Nelson

TRATADO DE PEDIATRÍA

KLIEGMAN | ST GEME
BLUM | SHAH | TASKER | WILSON

EDICIÓN 21

ELSEVIER

EDICIÓN 21.ª

Nelson

TRATADO DE PEDIATRÍA

ROBERT M. KLIEGMAN, MD
Professor and Chair Emeritus
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

JOSEPH W. ST GEME III, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Chair of the Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chair of the Department of Pediatrics and Physician-in-Chief
Leonard and Madlyn Abramson Endowed Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

NATHAN J. BLUM, MD
William H. Bennett Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

SAMIR S. SHAH, MD, MSCE
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Division of Hospital Medicine
Chief Metrics Officer
James M. Ewell Endowed Chair
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio

ROBERT C. TASKER, MBBS, MD
Professor of Neurology
Professor of Anesthesia
Harvard Medical School
Senior Associate, Critical Care Medicine
Director, Pediatric NeuroCritical Care Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

KAREN M. WILSON, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Debra and Leon Black Division Chief of General Pediatrics
Vice-Chair for Clinical and Translational Research
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Editor emérito

RICHARD E. BEHRMAN, MD
Nonprofit Healthcare and Educational Consultants to Medical Institutions
Santa Barbara, California

ELSEVIER

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°, 08029, Barcelona, España

Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition

ISBN: 978-0-323-52950-1

This translation of *Nelson Textbook of Pediatrics,* 21e, by Robert M. Kliegman, Joseph W. St. Geme III, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker, and Karen M. Wilson, was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Nelson Textbook of Pediatrics,* 21.ª ed., de Robert M. Kliegman, Joseph W. St. Geme III, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker y Karen M. Wilson ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Nelson. Tratado de pediatría, 21.ª ed., de Robert M. Kliegman, Joseph W. St. Geme III, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Robert C. Tasker y Karen M. Wilson

ISBN: 978-84-9113-684-2
978-84-9113-682-8 (Volumen 1)
978-84-9113-683-5 (Volumen 2)
eISBN: 978-84-9113-821-1

Servicios editoriales: DRK Edición
Depósito legal: B.8.506-2020
Impreso en España

A los pediatras que, mediante su confianza expresa en las pasadas ediciones de esta obra, han servido de estímulo para esta nueva edición. Esperamos seguir siendo una fuente de información útil para los clínicos que atienden a todos nuestros niños.

R.M. Kliegman

Comité científico de la edición española

Dr. Gustavo Barroso Braojos
Especialista en ORL
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Dra. M.ª Mercedes Bueno Campaña
Servicio de Pediatría y Neonatología
Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Dr. David Crespo Marcos
Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría
Médico adjunto, Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos

Dra. Cristina de Manuel Gómez
Especialista en Pediatría
Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Dr. Pedro del Río Martínez
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Dr. Alejandro López Neyra
Especialista en Pediatría
Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Dra. Cristina Mata Fernández
Especialista en Hematooncología Pediátrica
Hospital Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Rasha Isabel Pérez Ajami
Especialista en Pediatría
Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Dr. Javier Pérez-Lescure Picarzo
Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría
Jefe de Proyecto Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Profesor Asociado, Facultad de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos

Dr. José Ramón Villa Asensi
Especialista en Pediatría
Jefe de la Sección de Neumología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Colaboradores

Nadia Y. Abidi, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Defectos cutáneos
Displasias ectodérmicas

Mark J. Abzug, MD
Professor of Pediatrics
Vice Chair for Academic Affairs
University of Colorado School of Medicine
Section of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Enterovirus no polio

David R. Adams, MD, PhD
Associate Investigator, Undiagnosed Diseases Program
Senior Staff Clinician
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Nicholas S. Adams, MD
Plastic Surgery Resident
Spectrum Health Hospitals
Michigan State University
Grand Rapids, Michigan
Plagiocefalia deformativa

Stewart L. Adelson, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Psychiatry
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Adjunct Clinical Assistant Professor
Weill Cornell Medical College of Cornell University
New York, New York
Adolescentes gais, lesbianas y bisexuales

Shawn K. Ahlfeld, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Neonatologist, Perinatal Institute
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedades del aparato respiratorio

Osman Z. Ahmad, MD
Fellow in Pediatric Gastroenterology
University of Alabama at Birmingham School of Medicine
Birmingham, Alabama
Infección por Clostridium difficile

John J. Aiken, MD, FACS, FAAP
Professor of Surgery
Division of Pediatric General and Thoracic Surgery
Medical College of Wisconsin
The Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Apendicitis aguda
Hernias inguinales
Hernia epigástrica
Hernia incisional

Cezmi A. Akdis, MD
Professor of Immunology
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research
Christine Kühne Center for Allergy Research and Education
Davos, Switzerland;
Medical Faculty, University of Zurich
Zurich, Switzerland
La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Evaline A. Alessandrini, MD, MSCE
Professor of Clinical Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Emergency Medicine
Director, Quality Scholars Program in Health Care Transformation
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Resultados y ajuste del riesgo de los servicios médicos de urgencia pediátricos

Michael A. Alexander, MD
Professor of Pediatrics and Rehabilitation Medicine
Thomas Jefferson Medical College
Philadelphia, Pennsylvania;
Emeritus Medical Staff
Nemours Alfred I. duPont Hospital for Children
Wilmington, Delaware
Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

Omar Ali, MD
Pediatric Endocrinology
Valley Children's Hospital
Madera, California
Hiperpituitarismo, talla alta y síndromes por exceso de crecimiento
Hipofunción testicular
Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares
Ginecomastia

Karl E. Anderson, MD, FACP
Professor of Preventive Medicine and Community Health and Internal Medicine
Director, Porphyria Laboratory and Center
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas
Porfirias

Kelly K. Anthony, PhD, PLLC
Assistant Professor
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Síndromes de dolor osteomuscular

Alia Y. Antoon, MD, DCH
Senior Fellow
American Academy of Pediatrics
Honorary Pediatrician
MassGeneral Hospital for Children
Boston, Massachusetts
Quemaduras
Lesiones por frío

Susan D. Apkon, MD
Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado
Denver, Colorado;
Chief, Pediatric Rehabilitation
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Ayudas a la deambulación

Stacy P. Ardoin, MD, MHS
Associate Professor of Clinical Medicine
Division of Adult and Pediatric Rheumatology
The Ohio State University Wexner Medical Center
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis

Alexandre Arkader, MD
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fracturas frecuentes

Thaís Armangué, MD, PhD
Pediatric Neurologist
Neuroimmunology Program
IDIBAPS—Hospital Clinic–Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)
University of Barcelona
Barcelona, Spain
Encefalitis autoinmune

Carola A.S. Arndt, MD
Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
Division of Pediatric Hematology-Oncology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Sarcomas de partes blandas

Paul L. Aronson, MD
Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Fiebre en el niño mayor

David M. Asher, MD
Supervisory Medical Officer and Chief
Laboratory of Bacterial and Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents
Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases
US Food and Drug Administration
Silver Spring, Maryland
Encefalopatías espongiformes transmisibles

Ann Ashworth, PhD, Hon FRCPCH
Professor Emeritus
Department of Population Health
Nutrition Group
London School of Hygiene and Tropical Medicine
London, United Kingdom
Nutrición, seguridad alimentaria y salud

Amit Assa, MD
Associate Professor of Pediatrics
Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University
Tel Aviv, Israel;
Head, IBD Unit
Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center
Petah Tikva, Israel
Trastornos por inmunodeficiencia

Barbara L. Asselin, MD
Professor of Pediatrics and Oncology
Department of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Golisano Children's Hospital and Wilmot Cancer Institute
Rochester, New York
Epidemiología del cáncer infantil y del adolescente

Christina M. Astley, MD, ScD
Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School
Attending Physician
Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes poliglandulares autoinmunes

Joann L. Ater, MD
Professor
Department of Pediatrics Patient Care
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores cerebrales en la infancia
Neuroblastoma

Norrell Atkinson, MD, FAAP
Assistant Professor of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Child Protection Program
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Agresión sexual en la adolescencia

Erika U. Augustine, MD
Associate Professor of Neurology and Pediatrics
Associate Director, Center for Health + Technology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Distonía

Marilyn C. Augustyn, MD
Professor of Pediatrics
Boston University School of Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Repercusión de la violencia en los niños

Yaron Avitzur, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
The Hospital for Sick Children
Toronto, Canada
Síndrome de intestino corto

Carlos A. Bacino, MD
Professor and Vice Chair of Clinical Affairs
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Director, Pediatrics Genetics Clinic
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Citogenética

Zinzi D. Bailey, ScD, MSPH
Assistant Scientist
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida
Racismo y salud infantil

Binod Balakrishnan, MBBS
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Critical Care
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Muerte cerebral

Frances B. Balamuth, MD, PhD, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Associate Director of Research
Division of Emergency Medicine
Co-Director, Pediatric Sepsis Program
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Cribado del niño con una enfermedad aguda

Robert N. Baldassano, MD
Colman Family Chair in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Center for Pediatric Inflammatory Bowel Disease
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad inflamatoria intestinal
Gastroenteritis eosinofílica

Keith D. Baldwin, MD, MSPT, MPH
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Neuromuscular Orthopaedics and Orthopaedic Trauma
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Crecimiento y desarrollo
Evaluación ortopédica del niño
Deformidades torsionales y angulares de las extremidades
Fracturas frecuentes

Christina Bales, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of MedicineMedical Director, Intestinal Rehabilitation Program
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Atresia, estenosis y malrotación intestinales

William F. Balistreri, MD
Medical Director Emeritus, Pediatric Liver Care Center
Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Morfogénesis del hígado y de las vías biliares
Manifestaciones de las enfermedades hepáticas
Colestasis
Enfermedades metabólicas del hígado
Hepatitis vírica
Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos
Hepatopatías mitocondriales

Allison Ballantine, MD, MEd
Associate Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Co-Director Med Ed Program, Graduate School of Education
Section Chief, Inpatient Services
Division of General Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Malnutrición

Robert S. Baltimore, MD
Professor of Pediatrics and Epidemiology
Clinical Professor of Nursing
Professor of Pediatrics and Epidemiology
Clinical Professor of Nursing
Yale School of Medicine
Associate Director of Hospital Epidemiology (for Pediatrics)
Yale–New Haven Hospital
New Haven, Connecticut
Listeria monocytogenes
Pseudomonas, Burkholderia *y* Stenotrophomonas
Endocarditis infecciosa

Manisha Balwani, MBBS, MS
Associate Professor of Medicine and Genetics and Genomic Sciences
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Porfirias

Vaneeta Bamba, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Medical Director, Diagnostic and Research Growth Center
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Valoración del crecimiento

Brenda L. Banwell, MD
Professor of Neurology
Grace R. Loeb Endowed Chair in Neurosciences
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Neurology
Director, Pediatric Multiple Sclerosis Clinic
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Vasculitis del sistema nervioso central

Sarah F. Barclay, PhD
Department of Medical Genetics
Cumming School of Medicine at University of Calgary
Alberta Children's Hospital Research Institute
Calgary, Alberta, Canada
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo (ROHHAD)

Maria E. Barnes-Davis, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Neonatologist
Division of Neonatology and Pulmonary Biology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El lactante de alto riesgo

Karyl S. Barron, MD
Deputy Director
Division of Intramural Research
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Amiloidosis

Donald Basel, MBBCh
Associate Professor of Pediatrics and Genetics
Chief, Medical Genetics Division
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Síndrome de Ehlers-Danlos

Dorsey M. Bass, MD
Associate Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Division of Pediatric Gastroenterology
Lucile Salter Packard Children's Hospital
Palo Alto, California
Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Mary T. Bassett, MD, MPH
FXB Professor of the Practice of Public Health and Human Rights
Harvard T.H. Chan School of Public Health
Boston, Massachusetts
Racismo y salud infantil

Christian P. Bauerfeld, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Ventilación mecánica

Rebecca A. Baum, MD
Clinical Associate Professor of Pediatrics
The Ohio State University College of Medicine
Chief, Developmental Behavioral Pediatrics
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Crianza positiva y apoyo

Michael J. Bell, MD
Professor, Pediatrics and Critical Care Medicine
Chief, Critical Care Medicine
Children's National Medical Center
The George Washington University School of Medicine
Washington, DC
Urgencias y estabilización neurológica

Nicole R. Bender, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Morfología de la piel
Evaluación dermatológica del paciente
Enfermedades eczematosas
Fotosensibilidad
Enfermedades de la epidermis

Daniel K. Benjamin Jr, MD, PhD, MPH
Kiser-Arena Professor of Pediatrics
Duke Clinical Research Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico
Candida

Michael J. Bennett, PhD, FRCPath, FACB
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Michael J. Palmieri Metabolic Disease Laboratory
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Daniel Bernstein, MD
Alfred Woodley Salter and Mabel G. Salter Endowed Professor in Pediatrics
Associate Dean for Curriculum and Scholarship
Stanford University School of Medicine
Palo Alto, California
Desarrollo del corazón
Transición de la circulación fetal a la neonatal
Anamnesis y exploración física en la evaluación cardiaca
Pruebas complementarias cardiológicas
Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas
Evaluación y cribado del lactante o el niño con una cardiopatía congénita
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones por regurgitación
Cardiopatías congénitas cianóticas: evaluación del recién nacido en estado crítico con cianosis y dificultad respiratoria
Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un descenso del flujo
Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar
Otras cardiopatías y malformaciones vasculares congénitas
Hipertensión pulmonar
Principios generales del tratamiento de las cardiopatías congénitas
Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas)

Henry H. Bernstein, DO, MHCM, FAAP
Professor of Pediatrics
Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell
Cohen Children's Medical Center of New York
New Hyde Park, New York
Prácticas de vacunación

Diana X. Bharucha-Goebel, MD
Assistant Professor, Neurology and Pediatrics
Children's National Medical Center
Washington, DC;
Clinical Research Collaborator
National Institutes of Health/NINDS
Neurogenetics Branch/NNDCS
Bethesda, Maryland
Distrofias musculares
Miastenia grave
Neuropatía axonal gigante

Holly M. Biggs, MD, MPH
Medical Epidemiologist
Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Virus parainfluenza

Samra S. Blanchard, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Joshua A. Blatter, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics, Allergy, Immunology, and Pulmonary Medicine
Researcher, Patient Oriented Research Unit
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Trastornos pulmonares congénitos

Archie Bleyer, MD, FRCP (Glasg)
Clinical Research Professor
Knight Cancer Center
Oregon Health & Science University
Chair, Institutional Review Board for St. Charles Health System
Portland, Oregon;
Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Principios de tratamiento del cáncer
Leucemias

Nathan J. Blum, MD
William H. Bennett Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Steven R. Boas, MD, FAAP, FACSM
Director, The Cystic Fibrosis Center of Chicago
President and CEO, The Cystic Fibrosis Institute
Glenview, Illinois;
Clinical Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Enfisema e hiperinsuflación
Deficiencia de α1-antitripsina y enfisema
Otras enfermedades de las vías respiratorias distales
Enfermedades esqueléticas que afectan al funcionamiento pulmonar

Walter O. Bockting, PhD
Professor of Medical Psychology (in Psychiatry and Nursing)
Research Scientist, New York State Psychiatric Institute
Division of Gender, Sexuality, and Health
Department of Psychiatry
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Género e identidad sexual
Atención transgénero

Mark Boguniewicz, MD
Professor of Pediatrics
Division of Allergy-Immunology
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
National Jewish Health
Denver, Colorado
Alergias oculares

Michael J. Boivin, PhD, MPH
Professor of Psychiatry and of Neurology and Ophthalmology
Michigan State University College of Osteopathic Medicine
East Lansing, Michigan
Síndrome del cabeceo

Daniel J. Bonthius, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Neurology
University of Iowa Carver College of Medicine
Iowa City, Iowa
Virus de la coriomeningitis linfocítica

Brett J. Bordini, MD, FAAP
Associate Professor of Pediatrics
Division of Hospital Medicine
Nelson Service for Undiagnosed and Rare Diseases
Director, Medical Spanish Curriculum
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Bronquitis plástica

Kristopher R. Bosse, MD
Instructor in Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Oncology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Biología celular y molecular del cáncer

Bret L. Bostwick, MD
Assistant Professor
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
La genética en las enfermedades comunes

Kenneth M. Boyer, MD
Professor and Woman's Board Chair, Emeritus
Department of Pediatrics
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois
Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)

Jennifer M. Brady, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Perinatal Institute
Division of Neonatology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El lactante de alto riesgo
Transporte del recién nacido en estado crítico
Reanimación neonatal y urgencias en el paritorio

Patrick W. Brady, MD, MSc
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Physician, Division of Hospital Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Seguridad en la asistencia sanitaria infantil

Rebecca C. Brady, MD
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Infecciones congénitas y perinatales
Coccidioidomicosis (*género* Coccidioides)

Samuel L. Brady, MS, PhD
Clinical Medical Physicist
Cincinnati Children's Hospital
Associate Professor of Radiology
University of Cincinnati
Cincinnati, Ohio
Efectos biológicos de la radiación ionizante en niños

Amanda M. Brandow, DO, MS
Associate Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Defectos enzimáticos
Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunitarias
Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares
Policitemia
Policitemia no clonal

David T. Breault, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Diabetes insípida
Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

Cora Collette Breuner, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Adjunct Professor of Orthopedics and Sports Medicine
University of Washington School of Medicine
Division of Adolescent Medicine
Department of Orthopedics and Sports Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Abuso de sustancias
Gestación en adolescentes

Carolyn Bridgemohan, MD
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Co-Director Autism Spectrum Center
Division of Developmental Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastorno del espectro autista

William J. Britt, MD
Charles A. Alford Professor of Pediatrics
Professor of Microbiology and Neurobiology
University of Alabama Birmingham School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's of Alabama
Birmingham, Alabama
Citomegalovirus

Laura Brower, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Hospital Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Fiebre sin foco en el recién nacido y el lactante pequeño

Rebeccah L. Brown, MD
Professor of Clinical Surgery and Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Co-Director of Pectus Program
Associate Director of Trauma Services
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Íleo meconial, peritonitis y obstrucción intestinal
Enterocolitis necrotizante

J. Naylor Brownell, MD
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Meghen B. Browning, MD
Associate Professor of Pediatrics
The Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Hematology-Oncology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Tumores pancreáticos

Nicola Brunetti-Pierri, MD
Associate Professor
Department of Translational Medicine
University of Naples Federico II
Associate Investigator, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)
Naples, Italy
Tratamiento de las enfermedades genéticas

Phillip R. Bryant, DO
Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Rehabilitation Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Rehabilitación de las lesiones cerebrales traumáticas graves
Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autonómica

Rebecca H. Buckley, MD
J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics
Professor of Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia
Los sistemas de linfocitos T, B y natural killer
Defectos primarios de la producción de anticuerpos
Tratamiento de los defectos del linfocito B
Defectos primarios de la inmunidad celular
Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Cynthia Etzler Budek, MS, APN/NP, CPNP-AC/PC
Pediatric Nurse Practitioner
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
Transitional Care/Pulmonary Habilitation Unit
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Otras enfermedades que afectan a la respiración

Supinda Bunyavanich, MD, MPH, MPhil
Associate Professor
Associate Director, Jaffe Food Allergy Institute
Department of Pediatrics
Department of Genetics and Genomic Sciences
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Carey-Ann D. Burnham, PhD D(ABMM), FIDSA, F(AAM)
Professor of Pathology and Immunology, Molecular Microbiology, Pediatrics, and Medicine
Washington University School of Medicine in St. Louis
Medical Director, Microbiology
Barnes Jewish Hospital
St. Louis, Missouri
Diagnóstico microbiológico

Gale R. Burstein, MD, MPH
Clinical Professor
Department of Pediatrics
University at Buffalo Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences
Commissioner, Erie County Department of Health
Buffalo, New York
Epidemiología de los problemas de salud del adolescente
Transición a la atención adulta
La mama
Problemas menstruales
Anticoncepción
Infecciones de transmisión sexual

Amaya L. Bustinduy, MD, PhD, MPH
Associate Professor in Tropical Pediatrics
Department of Clinical Research
London School of Hygiene and Tropical Medicine
London, United Kingdom
Esquistosomiasis (Schistosoma)
Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Jill P. Buyon, MD
Professor of Medicine (Rheumatology)
Director, Division of Rheumatology
New York University School of Medicine
NYU Langone Medical Center
New York, New York
Lupus neonatal

Miguel M. Cabada, MD, MSc
Assistant Professor
Division of Infectious Diseases
The University of Texas Medical Branch at Galveston
Galveston, Texas
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Michaela Cada, MD, FRCPC, FAAP, MPH
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Director, Education Training Program
Division of Hematology/Oncology
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea con pancitopenia

Derya Caglar, MD
Associate Professor
Fellowship Director, Pediatric Emergency Medicine
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Attending Physician
Division of Emergency Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ahogamiento y lesiones por inmersión

Mitchell S. Cairo, MD
Professor
Departments of Pediatrics, Medicine, Pathology, Microbiology, and Immunology and Cell Biology and Anatomy
New York Medical College
Chief, Division of Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation
Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center
New York Medical College
Valhalla, New York
Linfoma

Diane P. Calello, MD
Associate Professor of Emergency Medicine
Rutgers University New Jersey Medical School
Executive and Medical Director
New Jersey Poison Information and Education System
Newark, New Jersey
Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

Lauren E. Camarda, MD
Pediatric Pulmonology
Advocate Children's Hospital
Park Ridge, Illinois
Bronquitis

Lindsay Hatzenbuehler Cameron, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Baylor College of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis)

Bruce M. Camitta, MD
Rebecca Jean Slye Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Midwest Children's Cancer Center
Milwaukee, Wisconsin
Policitemia
Policitemia no clonal
Anatomía y función del bazo
Esplenomegalia
Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía
Anatomía y función del sistema linfático
Alteraciones de los vasos linfáticos
Linfadenopatía

Angela J.P. Campbell, MD, MPH
Medical Officer
Epidemiology and Prevention Branch, Influenza Division
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Virus de la gripe
Virus parainfluenza

Rebecca F. Carlin, MD
Attending Physician
Division of General and Community Pediatrics
Children's National Health System
Assistant Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Washington, DC
Síndrome de muerte súbita del lactante

Michael R. Carr, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Cardiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Cardiopatía reumática

Robert B. Carrigan, MD
Assistant Clinical Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Pediatric Hand Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Miembro superior

Michael S. Carroll
Research Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Síndrome de hipoventilación central congénita

Rebecca G. Carter, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
El segundo año
La edad preescolar

Mary T. Caserta, MD
Professor of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Division of Pediatric Infectious Diseases
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)
Virus herpes humano 8

Jennifer I. Chapman, MD
Assistant Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Program Director, Pediatric Emergency Medicine Fellowship
Children's National Medical Center
Washington, DC
Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Ira M. Cheifetz, MD, FCCM, FAARC
Professor of Pediatrics and Anesthesiology
Duke University School of Medicine
Executive Director and Chief Medical Officer
Duke Children's Hospital
Associate Chief Medical Officer
Duke University Hospital
Durham, North Carolina
Emergencias y reanimación pediátrica
Shock

Gisela G. Chelimsky, MD
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Gastroenterology
Children's Hospital Milwaukee
Milwaukee, Wisconsin
Trastornos superpuestos de dolor crónico
Síndrome de taquicardia postural

Thomas C. Chelimsky, MD
Professor of Neurology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Trastornos superpuestos de dolor crónico
Síndrome de taquicardia postural

Wassim Chemaitilly, MD
Associate Member and Director
Division of Endocrinology
Department of Pediatric Medicine
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Fisiología de la pubertad
Trastornos del desarrollo puberal

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Genetics
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Jennifer A. Chiriboga, PhD
Pediatric and School Psychologist
Assistant Professor
Department of Counseling, Psychology, and Special Education
Duquesne University School of Psychology
Pittsburgh, Pennsylvania
Trastornos de ansiedad

Yvonne E. Chiu, MD
Associate Professor of Dermatology and Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Department of Dermatology
Division of Pediatric Dermatology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Morfología de la piel
Evaluación dermatológica del paciente
Enfermedades eczematosas
Fotosensibilidad
Enfermedades de la epidermis

Christine B. Cho, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Allergy-Immunology
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
National Jewish Health
Denver, Colorado
Alergias oculares
Reacciones adversas a los fármacos

Hey Jin Chong, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Chief, Division of Pediatric Allergy and Immunology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Stella T. Chou, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Desarrollo del sistema hematopoyético

John C. Christenson, MD
Professor of Clinical Pediatrics
Ryan White Center for Pediatric Infectious Diseases and Global Health
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

Robert H. Chun, MD
Associate Professor of Pediatric Otolaryngology
Department of Otolaryngology and Communication Sciences
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Mastoiditis aguda

Michael J. Chusid, MD
Professor (Infectious Disease)
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Medical Director, Infection Prevention and Control
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Prevención y control de la infección
Otras infecciones por anaerobios

Theodore J. Cieslak, MD, MPH, FAAP, FIDSA
Associate Professor of Epidemiology
Associate Director, Center for Biosecurity, Biopreparedness, and Emerging Infectious Diseases
University of Nebraska Medical Center
College of Public Health
Omaha, Nebraska
Terrorismo biológico y químico

Donna J. Claes, MD, MS, BS Pharm
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Pediatric Nephrology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedad renal crónica
Enfermedad renal terminal

Jeff A. Clark, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias

John David Clemens, MD, PhD (Hon)
Professor and Vice Chair
Department of Epidemiology
Founding Director, Center for Global Infectious Diseases
UCLA Fielding School of Public Health
Los Angeles, California;
International Centre for Diarrhoeal Disease Research
Dhaka, Bangladesh
Prácticas de vacunación internacionales

Thomas D. Coates, MD
Professor of Pediatrics and Pathology
University of Southern California Keck School of Medicine
Head, Section of Hematology
Children's Center for Cancer and Blood Diseases
Children's Hospital of Los Angeles
Los Angeles, California
Neutrófilos
Trastornos de la función del fagocito

Susan E. Coffin, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Distinguished Chair in the Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Associate Chief, Division of Infectious Diseases
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Joanna S. Cohen, MD
Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
George Washington University School of Medicine
Division of Pediatric Emergency Medicine
Children's National Medical Center
Washington, DC
Tratamiento de las abrasiones y de las laceraciones menores

Mitchell B. Cohen, MD
Katharine Reynolds Ireland Endowed Chair in Pediatrics
Professor and Chair, Department of Pediatrics
University of Alabama at Birmingham School of Medicine
Physician-in-Chief
Children's of Alabama
Birmingham, Alabama
Infección por Clostridium difficile

Michael Cohen-Wolkowiez, MD
Professor of Pediatrics
Duke Clinical Research Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico

Robert A. Colbert, MD, PhD
Acting Clinical Director
National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases
Chief, Pediatric Translational Branch
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías
Artritis reactiva y postinfecciosa

F. Sessions Cole III, MD
Assistant Vice-Chancellor for Children's Health
Park J. White Professor of Pediatrics
Professor of Cell Biology and Physiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
Chief Medical Officer
Vice-Chairman, Department of Pediatrics
Director of Newborn Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar
Proteinosis alveolar pulmonar

J. Michael Collaco, MD, MS, MBA, MPH, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Eudowood Division of Pediatric Respiratory Sciences
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Displasia broncopulmonar

John L. Colombo, MD
Professor of Pediatrics
University of Nebraska College of Medicine
Division of Pediatric Pulmonology
Nebraska Regional Cystic Fibrosis Center
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Síndromes de aspiración
Aspiración recurrente crónica

Joseph A. Congeni, MD
Director, Sports Medicine Center
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio;
Associate Professor of Pediatrics and Sports Medicine
Northeast Ohio Medical University
Rootstown, Ohio;
Clinical Associate Professor of Pediatrics and Sports Medicine
Ohio University College of Osteopathic Medicine
Athens, Ohio
Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)
Lesiones de la columna cervical

Lindsay N. Conner, MD, MPH
Department of Obstetrics and Gynecology
Benefis Health System
Great Falls, Montana
Alteraciones de la mama

Sarah M. Creighton, MBBS
Professor and Consultant Gynaecologist
Department of Women's Health
University College London Hospitals
London, United Kingdom
Mutilación genital femenina

James E. Crowe Jr, MD
Ann Scott Carell Chair and Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology
Director, Vanderbilt Vaccine Center
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Virus respiratorio sincitial
Metapneumovirus humano

Steven J. Czinn, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Aarti S. Dalal, DO
Assistant Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
Division of Pediatric Cardiology
St Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Síncope
Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardiacos
Muerte súbita

Josep O. Dalmau, MD, PhD
Research Professor ICREA-IDIBAPS
Service of Neurology
Hospital Clinic
University of Barcelona
Barcelona, Spain;
Adjunct Professor of Neurology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Encefalitis autoinmune

Lara A. Danziger-Isakov, MD, MPH
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Immunocompromised Host Infectious Disease
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)

Toni Darville, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
University of North Carolina at Chapel Hill
Chief, Division of Infectious Diseases
Vice-Chair of Pediatric Research
North Carolina Children's Hospital
Chapel Hill, North Carolina
Neisseria gonorrhoeae *(gonococo)*

Robert S. Daum, MD, CM, MSc
Professor of Medicine
Center for Vaccine Development and Global Health
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Haemophilus influenzae

Loren T. Davidson, MD
Clinical Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of California, Davis School of Medicine
Davis, California;
Director, Spinal Cord Injury
Shriners Hospital for Children
Sacramento, California
Espasticidad

Richard S. Davidson, MD
Emeritus Professor of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
El pie y los dedos
Dismetría de miembros inferiores
Artrogriposis

H. Dele Davies, MD, MS, MHCM
Vice-Chancellor for Academic Affairs
Dean for Graduate Studies
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Chancroide (Haemophilus ducreyi)
Sífilis (Treponema pallidum)
Infecciones treponémicas no venéreas
Leptospira
Fiebre recurrente (Borrelia)

Najat C. Daw, MD
Professor
Division of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

Shannon L. Dean, MD, PhD
Instructor in Neurology and Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Distonía

Helen M. Oquendo Del Toro, MD
Pediatric and Adolescent Gynecology
Clinical Assistant Professor
University of New Mexico
Department of Obstetrics and Gynecology
Albuquerque, New Mexico
Vulvovaginitis

David R. DeMaso, MD
Psychiatrist-in-Chief
The Leon Eisenberg Chair in Psychiatry
Boston Children's Hospital;
George P. Gardner and Olga E. Monks Professor of Child Psychiatry
Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Valoración y entrevista psicosocial
Psicofarmacología
Psicoterapia y hospitalización psiquiátrica
Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados
Rumiación y pica
Trastornos y hábitos motores
Trastornos de ansiedad
Trastornos del estado de ánimo
Suicidio e intento de suicidio
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta
Berrinches y espasmos del sollozo
Mentir, robar y absentismo
Agresividad
Comportamiento autolesivo
Psicosis infantiles

Mark R. Denison, MD
Craig-Weaver Professor of Pediatrics
Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology
Vanderbilt University Medical Center
Monroe Carell Jr Children's Hospital at Vanderbilt
Nashville, Tennessee
Coronavirus

Arlene E. Dent, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Center for Global Health and Diseases
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Ascariasis (Ascaris lumbricoides)
Tricuriasis (Trichuris trichiura)
Enterobiasis (Enterobius vermicularis)
Estrongiloidiasis (Strongyloides stercoralis)
Filariasis linfática (Brugia malayi, Brugia timori *y* Wuchereria bancrofti)
Otros nematodos tisulares
Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)
Triquinosis (Trichinella spiralis)

Robert J. Desnick, MD, PhD
Dean for Genetics and Genomic Medicine
Professor and Chair Emeritus, Genetics and Genomic Sciences
Professor, Departments of Pediatrics, Oncological Sciences, and Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)
Mucolipidosis
Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas
Porfirias

Robin R. Deterding, MD
Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Chief, Pediatric Pulmonary Medicine
Director, Breathing Institute
Co-Chair, Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network
Medical Director, Children's Colorado Innovation Center
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Neumopatía fibrótica

Prasad Devarajan, MD, FAAP
Louise M. Williams Endowed Chair
Professor of Pediatrics and Developmental Biology
University of Cincinnati College of Medicine
Director of Nephrology and Hypertension
CEO, Dialysis Unit
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedades multisistémicas asociadas a hematuria
Enfermedad tubulointersticial asociada a hematuria
Enfermedades vasculares asociadas a hematuria
Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria
Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores
Lesión renal aguda

Gabrielle A. deVeber, MD, MHSc
Professor of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Children's Stroke Program
Division of Neurology
Senior Scientist Emeritus, Research Institute
Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Ictus pediátrico

Vineet Dhar, BDS, MDS, PhD,
Clinical Professor and Chairman
Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry
Director, Advanced Specialty Education Program, Pediatric Dentistry
Diplomate, American Board of Pediatric Dentistry
University of Maryland School of Dentistry
Baltimore, Maryland
Desarrollo de los dientes y sus alteraciones
Trastornos de la boca asociados con otras afecciones
Maloclusión
Labio leporino y fisura palatina
Síndromes con manifestaciones bucales
Caries dental
Enfermedades periodontales
Traumatismos dentales
Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca
Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula
Diagnóstico radiológico de los procesos dentales

Anil Dhawan, MD, FRCPCH
Professor of Pediatric Hepatology
Pediatric Liver GI and Nutrition Centre
MowatLabs King's College London School of Medicine at King's College Hospital NSH Foundation Trust
London, United Kingdom
Trastornos hepáticos y biliares causantes de malabsorción

André A.S. Dick, MD, MPH, FACS
Associate Professor of Surgery
Division of Transplantation
University of Washington School of Medicine
Section of Pediatric Transplantation
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal

Harry C. Dietz III, MD
Victor A. McKusick Professor of Medicine and Genetics
Departments of Pediatrics, Medicine, and Molecular Biology and Genetics
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Síndrome de Marfan

Daren A. Diiorio, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios terapéuticos dermatológicos
Infecciones bacterianas cutáneas
Micosis cutáneas
Infecciones cutáneas víricas
Picaduras de artrópodos e infestaciones

Linda A. DiMeglio, MD, MPH
Professor
Department of Pediatrics
Indiana University School of Medicine
Indiana University Clinical and Translational Science Institute
Riley Hospital for Children
Indianapolis, Indiana
Hipofosfatasia
Hiperfosfatasia

Bradley P. Dixon, MD, FASN
Associate Professor of Pediatrics and Medicine
Renal Section, Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Kidney Center
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Función tubular
Acidosis tubular renal
Diabetes insípida nefrogénica
Trastornos hereditarios del transporte tubular

Nomazulu Dlamini, MBBS, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Staff Physician in Neurology
Director, Children's Stroke Program
Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Ictus pediátrico

Sonam N. Dodhia, MD
Resident Physician
New York-Presbyterian Hospital
New York, New York
Trastornos congénitos de la nariz
Trastornos adquiridos de la nariz
Pólipos nasales
Consideraciones generales y evaluación del oído
Hipoacusia
Malformaciones congénitas del oído
Otitis externa
El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo
Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal
Tumores del oído y del hueso temporal

Patricia A. Donohoue, MD
Professor of Pediatrics
Chief, Pediatric Endocrinology
Medical College of Wisconsin
Medical Director, Pediatric Endocrinology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Desarrollo y función de las gónadas
Hipofunción testicular
Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares
Ginecomastia
Hipofunción de los ovarios
Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas
Trastornos del desarrollo sexual

Kevin J. Downes, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician, Division of Infectious Diseases
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Tularemia (Francisella tularensis)
Brucella

Alexander J. Doyle, MBBS, MDRes, FRCA
William Harvey Research Institute
Barts and The London School of Medicine
Queen Mary University of London
London, United Kingdom
Síndrome de Marfan

Daniel A. Doyle, MD
Associate Professor of Pediatrics
Thomas Jefferson University Sidney Kimmel Medical College
Philadelphia, Pennsylvania;
Chief, Division of Pediatric Endocrinology
Nemours Alfred I. duPont Hospital for Children
Wilmington, Delaware
Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Hiperparatiroidismo

Jefferson J. Doyle, MBBChir, PhD, MHS
Assistant Professor of Ophthalmology
Wilmer Eye Institute
Johns Hopkins Hospital
Affiliate Member, Institute of Genetic Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Síndrome de Marfan

Stephen C. Dreskin, MD, PhD
Professor of Medicine and Immunology
Division of Allergy and Clinical Immunology
Department of Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Urticaria (habones) y angioedema

Sherilyn W. Driscoll, MD
Division Chair, Pediatric Rehabilitation
Departments of Physical Medicine and Rehabilitation and Pediatric and Adolescent Medicine
Mayo Clinic Children's Center
Rochester, Minnesota
Deportes específicos y lesiones asociadas

Yigal Dror, MD, FRCPC
Professor
Department of Pediatrics
University of Toronto Faculty of Medicine
Head, Hematology Section
Director, Marrow Failure and Myelodysplasia Program
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea con pancitopenia

Jill N. D'Souza, MD
Assistant Professor
Baylor College of Medicine
Division of Pediatric Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios

Howard Dubowitz, MD, MS, FAAP
Professor of Pediatrics
Head, Division of Child Protection
Director, Center for Families
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Malos tratos y abandono en la infancia

J. Stephen Dumler, MD
Professor and Chair
Joint Department of Pathology
Uniformed Services University of the Health Sciences
Walter Reed National Military Medical Center
Bethesda, Maryland
Rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada
Tifus de los matorrales (Orientia tsutsugamushi)
Rickettsiosis del grupo de los tifus
Ehrlichiosis y anaplasmosis
Fiebre Q (Coxiella burnetii)

Janet Duncan, MSN, CPNP
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Jeffrey A. Dvergsten, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Michael G. Earing, MD
Professor of Internal Medicine and Pediatrics
Division of Adult Cardiovascular Medicine and Division of Pediatric Cardiology
Medical College of Wisconsin
Director, Wisconsin Adult Congenital Heart Disease Program (WAtCH)
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Adultos con cardiopatías congénitas

Matthew D. Eberly, MD
Associate Professor of Pediatrics
Program Director, Pediatric Infectious Diseases Fellowship
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland
Meningoencefalitis amebiana primaria

S. Derrick Eddy, MD
Sports Medicine Education Director
Akron Children's Hospital
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
Northeast Ohio Medical University
Akron, Ohio
Lesiones de la columna cervical

Marie E. Egan, MD
Professor of Pediatrics (Respiratory) and Cellular and Molecular Physiology
Director, Cystic Fibrosis Center
Vice Chair for Research
Department of Pediatrics
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Fibrosis quística

Jack S. Elder, MD, FACS
Chief of Pediatric Urology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Anomalías congénitas y disgenesias renales
Infecciones del tracto urinario
Reflujo vesicoureteral
Obstrucción de las vías urinarias
Anomalías de la vejiga
Vejiga neurógena
Enuresis y disfunción miccional
Anomalías del pene y la uretra
Trastornos y anomalías del contenido escrotal
Traumatismos del aparato genitourinario
Litiasis urinaria

Elizabeth Englander, PhD
Professor of Psychology
Founder and Director, Massachusetts Aggression Reduction Center
Bridgewater State University
Bridgewater, Massachusetts
Acoso, ciberacoso y violencia escolar

Elizabeth Enlow, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Neonatology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el periodo neonatal

Stephen C. Eppes, MD
Professor of Pediatrics
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania;
Vice Chair, Department of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases
Christiana Care Health System
Newark, Delaware
Enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi)

Jessica Ericson, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Pennsylvania State University College of Medicine
Division of Pediatric Infectious Disease
Milton S. Hershey Medical Center
Hershey, Pennsylvania
Candida

Elif Erkan, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Pediatric Nephrology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Síndrome nefrótico

Yokabed Ermias, MPH
Fellow, Division of Reproductive Health
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Anticoncepción

Ashley M. Eskew, MD
Fellow, Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Ruth A. Etzel, MD, PhD
Milken Institute School of Public Health
George Washington University
Washington, DC
Resumen de la salud ambiental y los niños

Matthew P. Fahrenkopf, MD
Plastic Surgery Resident
Spectrum Health Hospitals
Michigan State University
Grand Rapids, Michigan
Plagiocefalia deformativa

Marni J. Falk, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Executive Director, Mitochondrial Medicine Frontier Program
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Diagnóstico de la enfermedad mitocondrial

John J. Faria, MD
Assistant Professor of Otolaryngology and Pediatrics
University of Rochester
Rochester, New York
Mastoiditis aguda

John H. Fargo, DO
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Showers Family Center for Childhood Cancer and Blood Disorders
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Pancitopenias adquiridas

Kristen A. Feemster, MD, MPH, MSPHR
Director of Research for the Vaccine Education Center
Children's Hospital of Philadelphia
Medical Director of the Immunization Program and Acute Communicable Diseases
Philadelphia Department of Public Health
Adjunct Associate Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Virus del papiloma humano

Susan Feigelman, MD
Professor, Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Teorías del desarrollo y la conducta
Valoración del crecimiento y desarrollo del feto
El primer año
El segundo año
La edad preescolar
Infancia media

Jeffrey A. Feinstein, MD, MPH
Dunlevie Family Professor of Pulmonary Vascular Disease
Division of Pediatric Cardiology
Stanford University School of Medicine
Professor, by courtesy, of Bioengineering
Medical Director, Pediatric Pulmonary Hypertension Program
Lucile Packard Children's Hospital at Stanford
Palo Alto, California
Hipertensión pulmonar

Amy G. Feldman, MD, MSCS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado;
Program Director, Liver Transplant Fellowship
Children's Hospital Colorado Research Institute
Aurora, Colorado
Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas
Insuficiencia hepática aguda

Eric I. Felner, MD, MS
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Director, Pediatric Clerkships
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis
Hipopituitarismo

Edward C. Fels, MD
Clinical Assistant Professor of Medicine
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts;
Maine Medical Center
Portland, Maine
Vasculitis

Sing-Yi Feng, MD, FAAP
Associate Professor
Division of Emergency Medicine
Department of Pediatrics
Children's Medical Center of Dallas
Medical Toxicologist
North Texas Poison Center
Parkland Memorial Hospital
The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
Dallas, Texas
Envenenamientos

Thomas W. Ferkol Jr, MD
Alexis Hartmann Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonary Medicine
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Discinesia ciliar primaria (síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Kartagener)

Karin E. Finberg MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pathology
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Anemia ferropénica refractaria al hierro

Jonathan D. Finder, MD
Professor of Pediatrics
The University of Tennessee Health Science Center
Attending Pediatric Pulmonologist
Division of Pediatric Pulmonology
Le Bonheur Children's Hospital
Memphis, Tennessee
Broncomalacia y traqueomalacia
Trastornos pulmonares congénitos

Laura H. Finkelstein, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Valoración del crecimiento y desarrollo del feto
Infancia media

Kristin N. Fiorino, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
Suzie and Scott Lustgarten Motility Center
Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung

Philip R. Fischer, MD
Professor of Pediatrics
Department of Pediatric and Adolescent Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Infecciones por gusanos planos adultos
Cisticercosis
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Brian T. Fisher, DO, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics and Epidemiology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Fellowship Program Director
Division of Infectious Diseases
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Actinomyces
Nocardia

Veronica H. Flood, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hemostasia
Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)
Enfermedad de von Willebrand
Deficiencia posnatal de vitamina L
Enfermedad hepática
Inhibidores de la coagulación adquiridos
Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos

Francisco X. Flores, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, Clinical Services and MARS Program
Division of Nephrology and Hypertension
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Evaluación clínica del niño con hematuria
Enfermedades glomerulares aisladas asociadas con hematuria macroscópica
Evaluación clínica del niño con proteinuria
Situaciones asociadas con proteinuria

Joseph T. Flynn, MD, MS
Dr. Robert O. Hickman Endowed Chair in Pediatric Nephrology
Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Chief, Division of Nephrology
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Hipertensión arterial

Patricia M. Flynn, MD
Senior Vice President and Medical Director of Quality and Patient Care
Deputy Clinical Director
Member, Department of Infectious Diseases
Arthur Ashe Chair in Pediatric AIDS Research
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Infecciones asociadas con dispositivos médicos
Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora *y* Microsporidia

Joel A. Forman, MD
Associate Professor of Pediatrics and Preventive Medicine
Vice-Chair for Education
Department of Pediatrics
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Contaminantes químicos

Michael M. Frank, MD
Professor Emeritus of Pediatrics, Medicine, and Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Urticaria (habones) y angioedema

Robert W. Frenck Jr, MD
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, Division of Infectious Diseases
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Absceso hepático

Deborah M. Friedman, MD
Pediatric Cardiology
New York Medical College
Maria Fareri Children's Hospital
Westchester Medical Center
Valhalla, New York
Lupus neonatal

Erika Friehling, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Pediatric Hematology/Oncology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Principios del diagnóstico de cáncer
Principios de tratamiento del cáncer
Leucemias

Stephanie A. Fritz, MD, MSCI
Associate Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine in St. Louis
Division of Infectious Diseases
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Difteria (Corynebacterium diphtheriae)

Donald P. Frush, MD, FACR, FAAP
Professor of Radiology
Lucile Packard Children's Hospital at Stanford
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Efectos biológicos de la radiación ionizante en niños

Anne M. Gadomski, MD, MPH
Director, Bassett Research Institute
Bassett Medical Center
Cooperstown, New York;
Associate Professor of Pediatrics
Columbia University Medical Center
New York, New York
Estrategias de cambio conductual en salud

James T. Gaensbauer, MD, MScPH
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
Denver Health Medical Center and Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Staphylococcus

Sheila Gahagan, MD, MPH
Professor of Clinical Pediatrics
Chief, Division of Academic General Pediatrics, Child Development, and Community Health
Martin Stein Endowed Chair, Developmental-Behavioral Pediatrics
University of California, San Diego School of Medicine
La Jolla, California
Sobrepeso y obesidad

William A. Gahl, MD, PhD
Clinical Director, National Human Genome Research Institute
Director, NIH Undiagnosed Diseases Program
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Patrick G. Gallagher, MD
Professor of Pediatrics, Genetics, and Pathology
Yale University School of Medicine
Attending Physician
Yale New Haven Children's Hospital
New Haven, Connecticut
Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas
Esferocitosis hereditaria
Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis hereditaria y trastornos relacionados
Estomatocitosis hereditaria
Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis

Hayley A. Gans, MD
Clinical Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Stanford, California
Sarampión
Rubéola
Parotiditis

Cristina Garcia-Mauriño, MD
Physician Scientist
Center for Vaccines and Immunity
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Enfermedad de Hansen (Mycobacterium leprae)

Paula M. Gardiner, MD, MPH
Associate Professor
Associate Research Director
Department of Family Medicine and Community Health
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts
Terapias complementarias y medicina integrativa

Luigi R. Garibaldi, MD
Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Clinical Director
Division of Pediatric Endocrinology
Children's Hospital of UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania
Fisiología de la pubertad
Trastornos del desarrollo puberal

Gregory M. Gauthier, MD, MS
Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Blastomicosis (Blastomyces dermatitidis *y* Blastomyces gilchristii)

Jeffrey S. Gerber, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics and Epidemiology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Infectious Diseases
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Legionella

Anne A. Gershon, MD
Professor of Pediatrics
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Division of Pediatric Infectious Diseases
NewYork-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital
New York, New York
Infecciones por virus de la varicela-zóster

Saied Ghadersohi, MD
Resident Physician
Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

Mark Gibson, MD
Professor (Clinical) Emeritus
Department of Obstetrics and Gynecology
Chief, Division of Reproductive Endocrinology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Francis Gigliotti, MD
Professor and Chief of Pediatric Infectious Diseases and Microbiology and Immunology
Vice Chair for Academic Affairs
University of Rochester Medical Center
School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York
Pneumocystis jirovecii

Walter S. Gilliam, MSEd, PhD
Professor of Child Psychiatry and Psychology
Child Study Center
Director, The Edward Zigler Center in Child Development and Social Policy
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Servicios de cuidados infantiles

Salil Ginde, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Adultos con cardiopatías congénitas

John A. Girotto, MD
Section Chief
Pediatric Plastic Surgery and Dermatology Center
Helen DeVos Children's Hospital
Grand Rapids, Michigan
Plagiocefalia deformativa

Samuel B. Goldfarb, MD
Medical Director
Pediatric Lung and Heart/Lung Transplant Programs
Division of Pulmonary Medicine
Medical Director, Solid Organ Transplant Center
Children's Hospital of Philadelphia
Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania
Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Trasplante de pulmón y cardiopulmonar

David L. Goldman, MD
Associate Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
Albert Einstein College of Medicine
Division of Pediatric Infectious Disease
Montefiore Medical Center
Bronx, New York
Cryptococcus neoformans *y* Cryptococcus gattii

Stanton C. Goldman, MD
Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant
Medical City Children's Hospital
Texas Oncology, PA
Dallas, Texas
Linfoma

Neal D. Goldstein, PhD, MBI
Assistant Research Professor of Epidemiology and Biostatistics
Drexel University Dornsife School of Public Health
Philadelphia, Pennsylvania;
Infectious Disease Epidemiologist
Christiana Care Health System
Newark, Delaware
Enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi)

Stuart L. Goldstein, MD, FAAP, FNKF
Clark D. West Endowed Chair and Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Center for Acute Care Nephrology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedad renal terminal

Joseph Gonzalez-Heydrich, MD
Associate Professor of Psychiatry
Harvard Medical School
Senior Attending Psychiatrist
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Psicosis infantiles

Denise M. Goodman, MD, MS
Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Attending Physician, Division of Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Bronquitis
Insuficiencia respiratoria crónica y ventilación mecánica a largo plazo

Tracy S. Goodman, MA
Technical Officer, Expanded Programme on Immunization
Department of Immunization, Vaccines, and Biologicals
World Health Organization
Geneva, Switzerland
Prácticas de vacunación internacionales

Catherine M. Gordon, MD, MSc
Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief, Division of Adolescent/Young Adult Medicine
Robert P. Masland Jr. Chair of Adolescent Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso
Osteoporosis

Leslie B. Gordon, MD, PhD
Professor of Pediatrics Research
Hasbro Children's Hospital and Warren Alpert Medical School of Brown University
Providence, Rhode Island;
Department of Pediatrics
Boston Children's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts;
Medical Director, The Progeria Research Foundation
Peabody, Massachusetts
Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria)

Collin S. Goto, MD
Professor of Pediatrics
The University of Texas Southwestern Medical Center
Attending Physician
Division of Pediatric Emergency Medicine
Children's Medical Center
Dallas, Texas
Envenenamientos

W. Adam Gower, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina
Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante

Neera K. Goyal, MD
Associate Professor of Pediatrics
Sidney Kimmel College of Medicine at Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania
El recién nacido
Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido
Encefalopatía bilirrubínica (kernicterus)

Nicholas P. Goyeneche, MD
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Ochsner Health Center–Covington
Covington, Louisiana
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Kevin W. Graepel, PhD
Medical Scientist Training Program
Vanderbilt University School of Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee
Coronavirus

Robert J. Graham, MD
Associate Professor
Department of Anesthesiology, Critical Care, and Pain Medicine
Harvard Medical School
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Ventilación mecánica domiciliaria y dependencia tecnológica

John M. Greally, DMed, PhD, FACMG
Professor of Genetics, Medicine, and Pediatrics
Albert Einstein College of Medicine
Department of Genetics
Children's Hospital at Montefiore
Bronx, New York
Estudios y enfermedades de la asociación epigenómica general

Cori M. Green, MD, MSc
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Weill Cornell Medicine
New York-Presbyterian Komansky Children's Hospital
New York, New York
Estrategias de cambio conductual en salud

Michael Green, MD, MPH
Professor of Pediatrics, Surgery, and Clinical and Translational Science
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Infectious Diseases
Director, Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Larry A. Greenbaum, MD, PhD
Marcus Professor of Pediatrics
Director, Division of Pediatric Nephrology
Emory University School of Medicine
Children's Healthcare of Atlanta
Atlanta, Georgia
Exceso y deficiencia de vitamina D (raquitismo)
Deficiencia de vitamina E
Deficiencia de vitamina K
Deficiencias de micronutrientes minerales
Trastornos electrolíticos y acidobásicos
Terapia de mantenimiento y de reposición
Tratamiento del déficit

V. Jordan Greenbaum, MD
International Centre for Missing and Exploited Children
Alexandria, Virginia
Trata de niños con fines sexuales y laborales

James M. Greenberg, MD
Professor of Pediatrics
Director, Division of Neonatology
University of Cincinnati College of Medicine
Co-Director, Perinatal Institute
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Visión global sobre mortalidad y morbilidad
Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el periodo neonatal

Anne G. Griffiths, MD
Pediatric Pulmonologist
Children's Respiratory and Critical Care Specialists
Director, Primary Ciliary Dyskinesia Center
Children's Minnesota
Minneapolis, Minnesota
Síntomas respiratorios crónicos o recurrentes

Kenneth L. Grizzle, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Child Development Center
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Dificultades en el aprendizaje de matemáticas y escritura
Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia

Judith A. Groner, MD
Clinical Professor of Pediatrics
The Ohio State University College of Medicine
Section of Ambulatory Pediatrics
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Tabaco

Alfredo Guarino, MD
Professor of Pediatrics
Department of Translational Medical Sciences
University of Naples Federico II
Napoli, Italy
Infecciones e infestaciones intestinales asociadas con malabsorción

Juan P. Gurria, MD
Fellow in Pediatric Trauma
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Íleo meconial, peritonitis y obstrucción intestinal

Anat Guz-Mark, MD
Attending Physician
Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease
Schneider Children's Medical Center of Israel
Petah Tikva, Israel;
Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University
Tel Aviv, Israel
Diarrea crónica

Gabriel G. Haddad, MD
Distinguished Professor of Pediatrics and Neuroscience
Chairman, Department of Pediatrics
University of California, San Diego School of Medicine
Physician-in-Chief and Chief Scientific Officer
Rady Children's Hospital–San Diego
Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Joseph Haddad Jr, MD
Lawrence Savetsky Professor Emeritus
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York
Trastornos congénitos de la nariz
Trastornos adquiridos de la nariz
Pólipos nasales
Consideraciones generales y evaluación del oído
Hipoacusia
Malformaciones congénitas del oído
Otitis externa
El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo
Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal
Tumores del oído y del hueso temporal

Joseph F. Hagan Jr, MD, FAAP
Clinical Professor
Department of Pediatrics
The Robert Larner College of Medicine at the University of Vermont College of Medicine
Hagan, Rinehart, and Connolly Pediatricians, PLLC
Burlington, Vermont
Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

James S. Hagood, MD
Professor of Pediatrics (Pulmonology)
Director, Program in Rare and Interstitial Lung Disease
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Suraiya K. Haider, MD
Sleep Physician
Fairfax Neonatal Associates
Fairfax, Virginia
Pleuritis, derrame pleural y empiema

Goknur Haliloglu, MD
Professor of Pediatrics
Department of Pediatric Neurology
Hacettepe University Children's Hospital
Ankara, Turkey
Miopatía nemalínica
Miopatías nucleares
Miopatías miofibrilares
Malformaciones cerebrales y desarrollo muscular
Artrogriposis
Atrofias musculares espinales
Otras enfermedades de la neurona motora

Scott B. Halstead, MD
Adjunct Professor
Department of Preventive Medicine and Biostatistics
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland
Infecciones por arbovirus
Fiebre del dengue, fiebre hemorrágica por dengue y dengue grave
Fiebre amarilla
Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas
Síndrome pulmonar por hantavirus

Allison R. Hammer, MSN, APRN, CPNP-PC
Advanced Practice Nurse
Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Cuerpos extraños en la vía aérea

Margaret R. Hammerschlag, MD
Professor of Pediatrics and Medicine
Director, Pediatric Infectious Disease Fellowship Program
SUNY Down State Medical Center
Brooklyn, New York
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Psitacosis (Chlamydia psittaci)

Aaron Hamvas, MD
Raymond and Hazel Speck Barry Professor of Neonatology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Head, Division of Neonatology
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar
Proteinosis alveolar pulmonar

James C. Harris, MD
Professor of Pediatrics, Psychiatry and Behavioral Sciences, Mental Health, and History of Medicine
Division of Child and Adolescent Psychiatry
Director, Developmental Neuropsychiatry
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Douglas J. Harrison, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
Director of Patient Care and Programs
Co-Chair Pediatric Solid Tumor and Sarcoma Team
The Children's Cancer Hospital of MD Anderson
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neuroblastoma

Corina Hartman, MD
Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit
Lady Davis Carmel Medical Center
Haifa, Israel
Otros síndromes malabsortivos

Mary E. Hartman, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
Division of Pediatric Critical Care Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Emergencias y reanimación pediátrica

David B. Haslam, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Antimicrobial Stewardship Program
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Epidemiología de las infecciones
Infecciones nosocomiales
Estreptococos no del grupo A ni B
Enterococcus

H. Hesham Abdel-Kader Hassan, MD, MSc
Professor of Pediatrics
Chief, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
The University of Arizona College of Medicine
Tucson, Arizona
Colestasis

Fern R. Hauck, MD, MS
Spencer P. Bass MD Twenty-First Century Professor of Family Medicine
Departments of Family Medicine and Public Health Sciences
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Síndrome de muerte súbita del lactante

Fiona P. Havers, MD, MHS
Medical Epidemiologist
Epidemiology and Prevention Branch, Influenza Division
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Virus de la gripe

Ericka V. Hayes, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
Washington University School of Medicine in St. Louis
Medical Director, Pediatric and Adolescent HIV Program
Medical Director, Infection Prevention
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Campylobacter
Yersinia
Micobacterias no tuberculosas
Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Jacqueline T. Hecht, PhD
Professor and Division Head
Pediatric Research Center
Vice-Chair for Research
Leah L. Lewis Distinguished Chair
Department of Pediatrics
McGovern Medical School at UTHealth
Associate Dean for Research
UTHealth School of Dentistry
Houston, Texas
Consideraciones generales en las displasias esqueléticas
Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago
Trastornos que afectan a los receptores transmembrana
Trastornos que afectan al transporte de iones
Trastornos que afectan a los factores de transcripción
Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea
Otros trastornos hereditarios del desarrollo esquelético

Sabrina M. Heidemann, MD
Professor
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Director, Intensive Care Unit
Co-Director of Transport
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias

Jennifer R. Heimall, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Allergy and Immunology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Cheryl Hemingway, MBChB, PhD
Consultant Pediatric Neurologist
Great Ormond Street Hospital for Children
London, United Kingdom
Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

†J. Owen Hendley, MD
Professor of Pediatric Infectious Diseases
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Sinusitis
Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

Michelle L. Hernandez, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of North Carolina School of Medicine
Chief Medical Officer
UNC Center for Environmental Medicine, Asthma, and Lung Biology
Chapel Hill, North Carolina
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumopatías ocupacionales y ambientales

Andrew D. Hershey, MD, PhD, FAAN, FAHS
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Endowed Chair and Director, Division of Neurology
Headache Medicine Specialist
Cincinnati Children's Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Cynthia E. Herzog, MD
Professor of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Retinoblastoma
Neoplasias gonadales y de células germinales
Neoplasias hepáticas
Tumores vasculares benignos
Melanoma
Carcinoma nasofaríngeo
Adenocarcinoma de colon y recto
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Jesse P. Hirner, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Tumores cutáneos

Jessica Hochberg, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant
New York Medical College
Maria Fareri Children's Hospital at Westchester Medical Center
Valhalla, New York
Linfoma

Deborah Hodes, MBBS, BSc, DRCOG, FRCPCH
Consultant Community Paediatrician
Department of Paediatrics
University College London Hospitals
London, United Kingdom
Mutilación genital femenina

Holly R. Hoefgen, MD
Assistant Professor
Pediatric and Adolescent Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
Co-Director, Integrated Care and Fertility Preservation Program
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Vulvovaginitis

†Fallecido

Lauren D. Holinger, MD, FAAP, FACS
Paul H. Holinger MD Professor
Division of Pediatric Otolaryngology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Otras neoplasias laríngeas
Neoplasias traqueales

Cynthia M. Holland-Hall, MD, MPH
Associate Professor of Clinical Pediatrics
The Ohio State University College of Medicine
Section of Adolescent Medicine
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Desarrollo físico y social en la adolescencia
Transición a la atención adulta
La mama

David K. Hooper, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director of Kidney Transplantation
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Trasplante renal

Julie E. Hoover-Fong, MD, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine
Director, Greenberg Center for Skeletal Dysplasias
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Consideraciones generales en las displasias esqueléticas
Trastornos que afectan a los receptores transmembrana

Jeffrey D. Hord, MD
The LOPen Charities and Mawaka Family Chair in Pediatric Hematology/Oncology
Director, Showers Family Center for Childhood Cancer and Blood Disorders
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Pancitopenias adquiridas

B. David Horn, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La cadera

Helen M. Horstmann, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Artrogriposis

William A. Horton, MD
Professor
Department of Molecular Medical Genetics
Oregon Health & Science University
Director Emeritus of Research
Shriners Hospitals for Children
Portland, Oregon
Consideraciones generales en las displasias esqueléticas
Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago
Trastornos que afectan a los receptores transmembrana
Trastornos que afectan al transporte de iones
Trastornos que afectan a los factores de transcripción
Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea
Otros trastornos hereditarios del desarrollo esquelético

Peter J. Hotez, MD, PhD
Dean, National School of Tropical Medicine
Professor, Pediatrics and Molecular Virology and Microbiology
Head, Section of Pediatric Tropical Medicine
Baylor College of Medicine;
Endowed Chair of Tropical Pediatrics
Center for Vaccine Development
Texas Children's Hospital;
Professor, Department of Biology
Baylor University
Waco, Texas;
Baker Institute Fellow in Disease and Poverty
Rice University
Houston, Texas
Uncinariasis (Necator americanus y Ancylostoma spp.)

Samantha A. House, DO
Assistant Professor of Pediatrics
Geisel School of Medicine at Dartmouth and The Dartmouth Institute
Hanover, New Hampshire
Sibilancias en lactantes: bronquiolitis

Evelyn Hsu, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Medical Director, Liver Transplantation
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante hepático

Katherine Hsu, MD, MPH, FAAP
Associate Professor of Pediatrics
Section of Pediatric Infectious Diseases
Boston University Medical Center
Boston, Massachusetts;
Medical Director, Division of STD Prevention and HIV/AIDS Surveillance
Director, Ratelle STD/HIV Prevention Training Center
Bureau of Infectious Disease and Laboratory Sciences
Massachusetts Department of Public Health
Jamaica Plain, Massachusetts
Neisseria gonorrhoeae *(gonococo)*

Felicia A. Scaggs Huang, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Infecciones congénitas y perinatales

Heather G. Huddleston, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco School of Medicine
San Francisco, California
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Sarah P. Huepenbecker, MD
Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Neoplasias ginecológicas y métodos de prevención en la adolescente del virus del papiloma humano

Vicki Huff, PhD
Professor
Department of Genetics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

Winston W. Huh, MD
Assistant Professor of Clinical Care
Children's Hospital of Los Angeles
Los Angeles, California
Neoplasias gonadales y de células germinales
Adenocarcinoma de colon y recto

Stephen R. Humphrey, MD
Assistant Professor
Department of Dermatology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios terapéuticos dermatológicos
Infecciones bacterianas cutáneas
Micosis cutáneas
Infecciones cutáneas víricas
Picaduras de artrópodos e infestaciones

Stephen P. Hunger, MD
Professor and Jeffrey E. Perelman Distinguished Chair
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Pediatric Oncology
Director, Center for Childhood Cancer Research
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Biología celular y molecular del cáncer

David A. Hunstad, MD
Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Infecciones del sistema nervioso central
Mordeduras animales y humanas
Fiebre por mordedura de rata
Viruela de los simios

Carl E. Hunt, MD
Research Professor of Pediatrics
Uniformed Services University of the Health Sciences
Division of Neonatology
Walter Reed National Military Medical Center
Bethesda, Maryland;
Adjunct Professor of Pediatrics
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Washington, DC
Síndrome de muerte súbita del lactante

Stacey S. Huppert, PhD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Division of Developmental Biology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Morfogénesis del hígado y de las vías biliares

Anna R. Huppler, MD
Assistant Professor
Pediatric Infectious Diseases
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Patricia I. Ibeziako, MBBS
Assistant Professor of Psychiatry
Harvard Medical School
Director, Psychiatry Consultation Service
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados

Samar H. Ibrahim, MBChB
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Hepatopatías mitocondriales

Allison M. Jackson, MD, MPH, FAAP
Division Chief, Child and Adolescent Protection Center
Children's National Health System
Washington Children's Foundation
Professor of Child and Adolescent Protection
Associate Professor of Pediatrics
The George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Washington, DC
Agresión sexual en la adolescencia

Elizabeth C. Jackson, MD
Professor Emerita of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Nephrology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Infecciones del tracto urinario

Mary Anne Jackson, MD
Clinical Professor of Pediatrics
University of Missouri–Kansas City School of Medicine
Department of Pediatric Infectious Diseases
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Infecciones de la órbita

Ashlee Jaffe, MD, MEd
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician, Division of Rehabilitation Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autonómica

Andrew B. Janowski, MD
Instructor in Infectious Diseases
Department of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Infecciones del sistema nervioso central

Tara C. Jatlaoui, MD, MPH
Medical Epidemiologist
Division of Reproductive Health
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Anticoncepción

Elena J. Jelsing, MD
Assistant Professor
Departments of Physical Medicine and Rehabilitation and Division of Sports Medicine
Mayo Clinic Sports Medicine Center
Minneapolis, Minnesota
Deportes específicos y lesiones asociadas

M. Kyle Jensen, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Utah School of Medicine
Division of Pediatric Gastroenterology
Primary Children's Hospital
Salt Lake City, Utah
Hepatitis vírica

Brian P. Jenssen, MD, MSHP
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of General Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Tabaco y dispositivos electrónicos liberadores de nicotina

Karen E. Jerardi, MD, MEd
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Physician, Division of Hospital Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Infecciones del tracto urinario

Chandy C. John, MD, MS
Ryan White Professor of Pediatrics
Director, Ryan White Center for Pediatric Infectious Diseases and Global Health
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales
Giardiasis y balantidiasis
Malaria (Plasmodium)

Brian D. Johnston, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Associate Chief of Clinical Services
Division of General Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Chief of Service, Department of Pediatrics
Harborview Medical Center
Seattle, Washington
Control de las lesiones

Michael V. Johnston, MD
Executive Vice President and Chief Medical Officer
Kennedy Krieger Institute
Professor of Pediatrics and Neurology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Anomalías congénitas del sistema nervioso central
Encefalopatías

Richard B. Johnston Jr, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado;
National Jewish Health
Denver, Colorado
Monocitos, macrófagos y células dendríticas
Componentes y vías del complemento
Trastornos del sistema del complemento

Bridgette L. Jones, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Allergy, Asthma, and Immunology
University of Missouri – Kansas City School of Medicine
Division of Allergy, Asthma, and Immunology
Division of Clinical Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Innovation
Children's Mercy
Kansas City, Missouri
Principios de la farmacoterapia

Marsha Joselow, MSW, LICSW
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Cassandra D. Josephson, MD
Professor of Pathology and Pediatrics
Emory University School of Medicine
Director of Clinical Research, Center for Transfusion and Cellular Therapies
Program Director, Transfusion Medicine
Fellowship Medical Director
Children's Healthcare of Atlanta Blood, Tissue, and Apheresis Services
Atlanta, Georgia
Transfusiones de eritrocitos y tratamiento con eritropoyetina
Transfusiones de plaquetas
Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)
Transfusiones de plasma
Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Nicholas Jospe, MD
Professor of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Chief, Division of Pediatric Endocrinology
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Diabetes mellitus

Joel C. Joyce, MD
Pediatric Dermatologist
NorthShore University Health System
Skokie, Illinois;
Clinical Assistant Professor of Dermatology
University of Chicago Pritzker School of Medicine
Chicago, Illinois
Lesiones hiperpigmentadas
Lesiones hipopigmentadas
Enfermedades vesiculoampollosas
Dermatosis nutricionales

Marielle A. Kabbouche, MD, FAHS
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Acute and Inpatient Headache Program
Division of Neurology
Cincinnati Children's Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Joanne Kacperski, MD, FAHS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Headache Medicine Specialist, Division of Neurology
Director, Post-Concussion Headache Program
Director, Headache Medicine Fellowship
Cincinnati Children's Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Deepak Kamat, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Vice Chair for Education
Wayne State University School of Medicine
Designated Institutional Official
Detroit, Michigan
Fiebre

Beena D. Kamath-Rayne, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Neonatologist, Division of Neonatology and Pulmonary Biology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Reanimación neonatal y urgencias en el paritorio

Alvina R. Kansra, MD
Associate Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Endocrinology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hipofunción de los ovarios
Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

David M. Kanter, MD
Assistant Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
State University of New York
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, New York
Salud y bienestar de los niños con discapacidades

Aaron M. Karlin, MD
Clinical Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Louisiana State University School of Medicine
Chair, Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Section Head, Pediatric Rehabilitation
Ochsner Clinic Medical Center
Ochsner Children's Health Center
New Orleans, Louisiana
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Jacob Kattan, MD, MSCR
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

James W. Kazura, MD
Distinguished University Professor
Adel A. Mahmoud Professorship in Global Health and Vaccines
Director, Center for Global Health and Diseases
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Ascariasis (Ascaris lumbricoides)
Tricuriasis (Trichuris trichiura)
Enterobiasis (Enterobius vermicularis)
Estrongiloidiasis (Strongyloides stercoralis)
Filariasis linfática (Brugia malayi, Brugia timori *y* Wuchereria bancrofti)
Otros nematodos tisulares
Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)
Triquinosis (Trichinella spiralis)

Gregory L. Kearns, PharmD, PhD, FAAP
President, Arkansas Children's Research Institute
Senior Vice President and Chief Research Officer
Arkansas Children's
Ross and Mary Whipple Family Distinguished Research Scientist
Professor of Pediatrics
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas
Principios de la farmacoterapia

Andrea Kelly, MD, MSCE
Associate Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Valoración del crecimiento

Desmond P. Kelly, MD
Professor of Pediatrics
University of South Carolina School of Medicine Greenville
Chief Medical Research Officer
Health Sciences Center
Prisma Health-Upstate
Greenville, South Carolina
Trastornos del neurodesarrollo y de la función ejecutiva

Kevin J. Kelly, MD
Professor of Pediatrics (Emeritus)
Department of Pediatrics
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumopatías ocupacionales y ambientales
Neumopatías granulomatosas
Neumopatías eosinófilas
Neumopatías intersticiales

Matthew S. Kelly, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Neumonía adquirida en la comunidad

Michael Kelly, MD, PhD
Chief Research Officer
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Anatomía y función del sistema linfático
Alteraciones de los vasos linfáticos
Linfadenopatía

Kimberly M. Ken, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Enfermedades de las glándulas sudoríparas
Alteraciones del pelo
Trastornos de las uñas

Melissa A. Kennedy, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico

Eitan Kerem, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Hadassah University Medical Center
Jerusalem, Israel
Efectos de la guerra sobre los niños

Joseph E. Kerschner, MD
Dean of the Medical School, Provost and Executive Vice President
Professor of Otolaryngology and Microbiology and Immunology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Otitis media

Seema Khan, MD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Gastroenterology and Nutrition
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Children's National Medical Center
Washington, DC
Embriología, anatomía y función del esófago
Anomalías congénitas
Alteraciones obstructivas y de la motilidad del esófago
Dismotilidad
Hernia de hiato
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis eosinofílica, esofagitis por píldoras y esofagitis infecciosa
Perforación esofágica
Varices esofágicas
Ingestiones

Ameneh Khatami, BHB, MBChB, MD
Clinical Senior Lecturer
Discipline of Child and Adolescent Health
University of Sydney
Department of Microbiology and Infectious Diseases
The Children's Hospital at Westmead
Sydney, Australia
Aeromonas *y* Plesiomonas

Soumen Khatua, MD
Associate Professor of Pediatrics
Section Chief, Neuro-Oncology
Department of Pediatrics Patient Care
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores cerebrales en la infancia

Alexandra Kilinsky, DO
Fellow, Pediatric Hospital Medicine
Department of Pediatrics
Cohen Children's Medical Center of New York
New Hyde Park, New York
Prácticas de vacunación

Chong-Tae Kim, MD, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Rehabilitation Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Rehabilitación de las lesiones cerebrales traumáticas graves

Wendy E. Kim, DO
Assistant Professor of Internal Medicine and Pediatrics
Division of Pediatric Dermatology
Loyola University Chicago Stritch School of Medicine
Evanston, Illinois
Enfermedades de la dermis
Enfermedades del tejido celular subcutáneo
Enfermedades de las mucosas
Acné

Charles H. King, MD
Professor Emeritus of International Health
Center for Global Health and Diseases
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, Ohio
Esquistosomiasis (Schistosoma)
Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Paul S. Kingma, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati of College of Medicine
Neonatal Director, Cincinnati Fetal Center
Co-Director, Cincinnati Bronchopulmonary Dysplasia Center
The Perinatal Institute
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Intervenciones y cirugía fetales

Stephen L. Kinsman, MD
Associate Professor of Pediatrics
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina
Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Priya S. Kishnani, MD, MBBS
C.L. and Su Chen Professor of Pediatrics
Chief, Division of Medical Genetics
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Bruce L. Klein, MD
Associate Professor of Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Interim Director, Pediatric Emergency Medicine
Director, Pediatric Transport
Johns Hopkins Children's Center
Baltimore, Maryland
Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves
Tratamiento agudo del niño politraumatizado
Tratamiento de las abrasiones y de las laceraciones menores

Bruce S. Klein, MD
Professor of Pediatrics, Internal Medicine, and Medical Microbiology and Immunology
Chief, Pediatric Infectious Disease Division
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Blastomicosis (Blastomyces dermatitidis)

Robert M. Kliegman, MD
Professor and Chairman Emeritus
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Creencias culturales específicas
Síndrome de realimentación
Calcificación arterial generalizada de la lactancia/calcificación arterial infantil idiopática
Tortuosidad arterial

William C. Koch, MD
Associate Professor of Pediatrics
Virginia Commonwealth University School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Richmond at VCU
Richmond, Virginia
Parvovirus

Patrick M. Kochanek, MD, MCCM
Ake N. Grenvik Professor of Critical Care Medicine
Vice Chair, Department of Critical Care Medicine
Professor of Anesthesiology, Pediatrics, Bioengineering, and Clinical and Translational Science
Director, Safar Center for Resuscitation Research
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
John G. Rangos Research Center
Pittsburgh, Pennsylvania
Urgencias y estabilización neurológica

Eric Kodish, MD
Professor of Pediatrics
Lerner College of Medicine
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio
Ética en la atención pediátrica

Stephan A. Kohlhoff, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medicine
Chief, Pediatric Infectious Diseases
SUNY Downstate Medical Center
Brooklyn, New York
Chlamydia pneumoniae
Psitacosis (Chlamydia psittaci)

Mark A. Kostic, MD
Professor of Emergency Medicine and Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Associate Medical Director
Wisconsin Poison Center
Milwaukee, Wisconsin
Intoxicaciones

Karen L. Kotloff, MD
Professor of Pediatrics
Division Head, Infectious Disease and Tropical Pediatrics
Center for Vaccine Development and Global Health
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Gastroenteritis aguda en niños

Elliot J. Krane, MD, FAAP
Professor of Pediatrics, and Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine
Stanford University School of Medicine
Chief, Pediatric Pain Management
Stanford Children's Health
Lucile Packard Children's Hospital at Stanford
Stanford, California
Tratamiento del dolor en los niños

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist in Epidemiology (Microbial Diseases), Medicine (Infectious Diseases), and Pediatrics (Infectious Diseases)
Lecturer in Epidemiology (Microbial Diseases)
Yale School of Public Health
New Haven, Connecticut
Babesiosis (Babesia)

Richard E. Kreipe, MD, FAAAP, FSAHM, FAED
Dr. Elizabeth R. McArnarney Professor in Pediatrics funded by Roger and Carolyn Friedlander
Department of Pediatrics, Division of Adolescent Medicine
University of Rochester Medical Center
Golisano Children's Hospital
Director, New York State ACT for Youth Center of Excellence
Medical Director, Western New York Comprehensive Care Center for Eating Disorders
Rochester, New York
Trastornos de la conducta alimentaria

Steven E. Krug, MD
Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Emergency Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Servicios médicos de urgencia pediátricos

Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE
Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Hematology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Hemoglobinopatías

Jennifer M. Kwon, MD
Professor of Child Neurology
Department of Neurology
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Catherine S. Lachenauer, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Director, Infectious Diseases Outpatient Practice
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Estreptococo del grupo B

Stephan Ladisch, MD
Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology
George Washington University School of Medicine
Center for Cancer and Immunology Research and Center for Cancer and Blood Disorders
Children's Research Institute
Children's National Medical Center
Washington, DC
Síndromes de histiocitosis infantiles

Oren J. Lakser, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Associate Clinician Specialist
Division of Pulmonary Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Bronquiectasias
Absceso pulmonar

Philip J. Landrigan, MD, MSc, FAAP
Director, Global Public Health Program
Schiller Institute for Integrated Science and Society
Professor of Biology
Boston College
Chestnut Hill, Massachusetts
Contaminantes químicos

Gregory L. Landry, MD
Professor Emeritus
Department of Pediatrics
University of Wisconsin – Madison
School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Epidemiología y prevención de lesiones
Lesiones por calor
Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia
Ayudas ergogénicas

Wendy G. Lane, MD, MPH, FAAP
Associate Professor
Department Epidemiology and Public Health
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
Malos tratos y abandono en la infancia

A. Noelle Larson, MD
Associate Professor, Orthopedic Surgery
Division of Pediatric Orthopedic Surgery
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Tumores benignos y procesos pseudotumorales del hueso

Phillip S. LaRussa, MD
Professor of Pediatrics
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Division of Pediatric Infectious Diseases
NewYork-Presbyterian Morgan Stanley Children's Hospital
New York, New York
Infecciones por virus de la varicela-zóster

Oren J. Lakser, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pulmonary Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Bronquiectasias
Absceso pulmonar

J. Todd R. Lawrence, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La rodilla

Brendan Lee, MD, PhD
Robert and Janice McNair Endowed Chair in Molecular and Human Genetics
Professor and Chairman
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Integración de la genética en la práctica pediátrica
Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica
El genoma humano
Patrones de herencia genética
Citogenética
La genética en las enfermedades comunes

K. Jane Lee, MD, MA
Associate Professor
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Special Needs
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Muerte cerebral

J. Steven Leeder, PharmD, PhD
Marion Merrell Dow / Missouri Endowed Chair in Pediatric Pharmacology
Chief, Division of Pediatric Pharmacology and Medical Toxicology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri;
Adjunct Professor
Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics
Kansas University School of Medicine
Kansas City, Kansas
Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Jennifer W. Leiding, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of South Florida College of Medicine
St. Petersburg, Florida
Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Michael J. Lentze, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
Zentrum für Kinderheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Bonn, Germany
Deficiencias enzimáticas

Steven O. Lestrud, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Medical Director, Respiratory Care
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Displasia broncopulmonar
Insuficiencia respiratoria crónica y ventilación mecánica a largo plazo

Donald Y. M. Leung, MD, PhD
Edelstein Family Chair of Pediatric Allergy-Immunology
National Jewish Health
Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Dermatitis atópica (eczema atópico)

Michael N. Levas, MD
Associate Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Emergency Medicine
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Conducta violenta

Rona L. Levy, MSW, PhD, MPH
Professor and Director
Behavioral Medicine Research Group
Assistant Dean for Research
School of Social Work
University of Washington
Seattle, Washington
Tratamiento del dolor en los niños

B U.K. Li, MD
Clinical Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Gastroenterology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Síndrome de vómitos cíclicos

Chris A. Liacouras, MD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Co-Director, Center for Pediatric Eosinophilic Disorders
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo
Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo
Desarrollo normal, estructura y función del estómago y los intestinos
Estenosis pilórica y otras anomalías congénitas del estómago
Atresia, estenosis y malrotación intestinales
Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico
Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung
Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada
Cuerpos extraños y bezoares
Trastornos funcionales digestivos
Síndrome de vómitos cíclicos
Malformaciones peritoneales
Ascitis
Peritonitis

Christopher W. Liebig, MD
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
Northeast Ohio Medical University
Rootstown, Ohio;
Director, Sports Medicine in Mahoning Valley
Akron Children's Hospital
Boardman, Ohio
Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)

Paul H. Lipkin, MD
Associate Professor of Pediatrics
Director, Medical Informatics
Director, Interactive Autism Network
Kennedy Krieger Institute
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Control y cribado del desarrollo y la conducta

Deborah R. Liptzin, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Associate Director, Colorado chILD
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Neumopatía fibrótica

Andrew H. Liu, MD
Professor
Department of Pediatrics
Children's Hospital Colorado
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Asma en la infancia

Lucinda Lo, MD
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
Physician Advisor, CDI and CM
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Malnutrición

Stanley F. Lo, PhD
Associate Professor of Pathology
Medical College of Wisconsin
Technical Director, Clinical Chemistry, POCT, and Biochemical Genetics
Director, Reference Standards Library
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Pruebas de laboratorio en lactantes y niños
Valores de referencia para las pruebas de laboratorio

Kathleen A. Long, MD
Department of Child Health
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Enfermedades neonatales dermatológicas

Sarah S. Long, MD
Professor of Pediatrics
Drexel University College of Medicine
Division of Infectious Diseases
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Tos ferina (Bordetella pertussis *y* Bordetella parapertussis)

Anna Lena Lopez, MD, MPH
Director, Institute of Child Health and Human Development
Research Associate Professor
University of the Philippines Manila–National Institutes of Health
Manila, Philippines
Cólera

Santiago M.C. Lopez, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of South Dakota School of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
Sanford Children's Hospital/Specialty Clinic
Sioux Falls, South Dakota
Resfriado común

Steven V. Lossef, MD
Associate Professor of Radiology
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Head, Pediatric Interventional Radiology
Division of Diagnostic Imaging and Radiology
Children's National Medical Center
Washington, DC
Tos ferina (Bordetella pertussis *y* Bordetella parapertussis)
Pleuritis, derrame pleural y empiema

Jennifer A. Lowry, MD
Professor of Pediatrics
University of Missouri – Kansas City School of Medicine
Director, Division of Clinical Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Innovation
Children's Mercy
Kansas City, Missouri
Principios de la farmacoterapia

Ian R. Macumber, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Division of Nephrology
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut
Hipertensión arterial

Mark R. Magnusson, MD, PhD
Co-Director, Diagnostic and Complex Care Center
Medical Director, Spina Bifida Program
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Síndrome de fatiga crónica

Pilar L. Magoulas, MS
Assistant Professor, Clinical Program
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Consejo genético

Prashant V. Mahajan, MD, MPH, MBA
Professor of Emergency Medicine and Pediatrics
Vice-Chair, Department of Emergency Medicine
Division Chief, Pediatric Emergency Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan
Intoxicación por metales pesados

Joseph A. Majzoub, MD
Thomas Morgan Rotch Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Division of Endocrinology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Diabetes insípida
Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

Robert J. Mann, MD
The Karl and Patricia Betz Family Endowed Director of Research
Helen DeVos Children's Hospital
Grand Rapids, Michigan
Plagiocefalia deformativa

Irini Manoli, MD, PhD
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Isoleucina, leucina, valina y acidemias orgánicas relacionadas

Asim Maqbool, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo
Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo
Desarrollo normal, estructura y función del estómago y los intestinos
Estenosis pilórica y otras anomalías congénitas del estómago
Atresia, estenosis y malrotación intestinales
Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico
Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung
Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada
Cuerpos extraños y bezoares
Síndrome de vómitos cíclicos
Malformaciones peritoneales
Ascitis
Peritonitis

Ashley M. Maranich, MD
Program Director, Pediatrics Residency
Tripler Army Medical Center
Honolulu, Hawaii
Malassezia

Nicole Marcantuono, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Thomas Jefferson Medical College
Philadelphia, Pennsylvania;
Attending Physician
Alfred I. du Pont Hospital for Children
Wilmington, Delaware
Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

David Margolis, MD
Professor and Associate Chair
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Program Director, Bone Marrow Transplantation
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos
Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva
Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Mona Marin, MD
Division of Viral Diseases
National Center for Immunization and Respiratory Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Infecciones por virus de la varicela-zóster

Joan C. Marini, MD, PhD
Chief, Bone and Extracellular Matrix Branch
National Institute for Child Health and Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Osteogénesis imperfecta

Thomas C. Markello, MD, PhD
Associate Staff Clinician,
Medical Genetics Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Morri Markowitz, MD
Professor of Pediatrics and Medicine
Albert Einstein College of Medicine
Director, Lead Poisoning Prevention and Treatment Program
The Children's Hospital at Montefiore
Bronx, New York
Intoxicación por plomo

Stacene R. Maroushek, MD, PhD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Divisions of Pediatric Infectious Diseases and General Pediatrics
University of Minnesota Medical School
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, Minnesota
Evaluación médica de niños nacidos en el extranjero
Principios del tratamiento antimicobacteriano

Justin D. Marsh, MD
Assistant Professor of Pediatric Ophthalmology
University of Missouri-Kansas City School of Medicine
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo ocular
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

Kari L. Martin, MD
Assistant Professor of Dermatology and Child Health
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Enfermedades neonatales dermatológicas
Defectos cutáneos
Displasias ectodérmicas
Trastornos vasculares
Nevos cutáneos
Trastornos de la queratinización
Enfermedades de las glándulas sudoríparas
Alteraciones del pelo
Trastornos de las uñas
Tumores cutáneos

Maria G. Martinez, MD
Clinical Fellow, Pediatric Rehabilitation Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Salud y bienestar de los niños con discapacidades

Wilbert H. Mason, MD, MPH
Professor Emeritus of Clinical Pediatrics
University of Southern California Keck School of Medicine
Chief, Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Los Angeles
Los Angeles, California
Sarampión
Rubéola
Parotiditis

Reuben K. Matalon, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Genetics
University of Texas Medical Branch
University of Texas Children's Hospital
Galveston, Texas
Ácido N-acetilaspártico (enfermedad de Canavan)

Sravan Kumar Reddy Matta, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Gastroenterology and Nutrition
Children's National Medical Center
Washington, DC
Embriología, anatomía y función del esófago
Anomalías congénitas
Alteraciones obstructivas y de la motilidad del esófago
Dismotilidad
Hernia de hiato
Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Aletha Maybank, MD, MPH
Deputy Commissioner
Founding Director, Center for Health Equity
New York City Department of Health and Mental Hygiene
Long Island City, New York
Racismo y salud infantil

Robert L. Mazor, MD
Clinical Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Division of Critical Care and Cardiac Surgery
Clinical Director, CICU
Seattle Children's Hospital and Regional Medical Center
Seattle, Washington
Edema pulmonar

Jennifer McAllister, MD, IBCLC
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, West Chester Hospital Special Care Nursery and University of Cincinnati Medical Center Newborn Nursery
Medical Director, NICU Follow Up Clinic–NAS Clinic
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina maternos y síndromes conductuales neonatales

Megan E. McCabe, MD, FAAP
Director, Pediatric Residency Program
Director, Pediatric Critical Care Fellowship Program
The Children's Hospital at Montefiore
The University Hospital for Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York
Pérdida, separación y duelo

Megan E. McClean, MD
Resident Physician
Department of Dermatology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Nevos cutáneos

Susanna A. McColley, MD
Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Associate Chief Research Officer for Clinical Trials
Stanley Manne Children's Research Institute
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares
Tumores pulmonares

Patrick T. McGann, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Hematology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Anemia neonatal

Margaret M. McGovern, MD, PhD
Knapp Professor of Pediatrics
Physician-in-Chief
Stony Brook Children's Hospital
Dean for Clinical Affairs
Stony Brook University School of Medicine
Stony Brook, New York
Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)
Mucolipidosis
Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas

Sharon A. McGrath-Morrow, MD, MBA
Professor of Pediatrics
Eudowood Division of Pediatric Respiratory Sciences
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Displasia broncopulmonar

Jeffrey S. McKinney, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Vice Chair for Education
Harry W. Bass Jr. Professorship in Pediatric Education
Distinguished Teaching Professor
Division of Pediatric Infectious Diseases
UT Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Salmonella

Matthew J. McLaughlin, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Missouri–Kansas City School of Medicine
Division of Pediatric Physical Medicine and Rehabilitation
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Rima McLeod, MD
Professor of Ophthalmology and Visual Science and Pediatrics
Medical Director, Toxoplasmosis Center
University of Chicago Medicine
Chicago, Illinois
Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)

Asuncion Mejias, MD, PhD, MSCS
Associate Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
The Ohio State University College of Medicine
Principal Investigator, Center for Vaccines and Immunity
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Enfermedad de Hansen (Mycobacterium leprae)
Mycoplasma pneumoniae
Micoplasmas genitales (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium *y* Ureaplasma urealyticum)

Peter C. Melby, MD
Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases), Microbiology and Immunology, and Pathology
Director, Division of Infectious Diseases
Director, Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch (UTMB)
Galveston, Texas
Leishmaniasis (Leishmania)

Marlene D. Melzer-Lange, MD
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Program Director, Project Ujima
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Conducta violenta

Matthew D. Merguerian, MD, PhD
Fellow, Division of Pediatric Oncology
Department of Oncology
Johns Hopkins Hospital
Pediatric Oncology Branch
National Cancer Institute
Baltimore, Maryland
Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas
Esferocitosis hereditaria
Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis hereditaria y trastornos relacionados
Estomatocitosis hereditaria
Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis

Stephanie L. Merhar, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Attending Neonatologist, Division of Neonatology and Pulmonary Biology
Research Director, NICU Follow-Up Clinic
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Trastornos del sistema nervioso central

Diane F. Merritt, MD
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Director, Pediatric and Adolescent Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Historia clínica y exploración física ginecológica
Hemorragia vaginal en la niña prepuberal
Alteraciones de la mama
Neoplasias ginecológicas y métodos de prevención en la adolescente del virus del papiloma humano
Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Kevin Messacar, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Section of Pediatric Infectious Diseases
Section of Hospital Medicine
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Enterovirus no polio

Marian G. Michaels, MD, MPH
Professor of Pediatrics and Surgery
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Thomas F. Michniacki
Pediatric Hematology/Oncology Fellow
Division of Pediatric Hematology/Oncology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Leucopenia
Leucocitosis

Mohamad A. Mikati, MD
Wilburt C. Davison Professor of Pediatrics
Professor of Neurobiology
Chief, Division of Pediatric Neurology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Crisis epilépticas en la infancia
Condiciones que imitan crisis epilépticas

Henry Milgrom, MD
Professor of Pediatrics
National Jewish Health
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado
Rinitis alérgica

Jonathan W. Mink, MD, PhD
Frederick A. Horner MD Endowed Professor in Pediatric Neurology
Professor of Neurology and Pediatrics
Chief, Division of Child Neurology
Vice-Chair, Department of Neurology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Enfermedad psicogénica masiva
Trastornos del movimiento

R. Justin Mistovich, MD
Assistant Professor
Department of Orthopaedic Surgery
Case Western Reserve University School of Medicine
MetroHealth Medical Center University Hospitals
Rainbow and Babies Children's Hospital
Cleveland, Ohio
La columna
El cuello

Jonathan A. Mitchell, PhD, MsC
Research Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Mark M. Mitsnefes, MD, MS
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Clinical and Translational Research Center
Division of Pediatric Nephrology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedad renal crónica

Sindhu Mohandas, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Infectious Diseases
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California
Otras infecciones por anaerobios

Rachel Y. Moon, MD
Professor of Pediatrics
Head, Division of General Pediatrics
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Síndrome de muerte súbita del lactante

Joan P. Moran, BSN, RN
Infection Preventionist
Infection Prevention and Control
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Prevención y control de la infección

Eva Morava, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Tulane University Medical School
Clinical Biochemical Geneticist
Hayward Genetics Center
New Orleans, Louisiana
Trastornos congénitos de la glucosilación

Megan A. Moreno, MD, MSEd, MPH
Professor of Pediatrics
Division Chief, General Pediatrics and Adolescent Medicine
Vice Chair of Digital Health
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Acoso, ciberacoso y violencia escolar
Violencia en los medios de comunicación

Esi Morgan, MD, MSCE
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Rheumatology
James M. Anderson Center for Health Systems Excellence
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Peter E. Morrison, DO
Senior Instructor
Department of Neurology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Ataxias

Lovern R. Moseley, PhD
Clinical Assistant Professor of Psychiatry
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts
Berrinches y espasmos del sollozo
Mentir, robar y absentismo
Agresividad
Comportamiento autolesivo

Yael Mozer-Glassberg, MD
Head, Pediatric Liver Transplant Program
Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Israel
Petah Tikva, Israel
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Louis J. Muglia, MD, PhD
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Co-Director, Perinatal Institute
Director, Center for Prevention of Preterm Birth
Director, Division of Human Genetics
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El sistema endocrino

Kevin P. Murphy, MD
Medical Director, Pediatric Rehabilitation
Sanford Health Systems
Bismarck, North Dakota;
Medical Director, Gillette Children's Specialty Healthcare
Duluth Clinic
Duluth, Minnesota
Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas
Deportes específicos y lesiones asociadas

Timothy F. Murphy, MD
SUNY Distinguished Professor of Medicine
Senior Associate Dean for Clinical and Translational Research
Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences
University at Buffalo, State University of New York
Buffalo, New York
Moraxella catarrhalis

Karen F. Murray, MD
Professor and Interim-Chair
Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Interim Pediatrician-In-Chief
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Tumores del tubo digestivo

Thomas S. Murray, MD, PhD
Associate Professor of Medical Sciences
Quinnipiac University Frank H Netter MD School of Medicine
Hamden, Connecticut
Listeria monocytogenes
Pseudomonas, Burkholderia *y* Stenotrophomonas
Endocarditis infecciosa

Sona Narula, MD
Assistant Professor of Clinical Neurology
Children's Hospital of Philadelphia
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Vasculitis del sistema nervioso central

Mindo J. Natale, PsyD
Assistant Professor of Psychology
University of South Carolina School of Medicine
Senior Staff Psychologist
GHS Children's Hospital
Greenville, South Carolina
Trastornos del neurodesarrollo y de la función ejecutiva

Amy T. Nathan, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, Perinatal Institute
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El ombligo

Dipesh Navsaria, MD, MPH, MSLIS, FAAP
Associate Professor of Pediatrics
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin
Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

William A. Neal, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Grace Nehme, MD
Fellow, Department of Pediatrics
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Neoplasias renales

Edward J. Nehus, MD, MS
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Nephrology and Hypertension
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Introducción a las enfermedades glomerulares

Maureen R. Nelson, MD
Associate Professor of Physical Medicine & Rehabilitation and Pediatrics
Baylor College of Medicine
Medical Director, Physical Medicine & Rehabilitation
The Children's Hospital of San Antonio
San Antonio, Texas
Parálisis braquial obstétrica

Caitlin M. Neri, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts
Terapias complementarias y medicina integrativa

Mark I. Neuman, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine
Harvard Medical School
Department of Emergency Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Fiebre en el niño mayor

Mary A. Nevin, MD, FAAP, FCCP
Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Department of Pediatrics, Division of Pulmonary Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Hemosiderosis pulmonar
Embolia, infarto y hemorragia pulmonares

Jane W. Newburger, MD
Commonwealth Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Associate Cardiologist-in-Chief, Research and Education
Director, Cardiac Neurodevelopmental Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Enfermedad de Kawasaki

Jonathan Newmark, MD, MM, FAAN
Adjunct Professor of Neurology
F. Edward Hebert School of Medicine
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland;
Clinical Assistant Professor of NeurologyGeorge Washington University School of Medicine and Health Sciences
Staff Neurologist
Washington DC VA Medical Center
Washington, DC
Terrorismo biológico y químico

Linda S. Nield, MD
Assistant Dean for Admissions
Professor of Medical Education and Pediatrics
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Fiebre

Omar Niss, MD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Hematology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedad hemolítica del feto y del neonato
Policitemia neonatal

Zehava L. Noah, MD
Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Otras enfermedades que afectan a la respiración

James J. Nocton, MD
Professor of Pediatrics
Section of Pediatric Rheumatology
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Síndrome de activación mastocitaria

Lawrence M. Nogee, MD
Professor of Pediatrics
Eudowood Neonatal Pulmonary Division
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar
Proteinosis alveolar pulmonar

Corina Noje, MD
Assistant Professor
Pediatric Critical Care Medicine
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Medical Director, Pediatric Transport
Johns Hopkins Bloomberg Children's Center
Baltimore, Maryland
Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves

Laura E. Norton, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology
University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota
Botulismo (Clostridium botulinum)

Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Division of Allergy and Immunology
Department of Pediatrics
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Enfermedad del suero
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Stephen K. Obaro, MD, PhD
Professor of Pediatric Infectious Diseases
Director, Pediatric International Research
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Infecciones treponémicas no venéreas
Fiebre recurrente (Borrelia)

Makram M. Obeid, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Adolescent Medicine
Pediatric Epileptologist, Division of Child Neurology
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
Department of Anatomy, Cell Biology and Physiology
American University of Beirut
Beirut, Lebanon
Condiciones que imitan crisis epilépticas

Hope L. O'Brien, MD, MBA, FAHS, FAAN
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Program Director, Headache Medicine Education
Co-Director Young Adult Headache Program
Cincinnati Children's Medical Center
Cincinnati, Ohio
Cefaleas

Jean-Marie Okwo-Bele, MD, MPH
Director, Department of Immunization, Vaccines, and Biologicals
World Health Organization
Geneva, Switzerland
Prácticas de vacunación internacionales

Joyce L. Oleszek, MD
Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado School of Medicine
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Espasticidad

Scott E. Olitsky, MD
Professor of Ophthalmology
University of Kansas School of Medicine
University of Missouri – Kansas City School of Medicine
Section Chief, Ophthalmology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Crecimiento y desarrollo ocular
Exploración del ojo
Anomalías refractivas y de la acomodación
Trastornos de la visión
Anomalías de la pupila y el iris
Trastornos del movimiento y alineamiento oculares
Anomalías de los párpados
Enfermedades del sistema lagrimal
Enfermedades de la conjuntiva
Anomalías de la córnea
Anomalías del cristalino
Trastornos de la capa uveal
Trastornos de la retina y el vítreo
Trastornos del nervio óptico
Glaucoma infantil
Anomalías orbitarias
Infecciones de la órbita
Traumatismos oculares

John M. Olsson, MD, CPE
Professor of Pediatrics
Medical Director, Well Newborn Services
Division of General Pediatrics
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
El recién nacido

Amanda K. Ombrello, MD
Associate Research Physician
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Amiloidosis

Meghan E. O'Neill, MD
Fellow in Neurodevelopment Disabilities
Kennedy Krieger Institute
Baltimore, Maryland
Retraso madurativo y discapacidad intelectual

Mutiat T. Onigbanjo, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland
El primer año

Walter A. Orenstein, MD, DSc (Hon)
Professor of Medicine, Pediatrics, and Global Health
Emory University
Associate Director, Emory Vaccines Center
Atlanta, Georgia;
Former Deputy Director for Immunization Programs
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, Washington;
Former Director, National Immunization Program
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Prácticas de vacunación

Rachel C. Orscheln, MD
Associate Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
Director, Ambulatory Pediatric Infectious Diseases
Director, International Adoption Center
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Bartonella

Marisa Osorio, DO
Assistant Professor
Department of Rehabilitation Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ayudas a la deambulación

Christian A. Otto, MD, MMSc
Director of TeleOncology
Associate Attending Physician
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Judith A. Owens, MD, MPH
Professor of Neurology
Harvard Medical School
Director of Sleep Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Medicina del sueño

Seza Özen, MD
Professor of Paediatrics
Divisions of Paediatric Rheumatology
Hacettepe University
Ankara, Turkey
Enfermedad de Behçet

Lee M. Pachter, DO
Professor of Pediatrics and Population Health
Sidney Kimmel Medical College and Jefferson College of Population Health
Thomas Jefferson University
Director, Community and Clinical Integration
Nemours Alfred I. duPont Hospital for Children
Wilmington, Delaware;
Director, Health Policy Program
Jefferson College of Population Health
Philadelphia, Pennsylvania
Introducción a la pediatría
Desigualdades en la salud infantil
Aspectos culturales de la asistencia pediátrica

Amruta Padhye, MD
Assistant Professor of Clinical Child Health
Division of Pediatric Infectious Diseases
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri
Difteria (Corynebacterium diphtheriae)

Suzinne Pak-Gorstein, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Adjunct Associate Professor of Global Health
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Salud infantil a nivel mundial

Jennifer Panganiban, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Non Alcoholic Fatty Liver Disease Clinic
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales

Diane E. Pappas, MD, JD
Professor of Pediatrics
Director of Child Advocacy
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia
Sinusitis
Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino

John J. Parent, MD, MSCR
Assistant Professor of Pediatrics
Indiana University School of Medicine
Section of Cardiology
Riley Hospital for Children at Indiana University Health
Indianapolis, Indiana
Enfermedades del miocardio
Enfermedades del pericardio
Tumores cardiacos

Alasdair P.J. Parker, MBBS (Lond), MRCP, MD, MA (Camb)
Consultant in Pediatric Neurology
Addenbrooke's Hospital
Associate Lecturer
University of Cambridge School of Clinical Medicine
Cambridge, United Kingdom
Hipertensión intracraneal idiopática/seudotumor cerebral

Elizabeth Prout Parks, MD, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Briana C. Patterson, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology
Director, Pediatric Endocrine Fellowship Program
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis
Hipopituitarismo

Maria Jevitz Patterson, MD, PhD
Professor Emeritus of Microbiology and Molecular Genetics
Michigan State University College of Human Medicine
East Lansing, Michigan
Sífilis (Treponema pallidum)

Anna L. Peters, MD, PhD
Clinical Fellow
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedades metabólicas del hígado

Timothy R. Peters, MD
Professor of Pediatrics
Wake Forest School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Wake Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina
Streptococcus pneumoniae *(neumococo)*

Rachel A. Phelan, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Hematology/Oncology/BMT
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas
Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos
Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva
Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Anna Pinto, MD, PhD
Lecturer of Neurology
Harvard Medical School
Co-Director, Sturge Weber Clinic
Department of Neurology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes neurocutáneos

Brenda B. Poindexter, MD, MS
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director of Clinical and Translational Research
Perinatal Institute
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El lactante de alto riesgo
Transporte del recién nacido en estado crítico

Andrew J. Pollard, FRCPCH, PhD, FMedSci
Professor of Paediatric Infection and Immunity
Department of Paediatrics
University of Oxford
Children's Hospital
Oxford, United Kingdom
Neisseria meningitidis *(meningococo)*

Diego Preciado, MD, PhD
Professor of Pediatrics, Surgery, and Integrative Systems Biology
George Washington University School of Medicine and Health Sciences
Vice-Chief, Division of Pediatric Otolaryngology
Children's National Health System
Washington, DC
Otitis media

Mark R. Proctor, MD
Franc D. Ingraham Professor of Neurosurgery
Harvard Medical School
Neurosurgeon-in-Chief
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Lesiones medulares en los niños
Trastornos de la médula espinal

Howard I. Pryor II, MD
Instructor of Surgery
Division of Pediatric Surgery
Johns Hopkins University School of Medicine
Johns Hopkins Children's Center
Baltimore, Maryland
Tratamiento agudo del niño politraumatizado

Lee A. Pyles, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
West Virginia University School of Medicine
Morgantown, West Virginia
Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Molly Quinn, MD
Fellow, Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
San Francisco, California
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Elisabeth H. Quint, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Fellowship in Pediatric and Adolescent Gynecology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Atención ginecológica para jóvenes con necesidades especiales

Amy E. Rabatin, MD
Fellow, Pediatric Rehabilitation and Board Certified Sports Medicine
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
Mayo Clinic Children's Center
Rochester, Minnesota
Deportes específicos y lesiones asociadas

C. Egla Rabinovich, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Co-Chief, Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Evaluación en caso de sospecha de enfermedad reumática
Tratamiento de las enfermedades reumáticas
Artritis idiopática juvenil
Esclerodermia y fenómeno de Raynaud
Síndrome de Sjögren
Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Leslie J. Raffini, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Hematology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Hemostasia
Predisposición hereditaria a la trombosis
Enfermedades trombóticas en los niños
Coagulación intravascular diseminada

Shawn L. Ralston, MD, MS
Associate Professor and Vice Chair for Clinical Affairs
Department of Pediatrics
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Chief, Section of Pediatric Hospital Medicine
Children's Hospital at Dartmouth-Hitchcock
Hanover, New Hampshire
Sibilancias en lactantes: bronquiolitis

Sanjay Ram, MD
Professor of Medicine
University of Massachusetts Medical School
Division of Infectious Diseases and Immunology
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Neisseria gonorrhoeae *(gonococo)*

Octavio Ramilo, MD
Professor of Pediatrics
Henry G. Cramblett Chair in Medicine
The Ohio State University College of Medicine
Chief, Division of Infectious Diseases
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Mycoplasma pneumoniae

Kacy A. Ramirez, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Wake Forest School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Wake Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina
Streptococcus pneumoniae *(neumococo)*

Casey M. Rand, BS
Project Manager, Center for Autonomic Medicine in Pediatrics
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo (ROHHAD)
Síndrome de hipoventilación central congénita

Adam J. Ratner, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics and Microbiology
New York University School of Medicine
Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases
New York University Langone Medical Center
New York, New York
Aeromonas *y* Plesiomonas

Lee Ratner, MD, PhD
Professor of Medicine
Professor of Molecular Microbiology and of Pathology and Immunology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Virus linfotrópicos T humanos I y II

Gerald V. Raymond, MD
Professor of Neurology
University of Minnesota School of Medicine
Chief of Pediatric Neurology
University of Minnesota Medical Center, Fairview
Minneapolis, Minnesota
Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga y otras funciones de los peroxisomas

Ann M. Reed, MD
Professor of Pediatrics
Chair, Department of Pediatrics
Physician-in-Chief
Duke Children's
Duke University
Durham, North Carolina
Dermatomiositis juvenil

Shimon Reif, MD
Chairman, Department of Pediatrics
Hadassah Medical Center
Hebrew University
Jerusalem, Israel
Diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos

Megan E. Reller, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Medicine
Associate Research Professor of Global Health
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada
Tifus de los matorrales (Orientia tsutsugamushi)
Rickettsiosis del grupo de los tifus
Ehrlichiosis y anaplasmosis
Fiebre Q (Coxiella burnetii)

Caroline H. Reuter, MD, MSCI
Associate Medical Director, Pharmacovigilance
Bioverativ
Waltham, Massachusetts
Estreptococo del grupo A

Jorge D. Reyes, MD
Professor and Roger K. Giesecke Distinguished Chair
Department of Surgery
University of Washington School of Medicine
Chief, Division of Transplant Surgery
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal
Trasplante hepático

Firas Rinawi, MD
Attending Physician
Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Israel
Petah Tikva, Israel
Evaluación de niños con sospecha de malabsorción intestinal

A. Kim Ritchey, MD
Professor and Vice-Chair of International Affairs
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Hematology/Oncology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Principios del diagnóstico de cáncer
Principios de tratamiento del cáncer
Leucemias

Frederick P. Rivara, MD, MPH
Seattle Children's Guild Endowed Chair in Pediatrics
Professor and Vice-Chair, Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Control de las lesiones

Eric Robinette, MD
Attending Physician in Infectious Diseases
Akron Children's Hospital
Akron, Ohio
Osteomielitis
Artritis séptica

Angela Byun Robinson, MD, MPH
Associate Professor
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Staff, Pediatrics Institute
Cleveland Clinic Children's
Cleveland, Ohio
Dermatomiositis juvenil
Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Kristine Knuti Rodrigues, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Department of Pediatrics
Denver Health Medical Center
Denver, Colorado
Obstrucción inflamatoria aguda de las vías superiores (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana)

David F. Rodriguez-Buritica, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Medical Genetics
McGovern Medical School at UTHealth
Houston, Texas
Trastornos que afectan al transporte de iones
Trastornos que afectan a los factores de transcripción
Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea

Rosa Rodríguez-Fernández, MD, PhD
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM)
Madrid, Spain;
Center for Vaccines and Immunity
The Research Institute at Nationwide Children's Hospital
The Ohio State University College of Medicine
Columbus, Ohio
Micoplasmas genitales (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium *y* Ureaplasma urealyticum)

Genie E. Roosevelt, MD, MPH
Professor of Emergency Medicine
University of Colorado School of Medicine
Department of Emergency Medicine
Denver Health Medical Center
Denver, Colorado
Obstrucción inflamatoria aguda de las vías superiores (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana)

David R. Rosenberg, MD
Chair, Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences
Chief of Child Psychiatry and Psychology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan
Trastornos de ansiedad

Cindy Ganis Roskind, MD
Program Director
Pediatric Emergency Medicine Fellowship
Children's Hospital of New York–Presbyterian
Associate Professor of Pediatrics
Columbia University Irving Medical Center
Columbia University College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Tratamiento agudo del niño politraumatizado

A. Catharine Ross, PhD
Professor and Dorothy Foehr Huck Chair
Department of Nutritional Sciences
The Pennsylvania State University
College of Health and Human Development
University Park, Pennsylvania
Deficiencia y exceso de vitamina A

Joseph W. Rossano, MD, MS
Chief, Division of Cardiology
Co-Executive Director, The Cardiac Center
Jennifer Terker Endowed Chair in Pediatric Cardiology
Associate Professor of Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Insuficiencia cardiaca
Trasplante cardiaco y cardiopulmonar pediátrico

Jennifer A. Rothman, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Anemia ferropénica
Otras anemias microcíticas

Ranna A. Rozenfeld, MD
Professor of Pediatrics
The Warren Alpert Medical School
Brown University
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Hasbro Children's Hospital
Providence, Rhode Island
Atelectasia

Colleen A. Ryan, MD
Instructor in Psychiatry
Harvard Medical School
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastornos y hábitos motores

Monique M. Ryan, M Med BS, FRACP
Professor of Paediatric Neurology
Director, Department of Neurology
Honorary Fellow, Murdoch Children's Research Institute
University of Melbourne
Royal Children's Hospital
Parkville, Victoria, Australia
Neuropatías autonómicas
Síndrome de Guillain-Barré
Parálisis de Bell

Julie Ryu, MD
Professor of Pediatrics
University of California, San Diego School of Medicine
Interim Chief, Division of Respiratory Medicine
Chief Research Informatics Officer
Department of Pediatrics
Rady Children's Hospital–San Diego
San Diego, California
Abordaje diagnóstico de las neumopatías

H.P.S. Sachdev, MD, FIAP, FAMS, FRCPCH
Senior Consultant
Departments of Pediatrics and Clinical Epidemiology
Sitaram Bhartia Institute of Science and Research
New Delhi, India
Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B
Deficiencia y exceso de vitamina C (ácido ascórbico)

Manish Sadarangani, MRCPCH, DPHIL, BM.BCh, MA
Assistant Professor of Pediatrics
Sauder Family Chair in Pediatric Infectious Diseases
University of British Columbia Faculty of Medicine
Director, Vaccine Evaluation Center
British Columbia Children's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada
Neisseria meningitidis *(meningococo)*

Rebecca E. Sadun, MD, PhD
Assistant Professor of Adult and Pediatric Rheumatology
Departments of Medicine and Pediatrics
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Lupus eritematoso sistémico

Mustafa Sahin, MD, PhD
Professor of Neurology
Harvard Medical School
Director, Translational Neuroscience Center
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes neurocutáneos

Nina N. Sainath, MD
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Robert A. Salata, MD
Professor and Chairman, Department of Medicine
Case Western Reserve University School of Medicine
Physician-in-Chief
University Hospitals Case Medical Center
Cleveland, Ohio
Amebiasis
Tricomoniasis (Trichomonas vaginalis)
Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo Trypanosoma brucei)
Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; Trypanosoma cruzi)

Edsel Maurice T. Salvana, MD
Clinical Associate Professor of Medicine
University of the Philippines College of Medicine
Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology
National Institutes of Health
Manila, The Philippines;
Adjunct Professor of Global Health
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania
Amebiasis
Tricomoniasis (Trichomonas vaginalis)
Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo Trypanosoma brucei)
Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; Trypanosoma cruzi)

Hugh A. Sampson, MD
Kurt Hirschhorn Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Anafilaxia
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Chase B. Samsel, MD
Instructor in Psychiatry
Harvard Medical School
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Rumiación y pica

Thomas J. Sandora, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Hospital Epidemiologist
Division of Infectious Diseases
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Neumonía adquirida en la comunidad

Tracy L. Sandritter, PharmD
Division of Clinical Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Innovation
Children's Mercy
Adjunct Clinical Professor
University of Missouri – Kansas City School of Pharmacy
Kansas City, Missouri
Principios de la farmacoterapia

Wudbhav N. Sankar, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La cadera

Eric J. Sarkissian, MD
Resident Physician
Department of Orthopaedic Surgery
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Enfermedad de Osgood-Schlatter y síndrome de Sinding-Larsen-Johansson

Ajit A. Sarnaik, MD
Associate Professor of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Director, Pediatric Critical Care Medicine Fellowship Program
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Ventilación mecánica

Ashok P. Sarnaik, MD
Professor and Former Interim Chair
Department of Pediatrics
Wayne State University School of Medicine
Former Pediatrician-in-Chief
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Dificultad e insuficiencia respiratorias

Harvey B. Sarnat, MD, MS, FRCPC
Professor of Pediatrics, Pathology (Neuropathology), and Clinical Neurosciences
University of Calgary Cumming School of Medicine
Division of Pediatric Neurology
Alberta Children's Hospital Research Institute
Calgary, Alberta, Canada
Evaluación e investigación de las enfermedades neuromusculares
Trastornos del desarrollo muscular
Miopatías endocrinas y tóxicas
Miopatías metabólicas y canalopatías
Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras
Neuropatías tóxicas

Joshua K. Schaffzin, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Infection Prevention and Control
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Absceso hepático

Laura E. Schanberg, MD
Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Lupus eritematoso sistémico
Síndromes de dolor osteomuscular

Michael S. Schechter, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Virginia Commonwealth University School of Medicine
Chief, Division of Pulmonary Medicine
Director, Cystic Fibrosis Center
Director, UCAN Community Asthma Program
Children's Hospital of Richmond at VCU
Richmond, Virginia
Fibrosis quística

Mark R. Schleiss, MD
Professor of Pediatrics
American Legion and Auxiliary Heart Research Foundation Endowed Chair
Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology
University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota
Principios del tratamiento antibacteriano
Botulismo (Clostridium botulinum)
Tétanos (Clostridium tetani)
Principios del tratamiento antiviral
Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Nina F. Schor, MD, PhD
Deputy Director
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
National Institute of Health
Bethesda, Maryland
Evaluación neurológica

James W. Schroeder Jr, MD, FACS, FAAP
Associate Professor
Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios
Cuerpos extraños en la vía aérea
Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica
Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

Elaine E. Schulte, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Albert Einstein College of Medicine
Vice Chair, Academic Affairs and Faculty Development
Division of Academic General Pediatrics
The Children's Hospital at Montefiore
Bronx, New York
Adopción nacional e internacional

Mark A. Schuster, MD, PhD
Founding Dean and CEO
Professor
Kaiser Permanente School of Medicine
Pasadena, California
Adolescentes gais, lesbianas y bisexuales

Daryl A. Scott, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica
El genoma humano
Patrones de herencia genética

J. Paul Scott, MD
Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Blood Center of Southeastern Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hemostasia
Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)
Enfermedad de von Willebrand
Predisposición hereditaria a la trombosis
Enfermedades trombóticas en los niños
Deficiencia posnatal de vitamina K
Enfermedad hepática
Inhibidores de la coagulación adquiridos
Coagulación intravascular diseminada
Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos

John P. Scott, MD
Associate Professor of Anesthesiology and Pediatrics
Divisions of Pediatric Anesthesiology and Pediatric Critical Care
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Anestesia y tratamiento perioperatorio
Sedación procedimental

Patrick C. Seed, MD, PhD, FAAP, FIDSA
Children's Research Fund Chair in Basic Science
Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Division Head, Pediatric Infectious Diseases
Associate Chief Research Officer of Basic Science
Stanley Manne Children's Research Institute
Director, Host-Microbial Interactions, Inflammation, and Immunity (HMI3) Program
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital
Chicago, Illinois
El microbioma y la salud pediátrica
Shigella
Escherichia coli

Janet R. Serwint, MD
Professor
Department of Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Pérdida, separación y duelo

Apurva S. Shah, MD, MBA
Assistant Professor
Department of Orthopedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fracturas frecuentes

Dheeraj Shah, MD, FIAP, MAMS
Professor
Department of Pediatrics
University College of Medical Sciences
Guru Teg Bahadur Hospital
New Delhi, India
Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B
Deficiencia y exceso de vitamina C (ácido ascórbico)

Samir S. Shah, MD, MSCE
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Division of Hospital Medicine
Chief Metrics Officer
James M. Ewell Endowed Chair
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Calidad y valor en la asistencia sanitaria infantil
Fiebre sin foco en el recién nacido y el lactante pequeño
Osteomielitis
Artritis séptica

Ala Shaikhkhalil, MD
Pediatric Nutrition Fellow
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Raanan Shamir, MD
Professor of Pediatrics
Sackler Faculty of Medicine
Tel-Aviv University
Tel Aviv, Israel;
Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases
Schneider Children's Medical Center of Petah Tikva, Israel
Trastornos de malabsorción
Diarrea crónica

Christina M. Shanti, MD
Chief, Division of Pediatric Surgery
Children's Hospital of Michigan
Detroit, Michigan
Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

Bruce K. Shapiro, MD
Professor of Pediatrics
The Arnold J. Capute MD, MPH Chair in Neurodevelopmental Disabilities
The Johns Hopkins University School of Medicine
Vice-President, Training
Kennedy Krieger Institute
Baltimore, Maryland
Retraso madurativo y discapacidad intelectual

Erin E. Shaughnessy, MD, MSHCM
Division Chief, Hospital Medicine
Phoenix Children's Hospital
Phoenix, Arizona
Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido
Encefalopatía bilirrubínica (kernicterus)

Bennett A. Shaywitz, MD
Charles and Helen Schwab Professor in Dyslexia and Learning Development
Co-Director, Center for Dyslexia and Creativity
Chief, Child Neurology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Dislexia

Sally E. Shaywitz, MD
Audrey G. Ratner Professor in Learning Development
Co-Director, Center for Dyslexia and Creativity
Department of Pediatrics
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Dislexia

Oleg A. Shchelochkov, MD
Medical Genomics and Metabolic Genetics Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Nicole M. Sheanon, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Division of Endocrinology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
El sistema endocrino

Benjamin L. Shneider, MD
Professor of Pediatrics
Texas Children's Hospital
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Hepatitis autoinmune

Stanford T. Shulman, MD
Virginia H. Rogers Professor of Pediatric Infectious Diseases
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chief Emeritus, Division of Pediatric Infectious Diseases
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Estreptococo del grupo A
Cardiopatía reumática

Scott H. Sicherer, MD
Elliot and Roslyn Jaffe Professor of Pediatrics, Allergy, and Immunology
Director, Jaffe Food Allergy Institute
Department of Pediatrics
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas
Diagnóstico de las enfermedades alérgicas
Rinitis alérgica
Asma en la infancia
Dermatitis atópica (eczema atópico)
Alergia a los insectos
Alergias oculares
Urticaria (habones) y angioedema
Anafilaxia
Enfermedad del suero
Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos
Reacciones adversas a los fármacos

Mark D. Simms, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Medical Director
Child Development Center
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Trastornos del desarrollo del lenguaje y de la comunicación

Jeffery M. Simmons, MD, MSc
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Associate Division Director for Quality
Division of Hospital Medicine
Safety Officer
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Calidad y valor en la asistencia sanitaria infantil
Seguridad en la asistencia sanitaria infantil

Eric A.F. Simões, MBBS, DCH, MD
Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital Colorado
Aurora, Colorado
Poliovirus

Kari A. Simonsen, MD
Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Infectious Disease
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska
Leptospira

Keneisha Sinclair-McBride, PhD
Assistant Professor of Psychology
Department of Psychiatry
Harvard Medical School
Staff Psychologist
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Berrinches y espasmos del sollozo
Mentir, robar y absentismo
Agresividad
Comportamiento autolesivo

Vidya Sivaraman, MD
Clinical Assistant Professor of Pediatrics
Division of Adult and Pediatric Rheumatology
The Ohio State University Wexner Medical Center
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Vasculitis

Anne M. Slavotinek, MB BS, PhD
Professor of Clinical Pediatrics
University of California San Francisco School of Medicine
Director, Medical Genetics and Genomics
UCSF Benioff Children's Hospital
San Francisco, California
Dismorfología

Jessica R. Smith, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Clinical Director, Thyroid Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides
Trastornos de la globulina transportadora de tiroxina
Hipotiroidismo
Tiroiditis
Bocio
Tirotoxicosis
Carcinoma de tiroides
Síndromes poliglandulares autoinmunes
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Stephanie H. Smith, MD
Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Neoplasias ginecológicas y métodos de prevención en la adolescente del virus del papiloma humano

Kim Smith-Whitley, MD
Professor, Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Clinical Director, Division of Hematology
Director, Comprehensive Sickle Cell Center
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Hemoglobinopatías

Mary Beth F. Son, MD
Assistant Professor in Pediatrics
Harvard Medical School
Staff Physician, Division of Immunology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Enfermedad de Kawasaki

Laura Stout Sosinsky, PhD
Research Scientist
Research and Evaluation Group
Public Health Management Corporation
Philadelphia, Pennsylvania
Servicios de cuidados infantiles

Emily Souder, MD
Drexel University College of Medicine
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania
Tos ferina (Bordetella pertussis *y* Bordetella parapertussis)

Joseph D. Spahn, MD
Professor
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Asma en la infancia

Paul Spearman, MD
Albert B. Sabin Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Division of Infectious Diseases
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Virus linfotrópicos T humanos I y II

Mark A. Sperling, MD
Professor Emeritus and Chair
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Professorial Lecturer
Department of Pediatrics
Division of Endocrinology and Diabetes
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Hipoglucemia

David A. Spiegel, MD
Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Pediatric Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
La columna
El cuello

Jaclyn B. Spitzer, PhD
Professor Emerita of Audiology and Speech Pathology in Otolaryngology
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York
Hipoacusia

Jürgen W. Spranger, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Mainz School of Medicine
Children's Hospital
Mainz, Germany
Mucopolisacaridosis

James E. Squires, MD, MS
Assistant Professor in Pediatrics
Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Manifestaciones de las enfermedades hepáticas

Siddharth Srivastava, MD, PhD
Instructor in Neurology
Harvard Medical School
Department of Neurology
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes neurocutáneos

Joseph W. St Geme III, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Chair of the Department of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chair of the Department of Pediatrics and Physician-in-Chief
Leonard and Madlyn Abramson Endowed Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

Amy P. Stallings, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Allergy and Immunology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina
Urticaria (habones) y angioedema

Virginia A. Stallings, MD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director, Nutrition Center
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Requerimientos nutricionales
La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Kathryn C. Stambough, MD
Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri
Historia clínica y exploración física ginecológica

Lawrence R. Stanberry, MD, PhD
Associate Dean for International Programs
Department of Pediatrics
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York
Virus del herpes simple

Charles A. Stanley, MD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Endocrinology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Jeffrey R. Starke, MD
Professor of Pediatrics
Baylor College of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis)

Taylor B. Starr, DO, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Division of Adolescent Medicine
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Trastornos de la conducta alimentaria

Andrew P. Steenhoff, MBBCh, DCH, FAAP
Assistant Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Medical Director, Global Health Center
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Fiebre de origen desconocido
Paracoccidioides brasiliensis
Esporotricosis (Sporothrix schenckii)

Ronen E. Stein, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Physician
Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad inflamatoria intestinal
Gastroenteritis eosinofílica

William J. Steinbach, MD
Professor of Pediatrics, Molecular Genetics, and Microbiology
Chief, Pediatric Infectious DiseasesDuke University Medical Center
Durham, North Carolina
Fundamentos del tratamiento antifúngico
Aspergillus
Mucormicosis

Janet Stewart, MD
Associate Professor Emerita
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Spina Bifida Clinic
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Mielomeningocele (espina bífida)

Gregory A. Storch, MD
Ruth L. Siteman Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Diagnóstico microbiológico
Poliomavirus

Ronald G. Strauss, MD
Professor Emeritus
Departments of Pediatrics and Pathology
University of Iowa Carver College of Medicine
Iowa City, Iowa;
Medical Director, Vitalant (formerly LifeSource)
Rosemont, Illinois
Transfusiones de eritrocitos y tratamiento con eritropoyetina
Transfusiones de plaquetas
Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)
Transfusiones de plasma
Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Gina S. Sucato, MD, MPH
Director, Adolescent Center
Washington Permanente Medical Group
Adjunct Investigator, Kaiser Permanente Washington Health Research Institute
Seattle, Washington
Problemas menstruales

Frederick J. Suchy, MD
Professor of Pediatrics
Associate Dean for Child Health Research
University of Colorado School of Medicine
Denver, Colorado;
Chief Research Officer and Director
Children's Hospital Colorado Research Institute
Aurora, Colorado
Hepatitis autoinmune
Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas
Insuficiencia hepática aguda
Enfermedades quísticas del hígado y las vías biliares
Enfermedades de la vesícula biliar
Hipertensión portal y varices

Kristen R. Suhrie, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Neonatologist, Perinatal Institute
Division of Neonatology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Embarazos de alto riesgo
El feto

Kathleen E. Sullivan, MD, PhD
Professor of Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Chief, Division of Allergy and Immunology
Frank R. Wallace Endowed Chair in Infectious Diseases
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia
Los sistemas de linfocitos T, B y natural killer
Defectos primarios de la producción de anticuerpos
Tratamiento de los defectos del linfocito B
Defectos primarios de la inmunidad celular
Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Moira Szilagyi, MD, PhD
Professor of Pediatrics
David Geffen School of Medicine at UCLA
Section Chief, Developmental Studies
UCLA Mattel Children's Hospital
Los Angeles, California
Acogimiento en familia ajena y en familia extendida

Sammy M. Tabbah, MD
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Cincinnati College of Medicine
Maternal-Fetal Medicine Specialist, Cincinnati Fetal Center
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Embarazos de alto riesgo
El feto

Robert R. Tanz, MD
Professor of Pediatrics
Division of Academic General Pediatrics and Primary Care
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Faringitis aguda

Cristina Tarango, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director, Hemophilia Treatment Center
Clinical Director, Hematology Program
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Hemorragia neonatal
Anasarca de origen no inmune

Nidale Tarek, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
American University of Beirut
Beirut, Lebanon
Retinoblastoma
Neoplasias hepáticas
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Robert C. Tasker, MBBS, MD
Professor of Neurology
Professor of Anesthesia
Harvard Medical School
Senior Associate, Critical Care Medicine
Director, Pediatric NeuroCritical Care Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Resultados y ajuste del riesgo de los servicios médicos de urgencia pediátricos

Dmitry Tchapyjnikov, MD
Assistant Professor of Pediatrics and Neurology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Crisis epilépticas en la infancia

Brenda L. Tesini, MD
Assistant Professor of Medicine and Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Division of Pediatric Infectious Diseases
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Jillian L. Theobald, MD, PhD
Assistant Professor of Emergency Medicine
Medical College of Wisconsin
Toxicologist, Wisconsin Poison Center
Milwaukee, Wisconsin
Intoxicaciones

Beth K. Thielen, MD, PhD
Fellow, Infectious Diseases and International Medicine
Department of Medicine
Fellow, Pediatric Infectious Diseases and ImmunologyDepartment of Pediatrics University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota
Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Anita A. Thomas, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Attending Physician
Division of Emergency Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ahogamiento y lesiones por inmersión

Cameron W. Thomas, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics and Neurology
University of Cincinnati College of Medicine
Fetal and Neonatal Neurology Specialist, Division of Neurology
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Trastornos del sistema nervioso central

Courtney D. Thornburg, MD, MS
Professor of Clinical Pediatrics
University of California San Diego School of Medicine
La Jolla, California;
Medical Director, Hemophilia and Thrombosis Treatment Center
Rady Children's Hospital, San Diego
San Diego, California
Las anemias
Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond)
Síndrome de Pearson
Anemias eritrocitarias puras adquiridas
Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías
Anemias diseritropoyéticas congénitas
Anemia fisiológica del lactante
Anemias megaloblásticas

Joel S. Tieder, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Seattle Children's Hospital
University of Washington School of Medicine
Division of Hospital Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Episodios breves resueltos inexplicados y otros episodios agudos en lactantes

Cynthia J. Tifft, MD, PhD
Director, Pediatric Undiagnosed Diseases Program
Senior Staff Clinician
Medical Genetics Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

James K. Todd, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
Jules Amer Chair in Community Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Section Head, Epidemiology (Pediatrics)
Director, Epidemiology, Clinical Outcomes, and Clinical Microbiology
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Staphylococcus

Victor R. Tolentino Jr, JD, MPH, NP
Healthcare Consultant
Jackson Heights, New York
Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Camilo Toro, MD
Senior Staff Clinician
Director, Adult Undiagnosed Diseases Program
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

Richard L. Tower II, MD, MS
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Anatomía y función del sistema linfático
Alteraciones de los vasos linfáticos
Linfadenopatía

Joseph M. Trapasso, MD
Resident Physician
Department of Pediatrics
University of Texas Medical Branch
University of Texas Children's Hospital
Galveston, Texas
Ácido N-acetilaspártico (enfermedad de Canavan)

Riccardo Troncone, MD
Professor and Director
Department of Pediatrics
University of Naples Federico II
Napoli, Italy
Enfermedad celíaca

Elaine Tsao, MD
Assistant Professor
Department of Rehabilitation Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Ayudas a la deambulación

David G. Tubergen, MD
Medical Director, Host Program
MD Anderson Physicians Network
Houston, Texas
Leucemias

Lisa K. Tuchman, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Chief, Division of Adolescent and Young Adult Medicine
Center for Translational Science, Children's Research Institute
Children's National Health System
Washington, DC
Transición a la atención adulta

Margaret A. Turk, MD
Professor
Departments of Physical Medicine and Rehabilitation and Pediatrics
State University of New York
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, New York
Salud y bienestar de los niños con discapacidades

David A. Turner, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Director, Pediatric Critical Care Fellowship Program
Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Shock

Christina Ullrich, MD, PhD
Assistant Professor in Pediatrics
Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care
Harvard Medical School
Boston Children's Hospital
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Nicole Ullrich, MD, PhD
Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School
Director, Neurologic Neuro-Oncology
Associate Director, Clinical Trials
Neurofibromatosis Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Síndromes neurocutáneos

Krishna K. Upadhya, MD, MPH
Assistant Professor
Division of Adolescent and Young Adult Medicine
Children's National Health System
Washington, DC
Problemas menstruales

David K. Urion, MD
Associate Professor and Charles F. Barlow Chair of Neurology
Harvard University Medical School
Director, Behavioral Neurology Clinics and Programs
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Taher Valika, MD
Clinical Instructor of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Attending Physician, Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica

George F. Van Hare, MD
Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St Louis
Division of Pediatric Cardiology
St Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Síncope
Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardiacos
Muerte súbita

Heather A. Van Mater, MD, MS
Associate Professor of Pediatrics
Duke University School of Medicine
Division of Pediatric Rheumatology
Duke University Health System
Durham, North Carolina
Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

Charles D. Varnell Jr, MD, MS
Instructor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Trasplante renal

Ana M. Vaughan, MD, MPH, FAAP
Assistant in Medicine
Division of Infectious Diseases
Associate Hospital Epidemiologist
Boston Children's Hospital
Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Timothy J. Vece, MD
Associate Professor of Pediatrics
University of North Carolina School of Medicine
Medical Director, Airway Center
North Carolina Children's Hospital
Chapel Hill, North Carolina
Neumopatías granulomatosas
Neumopatías eosinófilas
Neumopatías intersticiales

Aarthi P. Vemana, MD
Pediatric Sleep Physician
Fairfax Neonatal Associates
Fairfax, Virginia
Pleuritis, derrame pleural y empiema

Charles P. Venditti, MD, PhD
Head, Organic Acid Research Section
Senior Investigator, National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Sarah Vepraskas, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Section of Hospital Medicine
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Colapso posnatal súbito e inesperado

James W. Verbsky, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics (Rheumatology) and Microbiology and Immunology
Medical Director, Clinical Immunology Research Laboratory
Medical Director, Clinical and Translational Research
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Jennifer A. Vermilion, MD
Instructor in Neurology and Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York
Corea, atetosis, temblor

Brian P. Vickery, MD
Associate Professor of Pediatrics
Emory University School of Medicine
Director, Food Allergy Center at Emory and Children's Healthcare of Atlanta
Atlanta, Georgia
Eosinófilos

Bernadette E. Vitola, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos

Judith A. Voynow, MD
Professor of Pediatrics
Virginia Commonwealth University School of Medicine
Edwin L. Kendig Jr. Professor of Pediatric Pulmonology
Children's Hospital of Richmond at VCU
Richmond, Virginia
Fibrosis quística

Jonathan B. Wagner, DO
Assistant Professor of Pediatrics
University of Missouri–Kansas City School of Medicine
Division of Pediatric Cardiology
Children's Mercy Hospitals and Clinics
Kansas City, Missouri
Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Steven G. Waguespack, MD, FACE
Professor
Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores tiroideos
Tumores suprarrenales

David M. Walker, MD
Chief, Pediatric Emergency Medicine
Department of Pediatrics
Joseph M. Sanarzi Children's Hospital
Hackensack University Medical Center
Hackensack, New Jersey
Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Kelly J. Walkovich, MD
Clinical Associate Professor of Pediatrics and Communicable Diseases
Division of Pediatric Hematology/Oncology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Leucopenia
Leucocitosis

Heather J. Walter, MD, MPH
Professor of Psychiatry and Pediatrics
Boston University School of Medicine
Senior Attending Psychiatrist
Boston Children's Hospital
Senior Lecturer on Psychiatry
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Valoración y entrevista psicosocial
Psicofarmacología
Psicoterapia y hospitalización psiquiátrica
Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados
Rumiación y pica
Trastornos y hábitos motores
Trastornos de ansiedad
Trastornos del estado de ánimo
Suicidio e intento de suicidio
Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta
Berrinches y espasmos del sollozo
Mentir, robar y absentismo
Agresividad
Comportamiento autolesivo
Psicosis infantiles

Jennifer A. Wambach, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine in St. Louis
Division of Newborn Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri
Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar
Proteinosis alveolar pulmonar

Julie Wang, MD
Professor of Pediatrics
Jaffe Food Allergy Institute
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Alergia a los insectos
Anafilaxia

Michael F. Wangler, MD
Assistant Professor of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
Jan and Dan Duncan Neurological Research Institute
Texas Children's Hospital
Houston, Texas
Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga y otras funciones de los peroxisomas

Russell E. Ware, MD, PhD
Professor of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Director, Division of Hematology
Co-Director, Cancer and Blood Diseases Institute
Director, Global Health Center
Marjory J. Johnson Chair of Hematology Translational Research
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Enfermedad hemolítica del feto y del neonato
Policitemia neonatal
Hemorragia neonatal
Anasarca de origen no inmune

Stephanie M. Ware, MD, PhD, FACMG
Professor of Pediatrics and Medical and Molecular Genetics
Vice Chair of Clinical Affairs in Medical and Molecular Genetics
Program Leader in Cardiovascular Genetics
Herman B Wells Center for Pediatric Research
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Enfermedades del miocardio
Enfermedades del pericardio
Tumores cardiacos

Matthew C. Washam, MD, MPH
Assistant Professor of Pediatrics
The Ohio State University
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio
Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)

Ari J. Wassner, MD
Assistant Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Director, Thyroid Program
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides
Trastornos de la globulina transportadora de tiroxina
Hipotiroidismo
Tiroiditis
Bocio
Tirotoxicosis
Carcinoma de tiroides
Síndromes poliglandulares autoinmunes
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Rachel Wattier, MD, MHS
Assistant Professor of Pediatrics
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California
Mucormicosis

David R. Weber, MD, MSCE
Assistant Professor of Pediatrics
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Division of Endocrinology and Diabetes
Pediatric Bone Health Program
Golisano Children's Hospital
Rochester, New York
Diabetes mellitus

Debra E. Weese-Mayer, MD
Beatrice Cummings Mayer Professor of Pediatrics and Pediatric Autonomic Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chief, Division of Pediatric Autonomic Medicine
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo (ROHHAD)
Síndrome de hipoventilación central congénita

Jason B. Weinberg, MD
Associate Professor of Pediatrics
Associate Professor of Microbiology and Immunology
University of Michigan Medical School
Division of Pediatric Infectious Diseases
C. S. Mott Children's Hospital
Ann Arbor, Michigan
Virus de Epstein-Barr
Adenovirus

Jason P. Weinman, MD
Associate Professor of Radiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Neumopatía fibrótica

Kathryn L. Weise, MD, MA
Program Director, Cleveland Fellowship in Advanced Bioethics
Department of Bioethics
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio
Ética en la atención pediátrica

Anna K. Weiss, MD, MSEd
Assistant Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Director of Pediatric Resident Education
Division of Emergency Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Cribado del niño con una enfermedad aguda

Pamela F. Weiss, MD, MSCE
Associate Professor of Pediatrics and Epidemiology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Division of Rheumatology
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías
Artritis reactiva y postinfecciosa

Carol Weitzman, MD
Professor of Pediatrics
Director, Developmental-Behavioral Pediatrics Program
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut
Exposición fetal al alcohol

Morgan P. Welebir, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
Providence Saint Joseph Medical Center
Burbank, California
Hemorragia vaginal en la niña prepuberal

Lawrence Wells, MD
Associate Professor
Department of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Crecimiento y desarrollo
Evaluación ortopédica del niño
Deformidades torsionales y angulares de las extremidades
La cadera
Fracturas frecuentes

Jessica W. Wen, MD
Associate Professor of Clinical Pediatrics
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Ascitis
Peritonitis

Danielle Wendel, MD
Assistant Professor
Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington
Tumores del tubo digestivo

Steven L. Werlin, MD
Professor Emeritus of Pediatrics
The Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Embriología, anatomía y fisiología del páncreas
Pruebas de función pancreática
Enfermedades del páncreas exocrino
Tratamiento de la insuficiencia pancreática
Pancreatitis
Colecciones líquidas pancreáticas
Tumores pancreáticos

Michael R. Wessels, MD
John F. Enders Professor of Pediatrics
Professor of Medicine (Microbiology)
Harvard Medical School
Division of Infectious Diseases
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Estreptococo del grupo B

Ralph F. Wetmore, MD
Professor
Department of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
E. Mortimer Newlin Professor and Chief
Division of Pediatric Otolaryngology
Children's Hospital of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Amígdalas y adenoides

Scott L. Wexelblatt, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Cincinnati College of Medicine
Medical Director Regional Newborn Services
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio
Abstinencia neonatal

Isaiah D. Wexler, MD, PhD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Hadassah University Medical Center
Jerusalem, Israel
Efectos de la guerra sobre los niños

A. Clinton White Jr, MD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
The University of Texas Medical Branch at Galveston
Galveston, Texas
Infecciones por gusanos planos adultos
Cisticercosis
Equinococosis (Echinococcus granulosus *y* Echinococcus multilocularis)

Perrin C. White, MD
Professor of Pediatrics
Audre Newman Rapoport Distinguished Chair in Pediatric Endocrinology
Chief, Division of Pediatric Endocrinology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Fisiología de la glándula suprarrenal
Insuficiencia corticosuprarrenal
Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados
Síndrome de Cushing
Aldosteronismo primario
Tumores y masas de la corteza suprarrenal
Tumores suprarrenales virilizantes y feminizantes
Síndrome de Cushing
Aldosteronismo primario
Feocromocitoma

John V. Williams, MD
Henry L. Hillman Professor of Pediatrics
Professor of Microbiology and Molecular Genetics
University of Pittsburgh School of Medicine
Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania
Adenovirus
Rinovirus
Resfriado común

Rodney E. Willoughby Jr, MD
Professor of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Division of Pediatric Infectious Diseases
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Rabia

Michael Wilschanski, MBBS
Professor of Pediatrics
The Hebrew University–Hadassah School of Medicine
Director, Pediatric Gastroenterology Unit
Hadassah University Hospitals
Jerusalem, Israel
Embriología, anatomía y fisiología del páncreas
Pruebas de función pancreática
Enfermedades del páncreas exocrino
Tratamiento de la insuficiencia pancreática
Pancreatitis
Colecciones líquidas pancreáticas
Tumores pancreáticos

Karen M. Wilson, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Debra and Leon Black Division Chief of General Pediatrics
Vice-Chair for Clinical and Translational Research
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Pamela Wilson, MD
Associate Professor
Department of Physical Medicine and Rehabilitation
University of Colorado School of Medicine
Children's Hospital Colorado
Denver, Colorado
Mielomeningocele (espina bífida)

Jennifer J. Winell, MD
Clinical Assistant Professor of Orthopaedic Surgery
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Attending Orthopaedic Surgeon
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
El pie y los dedos

Glenna B. Winnie, MD
Director, Pediatric and Adolescent Sleep Center
Fairfax Neonatal Associates, PC
Fairfax, Virginia
Enfisema e hiperinsuflación
Deficiencia de α1-antitripsina y enfisema
Pleuritis, derrame pleural y empiema
Neumotórax
Neumomediastino
Hidrotórax
Hemotórax
Quilotórax

Lawrence Wissow, MD, MPH
James P. Connaughton Professor of Community Psychiatry
Division of Child and Adolescent Psychiatry
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland
Estrategias de cambio conductual en salud

Peter Witters, MD
Professor of Pediatrics
Metabolic Center
University Hospitals Leuven
Leuven, Belgium
Trastornos congénitos de la glucosilación

Joshua Wolf, MBBS
Assistant Member, St. Jude Faculty
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee
Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Peter M. Wolfgram, MD
Assistant Professor
Medical College of Wisconsin
Division of Endocrinology
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin
Pubertad tardía o ausente

Joanne Wolfe, MD, MPH
Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Chief, Division of Pediatric Palliative Care
Dana-Farber Cancer Institute
Director, Pediatric Palliative Care
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Cuidados paliativos pediátricos

Brandon T. Woods, MD
Fellow, Critical Care Medicine
Department of Pediatrics
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Edema pulmonar

Benjamin L. Wright, MD
Assistant Professor
Department of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology
Mayo Clinic
Scottsdale, Arizona;
Phoenix Children's Hospital
Phoenix, Arizona
Eosinófilos

Joseph L. Wright, MD, MPH
Adjunct Research Professor
Department of Family Science
University of Maryland School of Public Health
Adjunct Professor of Emergency Medicine and Health Policy
George Washington University
Washington, DC
Servicios médicos de urgencia pediátricos

Terry W. Wright, PhD
Associate Professor of Pediatrics (Infectious Diseases)
University of Rochester Medical Center
School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York
Pneumocystis jirovecii

Eveline Y. Wu, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Artritis idiopática juvenil
Sarcoidosis

Pablo Yagupsky, MD
Professor of Pediatrics and Clinical Microbiology (Emeritus)
Ben-Gurion University of the Negev
Department of Pediatrics
Soroka Medical Center
Beer-Sheva, Israel
Kingella kingae

E. Ann Yeh, MD, MA
Associate Professor of Pediatrics (Neurology)
University of Toronto Faculty of Medicine
Director, MS and Demyelinating Disorders ProgramHospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada
Lesiones de la médula espinal asociadas a patologías vasculares

Anusha K. Yeshokumar, MD
Assistant Professor
Departments of Neurology and Pediatrics
Kravis Children's Hospital at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Vasculitis del sistema nervioso central

Wafik Zaky, MD
Professor
Department of Pediatrics Patient Care
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Tumores cerebrales en la infancia

Lauren B. Zapata, PhD
Epidemiologist, Division of Reproductive Health
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia
Anticoncepción

Lonnie K. Zeltzer, MD
Distinguished Research Professor
Departments of Anesthesiology, Psychiatry, and Biobehavioral Science
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California
Tratamiento del dolor en los niños

Amy Zhou, BA
Clinical Research Coordinator
Center for Autonomic Medicine in Pediatrics
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Illinois
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo (ROHHAD)
Síndrome de hipoventilación central congénita

Barry S. Zuckerman, MD
Professor of Pediatrics and Chair Emeritus
Boston University School of Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts
Repercusión de la violencia en los niños

Prefacio

Quien salva una vida, salva al mundo entero.

—Talmud de Babilonia

La 21.ª edición de *Nelson. Tratado de pediatría* continúa con su tradición de constituirse en una fuente de información esencial para los pediatras generalistas y los subespecialistas pediátricos a la hora de diagnosticar y tratar a los niños y adolescentes del todo el mundo. Esta edición se ha revisado, actualizado y elaborado minuciosamente para dar cabida a los grandes avances en la asistencia clínica derivados de las investigaciones básicas, clínicas y basadas en poblaciones. La promesa de que la medicina traslacional mejorará la vida de los niños se ha convertido en una realidad para la mayoría de ellos, aunque no para todos. El conocimiento del desarrollo humano, su comportamiento y sus enfermedades, desde el ámbito molecular hasta el sociológico, ha llevado a mejorar nuestros conocimientos sobre la salud y la enfermedad en los niños, y a mejorar sustancialmente la salud de aquellos que tienen acceso a la asistencia sanitaria. Estos asombrosos avances también permiten albergar esperanzas para abordar con eficacia la prevención y el tratamiento de las enfermedades nuevas y las que han reaparecido últimamente, amenazando a los niños y a sus familiares.

El ámbito de la pediatría engloba el cuidado de todos los niños del mundo y debe contemplar las desigualdades en el acceso a los considerables recursos necesarios para un desarrollo normal, así como la protección frente a desastres naturales y provocados por el ser humano. Por desgracia, muchos niños aún no han llegado a beneficiarse de los considerables progresos en el campo de la prevención y el tratamiento de los problemas sanitarios. Para que nuestros crecientes conocimientos lleguen a beneficiar a todos los niños y jóvenes, los avances médicos y una buena práctica clínica han de ir emparejados con un propósito decidido de superar los sesgos inconscientes, la falta de voluntad política y las prioridades mal planteadas.

Esta nueva edición de *Nelson. Tratado de pediatría* intenta ofrecer la información esencial que necesitan los médicos de familia, el personal de los hospitales, los estudiantes de Medicina y todos los demás profesionales que intervienen en la salud pediátrica en todo el mundo, a fin de ayudarles a comprender y abordar con eficacia la enorme diversidad de problemas biológicos, psicológicos y sociales que afrontan los niños y los jóvenes. Además, a los subespecialistas les resultará útil la descripción de los trastornos concurrentes que suelen presentar sus pacientes. Nuestro objetivo es ser exhaustivos, concisos y próximos al lector, abarcando tanto los nuevos avances científicos clínicos como las prácticas pediátricas consagradas.

Esta 21.ª edición supone una revisión y reorganización de la anterior. Se incorporan muchas enfermedades y capítulos nuevos, y otros se amplían considerablemente o se modifican a fondo. Además, se han añadido numerosas tablas, fotografías, pruebas de imagen e ilustraciones nuevas, así como referencias bibliográficas actualizadas. En esta nueva edición se han incorporado cuatro nuevos editores asociados que aportan un amplio abanico de experiencia clínica. Los doctores Nathan Blum, Chief, Division of Developmental and Behavioral Pediatrics en el Children's Hospital of Philadelphia; Samir S. Shah, Director, Division of Hospital Medicine and Chief Metrics Officer, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Robert Tasker, Director, Pediatric NeuroCritical Care Medicine, Boston Children's Hospital, y Karen Wilson, Division Chief of General Pediatrics, Vice-Chair for Clinical and Translational Research, Kravis Children's Hospital de la Icahn School of Medicine at Mount Sinai, han contribuido a la planificación y edición de esta 21.ª edición.

Aunque, para un niño enfermo, sus familiares y su médico, incluso el cuadro más raro tiene una importancia capital, no todos los problemas sanitarios se pueden cubrir con el mismo grado de detalle en un tratado general de pediatría. Por tanto, se citan los artículos fundamentales y los libros de texto especializados que deberían consultarse si se desea más información. Además, a medida que se desarrollen nuevas recomendaciones o políticas, se actualizarán en nuestra página web.

El extraordinario valor de esta nueva edición de *Nelson. Tratado de pediatría* deriva de contar con numerosos colaboradores de sobrada experiencia en sus respectivas áreas; estamos en deuda con ellos debido a su gran trabajo, conocimientos, seriedad y buen criterio. También ofrecemos nuestro más sincero agradecimiento a Jennifer Shreiner y Sarah Barth, de la editorial Elsevier, y a Carolyn Redman, del departamento de Pediatría del Medical College of Wisconsin. Todos nosotros nos hemos empleado al máximo para crear una edición que sea útil a las personas dedicadas a la atención de niños y jóvenes, y a los que quieran saber más acerca de la salud infantil en todo el mundo.

En esta edición hemos recibido la ayuda informal de muchos miembros del cuerpo docente y de la plantilla de los servicios de Pediatría del Medical College of Wisconsin, la University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, la University of Cincinnati College of Medicine, la Harvard Medical School y el Kravis Children's Hospital de la Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Agradecemos muchísimo la colaboración de estas personas y la de los numerosos pediatras en ejercicio de todo el mundo que han dedicado su tiempo a ofrecernos sus acertadas sugerencias.

Por último, pero no por ello menos importante, deseamos expresar una especial gratitud a nuestras familias por su paciencia y comprensión por todo el tiempo que hemos dedicado como editores a la lectura y elaboración de esta edición.

Robert M. Kliegman, MD
Joseph W. St. Geme, III, MD
Nathan J. Blum, MD
Samir S. Shah, MD, MSCE
Robert C. Tasker, MBBS, MD
Karen M. Wilson, MD, MPH

El campo de la pediatría

PARTE I

Capítulo 1

Introducción a la pediatría

Lee M. Pachter

La pediatría es la única disciplina dedicada a todos los aspectos del cuidado y el bienestar de los lactantes, niños y adolescentes, lo que abarca su salud (crecimiento y desarrollo físico, mental, social y psicológico) y su capacidad para aprovechar al máximo su potencial cuando sean adultos. Los pediatras no solo deben prestar atención a aparatos y sistemas específicos, la genética y los procesos biológicos, sino también a las influencias ambientales, psicosociales, culturales y políticas, todo lo cual puede tener importantes repercusiones en la salud y el bienestar de los niños y sus familias.

Los niños no son capaces de defenderse plenamente. Al ser los profesionales dedicados a fomentar el bienestar de los niños, los pediatras deben ejercer como defensores de cada niño individual y del conjunto de todos los niños, con independencia de su cultura, religión, sexo, orientación sexual, raza o grupo étnico y de las demarcaciones locales, regionales y nacionales. Cuantas más privaciones políticas, económicas o sociales tenga una población, mayor es la necesidad de defender a sus niños y a aquellos que mantienen a los niños. Los jóvenes se encuentran entre las personas más vulnerables de la sociedad, y por ello sus necesidades deben recibir especial atención. A medida que la segmentación entre los distintos países va desdibujándose gracias a los avances en los medios de información, el transporte, la tecnología, la comunicación y la economía, la perspectiva *mundial* (en vez de nacional o local) de la pediatría se convierte tanto en una realidad como en una necesidad. La interconexión de los problemas de salud en todo el mundo ha adquirido un reconocimiento generalizado como consecuencia de las epidemias de Zika, Ébola, SRAG y SIDA, las guerras y el bioterrorismo, el tsunami de 2004, el terremoto ocurrido en Haití en 2010, el desplazamiento de familias durante la crisis de los refugiados sirios en 2016-2018 y la dureza creciente de las sequías, huracanes y ciclones a consecuencia del cambio climático.

La especialidad médica de la pediatría apareció hace más de un siglo como respuesta a la concienciación cada vez mayor de que los problemas de salud de los niños son distintos de los de los adultos, y que la respuesta de los niños a la enfermedad y al estrés varía en función de la edad y la etapa del desarrollo. En 1959, las Naciones Unidas aprobaron la **Declaración de los Derechos del Niño,** que articulaba el supuesto universal de que todos los niños de cualquier parte del mundo tienen unas necesidades y unos derechos fundamentales. En el momento actual, la afirmación de esos derechos y las iniciativas dirigidas a satisfacer esas necesidades son más importantes que nunca.

DATOS DEMOGRÁFICOS SOBRE LA SALUD INFANTIL A NIVEL MUNDIAL

Entre 1990 y 2010, la población mundial creció a un ritmo del 1,3% anual, descendiendo con respecto al 1,8% correspondiente a los 20 años anteriores. Este ritmo sigue disminuyendo; en 2016, la tasa de crecimiento era del 1,13%. En todo el mundo viven 2.340 millones de personas de 18 años o menos, lo que equivale aproximadamente a una tercera parte (32%) de la población mundial, constituida por 7.400 millones de personas. En 2016, el índice de natalidad medio en todo el mundo era de 18,5 nacimientos por 1.000 personas, correspondiendo el máximo a Nigeria, con 44,8/1.000, y el mínimo a Mónaco, con 6,6/1.000. Los índices de natalidad de los países más poblados (China, India y Estados Unidos) son del 12,4, el 19,3 y el 12,5 por 1.000 personas, respectivamente.

A pesar de las interconexiones a nivel mundial, la salud de los niños y jóvenes varía ampliamente entre las distintas regiones y naciones del mundo y dentro de ellas, en función de varios factores interrelacionados. Algunos de ellos son: 1) las condiciones económicas, 2) los aspectos educativos, sociales y culturales, 3) la infraestructura sanitaria y de los servicios sociales, 4) el clima y las características geográficas, 5) los recursos y prácticas agrícolas, de los que dependen los recursos nutricionales, 6) el grado de industrialización y urbanización, 7) la frecuencia genética de determinados trastornos, 8) la ecología de los agentes infecciosos y sus huéspedes, 9) la estabilidad social y 10) la orientación y estabilidad política. Aunque la genética, la biología y el acceso a una asistencia sanitaria asequible y de calidad son unos determinantes importantes, se ha demostrado que los determinantes *sociales* de la salud (el entorno físico, las condiciones políticas y económicas, los aspectos sociales y culturales y la psicología conductual) desempeñan un papel igual de importante, si no más, en los resultados en salud.

Para garantizar que las necesidades de los niños y adultos de todo el mundo no se vean eclipsadas por las necesidades locales, en el año 2000 la comunidad internacional estableció 8 **Objetivos de Desarrollo del Milenio** (ODM) que debían alcanzarse antes de 2015. A pesar de que los 8 ODM repercutían en el bienestar infantil, el **ODM 4** se centraba exclusivamente en los niños: reducir la **tasa de mortalidad en menores de 5 años** (**U5MR,** *under-five mortality rate*) en dos terceras partes entre 1990 y 2015. Se estimó que la malnutrición contribuía a más de una tercera parte de las muertes de niños menores de 5 años en todo el mundo, por lo que gran parte de los esfuerzos dirigidos a alcanzar este objetivo se centraron en aumentar la seguridad alimentaria doméstica. Otra estrategia para reducir la U5MR fue aumentar el índice de vacunación contra el sarampión, sobre todo en el África subsahariana.

Se lograron ciertos progresos en la consecución del ODM 4; la U5MR mundial se redujo en un 50% entre 1990 y 2015. Aunque no se alcanzó el objetivo de una reducción en dos terceras partes, el número de muertes de niños menores de 5 años descendió de 12,7 millones en 1990 a unos 6 millones en 2015, a pesar de que la población mundial creció durante ese mismo periodo.

La U5MR puede dividirse en mortalidad neonatal (menores de 1 mes de edad), infantil (menores de 1 año de edad) y en la niñez (entre 1 y 5 años de edad) (fig. 1.1). Las principales causas de U5MR en todo el mundo son las complicaciones del parto prematuro, la neumonía, la asfixia perinatal, los trastornos diarreicos y el paludismo. Muchas de estas causas se asocian a la **malnutrición.** Los niños del África subsahariana tienen 14 veces más probabilidades de morir antes de cumplir 5 años que los niños de regiones desarrolladas del mundo.

Las causas de mortalidad en menores de 5 años varían ampliamente entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. En los países en vías de desarrollo, el 66% de las muertes en niños menores de 5 años se deben a enfermedades infecciosas y parasitarias. En los 42 países que abarcan el 90% de las muertes infantiles, los trastornos diarreicos representaron el 22% de las muertes, la neumonía el 21%, el paludismo el 9%, el SIDA el 3% y el sarampión el 1%. Las causas neonatales contribuyeron en un 33%. En Estados Unidos, la neumonía (y la gripe) solo fue responsable del 2% de las muertes en menores de 5 años, y la contribución de los trastornos diarreicos y el paludismo fue insignificante. Las **lesiones involuntarias** es la causa más frecuente de muerte entre los niños estadounidenses de 1 a 4 años de edad y corresponde a aproximadamente el 33% de las muertes, seguida de las malformaciones congénitas (11%), los homicidios (9%) y las neoplasias malignas (8%). El resto de las causas constituyen menos del 5% de la mortalidad total en este grupo de edad (tabla 1.1). La **violencia** contribuye considerablemente a la mortalidad relacionada con las lesiones en todos los grupos de edad pediátricos (tablas 1.2 y 1.3). Aunque las lesiones involuntarias en los países en vías de desarrollo son en proporción menos importantes como causas de mortalidad que en los países desarrollados, las tasas absolutas y la contribución de estas lesiones a la morbilidad son bastante más altas.

La **tasa de mortalidad infantil** (muertes en niños menores de 1 año) equivale al 85% de la U5MR en los países industrializados, pero solo al 70% en los países menos desarrollados. Las muertes neonatales (menores de un mes de edad) también contribuyen considerablemente, aumentando su proporción a medida que disminuye la U5MR. A nivel mundial, la **tasa de mortalidad neonatal** de 19/1.000 nacidos vivos representa el 60% de la tasa de mortalidad infantil y el 45% de la U5MR. La tasa de mortalidad neonatal es responsable del 56% de la U5MR en los países desarrollados, del 45% en los países en vías de desarrollo, y solo del 38% en los países menos desarrollados. En los países en vías de desarrollo hay más niños menores de 5 años que mueren por causas no relacionadas con el parto.

En todo el mundo existen variaciones notables en las tasas de mortalidad infantil en función del país, la región, el nivel económico y el grado de desarrollo industrial, que son las categorías utilizadas por el Banco Mundial

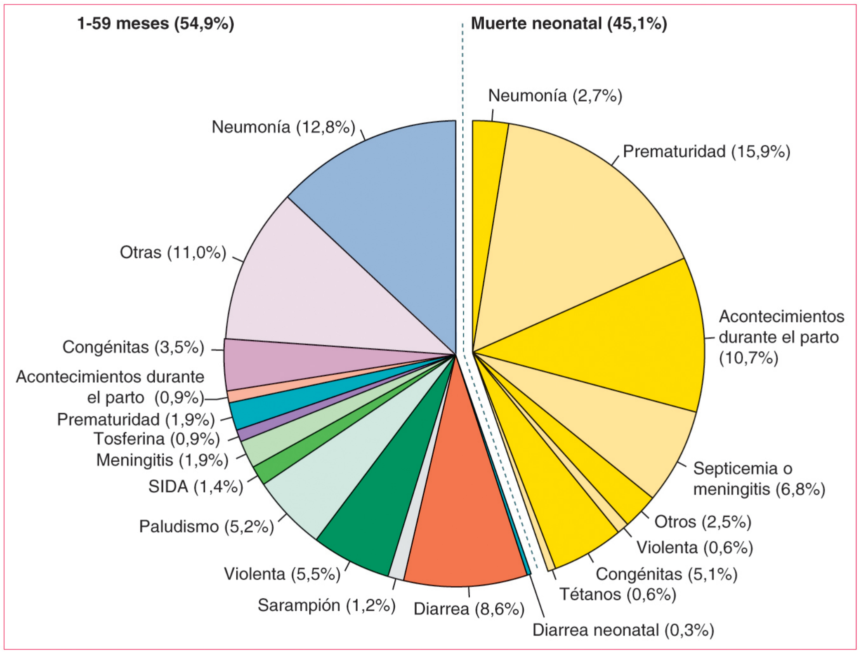

Fig. 1.1 Causas de muerte en menores de cinco años a nivel mundial, 2015. *(De Oza LLS, Hogan D, Chu Y, et al: Global, regional, and national causes of under-5-mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals,* Lancet *388:3027–3034, 2016, Fig 1, p 3029.)*

Tabla 1.1 Las diez principales causas de muerte por grupos de edad, Estados Unidos, 2015

Las 10 principales causas de muerte por grupos de edad, Estados Unidos – 2015

	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Total
1	Malformaciones congénitas 4.825	Lesión involuntaria 1.235	Lesión involuntaria 755	Lesión involuntaria 763	Lesión involuntaria 12.514	Lesión involuntaria 19.795	Lesión involuntaria 17.818	Neoplasias malignas 43.054	Neoplasias malignas 116.122	Cardiopatía 507.138	Cardiopatía 633.842
2	Prematuridad 4.084	Malformaciones congénitas 435	Neoplasias malignas 437	Neoplasias malignas 428	Suicidio 5.491	Suicidio 6.947	Neoplasias malignas 10.909	Cardiopatía 34.248	Cardiopatía 76.872	Neoplasias malignas 419.389	Neoplasias malignas 595.930
3	SMSL 1.568	Homicidio 369	Malformaciones congénitas 181	Suicidio 409	Homicidio 4.733	Homicidio 4.863	Cardiopatía 10.387	Lesión involuntaria 21.499	Lesión involuntaria 19.488	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 131.804	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 155.041
4	Complicaciones del embarazo 1.522	Neoplasias malignas 354	Homicidio 140	Homicidio 158	Neoplasias malignas 1.469	Neoplasias malignas 3.704	Suicidio 6.936	Hepatopatía 8.874	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 17.457	Cerebro-vascular 120.156	Lesión involuntaria 146.571
5	Lesión involuntaria 1.291	Cardiopatía 147	Cardiopatía 85	Malformaciones congénitas 156	Cardiopatía 997	Cardiopatía 3.522	Homicidio 2.895	Suicidio 8.751	Diabetes mellitus 14.166	Enfermedad de Alzheimer 109.495	Cerebro-vascular 140.323
6	Alt. placenta, cordón umbilical y membranas fetales 910	Gripe y neumonía 88	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 80	Cardiopatía 125	Malformaciones congénitas 386	Hepatopatía 844	Hepatopatía 2.861	Diabetes mellitus 6.212	Hepatopatía 13.278	Diabetes mellitus 56.142	Enfermedad de Alzheimer 110.561
7	Sepsis bacteriana 599	Septicemia 54	Gripe y neumonía 44	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 93	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 202	Diabetes mellitus 798	Diabetes mellitus 1.986	Cerebro-vascular 5.307	Cerebro-vascular 12.116	Lesión involuntaria 51.395	Diabetes mellitus 79.535
8	Dificultad respiratoria 462	Periodo perinatal 50	Cerebro-vascular 42	Cerebro-vascular 42	Diabetes mellitus 196	Cerebro-vascular 567	Cerebro-vascular 1.788	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 4.345	Suicidio 7.739	Gripe y neumonía 48.774	Gripe y neumonía 57.062
9	Enfermedad del sistema circulatorio 428	Cerebro-vascular 42	Neoplasias benignas 39	Gripe y neumonía 39	Gripe y neumonía 184	VIH 529	VIH 1.055	Septicemia 2.542	Septicemia 5.774	Nefropatía 41.258	Nefropatía 49.959
10	Hemorragia neonatal 406	Enfermedad crónica de vías respiratorias bajas 40	Septicemia 31	Empate: neoplasias benignas/ septicemia 33	Cerebro-vascular 166	Malformaciones congénitas 443	Septicemia 829	Nefropatía 2.124	Nefropatía 5.452	Septicemia 30.817	Suicidio 44.193

Datos procedentes de: National Vital Statistics System, National Center for Health Statistics, CDC.
Elaborado por: National Center for Injury Prevention and Control, CDC mediante WISQARS™.

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Injury Prevention and Control

Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

Tabla 1.2 Las diez principales causas de muerte violenta por grupos de edad; se han destacado las muertes por lesiones involuntarias, Estados Unidos, 2015

Las 10 principales causas de muerte violenta por grupos de edad; se han destacado las muertes por lesiones involuntarias, Estados Unidos – 2015

	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Total
1	Asfixia involuntaria 1.125	Ahogamiento involuntario 390	Accidente de tráfico involuntario 351	Accidente de tráfico involuntario 412	Accidente de tráfico involuntario 6.787	Intoxicación involuntaria 11.231	Intoxicación involuntaria 10.580	Intoxicación involuntaria 11.670	Intoxicación involuntaria 7.782	Caída involuntaria 28.486	Intoxicación involuntaria 47.478
2	Homicidio sin especificar 135	Accidente de tráfico involuntario 332	Ahogamiento involuntario 129	Suicidio por asfixia 234	Homicidio por arma de fuego 4.140	Accidente de tráfico involuntario 6.327	Accidente de tráfico involuntario 4.686	Accidente de tráfico involuntario 5.329	Accidente de tráfico involuntario 5.008	Accidente de tráfico involuntario 6.860	Accidente de tráfico involuntario 36.161
3	Homicidio, otras especificaciones clasificables 69	Homicidio sin especificar 153	Incendio o quemadura involuntarios 72	Suicidio por arma de fuego 139	Intoxicación involuntaria 3.920	Homicidio por arma de fuego 3.996	Suicidio por arma de fuego 2.952	Suicidio por arma de fuego 3.882	Suicidio por arma de fuego 3.951	Suicidio por arma de fuego 5.511	Caída involuntaria 33.381
4	Accidente de tráfico involuntario 64	Asfixia involuntaria 131	Homicidio por arma de fuego 69	Homicidio por arma de fuego 121	Suicidio por arma de fuego 2.461	Suicidio por arma de fuego 3.118	Suicidio por asfixia 2.219	Suicidio por asfixia 2.333	Caída involuntaria 2.504	Involuntaria sin especificar 5.204	Suicidio por arma de fuego 22.018
5	Asfixia sin determinar 50	Incendio o quemadura involuntarios 100	Accidente en medio de transporte terrestre de otro tipo 32	Ahogamiento involuntario 87	Suicidio por asfixia 2.119	Suicidio por asfixia 2.504	Homicidio por arma de fuego 2.197	Suicidio por intoxicación 1.835	Suicidio por intoxicación 1.593	Asfixia involuntaria 3.837	Homicidio por arma de fuego 12.979
6	Ahogamiento involuntario 30	Atropello involuntario, otros 75	Asfixia involuntaria 31	Accidente en medio de transporte terrestre de otro tipo 51	Ahogamiento involuntario 504	Suicidio por intoxicación 769	Suicidio por intoxicación 1.181	Homicidio por arma de fuego 1.299	Suicidio por asfixia 1.535	Intoxicación involuntaria 2.198	Suicidio por asfixia 11.855
7	Homicidio por asfixia 24	Homicidio, otras especificaciones clasificables 73	Involuntaria asociada a la naturaleza o ambiente 24	Incendio o quemadura involuntarios 41	Suicidio por intoxicación 409	Intoxicación sin determinar 624	Intoxicación sin determinar 699	Caída involuntaria 1.298	Asfixia involuntaria 777	Reacciones adversas 1.721	Involuntaria sin especificar 6.930
8	Incendio o quemadura involuntarios 22	Homicidio por arma de fuego 50	Atropello involuntario, otros 20	Intoxicación involuntaria 36	Homicidio por arma blanca 312	Ahogamiento involuntario 445	Caída involuntaria 492	Intoxicación sin determinar 828	Involuntaria sin especificar 696	Incendio o quemadura involuntarios 1.171	Asfixia involuntaria 6.914
9	Indeterminada sin especificar 21	Homicidio por asfixia 31	Intoxicación involuntaria 17	Asfixia involuntaria 26	Intoxicación sin determinar 234	Homicidio por arma blanca 399	Ahogamiento involuntario 374	Asfixia involuntaria 469	Homicidio por arma de fuego 681	Suicidio por intoxicación 1.005	Suicidio por intoxicación 6.816
10	Empate entre cuatro causas 12	Caída involuntaria 30	Golpe involuntario 17	Suicidio por intoxicación 23	Caída involuntaria 217	Caída involuntaria 324	Homicidio por arma blanca 291	Ahogamiento involuntario 450	Empate: intoxicación sin determinar, incendio o quemadura involuntaria 565	Suicidio por asfixia 908	Ahogamiento involuntario 3.602

Datos procedentes de: National Center for Health Statistics (NCHS), National Vital Statistics System.
Elaborado por: National Center for Injury Prevention and Control, CDC using WISQARS™.

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Injury Prevention and Control

Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

(http://wdi.worldbank.org/table/2.18). En 2015, 8 países tenían una U5MR igual o superior a 100 por 1.000 nacidos vivos (todos en la región de África de la OMS) (fig. 1.2). La U5MR media en los países de bajos ingresos era de 76/1.000 nacidos vivos, y en los países con ingresos elevados era de 6/1.000. No obstante, los ingresos y la riqueza no son los únicos determinantes de la mortalidad. Por ejemplo, en 2016 Estados Unidos fue el 10.° país con un producto interior bruto per cápita más alto, pero ocupaba el puesto 57 de menor tasa de mortalidad infantil.

Además de las tasas de mortalidad, las causas de muerte también varían según el grado de desarrollo del país. En Estados Unidos, las tres causas principales de mortalidad entre niños menores de 5 años fueron las malformaciones congénitas, los trastornos relacionados con el embarazo y un bajo peso al nacer y las lesiones involuntarias. En cambio, en los países en vías de desarrollo, la mayoría de las muertes infantiles se deben a neumonía, trastornos diarreicos y paludismo.

LA TRANSFORMACIÓN DEL MUNDO DE LA PEDIATRÍA

En el siglo XX se produjeron importantes mejoras de la salud infantil en los países industrializados gracias a la introducción de las vacunas, los antibióticos y unas mejores prácticas de higiene. Las iniciativas dirigidas a controlar las enfermedades infecciosas se vieron complementadas por un conocimiento más extenso del papel de la nutrición en la prevención de las enfermedades y el mantenimiento de la salud. En Estados Unidos, Canadá y algunas partes de Europa, los descubrimientos nuevos y constantes en estas áreas dieron lugar al establecimiento de **consultorios de puericultura** de financiación pública para familias con bajos ingresos. Aunque el ritmo del control de las enfermedades infecciosas era desigual en las distintas partes del mundo, esta orientación al *control* vino acompañada de un descenso considerable de la morbilidad y la mortalidad en todos los países.

A finales del siglo XX, gracias al mejor control de las enfermedades infecciosas logrado mediante una prevención y un tratamiento más eficaces (p. ej., la erradicación de la poliomielitis en el hemisferio occidental), la medicina pediátrica de los países industrializados dirigió cada vez más su atención a una amplia gama de enfermedades no infecciosas agudas y crónicas. Algunas de ellas eran trastornos potencialmente mortales o que provocaban discapacidad transitoria o permanente. Se produjeron avances en el diagnóstico, los cuidados y el tratamiento de la leucemia y otras neoplasias, la fibrosis quística, la drepanocitosis, las enfermedades del recién nacido, las cardiopatías congénitas, los defectos genéticos, las enfermedades reumáticas, las enfermedades renales y los trastornos metabólicos y endocrinos.

Hasta la década de 1970 y comienzos de la de 1980, los niños afectados por **drepanocitosis** a menudo fallecían en los 3 primeros años de vida, muchas veces a consecuencia de una septicemia fulminante causada por bacterias encapsuladas. En la década de 1980, un estudio multicéntrico demostró que la instauración precoz de *profilaxis con penicilina* reducía en un 84% el riesgo de septicemia por neumococo. La esperanza de vida de los pacientes con drepanocitosis aumentó al iniciar la profilaxis con penicilina en momentos precoces de la vida. El uso de la profilaxis con penicilina se convirtió en el tratamiento de referencia, dando lugar a un aumento de la importancia de la detección precoz de la drepanocitosis (que provocó la expansión mundial del *cribado neonatal*) y allanando el camino para los avances en el tratamiento crónico de la enfermedad, como las transfusiones, el cribado radiológico de los infartos cerebrales asintomáticos y la hidroxicarbamida como tratamiento modificador de la enfermedad. El éxito de la profilaxis con penicilina probablemente impulsó un aumento del ritmo de las innovaciones en el

Tabla 1.3 Las diez principales causas de muerte violenta por grupos de edad; se han destacado las muertes intencionales, Estados Unidos, 2015

Las 10 principales causas de muerte violenta por grupos de edad; se han destacado las muertes intencionales, Estados Unidos – 2015

	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	Total
1	Asfixia involuntaria 1.125	Ahogamiento involuntario 390	Accidente de tráfico involuntario 351	Accidente de tráfico involuntario 412	Accidente de tráfico involuntario 6.787	Intoxicación involuntaria 11.231	Intoxicación involuntaria 10.580	Intoxicación involuntaria 11.670	Intoxicación involuntaria 7.782	Caída involuntaria 28.486	Intoxicación involuntaria 47.478
2	Homicidio sin especificar 135	Accidente de tráfico involuntario 332	Ahogamiento involuntario 129	Suicidio por asfixia 234	Homicidio por arma de fuego 4.140	Accidente de tráfico involuntario 6.327	Accidente de tráfico involuntario 4.686	Accidente de tráfico involuntario 5.329	Accidente de tráfico involuntario 5.008	Accidente de tráfico involuntario 6.860	Accidente de tráfico involuntario 36.161
3	Homicidio, otras especificaciones clasificables 69	Homicidio sin especificar 153	Incendio o quemadura involuntarios 72	Suicidio por arma de fuego 139	Intoxicación involuntaria 3.920	Homicidio por arma de fuego 3.996	Suicidio por arma de fuego 2.952	Suicidio por arma de fuego 3.882	Suicidio por arma de fuego 3.951	Suicidio por arma de fuego 5.511	Caída involuntaria 33.381
4	Accidente de tráfico involuntario 64	Asfixia involuntaria 131	Homicidio por arma de fuego 69	Homicidio por arma de fuego 121	Suicidio por arma de fuego 2.461	Suicidio por arma de fuego 3.118	Suicidio por asfixia 2.219	Suicidio por asfixia 2.333	Caída involuntaria 2.504	Involuntaria sin especificar 5.204	Suicidio por arma de fuego 22.018
5	Asfixia sin determinar 50	Incendio o quemadura involuntarios 100	Accidente en medio de transporte terrestre de otro tipo 32	Ahogamiento involuntario 87	Suicidio por asfixia 2.119	Suicidio por asfixia 2.504	Homicidio por arma de fuego 2.197	Suicidio por intoxicación 1.835	Suicidio por intoxicación 1.593	Asfixia involuntaria 3.837	Homicidio por arma de fuego 12.979
6	Ahogamiento involuntario 30	Atropello involuntario, otros 75	Asfixia involuntaria 31	Accidente en medio de transporte terrestre de otro tipo 51	Ahogamiento involuntario 504	Suicidio por intoxicación 769	Suicidio por intoxicación 1.181	Homicidio por arma de fuego 1.299	Suicidio por asfixia 1.535	Intoxicación involuntaria 2.198	Suicidio por asfixia 11.855
7	Homicidio por asfixia 24	Homicidio, otras especificaciones clasificables 73	Involuntaria asociada a la naturaleza o ambiente 24	Incendio o quemadura involuntarios 41	Suicidio por intoxicación 409	Intoxicación sin determinar 624	Intoxicación sin determinar 699	Caída involuntaria 1.298	Asfixia involuntaria 777	Reacciones adversas 1.721	Involuntaria sin especificar 6.930
8	Incendio o quemadura involuntarios 22	Homicidio por arma de fuego 50	Atropello involuntario, otros 20	Intoxicación involuntaria 36	Homicidio por arma blanca 312	Ahogamiento involuntario 445	Caída involuntaria 492	Intoxicación sin determinar 828	Involuntaria sin especificar 696	Incendio o quemadura involuntarios 1.171	Asfixia involuntaria 6.914
9	Indeterminada sin especificar 21	Homicidio por asfixia 31	Intoxicación involuntaria 17	Asfixia involuntaria 26	Intoxicación sin determinar 234	Homicidio por arma blanca 399	Ahogamiento involuntario 374	Asfixia involuntaria 469	Homicidio por arma de fuego 681	Suicidio por intoxicación 1.005	Suicidio por intoxicación 6.816
10	Empate entre cuatro causas 12	Caída involuntaria 30	Golpe involuntario 17	Suicidio por intoxicación 23	Caída involuntaria 217	Caída involuntaria 324	Homicidio por arma blanca 291	Ahogamiento involuntario 450	Empate: intoxicación sin determinar, incendio o quemadura involuntaria 565	Suicidio por asfixia 908	Ahogamiento involuntario 3.602

Datos procedentes de: National Center for Health Statistics (NCHS), National Vital Statistics System.
Elaborado por: National Center for Injury Prevention and Control, CDC using WISQARS™.

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Injury Prevention and Control

Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, ya que los niños que padecían la enfermedad ahora tenían una mayor esperanza de vida. Mientras que en la época anterior a la profilaxis, los niños solían morir antes de los 3 años de edad, en la actualidad el 95% de las personas que nacen con drepanocitosis viven hasta los 18 años y la mayoría llegan a la quinta década de la vida.

También se han producido asombrosos avances en el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda** (LLA), la neoplásica maligna pediátrica más frecuente. Las tasas de supervivencia a los 5 años han aumentado desde menos del 10% en la década de 1960 hasta más del 90% en el periodo 2000-2005. La supervivencia de la **fibrosis quística** también ha experimentado importantes mejorías. En la década de 1960, la mayoría de los niños con fibrosis quística no llegaban a la edad escolar. Gracias a los avances en los tratamientos pulmonares y nutricionales, así como a la instauración precoz de estos tratamientos tras una identificación más temprana de la enfermedad mediante el cribado neonatal, un niño nacido con fibrosis quística en 2010 tiene una esperanza de vida proyectada de 39-56 años.

Estos importantes avances en el tratamiento de las enfermedades pediátricas crónicas se consiguieron tras la introducción de grandes mejoras en la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas agudas, al menos en los países industrializados. Esto permitió que los recursos humanos y económicos pasasen a estar dirigidos a las enfermedades crónicas.

LAS NUEVAS MORBILIDADES

Gracias a los avances en salud pública dirigidos a reducir la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas (vacunación, higiene, antibióticos), junto con el auge de los progresos tecnológicos en asistencia clínica, se empezó a prestar atención a las **nuevas morbilidades,** que son trastornos y problemas conductuales, del desarrollo y psicosociales que cada vez se asocian más a unos resultados subóptimos de salud y calidad de vida. El American Academy of Pediatrics (AAP) **Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health** afirmó que la prevención, la detección precoz y el tratamiento de estos tipos de problemas de salud en la infancia deberían constituir el enfoque central del campo de la pediatría, para lo cual sería necesario ampliar la base de conocimientos acerca de 1) los factores físicos y ambientales que repercuten en el comportamiento, 2) el comportamiento y desarrollo infantiles normales, 3) las conductas de salud pertenecientes a la salud infantil y 4) los trastornos conductuales y del desarrollo leves, moderados y graves. Para lograr todo esto haría falta redefinir el concepto de la capacitación profesional, mejorar la comunicación clínica y las técnicas de entrevista, ampliar los recursos de salud mental dirigidos a la población pediátrica y modificar la asignación del tiempo de las visitas de supervisión del estado de salud infantil para abordar estos aspectos. En 2001, este comité revisó la situación de estos problemas e insistió en la necesidad de hacer frente a los aspectos ambientales y sociales además de a las cuestiones del desarrollo y conductuales (tabla 1.4). Estos aspectos incluyen la violencia, las armas de fuego, el consumo de sustancias tóxicas y los problemas escolares, así como la pobreza, la falta de vivienda, las familias monoparentales, el divorcio, los medios de comunicación y la puericultura. Aunque esta lista en aumento puede parecer abrumadora y que sobrepasa el ámbito de las competencias habituales de los pediatrías (es decir, la salud física y el desarrollo), muchos de estos aspectos conductuales, ambientales y psicosociales (que entran en la categoría de los determinantes sociales de la salud) son responsables de gran parte de la variabilidad de los resultados

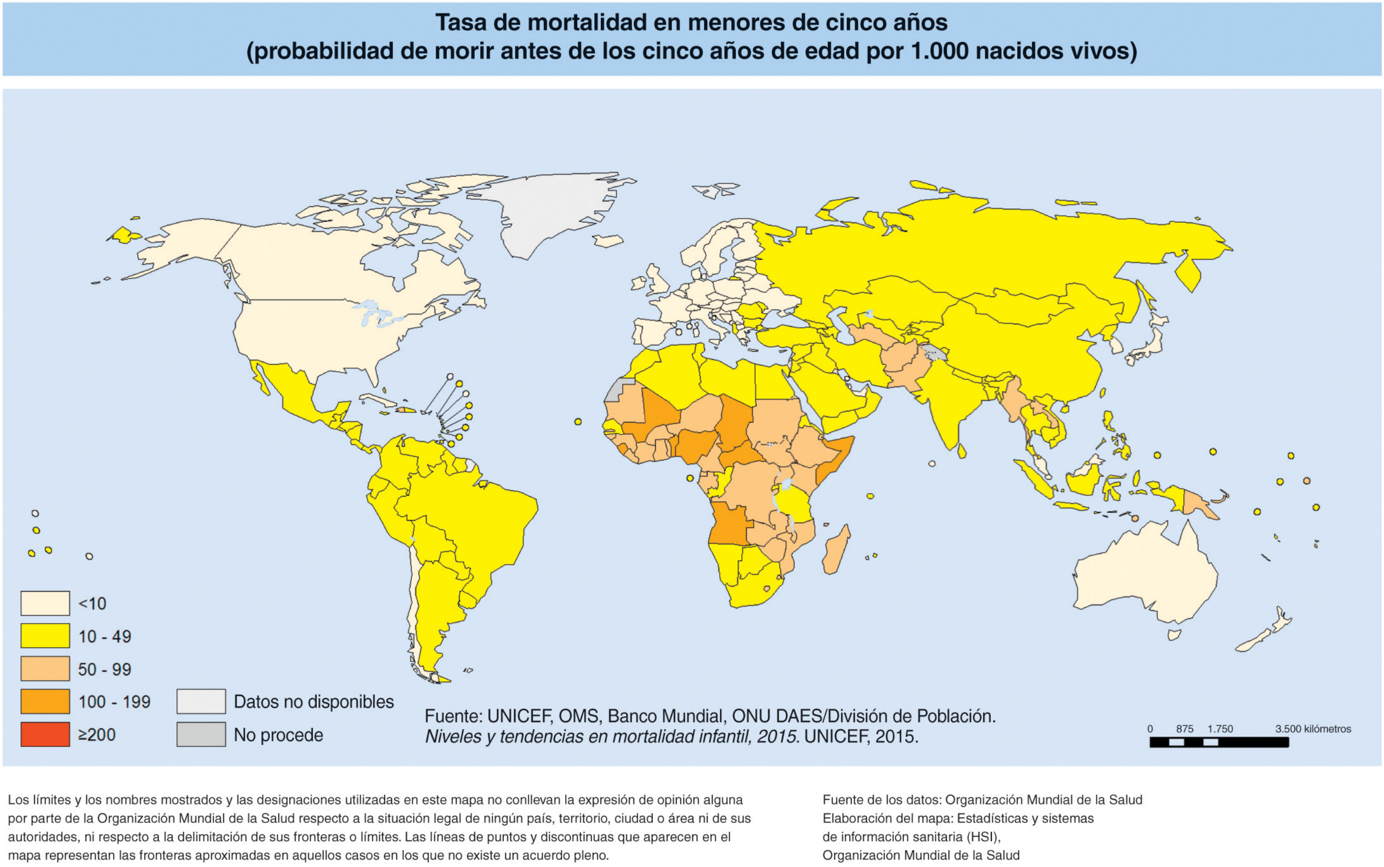

Fig. 1.2 Tasa de mortalidad en menores de cinco años, 2015. Probabilidad de morir antes de los 5 años de edad por 1.000 nacidos vivos. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2015.)*

Tabla 1.4 Evolución histórica de las nuevas morbilidades en salud infantil*

LAS NUEVAS MORBILIDADES (1982-1993)	REVISIÓN DE LAS NUEVAS MORBILIDADES (2001)	LAS NUEVAS MORBILIDADES «NUEVAS» (de 2010 a la actualidad)
Trastornos del comportamiento/ salud mental	Problemas escolares	Experiencias adversas en la infancia (EAI)
Crisis familiar	Trastornos del estado de ánimo y por ansiedad	Estrés tóxico
Maltrato y abandono	Suicidio/homicidio en adolescentes	Carga alostática
Enfermedades prolongadas	Armas de fuego en el hogar	Enfermedades crónicas asociadas al estilo de vida (p. ej., obesidad, diabetes de tipo 2, hipertensión)
Drogadicción	Violencia escolar	Trastornos del comportamiento (autismo, TDAH, depresión, ansiedad)
Dificultades escolares	Drogadicción y alcoholismo Infección por VIH Efectos de los medios de comunicación Pobreza Falta de vivienda Familias monoparentales Efectos del divorcio Dificultades de los padres laboralmente activos Calidad y políticas sobre puericultura	Inseguridad alimentaria Salud bucodental Ser testigo de violencia en la comunidad o interpersonal Represalias o acoso por parte de coetáneos Discriminación

*Cada columna añade más categorías y mejoras a las columnas anteriores.
TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

en salud en niños y jóvenes. Fue necesario cambiar la función de la pediatría y los límites de la práctica clínica para incluir estos factores destacados que contribuyen a la salud y bienestar infantiles. Se desarrollaron nuevos modelos asistenciales, dependientes de una estrecha colaboración y coordinación con otros profesionales dedicados al bienestar infantil (p. ej., trabajadores sociales, psicólogos, especialistas en salud mental, educadores). A medida que se expandió este modelo, también lo hizo la función de la familia, en especial la del cuidador del niño, que paso de ser un receptor pasivo de los servicios profesionales a convertirse en un socio más equitativo y participativo en la identificación de los problemas que era necesario abordar, así como en la decisión de las opciones terapéuticas que mejor «encajan» con el niño, su familia y la enfermedad.

El planteamiento de los problemas destacados de salud infantil bajo el concepto de «nueva morbilidad» reconoce que los determinantes de la salud

son heterogéneos, aunque se encuentran interconectados. La biología, la genética, la sanidad, las conductas, las condiciones sociales y el ambiente no deben considerarse determinantes mutuamente excluyentes, sino que ejercen su influencia mediante complejas interacciones a múltiples niveles. Por ejemplo, los cambios epigenéticos secundarios a determinadas situaciones sociales y ambientales ilustran la influencia del contexto sobre la expresión génica.

Los estudios han demostrado que, aunque estos determinantes interrelacionados son importantes para una salud, un desarrollo y un bienestar óptimos, las aportaciones más importantes a los resultados en salud corresponden a los dominios conductual, social y ambiental: los **determinantes sociales de la salud.** Entre el 40 y el 70% de la variación relativa en determinados resultados en salud se atribuye a la situación social y económica, las conductas sanitarias y los factores ambientales. Mientras que la educación médica y la práctica clínica tradicionales se centraban en los determinantes biológicos, genéticos y sanitarios de la salud, la identificación de nuevas morbilidades como el centro de atención de la prestación de asistencia sanitaria infantil refuerza la necesidad de abordar os determinantes sociales como un componente fundamental de los cuidados, la formación y la investigación en pediatría.

Las nuevas morbilidades «nuevas»

El concepto de nuevas morbilidades puso en perspectiva la importancia de abordar los determinantes sociales de la salud, así como el aumento de la prevalencia y la relevancia de las enfermedades físicas y conductuales crónicas en la asistencia pediátrica. Desde entonces, los avances logrados en la epidemiología, fisiología y epigenética han ampliado el ámbito de la investigación de los efectos de una amplia gama de determinantes de la salud y han planteado unos modelos más sofisticados para explicar los mecanismos subyacentes a sus efectos (tabla 1.4).

Experiencias adversas en la infancia

Las experiencias adversas en la infancia **(EAI)** son acontecimientos estresantes experimentados durante la infancia que pueden tener profundas consecuencias para la salud durante la niñez y durante toda la trayectoria vital hasta la edad adulta. Las EAI se definieron inicialmente como *maltrato* (físico, emocional, abuso sexual), *abandono* (físico y emocional) y *dificultades domésticas/disfunción familiar* (maltrato entre los padres, enfermedades mentales en el hogar, toxicomanía en el hogar, encarcelamiento de miembros de la familia, separación o divorcio de los padres). Los estudios retrospectivos han demostrado un efecto de dosis-respuesta escalonado de las EAI experimentadas durante la infancia sobre la futura salud del adulto. Por ejemplo, una mayor cantidad de EAI se asoció con un aumento significativo del riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía, depresión, obesidad y cáncer en momentos posteriores de la vida. Las personas que sufrieron 6 o más EAI de niños fallecieron casi 20 años antes que aquellas que no experimentaron ninguna EAI.

Aunque el concepto original de EAI incluía los traumas psicosociales a nivel familiar, recientemente se ha intentado ampliar el concepto para incluir factores estresantes a nivel «macro», como los correspondientes al vecindario y la comunidad (tabla 1.5). Algunos de ellos son el hecho de presenciar violencia en la comunidad, la pobreza, el acoso y las represalias por parte de coetáneos, el aislamiento con respecto a los coetáneos, el hecho de vivir en barrios poco seguros, un capital social reducido del barrio, el hecho de vivir en casas de acogida y ser víctima de discriminación o racismo.

Las EAI y otros traumas psicosociales pueden influir en la salud a través de varios mecanismos. Las EAI se asocian con la adopción de conductas de riesgo de enfermedades crónicas como cáncer de pulmón, hepatopatía, obesidad, infección por el virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino, enfermedad pulmonar crónica y mortalidad prematura. Los traumas infantiles también pueden perturbar el neurodesarrollo en etapas críticas y contribuir al deterioro social, emocional y cognitivo. Por último, las EAI pueden ser una causa de estrés tóxico y alterar la regulación de los procesos fisiológicos normales.

Tabla 1.5 Clasificación de las experiencias adversas en la infancia (EAI)

CATEGORÍA	ELEMENTOS
Maltrato y abandono	Maltrato físico* Abandono físico* Maltrato emocional* Abandono emocional* Abusos sexuales*
Disfunción familiar	Violencia en la pareja* Toxicomanía en el hogar* Enfermedades mentales en el hogar* Separación o divorcio de los padres* Encarcelamiento de un miembro de la familia* Conflicto entre los padres
Dificultades a nivel de la comunidad	Presenciar actos violentos en la comunidad Seguridad del barrio Falta de conexión/confianza en el barrio Discriminación
Otras	Acoso/represalias por parte de coetáneos Vivir en casas de acogida Aislamiento social Nivel socioeconómico bajo/pobreza

*Elementos incluidos en el estudio original de Kaiser sobre EAI.

Estrés tóxico y carga alostática

Los efectos del estrés están moderados por la intensidad del estrés, la respuesta biológica al estrés y el ambiente social y físico en el que se experimenta el estrés. El **estrés tóxico** se produce cuando un niño experimenta sucesos estresantes crónicos, intensos o prolongados con una amortiguación insuficiente por parte del sistema de apoyo social del niño (principalmente los padres y los cuidadores adultos). El estrés psicosocial tóxico influye en la salud física al producir una **carga alostática,** que es un trastorno de la regulación fisiopatológica de los sistemas normales de regulación. La carga alostática es el «desgaste» que experimentan el cuerpo y sus mecanismos reguladores como respuesta a un estrés crónico y sin amortiguar. Los sistemas que pueden verse afectados por la carga alostática son el neuroendocrino, el cardiovascular, el inmunitario y el metabólico. El estrés crónico puede alterar la regulación de las hormonas de estrés de los sistemas hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y simpático-suprarrenal-medular (SSM), las citocinas inflamatorias, las hormonas (p. ej., insulina), los factores inmunológicos (p. ej., fibrinógeno, proteína C reactiva) y los marcadores cardiovasculares (p. ej., presión arterial) y dar lugar a trastornos fisiopatológicos asociados a enfermedades crónicas. El estrés crónico también puede tener efectos a nivel genético. Varios estudios de envejecimiento celular han demostrado que el estrés crónico reduce la longitud de los telómeros, un determinante del envejecimiento a nivel celular. Se ha demostrado la aparición de cambios epigenéticos, como la metilación diferencial del ADN en el sistema inmunitario, después de sufrir maltrato infantil y síndrome de estrés postraumático (SEPT), lo que contribuye a la alteración de la regulación inflamatoria e inmunitaria.

La pediatría, la psicología del desarrollo, las ciencias básicas y la salud pública han aportado importantes avances al estudio de los determinantes conductuales, del desarrollo y sociales de la salud infantil. La influencia del estrés psicosocial provocado por las dificultades del entorno, aunque siempre se había considerado importante, ha adquirido una mayor repercusión desde que los epidemiólogos han asociado su aparición con morbilidades importantes a lo largo de la vida, así como a raíz de que la neurociencia básica y clínica aportasen un planteamiento a múltiples niveles para comprender cómo los problemas conductuales y psicosociales «calan hondo», dando lugar a trastornos de la función y la regulación fisiológica.

Modelo de ecobiodesarrollo

Se ha propuesto un modelo de ecobiodesarrollo para integrar los factores ambientales, biológicos y del desarrollo en un modelo de salud y enfermedad (fig. 1.3). Este modelo plantea que la ecología (o el entorno físico y social) influye en la biología mediante los mecanismos epigenéticos y de carga alostática comentados anteriormente. El entorno también influye en el desarrollo de las teorías del curso de vida, que tienen en cuenta los efectos de las exposiciones tóxicas y las adversidades durante la infancia sobre la salud cognitiva, conductual y física a lo largo de la trayectoria vital. La biología influye en el desarrollo mediante la maduración cerebral y la neuroplasticidad, que a su vez también se ven afectadas por aportaciones del entorno social y físico. El modelo de ecobiodesarrollo concuerda con el modelo biopsicosocial, al que añade una dimensión de desarrollo del curso de vida.

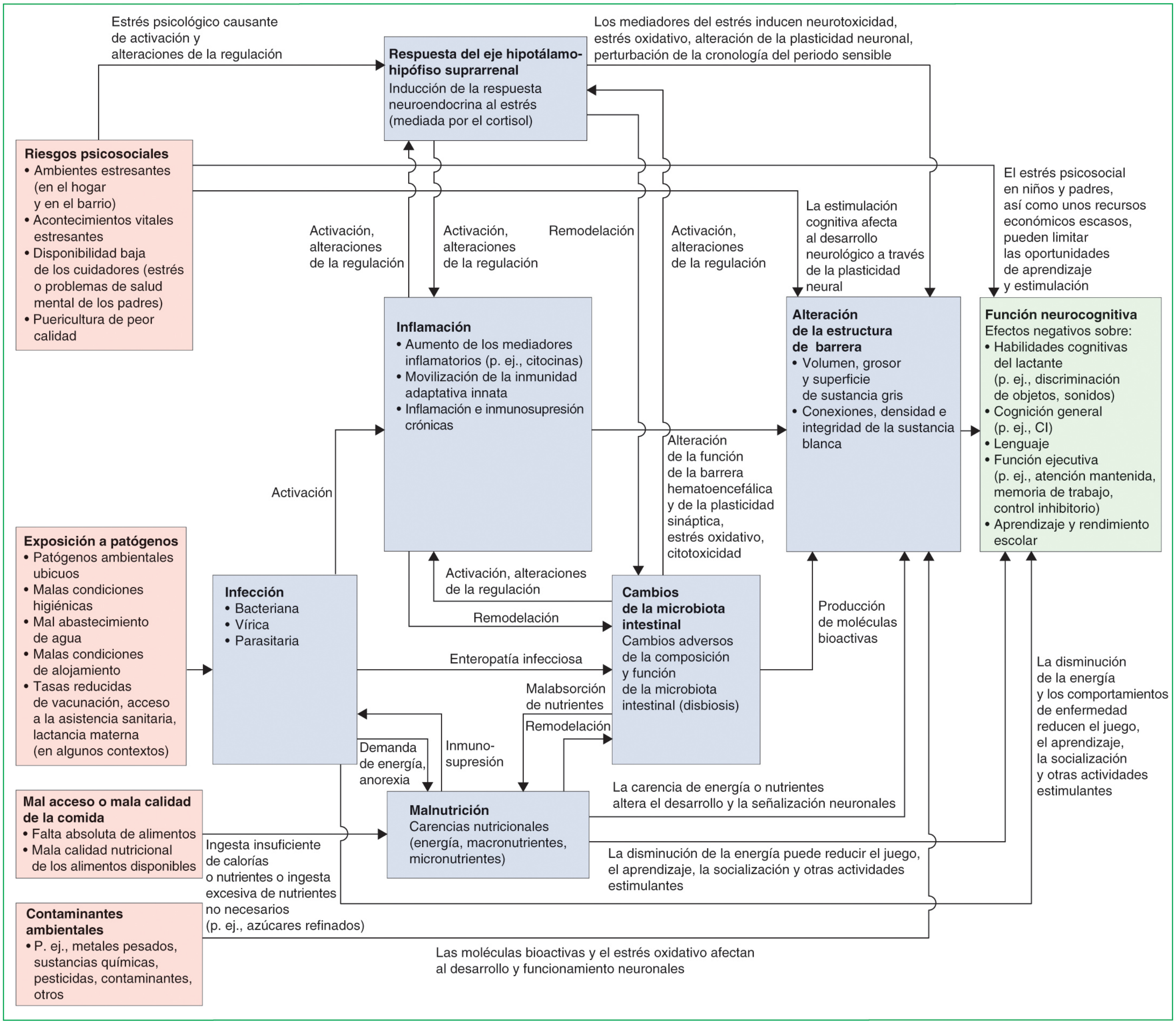

Fig. 1.3 **Nuevas vías biológicas propuestas para la mediación de los efectos de determinados riesgos estresantes o adversos asociados a la pobreza sobre los resultados neurocognitivos en niños.** Interacciones complejas entre los principales factores de riesgo asociados a la pobreza, centradas en las vías biológicas fundamentales relacionadas con la malnutrición, la infección y la inflamación, y las respuestas neuroendocrinas al estrés. *(De Jensen SKG, Berens AE, Nelson CA: Effects of poverty on interacting biological systems underlying child development,* Lancet *1:225–238, 2017, Fig 1, p 228.)*

ENFERMEDADES CRÓNICAS Y NIÑOS CON NECESIDADES SANITARIAS ESPECIALES

La asistencia de los niños con enfermedades crónicas se ha convertido en una parte cada vez mayor de la pediatría clínica, tanto para los pediatras generales como para los subespecialistas pediátricos. El U.S. Maternal and Child Health Bureau define a los **niños y jóvenes con necesidades sanitarias especiales** (**CSHCN,** *children with special health care needs*) como «aquellos con un riesgo elevado de sufrir trastornos físicos, del desarrollo, conductuales o emocionales crónicos y que también precisan unos servicios sanitarios y afines de un tipo determinado o en una cantidad superior a la que por lo general precisan los niños». Según la **National Survey of Children's Health (NSCH)** estadounidense realizada en 2011/12, más de 14,5 millones, lo que equivale al 20% de los niños estadounidenses tienen una necesidad sanitaria especial. La National Survey of Children with Special Health Care Needs (NS-CSHCN) de 2009-2010 reveló que en casi una cuarta parte (23%) de los hogares estadounidenses con niños vive un niño con una necesidad especial. Las enfermedades que presentan estos niños son sumamente heterogéneas e incluyen parálisis cerebral, asma, obesidad, drepanocitosis, diabetes, dificultades de aprendizaje, trastornos de la comunicación, síndrome de Down, cardiopatías, migrañas, depresión, trastorno de la conducta, autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (tabla 1.6). La mayor parte de estos niños necesitan unos cuidados especiales además de la atención primaria. En Estados Unidos, el 0,4-0,7% de los niños se incluyen en la categoría de «complejidad médica máxima»; estos niños justifican el 15-33% de todo el gasto sanitario pediátrico. Los niños con complejidades médicas explican más del 70% de los reingresos hospitalarios.

Nueve de cada diez CSHCN presentan dificultades funcionales en los dominios sensorial, cognitivo, motriz, emocional o conductual (tabla 1.7). Más del 65% (7,2 millones) de CSHCN padecen trastornos que afectan a sus actividades diarias, y más de 2,3 millones de familias experimentan dificultades económicas a causa de las necesidades sanitarias especiales de sus hijos. El hecho de que el 25% de los familiares de los CSHCN soliciten reducciones de jornada o dejen de trabajar debido a las necesidades sanitarias especiales de sus hijos pone de relieve el impacto social y económico de las enfermedades pediátricas crónicas, tanto a nivel individual como nacional.

Tabla 1.6 Problemas de salud en niños con necesidades sanitarias especiales (CSHCN)*

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Depresión
Problemas de ansiedad
Problemas conductuales o de comportamiento
Autismo, trastornos generalizados del desarrollo, trastorno del espectro autista
Retraso del desarrollo
Retraso mental
Trastornos de la comunicación
Asma
Diabetes
Epilepsia o trastornos convulsivos
Migrañas o cefaleas frecuentes
Traumatismo craneoencefálico
Problemas cardiacos, incluidas las cardiopatías congénitas
Problemas sanguíneos, incluidas la anemia o la drepanocitosis
Fibrosis quística
Parálisis cerebral
Distrofia muscular
Síndrome de Down
Artritis o problemas articulares
Alergias

*Esta lista no es exhaustiva y no incluye todas las dificultades funcionales que podrían padecer los CSHCN.
Adaptada de la Child and Adolescent Health Measurement Initiative (2012). 2009/10 NS-CSHCN: Health Conditions and Functional Difficulties, Data Resource Center, con el apoyo del Cooperative Agreement 1-U59-MC06980-01 del US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA), Maternal and Child Health Bureau (MCHB). www.childhealthdata.org. Consultado el 27 de enero de 2012.

Tabla 1.7 Dificultades funcionales en niños con necesidades sanitarias especiales (CSHCN)*

Dificultades relativas a…
La respiración o problemas respiratorios
La deglución, la digestión de alimentos o problemas del metabolismo
La circulación de la sangre
Dolor físico recurrente o crónico, incluidas las cefaleas
La visión, a pesar de usar gafas o lentes de contacto
La audición, a pesar de usar audífonos u otros dispositivos
Cuidar de sí mismo, como para comer, vestirse o asearse
La coordinación o deambulación
El uso de las manos
El aprendizaje, la comprensión o la atención
El habla, la comunicación o hacerse entender
Sensación de ansiedad o depresión
Problemas de conducta como actos impulsivos, peleas, acoso o discusiones
Entablar amistades y mantenerlas

*Esta lista no es exhaustiva y no incluye todas las dificultades funcionales que podrían padecer los CSHCN.
Adaptada de la Child and Adolescent Health Measurement Initiative (2012). 2009/10 NS-CSHCN: Health Conditions and Functional Difficulties, Data Resource Center, con el apoyo del Cooperative Agreement 1-U59-MC06980-01 del US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration (HRSA), Maternal and Child Health Bureau (MCHB). www.childhealthdata.org. Consultado el 27 de enero de 2012.

Los pediatras suelen ser los «representantes» del cuidado profesional de estos niños y proporcionan datos y su opinión experta para conseguir los servicios y recursos necesarios para el niño en la clínica, su hogar, las escuelas y la comunidad. Estas demandas exigen un modelo eficaz de asistencia crónica.

SISTEMAS ASISTENCIALES

Enfoque de la salud pública

Debido a que la práctica de la pediatría cada vez se dedica más a trabajar con pacientes y familias con dificultades y enfermedades crónicas, se han propuesto nuevos enfoques para la prestación de los servicios sanitarios. Mientras que los modelos de práctica tradicionales concentran los esfuerzos en las necesidades preventivas y terapéuticas de aquellos pacientes que acuden en busca de asistencia, el enfoque de la **salud pública** de la asistencia redirige los esfuerzos hacia la necesidad de abordar la salud desde una perspectiva comunitaria o poblacional, haciendo hincapié en identificar y resolver las necesidades de las personas y familias que no acuden al médico con regularidad o que reciben una asistencia episódica y subóptima desde el punto de vista de la prevención y el tratamiento. La eficacia de este tipo de sistema aumentaría mediante una mayor colaboración entre los profesionales sanitarios y las empresas de seguros médicos para identificar lagunas en la asistencia, los sistemas de vigilancia de datos y las historias clínicas electrónicas (HCE), así como mediante un equipo más amplio de profesionales sanitarios que incluya coordinadores asistenciales, enfermeros profesionales y auxiliares médicos, trabajadores sociales, orientadores sanitarios y trabajadores de salud comunitaria. Las modificaciones de los reembolsos por las prestaciones sanitarias, como la incorporación de los modelos basados en el valor o en la calidad de vida, podrían favorecer el progreso del enfoque asistencial de la salud pública.

Hogar médico

El concepto de **hogar médico centrado en el paciente y la familia (HMCPF)** es un enfoque asistencial cuyos orígenes radican en la pediatría de finales del siglo XX. Según la definición de la AAP, un hogar médico proporciona una asistencia accesible, continua, exhaustiva, centrada en la familia, coordinada, compasiva y culturalmente eficaz. Los pacientes y sus familiares son participantes activos fundamentales que colaboran con los médicos para identificar las prioridades y las formas de abordar la asistencia. Un aspecto clave del HMCPF es la coordinación asistencial. Según la AAP, la *coordinación asistencial* «afronta las necesidades médicas, sociales, del desarrollo, conductuales, educativas y económicas interrelacionadas para lograr unos resultados óptimos de salud y bienestar». Un *coordinador asistencial* es «el responsable» del equipo que identifica de manera prospectiva las necesidades, preocupaciones y prioridades del paciente y su familia respecto a la visita sanitaria, recoge la información pertinente (resultados de laboratorio, interconsultas, planes educativos, resultados de cribados/pruebas), se comunica con los subespecialistas y transmite toda la información importante al equipo clínico antes de la visita del paciente/familia. Después de una visita sanitaria, el coordinador asistencial trabaja con la familia para resolver cualquier duda que quede, dirige los esfuerzos hacia la programación de las visitas de seguimiento y derivaciones y comunica la información a todas las partes interesadas. El coordinador asistencial *no* suele ser un médico. El resultado deseado de la coordinación asistencial es una interacción eficaz e integral ente el equipo pediátrico y la familia, entre la atención primaria y la atención especializada, entre los equipos asistenciales ambulatorios y hospitalarios, y entre el equipo asistencial pediátrico y las estructuras de apoyo comunitarias de las que dependen el paciente y su familia.

La prestación de una asistencia congruente con los elementos de un hogar médico se ha asociado a un diagnóstico más preciso y precoz, menos visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones, menos costes, menos necesidades no cubiertas, un menor desembolso del paciente en gastos médicos, menos repercusiones en la situación laboral de los padres, menos absentismo escolar y una mayor satisfacción del paciente. Según la National Survey of Children's Health de 2011/12, el 54,4% de los niños estadounidenses recibían una asistencia coordinada e integral en el contexto de un hogar médico.

Salud y medicina de proximidad

Mientras que el concepto de hogar médico guarda relación con una transformación de la práctica específica de la atención primaria, se ha propuesto una extensión de este concepto en dos dimensiones individuales. La **medicina de proximidad** amplía el concepto de hogar médico y se refiere a la integración coordinada y eficaz entre los pediatras de atención primaria y los subespecialistas, lo que incluye la integración de las HCE, una coordinación eficaz de las citas programadas y una mejor comunicación. Este sistema permite ofrecer una experiencia menos estresante para el paciente y la familia y también podría reducir los costes y los errores médicos.

Otra extensión y modificación del hogar médico es el concepto de **salud de proximidad.** La salud de proximidad se basa en el reconocimiento de la importancia de la coordinación con los profesionales comunitarios y no médicos para abordar de un modo exhaustivo y eficaz los determinantes sociales de la salud. La salud de proximidad engloba a los profesionales sanitarios (al igual que el hogar médico y la medicina

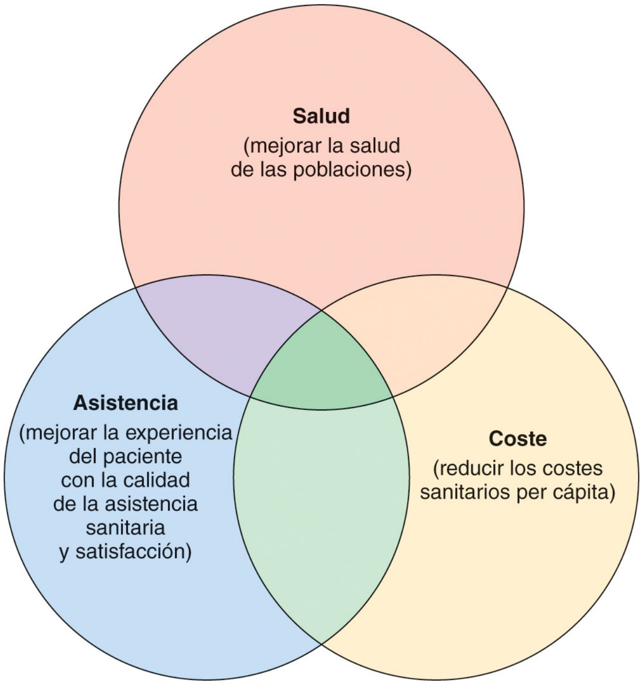

Fig. 1.4 El triple objetivo de la asistencia sanitaria. *(Adaptada de Berwick DM, Nolan TW, Whittington J: The triple aim: care, health, and cost,* Health Affairs *27:759–769, 2008.)*

de proximidad), pero también incluye servicios como programas de intervención precoz, sistemas educativos, puericultura, servicios comunitarios de salud mental y conductual, servicios legales, servicios de apoyo nutricional y otros servicios clínicos y comunitarios a los que el paciente y su familia necesitan acceder. El equipo de salud de proximidad ayuda a las familias a identificar las necesidades del paciente, facilita las derivaciones a los organismos pertinentes externos al sistema sanitario y coordina la asistencia.

Algunos servicios no médicos pueden ubicarse en la consulta médica. Las **colaboraciones médico-legales (CML)** son alianzas entre el sistema sanitario y el sistema legal que incorporan personal dedicado al asesoramiento legal en la consulta médica. Estos abogados y paraprofesionales legales pueden proporcionar unos servicios directos a los pacientes y familias con problemas legales que puedan afectar a la salud del niño (p. ej., infracciones del código de edificación, retirada de servicios públicos, inseguridad alimentaria, problemas de inmigración, escolarización, custodia legal). Además de ofrecer servicios directos, las CML también forman al personal sanitario en los determinantes legales y sociales de la salud y colaboran con los médicos y otros profesionales para promover cambios de políticas. Otros servicios no médicos de la salud de proximidad que pueden ubicarse en el centro médico son programas de ayuda a los suplementos nutricionales, programas de crianza de los hijos, servicios de salud conductual y asesoramiento financiero familiar.

La mayoría de los demás servicios se ubican en la comunidad. El modelo de salud de proximidad conecta las familias con estos servicios y facilita una coordinación y una comunicación continuas y eficaces. Los trabajadores de salud comunitaria y los orientadores sanitarios son miembros de un equipo paraprofesional con una sólida base comunitaria y cultural que actúan como enlace entre la familia, el hogar médico y los servicios comunitarios necesarios. Los trabajadores de salud comunitaria y los orientadores sanitarios también pueden impartir educación al paciente y la familia.

Los modelos asistenciales ampliados, como estos, pueden lograr lo que el Institute for Healthcare Improvement denomina el «triple objetivo» de la asistencia sanitaria, centrado en la **asistencia** (mejorar la experiencia del paciente con la atención sanitaria, la calidad de los cuidados y la satisfacción), la **salud** (mejorar la salud de las poblaciones) y el **coste** (reducir el coste sanitario per cápita) (fig. 1.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 2

Desigualdades en la salud infantil

Lee M. Pachter

La salud y la enfermedad no siguen una distribución equitativa entre los miembros de la mayoría de las sociedades. Existen diferencias en los factores de riesgo, la incidencia y prevalencia, las manifestaciones, la gravedad y el desenlace de las enfermedades, así como en la disponibilidad y calidad de la asistencia sanitaria. Cuando estas diferencias son modificables o evitables, se denominan **desigualdades** o **inequidades.** El informe *Healthy People 2020* del U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) define la *desigualdad sanitaria* como «un tipo específico de diferencia sanitaria estrechamente asociada a desventajas sociales, económicas y/o ambientales. Las desigualdades sanitarias tienen una repercusión desfavorable sobre los grupos de personas que sistemáticamente experimentan mayores obstáculos para acceder a la salud a causa de su raza o grupo étnico, religión, nivel socioeconómico (NSE), sexo, edad, salud mental, discapacidad cognitiva, sensorial o física, orientación sexual o identidad de género, localización geográfica u otras características históricamente vinculadas a la discriminación o exclusión». Los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definen las *desigualdades sanitarias* como «las diferencias evitables en la carga de la enfermedad, las lesiones, la violencia o las oportunidades para lograr un estado de salud óptimo que experimentan las poblaciones socialmente desfavorecidas». Las desigualdades en el estado de salud y la asistencia sanitaria se producen a causa de la distribución desigual de los recursos inherente a las sociedades con una *estratificación social,* lo cual sucede en los sistemas sociales que clasifican a las personas mediante una jerarquía con un grado desigual de estatus y poder. Existe una jerarquía de «tener o no tener» basada en estas clasificaciones por grupos.

A pesar de que existen muchas diferencias en cuanto al estado de salud, no todas estas diferencias se consideran desigualdades. La mayor prevalencia de drepanocitosis entre las personas de origen africano o de fibrosis quística en individuos caucasianos originarios del norte de Europa no se considera una desigualdad, ya que (al menos en la actualidad) el riesgo genético no se puede modificar fácilmente. Sin embargo, los recursos económicos dedicados a cada paciente con fibrosis quística eran 8 veces superiores a los dedicados a cada paciente con drepanocitosis, lo que podría considerarse una desigualdad al tratarse de un factor modificable.

Las desigualdades en salud y asistencia sanitaria existen desde hace siglos. Una parte importante de las investigaciones llevadas a cabo sobre este aspecto corresponde al libro *Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Healthcare* («Inequidad en el tratamiento: afrontamiento de las desigualdades raciales y étnicas en asistencia sanitaria») publicado por el U.S. Institute of Medicine en 2003. En esta obra se revisan las publicaciones sobre desigualdades raciales y étnicas en salud y asistencia sanitaria, identificándose 600 referencias bibliográficas.

DETERMINANTES DE LAS DESIGUALDADES EN SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

En la figura 2.1 se expone una clasificación de los múltiples determinantes de la salud y el bienestar. Al aplicar esta clasificación a las desigualdades sanitarias, las conceptualizaciones de las causas primordiales de las desigualdades en salud ponen de relieve los determinantes de salud más modificables: el entorno físico y social, los factores psicológicos y de salud, la posición y el NSE y el acceso a la asistencia sanitaria y su calidad. Las diferencias en el acceso a estos recursos dan lugar a diferencias en los recursos *materiales* (p. ej., dinero, educación, sanidad) o en los factores *psicosociales* (p. ej., locus de control, conductas de adaptación o de riesgo, estrés, conexiones sociales) que pueden contribuir a diferencias en el estado de salud.

En la figura 2.2 se ilustran las complejas relaciones entre los factores a múltiples niveles y los resultados en salud. Los factores de **estratificación social,** como el NSE, la raza y el sexo, influyen profundamente en los recursos del entorno disponibles para los individuos y los grupos, como los factores del vecindario (p. ej., seguridad, espacios saludables), la conexión y el soporte social, las oportunidades laborales y el entorno familiar. Gran parte de las diferencias en el acceso a estos recursos se deben a la discriminación, ya sea a nivel sistemático o interpersonal. La **discriminación** se define como las creencias, actitudes o conductas negativas resultantes de clasificar a las

personas en función de su afiliación percibida a un grupo, como por su sexo (sexismo) o raza/grupo étnico (racismo).

El NSE, la raza/grupo étnico, el sexo y otros factores de estratificación social también influyen en el funcionamiento psicológico, lo que abarca la sensación de controlar la propia vida, las expectativas, la resiliencia y la negatividad afectiva, así como las percepciones y la respuesta a la discriminación. Por tanto, el contexto ambiental y psicológico influye en determinantes de salud más próximos, como las conductas que fomentan la salud o favorecen los riesgos, el acceso a la asistencia y la educación sanitaria y su calidad, la exposición a patógenos, toxinas y carcinógenos, la respuesta fisiopatológica (biológica) y epigenética al estrés y los recursos disponibles para favorecer un desarrollo infantil óptimo. A su vez, la variabilidad en estos factores da lugar a diferencias en los resultados en salud.

Estrés psicosocial y carga alostática

Un reciente conocimiento ha ayudado a explicar cómo el estrés psicosocial influye en los resultados de enfermedad y salud (fig. 2.3). Esta teoría, llamada de la **carga alostática,** proporciona información sobre los procesos y mecanismos que pueden contribuir a las desigualdades en salud. La *alostasis* se define como los cambios fisiológicos normales que suceden cuando las personas experimentan un acontecimiento estresante. Estas reacciones internas a un factor estresante externo incluyen la activación de los sistemas de respuesta al estrés, como la elevación del cortisol y la adrenalina, los cambios en la concentración de los mediadores inflamatorios e inmunológicos, la reactividad cardiovascular y la activación metabólica y hormonal. Todas ellas son respuestas normales y adaptativas al estrés y proporcionan una estabilidad fisiológica ante una amenaza externa. Cuando el factor externo agudo estresante o amenazante desaparece, estos sistemas vuelven a su situación basal normal. Sin embargo, si el factor estresante se vuelve crónico y no se ve amortiguado por las estructuras de apoyo social, la regulación de estos sistemas puede alterarse y dar lugar a alteraciones fisiopatológicas de estas respuestas, como la hiperactivación de los sistemas alostáticos o *desgaste (burnout).* Con el tiempo, esta alteración de la regulación contribuye a aumentar el riesgo de enfermedad y disfunciones. Esta respuesta fisiopatológica recibe el nombre de *carga alostática.*

En función de los sistemas que se vean afectados (p. ej., metabólico, inmunológico, inflamatorio, cardiovascular), la carga alostática puede contribuir a aumentar la incidencia de trastornos crónicos como la enfermedad cardiovascular, el ictus, la diabetes, el asma y la depresión. Cabe destacar que estas enfermedades crónicas específicas presentan una mayor prevalencia en los grupos raciales y étnicos minoritarios. Las minorías raciales y étnicas experimentan un mayor grado de estrés psicosocial (v. fig. 2.2), lo que con el tiempo contribuye a la carga alostática y a las desigualdades resultantes respecto a estas enfermedades crónicas. Se ha observado que muchos de estos trastornos aparecen en la vida adulta, lo que pone de relieve las consecuencias a lo largo de la vida que tiene el estrés psicosocial crónico y las adversidades que comienzan en la infancia.

El modelo de la carga alostática propone un mecanismo fisiopatológico mediante el que los determinantes sociales de la salud contribuyen a las desigualdades sanitarias. Complementa a otros mecanismos indicados en la figura 2.2, como las diferencias en el acceso a la asistencia sanitaria, el aumento de las conductas de riesgo para la salud y la mayor exposición a patógenos, toxinas y otros agentes poco saludables.

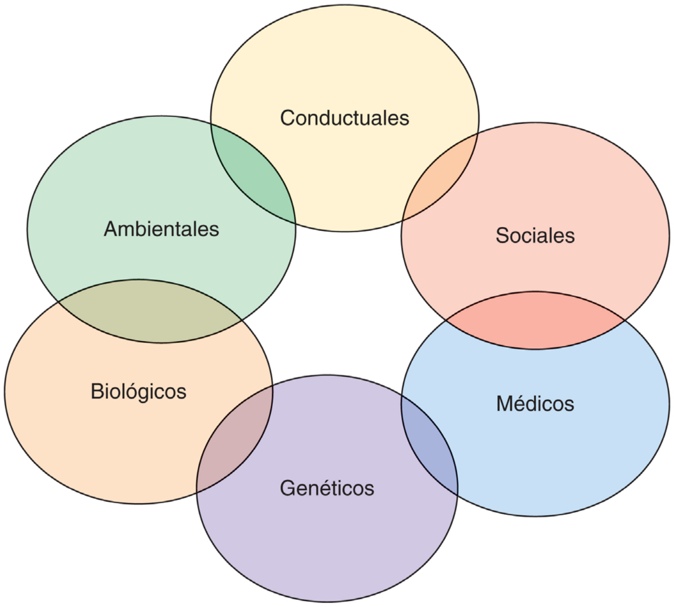

Fig. 2.1 Determinantes de la salud.

La paradoja hispana

Aunque los datos indican que los grupos raciales y étnicos minoritarios suelen tener unos peores resultados en salud que el grupo mayoritario de raza blanca, no siempre es así. Esto demuestra la compleja interrelación entre la raza/grupo étnico, la situación minoritaria y otros factores que contribuyen a las desigualdades, como la clase social y el NSE.

Los estudios indican que, para muchos resultados en salud, las poblaciones de origen hispano tienen unos resultados considerablemente mejores que otras minorías raciales o étnicas y, en ocasiones, tan buenos como los de la población mayoritaria blanca no hispana. Este hallazgo se ha bautizado como *paradoja hispana* (también conocida como paradoja latina, paradoja epidemiológica, paradoja del inmigrante y efecto de la inmigración sobre la salud). La esperanza de vida de la población hispana es unos 2 años más larga que la de la población blanca no hispana y las tasas de mortalidad son más bajas para 7 de las 10 principales causas de muerte. En cuanto a los problemas de salud en los niños, los hispanos tienen en general unas tasas más bajas de prematuridad y bajo peso al nacer (BPN) que los afroamericanos, y los estadounidenses de origen mexicano presentan unas tasas de asma más bajas que las de los afroamericanos y los blancos no hispanos.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar estos hallazgos epidemiológicos. En primer lugar, las ventajas relativas observadas en la salud de los hispanos son *más pronunciadas en los hispanos que no han nacido en EE.UU.,* y muchas de estas ventajas dejan de ser significativas en la segunda o tercera generación de hispanos estadounidenses (a medida que las personas pasan más tiempo en EE.UU.). Esto indica que las creencias

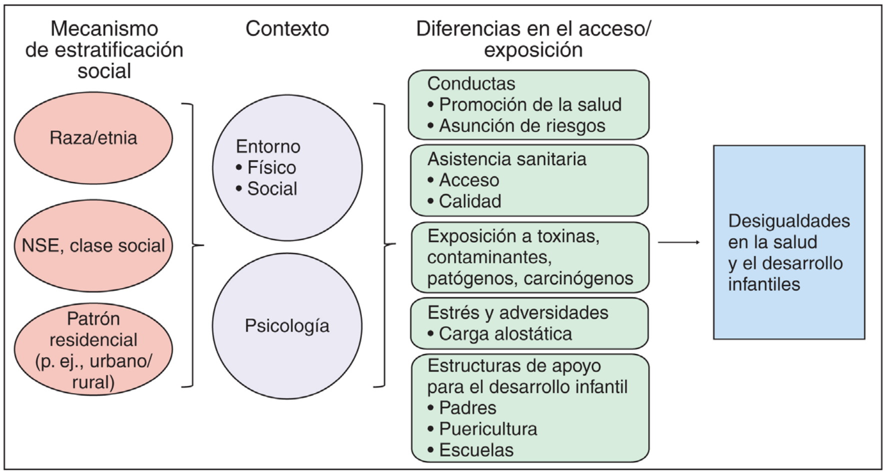

Fig. 2.2 Desigualdades sanitarias infantiles. NSE, nivel socioeconómico. *(Datos de Adler NE, Stewart J: Health disparities across the lifespan: meaning, methods, and mechanisms,* Ann NY Acad Sci *1186[1]:5–23, 2010.)*

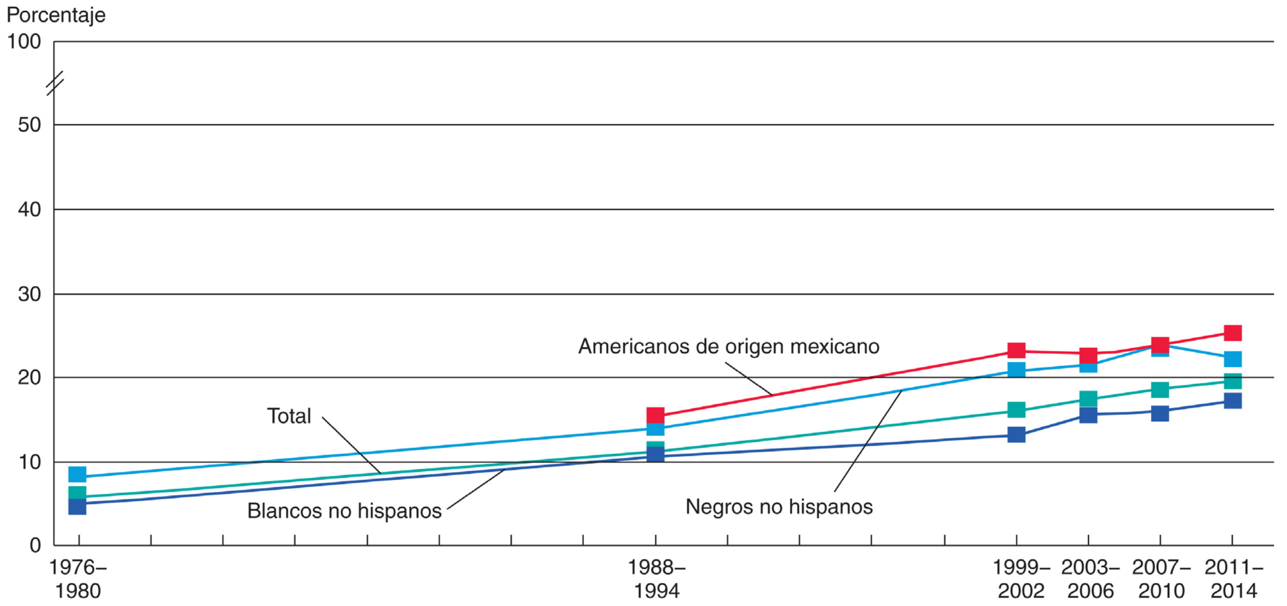

Fig. 2.3 Porcentaje de niños de 6-17 años con obesidad por raza y origen hispano, periodos seleccionados entre 1976 y 2014. *(De National Center for Health Statistics, National Health and Nutrition Examination Survey.* https://www.childstats.gov/americaschildren/health_fig.asp#health7. *Consultado en julio de 2018.)*

culturales y los estilos de vida autóctonos aportados por los inmigrantes hispanos podrían aportar una ventaja selectiva para la salud, como un menor consumo de tabaco y drogas ilegales, la solidez de la estructura de apoyo familiar y de los vínculos con la comunidad y unos hábitos alimentarios saludables. Las ventajas para la salud desaparecen a medida que los inmigrantes adoptan la cultura estadounidense (unos hábitos nutricionales menos saludables y consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales), lo que respalda esta teoría. También se ha planteado la hipótesis de que los hispanos que emigran a EE.UU. son más jóvenes y sanos que aquellos que no emigran y se quedan en su país de origen, por lo que podría existir un sesgo de *selección:* es posible que los inmigrantes hispanos ya estén más sanos de partida. Los inmigrantes recientes también tienden a residir en enclaves étnicos, y los entornos residenciales que ofrecen un respaldo social se asocian a unos mejores resultados en salud. Cuando los inmigrantes adoptan los estilos de vida estadounidenses, no solo adquieren unas conductas poco saludables, sino que también tienden a perder los aspectos protectores de su cultura y estilo de vida originales.

También existen diferencias en los resultados entre los diferentes subgrupos de hispanos. Las ventajas selectivas de los hispanos suelen encontrarse entre los hispanos procedentes de México o Sudamérica/Centroamérica. Los hispanos puertorriqueños suelen tener *peores* resultados que otros grupos de latinos y que los blancos no hispanos. Puerto Rico es un territorio de EE.UU. (los puertorriqueños *no* son inmigrantes) y presentan muchos de los perfiles de salud desfavorables observados en los estados continentales (p. ej., una mayor tasa de tabaquismo y otras conductas de riesgo para la salud), lo que refuerza la importancia de las conductas culturales y el estilo de vida saludables autóctonos como explicación del perfil de salud observado en los inmigrantes hispanos procedentes de Centroamérica y Sudamérica.

DESIGUALDADES EN LA SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA INFANTILES

En las tablas 2.1 y 2.2 se muestran algunas de las desigualdades conocidas en la salud y asistencia sanitaria infantiles. Como ya se ha indicado, las desigualdades en salud pueden suceder a consecuencia de la raza/grupo étnico, el NSE (determinado muchas veces a partir de los ingresos familiares, y a veces utilizando la situación de asegurado como indicador) y los patrones de residencia, como las localidades urbanas o rurales.

Desigualdades en salud infantil

Asma

Existen desigualdades en la prevalencia del asma en función de la raza/grupo étnico y el NSE. Según la National Health Interview Survey (NHIS) realizada en 2015 en EE.UU., los niños indios estadounidenses/nativos de Alaska, puertorriqueños del continente y afroamericanos presentan la mayor prevalencia de asma infantil (14,4, 13,9 y 13,4%, respectivamente), seguidos por los blancos no hispanos (7,4%) y los asiáticos (5,4%). La prevalencia de asma infantil entre los hispanos es del 8%, pero al desglosar la categoría de hispanos, se observa que la prevalencia en los hispanos mexicanos es del 7,3%, inferior a la de los blancos no hispanos; la tasa de asma entre los niños puertorriqueños es de las más elevadas. La causa de esta diferencia entre los subgrupos de hispanos es discutible, pero algunos datos apuntan a que la respuesta a los broncodilatadores podría ser distinta entre los dos grupos, posiblemente debido a variantes genéticas. Los datos también sugieren que dentro de la población de origen mexicano existen diferencias en la prevalencia en función del lugar de nacimiento o de la generación (v. La paradoja hispana anteriormente): los niños mexicanos inmigrantes y estadounidenses de primera generación tienen una menor prevalencia de asma que los niños estadounidenses mexicanos que han vivido más tiempo en EE.UU. Esto podría reflejar los cambios que experimentan los hispanos a medida que adoptan más la cultura y normas de comportamiento estadounidenses al llevar más tiempo viviendo en EE.UU. (p. ej., tabaquismo, patrones de alimentación, exposiciones ambientales).

En cuanto al NSE, los niños que viven por debajo del 100% del umbral de pobreza federal presentan una prevalencia de asma del 10,7%, mientras que los que viven al 200% o más por encima del umbral de pobreza tienen una prevalencia del 7,2%.

Obesidad

Según la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2014, el porcentaje de niños de origen hispano de entre 6 y 17 años con obesidad era del 24,3%. El porcentaje de niños afroamericanos con obesidad era del 22,5%. En comparación, el porcentaje de obesidad era del 17,1% entre los blancos no hispanos y del 9,8% entre los asiáticos (v. fig. 2.3). Los patrones de alimentación, el acceso a alimentos nutritivos y los diferentes estándares culturales respecto a la constitución podrían explicar algunas de estas diferencias. La relación entre el NSE y la obesidad infantil es evidente. Algunos estudios sugieren que las diferencias raciales y étnicas en la obesidad infantil dejan de ser significativas cuando se tienen en cuenta los ingresos familiares, mientras que otros estudios realizados mediante encuestas nacionales sugieren una relación entre los ingresos familiares y las tasas de obesidad entre los niños blancos no hispanos, pero no entre los afroamericanos o los de origen mexicano.

Mortalidad infantil

Las tasas más altas de mortalidad infantil corresponden a los niños negros no hispanos. Según los datos de 2007-2008 de los registros de las cohortes vinculadas de nacidos vivos-muertes infantiles del National Center for Health Statistics (NCHS), la *odds ratio* o cociente de posibilidades de mortalidad infantil en negros no hispanos es de 2,32 en comparación con las tasas en blancos no hispanos, y sigue siendo considerable después de tener en cuenta la edad de la madre, el nivel educativo, el estado civil, la paridad, los partos múltiples, el lugar de nacimiento, el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes.

Tabla 2.1 Desigualdades en salud infantil

INDICADOR SANITARIO	RAZA/GRUPO ÉTNICO	INGRESOS FAMILIARES	RESIDENCIA
Estado de salud regular o malo del niño	Negros, hispanos > blancos, asiáticos	Pobres > no pobres	
Niños con necesidades sanitarias especiales (CSHCN)	Negros > blancos > hispanos	Pobres > no pobres	
Una o varias enfermedades crónicas	Negros > blancos > hispanos > asiáticos	Pobres > no pobres	
Asma	Puertorriqueños del continente > negros > blancos y estadounidenses mexicanos	Pobres > no pobres	Urbana > rural
Obesidad	Hispanos, negros > blancos, asiáticos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Mortalidad infantil	Negros > hispanos > blancos	Pobres > no pobres	
Bajo peso al nacer (<2.500 g)	Negros > blancos, hispanos, indios estadounidenses/nativos de Alaska, asiáticos/aborígenes de las islas del Pacífico Puertorriqueños del continente > estadounidenses mexicanos	Pobres > no pobres	
Parto prematuro (<37 semanas)	Negros > indios estadounidenses/nativos de Alaska, hispanos, blancos, asiáticos/aborígenes de las islas del Pacífico Puertorriqueños del continente > estadounidenses mexicanos	Pobres > no pobres	
Convulsiones, epilepsia	Negros > blancos, hispanos	Pobres > no pobres	
Problemas óseos, articulares o musculares	Blancos > negros, hispanos	Pobres > no pobres	
Lactancia materna en algún momento	Blancos, hispanos, asiáticos > negros	No pobres > pobres	Urbana > rural
Ausencia de actividad física en la última semana	Hispanos > negros, asiáticos > blancos	Pobres > no pobres	
Problemas de audición		Pobres > no pobres	
Problemas visuales		Pobres > no pobres	
Problemas de salud bucodental (incluida la caries y la caries sin tratar)	Hispanos > negros > blancos, asiáticos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)	Blancos, negros > hispanos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
TDAH diagnosticado pero no tratado	Hispanos, negros > blancos		
Problemas de ansiedad	Blancos > negros, hispanos	Pobres > no pobres	
Depresión		Pobres > no pobres	Rural > urbana
Problemas de comportamiento o de conducta (TND, trastorno disocial)	Negros > blancos, hispanos	Pobres > no pobres	
Trastorno del espectro autista	Blancos > negros > hispanos	Pobres > no pobres	
Dificultad de aprendizaje	Negros > blancos, hispanos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Retraso del desarrollo neurológico	Negros > blancos > hispanos, asiáticos	Pobres > no pobres	
Padres preocupados por riesgo de retraso del desarrollo neurológico	Hispanos > negros, blancos	Pobres > no pobres	
Problemas del habla o lingüísticos		Pobres > no pobres	
Intentos de suicidio en adolescentes (ideación, intento, necesidad de asistencia médica por un intento)	Chicas: hispanas > negras, blancas Chicos: hispanos, negros > blancos		
Tasa de suicidio en adolescentes	Chicas: indias estadounidenses > blancas, asiáticas/aborígenes de las islas del Pacífico, hispanas, negras Chicos: indios estadounidenses y blancos > hispanos, negros, asiáticos/aborígenes de las islas del Pacífico		
Maltrato infantil (notificado)	Negros, indios estadounidenses/nativos de Alaska, multirraciales > blancos, hispanos, asiáticos, aborígenes de las islas del Pacífico	Pobres > no pobres	
SIDA (adolescentes)	Negros > hispanos > blancos		

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TND, trastorno negativista desafiante.

Tabla 2.2 Desigualdades en salud infantil

INDICADOR SANITARIO	RAZA/GRUPO ÉTNICO	INGRESOS FAMILIARES	RESIDENCIA
No recibió ningún tipo de asistencia médica en los últimos 12 meses	Hispanos, negros, asiáticos > blancos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Ausencia de revisiones de puericultura o visitas preventivas en los últimos 12 meses	Hispanos > blancos, negros	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Retraso en la asistencia médica	Hispanos > negros > blancos	Pobres > no pobres	
Necesidades sanitarias no cubiertas debido al coste	Negros > hispanos > blancos > asiáticos	Pobres > no pobres	
Ausencia de una asistencia coordinada, completa o continua en un hogar médico	Hispanos > negros, asiáticos > blancos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Problemas para acceder a un especialista cuando es necesario	Hispanos, negros > blancos	Pobres > no pobres	
Ausencia de visitas preventivas de salud bucodental en los últimos 12 meses	Hispanos, asiáticos > negros > blancos	Pobres > no pobres	Rural > urbana
Ausencia de revisiones oftalmológicas en los últimos 2 años	Hispanos, asiáticos > negros, blancos	Pobres > no pobres	
Ausencia del tratamiento o asesoramiento de salud mental necesario en los últimos 12 meses	Negros, hispanos > blancos	Pobres > no pobres	
Ausencia de recomendación médica para la vacunación contra el VPH en chicas de 13 a 17 años	Negras, hispanas > blancas		
Tasas de vacunación: vacuna contra el VPH en adolescentes	Chicas: blancas > negras, hispanas Chicos: negros, hispanos > blancos		

VPH, virus del papiloma humano.

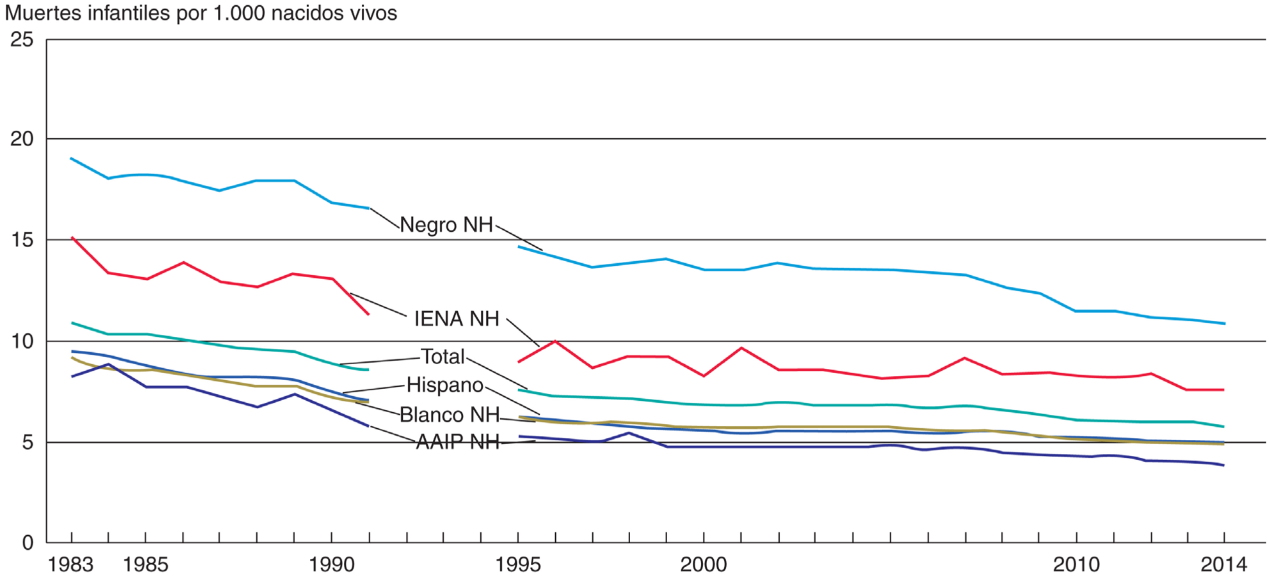

Fig. 2.4 Tasas de mortalidad infantil por raza y origen hispano de la madre, 1983-1991 y 1995-2014. IENA, indio estadounidense/nativo de Alaska; AAIP, asiático/aborigen de las islas del Pacífico; NH, no hispano. *(De National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.* https://www.childstats.gov/americaschildren/health_fig.asp#health2. *Consultado en julio de 2018.)*

En comparación con los blancos no hispanos, también se observa una mayor mortalidad infantil entre los niños negros hispanos y blancos hispanos.

En 2012, la tasa de mortalidad infantil en las poblaciones de negros no hispanos (11,2/1.000 nacidos vivos) e indios estadounidenses/nativos de Alaska (8,4/1.000 nacidos vivos) fue más alta que en las poblaciones de blancos no hispanos (5,0 /1.000), hispanos (5,1/1.000) y asiáticos/aborígenes de las islas del Pacífico (4,1/1.000) (fig. 2.4). Se observaron variaciones dentro de la población hispana estadounidense: la tasa de mortalidad infantil en puertorriqueños era del 6,9/1.000, en comparación con el 5,0/1.000 para los estadounidenses mexicanos y el 4,1/1.000 para los originarios de Centroamérica y Sudamérica.

Prematuridad y bajo peso al nacer

Existen diferencias significativas entre blancos y negros en cuanto a la cantidad de partos prematuros y de BPN (fig. 2.5). Según el sistema nacional de estadísticas vitales del NCHS, en 2014 los partos BPN (menos de 2.500 g) fueron significativamente más numerosos entre mujeres negras no hispanas (13,2%) que entre las blancas no hispanas (7,0%), las indias estadounidenses/nativas de Alaska (7,6%), las asiáticas/aborígenes de las islas del Pacífico (8,1%) y las hispanas (7,1%). Dentro del grupo de las mujeres hispanas, las puertorriqueñas presentaban una tasa de BPN más alta que las estadounidenses de origen mexicano (el 9,5 frente al 6,6%).

En cuanto a los partos prematuros (menos de 37 semanas de gestación), la tasa en las mujeres negras no hispanas era del 13,2%, en comparación con el 8,9% para las blancas no hispanas, el 8,5% para las asiáticas/aborígenes de las islas del Pacífico, el 10,2% para las indias estadounidenses/nativas de Alaska y el 9% para las hispanas. Dentro del grupo de las hispanas, la tasa de prematuridad fue más elevada entre las estadounidenses de origen mexicano (el 11 frente al 8,8%).

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar la mayor tasa de partos prematuros y BPN en la población negra. Algunos factores de riesgo, como unos cuidados prenatales insuficientes, las infecciones genitourinarias, la

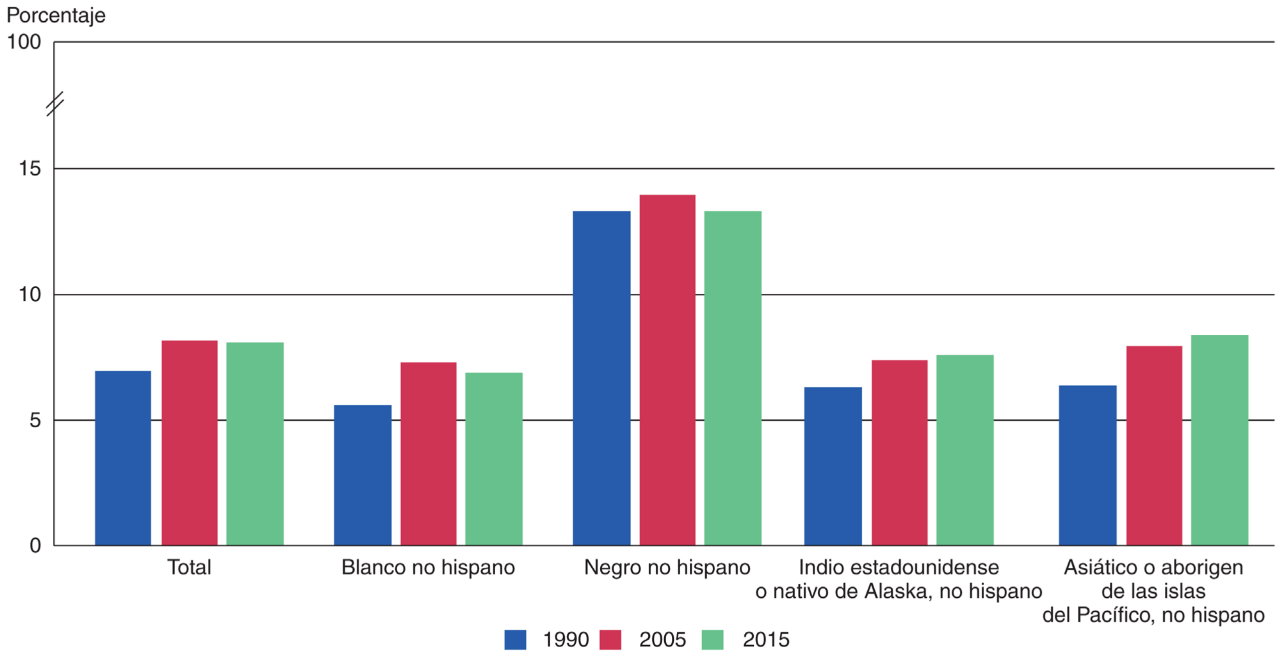

Fig. 2.5 Porcentaje de recién nacidos con bajo peso por raza y origen hispano de la madre, 1990, 2005 y 2015. *(De National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.* https://www.childstats.gov/americaschildren/health_fig.asp#health1b. *Consultado en julio de 2018.)*

mayor exposición a las toxinas ambientales y el tabaquismo podrían justificar parte de la desigualdad, pero no toda, al igual que sucede con las diferencias en el NSE, ya que las mujeres negras con NSE elevado siguen teniendo unas tasas más elevadas de partos prematuros y BPN.

Se ha planteado un mayor nivel de **estrés** como posible mecanismo. Los estudios han demostrado que las mujeres pertenecientes a minorías que perciben racismo y discriminación hacia ellas tienen más probabilidades de tener un parto prematuro o BPN que la mujeres pertenecientes a minorías que no han experimentado ninguna percepción de discriminación. La **segregación residencial** también es una posible fuente de diferencias en los desenlaces de prematuridad y BPN. El hecho de residir en barrios hipersegregados puede reducir el acceso a los cuidados prenatales, aumentar la exposición a contaminantes ambientales y aumentar el estrés psicosocial, todo lo cual puede contribuir a incrementar el riesgo.

El aumento de la edad en el momento del parto entre las mujeres afroamericanas no reduce el riesgo de prematuridad o BPN (como sucede en las madres blancas). Esto ha dado lugar a la teoría de que el estrés acumulado experimentado por las mujeres negras, asociado a la exposición crónica a factores como las carencias socioeconómicas y la discriminación racial, provoca un deterioro de la salud a una edad más temprana que en las mujeres blancas, lo que aumenta el riesgo de un desenlace desfavorable del embarazo. Esta teoría, llamada **hipótesis del desgaste,** se ha propuesto como posible explicación de las variaciones raciales en el desenlace del embarazo.

Salud bucodental

Existen diferencias significativas en cuanto a la salud bucodental y a las medidas preventivas bucodentales en función de la raza/grupo étnico, el NSE y el lugar de residencia. Los datos de la NHANES de 1994-2004 demuestran que, en comparación con los niños blancos no hispanos, los niños negros y de origen mexicano presentan mayores tasas de caries y caries sin tratar y menores tasas de recepción de sellados dentales. Los niños que viven por debajo del umbral federal de pobreza también presentaron unas mayores tasas de caries y caries sin tratar y unas menores tasas de aplicación de selladores dentales que los niños no pobres.

Las medidas preventivas de salud bucodental mejoran las tasas de caries y permiten tratar las caries antes de que se produzcan daños más importantes. Los datos de la encuesta de panel de gastos médicos de 2004 revelaron que solo el 34,1% de los niños negros y el 32,9% de los niños hispanos acudían al dentista una vez al año, en comparación con el 52,5% de los niños blancos. De un modo similar, solo el 33,9% de los niños de familias con un nivel bajo de ingresos acudían al dentista, en comparación con el 46,5% de los niños pertenecientes a familias con ingresos medios y el 61,8% de los niños pertenecientes a familias con un nivel alto de ingresos.

Según la **National Survey of Children's Health (NSCH)** realizada en 2011/12, los padres notificaron unas malas condiciones de los dientes con mayor frecuencia entre los niños asiáticos no hispanos (8,5%), los niños negros no hispanos (7,6%) y los niños hispanos (15,2%) en comparación con los niños blancos (4,2%). Los niños hispanos y negros no hispanos también presentaron unas mayores tasas de problemas de salud bucodental que los niños blancos no hispanos y asiáticos no hispanos.

Cuidados auditivos

No existen datos que indiquen que la prevalencia de pérdida auditiva (ya sea congénita o adquirida) sea diferente en función de las categorías de raza/grupo étnico o NSE, aunque sí se ha demostrado que la asistencia de seguimiento tras el diagnóstico de un problema de audición sí es peor en determinados grupos. Se han observado unas mayores tasas de pacientes con los que se pierde el contacto entre los niños que viven en áreas rurales, así como entre los beneficiarios del sistema sanitario público y los niños de raza distinta a la blanca. Gran parte de esta desigualdad se reduce si las familias tienen acceso a los especialistas.

Problemas visuales

Los datos comunicados por los padres en la HSCH 2011/12 no revelaron diferencias en la prevalencia de problemas visuales corregibles entre los grupos de blancos no hispanos, negros no hispanos, hispanos y «otros» grupos raciales/étnicos ni en función del NSE o la residencia en entornos urbanos o rurales.

Vacunación

La vacunación frente a agentes infecciosos fue uno de los mayores éxitos clínicos y de salud pública del siglo XX. Las tasas de enfermedades infecciosas potencialmente mortales cayeron en picado tras la introducción de vacunas eficaces. La serie de primovacunaciones infantiles frente a la difteria, el tétanos, la tosferina, la poliomielitis, el rotavirus, el sarampión, la parotiditis, la rubéola, las hepatitis A y B, la infección por *Haemophilus influenzae* de tipo b, la varicela y la infección por *Streptococcus pneumoniae* ha reducido significativamente la incidencia de las enfermedades provocadas por estos agentes.

Se han descrito desigualdades en las tasas de vacunación en función de la renta familiar, la disponibilidad de seguro médico y la localidad de residencia. Como respuesta a estas desigualdades socioeconómicas, así como al aumento de casos de sarampión registrados en la década de 1989 en grupos raciales y étnicos minoritarios, se pusieron en marcha una serie de intervenciones, entre ellas la creación del programa **Vaccines for Children** (VFC), que eliminó la barrera económica que impedía el acceso a la vacunación al ofrecer vacunaciones gratuitas a los grupos de riesgo (candidatos a las prestaciones de Medicare, sin seguro médico, indios estadounidenses/nativos de Alaska o personas con una cobertura sanitaria insuficiente vacunadas en un centro sanitario cualificado a nivel federal o en una clínica rural). Desde la puesta en marcha del programa VFC, las desigualdades en las tasas de vacunación han desaparecido o se han reducido considerablemente, lo que

pone de manifiesto que los programas de salud pública dirigidos pueden eliminar con éxito las desigualdades sanitarias.

Aunque las desigualdades en las tasas de la serie inicial de primovacunación son inexistentes o se encuentran en descenso, sí se observan diferencias en las tasas de otras vacunaciones. Por ejemplo, las adolescentes negras e hispanas presentan unas tasas de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) inferiores a las de las blancas. Algunos de los motivos de esta desigualdad son las reservas de los padres acerca de la seguridad y la ausencia de recomendación por parte del profesional sanitario. Cabe destacar que los estudios realizados sobre la vacunación contra el VPH en varones adolescentes revelan que los negros e hispanos presentan una mayor cobertura de vacunación frente al VPH que los blancos.

Suicidio en adolescentes

En 2014, las mayores tasas de suicidio entre adolescentes varones se registraron en indios estadounidenses (20 por 100.000 habitantes) y blancos (17/100.000), en comparación con los hispanos (9/100.000), negros (7/100.000) y asiáticos/aborígenes de las islas del Pacífico (6/100.000). En cuanto a las adolescentes, las mayores tasas de suicidio se observaron entre las de origen indio estadounidense (12/100.000), en comparación con las blancas (5/100.000), las asiáticas/aborígenes de las islas del Pacífico (5/100.000), las hispanas (3/100.000) y las negras (2/100.000).

Las estudiantes hispanas de sexo femenino con edades comprendidas entre los 14 y los 17 años fueron las más propensas a plantearse el suicidio (26%), a referir intentos de suicidio previos (15%) y a precisar asistencia médica por un intento de suicidio (5%), en comparación con las estudiantes negras (19, 10, 4%) o blancas (23, 10, 3%). Entre los estudiantes varones, los hispanos y negros fueron más propensos, en comparación con los blancos, a intentar suicidarse (el 8 y 7 frente al 4%, respectivamente) y a precisar asistencia médica por un intento de suicidio (el 4 y 3 frente al 1%).

Maltrato infantil

En 2014 se notificaron más casos de maltrato y abandono infantil en niños negros (15,3 por 1.000 niños), indios estadounidenses/nativos de Alaska (13,4/1.000) y multirraciales (10,6/1.000), en comparación con los niños hispanos (8,8/1.000), aborígenes de las islas del Pacífico (8,6/1.000), blancos (8,4/1.000) y asiáticos (1,7/1.000). La **pobreza,** medida tanto a nivel familiar como comunitario, también es un factor de riesgo significativo para el maltrato. Los distritos con una mayor concentración de pobreza presentan una tasa más de tres veces superior de muertes por maltrato infantil que los distritos con la menor concentración de pobreza. No obstante, la raza de por sí *no es un indicador* de maltrato o abandono infantil.

Desigualdades en salud conductual

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El diagnóstico de TDAH es más frecuente en niños blancos y negros (10,7 y 8,4%, respectivamente) que en niños hispanos (6,3%), según los datos de la NHIS. Otros estudios han demostrado que tanto los niños negros como los hispanos tienen menos probabilidades de ser diagnosticados de TDAH que los niños blancos. Los niños criados en hogares por debajo del umbral federal de pobreza son diagnosticados más a menudo (11,6%) que los que se crían en hogares situados en el umbral de pobreza o por encima de él (8,1%).

Entre los niños diagnosticados de TDAH existen diferencias en cuanto a las prácticas de tratamiento. Los niños hispanos (43,8%) y negros (40,9%) tienen más probabilidades que los niños blancos (25,5%) de *no* recibir tratamiento. Las causas de esta desigualdad se desconocen, aunque podrían influir las diferencias en las creencias y percepciones de los padres acerca de los efectos secundarios de los medicamentos, así como los distintos patrones de prescripción por parte de los médicos.

Depresión y trastornos de ansiedad

Según la NSCH 2011/12, no se observaron diferencias en las tasas de depresión infantil (2-17 años) comunicadas por los padres entre razas/grupos étnicos. Los niños que viven en condiciones de pobreza y los que viven en zonas rurales tuvieron unas mayores tasas de depresión referida por los padres. Según la **Youth Risk Behavior Survey** en adolescentes realizada en 2015 entre estudiantes de 14 a 18 años de edad, los estudiantes hispanos refirieron sentirse tristes o desesperados más a menudo (35,3%) que los estudiantes blancos (28,6%) o negros (25,2%). Esta relación se observó en estudiantes tanto de sexo masculino como femenino.

Los datos de la NSCH destacaron que los niños blancos de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años tenían mayores tasas de ansiedad que los niños negros o hispanos. Los niños «pobres» presentaron mayores tasas de ansiedad que los niños «no pobres».

Trastorno del espectro autista (TEA)

En comparación con los niños blancos, los niños negros e hispanos son menos propensos a ser diagnosticados de TEA y, de ser diagnosticados, suele suceder a edades más tardías y con síntomas más graves. Esta desigualdad en el diagnóstico y en el momento del diagnóstico resulta preocupante, dado que el diagnóstico precoz posibilita el acceso a servicios terapéuticos que son más eficaces si se implantan lo antes posible. Los motivos para estas desigualdades pueden consistir en diferencias en las costumbres conductuales culturales, los estigmas, las diferencias en los conocimientos de los padres acerca del desarrollo infantil típico y atípico, el peor acceso a una asistencia de calidad y a unos servicios de detección selectiva, a diferencias en la calidad de la comunicación médico-paciente, a la confianza en los profesionales sanitarios y a las diferencias en el acceso a los especialistas.

Problemas de comportamiento o de conducta

Según la NSCH 2011/12, los niños negros de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años presentan unas mayores tasas de **trastorno negativista desafiante** (TND) o **trastorno disocial** que los niños blancos e hispanos. Entre los niños que viven en condiciones de pobreza, las tasas son más elevadas que entre los que no viven en condiciones de pobreza.

Retraso del desarrollo psicomotor

La NSCH 2011/12 reveló que los niños negros y blancos de 2 a 17 años de edad presentaban unas mayores tasas de retraso del desarrollo psicomotor que los niños hispanos (el 4,5 y 3,8 frente al 2,7%, respectivamente). Sin embargo, al preguntar a los padres de niños con edades comprendidas entre 4 meses y 5 años si tenían dudas acerca del desarrollo de su hijo (con una elevada correlación con el riesgo de retraso del desarrollo psicomotor, conductual o social), los niños hispanos presentaron unas mayores tasas de riesgo moderado o alto de retraso del desarrollo psicomotor (32,5%) que los niños negros (29,7%) o blancos (21,2%). Esta discrepancia podría deberse a una sobrestimación de la preocupación por parte de las madres hispanas o a un infradiagnóstico de los niños hispanos por parte de los médicos.

Los niños que viven por debajo del umbral de pobreza también presentan unas mayores tasas de retraso del desarrollo psicomotor.

Desigualdades en la asistencia sanitaria

En la mayoría de las áreas, se ha identificado que los niños pertenecientes a minorías presentan un peor acceso a la asistencia sanitaria que necesitan, lo que incluye la recepción de cualquier tipo de asistencia médica en los últimos 12 meses, las visitas de puericultura y preventivas, los retrasos en la asistencia, la presencia de una necesidad no cubierta debido al coste de la asistencia, la falta de cuidados en el hogar médico, los problemas para acceder a la asistencia especializada cuando se necesita, la falta de cuidados dentales preventivos, el cribado de la visión, el asesoramiento en salud mental y las recomendaciones sobre las vacunaciones en adolescentes (v. tabla 2.2). Además, muchos de estos indicadores sanitarios son peores entre los niños que viven en condiciones de pobreza y entre los que viven en zonas rurales, en comparación con los niños residentes en zonas urbanas.

ESTRATEGIAS PARA ERRADICAR LAS DESIGUALDADES: INTERVENCIONES

Gran parte de la información acerca de las desigualdades sanitarias obtenida en los últimos 10-20 años se ha centrado en identificar áreas en las que existen desigualdades sanitarias. Otras obras han ido más allá de la simple descripción, reconociendo la naturaleza multivariable de las desigualdades. Esto ha permitido conocer menor los matices de las complejas interrelaciones entre factores como la raza/grupo étnico, el NSE, la clase social, la generación, la aculturación, el sexo y el lugar de residencia.

Un ejemplo de intervención con éxito que cubrió la brecha de la desigualdad es la implementación del programa VFC que, como ya se ha indicado, redujo considerablemente la desigualdad en las tasas de infravacunación observadas en determinados grupos raciales o étnicos y en niños pobres o con una cobertura sanitaria insuficiente. Este es un ejemplo de estrategia de intervención consistente en **políticas de salud pública.**

Las intervenciones también deben efectuarse a nivel **clínico.** El uso casi universal de historias clínicas electrónicas (HCE) ofrece una oportunidad única de recoger datos clínicos y demográficos que pueden resultar útiles para identificar las desigualdades y comprobar el éxito de las intervenciones. Todas las plataformas de HCE deben utilizar una estrategia estandarizada para recoger la información relativa a la raza/grupo étnico del paciente, su NSE, sus preferencias idiomáticas principales y la educación sanitaria. El informe *Race, Ethnicity, and Language Data: Standardization for Health Care Quality Improvement* («Datos sobre raza, grupo étnico e idioma: estandarización para la mejora de la calidad sanitaria») publicado en 2009 por el

Institute of Medicine proporciona información sobre las prácticas óptimas para recoger estos datos en la historia clínica.

El progreso de la ciencia de la **mejora de la calidad** clínica también facilita un contexto para la identificación de estrategias clínicas para reducir las desigualdades asistenciales. El uso de ciclos **PDSA** (planificar, hacer, estudiar, actuar, por sus siglas inglesas) dirigidos a problemas clínicos específicos donde existen desigualdades sanitarias puede transformar la práctica y ayudar a reducir las diferencias en los resultados.

Otra intervención a nivel de la práctica que puede reducir las desigualdades en la asistencia y los resultados en salud es el modelo del **hogar médico,** que proporciona unos cuidados accesibles, centrados en la familia, continuos, completos, compasivos, coordinados y culturalmente eficaces. El uso de coordinadores asistenciales y orientadores sanitarios comunitarios es una herramienta eficaz para ayudar a derribar las numerosas barreras sociales y del sistema sanitario que contribuyen a las desigualdades.

Las estrategias de **salud poblacional** presentan la ventana de abordar los determinantes de las disparidades tanto a nivel clínico como comunitario. Las técnicas de «puntos calientes», «casos enfriados» (identificar a familias y pacientes con los que se ha perdido el contacto y que no están recibiendo asistencia) y «geocodificación», en combinación con la evaluación periódica de las necesidades sanitarias comunitarias, permiten identificar los factores estructurales, sistémicos, ambientales y sociales que contribuyen a las desigualdades y ayudan a orientar intervenciones adaptadas al contexto local.

Al elaborar estrategias para hacer frente a las desigualdades, es indispensable incluir pacientes y miembros de la comunidad desde el principio de cualquier proceso dirigido a la identificación e intervención. Muchas posibles intervenciones parecen adecuadas y demuestran su eficacia en condiciones ideales. Sin embargo, si la intervención no aborda los problemas de los usuarios finales (los pacientes y las comunidades) o no se adapta al contexto social o cultural, probablemente sea ineficaz en la «vida real». La probabilidad de éxito solo puede optimizarse mediante la participación de la comunidad desde el principio, lo que incluye la definición de los aspectos y problemas.

Las desigualdades sanitarias son una consecuencia de los mecanismos de estratificación social inherentes a muchas sociedades modernas. Las desigualdades sanitarias reflejan otras disparidades sociales, como las correspondientes a la educación, las oportunidades laborales y las condiciones de vida. Mientras que la sociedad debe lidiar con los aspectos más amplios que contribuyen a las desigualdades, la sanidad y la salud pública pueden dirigir sus esfuerzos a comprender las múltiples causas de estas desigualdades y desarrollar intervenciones dirigidas a las causas fundamentales estructurales, clínicas y sociales de estas desigualdades.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 2.3 Nuevas desigualdades sociales y sanitarias en Estados Unidos

	TOTAL	BLANCOS NO HISPANOS	ASIÁTICOS*	HISPANOS O LATINOS	NEGROS NO HISPANOS†	INDIOS ESTADOUNIDENSES O NATIVOS DE ALASKA
Riqueza: mediana de bienes muebles por hogar (2011)	68.828 $	110.500 $	89.339 $	7.683 $	6.314 $	n.n.
Pobreza: proporción que viven por debajo del umbral de pobreza, todas las edades (2014); niños <18 años (2014)	14,8%; 21,0%	10,1%; 12,0%	12,0%; 12,0%	23,6%; 32,0%	26,2%; 38,0%	28,3%; 35,0%
Tasa de desempleo (2014)	6,2%	5,3%	5,0%	7,4%	11,3%	11,3%
Encarcelamiento: reclusos varones por 100.000 (2008)	982	610	185	836	3.611	1.573
Proporción sin seguro médico, <65 años (2014)	13,3%	13,3%	10,8%	25,5%	13,7%	28,3%
Mortalidad infantil por 1.000 nacidos vivos (2013)	6,0	5,1	4,1	5,0	10,8	7,6
Autoevaluación del estado de salud (ajustada por edad): proporción con un estado de salud regular o malo (2014)	8,9%	8,3%	7,3%	12,2%	13,6%	14,1%
Años potenciales de vida perdidos: años-persona por 100.000 antes de los 75 años (2014)	6.621,1	6.659,4	2.954,4	4.676,8	9.490,6	6.954,0
Proporción que refiere malestar psíquico grave‡ en los últimos 30 días, ≥18 años, ajustada por edad (2013-2014)	3,4%	3,4%	3,5%	1,9%	4,5%	5,4%
Esperanza de vida al nacer (2014), años	78,8	79,0	n.n.	81,8	75,6	n.n.
Mortalidad relacionada con la diabetes: mortalidad por 100.000 ajustada por edad (2014)	20,9	19,3	15,0	25,1	37,3	31,3
Mortalidad relacionada con la cardiopatía: mortalidad por 100.000 ajustada por edad (2014)	167,0	165,9	86,1	116,0	206,3	119,1

*Los datos económicos y los datos sobre la autoevaluación de la salud y el malestar psíquico solo se refieren a los asiáticos; todos los demás datos presentados se refieren a la combinación de asiáticos y aborígenes de las islas del Pacífico.

†La riqueza, la pobreza y los años potenciales de vida perdidos antes de los 75 años de edad solo se presentan para la población negra; todos los demás datos se refieren a la población de negros no hispanos.

‡El malestar psíquico grave en los últimos 30 días entre adultos de 18 años o más se midió mediante la escala Kessler 6 (se puntúa de 0 a 24; una puntuación ≥13 es indicativa de malestar psíquico grave).

n.n., no notificado.

Los datos sobre riqueza se han obtenido del censo de Estados Unidos; los datos sobre pobreza en adultos se han obtenido del National Center for Health Statistics (NCHS) y los datos sobre pobreza en niños se han obtenido del National Center for Education Statistics; los datos sobre desempleo se han obtenido de la US Bureau of Labor Statistics; los datos sobre encarcelamiento se han obtenido de la Kaiser Family Foundation; los datos sobre personas sin seguro médico se han obtenido del NCHS; los datos sobre mortalidad infantil, autoevaluación del estado de salud, años de vida potencialmente perdidos, malestar psíquico grave, esperanza de vida, mortalidad relacionada con la diabetes y mortalidad relacionada con la cardiopatía se han obtenido del NCHS.

De Bailey ZD, Krieger N, Agénor M, et al.: Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions, *Lancet* 389:1453–463, 2017 (Table, p 1455).

2.1 Racismo y salud infantil

Mary T. Bassett, Zinzi D. Bailey y Aletha Maybank

EL RACISMO COMO DETERMINANTE SOCIAL

Cada vez hay más pruebas que demuestran el papel que desempeña el racismo en una serie de resultados adversos en salud física, conductual, del desarrollo y mental. El patrón racial/étnico de la salud en Estados Unidos existe desde hace mucho tiempo y se hizo evidente desde la primera recogida de datos demográficos en la época colonial. Sin embargo, los extensos datos que documentan las desigualdades raciales no han respondido a la pregunta de por qué determinados grupos de personas, especialmente las de origen africano o indio estadounidense, presentan una mayor probabilidad de vivir menos y con unas peores condiciones de salud (tabla 2.3). La importancia de los factores sociales, y no solo de los factores relacionados con el individuo, cada vez se reconoce más a la hora de determinar la salud poblacional, pero a menudo se pasa por alto el racismo entre los determinantes sociales de la salud. Esta omisión se produce a pesar de una larga historia de sometimiento racial y étnico en Estados Unidos, justificado por el racismo tanto de manera explícita como implícita. Desde inicios del siglo XVIII, la América colonial estableció unas categorías raciales que consagraron la superioridad de la raza blanca, otorgando derechos específicos de los hombres blancos y negándoselos a otros. De un modo parecido, tal vez menos explícito, la discriminación se ha mantenido a lo largo de los siglos y sigue siendo uno de los principales factores que contribuyen a las desigualdades raciales en la salud infantil.

Durante generaciones se han documentado desigualdades raciales/étnicas, desde el nacimiento y a lo largo de la vida. En 2014, la esperanza de vida al nacer para las personas de raza negra era casi 4 años más corta que la de los blancos no hispanos, con una importante influencia de las desigualdades a partir del nacimiento (tabla 2.3). La **tasa de mortalidad infantil** (TMR), probablemente la medida más importante de salud nacional, ha mostrado una brecha relativa entre blancos y negros de manera persistente. A pesar del considerable descenso de la TMR estadounidense en todos los grupos raciales y étnicos, el riesgo de muerte en el primer año de vida sigue siendo al menos el doble entre los lactantes negros que entre los blancos (tabla 2.3). Los datos de la NCHS de 2014 *solo* revelaron una TMR de dos dígitos entre los negros no hispanos, con 11,8 muertes por 1.000 nacidos vivos, en comparación con 4,89/1.000 para los blancos no hispanos. En 2016, la TMR en negros aumentó ligeramente después de muchos años de descenso progresivo, lo que podría presagiar una ampliación de la brecha relativa entre blancos y negros. Se ha observado un preocupante estancamiento de la TMR, sin que haya disminuido recientemente, entre los nativos americanos y los indios estadounidenses. La TMR de 2005 entre las mujeres indias estadounidenses o nativas de Alaska, correspondiente a 8,06 muertes/1.000 nacidos vivos, se ha mantenido prácticamente invariable durante una década, siendo de 7,59/1.000 en 2014.

Las exposiciones que afectan a la supervivencia del lactante suceden antes del parto. La exposición materna prenatal a pesticidas, plomo y otras toxinas ambientales varía en función de la raza. Además, la mayor prevalencia materna de obesidad, diabetes y consumo de drogas o alcohol también tiene efectos adversos sobre el desenlace del embarazo. Un estudio realizado en California sobre la obesidad materna basado en datos de los seguros médicos y en datos demográficos, determinó que el 22,3% de las embarazadas negras y el 20,3% de las de origen latino tenían un índice de masa corporal (IMC) de 30-40, en comparación con el 14,9% de las mujeres blancas y el 5,6% de las asiáticas. La prevalencia de un IMC por encima de 40 fue el doble entre las mujeres negras (5,7%) que entre las blancas (2,6%).

Los efectos del racismo también resultan estresantes y tóxicos para el organismo, y los estudios han demostrado los efectos biológicos de la discriminación a lo largo de toda la vida, sobre todo para las embarazadas. El racismo puede incrementar los niveles de cortisol y desencadenar una cascada de acontecimientos, entre los que se encuentra el deterioro de la función celular, la alteración del metabolismo de las grasas, el aumento de la glucemia y la presión arterial y la disminución de la formación de hueso (v. cap. 1, fig. 1.3). Esto puede influir en el feto en crecimiento y provocar un aumento de los niveles de cortisol en el lactante, un bajo peso al nacer (BPN) y prematuridad. En la ciudad de Nueva York, las mujeres blancas presentaron unas menores tasas de desenlaces adversos del parto: el 1,3% experimentó preeclampsia, menos de la mitad de la tasa en mujeres negras (2,9%).

Aunque las muertes entre lactantes son más frecuentes en los grupos de bajos ingresos de todas las razas y etnias, estas desigualdades en el desenlace del parto por raza/etnia también se observan en los negros con mayor nivel socioeconómico (NSE). Las mujeres negras con estudios superiores tienen más probabilidades que las mujeres blancas con estudios superiores de tener un recién nacido con BPN, uno de los principales factores de riesgo de muerte infantil. Otro estudio analizó los certificados de nacimiento de California en embarazadas estadounidenses de origen árabe después de los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2011 y descubrió que aquellas que experimentaron discriminación inmediatamente después de dichos ataques presentaron un mayor riesgo relativo de tener un hijo con BPN en los 6 meses siguientes a esta fecha que en los partos anteriores a dicha fecha.

El mayor riesgo entre las poblaciones de color continúa desde la lactancia hasta la infancia; se observan desigualdades raciales/étnicas en casi todos los indicadores de salud, de manera que la mayoría de las brechas relativas se han estancado o han empeorado en las 2 últimas décadas. Los niños negros tienen aproximadamente el doble de probabilidades de ser diagnosticados de **asma** y tienen más probabilidades de precisar una hospitalización para recibir tratamiento y de padecer crisis mortales. La desigualdad en cuanto al asma entre blancos y negros ha aumentado constantemente con el tiempo. Los niños nativos estadounidenses y los adolescentes (19 años o menos) también experimentan unos resultados en salud negativos, con unas tasas máximas de **lesión involuntaria** y de mortalidad que al menos duplican las de otros grupos raciales y étnicos. Además, según el informe de 2015 de la NCHS, los niños y adolescentes de origen latino de 2 a 19 años tienen las mayores tasas de **obesidad,** definida por un IMC superior o igual al percentil 95 de las curvas de crecimiento específicas por sexo y edad publicados por los CDC en el año 2000. Los datos de la NCHS demuestran que, entre 2011 y 2014, el 21,9% de los niños de origen latino (seguidos por los negros) cumplían los criterios de obesidad. Los niños negros tienen más probabilidades de verse expuestos a presenciar actos violentos o a padecer **violencia** personal o en el entorno familiar y tienen una prevalencia varias veces superior de **malestar psíquico** que sus homólogos blancos, una diferencia racial que se mantiene en la vida adulta.

EXPLICACIÓN DE LAS DESIGUALDADES RACIALES: TAXONOMÍA DEL RACISMO

Las explicaciones de estas brechas raciales generalizadas se han centrado en los factores individuales, como la variación en la constitución genética individual, los riesgos conductuales, la pobreza y el acceso a (y el uso de) los servicios sanitarios. Los científicos están de acuerdo en que la «raza» es un constructo social que no se basa en la bilogía, a pesar de la persistencia de la idea de que las categorías raciales reflejan una configuración genética racialmente diferenciada que tiene relación con la salud. De hecho, la variación genética entre individuos de un grupo racial/étnico particular es mucho más importante que la variabilidad entre «razas». A pesar de los datos genéticos, muchos grupos han sido «racializados» con el tiempo. Cabe destacar que las clasificaciones demográficas de la Census Bureau de EE.UU. reflejan este proceso. A mediados y finales de la década de 1880, el censo contabilizaba a los «mulatos», o personas de ascendencia blanca y negra, como otra raza distinta.

A partir de finales del siglo XIX, los inmigrantes de Europa Oriental y los de origen judío se consideraban razas diferentes. Ya en 1961, el censo estadounidense identificaba a los mexicanos y puertorriqueños como «blancos», a pesar de que la clasificación racial variaba en función de la geografía. En 1919 todos los estados registraban los nacimientos, pero con una escasa uniformidad entre los estados en cuanto a la forma de recoger la información relativa a la raza. No fue hasta 1989, a raíz de que el National Center for Health Statistics (NCHS) recomendase asignar como «raza del bebé» la de la madre, cuando se emitieron unas directrices y categorías de normalización para la recogida de datos raciales al nacer por parte de los distintos estados. Las categorías existentes se modificaron y siguieron cambiando en función de la utilidad económica, cultural o política de cada época, más que de una verdadera diferenciación genética.

Definición de racismo

El racismo ha estructurado sistemáticamente la sociedad estadounidense y se basa en la «supremacía blanca», una idea jerárquica según la cual los blancos, el grupo *dominante,* son intrínsecamente superiores a los demás grupos no clasificados como «blancos». No existe una única definición de racismo, aunque una descripción útil es la de *prejuicio racial respaldado por el poder y los recursos.* Esta conceptualización no solo sostiene que debe haber un prejuicio, sino que también debe haber un sistema engranado de instituciones que produzcan y reproduzcan desigualdades en el acceso y la utilización de los recursos y del poder de decisión. Incluso después de tener en cuenta las variaciones en los comportamientos en salud, el estilo de vida, el nivel económico y la utilización de los servicios sanitarios, existen factores conductuales a nivel individual que no logran reflejar la forma en que las experiencias sociales compartidas más amplias dan forma a los resultados. La **dominación racial** o racismo contribuye a la variación en el acceso de la población a los recursos y en la exposición a las enfermedades, así como en la experiencia grupal de justicia en cuanto al tratamiento y a las oportunidades. Aunque muchos grupos estadounidenses pueden enfrentarse a la discriminación a causa de su raza o grupo étnico, la mayor parte de las escasas publicaciones acerca de los efectos del racismo sobre la salud se han centrado en personas de origen africano, lo que no facilita un mejor conocimiento del impacto del racismo

Tabla 2.4	Conexiones entre el racismo y la salud, con ejemplos

Injusticia económica y privación social
- Segregación residencial, educativa y ocupacional de los barrios, escuelas y trabajos de calidad inferior (discriminación histórica de derecho y discriminación contemporánea de hecho)
- Menores salarios por realizar el mismo trabajo
- Menores tasas de promoción a pesar de unas evaluaciones comparables

Desigualdades sanitarias ambientales y ocupacionales
- Ubicación de cocheras de autobuses y vertederos de residuos tóxicos
- Incapacidad selectiva del gobierno para prevenir la presencia de plomo en el agua de bebida (según lo documentado en Flint, Míchigan, 2015-2016)
- Exposición desproporcionada de los trabajadores de color a riesgos laborales

Traumas psicosociales
- Discriminación racial interpersonal, incluidas las microagresiones*
- Exposición a medios de comunicación racistas, incluidas las redes sociales

Publicidad dirigida de sustancias perjudiciales para la salud
- Legales: cigarrillos, bebidas azucaradas
- Ilegales: heroína, opioides ilícitos

Asistencia sanitaria insuficiente
- Acceso insuficiente a los seguros e instalaciones sanitarias
- Tratamiento insuficiente causado por sesgos raciales implícitos o explícitos

Violencia sancionada por el estado y enajenación de bienes y de territorios tradicionales
- Violencia policial
- «Remodelación» urbana forzosa (uso de la expropiación para forzar la reubicación de las comunidades urbanas de color)
- Genocidio y traslado forzoso de indios estadounidenses

Exclusión política
- Restricciones electorales (p. ej., exconvictos, requisitos de identificación)

Conductas de afrontamiento inadaptadas
- Mayor consumo de tabaco y alcohol

Amenaza del estereotipo
- Estigmas o inferioridad que dan lugar a una activación fisiológica
- Deterioro de la relación médico-paciente

*Insultos o desaires leves y a menudo no intencionados (p. ej., un juez le pregunta a un abogado negro: «¿Puede esperar fuera hasta que llegue su abogado?»).

De Bailey ZD, Krieger N, Agénor M, et al.: Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions, *Lancet* 389:1453–1463, 2017 (Panel 2, p 1546).

sobre otros grupos de personas no blancas. En la tabla 2.4 se describen las distintas formas en que el racismo afecta a la salud.

Aunque hace falta ahondar en la investigación de los datos empíricos sobre las desigualdades en las poblaciones de color de origen distinto al africano, existen unos esquemas útiles para comprender las desigualdades documentadas en salud pública hasta la fecha. Una taxonomía práctica para explicar la forma en que funciona el racismo en la sociedad establece 4 categorías: racismo interiorizado, racismo interpersonal, racismo institucional y racismo estructural. Cada una de ellas es importante a la hora de considerar la repercusión del racismo sobre la salud infantil.

Racismo interiorizado

Cuando la sociedad en general describe los grupos racializados marginados como «inferiores», estas evaluaciones negativas pueden ser aceptadas por los propios miembros de esos grupos, ya sea de forma consciente o inconsciente. El resultado es la *devaluación* de las facultades personales y de la valía intrínseca, así como la capacidad de otras personas también clasificadas como pertenecientes a un grupo racializado marginado. La documentación mejor conocida del *racismo interiorizado* procede del estudio realizado por Kenneth y Mamie Clark en la década de 1940, conocido como el **experimento de las muñecas.** Se pidió a niños negros de ambos sexos que eligiesen entre una muñeca negra y una blanca en función de los atributos descritos por el entrevistador. Como respuesta a los atributos positivos (p. ej., *bonita, buena, lista*) la mayoría de los niños eligieron la muñeca blanca. El matrimonio Clark interpretó este hallazgo como indicativo de que los niños negros han interiorizado la perspectiva social de la inferioridad de los negros y la superioridad de los blancos, incluso a expensas de su propia imagen personal. Cuando un estudiante de secundaria de Nueva York repitió el experimento varias décadas más tarde, los resultados fueron bastante parecidos, ya que 15 de 21 niños asignaron los atributos positivos a las muñecas de piel más clara. Numerosos estudios han confirmado que la identidad racial se encuentra establecida en niños pequeños, tanto negros como blancos, junto con una percepción negativa del color oscuro de la piel. Sin embargo, desde la perspectiva del comportamiento, los niños de razas distintas a la blanca suelen explorar la identidad racial antes que los blancos. En términos de resultados en salud, dependiendo de la inferioridad o superioridad percibida del grupo, la identidad racial se asocia con la autoestima, la supremacía y síntomas de depresión. El bajo nivel de autoestima se relaciona de manera independiente con los trastornos de la salud mental y podría contribuir al fenómeno de la **amenaza del estereotipo,** según la cual las expectativas personales de un bajo rendimiento se correlacionan con los estereotipos sociales predominantes y repercute adversamente en el rendimiento verdadero.

Racismo interpersonal

El aspecto más estudiado del racismo ha sido la forma en que las creencias raciales influyen en las relaciones entre los individuos. El *racismo interpersonal* se refiere a las situaciones en las que una persona del grupo racial privilegiado de la sociedad actúa de un modo discriminatorio que tiene efectos negativos para otra persona o grupo de personas. Estas acciones pueden fundamentarse en creencias explícitas o en creencias implícitas, de las que el autor no es consciente. Un campo emergente de estudio consiste en analizar la forma en que la experiencia de un tratamiento injusto tiene consecuencias *biológicas,* que se reflejan en un aumento mensurable de respuestas al estrés.

Estos efectos del racismo interpersonal se han documentado mejor en el ámbito de la **salud mental,** en la que la percepción de un tratamiento injusto actúa como factor estresante psicosocial; la documentación es más escasa en el caso de los resultados en salud físicos. Un estudio realizado en 2009 en 5.147 estudiantes de 10-11 años descubrió que, en comparación con solo el 7% de los blancos que refirieron haber experimentado discriminación racial, el 15% de los latinos y el 20% de los negros referían sufrir discriminación racial de forma permanente. Además, las experiencias discriminatorias se han asociado de manera sólida y sistemática a un mayor riesgo de ansiedad, depresión, trastorno disocial, malestar psíquico, TDAH, TND, baja autoestima, menor confianza en sí mismo y necesidad de adaptaciones y ajustes psicológicos. La percepción de discriminación racial puede influir en los resultados en salud conductual, mental y física y se asocia a un aumento del consumo de alcohol y drogas entre los indios estadounidenses (9-16 años de edad), aumento del tabaquismo entre los adolescentes negros (11-19 años) y una mayor incidencia de síntomas de depresión entre niños puertorriqueños y de resistencia a la insulina entre las adolescentes.

Los conocimientos sobre el impacto permanente que tienen las experiencias infantiles sobre la vida adulta han aumentado gracias al estudio de las **experiencias adversas en la infancia** (EAI) (v. cap. 1). Las EAI tienen unos efectos negativos acumulativos sobre la salud bien documentados que tienen lugar durante toda la vida y que están pautados por la raza o grupo étnico. La experiencia precoz del racismo es una medida indirecta del **estrés tóxico.** La pregunta «¿Alguna vez [nombre del niño] ha sido tratado o juzgado injustamente debido a su raza o grupo étnico?» está incluida en la Census Bureau's National Survey of Children's Health realizada en EE.UU. en una muestra aleatoria de 91.000-102.000 hogares (en función del año) para evaluar la salud de los niños hasta los 17 años de edad. Los niños de color de familias con ingresos bajos, sobre todo los latinos, tenían el nivel más bajo de salud. Sin embargo, la exposición al racismo entre los niños de mayor NSE no les protegió de experimentar un estado de salud relativamente peor. Los niños expuestos al racismo también fueron más propensos (en un 3,2%) a ser diagnosticados de TDAH. Los niños expuestos al racismo tuvieron el doble de probabilidades de experimentar ansiedad y depresión.

El estrés tóxico aumenta los niveles de cortisol presentes en el organismo, aumentando el riesgo de padecer una enfermedad crónica. Un estudio de 2010 reveló que los adolescentes mexicanos que percibían racismo secretaban más cortisol, lo que se demostró después de controlar otros factores estresantes. Se ha demostrado que los adolescentes que experimentan racismo y no reciben ningún apoyo presentan unos mayores niveles de presión arterial y obesidad que aquellos que cuentan con algún apoyo emocional, que podría tener un efecto protector.

La práctica médica no ha sido una excepción a estos sucesos de racismo interpersonal. Mediante variaciones en la adherencia a unos estándares clínicos establecidos para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas entre grupos racializados, los investigadores han evaluado el racismo interpersonal en las interacciones médico-paciente. La revisión más exhaustiva de este tipo de sesgo en la asistencia clínica sigue siendo el estudio realizado en 2003 por el Institute of Medicine estadounidense, en el que se dedujo un tratamiento discriminatorio a partir del análisis de la toma de decisiones clínicas, más que de la observación directa de las interacciones. En prácticamente todas las enfermedades estudiadas, los pacientes negros tuvieron menos probabilidades de recibir los cuidados recomendados. Este sesgo racial está principalmente establecido en adultos, aunque también se extiende a los niños. Un estudio realizado en un

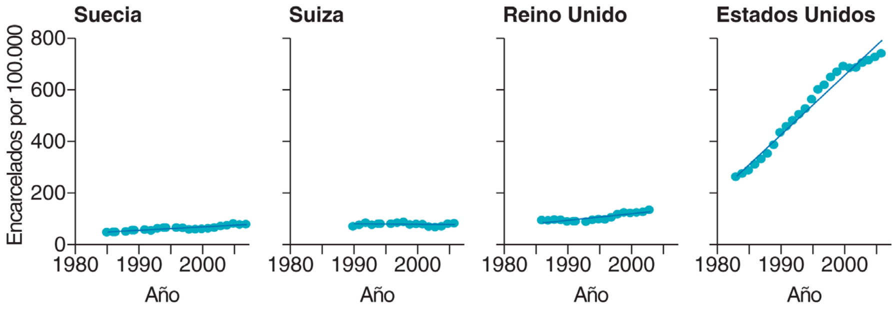

Fig. 2.6 Tendencias en la prevalencia de encarcelamiento en países democráticos desarrollados, 1981-2007. *(Adaptada de Wilderman C, Wang EA: Mass incarceration, public health, and widening inequality in the USA,* Lancet *389:1464–1472, 2017, Fig 1.)*

servicio de urgencias determinó que los pacientes pediátricos (menores de 21 años) tenían menos probabilidades de recibir los analgésicos médicamente indicados si eran negros, lo que refleja la idea equivocada histórica de que los negros sienten menos el dolor. En este contexto, no resulta sorprendente que el racismo interpersonal percibido se haya asociado a la utilización de la asistencia sanitaria, lo que incluye retrasos en la solicitud de asistencia o en la renovación de recetas y la desconfianza hacia el sistema sanitario.

Racismo institucional

Está claro que el racismo interpersonal causa daños, pero aunque se eliminase por completo, las desigualdades raciales persistirían debido al racismo institucional y estructural. En líneas generales, el *racismo institucional* se refiere a los patrones de discriminación basados en la política, la cultura o la práctica que son llevados a cabo por instituciones estatales y no estatales (p. ej., empresas, universidades, sistemas legales, instituciones culturales) de diversos sectores (p. ej., vivienda, educación, justicia penal). En la segregación residencial actual son fundamentales las prácticas bancarias que se remontan a la época posterior a la Gran Depresión. Como institución, el sistema educativo ha sido otro ejemplo trágico de cómo el racismo repercute en la salud de los niños. Además, la encarcelación en masa por parte del sistema de justicia penal ha experimentado un alarmante aumento en Estados Unidos, mientras que en otros países desarrollados se ha mantenido relativamente estable (fig. 2.6). Aproximadamente el 30% de los varones afroamericanos han estado encarcelados en algún momento de su vida.

En la escuela, los niños de color pueden experimentar no solo racismo individual, sino también racismo institucional, como documentan las mayores tasas de medidas disciplinarias como expulsiones, y a edades más tempranas que los niños blancos. Según una encuesta sobre derechos civiles realizada en 2016 por el Department of Education de EE.UU., los niños negros, que constituyen solo el 19% de los estudiantes preescolares en centros públicos, asombrosamente acaparan el 47% de las expulsiones durante al menos un día. Los preescolares negros tienen 3,6 veces más probabilidades de ser expulsados que sus compañeros blancos. Las estudiantes negras, que constituyen el 20% de la población preescolar femenina, explican el 54% de las expulsiones escolares.

Lamentablemente, esta desigualdad se mantiene a medida que los niños avanzan por el sistema educativo: entre los estudiantes de 6 a 18 años, los niños negros tienen 3,8 más probabilidades de ser expulsados de la escuela que sus compañeros blancos. Esta desigualdad es especialmente nociva debido a que el sistema educativo alimenta el sistema de justicia penal. Los estudiantes negros tienen 2,2 veces más probabilidades de ser arrestados o denunciados por causas relacionadas con la escuela que sus compañeros blancos. La encuesta del Department of Education estadounidense también revela desigualdades raciales entre los niños con discapacidades. Entre los niños de 6 a 18 años con discapacidades protegidos por la Ley Individuals with Disability in Education, el 21% de las estudiantes multirraciales fueron expulsadas al menos un día de la escuela, en comparación con el 5% de las estudiantes blancas.

Además de la amenaza para las perspectivas educativas y laborales, las expulsiones escolares también ponen en riesgo la salud de los niños. Un informe publicado en 2016 por el Yale Child Study Center afirma que las expulsiones tempranas de los niños perjudican a su desarrollo conductual y social-emocional, debilitando el desarrollo global del niño. Además, estas formas de castigo podrían impedir el tratamiento de enfermedades subyacentes, como trastornos mentales o discapacidades, y aumentar el estrés de toda la familia.

El racismo institucional puede funcionar sin ninguna intervención aparente del individuo y tiene potentes repercusiones que persisten durante siglos. Tanto las organizaciones profesionales médicas como las instituciones educativas han heredado la discriminación racial, arraigada en el *racismo científico.* En 2008, la American Medical Association (AMA) se disculpó públicamente por su larga trayectoria, que se remontaba a la década de 1870, de avalar prácticas explícitamente racistas, como la marginación de los médicos negros, el mutismo acerca de los derechos civiles y el rechazo a hacer ninguna afirmación pública sobre la segregación hospitalaria promovida a nivel federal. A pesar de la desegregación que tuvo lugar en las facultades de medicina en las décadas de 1960 y 1970, la presencia de estudiantes negros en las facultades de medicina está disminuyendo. Este bajo grado de matriculación es especialmente marcado en el caso de los varones negros, que en 2014 constituían alrededor de 500 de los 20.000 estudiantes de medicina de todo el país. Si los médicos perpetúan unas perspectivas estereotipadas acerca de la raza que puedan afectar a la toma de decisiones clínicas, la disminución de la diversidad entre los estudiantes de medicina podría tener consecuencias para la calidad de la atención médica. Esta historia de racismo institucionalidad contra la población de color contribuye a la falta de confianza, el recelo y el temor proyectados hacia toda la clase médica.

Racismo estructural

El racismo institucional dentro de las instituciones médicas refuerza el racismo institucional en otros sectores, creando un sistema más amplio de discriminación, conocido como *racismo estructural.* El racismo estructural puede describirse como «el conjunto de todas las formas en que las sociedades fomentan la discriminación racial mediante sistemas de vivienda, educación, empleo, ingresos, beneficios, reconocimiento, medios de comunicación, asistencia sanitaria y justicia penal que se refuerzan entre sí. A su vez, estos patrones y prácticas refuerzan la discriminación en las creencias, valores y distribución de los recursos, lo que en conjunto influye en el riesgo de obtener unos resultados en salud adversos». Los conceptos de racismo institucional y racismo estructural en ocasiones se utilizan indistintamente, pero el racismo estructural se refiere a los patrones más globales que van más allá de una sola institución o de un conjunto de instituciones. Históricamente, las políticas y prácticas gubernamentales han sido en gran parte responsables de la creación de estas estructuras.

La segregación residencial urbana de hecho y de derecho sirve de ejemplo para estudiar cómo los mecanismos del racismo estructural actúan en múltiples sectores y pueden repercutir en la salud infantil y en el desarrollo a lo largo de la vida. En el siglo XX, la segregación racial residencial urbana se vio consolidada por la estrategia y práctica del *redlining* (marcado en rojo), sancionada por el Gobierno. Esta práctica, actualmente ilegal, fue instaurada por la U.S. Federal Housing Administration en 1934. Los inspectores delimitaban literalmente los mapas de las ciudades con tinta roja para indicar los barrios urbanos que no podían optar a préstamos de ayuda a la vivienda. La *composición racial* era el criterio más importante de esta clasificación, de manera que los barrios negros se veían excluidos del auge de viviendas en propiedad financiadas con ayuda del Gobierno que tuvo lugar después de la Gran Depresión, por lo que permanecieron segregados. Mediante esta segregación, los recursos existentes se eliminaron de forma sistemática *(desinversión),* dando lugar a un mayor empobrecimiento de las poblaciones de color.

Los efectos de la segregación residencial no se limitaron a los sectores bancario o inmobiliario. La **segregación residencial** agrupa múltiples sistemas y condiciona la calidad y el acceso de los niños a la asistencia sanitaria, la educación y la justicia, como se indica a continuación.

- *Segregación residencial y sistema sanitario.* Las instituciones sanitarias mostraban una segregación racial explícita por ley y un reparto desigual de los recursos hasta la aprobación en 1964 de la Ley de Civil Rights. Aún persisten algunos vestigios de esta segregación en la reciente segregación a nivel hospitalario y en la composición racial por hospitales. Además, las instituciones que atienden principalmente a residentes sin seguro médico o con escasos recursos suelen ser inestables desde el punto de vista económico, lo que conlleva un mayor riesgo de cierre en los barrios desinvertidos donde viven personas de color. A nivel de los profesionales sanitarios, hay menos médicos de atención primaria y especialistas que

ejerzan la profesión en barrios desinvertidos y segregados, y los que sí lo hacen tienen menos probabilidades de formar parte de Medicaid.

- *Segregación residencial y sistema educativo.* Las escuelas tienen unos antecedentes semejantes de segregación racial y, tras una breve tregua de integración que alcanzó su máximo en 1980, las tasas de segregación actuales son más parecidas a las anteriores a la Ley de Civil Rights. La segregación escolar se asocia a conductas de alto riesgo para la salud. En estas escuelas y en sus barrios, los niños negros experimentan una penalización y criminalización desproporcionadas en los sistemas educativos y de justicia penal, reforzando el racismo institucional en otros sectores, así como otras formas de racismo. Un niño negro perteneciente a una familia con un bajo nivel de ingresos tiene muchas más probabilidades de vivir en un barrio segregado que un niño blanco perteneciente a una familia con un bajo nivel de ingresos. La consecuencia de ello es que el niño negro tendrá que hacer frente no solo a las desventajas en cuanto a los recursos y experiencias familiares y del barrio acumuladas con el tiempo, sino también al comienzo de una serie de desventajas durante periodos sensibles de la infancia que son fundamentales para el desarrollo y la transición a la vida adulta (p. ej., segunda infancia, adolescencia).
- *Segregación residencial y sistema de justicia penal.* El encarcelamiento se concentra en las comunidades negras excesivamente patrulladas por la policía y criminalizadas. Según la NCHS, casi el 13% de los niños negros han tenido un progenitor en la cárcel durante su infancia (hasta los 17 años), en comparación con alrededor del 6% de los niños blancos. El encarcelamiento de un progenitor, que puede comenzar con una detención traumática en el domicilio y posteriormente interrumpe el cuidado de los hijos, crea un estigma social, profundiza la desventaja económica, desconecta a los padres emocionalmente de los hijos e interrumpe el desarrollo psicológico de los niños, se ha asociado de manera independiente con un mayor riesgo de conductas asociales por parte de los niños.

En particular, las experiencias directamente relacionadas con el racismo institucional y estructural, que actúan mediante la segregación residencial (como las dificultades económicas, el encarcelamiento de un progenitor y la violencia en el barrio), provocan un nivel más elevado de EAI entre los negros y latinos que entre los blancos. Cada vez hay más pruebas que demuestran una asociación entre las EAI y un espectro de resultados en salud física y mental negativos a lo largo de la vida.

El racismo estructural, que aquí se ha explicado con el ejemplo de la segregación racial, afecta a la salud infantil por medio de diversas vías directas e indirectas que se superponen, como la concentración de viviendas ruinosas, la menor calidad del entorno social y edificado, la exposición a contaminantes y toxinas, el acceso limitado a una educación primaria y secundaria de gran calidad, la menor cantidad de trabajos bien remunerados, el exceso de presencia policial y criminalización, las experiencias adversas y el acceso limitado a una asistencia sanitaria de calidad.

OPORTUNIDADES PARA AFRONTAR EL RACISMO

El racismo como determinante de la salud cuenta con una sólida base empírica y se han obtenido datos prometedores relativos a estrategias para mitigarlo a nivel de la comunidad. Se sabe menos acerca de las intervenciones que pueden ser eficaces en los contextos clínicos. La mayoría de las facultades de medicina y de las instituciones de formación posterior carecen de facultativos preparados para analizar el papel que desempeña el racismo en la vida de sus pacientes o en el ámbito clínico asistencial. No obstante, es razonable esperar que los pediatras puedan ayudar a hacer frente al racismo y promover la justicia racial a través de al menos 3 maneras: durante las visitas individuales con los pacientes y en los lugares donde ejercen la medicina, como miembros de instituciones que proporcionan cuidados médicos y formación sanitaria y como miembros respetados de la comunidad.

Ámbitos clínicos

El primer paso consiste en comprender que el racismo afecta a todo el mundo y en evaluar personalmente el **sesgo implícito.** Este tipo de sesgo refleja unos patrones reflexivos de pensamiento que a menudo utilizan estereotipos raciales derivados de vivir en una sociedad estratificada por razas. Para ello se puede utilizar la **prueba de asociación racial implícita de Project Implicit** (https://implicit.harvard.edu/implicit/takeatest/html), que puede cumplimentarse en línea y cuyos resultados son confidenciales. La finalidad de este tipo de pruebas es crear concienciación, no atribuir culpas. No obstante, los resultados suelen ser poco agradables para todos los participantes, con independencia de su identidad racial, ya que muchos de ellos descubrirán sesgos raciales negativos de los que no eran conscientes. Estas evaluaciones individuales podrían contribuir a hacer frente al racismo interpersonal, ya que favorecen la autorreflexión. Además, un número cada vez mayor de organizaciones ofrecen formación para comprender conductas frecuentemente asociadas al sesgo implícito, como las microagresiones (v. más adelante) y las prácticas de contratación injustas. Como pediatras, la identificación y reversión de los sesgos personales requiere un adiestramiento dirigido a cuestionar unos procesos de pensamiento existentes y acciones que muchas veces son difíciles de apreciar.

A los pediatras y otros profesionales sanitarios se les ha asignado un papel en las familias que precisa de una colaboración. Los conocimientos teóricos y prácticos que permiten identificar los puntos fuertes de las familias y valorar las experiencias de racismo interiorizado e interpersonal favorecen una interacción clínica y una relación más participativas. La pedagogía no es capaz de reflejar fácilmente estos conocimientos y tampoco los puede adquirir un pediatra en formación o en el transcurso de la práctica clínica. Este enfoque insiste en el respeto por los conocimientos que los cuidadores aportan al criar a su hijo y comienza con la presunción de que los cuidadores quieren hacer lo que sea mejor para el niño. A través de este enfoque, los médicos pueden crear una relación de colaboración, en lugar de basarse en los estereotipos raciales y la culpa. La competencia cultural es un concepto generalizado que reconoce la existencia de *otras culturas* que la cultura predominante debe aprender a descodificar. En cambio, el concepto de **humildad cultural,** sobre el que existe cada vez más material de formación disponible, considera la igualdad entre las culturas y propone una estrategia de colaboración para hacer frente a las diferencias.

Durante las visitas clínicas de los niños y sus familias, los profesionales sanitarios pueden ejercer su autoridad para reconocer el racismo. Los pediatras deberían abordar «la charla» con sus pacientes negros, adolescentes y varones. «La charla» es la conversación que los padres negros suelen entablar con sus hijos acerca de cómo deben interactuar con la policía. Al hacerlo, el pediatra afirma la necesidad de este tipo de conversaciones para fomentar la seguridad y puede ofrecer oportunidades para conectar a las familias con los recursos de la comunidad. Los pediatras deben preguntar a todos sus pacientes de color de corta edad si han recibido un tratamiento injusto a causa de su raza, reconociendo que esto puede constituir una forma de **acoso.** La experiencia del racismo puede ser traumática a cualquier nivel. Estos traumas consisten en experiencias o situaciones emocionalmente dolorosas y angustiosas que sobrepasan la capacidad de afrontamiento de las personas que se sienten indefensas. Los pediatras deben plantearse la adopción de prácticas asistenciales bien informadas sobre estos traumas que favorezcan un cambio del planteamiento de «¿qué problema tienes?» a «¿qué te ha pasado?».

Además, los profesionales sanitarios deben esforzarse por lograr una **competencia estructural,** que se describe como «la capacidad entrenada de discernir cómo una multitud de aspectos definidos clínicamente como síntomas, actitudes o enfermedades también representan las implicaciones posteriores de una serie de decisiones tomadas con anterioridad», según Johnathan M. Metzl y Helena Hansen. Por lo tanto, resulta útil asegurarse de que las prácticas clínicas son conscientes de otros servicios sociales que podrían mejorar la salud y el compromiso con la asistencia clínica, como la necesidad de asesoramiento legal para hacer frente a unas condiciones de vivienda deficientes, oponerse al hostigamiento por parte de los propietarios de la vivienda o negociar en caso de amenaza de desahucio (http://medical-legalpartnership.org/), o apoyar la educación sanitaria mediante la *prescripción* o distribución de libros infantiles para estimular a los padres para que lean a sus hijos (http://www.reachoutandread.org/).

Ámbitos institucionales

La institución sanitaria, en el sentido más amplio, también es un contexto en el que suceden dinámicas raciales. La introducción de conversaciones acerca de la raza puede revelar experiencias que de lo contrario no se manifestarían. Un resultado habitual del sesgo racial implícito son las **microagresiones,** que son acciones y actitudes que pueden parecer insignificantes o sin importancia para los autores, pero que crean una carga acumulada para aquellos que las perciben. Puede ocurrir que a un médico de color le pidan su identificación cuando entra al hospital, mientras que a los médicos blancos no se la piden. Estas microagresiones suceden entre el personal y con los pacientes, y pueden contribuir a crear un ambiente racial sobreentendido e incómodo. Aunque estas interacciones rara vez infringen las normas federales sobre discriminación, la interacción entre los compañeros de trabajo da forma a toda la práctica y puede ser percibida por las familias.

Un primer paso consiste en animar a las instituciones a evaluar el impacto de la raza entre los pacientes y el personal. Los ámbitos institucionales de prestación de asistencia sanitaria pueden utilizar los datos y los relatos de los pacientes para analizar los efectos de la raza sobre la práctica y la experiencia mediante el desglose sistemático de las determinaciones por raza o grupo étnico. La satisfacción o la calidad de la asistencia comunicadas por el paciente puede desglosarse por razas. Además, es importante tener en cuenta la igualdad racial dentro de la estructura laboral del centro: ¿Existen discrepancias en la contratación, la permanencia y los salarios en función de la raza? ¿Se sigue una supervisión y unos procedimientos de reclamación

correctos, especialmente en torno a los problemas relacionados con las microagresiones raciales? También hay que tener en cuenta las imágenes y expresiones utilizadas en las explicaciones y al representar a los pacientes y al personal, sobre todo al hacer referencia a la raza o grupo étnico. Algunas organizaciones como **Race Forward** (https://www.raceforward.org) y las herramientas de evaluación organizativa desarrolladas por el **Race Matters Institute** resultan útiles para orientar las evaluaciones institucionales y los procesos de cambio internos. Varios departamentos de salud locales ya han incorporado formación antirracismo a la formación de desarrollo profesional y han introducido reformas internas para impulsar el cambio en la organización. Dado que la reforma de las instituciones está estrechamente ligada a otros modelos de prácticas productivas, como la mejora de la calidad, el impacto colectivo, el compromiso de la comunidad y la movilización de la comunidad, la aplicación de una perspectiva antirracista debería juzgarse por sus aportaciones a la eficacia de la organización y a sus méritos morales.

Las instituciones educativas o de formación desempeñan un papel especial a la hora de garantizar una fuerza laboral diversa e informada. Es necesario analizar minuciosamente los criterios de admisión de estudiantes, así como los planes de estudios. Aunque muchas facultades de medicina incluyen actualmente formación sobre diversidad y educan en competencias culturales, muchas veces esta instrucción es breve (y en ocasiones se imparte de forma no presencial). Por el contrario, las estrategias basadas en la competencia cultural, la humildad cultural y la **seguridad cultural** se han implementado en la formación de los profesionales sanitarios de países como Canadá y Nueva Zelanda. Estos enfoques insisten en el valor de adquirir conocimientos acerca del racismo estructural, los argumentos interiorizados de superioridad e inferioridad racial y los contextos cultural y de poder de los profesionales sanitarios y de sus pacientes o clientes. Los profesionales sanitarios se benefician de una erudición en distintas disciplinas relativas a los orígenes y perpetuación del racismo, así como de los remedios que permiten contrarrestarlo. En la educación médica existe un *sesgo biomédico* generalizado que dificulta el poder dedicar tiempo a la docencia de estos temas, aunque también puede decirse que para ejercer la medicina con éxito también hace falta un gran número de habilidades además de una sólida base de fisiopatología y tratamientos recomendados. El racismo provoca desigualdades dañinas que empeoran la salud y acortan las vidas, lo que justifica las horas de docencia que puedan dedicarse a su estudio.

Los pediatras como defensores de prácticas y sistemas antirracistas

Los médicos son unos miembros respetados de las comunidades y pueden esgrimir su poder, privilegios y responsabilidad para eliminar el racismo estructural. Una revisión conceptual del racismo estructural pone de manifiesto la promesa de intervenciones *in situ* dirigidas a comunidades definidas geográficamente para involucrar a los residentes y a una serie de instituciones (de todos los sectores), para garantizar un acceso equitativo a los recursos y servicios y así reparar los procesos puestos en funcionamiento décadas antes. Los médicos pueden participar en la vinculación de los pacientes con los servicios, la programación y otros recursos, así como promover la capacidad de reacción para cubrir las lagunas existentes. Con el tiempo, las iniciativas concentradas en determinadas áreas de todos los sectores han demostrado mejoras en un gran número de resultados sociales, entre ellos los resultados en salud. Del mismo modo, el hecho de facilitar el acceso a una vivienda de mejor calidad, ya sea mediante bonos de vivienda o asignación de viviendas por sorteo, ha demostrado tener unas inesperadas repercusiones positivas para la salud. Estos descubrimientos resultan alentadores, así como el cambio en las intervenciones de política social y a nivel sistémico, lo que se ve reflejado en legislaciones como la Ley de Civil Rights, la aparición de Medicare y Medicaid y la regulación de la vivienda, todo lo cual se asocia al estrechamiento de las brechas raciales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 3

Salud infantil a nivel mundial

Suzinne Pak-Gorstein

CARGA MUNDIAL Y TENDENCIAS EN SALUD INFANTIL

La **tasa de mortalidad en menores de 5 años** (**U5MR,** *under-five mortality rate*) es un indicador fiable del bienestar infantil. Mide los resultados del sistema sanitario de un país y refleja el desarrollo social y económico de una nación. La U5MR mundial descendió un 53% entre 1990 y 2015. A pesar de esta mejora, se calcula que en 2016 murieron 5,6 millones de niños menores de 5 años en todo el mundo, lo que equivale a *41 muertes por 1.000 nacidos vivos* o a la *muerte de 15.000 niños al día.* La carga mundial de mortalidad infantil recae de forma desproporcionada en las regiones de África y Asia con ingresos bajos y medios (fig. 3.1), ya que el 86% de las muertes de niños suceden en estas regiones, mientras que menos del 1% corresponde a los países con ingresos altos. Por tanto, un niño que nazca en el África subsa-

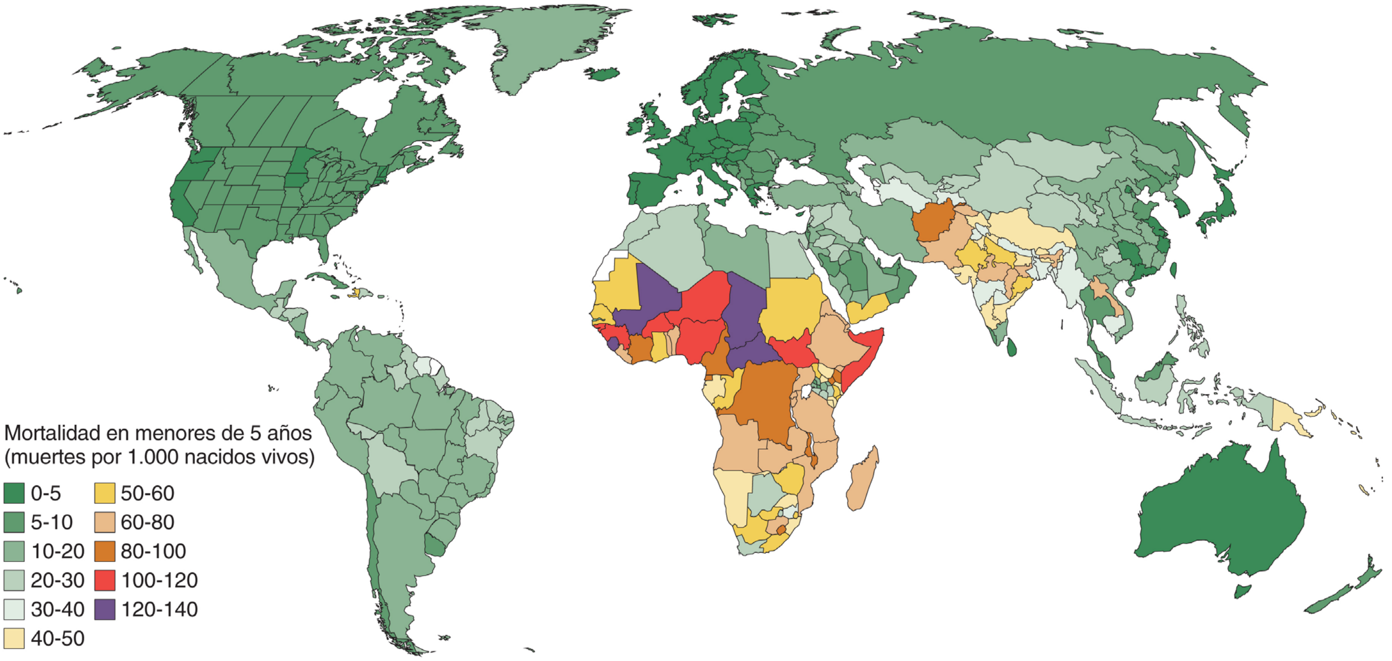

Fig. 3.1 Tasas mundiales de mortalidad en menores de 5 años, 2015. *(Datos de Global Burden of Disease 2016 Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016,* Lancet *388:1151–1210, 2017.)*

hariana tiene una probabilidad más de 15 veces superior de haber muerto antes de cumplir 5 años que un niño que nazca en un país con ingresos altos.

Las mejoras observadas en la mortalidad infantil son desiguales a nivel mundial, regional y nacional. Las tasas de cambio en la U5MR oscilan entre un descenso del 8,9% en las Maldivas hasta un aumento del 2,5% en Siria en el periodo de 2000 a 2016. Persisten importantes desigualdades en la mortalidad infantil, que se concentran cada vez más en determinadas regiones de África y Asia, de manera que una tercera parte de estas muertes se producen en el sur de Asia y en el África subsahariana.

Aunque el número de muertes entre niños ha disminuido considerablemente en los 20 últimos años, los primeros años de vida siguen siendo uno de los periodos más vulnerables. De las muertes producidas en menores de 5 años, casi la mitad sucedieron en el primer mes de vida (2,7 millones de muertes en 2016). Esta estimación de las **muertes neonatales** (en menores de un mes) se traduce en 19 muertes por 1.000 nacidos vivos. El descenso de la mortalidad neonatal ha sido más lento, de manera que en 2015 las muertes neonatales constituyeron el 46% de todas las muertes en menores de 5 años (fig. 3.2).

Las muertes neonatales corresponden a un porcentaje menor aún de la mortalidad infantil en los países de ingresos bajos y medios en comparación con los países de ingresos altos (fig. 3.3), aunque el riesgo absoluto de muerte sigue siendo significativamente más elevado. Un niño del África subsahariana o del este de Asia tiene una probabilidad 9 veces mayor de morir en el primer mes de vida que un niño de un país de ingresos altos.

Se calcula que cada año se producen 1,7 millones de **mortinatos** (28 semanas o más de edad gestacional) en familias de todo el mundo, lo que equivale a 13,1 muertes por 1.000 partos. Las estimaciones mundiales y nacionales de mortinatalidad varían ampliamente debido a la recogida insuficiente de datos, lo que refleja la escasa prioridad que se concede a este grupo de edad vulnerable. Los avances dirigidos a reducir las tasas de mortinatalidad en la era de los ODM (Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas) han sido lentos, ya que se calcula que la tasa de reducción anual entre 2000 y 2015 fue la mitad que la de las muertes neonatales. Prácticamente toda la mortinatalidad sucede en países de ingresos bajos y medios (98%), y tres cuartas partes corresponden al África subsahariana y al sur de Asia.

La mayoría de las muertes durante la infancia están causadas por enfermedades que podrían evitarse o tratarse mediante un mejor acceso a intervenciones sencillas y asequibles. Las causas más frecuentes de muerte infantil son la *neumonía* (13%), la *diarrea* (9%) y el *paludismo* o *malaria* (5%), que explican casi un tercio de todas las muertes en menores de 5 años y alrededor del 40% de las muertes en menores de 5 años en el África subsahariana (v. cap. 1, fig. 1.1). Las muertes neonatales se deben a prematuridad (16%), complicaciones durante el parto como asfixia perinatal (11%) y sepsis neonatal (7%). Por el contrario, las muertes provocadas por infecciones son menos frecuentes entre los niños de los países desarrollados, donde las lesiones y las malformaciones congénitas explican una mayor proporción de las muertes en menores de 5 años. La **desnutrición,** que incluye la restricción del crecimiento intrauterino, retraso estatural y emaciación, así como la carencia de micronutrientes, contribuye hasta el 45% de las muertes en menores de 5 años y provoca un desarrollo infantil deficiente en los países de ingresos bajos y medios. La desnutrición tiene un enorme impacto en la mortalidad infantil a causa del círculo vicioso creado entre la nutrición y la infección. La disminución de las defensas inmunitarias y el daño de las mucosas debidos a una ingesta alimentaria insuficiente dan lugar a una mayor susceptibilidad a la invasión por patógenos. Las infecciones de repetición y la inmadurez del microbioma reducen la capacidad del niño para absorber los nutrientes.

Los bebés que inician la vida con un **bajo peso al nacer** (BPN) presentan un riesgo elevado de muerte, que contribuye al 60-80% de todas las muertes neonatales. La mayoría de estos neonatos son prematuros (menos de 37 semanas de edad gestacional) o presentan una restricción del crecimiento

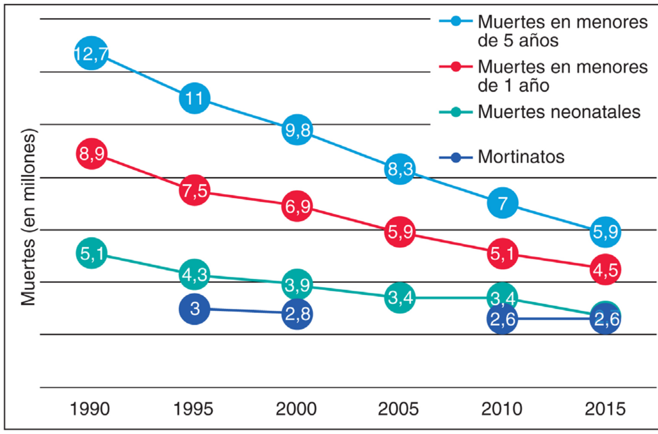

Fig. 3.2 Muertes en menores de 5 años, en menores de 1 año, neonatos y mortinatos, 1990-2015. *(Adaptada de los datos de estimación de la mortalidad infantil en 2017 del Grupo Interagencias de las Naciones Unidas. Estimaciones de mortinatos de 1995 y 2009 tomadas de Cousens, 2011 [tasa de 2010 a partir de la de 2009]; tasas de 2000 tomadas de Lawn, 2012; y tasa de 2015, correspondiente a 2,6 millones, tomada de Blencow, 2016.)*

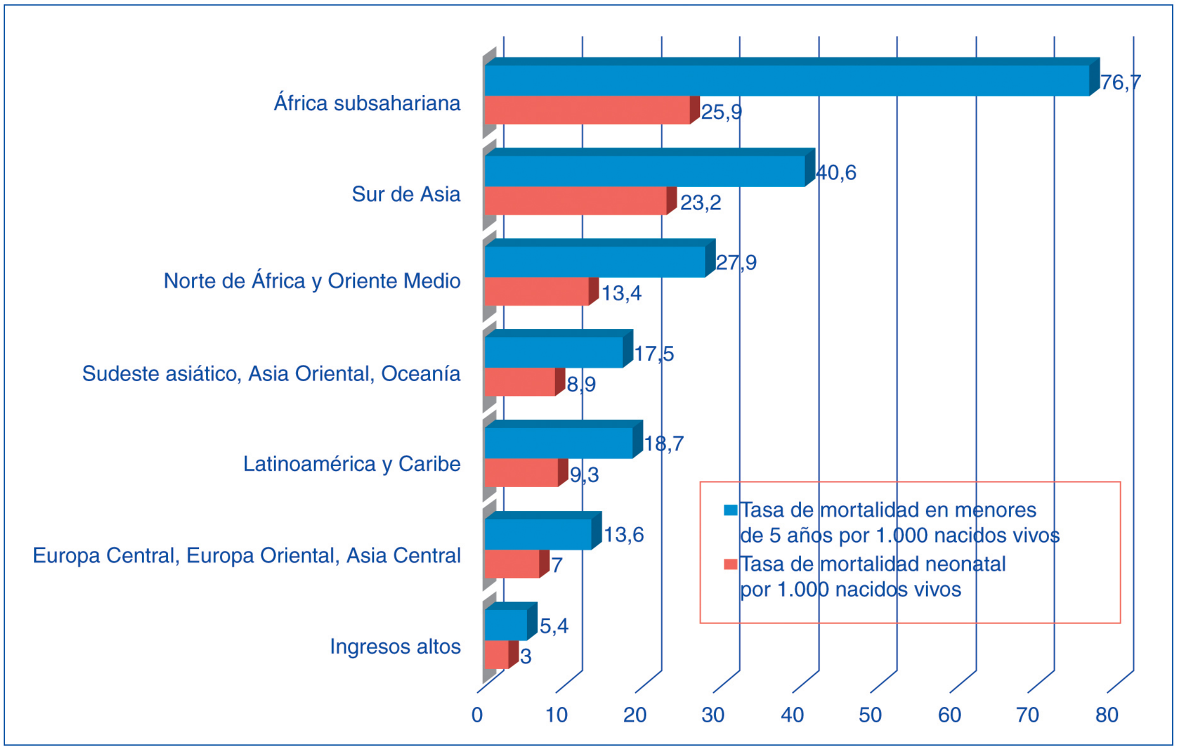

Fig. 3.3 Tasas de mortalidad en menores de 5 años y neonatal por 1.000 nacidos vivos, 2016. *(Datos de Global Burden of Disease 2016: Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality,* Lancet *390:1084–1150, 2017.)*

Fig. 3.4 Modelo socioecológico: determinantes básicos, subyacentes e inmediatos de la salud infantil. *(Adaptada de los datos de la Organización Mundial de la Salud y el Maternal and Child Epidemiology Estimation Group, 2017.)*

intrauterino. Aproximadamente la mitad de los mortinatos tiene lugar durante el parto, variando entre el 10,0% en los países desarrollados y el 59,3% en el sur de Asia, lo que refleja la medida en la que una asistencia obstétrica puntual y de gran calidad puede prevenir muchas de estas muertes.

La mortalidad entre niños mayores (5-14 años) es baja en comparación con la cohorte de niños más pequeños, aunque en 2016 murió un millón de niños pertenecientes a este grupo de edad, lo que equivale a la muerte de 3.000 niños al día. Las enfermedades infecciosas desempeñan un papel menos importante en las muertes de estos niños mayores, y son las lesiones por causas externas, como el ahogamiento y los accidentes de tráfico, las que explican más de la cuarta parte de las muertes, mientras que la otra cuarta parte se debe a enfermedades no contagiosas (ENC).

La muerte infantil no debe evaluarse únicamente en función de las tasas de mortalidad. Los niños que sobreviven a ciertas enfermedades a menudo padecen **discapacidades de por vida,** con la consiguiente carga para sus familias y repercusión en su productividad económica. Aproximadamente 1 de cada 10 niños nace con una discapacidad o la adquiere durante la infancia, y el 80% de estos niños discapacitados viven en países con ingresos bajos o medios. Los trastornos neonatales, las enfermedades infecciosas, la malnutrición proteicocalórica y la carencia de micronutrientes, las hemoglobinopatías y las lesiones son las principales causas de discapacidad en niños. Las muertes infantiles también pueden provocar una discapacidad en la madre que sobrevive. Una mujer que haya tenido un mortinato presenta riesgo de fístulas obstétricas o de muerte; se estima que el 78-98% de las mujeres con una fístula obstétrica han tenido un mortinato. Además, la muerte perinatal del feto o neonato conlleva un trauma psicológico. Los mortinatos, la muerte neonatal y la muerte del lactante pueden provocar un trastorno por estrés postraumático, depresión, ansiedad, sensación de culpabilidad y, en algunos contextos, humillación y estigmas sociales, especialmente para la madre, con importantes repercusiones en la salud y el bienestar de la familia.

Los adolescentes con edades comprendidas entre los 10 y los 19 años, que se han beneficiado del aumento de la supervivencia durante la infancia, crecen para encontrase en un contexto social en el que se les presta menos atención y se dedican menos recursos a su bienestar en comparación con los primeros años del crecimiento. La escasez de apoyo durante este periodo de transición a la vida adulta minimiza el impacto que pueda haber tenido en sus vidas el hecho de haber sobrevivido a la infancia. Los adolescentes constituyen el 18% de la población mundial, lo que equivalía a unos 1.800 millones en 2010, y se espera que aumenten a más de 2.000 millones en 2050. La inmensa mayoría de los adolescentes (el 88%) viven en países con ingresos bajos y medios. Se prevé que en 2050, en el África subsahariana habrá más adolescentes que en ninguna otra región del mundo. Aunque las tasas de mortalidad en adolescentes son mucho más bajas que las de las cohortes de menor edad, en los países de ingresos bajos estos adolescentes se enfrentan a la falta de oportunidades educativas y laborales, al riesgo de lesiones y violencia, al VIH/SIDA, a problemas de salud mental, al matrimonio y al embarazo durante la adolescencia, lo que les impide desarrollar su potencial durante la transición a la vida adulta. La década de la adolescencia es un periodo crítico en el que la pobreza y las desigualdades a menudo se transmiten a la siguiente generación. La transmisión intergeneracional de la pobreza es más evidente entre las mujeres adolescentes con un nivel educativo bajo. En muchas partes del mundo, las adolescentes pobres tienen muchas probabilidades de casarse pronto, con el consiguiente riesgo de procreación precoz y unas mayores tasas de mortalidad materna, lo que da lugar a la desnutrición de los lactantes y niños.

DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD INFANTIL

El nivel del producto interior bruto (PIB) explica gran parte de la diferencia en la mortalidad infantil observada entre los distintos países, aunque existen otros factores importantes que influyen en la salud infantil. Aunque la riqueza de Estados Unidos lo sitúa en el octavo puesto mundial en cuanto al PIB per cápita (2016), la tasa de mortalidad infantil estadounidense ocupa el 56.° puesto mundial, con 5,8 muertes por 1.000 nacidos vivos, muy superior a las de Reino Unido (4,3), Cuba (4,4), Canadá (4,5), República Checa (2,6) y Japón (2,0). *Las estimaciones nacionales de la mortalidad enmascaran las diferencias en cuanto al estado de salud entre las distintas subpoblaciones de un mismo país.* En Burkina Faso, la tasa de mortalidad infantil es de 43,7/1.000 nacidos vivos entre las madres sin estudios, mientras que entre las madres que al menos han finalizado la educación secundaria es de 16,7/1.000. Del mismo modo, en 2013 la tasa de mortalidad infantil en la República Dominicana fue de 14,0/1.000 nacidos vivos entre los niños situados en el quintil superior de riqueza, pero de 40,0/1.000 entre los niños pertenecientes al quintil inferior.

La salud infantil se encuentra bajo la influencia de factores socioeconómicos que actúan a múltiples niveles de la sociedad. Las desigualdades en estos factores socioeconómicos se traducen en desigualdades en la sanidad infantil, que se ven reflejadas en unas tasas elevadas de enfermedad, un mal estado de nutrición y la presencia de discapacidad. En la figura 3.4 se esbozan los determinantes estructurales inmediatos, subyacentes y básicos de la enfermedad, la malnutrición y la discapacidad. No obstante, las desigualdades en la mortalidad y morbilidad infantiles persistirán a no ser que se aborden los determinantes básicos y subyacentes de la salud.

Raíces socioeconómicas y políticas de las desigualdades sanitarias a nivel mundial

Las causas primordiales de la salud infantil subyacen en el contexto económico y político en el que nace el niño (fig. 3.4). El crecimiento de las economías durante la primera mitad del siglo XX se asoció a importantes mejoras sanitarias, con descensos de las tasas de mortalidad y aumentos de la esperanza de vida en todas las regiones del mundo. Sin embargo, en la segunda mitad se observaron desigualdades considerables en las economías mundiales y en la salud entre los distintos países y dentro de cada país.

Entre 1980 y 2016, el 1% de la población más rica del mundo obtuvo el doble de los ingresos que el 50% de la población más pobre del mundo (aumento de los ingresos del 27 frente al 12%) (World Inequality Report, 2018, http://wir2018.wid.world/). Casi todos los países refieren desigualdades en los ingresos de su población, pero unos pocos países, como Estados Unidos, han experimentado desigualdades en los ingresos en proporciones históricas (fig. 3.5). Desde 1980, la mitad más pobre de los estadounidenses registró únicamente el 3% del crecimiento total. Las desigualdades en el crecimiento de los ingresos se traducen en mayores diferencias en los resultados en salud, como la esperanza de vida, entre los ricos y los pobres de Estados Unidos (fig. 3.6). En Europa no se producen unas desigualdades tan flagrantes gracias a una redistribución más enérgica de la riqueza mediante los impuestos y transferencias.

Los estudios demuestran que las desigualdades en los ingresos no es únicamente una cuestión de derechos humanos, sino que también resulta perjudicial para el crecimiento económico. Los hogares más ricos gastan un menor porcentaje de sus propios ingresos, moderando la demanda y ralentizando las economías. Los hogares más pobres se enfrentan a mayores dificultades para invertir en oportunidades de salud y educación, lo que se traduce en un menor capital humano, así como a obstáculos para ser productivos y contribuir a la economía. En los casos extremos, las desigualdades pueden amenazar con la aparición de conflictos sociales, que ponen en peligro más todavía la actividad económica.

Las desigualdades mundiales han aumentado entre muchos países ricos y países con rentas bajas, en gran parte debido a medidas de «austeridad» como los programas de ajuste estructural, impuestos en muchos países poscoloniales por el Fondo Monetario Internacional (FMI) y el Banco Mundial. Con el objetivo de recibir préstamos y cancelar su deuda, muchos de estos países se vieron obligados a adoptar unas medidas de austeridad que transformaron sus economías para producir cultivos comerciales y exportar sus recursos naturales

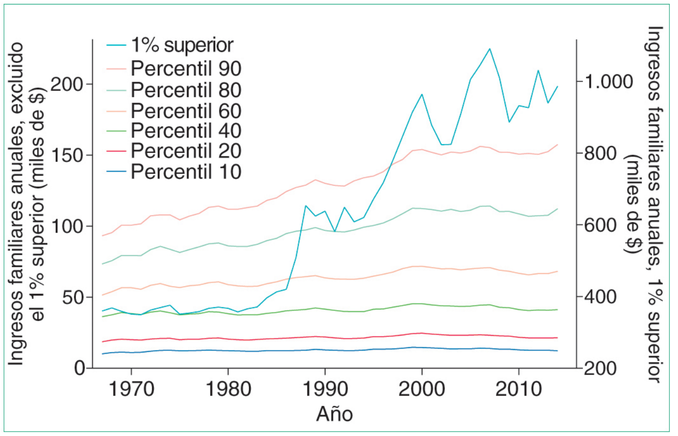

Fig. 3.5 **Ingresos familiares anuales ajustados por la inflación en determinados percentiles, 1967-2014.** Todas las series muestran los percentiles de la distribución excepto para el 1% superior, que refleja la media del 1% superior. Todas las series de ingresos, excepto la del 1% superior, se han representado frente al eje de ordenadas izquierdo, en el que se muestran los ingresos de 0 a 200.000 $. El 1% superior se ha representado frente al eje de ordenadas derecho, en el que se muestran los ingresos de 200.000 a 1.000.000 $. Los ingresos se expresan en dólares estadounidenses de 2014. *(Datos de la US Census Bureau Current Population Survey, 1968–2015, Annual Social and Economic Supplements and World Wealth and Income Database. De Bor J, Cohen GH, Galea S: Population health in an era of rising income inequality: USA, 1980–2015,* Lancet *389:1475–1490, 2017, Fig 1.)*

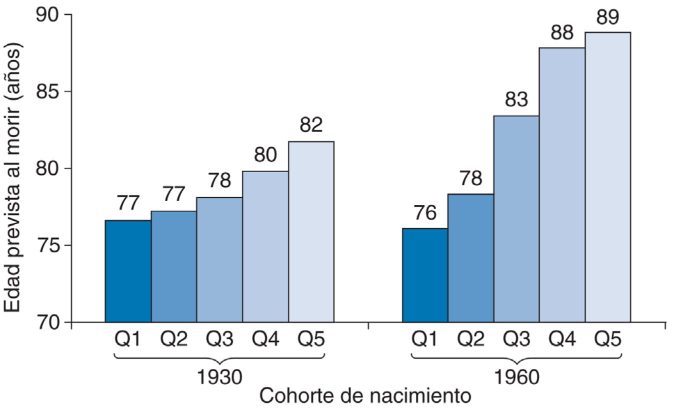

Fig. 3.6 **Esperanza de vida prevista para los varones estadounidenses de 50 años de edad correspondientes a las cohortes de 1930 y 1960.** Por quintil de ingresos: Q1 (más pobres) a Q5 (más ricos). *(De Bor J, Cohen GH, Galea S: Population health in an era of rising income inequality: USA, 1980–2015, Lancet 389:1475–1490, 2017, Fig 5b; con datos de la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine:* The growing gap in life expectancy by income: implications for federal programs and policy responses, *Washington, DC, 2015, National Academies Press.)*

a los países de ingresos más altos, en lugar de apoyar a las industrias locales e invertir en capilar humano y proporcionar servicios sociales.

La **ayuda exterior** en forma de programas sanitarios ha dado lugar a importantes mejoras sanitarias, ya que los países que han recibido más ayudas sanitarias han experimentado un aumento más rápido de la esperanza de vida y un mayor descenso de la mortalidad infantil que los países que recibieron menos ayudas sanitarias. La política de ayudas estadounidense sigue estando impulsada por los problemas de seguridad nacional; esta política está dirigida a proporcionar refuerzos a los países aliados, ofrecer estabilidad a las regiones en conflicto, favorecer la democracia y contribuir a la lucha antiterrorista y al cumplimiento de la ley en el extranjero. También está impulsada por otros objetivos, como colaborar en labores humanitarias tras desastres naturales, reducir la pobreza y promover la salud.

Objetivos de desarrollo sostenible

La priorización y planificación del desarrollo mundial y de la ayuda internacional han estado orientadas por unos objetivos internacionales. En 2015, los líderes mundiales acordaron 17 objetivos, los **Objetivos de desarrollo sostenible (ODS),** para mejorar el bienestar mundial antes de 2030 (fig. 3.7). Los ODS se elaboraron sobre la base de los ocho **ODM**, que eran unas metas concretas, específicas y medibles establecidas por las Naciones Unidas en 2000 para erradicar la pobreza, el hambre, el analfabetismo y las enfermedades antes de 2015. Se han logrado unos avances importantes en la consecución de los ODM, aunque han sido desiguales, ya que no han conseguido mejorar las condiciones de vida en los países más pobres y desfavorecidos, además de eludir determinados grupos sociales a causa de su sexo, edad, discapacidad u origen étnico.

Mientras que 3 de los ODM se centraban principalmente en la salud, el ODS-3 es el principal ODS orientado a subobjetivos relacionados con la salud, entre los que se incluyen la reducción de la U5MR a 25 muertes por 1.000 nacidos vivos y de la tasa de mortalidad neonatal a 12 muertes por 1.000 nacidos vivos antes de 2030. Los otros 16 ODS se centran principalmente en los determinantes sociales y económicos y en el entorno. Esto refleja un importante cambio dirigido a ampliar los objetivos mundiales para incluir los determinantes antecedentes de la salud, como los sistemas sanitarios y los factores socioeconómicos, sexuales, políticos y ambientales. Al tratarse de un movimiento social dirigido a lograr un desarrollo sostenible, los ODS se fundamentaron en el reconocimiento de que el ambiente, el desarrollo socioeconómico y la salud humana a nivel mundial están interconectados y son interdependientes. Por lo tanto, los ODS se formularon con unos principios y valores fundamentales para lograr el **desarrollo económico,** la **sostenibilidad ambiental** y la **inclusión social** de todos.

La **Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, el Niño y el Adolescente** 2016-2030 planifica las estrategias dirigidas a conseguir los ODS al centrar el objetivo de la salud de todas las mujeres, niños y adolescentes mediante métodos basados en la evidencia, respaldados por mecanismos de financiación innovadores y sostenibles. Un componente importante de la Estrategia Mundial es la inclusión de los adolescentes como parte central de su programa de desarrollo sostenible para 2030. En consonancia con los ODS, la Estrategia Mundial se centra en 3 pilares de actuación: 1) *poner fin a las muertes evitables* entre mujeres, niños y adolescentes; 2) *garantizar su salud y bienestar* mediante la erradicación de la malnutrición y garantizando el acceso a la planificación familiar, reduciendo la exposición a la contaminación e implantando una cobertura sanitaria universal, y 3) *ampliar los entornos propicios* por medio de iniciativas como erradicar la pobreza extrema, garantizar una educación de calidad, eliminar la violencia contra mujeres y niñas, potenciar las competencias investigadoras y tecnológicas y fomentar la innovación.

Además de tener un alcance mucho más amplio, la Estrategia Global se centra en la *equidad,* en el sentido de que está diseñada para aplicarse a todas las personas, incluidas las poblaciones marginadas y de difícil acceso, en todas las situaciones, incluso en caso de crisis. De este modo, por ejemplo, la cobertura por un seguro sanitario no se evaluaría simplemente en función de la cobertura media nacional, sino también en función de en qué medida el aumento de la cobertura beneficia a *todos* los grupos de la población, independientemente de sus ingresos o nivel educativo.

INTERVENCIONES E INNOVACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA HACER FRENTE A LAS INJUSTICIAS EN SALUD INFANTIL

Las estimaciones indican que la mayoría de los 5,6 millones de muertes anuales entre niños menores de 5 años podrían evitarse mediante un aumento de la cobertura de intervenciones asequibles de eficacia demostrada (tabla 3.1). Las muertes infantiles causadas por diarrea y neumonía pueden evitarse con medidas sencillas como las vacunaciones y la alimentación exclusiva por lactancia materna hasta los 6 meses de edad. Las muertes relacionadas con la desnutrición, que predispone a los niños a padecer enfermedades infecciosas, podría evitarse mediante la implantación de prácticas adecuadas de alimentación de los lactantes y niños pequeños, la administración de suplementos de micronutrientes y medidas comunitarias de cribado y tratamiento de la malnutrición.

El abordaje de los ODS para mejorar la salud de las madres, los niños y los adolescentes adopta un enfoque de curso de vida. En la figura 3.8 se muestra la cobertura estimada de algunas intervenciones esenciales del continuo asistencial, apreciándose la amplia oscilación de las tasas de cobertura dentro de cada país, que deberá corregirse para cumplir los ODS.

Enfermedades evitables mediante vacunación

Se calcula que en 2002 se produjeron 1,5 millones de muertes en menores de 5 años a causa de enfermedades evitables mediante vacunación. Los principales agentes causales fueron el neumococo y el rotavirus, seguidos de *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib), el sarampión, la tos ferina y el tétanos. El **Programa Ampliado de Inmunización** (PAI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha logrado una sensacional reducción de las

Fig. 3.7 Objetivos de desarrollo sostenible (ODS 1-17). *(Por cortesía del Departamento de Información Pública de las Naciones Unidas, 2016. http://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/)*

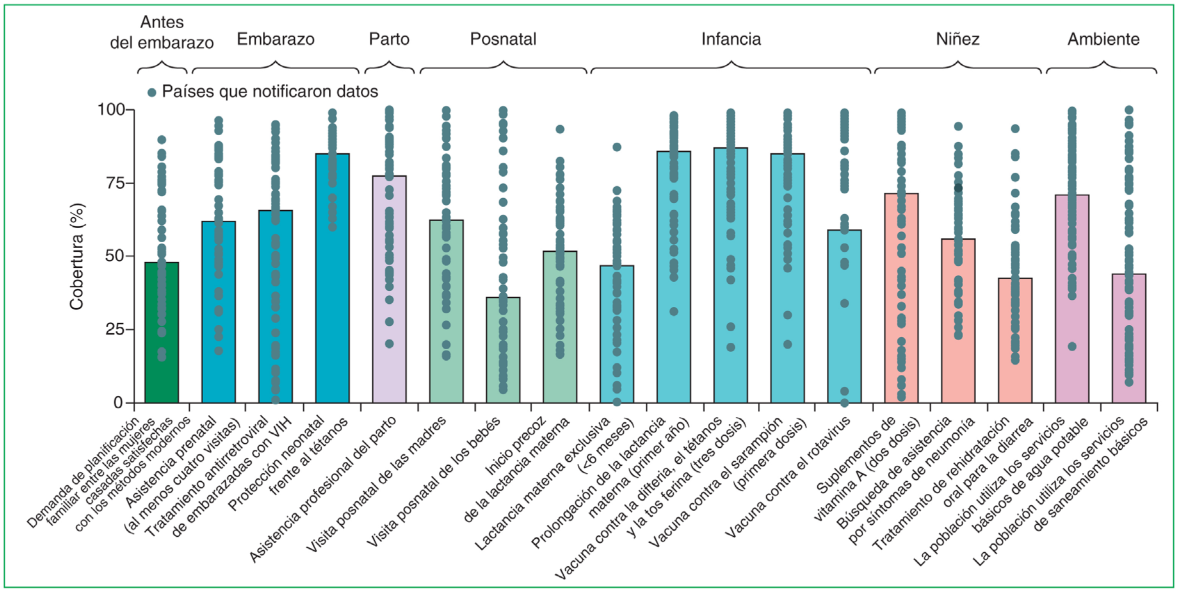

Fig. 3.8 Cobertura de las intervenciones a lo largo del continuo asistencial según los datos más recientes desde 2012 en los países en «cuenta atrás». Las *barras* representan la cobertura media nacional de las intervenciones; los *puntos* representan los datos específicos de cada país. *(De Countdown to 2030 Collaboration: Tracking progress towards universal coverage for reproductive, maternal, newborn, and child health,* Lancet *391:1538-1548, 2018. Fig 1.)*

muertes, enfermedades y discapacidades provocadas por muchas de estas enfermedades, así como la práctica erradicación de la poliomielitis. Las recomendaciones sobre las vacunaciones sistemáticas han seguido aumentando con el desarrollo de nuevas vacunas que han demostrado su importante capacidad de salvar vidas en los países industrializados (tabla 3.2).

En 2015, el 86% de los lactantes del mundo habían recibido las 3 dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (triple bacteriana o DTP). Aunque las vacunas son muy eficaces para mejorar la supervivencia infantil, las tasas de cobertura son bajas en muchos países. En 2016, un total de 19,5 millones de niños no recibieron todas las vacunas sistemáticas capaces de salvar vidas, y se notificaron 90.000 casos de muerte por sarampión. Aunque las tasas de cobertura siguen mejorando, y en muchos países aún no se dispone de las vacunas capaces de salvar vidas, todos los años se logran avances en la ampliación de la disponibilidad a nuevos países. En 2016 se notificó el número más bajo de casos de poliomielitis por virus natural (37).

Llegar a todos los niños de todas partes

Las organizaciones mundiales de vacunación aspiran a la cobertura universal, pero se enfrentan a obstáculos dentro de cada país que dificultan la consecución de este objetivo. Otras intervenciones dirigidas a salvar vidas también se han encontrado con barreras que complican la cobertura universal. El tratamiento de rehidratación oral (TRO) ha sido la intervención basada en la evidencia recomendada para prevenir la deshidratación secundaria a la diarrea desde la década de 1970, pero solo 2 de cada 5 niños menores de 5 años con enfermedades diarreicas reciben este tratamiento. Existen muchos factores que determinan si un niño recibe o no una intervención que puede salvar su vida. Las características del sistema sanitario, las actitudes y prácticas sociales y el clima político repercuten en la posibilidad de lograr la cobertura universal de las intervenciones fundamentales basadas en la evidencia. Existen varias innovaciones que permiten reforzar la cobertura de vacunación hasta alcanzar a cada niño de cada distrito de un país, como

Tabla 3.1 Intervenciones esenciales en el continuo asistencial para mejorar la supervivencia infantil

ACCIONES EN SALUD Y EN MÚLTIPLES SECTORES	
• Garantizar la seguridad de los alimentos en la familia (o de la madre y el niño) • Educación materna • Seguridad del agua de bebida y saneamiento • Lavado de manos con jabón • Reducción de la contaminación del aire del hogar • Educación sanitaria en las escuelas	
ACCIONES ESPECÍFICAS POR EDADES	
Prevención	**Tratamiento**
ADOLESCENCIA Y ANTES DEL EMBARAZO	
• Planificación familiar • Cuidados previos a la concepción	
EMBARAZO	
• Cuidados adecuados en los embarazos normales y de alto riesgo (vacunación de la madre frente al tétanos)	• Corticosteroides prenatales en partos prematuros • Tratamiento preventivo intermitente del paludismo
PARTO	
• Cuidados y monitorización de la madre durante el parto	

• Asistencia profesional del parto
  • Cuidados térmicos de todos los recién nacidos
  • Limpieza del cordón umbilical y cuidados de la piel
  • Inicio precoz y exclusivo de la lactancia materna en la primera hora después del parto
	• Reanimación neonatal (p. ej., programa Helping Babies Breathe)
	• Prematuros: administración de surfactante, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), tratamiento de la ictericia
	• Medidas de soporte alimentario en recién nacidos pequeños/prematuros

PERIODO POSNATAL	
• Visitas posnatales necesarias	• Cuidados extra de los niños pequeños y enfermos (método de la madre canguro, tratamiento de las infecciones, medidas de soporte alimentario, tratamiento de las complicaciones respiratorias) • Antibióticos en los recién nacidos de riesgo y tratamiento de las infecciones bacterianas (RPM, sepsis, meningitis, neumonía)
LACTANCIA E INFANCIA	
• Lactancia materna exclusiva durante 6 meses y prolongarla al menos hasta los 2 años, con alimentación complementaria adecuada a partir de los 6 meses	
• Control y cuidados del crecimiento y desarrollo del niño • Vacunación sistemática de las enfermedades de la infancia • Suplementos de micronutrientes, incluida la vitamina A a partir de los 6 meses	• Coordinación asistencial en caso de malnutrición aguda grave

• Prevención de las enfermedades de la infancia
  • Paludismo (mosquiteras tratadas con insecticida)
  • Neumonía
  • Diarrea (vacunación contra el rotavirus)
  • Meningitis (vacunación contra el meningococo/Hib/neumococo)
  • Sarampión (vacunación)
• Prevención de la transmisión de madre a hijo del VIH
	• Tratamiento de las enfermedades de la infancia
	  • Paludismo (antipalúdicos)
	  • Neumonía (coordinación asistencial, antibióticos)
	  • Diarrea (TRO, suplementos de zinc, alimentación ininterrumpida)
	  • Meningitis (coordinación asistencial, antibióticos)
	  • Sarampión (suplementos de vitamina A)
	• Atención integral de los niños expuestos o infectados por VIH (TARGA)

RPM, rotura prematura de membranas; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; TRO, tratamiento de rehidratación oral (solución con sales).
Adaptada de Were W, Daelmans B, Bhutta ZA, et al. Children's health priorities and interventions, *BMJ* 351:h4300, 2015.

el programa **Reaching Every Child through Quality Improvement** (REC-QI), que utiliza técnicas de cartografía comunitaria, o la integración de los mecanismos de prestación de servicios y el refuerzo del sistema sanitario mediante mejoras de los sistemas de vigilancia.

Estrategias de prestaciones eficaces: atención integral de las enfermedades infantiles

Los sistemas sanitarios débiles obstaculizan la capacidad de los países para ofrecer intervenciones rentables y mensajes sanitarios que puedan salvar vidas dirigidos a los niños. Estos sistemas se caracterizan por un número insuficiente de trabajadores sanitarios, una formación y supervisión de baja calidad y un mal funcionamiento de las cadenas de suministro. La prestación de unos servicios de salud infantil puede orientarse a un solo nivel, como las instalaciones asistenciales, pero solo pueden lograrse mejoras eficaces y duraderas mediante la integración de la asistencia a todos los niveles, como por medio de unas derivaciones y un seguimiento oportunos entre la comunidad, la clínica y la instalación asistencial. Otras estrategias importantes que permiten salvar vidas son los servicios de divulgación (p. ej., vacunación colectiva, campañas sobre la importancia de la vitamina A) y las actividades comunitarias de promoción de la salud (fig. 3.9).

A mediados de la década de 1990, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la OMS crearon la **Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia** (AIEPI), una estrategia dirigida a reducir la mortalidad, la enfermedad y la discapacidad infantiles y promover una mejora del crecimiento y el desarrollo en los países con altas tasas de mortalidad infantil. La AIEPI se diseñó para aumentar la cobertura de las intervenciones de gran impacto basadas en la evidencia dirigidas contra las principales causas de mortalidad infantil mediante la integración de la promoción de la salud, la prevención y el tratamiento de las enfermedades. La AIEPI contiene elementos tanto preventivos como curativos, explicados mediante una serie de algoritmos clínicos y directrices para la gestión de casos (en la fig. 3.10 se expone un ejemplo) e implementados por los trabajadores sanitarios en colaboración con las familias y las comunidades. Un componente clave de la estrategia AIEPI consiste en la formación de los trabajadores sanitarios asistenciales para que utilicen los algoritmos que permiten identificar los signos de las enfermedades infantiles más frecuentes y decidir cuándo es necesaria la derivación hospitalaria del niño. A principios de 2003 se añadieron directrices para el cuidado del recién nacido, creándose así el programa de **Integrated Management of Neonatal and Childhood Illnesses** (IMNCI).

Dado que los servicios prestados en las instalaciones no pueden por sí solos ofrecer un acceso suficiente al tratamiento oportuno de las enfermedades infantiles, a comienzos de 2000 se implementó la **gestión de casos comunitaria integral (i-CCM),** para formar a los trabajadores sanitarios

Tabla 3.2 Vacunaciones sistemáticas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (2017)

VACUNA (ANTÍGENO)	EDAD DE LA 1.ª DOSIS	DOSIS DE LA SERIE DE PRIMOVACUNACIÓN	INTERVALO ENTRE DOSIS			DOSIS DE REFUERZO	ADOLESCENTES	COMENTARIOS
			1.ª-2.ª	2.ª-3.ª	3.ª-4.ª			
BCG (bacilo de Calmette y Guérin)	Al nacer	1						Previene la TB grave y la meningitis TB Se recomienda en países con TB endémica Contraindicada en caso de VIH positivo
Hepatitis B	Al nacer	3 (o 4)	4 sem. c/ DTP2	4 sem. c/ DTP3	(o 4 sem.)		3 dosis en grupos de alto riesgo si no se ha recibido vacunación previamente	La dosis al nacer se recomienda para prevenir la transmisión perinatal Los lactantes prematuros de <2 kg pueden no responder bien Son necesarias 3 dosis para lograr la inmunidad, pero se pueden administrar 4 en caso necesario, combinadas con otras vacunas sistemáticas
VOP (vacuna oral contra la poliomielitis)	VOPn + VIP VIP/VOPn VIP	4 1-2 VIP/2 VOPn3	4 sem. c/ DTP2 4-8 sem. 4-8 sem.	4 sem. c/ DTP3 4-8 sem. 4-8 sem.	4-8 sem.			La VOP se usa en muchos países en vías de desarrollo debido a su bajo coste, su facilidad de administración y la inmunidad colectiva resultante Existen distintas pautas de administración de la VIP, que consigue una inmunidad colectiva menor; solo se recomienda en países de bajo riesgo La dosis adicional al nacer (VOPn) se recomienda en países de alto riesgo
DTP (difteria, tétanos y tos ferina)	6 sem.	3	4-8 sem.	4-8 sem.		3 dosis de refuerzo: 12-23 meses; 4-7 años (Td) y 9-15 años (Td)	1 dosis de refuerzo: 9-15 años (Td)	En muchos países se sigue usando la vacuna de células enteras contra la tos ferina «DTP3» (haber recibido las 3 dosis de la serie de primovacunación) es un indicador habitual de cobertura vacunal
Hib (*Haemophilus influenzae* de tipo B)	6 sem.-59 meses	3 2-3	4 sem. c/ DTP2 8 sem. si solo se administran 2 dosis 4 sem. si se administran 3 dosis	4 sem. c/ DTP3 4 sem. si se administran 3 dosis		Al menos 6 meses después de la última dosis		Causa importante de neumonía y meningitis, sobre todo en niños <2 años Dosis única en >12 meses No recomendada en niños >5 años
Neumococo (PCV10 o 13)	6 sem. 6 sem.	3 2-3	4 sem. 8 sem.	4 sem.		Sí, si no se ha administrado a las 10 sem. 9-15 meses		Causa importante de neumonía, sepsis y meningitis No está indicada en niños >5 años
Rotavirus	6 sem. c/ DTP1 6 sem. c/ DTP1	Rotarix: 6 sem. c/ DTP1 RotaTeq: 6 sem. c/ DTP1	4 sem. c/ DTP2 4-10 sem. c/ DTP2	4 sem. c/ DTP3				No recomendada en >24 meses
Sarampión	9 o 12 meses	2	4 sem.					Todos los niños deben recibir 2 dosis de la vacuna contra el sarampión En los países con un grado alto de contagio y de mortalidad se debe comenzar a los 9 meses para reducir la mortalidad
Rubéola	9 o 12 meses (c/ vacunas contra el sarampión)	1					1 dosis (niñas adolescentes y/o mujeres en edad fértil, si no se han vacunado previamente)	El objetivo es prevenir el SRC Es necesaria una cobertura >80% para evitar el mayor riesgo de SRC debido a la presencia continua de embarazadas no inmunizadas que no estuvieron expuestas durante la infancia
VPH	9 años (niñas)	2	6 meses				2 dosis (mujeres)	El objetivo son las niñas de 9-14 años, embarazadas 15 años: 3 dosis Infección por VIH e inmunodepresión

SRC, síndrome de rubéola congénita; TB, tuberculosis; VIP, vacuna inactivada contra la poliomielitis.
Adaptada de WHO Routine Guidelines for Immunization. http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf?ua=1.

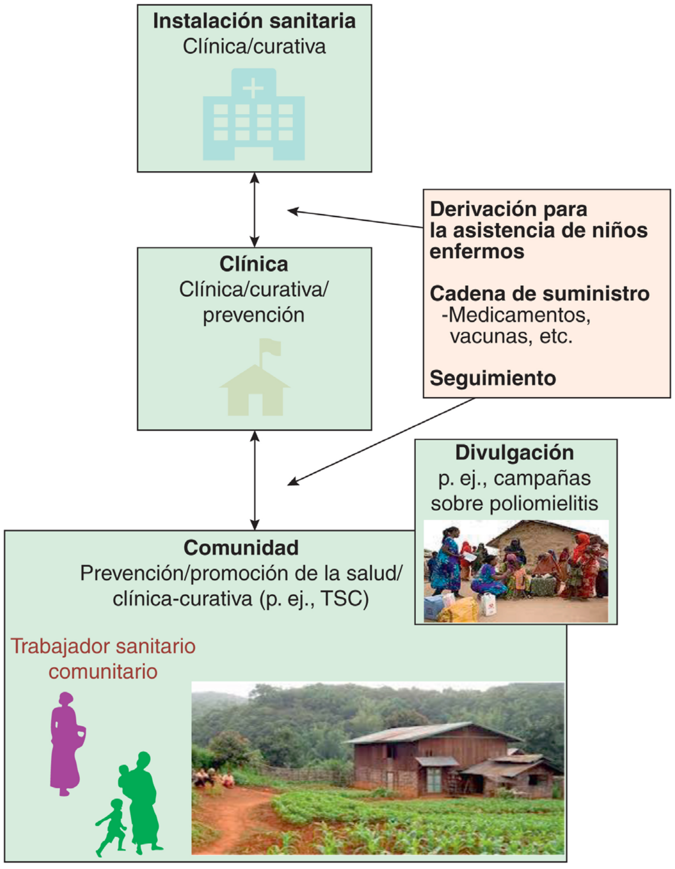

Fig. 3.9 Sistemas de prestación de servicios sanitarios.

de la comunidad para que instruyesen a los pacientes acerca del tratamiento domiciliario de los niños enfermos, con medidas como el TRO y el zinc para la diarrea, antipalúdicos para niños con fiebre y con un resultado positivo en la prueba del paludismo y antibióticos para niños con signos de neumonía. Los **trabajadores sanitarios comunitarios** (TSC) son miembros de las comunidades seleccionados que reciben apoyo y formación por parte del sistema sanitario para proporcionar unos cuidados sanitarios básicos. Los TSC desempeñan actividades de promoción de la salud, como la promoción de una alimentación adecuada de los lactantes y los niños pequeños, prácticas de higiene de manos y uso de mosquiteras. La estrategia i-CCM incluyó la formación de TSC para la detección selectiva y el tratamiento de determinadas enfermedades, como casos leves o moderados de desnutrición, diarrea y neumonía. Los TSC programan visitas de seguimiento de los niños tratados en la comunidad y derivan puntualmente los casos graves a los centros sanitarios. Las intervenciones comunitarias son eficaces para ampliar las prestaciones sanitarias, son económicas, mejoran las conductas de búsqueda de asistencia sanitaria y pueden reducir la morbimortalidad infantil.

Más de 100 países se han acogido al programa IMNCI e implementado alguno de sus componentes o todos ellos, mejorando las habilidades de los trabajadores sanitarios, reforzando los sistemas sanitarios y perfeccionando las prácticas en el entorno familiar y comunitario. Después de 20 años implementándose, se publicó una revisión en la que se señaló que el IMNCI se asociaba a una reducción del 15% en la mortalidad infantil cuando las actividades se implementaban debidamente en los centros sanitarios y en las comunidades. No obstante, se observó que la implementación del IMNCI era desigual entre los distintos países y dentro de cada país. En muchos países, los recursos para formar y supervisar a los TSC, suministrar medicamentos y realizar derivaciones son escasos o nulos. El IMNCI solo tuvo éxito en países con un sólido liderazgo de gobierno y un compromiso para implantar el programa en colaboración con grupos de apoyo como la UNICEF y la OMS. Además, el éxito del IMNCI requiere de la existencia de un sistema sanitario adecuado y un enfoque sistemático para su planificación e implementación.

Programas de protección social: transferencias monetarias condicionadas y no condicionadas

Cada vez se recurre más a los incentivos económicos para ampliar la cobertura sanitaria, mitigar la pobreza y mejorar el acceso a los servicios sanitarios infantiles. En los países industrializados, las **transferencias monetarias** constituyen un mecanismo habitual para garantizar que los subgrupos más pobres y marginados de la población, especialmente aquellos con niños, reciban un apoyo suficiente para cubrir sus necesidades más básicas. Los programas de transferencias monetarias se utilizan cada vez más en los países con ingresos bajos y medios para apoyar a las poblaciones vulnerables.

Los gastos en efectivo incurridos por los hogares constituyen la mayor parte del gasto sanitario total en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios. Existen muchos programas de protección social que cumplen una doble finalidad: reducir las barreras económicas y reforzar la prestación de servicios. Entre los incentivos económicos se incluyen transferencias monetarias, microcréditos, bonos, la eliminación del pago de honorarios y los seguros médicos. Los programas de incentivos económicos pueden ser no condicionados, que se ofrecen a las familias idóneas sin ningún requisito ni expectativa, en función de la creencia de que las familias utilizarán este tipo de ayuda económica en el mejor interés de sus hijos. Otros incentivos están condicionados a conductas de promoción de la salud dirigidas a la salud infantil, como facilitar efectivo o bonos únicamente a aquellas familias que participan en conductas sanitarias preventivas, como acudir a grupos formados por madres para aprender prácticas de lactancia materna, acudir a las clínicas para vacunar a los niños y controlar su crecimiento, participar en programas de desparasitación y asegurarse de que sus hijos reciben suplementos de vitamina A y hierro. Algunos programas de protección social también están dirigidos a mejorar la educación, de manera que se realizan transferencias monetarias condicionadas a la matriculación y asistencia a la escuela, y en ocasiones a alguna demostración del rendimiento académico.

DESAFÍOS EN SALUD MUNDIAL

Salud de los adolescentes

La Estrategia Mundial, que dirige a los países hacia la consecución de sus ODS, ha hecho un llamamiento a las naciones para que centren sus esfuerzos en promover la salud de los adolescentes, dado el papel que pueden desempeñar en la rotura del *ciclo intergeneracional* de la pobreza. La dificultad de lograr estos objetivos consistirá en realizar reivindicaciones eficaces para que los gobiernos inviertan en este grupo de edad con el fin de mejorar la productividad y la economía nacionales. Las importantes lagunas existentes en los datos referidos a los adolescentes plantean una de las principales dificultades para la promoción de su salud y de sus derechos.

Las iniciativas dirigidas a satisfacer las necesidades sanitarias no cubiertas de los adolescentes deben insistir en mejorar la finalización de la educación secundaria, especialmente entre las mujeres. El desarrollo de las capacidades y valores de los adolescentes por medio de la educación puede empoderar a toda una generación para que sean más independientes desde el punto de vista económico, contribuyan positivamente a la sociedad y rompan en ciclo de la pobreza.

Otras amenazas para la salud de los adolescentes son la salud mental, la drogadicción, la salud sexual y reproductora y las ENC, como la obesidad, que varían en función del tipo de país (fig. 3.11). Un aspecto en común a todas estas amenazas es que las intervenciones dirigidas a combatirlas deben intentar influir en los comportamientos y actitudes individuales al tiempo que promueven un estilo de vida saludable. Se calcula que el 20% de la población mundial de adolescentes tiene un problema de salud mental o de comportamiento. La **depresión** es el factor que más contribuye a la carga mundial de enfermedad en las personas con edades comprendidas entre los 15 y los 19 años, y el **suicidio** es una de las tres principales causas de mortalidad entre personas de 13 a 35 años. Las iniciativas dirigidas a combatir estos problemas precisarán un enfoque multidisciplinar, y serán necesarios más estudios para identificar y evaluar las intervenciones e influir eficazmente en la conducta de los adolescentes de los países con ingresos bajos y medios.

Cambio climático mundial

Actualmente, el cambio climático mundial es el desafío más apremiante y alarmante para el medio ambiente. Junto con la degradación ambiental, la pérdida de recursos naturales y los cambios climáticos desgastan gradualmente las fuentes de alimento y agua. El cambio climático y la mayor frecuencia e intensidad de las crisis humanitarias tienen una repercusión negativa para la salud y la nutrición de los niños, además de poner en riesgo su educación y desarrollo al destruir escuelas y hogares.

Conflictos, situaciones de emergencia y migración

En tiempos de crisis, los niños y los adolescentes son la población más vulnerable. Aunque los más jóvenes son los más propensos a morir a causa de enfermedades o lesiones, todos los niños sufren a consecuencia de la escasez de alimentos, las malas condiciones higiénicas y del agua, la interrupción de la educación y la separación o el desplazamiento de las familias. Aproximadamente 214 millones de migrantes viven fuera de sus países de

EVALUAR

VERIFICAR si el niño presenta SIGNOS GENERALES DE PELIGRO

PREGUNTAR:
- ¿Puede el niño beber o amamantar?
- ¿Vomita el niño todo lo que ingiere?
- ¿Ha tenido el niño convulsiones?

OBSERVAR:
- ¿Se encuentra el niño letárgico o inconsciente?
- ¿Está convulsionando?

Todo niño que presente signos generales de peligro requiere asistencia *URGENTE;* completar de inmediato la evaluación y el tratamiento previo a la derivación para evitar demoras

PREGUNTAR sobre los SÍNTOMAS PRINCIPALES

¿Presenta el niño tos o dificultad para respirar?

¿Presenta el niño diarrea, fiebre o problemas para alimentarse?

A continuación, comprobar si existe malnutrición o anemia

A continuación verificar la vacunación, los suplementos de vitamina A y la desparasitación

Ejemplo

EN CASO AFIRMATIVO, PREGUNTAR:
- ¿Desde hace cuánto tiempo?

OBSERVAR, ESCUCHAR, PALPAR:
- Contar las respiraciones por minuto
- Observar si hay tiraje
- Observar y escuchar si hay estridor
- Observar y escuchar si hay sibilancias

} EL NIÑO DEBE ESTAR TRANQUILO

CLASIFICAR LA ENFERMEDAD e IDENTIFICAR EL TRATAMIENTO

Ejemplo

SIGNOS	CLASIFICAR COMO	TRATAMIENTO (Los tratamientos que deben administrarse con carácter urgente antes de la derivación se indican en negrita)
• Cualquier signo general de peligro o • Tiraje o • Estridor en un niño tranquilo	**NEUMONÍA GRAVE O ENFERMEDAD MUY GRAVE**	➢ ***Administrar la primera dosis de un antibiótico adecuado*** ➢ ***Derivar con URGENCIA al hospital****
• Taquipnea	**NEUMONÍA**	➢ ***Administrar antibiótico oral durante 3 días*** ➢ En presencia de sibilancias (aunque desaparezcan tras administrar un broncodilatador de acción rápida), administrar un broncodilatador por vía inhalatoria durante 5 días** ➢ Recomendar un remedio seguro para suavizar la garganta y aliviar la tos ➢ Si la tos persiste más de 3 semanas o si reaparecen las sibilancias, derivar para descartar TB o asma ➢ Explicar a la madre en qué caso tendría que volver a traer al niño de inmediato ➢ Seguimiento en 2 días
• Ausencia de signos de neumonía o de enfermedad muy grave	**TOS O RESFRIADO**	➢ En presencia de sibilancias (aunque desaparezcan tras administrar un broncodilatador de acción rápida), administrar un broncodilatador por vía inhalatoria durante 5 días** ➢ Recomendar un remedio seguro para suavizar la garganta y aliviar la tos ➢ Si la tos persiste más de 3 semanas o si reaparecen las sibilancias, derivar para descartar TB o asma ➢ Explicar a la madre en qué caso tendría que volver a traer al niño de inmediato ➢ Seguimiento en 5 días si no hay mejoría

TRATAR al niño o DERIVAR

Enseñar a la madre a administrar en casa los fármacos por vía oral

Administrar antibióticos adecuados – para la neumonía o las infecciones locales (ojos, oídos, boca, garganta)
Administrar broncodilatadores por vía inhalatoria para las sibilancias, **hierro** para la anemia, **antipalúdicos** para el paludismo

Administrar determinados tratamientos solo en la clínica

P. ej., tratamiento para las convulsiones, paludismo grave, hipoglucemia, antibióticos i.m.

ASESORAR a la MADRE

Asesorar a la madre

Alimentación del lactante y el niño: ingesta de líquidos/salud de la propia madre/cuándo volver a acudir al trabajador sanitario

SEGUIMIENTO

Ejemplo

➢ **NEUMONÍA**
Después de 2 días:
Comprobar si el niño presenta signos generales de peligro
Evaluar si el niño presenta tos o dificultad respiratoria
} *Véase la gráfica EVALUAR Y CLASIFICAR*
Preguntar:
- ¿Respira el niño más despacio?
- ¿Ha bajado la fiebre?
- ¿Está comiendo mejor?

Fig. 3.10 Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI). *(Adaptada de WHO 2014. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries; y WHO 2008. Integrated Management of Childhood Illness Booklet* http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43993/9789241597289_eng.pdf;jsessionid=43EF43A92BDA8FBD35A835842F7280E4?sequence=1)

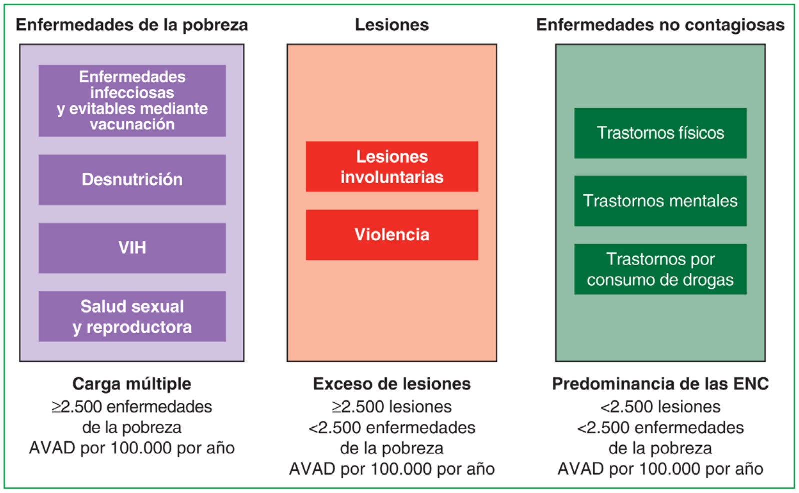

Fig. 3.11 **Clasificación por países en función de la carga de enfermedad en adolescentes.** Clasificación en 3 grupos en función de la carga de enfermedad en adolescentes, que refleja la transición epidemiológica. AVAD, años de vida ajustados en función de la discapacidad; ENC, enfermedades no contagiosas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. *(De Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, et al: Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing,* Lancet *387:2423–2478, 2016, Fig 7.)*

nacimiento, lo que incluye 33 millones de niños pequeños y adolescentes menores de 20 años que han emigrado con sus padres o solos. Muchos otros niños se ven afectados de forma directa o indirecta por la migración, la separación de los padres, la deportación o la emigración.

Los niños y adolescentes que atraviesan fronteras pueden no tener derecho al mismo grado de protección que los que residen en un país determinado, por lo que se exponen a un mayor grado de discriminación y explotación. Es necesario un enfoque de migración *basado en los derechos* para reforzar el crecimiento continuo del apoyo nacional e internacional. Este enfoque también debe abordar las causas primordiales de la migración (p. ej., inestabilidad, injusticia, discriminación, pobreza) en el país de origen e incorporar políticas dirigidas específicamente a los niños pequeños y adolescentes, las niñas y mujeres jóvenes y las poblaciones vulnerables, incluidos los que se quedan atrás cuando los miembros de la familia emigran.

Tecnología de la información y la comunicación

Las redes sociales, los teléfonos móviles, los programadores y otras partes interesadas están implementando métodos para despertar el interés de los jóvenes de países con ingresos medios, aprovechando esta tecnología y la atención que atrae para aumentar la concienciación y transmitir habilidades sanitarias. Los padres y educadores expresan su preocupación acerca del bienestar y la seguridad de los niños y adolescentes que utilizan estas herramientas. La exposición a la ingente cantidad de información accesible a través de internet pone en riesgo su privacidad y su bienestar psicológico, ya que los adultos no llegan a comprender todas sus implicaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 4

Calidad y valor en la asistencia sanitaria infantil

Jeffrey M. Simmons y Samir S. Shah

NECESIDAD DE UNA MEJORA DE LA CALIDAD Y EL VALOR

Los adultos y los niños solo reciben una asistencia basada en la evidencia en la mitad de las ocasiones. La diferencia existente entre los conocimientos y la práctica se amplía para producir una *brecha,* en parte debido a las variaciones en cuanto a la práctica y las diferencias asistenciales entre los distintos médicos, centros, regiones geográficas y grupos socioeconómicos. Además, se calcula que los conocimientos nuevos tardan unos 17 años en aplicarse a la práctica clínica.

Además de los cuidados adecuados que los pacientes no reciben, gran parte de la asistencia prestada por los sistemas sanitarios estadounidenses es innecesaria, lo que conlleva el derroche de muchos recursos. Esta sobreutilización y el derroche constituyen uno de los **impulsores clave** del coste desproporcionado de la asistencia en Estados Unidos en comparación con los sistemas asistenciales de otros países desarrollados (en 2016, tras ajustar el gasto en función del producto interior bruto [PIB], Estados Unidos tuvo aproximadamente el doble de gastos per cápita en asistencia sanitaria que el gasto medio en otros países con un nivel de riqueza semejante). Se estima que más de la cuarta parte del gasto sanitario que se produce en Estados Unidos corresponde a despilfarros. Las lagunas existentes en una asistencia adecuada, combinadas con la sobreutilización y los costes elevados, han sido motivo de conversaciones acerca de la necesidad de mejorar el valor de la asistencia, lo que conllevaría una mejor calidad con unos costes globales menores. La iniciativa **Choosing Wisely,** inicialmente promovida por el American Board of Internal Medicine y posteriormente avalada por la American Academy of Pediatrics (AAP), pidió a las sociedades médicas que identificasen aquellas prácticas que solían ser objeto de sobreutilización, que pudieran corregirse mediante el esfuerzo colectivo de los médicos.

La ciencia de la **mejora de la calidad (MC)** se ha convertido en uno de los principales métodos utilizados para subsanar deficiencias y aumentar el valor. La MC se centró inicialmente en mejorar el rendimiento y la fiabilidad de los procesos asistenciales, pero más recientemente, y en parte gracias a la inspiración por parte de la estrategia del **triple objetivo** propuesto por el Institute for Healthcare Improvement, la MC se ha utilizado para mejorar el valor ofrecido a las *poblaciones* de pacientes al centrarse más en los *resultados* definidos por las necesidades de los pacientes. La estrategia del **cuádruple objetivo** añade la cuarta dimensión de la experiencia del trabajador sanitario o *alegría de trabajar,* para orientar los sistemas asistenciales hacia la necesidad de mejorar la resiliencia de los trabajadores clínicos a fin de sustentar unos enfoques asistenciales de gran valor.

DEFINICIÓN DE CALIDAD

El Institute of Medicine (IOM) define la *calidad* de la asistencia sanitaria como «el grado en el que los servicios sanitarios para las personas y las poblaciones incrementan la probabilidad de lograr los resultados sanitarios deseados y en el que concuerdan con el conocimiento profesional actual». Esta definición incorpora dos conceptos clave relacionados con la calidad de la asistencia sanitaria: la relación directa entre la provisión de los servicios sanitarios y los resultados sanitarios, así como la necesidad de que los servicios sanitarios se basen en la evidencia actual.

Para medir la calidad de la asistencia sanitaria, el IOM ha identificado las denominadas *seis dimensiones de calidad:* **efectividad, eficiencia, equidad, oportunidad, seguridad del paciente** y **asistencia centrada en el paciente.** La calidad asistencial tiene que ser *efectiva,* lo que significa que los servicios de asistencia sanitaria deberían dar lugar a beneficios y resultados. También tienen que ser *eficientes,* lo que incorpora la idea de evitar el derroche y

mejorar la rentabilidad del sistema. La calidad de la asistencia sanitaria debería mejorar la *seguridad del paciente,* lo que incorpora este concepto como uno de los elementos clave en las seis dimensiones de la calidad. La calidad de la asistencia sanitaria debe ser *oportuna,* lo que incluye la necesidad de un acceso apropiado a la asistencia (v. cap. 5). La calidad de la asistencia sanitaria debería ser *equitativa,* lo que subraya la relevancia de minimizar las variaciones debidas a la etnicidad, sexo, localización geográfica y nivel socioeconómico (NSE). Finalmente, la calidad de la asistencia sanitaria debería estar *centrada en el paciente,* lo que enfatiza la relevancia de identificar e incorporar las necesidades, preferencias y valores individuales de los pacientes en la toma de decisiones clínicas. En el ámbito de la pediatría, la dimensión del centramiento en el paciente se extiende a la familia, de manera que las necesidades, preferencias y valores de los padres u otros cuidadores de los niños se tienen en cuenta al tomar las decisiones asistenciales y al diseñar el sistema.

El marco del IOM hace hincapié en que estas seis dimensiones de calidad deben cumplirse para ofrecer una asistencia sanitaria de *alta calidad.* El conjunto de estos conceptos representa la *calidad* en la propuesta de *valor* global de calidad por coste. Desde el punto de vista del médico en ejercicio, estas seis dimensiones pueden clasificarse en *calidad clínica* y *calidad operativa.* Para proporcionar una asistencia de alta calidad a los niños deben satisfacerse ambos aspectos de la calidad (clínico y operativo). Desde el punto de vista histórico, los médicos han contemplado la calidad en un ámbito limitado a la calidad clínica, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos, y han considerado que la mejora de la eficiencia y del acceso del paciente a la asistencia eran el papel de los planes de asistencia sanitaria, los hospitales y las aseguradoras. Las organizaciones de asistencia sanitaria, que están sometidas a requisitos de acreditación periódicos, contemplan la provisión de la asistencia clínica como una responsabilidad de los médicos y han limitado en gran medida sus esfuerzos de mejora de calidad a aumentar la eficiencia.

El sistema sanitario es evolutivo y requiere que los médicos, los proveedores de asistencia sanitaria, los hospitales y las organizaciones sanitarias colaboren entre sí y con los pacientes para definir, medir y mejorar la calidad global de la asistencia prestada. Algunos ejemplos concretos de la evolución de la perspectiva en Estados Unidos son la adopción generalizada de los requisitos de **mantenimiento de la certificación** (MDC) por parte de organismos de certificación médica, que exigen a los profesionales la participación en actividades que mejore la asistencia en su práctica clínica, y la **Patient Protection and Affordable Care Act (ACA)** de 2010, que tiene como núcleo la medida de la calidad y los incentivos para mejorar la salud poblacional. La ACA también creó el **Patient-Centered Outcomes Research Institute** (**PCORI),** para elaborar una cartera de servicios de investigación de la efectividad y la implementación que precisa la participación directa de los pacientes y las familias para colaborar en la búsqueda de prioridades, la formulación de preguntas de investigación y el diseño de estudios que repercutirán directamente en las necesidades de los pacientes, con la finalidad de aumentar el valor de la investigación.

FUNDAMENTOS DE LA CALIDAD

La calidad tiene un alcance más amplio que la MC. El enfoque de la calidad consta de cuatro elementos. En *primer* lugar, hay que definir los **estándares de calidad** (p. ej., desarrollar pautas basadas en la evidencia, prácticas recomendables o políticas que orienten al profesional en una situación clínica específica). Estas pautas de referencia irán cambiando a medida que surjan nuevas evidencias. En 2000-2001, la AAP publicó unas pautas de asistencia para niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Posteriormente, en la actualización de estas pautas realizada en 2011, se destacó la importancia de las *intervenciones conductuales* por encima de las opciones farmacológicas a la luz de las nuevas evidencias. De un modo parecido, la AAP ha insistido en que las pautas evolucionan para dar mayor importancia al valor de la asistencia, siendo un ejemplo de ello la actualización de la guía de práctica clínica sobre infecciones urinarias publicada en 2011, que recomendaba reducir el uso de pruebas radiológicas de cribado y de la profilaxis antibiótica en determinadas poblaciones de niños debido a la falta de rentabilidad de estas intervenciones. En *segundo* lugar, se deben cerrar las **brechas de la calidad.** Una brecha fundamental de la calidad son las diferencias entre la asistencia recomendada y la asistencia que realmente recibe el paciente. En *tercer* lugar, hay que **medir** la calidad. La calidad se puede medir en función de criterios de responsabilidad o de mejora. Se han desarrollado unas medidas de responsabilidad que han demostrado tal rigor que se utilizan para medir y comparar la calidad asistencial a nivel estatal, regional o del sistema sanitario (nivel macro). A menudo, las medidas de responsabilidad se asocian al sistema de incentivos de **pago por rendimiento (PPR),** referido tanto a las remuneraciones que recibe el hospital como los médicos a título individual. Por otra parte, las medidas de mejora son parámetros capaces de demostrar la mejora derivada de un proyecto o programa de MC diferenciado. Estos parámetros deben tener una relevancia local, ser ágiles y normalmente no han sido sometidos a unas pruebas de campo estrictas. En *cuarto* lugar, el enfoque de medida de la calidad debe utilizarse para **defender** a los proveedores de asistencia y a los pacientes. En el caso de los proveedores, el cumplimiento de los objetivos de calidad debe ser un aspecto clave de las remuneraciones si el sistema está diseñado para incentivar la asistencia con un alto valor. A nivel de la población, las estrategias de medida de la calidad deben promover la asistencia sanitaria preventiva y dirigida a las primeras etapas de la infancia, lo que mejorará el valor de la asistencia al reducir los costes a lo largo de la vida del paciente.

Por último, muchos sistemas de medición de la calidad han intentado ser más transparentes con los médicos y los pacientes en cuanto a los **costes** de la asistencia. Gracias al desplazamiento de una mayor cantidad de costes directos a los pacientes y a las familias mediante la adopción generalizada de planes de seguros con un alto grado de deducibilidad (es decir, las familias pagan una cuota directa más baja pero deben abonar en efectivo determinados gastos asistenciales agudos hasta alcanzar el valor deducible predeterminado), la mayor concienciación acerca de los costes se ha convertido en un impulsor más eficaz de la mejora del valor, en parte gracias al descenso de la sobreutilización.

DESARROLLO DE PAUTAS PARA ESTABLECER LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD

Es necesario desarrollar pautas fundadas en recomendaciones reconocidas, como el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation **(GRADE),** utilizado para puntuar la calidad y la fuerza de la evidencia, lo que es crucial para el desarrollo de las pautas clínicas. El proceso de desarrollo de estas pautas debe mantener un alto grado de transparencia. Esto es especialmente importante en el contexto de la pediatría, en el que hay pocos ensayos que usen métodos como la aleatorización controlada (ECA, ensayo clínico aleatorizado), que proporcionaría una elevada puntuación desde el punto de vista de la evidencia. Dado que las pautas y políticas relativas a la calidad deben interpretarse en unos contextos específicos, no deben interpretarse como «estándares asistenciales».

MEJORA DE LA CALIDAD

La ciencia aplicada de la MC actualmente utilizada en la asistencia sanitaria también tiene unas bases sólidas en el método científico clásico de la observación, la formulación de hipótesis y la experimentación planificada. La ciencia aplicada de la MC consta de 4 características clave: apreciación de los sistemas, comprensión de la variabilidad, teoría del conocimiento y psicología del cambio. Además de este contexto teórico, las técnicas de análisis estadístico han evolucionado para evaluar mejor los sistemas de variables con el tiempo. Aunque cada una de ellas produce unas características clave a partir de la aplicación de esta base científica, en la actualidad se utilizan múltiples metodologías de MC en la asistencia sanitaria. De un modo sumamente abreviado, cada método puede describirse mediante un modelo en tres pasos: *datos → información → mejora.* La calidad debe medirse. Los datos obtenidos de la medición deben convertirse en información significativa que se pueda analizar, comparar y notificar. A continuación, la información debe ser *susceptible* de mejoras en la práctica clínica y en los procesos de los sistemas sanitarios.

Modelo para la mejora

El modelo para la mejora se estructura en torno a tres preguntas principales: 1) ¿qué intentamos conseguir?; 2) ¿cómo sabremos si un cambio constituye una mejora?, y 3) ¿qué cambio podemos hacer que dé lugar a una mejora? La respuesta a la primera pregunta, el *objetivo,* es fundamental y a menudo es un paso que los médicos se saltan porque ya tienen alguna idea en mente. La segunda pregunta se refiere a definir las medidas, haciendo hincapié en el sentido práctico y en la eficiencia. La tercera pregunta se refiere a definir unas ideas comprobables para la mejora, que posteriormente se comprobarán mediante un método para una mejora de ciclo rápido, denominado **ciclo planificar-hacer-estudiar-actuar (PHEA)** (fig. 4.1*A*). El ciclo suele dirigirse a realizar pruebas de cambios pequeños en el proceso asistencial mediante ciclos rápidos repetidos. Después de unos periodos de prueba definidos, se analizan los resultados y se planifica e implementa el siguiente ciclo de cambio (es decir, múltiples ciclos de PHEA, lo que suele denominarse una *rampa* PHEA, elaborados sobre lo aprendido previamente de los PHEA; fig. 4.1*B*). Se puede obtener información útil a partir de los ciclos PHEA que tienen éxito y de los que no, con el fin de ayudar a planificar la siguiente iteración del ciclo PHEA. Este ciclo requiere de forma específica que las mejoras estén determinadas por datos. Muchos clínicos intentan realizar cambios para la mejora en su práctica basándose en su intuición clínica, en vez de en la interpretación de datos empíricos.

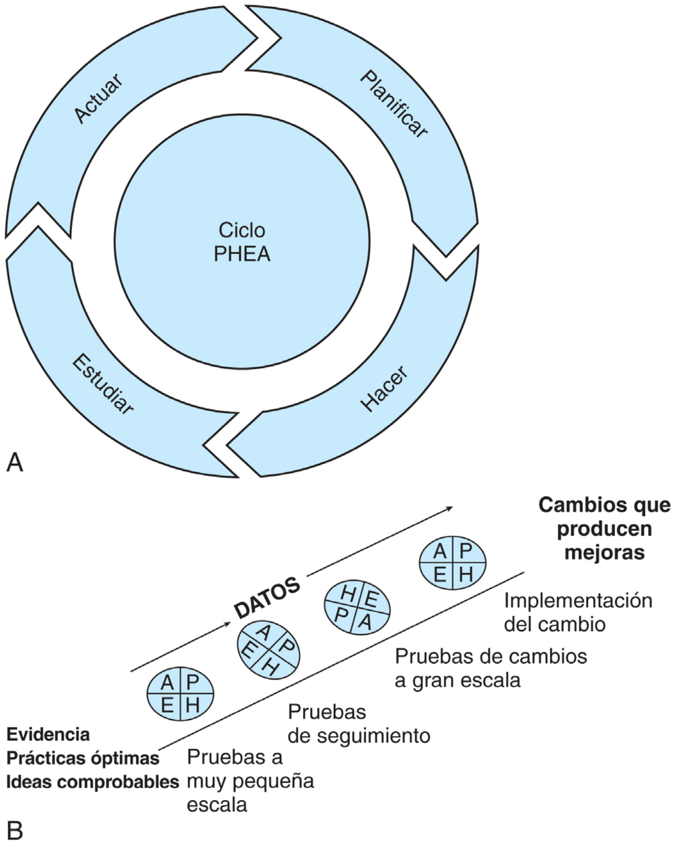

Fig. 4.1 **A,** Ciclo planificar-hacer-estudiar-actuar (PHEA). **B,** Uso de los ciclos PHEA: rampa. *(De Langley GJ: The improvement guide: a practical guide to enhancing organizational performance, San Francisco, 1996, Jossey-Bass. © 1996 by Gerald J. Langley, Kevin M. Nolan, Thomas W. Nolan, L. Norman, and Lloyd P. Provost.)*

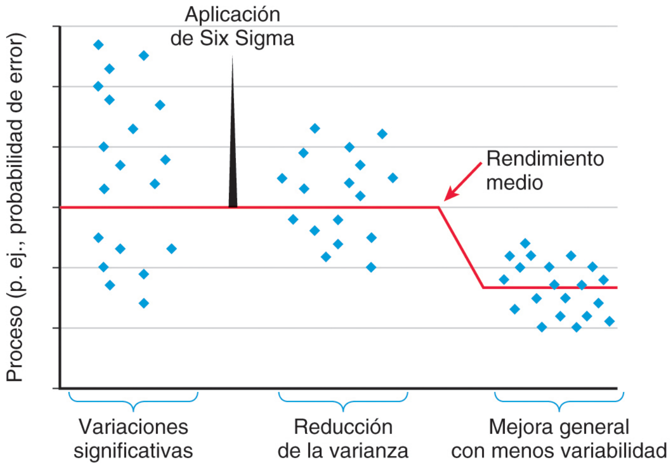

Fig. 4.2 Mejora de la calidad mediante la reducción de la variabilidad.

La Vermont Oxford Network (VON) ha empleado con éxito el modelo para la mejora con el fin de realizar mejoras en el contexto de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La VON es una red global de UCIN implicadas en varios estudios que ha tenido un impacto favorable en la asistencia de los recién nacidos. Un ejemplo del éxito de uno de sus programas de MC es un proyecto dirigido a reducir las tasas de enfermedad pulmonar crónica en lactantes con muy bajo peso al nacer. Los equipos clínicos que participan en este programa de mejora utilizaron unos informes especiales de la base de datos VON, revisaron la evidencia disponible con expertos capacitados en los contenidos y, a continuación, identificaron los objetivos de mejora. Los equipos recibieron formación sobre la MC mediante llamadas telefónicas y correo electrónico durante 1 año. De este modo se logró un incremento de un 37% en la administración precoz de surfactante en los niños prematuros.

Un ejemplo de colaboración con éxito para la MC que utiliza el modelo de mejora en el contexto ambulatorio es la mejora de las tasas de remisión y la reducción del uso de corticosteroides sistémicos en niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). Esta labor recibió el apoyo de la **red ImproveCareNow** (https://improvecarenow.org/), un sistema sanitario de aprendizaje continuo. Un *sistema sanitario de aprendizaje continuo* es una iniciativa en colaboración organizada en torno a colectivos de pacientes, médicos e investigadores que trabajan juntos para integrar la investigación con la MC (es decir, divulgar e implementar los conocimientos) para mejorar la asistencia sanitaria y progresar en la investigación clínica. El modelo en red aprovecha la motivación inherente de los participantes para que se involucren y contribuyan de una forma colaborativa. Los participantes reciben el apoyo del desarrollo de procesos normalizados, como métodos en común para la transferencia, medición y notificación de datos, así como la insistencia en la transparencia de los datos, y de la puesta en común de conocimientos, herramientas y recursos para acelerar el aprendizaje y facilitar la adopción de innovaciones útiles. En el caso de la red de EII, las consultas ambulatorias de gastroenterología se adaptaron a las circunstancias locales y las decisiones terapéuticas sobre pacientes individuales siguieron dependiendo del criterio de los médicos y de sus pacientes. Esta red también desarrolló métodos para potenciar la participación de los pacientes, sobre todo los adolescentes, y de sus cuidadores mediante el uso de las redes sociales, que ayudaron a impulsar la mejora en algunos de los aspectos de cambio en las conductas clínicas del trabajo.

Six Sigma

La metodología Six Sigma se relaciona con la reducción de la *variabilidad indeseable en los procesos.* Hay dos tipos de variabilidad en un proceso. La **variabilidad aleatoria** es aquella que es inherente al proceso, debido simplemente a que este proceso tiene lugar dentro de un sistema. La variabilidad aleatoria en un proceso es la previsible en cualquier sistema. En cambio, la **variabilidad por una causa especial** es una variabilidad de tipo no aleatorio que puede afectar al proceso y que entraña que se ha producido alguna alteración en el sistema. Por ejemplo, cuando se monitorizan las tasas de infección en una unidad de neonatología, un incremento repentino de las tasas de infección puede ser secundario a unas técnicas defectuosas de lavado de manos por parte de un nuevo profesional sanitario que se haya incorporado al sistema. Esto representaría una variabilidad de causa especial; una vez que esta práctica mejore por parte del profesional, es probable que la alteración el sistema se corrija y que las tasas de infección vuelvan al nivel basal. Otra posibilidad son las ideas de mejora dirigidas a alterar el sistema de forma positiva para que los resultados mejoren, preferiblemente sin exacerbar la variabilidad del sistema (fig. 4.2). El modelo Six Sigma intenta proporcionar una estrategia estructurada para abordar las variabilidades no deseadas en los procesos de asistencia sanitaria. Las estrategias de Six Sigma se han utilizado con éxito en la asistencia sanitaria para mejorar los procesos en contextos tanto clínicos como no clínicos.

Metodología Lean

La metodología Lean se centra en reducir el malgasto en un sistema. La figura 4.3*A* ilustra los pasos en el proceso de un paciente que acude al servicio de urgencias. Después del registro inicial, el paciente es visto por una enfermera y luego por el médico. En un servicio de urgencias con una alta carga asistencial puede que un paciente tenga que esperar horas antes de completar el registro y de que pase a un box de exploración. Este tiempo de espera es un derroche, desde el punto de vista del paciente y de su familia. Si se incorpora el proceso de registro después de que el paciente pase al box de exploración del médico, se puede ahorrar tiempo y minimizar el malgasto (fig. 4.3*B*). Los métodos Lean se han usado con éxito en varios contextos de pacientes ambulatorios e ingresados, con el resultado de una mejora de la eficiencia. Los principios Lean también se han adoptado como estrategia central en muchos hospitales pediátricos y sistemas sanitarios con el objetivo de mejorar la eficiencia y reducir el malgasto. Estas iniciativas pueden mejorar determinados aspectos de la calidad además de reducir los costes.

Ciencias de gestión

Las ciencias de gestión, denominadas también *gestión de operaciones,* derivan de la investigación de operaciones y consisten en el uso de principios matemáticos para maximizar la eficiencia en los sistemas. Los principios de las ciencias de gestión han tenido éxito en muchos contextos sanitarios

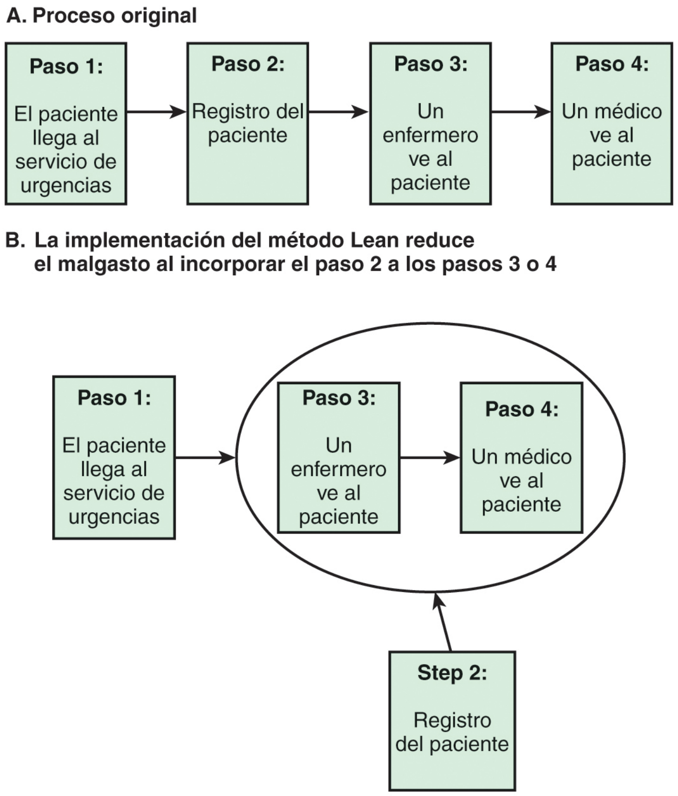

Fig. 4.3 **A** y **B,** Metodología Lean: reducción del malgasto.

europeos para optimizar la eficiencia en contextos de consultas ambulatorias de atención primaria, hospitales de agudos, contextos quirúrgicos como quirófanos y también para la planificación eficaz del transporte y las políticas de expansión hospitalaria. Los principios de las ciencias de gestión se están analizando para su uso en el sistema sanitario estadounidense; una de las técnicas, la **simulación de eventos discretos,** se utilizó en el Children's Hospital de Wisconsin para planificar la expansión de los servicios de cuidados intensivos pediátricos con el fin de mejorar la calidad y la seguridad. El modelo de simulación de eventos discretos ilustrado en la figura 4.4 muestra los diferentes pasos del proceso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Los pacientes estratificados en tres niveles de gravedad (bajo, medio, alto) ingresan en la UCIP, donde son vistos inicialmente por una enfermera y un médico. A continuación permanecen en la UCIP, donde reciben una asistencia continua por médicos y enfermeras, tras lo que son dados de alta de la UCIP. El modelo simulación de eventos discretos es un modelo informático desarrollado utilizando estimaciones reales de números de pacientes, de médicos y enfermeras de una UCIP y resultados de los pacientes. Los modelos de simulación de eventos discretos se crean utilizando datos históricos reales, lo que permite poner a prueba escenarios de tipo *qué pasaría si,* como el impacto sobre el flujo y volumen de pacientes si se incrementa el número de camas y/o se cambia la dotación de enfermeras y médicos.

Otra técnica de ciencias de gestión, el **mapeo cognitivo,** mide los aspectos «blandos» de las ciencias de gestión, como se ilustra en la figura 4.5. El mapeo cognitivo subraya la relevancia de las percepciones y constructos de los proveedores de asistencia sanitaria y el modo en el que dichos constructos están relacionados de forma jerárquica. Los objetivos y aspiraciones de los proveedores individuales de asistencia sanitaria se identifican mediante entrevistas estructuradas y se representan como asuntos y problemas estratégicos y opciones. Mediante el uso de un programa informático especializado se pueden identificar relaciones complejas para comprender mejor las vinculaciones entre distintos constructos de un sistema. Un modelo de simulación de eventos discretos considera el volumen de pacientes basado en las cifras de camas, médicos y enfermeras, y tiene en cuenta las diferencias en la mezcla de pacientes, aunque no tiene en cuenta otros muchos factores, como las características de cada unidad individual relacionadas con la cultura. Se pueden realizar entrevistas a los proveedores de asistencia sanitaria para desarrollar mapas cognitivos que ayudan a realizar una toma de decisiones mejor informada.

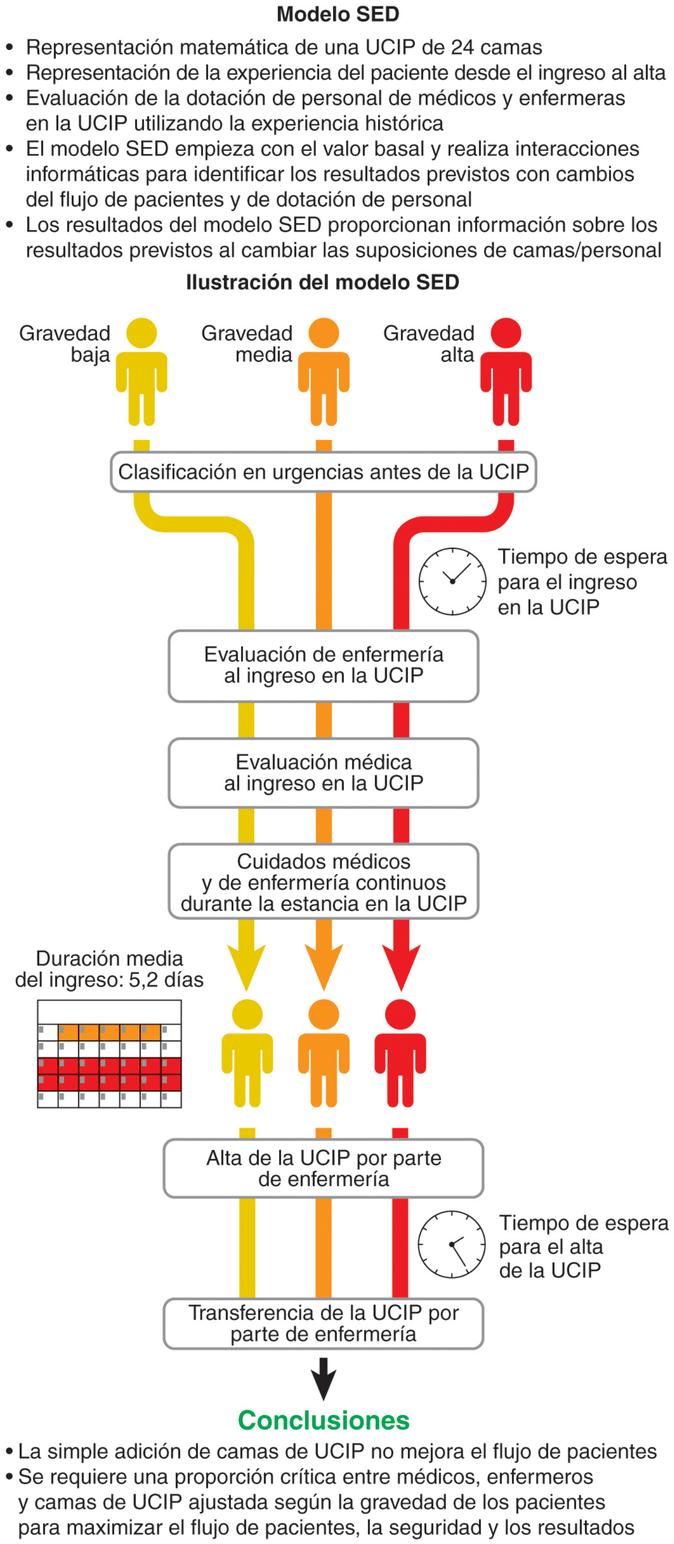

Fig. 4.4 Ciencias de la gestión: simulación de eventos discretos. UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Herramientas para organizar y poner en práctica la teoría de la mejora de la calidad

Las iniciativas de MC deben organizarse en torno a una teoría que esboce cómo se conseguirán los cambios deseados de los resultados. Existen numerosas herramientas disponibles para ayudar a un equipo de MC a organizar el planteamiento y la ejecución del proyecto de MC. Estas herramientas suelen ayudar a los equipos a organizar el trabajo en proyectos o fases diferenciadas, y algunas de ellas también les ayudan a desarrollar ideas de cambio.

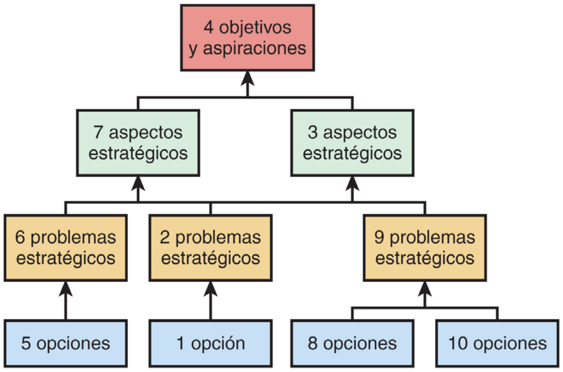

Fig. 4.5 Ciencias de la gestión: mapeo cognitivo.

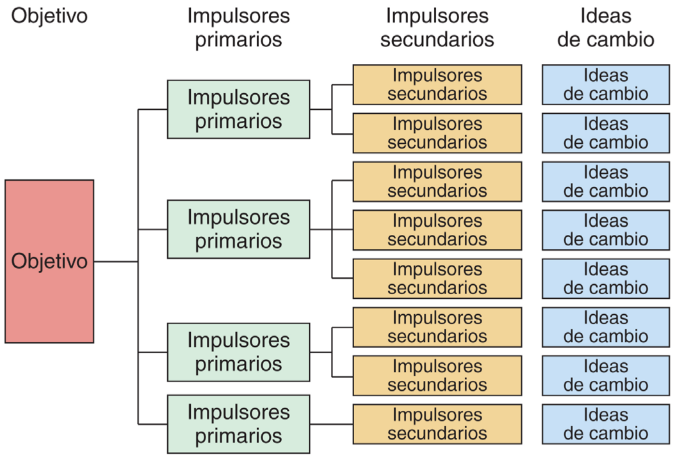

Fig. 4.6 Diagrama de impulsores clave: teoría sobre cómo lograr un objetivo.

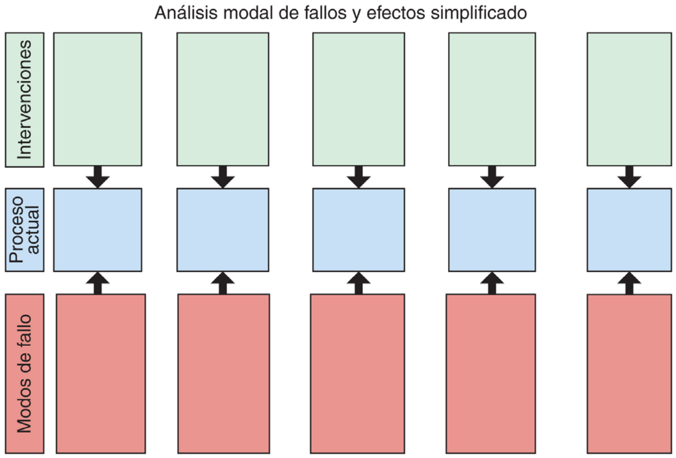

Fig. 4.7 Análisis modal de fallos y efectos (AMFE).

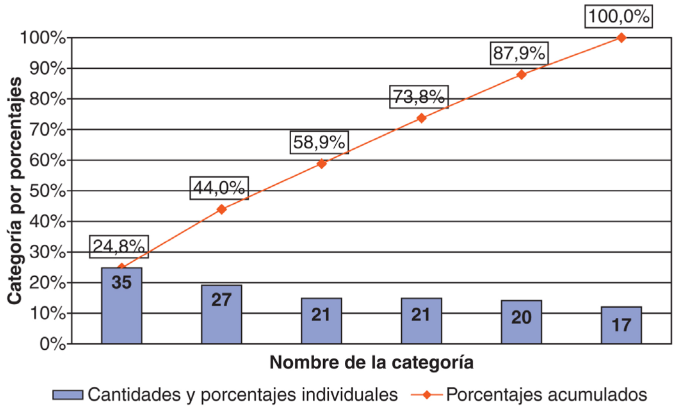

Fig. 4.8 Diagrama de Pareto.

Los **diagramas de impulsores clave** (**KDD,** *key driver diagrams*) son una herramienta que permite organizar la teoría del aprendizaje que sustenta un proyecto de MC (fig. 4.6) a través del modelo de la mejora. Algunos aspectos importantes de un KDD es la declaración de la meta u objetivo de mejora específico, una lista de los principales temas o impulsores que teóricamente deben mejorarse para poder alcanzar el objetivo, y por último una lista de las ideas o iniciativas de cambio concretas que se pondrán a prueba para determinar si afectan o no a los impulsores específicos y, por tanto, al objetivo global. Dado que la mayoría de los resultados del sistema están impulsados por múltiples factores, un KDD permite al equipo de MC describir una teoría que aborde esos múltiples factores. De un modo similar, los proyectos Lean y Six Sigma utilizan una herramienta llamada A3, que además de organizar la teoría de un proyecto, también impulsa a los equipos a evaluar la situación actual, plantear plazos de tiempo y asignar el personal necesario para el cambio planeado (se ofrecen varios ejemplos en https://www.lean.org/common/display).

Existen otras herramientas de MC que ayudan a evaluar la situación actual de un sistema para saber mejor cómo mejorarlo. Uno de ellos, el **análisis modal de fallos y efectos (AMFE),** también ayuda a los equipos a desarrollar ideas de cambio (fig. 4.7). El AMFE parte de un mapa de los procesos del sistema actual y a continuación pide al equipo que investigue y celebre una lluvia de ideas acerca de las distintas formas en las que cada proceso puede fallar *(modos de fallo).* Una vez identificados los modos de fallo, el equipo comienza a desarrollar intervenciones o contramedidas específicas para hacer frente a estos fallos (v. cap. 5). Otra herramienta parecida, el **diagrama en espina de pescado** o **de causas y efectos,** se organiza en torno a los componentes clave de un sistema (p. ej., personas, material, máquinas) y ayuda al equipo a clasificar las formas en las que las deficiencias de cada componente pueden afectar al resultado global de un sistema.

Una última herramienta que ayuda a los equipos a priorizar las acciones es el **diagrama de Pareto,** que organiza las deficiencias del sistema en términos de su prevalencia (fig. 4.8). Un diagrama de Pareto suele mostrar la prevalencia individual de problemas concretos, determinada mediante un análisis inicial de los datos, así como la prevalencia acumulada, lo que ayuda a los equipos a determinar qué problemas deben abordarse en primer lugar a fin de maximizar el impacto sobre el resultado global.

Tabla 4.1 Propiedades de las medidas de calidad sólidas

ATRIBUTO	RELEVANCIA
Validez	El indicador capta con precisión el concepto que se está midiendo
Fiabilidad	La medida es reproducible
Factibilidad	Los datos pueden recopilarse utilizando historias clínicas en papel o electrónicas
Usabilidad	La medida es útil en la práctica clínica

MEDIDA DE LA CALIDAD

Unos indicadores de calidad sólidos deberían tener relevancia clínica y estadística. La *relevancia clínica* garantiza que los indicadores sean significativos en la asistencia de los pacientes desde el punto de vista de dichos pacientes y de los clínicos. La *relevancia estadística* asegura que los indicadores tengan propiedades de medición para permitir un nivel aceptable de exactitud y precisión. Estos conceptos se reflejan en unas recomendaciones nacionales, según las cuales las medidas de calidad deben cumplir los criterios de ser válidas, fiables, factibles y utilizables (tabla 4.1). La **validez** de las medidas de calidad se refiere a que la medida es una estimación del verdadero concepto de interés. La **fiabilidad** hace referencia a que la medida es reproducible y ofrece el mismo resultado si vuelve a evaluarse. Es esencial que las medidas de calidad sean factibles en la práctica, insistiendo en la recogida de datos que

respalden estas medidas. Además, deben ser **utilizables,** lo que significa que deberían ser significativas desde el punto de vista clínico. La **Agency for Healthcare Research and Quality** (AHRQ) y el **National Quality Forum** han elaborado unos criterios específicos que deben tenerse en cuenta a la hora de elaborar medidas de calidad.

Los indicadores de calidad pueden usarse para medir el rendimiento en tres componentes de la provisión de asistencia sanitaria: estructura, proceso y resultado. La **estructura** se refiere a las *características organizativas* de la provisión de asistencia sanitaria. Algunas de las características organizativas son el número de médicos y enfermeras en un contexto de asistencia aguda y la disponibilidad y uso de sistemas como las historias clínicas electrónicas. Las medidas de **proceso** estiman el modo en el que se ofrecen los servicios; ejemplos de ellas son el porcentaje de familias de niños con asma que reciben un plan de acción contra esta enfermedad como parte de su consulta médica, o el porcentaje de niños hospitalizados que tienen documentación sobre la evaluación del dolor como parte de su asistencia. Las medidas de **resultado** se refieren al estado sanitario final del niño; ejemplos de ellas son la supervivencia ajustada en función del riesgo en un contexto de unidad de cuidados intensivos, la supervivencia ajustada por el peso al nacer en el contexto de una UCIN y el estado funcional de los niños con enfermedades crónicas como la fibrosis quística.

Es importante diferenciar entre las medidas de responsabilidad y las medidas de mejora. Las medidas, sobre todo las de responsabilidad que puedan vincularse a atribuciones y remuneraciones, deben fundamentarse sobre un proceso riguroso (fig. 4.9). Esto puede consumir una cantidad considerable de recursos y de tiempo. Por el contrario, las medidas de mejora tienen un objetivo diferente: controlar las mejoras graduales asociadas a las iniciativas específicas de MC. Puede que estas no estén sometidas a un control riguroso, pero su capacidad de aplicación, más allá del contexto específico de la MC, es limitada.

Los datos de calidad pueden ser cuantitativos y cualitativos. Los datos *cuantitativos* son, entre otros, datos numéricos, que pueden ser *continuos* (puntuaciones de satisfacción del paciente representadas como un porcentaje, de modo que los valores más elevados representan una mayor satisfacción) o *categóricos* (puntuaciones de satisfacción del paciente obtenidas a partir de una encuesta en la que se usa una escala Likert, que indica una asistencia satisfactoria, insatisfactoria, buena o superior). Los datos también pueden ser de naturaleza *cualitativa,* que incluye datos no numéricos. Algunos ejemplos de datos cualitativos son los resultados de encuestas con preguntas abiertas relacionadas con la satisfacción de la asistencia en una consulta u hospital.

Los datos que miden la calidad asistencial pueden obtenerse de diversas fuentes, como revisiones de las historias clínicas, encuestas de pacientes, fuentes de datos administrativos existentes (datos de facturas de hospitales), bases de datos de enfermedades y especialidades, así como registros de pacientes, que siguen a pacientes individuales a lo largo del tiempo. Las fuentes de los datos varían en cuanto a su fiabilidad y exactitud, lo que influirá en el *rigor* y, por tanto, en los casos en los que el uso de los datos es adecuado; muchas bases de datos nacionales invierten una cantidad considerable de recursos en implementar procesos para mejorar la fiabilidad y la exactitud de los datos.

Es esencial distinguir entre bases de datos y registros de datos. Las *bases de datos* son recopilaciones de datos, que pueden ser tan simples como una hoja de cálculo de Microsoft Excel o bases de datos relacionales que utilizan plataformas sofisticadas de tecnología de la información. Las bases de datos pueden proporcionar una fuente abundante de datos agregados tanto para la medida de la calidad como para la investigación. Los *registros de datos* permiten el seguimiento de pacientes individuales a lo largo del tiempo; esta característica dinámica y longitudinal es relevante para la gestión sanitaria de la población y la MC.

La calidad de los datos puede volverse un obstáculo significativo cuando se usan datos de fuentes secundarias, lo que puede tener un impacto negativo en la evaluación de la calidad global. Una vez que se han recopilado los datos sobre el indicador de calidad, la medida de esta puede llevarse a cabo a tres niveles: 1) medida del estado de calidad en un punto en el tiempo (p. ej., porcentaje de niños vistos en una consulta de atención primaria que han recibido las inmunizaciones recomendadas de los 2 años); 2) seguimiento del rendimiento a lo largo del tiempo (p. ej., cambio en las tasas de inmunización en la consulta de atención primaria para los niños de 2 años, y 3) comparación del rendimiento entre distintos contextos clínicos después de tener en cuenta los factores de confusión epidemiológicos (p. ej., tasas de inmunización para niños menores de 2 años en una consulta de atención primaria estratificadas por raza y NSE en comparación con las tasas de otras prácticas a nivel comunitario y las tasas nacionales).

Se están desarrollando medidas de calidad pediátricas a nivel nacional. En la tabla 4.2 se enumera una lista de algunos de los indicadores nacionales de calidad pediátricos que están refrendados en la actualidad.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE CALIDAD

Se han utilizado tres métodos para analizar y comunicar los datos. El sistema clásico, extraído de la investigación, se ha aplicado para comparar estadísticamente las tendencias en los datos de calidad a lo largo del tiempo, así como las diferencias entre antes y después de aplicar una intervención. El

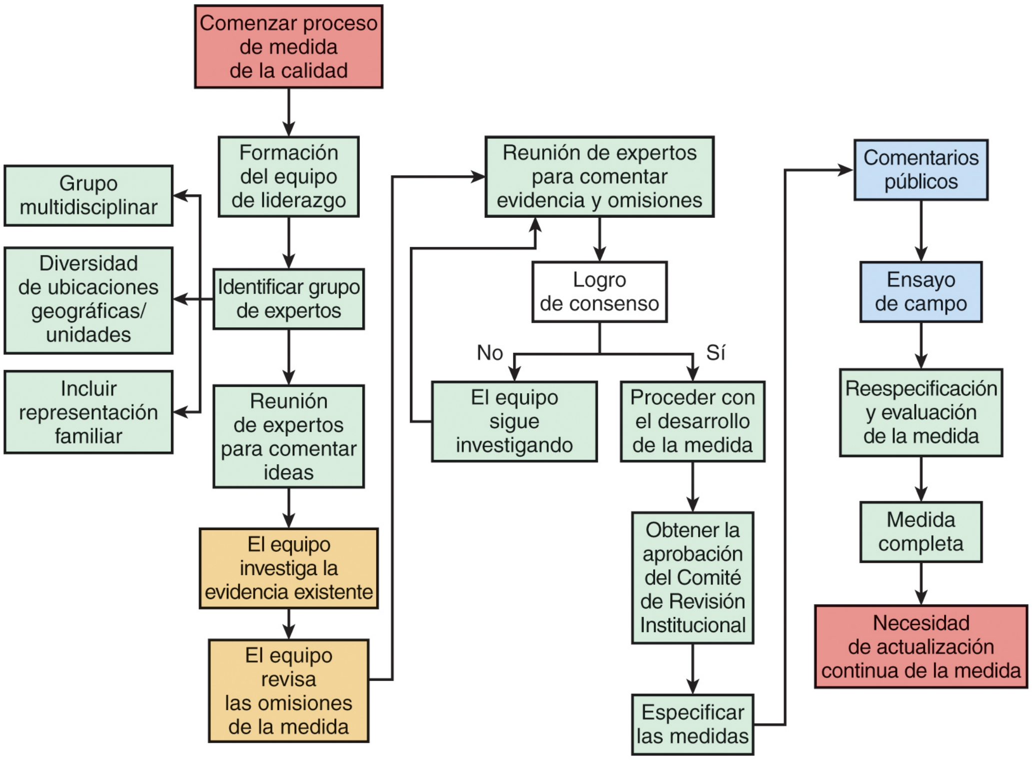

Fig. 4.9 Desarrollo de una medida rigurosa de la calidad.

Tabla 4.2 Ejemplos de medidas de calidad en pediatría en Estados Unidos

INDICADORES DE CALIDAD PEDIÁTRICOS DEL NQF	MEDIDAS DE PACIENTES INGRESADOS EN UCIP REFRENDADAS POR EL NQF	MEDIDAS DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA REFRENDADAS POR EL NQF	MEDIDAS DE ATENCIÓN AMBULATORIA PEDIÁTRICA REFRENDADAS POR EL NQF
Tasa de infecciones sanguíneas neonatales Reacción transfusional Tasa de ingresos por gastroenteritis	Mortalidad estandarizada en UCIP Duración del ingreso en UCIP ajustado por gravedad Tasa de reingreso no planificado en UCIP	Fármacos de rescate en el asma hospitalaria (CAC-1) Corticosteroides sistémicos en el asma hospitalaria (CAC-2) Tiempo transcurrido desde que se decide ingresar hasta que sale de urgencias Seguimiento tras un ingreso por enfermedad mental Medida de resultados tras infección urinaria asociada a catéter por la NHSN Medida de resultados tras infección sanguínea asociada a catéter central por la NHSN Porcentaje de residentes o pacientes en los que se ha valorado y administrado la vacuna antineumocócica (corta estancia) Prevalencia de medidas de sujeción (chaleco y extremidades) Cuestionario validado orientado a la familia sobre las experiencias de los pacientes y sus padres durante el ingreso pediátrico Horas de enfermería por paciente/día Prevención y cribado: detección selectiva de la depresión clínica y plan de seguimiento Combinación de competencias (RN, LVN/LPN, personal asistencial no titulado)	Análisis adecuados en niños con faringitis CAHPS médico/encuestas en grupo (encuestas de atención primaria en adultos, atención pediátrica y atención especializada) Trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes: evaluación diagnóstica Trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes: valorar el riesgo de suicidio Seguimiento tras un ingreso por enfermedad mental Tiempo transcurrido desde la entrada a urgencias hasta el alta de urgencias Lista de síntomas pediátricos (PSC)

CAC, Children's Asthma Care; CAHPS, Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems; LVN/LPN, auxiliar de enfermería *(licensed vocational/practical nurse);* NHSN, National Healthcare Safety Network; NQF, National Quality Forum; RN, enfermero registrado *(registered nurse);* UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

valor de P se considera significativo si es menor o igual a 0,05, lo que sugiere que la probabilidad de observar una diferencia tan extrema como la hallada es menor o igual al 5% (error de tipo I). Otro sistema, procedente de la ciencia de la mejora, utiliza técnicas como gráficos de ejecución y gráficos de control para identificar variaciones de causa especial. En el contexto de la MC, la intención es la variación de causa especial en la dirección deseada, y estas técnicas analíticas permiten a los responsables de la mejora identificar rápidamente los cambios estadísticamente significativos que se producen en el rendimiento del sistema con el tiempo. Por último, los datos de calidad también se pueden comunicar a nivel de cada paciente individual. Esta modalidad ha ganado adeptos en el ámbito de la seguridad del paciente, en el que la identificación de sucesos en pacientes individuales en forma de análisis descriptivo *(historias)* tiene más capacidad de motivar una cultura del cambio que la descripción estadística de datos agregados en forma de tasas de efectos adversos referidos a la seguridad del paciente (v. cap. 5).

COMPARACIÓN Y COMUNICACIÓN DE LA CALIDAD

En Estados Unidos cada vez se hace un mayor hincapié en comunicar la calidad. Muchos estados tienen políticas normativas para la comunicación de los datos de calidad. Esta comunicación puede estar vinculada al reembolso de los servicios utilizando la política de PPR, que implica que el reembolso por parte de las aseguradoras a los hospitales y médicos estará basado en parte en la medición de la calidad. El PPR puede constar tanto de incentivos como de desincentivos. Los *incentivos* se relacionan con pagos adicionales por cumplir ciertos umbrales de calidad. Los *desincentivos* tienen que ver con eliminar ciertos pagos si no se cumplen estos umbrales de calidad. Una extensión del concepto de PPR se relaciona con la implementación de la política de **no reembolso por trastornos adquiridos en el hospital,** antes denominados *eventos centinela* por parte de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Los CMS han identificado una lista de trastornos adquiridos en el hospital, que son eventos de calidad específicos cuya aparición dará lugar a que no se realice el pago por la asistencia proporcionada a los pacientes, como la cirugía del lado equivocado, la infección asociada a un catéter (IAC) y las úlceras por decúbito. Este planteamiento todavía no se ha implementado de forma generalizada en pacientes pediátricos.

La notificación de la calidad también se utiliza de forma voluntaria como una estrategia de crecimiento empresarial. Los hospitales pediátricos punteros de Estados Unidos compiten de forma activa para lograr unas puntuaciones elevadas en las evaluaciones nacionales de calidad que aparecen en publicaciones como la revista *Parents* (antigua *Child*) y *US News & World Report*. Muchos hospitales pediátricos también han desarrollado sus propias páginas de internet para comunicar de forma voluntaria su información de calidad con el fin de lograr una mayor transparencia. Aunque esta mayor transparencia puede proporcionar una ventaja competitiva a los centros, el objetivo subyacente consiste en mejorar la calidad asistencial que se ofrece y en proporcionar a las familias la posibilidad de tomar decisiones informadas a la hora de seleccionar los hospitales y los médicos para sus hijos.

Las medidas de calidad también se pueden utilizar con el fin de certificar a los médicos individuales como parte del proceso de MDC. En el pasado, la certificación de la especialidad y subespecialidad en medicina, incluida la pediatría, se basaba en gran parte en demostrar unos conocimientos básicos al aprobar un examen. En la práctica actual no es necesario demostrar una evidencia de competencia, aparte de completar con éxito un programa de formación. Sigue habiendo diferencias significativas en cuanto a los patrones de práctica entre los médicos que cuentan con certificación, lo que subraya el concepto de que el conocimiento médico es esencial pero no suficiente para proporcionar una asistencia de alta calidad. Por consiguiente, el American Board of Medical Specialties, incluido su comité miembro, el American Board of Pediatrics, aplicó el proceso de MDC en 2010. En el proceso de MDC existe un requisito específico (Parte IV) para demostrar la evaluación de la calidad asistencial y la implementación de estrategias de mejora por el médico como parte de la renovación de la certificación en pediatría y las subespecialidades pediátricas. El aprendizaje de por vida y la traducción de este aprendizaje en práctica son la base del proceso de MDC y de una competencia esencial para los médicos: el profesionalismo. También se ha discutido sobre la adopción de un requisito similar para el mantenimiento de la licencia por parte de los médicos, lo que correría a cargo de los comités reguladores médicos estatales.

El Accreditation Council for Graduate Medical Education requiere que los programas de residencia incorporen un currículo de MC, con el fin de que la práctica basada en sistemas y la mejora de calidad formen parte de las competencias globales de los programas de formación médica graduada acreditados. La **mejora del rendimiento** es un tipo de formación médica continuada para los médicos. Estas iniciativas requieren que los médicos midan la calidad asistencial que proporcionan a sus pacientes, que comparen su rendimiento con sus compañeros o con referentes conocidos y que trabajen con el fin de mejorar su asistencia potenciando los métodos de MC.

Esto crea un bucle de retroalimentación para la formación continuada y la mejora de la práctica.

Antes de comparar los datos de las medidas de calidad en el seno de un contexto clínico y entre distintos contextos similares se debe realizar un ajuste de riesgo hasta donde sea posible. El **ajuste del riesgo** es el concepto estadístico que utiliza las medidas de la gravedad subyacente del riesgo, de modo que los resultados puedan compararse de forma significativa. La relevancia del ajuste del riesgo se puso de manifiesto en el contexto de la UCIP hace muchos años. La mortalidad no ajustada de los grandes centros de asistencia terciaria era significativamente mayor que la de hospitales más pequeños. Al realizar un ajuste del riesgo por **gravedad de la enfermedad** se demostró con posterioridad que los riesgos en las grandes UCIP de hospitales terciarios eran mayores porque los pacientes tenían enfermedades más graves. Aunque este concepto es intuitivo en la actualidad para la mayoría de los clínicos, el uso de modelos de gravedad de la enfermedad en este estudio permitió desarrollar una estimación matemática de la gravedad de los pacientes utilizando datos fisiológicos y de laboratorio, lo que hizo posible el ajuste estadístico de los resultados; esto permite establecer comparaciones significativas de los resultados de las unidades de cuidados críticos tanto grandes como pequeñas. Los modelos de gravedad de la enfermedad y los conceptos de ajuste estadístico del riesgo se han desarrollado sobre todo en los cuidados críticos pediátricos. No obstante, estos conceptos son relevantes para todas las comparaciones de resultados en los contextos hospitalarios donde los pacientes más graves puedan trasladarse a centros más grandes para su asistencia y, por tanto, donde será previsible que sus resultados sean peores que en los contextos en los que se atiende a pacientes menos graves.

El ajuste del riesgo puede realizarse a tres niveles. En primer lugar, los pacientes más enfermos pueden excluirse del análisis, lo que permite realizar comparaciones en grupos homogéneos. Aunque esta estrategia es relativamente fácil de utilizar, está limitada porque se excluye del análisis a grupos de pacientes. En segundo lugar, la estratificación del riesgo puede realizarse utilizando medidas de agudeza de los pacientes; por ejemplo, en el sistema de **grupos relacionados de diagnóstico refinados** los pacientes pueden agruparse o estratificarse según distintos criterios de gravedad basados en la ponderación de la agudeza. Esta estrategia puede proporcionar unos estratos más homogéneos en los que se pueden realizar las comparaciones. En tercer lugar, el ajuste del riesgo en función de la gravedad de la enfermedad puede usar datos clínicos para predecir el resultado en grupos de pacientes, como el sistema de puntuación del **riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM)** en el contexto de la UCIP. En la escala PRISM, y sus iteraciones posteriores, se ponderan unos parámetros fisiológicos y de laboratorio según una escala estadística logística para predecir el riesgo de mortalidad durante un ingreso en la UCIP. Al comparar los resultados observados y esperados (es decir, mortalidad o supervivencia) se puede establecer una estimación cuantitativa del rendimiento de dicha UCIP, que a continuación puede emplearse para comparar sus resultados con los de otras UCIP (mortalidad estandarizada).

Los sistemas de ajuste de riesgo se han incorporado de un modo eficaz a bases de datos especializadas. Por ejemplo, el **sistema virtual de unidades de cuidados intensivos pediátricos (VPS)** constituye el sistema de base de datos de cuidados intensivos pediátricos en Estados Unidos. El VPS, que engloba a más de 100 UCIP y UCI de cardiología pediátrica de Estados Unidos, así como UCIP internacionales, tiene en la actualidad más de 300.000 pacientes en su base de datos. La base de datos del VPS hace hincapié en los datos de validez y de fiabilidad para asegurar que los datos resultantes sean precisos. La validez de los datos se ha establecido utilizando definiciones estándar de los mismos con una entrada clínica significativa. La fiabilidad de los datos se establece utilizando la fiabilidad interevaluador para asegurar que la recogida manual de datos que implica a varias personas encargadas de dicha recogida en las instituciones pediátricas sea homogénea. El sistema de puntuación PRISM está incluido en el programa informático del VPS para permitir una estimación rápida de la gravedad de la enfermedad de los pacientes individuales. Esto, a su vez, permite realizar un ajuste del riesgo de los diversos resultados que se comparan en el seno de los centros a lo largo del tiempo y entre los distintos centros con el fin de mejorar la calidad.

IMPLICACIONES DE LA REFORMA DE LA ASISTENCIA SANITARIA ESTADOUNIDENSE PARA LA CALIDAD

En cuanto a la calidad de la asistencia pediátrica, la reforma sanitaria repercute de tres formas esenciales. En primer lugar, la ampliación de la cobertura de los seguros optimizó el acceso e incluyó la extensión de la cobertura a los jóvenes menores de 26 años. En segundo lugar, se han ejecutado y financiado diversas iniciativas asociadas a la calidad, seguridad, investigación centrada en los resultados del paciente e innovación. Por ejemplo, la **AHRQ** financió una iniciativa internacional para establecer 7 centros de excelencia mediante el **Pediatric Quality Measurement Program** (PQMP), con el fin de mejorar las medidas existentes de calidad en pediatría y crear nuevas medidas que puedan usar los estados y otras instituciones para evaluar la calidad de la asistencia pediátrica. En tercer lugar, la reforma promovió un cambio de la prestación sanitaria, que pasó de una integración vertical a un modelo de integración horizontal. Esto ha conducido a la creación y al rápido desarrollo de sistemas de prestación y relaciones para compartir riesgos integrados en las **organizaciones de asistencia responsable (OAR).** Los resultados en salud pública derivados de estos cambios siguen sin conocerse bien, aunque parece que la inflación del coste sanitario se ha ralentizado en cierta medida.

Otro campo de creciente interés es la **salud de la población,** que es importante dado que amplía la función tradicional de los médicos de mejorar la calidad asistencial de los pacientes individuales para mejorar también la calidad de la asistencia en poblaciones mayores. Las poblaciones se pueden definir mediante límites geográficos o por enfermedades/afección del paciente. La medida de vincular los pagos y el reembolso con la asistencia prestada por los médicos y los sistemas sanitarios muestra una asociación cada vez mayor con mejoras mesurables en la salud de la población. Para conseguir una mejora significativa en los resultados de la población, los facultativos deben adoptar el nuevo modelo de transformación de la práctica médica, entre cuyas distintas facetas se encuentra la adopción de un **hogar médico,** la conexión continua entre la atención primaria y la especializada y una fuerte conexión entre los factores médicos y sociales que determinan la asistencia sanitaria. Para poder implementar con éxito una transformación de la práctica médica, los hospitales consideran cada vez más una perspectiva más amplia para así evolucionar hacia unos sistemas sanitarios que presten servicios a los niños en todo el continuo de la asistencia, incluidos la atención preventiva y primaria, los cuidados hospitalarios agudos, así como la colaboración con organizaciones comunitarias para mejorar la estructura de apoyo social. Además se están desarrollando nuevos modelos de pago de riesgo compartido, favoreciendo el crecimiento de entidades como las OAR, lo que supone un modelo financiero de riesgo compartido tanto en atención primaria como en la asistencia subespecializada y los hospitales.

TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN Y MEJORA DE LA CALIDAD

La tecnología de la información sanitaria (TIS) es un componente fundamental de las iniciativas dirigidas a mejorar la calidad. La TIS engloba las historias clínicas electrónicas, las historias clínicas personales y el intercambio de información sanitaria. El propósito de una **historia clínica electrónica** funcional es permitir la recopilación y almacenamiento de los datos del paciente en un formato electrónico, para posibilitar que esta información se ofrezca de manera eficiente a los clínicos y los proveedores de asistencia sanitaria, tener la posibilidad de permitir que los clínicos prescriban las órdenes de tratamiento de los pacientes mediante la introducción de órdenes médicas computarizadas y disponer de la infraestructura para proporcionar un soporte de las decisiones clínicas, lo que mejorará la toma de decisiones de los médicos a nivel del paciente individual. La **historia clínica personal** permite que los pacientes y las familias se comprometan de un modo más activo en la gestión de su propia salud mediante la monitorización de su progreso clínico y de la información de laboratorio, así como que puedan comunicarse con sus médicos para programar consultas, obtener medicaciones y recibir contestación a sus preguntas. Es fundamental poder compartir la información de los pacientes de un modo apropiado, oportuno y perfectamente integrado entre las redes de médicos y las organizaciones de asistencia sanitaria para ofrecer una asistencia de calidad y para lograr el objetivo completo de un hogar médico para los niños. El **intercambio de información sanitaria** permite compartir la información sobre la asistencia sanitaria en un formato electrónico para facilitar las conexiones apropiadas entre proveedores y organizaciones de asistencia sanitaria en una comunidad o región.

EXPANSIÓN DE LAS INICIATIVAS EN MEJORAR DE LA CALIDAD

A pesar del éxito de los proyectos individuales de MC, el avance global de cara a lograr mejoras a gran escala que lleguen a todos los niños, independientemente de su localización geográfica o de su NSE, sigue siendo limitado. Esto contribuye a las desigualdades sanitarias que siguen sufriendo los niños, con notables diferencias en el acceso y la calidad de la asistencia. Un posible factor que limita que la MC alcance todo su potencial es la ausencia de una armonización estratégica de las iniciativas de mejora con los hospitales, los sistemas sanitarios y los diferentes estados.

Este problema puede considerarse desde el punto de vista del sistema, referido a su capacidad para llevar y extender la MC desde un nivel micro (proyectos individuales) a los niveles meso (regional) y macro (nacional e internacional). Los conocimientos adquiridos mediante los proyectos

Tabla 4.3 Organizaciones nacionales implicadas en la mejora de la calidad (MC) en pediatría

ORGANIZACIÓN	FUNCIÓN	ACTIVIDADES
American Academy of Pediatrics (AAP)	Representa a más de 60.000 pediatras y subespecialistas pediátricos en todo el mundo	Recursos para MC con el fin de mejorar la calidad para todos los niños, lograr las mejores prácticas, apoyo, políticas, investigación y práctica, así como hogar médico
American Board of Pediatrics (ABP)	Comité de certificación para pediatras y subespecialistas pediátricos	Políticas de certificación y recursos para actividades como el Mantenimiento de la certificación
American Medical Association (AMA)	Asociación de médicos miembros	Physician Consortium for Performance Improvement (PCPI): iniciativa dirigida por médicos
Children's Hospital Association (CHA)	Anteriormente llamada National Association of Children's Hospitals and Related Institutions, junto con la Child Health Corporation of America	Bases de datos, colaboraciones en MC y políticas
Institute for Healthcare Improvement (IHI)	Organización de MC para la asistencia en adultos y pediátrica	Colaboraciones para MC, formación en MC, cursos y materiales
National Initiative for Child Health Quality (NICHQ)	Organización de MC para la asistencia pediátrica	Formación en MC, redes de mejora
The Joint Commission	Organización para la acreditación hospitalaria	Estudios sin previo aviso para evaluar la calidad asistencial en hospitales
National Committee for Quality Assurance (NCQA)	Organización de MC	Conjunto de datos e información sobre eficacia en asistencia sanitaria (HEDIS) y medidas de calidad para la mejora
National Quality Forum (NQF)	Grupo multidisciplinario que engloba a proveedores de asistencia sanitaria, compradores, consumidores y organismos de acreditación	Refrenda las medidas de calidad nacionales, convoca grupos de expertos y establece prioridades nacionales

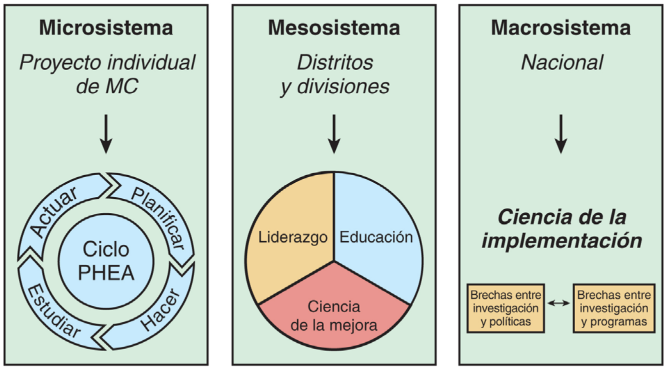

Fig. 4.10 Ingredientes para obtener el éxito en la mejora de la calidad a gran escala.

individuales de MC para solucionar problemas específicos pueden extenderse a nivel regional, siempre que se garantice un grado óptimo de liderazgo, oportunidades de aprendizaje y adopción de la ciencia de la mejora (fig. 4.10). Para ampliar el aprendizaje al ámbito nacional e internacional se debe impulsar la ciencia de la implementación para conseguir un abordaje estratégico que permita identificar los principales factores que influyen en el éxito. Para aprovechar al máximo todos los factores sinérgicos para lograr influir en la calidad de la asistencia recibida por los niños, es importante que las organizaciones nacionales e internacionales colaboren de forma eficaz desde el punto de vista de la gestión de conocimientos y de la mejora (tabla 4.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **5**

Seguridad en la asistencia sanitaria infantil

Patrick W. Brady y Jeffrey M. Simmons

Los niños pueden resultar perjudicados por la asistencia sanitaria dirigida a proporcionarles un beneficio. Algunos de estos perjuicios son las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a una vía central (ITSAVC) y las sobredosis de medicamentos. En 1991, el Harvard Medical Practice Study revisó una extensa muestra de historias clínicas de adultos del estado de Nueva York, descubriendo que en el 3,7% de las hospitalizaciones se producían acontecimientos adversos. La mayoría de estos acontecimientos provocaron discapacidades graves y el 13,6% fueron mortales. El Institute of Medicine (IOM) estimó que hasta 98.000 estadounidenses fallecen al año en hospitales a consecuencia de errores médicos.

A pesar de la menor cantidad de datos pediátricos disponibles, está claro que los niños experimentan perjuicios importantes relacionados con la asistencia sanitaria. Entre todos los niños hospitalizados en Estados Unidos se producen aproximadamente 1.700 ITSAVC y 84.000 reacciones adversas a medicamentos cada año. Aunque la evidencia es menos sólida y no está exenta de polémica, se han notificado avances importantes, sobre todo en el ámbito de las **enfermedades asociadas a la asistencia sanitaria (EAAS)**. Se dispone de estimaciones epidemiológicas menos firmes para los acontecimientos adversos en el ámbito ambulatorio, aunque estos acontecimientos probablemente sean más frecuentes de lo que se notifica.

El proyecto de colaboración **Solutions for Patient Safety (SPS)** se inició con 8 hospitales infantiles de Ohio y se ha expandido hasta incluir más de 130 hospitales de Estados Unidos y Canadá (http://solutionsforpatientsafety.org). Este proyecto utiliza un modelo de aprendizaje en red para perseguir el objetivo de eliminar los perjuicios graves en todos los hospitales infantiles. La American Academy of Pediatrics (AAP), la Children's Hospital Association y The Joint Commission (TJC) también han organizado proyectos de colaboración para la mejora de la seguridad pediátrica. Asimismo, el sistema asistencial ha reconocido las elevadas tasas de lesiones entre los trabajadores sanitarios y el papel crucial que desempeña la seguridad de los profesionales sanitarios en los resultados, el desgaste y la prestación de unos cuidados seguros para el paciente.

ERROR FRENTE A PERJUICIO

Los líderes clínicos, los responsables de las mejoras y los investigadores a menudo utilizan medidas de error y perjuicio para comprender y mejorar la seguridad, pero las diferencias entre estas dos medidas puede dar lugar a confusión. El **error** sucede cuando un médico, enfermero u otro miembro del equipo asistencial hace algo incorrecto *(error por comisión)* o no hace lo correcto *(error por omisión);* los errores por omisión (p. ej., no establecer el diagnóstico correcto) son considerablemente más difíciles de medir. El **perjuicio,** según la definición del Institute for Healthcare Improvement, es «un daño físico involuntario causado por la asistencia médica o con su contribución (incluida la ausencia de un tratamiento médico indicado) que precisa un seguimiento, tratamiento u hospitalización adicionales o que provoca la muerte». La mayoría de los errores que se producen en la asistencia sanitaria no producen perjuicios; los perjuicios pueden ser evitables o no evitables (fig. 5.1). Un médico puede equivocarse y omitir la coma decimal en las órdenes de tratamiento con un aminoglucósido, prescribiendo una dosis de 25 mg/kg de gentamicina, en lugar de la dosis prevista de 2,5 mg/kg. Si este error es detectado por el sistema informatizado de órdenes de tratamiento o por el farmacéutico, se trataría de un error sin perjuicios resultantes. Si el farmacéutico no revisa y detecta este error y llega hasta el paciente, que acaba padeciendo una lesión renal aguda, se trataría de un perjuicio *evitable,* ya que la evidencia demuestra que la revisión por parte del farmacéutico reduce el riesgo de estos errores en 10 veces. En cambio, si un paciente recibe la primera dosis de amoxicilina de su vida y presenta una reacción anafiláctica que precisa tratamiento y hospitalización, este perjuicio se consideraría *no evitable,* ya que no existe ninguna prueba válida que permita predecir las alergias a antibióticos. Además, el concepto de **riesgo latente,** independiente de cualquier error real, es inherente a cualquier sistema en el que los pacientes puedan resultar perjudicados. Entre los errores que no dan lugar a perjuicios, los **cuasiaccidentes** que no llegan hasta el paciente (o las situaciones de alto riesgo que no provocan perjuicios por suerte o por las medidas de mitigación) constituyen importantes oportunidades para aprender acerca de las amenazas para la seguridad.

Existen varios sistemas de clasificación para puntuar la gravedad de un perjuicio, como el NCC-MERP para los perjuicios relacionados con medicamentos y las escalas de gravedad para los perjuicios por cualquier causa. Los **acontecimientos graves de seguridad (AGS)** son desviaciones con respecto a la práctica prevista tras las que se produce la muerte o un perjuicio grave. El objetivo principal del proyecto de colaboración SPS es eliminar los AGS. Los **eventos centinela** o ***never events,*** como una intervención quirúrgica en un sitio equivocado, también son objetivos de notificación externa y de erradicación mediante iniciativas de mejora de la calidad (MC) (v. cap. 4). Los sistemas sanitarios utilizan cada vez más un *índice compuesto de perjuicio grave,* que combina una serie de EAAS (p. ej., ITSAVC) para analizar el funcionamiento de la seguridad del sistema con el tiempo en distintas poblaciones de paciente y localizaciones asistenciales.

ESQUEMAS DE SEGURIDAD

Los esquemas de seguridad son modelos conceptuales y herramientas dirigidos a ayudar a los médicos, los responsables de la mejora y los investigadores a comprender la infinidad de factores que contribuyen a una asistencia sanitaria segura y a los acontecimientos de seguridad. La asistencia sanitaria se proporciona en un sistema complejo con muchos proveedores y tecnologías, como historias clínicas electrónicas y monitores continuos de parámetros fisiológicos. El esquema de Donabedian, que relaciona la estructura, el proceso y el resultado, puede ser una herramienta muy útil. El modelo de la **iniciativa de ingeniería de sistemas para la seguridad del paciente (SEIPS),** desarrollado por ingenieros de factores humanos y psicólogos cognitivos de la University of Wisconsin-Madison, ofrece herramientas más detalladas para comprender el sistema laboral y las complejas interacciones entre las personas y las tareas y entre la tecnología y el entorno. El modelo SEIPS 2.0 da más importancia al paciente y a la familia para la obtención conjunta de unos resultados de la asistencia. Otros esquemas de seguridad disponibles son los elaborados por el Institute for Healthcare Improvement. El modelo del «queso suizo» ilustra cómo las defensas de una organización evitan que los fallos puedan derivar en perjuicios, pero únicamente cuando los agujeros de las lonchas del queso suizo, que representan los diferentes componentes del sistema, no se alinean debidamente.

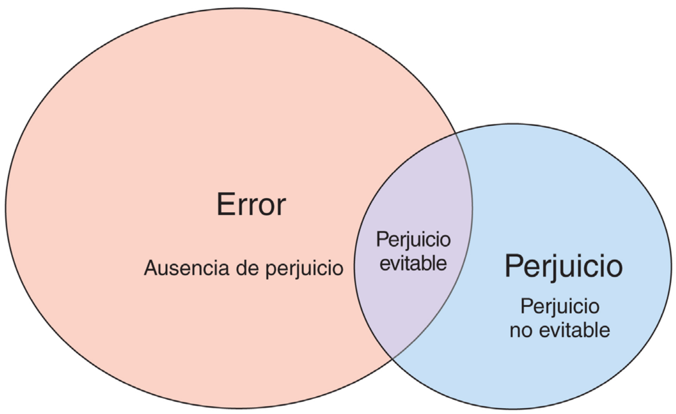

Fig. 5.1 Solapamiento entre error y perjuicio.

Tradicionalmente, la ciencia de la seguridad y la mejora se han centrado en identificar *qué fue mal* (cuasiaccidentes, errores y perjuicios) para después intentar entender y mejorar el sistema asistencial que dio lugar a estos acontecimientos. Cada vez existe un mayor interés en *lo que va bien.* Este esquema, llamado **Safety-II** (seguridad II) para diferenciarlo del Safety- I (seguridad I) y su orientación hacia lo que ha ido mal, atrae la atención sobre el gran número de cosas que se han hecho bien y el modo en que las personas actúan a diario para crear seguridad en sistemas complejos e impredecibles. El esquema Safety-II busca aprender de las personas, la principal fuente de resiliencia del sistema, especialmente en medio del alto grado de riesgo y estrés que suele observarse en la asistencia sanitaria.

IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS PERJUICIOS, ERRORES Y AMENAZAS LATENTES

Los sistemas sanitarios utilizan un conjunto de procesos para descubrir, comprender y mitigar las condiciones peligrosas.

Sistemas de notificación de incidentes

Muchos sistemas sanitarios y hospitales ofrecen a sus empleados el acceso a un sistema para notificar errores, perjuicios o cuasiaccidentes. Lo más habitual es que sean anónimos, de manera que los profesionales sanitarios se sientan seguros a la hora de informar de un acontecimiento en el que pueden haber intervenido, o cuando el perjuicio afectó a alguien que ocupa una posición de autoridad. Lo ideal es que estos sistemas faciliten la introducción fluida y eficaz de información suficiente para seguir investigando, pero eviten al notificador la necesidad de dedicar demasiado tiempo o esfuerzo cognitivo. Los sistemas de **notificación de incidentes** funcionan mejor en presencia de una cultura de seguridad sólida y cuando los empleados tienen cierto grado de confianza en que el acontecimiento se evaluará y se adoptarán las medidas adecuadas. Según los estudios que utilizan una evaluación más proactiva de los perjuicios y errores, está claro que a través de la notificación de incidentes se comunican *muchísimos menos* acontecimientos de seguridad de los que se producen. Teniendo en cuenta que esta es la principal limitación, se deben poner en práctica otros mecanismos para aprender acerca de la seguridad. Los sistemas ***trigger tool*** se han evaluado en el contexto de la pediatría, obteniéndose resultados esperanzadores. Estos sistemas utilizan *desencadenantes (triggers),* como la necesidad de un antídoto para una sobredosis por opiáceos o de trasladar a un paciente a un centro asistencial de nivel superior, para facilitar la revisión dirigida de la historia clínica por parte de enfermeros y médicos con formación e identificar los posibles errores o riesgos del sistema.

Simulación

La simulación es una excelente herramienta para comprender mejor el sistema y las amenazas latentes. La *simulación de alta fidelidad* permite a los profesionales clínicos practicar habilidades técnicas como la intubación en un entorno seguro; tal vez más importante, la simulación ayuda a los equipos clínicos a mejorar habilidades no técnicas como el uso de la comunicación de bucle cerrado y la puesta en común de un modelo mental (p. ej., el líder de un equipo afirma: «Creo que este paciente presenta un shock séptico. Vamos a administrarle de inmediato líquidos y antibióticos. La presión arterial es normal para su edad. ¿Qué más se le ocurre al equipo?»). A menudo es más fácil y viable ofrecer retroalimentación en una situación simulada que en el contexto de un acontecimiento real.

La *simulación de baja fidelidad* en la unidad del hospital o en la clínica no precisa pacientes simulados costosos y puede ofrecer ventajas a la hora de identificar amenazas latentes en el sistema. Por ejemplo, una situación simulada en una unidad medicoquirúrgica podría identificar que los enfermeros no saben dónde conseguir una mascarilla para administrar presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) a un lactante con insuficiencia respiratoria. La identificación (y posterior mitigación) de esta amenaza latente en un entorno simulado es preferible a hacerlo en presencia de un niño que presenta un deterioro agudo.

Análisis de acontecimientos

Existen varios tipos de análisis de acontecimientos, como el análisis de causa raíz, el análisis de causa aparente y el análisis de causa común, que pueden

ayudar a los equipos a comprender (y posteriormente mitigar) las causas de los acontecimientos adversos. El **análisis de causa raíz (ACR)** es un proceso útil, sólido y al que es necesario dedicar mucho tiempo, diseñado para determinar las causas fundamentales (o causas *raíz*) de un acontecimiento de seguridad. Desde 1997, la TJC exige el uso del ACR para identificar los eventos centinela. La mayoría de los sistemas sanitarios reservan esta metodología principalmente para los eventos centinela, ya que se puede tardar meses en completar un ACR y es necesario reunir un equipo multidisciplinar de expertos. El acontecimiento de seguridad y sus antecedentes se revisan con detalle, centrándose no en el comportamiento humano, sino en los sistemas, riesgos y errores latentes. El equipo de ACR trabaja para ir más allá del acontecimiento (p. ej., fórmula de alimentación enteral conectada y administrada a través de una vía central) y llegar a las causas proximales (p. ej., «la sonda de alimentación y el tubo intravenoso son visualmente idénticos y se pueden conectar con facilidad») y a la causa raíz (p. ej., «la organización carece de un sistema para evaluar los riesgos derivados de los factores humanos al adquirir y poner en funcionamiento material nuevo»). Cuando se identifican las causas raíz y se asocian a unos planes de acción para la mejora sólidos, la seguridad puede aumentar considerablemente. Además de requerir mucho tiempo, los ACR entrañan el riesgo de *sesgo retrospectivo,* que el equipo debe controlar con cuidado. Otros problemas que plantean los ACR son la posibilidad de *soluciones de sobreajuste* (diseño de protocolos o procedimientos que podrían haber reducido el riesgo del acontecimiento de seguridad revisado específico, pero que también introducen nuevos problemas y aumentan la probabilidad de otras amenazas para la seguridad), así como las dificultades para propagar las soluciones a distintas áreas asistenciales que a menudo tienen necesidades, procesos y objetivos diferentes.

El análisis de causa aparente, el análisis de causa común y el análisis modal de fallos y efectos son métodos de aprendizaje complementarios. El **análisis de causa aparente** es llevado a cabo por un equipo más reducido y es viable para los acontecimientos que ocurren con frecuencia (p. ej., la farmacia envía un medicamento equivocado). El análisis de causa aparente utiliza un equipo multidisciplinario para buscar las causas proximales. Es importante destacar que, en cada análisis, el equipo funciona para determinar la probabilidad de que un acontecimiento suceda en el futuro y cómo de difundidas están las causas proximales en el microsistema. Al igual que con el análisis de causa aparente, el **análisis de causa común** busca agregar el aprendizaje en todo el ámbito de los acontecimientos. Es posible que una causa común similar, como las deficiencias en los procedimientos de pase de turno, dé lugar a diferentes acontecimientos de seguridad (p. ej., omisión de la comprobación del resultado de un análisis y el consiguiente retraso en el diagnóstico); el análisis de causa común ayuda a los líderes a determinar esto. El **análisis modal de fallos y efectos (AMFE)** es una potente herramienta que los profesionales clínicos utilizan para describir un proceso e identificar los *modos de fallo* o maneras en las que puede fallar cada paso. Una forma más robusta y cuantitativa del AMFE otorga una puntuación a los posibles modos de fallo según tres categorías: probabilidad de que el acontecimiento suceda, su gravedad y la capacidad de detectarlo. El producto de esta puntuación, llamado *número de prioridad de riesgo,* puede ayudar a un equipo a identificar aquellos modos de fallo que pueden provocar un mayor perjuicio y que, por tanto, deben abordarse en primer lugar.

CULTURA DE SEGURIDAD

Es probable que los resultados de seguridad, tanto del paciente como de los empleados, estén promovidos por una cultura de seguridad amplia y favorable. Aquellas organizaciones con una cultura de seguridad madura fomentan el aprendizaje y tratan los errores como oportunidades para mejorar el sistema, y no como fallos personales de profesionales clínicos concretos. La *cultura justa* diferencia los errores y las decisiones erróneas en que incurre un profesional clínico en el transcurso de una actuación congruente con su formación y experiencia, de las infracciones voluntarias y los patrones de negligencia manifiesta o repetitiva. La cultura de seguridad da prioridad a la comunicación transparente y uniforme, así como al trabajo en equipo. Existen varias herramientas disponibles para medir la cultura de seguridad, como el cuestionario Safety Attitudes Questionnaire y las encuestas de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) sobre cultura de seguridad del paciente. Una cultura de seguridad sólida respalda la transferencia de responsabilidad dentro de una misma disciplina, a través de los pases de turno, y entre distintas disciplinas (p. ej., cuando un enfermero llama al médico para consultarle una duda nueva). Las culturas de seguridad consideran útiles las herramientas de comunicación estructurada, como la estrategia **situación-antecedentes-evaluación-recomendación** (SBAR, *situation-background-assessment-recommendation*), así como conductas de seguridad del tipo «repetir y anotar», cuando el profesional clínico que recibe un resultado analítico crucial pone en común y repite dicho resultado. La cultura de seguridad también fomenta el trabajo en equipo e intenta facilitar los gradientes de autoridad. La formación para el trabajo en equipo puede tener lugar mediante simulaciones o en el sistema clínico. TeamSTEPPS **(estrategias y herramientas para mejorar el rendimiento y la seguridad del paciente)** es un conjunto de herramientas para el trabajo en equipo desarrollado por la AHRQ y el Department of Defense de EE. UU. Se trata de un método de formación basado en la evidencia que facilita el aprendizaje en comunicación, liderazgo, control de situaciones y apoyo mutuo.

Los *gradientes de autoridad* están bastante presentes en la asistencia sanitaria, y la cultura médica tradicional ha hecho mucho por impulsarlos. En una cultura de seguridad, los profesionales clínicos de diferentes disciplinas y con poca o mucha experiencia colaboran y dan su opinión sobre cuándo deben identificarse motivos de preocupación, formularse preguntas y no proceder con la asistencia en caso de incertidumbre acerca de la seguridad del paciente. Los líderes de la unidad/clínica y del sistema sanitario desempeñan un papel crucial en promover esta cultura, orientar a los nuevos empleados acerca de su importancia e intervenir en caso de que los gradientes de autoridad o los comportamientos problemáticos contribuyan a acontecimientos de seguridad o a unas condiciones poco seguras.

CIENCIA DE LA FIABILIDAD Y ORGANIZACIONES DE ALTA FIABILIDAD

En el contexto sanitario, la *fiabilidad* se define como la capacidad medible de un proceso, procedimiento o servicio sanitario para realizar su función prevista en el tiempo necesario en las condiciones habituales. En la actualidad, la mayoría de los procesos de las organizaciones sanitarias funcionan con una fiabilidad de **nivel 1,** lo que significa que la tasa de éxito es de solo el 80-90%. Para lograr un funcionamiento de **nivel 2** (5 fallos o menos/100 oportunidades), los procesos deben estar *diseñados deliberadamente* con herramientas y conceptos basados en los principios de la **ingeniería de factores humanos** y la **ciencia de la fiabilidad.** Algunos de estos procesos son la creación de una redundancia deliberada, como la verificación independiente de la dosis de medicamentos de alto riesgo, y hacer que la acción por defecto sea la acción buscada según la evidencia, como la vacunación antigripal por defecto en los pacientes de alto riesgo con asma. El funcionamiento de **nivel 3** (5 fallos o menos/1.000 oportunidades) precisa un sistema bien diseñado con una escasa variabilidad, relaciones de colaboración y un estado de «consciencia plena» para prestar atención a los procesos, la estructura y sus relaciones con los resultados.

La sanidad puede aprender valiosas lecciones de seguridad a partir de disciplinas como la ingeniería de factores humanos y la psicología cognitiva. Los sectores industriales que mejor aprovechan lo aprendido de estas disciplinas (y que sistemáticamente identifican y mitigan las amenazas y utilizan la simulación) son la aviación comercial y la energía nuclear, que se denominan *organizaciones de alta fiabilidad.* Estas organizaciones logran unos registros de seguridad ejemplares en unas condiciones dinámicas y de alto riesgo mediante la aplicación sistemática de 5 principios: 1) preocupación por el fallo: las sorpresas y errores se consideran oportunidades para aprender, y lo aprendido se disemina rápidamente por toda la organización; 2) reticencia a simplificar las interpretaciones: los AGS son objeto de un ACR; se solicita la perspectiva de numerosas partes interesadas acerca de otros acontecimientos de seguridad; 3) sensibilidad a las operaciones: las evaluaciones proactivas y las reuniones tienen como objetivo los riesgos para los pacientes y para la organización; 4) compromiso de resiliencia: los errores no incapacitan y se negocian las situaciones poco frecuentes de alto riesgo, y 5) deferencia hacia la experiencia: los líderes tienen en cuenta las opiniones de los expertos asistenciales cuando son necesarios sus conocimientos.

ACONTECIMIENTOS PERJUDICIALES GRAVES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Se han logrado importantes mejoras de la seguridad del paciente por medio de equipos de mejora dedicados a los acontecimientos *perjudiciales graves.* La **tasa de acontecimientos perjudiciales graves** es un parámetro compuesto que agrupa las EAAS evitables en un número (habitualmente una tasa por días-pacientes en riesgo) para que una organización o equipo de colaboración pueda comprobar el progreso en una serie de condiciones con un parámetro y una gráfica. En la tabla 5.1 se enumeran EEAS que a menudo son objeto de estudio. Los equipos de mejora que logran el éxito al abordar estas EEAS tienen en común sus componentes multidisciplinarios, unas definiciones y determinaciones claras de los resultados, unos sistemas de aprendizaje en torno a cada EAAS y el interés tanto por el proceso como por las medidas de resultados. Gran parte del éxito obtenido con las ITSAVC se debió a las mejoras dirigidas al cumplimiento fidedigno de un paquete de medidas para la introducción de la vía y un paquete de medidas para el mantenimiento de la vía. En la figura 5.2 se ilustra la correlación entre las mejoras introducidas en las medidas del proceso y la medida de los resultados en un proyecto hipotético sobre ITSAVC. En este caso, tras mejorar las intervenciones dirigidas a 2 medidas de procesos con importancia conocida

Tabla 5.1 Enfermedades asociadas a la asistencia sanitaria (EAAS) frecuentemente objeto de las intervenciones de las iniciativas de mejora de la calidad

EAAS	DEFINICIÓN	COSTE POR ACONTECIMIENTO	INTERVENCIONES POTENCIALMENTE EFICACES
Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a una vía central	Conformación analítica de infección del torrente sanguíneo en presencia de una vía central en el momento o en las 48 h previas a la aparición del acontecimiento (más detalles en https://www.cdc.gov/nhsn)	55.646 $	Paquete de medidas para introducir la vía (p. ej., lavado de manos, desinfección de la zona con clorhexidina), paquete de medidas de mantenimiento (cuidados de la vía, cambio de apósito, valorar a diario la necesidad de mantener la vía)
Infecciones urinarias asociadas al sondaje	Infección urinaria en presencia de una sonda urinaria permanente durante más de 2 días antes del acontecimiento (más detalles en https://www.cdc.gov/nhsn)	7.200 $	Protocolos para revisar y retirar sondas a diario, indicaciones claras sobre el sondaje, médicos responsables, auditoría y retroalimentación de los datos
Reacciones adversas a medicamentos	Perjuicio asociado a cualquier dosis de un medicamento (más detalles en http://www.nccmerp.org/types-medication-errors)	3.659 $	Revisión de las órdenes de tratamiento por parte del farmacéutico, introducción informatizada de las órdenes por parte del médico, indicación conjunta de laxantes en pacientes tratados con opiáceos
Infiltración de vías periféricas	Perjuicio moderado o grave (p. ej., pulsos reducidos, >30% de hinchazón) asociado a la infiltración de una vía periférica (más detalles en http://www.solutionsforpatientsafety.org)	—	Revisar cada hora la situación de la vía, limitar el uso de productos secantes a través de las vías periféricas, retirar las vías cuando ya no sean necesarias
Lesiones por presión	Lesión localizada de la piel y/o las partes blandas subyacentes, por lo general sobre una prominencia ósea o asociada a un dispositivo (más detalles en http://www.solutionsforpatientsafety.org)	—	Cribado en pacientes de alto riesgo (p. ej., escala Braden Q), dar la vuelta con regularidad a los pacientes con movilidad reducida, inspección y cuidados resultares de la piel; acolchamiento especial de los dispositivos
Infecciones del lecho quirúrgico	Infección de la incisión o del espacio a nivel de los tejidos profundos tras una intervención quirúrgica (más detalles en https://www.cdc.gov/nhsn)	—	Lista de comprobación quirúrgica, profilaxis antimicrobiana en los 60 min anteriores a la incisión, baño preoperatorio, repetición posoperatoria de la dosis de antibiótico
Tromboembolia venosa	Coágulo de sangre en una vena profunda, se clasifica como asociado a una vía central o no (más detalles en https://www.cdc.gov/nhsn)	27.686 $	Cribado de los pacientes de alto riesgo, retirada de las vías centrales que ya no sean necesarias, profilaxis dirigida

para el riesgo de ITSAVC (los paquetes de medidas para la introducción de la vía y el mantenimiento de la vía), el equipo de MC observó mejoras en ambas medidas, que coincidieron con una reducción de las ITSAVC.

La cultura de seguridad y los equipos de mejora experimentados son unos impulsores continuos del éxito. Los **modelos de aprendizaje en red,** como el utilizado en el SPS, resultan eficaces para reunir a los equipos del proyecto (p. ej., grupos con unos reglamentos en común para reducir las infecciones urinarias asociadas al sondaje) de diferentes hospitales para comentar lo aprendido y poner en común los obstáculos hallados y negociados.

OPORTUNIDADES Y CARENCIAS EN SEGURIDAD

Además de las EAAS, existen otros acontecimientos de seguridad que son objeto del estudio activo y de las medidas de mejora. El empeoramiento clínico desapercibido de los niños hospitalizados y las deficiencias en los pases de turno entre múltiples partes interesadas dan lugar a unos perjuicios importantes y evitables. Las intervenciones de factores humanos, como los *momentos de pausa obligada,* también mejoran la seguridad quirúrgica.

Empeoramiento clínico

El empeoramiento de los pacientes hospitalizados rara vez es un acontecimiento súbito e impredecible, sino que está precedido de alteraciones en las constantes vitales y la preocupación de los pacientes, su familia y los profesionales sanitarios. Los **sistemas de respuesta rápida** están diseñados para detectar el empeoramiento y desplegar equipos con experiencia en medicina intensiva para proporcionar tratamiento o derivar al paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Aunque sigue habiendo cierta variabilidad en la forma en que se activan estos equipos y en su composición (p. ej., liderados por un enfermero o por un médico), todos los hospitales infantiles de EE. UU. cuentan con alguna versión de un sistema de respuesta rápida. La puesta en funcionamiento de equipos de respuesta rápida se asocia a una reducción significativa de las paradas cardiacas fuera de la UCI y de la mortalidad hospitalaria.

Las **puntuaciones de alerta pediátrica temprana** (**PEWS,** *pediatric early warning scores*) se usan en la mayoría de los hospitales pediátricos grandes para identificar a los pacientes que empeoran mediante la asignación de puntuaciones en función del grado de alteración de los distintos aparatos y sistemas. A menudo se utilizan versiones diferentes de PEWS, pero todas incluyen una puntuación basada en las constantes vitales ajustadas por edad y en la valoración de enfermería en áreas como el estado mental y el grado de perfusión. La importancia de la PEWS radica en que toma estos distintos elementos de la exploración y los combina en una sola puntuación que, si se asocia a las acciones normales previstas (p. ej., evaluación por un médico si la puntuación es de 5, evaluación por el equipo de respuesta rápida si la puntuación es de 7), permite detectar mejor el empeoramiento y mejorar los resultados de seguridad.

Las PEWS son un método de mejorar la *percepción de la situación* por parte del profesional clínico, es decir, la sensación acerca de lo que está sucediendo a su alrededor, la noción de lo que es importante y la anticipación a las futuras consecuencias. El mantenimiento de la percepción de la situación puede ser complicado en ambientes dinámicos y de alto riesgo como el sanitario. La labor para mejorar la percepción de la situación en varios hospitales infantiles se ha asociado con reducciones mantenidas y significativas del empeoramiento clínico inadvertido. Para esta labor de mejora, en primer lugar se elaboró un método sistemático y proactivo para identificar a los pacientes *espectadores* de alto riesgo, aquellos que en opinión del médico o enfermero se encuentran al borde del empeoramiento. Los casos de alto riesgo se comentan en «corrillos» multidisciplinarios a pie de cama para esbozar los planes de tratamiento específicos y el pronóstico. Los casos que son motivo de preocupación se abordan de una manera más exhaustiva mediante el equipo de respuesta rápida y en las reuniones y sesiones de seguridad en las que participa todo el hospital. Para lograr una mayor concienciación acerca de las amenazas para la seguridad y el funcionamiento de la organización, muchos hospitales del proyecto SPS recurren a un informe diario de seguridad o de operaciones, mediante el cual los líderes de varias líneas de servicios (p. ej., hospitalización, farmacia, cuidados perioperatorios) pueden comentar los acontecimientos imprevistos y elaborar rápidamente soluciones y planes de seguimiento para mitigar las amenazas emergentes entre las distintas disciplinas.

Pases de turno/I-PASS

Cada vez hay una base científica más extensa sobre las consecuencias de unos pases de turno deficientes y sobre las intervenciones complejas para mejorar los pases de turno y los resultados de seguridad correspondientes. El método de pase de turno mejor estudiado es el de residente a residente en los hospitales universitarios. El uso de la regla nemotécnica **I-PASS** (***i**llness severity* [gravedad de la enfermedad], ***p**atient summary* [resumen del paciente], ***a**ction list* [lista de acciones], ***s**ituation awareness* [percepción de la situación] y ***s**ynthesis by receiver* [síntesis realizada por el receptor]) en un entorno con un programa de estudios que incluya la MC, se asoció con

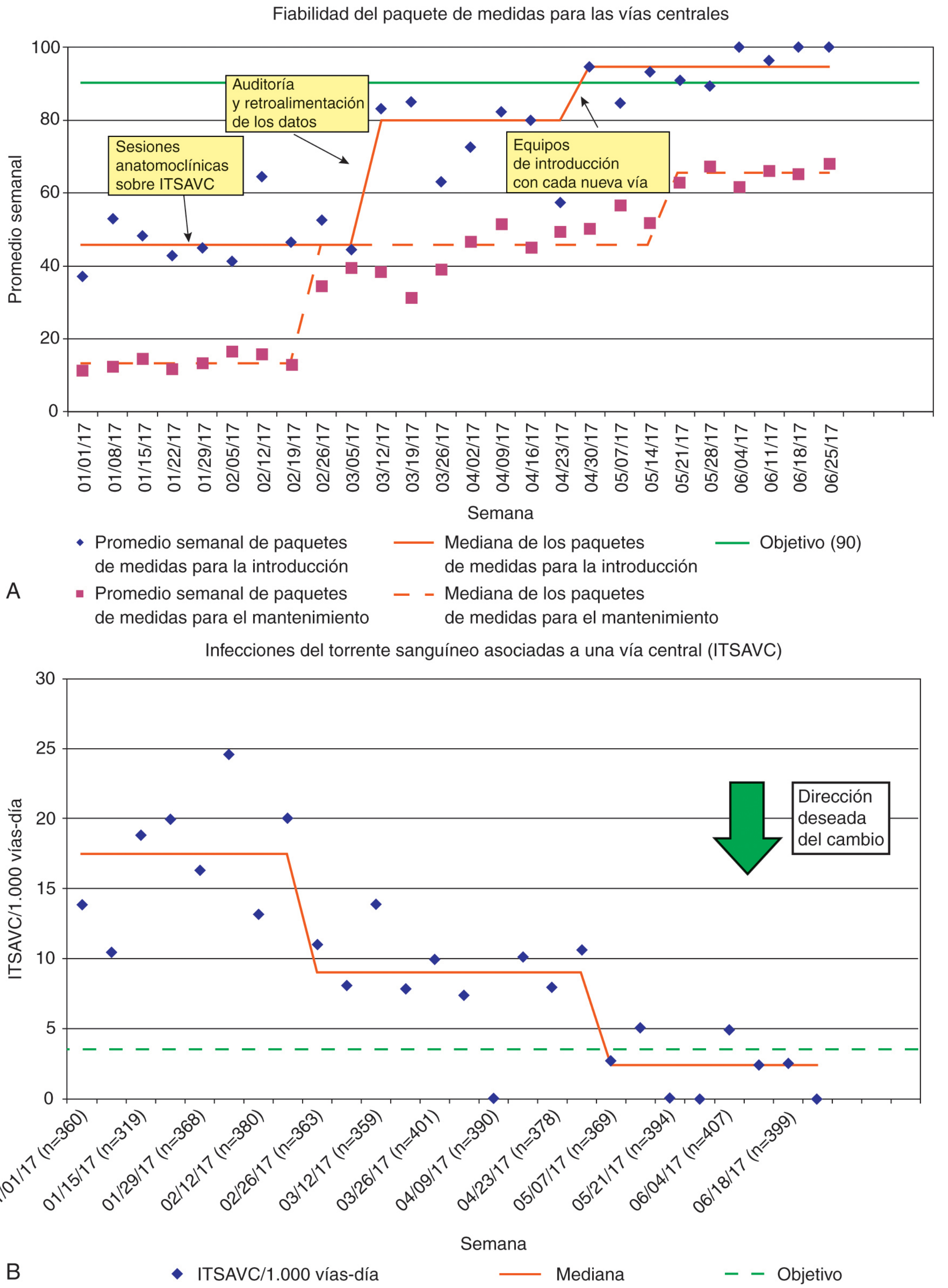

Fig. 5.2 Intervenciones para la mejora de la calidad dirigidas a la mejora de procesos en **A,** paquete de medidas para la introducción de vías, donde el rendimiento mejoró del 46 al 95%, y **B,** paquete de medidas para el mantenimiento de vías, donde el rendimiento mejoró del 13 al 66%. La mejora del rendimiento del paquete de mejoras coincidió con un descenso de la tasa de ITSAVC de 17,6 a 2,5 por 1.000 vías-día.

una reducción significativa del 23% en los errores médicos y una reducción del 30% en los acontecimientos adversos en un estudio realizado en 9 hospitales. Algunos trabajos relacionados han descrito una mejor comunicación de la información entre la UCI y la planta, el quirófano y la UCI y el equipo médico de hospitalización y el de atención primaria.

Seguridad quirúrgica

En un principio, para dar respuesta al problema de las cirugías en el paciente o en el lugar equivocados, los líderes de los equipos perioperatorios han desarrollado un conjunto de estrategias de seguridad que suelen recibir el nombre de *principios de seguridad quirúrgica,* y que han sido avalados por la Organización Mundial de la Salud (http://www.who.int/patientsafety/safesurgery). Estos principios se implementan por medio de varios tipos de listas de comprobación diferentes realizadas en momentos clave o «de pausa obligada» del flujo de trabajo que rodea a un procedimiento o a una cirugía. Varios estudios han demostrado una reducción del perjuicio para los pacientes, y las listas de comprobación quirúrgicas se han extendido ampliamente por los entornos quirúrgicos del mundo, tanto en países desarrollados como en vías

de desarrollo. Por lo general, las listas de comprobación se utilizan en tres momentos de la intervención quirúrgica: antes de inducir la anestesia, antes de practicar la incisión o la introducción de un dispositivo en cualquier cavidad u orificio del cuerpo, y antes de que el paciente abandone el quirófano o la zona donde se ha llevado a cabo el procedimiento. Los principales aspectos del impacto de esta medida son la participación multidisciplinaria activa, la presentación visual de la lista de comprobación u otras herramientas clave como referencia, y la atención a las jerarquías y a la comunicación en el seno del equipo. Un campo en evolución dentro de la seguridad quirúrgica y de los procedimientos es el uso de la simulación y de revisiones de las intervenciones grabadas en vídeo para mejorar la técnica quirúrgica y el funcionamiento del equipo perioperatorio e identificar amenazas latentes.

Seguridad en el contexto ambulatorio

Las reacciones adversas a medicamentos y los errores de administración de medicamentos son los acontecimientos de seguridad mejor estudiados en el contexto ambulatorio. En un estudio sobre niños tratados con quimioterapia se utilizó la observación directa por parte de un enfermero domiciliario con formación, identificándose aproximadamente 70 errores por 100 pacientes, muchos de ellos graves o importantes. Los familiares a menudo cometen errores posológicos al administrar medicamentos líquidos, especialmente si utilizan cucharas de cocina en lugar de jeringas dosificadoras. El uso de un pictograma fundamentado en la alfabetización sanitaria reduce la tasa de estos errores. Los errores posológicos y el incumplimiento también pueden producirse en el contexto del cáncer, la epilepsia y los trasplantes. Otras amenazas para la seguridad en el contexto ambulatorio son los retrasos en el diagnóstico o tratamiento provocados por un mal manejo de los resultados de las pruebas de laboratorio o de imagen y el fracaso de la coordinación asistencial.

Seguridad laboral

La prestación de asistencia sanitaria puede ser una profesión peligrosa, con unas tasas de lesiones superiores a las de los mineros del carbón. La magnitud de este reto y las iniciativas para mejorar la seguridad en el lugar de trabajo han atraído una atención considerable en los últimos años. Los enfermeros y los médicos siguen considerando que las lesiones por punción o las contracturas de espalda provocadas al levantar a un paciente simplemente forman «parte del trabajo». Una cultura de seguridad debe contemplar la seguridad de los trabajadores y los sistemas sanitarios deben contar con mecanismos para que los empleados notifiquen lesiones, cuasiaccidentes y amenazas. Las iniciativas orientadas a la mejora podrían incluir la implantación de sistemas de agujas más seguros, la educación sobre procesos de seguridad y un fácil acceso a los ascensores para los niños con movilidad reducida. La violencia y las lesiones provocadas por la interacción con los pacientes, habituales al tratar con niños que presentan problemas psiquiátricos o retraso del desarrollo neurológico, son una fuente cada vez mayor de lesiones entre los profesionales clínicos.

ÁREAS EMERGENTES DE INVESTIGACIÓN Y MEJORA DE LA SEGURIDAD

Los **errores diagnósticos** son acontecimientos cada vez más frecuentes y con más repercusiones. Existen dos sistemas de toma de decisiones clínicas. El **sistema 1** es rápido, intuitivo e inconsciente en gran medida. El **sistema 2** es lento, laborioso y calculador. El sistema 1 y sus *heurísticas* o *sesgos* permiten realizar una toma de decisiones rápida (casi automática), a menudo mediante la asociación de nueva información con patrones o creencias previos (p. ej., ese objeto rojo situado a la derecha de la carretera es una señal de stop; debo detenerme). Sin embargo, pensar mediante el sistema 1 puede ser peligroso en el contexto del pensamiento diagnóstico, sobre todo cuando se intenta inconscientemente adaptar los datos nuevos al patrón preconcebido, y no se consideran motivo de refutación. Muchas iniciativas actuales pretenden comprender mejor cómo los sesgos cognitivos bien descritos (p. ej., cierre prematuro, sesgo de disponibilidad) se materializan en la asistencia clínica, y cuáles son las estrategias basadas en sistemas que pueden mitigar sus efectos (tablas 5.2 a 5.4). A menudo, el error diagnóstico es un error por omisión,

Tabla 5.2 Sesgos cognitivos relacionados con el fracaso heurístico

SESGOS	DEFINICIÓN
Anclaje	Quedarse anclado en un diagnóstico basado en las manifestaciones iniciales, sin ajustar las impresiones diagnósticas al disponer de nueva información
Sesgo de confirmación	Buscar y aceptar únicamente evidencias que confirmen la impresión diagnóstica, rechazando o no buscando evidencias que apunten en el sentido contrario
Impulso diagnóstico	Perpetuar una etiqueta diagnóstica, habitualmente por parte de numerosos profesionales del mismo y otros sistemas sanitarios, aunque la etiqueta sea incompleta o inexacta
Sesgo por experiencia/*yin-yang out*	Creer que un paciente que ya se ha sometido a una extensa evaluación no se beneficiará de proseguir con el estudio, a pesar de la posibilidad de que la enfermedad o las técnicas diagnósticas hayan evolucionado de manera que permitan establecer un diagnóstico correcto
Sesgo por exceso de confianza	Creer que se sabe más de lo que realmente se sabe, actuar en función de información incompleta o corazonadas y dar prioridad a la opinión o a la autoridad en vez de a la evidencia
Cierre prematuro	Aceptar el primer diagnóstico verosímil antes de obtener evidencias que lo confirmen o de tener en cuenta toda la evidencia disponible. «Cuando se establece el diagnóstico, se deja de pensar»
Principio de análisis	No analizar la evidencia o los datos principales en su totalidad y, por consiguiente, no llegar a descubrir hechos o signos importantes, como aceptar el resultado de una biopsia o el informe de un estudio de imagen sin revisar la muestra o la imagen real; es especialmente importante en las enfermedades no diagnosticadas y raras

De Bordini BJ, Stephany A, Kliegman R: Overcoming diagnostic errors in medical practice, *J Pediatr* 185:19–25, 2017 (Table I, p 20).

Tabla 5.3 Sesgos cognitivos relacionados con errores de atribución

SESGOS	DEFINICIÓN
Sesgo afectivo	Dejar que las emociones interfieran con un diagnóstico, ya sea de forma positiva o negativa; antipatía por determinados tipos de pacientes (p. ej., pacientes que frecuentan excesivamente el servicio de urgencias)
Apelación a la autoridad	Aplazar la decisión hasta obtener las recomendaciones autoritarias de profesionales clínicos mayores, supervisores o «expertos», con independencia de la evidencia que respalde tales recomendaciones
Sesgo de confirmación	Mantener unas expectativas preconcebidas basadas en estereotipos de pacientes o enfermedades
Error de atribución	Dar una importancia indebida a las características internas o motivaciones percibidas de los demás, ya se trate del paciente, su familia y otros miembros del equipo de evaluación
Contratransferencia	Verse influido por sentimientos subjetivos, positivos o negativos, hacia un paciente específico
Sesgo de resultado	Minimizar o exagerar la importancia de un hallazgo o resultado, muchas veces a causa de sentimientos subjetivos acerca de un paciente, un resultado deseado o la confianza personal en las propias habilidades clínicas. Uso de la palabra «ligeramente» al describir unos resultados anómalos
Sesgo *psych-out*	Mantener sesgos en torno a las personas con presuntas enfermedades mentales

De Bordini BJ, Stephany A, Kliegman R: Overcoming diagnostic errors in medical practice, *J Pediatr* 185:19–25, 2017 (Table II, p 21).

Tabla 5.4 Sesgos cognitivos relacionados con errores de contexto

SESGOS	DEFINICIÓN
Sesgo de disponibilidad	Basar las decisiones en el paciente más reciente con unos síntomas parecidos, recordando preferentemente las enfermedades más recientes y frecuentes
Falacia de la frecuencia base	Dar prioridad a información específica (p. ej., un valor analítico) perteneciente a un caso e ignorar la información sobre la frecuencia basal general referida a la prevalencia de la enfermedad en las poblaciones (probabilidad *pretest* o anterior a la prueba)
Efecto de encuadre	Verse influido por cómo se describe un problema, por quién lo describe o por el contexto en el que se desarrolla la evaluación
Sesgo de frecuencia	Creer que lo más habitual en la práctica general es encontrarse con enfermedades frecuentes y habitualmente benignas
Sesgo retrospectivo	Reafirmarse en los errores diagnósticos una vez establecido un diagnóstico a pesar de estos errores. Puede hacer que el médico sobreestime la eficacia de su razonamiento clínico y consolidar unas técnicas ineficaces
Error de probabilidad posterior	Considerar la probabilidad de un diagnóstico concreto a partir de una enfermedad crónica en un paciente. La aparición de cefaleas con un carácter distinto en un paciente con antecedentes de migraña podría deberse en realidad a un tumor
Sesgo de representatividad	Basar las decisiones en una presentación típica. No es eficaz para presentaciones atípicas. Insistencia en los criterios diagnósticos de la enfermedad o en las presentaciones «clásicas» («blanco y en botella»)
Patinazo de Sutton	Ignorar explicaciones alternativas para diagnósticos «obvios» (según la ley de Sutton, debe considerarse la opción obvia en primer lugar)
Pensamiento aislado	Restringir las opciones diagnósticas a una especialidad o aparato específico. La zona de bienestar de cada disciplina se reduce a un conjunto de enfermedades, lo que reduce la flexibilidad diagnóstica o la comunicación en el equipo
Retirada de la cebra	Falta de convicción para valorar diagnósticos raros aunque la evidencia apunte hacia ellos

De Bordini BJ, Stephany A, Kliegman R: Overcoming diagnostic errors in medical practice, *J Pediatr* 185:19–25, 2017 (Table III, p 21).

Tabla 5.5 Soluciones para evitar los errores diagnósticos

1. Mejorar los conocimientos básicos en la formación médica
   - Explicar los síntomas y las diferencias fisiopatológicas, no solo las enfermedades
   - Insistir en los signos y síntomas de alerta y en los diagnósticos que no deben pasarse por alto
2. Minimizar los errores relacionados con el fracaso heurístico
   - Fomentar la comprensión de los procesos de pensamiento según el sistema 1 y el sistema 2 y los riesgos del fracaso heurístico
   - Ofrecer ejemplos de manera activa y promover el razonamiento contrafactual y el planteamiento de hipótesis para mejorar las destrezas en el sistema 2
3. Mitigar los errores de atribución
   - Aumentar la concienciación acerca de los sesgos dirigidos a pacientes específicos mediante la promoción de la autorreflexión
   - Utilizar un enfoque basado en el equipo y estrategias diagnósticas que disipen activamente las dudas
4. Evitar los errores de contexto
   - Solicitar aportaciones a distintas especialidades cuando proceda
   - Reconocer de manera consciente el riesgo del pensamiento aislado y buscar activamente explicaciones fuera de la propia especialidad
5. Optimizar la recogida de datos, el análisis y la generación de hipótesis
   - Elaborar diagnósticos diferenciales a partir de la fisiopatología; considerar las alternativas y las opciones contrapuestas
   - Darse cuenta de que los criterios diagnósticos de ciertas enfermedades no explican las manifestaciones atípicas de la enfermedad
   - Tener en cuenta los datos individuales objetivos, no solo las tasas de prevalencia de la enfermedad, al determinar la probabilidad anterior a la prueba (pretest) de un diagnóstico concreto
   - Evitar el impulso diagnóstico y las etiquetas diagnósticas acumuladas por las preguntas, independientemente de quién haya colgado la etiqueta
6. Mejorar el contraste de hipótesis
   - Conocer las limitaciones de las pruebas analíticas (es decir, falsos positivos y negativos)
   - No descartar rápidamente ningún diagnóstico: tener en cuenta la probabilidad posterior a la prueba (postest) de la enfermedad mediante un análisis probabilístico aplicado específicamente al paciente
   - Reconocer que el primer diagnóstico «de sospecha» no siempre coincide con el diagnóstico definitivo
   - Confiar en los datos basados en la evidencia y evitar los errores basados en la autoridad o el exceso de confianza
   - Reconocer que el diagnóstico es un proceso repetitivo e interactivo que no debe limitarse por el cierre prematuro o el anclaje. Estar abierto tanto a datos confirmatorios como no confirmatorios del diagnóstico
   - Conocer y aceptar el propio desconocimiento
7. Soluciones cruciales para pacientes complejos y sin diagnosticar y con enfermedades raras
   - Mantener un escepticismo saludable, sobre todo ante pacientes que acuden con un diagnóstico previo
   - Analizar metódicamente los datos diagnósticos históricos y descifrar por completo todos los datos de manera minuciosa. Estudiar las pruebas reales, como muestras de tejido y pruebas de imagen, y no fiarse únicamente de los informes
   - Cuestionar el diagnóstico de sospecha en caso de que los hallazgos o la evolución clínica no encajen con él
   - Asumir que los pacientes pueden presentar más de una enfermedad
   - Incorporar todos los datos y evitar quitar importancia a los resultados anómalos. No ignorar los datos clínicos, analíticos o de imagen que sean contradictorios
   - Jamás decir «nunca» o «no puede ser»
   - Utilizar una estrategia sistemática basada en el equipo para mejorar la eliminación de sesgos, ampliar la base de conocimientos colectivos y minimizar los errores relacionados con el contexto
   - Ser consciente de que los pacientes no diagnosticados y con enfermedades raras pueden presentar una manifestación atípica o infrecuente de una enfermedad común reconocible, o bien padecer una enfermedad rara
   - Realizar revisiones bibliográficas extensas y usar estrategias de búsqueda basadas en el fenotipo del paciente, así como en los hallazgos individuales y las hipótesis

De Bordini BJ, Stephany A, Kliegman R: Overcoming diagnostic errors in medical practice. *J Pediatr* 185:19–25, 2017 (Table V, p 24).

lo que dificulta medir u obtener unas estimaciones epidemiológicas válidas de su incidencia. A pesar de esto, muchos sistemas sanitarios reivindican la investigación y la mejora para hacer que los profesionales clínicos pasen del sistema 1 al sistema 2 de pensamiento, como por ejemplo mostrándose explícitos acerca de la incertidumbre (p. ej., pacientes ingresados desde el servicio de urgencias con «diagnóstico desconocido») o utilizando herramientas de ayuda para la toma de decisiones para revisar los diagnósticos provisionales (tabla 5.5).

La **fatiga de alarmas,** que se produce cuando un profesional sanitario está sujeto a tantas interrupciones que puede no oír una alarma potencialmente importante, también es un área objeto de investigación activa y mejora. En un hospital se escuchan muchas alarmas procedentes de equipos de monitorización

fisiológica (hasta 400 diarias por pacientes en algunos ámbitos), y los enfermeros expuestos a un volumen elevado de alarmas responden más despacio a ellas. Las intervenciones actualmente estudiadas incluyen la eliminación de la monitorización en aquellos pacientes que probablemente no obtienen ningún beneficio de ella y el diseño de alarmas inteligentes que avisen únicamente en determinadas situaciones (p. ej., bradicardia en el contexto de hipoxia). Especialmente en el caso de la bronquiolitis, el uso excesivo de monitores de pulsioximetría probablemente contribuya a un **sobrediagnóstico,** es decir, la identificación de una alteración existente, pero cuya detección no tendrá ningún beneficio neto para el paciente. El sobrediagnóstico de hipoxemia en niños con bronquiolitis podría contribuir a aumentar las hospitalizaciones, prolongar la duración de la estancia hospitalaria y someter a los niños a perjuicios relacionados con la hospitalización.

La **fatiga de alertas** está relacionada con la fatiga de alarmas, pero se refiere a los profesionales clínicos que no procesan una alerta, como una interacción medicamentosa a partir de la historia clínica electrónica, cuando están sometidos a una gran cantidad de alertas que en muchas ocasiones no se consideran prácticas.

El campo más importante de investigación actual y creciente podría ser cómo los profesionales sanitarios colaboran con los pacientes y familiares para mejorar la seguridad de la asistencia. Las familias con frecuencia identifican un gran número de errores y acontecimientos de seguridad que los profesionales clínicos no notifican. Más importante aún que el hecho de que las familias simplemente notifiquen los errores son las primeras iniciativas para que las familias tengan una participación más extensa y profunda en la producción conjunta de una asistencia sanitaria eficiente, eficaz y segura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 6

Ética en la atención pediátrica

Eric Kodish y Kathryn L. Weise

La ética pediátrica es la rama de la bioética que analiza los aspectos morales de las decisiones que se toman respecto a la asistencia sanitaria infantil. En general, el marco de la ética médica, que está determinado por la **autonomía en los adultos,** se sustituye por el paternalismo (o parentalismo) **benéfico** en pediatría. La ética pediátrica es diferente porque el clínico pediátrico tiene una obligación fiduciaria independiente para actuar en el **mejor interés** de un niño más pequeño que tiene prevalencia moral sobre los deseos de los progenitores del niño. Para los niños mayores el concepto de **aceptación** sugiere que debe escucharse la opinión del paciente. Estos factores crean la posibilidad de conflicto entre el niño, el progenitor y el clínico. El enfoque de los problemas éticos que surgen en la práctica pediátrica *debe* incluir el respeto por la responsabilidad y autoridad parentales, sopesadas frente a la capacidad y autonomía evolutivas del niño. La heterogeneidad de las opiniones sociales, culturales y religiosas sobre el papel del niño añade complejidad.

ACEPTACIÓN Y PERMISO PARENTAL

La doctrina del *consentimiento informado* tiene una aplicación directa limitada en los niños y adolescentes que carecen de capacidad de decisión. La capacidad para tomar decisiones informadas en la asistencia sanitaria implica la capacidad de comprender y comunicarse, de razonar y deliberar, así como de analizar los elementos conflictivos de una decisión utilizando una serie de valores personales. La edad a la que un paciente competente puede ejercer de forma voluntaria e informada el consentimiento para la asistencia médica varía según los diversos estados y puede verse limitada a trastornos específicos (enfermedades de transmisión sexual, planificación familiar, consumo de drogas o de alcohol).

A diferencia de las decisiones sobre la propia asistencia, el derecho de un progenitor a dirigir la asistencia médica de su hijo está más limitado. Por este motivo, el término de *consentimiento parental* es confuso. El concepto de permiso (en lugar de consentimiento) parental refleja una decisión *sustituta* o *por poderes* tomada por un progenitor en beneficio de su hijo. La decisión está circunscrita tanto por el mejor interés del niño como por la obligación independiente de los clínicos para actuar en el mejor interés del niño, incluso si esto supone un conflicto con un progenitor. En cualquier caso concreto, la decisión de lo que es o no el mejor interés de un niño puede ser difícil, sobre todo debido a las opiniones diversas de la crianza de los hijos y la protección a la infancia. Los progenitores tienen (y deberían tener) una amplia libertad a la hora de criar a sus hijos. En los casos que impliquen un riesgo considerable de perjuicio, las preocupaciones morales deberían centrarse en evitar o prevenir el perjuicio al niño, no en el derecho parental a decidir. Aunque el término *mejores intereses* puede ser un umbral demasiado elevado como requisito, desde el punto de vista ético es obligatorio que exista un estándar mínimo de *intereses básicos.*

El respeto de los niños debe tener en cuenta tanto su vulnerabilidad como el desarrollo de su capacidad. Este respeto engloba tanto el papel protector del permiso parental como el del desarrollo de la **aceptación del niño** (su acuerdo afirmativo). Comprender el concepto de la aceptación es una de las principales dificultades conceptuales en la ética pediátrica. La **negativa** (o desacuerdo) de un niño es lo contrario a la aceptación y también es relevante desde el punto de vista moral. La ética pediátrica *requiere* que los médicos y los progenitores pasen por encima de la negativa del niño cuando una intervención propuesta sea esencial para su bienestar. En las demás circunstancias se debe solicitar la aceptación y respetar la negativa. A la hora de buscar la aceptación de los niños más pequeños el clínico debería ayudarles a comprender su enfermedad, decirles lo que puede esperarse, evaluar su comprensión y si se sienten presionados para aceptar, así como solicitar su disponibilidad a participar. Se debe hacer todo lo posible para delimitar las situaciones en las que la prueba o procedimiento se realizarán con independencia de la aceptación o negativa del niño. Además, en estos casos se debería evitar la farsa de solicitar la aceptación. Existe una diferencia significativa entre solicitar la aceptación e informar de forma respetuosa a un niño de que se realizará una prueba o procedimiento con independencia de su decisión. Lo óptimo sería que se pudiera llevar a cabo un proceso educativo (si el tiempo lo permite) para obtener la confianza y la aceptación del niño-paciente. Cuando esto no sea posible, la ética pediátrica requiere que los clínicos se disculpen ante el niño por no obedecer su negativa.

Los niños mayores o adolescentes pueden tener la capacidad cognitiva y emocional para participar por completo en las decisiones sobre su asistencia sanitaria. En tal caso se debería proporcionar al adolescente la misma información que a un paciente adulto. En estas situaciones, el paciente puede ser capaz de otorgar un consentimiento informado desde el punto de vista ético pero no del legal. Los progenitores del adolescente mantienen un papel de orientación y de protección. El proceso de comunicación y negociación será más complejo si surgen desacuerdos entre los progenitores y el adolescente. Los pediatras pueden interceder de manera eficaz cuando surjan estas situaciones, gracias a sus habilidades de comunicación respetuosas dentro de un contexto ético, como describieron recientemente Sisk y cols.

TRATAMIENTO DE NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

Los lactantes, niños y adolescentes que sufren una enfermedad crítica pueden recuperarse por completo, fallecer o sobrevivir con limitaciones funcionales nuevas o agravadas. La incertidumbre sobre los resultados puede dificultar la planificación de los objetivos asistenciales, o, si surgen malentendidos entre el paciente, las familias y el personal médico, puede dar lugar a conflictos sobre los tratamientos propuestos. Algunos de los *aspectos éticos* que surgen durante las enfermedades críticas son el hecho de sopesar los beneficios, inconvenientes y perjuicios del tratamiento frente a la incertidumbre; mantener un grado útil de transparencia y de comunicación sobre los estándares médicos de asistencia en un centro; comprender y respetar las diferencias religiosas y culturales que influyen en la solicitud o rechazo de tratamientos; definir los límites terapéuticos en función de la evaluación de la inutilidad médica; reconocer la equivalencia moral de no comenzar un tratamiento ineficaz y de interrumpirlo (aunque estas dos opciones pueden parecer muy distintas a las familias y los profesionales), y las controversias como no emplear la nutrición e hidratación administradas de forma médica.

Transición de los objetivos de asistencia

La mayoría de los niños que fallecen en las unidades de cuidados intensivos (UCI) lo hacen después de haber tomado una decisión de interrumpir o de retirar un **tratamiento médico de soporte vital** (**TMSV,** o tratamiento de sostén), y lo mismo se aplica en la población de pacientes con enfermedades crónicas. El TMSV está justificado cuando el beneficio esperado supera a los inconvenientes impuestos al paciente; la disponibilidad de tecnología no obliga por sí misma a su utilización. Las decisiones sobre cuándo utilizar, limitar o retirar el TMSV deberían tomarse después de una evaluación cuidadosa de todos los factores pertinentes identificables tanto por la familia como por el personal médico, como la probabilidad médica de obtener unos resultados determinados, los inconvenientes impuestos al paciente y la familia, los marcos religiosos y culturales de toma de decisiones y la opinión del paciente

cuando sea posible. Aunque el miedo a las repercusiones legales puede ser en ocasiones el factor que determine el tratamiento y los consejos médicos, en última instancia las decisiones deberían basarse en lo que se considera que es lo mejor para el paciente, en lugar de en los miedos a las demandas.

Se ha utilizado el concepto de **futilidad** para respaldar la interrupción unilateral del TMSV en contra de los deseos de los pacientes y las familias afirmando que los clínicos no deberían aplicar intervenciones inútiles. Si la *futilidad médica* se define estrictamente como la imposibilidad de alcanzar un resultado fisiológico deseado, la interrupción de una intervención concreta se encuentra éticamente justificada. Sin embargo, este planteamiento puede que no permita a los profesionales y las familias comprender de forma adecuada los hechos y valores que podrían permitir al mismo tratamiento alcanzar otros objetivos, y puede causar un conflicto permanente entre los profesionales médicos y las familias. Las guías publicadas por grupos dedicados a los cuidados intensivos recomiendan reservar el uso de la palabra *futilidad* a aquellas situaciones de futilidad estrictamente fisiológica, y utilizar las guías de procesos para evaluar y controlar las situaciones de *tratamiento potencialmente inadecuado.* Si no se alcanza un acuerdo mediante un esfuerzo claro y compasivo de comunicación, se debería buscar una aportación adicional por parte de un consultor o un comité de ética.

La **comunicación** sobre las enfermedades potencialmente mortales o con la capacidad de alterar la vida es difícil y requiere unas aptitudes aprendidas mediante el modelado y la práctica. Entre estas *aptitudes* hay que señalar la elección de un contexto conductivo para lo que puede convertirse en una o más conversaciones prolongadas; una escucha atenta de los deseos, temores, interpretación y expectativas de las familias; la explicación de la información médica y de los aspectos inciertos con sencillez y claridad, sin utilizar términos ni conceptos complicados; transmitir preocupación y disposición a hablar, así como estar dispuesto a compartir las cargas de la toma de decisiones con las familias ofreciendo unas recomendaciones claras. Para comentar los temas difíciles con los niños se requieren conocimientos sobre el desarrollo infantil, y puede obtenerse ayuda al respecto de profesionales como psicólogos infantiles o especialistas en la vida de los niños. Estas conversaciones y sus resultados influyen en gran medida en la asistencia futura del paciente o en las familias, así como en el personal médico. Por este motivo se requiere una evaluación continua de los objetivos y una comunicación sobre ellos con las familias y en el seno de los equipos médicos complejos a medida que la enfermedad evoluciona.

Los expertos aceptan que una asistencia médica adecuada requiere proporcionar comunicación, tratamiento sintomático y una serie de servicios de soporte desde el inicio de la enfermedad aguda. De este modo, si la enfermedad limita la vida a pesar de los tratamientos agresivos, los elementos de los cuidados paliativos ya están implementados. Este concepto se ha adoptado con dificultades, sobre todo en los contextos de los cuidados intensivos, debido a que las medidas paliativas, cuando se definen de forma general, suelen confundirse con los cuidados a pacientes terminales. Las intervenciones de **cuidados paliativos** se centran en el alivio de los síntomas y de las afecciones que pueden empeorar la calidad de vida, con independencia del impacto sobre el proceso patológico subyacente del niño, y por ese motivo son importantes, tanto si la asistencia se centra en la curación o en el paso a una asistencia de pacientes terminales (v. cap. 7). Algunas intervenciones cuya finalidad se considera que es la prolongación de la vida, como la quimioterapia, pueden ser aceptables en una etapa terminal si su uso reduce el dolor y el sufrimiento en lugar de simplemente prolongar la agonía.

No aplicar o retirar el tratamiento de soporte vital

La limitación de las intervenciones o la interrupción de los tratamientos activos son aceptables desde el punto de vista ético si son congruentes con un plan asistencial centrado en la **comodidad** y la **mejora de la calidad** al final de la vida en lugar de en la curación. Según la opinión prevalente en la ética médica occidental tradicional, no hay distinción moral entre limitar o interrumpir las intervenciones que carezcan de indicación médica. La incertidumbre a la hora de predecir la respuesta de un niño al tratamiento puede dar lugar a que se inicien y se mantengan intervenciones que posteriormente se determine que ya no respaldan los objetivos comunes de la asistencia. Es necesario evaluar de forma continua los resultados de estos tratamientos y la evolución de la enfermedad para determinar si estas intervenciones siguen siendo las mejores opciones médicas y morales. Para ayudar en la toma de decisiones hay que mantenerse centrado en los intereses del niño en lugar de en los de los padres o el personal médico.

La decisión sobre si intentar la **reanimación cardiopulmonar** (RCP) puede ser un tema que deba comentarse con los progenitores de niños que tienen enfermedades potencialmente mortales o terminales. Todos los elementos de las estrategias de la asistencia terminal, como el estado respecto a la reanimación, deberían ser elementos en los que se basasen los objetivos asistenciales consensuados. Es obligatorio que las decisiones y los planes se comuniquen de un modo eficaz a todos los cuidadores para evitar que se nieguen intervenciones médicas eficaces y medidas para garantizar la comodidad. Las órdenes sobre el deseo de reanimación deberían aclarar el plan relativo a la intubación y la ventilación mecánica, el uso de fármacos cardiotónicos, las compresiones torácicas y la cardioversión. Debido a que los objetivos asistenciales pueden variar a lo largo del tiempo, una orden médica respecto a la reanimación no es irrevocable. Los clínicos pueden asumir que la ausencia de una orden de **no reanimar (no RCP)** les obliga a realizar una reanimación prolongada. Puede que esta actitud carezca de apoyo ético si los esfuerzos de reanimación no logran el resultado fisiológico deseado. En todos los casos los tratamientos deberían adaptarse a la situación clínica del niño, sopesando los beneficios y los inconvenientes para el paciente. No se debe practicar la reanimación con el único motivo de mitigar la angustia de los padres en el trágico momento en que pierdan a su hijo.

Voluntades anticipadas

Las *voluntades anticipadas* constituyen un mecanismo que permite a los pacientes y/o a sus representantes adecuados designar las intervenciones médicas deseadas en las circunstancias aplicables. La discusión y clarificación del deseo de reanimación debería incluirse en la planificación de la asistencia por adelantado, y en los niños que vayan al colegio a pesar de padecer una enfermedad avanzada, también puede que deba aplicarse en dicho contexto. Las decisiones sobre el deseo de reanimación en el contexto extrahospitalario pueden ser un componente significativo de la provisión de una asistencia exhaustiva.

La Ley federal de Autodeterminación de los Pacientes de 1991 requiere que las instituciones sanitarias pregunten a los pacientes adultos (>18 años) si han cumplimentado una **voluntad anticipada** y, en caso contrario, que les informen de su derecho a hacerlo. Muy pocos estados han respaldado la creación de voluntades anticipadas generalizadas para los menores, ya que originalmente se crearon pensando en personas con una capacidad legal para tomar decisiones. No obstante, algunos estados han avanzado en este sentido al reconocer que los menores pueden ser capaces de participar en la toma de decisiones, sobre todo si han sufrido una enfermedad crónica. La mayoría de los estados han aprobado la aplicación de **órdenes de no RCP prehospitalarias** o **portátiles,** mediante las cuales los adultos pueden indicar su deseo de no ser reanimados por el personal de urgencias. A nivel de cada estado, las órdenes portátiles respecto al deseo de reanimación también pueden aplicarse a los niños. Si existen órdenes de no RCP para los lactantes o los niños es esencial comunicar de forma eficaz esta voluntad a todos los posibles cuidadores, porque los profesionales implicados no médicos, como los profesores o niñeras, puede que no deseen interpretarlas o cumplirlas. Algunos centros han establecido políticas y procedimientos locales mediante los que una orden de no RCP en un paciente ambulatorio llevada a cabo de forma adecuada puede respetarse hasta la llegada del niño al servicio de urgencias. Las características claves pueden consistir en un formato de documento estandarizado, la revisión por un médico responsable, una formación continuada y la participación de un servicio de medicina paliativa pediátrica.

En los casos que impliquen un diagnóstico prenatal de una anomalía mortal o que suponga una carga significativa, puede que los progenitores opten por completar el periodo de gestación para cuidar de su hijo un breve tiempo después del parto, pero no consideren que la reanimación u otras medidas agresivas supongan un respaldo de sus objetivos asistenciales bien meditados. En este contexto, los progenitores y el personal médico pueden elaborar un plan para el parto que explique las razones de cada opción antes del mismo y compartirlo con el personal médico implicado. Esta estrategia confiere al personal una posibilidad de encontrar a otros cuidadores si se sienten incómodos con dicho enfoque, sin abandonar la asistencia del niño. Si, después de la evaluación en el parto, el trastorno del niño es tal y como se preveía, respetar el plan solicitado cuenta con el respaldo ético y debería llevarse a cabo de modo que optimice la comodidad para el lactante y la familia.

Muchos estados utilizan la estrategia de las **órdenes médicas sobre el tratamiento de soporte vital** para informar sobre los deseos del paciente o de su representante respecto a la planificación anticipada de decisiones. Otras herramientas, como **Five Wishes,** se han adaptado para poder utilizarlas en pacientes adolescentes y determinar sus valores y deseos. Es importante que los pediatras conozcan las vías disponibles en sus estados respectivos para comunicar los objetivos de la asistencia.

Hidratación y nutrición artificiales

Los aspectos relativos al hecho de no aplicar o retirar la administración de hidratación y nutrición artificiales son controvertidos, y las interpretaciones se ven influidas por creencias parentales, religiosas y médicas. Cualquier adulto o niño que tenga un grado suficiente de dependencia de los demás moriría si no se le administrara nutrición e hidratación. La jurisprudencia ha respaldado que no se administre nutrición e hidratación artificiales en el contexto de pacientes adultos en estado vegetativo o de inconsciencia

permanente en quienes puede demostrarse que han expresado previamente un deseo de no ser mantenidos en ese estado. Esto requiere una voluntad anticipada válida o que una persona sustituta con capacidad de tomar decisiones hable en nombre de los deseos conocidos del paciente. Debido a que los lactantes y muchos niños no han alcanzado un estadio de desarrollo en el que sería posible comentar estos temas, las decisiones sobre interrumpir la nutrición e hidratación administradas de forma artificial como una limitación del tratamiento son más problemáticas. Estas decisiones deben basarse en lo que las familias y los cuidadores deciden que proporciona más comodidad. En los niños en estado terminal inminente que no son conscientes del hambre, que no toleran la alimentación enteral y cuya familia y personal médico concuerdan que la nutrición e hidratación i.v. solo prolonga la agonía, puede existir un respaldo ético para no aplicar o retirar estos tratamientos en función de un análisis de beneficios y cargas.

La doctrina del doble efecto

Las decisiones sobre el tratamiento al final de la vida incluyen las limitaciones de ciertos TMSV o pueden implicar el uso de analgésicos o sedantes que algunos autores temen que acorten la vida, por lo que provocan la muerte. La doctrina del doble efecto **(DDE)** defiende que una acción que tenga un efecto bueno y uno malo es moralmente justificable si el efecto bueno es el único intencionado y el efecto malo se prevé y se acepta, aunque no se desee. En pediatría, la DDE se suele aplicar a casos terminales, en los que es esperable que el aumento de la dosis de fármaco (opiáceos) necesario para aliviar el dolor, la ansiedad o la sensación de ahogo produzca un cierto grado de depresión respiratoria. En tales casos el efecto intencionado por parte del profesional es cumplir con su obligación de aliviar el sufrimiento, y esta obligación pesa más que el efecto secundario conocido pero inevitable. Éticamente, sería preferible optar por fármacos que alivien los síntomas con unos efectos adversos mínimos, pero la obligación de proporcionar alivio al final de la vida es más importante que la previsible aparición de efectos secundarios inevitables. Acelerar el momento de la muerte no se considera moralmente aceptable como intención principal.

No se debe confundir la administración de analgesia guiada por la DDE con la eutanasia activa. La distinción está clara:

- En la **eutanasia activa** se elige provocar la muerte como forma de aliviar los síntomas que causan el sufrimiento.
- Según la DDE, el tratamiento adecuado del dolor, la ansiedad o la sensación de ahogo se acepta como una obligación para con los pacientes terminales y se proporciona mediante un aumento cuidadoso de las dosis en respuesta a los síntomas. Se acepta el hecho de que la muerte puede acaecer antes a consecuencia de este tratamiento.

En ambos casos el paciente muere y el sufrimiento acaba, pero solo en el caso de la eutanasia se pretende la muerte inmediata. Los códigos de ética y la legislación de muchos estados apoyan la obligación de aliviar el dolor y los síntomas al final de la vida, aunque esto precise aumentar la dosis de los fármacos.

ÉTICA NEONATAL

A medida que los cuidados neonatales han ido evolucionando, se han producido constantes cambios en los límites de la viabilidad de los recién nacidos muy prematuros. Esto introduce nuevos elementos de incertidumbre a la toma de decisiones, muchas veces en circunstancias emocionalmente tensas como es un parto prematuro precipitado. En caso de pronóstico incierto, la American Academy of Pediatrics (AAP) defiende que la toma de decisiones esté guiada por los deseos de los padres, a la vez que anima a los profesionales sanitarios a identificar cuándo un tratamiento es inadecuado y a utilizar una estrategia cuidadosa de toma de decisiones compartida para elaborar los planes asistenciales.

La ley federal **Child Abuse Prevention and Treatment Act** de 1984 (CAPTA), conocida como «Baby Doe Regulations», exigía a las agencias de servicios de protección infantil que desarrollasen e implantasen mecanismos para notificar a un organismo gubernamental específico aquellos tratamientos que los profesionales considerasen que se habían negado o retirado a bebés discapacitados basándose en la discapacidad. Las excepciones eran: 1) lactantes en coma crónico e irreversible, 2) en caso de que un tratamiento solo sirva para prolongar la agonía, no sea eficaz para aliviar o corregir todos los trastornos potencialmente mortales que presente el lactante o sea inútil en términos de supervivencia del lactante, y 3) cuando el tratamiento se considera prácticamente inútil e inhumano. Esta legislación se aplica *únicamente* a lactantes y pretende prevenir la discriminación basada exclusivamente en la discapacidad. Una consecuencia de la legislación fue un cambio de un posible infratratamiento a un sobretratamiento (TMSV que no sirve a los intereses del niño) de recién nacidos con discapacidad grave. Dado que la participación de los padres en la toma de decisiones vuelve a ocupar un lugar más destacado y que las estrategias de cuidados paliativos en lactantes se han vuelvo más accesibles y competentes, deben usarse unos métodos equilibrados para valorar las vidas de los lactantes con discapacidad. Es importante conocer las normativas institucionales, regionales, estatales y nacionales relativas al cuidado de los lactantes para ejercer la medicina de conformidad con el marco legal, al tiempo que se respetan los valores de la familia y se persiguen los intereses del paciente.

La eutanasia activa de los recién nacidos discapacitados que presentan un sufrimiento grave se ha legalizado en los Países Bajos y Bélgica, utilizando protocolos diseñados para minimizar el riesgo de abusar de ello y para maximizar la transparencia. Actualmente es ilegal en Estados Unidos y, a pesar de la controversia en torno al tema, la opinión predominante considera que la eutanasia activa no es aceptable desde el punto de vista ético en la asistencia de los lactantes y los niños, y en su lugar defiende el tratamiento paliativo y la posible limitación del escalamiento del tratamiento.

CERTIFICACIÓN DE LA MUERTE Y DONACIÓN DE ÓRGANOS

La donación de órganos sólidos necesarios para el soporte vital puede realizarse después de que un paciente se declare muerto en función de una interrupción irreversible de la función neurológica del cerebro y del tronco del encéfalo (muerte por criterios neurológicos [MCN] o *muerte cerebral*) o tras un periodo predeterminado de asistolia cardiaca denominado *muerte circulatoria.* Para evitar un posible conflicto de intereses por parte de los cirujanos o de otros médicos que atiendan a potenciales receptores de órganos, la solicitud de la donación debería separarse de la discusión clínica sobre la muerte cerebral o la retirada del TMSV. Aunque los clínicos pueden ser los primeros profesionales en participar en la discusión sobre la muerte y la donación de órganos con los familiares durante las conversaciones sobre el pronóstico y las opciones, la discusión detallada de la donación de órganos deberían llevarla a cabo otras personas que cuenten con una formación específica al respecto. Este «desacoplamiento» entre la toma de decisiones clínicas y la solicitud de la donación de órganos por personas entrenadas en ello se ha asociado con mayores tasas de donación, quizá al proporcionar a las familias una información de expertos sin que se perciba un conflicto de intereses.

Muerte por criterios neurológicos

La **MCN** (habitualmente denominada «muerte cerebral»), puede ser difícil de comprender para las familias cuando el niño parece estar respirando (aunque conectado a un ventilador), con un color rosado y caliente al tacto, y cuando el personal utiliza términos como «soporte vital» a la cabecera del paciente. Diversos estudios también han documentado una confusión clínica del diagnóstico de MCN. Por estos motivos se deben utilizar criterios estrictos que cumplan las directrices aceptadas a nivel nacional para determinar cuándo se ha producido una interrupción irreversible de la función cerebral y troncoencefálica, y para documentar de forma adecuada estos hallazgos (v. cap. 85).

Los estados de Nueva York y Nueva Jersey permiten que las familias se acojan a la objeción de la certificación de MCN por motivos religiosos. En esta situación, la determinación clínica de MCN establece las condiciones para llevar a cabo una discusión sobre interrumpir el TMSV, en lugar de sobre la muerte del paciente. Una iniciativa unilateral de no empezar una intervención nueva o de no *escalar* las ya existentes puede obtener un respaldo ético en estas circunstancias, debido a que se ha documentado la muerte del paciente. Aunque podría parecer que una decisión unilateral similar de interrumpir las intervenciones ya existentes también podría respaldarse, esta actuación no concuerda con el propósito de las leyes estatales. Se deberían seguir los procedimientos institucionales para la resolución de conflictos, incluida la implicación de los tribunales si es necesario.

Muerte circulatoria

Se han desarrollado protocolos que permiten extraer los órganos para donación tras determinar la muerte circulatoria **(donación tras muerte circulatoria [DMC])** en lugar de después de la MCN. La obtención de órganos tras DMC puede realizarse en circunstancias controladas (después de una retirada planificada del TMSV) o no controladas (después de una RCP fallida), pero en ambos casos se requiere una extracción rápida de los mismos para que el trasplante posterior tenga éxito. Cada vez es mayor el número de programas que están instaurando protocolos de DMC una vez que la legislación federal ha comenzado a requerir a los hospitales acreditados que aborden este tema con la esperanza de reducir la escasez de órganos. Los hospitales pueden elaborar políticas que permitan o impidan el proceso. En los adultos el consentimiento para la donación por cualquier medio puede obtenerse de los pacientes o de sus representantes; en el caso de los niños los progenitores o tutores deberían tomar la decisión de donar.

Las preocupaciones éticas sobre los protocolos de DMC se centran en dos principios que han constituido la base de la donación de órganos: 1) la regla del *donante muerto,* que limita la donación de órganos vitales a las personas en

estado de muerte irreversible (por criterios circulatorios o neurológicos, pero no por ambos), y 2) la ausencia de conflicto de intereses entre los equipos de asistencia clínica y de obtención de órganos. Con los protocolos de DMC la *irreversibilidad* se certifica en varias ocasiones después de un intervalo variable una vez que se produce la asistolia (por lo general 2-5 minutos), para evitar que se recupere la circulación de forma espontánea después de interrumpir la RCP. Para evitar un posible conflicto de intereses durante el proceso de DMC existe un requisito para establecer una separación estricta entre la asistencia terminal tras la interrupción del TMSV y la presencia del equipo de trasplante. A diferencia del contexto de MCN, un paciente que se esté considerando como de DMC permanece vivo hasta después de que se produzca la asistolia. Antes de interrumpir el TMSV el equipo de trasplante y la organización de obtención del órgano realizan una evaluación cuidadosa. A continuación, en la mayoría de los protocolos de DMC, los cuidadores médicos de la UCI siguen atendiendo al paciente hasta que se certifica la muerte por criterios cardiacos, y solo después se permite que el equipo quirúrgico de trasplante entre en el quirófano para obtener los órganos.

Desde el punto de vista *ético* es *obligatorio* diagnosticar correctamente el estado de muerte, bien por criterios neurológicos, bien antes de la donación de órganos tras la muerte cardiaca. Al realizar esto se evita el peligro de extraer órganos vitales de una persona viva. Un cumplimiento estricto de un protocolo sólido desde el punto de vista ético es la mejor forma de evitar tanto la percepción como la posible realidad de que se produzcan errores relacionados con la certificación de muerte y la extracción de órganos.

OBJECIONES RELIGIOSAS O CULTURALES AL TRATAMIENTO

Las diferencias en cuanto a las creencias religiosas o las normas culturales basadas en la ética pueden provocar conflictos entre los pacientes, las familias y los cuidadores médicos en cuanto al enfoque del tratamiento médico. Los pediatras deben mantener una sensibilidad y una actitud de respeto ante estas diferencias, aunque reconozcan que existe una obligación independiente de proporcionar un tratamiento médico eficaz al niño. Se acepta que un adulto con capacidad de tomar decisiones tiene el derecho de rechazar el tratamiento por motivos religiosos o culturales, pero los niños que aún no han desarrollado esta capacidad se consideran una población vulnerable que tiene derecho al tratamiento. En situaciones que amenacen la vida del niño o que puedan provocar un daño considerable, se debería buscar la intervención legal si los esfuerzos razonables para lograr una toma de decisiones colaborativa son ineficaces. Si existe una amenaza inminente para la vida de un niño, la intervención médica está justificada desde el punto de vista ético a pesar de las objeciones parentales.

COMITÉS PEDIÁTRICOS Y CONSULTA ÉTICA

La mayoría de los hospitales tiene *comités éticos institucionales* para ayudar con el desarrollo de políticas, formación y consulta ante casos concretos. Cuando estos comités sirven a instituciones que atienden a niños pueden denominarse *comités éticos pediátricos.* Debido a las diferencias significativas en cuanto al enfoque entre la ética en adultos y pediátrica, la experiencia de los miembros de este comité debería englobar a profesionales con una visión significativa sobre los problemas éticos especiales que surgen en la asistencia pediátrica. Estos comités suelen ofrecer consultas de asesoramiento sobre cuestiones éticas sin una acción obligatoria ni ser determinantes. En la inmensa mayoría de las decisiones que implican al tratamiento médico de los niños (incluida la retirada del TMSV), los clínicos pediátricos y los progenitores coinciden en el deseo de la intervención propuesta. Debido a la relevancia ética de la aceptación, también se debería otorgar un peso considerable a las opiniones de los niños mayores.

Los comités de ética pediátrica suelen desempeñar al menos tres funciones diferentes: 1) la elaboración y revisión de la política institucional sobre estos temas, como las órdenes de no RCP y la retirada del TMSV; 2) la formación de los profesionales sanitarios, pacientes y familias sobre los aspectos éticos en la asistencia sanitaria, y 3) la consulta de casos y resolución de conflictos. Aunque el proceso de la *consulta de casos* puede variar, lo ideal es que el comité (o el consultor) adopte un enfoque colaborativo que exponga todos los hechos fácilmente disponibles y relevantes, que considere los valores de los implicados y que sopese los intereses relevantes, a la vez que ofrezca una recomendación basada en un análisis ético consecuente. Un enfoque útil consiste en tener en cuenta los siguientes cuatro elementos: 1) indicaciones médicas, 2) preferencias del paciente, 3) calidad de vida y 4) características contextuales. Otro marco basado en los principios consistiría en prestar atención al respeto a las personas, los principios de beneficencia/no maleficencia y la justicia.

Los comités de ética pediátrica suelen desempeñar un papel constructivo cuando los progenitores y el personal médico no pueden llegar a un acuerdo sobre el curso adecuado de la acción. En las últimas décadas estos comités han adquirido una influencia considerable en Estados Unidos y cada vez reciben un mayor reconocimiento de los tribunales estatales como una ayuda significativa en la toma de decisiones. La pertenencia, las políticas y los procedimientos de un comité de ética pediátrica deberían respetar los estándares profesionales aceptados.

CRIBADO NEONATAL

El *Oxford Dictionary of Public Health* define el cribado o detección selectiva como «la identificación de una enfermedad o de un estado precursor de la enfermedad que previamente se ignoraba, utilizando procedimientos o pruebas que pueden realizarse con rapidez y de un modo barato en un gran número de personas, con el fin de clasificarlas en aquellas que pueden tener la enfermedad y las que no tienen evidencia de la misma». Varios programas, como el cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo (v. cap. 102; p. ej., fenilcetonuria e hipotiroidismo), se cuentan merecidamente entre los triunfos de la pediatría contemporánea. El éxito de estos programas eclipsa en ocasiones los aspectos éticos graves que siguen apareciendo a la hora de proponer el cribado para otras enfermedades en las que los beneficios, riesgos y costes no se han establecido con claridad. Los avances en genética y la tecnología han permitido un crecimiento exponencial del número de trastornos para los que podrían plantearse programas de cribado, mientras que las oportunidades de estudiar cada programa de análisis propuesto son insuficientes (v. cap. 95).

La introducción de las pruebas de detección se debe realizar con un control cuidadoso que permita valorar los costes (económicos, médicos y psicológicos) y los beneficios, incluyendo la eficacia del seguimiento y los protocolos de tratamiento. Los nuevos programas deben considerarse *experimentales* hasta que se demuestren con detalle sus riesgos y beneficios. Estas pruebas que seleccionan a los pacientes que precisan tratamiento han de demostrar sensibilidad, especificidad y un elevado valor predictivo, así como cifras bajas de falsos positivos que pudiesen exponer a tratamientos potencialmente tóxicos o a riesgos psicosociales. A medida que se desarrollan estas pruebas los progenitores deben tener la oportunidad de rechazarlas o autorizarlas mediante el consentimiento informado. Sin embargo, una vez que se ha demostrado con claridad que una prueba de cribado específica es beneficiosa para la salud individual o pública, tal vez no sea éticamente obligatoria la necesidad de un proceso formal para obtener la autorización activa por parte de los padres.

Una cuestión ética constante es si las **pruebas de detección** deberían ser: 1) voluntarias (optativas), 2) sistemáticas (con la posibilidad de rechazarlas) o 3) obligatorias. Si fueran **voluntarias** se precisaría el consentimiento de los progenitores antes de su realización. En ocasiones surgen dudas sobre si solicitar la autorización de los padres es éticamente desacertado en los casos en los que estos programas tengan un beneficio claro y su rechazo suponga una negligencia evidente, tal y como ocurre con la prueba de detección de la fenilcetonuria. La realización de pruebas de forma **sistemática** con la opción de no aceptarlas requiere un rechazo explícito por parte de los progenitores, que objetan ante esta intervención. La justificación ética central para que las pruebas de detección sean **obligatorias** es que el compromiso de la sociedad de promover el bienestar del niño mediante el diagnóstico y tratamiento precoces de enfermedades seleccionadas está por encima de cualquier derecho de los progenitores a rechazar la realización de estas intervenciones médicas simples y de bajo riesgo. La obtención de la autorización de los padres es claramente necesaria cuando existe una agenda de investigación (es decir, para incorporar las pruebas experimentales en programas de cribado establecidos).

GENÉTICA, GENÓMICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

La **genética** es el estudio de genes particulares y la **genómica** describe la totalidad del material genético de una persona. La genómica ha sido posible gracias a los avances tecnológicos que han permitido la secuenciación rápida y económica que actualmente se utiliza en la asistencia clínica. El desarrollo de la **medicina de precisión** se basa en gran medida en la genómica y puede tener importantes repercusiones sobre la práctica futura de la pediatría. Las iniciativas por secuenciar todo el genoma en recién nacidos tienen como finalidad obtener información que podría utilizarse en beneficio del niño, pero también conlleva un riesgo de estigmatización, falsos positivos e información no deseada que pueden dar lugar a ansiedad y malestar psíquico.

Las pruebas genéticas de los niños pequeños para enfermedades de inicio tardío, como los genes de riesgo de cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2,* también han sido objeto de una cierta controversia ética. El conocimiento de una situación de mayor riesgo puede provocar cambios del estilo de vida que pueden reducir la morbilidad y el riesgo de mortalidad, o puede precipitar unas respuestas adversas emocionales y psicológicas, así como discriminación. Debido a que muchos adultos optan por no realizarse las pruebas de estos trastornos de inicio tardío, no se puede asumir que un niño querría o se beneficiaría de unas pruebas similares. Las pruebas genéticas de los niños pequeños para detectar enfermedades de inicio tardío suelen ser inapropiadas a menos que su realización dé lugar a intervenciones que

se haya demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cuando se inician en la infancia. De lo contrario, estas pruebas deberían diferirse hasta que el niño tenga la capacidad de tomar una decisión informada y voluntaria.

ASISTENCIA SANITARIA EN ADOLESCENTES

Aceptación y consentimiento en adolescentes

Muchos adolescentes se parecen más a los adultos que a los niños en cuanto a su capacidad de comprender los aspectos de la asistencia sanitaria y de relacionarlos con sus objetivos vitales (v. cap. 132). Los adolescentes pueden carecer de competencia definida legalmente, aunque pueden haber desarrollado la capacidad para satisfacer los elementos del consentimiento informado para muchos aspectos de la asistencia sanitaria (v. cap. 137). Además, existen razones de salud pública para permitir obtener el consentimiento de los adolescentes sobre su propia asistencia sanitaria respecto a las decisiones de reproducción, como la anticoncepción, el aborto y el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. Si el requisito del consentimiento parental se aplica de una forma muy estricta muchos adolescentes no buscarán atención médica, lo que tiene efectos muy desfavorables para su salud y para el interés de la comunidad.

Como contrapartida de estos argumentos se encuentran los intereses de los progenitores para mantener la responsabilidad y la autoridad de la crianza de los hijos, incluida la oportunidad de influir en sus actitudes y prácticas sexuales. Otros afirman que el acceso a tratamientos como anticonceptivos, aborto o programas de intercambio de agujas apoya de forma implícita la actividad sexual o el consumo de drogas durante la adolescencia. El pediatra no debe imponer sus propias creencias morales en estos conflictos, sino que debe ofrecer información sin sesgos basada en la evidencia y un apoyo imparcial. Un principio rector debería consistir en alentar a los niños y adolescentes a comenzar a asumir responsabilidad sobre su propia salud de una forma guiada. Esto requiere una cierta orientación de los progenitores o tutores, pero también algo de intimidad durante la toma de decisiones, a medida que los adolescentes logran la separación anticipada por el desarrollo respecto del control parental.

Enfermedad crónica

El proceso normal de desarrollo adolescente implica la separación gradual de los progenitores, lograr la autoconfianza, afirmar la individualidad, desarrollar relaciones sólidas con el grupo de iguales, afianzar la capacidad de funcionar de forma independiente fuera de la familia y asumir una autonomía creciente en cuanto a las decisiones sobre la asistencia sanitaria. La mayoría de los niños con un desarrollo normal y mayores de 14 años comprende las implicaciones de las opciones médicas bien explicadas, al igual que un adulto promedio, y se debería respetar su opinión respecto a su propia asistencia médica. En cuanto a los niños que tienen enfermedades crónicas, la capacidad de tomar decisiones médicas por sí mismos puede conseguirse antes que en aquellos que estaban previamente sanos, o puede adquirirse después si, debido a la enfermedad, no han logrado los hitos normales del desarrollo o la madurez psicológica. El papel del clínico engloba la evaluación de la capacidad de cada paciente adolescente concreto de comprender la situación médica, el apoyo de los esfuerzos del paciente para expresar sus deseos respecto al tratamiento médico, valorar y alentar el apoyo e implicación de los progenitores y fomentar la cooperación y el mutuo entendimiento. Esto puede ser difícil en situaciones en las que los progenitores y los adolescentes discrepen sobre los tratamientos de sostén, como el trasplante de órganos o la quimioterapia, pero muchos de estos conflictos pueden resolverse analizando las razones del desacuerdo. No prestar atención a los deseos de un adolescente debería ser muy infrecuente, y solo debería realizarse después de una valoración cuidadosa de las posibles consecuencias de intervenciones no deseadas.

Decisiones en adolescentes con enfermedades terminales

La mayoría de los adolescentes comparte la toma de decisiones sobre la etapa terminal con sus familiares, aunque la comunicación puede verse complicada por un sentimiento creciente de independencia. Una comunicación abierta y la flexibilidad sobre las preferencias del tratamiento pueden ayudar a los adolescentes a afrontar los miedos e incertidumbres. El desarrollo de una voluntades anticipadas apropiada para la edad puede respaldar la autonomía en aumento del paciente al clarificar los deseos del adolescente, a la vez que fomenta un proceso colaborativo entre este, la familia y los cuidadores médicos. Desde el momento del diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal hasta la fase terminal, los niños deberían incluirse en un proceso adaptado al nivel de desarrollo de comunicación y de toma de decisiones compartidas que establezcan unos cimientos de respeto y confianza mutuos. Algunos expertos opinan que la mayoría de los adolescentes aún no son totalmente capaces de tomar la decisión de renunciar a un tratamiento de soporte vital. Es necesario evaluar detenidamente cada caso para establecer esta determinación, para la cual podría ser útil la ayuda de expertos en psicología del desarrollo y ética.

INVESTIGACIÓN

La principal dificultad de la investigación pediátrica es la necesidad de equilibrar la protección de los niños frente a los riesgos de la investigación por una parte y la obligación ética de realizar estudios para mejorar las vidas de los niños futuros por otra. La investigación se define en las normativas federales estadounidenses como «un estudio sistemático diseñado para desarrollar o contribuir a un conocimiento generalizable». Para que se lleve a cabo cualquier investigación los riesgos deberían minimizarse y ser razonables respecto a cualquier beneficio previsto para los participantes y a la magnitud del conocimiento resultante. También hay que tener en cuenta que algunos niños obtienen un beneficio directo de la participación en la investigación, por lo que es esencial distinguir la investigación cuyo objetivo es obtener un beneficio directo frente a la investigación pediátrica no terapéutica. *Debido a que los niños son una población vulnerable, hay limitaciones sobre los riesgos de la investigación a los que puede exponerse un niño* que contrastan con el nivel de riesgo aceptable para la investigación con adultos que consientan participar. Estas restricciones actúan mediante la limitación del tipo de investigación que los comités de revisión de cada centro (CRC) tienen permitido aprobar y especificando las condiciones bajo las que los progenitores tienen autoridad moral y legal de permitir que un niño participe en la investigación.

La **investigación no terapéutica** en los niños es la que más controversias éticas genera, porque no tiene un beneficio directo previsible para el paciente. La prohibición de utilizar a una persona (sobre todo un niño) únicamente como medio para lograr un fin ha hecho que algunos autores aleguen que los niños *nunca* deberían utilizarse en investigación no terapéutica. La opinión más generalizada es que los niños pueden exponerse a un grado limitado de riesgo con aprobación por parte del CRC, el permiso parental y la aceptación del niño si este es capaz. Las normativas federales permiten que los niños sanos participen en investigación de mínimo riesgo con independencia del beneficio potencial para el niño. Un aspecto más controvertido es que las normativas también establecen que los niños con un trastorno o enfermedad pueden exponerse a un riesgo ligeramente mayor que el riesgo mínimo de la investigación no terapéutica si la experiencia del niño es similar a su vida diaria con la enfermedad y si el conocimiento es fundamental para comprender la enfermedad.

Ante la perspectiva de lograr un beneficio directo en la investigación pediátrica, los riesgos deben estar justificados por el beneficio previsto para el niño y el balance del beneficio anticipado debería ser al menos igual de favorable que el ofrecido por las alternativas disponibles. *El bienestar de un niño individual siempre debe anteponerse a los objetivos científicos del estudio de investigación.*

Las normativas estadounidenses para la protección de los participantes que intervienen en una investigación se basan en dos elementos: 1) revisión independiente de los aspectos éticos y científicos de la investigación por un CRC **antes de** 2) un consentimiento voluntario e informado del participante. Aunque no es posible someterla a normativas, es probable que la *integridad* del investigador sea el elemento fundamental que contribuya a la protección de los participantes en la investigación. El estándar de un consentimiento informado en el contexto de la investigación es superior que el de la asistencia clínica, porque los riesgos y beneficios suelen estar menos claros, el investigador tiene un conflicto de intereses y las personas se han sometido en el pasado a riesgos no autorizados cuando no se respetaron los requisitos estrictos del consentimiento.

Los adolescentes que son competentes pueden otorgar en ocasiones el consentimiento para participar en una investigación. Los niños más pequeños pueden participar en un proceso de aceptación, pero esto no implica que la firma del niño en un documento de aceptación sea necesariamente un requisito legal o ético. Los niños deberían tener la oportunidad de disentir, sobre todo en el caso de la investigación no terapéutica, cuando no se pueda alegar que la participación es por el interés del niño. En Estados Unidos las normativas nacionales requieren que se realicen esfuerzos razonables al menos para informar a los niños que son capaces de comprender que la participación *no* forma parte de su cuidado y, por tanto, son libres de negarse a participar. En los pocos casos en los que la investigación ofrezca un beneficio directo al niño y que no podría lograrse por otros medios, las normativas no requieren la aceptación del niño, sino solo el permiso de los progenitores.

Además de la protección que se pretende ofrecer con el consentimiento informado o el permiso de los padres, casi todas las investigaciones en las que participan seres humanos en Estados Unidos se revisan por un CRC, que es un requisito impuesto por normativas federales a todos los centros que reciben fondos federales para investigación y para las investigaciones sobre fármacos reguladas por la Food and Drug Administration estadounidense. Para la investigación que conlleve un incremento más que leve sobre un riesgo mínimo sin una perspectiva de beneficio para el niño,

de modo que el CRC del centro no pueda conceder la aprobación, existe un proceso para realizar una revisión federal de la investigación que «ofrezca una oportunidad razonable para aumentar el conocimiento, prevención o alivio de un problema grave que afecte a la salud o al bienestar de los niños». En última instancia, la U.S. Secretary of Health and Human Services tiene la autoridad de autorizar esta investigación.

EQUILIBRIO ENTRE LOS INTERESES MATERNOS Y FETALES

Algunas situaciones requieren que se establezca un equilibrio entre la salud y el bienestar maternos y los del feto o el niño aún no nacido para tomar una decisión sólida desde el punto de vista ético. Por ejemplo, un tratamiento quirúrgico innovador de una anomalía diagnosticada en la etapa prenatal puede ayudar a sobrevivir al feto o niño aún no nacido, pero puede conllevar un riesgo materno de lesión o de aborto. De forma alternativa, una mujer embarazada puede negarse a someterse a una cesárea por varios motivos, a pesar de que se le haya aconsejado que puede proteger al feto/nonato durante el parto. Otra situación relevante implica las conductas de riesgo durante el embarazo que se sabe que lesionan al feto o niño aún no nacido en desarrollo, como el consumo de drogas o de alcohol. Estos problemas suscitan conflictos sobre la responsabilidad de los clínicos frente a la persona viva y competente que toma las decisiones (la madre embarazada) en contraposición a los intereses del feto o niño aún no nacido.

En algunos casos los tribunales estadounidenses han decidido que se puede obligar a una mujer a someterse a una cesárea contra su voluntad cuando el riesgo para su salud sea mínimo y el beneficio para su feto/hijo no nacido casi a término y por lo demás sano esté claro, como en caso de placenta previa. Otros factores, como la prematuridad, han llevado a la conclusión legal opuesta en situaciones por lo demás similares, porque el beneficio de la intervención estaba menos claro. Por lo general, un clínico no debería oponerse a la negativa de una mujer embarazada respecto a una intervención recomendada a menos que 1) el riesgo para ella sea mínimo, 2) la intervención sea claramente eficaz y 3) el perjuicio para el feto/niño aún no nacido sin la intervención sea seguro, sustancial e irreversible. Se debe intentar persuadir a la mujer embarazada para que acate las recomendaciones realizadas en interés del feto o niño aún no nacido cuando se cumplan esas tres condiciones, utilizando estrategias de apoyo, como la influencia de otros cuidadores de confianza, sacerdotes y la participación de una consulta o comité de ética. Si estas estrategias fracasan y aún hay tiempo para ello, el clínico puede solicitar la intervención judicial como último recurso para intentar evitar un daño al feto o niño aún no nacido.

Los obstetras y pediatras pueden plantearse denunciar a las mujeres por maltrato o abandono infantil si se piensa que el consumo de alcohol o de drogas ilegales durante el embarazo supone un riesgo de lesión para el feto o niño aún no nacido. Sin embargo, también deben considerar la posibilidad de obtener beneficios por esta denuncia, el perjuicio al niño y a la madre si se pretenden presentar cargos delictivos o modificaciones de la custodia, así como los posibles efectos de la denuncia que alejen a la madre de la asistencia prenatal o posnatal. El Tribunal Supremo de Estados Unidos ha establecido que los análisis de fármacos en las mujeres embarazadas sin su consentimiento eran una violación de la Cuarta Enmienda, que protege frente a estudios no justificados.

JUSTICIA Y ÉTICA PEDIÁTRICA

El problema ético más grave en la asistencia sanitaria en EE. UU. puede ser la *desigualdad* en cuanto al acceso a la misma. Los niños son especialmente vulnerables a esta disparidad y los pediatras tienen una obligación moral de defender a los niños como grupo. Debido a que los niños no votan y no disponen de recursos económicos están sujetos a un mayor riesgo de no estar asegurados o de estar infraasegurados. Esta falta de una asistencia sanitaria adecuada y asequible tiene consecuencias serias en términos de mortalidad, discapacidad y sufrimiento. La proporción per cápita de gasto en asistencia sanitaria dedicada a los adultos supera en gran medida a su equivalente en los niños y Medicare está disponible para todos los adultos a partir de los 65 años, mientras que Medicaid está limitado a los que se encuentran por debajo de un nivel concreto de ingresos. Los pediatras deberían estar familiarizados con los problemas políticos relativos a los aspectos económicos de los cuidados pediátricos, para que puedan defender mejor a sus propios pacientes.

PROBLEMAS EMERGENTES

La fácil disponibilidad de información a través de internet y de las redes sociales de los grupos de apoyo de enfermedades específicas ha animado a los progenitores a implicarse más en recomendar enfoques específicos sobre la asistencia sanitaria de sus hijos, lo que obliga a los médicos a mantenerse alerta sobre la calidad de estas fuentes de información para aconsejar a los progenitores sobre las elecciones terapéuticas. Debido a que el rango de tratamientos agresivos, innovadores o muy caros se ha incrementado, sin que ofrezcan siempre un claro beneficio para el paciente, los pediatras deben actuar con cautela y sentido común antes de acceder a utilizar estas intervenciones. Además, el auge de las redes sociales ha establecido la expectativa de una respuesta rápida por parte de los médicos y ha planteado retos para el mantenimiento de la confidencialidad de la información médica y la delimitación de las competencias profesionales. Este problema seguirá evolucionando, ya que el uso de la telemedicina también se está afianzando en determinados sectores sanitarios, incluido el cuidado de los niños y adolescentes.

Cada vez es mayor el número de progenitores que rechazan vacunar a sus hijos por el miedo a una reacción adversa a la vacuna. Esto suscita el problema ético de la persona que *va por libre,* en el que un niño puede beneficiarse de la inmunidad de grupo porque otros se han vacunado, sin que él contribuya a este bien público. Se han detectado brotes de enfermedades infecciosas prevenibles en comunidades en las que el rechazo a las vacunas es prevalente. Los pediatras deberían abordar este problema con sensibilidad ética, educando a los progenitores sobre el perfil de seguridad de las vacunas y alentando una inmunización adecuada. Las estrategias de mayor enfrentamiento no suelen ser eficaces ni requerirse desde el punto de vista ético. Otro problema emergente se refiere a los niños como donantes de células progenitoras o de órganos sólidos. En este caso hay que sopesar con gran cuidado la relación riesgo/beneficio, pero generalmente existe una justificación ética para seguir una política permisiva respecto a la donación de células progenitoras y más restrictiva frente a la donación de órganos sólidos.

Por último, las intervenciones médicas y quirúrgicas controvertidas han motivado una sensibilización acerca de aquellas situaciones en las que los familiares y los niños no están de acuerdo con las estrategias anteriormente consideradas, como el «tratamiento habitual». Ejemplo de ello es el retraso del tratamiento quirúrgico ante los trastornos del desarrollo sexual, con el fin de determinar la identidad de género del niño y detener la pubertad mediante tratamiento hormonal, para que los niños o adolescentes transgénero o que se cuestionan su identidad de género puedan decidir dicha identidad antes de que desarrollen los caracteres sexuales secundarios de forma permanente. Las actitudes respecto a las tecnologías y tratamientos emergentes pueden verse influidas por la cobertura de los medios de comunicación, los grupos con intereses especiales y los esfuerzos de las familias comprensiblemente desesperadas al estar sometidas a un gran estrés por ayudar a sus hijos. Los clínicos que intenten ejercer su profesión con ética deben tener en cuenta de forma cuidadosa todos los hechos relevantes en cada caso, así como intentar centrar a las familias y a los cuidadores en una evaluación razonable del *mejor interés* para el niño. La tensión entre encontrar una política óptima para cada grupo de niños y hacer lo correcto para cada niño individual suscita desafíos éticos considerables en este contexto. La consulta ética puede ayudar a formular los problemas y diseñar planteamientos asistenciales éticamente sostenibles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 7

Cuidados paliativos pediátricos

Christina Ullrich, Janet Duncan, Marsha Joselow y Joanne Wolfe

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuidados paliativos pediátricos son «…la asistencia activa total del cuerpo, alma y espíritu del niño, y también implica la provisión de apoyo a la familia. Lo ideal es que esta asistencia comience cuando se diagnostique una enfermedad o afección potencialmente mortal, que progrese con independencia de si el niño recibe o no tratamiento dirigido contra la enfermedad subyacente». La provisión de cuidados paliativos se aplica a niños con una amplia variedad de diagnósticos como cáncer, fibrosis quística, cardiopatías complejas o graves, trastornos neurodegenerativos, malformaciones graves y traumatismos con secuelas potencialmente mortales, pero no limitándose a ellos (tabla 7.1). Los avances médicos y tecnológicos han incrementado el número de niños que viven más tiempo, a menudo con una dependencia significativa de tecnologías caras. Estos niños padecen *enfermedades crónicas complejas* del espectro de

Tabla 7.1 Trastornos en los que resultan adecuados los cuidados paliativos pediátricos

Trastornos para los que puede haber un tratamiento curativo, aunque puede fracasar
Cáncer avanzado o progresivo o cáncer con mal pronóstico
Cardiopatía congénita o adquirida compleja y grave
Trastornos que requieren un tratamiento intensivo prolongado, destinado a prolongar la vida y mantener la calidad de vida, pero en los que es posible una muerte prematura
Fibrosis quística
Inmunodeficiencias graves
Candidatos y/o receptores de alto riesgo de trasplante de órganos sólidos (p. ej., pulmonar, multivisceral)
Insuficiencia respiratoria crónica o grave
Distrofia muscular
Síndromes por múltiples malformaciones congénitas complejas
Hipertensión pulmonar primaria
Varios trastornos cromosómicos (aneuploidía, deleciones, duplicaciones)
Trastornos progresivos para los que no existe tratamiento curativo y en los que el tratamiento es casi exclusivamente paliativo tras el diagnóstico
Trastornos metabólicos progresivos (enfermedad de Tay-Sachs)
Enfermedad de Batten
Formas graves de osteogénesis imperfecta
Trastornos que implican una discapacidad grave no progresiva que causa una vulnerabilidad extrema a las complicaciones de salud
Parálisis cerebral con infección recidivante o síntomas difíciles de controlar
Secuelas neurológicas graves de una enfermedad infecciosa
Lesión cerebral hipóxica o anóxica
Malformaciones cerebrales (p. ej., holoprosencefalia, lisencefalia)

Adaptada de The Together for Short Lives [formerly the Association for Children's Palliative Care (ACT)] Life-limiting/Life-threatening Condition Categories. http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/childrens_palliative_care_essentials/approach.

los trastornos congénitos y adquiridos potencialmente mortales. Los niños con enfermedades crónicas complejas pueden beneficiarse de la aplicación de tratamientos paliativos. Estos niños, que a menudo sobreviven a crisis casi mortales seguidas de la necesidad renovada de tratamientos de rehabilitación y de soporte vital, obtienen los mejores beneficios de un sistema que sea flexible, que responda a sus necesidades cambiantes y con unos objetivos asistenciales combinados.

Aunque suelen considerarse por error como equivalentes a la asistencia de *pacientes terminales,* el ámbito y posible beneficio de los cuidados paliativos *pueden aplicarse durante toda la evolución de la enfermedad.* Los cuidados paliativos hacen hincapié en la optimización de la calidad de vida, la comunicación y el control de los síntomas, objetivos que pueden ser compatibles con la aplicación del máximo tratamiento de soporte vital o prolongación de la vida.

La obligación del pediatra y de otros profesionales sanitarios para supervisar la salud física, mental y emocional de los niños, así como su desarrollo, incluye la aplicación de cuidados paliativos a aquellos que tengan una posibilidad significativa de fallecer antes de la edad adulta (fig. 7.1). Esta asistencia exhaustiva física, psicológica, social y espiritual requiere una estrategia interdisciplinaria.

En Estados Unidos, la estructura de seguro sanitario y de reembolso, y el uso frecuente de la tecnología médica (p. ej., soporte ventilatorio domiciliario) o los cuidados domiciliarios continuos evitan el ingreso formal de los niños en los centros de asistencia para enfermos terminales, aunque reúnan los requisitos necesarios (es decir, esperanza de vida estimada de 6 meses o inferior). La sección 2302 de la Ley Patient Protection and Affordable Care Act denominada **Concurrent Care for Children Requirement (CCCR),** eliminó el requisito de que los pacientes menores de 21 años cubiertos por Medicaid renunciasen a tratamientos curativos o terapias que prolongasen la vida para ser admitidos en servicios de cuidados terminales. Aunque en la actualidad los programas de Medicaid en cada estado deben proporcionar tratamientos curativos concurrentes o tratamientos que prolonguen la vida, y cuidados terminales a los niños en situación terminal, el desarrollo de sistemas para que dicha asistencia concurrente fuese una realidad ha sido lento. Una limitación de la CCCR es que no expande el acceso a los cuidados terminales a los niños con enfermedades potencialmente mortales que no cumplen criterios para ser admitidos en programas de cuidados terminales (es decir, su esperanza de vida no es inferior a 6 meses) ni a los que no están cubiertos por Medicaid.

En los últimos años se han creado varias agencias estatales de asistencia que ofrecen cuidados paliativos que mejoran el acceso a los servicios de cuidados paliativos pediátricos en el ámbito domiciliario, empleando estrategias como documentos de renuncia de Medicaid o enmiendas a los planes estatales para aumentar la cobertura de los servicios de cuidados terminales.

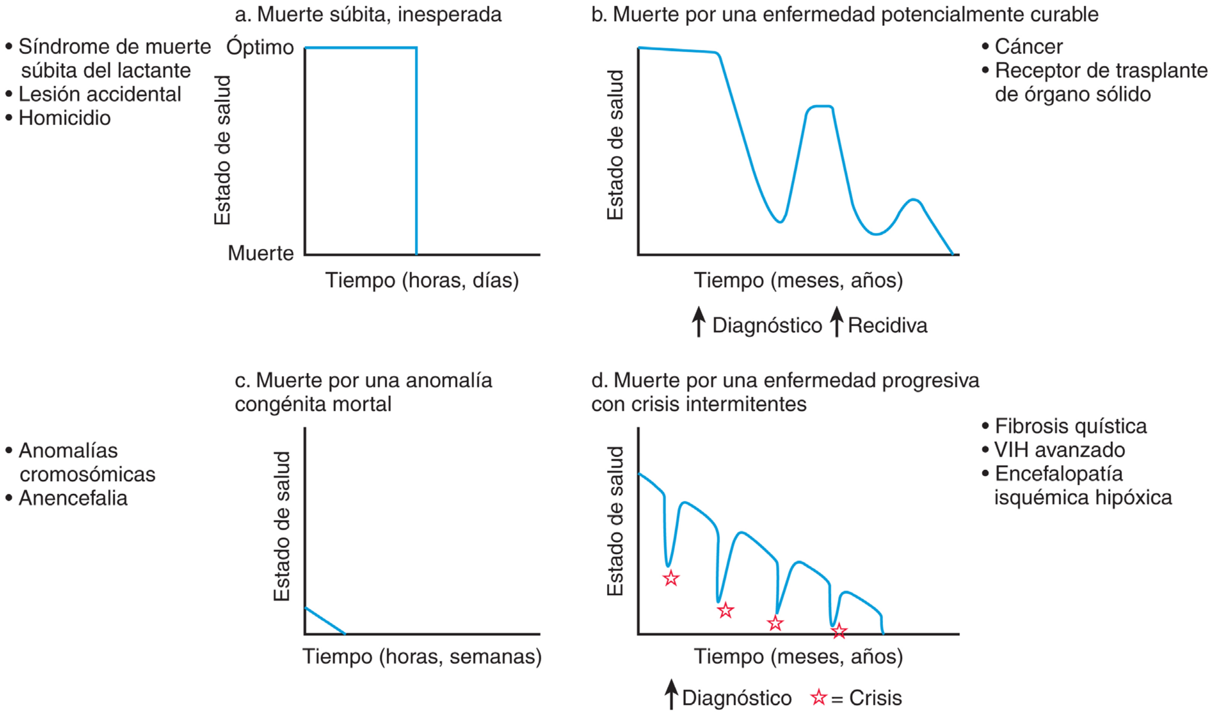

Fig. 7.1 Evoluciones típicas de la enfermedad en niños con afecciones potencialmente mortales. *(De Field M, Behrman R, editors: When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families, Washington, DC, 2003, National Academies Press, p. 74.)*

Un número creciente de agencias de cuidados domiciliarios también ha desarrollado programas de cuidados paliativos que sirven de puente a los cuidados terminales para los niños que todavía no cumplen los criterios para ser admitidos en estos programas. Algunos servicios de cuidados terminales han adoptado un **modelo abierto** con unos criterios de admisión más flexibles. No obstante, la provisión de cuidados paliativos o terminales para los niños suele verse limitada por la disponibilidad de clínicos que cuenten con formación o experiencia en la asistencia de niños con enfermedades graves.

CONTEXTOS ASISTENCIALES

Los cuidados paliativos pediátricos deberían proporcionarse en todos los contextos, incluidos el hospital, el ambulatorio y el hogar, así como las residencias pediátricas y en ocasiones hospitales para pacientes terminales. La **atención domiciliaria** a un niño con una enfermedad potencialmente mortal requiere la disponibilidad constante de expertos en cuidados paliativos pediátricos, un tratamiento en equipo y un coordinador que actúe de enlace entre hospitales, el entorno social y los especialistas, y que sea capaz de prevenir y/o de ordenar el ingreso hospitalario, la asistencia de descarga, así como el incremento de la asistencia domiciliaria cuando sea oportuno. El apoyo adecuado de la asistencia domiciliaria y la asistencia de descarga, a pesar de ser sumamente necesario, a menudo no está fácilmente disponible por carencias de personal o del alto nivel de destreza técnica necesaria para cuidar de estos niños. Además, las familias pueden considerar que el uso de la asistencia de descarga es un fracaso personal o pueden preocuparse porque otras personas no cuiden adecuadamente de las necesidades especiales de su hijo o que se produzca un empeoramiento rápido de los síntomas.

En la etapa terminal de la enfermedad, los niños y las familias pueden requerir un apoyo intensivo. Alrededor de la mitad de los fallecimientos pediátricos tiene lugar en hospitales de cuidados agudos y los cuidados terminales pueden proporcionarse en el domicilio, el hospital, la residencia pediátrica o un centro para enfermos terminales. Las familias deben sentirse seguras y bien atendidas, además de dar su autorización, si es posible, para escoger el lugar donde reciben la asistencia. En los hospitales de atención terciaria, la mayoría de los niños fallecen en las unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales y pediátricas. En algunos casos, cuando se prefiere que un niño ingresado en la UCI fallezca en su hogar, puede ser viable su traslado e incluso la extubación en el domicilio, si las circunstancias clínicas y logísticas lo permiten.

La filosofía de los cuidados paliativos puede integrarse con éxito en cualquier contexto hospitalario, incluida la UCI, cuando la asistencia se centre también en la prevención o mejora del sufrimiento y en la mejora de la comodidad y la calidad de vida. Todas las intervenciones que afectan al niño y a la familia deben evaluarse respecto a estos objetivos. Este enfoque proactivo debe responder a la pregunta «¿Qué se puede ofrecer que vaya a mejorar la calidad de la vida de este niño y proporcione una sensación de control y elección a la familia?», en lugar de «¿Qué tratamientos ya no se van a utilizar con este paciente?». Los profesionales pueden beneficiarse de formación, apoyo y orientación, pues los cuidados paliativos pediátricos, al igual que otros tipos de cuidados intensivos, constituyen un área de especialidad. Con independencia del contexto asistencial, los cuidados paliativos exhaustivos también requieren un enfoque interdisciplinario que puede englobar a personal de enfermería, médicos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, capellanes/sacerdotes, especialistas en la vida infantil y voluntarios con formación.

COMUNICACIÓN, PLAN ASISTENCIAL AVANZADO Y GUÍA ANTICIPADA

Aunque el pronóstico preciso plantea una dificultad especial en pediatría, el equipo médico suele establecer un pronóstico terminal antes de que los progenitores o el niño sean conscientes de dicho pronóstico. Este retraso puede impedir una toma de decisiones informada sobre el modo en el que el niño vivirá la última etapa de su vida. Debido a la incertidumbre pronóstica inherente de un diagnóstico terminal, las conversaciones sobre la reanimación, el control de los síntomas y la planificación de la asistencia terminal deberían iniciarse cuando el médico identifique que existe una posibilidad significativa de fallecimiento del paciente. Estas conversaciones no deberían tener lugar durante una crisis. Cuando sea posible deberían llevarse a cabo mucho antes de esta o cuando el paciente se haya recuperado de una, pero tenga un riesgo elevado de padecer otras.

Los pacientes y las familias están más cómodos cuando son atendidos por médicos y otros profesionales sanitarios con quienes han establecido una relación. Incluso ante relaciones prolongadas y estrechas, *los médicos a menudo dan por supuesto que los padres son conscientes del pronóstico y que están preparados y desean tener dicha conversación.* En un intento de proteger a las familias, los médicos pueden evitar conversaciones que perciben como favorecedoras de un clima de angustia o desesperanza. Sin embargo, los progenitores valoran mucho la honestidad y, de hecho, dichas conversaciones pueden favorecer la esperanza de los padres, así como la confianza y la conexión con el equipo asistencial. Por lo tanto, en ocasiones, la consulta con un equipo de cuidados paliativos proporciona a la familia una oportunidad para establecer conversaciones sensibles que no surgen tan fácilmente con su equipo de atención primaria, al menos inicialmente.

La población de personas que fallecen antes de llegar a la edad adulta incluye un número desproporcionado de niños no locutivos y prelocutivos y de adolescentes cuyo desarrollo no les permite tomar decisiones autónomas en cuanto a su tratamiento. Aunque los progenitores son por lo general las personas principales a la hora de tomar las decisiones, estos jóvenes deberían intervenir en las discusiones y decisiones sobre su asistencia en la medida en la que sea adecuado según su nivel de desarrollo. La participación de expertos en comunicación, terapeutas de la vida infantil, capellanes, trabajadores sociales, psicólogos o psiquiatras para permitir que los niños se expresen por sí mismos mediante el arte, la música, el habla y la escritura permitirá que el profesional tenga una idea más clara del grado de comprensión del niño y de sus esperanzas. Diversas herramientas, como **Five Wishes** (para adultos), **Voicing my choices** (para adolescentes) y **My Wishes** (para niños en edad escolar), han demostrado ser útiles en la práctica para presentar el plan asistencial avanzado a los niños, adolescentes y sus familias (www.agingwithdignity.org/index.php).

Los progenitores

Para los progenitores, la **comunicación compasiva** con los médicos que conocen la enfermedad de su hijo, las opciones terapéuticas y las creencias y objetivos de las familias son la piedra angular de la asistencia a los niños con enfermedades potencialmente mortales. Durante este periodo, una de las relaciones fundamentales es la que se establece con el pediatra del niño, que suele tener una relación prolongada con el niño y la familia, incluidos los hermanos sanos. Los progenitores deben saber que el pediatra de su hijo no les abandonará cuando los objetivos asistenciales cambien. Los objetivos de la familia pueden cambiar con la evolución de la afección clínica del niño y con otros factores variables. Un enfoque flexible basado en una comunicación y una guía constantes que incorpore la comprensión de los valores, objetivos y creencias religiosas, culturales, espirituales y personales de la familia es fundamental.

Los pediatras deberían reconocer el papel clave que tienen a la hora de establecer una continuidad asistencial para el niño y la familia, pues el objetivo principal del tratamiento puede ser, de forma simultánea, la prolongación de la vida y la comodidad, el alivio del sufrimiento y el fomento de la calidad de vida. Unas reuniones periódicas entre los cuidadores y la familia son esenciales para revaluar y controlar los síntomas, explorar el impacto de la enfermedad de los familiares inmediatos y ofrecer una guía anticipatoria. En estas reuniones se pueden comentar los aspectos relevantes que tengan implicaciones durante toda la vida para los progenitores y sus hijos. Estas discusiones deben planificarse con detalle, asegurándose de que se dedica una cantidad adecuada de tiempo para una conversación en profundidad; hay que llevarlas a cabo en un entorno íntimo, con los dispositivos silenciados y deben estar presentes ambos progenitores y cualquier otra persona que la familia designe como ayudante. Más adelante se detallan estrategias para facilitar conversaciones relacionadas con los objetivos de la asistencia y la toma de decisiones.

Las familias pueden solicitar que su pediatra les asegure que se han explorado todas las opciones terapéuticas. Puede ser útil ayudar a la familia del paciente a solicitar una segunda opinión. Escuchar a las familias y a los niños mientras hablan sobre el futuro, incluso cuando el pronóstico es malo, puede ayudar a mantener el interés en la vida aunque el niño esté en una fase terminal. Los progenitores pueden mantener la esperanza de que ocurra un milagro incluso cuando ya afrontan y aceptan la realidad más probable del fallecimiento.

Los progenitores también necesitan saber cuál es la disponibilidad de asistencia domiciliaria, asistencia de descarga, apoyo en internet (p. ej., www.courageousparentsnetwork.org), recursos educativos y de apoyo. Es esencial responder a las preguntas de los progenitores y a su necesidad de derivación para recibir asesoramiento para ellos mismos, otros niños o la familia. Además, el prestar atención a las necesidades concretas de las familias (p. ej., económicas, seguros médicos, vivienda) puede ser fundamental para librarles de las preocupaciones que podrían interferir o competir con su capacidad para estar presentes en la asistencia a su hijo.

Cuando se acerca el momento del óbito del paciente, aunque abordar el tema puede parecer abrumador, analizar cómo los progenitores prevén el fallecimiento de su hijo, comentar sus experiencias previas de pérdida (en la mayoría de los casos debido al fallecimiento de un familiar adulto) y corregir cualquier concepto erróneo suele ser un gran alivio para ellos. Es esencial conocer cuáles son los valores culturales, espirituales y familiares sobre el tratamiento del dolor, el sufrimiento y el lugar preferido para recibir la asis-

tencia terminal. Incluso la mención de los preparativos para el funeral, la posible autopsia y la donación de órganos/tejidos puede ser útil para ofrecer opciones a los progenitores y para que sepan que estos aspectos pueden comentarse sin miedo. Una de las principales preocupaciones de los padres es cómo implicar a los hermanos y transmitirles, a ellos y al propio niño, la posibilidad de una muerte inminente.

Una **comunicación clara** sobre los aspectos de la etapa terminal, llevada a cabo con sensibilidad y compasión, se ha correlacionado directamente con unas valoraciones de «satisfacción elevada» con la asistencia médica; esta comunicación incluye hablar directamente al niño cuando sea apropiado. La comunicación se complica cuando se asume la necesidad de protección mutua en la que el niño quiere proteger a sus progenitores y, asimismo, cuando estos quieren proteger a su hijo de una información dolorosa o de la tristeza. Respetar la singularidad de cada niño, así como entender y respetar el estilo de comunicación de la familia, sus valores, espiritualidad y cultura es fundamental en estas conversaciones tan sensibles. La evidencia muestra que los progenitores que tienen conversaciones francas con su hijo sobre la muerte y el hecho de morir no se arrepienten de haberlo hecho.

En las comunicaciones con el niño y la familia, el médico debería evitar ofrecer estimaciones específicas de duración de la supervivencia, incluso cuando el niño o la familia lo soliciten de forma explícita. Estas predicciones son imprecisas siempre porque las estadísticas basadas en la población no predicen la evolución de pacientes individuales. Un enfoque más honesto puede ser *evaluar los rangos temporales en términos generales* (semanas o meses, meses o años) y reconocer que los niños con enfermedades graves también son más propensos a experimentar problemas agudos que provoquen un deterioro rápido. El médico también puede preguntar a los progenitores cuál sería la diferencia si supiesen cuánto tiempo va a vivir su hijo, ayudarles a pensar sobre las opciones relacionadas con sus preocupaciones específicas (p. ej., sugerir la celebración de unas vacaciones o acontecimientos especiales antes para aprovechar los momentos en los que el niño pueda estar mejor). Suele ser sensato sugerir que los familiares que deseen visitar al niño lo hagan cuanto antes, dada la imprevisibilidad de la evolución temporal de muchas enfermedades.

Para el niño y la familia, asumir las «malas noticias» es un proceso, no un acto, y cuando se realiza con sensibilidad, no elimina la esperanza ni altera la relación entre la familia y el médico. Este debería esperar que algunos de los aspectos comentados previamente tal vez no se hayan resuelto por completo para el niño y los progenitores (p. ej., órdenes de no reanimar [no reanimación cardiopulmonar, RCP], nutrición o hidratación artificial) y puede que deba volverse sobre estos temas con el tiempo. Los progenitores de un niño con una enfermedad crónica pueden rechazar la realidad de un fallecimiento inminente porque las predicciones previas no han sido precisas. Tanto si tienen un niño con una enfermedad crónica o uno cuya muerte sea el resultado de un accidente o de una enfermedad catastrófica aguda, pueden experimentar una gran ansiedad, culpa o desesperación.

El niño

Una comunicación sincera que tenga en cuenta el estado de desarrollo del niño y su experiencia vital única puede ayudar a manejar el miedo y la ansiedad que suelen experimentar los niños con enfermedades potencialmente mortales. Responder de un modo adecuado para el desarrollo (tabla 7.2) a las preguntas de un niño sobre la muerte (p. ej., «¿Qué me está pasando?» o «¿Me estoy muriendo?») requiere una evaluación cuidadosa de lo que ya sabe el niño, sobre lo que se pregunta en realidad *(la pregunta que está detrás de la pregunta)* y de por qué se formula esta pregunta en este momento y contexto concretos. Puede indicar una necesidad de estar con alguien que se sienta cómodo escuchando estas preguntas sin respuesta. A muchos niños les resulta mucho más fácil la expresión no verbal que hablar; el arte, la ludoterapia y la narración de historias pueden ser más útiles que una conversación directa.

La percepción que un niño tiene de la muerte depende de su comprensión conceptual de la *universalidad* (que todas las cosas se mueren inevitablemente), de la *irreversibilidad* (que las personas muertas no pueden volver a la vida), la *no funcionalidad* (que estar muerto significa que todas las funciones biológicas se interrumpen) y la *causalidad* (que hay causas objetivas de la muerte).

Los **niños muy pequeños** pueden tener dificultades para comprender los conceptos de irreversibilidad y no funcionalidad. Para los niños en edad escolar, que están comenzando a comprender la finalidad de la muerte, las preocupaciones pueden incluir el *pensamiento mágico,* en el que sus pensamientos, deseos o mala conducta podrían ser la causa subyacente de su enfermedad. Los niños mayores buscan una información más factual para lograr un cierto control sobre la situación.

Los temores de los **niños** sobre la muerte suelen centrarse en el miedo concreto de verse separados de los progenitores y de otros seres queridos, y de lo que sucederá a sus progenitores en lugar de a ellos mismos. Esto puede ser cierto también para los adolescentes y los adultos jóvenes. Las respuestas a este temor pueden ser variadas: algunas familias buscan tranquilizarse pensando que los seres queridos estarán esperando, mientras que otras usan conceptos religiosos para recurrir a una conexión espiritual eterna.

Los **adolescentes** pueden tener una comprensión conceptual de la muerte similar a la de los adultos, pero trabajar con adolescentes que tienen enfermedades potencialmente mortales presenta unos problemas y aspectos específicos. El trabajo de desarrollo de la adolescencia incluye separarse de los progenitores, desarrollar unas relaciones estrechas con los compañeros y evolucionar hacia una vida adulta independiente. En esta población, la necesidad del desarrollo de los adolescentes de separarse se ve complicada por la dependencia creciente, tanto física como emocional, de sus progenitores.

Además de las consideraciones sobre el desarrollo, la comprensión sobre las experiencias vitales del niño, la duración de su enfermedad, el conocimiento de la naturaleza y el pronóstico de la enfermedad, el papel del niño en la familia (pacificador, bromista, fuente de problemas o el niño bueno) debería tenerse en cuenta a la hora de comunicarse con los niños.

La pregunta de si se debe involucrar a los adolescentes en la toma de decisiones surge con especial frecuencia. No existe una sola respuesta a esta pregunta, sino que se deben tener en cuenta numerosos aspectos, como la edad cronológica del adolescente, la etapa del desarrollo en la que se encuentra, las preferencias del adolescente respecto a dicha participación y la estrategia de comunicación y toma de decisiones elegida por la familia.

Los progenitores tienen un deseo instintivo y fuerte de proteger a sus hijos del daño. Cuando se enfrentan a la muerte de su hijo, muchos progenitores intentan mantener la realidad de la muerte inminente oculta a su hijo con la esperanza de que este pueda quedar *protegido* de la cruda realidad. Aunque es esencial respetar los deseos de los progenitores, también es cierto que la mayoría de los niños ya tienen una sensación de lo que les está ocurriendo a sus cuerpos, incluso cuando se les ha ocultado de forma voluntaria. Los niños pueden culparse a sí mismos por su enfermedad y las dificultades que esta causa a sus seres queridos. Perpetuar el mito de que «todo va a salir bien» elimina la posibilidad de evaluar los miedos y de transmitir tranquilidad. Es conveniente ayudar a los progenitores a comprender que la clave de una comunicación sincera no consiste en decirle a su hijo que se va a morir, sino en abrir la puerta a una conversación y comprobar lo que el niño *ya sabe.* Una comunicación sincera también proporciona la oportunidad de recordar y de hacer testamento, así como de despedirse.

El **colegio** es el trabajo de la infancia y la adolescencia y es esencial a la hora de optimizar la calidad de vida para un niño que busque la normalidad frente a la enfermedad. Encontrar las formas de ayudar a los niños y a sus familias para mantener estas conexiones mediante la modificación de la jornada escolar y evaluar las opciones para fomentar las conexiones educativas y sociales en el domicilio o en la habitación del hospital pueden ser fundamentales en el caso de que el niño no esté lo bastante bien para ir al colegio. En la actualidad, las videoconferencias pueden organizarse con facilidad desde casi en cualquier contexto.

Los hermanos

Los hermanos se encuentran en una situación especial de riesgo tanto durante la enfermedad de su hermano como después de su muerte. Debido a las grandes demandas que recaen en los progenitores para que cubran las necesidades de su hijo enfermo, los hermanos sanos pueden sentir que sus propias necesidades no se reconocen o no se cubren. Estas sensaciones de abandono pueden suscitar la culpa sobre su propia buena salud y resentimiento hacia los progenitores y el hermano enfermo. Los hermanos menores pueden reaccionar al estrés adoptando una postura aparente de descuido respecto a los problemas de su entorno. Algunos hermanos menores pueden sentir culpa por desear que el niño enfermo fallezca de modo que puedan regresar sus progenitores (pensamiento mágico). Los progenitores deben saber que estas respuestas son normales y se debería animar a los hermanos a mantener las rutinas típicas de su vida diaria. Los hermanos que estén más implicados con su hermano enfermo antes de la muerte suelen presentar un ajuste mejor tanto en el momento del fallecimiento como después. Reconocer y validar los sentimientos de los hermanos, ser sincero y franco, así como implicarles de forma adecuada en la vida de su hermano enfermo proporciona unos cimientos adecuados para el proceso de duelo. A menudo es útil identificar una persona en la familia (p. ej., una tía cariñosa) o en el colegio (p. ej., un orientador) que ofrezca oportunidades confidenciales y de apoyo para que el hermano medite sobre la experiencia de su familia, sobre todo teniendo en cuenta que, en los momentos críticos, los padres pueden encontrarse demasiado superados para hacerlo.

El personal

Un apoyo insuficiente al personal encargado de los cuidados paliativos puede desembocar en depresión, distanciamiento emocional y otros síntomas.

Tabla 7.2 Preguntas, pensamientos y conceptos sobre la muerte en función del desarrollo, con estrategias de respuesta

PREGUNTAS Y AFIRMACIONES TÍPICAS SOBRE LA MUERTE	PENSAMIENTOS QUE GUÍAN LA CONDUCTA	COMPRENSIÓN DE LA MUERTE EN FUNCIÓN DEL DESARROLLO	ESTRATEGIAS Y RESPUESTAS
MESES-3 AÑOS DE EDAD			
«Mamá, no llores» «Papá, ¿me seguirás haciendo cosquillas cuando esté muerto?»	El niño tiene una comprensión limitada de los acontecimientos, del futuro y del pasado, y de la diferencia entre vivir y no vivir	El niño puede tener la «sensación» de que algo está mal. La muerte se suele considerar una continuidad de la vida, como estar despierto y dormido	Optimizar la comodidad y la constancia; personas, objetos y rutinas familiares. Utilizar nanas, palabras y el contacto «Siempre te querré» «Siempre te cuidaré» «Siempre te haré cosquillas»
3-5 AÑOS DE EDAD			
«He hecho algo malo y por eso me voy a morir» «¿Puedo comer cualquier cosa que quiera en el cielo?»	Los conceptos son sencillos y reversibles. Variaciones entre la realidad y la fantasía	El niño puede considerar la muerte como temporal y reversible, pero no universal Puede sentirse responsable de la enfermedad La muerte se puede percibir como una fuerza externa que puede arrastrarnos	Asegurar al niño que la enfermedad no es su culpa Proporcionar unos cuidadores constantes Utilizar un lenguaje sincero y sencillo Emplear libros para explicar el ciclo vital y favorecer las preguntas y respuestas «No has hecho nada para provocar esta situación» «Eres muy especial para nosotros y siempre te querremos» «Sabemos que (Dios, Jesús, los abuelos) están esperando para verte»
5-10 AÑOS DE EDAD			
«¿Cómo voy a morir?» «¿Me va a doler?» «¿Da miedo morirse?»	El niño comienza a mostrar un pensamiento lógico y organizado. El pensamiento se vuelve menos esotérico. El niño comienza a solucionar los problemas de forma concreta, a razonar lógicamente y a organizar los pensamientos de un modo coherente. Sin embargo, tiene un razonamiento abstracto limitado	El niño comienza a comprender la muerte como algo real y permanente. La muerte significa que el corazón se para, la sangre no circula y no se respira. Puede considerarse como un acto violento. Es posible que el niño no acepte la posibilidad de morir él mismo o alguien a quien conoce, pero empieza a darse cuenta de que las personas a las que conoce se morirán	Ser sincero y ofrecer detalles específicos si se solicitan. Ayudar y apoyar la necesidad de control que tiene el niño. Permitir y alentar la participación del niño en la toma de decisiones «Vamos a trabajar juntos para ayudar a que te sientas cómodo. Es muy importante que nos permitas saber cómo te sientes y lo que necesitas. Siempre estaremos contigo para que no tengas miedo»
10-18 AÑOS DE EDAD			
«Tengo miedo de que, si me muero, mi mamá se derrumbe» «Soy demasiado joven para morir. Quiero casarme y tener hijos» «¿Por qué Dios deja que me suceda esto?»	Los pensamientos abstractos y lógicos son posibles La imagen corporal es relevante El niño necesita las relaciones con compañeros para obtener apoyo y validación El niño expresa valores altruistas, como permanecer vivo para la familia (padres, hermanos) y donar sus órganos/tejidos No creer que se está muriendo	Comprensión de la muerte como irreversible, inevitable y universal El niño necesita que se le tranquilice acerca de los cuidados y amor continuos Búsqueda de significado y propósito de la vida	Reforzar la autoestima, autovalía y autorrespeto del niño/adolescente. Permitir la necesidad de intimidad, independencia, acceso a los amigos y compañeros. Tolerar la expresión de emociones intensas y permitir la participación en la toma de decisiones «No puedo imaginar cómo te debes sentir. A pesar de todo, lo estás llevando de una forma increíble. Me pregunto cómo puedo ayudar» «¿Qué es lo más importante para ti ahora?» «¿Cuáles son tus esperanzas… tus preocupaciones?» «Me has enseñado muchas cosas. Siempre te recordaré»

Adaptada de Hurwitz C, Duncan J, Wolfe J: Caring for the child with cancer at the close of life, *JAMA* 292:2141–2149, 2003.

Ofrecer oportunidades de formación y apoyo emocional para el personal en varias etapas de la asistencia de un niño con una enfermedad potencialmente mortal puede ser útil para mejorar la asistencia del paciente y su familia, así como para evitar que el personal sufra cansancio, agotamiento y repercusiones a largo plazo, incluido el abandono del trabajo.

Objetivos de la asistencia y toma de decisiones

En la evolución de una enfermedad terminal de un niño, hay que tomar una serie de decisiones importantes respecto al lugar donde se recibe la asistencia, los fármacos con riesgos y beneficios, no aplicar o retirar los tratamientos de soporte vital, el uso de tratamientos experimentales en protocolos de investigación y la utilización de terapias complementarias (v. cap. 78). Estas decisiones familiares se ven facilitadas en gran medida por las oportunidades de celebrar conversaciones en profundidad y guiadas sobre los **objetivos terapéuticos** para su hijo. Esto suele llevarse a cabo logrando que los progenitores (y el niño) comprendan la enfermedad del hijo y formulando preguntas abiertas que evalúen las esperanzas, preocupaciones y valores familiares de los progenitores y del niño. Entre los objetivos de las conversaciones sobre la asistencia, hay que citar qué es lo más relevante para ellos como familia, las consideraciones sobre la situación clínica de su hijo y sus valores y creencias, incluidos los aspectos culturales, religiosos y espirituales. En la tabla 7.3 se exponen preguntas específicas que pueden guiar estas discusiones de modo efectivo. La conversación también debería incluir una revisión de discusiones previas, escucha activa de las preocupaciones y los temas a medida que surgen, oportunidades para repetir elementos de la discusión para asegurar claridad y proporcionar respuestas honestas y objetivas incluso en áreas de incertidumbre.

La toma de decisiones debería centrarse en los objetivos asistenciales, a diferencia de las limitaciones asistenciales; se trata de plantearlo como «esto es lo que podemos ofrecer» en lugar de «no podemos hacer nada más». En vez de reunirse para hablar específicamente de retirar el soporte vital o de una orden de no reanimar (no RCP), una conversación más general centrada en

Tabla 7.3 Cinco preguntas básicas para guiar la conversación sobre los «objetivos asistenciales»

ENUNCIADOS PARA ADULTOS O ADOLESCENTES MAYORES	ENUNCIADOS PARA NIÑOS
Cuéntenos cosas personales sobre su hijo: ¿qué cosas le gustan?	Cuéntame qué hacías antes de ponerte enfermo
¿Cuál es su grado de conocimiento sobre la enfermedad de su hijo?	¿Por qué estás en el hospital? ¿Qué sabes de tu enfermedad?
Con lo que conoce, ¿qué es lo más importante para usted sobre la asistencia de su hijo?	¿Qué quieres que sepan o hagan por ti los que te cuidan?
¿Qué espera usted? ¿Cuáles son sus preocupaciones?	Me pregunto si hay algo que te preocupe o que te quite el sueño ¿Hay algo sobre lo que quieras hablar?
¿De dónde saca las fuerzas para seguir adelante a pesar de la enfermedad de su hijo?	¿Qué te ayuda a lo largo del día? ¿Qué te ayuda a sentirte bien?

los objetivos asistenciales llevará de forma natural a plantear qué intervenciones se orientan hacia los mejores intereses del niño y puede suponer una oportunidad para que los médicos realicen recomendaciones en función de estos objetivos. Al ofrecer recomendaciones médicas basadas en los objetivos de la familia y la realidad clínica, el equipo puede disminuir la carga de la responsabilidad de la toma de decisiones que recae sobre los progenitores.

Deseo de reanimación

Muchos padres no comprenden la obligación legal que exige intentar la reanimación ante una parada cardiorrespiratoria a menos que exista una orden por escrito de no RCP. Al abordar este tema, en lugar de preguntar a los progenitores si quieren que se renuncie a la RCP de su hijo (y cargar todo el peso de la toma de la decisión en ellos), es preferible comentar si las intervenciones de reanimación tendrán o no un beneficio para el niño. *Es esencial que las recomendaciones se basen en los objetivos asistenciales globales y en el conocimiento médico sobre el posible beneficio y/o perjuicio de estas intervenciones.* Una vez que se llega a un acuerdo sobre los objetivos terapéuticos, el médico debe poner por escrito una orden formal. Muchos estados tienen formularios de verificación de la orden de no RCP extrahospitalaria, que si se cumplimentan en nombre del niño, indican que, en lugar de iniciar las medidas de reanimación, los equipos de respuesta urgente están obligados a proporcionar un tratamiento sintomático adecuado con medidas paliativas e intervenciones dirigidas a aliviar el sufrimiento cuando se solicite su asistencia.

Casi la mitad de los estados han puesto en práctica el sistema de **orden médica de tratamiento para mantener la vida** (*physician orders for life-sustaining treatment* [**POLST**]). La orden POLST se completa para niños con enfermedades potencialmente mortales y traduce los deseos expresados por los padres o el niño acerca de si se debe o no intervenir en órdenes para poner en práctica (www.polst.org). Por lo general resulta útil mantener conversaciones sobre el sistema POLST como un modo de que los padres mantengan cierto grado de control mediante la comunicación de sus objetivos y preferencias acerca del tratamiento, de manera que puedan sentirse respetados con independencia del contexto. También puede ser beneficioso escribir una carta que delimite las decisiones sobre las intervenciones de reanimación y las medidas de soporte que se llevarán a cabo en el niño, en especial si no existe una orden POLST. La carta debería ser lo más detallada posible y debe incluir recomendaciones sobre los fármacos paliativos, así como información de contacto para los cuidadores más conocidos por el paciente. Esta carta, que se entrega a los progenitores, con copias para los cuidadores e instituciones implicados, puede ser un método útil de comunicación, sobre todo en momentos de crisis. En cualquier caso, si un niño puede fallecer en el hogar familiar y los padres deciden emplear una forma de verificación extrahospitalaria de no RCP o POLST, se deben iniciar las medidas para dictaminar el fallecimiento y proporcionar apoyo a la familia. Si el niño es trasladado a un centro para pacientes terminales, el centro se ocupa por lo general de estas responsabilidades.

Los conflictos en la toma de decisiones pueden surgir en el seno de las familias y de los equipos asistenciales entre el niño y la familia, así como entre la familia y los cuidadores profesionales (v. cap. 6). Para los niños cuyo grado de desarrollo les impida intervenir en la toma de decisiones (recién nacidos, niños muy pequeños o niños con deficiencias cognitivas), los progenitores y los profesionales sanitarios pueden llegar a diferentes conclusiones sobre cuáles son los mejores intereses de estos. La toma de decisiones sobre la asistencia de los adolescentes presenta unas dificultades específicas debido a los límites cambiantes que separan la infancia de la edad adulta. En algunas familias y culturas, el hecho de decir la verdad y la autonomía se valoran menos en comparación con la integridad familiar (v. cap. 11). Aunque es frecuente observar diferencias de opinión, suelen ser manejables para todos los implicados cuando las líneas de comunicación se mantienen abiertas, se establecen reuniones entre el equipo y la familia, y cuando los objetivos del tratamiento están claros.

Tabla 7.4 Elementos clave de un tratamiento sintomático eficaz

PREPARACIÓN DEL TERRENO
- Establecer y revisar periódicamente los objetivos terapéuticos y asegurarse de que son comunicados a todo el equipo asistencial
- Planificar los síntomas (incluidos los imprevistos) antes de que ocurran

EVALUACIÓN
- Evaluar los síntomas del niño con regularidad, utilizando herramientas de evaluación coherentes y apropiadas para el nivel de desarrollo
- Utilizar la autonotificación si el niño es capaz de describir los síntomas de manera fiable
- Evaluar todos los aspectos del síntoma, incluida la calidad, frecuencia, duración e intensidad
- Tener en cuenta la naturaleza global de los síntomas
- Explorar el significado que los síntomas pueden tener para las familias en el contexto social, cultural y religioso
- Evaluar la angustia causada por el síntoma
- Evaluar el grado de deterioro funcional debido al síntoma

TRATAMIENTO
- Comprender la fisiopatología del síntoma y establecer un diagnóstico diferencial completo
- Tratar la causa subyacente, si es posible, sopesando los beneficios y riesgos, en el contexto de los objetivos asistenciales
- Elegir la vía menos invasiva para administrar los medicamentos. Utilizar la vía oral siempre que sea posible
- Prescribir medicamentos pautados para los síntomas constantes y considerar la administración a demanda para los síntomas intercurrentes o no controlados
- Considerar todas las estrategias (es decir, farmacológicas/no farmacológicas y locales/sistémicas)
- Colaborar con las familias para identificar y abordar las barreras que impiden el control óptimo de los síntomas
- Tratar los sufrimientos espiritual, emocional y existencial, además del sufrimiento físico, ya que suelen estar interrelacionados

CUIDADOS CONTINUOS
- Revaluar el síntoma y la respuesta a las intervenciones con regularidad
- Para los síntomas resistentes a la intervención, revisar el diagnóstico diferencial y los posibles factores contribuyentes
- Las intervenciones eficaces alivian el síntoma y reducen la angustia y el deterioro funcional

Tratamiento sintomático

El tratamiento intensivo de los síntomas es otra piedra angular de los cuidados paliativos pediátricos. El alivio de los síntomas reduce el sufrimiento del niño y de la familia, además de permitirles centrarse en otras preocupaciones y participar en experiencias significativas. A pesar de la atención creciente que se pone en los síntomas y de los avances farmacológicos y técnicos logrados en medicina, los niños suelen sufrir muchos síntomas. Los elementos clave y las estrategias generales se exponen en la tabla 7.4.

El **dolor** es una sensación compleja desencadenada por una lesión tisular real o potencial y está influida por factores cognitivos, conductuales, emocionales, sociales y culturales. El alivio eficaz del dolor es esencial para evitar una *sensibilización central,* una respuesta de hiperexcitación central que puede provocar hipersensibilidad y un dolor creciente, así como para disminuir una respuesta de estrés que puede tener diversos efectos fisiológicos. Entre las herramientas de evaluación, pueden citarse los métodos de autonotificación para los niños que sean capaces de comunicar su dolor verbalmente, así como las herramientas basadas en pistas conductuales para los niños que sean incapaces de ello debido a su enfermedad o a retrasos del desarrollo. El tratamiento del dolor se detalla en las tablas 7.5 a 7.7 (v. también el cap. 76).

Tabla 7.5 Directrices para el tratamiento del dolor

- Utilizar analgésicos no opioides como monoterapia para el dolor leve y con opioides para el dolor más intenso
  Los analgésicos no opioides son el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los salicilatos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2)
- Para el dolor moderado o grave, comenzar con un opioide de acción corta a intervalos regulares
  Cuando los requerimientos de dosis se hayan estabilizado, considerar cambiar el opioide a una formulación de acción prolongada con dosis disponibles para el dolor intercurrente o no controlado, a demanda
  - Para el dolor no controlado, aumentar la dosis de opioides un 30-50%; si el dolor es intenso, aumentarla un 50-100%
  - Evitar la codeína y los opioides con actividad agonista mixta (p. ej., butorfanol, pentazocina)
- Administrar los medicamentos por la vía más sencilla, más eficaz y menos incómoda
- Disipar el mito de que los medicamentos fuertes deben reservarse para situaciones extremas o para la etapa terminal
  Los opioides no tienen un «efecto techo» y la escalada de los síntomas puede tratarse con un aumento de la dosis. Si un aumento adicional de la dosis no proporciona una analgesia suficiente, se puede alternar el opioide con otro (v. más abajo)
- Aclarar a las familias la diferencia entre tolerancia, dependencia física y adicción
- Anticipar y tratar/prevenir los efectos secundarios comunes de los analgésicos (gastritis con los AINE; estreñimiento, prurito, náuseas y sedación con los opioides)
  Iniciar siempre un régimen intestinal para prevenir el estreñimiento al pautar opioides
  Considerar la posibilidad de usar estimulantes para la somnolencia inducida por los opioides
  El prurito pocas veces corresponde a una verdadera alergia. Si no responde a un antihistamínico, considerar el uso de naloxona o cambiar de opioide
  Considerar el cambio a un opioide diferente si aparecen efectos secundarios intolerables o neurotoxicidad (p. ej., mioclonía)
  Utilizar una tabla de conversión equianalgésica al cambiar de opioides y tener en cuenta la posible tolerancia cruzada incompleta al reducir la dosis
- Considerar el uso de fármacos adyuvantes para los síndromes de dolor específicos porque permiten evitar el uso de opioides:
  Antidepresivos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina) y anticonvulsionantes (p. ej., gabapentina, carbamazepina, topiramato) para el dolor neuropático
  Corticosteroides o AINE para el dolor óseo
  Sedantes e hipnóticos para la ansiedad y los espasmos musculares
  Para mejorar la analgesia de los opioides, considerar el uso de clonidina o ketamina
  - Utilizar anestésicos locales (lidocaína, prilocaína, bupivacaína) por vía tópica cuando sea posible
  - Considerar la posibilidad de bloqueos anestésicos para el dolor regional
  - Considerar la posibilidad de la radioterapia paliativa
  - Tener en cuenta las estrategias psicológicas (p. ej., terapia cognitiva o conductual) y las terapias complementarias (p. ej., acupuntura, masaje)

Muchos niños con enfermedades potencialmente mortales sufren dolor que requiere **opioides** para su alivio adecuado en algún momento de la evolución de su enfermedad. Las guías sobre el dolor de la OMS recomiendan utilizar el primer escalón de la analgesia para el dolor leve y el segundo escalón para el dolor moderado o grave. Aunque previamente se recomendaba, la administración de *codeína* debería evitarse por lo general, debido a su perfil de efectos secundarios y a la falta de superioridad sobre los analgésicos no opioides. Además, los polimorfismos del gen *CYP2D6,* que son relativamente frecuentes, provocan una amplia variación del metabolismo de la codeína. En concreto, el 10-40% de las personas son portadoras de polimorfismos que les convierten en *malos metabolizadores* que no pueden convertir la codeína en su forma activa (la *morfina*) y, por tanto, tienen un riesgo de que el control del dolor sea inadecuado. Otros son *ultrametabolizadores,* que incluso pueden sufrir una depresión respiratoria por una síntesis rápida de morfina a partir de la codeína. Por consiguiente, es preferible utilizar una cantidad conocida del agente activo, la morfina.

Se deben evaluar con las familias, así como con los miembros del equipo asistencial, las ideas erróneas que pueda haber sobre la supresión respiratoria, la adicción, la dependencia, el significado simbólico de comenzar con un opioide como la metadona, la morfina y/o un goteo de morfina, así como el potencial de que los opioides puedan acelerar la muerte. *No existe una asociación entre la administración o la escalada de los opioides y la duración de la supervivencia.* La evidencia respalda que los pacientes cuyos síntomas están bien controlados tienen una supervivencia mayor.

Los niños también sufren un gran número de **síntomas no dolorosos.** Una combinación de intervenciones farmacológicas (tabla 7.6) y no farmacológicas (tabla 7.7) suele ser óptima. La **fatiga** es uno de los síntomas más frecuentes en los niños con una enfermedad avanzada. Los niños pueden sufrir fatiga como síntoma físico (p. ej., debilidad o somnolencia), un deterioro cognitivo (p. ej., disminución de la atención o de la concentración) o alteración de la función emocional (p. ej., estado de ánimo deprimido o disminución de la motivación). Debido a su naturaleza multidimensional e incapacitante, la fatiga puede impedir a los niños que participen en actividades relevantes o placenteras, lo que deteriora su calidad de vida. La fatiga suele tener una etiología multifactorial. Una anamnesis cuidadosa puede revelar la presencia de factores físicos (síntomas no controlados, efectos secundarios de la medicación), factores psicológicos (ansiedad, depresión), angustia espiritual o trastornos del sueño. Algunas de las intervenciones para reducir la fatiga son el tratamiento de los factores contribuyentes, el ejercicio, el uso de fármacos y las estrategias de modificación conductual. Las dificultades a la hora de tratar la fatiga son, entre otras, la creencia común de que la fatiga es inevitable, la falta de comunicación entre las familias y los equipos sobre ella, así como una concienciación limitada sobre las posibles intervenciones para solucionarla.

La **disnea** (sensación subjetiva de dificultad respiratoria) se debe a un desajuste entre la aferencia sensorial que recibe el cerebro y la señal motora eferente que envía este. Puede deberse a causas respiratorias (p. ej., secreciones respiratorias, obstrucción, infección) o a otros factores (p. ej., cardiacos) y también puede estar influida por factores psicológicos (p. ej., ansiedad). Los parámetros respiratorios, como la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, se correlacionan de forma poco fiable con el grado de disnea. Por tanto, la administración de oxígeno a un niño cianótico o hipóxico que por lo demás está tranquilo y relajado, puede aliviar la incomodidad del personal sin que tenga repercusión en la dificultad respiratoria del paciente y también puede suponer una carga si el niño no puede tolerar la máscara o la cánula. La disnea puede aliviarse mediante el uso de opioides pautados de forma regular más dosis a demanda. Los opioides actúan *directamente* sobre el tronco del encéfalo para reducir la sensación de dificultad respiratoria, al contrario del alivio de la disnea mediante la sedación. La dosis de opioides necesaria para reducir la disnea es de tan solo el 25% de la cantidad que se administraría con fines analgésicos. Las intervenciones no farmacológicas, como las imágenes guiadas o la hipnosis para reducir la ansiedad, o el uso de un flujo de aire frío dirigido a la cara, también suelen ser útiles para aliviar la disnea. Aunque el oxígeno puede aliviar las cefaleas relacionadas con la hipoxemia, no es más eficaz que un flujo de aire ambiente para reducir la sensación angustiosa de disnea.

A medida que la muerte se acerca, la acumulación de secreciones puede provocar una respiración ruidosa, que en ocasiones se denomina «estertor agónico». Los pacientes en esta fase a menudo están inconscientes y las respiraciones ruidosas suelen ser más angustiosas para los demás que para el niño. Por lo general, resulta útil comentar este fenómeno previsto con las familias por anticipado y, si se produce, señalar que el niño no sufre por ello. Si se requiere tratamiento, un fármaco anticolinérgico, como el glicopirrolato, puede reducir las secreciones.

Entre los síntomas neurológicos, hay que citar las **crisis comiciales,** que suelen formar parte de la enfermedad previa, pero que pueden aumentar de frecuencia y gravedad hacia el final de la vida. Debería elaborarse con antelación un plan para tratar las crisis comiciales y se debería disponer con facilidad de fármacos anticomiciales por si se producen estas crisis. Se puede enseñar a los progenitores a utilizar diazepam por vía rectal en el

Tabla 7.6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Dolor leve	Paracetamol	15 mg/kg v.o./4 h, máx. 4 g/día	Disponible v.o. (también en líquido), v.r. o i.v.
	Ibuprofeno	10 mg/kg v.o./6 h	v.o. (también en líquido) solo; evitar si hay riesgo de hemorragia; usar solo en lactantes a partir de 6 meses; usar con precaución en la insuficiencia cardiaca congestiva; los comprimidos masticables contienen fenilalanina
	Trisalicilato de colina-magnesio	10-20 mg/kg v.o./8 h (máx. 500-1.000 mg/dosis)	Este fármaco puede tener menor actividad antiagregante plaquetaria, por lo que plantea menos riesgo de hemorragia que otros salicilatos. Sin embargo, los salicilatos se han asociado con el síndrome de Reye en niños menores de 2 años
	Celecoxib	1-2 mg/kg (máx. 100 mg) v.o./12-24 h	Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa (COX-2) con bajo riesgo de gastritis y escasa actividad antiagregante plaquetaria
Dolor moderado/ intenso	Morfina de liberación inmediata	0,3 mg/kg v.o./4 h si <50 kg 5-10 mg v.o./4 h si >50 kg[*†]	También disponible en formulación i.v./s.c.[‡§]
	Oxicodona	0,1 mg/kg v.o./4 h si <50 kg 5-10 mg v.o./4 h si >50 kg[*†]	No hay formulación inyectable[‡§]
	Hidromorfona	0,05 mg/kg v.o./4 h si <50 kg 1-2 mg v.o./4 h si >50 kg[*†]	También disponible en formulación i.v./s.c. La forma inyectable está muy concentrada, lo que permite su administración subcutánea[‡§]
	Fentanilo	0,5-1,5 μg/kg i.v./s.c./30 min[*†]	La infusión rápida puede causar rigidez de la pared torácica[‡§]
	Metadona	0,1-0,2 mg/kg v.o./i.v./12 h. Puede administrarse cada 8 h si es preciso. Se recomienda consultar con un clínico experto para determinar la dosis equivalente de otros opioides[*†]	Solo se dispone de opioides con efecto prolongado en líquido; no ajustar la dosis con más frecuencia de 72 h, porque la semivida biológica prolongada es mayor que la semivida terapéutica; hay que conocer la farmacocinética de la metadona para interconvertir con las dosis de otros opioides. También disponible en formulación i.v./s.c., puede prolongar el intervalo QT (considere obtener un ECG), sobre todo en adultos con >200 mg/día o en pacientes con riesgo de prolongación de dicho intervalo; interactúa con varios antirretrovirales[§]
Dolor: liberación mantenida	Morfina sulfato de liberación mantenida (MSLM) e inmediata-mantenida	Dosis total de MSLM dividida/8-12 h	No triturar los comprimidos. Para los pacientes que no puedan deglutirlos, pueden usarse cápsulas y abrirlas para mezclar el contenido con alimentos, pero *no se pueden masticar.* Otras formulaciones pueden mezclarse con 10 ml de agua y administrarse por una sonda gástrica. Evitar el alcohol. Las formulaciones con dosis más altas pueden no ser adecuadas para los niños pequeños[§]
	Oxicodona	Dosis diaria total de oxicodona dividida/8-12 h	No triturar[§]
	Fentanilo en parches transdérmicos	Dividir la dosis de 24 h v.o. de morfina entre 2 para determinar la dosis inicial de fentanilo transdérmico. No existen datos sobre la conversión equianalgésica del fentanilo transdérmico a cualquier opioide oral	Los parches más pequeños pueden tener demasiada dosis para los niños pequeños; para niños >2 años; aplicar en la parte superior de la espalda en niños pequeños; el parche no se puede cortar; por lo general, para pacientes que toman al menos 60 mg/día de morfina o equivalente; no apropiado cuando los cambios posológicos son frecuentes o en pacientes que nunca han recibido opioides; la fiebre >40 °C aumenta la concentración sérica[§]
Dolor neuropático	Nortriptilina	0,5 mg/kg v.o. al acostarse (máx. 150 mg/día)	Menos efectos secundarios anticolinérgicos que la amitriptilina; puede causar estreñimiento, sedación, hipotensión postural y boca seca. Puede prolongar el intervalo QT (considere obtener un ECG). A dosis más elevadas controle el ECG y las concentraciones plasmáticas
	Gabapentina	Iniciar con 5 mg/kg/día administrados al acostarse e incrementar gradualmente a 10-15 mg/kg/día divididos cada 8 h; ajustar subiendo 5 mg/kg/día cada 3-4 días según se precise, sin superar 50-75 mg/kg/día (3.600 mg/día)	Puede causar complicaciones neuropsiquiátricas en niños (agresión, labilidad emocional, hipercinesia), por lo general leves, pero puede requerir su interrupción; puede causar mareo, somnolencia, temblor, nistagmo, ataxia e inflamación
	Pregabalina	Comenzar con 1 mg/kg/dosis v.o. al acostarse durante 3 días; aumentar la dosis a 1 mg/kg/dosis dos veces al día. Cada 3 días aumentar la dosis a 3 mg/kg/dosis v.o. dos veces al día (máx. 6 mg/kg/dosis)	
	Metadona	Ver anteriormente	Ver anteriormente
Disnea	Morfina de liberación inmediata	0,1 mg/kg v.o./4 h a demanda[*†]	Todos los opioides pueden aliviar la disnea. La dosis de morfina para la disnea es el 25-30% de la usada para el dolor[§]
	Lorazepam	0,025-0,05 mg/kg v.o./i.v./6 h hasta 2 mg/dosis	Ver anteriormente

(Continúa)

Tabla 7.6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales *(cont.)*

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Secreciones respiratorias	Parche de escopolamina	Parche de 1,5 mg, cambiar cada 72 h (en niños >8-12 años)	Una sequedad excesiva de las secreciones puede causar tapones de moco en las vías respiratorias; buena para las náuseas y vómitos inducidos por el movimiento; tocar el parche y luego el ojo puede causar anisocoria y visión borrosa; pueden doblarse los parches, pero no cortarse. Posibles efectos secundarios anticolinérgicos
	Glicopirrolato	0,04-0,1 mg/kg v.o./4-8 h	Antisialogogo potente. Una sequedad excesiva de las secreciones puede causar tapones de moco en las vías respiratorias; posibles efectos secundarios anticolinérgicos. La estructura de amonio cuaternario limita su capacidad para atravesar membranas lipídicas, como la barrera hematoencefálica (a diferencia de la atropina, la escopolamina y la hiosciamina sulfato), por lo que puede causar menos efectos anticolinérgicos
	Hiosciamina sulfato	4 gotas v.o./4 h a demanda si < 2 años 8 gotas v.o./4 h A demanda si 2-12 años No superar 24 gotas/24 h	Posibles efectos anticolinérgicos, incluyendo sedación. Puede administrarse sublingualmente
	Atropina	1-2 gotas sublinguales/4-6 h, a demanda	Administrar gotas oftálmicas al 0,5% sublingualmente
Náuseas	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg/dosis/6 h, hasta 10 mg/dosis (dosis procinética y para náuseas leves); para las náuseas asociadas a la quimioterapia, 0,5-1 mg/kg/6 h a demanda v.o./i.v./s.c., administrar con difenhidramina y mantener la difenhidramina durante 24 h tras la última dosis o metoclopramida a dosis elevadas para evitar reacciones extrapiramidales	Útil en casos de dismotilidad problemática; puede causar reacciones extrapiramidales, sobre todo en niños tras la administración i.v. de dosis altas; contraindicada en casos de obstrucción intestinal completa o feocromocitoma Evitar el uso simultáneo de olanzapina
	Ondansetrón	0,15 mg/kg dosis i.v./v.o. cada 8 h, según sea necesario. No se deben administrar dosis i.v. únicas superiores a 16 mg debido al riesgo de prolongar el intervalo QT	Experiencia significativa en pediatría; buen tratamiento empírico para las náuseas en cuidados paliativos. El comprimido de disolución oral contiene fenilalanina. En quimioterapia se utilizan dosis más elevadas, aunque ya no se dispone de dosis únicas i.v. de 32 mg (riesgo de prolongación del intervalo QT). Considere monitorizar el ECG en los pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva o bradiarritmias o en pacientes que toman otras medicaciones que puedan prolongar el intervalo QT
	Dexametasona	0,1 mg/kg/dosis/8 h v.o./i.v.; máx. 10 mg/día	También útil con distensión capsular hepática, edema de la pared intestinal, anorexia, aumento de la PIC; puede causar alteraciones del estado de ánimo o psicosis
	Lorazepam	Ver anteriormente	Ver anteriormente
	Dronabinol	2,5-5 mg/m^2/dosis/3-4 h	Disponible en cápsulas de 2,5 y 5 mg; puede extraerse el contenido líquido de las cápsulas para los niños que no puedan tragarlas; evitar en pacientes con hipersensibilidad al aceite de sésamo o antecedentes de esquizofrenia; puede causar euforia, disforia u otros cambios del estado de ánimo; la tolerancia a los efectos secundarios del SNC suele desarrollarse en 1-3 días de uso continuo; evitar en pacientes con depresión o manía
	Parche de escopolamina	Ver anteriormente	Ver anteriormente
	Olanzapina	4-6 años: 1,25 mg v.o./día 6-12 años: 2,5 mg v.o./día ≥12 años: 5 mg/día	Escasa evidencia que permita orientar la dosis antiemética. Los intervalos utilizados proceden principalmente de la dosis de olanzapina utilizada para otras indicaciones. Evitar el uso simultáneo de metoclopramida
Ansiedad	Lorazepam	Ver anteriormente	Ver anteriormente
Agitación	Haloperidol	0,01 mg/kg v.o./8 h para el inicio agudo: 0,025-0,05 mg/kg v.o., puede repetirse 0,025 mg/kg en 1 h a demanda	Puede causar reacciones extrapiramidales, que pueden revertirse con difenhidramina o benzatropina mesilato; no se ha establecido su seguridad en niños menores de 3 años
Trastornos del sueño/insomnio	Lorazepam	Ver anteriormente	Ver anteriormente
	Trazodona	Niños 6-18 años: 0,75-1 mg/kg/dosis, administrada cada 8-12 h si es preciso En >18 años comenzar con 25-50 mg/dosis, administrada cada 8-12 h si es preciso	Potencialmente arritmógena
Fatiga	Metilfenidato	0,3 mg/kg/dosis ajustado a demanda hasta 60 mg/día	Efecto antidepresivo rápido; también mejora la cognición; tomar antes de las comidas para evitar la supresión del apetito. Usar con precaución en niños con riesgo de arritmia cardiaca. Disponible en líquido y en comprimidos masticables
Prurito	Difenhidramina	0,5-1 mg/kg/6 h i.v./v.o. (100 mg máx. al día)	Puede revertir las reacciones distónicas inducidas por fenotiazinas; la formulación tópica aplicada en áreas cutáneas extensas puede causar reacciones tóxicas; puede provocar reacciones paradójicas en niños pequeños
	Hidroxizina	0,5-1 mg/kg/6 h i.v./v.o. (600 mg máx. al día)	

Tabla 7.6 Tratamiento farmacológico de los síntomas habituales en niños con enfermedades potencialmente mortales *(cont.)*

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	COMENTARIOS
Estreñimiento	Docusato	40-150 mg/día v.o. en 1-4 dosis divididas	Ablandador de las heces disponible en líquido o cápsulas
	Polietilenglicol	<5 años: ½ cucharada (8,5 g) en 120 ml de agua al día >5 años: 1 cucharada (17 g) en 240 ml de agua al día	El polvo insípido puede mezclarse con las bebidas de elección; en la actualidad disponible sin receta
	Lactulosa	5-10 ml v.o. hasta/2 h hasta lograr movimientos intestinales	Estimulante intestinal; su administración cada 2 h puede causar retortijones
	Senna	2,5 ml v.o. al día (para niños >27 kg)	Estimulante intestinal; disponible en granulado
	Bisacodilo	3-12 años: 5-10 mg v.o. al día >12 años 5-15 mg v.o. al día	Disponible en formulación oral o rectal
	Enema pediátrico	Enema pediátrico de 75 ml para niños de 2-11 años; enema adulto para niños ≥12 años	Puede repetirse una vez si es preciso; no usar en pacientes neutropénicos
	Metilnaltrexona	10-20 kg: 2 mg s.c. 21-23 kg: 4 mg s.c. 34-46 kg: 6 mg s.c. 47-62 kg: 8 mg s.c. 63-114 kg: 12 mg s.c. ≥155 kg: 0,15 mg/kg s.c. Administrar 1 dosis a días alternos, según sea necesario; máx. 1 dosis al día	Antagonista opioide de acción periférica empleado para el estreñimiento inducido por opioides. Por lo general actúa a los 30-60 min tras su administración
Espasmos musculares	Diazepam	0,5 mg/kg/dosis i.v./v.o./6 h a demanda La dosis inicial para niños <5 años es de 5 mg/dosis; para niños ≥5 años es de 10 mg/dosis	Puede ser irritante si se administra por vía i.v. periférica
	Baclofeno	5 mg v.o./8 h, incrementar 5 mg/dosis según se precise	Útil con el dolor neuropático y la espasticidad; si se suspende de forma brusca, pueden producirse alucinaciones y crisis comiciales; no usar en niños <10 años
Crisis comiciales	Lorazepam	0,1 mg/kg i.v./v.o./s.l./v.r. repetir/10 min × 2	
	Diazepam	0,1 mg/kg/6 h (máx. 5 mg/dosis si <5 años; máx. 10 mg/dosis si >5 años)	Puede administrarse por v.r. (0,2 mg/kg/dosis cada 15 min × 3 dosis)
Irritabilidad neurológica	Gabapentina	Ver anteriormente	
	Clonidina	Dosis inicial: 0,05 mg/día. Puede incrementarse cada 3-5 días en 0,05 mg/día hasta 3-5 µg/kg/día administrados en dosis divididas 3-4 veces al día; dosis máx. de 0,3 mg/día. Puede pasarse de la v.o. a la transdérmica una vez establecida la dosis oral óptima. La dosis transdérmica es equivalente a la dosis diaria oral total (p. ej., si la dosis oral total es de 0,1 mg/día, aplicar un parche [que libera 0,1 mg/día]). Cambiar el parche cada 7 días	El parche transdérmico puede contener metales (p. ej., aluminio) que pueden causar quemaduras si se lleva durante una RM. Quitar el parche antes de la RM El parche se puede cortar en fracciones de ¼ o ½ según la dosis necesaria
	Clonazepam	<10 años o <30 kg: dosis inicial de 0,01-0,03 mg/kg/día divididos cada 8 h ≥10 años (≥30 kg): dosis inicial de hasta 0,25 mg v.o./8 h; puede aumentarse 0,5-1 mg/día cada 3 días Dosis de mantenimiento: 0,05-0,2 mg/kg/día hasta 20 mg/día	
Anorexia	Megestrol acetato	10 mg/kg/día en 1-4 dosis divididas, hasta 15 mg/kg/día o bien 800 mg/día	Para niños >10 años; puede producirse una insuficiencia suprarrenal aguda si se suspende de forma brusca tras su uso a largo plazo; emplear con precaución en pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de tromboembolia; puede causar fotosensibilidad
	Dronabinol	Ver anteriormente	Ver anteriormente
	Ciproheptadina	Niños ≥2 años y adolescentes: 0,08 mg/kg v.o./8 h; si no se observa mejoría en 5 días, aumentar la dosis 0,04-0,08 mg/kg/dosis Dosis máx. diaria: ≤6 años: 12 mg/día; 7-14 años: 16 mg/día; ≥15 años: 32 mg/día	Antagonista serotoninérgico y antihistamínico potente

Nota: **Algunos medicamentos o pautas posológicas no pueden administrarse en lactantes (12 meses o menos). Comprobar la idoneidad y la dosis de todos los medicamentos antes de administrarlos en neonatos.**

*Los lactantes <6 meses deberían recibir el 25-30% de la dosis inicial habitual de opioides.

†Aunque se indica la dosis inicial habitual de opioides, dicha dosis puede ajustarse a demanda. No hay una dosis techo/máxima para los opioides.

‡La dosis de ataque es un 10% de la dosis de 24 horas. Véase el capítulo 62 para consultar la información sobre el ajuste de dosis de los opioides.

§Los efectos secundarios de los opioides son estreñimiento, depresión respiratoria, prurito, náuseas, retención de orina y dependencia física.

ECG, electrocardiograma; i.v., intravenoso/vía intravenosa; PIC, presión intracraneal; s.c., subcutáneo; s.l., sublingual; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.

Adaptada de Ullrich C, Wolfe J: Pediatric pain and symptom control. En Walsh TD, Caraceni AT, Fainsinger R, et al.: *Palliative medicine*, Philadelphia, 2008, Saunders.

Tabla 7.7 Tratamiento no farmacológico de los síntomas que suelen presentar los niños con enfermedades potencialmente mortales

SÍNTOMA	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA
Dolor	Prevenir el dolor cuando sea posible mediante la limitación de los procedimientos dolorosos innecesarios, proporcionando sedación y administrando analgesia presintomática antes de un procedimiento (p. ej., añadiendo sacarosa para los procedimientos en los recién nacidos) Tratar depresión, ansiedad y sentimiento de miedo o falta de control coincidentes Considerar el uso de imágenes guiadas, relajación, hipnosis, terapia con arte/mascotas/juego, acupuntura/acupresión, biorretroalimentación, masaje, calor/frío, yoga, estimulación neural eléctrica transcutánea o distracción
Disnea	Aspirar las secreciones si existen, tratamiento postural, ropa holgada cómoda o ventilador para proporcionar un flujo de aire frío Limitar el volumen de líquidos intravenosos y considerar los diuréticos si hay sobrecarga de líquidos o edema pulmonar Estrategias conductuales, incluidos los ejercicios de respiración, imágenes guiadas, relajación, música o distracción
Fatiga	Higiene del sueño (establecer una rutina y favorecer hábitos para lograr un sueño reparador) Ejercicio suave y regular; priorizar o modificar actividades Tratar los posibles factores contribuyentes (p. ej., anemia, depresión, efectos secundarios de los fármacos) Aromaterapia*: menta, romero, albahaca
Náuseas/vómitos	Considerar modificaciones dietéticas (blanda, suave, ajustar el momento y el volumen de los alimentos o las tomas) Aromaterapia*: jengibre, menta o lavanda; acupuntura/acupresión
Estreñimiento	Aumentar la fibra de la dieta, estimular la ingesta de líquidos y deambulación (si es posible)
Lesiones orales/disfagia	Higiene oral y formulación apropiada de los líquidos, sólidos y fármacos orales (textura, sabor, fluidez). Tratar las infecciones y complicaciones (mucositis, faringitis, absceso dental, esofagitis) Consulta de motilidad orofaríngea y de logopedia (equipo de nutrición)
Anorexia/caquexia	Tratar las lesiones que puedan causar dolor oral, disfagia y anorexia. Soporte de la ingesta calórica durante la fase de la enfermedad en la que la anorexia sea reversible. Saber que la anorexia/caquexia es intrínseca al proceso terminal y que puede no ser reversible Prevenir/tratar el estreñimiento coexistente
Prurito	Hidratar la piel Cortar las uñas del niño para evitar la excoriación Probar el uso de lociones especializadas antiprurito Aplicar compresas frías Contraestimulación, distracción o relajación
Diarrea	Evaluar/tratar si hay estreñimiento Evaluar y tratar una posible infección Modificación de la dieta
Depresión	Psicoterapia, técnicas conductuales, establecer unos objetivos diarios realistas Aromaterapia*: bergamota o lavanda
Ansiedad	Psicoterapia (individual y familiar) o técnicas conductuales Aromaterapia*: salvia, angélica, mandarina o lavanda
Agitación/inquietud terminal	Evaluar las causas orgánicas o farmacológicas Educar a la familia Orientar y tranquilizar al niño; proporcionar un entorno tranquilo y no estimulante, utilizar música, lectura, voz o tacto familiares Aromaterapia*: incienso o ylang ylang

*Es preferible que la aromaterapia sea administrada por un profesional con formación en el uso seguro de la aromaterapia y que el niño elija el aroma de aceite esencial que estimule una respuesta positiva.

De Sourkes B, Frankel L, Brown M, et al.: Food, toys, and love: pediatric palliative care, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 35:345–392, 2005.

domicilio. Algunos trastornos neurodegenerativos se acompañan de mayor **irritabilidad neurológica,** que puede ser especialmente problemática debido a la alteración resultante de los patrones de sueño-vigilia y a la dificultad a la hora de encontrar centros de asistencia de descarga para los niños que tienen un llanto prolongado. Esta irritabilidad neurológica puede responder a la gabapentina. El uso sensato de los sedantes, benzodiazepinas, clonidina, nortriptilina o metadona también puede reducir la irritabilidad sin causar una sedación excesiva; este tratamiento puede mejorar drásticamente la calidad de vida tanto de los niños como de los cuidadores. El **aumento de la presión intracraneal** y la **compresión de la médula espinal** se observan con más frecuencia en niños con tumores cerebrales o con neoplasias metastásicas y sólidas. Dependiendo de la situación clínica y de los objetivos asistenciales, la radioterapia, las intervenciones quirúrgicas y los esteroides son posibles opciones terapéuticas.

El **delirium** es un trastorno cerebral infrarreconocido caracterizado por fluctuaciones en el nivel de atención, confusión y desorientación. Puede producirse agitación y manifestaciones hipomaníacas. Aunque muchas veces no se establece un diagnóstico de delirium en su totalidad, la forma hipomaníaca se pasa por alto con especial frecuencia. Existen diversas causas del delirium, entre las que se incluyen medicamentos como los anticolinérgicos y las benzodiazepinas. Resultan útiles las estrategias ambientales dirigidas a tranquilizar y orientar al niño junto con el abordaje de los posibles factores contribuyentes. En algunos pacientes están indicados fármacos antipsicóticos o neurolépticos (v. caps. 33 y 47).

Los aspectos relativos a la **alimentación** y la **hidratación** pueden suscitar cuestiones éticas que despiertan emociones intensas en las familias y los cuidadores médicos. Las opciones que pueden plantearse para el soporte e hidratación artificiales de un niño que ya no pueda alimentarse por vía oral son la alimentación por sonda nasogástrica y por gastrostomía, o bien la nutrición o hidratación intravenosa (v. cap. 55). Estas decisiones complejas requieren evaluar los riesgos y beneficios de la alimentación artificial, además de tener en cuenta los niveles funcionales y el pronóstico del niño. En ocasiones, puede ser adecuado iniciar una prueba de alimentación por sonda, sabiendo que puede interrumpirse en una etapa posterior de la enfermedad. Una creencia que suele mantenerse, aunque no tiene fundamento, es que la nutrición e hidratación artificiales son medidas de comodidad, sin las que un niño puede sufrir inanición o sed. Esto puede dar lugar a unos intentos bienintencionados, pero perjudiciales e invasivos, para administrar nutrición

o líquidos a un niño moribundo. En los adultos que están en esta situación, la sensación de sed puede aliviarse mediante los intentos cuidadosos de mantener la boca húmeda y limpia. La hidratación artificial también puede tener efectos secundarios perjudiciales en forma de un aumento de las secreciones, necesidad de micciones frecuentes, edema y exacerbación de la disnea. Por estos motivos, se debe educar a las familias sobre la reducción prevista del apetito y la sed y, por tanto, sobre la menor necesidad de nutrición e hidratación a medida que el niño se acerca a la muerte. Además, evaluar el significado que la provisión de alimento e hidratación puede tener para las familias, así como ayudar a que las familias se anticipen a los cambios en el aspecto de su hijo y explorar formas alternativas con las que pueden expresar su amor y cuidados por su hijo, pueden disminuir la angustia sobre este tema.

Las **náuseas y vómitos** pueden estar causados por fármacos o toxinas, irritación u obstrucción del aparato digestivo, movimientos y emociones. Se pueden utilizar fármacos como la metoclopramida, los antagonistas de la 5-hidroxitriptamina, los corticosteroides, la olanzapina y el aprepitant, que deberían escogerse dependiendo de la fisiopatología subyacente y de los neurotransmisores implicados. Los vómitos pueden acompañar a las náuseas, pero también pueden producirse sin estas, como en la hipertensión intracraneal. El **estreñimiento** es frecuente en los niños con alteraciones neurológicas o en aquellos que reciben fármacos que alteran la motilidad digestiva (sobre todo los opioides). La frecuencia de la defecación y la cantidad de las heces deberían evaluarse en el contexto de la dieta del niño y de su patrón intestinal habitual. Los niños que reciben opioides de forma pautada deberían recibir del mismo modo ablandadores fecales (docusato), además de laxantes (p. ej., senna). En algunos pacientes también resulta útil el uso de metilnaltrexona para aliviar el estreñimiento secundario a opioides. La **diarrea** puede ser especialmente difícil para el niño y la familia, y se puede tratar con loperamida (un opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica), y en algunos casos puede estar indicado administrar colestiramina u octreótido. La diarrea paradójica, debida a un rebosamiento secundario al estreñimiento, también debe incluirse en el diagnóstico diferencial.

Los **aspectos hematológicos** consisten en la valoración de la anemia y de la trombocitopenia o la hemorragia. Si el niño tiene una anemia sintomática (debilidad, mareo, disnea, taquicardia), se pueden plantear las transfusiones de eritrocitos. Las transfusiones de plaquetas pueden ser una alternativa si el niño tiene síntomas hemorrágicos. Una hemorragia terminal es angustiosa para todos los implicados y debería tenerse un plan previsto de antemano que incluya el uso de sedantes de acción rápida si existe esta posibilidad.

Los **aspectos del cuidado cutáneo** consisten en la prevención primaria de los problemas mediante la valoración continua y oportuna que incluye la observación de las vías y las sondas permanentes, y los volteos y cambios posturales frecuentes, así como con el alivio de la presión en todos los puntos posibles (p. ej., elevando los talones de la cama con almohadas). El prurito puede ser secundario a trastornos sistémicos o al tratamiento farmacológico. El tratamiento consiste en evitar el uso excesivo de jabones desecantes, el empleo de hidratantes, recortar las uñas y llevar prendas holgadas, además de administrar corticosteroides tópicos o sistémicos. Los antihistamínicos orales y otros tratamientos específicos también pueden estar indicados (p. ej., colestiramina en la enfermedad biliar). Los opioides pueden causar la liberación de histamina de los mastocitos, pero esto no explica la mayor parte del prurito causado por los opioides. Un tratamiento de prueba con difenhidramina puede proporcionar alivio; como alternativa, cambiar los opioides o instituir una dosis baja de un antagonista de los opioides puede ser necesario para el prurito refractario.

Los niños con enfermedades potencialmente mortales pueden presentar síntomas psicológicos como **ansiedad** y **depresión.** Estos síntomas suelen ser multifactoriales y, en ocasiones, se interrelacionan con otros síntomas no controlados, como el dolor y la fatiga. El diagnóstico de la depresión en el contexto de una enfermedad grave puede plantear problemas, pues los síntomas neurovegetativos pueden no ser indicadores fiables. En su lugar, las expresiones de desesperanza, impotencia, inutilidad y culpa pueden ser más útiles. Los fármacos antidepresivos pueden resultar de utilidad, pueden tardar en surtir efecto un intervalo de tiempo importante. Debido a sus efectos inmediatos y positivos sobre el estado de ánimo, el *metilfenidato* puede ser un antidepresivo eficaz para los niños terminales cuando puede que no exista tiempo para que actué un antidepresivo tradicional. Las intervenciones y las oportunidades para que los niños exploren las preocupaciones, esperanzas y temores en un contexto abierto, de apoyo y objetivo son igual de relevantes o más para abordar la aflicción. Diversos profesionales experimentados de varias disciplinas, como la psicología, trabajo social, capellanes, expertos en la vida infantil y terapia expresiva, pueden ayudar a los niños y sus familias al respecto. Estas oportunidades pueden crear momentos positivos en los que se encuentre significado, conexión y nuevas definiciones de la esperanza.

A la hora de comentar los posibles tratamientos o intervenciones con los pacientes adolescentes o con los progenitores de cualquier niño enfermo se deben incluir **tratamientos complementarios** como los masajes, el reiki, la acupuntura, la aromaterapia clínica, la oración y los suplementos nutricionales. Muchas familias utilizan tratamientos alternativos, pero no lo comentan con su médico a menos que se pregunte de forma explícita (v. cap. 78). Aunque en su mayor parte no tienen efectos demostrados, algunas de estas terapias son baratas y proporcionan alivio a pacientes individuales. Otras pueden ser caras, dolorosas, invasivas e incluso tóxicas. Si se entabla una conversación y se invita a hablar del tema de forma objetiva, el médico puede aconsejar sobre la seguridad de distintos tratamientos y puede ayudar a evitar que se apliquen intervenciones caras, peligrosas o molestas. La marihuana ***(cannabis)*** terapéutica para usos pediátricos está legalizada en algunos estados, y los pediatras están cada vez más interesados al respecto. En estos casos, es conveniente aprovechar la oportunidad para mantener una conversación más extensa acerca de los síntomas y de su tratamiento, incluso en aquellos estados en los que el uso del cannabis con fines medicinales pediátricos es legal.

Tratamiento sintomático intensivo

Al final de la vida, cuando se han agotado los intentos intensivos para aliviar los síntomas o cuando los intentos para controlar el sufrimiento son incapaces de proporcionar alivio con una toxicidad/morbilidad aceptable o en un intervalo de tiempo asumible, se puede valorar la **sedación paliativa.** Esta puede aliviar el sufrimiento causado por los síntomas refractarios al disminuir el nivel de conciencia del niño. En la mayoría de los casos se emplea para el dolor refractario, la disnea o la agitación, pero no se limita a estas indicaciones angustiosas. La sedación paliativa ofrece a los padres, el personal y los médicos encargados la oportunidad de discutir las indicaciones y los objetivos de la sedación, así como plantear preguntas y dudas acerca de este tratamiento, tanto antes como tras iniciar la sedación.

Se suele citar la doctrina del doble efecto (DDE) para justificar la escalada de los fármacos sintomáticos o de la sedación paliativa para los síntomas refractarios en la fase terminal. El uso de la DDE hace hincapié en el riesgo de acelerar la muerte que conlleva el incremento de las dosis de opioides o de la sedación, lo que es algo teórico y que no se ha demostrado (v. cap. 6). Existen evidencias cada vez más numerosas de que los pacientes con unos síntomas bien controlados viven más tiempo.

Muerte inminente

Cuando la muerte parece inminente, la principal tarea del médico y de su equipo consiste en ayudar al niño a vivir el máximo número de días buenos como sea posible y a no sufrir. Si el niño todavía no ha sido derivado a los servicios de **cuidados terminales** (que normalmente se prestan en el *domicilio* y no en un centro de cuidados terminales pediátricos), remitirlo a uno de estos centros puede proporcionar al niño y a la familia la asistencia más global. Preparar con delicadeza a la familia sobre lo que se puede esperar y ofrecer alternativas, cuando sea posible, les proporcionará un sentido de control en estas trágicas circunstancias. Antes de la muerte, puede ser muy útil conversar sobre los aspectos siguientes:

- El apoyo de los hermanos o de otros familiares.
- El deseo de reanimación.
- La limitación de la tecnología cuando ya no beneficie al niño.
- Las necesidades culturales, espirituales o religiosas.
- El lugar donde se desea morir.
  Quién certificará la muerte si esta se produce en el domicilio.
- Preparativos para el funeral.
  Ofrecer a los hermanos la posibilidad y el apoyo adecuado para asistir.
- La autopsia y/o la donación de tejidos o de órganos.
  Establece un legado, beneficia a otras personas, informa a la ciencia y a la familia.

Si se les ofrece la oportunidad, las familias a menudo tolerarán el pensar y el hablar acerca de sus esperanzas y sus miedos respecto al final de la vida del hijo y algunos incluso sentirán alivio cuando el equipo asistencial abra la puerta a esta conversación. Puede servir de ayuda hacer saber a la familia que estas conversaciones no tratan de *si* el niño va a morir, sino de *cómo* puede fallecer.

Las familias obtienen un gran apoyo si cuentan con un médico y un equipo que mantenga su implicación durante la asistencia del niño. Si este permanece en su domicilio o si está hospitalizado, las llamadas telefónicas o las visitas periódicas, la ayuda con el tratamiento sintomático y el ofrecimiento de apoyo emocional son medidas de incalculable valor para las familias.

En el contexto de los cuidados intensivos, en el que la tecnología puede ser abrumadora y distanciar al niño de sus progenitores, el médico puede ofrecer que se interrumpan las medidas que no beneficien al niño o que no añadan calidad de vida. Pueden ser útiles otras formas menos agresivas de controlar los síntomas, como inyecciones subcutáneas o aplicaciones tópicas. Los progenitores pueden sentir temor a la hora de preguntar si pueden

coger a su hijo o dormir junto a él. Es posible que se les deba tranquilizar y ayudar a coger, tocar y hablar con su hijo, a pesar de los tubos y los aparatos tecnológicos, incluso si el niño no parece responder.

Se cree que la audición y la capacidad de sentir el contacto suelen estar presentes hasta la muerte; se debería alentar a todos los familiares a que mantengan la interacción con su ser querido durante el proceso de la muerte. Los progenitores pueden tener miedo de separarse de la cama para que su hijo no fallezca solo. Puede resultar útil ofrecer a los progenitores otros apoyos, como capellanes/sacerdotes, trabajadores sociales y otros miembros de la familia. En la mayoría de los casos, el momento de la muerte no se puede predecir. Algunos autores proponen que los niños esperan a morir hasta que los progenitores están listos, cuando ha pasado un acontecimiento relevante o se les da permiso. Los cuidadores no deben contradecir esto ni la esperanza de que ocurra un milagro que suelen mantener las familias hasta que el niño exhala su último aliento.

Para la familia, el momento de la muerte será un acontecimiento que recordarán con detalle en los años futuros, por lo que aumentar las posibilidades para que tenga lugar con dignidad y con un sufrimiento limitado es esencial. Las investigaciones sugieren que la mejora del control de los síntomas y la reducción de los momentos difíciles en el momento de la muerte puede disminuir la angustia a largo plazo de los progenitores desconsolados. La experiencia clínica ha demostrado que las familias con frecuencia encuentran alivio si hay un médico presente, ya sea en el domicilio o en el hospital. Después del fallecimiento, se debería permitir a las familias que permaneciesen con su hijo todo el tiempo que quisieran y deben estar preparados para los cambios que experimentará el cuerpo del niño. Durante este periodo, los médicos y otros profesionales pueden pedir permiso para decir adiós. Se puede invitar a la familia a bañar y vestir el cuerpo como acto final de cuidado de su hijo.

La decisión del médico de asistir al funeral es de tipo personal. La participación puede cumplir el doble objetivo de mostrar respeto y de ayudar al clínico a afrontar el sentimiento personal de pérdida. Si no puede asistir al responso, las familias refieren que es de gran valor para ellas el hecho de recibir una llamada, una tarjeta o una nota del médico. Saber que su hijo fue algo especial para el médico y que no se le olvidará con frecuencia es muy importante para el proceso de duelo de las familias.

El pediatra

Aunque los cuidados paliativos óptimos pediátricos implican a cuidadores de diversas disciplinas, los pediatras ocupan una posición privilegiada para apoyar a los niños y sus familias, sobre todo si tienen una relación prolongada con muchos de los familiares. Un pediatra que haya cuidado de una familia a lo largo del tiempo puede que ya conozca y que haya atendido a otros familiares, que comprenda los factores estresantes preexistentes para la familia y puede estar familiarizado con las estrategias de afrontamiento usadas por los familiares. Los pediatras conocen bien el proceso de suscitar las preocupaciones y de proporcionar una guía anticipatoria a los progenitores, así como explicaciones adecuadas a los niños en función de su grado de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 8

Adopción nacional e internacional

Elaine E. Schulte

La adopción es un proceso social, emocional y legal que proporciona una nueva familia a los niños cuya familia biológica no puede o no está dispuesta a criarlos. En EE.UU., cerca de un millón de niños menores de 18 años son adoptados; el 2-4% del total de familias estadounidenses ha adoptado niños. En todo el mundo se adoptan anualmente alrededor de 250.000 niños, y 30.000 de estas adopciones son internacionales. En EE.UU. se adoptan alrededor de 120.000 niños al año, de los cuales un 49% se realiza a través de entidades privadas, de tribus indígenas norteamericanas, por progenitores no biológicos o por otro tipo de parientes. El 51% restante de las adopciones corresponden a adopciones públicas e internacionales. Las adopciones públicas constituyen la mayor parte de ellas. Debido a las modificaciones de las políticas relativas a la adopción y a los cambios sociales que se han experimentado en varios de los países de origen, el número de adopciones internacionales se ha reducido considerablemente en los 10 últimos años. Las organizaciones públicas gestionan aproximadamente el 50% de las adopciones anuales totales en EE.UU., las organizaciones privadas gestionan el 25% de las adopciones y el 15% de las adopciones son gestionadas por profesionales independientes, (p. ej., abogados). Aproximadamente el 39% de los niños adoptados tienen necesidades sanitarias especiales, mientras que en la población general este porcentaje es del 19%.

ADOPCIÓN NACIONAL

La **Adoption and Safe Families Act,** o ley de adopción y familias seguras (P.L. 105-89), requiere que los niños entregados en acogida sean entregados a familias adoptivas en caso de que no puedan regresar de forma segura con sus familias en un plazo de tiempo razonable. Se estima que en el año fiscal 2014 había 415.129 niños en acogida temporal y 107.918 en espera de ser adoptados. De los 238.230 niños que salieron de sus hogares de acogida, el 51% se reunieron con sus padres o cuidadores principales, mientras que el 21% fueron adoptados (v. cap. 9).

Muchos niños que esperan adopción tienen menos probabilidades de ser adoptados porque están en edad escolar, forman parte de un grupo de hermanos, pertenecen a grupos étnicos o raciales oprimidos a lo largo de la historia, o bien porque tienen importantes necesidades físicas, emocionales o del desarrollo. Diversas medidas políticas están dirigidas a aumentar las oportunidades de adopción de estos niños, como subsidios federales para adopción, desgravaciones fiscales, esfuerzos de reclutamiento para identificar adultos de distintos orígenes étnicos que quieran adoptar, aumento de los servicios de preasignación y aumento de las oportunidades de adopción a familias monoparentales, parejas mayores y parejas de homosexuales/lesbianas.

A pesar de que la **adopción por parejas del mismo sexo** es legal en más de doce países de todo el mundo, sigue siendo objeto de debate en EE.UU. La legislación relativa a la adopción por parejas del mismo sexo varía de un estado a otro, pero cada vez hay más parejas de homosexuales/lesbianas que son capaces de adoptar. Las estimaciones actuales indican que casi 2 millones de niños, lo que equivale al 5% de todos los niños adoptados, son criados por progenitores homosexuales/lesbianas. Esto incluye a los niños adoptados a nivel nacional, a los procedentes de hogares de acogida y a los niños adoptados a nivel internacional. Cada vez hay más evidencia que indica que los niños criados por parejas del mismo sexo presentan una salud física y psicológica, capacidades y logros idénticos a los adoptados por parejas heterosexuales. Los pediatras pueden promover la adopción de niños mediante el apoyo de los progenitores homosexuales y lesbianas.

La **adopción abierta,** por lo general a través de un organismo o de manera privada, tiene lugar cuando la madre biológica está de acuerdo mantenerse en contacto, aunque de forma limitada, con la familia de adopción legal. Esto puede suceder a través de la gestación subrogada o, más a menudo, en el contexto de un embarazo no deseado.

ADOPCIÓN INTERNACIONAL

Junto a la entrega en régimen de acogida, las **adopciones internacionales** son una forma de proporcionar cuidados estables prolongados a los niños vulnerables de todo el mundo. Existe la preocupación de que en algunos países de origen el rápido incremento de las adopciones internacionales haya ido más deprisa que las leyes y se haya descuidado la protección de los niños y las familias vulnerables. La posibilidad de lograr beneficios económicos ha dado lugar a delitos, incluyendo la venta y secuestro de niños, los sobornos y el chantaje económico a las familias, aunque la extensión y el alcance del riesgo potencial es difícil de valorar. Los esfuerzos crecientes a escala mundial, como la **Hague Convention on Protection of Children and Cooperation in Respect of Intercountry Adoption (Convención de La Haya sobre Protección de Menores y Cooperación en Materia de Adopción Internacional),** han favorecido la cooperación política entre países y han establecido leyes internacionales que disminuyen la posibilidad de secuestro y tráfico de niños y han logrado que el mejor interés de los niños sea fundamental en la decisión. Las naciones participantes, incluyendo Estados Unidos, están trabajando para abordar las innumerables condiciones sociopolíticas que originan la necesidad de asistencia fuera de la familia y están trabajando para ayudar a los niños en sus propios países. La adopción internacional se considera cada vez más el último recurso en caso de que el niño no pueda ser atendido por su familia biológica (incluyendo sus parientes más lejanos), la comunidad cercana o la cultura nacional más extensa. Como resultado, es más probable que los niños adoptados internacionalmente en Estados Unidos lleguen a las familias a edades superiores o con necesidades médicas, del desarrollo o socioemocionales complejas.

Aunque la gran mayoría de niños adoptados internacionalmente *llegan* a Estados Unidos con el propósito de ser adoptados, una cantidad pequeña pero creciente de niños *abandonan* Estados Unidos para ser adoptados en otros países. Por ejemplo, en el año fiscal 2014, 96 niños abandonaron Estados Unidos para ser adoptados por familias de otros países (p.ej., Canadá, Países Bajos, Irlanda y Reino Unido). Se conoce poco acerca de las circunstancias que rodean estas adopciones y el resultado final de los niños estadounidenses adoptados internacionalmente.

En 2015, las familias de EE.UU. adoptaron 5.647 niños de otros países (compárese con la cifra de 22.884 en el año 2004). Los niños de China, Etiopía, Corea del Sur, Ucrania, Bulgaria y el Congo representaron el 65% de los niños adoptados internacionalmente por Estados Unidos en 2012; el 42% procedían de China. Aunque las experiencias individuales son variables, la mayoría de los niños entregados a la adopción internacional tienen historias de pobreza y dificultades sociales en sus países de origen, y la mayoría son adoptados en orfanatos o instituciones. Muchos lactantes pequeños son entregados a **orfanatos** poco después de nacer. Algunos niños mayores han sufrido la ruptura familiar debido a enfermedad de los progenitores, guerra o catástrofes naturales. Otros casos llegan a los orfanatos tras haberse determinado que han sufrido malos tratos o abandono por sus familias biológicas. Los efectos de la **institucionalización** y de otros factores de estrés vital pueden influir en todas las áreas del crecimiento y el desarrollo. Como resultado, muchos niños precisan ayuda y conocimientos especializados para superar el impacto del estrés y la adversidad a edades tan tempranas y para alcanzar todo su potencial.

PAPEL DE LOS PEDIATRAS

Revisión de la historia clínica previa a la adopción

La revisión de la historia clínica previa a la adopción tiene una gran importancia en las adopciones tanto nacionales como internacionales. Las agencias de adopción cada vez realizan más esfuerzos para obtener información sobre la salud de la familia biológica y los antecedentes genéticos con el fin de compartirlos con las familias adoptivas antes de la adopción. A menudo esta información se vuelve más importante a medida que el niño crece. Los pediatras pueden ayudar a los futuros padres adoptivos a comprender los antecedentes sanitarios y la evolución del desarrollo del niño y la información disponible sobre los antecedentes de las familias biológicas, con el fin de evaluar factores de riesgo médicos actuales y potenciales que ayuden a la toma de decisiones adulta sobre la capacidad de la familia para adoptar al niño que espera ser adoptado.

Según la Convención de La Haya, las agencias estadounidenses que se encargan de adopciones internacionales deben procurar obtener unas historias sanitarias precisas y completas de los niños que esperan adopción. La naturaleza y la calidad de la información médica y genética, en caso de disponer de ellas, es muy variable. Es frecuente encontrar una mala traducción y el uso de terminología médica y fármacos con los que no están familiarizados los médicos estadounidenses. Los resultados de los estudios diagnósticos y de pruebas de laboratorio específicos realizados fuera de Estados Unidos no deberían considerarse fiables y *deberían repetirse* cuando el menor llegue a EE.UU. Paradójicamente, la revisión de la historia clínica del niño puede suscitar más dudas que las respuestas que proporciona. Cada diagnóstico médico debe considerarse con cautela antes de rechazarlo o aceptarlo. En concreto, el uso de curvas de crecimiento específicas de cada país debe rechazarse, pues pueden ser imprecisas o reflejar un bajo nivel general sanitario y nutricional del país de origen. En su lugar, los datos *seriados de crecimiento* deben representarse en las curvas de crecimiento estándar estadounidenses, lo que puede revelar un patrón de crecimiento deficitario debido a malnutrición o a una enfermedad crónica. Las fotografías o archivos de vídeo pueden proporcionar la única información «objetiva» a partir de la cual se pueda determinar el estado médico. Las fotografías de todo el rostro pueden mostrar rasgos dismórficos compatibles con un **síndrome alcohólico fetal** (v. cap. 126.3) o signos sugestivos de otros trastornos congénitos.

Las interpretaciones francas de la información disponible deberían compartirse con los futuros padres adoptivos. La función del profesional sanitario no consiste en hablar sobre la conveniencia de la adopción, sino en informar a los posibles padres acerca de cualquier necesidad sanitaria importante detectada en el presente o prevista en el futuro.

Cuidados médicos postadopción

Consulta a la llegada del niño. Adopción internacional

Todos los niños procedentes de una adopción internacional deben someterse a una evaluación médica poco después de llegar a Estados Unidos. Muchos niños presentan problemas médicos agudos o crónicos que no siempre son evidentes de modo inmediato, como malnutrición, alteraciones del crecimiento, presencia de patógenos en heces, anemia, niveles elevados de plomo en sangre, caries dentales, estrabismo, defectos congénitos, retraso del desarrollo, dificultades sensoriales o para la alimentación y problemas socioemocionales. *Todos los niños adoptados que procedan de otros países deben someterse a la detección selectiva exhaustiva de enfermedades infecciosas y trastornos del crecimiento, del desarrollo, la visión y la audición* (tablas 8.1 y 8.2). Independientemente de los resultados de las pruebas previas a la llegada, todos los niños deben someterse a la detección selectiva de la **tuberculosis,** ya sea mediante una prueba de la tuberculina o con ensayos de liberación de interferón γ (IGRA). Si el resultado de la prueba de tuberculina es negativo, debe repetirse en 4-6 meses; los niños pueden presentar unos resultados falsos negativos debido al mal estado nutricional. Otras pruebas (p. ej., paludismo) deberían solicitarse dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en el país

Tabla 8.1 Pruebas de cribado recomendadas para los niños adoptados al llegar a EE.UU.

PRUEBAS DE CRIBADO
- Hemograma completo
- Concentración de hemoglobina
- Cribado neonatal (lactantes pequeños)
- Cribado visual y auditivo
- Cribado dental
- Pruebas de desarrollo

OTRAS PRUEBAS DE CRIBADO QUE DEBEN PLANTEARSE EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y LA EDAD DEL NIÑO
- Coprocultivos para el estudio de patógenos bacterianos
- Cribado de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Prueba de drepanocitosis
- Análisis de embarazo en orina

CRIBADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (v. tabla 8.2)

Tabla 8.2 Pruebas de cribado de enfermedades infecciosas en niños adoptados internacionalmente

PRUEBAS RECOMENDADAS
- IgA total contra el virus de la hepatitis A (confirmar con IgM si la Ig total es positiva)
- Estudio serológico del virus de la hepatitis B*
  - Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
  - Anticuerpo frene al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs)
  - Anticuerpo frente al antígeno central de la hepatitis B (anti-HBc)
- Análisis serológicos del virus de la hepatitis C*†
- Análisis serológicos de la sífilis
  - Análisis no treponémico (RPR, VDRL o ART)
  - Análisis treponémico (MHA-TP o FTA-ABS)
- Análisis del VIH-1 y el VIH-2 (ELISA en >18 meses, PCR en <18 meses)*
- Hemograma completo con índices eritrocitarios y fórmula leucocitaria (en caso de eosinofilia, v. cap. 10)
- Estudio de heces en busca de huevos y parásitos (ideal: 3 muestras) con petición específica de descartar *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* spp.
- Prueba cutánea de la tuberculina (con radiografía de tórax si >5 mm de induración) o análisis de liberación de interferón γ*†

PRUEBAS OPCIONALES (PARA POBLACIONES O CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES)
- GC/*Chlamydia*
- *Strongyloides* spp.
- *Schistosoma* spp.
- *Trypanosoma cruzi*

*Repetir a los 3-6 meses de la llegada.
†Véase el capítulo 10.
ART, prueba de reagina automatizada; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas; FTA-ABS, absorción fluorescente del antígeno treponémico; GC, gonococo; MHA-TP, análisis de microaglutinación para *Treponema pallidum;* PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

de origen del menor (v. cap. 10). Es necesario revisar detenidamente los **registros de vacunación.** Los niños procedentes de adopciones internacionales con frecuencia presentan registros incompletos o han sido vacunados con pautas alternativas. Los pediatras pueden optar por realizar determinaciones de los títulos de anticuerpos para saber qué vacunas es necesario administrar, o bien *repetir la vacunación.* Las peculiares necesidades médicas y del desarrollo de los niños adoptados internacionalmente han dado lugar a la creación de clínicas especializadas a lo largo de Estados Unidos, que pueden ser un recurso valioso para las familias adoptivas en todas las etapas del proceso de adopción y a lo largo de la vida del niño adoptado.

Retrasos del crecimiento

Entre los niños procedentes de adopciones internacionales son habituales los retrasos del crecimiento físico como consecuencia de muchos factores combinados, como enfermedades no diagnosticadas o no tratadas, malnutrición y privación psicológica. Es más importante controlar la evolución del crecimiento, lo que debe incluir determinaciones previas a la adopción, ya que los datos de tendencias ofrecen una evaluación más objetiva del estado nutricional y médico del niño. Los niños con una estatura baja para su edad **(retraso del crecimiento estatural)** pueden presentar antecedentes de carencias nutricionales y de adversidad crónica. Aunque la mayoría de los niños recuperan considerablemente el ritmo de crecimiento físico tras la adopción, muchos no llegan a alcanzar la estatura de sus coetáneos estadounidenses.

Retrasos del desarrollo

Muchos niños procedentes de adopciones internacionales presentan retrasos en al menos un área del desarrollo, pero la mayoría logra mejoras significativas en los primeros 12 meses tras la adopción. Los niños adoptados con más edad tienden a mostrar unos resultados más variables. En el periodo inmediato tras la adopción puede ser imposible determinar con certeza si el retraso del desarrollo será transitorio o duradero. La evaluación detallada del desarrollo durante los primeros años tras la adopción puede identificar una **tendencia del desarrollo** a lo largo del tiempo, que puede ser más predictiva de la evolución a largo plazo que la valoración en un punto específico del tiempo. En caso de duda, es preferible una *derivación temprana* para intervenir sobre el desarrollo, en lugar de esperar a que el niño recupere el ritmo espontáneamente.

Desarrollo del lenguaje

En los niños adoptados en adopciones nacionales o internacionales, es posible que los factores de riesgo biológicos o genéticos responsables de un desarrollo defectuoso del lenguaje no se hayan identificado antes de la adopción, pero es poco probable que se hayan identificado estos retrasos entes de la adopción en los niños procedentes de la adopción internacional. Estos niños han tenido una escasa exposición al inglés. Tal vez no sea posible valorar plenamente las capacidades lingüísticas del menor hasta que hayan tenido la oportunidad de aprender inglés. Independientemente de la edad en el momento de la adopción, la mayoría de los niños procedentes de adopciones internacionales adquirirán con el tiempo las aptitudes lingüísticas previstas para su edad.

Si un niño presenta retrasos del lenguaje, es necesario derivarlo a un programa de intervención temprana o al distrito escolar. Es necesario que los médicos colaboren con estos grupos para que comprendan las circunstancias peculiares que rodean al desarrollo del lenguaje de un niño adoptado. Por ejemplo, la adquisición del inglés por parte de los niños procedentes de la adopción internacional depende de la edad en el momento de la adopción y de las habilidades lingüísticas en el idioma nativo. Puede que no sea suficiente con matricular al niño recién adoptado en edad escolar en clases extraescolares de inglés, en caso de que el desarrollo lingüístico del niño en su idioma nativo haya sido atípico.

Problemas alimentarios

Los problemas iniciales con la alimentación, la regulación del sueño y las conductas repetitivas (p. ej., autoestimulación o autoconsuelo) son habituales, sobre todo en los niños adoptados que hayan sufrido un alto grado de negligencia o traumas del desarrollo. Las conductas alimentarias de los niños procedentes de adopciones internacionales pueden estar relacionadas con las prácticas de alimentación en el orfanato o con una exposición limitada a los alimentos con textura o sólidos durante el final de la época de lactante. Los niños que han sufrido la falta crónica de alimentos pueden no haber desarrollado una conciencia de los *signos de saciedad,* lo que provoca la acumulación de alimentos o vómitos frecuentes. Los **problemas alimentarios** suelen resolverse de forma gradual con la introducción de los alimentos apropiados para la edad y el apoyo parental de las prácticas de alimentación positivas. Muchos niños adoptados tras una malnutrición prolongada pueden ingerir una cantidad excesiva de alimentos. A menos que el niño coma hasta el punto de que acabe vomitando (lo que indicaría un mal control de los signos indicativos de saciedad), por lo general lo mejor es dejarles que coman hasta saciarse. Típicamente, en varios meses los niños regulan de modo apropiado la ingesta de alimentos. En ocasiones se requiere una ayuda adicional de un logopeda o de un especialista en alimentación para resolver los posibles problemas sensoriales, físicos o psicológicos en torno a una alimentación adecuada.

Problemas con el sueño

El sueño suele alterarse cuando el niño reacciona a los cambios de sus rutinas y ambientes. Los intentos de crear continuidad entre el entorno pre y postadopción pueden ser útiles. En los primeros 3-6 meses, a medida que la autorregulación emocional del niño mejora, muchos problemas con el sueño desaparecen. De forma similar, las conductas estereotípicas, como el balanceo o el golpeteo de la cabeza, suelen disminuir durante los primeros meses tras la adopción.

Desarrollo social y emocional

Las interacciones diádicas entre los niños y los cuidadores son un componente fundamental del funcionamiento regulador y del desarrollo socioemocional posteriores. La cantidad y calidad del cuidado individualizado que los niños han recibido antes de su adopción, ya sea nacional, internacional o a través del sistema de acogida, suele desconocerse. En muchos casos, la llegada a un contexto de hogar estable y seguro con unas rutinas de cuidados constantes es suficiente para respaldar el desarrollo socioemocional emergente del niño. Los pediatras pueden ayudar a los padres a recordar que la adopción forma parte de la historia personal del niño. A lo largo de la infancia, las experiencias previas o la disposición biológica del niño pueden dar lugar a una conducta que confunda a los padres adoptivos. Las reacciones del niño pueden ser sutiles o difíciles de interpretar, e interfieren con la capacidad de los progenitores de responder con sensibilidad. En estas circunstancias, puede ser necesario ofrecer ayuda adicional para fomentar las relaciones emergentes y la regulación conductual en la familia recién formada.

Desarrollo de la identidad racial

La **adopción transracial** (el origen racial del niño es diferente al de uno o ambos progenitores) constituye un porcentaje considerable de las adopciones que se efectúan cada año en Estados Unidos. En la mayoría de estos casos, los niños negros han sido adoptados por padres caucásicos. Para el desarrollo global del niño cada vez se confiere más importancia al desarrollo de la identidad racial, incluyendo formas de comprender y responder a la discriminación. Las encuestas realizadas a adultos adoptados transracialmente indican que la identidad racial posee mucha importancia en muchas edades y dicha importancia es mayor durante los primeros años de la vida adulta. La integración de la raza/etnicidad en la identidad puede ser un proceso complejo para todos los niños, pero puede ser especialmente complicado cuando el niño es criado en una familia donde se notan las diferencias raciales. Los adultos criados en familias interraciales valoran el acudir a colegios con diversidad racial y contar con modelos adultos (p. ej., profesores, médicos, entrenadores) de su mismo origen racial. Los padres que adoptan transracialmente con frecuencia son animados a que mantengan relaciones con otras comunidades y que aborden temas raciales (y la discriminación asociada) con su propia familia. Los niños negros criados por familias blancas en comunidades blancas se ven protegidos del racismo manifiesto, pero necesitan aprender que muchos otros (incluidos los agentes de policía) les considerarán negros, con todos los profundos sesgos que ello conlleva (v. cap. 2.1).

Estrés tóxico

La cantidad acumulada de problemas a edad temprana (p. ej., numerosos años en orfanatos internacionales, malos tratos/abandono grave antes de ser separados de la familia biológica o múltiples estancias con familias de acogida) sufridos por el niño antes de ser adoptado, conocidos como *estrés tóxico,* puede afectar la estabilidad inmediata de la adopción y el funcionamiento a largo plazo (v. cap. 2). El grado de estrés tóxico probable puede ser útil para interpretar la conducta del niño y apoyar el funcionamiento de la familia*

Soporte familiar

La formación de una familia adoptiva presenta unos aspectos específicos que pueden causar estrés familiar e influir en el funcionamiento del niño y de la familia. Algunas familias adoptivas pueden tener que enfrentarse a la infertilidad, la creación de una familia multirracial, la revelación de la situación adoptiva, las preocupaciones y preguntas que el niño puede tener sobre sus orígenes biológicos y el escrutinio constante por las agencias de adopción. Cuando los progenitores son homosexuales o lesbianas, a menudo existen factores estresantes psicosociales adicionales, como las barreras continuas al reconocimiento legal de ambos miembros de la pareja de homosexuales/

*Véase el vídeo en http://developingchild.harvard.edu/resources/multimedia/videos/three_core_concepts/toxic_stress/.

lesbianas, que pueden afectar negativamente al funcionamiento familiar. Aunque la mayoría de las familias se adaptan bien a los factores estresantes relacionados con la adopción, algunos progenitores presentan una depresión postadopción y puede que les resulte beneficioso un apoyo adicional para facilitar la transición familiar.

Narrativa de la adopción

Se debería animar a las familias a hablar con franqueza y de forma repetida sobre la adopción con el niño, comenzando cuando este es pequeño y continuando durante la adolescencia. La elaboración de un *álbum vital* para el niño adoptado proporciona una forma de apoyo de la comunicación familiar acerca de la historia del niño y las relaciones importantes (incluyendo miembros de la familia biológica) y sirve para documentar las transiciones importantes en la vida del niño (p. ej., las casas de acogida o la inmigración a Estados Unidos). Es frecuente y normal que los niños tengan preguntas sobre su adopción y su familia biológica a lo largo de su desarrollo. El aumento de la comprensión cognitiva entre los 7 y los 10 años en ocasiones puede aumentar las preguntas relacionadas con la adopción o la angustia. Los jóvenes con preguntas sobre miembros de su familia biológica tienen un acceso cada vez mayor a información a través de las redes sociales y de búsquedas en páginas web, por lo que es importante la comunicación abierta continua sobre la adopción. Puede que los pediatras deban responder a preocupaciones y preguntas cada vez más frecuentes cuando la historia sanitaria y la genética del adoptado sean incompletas o desconocidas. En cualquier momento, las preocupaciones sobre el desarrollo, la conducta y el funcionamiento socioemocional pueden estar relacionadas o no con la historia de adopción del niño.

La gran mayoría de los niños adoptados y las familias se ajustan bien y llevan vidas sanas y productivas. Las adopciones rara vez fracasan; las tasas de fracaso son mayores entre los niños adoptados procedentes de una situación de acogida, lo que se ha asociado en las investigaciones a su edad en el momento de la adopción y a sus antecedentes de múltiples ubicaciones antes de la adopción. Al aumentar la comprensión de las necesidades de las familias que adoptan a niños procedentes de recursos de acogida, las agencias hacen mayor hincapié en la preparación de los progenitores adoptivos y en asegurar la disponibilidad de un rango completo de servicios postadopción, como los de salud física y mental, así como de desarrollo para sus niños adoptados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 9

Acogimiento en familia ajena y en familia extendida

Moira Szilagyi

La ubicación del niño en otra familia ha cubierto las necesidades de los niños en muchas sociedades de todo el mundo a lo largo de la historia. La institución del **acogimiento** se desarrolló en Estados Unidos como un recurso temporal para los niños durante épocas de crisis familiar y radica en el principio de que los niños evolucionan mucho mejor cuando se crían en un ámbito familiar. La función del acogimiento es proporcionar salud, seguridad y bienestar al niño a la vez que se ayuda a sus familias con servicios que favorezcan la reunificación.

EPIDEMIOLOGÍA

El número de niños en situación de acogimiento en todo el mundo no se conoce, aunque se ha estimado que puede haber 8 millones de menores acogidos en familias o en otros contextos. El 11 de septiembre de 2015, alrededor de 427.190 niños residían en régimen de acogimiento en Estados Unidos. Esta cifra supone un ligero aumento con respecto al valor más bajo, de 397.301, registrado en 2012. En los primeros años del milenio, la cifra de acogimientos se redujo a pesar del aumento de denuncias de malos tratos, ya que el bienestar del menor ofreció a las familias más servicios preventivos y ubicaciones con cuidadores familiares o no pertenecientes a la familia **(acogimiento en familia extendida)** como alternativa a la separación por orden judicial. El aumento más reciente de estas cifras parece estar relacionado con la epidemia de opioides. En los últimos 15 años, la tasa de reunificaciones se ha estabilizado, mientras que las adopciones de niños que habían estado en situación de acogimiento han aumentado. A nivel nacional, alrededor del 45% de los niños viven con un progenitor de acogimiento en familia ajena, el 30% de los niños se encuentran en situación de acogimiento con un familiar legalizado como padre de acogimiento y menos del 15% reciben **cuidados en grupo.**

Alrededor del 33% de los niños en servicios de acogimiento en Estados Unidos son menores de 5 años y el 34% son mayores de 12 años. La mayoría de estos niños son de raza blanca (41%); el 24% son afroamericanos, el 21% son hispanos de cualquier raza y el 7% se identifican como pertenecientes a 2 o más razas. Con la reducción del número de acogimientos en un 25% desde 1999, la reducción entre niños afroamericanos fue mayor aún, gracias a las iniciativas de los servicios de protección de menores para reducir las desigualdades en cuanto a investigación y separación de la familia. La duración media de la estancia en hogares de acogida sigue disminuyendo (mediana en 2015: 20,4 meses), con un descenso considerable del número de niños que permanecen en situación de acogimiento durante 2 o más años, del 31% en 2011 al 26% en 2015. Solo alrededor de la mitad de los niños logran la reunificación, mientras que alrededor del 22% (53.000 niños) son adoptados y el 6% viven con familiares. Entre los niños restantes, el 9% (20.800) se emancipa entre los 18 y los 21 años de edad, el 9% pasa a ser tutelado por el estado a largo plazo, menos del 1% se fuga y el 2% se transfiere a otras instituciones. En el año fiscal 2015, se notificaron 336 fallecimientos de niños acogidos.

El 4% de los niños residen en hogares preadoptivos, aunque esta cifra supone el 12% de los niños en espera de ser adoptados; el 52% de los niños en espera de adopción viven en situación de acogimiento con un familiar. El número medio de ubicaciones de los niños en situación de acogimiento no se incluye en el **Adoption and Foster Care Analysis and Reporting System (AFCARS),** pero entre los factores importantes predictivos de un mayor número de ubicaciones diferentes se encuentran los problemas conductuales y del desarrollo graves, el mayor número de hermanos y el mayor tiempo transcurrido en situación de acogimiento. En un plazo de 12 meses casi todos los jóvenes emancipados han pasado al menos una noche a la intemperie. En una década menos de la mitad ha finalizado la enseñanza secundaria, la mayoría viven en situación de pobreza y muchos presentan trastornos psiquiátricos, como trastorno por estrés postraumático y depresión.

LEGISLACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, la **Adoption and Safe Families Act,** o ley de adopción y familias seguras, (P.L. 105-89), requiere que se elabore un plan de permanencia para todos los niños antes de que hayan transcurrido 12 meses tras su entrada en la situación de acogimiento y que se cumplimente una petición de finalización de la patria potestad cuando el niño haya estado en dicha situación durante al menos 15 de los 22 meses previos. La **Fostering Connections and Promoting Adoptions Act** de 2009, o ley de fomento de conexiones y aumento de adopciones (P.L. 110-351), se centró en los incentivos para la custodia y la adopción, el apoyo de los adultos jóvenes cuando se emancipan y los derechos de los niños indios americanos en su tribu. Esta ley también contenía una cláusula que instaba a los estados a que desarrollasen y coordinasen sistemas sanitarios para los niños que están en situación de acogimiento en colaboración con Medicaid y los pediatras. En 2018 se promulgó la **Family First Prevention Services Act,** o ley de servicios de prevención «la familia primero». Esta ley hace hincapié en la prestación de servicios de salud mental y de ayuda contra la drogadicción basados en la evidencia a aquellas familias cuyos hijos se encuentran en riesgo inminente de pasar a situación de acogimiento.

LOS TRAUMAS EN LA PRIMERA INFANCIA SE ASOCIAN A MALOS RESULTADOS DE SALUD

Los niños en situación de acogimiento presentan tasas elevadas de trauma y adversidades en la primera infancia. Más del 60% son dados en acogimiento por desatención, el 13% por maltrato físico y el 5% por abandono. La **drogadicción** de los progenitores se encuentra presente en el 32% de las separaciones, y el alcoholismo en el 6%. La **violencia** en el entorno del hogar es habitual, ya que más del 80% han experimentado violencia doméstica o comunitaria, aunque la violencia doméstica no está incluida en el sistema de notificación AFCARS como motivo de separación. La **enfermedad mental** de los progenitores tampoco está registrada en AFCARS como motivo de separación, pero las publicaciones indican que los padres biológicos tienen tasas elevadas de enfermedad mental, implicación en actos delictivos, consumo de sustancias, desempleo y alteraciones cognitivas. Muchos niños, sobre todo los lactantes que entran en situación de acogimiento, han estado expuestos a sustancias en el periodo prenatal, han tenido múltiples cuidadores de calidad diversa y proceden de familias con un largo historial de implicación con los servicios de protección a la infancia.

La separación de la familia de origen puede agravar experiencias traumáticas previas, aunque algunos niños sienten alivio al alejarse de un hogar caótico, peligroso o donde sufren maltrato. La mayoría de los niños echan de menos a su familia, se preocupan por sus progenitores y hermanos, y ansían la reunificación. La separación, los sentimientos de pérdida y pena, el contacto impredecible con los padres biológicos, los cambios de ubicación, el proceso de finalización de la patria potestad y la incertidumbre auténtica del acogimiento pueden dañar aún más el bienestar del niño.

Los traumas sufridos en la infancia se correlacionan con malos resultados del desarrollo, conductuales y sanitarios. Los traumas y el estrés crónico en una etapa precoz afectan negativamente a la neurobiología del cerebro en desarrollo, en especial aquellas áreas implicadas en la atención, la regulación emocional, la memoria, la función ejecutiva y la función cognitiva. Como resultado, en los niños que se encuentran en situación de acogimiento es frecuente encontrar problemas, como acortamiento del periodo de atención, hiperactividad, una peor función cognitiva, agresión y disociación y problemas de memoria. No obstante, la evidencia demuestra que los resultados pueden mejorarse por medio de determinadas intervenciones, como la formación específica de los padres de acogimiento de niños o los servicios de orientación para los adolescentes que se encuentran en situación de acogimiento, aunque la reproducción y diseminación de estas intervenciones basadas en la evidencia son limitadas.

Tabla 9.1 Problemas sanitarios de los niños en situación de acogimiento

PROBLEMAS MÉDICOS CRÓNICOS
Afectan al 40-60% de los niños
Los más frecuentes son: asma, problemas dermatológicos, problemas neurológicos, obesidad, retraso del crecimiento y déficits auditivos y visuales
MALTRATO Y ABANDONO
>70% de los niños tiene antecedentes de maltrato y abandono al entrar en la situación de acogimiento
En todas las revisiones médicas deben evaluarse los signos de maltrato, abandono o cuidados deficientes en el hogar
PROBLEMAS MÉDICOS CRÓNICOS COMPLEJOS
Afectan al 10% de los niños en situación de acogimiento
Los niños pueden depender de tecnología médica o tener múltiples discapacidades
PROBLEMAS DE SALUD MENTAL
Afectan al 80% de los niños >4 años
Debidos a traumas y adversidades sufridas en la infancia
Los diagnósticos más frecuentes son el trastorno de ajuste, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el trastorno negativista-desafiante y trastornos de conducta
La exteriorización de los problemas tiene más probabilidades de culminar en un tratamiento
Los niños pertenecientes a minorías y aquellos en acogimiento con familia extendida tienen menos acceso a los servicios de salud mental
PROBLEMAS DEL DESARROLLO
El 60% de los niños <5 años tiene al menos un retraso documentado
Suelen afectar a los ámbitos de la comunicación, cognición, resolución de problemas y personal-social, incluida la autorregulación emocional
PROBLEMAS DENTALES
El 20-35% de los niños presenta enfermedades dentales importantes
PROBLEMAS DE SALUD EN ADOLESCENTES
Se observan tasas elevadas de enfermedades de transmisión sexual, conductas de alto riesgo y consumo de sustancias
PROBLEMAS EDUCATIVOS
La mitad de las ubicaciones en servicios de educación especial se relaciona con problemas conductuales o emocionales, no de tipo cognitivo
Solo el 32% de los adolescentes se gradúan en la enseñanza secundaria; el 32% obtiene un diploma de equivalencia general; el 1-2 finalizan algún curso en la universidad
PROBLEMAS CON LAS RELACIONES FAMILIARES
El 100% de los niños tiene problemas de este tipo

PROBLEMAS DE SALUD

El hecho de haber experimentado múltiples adversidades durante la infancia y de haber recibido unos servicios sanitarios fragmentados e inadecuados antes de entrar en la situación de acogimiento hacen que los niños lleguen al acogimiento con una prevalencia elevada de problemas crónicos de tipo médico, de salud mental, del desarrollo, dentales y educativos (tabla 9.1). Por este motivo, se definen como niños con necesidades sanitarias especiales (CSHCN, *children with special health care needs*). La máxima necesidad sanitaria aislada de esta población es la evaluación del impacto del trauma anterior y el actual, la pérdida y la imprevisibilidad por parte de servicios de salud mental de gran calidad, sensibles a los traumas y basados en la evidencia. Además, los niños en situación de acogimiento tienen mayores tasas de asma, retraso del crecimiento, obesidad, infecciones maternofetales y afecciones neurológicas que la población pediátrica general. Los adolescentes necesitan acceder a servicios de salud reproductiva y de consumo de sustancias. Hasta el 60% de los niños menores de 5 años tienen un retraso del desarrollo en al menos un ámbito y más del 40% de los niños en edad escolar precisan servicios educativos especiales. Por desgracia, las dificultades educativas persisten a pesar de las mejoras en la asistencia y el rendimiento escolares después de pasar a la situación de acogimiento. Cada cambio de ubicación acompañado de un cambio de escuela conlleva un retraso académico de unos 4 meses. Las leyes federales exigen a los servicios de protección de menores que mantengan a los niños en su escuela de origen siempre que sea posible, aunque ello conlleve la necesidad de hacerse cargo del transporte.

Aunque los niños en situación de acogimiento son CSHCN, a menudo carecen de acceso a los servicios que necesitan. La mayoría de las instituciones privadas o públicas de la protección a la infancia carece de políticas formales o planes para proporcionar asistencia sanitaria y, en su lugar, esta depende de médicos locales y clínicas financiadas por Medicaid. Los antecedentes médicos suelen ser escasos en el momento del ingreso, porque muchos niños no han realizado revisiones periódicas o es posible que sus padres biológicos no se encuentren disponibles. Una vez en situación de acogimiento, suele producirse una difusión de la responsabilidad entre los cuidadores y el bienestar del niño. Habitualmente, los padres de acogimiento reciben muy poca información sobre las necesidades de asistencia sanitaria de los niños, aunque se espera que decidan cuándo y dónde recibirán estos servicios. Los trabajadores sociales son los responsables de asegurar la asistencia sanitaria de estos niños, pero la coordinación entre los múltiples proveedores sanitarios puede ser difícil. La incertidumbre sobre quién es responsable legalmente de la toma de decisiones acerca del tratamiento sanitario de los niños y quién puede tener acceso a la información sanitaria puede retrasar o dar como resultado la denegación de la asistencia sanitaria.

ASISTENCIA SANITARIA PARA LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES EN SITUACIÓN DE ACOGIMIENTO

La American Academy of Pediatrics (AAP) ha publicado unos estándares de asistencia detallados para los niños en situación de acogimiento, disponibles en la página web de la *Healthy Foster Care America*. La AAP recomienda que los niños reciban servicios sanitarios en un contexto de hogar médico donde se proporciona una asistencia sanitaria exhaustiva continua a lo largo del tiempo (tabla 9.2). Para proporcionar una asistencia sanitaria compasiva, que tenga en cuenta la cultura y que sea **sensible a los traumas** del niño, todo el personal sanitario debe entender, reconocer y responder a los síntomas y factores de riesgo del estrés traumático y proporcionar un entorno que ofrezca seguridad física, emocional y psicológica para los niños y sus cuidadores. En el acogimiento debe prestarse atención a los efectos de los traumas previos y al impacto de la incertidumbre continua y la pérdida sobre la salud y el bienestar del niño y de la familia biológica y de acogimiento.

En una consulta sensible a los traumas, se reconocen síntomas como la regulación incorrecta del sueño, los problemas de conducta, los retrasos del desarrollo, el mal rendimiento escolar y las dolencias somáticas como posibles efectos de un trauma infantil. La base de un enfoque sensible a los traumas consiste en comprender el contexto y los antecedentes psicosociales del niño y del cuidador, así como en explorar sus puntos fuertes, sus recursos y dificultades. En la consulta debe disponerse de material educativo impreso dirigido a las familias y a los profesionales de la protección de menores, así como una lista de recursos locales que puedan resultar útiles. La derivación a los servicios de salud mental pediátrica sensibles a los traumas, cuando estén disponibles, se valorará en colaboración con los cuidadores, los servicios de protección de menores y los educadores. La **continuidad asistencial** es muy importante para el niño en situación de acogida e incluye la supervisión continua de los progresos y los cuidados. La AAP dispone de varios recursos para el cuidado de niños traumatizados*

*https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/resilience/Pages/Becoming-a-Trauma-Informed-Practice.aspx.

Tabla 9.2 Hogar médico pediátrico sensible a los traumas para niños en situación de acogimiento

CARACTERÍSTICA	APLICACIÓN EN SITUACIÓN DE ACOGIMIENTO
Asistencia sanitaria integral	Realizar una evaluación exhaustiva en los 30 días siguientes a entrar en la situación de acogimiento Asegurar el acceso a los servicios de salud mental, del desarrollo y dental Detectar y remitir según sea preciso en caso de maltrato y abandono
Coordinación de la asistencia	Hacer las derivaciones y consultas de seguimiento con subespecialistas en el momento oportuno Comunicarse con los trabajadores sociales, los padres de acogimiento y los profesionales legales Mantener una historia médica exhaustiva a pesar de los cambios de ubicación
Asistencia compasiva	Comprender y educar a los niños, familias y otros profesionales sanitarios sobre el impacto de las dificultades sufridas en la primera infancia, los traumas y las incertidumbres acerca de la situación de acogimiento sobre el niño en desarrollo Favorecer estrategias de crianza positivas decididas y minimizar conflictos entre cuidadores
Asistencia centrada en el niño y en la familia	Priorizar las necesidades de los niños en primer lugar y por encima de todo Asociarse con las familias para incrementar la comprensión de las necesidades del niño Centrarse en los puntos fuertes de los niños y los cuidadores Comprender los conflictos derivados de que el niño pertenezca a varias familias
Continuidad asistencial	Invitar a los niños a ser pacientes durante su estancia en situación de acogimiento y posterior a la misma cuando sea posible
Competencia cultural	Ampliar este concepto para incluir la microcultura del acogimiento y las múltiples transiciones que pueden dañar aún más el bienestar del niño Conocer los papeles de los trabajadores sociales, los padres de acogimiento, los representantes legales, etc. Comprender la importancia de un régimen de visitas de calidad para la reunificación familiar
Accesibilidad	Crear un ambiente de bienvenida para los niños y todas sus familias (biológica, de acogimiento, otros familiares, preadoptiva)

Tabla 9.3 Consejos preventivos y sensibles a los traumas para los niños en régimen de acogimiento

SITUACIÓN	CONSEJOS PREVENTIVOS PARA LOS PADRES DE ACOGIMIENTO
Preparación para las visitas	Educar a los progenitores de acogimiento/la familia extendida acerca del impacto de las visitas al niño y de las formas de mejorar la experiencia para los niños Entregar un objeto familiar al niño para que lo lleve a la visita Hacer que el niño haga un dibujo para entregárselo a los padres biológicos Tranquilizar al niño acerca de que los padres de acogimiento estarán ahí cuando vuelva de las visitas Aconsejar a todos los cuidadores que minimicen los conflictos y la negatividad entre ellos Lo ideal es que las visitas estén guiadas por profesionales con formación
Regreso de visitas y otras transiciones	Saludar al niño con afecto y ayudarle a deshacer el equipaje Establecer rituales de reencuentro, como jugar, leer juntos un libro, jugar activamente o compartir un tentempié saludable
Relación con los padres biológicos	Alentar al trabajador social para que los padres biológicos mantengan los rituales y rutinas del niño que concuerden con los del hogar de acogimiento en familia ajena o extendida (y viceversa cuando sea apropiado) Centrarse en las cualidades positivas de los padres biológicos; mantener un afecto neutro o positivo
Fomentar los puntos fuertes del niño	Alentar la participación en juegos dirigidos por el niño Interacción de refuerzo con el niño Alentar la participación en las actividades de normalización (p. ej., aficiones, deportes) «Animar al niño a ser bueno» Hacer halagos específicos Practicar la escucha atenta Proporcionar al niño vocabulario para las emociones Ignorar conductas negativas o redirigirlas siempre que no sean inseguras
Preparación para las citaciones judiciales	Los progenitores de acogimiento/la familia extendida, el trabajador social o el representante legal deben explicar el propósito de las citaciones al niño en términos simples
Escuela	Si se cambia de colegio, visitar el centro juntos y reunirse con el profesor Mantener encuentros con regularidad con el profesor del niño (semanales o mensuales, en función de las necesidades)
Adolescentes	Decidir qué temas exigen límites y normas estrictas (p. ej., hora de llegar a casa, prohibición de fumar, fiestas en casa de amigos), cuáles no son importantes y quedan a la elección del adolescente (p. ej., longitud y color del cabello) y cuáles son tema de negociación (p. ej., transporte a una representación escolar, estilo de las prendas de vestir) Fomentar una toma de decisiones responsable, reconocerlas y alabarlas Fomentar la práctica de actividades extraescolares Enseñar a conducir cuando sea apropiado según la edad y el desarrollo Alentar a los adolescentes a buscar trabajo y enseñar aptitudes laborales Ayudar a los adolescentes a identificar asesores y a centrarse en el futuro

Existen varias recomendaciones específicas del cuidado de niños y adolescentes en situación de acogimiento. Cuando un niño pasa a una nueva ubicación de acogimiento, debe revisarse cuanto antes y a menudo para identificar todos los problemas de salud que presente y para ofrecer apoyo al niño y a los cuidadores a través de una importante transición para el niño que conlleva un grado considerable de pérdida y ajuste, y que incluye la creación de una relación de apego con un nuevo cuidador, y de las numerosas dificultades a las que se enfrentan los progenitores de acogimiento en familia ajena o extendida.

La AAP recomienda que todos los niños en situación de acogimiento se sometan a evaluaciones exhaustivas de tipo médico, dental, del desarrollo y de salud mental en los primeros 30 días de iniciar la situación de acogimiento. Prácticamente en todos los niños en situación de acogimiento se debe realizar una evaluación completa de la salud mental para valorar el impacto del trauma y la pérdida sobre el bienestar emocional. Los *fármacos psicotrópicos* solo deben considerarse, si acaso, tras una evaluación detallada, sensible a los traumas y de alta calidad de la salud mental por un profesional de la salud mental con formación pediátrica. El pediatra debe recordar que la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad pueden reflejar el impacto de traumas pasados sobre el desarrollo cerebral y no ser un trastorno de hiperactividad/déficit de atención (v. cap. 49). Los traumas infantiles pueden afectar a las funciones

cognitivas y a la memoria (v. cap. 16), por lo que los niños menores de 6 años deben ser sometidos a una evaluación exhaustiva del desarrollo, y en los mayores se debería realizar una evaluación educativa detallada. El trabajador social debería proporcionar los consentimientos para la asistencia sanitaria e informar de cualquier antecedente médico disponible, además de alentar la implicación adecuada de los padres biológicos. El profesional de atención primaria puede ayudar a los trabajadores sociales y a los cuidadores a interpretar los resultados de estas evaluaciones. Los pediatras, los cuidadores y los trabajadores sociales deberían compartir la información sanitaria.

Los **padres de acogimiento en familia ajena o extendida** constituyen la principal intervención terapéutica del sistema de acogimiento y los pediatras ocupan una posición privilegiada para proporcionarles formación y apoyo adecuados. Los temas esenciales son las estrategias de crianza positivas, el apoyo a los niños durante las transiciones, proporcionar un entorno estable y que favorezca la crianza, así como ayudar a los niños a olvidar los traumas y las adversidades previas (tabla 9.3). Todos los cuidadores pueden precisar formación extensa sobre problemas conductuales y emocionales en el contexto de los antecedentes traumáticos del niño para eliminar la culpa y fomentar la curación. Minimizar los conflictos entre los cuidadores es sumamente importante, ya que los niños idealmente muestran afecto y lealtad por todos sus cuidadores. Los pediatras pueden favorecer la resiliencia centrándose en los puntos fuertes del cuidador y del niño. En el caso de adolescentes y adultos jóvenes en régimen de acogimiento, el pediatra puede proporcionar asesoramiento sobre educación, formación de identidad ante traumas pasados, toma de decisiones independientes, promoción de la salud, incluida la salud reproductora, relaciones saludables y desarrollo de las aptitudes y las competencias necesarias para una vida futura satisfactoria. El pediatra puede proponer el logro de estabilidad en una familia de acogimiento estimulante y sensible en la que los cuidadores posean las aptitudes apropiadas para ayudar a la sanación de los niños y los jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 10

Evaluación médica de niños nacidos en el extranjero

Stacene R. Maroushek

Cada año entran en Estados Unidos más de 210.000 niños (16 años o menos) nacidos en el extranjero en calidad de asilados (solicitantes de asilo), refugiados e inmigrantes, lo que incluye la adopción internacional (v. cap. 8). Esta cifra no incluye a los niños no registrados que viven y trabajan en Estados Unidos, los niños nacidos en Estados Unidos de padres nacidos en el extranjero o los aproximadamente 2,7 millones de visitantes no inmigrantes de 16 años o menos que acceden todos los años de forma legal a Estados Unidos con visados temporales. Las guías pediátricas que indiquen cómo proceder para el cribado de estos niños recién llegados son escasas, a excepción de las que tratan de los niños procedentes de adopciones internacionales. Los distintos países de origen con sus distintos patrones de enfermedades infecciosas, la posibilidad de haber vivido previamente en circunstancias de alto riesgo (p. ej., campamentos de refugiados, orfanatos, casas de acogida, pobreza rural/urbana), la disponibilidad limitada de una asistencia sanitaria fiable en muchos países en vías de desarrollo, el desconocimiento general acerca de los antecedentes médicos y las interacciones con unos padres con un escaso dominio del inglés o con diversos trasfondos educativos y económicos hacen que la evaluación médica de niños inmigrantes sea una tarea complicada pero muy importante.

Antes de admitirse su entrada en Estados Unidos, todos los niños inmigrantes deben someterse a una exploración médica realizada en su **país de origen** por un médico designado por el Departamento de Estado estadounidense. Esta exploración se limita a cumplir con las exigencias legales de cribado de determinadas enfermedades contagiosas y a descartar problemas físicos o mentales que pudieran impedir la emisión de un visado de residencia permanente. Esta evaluación *no* es un estudio exhaustivo de la salud del niño y, salvo en contadas

Tabla 10.1 Pruebas de cribado de enfermedades infecciosas en niños procedentes de adopciones internacionales y nacidos en el extranjero (inmigrantes)
PRUEBAS RECOMENDADAS
Estudio serológico del virus de la hepatitis B*
• Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
• Anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs)
Estudio serológico del virus de la hepatitis C*†
Estudio serológico del virus de la hepatitis A†
Estudio serológico del virus de la varicela†
Estudio serológico de la sífilis
• Análisis no treponémico (RPR, VDRL o ART)
• Análisis treponémico (MHA-TP o FTA-ABS)
Análisis de los virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (ELISA en >18 meses, PCR en <18 meses)*
Hemograma completo con índices eritrocitarios y fórmula leucocitaria (en caso de eosinofilia, v. texto)
Serología de *Strongyloides*
Estudio de heces en busca de huevos y parásitos (2-3 muestras)†
Estudio de heces en busca de *Giardia lamblia* y antígeno frente a *Cryptosporidium* (1 muestra)†
Prueba de la tuberculina (con radiografía de tórax si >5 mm de induración) o análisis de liberación de interferón γ*†
PRUEBAS OPCIONALES (PARA POBLACIONES O CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES)
GC/*Chlamydia*
Serología de la enfermedad de Chagas (regiones endémicas)
Paludismo, gota gruesa y gota fina (regiones endémicas)
Estudio de la filariosis (regiones endémicas)
Análisis de orina en busca de huevos y parásitos de esquistosomas, en presencia de hematuria
Estudio de heces en busca de bacterias y virus entéricos en niños con diarrea

*Repetir a los 3-6 meses de la llegada.
†Véase el texto.
ART, prueba de reagina automatizada; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas; FTA-ABS, absorción fluorescente del antígeno treponémico; GC, gonococo; MHA-TP, análisis de microaglutinación para *Treponema pallidum;* PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

circunstancias, *no es obligatoria* la realización de un cribado analítico o radiográfico de enfermedades infecciosas en niños menores de 15 años. Una vez han entrado a Estados Unidos, se recomienda que los refugiados, pero no los demás inmigrantes, se sometan a cribados de salud en el estado de reasentamiento. El seguimiento de los refugiados es limitado, ya que se desplazan a diferentes ciudades o estados. Por tanto, muchos niños nacidos en el extranjero se han sometido a un cribado mínimo de enfermedades infecciosas u otros problemas de salud antes o después de su llegada al país.

Los requisitos y registros de **vacunación** también varían en función de la situación en el momento de entrada al país. Los niños procedentes de adopciones internacionales que tengan menos de 10 años están exentos de las normativas de la Immigration and Nationality Act (ley de inmigración y nacionalidad) relativas a la vacunación de inmigrantes antes de su llegada a Estados Unidos. Los padres adoptivos deben firmar un documento de exención de responsabilidad mediante el que manifiestan su intención de cumplir con las vacunaciones recomendadas en Estados Unidos, mientras que los inmigrantes de mayor edad solo deben mostrar alguna prueba actualizada de las vacunas recibidas, aunque no se hayan completado, antes de solicitar un permiso de residencia permanente («tarjeta verde») tras llegar a Estados Unidos.

Las **enfermedades infecciosas** son uno de los diagnósticos médicos más frecuentemente identificados entre los niños inmigrantes tras su llegada a Estados Unidos. Los niños pueden encontrarse asintomáticos; por tanto, los diagnósticos deben establecerse mediante pruebas de cribado además de la anamnesis y la exploración física. Debido a la falta de uniformidad del cribado neonatal para los virus de la hepatitis B y C, la sífilis y el VIH, y a la elevada prevalencia de determinados parásitos intestinales y de tuberculosis (TB), todos los niños nacidos en el extranjero deben someterse a pruebas de cribado para detectar estas infecciones al llegar a Estados Unidos. En la tabla 10.1 se enumeran las pruebas de cribado recomendadas para las enfermedades infecciosas. En la tabla 10.2 se presentan los periodos de incubación de las enfermedades más frecuentemente contraídas en otros

Tabla 10.2 Periodos de incubación de las infecciones más frecuentes entre los viajeros*

INCUBACIÓN CORTA (<10 DÍAS)	INCUBACIÓN INTERMEDIA (10-21 DÍAS)	INCUBACIÓN LARGA (>21 DÍAS)
Paludismo Arbovirus, como los causantes del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, el Zika y el Chicungunya Fiebres hemorrágicas: Lassa, Ébola, arenavirus sudamericanos Virus respiratorios, incluido el del síndrome respiratorio agudo grave Tifus y paratifus Enteritis bacteriana *Rickettsia*: grupo de las fiebres exantemáticas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus por garrapata africana, fiebre botonosa mediterránea, fiebre fluvial japonesa, fiebre Q Neumonía bacteriana, incluida la producida por *Legionella* Borreliosis Disentería amebiana Meningococcemia *Brucella* (rara) Leptospirosis Fasciolosis Rabia (rara) Tripanosomiasis africana (aguda), de África oriental (rara)	Paludismo Flavivirus: encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis japonesa Fiebres hemorrágicas: Lassa, Ébola, Crimea-Congo Infección aguda por VIH Tifus y paratifus *Giardia* *Rickettsia:* transmitida por pulgas, transmitida por piojos y fiebre fluvial japonesa, fiebre Q, fiebres exantemáticas (raro) Citomegalovirus *Toxoplasma* Disentería amebiana Histoplasmosis *Brucella* Leptospirosis Babesiosis Rabia Tripanosomiasis de África oriental (aguda) Hepatitis A (rara) Sarampión	Paludismo Esquistosomiasis Tuberculosis Infección aguda por VIH Hepatitis vírica Filariosis *Rickettsia:* fiebre Q Sífilis secundaria Virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis Hepatitis amebiana Leishmaniosis *Brucella* Bartonelosis (crónica) Babesiosis Rabia Tripanosomiasis de África oriental (crónica) Citomegalovirus

*Las enfermedades que habitualmente tienen unos periodos de incubación variables aparecen más de una vez. No obstante, la mayoría de las enfermedades pueden presentar un periodo de incubación atípico en raras ocasiones, lo que no se muestra aquí.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
De Freedman DO: Infections in returning travelers. En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 324-4).

países. Además de estas infecciones, la evaluación inicial de todo niño inmigrante debe incluir otros problemas médicos y del desarrollo, como evaluaciones de la salud auditiva, visual, dental y mental, una evaluación del crecimiento y el desarrollo, una evaluación nutricional, una valoración del riesgo de exposición al plomo, un hemograma completo con índices eritrocitarios, un análisis de orina al microscopio, un cribado neonatal (también puede realizarse en no neonatos) y determinación de la concentración de hormona estimulante del tiroides, así como una exploración en busca de malformaciones congénitas (incluida la fetopatía alcohólica)*

Los niños deben ser explorados en el plazo de un mes a partir de su llegada a Estados Unidos o antes en caso de que existan problemas de salud inmediatos, pero es posible que los padres nacidos en el extranjero no accedan al sistema sanitario para que sus hijos sean atendidos, a no ser que presentan enfermedades, sean vacunados en la escuela o deban cumplir otros requisitos legales. *En la primera visita de un niño nacido en el extranjero, es importante comprobar si se han realizado todos los cribados médicos.*

Los médicos deben ser conscientes de las posibles enfermedades que pueden presentar los niños inmigrantes de alto riesgo y de sus manifestaciones clínicas. Algunas enfermedades, como la cisticercosis del sistema nervioso central, pueden tener periodos de incubación de hasta varios años, y por tanto no detectarse durante el cribado inicial. En función de los hallazgos de la evaluación inicial, se valorará repetir la evaluación 6 meses después de la llegada. En la mayoría de los casos, cuanto mayor es el intervalo transcurrido entre la llegada y la manifestación de un síndrome clínico, menos probabilidades hay de que el síndrome pueda atribuirse a un patógeno adquirido en el país de origen.

INFECCIONES MÁS FRECUENTES

Hepatitis B

Véase también el capítulo 385.

La prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) entre niños refugiados varía entre el 4 y el 14%, dependiendo del país de origen, la edad y el año estudiado. La prevalencia de marcadores de infección anterior por el virus de la hepatitis B (VHB) es más elevada. La infección por VHB es más prevalente entre inmigrantes procedentes de Asia, África y algunos países de Europa Central y Oriental, así como de la antigua Unión Soviética (p. ej., Bulgaria, Rumanía, Rusia, Ucrania), pero también puede darse en inmigrantes nacidos en otros países. Todos los niños inmigrantes, aunque hayan sido vacunados, que procedan de países de alto riesgo (seropositividad del HBsAg superior al 2%) deben someterse a un estudio serológico para detectar la infección por VHB, que incluye la determinación del HBsAg y del anticuerpo frente al HBsAg (anti-HBs), para identificar una posible infección actual o crónica, las infecciones pasadas resueltas o indicios de vacunación previa. Dado que el VHB tiene un periodo de incubación largo (de 6 semanas a 6 meses), el niño puede haber contraído la infección poco antes de migrar, y la prueba inicial arrojaría un resultado falso negativo. Por tanto, hay que insistir en repetir la evaluación de todos los niños 6 meses después de su llegada, especialmente de los que procedan de países con un alto grado de endemia. La infección crónica por VHB está indicada por la persistencia del HBsAg durante más de 6 meses. Los niños con un resultado positivo para HBsAg deben volver a evaluarse para identificar la presencia de infección crónica por el VHB, que se produce en más del 90% de los lactantes infectados al nacer o durante el primer año de vida y en el 30% de los niños expuestos con edades comprendidas entre 1 y 5 años. Una vez identificada la infección, deben realizarse pruebas adicionales para evaluar si existen indicios bioquímicos de hepatopatía grave o crónica o de cáncer de hígado.

Hepatitis A

Véase el capítulo 385.

Hepatitis C

Véase también el capítulo 385.

La decisión de realizar el cribado en los niños dependerá de los antecedentes (p. ej., receptor de hemoderivados; procedimientos percutáneos tradicionales como tatuajes, perforaciones corporales, circuncisiones u otro tipo de exposición a material médico reutilizado sin esterilizar) y de la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el país de origen del niño. Se debe valorar el cribado del VHC en los niños procedentes de países del Mediterráneo Oriental y del oeste del Pacífico, África, China y el Sudeste Asiático. Todos los niños procedentes de Egipto, que tiene la mayor prevalencia conocida de seropositividad para el VHC (el 12% en todo el país y el 40% en algunas localidades) deben someterse al cribado del VHC.

Patógenos intestinales

El estudio de las heces en busca de huevos y parásitos por parte de un laboratorio con experiencia permitirá identificar un patógeno en el 8-86% de los inmigrantes y refugiados. La prevalencia de parásitos intestinales varía en función del país de origen, el tiempo transcurrido hasta la realización del estudio, las condiciones de vida previas (incluida la calidad del agua, las condiciones higiénicas y el acceso al calzado) y la edad, siendo los niños en edad preescolar y escolar los más afectados. Si se documenta la administración de tratamiento antes de la migración, se debe realizar un recuento de eosinófilos. Una cifra absoluta de eosinófilos por encima de 400 células/µl, con una elevación mantenida durante 3-6 meses después de la llegada, es

*Las guías más actualizadas pueden consultarse en: https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/domestic-guidelines.html.

motivo de investigar con más detalle en busca de parásitos invasores de tejidos, como las especies *Strongyloides* (v. cap. 321) y *Schistosoma* (cap. 326) (si no se ha administrado prazicuantel antes de salir del país de origen). Si no se ha documentado la administración de ningún tratamiento antes de salir del país de origen, se analizarán dos muestras de heces obtenidas en dos mañanas distintas en busca de huevos y parásitos mediante el método de concentración, y se realizará un recuento de eosinófilos. Si el niño se encuentra sintomático, lo que incluye los signos de crecimiento físico deficiente, pero no existe eosinofilia, deberá enviarse también una sola muestra de heces para la detección de antígenos frente a *Giardia lamblia* (v. cap. 308.1) y *Cryptosporidium parvum* (cap. 309). A excepción de las embarazadas, todos los refugiados mayores de 2 años de edad procedentes del África subsahariana y del Sudeste Asiático deben haber recibido supuestamente tratamiento con albendazol antes de salir de su país de origen.

Tuberculosis

Véase también el capítulo 242.

Es habitual diagnosticar TB en inmigrantes de cualquier país, ya que alrededor del 30% de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis.* Las tasas de infección latente por TB pueden alcanzar el 60% entre algunos niños refugiados procedentes del norte de África y de Oriente Próximo. Antes de 2007, no solían realizarse radiografías de tórax ni la prueba de la tuberculina en niños menores de 15 años, y las publicaciones indican que el 1-2% de estos niños no sometidos a cribado pueden entrar a Estados Unidos con una TB activa no diagnosticada.

A partir de 2007, las *Technical Instructions for Medical Evaluation of Aliens* (*instrucciones técnicas para la evaluación médica de los extranjeros)* referidas a la TB exigen que los niños de 2 a 14 años de edad se sometan a una prueba de la tuberculina o a un análisis de liberación de interferón γ si han sido objeto de cribado médico en países con una tasa de TB igual o superior a 20 casos por 100.000 habitantes. Si el resultado de estas pruebas es positivo, está indicada la realización de una radiografía de tórax. Si la radiografía de tórax sugiere una posible TB, deberán realizarse cultivos y 3 frotis de esputo, todo ello antes de entrar a Estados Unidos. Se puede comprobar la información más actualizada a través de la Centers for Disease Control and Prevention, Division of Global Migration and Quarantine (división de migración global y cuarentena de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) (www.cdc.gov/ncidod/eq/tecnica.htm).

Sífilis congénita

Véase el capítulo 245.

Infección por VIH

Véase el capítulo 302.

VACUNACIONES

Véase el capítulo 197.

Los niños y adolescentes inmigrantes deben vacunarse de conformidad con las pautas recomendadas en Estados Unidos para los niños y adolescentes sanos. Algunos inmigrantes aportan documentos por escrito de las vacunaciones que han recibido en su país de origen. Aunque es habitual que estén documentadas vacunas como la del bacilo de Calmette-Guérin, la de la difteria, tétanos y tosferina (DTP, triple bacteriana), la de la poliomielitis, la del sarampión y la del VHB, es menos frecuente que se hayan administrado otras, como la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b, el sarampión y la rubéola, mientras que las vacunas frente a *Streptococcus pneumoniae*, el virus del papiloma humano, el meningococo y la varicela rara vez se administran. En caso de duda, una opción igualmente aceptable es volver a vacunar al niño. Dado que la tasa de reacciones locales más graves producidas después de la vacuna DTP aumenta con el número de dosis administradas, este riesgo puede reducirse mediante análisis serológicos para determinar la presencia de anticuerpos frente a las toxinas del tétanos y la difteria antes de la revacunación o en caso de que se produzca una reacción grave.

En niños mayores de 6 meses, con o sin documentación escrita sobre las vacunaciones, puede valorarse la determinación de anticuerpos frente a los toxoides diftérico y tetánico y la poliomielitis para determinar si presenta unas concentraciones protectoras. Si el niño presenta concentraciones protectoras, se completará el ciclo de vacunación como corresponda para su edad. En niños mayores de 12 meses es conveniente determinar las concentraciones de anticuerpos frente al sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela para determinar si está inmunizado; estas determinaciones de anticuerpos no deben realizarse en niños menores de 12 meses debido a la posible presencia de anticuerpos maternos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **11**

Aspectos culturales de la asistencia pediátrica

Lee M. Pachter

Los pediatras viven y trabajan en un mundo multicultural en el que habitan 7.000 millones de personas en más de 200 países, con más de 6.000 idiomas diferentes. A medida que la población global aumenta su movilidad, la diversidad se incrementa en todos los países. En Estados Unidos, la diversidad étnica y cultural procede de grupos culturales indígenas como los nativos norteamericanos y los nativos de Alaska y Hawái, grupos de territorios no incorporados como Puerto Rico, grupos de inmigrantes recientes, aquellos cuya ascendencia se remonta a la diáspora africana, y otros cuyas familias y comunidades migraron a Estados Unidos desde Europa y Asia hace varias generaciones, pero que han conservado su identidad cultural. Las estimaciones del censo de Estados Unidos indican que en 2016, casi el 40% de la población estadounidense se identificaba a sí misma como perteneciente a un grupo racial o étnico distinto del de blancos no hispanos. Los inmigrantes recientes constituyen el 13,5% de la población estadounidense, pero si se incluye a los hijos nacidos en Estados Unidos de estos inmigrantes, el 27% de la población son inmigrantes nuevos o estadounidenses de primera generación. Los inmigrantes procedentes de China y la India explican los grupos más numerosos que llegan a Estados Unidos, seguidos de los mexicanos. Esta diversidad nacional e internacional permite una experiencia heterogénea que enriquece las vidas de todos. Gran parte de esta diversidad se basa en una orientación cultural variada.

¿QUÉ ES LA CULTURA?

El concepto de cultura no se refiere exclusivamente a clasificaciones raciales y étnicas. Una definición habitual de **grupo cultural** es la de un *colectivo que comparte ascendencia, la forma de entender el mundo, creencias, valores, actitudes, comportamientos, prácticas e identidad.* Los grupos culturales pueden estar basados en identidades como la orientación de género (homosexuales/lesbianas, bisexuales, transgénero), la edad (cultura adolescente), tener problemas auditivos (cultura de los sordos) o presentar diferencias del neurodesarrollo (neurodiversidad; neurotípicos y neuroatípicos). En cierta medida, todos estos grupos tienen en común la forma de entender el mundo, las actitudes, las creencias, los valores, las prácticas y las identidades.

También se puede considerar que los profesionales médicos pertenecen a un grupo cultural específico. Aquellos que se identifican con la **cultura de la medicina** comparten teorías acerca del bienestar y la enfermedad, la aceptación de unos modelos biomédicos y biopsicosociales de la salud y unas prácticas y rituales. Al igual que sucede con otros grupos culturales, los médicos y otros profesionales sanitarios tienen un lenguaje distintivo y comparten una historia común y los mismos cursos preparatorios que deben dominarse para ingresar en la formación que les permita acceder a la profesión (un ritual de iniciación). Los profesionales médicos siguen unas normas comunes de la práctica médica. Los médicos jóvenes aprenden una nueva forma de describir la salud y la enfermedad, que precisa un nuevo vocabulario común y una estructura aceptada para transmitir la historia clínica de un paciente. Estas creencias, orientaciones y prácticas en común a menudo no se comparten fuera del ámbito de la medicina. Por tanto, *toda* interacción clínica entre un profesional sanitario y un paciente puede constituir una posible *interacción transcultural* (entre la cultura de la medicina y la cultura del paciente), con independencia de la raza o etnia de los participantes. Un enfoque culturalmente sensible a la comunicación clínica es una herramienta fundamental que deben poseer todos los profesionales médicos, independientemente de la configuración demográfica de su población de pacientes.

Cultura e identidad

Todos formamos parte de varios grupos culturales. Nuestra identidad o afiliación con diferentes grupos no es fija ni intercambiable. Los grupos con los que nos identifiquemos pueden depender de situaciones y contextos específicos, que pueden variar con el tiempo. Un médico homosexual de origen latino puede sentir, en diferentes momentos y situaciones, una mayor afinidad como miembro de la cultura latina, como miembro de la cultura de la medicina, como miembro de una minoría en Estados Unidos o como varón homosexual. Un inmigrante de la India puede sentir inicialmente una gran conexión con su cultura y herencia hindúes, que puede disminuir

durante los periodos de integración en la vida cultural estadounidense para luego volver a aumentar en un momento posterior de la vida. Los médicos culturalmente sensibles jamás deben dar por supuesto que conocen o comprenden la identidad cultural de una persona basándose exclusivamente en la percepción de su afiliación étnica, racial o a otro tipo de grupo.

Variabilidad intracultural

Entre los miembros de un mismo grupo cultural pueden darse diferencias importantes en cuanto a creencias, valores y comportamientos. A menudo existe tanta variabilidad *dentro* de las culturas como *entre* distintas culturas. Algunas fuentes de esta variabilidad son las diferencias en la psicología y filosofía personales, las creencias y prácticas familiares, el contexto social y otras diferencias demográficas, así como la **aculturación,** que se define como los cambios que se producen en las prácticas y creencias a consecuencia de la interacción continua con otra cultura. Las publicaciones sobre aculturación y resultados en salud demuestran unos efectos variables del cambio cultural sobre la salud y el bienestar. Estas diferencias se deben en parte a las formas excesivamente simplistas de medir la aculturación en la investigación sobre salud pública y servicios sanitarios. El uso de *indicadores indirectos,* como la información relativa a la generación (inmigrante reciente, primera generación) y el nivel socioeconómico como medidas de aculturación no permite comprender los complejos cambios conductuales que tienen lugar durante las transiciones de la orientación cultural. A menudo, la aculturación se considera un *proceso lineal* mediante el que los individuos pasan de estar no aculturados a estar aculturados o integrados en la cultura anfitriona. Esta visión simplista no tiene en cuenta la realidad de que la aculturación es **bidimensional:** abarca el grado en el que una persona sigue identificándose con su cultura original y el grado en el que se adopta la orientación cultural anfitriona. Estos procesos son distintos e independientes. Una persona puede volverse *bicultural* (adoptar la cultura anfitriona y mantener aspectos de la cultura original), *integrarse* (se adopta la cultura anfitriona, pero no se conserva la cultura original), *separarse* (se conserva la cultura original, pero no se adopta demasiado la cultura anfitriona) o *marginarse* (no se adopta la cultura anfitriona ni se conserva la cultura original). Estas variaciones del proceso de aculturación están determinadas no solo por la trayectoria de la persona a través del proceso de cambio cultural, sino también por el grado de aceptación de la diversidad en la cultura anfitriona. En teoría, las personas que mejor se adaptan a una sociedad multicultural son las **biculturales,** ya que mantienen los puntos fuertes y los recursos de su cultura de origen y a la vez son capaces de adaptarse positivamente a las normas culturales del país anfitrión. Del mismo modo, los miembros de la cultura mayoritaria que son capaces de adoptar una perspectiva bicultural poseerán una ventaja relativa en la sociedad multicultural. Este tipo de perspectiva es la base de la conciencia cultural y de la práctica culturalmente sensible.

ASISTENCIA CULTURALMENTE SENSIBLE

Los médicos y los pacientes aportan a sus interacciones distintas orientaciones de múltiples sistemas culturales. Estos sistemas de creencias y prácticas diferentes pueden tener implicaciones significativas a la hora de proporcionar los cuidados sanitarios (tabla 11.1). Por tanto, la conciencia, sensibilidad y humildad culturales del médico es fundamental para el éxito de la interacción entre el paciente y el profesional.

Un médico culturalmente sensible: 1) intenta comprender y respetar las creencias, valores, actitudes y estilo de vida de los pacientes; 2) entiende que la salud y la enfermedad se ven influidas por la orientación étnica y cultural, las creencias religiosas y espirituales y los aspectos lingüísticos; 3) comprende sus propios sesgos culturales y no considera los aspectos culturales como algo que solo afecta al paciente; 4) se muestra sensible respecto al modo en que las diferencias de poder y privilegios pueden afectar a la calidad de la visita clínica; 5) reconoce que, además de los aspectos fisiológicos de la enfermedad, el significado de salud y enfermedad construido a partir de aspectos culturales y psicológicos es una cuestión clínica fundamental, y 6) se muestra sensible a las variaciones intragrupales de creencias y prácticas y evita los estereotipos basados en la afiliación a cualquier grupo. Estos componentes centrales de la asistencia culturalmente sensible tienen una gran importancia en la interacción con *todos* los pacientes, independientemente de su raza o etnia. Una asistencia clínica culturalmente sensible corresponde básicamente a una asistencia clínica *sensible en general.*

La sensibilización cultural es un proceso evolutivo. En la figura 11.1 se muestra un esquema que incluye un continuo de percepciones y orientaciones respecto a la conciencia cultural. Las personas que se encuentran en la fase de *negación* perciben su propia orientación cultural como la verdadera, sin establecer diferenciaciones entre las demás culturas o ignorándolas. En la fase defensiva, se reconoce la existencia de otras culturas, pero se consideran inferiores a la propia. La fase de *minimización* se caracteriza por la creencia de que las similitudes fundamentales entre las personas pesan más que las diferencias, y se resta importancia a la función de la cultura como fuente de variación entre los seres humanos. La idea de que no deberían establecerse diferencias en función del color de las personas es un ejemplo de una creencia habitual entre las personas que se encuentran en la fase de minimización.

Al pasar a la fase de *aceptación,* se reconocen las diferencias culturales. Una mayor expansión y comprensión dan lugar a la *adaptación,* en la que no solo se reconocen las diferencias, sino que se puede cambiar el marco de referencia y sentirse cómodo fuera del propio marco cultural. Esto acaba dando lugar a un mayor grado de comodidad con las diferentes formas de ver el mundo en la fase de *integración,* en la que las personas respetan las diferencias culturales y pueden interactuar cómodamente con diferentes culturas e incluso incorporar determinados aspectos de distintas orientaciones culturales a la propia cultura.

Entender la cultura en el contexto de la asistencia sanitaria

La orientación cultural es solo una de las muchas perspectivas diferentes a las que las personas recurren para tomar decisiones sobre salud y asistencia sanitaria. La psicología, las experiencias vividas, los puntos de vista religiosos y espirituales, la posición social, el nivel socioeconómico y las normas familiares de una persona pueden contribuir a definir sus creencias y prácticas sobre salud. Estas creencias y prácticas también cambian con el tiempo y pueden expresarse de maneras distintas en diferentes situaciones y circunstancias. Debido a la importante variabilidad en las creencias y conductas sobre salud que se observan entre los miembros de un mismo grupo

Tabla 11.1	Asistencia culturalmente sensible
1.	Respeta las creencias, valores y estilo de vida de los pacientes
2.	Entiende que la salud y la enfermedad se ven influidas por la orientación étnica y cultural, las creencias religiosas y espirituales y los aspectos lingüísticos
3.	Es consciente de los propios sesgos culturales; no considera los «temas culturales» como algo que solo afecta al paciente
4.	Es sensible al modo en que las diferencias de poder y privilegios afectan a la entrevista clínica
5.	Reconoce que el significado de salud y enfermedad construido culturalmente es tan importante como el aspecto clínico y los aspectos biomédicos de la enfermedad
6.	Es sensible a las variaciones dentro de un mismo grupo en cuanto a las creencias y prácticas; evita los estereotipos

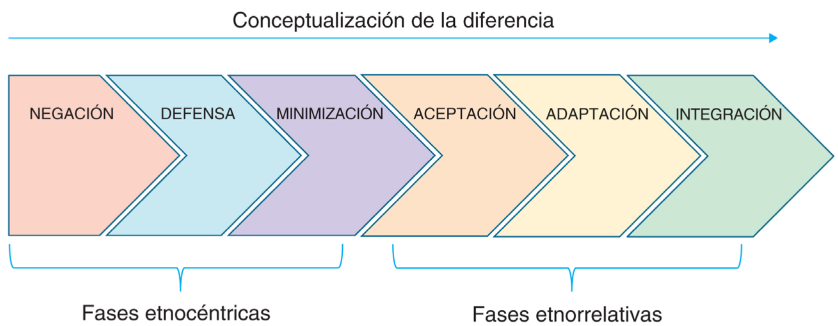

Fig. 11.1 Desarrollo de la sensibilidad intercultural. *(Adaptada de Bennett MJ: A developmental approach to training for intercultural sensitivity,* Int J Intercultural Relations *10(2):179–196, 1986.)*

cultural, un enfoque de la competencia cultural centrado en un conjunto de conocimientos acerca de las prácticas sobre salud de una cultura específica en diferentes grupos culturales podría dar lugar a falsas suposiciones y a estereotipos. El conocimiento es importante, pero no da más de sí. En cambio, es preferible un enfoque centrado en la adquisición de habilidades y actitudes relacionadas con unos estilos de comunicación abierta y eficaz por parte del profesional sanitario para lograr una asistencia eficaz y sensible desde el punto de vista cultural. Este tipo de enfoque no solo depende de unos conocimientos memorísticos de unos hechos que pueden cambiar en función del momento, el lugar y las personas, sino que ofrece un conjunto de habilidades que pueden utilizarse en todas las circunstancias. Las habilidades siguientes permiten lograr un enfoque asistencial culturalmente sensible:

1. *No dar nada por sentado.* Al presuponer que un paciente concreto tiene ciertas creencias o que va a reaccionar de una manera específica debido a su afiliación a un grupo cultural puede dar lugar a suposiciones incorrectas. Las fuentes de la diversidad intracultural son variadas.
2. *Practicar la humildad.* La humildad cultural ha sido descrita por Hook y cols. (2013) como «la capacidad de mantener una postura interpersonal orientada hacia los demás (o abierta a los demás) en relación con aspectos de identidad cultural». La humildad cultural va más allá de la competencia cultural en el sentido de que exige que el médico reflexione sobre sí mismo y reconozca que su *propia* orientación cultural interviene en cualquier transacción con un paciente (v. cap. 2.1).

La **humildad cultural** pretende resolver los desequilibrios de poder entre la cultura dominante (hospitalaria-médica) y el paciente. Reconoce el valor de la cultura del paciente e incorpora las experiencias vitales del paciente y unos conocimientos ajenos al ámbito del profesional; crea una colaboración y una relación de equidad.

La **competencia cultural** es un enfoque que se centra característicamente en la cultura del paciente, mientras que la humildad cultural reconoce que tanto médicos como pacientes poseen unas orientaciones culturales, y que una relación satisfactoria requiere un intercambio entre estos puntos de vista distintos. También conlleva el reconocimiento de la necesidad de comprender y abordar las diferencias en el poder social, inherentes a la relación médico-paciente, para poder lograr una comunicación abierta.

3. *Comprender los privilegios.* Los miembros de la cultura mayoritaria disfrutan de ciertos privilegios y ventajas que a menudo pasan inadvertidos. Por ejemplo, pueden tener unas expectativas elevadas acerca de que serán representados de un modo positivo en los medios de comunicación, como las películas y la televisión. En comparación con los grupos minoritarios, los que pertenecen a la cultura mayoritaria tienen menos probabilidades de que los sigan los guardias de seguridad de las tiendas o de que se registren sus bolsos. Tienen más probabilidades de ser recibidos positivamente al llegar a un nuevo barrio o de encontrar alimentos acorde a su tradición en el supermercado. Estos privilegios suelen pasar inadvertidos para los miembros de la cultura mayoritaria, pero su ausencia es percibida de forma dolorosa por los miembros de los grupos culturales no mayoritarios. Un médico culturalmente sensible debe intentar ser consciente de estos privilegios y de cómo pueden influir en la interacción entre médico y paciente.
4. *Ser curioso.* Debido a la importante cantidad de diversidad intracultural de las creencias y las prácticas, la única forma de conocer el modo en que un paciente concreto hace frente a los aspectos relativos a la salud y la enfermedad es mediante una comunicación directa y eficaz. Si se pregunta por el punto de vista del paciente o familia de una manera interesada y respetuosa, por lo general se obtendrán respuestas abiertas y sinceras, siempre que el paciente no se sienta menospreciado y que las preguntas se formulen con verdadero interés. La obtención de una **anamnesis de creencias sobre salud** es un modo eficaz de conocer los aspectos clínicos desde la perspectiva del paciente y la familia (tabla 11.2). La anamnesis de creencias sobre salud recaba información sobre el punto de vista del paciente acerca de la identificación de problemas de salud, sus causas, la predisposición, los signos y síntomas, las preocupaciones, el tratamiento y las expectativas. Las respuestas obtenidas mediante la anamnesis de creencias sobre salud pueden servir para orientar los planes asistenciales y las intervenciones de educación sanitaria.
5. *Ser flexible.* Como miembros de la cultura de la medicina, los médicos han sido educados y aculturados al modelo biomédico como el planteamiento óptimo de la salud y la enfermedad. Los pacientes y las familias pueden tener unas creencias y prácticas sobre salud que no coincidan del todo con el modelo biomédico. Las creencias y prácticas tradicionales pueden utilizarse conjuntamente con los métodos biomédicos. El planteamiento de una persona acerca de la salud rara vez es exclusivamente biomédico o tradicional, sino que suele ser una combinación de múltiples enfoques. La anamnesis sobre creencias relativas a la salud proporciona a los médicos información acerca de las creencias y prácticas no biomédicas del paciente. Los médicos culturalmente sensibles deben ser flexibles y encontrar modos de integrar las creencias y prácticas tradicionales que resulten inocuas al plan asistencial, para que ese plan se adecue a las necesidades y a la visión del mundo del paciente. Esto probablemente redundará en un mejor cumplimiento de las medidas terapéuticas y preventivas.

Tabla 11.2	Anamnesis de creencias sobre salud
	• ¿Qué piensa que le sucede a su hijo? • ¿Por qué cree que su hijo se ha puesto enfermo? • ¿Qué cree que lo ha provocado? • ¿A qué atribuye el momento en que empezó a estar enfermo? • ¿Qué piensa que sucede en el interior de su cuerpo? • ¿Cuáles son los síntomas que le hacen pensar que su hijo presenta esta enfermedad? • ¿Qué problemas produce esta enfermedad a su hijo? • ¿Qué es lo que más le preocupa de esta enfermedad? • ¿Cuánto cree que durará? • ¿Cómo la están tratando? • ¿Qué sucederá si no se trata la enfermedad? • ¿Qué espera de los tratamientos?

Adaptada de Kleinman A, Eisenberg L, Good B: Culture, illness, and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research, *Ann Intern Med* 88(2):251–258, 1978.

La obtención de la anamnesis de creencias sobre salud en un niño con asma, por ejemplo, revelará los remedios alternativos que utiliza la familia cuando aparecen los síntomas. Si los síntomas no desaparecen con ese remedio, la familia administra el tratamiento médico habitual. En este caso, si el remedio alternativo es seguro y tiene pocas probabilidades de causar efectos adversos, un médico culturalmente sensible diría; «no estoy seguro de si el remedio que utilizan sirve de algo o no, pero sí puedo decir que si se utiliza debidamente, no es probable que resulte nocivo. Así que, si creen que funciona, prueben a utilizarlo. Pero en vez de esperar a ver si el remedio funciona antes de darle el medicamento, ¿por qué no se lo dan al mismo tiempo? Puede que la combinación funcione bien». Este enfoque muestra respeto por las creencias y prácticas de la familia al tiempo que aumenta el cumplimiento puntual del tratamiento biomédico.

En ocasiones, el tratamiento alternativo que utilice el paciente puede estar contraindicado o puede tener efectos adversos. En tales casos, es recomendable desaconsejar el tratamiento pero, siempre que sea posible, hay que intentar sustituirlo por otro tratamiento seguro y culturalmente aceptable. Si un padre está dando a su hijo un té que contiene ingredientes nocivos para tratar un resfriado, el médico culturalmente sensible recomendaría interrumpir la práctica y explicar las reservas al respecto, pero después recomendaría sustituir el té perjudicial por algo más seguro que encaje con el sistema de creencias culturales de la familia, como un té de hierbas ligero sin ingredientes nocivos. Para ello hacen falta una conciencia y unos conocimientos básicos del sistema de creencias culturales, pero este planteamiento aumenta las probabilidades de que la familia siga la recomendación y sienta que se respetan sus creencias.

Modelo de concienciación-evaluación-negociación

La prestación de asistencia en un contexto multicultural puede plantear dificultades, pero ofrece oportunidades para ser creativo y puede mejorar la relación médico-paciente a largo plazo, lo que en último término mejorará la calidad y los resultados de la asistencia sanitaria. Una asistencia culturalmente sensible combina los conocimientos con unas habilidades de comunicación eficaces, una actitud abierta y las cualidades de flexibilidad y humildad.

En primer lugar, el médico culturalmente sensible debe ser consciente de las creencias y prácticas sobre salud más frecuentes entre los pacientes que atiende en su consulta. La lectura de publicaciones sobre grupos concretos puede aumentar la concienciación, pero hay que tener en cuenta que este tipo de información puede estar desfasada (las creencias y prácticas culturales cambian con el tiempo) y no son específicas del contexto local. El mejor planteamiento para tomar conciencia de las creencias y prácticas específicas sobre la salud es preguntar, es decir, entablar conversaciones con los pacientes, familias y miembros de la comunidad. Una forma de hacerlo sería, «He oído que hay ciertas formas de tratar esta enfermedad (o de mantenerse sano) que la gente cree que funcionan, pero los médicos no sabemos mucho al respecto. A veces las recomiendan los abuelos u otras personas de su colectivo. Tal vez sean eficaces. ¿Conoce alguna de ellas?». Este planteamiento manifiesta franqueza y verdadero interés, no se basa en suposiciones y no pregunta por comportamientos o prácticas, solo si el paciente *conoce* esas prácticas. Si la pregunta obtiene una respuesta positiva, la conversación puede continuar preguntando al paciente si ha probado personalmente alguno de estos tratamientos, en qué circunstancias lo ha hecho y si piensa que resultaron útiles. Este planteamiento muestra respeto por el paciente como individuo y evita

caer en el estereotipo de que todos los miembros de un grupo particular tienen un conjunto uniforme de creencias y prácticas culturales.

La información obtenida solo debe considerarse una forma habitual en la que los miembros de una comunidad *pueden* interpretar los problemas relacionados con la salud. Sería incorrecto presuponer que todos los miembros tienen unas creencias y prácticas similares, además de ser potencialmente perjudicial al fomentar los estereotipos. Dado que la unidad de medida en la asistencia clínica es el paciente individual y la familia, los médicos deben evaluar en qué medida un paciente específico podría actuar según estas creencias generales y en qué circunstancias. La anamnesis de creencias sobre salud puede ayudar al médico a ser consciente de las creencias y prácticas específicas de un paciente y permitirle adaptar la asistencia al paciente individual.

Una vez determinado y comprendido el modelo explicativo del paciente, el médico debe ser capaz de evaluar la congruencia de este modelo con el modelo biomédico, identificando las similitudes entre ambos. A continuación puede tener lugar el proceso de negociación. La integración de los planteamientos sobre salud sostenidos por el paciente con el tratamiento biomédico basado en la evidencia ayudará a situar la asistencia en el contexto del estilo de vida y la visión del mundo de los pacientes, aumentando el cumplimiento de los planes asistenciales, mejorando la comunicación médico-paciente, fomentando una relación terapéutica a largo plazo e incrementando la satisfacción del paciente (y del médico).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

11.1 Creencias culturales específicas

Robert M. Kliegman

En las tablas 11.3 y 11.4 se muestran prácticas culturales específicas de determinados grupos que influyen en las conductas a la hora de solicitar asistencia sanitaria.

Tabla 11.3 Valores culturales* relevantes para la salud y para la solicitud de asistencia sanitaria

GRUPO CULTURAL	NORMAS CULTURALES RELEVANTES	
	Descripción de la norma	**Consecuencias si no se valoran**
Latino	*Fatalismo:* el destino está predeterminado, lo que reduce la creencia en la relevancia de la detección selectiva y la prevención	Menos detección selectiva preventiva
	Simpatía: cortesía y amabilidad frente a la adversidad; expectativas de que el médico debería ser amable y simpático, no distante	No adhesión al tratamiento, incumplimiento de las consultas de control
	Personalismo: expectativas de desarrollar una relación cordial y personal con el médico, como un contacto físico inicial	Rechazo a divulgar partes relevantes de la historia clínica, insatisfacción con el tratamiento
	Respeto: conducta diferente según la edad, el estatus social y la posición económica, incluida la reticencia a hacer preguntas	Confusión de una inclinación respetuosa de la cabeza/no contestar a las preguntas para comprender; enfado por no recibir los signos debidos de respeto
	Familismo: las necesidades de la familia extendida son superiores a las de la persona, por lo puede que sea necesario consultar a la familia en la toma de decisiones médicas	Conflicto innecesario, incapacidad de alcanzar una decisión
Musulmán	*Ayuno* durante el mes sagrado del Ramadán: se ayuna del amanecer al anochecer, comenzando en la adolescencia. Las mujeres están exentas de ello durante el embarazo, la lactancia y la menstruación, y existen otras exenciones por enfermedad, pero se pueden asociar a una sensación de fracaso personal	Tratamiento inadecuado; no se tomarán las medicinas durante el día, lo que puede malinterpretarse como falta de cumplimiento; error diagnóstico
	Pudor: el cuerpo femenino, incluidos el pelo, el cuerpo, los brazos y las piernas, no puede ser visto por varones que no pertenezcan a la familia inmediata Durante la exploración debe estar presente una acompañante femenina o el marido, y solo debe descubrirse la parte corporal que se va a explorar	Agravio personal profundo, búsqueda de cuidados alternativos
	Contacto físico: está prohibido tocar a personas del sexo opuesto que no pertenezcan a la familia íntima. Incluso un apretón de manos puede ser inadecuado	Molestias del paciente, búsqueda de asistencia sanitaria por otros medios
	Después de la muerte el cuerpo pertenece a Dios: la exploración post mórtem no estará permitida a menos que lo requiera la ley. La familia puede desear realizar cuidados post mórtem	Intensificación innecesaria del duelo y la pérdida
	Limpieza esencial antes de la oración: las personas deben realizar abluciones rituales antes de la oración, sobre todo orinar y defecar. Puede que se requiera la ayuda del personal de enfermería si el paciente es incapaz	Afrenta contra las creencias religiosas
	Voluntad divina: Dios hace que todo ocurra por una razón y solo Dios puede provocar la curación	La medicina alopática se rechazará si entra en conflicto con las creencias religiosas; la familia puede no buscar asistencia sanitaria
	Familia patriarcal extendida: el varón de más edad suele ser el cabeza de familia, y esta puede remitirse a él para la toma de decisiones	La madre del niño, o incluso ambos progenitores, pueden no ser capaces de tomar decisiones sobre los cuidados del niño; las decisiones urgentes pueden requerir un tiempo adicional
	Alimentos y medicamentos permitidos (halal) frente a *prohibidos* (harem): los alimentos y medicinas que contengan alcohol (algunos jarabes antitusígenos y para el resfriado) o derivados porcinos (algunos comprimidos recubiertos de gelatina) no están permitidos	Rechazo de la medicación, sacrilegio religioso
Nativo de Norteamérica	La *naturaleza* proporciona el significado espiritual, emocional, físico, social y biológico de la vida humana; si cuidan la tierra, los nativos norteamericanos tendrán las necesidades cubiertas. Una vida armoniosa es esencial	Los nativos norteamericanos requieren una vida espiritual; si los tratamientos no reflejan esta opinión es probable que no se sigan
	Paciencia pasiva o derecho de la persona a escoger su camino: otro miembro de la familia no puede interponerse	Si la madre no se interpone en la conducta del niño y/o se usan técnicas disciplinarias no coercitivas puede malinterpretarse como abandono

(Continúa)

Tabla 11.3 Valores culturales* relevantes para la salud y para la solicitud de asistencia sanitaria *(cont.)*

GRUPO CULTURAL	NORMAS CULTURALES RELEVANTES	
	Descripción de la norma	**Consecuencias si no se valoran**
	Desarrollo natural de la persona: los padres potencian el desarrollo de su hijo limitando las intervenciones directas y contemplando su desarrollo natural	Muchas prácticas pediátricas preventivas irán en contra de esta filosofía
	Círculo de conversación para la toma de decisiones: formato de aprendizaje interactivo que incluye a diversos miembros de la tribu	Es probable que sermonear a las personas, salvo si se trata de opiniones de los ancianos, dé lugar a consejos que no se atenderán
Afroamericano	Gran heterogeneidad en las creencias y cultura entre los afroamericanos	Riesgo de estereotipos y/o de hacer suposiciones que no se aplican a un paciente o familia específicos
	La familia extendida y las variaciones del tamaño de la familia y de la forma de cuidar a los niños son frecuentes; la toma de decisiones respecto a la asistencia sanitaria sigue un modelo matriarcal	Los consejos/instrucciones que se den solo a los progenitores y no a otras personas implicadas en la toma de decisiones sanitarias puede que sean ineficaces
	El estilo de cuidado por parte de los progenitores implica cumplir unas normas de forma más estricta que en otras culturas	Los consejos referentes a la disciplina pueden no ser atendidos si son incoherentes con las normas percibidas; otros estilos de cuidado de los hijos pueden no ser eficaces
	Desconfianza generalizada en la profesión médica basada en motivos históricos e intensa orientación hacia la medicina alternativa/complementaria con especificidades culturales	En el caso de incumplimiento terapéutico por parte del paciente, los médicos serán consultados como último recurso
	Mayor orientación hacia los demás; el papel de una persona se enfatiza según se relaciona con los demás en una red social	El cumplimiento terapéutico puede ser difícil si se enfatizan las necesidades de una persona sobre las del grupo
	La espiritualidad y la religiosidad son relevantes; la asistencia a la iglesia es fundamental en la mayoría de las familias afroamericanas	Pérdida de oportunidad de colaborar con la iglesia como aliado en la asistencia sanitaria
Personas del este y sudeste de Asia	Larga tradición de medicinas orientales (p. ej., medicina china), así como tradiciones médicas más localizadas	Puede recurrirse a múltiples sistemas sanitarios (biomédico occidental y tradicional) para el tratamiento de los síntomas y enfermedades
	Familias extendidas y redes de asistencia. Los abuelos pueden proporcionar cuidados diarios de los niños mientras los progenitores trabajan fuera del hogar	Puede que los progenitores no sean las únicas personas con quienes deba comunicarse el médico respecto a los síntomas, seguimiento de los tratamientos y conductas preventivas
	Conducta sexual conservadora. Tabúes intensos respecto a las relaciones sexuales prematrimoniales, sobre todo para las mujeres	Los adolescentes pueden ser reacios a hablar sobre temas de sexualidad, embarazo y control de la natalidad con los médicos. Las personas que hayan inmigrado recientemente o las poblaciones nativas pueden tener menos conocimientos sobre la prevención de los embarazos, enfermedades de transmisión sexual y VIH
	Las prácticas de alimentación de los lactantes/niños pueden hacer demasiado hincapié en las necesidades de que el niño coma una cierta cantidad de comida para estar «sano»	Los consejos sobre nutrición infantil y prácticas de alimentación pueden no seguirse ante la preocupación por el bienestar del niño
	Salvar la cara. Este es un valor complejo por el que una persona puede perder prestigio o el respeto de un tercero cuando una segunda persona realiza afirmaciones negativas o contradictorias	Evitar afirmaciones que puedan estar cargadas de valores o implicar una crítica hacia una persona. Utilizar afirmaciones como «hemos observado que es mejor…» en lugar de criticar una práctica

*La adhesión a estas creencias o a otras variará entre los miembros de un grupo cultural en función de la nación de origen, la secta religiosa específica, el grado de aculturación, la edad del paciente, etc.

Tabla 11.4 Ejemplos de creencias sobre la enfermedad y prácticas de salud en determinadas culturas

GRUPO CULTURAL	CREENCIA O PRÁCTICA
Latino	Uso de medicinas tradicionales (cactus nopal o chumbera cocinada como sustancia hipoglucemiante) junto con medicina alopática
	Reconocimiento de trastornos no identificados en la medicina alopática occidental (como el *empacho*, en el que la comida se adhiere a los intestinos o el estómago), que se tratan con remedios populares, pero que también pueden hacer que se consulte con el pediatra
	Interpretación cultural de la enfermedad (p. ej., en determinados países, *caída de mollera* para referirse a la fontanela deprimida como interpretación de una deshidratación grave en los lactantes)
Musulmán	Mutilación genital femenina: se practica en algunos países musulmanes, la mayoría no la practica y no es una enseñanza directa del Corán
	Curanderos de la fe coránica: utilizan versos del Corán, agua bendita y alimentos específicos para lograr la recuperación
Nativo de Norteamérica	Los «intérpretes» o «curanderos» tradicionales interpretan los signos y las respuestas a las oraciones. Su consejo puede buscarse además o en lugar de la medicina alopática
	Se cree que los sueños proporcionan una orientación; se seguirán los mensajes que estos proporcionan
Personas del este y sudeste de Asia	Los conceptos de «caliente» y «frío», mediante una combinación de alimentos y otras sustancias calientes y fríos (p. ej., café, alcohol), se asocian para causar la enfermedad. Un aspecto relevante es que los vietnamitas consideran que las medicinas occidentales son calientes, por lo que puede que no se siga el tratamiento si se percibe que un exceso de medicina calentará el cuerpo de su hijo. *Nota:* caliente y frío no se refieren a las temperaturas, sino que son una tipología de alimentos distintos; por ejemplo, el pescado es caliente y el jengibre es frío
	Los alimentos, tés y las hierbas también son medicinas relevantes porque proporcionan un equilibrio entre lo caliente y lo frío

Capítulo 12

Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento

Joseph F. Hagan, Jr. y Dipesh Navsaria

La asistencia regular programada de los lactantes, niños y adolescentes sanos constituye un esfuerzo de prevención esencial para los niños y jóvenes de todo el mundo. El cambio constante del desarrollo del niño aporta un valor añadido a las consultas periódicas entre los niños y sus familias con los profesionales de la asistencia sanitaria pediátrica. Las consultas de supervisión de la salud realizadas entre el nacimiento y los 21 años son una plataforma para la asistencia sanitaria de los jóvenes. Esta **atención del niño sano** se proporciona en el hogar médico, lo que fomenta unas relaciones estrechas entre el hospital o la consulta por una parte y el niño y su familia por otra, facilitando la vigilancia, detección selectiva y asistencia adecuadas en caso de enfermedad.

Para garantizar una salud óptima de los niños en desarrollo, la asistencia pediátrica en Estados Unidos y en otros países ha evolucionado a unas consultas programadas con regularidad para asegurar una nutrición adecuada, detectar e inmunizar contra las enfermedades infecciosas y observar el desarrollo del niño. La valoración de estos aspectos clave sigue siendo esencial en la consulta de **supervisión sanitaria** del niño sano. Sin embargo, el análisis contemporáneo de los cambios en la salud de la población, junto con el reconocimiento de que las experiencias al principio de la vida y los factores sociales repercuten en la salud a lo largo de toda la trayectoria vital, han hecho que se añadan otros componentes a esta consulta del niño sano.

Las circunstancias estresantes alteran el desarrollo, y las **experiencias adversas en la infancia** (EAI) sufridas al comienzo de la vida aumentan el riesgo de enfermedad (v. cap. 2). Los adultos que sufren maltrato, violencia u otros elementos estresantes durante la infancia tienen un mayor riesgo de depresión, cardiopatía y otras enfermedades concurrentes. La biología nos indica que el estrés aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial, además de elevar las citocinas inflamatorias, el cortisol y otras hormonas de estrés. Todo esto altera la actividad cerebral, el estado inmunitario y la función cardiovascular. Existe un modelo causal y evidencia científica de que las EAI, incluso aquellas que podrían haberse prevenido, tienen repercusiones negativas a lo largo de la vida.

La **medicina preventiva** dirigida a niños y jóvenes forma parte de las actividades de la reforma sanitaria que está teniendo en Estados Unidos y ofrece una gran oportunidad de ahorrar en costes sanitarios. Para lograr una economía sana es necesario contar con trabajadores formados y saludables. Para que los niños tengan una experiencia educativa satisfactoria, valiosa y útil deben presentar un buen estado de salud física, cognitiva y emocional. El éxito educativo, en concreto, está vinculado a la capacidad de desarrollo al comienzo de la infancia. Por tanto, las consultas preventivas de niños sanos desempeñan un papel fundamental en la promoción de la salud del adulto, un concepto avalado por los líderes empresariales como esencial para construir la infraestructura humana de la economía y la sociedad estadounidenses.

Aunque las visitas de atención del niño sano se centran en la salud y el bienestar del niño, la realidad es que el niño vive con una familia. El contexto del niño dentro de la unidad familiar también es fundamental para este objetivo principal y, por tanto, tal vez también sea necesario *abordar las necesidades de la familia,* lo que incluye a los progenitores u otros adultos. El abordaje de las necesidades puede conseguirse de maneras tan sencillas como escuchar empáticamente, ofrecer reconocimiento y derivar a los recursos adecuados, en la comunidad o en el propio hogar médico del adulto. Las estrategias dirigidas a dos generaciones que resultan beneficiosas tanto para el padre como para el hijo tienen una gran importancia.

PERIODICITY SCHEDULE Y GUÍAS

La frecuencia y contenido de las actividades asistenciales del niño sano derivan de la práctica basada en la evidencia y de la investigación. Además, las agencias federales y las organizaciones profesionales como la American Academy of Pediatrics (AAP) han desarrollado guías de asistencia, consensuadas por expertos y basadas en la evidencia. Las *Recommendations for Preventive Pediatric Health Care* o **Periodicity Schedule** (calendario de pruebas periódicas) son una recopilación de recomendaciones enumeradas según las consultas basadas en la edad (fig. 12.1). Su finalidad es orientar a los pediatras de atención primaria para realizar ciertos servicios y hacer deliberadamente observaciones en consultas de edades específicas; establece los criterios básicos de los *servicios preventivos* para niños y adolescentes estadounidenses y como tal se menciona en varias legislaciones. Se actualiza con regularidad y pueden consultarse por internet.

Se han elaborado directrices exhaustivas sobre cómo debería llevarse a cabo la asistencia de lactantes, niños y adolescentes sanos basadas en el Periodicity Schedule, que lo detallan aún más y recomiendan el modo según el cual los médicos deberían realizar las tareas indicadas en él. La guía estándar actual es la 4.ª edición de *The Bright Futures Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents* (https://brightfutures.aap.org/Pages/default.aspx). Estas directrices se han desarrollado por la AAP bajo la dirección de la Maternal Child Health Bureau de la U.S. Secretary o Health and Human Services, en colaboración con la National Association of Pediatric Nurse Practitioners, la American Academy of Family Physicians, la American Medical Association, la American Academy of Pediatric Dentistry, la asociación Family Voices y otras.

TAREAS DE LA ATENCIÓN DEL NIÑO SANO

La consulta del niño sano trata de fomentar el bienestar físico y emocional de niños y jóvenes. Los profesionales de la salud infantil, como pediatras, médicos de familia, personal de enfermería y auxiliares de enfermería aprovechan las ventajas de la oportunidad que proporciona la consulta del niño sano para sacar a la luz las preguntas y preocupaciones de los progenitores, obtener la información relevante sobre la salud de la familia y el paciente, realizar una exploración física e iniciar las pruebas de detección selectiva. Las tareas de cada consulta del niño sano consisten en lo siguiente:

1. Detección de enfermedades.
2. Prevención de enfermedades.
3. Promoción de la salud.
4. Guías preventivas.

Para lograr estos resultados, los profesionales sanitarios emplean técnicas encaminadas a detectar la enfermedad (o el riesgo de enfermedad) y proporcionan consejos sobre conductas de salud. Estas actividades llevan a la formulación de guías preventivas y consejos sanitarios adecuados.

La detección clínica de enfermedades en la consulta del niño sano se realiza mediante la exploración minuciosa por parte del médico, la vigilancia y la detección selectiva. En la atención del niño sano, la **vigilancia** se lleva a cabo en cada consulta de salud y se potencia al repetir las consultas y las observaciones a medida que se avanza por las distintas fases de desarrollo. Se basa en los conocimientos de un médico experimentado que realiza observaciones deliberadas a lo largo del tiempo. La **detección selectiva** es un proceso más protocolizado, en el que se utiliza algún tipo de herramienta de evaluación que se ha validado y cuya especificidad y sensibilidad se conocen. Por ejemplo, la *vigilancia* de la anemia se lleva a cabo determinando la historia dietética y buscando signos de anemia en la exploración física. La *detección selectiva* de la anemia se efectúa mediante análisis del hematocrito o de la hemoglobina. La *vigilancia* del desarrollo se basa en las observaciones de los progenitores y en la evaluación por parte de los profesionales clínicos responsables de la asistencia sanitaria pediátrica que tienen experiencia en el desarrollo infantil. La *detección selectiva* del desarrollo recurre a una herramienta o estrategia de detección selectiva estructurada, que es utilizada por profesionales experimentados o en la puntuación y la interpretación de cuestionarios cumplimentados por los progenitores.

La segunda acción esencial de la consulta del niño sano, la **prevención de la enfermedad,** puede constar tanto de actividades de *prevención primaria* aplicadas a una población completa como de actividades de *prevención secundaria* dirigidas a los pacientes con factores específicos de riesgo. Por ejemplo, el asesoramiento sobre la reducción de la ingesta de grasas es adecuado para todos los niños y familias. No obstante, el asesoramiento se intensifica en los jóvenes con sobrepeso y obesos, o cuando existen antecedentes familiares de hiperlipidemia y sus secuelas. El profesional de la asistencia sanitaria de niños y adolescentes necesita individualizar las estrategias de prevención de enfermedades a pacientes, familias y comunidades específicos.

Las actividades de **promoción de la salud** y **las guías preventivas** distinguen la consulta de supervisión de la salud del niño sano de todas las demás consultas llevadas a cabo en el sistema sanitario. La detección de enfermedades y su prevención atañen a todas las interacciones de los niños con los médicos y otros profesionales clínicos, pero la promoción de la salud y la guía preventiva desplazan el foco de atención al bienestar y a los puntos fuertes de la familia (p. ej., lo que se está haciendo bien y cómo se puede mejorar). Esta estrategia constituye una oportunidad para ayudar a la familia a tratar los asuntos de la relación, a abordar los temas relevantes sobre seguridad, a acceder a los servicios necesarios y a comprometerse con la familia extendida, la escuela, el vecindario y las organizaciones comunitarias y espirituales.

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

Recomendaciones para la asistencia sanitaria pediátrica preventiva

Bright Futures/American Academy of Pediatrics

Bright Futures. prevention and health promotion for infants, children, adolescents, and their families™

Cada niño y cada familia son únicos; por tanto, estas recomendaciones para la asistencia sanitaria pediátrica preventiva están diseñadas para la asistencia de los niños que reciben una crianza competente, carecen de manifestaciones de cualquier problema importante de salud y crecen y se desarrollan de un modo satisfactorio. Las cuestiones relativas al desarrollo, a la situación psicosocial y a las enfermedades crónicas en niños y adolescentes pueden requerir consejos frecuentes y visitas para tratamiento, aparte de las visitas de medicina preventiva. Puede ser necesario realizar visitas adicionales si las circunstancias del caso sugieren la existencia de variaciones de la normalidad.

Estas recomendaciones representan un consenso entre la American Academy of Pediatrics (AAP) y Bright Futures. La AAP sigue insistiendo en la gran importancia de la continuidad asistencial en la supervisión global del estado de salud, así como en la necesidad de evitar la fragmentación de la asistencia.

Consulte las orientaciones específicas por edad tal como se enumeran en las directrices Bright Futures (Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents.* 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017).

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o de la asistencia médica de referencia. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales puede ser adecuado realizar variaciones.

	LACTANTES								NIÑOS PEQUEÑOS						
EDAD[1]	**Prenatal**[2]	**Recién nacidos**[3]	**3-5 d**[4]	**1 m**	**2 m**	**4 m**	**6 m**	**9 m**	**12 m**	**15 m**	**18 m**	**24 m**	**30 m**	**3 a**	**4 a**
HISTORIA Inicial/intervalo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEDICIONES															
Talla y peso		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Perímetro cefálico		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
Peso para la talla		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
Índice de masa corporal[5]												●	●	●	●
Presión arterial[6]		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●
CRIBADO SENSORIAL															
Visión[7]		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●
Audición		●[8]	●[9] →	→	→	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●
DESARROLLO/SALUD CONDUCTUAL															
Cribado del desarrollo[11]								●			●		●		
Cribado del trastorno del espectro autista[12]											●	●			
Vigilancia del desarrollo		●	●	●	●	●	●		●	●		●		●	●
Evaluación psicosocial/conductual[13]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Evaluación del consumo de tabaco, alcohol y drogas[14]															
Cribado de la depresión[15]															
Cribado de la depresión materna[16]				●	●	●	●								
EXPLORACIÓN FÍSICA[17]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PROCEDIMIENTOS[18]															
Sangre neonatal		●[19]	●[20] →	→	→										
Bilirrubina neonatal[21]		●													
Cardiopatías congénitas críticas[22]		●													
Vacunaciones[23]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anemia[24]						★			●	★	★	★	★	★	★
Plomo[25]							★	★	● o ★[26]		★	● o ★[26]		★	★
Tuberculosis[27]				★			★		★			★		★	★
Dislipidemia[28]												★			★
Enfermedades de transmisión sexual[29]															
VIH[30]															
Displasia cervical[31]															
SALUD BUCODENTAL[32]							●[33]	●[33]	★		★	★	★	★	★
Barniz de flúor[34]							←	—	—	—	●	—	—	—	—
Suplementos de flúor[35]							★	★	★		★	★	★	★	★
GUÍA ANTICIPADA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

	NIÑOS MAYORES						ADOLESCENTES										
EDAD[1]	**5 a**	**6a**	**7 a**	**8 a**	**9 a**	**10 a**	**11 a**	**12 a**	**13 a**	**14 a**	**15 a**	**16 a**	**17 a**	**18 a**	**19 a**	**20 a**	**21 a**
HISTORIA Inicial/intervalo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEDICIONES																	
Talla y peso	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Perímetro cefálico																	
Peso para la talla																	
Índice de masa corporal[5]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Presión arterial[6]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CRIBADO SENSORIAL																	
Visión[7]	●	●	★	●	★	●	★	●	★	★	●	★	★	★	★	★	★
Audición	●	●	★	●	★	●	←	—	●[10]	→	←	●	→	←	—	●	→
DESARROLLO/SALUD CONDUCTUAL																	
Cribado del desarrollo[11]																	
Cribado del trastorno del espectro autista[12]																	
Vigilancia del desarrollo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Evaluación psicosocial/conductual[13]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Evaluación del consumo de tabaco, alcohol y drogas[14]							★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Cribado de la depresión[15]								●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cribado de la depresión materna[16]																	
EXPLORACIÓN FÍSICA[17]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PROCEDIMIENTOS[18]																	
Sangre neonatal																	
Bilirrubina neonatal[21]																	
Cardiopatías congénitas críticas[22]																	
Vacunaciones[23]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anemia[24]	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Plomo[25]	★	★															
Tuberculosis[27]	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Dislipidemia[28]		★		★	←	●	→	★	★	★	★	★	←	—	—	●	→
Enfermedades de transmisión sexual[29]							★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
VIH[30]							★	★	★	★	←	—	●	→	★	★	★
Displasia cervical[31]																	●
SALUD BUCODENTAL[32]	★	★															
Barniz de flúor[34]	→																
Suplementos de flúor[35]	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★					
GUÍA ANTICIPADA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

1. Si un niño solicita asistencia por primera vez en cualquier momento del programa, o si alguno de sus elementos no se ha cumplimentado a la edad sugerida, debe actualizarse el programa con la mayor prontitud posible.
2. Se recomienda la visita prenatal si los progenitores presentan un riesgo elevado, así como en el primer embarazo y a los que lo solicitan. La visita prenatal debe incluir la guía anticipada, los antecedentes médicos pertinentes y un debate sobre las ventajas de la lactancia materna y el método planeado de alimentación, según la comunicación The Prenatal Visit (http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1227.full).
3. En todo recién nacido debe practicarse una evaluación después del nacimiento; además hay que alentar la lactancia materna (y ofrecer instrucción y apoyo).
4. En todo recién nacido hay que practicar una valoración 3 a 5 días después del nacimiento y 48 a 72 horas después del alta hospitalaria que incluya la alimentación y la presencia de ictericia. En los niños que se alimentan al pecho hay que practicar una valoración formal de la lactancia materna, alentar su práctica y ofrecer normas a este respecto, según lo recomendado en la publicación «Breastfeeding and the Use of Human Milk» (http://pediatrics.aappublications.org/content/129/3/e827.full). En los recién nacidos que reciben el alta con menos de 48 horas de vida debe practicarse una exploración a las 48 horas del alta, según se recomienda en la publicación «Hospital Stay for Healthy Term Newborns» (http://pediatrics.aappublications.org/content/125/2/405.full).
5. Cribado según lo indicado en la publicación «Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report» (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/Supplement_4/S164.full).
6. En los lactantes y niños con enfermedades de riesgo específico debe medirse la presión arterial en las visitas efectuadas antes de los 3 años.
7. Se recomienda realizar un cribado de la agudeza visual a los 4 y 5 años, así como en los niños de 3 años colaboradores. A los 12 y 24 meses de edad se puede usar un cribado basado en instrumentos para evaluar el riesgo, además de las visitas preventivas realizadas entre los 3 y los 5 años de edad. Véanse las publicaciones «Visual System Assessment in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians» (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/e20153596) y «Procedures for the Evaluation of the Visual System by Pediatricians» (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/e20153597).
8. Confirmar que se completó el cribado inicial, comprobar los resultados y realizar el seguimiento según proceda. Los recién nacidos deben someterse a un nuevo cribado, según la publicación «Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs» (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/4/898/full).
9. Comprobar los resultados lo antes posible y realizar el seguimiento según proceda.
10. El cribado mediante audiometría con frecuencias elevadas entre 6.000 y 8.000 Hz debe realizarse una vez entre los 11 y los 14 años, una vez entre los 15 y los 17 años y una vez entre los 18 y los 21 años. Véase «The Sensitivity of Adolescent Hearing Screens Significantly Improves by Adding High Frequencies» (http://www.jahonline.org/argicle/S1054-139X(16)00048-3/fulltext).
11. Véase la publicación «Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders in the Medical Home: An Algorithm for Developmental Surveillance and Screening» (http://pediatrics.aappublications.org/content/118/1/405.full).
12. El cribado debe realizarse siguiendo las recomendaciones de la publicación «Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders» (http://pediatrics.aappublications.org/content/120/5/1183.full).
13. Esta evaluación debe centrase en la familia y puede incluir una evaluación de la salud social-emocional del niño, la depresión en el cuidador y los determinantes sociales de la salud. Véanse las publicaciones «Promoting Optimal Development: Screening for Behavioral and Emotional Problems» (http://pediatrics.aappublications.org/content/135/2/384) y «Poverty and Child Health in the United States» (http://pediatrics.aappublications.org/content/137/4/e20160339).
14. Se recomienda la herramienta de evaluación disponible a través de http://www.ceasar-boston.org/CRAFFT/index.php.
15. Se recomienda el cribado con el Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 u otras herramientas disponibles en GLAD-PC y en http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Documents/MH_ScreeningChart.pdf.
16. El cribado debe realizarse según lo indicado en la publicación «Incorporating Recognition and Management of Perinatal and Postpartum Depression into Pediatric Practice» (http://pediatrics.aappublications.org/content/126/5/1032).
17. En todas las visitas es esencial efectuar una exploración física apropiada con los lactantes totalmente desnudos y los niños mayores sin ropa y tapados con paños de un tamaño adecuado. Véase la publicación «Use of Chaperones During the Physical Examination of the Pediatric Patient» (http://pediatrics.aappublications.org/content/127/5/991.full).
18. Pueden modificarse en función del momento de incorporación al programa y de las necesidades individuales.

Fig. 12.1 Recomendaciones para la medicina preventiva en pediatría. *(De Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Copyright 2017, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL.* https://www.aap.org/en-us/documents/periodicity_schedule.pdf.*)*

No es posible abarcar todos los temas sugeridos por las guías exhaustivas, como las directrices *Bright Futures,* en los 18 minutos que dura, como promedio, una consulta del niño sano. Los profesionales de la asistencia pediátrica necesitan priorizar los aspectos fundamentales que deben cubrirse. Debería tenerse en cuenta la discusión de los siguientes aspectos:

- Ante todo, la agenda que el progenitor o el niño trae a la consulta de supervisión sanitaria.
- Los temas en los que la evidencia sugiere que el asesoramiento es eficaz para lograr un cambio conductual.
- Los temas en los que existe un fundamento claro sobre su relevancia esencial para la salud, como el ambiente de sueño para evitar la muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL), o la atención a la dieta y la actividad física.
- Un resumen de los progresos del niño en el desarrollo emocional, cognitivo y social, el crecimiento físico y sus puntos fuertes.
- Los aspectos que tratan las cuestiones, preocupaciones o problemas sanitarios específicos relevantes para la familia individual.
- Problemas específicos de la comunidad que podrían influir significativamente en la salud del niño (p. ej., la violencia del vecindario, de la que los niños necesiten protección, o la ausencia de carriles bici que podrían fomentar la actividad).

Esta estrategia debe dirigirse a *todos los niños,* incluidos los niños y jóvenes con necesidades sanitarias especiales. Los CSHCN no difieren de los demás niños en su necesidad de orientación sobre nutrición saludable, actividad física, progreso escolar, relaciones con los amigos, sentido saludable de autoeficacia y evitación de conductas de riesgo. En ocasiones, la realización de visitas frecuentes al hogar médico o a especialistas para abordar las necesidades sanitarias especiales enmascara una carencia de supervisión general de la salud. La coordinación de consultas especializadas, monitorización de la medicación y valoración funcional, que debería llevarse a cabo en sus consultas periódicas, necesita sopesarse con una discusión de las formas específicas que tiene el niño para realizar las tareas emocionales, sociales y del desarrollo de la infancia y la adolescencia. Una planificación asistencial global e integrada para CSHCN debe fomentar las alianzas entre los hogares médicos, las familias y los jóvenes mediante el establecimiento de objetivos y la negociación de los siguientes pasos a seguir. En este proceso la gestión de las afecciones crónicas y la vigilancia de la salud (que incluye el compromiso por parte del adolescente y planificar la transición a la asistencia del adulto) tienen lugar en el contexto de una relación asistencial efectiva, en el que se colabora para mejorar los resultados de la salud y la eficiencia de las prestaciones asistenciales.

LACTANCIA Y PRIMERA INFANCIA

La nutrición, actividad física, sueño, seguridad y el crecimiento emocional, social y físico, junto con el bienestar de los progenitores, son fundamentales para todos los niños. En cada consulta del niño sano existen aspectos específicos de cada niño individual, según su edad, situación familiar, condición de salud crónica o una preocupación de los progenitores, como el ambiente de sueño para evitar la MSIL, las actividades para perder peso y vallas de protección de las piscinas. También debería centrarse la atención en el medio familiar y en otros determinantes sociales de la salud, como la detección selectiva de la depresión de los progenitores (sobre todo la depresión materna posparto) y otras enfermedades mentales, violencia familiar, consumo de sustancias, nutrición inadecuada y falta de vivienda. Es igualmente importante identificar, reconocer y empoderar los puntos fuertes de las familias. Estos temas son esenciales para el cuidado de los niños pequeños.

La principal prioridad de la consulta del niño sano es contestar las preguntas de los progenitores y crear un ambiente en el que los padres se sientan cómodos para formular preguntas. Fomentar la asistencia basada en la familia y el trabajo conjunto con los progenitores incrementa la capacidad de suscitar las preocupaciones de los progenitores, sobre todo respecto al desarrollo, aprendizaje y conducta de su hijo. Los métodos basados en la evidencia, como la evaluación precoz de la alfabetización y la promoción de la lectura (p. ej., programa Reach Out and Read), establecen una estructura para la indagación, la vigilancia y la orientación eficaz de los padres en el contexto de la visita de supervisión de la salud.

Es esencial identificar a los niños con trastornos del desarrollo lo antes posible. La vigilancia del desarrollo en cada consulta, combinada con una detección selectiva estructurada de dicho desarrollo, de los trastornos neuromusculares y del autismo en determinadas consultas, es un modo de mejorar el diagnóstico, sobre todo de algunos de los retrasos más sutiles o de los trastornos del espectro del autismo, en los que se cree que una intervención temprana se asocia a una menor morbilidad.

INFANCIA INTERMEDIA Y ADOLESCENCIA

A medida que el niño entra en la edad escolar surgen consideraciones adicionales. Prestar atención a la autonomía en desarrollo requiere fomentar una relación médico-paciente distinta de la relación médico-niño-familia, con una mayor necesidad de intimidad y confidencialidad a medida que el niño crece. Las seis conductas sanitarias que tienen una mayor repercusión en la morbilidad y la mortalidad de los adolescentes y los adultos son: una actividad física escasa, una mala nutrición, la conducta sexual, el uso y abuso de sustancias (incluido el tabaco y la nicotina vaporizada) y conductas asociadas a lesiones accidentales e intencionadas. Otros aspectos que tienen la misma relevancia son el bienestar emocional y el diagnóstico y tratamiento precoces de los problemas de salud mental, prestando atención a las tareas del desarrollo propias de la adolescencia, la competencia en la escuela y otras actividades, las relaciones con los amigos y la familia, la autonomía, la empatía y el sentido de autovalía.

INTERVENCIÓN EN LA CONSULTA PARA LOS PROBLEMAS CONDUCTUALES Y DE SALUD MENTAL

Una quinta parte de las consultas infantiles de atención primaria son por problemas conductuales o de salud mental, o consultas por enfermedades complicadas con un problema de salud mental. Los pediatras y otros médicos de atención primaria que atienden niños deben sentirse razonablemente cómodos y poseer conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y criterios de derivación respecto al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 49), la depresión y otros trastornos del estado de ánimo (cap. 39), la ansiedad (cap. 38) y los trastornos conductuales (cap. 42), así como comprender la farmacología de los psicotrópicos prescritos con más frecuencia. Es importante familiarizarse con los servicios y especialistas en salud mental disponibles a nivel local, así como conocer los tipos de servicios indicados para realizar interconsultas o derivaciones de forma eficaz. A causa del reciente descubrimiento de la importancia del estilo de vida sobre los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad, una responsabilidad esencial del médico de atención primaria es fomentar los cambios conductuales para implantar una pauta regular de ejercicio, una dieta saludable, evitar sustancias tóxicas y utilizar de manera sensata los medios de comunicación. La **entrevista motivacional** proporciona un enfoque estructurado que se ha diseñado para ayudar a los pacientes y los progenitores a identificar la discrepancia entre su deseo de lograr la salud y las consecuencias de sus elecciones conductuales actuales. También permite que el médico emplee estrategias demostradas que han dado lugar a un plan iniciado por el paciente con el fin de realizar cambios.

Estrategias y marco basados en los puntos fuertes

Las preguntas sobre los logros escolares o extracurriculares o las características personales de competencia deberían integrarse en el contenido de la consulta del niño sano. Estas averiguaciones establecen un contexto positivo para la consulta, profundizan el trabajo conjunto con la familia e identifican el desarrollo saludable del niño, y facilitan la discusión sobre el desarrollo social y emocional con el niño y sus progenitores. Existe una intensa relación entre un desarrollo social y emocional adecuado (p. ej., fuerte conexión del niño con su familia, amigos sociales y tutores, competencia, empatía, autonomía adecuada) y una menor participación en todas las conductas de riesgo de la adolescencia (relacionadas con las drogas, el sexo y la violencia). Una estrategia organizada para la identificación y fomento de los puntos fuertes del niño durante las consultas de supervisión de la salud proporciona tanto al niño como a los progenitores un modo de comprender cómo fomentar que las tareas del desarrollo de la infancia y la adolescencia se logren de forma saludable. También ofrece la oportunidad de evaluar y comentar la salud de las relaciones dentro de la familia. Los CSHCN suelen seguir una evolución temporal diferente, pero presentan unas necesidades iguales de estimulación del desarrollo de unos lazos fuertes con su familia y con sus colegas, de competencia en diversos aspectos, de formas de hacer cosas para los demás y de una toma de decisiones independientes adecuada.

Cambio del sistema de consulta para la mejora de la calidad

Para facilitar la prestación eficaz de los servicios preventivos dirigidos a los niños y jóvenes, se dispone de programas de detección selectiva y folletos para los progenitores, organigramas, registros y cuestionarios que los progenitores y los jóvenes cumplimentan antes de la consulta, a los que puede accederse a través de *The Bright Futures Guidelines Toolkit;* se están desarrollando otras herramientas *online* para aplicar antes de la consulta. Estos esfuerzos forman parte de un plan nacional más amplio que se basa en una estrategia de equipo coordinada en el ámbito de la consulta y en el empleo de un análisis continuo para mejorar.

EVIDENCIA

Se debe utilizar la evidencia disponible para desarrollar recomendaciones sobre promoción de la salud y detección de la enfermedad. Las revisiones del

Periodicity Schedule de la AAP son sometidas a una rigurosa valoración en función de la evidencia; no obstante, muchas de las actividades más valoradas utilizadas en las consultas del niño sano no han sido sometidas a ninguna evaluación de su eficacia. La falta de evidencia casi siempre se asocia a la ausencia de estudios sistemáticos, por lo que no indica necesariamente que no exista un beneficio. De este modo, la consulta clínica con el niño sano también está orientada por las directrices y las recomendaciones, y requiere la integración de los objetivos clínicos, las necesidades de la familia y las realidades de la comunidad a la hora de buscar la mejor salud posible para el niño. La evidencia y los fundamentos de las recomendaciones del Periodicity Schedule (v. fig. 12.1) y de las directrices *Bright Futures* sobre las actividades sanitarias del niño sano son un equilibrio entre la evidencia procedente de la investigación, las directrices prácticas clínicas, las recomendaciones profesionales, las opiniones de los expertos, la experiencia y el conocimiento de las necesidades de la población de pacientes en el contexto de las características y dificultades de esa comunidad. Las decisiones clínicas o de asesoramiento y las recomendaciones también pueden estar basadas en la legislación local (p. ej., cinturón de seguridad) o en medidas de sentido común que probablemente no se estudiarán de forma experimental (p. ej., disminuir la temperatura del agua de los calentadores de agua, uso de sillas de coche), o en evidencias asociativas (p. ej., ver televisión se asocia a una conducta violenta en los niños pequeños). Lo que resulta más relevante, las decisiones clínicas y de asesoramiento sólidas son sensibles a las necesidades y deseos de las familias y apoyan la toma de decisiones centrada en el paciente.

ATENCIÓN DE NIÑOS Y JÓVENES EN EL CONTEXTO DE LA FAMILIA Y LA COMUNIDAD

Una práctica de asistencia sanitaria satisfactoria para los niños incorpora a las familias, está centrada en la familia y abarca el concepto de hogar médico. Un **hogar médico** se define como una asistencia primaria que es accesible, continua, exhaustiva, centrada en la familia, coordinada, compasiva y eficaz desde el punto de vista cultural. En un hogar médico el profesional clínico trabaja de forma conjunta con la familia y el paciente para asegurar que todas las necesidades médicas y no médicas del niño se satisfacen. Mediante este trabajo conjunto el profesional sanitario infantil ayuda al acceso de la familia/paciente y coordina la asistencia especializada, los servicios educativos, la atención extradomiciliaria, el apoyo a la familia y otros servicios comunitarios públicos y privados que son relevantes para la salud global del niño y la familia.

De forma ideal, las actividades de promoción de la salud no solo tienen lugar en el hogar médico, sino también a través de los miembros de la comunidad y otros profesionales sanitarios y educativos. La clave para ser más eficaz radica en la comunicación y coordinación en torno a proporcionar una información uniforme y exacta, con una comprensión clara del papel fundamental que desempeña la comunidad en el apoyo de las conductas saludables entre las familias. Las comunidades en las que los niños y las familias se sienten seguros y valorados, y donde pueden acceder a actividades y relaciones positivas, proporcionan la base fundamental que los profesionales sanitarios pueden construir y utilizar como referencia para los servicios necesarios que sirven de apoyo a la salud, pero que están fuera de la esfera del sistema sanitario o del hogar médico de atención primaria. Para el hogar médico y las agencias comunitarias es esencial identificar recursos mutuos, establecer una buena comunicación con las familias y entre sí, así como trabajar en conjunto para diseñar los sistemas de provisión de los servicios. Esta interacción es la práctica de la **pediatría comunitaria,** cuya única característica es su preocupación por toda la población: los que se encuentran bien pero necesitan servicios preventivos, los que tienen síntomas pero no reciben una asistencia eficaz y los que solicitan asistencia médica en la consulta del médico o en un hospital.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 13
Control de las lesiones

Brian D. Johnston y Frederick P. Rivara

En todos los países del mundo con rentas altas, y cada vez en más países con rentas medias y bajas, las lesiones son la causa más frecuente de muerte en la infancia y la adolescencia después de los primeros meses de vida (tabla 13.1 y fig. 13.1). Las lesiones constituyen una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad infantil evitables en Estados Unidos. La identificación de los factores de riesgo de las lesiones ha conducido a la elaboración de pro-

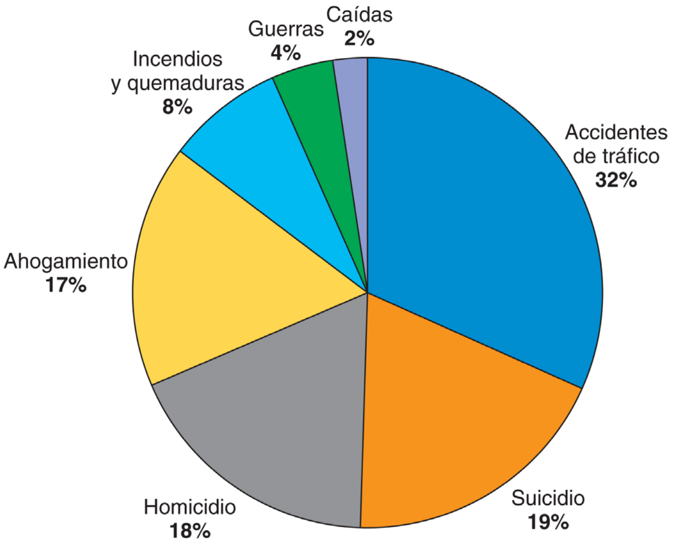

Fig. 13.1 Muertes por lesiones entre niños, adolescentes y adultos jóvenes a nivel mundial, entre 0 y 29 años de edad, 2012. *(De la WHO: Injuries and Violence: The Facts 2012. Geneva: World Health Organization, 2014.)*

gramas eficaces y satisfactorios para su prevención y control. El pediatra debe aplicar las estrategias para prevenir y controlar las lesiones en la consulta, en el servicio de urgencias, en el hospital y en el ámbito comunitario; estas estrategias deben llevarse a cabo de forma multidisciplinaria y polifacética.

Las lesiones presentan unos factores de riesgo y de protección identificables que se pueden utilizar para definir las estrategias preventivas. El término *accidente* implica un acontecimiento que ha sucedido por azar, sin un modelo y de forma imprevisible. En realidad, la mayoría de las lesiones que sufren los niños y las familias con riesgo elevado se produce en circunstancias bastante previsibles. *La mayoría de las lesiones son evitables.*

Se pueden reducir la morbilidad y la mortalidad de las lesiones no solo a través de la prevención *primaria* (evitando el primer suceso), sino también mediante la prevención *secundaria* y *terciaria*. Estos últimos dos enfoques incluyen **servicios médicos de urgencias** (SME) adecuados para niños con lesiones, **organización regional de la asistencia a niños con politraumatismos,** con quemaduras graves o con lesiones craneoencefálicas, y **servicios especializados en rehabilitación pediátrica** para intentar reintegrar a los niños a su nivel de funcionamiento previo.

El control de las lesiones también abarca las *lesiones intencionadas* (agresiones y lesiones autoinfligidas), que cada vez tienen mayor importancia en adolescentes y adultos jóvenes, y que, en algunas poblaciones, ocupan el primer o el segundo lugar como causas de muerte en esos grupos de edad. Muchos de los mismos principios para el control de las lesiones pueden aplicarse también a estos problemas; por ejemplo, limitar el acceso a las armas de fuego puede reducir tanto los disparos fortuitos como los suicidios y los homicidios.

MAGNITUD DEL PROBLEMA
Mortalidad

En Estados Unidos las lesiones causan el 42% de las muertes que se producen en niños de 1-4 años de edad y 3,5 veces más que las producidas por la siguiente causa, las anomalías congénitas. En el resto de la infancia y en la adolescencia, hasta los 19 años, el 64% de los fallecimientos se produce como consecuencia de lesiones, una cifra superior a las muertes producidas por todas las demás causas juntas. En 2016, en Estados Unidos las lesiones causaron 13.952 muertes (16,78 fallecimientos por 100.000 habitantes) entre individuos de hasta 19 años, lo que significa una pérdida de más años potenciales de vida que por cualquier otra causa. En 2016 las **lesiones accidentales** siguieron siendo la principal causa de mortalidad entre los menores de 24 años (v. tabla 13.1 y fig. 13.1).

Las **lesiones debidas a accidentes de tráfico** encabezan la lista de las muertes entre los niños en edad escolar y adolescentes, y son la segunda causa de muerte en niños de 1 a 4 años. En niños y adultos la mayoría de las muertes se produce por las lesiones de los *ocupantes* de vehículos a motor. Durante la adolescencia estas lesiones son la principal causa de muerte por lesiones y representan más del 50% de la mortalidad por traumatismos involuntarios en este grupo de edad.

Tabla 13.1 Lesiones mortales en Estados Unidos, 2015* [N (tasa por 100.000)]

CAUSA DE MUERTE	<1 año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	0-19 años
TODAS LAS CAUSAS	23.161 (583,4)	4.045 (25,3)	2.490 (12,2)	3.013 (14,6)	10.812 (51,2)	43.521 (53,0)
TODAS LAS LESIONES	1.616 (40,70)	1.660 (10,40)	960 (4,70)	1.468 (7,12)	8.148 (39,03)	13.952 (16,99)
Todas las accidentales	1.219 (30,70)	1.261 (7,90)	787 (3,85)	847 (4,11)	4.152 (19,65)	8.266 (10,07)
Ocupante de vehículo a motor	26 (0,65)	80 (0,50)	111 (0,54)	144 (0,70)	748 (3,54)	1.109 (1,35)
Peatón	12 (0,30)	175 (1,10)	98 (0,48)	117 (0,57)	329 (1,56)	731 (0,89)
Ahogamiento	38 (0,96)	425 (2,66)	147 (0,72)	103 (0,50)	253 (1,20)	966 (1,18)
Incendio y quemaduras	13 (0,33)	107 (0,67)	78 (0,38)	52 (0,25)	35 (0,17)	285 (0,35)
Intoxicación	9 (0,23)	34 (0,21)	13 (0,06)	28 (0,14)	771 (3,65)	855 (1,04)
Bicicleta	0 (0,00)	6 (0,04)	15 (0,07)	38 (0,18)	45 (0,21)	104 (0,13)
Armas de fuego	1 (0,03)	34 (0,21)	16 (0,08)	23 (0,11)	53 (0,25)	127 (0,15)
Caídas	7 (0,16)	19 (0,12)	5 (0,02)	14 (0,07)	66 (0,31)	111 (0,14)
Asfixia	1.023 (25,77)	118 (0,74)	35 (0,17)	39 (0,19)	43 (0,20)	1258 (1,53)
Todas las intencionales	276 (6,95)	339 (2,12)	146 (0,71)	585 (2,84)	3.959 (18,74)	5.305 (6,46)
Suicidio	0 (0,00)	0 (0,00)	7 (0,03)	436 (2,11)	2.117 (10,02)	2.560 (3,12)
Suicidio con arma de fuego	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	160 (0,78)	942 (4,46)	1.102 (1,34)
Homicidio	276 (6,95)	339 (2,12)	139 (0,68)	147 (0,71)	1.816 (8,59)	2.717 (3,13)
Homicidio con arma de fuego	11 (0,28)	64 (0,40)	68 (0,33)	95 (0,46)	1.611 (7,62)	1.849 (2,25)
Intencionalidad no determinada	121 (3,05)	60 (0,38)	27 (0,13)	36 (0,17)	137 (0,65)	381 (0,46)

**Información sobre lesiones* de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU.: sistema web de consultas estadísticas y de notificación (WISQARS) (sitio web). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), CDC (productor). https://www.cdc.gov/injury/wisqars/.

Datos de mortalidad por todas las causas del CDC, National Center for Health Statistics: Compressed Mortality File 1999–2015, Series 20, No 2U, 2016, recopilado a partir de los datos proporcionados por las 57 jurisdicciones de datos demográficos a través del Vital Statistics Cooperative Program, base de datos online CDC WONDER, octubre de 2018.

En general, el **ahogamiento** ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por lesiones involuntarias entre los niños de 1 a 19 años y su incidencia es máxima en la edad preescolar y al final de la adolescencia (v. cap. 91). En algunas zonas de Estados Unidos el ahogamiento es la principal causa de muerte por traumatismos entre los niños en edad preescolar. Las causas de fallecimiento por ahogamiento varían en función de la edad y la región geográfica. En niños pequeños predominan los ahogamientos en bañeras y piscinas, mientras que en niños mayores y en adolescentes se producen sobre todo en masas naturales de agua, mientras la víctima nada o navega.

Las **muertes relacionadas con incendios y quemaduras** representan el 3% de todos los fallecimientos traumáticos involuntarios; las mayores tasas corresponden a los menores de 5 años (v. cap. 92). La mayoría de estas muertes se deben a incendios domésticos y las causas del fallecimiento son la inhalación de humo o la asfixia, más que las quemaduras graves. Los niños y los ancianos son los que presentan más riesgo de sufrir estas muertes dadas sus dificultades para escapar de un edificio en llamas.

La **asfixia** es la causa de alrededor del 87% de todas las muertes fortuitas en niños menores de 1 año. Algunos casos se producen por atragantamiento con ciertos alimentos como perritos calientes, caramelos, uvas o frutos secos. Otros artículos no alimenticios que pueden causar atragantamiento son los chupetes demasiado pequeños, las bolitas y los globos sin inflar. Un número cada vez mayor de muertes por asfixia en lactantes corresponden a fallecimientos durante el sueño a causa de una ropa de cama poco segura, protectores de cuna o dormir con un adulto discapacitado. Es posible que hace algunos años estas muertes se hayan clasificado como síndromes de muerte súbita del lactante (v. cap. 402).

El **homicidio** es la tercera causa de muerte por lesiones en niños de 1- 4 años y en adolescentes (15-19 años) (fig. 13.2). El homicidio en el grupo de edad pediátrico se clasifica según dos modelos: el infantil (niños) y el adolescente. El homicidio infantil afecta a niños menores de 5 años y se asocia con malos tratos (v. cap. 16). El autor suele ser un cuidador y por lo general la muerte se produce como resultado de un traumatismo no penetrante en la cabeza o el abdomen. En el modelo adolescente toman parte compañeros o conocidos, y en el 88% de los casos se debe a armas de fuego, por lo general pistolas. Los niños entre estos dos grupos de edad sufren homicidios de ambas clases.

El **suicidio** es poco frecuente en niños menores de 10 años y solo el 1% de todos los suicidios ocurre en niños menores de 15 años. Después de los 10 años se produce un aumento marcado de las tasas de suicidio, de forma que este es en la actualidad la segunda causa de muerte entre los 15 y los 19 años. Los adolescentes nativos norteamericanos son los que tienen más riesgo, seguidos por los varones de raza blanca, y las mujeres de raza negra son las que tienen la menor tasa de suicidio en este grupo de edad. Alrededor del 40% de los suicidios en adolescentes está relacionado con armas de fuego (v. cap. 40).

Se ha producido un aumento abrupto y considerable de los fallecimientos por **intoxicación** accidental entre adolescentes y adultos jóvenes. En 2016 fue la segunda causa de muertes por lesiones entre los 15 y los 24 años. Muchos de estos fallecimientos fueron provocados por analgésicos y opiáceos de prescripción facultativa, como el fentanilo.

Lesiones no mortales

La mayoría de las lesiones en la infancia no son mortales. Aproximadamente el 12% de los niños y adolescentes recibe atención médica por una lesión cada año en los servicios de urgencias hospitalarias y al menos un número similar son atendidos en las consultas médicas. Un 2% de ellos requiere ingreso y el 55% sufre discapacidad, al menos temporal, a causa de sus lesiones.

La distribución de las lesiones no mortales es muy diferente a la de las producidas por traumatismos mortales (fig. 13.3). Las **caídas** son la principal causa tanto de asistencia en servicios de urgencias como de hospitalizaciones. Los **traumatismos relacionados con la bicicleta** son el tipo de lesiones deportivas y de ocio más frecuentes y constituyen cerca de 300.000 visitas anuales a los departamentos de urgencias. Las **lesiones no mortales,** tales como la encefalopatía anóxica tras el casi-ahogamiento, las cicatrices y desfiguraciones por quemaduras y los déficits neurológicos persistentes por traumatismos craneoencefálicos pueden asociarse con morbilidad grave, lo que conlleva cambios sustanciales en la calidad de vida de las víctimas y sus familias. En 2010, las lesiones no mortales experimentadas por los niños estadounidenses menores de 19 años causaron un gasto superior a 32.000 millones de dólares en costes médicos directos y asociados a las bajas laborales.

Lesiones en los niños a nivel mundial

Las lesiones de los niños son un problema global de salud pública para el que se necesitan esfuerzos preventivos en países de baja, media y alta renta per cápita. Entre 1990 y 2010 se redujo en un 53% la mortalidad entre personas de todos los grupos de edad por trastornos contagiosos, maternos, neonatales y nutricionales, mientras que la mortalidad debida a lesiones solo se redujo en un 16% (fig. 13.4).

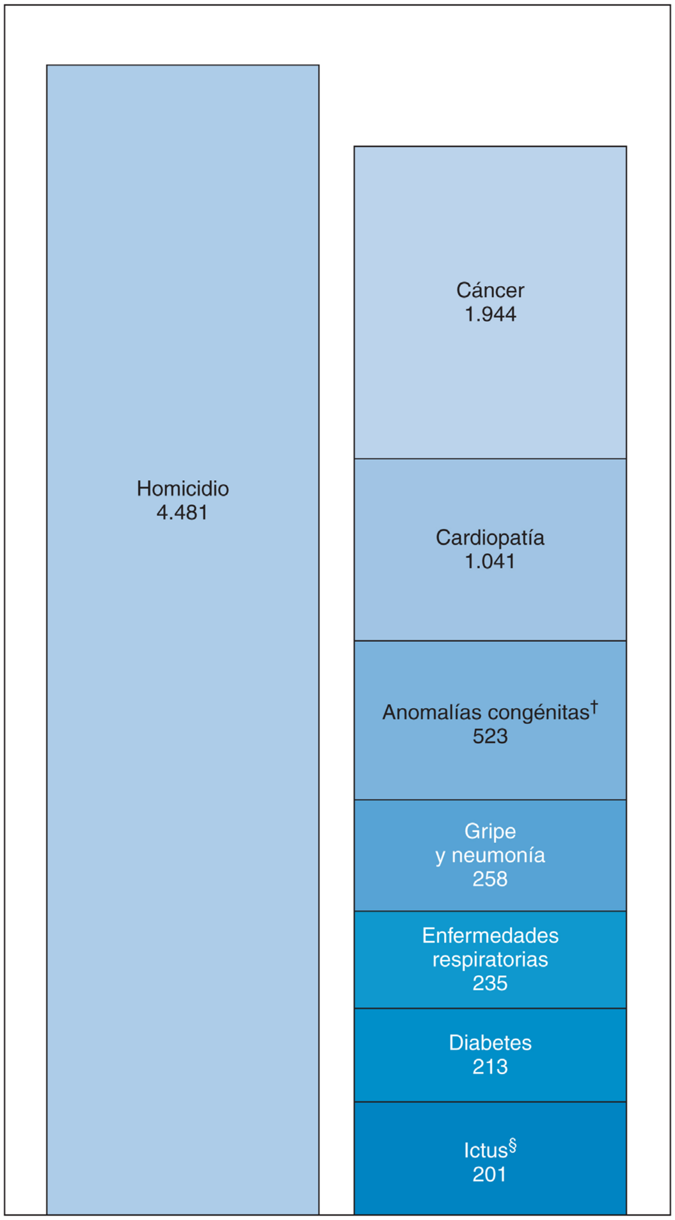

Fig. 13.2 Gráfico en el que se compara la tercera causa de muerte (homicidio) entre personas de 10-24 años con las causas de muerte que ocupan las posiciones 4.ª a 10.ª en el mismo grupo de edad en Estados Unidos. *No se incluyen las dos principales causas de muerte entre personas de 10-24 años en 2013: lesiones involuntarias (12.394 muertes) y suicidio (5.264); †anomalías congénitas; §enfermedades cerebrovasculares. *(De David-Ferdon C, Simon TR, Spivak H, et al: CDC grand rounds: preventing youth violence,* MMWR *64[7]:172, 2015.)*

Casi 1 millón de niños y adolescentes de todo el mundo fallecen por lesiones y violencia cada año, y más del 90% de estos fallecimientos tienen lugar en países de baja y media renta per cápita. A medida que la mortalidad infantil experimenta una «transición epidemiológica» debido a un mejor control de las enfermedades infecciosas y de la malnutrición, las lesiones se han convertido (y cada vez lo serán más) en la causa principal de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo, como sucede ahora en todos los países desarrollados. El ahogamiento es ahora la quinta causa más frecuente de mortalidad para los niños de 5-9 años a nivel global y en algunas naciones, como Bangladesh, es la causa principal de mortalidad infantil a partir del primer año de vida, siendo la tasa 22 veces mayor que la de todo el continente americano. Se estima que 1.000 millones de personas no tienen en la actualidad acceso inmediato a las carreteras; a medida que la industrialización y la motorización se generalicen, la incidencia de los accidentes de tráfico, las lesiones y la mortalidad por esta causa aumentarán. La mortalidad infantil por lesiones en los países de baja y media renta per cápita es el triple que en los países ricos, y refleja tanto una mayor incidencia

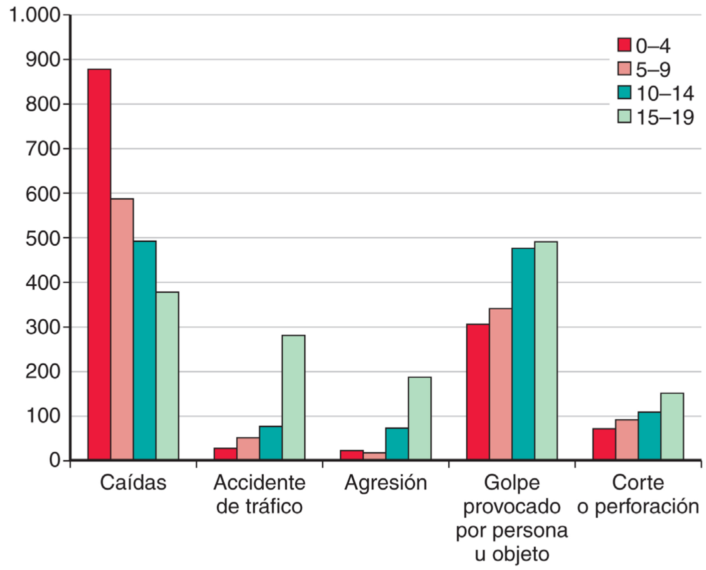

Fig. 13.3 Visitas al servicio de urgencias por lesiones, Estados Unidos, 2016. *(Datos del NEISS All Injury Program, dirigido por la Consumer Product Safety Commission, por número de lesiones. Estimación poblacional de la Bureau of Census de EE.UU.)*

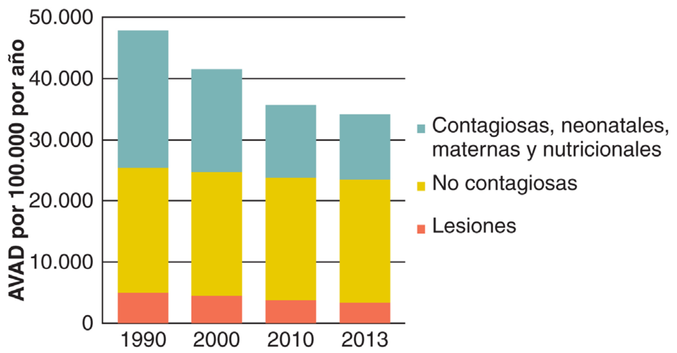

Fig. 13.4 Tasas de pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) por 100.000 habitantes y por año por principales grupos de causas. *(Datos del Institute for Health Metrics and Evaluation; GBD data visualization site. De Johnston BD: A safer world,* Injury Prev *22[1]:1–2, 2016.)*

de muchos tipos de lesiones como un índice de letalidad muy superior en los pacientes lesionados, debido a una falta de acceso a los servicios de urgencia y quirúrgicos. Al igual que en los países ricos, la prevención de las lesiones infantiles y la morbilidad y mortalidad consecuentes es factible con enfoques diversos, muchos de los cuales son baratos y de eficacia probada.

PRINCIPIOS DEL CONTROL DE LAS LESIONES

Hace tiempo la prevención de las lesiones se centró en intentar determinar con precisión las características innatas del niño víctima de lesiones con mayor frecuencia. La mayoría de los investigadores descartan ahora la teoría del «niño con predisposición al accidente». Aunque en los estudios longitudinales se ha demostrado que existe una asociación entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y un mayor número de lesiones, la sensibilidad y la especificidad de estos rasgos para identificar a los individuos con un riesgo elevado de sufrir lesiones son muy bajas. El concepto de *predisposición al accidente* es contraproducente porque desvía la atención de factores potencialmente más modificables, como el diseño de los productos o el entorno. Es más adecuado examinar el entorno físico y social de los niños con un número frecuente de lesiones que intentar identificar características particulares de personalidad o temperamento, que son difíciles de modificar. Es probable que los niños con un riesgo elevado de lesiones sean niños relativamente poco vigilados, con familias desorganizadas o sometidas a estrés, o que vivan en ambientes peligrosos.

Entre las medidas para controlar las lesiones se incluyen la educación o la persuasión, los cambios en el diseño de productos y la modificación del entorno social y físico. Las medidas para persuadir a la gente, en especial a

Tabla 13.2 Temas sobre prevención de lesiones que el pediatra debe tener presentes al ofrecer asesoramiento

RECIÉN NACIDO
Asientos para coches
Temperatura del agua del grifo
Detectores de humo
Entorno seguro durante el sueño
LACTANTE
Asientos para coches
Temperatura del agua del grifo
Medidas de seguridad en el baño
Prevención del atragantamiento
NIÑOS PEQUEÑOS Y PREESCOLARES
Asientos para coches o asientos elevadores
Medidas de seguridad en el agua
Prevención de las intoxicaciones
Prevención de las caídas
NIÑOS DE ENSEÑANZA PRIMARIA
Adquisición de destrezas como peatón
Adquisición de destrezas en el agua
Asientos elevadores y cinturones de seguridad
Cascos para bicicleta
Armas de fuego domésticas guardadas en lugar seguro
NIÑOS DE ENSEÑANZA MEDIA
Cinturones de seguridad
Armas de fuego domésticas guardadas en lugar seguro
Adquisición de destrezas en el agua
Seguridad al practicar deporte y prevención de las conmociones cerebrales
ADOLESCENTES MAYORES
Cinturones de seguridad
Consumo de alcohol y drogas, especialmente al conducir y nadar
Uso del teléfono móvil al conducir
Armas de fuego guardadas en lugar seguro
Seguridad al practicar deporte y prevención de las conmociones cerebrales
Lesiones laborales

los progenitores, para que cambien su conducta han constituido la mayor parte de los esfuerzos para controlar las lesiones. Probablemente es más útil hablar con los progenitores específicamente sobre el uso de asientos para el coche con dispositivos de sujeción para niños, del casco en los ciclistas, de la instalación de detectores de humo y de registros de la temperatura del agua, que dar consejos bien intencionados pero demasiado generales sobre la necesidad de vigilar al niño más de cerca, de ser más cuidadosos y de equipar la casa con elementos a prueba de niños. Esta información debe adaptarse a la etapa de desarrollo en la que está el niño y debe presentarse en pequeñas dosis en forma de guías preventivas durante las consultas del niño sano. En la tabla 13.2 se enumeran temas relevantes que se deben discutir en cada etapa del desarrollo del niño. Es importante reconocer la existencia de numerosos obstáculos para el cumplimiento de las medidas preventivas más allá de la sencilla adquisición de conocimientos; los pediatras deben estar familiarizados con recursos de la comunidad donde se puedan adquirir elementos de seguridad, como cascos de bicicleta, detectores de humo, bloqueos de gatillo para las armas de fuego y asientos para el coche, a un precio reducido.

Las estrategias más eficaces en la prevención de lesiones suelen ser las que implican **cambios en el diseño de productos.** Estas intervenciones pasivas protegen a todos los individuos de la población, con independencia del grado de colaboración o de destreza de cada persona, y es probable que tengan más éxito que las medidas activas que requieren cambios de conducta repetidos por parte de los progenitores o del niño. Para algunos tipos de lesiones no están disponibles intervenciones pasivas efectivas o no son factibles, por lo que hay que confiar mucho en los intentos de modificar el comportamiento de los individuos. Las modificaciones del producto más importantes y eficaces han sido las llevadas a cabo en los vehículos a motor, en los que la protección del habitáculo de pasajeros y el uso de airbags han tenido importantes efectos sobre el riesgo de lesiones. Otros ejemplos eficaces de las modificaciones del producto son la reducción de la temperatura del calentador del agua, la instalación de detectores de humo y el uso de tapones a prueba de niños para las medicinas y los productos domésticos. Muchas intervenciones requieren medidas tanto activas como pasivas. Los detectores de humo proporcionan una protección pasiva cuando están a pleno rendimiento, aunque es necesaria una modificación del comportamiento para asegurar el cambio de batería y el mantenimiento periódico.

La **modificación del entorno** requiere a menudo cambios mayores que los cambios de cada producto, pero puede ser muy eficaz para reducir lesiones. El trazado seguro de una carretera, el descenso del volumen de tráfico y los límites de velocidad en zonas pobladas, así como la eliminación de las pistolas del entorno doméstico o su conservación en un lugar seguro, son ejemplos de tales intervenciones. En este concepto se incluyen los cambios en el entorno social a través de la legislación mediante leyes que obliguen al uso de cinturones de seguridad y dispositivos de sujeción para niños, el empleo del casco por los ciclistas y leyes que promuevan la obtención gradual del permiso de conducir.

Las campañas de prevención que combinan dos o más de estos enfoques han sido especialmente eficaces a la hora de reducir lesiones. El ejemplo clásico es la combinación de legislación/normativa y educación para incrementar el uso de asientos con dispositivos de sujeción para niños y el cinturón de seguridad; otros ejemplos son los programas para promover el uso del casco en la bicicleta entre los niños en edad escolar y para mejorar la protección de los ocupantes de vehículos a motor.

FACTORES DE RIESGO PARA LAS LESIONES EN NIÑOS

Entre los factores de riesgo principales que se asocian con un incremento en el riesgo de lesiones en niños se incluyen la edad, el sexo, la raza y la etnia, el nivel socioeconómico, la localización rural o urbana y el entorno.

Edad

Los niños que empiezan a andar presentan el máximo riesgo de quemaduras, ahogamiento y caídas. El riesgo de intoxicación aparece cuando los niños adquieren movilidad y una conducta exploradora. Los niños pequeños en edad escolar presentan el mayor riesgo de sufrir lesiones como peatones o ciclistas (siendo las producidas por automóviles las más graves), como pasajeros en el automóvil o por quemaduras y ahogamientos. En los años de la adolescencia aumenta de forma considerable el riesgo de traumatismo como pasajero de un vehículo a motor, se mantiene el riesgo de quemaduras y ahogamientos y aparece uno nuevo, el de los traumatismos intencionados. Las lesiones relacionadas con actividades deportivas y recreativas, incluidas las conmociones cerebrales, se vuelven más frecuentes y más graves a medida que los niños crecen. Las lesiones laborales relacionadas con el trabajo infantil, en especial a los 14-16 años, son un riesgo adicional.

Las lesiones que se producen a una determinada edad representan un periodo de vulnerabilidad durante el cual un niño o un adolescente se enfrenta a una nueva tarea o un peligro para el que puede no tener las habilidades del desarrollo adecuadas para enfrentarse a él. Los niños que empiezan a andar no tienen el juicio necesario para saber que los medicamentos pueden ser venenosos o que algunas plantas de la casa no se comen; no entienden el peligro que representa una piscina o una ventana abierta a una altura de un segundo piso. En los niños pequeños los progenitores pueden poner en marcha de modo inadvertido este desequilibrio entre las habilidades del niño y las demandas que exige una tarea. Muchos progenitores confían en que sus hijos vuelvan a casa andando desde el colegio, el lugar de juego o la tienda, tareas para las que la mayoría de los niños no tienen la suficiente madurez. De igual forma, la falta de capacidades y experiencia para hacer frente a muchas tareas durante la adolescencia contribuyen a que aumente el riesgo de lesiones, en particular las relacionadas con accidentes de tráfico. El elevado número de accidentes de tráfico en adolescentes de 15-17 años se debe en parte a la inexperiencia, aunque también parece reflejar su nivel de desarrollo y madurez emocional. El alcohol y otras drogas, así como el uso del teléfono móvil, a menudo se suman a estas limitaciones.

La edad también influye en la gravedad de la lesión y en el riesgo de discapacidad a largo plazo. Los niños pequeños en edad escolar tienen una pelvis poco desarrollada. En un accidente de tráfico el cinturón de seguridad no sujeta por la pelvis sino por el abdomen, lo que supone un riesgo de lesión abdominal grave. Los dispositivos de sujeción adecuados para niños de 4-8 años requieren el uso de asientos infantiles específicos. Las lesiones craneoencefálicas traumáticas en niños menores de 2 años tienen un pronóstico mucho peor que en niños mayores o en adolescentes, debido en parte a la gravedad de los traumatismos craneoencefálicos provocados por maltrato.

Sexo

Desde los 1-2 años y a lo largo de toda la vida, los varones sufren más lesiones mortales que las mujeres. Durante la infancia esto *no* parece un resultado directo de las diferencias en el desarrollo de uno y otro sexo, y tampoco de

Tabla 13.3 Métodos de sujeción recomendados para niños

	LACTANTES	NIÑOS QUE EMPIEZAN A ANDAR (1-3)	NIÑOS PEQUEÑOS
Requisitos recomendados de edad/peso	Desde el nacimiento hasta 1 año o por debajo del límite de peso del asiento	Mayores de 1 año y 9-18 kg de peso	18-36 kg y menos de 1,45 m; generalmente entre 4 y 8 años
Tipo de asiento	Solo para lactante o convertible y de orientación posterior	Asiento convertible o con arnés de orientación anterior	Asiento elevador con ajuste para cinturón de seguridad
Posición del asiento	Solo en asiento de orientación posterior y colocado en el asiento trasero	Puede ir mirando hacia atrás hasta un peso de 13,5 kg si el asiento lo permite; generalmente de orientación anterior y colocado en el asiento trasero	Orientación anterior y colocado en el asiento trasero
Observaciones	Los niños deben usar un asiento de orientación posterior hasta la edad de 1 año y al menos 9 kg de peso El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por debajo	El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por encima La mayoría de los asientos requieren una correa de sujeción superior para la orientación anterior	Los asientos elevadores deben usarse con cinturones de seguridad de tres puntos Asegúrese de que el cinturón de seguridad se ajusta correctamente en el regazo/parte superior del muslo y que la sujeción de los hombros es adecuada y que cruza el tórax y los hombros, para evitar lesiones abdominales

Datos tomados de http://www.safercar.gov/parents/CarSeats.htm.

las diferencias de coordinación ni de fuerza muscular. La variación en la *exposición* al riesgo puede justificar el predominio masculino en algunos tipos de lesiones. Aunque los varones en todos los grupos de edad tienen tasas más elevadas de lesiones relacionadas con la bicicleta que las niñas, si se ajustan según la exposición este exceso de tasa se reduce. La diferencia entre ambos sexos en cuanto a las lesiones sufridas como peatones *no* parece deberse a diferencias en la longitud de los trayectos recorridos, sino más bien a diferencias en la *conducta* de chicos y chicas; no está claro si esta diferencia es genética o la consecuencia de la socialización de género. Un comportamiento de mayor riesgo junto con una frecuencia más elevada de consumo de alcohol puede explicar el número tan alto de accidentes de tráfico entre adolescentes varones. La tasa de lesiones asociadas a violencia es mayor entre los hombres debido a su mayor implicación en conductas de riesgo.

Raza y etnia

En Estados Unidos, los nativos norteamericanos tienen la mayor mortalidad a causa de lesiones accidentales, lo que refleja tanto una mayor incidencia como un peor acceso a la asistencia sanitaria tras sufrir traumatismos debido a su localización rural. Los niños y adolescentes afroamericanos tienen unas tasas más elevadas de lesiones que los de raza blanca, mientras que en asiáticos son menores y en hispanos son intermedias entre las de los negros y las de los blancos. Estas diferencias son incluso más pronunciadas para algunas lesiones. La tasa de homicidios para individuos afroamericanos de entre 15 y 19 años fue de 32,74/100.000 en 2016, frente a 5,59/100.000 en el caso de nativos norteamericanos y de Alaska, de 3,91/100.000 para personas de raza blanca y de 2,18/100.000 para los asiáticos. La tasa de suicidio para los jóvenes nativos norteamericanos fue 1,7 veces mayor que la de los blancos y 2,7 veces mayor que la de los negros. La tasa de muertes por homicidio con arma de fuego en niños afroamericanos entre 15 y 19 años es 10 veces mayor que en los de raza blanca y 17 veces mayor que la de los adolescentes de origen asiático.

Estas desigualdades parecen relacionarse sobre todo con la pobreza, el nivel de educación de los progenitores y con los entornos peligrosos. Las tasas de homicidio entre personas de raza negra son casi equivalentes a las tasas de las de raza blanca cuando se ajustan según el nivel socioeconómico. *Es esencial reconocer las diferencias raciales en cuanto a la incidencia de lesiones y la importancia del racismo en todos los estratos de la sociedad, pero resulta inadecuado atribuir su causa exclusivamente a la raza o a la etnia.*

Nivel socioeconómico

La **pobreza** es uno de los factores de riesgo principales para las lesiones en la infancia. La mortalidad por incendios, accidentes de tráfico y ahogamientos es 2-4 veces mayor en niños pobres. La mortalidad tanto para niños negros como blancos muestra una correlación inversa con el nivel de ingresos: cuanto mayor es el nivel de ingresos, menor es la tasa de muertes. En los nativos norteamericanos, la tasa de mortalidad es especialmente elevada. Otros factores que se deben tener en cuenta son las familias monoparentales, las madres adolescentes, la existencia de varios cuidadores, el estrés familiar y un número elevado de hermanos; estos elementos se producen principalmente en función de la pobreza más que ser factores de riesgo independientes.

Hábitat rural-urbano

Las tasas de lesiones suelen ser más altas en las zonas rurales que en las urbanas. Las tasas de homicidio son mayores en las áreas urbanas, al igual que los delitos violentos en general. En cambio, los suicidios en adolescentes son más numerosos en zonas rurales que en las urbanas. La tasa de letalidad debida a las lesiones suele ser dos veces más frecuente en las zonas rurales que en las urbanas, lo que refleja tanto la mayor gravedad de algunas lesiones (p. ej., accidentes de tráfico a velocidades mayores) como el peor acceso a los SME y la atención final del traumatismo en las zonas rurales. Algunas lesiones solo se observan en las zonas rurales, como las agrícolas que se producen en niños y adolescentes.

Entorno

La pobreza incrementa el riesgo de lesión en niños, al menos en parte por su efecto sobre el entorno. Los niños que son pobres tienen un riesgo mayor de lesiones porque están expuestos a más peligros en el ambiente que habitan. Pueden vivir en casas humildes, que tienen más probabilidades de estar en malas condiciones y menos de estar protegidas con detectores de humo. También es más probable que las carreteras de sus alrededores estén muy transitadas y que el vecindario sufra niveles elevados de violencia, y ellos tienen más probabilidad de ser víctimas de agresiones que los niños y adolescentes que viven en barrios. Enfatizar la importancia del entorno también resulta interesante porque desvía la atención de factores relativamente inmutables, como la dinámica familiar, la pobreza y la raza, y dirige los esfuerzos hacia factores que pueden modificarse mediante intervenciones.

MECANISMOS DE LESIÓN

Lesiones por accidentes de tráfico

Las lesiones por accidentes de tráfico son la causa principal de lesiones graves y mortales entre niños y adolescentes. Se pueden conseguir disminuciones amplias y mantenidas de las lesiones producidas por accidentes de tráfico mediante intervenciones identificables.

Ocupantes

Las lesiones a los pasajeros de vehículos son la causa principal de muertes por accidentes de tráfico entre niños y adolescentes. La tasa máxima de lesiones y de muertes en el grupo de edad pediátrico se produce, para ambos sexos, entre los 15 y 19 años (v. tabla 13.1). El uso de dispositivos de sujeción adecuados en los vehículos es el método único más sencillo para prevenir lesiones graves o mortales. En la tabla 13.3 se muestran los dispositivos de sujeción recomendados para las diferentes edades. En la figura 13.5 se observan ejemplos de asientos de seguridad para los coches.

Se ha prestado mucha atención a los pasajeros menores de 8 años. En este grupo es de esperar que el uso de dispositivos de sujeción, de asientos de vehículos para lactantes y de asientos elevadores reduzca los casos de muerte en un 71% y el riesgo de lesiones graves en un 67%. Los 50 estados de Estados Unidos y el distrito de Columbia tienen leyes que obligan al uso de esos dispositivos, aunque el límite de edad superior para los requisitos de asientos elevadores varía según los estados. Las instrucciones que los médicos dan a

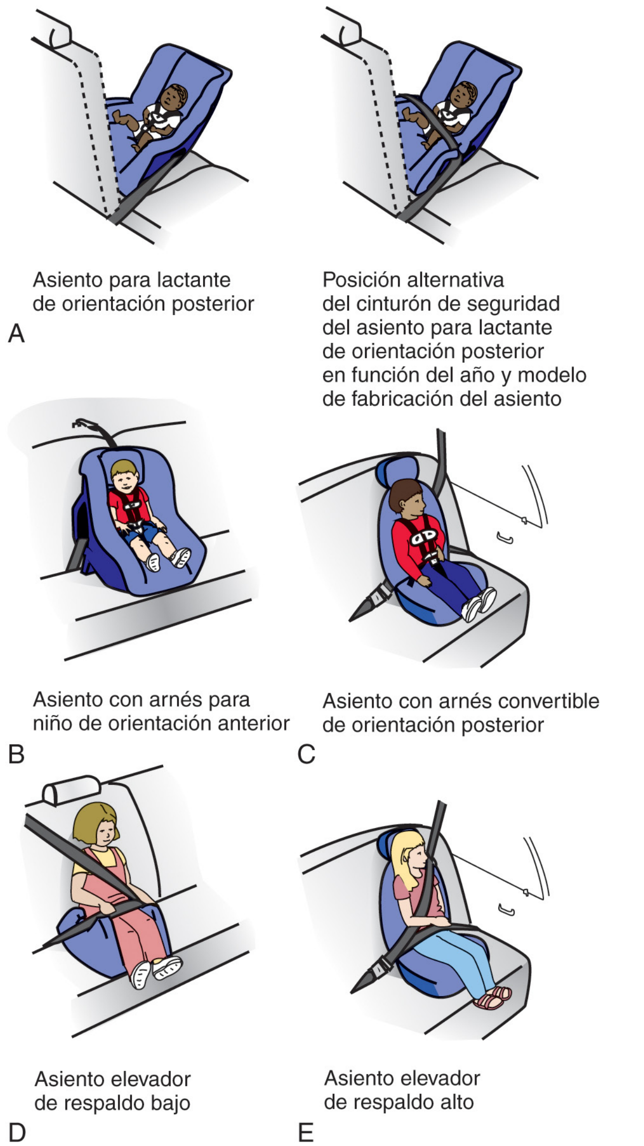

Fig. 13.5 **Asientos de seguridad para coche. A,** Asiento para lactante de orientación posterior. **B,** Asiento con arnés para niño de orientación anterior. **C,** Asiento con arnés convertible de orientación posterior. **D,** Asiento elevador de respaldo bajo. **E,** Asiento elevador de respaldo alto. *(De Ebel BE, Grossman DC: Crash proof kids? An overview of current motor vehicle child occupant safety strategies,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *33:33-64, 2003. Fuente: NHTSA.)*

los progenitores destacando los beneficios del uso de sujeciones en el asiento de los niños han conseguido que aumente el número de progenitores que aceptan esa medida. Los pediatras deben hacer ver a los progenitores que los niños que empiezan a andar que normalmente usan dispositivos de sujeción se comportan mejor durante los viajes en coche que los niños que no van sujetos.

Se puede consultar una guía detallada y una lista de dispositivos aceptables en la página de internet de la American Academy of Pediatrics (AAP)* y en la de la National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA)†. Los niños que pesan menos de 9 kg, aproximadamente, pueden usar un asiento para lactantes o se les puede colocar en un dispositivo de sujeción convertible para lactantes o niños que empiezan a andar. Los lactantes y niños de menos de 4 años deben situarse en el asiento trasero mirando hacia atrás; los demás niños se pueden acomodar en el asiento trasero en asientos con arnés para niños con orientación anterior, hasta que se les quede pequeño. Hay que insistir en la importancia de utilizar de forma adecuada estos asientos, incluida su colocación en la dirección correcta, el recorrido correcto del cinturón y que el niño esté bien abrochado al asiento. La legislación específica del diseño de los automóviles y de los productos ha hecho más sencillo, rápido y seguro el ajuste entre los asientos y el coche. *Los niños menores de 13 años no deberían ir nunca en el asiento delantero. Los airbags inflados pueden resultar mortales para los lactantes situados en asientos que miran hacia atrás y para los niños pequeños que ocupan el asiento delantero.*

Con frecuencia los niños mayores no van bien sujetos. Muchos viajan en el asiento de atrás sujetos tan solo con un cinturón de dos anclajes. Se ha demostrado que los **asientos elevadores** disminuyen el riesgo de lesión en un 59% y deberían usarse para niños que pesen entre 18 kg (≈4 años de edad) y 36 kg, tengan menos de 8 años y midan menos de 1,45 m. Muchos estados han ampliado sus leyes para asientos de coche para incluir a los niños con edad de ir en asientos elevadores. Los cinturones colocados por detrás o por debajo del hombro no protegen lo suficiente en caso de colisión y pueden incrementar el riesgo de lesiones graves. El uso de un cinturón de seguridad de dos puntos solo se ha asociado a un mayor riesgo de lesiones relacionadas con el cinturón de seguridad, sobre todo fracturas de la columna lumbar y lesiones de vísceras huecas del abdomen. Estas lesiones por flexión-distracción de la columna suelen asociarse a lesiones de los órganos abdominales.

El asiento trasero es mucho más seguro que el delantero tanto para los niños como para los adultos. En un estudio realizado con niños menores de 15 años, se observó que el riesgo de lesión en una colisión era un 70% menor para los niños que iban en el asiento trasero en comparación con los que se sentaban en el delantero. Los **airbags** frontales conllevan un riesgo de lesión grave o mortal por el propio airbag en niños menores de 13 años. Los airbags laterales también suponen un riesgo para los niños situados en los asientos delanteros y que se desplazan contra la puerta en el momento de la colisión. El lugar más seguro para los niños es el asiento intermedio trasero, con una sujeción adecuada para su edad y tamaño. Las intervenciones educativas y legislativas para aumentar el número de niños que viajan en el asiento trasero han tenido éxito.

El transporte de **prematuros** conlleva problemas especiales. La posibilidad de hipoxemia, asociada a veces con bradicardia, en prematuros que viajan sujetos a los asientos para niños ha llevado a la AAP a recomendar hacer una prueba en el asiento con observación de los lactantes nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional antes del alta, así como la administración de oxígeno o el uso de dispositivos de sujeción distintos para los lactantes que presenten hipoxemia o bradicardia, como por ejemplo asientos que puedan reclinarse y usarse como una cama en el coche.

Los niños que viajan en la caja trasera de las camionetas se exponen a un riesgo especialmente alto de lesiones, por la posibilidad de salir despedidos y sufrir lesiones graves.

Conductores adolescentes

Los conductores de 15-17 años tienen más del doble de colisiones que los mayores de 18 años. Los cursos oficiales de formación para conductores parecen ser ineficaces como medida primaria para reducir el número de estas colisiones y, de hecho, pueden ser contraproducentes al permitir conducir a los adolescentes. El riesgo de mortalidad y de lesiones graves es directamente proporcional a la velocidad del coche en el momento del impacto e inversamente proporcional al tamaño del vehículo. Los coches pequeños y rápidos incrementan el riesgo de un resultado mortal en caso de colisión.

El número de pasajeros que viajan con conductores adolescentes influye sobre el riesgo de accidente. El riesgo de muerte para los conductores de 17 años es un 50% mayor si conducen con un pasajero que si lo hacen solos, 2,6 veces más elevado con 2 pasajeros y el triple con tres o más pasajeros.

Los adolescentes que conducen de noche representan un elevado número de accidentes y accidentes mortales; los accidentes nocturnos suponen más del 33% de las víctimas adolescentes en accidentes de tráfico. Casi el 50% de los choques con víctimas mortales en los que participan conductores menores de 18 años se produce en un periodo de 4 horas antes y 4 horas después de la medianoche. Es 5-10 veces más probable que un adolescente tenga un accidente mortal mientras conduce de noche que si lo hace de día. La dificultad de la conducción nocturna junto con la inexperiencia de los conductores adolescentes parece ser una combinación mortal.

Otro factor de riesgo para los accidentes de tráfico en personas de cualquier edad, incluidos los adolescentes, es la **distracción al conducir.** Las causas de la distracción pueden ser *visuales* (apartar la vista de la carretera), *manuales* (retirar las manos de los controles del vehículo) o *cognitivas* (dejar de atender a la conducción o responder a sucesos críticos). Los **dispositivos electrónicos** combinan los tres modos de distracción y cada vez se consideran más como una amenaza importante para la seguridad del conductor, sobre todo entre adolescentes. En general, se cree que el repunte de la tasa de mortalidad por accidentes de tráfico por kilómetro conducido se debe a distracciones al conducir.

En 2017, el 39,2% de los conductores adolescentes reconocieron haber escrito un mensaje de texto o un correo electrónico mientras conducían en los últimos 30 días. Marcar un número de teléfono casi triplica el riesgo de sufrir un accidente y escribir un mensaje de texto lo aumenta hasta en 6 veces. A pesar de que la mayoría de los estados han prohibido escribir mensajes de

*http://www.healthychildren.org/english/safety-prevention/on-the-go/pages/car-safety-seats-information-for-families.aspx.

†https://www.nhtsa.gov/equipment/car-seats-and-booster-seats.

texto mientras se conduce, se desconoce el efecto sobre la forma de conducir derivado de dicha prohibición. Los padres deben establecer límites al uso de estos dispositivos por parte de sus hijos adolescentes; también existen intervenciones tecnológicas que permiten bloquear la señal del móvil en un vehículo que se encuentre en movimiento, los padres deberían plantearse su uso por parte de los hijos adolescentes.

Los **programas de concesión de permisos de conducir de forma gradual** constan de una serie de etapas a lo largo de un periodo establecido antes de que un adolescente pueda conseguir los derechos como conductor de manera total y sin restricciones. En un permiso de conducir graduado en tres etapas, el conductor en formación debe aprobar primero unas pruebas de visión y de conocimientos, lo que se sigue de la obtención de un permiso de aprendizaje y, una vez que se ha alcanzado una edad específica y que han aumentado las aptitudes de conducción, el conductor en formación puede optar a realizar el examen de conducción. Una vez que se obtiene un permiso provisional, el nuevo conductor tendrá un tiempo específico para llevar a cabo una conducción de bajo riesgo. Estos permisos de conducir graduales suelen aplicar restricciones iniciales sobre el número de pasajeros (sobre todo adolescentes) autorizados en el vehículo y restringen la conducción nocturna. El número de accidentes se redujo un 10-30% entre los conductores más jóvenes en los estados con un sistema de permiso gradual. Las características de estos programas varían considerablemente en los distintos estados. La obtención de unos beneficios óptimos para la seguridad depende del control de los padres y de su compromiso con los adolescentes en torno a las restricciones y responsabilidades de la conducción. Existen contratos de conducción para facilitar las conversaciones entre padres y adolescentes.

El **consumo de alcohol** es una causa destacada de traumatismos por accidentes de tráfico entre los adolescentes. La combinación de inexperiencia en la conducción y alcohol es particularmente peligrosa. Alrededor de un 20% de todas las muertes causadas en accidentes de tráfico en este grupo de edad se debe a una intoxicación alcohólica, ya que la conducción se ve alterada cuando las concentraciones de alcohol en sangre son de tan solo 0,05 g/dl. En 2017, alrededor del 16,5% de los adolescentes reconoce haber ido en un coche cuyo conductor había bebido y un 5,5% refiere haber conducido después de beber. En Estados Unidos todos los estados han adoptado una *política de tolerancia cero* con los conductores adolescentes y la bebida, es decir, que cualquier nivel de alcohol representa intoxicación alcohólica. Deben medirse los niveles de alcohol en sangre a todos los adolescentes víctimas de lesiones en accidentes de tráfico en el servicio de urgencias y realizarles una detección selectiva del consumo de alcohol de alto riesgo mediante pruebas de cribado validadas (p. ej., el CRAFFT o el Alcohol Use Disorders Identification Test [AUDIT]) para identificar a aquellos con problemas de alcoholismo (v. cap. 140.1). Las personas con indicios de alcoholismo no deberían abandonar el servicio de urgencias o el hospital sin que hayan recibido planes para un tratamiento adecuado de su problema. Las intervenciones en problemas de bebida pueden ser eficaces para reducir el riesgo de posteriores accidentes de tráfico. Incluso intervenciones breves en el servicio de urgencias mediante entrevista motivacional pueden tener éxito en la reducción del problema de la bebida en los adolescentes.

Otra causa que disminuye la capacidad de conducir es el **consumo de marihuana.** En 2017 casi el 20% de los alumnos de secundaria referían haber consumido marihuana en los 30 días previos. Actualmente (2018) el consumo recreativo de marihuana es legal en adultos en 9 estados de EE. UU. y su uso médico es legal en 30 estados, y en muchos otros se está valorando su legalización; quedan por determinar los efectos que esto pueda tener sobre los accidentes entre adolescentes. La marihuana a menudo se consume junto con alcohol u otras drogas, sin que se hayan establecido unos umbrales de concentración en sangre a partir de los cuales se produce un deterioro biológico. Por esta razón, es difícil estimar el efecto independiente de la marihuana sobre el riesgo de accidentes de tráfico.

Todoterrenos

Los todoterrenos son una causa destacada de lesiones en niños y adolescentes en muchas partes de Estados Unidos. Estos vehículos pueden alcanzar velocidades elevadas, sobre todo con niños que pesen poco, y son propensos al vuelco por su centro de gravedad elevado. Las lesiones ortopédicas y craneales son las lesiones graves más frecuentes que se observan en niños implicados en accidentes de todoterrenos. Los cascos pueden reducir de forma significativa el riesgo y la gravedad entre conductores de todoterrenos, pero su uso actual es muy bajo. Las iniciativas voluntarias de la industria por reducir el riesgo de lesiones parecen haber tenido un escaso efecto en aumentar la seguridad de los todoterrenos. La AAP recomienda que los niños menores de 16 años no los conduzcan.

Lesiones relacionadas con bicicletas

Cada año en Estados Unidos cerca de 161.000 niños y adolescentes reciben tratamiento en los servicios de urgencia a causa de las lesiones sufridas mientras montaban en bicicleta, lo que constituye una de las razones más frecuentes por las que los niños con traumatismos acuden al servicio de urgencias. En la mayoría de las lesiones graves y mortales por bicicleta existe un **traumatismo craneoencefálico.** Un paso lógico en la prevención de estas lesiones es el uso de **cascos.** Estos son muy eficaces y reducen el riesgo de cualquier lesión craneal en un 85% y el de traumatismo cerebral en un 88%, además de disminuir las lesiones faciales medias y superiores hasta en un 65%. Los pediatras pueden abogar de forma eficaz por el uso del casco en la bicicleta y deberían incorporar este consejo en sus programas de prevención para progenitores y niños. Los cascos recomendables son los que llevan un revestimiento interno de poliestireno que se fija de forma adecuada a la cabeza del niño. Los progenitores deberían evitar comprar cascos más grandes para dejar al niño «sitio para crecer».

La promoción del uso del casco puede y debe ir más allá de la consulta del pediatra. Las campañas de educación comunitaria encabezadas por asociaciones de médicos, educadores, asociaciones ciclistas y organizaciones al servicio de la comunidad han dado buenos resultados en el fomento del uso del casco por parte de los niños de todos los ámbitos socioeconómicos y han conseguido unos índices de utilización superiores al 70%, con una reducción concomitante en el número de lesiones craneoencefálicas. La aprobación de leyes sobre la utilización del casco también ha aumentado en gran medida dicha utilización.

Deberían tenerse en cuenta también otra clase de medidas preventivas, aunque las pruebas que apoyan su eficacia son limitadas. Los carriles para uso exclusivo de los ciclistas son un método lógico para separar bicicletas y vehículos a motor.

Lesiones en peatones

Las lesiones en los peatones son una causa importante de muerte traumática en niños y adolescentes en Estados Unidos y en la mayoría de los países industrializados. En los países de rentas bajas es mucho mayor la proporción de peatones fallecidos en accidentes de tráfico en carretera, sobre todo entre los 5 y los 14 años. Aunque la tasa de letalidad es inferior al 5%, las lesiones graves no mortales suponen un problema mucho mayor y representan 34.498 visitas anuales de niños y adolescentes a los servicios de urgencias. Estas lesiones son la causa más habitual de coma traumático en niños y una frecuente causa de fracturas graves en las extremidades inferiores, en especial en niños en edad escolar.

La mayoría de las lesiones ocurre durante el día y alcanza su máximo a la salida del colegio. Podría esperarse que la mejora de la iluminación o el uso de ropa reflectante previnieran pocas lesiones. Sorprendentemente, alrededor del 30% de las lesiones de los peatones ocurren mientras el individuo está en un paso de cebra señalizado, como reflejo quizá de una falsa sensación de seguridad y una relajación de la vigilancia en estas zonas. El riesgo de lesiones en peatones es mayor en vecindarios con un volumen elevado de tráfico, velocidades mayores de 40 km/h, ausencia de un lugar de juego infantil adyacente al domicilio, cuando existe hacinamiento en las viviendas y los niveles socioeconómicos son bajos.

Un factor de riesgo importante en las lesiones a peatones durante la infancia es el grado de desarrollo del niño. Los niños menores de 5 años están más expuestos a sufrir atropellos en las entradas para coches. Pocos niños menores de 9-10 años están, por su desarrollo, lo bastante capacitados como para controlar los riesgos del tráfico el 100% del tiempo. Los niños pequeños tienen poca capacidad de calcular la distancia y la velocidad del tráfico, y se distraen con facilidad con compañeros de juego u otros factores del entorno. Muchos progenitores no son conscientes de este posible desajuste entre las aptitudes del niño en edad escolar y las habilidades necesarias para cruzar la calle de modo seguro. Cada vez es más frecuente el uso de teléfonos y otros dispositivos móviles mientras se va caminando, lo que aumenta el riesgo de atropello por un vehículo a motor.

Es difícil prevenir las lesiones en los peatones, pero debe ser un proceso con múltiples enfoques. Los progenitores deben iniciar la educación de los niños en la seguridad como peatones a una edad temprana, que debe continuarse durante los años de colegio. Se debería enseñar a los niños más pequeños a no cruzar nunca la calle cuando están solos y a los mayores se les debería enseñar (y practicar con ellos) el modo de transitar en calles tranquilas con poco tráfico. Nunca deben cruzar las calles grandes estando solos, hasta que el niño tenga al menos 10 años y se haya comprobado que sigue las medidas de seguridad.

La legislación y la vigilancia policial son componentes esenciales de cualquier campaña para reducir las lesiones de los peatones. Las leyes que permiten cruzar los semáforos en rojo para girar a la derecha aumentan el peligro para los viandantes. En muchas ciudades pocos conductores ceden el paso a los peatones en los pasos de cebra, lo que es un riesgo en especial para los niños pequeños. Las modificaciones de ingeniería en el trazado de las calzadas son fundamentales como medidas de prevención pasiva. Las

más importantes son las medidas encaminadas a disminuir la velocidad del tráfico y alejarlo de los colegios y las áreas residenciales; estas medidas han sido respaldadas por los progenitores y pueden disminuir el riesgo de lesiones y muertes en un 10-35%. Otros cambios son las redes viales de dirección única, el emplazamiento adecuado de los pasos y las paradas de los autobuses escolares, las aceras en las zonas urbanas y residenciales, las líneas pintadas para delimitar los bordes de las carreteras en las zonas rurales y los reglamentos sobre el aparcamiento en las aceras. Los esquemas «tranquilizadores» sobre el tráfico que han empleado estas estrategias han dado muy buenos resultados en cuanto a la disminución de las lesiones en niños en Suecia, Países Bajos y Alemania, y cada vez más en Estados Unidos.

Traumatismos craneoencefálicos relacionados con el esquí y el *snowboard*

Es alentador el uso creciente de cascos en los deportes de nieve, como el esquí y el *snowboard,* ya que los traumatismos craneoencefálicos son la causa más frecuente de fallecimiento en estos deportes y los cascos reducen el riesgo de traumatismo craneal en un 50% o más. El uso de cascos no hace que los esquiadores asuman más riesgos y debería fomentarse en todos los deportes de nieve a cualquier edad, no solo en niños pequeños.

Lesiones relacionadas con incendios y quemaduras

Véase el capítulo 92.

Intoxicaciones

Véase el capítulo 77.

Ahogamiento

Véase el capítulo 91.

Traumatismo craneoencefálico

Véase el capítulo 85.

Lesiones por armas de fuego

Las lesiones de niños y adolescentes causadas por armas de fuego suceden en tres circunstancias diferentes: lesiones no intencionadas, intentos de suicidio y agresiones. La lesión puede ser mortal o dejar secuelas permanentes. Las **lesiones y muertes no intencionadas por arma de fuego** han ido disminuyendo y en 2016 fueron responsables de 127 muertes, lo que representa solo una pequeña porción de todas las lesiones por arma de fuego en niños y adolescentes. La mayoría de estas muertes se produce en adolescentes durante actividades de caza o recreativas. El **suicidio** es la segunda causa más probable de muerte por todas las causas en varones y mujeres entre 10 y 19 años. Durante las décadas de 1950 a 1970 las tasas de suicidios en niños y adolescentes se elevaron a más del doble; la tasa de suicidio con arma de fuego alcanzó su máximo en 1994 y disminuyó un 59% respecto a ese máximo en 2010 antes de aumentar gradualmente, en paralelo al aumento de la tasa global de suicidios. La diferencia en la tasa de muerte entre varones y mujeres se relaciona con el método utilizado en los intentos de suicidio. Las mujeres mueren con menos frecuencia en los intentos de suicidio, en parte porque utilizan métodos menos mortales (sobre todo fármacos) y quizá el grado de tentativa sea menor. El uso de armas de fuego en un acto de suicidio suele conllevar una mortalidad del 90%.

Los **homicidios** son, tras los accidentes de tráfico y los suicidios, la tercera causa de muerte en adolescentes mayores de 15 años. En 2016, 1.816 adolescentes de entre 15 y 19 años fueron víctimas de homicidios; el 63% fueron adolescentes afroamericanos, lo cual convierte al homicidio en la causa más frecuente de muerte en ese grupo de población. Más del 85% de los homicidios en adolescentes varones se relacionó con armas de fuego, de las cuales la mayoría eran pistolas.

En Estados Unidos alrededor del 36% de los hogares tenía armas de fuego en 2016. Las pistolas representan alrededor del 30% de las armas de fuego actualmente en uso, pero se relacionan con el 80% de los delitos y otros usos inadecuados. La tenencia de armas en el hogar incrementa el riesgo de suicidio entre adolescentes en 3-10 veces y el de homicidio en 4. En los hogares con pistolas, el riesgo para sus habitantes es bastante más elevado que la posibilidad de que dicha arma se utilice para hacer frente a un intruso; por cada muerte ocurrida en defensa propia puede haber 1,3 muertes involuntarias, 4,6 homicidios y 37 suicidios.

De entre todas las armas de fuego, las **pistolas** representan el mayor riesgo para niños y adolescentes. El acceso a ellas por parte de los adolescentes es sorprendentemente frecuente y no está restringido a los que se relacionan con bandas o actividades criminales. Unas medidas más estrictas para reducir el acceso a las pistolas por parte de los jóvenes, más que a todas las armas de fuego, podría ser el objetivo al que dirigir los esfuerzos para reducir las lesiones por disparos en niños y adolescentes.

Guardar las armas bajo llave, descargarlas, así como guardar las municiones bajo llave en lugares distintos reduce el riesgo de suicidio o de lesión fortuita por arma de fuego hasta un 73%. Dado que hasta un 30% de los hogares con armas tiene al menos un arma de fuego guardada de forma no segura, un posible enfoque para reducir estas lesiones sería centrarse en mejorar las costumbres de guardar las armas de fuego en los lugares donde viven o que visitan los niños y jóvenes. La evidencia referente a la eficacia del asesoramiento en la consulta para influir en las prácticas de almacenamiento de las armas de fuego es contradictoria; los programas más eficaces son aquellos en los que se facilitan dispositivos junto con los consejos.

Los adolescentes con problemas mentales y de alcoholismo presentan un riesgo especialmente alto de sufrir lesiones por arma de fuego. En ausencia de pruebas concluyentes los médicos deberían seguir trabajando con las familias para eliminar el acceso a las armas en estos hogares.

Caídas

Las caídas son la principal causa de **lesiones no mortales** en niños y adolescentes. En total se produjeron 2,3 millones de caídas no mortales en niños y adolescentes que acabaron en los servicios de urgencias solo en el año 2016; alrededor del 2,9% de esas visitas terminó en hospitalización o derivación. Se han llevado a cabo pocos estudios analíticos profundos, excepto en circunstancias especiales como las lesiones en los lugares de juego. Las estrategias para prevenir las caídas dependen de las circunstancias del entorno y del contexto social en el que se producen. Con el uso de dispositivos que evitan la salida se han reducido con éxito las *caídas por las ventanas,* y las lesiones por *caídas en los lugares de juegos infantiles* pueden eliminarse poniendo las superficies adecuadas como virutas de madera u otros materiales blandos que absorben la energía. El alcohol también puede contribuir a las caídas entre los adolescentes y se puede disminuir su número con medidas generales para reducir el consumo de alcohol.

Agresiones y comportamientos violentos

Aunque las tasas actuales de homicidios son mucho menores que cuando alcanzaron su máximo a finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990, el problema de la violencia y de las agresiones sigue siendo grave. El origen de la violencia en adultos y adolescentes tiene lugar en la infancia. Casi todos los adultos que cometen actos violentos suelen tener unos antecedentes de conducta violenta en la infancia o adolescencia. Algunos estudios longitudinales que han seguido a grupos de individuos desde el nacimiento han encontrado que la agresión tiene lugar pronto y que la mayoría de niños aprenden a controlarla en las fases tempranas de la infancia. Los niños que se convierten en adolescentes y adultos violentos no aprenden a controlar esta conducta agresiva.

Las medidas que más éxito tienen para controlar la violencia son las dirigidas a los niños y su familia. Incluyen las visitas a los hogares de personal de enfermería y paraprofesionales desde el periodo prenatal y durante los primeros años de vida para aportar apoyo y ayuda a los progenitores, especialmente a los que no tienen otros recursos. Se ha demostrado que la matriculación en programas de educación infantil precoz (p. ej., *Head Start*) empezando a la edad de 3 años es eficaz para mejorar el éxito escolar, mantener a los niños en la escuela y disminuir las posibilidades de que el niño sea un adolescente delincuente. Las medidas orientadas a la escuela, como las asignaturas para aumentar las habilidades sociales de los niños y mejorar las habilidades formadoras de los cuidadores, producen efectos a largo plazo sobre la conducta violenta y de asumir riesgos. La identificación temprana de los problemas conductuales por los pediatras de atención primaria puede conseguirse mediante el uso de herramientas formales de detección precoz. Las medidas en la adolescencia, como la terapia familiar, la terapia multisistémica y la acogida terapéutica pueden disminuir la conducta problemática y reducir de manera consiguiente la delincuencia y la violencia.

CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES DE LAS LESIONES

Muchos niños y sus progenitores presentan secuelas psicosociales debidas a los traumatismos. Los estudios en adultos indican que un 10-40% de los pacientes con lesiones hospitalizados tendrá **trastorno por estrés postraumático** (TEPT; v. cap. 38). En los niños con lesiones implicados en accidentes de tráfico el 90% de las familias tendrá síntomas de trastorno por estrés agudo tras el accidente, aunque el diagnóstico del trastorno de estrés agudo no prediga un TEPT posterior. Los cuestionarios normalizados que recogen datos del niño, de los progenitores y la historia clínica en el momento de la lesión inicial, pueden servir como pruebas útiles de detección precoz del TEPT. Las medidas tempranas sobre la salud mental, con un seguimiento estrecho, son importantes para el tratamiento del TEPT y para minimizar su efecto sobre el niño y su familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 14

Repercusión de la violencia en los niños

Marilyn C. Augustyn y Barry S. Zuckerman

El alcance de la violencia, tanto para la víctima, el agresor o los testigos, ya sea en persona o a través de los medios de comunicación, es lejano, profundo y duradero en todo el mundo. Se calcula que en el ámbito doméstico, el 80-95% de estas agresiones son presenciadas por un niño. La *exposición a la violencia* interrumpe el desarrollo sano de los niños de múltiples maneras. Los pediatras deben saber cómo abordar estos aspectos en los niños y las familias afectadas que estén a su cuidado **(asistencia sensible a los traumas).** Los profesionales clínicos también tienen una amplia responsabilidad como defensores ante las administraciones locales, estatales, nacionales e internacionales de un ambiente más seguro en el que todos los niños puedan crecer y desarrollarse.

La **contemplación de violencia** es perjudicial para los niños. Dado que sus secuelas como testigos son emocionales en lugar de físicas, puede que el pediatra no aprecie por completo su angustia y de ese modo pierda una oportunidad para aplicar las intervenciones necesarias. En los niños que no viven en zonas de guerra, la fuente de la primera exposición a la violencia suele ser la **violencia doméstica.** Solo en Estados Unidos, más de uno de cada 15 niños son testigos de violencia doméstica cada año, y alrededor de 275 millones de niños de todo el mundo se ven expuestos a la violencia doméstica cada año. La exposición a la violencia doméstica durante la lactancia y los primeros años de la infancia repercute en las relaciones de apego, y los niños en edad escolar que son testigos de violencia doméstica presentan dificultades para entablar amistades y mantenerlas, así como una mayor probabilidad de establecer relaciones inadaptadas con sus compañeros.

Otra forma de ser testigo de violencia consiste en la **violencia comunitaria,** un grave problema en Estados Unidos que afecta de forma desproporcionada a niños de áreas desfavorecidas. Aproximadamente el 22% de los niños son testigos de actos violentos en su familia o en su comunidad cada año; la *violencia presenciada* incluye agresiones y acoso escolar, abuso sexual, malos tratos por un cuidador y robo o vandalismo. Casi el 60% de los niños experimentarán o presenciarán algún acto violento durante la infancia. La contemplación de violencia puede ser un factor estresante significativo en las vidas de los niños. La contemplación de violencia comunitaria se relaciona con la interiorización de problemas como depresión y trastorno por estrés postraumático (TEPT) y con la exteriorización de problemas en forma de conductas delictivas, agresiones y toxicomanía.

El origen más habitual de exposición de los niños estadounidenses a la violencia corresponde a los **medios de comunicación,** lo que en ocasiones se denomina **violencia virtual.** Esta forma de violencia no se experimenta físicamente, sino que se experimenta de un modo realista a través de la tecnología y de juegos cada vez más intensos y realistas. No dejan de aumentar los distintos tipos de pantallas que forman parte de la vida diaria de los niños, como las de ordenadores, tabletas electrónicas y teléfonos móviles, que se suman a otras plataformas más consolidadas, como la televisión y el cine. Los sucesos trágicos recientes, como los tiroteos en masa y los actos de terrorismo, han aumentado el espectro del miedo entre los niños, ya que estos acontecimientos se representan continuamente en los múltiples dispositivos visuales con que entran en contacto. Aunque la exposición a la violencia de los medios de comunicación o virtual no puede equipararse a la violencia en la vida real, muchos estudios confirman que este tipo de violencia *desensibiliza* a los niños ante el significado y el impacto de la conducta violenta. La exposición a videojuegos violentos se asocia a: una puntuación combinada de agresividad más alta; un aumento de los comportamientos agresivos; un mayor número de pensamientos agresivos; un aumento de la agresividad afectiva, una mayor desensibilización, un menor grado de empatía y una mayor activación fisiológica. El uso de videojuegos violentos es un factor de riesgo para unos resultados adversos; no obstante, no existen datos suficientes para analizar un posible vínculo entre el uso de videojuegos violentos y la delincuencia o la conducta delictiva. Las intervenciones para reducir la exposición a la violencia en los medios de comunicación se recogen en la tabla 14.1.

Tabla 14.1 Recomendaciones de salud pública para reducir los efectos de la violencia que aparece en los medios de comunicación sobre los niños y adolescentes

Obligaciones de los progenitores
- Ser conscientes de los riesgos asociados a la contemplación de imágenes violentas por parte de los niños, pues fomenta actitudes agresivas, conducta antisocial, miedo y desensibilización
- Revisar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en los medios al alcance de los niños antes de que estos la vean
- Ayudar a los niños a comprender las imágenes violentas adecuadas a su nivel de desarrollo

Obligaciones de los profesionales
- Ofrecer ayuda y consejos a los padres que permiten a sus niños un acceso sin supervisión a imágenes de extrema violencia, pues esto puede considerarse una forma de maltrato y abandono emocional
- Educar a todos los niños pequeños en una evaluación crítica de las películas, en términos de realismo, justificación y consecuencias
- Ejercer un mayor control sobre el acceso a los medios de entretenimiento cargados de una violencia inapropiada por parte de personas jóvenes en instituciones para delincuentes
- Utilizar material de películas violentas en programas de control de la ira bajo supervisión

Obligaciones de los productores de los medios de comunicación
- Reducir el contenido violento y fomentar temas y campañas de publicidad en contra de la violencia
- Asegurar que cuando se presente la violencia sea en su contexto y asociada a remordimiento, crítica y castigo
- Asegurar que la acción violenta no está justificada o que sus consecuencias no se subestiman

Obligaciones de los responsables de diseñar políticas al respecto
- Vigilar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en todas las formas de medios de comunicación y aplicar las directrices, estándares y multas apropiadas
- Asegurar que la concienciación en los medios de comunicación es una prioridad y una parte del programa de estudios de las escuelas

De Browne KD, Hamilton-Giachritsis C: The influence of violent media on children and adolescents: a public-health approach, *Lancet* 365:702–710, 2005.

REPERCUSIÓN DE LA VIOLENCIA

Todos los tipos de violencia tienen una profunda repercusión sobre la salud y el desarrollo, tanto psicológicos como conductuales; influye en cómo los niños ven el mundo y su sitio en él. Los niños llegan a considerar el mundo un lugar peligroso e impredecible. Este miedo puede frustrar su exploración del entorno, esencial para su aprendizaje durante la infancia. Los niños pueden experimentar un terror abrumador, impotencia y miedo incluso aunque no estén en peligro inminente. Los preescolares son los más vulnerables a las amenazas contra la seguridad (o seguridad percibida) de sus cuidadores. Además, la alta exposición a la violencia en los niños mayores se correlaciona con peores rendimientos en la escuela, síntomas de ansiedad y depresión, y menor autoestima. La violencia, en especial la doméstica, también enseña a los niños unas lecciones tempranas, especialmente importantes, sobre el papel de la violencia en las relaciones humanas. La violencia puede cambiar el modo en el que los niños ven su futuro; es posible que crean que pueden morir a una edad temprana y, por tanto, asumir más riesgos, como consumir alcohol y drogas, no utilizar los cinturones de seguridad y no tomar la medicación prescrita.

Algunos niños expuestos a violencia grave o crónica pueden sufrir TEPT y muestran emociones restringidas, dificultad de concentración, trastornos neurovegetativos y vivencias de repetición del trauma a través del juego o la acción (v. cap. 38). Según los criterios diagnósticos del TEPT en niños de 6 años o menos que figuran en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5), más del 50% de los preescolares podrían experimentar síntomas clínicamente significativos de TEPT después de presenciar violencia doméstica. Aunque es posible que los niños pequeños no cumplan por completo estos criterios, algunos cambios conductuales se asocian a la exposición a traumas, como los trastornos del sueño, conductas agresivas, nuevos miedos y mayor ansiedad por la separación (apegamiento). Un reto en el tratamiento y diagnóstico del TEPT pediátrico consiste en que el cuidador del niño expuesto al mismo trauma también puede estar sufriendo dicho trauma.

Diagnóstico y seguimiento

El modo más simple de reconocer si la violencia se ha convertido en un problema en una familia es preguntar sistemáticamente tanto a los niños (aproximadamente a partir de los 8 años, según cada caso) como a sus padres. Esto resulta fundamental durante el embarazo y el periodo posparto inmediato, cuando las mujeres están en el momento de mayor riesgo de sufrir maltratos. Es esencial

asegurar a las familias que no se les está eligiendo únicamente a ellas, sino que a todas se les pregunta sobre su exposición a la violencia. Por ejemplo, en algunas familias resulta útil una aproximación directa: «la violencia es un problema destacado en nuestro mundo actual y nos influye a todos en nuestra sociedad. Por esa razón pregunto a todos mis pacientes y familias por la violencia que han experimentado en sus vidas…». En otros casos puede ser útil empezar con preguntas generales y a continuación pasar a otras más específicas. Por ejemplo: «¿cree Ud. que está seguro en su casa y en el vecindario? ¿Alguien le ha hecho daño alguna vez a Ud. o a su hijo?». Cuando la violencia ha afectado al niño, se deben reunir detalles sobre sus síntomas y conductas.

Muchos padres y niños expuestos a violencia pueden ser aconsejados eficazmente por el pediatra. Con independencia del tipo de violencia al que haya estado expuesto el niño, los siguientes aspectos forman parte de la orientación: 1) revisión cuidadosa de los hechos y detalles del suceso, 2) conseguir acceso a los servicios de apoyo, 3) proporcionar información acerca de los síntomas y conductas comunes en los niños expuestos a la violencia, 4) ayudar a recuperar una sensación de estabilidad a la familia para potenciar la sensación de seguridad del niño y 5) ayudar a los padres a hablar con sus hijos sobre el hecho. Cuando los síntomas son crónicos (más de 6 meses) o no hay mejoría, si el hecho violento trae consigo la muerte o partida de un progenitor, si los cuidadores no son capaces de empatizar con el niño o si existe una preocupación por la seguridad futura del niño, es esencial que la familia sea remitida a profesionales de salud mental para un tratamiento adicional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

14.1 Acoso, ciberacoso y violencia escolar

Megan A. Moreno y Elizabeth Englander

ACOSO Y CIBERACOSO

El acoso afecta a personas de cualquier edad, pero el mayor interés se centra en los niños y adolescentes. En el pasado, el acoso se consideraba a veces como un rito de iniciación o se le restaba importancia al asumir que eran «cosas de niños». Ahora se reconoce que el acoso puede tener profundas consecuencias a corto plazo y a largo plazo en todos los que intervienen, incluidos los agresores, los objetivos y los testigos. Las consecuencias del acoso pueden influir en las experiencias sociales, el progreso académico y la salud del niño.

El **acoso** se define como cualquier conducta agresiva indeseada por parte de otro joven o grupo de jóvenes que conlleva un desequilibrio de poder observado o percibido y que se repite en numerosas ocasiones o que tiene muchas probabilidades de repetirse. Por lo general, se excluye de este concepto la agresión entre hermanos y la violencia entre parejas de novios, aunque los estudios han asociado estos problemas con el *acoso entre compañeros*. La tecnología digital se consideró en un principio un contexto en el que podrían darse casos de acoso. Las investigaciones posteriores indican que el **ciberacoso** no es simplemente el acoso que tiene lugar a través de medios de comunicación electrónicos, sino un tipo de acoso con elementos distintivos, como la posibilidad de que un único suceso «se haga viral» y el uso de la tecnología como una herramienta para lograr un desequilibrio de poder.

Se considera que el acoso y el ciberacoso tienen más semejanzas que diferencias entre sí, por lo que las iniciativas de vigilancia y las estrategias de prevención e intervención deben estar dirigidas a ambos tipos de acoso.

Participantes en el acoso y nomenclatura

El acoso es una interacción social dinámica en la que una persona puede desempeñar diferentes papeles en distintas etapas. Un niño puede ser el autor del acoso, un objetivo del acoso, un testigo u observador o simplemente vivir en un ambiente en el que el acoso está generalizado. En cualquier experiencia de acoso, los papeles que desempeña cada niño pueden ser fluidos, de manera que un objetivo del acoso puede después convertirse en el autor o viceversa. Por esta razón, la nomenclatura habitual ha evolucionado para referirse a los niños como *autores* del acoso u *objetivos* del acoso con el fin de reflejar un estado, en lugar de etiquetar al niño como acosador o víctima, lo que sugeriría un papel estático y podría repercutir en la autoimagen del niño.

Epidemiología

El acoso es un problema generalizado durante la infancia y la adolescencia. Las estimaciones actuales sugieren que el acoso escolar probablemente afecta al 18-31% de los niños y jóvenes y que el 7-15% de los jóvenes experimentan ciberacoso. Las tasas aparentes de acoso se ven influidas por las preguntas que se formulan; la palabra «acosador» está estigmatizada y, una vez eliminada esa etiqueta, los jóvenes están más dispuestos a reconocer haber participado en actividades que pueden ser consideradas acoso. Las estimaciones de la prevalencia del acoso suelen basarse en las declaraciones de las víctimas (no de los autores), pero también en este caso el vocabulario utilizado influye en los resultados. Los objetivos de otros tipos de conflictos sociales puede sobreestimar o subestimar su propia situación como víctima del acoso si no se utilizan unos términos precisos durante la evaluación.

Factores de riesgo

Determinados grupos son más vulnerables al acoso, como los jóvenes que pertenecen al colectivo de lesbianas, gais, bisexuales, transexuales y *queer* (LGBTQ), los inmigrantes y pertenecientes a minorías raciales, los obesos y los jóvenes con discapacidades. Sin embargo, es importante reconocer que, aunque existan estos factores de riesgo individuales, el contexto y la situación también plantean unos factores de riesgo únicos. Algunos estudios han descubierto que los afroamericanos son víctimas de acoso más a menudo que los latinos, mientras que en otros estudios no se han encontrado diferencias entre los grupos. Los factores contextuales, como el clima escolar o la prevalencia de un grupo étnico concreto en el ámbito escolar, pueden ser factores importantes en una situación de acoso determinada. La **Youth Risk Behavior Survey** de 2015 descubrió que los estudiantes blancos tenían unas probabilidades muy superiores a las de los adolescentes negros de referir ser víctimas de acoso en la escuela o por internet. Por tanto, es importante reconocer que en cualquier situación de acoso, el individuo está incorporado en una situación dentro de un contexto social más amplio. Resulta útil utilizar este enfoque de *persona por situación y por contexto* para identificar por qué el acoso tiene lugar en determinadas situaciones y no en otras.

El acoso puede suceder en el contexto de otras conductas de alto riesgo. Los estudiantes portadores de armas, que fuman y beben alcohol más de 5-6 días/semana presentan un mayor riesgo de ser acosadores moderados. Aquellos que llevan armas, fuman, consumen más de una bebida alcohólica al día, presentan un rendimiento académico por encima de la media, pertenecen a familias acomodadas y se sienten irritables o con mal carácter diariamente poseen un riesgo máximo de intervenir a menudo en situaciones de acoso. La conducta negativa de los progenitores se relaciona con un aumento moderado del riesgo de convertirse en *acosador/víctima* (niños y adolescentes que actúan como autores y como objetivos) y efectos leves o moderados sobre ser un objetivo de acoso escolar.

Algunos factores de riesgo son específicos del ciberacoso. Entre los niños preadolescentes, un mayor acceso a la tecnología (p. ej., poseer un teléfono móvil) predice conductas de ciberacoso y algunos tipos de vejación digital. Además, la comunicación a través de la tecnología digital puede percibirse inequívocamente como hostilidad, y esas percepciones erróneas pueden a su vez incrementar las formas de acoso a través de medios electrónicos.

Consecuencias del acoso

La implicación en cualquier tipo de acoso se asocia a un peor ajuste psicosocial; los autores, los objetivos y los que actúan como autores y objetivos del acoso refieren más problemas de salud y un peor ajuste emocional y social. Las consecuencias del acoso, tanto tradicional como cibernético, son especialmente importantes en las esferas de la salud física, la salud mental y el rendimiento académico. El hecho de ser objetivo del acoso suele considerarse especialmente estresante. Se ha demostrado que este estrés tiene repercusiones para el cerebro en desarrollo y que se asocia a cambios del sistema de respuesta al estrés, lo que conlleva un mayor riesgo de dificultades académicas y para la salud. Las consecuencias a largo plazo de sufrir acoso en la infancia son un mayor riesgo de depresión, escasa autoestima y relaciones abusivas. Los resultados negativos para los autores del acoso consisten en un mayor riesgo de depresión y de toxicomanía. Las consecuencias para la salud mental tanto del autor como del objetivo de cualquier tipo de acoso son un mayor riesgo de depresión, escasa autoestima, aumento de las tendencias suicidas y ansiedad. Las dificultades académicas consisten en un mayor riesgo de mal rendimiento escolar, fracaso y abandono escolar.

VIOLENCIA ESCOLAR

Epidemiología

La violencia escolar es un importante problema en Estados Unidos. Casi el 40% de los escolares estadounidenses refieren al menos un episodio violento a la policía, con más de 600.000 víctimas anuales de delitos violentos. Entre los escolares de 13-18 años (enseñanza secundaria), el 8% sufrió amenazas o lesiones en zonas escolares en los últimos 12 meses y un 14% participó en peleas en el último año. No obstante, las muertes asociadas con la violencia escolar son raras. Durante el año escolar 2009-2010 se produjeron 17 homicidios por violencia escolar de niños de 5 a 18 años. De todos los homicidios

en jóvenes, menos del 2% se producen en los colegios. Mientras que en las escuelas urbanas se producen más episodios de violencia, las masacres de violencia con armas de fuego que suceden en las escuelas rurales y suburbanas demuestran que ninguna región es inmune a la violencia mortal.

Factores de riesgo

El acoso y llevar armas de fuego pueden ser precursores destacados de formas más graves de violencia escolar. Entre los responsables de muertes violentas en la escuela, el 20% habían sido víctimas de acoso y el 6% habían llevado un arma a la escuela en los últimos 30 días. La violencia no mortal, los problemas de salud mental, las tensiones raciales, los ataques de los estudiantes a los profesores y los efectos de los cambios económicos rápidos en las comunidades pueden provocar violencia escolar. Los factores de riesgo individuales de violencia son los antecedentes de violencia previa, el consumo de drogas, alcohol o tabaco, la asociación con delincuentes, el mal funcionamiento familiar, el mal rendimiento escolar y la pobreza en la comunidad.

Los factores de riesgo familiares son tener los hijos a una edad temprana, el bajo apego e implicación de los progenitores, unos estilos parentales autoritarios o permisivos (v. cap. 19) y la pobreza. Hay más violencia escolar en las áreas con tasas delictivas altas y con más bandas callejeras, que anulan la capacidad de los estudiantes de aprender en un entorno seguro y dejan a muchos niños con reacciones de estrés traumático y de duelo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL ACOSO Y LA VIOLENCIA ESCOLAR

Los pediatras disfrutan de una posición única para observar, tratar y abogar por una reducción de la repercusión del acoso y la violencia escolar mediante el tratamiento de los afectados e intentando evitar nuevos casos.

Signos y síntomas

Los signos de un niño que interviene en una situación de acoso o que está expuesto a la violencia escolar consisten en síntomas físicos, como insomnio, gastralgias, cefaleas y enuresis de nueva aparición. Pueden aparecer **síntomas psicológicos,** como depresión (v. cap. 39), soledad, ansiedad (v. cap. 38) e ideación suicida. Los **cambios conductuales,** como irritabilidad, escasa concentración, evitación de la escuela y consumo de sustancias son frecuentes. También puede haber **problemas en la escuela,** como fracaso escolar, problemas sociales y falta de amigos. Se debe establecer una vigilancia especial para aquellos niños de grupos vulnerables al acoso y la agresión, como aquellos con discapacidades, obesidad, inmigrantes o pertenecientes a minorías o al colectivo LGBTQ.

Detección del acoso

La evaluación de la intervención en situaciones de acoso y ciberacoso es un componente importante de las visitas a pediatra. Existen varias herramientas que pueden ser de ayuda a los pediatras, como las guías *Bright Futures,* que recomiendan realizar un cribado en todas las visitas preventivas de niño sano. Para ello hay que comenzar normalizando el cribado; por ejemplo, el médico puede informar al paciente de que el acoso es un tema del que habla con todos sus pacientes. Se recomienda definir el acoso según la definición uniforme, pero utilizar unos términos fácilmente comprensibles y adecuados para la etapa del desarrollo. Los médicos pueden preguntar a sus pacientes si han experimentado situaciones de crueldad repetida entre compañeros, ya sea como objetivo de dicha crueldad o como testigos de ella, o si alguna vez se han sentido enfadados o han tenido pensamientos malvados hacia otras personas. Si al paciente se le pregunta si es un acosador, las probabilidades de generar confianza o de obtener una respuesta sincera son escasas. También es importante preguntar si se han presenciado vejaciones a compañeros o violencia escolar. A través de estas conversaciones, es fundamental ofrecer apoyo y transmitir empatía al tiempo que se atrae el interés del paciente.

Un recurso útil que ayuda a los profesionales sanitarios a entablar y orientar estas conversaciones es la *Practice Enhancement Tool* desarrollada por el **Massachusetts Aggression Reduction Center** (MARC) y el Children's Hospital Boston (fig. 14.1). Comienza definiendo el acoso con unos términos fácilmente comprensibles y después se formula la pregunta «¿hay algún niño o un grupo de niños que se metan contigo o que te hagan sentir mal una y otra vez?». Esta herramienta también orienta al pediatra para formular preguntas acerca de experiencias digitales problemáticas, saber con quién ha hablado del problema y si ha servido de algo. Por último, ayuda al pediatra al insistir en la utilidad de hablar sobre los problemas sociales y explica cómo el médico puede ayudar al paciente.

La detección debe ser más cuidadosa en aquellos niños que muestran agresividad, un exceso de confianza, una falta de empatía o problemas de conducta persistentes. Es importante tener en cuenta que el acoso es un proceso dinámico y que un niño puede intervenir como autor y como objetivo en momentos diferentes. Los síntomas físicos, conductuales, psicológicos y académicos del acoso pueden solaparse con los de otros trastornos, como enfermedades, problemas de aprendizaje y alteraciones psicológicas. Por esta razón se recomienda etiquetar la conducta como *acoso* en vez de etiquetar al niño como «acosador».

El tratamiento del acoso y la violencia escolar consta de varios pasos. En primer lugar, es necesario asegurarse de que todas las partes interesadas comprenden la información pertinente (el paciente, los padres y el colegio). En segundo lugar hay que evaluar si el niño necesita un asesoramiento especializado o intervenciones de habilidades sociales. Se pueden recomendar actividades extraescolares (p. ej., clubes de teatro, programas de asesoramiento, deportes) como posibilidades para potenciar las habilidades sociales y la autoestima del niño. En tercer lugar, se debe garantizar que el paciente cuenta con el apoyo necesario tanto en casa como en el colegio. Los compañeros son una fuente especialmente eficaz de apoyo y se puede animar a los pacientes a pasar tiempo con los amigos, aunque los padres y educadores también son unas fuentes importantes de apoyo emocional. En muchos niños resulta beneficioso planificar actividades en contextos no estructurados (p. ej., comentar en qué parte del comedor podrían sentarse durante el almuerzo), mientras que en otros son más útiles las representaciones de roles. Por último, el clínico debería identificar los aspectos sobre seguridad, como la ideación y los planes suicidas, el consumo de sustancias y otras conductas de alto riesgo.

Una vez se sospecha o confirma una situación de acoso o ciberacoso, es necesario ofrecer educación y recursos a los padres y al niño. Algunos de estos recursos son la página web www.stopbullyin.gov, avalada por el Gobierno, así como el MARC. Ambos recursos proporcionan publicaciones gratuitas que pueden descargarse para facilitárselas a los padres y a las familias.

Para abordar en el contexto clínico los casos de acoso o exposición a la violencia a veces es necesario un enfoque multidisciplinar. Puede ser necesaria la participación de los profesores u orientadores escolares, así como derivaciones a psicólogos, trabajadores sociales o asesores. También hay que ocuparse de la salud mental de los progenitores y de los factores de riesgo.

Prevención

Los pediatras clínicos pueden esperar razonablemente que los colegios a los que acuden sus pacientes implanten programas de prevención de la violencia y el acoso. En lugar de centrarse únicamente en cambiar un objetivo del acoso, el éxito de las intervenciones depende del uso de estrategias escolares globales que incorporan múltiples partes interesadas. Se ha demostrado que el **clima escolar** tiene importantes efectos sobre la prevalencia de acoso, por lo que estas estrategias son fundamentales para la prevención primaria. Estos programas amplios incluyen simultáneamente reglas y sanciones escolares, formación de los docentes, planes de estudios y un alto grado de compromiso por parte de los estudiantes. Ocuparse del acceso a las armas de fuego, implicando a las organizaciones comunitarias y a los progenitores, así como apoyar la salud mental de los jóvenes, son esenciales para crear un clima escolar seguro.

Los programas de prevención del ciberacoso se encuentran en etapas incipientes, lo que refleja la incertidumbre sobre la prevalencia de esta práctica, quién la está llevando a cabo y desde dónde y cómo responden los estudiantes cuando son víctimas del mismo. Muchos colegios han establecido políticas contra el ciberacoso y cada vez están más implicados en enseñar directrices a la juventud acerca de las interacciones apropiadas en internet y en controlar los problemas de ciberacoso. En 2016, 23 estados incluían el ciberacoso en sus leyes estatales contra el acoso y 48 estados incluían el «acoso electrónico». Aunque los recursos judiciales no suelen ser la respuesta más productiva a los incidentes de acoso y ciberacoso, los pediatras deben conocer las leyes locales y estar preparados para facilitar a los padres más información acerca de estas leyes cuando lo necesiten. Los estudios sugieren que las intervenciones preventivas diseñadas para evitar el acoso tienen efectos sobre el ciberacoso y viceversa.

La American Academy of Pediatrics (AAP) ofrece un **plan de uso de los medios de comunicación en la familia** en línea y gratuito que facilita a las familias la elaboración de normas de uso de los medios de comunicación digitales y propone debates sobre la seguridad y las relaciones virtuales con el objetivo de prevenir las consecuencias negativas de las conductas e interacciones a través de internet. Esta herramienta está diseñada para que los miembros de la familia entablen conversaciones periódicas acerca de las experiencias en línea y de las normas y los valores familiares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Cuestionario pediátrico MARC/BACPAC: **Acoso y ciberacoso**

Fecha de visita a la consulta: ___________

Nombre del niño: ________________	Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino	¿Algún padre está presente en la entrevista? ☐ Sí ☐ No
Curso del niño: ________________	Edad del niño: _________ años ________ meses	Síntomas subjetivos (p. ej., TDAH, tics, sueño): ________________
¿Programa educativo individualizado? ☐ Sí ☐ No	Neurodesarrollo/diagnóstico psiq. (si lo hay): ________________	________________

COMENZAR DICIENDO:

«Como seguramente sabes, hoy en día los adultos se preocupan mucho por el acoso. Me gustaría hacerte unas pocas preguntas sobre este tema, pero quiero estar seguro de que entiendes de lo que estoy hablando. Cuando pregunto por el acoso, me refiero a cuando un niño (o un grupo de niños) se meten con alguien o se portan mal con alguien a propósito una y otra vez, no solo en una ocasión».

1. ¿Has presenciado algún acto de acoso en el colegio?

☐ **Sí** ☐ **No**

2. ¿Algún niño o grupo de niños se mete contigo o te hacen sentir mal una y otra vez?

☐ **Sí** (preguntar por la frecuencia)

(______ veces al día;____veces por semana;_____veces al mes;_____veces al año).

SI LA RESPUESTA ES **NO,** PASAR AL **PUNTO 3**

Si la respuesta es **SÍ:**
¿Dónde sucede esto? (marcar todo lo que proceda):

☐ clase	☐ comedor	☐ pasillos
☐ escaleras	☐ baños	☐ vestuarios
☐ patio	☐ autobús	☐ otros: ____________________

¿Qué te hicieron? (marcar todo lo que proceda):

☐ burlarse de mí	☐ reírse de mí	☐ insultarme
☐ rumorear	☐ inventarse cosas	☐ meterme en problemas
☐ empujarme, pegarme, tirarme cosas	☐ otros: ____________________________	

3. Y cuando estás con el ordenador en casa, ¿alguna vez alguien se ha portado mal contigo o se ha burlado de ti por internet?

☐ **Sí** (detalles):

____

____

Si la respuesta a las **preguntas 2 y 3** es **NO, FINALIZAR AQUÍ.** De lo contrario, continuar.

Fig. 14.1 Cuestionario pediátrico MARC/BACPAC* sobre acoso y ciberacoso. *Massachusetts Aggression Reduction Center y Bullying And Cyberbullying Prevention and Advocacy Collaborative. *(Copyright ©2013 Peter C. Raffalli, MD, and Elizabeth Englander, PhD.)*

(Continúa)

Cuestionario pediátrico MARC/BACPAC:
Acoso y ciberacoso

4. Es muy importante que entiendas que si te están acosando *nunca* es por tu culpa. El acoso está mal y nadie debería *jamás* acosar a otros. ¿Le has contado a algún adulto que se meten contigo?

☐ **Sí (¿A quién se lo has contado?)**

☐ Progenitor

☐ Profesor

☐ Otros: ____________________

Si la respuesta es sí… **¿Pudieron los adultos hacer que el acoso cesara?**

☐ **Sí** ☐ **No**

Si la respuesta es sí… **¿Te sentiste mejor después de contárselo?**

☐ **Sí** ☐ **No** **(«No pasa nada. De todas formas, a veces hablar sí que ayuda».)**

5. A veces sienta bien simplemente hablar de las cosas. Me gustaría hablar un poco más contigo. ¿Te gustaría tener la posibilidad de hablar con alguien sobre todo esto en breve?

☐ **Sí** (si la respuesta es SÍ, derivar a):

____

____

☐ **No**

SI LA RESPUESTA ES NO…

…«¿Quieres que yo intente ayudarte? Soy tu médico, así que podría hablar con el colegio para asegurarnos de que dejen de acosarte. No puedo prometerte que todo vaya a mejorar, pero sí sé que si no hacemos nada, lo más probable es que el acoso continúe y probablemente vaya a peor. Quiero que estés contento y seguro en el colegio. ¿Te parece bien si hablo con el colegio acerca de esto?

☐ **Sí**

(¿Con quién quieres que hable? Director/enfermero/orientador/profesor/otros: ____________)

☐ **No**

Fig. 14.1 ***(cont.)***

Cuestionario pediátrico MARC/BACPAC: **Acoso y ciberacoso**

Guía para la lista de comprobación/entrevista sobre acoso/ciberacoso

Preguntas de «calentamiento»: escuchar las respuestas pero no extenderse al respecto. No es necesario anotar las respuestas del niño.

› ¿Son simpáticos los niños de tu colegio?

› Háblame de algún niño del colegio que te caiga bien.

› Háblame de algún niño de tu colegio que no sea simpático.

(Breve réplica, como: «vale» o «eso está bien».)

Nota: las preguntas de calentamiento pueden omitirse si ya ha charlado con el niño.

Páginas web para padres/profesores/estudiantes:

The Massachusetts Aggression Reduction Center (MARC): **MARCcenter.org**

Bullying and Cyberbullying Prevention and Advocacy Collaborative (BACPAC) del Boston Children's Hospital: **bostonchildrens.org/BACPAC**

Stop Bullying Now del Gobierno de EE.UU.: **stopbullying.gov**

Si un niño está sufriendo acoso

Existen tres formas en las que puede ayudar a este niño:

1. **ASIGNÁNDOLE UN «ADULTO DE SEGURIDAD» EN EL COLEGIO CON EL QUE SIEMPRE PUEDA HABLAR (P. EJ., EL ENFERMERO, EL ORIENTADOR).**
2. **OFRECIENDO A SUS PADRES CONSEJOS PARA HACER FRENTE AL PROBLEMA (MEDIANTE FOLLETOS O PÁGINAS WEB).**
3. **OFRECIÉNDOLE SU APOYO PERSONALMENTE.**

Si el niño accede a su intervención, pida a los padres su consentimiento por escrito para compartir información con el colegio por escrito. Cuantos más detalles pueda facilitar el niño acerca de quién, qué, dónde y cómo sucede el acoso, más posibilidades tendrá el colegio para actuar. Explique esto al niño/padre y haga todo lo posible por recabar detalles sin presionar para redactar la carta para el colegio. Si el niño o el padre no consienten que se ponga en contacto con el colegio, facilíteles consejos/folletos (**MARCcenter.org**) para ayudar a los padres a interceder ellos mismos ante el colegio. Siempre debe documentar en la historia clínica la conversación mantenida en la consulta.

Fig. 14.1 ***(cont.)***

14.2 Violencia en los medios de comunicación

Megan A. Moreno

La juventud actual crece en un entorno con abundantes medios de comunicación, tanto de tipo tradicional como digitales. Los medios de comunicación *tradicionales* son la televisión (TV), la radio y las revistas; los medios de comunicación *digitales* consisten en contenido en línea que fomenta la participación interactiva y social. El mundo en línea ofrece a los jóvenes un acceso inmediato a formas de entretenimiento, información, conocimientos, contactos sociales y publicidad. Las redes sociales y los medios de comunicación interactivos permiten a los usuarios tanto crear como consumir contenidos. Algunos ejemplos de ello son las aplicaciones *(apps),* los videojuegos multijugador, los vídeos de YouTube y los videoblogs *(vlogs).*

Uno de los primeros estudios realizados acerca de los efectos de los medios de comunicación sobre la agresividad y la violencia fue el experimento del «muñeco Bobo», en el que se observó que los niños que presenciaban un modelo adulto agresivo tenían más probabilidades de mostrarse agresivos con un muñeco posteriormente. Se acepta de manera generalizada que la exposición a los medios de comunicación puede repercutir en la conducta; la industria publicitaria está basada en el concepto de que la exposición a los medios de comunicación puede modificar la conducta de compra. La exposición a contenidos sexuales a través de los medios de comunicación se ha asociado a un inicio más temprano de la actividad sexual. Sin embargo, la aplicación de estos mismos constructos a la violencia en los medios de comunicación es muy discutida. Algunos indican que tal vez deban tenerse en cuenta otros conceptos importantes, como los efectos de «dosis-respuesta» de los medios de comunicación o las interacciones entre los genes y el entorno.

Existen tres tipos principales de medios de comunicación a través de los cuales los niños pueden verse expuestos a la violencia: videojuegos, medios de comunicación tradicionales y redes sociales. La exposición a **videojuegos violentos** se asocia a varios resultados, como una puntuación combinada de agresividad más alta, un aumento de los comportamientos agresivos, un mayor número de pensamientos agresivos, un aumento de la agresividad afectiva, una mayor desensibilización, un menor grado de empatía y una mayor activación fisiológica

Las películas y la TV a menudo muestran unos modelos de conducta violentos con fines de entretenimiento. La violencia en los medios de comunicación no siempre describe el verdadero coste humano ni el sufrimiento causados por la violencia. Los efectos especiales hacen que la violencia virtual sea más creíble y más atractiva que en la vida real. En algunos niños, la exposición a la violencia en los medios de comunicación puede provocar ansiedad, depresión, trastorno por estrés postraumático o trastornos del sueño y pesadillas. La exposición repetida a los guiones conductuales presentados por los medios de entretenimiento pueden dar lugar a un aumento de los sentimientos de hostilidad, expectativas de agresiones, desensibilización respecto a la violencia y una mayor probabilidad de interactuar y responder a los demás con violencia.

Las **redes sociales** plantean unos riesgos parecidos de exposición a la violencia virtual aunque, debido a su naturaleza interactiva, este contenido puede percibirse como más personal o dirigido. Las redes sociales combinan los efectos de los compañeros y de los medios de comunicación, por lo que constituye un potente motivador de la conducta, ya se trate de contenidos creados por los propios adolescentes o de contenidos que pueden encontrar y compartir con sus compañeros. El modelo de influencia de Facebook describe 13 constructos diferentes en los que las redes sociales podrían influir en los usuarios, como el establecimiento de unas normas sociales y la conexión con una identidad. De este modo, la exposición a contenidos violentos a través de las redes sociales podría haber influido en la promoción de unas *normas sociales* o en la conexión de este tipo de contenido con la propia identidad.

DETECCIÓN

Es importante que los pediatras realicen una detección selectiva y asesoren a los pacientes y a sus familias acerca del uso de los medios de comunicación y la exposición a contenidos violentos. Tanto la cantidad como la calidad de los medios de comunicación son factores cruciales para los efectos que ejercen los medios de comunicación en los niños. Si se identifica un importante consumo de medios de comunicación por parte de un niño, el pediatra debe evaluar al niño en busca de conductas agresivas, temores o trastornos del sueño e intervenir en consecuencia.

RECOMENDACIONES (v. tabla 14.1)

Los pediatras pueden asesorar a los padres para ayudar a sus hijos a *evitar la exposición a cualquier forma de violencia en los medios de comunicación por debajo de los 8 años de edad.* Estos niños pequeños no poseen la capacidad de distinguir la fantasía de la realidad.

Los padres deben *seleccionar y visualizar los medios de comunicación con sus hijos*, lo que incluye jugar a los videojuegos con ellos, ver películas juntos y visualizar juntos el contenido de las redes sociales. A continuación, los padres pueden evaluar lo que enseñan estos juegos y programas acerca de la comunicación y las interacciones con los demás.

Los padres deben *sentirse empoderados para establecer restricciones* en los juegos o programas que ensalzan los tiroteos, asesinatos o las conductas que lastiman a otras personas. Los medios de comunicación poseen una potente capacidad de enseñanza y los padres pueden elegir cuánta violencia quieren que sus hijos aprendan. Los padres pueden recurrir a las valoraciones otorgadas por la industria, como la Motion Picture Association of America y la Entertainment Software Ratings Board, así como a recursos como Commonsense Media, para orientar sus elecciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

14.3 Efectos de la guerra sobre los niños

Isaiah D. Wexler y Eitan Kerem

Las consecuencias negativas de la guerra sobre los niños son demoledoras y persistentes —muerte, lesiones, desfiguraciones, dolo y otras discapacidades físicas y cognitivas, sufrimiento psicológico agudo y crónico, pérdida temporal o permanente de familiares, secuestro, violación, reclutamiento en el ejército, traslados forzosos, epidemias, hambruna, sequía y traumas residuales que pueden durar décadas después del cese de las hostilidades—. La Secretaría General de las Naciones Unidas emite todos los años un informe en el que se detalla el impacto de la guerra sobre los niños, y en el de 2016 se describió la magnitud cada vez mayor de violaciones de los derechos humanos en un gran número de conflictos armados de todo el mundo, entre las que se contaban secuestros masivos de niños, reclutamiento coercitivo, muerte de niños o de sus padres, ataques sobre colegios y violencia sexual. La explotación en forma de trata de seres humanos ha aumentado considerablemente en las zonas de conflicto. La esclavitud, los matrimonios forzados, la prostitución y el trabajo infantil son consecuencias habituales de los desplazamientos que han aumentado en la última década debido a la cifra cada vez mayor de conflictos en el seno de naciones, sobre todo en Oriente Medio y en el norte de África. En 2017, el ACNUR **(Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados)** comunicó la asombrosa estadística de 65,6 millones de personas que se habían visto obligadas a desplazarse en todo el mundo.

La mortalidad y la morbilidad relacionadas con los efectos a largo plazo de la guerra y los conflictos civiles suelen ser mayores que los que se producen durante los verdaderos combates. La guerra y la violencia no se enumeran como causas destacadas de mortalidad infantil, pero las regiones con los niveles más elevados de mortalidad, sobre todo entre los niños menores de 5 años, son las mismas que se encuentran inmersas en conflictos militares. Las naciones que experimentan conflictos dedican una gran parte de sus presupuestos a gastos militares, a expensas de la infraestructura sanitaria; una proporción importante de las muertes atribuidas a la malnutrición, las enfermedades infecciosas relacionadas con el entorno o una vacunación inadecuada se relaciona con los efectos de la guerra. Los niños que experimentan el trauma de la violencia en periodos de guerra corren el riesgo de sufrir secuelas para la salud a largo plazo, con un mayor riesgo de obesidad, hipertensión, ictus y enfermedad cardiovascular.

Durante periodos de guerra, los patrones habituales de conducta cambian a la fuerza, el hacinamiento es frecuente, los recursos esenciales, como el agua y los alimentos básicos, pueden estar contaminados. La guerra se asocia con plagas y epidemias, y pueden aparecer nuevas enfermedades. El resurgimiento de la poliomielitis o el cólera y la mayor virulencia de la tuberculosis se han asociado a regiones afectadas por conflictos y a desplazamientos de grandes poblaciones.

La morbilidad de los niños expuestos a conflictos es significativa (tabla 14.2). El número de niños que sufren lesiones físicas es mucho mayor que el de los que fallecen. Los niños soportan las secuelas psicológicas de la guerra, secundarias a la exposición a acontecimientos violentos, a la pérdida de sus cuidadores principales y al hecho de tener que dejar a la fuerza sus hogares. El reclutamiento forzoso de niños como **soldados** o intermediarios es una forma de *explotación* asociada a problemas prolongados de ajuste, ya que los niños soldados casi nunca reciben una educación y socialización adecuadas y esto hace que suelan perder el norte de su orientación moral. A menudo son incapaces de comprender los orígenes del conflicto ni por qué se han visto afectados por el mismo. Sus procesos de pensamiento son más concretos; para ellos resulta más fácil deshumanizar a sus adversarios. Los

Tabla 14.2	Repercusiones de la guerra en los niños
FÍSICAS	
Fallecimiento	
Violación	
Secuestro	
Lesiones	
Amputaciones y fracturas	
Traumatismo craneoencefálico	
Lesiones por proyectiles	
Lesiones por estallido	
Quemaduras	
Lesiones por armas químicas y biológicas	
Malnutrición e inanición	
Enfermedades infecciosas	
Desplazamiento	
PSICOSOCIALES	
Pérdida de los cuidadores y familiares	
Separación de la comunidad	
Falta de escolarización	
Socialización inadecuada	
Reacción de estrés aguda	
Trastorno por estrés postraumático	
Depresión	
Conducta inadaptada	
EXPLOTACIÓN	
Reclutamiento como soldados	
Implicación forzada en actividades terroristas	
Prostitución	
Esclavitud	
Adopción forzada	

niños, que ven cómo ellos mismos se exponen a la violencia y la crueldad, suelen cometer las peores atrocidades.

Después del cese de las hostilidades, los niños aún presentan un riesgo de sufrir lesiones potencialmente mortales por **minas terrestres,** por munición que no ha explotado y por otros restos explosivos de la guerra. Antes de la firma del tratado internacional sobre prohibición de minas terrestres en 1997, los fallecimientos que se producían anualmente se estimaban en 20.000-25.000. Desde su prohibición, el número de fallecimientos a consecuencia de minas terrestres y explosivos se ha reducido hasta 2015, cuando se produjo un aumento significativo de las muertes, atribuido al mayor número de conflictos. Aproximadamente el 40% de estas muertes se produjeron en niños. Las lesiones y fallecimientos tendían a ocurrir mientras los niños jugaban o realizaban tareas domésticas, y, a diferencia de los adultos, una gran proporción de las lesiones consistía en la amputación de una extremidad superior. Tras finalizar el conflicto armado, la proliferación continuada de armas pequeñas y ligeras, que son manejadas fácilmente por niños, sigue cobrándose su precio en vidas humanas y dificulta la estabilización en las sociedades posconflicto.

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS EN PERIODOS DE GUERRA

Los niños no tienen las capacidades físicas o intelectuales para defenderse a sí mismos. Es más fácil para los adultos victimizar a niños que a otros adultos. La curiosidad de los niños mayores, el deseo de aventura y la valoración incorrecta del riesgo suelen llevarlos a participar en conductas de riesgo. Los niños más pequeños, debido a su pequeño tamaño y a su inmadurez fisiológica, son más susceptibles de sufrir enfermedades e inanición, además de tener más probabilidades de sufrir lesiones mortales por proyectiles balísticos y artefactos explosivos como minas. Las **lesiones por explosiones,** una causa frecuente de lesiones relacionadas con la violencia, producen un impacto más devastador en los niños que en los adultos. Algunos tipos concretos de guerra pueden tener un efecto desproporcionado sobre los niños. En un estudio sobre la mortalidad relacionada con la guerra en Iraq, de 2003 a 2008, se observó que alrededor del 10% de los muertos relacionados con la violencia eran niños. La mayoría de los pequeños fallecieron por fuego de armas pequeñas o por bombas de terroristas suicidas (35%). En comparación con los adultos, una tasa proporcionalmente mayor de niños falleció debido al uso de municiones no discriminativas como morteros, misiles y bombardeos aéreos; el 40% del total de los fallecimientos en este tipo de ataques correspondieron a niños.

Durante las épocas de guerra se produce una eliminación de las inhibiciones sociales y las normas culturales. La explotación de niños mediante matrimonios forzados o reclutamiento involuntario, se racionalizan como beneficiosos para la causa común. Las conductas aberrantes, como la violación, la tortura y el pillaje, que serían inconcebibles en tiempos de paz, son frecuentes durante la guerra. Los niños pueden sufrir ataques, secuestros o usarse como escudos humanos.

La naturaleza cambiante de la guerra afecta de forma negativa a los niños. La guerra convencional, en la que ejércitos de soldados profesionales que representan a distintos países combaten entre sí, ha pasado a ser menos frecuente. Los **conflictos en el seno de las naciones** en forma de guerra civil son más habituales. En 2013 había en el mundo 33 conflictos armados activos en el seno de distintas naciones, según lo documentado por el Uppsala Conflict Data Program (UCDP). Estos conflictos suelen tener sus raíces en facciones ideológicas étnicas, políticas o religiosas, y los participantes suelen ser soldados no regulares y no profesionales que carecen de la disciplina y la responsabilidad de sus mandos superiores, y están dirigidos por personas que no reconocen o no respetan los acuerdos internacionales que rigen la guerra. Con bastante frecuencia, los recursos militares de los enemigos son desproporcionados, lo que obliga al bando más débil a desarrollar tácticas compensadoras que pueden consistir en acciones de guerrilla, paramilitares y actividades terroristas, mientras que el bando más fuerte suele recurrir al uso desproporcionado de la fuerza. Los conflictos de baja intensidad se han convertido en más comunes. Este tipo de conflictos suele caracterizarse por actividades militares dirigidas contra poblaciones civiles, con el objetivo de alterar las rutinas normales y de generar publicidad a quien los comete. Las zonas donde se desarrolla la violencia pueden estar alejadas del campo de batalla cuando una o ambas partes de un conflicto recurren a actividades de terrorismo.

El **terrorismo** y las **guerras entre bandas** urbanas organizadas se han convertido en prevalentes. Esta violencia está diseñada para coaccionar y/o intimidar tanto a personas individuales como a sociedades enteras. Es frecuente que la violencia por motivos políticos o religiosos elija a los niños como víctimas, ya que así se magnifica el impacto del terrorismo. La destrucción de las torres del World Trade Center en Nueva York en 2001 y los casi 3.000 fallecidos que provocó mostraron que unos terroristas altamente organizados y motivados tienen pocas inhibiciones y que pueden golpear en cualquier sitio. Se han empleado armas **biológicas** y **químicas** de destrucción masiva, siendo el ejemplo más reciente el uso de gases tóxicos en la guerra civil de Siria. Los niños son el grupo más susceptible a las toxinas químicas y biológicas debido a su mayor frecuencia respiratoria, a la mayor permeabilidad cutánea y a otros elementos vulnerables debido a su grado de desarrollo (v. cap. 741).

Los medios de comunicación e internet tienen un papel significativo a la hora de exacerbar los efectos de la guerra sobre los niños. La cobertura informativa de la guerra y los actos terroristas es amplia y visual, y las redes sociales que funcionan a través de internet son una herramienta cómoda para divulgar **propaganda** y materiales gráficos en vídeo diseñados para reclutar voluntarios e impresionar a los oponentes. Los niños, más impresionables que los adultos, suelen visualizar este material de forma incontrolada. Las imágenes no censuradas de víctimas, de violencia desenfrenada, de gente en estado de shock o de familiares buscando a sus allegados entre ruinas pueden traumatizar a los niños o provocar conductas inapropiadas. La difusión franca de propaganda que glorifica la guerra y la violencia puede influir en los niños para que participen en actividades militaristas o antisociales.

REPERCUSIÓN PSICOLÓGICA DE LA GUERRA

La exposición a la guerra y la violencia puede tener una repercusión significativa sobre el desarrollo psicosocial infantil. El desplazamiento, la pérdida de los cuidadores, el sufrimiento físico y la falta de una socialización adecuada contribuyen a que el desarrollo infantil sea anómalo (v. tabla 14.2). A menudo, las reacciones dependen de la edad del niño (tabla 14.3). Los preescolares pueden experimentar un incremento de síntomas somáticos y de trastornos del sueño, así como tener una conducta teatral, como rabietas, o mostrar conductas de apegamiento excesivo. Los niños en edad escolar pueden mostrar un comportamiento regresivo, con enuresis y acción de chuparse el pulgar. También presentan un incremento de síntomas somáticos. Suele haber un impacto negativo sobre el rendimiento escolar. En los adolescentes es frecuente la aparición de retraimiento psicológico y depresión. En este grupo de edad suele haber una conducta teatral estimulada por los traumas. Motivados por el deseo de venganza, pueden apresurarse a participar en la violencia y contribuir a la continuación del conflicto.

Existe mayor incidencia de **reacciones de estrés agudo** y de **trastorno por estrés postraumático** (TEPT, v. cap. 38). La verdadera incidencia es difícil de valorar debido a la naturaleza heterogénea de la guerra, al grado de exposición a la violencia y a las dificultades metodológicas relacionadas con la caracterización precisa del TEPT. Los factores de riesgo de sufrir una respuesta psicológica más grave a un acontecimiento violento son la gravedad del incidente, la implicación personal (lesión física, proximidad o pérdida de un familiar), la historia previa de exposición a acontecimientos traumáticos,

Tabla 14.3	Manifestaciones de las reacciones de estrés en los niños y adolescentes expuestos a la guerra, el terrorismo y la violencia urbana
NIÑOS ≤6 AÑOS Miedo excesivo a la separación Conducta de apegamiento Llanto o gritos incontrolables Congelación (inmovilidad persistente) Trastornos del sueño Afecto aterrado Conducta regresiva Expresiones de indefensión y pasividad	
NIÑOS DE 7-11 AÑOS Disminución del rendimiento escolar Absentismo escolar Trastornos del sueño Somatización Afecto depresivo Conducta anormalmente agresiva o violenta Miedos irracionales Conducta regresiva e infantilizada Expresiones de miedo, retraimiento y preocupación	
ADOLESCENTES DE 12-17 AÑOS Disminución del rendimiento escolar Trastornos del sueño Imágenes retrospectivas Adormecimiento emocional Conducta antisocial Consumo de sustancias Fantasías de venganza Ideación suicida Retraimiento	

el sexo femenino y una respuesta parental disfuncional al mismo acontecimiento. Los niños pueden desarrollar el TEPT muchos años después del acontecimiento traumático. No es necesario que los niños se vean expuestos directamente a la actividad violenta y basta con la cobertura que los medios de comunicación hacen de los sucesos terroristas para desencadenar el TEPT.

El trauma sufrido por los niños durante la guerra puede tener efectos de por vida. Los estudios sobre niños internados en campos de concentración o evacuados de sus hogares en Londres durante la batalla de Inglaterra muestran que tenían mayor riesgo de TEPT, trastornos de ansiedad y mayor nivel de insatisfacción con la vida cuando fueron entrevistados décadas después de sufrir los sucesos traumáticos. El trauma puede tener un **efecto transgeneracional,** con alteraciones epigenéticas e influencias ambientales que hacen que los niños víctimas del TEPT muestren una amplia variedad de trastornos psicológicos. El aspecto positivo es que los niños son más resilientes que los adultos. Con un apoyo apropiado de su familia y de la comunidad, junto con una intervención psicológica oportuna e intensiva, los niños se pueden recuperar y llevar unas vidas productivas y normales a pesar de los gravísimos traumas que pueden haber experimentado.

ESFUERZOS PARA PROTEGER A LOS NIÑOS DE LOS EFECTOS DE LA GUERRA

Convenciones internacionales

La guerra y el terror violan los derechos humanos infantiles, como el derecho a la vida, el derecho a ser criados y protegidos, el derecho a desarrollarse de forma adecuada, el derecho a estar con la familia y la comunidad, y el derecho a tener una existencia sana. Se han ratificado varios tratados y convenciones internacionales, comenzando con la **4.ª Convención de Ginebra** (1949), que estableció las directrices futuras sobre el tratamiento adecuado de los niños en épocas de guerra. La **Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Niños** (1990) delineó los derechos humanos específicos inherentes a todos los niños (definidos como cualquier persona menor de 18 años) y posteriormente el **Primer Protocolo Opcional** (2000), que prohíbe el reclutamiento de niños para actividades militares. El **Tercer Protocolo Opcional** de 2014 estableció los métodos para comunicar violaciones de los derechos humanos en las que intervienen niños al Comité de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Niños y fija los procedimientos mediante los cuales el Comité puede llevar a cabo investigaciones de las presuntas violaciones de los derechos humanos entre los países firmantes. El **Estatuto de Roma del Tribunal Penal Internacional,** promulgado en 2002, declaró que el reclutamiento o alistamiento de los niños menores de 15 años es un delito de guerra perseguible. Una década después de la ratificación del Estatuto de Roma, el número de conflictos armados en los que los niños participaban como soldados, ha disminuido de 36 a 16 en todo el mundo.

Aunque estos tratados y convenciones definen el grado de protección que se proporciona a los niños, los métodos de aplicación de los que dispone la comunidad internacional son limitados. Es probable que las personas, motivadas por el fervor religioso, el entusiasmo nacionalista o la xenofobia étnica, limiten sus actividades por el miedo de ser perseguidas. Estos tratados son más eficaces para despertar la concienciación sobre la situación protegida de los niños en tiempo de guerra, y quizá disuadan a los altos dirigentes, que temen ser imputados por su responsabilidad en los delitos de guerra.

Esfuerzos humanitarios

Varias organizaciones, tanto no gubernamentales como las que actúan bajo el auspicio de la ONU, participan en mitigar los efectos de la guerra sobre los niños. La Cruz Roja Internacional, UNICEF, el ACNUR, el Comité de Rescate Internacional, la Organización Mundial de la Salud y Médicos Sin Fronteras, tienen una repercusión significativa a la hora de reducir las bajas relacionadas con la violencia en regiones desgarradas por la guerra. La aportación de ayuda humanitaria en los países en vías de desarrollo suele mejorar la mortalidad y morbilidad globales al incrementar el nivel de servicios sociales y médicos disponibles para la población general. Otras organizaciones, como Amnistía Internacional, el Instituto Internacional de Estocolmo para la Investigación sobre la Paz y Médicos para los Derechos Humanos, vigilan activamente los abusos de los derechos humanos que implican a niños y a otros grupos civiles. En 2005, el Consejo de Seguridad de la ONU aprobó el establecimiento de un sistema de monitorización y notificación diseñado para proteger a los niños expuestos a la guerra. Los grupos de trabajo dirigidos por la ONU realizan una vigilancia activa en regiones golpeadas por la guerra y denuncian las *6 graves violaciones de los derechos infantiles durante los conflictos armados:* los asesinatos o lesiones de niños, el reclutamiento de niños soldado, los ataques dirigidos contra escuelas u hospitales, la violencia sexual contra niños, el secuestro infantil y la negación de ayuda humanitaria a los niños.

PAPEL DE LOS PEDIATRAS Y DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS RELACIONADOS

La guerra es un fenómeno crónico y los profesionales sanitarios deben estar preparados para tratar las bajas infantiles debidas a la actividad militar o terrorista, así como para cuidar de niños que sufren las consecuencias de la guerra o de la violencia relacionada. Los pediatras de atención primaria y hospitalarios deben participar en la planificación de catástrofes de la comunidad. La planificación general de catástrofes no debería ignorar las necesidades y requerimientos específicos de los niños; al planificar un posible ataque químico, deben almacenarse los equipos de reanimación apropiados y adaptados a los niños. Los signos de infección biológica, intoxicación química o lesiones por radiación son distintos en los niños, y los pediatras y el personal de urgencias deben ser conscientes de estas diferencias (v. caps. 736 y 741). Las encuestas realizadas a pediatras y a otros profesionales sanitarios indican que muchos se consideran poco preparados para los ataques bioterroristas. Las organizaciones profesionales (p. ej., la AAP, los CDC) han editado publicaciones sobre su postura; en el *Red Book* de la AAP existe una sección especial que presenta las directrices para el tratamiento de patógenos específicos con probabilidad de ser usados en la **guerra biológica.** En las regiones donde es probable que se produzca actividad terrorista violenta, los pediatras, enfermeras y el personal de rescate deberían considerar obtener una certificación en los programas de la Cruz Roja sobre soporte vital básico y avanzado en traumatismos.

Los pediatras deben ser conscientes de los posibles efectos que la guerra y el terror tienen sobre los padres y los niños. La pérdida o la separación de los padres o cuidadores tiene unas repercusiones demoledoras para los niños (v. cap. 30). Los padres, que también se encuentran sometidos a una tensión enorme, pueden no ser sensibles a los efectos que los mismos factores estresantes tienen sobre sus hijos. Los padres y cuidadores deben ser conscientes del efecto que la cobertura informativa puede tener sobre sus hijos, así como de su papel como intermediarios en la transmisión repetitiva de actos de violencia en tiempo real y de mensajes incendiarios dirigidos a conseguir el apoyo para causas específicas. Los pediatras deberían hacer que tanto los padres como los niños salgan de sí mismos y animarles a hablar con libertad sobre sus sentimientos. Los profesionales sanitarios pueden contribuir de forma decisiva en la educación de los padres para que sean más conscientes de las respuestas inapropiadas de sus hijos sobre la guerra y la violencia. Cuando sea necesario, los pediatras pueden ayudar a las familias a remitirlas a los servicios de ayuda apropiados.

Al igual que se deben proporcionar primeros auxilios para los traumatismos físicos, también es fundamental ofrecer primeros auxilios psicológicos a las víctimas de traumas. Una fuente de información excelente en internet, tanto para los profesionales sanitarios como para los cuidadores, es la de la **National Child Traumatic Stress Network** (www.nctsn.org). En las interacciones cotidianas con los pacientes, lo más probable es que el pediatra se enfrente a situaciones relacionadas a reacciones de estrés, como el TEPT o trastornos depresivos. El reconocimiento del TEPT es esencial de modo que se pueda iniciar un tratamiento precoz. La 5.ª edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)* estipula que para diagnosticar un TEPT deben existir manifestaciones de cada uno de estos cuatro grupos sintomáticos: *intrusión, evitación, alteraciones negativas en la cognición y el estado de ánimo* y *alteraciones en el estado de activación y la reactividad.* El DSM-5 también estableció un subtipo especial de TEPT preescolar, que posee los mismos cuatro grupos sintomáticos, pero con manifestaciones específicas, típicas de los preescolares expuestos a traumas. Los indicios de la presencia de un TEPT y de reacciones de ansiedad agudas consisten en cambios conductuales, del rendimiento escolar, la afectividad y los patrones de sueño, así como un incremento de los síntomas somáticos. El hecho de que el acontecimiento desencadenante no tenga una proximidad ni temporal ni física no debería disuadir al pediatra de hacer una derivación adecuada a los profesionales de salud mental expertos en los trastornos de estrés infantiles.

Los estándares de la profesión médica requieren que todos los médicos traten por igual a todos los pacientes, con independencia de su origen. Tanto las leyes internacionales como las sociedades médicas profesionales prohíben a los médicos que participen de forma activa en **torturas** o en otras actividades que infrinjan los derechos humanos, incluidos los de los niños. Es difícil consentir cualquier situación en la que un profesional sanitario, incluso aunque actúe en representación de su país, pueda lesionar directa o indirectamente a un menor. El aspecto positivo es que muchos pediatras y otros médicos han tratado a niños en periodos de guerra como miembros de las fuerzas armadas o como voluntarios, a menudo en condiciones adversas, negándose a abandonar a sus pacientes aun a riesgo de poner en peligro su propia vida. Los pediatras y las organizaciones de pediatría se han situado en primera línea de defensa de una coexistencia pacífica, de ayudar en labores de auxilio y de intentar aliviar las desigualdades de la asistencia sanitaria resultantes de la guerra.

Los profesionales sanitarios tienen un papel destacado a la hora de evitar las atrocidades que sufren los niños. En su papel como defensores de los derechos de los niños, los pediatras pueden intervenir para dirigir la atención del público hacia la situación precaria de los niños expuestos a la brutalidad y el caos que son consustanciales a la violencia organizada. Pueden propagar el mensaje de que no se debería permitir que la guerra y el terror robasen la infancia a los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 15

Trata de niños con fines sexuales y laborales

V. Jordan Greenbaum

La **trata de personas** viola los derechos humanos fundamentales de las víctimas, que pueden ser tanto niños como adultos, y repercute en las familias, las comunidades y las sociedades. Las personas objetos de la trata proceden de países de todo el mundo y pueden pertenecer a cualquier grupo racial, étnico, religioso, socioeconómico o cultural. También pueden ser de ambos sexos. Según el *Protocol to Prevent, Suppress and Punish Trafficking in Persons,* la **trata de niños** se refiere a la «captación, transporte, traslado, ocultación o recepción de una persona» de menos de 18 años con el objetivo de explotarla. Los dos tipos principales de trata son los **trabajos forzados** y la **explotación sexual** (tabla 15.1). La trata sexual de personas adultas requiere la demostración del uso de la fuerza, fraude, coacción, engaño o abuso de poder como forma de explotación, pero nada de esto es necesario cuando implica a menores de 18 años. La interpretación del protocolo internacional varía en las distintas partes del mundo; la ley estadounidense no exige el desplazamiento de la víctima para considerarlo trata de personas. Además, los menores que «consienten» la práctica del sexo comercial en ausencia de terceros (tratantes) son víctimas de la explotación sexual comercial, ya que su edad les impide otorgar un verdadero consentimiento informado.

Tabla 15.1 Tipos de explotación incluidos en la trata de niños
Explotación sexual
Prostitución de un niño
Producción de materiales en los que se incluye la explotación sexual de niños (pornografía infantil)
Explotación en el contexto de los viajes y el turismo
Intervención en negocios orientados a actividades sexuales infantiles
Matrimonio infantil o matrimonio forzado
Abusos sexuales en directo por internet
Explotación laboral
Sucede en diversos sectores, como la agricultura, las fábricas, el negocio textil y la restauración, labores domésticas, construcción, venta de publicaciones, salud y belleza y servicios de limpieza
Mendicidad forzada
Delincuencia forzada
Reclutamiento forzoso en un conflicto armado
Adopción ilegal

En este capítulo se utiliza la palabra *víctima* en su acepción legal y se refiere a una persona que resulta perjudicada a consecuencia de un delito u otro tipo de suceso. No se pretende insinuar ninguna interpretación subjetiva de los sentimientos de la persona acerca de su situación ni implica ningún juicio de valor acerca de la resiliencia de esa persona.

La trata de niños puede suceder dentro de las fronteras del país de nacimiento del niño (trata *nacional*) o atravesar las fronteras del país (trata *internacional* o *transnacional*). En todo el mundo, las víctimas suelen ser objeto de trata en su propio país o en un país de la misma región. En Estados Unidos, las víctimas de la *trata sexual infantil* mejor identificadas tienen la nacionalidad estadounidense o residen legalmente en Estados Unidos; existen pocas estadísticas sobre las víctimas de la trata infantil con fines laborales. Las variaciones en las definiciones de los términos, los problemas asociados a la recogida de datos y el escaso reconocimiento por parte de las víctimas dificultan las estimaciones de la prevalencia de la trata de personas, aunque la Organización Internacional del Trabajo estima que 5,5 millones de niños son víctimas de trabajos forzados en todo el mundo (lo que incluye la trata de seres humanos). En un estudio con 55.000 víctimas de la trata identificadas oficialmente, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito estimó que aproximadamente el 17% eran niñas y el 10% eran niños. Sin embargo, las leyes que definen la explotación sexual en términos de niñas y mujeres, así como las perspectivas culturales respecto a los roles de género, dan lugar a una infranotificación de los niños, sobre todo como víctimas de la trata sexual, por lo que la cifra real podría ser más alta que la estimada.

Existen factores que generan vulnerabilidad a la trata de personas a nivel individual, familiar, comunitario y social (tabla 15.2). La **edad** es un importante factor de riesgo para los adolescentes, ya que se encuentran en una etapa del desarrollo en la que poseen una experiencia vital limitada, un deseo por demostrar su independencia del control de los padres y un nivel de maduración cerebral que da prioridad a la adopción de riesgos y a las conductas impulsivas sobre el análisis cuidadoso de la situación y otras funciones ejecutivas. También muestran un gran interés por las redes sociales y poseen amplios conocimientos del uso de internet, lo que les hace susceptibles al reclutamiento y a la captación en línea.

La captación de víctimas infantiles para trata con fines laborales o sexuales a menudo conlleva falsas promesas de relaciones sentimentales, oportunidades laborales o una vida mejor. Los niños pueden permanecer en la situación de explotación por una serie de motivos, como el **miedo a la violencia** ejercida sobre ellos o su familia en caso de que intenten escapar, **culpabilidad y vergüenza** por haber confiado en los ardides fraudulentos de captación o por formar parte de actividades ilegales o condenadas socialmente, **humillación** y miedo a las críticas por parte de las autoridades, la servidumbre por deudas (piensan que deben al tratante una cantidad exorbitante de dinero y que no pueden irse hasta que la deuda esté pagada) y miedo a ser **detenido** o deportado. Muchos niños no reconocen su condición de víctimas. Las niñas que creen que el tratante es su novio pueden considerar que sus actividades sexuales comerciales son demostraciones de su amor por él; los niños que

Tabla 15.2	Factores de vulnerabilidad para la trata infantil
INDIVIDUALES	
Miembros de grupos marginados (raciales, étnicos, minorías sexuales, castas, etc.)	
Antecedentes de abusos sexuales/físicos o abandono	
Educación limitada	
Consumo de drogas	
Personas sin hogar; fugados; expulsados del hogar	
Antecedentes de intervención de los servicios sociales para menores o de tribunales penales juveniles (trata sexual)	
Problemas de salud mental o conductuales sin tratar	
Pareja considerablemente mayor	
FAMILIARES	
Pobreza	
Violencia, consumo de drogas, otras disfunciones	
Migración	
COMUNITARIOS	
Recursos limitados (económicos, educativos, apoyo social)	
Tolerancia a la trata/explotación	
Agitación social o política	
Desastres naturales	
Violencia	
Conocimientos limitados sobre la trata/explotación	
Zonas muy turísticas	
SOCIALES	
Creencias culturales sobre los roles y los derechos de los niños	
Sesgo/discriminación de género	
Tolerancia de la marginación y la explotación	
Cosificación sexual de las niñas	
Tolerancia de la violencia	
Desigualdades económicas	

Tabla 15.3	Posibles indicadores de trata infantil
INDICADORES EN LA PRIMERA VISITA AL CENTRO	
El motivo principal de consulta es una agresión física o sexual reciente	
El motivo principal de consulta es un intento de suicidio	
El niño acude acompañado por un adulto o adolescente no emparentado	
El niño o progenitor acuden acompañados por una persona dominante que parece tener prisa por marcharse; el niño/progenitor parecen intimidados y temerosos	
El niño o el acompañante ofrecen un relato incoherente o improbable de los hechos	
El niño no sabe en qué ciudad se encuentra ni la dirección del lugar donde vive	
HALLAZGOS FÍSICOS	
El niño muestra retraimiento e indiferencia afectiva, temor, ansiedad, signos de embriaguez o afecto inadecuado	
Llaves de motel, varios teléfonos móviles, grandes cantidades de dinero en efectivo o algunos elementos de aspecto caro (ropas, uñas, etc.)	
Tatuajes (sobre todo con nombres de calles o con insinuaciones sexuales)	
Indicios de lesiones antiguas o recientes (signos sospechosos de quemaduras, magulladuras, signos de estrangulamiento, fracturas, traumatismo craneoencefálico cerrado o traumatismo	
Malnutrición o higiene deficiente	
Mal estado de la dentadura o traumatismos dentales	
Demora en la solicitud de asistencia por una enfermedad/lesión	

viven en la calle y realizan actividades sexuales comerciales para obtener alojamiento o comida tal vez crean que están aprovechándose de los clientes en vez de sentirse víctimas. Los tratantes pueden recurrir a la violencia y a la manipulación económica y psicológica para controlar a sus víctimas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las personas objeto de trata pueden solicitar asistencia médica por la infinidad de consecuencias físicas y emocionales de la explotación. Pueden acudir por lesiones traumáticas provocadas por los tratantes, los clientes u otras personas o por lesiones asociadas a unas condiciones laborales inseguras. Pueden presentar antecedentes de agresión sexual o signos y síntomas de enfermedades de transmisión sexual (ETS) e infecciones asociadas a unas condiciones insalubres y de hacinamiento. Es posible que soliciten someterse a la prueba de detección del VIH o que refieran signos o síntomas de infección por VIH o de infecciones endémicas en el país de origen de la víctima (p. ej., paludismo, esquistosomiasis, tuberculosis). Otras formas de presentación clínica son el embarazo y las complicaciones del embarazo o del aborto, malnutrición y deshidratación, agotamiento, trastornos asociados a la exposición a toxinas, sustancias químicas y polvo, y signos y síntomas de trastorno por estrés postraumático (TEPT), depresión mayor, tendencias suicidas, problemas de conducta con agresividad y somatización. Algunos niños presentan enfermedades crónicas preexistentes que no han recibido el tratamiento adecuado antes o durante la explotación (p. ej., diabetes, epilepsia, asma). Las personas objeto de trata también pueden solicitar asistencia médica por problemas relacionados con sus hijos.

Muchos de los factores que hacen que las víctimas sigan atrapadas en sus condiciones de explotación también les impiden revelar su situación a terceras personas. *La mayoría de las víctimas que solicitan cuidados médicos en clínicas, hospitales y servicios de urgencias no se identifican como personas objeto de trata.* Por lo tanto, corresponde al profesional médico ser consciente de los factores de riesgo para identificar a las posibles víctimas y ofrecerles los servicios indicados. Un niño objeto de trata puede acudir al centro médico solo, en compañía de un progenitor o tutor (que puede ser o no consciente de la situación de trata), un amigo u otra persona sin relación con la trata, una persona que trabaje para el tratante (que puede presentarse como un amigo o familiar) o el propio tratante. Los tratantes pueden ser hombres o mujeres, adultos o jóvenes, y pueden ser miembros de la familia, conocidos, amigos o desconocidos. En ocasiones, los niños acuden acompañados por agentes del orden o por los servicios de protección de menores, en calidad de víctimas confirmadas o presuntas. En la tabla 15.3 se enumeran los posibles indicadores de la trata con fines laborales o sexuales. En algunos casos, el mejor indicador es el **motivo principal de consulta,** que puede ser una enfermedad habitualmente asociada a la trata (p. ej., embarazo en adolescentes, signos/síntomas de ETS [sobre todo con antecedentes de ETS previas], lesiones laborales evitables). El médico debe preocuparse por la posible trata si identifica uno o más **factores de riesgo** (paciente fugitivo, migración reciente y trabajo actual en un sector conocido por la trata laboral).

ABORDAJE DE LA PRESUNTA VÍCTIMA DE TRATA INFANTIL

Al interactuar con una posible víctima de trata, el profesional médico debe utilizar un **abordaje sensible a los traumas, basado en los derechos humanos, culturalmente adecuado y sensible al género** (tabla 15.4). Esto implica ser consciente de que los traumas experimentados por los niños pueden influir en sus pensamientos acerca de sí mismos y de los demás, en sus creencias y percepciones del mundo y en su conducta. La hostilidad, el retraimiento o la desconfianza pueden ser reacciones al trauma y deben abordarse con una respuesta sensible, sin prejuicios y empática por parte del profesional. La seguridad física del paciente y del personal es fundamental, por lo que es necesario contar con protocolos para hacer frente a los problemas de seguridad que podrían surgir si el traficante se encuentra en el centro sanitario. Se puede favorecer la seguridad psicológica del paciente separándolo de sus acompañantes para realizar la anamnesis, realizando la visita en un entorno cálido y adecuado para los niños, reservando el tiempo suficiente para elaborar la historia clínica y comenzar a establecer una relación de confianza y asegurándose de que los intérpretes no procedan de la misma comunidad que el paciente y posean formación en la trata de personas.

Es crucial respetar los **derechos del paciente,** lo que incluye el derecho a recibir una explicación de las preguntas que se formulan y de los motivos y elementos de la exploración y la evaluación diagnóstica. Siempre que sea posible, debe obtenerse el asentimiento informado del paciente para todas las etapas del proceso. Los límites de la confidencialidad deberán explicarse de un modo comprensible para el niño, de manera que pueda elegir qué información desea divulgar. La **evaluación del riesgo** debe incluir una conversación acerca de los problemas de seguridad del paciente (en la que se contemplen los riesgos actuales y los riesgos percibidos al alta). Aunque muchas personas objeto de trata han cometido crímenes durante el periodo de explotación, es fundamental tratar al niño con respeto y compasión, considerando al paciente como una víctima de la explotación y no como un delincuente. Debe hacerse todo lo posible por comprender y respetar las

Tabla 15.4 Elementos de una estrategia de asistencia del paciente basada en los derechos humanos y sensible a los traumas

DERECHOS BÁSICOS
Todas las acciones con consecuencias para el niño deben tener como finalidad el beneficio del niño
Protección de la discriminación por causas de género, raza, etnia, cultura, nivel socioeconómico, discapacidad, religión, idioma, país de origen u otros
Derecho a expresar la propia opinión y a ser escuchado, de manera adecuada para la edad y grado de desarrollo del niño
Derecho a obtener información de interés para el niño, que debe facilitarse de una forma comprensible para los niños
Derecho a la privacidad y a la confidencialidad
Derecho al nivel de salud más alto posible y a acceder a los servicios sanitarios
Derecho a la dignidad, autoestima
Derecho a la consideración de necesidades especiales (edad, discapacidad, etc.)
Derecho al respeto de las creencias y prácticas culturales y religiosas
ASISTENCIA SENSIBLE A LOS TRAUMAS
Enfoque basado en los puntos fuertes; facilitar la resiliencia y el empoderamiento del paciente
Recabar los datos de la anamnesis en un lugar privado y seguro sin que estén presentes los acompañantes del niño
Explicar todos los procesos de un modo comprensible para el niño y obtener su asentimiento para cada paso; explicar los límites de la confidencialidad y la notificación obligatoria
Animar al paciente a expresar su opinión y a participar en la toma de decisiones relativas a las derivaciones y a la asistencia
Fomentar la sensación de control del paciente durante la evaluación
Formular únicamente las preguntas necesarias para evaluar la seguridad, la salud y el bienestar. Evitar las preguntas irrelevantes acerca de los traumas para evitar la aparición de ansiedad y sufrimiento
Minimizar el recuerdo del trauma durante la anamnesis, la exploración y las pruebas diagnósticas (evitar los desencadenantes del estrés siempre que sea posible)
Comprobar si existen signos de sufrimiento, tanto verbales como no verbales
Permitir al paciente elegir el sexo del profesional sanitario, siempre que sea posible
Presencia de personal con formación para proporcionar apoyo y consuelo durante la exploración
Evitar hacer promesas que el profesional no pueda cumplir
Aprovechar bien la información recogida
Realizar una evaluación de la seguridad y elaborar un plan
Estar preparado para realizar derivaciones y ofrecer recursos

influencias culturales y religiosas que puedan influir en la percepción del niño de su propio cuerpo, su enfermedad y el tratamiento deseado.

En algunos casos es posible que la preocupación del profesional sanitario por la posible trata de personas surja únicamente después de hablar con el niño y realizar la anamnesis, lo que revela factores sociales u otros factores de vulnerabilidad que hacen saltar las alarmas acerca de la posible explotación. En tales casos, el profesional puede valorar la posibilidad de formular algunas preguntas adicionales, siempre que puedan plantearse de una forma no traumática. Algunas de estas preguntas podrían ser las siguientes:

- “Muchos niños que se ven obligados a vivir en la calle lo pasan mal intentando conseguir dinero para comida y alojamiento. A veces mantienen relaciones sexuales para conseguir lo que necesitan. ¿Te ha pasado esto alguna vez, a ti o a alguien que conozcas?”.
- Al preguntar por los antecedentes sexuales: “¿Alguna vez alguien te ha pedido mantener relaciones sexuales o te ha obligado a mantenerlas sin que tú lo quisieras? ¿Te sientes cómodo hablando de esto conmigo?”.
- “Si te sientes cómodo, ¿puedes contarme algo de tu trabajo? ¿Quién te ofreció el trabajo? ¿Coincide el trabajo con lo que esperabas cuando lo aceptaste? ¿Te dejan quedarte con el dinero que ganas o mandarlo a casa? ¿Dónde vives y con quién? Cuando no estás trabajando, ¿te dejan ir y volver al lugar donde vives?”.

Estas preguntas pueden abrir la puerta a una conversación acerca de la explotación y facilitar al profesional la identificación de los recursos y derivaciones adecuados.

Todos los elementos de los antecedentes médicos y de la anamnesis por órganos y aparatos son importantes, pero hay que prestar especial atención a los antecedentes relativos a la reproducción (lo que incluye la orientación e identidad sexual, las parejas sexuales anteriores, las ETS, los embarazos/abortos, el uso de preservativo), a las lesiones, al uso/abuso de sustancias y a los antecedentes y síntomas actuales de salud mental. Las tasas de abuso de sustancias, depresión, TEPT y tendencias suicidas son muy elevadas, y el interrogatorio pueden revelar si es necesaria la asistencia urgente o si es suficiente con una derivación no urgente. También ofrece la oportunidad de ofrecer consejos preventivos dirigidos a reducir los daños: puede ser muy valiosa una explicación del uso de los preservativos, las ETS, el VIH/SIDA y el consumo de drogas, ya que muchas víctimas carecen de información exacta acerca de estos temas. Es importante identificar las posibles enfermedades crónicas, sobre todo las no tratadas, y evaluar el estado en cuanto a las vacunaciones. Muchas personas objeto de trata han tenido un acceso muy deficiente a la sanidad en el pasado y carecen de la atención primaria básica. Es importante formular preguntas acerca de los signos y síntomas de infecciones endémicas en el país de origen del niño o en los países donde el niño ha estado a consecuencia de la trata (p. ej., tuberculosis, dengue, paludismo; v. cap. 10).

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una exploración física minuciosa permite al profesional sanitario evaluar y tratar las enfermedades agudas y crónicas, obtener pruebas forenses (si procede), evaluar el estado nutricional y de desarrollo y documentar lesiones recientes y antiguas. Las pruebas diagnósticas pueden identificar embarazos, ETS, VIH, infecciones de transmisión no sexual, carencias de vitaminas y minerales, anemia, exposición a sustancias tóxicas, uso de drogas o consumo de alcohol. Un equipo de recogida de pruebas de agresión sexual permite detectar rastros u obtener ADN de los agresores. Es importante obtener el asentimiento informado antes de la exploración, de utilizar el equipo de recogida de pruebas de agresión sexual y de realizar las pruebas diagnósticas, así como ofrecer una explicación detallada de cada paso durante el proceso y vigilar al paciente en busca de signos de malestar y ansiedad. Las personas que han sido objeto de trata con fines sexuales pueden experimentar angustia, especialmente durante la exploración anal, genital y oral y al realizar fotografías de las lesiones. Resulta muy útil la presencia de un acompañante con formación en pacientes con traumas para ofrecer consuelo y apoyo al paciente. La exploración debe realizarse sin la presencia de cualquier persona sospechosa de estar implicada en la situación de trata. Después de la exploración, el profesional debe explicar los resultados, preguntar al niño si tiene alguna duda sobre la exploración y ofrecerle la oportunidad de hablar de cualquier preocupación que tengan acerca de su cuerpo. Las personas objeto de trata pueden presentar ansiedad por una serie de cuestiones, como la posible esterilidad, la salud en el futuro o los posibles daños permanentes por las lesiones y enfermedades tóxicas relacionadas con el trabajo.

Los profesionales pueden seguir las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. sobre las pruebas de detección y la profilaxis de las ETS. Se pueden obtener recursos adicionales sobre análisis de laboratorio para detectar enfermedades de transmisión sexual y no sexual en los sitios web de los CEC (https://www.cdc.gov/) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (http://www.who.int/en/). En general, las ETS más importantes son las producidas por *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis,* el VIH, la sífilis y los virus de las hepatitis B y C. Los métodos de estudio y las decisiones sobre el tratamiento (p. ej., resultados positivos de la prueba, profilaxis o tratamiento sintomático) dependerán de las directrices nacionales y de los recursos médicos, que pueden ser limitados en algunos países o regiones. No obstante, hay que tener en cuenta la elevada probabilidad de que el paciente no vuelva al centro para el seguimiento después de la visita, por lo que la decisión de retrasar el tratamiento hasta que los resultados estén disponibles puede hacer que el paciente no reciba el tratamiento necesario. Es necesario esbozar las pruebas y las decisiones terapéuticas en un protocolo. Siempre que sea viable, se debe hablar con el paciente acerca de la anticoncepción de urgencia y otros métodos anticonceptivos (sobre todo los reversibles y de acción prolongada).

Muchas víctimas de la trata de niños (o hijos de adultos objetos de trata) experimentan carencias nutricionales, ausencia de vacunaciones y un estado de salud general deficiente, sobre todo si proceden de países de escasos recursos o han nacido en el contexto de la situación de trata. Los CDC y los recursos de la American Academy of Pediatrics (AAP) como el *Red Book* o el *Immigrant Child Health Tookit*[*] también facilitan orientación sobre el **cribado médico** y la asistencia de los niños inmigrantes (v. cap. 10). Se deben tener en cuenta las enfermedades evitables mediante vacunación (como el tétanos en caso de

[*]https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Council-on-Community-Pediatrics/Pages/Section-1-Clinical-Care.aspx#q1.

heridas abiertas) y las enfermedades comunes en el país de origen del niño. Las víctimas de trata nacional o internacional pueden presentar ferropenia, hemoglobinopatías, carencia de vitamina D y problemas visuales o auditivos no diagnosticados. Las condiciones de hacinamiento y falta de higiene en la vivienda durante el periodo de trata aumentan el riesgo de tuberculosis, sarna y enfermedades diarreicas. Es posible la presencia de unos niveles tóxicos de plomo o sustancias químicas y es necesario comprobar si existen carencias de vitaminas o minerales. Es importante realizar una **evaluación del desarrollo,** dada la elevada probabilidad de haber recibido una asistencia primaria deficiente en el pasado y de haber soportado unas condiciones de vida adversas.

Es sumamente importante documentar de un modo detallado y exacto el estado de salud y las lesiones. Los croquis corporales y las fotografías (siempre que no resulten traumáticas para el niño) resultan útiles, así como las descripciones por escrito de la localización, el tipo (p. ej., contusión, laceración), el tamaño, la forma y el color de las lesiones. Todas las fotografías deben incluir identificadores del paciente y un instrumento de medida siempre que sea posible. Las fotografías tomadas a distancia para establecer la localización de las lesiones pueden complementarse con primeros planos desde varios ángulos. Los signos físicos de enfermedades no tratadas, malnutrición y otros trastornos deben documentarse minuciosamente. Al documentar la historia clínica, se utilizarán citas directas siempre que sea posible (de las afirmaciones realizadas por el profesional sanitario y por la víctima). Los registros por escrito, audiovisuales y fotográficos deben guardarse en un sistema informático sanitario seguro con acceso limitado y protegido por contraseñas. Deben establecerse y seguirse unos protocolos estrictos para la confidencialidad y privacidad del paciente.

DERIVACIONES Y RECURSOS

Los profesionales sanitarios deben acatar la normativa de notificación vigente en su país, pero al hacerlo, también deben hacer todo lo posible para evitar causar perjuicios al niño o a su familia. En caso de que sea el padre, y no el niño, la víctima de la trata, será necesario obtener el consentimiento de la víctima para redactar informes y gestionar derivaciones (a no ser que la seguridad o la salud del niño estén en peligro). Los profesionales que ejerzan en Estados Unidos pueden obtener ayuda para interpretar la legislación, trabajar con presuntas víctimas, redactar informes dirigidos a las autoridades e identificar los recursos de derivación locales a través del **National Human Trafficking Resource Center —NHTRC—** (1-888-3737-888). El personal del NHTRC cuenta con formación para ayudar tanto a las víctimas como a los profesionales y entre ellos hay intérpretes de más de 100 idiomas. Se puede obtener más ayuda contactando con los cuerpos policiales y las comisiones contra la trata de personas, a nivel estatal o local, así como con los centros locales de defensa de los derechos de los niños. Algunos países cuentan con teléfonos de ayuda o de información que ofrecen ayuda a las presuntas víctimas de trata. Es importante que el profesional sanitario conozca los recursos locales, estatales y nacionales para las víctimas de trata. Las personas explotadas presentan numerosas necesidades que exceden la capacidad de respuesta del profesional sanitario. Es necesario un equipo multidisciplinario para garantizar que se cubren las necesidades del niño en cuanto a alimento, alojamiento, gestión de crisis, interpretación del idioma, ayuda a la inmigración, cuidados médicos y de salud mental y educación, entre otros servicios. Este equipo puede incluir a profesionales del servicio local de ayuda a las víctimas, al personal del refugio, profesionales en salud conductual, trabajadores de los servicios de protección de menores, agentes del orden, personal del centro de defensa de los derechos del niño, profesionales especializados en agresiones sexuales y defensores de las víctimas. En la tabla 15.5 se enumeran las posibles derivaciones relacionadas con la salud.

Las víctimas de la trata pueden enfrentarse a un grado considerable de **estigma social** y **discriminación.** Es posible que se les considere participantes que consienten su situación, inmigrantes ilegales merecedores de maltrato o «niños malos» responsables de sus propias acciones. En algunos países, las leyes sobre explotación sexual no contemplan a los niños varones, y las creencias culturales fomentan la idea de que los varones no pueden ser víctimas. Las variaciones en cuanto a la edad de consentimiento pueden hacer que un niño se considere adulto en un país y niño en otro. Por este y otros motivos, es importante que el profesional sanitario defienda el estado de víctima del niño al interactuar con otros profesionales y que insista en la necesidad de proporcionarle unos servicios completos, mantenidos y sensibles con los traumas.

Antes de dar de alta al paciente, el profesional sanitario debe asegurarse de que este comprende los resultados de la evaluación y el plan de tratamiento, de que cuenta con un plan de seguridad y de que conoce las opciones para recibir cuidados en el futuro. Al realizar derivaciones, resulta útil que el profesional haga lo necesario para garantizar que el paciente realmente recibe los servicios manteniendo contacto con el personal del centro de derivación, enviándoles las historias clínicas (según sea necesario y con el consentimiento de las víctimas) y ayudando a las víctimas con la organización cuando sea posible. También es conveniente asesorar a la víctima acerca de sus derechos humanos básicos, incluido el derecho a recibir asistencia médica. Si el médico es el responsable a largo plazo del cuidado del niño, deberá tener en cuenta que las necesidades de tratamiento varían con el tiempo, por lo que será necesario revaluar periódicamente los planes de tratamiento. La continuidad asistencial es importante, pero puede verse complicada si el niño se muda a otra ciudad, regresa a su país de origen o vuelve a ser objeto de trata. La comunicación y colaboración con organismos y profesionales sanitarios externos puede ser de gran ayuda, así como la asignación de un coordinador asistencial para garantizar que se llevan a cabo las derivaciones en las ciudades o poblaciones de destino.

Tabla 15.5 Posibles derivaciones a especialistas sanitarios para personas objeto de trata
Evaluación y tratamiento de la salud conductual (urgente o no urgente): orientados a los traumas, preferiblemente realizados por un profesional con formación en tratamientos de los traumas*
Evaluación/tratamiento del consumo de drogas
Obstetricia/ginecología
Servicios médicos especializados
Hogar médico de atención primaria (para vacunaciones, incluida la del VPH, análisis periódico de ETS, control del crecimiento y el desarrollo, planificación familiar, orientación anticipada, asesoramiento sobre nutrición/higiene, etc.)
Fisioterapia, terapia ocupacional
Evaluación del desarrollo
Odontología
Optometría o audiología
Recursos para el colectivo LGBTQ
Clínica especializada en VIH
Centro de defensa de los derechos del niño (para una segunda opinión del estudio, entrevista medicolegal, servicios de salud conductual)

*El tratamiento adecuado puede diferir entre víctimas procedentes de distintas culturas; existe una escasa base científica sobre la eficacia del tratamiento de salud conductual en los niños objeto de trata. No obstante, en Estados Unidos es habitual el uso de tratamientos basados en la evidencia en casos de agresión o abuso sexual infantil.

ETS, enfermedad de transmisión sexual; LGBTQ, lesbianas, gais, bisexuales, transexuales y *queer*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 16

Malos tratos y abandono en la infancia

Howard Dubowitz y Wendy G. Lane

El **maltrato** y el abandono en la infancia son problemas generalizados en todo el mundo que tienen consecuencias a corto y largo plazo, tanto físicas como psiquiátricas y sociales. Los profesionales de la pediatría desempeñan un importante papel en el abordaje de este problema. Además de su responsabilidad a la hora de identificar a los niños maltratados y ayudar a asegurar su protección y su salud, los pediatras también pueden asumir papeles esenciales de prevención, tratamiento y defensa de los niños. Las tasas de maltrato y las políticas al respecto varían en gran medida entre las distintas naciones. Las tasas de maltrato y de provisión de servicios se ven afectadas por las políticas globales del país, provincia o estado en cuanto al reconocimiento y respuesta al maltrato y abandono infantiles. Se han identificado dos estrategias amplias al respecto: la provisión de *servicios sociales al niño y la familia* y la estrategia destinada a garantizar la *seguridad del niño.* Aunque ambas se superponen, la primera se centra en la familia en su conjunto, mientras que la segunda se centra en el niño en el que se detecta una situación de riesgo. En Estados Unidos se sigue principalmente una estrategia de garantía de la seguridad del niño.

DEFINICIONES

El **maltrato** se define como actos de comisión y el **abandono** como actos de omisión. El gobierno estadounidense define el *maltrato infantil* como «cualquier acto u omisión reciente por parte de un progenitor o cuidador que culmina en el fallecimiento, un daño físico o emocional grave, abuso o explotación sexual, o un acto u omisión que conlleva un riesgo de daño grave». Algunos estados también incluyen a otros miembros del hogar. Los niños pueden encontrarse en situaciones en las que no se haya producido un daño real y en las que no se evidencie un riesgo inminente, pero en las que existan temores de un posible daño. Muchos estados incluyen el *daño potencial* en sus leyes de maltrato infantil. Al tener en cuenta los daños potenciales, se hace posible la aplicación de intervenciones preventivas, aunque la predicción del daño potencial es intrínsecamente difícil. Hay que tener en cuenta dos aspectos: la probabilidad del daño y su gravedad.

El **maltrato físico** incluye los golpes, zarandeos, quemaduras y mordeduras. No obstante, el **castigo corporal** cada vez está más prohibido. La Global Initiative to End All Corporal Punishment of Children confirmó que 52 países han prohibido los castigos corporales en todos los ámbitos, incluyendo el hogar. Los gobiernos de otros 55 países han manifestado el compromiso de prohibirlo por completo. En Estados Unidos, el castigo corporal en el hogar es legal en todos los estados, pero 31 estados han prohibido el castigo corporal en público.

El umbral para definir el castigo corporal como un maltrato no está claro. Puede considerarse que cualquier lesión que supere un enrojecimiento transitorio es un maltrato. Si los progenitores golpean a un niño, deberían limitarse a hacerlo en las nalgas, por encima de la ropa, y nunca deberían golpear la cabeza ni el cuello. Cuando los progenitores utilizan objetos distintos a la mano, el riesgo de lesiones graves aumenta. Los actos de violencia grave (p. ej., lanzar un objeto duro o abofetear la cara de un lactante) deberían considerarse como maltrato incluso si no producen lesiones, pues existe un riesgo de lesión significativo. Aunque algunos pediatras creen que los **azotes** son aceptables en condiciones limitadas, casi todos saben que es preferible utilizar enfoques más constructivos para lograr la disciplina. La American Academy of Pediatrics se opuso claramente al uso de castigos corporales en una declaración de principios reciente. Aunque muchos piensan que golpear a un niño nunca debería aceptarse y muchos estudios han documentado el posible daño, en Estados Unidos sigue existiendo una reticencia a considerar los azotes como maltrato a menos que se produzcan lesiones. Está claro que el impacto emocional de ser golpeado puede dejar la secuela más preocupante, que perdura mucho después de la desaparición de los hematomas y de la consolidación de las fracturas.

El **abuso sexual** se ha definido como «la implicación de niños y adolescentes dependientes y con un desarrollo inmaduro en actividades sexuales que no comprenden por completo, a las que son incapaces de dar su consentimiento o que violan los tabúes o roles familiares». El abuso sexual incluye la exposición a materiales sexualmente explícitos, el contacto oral-genital, genital-genital, genital-anal y los tocamientos genitales. Cualquier contacto con las *áreas íntimas* de los niños por parte de los progenitores o cuidadores en un contexto distinto a lo necesario es inapropiado.

El **abandono** consiste en la omisión de cuidados, que provoca un daño real o potencial. Las *omisiones* pueden consistir en falta de asistencia sanitaria, educación, supervisión, protección de riesgos ambientales, necesidades físicas (p. ej., ropa o alimentación) y/o apoyo emocional inadecuados. En lugar de centrarse en las omisiones del cuidador, es preferible considerar las *necesidades* (o derechos) *básicos* de los niños (alimentación, ropa, refugio, asistencia sanitaria, educación y cuidados adecuados). El abandono se produce cuando una necesidad no se satisface de forma adecuada, por cualquier motivo y resulta en daños reales o potenciales. Un niño cuya salud se vea comprometida o dañada por no recibir los cuidados necesarios sufre un abandono médico. No todas las situaciones requieren necesariamente su notificación a los **servicios de protección al menor (SPM);** al principio, puede ser más apropiado observar una actitud menos intrusiva.

El **maltrato psicológico** incluye el maltrato verbal y la humillación, así como los actos que asustan o aterrorizan al niño. Aunque esta forma de maltrato puede ser muy perjudicial para los niños y puede dar lugar a depresión, ansiedad, baja autoestima o falta de empatía, los SPM pocas veces intervienen debido a la dificultad de probar estas alegaciones. Los pediatras deberían plantearse con cuidado esta forma de maltrato, incluso si sus sospechas no logran alcanzar un umbral legal o de la agencia correspondiente para su notificación. Estos niños y familias pueden beneficiarse de asesoramiento y derivación a los servicios de ayuda social. Muchos niños sufren más de una forma de maltrato; los SPM pueden ocuparse del maltrato psicológico en el contexto de otras formas de maltrato.

Tanto en Estados Unidos como a nivel internacional, los problemas de **tráfico** de menores, con fines de mano de obra barata y explotación sexual, exponen a los niños a todas las formas de maltrato que se han indicado previamente (v. cap. 15).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Mundial

El maltrato y el abandono infantiles no son infrecuentes y se producen en todo el mundo. Según estudios internacionales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que el 18% de las niñas y el 8% de los niños han sufrido abusos sexuales durante la infancia; y el 23% de todos los niños refieren haber sufrido maltrato físico (figs. 16.1 y 16.2). Además, muchos niños sufren malos tratos emocionales y abandono. Las encuestas realizadas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) confirman estos datos; una encuesta realizada en Oriente Medio reveló que el 30% de los niños habían sido golpeados o atados por sus padres, y en una encuesta realizada en el sudeste asiático, el 30% de las madres refirieron haber pegado a su hijo con algún objeto en los 6 meses anteriores.

Estados Unidos

El maltrato y el abandono ocurren en la mayoría de las ocasiones a puerta cerrada y suelen mantenerse como un secreto bien guardado. Sin embargo, en 2015 hubo 4 millones de denuncias a los SPM en las que se vieron implicados 67,2 millones de niños en Estados Unidos. De las 683.000 notificaciones corroboradas (9,2 por 1.000 niños), el 78,3% correspondió a abandono (incluido un 1,9% correspondiente a falta de atención médica), el 17,2% a maltrato físico, el 8,4% a abuso sexual y el 6,2% a maltrato psicológico. Aunque se produjo un descenso de las tasas a principios de la década de 1990, en 2014 y 2015 aumentaron con respecto a los años anteriores. Del mismo modo, la tasa de niños hospitalizados con malos tratos físicos graves no ha disminuido en los últimos años. El personal médico realizó el 9,1% de todas las denuncias.

Otras fuentes independientes de las estadísticas oficiales de los SPM anteriormente mencionadas confirman la prevalencia del maltrato infantil. En una encuesta extrahospitalaria, el 3% de los padres refirió haber utilizado formas muy intensas de violencia (p. ej., puñetazos, quemaduras, armas

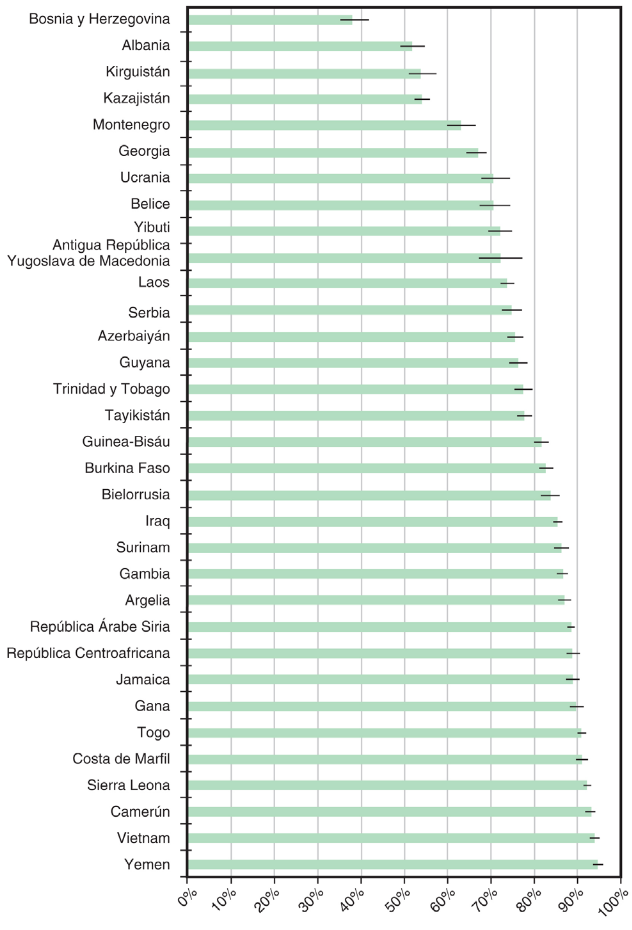

Fig. 16.1 Porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron un acto violento (castigo físico y/o agresión psicológica) en el último mes, por país. *(Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Hidden in Plain Sight: A statistical analysis of violence against children. UNICEF, New York, 2014, Fig 2.* http://www.data.unicef.org/resources/hidden-in-plain-sight.*)*

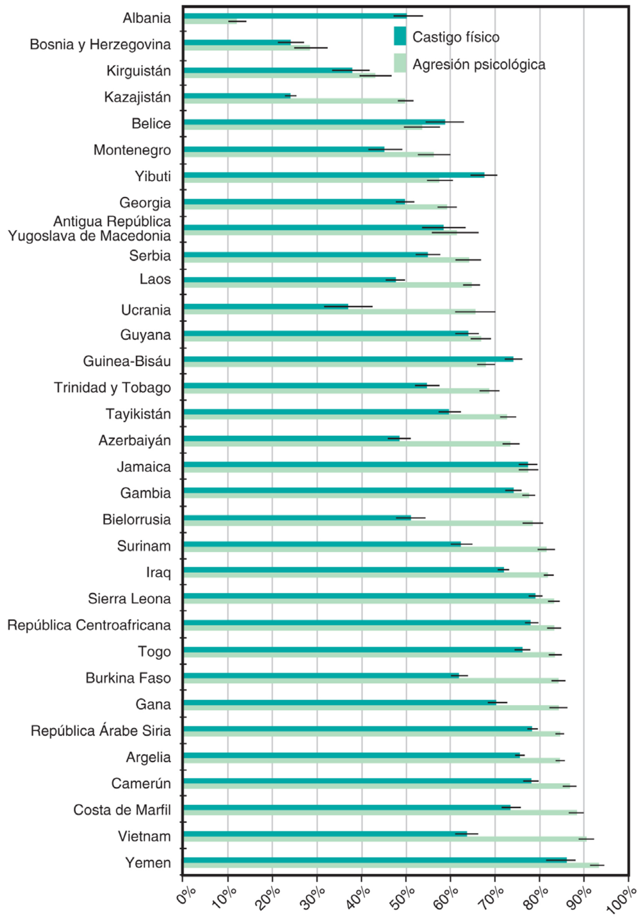

Fig. 16.2 Porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron una agresión psicológica y porcentaje de niños de 2-14 años que sufrieron un castigo físico en el último mes, por país, 2005-2006. *(Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Hidden in Plain Sight: A statistical analysis of violence against children. UNICEF, New York, 2014, Fig 2.* http://www.data.unicef.org/resources/hidden-in-plain-sight.*)*

blancas o de fuego) contra su hijo en el último año. Teniendo en cuenta la inclinación natural a no divulgar este tipo de información socialmente indeseable, estas tasas son al mismo tiempo conservadoras y alarmantes.

ETIOLOGÍA

El maltrato infantil pocas veces tiene una única causa; en su lugar, suele haber múltiples **factores de riesgo** biopsicosociales que interactúan entre sí a 4 niveles. *A nivel individual,* la discapacidad de un niño o la depresión o el consumo de drogas por parte de los progenitores predisponen al maltrato del niño. *A nivel familiar,* la violencia de una pareja íntima (o doméstica) supone riesgos para los niños. Entre los *factores comunitarios* influyentes, hay que citar factores estresantes, como los vecindarios peligrosos o una falta de instalaciones recreativas. La inacción profesional puede contribuir al abandono, como cuando el plan terapéutico no se comunica con claridad. Diversos *factores sociales* amplios, como la pobreza y sus cargas asociadas, también contribuyen al maltrato. La OMS estima que la tasa de homicidios de los niños es unas dos veces superior en los países pobres en comparación con los más ricos (2,58 frente a 1,21 por 100.000 habitantes), pero es evidente que en los países con una elevada renta per cápita también se producen homicidios. Los niños de todas las clases sociales pueden sufrir maltrato y los pediatras deben mantenerse alerta contra los sesgos referentes a las familias de bajos ingresos.

En cambio, los **factores protectores,** como los apoyos familiares o la preocupación de una madre por su hijo, pueden atenuar los factores de riesgo y proteger a los niños del maltrato. La identificación de factores protectores y basarse en ellos puede ser vital para realizar una intervención eficaz. Puede decirse a un progenitor: «soy consciente de cuánto ama a [nombre de la niña]. ¿Qué podemos hacer para que no tenga que volver al hospital?». El maltrato infantil se debe a una compleja interacción entre factores de riesgo y protectores. Una madre soltera que tenga un bebé con cólicos y que recientemente haya perdido su empleo se encuentra en riesgo de maltrato, pero una abuela cariñosa puede ser un factor protector. Una buena comprensión de los factores que contribuyen al maltrato, así como de los que son protectores, debería guiar una respuesta apropiada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El maltrato y el abandono infantiles pueden manifestarse de muchas formas. Un elemento clave del maltrato físico es la falta de unos antecedentes plausibles aparte del traumatismo infligido. El clínico tiene la responsabilidad de considerar cuidadosamente el diagnóstico diferencial y no extraer conclusiones precipitadas.

Los **hematomas** son la manifestación más frecuente del maltrato físico. Las características sugestivas de hematomas infligidos consisten en: 1) hematomas en un lactante preambulatorio (se producen en un 2% de los lactantes), 2) hematomas de áreas almohadilladas y menos expuestas (nalgas, mejillas, orejas, genitales), 3) hematomas o quemaduras que siguen un patrón correspondiente a la forma de un objeto o ligaduras alrededor de las muñecas, y 4) hematomas múltiples, sobre todo si están claramente en etapas evolutivas diferentes (fig. 16.3 y tabla 16.1). Los indicios empleados anteriormente para estimar la etapa evolutiva de los hematomas han sido desacreditados. Es muy difícil determinar con precisión la fase evolutiva de los hematomas.

Otras afecciones, como las marcas de nacimiento y las melanocitosis dérmicas congénitas (p. ej., manchas mongólicas), pueden confundirse con hematomas y maltrato. Estas marcas cutáneas no son dolorosas y no cambian de color ni de tamaño con rapidez. Puede existir una explicación médica subyacente para los hematomas, como las discrasias sanguíneas (hemofilia) o los trastornos del tejido conjuntivo (síndrome de Ehler-Danlos). La anamnesis o la exploración física suelen aportar pistas de estos trastornos. La púrpura de Henoch-Schönlein, que es la vasculitis más frecuente en los niños pequeños, puede confundirse con maltrato. El patrón y la localización de los hematomas causados por el maltrato suelen ser diferentes de los debidos a una coagulopatía. Los hematomas no infligidos son típicamente anteriores y se sitúan sobre las prominencias óseas, como las espinillas y la frente. La presencia de un trastorno médico no descarta un maltrato.

Las prácticas culturales pueden causar hematomas. El *cao gio,* o dermoabrasión con objetos, es un tratamiento popular del Sudeste Asiático. Un objeto duro se frota con fuerza sobre la piel, lo que causa petequias o púrpura. La *terapia de ventosas* es otro tratamiento popular en Oriente Medio. Un vaso calentado se aplica sobre la piel, a menudo en la espalda. A medida que el vaso se enfría, se produce el vacío, lo que provoca hematomas perfectamente circulares. En este caso, el contexto es esencial y estas circunstancias no deberían considerarse maltrato (v. cap. 11).

Se debe realizar una anamnesis detallada de los problemas hemorrágicos del paciente y de los familiares de primer grado. Si se sospecha un trastorno hemorrágico, debería obtenerse un recuento sanguíneo completo que incluya un recuento plaquetario, determinarse el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial. Se debería plantear la realización de pruebas más amplias, como determinar la actividad de los factores VIII, IX, XIII y el factor de von Willebrand tras consultar con un hematólogo.

Las **mordeduras** tienen un patrón característico de 1-2 arcos opuestos con múltiples hematomas. Puede infligirlas un adulto, otro niño, un animal o el propio paciente. Los odontólogos forenses han elaborado guías para diferenciar las mordeduras de niños y adultos humanos de las de los animales. Sin embargo, varios estudios han identificado problemas de exactitud y coherencia en el análisis de las mordeduras.

Las **quemaduras** pueden ser provocadas o deberse a una supervisión inadecuada. Las escaldaduras pueden deberse a inmersión o a salpicaduras. Las *quemaduras por inmersión,* en las que un niño se mantiene a la fuerza en agua caliente, muestran una delimitación clara entre la piel quemada y la sana, así como una profundidad uniforme. Pueden presentar una distribución en calcetín o en guante. Las marcas por salpicadura suelen estar ausentes, salvo cuando un niño se introduce de forma inadvertida en agua caliente. Las quemaduras simétricas son especialmente sugestivas de maltrato, al igual que las que aparecen en las nalgas y el periné (fig. 16.4). Aunque en la mayoría de los casos son accidentales, las quemaduras por salpicadura también pueden deberse a maltrato. Las quemaduras por objetos calientes, como las planchas del pelo, radiadores, planchas de vapor, parrillas metálicas, cuchillos calientes y cigarrillos, dejan patrones que representan al objeto (fig. 16.5). Es probable que un niño se aparte con rapidez de un objeto caliente, por lo que las quemaduras que son amplias y profundas reflejan un contacto más que momentáneo y son sugestivas de maltrato.

Varias afecciones simulan las quemaduras por maltrato, como rozarse con un radiador caliente, las quemaduras por un asiento de coche, los hemangiomas y los remedios populares, como la moxibustión. El impétigo también puede parecerse a las *quemaduras de cigarrillos.* Estas últimas suelen tener 7-10 mm de diámetro, mientras que en el impétigo existen lesiones de diverso tamaño. Las quemaduras accidentales por cigarrillos suelen ser ovaladas y superficiales.

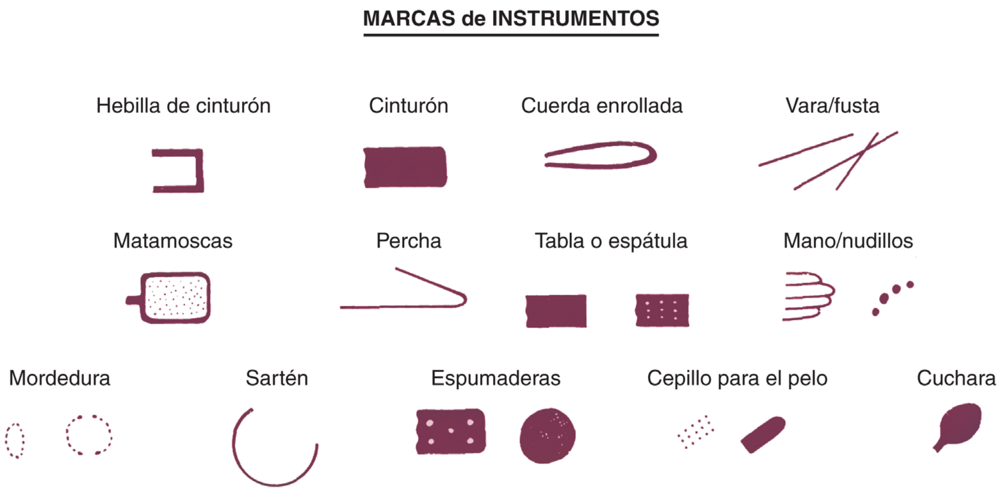

Fig. 16.3 Se pueden utilizar varios instrumentos para infligir lesiones a un niño. A menudo, la elección del instrumento se hace por comodidad. Las marcas tienden a reflejar la silueta o la forma del instrumento. La posibilidad de un traumatismo voluntario debería suscitar un alto grado de sospecha cuando las lesiones de un niño sean geométricas, pares, simétricas o de diversas fases evolutivas o tipos, o bien si se sitúan en zonas relativamente protegidas del cuerpo. El reconocimiento precoz de un traumatismo intencionado es esencial para aplicar el tratamiento y prevenir la escalada a una lesión más grave.

Tabla 16.1 Patrones de lesiones

MÉTODO DE LESIÓN/ INSTRUMENTO	PATRÓN OBSERVADO
Agarre/sujeción	Marcas relativamente redondeadas que corresponden a las yemas de los dedos y/o el pulgar
Puñetazo con el puño cerrado	Serie de hematomas redondos que se corresponden con los nudillos de la mano
Bofetada	Hematomas lineales paralelos (generalmente petequiales) separados por áreas de respeto central
Cinturón/cable eléctrico	Marcas de lazos o líneas paralelas de petequias (de la anchura del cinturón/cable) con respeto central; pueden observarse marcas triangulares del extremo del cinturón, pequeñas lesiones circulares causadas por los agujeros en el extremo del cinturón y/o un patrón en hebilla
Cuerdas	Áreas de hematomas intercaladas con áreas de abrasión
Otros objetos/instrumentos domésticos	Lesión con la forma del objeto/instrumentos (p.ej., los bastones, las varas y los cables causan hematomas lineales)
Mordedura humana	Dos arcos formando una imagen oval o circular; puede acompañarse de hematoma y/o abrasión
Estrangulación	Petequias en la cabeza y/o el cuello, incluyendo las mucosas; pueden existir hemorragias subconjuntivales
Atadura/ligadura	Marcas alrededor de las muñecas, los tobillos o el cuello; en ocasiones acompañadas por petequias o edema distal a la marca de ligadura Marcas adyacentes a la boca si el niño ha sido amordazado
Arrodillamiento excesivo*	Abrasiones/quemaduras, especialmente en las rodillas
Tirones del pelo	Alopecia traumática; pueden observarse petequias en el cuero cabelludo subyacente, o tumefacción o dolor a la palpación en el cuero cabelludo (debido a un hematoma subgaleal)
Tatuajes o cicatrices intencionales	Se han descrito casos de maltrato, pero también pueden tratarse de un fenómeno cultural (p. ej., los adornos corporales maoríes)

*Castigo haciendo arrodillarse en sal u otra sustancia.

El abandono suele contribuir a las quemaduras infantiles. Los niños que permanecen solos en casa pueden quemarse en incendios domésticos. Un progenitor que consuma drogas puede causar un incendio y ser incapaz de proteger a su hijo. Los niños en su afán explorador pueden arrojarse sobre sí mismos líquidos calientes que se dejen sin vigilancia. Los líquidos se enfrían cuando fluyen hacia abajo, por lo que la quemadura es más grave y amplia en las zonas proximales. Si el niño lleva un pañal o ropa, el tejido puede absorber el agua caliente y hacer que las quemaduras sean peores de lo que sería de esperar. Algunas circunstancias son difíciles de prever, y una quemadura aislada debida a un breve lapso sin supervisión por los progenitores no debería considerarse automáticamente como un caso de abandono.

Para concluir que una quemadura se ha infligido de forma voluntaria hay que basarse en la anamnesis, el patrón de la quemadura y las capacidades del niño. Un retraso a la hora de solicitar asistencia sanitaria puede deberse a que la quemadura al principio parecía leve, antes de la aparición de ampollas o de que se infectara. Esta circunstancia puede corresponder a una conducta adecuada y no debería considerarse automáticamente como negligente. Una investigación en el domicilio suele ser útil (p. ej., comprobación de la temperatura del agua).

Las **fracturas** que sugieren con fuerza un maltrato son: las lesiones metafisarias clásicas, fracturas costales posteriores y fracturas de la escápula, el esternón y las apófisis espinosas, sobre todo en los niños pequeños (tabla 16.2). Todas estas fracturas requieren más fuerza de la que sería previsible por una caída leve o las manipulaciones y actividades rutinarias de un niño. Las fracturas costales y esternales pocas veces se deben a la reanimación cardiopulmonar (RCP), incluso cuando la realizan adultos no entrenados. La técnica de 2 dedos o 2 pulgares recomendada para los lactantes desde 2005 puede producir fracturas costales anterolaterales. En los niños maltratados, las fracturas costales (fig. 16.6), metafisarias (fig. 16.7) y craneales son las más frecuentes. Las fracturas femorales y humerales en lactantes que no deambulan también son alarmantes e indicativas de maltrato. Cuando aumenta la movilidad y se empieza a correr, los niños pequeños pueden caer con la suficiente fuerza rotatoria como para sufrir una fractura femoral espiral. La presencia de múltiples fracturas en diversas etapas de

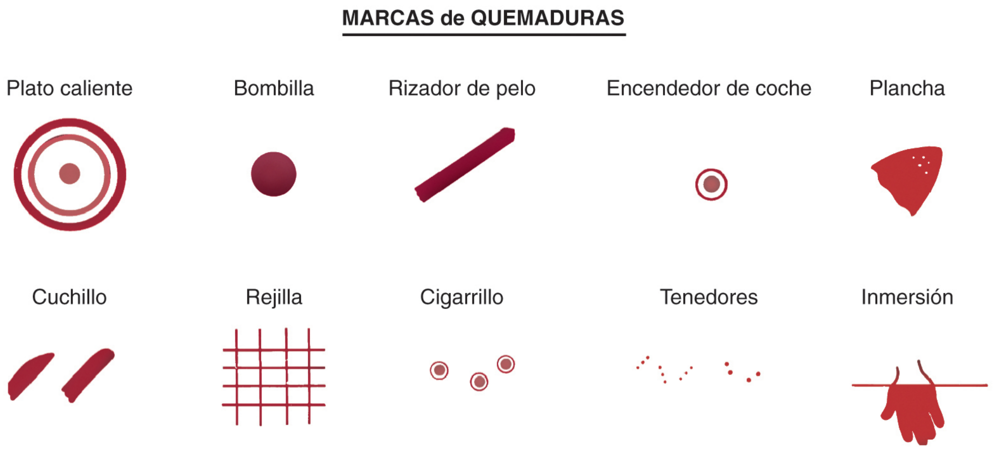

Fig. 16.4 Las marcas de objetos calientes causan quemaduras con un patrón que copia el del objeto. La familiarización con los objetos calientes que se suelen usar para agredir a los niños facilita el reconocimiento de las posibles heridas intencionadas. La ubicación de las quemaduras es importante para determinar sus causas. Los niños suelen explorar las superficies con la palma de la mano y raramente tocan varias veces ni durante mucho tiempo un objeto caliente.

Fig. 16.5 Patrones de lesiones por inmersión. A, Respeto de los pliegues flexores. **B,** Quemadura por inmersión «en calcetín». **C,** Quemadura por inmersión «en guante». **D,** Quemadura por inmersión de las nalgas. *(De Jenny C: Child abuse and neglect: diagnosis, treatment, and evidence, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 225, Fig 28-3.)*

Tabla 16.2	Especificidad de los hallazgos radiológicos de fracturas
ESPECIFICIDAD ELEVADA*	
Lesiones metafisarias clásicas	
Fracturas costales, sobre todo posteromediales	
Fracturas escapulares	
Fracturas de apófisis espinosas	
Fracturas esternales	
ESPECIFICIDAD MODERADA	
Fracturas múltiples, sobre todo bilaterales	
Fracturas de fase evolutiva variable	
Separaciones epifisarias	
Fracturas y subluxaciones de cuerpos vertebrales	
Fracturas digitales	
Fracturas craneales complejas	
Fracturas pélvicas	
FRECUENTES, PERO DE ESPECIFICIDAD BAJA	
Neoosteogénesis subperióstica	
Fracturas claviculares	
Fracturas diafisarias de huesos largos	
Fracturas craneales lineales	

*La especificidad máxima corresponde a los lactantes.
De Kleinman PK: *Diagnostic imaging of child abuse*, ed 3, Cambridge, UK, 2015, Cambridge University Press, p 24.

consolidación es muy sugestiva de maltrato; sin embargo, hay que descartar diversas afecciones subyacentes. Las fracturas claviculares, femorales, humerales supracondíleas y de la porción distal de las extremidades en los niños mayores de 2 años tienen más probabilidades de ser accidentales, a menos que sean múltiples o que se acompañen de otros signos de maltrato. Pocas fracturas son patognomónicas de maltrato; todas deben considerarse en función de los datos de la anamnesis y de la etapa de desarrollo del niño. La presencia de irritabilidad en un niño puede ser una forma de manifestación de las fracturas.

En el diagnóstico diferencial hay que incluir las afecciones que incrementan la susceptibilidad a las fracturas, como la osteopenia y la osteogénesis imperfecta, trastornos nutricionales (p. ej., escorbuto, raquitismo), osteodistrofia renal, osteomielitis, sífilis congénita y neoplasias. Hay quien considera el raquitismo posible y las concentraciones bajas, pero subclínicas, de vitamina D como responsables de fracturas que se creen debidas a maltrato. Hasta la fecha, las pruebas no apoyan esta suposición. Las características de las afecciones metabólicas asociadas con fracturas no debidas a maltrato son los antecedentes familiares de fracturas recidivantes después de traumatismos leves, forma anómala del cráneo, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, craneotabes, laxitud ligamentaria, piernas arqueadas, hernia y piel translúcida. La *neoosteogénesis subperióstica* es un signo inespecífico que se observa en enfermedades infecciosas, traumáticas y metabólicas. En los lactantes pequeños, la neoosteogénesis puede ser un signo fisiológico normal, por lo general bilateral, simétrico y con una profundidad menor de 2 mm.

La evaluación de una fractura debería incluir un estudio radiológico esquelético en los niños menores de 2 años cuando el maltrato parezca posible (tabla 16.3). Deben realizarse múltiples radiografías con distintas proyecciones; las radiografías de cuerpo entero (1 o 2 placas) deberían

evitarse. Si el estudio es normal, pero persiste la sospecha de una lesión oculta, debería realizarse una gammagrafía para detectar una posible lesión aguda. Las radiografías de seguimiento a las 2 semanas también pueden mostrar fracturas no visualizadas al principio.

A la hora de corroborar la anamnesis y la lesión, el periodo evolutivo de una fractura solo se puede estimar de forma aproximada (tabla 16.4). El edema de los tejidos blandos desaparece en 2-21 días. El nuevo hueso subperióstico es visible en un plazo de 6-21 días. La pérdida de definición de la línea de fractura se produce a los 10-21 días. El callo blando puede ser visible después de 9 días y el callo duro, a los 14-90 días. Estos intervalos son más cortos en la lactancia y más largos en niños con un mal estado nutricional o con una enfermedad crónica subyacente. Las fracturas de los

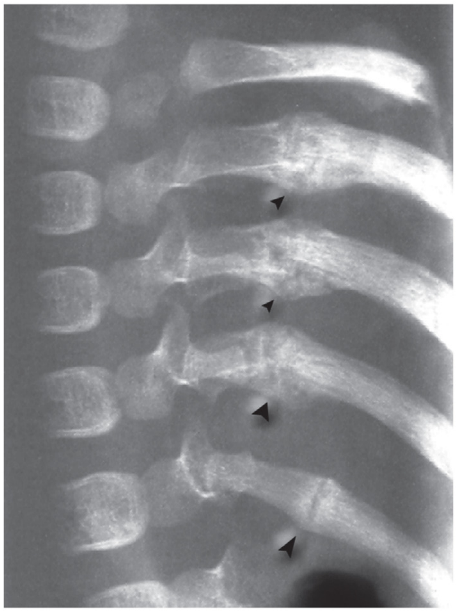

Fig. 16.6 Proyección oblicua con aumento de las costillas de un lactante de 6 meses en la que se observan múltiples fracturas costales posteromediales en proceso de curación *(puntas de flecha)*. El grado de detalle de esta imagen es mucho mayor que el logrado en una radiografía torácica estándar. *(De Dwek JR: The radiographic approach to child abuse,* Clin Orthop Relat Res *469:776–789, 2011, p 780, Fig 4.)*

Tabla 16.3 Estudio radiológico del esqueleto en lactantes y niños menores de 2 años*

- Proyecciones anteroposterior (AP) y lateral del cráneo (proyección de Townes opcional; emplearla si se observa alguna fractura)
- Lateral de columna (la columna cervical puede incluirse en las radiografías de cráneo; la columna AP se incluye en la AP de tórax y la proyección AP de pelvis permite explorar toda la columna)
- Proyecciones AP, oblicua posterior derecha, oblicua posterior izquierda de tórax (técnica costal)
- AP de pelvis
- Proyección AP de cada fémur
- Proyección AP de cada pierna
- Proyección AP de cada húmero
- Proyección AP de cada antebrazo
- Proyección AP de cada mano
- Proyección AP (dorsoventral) de cada pie

*Las imágenes deben ser informadas por un radiólogo antes de que el paciente abandone el servicio de radiodiagnóstico. Las imágenes malposicionadas o las que tengan una calidad subóptima deben repetirse. Las proyecciones laterales se emplean cuando se observan hallazgos positivos o equívocos en las extremidades. Se pueden obtener proyecciones con haz cónico de los hallazgos positivos o equívocos (es decir, en los extremos de los huesos largos o las costillas).

Adaptada de Coley BD: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 12, vol 2, Philadelphia, 2013, Mosby/Elsevier, p 1588 (Box 144-1).

Tabla 16.4 Secuencia temporal de los cambios radiológicos de las fracturas infantiles* (en días)

CATEGORÍA	PRECOZ	MÁXIMO	TARDÍO
1. Neoosteogénesis subperióstica	4-10	10-14	14-21
2. Pérdida de definición de la línea de fractura		10-14	14-21
3. Callo blando		10-14	14-21
4. Callo duro	14-21	21-42	42-90

*Las lesiones repetidas pueden prolongar todas las categorías. Los periodos tienden a aumentar entre el inicio de la lactancia y la infancia.

Adaptada de Kleinman PK: *Diagnostic imaging of child abuse*, ed 3, Cambridge, UK, 2015, Cambridge University Press, p 215.

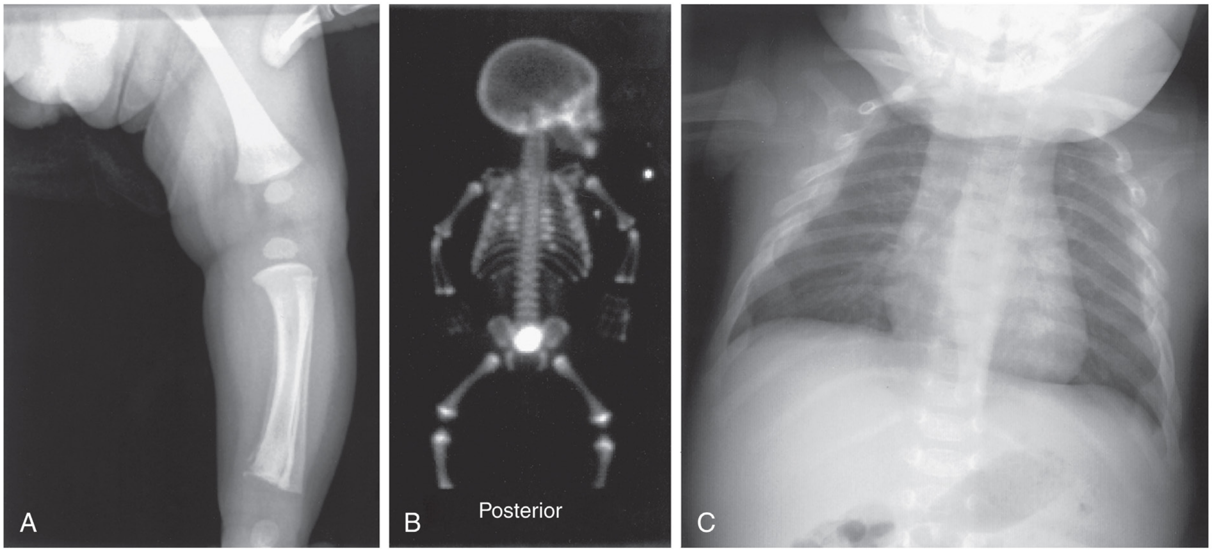

Fig. 16.7 **A,** Fractura metafisaria de la porción distal de la tibia en un lactante de 3 meses ingresado en el hospital con un traumatismo craneal grave. También se aprecia neoosteogénesis perióstica en la tibia, quizá debida a una lesión previa. **B,** Gammagrafía ósea del mismo lactante. La radiografía de tórax inicial mostró una fractura aislada de la zona posterior de la 4.ª costilla derecha. Una gammagrafía realizada 2 días después reveló múltiples fracturas no identificadas previamente en las zonas posterolaterales de las costillas. **C,** Radiografía de seguimiento realizada 2 semanas después que muestra múltiples fracturas costales en proceso de curación. Este patrón de fractura es muy específico del maltrato infantil. El mecanismo de estas lesiones suele ser la compresión violenta del tórax.

huesos planos, como las del cráneo, no forman callo y no pueden datarse, aunque la tumefacción de las partes blandas indica la antigüedad aproximada (en la última semana).

Un **traumatismo craneal por maltrato** (TCM) provoca la morbilidad y la mortalidad más significativas. Una lesión por maltrato puede deberse a un impacto directo, asfixia o zarandeo. Los hematomas subdurales (fig. 16.8), las hemorragias retinianas, sobre todo si son extensas y afectan a múltiples capas, y las lesiones axonales difusas son muy sugestivas de TCM, sobre todo cuando son concurrentes. La hipotonía de los músculos cervicales y el tamaño cefálico relativamente grande de los lactantes hacen que sean vulnerables a las fuerzas de aceleración-desaceleración asociadas con el zarandeo, lo que provoca un TCM. Los niños pueden carecer de signos externos de lesión, incluso con un traumatismo intracraneal grave. Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos, oscilando entre letargo, vómitos (sin diarrea), cambios del estado neurológico o crisis comiciales y coma. En todos los niños prelocutivos debe sospecharse un TCM cuando presenten estos signos y síntomas.

Un traumatismo intracraneal agudo se evalúa mejor mediante una TC inicial y de seguimiento. La RM es útil para diferenciar la presencia de líquido extraaxial, determinar el momento de producción de las lesiones, evaluar la lesión parenquimatosa e identificar las anomalías vasculares. Lo mejor es realizar la RM a los 5-7 días de la lesión aguda. La aciduria glutárica de tipo 1 puede presentar una hemorragia intracraneal y debe considerarse en el diagnóstico. Otras causas de hemorragia subdural en los lactantes son las malformaciones arteriovenosas, coagulopatías, traumatismos del parto, tumores e infecciones. Si se sospecha un TCM, hay que descartar la presencia de lesiones en otras zonas (esqueléticas y abdominales).

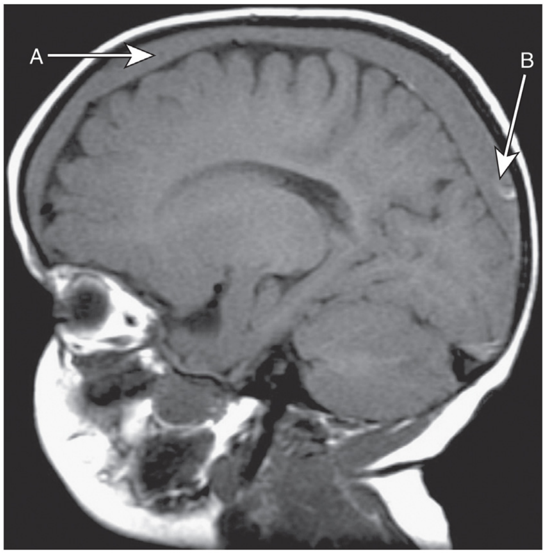

Fig. 16.8 TC en la que se aprecia una hemorragia intracraneal. *Flecha A,* Sangre antigua. *Flecha B,* Sangre reciente.

Las **hemorragias retinianas** son un marcador destacado de TCM (v. fig. 16.9). Siempre que se sospeche un TCM, debería realizarse una oftalmoscopia indirecta con midriasis farmacológica por parte de un oftalmólogo pediátrico. Aunque las hemorragias retinianas pueden observarse en otras afecciones, las que son múltiples, afectan a más de una capa de la retina y se extienden a la periferia son muy sospechosas de maltrato. Es probable que el mecanismo sea una aceleración-desaceleración repetida por el zarandeo. La retinosquisis traumática debe hacer sospechar con fuerza un maltrato.

En las demás causas de hemorragias retinianas, el patrón suele ser diferente al que se aprecia en el maltrato infantil. Después del parto, muchos recién nacidos las presentan, pero desaparecen a las 2-6 semanas. Las coagulopatías (sobre todo la leucemia), enfermedades retinianas, intoxicación por monóxido de carbono o la aciduria glutárica pueden causarlas. Las lesiones accidentales graves por aplastamiento directo de la cabeza pocas veces pueden causar una retinopatía hemorrágica extensa. La RCP casi nunca o nunca provoca una hemorragia retiniana en lactantes y niños; si está presente, hay alguna hemorragia en el polo posterior. Las hemoglobinopatías, la diabetes mellitus, el juego habitual, los traumatismos craneales, los accidentales leves y las vacunas no parecen provocar hemorragia retiniana en los niños. La tos intensa o las crisis comiciales son causas excepcionales de hemorragias retinianas que podrían confundirse con un TCM.

Con frecuencia se plantea el dilema de si las fuerzas cotidianas leves pueden explicar los hallazgos observados en un TCM. Las fracturas craneales lineales simples, en ausencia de otros signos sugestivos, pueden explicarse por una caída desde una escasa altura, aunque incluso esto es infrecuente (1-2%) y es excepcional que se produzca una lesión cerebral subyacente por este tipo de caídas. La evolución temporal de las lesiones cerebrales en los casos de maltrato no es precisa. Sin embargo, en los casos mortales lo más probable es que el traumatismo se produjese muy poco antes de que el niño desarrollase síntomas.

Puede haber otras manifestaciones de un TCM. Los *ojos de mapache* se asocian a hematomas subgaleales después de la tracción sobre la porción anterior del pelo y del cuero cabelludo, o después de un golpe frontal. El neuroblastoma puede presentarse de forma similar y debería tenerse en cuenta. Los hematomas debidos a una tentativa de estrangulamiento pueden ser visibles en el cuello. La asfixia puede provocar una lesión cerebral hipóxica, a menudo sin signos externos.

Los **traumatismos abdominales** conllevan una morbilidad y mortalidad significativas en los niños maltratados. Los niños pequeños son especialmente vulnerables debido al tamaño relativamente grande de su abdomen y a la laxitud de la musculatura abdominal. Un golpe o patada forzada puede causar hematomas de los órganos sólidos (hígado, bazo, riñón) por una compresión contra la columna vertebral, así como un hematoma (duodenal) o una rotura (estómago) de los órganos huecos. Un traumatismo de un órgano o el desgarro de un vaso pueden causar una hemorragia intraabdominal. Se puede afectar más de un órgano. Los niños pueden presentar una insuficiencia cardiovascular o un cuadro de abdomen agudo, a menudo después de un retraso de la asistencia. Los vómitos biliosos sin fiebre ni irritación peritoneal sugieren un hematoma duodenal, debido a menudo a un maltrato.

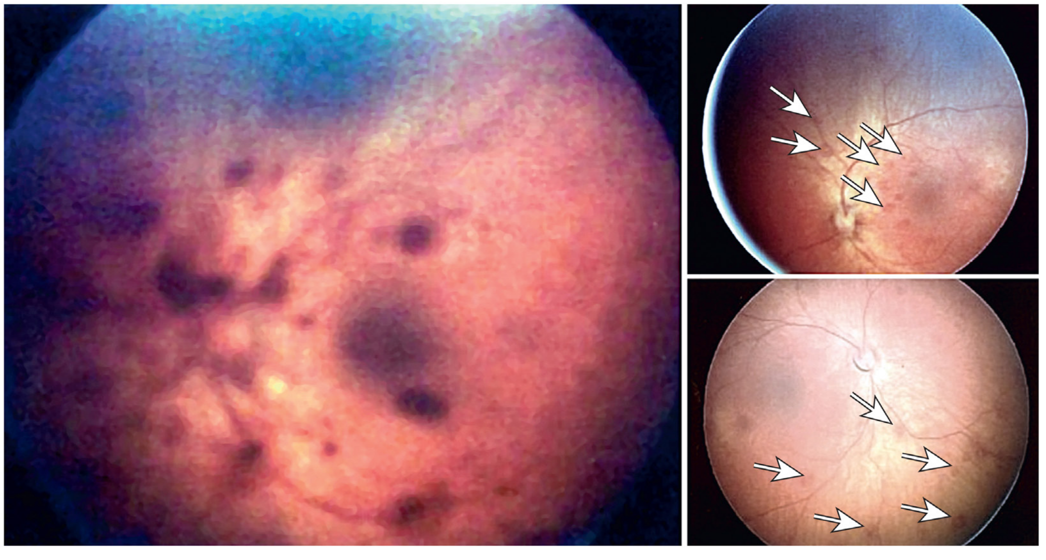

Fig. 16.9 Hemorragias retinianas. Las *flechas* indican hemorragias de varios tamaños.

Las manifestaciones de un traumatismo abdominal suelen ser sutiles, incluso en las lesiones graves. Los hematomas de la pared abdominal son infrecuentes y los síntomas pueden evolucionar con lentitud. Se puede producir una perforación diferida varios días después de la lesión; las estenosis intestinales o un seudoquiste pancreático pueden aparecer semanas o meses después. Los pediatras deberían plantear la realización de un cribado para detectar un traumatismo abdominal oculto cuando haya otros signos de maltrato físico. Este cribado debería constar de la concentración de enzimas hepáticas y pancreáticas, así como de un análisis de orina en busca de sangre. En los niños cuyos resultados de laboratorio indiquen una posible lesión debería realizarse una TC abdominal. La TC o la ecografía también deberían realizarse cuando se sospeche una posible lesión esplénica, suprarrenal, hepática o de los órganos reproductores.

Las **lesiones orales** pueden manifestarse en forma de labios hinchados o sangrantes, desgarro del frenillo y traumatismos dentales o caries (abandono).

Abandono

El abandono es la forma más prevalente de maltrato infantil y puede asociarse a secuelas potencialmente graves y duraderas. Se puede manifestar de muchos modos, dependiendo de qué necesidades no se cubran de forma adecuada. Por ejemplo, la falta de cumplimiento del tratamiento médico puede agravar la afección, al igual que una demora al solicitar asistencia sanitaria. Una alimentación inadecuada puede manifestarse por un retraso del crecimiento; la falta de atención a la obesidad puede complicar este problema. Una higiene escasa puede contribuir a que se infecten los cortes o las lesiones. La supervisión inadecuada contribuye a que se produzcan lesiones e ingestiones. Las necesidades de los niños de asistencia psiquiátrica, cuidados dentales y otras necesidades sanitarias pueden no cubrirse, lo que se manifiesta como abandono en estas áreas. Las necesidades educativas, en especial para los niños con discapacidades del aprendizaje, no se suelen cubrir.

La evaluación de un posible abandono requiere que se realicen las cuestiones fundamentales «¿se trata en realidad de un abandono?» y «¿las circunstancias han dañado al niño o han comprometido su salud y seguridad?». Por ejemplo, un cumplimiento subóptimo del tratamiento puede causar pocas o ninguna consecuencia clara. Las deficiencias de la asistencia que reciben los niños suelen constituir un *continuum* y requieren un rango de respuestas adaptadas a la situación individual. Las consideraciones legales o las políticas de los SPM pueden desalentar a los médicos para calificar muchas circunstancias como abandono. Incluso si los niños en quienes existe tal abandono no llegan a un umbral para denunciar el caso a los SPM, los pediatras aún pueden ayudar a asegurar que las necesidades de estos niños se cubran de forma adecuada.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EVALUAR UN POSIBLE CASO DE MALTRATO O ABANDONO

La heterogeneidad de las circunstancias de los casos de maltrato infantil impide ofrecer detalles concretos de todas las evaluaciones posibles. A continuación se enumeran varios principios generales útiles:

- Debido a la complejidad y las posibles implicaciones de determinar el maltrato infantil, resulta óptimo realizar una **evaluación interdisciplinaria,** con una aportación de todos los profesionales implicados. Se recomienda consultar con un médico experto en maltrato infantil.
- Se debe realizar una **anamnesis** exhaustiva de los progenitores. Lo ideal es llevar a cabo dos entrevistas separadas.
- Los niños capaces de hablar deberían entrevistarse por separado, de un modo apropiado según su desarrollo. Las **preguntas abiertas** ("cuéntame lo que ha pasado") son las mejores. Algunos niños necesitan preguntas más dirigidas (p. ej., "¿cómo te has hecho esos hematomas?"); algunos precisan preguntas de elección múltiple. Deben evitarse las preguntas dirigidas (p. ej., "¿te ha pegado tu padre?").
- Se debe realizar una **exploración física** exhaustiva.
- Es esencial obtener una **documentación** cuidadosa de la anamnesis y de la exploración física. Las citas literales son útiles, incluida la pregunta que suscitó la respuesta. Las fotografías son de utilidad.
- En un caso de **maltrato** hay que determinar cuál es la evidencia para concluir que es un maltrato y hay que descartar otros diagnósticos. También hay que establecer cuál es el mecanismo probable de la lesión y cuándo se produjo.
- En un caso de **abandono,** se debe determinar si las circunstancias indican que las necesidades del menor no se han cubierto de forma adecuada, si hay evidencia de un daño real o potencial y en qué se basa esto.
- Hay que observar si hay indicios de otras formas de maltrato y si ha habido una implicación previa de los SPM.
- La **seguridad** del niño es una preocupación fundamental. Se debe determinar cuál es el riesgo de un daño inminente y su gravedad.
- Hay que establecer cuáles son los factores que contribuyen al maltrato, teniendo en cuenta las categorías que se han enumerado en la sección de la etiología.
- Se deben determinar cuáles son los **puntos fuertes** y los **recursos.** Esto es tan relevante como identificar los problemas.
- Hay que ver qué **intervenciones** se han intentado y con qué resultados. Conocer la naturaleza de estas intervenciones puede ser útil, incluso desde la perspectiva de los progenitores.
- Debe determinarse cuál es el **pronóstico.** Hay que ver si la familia está motivada para mejorar las circunstancias y aceptar la ayuda, o si es reticente. Asimismo, se debe determinar si hay recursos adecuados disponibles, tanto formales como informales.
- Hay que determinar si hay otros niños en el domicilio que deban evaluarse por un posible maltrato.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EL MANEJO DEL MALTRATO INFANTIL

La heterogeneidad de las circunstancias también impide ofrecer detalles concretos sobre cómo abordar los diferentes tipos de maltrato. A continuación se ofrecen unos principios generales:

- Hay que tratar cualquier problema médico.
- Debe garantizarse la **seguridad** del niño, a menudo junto con los SPM; este elemento es prioritario.
- Hay que comunicar las sospechas del maltrato a los progenitores, con amabilidad pero con firmeza. Debe evitarse culparlos. Es natural sentir enfado hacia los progenitores de los niños maltratados, pero necesitan ayuda y merecen respeto.
- Hay que tener medios para manejar las difíciles emociones que el maltrato infantil puede suscitar.
- Hay que mostrar empatía y mantener el interés en ayudar, o se debe recomendar otro pediatra.
- Se deben conocer las leyes nacionales y estatales, así como las políticas locales de los SPM sobre la denuncia del maltrato infantil. En Estados Unidos, el umbral para la denuncia es una "duda razonable" (o expresiones semejantes, como "motivos para sospechar"); no es necesario estar seguro. El maltrato físico y el abuso moderado o grave deben denunciarse. En los casos menos graves de abuso, las intervenciones menos intrusivas pueden ser una respuesta inicial adecuada. Por ejemplo, si un lactante presenta un retraso del crecimiento leve debido a un error a la hora de mezclar la fórmula, debería intentarse educar a los progenitores y, quizá, ofrecer una visita de enfermería. Por el contrario, un retraso grave del crecimiento puede requerir hospitalización y, si los factores contribuyentes son especialmente graves (p. ej., madre psicótica), puede requerirse la ubicación del niño fuera del domicilio. Los SPM pueden evaluar el entorno del hogar y ofrecer datos de gran utilidad.
- La denuncia del maltrato infantil nunca es fácil. La incapacidad o culpabilidad de los progenitores es, cuando menos, implícita y estos pueden expresar un enfado considerable. Los pediatras deberían informar a las familias de forma directa y mostrando su apoyo; se les puede explicar que es un intento para aclarar la situación y proporcionar ayuda, así como una responsabilidad profesional (y legal). Las explicaciones sobre el proceso posterior que probablemente tenga lugar (p. ej., una visita del trabajador de los SPM y, en ocasiones, de un oficial de la policía) pueden reducir la ansiedad de los progenitores. Estos suelen estar preocupados por la posibilidad de perder la custodia de su hijo. Los pediatras deben tranquilizar con cuidado a los progenitores, indicando que los SPM se encargan de ayudar a los niños y a las familias, y que, en la mayoría de los casos, los niños permanecen con sus padres. Aunque los SPM no acepten una denuncia o esta no se corrobore, pueden ofrecer unos servicios de ayuda voluntaria, como alimentos, alojamiento, recursos para la crianza de los hijos y cuidados infantiles. Los profesionales pueden convertirse en un vínculo útil entre la familia y las agencias públicas, y debería intentarse que mantuviesen su participación tras la denuncia a los SPM.
- Hay que ayudar a manejar los factores contribuyentes, dando prioridad a los fundamentales y con posibilidad de ser remediados. Las necesidades concretas no deberían pasarse por alto; el acceso a los programas de nutrición, la obtención de un seguro sanitario, la inscripción de los niños en programas preescolares y la ayuda para encontrar un alojamiento seguro pueden suponer una diferencia útil. Los progenitores pueden requerir que se atienda a sus propios problemas, lo que les permitiría proporcionar unos cuidados adecuados a sus hijos.
- Deben establecerse unos **objetivos** específicos (p. ej., evitar los golpes, control adecuado de la diabetes), con unos **resultados** medibles (p. ej., tiras reactivas urinarias o hemoglobina A1c). De forma similar, deben ofrecerse consejos específicos y limitados a unos pocos pasos razonables. Puede ser muy útil establecer un contrato por escrito.
- Hay que hacer que la familia participe en el desarrollo del plan, solicitando su aportación y acuerdo.
- Deben aprovecharse los **puntos fuertes,** pues siempre hay alguno y ofrecen una forma útil de implicar a los progenitores.

- Hay que fomentar los apoyos informales (p. ej., familia y amigos o invitar a los padres a las consultas). La mayoría de las personas obtiene su apoyo a partir de ellos, no de los profesionales. Hay que plantear el recurso al apoyo disponible mediante la filiación religiosa de la familia.
- Deben tenerse en cuenta las **necesidades específicas** de los niños. En demasiadas ocasiones, los niños maltratados no reciben servicios directos.
- Hay que conocer los recursos de la comunidad y facilitar las derivaciones adecuadas.
- Debe proporcionarse apoyo, establecer un seguimiento, revisar el progreso y ajustar el plan si es preciso.
- Hay que aceptar que el maltrato a menudo requiere una intervención a largo plazo con apoyo y monitorización continuos.

CONSECUENCIAS DEL MALTRATO INFANTIL

El maltrato infantil suele causar unas secuelas significativas médicas, psiquiátricas y sociales a corto y largo plazo. Los niños que han sufrido maltrato físico tienen un riesgo de presentar muchos problemas, como trastornos de conducta, comportamiento agresivo, trastorno por estrés postraumático (TEPT), ansiedad y trastornos afectivos, reducción del funcionamiento cognitivo y mal rendimiento escolar. El abandono también suele asociarse a muchos problemas potenciales. Incluso aunque un niño maltratado parezca tener un funcionamiento adecuado, los profesionales sanitarios y los progenitores deben estar atentos a la posibilidad de que aparezcan problemas posteriores. El maltrato se asocia a un mayor riesgo de presentar en la adolescencia y la edad adulta conductas de riesgo para la salud (p. ej., tabaquismo, consumo de alcohol y drogas), problemas de salud mental (p. ej., ansiedad, depresión, intentos de suicidio) y problemas de salud físicos (p. ej., cardiopatías, artritis). Los niños maltratados tienen un riesgo de convertirse en progenitores maltratadores. Los efectos neurobiológicos del maltrato y el abandono infantiles sobre el cerebro en desarrollo pueden explicar en parte algunas de estas secuelas.

Algunos niños parecen ser resilientes y puede que no presenten secuelas del maltrato, quizá debido a factores protectores o a intervenciones. Los beneficios de la intervención se han observado incluso en los niños que han sufrido las formas más graves de maltrato, como los procedentes de orfanatos rumanos, y que fueron adoptados. Cuanto más precoz es la intervención, mejores son los beneficios.

PREVENCIÓN DEL MALTRATO Y EL ABANDONO INFANTILES

Un aspecto destacado de la prevención es que muchos de los esfuerzos para reforzar a las familias y apoyar a los progenitores deberían fomentar la salud, el desarrollo y la seguridad del niño, así como evitar su maltrato y abandono. Las respuestas médicas al maltrato infantil suelen producirse después de este, pero es preferible prevenir el problema. Los pediatras pueden ayudar de varias maneras. Una relación continua ofrece oportunidades para desarrollar la confianza y conocer las circunstancias de la familia. Una observación perspicaz de las interacciones entre los progenitores y el niño puede revelar información útil.

La **educación de los progenitores y del niño** sobre las enfermedades médicas ayuda a garantizar la aplicación del plan terapéutico y a evitar el abandono. Hay que resolver las posibles barreras que impiden el tratamiento. Diversas estrategias prácticas, como poner el plan por escrito, pueden ser útiles. Además, los consejos preventivos pueden ayudar con la crianza de los hijos, al disminuir el riesgo de maltrato. Los programas basados en el hospital que educan a los progenitores sobre los llantos de los lactantes y los riesgos de zarandearlos pueden ayudar a evitar los traumatismos craneales por maltrato.

El **cribado de los principales factores de riesgo psicosocial** para el maltrato (depresión, consumo de sustancias, violencia de una pareja íntima, estrés grave) y la ayuda para resolver los problemas identificados, a menudo mediante la derivación a otros servicios, pueden ayudar a evitar el maltrato. Al convertir la prevención en el elemento central de la asistencia, se ofrecen unas oportunidades excelentes para detectar de forma concisa los problemas psicosociales. La revisión tradicional de los sistemas basada en los sistemas orgánicos puede ampliarse para analizar áreas como los sentimientos sobre el hijo, el propio funcionamiento de los progenitores, una posible depresión, el consumo de sustancias, la violencia por parte de una pareja íntima, las estrategias disciplinarias, los factores estresantes y las ayudas. El modelo «Entorno Seguro para Todos los Niños» (**Safe Environment for Every Kid** [SEEK]) ofrece un abordaje prometedor para que los pediatras de atención primaria puedan identificar y ayudar a abordar los problemas psicológicos prevalentes. De este modo se refuerzan las familias, se apoya a los progenitores, se favorece la salud, el desarrollo y la seguridad del niño y se ayuda a evitar el maltrato infantil.

También es esencial obtener información directamente del niño o del joven, sobre todo debido a que las entrevistas separadas con los adolescentes se han convertido en la norma. Cualquier problema identificado en estas entrevistas requiere al menos una evaluación breve y un tratamiento inicial, que puede culminar en una derivación para proseguir la evaluación y el tratamiento. Se pueden programar consultas más frecuentes para ofrecer ayuda y asesoramiento a la vez que se monitoriza la situación. Se podría invitar a otros familiares clave (p. ej., padres) a que participasen, lo que fomenta una ayuda informal. Una posibilidad es establecer grupos de progenitores en los que se compartan los problemas y las soluciones.

Los pediatras también deben reconocer sus propias limitaciones y facilitar las derivaciones a otros recursos de la comunidad. Por último, para hacer frente a los problemas en los que se sustenta el maltrato infantil, como la pobreza, el estrés de los progenitores, el consumo de drogas y la escasez de recursos para la crianza de los niños, hacen falta políticas y programas que mejoren la capacidad de las familias para cuidar de sus hijos debidamente. Los profesionales de la salud infantil pueden defender la implantación de estas políticas y programas.

APOYO

Los pediatras pueden ayudar a comprender qué factores han contribuido al maltrato infantil. Cuando se actúa en apoyo de los mejores intereses del niño y de la familia, lo óptimo es abordar los factores de riesgo a nivel individual, familiar y comunitario. A nivel individual, un ejemplo de apoyo en beneficio de un niño consiste en explicar a un progenitor que un niño pequeño activo se comporta con normalidad y que no desafía de forma intencionada al progenitor. Animar a una madre a buscar ayuda para enfrentarse a una pareja violenta (p. ej., diciendo: «tú y tu vida sois muy importantes»), preguntar sobre el consumo de sustancias y ayudar a los progenitores a obtener un seguro sanitario para sus hijos son formas de apoyo.

Los esfuerzos para mejorar el funcionamiento familiar, como alentar a los padres a implicarse en el cuidado del hijo, también son ejemplos de apoyo. Mantener la participación en el caso después de haberlo notificado a los SPM y ayudar a garantizar que se proporcionan los servicios adecuados también es una forma de apoyo. En la comunidad, los pediatras pueden actuar como elementos influyentes de apoyo para maximizar los recursos destinados a los niños y las familias. Entre ellos, hay que citar los servicios para las mujeres y niños maltratados, así como los centros recreativos. Por último, los pediatras pueden desempeñar un papel destacado en apoyo de las políticas y programas a niveles local, estatal y nacional que beneficien a los niños y las familias. El maltrato infantil es un problema complejo que carece de soluciones sencillas. Mediante la colaboración con otros profesionales de la protección de menores, la salud mental, la educación y las fuerzas del orden, los pediatras pueden marcar una valiosa diferencia en las vidas de muchos niños y familias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

16.1 Abuso sexual

Wendy G. Lane y Howard Dubowitz

Véase también el capítulo 145.

Alrededor del 18% de las mujeres y del 7% de los hombres de Estados Unidos sufrirán un abuso sexual en algún momento de su infancia. Si los niños y familias comparten esta información con su pediatra, dependerá, en gran medida, de la comodidad que sientan con él y de su abertura a comentar un posible abuso sexual con las familias. Los pediatras pueden desempeñar varios papeles diferentes a la hora de abordar el abuso sexual, como la identificación, la denuncia a los servicios de protección al menor (SPM), el estudio y tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y el ofrecimiento de apoyo y tranquilidad a los niños y las familias. Los pediatras también pueden participar en la prevención del abuso sexual aconsejando a los progenitores y niños sobre las formas de ayudar a mantenerse a salvo de este abuso. En muchas jurisdicciones de Estados Unidos, los pediatras generales tienen una función de *cribado,* mientras que la evaluación médica definitiva corre a cargo de un especialista en abuso infantil.

DEFINICIÓN

El abuso sexual puede definirse como cualquier conducta o acción sexual dirigida hacia un niño que no es deseada o supone una explotación. Varias definiciones legales distinguen entre abuso y **agresión sexual;** el abuso lo comete un cuidador o un miembro del domicilio, mientras que la agresión la lleva a cabo alguien sin relación de custodia ni de otro tipo con el niño. En este capítulo, el término de *abuso sexual* englobará tanto el abuso como la agresión. Se debe señalar que el abuso sexual *no* tiene por qué implicar un tocamiento o contacto directo con quien lo perpetra. Mostrar pornografía a

un niño, filmar o fotografiar a un menor en posturas sexualmente explícitas y alentar o forzar a un niño a realizar actos sexuales con otro también constituyen abuso sexual.

PRESENTACIÓN DEL ABUSO SEXUAL

Los niños que han sufrido un abuso sexual en ocasiones proporcionan una descripción clara y espontánea a un adulto de confianza. A menudo, los signos de abuso sexual son sutiles. En algunos niños, los cambios conductuales son el primer indicio de que algo va mal. Los **cambios conductuales inespecíficos,** como el retraimiento social, impulsividad, un mayor apegamiento o temerosidad, distraibilidad y dificultades del aprendizaje, se pueden atribuir a diversos cambios en la vida o factores estresantes. La regresión de los hitos del desarrollo, incluida una enuresis o encopresis de nueva aparición, es otra conducta que los cuidadores pueden pasar por alto como un indicio de abuso sexual. Los adolescentes pueden responder deprimiéndose, experimentando con las drogas o el alcohol, o huyendo de casa. Debido a que los síntomas inespecíficos son muy frecuentes entre los niños que han sufrido abuso sexual, casi siempre debería incluirse en el diagnóstico diferencial de los cambios conductuales infantiles.

Algunos niños pueden no mostrar cambios conductuales o bien proporcionar cualquier otro indicio de que algo va mal. En estos niños, el abuso sexual puede descubrirse cuando otra persona presencia el abuso o descubre evidencias como fotografías o vídeos sexualmente explícitos. El embarazo puede ser otra forma de identificación del abuso sexual. En otros niños (algunos sintomáticos y otros asintomáticos) el abuso no se identificará en ningún momento de su infancia.

Los cuidadores pueden sospechar la posibilidad de que exista un abuso sexual cuando los niños muestran una **conducta sexualmente explícita.** Esta conducta incluye lo que está fuera de la norma para la edad y nivel de desarrollo del niño. Para los preescolares y los niños en edad escolar, esta conducta puede consistir en masturbación compulsiva, intentos de realizar actos sexuales con adultos o con otros niños, o solicitar a los adultos o a otros niños que realicen actos sexuales con ellos. Los adolescentes pueden desarrollar una promiscuidad sexual e incluso incurrir en la prostitución. Los niños mayores y los adolescentes pueden responder abusando sexualmente de otros niños más pequeños. Hay que saber que esta conducta también puede deberse a una exposición accidental (p. ej., un niño que entra en el dormitorio de sus progenitores por la noche y los encuentra teniendo relaciones sexuales) o por abandono (p. ej., ver películas pornográficas cuando un niño puede visualizarlas).

PAPEL DEL PEDIATRA GENERAL EN LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE UN POSIBLE ABUSO SEXUAL

Antes de determinar dónde y cómo se evalúa a un niño con sospecha de abuso sexual, es esencial valorar y descartar la presencia de cualquier problema médico que se haya confundido con el abuso. Varios **hallazgos a nivel genital** pueden suscitar sospechas de abuso, pero a menudo tienen explicaciones alternativas. Un eritema genital en una niña prepuberal se debe en más ocasiones a una vulvovaginitis inespecífica, eccema o a una infección por estafilococos del grupo A, estreptococos, *Haemophilus* o levaduras. El liquen escleroso es una causa menos frecuente de eritema. El exudado vaginal puede deberse a ETS, pero también a un cuerpo extraño vaginal, al inicio de la pubertad o a una infección por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia.* Las úlceras genitales pueden deberse al virus del herpes simple (VHS) y a la sífilis, pero también al virus de Epstein-Barr, al virus varicela-zóster, a la enfermedad de Crohn y a la enfermedad de Behçet. Una hemorragia genital puede estar causada por un prolapso uretral, cuerpo extraño vaginal, traumatismo accidental y tumores vaginales.

Aunque puede ser necesario evaluar otras afecciones médicas, toda sospecha de abuso sexual debe investigarse (fig. 16.10). Se debe determinar dónde y cómo se evalúa al niño con sospecha de abuso sexual en función de cuánto tiempo ha transcurrido desde el último episodio de abuso y de si el niño es prepuberal o pospuberal. En los *niños prepuberales,* si el abuso se ha producido en las 72 horas previas y la anamnesis sugiere un contacto directo, está indicada una recogida de pruebas forenses (p. ej., frotis de los genitales externos, vagina, ano y boca, lo que en ocasiones se denomina «kit de violación») y el menor debería remitirse a un centro equipado para recoger estas pruebas forenses. Dependiendo de la jurisdicción, este centro puede ser un servicio de urgencias, un centro de protección de menores o una clínica ambulatoria. Si el último episodio de abuso ha tenido lugar más de 72 horas antes, la probabilidad de recuperar pruebas forenses es muy baja, por lo que no es necesario recoger dichas pruebas. En las *niñas pospuberales,* muchos expertos recomiendan la recogida de pruebas forenses hasta 120 horas después del abuso (el mismo límite temporal que para las mujeres adultas). Este mayor intervalo de tiempo está justificado porque

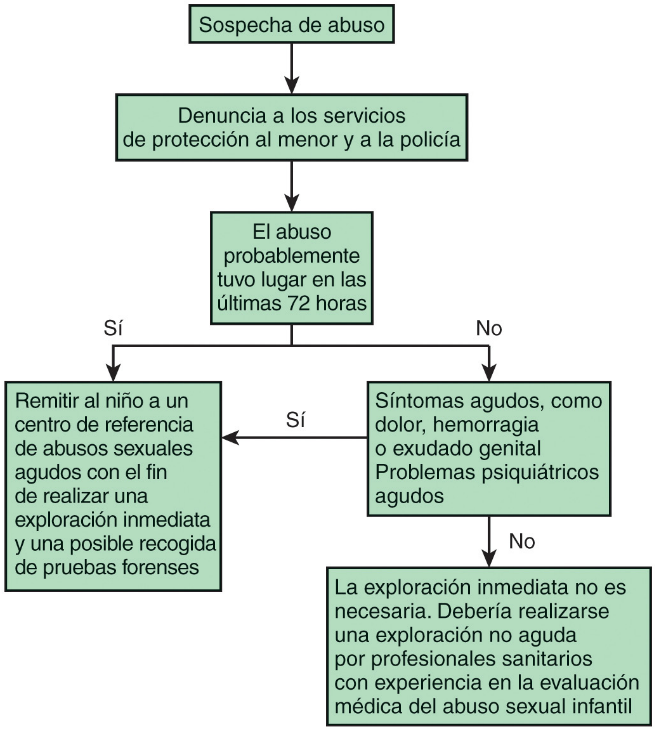

Fig. 16.10 Protocolo de cribado para los niños con sospecha de abuso sexual.

algunos estudios han demostrado que el semen puede permanecer en la cúpula vaginal pospuberal durante más de 72 horas.

El centro al que se deriva al niño puede ser distinto cuando el menor no se presenta hasta después del periodo de corte para realizar una exploración aguda. Debido a que los servicios de urgencias puede que no tengan un experto en abuso infantil y, además, pueden estar abarrotados, ser ruidosos y carecer de intimidad, se recomienda efectuar la exploración en un lugar alternativo, como un centro de protección de menores o una clínica ambulatoria. Si la exploración no es urgente, se aconseja esperar a la mañana siguiente, porque es más fácil entrevistar y explorar a un menor que no esté cansado e irritable. Los médicos que deriven al menor deberían estar familiarizados con los procedimientos de cribado en sus comunidades, incluidos los centros de referencia para las exploraciones aguda y crónica, así como con la existencia de centros de referencia distintos para los niños pre y pospuberales.

Los niños con sospecha de abuso sexual pueden acudir a la consulta del pediatra refiriendo con claridad un caso de abuso o con indicios más sutiles. Una conversación privada y breve entre el pediatra y el niño puede ofrecer una oportunidad para que el menor hable con sus propias palabras sin que el progenitor lo haga por él. Esto puede ser fundamental cuando el cuidador no cree al niño o si es reticente o incapaz de ofrecer apoyo emocional y protección. Comentar a los cuidadores que una conversación privada es parte de la evaluación rutinaria de los temores del niño puede ayudar a calmar a un progenitor dubitativo.

A la hora de hablar con el niño, los expertos recomiendan establecer la relación comenzando con preguntas generales y abiertas, como «cuéntame qué tal te va en el colegio» y «¿cuáles son tus actividades favoritas?». Las preguntas sobre el abuso sexual deberían ser de tipo no dirigido (p. ej., «¿quién te tocó ahí?»). El pediatra debería explicar que en ocasiones los niños resultan heridos o molestados por otras personas y que se pregunta si eso le podría haber pasado al niño. Las preguntas abiertas, como «¿me puedes decir algo más de lo que te ha pasado?», permiten que el niño proporcione más información y aclaraciones con sus propias palabras. No es necesario obtener una información extensa sobre lo que ha sucedido porque el niño suele someterse a una entrevista forense una vez que se realiza una denuncia a los SPM y comienza la investigación. Los niños muy pequeños y los que presentan un retraso del desarrollo pueden carecer de las habilidades verbales para describir lo que ha sucedido. En esta situación, la anamnesis del cuidador puede proporcionar suficiente información para requerir que se realice una denuncia a los SPM sin entrevistar al niño.

Los 50 estados de Estados Unidos obligan a que los profesionales denuncien las sospechas de maltrato a los SPM. Los criterios específicos de la «duda razonable» no suelen estar definidos por la ley estatal. Está claro que

la denuncia no requiere una certidumbre de que se ha producido el abuso. Por tanto, puede ser adecuado denunciar el caso de una niña con problemas de la conducta sexual cuando no se pueda identificar una exposición sexual accidental y la niña no confirme ni niegue un abuso.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN MENORES CON SOSPECHA DE ABUSO SEXUAL

Lamentablemente, muchos médicos no están familiarizados con la anatomía genital y su exploración, sobre todo en las niñas prepuberales (figs. 16.11 y 16.12). Debido a que alrededor del 95% de las niñas que se someten a una evaluación médica después de un abuso sexual tienen una exploración normal, el papel del profesional de asistencia primaria suele ser simplemente distinguir entre una exploración normal y los hallazgos indicativos de los problemas médicos comunes o de un traumatismo. La ausencia de hallazgos físicos suele poder explicarse por el tipo de contacto sexual y el momento en el que se ha producido. Los actos de abuso como los tocamientos, o incluso la penetración digital, pueden tener lugar sin provocar lesiones. Además, muchas niñas no refieren el abuso hasta días, semanas, meses o incluso años después de que haya tenido lugar. Debido a que las lesiones genitales suelen cicatrizar con rapidez, suelen estar completamente curadas cuando la niña acude para su evaluación médica. Una exploración genital normal no descarta la posibilidad de un abuso y no debería influir en la decisión de denunciarlo a los SPM.

Incluso con la elevada proporción de exploraciones genitales normales, la realización de una exploración física exhaustiva es de utilidad. Se pueden identificar lesiones o problemas médicos no sospechados, como adherencias labiales, himen imperforado o un prolapso uretral. Además, la tranquilización sobre la salud física de la niña puede aliviar la ansiedad de esta y de la familia.

Pocos hallazgos de la exploración genital son diagnósticos de abuso sexual. En el periodo agudo, las laceraciones o hematomas de los labios, pene, escroto, tejidos perianales o periné son indicativos de un traumatismo. Asimismo, los hematomas y laceraciones del himen, así como las laceraciones perianales que se extienden en profundidad respecto al esfínter externo del ano, indican un traumatismo penetrante. Una vez transcurrido el plazo no agudo, las cicatrices perianales y las cicatrices de la comisura posterior de los labios menores o de la fosa vestibular son indicativas de traumatismos o actividad sexuales. Una sección completa del himen hasta la base entre las 4 y las 8 en decúbito supino (es decir, ausencia de tejido himenal en el anillo posterior) se considera diagnóstica de traumatismo (fig. 16.12). En presencia de estos hallazgos se debe determinar la causa de la lesión mediante la anamnesis de la niña y del cuidador. Si hay cualquier sospecha de que el hallazgo pueda deberse a abuso sexual, se debería notificar a los SPM y realizar una evaluación médica por parte de un pediatra experimentado en maltrato infantil.

Las pruebas de ETS no están indicadas en todos los niños, pero se requieren en determinadas situaciones (tabla 16.5). El *cultivo* se consideraba el método de referencia para el diagnóstico de gonorrea vaginal (v. cap. 219) e infecciones por *Chlamydia* (cap. 252) en menores. Sin embargo, varios estudios han demostrado que en las niñas prepuberales las *pruebas de amplificación de ácidos nucleicos* (PAAN) para gonorrea e infecciones por clamidias, bien en frotis vaginales o en orina, son tanto o más sensibles como el cultivo. Las directrices actuales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consideran las PAAN en orina o frotis vaginal una alternativa al cultivo en las niñas. Debido a que la obtención de frotis vaginales puede ser incómoda en niñas prepuberales, es preferible emplear una muestra de orina. El cultivo sigue siendo el método de elección para el estudio de muestras rectales y faríngeas, tanto en los niños como en las niñas. Se dispone de poca información sobre el uso de las PAAN en orina de niños prepuberales. Por tanto, en el caso de los niños, los CDC siguen recomendando los cultivos de orina o muestras uretrales. Muchos expertos en abuso sexual realizan las PAAN en orina de niños prepuberales, porque la toma de frotis uretrales es molesta y porque existen datos positivos que apoyan el uso de las PAAN en orina en las niñas. Para realizar las PAAN en ambos sexos, *no* se debería administrar un tratamiento empírico en el momento de la prueba. En su lugar, unas PAAN positivas deberían confirmarse mediante un cultivo o bien unas nuevas PAAN antes de aplicar el tratamiento. Debido a que la gonorrea y *Chlamydia* en niñas prepuberales no suelen causar una infección ascendente, la espera para obtener un diagnóstico definitivo antes del tratamiento no aumentará el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria. La presencia de *Trichomonas vaginalis* se determina mediante cultivo (en medio Diamond o con la técnica InPouch; Biomed Diagnostics, White City, OR) o examen en fresco. Para el *examen en*

Tabla 16.5 Indicaciones de cribado de ETS en niños con sospecha de abusos sexuales

1. El niño ha experimentado penetración o muestra indicios de lesiones penetrantes recientes o antiguas en genitales, ano u orofaringe
2. El niño ha sufrido abuso sexual por parte de un desconocido
3. El niño ha sufrido abusos sexuales por parte de un agresor infectado por una enfermedad de transmisión sexual (ETS) conocida o con alto riesgo de ETS (p. ej., adictos a drogas por vía parenteral, varones con relaciones homosexuales, personas con múltiples parejas sexuales, antecedentes de ETS)
4. Un hermano, otro pariente u otra persona que vive con el niño tiene una ETS
5. El niño vive en una zona de la comunidad con una tasa elevada de ETS
6. El niño presenta signos o síntomas de ETS (p. ej., exudado o dolor vaginal, prurito u olor genital, síntomas urinarios, úlceras o lesiones genitales)
7. El niño o un progenitor solicita la realización de pruebas para descartar ETS

De los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, *MMWR* 64(RR3):1–137, 2015.

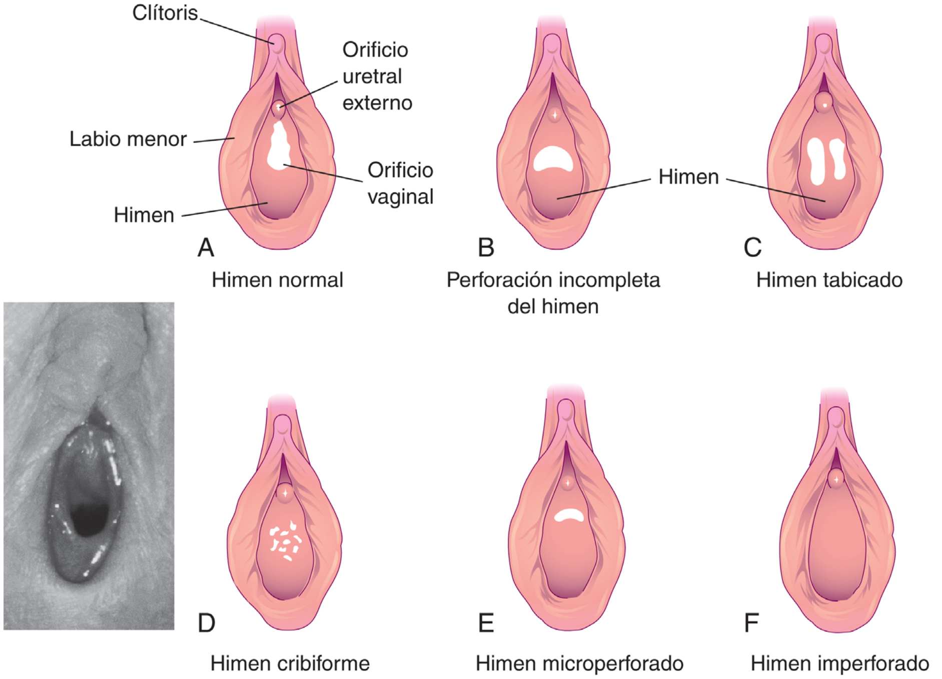

Fig. 16.11 Anomalías congénitas del himen. **A-F,** Diferentes tipos de anomalías del himen. En la fotografía se muestra un himen normal, como el ilustrado en **A.** *(De Moore KL, Persaud TVN.* The developing human, *ed 7, Philadelphia, 2003, Elsevier.)*

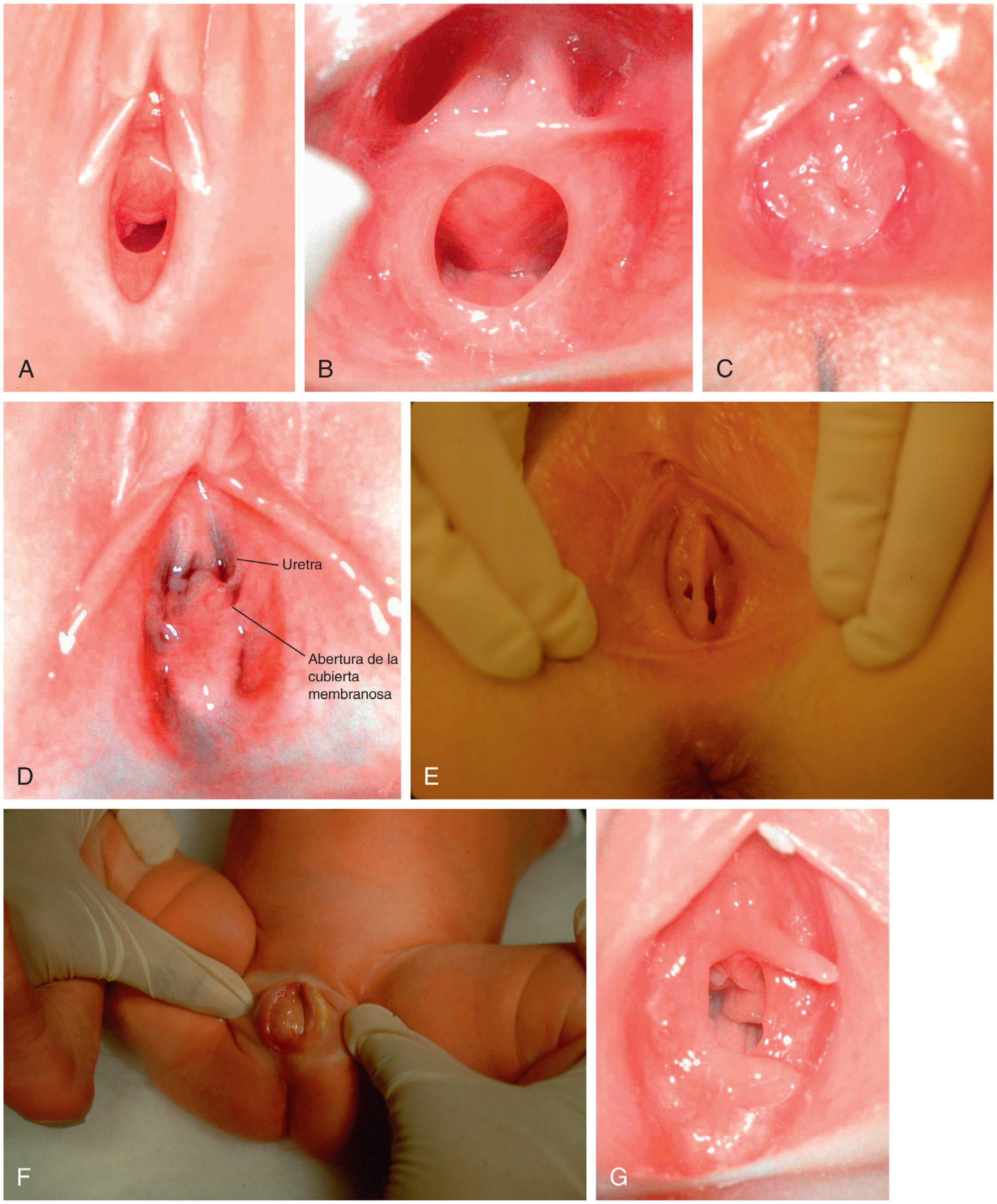

Fig. 16.12 Tipos de himen. **A,** Medialuna. **B,** Anular. **C,** Redundante. **D,** Microperforado. **E,** Tabicado. **F,** Imperforado. **G,** Cordones himeneales. (**A-F,** *De Perlman SE, Nakajima ST, Hertweck SP.* Clinical protocols in pediatric and adolescent gynecology, *London, 2004, Parthenon Publishing Group;* **G,** *De McCann JJ, Kerns DL.* The anatomy of child and adolescent sexual abuse, *St. Louis, 1999, InterCorp.)*

fresco es necesaria la presencia de secreciones vaginales, debe visualizarse de inmediato para obtener unos resultados óptimos y su sensibilidad es de solo el 44-68%, por lo que son habituales los falsos negativos. Los expertos han determinado que no existen datos suficientes para recomendar las PAAN comercializadas para la detección de *Trichomonas* en niñas prepuberales. No obstante, tampoco existen motivos para creer que el rendimiento de la prueba sea distinto en niñas con respecto a las mujeres adultas.

Varias ETS suscitan las sospechas de un abuso (tabla 16.6). En una niña prepuberal, el diagnóstico de **gonorrea** o **sífilis** después del periodo neonatal indica que ha habido algún contacto con secreciones genitales infectadas, casi siempre debido a abuso sexual. Existe cierta evidencia que indica que la infección por ***Chlamydia*** antes de los 3 años de edad podría haberse contraído en el periodo perinatal. El diagnóstico de *Chlamydia* en niños mayores de 3 años es indicativo de contacto con secreciones genitales infectadas, casi siempre debido a un abuso sexual. En niños menores de 3 años se debe plantear seriamente la posibilidad de abuso sexual una vez pasado el periodo neonatal. El **VIH** es diagnóstico de abuso sexual si se han descartado otros medios de contagio. Debido a la posibilidad de transmisión en el periodo perinatal o por contacto no sexual, la presencia de **verrugas genitales** es poco específica de abuso sexual. La posibilidad del abuso sexual debería considerarse y comentarse con la familia, sobre todo cuando las verrugas aparecen por primera vez después de los 5 años de edad. El herpes genital de tipo 1 o 2 es sospechoso de abuso sexual, pero no es diagnóstico debido a la existencia de otras posibles vías de contagio. En el caso del virus del papiloma humano (VPH) y el VHS, la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda denunciar el caso a los SPM, a menos que se considere probable una transmisión perinatal u horizontal.

OTRAS MEDIDAS

Dado que las pruebas del VIH identifican anticuerpos frente al virus pero no el propio virus de la inmunodeficiencia humana, y ya que la seroconversión puede tardar varios meses en producirse, está indicado repetir la prueba a las 6 semanas y a los 3 meses de la última exposición sospechosa. También se recomienda repetir las pruebas de la sífilis. Se debe vacunar contra la hepatitis B y el VPH (en niños a partir de 9 años) si el niño no ha sido previamente vacunado o si ha recibido una vacunación incompleta.

Tabla 16.6 Implicaciones de las infecciones de transmisión sexual o asociadas con las relaciones sexuales más habituales para el diagnóstico y la denuncia del abuso sexual en lactantes y niños prepuberales

TS/ARS CONFIRMADA	EVIDENCIA DE ABUSO SEXUAL	ACCIÓN RECOMENDADA
Gonorrea*	Diagnóstica	Denuncia†
Sífilis*	Diagnóstica	Denuncia†
VIH‡	Diagnóstica	Denuncia†
*Chlamydia trachomatis**	Diagnóstica	Denuncia†
*Trichomonas vaginalis**	Muy sospechosa	Denuncia†
Herpes genital	Muy sospechosa (sobre todo si VHS-2)	Denuncia†,§
Condilomas acuminados (verrugas anogenitales)*	Sospechosa	Valorar denuncia†,§,**
Vaginosis bacteriana	No concluyente	Seguimiento médico

*Denunciar si no es probable una adquisición perinatal y se descarta la transmisión vertical (que es infrecuente).
†Denunciar a la agencia comunitaria designada para recibir las denuncias de sospecha de maltrato o abandono infantil.
‡Si no es probable su adquisición perinatal o por una transfusión.
§A menos que sea evidente una historia clara de autoinoculación.
**Denunciar si existen indicios de presuntos abusos a través de la anamnesis, la exploración física u otras infecciones identificadas.
ARS, asociado con las relaciones sexuales; TS, transmisión sexual; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, *MMWR* 64(RR3):1–137, 2015 (Table 6).

PREVENCIÓN DEL ABUSO SEXUAL

Los pediatras pueden intervenir en la prevención del abuso sexual educando a los progenitores y los niños sobre la seguridad en las consultas de seguimiento del niño sano. Durante la exploración genital, el pediatra puede informar al niño de que solo el médico y los cuidadores adultos seleccionados deberían tener permiso para ver sus partes íntimas y de que lo debería comunicar a un adulto de confianza si otras personas intentan hacerlo. Los pediatras pueden concienciar a los progenitores de que los niños mayores u otros adultos pueden tratar de entablar una conducta sexual con los niños. El pediatra puede enseñar a los progenitores cómo minimizar la oportunidad de que los agresores accedan al niño, por ejemplo, limitando las situaciones en las que un adulto se queda a solas con un niño, así como estando atentos al interés inusual de cualquier adulto por los niños pequeños. Además, los pediatras pueden ayudar a los progenitores a hablar a los niños sobre lo que deberían hacer si se ven enfrentados a una situación potencialmente abusiva. Algunos ejemplos consisten en indicar a los niños que digan «no», que se marchen y que cuenten la situación a un progenitor y/o a otro adulto. Si se produce el abuso, el pediatra puede explicar a los progenitores cómo reconocer los posibles signos y síntomas, y cómo tranquilizar al niño, eximiéndole de la culpa. Por último, los pediatras pueden ofrecer a los progenitores sugerencias sobre el modo de mantener una comunicación abierta con sus hijos, de modo que estas conversaciones puedan tener lugar con una mínima incomodidad de los progenitores y de los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

16.2 Maltrato médico infantil (trastorno facticio por poderes, síndrome de Munchausen por poderes)

Howard Dubowitz y Wendy G. Lane

El término síndrome de Munchausen se usa para describir situaciones en las que los adultos falsean sus propios síntomas. En el *síndrome de Munchausen por poderes,* uno de los progenitores, habitualmente la madre, simula o causa una enfermedad en su hijo. Se han sugerido varios términos para describir este fenómeno: trastorno facticio por poderes, falsificación de una enfermedad pediátrica y actualmente **maltrato médico infantil (MMI).** En algunos casos, como una asfixia parcial, puede ser más apropiado hablar de maltrato infantil.

El elemento central del MMI es que un progenitor presenta falsamente a un hijo para recibir atención médica, por ejemplo, inventándose una historia, como la descripción de crisis comiciales que nunca han tenido lugar. Un progenitor puede causar directamente una enfermedad a su hijo, para lo que puede exponerle a un tóxico, fármaco o agente infeccioso (p. ej., inyectando heces en una vía intravenosa). Los signos o síntomas también se pueden provocar, como cuando un progenitor asfixia a su hijo o bien altera las muestras de laboratorio o las mediciones de temperatura. Cada una de estas acciones puede dar lugar a que se reciba una atención médica innecesaria, en ocasiones con pruebas y cirugías invasivas. Los «problemas» suelen recidivar de forma repetida durante varios años. Además de las consecuencias físicas de las pruebas y tratamientos, hay varias secuelas sociales y psicológicas potencialmente graves y duraderas.

Los pediatras suelen pensar por error que el niño de verdad tiene un problema médico. Los progenitores, que a menudo trabajan en el ámbito sanitario, pueden ser muy hábiles a la hora de elaborar una presentación bastante plausible. Se puede ofrecer un relato convincente de una crisis comicial y un electroencefalograma (EEG) no puede descartar por completo la posibilidad de un trastorno comicial. Incluso después de que unas pruebas extensas no logren llegar a un diagnóstico o de que el tratamiento resulte ser ineficaz, los pediatras pueden creer que se están enfrentando a una enfermedad nueva o rara. Sin quererlo, esto puede provocar que se continúe con las pruebas (agotando todas las posibilidades) e intervenciones, lo que perpetúa el MMI. Los pediatras suelen basarse y confiar en los progenitores para obtener una anamnesis precisa. Al igual que sucede con otras formas de maltrato infantil, el diagnóstico preciso de un MMI requiere que el profesional mantenga un escepticismo sano en ciertas circunstancias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación del MMI puede variar en cuanto a su naturaleza y su gravedad. Se debe sospechar un MMI cuando los síntomas descritos los indique de forma repetida solo uno de los progenitores, cuando las pruebas adecuadas no logren confirmar un diagnóstico y cuando un tratamiento aparentemente apropiado no sea eficaz. En ocasiones, los síntomas del niño, su evolución o la respuesta al tratamiento pueden ser incompatibles con cualquier enfermedad conocida. Los niños prelocutivos suelen verse afectados, aunque los niños mayores pueden ser convencidos por sus progenitores de que tienen una enfermedad y volverse dependientes de la mayor atención que reciben; esto puede dar lugar a síntomas simulados.

Los síntomas en los niños pequeños se asocian en la mayoría de los casos con la proximidad entre el cuidador implicado y el niño. La madre puede presentarse como una progenitora devota o incluso modelo que entabla relaciones estrechas con los miembros del equipo sanitario. Aunque parece estar muy interesada en la afección de su hijo, puede mostrarse relativamente distante a nivel emocional. Puede tener antecedentes de síndrome de Munchausen, aunque no siempre ha sido diagnosticada de ello.

Las **hemorragias** son una presentación bastante frecuente. Puede deberse a la adición de colorantes a las muestras, la adición de sangre (p. ej., de la madre) a una muestra del niño o a la administración de anticoagulantes al menor (p. ej., warfarina).

Las **crisis comiciales** son otra manifestación habitual, con una historia fácil de elaborar y con la dificultad de descartar el problema basándose en las pruebas. Un progenitor puede referir que otro médico diagnosticó el trastorno comicial y se puede continuar este mito si no se realizan esfuerzos para confirmar la base del «diagnóstico». Como alternativa, las crisis comiciales pueden inducirse con tóxicos, fármacos (p. ej., insulina), agua o sales. Los médicos deben estar familiarizados con las sustancias disponibles para las familias y con las posibles consecuencias de la exposición a ellas.

La **apnea** también es una presentación frecuente. La observación puede falsearse o crearse mediante una asfixia parcial. Un antecedente de un hermano con el mismo problema, que quizá falleció por él, debería suscitar las sospechas. Se ha grabado a progenitores de niños hospitalizados por episodios aparentemente letales (o episodios de muerte aparente) mientras intentaban asfixiar a su hijo cuando estaba en el hospital.

Los signos o síntomas **digestivos** son otra manifestación habitual. La ingestión forzada de fármacos, como la ipecacuana, puede causar vómitos crónicos, mientras que la de laxantes puede ocasionar diarrea.

La **piel,** por su fácil acceso, puede quemarse, teñirse, tatuarse, lacerarse o puncionarse para simular enfermedades cutáneas agudas o crónicas. La **sepsis recidivante** puede deberse a la administración de agentes infecciosos; las vías intravenosas durante la hospitalización pueden proporcionar una puerta

DIAGNÓSTICO

A la hora de evaluar un posible MMI, deben tenerse en cuenta varias explicaciones, además de un verdadero problema médico. Algunos progenitores pueden estar muy ansiosos y mostrar una preocupación auténtica sobre los posibles problemas. Esta ansiedad puede estar explicada por rasgos de personalidad, el fallecimiento del hijo de un vecino o algo que se ha leído en internet. Como alternativa, los progenitores pueden creer algo que les dijo un médico de confianza, pese a la evidencia posterior de lo contrario y a los intentos de corregir un diagnóstico previo erróneo. Los médicos pueden contribuir de forma involuntaria a la creencia de los progenitores de que existe un problema real al tratar de establecer un diagnóstico médico con persistencia, quizá de forma razonable. Es necesario distinguir entre las exageraciones habituales (p. ej., exagerar el grado de fiebre) para crear preocupación y justificar así una visita al servicio de urgencias. Al final, el diagnóstico de MMI se basa en una evidencia clara de que el niño es sometido de forma repetida a pruebas médicas y tratamientos innecesarios, debido sobre todo a las acciones de los progenitores. Los psiquiatras tienen la responsabilidad de determinar la psicopatología subyacente de los padres.

Cuando se sospecha un MMI, el primer paso es recopilar y revisar **todas** las historias clínicas del niño de todas las fuentes posibles, lo que es laborioso, pero fundamental. Suele ser esencial comunicarse con otros médicos que hayan tratado al niño sobre lo que se ha comunicado a la familia. La madre puede referir que el médico del niño insistió en la realización de una prueba, cuando en realidad era ella quien la solicitaba. También es necesario confirmar los datos en los que se basa un diagnóstico concreto en lugar de aceptar simplemente la información proporcionada por los padres.

Los pediatras pueden enfrentarse al dilema de cuándo aceptar que todos los diagnósticos plausibles se han descartado de forma razonable, que las circunstancias corresponden a un MMI y que ya no deberían hacerse más pruebas. La probabilidad del MMI debe sopesarse frente a la preocupación de pasar por alto un diagnóstico relevante. Se recomienda consultar con un pediatra experto en maltrato infantil. A la hora de evaluar un posible MMI, las muestras deben recogerse de forma cuidadosa sin dar la oportunidad de falsearlas. De forma similar, las mediciones de temperatura deberían observarse estrechamente.

Dependiendo de la gravedad y complejidad del caso, puede ser necesario hospitalizar al niño para llevar a cabo una observación cuidadosa con el fin de ayudar a establecer el diagnóstico. En algunos casos, como en la existencia repetida de episodios potencialmente mortales en apariencia, puede resultar útil llevar a cabo una vigilancia oculta mediante vídeo, asociada a una monitorización estrecha (intervención rápida en caso de que un progenitor intente asfixiar al niño). Es esencial una estrecha coordinación entre el personal hospitalario, sobre todo porque algunos pueden ponerse de parte de la madre y molestarse incluso por la posibilidad de que se haya sospechado un MMI. Los progenitores no deberían ser informados de que se está evaluando un posible MMI hasta haber realizado el diagnóstico. En caso contrario, se influiría, como es natural, en su conducta y se comprometería llegar al diagnóstico. Todos los pasos dados para establecer el diagnóstico y toda la información pertinente deberían documentarse con gran cautela, quizá utilizando una historia clínica oculta a la que los progenitores no tengan acceso.

TRATAMIENTO

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el equipo médico y los SPM deben determinar el plan terapéutico, que puede requerir una ubicación fuera del hogar y debería incluir asistencia psiquiátrica para el progenitor implicado, así como para otros niños afectados. Un profesional de atención primaria debe organizar y coordinar la asistencia médica adicional de forma cuidadosa. Los SPM deberían reunirse con la familia solo una vez que el equipo médico haya informado del diagnóstico al progenitor implicado; si su intervención es más precoz, puede dificultarse la evaluación. Los progenitores a menudo responden con resistencia, negación y amenazas. Puede ser prudente que los miembros del servicio de seguridad del hospital estén cerca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **17**

Estrategias de cambio conductual en salud

Cori M. Green, Anne M. Gadomski y Lawrence Wissow

Para mejorar la salud de los niños, los pediatras a menudo piden a los pacientes y a los cuidadores que introduzcan cambios de conducta. Pueden consistir en cambios del estilo de vida para controlar una enfermedad crónica (p. ej., obesidad, asma), en el cumplimiento del horario y la frecuencia de administración recomendada de los medicamentos o en buscar la ayuda de otros profesionales sanitarios (p. ej., nutricionistas, psiquiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales o logopedas). No obstante, los cambios son difíciles y pueden provocar ansiedad, y las familias a menudo se muestran reacias o presentan sentimientos enfrentados acerca del cambio debido a los obstáculos percibidos. Cuando las familias no crean que el cambio sea necesario o posible, puede suceder que los pediatras se desanimen o se sientan incómodos al prestar la asistencia. Esto puede dificultar el establecimiento de alianzas con las familias, lo cual es fundamental para hallar una solución a la mayoría de los problemas identificados en el contexto médico.

Muchos problemas de salud requieren intervenciones complejas y multidisciplinares, pero el primer paso siempre consiste en hacer que la familia identifique el problema de salud que impulsa la necesidad del cambio de conducta. Una vez identificado y acordado un problema, los médicos y las familias deben establecer un objetivo alcanzable e identificar las conductas específicas que pueden ayudar a las familias a alcanzar su objetivo. Es importante ser específico y preciso acerca de la conducta real, y no limitarse a identificar la *categoría* de la conducta. Al asesorar a un paciente sobre la pérdida de peso para tratar la obesidad, por ejemplo, se podrían abordar tres posibles enfoques: introducir cambios en la dieta, aumentar el ejercicio y reducir el tiempo dedicado a estar delante de pantallas. El paciente debe elegir en qué conducta centrarse, pero esta elección debe ser específica. No es suficiente con que el paciente afirme que va a hacer más ejercicio, sino que el médico debe ayudar al paciente a identificar una meta más específica, como jugar al baloncesto con sus amigos tres veces por semana en el parque que hay cerca de su casa. Esto tiene en cuenta la acción, el contexto, el lugar y el momento del nuevo objetivo conductual. A lo largo del capítulo se utilizan ejemplos específicos de problemas que necesitarían un cambio de conducta.

TEORÍA UNIFICADA DEL CAMBIO DE CONDUCTA

Existen varias teorías del cambio de conductas de salud. Cada una de ellas destaca un concepto diferente, pero las estructuras que tienen en común estas teorías sugieren que el factor que mejor predice la ejecución de una conducta es la *intención* de hacerlo. La **teoría unificada del cambio de conducta** analiza la conducta en dos dimensiones: factores que influyen en la intención y factores que modifican la relación entre intención y conducta (fig. 17.1). Existen cinco factores principales que influyen en la decisión de una persona de ejecutar una conducta: las expectativas, las normas sociales o las normativas, el autoconcepto o autoimagen, las emociones y la autoeficacia. En la tabla 17.1 se ofrecen ejemplos específicos de cómo explorar las influencias sobre la intención al orientar a las familias en la toma de decisiones, como decidir comenzar a administrar un medicamento estimulante a un niño diagnosticado de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). No es necesario preguntar por cada influencia, pero estos principios son especialmente útiles para orientar a los pacientes que puedan resistirse al cambio.

Una vez tomada la decisión de introducir un cambio, existen 4 factores que determinan si la intención desembocará en la puesta en práctica de la conducta: conocimientos y habilidades, facilitadores y obstáculos ambientales, importancia de la conducta y hábitos. A través del abordaje de estos factores, el pediatra puede ayudar a garantizar que la intención se traduzca en un cambio de conducta. En el ejemplo del TDAH, el médico puede ayudar a la familia a aumentar sus conocimientos facilitándoles folletos sobre los estimulantes, panfletos elaborados por nutricionistas sobre cómo reducir los efectos sobre el peso derivados de la supresión del apetito provocada por los medicamentos, e información para que la familia sepa cómo explicar a los demás la necesidad de esta medicación. Al preguntar a la familia por sus

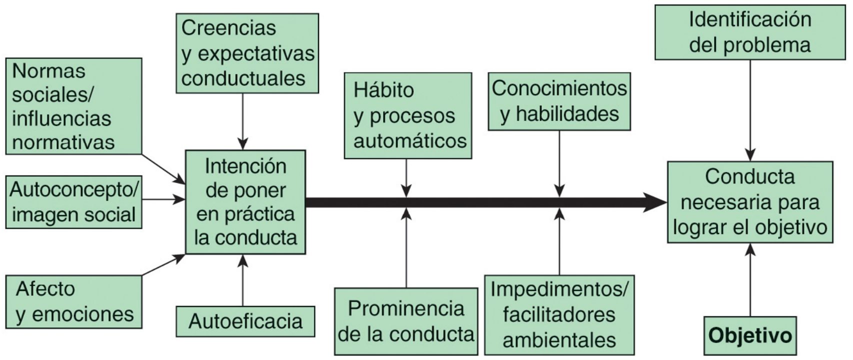

Fig. 17.1 Los 5 constructos que influyen en la intención de poner en práctica una conducta y las 4 influencias que determinan si la intención desembocará en la puesta en práctica de la conducta. La identificación del problema (*recuadro* situado arriba a la derecha) es donde comienza el proceso de pensamiento acerca de los cambios de conductas de salud. A continuación, el profesional clínico puede ayudar al paciente a decidir en qué conducta desea alcanzar el objetivo de salud. Una vez decidido esto, y con la finalidad de ayudar al paciente a cambiar la conducta, los profesionales clínicos deben reflexionar acerca de la intención, los factores que influyen en la intención y los factores que pueden facilitar o dificultar la puesta en práctica de la intención.

Tabla 17.1 Factores que influyen en la intención y posible uso durante la visita de un paciente (en concreto, inicio del tratamiento con estimulantes para el TDAH)

INFLUENCIA DE LA INTENCIÓN	ESTRATEGIAS PARA QUE LAS FAMILIAS UTILICEN LAS INFLUENCIAS DE LA INTENCIÓN	POSIBLES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DECISIÓN
Creencias y expectativas Ventajas y desventajas percibidas de la puesta en práctica de una conducta	Formular preguntas acerca de sus creencias y experiencias «¿Qué saben acerca de los estimulantes?» «¿Conocen la experiencia de otros niños que toman estimulantes?» «¿Qué esperan que suceda si su hijo toma estimulantes?» Pida permiso para ofrecer información dirigida a sus creencias o experiencias previas «¿Les parece bien si les facilito cierta información que podría ayudarles a resolver sus dudas?»	«Sé que gracias a los estimulantes, a mi sobrino le empezó a ir mejor en el colegio» «He oído que los estimulantes retrasan el crecimiento de los niños»
Normas sociales Presiones para poner en práctica (o no ponerla) una conducta porque es lo habitual entre los grupos sociales	Compartir información acerca de la naturaleza normativa de la conducta y formas de afrontamiento si la puesta en práctica de la conducta no coincide con la norma social «A muchos de mis pacientes les ha empezado a ir mejor en el colegio desde que comenzaron a tomar estimulantes»	«¿Los otros padres dan estimulantes a sus hijos diagnosticados de TDAH?» «¿Qué pensará mi madre si se entera de que mi hijo está tomando un estimulante?»
Autoconcepto/autoimagen Conciencia general de sí mismo y de si la conducta es congruente con ella y con la imagen que se desea proyectar ante los demás	Interactuar con la familia de manera cooperativa y respetuosa y ofrecer apoyo. Identificar los puntos fuertes. Reformular las posibles imágenes negativas que prevean que puedan suceder al poner en práctica la conducta «Estoy seguro de que sus suegros se alegrarán cuando vean que a su hijo le va mejor en el colegio»	«¿Estaré siendo un buen padre si le doy a mi hijo medicamentos que afectan al cerebro?» «¿Qué pensarán los padres de los demás niños del colegio si permito que mi hijo empiece a tomar estimulantes? ¿Qué pensará mi familia política?»
Emociones Reacciones emocionales ante la puesta en práctica de las conductas, en cuanto a intensidad y dirección (positiva o negativa)	Dejar que los pacientes expresen sus sentimientos. Sugerir formas de gestionar los sentimientos negativos o de evitación «A muchos padres les da miedo el tratamiento con estimulantes al principio. Sin embargo, cuando empiezan a ver que a su hijo le va mejor en el colegio, se dan cuenta de que los beneficios superan a los riesgos. Hablemos un poco más de sus temores»	«Me pone nervioso pensar que mi hijo vaya a tomar estimulantes» «Estoy muy disgustado por lo mal que le va a mi hijo en el colegio y la verdad es que no sé qué más hacer» «Me alivia saber que existe un medicamento que puede hacer que mi hijo saque mejores notas y tenga la oportunidad de ir a la universidad»
Autoeficacia Confianza percibida de poder poner en práctica la conducta	Proporcionar información ofrecerá ejemplos de la conducta, fomentar el éxito y enseñar habilidades Explorar los obstáculos que pueden prever y calibrar la confianza que tienen en superarlos. Ayudar a formular estrategias para superar los obstáculos «¿Está convencido de que podrá hacer que su hijo se tome el medicamento?» «Vamos a celebrar una lluvia de ideas sobre cómo podemos evitar cualquiera de los efectos secundarios» «Muchos de mis pacientes desayunan abundantemente antes de tomar el medicamento. ¿Puedo ayudarle a hacerse una idea de cómo encajar esto en sus rutinas?»	« ¿Me acordaré de dar el medicamento a mi hijo todos los días?» «¿Seré capaz de asegurarme de que mi hijo toma un desayuno abundante antes de tomarse el medicamento?»

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Tabla 17.2 Etapas del cambio y estrategias de asesoramiento*

ETAPA/DEFINICIÓN	OBJETIVO Y ESTRATEGIA	EJEMPLOS ESPECÍFICOS
Precontemplación No se considera el cambio El paciente puede no ser consciente de la existencia del problema	Establecer una relación terapéutica Aumentar la concienciación acerca de la necesidad de un cambio	«Entiendo que estás aquí únicamente porque tus padres están preocupados y que a ti no te parece que fumar marihuana sea para tanto» «¿Te puedo preguntar si has tenido algún problema a consecuencia de fumar marihuana? Sé que tus padres están preocupados por tus notas» «Eres tú quien debe decidir si quieres dejar de fumar marihuana y cuándo quieres dejarlo» «¿Te parece bien si te facilito cierta información sobre el consumo de marihuana?» «Sé que lo difícil que puede ser cambiar un hábito cuando te sientes presionado. Depende completamente de ti decidir si te parece bien fumar un poco menos. ¿Te parece bien que te pregunte acerca de esto en la siguiente visita?»
Contemplación Se empieza a plantear la posibilidad de realizar un cambio, pero sigue existiendo indecisión acerca de cómo hacerlo	Identificar la indecisión Ayudar a establecer una discrepancia entre los objetivos y las conductas actuales Preguntar por los aspectos a favor y en contra del cambio de la conducta problemática Ofrecer al paciente apoyo para realizar un cambio	«Me han dicho que estás de acuerdo en que a veces la marihuana se interpone, sobre todo en el instituto. Sin embargo, te ayuda a relajarte y sería complicado realizar un cambio ahora mismo» «Dime una ventaja que supondría fumar menos. Dime una desventaja de fumar menos. ¿Piensas que fumar marihuana te ocasionará problemas en el futuro?» «Si después de hablar de todo esto quieres fumar menos, el siguiente paso sería pensar la mejor manera de hacerlo. No hace falta meterse de cabeza en un plan. ¿Por qué no piensas acerca de lo que hemos hablado y nos vemos la semana que viene para ver si ya estás listo para establecer un plan?»
Preparación Preparación para la acción. Disminución de la indecisión y exploración de las opciones para poner en práctica el cambio	Ayudar al paciente a establecer un objetivo y a preparar un plan concreto Ofrecerle un menú de opciones Identificar los apoyos y los obstáculos	«Es estupendo que estés pensando en formas de fumar menos. Entiendo que tu objetivo inicial sea dejar de fumar entre semana» «Te puedo indicar otras formas de relajarte y reducir el estrés durante la semana» «Necesitamos averiguar cómo reaccionarán los amigos con los que sueles fumar» «¿Tienes otros amigos con quienes puedas quedar al salir del instituto que puedan apoyarte en esta decisión?»
Acción Pasar a la acción; implementación activa del plan	Proporcionar retroalimentación positiva Identificar los obstáculos imprevistos y elaborar estrategias de afrontamiento	«Enhorabuena por haber logrado fumar menos. ¿Has notado alguna diferencia en las tareas escolares? Me alegro de que estés sacando mejores notas» «¿Ha resultado difícil dejar de ver a tus amigos al salir del instituto? ¿Cómo has reaccionado cuando se han molestado porque ya no quieras fumar con ellos?» «Seguiremos comprobando tus progresos»
Mantenimiento Se mantiene el cambio de conducta y el estilo de vida más saludable	Reforzar el compromiso y reafirmar la capacidad de cambiar Elaborar planes de afrontamiento en caso de recaída Gestionar los desencadenantes	«Te has propuesto ir a una buena universidad y sacar mejores notas. Me alegra mucho que todo este trabajo esté dando sus frutos» «Entiendo que ha sido difícil decir a tus amigos que no ibas a fumar con ellos la semana pasada, cuando se celebró un cumpleaños. ¿Cómo te sentiste después? ¿Existe algún desencadenante en el que podamos pensar para prevenirlo en el futuro?»

*En esta tabla se utiliza como ejemplo un adolescente que inicialmente se resiste a dejar de fumar marihuana. Sus padres le pillaron fumando en su habitación y programaron una cita con el pediatra.

Adaptada de *Implementing mental health priorities in practice: substance use,* American Academy of Pediatrics. https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Pages/substance-use.aspx.

rutinas matutinas se pueden identificar posibles obstáculos para acordarse de la toma del medicamento. Por último, los médicos pueden ayudar a las familias a pensar en trucos para acordarse de dar la medicación al niño por las mañanas, ya que sus rutinas o hábitos matutinos deberán ajustarse con el objetivo del cumplimiento terapéutico.

Gracias a estos principios del cambio de conducta, los pediatras podrán orientar a sus pacientes hacia el cambio durante la visita y asegurarse de que al marcharse, presentan 1) una sólida intención positiva de poner en práctica la conducta, 2) la percepción de que poseen las habilidades necesarias para conseguirlo, 3) la creencia de que la conducta es socialmente aceptable y compatible con su autoimagen, 4) una sensación positiva acerca de la conducta, 5) estrategias específicas para superar los posibles obstáculos que puedan oponerse a la ejecución de la conducta y 6) un conjunto de indicaciones y facilitadores específicos para adoptar los nuevos hábitos.

MODELO TRANSTEÓRICO DEL CAMBIO DE CONDUCTAS DE SALUD

Es difícil asesorar a las familias para introducir un cambio de conducta cuando tal vez no estén de acuerdo en que exista un problema o si no están preparadas para formular la intención de cambiar. El **modelo transteórico del cambio de conductas de salud** sitúa en un continuo la motivación y la disposición de un individuo para el cambio. Este modelo parte del supuesto de que el cambio de conducta es un proceso, y a medida que una persona intenta cambiar, pasa por 5 etapas (aunque no siempre de manera lineal): *precontemplación* (sin intención actual de introducir un cambio), *contemplación* (se plantea el cambio), *preparación* (elabora la intención, planificación y compromiso de cambiar), *acción* (cambio de conducta durante un breve periodo) y *mantenimiento* (cambio mantenido a largo plazo). La evaluación de la etapa del cambio en que se encuentra el paciente y la adaptación del asesoramiento a esa etapa facilitan la creación de una *alianza terapéutica,* en contraste con aconsejar a un paciente que haga algo para lo que no está preparado, lo que podría destruir la alianza terapéutica y provocar resistencia. En la tabla 17.2 se describen con más detalle las etapas del cambio y se ofrecen ejemplos de asesoramiento dirigido a la etapa del cambio del adolescente para reducir el consumo de marihuana.

ESTRATEGIA DE LOS FACTORES EN COMÚN

Las conversaciones en torno al cambio de conducta son más eficaces si tienen lugar en el contexto de una relación de confianza y respeto mutuo. El modelo médico tradicional presupone que los pacientes y sus familias acuden con unas preguntas y unas necesidades y que la labor del pediatra consiste en ofrecer unos consejos específicos y promover su aceptación. Esta estrategia fracasa cuando las familias se muestran reacias, indecisas, desmotivadas o extrañas al sistema sanitario o a las opciones de tratamiento ofrecidas. Se puede desarrollar un contexto que apoye mejor el cambio de conducta si los pediatras utilizan estrategias de comunicación que faciliten la colaboración y la creación de una alianza terapéutica.

La **estrategia de los factores en común** es una estrategia de comunicación basada en la evidencia que resulta eficaz para facilitar los cambios de conducta. Las habilidades fundamentales para el uso de la estrategia de los

factores en común son constantes en muchas modalidades de psicoterapia y pueden considerarse como aspectos genéricos del tratamiento que pueden utilizarse ante una gran variedad de síntomas para crear una alianza terapéutica entre el médico y el paciente. La estrategia de los factores en común se ha implantado y estudiado en atención primaria con niños con problemas de salud mental. Los niños que fueron tratados por pediatras con formación en la estrategia de los factores en común mostraron una mejora de la función en comparación con los que fueron atendidos por pediatras sin este tipo de formación.

La estrategia de los factores en común diferencia entre el impacto de la alianza paciente-médico y el uso por parte del pediatra de habilidades que influyen en el cambio de conducta del paciente en una gran variedad de enfermedades. Las habilidades interpersonales que ayudan a crear alianzas con los pacientes son la empatía, la cordialidad y un punto de vista positivo. Las habilidades que influyen en el cambio de conducta son la capacidad del médico para transmitir optimismo, facilitar el compromiso con el tratamiento y mantener el foco de atención en unos objetivos alcanzables. Esto puede conseguirse explicando claramente la enfermedad y los enfoques terapéuticos y manteniendo una conversación centrada en las cuestiones más inmediatas y prácticas.

Habilidades interpersonales: HEL^2P^3

Las habilidades interpersonales que favorecen la creación de un vínculo afectivo entre el paciente y el médico pueden recordarse mediante la regla nemotécnica HEL^2P^3 (tabla 17.3). Estas habilidades son la **esperanza *(hope),*** la **empatía** y la **lealtad,** utilizando el **lenguaje** del paciente; **colaborar *(partnering)*** con la familia; pedir **permiso** para plantear preguntas más sensibles u ofrecer consejo, y elaborar un **plan** que la familia deberá poner en práctica. Estas habilidades interpersonales deberían ayudar a poner en funcionamiento la estrategia de los factores en común al aumentar el optimismo del paciente, la sensación de bienestar y la disposición a trabajar para mejorar la salud, y al mismo tiempo hacer frente a los sentimientos de ira, incertidumbre y desesperanza.

La estructuración de la visita de un paciente para utilizar los factores en común con el objetivo de facilitar el cambio de conducta consta de los siguientes pasos: plantear los problemas, establecer una programación y ponerse de acuerdo en la naturaleza del problema, establecer un plan y responder a la ira y a la desmoralización e insistir en la esperanza.

Tabla 17.3 Esperanza *(hope),* empatía, lenguaje, lealtad, permiso, colaboración *(partnership),* plan (HEL^2P^3)*

HABILIDAD	EJEMPLOS
Esperanza *(hope)* de mejorar: desarrollar puntos fuertes	«He visto otros niños que se sienten tristes, como tú, y han logrado mejorar»
Empatía: escuchar con atención	«Debe resultarte difícil que ya no te guste jugar al fútbol»
Lenguaje: utilizar el vocabulario empleado por la familia. Comprobar el grado de comprensión	«Quiero asegurarme de entender lo que estás diciendo. ¿Ya no te apetece hacer cosas que antes te hacían feliz?»
Lealtad: expresar apoyo y compromiso	«Puedes contarme todo lo que quieras mientras tratamos de solucionar esto»
Permiso: pedir permiso para explorar temas delicados. Ofrecer consejos	«Me gustaría hacerte otras preguntas que tal vez te parezcan más delicadas, ¿te parece bien?»
Colaboración *(partnership):* identificar y superar los obstáculos	«¿Te parece bien si te doy mi opinión sobre cuál es el problema?»
Plan: establecer plan o al menos un primer paso que la familia pueda asumir	«Si trabajamos juntos, tal vez se nos ocurran soluciones para los problemas que han identificado»

*En esta tabla se ilustran las **habilidades interpersonales** destacadas en la estrategia de los factores en común. En este ejemplo, el médico responde a un adolescente con depresión que se resiste a pedir ayuda.

Adaptada con datos de Foy JM, Kelleher KJ, Laraque D; American Academy of Pediatrics: Enhancing pediatric mental health care: strategies for preparing a primary care practice, *Pediatrics* 125(Suppl 3):S87–S108, 2010.

Planteamiento de los problemas: establecer una programación y ponerse de acuerdo en el problema

El primer paso de la visita es plantear los problemas del niño y de los padres y ponerse de acuerdo en el centro de atención de la visita. Esto puede lograrse con preguntas abiertas y preguntando «¿algo más?» hasta que no quede nada por plantear. Es importante dejar claro que hay tiempo de sobra y mostrar interés por los problemas del paciente mediante el contacto visual, la escucha atenta, la reducción de las distracciones y la empatía y el interés al responder. Resulta útil resumir su narración para demostrar que se ha escuchado y entendido lo que han estado contando. Es necesario mantener la organización de la sesión y atajar las divagaciones interrumpiendo con delicadeza al paciente, parafraseándole, preguntando si hay algún otro problema que comentar y encauzando la conversación.

Al final de este paso de la visita, todas las partes interesadas deben sentirse tranquilizadas en el sentido de que sus problemas se han escuchado y descrito con exactitud. El siguiente paso consiste en ponerse de acuerdo en el problema que debe abordarse durante esa visita. Si el progenitor y el niño no están de acuerdo al respecto, hay que intentar encontrar un hilo común que permita resolver los problemas de ambos.

Establecer un plan

Tras llegar a un acuerdo sobre el problema, el pediatra puede colaborar con las familias para elaborar unos planes aceptables y alcanzables para el tratamiento o para una evaluación más exhaustiva. Las familias deben asumir el liderazgo en el desarrollo de objetivos y estrategias para lograrlos, y debe ofrecerse información como respuesta a las necesidades expresadas por los pacientes. Los pediatras pueden involucrar a las familias ofreciéndoles opciones y pidiéndoles su opinión. Solo se deben proporcionar consejos después de pedir a la familia permiso para hacerlo. Si la familia pide consejo, el médico debe responder teniendo en cuenta los principios del cambio de conducta descritos anteriormente. Los consejos deben adaptarse a la disposición para actuar, las preocupaciones acerca de los obstáculos y las actitudes de la familia, y deben ser tan específicos y prácticos como sea posible. Una vez establecido un plan inicial, es importante trabajar juntos para supervisar las respuestas y ofrecer apoyo continuo.

Responder a la ira y a la desmotivación e insistir en la esperanza

La estrategia de los factores en común resulta especialmente útil para involucrar a las familias en situaciones en las que la ira y la desmotivación podrían impedir a los pacientes utilizar el consejo del médico. Es más productivo centrar la conversación en los objetivos para el futuro y cómo conseguirlos que hablar sobre cómo comenzaron los problemas. Este enfoque de «tratamiento centrado en las soluciones» surgió a partir de la necesidad de los médicos de ayudar a las personas en el transcurso de una breve entrevista. Los pediatras pueden mitigar la desesperanza ayudando a los pacientes a identificar y basarse en los puntos fuertes y los éxitos pasados, reformular los acontecimientos y los sentimientos y descomponer los objetivos abrumadores en pasos pequeños y concretos que puedan cumplirse más fácilmente. En general, los pediatras pueden emplear el modelo **recabar-proporcionar-recabar.** En primer lugar hay que preguntarles si desean conocer lo que usted opina acerca de la situación. Proporcione la orientación de una forma neutra y después pregunte a la familia lo que opinan sobre lo que acaba de decirles.

En la tabla 17.4 se ofrece un ejemplo de cómo utilizar los factores comunes en la práctica a partir del supuesto de una adolescente de la que se han burlado por usar albuterol antes de las clases de educación física porque padece asma inducida por el esfuerzo. En el supuesto, el médico intenta abordar las preocupaciones de la paciente y de su madre.

ENTREVISTA MOTIVACIONAL

La entrevista motivacional (EM) es un estilo de asesoramiento de apoyo y orientado a los objetivos que complementa la estrategia HEL^2P^3 y que resulta útil cuando los pacientes o las familias se siguen mostrando indecisos acerca de la introducción de cambios de conductas relacionadas con la salud. La EM está diseñada para potenciar la motivación intrínseca en los pacientes mediante la exploración de sus perspectivas e indecisión. También sigue el continuo del cambio del modelo transteórico, de manera que el pediatra no solo adapta los consejos a la etapa del cambio en la que se encuentra el paciente, sino que también adapta el objetivo del paso del paciente a la siguiente etapa. Es especialmente eficaz en aquellos que no están interesados en el cambio o que no están preparados para comprometerse. Se ha demostrado que la EM es una estrategia de intervención eficaz para reducir las conductas de alto riesgo, mejorar el control de las enfermedades crónicas y aumentar la adhesión a las medidas preventivas en salud.

Tabla 17.4 Estrategia de los factores en común en la práctica*

OBJETIVO	HABILIDADES ESPECÍFICAS	EJEMPLOS
Recabar las preocupaciones del niño y de los padres	Utilizar preguntas abiertas y preguntar «¿Qué más?» hasta que no surja nada más, mientras se implica a ambas partes y se demuestra empatía	«Hola, Jacqueline y Sra. Smith. ¿Qué tal ha ido todo desde la última visita? ¿Qué es lo que más les preocupa hoy?» «¿Qué más piensan que deberíamos incluir en el programa para hoy?» «Siento mucho que hayas presentado más síntomas de asma en clase de educación física, Jacqueline. Me gustaría hacerte algunas preguntas más para comprender mejor qué ha cambiado, si te parece bien» «Comprendo que esté disgustada por esto, Sra. Smith, y que le preocupe que Jacqueline haya dejado de ir a la enfermería antes de la clase de gimnasia para usar el inhalador. Vamos a ver qué dice Jacqueline»
	Ponerse de acuerdo en el problema	«¿Estamos de acuerdo en que el problema más apremiante hoy por hoy es controlar los síntomas en torno a la hora de gimnasia? ¿Nos centramos en eso hoy?»
	Gestionar las divagaciones	«Esto que cuenta es muy importante, pero quiero asegurarme de tener tiempo para hablar de cómo controlar los síntomas de asma de su hija durante la clase de educación física. ¿Le parece bien que volvamos a ese tema?»
Colaborar con las familias para identificar formas aceptables de tratamiento	Elaborar unos planes aceptables para el tratamiento de diagnósticos futuros	«Creo que podemos elaborar un plan que nos permita solucionar esto. Les parece bien que empecemos a hablar de los siguientes pasos?» «Sé que estos síntomas de asma preocupan a tu madre, Jacqueline, pero ¿puedes hacer algo al respecto en este momento?» «Te puedo dar consejos sobre cómo usar más fácilmente el inhalador antes de ir al gimnasio sin que los otros niños se den cuenta, pero ¿qué habías pensado tú, Jacqueline?» «Vamos a formular un plan específico para que puedas tener a mano el inhalador sin que los otros niños lo vean»
	Abordar los obstáculos al tratamiento	«¿Hay algo que te haga pensar que esto no va a funcionar?»
Avivar las expectativas de que el tratamiento será útil	Responder a la desesperanza, la ira y la frustración	«Soy consciente de que tú no elegiste venir aquí, Jacqueline, pero me interesa saber cómo te sientes acerca de este problema» «Debes pasarlo muy mal cuando los niños se burlan de ti por el inhalador, Jacqueline» «Debe ser frustrante para la enfermera del colegio tener que llamarla al trabajo en mitad de la jornada laboral, Sra. Smith» «Yo también me enfadaría si pensara que mi madre no entiende cómo me siento cuando se burlan de mí por ir a la enfermería»
	Insistir en la esperanza	«Ya hemos solucionado problemas complicados, como cuando a Jacqueline tenían que hospitalizarla constantemente por crisis de asma cuando era pequeña. Hemos avanzado mucho desde entonces y estoy seguro de que podremos solucionar esto también»

*Jacqueline es una adolescente que padece asma desde que era lactante. A pesar de numerosas hospitalizaciones durante la infancia, se ha logrado controlar el asma excepto durante el esfuerzo físico, como en clase de educación física (EF). Antes acudía a la enfermería para recibir albuterol antes de la clase de EF, pero últimamente se han burlado de ella por tener que tomar medicamentos antes de EF. Ha empezado a saltarse el tratamiento para evitar las burlas. Sin embargo, a su madre han tenido que llamarla varias veces para que la recogiera del colegio por presentar síntomas de asma. La Sra. Smith es madre soltera y no puede ausentarse del trabajo, por lo que se siente muy frustrada. Desconocía el acoso que estaba sufriendo Jacqueline.

Este supuesto se ha adaptado del programa sobre factores en común de la American Academy of Pediatrics. https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Mental-Health/Pages/Module-1-Brief-Intervention.aspx.

La EM es una estrategia de colaboración en la que el pediatra respeta la perspectiva de los pacientes y los considera «expertos» en sus valores, creencias y objetivos. La *colaboración,* la *aceptación,* la *compasión* y la *evocación* son las bases de la EM que conforman el «espíritu» de la estrategia. El médico hace de «guía», respetando la autonomía de los pacientes y su capacidad de tomar su propia decisión acerca del cambio. El pediatra expresa una preocupación auténtica y demuestra que comprende y valida la lucha del paciente o de la familia. A través de preguntas abiertas, el pediatra evoca la motivación del paciente para el cambio.

La *expresión de empatía* facilita el cambio de conducta mediante la aceptación de las creencias y conductas del paciente. Esto contrasta con la *persuasión directa,* que a menudo suscita resistencia. El pediatra debe insistir en que la indecisión es normal y utilizar una escucha reflexiva hábil para demostrar al paciente que comprende la situación.

El *desarrollo de una discrepancia* entre las conductas actuales (u opciones de tratamiento) y los objetivos del tratamiento crea una motivación para el cambio y ayuda al paciente a pasar de la etapa precontemplativa a la etapa contemplativa o de la etapa contemplativa a la de preparación descritas en el modelo transteórico. A través de la EM, el médico puede orientar a los pacientes para que comprendan que sus conductas actuales podrían no ser compatibles con los objetivos y valores que han establecido.

Enfrentarse a la resistencia o no retroceder ante el rechazo de las sugerencias es otra estrategia de alianza con el paciente. La resistencia suele ser un signo indicativo de la necesidad de utilizar un enfoque distinto. Según sea necesario, el médico podrá pedir permiso para aportar nuevas perspectivas.

La *autoeficacia* o la creencia del paciente en su capacidad de poner en práctica la conducta es un elemento clave para el cambio y un potente motivador. Los médicos pueden expresar su confianza en la capacidad del paciente para conseguir el cambio y apoyar la autoeficacia del paciente.

El proceso mediante el cual se utiliza la EM durante la visita de un paciente consta de las 4 partes siguientes:

1. La *implicación* es la parte de la entrevista en la que se crea una compenetración. Además de utilizar las habilidades explicadas en la estrategia HEL^2P^3, el enfoque de la EM insiste en el uso de las preguntas abiertas, las afirmaciones, la escucha reflexiva y los resúmenes **(PAER).** Las **preguntas abiertas** deben ser atractivas y de sondeo, deben hacer que el paciente medite y llegue a comprender mejor el problema y estimulan sus motivaciones internas. Las **afirmaciones** proporcionan una retroalimentación positiva, expresan el reconocimiento de los puntos fuertes del paciente y refuerzan la autonomía y la autoeficacia. La **escucha reflexiva** demuestra que el médico comprende los pensamientos y sensaciones del paciente sin juzgarle ni interrumpirle. Debe hacerse a menudo y puede animar al paciente a abrirse más. El **resumen** de la conversación de un modo sucinto refuerza el hecho de que se ha estado escuchando al paciente, agrupa toda la información y permite al paciente escuchar sus propias motivaciones e indecisiones

Tabla 17.5 Asesoramiento sobre la obesidad mediante la estrategia de la entrevista motivacional (EM)

ACCIÓN	HABILIDADES ESPECÍFICAS	EJEMPLOS
Implicación*	**P**reguntas abiertas	«Ahora que casi hemos terminado con la visita, me gustaría hablar sobre tu peso. ¿Te parece bien? ¿Qué piensas de tu peso?» «Sra. Smith, ¿qué opina del peso de Jimmy?»
	Afirmaciones	«Has demostrado tu fortaleza al hacer frente a los niños que se burlaban de tu tamaño» «¿Te acuerdas de cuando tenías problemas en el colegio? Fuiste capaz de cambiar algunas cosas y ahora te va bien. Creo que podemos hacer lo mismo con tu peso»
	Escucha reflexiva	«Piensa que su hijo tiene el mismo tamaño que el resto de la familia y por eso no está preocupada ahora mismo» «A su familia le ha ido muy bien que les haya hecho ver la televisión antes de irse a dormir, Sra. Smith» «No la veo muy entusiasmada con la idea de cambiar la manera de cocinar»
	Resúmenes	«Hasta ahora hemos hablado de lo difícil que sería perder peso y hacer cambios que involucren a toda la familia, pero están dispuestos a plantearse algunos cambios sencillos»
Enfoque	Establecer el programa	«Podríamos hablar sobre aumentar la cantidad de ejercicio que Jimmy hace a la semana, reducir el tiempo que pasa delante de pantallas o introducir cambios en la dieta. ¿Qué les parece que funcionaría mejor?» «Estupendo, entonces pensemos en los refrescos con gas. ¿Por qué te gustan? ¿Cuántos tomas a la semana?»
Evocación	Reforzar los discursos del cambio Cambiar las reglas	«Esas son muy buenas razones para plantearse beber menos refrescos con gas» «En una escala de 0 a 10, ¿cómo de seguro te sientes (o qué importancia tiene) de poder beber menos refrescos con gas?» «5. ¿Por qué no has dicho 3?» «¿Qué haría falta para que fuera 7?»
Planificación	Centrarse en cómo poner en práctica el cambio y dejar de pensar en «por qué» Ser concretos	«A lo mejor ahora mismo sería demasiado difícil eliminar por completo los refrescos con gas. ¿Prefieres pensar en un par de veces a la semana en las que puedas tomarte un refresco como recompensa?» «¿Qué vas a tomar al salir de clase en vez de refrescos con gas?»

*El enfoque PAER se usa para implicar al paciente y establecer los cimientos de la relación.
Adaptada de *Changing the conversation about childhood obesity,* American Academy of Pediatrics, Institute for Healthy Childhood Weight. https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/Changing-the-conversation-about-Childhood-Obesity.aspx.

2. El *enfoque* de la visita sirve para dejar claras las prioridades del paciente y la etapa de disposición en la que se encuentra y para identificar el problema donde se centra la indecisión. Si un paciente sigue resistiéndose al cambio, hay que pedirle permiso para ofrecerle información o ideas y después preguntarle su opinión acerca de lo que se le ha explicado. Según el modelo **recabar-proporcionar-recabar,** el médico puede facilitar información acerca de una decisión sobre una conducta o un estilo de vida poco saludable de una manera no paternalista.
3. En la *evocación,* el médico evalúa los motivos de los pacientes para cambiar y les ayuda a analizar las ventajas, inconvenientes y obstáculos del cambio. Es importante reforzar el **discurso del cambio** del paciente. Algunos ejemplos de discurso del cambio incluyen una expresión de deseo («quiero…»), capacidad («puedo…»), motivación («existen buenas razones para…») o necesidad de cambiar («necesito…»). El médico puede emplear «reglas de disposición» pidiendo a los pacientes que puntúen, en una escala de 1 a 10, la importancia y confianza que sienten acerca de la puesta en práctica del cambio. A continuación, el médico debe responder preguntando al paciente por qué no ha elegido un valor más bajo y para terminar, debe preguntar qué haría falta para aumentar la puntuación.
4. La etapa de *planificación* es semejante a la descrita en la explicación de la estrategias de los factores en común y tiene lugar una vez el paciente alcanza la etapa de preparación del continuo del cambio. El médico puede guiar al paciente a través de está etapa haciendo que complete por escrito afirmaciones como «los cambios que quiero hacer son…», «los motivos más importantes para hacer esta cambio son…», «algunas personas que me apoyan son…» y «me pueden ayudar mediante…». Un plan concreto debe incluir acciones específicas y una forma de tomar en consideración la responsabilidad y las recompensas. En la tabla 17.5 se utiliza una visita en la que se asesora acerca de la obesidad como ejemplo del proceso de la EM.

TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

La toma de decisiones compartida presenta muchas similitudes con los procesos previamente descritos, en el sentido de que hace hincapié en alejar a los médicos de un enfoque paternalista a la hora de indicar un tratamiento y orientarlos hacia un enfoque en el que pacientes y médicos colaboran para tomar una decisión médica, sobre todo cuando existen varias opciones terapéuticas basadas en la evidencia. El pediatra o profesional clínico ofrece diferentes opciones de tratamiento y describe los riesgos y beneficios de cada una de ellas. El paciente o cuidador expresa sus valores, preferencias y objetivos del tratamiento, y se llega a una decisión conjunta.

La toma de decisiones compartida a menudo puede facilitarse mediante el uso de ayudas para la toma de decisiones basadas en la evidencia como folletos, vídeos, herramientas web o talleres educativos. Se han creado ayudas para la toma de decisiones específicas de enfermedades o más genéricas para facilitar el proceso de la toma de decisiones compartida. Los estudios realizados en adultos demuestran que dichas ayudas mejoran los conocimientos y la satisfacción, reducen el conflicto de decisión y aumentan la concordancia entre las preferencias del paciente y las opciones de tratamiento. Hacen falta más estudios para evaluar los resultados conductuales y fisiológicos específicos que se obtienen al involucrar a los niños en el proceso de toma de decisiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Crecimiento, desarrollo y conducta

PARTE II

Capítulo 18
Teorías del desarrollo y la conducta

Susan Feigelman

La pediatría se dedica a optimizar el crecimiento y el desarrollo de cada niño. Los pediatras requieren conocer el crecimiento, el desarrollo y la conducta normales para vigilar eficazmente el progreso del niño, identificar retrasos o anomalías en el desarrollo, ayudar a obtener los servicios adecuados y aconsejar a los padres y cuidadores. Para actuar sobre los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de anomalías, los pediatras necesitan conocer cómo interaccionan las fuerzas biológicas y sociales con las relaciones padres-hijo dentro de la familia, y entre la familia y la sociedad. El crecimiento es un indicador del bienestar global, del estado de la enfermedad crónica y del estrés interpersonal y psicológico. Mediante vigilancia de los niños y las familias a lo largo del tiempo, los pediatras tienen una situación privilegiada para observar las interrelaciones entre el crecimiento físico y el desarrollo cognitivo, motor y emocional. La observación se ve potenciada por la familiaridad con las teoría del desarrollo y de la conducta que explican los patrones típicos de desarrollo y proporcionan una guía para prevenir los problemas de comportamiento o para intervenir sobre ellos. La familiaridad con las teorías de las conductas de salud podría servir para orientar a los pacientes y a las familias en la gestión de las enfermedades y los cuidados dirigidos al bienestar.

MODELO BIOPSICOSOCIAL Y MARCO TEÓRICO BIOECOLÓGICO DEL DESARROLLO

El **modelo médico** asume que un paciente se presenta con signos y síntomas y que el médico se centra en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades corporales. Este modelo ignora el aspecto psicológico de una persona que vive en los contextos de la familia y la sociedad. En el **modelo biopsicosocial** se consideran los sistemas sociales y comunitarios junto con los sistemas más proximales que constituyen la persona y su medio ambiente (fig. 18.1). Los síntomas del paciente se exploran y se explican en el contexto donde tiene lugar su existencia. Este modelo básico puede utilizarse para comprender la salud y la enfermedad aguda y crónica.

Con los avances en la neurología, la genética (incluida la epigenética), la biología molecular y las ciencias sociales, ha emergido un modelo más preciso, el **marco teórico bioecológico del desarrollo.** Este marco teórico destaca cómo la ecología de la infancia (los ambientes sociales y físicos) interactúa con los procesos biológicos para determinar los resultados y las trayectorias vitales. Las influencias tempranas, especialmente aquellas que producen **niveles tóxicos de estrés,** afectan al individuo mediante la modificación de la expresión genética, sin cambios en la secuencia del ADN. Estos **cambios epigenéticos,** como la metilación del ADN y la acetilación de histonas (v. cap. 100), se encuentran influidos por las experiencias al inicio de la vida (el ambiente). Las respuestas al estrés pueden producir alteraciones en la estructura y la función del cerebro, lo cual causa trastornos en los mecanismos posteriores de afrontamiento. Estos cambios causarán efectos a largo plazo sobre la salud y el bienestar del individuo y pueden ser transmitidos a las generaciones futuras (fig. 18.2).

La **plasticidad neuronal,** esencial para el aprendizaje y la memoria (y por tanto el desarrollo), permite al sistema nervioso central reorganizar redes neuronales en respuesta a la estimulación ambiental, tanto positiva como negativa. Una producción excesiva de precursores neuronales conduce finalmente a unos 100.000 millones de neuronas en la edad adulta. Cada neurona desarrolla una media de 15.000 sinapsis a los 3 años de edad. Durante los primeros años de la infancia, las sinapsis de las vías más usadas se conservan, mientras que las menos empleadas se atrofian, un proceso conocido como «poda» neuronal. Los cambios en la fuerza y el número de las sinapsis y la reorganización de los circuitos neuronales también desempeñan una función importante en la plasticidad neuronal. El aumento o la disminución de la actividad sináptica conllevan un incremento o una disminución persistente en la fuerza de la sinapsis. Por tanto, la experiencia **(ambiente)** tiene un efecto directo sobre las propiedades físicas y, por tanto, funcionales del cerebro. Los niños con diferentes talentos y temperamentos (que ya son una combinación de genética y ambiente) evidencian más adelante los distintos estímulos de sus (diferentes) ambientes.

Los periodos de desarrollo rápido generalmente se correlacionan con periodos de grandes cambios en el número de sinapsis en regiones destacadas del cerebro. Por ello, la privación sensorial durante el tiempo en el que los cambios sinápticos tendrían que estar produciéndose tiene efectos importantes. Por ejemplo, los efectos de un estrabismo que cause una ambliopía pueden producirse rápidamente durante la infancia precoz; de la misma manera, el uso de un parche en el ojo con buena visión para corregir la ambliopía en el otro ojo es menos eficaz en la infancia tardía (v. cap. 641). Las experiencias precoces son especialmente importantes porque el aprendizaje se realiza de forma más eficaz cuando las vías sinápticas están establecidas.

Las experiencias traumáticas tempranas modifican la expresión de los mediadores del estrés (sobre todo del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) y de los neurotransmisores, provocando cambios en la estructura y la función cerebral. Estos efectos pueden ser persistentes y dar lugar a alteraciones y disfunciones de la respuesta al estrés a lo largo de toda la vida. El estrés crónico tiene unos efectos negativos sobre las funciones cognitivas, entre ellas la memoria y la regulación emocional. Las experiencias positivas y negativas no determinan el resultado definitivo, pero cambian las probabilidades influyendo sobre la capacidad del niño para responder de forma adaptativa a los estímulos futuros. La plasticidad cerebral continúa hasta la adolescencia, con el desarrollo posterior de la corteza prefrontal, la cual es importante en la toma de decisiones, la planificación del futuro y el control emocional; la neurogénesis persiste en la edad adulta en determinadas áreas del cerebro.

Influencias biológicas

Las influencias biológicas sobre el desarrollo incluyen la genética, la exposición *in utero* a teratógenos, los efectos negativos a largo plazo del bajo peso al nacer (morbilidad neonatal más aumento de las tasas de obesidad, cardiopatía isquémica, infarto cerebral, hipertensión y diabetes tipo 2, de aparición posterior en la vida adulta), las enfermedades posnatales, la exposición a sustancias peligrosas y la maduración. En estudios sobre niños adoptados y gemelos, se demuestra de forma consistente que la herencia es responsable de alrededor del 40% de la variación del cociente intelectual (CI) y de otros rasgos de la personalidad, como la sociabilidad y el deseo de novedad, mientras que el ambiente compartido es responsable de otro 50%. Se han estudiado extensamente los efectos negativos sobre el desarrollo de la exposición prenatal a teratógenos como el mercurio y el alcohol, y de lesiones posnatales, como la meningitis y la lesión encefálica traumática (v. caps. 115 y 120). Cualquier enfermedad crónica puede afectar al crecimiento y al desarrollo, directamente o a través de cambios en la nutrición, las interacciones con los padres o con los compañeros o la asistencia al colegio.

La mayoría de los niños siguen unas secuencias parecidas de desarrollo motor; la edad a la que los niños caminan por sí solos es similar en todo el mundo, a pesar de las grandes variaciones en las prácticas de crianza. El logro de otros hitos, como el uso de frases complejas, está ligado menos estrechamente a una pauta de maduración. Los cambios madurativos pueden generar también dificultades de la conducta en momentos predecibles. Las disminuciones de la velocidad de crecimiento y las necesidades de sueño hacia los 2 años de edad suelen generar preocupación por la falta de apetito y la negativa a la siesta. Aunque es posible acelerar muchos hitos del desarrollo (el entrenamiento de los esfínteres a los 12 meses de edad o el aprender a leer a los 3 años), *los beneficios a corto plazo de tal precocidad son cuestionables.*

Además de los cambios físicos en el tamaño, las proporciones corporales y la fuerza, la maduración provoca cambios hormonales. La diferenciación sexual, tanto somática como neurológica, comienza *in utero.* Tanto las hormonas de estrés como las sexuales afectan al desarrollo cerebral, así como a la conducta a lo largo del desarrollo. La producción de hormonas esteroideas en las gónadas fetales provoca diferencias en la estructura cerebral entre varones y hembras.

El **temperamento** se refiere a las variaciones individuales estables y de aparición precoz en las dimensiones conductuales que incluyen las emociones (llanto, risa, enfado), el nivel de actividad, la atención, la sociabilidad y la persistencia. La teoría clásica propone 9 dimensiones de temperamento (tabla 18.1). Estas características se agrupan en 3 constelaciones comunes: 1) el niño fácil, con gran capacidad de adaptación, que tiene ciclos biológicos regulares; 2) el niño difícil, que se muestra inflexible y voluble y se frustra fácilmente, y 3) el niño «lento en calentarse», que necesita un tiempo extra para adaptarse a las nuevas circunstancias. También puede haber varias combinaciones de estos grupos. El temperamento se ha descrito durante mucho tiempo como biológico o «heredado». Los gemelos monocigóticos son descritos por sus padres como de temperamento similar con más frecuencia que los gemelos dicigóticos. Las estimaciones sugieren que las diferencias genéticas son responsables de aproximadamente el 20-60% de la variabilidad del temperamento en una población. El resto de la variación se ha atribuido al ambiente del niño. El estrés y la ansiedad de la madre en la etapa prenatal están asociados al temperamento del niño, posiblemente a través de las hormonas de estrés. Sin embargo, determinados polimorfismos de genes específicos moderan la influencia del estrés materno sobre el temperamento del lactante. Los niños que se frustran con facilidad, miedosos o irritables pueden desencadenar unas reacciones negativas en los padres, lo que hace que estos niños se vuelvan más sensibles a las conductas de crianza negativas y a una mala adaptación a la adversidad. Los estudios longitudinales sobre personalidad adulta de los gemelos indican que los cambios de personalidad a lo largo del tiempo son principalmente el resultado de influencias ambientales diferentes entre los gemelos, mientras que la estabilidad del temperamento parece ser consecuencia de los factores genéticos.

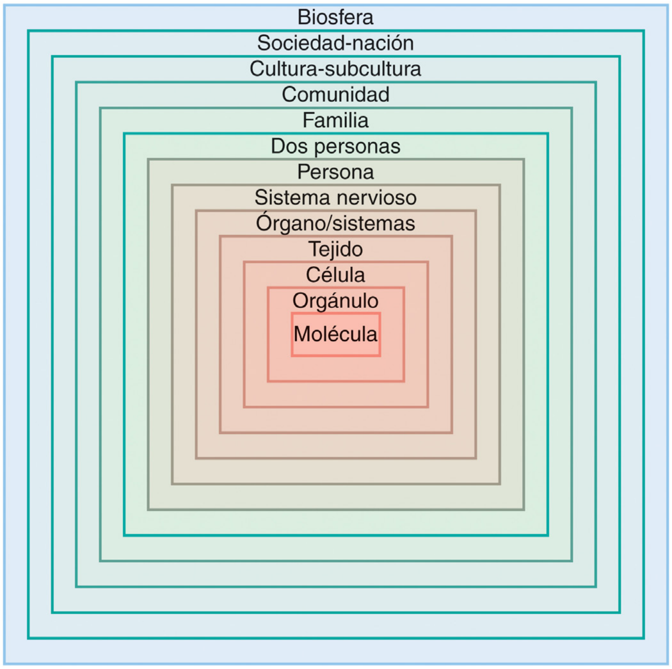

Fig. 18.1 Serie continua y jerarquía de los sistemas naturales en el modelo biopsicosocial. *(De Engel GL: The clinical application of the biopsychosocial model,* Am J Psychiatry *137:535–544, 1980.)*

El concepto del temperamento puede ayudar a que los padres comprendan y acepten las características de sus hijos sin sentirse responsables de haberlas causado. Los niños que tienen dificultades para ajustarse a los cambios pueden tener problemas de comportamiento cuando llega un nuevo bebé o en el momento de inicio del colegio. Además, hacer constar que el temperamento del niño permite el ajuste de los estilos de crianza. Cuando las características temperamentales de los niños y las de los padres entran en conflicto pueden desarrollarse problemas emocionales y de conducta. Por ejemplo, si unos padres con unos horarios irregulares tienen un hijo que no se adapta fácilmente, es más probable que surjan dificultades conductuales que si el niño tiene unos padres con unas rutinas más predecibles.

Influencias psicológicas: apego y contingencia

La influencia del entorno de crianza del niño domina la mayoría de los modelos de desarrollo actuales. Los lactantes en los hospitales y orfanatos, sin oportunidad para el apego, tienen déficits graves de desarrollo. El **apego** es la tendencia, determinada biológicamente, del niño pequeño a buscar la proximidad de los progenitores durante los momentos de estrés, así como la relación que permite a los niños apegados con seguridad usar a sus padres para restablecer la sensación de bienestar después de una experiencia estresante. El apego inseguro puede ser predictivo de problemas de conducta y de aprendizaje posteriores.

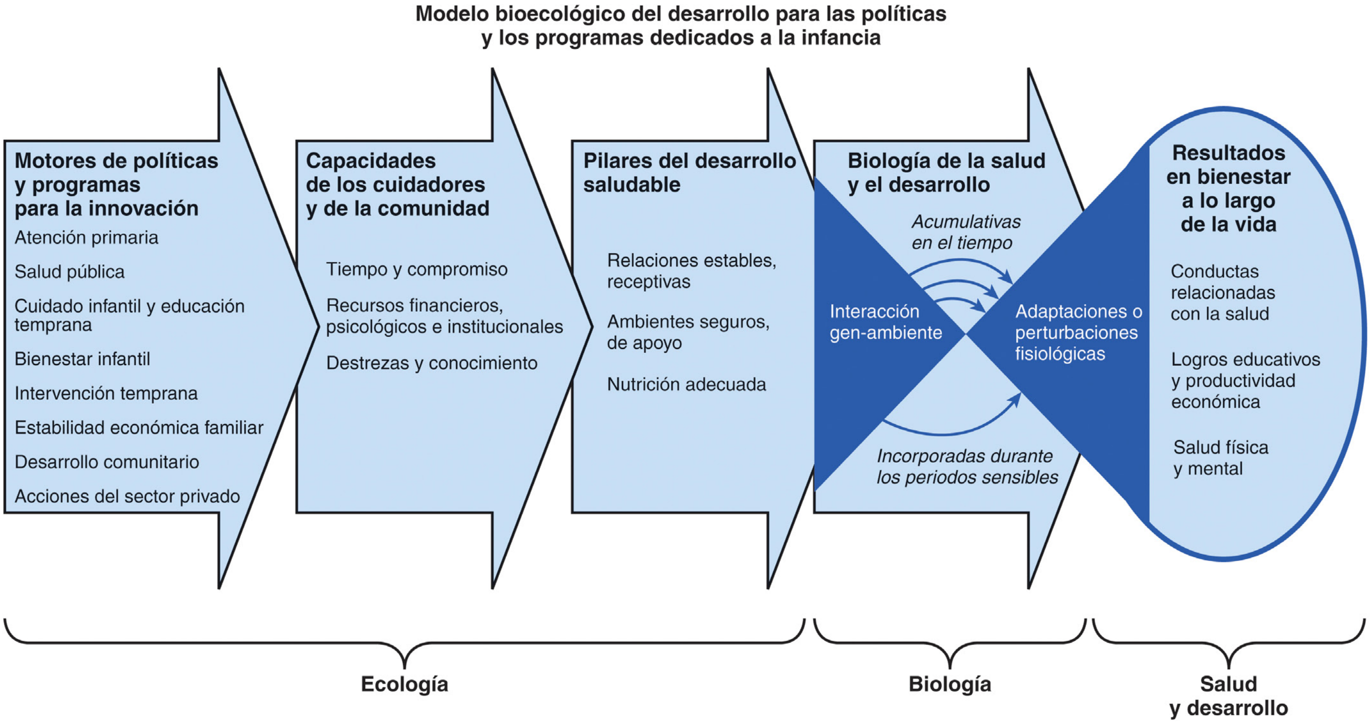

Fig. 18.2 Modelo bioecológico del desarrollo para las políticas y los programas dedicados a la infancia. (*Adaptada de Center on the Developing Child at Harvard University. The foundations of lifelong health are built in early childhood. Disponible en:* http://developingchild.harvard.edu.)

Tabla 18.1 Características temperamentales: descripción y ejemplos

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS*
Nivel de actividad	Cantidad de movimiento motor grosero	«Se mueve constantemente». «Le gusta permanecer sentado/quieto, en vez de corretear»
Ritmicidad	Regularidad de los ciclos biológicos	«Nunca tiene hambre a la misma hora». «Se podría poner en hora un reloj con su siesta»
Aproximación y retraimiento	Respuesta típica a estímulos nuevos	«Al principio rechaza cualquier alimento nuevo». «Duerme bien en cualquier sitio»
Adaptabilidad	Tiempo que tarda en adaptarse a nuevos estímulos	«Los cambios le trastornan». «Se acostumbra con rapidez a la gente nueva»
Umbral de respuesta	Intensidad del estímulo necesaria para provocar una respuesta (p. ej., tacto, sonido, luz)	«Detecta todos los tropezones de su comida y protesta por ellos». «Come de todo, usa cualquier prenda, hace cualquier cosa»
Intensidad de la reacción	Cantidad de energía de la respuesta	«Grita cuando está contenta y llora cuando está triste». «Nunca llora mucho»
Estado de ánimo	Disposición habitual (p. ej., agradable, tristón)	«No se ríe mucho». «Parece que siempre está feliz»
Tendencia a distraerse	Facilidad con la que se distrae de la actividad que está realizando	«Se distrae a la hora de comer cuando hay otros niños cerca». «Ni siquiera me escucha cuando está jugando»
Duración de la atención y persistencia	Tiempo durante el que un niño presta atención e intenta realizar tareas difíciles	«Cambia de juguete cada minuto». «Trabaja con el rompecabezas hasta que consigue dominarlo»

*Comentario típico de los padres que refleja la intensidad de cada característica, desde poca hasta mucha.
Basada en datos de Chess S, Thomas A: *Temperament in clinical practice,* New York, 1986, Guilford.

En todas las etapas del desarrollo, los niños progresan de forma óptima cuando tienen cuidadores adultos que prestan atención a sus señales verbales y no verbales, y responden de acuerdo con ellos. En la infancia temprana, tal **respuesta contingente** (refuerzo en función del comportamiento del otro) a los signos de sobreactivación o subactivación ayuda a que el lactante se mantenga en un estado de alerta tranquila e induce la autorregulación autónoma. Las respuestas contingentes a gestos no verbales crean el fundamento para la atención compartida y la reciprocidad, críticas para el posterior desarrollo social y del lenguaje. Los niños aprenden mejor cuando las nuevas tareas son solo ligeramente más difíciles que las ya aprendidas, un grado de dificultad designado como «zona de desarrollo próximo». Las fuerzas psicológicas, como los problemas de atención (v. cap. 49) o los trastornos del estado de ánimo (v. cap. 39), tendrán efectos profundos sobre muchos aspectos de la vida de los niños de mayor edad.

Factores sociales: sistemas familiares y el modelo ecológico

Los modelos contemporáneos de desarrollo infantil reconocen la importancia crítica de las influencias externas a la díada madre-niño. El padre desempeña un papel crucial, tanto en sus relaciones directas con los hijos como en el soporte suministrado a la madre. Conforme la familia nuclear tradicional se convierte en menos dominante, cada vez parece más importante la influencia de otros miembros de la familia (abuelos, padres adoptivos, parejas del mismo sexo). Los niños son criados cada vez más por cuidadores no familiares mientras sus padres trabajan o se encuentran en una situación de crianza.

Las familias funcionan como sistemas, con fronteras internas y externas, subsistemas, funciones y reglas para la interacción. En las familias con subsistemas parentales rígidamente definidos se puede negar a los niños tomar decisiones, lo que exacerba la rebeldía. En las familias con fronteras padres-hijo mal definidas, los hijos pueden ser sometidos a responsabilidades superiores a sus edades, o a desempeñar el papel de cónyuge.

La **teoría de los sistemas familiares** reconoce que los individuos adoptan funciones implícitas dentro de los sistemas. Aunque el orden de nacimiento no tiene efectos a largo plazo sobre el desarrollo de la personalidad, sí puede hacer que los miembros de la familia asuman diferentes roles. Un niño es el creador de problemas, mientras que otro es el negociador y otro es el tranquilo. Los cambios en la conducta de una persona afectan a todos los demás miembros del sistema; los papeles varían hasta que se encuentra un nuevo equilibrio. El nacimiento de un nuevo hijo, los hitos del desarrollo como la capacidad para andar sin ayuda, el comienzo de los miedos nocturnos y la muerte de un abuelo son cambios que requieren negociación de los papeles dentro de la familia, y que pueden inducir adaptaciones saludables o disfunciones.

El sistema de la familia funciona a su vez dentro de sistemas más extensos de familia ampliada, subcultura, cultura y sociedad. El modelo ecológico de Bronfenbrenner muestra esas relaciones como círculos concéntricos, con la díada progenitores-hijo en el centro (con riesgos y factores protectores asociados) y la sociedad más grande en la periferia. Las variaciones en cualquier nivel se reflejan en los niveles situados por encima y por debajo. El cambio desde una economía industrial hasta otra basada en los servicios y la información proporciona un ejemplo obvio de cambio social con efectos profundos sobre las familias y los niños.

Conceptos unificadores: modelo transaccional, riesgo y resiliencia

De acuerdo con el **modelo transaccional,** el estado del niño en cualquier punto del tiempo es una función de la interacción entre las influencias biológicas y las sociales. Las influencias son bidireccionales: los factores biológicos, como el temperamento y el estado de salud, afectan al entorno de crianza del niño y se ven afectados por él. Un lactante prematuro puede llorar poco y dormir durante periodos prolongados; los deprimidos padres del lactante pueden dar la bienvenida a esa conducta, lo que puede poner en marcha un ciclo que conduce a nutrición deficiente y crecimiento inadecuado. Este retraso del crecimiento puede reforzar la sensación de fracaso de los padres. En una fase posterior, la impulsividad y el déficit de atención relacionados con la desnutrición prolongada temprana pueden conducir a una conducta agresiva. En este caso, las causas de la agresividad no son la prematuridad, la subnutrición ni la depresión materna, sino la interacción entre todos esos factores (fig. 18.3). A la inversa, el niño con factores de riesgo biológicos puede, a pesar de todo, desarrollarse bien si el entorno de crianza es favorable. Los lactantes prematuros con signos electroencefalográficos de inmadurez neurológica pueden presentar mayor riesgo de retraso cognitivo. Este riesgo solo se materializa si la interacción padres-niño es defectuosa. Cuando dichas interacciones son óptimas, la prematuridad conlleva escaso riesgo de incapacidad del desarrollo.

La estimación del riesgo del desarrollo puede comenzar con los factores de riesgo, como ingresos económicos bajos, educación parental limitada y ausencia de recursos en el vecindario. El estrés y la ansiedad durante el embarazo se asocian a problemas cognitivos, conductuales y emocionales en el niño. El estrés en etapas tempranas puede tener efectos sobre el envejecimiento a través de un acortamiento de los telómeros, lo cual está relacionado con las desigualdades en salud. El riesgo de experimentar unos resultados negativos con el tiempo aumenta de manera exponencial a consecuencia de la disminución de la plasticidad y la acumulación de factores de riesgo (tanto conductuales como ambientales). Las intervenciones son más eficaces en los niños pequeños; con el tiempo, el riesgo aumenta al disminuir la capacidad de cambio.

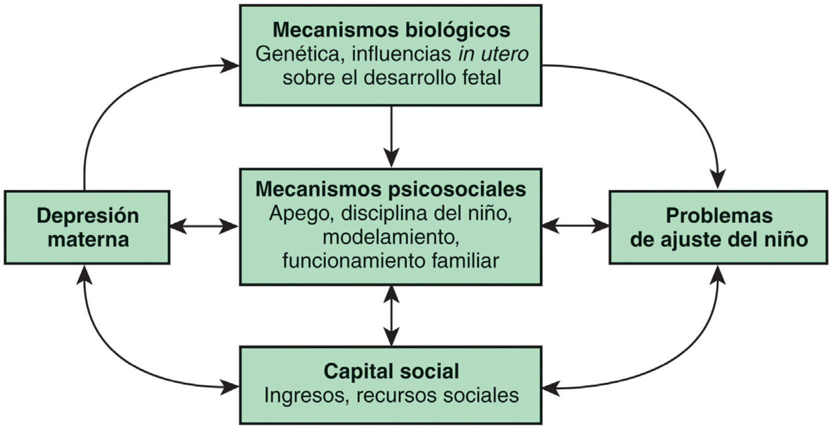

Fig. 18.3 Modelo teórico de influencias mutuas de la depresión materna y el ajuste del niño. *(De Elgar FJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, et al.: Mutual influences on maternal depression and child adjustment problems,* Clin Psychol Rev *24:441–459, 2004.)*

Tabla 18.2 Teorías clásicas de las fases del desarrollo

	INFANCIA TEMPRANA (0-1 AÑOS)	INFANCIA (2-3 AÑOS)	PREESCOLAR (3-6 AÑOS)	EDAD ESCOLAR (6-12 AÑOS)	ADOLESCENCIA (12-20 AÑOS)
Freud: psicosexual	Oral	Anal	Fálico/edípico	Latencia	Genital
Erikson: psicosocial	Confianza básica frente a desconfianza	Autonomía frente a vergüenza y duda	Iniciativa frente a culpa	Diligencia frente a inferioridad	Identidad frente a difusión del rol
Piaget: cognitiva	Sensitivomotora	Sensitivomotora	Preoperativa	Operaciones concretas	Operaciones formales
Kohlberg: moral	—	Preconvencional: evitar castigo/obtener recompensa (fases 1 y 2)	Convencional: conformidad (fase 3)	Convencional: ley y orden (fase 4)	Posconvencional: principios morales

Los niños criados en la pobreza experimentan múltiples niveles de riesgo para el desarrollo: factores de riesgo biológicos, como el plomo medioambiental y la subnutrición, la ausencia de estimulación en casa y el menor acceso a la intervención educativa y a experiencias terapéuticas. Dado que responden con retraimiento o con mal comportamiento, no fomentan una estimulación positiva de los que les rodean. Los hijos de madres adolescentes también tienen mayor riesgo. Cuando los programas de intervención precoz proporcionan servicios a tiempo, intensivos, completos y prolongados, el desarrollo de los niños en riesgo muestra una mejoría notable y mantenida. La identificación precoz de los niños con riesgo del desarrollo, junto con la intervención precoz para proporcionar apoyo a los padres, tiene una importancia crítica.

Los niños pueden presentar unas trayectorias de desarrollo adecuadas a pesar de experimentar traumas infantiles. La **resiliencia** es la capacidad de soportar, adaptarse y recuperarse de las adversidades. Existen varios factores de resiliencia que pueden modificarse: una evaluación o perspectivas positivas y una buena función ejecutiva (v. cap. 48), una crianza propicia (v. cap. 19), una buena salud materna, unas buenas habilidades de autocuidado, unas rutinas domésticas uniformes y la comprensión del trauma. La historia personal de los niños que superan la pobreza incluye por lo menos un adulto de confianza (padres, abuelos, maestro) con el que el niño mantiene una relación íntima y especial de apoyo. Los pediatras ocupan una posición privilegiada para abordar e impulsar la resiliencia en sus pacientes y en las familias.

Dominios del desarrollo y teorías basadas en la emoción y la cognición

El desarrollo del niño también puede valorarse mediante su progreso en dominios particulares, como el motor grosero, el motor fino, el social, el emocional, del lenguaje y de la cognición. Dentro de cada una de esas categorías existen *líneas de desarrollo* o secuencias de cambios que conducen a logros particulares. En el caso del dominio motor grosero, dichas líneas, desde rodar hasta reptar y hasta la marcha independiente, son obvias, mientras que otras, como la que eleva el desarrollo de la conciencia, son más sutiles.

El concepto de línea de desarrollo implica que el niño atraviesa fases sucesivas. Las diferentes teorías psicoanalíticas se fundamentan en la idea de fases como épocas cualitativamente diferentes en el desarrollo de la emoción y la cognición (tabla 18.2). En contraste, las teorías conductistas se basan menos en el cambio cualitativo y más en la modificación gradual de la conducta y la acumulación de competencia.

Teorías psicoanalíticas

El núcleo de la **teoría freudiana** está constituido por la idea de impulsos centrados en el cuerpo (o «sexuales» en sentido amplio). La salud emocional, tanto del niño como del adulto, depende de la resolución adecuada de esos conflictos. Aunque las ideas freudianas se han puesto en entredicho, han dado lugar a posteriores teorías del desarrollo.

Erikson refundió las fases de Freud en términos de la personalidad emergente (v. tabla 18.2). La sensación de confianza básica del niño se desarrolla a través de la negociación con éxito de las necesidades infantiles. Conforme el niño progresa a través de estas fases psicosociales destacan temas diferentes. Cabe predecir que un niño pequeño estará preocupado con el establecimiento de su sentido de autonomía, mientras que al final de la adolescencia el individuo estará más preocupado por establecer relaciones significativas y una identidad laboral. Erikson reconoce que estas fases nacen en el contexto de las expectativas de la sociedad europea occidental; en otras culturas, los temas sobresalientes pueden ser muy distintos.

Los trabajos de Erikson llaman la atención sobre los retos intrapersonales a los que se enfrenta el niño en las diferentes fases de un modo que facilita la intervención profesional. El conocimiento de que el tema sobresaliente para los niños en edad escolar es la laboriosidad frente a la inferioridad, permite al pediatra interrogar sobre las experiencias de dominio y fracaso del niño y (si es necesario) sugerir modos para conseguir el éxito adecuado.

Teorías cognitivas

El desarrollo cognitivo se comprende mejor a través del trabajo de **Piaget.** Un principio central del trabajo de Piaget es que la cognición cambia de *calidad,* no solo de cantidad (v. tabla 18.2). Durante la fase sensitivomotora, el pensamiento del lactante está ligado a las sensaciones inmediatas y a la capacidad para manipular objetos. El concepto de «en» (dentro de) está representado en el acto de un niño que pone un bloque en una copa. Con la llegada del

lenguaje, la naturaleza del pensamiento cambia de forma espectacular; los símbolos sustituyen cada vez más a los objetos y las acciones. Piaget describió el modo por el cual los niños construyen activamente conocimiento para ellos mismos a través de los procesos relacionados de **asimilación** (adopción de nuevas experiencias de acuerdo a los esquemas existentes) y **acomodación** (creación de patrones nuevos de comprensión para adaptarse a la nueva información). De esta forma, los niños están continuamente reorganizando de forma activa los procesos cognitivos.

Los conceptos básicos de Piaget se han mantenido sin ningún problema. Entre las dificultades se han incluido preguntas sobre la cronología de las diversas fases y la extensión en la que el contexto puede afectar a las conclusiones de la fase cognitiva. La comprensión por parte del niño de la relación entre la causa y el efecto puede estar mucho más avanzada en el contexto de las relaciones entre hermanos que en la manipulación y la percepción de los objetos inanimados. En muchos niños, el pensamiento lógico aparece bastante antes de la pubertad (incluso en niños muy pequeños), la edad postulada por Piaget. El foco de Piaget sobre la cognición como tema de estudio empírico, la universalidad de la progresión de las fases cognitivas y la imagen del niño pequeño como un intérprete activo y creativo del mundo externo son de una importancia innegable.

La obra de Piaget tiene relevancia especial para los pediatras por tres razones: 1) las observaciones de Piaget proporcionan sentido a muchas conductas desconcertantes de la primera infancia, como la habitual exacerbación de los problemas de sueño entre los 9 y los 18 meses de edad; 2) las observaciones de Piaget pueden replicarse numerosas veces con rapidez en la consulta, sin la necesidad de mucho equipo especializado, y 3) las preguntas abiertas, basadas en los trabajos de Piaget, pueden proporcionar luz sobre la comprensión de la enfermedad por parte de los niños y su hospitalización.

Basado en el desarrollo cognitivo, **Kohlberg** elaboró una teoría de desarrollo moral en 6 fases desde la infancia temprana hasta la edad adulta. El sentido del bien y el mal en los preescolares es egocéntrico, motivado por controles aplicados de forma externa. En fases posteriores, los niños perciben la igualdad, la justicia y la reciprocidad en su comprensión de las interacciones interpersonales mediante una toma de perspectiva. La mayoría de los jóvenes alcanzará la fase 4, la moralidad convencional, hacia la mitad o la última parte de la adolescencia. La teoría básica se ha modificado para diferenciar la moralidad de las convenciones sociales. Mientras que el pensamiento moral considera las interacciones interpersonales, la justicia y el bienestar humano, las convenciones sociales son acuerdos estándar de comportamiento propios de un grupo social o cultural. En cada fase del desarrollo los niños son guiados por los preceptos básicos del comportamiento moral, pero también tienen en cuenta los estándares locales, como el código del vestido, el comportamiento en clase y las expectativas en una cita. Algunos estudios adicionales han demostrado incluso cierta protomoral en los lactantes.

Teoría conductista

Esta perspectiva teórica se distingue por su falta de interés por la experiencia interna del niño. Su único foco son las conductas observables y los factores mensurables, que aumentan o disminuyen la frecuencia de esas conductas. No hay fases; los niños, los adultos y, de hecho, los animales responden todos del mismo modo. En su forma más simple, la orientación conductista afirma que las conductas reforzadas positivamente son más frecuentes, mientras que aquellas reforzadas negativamente o ignoradas ocurren con menos frecuencia. El refuerzo puede dividirse en *positivo,* cuando una recompensa o atención aumenta las probabilidades de que suceda una conducta, y *negativo,* cuando la retirada de un estímulo desagradable aumenta la frecuencia de la conducta. Por ejemplo, un profesor que exime de hacer los deberes los viernes a los estudiantes que los hacen de lunes a jueves está utilizando un refuerzo negativo para motivar la finalización de los deberes durante la semana.

Las ventajas de la teoría conductista son simplicidad, posibilidad de aplicación amplia y facilidad para la verificación científica. Una metodología conductista conduce por sí misma a intervenciones para tratar diversos problemas habituales, como las rabietas, el comportamiento agresivo en un preescolar y los trastornos de la conducta alimentaria en los que las conductas son fraccionadas en unidades diferenciadas. En los niños cognitivamente limitados y en aquellos con trastornos del espectro del autismo se ha demostrado que las intervenciones conductistas que utilizan el **análisis conductista aplicado** tienen capacidad para enseñar conductas nuevas y complejas. El análisis conductista aplicado ha sido especialmente útil en el tratamiento del autismo diagnosticado precozmente (v. cap. 54). Sin embargo, cuando la conducta errónea representa el síntoma de un problema subyacente, emocional, perceptual o familiar, el uso exclusivo de la terapia conductista tiene el riesgo de dejar la causa subyacente sin tratar. Los métodos conductistas pueden ser enseñados a los padres para que los apliquen en casa.

Teorías utilizadas en las intervenciones conductuales

Un creciente número de programas o intervenciones (dentro y fuera de las consultas) son diseñados para influir en las conductas de salud; algunos de estos modelos están fundamentados en la teoría conductista o cognitiva o pueden tener aportaciones de ambas. Los modelos utilizados con mayor frecuencia son el modelo de creencias de salud, la teoría de la acción razonada, la teoría de la conducta planificada, la teoría cognitiva social y el modelo transteórico, también conocido como teoría de las etapas de cambio (v. cap. 17). Los pediatras deberían conocer estos modelos y las similitudes y diferencias que existen entre ellos (tabla 18.3). Las intervenciones fundamentadas en estas teorías se han diseñado para niños y adolescentes en contextos comunitarios, ambulatorios y hospitalarios.

La **entrevista motivacional** es una técnica utilizada con frecuencia en las consultas para provocar un cambio en la conducta, como se explica con detalle en el capítulo 17. En resumen, el objetivo es fomentar la motivación del individuo para cambiar la conducta mediante la exploración y la superación de la ambivalencia. El terapeuta es una figura acompañante más que de autoridad y reconoce que en última instancia el paciente tiene el control sobre sus decisiones.

Términos estadísticos utilizados para la descripción del crecimiento y el desarrollo

(Véase el capítulo 27.)

En el lenguaje cotidiano, el término *normal* es sinónimo de *sano*. En un sentido estadístico, *normal* significa que un conjunto de valores genera una distribución normal (con forma de campana o gaussiana). Así sucede con las cantidades antropométricas, como el peso y la altura, y con muchas medidas del desarrollo, como el coeficiente intelectual (CI). Para una **medición de distribución normal,** un histograma con la cantidad (altura, edad) en el eje x y la frecuencia (el número de niños con esa altura, o el número de niños que se mantienen de pie a esa edad) en el eje y genera una curva con forma de campana. En una curva con forma de campana ideal, el pico corresponde a la **media** aritmética de la muestra, a la mediana y al modo. La **mediana** es el valor por encima y por debajo del cual se sitúa el 50% de las observaciones; el **modo** es el valor al que corresponde el mayor número de observaciones. Las distribuciones se denominan *sesgadas* si la media, la mediana y el modo no corresponden al mismo número.

El punto hasta el cual los valores observados se agrupan cerca de la media determina la anchura de la campana y se puede describir matemáticamente mediante la **desviación estándar (DE).** En la curva normal ideal, un intervalo de valores que se extiende desde 1 DE por debajo de la media hasta 1 DE por encima de la media incluye alrededor del 68% de los valores, y cada «cola» por encima y por debajo de ese intervalo contiene el 16% de ellos. Un intervalo que abarca ±2 DE incluye el 95% de los valores (mientras que cada una de las colas superior e inferior contiene aproximadamente el 2,5%) y ±3 DE abarca el 99,7% de los valores (tabla 18.4 y fig. 18.4).

Para cualquier valor único su distancia a la media se puede expresar en términos del número de DE (también denominado **puntuación** ***z***); después, se puede consultar una tabla de la distribución normal para encontrar el porcentaje de mediciones que caen dentro de esa distancia desde la media. Se dispone de programas informáticos que convierten los datos

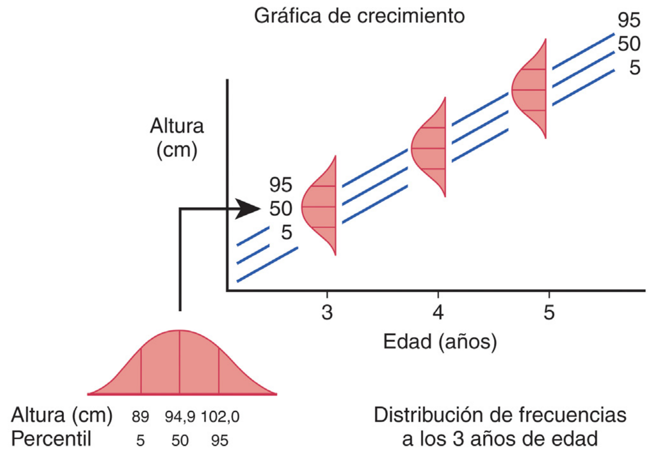

Fig. 18.4 Relación entre las líneas de percentiles en la curva de crecimiento y las distribuciones de frecuencia de la talla en las diferentes edades.

Tabla 18.3 Elementos similares o idénticos entre las cinco teorías de conductas de salud

CONCEPTO	PRINCIPIO GENERAL DEL CONCEPTO «ES PROBABLE ADOPTAR LA CONDUCTA SI…»	MODELO DE CREENCIAS DE SALUD	TEORÍA DE LA ACCIÓN RAZONADA	TEORÍA DE LA CONDUCTA PLANIFICADA	TEORÍA COGNITIVA SOCIAL	MODELO TRANSTEÓRICO
CREENCIAS DE ACTITUDES						
Valoración de los aspectos positivos y negativos de la conducta y su resultado esperable	Los aspectos positivos superan a los negativos	Beneficios, barreras/motivo de salud	Creencias de conductas y evaluación de aquellas creencias (actitudes)	Creencias de conductas y evaluación de aquellas creencias (actitudes)	Esperanzas/expectativas de resultados	Pros y contras (balance de decisiones)
CREENCIAS DE AUTOEFICACIA/CREENCIAS SOBRE EL CONTROL DE LA CONDUCTA						
Creencia en la capacidad del individuo para llevar a cabo la conducta; confianza	El individuo cree en su capacidad para llevar a cabo la conducta	Autoeficacia	—	Percepción de control de la conducta	Autoeficacia	Autoeficacia/tentación
CREENCIAS Y ACTIVIDADES NORMATIVAS Y RELACIONADAS CON LA NORMA						
Creencia de que otros quieren que se adopte la conducta (y motivación del individuo para cumplir con ello); puede incluir un apoyo real por parte de los otros	El individuo cree que las personas importantes para él quieren que adopten la conducta; la persona tiene el apoyo de los demás	Consejos de los medios, amigos (consejos de acción)	Creencias normativas y motivación para cumplir con ellas (normas subjetivas)	Creencias normativas y motivación para cumplir con ellas (normas subjetivas)	Apoyo social Ambiente/normas sociales; modelamiento	Relaciones de ayuda (proceso de cambio)
Creencia de que otros (p. ej., iguales) están adoptando la conducta	El individuo cree que otras personas están adoptando la conducta	—	—	—	Refuerzo	Liberación social (proceso de cambio)
Respuestas a la conducta que aumentan o disminuyen la probabilidad de que se adopte; pueden incluir recordatorios	El individuo recibe un refuerzo positivo por parte de los otros o crea refuerzos positivos para sí mismo	Consejos de los medios, amigos (consejos de acción)	—	—		Tratamiento del refuerzo/control de estímulos (procesos de cambio)
CREENCIAS Y RESPUESTAS EMOCIONALES RELACIONADAS CON EL RIESGO						
Creencias de que el individuo está en riesgo si no adopta la conducta y que las consecuencias pueden ser graves; puede incluir la experimentación real de emociones o síntomas negativos y el afrontamiento de los mismos	El individuo se siente en riesgo relacionado con un resultado negativo o una enfermedad	Susceptibilidad/gravedad percibidas (amenaza percibida)	—	—	Respuestas de afrontamiento/expectativa emocional sobre los consejos del ambiente	Liberación dramática (proceso de cambio)
INTENCIÓN/COMPROMISO/PLANIFICACIÓN						
Intento o planificación de llevar a cabo la conducta; fijación de objetivos o compromiso de llevar a cabo la conducta	El individuo tiene intenciones serias de adoptar la conducta; se ha fijado objetivos realistas o se ha comprometido firmemente a llevar a cabo la conducta	—	Intenciones conductuales	Intenciones conductuales	Autocontrol/autorregulación	Contemplación/preparación (fases del cambio); autoliberación (proceso de cambio)

De Noar SM, Zimmerman RS: Health behavior theory and cumulative knowledge regarding health behaviors: are we moving in the right direction? *Health Educ Res* 20:275–290, 2005, Table 1.

Tabla 18.4	Relación entre la desviación estándar (DE) y el intervalo normal para cantidades distribuidas normalmente		
OBSERVACIONES INCLUIDAS EN EL INTERVALO NORMAL		PROBABILIDAD DE QUE UNA MEDICIÓN «NORMAL» SE DESVÍE DE LA MEDIA EN ESTA CANTIDAD	
DE	%	DE	%
±1	68,3	≥1	16,0
±2	95,4	≥2	2,3
±3	99,7	≥3	0,13

antropométricos en puntuaciones *z* para fines epidemiológicos. Una medida que cae «fuera del intervalo normal», definido arbitrariamente como 2, o a veces 3, DE a uno u otro lado de la media, es atípica, pero no necesariamente indica enfermedad. Cuanto más se separe una medida (peso, altura, CI) de la media, mayor es la probabilidad de que no represente solo una variación normal, sino una condición distinta, potencialmente patológica.

Otra forma de relacionar un individuo con un grupo usa los percentiles. El **percentil** es el porcentaje de individuos del grupo que han conseguido una cierta cantidad medida (p. ej., altura de 95 cm) o un hito del desarrollo (p. ej., la deambulación independiente). Para los datos antropométricos, los límites de percentiles pueden calcularse a partir de la media y la desviación estándar; los percentiles 5.°, 10.° y 25.° corresponden a −1,65 DE, −1,3 DE y −0,7 DE, respectivamente. La figura 18.4 muestra la relación entre las distribuciones de frecuencias de un determinado parámetro (altura) a diferentes edades y las líneas de percentiles sobre la curva de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 19

Crianza positiva y apoyo

Rebecca A. Baum

Ninguna influencia puede ser más importante para el desarrollo de un niño que la familia. Existen muchos factores que contribuyen a la influencia de la familia, como la estructura, el funcionamiento, la economía y el estrés de la familia. El término **crianza positiva** describe una estrategia de crianza que alcanza estos objetivos.

LA IMPORTANCIA DE SER PADRES

Las interacciones entre los padres y sus hijos proporcionan la estimulación necesaria para promover el desarrollo del lenguaje, las habilidades cognitivas iniciales y la preparación para la vida escolar. La participación menos frecuente en prácticas de crianza interactivas, como leer en voz alta a los hijos, comer en familia y participar en salidas familiares, predice un mayor riesgo de retraso del desarrollo en las familias con un nivel bajo de ingresos. Las intervenciones dirigidas a aumentar el tiempo que dedican los padres a leer a sus hijos favorecen unos resultados positivos para el desarrollo, como un desarrollo más temprano del lenguaje y la alfabetización.

La naturaleza afectiva de la interacción padres-hijo es importante para el desarrollo emocional tanto cognitivo como social. Se ha asociado la depresión materna persistente con unas menores puntuaciones de CI en el niño al empezar la escolarización. La exposición temprana a un estilo de crianza positivo se ha asociado a unas menores tasas de depresión infantil, conductas de riesgo, delincuencia, lesiones, problemas de conducta y acoso, y a una mayor probabilidad de empatía y conductas prosociales. Los efectos beneficiosos de la sensibilidad materna temprana a las competencias sociales se mantienen durante la vida adulta, lo que sugiere que las experiencias vividas al inicio de la vida tienen repercusiones a largo plazo.

Las prácticas de crianza positiva, como el uso de una estrategia de afecto y apoyo en caso de conflicto, y las prácticas negativas, como la agresión por parte de la madre, se han asociado a cambios en la RM del cerebro en desarrollo de adolescentes varones. Se han utilizado modelos animales para demostrar los efectos perjudiciales de las experiencias estresantes en las primeras etapas de la vida, caracterizadas por la separación de la madre o por una reactividad reducida por parte de la madre. Las crías que crecen en estos ambientes son más propensas a mostrar una conducta temerosa. Se observaron diferencias en la arquitectura cerebral y cambios epigenéticos que alteran la expresión génica (v. cap. 100). Cabe destacar que, en estos modelos animales, el aumento de los cuidados maternos protegía frente a estos cambios.

EL PAPEL DE LA FAMILIA

La crianza transcurre en el contexto de una unidad familiar, y existe una diversidad considerable entre las familias. En Estados Unidos, la configuración familiar ha cambiado enormemente en las últimas décadas debido a la mayor diversidad cultural, étnica y espiritual y a las familias monoparentales. En 2014, según los datos de la U.S. Census Bureau, el 26% de los niños vivían en familias monoparentales y el 62% vivían en hogares con dos progenitores casados. Estos patrones varían al tener en cuenta la raza y el grupo étnico; la mayoría de los niños de familias blancas y asiáticas viven en hogares en lo que los progenitores están casados, mientras que esto solo sucede en el 31% de los niños negros, de los que alrededor de la mitad (57%) viven en hogares monoparentales. Aunque los niños pueden prosperar en todo tipo de ambientes familiares, los datos indican que, de promedio, los niños que viven en familias monoparentales prosperan menos que sus compañeros. Los niños que viven en hogares monoparentales tienen 3 veces más probabilidades de vivir por debajo del umbral de la pobreza que los que viven en familias con dos progenitores casados. Las madres son el principal sustento en el 40% de las familias, lo que refleja un aumento desde el 10% registrado en 1960, aunque las familias encabezadas por madres solteras tienden a tener una peor situación que las encabezadas por padres solteros.

Las familias también están cambiando en la forma de pasar el tiempo en común. El uso de las redes sociales por parte de padres e hijos ha aumentado considerablemente con la aparición de las tabletas electrónicas y los teléfonos inteligentes. En las últimas décadas, a medida que las mujeres se incorporaban a la población activa, ha aumentado el número de niños inscritos en guarderías y en actividades extraescolares. También existen desigualdades raciales, étnicas y económicas entre los que participan en estas actividades. Hay más niños procedentes de familias económicamente acomodadas que participan en actividades extraescolares; las familias con ingresos bajos y de raza negra se preocupan más por la disponibilidad de programas académicos de gran calidad para sus hijos.

Según las proyecciones de la U.S. Census Bureau, en 2040 la mayoría de la población estadounidense consistirá en minorías y se producirá un aumento constante de las poblaciones nacidas en el extranjero y de las personas que refieran pertenecer a 2 o más grupos étnicos. La diversidad repercutirá en la composición familiar, así como en los valores familiares y en las estrategias de crianza. La *cultura* se refiere a un patrón de normas sociales, valores, idiomas y conductas que comparte un grupo de personas y, por tanto, los padres se ven afectados por su cultura. Las estrategias de crianza para la autorregulación varían en las diferentes culturas en cuanto a la promoción de la atención, el cumplimiento, la gratificación aplazada, la función ejecutiva y el control coactivo.

ESTILOS DE CRIANZA

Los tres estilos de crianza son el autoritativo, el autoritario y el permisivo, y cada uno de ellos utiliza distintas estrategias de control y reactividad por parte de los padres. Se ha sugerido un cuarto estilo, el de crianza negligente. La **crianza autoritativa** describe un estilo de crianza afectuoso, reactivo y tolerante, pero que también establece unas expectativas de conducta y rendimiento. Las diferencias se abordan mediante el razonamiento y el diálogo en lugar de a través del control. La **crianza autoritaria** se caracteriza por un alto grado de control por parte de los padres en el que se espera la obediencia. A menudo se recurre al castigo para fomentar el cumplimiento en vez de usar el diálogo. La **crianza permisiva** se refiere a una estrategia caracterizada por el afecto y la aceptación, con escasas normas y expectativas, y en la que se valora considerablemente la autonomía del niño. En esto se diferencia de la **crianza negligente,** que asimismo se caracteriza por tener pocas normas o expectativas, pero también por una limitación del afecto o la reactividad por parte de los padres.

Los estudios han descubierto que el estilo de crianza autoritativo tiene más probabilidades de asociarse a unos resultados positivos del niño en múltiples ámbitos, incluidos los logros académicos y las competencias sociales-emocionales. La supervisión por parte de los padres, la coherencia y la comunicación abierta disminuyen las conductas peligrosas en los adolescentes. Una disciplina rigurosa, incoherente y coactiva, así como los castigos físicos, se han asociado a un aumento de los problemas emocionales y conductuales y podría ser un factor de riesgo de maltrato infantil. Gran

parte de las primeras investigaciones sobre los estilos de crianza se basaban en poblaciones seleccionadas de Estados Unidos (familias blancas de clase media). Algunos autores sugieren que el estilo de vida autoritario podría ser beneficioso en determinados ambientes, pero es necesario que se sigan realizando estudios para tener en cuenta los cambios económicos y demográficos que han experimentado las familias estadounidenses.

TEMPERAMENTO INFANTIL

Como demuestran los efectos de la estructura familiar, la cultura y grupo étnico y la economía, la crianza no es un fenómeno aislado. El niño también aporta a la relación padres-hijo su propia personalidad o **temperamento,** un conjunto de rasgos que permanecen relativamente constantes con el tiempo (v. cap. 18). Se han identificado nueve rasgos del temperamento infantil: grado de actividad, previsibilidad de la conducta, reacción a nuevos ambientes, adaptabilidad, intensidad, humor, facilidad para distraerse, persistencia y sensibilidad. La mayoría de los lactantes (65%) encajan en uno de los tres grupos siguientes: fácil (40%), difícil (10%) y de reacción lenta (15%), y estos patrones se mantienen relativamente estables con el tiempo. Aunque las variaciones en los rasgos del temperamento forman parte de la variabilidad normal en el ser humano, determinadas dificultades conductuales se han asociado a ciertos tipos de temperamento. Por ejemplo, un temperamento difícil se ha asociado al desarrollo de conductas de exteriorización (p. ej., actos impulsivos, mal comportamiento y agresividad) y, como cabría esperar, un temperamento de reacción lenta se ha asociado a conductas de interiorización (p. ej., ansiedad y conductas volubles).

Los rasgos del temperamento son relativamente estables, pero la forma de funcionar del niño se ve influida por el ambiente, especialmente por la crianza y por la «bondad del ajuste» entre el progenitor y el niño. Los niños que presentan unas características de temperamento difícil responden de un modo más negativo a la crianza negligente, y los niños de todos los grupos de temperamento responden positivamente a una crianza reactiva y sensible. Además, determinados rasgos infantiles, como la escasa capacidad de adaptación, la impulsividad y la baja tolerancia a la frustración, pueden provocar que algunos padres utilicen unas prácticas de crianza más negativas. Estos datos ilustran la naturaleza interactiva entre el progenitor y el niño, de manera que la conducta del progenitor da forma a la conducta del niño y viceversa.

PROBLEMAS DE CONDUCTA INFANTIL

Los problemas emocionales y conductuales son frecuentes durante la infancia. De hecho, muchos patrones de conducta desafiante son la norma en la infancia, como las rabietas y el negativismo observado en los niños pequeños. Alrededor del 7,4% de los niños de edades comprendidas entre los 4 y los 17 años presentan problemas emocionales y conductuales, definidos como unos síntomas exagerados o dificultades graves en conjunto. Los problemas emocionales y conductuales se han asociado a hogares dirigidos por madres solteras, pobreza y trastornos del desarrollo. En los niños en edad preescolar se calcula que las tasas de trastorno desafiante clínicamente significativo alcanzan el 8-17%, de nuevo con una mayor prevalencia entre los niños que viven en situaciones de pobreza. La asociación entre conducta desafiante y pobreza probablemente sea multifactorial y esté mediada por un mayor nivel de estrés familiar, unas conductas de crianza más negativas, una puericultura de peor calidad, problemas de salud mental en los progenitores y violencia comunitaria. Las pruebas también indican que algunos tipos de conducta desafiante evidente a edades tempranas pueden persistir. En un estudio, un elevado porcentaje de preescolares en los que identificó una conducta de interiorización o de exteriorización a los 3 años, siguieron presentando unas dificultades similares a los 6 años.

Otros factores de riesgo para la aparición de un trastorno desafiante son los traumas y los problemas del desarrollo. Las **experiencias adversas en la infancia (EAI),** definidas como maltrato y abandono, consumo de drogas por parte del cuidador, depresión en el cuidador y violencia doméstica o criminalidad, suelen estar presentes durante la infancia. Según la encuesta nacional sobre el bienestar de los niños y adolescentes, el 42% de los niños menores de 6 años acogidos al sistema de servicios sociales para menores había experimentado 4 o más EAI. Además, se observó una relación acumulada entre los problemas emocionales y conductuales y la exposición a EAI, de manera que los niños expuestos a 4 o más EAI tenían casi 5 veces más probabilidades de presentar problemas de interiorización que los niños no expuestos a EAI. Se identificó una relación similar para los problemas de exteriorización. Los estudios con niños que presentan retrasos del desarrollo neurológico sugieren que los problemas emocionales y conductuales aparecen más a menudo en este grupo que en los niños con un desarrollo normal. Estos niños pueden presentar retrasos en la autorregulación y en las habilidades de comunicación, así como un mayor estrés familiar, que contribuye a la mayor probabilidad de problemas conductuales.

DEFINICIÓN DE CRIANZA POSITIVA

No existe una definición precisa de los componentes de la crianza positiva. La crianza positiva debe garantizar la seguridad, salud y nutrición del niño y favorecer su desarrollo. Algunos atributos habituales de la crianza positiva son: cariño, orientación, aportación, enseñanza y comunicación con el niño de una forma coherente e incondicional. Para tener en cuenta los objetivos a largo plazo de una crianza que logre promover unos resultados emocionales, conductuales y de desarrollo óptimos, algunos autores sugieren el término de **crianza deliberada,** así como unas características asociadas (tabla 19.1). La caracterización de una estrategia de crianza ideal evolucionará igual que las normas sociales en continuo cambio, pero los componentes clave, como los indicados en la tabla 19.1, probablemente sigan siendo fundamentales.

LA CRIANZA COMO INTERVENCIÓN

La influencia de las prácticas de crianza sobre la conducta, el desarrollo y el ajuste general del niño ha dado lugar a iniciativas de enseñanza de métodos de crianza como método de prevención primaria. El proyecto Video Interaction Project (VIP) utiliza un modelo de orientación y educación con grabaciones de interacciones entre padres e hijos para fomentar las conductas de crianza positivas. Estas conductas de crianza varían desde leer en voz alta hasta potenciar el juego interactivo. En un contexto de atención primaria urbano y de bajos ingresos, se compararon los resultados de los progenitores y los niños del grupo VIP con los resultados de una intervención de menor intensidad (envío por correo de materiales que fomentan las conductas de crianza positivas) y con los de un grupo control. La estrategia VIP dio lugar a los resultados socioeconómicos más sólidos, como un aumento de la atención y una disminución de la angustia por separación, la hiperactividad y las conductas de exteriorización en niños pequeños.

Tabla 19.1 Componentes de la crianza deliberada

ATRIBUTO	ACCIONES CARACTERÍSTICAS
Protectora	Garantizar que se cubren las necesidades emocionales, de desarrollo y fisiológicas del niño Proporcionar un entorno seguro Equilibrar la necesidad de seguridad con las necesidades de exploración e independencia del niño
Personal	Mostrar amor y aceptación de forma incondicional Actuar con amabilidad y delicadeza Evitar los insultos y el lenguaje hostil Etiquetar las emociones y las conductas para ayudar a los niños a comprender sus sentimientos Enseñar y dar ejemplo de la conducta en lugar de simplemente decir «no»
Progresiva	Adaptar las habilidades de crianza y la disciplina a las necesidades del niño en función de la etapa del desarrollo Aprender acerca del desarrollo de los niños para saber qué esperar Reconocer y elogiar las nuevas habilidades y las conductas deseables
Positiva	Mostrar afecto, apoyo y optimismo incluso en presencia de un mal comportamiento Evitar los castigos rigurosos o físicos Animar y recompensar el esfuerzo, no solo los resultados positivos
Lúdica	Dedicar tiempo a actividades elegidas por el niño para fomentar la exploración y la creatividad y aprender nuevas habilidades Leer juntos
Deliberada	Atender a sus propias necesidades como padre o madre Tener en mente los objetivos a largo plazo de la crianza Dar un uso preferente a la enseñanza sobre el castigo para fomentar las conductas deseables Ser coherente con las rutinas y las expectativas Intentar comprender los motivos subyacentes a la conducta del niño

Adaptada de la obra de Andrew Garner y el Ohio Chapter, American Academy of Pediatrics. http://ohioaap.org/wp-content/uploads/2013/07/BPoM_PurposefulParenting.pdf.

La crianza positiva como intervención de salud pública ha reducido las tasas de casos de maltrato infantil documentado, alojamiento fuera del hogar y lesiones por maltrato infantil. Otras estrategias eficaces de salud pública son los programas de visitas domiciliarias, que se han implantado en familias en riesgo con la intención de mejorar los resultados de las madres y los hijos. El programa de visitas domiciliarias para madres, lactantes y primera infancia, autorizado como parte de la ley de Affordable Care en 2010 y de nuevo en 2015, forma parte de la ley de Medicare Access and Children's Health Insurance Program (CHIP) Reauthorization. Un componente fundamental de los programas de visitas domiciliarias es la promoción de una conducta de crianza positiva para potenciar el desarrollo del niño y la preparación para la vida escolar. Se han implantado programas de crianza en grupo como medida de prevención primaria para promover el ajuste emocional y conductual en niños pequeños. Existe una evidencia de calidad moderada de que los programas de crianza en grupo pueden mejorar las interacciones entre los progenitores y sus hijos. Estos programas suelen utilizar el reconocimiento, la motivación y el afecto y se han asociado a mejoras de la autoestima y de las competencias sociales y académicas.

Las conductas de crianza también se han utilizado como *intervención* para tratar los problemas emocionales y de conducta en niños pequeños. Las intervenciones de crianza como Incredible Years, Triple P Positive Parenting Program y New Forrest Parenting Program son eficaces para lograr al menos mejoras a corto plazo de los problemas de conducta infantil, la salud mental de los padres y las prácticas de crianza. También reciben el nombre de *programas de formación de padres* y la mayoría insisten en la importancia del juego, las recompensas, los elogios y el mantenimiento de una disciplina coherente y permiten a los padres practicar nuevas habilidades. Este componente de aprendizaje activo diferencia los programas de formación de padres de los programas educativos, que han demostrado ser menos eficaces.

La enseñanza de unas habilidades de comunicación emocional y habilidades de interacción positiva entre padres e hijos se asocia a los programas de formación de padres que logran un mayor aumento de las habilidades de crianza (tabla 19.2). Existen varios componentes que se asocian a los programas que muestran mayores mejoras en las conductas infantiles de exteriorización: enseñar a los padres a utilizar los tiempos muertos correctamente, a responder de un modo coherente y a interactuar de manera positiva con sus hijos. Para que un programa tenga éxito es necesario que los padres practiquen las habilidades de crianza durante el programa.

Se ha observado que los padres obtienen beneficios de la participación en programas de crianza. Antes de participar, los padres experimentaban pérdida de control, culpabilidad, aislamiento social y dificultades para hacer frente a los problemas emocionales y conductuales de sus hijos, todo lo cual mejoró tras la participación. Los pocos estudios que han evaluado la eficacia a largo plazo de los programas de formación de padres sugieren unos resultados globales positivos para el niño, pero también se observan periodos de recaída durante los cuales disminuye el uso de las habilidades de crianza positiva. El uso de los apoyos sociales se asocia a unos resultados positivos para el niño y podría ser un componente importante del programa para lograr el éxito a largo plazo.

Tabla 19.2 Componentes del programa de formación de padres

COMPONENTE	ACTIVIDADES
Conocimientos acerca del desarrollo y la conducta de los niños	Proporcionar un entorno adecuado para la etapa del desarrollo Aprender acerca del desarrollo infantil Fomentar un desarrollo emocional positivo
Interacciones padres-hijo positivas	Aprender la importancia de las interacciones positivas no orientadas a la disciplina Utilizar habilidades que fomenten las interacciones positivas Proporcionar atención positiva
Reactividad y afecto	Reaccionar con sensibilidad a las necesidades emocionales del niño Proporcionar un contacto físico y un afecto adecuados
Comunicación emocional	Utilizar la escucha activa para fomentar la comunicación Ayudar a los niños a identificar y expresar sus emociones
Comunicación disciplinaria	Establecer unas expectativas claras, adecuadas y coherentes Establecer límites y reglas Realizar elecciones y asumir las consecuencias hasta el final
Disciplina y gestión de la conducta	Comprender el mal comportamiento del niño Conocer las estrategias disciplinarias adecuadas Utilizar unas prácticas de control y supervisión seguras y adecuadas Usar técnicas de refuerzo Utilizar la resolución de problemas ante conductas desafiantes Mostrarse coherente
Promoción de las habilidades sociales y de una conducta prosocial en el niño	Enseñar a los niños a compartir, colaborar y llevarse bien entre ellos Utilizar buenos modales
Promoción de las habilidades cognitivas o académicas del niño	Fomentar el desarrollo del lenguaje y la alfabetización Favorecer la preparación para la vida escolar

Adaptada de los US Centers for Disease Control and Prevention: Parent training programs: insight for practitioners, Atlanta, 2009, CDC.

EL PAPEL DEL PEDIATRA

Los pediatras y otros profesionales que trabajan con niños son los principales responsables de respaldar las necesidades de los padres y sus hijos. Se han desarrollado numerosos programas e intervenciones que pueden ponerse en práctica de una manera eficaz y eficiente en el ámbito de la atención primaria.

La American Academy of Pediatrics lanzó la iniciativa Bright Futures y publicó las guías de cuidados preventivos asociadas, con el fin de estandarizar la promoción de la salud y la prevención en atención primaria. Una cantidad considerable del contenido de Bright Futures se centra en los dominios de crianza positiva de seguridad, alimentación, promoción del desarrollo y protección. La implantación de las directrices de Bright Futures en las visitas de supervisión de la salud constituye una importante oportunidad para que los pediatras respalden la promoción de la crianza positiva en la práctica.

Leer en voz alta a los niños es una poderosa estrategia para estimular el desarrollo del lenguaje, la alfabetización temprana y una interacción padres-hijo positiva. El programa Reach Out and Read es una intervención de atención primaria que forma a los profesionales para que animen a los padres a leer con sus hijos y que facilita libros a las familias en riesgo. En ausencia de una colaboración formal con Reach Out and Read, los médicos deben promover los beneficios de leer en alto a los niños y apoyar a los padres en sus esfuerzos por desarrollar hábitos que incorporen la lectura a las rutinas diarias.

Además del proyecto VIP descrito anteriormente, se han estudiado otros modelos de atención primaria dirigidos a promover la crianza. El programa Healthy Steps for Young Children es una estrategia basada en los puntos fuertes que se lleva a cabo en el contexto de atención primaria desde la lactancia hasta los 3 años de edad. Healthy Steps favorece cambios en los conocimientos y creencias de los padres, en la salud psicológica y en las conductas de crianza a través de una serie de métodos que se ponen en práctica en la consulta por parte del pediatra y de especialistas del programa, así como mediante visitas domiciliarias. Las extensas evaluaciones realizadas han demostrado mejoras en el bienestar de los padres, las prácticas de crianza y el apego entre progenitores e hijos, y una disminución de los problemas de conducta infantil. Otra estrategia prometedora consiste en que trabajadores sanitarios comunitarios y enfermeros faciliten educación sobre crianza y hagan que las madres practiquen las habilidades de crianza fuera del ámbito de la consulta.

Aunque no sea posible participar en un programa formal de crianza, los pediatras pueden implementar una estrategia sistemática para respaldar las necesidades de los padres y sus hijos. Pueden aprovechar los materiales publicados por organizaciones nacionales dedicadas a la salud de los niños y de las familias, como ZERO TO THREE (https://www.zerotothree.org y la American Academy of Pediatrics https://www.aap.org/). Los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) también facilitan recursos de crianza basados en la evidencia (https://www.cdc.gov/parents/essentials/index.html). Otros componentes son la identificación temprana de las dudas de los padres,

la resolución de esas dudas a través del apoyo y sin realizar juicios de valor y la facilitación del contacto con los servicios de tratamiento cuando sea necesario.

Los padres desean más información sobre el desarrollo de los niños, pero los padres de niños con problemas de conducta a menudo se sienten estigmatizados y aislados. Se anima a los pediatras a mostrar apoyo y optimismo durante las interacciones con las familias para establecer una alianza dirigida a fomentar la salud de los padres y los hijos (v. cap. 17). Los pediatras también pueden alentar a los padres para que practiquen brevemente las nuevas habilidades en la consulta antes de intentar ponerlas en práctica en casa. La ejemplificación activa por parte del pediatra durante los «momentos aprovechables para la docencia» también puede resultar eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 20

Valoración del crecimiento y desarrollo del feto

Susan Feigelman y Laura H. Finkelstein

El feto en desarrollo se ve influido por factores sociales y ambientales como el estado nutricional materno; el consumo de sustancias (tanto legales como ilegales) y por el trauma psicológico. Por tanto, los cambios psicológicos experimentados por los padres durante la gestación tienen un impacto profundo sobre las vidas de todos los miembros de la familia. Un número creciente de estudios indican la importancia de estas y otras experiencias maternas y paternas durante el embarazo y antes del mismo (e incluso en los miembros de generaciones previas) sobre el posterior desarrollo del individuo (efectos epigenéticos; v. cap. 100). La interrelación compleja entre esas fuerzas y las transformaciones somáticas y neurológicas ocurridas en el feto influyen sobre la conducta del lactante en el nacimiento y pueden afectar a las interacciones padres-hijo durante la lactancia y potencialmente a lo largo de la vida del individuo.

DESARROLLO SOMÁTICO

Periodo embrionario

Los hitos del desarrollo prenatal se presentan en la tabla 20.1. A los 6 días de edad posconcepcional, cuando comienza la implantación, el embrión consiste en una masa esférica de células con una cavidad central (el *blastocisto*). Hacia las 2 semanas la implantación se ha completado y se ha iniciado la circulación uteroplacentaria; el embrión tiene dos capas distintas, *endodermo* y *ectodermo,* y ha comenzado a formarse el amnios. Hacia las 3 semanas aparece la tercera capa germinal primaria *(mesodermo),* junto con el tubo neural primario y los vasos sanguíneos. El par de tubos cardiacos ha comenzado a bombear.

Durante las semanas 4-8, el plegamiento lateral de la placa embrionaria, seguido por el crecimiento de los extremos craneal y caudal y de las yemas de los brazos y las piernas, produce una forma humanoide. Aparecen los precursores del músculo esquelético y las vértebras (somitas), junto con los arcos branquiales que formarán la mandíbula, el maxilar, el paladar, el oído externo y otras estructuras del cuello y la cabeza. Aparecen las placodas de los cristalinos, que marcan el sitio de los futuros ojos; el encéfalo crece con rapidez. Hacia el final de la semana 8, cuando se cierra el periodo embrionario, se han desarrollado los rudimentos de todos los sistemas de órganos principales y la longitud vértex-cóccix es de 3 cm.

Periodo fetal

A partir de la semana 9 (periodo fetal) los cambios somáticos consisten en un rápido crecimiento corporal junto con la diferenciación de tejidos, órganos y sistemas. Los cambios en las proporciones corporales se ilustran en la figura 20.1. Hacia las 10 semanas la cara es reconociblemente humana. El intestino medio retorna hacia el abdomen desde el cordón umbilical, con rotación en sentido antihorario para colocar el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso en sus posiciones normales. A las 12 semanas el género de los genitales externos se vuelve claramente distinguible. El desarrollo pulmonar avanza con las yemas de los bronquios, los bronquiolos y las divisiones sucesivamente menores. Entre las semanas 20 y 24 se han formado los alveolos primitivos y ha comenzado la producción de surfactante; antes de esta etapa, la ausencia de alveolos convierte los pulmones en inútiles como órganos de intercambio gaseoso.

Tabla 20.1 Hitos del desarrollo prenatal

SEMANAS	ACONTECIMIENTOS DEL DESARROLLO
1	Fecundación e implantación; comienzo del periodo *embrionario*
2	Aparecen el endodermo y el ectodermo (embrión bilaminar)
3	Primera falta del periodo menstrual; aparece el mesodermo (embrión trilaminar); comienzan a formarse los somitas
4	Se funden los pliegues neurales; plegamiento del embrión en una forma humanoide; aparecen las yemas de los brazos y las piernas; longitud vértex-cóccix 4-5 mm
5	Placodas de los cristalinos, boca primitiva, rayos digitales en las manos
6	Nariz primitiva, filtrum, paladar primario
7	Comienzan a formarse los párpados; longitud vértex-cóccix 2 cm
8	Se distinguen los ovarios y los testículos
9	Comienza el periodo *fetal;* longitud vértex-cóccix 5 cm; peso 8 g
12	Se distinguen los genitales externos
20	Límite inferior usual de viabilidad; peso 460 g; longitud 19 cm
25	Comienza el tercer trimestre; peso 900 g; longitud 24 cm
28	Ojos abiertos; el feto baja la cabeza; peso 1.000-1.300 g
38	A término

Durante el tercer trimestre el peso se triplica y la longitud se duplica, a medida que el cuerpo del feto almacena proteínas, grasas, hierro y calcio.

DESARROLLO NEUROLÓGICO

Durante la tercera semana aparece una placa neural sobre la superficie ectodérmica del embrión trilaminar. Su repliegue produce un tubo neural que se convertirá en el sistema nervioso central y una cresta neural que será el sistema nervioso periférico. Las células neuroectodérmicas se diferencian en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, mientras que las células microgliales proceden del mesodermo. Hacia la quinta semana son evidentes las tres subdivisiones principales del cerebro anterior, cerebro medio y cerebro posterior. Han comenzado a formarse las astas dorsal y ventral de la médula espinal, junto con los nervios periféricos motores y sensoriales. La mielinización comienza a mitad de la gestación y continúa durante los dos primeros años de vida posnatal.

Hacia el final del periodo embrionario (8 semanas) la estructura macroscópica del sistema nervioso se ha establecido. A un nivel celular, las neuronas migran hacia la parte externa para formar 6 capas corticales. La migración se completa en el sexto mes, pero la diferenciación continúa. Los axones y las dendritas forman las conexiones sinápticas a paso rápido, lo que convierte al sistema nervioso central en vulnerable a las influencias teratogénicas o hipóxicas durante la gestación. Las tasas de aumento de ADN (marcador del número de células), el peso global del encéfalo y el colesterol (marcador de mielinización) se muestran en la figura 20.2. Es probable que los picos prenatal y posnatal de ADN representen el crecimiento rápido de las neuronas y la glía, respectivamente. Las células de la glía son importantes para dar forma al cerebro y a los circuitos neuronales. Los distintos tipos de células gliales son necesarias para la formación de las vainas de mielina axonales, para diversas funciones en la formación y mantenimiento de las vías neurales y para la eliminación de productos de desecho (el cerebro carece de sistema linfático para realizar esta tarea).

En el momento del nacimiento la estructura cerebral está completa. Sin embargo, algunas células experimentan un proceso de *apoptosis* (muerte celular). Algunas sinapsis serán recortadas de forma sustancial y se formarán nuevas conexiones, principalmente como consecuencia de la experiencia. Se cree que muchos trastornos psiquiátricos y del desarrollo son consecuencia,

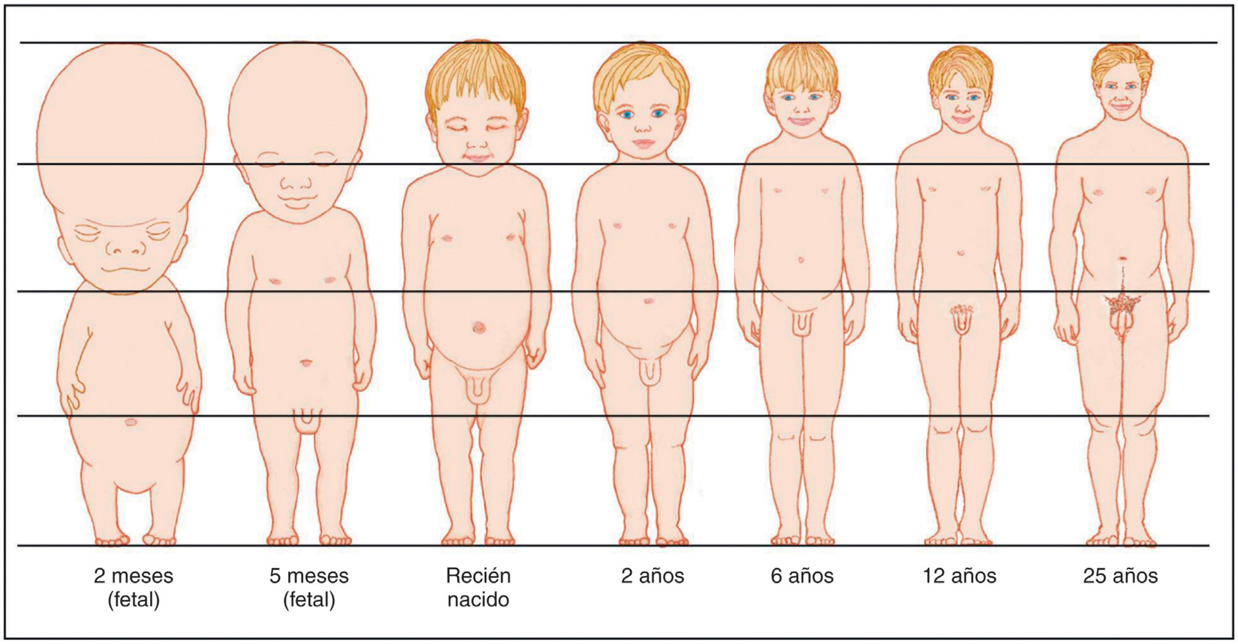

Fig. 20.1 **Cambios en las proporciones corporales.** Cambios aproximados en las proporciones corporales desde la vida fetal hasta la vida adulta. *(De Leifer G:* Introduction to maternity & pediatric nursing, *Philadelphia, 2011, WB Saunders, pp 347–385, Fig. 15-2.)*

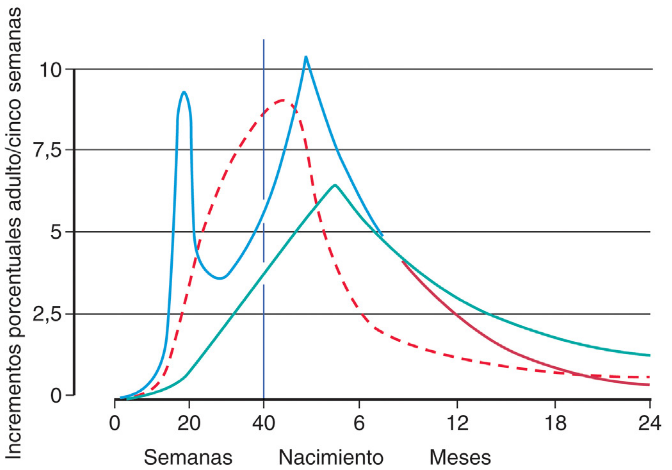

Fig. 20.2 **Curvas de velocidad de los diversos componentes del crecimiento del encéfalo humano.** *Línea azul,* ADN; *línea roja,* peso del encéfalo; *línea verde,* colesterol. *(De Brasel JA, Gruen RK. En Falkner F, Tanner JM, editors:* Human growth: a comprehensive treatise, *New York, 1986, Plenum Press, pp 78–95.)*

al menos en parte, de las alteraciones en la **conectividad funcional** de las redes cerebrales. Los trastornos de conectividad pueden comenzar durante la vida fetal; los estudios de RM proporcionan un cronograma del desarrollo de dichas conexiones que apoyan la posible responsabilidad de las alteraciones en el establecimiento de estas conexiones.

DESARROLLO DE LA CONDUCTA

No existen pruebas conductuales de la función nerviosa hasta el tercer mes. Las respuestas reflejas a los estímulos táctiles se desarrollan en una secuencia craneocaudal. A las 13-14 semanas aparecen los movimientos de respiración y deglución. El reflejo de prensión aparece a las 17 semanas, y a las 27 semanas se ha desarrollado del todo. La apertura de los ojos ocurre hacia la semana 26-28. A mitad de la gestación se puede observar la gama completa de movimientos neonatales.

Durante el tercer trimestre, los fetos responden a estímulos externos con elevación de la frecuencia cardiaca y movimientos corporales, que pueden observarse mediante ecografía (v. cap. 115). La reactividad a los estímulos auditivos (vibroacústicos) y visuales (luz brillante) varía en función del estado de la conducta, que se puede caracterizar como sueño tranquilo, sueño activo y despierto. Las madres suelen apreciar las diferencias individuales en el nivel de actividad fetal. Es posible que los fetos se giren hacia aquellos patrones luminosos que presentan la configuración de un rostro humano. El movimiento fetal se ve afectado por los medicamentos y la dieta de la madre, y la actividad aumenta, por ejemplo, después de la ingestión de cafeína. El comportamiento puede relacionarse con los ritmos diurnos de la madre: dormido durante el día, activo por la noche. En los recién nacidos con patologías musculares o neurológicas se encuentran patrones anómalos de movimientos fetales.

El movimiento fetal aumenta en respuesta a un tono auditivo súbito, aunque disminuye después de varias repeticiones. Esto demuestra que se produce una **habituación,** una forma básica de aprendizaje en la que una estimulación repetida causa una disminución de la respuesta. Si el sonido cambia de tono el movimiento aumenta otra vez, como prueba de que el feto distingue entre un sonido familiar repetido y otro nuevo. La habituación mejora en los fetos de mayor edad gestacional y disminuye en los fetos con trastornos neurológicos o sometidos a estrés físico. Se han observado respuestas similares a estímulos visuales y táctiles.

CAMBIOS PSICOLÓGICOS EN LOS PADRES

Durante el embarazo se producen muchos cambios psicológicos. Un embarazo no planificado puede ser recibido con ira, negación o depresión. Los sentimientos ambivalentes son la norma, con independencia de que el embarazo haya sido planeado o no. La alegría de tener un hijo y el deseo de ser unos padres perfectos compiten con los miedos a la inadecuación y a los cambios del estilo de vida impuestos por el mismo hecho de ser padres. Los padres que ya tienen un hijo pueden tener sentimientos de protección hacia él y se preocupan por si podría sentirse menos valorado. Los conflictos antiguos pueden volver a la superficie cuando una mujer se identifica psicológicamente con su propia madre y con ella misma como una niña. El futuro padre o madre se enfrenta con sentimientos mixtos similares, y pueden intensificarse los problemas existentes en la relación parental.

La demostración palpable de la existencia del feto como un ser separado, bien mediante visualización por ecografía o mediante la percepción de los movimientos fetales, conocida como *quickening* (a las 16-20 semanas de gestación) con frecuencia intensifica los sentimientos de la mujer, tanto positivos como negativos. Los padres se preocupan por el desarrollo sano del feto y se preguntan mentalmente lo que harán si tienen un hijo con malformaciones o incluso cómo responderán ante el hallazgo de alteraciones en las ecografías, la amniocentesis u otras pruebas fetales de laboratorio. Hacia el final del embarazo la mujer percibe los patrones de actividad y reactividad del feto, y comienza a atribuirle una personalidad individual y una capacidad para sobrevivir independientemente. La apreciación de la vulnerabilidad psicológica de la madre y el padre expectantes y de la poderosa contribución de la conducta fetal facilita la intervención clínica de soporte.

AMENAZAS PARA EL DESARROLLO FETAL

La mortalidad y la morbilidad son más elevadas durante el periodo prenatal (v. cap. 112). Se estima que el 50% de todos los embarazos termina en aborto espontáneo, incluido el 10-15% de todas las gestaciones clínicamente reconocidas. La mayoría se producen en el primer trimestre. Algunos se producen como consecuencia de anomalías cromosómicas o de otro tipo.

Los teratógenos asociados a anomalías físicas y mentales macroscópicas comprenden diversos microorganismos infecciosos (p. ej., toxoplasmosis, rubéola, sífilis, virus Zika), sustancias químicas (p. ej., mercurio, talidomida, fármacos antiepilépticos, etanol), hipertermia y radiación (v. caps. 115.6 y 736).

Los efectos teratogénicos pueden causar también disminución del crecimiento y defectos cognitivos o conductuales, que solo se hacen aparentes en épocas posteriores de la vida. La nicotina tiene efecto vasoconstrictor y puede alterar las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas. La exposición prenatal al humo de cigarrillos se asocia a menor peso, retraso del crecimiento estatural y menor circunferencia cefálica en el momento del nacimiento, así como a cambios en las evaluaciones neonatales del neurodesarrollo. Más adelante, estos niños tienen un mayor riesgo de problemas de aprendizaje, trastornos de la conducta y de déficit de atención y efectos a largo plazo sobre la salud. El alcohol es un importante teratógeno que repercute en el desarrollo físico, cognitivo y conductual (v. cap. 126.3). Los efectos de la exposición prenatal a la cocaína, que también causa fluctuaciones en el flujo sanguíneo placentario y efectos tóxicos directos en el cerebro en desarrollo, se han estudiado en varias cohortes y pueden ser menos llamativos de lo que previamente se pensaba. Los adolescentes expuestos muestran efectos pequeños pero significativos en la conducta y el funcionamiento, pero pueden no mostrar déficits cognitivos. Siguen siendo significativos los factores de riesgo asociados, que comprenden otras exposiciones prenatales (alcohol y tabaco consumidos junto a la cocaína), así como un medio ambiente posnatal «tóxico», con frecuencia caracterizado por inestabilidad, múltiples cuidadores y exposición a la violencia (v. caps. 14 y 16).

Durante décadas se ha reconocido la asociación entre un aporte nutricional inadecuado al feto con un bajo peso al nacer; esta adaptación por parte del feto conlleva que presumiblemente el aporte inadecuado incremente la probabilidad de que el feto sobreviva hasta el nacimiento. Para cualquier potencial agresión al feto, la extensión y la naturaleza de sus efectos están determinadas por las características del huésped, así como por la dosis y la cronología de la exposición. Las diferencias hereditarias en el metabolismo del etanol, la cronología de la exposición y la dieta de la madre pueden predisponer a ciertos individuos o grupos al síndrome de alcoholismo fetal. Los sistemas de órganos son más vulnerables durante los periodos de crecimiento y diferenciación máximos, en general durante el primer trimestre **(organogénesis)** (en http://www2.epa.gov/children/children-are-not-little-adults se detallan los periodos críticos y los trastornos específicos del desarrollo.)

Las adaptaciones o las respuestas fetales a una situación adversa *in utero,* denominadas **programación fetal** o **plasticidad del desarrollo,** tienen implicaciones para toda la vida del individuo. La programación fetal puede preparar al feto para un ambiente que se ajuste al experimentado *in utero.* La programación fetal en respuesta a algunas señales ambientales y nutricionales en el útero aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad en etapas posteriores de la vida. Estos efectos adversos a largo plazo parecen representar un desajuste entre las condiciones ambientales fetales y neonatales y las condiciones a las que el individuo se enfrentará más adelante en la vida; un feto privado de las calorías adecuadas puede o no enfrentarse a la hambruna durante la infancia o la adolescencia. Un mecanismo propuesto de programación fetal es la **impregnación epigenética,** en la que se desactiva uno de los dos alelos mediante modificación epigenética inducida por el ambiente (v. caps. 97 y 100). La exposición intrauterina a fármacos psicoactivos provoca interacciones entre el fármaco y los receptores de proteínas, afectando tanto al desarrollo del sistema nervioso como a la función de los neurotransmisores. Este trastorno de la regulación ocasiona efectos a largo plazo sobre el crecimiento fetal y sobre la función en la vida adulta, y podría tener efectos sobre las futuras generaciones a través de estos cambios epigenéticos.

Al igual que las adaptaciones fetales al ambiente intrauterino pueden aumentar la probabilidad de patologías metabólicas posteriores, el feto se adapta al estrés psicológico materno. En respuesta al ambiente estresante, se producen cambios fisiológicos que implican al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y al sistema nervioso autónomo. La pérdida de regulación de estos sistemas puede explicar la asociación observada en algunos estudios, aunque no en todos, que relacionan el malestar materno con las consecuencias negativas sobre el lactante, incluido el bajo peso al nacer, el aborto espontáneo, la prematuridad y la disminución del perímetro de la cabeza. Además, se ha encontrado que los lactantes nacidos de madres que experimentan elevados niveles de estrés tienen tasas más elevadas de trastornos de atención, impulsividad, trastornos de la conducta y cambios cognitivos. Aunque estos cambios han podido ser adaptativos en las culturas primitivas, son desadaptativos en las sociedades modernas y causan psicopatologías. La variabilidad genética, la cronología del estrés durante los periodos sensibles y la calidad de la crianza posnatal pueden atenuar o agudizar estas asociaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 21

El recién nacido

John M. Olsson

(Véase también el capítulo 113).

Independientemente de la edad gestacional, el periodo de recién nacido (neonatal) comienza en el nacimiento y comprende el primer mes de vida. Durante este tiempo se producen importantes transiciones fisiológicas en todos los órganos y sistemas, y el lactante aprende a responder a muchos tipos de estímulos externos. Dado que los lactantes solo medran física y psicológicamente en el contexto de sus relaciones sociales, cualquier descripción del estado del desarrollo del recién nacido tiene que incluir también el papel de los padres.

PAPEL DE LOS PADRES EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

La crianza de un lactante recién nacido requiere dedicación, ya que las necesidades del bebé son urgentes, continuas y con frecuencia están poco claras. Los padres deben prestar atención a las señales del lactante y responder con empatía. Son muchos los factores que influyen sobre la capacidad de los padres para desempeñar este papel.

Factores prenatales

El embarazo es un periodo de preparación psicológica para las grandes exigencias de la crianza. Las mujeres experimentan ambivalencia, en particular (pero no de forma exclusiva) si el embarazo no fue planeado. Si las preocupaciones económicas, la enfermedad física, los abortos previos u otras crisis interfieren en la preparación psicológica, el recién nacido puede no ser bienvenido. Para las madres adolescentes, la demanda impuesta a la agenda de su propio desarrollo, como la necesidad de una vida social activa, puede ser especialmente pesada.

La experiencia precoz de la maternidad puede establecer expectativas inconscientes sobre relaciones educativas que permitan a las madres «sintonizar» con sus lactantes. Estas expectativas están relacionadas con la calidad de las interacciones posteriores lactante-padres. Las madres cuya niñez precoz estuvo marcada por separaciones traumáticas, abuso o descuido pueden experimentar dificultad particular para suministrar cuidado sensible y consistente. De hecho, esas mujeres pueden reproducir sus experiencias infantiles con sus propios hijos, como si fuesen incapaces de concebir una relación madre-niño de cualquier otro tipo. El **vínculo** puede verse afectado de forma adversa por varios factores de riesgo durante el embarazo y en el periodo posparto, los cuales socavan la relación madre-hijo y pueden amenazar el desarrollo cognitivo y emocional del lactante (tabla 21.1).

El **soporte social** durante la gestación, en particular el proporcionado por el padre y otros miembros próximos de la familia, también es importante. A la inversa, el conflicto con el padre o el abandono del mismo durante el embarazo puede disminuir la capacidad de la madre para establecer la unión con su hijo. La previsión de una reincorporación precoz al trabajo puede hacer que algunas mujeres sean reacias a establecer un lazo de amor con sus bebés debido a la separación anticipada. La vuelta al trabajo debería retrasarse al menos hasta las 6 semanas, momento en el cual se han establecido ajustes básicos de alimentación y comportamiento.

Antes del nacimiento del niño, los padres deben tomar muchas decisiones. Una importante es cómo será alimentado. Entre los beneficios importantes de la **lactancia materna** está la función promotora del vínculo. La educación sobre lactancia materna de los padres en la visita prenatal al pediatra y al obstetra durante la atención prenatal puede aumentar la confianza de la madre en la lactancia materna tras el parto y reducir el estrés durante el periodo neonatal (v. cap. 56).

Influencias periparto y posparto

En numerosos ensayos prospectivos aleatorizados se demuestra que la presencia continua durante el parto de una mujer entrenada en ofrecer

Tabla 21.1	Factores de riesgo prenatales del apego
Muerte reciente de un ser querido	
Pérdida previa o enfermedad grave de otro hijo	
Pérdida de la custodia de un hijo en el pasado	
Antecedentes de depresión o enfermedad mental grave	
Antecedentes de infertilidad o abortos	
Relaciones problemáticas con los padres	
Problemas económicos o pérdida de trabajo	
Desavenencias matrimoniales	
Mudanza reciente o ausencia de lazos en la comunidad	
Ausencia de amigos o red social	
Embarazo no deseado	
Modelo parental negativo	
Malas experiencias respecto del hecho de ser padres	
Abuso de drogas y/o alcohol	
Inmadurez extrema	

De Dixon SD, Stein MT: *Encounters with children: pediatric behavior and development*, ed 4, Philadelphia, 2006, Mosby, p 131.

soporte y ánimo de modo amigable (una «**comadre**») conduce a que este sea más corto, con menor número de complicaciones obstétricas (incluidas cesáreas) y reducción de la estancia hospitalaria posparto. El contacto precoz piel con piel entre la madre y el lactante justo después del parto puede guardar relación con el aumento de la frecuencia y la duración de la lactancia materna. La mayoría de los nuevos padres valora un periodo de tiempo sin interrupciones, aunque sea breve, para conocer a sus hijos, y un mayor contacto entre la madre y el lactante durante los primeros días de vida puede mejorar las interacciones entre ambos a largo plazo. A pesar de todo, la separación precoz, aunque comprensiblemente muy estresante, no altera de forma inevitable la capacidad de la madre para establecer un lazo con su hijo. El alta precoz del hospital puede socavar el lazo, en particular si se exige que la nueva madre reasuma la responsabilidad completa de un hogar con mucho trabajo.

La **depresión posparto** puede aparecer entre la primera semana y los 6 meses tras el parto y puede afectar adversamente al crecimiento y el desarrollo neonatal. Se dispone de métodos de cribado, como la **Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS),** para su uso durante las visitas al pediatra en el periodo neonatal y de la lactancia. Unas puntuaciones de 0-8 en la EPDS indican una probabilidad baja de depresión (tabla 21.2). El valor de corte

Tabla 21.2 Edinburgh Postnatal Depression Scale

INSTRUCCIONES PARA LOS USUARIOS

1. Se pide a la madre que subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los 7 días previos
2. Deben completarse los 10 apartados
3. Debe tenerse cuidado para evitar la posibilidad de que la madre discuta sus respuestas con otros
4. La madre debería completar la escala por sí misma, a menos que su conocimiento del idioma sea limitado o tenga dificultades para leer
5. La Edinburgh Postnatal Depression Scale puede utilizarse a las 6-8 semanas para cribar a las mujeres puérperas. Una consulta pediátrica, un control posparto o una visita a domicilio pueden proporcionar una oportunidad adecuada para completarla

EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE

Nombre:
Dirección:
Edad del bebé:
Debido a que recientemente ha tenido un bebé, nos gustaría saber cómo se siente. Por favor, subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los últimos 7 días, no solo cómo se siente hoy
A continuación se incluye un ejemplo, ya completado
Me he sentido feliz:
Sí, todo el tiempo
Sí, la mayor parte del tiempo
No, no muy a menudo
No, en absoluto
Esto significaría: «Me he sentido feliz la mayor parte del tiempo» durante la pasada semana. Por favor, complete las otras preguntas de la misma manera
En los últimos 7 días:

1. He sido capaz de reír y ver el lado divertido de las cosas
   Tanto como he podido
   No mucho ahora
   Definitivamente no mucho
   En absoluto
2. Me ha hecho ilusión hacer cosas
   Tanto como siempre
   Más bien menos de los que solía
   Definitivamente menos de lo que solía
   Prácticamente nada

*3. Me he culpado innecesariamente cuando las cosas han ido mal
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, algunas veces
   No muy a menudo
   No, nunca

4. He estado nerviosa o preocupada sin un buen motivo
   No, en absoluto
   Prácticamente nunca
   Sí, a veces
   Sí, con mucha frecuencia

*5. Me he sentido asustada o ansiosa sin un buen motivo
   Sí, bastante
   Sí, a veces
   No, no mucho
   No, en absoluto

*6. Las cosas me han superado
   Sí, la mayor parte del tiempo no he sido capaz en absoluto de afrontar las cosas
   Sí, a veces no he afrontado las cosas tan bien como habitualmente
   No, la mayor parte del tiempo he afrontado las cosas bastante bien
   No, he afrontado las cosas tan bien como siempre

*7. He sido tan infeliz que he tenido dificultades para dormir
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, a veces
   No con mucha frecuencia
   No, en absoluto

*8. Me he sentido triste o muy abatida
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, a veces
   No con mucha frecuencia
   No, en absoluto

*9. He sido tan infeliz que he estado llorando
   Sí, la mayor parte del tiempo
   Sí, con bastante frecuencia
   Solo ocasionalmente
   No, nunca

*10. Se me ha ocurrido hacerme daño a mí misma
   Sí, con bastante frecuencia
   A veces
   Prácticamente nunca
   Nunca

Las categorías de las respuestas se puntúan 0, 1, 2 y 3 en función de la mayor gravedad del síntoma. Los apartados marcados con un asterisco (*) se puntúan a la inversa (es decir, 3, 2, 1 y 0). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de cada uno de los 10 apartados. Los usuarios pueden hacer copias sin más permiso, siempre que se respeten los derechos de autor (que se mantienen en el *British Journal of Psychiatry*) nombrando a los autores, el título y el origen del artículo en todas las copias reproducidas.
De Currie ML, Rademacher R: The pediatrician's role in recognizing and intervening in postpartum depression, *Pediatr Clin North Am* 51:785–801, 2004.

para recomendar una evaluación más a fondo de la depresión se encuentra en el intervalo de puntuación de 9 a 13; por tanto, toda mujer que obtenga una puntuación de 9 o más debe someterse a una evaluación más exhaustiva. Si se diagnostica una depresión posparto, la derivación a un especialista en salud mental hará que la recuperación sea mucho más rápida.

PAPEL DEL LACTANTE EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

El ambiente intrauterino contribuye en gran medida, pero no completamente, al crecimiento y desarrollo futuros del feto. Las alteraciones en la circulación placentaria maternofetal y en el metabolismo materno de la glucosa o la presencia de infección materna pueden causar un crecimiento fetal anómalo. Como consecuencia, los lactantes serán pequeños o grandes para su edad gestacional. Estos patrones anómalos de crecimiento no solo predisponen a los lactantes a un aumento de las necesidades de intervención médica, sino que también pueden afectar a su capacidad de responder al comportamiento de sus padres.

Exploración física

La exploración del recién nacido debería comprender una **evaluación del crecimiento** (v. cap. 20) y una **observación del comportamiento.** El recién nacido a término suele pesar aproximadamente 3,4 kg de media; los niños pesan ligeramente más que las niñas. La longitud y el perímetro craneal medios son 50 y 35 cm, respectivamente, en los lactantes a término. Los parámetros de crecimiento de cada recién nacido deben ser indicados en curvas de crecimiento específicas para la edad gestacional de este lactante para determinar la idoneidad del tamaño. También se han desarrollado tablas de crecimiento específicas para las entidades asociadas a las variaciones en los patrones de crecimiento. La respuesta del lactante al ser explorado puede ser útil en la valoración de su vigor, estado de alerta y tono. También es importante observar cómo manejan los padres al lactante, su comodidad y su afecto. El orden de la exploración física debería ir de la maniobra menos molesta a la más molesta. La valoración del seguimiento visual y la respuesta al sonido y la observación de los cambios del tono con el nivel de actividad y alerta son muy útiles. Realizar esta exploración y compartir las impresiones con los padres es una oportunidad importante para facilitar el vínculo (v. cap. 113).

Capacidades de interacción

Poco después del parto, los recién nacidos se muestran alerta y preparados para interaccionar y alimentarse. Este primer periodo de alerta-vigilia puede verse afectado por los analgésicos y anestésicos suministrados a la madre, o por la hipoxia fetal. Los recién nacidos son miopes, con una longitud focal fija de 20-30 cm, aproximadamente la distancia entre la mama y la cara de la madre, y muestran una preferencia visual innata por las caras. La audición está bien desarrollada y los lactantes giran la cabeza preferentemente hacia las voces femeninas. Estas capacidades y preferencias innatas aumentan la probabilidad de que cuando la madre mire al recién nacido este le devuelva la mirada. El periodo inicial de interacción social, que de modo habitual dura alrededor de 40 minutos, se sigue de un periodo de somnolencia. A partir de entonces, los periodos más breves de alerta o excitación alternan con los de sueño. Si una madre se pierde el primer periodo de alerta de su hijo, es posible que no experimente un periodo tan largo de interacción social durante varios días. El circuito hipotalámico-mesencefálico-límbico-paralímbico-cortical de los padres interactúa para mantener las respuestas esenciales para la crianza eficaz de los lactantes (p. ej., emoción, atención, motivación, empatía, toma de decisiones).

Modulación de la alerta

La adaptación a la vida extrauterina requiere cambios fisiológicos rápidos y profundos, que incluyen aireación de los pulmones, redirección de la circulación y activación del tracto intestinal. Los cambios conductuales necesarios no son menos profundos. Para alimentarse, evitar la hipotermia y la hipertermia y obtener seguridad, el recién nacido debe reaccionar de forma adecuada a una gama ampliada de estímulos sensoriales. Los lactantes se tienen que despertar en respuesta a la estimulación, pero sin una alerta excesiva que conduzca a una conducta desorganizada. La alerta insuficiente dificulta la alimentación y la interacción; mientras que si es excesiva, los lactantes muestran signos de **inestabilidad autónoma,** que pueden incluir piel enrojecida o moteada, palidez perioral, hipo, vómitos, movimientos incontrolados de los miembros o llanto inconsolable.

Estados conductuales

La organización del comportamiento del lactante en estados discretos de la conducta puede reflejar su capacidad innata para regular la alerta. Se han descrito *seis estados:* sueño tranquilo, sueño activo, somnolencia, alerta, nervioso y llanto. En el **estado alerta,** el lactante fija la vista en objetos o caras y los sigue tanto horizontal como (a partir del primer mes) verticalmente; también se gira hacia un sonido nuevo, como si intentase averiguar su procedencia. En caso de estimulación excesiva se pueden calmar desviando la mirada, bostezando o chupándose los labios o las manos, con lo que aumenta la actividad nerviosa parasimpática y disminuye la simpática. El estado de la conducta determina el tono muscular del lactante, los movimientos espontáneos, el patrón electroencefalográfico y la respuesta a los estímulos. Durante el **sueño activo,** el lactante puede mostrar cada vez menos reacción a las diversas punciones en el talón (habituación), mientras que en el **estado de somnolencia,** el mismo estímulo puede hacer que el niño se muestre nervioso o llore.

Regulación mutua

Los padres participan de forma activa en el estado de regulación del lactante mediante estimulación y tranquilización alternativas. A su vez, su regulación se produce por las señales del lactante, la madre responde al llanto de hambre con una subida de leche (o preparando un biberón). Tales interacciones constituyen un sistema dirigido a promocionar la homeostasis fisiológica y el crecimiento físico del lactante. Al mismo tiempo, proporcionan la base para la relación psicológica emergente entre los progenitores y el hijo. Los lactantes comienzan a asociar la presencia de los progenitores con la agradable reducción de la tensión (p. ej., al darles de comer), y muestran esa preferencia calmándose con más rapidez ante la presencia de la madre que ante la de un extraño. Esa respuesta, a su vez, fortalece la sensación de eficacia de la madre y la conexión con su hijo.

IMPLICACIONES PARA EL PEDIATRA

El pediatra puede favorecer el desarrollo sano del recién nacido de varias maneras.

Prácticas óptimas

Una **visita prenatal permitirá al pediatra** valorar las posibles amenazas para el establecimiento del lazo con el futuro hijo (p. ej., una relación tensa entre los cónyuges) y las fuentes de soporte social. Las **políticas de soporte hospitalarias** comprenden el uso de habitaciones para partos, en vez de quirófanos y paritorios; favorecer la permanencia del padre, o de un familiar o amigo íntimo, con la madre durante el parto, o proporcionar una «comadre» profesional; la práctica de entregar el recién nacido a la madre justo después de secarlo y realizarle una evaluación breve; la instalación del recién nacido en la habitación de la madre, en vez de en una guardería central, y evitar la distribución en el hospital de fórmula para lactantes. Se ha demostrado que tales políticas producen un aumento significativo de la frecuencia de la lactancia materna (v. cap. 113.3). Después del alta, la **visita a domicilio** de enfermeras y consejeros de lactancia puede reducir los problemas de alimentación e identificar los trastornos médicos en la madre o en el bebé. Aquellos que requieren transporte a otro hospital deben ver a su madre antes del traslado, si es posible. Después del alta, el padre puede proteger a la madre de visitas y llamadas telefónicas innecesarias, y encargarse de las tareas domésticas para permitir que la madre y el lactante tengan tiempo de conocerse sin distracciones. La **primera consulta** debería realizarse durante las 2 primeras semanas tras el alta para conocer cómo transcurre la transición a la vida en casa de la madre y el lactante. Los bebés dados de alta precozmente, aquellos que reciben lactancia materna y aquellos con riesgo de ictericia deberían ser vistos 1-3 días tras el alta médica.

Valoración de las interacciones padres-lactante

Mientras come o cuando está alerta y mira frente a frente a sus padres, es normal que la díada parezca absorbida mutuamente. Es posible que aquellos sobreestimulados por la voz o la actividad del progenitor vuelvan la mirada o cierren los ojos, lo que conduce a una terminación prematura del encuentro. Por otra parte, el lactante puede estar preparado para interaccionar, mientras que el progenitor puede parecer preocupado. El preguntar a la nueva madre por su estado emocional y, de forma específica, sobre antecedentes de depresión facilita la prescripción de terapia, lo que puede proporcionar al niño beneficios a largo plazo. Los pediatras pueden detectar la depresión posparto mediante la EPDS en las consultas del niño durante el primer año (tabla 21.2).

Evaluación sobre competencias individuales

La **Newborn Behavior Assessment Scale** (NBAS] proporciona una medida formal de las competencias del desarrollo neurológico del lactante, lo que incluye control del estado, reactividad autónoma, reflejos, habituación y orientación hacia estímulos auditivos y visuales. Esta exploración también

puede usarse para mostrar a los padres las capacidades y vulnerabilidades del lactante. Los padres pueden aprender la necesidad de desvestir al lactante para aumentar el nivel de alerta, o de envolverlo para reducir la estimulación excesiva mediante contención de los movimientos aleatorios de los brazos. La NBAS se puede usar para apoyar el desarrollo de relaciones padres-lactante precoces positivas. Se ha demostrado que la enseñanza práctica de la NBAS a los padres durante la primera semana de vida guarda relación con una mejoría del entorno de cuidado meses más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 22

El primer año

Mutiat T. Onigbanjo y Susan Feigelman

El periodo prenatal y el primer año de vida proporcionan la base de un crecimiento y un desarrollo considerables y fijan la trayectoria de la vida del niño. La **plasticidad neuronal,** la capacidad del cerebro para ser moldeado por la experiencia, tanto positiva como negativa, está en su punto máximo. El volumen cerebral total se duplica en el primer año de vida y aumenta un 15% más a lo largo del segundo año. El volumen cerebral total al mes de edad es aproximadamente el 36% del volumen adulto, pero al año es aproximadamente del 72% (el 83% a los 2 años) (fig. 22.1).

La adquisición de habilidades aparentemente «simples», como la deglución, refleja una serie de procesos intrincados y altamente coordinados que implican múltiples niveles de control neuronal distribuidos por varios sistemas fisiológicos, cuya naturaleza y relaciones maduran a lo largo del primer año de vida. Durante este periodo se produce un considerable aprendizaje de las herramientas básicas del lenguaje (fonología, fragmentación de las palabras). El procesamiento del lenguaje verbal en los niños mayores requiere redes neuronales definidas y precisas; el cerebro del lactante posee una organización estructural y funcional similar a la del de los adultos, lo cual sugiere que el procesamiento neurológico estructural del lenguaje verbal puede guiar a los niños a descubrir las propiedades de su lengua nativa. La mielinización de la corteza comienza a los 7-8 meses de gestación y continúa durante la adolescencia y la juventud. Se realiza de posterior a anterior, lo cual permite una maduración progresiva de las vías sensoriales, motoras y finalmente asociativas. Dada la importancia del hierro, del colesterol y de otros nutrientes en la mielinización, es importante mantener unos depósitos adecuados durante esta etapa (v. cap. 56). Unas interacciones insuficientes con los cuidadores o factores medioambientales pueden alterar los procesos dependientes de la experiencia que son fundamentales para el desarrollo y la función de las estructuras cerebrales durante la primera infancia. Aunque para algunos de estos procesos la estimulación posterior permite una recuperación, ya que los periodos de plasticidad concluyen durante los rápidos cambios del desarrollo que se producen durante el primer año de vida, pueden producirse déficits más permanentes.

El niño adquiere nuevas competencias en todos los dominios de desarrollo. El concepto de **líneas de desarrollo** reconoce que las capacidades más complejas se construyen sobre las más simples; también es importante comprender cómo el desarrollo de cada dominio afecta al funcionamiento de todos los demás. Todos los parámetros de crecimiento deberían registrarse en las gráficas de la Organización Mundial de la Salud, que muestran cómo «deberían» crecer los niños desde el nacimiento hasta los 72 meses de edad en circunstancias óptimas (v. cap. 23, figs. 23.1 y 23.2). La tabla 22.1 resume los principales hitos por dominio; la tabla 22.2 presenta información similar

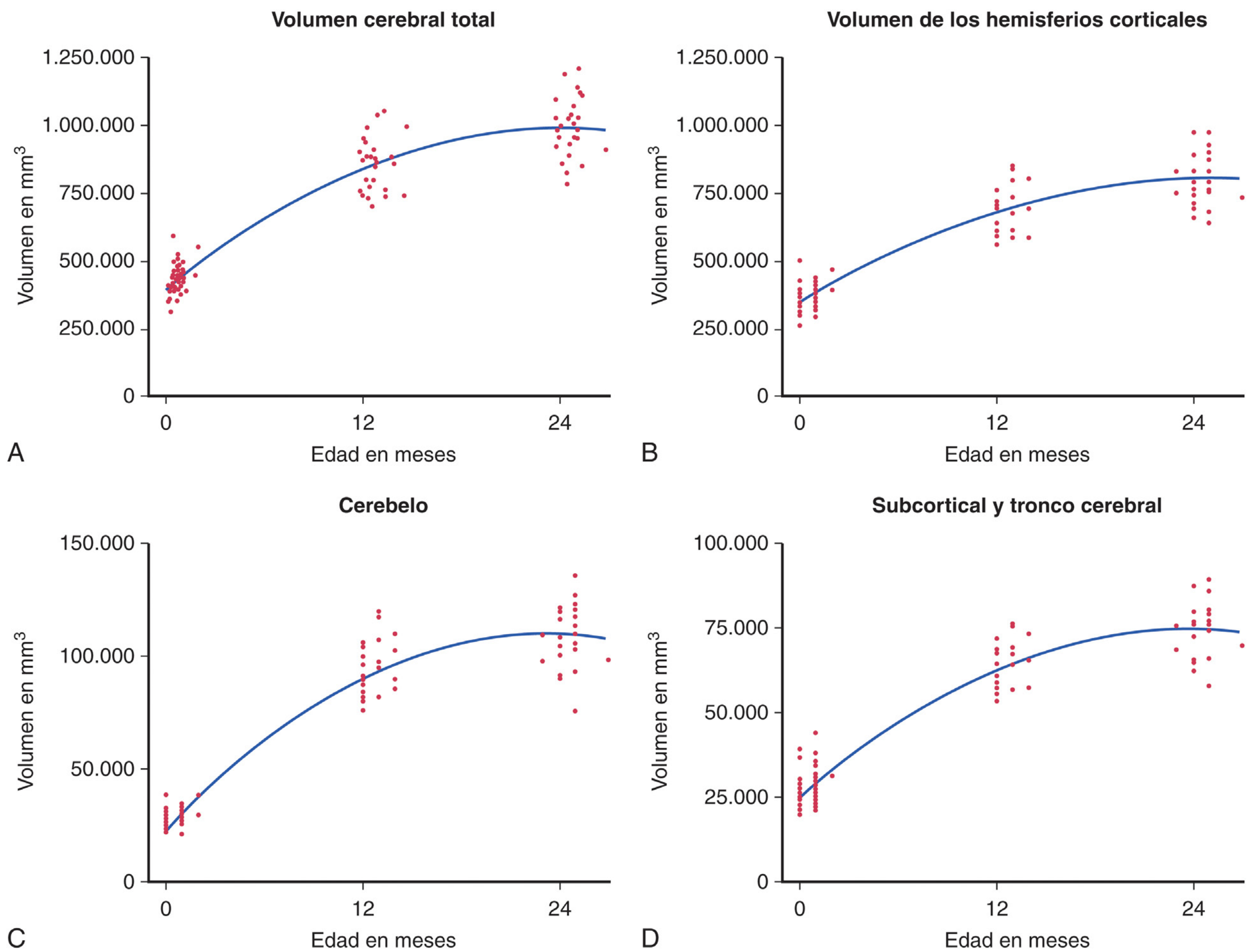

Fig. 22.1 Diagrama de dispersión que muestra el crecimiento cerebral en los primeros 2 años de vida. **A,** Volumen cerebral total a la edad del estudio. **B,** Hemisferios corticales. **C,** Cerebelo. **D,** Región subcortical y tronco cerebral. *(De Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al: A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years,* J Neurosci *28[47]:12176–12182, 2008.)*

Tabla 22.1 Hitos del desarrollo en los 2 primeros años de vida

HITO	EDAD MEDIA DE CONSECUCIÓN (MESES)	IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO
MOTOR GROSERO		
Cabeza firme, sentado	2	Permite más interacción visual
Empuja para sentarse, sin retraso de la cabeza	3	Tono muscular
Junta las manos en la línea media	3	Autodescubrimiento de las manos
Desaparece el reflejo cervical tónico asimétrico	4	Puede inspeccionar las manos en la línea media
Se sienta sin soporte	6	Aumento de la exploración
Rueda de prono a supino	6,5	Flexión del tronco, riesgo de caídas
Camina solo	12	Exploración, control de la proximidad a los padres
Corre	16	Mayor dificultad de la supervisión
MOTOR FINO		
Coge el sonajero	3,5	Uso de objetos
Extiende para coger objetos	4	Coordinación visual-motora
Desaparece la presión palmar	4	Liberación voluntaria
Transfiere objetos de una mano a otra	5,5	Comparación de objetos
Prensión pulgar-otro dedo	8	Capaz de explorar objetos pequeños
Pasa páginas de libro	12	Aumento de la autonomía durante el tiempo con libros
Garabatea	13	Coordinación visual-motora
Construye torres de dos cubos	15	Uso de objetos en combinación
Construye torres de seis cubos	22	Requiere coordinación visual y motora grosera y fina
COMUNICACIÓN Y LENGUAJE		
Sonríe en respuesta a cara, voz	1,5	Participación social más activa
Balbuceo monosilábico	6	Experimentación con sonido, sentido del tacto
Inhibe en respuesta a «no»	7	Respuesta al tono (no verbal)
Sigue orden de un solo paso con gesto	7	Comunicación no verbal
Sigue orden de un solo paso sin gesto	10	Lenguaje receptivo no verbal (p. ej., «dámelo»)
Dice «mamá» o «papá»	10	Lenguaje expresivo
Señala objetos	10	Comunicación interactiva
Pronuncia primera palabra real	12	Comienza a etiquetar
Pronuncia 4-6 palabras	15	Adquisición de nombres de objetos y personas
Pronuncia 10-15 palabras	18	Adquisición de nombres de objetos y personas
Pronuncia frases de dos palabras (p. ej., «zapato mamá»)	19	Comienzo de la gramatización, se corresponde con un vocabulario de más de 50 palabras
COGNITIVO		
Fija momentáneamente la mirada en el punto donde desapareció el objeto	2	Ausencia de la permanencia del objeto (fuera de la vista, fuera de la mente [p. ej., caída de bola de hilo])
Fija la mirada en su propia mano	4	Autodescubrimiento, causa y efecto
Entrechoca dos cubos	8	Comparación activa de los objetos
Descubre el juguete (después de buscarlo)	8	Permanencia del objeto
Finge juego egocéntrico (p. ej., finge que bebe de vaso)	12	Comienzo del pensamiento simbólico
Usa una varilla para alcanzar el juguete	17	Capaz de relacionar acciones con la resolución de problemas
Finge juego con muñeca (p. ej., le da el biberón)	17	Pensamiento simbólico

organizada según la edad. La tabla 22.3 presenta la edad en el momento de aparición radiológica de los centros de osificación. Los padres con frecuencia demandan información sobre el «desarrollo normal» durante este periodo y deberían ser dirigidos a fuentes fiables de información, como la página de la American Academy of Pediatrics (healthychildren.org).

EDAD 0-2 MESES

En el recién nacido a término, la **mielinización** está presente en el momento del nacimiento en la parte dorsal del tronco cerebral, en los pedúnculos cerebelosos y en el brazo posterior de la cápsula interna. La materia blanca cerebelosa adquiere la mielina hacia el mes de edad y está completamente mielinizada hacia los 3 meses. La materia blanca subcortical de la corteza parietal, frontal posterior, temporal y calcarina está parcialmente mielinizada a los 3 meses de edad. En este periodo, el lactante experimenta un importante crecimiento. Los cambios fisiológicos permiten establecer pautas de alimentación eficaces y un ciclo de sueño-vigilia predecible. Las interacciones sociales ocurridas mientras los padres y los lactantes realizan estas tareas proporcionan el fundamento para el desarrollo cognitivo y emocional.

Desarrollo físico

El peso de un recién nacido puede disminuir inicialmente entre un 10% (parto vaginal) y un 12% (parto por cesárea) durante la primera semana, como resultado de la excreción del exceso de líquido extravascular y la limitada ingesta nutricional. La nutrición mejora conforme el calostro es sustituido por leche materna más rica en grasa y cuando el lactante aprende a agarrar y succionar con más eficacia la mama materna y la madre domina mejor la técnica de alimentación. Los lactantes recuperan o superan el peso del nacimiento a las 2 semanas de edad y deben ganar alrededor de 30 g al día durante el primer mes de vida (v. tabla 27.1). Este es el periodo de crecimiento posnatal más rápido. Los brazos descansan a ambos lados del cuerpo. Los movimientos de los miembros consisten sobre todo en contorsiones incontroladas, con apertura y cierre de las manos sin finalidad aparente. La sonrisa se produce de modo involuntario. La dirección de la mirada, el giro de la cabeza y la succión se controlan mejor y, por tanto, pueden usarse para demostrar la percepción y la cognición del lactante. El giro preferente del lactante hacia la voz de la madre es una prueba de memoria de reconocimiento.

Se han descrito seis **estados de la conducta** (v. cap. 21). Inicialmente, el sueño y la vigilia se distribuyen de modo uniforme durante las 24 horas (fig. 22.2). La maduración neurológica explica la consolidación del sueño en bloques de 5 o 6 horas por la noche, con periodos de alerta breves para su alimentación. También se produce un aprendizaje; los lactantes cuyos padres son consistentemente más interactivos y estimulantes durante el día aprenden a concentrar su sueño durante la noche.

Tabla 22.2 Patrones emergentes de comportamiento durante el primer año de vida*

PERIODO NEONATAL (PRIMERAS 4 SEMANAS)	
Prono:	Actitud de flexión; gira la cabeza de lado a lado; la cabeza cuelga en suspensión ventral
Supino:	Generalmente flexionado y un poco rígido
Visual:	Puede fijar la cara a la luz en línea de visión; movimiento de ojos de muñeca (reflejo oculocefálico) al girar el cuerpo
Reflejo:	Respuesta de Moro activa; reflejos de pasos y colocación; reflejo de prensión activo
Social:	Preferencia visual por caras humanas
AL MES	
Prono:	Piernas más extendidas; mantiene mentón elevado; gira la cabeza; eleva la cabeza momentáneamente hasta el plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura tónica del cuello; flexible y relajado; la cabeza se retrasa al tirar hasta la posición sentada
Visual:	Observa a la persona; sigue objetos en movimiento
Social:	Movimientos corporales en cadencia con la voz de otro en contacto social; comienza a sonreír
A LOS 2 MESES	
Prono:	Eleva la cabeza un poco más; sostiene la cabeza en el plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura cervical tónica; retraso de la cabeza al tirar hasta posición sentada
Visual:	Sigue objeto en movimiento 180 grados
Social:	Sonríe en contacto social; escucha voz y arrullo
A LOS 3 MESES	
Prono:	Levanta la cabeza y el tórax con brazos extendidos; cabeza por encima de plano del cuerpo en suspensión ventral
Supino:	Predomina postura tónica del cuello; intenta alcanzar, aunque no lo consigue, objetos; saluda al juguete
Sentado:	Retraso de la cabeza compensado parcialmente al tirar hasta posición sentada; control precoz con movimiento de bamboleo; espalda redondeada
Reflejo:	No persiste la respuesta de Moro típica; hace movimientos defensivos o reacciones de retirada selectivas
Social:	Contacto social mantenido; escucha música; dice «aa, gaga»
A LOS 4 MESES	
Prono:	Levanta cabeza y tórax, cabeza aproximadamente en eje vertical; piernas extendidas
Supino:	Predomina postura simétrica, manos en la línea media; alcanza y agarra objetos y se los lleva a la boca
Sentado:	La cabeza no se retrasa al tirar hasta postura sentada; cabeza firme, inclinada hacia delante; le gusta sentarse con soporte troncal completo
De pie:	Cuando se le mantiene erecto, empuja con los pies
Adaptativo:	Ve uva pasa, pero no se mueve hacia ella
Social:	Ríe fuerte; puede mostrar desagrado si se rompe el contacto social; excitación al ver comida
A LOS 7 MESES	
Prono:	Rueda sobre sí mismo; gira; se arrastra o gatea (Knobloch)
Supino:	Eleva la cabeza; rueda sobre sí mismo; movimientos de retorcimiento
Sentado:	Se sienta brevemente, con soporte de la pelvis; se inclina hacia delante sobre las manos; espalda redondeada
De pie:	Puede soportar la mayor parte del peso; brinca activamente
Adaptativo:	Alcanza y sujeta objetos grandes; transfiere objetos de una mano a otra; usa la palma para prensión; arrastra la uva pasa
Lenguaje:	Forma sonidos vocales polisilábicos
Social:	Prefiere a la madre; balbucea; le gustan los espejos; responde a cambios en el contenido emocional de contacto social
A LOS 10 MESES	
Sentado:	Se sienta solo y permanece sentado indefinidamente sin soporte, con la espalda recta
De pie:	Empuja hacia la posición erecta; «navega» o camina apoyado en los muebles
Motor:	Se arrastra o gatea
Adaptativo:	Sujeta objetos con el pulgar y el índice; hurga en las cosas con el índice; coge bola con movimiento de pinza asistida; descubre el juguete oculto; intenta recoger el objeto caído; suelta el objeto sujeto por otra persona
Lenguaje:	Sonidos consonantes repetidos («mamá», «papá»)
Social:	Responde al sonido de nombre; juega a ¡cucú! o a dar palmadas; dice adiós con la mano
AL AÑO	
Motor:	Camina cogido de la mano; se levanta independientemente; da varios pasos (Knobloch)
Adaptativo:	Coge una uva pasa con movimiento de pinza del pulgar y el índice sin ayuda; entrega el objeto a otra persona bajo petición o gesto
Lenguaje:	Dice unas pocas palabras, además de «mamá», «papá»
Social:	Juego simple con pelota; ajusta la postura al vestirse

*Los datos proceden de Gesell (revisión de Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros.
Datos de Knobloch H, Stevens F, Malone AF: *Manual of developmental diagnosis,* Hagerstown, MD, 1980, Harper & Row.

Desarrollo cognitivo

Los lactantes pueden diferenciar entre patrones, colores y consonantes. Pueden reconocer las expresiones faciales (sonrisas) como parecidas, aunque aparezcan en caras diferentes. También pueden emparejar propiedades abstractas de los estímulos, como contorno, intensidad o patrón temporal, a través de distintas modalidades sensoriales. Los lactantes de 2 meses pueden discriminar los patrones rítmicos del lenguaje nativo frente al no nativo. Los lactantes parecen buscar activamente los estímulos, como si satisficieran una necesidad innata de dar sentido al mundo. Estos fenómenos representan la integración de los estímulos sensoriales en el sistema nervioso central. Los cuidados proporcionan estímulos visuales, táctiles, olfatorios y auditivos, todos los cuales promueven el desarrollo cognitivo. Los lactantes se **habitúan** a los estímulos familiares, prestan menos atención a los estímulos repetidos y atienden más a los estímulos novedosos.

Tabla 22.3 Momentos de aparición radiográfica de los centros de osificación durante la lactancia y la niñez

NIÑOS: EDAD DE APARICIÓN*	HUESOS Y CENTROS EPIFISARIOS	NIÑAS: EDAD DE APARICIÓN*
CABEZA DEL HÚMERO		
3 semanas		3 semanas
HUESOS DEL CARPO		
2 meses ± 2 meses	Grande	2 meses ± 2 meses
3 meses ± 2 meses	Ganchoso	2 meses ± 2 meses
30 meses ± 16 meses	Piramidal†	21 meses ± 14 meses
42 meses ± 19 meses	Semilunar†	34 meses ± 13 meses
67 meses ± 19 meses	Trapecio†	47 meses ± 14 meses
69 meses ± 15 meses	Trapezoide†	49 meses ± 12 meses
66 meses ± 15 meses	Escafoides†	51 meses ± 12 meses
No se dispone de norma	Pisiforme†	No se dispone de norma
HUESOS DEL METACARPO		
18 meses ± 5 meses	II	12 meses ± 3 meses
20 meses ± 5 meses	III	13 meses ± 3 meses
23 meses ± 6 meses	IV	15 meses ± 4 meses
26 meses ± 7 meses	V	16 meses ± 5 meses
32 meses ± 9 meses	I	18 meses ± 5 meses
DEDOS DE LAS MANOS (EPÍFISIS)		
16 meses ± 4 meses	Falange proximal, 3.er dedo	10 meses ± 3 meses
16 meses ± 4 meses	Falange proximal, 2.° dedo	11 meses ± 3 meses
17 meses ± 5 meses	Falange proximal, 4.° dedo	11 meses ± 3 meses
19 meses ± 7 meses	Falange distal, 1.er dedo	12 meses ± 4 meses
21 meses ± 5 meses	Falange proximal, 5.° dedo	14 meses ± 4 meses
24 meses ± 6 meses	Falange media, 3.er dedo	15 meses ± 5 meses
24 meses ± 6 meses	Falange media, 4.° dedo	15 meses ± 5 meses
26 meses ± 6 meses	Falange media, 2.° dedo	16 meses ± 5 meses
28 meses ± 6 meses	Falange distal, 3.er dedo	18 meses ± 4 meses
28 meses ± 6 meses	Falange distal, 4.° dedo	18 meses ± 5 meses
32 meses ± 7 meses	Falange proximal, 1.er dedo	20 meses ± 5 meses
37 meses ± 9 meses	Falange distal, 5.° dedo	23 meses ± 6 meses
37 meses ± 8 meses	Falange distal, 2.° dedo	23 meses ± 6 meses
39 meses ± 10 meses	Falange media, 5.° dedo	22 meses ± 7 meses
152 meses ± 18 meses	Sesamoideo (aductor del pulgar)	121 meses ± 13 meses
CADERA Y RODILLA		
En general presente al nacer	Fémur distal	En general presente al nacer
En general presente al nacer	Tibia proximal	En general presente al nacer
4 meses ± 2 meses	Cabeza del fémur	4 meses ± 2 meses
46 meses ± 11 meses	Rótula	29 meses ± 7 meses
PIE Y TOBILLO‡		

Los valores representan medias ± desviación estándar, cuando es aplicable.
*Al mes más próximo.
†Excepto para los huesos grande y ganchoso, la variabilidad de los centros carpianos es demasiado grande como para que esos centros tengan utilidad clínica.
‡Existen estándares para el caso del pie, aunque, como hay una gran variabilidad, incluso de tipo familiar, tienen una escasa utilidad clínica.
Las normas representan un compuesto de los datos publicados por el Fels Research Institute, Yellow Springs, OH (Pyle SI, Sontag L: *AJR Am J Roentgenol* 49:102, 1943) y datos no publicados de la Brush Foundation, Case Western Reserve University, Cleveland, OH y la Harvard School of Public Health, Boston, MA. Compilado por Lieb, Buehl y Pyle.

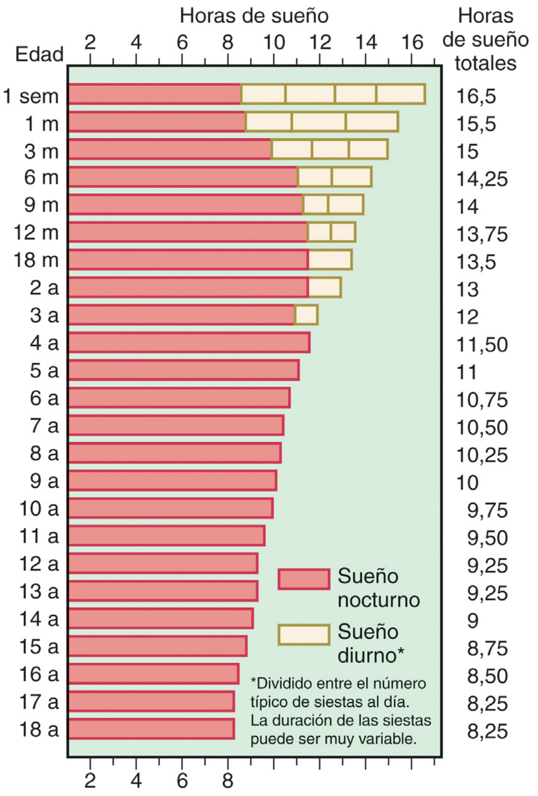

Fig. 22.2 Requerimientos típicos de sueño en los niños. *(De Ferber R:* Solve your child's sleep problems, *New York, 1985, Simon & Schuster.)*

Desarrollo emocional

El lactante depende del medio ambiente para satisfacer sus necesidades. La disponibilidad constante de un adulto de confianza para satisfacer las necesidades urgentes del lactante crea las condiciones para **afianzar el apego.** La **confianza** básica frente a la **desconfianza,** la primera de las fases psicosociales de Erikson (v. cap. 18), depende del vínculo recíproco con la madre. El llanto se produce como respuesta a estímulos obvios (pañal sucio), pero a menudo no es tan evidente (v. cap. 22.1). Los lactantes que están constantemente en brazos como respuesta al sufrimiento, lloran menos al año de edad y muestran una conducta menos agresiva a los 2 años. Los lactantes lloran en respuesta al llanto de otro lactante, lo cual se interpreta como un signo temprano de empatía.

Implicaciones para los padres y los pediatras

El éxito o el fracaso al establecer los ciclos de alimentación y de sueño influyen en los sentimientos de competencia de los padres. Cuando las cosas van bien, ceden la ansiedad y la ambivalencia de los padres, así como el agotamiento de las primeras semanas. Algunas circunstancias del lactante (p. ej., cólicos) o conflictos familiares pueden impedirlo. Con la recuperación física después del parto y la normalización hormonal, desaparece la leve depresión posparto que afecta a muchas mujeres. Si la madre continúa sintiéndose triste, incapaz de afrontar la situación y ansiosa, debe considerarse la posibilidad de que exista una **depresión posparto** de moderada a grave, presente en el 10-15% de las mujeres puérperas. La depresión grave que aparece durante el embarazo o en el posparto amenaza la relación madre-hijo, y es un factor de riesgo para problemas cognitivos y conductistas posteriores. El pediatra debe ser el primer profesional que detecte a la madre deprimida y debe ayudarla a buscar tratamiento (v. cap.21).

EDAD 2-6 MESES

Hacia los 2 meses de edad, la aparición de sonrisas voluntarias (sociales) y el mayor contacto ocular marcan un cambio en la relación padres-hijo, que resalta la sensación de aquellos de ser amados. Durante los meses siguientes la gama de control motor y social y la participación cognitiva del lactante aumentan de forma espectacular. La regulación mutua adopta la forma de intercambios sociales complejos, lo cual provoca un fuerte apego y disfrute mutuo. Se establecen las rutinas. Los padres están menos cansados.

Desarrollo físico

Entre los 3 y 4 meses de edad, la velocidad de crecimiento disminuye hasta alrededor de 20 g/día (v. tabla 27.1 y figs. 23.1 y 23.2). A los 4 meses de edad

se duplica el peso al nacer. Ceden los reflejos precoces que limitaban el movimiento voluntario (p. ej., **reflejos primitivos;** v. cap. 608). La desaparición del reflejo cervical tónico asimétrico permite que el lactante comience a examinar y manipular con ambas manos los objetos situados en la línea media. La desaparición del reflejo de prensión precoz permite al lactante sostener los objetos y soltarlos de forma voluntaria. Un objeto nuevo puede provocar el intento, aunque ineficaz, de alcanzarlo. También cambia la calidad de los movimientos espontáneos, desde retorcimientos amplios hasta movimientos circulares más pequeños, que se han descrito como «movimientos inquietos». La ausencia o anormalidad de esos movimientos inquietos puede constituir un factor de riesgo para anomalías neurológicas posteriores.

El control progresivo de la flexión del tronco hace posible rodar intencionadamente. Una vez que el lactante es capaz de mantener estable la cabeza mientras está sentado, le será posible examinar los objetos con un movimiento horizontal de la mirada, en vez de simplemente elevar la mirada hacia ellos, lo cual abre un nuevo horizonte visual. Podrá comenzar a comer con cuchara. Al mismo tiempo, la maduración del sistema visual permite una mayor profundidad de la visión.

En este periodo, los lactantes alcanzan una regulación estable de las fases y unos ciclos regulares sueño-vigilia. El requerimiento total de sueño es de alrededor de 14-16 horas diarias, de las cuales 9-10 corresponden a la noche y 2 siestas/día. Aproximadamente el 70% de los lactantes duerme 6-8 horas seguidas a los 6 meses de edad (v. fig. 22.2). A los 4-6 meses, el electroencefalograma de sueño muestra un patrón maduro, con demarcación neta de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) y 3 fases de sueño no REM. El ciclo de sueño sigue siendo más corto que en el adulto (50-60 min, frente a aproximadamente 90 min). En consecuencia, el lactante se despierta o entra en sueño ligero varias veces durante la noche, lo que prepara el escenario para los problemas conductuales de sueño (v. cap. 31).

Desarrollo cognitivo

El efecto global de estos avances es un cambio cualitativo. Los niños de 4 meses se describen como «recién nacidos» desde el punto de vista social y se interesan por un mundo cada vez más amplio. Durante la alimentación, el lactante ya no se centra solo en la madre, sino que se distrae con otras cosas. En los brazos de su madre puede, literalmente, «observar los alrededores» y quizá prefiera mirar hacia fuera.

Los lactantes de esta edad también exploran sus propios cuerpos, se miran intencionadamente las manos, vocalizan, balbucean y se tocan las orejas, las mejillas y los genitales. Esas exploraciones representan una fase precoz en la comprensión de la relación causa-efecto, a medida que el lactante aprende que los movimientos musculares voluntarios generan sensaciones táctiles y visuales predecibles. También desempeñan un papel en la emergencia de un sentido del yo, separado de la madre. Esta es la primera fase del desarrollo de la personalidad. Los lactantes llegan a relacionar determinadas sensaciones a través de la repetición frecuente. La sensación propioceptiva de mantener la mano levantada y mover los dedos se acompaña siempre de la visión de los dedos moviéndose. Tales sensaciones de «yo» están consistentemente relacionadas y son reproducibles a voluntad. En contraste, las sensaciones que se asocian a «otros» ocurren con menos regularidad y en combinaciones variables. El sonido, el olor y el tacto de la madre en ocasiones aparecen con rapidez en respuesta al llanto, aunque otras veces no aparecen. La satisfacción que proporciona la madre u otros adultos queridos continúa el proceso del apego.

Desarrollo emocional y comunicación

El bebé exhibe interacciones cada vez más elaboradas y amplias. Las **emociones** primarias de ira, alegría, interés, miedo, disgusto y sorpresa aparecen en contextos adecuados, como expresiones faciales distintas. Durante el contacto cara a cara, el lactante y el adulto de confianza emparejan las expresiones afectivas (sonrisa o sorpresa) en aproximadamente el 30% de las ocasiones. El inicio de los «juegos» (canciones, juegos de manos) aumenta el desarrollo social. Dicho comportamiento cara a cara revela la capacidad del lactante para compartir los estados emocionales, el primer caso en el desarrollo de la comunicación. Los hijos de padres con depresión muestran un patrón diferente, pasan menos tiempo en movimiento coordinado con sus padres y hacen menos esfuerzos para recuperar el contacto. En vez de ira, muestran tristeza y pérdida de energía conforme los padres siguen sin estar disponibles.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La maduración motora y sensorial convierte a los lactantes de 3-6 meses en más interesados e interactivos. Algunos padres perciben como rechazo el giro hacia el exterior de sus hijos de 4 meses, y en su interior temen que los niños hayan dejado de amarles. Sin embargo, para la mayoría este es un periodo feliz. Comunican emocionados que pueden «mantener una conversación» con sus hijos, expresada con vocalizaciones y actitudes de escucha. Los pediatras comparten su júbilo, ya que el bebé parece responder a los juegos, contacta con la mirada y se mueve de forma rítmica. Los lactantes que no muestran este lenguaje y estos movimientos recíprocos tienen riesgo de presentar trastornos del espectro autista u otros retrasos del desarrollo neurológico (v. caps. 52 y 54). Si la visita no resulta distendida y relajada, se deben descartar estrés social, disfunción familiar, enfermedad mental paterna o problemas en la relación lactante-padres. Hay que tranquilizar a los padres en el sentido de que la respuesta a las necesidades emocionales del lactante no va a provocar que se convierta en un niño «mimado». La administración de vacunas y la extracción de sangre mientras el niño está sentado en el regazo de los padres o está mamando aumentan la tolerancia al dolor.

EDAD 6-12 MESES

Con el logro de la sedestación, el aumento de la movilidad y las nuevas habilidades para explorar el mundo de su alrededor, los lactantes de 6 a 12 meses muestran avances en la comprensión cognitiva y la comunicación, y surgen nuevas tensiones respecto a la conexión y la separación. Los lactantes desarrollan voluntad e intenciones propias, características que la mayoría de los padres percibe con agrado, pero que a otros les resultan difíciles de aceptar.

Desarrollo físico

La velocidad de crecimiento se frena (v. tabla 27.1 y figs. 23.1 y 23.2). Hacia el primer cumpleaños, el peso al nacer se ha triplicado, la longitud ha aumentado en un 50% y el perímetro craneal ha aumentado en 10 cm. La capacidad para sentarse sin soporte (alrededor de los 6-7 meses) y la de girar sentado (alrededor de los 9-10 meses), les proporcionan más oportunidades para manipular varios objetos al mismo tiempo y experimentar con nuevas combinaciones de ellos. Estas exploraciones se ven facilitadas por la emergencia de la prensión con el pulgar (hacia los 8-9 meses) y una eficaz prensión con pinza hacia los 12 meses de edad. La liberación voluntaria aparece a los 9 meses de edad. Muchos lactantes comienzan a reptar y a empujar para incorporarse hacia los 8 meses, seguido por la deambulación con ayuda. Algunos caminan al cumplir un año. Los avances motores guardan relación con la mayor mielinización y el crecimiento cerebeloso. Las habilidades motoras groseras amplían el campo de exploración del lactante y crean nuevos peligros físicos, así como oportunidades de aprendizaje. Se produce la erupción de los dientes, que suele comenzar con los incisivos centrales inferiores. El desarrollo de los dientes también refleja la maduración esquelética y la edad ósea, aunque existe una amplia variación individual (v. tabla 22.3 y cap. 333).

Desarrollo cognitivo

El lactante de 6 meses ha descubierto sus manos y pronto aprenderá a manipular objetos. Al principio, el niño se lo lleva todo a la boca. Con el paso del tiempo, coge los nuevos objetos, los inspecciona, los pasa de una mano a otra, los entrechoca, los deja caer y después se los lleva a la boca. Cada acción representa una idea no verbal sobre la finalidad de las cosas (en términos de Piaget, un *esquema;* v. cap. 18). La complejidad del juego de un lactante, la forma como combina diferentes esquemas, proporciona un índice útil del desarrollo cognitivo a cada edad. El placer, la persistencia y la energía con la que el lactante se enfrenta a esos retos sugieren la existencia de un impulso intrínseco o una motivación de maestría. La conducta de maestría ocurre cuando el lactante se siente seguro; aquel con conexiones menos seguras experimenta menos y muestra menos competencia.

Un hito fundamental es la percepción hacia los 9 meses de la **permanencia (constancia) del objeto,** la comprensión de que los objetos siguen existiendo aunque no se vean. A los 4-7 meses, los lactantes buscan una bola de hilo que se ha caído, pero la olvidan rápidamente si no la ven. Una vez comprendida la constancia del objeto, los lactantes mayores persisten en la búsqueda. Encuentran objetos ocultos bajo un paño o detrás de la espalda del examinador. El juego de «¡cucú!» produce un placer ilimitado, ya que el niño recupera de forma mágica al otro jugador. Los acontecimientos parecen ocurrir como resultado de las propias actividades del niño.

Desarrollo emocional

El advenimiento de la permanencia del objeto se corresponde con cambios cualitativos en el desarrollo social y comunicativo. Los lactantes miran alternativamente a la persona extraña que se aproxima y a los padres, y pueden tratar de aferrarse o llorar con angustia; es la **ansiedad ante extraños.** Es frecuente que las separaciones resulten más difíciles. Los lactantes que han dormido bien por la noche durante meses, comienzan a despertarse y llorar con frecuencia, como si quisiesen convencerse de que los padres están cerca o en la habitación de al lado.

Aparece también una nueva necesidad de **autonomía.** La escasa ganancia de peso a esta edad con frecuencia es reflejo de una lucha entre la independencia que empieza a tener el lactante y el control parental del acto de la comida. El uso

del método de alimentación de las 2 cucharas (una para el niño y otra para el padre o madre), de comida que pueda comerse con los dedos y de una silla elevada con una bandeja puede evitar potenciales problemas. Aparecen por primera vez las rabietas, conforme los impulsos de autonomía y maestría entran en conflicto con el control parental y con las capacidades, todavía limitadas, del propio lactante.

Comunicación

A los 7 meses de edad, los lactantes dominan la comunicación no verbal, expresan una gama de emociones y responden al tono vocal y las expresiones faciales. Alrededor de los 9 meses de edad, los lactantes se dan cuenta de que las emociones pueden compartirse entre las personas; muestran a los padres los juguetes como forma de compartir sus sentimientos de felicidad. Entre los 8 y los 10 meses de edad, el balbuceo adopta una nueva complejidad, con sonidos polisilábicos («ba-da-ma»), que reciben el nombre de **balbuceo canónico.** Los bebés pueden diferenciar entre diferentes idiomas. Los lactantes de hogares bilingües aprenden las características y las normas que rigen los dos idiomas. Los lactantes pierden en este momento la capacidad para distinguir entre sonidos vocales que son indiferenciados en su idioma nativo. La interacción social (adultos atentos que se turnan para vocalizar con el lactante) influye profundamente en la adquisición y producción de nuevos sonidos. La primera palabra verdadera, es decir, un sonido usado de forma constante para referirse a un objeto o a una persona específicos, aparece al mismo tiempo que el descubrimiento de la permanencia del objeto. Los libros de dibujos proporcionan en este momento un contexto ideal para la adquisición del lenguaje verbal. Con un libro familiar como foco de atención compartido, los padres y el niño repiten ciclos de señalar y nombrar, con elaboración y retroalimentación por parte de los padres. Añadir el lenguaje de signos puede apoyar el desarrollo del lactante al tiempo que refuerza la comunicación progenitor-lactante.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Con la reorganización del desarrollo que se produce hacia los 9 meses de edad, vuelven a aparecer los problemas de alimentación y sueño no resueltos con anterioridad. En la visita de los 6 meses, el pediatra puede preparar a los padres para que interpreten esos problemas como resultados del progreso del desarrollo y no como un signo de regresión. Se debería animar a los padres a planificar por adelantado las separaciones necesarias e inevitables (p. ej., niñera, guardería). No se ha observado que el hecho de que ambos padres trabajen sea sistemáticamente perjudicial o beneficioso para los resultados cognitivos o sociales-emocionales a largo plazo. Las rutinas de preparación pueden facilitar estas separaciones. La introducción de un **objeto transicional** puede permitir que el lactante se autoconsuele en ausencia de los padres. Este objeto no puede tener riesgo de producir asfixia o estrangulamiento.

El recelo del lactante hacia los extraños dificulta muchas veces la exploración de los 9 meses, sobre todo en los niños temperamentalmente predispuestos a la reacción negativa frente a situaciones no familiares. Inicialmente, el pediatra debería evitar el contacto ocular directo con el niño. El tiempo dedicado a charlar con la madre o el padre y a ofrecer al niño un juguete pequeño, lavable, se verá recompensado con una mayor colaboración. La exploración puede continuarse en el regazo del progenitor cuando sea posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

22.1 Llanto y cólicos del lactante

Susan Feigelman

El llanto o la irritabilidad se producen en todos los niños, pero son motivo de consulta médica en aproximadamente el 20% de los lactantes menores de 2 meses. Aunque por lo general es una conducta transitoria y normal, el llanto con frecuencia se asocia a preocupación y angustia por parte de los padres. De promedio, los bebés lloran 2 horas al día y alcanzan el máximo a las 6 semanas de edad. Los prematuros presentarán el punto álgido de llanto a las 6 semanas de edad corregida (fig. 22.3). Los bebés pequeños para la edad gestacional y prematuros pueden presentar un mayor riesgo. El periodo máximo de llanto en los lactantes suele tener lugar por las tardes y en las primeras horas de la noche. El llanto o la irritabilidad excesivos durante más de 3-5 meses puede asociarse a problemas de conducta unos años más tarde (ansiedad, agresividad, hiperactividad), menor duración de la lactancia materna o depresión posparto, aunque no está claro si es causa o efecto. La mayoría de los niños con llanto/irritabilidad no tienen reflujo gastroesofágico, intolerancia a la lactosa o alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El **llanto de inicio brusco e incontrolable** puede estar provocado por una enfermedad. Algunos trastornos que pueden pasarse por alto y que deben tenerse en cuenta son la abrasión corneal, el efecto de torniquete de un cabello enredado alrededor de un dedo o del pene, una fractura oculta, una infección urinaria, un abdomen agudo, por ejemplo, debido a una hernia inguinal, o anomalías coronarias. Si el niño está recibiendo lactancia materna, hay que interrogar a la madre acerca de los fármacos, drogas o alimentos que haya consumido. Las molestias digestivas pueden aparecer a consecuencia de una dieta materna rica en verduras crucíferas. En la mayoría de los casos, la causa de un problema grave puede identificarse a través de una anamnesis y una exploración física minuciosas.

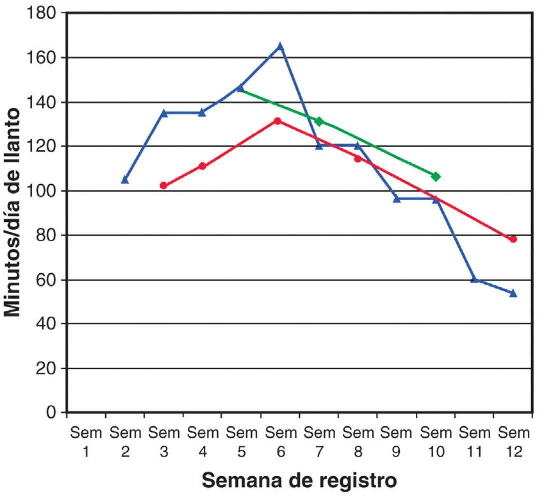

Fig. 22.3 Cantidades y patrones de llanto de tres estudios realizados en Norteamérica, que ilustran las similitudes en los patrones de llanto. *(De Barr RG, Trent RB, Cross J: Age-related incidence curve of hospitalized shaken baby syndrome cases: convergent evidence for crying as a trigger to shaking,* Child Abuse Neglect *30(1):7–16, 2006.)*

El llanto forma parte del desarrollo neuroconductual normal. Los lactantes disponen de diferentes señales para indicar sus necesidades y atraer la atención del cuidador. La intensidad de estas conductas aumenta progresivamente en muchos lactantes, desde cambios en la respiración y la coloración, hasta alivios posturales y motrices y vocalizaciones tranquilas. Si no se atienden estas pistas previas al llanto, finalmente llevarán a un llanto activo. Algunos lactantes pueden pasar directamente al llanto, quizá según su temperamento; estos lactantes pueden ser más difíciles de consolar, más intensos o más reactivos a los estímulos sensoriales. El tratamiento del llanto/irritabilidad debería incluir la enseñanza a los cuidadores de las pistas previas al llanto y la respuesta a la señal de la alimentación de manera tranquila. Si existe un factor de sobreestimulación sensorial, puede ser de ayuda crear un ambiente tranquilo, así como las técnicas de envoltura. Cuando existe una carencia de estimulación sensorial, puede ser beneficioso el contacto piel con piel entre madre e hijo y portear al lactante. En todos los casos, ayuda al afrontamiento familiar tranquilizarles explicándoles que esto es normal y transitorio y que solo el 5% de los lactantes persisten más allá de los 3 meses de edad. La educación de las familias acerca de las expectativas respecto a la conducta de llanto normal puede reducir las visitas a los servicios de urgencias.

El significado emocional de cualquier experiencia depende tanto del temperamento individual del niño como de las respuestas de los padres (v. tabla 18.1). Diferentes pautas de alimentación producen reacciones diferentes. En general, el hambre incrementa la tensión; al aumentar la urgencia, el lactante llora, el progenitor ofrece la mama o el biberón y la tensión se disipa. Los lactantes alimentados «a demanda» de forma constante perciben esta relación entre sufrimiento, llegada del progenitor y alivio del hambre. La mayoría de los lactantes alimentados de acuerdo con un horario fijo adapta con rapidez su ciclo de hambre a ese horario. Los que no pueden adaptarse debido a que están temperamentalmente predispuestos a ritmos biológicos irregulares, experimentan periodos de hambre no satisfecha y otros de alimentación no deseada, cuando ya están satisfechos. De modo similar, los lactantes que son alimentados a conveniencia de los padres, sin atender a los signos de hambre del niño ni a un horario fijo, pueden no experimentar consistentemente la alimentación como una reducción agradable de la tensión. Los lactantes con mala regulación precoz suelen ser más irritables y presentar inestabilidad fisiológica (regurgitación, diarrea, aumento escaso de peso), junto con problemas de conducta posteriores. Los lactantes que lloran excesivamente después de los 4-6 meses podrían presentar un trastorno de la regulación neuroconductual y presentar un mayor riesgo de otros problemas de conducta (sueño, comportamiento, alimentación).

Los **cólicos** se caracterizan por la «regla del 3». Aparecen en lactantes sanos y prósperos a partir de la 2.ª o 3.ª semana de vida, duran unas 3 horas al día, se producen 3 días a la semana, duran más de 3 semanas y se resuelven a los 3 o 4 meses de edad. Son igual de frecuentes en los niños amamantados o alimentados con biberón, aunque la prevalencia es variable (hasta el 20%). No existen factores de riesgo raciales, socioeconómicos ni sexuales para los cólicos. Los cólicos constituyen un diagnóstico de exclusión tras realizar una anamnesis y una exploración física exhaustivas. En pocos casos se identificará una etiología orgánica. Aunque todos los bebés presentan episodios de llanto, los bebés con cólicos lloran en exceso y son difíciles de calmar. La irritabilidad no se asocia a hambre ni a otras molestias. Los bebés con cólicos pueden mostrarse más reactivos a los mismos estímulos y llorar más fuerte que otros bebés. Aunque los episodios de llanto son un fenómeno normal del desarrollo, los bebés que padecen cólicos pueden hacer que los padres sientan ansiedad, angustia, frustración y privación de sueño. Las madres presentan un mayor riesgo de depresión posparto cuando refieren episodios de llanto incontrolable de más de 20 minutos de duración. La depresión puede provocar la interrupción de la lactancia materna. El riesgo de maltrato aumenta si los padres utilizan métodos agresivos para hacer que el niño deje de llorar, dando lugar al **síndrome de bebé zarandeado.**

No existe ningún tratamiento específico de los cólicos, pero los pediatras deben ofrecer consejos y tranquilizar a los padres. Los padres deben recibir asesoramiento acerca del problema, de la importancia de aplicar una serie de pasos de manera tranquila y sistemática para calmar al lactante y contar con un plan para aliviar el estrés, como tiempos muertos para los padres y cuidadores sustitutos. Conviene informar a los padres de que los cólicos son autolimitados y no tienen ningún efecto adverso para el niño. Algunos programas de salud pública, como el **Period of PURPLE Crying** (http://purplecrying.info) y **Take 5 Safety Plan for Crying** son valiosas herramientas para los padres. Estos programas informan a los padres de que todos los bebés pasan por periodos de llanto, evitando así la culpabilidad y autorrecriminación por parte de los padres. Lo que es más importante, se recuerda a los padres que es mejor dejar que el bebé llore que empezar a zarandearlo, lo que podría derivar en un traumatismo craneoencefálico. Aunque los bebés que padecen cólicos presentarán periodos inconsolables cuando no logren ningún alivio, los padres pueden intentar algunas medidas sencillas. Las rutinas diarias predecibles pueden ser de ayuda, ya que garantizan que el niño duerme lo suficiente. Los padres deben proporcionar al bebé un nivel de estimulación suficiente a lo largo del día, cuando se encuentra en el periodo de alerta o despierto. El entorno de sueño debe estar libre de estímulos. Las técnicas de envoltura, el balanceo, el ruido blanco y el movimiento (p. ej., cochecito, paseo en coche) ayudan a algunos bebés a calmarse. Los lactantes muestran cambios fisiológicos diferentes cuando un progenitor los coge en brazos que cuando se mantienen en posición de sedestación, aunque no existen evidencias que demuestren que llevar al niño en brazos continuamente sea eficaz para controlar los cólicos. Un estudio realizado en una sociedad de cazadores-recolectores demostró que los niños a los que sus madres cogen en brazos constantemente muestran unos periodos de llanto semejantes a los observados en las sociedades occidentales.

Algunos estudios han hallado diferencias en la **microflora fecal** entre bebés con llanto excesivo y los bebés de comparación. Entre los resultados se incluye una menor cantidad de bifidobacterias y lactobacilos y más bacterias coliformes, como *Escherichia coli.* No obstante, ningún estudio ha sido concluyente, y todos ellos presentaban limitaciones como la falta de unos criterios de inclusión precisos, la ausencia de observadores enmascarados y la variabilidad en la medición de los resultados.

Si el niño parece presentar problemas digestivos y recibe lactancia materna, la madre puede probar a dejar de tomar leche, alubias y verduras crucíferas. En las familias con alergias, la madre puede intentar realizar una restricción más estricta de los alérgenos alimentarios (leche, huevo, gluten, frutos secos, soja y pescados), aunque conviene controlar la situación nutricional. En el caso de los niños alimentados con leche artificial, el cambio de las fórmulas de leche por fórmulas de soja u otras fórmulas sin lactosa no tuvo efecto en la mayoría de los estudios realizados. Una fórmula con hidrolizado de proteínas podría mejorar moderadamente los síntomas.

La causa de los cólicos es desconocida y ninguna intervención médica ha sido eficaz de manera uniforme. Los cólicos se han descrito como un «trastorno digestivo funcional» y se han asociado con la posterior aparición de **migraña.** No se ha demostrado que la simeticona sea superior al placebo. Los anticolinérgicos no deben utilizarse en lactantes menores de 6 meses. Los estudios iniciales sobre el uso de probióticos parecen prometedores, pero no existen pruebas suficientes para recomendar su uso sistemático. En cuanto a los diversos tratamientos complementarios, algunas **infusiones,** soluciones azucaradas, jarabes (con suplementos de herbolario) y el extracto de hinojo pueden tener efectos beneficiosos, pero las evidencias son débiles. Puede resultar útil masajear al bebé, pero no deben realizarse manipulaciones quiroprácticas en niños pequeños. La acupuntura fue eficaz en un ensayo, y el canto mientras el bebé se encuentra en el útero podría dar lugar a bebés que lloren menos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 23

El segundo año

Rebecca G. Carter y Susan Feigelman

El segundo año de vida es un periodo de progresos rápidos del desarrollo, sobre todo en las esferas de las habilidades sociales-emocionales y cognitivas y del desarrollo motor. La capacidad de caminar recientemente descubierta permite al niño una separación y una nueva independencia; sin embargo, todavía continúa necesitando una proximidad segura a sus padres. Aproximadamente a los 18 meses, la emergencia del pensamiento simbólico y el lenguaje causa una reorganización del comportamiento, con implicaciones a través de muchas facetas del desarrollo.

EDAD 12-18 MESES

Desarrollo físico

Al mismo tiempo que la velocidad de crecimiento comienza a reducirse, los niños que empiezan a caminar continúan experimentando un crecimiento cerebral y una mielinización considerables en el segundo año de vida, lo cual causa un aumento en el perímetro craneal de 2 cm a lo largo del año (figs. 23.1 y 23.2). Los niños de esta edad tienen unas piernas relativamente cortas y un torso relativamente largo, con una lordosis lumbar exagerada y un abdomen saliente.

La mayor parte de los niños comienza a caminar de forma independiente alrededor de los 12-15 meses. El hecho de andar antes no se asocia con desarrollo avanzado en otras áreas. El lactante camina con una marcha de base amplia, con las rodillas dobladas y los brazos flexionados por los codos; todo el torso rota con cada paso; los dedos de los pies pueden apuntar hacia dentro o hacia fuera y los pies se apoyan planos contra el suelo. La apariencia es de *genu* varo **(piernas en paréntesis).** El perfeccionamiento subsiguiente proporciona mayor estabilidad y menor consumo de energía. Después de varios meses de práctica, el centro de gravedad se desvía hacia atrás y el torso se estabiliza, mientras que las rodillas se extienden y los brazos oscilan a los lados del cuerpo para mejorar el equilibrio. Las punteras se mantienen mejor alineadas y el niño es capaz de pararse, girar e inclinarse sin caerse (v. caps. 692 y 693).

Desarrollo cognitivo

La exploración del medio ambiente aumenta en paralelo con una mayor destreza (alcance, sujeción y suelta) y movilidad. El aprendizaje sigue los preceptos de la **fase sensitivo-motora** de Piaget (v. cap. 18). Los niños que comienzan a andar manipulan los objetos de formas nuevas para crear efectos interesantes, como el apilamiento de bloques o llenar y vaciar cubos. También es probable que use determinados objetos para su finalidad pretendida (peine para el pelo, vaso para beber). La imitación de los padres y los hermanos mayores también proporciona un modo de aprendizaje importante. Los juegos de simulación **(juego simbólico)** se centran en el propio cuerpo del niño (finge beber de un vaso vacío) (tabla 23.1; v. también tabla 22.1).

Desarrollo emocional

El lactante que se está aproximando al hito de dar los primeros pasos puede mostrarse irritable. Una vez que comienza a caminar se produce un cambio marcado del humor predominante. Los niños suelen mostrarse eufóricos con su nueva capacidad y con el poder de controlar la distancia entre él y sus padres. El niño explorador gira alrededor de los padres, se aleja y después vuelve al contacto tranquilizador y se aleja de nuevo. Un niño con un **apego seguro** usará al progenitor como base segura a partir de la cual explorar de forma independiente. Orgulloso de sus logros, el niño ilustra el **estadio** de Erikson **de autonomía y separación** (v. cap. 18). El niño que empieza a andar y que es excesivamente controlado y se le quita la intención de la exploración activa sentirá dudas, vergüenza, ira e inseguridad. Todos los niños tendrán rabietas, lo cual refleja su incapacidad para posponer su satisfacción, suprimir o desplazar la ira o comunicar verbalmente sus estados emocionales. La calidad de la relación padres-hijo puede moderar los efectos conductuales negativos de la organización del cuidado del niño cuando los padres trabajan.

Desarrollo lingüístico

El lenguaje *receptivo* precede al *expresivo.* Cuando el lactante pronuncia sus primeras palabras, hacia los 12 meses, ya responde de forma adecuada a varias expresiones simples, como «no», «adiós» y «dame». Hacia los 15 meses el niño normal señala las principales partes del cuerpo y usa cuatro o seis palabras de forma espontánea y correcta, entre ellas nombres propios.

(El texto continúa en la pág. 142)

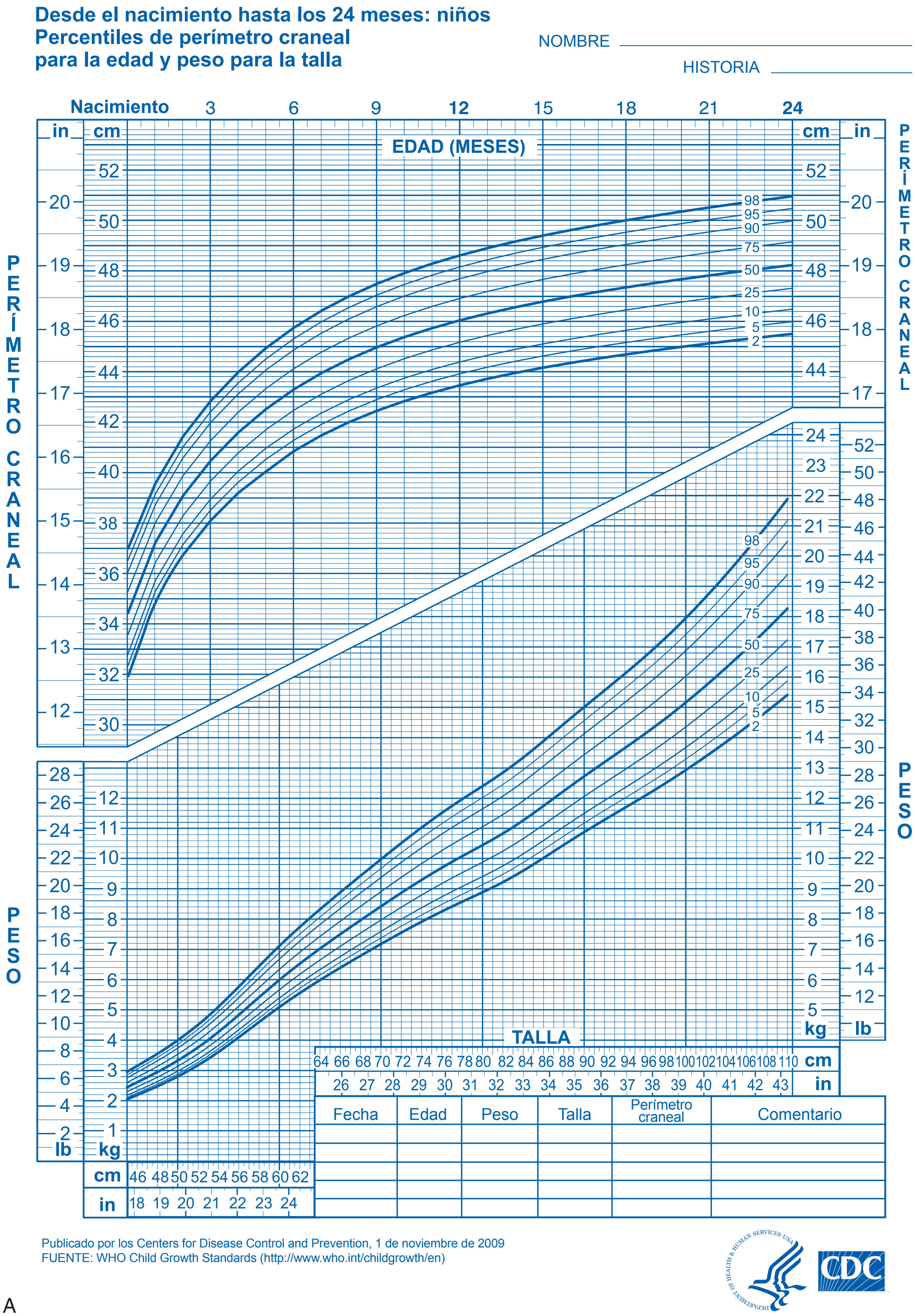

A

Fig. 23.1 **Gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud. A,** Peso para la talla y perímetro craneal para la edad en niños desde el nacimiento hasta los 24 meses. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.)*

Desde el nacimiento hasta los 24 meses: niñas
Percentiles de perímetro craneal
para la edad y peso para la talla

NOMBRE ______________________

HISTORIA ______________

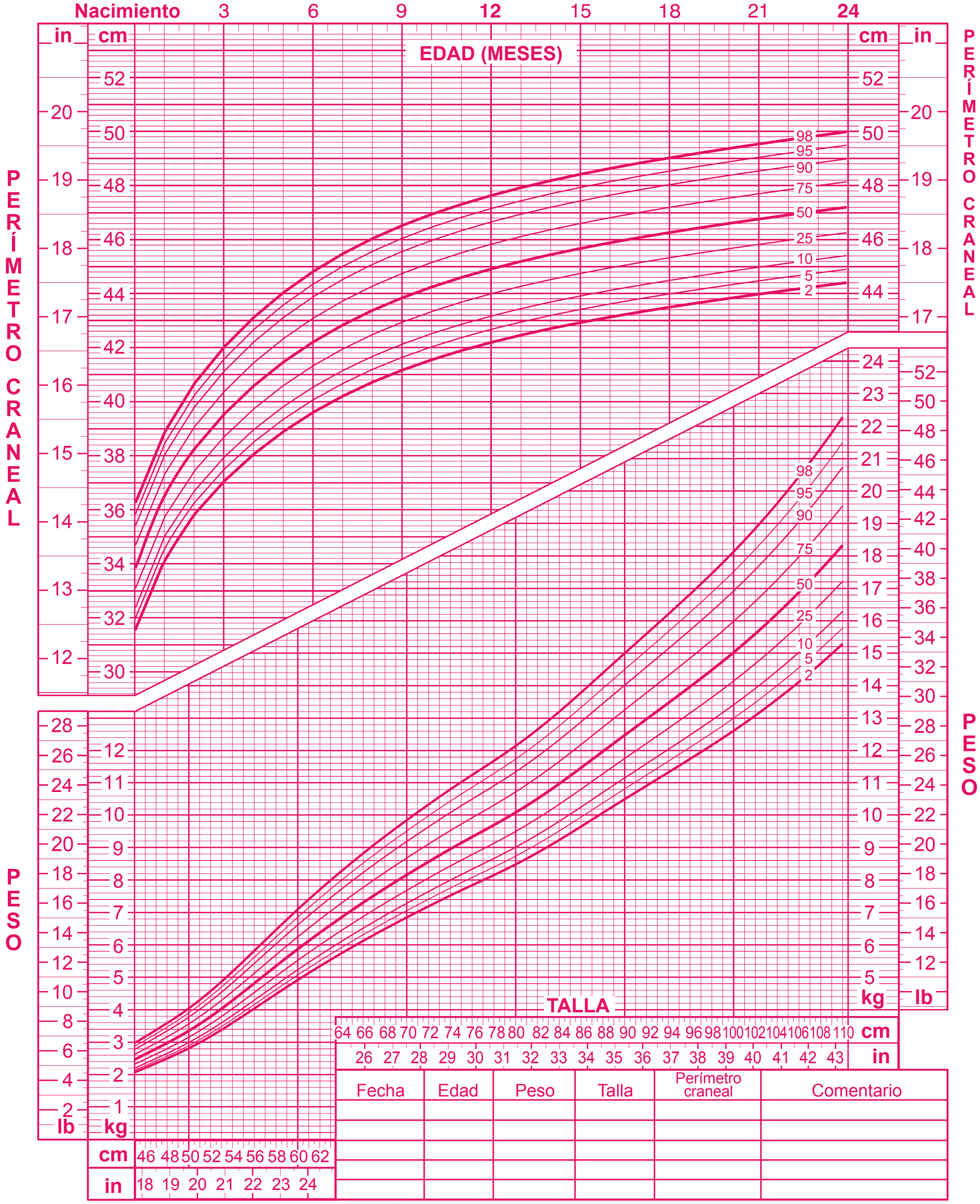

Publicado por los Centers for Disease Control and Prevention, 1 de noviembre de 2009
FUENTE: WHO Child Growth Standards (http://www.who.int/childgrowth/en)

B

Fig. 23.1 ***(cont.)*** **B,** Peso para la talla y perímetro craneal para la edad en niñas desde el nacimiento hasta los 24 meses. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.)*

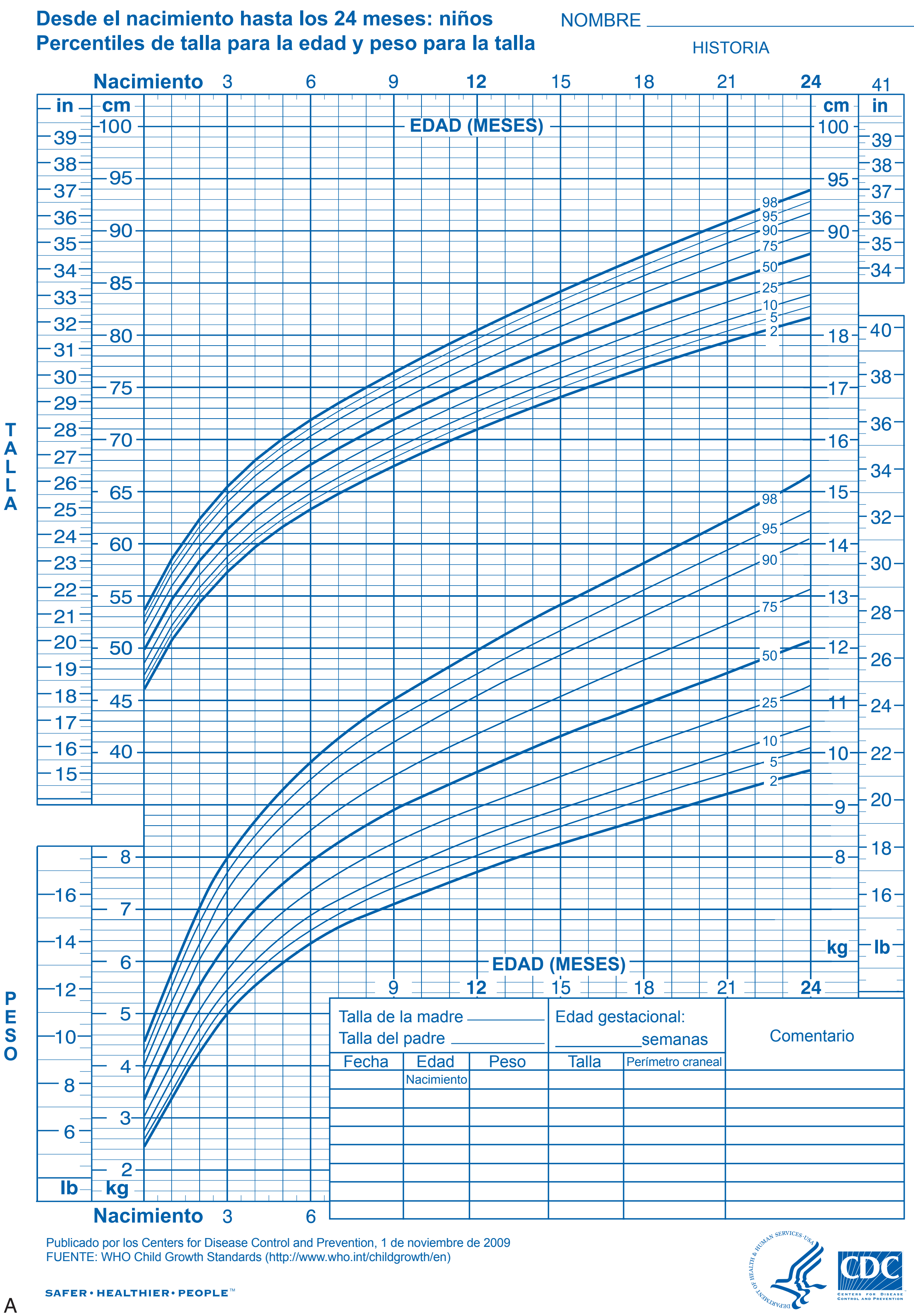

A

Fig. 23.2 Gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud. **A,** Talla para la edad y peso para la edad en niños desde el nacimiento hasta los 24 meses. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.)*

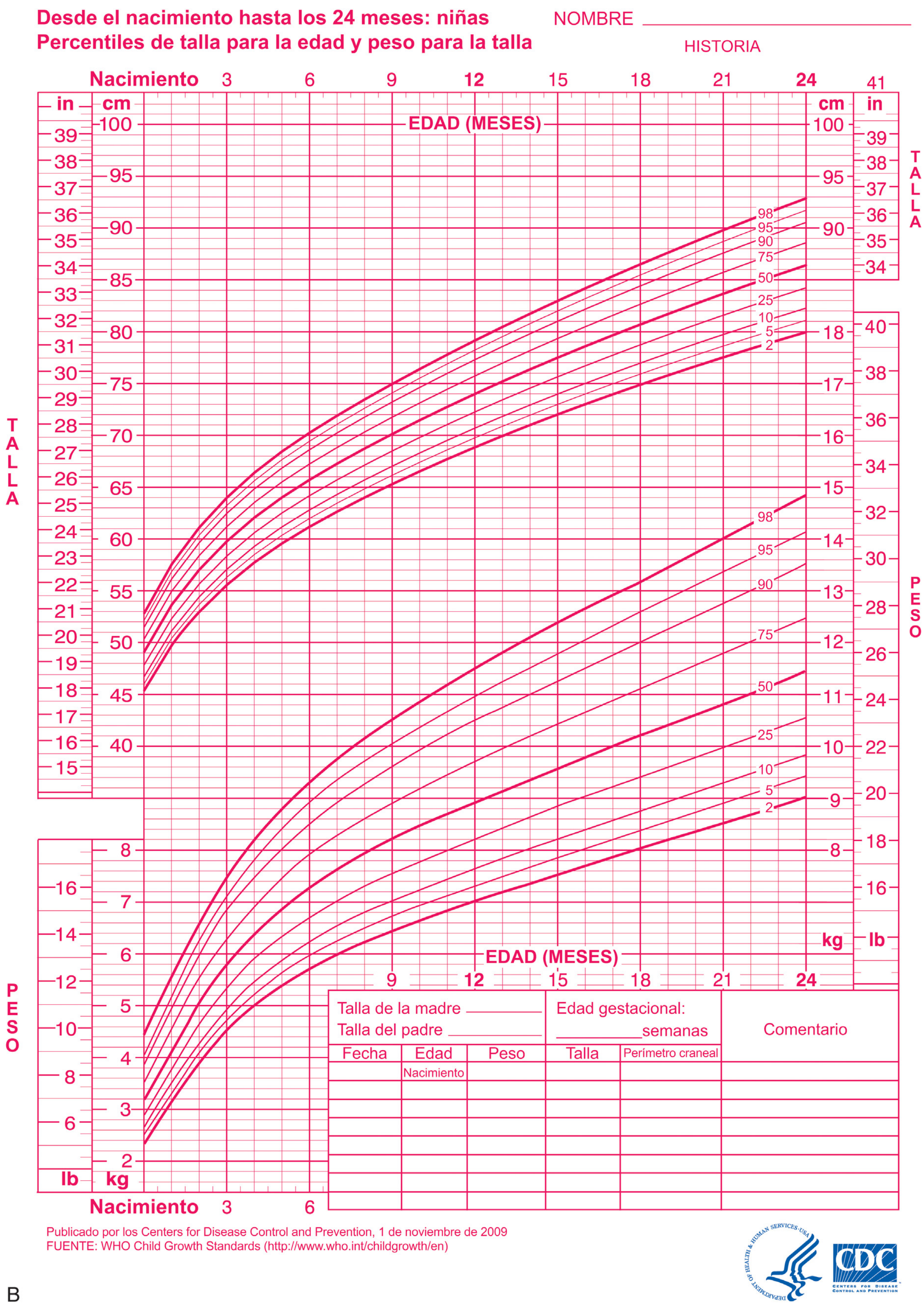

B

Fig. 23.2 *(cont.)* **B,** Talla para la edad y peso para la edad en niñas desde el nacimiento hasta los 24 meses. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud: WHO Child Growth Standards, 2014.)*

Tabla 23.1 Patrones de conducta que aparecen entre el año y los 5 años de edad*

15 MESES	
Motor:	Camina solo; gatea para subir escaleras
Adaptativo:	Construye torres de 3 cubos; pinta una línea con una tiza; mete pasas en frascos
Lenguaje:	Jerga; obedece órdenes simples; puede nombrar un objeto familiar (p. ej., pelota); responde a su nombre
Social:	Indica algunos deseos o necesidades señalando; abraza a los padres
18 MESES	
Motor:	Corre rígido; se sienta en sillas pequeñas; sube escaleras andando, sujeto por una mano; explora cajones y papeleras
Adaptativo:	Construye torres de 4 cubos; imita garabateo; imita trazo vertical; saca pasas del frasco
Lenguaje:	10 palabras (media); nombra figuras; identifica una o más partes del cuerpo
Social:	Come solo; pide ayuda en caso de necesitarla; puede quejarse cuando está mojado o sucio; besa a los padres frunciendo los labios
24 MESES	
Motor:	Corre bien; sube y baja escalones de uno en uno; abre puertas; se sube a los muebles; salta
Adaptativo:	Construye torres de 7 cubos (6 a los 21 meses); garabateo circular; imita trazo horizontal; pliega papel imitando
Lenguaje:	Une 3 palabras (sujeto, verbo, objeto)
Social:	Coge bien la cuchara; cuenta con frecuencia las experiencias inmediatas; ayuda a desvestirse; escucha historia con dibujos
30 MESES	
Motor:	Sube escaleras alternando los pies
Adaptativo:	Construye torres de 9 cubos; pinta trazos verticales y horizontales, pero en general no los une para pintar una cruz; imita trazo circular para formar figuras cerradas
Lenguaje:	Se refiere a sí mismo con el pronombre «yo»; conoce su nombre completo
Social:	Ayuda a recoger; finge en el juego
36 MESES	
Motor:	Monta en triciclo; se mantiene momentáneamente sobre un pie
Adaptativo:	Construye torres de 10 cubos; imita la construcción de un «puente» de 3 cubos; copia un círculo; imita una cruz
Lenguaje:	Sabe su edad y su sexo; cuenta 3 objetos correctamente; repite 3 números o una frase de 6 sílabas; la mayor parte de su lenguaje es comprensible para los ajenos a la familia
Social:	Juega a juegos sencillos (en «paralelo» con otros niños); ayuda a vestirse (desabotona las prendas y se pone los zapatos); se lava las manos
48 MESES	
Motor:	Salta a la pata coja; lanza una pelota por encima de la cabeza; utiliza tijeras para recortar figuras; sube bien
Adaptativo:	Copia un puente a partir de un modelo; imita la construcción de una «puerta» de 5 cubos; copia una cruz y un cuadrado; dibuja un hombre con 2-4 partes, además de la cabeza; nombra más de 2 líneas
Lenguaje:	Cuenta 4 monedas con exactitud; narra una historia
Social:	Juega con varios niños, con comienzo de interacción social e interpretación de un papel; va solo al aseo
60 MESES	
Motor:	Salta
Adaptativo:	Copia un triángulo; distingue entre 2 pesos
Lenguaje:	Nombra 4 colores; repite frases de 10 sílabas; cuenta 10 monedas correctamente
Social:	Se viste y se desviste; pregunta sobre el significado de palabras; juega a interpretar papeles domésticos

*Datos procedentes de Gesell (revisados por Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros. Después de los 6 años las escalas de Wechsler de inteligencia para niños (WISC-IV) y otras proporcionan las estimaciones más exactas del desarrollo cognitivo. Para obtener su mayor valor esas escalas deben ser utilizadas por una persona con experiencia y cualificación.

Los niños pequeños también exhiben una **jerga polisilábica** (v. tablas 22.1 y 23.1), y no parece importarles que nadie les entienda. La mayor parte de la comunicación de deseos e ideas continúa siendo no verbal.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los padres incapaces de recordar cualquier otro hito sí suelen acordarse de cuándo comenzó a caminar el niño, quizá debido al significado simbólico de la marcha como un acto de independencia y debido a las nuevas demandas que el niño que ya camina requiere de sus padres. Todos los niños deberían ser animados a explorar su entorno; no obstante, la capacidad de un niño para deambular fuera de la vista también aumenta evidentemente los riesgos de lesión y la necesidad de supervisión, lo que hace que la **seguridad del niño** sea un aspecto integral de las visitas al médico.

En la consulta, muchos niños que comienzan a andar se sienten cómodos examinando la sala de exploración, pero se cogen a los padres por la tensión que les provoca la exploración. Realizar la mayor parte de la exploración física en el regazo de los padres puede ayudar a disipar el miedo a la separación. Los lactantes que parecen alterarse más en los brazos de sus padres, en vez de tranquilizarse, o que evitan a sus padres en momentos de tensión pueden tener un lazo inseguro. Los niños pequeños que ante una situación de estrés buscan consuelo en extraños en vez de en sus padres son motivo de especial preocupación. Los niños criados en **ambientes estresantes tóxicos** tienen una mayor vulnerabilidad a la enfermedad. Los conflictos entre independencia y seguridad se manifiestan en las cuestiones de disciplina, rabietas temperamentales, entrenamiento en el control de esfínteres y cambios en los comportamientos de la alimentación. Los padres deberían ser aconsejados sobre estas materias en el marco de un desarrollo normal.

Los padres pueden expresar preocupación sobre la escasez de la ingesta de comida conforme se ralentiza el crecimiento. La gráfica de crecimiento debería tranquilizarles. Muchos niños todavía duermen dos siestas, aunque la duración se reduce progresivamente y pueden empezar a condensarse en una siesta más larga (v. fig. 22.2).

EDAD 18-24 MESES

Desarrollo físico

Durante este periodo el desarrollo motor progresa, con mejoría del equilibrio y la agilidad, la adquisición de la carrera y la subida de escaleras. La altura y el peso se incrementan de modo uniforme durante este año, con un aumento de 12,7 cm y 2,26 kg. A los 24 meses los niños miden aproximadamente la mitad de su talla adulta final. El crecimiento de la cabeza se frena un poco, y a los 2 años se ha adquirido el 85% del perímetro craneal adulto, quedando solo una ganancia de 5 cm adicionales en los siguientes años (v. fig. 23.1 y tabla 27.1).

Desarrollo cognitivo

Alrededor de los 18 meses se producen varios cambios cognitivos, que marcan la conclusión del periodo sensitivo-motor. Estos cambios pueden observarse durante el *juego autoiniciado.* La **permanencia del objeto** está firmemente establecida; los niños que comienzan a andar anticipan dónde terminará un objeto, aunque no lo vean mientras se está moviendo. Comprenden mejor la relación causa-efecto y son flexibles en la solución de problemas (p. ej., el uso de un palo para obtener un objeto que está fuera de alcance o el intento de dar cuerda a un juguete mecánico). Las transformaciones simbólicas en el juego ya no están unidas al propio cuerpo del niño, de forma que puede intentar dar de comer a una muñeca con un plato vacío. Al igual que la reorganización que se produce a los 9 meses (v. cap. 22), los cambios cognitivos a los 18 meses guardan relación con avances importantes en los dominios emocional y lingüístico (v. tabla 23.1).

Desarrollo emocional

La independencia relativa del semestre precedente da paso al aumento de la dependencia hacia los 18 meses. Esta fase, descrita como «acercamiento», puede ser una reacción al conocimiento creciente de la posibilidad de separación. Muchos padres cuentan que no pueden ir a ningún lado sin tener al niño colgado de ellos. La **ansiedad de separación** se manifestará a la hora de acostarse. Muchos niños utilizan un paño o un juguete especial como **objeto transicional,** que funciona como un símbolo del padre ausente. El objeto transicional sigue siendo importante hasta que se completa la transición al pensamiento simbólico y se interioriza del todo la presencia simbólica de los padres. A pesar del apego al progenitor, el uso que hace el niño del «no» es una forma de declarar su independencia. Las diferencias individuales del **temperamento,** tanto del niño como de los padres, desempeñan un papel crítico para determinar el equilibrio de «conflicto frente a colaboración» en la relación padres-hijo. Según aparece el lenguaje eficaz, los conflictos suelen volverse menos frecuentes.

La **percepción de la propia conciencia** e interiorización de las normas de comportamiento aparecen por primera vez a esta edad. El niño que

comienza a andar que se ve en un espejo querrá tocarse la cara por primera vez, en vez de la de la imagen del espejo, si nota algo inusual en la nariz. Comienza a reconocer que un juguete se ha roto y es posible que lo entregue a los padres para que lo arreglen. El lenguaje se convierte en un medio de control de impulsos, razonamiento precoz y conexión entre ideas. Cuando siente la tentación de tocar un objeto prohibido puede decirse a sí mismo «no, no». Esto es el comienzo de la formación de la conciencia. El hecho de que muchas veces acabe tocando el objeto demuestra la debilidad relativa de las **inhibiciones interiorizadas** a esta edad.

Desarrollo lingüístico

Los avances más espectaculares de este periodo quizá sean los lingüísticos. El etiquetado de los objetos coincide con el advenimiento del pensamiento simbólico. Tras darse cuenta de que las palabras corresponden a objetos o ideas, el vocabulario se amplía de 10-15 palabras a los 18 meses a entre 50 y 100 a los 2 años. Tras adquirir un vocabulario con alrededor de 50 palabras, los niños comienzan a combinarlas para construir frases simples, marcando el comienzo de la gramática. En esta fase, los niños comprenden **órdenes de dos fases,** como «dame la pelota y después ponte los zapatos». El lenguaje también da al niño pequeño un sentido de control de lo que le rodea como al decir «buenas noches» o «adiós». La emergencia del lenguaje verbal marca el final del periodo sensitivo-motor. Conforme el niño aprende a usar símbolos para expresar ideas y resolver problemas, se desvanece la necesidad de cognición basada en la sensación directa y la manipulación motora.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Al aumentar la movilidad del niño, los límites físicos impuestos a sus exploraciones se convierten en menos eficaces; las palabras se hacen cada vez más importantes tanto para el control de la conducta como para la cognición. Los niños con retraso en el lenguaje suelen exhibir más problemas de conducta y frustración debido a los problemas con la comunicación. El desarrollo lingüístico se facilita cuando los padres y cuidadores utilizan frases claras y simples, hacen preguntas y responden con las palabras adecuadas a las frases incompletas y la comunicación por gestos de los niños. Ver la televisión, así como el ruido de fondo de la televisión, disminuye las interacciones verbales entre padres e hijos, mientras que mirar juntos un libro de imágenes y mantener una conversación bidireccional con el niño estimula el desarrollo del lenguaje. En un mundo con acceso continuo a tabletas electrónicas, teléfonos y pantallas, los padres y los hijos tienen más factores que los distraen de la participación en el lenguaje directo.

En la consulta, determinados métodos pueden disminuir la **ansiedad del niño ante los extraños**. Inicialmente se debe evitar el contacto ocular y realizar la mayor parte posible de la exploración con el niño en el regazo del progenitor. Los pediatras pueden ayudar a que los padres comprendan la reaparición de problemas relacionados con la separación y la emergencia de un objeto transicional como fenómenos del desarrollo. Los padres deben comprender la importancia de la exploración. Más que limitar el movimiento, los padres deberían situar a los niños que empiezan a andar en ambientes seguros o sustituir una actividad por otra. Los métodos de disciplina, incluido el **castigo corporal** (que no se recomienda) deben discutirse; normalmente los padres agradecerán que se les ofrezcan alternativas eficaces. El hecho de proporcionar ayuda a los padres para que comprendan y se adapten a los distintos estilos temperamentales de sus hijos puede constituir una intervención importante (v. tabla 18.1). El desarrollo de rutinas diarias es útil para todos los niños de esta edad. La rigidez de estas rutinas refleja la necesidad de control sobre un ambiente cambiante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 24
La edad preescolar

Rebecca G. Carter y Susan Feigelman

La emergencia del lenguaje y su exposición a una esfera social en expansión representan los hitos más importantes en los niños de entre 2 y 5 años. En las etapas iniciales de la infancia los niños aprenden a alejarse y acercarse otra vez a la seguridad de un adulto o progenitor. Durante la edad preescolar exploran la separación emocional, alternando entre la oposición tozuda y la obediencia alegre, entre la exploración audaz y la dependencia excesiva. Pasan más tiempo en el colegio y el patio de recreo, lo que pone a prueba la capacidad para adaptarse a nuevas reglas y relaciones. Alentados por su creciente despliegue de nuevos logros y habilidades, los niños preescolares también son cada vez más conscientes de las restricciones impuestas por el mundo de los adultos y las limitaciones de sus propias capacidades.

DESARROLLO ESTRUCTURAL DEL CEREBRO

El cerebro del niño preescolar experimenta un cambio considerable en sus características anatómicas y fisiológicas, con aumento del área cortical, disminución del grosor cortical y variaciones en el volumen cortical. Estos cambios no son uniformes en todo el cerebro y varían según la región. Las propiedades del tejido de la materia gris y blanca cambian notablemente, incluidas las propiedades de difusión en las principales vías cerebrales. Se produce un gran aumento en las demandas metabólicas del cerebro. En general, para completar la misma tarea cognitiva, en los niños pequeños se requieren más regiones cerebrales que en los mayores. Esta duplicación se ha interpretado como una forma de «andamiaje», que se desecha conforme aumenta la edad. El cerebro del niño preescolar se caracteriza por el crecimiento y la expansión, que en años posteriores es seguido por un proceso de «poda».

DESARROLLO FÍSICO

Hacia el final del segundo año de vida se frena el crecimiento somático y encefálico, con las correspondientes disminuciones de las necesidades nutricionales y el apetito, y la emergencia de hábitos «caprichosos» (alimentos preferidos o rechazados) (v. tabla 27.1). Es esperable una ganancia de aproximadamente 2 kg de peso y 7-8 cm de talla al año. El peso al nacer se cuadruplica hacia los 2 años y medio. Un niño de 4 años pesa 18 kg y mide 101 cm de media. La cabeza crecerá solo 5-6 cm más entre los 3 y los 18 años. Las gráficas de crecimiento actuales, con los parámetros de crecimiento, pueden encontrarse en la página web de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (http://www.cdc.gov/growthcharts/) y en el capítulo 27. Los niños con **rebote adiposo** (aumento en el índice de masa corporal) precoz tienen un riesgo aumentado de obesidad adulta.

El niño preescolar tiene *genu* valgo **(rodilla en equis)** y un **pie plano** leve. El torso se adelgaza y las piernas se alargan. El crecimiento de los órganos sexuales es proporcional al crecimiento somático. La energía física es máxima, la necesidad de sueño disminuye a 11-13 horas diarias y el niño finalmente abandona la siesta (v. fig. 22.1). La agudeza visual alcanza la cifra de 20/30 a los 3 años y la de 20/20 a los 4 años. A los 3 años deben haber brotado los 20 dientes primarios (v. cap. 333).

La mayoría de los niños caminan con marcha segura y corren estables antes del tercer cumpleaños (v. tabla 23.1). A partir de este nivel básico, existe una gran variación de la capacidad, conforme la gama de actividades motoras se amplía para incluir lanzamiento, recogida y pateo de pelotas, montar en bicicleta, trepar por las estructuras del patio de recreo, bailar y otras conductas de patrón complejo. Las características estilísticas de la actividad motora grosera, como el tempo, la intensidad y la precaución, también varían de forma significativa. Aunque los niños pequeños pueden andar con diferentes estilos, la **marcha de puntillas** no debería persistir.

Los efectos de tales diferencias individuales sobre el desarrollo cognitivo y emocional dependen en parte de las demandas del entorno social. Los niños enérgicos y coordinados pueden prosperar emocionalmente con padres o maestros que animen la actividad física; aquellos con menos energía, más cerebrales, pueden progresar con adultos que valoren el juego tranquilo.

El **predominio de lado** o **lateralidad** (diestro o zurdo) suele establecerse en el tercer año. Los intentos de cambiar la preferencia del niño pueden causar frustración. Las variaciones del desarrollo motor fino reflejan tendencias individuales y diferentes oportunidades de aprendizaje. Los niños a los que se les restringe dibujar con tizas, por ejemplo, tardan más en desarrollar una prensión madura del lápiz.

El **control de esfínteres** aparece durante este periodo y presenta grandes variaciones individuales y culturales. Las niñas aprenden a usar el orinal antes que los niños. Es habitual mojar la cama hasta los 5 años (v. cap. 558). Muchos niños adquieren el control de los esfínteres con facilidad, en particular una vez que son capaces de expresar sus necesidades corporales. Para otros, el control de esfínteres puede conllevar una lucha de poder prolongada. La negativa a defecar en el aseo o el orinal es relativamente frecuente, se asocia a estreñimiento y puede conducir a la frustración de los padres. El problema se puede neutralizar interrumpiendo de forma temporal el entrenamiento (y vuelta al uso de pañales), lo que muchas veces permite el progreso subsiguiente.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La disminución normal del apetito a esta edad puede causar preocupación relacionada con la nutrición en los padres. Las gráficas de crecimiento

deberían tranquilizarlos y asegurarles que la ingesta del niño es suficiente. En condiciones normales, los niños regulan la ingesta de alimentos para adaptarla a sus necesidades somáticas, de acuerdo con las sensaciones de hambre y saciedad. La ingesta diaria fluctúa, a veces mucho, pero la semanal es relativamente estable. Los padres deberían favorecer un horario de comidas predecible, con 3 comidas y 2 tentempiés al día, permitiendo al niño elegir la cantidad que quiere comer para evitar las luchas de poder y dejar que el niño aprenda a responder a los indicios de saciedad. Sin embargo, es importante recabar una anamnesis minuciosa referida a la alimentación para los niños de esta edad, con el objetivo de asesorar a los padres acerca de los hábitos saludables y animar a la actividad física para reducir el riesgo de obesidad a largo plazo y mejorar el aprendizaje y el desarrollo cognitivo.

Los niños muy activos se enfrentan a un mayor riesgo de lesiones y los padres deben ser aconsejados sobre las medidas de seguridad. Las preocupaciones de los padres sobre una posible hiperactividad pueden reflejar expectativas no realistas, intensificación de los temores o verdadera hiperactividad. Los niños temerarios, con una actividad impulsiva continua y sin preocupación aparente por la seguridad personal o por dañar a otros de forma sistemática deberían ser evaluados con detalle.

LENGUAJE, COGNICIÓN Y JUEGO

Estos tres dominios conllevan **función simbólica,** un modo de enfrentarse al mundo que emerge durante el periodo preescolar.

Lenguaje

La comprensión sobre la adquisición del lenguaje está evolucionando. Los niños preescolares presentan habilidades significativas de cálculo y comprensión de patrones estadísticos que les permiten aprender tanto el lenguaje como la causalidad. El niño de 2 y 3 años emplea distribuciones de frecuencia para identificar unidades fonéticas y diferenciar así las palabras en su idioma materno frente a otros idiomas.

El desarrollo del lenguaje ocurre con más rapidez entre los 2 y los 5 años. El vocabulario aumenta desde 50-100 palabras hasta más de 2.000. La estructura de las frases avanza desde frases telegráficas («niño llora») hasta otras que incorporan todos los componentes gramaticales importantes. Como regla general, entre los 2 y los 5 años, el número de palabras que el niño incluye en una frase típica debería ser al menos equivalente a la edad del niño (2 a los 2 años, 3 a los 3 años, etc.). Entre los 21-24 meses la mayoría de los niños utiliza posesivos («mi pelota»), progresivos («estoy jugando»), preguntas y negaciones. A los 4 años la mayoría de los niños pueden contar hasta 4 y utilizan el tiempo pasado; a los 5 años pueden usar el tiempo futuro. Los niños pequeños no utilizan lenguaje figurado; solo comprenden el significado literal de las palabras. Referirse a un objeto como «ligero como una pluma» puede causar una mirada de interrogación en un niño.

Es importante distinguir entre **habla** (producción de sonidos inteligibles) y **lenguaje,** que se refiere al acto mental subyacente. El lenguaje comprende funciones expresivas y receptivas. Las *receptivas* (comprensión) tienen una velocidad de adquisición menos variable que las *expresivas* y, por tanto, es de mayor importancia pronóstica (v. caps. 28 y 52).

La adquisición del lenguaje depende de manera crítica de la aportación medioambiental. Los determinantes claves son la cantidad y la variedad del habla dirigida a los niños y la frecuencia con la que los adultos hacen preguntas y animan la expresión verbal. Los niños criados en entornos de pobreza logran normalmente peores resultados en las mediciones del desarrollo del lenguaje comparado con los niños de familias aventajadas económicamente, que tienden a estar expuestos a muchas más palabras durante el periodo preescolar.

Aunque la experiencia influye sobre la velocidad de desarrollo del lenguaje, muchos lingüistas creen que el mecanismo básico para el aprendizaje del lenguaje está «cableado» en el encéfalo. Los niños no imitan simplemente el habla de los adultos; abstraen las reglas complejas de gramática desde el lenguaje del entorno y generan hipótesis implícitas. La prueba de la existencia de tales reglas implícitas procede del análisis de errores gramaticales, como el uso de desinencias verbales regulares en verbos irregulares (p. ej., «no cabo» en vez de «no quepo», o «está rompido» en vez de «está roto»).

El lenguaje está relacionado tanto con el desarrollo cognitivo como con el emocional. El retraso en el lenguaje puede ser el primer indicador de una discapacidad intelectual, un trastorno autista o maltrato o abandono infantil. El lenguaje desempeña un papel crítico en la regulación de la conducta, a través de «habla privada» internalizada, en la que el niño repite prohibiciones del adulto, primero en forma audible y después mentalmente. El lenguaje también permite al niño expresar sentimientos, como ira o frustración, sin interpretarlos; en consecuencia, los niños con retraso lingüístico muestran frecuencias más elevadas de rabietas y otras conductas externalizadas.

El desarrollo del lenguaje preescolar prepara el fundamento para el éxito posterior en la escuela. Alrededor del 35% de los niños de Estados Unidos llega al colegio sin capacidades lingüísticas, que son requisitos previos para la adquisición literaria. Los niños procedentes de ambientes pobres tienen un mayor riesgo de problemas escolares, lo cual hace que la detección precoz, junto con la derivación y el enriquecimiento, sean cruciales para el desarrollo posterior. Aunque por lo general los niños aprenden a leer y escribir en la escuela elemental, el fundamento crítico para la alfabetización se establece durante los años preescolares. A través de la exposición temprana repetida a palabras escritas, los niños aprenden los usos de la escritura (contar historias o enviar mensajes) y su forma (de izquierda a derecha y de arriba abajo). Los errores precoces en la escritura, como los del habla, revelan que la alfabetización es un proceso activo en el que participan la generación y la revisión de hipótesis. Los programas como Head Start son especialmente importantes para mejorar las habilidades lingüísticas en los niños procedentes de hogares bilingües. A estos padres se les debería asegurar que aunque puede que parezca que los **niños bilingües** quedan rezagados inicialmente respecto a sus compañeros monolingües en la adquisición del lenguaje, aprenden las diferentes normas que rigen ambos idiomas, y por lo general conocen el mismo número total de palabras en los dos idiomas. Los niños bilingües no siguen el mismo ritmo de desarrollo lingüístico que los niños monolingües, sino que crean un sistema diferente de hitos lingüísticos. Se han demostrado de forma repetida varias ventajas cognitivas entre los niños bilingües en comparación con los monolingües.

Los libros con dibujos desempeñan un papel especial para familiarizar a los niños pequeños con la palabra impresa y en el desarrollo del lenguaje verbal. El vocabulario y el lenguaje receptivo del niño mejoran cuando sus padres o cuidadores les leen de forma constante. La lectura en voz alta con un niño es un proceso interactivo, en el que el padre o madre centra repetidamente la atención del niño en una determinada imagen, hace preguntas y después proporciona retroalimentación al niño **(lectura dialogada).** Los elementos de atención compartida, participación activa, retroalimentación inmediata, repetición y dificultad graduada convierten tales rutinas en ideales para la enseñanza del lenguaje. Los programas en los que los médicos proporcionan libros a los niños preescolares, especialmente en las poblaciones desfavorecidas, han mostrado una mejoría en sus habilidades lingüísticas (p. ej., Reach Out and Read).

El periodo de adquisición rápida del lenguaje también es la época en la que suelen aparecer las **alteraciones en el desarrollo de la fluidez** y la **tartamudez** (v. cap. 52.1); estas pueden deberse a la activación de áreas corticales motoras, sensitivas y cerebelosas. Las dificultades frecuentes comprenden pausas y repeticiones de los sonidos iniciales. La tensión o la excitación agravan esas dificultades, que en general se resuelven por sí solas. Aunque un 5% de los niños en edad preescolar tartamudea, a los 8 años de edad se habrá resuelto en 80% de estos niños. Los niños con tartamudeo deben ser derivados para su estudio si este es grave, persistente o se asocia a ansiedad o si existe preocupación de los padres. El **tratamiento** incluye el enseñar a los padres a reducir las presiones asociadas con la pronunciación.

Cognición

El periodo preescolar corresponde a la **fase preoperacional** (prelógica) de Piaget, caracterizada por pensamiento mágico, egocentrismo y pensamiento dominado por la percepción, no por la abstracción (v. tabla 18.2). El **pensamiento mágico** comprende una confusión entre coincidencia y causalidad, *animismo* (atribución de motivaciones a objetos inanimados o acontecimientos) y creencias no realistas sobre la potencia de los deseos. El niño puede creer que las personas provocan la lluvia si llevan paraguas, que el sol se pone debido a que está cansado o que el sentimiento de enfado hacia un hermano puede hacer que este enferme. El **egocentrismo** se refiere a la incapacidad del niño para adoptar el punto de vista de otro y no necesariamente implica egoísmo. Es posible que el niño intente consolar a un adulto dándole su muñeco preferido. Después de los 2 años el niño desarrolla un concepto de sí mismo como individuo y percibe la necesidad de sentirse «completo».

Piaget demostró el dominio de la **percepción** sobre la lógica. En un experimento, se vierte de forma repetida agua desde un vaso fino y alto a un plato ancho y poco profundo, y viceversa, y se pregunta al niño qué recipiente contiene más agua. Invariablemente, el niño elige el recipiente que parece más grande (normalmente, el vaso alto), aunque el examinador le diga que no se añade ni se quita agua. Tal error de percepción refleja las hipótesis de desarrollo del niño sobre la naturaleza del mundo, así como su dificultad para atender de forma simultánea a varios aspectos de una situación.

Existen trabajos recientes que indican que los niños preescolares sí tienen la capacidad de comprender **relaciones causales,** lo cual ha modificado el

conocimiento sobre la capacidad de estos niños para tener pensamientos abstractos (v. cap. 18).

La **imitación,** esencial en la experiencia de aprendizaje de los niños preescolares, es un acto complejo debido a las diferencias en el tamaño de los actores (el adulto y el niño), los diferentes niveles de destreza e incluso los diferentes resultados. Un niño que ve a un adulto intentar sin éxito una acción simple (desenroscar una tapa) imitará la acción, pero a menudo con el resultado pretendido, no con el resultado fallido mostrado. Por tanto la «imitación» va más allá de la mera repetición de los movimientos observados.

A los 3 años de edad, los niños identifican su propio sexo y buscan activamente comprender el significado de la **identificación del género.** En los primeros años de la etapa preescolar existe una progresión en el desarrollo desde la rigidez (los niños y las niñas tienen funciones estrictas según su género) hacia una comprensión realista más flexible (los niños y las niñas pueden tener variedad de intereses).

Juego

El juego implica aprendizaje, actividad física, socialización con sus compañeros y la práctica de papeles adultos. El juego aumenta en complejidad e imaginación, desde simples imitaciones de experiencias habituales, como el ir de compras o acostar a un bebé (2 o 3 años de edad), hasta escenarios más amplios que comprenden acontecimientos concretos, como visitar el zoológico o salir de viaje (3 o 4 años de edad), o la creación de escenarios totalmente imaginarios, como un viaje a la luna (4 o 5 años de edad). A los 3 años de edad se observa el **juego cooperativo** en actividades como construir juntos una torre de cubos; más tarde, **actividades de interpretación de papeles,** como jugar a papás y mamás. Asimismo, el juego está cada vez más gobernado por reglas, desde reglas tempranas sobre pedir (en vez de coger) y compartir (2 o 3 años de edad) hasta reglas variables de acuerdo con los deseos de los jugadores (4 y 5 años de edad), e incluso el comienzo del reconocimiento de las reglas como relativamente inmutables (5 años de edad o más). Es mejor que los juegos en formato electrónico sean interactivos y educativos y debe limitarse el tiempo durante el que se utilizan.

El juego también permite la resolución de conflictos y de la ansiedad y la expresión creativa. Los niños pueden airear su enfado de forma segura (pegando a una muñeca), adoptar superpoderes (dinosaurio y superhéroe) y obtener cosas que le son negadas en la vida real (un amigo o animal de compañía imaginario). La creatividad se pone de manifiesto, sobre todo, al dibujar, pintar y practicar otras actividades artísticas. Los temas y las emociones que emergen en los dibujos de un niño reflejan muchas veces los temas emocionales con mayor importancia para este.

Lo que el niño ve en los medios de comunicación, en la programación o en la publicidad influye en su percepción y provoca dificultad para diferenciar la fantasía de la realidad. La cuarta parte de los niños pequeños tienen un aparato de televisión en su dormitorio; esto se asocia a verla más horas. El número de horas que la mayoría de los preescolares ven la televisión supera las recomendaciones (1 hora al día para los niños de 2 a 5 años). La programación de tipo interactivo y educativo en la que los niños desarrollan relaciones sociales con los personajes puede aumentar el aprendizaje si se combina con la interacción del adulto en torno al argumento. Sin embargo, la exposición a la televisión comercial con contenido violento se asocia a problemas posteriores de comportamiento y, debido a que los niños menores de 8 años no son capaces de comprender el concepto de la intención persuasiva, son más vulnerables a los anuncios de televisión.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Nunca se estimará demasiado la importancia del lenguaje, como un blanco de la evaluación y la intervención, debido a su papel central como un indicador del desarrollo cognitivo y emocional y como un factor clave para la regulación conductual y el éxito escolar posterior. Según aparece el lenguaje, los padres pueden favorecer el desarrollo emocional de sus hijos mediante el uso de palabras que describan los estados de sentimiento del niño («parece que estás enfadado ahora») y animándole a que utilice palabras con el fin de expresar los sentimientos, en vez de representarlos. Las imaginaciones activas se pondrán de manifiesto cuando los niños ofrezcan explicaciones por su mal comportamiento. La mejor manera para que el progenitor afronte las mentiras es referirse a los hechos, no al niño, y hacer que este participe en «arreglar las cosas».

Los padres deben dedicar un periodo regular cada día a la lectura o a mirar libros de dibujos con sus hijos. Los programas, como **Reach Out and Read,** en los que el pediatra entrega un libro con dibujos junto con una guía adecuada, durante las visitas de atención primaria, han sido eficaces para promocionar la lectura en voz alta y, por tanto, favorecer el desarrollo del lenguaje, sobre todo en familias con ingresos económicos más bajos. La televisión y medios similares deberían limitarse a una hora diaria de programación de calidad para los niños de 2 a 5 años, y los padres deberían ver los programas con sus hijos y comentarlos con los más pequeños. Los niños de riesgo, especialmente los que viven en ambientes pobres, pueden cumplir mejor los retos escolares futuros si tienen experiencias tempranas de puericultura y aprendizaje de alta calidad (p. ej., el programa Head Start).

El pensamiento preoperacional restringe el modo en que los niños comprenden las experiencias de enfermedad y tratamiento. Estos comienzan a entender que el cuerpo tiene «interior» y «exterior». A los niños se les debe dar explicaciones sencillas y concretas sobre las técnicas médicas y cierto control sobre estas técnicas, si es posible. Se debe tranquilizar y convencer a los niños de que no son culpables por recibir una vacuna o someterse a una extracción venosa. Un vendaje adhesivo ayudará a que en la mente del niño se perciba el cuerpo «completo» otra vez.

La imaginación activa que alimenta el juego y el pensamiento mágico, animista, característico de la cognición preoperacional, también puede generar miedos intensos. Más del 80% de los padres comunica al menos un miedo en sus hijos preescolares. La negativa a bañarse o a sentarse en el aseo puede proceder del miedo a que los trague el lavabo o los aspire el desagüe, que refleja la apreciación inmadura del tamaño relativo por parte del niño. Los intentos de demostrar racionalmente que no existen monstruos en el armario suelen fracasar, puesto que el miedo procede del pensamiento preoperacional. Sin embargo, este mismo tipo de pensamiento permite a los padres adoptar poderes mágicos para echar a los monstruos con un «pulverizador contra monstruos» o una luz nocturna. Los padres deben reconocer los miedos, tranquilizar y ofrecer sentimiento de seguridad y dar al niño cierto sentido de control de la situación. El uso de la prueba **«dibuja una persona»,** en la que se le pide al niño que dibuje la mejor persona que pueda, puede ayudar a descubrir el punto de vista de un niño.

Desarrollo emocional y moral

Los desafíos emocionales que han de afrontar los niños en edad preescolar incluyen aceptación de los límites, al mismo tiempo que conservan una sensación de dirección propia, control de los impulsos agresivos y sexuales, e interacción con un círculo cada vez más amplio de adultos y compañeros. A los 2 años, los límites del comportamiento son sobre todo externos; a los 5 años el niño debe interiorizar esos controles para poder funcionar en una clase de colegio estándar. El logro de este objetivo se basa en el desarrollo emocional previo, en particular en la capacidad para usar imágenes interiorizadas de adultos de confianza para proporcionar un ambiente seguro en momentos de tensión. El amor que el niño siente por los adultos importantes es el principal incentivo para el desarrollo del autocontrol.

Al poner a prueba los límites los niños aprenden qué conductas son aceptables y cuánto poder esgrimen ante los adultos importantes. El acto de **poner a prueba los límites** aumenta cuando provoca atención, a pesar de que esta suele tener un efecto negativo, y cuando los límites son inconsistentes. Es frecuente que la prueba despierte ira parental o solicitud inadecuada cuando el esfuerzo del niño para separarse da lugar a un reto correspondiente para los padres: la tentación de ceder. Los límites demasiado rígidos pueden socavar la sensación de iniciativa del niño, mientras que los demasiado holgados pueden provocar ansiedad en un niño que siente que nadie tiene el control de la situación.

El *control* es un tema central. Los niños pequeños no pueden controlar muchos aspectos de sus vidas, dónde van, cuánto tiempo permanecen, qué se llevan a casa desde la tienda. Están predispuestos a perder el control interno, es decir, a las crisis de ira o **rabietas.** El miedo, el cansancio excesivo, el hambre, las expectativas poco coherentes o la incomodidad física también provocan rabietas. De modo habitual, estas aparecen hacia el final del primer año de vida, y alcanzan una prevalencia máxima entre los 2 y los 4 años. Las rabietas que duran más de 15 minutos o se repiten con regularidad más de tres veces al día pueden reflejar problemas médicos, emocionales, del desarrollo o sociales subyacentes.

Los niños en edad preescolar suelen experimentar sentimientos complicados hacia sus padres, que pueden incluir un apego importante y una actitud posesiva hacia el progenitor de sexo opuesto, celos y resentimiento hacia el otro, y miedo a que esos sentimientos negativos puedan conducir al abandono. Estas emociones, la mayoría de las cuales están más allá de la capacidad del niño para comprenderlas o verbalizarlas, con frecuencia se expresan en forma de un humor muy variable. La resolución de esta crisis (un proceso que se prolonga durante años) conlleva la decisión no expresada de identificarse con los padres, en vez de competir con ellos. El juego y el lenguaje favorecen el desarrollo de controles emocionales, al permitir que los niños expresen emociones y desempeñen papeles.

La curiosidad sobre los genitales y los órganos sexuales adultos es normal, así como la **masturbación.** La masturbación excesiva que interfiere con la actividad normal, la representación de la relación sexual, el pudor extremo o la imitación de conductas seductoras de adultos sugieren la posibilidad de abuso sexual o exposición inadecuada al sexo (v. cap. 16.1). El pudor aparece de modo gradual entre los 4 y los 6 años, con amplias variaciones entre las culturas y las familias. Los padres deberían enseñar a los niños sobre las áreas «privadas» del cuerpo antes del comienzo del colegio.

El **pensamiento moral** está condicionado por el nivel cognitivo y las capacidades lingüísticas del niño, pero se desarrolla conforme este continúa su identidad con los padres. Comenzando antes del segundo cumpleaños, el sentido de lo correcto e incorrecto radica en el deseo de lograr la aprobación de los padres y evitar las consecuencias negativas. Los impulsos de los niños son templados por fuerzas externas; aún no han internalizado las reglas sociales o un sentido de justicia y equidad. Con el tiempo, conforme el niño internaliza las advertencias de los padres, las palabras son sustituidas por comportamientos agresivos. Finalmente, el niño acepta la responsabilidad personal. Las acciones son percibidas por el daño causado, no por la intención. Las respuestas empáticas a las dificultades de los otros surgen durante el segundo año de vida, pero la capacidad para considerar el punto de vista de otro niño sigue siendo limitada a lo largo de este periodo. Se mantiene la incapacidad de un niño para centrarse en más de un aspecto de la situación en cada momento, la equidad se toma como un tratamiento igual, independientemente de las circunstancias. Un niño de 4 años reconocerá la importancia de guardar turnos, pero se quejará si «no tuvo tiempo suficiente». Las reglas tienden a ser absolutas, culpando a otros si los resultados son malos, independientemente de las intenciones.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La importancia del sentido de control del preescolar sobre su propio cuerpo y alrededores tiene implicaciones en la práctica clínica. Resulta tranquilizadora la preparación del paciente haciéndole saber cómo se desarrollará la visita. Se debe decir al niño lo que ocurrirá, pero no pedir permiso a menos que se esté dispuesto a obtener un «no» por respuesta. Antes de la exploración genital se requiere una breve introducción sobre las «partes privadas».

La consulta del niño de 4 o 5 años debería ser entretenida, debido a la capacidad del niño para comunicarse, así como su curiosidad natural. Los médicos deberían tener en cuenta que todos los niños son difíciles en ocasiones. Las recomendaciones que destacan las expectativas apropiadas sobre el desarrollo emocional y del comportamiento y el reconocimiento de los sentimientos paternos de enfado, culpa y confusión deberían ser parte de todas las consultas en este momento. Los padres deberían ser preguntados sobre las rutinas diarias y sus expectativas sobre el comportamiento del niño. Si se proporcionan unas **elecciones aceptables** a los niños (siendo todas las opciones aceptables para los padres) y se anima su independencia en las actividades de autocuidado (alimentación, vestido y baño) se reducirán los conflictos.

Aunque algunas culturas consienten el **castigo corporal** para imponer la disciplina en los niños pequeños, no es un medio eficaz de control sistemático del comportamiento. Cuando los niños se acostumbran a los azotes repetidos, los padres tienen que darlos cada vez más fuerte para lograr la respuesta deseada, lo cual aumenta el riesgo de lesiones graves. El castigo suficientemente duro puede inhibir comportamientos indeseados, pero con un gran coste psicológico. Los niños imitan el castigo corporal que reciben; los niños preescolares que reciben azotes tienen comportamientos más agresivos posteriormente. Mientras que el azote es el uso de la fuerza, aplicada de forma externa, para producir cambios en el comportamiento, la **disciplina** es el proceso que permite al niño internalizar controles sobre el comportamiento. Deberían ofrecerse técnicas alternativas de disciplina, como la «cuenta atrás» para las transiciones junto con el establecimiento de límites consistentes, el uso de «descansos» o «tiempos de actividad» (descansos del juego con el cuidador que está presente e interactúa), la comunicación clara de las normas y la aprobación frecuente con refuerzo positivo del juego y la conducta productivos (v. cap. 19). El castigo debería ser inmediato, específico para el comportamiento y limitado en el tiempo. *El «tiempo muerto» de aproximadamente 1 minuto por año de edad es muy eficaz.* Un reloj de cocina permite a los padres tomar distancia de la situación; cuando el reloj suene el niño será liberado. Aunque puede que una estrategia no funcione de manera uniforme en todos los niños, la coherencia es fundamental para lograr un aprendizaje y un crecimiento saludables.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 25
Infancia media

Laura H. Finkelstein y Susan Feigelman

La infancia media (6-11 años) es el periodo en el que los niños se separan cada vez más de sus padres y buscan la aceptación de los maestros, de otros adultos y de los compañeros. Los niños comienzan a sentirse bajo presión para ajustarse al estilo y los ideales del grupo de iguales. La autoestima se convierte en un tema central, ya que los niños desarrollan la capacidad cognitiva para considerar su propia autoevaluación y la percepción de cómo les ven otras personas. Por primera vez, se ven juzgados de acuerdo con su capacidad para producir resultados valorados en la sociedad, como obtener buenas notas, tocar un instrumento musical o lograr triunfos deportivos.

DESARROLLO FÍSICO

El crecimiento se produce de forma *discontinua,* en 3-6 estirones distribuidos de forma irregular en un año, pero presenta variaciones intra e interindividuales. El crecimiento medio durante el periodo es de 3-3,5 kg y 6-7 cm anuales (fig. 25.1). La circunferencia de la cabeza solo aumenta 2 cm durante todo el periodo, lo que refleja un crecimiento encefálico más lento. La mielinización continúa hasta entrar en la adolescencia, con un pico de materia gris a los 12-14 años. El hábito corporal es más erecto que antes, con piernas largas en comparación con el torso.

Las porciones media e inferior de la cara crecen de forma gradual. La pérdida de los dientes de leche es un signo muy llamativo de maduración y comienza hacia los 6 años. La sustitución por dientes permanentes ocurre a una tasa de alrededor de 4/año, por lo que a los 9 años los niños tendrán 8 incisivos y 4 molares permanentes. Los premolares erupcionan a los 11-12 años (v. cap. 333). Los tejidos linfoides se hipertrofian y alcanzan su tamaño máximo, lo que con frecuencia da lugar a amígdalas y adenoides impresionantes.

La fuerza muscular, la coordinación y la resistencia aumentan de forma progresiva, al igual que la capacidad para realizar movimientos complejos, como el baile o los lanzamientos en el baloncesto. Tales capacidades motoras de orden superior son un resultado tanto de la maduración como del entrenamiento; el grado de pericia refleja la gran variabilidad de la capacidad innata, el interés y la oportunidad de practicar.

La forma física ha empeorado entre los niños en edad escolar. Los hábitos sedentarios a esta edad se asocian a un aumento de riesgo durante la vida de obesidad, enfermedad cardiovascular, menor rendimiento académico y menor autoestima. El número de niños con sobrepeso y el grado del mismo están aumentando; aunque a un ritmo más lento últimamente (v. cap. 60). Solo un 15% de las escuelas de educación secundaria requieren clases de educación física al menos 3 días/semana. La cuarta parte de los jóvenes no realiza ninguna actividad física en su tiempo libre, aunque la recomendación es de al menos 1 hora de actividad física al día.

Durante la fase precoz de este periodo se desarrollan las percepciones de la **imagen corporal;** incluso los niños de 5 y 6 años expresan insatisfacción con su imagen corporal; a los 8 y 9 años muchos de estos jóvenes manifiestan que intentan hacer dieta, con frecuencia mediante regímenes poco recomendables. En aproximadamente el 6% de los niños de esta edad se producen ingestas con pérdida de control (atracones).

Antes de la pubertad la sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis cambia, lo cual produce un aumento de la síntesis de gonadotropinas. El interés en las diferencias entre sexos y la conducta sexual aumentan progresivamente hasta la pubertad. Aunque este es un periodo en el que los impulsos sexuales son limitados, la masturbación es frecuente, y los niños pueden mostrarse interesados en las diferencias entre los sexos. Las velocidades de maduración difieren en función de la geografía, la raza y el país. En Estados Unidos la madurez sexual se produce más precozmente en ambos sexos. Las diferencias en las velocidades de maduración tienen implicaciones en las expectativas de los demás en función de la maduración sexual.

Implicaciones para los padres y los pediatras

La infancia media es generalmente un momento de salud excelente. Sin embargo, los niños tienen tamaños físicos, formas y capacidades variables. Los niños de esta edad se comparan con otros, lo cual hace surgir sentimientos sobre sus atributos y sus capacidades físicas. El miedo a no ser «normal» puede conducir a evitar situaciones en las que podrían ponerse de manifiesto las diferencias físicas, como la clase de gimnasia o las exploraciones médicas. Es posible que los niños con incapacidades físicas reales se enfrenten a tensiones especiales. Los riesgos médicos, sociales y psicológicos tienden a agregarse en los niños.

Desde los 2 hasta los 20 años: niños
Percentiles de talla para la edad y peso para la edad

NOMBRE ______________________

HISTORIA ______________

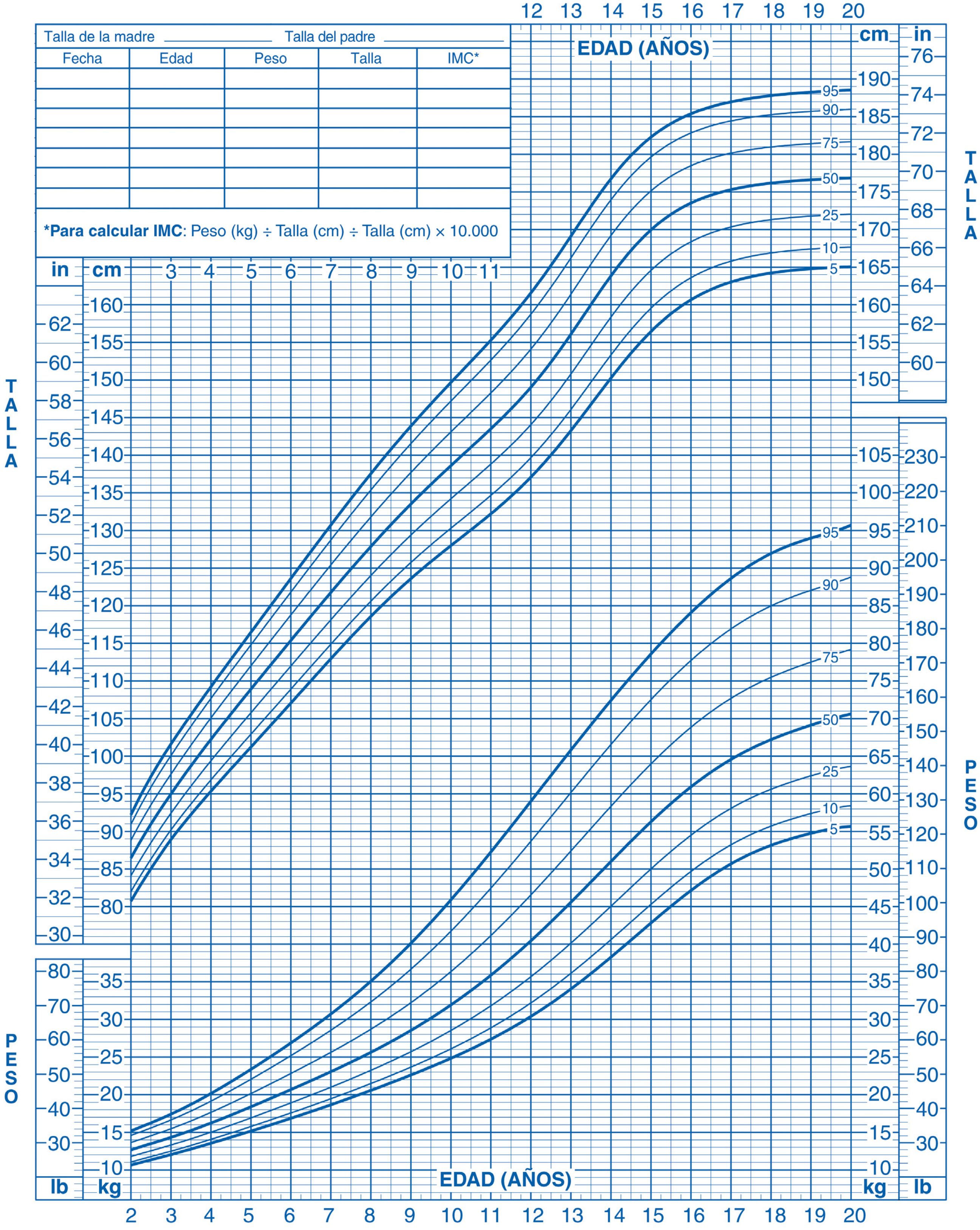

Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado 21/11/00).
FUENTE: Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

A

Fig. 25.1 **A,** Talla para la edad y peso en niños con edades de 2 a 20 años. (*Por cortesía del National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000.* http://www.cdc.gov/growthcharts.) *(Continúa)*

Desde los 2 hasta los 20 años: niñas
Percentiles de talla para la edad y peso para la edad

NOMBRE ____________________

HISTORIA ____________________

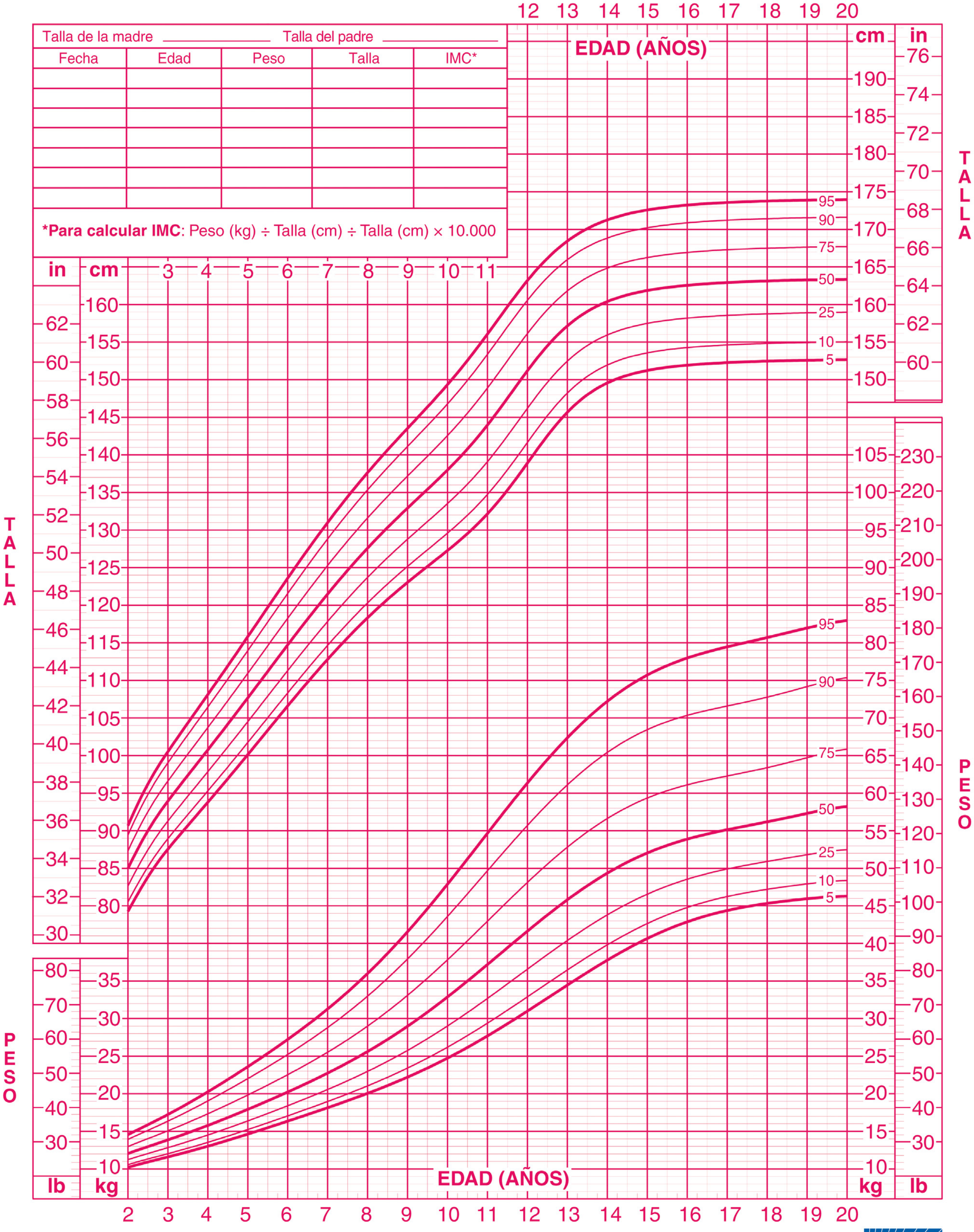

Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado 21/11/00).
FUENTE: Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

B

Fig. 25.1 ***(cont.)*** **B,** Talla para la edad y peso en niñas con edades de 2 a 20 años. *(Por cortesía del National Center for Health Statistics, 2000.)*

Tabla 25.1 Procesos perceptuales, cognitivos y lingüísticos seleccionados necesarios para el éxito en la escuela elemental

PROCESO	DESCRIPCIÓN	PROBLEMAS ASOCIADOS
PERCEPTUAL		
Análisis visual	Capacidad para descomponer una figura compleja en componentes y comprender sus relaciones espaciales	Confusión persistente de letras (p. ej., entre *b*, *d* y *g*); dificultad para la lectura y escritura básicas y vocabulario «visual» limitado
Propiocepción y control motor	Capacidad para obtener información sobre la posición del cuerpo por el tacto y programar inconscientemente movimientos complejos	Escritura manual deficiente que requiere esfuerzo excesivo, con frecuencia con prensión demasiado fuerte del lápiz; dificultad especial para las tareas cronometradas
Procesamiento fonológico	Capacidad para percibir diferencias entre palabras con sonido similar y de descomponer las palabras en los sonidos que las componen	Retraso de las capacidades de lenguaje perceptivo; problemas de atención y conducta secundarios a falta de comprensión de las instrucciones; adquisición retrasada de las correlaciones letra-sonido (fonética)
COGNITIVO		
Memoria a largo plazo, tanto almacenamiento como recuerdo	Capacidad para adquirir habilidades «automáticas» (es decir, accesibles sin pensamiento consciente)	Retraso del dominio del alfabeto (lectura y escritura de letras); escritura manual lenta; incapacidad para progresar más allá de las matemáticas básicas
Atención selectiva	Capacidad para atender a estímulos importantes e ignorar las distracciones	Dificultad para seguir instrucciones de múltiples pasos, completar tareas y portarse bien; problemas en la interacción con compañeros
Secuenciación	Capacidad para recordar las cosas por orden; facilidad para los conceptos de tiempo	Dificultad para organizar las tareas, planear, pronunciar y exponer el tiempo
LENGUAJE		
Lenguaje receptivo	Capacidad para comprender construcciones complejas, palabras de función (p. ej., si, cuando, solo, excepto), matices del habla y bloques largos del lenguaje (p. ej., párrafos)	Dificultad para cumplir instrucciones; atención errante durante lecciones e historias; problemas para comprender la lectura; problemas en las relaciones con los compañeros
Lenguaje expresivo	Capacidad para recordar sin esfuerzo las palabras necesarias (hallazgo de palabras), controlar el significado variando la posición y las terminaciones de las palabras, construir párrafos significativos e historias	Dificultad para expresar los sentimientos y usar las palabras como autodefensa, con las consiguientes frustración resultante y actuación física; dificultades para «actividades en grupo» y para asignaturas relacionadas con el lenguaje (p. ej., inglés)

Se debe preguntar a los niños sobre los factores de riesgo de la **obesidad.** La participación en la actividad física, incluidos los deportes organizados u otras actividades organizadas pueden favorecer la capacidad, el trabajo en equipo y la forma física, así como un sentimiento de realización, pero la presión de la competición cuando la actividad ya no resulta agradable tiene efectos negativos. Debería aconsejarse a todas las familias el establecimiento de hábitos saludables de alimentación y la limitación del tiempo de televisión. Los niños en edad prepuberal no deben practicar deportes de gran esfuerzo e impacto elevado, como levantamiento de pesas o fútbol americano, ya que la inmadurez esquelética aumenta el riesgo de lesiones (v. cap. 713).

DESARROLLO COGNITIVO

El pensamiento de los niños de los primeros años de escuela elemental difiere cualitativamente del de los niños preescolares. En lugar de pensamiento mágico, egocéntrico y unido a la percepción, los niños escolares aplican de forma progresiva las reglas basadas en fenómenos observables, con factores en varias dimensiones y puntos de vista, e interpretan sus percepciones utilizando leyes físicas. Piaget documentó este cambio desde preoperacional hasta **operaciones** (lógicas) **concretas.** Cuando el niño de 5 años observa cómo se enrolla una serpiente de arcilla para formar una bola puede insistir en que la serpiente tiene «más» arcilla, puesto que es más larga. Por el contrario, el niño de 7 años replica típicamente que la bola y la serpiente deben pesar igual, porque no se ha añadido ni quitado arcilla, o porque la serpiente es más larga, pero también más fina. Esta reorganización cognitiva ocurre a velocidades diferentes en distintos contextos. En lo que respecta a las interacciones sociales con los hermanos, los niños pequeños suelen presentar capacidad para comprender puntos de vista alternativos mucho antes de demostrar la capacidad de su pensamiento sobre el mundo físico. La comprensión del tiempo y el espacio se produce en la última parte de este periodo.

El concepto de estar **preparado para el colegio** ha evolucionado. La Academia Americana de Pediatría recomienda seguir un modelo de «intervención relacional», el cual se centra en el niño, el ambiente y las interacciones resultantes. Este modelo afirma explícitamente que todos los niños pueden aprender y que el proceso educativo es recíproco entre el niño y la escuela. Se fundamenta en el desarrollo, ya que reconoce la importancia de las experiencias previas para el desarrollo posterior. En lugar de retrasar la entrada al colegio, los programas de educación temprana de buena calidad pueden ser la clave para el posterior éxito en el mismo.

El colegio impone al niño demandas cognitivas progresivas. El dominio de los temas elementales requiere el funcionamiento eficiente de muchos procesos perceptuales, cognitivos e idiomáticos (tabla 25.1), y se espera que los niños atiendan a muchos estímulos a la vez. Los primeros 2-3 años de escuela elemental se dedican a la adquisición de fundamentos: lectura, escritura y matemáticas básicas. En el tercer grado, los niños deben ser capaces de mantener la atención durante un periodo de 45 minutos. El objetivo de leer un párrafo ya no consiste en descodificar las palabras, sino en comprender el contenido; el objetivo de la escritura ya no es la ortografía o la caligrafía, sino la composición. Aumenta el volumen de trabajo, junto con la complejidad.

Las capacidades cognitivas interaccionan con una amplia gama de factores relacionados con actitudes y emociones para determinar el rendimiento escolar. Estos factores incluyen los *refuerzos externos* (deseo de agradar a los adultos y la aprobación del grupo de amigos) e *internos* (competitividad, voluntad de trabajar por una recompensa lejana, creencia en las propias capacidades y disposición a arriesgarse cuando el éxito no está asegurado). El éxito predispone al éxito, mientras que el fracaso supone un impacto para la autoestima y reduce la autoeficacia, lo cual disminuye la capacidad del niño para aceptar riesgos en el futuro.

La actividad intelectual de los niños se extiende más allá de la clase. A partir del tercer o cuarto curso a los niños les gustan cada vez más los juegos de estrategia y de palabras (crucigramas y palabras cruzadas), que ejercitan una pericia cognitiva y lingüística cada vez mayor. Muchos se convierten en expertos en temas elegidos por ellos mismos, como los cromos de deportes, o desarrollan aficiones, como la colección de tarjetas especiales. Otros se convierten en lectores ávidos o inician una carrera artística. Mientras que antes los juegos de mesa y de cartas eran la actividad habitual en el tiempo libre de los niños, actualmente el vídeo y los juegos de ordenador y otros juegos electrónicos cumplen esta función.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los pediatras tienen una importante función en la preparación de sus pacientes para el inicio del colegio mediante la promoción de la salud en forma de vacunaciones, una nutrición adecuada, un tiempo de ocio adecuado y la

detección de trastornos físicos, del desarrollo y cognitivos. La Asociación Americana de Pediatría recomienda que los pediatras fomenten las «5 R» de la primera etapa educativa: 1) la lectura (del inglés *reading*) como actividad familiar diaria; 2) las rimas, los juegos y los mimos en familia; 3) las rutinas y los horarios regulares de comidas, juego y sueño; 4) las recompensas mediante el elogio por los éxitos y 5) las relaciones mutuamente enriquecedoras.

Las operaciones concretas permiten a los niños comprender explicaciones simples sobre la enfermedad y el tratamiento necesario, aunque quizá reviertan al pensamiento prelógico cuando se encuentran bajo tensión. El niño con neumonía puede ser capaz de explicar que sus leucocitos están luchando con los «gérmenes» en los pulmones, pero en secreto quizá crea que la enfermedad constituye un castigo por haber sido desobediente.

Conforme los niños se enfrentan a conceptos más abstractos surgen problemas académicos y de conducta en la clase, los cuales pueden ser motivo de consulta al pediatra. Cuando sea necesario se derivará al colegio o a los recursos comunitarios (médicos o psicológicos) para que sean resueltos. Las causas pueden ser una o más de las siguientes: defectos en la percepción (visión y audición); incapacidades específicas de aprendizaje (v. caps. 50 y 51); retraso cognitivo global (discapacidad intelectual; cap. 53); déficits de atención y de la función ejecutiva (caps. 48 y 49), y defectos de atención secundarios a disfunción familiar, depresión, ansiedad o enfermedad crónica. Los niños cuyo estilo de aprendizaje no se ajuste a la cultura de la clase pueden tener dificultades académicas y necesitar valoración antes de que se instaure el fracaso. El simple hecho de repetir curso rara vez tiene efecto beneficioso alguno y suele socavar gravemente la autoestima del niño. Además de encontrar las áreas con problemas, la identificación de las fortalezas de cada niño es importante. Las estrategias educativas que valoran una amplia gama de talentos («inteligencia múltiple»), más allá de los tradicionales de lectura, escritura y matemáticas, pueden aumentar el número de niños que consiguen el éxito.

El cambio cognitivo permite al niño comprender las frases de «si/entonces». El aumento de las posibilidades y expectativas está acompañado de un incremento en los derechos y privilegios. Las estrategias de disciplina deberían dirigirse hacia la negociación y un entendimiento claro de las consecuencias, incluida la retirada de privilegios tras los incumplimientos.

DESARROLLO SOCIAL, EMOCIONAL Y MORAL

Desarrollo social y emocional

En la infancia media, la energía se dirige a la creatividad y la productividad. Se producen cambios en tres esferas: hogar, colegio y vecindario. Entre ellos, el hogar y la familia sigue siendo la más influyente. La independencia progresiva está marcada por la primera vez que pasa la noche en casa de un amigo y la primera acampada fuera de casa. Los padres deben exigir esfuerzo en las actividades del colegio y extracurriculares, celebrar los éxitos y ofrecer aceptación sin condiciones cuando se producen fracasos. Las tareas regulares con remuneración proporcionan una oportunidad para que los niños contribuyan al funcionamiento de la familia y aprendan el valor del dinero. Estas responsabilidades pueden ser una prueba para la separación psicológica, lo cual causa conflictos. Los hermanos desempeñan papeles críticos como competidores, partidarios leales y modelos de papel.

El comienzo del colegio coincide con una mayor separación del niño respecto a la familia y la importancia progresiva de las relaciones con los maestros y los compañeros. Los grupos sociales tienden a ser del mismo sexo, con cambios frecuentes en sus miembros, lo cual contribuye a un desarrollo y una competencia social crecientes del niño. La popularidad, un ingrediente central de la autoestima, se puede obtener a través de las posesiones (tener los últimos aparatos electrónicos o las prendas de vestir adecuadas), así como a través del atractivo personal, los éxitos y las capacidades sociales reales. Los niños perciben las diferencias raciales y comienzan a formarse opiniones sobre los distintos grupos raciales, lo cual tiene impacto sobre sus relaciones. La **identidad de género,** que comenzó en la primera infancia, sigue evolucionando y puede tener repercusiones importantes en las relaciones con los compañeros y en la consciencia de sí mismo.

Algunos niños se adaptan con facilidad a las normas del grupo y gozan de éxito social. Aquellos que adoptan estilos individualizados o presentan diferencias visibles pueden ser objeto de burlas o acoso. Tales niños pueden ser dolorosamente conscientes de su diferencia, o sentirse desconcertados por su falta de popularidad. Los niños con déficits de habilidades sociales pueden tardar mucho en obtener la aceptación, solo para encontrarse con el fracaso repetido. Los atributos asignados por los compañeros, como divertido, estúpido, malo o gordo, pueden quedar incorporados en la autoimagen del niño y afectar a su personalidad y su rendimiento escolar. Los padres pueden ejercer la máxima influencia a través de acciones que cambian el grupo de compañeros (cuando se trasladan a una nueva comunidad o insisten para que el niño participe en actividades estructuradas después del colegio). Los niños que se identifican con un género diferente del sexo asignado al nacer, o cuya forma de ser y de vestir se consideran más como del sexo «opuesto» al asignado al nacer, pueden ser objeto de burlas o **acoso.** Esto puede aumentar la confusión de estos niños, que están formulando su propio concepto del «yo».

En el vecindario, los peligros reales como calles apiñadas, matones, violencia y desconocidos ponen a prueba el sentido común y los recursos de los niños (v. cap. 14). Las interacciones con los compañeros sin supervisión estrecha de adultos exigen mayores capacidades para la solución de conflictos. La exposición a través de los medios de comunicación al materialismo, la sexualidad, el consumo de drogas y la violencia de los adultos puede asustarle y reforzar la sensación de impotencia del niño en un mundo más amplio. Las fantasías compensadoras sobre poderes imaginarios pueden alimentar la fascinación por los héroes y superhéroes. Un equilibrio entre la fantasía y una capacidad adecuada para negociar las dificultades del mundo real es indicativo de un desarrollo emocional sano.

Desarrollo moral

Aunque a los 6 años la mayoría de los niños tendrán una **conciencia** (internalización de las normas de la sociedad), el nivel de su desarrollo moral es muy variable. En los primeros años de la juventud, muchos aún suscriben la noción de que las normas están establecidas y reforzadas por una figura de autoridad (padres o profesor) y la toma de decisiones está guiada por el interés propio (evitar las consecuencias negativas y recibir las positivas). Las necesidades de los otros no son muy consideradas a la hora de tomar decisiones. Según crecen, la mayoría reconocerá no solo sus propias necesidades y deseos, sino también los de los demás, aunque las consecuencias personales son aún el principal estímulo de la conducta. Se consideran incorrectas las conductas socialmente indeseables. A la edad de 10-11 años la combinación de la presión por parte de sus iguales, el deseo de complacer a las figuras de autoridad, así como la comprensión de la **reciprocidad** (tratar a los demás como a él le gustaría ser tratado) moldean la conducta del niño.

Implicaciones para los padres y los pediatras

Los niños necesitan apoyo incondicional y demandas realistas cuando se aventuran en un mundo muchas veces temible. Las preguntas diarias de los padres en la mesa o a la hora de acostarse sobre las cosas buenas y malas que han ocurrido durante el día del niño pueden descubrir los problemas de forma precoz. Los padres pueden tener dificultades para permitir la independencia de los niños o pueden ejercer una presión excesiva sobre sus hijos para que consigan éxitos académicos o deportivos. Los niños que se esfuerzan por cumplir tales expectativas pueden tener problemas de conducta o síntomas somáticos.

Muchos niños se enfrentan con factores de estrés que superan la dificultad normal de la separación y el éxito en el colegio y el vecindario. El divorcio afecta a casi el 50% de los niños. La violencia doméstica, el abuso de sustancias por parte de los padres y otros problemas de salud mental también pueden afectar a la capacidad del niño para usar el hogar como una base segura para recargar las energías emocionales. En muchos vecindarios, la violencia aleatoria hace muy peligroso el desarrollo de la independencia normal. Los niños mayores pueden unirse a bandas como un medio de autoprotección, y como una forma de obtener poder y pertenecer a un grupo coherente. Los niños que acosan a otros y los que son víctimas de acoso, deberían ser evaluados, ya que el acoso se asocia a trastornos del estado de ánimo, problemas familiares y de ajuste escolar. Los padres deberían reducir la exposición a los peligros cuando sea posible. Debido al riesgo de lesiones no intencionadas por armas de fuego en los niños, se debe animar a los padres a preguntar a los padres de los compañeros de juegos si guardan una pistola en su casa y, si la tienen, cómo está asegurada. La alta prevalencia de trastornos del ajuste entre niños en edad escolar atestigua los efectos de tales factores de estrés formidables sobre el desarrollo.

Las consultas al pediatra son infrecuentes en este periodo; por tanto, cada visita es una oportunidad para valorar el funcionamiento de los niños en todos los contextos (hogar, colegio, vecindario). Los comportamientos desadaptativos, tanto internalizadores como externalizadores, se producen cuando la presión en cualquiera de estos ambientes supera la respuesta de afrontamiento del niño. Debido a la exposición continuada y la importante influencia de los medios de comunicación (programación y publicidad) sobre las creencias y actitudes de los niños, los padres deben permanecer alerta a la exposición a la televisión y a internet. Un joven americano medio pasa más de 6 horas al día con diferentes medios y aproximadamente el 65% de estos niños tiene una televisión en sus dormitorios. Se debe aconsejar a los padres retirar la televisión de las habitaciones de sus hijos, limitar el tiempo de verla a 2 horas diarias y controlar qué programas ven. Las pruebas de **«dibujar una persona»** (para las edades comprendidas entre 3 y 10 años,

con instrucciones de «dibuja una persona entera») y **«dibuja a la familia en acción»** (desde los 5 años, con instrucciones de «dibuja a todos los miembros de la familia haciendo algo») son instrumentos útiles en la consulta para valorar el funcionamiento de un niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 26
Adolescencia

Véase la parte XII, capítulo 132, Desarrollo físico y social en la adolescencia.

Capítulo 27
Valoración del crecimiento

Vaneeta Bamba y Andrea Kelly

El crecimiento se puede considerar una constante vital en los niños, y la alteración del crecimiento puede ser el primer signo de una enfermedad subyacente. El instrumento más potente para esta valoración es la **gráfica de crecimiento** (v. figs. 23.1, 23.2, 25.1 y 27.1) utilizada en combinación con medidas precisas de la talla, el peso, el perímetro craneal y el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

TÉCNICAS PARA MEDIR EL CRECIMIENTO

La valoración del crecimiento requiere una medición exacta y precisa. En los lactantes y niños menores de 2 años se obtienen el peso, la longitud y el perímetro craneal. El **perímetro craneal** se mide con una cinta métrica flexible, comenzando en el arco superciliar y rodeando la cabeza hasta llegar a la prominencia occipital para determinar el perímetro máximo. La **talla** y el **peso** deberían realizarse con el lactante desnudo, y, en circunstancias ideales, las mediciones repetidas se realizarán con el mismo equipo. La **talla en decúbito** se mide con mayor precisión mediante dos exploradores (uno para colocar al niño). Hay que retirar todos los adornos del pelo y peinados que puedan interferir con las mediciones y la colocación del niño. La cabeza del niño se coloca sobre una tabla de medición rígida en el **plano de Frankfurt,** según el cual los cantos externos de los ojos se encuentran alineados con los conductos auditivos externos y perpendiculares al eje mayor del tronco. Las piernas deben estar completamente extendidas y los pies deben mantenerse perpendiculares al plano del lactante en decúbito supino. En los niños mayores (más de 2 años) que puedan ponerse de pie sin ayuda, hay que determinar la talla en bipedestación sin zapatos, obtenida mediante un estadiómetro con la cabeza en el plano de Frankfurt y con el eje vertical de la parte posterior de la cabeza, la columna dorsal, las nalgas y los talones alineados entre sí y con el estadiómetro.

Las mediciones obtenidas de otras formas, como realizando marcas en el papel de exploración en los pies y la cabeza de un lactante en decúbito supino, con una cinta métrica o con una gráfica de pared con un libro o una regla en la cabeza, pueden causar imprecisiones que las hacen inútiles.

Las determinaciones de la talla y el peso deben representarse gráficamente sobre la curva de crecimiento adecuada en función de la edad. Para controlar el crecimiento es fundamental comparar las mediciones con las tendencias previas del crecimiento, repetir las mediciones que no sean coherentes y registrar los resultados de forma longitudinal. El cálculo intermedio de la velocidad lineal de la talla, por ejemplo, en centímetros por año (cm/año), permite realizar comparaciones más exactas de la velocidad de crecimiento con respecto a la norma (tabla 27.1).

Si un niño crece más rápido o más despacio de lo previsible, resulta útil medir las proporciones corporales, que siguen una secuencia predecible de cambios con el desarrollo. La cabeza y el tronco son relativamente grandes al nacer, y los miembros se alargan de forma progresiva durante el desarrollo, en particular durante la pubertad. La **relación entre el segmento superior y el inferior del cuerpo (relación S/I)** proporciona una valoración del crecimiento del tronco con respecto al de las extremidades. El **segmento inferior del cuerpo** se define como la longitud desde la sínfisis del pubis hasta el suelo, y el **segmento superior del cuerpo** es la altura total menos el segmento inferior. La relación S/I es de aproximadamente 1,7 al nacer, 1,3 a los 3 años y 1,0 a partir de los 7 años. Las relaciones S/I más altas son características de enanismo con miembros cortos, como sucede en el síndrome de Turner o en trastornos óseos, mientras que las relaciones más bajas son indicativas de hipogonadismo o síndrome de Marfan.

La **envergadura** también permite valorar la proporcionalidad; corresponde a la distancia entre las puntas de ambos dedos medios medida con el paciente de pie, con la espalda pegada a la pared y con los brazos extendidos en sentido horizontal formando un ángulo de 90 grados con el tronco. El valor de la envergadura debe ser parecido a la estatura, aunque la proporción varía con la edad.

Tabla 27.1 Velocidad y otras características del crecimiento en función de la edad

LACTANCIA	INFANCIA	ADOLESCENCIA
Nacimiento-12 meses: 24 cm/año 12-24 meses: 10 cm/año 24-36 meses: 8 cm/año	6 cm/año Desaceleración lenta antes del inicio de la pubertad La estatura no suele cambiar de línea del percentil	Curva de crecimiento con forma sigmoide El estirón de la adolescencia explica alrededor del 15% de la talla del adulto Velocidad máxima de talla Chicas: 8 cm/año Chicos: 10 cm/año

CURVAS DE CRECIMIENTO

La American Academy of Pediatrics (AAP) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos recomiendan el uso de las curvas de crecimiento publicadas en 2006 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los niños de 0 a 24 meses y las curvas de crecimiento publicadas por los CDC en el año 2000 para los niños de 2 a 19 años (https://www.cdc.gov/growthcharts). Existen 5 gráficas estándar específicas para cada sexo: 1) peso para la edad; 2) altura (talla y estatura) para la edad; 3) perímetro cefálico para la edad; 4) peso para la altura (talla y estatura) en lactantes, y 5) IMC para la edad (fig. 27.1; v. también las figs. 23.1, 23.2 y 25.1). Los pediatras deben confirmar el uso de las gráficas de crecimiento correctas de los CDC y de la OMS en las historias clínicas electrónicas para garantizar una caracterización exacta del crecimiento.

Las curvas de la OMS describen el crecimiento de un modo distinto a las curvas de los CDC (fig. 27.2). Las curvas de la OMS son **estándares de crecimiento** que describen el crecimiento de los niños en condiciones óptimas, mientras que las curvas de los CDC son **referencias de crecimiento** que describen cómo crecieron los niños de un lugar específico en un momento específico. Las curvas de crecimiento de la OMS se basan en estudios longitudinales de crecimiento en los que se eligieron cohortes de recién nacidos de seis países (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos) y se utilizaron unos criterios de inclusión y de exclusión específicos; todos los lactantes debían recibir lactancia materna durante al menos 12 meses y alimentarse principalmente de leche materna durante los 4 primeros meses de vida. Se les midió de manera regular desde el nacimiento hasta los 23 meses durante el periodo 1997-2003. Por el contrario, las curvas de los CDC se basan en datos transversales de diferentes estudios realizados en distintos momentos. Las curvas de crecimiento para los niños de 2 a 59 meses de edad se basaron en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES; encuesta nacional de examen de salud y nutrición), que constituye un estudio transversal de la población estadounidense. Estos datos se complementaron con los de otros participantes de un estudio distinto de vigilancia de la nutrición.

Se han corregido varias deficiencias de las gráficas más antiguas, como la representación excesiva de lactantes alimentados con fórmula adaptada y la dependencia de un conjunto de datos locales para crear las gráficas de lactantes. Se ha mitigado disyunción entre longitud y altura mediante la transición de las curvas de lactantes a las de niños mayores.

Cada gráfica está compuesta de curvas de percentil, que indican el porcentaje de niños de una determinada edad en el eje *x*, cuyo valor medido desciende por debajo del valor correspondiente en el eje *y*. Las curvas de crecimiento de la OMS del año 2006 incluyen valores situados 2 desviaciones estándar (DE) por encima y por debajo de la mediana (percentiles 2 y 98.°), mientras que las curvas de crecimiento de los CDC del año 2000 incluyen

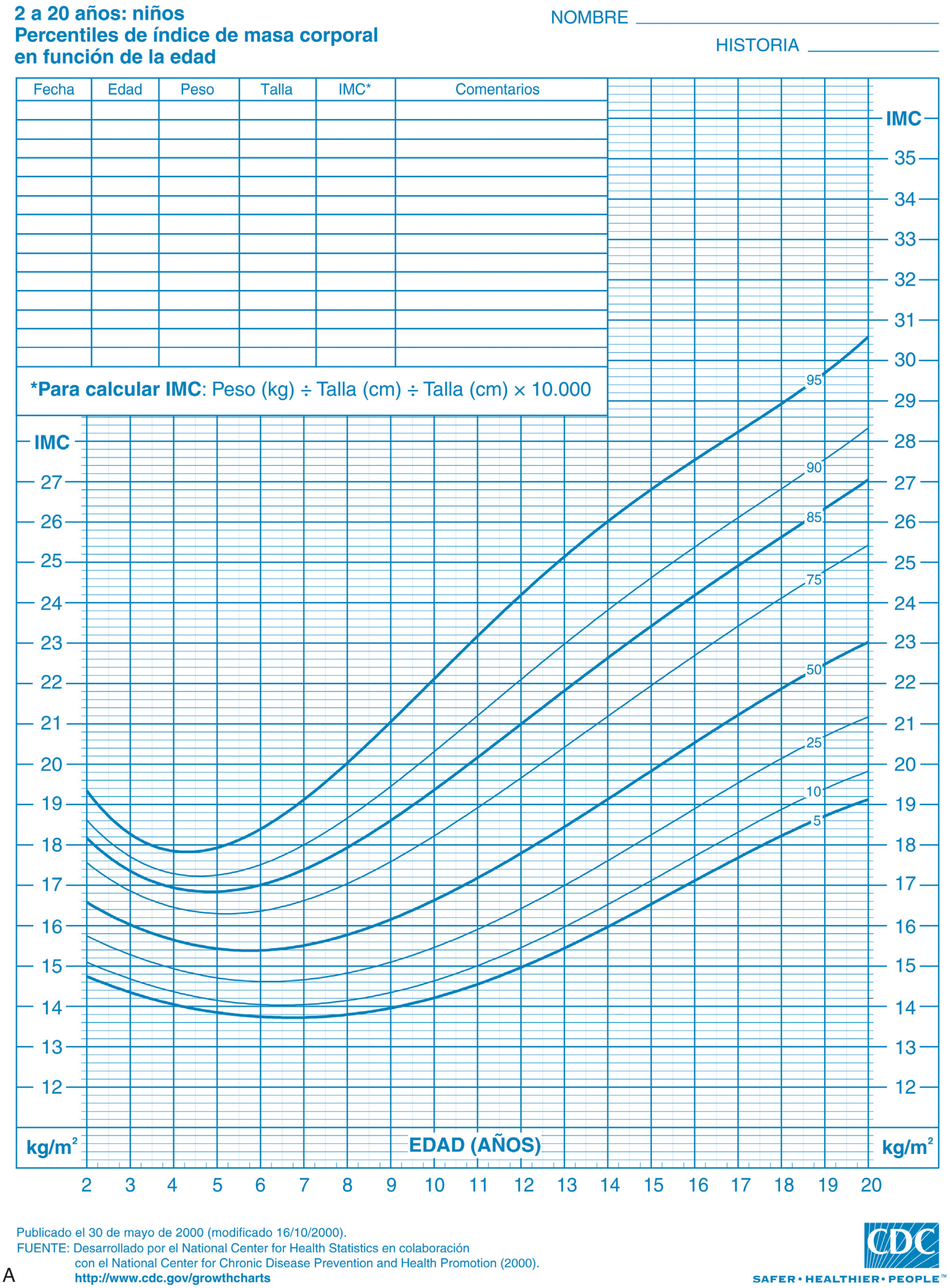

A

Fig. 27.1 A, Percentiles de índice de masa corporal (IMC) para niños de entre 2 y 20 años. (*Gráficas de crecimiento oficiales de los Centers for Disease Control [CDC], según lo descrito en este capítulo. Entre los percentiles 85 y 95.° existe riesgo de sobrepeso; un percentil >95.° se considera sobrepeso; un percentil <5.° se considera peso insuficiente. La información técnica y las guías para la interpretación y la gestión están disponibles en* www.cdc.gov/nchs. *Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000.* http://www.cdc.gov/growthcharts.)

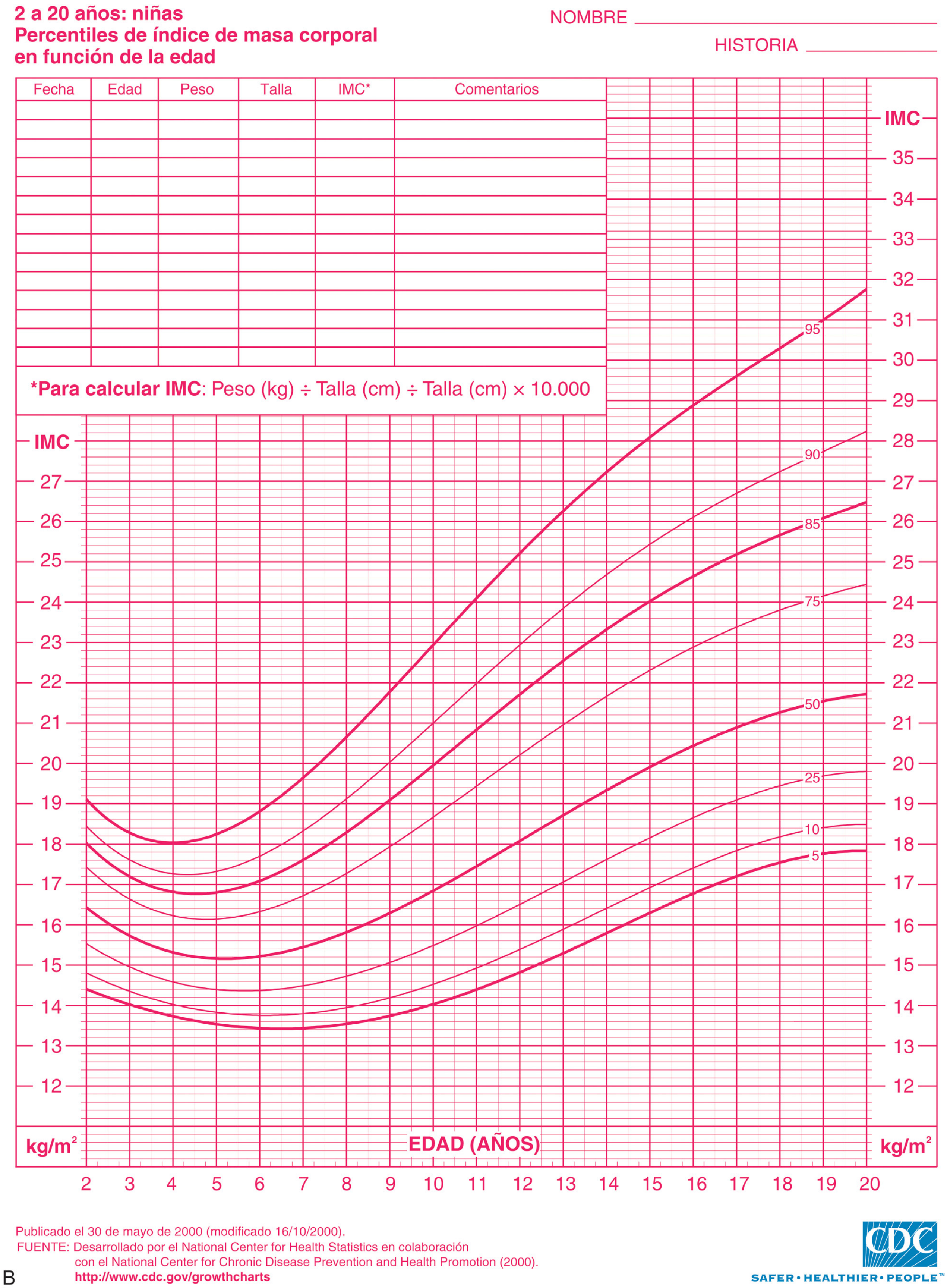

Fig. 27.1 ***(cont.)*** B, Percentiles de índice de masa corporal (IMC) para niñas de entre 2 y 20 años.

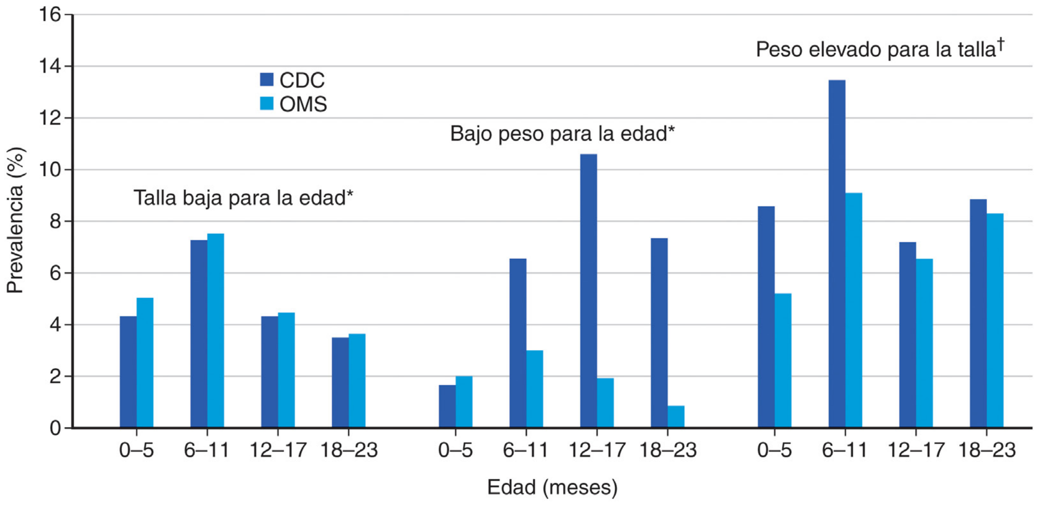

Fig. 27.2 Comparación de la prevalencia de talla baja para la edad, bajo peso para la edad y peso elevado para la talla entre las gráficas de crecimiento de la OMS y de los CDC en niños menores de 24 meses en Estados Unidos, 1999-2004. *, ≤5.° percentil en las gráficas de los CDC; ≤2,3.° percentil en las gráficas de la OMS. †, ≥95.° percentil en las gráficas de los CDC; ≥97,7.° percentil en las gráficas de la OMS. *(Datos tomados del National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004; de Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention, Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States.* MMWR Recomm Rep 59 *(RR-9):1–15, 2010.)*

los percentiles 3 y 97.°. En la gráfica de peso de la OMS para varones de 0-36 meses (v. fig. 23.2*A*), la línea de 9 meses corta la curva del percentil 25.° en 8,3 kg, lo que indica que el 25% de los niños de 9 meses incluidos en las cohortes de la OMS pesaba menos de 8,3 kg (el 75% pesaba más). De modo similar, un varón de 9 meses con peso superior a 11 kg pesa más que el 98% de sus compañeros. La mediana o el percentil 50.° también se conoce como **valor estándar,** en el sentido de que la talla estándar para una niña de 7 meses es de 67,3 cm (v. fig. 23.2*B*). Las gráficas de peso en función de la talla (v. fig. 23.1) se construyen de forma análoga, con la longitud o la talla en vez de la edad, en el eje *x*. El peso mediano o estándar para una niña que mide 100 cm es 15 kg.

Los extremos de la talla o el peso también pueden expresarse en función de la edad para la que estos serían el estándar o la mediana. Por ejemplo, una niña de 30 meses que mide 74,9 cm (2.° percentil) se encuentra en el percentil 50.° de una de 13 meses. Por tanto, la edad en función de la talla es de 13 meses. La edad en función del peso también puede expresarse de esta forma.

Al evaluar a los adolescentes debe tenerse cuidado al utilizar las gráficas transversales. El crecimiento durante la adolescencia está ligado temporalmente al inicio de la pubertad, lo cual varía mucho. Las variaciones normales en la cronología del pico de crecimiento pueden conducir al diagnóstico erróneo de anomalías del crecimiento. Utilizando los datos transversales según la edad cronológica, las gráficas combinan jóvenes que se encuentran en diferentes estadios de maduración. Los datos de los varones de 12 años incluyen tanto niños que han madurado precozmente que se encuentran en el máximo del estirón como otros que maduran de forma más tardía que todavía están creciendo a su ritmo prepuberal. El resultado final es un aplanamiento artificial del pico de crecimiento, así como la impresión de que los adolescentes crecen de forma más gradual y durante más tiempo de que lo que en realidad ocurre.

Cuando se necesita conocer más detalles se recomiendan las gráficas de crecimiento derivadas de los datos longitudinales, como las **gráficas de velocidad de la talla** de Tanner y cols. El componente longitudinal de estas curvas de velocidad se basa en datos de niños británicos de las décadas de 1950-1960, a los que se superpusieron los datos transversales de niños estadounidenses. Más recientemente, las curvas de velocidad de la talla basadas en datos longitudinales de un estudio multiétnico realizado en cinco estados de Estados Unidos incluyeron los valores de DE de la velocidad de la talla para adolescentes con maduración precoz y tardía, con el objeto de facilitar la identificación de un crecimiento lineal escaso o acelerado.

Se han desarrollado **gráficas de crecimiento especializadas** para los niños de Estados Unidos con diferentes circunstancias, como con peso muy bajo al nacer, pequeños para la edad gestacional, trisomía 21, síndrome de Turner y acondroplasia, que deben utilizarse cuando esté indicado.

Para facilitar la identificación de la obesidad, las gráficas incluyen curvas para representar el **IMC** entre los 2 y los 20 años de edad, en lugar del peso para la estatura (v. fig. 27.1). Las etapas metodológicas garantizan que la mayor prevalencia de obesidad no haga aumentar excesivamente los límites superiores de la normalidad. El IMC puede calcularse como peso en kilogramos/(talla en metros)^2. Debido a la ganancia variable de peso y estatura durante la infancia, el IMC debe interpretarse teniendo en cuenta la edad y el sexo; el percentil de IMC ofrece una comparación más estandarizada. Por ejemplo, una niña de 6 años con un IMC de 19,7 kg/m^2 (percentil 97.°) es obesa, mientras que una niña de 15 años con el mismo IMC (percentil 50.°) tiene un peso normal.

Crecimiento normal

La estatura presenta una fuerte correlación con la genética, sobre todo con la estatura de los padres. El cálculo de la **talla media de los padres** es importante al evaluar el crecimiento de un niño para evitar clasificarlo incorrectamente como un crecimiento anómalo. La diferencia media en la estatura entre hombres y mujeres es de 13 cm; por tanto, hay que restar 13 cm de la estatura del padre antes de calcular el promedio con la estatura de la madre en el caso de una niña, mientras que hay que añadir 13 cm a la estatura de la madre antes de calcular el promedio con la estatura del padre en el caso de un niño:

- Niños: [(talla materna + 13 cm) + talla paterna]/2
- Niñas: [talla materna + (talla paterna – 13 cm)]/2

Además, suelen aplicarse 10 cm (2 DE) por encima y por debajo de este valor para obtener el *intervalo de estatura genética objetivo.* Por ejemplo, si la madre mide 1,60 m y el padre mide 1,77 m, la talla media de los padres ajustada en función del sexo para una niña será de 1,62 m ± 10 cm y el intervalo de estatura objetivo será de 1,52-1,72 m. El hijo varón de esos mismos padres tendría una talla media de los padres ajustada en función del sexo de 1,75 m, con un intervalo de 1,65-1,85 m. Cabe destacar que estas directrices generales no son aplicables en caso de diferencias extremas entre las estaturas de los padres, que podrían afectar al intervalo de estatura objetivo.

El crecimiento puede dividirse en cuatro etapas principales: fetal, durante la lactancia, durante la infancia y durante la adolescencia. La velocidad de crecimiento varía en función de la edad (v. tabla 27.1). Existen diferentes factores con diferentes grados de importancia en cada etapa, y los distintos aspectos que contribuyen a un crecimiento escaso pueden predominar más en una etapa que en otra. La estatura a largo plazo puede verse comprometida de manera permanente si existe un crecimiento deficiente en toda una etapa. Por tanto, la detección precoz y la prevención son cruciales. El **crecimiento fetal** es la etapa más rápida de crecimiento y en ella son fundamentales los factores maternos, placentarios, fetales y ambientales. El peso al nacer no se correlaciona necesariamente con la estatura en la edad adulta, aunque algunos factores que inhiben el crecimiento fetal podrían tener efectos duraderos, como se observa en los niños con retraso del crecimiento intrauterino. El **crecimiento durante la lactancia** es especialmente sensible a la nutrición y a las enfermedades congénitas. La estatura genética va adquiriendo cada vez más importancia; de hecho, es habitual que durante los dos primeros años

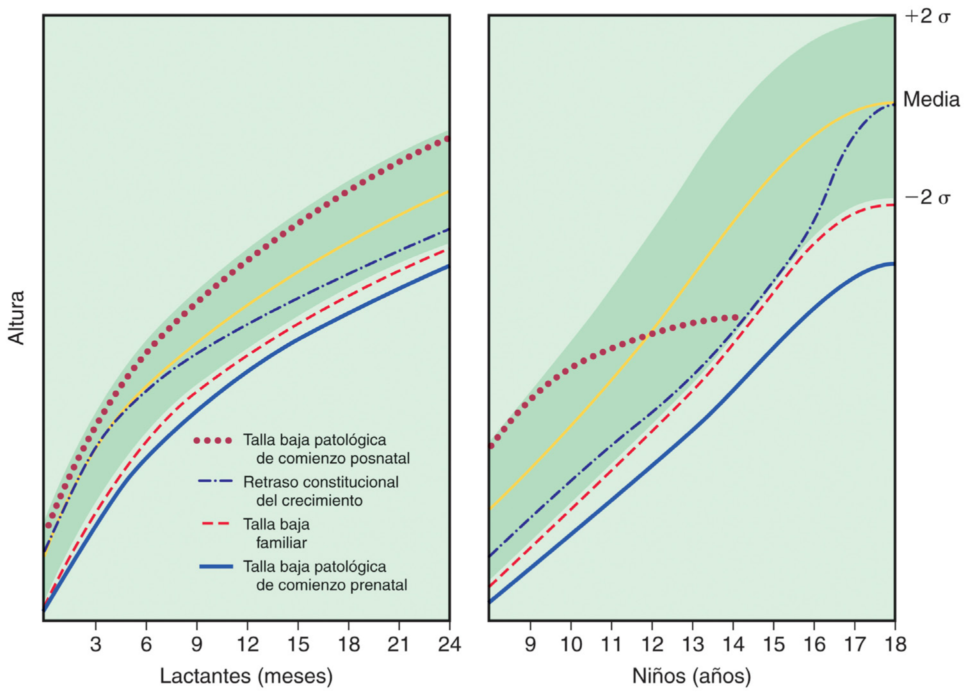

Fig. 27.3 Curvas de altura en función de la edad de las cuatro causas principales de talla baja proporcionada: talla baja patológica de comienzo posnatal, retraso constitucional del crecimiento, talla baja familiar y talla baja de comienzo prenatal. *(De Mahoney CP: Evaluating the child with short stature*, Pediatr Clin North Am *34:825, 1987.)*

de vida, los niños pasen de un percentil a otro a medida que se aproximan a su potencial genético. El **crecimiento durante la infancia** suele ser el más constante y predecible. Durante esta etapa, el canal del percentil más alto se mantiene bastante constante en niños por lo demás sanos.

El **crecimiento durante la adolescencia** se asocia a una reducción de la velocidad de crecimiento previa a la aparición de la pubertad; esta deceleración tiende a ser más pronunciada en los varones. Durante el desarrollo puberal, las hormonas sexuales (testosterona y estrógeno) son las principales impulsoras del crecimiento y potencian la secreción de hormona del crecimiento, facilitando así la aceleración del crecimiento puberal. Las niñas suelen experimentar esta aceleración del crecimiento durante el estadio 3 de Tanner para el desarrollo mamario, mientras que en los niños tiene lugar durante el estadio 4 para el desarrollo del vello púbico. Los niños no solo alcanzan mayores velocidades de crecimiento que las niñas durante la pubertad, sino que también crecen durante unos 2 años más que las niñas; ambos factores contribuyen a que la estatura media de los varones adultos sea superior a la de las mujeres adultas.

Crecimiento anormal

El crecimiento es un proceso dinámico. Un niño en el 5.° percentil de talla puede estar creciendo con normalidad, no crecer o estar en recuperación de un retraso del crecimiento: depende de la trayectoria de la curva de crecimiento (fig. 27.3). Conviene diferenciar el retraso del crecimiento de la talla baja. El **retraso del crecimiento** se define como la consecución de una velocidad de la talla inferior a la esperada para la edad y el sexo del niño (y de la etapa de desarrollo puberal, si procede) o el descenso de más de 2 líneas de percentil de estatura en la gráfica de crecimiento. La **talla baja** se define como un crecimiento por debajo del potencial genético esperado o un crecimiento de –2 DE para la edad y el sexo. Sin embargo, en algunos niños pueden ser normales unos parámetros inferiores a –2 DE, por lo que es crucial diferenciar una talla adecuadamente pequeña de una talla patológicamente pequeña. La talla media de los padres, el grupo étnico y otros factores inherentes al potencial genético de crecimiento del niño son aspectos importantes a tener en cuenta al valorar el crecimiento. En el caso de niños con unos padres especialmente altos o bajos, existe el riesgo de sobrediagnóstico e infradiagnóstico de trastornos del crecimiento si no se tiene en cuenta la estatura de los padres. En el contexto de la talla baja familiar o de unos padres altos, el uso de unas gráficas más especializadas ayuda a determinar si un niño es todavía más bajo o más alto de lo esperado para la estatura de los padres y así evitar el diagnóstico incorrecto de trastornos del crecimiento.

En el caso de **lactantes prematuros,** el diagnóstico excesivo de retraso ponderoestatural se puede evitar utilizando gráficas de crecimiento desarrolladas de forma específica para esta población. Un método más rudimentario, restando las semanas de prematuridad de la edad posnatal cuando se trazan los parámetros del crecimiento, no tiene en cuenta la variabilidad en la velocidad de crecimiento que muestran los lactantes con muy bajo peso al nacer (MBPN). Aunque los lactantes con MBPN pueden continuar mostrando **crecimiento de recuperación** durante las etapas iniciales de la edad escolar, la mayoría logra una recuperación del peso durante el segundo año y de la talla a los 3-4 años de edad, excepto en casos de complicaciones médicas (v. cap. 117).

El crecimiento anormal puede deberse a una serie de factores, como enfermedades congénitas, trastornos sistémicos, trastornos endocrinos, carencias nutricionales (v. cap. 57), problemas psicosociales, retraso constitucional o trastornos familiares (tablas 27.2 y 27.3). En la estatura baja patológica congénita, el lactante puede o no nacer pequeño, pero el crecimiento disminuye de forma gradual durante la lactancia (fig. 27.3). Entre las causas posibles se incluyen anomalías cromosómicas o genéticas (síndrome de Turner, displasia esquelética, trisomía 21; v. cap. 98), infección perinatal, prematuridad extrema y teratógenos (fenitoína, alcohol) (v. cap. 115.5). La deceleración del crecimiento lineal, con o sin cambios de peso, puede coincidir con la aparición o a consecuencia de una enfermedad sistémica o de una inflamación crónica. Algunos medicamentos, como los glucocorticoides a dosis elevadas, también pueden influir en el crecimiento. Al analizar los patrones de crecimiento es necesario tener en cuenta el peso. Un crecimiento lineal deficiente en presencia de un IMC decreciente sugiere un problema nutricional o digestivo, mientras que un crecimiento lineal deficiente en presencia de un IMC correcto o elevado sugiere un trastorno hormonal (hipotiroidismo, déficit de hormona del crecimiento, exceso de cortisol).

No todas las situaciones de disminución del crecimiento son anómalas; algunas variaciones del crecimiento son el retraso constitucional (y puberal) del crecimiento y la talla baja familiar. En el **retraso constitucional del crecimiento,** el peso y la altura disminuyen cerca del final de la lactancia, se igualan con lo normal durante la infancia media y se aceleran hacia el final de la adolescencia, alcanzándose un tamaño normal en el adulto. En la **talla baja familiar** tanto el lactante/niño como el/los padre/s son pequeños; el crecimiento es paralelo e inmediatamente inferior a las curvas normales.

A pesar de que el **crecimiento alto o acelerado** puede ser una variación de la normalidad, un aumento inesperado del crecimiento también puede ser indicativo de una enfermedad subyacente (tabla 27.3). Característicamente,

Tabla 27.2	Causas frecuentes de retraso del crecimiento y talla baja
Variaciones de la normalidad	
Talla baja familiar	
Retraso constitucional del crecimiento	
Retraso de la pubertad	
Problemas nutricionales y digestivos	
Malnutrición	
Enfermedad celíaca	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Enfermedades genéticas	
Síndrome de Turner	
Síndrome de Prader-Willi	
Síndrome por deleción 22q	
Trisomía 21	
Displasias esqueléticas: acondroplasia, haploinsuficiencia del gen *SHOX*, osteogénesis imperfecta	
Enfermedades endocrinas	
Hipotiroidismo	
Déficit de hormona del crecimiento	
Diabetes mellitus mal controlada	
Diabetes insípida mal controlada	
Enfermedades óseas metabólicas: raquitismo, hipofosfatasia	
Exceso de glucocortidoides	
Causas psicosociales	
Enfermedades renales	
Acidosis tubular renal	
Síndrome nefrótico	
Medicamentos	
Glucocorticoides	
Exposición inadecuada a hormonas sexuales	
Antiepilépticos	

Tabla 27.3	Causas frecuentes de aumento del crecimiento y de talla alta
Variaciones de la normalidad	
Talla alta constitucional	
Talla alta familiar	
Enfermedades endocrinas	
Exceso de hormona del crecimiento	
Pubertad precoz	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
Obesidad	
Enfermedades genéticas	
Síndrome de Marfan	
Síndrome de Klinefelter	
Síndrome de Sotos	

los individuos obesos crecen más deprisa que sus compañeros debido a la aromatización periférica del estrógeno y sus efectos sobre la maduración ósea. A pesar de alcanzar una mayor estatura, los niños obesos no acaban siendo más altos de lo previsible para su talla genética. El inicio precoz de la pubertad, el exceso de hormona del crecimiento y la exposición a los esteroides sexuales también pueden provocar un crecimiento acelerado. Varias de estas situaciones pueden acabar provocando una talla baja en la edad adulta. Algunas enfermedades genéticas asociadas a una estatura alta y a un crecimiento excesivo son los síndromes de Sotos, Klinefelter y Marfan (v. cap. 576).

Evaluación del crecimiento anormal

Para evaluar el crecimiento anormal es necesario confirmar que los datos son exactos y que se han representado correctamente en la gráfica. Deben realizarse comparaciones con mediciones previas. Si existen dudas acerca de un crecimiento deficiente o rápido o de una talla baja o alta, la determinación de la **edad ósea** mediante una radiografía de la mano y la muñeca izquierdas puede aportar información sobre la maduración esquelética. El desarrollo esquelético representa la edad fisiológica más que la cronológica. Los valores de referencia para la maduración ósea facilitan la estimación de la edad ósea (v. tabla 22.3). Un retraso de la edad ósea (edad esquelética inferior a la edad cronológica) sugiere un potencial de recuperación del crecimiento lineal. Una edad ósea avanzada sugiere una maduración rápida del esqueleto que podría provocar una interrupción precoz del crecimiento. La edad ósea debe interpretarse con la ayuda de un endocrinólogo pediátrico. La edad esquelética se correlaciona bien con el estadio de desarrollo puberal y puede ser útil para predecir la estatura en el adulto de adolescentes con maduración precoz o tardía. En la talla baja familiar la edad ósea es normal (comparable a la edad cronológica), mientras que el retraso constitucional del crecimiento, la talla baja endocrinológica y la desnutrición pueden asociarse a un retraso de la edad ósea comparable al de la edad de talla.

Las pruebas analíticas también sirven para evaluar el crecimiento y pueden ajustarse a la etiología que se sospecha a partir de la anamnesis y la exploración física del paciente. La evaluación inicial consiste en un perfil metabólico completo, hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hormona estimulante del tiroides, tiroxina, perfil de enfermedad celíaca y factor de crecimiento insulinoide (IGF)-I e IGF-BP3, que son marcadores indirectos de la secreción de hormona del crecimiento (v. cap. 573). La realización de un cariotipo para descartar el síndrome de Turner es una parte fundamental de la evaluación de la talla baja en niñas y debe realizarse incluso en ausencia de los rasgos físicos característicos (v. cap. 604). Si existen dudas acerca de que la aparición cronológica inadecuada de la pubertad pueda contribuir al patrón de crecimiento, también se puede determinar la concentración de gonadotropinas (hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante) y estradiol o testosterona. Un análisis de orina puede aportar información adicional sobre la función renal. La evaluación por parte de un nutricionista (pediátrico) para determinar las necesidades calóricas puede ser útil en pacientes con desnutrición, peso insuficiente o ganancia lenta de peso. El resto de las pruebas y derivaciones a especialistas se realizarán según esté indicado.

OTROS ASPECTOS DEL CRECIMIENTO

Obesidad

La obesidad afecta a un número importante de niños (v. cap. 60). Los CDC definen la *obesidad* como un IMC igual o superior al percentil 95.° para la edad y el sexo, y el *sobrepeso* como un IMC entre los percentiles 85 y 95.° para la edad y el sexo. Aunque está ampliamente aceptado como la mejor medida clínica de peso excesivo e insuficiente, el IMC no puede proporcionar un índice exacto de adiposidad, puesto que no diferencia los tejidos magro y óseo de la grasa. En las personas por lo demás sanas, la masa magra corporal está principalmente representada por el IMC en los percentiles más bajos. Un IMC superior al 80-85% refleja, sobre todo, un aumento de la grasa corporal, con una relación no lineal entre el IMC y la adiposidad. En el contexto de una enfermedad crónica, la grasa corporal puede aumentar en presencia de un IMC bajo, mientras que en los atletas, un IMC elevado puede reflejar un aumento de masa muscular. La medición del grosor de los pliegues cutáneos tricipital, subescapular y suprailíaco se han utilizado para estimar la adiposidad. Otros métodos de medir la grasa, como la hidrodensitometría, la impedancia bioeléctrica y la medida del agua corporal total se utilizan en investigación pero no en la evaluación clínica, donde está empezando a aparecer la radioabsorciometría de doble energía (DXA) de cuerpo completo como herramienta para medir la grasa y la masa magra corporal.

Desarrollo dental

El desarrollo dental incluye mineralización, erupción y exfoliación (tabla 27.4). La mineralización inicial comienza ya en el segundo trimestre (media de edad para los incisivos centrales, 14 semanas) y continúa hasta los 3 años para los dientes primarios (de leche) y los 25 años para los dientes secundarios (permanentes). La mineralización comienza en la corona y progresa hacia la raíz. La erupción comienza con los incisivos centrales y progresa en sentido lateral. La exfoliación comienza hacia los 6 años y continúa hasta los 12. La erupción de los dientes permanentes puede comenzar justo después de la exfoliación o se puede retrasar 4-5 meses. La cronología del desarrollo dental guarda poca relación con otros procesos de crecimiento y maduración. La **erupción** se suele considerar **tardía** cuando no se ha producido la erupción de ningún diente aproximadamente a los 13 meses de edad (media + DE). Las causas habituales son trastornos congénitos o genéticos, enfermedades endocrinas (p. ej., hipotiroidismo, hipoparatiroidismo), trastornos familiares y causas idiopáticas (las más frecuentes). Es posible que no se produzca la salida de algún diente por bloqueo mecánico (apiñamiento, fibrosis gingival). Las causas de **exfoliación precoz** comprenden hipofosfatasia, histiocitosis X, neutropenia cíclica, leucemia, traumatismo y factores idiopáticos. Los trastornos nutricionales

Tabla 27.4 Cronología de la dentición humana (dientes primarios o temporales y secundarios o permanentes)

	CALCIFICACIÓN		EDAD DE ERUPCIÓN		EDAD DE CAÍDA	
	Comienza a	**Completa a**	**Superiores**	**Inferiores**	**Superiores**	**Inferiores**
DIENTES PRIMARIOS						
Incisivos centrales	5.° mes fetal	18-24 meses	6-8 meses	5-7 meses	7-8 años	6-7 años
Incisivos laterales	5.° mes fetal	18-24 meses	8-11 meses	7-10 meses	8-9 años	7-8 años
Caninos	6.° mes fetal	30-36 meses	16-20 meses	16-20 meses	11-12 años	9-11 años
Primeros molares	5.° mes fetal	24-30 meses	10-16 meses	10-16 meses	10-12 años	10-12 años
Segundos molares	6.° mes fetal	36 meses	20-30 meses	20-30 meses	10-12 años	11-13 años
DIENTES SECUNDARIOS						
Incisivos centrales	3-4 meses	9-10 años	7-8 años	6-7 años		
Incisivos laterales	Superiores, 10-12 meses Inferiores, 3-4 meses	10-11 años	8-9 años	7-8 años		
Caninos	4-5 meses	12-15 años	11-12 años	9-11 años		
Primeros premolares (bicúspides)	18-21 meses	12-13 años	10-11 años	10-12 años		
Segundos premolares (bicúspides)	24-30 meses	12-14 años	10-12 años	11-13 años		
Primeros molares	Nacimiento	9-10 años	6-7 años	6-7 años		
Segundos molares	30-36 meses	14-16 años	12-13 años	12-13 años		
Terceros molares	Superiores, 7-9 años Inferiores, 8-10 años	18-25 años	17-22 años	17-22 años		

Adaptada del gráfico preparado por P.K. Losch, Harvard School of Dental Medicine, que proporcionó los datos para esta tabla.

y metabólicos, la enfermedad prolongada y ciertos medicamentos (tetraciclina) suelen alterar la coloración del diente o dar lugar a malformación del esmalte dental. Una pequeña línea de picado en el esmalte sugiere una agresión limitada en el tiempo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 28 Control y cribado del desarrollo y la conducta

Paul H. Lipkin

En un desarrollo saludable, el niño adquirirá nuevas habilidades antes de nacer y seguirá haciéndolo al menos hasta el comienzo de la edad adulta. Esta adquisición de habilidades radica en el desarrollo del sistema nervioso y recibe también las influencias del estado de salud de otros órganos y aparatos, y del ambiente físico y social en el que tiene lugar el desarrollo. El *desarrollo* y sus hitos se dividen en las «vertientes» de la motricidad grosera, motricidad fina, lenguaje verbal (expresivo y receptivo), lenguaje social y autoayuda. La *conducta* puede clasificarse en observable, espontánea y reactiva en los ámbitos del hogar, la escuela y la comunidad.

Aunque el desarrollo característico se asocia con una amplia variabilidad de adquisición de habilidades en cada una de estas vertientes, se pueden observar trastornos específicos del desarrollo y la conducta en aproximadamente 1 de cada 6 niños; estos trastornos pueden afectar a la salud, la función y el bienestar del niño y la familia durante toda la vida. Entre estos trastornos se incluyen enfermedades raras que a menudo provocan disfunciones graves, como la parálisis cerebral y el autismo, y otros relativamente frecuentes como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos del habla y del lenguaje y los trastornos conductuales y emocionales, que pueden llegar a afectar a 1 de cada 4 niños. En general, los trastornos más frecuentes se perciben como «menos graves», pero también pueden tener importantes repercusiones a corto y largo plazo en la salud del niño y en su funcionamiento diario en el hogar, la escuela y la comunidad, pudiendo afectar al bienestar de por vida. Debido a su elevada prevalencia entre los niños, a su impacto sobre el estado de salud, social y económico y su efecto sobre el niño, el hogar y la comunidad, estos trastornos exigen la atención del pediatra durante toda la infancia. Además, tanto el niño como la familia resultan beneficiados de la identificación y tratamiento precoces de muchas de estas enfermedades, incluso las más graves. Por tanto, es responsabilidad del pediatra clínico llevar a cabo un **control** regular **del desarrollo** y **cribados** periódicos **del desarrollo** durante las visitas de atención primaria con el fin de identificar cuanto antes estos trastornos y tratarlos.

Entre los muchos tipos de problemas del desarrollo y la conducta, los más frecuentes son los *problemas del lenguaje,* que afectan al menos a 1 de cada 10 niños (v. cap. 52), los *trastornos conductuales o emocionales,* que afectan hasta al 25% de los niños, de los cuales el 6% se consideran casos graves, el *trastorno por déficit de atención con hiperactividad,* que afecta a 1 de cada 10 niños (cap. 49) y las *dificultades del aprendizaje,* que afectan hasta al 10% (caps. 50 y 51). Otros problemas menos frecuentes y más discapacitantes son las *discapacidades intelectuales* (1-2%; cap. 53), los *trastornos del espectro autista* (1 de cada 59 niños; cap. 54), la *parálisis cerebral* y las *disfunciones motoras* relacionadas (0,3% o 1 de cada 345 niños; cap. 616), la *deficiencia auditiva,* también conocida como sordera o hipoacusia (0,12%; cap. 655) y la *deficiencia visual* no refractiva (0,8%; cap. 639).

CONTROL DEL DESARROLLO Y LA CONDUCTA

El control general de la salud es una responsabilidad crucial del médico de atención primaria y un componente fundamental de las visitas de supervisión de la salud. El control habitual del desarrollo y la conducta debe realizarse en todas las visitas de supervisión de la salud, desde el lactante hasta el adulto joven. El control del desarrollo y la conducta de un niño incluye tanto la obtención de información histórica del niño y de la familia como las observaciones realizadas durante la visita a la consulta (tablas 28.1 y 28.2).

Los elementos históricos clave son: 1) recabar y prestar atención a las preocupaciones de los padres o cuidadores acerca del desarrollo o conducta del niño; 2) obtener la anamnesis de las habilidades del desarrollo y la conducta del niño en el hogar, con los compañeros, en la escuela y en la comunidad, y 3) identificar los riesgos, los puntos fuertes y los factores de protección para el desarrollo y la conducta en el niño y la familia, incluidos los determinantes sociales de la salud. Durante la visita a la consulta, el pediatra debe realizar y documentar observaciones directas de las habilidades del desarrollo y las interacciones conductuales del niño. Durante la exploración física se deben evaluar las habilidades en todas las vertientes del desarrollo, así como realizar observaciones de las funciones neurológicas relacionadas.

A través de esta anamnesis y observación, el pediatra debe crear y mantener un registro longitudinal del desarrollo y la conducta del niño para realizar un seguimiento a lo largo de las visitas que realice. A menudo resulta útil intercambiar información con otros profesionales que intervienen en la asistencia del niño, como puericultores, encargados de realizar visitas a domicilio, profesores, responsables de actividades extraescolares y terapeutas del desarrollo. Esto ofrece una panorámica completa del desarrollo y la conducta del niño y permite la colaboración en el seguimiento de los avances del niño.

Anamnesis del desarrollo y la conducta

El **control del desarrollo** consiste en el seguimiento de los hitos que alcanza el niño, que representan unas habilidades clave fácilmente reconocibles que

Tabla 28.1 Componentes principales de la anamnesis para el control del desarrollo y la conducta

ANAMNESIS
1. Preocupaciones de los padres acerca del desarrollo
2. Historial de desarrollo
   a. Consecución de los hitos en las distintas vertientes del desarrollo
      i. Motricidad grosera
      ii. Motricidad fina
      iii. Habla y lenguaje verbal
         (1) Expresivo
         (2) Receptivo
      iv. Lenguaje social y autoayuda
   b. Patrones de las anomalías
      i. Retraso
      ii. Disociación
      iii. Desviación
      iv. Regresión
3. Historial de conducta
   a. Interacciones
      i. Contextos familiares (p. ej., hogar, escuela): padres, hermanos, otras personas conocidas, compañeros, otros niños
      ii. Interacción en contextos no familiares (p. ej., comunidad): adultos y niños desconocidos
   b. Patrones de las anomalías
      i. Desobediencia, perturbación (incluidas las rabietas), agresividad, impulsividad, aumento de la actividad, disminución de la capacidad de atención, disminución de las interacciones sociales, disminución de la atención auditiva o visual
      ii. Desviaciones o conductas atípicas
         (1) Juegos repetitivos, rituales, pensamientos o acciones perseverantes, autolesiones
4. Identificación de factores de riesgos: antecedentes médicos, familiares y sociales (incluidos los determinantes sociales de la salud)
5. Identificación de factores protectores (también incluye los determinantes sociales)

OBSERVACIÓN DEL DESARROLLO
1. Movimiento: habilidades motoras groseras y finas
2. Comunicación verbal: habla y lenguaje expresivos, comprensión del lenguaje
3. Socialización y respuesta
4. Conducta: espontánea y reacciones con el cuidador y con el personal
5. Funciones neurológicas relacionadas en la exploración física

Tabla 28.2 «Signos de alerta» en el cribado y control del desarrollo*

Estos indicadores sugieren la presencia de un trastorno grave del desarrollo e indican que el niño debe ser derivado cuanto antes a un pediatra comunitario o especializado en trastornos del desarrollo.

INDICADORES POSITIVOS
Presencia de cualquiera de los elementos siguientes:
Pérdida de las habilidades del desarrollo a cualquier edad
Preocupación por parte de los padres o del médico acerca de la visión, la fijación o el seguimiento de un objeto o confirmación de una deficiencia visual a cualquier edad (derivación simultánea a un oftalmólogo pediátrico)
Pérdida auditiva a cualquier edad (derivación simultánea a un audiólogo con experiencia o valoración por un otorrinolaringólogo)
Tono muscular bajo o laxitud persistentes
Ausencia del habla a los 18 meses, sobre todo si el niño no intenta comunicarse por otros medios, como gestos (derivación simultánea para una prueba urgente de audición)
Asimetría de los movimientos u otros rasgos indicativos de parálisis cerebral, como aumento del tono muscular
Caminar de puntillas de forma persistente
Discapacidades complejas
Perímetro cefálico por encima del 99,6.° centil o por debajo del 0,4.° centil; además, si el perímetro atraviesa dos centiles (hacia arriba o hacia abajo) en la gráfica correspondiente o si está desproporcionado con respecto al perímetro cefálico de los padres
Si el médico responsable de la evaluación tiene dudas acerca de cualquier aspecto de la evaluación pero cree que puede haber un trastorno del desarrollo

INDICADORES NEGATIVOS
Actividades que el niño es incapaz de realizar:
Sentarse sin apoyo a los 12 meses
Caminar a los 18 meses (niños) o a los 2 años (niñas) (comprobar los niveles de creatina cinasa con carácter urgente)
Caminar de ninguna manera que no sea de puntillas
Correr a los 2,5 años
Sujetar un objeto colocado en la mano a los 5 meses (corregidos en función de la edad gestacional)
Intentar alcanzar objetos a los 6 meses (corregidos en función de la edad gestacional)
Señalar los objetos para compartir su interés con los demás a los 2 años

*La mayoría de los niños no presentan «signos de alerta», por lo que es necesario realizar un cribado de calidad para detectar cualquier problema.
Adaptada de Horridge KA. Assessment and investigation of the child with disordered development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96:9–20, 2011.

suelen aparecer en una secuencia y con unos intervalos de edad predecibles durante la infancia. Las esferas de las habilidades del desarrollo pueden dividirse en **motilidad grosera, motilidad fina, habla verbal y lenguaje (expresivo y receptivo), lenguaje social** y **autoayuda.** El seguimiento de los hitos revelará que la mayoría de los niños los alcanzan según un patrón típico y dentro de unos intervalos de edad típicos. Sin embargo, el pediatra o los padres pueden identificar unos patrones de desarrollo preocupantes, como retrasos, disociaciones, desviaciones o regresiones.

El *retraso del desarrollo* se produce cuando el desarrollo sigue la secuencia habitual pero a un ritmo más lento, alcanzando los hitos a una edad más tardía de la normal (v. cap. 53). El retraso puede producirse en una sola esfera del desarrollo o en todas sus vertientes, y puede expresarse mediante el *cociente de desarrollo* (CD). El CD se calcula dividiendo la edad funcional del niño desde el punto de vista del desarrollo (*edad de desarrollo;* ED) por la *edad cronológica* (EC) y multiplicando el valor resultante por 100 (CD = ED/EC × 100). Un CD de 100 indica que el niño se está desarrollando al ritmo medio o promedio, mientras que un CD por debajo de 70 se encuentra aproximadamente 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media y sugiere un retraso significativo que debe evaluarse más a fondo.

Una *disociación del desarrollo* consiste en un retraso en una sola vertiente, con un desarrollo normal en las demás vertientes. Un niño con autismo puede presentar retrasos en el lenguaje verbal o social, pero unas habilidades motoras normales. La *desviación* se define por el desarrollo que no sigue la secuencia normal, como cuando un niño se pone de pie antes de sostenerse sentado (como sucede en la parálisis cerebral dipléjica) o presenta un vocabulario expresivo más rico que la comprensión receptiva de las palabras (trastornos del lenguaje y del espectro autista). La *regresión* se refiere a una pérdida de habilidades. También puede identificarse en un momento más temprano o más sutil como una ralentización o una falta de progreso en las habilidades. Aunque es infrecuente, la regresión se ha descrito hasta en 1 de cada 4 niños con autismo y también se observa en trastornos neurológicos más raros, como el síndrome de Rett y la distrofia muscular de Duchenne (v. cap. 53.1).

El **control de la conducta** se lleva a cabo a través de la anamnesis de la conducta y las interacciones del niño en distintos ámbitos, como el hogar, la guardería, la escuela y la comunidad, y en situaciones como comer, dormir y jugar. Además, las interacciones pueden variar en función de con quién se encuentra el niño (padres o cuidador, hermano, compañeros, desconocidos). Algunos de los posibles problemas son una limitación en la participación o la socialización, desobediencia, rabietas, agresividad, impulsividad, grado de actividad, atención auditiva o visual y capacidad de concentración. También pueden producirse desviaciones con respecto a la conducta habitual, como juegos repetitivos, conductas ritualistas, pensamientos o acciones perseverantes y autolesiones.

Observación

La observación de las habilidades de desarrollo y las interacciones conductuales del niño debe llevarse a cabo en la sala de exploración, documentarse

Tabla 28.3 Instrumentos estandarizados para el cribado general del desarrollo

PRUEBA DE CRIBADO	INTERVALO DE EDAD	NÚMERO DE ELEMENTOS	DURACIÓN	INFORMACIÓN SOBRE SU PUBLICACIÓN	REF.*
Cuestionario edades y etapas-3 (ASQ3)	2-60 meses	30	10-15 min	Paul H. Brookes Publishing 800-638-3775 www.brookespublishing.com	1
Evaluación de los padres del nivel de desarrollo (PEDS)	0-8 años	10	2-10 min	Ellsworth & Vandermeer Press 888-729-1697 www.pedstest.com	2
Evaluación de los padres del nivel de desarrollo: hitos del desarrollo (PEDS:DM), versión de cribado	0-8 años	6-8 elementos en cada nivel de edad	4-6 min	Ellsworth & Vandermeer Press 888/729-1697 o www.pedstest.com	2
Encuesta de bienestar de niños pequeños (SWYC)†	Desarrollo: 1-65 meses Autismo: 16-35 meses	Desarrollo: 10 Autismo: 7	Desarrollo: <5 min Autismo: <5 min	www.theswyc.org	3-6

*Referencias principales:

1. Squires J, Potter L, Bricker D: The ASQ user's guide, ed 3, Baltimore, MD, 2009, Paul H Brookes Publishing.
2. Glascoe FP, Marks KP, Poon JK, et al, editors: Identifying and addressing developmental-behavioral problems: a practical guide for medical and non-medical professionals, trainees, researchers and advocates, Nolensville, TN, 2013, PEDStest.com.
3. Sheldrick RC, Perrin EC: Evidence-based milestones for surveillance of cognitive, language, and motor development, Acad Pediatr 13(6):577-586, 2013.
4. Smith N, Sheldrick R, Perrin E: An abbreviated screening instrument for autism spectrum disorders, Infant Ment Health J 34(2):149–155, 2012.
5. Salisbury LA, Nyce JD, Hannum CD, et al: Sensitivity and specificity of 2 autism screeners among referred children between 16 and 48 months of age, J Dev Behav Pediatr 39(3):254-258, 2018.
6. Publicaciones y manual del usuario disponibles en www.theswyc.org.

†Se han completado los estudios iniciales de validación. Se encuentran en curso más estudios de validación en poblaciones más extensas.

en la historia clínica y combinarse con la exploración de otras funciones neurológicas, como el tono muscular, los reflejos y la postura.

Las observaciones del desarrollo pueden incluir los movimientos motores groseros y finos del niño, tanto en el suelo como al subirlo a la mesa de exploración. Hay que fijarse en el lenguaje hablado y en su respuesta a la comunicación por parte de los demás, así como en las interacciones y en la participación con los padres o cuidador. Si los hermanos están presentes, la interacción entre el niño y un hermano también puede aportar mucha información. La impulsividad, los problemas de atención, las rabietas, la desobediencia, la oposición y la agresividad pueden observarse durante la interacción con el pediatra, pero es necesario preguntar si estas conductas se observan en *otros contextos,* ya que podrían deberse a la falta de familiaridad o la incomodidad del niño con el profesional sanitario o con los ambientes sanitarios.

Si el interrogatorio y la observación del desarrollo y la conducta del niño sugieren unos patrones normales o típicos del desarrollo y la conducta, se pueden mantener conversaciones acerca de los futuros hitos y las estrategias de gestión de la conducta habituales que pueden utilizarse en casa. En cambio, si los padres o el pediatra identifican algún problema o duda, habrá que plantear de manera formal un cribado, una evaluación o un plan de tratamiento del desarrollo, junto con un seguimiento y una revisión a corto plazo.

CRIBADO DEL DESARROLLO Y LA CONDUCTA

El cribado periódico y episódico de los trastornos del desarrollo y la conducta debe realizarse en todos los niños, al igual que se hace con otros problemas de salud como la anemia, la intoxicación por plomo, la audición y los trastornos metabólicos congénitos. Los cribados del desarrollo y la conducta se centran en la realización de pruebas económicas, breves y estandarizadas diseñadas para tales fines en el contexto de la consulta de atención primaria. Estas pruebas pueden implementarlas los auxiliares sanitarios en las visitas realizadas en determinadas edades, mientras que al pediatra le corresponde interpretar los resultados y realizar las derivaciones o iniciar el tratamiento, según proceda.

La American Academy of Pediatrics ofrece recomendaciones y directrices para el cribado del desarrollo específico por edades que pueden implementarse en el hogar médico de atención primaria. Durante los 3 primeros años de vida se recomienda realizar un cribado del desarrollo mediante el uso de pruebas formales, validadas y estandarizadas en las visitas preventivas de los 9, 18 y 30 meses de edad. Las pruebas recomendadas para estas edades realizan un cribado de todas las vertientes del desarrollo. También se recomienda realizar una prueba de cribado del autismo en las visitas de los 18 y los 24 meses. En la tabla 28.3 se muestran las pruebas de cribado recomendadas para el desarrollo general y para el autismo. Asimismo, se recomienda realizar pruebas de cribado en cualquier momento en que un progenitor, cuidador o puericultor identifique problemas durante el control del desarrollo, o se detecten en los cribados realizados en los programas de segunda infancia. Aunque el cribado formal rutinario que se realiza antes de que el niño comience la escuela primaria no se incluye en las directrices vigentes, el pediatra de atención primaria debe estar pendiente de controlar el desarrollo en la visita de los 4 o 5 años y realizar un cribado formal en caso de identificar algún problema, debido a las posibles repercusiones sobre el aprendizaje y los servicios escolares.

Cada una de las visitas de cribado ofrece oportunidades especiales para identificar trastornos del desarrollo específicos. En el cribado de los 9 meses, las áreas críticas del desarrollo son la visión, la audición, la motricidad grosera, la motricidad fina y el lenguaje receptivo. A esta edad es cuando se pueden identificar discapacidades visuales o auditivas, así como la parálisis cerebral y otros trastornos neuromotores. A los 18 meses, el lenguaje expresivo y el lenguaje social son áreas de especial importancia. Las enfermedades identificadas a esta edad son las mismas que a los 9 meses, pero en formas más leves, así como los trastornos del espectro autista, del lenguaje e intelectuales. En la visita de los 30 meses, las interacciones conductuales del niño se convierten en otra área de interés, apareciendo problemas por trastornos de atención o mal comportamiento. Aunque no se recomienda el cribado de manera universal en edades posteriores, el control del desarrollo permite identificar aquellos niños en los que está indicado el cribado o una evaluación de los problemas de aprendizaje, atención y conducta.

Conviene plantear la necesidad de un cribado adicional de los *trastornos de la conducta,* aunque actualmente no existe consenso sobre las edades a las que debería realizarse este cribado de la conducta. Una posibilidad sería realizar los cribados de la conducta en las visitas de los 30 meses, de los 4 o 5 años y de los 8 años para identificar los problemas que pueden aparecer en la primera infancia, la edad preescolar y los primeros años de educación primaria. En el caso de niños más mayores, las visitas realizadas durante la preadolescencia o la adolescencia también ofrecen la oportunidad de realizar un control y tal vez un cribado de los problemas de conducta y emocionales que requieran asistencia o intervención por parte de un profesional. En la tabla 28.4 se exponen los instrumentos recomendados para el cribado de la conducta.

Instrumentos basados en la evidencia

En las tablas 28.3, 28.4 y 28.5 se muestra una variedad de medidas útiles para la identificación precoz de los problemas del desarrollo y la conducta, incluidos los trastornos del espectro autista. Debido a que las consultas del niño sano son breves y deben incluir muchas actividades (control y cribado de la salud, exploración física, vacunaciones, orientación anticipada, consejos sobre seguridad y prevención de lesiones y promoción del desarrollo), las herramientas que consisten en la cumplimentación y puntuación por parte de los padres con el personal administrativo de la consulta son ideales para

Tabla 28.4 Instrumentos estandarizados para el cribado general de la conducta

PRUEBA DE CRIBADO	INTERVALO DE EDAD	NÚMERO DE ELEMENTOS	DURACIÓN	INFORMACIÓN SOBRE SU PUBLICACIÓN	REF.*
Cuestionario edades y etapas: social-emocional-2 (ASQ:SE-2) (2015)	2-60 meses	9 formularios específicos por edades con 19-33 elementos	10 min	Paul H. Brookes Publishing, 800-638-3775 www.agesandstages.com	1, 2
Evaluación social y emocional breve para lactantes y niños pequeños (BITSEA)	12-36 meses	42	7-10 min	Pearson Assessments[†]	3
Lista de síntomas pediátricos de 17 elementos (PSC-17b)	4-16 años PSC-35 Autoinforme por jóvenes: ≥11 años	17	<5 min	Sitio web[‡]	4
Cuestionario de fortalezas y dificultades (SDQ)	4-17 años Disponible una versión para 3-4 años Autoinforme por jóvenes de 11-16 años	25; 22 en la versión para 3-4 años	5-10 min	www.sdqinfo.org	5

*Referencias principales:
1. Squires J, Bricker DD, Twombly E: Ages & Stages Questionnaires: Social-Emotional-2 (ASQ:SE-2): a parent-completed, child-monitoring system for social-emotional behaviors, Baltimore, MD, 2016, Paul H Brookes Publishing.
2. Briggs RD, Stettler EM, Johnson Silver, E, et al: Social-emotional screening for infants and toddlers in primary care, Pediatrics 129(2):1-8, 2012.
3. Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Irwin JR, et al: The Brief-Infant Toddler Social and Emotional Assessment: screening for social-emotional problems and delays in competence, J Pediatr Psychol 29:143-155, 2004.
4. Gardner W, Lucas A, Kolko DJ, Campo JV: Comparison of the PSC-17 and alternative mental health screens in an at-risk primary care sample, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 46:611-618, 2007.
5. Stone LL, Otten R, Engels RC, et al: Psychometric properties of the parent and teacher versions of the Strengths and Difficulties Questionnaire for 4- to 12-year-olds: a review. Clin Child Fam Psychol Rev 13(3):254-274, 2010.

[†]http://www.pearsonassessments.com/HAIWEB/Cultures/en-us/Productdetail.htm?Pid=015-8007-352.

[‡]http://www.massgeneral.org/psychiatry/services/psc_about.aspx.

Tabla 28.5 Instrumentos estandarizados para el cribado general del lenguaje y el autismo

PRUEBA DE CRIBADO	INTERVALO DE EDAD	NÚMERO DE ELEMENTOS	DURACIÓN	INFORMACIÓN SOBRE SU PUBLICACIÓN	REF.*
LENGUAJE					
Escala de comunicación y conducta simbólica: perfil de desarrollo (CSBS-DP): lista de comprobación para lactantes y niños pequeños	6-24 meses	24	5-10 min	Paul H. Brookes Publishing Co 800/638-3775 www.brookespublishing.com	1
AUTISMO					
Lista de comprobación modificada para el autismo en niños pequeños, revisada con seguimiento (M-CHAT-R/F)	16-48 meses	20 (promedio)	5-10 min	www.m-chat.org/ Entrevista de seguimiento[†]	2
Cuestionario sobre comunicación social (SCQ)	A partir de 4 años	40 (promedio)	5-10 min	Western Psychological Services www.wpspublish.com	3, 4

*Referencias principales:
1. Wetherby AM, Prizant BM: Communication and Symbolic Behavior Scales: Developmental Profile, Baltimore, MD, 2002, Paul H Brookes Publishing.
2. Robins DL, Casagrande K, Barton M, et al: Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-up (M-CHAT-R/F), Pediatrics 133(1): 37-45, 2014.
3. Rutter M, Bailey A, Lord C: The Social Communication Questionnaire (SCQ) manual, Los Angeles, 2003, Western Psychological Services.
4. Corsello C, Hus V, Pickles A, et al: Between a ROC and a hard place: decision making and making decisions about using the SCQ, J Child Psychol Psychiatry 48(9): 932-940, 2007.

[†]http://www2.gsu.edu/~psydlr/Diana_L._Robins,_Ph.D._files/M-CHATInterview.pdf.

el contexto de atención primaria. Estas pruebas pueden completarse antes de las citas, bien por internet o por escrito, bien en el domicilio o en la sala de espera antes de la visita pediátrica. Si una prueba se puntúa antes de la visita, el pediatra puede iniciar la consulta con los resultados en la mano para revisarlos y comentarlos, lo que incluye una descripción del desarrollo y la conducta del niño en comparación con sus compañeros, información general sobre el desarrollo y la conducta del niño, cualquier motivo de preocupación, las derivaciones necesarias y la información que debe compartirse con la guardería o escuela del niño o con otros profesionales de la comunidad, cuando proceda.

Propiedades de las pruebas de cribado

Todas las pruebas expuestas en las tablas 28.3 a 28.5 cumplen los criterios psicométricos aceptados. La prueba sigue unas normas y consta de preguntas o hitos estandarizados en función de si se realiza a través de los padres o en una amplia muestra de niños con un desarrollo típico. Estas normas se utilizan para comparar el resultado de un niño concreto en la prueba con el de la muestra extensa de niños con un desarrollo normal. Además, las pruebas demuestran unos estándares aceptados de *fiabilidad* o capacidad de producir unos resultados uniformes, *validez predictiva* o capacidad de predecir el resultado de la prueba o el desarrollo en un momento posterior,

sensibilidad o exactitud de la identificación del retraso del desarrollo o la discapacidad, y *especificidad* o exactitud de la identificación de los niños que no presentan retraso. Algunas pruebas de cribado son generales y evalúan múltiples esferas del desarrollo o la conducta (en ocasiones llamadas de «banda ancha»). Otras son específicas de un dominio y evalúan una sola esfera del desarrollo (p. ej., lenguaje) o son específicas de un trastorno y están dirigidas a identificar un trastorno específico del desarrollo (en ocasiones llamadas de «banda estrecha»).

MÁS ALLÁ DEL CONTROL Y EL CRIBADO

Evaluación exhaustiva

Cuando se identifica un problema del desarrollo o la conducta mediante el control o el cribado, la función del médico de atención primaria es garantizar que el niño recibe una evaluación diagnóstica adecuada, las pruebas médicas correspondientes y las intervenciones y el tratamiento médico indicados. Tras identificar un problema, se debe realizar una evaluación diagnóstica completa por parte de un profesional con la formación y experiencia necesarias. En caso de problemas del desarrollo, esto puede realizarlo un especialista pediátrico, como un pediatra o neurólogo especializados en el desarrollo neurológico o un pediatra especializado en problemas del desarrollo y la conducta, u otro tipo de profesional especializado en el desarrollo, en función de los recursos de que disponga la comunidad local. Estos profesionales pueden ser puericultores, psicólogos, logopedas, audiólogos, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, muchos de los cuales se encuentran disponibles a través del sistema local de intervención precoz. Por lo general, este tipo de evaluación incluye unas pruebas estandarizadas del desarrollo más detalladas. El médico de atención primaria puede asegurarse de que se completan las evaluaciones de la audición y la visión. En cuanto a los niños con problemas motores, el médico debe prestar especial atención a la evaluación motora y neurológica. Los niños que presenten retrasos del lenguaje deben someterse a una evaluación de las habilidades auditivas, del habla, el lenguaje y el aprendizaje

El pediatra de atención primaria también debe realizar una evaluación médica exhaustiva del niño para identificar las posibles enfermedades asociadas. Hay que realizar una exploración física que incluya la medición del perímetro cefálico para identificar posibles alteraciones del crecimiento y rasgos dismórficos. En los niños con retraso motor y un tono muscular aumentado o normal, se recomienda estudiar la creatina cinasa sérica y la función tiroidea para descartar distrofias musculares y trastornos tiroideos, respectivamente. Si el tono muscular está aumentado, debe plantearse la realización de una resonancia magnética (RM) o la derivación a un neurólogo. En los niños con presunto autismo o discapacidad intelectual (o retraso general del desarrollo) se recomienda realizar una micromatriz genómica y una prueba del cromosoma X frágil (v. cap. 53).

Derivación e intervención

Los niños con retrasos importantes del desarrollo o en los que se identifica un retraso del desarrollo neurológico tienen derecho a una intervención precoz, con servicios terapéuticos dirigidos al desarrollo retrasado o atípico, de la que suelen beneficiarse. La Individuals with Disabilities Education Act (IDEA, ley de educación para individuos con discapacidad) de Estados Unidos establece que todo niño con una discapacidad o un retraso del desarrollo tiene derecho a recibir en su localidad una educación adecuada y los servicios relacionados, incluido el tratamiento, desde el nacimiento en el caso de enfermedades conocidas o situaciones de alto riesgo que dan lugar a dicho retraso o discapacidad, hasta los 21 años de edad. Estas intervenciones mejoran el desarrollo del niño a través de la intervención precoz y del apoyo familiar, así como de una educación pública individualizada con el objetivo de reducir los costes públicos. Por tanto, el pediatra clínico debe derivar a todos los niños con problemas del desarrollo al programa u organismo local de intervención precoz (0-3 años de edad), al programa público de escolarización (a partir de los 3 años) o a los terapeutas locales. Un servicio característico incluye la educación especial para los niños con problemas intelectuales o de aprendizaje, fisioterapia o terapia ocupacional para los niños con retrasos motores, logopedia para los niños con dificultades del lenguaje o de comunicación social y servicios de terapia conductual para los niños con problemas de socialización u otros problemas de conducta.

Del mismo modo, los niños con problemas conductuales específicos deben derivarse a un pediatra o profesionales especializados en salud mental con la formación necesaria para realizar una evaluación exhaustiva y ayudar a la familia a mitigar los problemas o preocupaciones. Algunos de estos profesionales pueden tener formación en pediatría del desarrollo y la conducta, retrasos del desarrollo neurológico, medicina del adolescente, psiquiatría infantil y del adolescente, psicología pediátrica, enfermeros especialistas en salud mental y trabajadores sociales. Esta evaluación se parece a la del desarrollo en cuanto a su objetivo de establecer un diagnóstico y desarrollar un programa de tratamiento que puede incluir tanto la psicoterapia como el tratamiento farmacológico. Los trastornos médicos o del desarrollo asociados deben tenerse en cuenta y evaluarse en profundidad, según sea necesario.

Tratamiento continuado

Los niños con trastornos del desarrollo o la conducta deben identificarse en el hogar médico como *niños con necesidades sanitarias especiales* y el personal del programa clínico, tanto médico como no médico, debe poner en marcha un plan de tratamiento de las enfermedades crónicas. Al hacerlo, el pediatra y la familia deben colaborar para esbozar los objetivos del niño a corto y largo plazo y el plan de tratamiento. Esto incluye un programa de control y seguimiento regular del desarrollo y la conducta del niño, derivaciones, tratamientos y controles para identificar y tratar las comorbilidades médicas, del desarrollo o conductuales que puedan aparecer. Algunos niños y familias necesitan que se les asigne un coordinador asistencial, ya sea en el hogar médico o en un organismo local relacionado. El pediatra u otros miembros del personal del hogar médico deben participar en las actividades de coordinación asistencial según sea necesario y ayudar a la familia y a otros profesionales en la toma de decisiones relativa a la asistencia médica, los tratamientos y los servicios educativos.

También se puede ayudar a la familia durante las fases de cribado y derivación o más tarde, durante la atención continuada, mediante la derivación a los programas de servicios de apoyo, como servicios de relevo, programas de ayuda entre padres y organizaciones de defensa. Algunos niños pueden cumplir los requisitos para beneficiarse de otros programas estatales o federales, como cobertura sanitaria, la seguridad de ingreso suplementario y programas estatales para niños con necesidades sanitarias especiales. Las familias a menudo buscan información, apoyo o conexiones con otras familias con niños con problemas parecidos y encuentran ayuda en las redes locales o nacionales (p. ej., Family Voices, los centros de Family to Family Health Information) y asociaciones específicas de las enfermedades.

Implementación

Los principios y directrices profesionales para el control y cribado del desarrollo y la conducta se han consolidado para identificar a niños con trastornos del desarrollo, incluidos los trastornos específicos de discapacidad intelectual, autismo, trastornos motores y problemas conductuales-emocionales. Estas directrices incluyen algoritmos específicos para ayudar al médico a implementarlas. Sin embargo, los pediatras han referido tener dificultades para ponerlas en práctica, por lo que se han identificado los posibles obstáculos y se han introducido cambios en las políticas para garantizar la implementación del cribado y las derivaciones (véase la bibliografía en línea para consultar las directrices específicas).

Los proyectos de implementación han identificado los factores clave para una incorporación satisfactoria del control y el cribado del desarrollo en la práctica. Para lograr el éxito del cribado en la consulta es necesario contar con un sistema integral que se extienda desde el hogar del niño hasta las labores asistenciales y la visita a la clínica, en lugar de centrarse únicamente en el tiempo que el niño pasa en la consulta. Para ello es necesario contar con personal de apoyo, tanto administrativo como médico, para programar las citas, adelantar el reparto de los cuestionarios e iniciar los procedimientos de control y cribado antes de la visita preventiva. El personal pediátrico debe elegir unas pruebas de cribado que no solo sean válidas para el cribado de las enfermedades específicas para las edades recomendadas, sino que también sean adecuadas para la población a la que se atiende (lo que incluye tener en consideración el nivel de lectura y el idioma). Las pruebas elegidas deben poder completarse por parte del cuidador en poco tiempo y con un coste mínimo. La formación del personal para facturar y codificar la realización de estas pruebas garantiza su reembolso adecuado.

También deben desarrollarse sistemas en la consulta para la derivación y el seguimiento de los niños en los que se han identificado problemas a través del cribado. Esto incluye sistemas de derivación para intervención precoz, terapia comunitaria, profesionales especializados en el desarrollo y especialistas médicos. Los representantes de la consulta o el médico deben establecer relaciones de trabajo con los programas y recursos comunitarios locales para ayudar al niño y a su familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 29

Servicios de cuidados infantiles

Laura Stout Sosinsky y Walter S. Gilliam

En Estados Unidos, aproximadamente la mitad de todos los niños menores de 3 años y el 60-75% de los niños entre 3 y 5 años recibían al menos un servicio de cuidados infantiles distinto del cuidado de los padres en 2012. Los niños pequeños de las madres trabajadoras pasan una media de 36 horas a la semana en una instalación de cuidado infantil.

Son varios los factores que influyen sobre la prestación de servicios de cuidado infantil, relacionados con la demanda familiar, la prestación del servicio y la normativa sobre el niño y la familia. Debido a la progresiva incorporación de las madres al trabajo en todo el mundo, el motivo fundamental por el que la mayoría de las familias utilizan los servicios de cuidado infantil es el apoyo al trabajo de ambos progenitores. Tras el parto, la solución típica entre las madres estadounidenses es el permiso maternal no remunerado. El programa federal de permisos en Estados Unidos admite 12 semanas de permiso laboral protegido no remunerado durante el embarazo o tras el nacimiento, pero solo cubre aproximadamente al 50% de las trabajadoras, ya que en las empresas con menos de 50 trabajadores, con empleados a tiempo parcial y aquellas que trabajan en mercados de trabajo informal están exentas. Cuatro estados y varias ciudades han aprobado leyes de permisos remunerados por motivos familiares.

En parte debido a la carga financiera que supone un permiso maternal no retribuido, muchas madres vuelven al trabajo y sus hijos pueden empezar a acudir a los servicios de cuidado infantil en las primeras semanas tras el nacimiento. En una encuesta sobre la normativa para la ausencia familiar y médica del año 2000, solo el 10% de las encuestadas indicaron haber tomado más de 60 días de permiso maternal. Aproximadamente el 44% de las madres en 2005-2007 estaban trabajando en el momento en que su primer hijo tenía 3-4 meses y aproximadamente el 63% de las madres estaban trabajando en el momento en que su primer hijo tenía 12 meses. Algunas madres reciben ofertas de trabajo si están percibiendo prestaciones gubernamentales tras las reformas del sistema de prestaciones aprobadas por el Congreso de Estados Unidos en 1996. Muchas madres tienen una importante motivación económica, o incluso presión, especialmente en hogares monoparentales, o encuentran un fuerte incentivo para trabajar en la seguridad económica, en el interés y la preferencia a corto y largo plazo, o en todos ellos. El empleo no es el único factor que lleva a utilizar los servicios de cuidado infantil; los niños pequeños de las madres desempleadas pasan una media de 21 horas a la semana en ellos. Muchos padres quieren que sus hijos acudan a estos servicios por los potenciales beneficios que pueda proporcionarles el ambiente escolar desde edades tempranas, especialmente en los preescolares. Por estos motivos, la calidad de los servicios de cuidado infantil es una importante preocupación, aunque varía ampliamente entre los diferentes centros y la prestación de un servicio de alta calidad se considere, en su mayoría, inadecuada.

OFERTA, REGULACIÓN Y USO DE LOS SERVICIOS DE CUIDADOS INFANTILES EN EE.UU

Estructura de los servicios de cuidado infantil

Los servicios de cuidado infantil varían ampliamente y se clasifican en 4 grandes categorías, enumerados de menor a mayor formalidad: 1) cuidado por familiares; 2) cuidado a domicilio por personas no familiares, como niñeras, canguros o *au pairs;* 3) cuidado por familias, en el que el cuidador atiende en sus casas hasta a 6 niños pequeños, incluyendo con frecuencia a niños de diferentes edades, hermanos o los hijos del propio cuidador, y 4) cuidado en centros, proporcionado en instalaciones no residenciales, para niños agrupados en función de la edad.

Los padres utilizan con más frecuencia los cuidados en casa para los lactantes y los niños pequeños, debido en parte a las preferencias, la mayor flexibilidad y disponibilidad y en ocasiones al menor coste. El uso de los servicios proporcionados en centros es superior entre los preescolares (niños de 3 a 5 años). Los centros de cuidado de niños y los programas de educación precoz son administrados por una amplia variedad de empresas y organizaciones, incluidas las compañías y cadenas con fines de lucro, las organizaciones religiosas, los colegios públicos y privados, las organizaciones comunitarias sin ánimo de lucro, las cooperativas y las agencias públicas. Los programas para los **preescolares** (p. ej., Head Start, **guardería**) también pueden desempeñar una función importante en el cuidado de los niños. Aunque estos programas de educación precoz pueden centrarse más en las actividades educativas y con frecuencia solo proporcionan un número limitado de horas de cuidado al día, los aspectos de salud y seguridad implicados con la participación de los niños en programas de educación precoz son similares a los presentados por otros servicios de cuidado de niños en grupo.

Licencia, regulación y acreditación

Los servicios de cuidados infantiles prestados en entornos de mala calidad e inseguros que no satisfacen las necesidades físicas y emocionales básicas de los niños pueden provocar abandono, estrés tóxico, lesiones o incluso la muerte. Los requisitos de licencia y regulación establecen unos criterios mínimos necesarios para proteger la salud y la seguridad de los niños que utilizan estos servicios. Para la mayoría de ellos, los estándares de licencia implican normas básicas de salud y seguridad, como las prácticas sanitarias, las vacunaciones de los niños y del cuidador, el acceso a un profesional sanitario y seguridad de las instalaciones y el equipo, así como las características básicas estructurales y de los cuidadores, como la proporción de niños y personal, el tamaño de los grupos y los requisitos mínimos de educación y experiencia de los cuidadores. La mayoría de los centros de cuidado de niños pequeños y preescolares y muchos responsables de hogares de cuidado en familia están sometidos a **licencias y regulaciones** estatales. Todos los estados cuentan con regulaciones para estos centros, así como el Distrito de Columbia, y la mayoría de los estados regulan a los proveedores de servicios de cuidados infantiles en la familia*. Los programas de cuidados infantiles que están sujetos a las licencias deben cumplir los requisitos de su estado para funcionar legalmente. Muchos proveedores de cuidados iniciales y del sistema educativo están sujetos al control de numerosos organismos y organizaciones.

Muchos proveedores de estos servicios están exentos por ley de los requerimientos de licencia. Sin embargo, la reforma de 2014 de la ley Child Care Development Block Grant (CCDBG; ley de subvenciones en bloque para el cuidado y desarrollo infantil) exigía a los estados y territorios ampliar el control de los proveedores exentos por ley para proteger la salud y la seguridad de los niños que recibían unos servicios subvencionados de cuidados infantiles. Las exenciones para los diferentes tipos de programas varían en función del estado. Los hogares de menor tamaño (3-4 niños atendidos) normalmente están exentos de licencia, incluyendo a los cuidadores parientes, amigos y vecinos así como niñeras, canguros y *au pairs*. Estos cuidadores pueden no estar sometidos a ninguna regulación, y algunos ni siquiera piensan que estén ofreciendo «cuidado infantil». Un número menor de niños (4 o más) son atendidos en hogares de mayor tamaño, normalmente por cuidadores no parientes. Dependiendo del estado, los hogares de cuidado en familia pueden estar exentos en caso de cuidar de pocos niños, y los de gran tamaño/grupales pueden estar exentos si están abiertos a tiempo parcial. A diferencia de las normas de exención para los cuidadores en familia, que están normalmente basados en su tamaño, los centros con frecuencia están exentos si están supervisados por otras organizaciones como escuelas, iglesias o gobiernos locales, y por tanto tienen cierto control externo. Muchas de estas entidades proporcionan programas de Head Start o preescolares durante parte del día o de la semana, y aproximadamente la mitad de estos estados también eximen de forma explícita a estos programas a tiempo parcial.

Los hogares y centros que requieren licencia estatal se enfrentan a requisitos diferentes, lo cual puede tener un impacto directo sobre la calidad de las experiencias de los niños. El tamaño varía mucho entre los 2 tipos de contextos, y dichas diferencias de tamaño se transforman en regulaciones en función del número máximo de niños que pueden ser atendidos en un grupo y el número de adultos que deben estar presentes. El tamaño máximo de grupo más frecuentemente requerido por los estados en los centros es de 8 para los lactantes, 12 para los niños pequeños y 20 para los preescolares; los centros pueden tener varias aulas de estos tamaños. La normativa regula explícitamente la ratio admisible de niños y adultos. Las ratios más frecuentes son de 4:1 en lactantes; 6:1 en los niños pequeños y 10:1 en preescolares, lo cual significa que normalmente habrá 2 adultos en cada grupo. En cambio, otros estados permiten unas ratios de 5:1 o 6:1 para niños de 9 meses de edad o menos. Además, los requisitos de la ratio niño/personal en la mayoría de los estados aumentan a medida que aumenta la edad de los niños; para los niños de 27 meses, solo unos pocos estados permiten unas ratios de 4:1.

Los estados regulan los **hogares** en 2 categorías, pequeños y grandes, con máximos habituales de 6 y 12 respectivamente (incluidos los hijos del cuidador). Más del 75% de los hogares con licencia pertenecen a la categoría de pequeño tamaño. Por tanto, el tamaño total de un hogar típico es más pequeño que solo un aula en un centro. Los estados especifican con menor frecuencia las ratios niño/adulto en los hogares, dado que muchos de ellos tienen un cuidador que atiende a todos los niños. Algunos estados restringen el número de niños pequeños que pueden ser atendidos o proporcionan ratios de forma explícita (especialmente en los hogares de gran tamaño), aunque estas restricciones varían ampliamente en los distintos estados.

*La normativa más reciente sobre las licencias estatales y en los territorios se puede consultar en https://childcareta.acf.hhs.gov/resource/state-and-territory-licensing-agencies-and-regulations.

Las condiciones de salud y seguridad pueden no ser satisfactorias en los lugares sin licencia. En la mayoría de los estados los estándares de licencia y regulación son inadecuados para promover un desarrollo óptimo del niño, y en muchos estados los estándares son tan bajos que ponen en peligro su salud y su seguridad. Por tanto, incluso los centros con licencia pueden estar proporcionando un cuidado a niveles muy por debajo de las recomendaciones profesionales. Una pequeña proporción de cuidadores son acreditados por la National Association for the Education of Young Children (NAEYC) y la National Association for Family Child Care (NAFCC) u otras organizaciones porque voluntariamente cumplen los estándares recomendados por los profesionales en cuanto a la alta calidad y la adecuación para el desarrollo. El proceso de acreditación va mucho más allá de las prácticas de salud y seguridad y las características estructurales y de los cuidadores para analizar la calidad de las interacciones niño-cuidador, que son esenciales para el desarrollo del niño, según se describe en la siguiente sección. Los estudios indican que los programas de cuidado infantil que completan voluntariamente la acreditación por la NAEYC mejoran su calidad y proporcionan un ambiente que facilita más el desarrollo global de los niños. Sin embargo, solo el 10% de los centros y el 1% de los hogares de cuidado en familia están acreditados. Esto se debe en parte a la falta de conocimientos, recursos e incentivos para mejorar la calidad de los servicios, pero también a los gastos a los que se enfrentan los proveedores en el proceso y a la insuficiente capacidad de las organizaciones de acreditación.

Las agencias de licencia de servicios de cuidado infantil están desempeñando una función más importante en diferentes iniciativas diseñadas para mejorar la calidad del trabajo en el cuidado infantil a través de la infraestructura de los cuidados iniciales y del sistema educativo. Varios estados cuentan con iniciativas de calidad denominadas *sistemas de evaluación y mejora de la calidad (QRIS),* como estrategias escalonadas de calidad (p. ej., sistemas de reembolso escalonado para los cuidadores participantes que logren los niveles de calidad más allá de los requisitos básicos para la licencia), financiación pública para facilitar la acreditación, sistemas de desarrollo profesional y evaluaciones y asistencia técnica para los programas.

EL PAPEL DEL CUIDADO INFANTIL EN LA SALUD Y EL DESARROLLO INFANTILES

Características del cuidado infantil y su asociación con los resultados en el desarrollo de los niños

El **cuidado infantil de alta calidad** se caracteriza por las interacciones cálidas, solícitas y estimulantes entre los niños y los cuidadores. En las interacciones de alta calidad los cuidadores expresan sentimientos positivos al relacionarse con los niños, están emocionalmente implicados, comprometidos y se mantienen alerta de sus necesidades y sensibles y solícitos a sus iniciativas, hablan directamente a los niños de manera elaborada y estimulante a la vez que apropiada para la edad y hacen preguntas y animan las ideas y la verbalización de los niños. Las características estructurales de calidad de la infraestructura, incluida la proporción de niños y adultos, el tamaño del grupo y la educación y la experiencia de los cuidadores, actúan indirectamente sobre los resultados de los niños facilitando interacciones niño-cuidador de alta calidad. Sería difícil incluso para el cuidador más sensible y estimulante proporcionar interacciones de alta calidad a cada niño si fuera el único cuidador para 10 niños pequeños.

Las prácticas utilizadas en los centros de cuidados infantiles pueden apoyar o socavar el potencial de los cuidadores para proporcionar unas interacciones individualizadas de gran calidad con los niños pequeños a su cuidado y para respaldar su desarrollo. La práctica del **cuidador principal** consiste en asignar a un profesor la responsabilidad principal del cuidado de un grupo pequeño de niños dentro del contexto de un grupo más amplio; este profesor asume la función de proporcionar unos cuidados deliberados e individuales para las necesidades diarias de los niños y establecer relaciones con los niños a su cargo y sus familias. Esta práctica es coherente con las investigaciones que demuestran que los lactantes que experimentan unos cuidados estables, constantes, sensibles y reactivos por parte de sus cuidadores primarios desarrollan más relaciones de **apego seguro** (v. caps. 18, 19 y 22) y tienen unos resultados del desarrollo más positivos. Para poder aplicar la estrategia del cuidador principal, los centros deben contar con unas ratios entre niños y personal y unos acuerdos de dotación de personal compatibles con esta práctica. Los requisitos de la ratio niño/personal para obtener la licencia en varios estados (p. ej., 4:1 para los niños de 6 a 9 meses) son compatibles con unos acuerdos de dotación de personal que permitan crear y mantener unas relaciones de cuidadores principales, pero las ratios de otros estados son mucho mayores y aumentan más aún para los lactantes o los niños pequeños.

La calidad, así como la cantidad, el tipo de infraestructura y la estabilidad que experimentan los niños pequeños contribuyen a su desarrollo. El cuidado de los niños fuera de casa no afecta al vínculo madre-hijo. La baja calidad, la mayor cantidad o los múltiples cambios en el cuidado fuera de casa solo predicen una mayor probabilidad de un vínculo inseguro cuando se combina con una baja sensibilidad y respuesta maternas.

Ajustando por factores familiares (ingresos, nivel educativo, raza/etnia de los padres, estructura familiar, sensibilidad de los padres), la calidad del cuidado infantil es un factor singular y constante, aunque modesto, asociado a resultados en el niño en la mayoría de los aspectos del desarrollo. Sin embargo, el tipo de centro en el que se proporciona dicho cuidado tiene efectos singulares, controlando la calidad, ya que muchos estudios demuestran que el cuidado en centros se asocia a un mejor rendimiento lingüístico y preacadémico que el cuidado en hogares. Las horas por semana que son atendidos también pueden tener efectos singulares, pero los hallazgos son variables, ya que algunos estudios muestran pequeñas asociaciones entre mayor cantidad y mayores problemas de conducta y otros no encuentran asociaciones en la mayor parte de los niños. La **inestabilidad** en el cuidado infantil (a lo largo del día, como en el caso de personal a turnos o múltiples tipos de cuidados, o a lo largo del tiempo, con cambios frecuentes del personal o del tipo de cuidado) tiene efectos negativos sobre el lenguaje del niño y problemas por internalización. Además, dado que las entidades de cuidado infantil tienen de forma natural un conjunto de características de calidad, que son una mezcla de indicadores de baja y alta calidad, el conjunto de características de una organización de cuidado infantil puede ser otra forma significativa de que los padres consideren los efectos potenciales de un tipo de cuidado sobre su hijo.

Cuando un pediatra habla con los padres sobre la organización del cuidado de su hijo, también es importante considerar las características individuales del niño, los problemas de salud, su temperamento e incluso las respuestas fisiológicas al ambiente. Como en todos los entornos, el cuidado infantil puede ser experimentado de forma distinta por cada niño. Un entorno medio puede compensar con frecuencia las capacidades reguladoras de la mayoría de los niños, pero cuando un ambiente carece de un apoyo adecuado para las necesidades singulares de un niño, puede que el desarrollo saludable de este se vea comprometido. Algunos niños pueden ser más vulnerables al cuidado infantil de mala calidad (o especialmente receptivos al de buena calidad), como los niños con temperamentos difíciles o miedosos, en particular si su ambiente familiar presenta más factores de riesgo, como la pobreza o una alta conflictividad con los padres.

Varios estudios de gran tamaño han confirmado que la mayoría de los cuidados a niños en EE.UU. son de calidad «de mediocre a mala». En un estudio se encontró que solo el 14% de los centros (el 8% del cuidado de los lactantes fuera de casa) proporcionaba un cuidado apropiado para el desarrollo de los niños, mientras que el 12% tenía una puntuación a niveles mínimos que comprometían la salud y la seguridad (el 40% en el caso del cuidado de los lactantes). En otro estudio, el 58% de los hogares de cuidado en familia durante el día proporcionaba un cuidado adecuado o de custodia y solo el 8% proporcionaba un buen cuidado. Los niños con mayor riesgo familiar pueden tener mayor probabilidad de recibir un cuidado infantil de calidad inferior al estándar. Muchos niños de familias de bajo riesgo también reciben cuidados de menor calidad y a pesar de las ventajas de su domicilio estos niños pueden no estar protegidos frente a los efectos negativos del cuidado de baja calidad.

Es difícil encontrar un cuidado infantil asequible, accesible y de alta calidad. Las familias de clase media gastan aproximadamente el 6% de sus ingresos anuales en ello, mientras que las familias pobres gastan aproximadamente el 33% (similar a los gastos de la vivienda).El cuidado de los lactantes y los niños pequeños es especialmente caro, con menor disposición de horarios. Para un matrimonio con hijos, el coste medio de un centro de cuidado infantil a tiempo completo para un lactante varía entre el 7% y aproximadamente el 19% de los ingresos medios del estado, en función del lugar. En 38 estados, el coste de los cuidados de lactantes supera el 10% de la mediana de ingresos estatales para una familia biparental. El coste medio de un centro para un niño de 4 años supera el 10% de los ingresos medios por hogar en 21 estados y el Distrito de Columbia. Para los padres solteros, el coste medio de la atención de un lactante en un centro supera el 25% de los ingresos medios en todos los estados. El coste medio del cuidado infantil en familia es solo ligeramente inferior.

Además del estrés que supone hacer frente a este importante gasto, muchos padres se preocupan de que sus hijos se puedan sentir infelices en los grupos, sufran separación de los padres o puedan ser sometidos a abandono o malos tratos. Esta preocupación es especialmente probable entre los padres con bajos ingresos y más factores de riesgo, menos recursos y menor disposición de opciones de alta calidad. Los padres son los compradores pero no los que reciben los cuidados y no están en la mejor posición como para juzgar su calidad. Muchos padres son usuarios del cuidado infantil por primera vez con escasa experiencia y necesidades muy inmediatas y seleccionan el servicio en un mercado que hace poco por proporcionarles información útil sobre las posibilidades de cuidado infantil. En muchos estados se están realizando esfuerzos para mejorar la calidad y proporcionar esta información

a los padres, pero varios estados no tienen un sistema de clasificación e información de calidad y los programas en los estados en los que sí lo tienen todavía están iniciándose y no se dispone de una evaluación de su eficacia. Para informarles sobre sus decisiones en este tema los padres pueden dirigirse al pediatra de su hijo como el único profesional con experiencia en el desarrollo de los niños con el que tienen un contacto regular y conveniente.

Es habitual que a los pediatras les pidan que aporten información sobre la salud de los niños en los ámbitos de cuidados infantiles fuera del hogar. La American Academy of Pediatrics, la American Public Health Association y el National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Education han elaborado unos **estándares y directrices,** que se expresan en la publicación *Stepping Stones to Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards—Guidelines for Early Care and Education Programs* (3.ª ed., 2013). La publicación *Caring for Our Children Basics* (2014), que está basada en el documento original, refleja los estándares **mínimos** de salud y seguridad de los que, según los expertos, debería disponerse para cuidar de niños en un lugar ajeno a su hogar. La finalidad de las directrices es servir como recurso para los estados y otras entidades al trabajar para mejorar los estándares de salud y seguridad para la concesión de licencias y para los sistemas de mejora de la puntuación de la calidad. Las directrices incluyen apartados en los que se hace referencia a actividades del programa dirigidas a lograr un desarrollo saludable (p. ej., control del desarrollo de los niños, obtención de consentimiento para los cribados del desarrollo y la conducta adecuadas a cada edad), la promoción y la protección de la salud (p. ej., oportunidades activas para realizar actividades físicas, prácticas de sueño seguro y reducción del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante [SMSL], cambio de pañales y procedimientos de higiene de manos, procedimientos de urgencia, identificación y comunicación del posible maltrato, abandono y explotación infantiles) y la nutrición y los servicios de comidas (p. ej., cuidado de niños con alergias alimentarias; preparación, administración y conservación de leche materna).

Con mucha frecuencia, los padres y cuidadores preguntan a los pediatras acerca de los niños enfermos, la exposición y prevención de riesgos y el apoyo de niños con necesidades especiales en el contexto de los cuidados infantiles. En los apartados siguientes se ofrecen unas directrices sobre estos aspectos.

Niños enfermos

Cuando los niños están enfermos pueden ser excluidos de los servicios de cuidado infantil, y esa exclusión debe realizarse siguiendo determinadas condiciones. La publicación *Stepping Stones* contiene directrices y recomendaciones sobre las condiciones que se han de dar para que los niños enfermos deban o no ser excluidos de los programas de grupo. Las leyes estatales normalmente reflejan estas recomendaciones, pero pueden ser más estrictas en algunos estados. En *Caring for Our Children Basics* (2014) se resumen las directrices para la inclusión, exclusión o rechazo de los niños en función de los signos o síntomas o de las enfermedades que presenten (tabla 29.1).

El cuidador/maestro debe determinar si la enfermedad 1) impide al niño participar cómodamente en las actividades, 2) provoca la necesidad de unos cuidados superiores a los que el personal puede proporcionar sin poner en peligro la salud y seguridad de otros niños, 3) plantea un riesgo de contagio de enfermedades dañinas a otras personas o 4) provoca fiebre y cambios de conducta u otros signos y síntomas (p. ej., dolor de garganta, exantema, vómitos, diarrea). Cualquier niño menor de 6 meses con una temperatura (axilar) superior a 37,8 °C sin motivo aparente debe ser sometido a una evaluación médica. Cualquier lactante menor de 2 meses que presente fiebre debe recibir atención médica inmediata.

La mayoría de las familias necesita organizarse para mantener a los niños enfermos en casa, como permanecer en esta en lugar de ir a trabajar o recurrir a un cuidador alternativo de apoyo. Los servicios alternativos fuera del domicilio para los niños enfermos son relativamente infrecuentes, pero pueden comprender bien 1) la atención en el propio centro infantil, si ofrece servicios especiales diseñados para el cuidado de niños enfermos (en ocasiones llamados **modelo enfermería** o **guardería de enfermos**), o 2) el cuidado en un centro que atiende solo a niños con enfermedades o situaciones temporales de enfermedad. Aunque es importante que dichos servicios hagan énfasis en la prevención del contagio de la enfermedad, un estudio no encontró la transmisión adicional de enfermedades contagiosas en los niños que acuden a un centro de enfermos. El impacto del cuidado en grupo de niños enfermos sobre su salud posterior y sobre la salud de sus familias y la comunidad es desconocido.

Caring for Our Children Basics también ofrece directrices para el control de brotes de enfermedades infecciosas y excluir a cualquier niño o miembro del personal que pueda contribuir al contagio de la enfermedad, que no esté correctamente vacunado cuando se produzca un brote de una enfermedad evitable mediante la vacunación o cuando el patógeno en circulación conlleve un mayor riesgo para una persona.

Cuidado infantil y salud del niño

Un número desproporcionado de **SMSL** se produce en los centros de cuidado de niños o en hogares de cuidado de niños en familia (aproximadamente el 20%). Los lactantes que duermen boca arriba en sus casas pero fuera de ellas duermen boca abajo tienen un mayor riesgo de SMSL. Los cuidadores y los padres deberían ser informados de la importancia de colocar a los niños boca arriba para dormir (v. cap. 402).

Los niños que acuden a los servicios de cuidado infantil también tienen una edad que les confiere un riesgo elevado de adquirir **enfermedades infecciosas.** La participación en un grupo aumenta el grado de exposición. Los niños en estos centros tienen una mayor incidencia de enfermedad (infecciones de la vía respiratoria superior, otitis medias, diarrea, infecciones por hepatitis A, problemas cutáneos y asma) que aquellos atendidos en sus domicilios, especialmente en los años preescolares. Estas enfermedades no tienen consecuencias adversas a largo plazo. Los cuidadores que siguen adecuadamente las recomendaciones de la normativa sobre cuidado infantil de lavado de manos, cambio de pañales, manipulación de alimentos y tratamiento de las enfermedades de los niños pueden reducir las enfermedades contagiosas.

Existe controversia sobre si la asistencia del niño a estos centros sirve como factor de riesgo o protector para el asma. Un estudio transversal encontró que los preescolares en los servicios de cuidado infantil tenían un riesgo aumentado de resfriado común y de otitis media, y los niños que comenzaban a acudir después de los 2 años de edad tenían un mayor riesgo de desarrollar otitis media recurrente y asma. Sin embargo, un estudio longitudinal encontró que los niños expuestos a niños mayores en casa o a otros niños del centro durante los primeros 6 meses de vida tenían menos probabilidad de tener sibilancias frecuentes entre los 6 y los 13 años, lo cual sugiere que la asistencia a la guardería podría proteger frente al desarrollo de asma y sibilancias frecuentes posteriormente durante la infancia. Un seguimiento a 10 años de una cohorte de recién nacidos no encontró asociación entre la asistencia a los servicios de cuidado infantil y las infecciones respiratorias, el asma, la rinitis alérgica o la reactividad a las pruebas cutáneas. Otro estudio encontró que en el primer año de la escuela elemental, los niños que habían asistido a los servicios de cuidado infantil faltaban menos al colegio, tenían la mitad de episodios de asma y menos enfermedades respiratorias agudas que sus compañeros que nunca habían acudido a estos servicios. Estos resultados quizá estén relacionados con la protección frente a la enfermedad respiratoria como consecuencia de una exposición temprana o de un desplazamiento del pico de enfermedad asociado a la edad, aunque puede influir la selección de los niños con tendencia a la enfermedad para su cuidado en casa. Otros factores también pueden tener relevancia en este tema, como el hecho de que los niños en los centros están expuestos potencialmente a menos tabaquismo pasivo que los niños en su casa.

Cuidado de los niños con necesidades especiales

Las necesidades de los niños con discapacidades mentales, físicas o emocionales que, debido a su enfermedad crónica, precisan cuidados e instrucciones concretas pueden requerir una especial atención cuando participan en la mayoría de los servicios de cuidado infantil. Las recomendaciones de estos servicios para los niños con discapacidades apuestan por el apoyo de los niños en su ambiente natural, incluyendo el centro de cuidado infantil. Además, la Americans with Disabilities Act y la Sección 504 de la Rehabilitation Act de 1973 prohíben la discriminación de los niños y adultos con discapacidades, requiriendo un acceso equitativo a los programas y servicios ofertados.

Aunque muchos cuidadores y centros infantiles no están preparados para identificar o administrar servicios para los niños con necesidades especiales, el cuidado de estos niños podría ser utilizado para proporcionarles servicios de apoyo y para conectar las familias con los servicios, como la intervención precoz y las derivaciones al médico. Además, los pediatras pueden recurrir a los cuidadores para obtener datos importantes con el fin de evaluar el bienestar del niño, ya que estos cuidadores tienen un contacto diario intenso con él y pueden tener una comprensión amplia y profesional de su desarrollo normal. Por ejemplo, un cuidador puede ser el primero en identificar un potencial retraso del lenguaje en un niño. Los cuidadores también son compañeros necesarios y valiosos en el desarrollo y la administración de los planes de los servicios de intervención precoz.

Los niños con necesidades especiales pueden ser candidatos a los servicios incluidos en la **Individuals with Disabilities Education Act** (**IDEA,** ley para la educación de personas con discapacidades; v. caps. 48 y 51). El objetivo de esta ley es proporcionar «educación pública gratuita adecuada», independientemente de la discapacidad o la enfermedad crónica, a todos los niños elegibles de hasta 21 años en un ambiente natural y/o menos restrictivo. Los niños elegibles comprenden aquellos con discapacidades mentales, físicas o

Tabla 29.1 Trastornos que pueden o no requerir la exclusión de los servicios de cuidado infantil en grupo

TRASTORNOS QUE REQUIEREN EXCLUSIÓN	COMENTARIOS
Si se cumple cualquiera de estos 3 criterios clave para la exclusión de niños enfermos, el niño debería ser excluido de forma temporal, independientemente del tipo de enfermedad:	
Enfermedad que impide que el niño participe de forma cómoda en las actividades según determine su cuidador	Los proveedores de los servicios deberían especificar en sus normativas, aprobadas por el consultor sanitario del servicio, qué nivel de gravedad de la enfermedad puede tratar el centro y qué tipo de enfermedades se asumirán: • El grado 1 de gravedad incluye a los niños cuyo estado de salud se acompaña de un elevado interés y una completa participación en las actividades asociadas con ausencia de síntomas de enfermedad (p. ej., niños que se están recuperando de una conjuntivitis infecciosa aguda, un exantema o la varicela), pero que requieren un tiempo de recuperación más largo • El grado 2 de gravedad comprende a los niños cuyo estado se acompaña de un nivel medio de actividad debido a los síntomas (p. ej., niños con fiebre baja, niños al inicio de una enfermedad, niños en el periodo inicial de recuperación de la enfermedad) • El grado 3 de gravedad consiste en los niños cuyo estado de salud se acompaña de un nivel bajo de actividad debido a los síntomas, que impiden en gran medida la participación
Enfermedad que requiere un cuidado superior a la que el personal cuidador puede proporcionarle sin comprometer la salud y la seguridad de los otros niños según determine el cuidador del niño	
Enfermedad que supone un riesgo de contagio de enfermedades dañinas para otros	
Además de los criterios clave previos, se recomienda una exclusión temporal cuando el niño tiene cualquiera de los siguientes procesos:	
Fiebre (temperatura oral superior a 38 °C, rectal superior a 38,9 °C o axilar superior a 37,8 °C o medida por un método equivalente) y cambios en el comportamiento u otros signos y síntomas (p. ej., dolor de garganta, exantema, vómitos, diarrea)	Acompañado de cambios de comportamiento u otros signos o síntomas de la enfermedad hasta que la evaluación médica profesional considere que el niño puede ser incluido en el servicio
Cambio brusco en el comportamiento incluyendo el letargo/falta de respuesta, la irritabilidad inexplicada o el llanto persistente, la dificultad respiratoria o un exantema que se extiende rápidamente	Hasta que la evaluación por parte de un médico considera que el niño puede ser incluido en el centro
Diarrea (definida como deposiciones acuosas o poco formadas que no se asocian a cambios en la dieta). Se requiere exclusión en todos los niños que utilizan pañales cuyas deposiciones no se contienen en los mismos y en los que controlan esfínteres si la diarrea ensucia la ropa interior o el resto de la ropa	Puede producirse la readmisión tras la diarrea cuando los niños con pañales contienen las heces en los mismos (incluso si las deposiciones siguen siendo blandas) y cuando los niños que controlan esfínteres son continentes. Las siguientes son circunstancias especiales que requieren criterios específicos de exclusión: • La infección por *Escherichia coli* productora de toxina o por *Shigella*, hasta que las heces estén formadas y 2 coprocultivos obtenidos con 24 horas de diferencia sean negativos • La infección por *Salmonella* serotipo *typhi*, hasta que se resuelva la diarrea y, en niños menores de 5 años, se obtengan 3 coprocultivos negativos con intervalos de 24 horas
Sangre o moco en las heces	No explicado por cambios en la dieta, fármacos o heces de consistencia dura
Vómitos	Dos o más episodios de vómitos en las 24 horas previas, a menos que se haya determinado que el vómito tenga una causa no infecciosa y el niño esté adecuadamente hidratado
Dolor abdominal	Persistente (durante más de 2 horas) o intermitente asociado a fiebre u otros signos y síntomas
Úlceras bucales con babeo	A menos que un profesional sanitario o el departamento sanitario local determine que el niño no es contagioso
Exantema con fiebre o cambios de comportamiento	Hasta que un médico determine que estos síntomas no indican una enfermedad contagiosa
Tuberculosis activa	Hasta que un profesional sanitario o el departamento sanitario local afirme que el niño recibe un tratamiento adecuado y puede volver
Impétigo	Hasta que se inicia el tratamiento
Faringitis estreptocócica (u otra infección estreptocócica)	Hasta 24 horas tras el inicio del tratamiento
Conjuntivitis purulenta	Definida como conjuntiva rosada o roja con secreción ocular blanquecina o amarillenta, hasta que se inicie un tratamiento
Pediculosis (piojos)	Hasta finalizar el primer tratamiento *Nota:* es adecuada la exclusión al final del día
Sarna	Hasta que se haya completado el tratamiento

(Continúa)

Tabla 29.1 Trastornos que pueden o no requerir la exclusión de los servicios de cuidado infantil en grupo *(cont.)*

TRASTORNOS QUE REQUIEREN EXCLUSIÓN	COMENTARIOS
Virus varicela zóster	Hasta que todas las lesiones se hayan secado y cubierto con costra (generalmente 6 días después del inicio del exantema)
Rubéola	Hasta 6 días tras el inicio del exantema
Tos ferina	Hasta 5 días después de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado
Parotiditis	Hasta 5 días después del inicio de la inflamación de la glándula parótida
Sarampión	Hasta 4 días tras el inicio del exantema
Virus de la hepatitis A	Hasta 1 semana tras el inicio de la enfermedad o la ictericia si los síntomas del niño son leves o según se establezca por el departamento sanitario
Cualquier niño que el departamento sanitario local determine que esté contribuyendo a la transmisión de la enfermedad durante un brote	
TRASTORNOS QUE NO REQUIEREN EXCLUSIÓN	**COMENTARIOS**
Catarros comunes, rinorrea	Independientemente del color y la consistencia de la secreción nasal
Tos no asociada a enfermedad infecciosa o fiebre	
Secreción acuosa, amarillenta, blanquecina o que forma costras sin fiebre, dolor ocular o enrojecimiento del párpado	
Presencia de bacterias o virus en la orina o en las heces en ausencia de síntomas de enfermedad (p. ej., diarrea)	Las excepciones incluyen a los niños infectados por microorganismos altamente contagiosos capaces de causar enfermedades graves
Ojo rojo (conjuntivitis bacteriana) con enrojecimiento palpebral tras el sueño	Si 2 niños no emparentados en el mismo programa tienen conjuntivitis, el microorganismo que causa la conjuntivitis puede tener un mayor riesgo de transmisión y debería consultarse a un profesional sanitario
Fiebre sin signos o síntomas de enfermedad en niños de más de 6 meses independientemente de si se ha administrado paracetamol o ibuprofeno	Si el niño se comporta normalmente pero tiene fiebre inferior a 38,9 °C por vía rectal o equivalente, el niño debería ser vigilado, pero no requiere ser excluido solo por la fiebre
Exantema sin fiebre y sin cambios del comportamiento	
Piojos o liendres	La exclusión para el tratamiento de una infestación activa por piojos puede retrasarse hasta el final de la jornada
Tiña	La exclusión para su tratamiento puede retrasarse hasta el final de la jornada
Molluscum contagiosum	No requiere exclusión o cobertura de lesiones
Candidiasis bucal (es decir, manchas o placas blancas en la boca o en las mejillas o encías)	
Quinta enfermedad	Una vez que el exantema ha aparecido
Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) sin infección o enfermedad que requiere exclusión por otros motivos	Los portadores conocidos de SARM o los individuos colonizados no deberían ser excluidos
Infección por citomegalovirus	
Infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)	
Infección por VIH	
Niños asintomáticos que hayan sido evaluados previamente y se haya encontrado que presentan microorganismos potencialmente contagiosos en las heces	Los niños que sean continentes fecales o que tengan pañales con heces formadas que se contienen en los mismos pueden volver al centro
Niños con infecciones crónicas que pueden incluirse en el programa según los requerimientos legales federales de la Americans with Disabilities Act (ADA)	La ADA requiere que los programas de cuidado infantil admitan razonablemente a los niños con discapacidades y/o enfermedades crónicas, considerando a cada niño de forma individual

Adaptada de la American Academy of Pediatrics (AAP), American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education: *Stepping stones to caring for our children: national health and safety performance standards—guidelines for early care and education programs*, ed 3, Elk Grove Village, IL, 2013, AAP, pp 46–52. http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/.

emocionales que, debido a su discapacidad o enfermedad crónica, requieren una instrucción especial para aprender. Como parte de estos servicios debe desarrollarse un plan formal de intervención por los cuidadores del centro, las familias de los niños y los profesionales sanitarios que atienden al niño. Existen fondos federales disponibles para poner en práctica un sistema de colaboración para intervención precoz de los servicios para los lactantes y niños pequeños elegibles desde el nacimiento hasta los 3 años y sus familias. Estos servicios incluyen el cribado, la valoración, la coordinación del servicio y el desarrollo integrado de un **plan de servicio individualizado para la familia (PSIF).** El PSIF describe los servicios de intervención precoz para el lactante o el niño pequeño y la familia, incluyendo el apoyo familiar y las necesidades sanitarias, terapéuticas y educativas del niño. La comprensión de las rutinas del niño y las oportunidades y actividades de la vida diaria, como la comida, el juego, la interacción con otros y el trabajo de las habilidades del desarrollo son cruciales para potenciar la capacidad del niño de lograr los objetivos funcionales del PSIF. Por tanto, es fundamental que los cuidadores estén implicados en el desarrollo o la revisión del PSIF, con consentimiento de los padres. Los cuidadores también deberían estar familiarizados con el PSIF del niño y comprender su papel y los recursos disponibles para apoyar a la familia y a ellos mismos.

Además, el IDEA proporciona apoyo a los niños preescolares elegibles para recibir servicios a través del distrito escolar local. Estos servicios comprenden el desarrollo de un **programa individualizado de educación (PIE),** cuya realización es responsabilidad de la agencia local de educación en un colegio público o privado. Como con los PSIF, los cuidadores deberían familiarizarse con las necesidades especiales del preescolar según se

Tabla 29.2 Recursos sobre cuidado infantil

ORGANIZACIÓN	PATROCINADOR	PÁGINAS WEB E INFORMACIÓN DE CONTACTO
Child Care Aware	Child Care Aware of America (previamente National Association of Child Care Resource and Referral Agencies)	http://www.childcareaware.org
Healthy Child Care America	American Academy of Pediatrics (AAP)	http://www.healthychildcare.org
National Association for the Education of Young Children (NAEYC)		http://www.naeyc.org
National Association for Sick Child Daycare (NASCD)		http://www.nascd.com
National Resource Center for Health and Safety in Child Care and Early Education (NRC)		http://www.nrckids.org Para el informe de 2013 de la AAP, APHA y NRC, *Stepping Stones to Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Early Care and Education Programs*, ed 3, ir a: http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/
Office of Child Care (OCC)	U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families	http://www.acf.hhs.gov/programs/occ
Office of Child Care Technical Assistance Network (CCTAN)	U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, Office of Child Care	https://childcareta.acf.hhs.gov/

haya identificado en el PIE y pueden participar, con el consentimiento de los padres, en el desarrollo del PIE y sus reuniones de evaluación. En los niños que presenten o puedan presentar riesgo de retraso del desarrollo, es importante un diagnóstico para obtener y coordinar servicios y una evaluación posterior. Los pediatras pueden aliarse con los cuidadores para realizar cribados y controlar el comportamiento y el desarrollo de los niños.

FUNCIÓN DE LOS PEDIATRAS EN EL CUIDADO DE LOS NIÑOS

Consejos a los padres sobre la selección del tipo de cuidado infantil

La orientación profesional organizada para elegir el tipo de cuidado infantil es insuficiente. Los pediatras pueden ayudar a los padres a comprender la importancia de unos cuidados de gran calidad para el desarrollo de su hijo describiéndoles estos cuidados y proporcionando derivaciones y consejos para encontrar y seleccionar un centro de alta calidad (tabla 29.2). Además, los pediatras pueden ayudar a los padres a determinar cómo ajustar los cuidados infantiles para cumplir mejor las necesidades específicas de su hijo (p. ej., alergias, hábitos de comida y sueño, temperamento y capacidades para regular el estrés). Para la mayoría de los padres es difícil encontrar el servicio de cuidado que puedan pagar, al que puedan acceder, considerar y aceptar como un buen ambiente para su hijo, y a muchos de ellos, este proceso les resulta estresante. Numerosos padres también están preocupados sobre cómo se desenvolverá su hijo en un centro de cuidado infantil (p. ej., ¿se sentirá mal en un grupo, sufrirá la separación de sus padres o incluso será sometido a abandono o malos tratos?). Estas preocupaciones son especialmente probables entre los padres con bajos ingresos y menores recursos familiares y comunitarios. Algunos padres pueden considerar el cuidado infantil solo como un servicio de «canguro» y pueden no tener en cuenta las consecuencias para el desarrollo cognitivo, lingüístico y social de su hijo por centrarse exclusivamente en que el niño esté en un ambiente seguro y cálido. Es menos probable que estos padres seleccionen un sistema de cuidado de alta calidad, lo cual es especialmente problemático si la familia se enfrenta a retos socioeconómicos que ya les confieren un riesgo de recibir un cuidado de baja calidad para sus hijos. Para estos padres es fundamental destacar la importancia de la calidad y sus implicaciones para el desarrollo cognitivo, lingüístico y del comportamiento y para la preparación para el colegio.

Consejo a los padres sobre los aspectos sanitarios del cuidado infantil

Los padres deberían ser aconsejados para asegurar que los cuidadores pongan a los niños a dormir boca arriba para evitar el SMSL. Además, los pediatras deberían destacar la importancia de seguir los programas de vacunación; la mayoría de los estados requieren su cumplimiento para que los niños participen en los centros de cuidado infantil en grupo con licencia.

Cuando los niños estén enfermos, a los padres se les debería aconsejar seguir las recomendaciones para la inclusión y la exclusión de los niños (v. tabla 29.1). Los padres pueden no estar de acuerdo con el personal del centro sobre cuándo un niño cumple o no los criterios de exclusión. Sin embargo, las recomendaciones profesionales afirman que «si el motivo de la exclusión está relacionado con la capacidad del niño para participar o la capacidad del cuidador/educador para proporcionar una asistencia a los otros niños, el cuidador/educador no debería ser forzado a aceptar la responsabilidad del cuidado del niño».*

Ayuda a los niños con necesidades especiales

Los pediatras deberían trabajar con los niños y comunicarse con otros proveedores de servicios y con el personal de intervención precoz para identificar problemas, eliminar barreras de acceso y coordinar la oferta del servicio a los niños con necesidades especiales. También deberían fomentar la participación de los padres y los cuidadores en el desarrollo del PSIF o del PIE.

Consulta y colaboración con los cuidadores

La mayoría de las normativas estatales obligan a los programas con licencia a tener una relación formal con un profesional sanitario. Algunos reglamentos estatales adicionales incluyen modelos de interconsulta de salud mental para apoyar a los cuidadores, que con frecuencia no están bien formados para afrontar la conducta de los niños, y mejoran su capacidad para elevar la calidad de atención a todos los niños. La interconsulta sobre salud mental en los primeros años de la infancia pone en contacto a un profesional de salud mental con un cuidador o educador para construir una relación basada en la resolución de problemas y la mejora de capacidades.

Los pediatras pueden ser consultados por los cuidadores sobre las medidas para proteger y mantener la salud y la seguridad de los niños y el personal. Esto puede incluir las prácticas adecuadas para prevenir el SMSL, evitar y reducir la diseminación de las enfermedades contagiosas, reducir la exposición a alergenos, toxinas y parásitos, asegurar las vacunaciones de los niños y el personal, eliminar los peligros medioambientales y prevenir lesiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

*http://nrckids.org/index.cfm/products/stepping-stones-to-caring-for-our-children-3rd-edition-ss3/.

Capítulo 30

Pérdida, separación y duelo

Megan E. McCabe y Janet R. Serwint

Todos los niños experimentarán separaciones involuntarias de personas queridas en algún momento de su vida, bien debido a enfermedad, a muerte o a otras causas. Las separaciones relativamente cortas de los niños de sus padres generalmente producen unos efectos pasajeros, mientras que una separación más prolongada y frecuente puede producir secuelas. La repercusión potencial de cada acontecimiento se debe considerar teniendo en cuenta la edad, el desarrollo y las experiencias del niño, la relación particular con la persona ausente y la naturaleza de la situación.

SEPARACIÓN Y PÉRDIDA

Las separaciones pueden deberse a causas temporales, como vacaciones, exigencias laborales de los padres, desastres naturales, disturbios civiles o enfermedad paterna o de un hermano que requiera ingreso hospitalario. Las separaciones a más largo plazo se producen debido a divorcios, estancia en un centro de acogida o de inmigración, mientras que la separación permanente puede producirse por un fallecimiento. La reacción inicial de los niños pequeños ante la separación puede consistir en llanto, en forma de rabieta, protesta o de un modo más calmado y triste. El comportamiento de los niños puede parecer sumiso, retraído, quisquilloso o malhumorado o pueden mostrar resistencia a la autoridad. Los problemas específicos pueden incluir la falta de apetito, aspectos conductuales como la rebeldía frente a las peticiones de los cuidadores, la reticencia para acostarse, problemas de sueño o comportamiento regresivo como pedir un biberón u orinarse en la cama. Los niños en edad escolar pueden experimentar ciertas alteraciones cognitivas y un enlentecimiento del progreso en el aprendizaje. Algunos niños pueden preguntar repetidamente por la madre o el padre ausente y cuándo regresará. El niño puede dirigirse a la puerta o la ventana o salir al vecindario para buscar a su progenitor ausente; algunos incluso se van de casa o abandonan los centros de estancia temporal en busca de sus padres. Otros niños pueden no hacer ninguna alusión a la ausencia de los padres.

La respuesta al reencuentro por parte del niño puede sorprender o alarmar a un progenitor no preparado. Un padre o una madre que vuelve alegremente a casa pueden ser recibidos por niños recelosos o cautelosos. Después de un breve intercambio de afecto, los niños se muestran indiferentes ante el regreso del progenitor. Esta respuesta puede indicar ira por haber sido abandonado o recelo ante la posibilidad de que vuelva a repetirse, o puede que un niño pequeño se sienta, debido al **pensamiento mágico** (v. cap. 24), causante de la ausencia del progenitor. Por ejemplo, si el progenitor que dice frecuentemente «estate quieto o tendré dolor de cabeza» es hospitalizada, el niño se puede sentir culpable. Como resultado de estos sentimientos, los niños pueden parecer más apegados al progenitor presente que al ausente o incluso a los abuelos o al cuidador que se encarga de ellos durante la ausencia. Algunos niños, en particular los más pequeños, se pueden volver más apegados y dependientes de lo que eran antes de la separación, a la vez que continúan con una conducta regresiva que había aparecido durante la separación. Esta conducta puede comprometer al progenitor más unido y ayudar a restablecer los lazos que el niño creía rotos. Estas reacciones suelen ser transitorias y al cabo de 1-2 semanas los niños habrán recuperado su conducta y equilibrio normales. Las separaciones frecuentes pueden traer consigo que los niños se vuelvan recelosos y cautos ante el restablecimiento de la relación con el progenitor repetidamente ausente, de modo que estos rasgos pueden afectar a otras relaciones personales. Se debería aconsejar a los padres no intentar modificar la conducta de un hijo con la amenaza de marcharse.

DIVORCIO

Las experiencias más prolongadas de pérdida, como el divorcio o la permanencia en hogares de acogida, pueden dar lugar al mismo tipo de reacciones que ya se han descrito, pero son más intensas y posiblemente más duraderas. Actualmente, en Estados Unidos, aproximadamente el 40% de los matrimonios termina en divorcio. El divorcio se ha asociado a un funcionamiento negativo de los padres, como depresión y sentimientos de incompetencia, comportamientos negativos de los niños como desobediencia y lloriqueos y una interacción negativa padres-hijo como disciplina inconstante, reducción de la comunicación y disminución del afecto. Un mayor malestar en la infancia se asocia a un mayor malestar de los padres. Es frecuente el conflicto continuo de los padres y la pérdida de contacto con el progenitor que no tiene la custodia, generalmente el padre.

Dos de los factores más importantes que contribuyen a la morbilidad de los niños en un divorcio son la *psicopatología de los padres* y la *interrupción del cuidado de los hijos* antes de la separación. El año posterior al divorcio es el periodo en el que los problemas son más evidentes; estos problemas tienden a disiparse en los siguientes 2 años. Puede aparecer depresión hasta 5 años después, y puede haber una disminución del rendimiento escolar o laboral incluso 10 años después. Es difícil esclarecer todos los factores de confusión. Los niños pueden sufrir cuando se exponen al *conflicto parental* que continúa tras el divorcio, y en algunos casos puede aumentar. El grado de conflicto entre los padres puede ser el factor más importante asociado a la morbilidad del niño. Una relación continuada con el progenitor que no tiene la custodia con un conflicto mínimo entre los padres, es un factor asociado a resultados más positivos.

Los niños en edad escolar pueden deprimirse, parecer indiferentes o estar sumamente airados. Otros parecen negar o evitar el tema, ya sea por su comportamiento o verbalmente. La mayoría se aferra a la esperanza de que la acogida o la separación no sean reales. El niño puede generar un sentimiento de culpabilidad creyendo que esta pérdida, separación o situación de acogida representa un rechazo y tal vez un castigo por su mal comportamiento. Asimismo, el niño puede proteger al progenitor por su cuenta, creyendo y afirmando que su propia maldad es la causa de que el padre o la madre se marchen. Los niños que creen que su mal comportamiento es la causa de que sus padres se separen o divorcien tienen la fantasía de que sus patrones de conducta triviales o recurrentes han hecho que sus padres se enfaden entre sí. La culpabilización abierta de los padres puede ser percibida por un niño como emocionalmente peligrosa; los padres que descubren que un niño alberga resentimiento pueden llegar a castigarle por estos pensamientos o sentimientos. Algunos manifiestan síntomas conductuales o psicosomáticos y, sin darse cuenta, adoptan un papel de «enfermos» como estrategia para reunir a sus padres.

En respuesta al divorcio de los padres y a la consiguiente separación y pérdida, los niños mayores y adolescentes suelen mostrar una ira intensa. Cinco años tras la ruptura, aproximadamente el 30% de los niños refiere una gran infelicidad e insatisfacción con sus vidas y con su vida familiar después del divorcio, otro 30% muestra claros signos de una adaptación satisfactoria, mientras que los demás niños presentan un cuadro mixto con logros adecuados en algunas áreas y vacilaciones en otras. Al cabo de 10 años, aproximadamente el 45% está bien, pero el 40% puede tener problemas sociales, académicos o emocionales. Al llegar a la edad adulta, muchos se muestran reacios a mantener relaciones íntimas por el miedo a repetir la experiencia de sus padres.

El divorcio de los padres tiene una repercusión negativa moderada a largo plazo sobre el estado de salud mental de los niños, incluso tras controlar los cambios de la situación económica y los problemas anteriores al divorcio. Una buena adaptación de los niños después del divorcio se relaciona con la implicación continua de ambos padres psicológicamente sanos que minimizan el conflicto, así como con los hermanos y otros familiares que proporcionan un sistema de apoyo positivo. A los padres que se divorcian se les debe alentar a evitar procesos de enfrentamiento y a utilizar, si es necesario, un mediador con experiencia para resolver el conflicto. La custodia compartida puede reducir el conflicto con los padres, pero los niños en esta situación pueden sentirse abrumados al tener que mantener una presencia intensa en dos hogares.

Cuando al profesional de atención primaria se le pregunte sobre los efectos del divorcio, los padres deben ser informados de que los diferentes niños pueden tener distintas reacciones, pero el comportamiento de los padres y la forma en que interaccionan tendrá un efecto importante a largo plazo sobre el ajuste del niño. La presencia continuada de ambos padres en la vida del niño, con mínimo conflicto interparental, es lo más beneficioso para él.

MUDANZA/TRASLADO DE LA FAMILIA

Una parte importante de la población de Estados Unidos cambia de residencia cada año. A menudo se pasan por alto los efectos de este traslado en los niños y las familias. Para los niños, el traslado es esencialmente involuntario y escapa a su control. Cuando los cambios en la estructura familiar, como un divorcio o un fallecimiento, precipitan un traslado, los menores tienen que afrontar el estrés creado tanto por los acontecimientos precipitantes como por la mudanza en sí misma. La tristeza de los padres por las circunstancias que rodean el traslado puede ser transmitida a sus hijos. Los niños

que se mudan pierden a sus viejos amigos, la comodidad de una habitación y una casa que les son familiares y sus lazos con el colegio y la comunidad. No solamente tienen que cortar con sus viejas relaciones, sino que también han de afrontar el desarrollo de unas nuevas en barrios y colegios diferentes. Los niños pueden incorporarse a un vecindario con valores y costumbres distintas, de manera que, como los estándares académicos y los currículos varían entre las diferentes comunidades, los niños que habían rendido bien en un colegio pueden verse apurados en otro nuevo. Es probable que los traslados frecuentes durante la edad escolar tengan consecuencias desfavorables sobre el comportamiento social y académico.

Los **niños emigrantes** y los que migran desde otros países presentan circunstancias especiales. Estos niños no solo se tienen que adaptar a una nueva casa, un nuevo colegio y una nueva comunidad, sino también a una nueva cultura y, en muchos casos, a otro idioma. Dado que los niños tienen más facilidad que los adultos para aprender un idioma, pueden actuar como traductores para los adultos en sus familias. Esta posición de poder puede llevar a una inversión de papeles y a un posible conflicto en el seno de la familia. En la evaluación de los niños emigrantes y sus familias es importante preguntar sobre las circunstancias de la migración, incluyendo la situación legal, la violencia o las amenazas, el conflicto de lealtades y las diferencias morales, éticas y religiosas.

Los padres deben preparar a los niños para el traslado con bastante antelación y dejarles expresar cualquier sentimiento de infelicidad o recelo. Igualmente, deben reconocer sus propios sentimientos encontrados y aceptar que extrañarán su viejo hogar a la vez que se alegran por el nuevo. Las visitas anticipadas a la nueva casa generalmente constituyen preludios útiles para la mudanza. Es posible que en los niños preescolares se aprecien periodos transitorios de conducta regresiva después de los traslados, que se deben entender y aceptar. Los padres deben ayudar a la incorporación del niño a la nueva comunidad y, siempre que sea posible, se debe fomentar el intercambio de cartas y visitas de sus antiguos amigos.

SEPARACIÓN DEBIDO A INGRESO HOSPITALARIO

Los potenciales desafíos para los niños hospitalizados incluyen el afrontamiento de la separación, la adaptación al ambiente hospitalario, el ajuste a múltiples cuidadores, la visión de niños muy enfermos y, en ocasiones, la experiencia de la desorientación en cuidados intensivos, anestesia y cirugía. Para ayudar a aliviar potenciales problemas, la realización de una visita al hospital antes del ingreso permite al niño conocer a las personas que le atenderán y preguntar sobre lo que ocurrirá. Los padres de los niños menores de 5-6 años deberían permanecer con ellos si es posible. Los niños mayores también pueden beneficiarse de que los padres permanezcan con ellos en el hospital, dependiendo de la gravedad de su enfermedad. Son útiles los programas creativos y de recreo o de socialización activa con los especialistas, las oportunidades de ensayar las técnicas temidas en juegos con muñecas o maniquís y la libertad en los horarios de visita, incluidas las visitas de los hermanos. Las actitudes sensibles, empáticas y de aceptación hacia los niños y los padres por parte del personal del hospital son muy importantes. Los trabajadores sanitarios deben recordar que los padres tienen como principal prioridad el interés de sus hijos y que son los que mejor los conocen. Siempre que sea posible, debería disponerse de tareas escolares y tutorías para los niños ingresados para mantenerlos ocupados en el aspecto intelectual y evitar que pierdan el ritmo de su programa escolar.

Los aspectos psicopatológicos de la enfermedad deberían ser evaluados desde su inicio y los médicos deberían actuar como modelo para los padres y los niños mostrando interés en los sentimientos del niño, permitiendo una vía de expresión y demostrando que es posible y adecuado comunicar el malestar. La continuidad del personal médico puede ser tranquilizadora para el niño y la familia.

FAMILIAS DE MILITARES

Más de 2 millones de niños viven en familias militares en Estados Unidos, y aproximadamente el 50% de ellos reciben atención médica en centros comunitarios en lugar de los centros médicos militares. Los niños cuyos padres están sirviendo en el ejército pueden experimentar pérdida y separación de múltiples maneras. Estas incluyen traslados frecuentes, traslados a países extranjeros y separación de los padres por prestación de servicios. En los últimos años, las experiencias de mayor impacto han sido los repetidos despliegues de los padres en tiempo de guerra y la muerte de los padres en acto de servicio. Todas las secciones del ejército han aumentado su esfuerzo para preparar y apoyar a las familias de los militares para mejorar el afrontamiento familiar en caso de despliegue de un miembro. Las familias de militares compuestas por padres jóvenes e hijos pequeños tienen riesgo de maltrato en el contexto de despliegues repetidos o prolongados.

MUERTE DE PADRES/HERMANOS

Aproximadamente el 5-8% de los niños de Estados Unidos experimentarán la muerte de un progenitor; las tasas son mucho más altas en otras partes del mundo afectadas más directamente por la guerra, el SIDA y los desastres naturales. Las muertes anticipadas debidas a enfermedades crónicas pueden suponer un esfuerzo significativo para una familia, con episodios frecuentes de enfermedad, ingresos hospitalarios, interrupción de la vida familiar normal, ausencia del progenitor enfermo y quizá más responsabilidades para el niño. Las cargas adicionales incluyen los cambios en las rutinas diarias, las presiones financieras y la necesidad de afrontar opciones terapéuticas agresivas.

Los niños pueden y deberían continuar relacionándose con el progenitor o el hermano enfermo, pero necesitan estar preparados para lo que verán en casa o en el hospital. Las situaciones estresantes a las que un niño se enfrentará son la visualización del deterioro físico del familiar, la desesperanza y la labilidad emocional. Avisar al niño de que el familiar puede mostrar cambios físicos, como una apariencia más delgada o la pérdida de pelo, ayudará al niño a adaptarse. Estas advertencias, junto con explicaciones sencillas pero específicas de la necesidad de dispositivos como la sonda nasogástrica para la alimentación, la mascarilla de oxígeno o el ventilador mecánico, ayudarán a reducir el miedo del niño. Los niños deberían ser informados de forma honesta sobre lo que está ocurriendo, en un lenguaje que puedan entender, permitiéndoles elegir, pero con participación de los padres en la toma de decisiones. Deberían ser animados, pero no forzados, a ver a su familiar enfermo. Los padres que atienden a un cónyuge o un hijo moribundos pueden estar emocionalmente desbordados como para ser capaces de atender las necesidades de su hijo sano o para continuar las rutinas habituales. Los hijos de un progenitor moribundo pueden sufrir la pérdida de seguridad y de la visión del mundo como un lugar seguro y el progenitor superviviente puede inclinarse a imponer su propia necesidad de apoyo sobre el niño. Sin embargo, el progenitor sano y los familiares que atienden al enfermo deben tener en cuenta que los niños necesitan seguir siendo niños, con un apoyo y una atención adecuados. Las muertes súbitas, inesperadas, producen más ansiedad y miedos, porque no ha habido tiempo para una preparación, y porque las explicaciones de la muerte pueden causar incertidumbre.

DUELO Y AFLICCIÓN

El **duelo** es un estado personal y emocional de aflicción o una respuesta anticipada a la pérdida, como puede ser un fallecimiento. Las reacciones frecuentes incluyen la tristeza, la ira, la culpa, el miedo y, en ocasiones, el alivio. Debe destacarse la normalidad de estas reacciones. La mayoría de las familias afligidas que han sufrido una pérdida permanecen socialmente conectadas y esperan que la vida recupere una sensación de normalidad nueva, aunque diferente. El dolor y el sufrimiento derivados de la pena no se deben entender automáticamente como «normales» y, por tanto, ignorarse o desatenderse. Ante reacciones de **duelo no complicado,** el interés del pediatra ayuda a estimular la sensación de bienestar de la familia. Ante reacciones más dolorosas, como las observadas en una pena de origen traumático debido a una muerte súbita, el pediatra puede ser un apoyo muy importante para ayudar a las familias y a los niños a afrontar su pérdida.

La participación en la asistencia de un niño con una enfermedad potencialmente mortal o terminal es una experiencia intensa. Los padres experimentan mucha ansiedad y preocupación durante las fases finales de la vida de su hijo. En un estudio, el 45% de los niños que muere por cáncer falleció en la unidad de cuidados intensivos y el 89% de los padres considera que sus hijos sufrieron «mucho» o «bastante» durante el último mes de vida. Los médicos de forma constante no consideran los síntomas del niño en comparación con lo que informan los padres. Hacen falta mejores maneras de prestar cuidados a los niños con enfermedades terminales. Los profesionales sanitarios deben mantener una comunicación honesta y abierta, ofrecer un tratamiento adecuado del dolor y cumplir los deseos de las familias sobre el lugar en que se prefiere que fallezca su hijo, que en algunos casos será su propia casa. La participación de múltiples disciplinas, como los centros de cuidados paliativos, los servicios religiosos, la enfermería, la unidad del dolor, los especialistas en vida infantil y los servicios sociales, con frecuencia ayuda a apoyar plenamente a las familias durante esta difícil experiencia.

La práctica de ocultar información a niños y padres en relación con el diagnóstico o el pronóstico de un niño se ha abandonado en general, ya que los médicos han comprobado que proteger a los padres y a los pacientes de la gravedad de la situación del hijo no alivia la preocupación y la ansiedad. Incluso los niños muy pequeños pueden tener una comprensión real de su enfermedad. Los niños que tienen enfermedades graves y son sometidos a tratamientos y pautas farmacológicas agresivas, pero a los que sus padres les dicen que están bien, no se quedan tranquilos. Estos niños comprenden

que algo grave les está pasando y con frecuencia son obligados a sufrir en silencio y aislamiento porque el mensaje que les dan sus padres es no discutir y mantener un comportamiento alegre. Los niños tienen derecho a conocer su diagnóstico y deberían ser informados en las fases iniciales del tratamiento. El contenido y la profundidad de la discusión deben ser medidos en función de la personalidad del niño y el nivel de comprensión según el desarrollo. Los padres deben elegir cómo llevar a cabo la revelación. Pueden querer ser los que informen al niño, preferir que el pediatra lo haga o pueden hacerlo junto con él.

Un **fallecimiento,** especialmente de un familiar, es la pérdida más dura para un niño. Pueden producirse muchos cambios en los patrones normales de funcionamiento, incluida la pérdida del amor y el apoyo del familiar fallecido, un cambio en los ingresos familiares, la posible necesidad de cambiar de casa, menor apoyo emocional por parte de los familiares supervivientes, alteración de la rutina diaria y un posible cambio de tener hermanos a ser hijo único. Las relaciones entre los miembros de la familia pueden haber estado bajo tensión y los niños pueden culparse a sí mismos o a otros familiares por la muerte de un progenitor o un hermano. Los niños dolientes pueden mostrar muchas de las emociones analizadas previamente debido a la pérdida, además de comportamientos de introspección en su mundo, trastornos del sueño, pesadillas y síntomas como cefalea, dolor abdominal o posiblemente síntomas similares a aquellos del familiar que ha fallecido. Los niños de 3-5 años que han experimentado un duelo familiar pueden mostrar conductas regresivas como la enuresis nocturna y la succión del pulgar. Los niños en edad escolar pueden mostrar síntomas inespecíficos como cefalea, dolor abdominal, dolor torácico, debilidad y astenia. Los niños y adolescentes también pueden presentar una mayor ansiedad si estos síntomas se parecen a aquellos del familiar que ha fallecido. La presencia de adultos estables y seguros que atiendan las necesidades del niño y permitan hablar de la pérdida es muy importante para ayudar a que sobrelleve su pena. El pediatra debe ayudar a la familia a comprender esta presencia necesaria y fomentar la función protectora de la unidad familiar. Pueden requerirse visitas más frecuentes al pediatra para afrontar estos síntomas y tranquilizarles cuando sea necesario. La sugerencia de la visita de un sacerdote o de un profesional de salud mental puede proporcionar apoyo adicional y constituye una estrategia para facilitar las transiciones después de la muerte.

La muerte, separación y pérdida como consecuencia de **catástrofes naturales** o **causadas por el hombre** son cada vez más comunes en la vida de los niños. La exposición a estos desastres ocurre directa o indirectamente, cuando el suceso se experimenta a través de los medios de comunicación. Algunos ejemplos de **exposición indirecta** son las escenas televisadas de terremotos, huracanes, tsunamis, tornados y ataques terroristas nacionales e internacionales. Los niños que experimentan una pérdida personal en desastres tienden a ver más reportajes televisivos sobre sucesos que quienes no la han sufrido. Los niños sin una pérdida personal los ven como una forma de participar en el hecho y, por tanto, pueden experimentar una exposición reiterativa a escenas y sucesos traumáticos. La pérdida y devastación para un niño que vive personalmente un desastre son muy importantes; el efecto de la simultaneidad de un desastre y una pérdida personal complica el proceso del duelo, ya que las reacciones al dolor se interrelacionan con síntomas de estrés postraumático (v. cap. 38). Después de un fallecimiento producido en circunstancias agresivas o traumáticas se necesita la ayuda de personas expertas. En condiciones de amenaza y miedo, los niños buscan la proximidad de figuras estables, seguras y protectoras.

Es importante que los padres elaboren el duelo con sus hijos. Algunos padres quieren proteger a sus hijos de su pena y, por tanto, muestran una apariencia externa de valentía o no hablan sobre el familiar fallecido o el acontecimiento traumático. Sin embargo, en lugar de su deseado efecto protector, el niño recibe el mensaje de que demostrar pena o hablar sobre la muerte está mal, haciendo que se sienta aislado, manifieste su pena en privado o retrase el duelo. El niño también puede concluir que a los padres en realidad no les importaba el fallecido porque parecen haberle olvidado muy fácilmente o no muestran emociones. Los esfuerzos de los padres para evitar hablar del fallecido pueden causar su propio aislamiento respecto a sus hijos en un momento en que son muy necesarios. Los niños necesitan saber que sus padres les quieren y continuarán protegiéndoles. De igual manera, necesitan oportunidades de hablar sobre la muerte de su familiar y los recuerdos asociados. Un hermano superviviente puede sentirse culpable simplemente porque ha sobrevivido, especialmente si la muerte se debió a un accidente en el que participaron ambos niños. El duelo por los hermanos, especialmente cuando incluye sentimientos de culpa, puede manifestarse por un comportamiento regresivo o en forma de ira. Los padres deben ser informados de esta posibilidad y animados a discutirlo con sus hijos.

PERSPECTIVA DE DESARROLLO

La respuesta de los niños ante la muerte refleja la cultura familiar, la herencia de su pasado, sus experiencias y el entorno sociopolítico. La experiencia personal con una enfermedad terminal y la agonía también facilitan la comprensión de la muerte por el niño y una familiarización con el luto. Existen diferencias relacionadas con el desarrollo en los esfuerzos de un niño para dar sentido y dominar el concepto y la realidad de la muerte, que a su vez influyen profundamente en sus reacciones de pena.

Los **niños menores de 3 años** tienen una escasa o nula comprensión del concepto de muerte. Puede surgir desesperación, ansiedad por la separación e indiferencia ante la desaparición de quienes les proporcionan alimento. Los niños pequeños también pueden manifestar una reacción cuando observan la angustia de otros, como un padre o madre o un hermano que está llorando, se retrae o está enfadado. Asimismo, los niños pequeños expresan signos y síntomas de pena en sus estados emocionales, tales como irritabilidad o letargo y, en casos graves, mutismo. Si la reacción es grave pueden aparecer problemas de crecimiento.

Los **niños en edad preescolar** se encuentran en un estado cognitivo preoperacional, en el que la comunicación tiene lugar a través del juego y la fantasía (v. cap. 24). No muestran un razonamiento causa-efecto bien establecido. Pueden sentir que la muerte es reversible, como cuando alguien se va. En un intento de dominar la finalidad y la permanencia de la muerte, los preescolares frecuentemente formulan preguntas implacables y repetidas sobre la persona que ha muerto. Esto dificulta las cosas a los padres, que pueden frustrarse porque no comprenden por qué el niño sigue preguntando y no les gusta que se les recuerde constantemente a la persona fallecida. El médico de atención primaria tiene una importante función en la ayuda a las familias a comprender la lucha del niño para comprender la muerte. Los niños preescolares dan explicaciones mágicas a los sucesos de muerte y algunas veces se convierten en sentimientos de culpabilidad (p. ej., «murió porque no quise jugar con él», «murió porque fui mala con ella»). Algunos niños tienen estos pensamientos pero no los expresan verbalmente debido a la vergüenza o la culpa. Los padres y los médicos de atención primaria deben tener en cuenta el pensamiento mágico y tranquilizar a los niños preescolares diciéndoles que sus pensamientos no tuvieron nada que ver con el suceso. Los niños de esta edad con frecuencia se asustan por las expresiones prolongadas e intensas de pena por parte de los demás. Además, conceptualizan sucesos en el contexto de su propia realidad experimental y, por tanto, consideran la muerte en términos de sueño, separación y lesión. Los niños pequeños expresarán pena de forma intermitente y mostrarán unos marcados cambios de afecto durante breves periodos de tiempo.

Los **niños pequeños en edad escolar** piensan con mayor concreción, reconocen que la muerte es irreversible pero sienten que no les ocurrirá o les afectará a ellos y empiezan a entender el proceso biológico del cuerpo humano («te morirás si tu cuerpo deja de funcionar»). La información recogida a partir de los medios de comunicación, la observación y los padres les hacen concebir impresiones de durabilidad. Por consiguiente, pueden hacer preguntas francas sobre la muerte a las que los adultos tendrán dificultades para responder (p. ej., «debe de haber volado en trocitos, ¿no?»).

Los **niños de aproximadamente 9 años o más** entienden que la muerte es irreversible y que puede afectarles a ellos o a sus familias. Estos niños tienden a experimentar más ansiedad, más síntomas evidentes de depresión y más dolencias somáticas que los niños pequeños. Los escolares permanecen generalmente con la rabia enfocada en la persona amada, en los que no pudieron salvar al fallecido o en los presuntos responsables de la muerte. El contacto con el pediatra puede proporcionar una gran seguridad, especialmente en los niños con síntomas somáticos y, en particular, cuando la muerte acontece después de una enfermedad. Pueden surgir problemas en el colegio y de aprendizaje, que a menudo van unidos a dificultades de concentración o preocupación por la muerte. Una colaboración estrecha con el colegio del niño aporta una información importante para el diagnóstico y ofrece oportunidades para proceder a una intervención o apoyo.

A los **12-14 años** los niños empiezan a utilizar sistemáticamente ideas simbólicas, a razonar en abstracto y a analizar argumentos hipotéticos o escenarios «¿qué ocurriría si…?». La muerte y el final de la vida se convierten en conceptos en lugar de sucesos. Los adolescentes con frecuencia sienten ambivalencia sobre la dependencia y la independencia y pueden presentar retraimiento emocional respecto a los familiares supervivientes, solo para manifestar la pena de forma aislada. Aquellos empiezan a comprender los complejos sistemas fisiológicos en relación con la muerte. Debido a que con frecuencia son egocéntricos, pueden estar más preocupados sobre el impacto de la muerte sobre sí mismos que sobre el fallecido u otros miembros de la familia. Algunas veces aparece una fascinación por la muerte dramática, espectacular o romántica y puede encontrar expresión en una *conducta imitadora,* como los suicidios en grupo, así como una *conducta*

competitiva para forjar lazos emocionales con la persona fallecida («era mi mejor amigo»). La expresión somática de la pena puede girar alrededor de síndromes sumamente complejos, como trastornos de la alimentación (v. cap. 41) o reacciones de conversión (cap. 35), así como cursar con síntomas limitados a percepciones más inmediatas (dolores abdominales). La *calidad de vida* cobra sentido y el adolescente desarrolla una perspectiva de futuro. La depresión, el resentimiento, los cambios de humor, la rabia y las conductas arriesgadas pueden emerger a medida que el adolescente busca respuestas a cuestiones relacionadas con valores, seguridad, maldad y justicia. Alternativamente, los adolescentes pueden buscar explicaciones filosóficas o espirituales («estar en paz») para facilitar su sentimiento de pérdida. La muerte de un compañero puede ser especialmente traumática.

Las familias con frecuencia luchan sobre cómo informar a sus hijos de la muerte de un familiar. La respuesta depende del nivel de desarrollo del niño. Es mejor evitar los eufemismos y las metáforas. Un niño al que se le dice que el familiar que murió «se ha dormido» puede tener miedo de irse a dormir, lo cual causa trastornos del sueño o pesadillas. Se les puede decir que la persona «ya no vive» o «ya no se mueve o ya no siente». El uso de ejemplos de las mascotas que hayan muerto en ocasiones puede ayudar a los niños a hacerse una idea más realista del significado de la muerte. Los padres que tienen creencias religiosas pueden consolar a sus hijos con explicaciones como «el alma de tu hermana está en el cielo» o «el abuelo ahora está con Dios», siempre que estas creencias sean honestas. Si estas creencias religiosas no son compartidas por los padres, los niños percibirán la falta de sinceridad y experimentarán ansiedad más que la tranquilidad que esperaban. Los libros para niños sobre la muerte pueden proporcionar una importante fuente de información y cuando se leen junto con los padres pueden ayudar a estos a encontrar las palabras exactas, mientras que se abordan las necesidades de los niños.

EL PAPEL DEL PEDIATRA EN EL DUELO

El pediatra que ha mantenido una relación longitudinal con la familia será una importante fuente de apoyo en la comunicación de malas noticias y en la toma de decisiones importantes, tanto durante el proceso de muerte como en el periodo de duelo. La participación del profesional sanitario puede incluir su presencia en el momento de la información del diagnóstico, en el hospital o el domicilio en el momento de la muerte, su disponibilidad telefónica para la familia durante el periodo de duelo, el envío de una tarjeta de pésame, la asistencia al funeral y la programación de una visita de seguimiento. La asistencia al funeral tiene el importante significado de que la familia y el niño son importantes, objeto de respeto por parte del pediatra y también puede ayudar a este a elaborar el duelo y realizar el cierre personal del episodio del fallecimiento. Puede ser útil una reunión familiar 1-3 meses después, ya que los padres puede que no sean capaces de formular sus preguntas en el momento de la muerte. Esta reunión permite a la familia tener tiempo para realizar preguntas, compartir preocupaciones y revisar los hallazgos de la autopsia (si se realizó), y permite al profesional sanitario determinar cómo se ajustan los padres y la familia a la muerte.

En lugar de dejar a la familia sintiéndose abandonada por un sistema sanitario con el que contaban, esta visita les permite tener un apoyo continuado. Esto es incluso más importante cuando el pediatra siga atendiendo a los hermanos supervivientes. La visita puede utilizarse para determinar cómo está progresando el proceso del duelo, detectar signos de dificultades matrimoniales y evaluar cómo se están enfrentando a la situación los hermanos supervivientes. También es una oportunidad para evaluar si pueden ser beneficiosas las derivaciones a grupos de apoyo o a centros de salud mental. Es importante continuar recordando al niño que ha muerto. Las familias aprecian recibir una tarjeta el día del cumpleaños, en torno a las fiestas o en el aniversario de la muerte de su hijo.

El profesional sanitario debe ser un *educador* sobre la enfermedad, la muerte y el duelo. El pediatra puede ofrecer a la familia un entorno seguro para hablar sobre emociones dolorosas, expresar miedos y compartir recuerdos. Asimismo, puede desmitificar la muerte al permitir a las familias hablar y aportarles pautas para abordar las preocupaciones de los niños. Los padres generalmente piden ayuda práctica. El profesional sanitario puede ofrecer a las familias recursos, como bibliografía (tanto de ficción como de no ficción), derivaciones a servicios terapéuticos y herramientas para aprender sobre enfermedad, pérdida y pena. De esta forma, el médico refuerza el sentimiento de que otras personas comprenden lo que están pasando y ayuda a normalizar sus emociones angustiosas. El pediatra también puede facilitar y desmitificar el proceso de pena compartiendo principios básicos del **tratamiento del duelo.** No hay una forma única, correcta o equivocada, de afligirse. Cada uno se siente afligido de una forma diferente, las madres pueden hacerlo de forma diferente a los padres y los niños no sienten el duelo como los adultos. Es importante ayudar a los miembros de la familia a respetar estas diferencias y a apoyarse unos a otros. La pena no es algo para «superar», sino un proceso de adaptación, reajuste y de reconexión con las relaciones que dura toda la vida.

Los padres pueden necesitar ayuda para conocer lo que constituye el **duelo normal.** Escuchar, ver o sentir la presencia de su hijo puede ser una respuesta normal. Pueden producirse recuerdos o sueños vívidos. El pediatra puede ayudar a los padres a comprender que, aunque su dolor y su tristeza puedan parecer intolerables, otros padres han sobrevivido a experiencias similares y que su dolor disminuirá con el tiempo.

Con frecuencia se les pregunta a los pediatras sobre si los niños deberían asistir al **funeral** de un padre o madre o un hermano. Estos rituales permiten a la familia comenzar su proceso de duelo. Los niños de más de 4 años deberían poder elegir. Si el niño elige asistir, debería tener un adulto designado de confianza, que no sea parte de la familia directa, para permanecer con el niño, ofrecer consuelo y estar dispuesto a marcharse con él si la experiencia se vuelve abrumadora. Si el niño elige no acudir se le ofrecerán oportunidades adicionales para compartir un ritual, ir al cementerio para ver la tumba, contar historias sobre el fallecido u obtener un objeto de recuerdo del familiar fallecido.

En la era de la medicina de atención terciaria regionalizada el médico de atención primaria y el personal de la residencia pueden no ser informados cuando uno de sus pacientes fallezca en el hospital. Aun así, esta comunicación tiene una importancia crítica. Las familias asumen que su pediatra ha sido avisado y con frecuencia se sienten heridos cuando no reciben alguna señal de condolencia. Dada su relación longitudinal con la familia, el médico de atención primaria puede ofrecer mucho apoyo. Existen temas prácticos, como la necesidad de cancelar citas previamente concertadas y de avisar al personal de la consulta y de enfermería de que estén preparados si la familia vuelve a una visita de seguimiento o para la asistencia sanitaria continuada de los hermanos supervivientes. Incluso las enfermedades leves de los hermanos supervivientes pueden asustar a los niños. Los padres pueden contribuir a esta ansiedad debido a su incapacidad para proteger al niño que ha fallecido y que les ha dejado con un sentimiento de culpa o desesperanza. Pueden solicitar atención médica más precozmente o pueden mostrarse excesivamente vigilantes en la atención a los hermanos debido a la culpa por la muerte del otro hijo, la preocupación sobre la opinión de los demás o la necesidad de ser tranquilizados de forma continua. Una visita al pediatra puede hacer mucho para aliviar sus preocupaciones.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante los factores de riesgo de cada miembro de la familia y de la unidad familiar como un conjunto. Los profesionales de atención primaria, que atienden a las familias a lo largo del tiempo, conocen el funcionamiento premórbido de sus pacientes y pueden identificar a los que en el presente o en un futuro presentan riesgo de morbilidad física y psiquiátrica. Los profesionales se deben centrar en los síntomas que interfieren en las actividades normales de un paciente y comprometerse con los logros del niño en su desarrollo. La duración, intensidad y gravedad de los síntomas, en el contexto de la cultura familiar, ayudan a identificar **reacciones de duelo complicado** que necesiten atención terapéutica. Términos descriptivos como «implacable», «intenso», o «prolongado» deben ser motivo de preocupación. La ausencia total de muestras de duelo, específicamente una incapacidad para hablar de la pérdida o expresar tristeza, también sugiere la existencia de posibles problemas.

Ningún signo, síntoma o grupo de comportamientos específicos identifican al niño o la familia que precisa ayuda. Está indicada una valoración posterior en los siguientes casos: 1) dolencias persistentes somáticas o psicosomáticas de origen desconocido (cefalea, dolor abdominal, trastornos de la alimentación y el sueño, síntomas de conversión, síntomas relacionados con la enfermedad del fallecido, hipocondría); 2) circunstancias inusuales de muerte o pérdida (muerte repentina, violenta o traumática; muerte inexplicable, increíble o particularmente sin sentido; enfermedad prolongada y complicada; separación inesperada); 3) dificultades en el colegio/estudios/trabajo (peores notas y disminución del rendimiento escolar, retraimiento social, agresión); 4) cambios en el hogar/funcionamiento de la familia (estrés familiar múltiple, falta de apoyo social, ausencia de disponibilidad o funcionamiento ineficaz de los cuidadores, múltiples alteraciones de la rutina, falta de seguridad), y 5) factores psicológicos preocupantes (culpabilidad persistente, deseo de morir o hablar de suicidio, angustia grave por separación, alucinaciones inquietantes, autolesiones, conducta arriesgada, síntomas de traumas como hiperalerta o *flashbacks* graves, pena por muertes previas o múltiples). Los niños con retraso intelectual pueden requerir un apoyo adicional.

Por último, los pediatras deben asumir que la pérdida de un paciente tendrá un impacto en ellos, tanto en calidad de profesionales sanitarios como de persona dedicada. Es importante identificar las propias respuestas a la pérdida (dolor, culpabilidad, ira, tristeza) y darse tiempo para procesar

estos sentimientos. Los profesionales afrontan estas experiencias de muchas formas distintas. Los mecanismos de afrontamiento sólidos fomentan la resiliencia y permiten a los profesionales seguir implicándose con los pacientes y sus familias de maneras valiosas, incluso ante el duelo y la pérdida.

TRATAMIENTO

La recomendación de intervenciones fuera de la red de apoyo natural de la familia y amigos a menudo resulta de utilidad para las familias afligidas. Debe ofrecerse orientación sobre el proceso de duelo si se necesita o se solicita por la familia. Las intervenciones que mejoran o fomentan el cariño y la seguridad y que proporcionan a la familia medios de expresión y comprensión de la muerte ayudan a reducir la probabilidad de trastornos futuros o prolongados, especialmente en los niños. La colaboración entre el pediatra y los profesionales de salud mental ayuda a determinar el momento y la idoneidad de los servicios.

Las intervenciones en niños y familias de la comunidad que luchan por superar una pérdida incluyen enviar una tarjeta u ofrecer comida a los familiares del fallecido, lo que puede enseñar a los niños las normas de comportamiento y rituales sobre el duelo y el apoyo mutuo. A menudo, puede ser útil prestar servicios a la comunidad o hacerse miembro de organizaciones caritativas, como recaudar fondos en memoria del fallecido. Tras un desastre, los padres y hermanos mayores pueden donar sangre u ofrecerse como voluntarios para los trabajos de búsqueda y recuperación. Cuando una pérdida no supone una muerte (divorcio de los padres, reubicación geográfica), puede ser de ayuda permitir al niño unirse o fundar un «club de niños divorciados» en el colegio o celebrar una fiesta para «los niños nuevos de la ciudad». La participación en actividades constructivas permite a la familia alejarse de la sensación de impotencia y desesperanza y les ayuda a encontrar el significado de su pérdida.

Los **servicios psicoterapéuticos** pueden beneficiar a toda la familia o a miembros individuales. Muchos grupos de apoyo o de autoayuda se centran en tipos de pérdidas concretos (síndrome de muerte súbita del lactante, suicidio, viudedad, SIDA) y dan la oportunidad de hablar con otras personas que han experimentado el mismo tipo de pérdida. La terapia de familia, de pareja, de hermanos o individual puede ser útil dependiendo de la naturaleza de los temas a tratar. El tratamiento combinado funcionará bien en los niños o padres con necesidades cambiantes. Un niño puede participar en terapia familiar para tratar la pérdida de un hermano y utilizar un tratamiento individual para abordar cuestiones de ambivalencia personal y culpabilidad relacionados con la muerte.

A menudo se plantea la cuestión de la **intervención farmacológica** para las reacciones de pena. Puede ser de ayuda explicar que la medicación no cura la pena y generalmente no reduce la intensidad de algunos síntomas (ansiedad por la separación). Aunque la medicación puede mitigar las reacciones, se debe continuar con el tratamiento psicológico de la pena. El pediatra debe considerar la vulnerabilidad psiquiátrica premórbida del paciente, el nivel actual de funcionamiento, otras ayudas disponibles y el uso de intervenciones terapéuticas adicionales. La medicación, como una primera línea de defensa, raramente se muestra útil en reacciones de pena normales o sin complicaciones. En ciertas situaciones (interrupción grave del sueño, ansiedad incapacitante, hiperalerta intensa), el uso de ansiolíticos o antidepresivos puede ayudar a aliviar los síntomas y proporciona al paciente la energía emocional para sobrellevar el duelo. Se obtienen resultados óptimos al emplear medicación junto con algunas formas de psicoterapia y tras consultar a un psicofarmacólogo.

Los niños que son **refugiados** y que han podido experimentar la guerra, la violencia o la tortura personal, mientras que con frecuencia presentan resiliencia, pueden experimentar trastornos por estrés postraumático si las exposiciones fueron graves o repetidas (v. cap. 14.3). Se deben abordar las secuelas como la depresión, la ansiedad y la aflicción, y está indicado el tratamiento de salud mental. Pueden ser esenciales la terapia cognitivo-conductual, el uso de un diario y narraciones para dar testimonio de sus experiencias y el uso de traductores.

ASPECTOS ESPIRITUALES

Responder a las creencias espirituales de los pacientes y las familias puede ayudarles a consolarles durante las desgracias familiares. El ofrecimiento de llamar a miembros de los equipos pastorales o su propio líder espiritual puede proporcionarles apoyo que necesitan y ayudarles en la toma de decisiones. Las familias encuentran importante que se reconozcan sus creencias y su necesidad de esperanza en la atención de procesos terminales. La mayoría de los pacientes acoge positivamente las discusiones sobre espiritualidad, la cual puede ayudar a los pacientes individuales a afrontar el proceso de enfermar, la enfermedad en sí y la muerte. Al abordar la espiritualidad, los médicos deben explorar cómo afecta a su toma de decisiones, reconociendo los límites de su experiencia y su función en la espiritualidad y manteniendo su propia integridad sin decir o hacer nada que viole sus creencias espirituales o religiosas. Los profesionales sanitarios no deberían imponer sus propias creencias religiosas o no religiosas a los pacientes, sino más bien deberían escucharlos con respeto. Al responder a sus necesidades espirituales, los médicos pueden ayudar mejor a sus pacientes y a las familias en la atención a la enfermedad terminal y al duelo y a asumir el papel de sanadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 31

Medicina del sueño

Judith A. Owens

FUNDAMENTOS DEL SUEÑO Y CRONOBIOLOGÍA

El sueño y su contrapartida, la vigilia, constituyen un sistema neurobiológico sumamente complejo y con una regulación intrincada que influye y recibe las influencias de todos los sistemas fisiológicos del organismo, así como del ambiente y las prácticas socioculturales. El concepto de **regulación del sueño** se basa en lo que suele denominarse «modelo de dos procesos», porque requiere la intervención simultánea de dos procesos básicos muy emparejados que gobiernan el sueño y la vigilia. El **proceso homeostático** («proceso S») regula la duración y la profundidad del sueño y se cree que está relacionado con la acumulación de adenosina y otras sustancias químicas promotoras del sueño («somnógenos»), como citocinas, durante periodos prolongados de vigilia. Esta presión del sueño parece construirse más rápidamente en lactantes y niños pequeños, de forma que limita la duración durante la cual puede mantenerse la vigilia durante el día y que necesita periodos de sueño diurno (es decir, siestas). Los **ritmos circadianos** endógenos («proceso C») influyen en la organización interna del sueño y el horario y la duración de los ciclos diarios de sueño-vigilia y gobierna los patrones predecibles de alerta a lo largo de las 24 horas del día.

El «reloj circadiano maestro», que controla los patrones sueño-vigilia, de los cuales el principal marcador biológico es la secreción de melatonina, se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo ventral. Además, hay «relojes circadianos» en prácticamente todas las células del cuerpo, que a su vez gobiernan el horario de muchos otros sistemas fisiológicos (p. ej., reactividad cardiovascular, niveles hormonales, funciones renal y pulmonar). Debido a que el reloj circadiano humano dura algo más de 24 horas, los ritmos circadianos intrínsecos deben ser sincronizados o «incorporados» al ciclo diario de 24 horas a través de señales ambientales llamadas «sincronizadores» *(zeitgebers).* El sincronizador más potente es el **ciclo luz-oscuridad;** las señales de luz se transmiten al NSQ mediante el sistema de fotorreceptores circadianos de la retina (separados funcional y anatómicamente del sistema visual), que inhiben (luz) o inician (oscuridad) la producción de la hormona melatonina por parte de la epífisis. Los ritmos circadianos también son sincronizados por otras señales externas, como el horario de las comidas y los despertadores.

La *propensión al sueño,* es decir, el nivel relativo de somnolencia o alerta experimentado en un momento determinado durante un periodo de 24 horas, está parcialmente determinada por el *impulso* homeostático *de sueño,* que a su vez depende de la duración y calidad del sueño previo, así como el tiempo despierto desde el último periodo de sueño. El patrón cíclico de 24 horas o el ritmo caracterizado por los periodos de máxima somnolencia *(«picos circadianos»)* y máxima alerta *(«valles circadianos»)* dependientes del reloj interactúan con este *homeostato del sueño.* Existen dos periodos de máxima somnolencia, uno en la tarde (alrededor de las 15:00-17:00) y otro hacia el final de la noche (alrededor de las 3:00-5:00) y 2 periodos de máxima alerta, uno en la mitad de la mañana y otro por la noche, inmediatamente antes del inicio natural del sueño, denominado zona prohibida o fenómeno del segundo aliento, que permite mantener la vigilia ante un impulso de sueño acumulado.

Existen consecuencias significativas para la salud, la seguridad y el funcionamiento derivadas de no cumplir las necesidades básicas de sueño, denominadas *sueño insuficiente/inadecuado* o **carencia de sueño.** El sueño suficiente es un imperativo biológico necesario para mantener un funcionamiento óptimo del cerebro y el cuerpo. El **sueño de ondas lentas (SOL)** (es decir, sueño N3, delta o profundo) parece ser la forma de sueño más restauradora; comienza relativamente rápido tras el inicio del sueño, se

conserva en casos de una reducción del tiempo total de sueño y aumenta (con efecto rebote) tras una noche de restricción de sueño. Estas propiedades restauradoras del sueño podrían estar asociadas al «sistema glinfático», que aumenta la eliminación de los productos de desecho del metabolismo, como el b-amiloide producido por la actividad neuronal del cerebro durante la vigilia. El sueño de **movimientos oculares rápidos** (**REM,** del inglés *rapid eye movement*) (estadio R o sueño «de sueños») parece que está implicado en numerosos procesos cerebrales, entre ellos la realización de funciones cognitivas vitales (p. ej., consolidación de la memoria), la promoción de la plasticidad del sistema nervioso central (SNC) y la protección del cerebro frente a lesiones. Para un funcionamiento cognitivo óptimo y una autorregulación emocional y conductual adecuada son necesarias cantidades suficientes de estas dos fases del sueño.

La carencia de sueño parcial (es decir, restricción de sueño) de forma crónica se acumula en una **deuda de sueño** y, en el transcurso de varios días, causa déficits equivalentes a los ocasionados por una noche de privación total del sueño. Si la deuda de sueño es lo suficientemente larga y no es devuelta de forma voluntaria (logrando un sueño de recuperación suficiente), el cuerpo puede responder anulando el control voluntario de la vigilia. Esto genera periodos de disminución de la alerta, la caída en sueños ligeros y pequeñas siestas no planificadas, reconocido como *somnolencia diurna excesiva* (SDE). El individuo con privación del sueño puede experimentar microsueños diurnos repetidos muy breves (varios segundos), de los cuales puede no ser en absoluto consciente, lo cual, de todas formas, puede causar pérdidas significativas de la atención y la vigilancia. También existe una relación entre la cantidad de restricción del sueño y el rendimiento en las tareas cognitivas, especialmente en aquellas que requieren una atención mantenida y un mayor nivel de capacidades cognitivas (*funciones ejecutivas;* v. cap. 48), con una disminución de este cuando disminuye la cantidad del sueño.

También se reconoce cada vez más que lo que podría describirse en conjunto como sueño «deficiente» conlleva alteraciones tanto en la cantidad como en la *cronología* del sueño. Un desajuste de los ritmos circadianos intrínsecos por demandas sociales extrínsecas, como el trabajo por turnos y las clases a primera hora de la mañana, se asocia con déficits de la función cognitiva y la autorregulación, un aumento de problemas emocionales y de conducta y de comportamientos de riesgo, y unas repercusiones negativas para la salud, como el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y disfunción metabólica.

La cantidad insuficiente de sueño, el desfase del sueño y la mala calidad del sueño en los niños y adolescentes a menudo producen una SDE y una reducción del nivel de alerta diurna. La **somnolencia** en niños puede reconocerse no solo como la tendencia al sueño, los bostezos y el resto de manifestaciones «clásicas» de la somnolencia, sino que también puede manifestarse en forma de trastornos del estado de ánimo, malhumor, irritabilidad, labilidad emocional, depresión e irascibilidad; astenia y letargia diurnas, incluyendo síntomas somáticos intensificados (cefaleas, dolores musculares); alteraciones cognitivas, como los problemas de memoria, atención, concentración, toma de decisiones y resolución de conflictos; problemas de comportamiento diurno como hiperactividad, mal control de los impulsos y falta de cumplimiento; problemas académicos, como el retraso crónico asociado al sueño insuficiente y el fracaso escolar como consecuencia de la somnolencia crónica diurna.

CAMBIOS EN EL SUEÑO CON EL DESARROLLO

Los trastornos del sueño, así como muchas características del sueño en sí mismo, tienen algunos aspectos diferenciados en niños respecto al sueño y los trastornos del sueño en los adultos. Los cambios en la arquitectura del sueño y la evolución de los patrones y los comportamientos del sueño reflejan los cambios fisiológicos/cronobiológicos, del desarrollo y sociales/ambientales que se producen a lo largo de la infancia. Estas tendencias pueden resumirse como la asunción gradual de patrones de sueño más adultos según maduran los niños:

1. El sueño es la *principal* actividad del cerebro durante las primeras fases del desarrollo; por ejemplo, a la edad de 2 años, un niño ha dormido una media de 9.500 horas (aproximadamente 13 meses) comparado con 8.000 horas en las que ha estado despierto, y entre los 2 y los 5 años, el tiempo dormido se iguala al tiempo despierto.
2. Existe una disminución en la duración media del sueño en 24 horas desde la lactancia hasta la adolescencia, que implica un descenso tanto en la cantidad de sueño diurno como nocturno. La disminución en el sueño diurno (siestas programadas) conduce al final de las siestas normalmente hacia los 5 años. También existe un descenso continuado gradual en la duración del sueño nocturno hacia la adolescencia tardía; sin embargo, el adolescente normal aún requiere 8-10 horas de sueño por noche.
3. También existe una disminución en la proporción de sueño REM desde el nacimiento (50% del sueño) a lo largo de la infancia temprana hasta la edad adulta (25-30%), y un predominio inicial similar del SOL que tiene un máximo en la infancia temprana, cae abruptamente tras la pubertad (disminución del 40-60%) y después se reduce aún más a lo largo de la vida. Este predominio de SOL en la primera parte de la vida tiene significado clínico; por ejemplo, la elevada prevalencia de parasomnias con despertar parcial (sonambulismo y terrores nocturnos) en la edad preescolar y en los primeros años escolares está relacionada con un porcentaje relativamente aumentado de SOL en este grupo de edad.
4. El **ciclo ultradiano** del sueño nocturno se alarga desde aproximadamente 50 minutos en el lactante a término hasta 90-110 minutos en el niño de edad escolar. Esto tiene un significado clínico en el sentido de que se produce típicamente un despertar breve durante la noche al finalizar cada ciclo ultradiano. Según aumenta la duración de los ciclos, existe una disminución concomitante en el número de estos despertares de final de ciclo (despertares nocturnos).
5. Un retraso gradual en el ritmo circadiano de sueño-vigilia hacia un inicio y una finalización del sueño más tardíos, relacionado con la fase puberal más que con la edad cronológica, comienza con el inicio de la pubertad en la infancia media y se acelera en la adolescencia precoz-media. Este fenómeno biológico coincide con frecuencia con factores ambientales, que retrasan aún más la hora de inicio del sueño y adelantan el despertar, con lo que disminuye la duración del sueño, como la exposición a «pantallas» electrónicas (televisión, ordenador) por la noche, conexión a redes sociales, tareas académicas y extracurriculares y horarios tempranos de inicio del instituto (antes de las 8:30).
6. A lo largo de la infancia y la adolescencia se observa normalmente una irregularidad creciente de los patrones de sueño-vigilia, caracterizados por diferencias progresivamente mayores entre horarios de acostarse y levantarse de los días con y sin colegio y un aumento del sueño prolongado el fin de semana, para intentar compensar la insuficiencia crónica de sueño durante la semana. Esta fenómeno, a menudo denominado «*jet lag* social», no solo no logra solucionar adecuadamente los déficits de rendimiento asociados al sueño insuficiente de los días de colegio, sino que agrava aún más el retraso de fase normal en la adolescencia y causa una alteración adicional del ritmo circadiano (análogo al experimentado por los trabajadores por turnos).

En la tabla 31.1 se enumeran los cambios normales del desarrollo en el sueño infantil.

TRASTORNOS FRECUENTES DEL SUEÑO

Los problemas del sueño de la infancia pueden ser conceptualizados en los que existe: 1) una duración inadecuada del sueño para la edad y las necesidades de sueño (cantidad de sueño insuficiente); 2) una interrupción y fragmentación del sueño (mala calidad del sueño) como resultado de despertares breves frecuentes y repetitivos durante el sueño, y 3) un desajuste temporal del sueño y la vigilia con respecto a los ritmos circadianos o una **hipersomnia** mediada por el SNC (SDE y aumento de las necesidades de sueño). El sueño insuficiente es generalmente la consecuencia de la dificultad en el inicio *(retraso del inicio del sueño)* o el mantenimiento del sueño *(despertares nocturnos prolongados),* pero, especialmente en niños mayores y adolescentes, también puede representar una decisión consciente de estilo de vida para sacrificar el sueño en favor de prioridades que compiten con él, como las tareas escolares y las actividades sociales. Las causas subyacentes del retraso del inicio del sueño/despertares nocturnos prolongados o la fragmentación del sueño pueden a su vez estar relacionadas con factores principalmente conductuales (p. ej., resistencia a ir a la cama que conlleva una menor duración del sueño) o causas médicas (p. ej., apnea obstructiva del sueño que causa despertares breves frecuentes).

Determinadas poblaciones pediátricas son relativamente más vulnerables a los problemas agudos o crónicos de sueño. Estas poblaciones incluyen los niños con problemas médicos, como enfermedades crónicas o patologías dolorosas (p. ej., fibrosis quística, asma, artritis idiopática juvenil) y enfermedades agudas (p. ej., otitis media); los niños que toman estimulantes (p. ej., psicoestimulantes, cafeína), medicamentos que alteran el sueño (p. ej., corticoides) o que producen sedación diurna (algunos anticonvulsivantes, α-agonistas), y niños ingresados en el hospital y niños con gran variedad de trastornos psiquiátricos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la depresión, el trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad. Los niños con trastornos del neurodesarrollo como el autismo, la discapacidad intelectual, la ceguera y algunos síndromes cromosómicos (p. ej., Smith-Magenis, X frágil) tienen una prevalencia especialmente elevada de trastornos del sueño por una amplia variedad de motivos. Pueden presentar problemas médicos concomitantes o estar recibiendo fármacos que alteran el sueño, ser más propensos a las convulsiones nocturnas, tener

Tabla 31.1 Cambios normales del desarrollo en el sueño de los niños

CATEGORÍA DE EDAD	DURACIÓN* Y PATRONES DEL SUEÑO	OTROS ASPECTOS DEL SUEÑO	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido (0-2 meses)	Sueño total: 10-19 h/24 h (media = 13-14,5 h), puede ser superior en prematuros Los que toman biberón generalmente duermen periodos más largos (periodos de 2-5 h) que los que reciben lactancia materna (1-3 h) Los periodos de sueño están separados por periodos de alerta de 1-2 h En las primeras semanas no existe un patrón establecido nocturno/diurno; el sueño se distribuye uniformemente a lo largo del día y la noche, con una media de 8,5 h por la noche y de 5,75 h durante el día	La American Academy of Pediatrics redactó una recomendación revisada en 2016 en contra del colecho durante el primer año de vida, en su lugar recomendaba la proximidad del lactante y la madre pero manteniéndose en camas separadas durante al menos los 6 primeros meses y preferiblemente durante el primer año de vida Prácticas seguras en el sueño de los lactantes: • Colocar al bebé boca arriba durante el sueño nocturno y las siestas • Colocar al bebé en un colchón firme con una sábana que ajuste bien en una cuna que cumpla las medidas de seguridad • No usar almohadas ni edredón • Los estándares exigen que los barrotes de las cunas no estén separados entre sí más de 6 cm • Asegurarse de que la cara y la cabeza del bebé se mantienen descubiertas y libres de mantas y otras prendas durante el sueño	La mayoría de los aspectos del sueño percibidos como problemáticos en esta etapa representan una discrepancia entre las expectativas de los padres y las conductas de sueño adecuadas según el desarrollo. Es más probable que los recién nacidos extremadamente exigentes y permanentemente difíciles de consolar, según sus padres, tengan trastornos médicos subyacentes, como cólicos, reflujo gastroesofágico e intolerancia a la fórmula
Lactante (2-12 meses)	Duración recomendada del sueño (4-12 meses): 12-16 h (obsérvese que existe una gran variabilidad individual en los tiempos de sueño durante la lactancia)	La regulación del sueño o autotranquilización implica la capacidad del lactante para gestionar la transición sueño-vigilia, tanto al inicio del sueño como en los despertares normales que se suceden durante la noche. La capacidad para autotranquilizarse comienza a desarrollarse en las primeras 12 semanas de vida, y es un reflejo tanto de la maduración neuroconductual como del aprendizaje La consolidación del sueño o «dormir toda la noche» generalmente está definido por los padres como un episodio continuo de sueño sin necesidad de intervención paterna (p. ej., alimentarle, calmarle) desde la hora en que el niño se acuesta hasta primera hora de la mañana. Los lactantes desarrollan la capacidad de consolidar el sueño entre las 6 semanas y los 3 meses	Insomnio conductual de la infancia asociado al inicio del sueño Movimientos rítmicos asociados al sueño (balanceo de la cabeza, automecimiento)
Niño pequeño (1-2 años)	Cantidad de sueño recomendada: 11-14 h (incluidas las siestas) Las siestas se reducen de 2 a 1 siesta a los 18 meses como media	Los aspectos del desarrollo cognitivo, motor, social y del lenguaje influyen sobre el sueño Se desarrollan los miedos nocturnos; cobran importancia los objetos transicionales y las rutinas para ir a la cama	Insomnio conductual de la infancia asociado al inicio del sueño Insomnio conductual de la infancia por límites mal establecidos
Preescolar (3-5 años)	Cantidad de sueño recomendada: 9-13 h (incluidas las siestas) En general, el 26% de los niños de 4 años y solo el 15% de los de 5 años duermen siesta	El colecho persistente tiende a estar muy asociado a problemas de sueño en este grupo de edad Los problemas de sueño pueden cronificarse	Insomnio conductual de la infancia por límites mal establecidos Sonambulismo, terrores nocturnos, miedos nocturnos/pesadillas, síndrome de apnea obstructiva del sueño
Infancia media (6-12 años)	Cantidad de sueño recomendada: 9-11 h	Los problemas escolares y conductuales pueden estar asociados a los problemas de sueño Los medios de comunicación y los aparatos electrónicos, como la televisión, el ordenador, los videojuegos e internet compiten de forma creciente con el tiempo de sueño La irregularidad en los horarios de sueño-vigilia refleja una discrepancia entre las horas de acostarse y de levantarse los días de colegio y sin colegio	Pesadillas Síndrome de apnea obstructiva del sueño Sueño insuficiente
Adolescencia (13-18 años)	La cantidad de sueño recomendada es de 8-10 h Horas de acostarse más tardías; mayor discrepancia entre los patrones de sueño de los días entre semana/fines de semana	Retraso de fase mediada por la pubertad (inicio de sueño y despertar más tardíos), relacionado con los ciclos sueño-vigilia en la infancia media Se requieren horas de levantarse más tempranas Prioridades ambientales que compiten con el sueño	Sueño insuficiente Trastorno de la fase del sueño-despertar retrasada Narcolepsia Síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimiento periódico de las extremidades

*Todas las cantidades de sueño recomendadas tomadas de Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al: Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 12:785–786, 2016.

mayores dificultades para ser condicionados por las señales ambientales y, por tanto, son más vulnerables a la alteración del ritmo circadiano, y es más probable que presenten comorbilidades psiquiátricas y conductuales que les predisponen aún más a un trastorno del sueño.

Insomnio infantil

El **insomnio** se define como la dificultad repetida para iniciar y/o mantener el sueño que se produce a pesar de que la hora de acostarse y la oportunidad para dormir sean adecuadas para la edad, y produce cierto grado de alteración en el funcionamiento diurno del niño y/o la familia (que puede variar desde fatiga, irritabilidad, astenia y alteraciones cognitivas leves hasta efectos sobre el estado de ánimo, el rendimiento escolar y la calidad de vida). El insomnio puede ser de corta duración y de naturaleza transitoria (generalmente relacionado con un suceso concreto) o puede ser caracterizado como de larga duración y crónico. El insomnio es un conjunto de *síntomas* con muchas etiologías posibles (p. ej., dolor, fármacos, entidades médicas/psiquiátricas, conductas aprendidas). Al igual que sucede con muchos aspectos del comportamiento de los niños, el insomnio con frecuencia se define más bien por la preocupación de los padres más que por criterios objetivos y, por tanto, deberían ser valorados en el contexto de la familia (depresión o estrés maternos), del niño (temperamento, nivel de desarrollo) y consideraciones ambientales (prácticas culturales, espacio para dormir).

Aunque la terminología actual (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,* 5.ª edición, 2015; *Clasificación internacional de los trastornos del sueño,* 3.ª edición, 2014) agrupa la mayoría de los tipos de insomnio infantil y del adulto en una sola categoría llamada «trastorno de insomnio crónico», el descriptor «insomnio conductual de la infancia» y sus subtipos (asociación al inicio del sueño y establecimiento de límites) sigue siendo un constructo útil, sobre todo al evaluar a niños pequeños (0-5 años) en la práctica clínica. Una de las presentaciones más frecuentes del insomnio encontradas en los lactantes y los niños pequeños es el **tipo asociado al inicio del sueño.** En esta situación, el niño aprende a quedarse dormido solo en determinadas circunstancias o asociaciones, como ser acunado o alimentado, y no desarrolla la capacidad de tranquilizarse por sí mismo. Durante la noche, cuando el niño experimenta el tipo de despertar breve que normalmente se produce al final de un ciclo de sueño ultradiano o se despierta por otros motivos, no es capaz de volverse a dormir sin que estén presentes aquellas mismas circunstancias asociadas. El lactante entonces «avisa» a los padres mediante el llanto (o yendo a su habitación, si ya deambula) hasta que se proporcionan las asociaciones necesarias. El motivo de consulta es normalmente el despertar nocturno prolongado que precisa la intervención del cuidador y que causa un sueño insuficiente (tanto para el niño como para los padres).

El tratamiento de los **despertares nocturnos** debería incluir el establecimiento fijo de un horario de sueño y de una rutina para ir a la cama y la puesta en marcha de un programa conductual. El tratamiento implica típicamente un programa de retirada rápida (extinción) o retirada más gradual (extinción gradual) de la asistencia de los padres al inicio del sueño y durante la noche. La extinción («dejarle llorar») implica meter al niño en la cama a una hora designada, «somnoliento pero despierto», para maximizar la propensión al sueño y después ignorar las protestas del niño de forma sistemática hasta una hora fija de la mañana siguiente. Aunque tiene un apoyo empírico considerable, la extinción no es con frecuencia una opción aceptable para las familias. La **extinción gradual** implica retirar al niño de forma progresiva la dependencia de la presencia de los padres; normalmente, el padre o madre sale de la habitación al «apagar la luz» y después vuelve o «comprueba» periódicamente a intervalos sucesivamente más largos durante la transición de sueño-vigilia para tranquilizarle brevemente hasta que el niño se duerme. El intervalo exacto entre las comprobaciones generalmente está determinado por la tolerancia de los padres al llanto y por el temperamento del niño. El objetivo es permitir que el bebé o niño desarrolle habilidades para calmarse solo, durante la noche y a la hora de acostarse. En los lactantes mayores y niños pequeños, con frecuencia es beneficiosa la introducción de asociaciones al sueño más adecuadas que estén fácilmente disponibles para el niño durante la noche (objetos de transición, como una manta o un juguete), además del refuerzo positivo (pegatinas si permanece en la cama). Si el niño se ha acostumbrado a despertarse para tomas nocturnas («hambre aprendida»), estas tomas deberían ser eliminadas lentamente. Los padres deben ser constantes al aplicar los programas conductuales para evitar el refuerzo inadvertido, intermitente, de los despertares nocturnos. También deberían ser preavisados de que el llanto con frecuencia aumenta de forma temporal al inicio del tratamiento *(«explosión postextinción»).*

Los problemas para acostarse, como las dilaciones y el rechazo a irse a dormir, son más frecuentes en niños en edad preescolar y mayores. Este tipo de **insomnio** con frecuencia está relacionado con **límites mal establecidos** y son con frecuencia la consecuencia de las dificultades de los padres para fijar límites y tratar la conducta en general e incapacidad o desgana de uno de los padres para fijar normas constantes a la hora de acostarse y para reforzar un horario regular. La situación puede estar agudizada por el comportamiento de oposición del niño. En algunos casos, la resistencia del niño a la hora de dormir se debe a un problema subyacente a quedarse dormido que está causado por otros factores (circunstancias médicas, como el asma o el uso de fármacos; un trastorno del sueño, como el síndrome de piernas inquietas [SPI]; ansiedad) o un desajuste entre el ritmo circadiano intrínseco del niño («lechuza») y las expectativas de los padres sobre un horario «adecuado» para acostarse.

El tratamiento de los problemas del sueño por límites mal establecidos generalmente implica una combinación de educación de los padres en relación con el establecimiento de límites adecuados, la disminución de la atención de los padres al comportamiento de retraso de la hora de acostarse, el establecimiento de rutinas a la hora de acostarse y el refuerzo positivo (tablas de pegatinas) por el comportamiento apropiado a la hora de acostarse. Otras estrategias de tratamiento conductual que tienen apoyo empírico incluyen la **fusión de la hora de acostarse** o el ajuste temporal de la hora de acostarse, acercándola a la hora real de inicio del sueño, tras lo cual se adelanta gradualmente la hora de acostarse a la hora objetivo. Puede ser beneficioso enseñar a los niños mayores técnicas de relajación para ayudarse a sí mismos a dormirse más fácilmente. Es fundamental seguir los principios de las prácticas saludables del sueño infantil (tabla 31.2).

Un tercer tipo de insomnio consiste en un desajuste entre las expectativas de los padres respecto al tiempo que el niño pasa durmiendo y las necesidades de sueño intrínsecas del niño. Si, como se ilustra en la figura 31.1, un niño suele dormir 10 horas pero la «ventana de sueño» está ajustada a 12 horas (de 19:00 a 7:00), el resultado más probable es una prolongación del inicio del sueño de 2 horas, una ampliación del periodo de vigilia nocturno o un despertar matutino más temprano (o una combinación); estos periodos suelen caracterizarse por una vigilia «normal», sin que el niño manifieste un malestar excesivo. Es importante identificar esta situación, ya que la solución (reducir el tiempo que se pasa en la cama para que coincida con el tiempo real de sueño) suele ser sencilla y eficaz.

Otro tipo de insomnio que es más frecuente en niños mayores y adolescentes es el que suele denominarse *insomnio psicofisiológico, primario* o *aprendido.* El **insomnio primario** se presenta principalmente en adolescentes y se caracteriza por una combinación de asociaciones aprendidas que evitan el sueño y una alerta fisiológica elevada que conlleva una falta de sueño y un peor funcionamiento diurno. Un indicador del insomnio primario es una preocupación excesiva por el sueño y por las potenciales consecuencias

Tabla 31.2 Principios básicos del sueño saludable para niños

1. **Tener una hora para acostarse y una rutina previa fijas** para el niño
2. **La hora de acostarse y la de levantarse deberían ser aproximadamente las mismas las noches de los días de colegio y las de los días sin colegio.** No debería haber más de una hora de diferencia entre unos días y otros
3. **Hacer de la hora antes de acostarse un tiempo tranquilo compartido.** Evitar las actividades enérgicas, como los juegos movidos y las actividades estimulantes, como ver la televisión o jugar a juegos de ordenador, justo antes de ir a la cama
4. **No acostar al niño con hambre.** Un tentempié *ligero* (como leche y galletas) antes de ir a la cama es una buena idea. Sin embargo, las comidas pesadas una o dos horas antes de ir a la cama pueden interferir con el sueño
5. **Evitar productos que contengan cafeína durante al menos varias horas antes de acostarse.** Estos incluyen las bebidas carbonatadas con cafeína, el café, el té y el chocolate
6. **Asegurar que el niño pasa un tiempo al aire libre cada día,** siempre que sea posible, y que realice un ejercicio regular
7. **Mantener la habitación del niño tranquila y oscura.** Es aceptable una luz nocturna de baja intensidad para los niños que se asustan ante una habitación completamente oscura
8. **Mantener la habitación del niño a una temperatura** confortable durante la noche (<24 °C)
9. **No utilizar la habitación del niño para castigos o para «descansar de él»**
10. **Mantener el aparato de televisión fuera de la habitación del niño.** Los niños pueden desarrollar fácilmente el mal hábito de «necesitar» la televisión para dormirse. También es mucho más difícil controlar lo que ve el niño si el aparato está en su habitación

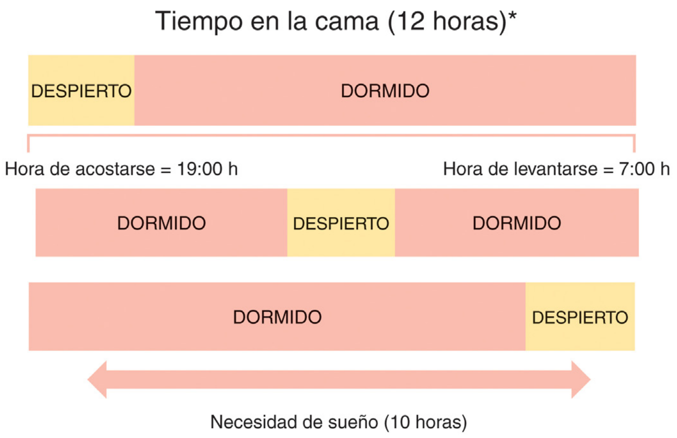

Fig. 31.1 Desajuste entre las necesidades/duración del sueño y el tiempo que se pasa en la cama, con el consiguiente insomnio.

Tabla 31.3	Principios básicos del sueño saludable para adolescentes

1. **Levantarse y acostarse aproximadamente a la misma hora** cada noche. La hora de acostarse y de levantarse no debería diferir en más de una hora entre las noches de los días con colegio y las de los días sin colegio
2. **Evitar dormir demasiado los fines de semana** para «recuperar» el sueño. Esto hace más probable que se tengan problemas para dormir
3. Si se hacen **siestas** deberían ser **cortas** (no más de una hora) y **programadas a primera hora o de la tarde o a media tarde.** Sin embargo, si se tienen problemas para dormir por la noche, las siestas durante el día pueden empeorarlos y deberían evitarse
4. **Pasar tiempo al aire libre** cada día. La exposición a la luz solar directa ayuda a ajustar el reloj interno del organismo
5. **Realizar ejercicio de forma habitual.** El ejercicio físico puede ayudar a dormirse y a dormir más profundamente
6. **Utilizar la cama solo para dormir.** No estudiar, no leer, no escuchar música, no ver la televisión, etc., en la cama
7. Hacer de los 30-60 minutos previos un **tiempo tranquilo o de relajación.** Las actividades relajantes, tranquilas, amenas, como leer un libro o escuchar música tranquila, ayudan al cuerpo y a la mente a bajar el ritmo lo suficiente como para irse a dormir. No estudiar, ver películas excitantes/de miedo, realizar ejercicio físico ni participar en actividades «enérgicas» inmediatamente antes de ir a la cama
8. Comer regularmente y **no ir a la cama con hambre.** Un tentempié ligero antes de acostarse es una buena idea; tomar una comida completa la hora antes de ir a la cama no lo es
9. **Evitar** comer y beber productos que contengan **cafeína** más tarde de la hora de la cena. Esto incluye las bebidas carbonatadas con cafeína, el café, el té y el chocolate
10. **No consumir alcohol.** El alcohol altera el sueño y puede causar despertares a lo largo de la noche
11. El tabaco (p. ej., cigarrillos) altera el sueño. Aunque no se debe fumar en absoluto, si se fuma, **no se debe fumar al menos 2 horas antes de acostarse**
12. No utilizar **pastillas para dormir, melatonina** u otros **medicamentos sin receta para conciliar el sueño,** a menos que sean recomendadas de forma específica por el médico. Pueden ser peligrosos y los problemas de sueño con frecuencia vuelven cuando se interrumpe la toma del fármaco

diurnas. La alerta fisiológica puede presentarse en forma de **hipervigilancia** cognitiva, como pensamientos «atropellados»; en muchos individuos con insomnio se intensifica un nivel basal elevado de alerta debido a esta ansiedad secundaria sobre la falta de sueño. El tratamiento generalmente implica la educación del adolescente sobre las prácticas saludables del sueño (tabla 31.3), la instauración de un horario constante de sueño-vigilia, la evitación de las siestas diurnas, las instrucciones para usar la cama solo para dormir y levantarse de la cama si es incapaz de quedarse dormido *(control de estímulos),* la restricción del tiempo en la cama al tiempo real de sueño *(restricción del sueño),* el abordaje de pensamientos poco adaptativos sobre el sueño y la enseñanza de técnicas de relajación para reducir la ansiedad. Raramente se necesitan fármacos hipnóticos.

Al parecer, los tratamientos conductuales para el insomnio son muy eficaces y bien tolerados, incluso en niños pequeños. En varios estudios no se ha logrado demostrar unos efectos negativos a largo plazo de estrategias conductuales como el «entrenamiento del sueño» sobre las relaciones y el apego entre padres e hijos, el funcionamiento psicosocial-emocional y el estrés crónico. En general no es necesario utilizar hipnóticos o suplementos como la melatonina como complementos de la terapia conductual para tratar el insomnio en niños sanos y con un desarrollo normal.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Los **trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS)** en niños comprenden un amplio espectro de entidades respiratorias que se producen exclusivamente o se agudizan por el sueño, e incluyen el ronquido primario y el síndrome de resistencia de las vías respiratorias altas, así como la apnea del prematuro (v. cap. 122.2) y la apnea central (v. cap. 446.2). El **síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS),** la entidad clínica más importante del espectro de TRRS, se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción prolongada de la vía respiratoria superior durante el sueño, a pesar de un esfuerzo respiratorio continuado o aumentado, lo cual produce una interrupción completa *(apnea)* del flujo aéreo o parcial (*hipopnea;* ≥30% de reducción del flujo aéreo acompañado de ≥3% de desaturación de O_2 y/o despertar) en la boca y/o la nariz, así como una interrupción del sueño. Tanto la hipoxia intermitente como los múltiples despertares debido a estos episodios obstructivos pueden generar morbilidad metabólica, cardiovascular y neurocognitiva/neuroconductual significativa.

El **ronquido primario** se define como el ronquido sin ninguna alteración ventilatoria asociada en la polisomnografía (PSG) nocturna (p. ej., apneas o hipopneas, hipoxemia, hipercapnia) o despertares secundarios al trastorno respiratorio, y es una manifestación de las vibraciones del tejido blando orofaríngeo que se produce cuando un individuo intenta respirar contra una mayor resistencia de las vías respiratorias altas durante el sueño. Aunque generalmente se considera no patológico, el ronquido primario en los niños puede asociarse a sutiles alteraciones de la respiración durante el sueño, incluyendo signos de esfuerzo respiratorio aumentado, lo cual, a su vez, puede asociarse a consecuencias adversas en el neurodesarrollo.

Etiología

El SAOS es la consecuencia de una vía respiratoria superior anatómica o funcionalmente estrecha; esto implica típicamente alguna combinación de permeabilidad disminuida de las vías respiratorias superiores (obstrucción de las vías respiratorias superiores y/o disminución del diámetro de las mismas), incremento de la capacidad de colapso de las vías respiratorias superiores (tono muscular laríngeo reducido) y disminución del impulso respiratorio a pesar de la menor permeabilidad de las vías respiratorias superiores (impulso ventilatorio central reducido) (tabla 31.4). La obstrucción de las vías respiratorias superiores puede ser en grado y nivel variables (es decir, nariz, nasofaringe/orofaringe) y se debe con mayor frecuencia a hipertrofia de adenoides y amígdalas, aunque el tamaño de las amígdalas no necesariamente se correlaciona con el grado de obstrucción, especialmente en niños mayores. Otras causas de obstrucción de las vías respiratorias superiores son las alergias asociadas a rinitis crónica u obstrucción nasal; las anomalías craneofaciales, incluida la hipoplasia o el desplazamiento del maxilar y la mandíbula; el reflujo gastroesofágico con edema faríngeo reactivo (v. cap. 349); la desviación del tabique nasal (cap. 404) y la reparación del paladar hendido con colgajo velofaríngeo. La reducción del tono de las vías respiratorias superiores puede ser la consecuencia de enfermedades neuromusculares, incluidas la parálisis cerebral hipotónica y las distrofias musculares (v. cap. 627) o el hipotiroidismo (cap. 581). La reducción del impulso ventilatorio central puede aparecer en algunos niños con malformación de Arnold-Chiari (v. cap. 446), obesidad de inicio precoz con disfunción hipotalámica, hipoventilación, trastorno de la regulación autonómica (cap. 60.1) y mielomeningocele (cap. 609.4). En otras situaciones, la etiología es mixta; los individuos con síndrome de Down (v. cap. 98.2), debido a su anatomía facial, junto con hipotonía, macroglosia y adiposidad central, así como la mayor incidencia de hipotiroidismo, tienen un especial riesgo de SAOS, con algunas estimaciones de prevalencia de hasta el 70%.

Aunque muchos niños con SAOS tienen un peso normal, un porcentaje cada vez mayor tiene sobrepeso u obesidad, y muchos de estos niños son escolares y preescolares (v. cap. 60). Existe una correlación significativa entre el peso y los TRRS (p. ej., ronquidos habituales, SAOS, hipoventilación asociada al sueño). Aunque la hipertrofia de adenoides y amígdalas también

Tabla 31.4 Factores anatómicos que predisponen al síndrome de apnea obstructiva del sueño y a la hipoventilación en niños

NASALES
Estenosis nasal anterior
Estenosis/atresia de coanas
Tabique nasal desviado
Rinitis estacional o perenne
Pólipos nasales, cuerpos extraños, hematoma, lesión con efecto masa
NASOFARÍNGEOS Y OROFARÍNGEOS
Hipertrofia adenoamigdalina
Macroglosia
Higroma quístico
Reparación con colgajo velofaríngeo
Reparación del paladar hendido
Lesión faríngea con efecto masa
CRANEOFACIALES
Micrognatia/retrognatia
Hipoplasia del tercio medio facial (p. ej., trisomía 21, síndrome de Crouzon, síndrome de Apert)
Hipoplasia mandibular (síndromes de Pierre Robin, Treacher Collins, Cornelia de Lange)
Traumatismo craneofacial
Enfermedades esqueléticas y por depósito
Acondroplasia
Enfermedades por depósito (p. ej., glucogenosis; síndromes de Hunter y de Hurler)

es un factor etiológico importante en los niños con sobrepeso/obesidad con SAOS, los factores mecánicos asociados al aumento del tejido adiposo en la faringe (depósitos faríngeos de grasa), el cuello (aumento del perímetro del cuello) y la pared torácica y el abdomen pueden aumentar la resistencia de las vías respiratorias superiores, empeorar el intercambio gaseoso y aumentar el trabajo respiratorio, especialmente en posición supina y durante el sueño REM. Puede haber un componente de menor impulso respiratorio en respuesta a la hipoxia/hipercapnia y también a la hipoventilación (v. cap. 446.3), especialmente en niños con obesidad mórbida o debida a un síndrome (p. ej., Prader-Willi). Los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tienen un especial riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares debidas a los TRRS, como la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial. Los niños con obesidad mórbida también tienen un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas, como el SAOS residual tras la adenoamigdalectomía.

Epidemiología

La prevalencia global de ronquidos en la población pediátrica según la información de los padres es de aproximadamente el 8%; en el 1,5-6% refieren la existencia de ronquidos «siempre» y en el 3-15% manifiestan ronquidos «frecuentes». Cuando se define según los síntomas informados por los padres, la prevalencia de SAOS es del 4-11%. La prevalencia de SAOS pediátrica documentada mediante estudios del sueño nocturno con técnicas de monitorización ventilatoria (p. ej., PSG en laboratorio, estudios domiciliarios) es globalmente del 1-4%, con un intervalo del 0,1-13%. También influyen en la prevalencia las características demográficas, como la edad (mayor prevalencia entre los 2 y 8 años), el sexo (más frecuente en niños, especialmente tras la pubertad), la raza/etnia (mayor prevalencia en niños afroamericanos y asiáticos), antecedentes de prematuridad y los antecedentes familiares de SAOS.

Patogenia

La regulación al alza de las vías inflamatorias, según se indica por un aumento de los marcadores periféricos de la inflamación (p. ej., proteína C reactiva, interleucinas), parece estar ligada a disfunción metabólica (p. ej., resistencia a la insulina, dislipemia, alteraciones de los niveles de neurohormonas como la leptina) en niños obesos y no obesos con SAOS. La inflamación sistémica y los incrementos en la actividad del sistema nervioso autónomo simpático asociados a los despertares con alteración del tono vasomotor pueden ser factores que contribuyen de forma esencial al aumento del riesgo cardiovascular en adultos y en niños con SAOS, debido a las alteraciones del endotelio vascular. Otros posibles mecanismos que pueden mediar en las secuelas cardiovasculares tanto en adultos como en niños con SAOS son la elevación de la presión arterial sistémica y la disfunción ventricular. El estrés mecánico sobre la vía respiratoria superior inducido por el ronquido crónico también puede producir inflamación local de la mucosa de los tejidos adenoamigdalinos y la consiguiente regulación al alza de las moléculas inflamatorias, principalmente leucotrienos.

Uno de los principales mecanismos por los que se cree que el SAOS ejerce influencias negativas sobre la función cognitiva parece implicar los despertares episódicos que producen una fragmentación del sueño y la somnolencia. Un factor igualmente importante es la hipoxia intermitente, que puede causar directamente cambios inflamatorios vasculares sistémicos en el cerebro. Los niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la interleucina-6 están elevados en los niños con SAOS y también están asociados a disfunción cognitiva.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SAOS pueden dividirse en síntomas asociados al sueño y síntomas diurnos. Las manifestaciones nocturnas más frecuentes del SAOS son el ronquido alto, frecuente y que produce interrupciones, pausas respiratorias, despertares por atragantamiento o respiraciones mediante boqueadas, sueño no reparador y diaforesis nocturna. Muchos niños que roncan no tienen SAOS, pero pocos niños con SAOS no roncan (los cuidadores pueden no ser conscientes del ronquido en niños mayores y adolescentes). Los niños, al igual que los adultos, tienden a tener episodios obstructivos graves más frecuentes y más graves en el sueño REM y cuando duermen en decúbito supino. Los niños con SAOS pueden adoptar posiciones inusuales al dormir, hiperextendiendo el cuello, por ejemplo, para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. Las excitaciones frecuentes asociadas a la obstrucción pueden causar despertares nocturnos, pero es más probable que produzcan un sueño fragmentado.

Los síntomas diurnos del SAOS incluyen sequedad de boca, congestión nasal o rinorrea crónicas, lenguaje nasal, cefaleas matutinas, dificultad para la deglución y disminución del apetito. Los niños con SAOS pueden tener *enuresis secundaria,* que se ha postulado como una consecuencia de la interrupción del patrón nocturno normal de la secreción de péptido natriurético auricular por los cambios en la presión intratorácica asociados al SAOS. Las parasomnias con despertar parcial (sonambulismo y terrores nocturnos) pueden presentarse con mayor frecuencia en los niños con SAOS, asociadas a los despertares frecuentes y a un aumento de la proporción de SOL.

Una de las secuelas más importantes, aunque con frecuencia infravalorada, del SAOS en los niños es el efecto sobre el estado de ánimo, la conducta, el aprendizaje y el funcionamiento académico. Las consecuencias neuroconductuales del SAOS en niños comprenden la somnolencia diurna, la dificultad para despertarse por la mañana y las siestas no programadas o quedarse dormido durante la realización de actividades, aunque los signos de somnolencia franca tienden a ser menos frecuentes en los niños en comparación con los adultos con SAOS (excepto en niños muy obesos o con enfermedades graves). Los cambios en el estado de ánimo incluyen una mayor irritabilidad y desregulación emocional, menor tolerancia a la frustración y depresión o ansiedad. Los aspectos conductuales comprenden tanto conductas «internalizadas» (es decir, aumento de las quejas somáticas y aislamiento social) como las «externalizadas», incluidas la agresión, la impulsividad, la hiperactividad, la conducta de oposición y los problemas de conducta. Existe un notable solapamiento entre las alteraciones clínicas asociadas al SAOS y los criterios diagnósticos de TDAH, como desatención, falta de concentración y distraibilidad (v. cap. 49).

Muchos de los estudios han observado los cambios en el comportamiento y el funcionamiento neurofisiológico en los niños después del tratamiento (generalmente adenoamigdalectomía) para el SAOS han documentado una mejoría significativa en el pronóstico, tanto a corto como a largo plazo, incluida la somnolencia diurna, el estado de ánimo, la conducta, el rendimiento académico y la calidad de vida. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han podido encontrar una relación dependiente de la dosis entre el SAOS en niños y los déficits específicos neuroconductuales-neurocognitivos, lo cual sugiere que otros factores pueden influir en el pronóstico neurocognitivo, como la susceptibilidad genética, la procedencia racial/étnica, las influencias ambientales (p. ej., tabaquismo pasivo) y entidades comórbidas, como la obesidad, la menor duración del sueño y otros trastornos del mismo.

Diagnóstico

Las recomendaciones prácticas de la American Academy of Pediatrics revisadas en 2012 proporcionan una información excelente para la evaluación del SAOS no complicado de la infancia (tabla 31.5). Ningún hallazgo de la exploración física es verdaderamente patognomónico del SAOS, y la mayoría de los niños con SAOS tiene una apariencia normal; sin embargo, determinados datos pueden sugerir su existencia. Los parámetros del crecimiento pueden ser anormales (obesidad o, con menor frecuencia, retraso del crecimiento)

Tabla 31.5 Recomendaciones de práctica clínica de la American Academy of Pediatrics: diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en niños

Recomendación 1: cribado del SAOS
Como parte de las consultas habituales de revisión del niño sano, los pediatras deberían preguntar si el niño o el adolescente ronca. Si la respuesta es afirmativa o si el niño o adolescente presenta signos o síntomas de SAOS, se debería realizar una evaluación más detallada. (Calidad de la evidencia grado B; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 2A: polisomnografía
Si un niño o un adolescente ronca de forma regular y tiene algún síntoma o hallazgo compatible con SAOS, los pediatras deberían bien 1) obtener una polisomnografía (calidad de la evidencia A; fuerza de la recomendación: fuerte) o bien 2) derivar al paciente a un especialista del sueño o a un otorrinolaringólogo para un estudio más detallado (calidad de la evidencia D; fuerza de la recomendación: débil). (Calidad de la evidencia: grado A para la polisomnografía, grado D para la derivación al especialista; fuerza de la recomendación: Débil)

Recomendación 2B: exploraciones alternativas
Si no se dispone de polisomnografía, entonces los pediatras pueden solicitar exploraciones alternativas, como un registro de vídeo nocturno, una oximetría nocturna, una polisomnografía de siesta diurna o una polisomnografía ambulatoria. (Calidad de la evidencia: grado C; fuerza de la recomendación: débil)

Recomendación 3: adenoamigdalectomía
Si se determina que un niño tiene SAOS, tiene una exploración clínica compatible con hipertrofia adenoamigdalar y no tiene contraindicación para la cirugía, el pediatra debería recomendar una adenoamigdalectomía como primera línea de tratamiento. Si el niño tiene SAOS pero no tiene hipertrofia adenoamigdalina, debería considerarse otro tratamiento (v. Recomendación 6). Se requiere juicio clínico para determinar los beneficios de la adenoamigdalectomía comparada con otros tratamientos en niños obesos con grados variables de hipertrofia adenoamigdalina. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 4: pacientes de alto riesgo sometidos a adenoamigdalectomía
Los médicos deberían vigilar estrechamente a los pacientes de alto riesgo sometidos a adenoamigdalectomía durante el ingreso tras la cirugía. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 5: revaluación
Los médicos deberían revaluar clínicamente a todos los pacientes con SAOS para controlar la persistencia de signos y síntomas tras el tratamiento para determinar si se requiere otro tratamiento. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 5B: revaluación de los pacientes de alto riesgo
Los médicos deberían revaluar a los pacientes de alto riesgo para controlar la persistencia de SAOS tras adenoamigdalectomía, incluyendo aquellos que tenían una polisomnografía basal significativamente alterada, tienen secuelas del SAOS, son obesos o siguen sintomáticos tras el tratamiento, mediante una prueba objetiva (v. Recomendación 2) o derivar a estos pacientes a un especialista del sueño. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la evidencia: fuerte.)

Recomendación 6: presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)
Los médicos deberían derivar a los pacientes para tratamiento con CPAP si persisten los síntomas/signos o hay pruebas objetivas de SAOS tras la adenoamigdalectomía o si no se realiza adenoamigdalectomía. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 7: pérdida de peso
Los pediatras deberían recomendar perder peso además de otros tratamientos si el niño/adolescente con SAOS tiene sobrepeso u obesidad. (Calidad de la evidencia: grado C; fuerza de la recomendación: fuerte)

Recomendación 8: corticosteroides intranasales
Los pediatras pueden prescribir corticoides tópicos intranasales a los niños con SAOS en los que la adenoamigdalectomía está contraindicada o a los niños con SAOS posquirúrgico leve. (Calidad de la evidencia: grado B; fuerza de la recomendación: débil)

Adaptada de Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 130:576–584, 2012.

y puede haber signos de obstrucción nasal crónica (lenguaje hiponasal, respiración bucal, desviación septal, «facies adenoidea»), así como signos de enfermedad atópica (es decir, «ojeras alérgicas»). La exploración orofaríngea puede mostrar un aumento del tamaño de las amígdalas, un exceso de tejido blando en la pared posterior de la faringe y un estrechamiento del espacio faríngeo posterior, así como rasgos dentales compatibles con obstrucción (p. ej., apiñamiento, paladar estrecho, frenillo lingual corto). Cualquier anomalía de la posición de la cabeza, como el adelantamiento, y de la estructura facial, como retrognatia, micrognatia o hipoplasia de la parte media de la cara, mejor apreciada mediante inspección del perfil facial lateral, aumenta la probabilidad de SAOS y debería detectarse. En los casos graves, el niño puede presentar signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca derecha y *cor pulmonale;* puede haber hipertensión arterial, especialmente en los niños obesos.

Debido a que ninguna combinación de historia clínica y hallazgos de la exploración física pueden predecir con precisión qué niños con ronquidos tienen SAOS, el patrón oro para diagnosticar el SAOS es una **PSG** nocturna. La PSG nocturna es un estudio monitorizado supervisado por un técnico que registra las variables fisiológicas durante el sueño, las fases del sueño, la medición de los despertares, los parámetros cardiovasculares y los movimientos corporales (electroencefalografía, electrooculografía, electromiografía del mentón y la pierna, electrocardiograma, sensores de posición corporal y grabación en vídeo) y una combinación de monitorizaciones de la respiración (sensor térmico oronasal y transductor de presión del aire nasal para medir el flujo aéreo), registros en tórax/abdomen (p. ej., pletismografía de inductancia para medir el esfuerzo respiratorio, pulsioximetría para la saturación de O_2, medición de CO_2 teleespiratorio o transcutáneo para la retención de CO_2, micrófono para ronquidos). El parámetro de la PSG más utilizado en la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño es el **índice apnea/hipopnea (IAH),** que indica el número de episodios de apnea e hipopnea (tanto obstructivos como centrales) por cada hora de sueño. Actualmente no existen valores de referencia en la PSG normal ni parámetros universalmente aceptados para diagnosticar SAOS en niños, y todavía no está claro qué parámetros predicen mejor la morbilidad. Los niños normales en edad preescolar y escolar generalmente tienen un IAH total inferior a 1,5 (IAH obstructiva <1), por lo que este es el punto de corte más ampliamente utilizado para la AOS en niños de hasta 12 años; en adolescentes mayores generalmente se usa el punto de corte del adulto de IAH ≥ 5. Si el IAH está entre 1 y 5 episodios obstructivos por hora, el tratamiento posterior debería estar determinado por la evaluación de otros parámetros de la PSG (p. ej., elevación del CO_2 indicativa de hipoventilación obstructiva, desaturación de O_2, despertares asociados a la respiración), el juicio clínico, teniendo en cuenta los factores de riesgo de TRRS, la presencia y la gravedad de los síntomas clínicos y los indicadores de secuelas diurnas.

Tratamiento

En la actualidad no existen unas recomendaciones universalmente aceptadas sobre las indicaciones de tratamiento de los TRRS pediátricos, como el ronquido primario y el SAOS. Las recomendaciones actuales sobre todo destacan la importancia de ponderar lo que se conoce sobre las potenciales secuelas cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas de los TRRS en niños junto con el juicio clínico individual del profesional sanitario. La decisión de a quién y cómo tratar el SAOS de forma específica en los niños depende de varios parámetros, como la gravedad (síntomas nocturnos, secuelas diurnas, resultados del estudio somnográfico nocturno), la duración de la enfermedad y las variables independientes del paciente como la edad, la comorbilidad y los factores etiológicos subyacentes. En el caso de enfermedad moderada (IAH 5-10) a grave (IAH >10), la decisión de tratar generalmente es inmediata y la mayoría de los expertos en sueño infantil recomienda que se trate a cualquier niño con un IAH superior a 5. Sin embargo, en un ensayo

aleatorizado de gran tamaño que comparó la adenoamigdalectomía precoz frente a la actitud conservadora con controles periódicos y apoyo asistencial, se demostró que el 46% de los niños del grupo control normalizaron la PSG (frente al 79% del grupo de adenoamigdalectomía precoz) durante los 7 meses del periodo de observación.

En la mayoría de los casos de SAOS pediátrico, la adenoamigdalectomía es el tratamiento de primera línea, incluso en presencia de factores de riesgo adicional como la obesidad. La adenoamigdalectomía generalmente (70-90% de los casos) logra una resolución completa de los síntomas en los casos no complicados; en algunos niños el tejido adenoideo puede volver a crecer tras la resección quirúrgica. Los grupos considerados de alto riesgo incluyen los niños pequeños (menores de 3 años), así como aquellos con SAOS grave documentado en la PSG, secuelas clínicas significativas del SAOS (p. ej., retraso del crecimiento) o entidades médicas asociadas, como síndromes craneofaciales, obesidad mórbida e hipotonía. Todos los pacientes deberían ser revaluados tras la intervención para determinar si se requiere repetir la PSG y un seguimiento o tratamiento adicional. La American Academy of Sleep Medicine recomienda que en grupos de alto riesgo (niños con obesidad, anomalías craneofaciales, síndrome de Down o SAOS moderado-grave) o en niños con síntomas continuados de SAOS, puede estar indicada una revisión con estudio somnográfico unas 6 semanas después de la adenoamigdalectomía. Además, varios estudios señalan que los niños con peso insuficiente, peso normal o sobrepeso/obesidad en el momento basal tienden a *ganar peso* después de la adenoamigdalectomía, por lo que es necesario realizar un seguimiento clínico durante el seguimiento.

Algunas medidas terapéuticas adicionales que pueden ser adecuadas son la pérdida de peso, el **tratamiento posicional** (fijar un objeto firme, como una pelota de tenis, a la espalda del pijama para evitar que el niño duerma en decúbito supino) y el tratamiento intensivo de los factores de riesgo adicionales cuando existen, como el asma, las alergias estacionales y el reflujo gastroesofágico. La evidencia indica que los corticosteroides intranasales y los inhibidores de leucotrienos pueden ser útiles en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias superiores en el SAOS leve. Otras técnicas quirúrgicas (p. ej., uvulopalatofaringoplastia) y la cirugía maxilofacial (p. ej., distracción osteogénica mandibular), se realizan pocas veces en niños. Los dispositivos orales, como los de avance mandibular y los expansores del paladar, pueden ser considerados en casos seleccionados; se recomienda la interconsulta a un odontólogo u ortodoncista pediátrico. La reeducación o remodelado neuromuscular de los músculos orales y faciales mediante ejercicios para tratar la posición anómala de la lengua y el bajo tono en las vías respiratorias superiores (es decir, el **tratamiento miofuncional**) han demostrado efectos beneficiosos para el tratamiento del SAOS pediátrico y para aliviar los problemas de masticación y deglución en los niños capaces de colaborar con el programa conductual.

La **presión positiva continua** o **inspiratoria y espiratoria en las vías respiratorias** (**CPAP** o **BiPAP**) es el tratamiento más frecuente del SAOS en adultos y puede utilizarse con éxito en niños y adolescentes. La presión positiva en las vías respiratorias (PAP) puede estar recomendada si no está indicada la resección de las adenoides y las amígdalas, si existe enfermedad residual tras la adenoamigdalectomía o si existen factores de riesgo importantes no tratables mediante cirugía (obesidad, hipotonía). La PAP emite aire húmedo y caliente a través de un dispositivo intermedio (mascarilla, gafas nasales) que, bajo presión, «separa» las vías respiratorias altas de forma eficaz. Los ajustes óptimos de presión (para abolir o reducir de forma significativa los episodios respiratorios sin aumentar los despertares o las apneas centrales) se determinan en el laboratorio del sueño durante una noche de titulación de la PAP. Debería prestarse mucha atención a la educación del niño y la familia y deberían llevarse a cabo protocolos de desensibilización sistemáticamente para aumentar la probabilidad de cumplimiento. Periódicamente deberían realizarse estudios de eficacia a la presión actual y reajustes con el uso a largo plazo (al menos anualmente o asociado a cambios significativos de peso o reaparición de síntomas de TRRS).

Parasomnias

Las parasomnias son un comportamiento episódico nocturno que con frecuencia implica desorientación cognitiva y trastornos autonómicos y de los músculos esqueléticos. Las parasomnias pueden clasificarse en las que ocurren principalmente durante el sueño no REM (parasomnias con despertar parcial) o las asociadas al sueño REM, como las pesadillas, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño; otras parasomnias frecuentes son las vocalizaciones durante el sueño y las sacudidas hipnagógicas o «sobresaltos del sueño».

Etiología

Las **parasomnias con despertares parciales** son un estado de disociación entre el sueño y la vigilia cuya neurobiología sigue sin esta clara, aunque se han propuesto factores genéticos y una oscilación intrínseca de la estimulación subcortical-cortical. Estos acontecimientos episódicos, que incluyen el sonambulismo, los terrores nocturnos y los despertares confusionales, son más frecuentes en niños en edad preescolar y escolar debido al porcentaje relativamente mayor de SOL en los niños más pequeños. Las parasomnias con despertares parciales normalmente se producen cuando predomina el SOL, en el primer tercio de la noche. Por el contrario, las **pesadillas,** que son mucho más habituales que las parasomnias con despertares parciales pero que a menudo se confunden con ellas, tienden a concentrarse en el último tercio de la noche, cuando el sueño REM tiene mayor presencia. Cualquier factor asociado a un aumento en el porcentaje relativo de SOL (determinados fármacos, privación previa del sueño) puede aumentar la frecuencia de episodios en un niño predispuesto. Parece existir una predisposición genética tanto para el sonambulismo como para los terrores nocturnos. Las parasomnias con despertares parciales también pueden ser difíciles de diferenciar de las convulsiones nocturnas. La tabla 31.6 resume las similitudes y diferencias entre estos episodios de despertar nocturno.

Epidemiología

Muchos niños presentan sonambulismo al menos en una ocasión; la prevalencia durante toda la vida a los 10 años es de aproximadamente el 13%. El sonambulismo puede persistir en la edad adulta, con una prevalencia en adultos de aproximadamente el 4%. La prevalencia suele ser 10 veces superior en niños con antecedentes familiares de sonambulismo. La prevalencia máxima de **terrores nocturnos,** del 34%, se alcanza a los 1-5 años y disminuye al 10% a los 7 años; la edad de inicio generalmente es de 4 a 12 años. Debido a la frecuente predisposición genética, la probabilidad de experimentar sonambulismo antes de los 5 años de edad es casi el doble en los niños con antecedentes de terrores nocturnos. Aunque los terrores nocturnos pueden producirse a cualquier edad entre la lactancia hasta la edad adulta, la mayoría de los individuos los superan en la adolescencia. Los **despertares confusionales** (ebriedad del sueño, inercia del sueño) suelen coexistir con el sonambulismo y los terrores nocturnos; se han estimado unas tasas de prevalencia superiores al 15% en los niños de 3-13 años.

Manifestaciones clínicas

Las parasomnias con despertares parciales tienen varias características en común. Debido a que se producen típicamente en la transición final del SOL o sueño «profundo» tienen características clínicas de los estados de *vigilia* (deambulación, vocalizaciones) y de *sueño* (alto umbral para despertar, falta de respuesta al ambiente), generalmente con amnesia de los episodios. Los factores externos (ruidos) o internos (obstrucción) pueden desencadenar episodios en algunos pacientes. La duración generalmente es de pocos minutos (terrores nocturnos) hasta 30-40 minutos (despertares confusionales). Los terrores nocturnos tienen un inicio brusco e implican de forma característica un alto grado de alerta autonómica (taquicardia, pupilas dilatadas). Los despertares confusionales surgen de forma típica de manera más gradual desde el sueño, pueden implicar movimientos violentos, pero generalmente no existe desplazamiento fuera de la cama y con frecuencia están acompañados de pensamientos enlentecidos, desorientación y confusión al ser despertados del SOL o al levantarse por la mañana. El sonambulismo puede generar preocupaciones por la seguridad (p. ej., caída por las ventanas, deambulación por el exterior). También es frecuente en todas las parasomnias con despertares parciales la evitación o el aumento de la agitación del niño, con el intento por parte de los padres de consolar o despertar al niño.

Tratamiento

El tratamiento de las parasomnias con despertares parciales comprende la educación y la tranquilización de los padres, prácticas saludables del sueño y la evitación de factores agravantes como la privación del sueño y la cafeína. Especialmente en el caso del sonambulismo, es importante instaurar medidas de seguridad como el uso de barandillas en las puertas y en lo alto de las escaleras, el cierre de las puertas y ventanas exteriores y la instalación de sistemas de notificación parental como alarmas en la puerta del dormitorio. Los **despertares programados** son una intervención conductual que implica el despertar del niño por parte del padre/madre 15-30 minutos antes del momento de la noche en que es más probable que se produzca el primer episodio de parasomnia, tienen una mayor posibilidad de éxito en las situaciones en las que los episodios de despertar parcial se producen todas las noches. Raramente se requiere tratamiento farmacológico, pero puede estar indicado en los casos de episodios frecuentes o graves, alto riesgo de lesiones, conducta violenta o trastorno importante para la familia. Los fármacos más utilizados son los supresores del SOL, principalmente benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos.

Tabla 31.6 Similitudes y características diferenciadoras clave entre las parasomnias del sueño no REM y del sueño REM, así como las convulsiones nocturnas

	DESPERTARES CONFUSIONALES	TERRORES NOCTURNOS	SONAMBULISMO	PESADILLAS	CONVULSIONES NOCTURNAS
Cronología	Primer tercio	Primer tercio	Primer tercio-intermedio	Último tercio	Cualquiera
Fase de sueño	SOL	SOL	SOL	REM	Cualquiera
Descargas en EEG	–	–	–	–	+
Gritos	–	++++	–	++	+
Activación autonómica	+	++++	+	+	+
Actividad motora	–	+	+++	+	++++
Se despierta	–	–	–	+	+
Duración (min)	0,5-10; desaparición más gradual	1-10; desaparición más gradual	2-30; desaparición más gradual	3-20	5-15; aparición y desaparición bruscas
Confusión posterior al episodio	+	+	+	–	+
Edad	Niño	Niño	Niño	Niño, adulto joven	Adolescente, adulto joven
Genética	+	+	+	–	±
Lesión orgánica del SNC	–	–	–	–	++++

EEG, electroencefalografía; REM, movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movement*); SOL, sueño de ondas lentas.
De Avidan A, Kaplish N: The parasomnias: epidemiology, clinical features and diagnostic approach. *Clin Chest Med* 31:353–370, 2010.

Trastornos del movimiento asociados al sueño: síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimiento periódico de las extremidades y movimientos rítmicos

El **SPI,** también llamado *enfermedad de Willis Ekbom,* es un trastorno neurológico crónico caracterizado por un impulso casi irresistible de mover las piernas, con frecuencia acompañado de sensaciones incómodas en las extremidades inferiores. Tanto el impulso de mover las piernas como las sensaciones generalmente son peores durante el descanso y por las noches y son al menos parcialmente aliviadas por el movimiento, como la deambulación, el estiramiento y el frotamiento, pero solo si continúa el movimiento. El SPI es un diagnóstico clínico que está basado en la presencia de estos síntomas clave (tabla 31.7).

El trastorno por el movimiento periódico de las extremidades **(TMPE)** se caracteriza por sacudidas periódicas, repetitivas, breves (0,5-10 segundos) y altamente estereotipadas de las extremidades, que se producen típicamente a intervalos de 20-40 segundos. Estos movimientos ocurren principalmente durante el sueño, habitualmente en las piernas, y a menudo consisten en la extensión rítmica del primer dedo y la dorsiflexión del tobillo. El diagnóstico de **movimientos periódicos de las extremidades (MPE)** requiere una PSG nocturna para documentar los movimientos característicos de las extremidades con electrodos de electromiografía en el tibial anterior.

Tabla 31.7 Criterios diagnósticos del síndrome de las piernas inquietas

A. Necesidad urgente de mover las piernas, acompañada generalmente o en respuesta a sensaciones incómodas y desagradables en las piernas, que se caracteriza por todas las circunstancias siguientes:
   1. La necesidad urgente de mover las piernas comienza o empeora durante los periodos de reposo o de inactividad
   2. La necesidad urgente de mover las piernas se alivia parcial o totalmente con el movimiento
   3. La necesidad urgente de mover las piernas es peor por la tarde o por la noche que durante el día, o se produce únicamente por la tarde o por la noche
B. Los síntomas del criterio A se producen al menos tres veces por semana y han estado presentes durante un mínimo de 3 meses
C. Los síntomas del criterio A se acompañan de malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral, educativo, académico, comportamental u otras áreas importantes del funcionamiento
D. Los síntomas del criterio A no se pueden atribuir a otro trastorno mental o afección médica (p. ej., artritis, edema en las piernas, isquemia periférica, calambres en las piernas) y no se explican mejor por un problema de comportamiento (p. ej., incomodidad postural, golpeteo habitual de los pies)
E. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una droga o un medicamento (p. ej., acatisia)

De la American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 5th ed, 2013, p 410.

Etiología

El SPI «de inicio precoz» (inicio de los síntomas antes de los 35-40 años), denominado con frecuencia SPI *primario,* parece tener un componente genético especialmente importante, con una prevalencia 6-7 veces mayor en los familiares de primer grado de los pacientes con SPI. El modo de herencia es complejo y se han identificado varios genes *(MEIS1, BTBD9, MAP2K5).* Los niveles plasmáticos bajos de hierro (incluso en ausencia de anemia) pueden ser un factor etiológico importante para la presencia y gravedad de los síntomas tanto de SPI como de MPE. Como indicador de los depósitos disminuidos de hierro, los niveles plasmáticos de ferritina tanto en niños como en adultos con SPI son, con frecuencia, bajos (por debajo de 50 µg/ml). El mecanismo subyacente postulado está relacionado con la función del hierro como cofactor en la hidroxilación de la tirosina, un paso limitante de la síntesis de dopamina; a su vez, se ha planteado la existencia de una disfunción dopaminérgica, especialmente en la génesis del componente sensitivo del SPI, así como en el TMPE. Determinadas enfermedades, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal terminal, el cáncer, la artritis idiopática juvenil, el hipotiroidismo y el embarazo, pueden asociarse también al SPI/TMPE, al igual que determinados fármacos (p. ej., antihistamínicos como difenhidramina, antidepresivos, anti-H_2 como la cimetidina) y sustancias (sobre todo la cafeína).

Epidemiología

Los estudios previos han encontrado tasas de prevalencia del SPI en la población pediátrica que varían entre el 1 y el 6%; aproximadamente el 2% de los jóvenes de 8-17 años cumplen criterios de SPI «definido». Las tasas de prevalencia de MPE superiores a 5 por hora en poblaciones clínicas de niños derivados para realizar estudios de sueño varían entre el 5 y el 27%; en los estudios epidemiológicos sobre síntomas de MPE las tasas son del

8-12%. Aproximadamente el 40% de los adultos con SPI tienen síntomas antes de los 20 años; el 20% refiere síntomas antes de los 10 años. Los casos familiares suelen comenzar a edades más tempranas. Varios estudios en las poblaciones derivadas han encontrado que los MPE se presentan hasta en el 25% de los niños con TDAH.

Manifestaciones clínicas

Además de la urgencia de mover las piernas y del componente sensitivo (semejante a parestesias, hormigueo, quemazón, picor), la mayoría de los episodios de SPI comienzan o están agudizados por el reposo o la inactividad, como tumbarse en la cama para dormir o ir en un coche durante periodos prolongados. Una característica exclusiva del SPI es que los síntomas también parecen tener un componente circadiano, ya que con frecuencia tienen un máximo en las horas nocturnas. Algunos niños pueden referir «dolores de crecimiento», aunque esto se considera una característica inespecífica. Debido a que los síntomas de SPI generalmente empeoran por la noche, las «luchas» para ir a dormir y la dificultad para quedarse dormido son 2 de los motivos de consulta más frecuentes. A diferencia de los pacientes con SPI, los individuos con MPE generalmente no perciben estos movimientos, pero los niños pueden quejarse de dolor muscular o fatiga por las mañanas; estos movimientos pueden producir despertares durante el sueño y, como consecuencia, una interrupción significativa del mismo. Los padres de los niños con SPI/TMPE pueden referir que su hijo duerme sin parar de moverse, se desplaza e incluso se cae de la cama durante la noche.

El diagnóstico diferencial incluye los dolores de crecimiento, los calambres en las piernas, la neuropatía, la artritis, las mialgias, la compresión de nervios («piernas dormidas») y la acatisia asociada a los antagonistas dopaminérgicos.

Tratamiento

La decisión de a quién y cómo tratar el SPI depende de la gravedad (intensidad, frecuencia y periodicidad) de los síntomas sensitivos, el grado de interferencia con el sueño y el impacto de las secuelas diurnas en un niño o adolescente concreto. En el caso de los MPE, con un índice (MPE/hora) inferior a 5, generalmente no se recomienda ningún tratamiento; con un índice superior a 5, la decisión de tratarlo de forma específica debería depender de la presencia o ausencia de síntomas nocturnos (sueño muy inquieto o no reparador) y de secuelas diurnas.

El acrónimo en inglés AIMS representa un abordaje integral para tratar el SPI: evitar ***(avoid)*** factores que lo agudizan, como la cafeína y los fármacos que incrementan los síntomas, suplementos de hierro ***(iron)*** cuando esté indicado, actividad muscular ***(muscle)*** con aumento de la actividad física, relajación muscular y aplicación de compresas de calor/frío y sueño ***(sleep)***, con horarios regulares de sueño y cantidad de sueño suficiente para la edad. Los suplementos de hierro deberían prescribirse cuando los niveles de ferritina plasmática sean <50 mg/l; debería tenerse en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda y, por tanto, puede estar elevado de forma engañosa (es decir, tener una cifra normal) en el contexto de una enfermedad concomitante. La dosis recomendada de sulfato ferroso normalmente habitual es de 3-6 mg/kg/día durante 3 meses. Si no se observa respuesta al hierro por vía oral, pueden ser necesarios compuestos de hierro de administración intravenosa. Los fármacos que aumentan los niveles de dopamina en el SNC, como el ropirinol y el pramipexol, son eficaces en el alivio de los síntomas del SPI/TMPE en adultos; los datos sobre población infantil son muy limitados. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede provocar una pérdida de respuesta terapéutica. Algunos expertos recomiendan utilizar gabapentina enacarbilo u otros ligandos de la subunidad a2-d del canal de calcio activado por voltaje.

Los **movimientos rítmicos asociados al sueño,** como el balanceo de la cabeza, el automecimiento y los giros de la cabeza, se caracterizan por movimientos o conductas de tipo repetitivo, estereotipado y rítmico que implican a grandes grupos musculares. Estas conductas se producen típicamente en la transición al sueño al acostarse, aunque también en las siestas y tras los despertares durante la noche. Los niños generalmente comienzan a adoptar estas conductas como medio de autotranquilizarse para dormirse (o volver a dormirse); son mucho más frecuentes en el primer año de vida y normalmente desaparecen en la edad preescolar. En la mayoría de los casos, las conductas de movimientos rítmicos son benignas, porque el sueño no se interrumpe de forma significativa y su asociación a lesiones significativas es infrecuente. Estas conductas generalmente se producen en niños con un desarrollo normal, y en la mayoría de los casos no indican ningún problema neurológico o psicológico subyacente. Normalmente, el aspecto más importante en el tratamiento de los movimientos rítmicos asociados al sueño es tranquilizar a los familiares indicándoles que esta conducta es normal, frecuente, benigna y autolimitada.

Narcolepsia

La **hipersomnia** es un término clínico que se usa para describir un grupo de trastornos caracterizados por episodios recurrentes de **SDE,** disminución de la alerta basal y/o periodos prolongados de sueño nocturno que interfieren con el funcionamiento diurno normal (tabla 31.8). Las numerosas causas potenciales de SDE pueden agruparse ampliamente como «extrínsecas» (p. ej., secundaria a sueño insuficiente y/o fragmentado) o «intrínsecas» (p. ej., como consecuencia de una mayor necesidad de sueño). La **narcolepsia** es un trastorno crónico del SNC que dura toda la vida, que se presenta típicamente en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta, caracterizado por una somnolencia diurna intensa y una consiguiente alteración funcional significativa. Más de la mitad de los pacientes con narcolepsia también presentan **cataplejía** (tipo 1), definida como la pérdida súbita, breve, parcial o completa del tono muscular esquelético, desencadenada característicamente por una emoción intensa (p. ej., risa, sorpresa, ira), manteniéndose la consciencia. Otros síntomas asociados frecuentemente con la narcolepsia, como las características alucinaciones visuales hipnogógicas /hipnopómpicas (inmediatamente antes de dormirse/despertarse) y la parálisis del sueño, pueden ser conceptualizados como representantes de la «intrusión» de las características del sueño REM en el estado de vigilia (v. descripciones detalladas más adelante). Otras características asociadas al sueño REM son la observación de movimientos oculares y fasciculaciones mientras el paciente se queda dormido, así como los sueños vívidos. Es frecuente que se produzca un aumento de peso rápido, sobre todo en torno al inicio de los síntomas, y se ha descrito la presencia de pubertad precoz en niños pequeños con narcolepsia.

Etiología

Se cree que la génesis de la narcolepsia con cataplejía (tipo 1) está relacionada con un déficit específico en el sistema de neurotransmisores hipotalámicos orexina/hipocretina, consistente en la pérdida selectiva de las células secretoras de hipocretina/orexina en el hipotálamo lateral. Las neuronas secretoras de *hipocretina* estimulan a diversas neuronas promotoras de la vigilia del tronco del encéfalo, el hipotálamo, la corteza cerebral y el prosencéfalo basal, que producen sustancias neuroquímicas para mantener el estado de vigilia e impedir que se caiga en el sueño.

En la aparición de la narcolepsia muy probablemente intervienen mecanismos autoinmunes, posiblemente desencadenados por infecciones estreptocócicas, por el virus de la gripe H1N1 y otros virus, probablemente en combinación con una predisposición genética y factores ambientales. En algunas regiones de Europa, se notificó un aumento de 12-13 veces en los casos de narcolepsia de tipo 1, sobre todo en niños, tras la administración de la vacuna contra el virus de la gripe H1N1 potenciada con AS03 en la temporada 2009-2010. El análisis del antígeno leucocitario humano también muestra una fuerte asociación con la narcolepsia; la mayoría de los individuos con este antígeno no tiene narcolepsia, pero la mayoría de los pacientes (más del 90%) con narcolepsia con cataplejía tienen HLA-DQB1*0602 positivo. Cada vez se tiene más certeza de que los pacientes con narcolepsia sin cataplejía (tipo 2) tienen una fisiopatología significativamente diferente; tienen mucha menor probabilidad de tener HLA-DQB1*0602 positivo (4-50%) y la concentración de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en la mayoría de los pacientes.

Aunque la mayoría de los casos de narcolepsia se consideran idiopáticos (autoinmunitarios), la narcolepsia secundaria puede estar provocada por lesiones del hipotálamo posterior inducidas por traumatismos craneoencefálicos, tumores, ictus y procesos neuroinflamatorios como los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS; v. cap. 210), así como por enfermedades neurogenéticas como el síndrome de Prader-Willi (cap. 98.8), la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (cap. 104.4), la distrofia miotónica (cap. 627.6) y la enfermedad de Norrie.

Epidemiología

La narcolepsia es un trastorno raro con una prevalencia de aproximadamente 0,025-0,05%. El riesgo de desarrollar narcolepsia con cataplejía en un familiar de primer grado de un paciente con narcolepsia se estima en un 1-2%. Esto representa un aumento de 10-40 veces comparado con la población general, aunque el riesgo sigue siendo muy bajo, lo que refuerza el probable papel que desempeñan otros factores etiológicos.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El inicio típico de los síntomas de la narcolepsia es en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta, aunque pueden existir síntomas

Tabla 31.8 Criterios diagnósticos de la narcolepsia

A. Periodos recurrentes de necesidad irrefrenable de dormir, de abandonarse al sueño o de echar una siesta que se producen en un mismo día. Estos episodios se han de haber producido al menos tres veces por semana durante los últimos tres meses
B. Presencia de al menos una de las características siguientes:
 1. Episodios de cataplejía, definida como (a) o (b), que se producen como mínimo algunas veces al mes:
  a. En los individuos con enfermedad de larga duración, episodios breves (segundos o minutos) de pérdida brusca bilateral del tono muscular, con conservación de la consciencia, que se desencadenan con la risa o las bromas
  b. En los niños o en otros individuos en los seis meses posteriores al inicio, episodios espontáneos de muecas o de abrir la boca y sacar la lengua, o hipotonía general sin un desencadenante emocional evidente
 2. Déficit de hipocretina, según el valor de inmunorreactividad de la hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (inferior o igual a un tercio del valor en individuos sanos analizados con la misma prueba, o inferior o igual a 110 pg/mL). La concentración baja de hipocretina-1 en el LCR no se ha de observar en el contexto de lesión, inflamación o infección cerebral aguda
 3. Polisomnografía con latencia del sueño REM (movimientos oculares rápidos) inferior o igual a 15 minutos, o una prueba de latencia múltiple del sueño con un valor medio inferior o igual a 8 minutos y dos o más periodos REM al inicio del sueño

Especificar si:

Narcolepsia sin cataplejía pero con deficiencia de hipocretina: se cumplen los requisitos del criterio B de concentración baja de hipocretina-1 en el LCR y polisomnografía/prueba de latencia múltiple del sueño positiva, pero no existe cataplejía (no se cumple el criterio B1)

Narcolepsia con cataplejía pero sin deficiencia de hipocretina: en este raro subtipo (menos del 5% de los casos de narcolepsia) se cumplen los requisitos del criterio B de cataplejía y polisomnografía/prueba de latencia múltiple del sueño positiva, pero la concentración de hipocretina-1 en el LCR es normal (no se cumple el criterio B2)

Ataxia cerebelosa autosómica dominante, sordera y narcolepsia: este subtipo está causado por mutaciones del exón 21 del ADN (citosina-5)-metiltransferasa-1 y se caracteriza por la presencia de narcolepsia de inicio tardío (30-40 años de edad) (con concentración baja o intermedia de hipocretina-1 en el LCR), sordera, ataxia cerebelosa y finalmente demencia

Narcolepsia autosómica dominante, obesidad y diabetes de tipo 2: En raras ocasiones se ha descrito narcolepsia, obesidad y diabetes de tipo 2, y concentración baja de hipocretina-1 en el LCR, y se asocia a una mutación del gen de la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos

Narcolepsia secundaria a otra afección médica: Este subtipo corresponde a la narcolepsia que se desarrolla de forma secundaria a afecciones médicas que destruyen neuronas secretoras de hipocretina por causa infecciosa (p. ej., enfermedad de Whipple, sarcoidosis), traumática o tumoral

Gravedad:

Leve: cataplejía poco frecuente (menos de una a la semana), necesidad de siestas sólo una o dos veces al día, y menos alteración del sueño nocturno

Moderada: cataplejía una vez al día o cada pocos días, alteración del sueño nocturno y necesidad de múltiples siestas al día

Grave: cataplejía resistente a los fármacos con múltiples accesos diarios, somnolencia casi constante y alteración del sueño nocturno (es decir, movimientos, insomnio y sueños vívidos)

De la American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 5th ed, 2013, p 372–373.

inicialmente en niños escolares e incluso de menor edad. Las manifestaciones precoces de la narcolepsia con frecuencia son ignoradas, malinterpretadas o diagnosticadas erróneamente como otras entidades médicas, neurológicas o psiquiátricas, y el diagnóstico apropiado con frecuencia se retrasa durante años. El inicio puede ser brusco o lentamente progresivo.

La manifestación clínica más destacada de la narcolepsia es una somnolencia intensa diurna, caracterizada tanto por un nivel basal elevado de somnolencia diurna como por la aparición repetida de episodios de sueño bruscos e impredecibles. Estos «ataques de sueño» con frecuencia se describen como «irresistibles», el niño o el adolescente es incapaz de mantenerse despierto a pesar de realizar un esfuerzo considerable, y se producen incluso en el contexto de actividades que normalmente son estimulantes (p. ej., durante las comidas, en una conversación). También pueden producirse ataques de sueño muy breves (varios segundos) en los que el individuo puede «quedarse mirando», parecer que no responde o continuar realizando una actividad en curso *(conducta automática).* La SDE también puede manifestarse por un aumento de las necesidades de sueño nocturno y una dificultad extrema para despertarse por la mañana o tras una siesta.

La cataplejía se considera prácticamente patognomónica de la narcolepsia, aunque puede aparecer varios años después del inicio de la SDE. Las manifestaciones se desencadenan por emociones intensas positivas (risa, alegría) o negativas (miedo, ira, frustración) y consisten principalmente en laxitud facial, cabeceo, descenso mandibular y, con menos frecuencia, colapso de las rodillas o completo con caída al suelo. Los ataques catapléjicos son típicamente breves (de segundos a minutos), el paciente se encuentra despierto y consciente, y los episodios son totalmente reversibles, con recuperación completa del tono normal cuando termina el episodio. Una forma de cataplejía exclusiva de los niños, conocida como **facies catapléjica,** se caracteriza por protrusión de la lengua, ptosis, laxitud mandibular, disartria, muecas e inestabilidad de la marcha. Además, los niños pueden mostrar un fenómeno motor positivo parecido a las discinesias o los tics motores, con muecas repetitivas e interposición de la lengua. Aunque los ataques catapléjicos son breves, en niños pueden durar de horas a días **(estado catapléjico).**

Las **alucinaciones hipnogógicas/hipnopómpicas** suelen consistir en experiencias vívidas sensoriales visuales, pero también auditivas y en ocasiones táctiles, durante las transiciones entre el sueño y el despertar, ya sea al final del sueño (hipnopómpicas) o al inicio (hipnogógicas). La **parálisis del sueño** es la incapacidad para moverse o hablar durante unos pocos segundos o minutos al inicio o al final del sueño y con frecuencia acompaña a las alucinaciones. Otros síntomas asociados a la narcolepsia son la alteración del sueño nocturno, los trastornos cognitivos, la falta de atención y síntomas semejantes a los del TDAH, y los trastornos conductuales y del estado de ánimo.

Existen varios cuestionarios de cribado pediátrico de la SDE, como la escala de somnolencia de Epworth modificada, para identificar los casos en los que es necesaria una evaluación más a fondo en la práctica clínica cuando el motivo principal de consulta es la somnolencia diurna. La exploración física debe incluir una evaluación neurológica detallada. Para la evaluación de un paciente con somnolencia diurna intensa no explicada o con sospecha de narcolepsia está muy recomendada la realización de una PSG nocturna y una prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS). El objetivo de la PSG nocturna es evaluar los trastornos primarios del sueño (p. ej., SAOS) que puede causar SDE. La PLMS implica una serie de 5 oportunidades de dormir una siesta (de 20 minutos de duración), durante la cual los pacientes con narcolepsia muestran una latencia patológicamente acortada del inicio medio del sueño (igual o inferior a 8 minutos, típicamente inferior a 5 minutos), así como al menos dos periodos de sueño REM que se presentan inmediatamente después del inicio del sueño. Otra posibilidad para establecer el diagnóstico es la identificación de una concentración baja de hipocretina 1 en el LCR (típicamente inferior a 110 pg/ml) mediante un análisis normalizado.

Tratamiento

Un tratamiento individualizado para la narcolepsia generalmente implica educación sanitaria, buena higiene del sueño, cambios conductuales y fármacos. A menudo pueden ser útiles las siestas programadas durante el día. Los fármacos que favorecen el estado de vigilia, como el modafinilo o el armodafinilo, pueden prescribirse para controlar la SDE, aunque la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no ha aprobado su uso en niños, y entre sus posibles efectos secundarios se han descrito casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson y disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales. El uso de psicoestimulantes está aprobado para el TDAH en niños y pueden utilizarse para tratar la SDE; algunos de sus efectos secundarios son abolición del apetito, labilidad emocional y efectos cardiovasculares. Los antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina, venlafaxina) pueden emplearse para reducir la cataplejía. El oxibato de sodio, que tampoco está actualmente aprobado por la FDA para su uso en niños, es un fármaco único que parece tener un efecto positivo en la somnolencia diurna, la cataplejía y la desorganización del sueño nocturno; se han descrito efectos secundarios como mareo, aumento de peso, enuresis, agravamiento del SAOS, depresión y riesgo de depresión respiratoria, sobre todo si se combinan con depresores del SNC, como el alcohol. El pitolisant, un agonista de los receptores de la histamina (H_3), ha demostrado una

mejoría de la cataplejía y la SDE en adultos con narcolepsia. El objetivo planteado para el niño debería ser permitir una vuelta a la normalidad lo más completa posible en la escuela, en casa y en situaciones sociales.

Síndrome de la fase del sueño-despertar retrasada

El síndrome de la fase del sueño-despertar retrasada (SFSDR), un trastorno del ritmo circadiano, implica un desplazamiento significativo, persistente y resistente de fase en el horario sueño-vigilia (inicio y finalización del sueño más tardío) que entra en conflicto con las exigencias normales de la escuela, el trabajo y el estilo de vida del individuo. El SFSDR puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes.

Etiología

Los individuos con SFSDR pueden comenzar como «lechuzas»; es decir, tienen una predisposición subyacente o una preferencia circadiana por la «nocturnidad» para quedarse despiertos hasta altas horas de la noche y para dormir hasta últimas horas de la mañana, especialmente durante los fines de semana y las vacaciones de verano u otras. La fisiopatología subyacente del SFSDR todavía es desconocida, aunque algunos expertos han postulado que puede implicar una alteración intrínseca en los osciladores circadianos que gobiernan los horarios del periodo de sueño.

Epidemiología

Los estudios indican que la prevalencia del SFSDR puede ser de hasta el 7-16% de los adolescentes y adultos jóvenes.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica más frecuente es el insomnio de inicio cuando se realizan intentos individuales de dormirse a una hora «socialmente aceptable» y el sueño aparece con mucho retraso (a menudo a la 1:00-2:00), acompañada de somnolencia diurna. Los pacientes pueden experimentar una gran dificultad para despertarse por la mañana, incluso para realizar actividades agradables, con una confusión marcada al levantarse *(inercia del sueño).* El mantenimiento del sueño generalmente no es problemático, y no se presenta insomnio de inicio cuando la hora de acostarse coincide con la hora que se prefiere (p. ej., fines de semana, vacaciones escolares). Con frecuencia se producen retrasos en la llegada al colegio y absentismo escolar, con una disminución del rendimiento académico. Los pacientes también pueden desarrollar un insomnio psicofisiológico «secundario» a consecuencia del tiempo que pasan en la cama intentando quedarse dormidos.

Tratamiento

El tratamiento del SFSDR normalmente se compone de tres elementos, todos dirigidos a los objetivos de desplazar el horario sueño-vigilia hasta uno más temprano y deseable y a continuación mantener el nuevo horario. El paso inicial implica desplazar el horario sueño-vigilia al deseado más temprano, normalmente con un avance gradual (es decir, 15-30 min de incremento cada pocos días) de la hora de acostarse por la noche y levantarse por la mañana. Los retrasos de fase más significativos (es decir, diferencias mayores entre el inicio actual del sueño y la hora deseada de acostarse) pueden requerir una *cronoterapia,* que implica el retraso al acostarse y al levantarse en 2-3 horas cada 24 horas «avanzando en sentido del reloj» hasta que se alcance la hora deseada de acostarse. Debido a que la secreción de melatonina es muy sensible a la luz, la exposición a la luz por la mañana (bien natural o procedente de dispositivos para fototerapia, que típicamente produce una luz de aproximadamente 10.000 lux) y la evitación de la exposición a la luz por la noche (sobre todo la procedente de pantallas que emiten principalmente luz azul, como los ordenadores y los portátiles) también es beneficiosa. También puede utilizarse un suplemento oral de melatonina; las dosis más altas, levemente sedantes (5 mg) se administran típicamente a la hora de acostarse, pero algunos estudios han sugerido que las dosis fisiológicas de melatonina oral (0,3-0,5 mg) administradas por la tarde o a primera hora de la noche (5-7 horas antes de la hora habitual del inicio del sueño) podrían ser más eficaces para avanzar la fase de sueño.

CONTROLES DE SALUD

Es especialmente importante para los pediatras cribar y reconocer los trastornos de sueño en los niños y adolescentes durante las visitas del niño sano. Estas consultas son una oportunidad para educar a los padres sobre el sueño normal en los niños y enseñar estrategias para evitar el desarrollo de los problemas de sueño (prevención primaria) o su cronificación, si los problemas ya existen (prevención secundaria). El cribado apropiado del desarrollo para los trastornos del sueño debería tener lugar en el contexto de cada visita del niño sano e incluir un espectro de potenciales problemas de sueño; en la tabla 31.9

Tabla 31.9 Algoritmo BEARS para cribado de problemas del sueño

El instrumento BEARS se divide en 5 aspectos del sueño principales, lo cual proporciona un cribado completo para los principales trastornos del sueño que afectan a los niños de 2 a 18 años. Cada aspecto del sueño tiene un grupo de «preguntas de inicio» para su uso en la entrevista clínica

B = problemas para acostarse (del inglés, *Bedtime*)
E = somnolencia diurna Excesiva
A = despertares durante la noche (del inglés, *Awakenings*)
R = Regularidad y duración del sueño
S = ronquidos (del inglés, *Snoring*)

	EJEMPLOS DE PREGUNTAS DE INICIO ADECUADAS PARA CADA EDAD		
	Niño pequeño/preescolar (2-5 años)	**Niño en edad escolar (6-12 años)**	**Adolescente (13-18 años)**
1. Problemas para acostarse	¿Tiene su hijo problemas para acostarse? ¿Para dormirse?	¿Tiene su hijo problemas para acostarse? (P) ¿Tienes problemas para acostarte? (N)	¿Tienes problemas para dormir a la hora de acostarte? (N)
2. Somnolencia diurna excesiva	¿Parece excesivamente cansado o muy somnoliento durante el día? ¿Aún echa siestas?	¿Tiene su hijo dificultades para levantarse por la mañana, parece somnoliento durante el día o echa siestas? (P) ¿Te sientes muy cansado? (N)	¿Te notas muy somnoliento durante el día? ¿En el colegio? ¿Conduciendo? (N)
3. Despertares durante la noche	¿Se despierta mucho su hijo por la noche?	¿Parece que su hijo se despierta mucho por la noche? ¿Tiene pesadillas o sonambulismo? (P) ¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes dificultades para volverte a dormir? (N)	¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes problemas para volverte a dormir? (N)
4. Regularidad y duración del sueño	¿Tiene su hijo una hora regular para acostarse y levantarse? ¿Cuál es?	¿A qué hora se acuesta y se levanta su hijo los días de colegio? ¿Los fines de semana? ¿Cree que está durmiendo lo suficiente? (P)	¿A qué hora te acuestas normalmente las noches de los días de colegio? ¿Los fines de semana? ¿Cuánto sueles dormir? (N)
5. Ronquidos	¿Su hijo ronca o tiene dificultad para respirar por la noche?	¿Su hijo ronca alto o todas las noches o tiene dificultad para respirar por la noche? (P)	¿Su hijo adolescente ronca alto o todas las noches? (P)

N, niño; P, padres.

se propone un algoritmo sencillo para el cribado de los problemas de sueño, el «BEARS». Debido a que los padres no siempre son conscientes de los problemas de sueño, especialmente en los niños mayores y los adolescentes, también es importante preguntar al niño directamente sobre sus preocupaciones acerca del sueño. El reconocimiento y la evaluación de los problemas de sueño en los niños requieren tanto una comprensión de la asociación de los trastornos del sueño con las consecuencias diurnas (p. ej., irritabilidad, déficit de atención, mal control de los impulsos) como una familiaridad con los diagnósticos diferenciales apropiados para el desarrollo de las quejas de sueño que se presentan con frecuencia (dificultad para iniciar y mantener el sueño, episodios nocturnos ocasionales). La valoración de los patrones de sueño y los posibles problemas de sueño debería ser parte de la evaluación inicial de todos los niños que presentan problemas de comportamiento o académicos, especialmente el TDAH.

Las medidas preventivas eficaces comprenden la educación de los padres de los recién nacidos sobre las duraciones y los patrones normales del sueño. La capacidad para regular el sueño o para controlar los estados internos de la vigilia al inicio del sueño a la hora de dormir y para volverse a dormir durante la noche comienza a desarrollarse en las primeras 8-12 semanas de vida. Por tanto, es importante recomendar que los padres pongan a sus hijos de 2-4 meses en la cama «somnolientos pero despiertos» si quieren evitar la dependencia de la presencia de los padres al inicio del sueño y para fomentar la capacidad del lactante para autotranquilizarse. Otros temas importantes relacionados con el sueño son el análisis de la importancia de horarios regulares para irse a dormir, rutinas para acostarse y objetos transicionales para los niños pequeños y proporcionar a los padres y los niños información básica sobre prácticas saludables de sueño, cantidad recomendada de sueño a las diferentes edades y los signos de que un niño no está durmiendo suficiente (se despierta con dificultad a la hora necesaria por la mañana, duerme más cuando tiene ocasión durante los fines de semana y las vacaciones).

Debe tenerse en cuenta el contexto cultural y familiar en el que se presentan los problemas de sueño de los niños. Por ejemplo, el colecho de los lactantes y sus padres es una práctica frecuente y aceptada en muchos grupos raciales/étnicos, y puede que estas familias no compartan el objetivo de la autotranquilización independiente en los lactantes pequeños. La *orientación anticipada* requiere un equilibrio entre el respeto a la cultura y la gran importancia de las condiciones para un «sueño seguro» en la prevención del síndrome de muerte súbita del lactante (es decir, dormir boca arriba, evitar el colecho pero fomentar el uso de la misma habitación durante el primer año de vida) (v. cap. 402). Por otra parte, la instauración del colecho por los padres como intento de abordar un problema del sueño subyacente (denominado colecho reactivo), más que una decisión consciente de la familia, probablemente solo proporcionará un alivio temporal del problema y puede sentar la base de problemas de sueño más significativos.

EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS PEDIÁTRICOS DEL SUEÑO

La evaluación clínica de un niño que presenta un problema de sueño implica la obtención de una historia médica cuidadosa para valorar las potenciales causas médicas de las alteraciones del sueño, como las alergias, los fármacos concomitantes y las entidades dolorosas agudas o crónicas. Es importante una historia del desarrollo debido al mayor riesgo de los problemas de sueño en la infancia con los trastornos del neurodesarrollo. La valoración del nivel actual de funcionamiento del niño (colegio, hogar) es una parte clave de la evaluación de las posibles secuelas en el estado de ánimo, el comportamiento y neurocognitivas de los problemas del sueño. Los patrones actuales de sueño, como la duración habitual y el horario de vigilia-sueño, con frecuencia se valoran mejor mediante un **diario del sueño,** en el que los padres (o el adolescente) registran los comportamientos diarios del sueño durante un periodo extenso (1-2 semanas). La revisión de los hábitos de sueño, como las rutinas para ir a acostarse, la ingesta diaria de cafeína y el ambiente del sueño (p. ej., temperatura, nivel de ruido), puede revelar factores ambientales que contribuyan a los problemas de sueño. Debe obtenerse información sobre los síntomas nocturnos que pueden indicar la presencia de un trastorno del sueño de etiología médica, como el SAOS (ronquidos de alta intensidad, atragantamientos o boqueadas, sudoración) o los MPE (sueño inquieto, movimientos repetitivos de patada). La grabación en un vídeo casero puede ayudar a evaluar los posibles episodios de parasomnias, así como los ronquidos y el aumento del esfuerzo respiratorio en los niños con SAOS. No siempre se requiere una PSG nocturna en la evaluación de un niño con problemas de sueño, a menos que existan síntomas que sugieran SAOS o MPE, características poco habituales de los episodios nocturnos ocasionales o la somnolencia diurna no explicada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos psiquiátricos y del comportamiento

PARTE III

Capítulo 32

Valoración y entrevista psicosocial

Heather J. Walter y David R. DeMaso

Se calcula que el 20% de los niños residentes en Estados Unidos padecen una enfermedad mental en un año determinado, lo que supone un coste de casi 14.000 millones de dólares. En los niños, las enfermedades mentales son más prevalentes que la leucemia, la diabetes y el sida combinados; el gasto en estas enfermedades es mayor que en cualquier otra enfermedad pediátrica, incluyendo el asma, los traumatismos y las enfermedades infecciosas. Aunque casi uno de cada cinco niños experimenta una enfermedad psiquiátrica, el 75-85% no recibe los servicios de salud mental especializados. Los que sí reciben tratamiento, lo hacen principalmente a partir de sectores no especializados (atención primaria, escuela, servicios de protección a la infancia, servicios sociales a menores), cuya experiencia en salud mental es limitada. Las enfermedades psiquiátricas no tratadas o tratadas de forma incorrecta persisten durante décadas, se hacen más resistentes al tratamiento, dificultan la adherencia al tratamiento y, progresivamente, provocan mayores consecuencias a nivel social, educativo y económico con el tiempo.

OBJETIVOS DE LA VALORACIÓN

En un contexto pediátrico, la valoración psicosocial debe determinar si hay signos y síntomas de dificultades cognitivas, del desarrollo, emocionales, conductuales o sociales y caracterizar estos signos y síntomas en un grado suficiente para determinar su tratamiento apropiado. La valoración debe concentrarse en la naturaleza del problema de presentación y el contexto clínico. En circunstancias urgentes, puede limitarse a una evaluación del «riesgo para el propio paciente o para los demás» con el objetivo de determinar el nivel más seguro de asistencia. En las circunstancias habituales (es decir, visitas de revisión de la salud del niño), la evaluación puede ser más amplia, incluido un examen de los síntomas y del deterioro funcional en las esferas psicosociales principales. Para el pediatra puede ser difícil determinar con la mayor precisión posible si los signos y síntomas de presentación cumplen los criterios de un trastorno psiquiátrico y si la gravedad y complejidad del trastorno sugieren la derivación del paciente a un especialista en salud mental o el tratamiento en un contexto pediátrico.

PROBLEMAS DE PRESENTACIÓN

Los **lactantes** se pueden llevar a la consulta clínica por problemas de alimentación y regulación del sueño, preocupaciones de sus progenitores relacionadas con la falta de aumento de peso y longitud, la ausencia de reactividad o interés social, limitaciones en la vocalización, la apatía o falta de interés y la respuesta a los desconocidos cuando es excesivamente temerosa o demasiado familiar. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia a esta edad son la rumiación y el trastorno de apego reactivo en la infancia.

Los **niños pequeños** son evaluados por problemas del sueño, retrasos del lenguaje, hiperactividad motora, mala conducta extrema, timidez, adhesión inflexible a la rutina, dificultades para separarse de sus padres, dificultades en el control de esfínteres, problemas de alimentación y por comprobar los límites. Los retrasos del desarrollo y los problemas de procesamiento fisiológico, sensorial y motor más sutiles pueden presentarse como una preocupación para los padres. Los problemas de la «conformidad» entre el temperamento del niño y las expectativas de los padres pueden crear dificultades en la relación que también requieren una valoración (v. cap. 19). Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este periodo son los trastornos del espectro autista (TAE) y el trastorno de apego reactivo en la infancia.

Los problemas de presentación en **niños en edad preescolar** incluyen las dificultades de excreción (encopresis y enuresis), los celos entre hermanos, la falta de amigos, la impulsividad autodestructiva, múltiples miedos, las pesadillas, el rechazo a seguir las instrucciones, las somatizaciones, el habla que es difícil de entender y las rabietas. Los trastornos psiquiátricos que se diagnostican más a menudo en este periodo son los TAE, los de la comunicación, los trastornos del comportamiento opositor, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), los trastornos de ansiedad (por separación, mutismo selectivo), el trastorno de apego reactivo, la disforia de género y los trastornos del sueño.

Los **niños más mayores** son llevados a la consulta por preocupaciones relacionadas con episodios de cólera, tristeza, enuresis, hiperactividad, impulsividad, distractibilidad, problemas del aprendizaje, oposicionismo, actitudes desafiantes, pesadillas, rechazo a la escuela, perpetradores o víctimas de acoso escolar, preocupaciones y miedos, trastornos de somatización, problemas de comunicación, tics y retraimiento o aislamiento. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este periodo son el TDAH, los trastornos del comportamiento opositor, la ansiedad (ansiedad generalizada, fobias), los trastornos de la excreción (enuresis y encopresis), la somatización, los trastornos específicos del aprendizaje y los tics.

Los **adolescentes** son evaluados por preocupaciones acerca de la situación familiar, la experimentación con la sexualidad o las drogas, implicación en actos de delincuencia y en bandas, patrones de amistad, problemas de independencia, formación de la identidad, autoestima y moralidad. Los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia durante este periodo son los trastornos de ansiedad (pánico y ansiedad social), depresivo, bipolar, psicótico, obsesivo-compulsivo, del control de los impulsos, de la conducta, de abuso de sustancias y los alimentarios.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ENTREVISTA PSICOSOCIAL

En el contexto de una visita pediátrica habitual, la entrevista psicosocial requiere un tiempo y una intimidad apropiados. Es preciso explicar su objetivo tanto al niño como a sus padres («para asegurarnos de que en casa, en el colegio y con los amigos todo marcha bien»), junto con los límites de la **confidencialidad.** Más adelante, el objetivo principal de la entrevista es crear o establecer una **relación** tanto con el niño como con sus padres (v. caps. 17 y 34 para más información sobre estrategias para implicar a las familias).

Con los padres, esta relación se basa en el respeto por los conocimientos que los padres tienen de su hijo, su papel como influencia esencial en la vida del niño y su deseo de darle una vida mejor. Los padres a menudo se muestran ansiosos o se sienten culpables porque creen que los problemas de su hijo implican que sus habilidades de crianza son inadecuadas. Las experiencias parentales de su propia infancia influyen en el significado que otorgan a los sentimientos y a la conducta de su hijo. Una buena alianza de trabajo permite el descubrimiento mutuo del pasado, activo en el presente, y contribuye a modificar más fácilmente las posibles distorsiones. Los acercamientos adaptados al desarrollo pueden facilitar la relación con el niño. Algunos ejemplos de ello son jugar al «cucú» con un lactante, hacer carreras con coches de juguete en el caso de un niño en edad preescolar, hacer algunos comentarios sobre deportes con un niño que lleva una gorra de béisbol y hablar de música con un adolescente que lleva una camiseta de un grupo de rock.

Después del acercamiento al niño, es útil empezar con una **entrevista centrada en la familia,** en la que se invita a los padres a exponer cualquier preocupación psicosocial (aprendizaje, sentimientos, comportamiento y relaciones con los compañeros) acerca del niño. En el caso de pacientes adolescentes, es importante conducir entrevistas por separado para brindar la oportunidad al adolescente de confirmar o refutar la exposición de los padres y presentar el problema desde su propia perspectiva. Después de la exposición no dirigida del problema primario, efectuada por la familia, es importante formular preguntas directas para clarificar la duración, frecuencia y gravedad de los síntomas; el sufrimiento o el deterioro funcional asociados; y el contexto ambiental y de desarrollo en el que acontecen los síntomas.

Debido al alto grado de comorbilidad de los problemas psicosociales en los niños, después de obtener el problema de presentación, el pediatra debe efectuar un examen en busca de problemas de todas las categorías apropiadas al desarrollo. Es decir, de la esfera cognitiva, emocional, conductual y social, incluidos los problemas del estado de ánimo, ansiedad, atención, conducta,

Tabla 32.1 Signos de actuación en salud mental

- Sentimientos de tristeza o retraimiento durante más de 2 semanas
- Comportamiento autolítico o intento de suicidio o planes para hacerlo
- Miedo abrumador, súbito, sin ninguna razón, en ocasiones con taquicardia o taquipnea
- Participación en peleas, uso de armas o deseo de hacer daño a los demás
- Grave conducta descontrolada que puede causar daño a sí mismo o a los demás
- Dejar de comer, vomitar o usar laxantes para perder peso
- Preocupaciones o miedos intensos que impiden las actividades diarias
- Dificultades extremas para concentrarse o estarse quieto que hacen correr un riesgo físico o se traducen en fracaso escolar
- Consumo repetido de drogas o alcohol
- Acusadas fluctuaciones del estado de ánimo asociadas a problemas en las relaciones personales
- Cambios drásticos de comportamiento o personalidad

Del Action Signs Project, Center for the Advancement of Children's Mental Health, Columbia University.

ideas y percepción, consumo de sustancias, relaciones sociales, alimentación, excreción, desarrollo, lenguaje y aprendizaje. Esto puede ir precedido de unas palabras de transición tales como: «Ahora, me gustaría abordar algunos otros problemas de los que hablo con todos los padres y niños».

La **11 Action Signs** (tabla 32.1) es una guía útil para este ámbito de preguntas, diseñada para proporcionar a los médicos los instrumentos necesarios para reconocer los síntomas precoces de los trastornos mentales. El deterioro funcional puede valorarse preguntando por los síntomas y el funcionamiento en las principales esferas de la vida, incluido el hogar y la familia, la escuela, los compañeros y la comunidad. Estas esferas se incluyen en la guía de la entrevista **HEADSS** (Hogar, Estudios, Actividades, Drogas, Sexualidad, y Suicidio/Depresión) (tabla 32.2), con frecuencia utilizada en el examen de cribado de adolescentes.

La naturaleza y gravedad de los problemas de presentación pueden caracterizarse con más detalle a través de escalas de síntomas estandarizadas de autovaloración, evaluadas por los padres o por el maestro-informante (la tabla 32.3 enumera escalas seleccionadas de dominio público). Una escala de valoración es un tipo de parámetro que proporciona una evaluación relativamente rápida de un constructo específico con una puntuación numérica, que se deriva con facilidad y se interpreta rápidamente. El uso de estas escalas de valoración de síntomas puede garantizar la cobertura eficiente y sistemática de los síntomas pertinentes, la cuantificación de la gravedad de los síntomas y la documentación de los síntomas basales frente a los que pueden determinarse los efectos del tratamiento. La discapacidad funcional también puede evaluarse con escalas de autoevaluación o evaluadas por otros.

La experiencia clínica y los estudios metodológicos sugieren que los padres y los maestros tienen más probabilidades que los niños de referir los problemas de exteriorización (comportamiento perturbador, impulsivo, activo en exceso/hiperactivo o antisocial). Los niños tienen más probabilidades de referir sentimientos ansiosos o depresivos, incluidos ideas y actos suicidas, que los padres pueden desconocer. Son frecuentes las discrepancias entre los informadores y pueden aclarar si los síntomas son consistentes o según el contexto. Aunque se han suscitado preocupaciones acerca de la capacidad de los niños como autoevaluadores (debido a las limitaciones en las habilidades del lenguaje; reflexión personal, concienciación emocional, capacidad para observar conductas, opiniones y sentimientos; su tendencia a ser «deseables socialmente»), los niños y adolescentes pueden ser evaluadores fiables y válidos de sí mismos.

Se anima a los médicos a conocer las características psicométricas y el uso apropiado de, como mínimo, un cuestionario de evaluación de banda ancha, como el *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ)*, la *Pediatric Symptom Checklist* (PSC)†, o el *Swanson, Nolan, and Pelham-IV* (SNAP-IV)‡. Todos estos recursos se encuentran disponibles en varios idiomas. Si la entrevista clínica o la escala de evaluación de banda ancha sugiere dificultades en una o más áreas específicas de síntomas, el médico puede continuar con un instrumento de banda estrecha y relevante desde un punto de vista psicométrico, como la *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale*

Tabla 32.2 Entrevista de cribado HEADSS* para obtener una anamnesis psicosocial rápida

ENTREVISTA A LOS PADRES

Hogar
- ¿Se llevan bien los miembros de la familia entre sí?

Estudios
- ¿Va bien en los estudios?

Actividades
- ¿Cuáles son sus actividades favoritas?
- ¿Hace algo que realmente les preocupe?
- ¿Se lleva bien con sus compañeros?

Drogas
- ¿Consume drogas o alcohol?

Sexualidad
- ¿Hay algún aspecto relacionado con la sexualidad o la actividad sexual que les preocupe?

Suicidio/depresión
- ¿Ha sido tratado alguna vez por un problema emocional?
- ¿Ha intentado alguna vez hacerse daño o ha amenazado a otras personas?

ENTREVISTA AL ADOLESCENTE

Hogar
- ¿Cómo te llevas con tus padres?

Estudios
- ¿Qué te parece el colegio y tus maestros?
- ¿Cómo vas en tus estudios? ¿Sacas buenas notas?

Actividades
- ¿Tienes un amigo íntimo o un grupo de buenos amigos?
- ¿Cuáles son tus actividades predilectas?

Drogas
- ¿Has consumido drogas o alcohol?

Sexualidad
- ¿Hay algún aspecto relacionado con la sexualidad o la actividad sexual que te preocupe?

Suicidio/depresión
- Todo el mundo se siente triste o enfadado alguna vez. ¿Y tú?
- ¿Te has sentido alguna vez tan disgustado que deseaste estar muerto o tan enfadado que deseaste hacer daño a alguien?

*HEADSS, Home, Education, Activities, Drugs, Sexuality, Suicide/Depression.
De Cohen E, MacKenzie RG, Yates GL: HEADSS, a psychosocial risk assessment instrument: implications for designing effective intervention programs for runaway youth, *J Adolesc Health* 12:539–544, 1991.

para los problemas de atención, conductuales y del aprendizaje; la *Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children* (CES-DC), el *Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ) o el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) para la depresión; o el *Screen for Children Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED) para la ansiedad.

En la mayoría de casos, los niños y adolescentes que obtienen una puntuación superior a los puntos de corte estandarizados en las escalas de evaluación deben ser derivados a un profesional de salud mental con experiencia para su evaluación y tratamiento, porque las puntuaciones superiores a los puntos de corte se correlacionan con trastornos psiquiátricos significativos desde un punto de vista clínico. Los niños con una puntuación justo por debajo o solo algo por encima de los puntos de corte (p. ej., trastornos leves o subsindrómicos del estado de ánimo, ansiedad o comportamiento perturbador) pueden tratarse apropiadamente en un contexto de pediatría primaria o subespecializada, al igual que aquellos con puntuaciones por encima de los puntos de corte en el caso de algunos trastornos del neurodesarrollo (TDAH, trastornos del espectro del autismo, tics).

La seguridad del niño en el contexto del hogar y de la comunidad es de importancia primordial. La entrevista debe valorar de manera sensible si el niño se ha expuesto a algún acontecimiento temible, como maltrato, abandono, acoso, desavenencia conyugal o violencia en la comunidad o doméstica, con independencia de que el niño muestre indicaciones de peligrosidad para sí mismo o para terceras personas o bien una grave alteración

*http://www.sdqinfo.org/py/sdqinfo/b0.py.
†http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/ped_sympton_chklst.pdf.
‡http://psychiatryassociatespc.com/doc/SNAP-IV_Parent&Teacher.pdf.

Tabla 32.3 Lista seleccionada de escalas de evaluación de la salud mental de dominio público

INSTRUMENTOS	PARA EDADES (AÑOS)	INFORMANTE: NÚMERO DE ÍTEMS	TIEMPO PARA COMPLETARLO (MINUTOS)	DISPONIBLE EN
BANDA ANCHA				
Pediatric Symptom Checklist (PSC)	4-18	Padres: 35, 17 Adolescente: 35, 17	5-10	www.massgeneral.org/psychiatry/services/psc_home.aspx
SNAP-IV Rating Scale	6-18	Padres, maestro: 90	10	http://www.crfht.ca/files/8913/7597/8069/SNAPIV_000.pdf
Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ)	4-18	Padres, maestro, niño: 25	5	www.sdqinfo.com
BANDA ESTRECHA				
Ansiedad				
Self-Report for Childhood Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)	8-18	Padres, niño: 41	5	http://www.pediatricbipolar.pitt.edu/content.asp?id=2333#3304
Atención y conducta				
Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale	6-12	Padres: 55 Maestro: 43	10	http://www.nichq.org/childrens-health/adhd/resources/vanderbilt-assessment-scales
Autismo				
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)	16-30 meses	Padres: 23	5-10	https://www.m-chat.org/index.php
Depresión				
Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC)	6-18	Niño: 20	5	https://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/bridges/ces_dc.pdf
Mood and Feelings Questionnaire (MFQ), versión resumida	7-18	Padres: 34 Niño: 33	<5	www.devepi.duhs.duke.edu/mfq.html
Patient Health Questionnaire–9 (PHQ-9)	12/13+	9	<5	http://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10016261/f/201412/PHQ-9_English.pdf

ADHD (en español TDAH), trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

del estado mental (psicosis, intoxicación, delirio, cólera, desesperación); o si el niño (si es apropiado para la edad) ha participado en una conducta de riesgo, incluidas las fugas, pasar la noche fuera de casa, ausentarse sin permiso, la participación en bandas, la experimentación con sustancias/drogas y relaciones sexuales sin protección. La entrevista también debe valorar la capacidad de los padres para satisfacer de manera adecuada las necesidades físicas, emocionales y sociales de su hijo o si dicha capacidad es menor debido al trastorno psiquiátrico, la disfunción familiar o las secuelas de una posición socioeconómica desfavorecida. Cualquier indicación de una amenaza para la seguridad del niño debe ir seguida de inmediato de una valoración cuidadosa y de una acción protectora.

INDICACIONES PARA DERIVAR AL NIÑO

Hay mucha variabilidad en el grado de **confianza** que los pediatras perciben en el diagnóstico de los problemas psicosociales de niños y adolescentes. Los pediatras que conocen los criterios diagnósticos psiquiátricos pueden tener confianza en establecer el diagnóstico de ciertos trastornos, en particular de los del neurodesarrollo y otros trastornos con una base biológica (TDAH, TEA y tics, enuresis, encopresis, insomnio, anorexia). Los trastornos para los que algunos de los pediatras pueden tener menos confianza diagnóstica son los destructivos/de control de los impulsos/de la conducta, el bipolar, los de ansiedad, los psicóticos y los asociados al consumo de sustancias. En caso de incertidumbre diagnóstica con un niño que expresa un sufrimiento o síntomas psicosociales asociados a deterioro funcional, es preciso que el pediatra derive al paciente a un profesional de salud mental. Los niños que muestran indicadores de riesgo en la evaluación inicial siempre deben ser derivados de forma inmediata a un profesional de salud mental.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA PSIQUIÁTRICA

Los objetivos de la evaluación diagnóstica psiquiátrica de un niño y un adolescente son determinar si está presente el riesgo de psicopatología o del desarrollo y, en caso afirmativo, establecer una definición explicativa y un diagnóstico diferencial y determinar si está indicado el tratamiento y, de ser así, formular un plan de tratamiento y facilitar la participación de los padres y el niño en dicho plan. Los objetivos de la evaluación diagnóstica son clarificar las razones de la derivación; obtener un relato preciso del funcionamiento del desarrollo del niño y la naturaleza y su grado de dificultades psicosociales, deterioro funcional y sufrimiento subjetivo; e identificar los factores individuales, familiares o ambientales potenciales que podrían explicar, influir o mejorar estas dificultades. Los aspectos pertinentes para el diagnóstico y la planificación del tratamiento pueden extenderse a los factores genéticos, constitucionales y del temperamento; las habilidades psicodinámicas individuales, cognitivas, del lenguaje y sociales; los patrones familiares de interacción y modos de crianza del niño; y las influencias comunitarias, de la escuela y socioeconómicas.

La evaluación debe enfocarse en el *desarrollo;* tratar de describir el funcionamiento del niño en diversos aspectos y valorar la adaptación del niño en estas áreas en comparación con lo previsible para la edad y fase del desarrollo del niño. La perspectiva del desarrollo se extiende más allá de las dificultades actuales hasta las vulnerabilidades que pueden afectar a su desarrollo futuro y, como tales, son importantes objetivos para la integración preventiva. Las vulnerabilidades pueden incluir dificultades subumbrales o subsindrómicas que, en especial cuando son múltiples, se acompañan de un sufrimiento o deterioro significativos y, como tales, son factores precursores potenciales de futuros problemas.

Durante toda la valoración, el médico debe prestar atención a identificar un equilibrio realista entre las vulnerabilidades y los puntos fuertes en el niño, en los padres y en las interacciones padres-hijo. Desde esta estrategia basada en la firmeza, con el tiempo, se forja un relato familiar esperanzador que enmarca los progresos actuales del desarrollo del niño y predice sus progresos continuados en el ámbito de los factores de riesgo y protectores actuales.

Aunque el ámbito de la evaluación variará con las circunstancias clínicas, la evaluación diagnóstica psiquiátrica completa incluye 12 componentes principales: el problema de presentación y el contexto en que se ha producido; una revisión de los síntomas psiquiátricos; los antecedentes de tratamientos psiquiátricos; los antecedentes del desarrollo; los antecedentes educativos; los antecedentes familiares; un examen del estado mental; una

elaboración clínica biopsicosocial; un diagnóstico recogido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5); una valoración del estado de riesgo; y un plan de tratamiento. Para los lactantes y niños pequeños, el problema de presentación y la información de la anamnesis se derivan de los padres y de otros informantes. A medida que el niño crece, contribuye cada vez más a la base de la información y, a finales de la adolescencia, se convierte en la fuente primaria de ella. La información pertinente para la definición y el diagnóstico diferencial se deriva de múltiples vías, incluidas la formulación de preguntas dirigidas y no dirigidas, el juego interactivo y la observación del niño solo y junto con el cuidador.

La explicación del **problema de presentación** incluye la información sobre el inicio, la duración, la frecuencia, el escenario y la gravedad de los síntomas; el sufrimiento y/o deterioro funcional asociados; y los factores contextuales que predisponen, precipitan, perpetúan y mejoran el problema. La **revisión de síntomas** valora la posible comorbilidad en las principales esferas de la psicopatología del niño y el adolescente, incluidos los problemas en la capacidad intelectual, comunicativa, motriz, de aprendizaje y del desarrollo; los déficits de atención; el estado de ánimo colérico, triste o eufórico; la ansiedad; las obsesiones y compulsiones; las reacciones postraumáticas o al estrés; la somatización; los trastornos alimentarios, de la excreción, del sueño o de género; los trastornos destructivos, de control de los impulsos y de la conducta; la psicosis; y el abuso de sustancias o las adicciones. Los **antecedentes de tratamientos psiquiátricos** implican la recogida de información sobre valoraciones previas de la salud mental de urgencia, ingresos psiquiátricos, tratamientos de día, psicoterapia, tratamientos farmacológicos y otros tratamientos alternativos.

Los **antecedentes médicos** deben incluir información sobre el origen de la atención primaria, la frecuencia con que se supervisa el estado de salud, las enfermedades y los tratamientos pasados y actuales, y los antecedentes personales y familiares de adhesión al tratamiento médico. Una revisión sistemática del funcionamiento de órganos y sistemas facilitará la identificación de aquellas alteraciones que el pediatra deba estudiar o vigilar, así como de los posibles signos de alarma sobre los fármacos psicótropos prescritos. Los **antecedentes del desarrollo** incluyen la información sobre las circunstancias de la concepción, el embarazo o la adopción; las agresiones prenatales, perinatales o posnatales; el apego y el temperamento; el desarrollo cognitivo, motor, lingüístico, emocional, social y moral; los hábitos de salud, sexuales y de consumo de sustancias (adecuados según la edad); las estructuras de afrontamiento y defensivas; la orientación hacia el futuro; y los puntos fuertes del niño. Los **antecedentes educativos** incluyen los centros a los que se ha asistido; las notas, la asistencia y el comportamiento habituales; el acondicionamiento del aula, los servicios de educación especial; las medidas disciplinarias; las relaciones sociales; las actividades extraescolares; y las dificultades para el aprendizaje. Los **antecedentes familiares** valoran la composición familiar; sus características sociodemográficas y las del barrio en que residen; las condiciones del domicilio; la capacidad de los padres para cuidar de sus hijos; el funcionamiento de la familia; los antecedentes médicos/psiquiátricos de los miembros de la familia; y las afiliaciones culturales/ religiosas.

La **orientación** se evalúa con la habilidad de identificar correctamente el tiempo (día, mes, año, estación), el lugar (hospital, clínica, ciudad, estado, país) y el nombre, así como de recordar (de memoria) tres objetos. Estudiar la **atención/cálculo** depende de la edad e incluye contar hacia delante de 3 en 3, o más clásicamente, contar desde 100 hacia atrás de 7 en 7 («series de 7») o de 5 en 5. El **lenguaje** se evalúa señalando objetos familiares (reloj, bolígrafo) y pidiendo al paciente que los nombre, así como haciendo que el paciente siga una orden de tres pasos. El **lenguaje** también se estudia haciendo que el paciente escriba una frase, así como haciendo que lea otra en forma de orden y cumpla dicha orden.

El **examen del estado mental** valora el aspecto, las relaciones, la cognición, la comunicación, el estado de ánimo, la expresión afectiva, la conducta, la memoria, la orientación y la percepción.

La evaluación culmina en un énfasis biopsicosocial, un diagnóstico, y una valoración del riesgo. El **énfasis biopsicosocial** se deriva de una valoración de las *vulnerabilidades* y los *puntos fuertes* en la esfera biológica, psicológica y social y sirve para identificar los objetivos de una intervención y un tratamiento. En la esfera *biológica,* las principales vulnerabilidades son los antecedentes familiares de un trastorno psiquiátrico y de la personalidad o problemas conductuales, así como los antecedentes personales de agresiones prenatales, perinatales o posnatales; deterioros cognitivos o del lenguaje, enfermedad física crónica y un temperamento difícil. En la esfera *psicológica,* las principales vulnerabilidades son la imposibilidad de lograr las tareas del desarrollo, conflictos inconscientes sin resolver, junto con unas habilidades inadaptadas de afrontamiento y de estilos defensivos. En la esfera *social,* las principales vulnerabilidades son la falta de capacidad de los padres, una crianza poco habilidosa, la disfunción familiar, el aislamiento social, un contexto escolar desfavorable, estructuras comunitarias de escaso apoyo y desventajas sociodemográficas. Los principales puntos fuertes son la capacidad cognitiva y lingüística, la salud y el atractivo físico; unas características temperamentales moderadas y estables; y estructuras estables de apoyo de la crianza, la familia, los compañeros y la comunidad. El énfasis biopsicosocial se puede estructurar de forma que refleje los factores que predisponen, precipitan, perpetúan y protegen (mejoran) (las «4 *P*») con respecto al desarrollo del trastorno psiquiátrico observado.

El **diagnóstico** debe establecerse de acuerdo con la nomenclatura del DSM-5. Esta nomenclatura clasifica la fenomenología transversal en síndromes clínicos diferentes y trata de mejorar la precisión diagnóstica a expensas de las teorías de la causalidad y las presentaciones dimensionales. Según el DSM-5, si se cumplen los criterios, se puede establecer un diagnóstico (excepto en el caso de que se sigan unas normas jerárquicas); por ello, es frecuente la aparición de comorbilidad psiquiátrica. La **valoración del riesgo** incluye una valoración cuidadosa del estado de riesgo, incluyendo el de suicidio, homicidio, agresión, autoagresión y participación en conductas o situaciones de riesgo.

La evaluación diagnóstica psiquiátrica culmina en un **plan de tratamiento** que pone la amplia variedad de intervenciones psicosociales identificadas al servicio del niño. Los diagnósticos determinan la elección de los tratamientos psicoterapéuticos y psicofarmacológicos basados en la evidencia. La definición determina la selección de las intervenciones dirigidas a las vulnerabilidades y los puntos fuertes biológicos, psicológicos y sociales. Muchos de estos tratamientos e intervenciones se describen en los próximos capítulos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

La evaluación psiquiátrica de lactantes y niños pequeños incluye las esferas de la fisiología, el temperamento, el desarrollo motor y del lenguaje, la conducta afectiva, la conducta social y la comunicación. Aunque buena parte de la información en estas esferas se derivará del relato de los padres, pueden obtenerse abundantes datos a partir de la conducta no verbal y de la observación de la interacción de padres e hijo. Las observaciones deben incluir el tono afectivo predominante de padres e hijos (positivo, negativo o apático); la participación en la situación (curiosidad o falta de interés); la respuesta social (mirada mutua, respuesta auditiva); y las reacciones a las transiciones (incluida la separación).

En este estadio es decisivo un examen en busca de depresión en la madre[§], al igual que la valoración de la capacidad de la madre (o de otro cuidador) para responder rápidamente en función de las necesidades expresadas por el niño, regular los cambios rápidos de las emociones y la conducta de su hijo, y proporcionar un estímulo protector para prevenir que el niño se sienta abrumado.

Los instrumentos estandarizados de cribado (*Ages and Stages Questionnaires; Brief Infant-Toddler Social & Emotional Assessment; Early Childhood Screening Assessment; Modified Checklist for Autism in Toddlers; Parents' Evaluation of Developmental Status;* y *Survey of Well-being of Young Children*), diseñados para esta edad, pueden ser útiles para sistematizar la valoración. Además, el *Infant, Toddler and Preschool Mental Status Exam* (ITP-MSE) es un instrumento de referencia que describe cómo pueden adaptarse las categorías tradicionales del examen del estado mental a las observaciones de un niño pequeño. Se han añadido categorías adicionales, incluida la regulación sensorial y del estado, que reflejan importantes áreas del desarrollo de los niños pequeños.

Para lactantes y niños pequeños se han formulado sistemas diagnósticos que son más apropiados para la edad que el DSM-5. Estos sistemas incluyen los *Research Diagnostic Criteria-Preschool Age* (RDC-PA) y *Zero to Three Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood-Revised* (DC: 0-3R). La DC: 0-3R incluye una clasificación de las relaciones que valora los límites de la adaptación interaccional en cada relación padres-hijo y los trastornos de la regulación del procesamiento sensorial que identifican una amplia variedad de patrones de la reactividad sensorial basados, desde un punto de vista constitucional y de la maduración, en los tipos de reactividad sensorial, patrones motores y patrones conductuales que, en conjunto, pueden disregular internamente al niño e impactar en sus interacciones con los cuidadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

[§]Se pueden consultar varios ejemplos en: http://www.medicalhomeportal.org/clinical-practice/screening-and-prevention/maternal-depression.

Capítulo 33

Psicofarmacología

David R. DeMaso y Heather J. Walter

La psicofarmacología es la primera línea de tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas del niño y el adolescente (p. ej., TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar) y es utilizada de forma adyuvante a los tratamientos psicosociales de otros trastornos (o condiciones coexistentes), incluyendo ansiedad, depresión, trastorno del espectro autista, tic, trastornos relacionados con traumas y trastornos obsesivo-compulsivos. Aunque los pediatras de atención primaria (PAP) pueden manejar de rutina medicación para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad y depresión, también se les puede requerir manejar otros fármacos psicotrópicos con los que tienen menor experiencia. También es útil para los PAP estar familiarizados con la información básica acerca de la psicofarmacología del niño y el adolescente. Antes de prescribir fármacos psicotrópicos, los PAP deben revisar toda la información de la prescripción de cada medicación (en el prospecto o en páginas web fiables como la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) para obtener información completa y actualizada sobre las indicaciones, contraindicaciones, alertas, interacciones, y precauciones.

Los prescriptores pediátricos deben ser conscientes de los principios de «buena praxis» que son la base de la evaluación y manejo de los fármacos que usan los psiquiatras de niños y adolescentes (tabla 33.1), así como considerar la extrapolación de estos principios a la prescripción en el ámbito de la atención primaria. La administración de fármacos incluye una serie de estadios interconectados que comprenden una evaluación, la construcción de diagnósticos de trabajo y formulaciones explicativas, la decisión de un tratamiento y un plan de supervisión, la obtención del asentimiento/consentimiento del tratamiento y la implementación del tratamiento.

Quedan preguntas acerca de la calidad de la evidencia que apoya el uso de muchos fármacos psicotrópicos en niños y adolescentes. Además, los síntomas cognitivos, emocionales y/o conductuales son los objetivos del tratamiento farmacológico cuando 1) no se obtiene una respuesta o es insuficiente a las intervenciones psicosociales disponibles basadas en la evidencia; 2) los síntomas del paciente sugieren un riesgo significativo de efectos adversos; o 3) el paciente está experimentando un sufrimiento o un deterioro funcional sustanciales. Los síntomas diana más comunes incluyen la agitación, la agresividad, la ansiedad, la depresión, la hiperactividad, la falta de atención, la impulsividad, la manía, las obsesiones, las compulsiones y la psicosis (tabla 33.2). Todos ellos pueden medirse cuantitativamente con escalas de evaluación de síntomas estandarizadas para establecer la gravedad basal de los síntomas y facilitar el «tratamiento diana».

ESTIMULANTES Y OTROS FÁRMACOS PARA TRATAR EL TDAH

Los estimulantes son fármacos simpaticomiméticos que actúan tanto en el sistema nervioso central (SNC) como a nivel periférico aumentando la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica (tabla 33.3). Existe una fuerte evidencia que demuestra la eficacia de estos fármacos, tanto en el tratamiento del TDAH como de la agresividad; en el tratamiento de la hiperactividad en el trastorno del espectro del autismo (TEA) las pruebas tienen una fortaleza moderada. En algunos casos se usan los estimulantes de forma adyuvante con antidepresivos en el tratamiento de la depresión y como monoterapia para la astenia/cansancio o malestar asociados a las enfermedades físicas crónicas.

No se han encontrado grandes diferencias en la eficacia y tolerabilidad entre las diferentes clases de fármacos estimulantes, y no existe un perfil de paciente que identifique aquellos que responderán mejor a una clase que a otra. Los efectos adversos más comunes (generalmente dosis-dependientes) de los estimulantes incluyen cefalea, gastralgia, supresión del apetito, pérdida de peso, incremento de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardiaca y retraso en el inicio del sueño. Otros efectos adversos menos comunes son la irritabilidad (particularmente destacado en niños más pequeños), agresividad, retraimiento social y alucinaciones (visuales o táctiles). Los preparados de anfetamina que se prescriben al mismo tiempo que antidepresivos serotoninérgicos pueden asociarse con el desarrollo de un síndrome serotoninérgico.

*https://www.aemps.gob.es/home.htm

Tabla 33.1 Principios óptimos para el uso de medicación psicotrópica con niños y adolescentes

1. Antes de iniciar la farmacoterapia se debe realizar una evaluación psiquiátrica completa.
2. Antes de iniciar la farmacoterapia se debe obtener una historia médica y una evaluación médica debe ser considerada cuando sea apropiada.
3. El prescriptor debe comunicarse con otros profesionales para obtener historias colaterales y colaborar en la monitorización de la aparición de los efectos adversos en el ensayo con la medicación.
4. El prescriptor debe desarrollar un plan de tratamiento psicosocial y psicofarmacológico basado en la mejor evidencia disponible.
5. El prescriptor debe desarrollar un plan de monitorización del paciente durante el ensayo terapéutico.
6. El prescriptor debe ser cauto cuando el ensayo terapéutico no puede ser monitorizado.
7. El prescriptor debe educar al paciente y a la familia sobre el diagnóstico y el plan de tratamiento del paciente.
8. El prescriptor debe obtener y documentar el consentimiento informado antes de iniciar el ensayo terapéutico y adecuar los intervalos durante el ensayo.
9. El procedimiento de consentimiento informado se debe focalizar en los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto y de las alternativas.
10. El ensayo terapéutico debe implicar la adecuada dosificación del fármaco durante un adecuado periodo de tiempo.
11. El prescriptor debe revaluar al paciente si el paciente no responde al ensayo terapéutico como se esperaba.
12. El prescriptor debe realizar un uso bien razonado de las combinaciones farmacológicas.
13. El prescriptor debe tener un plan específico para interrumpir el uso de la medicación.

Adaptada de American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(9):961–973, 2009.

Tabla 33.2 Estrategia de síntomas objetivo para el tratamiento psicofarmacológico

SÍNTOMA OBJETIVO	CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS
Agitación	Antipsicótico atípico Antipsicótico típico Ansiolítico
Agresividad	Estimulante Antipsicótico atípico
Ansiedad	Antidepresivo Ansiolítico (solo si hay ansiedad situacional)
Depresión	Antidepresivo
Hiperactividad, falta de atención, impulsividad	Estimulante α-agonista Atomoxetina
Manía	Antipsicótico atípico Litio
Obsesiones, compulsiones	Antidepresivos
Psicosis	Antipsicótico atípico Antipsicótico típico
Tics	α-agonista Antipsicótico atípico Antipsicótico típico

Adaptada de Shaw RJ, DeMaso DR: *Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents*, Washington, DC, 2006, American Psychiatric Press, p 306.

Tabla 33.3 Fármacos selectivos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

NOMBRE GENÉRICO DURACIÓN APROXIMADA DE LA ACCIÓN	APROBADO POR LA FDA (rango de edad pediátrico en años)	SÍNTOMAS OBJETIVO	DOSIS INICIAL DIARIA	RANGO TERAPÉUTICO DE LA DOSIS DIARIA	MONITORIZACIÓN MÉDICA SELECTIVA Y PRECAUCIONES
ESTIMULANTES					
Acción prolongada					
OROS Metilfenidato 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	18 mg	Edad 6-12 años: 18-54 mg Edad > 12 años: 18-72 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias; posible obstrucción GI
Dexmetilfenidato 10-12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5 mg	5-30 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Combinación de anfetamina 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5 mg	5-30 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Lisdexamfetamina (cápsulas* y masticables) 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	20 mg	20-70 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Metilfenidato transdérmico 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	10 mg	10-30 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias, reacciones dérmicas
Suspensión de metilfenidato 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	20 mg	20-60 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Acción intermedia					
Metilfenidato 8 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	10 mg	10-60 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Dextroamfetamina 8 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5 mg	5-40 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Metilfenidato masticable 8 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	20 mg	20-60 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Acción corta					
Dexmetilfenidato 4-5 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5 mg	5-20 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Metilfenidato 4 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	5 mg	5-60 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
Anfetamina combinación 4-5 horas	TDAH (3+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	Edad 3-5 años: 2,5 mg Edad ≥6 años: 5 mg	5-40 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias

Tabla 33.3 Fármacos selectivos para el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) *(cont.)*

NOMBRE GENÉRICO DURACIÓN APROXIMADA DE LA ACCIÓN	APROBADO POR LA FDA (rango de edad pediátrico en años)	SÍNTOMAS OBJETIVO	DOSIS INICIAL DIARIA	RANGO TERAPÉUTICO DE LA DOSIS DIARIA	MONITORIZACIÓN MÉDICA SELECTIVA Y PRECAUCIONES
Dextroanfetamina 4 horas	TDAH (3+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	Edad 3-5 años: 2,5 mg Edad ≥6 años: 5 mg	5-40 mg	Historia personal y familiar de patología CV; historia personal de convulsiones; altura, peso, PA, FC; síntomas bipolares o psicóticos; abuso de sustancias
INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA					
Atomoxetina 24 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	<70 kg: 0,5 mg/kg/día >70 kg: 40 mg	<70 kg: 0,5-1,2 mg/kg/día >70 kg: 40-100 mg	Historia personal y familiar de patología CV; PA, FC; alteraciones hepáticas; ideación suicida; síntomas bipolares o psicóticos
ALFA(α)-AGONISTAS					
Acción corta					
Clonidina 4 horas	Ninguna	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	0,05 mg	27-40,5 kg: 0,05-0,2 mg 40,5-45 kg: 0,05-0,3 mg >45 kg: 0,05-0,4 mg	Historia de patología CV, PA, FC, hipertensión de rebote, alteraciones de la conducción cardiaca
Guanfacina 6 horas	Ninguna	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	0,5 mg	27-40,5 kg: 0,5-2 mg 40,5-45 kg: 0,5-3 mg >45 kg: 0,5-4 mg	Historia de patología CV, PA, FC, hipertensión de rebote, alteraciones de la conducción cardiaca
Acción larga					
Clonidina 12 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	0,1 mg	0,1-0,4 mg	Historia de patología CV, PA, FC, hipertensión de rebote, alteraciones de la conducción cardiaca
Guanfacina 24 horas	TDAH (6+)	Falta de atención Hiperactividad Impulsividad	1 mg	*Monoterapia:* 25-33,9 kg: 2-3 mg 34-41,4 kg: 2-4 mg 41,5-49,4 kg 3-5 mg 49,5-58,4 kg: 3-6 mg 58,5-91 kg: 4-7 mg >91 kg: 5-7 mg *Adyuvante* (con estimulante): 0,05-0,12 mg/kg/día	Historia de patología CV, PA, FC, hipertensión de rebote, alteraciones de la conducción cardiaca

*Las dosis mostradas en la tabla pueden exceder la dosis máxima recomendada para algunos niños.
CV, cardiovascular; FC, frecuencia cardiaca; FDA, U. S. Food and Drug Administration; PA, presión arterial.

Los estimulantes se han asociado con elevaciones en la PA media (<5 mmHg) y del pulso (<10 latidos por minuto); aunque en algunos individuos (5-10%) pueden tener mayores aumentos. La tasa de muerte súbita en pacientes pediátricos es comparable a la de los niños en la población general; el hazard ratio de eventos cardiovasculares (CV) serios es de 0,75 (aunque no se ha podido descartar un aumento de 2 veces el riesgo). Además, el análisis de series de casos de pacientes que tuvieron un incidente CV y tratamiento con metilfenidato demostró un aumento del riesgo de arritmia (ratio de incidencia, 1,61) que era mayor si existía una enfermedad cardiaca congénita. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense recomienda que los estimulantes deben evitarse en pacientes con alteraciones cardiacas estructurales (p. ej., tetralogía de Fallot postoperada, anormalidades de la arteria coronaria, estenosis subaórtica, cardiomiopatía hipertrófica) y si el paciente presenta síntomas (síncope, palpitaciones, arritmias) o hay historia familiar (p. ej., muerte súbita inexplicada) sugestiva de enfermedad CV. En estas circunstancias, se recomienda valoración por Cardiología antes de su prescripción. No se recomiendan electrocardiogramas (ECG) de rutina en ausencia de factores de riesgo cardiaco.

La **atomoxetina** es un inhibidor selectivo de la recaptación presináptica de la noradrenalina; aumenta los niveles de dopamina y de noradrenalina en la corteza prefrontal (tabla 33.3). Es menos eficaz en el tratamiento del TDAH y la agresividad que los estimulantes, pero tiene una duración más larga (aproximadamente 24 horas). La atomoxetina tiene un inicio de la acción en 1-2 semanas de iniciar el tratamiento, pero hay un aumento mayor de la respuesta a las 24 semanas o más. Los efectos adversos más frecuentes de la atomoxetina son náusea, cefalea, dolor abdominal, insomnio, somnolencia, disfunción eréctil, irritabilidad, fatiga, disminución del apetito, pérdida de peso y mareo, junto con aumentos no clínicos de la frecuencia cardíaca y la PA. Se han descrito potenciales reacciones neuropsiquiátricas más graves como la psicosis, la manía, los ataques de pánico, la agresividad, la depresión, las convulsiones y el pensamiento suicida. La atomoxetina tiene un aviso de la FDA por el riesgo de ideación suicida y la necesidad de monitorizarla estrechamente. La atomoxetina también se ha asociado a hepatotoxicidad, debe interrumpirse en pacientes con ictericia o evidencia de daño hepático en análisis de laboratorio y no debe ser reiniciado. Por el riesgo de muerte súbita, la atomoxetina debe evitarse en jóvenes con anormalidades estructurales cardiacas conocidas, cardiomiopatía, anormalidades del ritmo cardiaco u otros problemas importantes del corazón.

Los fármacos α-adrenérgicos **clonidina** y **guanfacina,** junto con los preparados de larga duración de cada uno, son agonistas adrenérgicos presinápticos que aparentemente estimulan los autorreceptores inhibidores presinápticos del SNC (tabla 33.3). El preparado de liberación lenta de guanfacina tiene una evidencia moderada-fuerte en la monoterapia del TDAH y una evidencia débil como terapia adyuvante a la medicación estimulante. La combinación de la terapia estimulante/α-agonista es superior a la monoterapia con cualquiera de ellos y con placebo para mejorar la inatención y la memoria de trabajo. El preparado de liberación lenta de guanfacina tiene evidencia moderada para el tratamiento del TDAH con trastorno negativista desafiante (TND) comórbido, afectando de forma favorable a ambos grupos de síntomas, así como para tratar la agitación en el autismo.

Entre los posibles efectos secundarios de la clonidina y la guanfacina se encuentran la sedación, la somnolencia, la cefalea, el dolor abdominal, la hipotensión, la bradicardia, las alteraciones de la conducción cardiaca,

Tabla 33.4 Fármacos selectivos para la depresión y la ansiedad en niños y adolescentes

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (rango pediátrico de edad en años)	SÍNTOMAS OBJETIVO	DOSIS INICIAL DIARIA	RANGO TERAPÉUTICO DE LA DOSIS DIARIA*	MONITORIZACIÓN MÉDICA SELECTIVA Y PRECAUCIONES
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA					
Citalopram	Ninguno	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	10 mg	10-40 mg	Ideación suicida; alargamiento del QT con dosis >40 mg; sangrado anormal; manía; SS; SD
Escitalopram	Depresión (12-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	5 mg	5-20 mg	Ideación suicida; sangrado anormal; manía; SS; SD
Fluoxetina	Depresión (8-17) TOC (7-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	Edad 6-12 años: 10 mg Edad 13-17 años: 20 mg	Depresión: 10-20 mg Ansiedad, TOC: 10-60 mg	Ideación suicida; sangrado anormal; manía; SS
Sertralina	TOC (6-17)	Depresión Ansiedad Obsesiones/compulsiones	Edad 6-12 años: 12,5-25 mg Edad 13-17 años: 25-50 mg	12,5-200 mg	Ideación suicida; sangrado anormal; manía; SS; SD
ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS					
Bupropión	Ninguna	Depresión	150 mg	150-300 mg	Ideación suicida; reacciones neuropsiquiátricas, convulsiones (>300 mg/día); PA; manía; contraindicado en pacientes con convulsiones y trastornos de la conducta alimentaria
Duloxetina	Ansiedad (7-17)	Depresión Ansiedad	30 mg	30-60 mg	Ideación suicida; PA, FC; daño hepático; reacciones cutáneas graves; sangrado; manía; SS; SD
Mirtazipina	Ninguna	Depresión	7,5 mg	7,5-45 mg	Ideación suicida; peso; somnolencia; agranulocitosis; alargamiento del QT; manía; SS; SD
Venlafaxina	Ninguna	Depresión Ansiedad	37,5 mg	37,5-225 mg	Ideación suicida; PA; sangrado anormal; manía; SS; SD
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS					
Clomipramina	TOC (10-17)	Obsesiones Compulsiones	25 mg	25-200 mg	Ideación suicida; PA; FC; ECG; niveles séricos; manía; SS; convulsiones; SD
AGENTES ANSIOLÍTICOS (USO SITUACIONAL)					
Loracepam	Ninguno	Ansiedad	0,5 mg	0,5-2 mg	Depresión respiratoria; sedación; dependencia física y psicológica; reacciones paradójicas
Clonacepam	Ninguno	Pánico	0,5 mg	0,5-1 mg	Depresión respiratoria; sedación; dependencia física y psicológica; reacciones paradójicas; ideación suicida
Hidroxicinas	Ansiedad	Ansiedad	50 mg	<6 años: 50 mg >6 años: 50-100 mg	Prolongación del QT

*Las dosis mostradas en la tabla pueden exceder la dosis máxima recomendada para algunos niños.

ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardiaca; PA, presión arterial; SD, síndrome de discontinuación; SS, síndrome serotoninérgico; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

la sequedad de boca, la depresión y la confusión. La supresión brusca del medicamento puede provocar hipertensión arterial de rebote y la sobredosis puede provocar la muerte.

ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos actúan sobre los receptores presinápticos y postsinápticos, afectando a la liberación y recaptación de neurotransmisores cerebrales, incluida la noradrenalina, la serotonina y la dopamina (tabla 33.4). Existe una cantidad considerable de pruebas que respaldan la eficacia de los antidepresivos para tratar la ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos, aunque las pruebas no son tan abundantes en el caso del tratamiento de los trastornos depresivos. Se han descrito pensamientos suicidas durante el tratamiento con todos los antidepresivos. En todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) llevados a cabo sobre antidepresivos y sus indicaciones, la diferencia general entre riesgos de ideación suicida/intentos era del 0,7%, que corresponde a un *número de enfermos que es necesario tratar para que se produzca un efecto perjudicial* de 143. Todos los antidepresivos llevan un aviso de la FDA por aumento del suicidio, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho en los estadios iniciales del tratamiento y ajustes de dosis si es necesario.

El **inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)** fluoxetina supera a todo el resto de antidepresivos (tanto ISRS como no-ISRS) estudiados y es el único ISRS que se separa del placebo en los estudios con *preadolescentes* deprimidos. ISRS tienen un amplio margen de seguridad. Los efectos adversos de los ISRS generalmente se manifiestan en las primeras semanas de tratamiento, y muchos se resuelven con el tiempo. Los más comunes son náuseas, irritabilidad, insomnio, modificaciones del apetito, ganancia/pérdida de peso, cefaleas, sequedad de boca, mareo, bruxismo, diaforesis, temblores, acatisia y activación conductual. Aproximadamente el 5% de los pacientes jóvenes que toman ISRS, particularmente en los niños, desarrollan **activación conductual** (aumento de la impulsividad, la agitación y la irritabilidad) que se puede confundir con manía, pero estos síntomas de activación se resuelven típicamente cuando se reduce la dosis o se interrumpe la medicación. Los efectos adversos sexuales son comunes, incluyendo la disminución de la libido, anorgasmia y disfunción eréctil. Hay un aumento del riesgo de sangrado, especialmente cuando se usan con aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los ISRS pueden asociarse con alteraciones del ritmo cardiaco, y el citalopram provoca alargamiento del intervalo QT dosis-dependiente, contraindicando dosis >40 mg/día. Los pacientes con diabetes pueden experimentar hipoglucemias durante el tratamiento con ISRS e hiperglicemia cuando se interrumpe. Los **síntomas al interrumpir el tratamiento** (p. ej., estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, alteraciones sensoriales, ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía) son más frecuentes para los ISRS de acción corta (sertralina, citalopram, escitalopram), por lo que se recomienda su administración en varias dosis, si estas medicaciones se usan a dosis altas, y reducir gradualmente si se quiere interrumpir el tratamiento.

El **síndrome serotoninérgico** se caracteriza por la triada de cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, *delirium,* coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, PA lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia) y síntomas neuromusculares (p. ej., temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación). El síndrome serotoninérgico se debe al excesivo agonismo del SNC y de los receptores serotoninérgicos del sistema nervioso periférico y puede ser causado por un abanico de fármacos, incluyendo ISRS, valproato y litio. Las interacciones que pueden causar un síndrome serotoninérgico son ISRS con linezolid (antibiótico con propiedades inhibitorias de la monoamino oxidasa) y con medicaciones antimigraña, así como preparaciones de anfetaminas, trazodona, buspirona y venlafaxina. El síndrome serotoninérgico es, en general, autolimitado y se resuelve de forma espontánea una vez que se interrumpen los agentes serotoninérgicos. Los pacientes con enfermedad grave necesitan control de la agitación, de la inestabilidad autonómica y de la hipertermia, así como la administración de la 5-hidroxitriptamina (5-HT_{2A}, serotonina) antagonistas (p. ej., ciproheptadina).

Los **antidepresivos no-ISRS** son el bupropión, la duloxetina, la venlafaxina y la mirtazapina (tabla 33.4). Todas estas medicaciones tienen una falta de evidencia para apoyar su eficacia en niños y adolescentes, por lo que no se deben considerar opciones de primera línea. El *bupropión*, un **inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND)**, parece que tiene un efecto mixto-agonista indirecto en la transmisión de noradrenalina y dopamina. No hay estudios rigurosos en niños y adolescentes con bupropión para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, aunque hay alguna evidencia que sugiere que el bupropión puede ser efectivo en ayudar a dejar de fumar y en el TDAH en jóvenes. Los efectos secundarios más frecuentes son irritabilidad, náusea, anorexia, cefalea e insomnio. Se han dado casos de convulsiones dosis-relacionadas con bupropión (0,1% de riesgo con dosis de 300 mg/día y 0,4% de riesgo con 400 mg/día) por lo que está contraindicado en pacientes con epilepsia, trastornos de la conducta alimentaria o con riesgo de convulsiones.

La duloxetina y la venlafaxina son **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN).** La *duloxetina* tiene la aprobación de la FDA para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado en niños y adolescentes, pero estudios del tratamiento con duloxetina para la depresión en jóvenes han sido negativos. Hay alguna evidencia de que en adultos el tratamiento con duloxetina puede ser útil para la fibromialgia y el dolor crónico musculoesquelético, y este efecto también se ha observado en niños y adolescentes. Los efectos secundarios más frecuentes de la duloxetina son náuseas, diarreas, pérdida de peso y mareo. También se han notificado aumentos de la frecuencia cardiaca y de la PA, por lo que la PA debe ser monitorizada en cada visita y en cada cambio de dosis. Además, ha habido notificaciones de fallo hepático, algunas veces fatal; la duloxetina se debe interrumpir y no continuar en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de alteración hepática. La duloxetina se ha asociado también con reacciones graves en la piel (eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson).

La *venlafaxina* solo tiene ensayos clínicos negativos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, pero tiene evidencia favorable para el tratamiento de la ansiedad. Los efectos secundarios son similares a los ISRS, incluyendo hipertensión, irritabilidad, insomnio, cefalea, anorexia, nerviosismo y mareo; y la tasa de abandono es alta en los ensayos clínicos con venlafaxina. La PA deber ser monitorizada en cada visita y con cada cambio de dosis. Los síntomas al interrumpir el tratamiento (p. ej., estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, alteraciones sensoriales, ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, *tinnitus,* convulsiones) son más pronunciados con la venlafaxina que con otros antidepresivos no-ISRS. Además, el pensamiento suicida y la agitación son más comunes con la venlafaxina que con otros antidepresivos, por lo que requiere un seguimiento estrecho. Debido a los importantes efectos secundarios, la velafaxina debe considerarse como tercera línea de tratamiento.

La mirtazapina es tanto un antidepresivo noradrenalinérgico como serotoninérgico específico. La mirtazapina solo tiene ensayos clínicos negativos para el tratamiento de la depresión en menores y no tiene evidencia rigurosa de efectividad en ningún otro trastorno psiquiátrico en niños y adolescentes. La mirtazapina está asociada a un riesgo importante de ganancia de peso y, más raro, de hipotensión, elevación de enzimas hepáticas, agranulocitosis y prolongación del QT. Por sus propiedades sedantes se utiliza de manera adyuvante en adultos con trastornos de depresión/ansiedad, pero no hay evidencia para utilizar la mirtazapina en niños con trastornos del sueño.

Los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** se caracterizan por mecanismos mixtos de acción; por ejemplo, la clomipramina es principalmente serotoninérgica, y la imipramina es tanto noradrenérgica como serotoninérgica. Con el advenimiento de los ISRS, la falta de estudios sobre eficacia, en particular, en la depresión, y los efectos adversos de mayor gravedad, ha disminuido la utilización de ATC en niños. La *clomipramina* se utiliza en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (tabla 33.4). A diferencia de los ISRS, los ATC pueden ser útiles en los trastornos por dolor. Su índice terapéutico es estrecho, con la posibilidad de que las sobredosis sean letales. Los efectos adversos son los síntomas anticolinérgicos (p. ej., boca seca, visión borrosa, estreñimiento). Los ATC pueden producir efectos sobre la conducción cardíaca en dosis >3,5 mg/kg. Con dosis superiores a este nivel, está indicada la monitorización de la PA y del ECG.

Los **fármacos ansiolíticos**, incluido el loracepam, el clonacepam y la hidroxicina, se han utilizado con eficacia para el alivio a corto plazo de los síntomas del trastorno de ansiedad agudo (v. tabla 33.4). Son menos eficaces como fármacos para tratamiento crónico ansiolítico (>4 meses), en particular cuando uno se utiliza como monoterapia. El uso crónico conlleva un riesgo importante de dependencia física y psicológica.

ANTIPSICÓTICOS

En función de su mecanismo de acción, los fármacos antipsicóticos pueden dividirse en primera generación (bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2) y segunda generación (actividad antagonista dopaminérgica y serotoninérgica) (tabla 33.5).

Los fármacos **antipsicóticos de segunda generación** (o **atípicos**) **(ASG)** se caracterizan por interacciones antagonistas relativamente potentes con los receptores 5-HT_2 y quizás una actividad más variable en sus lugares de acción adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos centrales, lo que podría explicar los efectos adversos variables, particularmente metabólicos, observados con estos fármacos. Los ASG disponen de una moderada base de evidencias para el tratamiento de la agitación en el autismo y para el tratamiento de la esquizofrenia, del trastorno bipolar y la agresividad. El haloperidol es un potente **antipsicótico** que es de **primera generación** (o **típico**) y es el fármaco más usado para el tratamiento de la agitación y de la esquizofrenia.

Los ASG producen efectos adversos sustanciales, incluidos sedación, síntomas extrapiramidales, aumento de peso, síndrome metabólico, diabetes, hiperlipidemia, hiperprolactinemia, efectos hematológicos (leucopenia, neutropenia), aumento de las transaminasas hepáticas, convulsiones y efectos CV. Tienen una alerta de la FDA por el riesgo aumentado de producir diabetes. Los jóvenes parece que son más sensibles a la sedación, los síntomas extrapiramidales (excepto acatisia), la discinesia de abstinencia, las alteraciones de la prolactina, la ganancia de peso, la hepatotoxicidad y las alteraciones metabólicas. El desarrollo de diabetes o de discinesia tardía parece ser menos prevalente que en los adultos, aunque puede ser debido a que el tiempo de seguimiento es corto porque estos efectos secundarios pueden no aparecer hasta la edad adulta.

El manejo de los efectos secundarios debe ser proactivo con una evaluación basal y una monitorización continua (tabla 33.6). Los movimientos anormales (distonía, acatisia, discinesia tardía) necesitan una valoración periódica usando un instrumento estandarizado como la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). La valbenazina es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la discinesia tardía en adultos. La necesidad de agentes antiparkinsonianos puede ser considerada, particularmente para pacientes con riesgo de distonía aguda o que tienen historia previa de reacciones distónicas. Los efectos CV de los ASG incluyen la prolongación del intervalo QTc, taquicardia, hipertensión ortostática y pericarditis. En pacientes con una historia personal o familiar de alteraciones cardiacas, incluyendo síncopes, palpitaciones, arritmias o muerte súbita inexplicada, debe considerarse realizar un ECG basal con monitorización posterior, así como realizar una consulta con Cardiología antes de prescribirlos. Deben considerarse fármacos alternativos si la frecuencia cardiaca en reposo es mayor a 130 latidos/min o el PR, QRS y QTc sobrepasa 200, 120 y 460 milisegundos (ms), respectivamente.

La enzima citocromo P450 (CIP) metaboliza los antipsicóticos, por ello necesita que el PAP y el psiquiatra estén alerta a posibles interacciones farmacológicas que pueden afectar a los niveles séricos de todas las medicaciones

Tabla 33.5 Fármacos selectivos para la psicosis, la manía, la irritabilidad, la agitación, la agresión y el síndrome de Tourette en niños y adolescentes

NOMBRE GENÉRICO	APROBADO POR LA FDA (rango pediátrico de edad en años)	SÍNTOMAS OBJETIVO	DOSIS INICIAL DIARIA	RANGO TERAPÉUTICO DE LA DOSIS DIARIA*	MONITORIZACIÓN MÉDICA SELECTIVA Y PRECAUCIONES
ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN					
Aripiprazol Disponible en preparación líquida	Bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (6-17) Trastorno de la Tourette (6-17)	Manía Psicosis Irritabilidad Agresividad Agitación Tics vocales/ motores	Bipolar, esquizofrenia: 2 mg Autismo: 2 mg Tourette: 2 mg	Bipolar, esquizofrenia: 10-30 mg Autismo: 5-15 mg Tourette: 5-20 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, movimientos anormales; comportamiento compulsivo; síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
Olanzapina Disponible en preparación líquida, efervescente, y en preparaciones i.m.	Bipolar (13-17) Esquizofrenia (13-17)	Manía Psicosis Agitación	2,5 mg	2,5-20 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, movimientos anormales; toxicodermia (DRESS); síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
Quetiapina	Bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17)	Manía Psicosis Agitación	25 mg dos veces al día	Bipolar: 400-600 mg Esquizofrenia: 400-800 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, movimientos anormales; examen oftalmológico; síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones; prolongación del QT
Risperidona Disponible en preparación líquida y efervescente	Bipolar (10-17) Esquizofrenia (13-17) Irritabilidad en el autismo (5-17)	Manía Psicosis Irritabilidad Agresividad Agitación	Bipolar, esquizofrenia: 0,5 mg Autismo: $<$20 kg: 0,25 mg $\geq$20 kg: 0,5 mg	Bipolar, esquizofrenia: 1-6 mg Autismo: 0,5-3 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, prolactina, movimientos anormales; síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
Paliperidona Disponible en presentación líquida e i.m.	Esquizofrenia (12-17)	Psicosis	3 mg	$<$51 kg: 3-6 mg $\geq$51 kg: 3-12 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, prolactina, movimientos anormales; prolongación del QT; síndrome neuroléptico maligno; potenciales obstrucciones GI; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
Lurasidona	Esquizofrenia (13-17)	Psicosis	40 mg	40-80 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, prolactina, movimientos anormales; síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
Asenapina	Bipolar (10-17)	Manía Psicosis	2,5 mg dos veces al día	5-20 mg	IMC, PA, FC, glucosa y lípidos en ayunas, prolactina, movimientos anormales; prolongación del QT; síndrome neuroléptico maligno; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis; convulsiones
ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN					
Haloperidol Disponible en presentación líquida e i.m.	Psicosis Trastorno de la Tourette Trastornos conductuales graves Agitación (3-17)	Manía Psicosis Irritabilidad Agresividad Agitación Tics vocales/ motores	0,05 mg/kg/día	0,05-0,15 mg/ kg/día	PA, FC, movimientos anormales; prolongación del QT; síndrome neuroléptico maligno; encefalopatía cuando se combina con litio; leucopenia, neutropenia, agranulocitosis
ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO					
Carbonato de litio Disponible en presentación líquida	Bipolar (12-17)	Manía	Manía aguda: 1.800 mg/día Nivel objetivo: 1,0-1,5 mEq/l	Control a largo plazo: 900-1.200 mg/ día Nivel objetivo: 0,6-1,2 mEq/l	Niveles séricos, hemograma completo con fórmula diferencia, función tiroidea, BUN/creatinina, AU, electrolitos, glucemia en ayunas; ECG; encefalopatía cuando se combina con haloperidol

*Las dosis mostradas en la tabla pueden exceder la dosis máxima recomendada para algunos niños.
AU, análisis urinario; BUN, nitrógeno ureico en sangre; DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardiaca; GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial.

Tabla 33.6 Monitorización de parámetros metabólicos basado en el consenso ADA/APA

	BASAL	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12	CADA 3 MESES POSTERIORMENTE	ANUALMENTE
Historia médica*	X			X		X
Peso (IMC)	X	X	X	X	X	X
Circunferencia de la cintura	X			X		X
Presión arterial	X			X		X
Glucemia en ayunas/ HbA_{1C}	X			X		X
Lípidos en ayunas	X			X		X

*Historia personal y familiar de obesidad, hipertensión y enfermedad cardiovascular.
Hb, hemoglobina; IMC, índice de masa corporal.
De American Diabetes Association (ADA), American Psychiatric Association (APA), American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes, *Diabetes Care* 27:596-601, 2004.

del paciente. El CIP3A4 es importante para metabolizar la lurasidona, la quetiapina, la olanzapina y el haloperidol, mientras que el CIP2D6 metaboliza principalmente el aripiprazol y la risperidona. La asenapina es metabolizada por el CIP1A2, así como por glucuronidación directa por UGT1A4. Debido a que <10% de la paliperidona pasa por el primer paso del metabolismo del CIP, existe una probabilidad más baja de interacciones farmacológicas.

Las estrategias de prevención primaria para manejar las disfunciones metabólicas y de peso incluyen educar a los menores y a la familia en un estilo de vida más saludable y seleccionar el agente que tenga el menor impacto posible en el estado metabólico. Las estrategias secundarias incluyen intensificar las normas de un estilo de vida más saludable, considerar cambiar el fármaco y un programa para perder peso. Dentro de las intervenciones para manejar el peso, se debe implementar un aumento de la monitorización de los niveles de glucosa en sangre y de los niveles de lípidos si el peso excede el percentil 90 del índice de masa corporal (IMC) para la edad, o un cambio de 5 IMC unidades en menores que ya eran obesos al iniciar el tratamiento. Las estrategias terciarias, donde ha aparecido diabetes, hipertensión, obesidad u otra alteración metabólica, requieren unas intervenciones para la reducción de peso más intensas, cambiar la medicación y consultar con un médico subespecialista. La metformina se ha utilizado para tratar la ganancia de peso grave asociada a los fármacos antipsicóticos. Los efectos secundarios extrapiramidales son generalmente dependientes de la dosis y de la tasa de titulación y suelen responder a las reducciones de dosis o de tasa de titulación. Los efectos más incapacitantes se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante (p. ej., anticolinérgicos, antihistamínicos).

El **síndrome neuroléptico maligno** es raro; es una reacción potencialmente fatal que puede ocurrir durante la terapia con antipsicóticos. El síndrome se suele manifestar con fiebre, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y *delirium.* Se asocia con unos niveles séricos elevados de cretina fosfoquinasa, acidosis metabólica y aumento de la eliminación de CO_2. Se ha estimado que ocurre en el 0,2-1% de los pacientes tratados con agentes bloqueantes dopaminérgicos. La malnutrición y la deshidratación en el contexto de un síndrome orgánico cerebral y el tratamiento simultáneo con litio y agentes antipsicóticos (particularmente haloperidol) puede aumentar el riesgo. La tasa de mortalidad puede llegar hasta un 20-30%, como resultado de la deshidratación, aspiración, fallo renal y colapso respiratorio. Los diagnósticos diferenciales del síndrome neuroléptico maligno son infección, infarto cardiaco, hipertermia maligna, catatonia letal, delirio con agitación, tirotoxicosis, síndrome serotoninérgico, síndrome de abstinencia de drogas, y toxicidad anticolinérgica o por anfetaminas, éxtasis o salicilatos.

ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Debido a la escasa cantidad de pruebas que confirmen la eficacia y a los problemas de seguridad, los estabilizadores del estado de ánimo (v. tabla 33.5) tienen un uso limitado en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos del niño y el adolescente. Los antipsicóticos atípicos se consideran el tratamiento de elección para la manía del trastorno bipolar en adolescentes.

De los estabilizadores del estado de ánimo, solo el **litio** tiene un apoyo riguroso para el tratamiento de la manía bipolar. No se conoce por completo el mecanismo de acción del litio; las teorías propuestas guardan relación con la neurotransmisión, los efectos endocrinos, el ritmo circadiano y los procesos celulares. Los efectos adversos habituales son la poliuria y la polidipsia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, ganancia de peso, náusea, dolor abdominal, acné y los síntomas del SNC (sedación, temblor, somnolencia, deterioro de la memoria). Es necesaria la supervisión periódica de los niveles sanguíneos de litio, junto con la función de la glándula tiroides y renal. Para los episodios agudos, los niveles séricos objetivo de litio son de 0,8-1,2 mEq/l y para el tratamiento de mantenimiento son de 0,6-0,9 mEq/l. La sobredosis aguda (niveles >1,5 mEq/l) se manifiesta con síntomas neurológicos (p. ej., temblor, ataxia, *nistagmus,* hiperreflexia, mioclonías, discurso incoherente, delirio, coma, convulsiones), y alteración de la función renal. La toxicidad se potencia cuando el paciente está deshidratado o toma otros fármacos que afectan a la función renal como AINE o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El síndrome neuroléptico maligno se ha comunicado en pacientes que estaban tomando a la vez litio y fármacos antipsicóticos.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN LAS ENFERMEDADES FÍSICAS

En la administración de fármacos psicótropos a niños con enfermedades físicas se requieren consideraciones especiales. Un 80-95% de la mayoría de fármacos psicótropos circulan unidos a las proteínas, las excepciones son el litio (0%), el metilfenidato (10-30%) y la venlafaxina (25-30%). Como consecuencia, los niveles de los psicótropos pueden verse afectados directamente porque en muchas enfermedades físicas disminuye la unión a la albúmina. El metabolismo acontece principalmente a través del hígado y el tracto gastrointestinal (GI), excretándose a través del riñón. Por esta razón, en niños con disfunción hepática o renal puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Hepatopatías

En los pacientes con hepatopatías puede ser necesario administrar dosis más bajas de los fármacos. Es preciso que la dosis inicial de la medicación sea más baja y los incrementos de la dosis deben efectuarse lentamente. En situaciones de estado de equilibrio, los cambios de la unión a las proteínas pueden traducirse en un aumento del fármaco circulante no unido, lo que dará lugar a un aumento de su acción incluso en presencia de concentraciones séricas normales del fármaco. Puesto que con frecuencia es difícil predecir los cambios en la unión a las proteínas, es importante prestar atención a los efectos clínicos de los fármacos psicótropos y no fiarse de manera exclusiva de las concentraciones séricas del fármaco.

En la hepatitis aguda, en general, no es necesario modificar la dosis porque el metabolismo solo se altera mínimamente. En la hepatitis crónica y en la cirrosis, los hepatocitos se destruyen y puede ser necesario modificar las dosis.

Las hepatopatías afectan sustancialmente a los fármacos con índices basales altos de aclaramiento hepático (p. ej., haloperidol, sertralina, venlafaxina, ATC). Para fármacos asociados a un metabolismo hepático considerable, puede ser de elección la administración intravenosa ya que la administración por esta vía evita los efectos metabólicos de primer paso hepático y el intervalo de administración y la acción de los fármacos administrados por vía parenteral son similares a los observados en pacientes con una función hepática normal. El ácido valproico puede afectar al metabolismo del hepatocito de forma desproporcionada al grado de la lesión hepatocelular. En pacientes con lesión hepática inducida por valproato, pueden observarse valores bajos de albúmina, valores altos de protrombina y valores elevados de los niveles de amoníaco sin un aumento significativo de las transaminasas hepáticas.

Enfermedad gastrointestinal

Los fármacos con efectos adversos anticolinérgicos pueden ralentizar la motilidad GI, afectando a la absorción y provocando estreñimiento. Los

ISRS aumentan la motilidad gástrica y pueden inducir diarrea. Es probable que estos últimos puedan aumentar el riesgo de hemorragia GI, en particular cuando se administran con AINE. Los preparados de liberación modificada (extendida o controlada) pueden reducir los efectos adversos GI, en particular cuando la gastralgia guarda relación con los aumentos rápidos de las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

Nefropatía

Con la excepción del litio y la gabapentina, los fármacos psicótropos no requieren ajustes de la dosis significativos en caso de insuficiencia renal. Es importante supervisar las concentraciones séricas en la insuficiencia renal, en particular para los fármacos con un índice terapéutico estrecho; la ciclosporina puede aumentar los niveles séricos de litio porque disminuye su excreción renal. Los pacientes con insuficiencia renal y los sometidos a diálisis parecen ser más sensibles a los efectos adversos de los ATC, posiblemente debido a la acumulación de metabolitos tricíclicos hidroxilados.

Puesto que la mayoría de los fármacos psicótropos circulan en gran parte unidos a las proteínas, no son eliminados de manera sustancial por la diálisis. El litio se elimina por completo por la diálisis, y la práctica clínica habitual es administrar el litio después de las sesiones. Los pacientes sometidos a diálisis suelen experimentar cambios hidroelectrolíticos sustanciales y corren el riesgo de deshidratación, por lo que es más probable un síndrome maligno por neurolépticos en estas situaciones.

Cardiopatía

Los antipsicóticos, los ATC y el citalopram (>40 mg/día) pueden producir un alargamiento del intervalo QTc, con un mayor riesgo de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, particularmente en pacientes con enfermedad cardiaca estructural. Los pacientes con un intervalo basal de QTc >440 ms deben ser considerados pacientes de especial riesgo. El intervalo QTc normal en un niño es de 400 ms (±25-30 ms). Un valor de QTc que exceda 2 DE (>450-460 ms) es considerado demasiado largo y está asociado a un aumento de la mortalidad. Un aumento del QTc >60 ms desde el valor basal también está asociado con un aumento de la mortalidad.

En pacientes con problemas de la conducción cardíaca preexistentes es posible un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Algunos de los antagonistas del calcio (p. ej., el verapamilo) pueden retrasar la conducción aurículo-ventricular y, en teoría, pueden interaccionar con los ATC. Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White en los que se detecta un intervalo PR corto (<0,12 s) y un ensanchamiento del intervalo QRS asociado a taquicardia paroxística corren un alto riesgo de taquicardia ventricular y taquicardia auricular que pone en riesgo su vida, que puede exacerbarse por la administración de antipsicóticos, ATC y citalopram.

Enfermedades respiratorias

Los fármacos ansiolíticos pueden aumentar el riesgo de supresión respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar. En estas situaciones, los ISRS y la buspirona constituyen una alternativa apropiada a considerar para tratar la ansiedad incapacitante. También se debe considerar el posible compromiso de las vías respiratorias debido a un laringoespasmo agudo cuando se administran fármacos bloqueantes dopaminérgicos como los antipsicóticos.

Enfermedades neurológicas

Los fármacos psicótropos pueden utilizarse con una tolerancia adecuada en la epilepsia tras la consideración de las posibles interacciones entre los fármacos, las convulsiones y los anticonvulsionantes. Antes de prescribir un tratamiento con fármacos psicótropos, es preciso considerar la toxicidad conductual de estos últimos usados solos o en combinación. La simplificación del tratamiento anticonvulsionante de combinación o un cambio por otro fármaco puede traducirse en una disminución de los síntomas conductuales o emocionales y obviar la necesidad de administrar un psicótropo. La clomipramina y el bupropión poseen propiedades sustanciales inductoras de convulsiones y deben evitarse en presencia de un riesgo de éstas.

Tabla 33.7 Principios de la prescripción de psicotrópicos en atención primaria

1. Identificar los potenciales síntomas diana a través del uso sistemático (p. ej., en las revisiones del niño sano) de instrumentos de cribado de salud mental de banda ancha, como el Pediatric Symptom Checklist o el Strengths and Difficulties Questionnaire
2. Establecer la línea basal de gravedad del(los) síntoma(s) objetivo identificado(s) a través del uso de escalas de evaluación de banda estrecha, como las siguientes (seleccionadas desde instrumentos de dominio público):
   a. Depresión:
      - Mood and Feelings Questionnaire
      - Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale
      - Patient Health Questionnaire-9
   b. Ansiedad:
      - Screen for Child Anxiety Related Disorders
   c. TDAH, problemas de comportamiento
      - Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale
      - SNAP-IV 19
   d. Agresividad
      - Outburst Monitoring Scale
3. Seleccionar una medicación que esté aprobada por la FDA para el síntoma objetivo y el rango de edad; aumentando la dosis según tolerancia desde la dosis inicial hasta el rango terapéutico de dosis
4. *Tratar los objetivos*: volver a pasar la escala de valoración de los síntomas basales en intervalos regulares (al menos mensualmente) para valorar la respuesta terapéutica (con la reducción en la puntuación en la escala), con el objetivo de remisión (que la puntuación en la escala de valoración se encuentre por debajo del punto de corte clínico)
5. Si el ensayo terapéutico no tiene éxito después de comprobar la adherencia a la dosis pautada y tras una duración adecuada (en general, 1-2 meses), hay que plantear un segundo ensayo con otra medicación aprobada por la FDA para esos síntomas y edad concretos, siguiendo los mismos principios que para el primer ensayo
6. Si el segundo ensayo de medicamentos no tiene éxito, se recomienda consultar con un psiquiatra de niños y adolescentes antes de recurrir a dosis de medicamentos fuera del rango terapéutico, polifarmacia o medicamentos no aprobados por la FDA

FDA, Food and Drug Administration; TDAH, trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Principios de la prescripción de psicotrópicos en atención primaria

Debido a que los médicos no psiquiatras, principalmente pediatras, proporcionan los tres cuartos y los dos tercios, respectivamente, de todas las visitas de salud mental de niños y adolescentes en las que se inician nuevas medicaciones psicotrópicas, puede ser útil para los PAP desarrollar relaciones de consulta con los psiquiatras de niños y adolescentes, quienes pueden aconsejar sobre la seguridad y la efectividad de los psicotrópicos que se prescriben. Si dicha relación no está disponible, los PAP se pueden beneficiar de seguir una aproximación estandarizada para prescribir que es viable en el entorno de la atención primaria (tabla 33.7). Esta aproximación enfatiza la valoración basal con escalas estandarizadas para identificar los síntomas diana y su nivel de gravedad; la selección de los medicamentos aprobados por la FDA para los síntomas diana y el rango de edad del paciente; la adhesión a las recomendaciones de los rangos terapéuticos de dosis; la valoración en el seguimiento con escalas para monitorizar la respuesta al tratamiento; el establecimiento de una duración suficiente al periodo de prueba de la medicación; y el cambio a un fármaco alternativo aprobado por la FDA si en el periodo de prueba de la primera medicación ha sido inefectiva. Generalmente, se debe consultar con un médico experto en manejar los trastornos en los niños cuando se considera utilizar múltiples medicaciones psicotrópicas, las dosis están fuera del rango terapéutico o se quieren usar medicaciones no aprobadas por la FDA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 34

Psicoterapia y hospitalización psiquiátrica

Heather J. Walter y David R. DeMaso

PSICOTERAPIA

La psicoterapia es el tratamiento de primera línea para la mayoría de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes, debido a que este tipo de terapia produce generalmente resultados similares a la farmacoterapia, con menor riesgo de daño. Incluso en trastornos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en los cuales *la medicación es el tratamiento de primera línea*, la psicoterapia adyuvante puede transmitir un beneficio adicional considerable. Debido a que los pediatras de atención primaria (PAP) tienen más probabilidades de derivar a jóvenes con trastornos psiquiátricos a psicoterapia, deben estar familiarizados con la información básica sobre la psicoterapia en niños y adolescentes.

Sobre todo, la psicoterapia es moderadamente efectiva en reducir la sintomatología psiquiátrica y en conseguir la remisión de la enfermedad. En un metaanálisis multinivel realizado en 2017 de casi 500 estudios aleatorizados durante 5 décadas, había un 63% de probabilidad de que un joven que recibiera psicoterapia se encontrara mejor que otro joven en condiciones de control. Los efectos varían según múltiples moderadores, incluyendo el problema diana en el tratamiento. Los efectos postratamiento y seguimiento fueron más altos para ansiedad, seguido de comportamiento/conducta, TDAH y depresión; y más bajos para comorbilidades concurrentes múltiples. El tamaño de los efectos varía acorde con la medida del resultado del informante, siendo los jóvenes y los padres los que generalmente informan de mayores efectos que los profesores. Los test moderadores de etnicidad no mostraron diferencias significativas en el beneficio del tratamiento entre las muestras mayoritariamente caucásicas y las muestras mayoritariamente no caucásicas.

Se han desarrollado diversos programas psicoterapéuticos, con diferentes niveles de eficacia (tabla 34.1). Las diferencias entre los enfoques terapéuticos pueden ser menos pronunciadas en la práctica que en la teoría. La calidad de la alianza terapeuta-paciente es siempre un predictor importante del resultado del tratamiento. Una relación de trabajo positiva, la espera de que se produzca un cambio, afrontar los problemas asertivamente, un aumento del dominio y atribuir el cambio a la participación en la terapia se relacionan con una terapia eficaz.

Todas las intervenciones de psicoterapia implican una serie de pasos interconectados, incluyendo la realización de una evaluación; la construcción de diagnósticos de trabajo y una formulación explicativa; la decisión sobre el tratamiento y un plan de seguimiento; la obtención de asentimiento/consentimiento del tratamiento; y la implementación del tratamiento. Idealmente, los psicoterapeutas desarrollan un plan de tratamiento combinando terapias conocidas basadas en la evidencia con el juicio clínico y la preferencia paciente/familia para llegar a un plan de intervención específico para el paciente individual.

Terapia conductual

La terapia conductual se basa en el condicionamiento clásico (Pavloviano) y el operante (Skinneriano). Ambos enfoques no se refieren a los motivos internos del individuo, sino que abordan los estímulos antecedentes y las respuestas consecuentes. El tratamiento comienza con una evaluación del comportamiento con los componentes de la entrevista, la observación, el diario y la escala de calificación, junto con un análisis funcional del contexto de ajuste, inmediatamente anterior a los eventos externos, y las consecuencias del mundo real del comportamiento. Se desarrolla un plan de tratamiento para modificar las funciones maladaptativas del comportamiento, utilizando herramientas como el refuerzo positivo y negativo, recompensas sociales y tangibles, formación, modelado e inspiración para aumentar el comportamiento positivo y la extinción, estímulo control, castigo, coste de la respuesta, sobrecorrección, refuerzo diferencial de comportamiento incompatible, exposición calificada/desensibilización sistemática, inundación, modelado y juegos de roles para disminuir el comportamiento negativo.

La terapia conductual ha demostrado aplicabilidad para trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados, trastornos del comportamiento, TDAH y trastorno del espectro autista.

Terapia cognitivo-conductual

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se basa en teorías de aprendizaje social y cognitivo y extiende la terapia conductual para abordar la influencia de los procesos cognitivos en el comportamiento. La TCC es un tratamiento orientado a problemas, centrado en corregir patrones problemáticos en el *pensamiento* y el *comportamiento* que conducen a dificultades emocionales y deficiencias funcionales. El terapeuta de TCC busca identificar y cambiar las distorsiones cognitivas (p. ej., indefensión aprendida, miedos irracionales), identificar y evitar situaciones angustiosas e identificar y practicar comportamientos para reducir la angustia. El autocontrol (registros de pensamiento diarios), la autoinstrucción (frases breves que afirman pensamientos que son reconfortantes y adaptativos) y el auto-refuerzo (recompensarse a sí mismo) son herramientas claves que se utilizan para facilitar el logro de los objetivos de la TCC. En la tabla 34.2 se describen las principales características descriptivas de la TCC que pueden utilizar los PAP al describir la TCC a los pacientes y sus familiares.

La TCC tiene evidencia de buena calidad para el tratamiento de la depresión, la ansiedad, los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC), los trastornos del comportamiento, el abuso de sustancias y el insomnio (v. tabla 34.1). Para muchos trastornos psiquiátricos infantiles, la TCC por sí sola proporciona resultados comparables a los medicamentos psicotrópicos solos, y la combinación de ambos puede comportar beneficios adicionales en la reducción de síntomas y daños.

Las versiones modificadas de la TCC han demostrado aplicabilidad en el tratamiento de otros trastornos. La **terapia cognitivo-conductual centrada en el trauma (TCC-TC)** implica una combinación de psicoeducación; enseñar relajación efectiva, modulación afectiva y habilidades cognitivas de afrontamiento y procesamiento; participar en una narrativa del trauma; dominar los recordatorios del trauma; y mejorar la seguridad y el desarrollo futuros. La TCC-TC se considera el tratamiento de primera línea para el trastorno de estrés postraumático (TEPT).

La **terapia conductual dialéctica (TCD)** es un enfoque de la TCC dirigido a la desregulación emocional y conductual mediante la síntesis o la integración de las estrategias aparentemente opuestas de aceptación y cambio. Los conflictos dialécticos (querer morir *vs* querer vivir) a menudo existen en el mismo paciente y su abordaje son importantes. Los cuatro módulos de habilidades —el *mindfulness* (la práctica de ser plenamente consciente y presente en el momento), la *tolerancia al estrés* (cómo tolerar el dolor emocional), la *eficacia interpersonal* (cómo mantener la autoestima y la comunicación efectiva en las relaciones con otros) y la *regulación de las emociones* (cómo manejar las emociones complejas)— están equilibrados en términos de aceptación y cambio. Los pacientes que reciben TCD suelen tener múltiples problemas; los objetivos del tratamiento, en orden de prioridad dentro de una sesión determinada, son: comportamientos *potencialmente mortales*, tales como comportamientos o comunicaciones suicidas y autolesivas; comportamientos que *interfieren en la terapia*, como llegar tarde a las sesiones, cancelar citas y no ser colaborativo en el trabajo hacia los objetivos del tratamiento; comportamientos de *calidad de vida*, incluidos los problemas de relación y ocupacionales y las crisis financieras; adquisición de habilidades para ayudar a los pacientes a alcanzar sus metas. La TCD ha demostrado ser prometedora para el tratamiento de trastornos de la personalidad, comportamiento suicida, trastorno bipolar y otras manifestaciones de desregulación emocional-conductual.

Terapia interpersonal

La terapia interpersonal (TIP) se centra en cuestiones interpersonales que conducen a la angustia psicológica. Se considera que los pacientes tienen fortalezas y vulnerabilidades biopsicosociales que determinan la forma en que afrontan o responden a una crisis interpersonal **(estresor)**. La resolución de síntomas, la mejora del funcionamiento interpersonal y el aumento del apoyo social son los objetivos de la TIP. La TIP ha demostrado ser un tratamiento bien establecido para la depresión adolescente.

Terapia psicodinámica

En el núcleo de la terapia psicodinámica se encuentra una interacción *dinámica* entre las diferentes dimensiones de la mente. Este enfoque se basa en la creencia de que gran parte de la actividad mental ocurre fuera de la conciencia de uno. El paciente a menudo no es consciente de los conflictos internos porque las emociones amenazantes o dolorosas, los impulsos y los recuerdos están reprimidos. El comportamiento está entonces controlado por lo que el paciente no sabe de sí mismo. Los objetivos de la terapia son aumentar la autocomprensión, aumentar la aceptación de los sentimientos y desarrollar relaciones realistas entre uno mismo y los demás. Esta terapia no es directiva, para permitir que surjan los patrones característicos de

Tabla 34.1 Psicoterapias efectivas para trastornos de salud específicos del comportamiento

TRASTORNO	BIEN ESTABLECIDO*	PROBABLEMENTE EFICAZ†
Abuso de sustancias	TCC en grupo TCC individual Tratamiento basado en la familia, ecológico	Tratamiento basado en la familia, conductual Entrevista motivacional
Anorexia	Terapia familiar: conductual	Terapia familiar: sistémica Psicoterapia individual orientada a la percepción
Ansiedad	TCC individual	TCC + padres como componentes TCC + medicación
Autismo	AAC individual, completo AAC + modelo social pragmático del desarrollo implementado por el profesor	AAC individual, focalizado + social pragmático del desarrollo Modelo social pragmático del desarrollo centrado en el entrenamiento de los padres
Autolesión	Individual + TCC familiar + entrenamiento de los padres Psicodinámica individual + familiar	Terapia basada en la familia
Bipolar	Ninguno	Psicoeducación familiar + construcción de habilidades
Depresión en adolescentes	TCC en grupo Psicoterapia individual interpersonal	TCC en grupo + padres como componentes TCC individual
Depresión en niños	TCC en grupo TCC en grupo + padres como componentes	Terapia conductual
Fobia específica	Ninguno	TCC en grupo
Fobia social	Ninguno	TCC en grupo
Insomnio	TCC individual	TCC individual + padres/familia como componentes
TDAH	Entrenamiento del comportamiento de los padres Manejo del comportamiento en clase Intervenciones en el comportamiento de los compañeros Entrenamiento organizativo (función ejecutiva)	Intervenciones de entrenamientos combinados
TEPT	TCC centrado en el trauma	TCC en grupo
TND y TC en adolescentes	Terapia conductual combinada, TCC, y terapia familiar Tratamiento de promover el cuidado	TCC
TND y TC en niños	Entrenamiento del manejo individual/de los padres TCC individual Entrenamiento de las habilidades de resolución de problemas Entrenamiento de la confianza en grupo Tratamiento multidimensional para promover el cuidado Terapia multisistémica	TCC en grupo Entrenamiento del manejo en grupo/de los padres
TOC	Ninguno	TCC individual TCC de la familia centrada en el individuo
Trastornos de la personalidad	Ninguno	Terapia conductual dialéctica

*Dos o más estudios aleatorizados controlados consistentes que demuestren la superioridad del tratamiento sobre el grupo control; llevados a cabo por investigadores independientes trabajando en diferentes marcos de investigación.
†Igual que lo anterior, pero faltando el criterio de investigadores independientes.
AAC, análisis aplicado de la conducta; TC, trastorno de la conducta; TCC, terapia cognitivo conductual; TDAH, trastorno de déficit de atención/hiperactividad; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TND, trastorno negativista desafiante; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.
Adaptada de Society of Clinical Child and Adolescent Psychology: Effective child psychotherapy. http://effectivechildtherapy.org/content/ebp-options-specific-disorders. Consultada el 5 de marzo de 2017.

Tabla 34.2 Componentes básicos y características de la terapia cognitivo-conductual

- Una sesión de 60 a 90 minutos cada semana, normalmente durante 6-12 semanas
- Las medidas de los síntomas generalmente se recogen con frecuencia
- El tratamiento está orientado a objetivos y a colaborar con el paciente como participante activo
- El tratamiento se centra en cambiar los pensamientos o comportamientos problemáticos actuales
- Normalmente se asigna tarea para cada semana

De Coffey SF, Banducci AN, Vinci C: Common questions about cognitive behavior therapy for psychiatric disorders. *Am Fam Physician* 92:807–812, 2015.

un paciente, de modo que se pueda fomentar la autocomprensión y una experiencia emocional correctiva.

La terapia psicodinámica ha demostrado aplicabilidad para el tratamiento de la ansiedad y la depresión, así como para aspectos maladaptativos de la personalidad. La terapia psicodinámica breve y limitada en el tiempo puede ser apropiada para los jóvenes que se encuentran en una situación estresante aguda. La terapia a largo plazo puede ser apropiada cuando los factores biológicos o sociales que desestabilizan la adaptación y el desarrollo del niño son crónicos, o las dificultades psicológicas causadas por las comorbilidades son complejas o si los conflictos arraigados y el desarrollo de interferencias están presentes.

Psicoterapia de apoyo

La psicoterapia de apoyo tiene como objetivo minimizar los niveles de estrés emocional a través de la provisión de apoyo individual y contextual. El objetivo es reducir los síntomas, y el tratamiento se centra en el «aquí

y ahora». El terapeuta es activo y útil para proporcionar al paciente alivio sintomático, ayudándole a contener y manejar la ansiedad, la tristeza y la ira. El terapeuta proporciona apoyo y aliento para reforzar los mecanismos de afrontamiento existentes en un paciente, facilita la resolución de problemas y proporciona apoyo social e instrumental para mejorar o disminuir los precipitantes contextuales. Las técnicas informadas sobre la TCC a menudo se combinan con psicoterapia de apoyo. Probablemente la psicoterapia más común empleada por los terapeutas, la psicoterapia de apoyo ha demostrado resultados comparables a la TCC en una serie de estudios de investigación.

Terapia familiar

La premisa principal en la terapia familiar es que los patrones de interacción familiar disfuncionales precipitan y/o perpetúan las dificultades emocionales o conductuales de una persona. La disfunción familiar puede adoptar diversas formas, incluyendo sobreimplicación *(enmeshment)*, desconexión, inversión de roles o confusión y patrones de comunicación maladaptativos. La terapia familiar comienza con una evaluación del sistema familiar, incluyendo la observación de patrones de interacción, la evaluación de las creencias familiares y los significados asociados a los comportamientos, la definición de contextos sociales y culturales, la exploración del problema de presentación en el contexto del desarrollo individual y familiar, evaluando el estilo de la familia para lidiar con los problemas e identificando las fortalezas y las debilidades familiares.

Las técnicas de terapia familiar se extraen de dos modelos teóricos principales: estructural y conductual. La terapia familiar *estructural* desarrolla estructuras que se cree que fomentan el buen funcionamiento de las familias, incluyendo límites claros y flexibles entre individuos, roles bien definidos y un equilibrio adecuado entre la cercanía y la independencia. La terapia familiar *conductual* se centra en las secuencias conductuales que ocurren en la vida diaria e intenta interrumpir patrones poco útiles y fortalecer patrones positivos a través de una comunicación eficaz y la resolución de problemas.

La terapia familiar ha demostrado una aplicabilidad establecida en la anorexia nerviosa y el consumo de sustancias y puede ser un tratamiento prometedor para la depresión.

Intervenciones para padres

(V. cap. 19 para más detalles)

Las intervenciones para padres buscan mejorar tanto la relación padre-hijo como las habilidades de crianza utilizando los principios de la terapia conductual descritos anteriormente. Se pueden proporcionar en formatos de terapia individual o grupal. Las recomendaciones de relaciones básicas incluyen pasar tiempo de calidad con el niño, aumentar la interacción verbal, mostrar afecto físico, proporcionar elogios contingentes y participar en juegos dirigidos por niños. Las habilidades básicas de crianza incluyen aumentar el refuerzo de comportamientos positivos, disminuir el refuerzo de los comportamientos negativos, ignorar comportamientos meramente molestos, aplicar consecuencias para comportamientos peligrosos/destructivos y hacer que las respuestas de los padres sean predecibles, contingentes, e inmediatas. Las intervenciones de crianza han demostrado aplicabilidad para trastornos del comportamiento y TDAH.

Elementos comunes de las psicoterapias basadas en la evidencia

Un desafío importante para el clínico es seleccionar la «intervención correcta» para la «persona correcta» en el «entorno correcto» y realizar la intervención de la «manera correcta» (para satisfacer las necesidades de los pacientes y las familias). Este desafío ha llevado al interés en identificar **elementos de práctica** comunes a través de terapias eficaces basadas en evidencias que podrían ser «combinadas» de una manera flexible en pacientes de cierta edad, género y raza/etnicidad que tienen ciertos trastornos psiquiátricos. La tabla 34.3 proporciona los principales elementos de práctica para tres de los trastornos psiquiátricos infantiles y adolescentes más comunes: ansiedad, depresión y comportamientos disruptivos. Se estima que estos elementos de práctica, cuando se ponen a disposición de los pacientes con trastornos psiquiátricos en un sistema de atención, son relevantes para, aproximadamente, dos tercios de los pacientes. Seis de los elementos de práctica —habilidades de resolución de problemas, psicoeducación de los padres, habilidades de relajación, autocontrol, habilidades cognitivas/de control y psicoeducación del niño— son aplicables a los tres trastornos y, como tales, podrían considerarse «habilidades básicas» para el psicoterapeuta infantil y adolescente.

La **psicoeducación** es la educación del padre y el niño sobre la causa, el curso, el pronóstico y el tratamiento del trastorno. La **resolución de problemas** son técnicas, discusiones o actividades diseñadas para dar soluciones a problemas específicos, con la intención de impartir una habilidad sobre cómo abordar y resolver problemas futuros de una manera similar. La **relajación** es una serie de técnicas diseñadas para crear y mantener la respuesta fisiológica de relajación. La **autosupervisión** es la medición repetida de una métrica de objetivo por parte del niño. Las **habilidades cognitivas/de control** consisten en técnicas diseñadas para alterar las interpretaciones de los eventos a través del examen de los pensamientos expresados por el niño, acompañadas de ejercicios diseñados para probar la validez de los pensamientos expresados. Los PAP pueden incorporar algunos de estos elementos en su trabajo de orientación anticipatoria con pacientes pediátricos.

Tabla 34.3 Elementos prácticos en las intervenciones de los tres trastornos psiquiátricos más comunes en niños y adolescentes

	TRASTORNO DE ANSIEDAD	DEPRESIÓN	COMPORTAMIENTO DESTRUCTIVO
Juego dirigido			X
Ajuste de límite			X
Tiempo de espera			X
Coste de la respuesta			X
Programación de actividades		X	
Mantenimiento		X	
Desarrollo de habilidades		X	
Entrenamiento en habilidades sociales		X	X
Elogios/recompensas del terapeuta			X
Consecuencias naturales y lógicas	X		X
Habilidades de comunicación	X		X
Entrenamiento de la asertividad	X		
Monitorización de los padres	X		X
Modelado	X		
Ignorar al paciente	X		X
Elogio de los padres	X		X
Solución de problemas	X	X	X
Afrontación de los padres	X		X
Psicoeducación, de los padres	X	X	X
Relajación	X	X	X
Recompensas tangibles	X		X
Autocontrol	X	X	X
Cognitivo/procesamiento	X	X	X
Psicoeducación, del niño	X	X	X
Exposición	X		

Adaptada de Chorpita BF, Daleiden EL, Weisz JR: Identifying and selecting the common elements of evidence based interventions: a distillation and matching model, *Ment Health Serv Res* 7(1):5–20, 2005.

Paquetes de terapia modular

De considerable importancia para el trabajo clínico diario es la forma en que se seleccionan, secuencian, repiten o aplican selectivamente los elementos de la práctica terapéutica común. Esta **coordinación** de elementos psicoterapéuticos es particularmente relevante para los pacientes que presentan múltiples

trastornos psiquiátricos simultáneos. El *Enfoque Modular de la Terapia para Niños* (MATCH, *Modular Approach to Therapy for Children*) es un sistema de intervención multitrastorno que incorpora procedimientos terapéuticos (elementos de práctica) y lógica terapéutica (coordinación) correspondientes a intervenciones eficaces para la ansiedad infantil, depresión y problemas de comportamiento, con modificaciones para permitir que el sistema funcione como un solo protocolo. En comparación con los tratamientos manuales estándar para trastornos individuales y con la atención habitual, el paquete modular superó a ambos comparadores en múltiples medidas de resultados clínicos y de servicio cuando se evaluaron durante un periodo de dos años, aunque se necesitan pruebas adicionales derivadas de forma independiente para clasificar este enfoque terapéutico, así como para establecerlo de forma adecuada.

Elementos comunes de las intervenciones de compromiso del tratamiento

El compromiso con el tratamiento se conceptualiza como una construcción multidimensional dirigida a los dominios *cognitivos*, de *asistencia* y de *adherencia*. La investigación ha identificado varios factores clave que abordan estos dominios que están asociados con la participación en el tratamiento: promoción de la accesibilidad, psicoeducación sobre los servicios, recordatorios de las citas, evaluación de las barreras del tratamiento, evaluación del paciente, ajuste de expectativas, modelado y tareas para casa (tabla 34.4). Para promover el compromiso con el tratamiento, los primeros siete de estos factores pueden ser abordados por el PAP y el equipo médico del hogar tan pronto como se identifique que un problema de salud mental se beneficiaría del tratamiento (v. cap. 17 para más información).

Psicoterapia médica en el hogar

Reconociendo que hasta la mitad de las visitas a los PAP implica un problema de salud mental, y que se estima que una quinta parte de los pacientes pediátricos tiene un trastorno psiquiátrico funcional incapacitante, en el contexto del acceso limitado a los servicios especializados de salud mental en centros de salud u hospitales, se han desarrollado una serie de modelos para dar psicoterapia en la atención primaria. Dos modelos prominentes, ambos desarrollados originalmente para poblaciones adultas, son la atención colaborativa y la salud conductual de la atención primaria.

La **atención colaborativa** integra la atención física y mental para los pacientes que tienen un trastorno psiquiátrico en un modelo de tratamiento que proporciona tanto medicamentos psicotrópicos como psicoterapia, impartidos por un equipo de atención interdisciplinario de PAP, trabajadores sociales y gerentes de atención médica apoyados por un psiquiatra consultor. El papel del psiquiatra consultor es asesorar a los PAP sobre el manejo de medicamentos psicotrópicos y a los terapeutas sobre breves intervenciones psicoterapéuticas. Los cuatro elementos críticos de la atención colaborativa están dirigidos por el equipo, centrados en la población, guiados por mediciones y basados en la evidencia. Estos elementos guían un enfoque de tratamiento en el que la atención médica mental basada en la evidencia y guiada por la medición (p. ej., las puntuaciones de la escala de clasificación de síntomas como objetivos de tratamiento) es entregada por el equipo multidisciplinario a toda la población de pacientes, como se indica, por lo que el paciente percibe una integración perfecta de la atención médica y mental.

En niños y adolescentes, los ensayos controlados aleatorios (ECA) han demostrado que la atención colaborativa para problemas de conducta, depresión en adolescentes y consumo de sustancias en adolescentes está asociada a resultados de adherencia al tratamiento más favorables, reducción de síntomas, remisión del trastorno y satisfacción del consumidor que los cuidados habituales, con o sin derivación especializada. En un metaanálisis y revisión sistemática, la atención médica-mental integrada general para niños y adolescentes condujo a mejores resultados de salud mental en comparación con la atención habitual. Se observaron efectos mayores para ensayos de tratamiento dirigidos a diagnósticos y síntomas elevados en relación con los ensayos de prevención, así como para modelos de atención colaborativa en relación con otros centros de salud mental integrados.

La **salud conductual de atención primaria** emplea a un profesional de salud mental en el centro (psicólogo, trabajador social, consejero de salud mental) para proporcionar una evaluación enfocada en los pacientes con problemas de salud mental, comportamientos de salud, problemas de consumo de sustancias y terapia a corto plazo, así como para la promoción de la salud/salud mental y las intervenciones de prevención. Los médicos de salud mental suelen colaborar con los médicos de atención primaria para desarrollar planes de tratamiento, monitorizar el progreso del paciente y proporcionar atención de manera flexible para satisfacer las necesidades cambiantes de los pacientes. El modelo utiliza un enfoque de «red amplia» destinado a servir a toda la población de atención primaria, con énfasis en las intervenciones breves y enfocadas. Las características claves del modelo incluyen el «traspaso cálido», en el que el médico presenta al médico de salud mental directamente al paciente, y las «consultas de pasillo», en las que el médico y el médico de salud mental tienen interacciones informales frecuentes para hablar de pacientes.

La base de evidencias que apoya el modelo de salud conductual de la atención primaria es limitada, pero la literatura de investigación sobre una intervención breve está aumentando y apoyando el modelo. Las intervenciones breves que duran solo una sesión son efectivas para múltiples trastornos psiquiátricos infantiles, particularmente para problemas de ansiedad y comportamiento y entre los niños (*vs* adolescentes), y son más eficaces para los enfoques de TCC. No se ha encontrado que las intervenciones psicosociales realizadas por PAP (en lugar de los médicos de salud conductual) sean eficaces en una revisión de Cochrane.

HOSPITALIZACIÓN PSIQUIÁTRICA

Los jóvenes con trastornos psiquiátricos graves requieren evaluación inicial, planificación del tratamiento y estabilización por parte de médicos de salud conductual capacitados para niños. Los programas hospitalarios psiquiátricos abordan los riesgos graves y los impedimentos más importantes causados por las formas más agudas y complejas de trastorno psiquiátrico

Tabla 34.4 Elementos seleccionados de compromiso con la terapia

ELEMENTO	DEFINICIÓN
Promoción de accesibilidad	Cualquier estrategia utilizada para hacer que los servicios sean convenientes y accesibles con el fin de fomentar y aumentar proactivamente la participación en el tratamiento; p. ej., contratar a un terapeuta ubicado en el centro de salud o derivar a un terapeuta local de la comunidad con quien la práctica tiene una relación de colaboración continua
Psicoeducación sobre los servicios	Suministro de información sobre los servicios o el sistema de prestación de servicios; p. ej., el tipo de terapia recomendada, la información sobre el terapeuta, la frecuencia de la sesión y la duración
Recordatorios de citas	Proporcionar información sobre el día, la hora y la ubicación de la consulta de la terapia para la cita inicial por correo, texto, teléfono, correo electrónico, etc., para aumentar la asistencia a la sesión
Evaluación de las barreras de tratamiento	Discusión para obtener e identificar barreras que dificultan la participación en el tratamiento; p. ej., transporte, programación, cuidado de niños, experiencias previas con terapia, estigma
Evaluación	Medición de las fortalezas/necesidades del paciente a través de una variedad de métodos; p. ej., instrumentos de cribado de salud mental, entrevistas, revisiones grabadas durante las cuales el profesional de referencia puede motivar para la participación en el tratamiento
Modelado	Vehículo para transmitir información sobre las funciones específicas del terapeuta; p. ej., vídeo introductorio o folleto
Ajuste de expectativas	Dar esperanza con respecto a la eficacia del tratamiento y la capacidad del paciente para participar con éxito en el tratamiento
Tarea para casa	Tareas terapéuticas dadas al paciente para completar fuera de la sesión de terapia para reforzar o facilitar conocimientos o habilidades que sean congruentes con el plan de tratamiento

Adaptada de Lindsey MA, Brandt NE, Becker KD, et al: Identifying the common elements of treatment engagement interventions in children's mental health services, *Clin Child Fam Psychol Rev* 17:283–298, 2014; y Becker KD, Lee BR, Daleiden EL, et al: The common elements of engagement in children's mental health services: which elements for which outcomes? *J Clin Child Adolesc Psychol* 44(1):30–43, 2015.

que no pueden ser manejados eficazmente en ningún otro nivel de atención. El objetivo es producir una rápida estabilización clínica que permita una transición de tratamiento rápida, segura y adecuada a un nivel menos intensivo de atención mental fuera del hospital.

Los altos niveles de gravedad de la enfermedad, combinados con un deterioro funcional significativo, indican la necesidad de hospitalización. Los criterios de admisión deben incluir signos y síntomas significativos del trastorno psiquiátrico activo. Los indicadores de admisión funcional generalmente incluyen un riesgo significativo de autolesiones o daños a otros aunque, en algunos casos, el paciente es incapaz de satisfacer las necesidades básicas de autocuidado o atención médica, poniendo en peligro su bienestar. Los trastornos emocionales graves que impiden la participación en la vida familiar, escolar o comunitaria también pueden elevarse a un nivel de impedimento global que solo puede abordarse de forma hospitalaria.

La *planificación del alta hospitalaria* comienza en el ingreso, cuando se hacen esfuerzos para coordinar la atención con los servicios y recursos que ya están en su lugar para el niño o adolescente en la comunidad. Es posible que se necesite atención reducida en entornos hospitalarios o residenciales parciales si los servicios integrados en un solo lugar siguen indicados después de que se haya producido una estabilización clínica suficiente en el entorno hospitalario. La transición desde el hospital implica la colaboración activa y la comunicación con los PAP en la atención médica en el hogar del niño. En algunos casos, el PAP reanuda los tratamientos farmacológicos de estos jóvenes una vez estabilizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 35

Trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados

Patricia I. Ibeziako, Heather J. Walter y David R. DeMaso

La medicina psicosomática pediátrica aborda la relación entre los factores físicos y psicológicos en el origen o el mantenimiento del estado de enfermedad. El proceso mediante el que el sufrimiento se experimenta y se expresa a través de síntomas físicos se denomina **somatización o enfermedad psicosomática.** Aunque existan en prácticamente todos los trastornos psiquiátricos, los síntomas físicos son más notables en los distintos trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados.

En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,* 5ª edición (DSM-5), las enfermedades previamente conocidas como «trastornos somatomorfos» se clasifican como **trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados.** En niños y adolescentes, los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados incluyen el **trastorno de síntomas somáticos** (tabla 35.1), el **trastorno de conversión** (tabla 35.2), el **trastorno facticio** (tabla 35.3), el **trastorno de ansiedad generalizada** (tabla 35.4), y otros **trastornos de síntomas somáticos especificados y no especificados** (tabla 35.5), así como los factores psicológicos que afectan a otras afecciones médicas (tabla 35.6).

Con la excepción del trastorno de ansiedad generalizado, en el que existe un alto nivel de ansiedad sobre la salud en ausencia de síntomas somáticos importantes, y los factores psicológicos que afectan a otras afecciones médicas, en las que los factores psicológicos y/o del comportamiento afectan a una afección médica, los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados se clasifican en base a los síntomas físicos asociados a una importante incapacidad y estrés, con o sin la presencia diagnóstica de una afección médica. Los síntomas forman un continuo que puede alcanzar desde dolor a síntomas neurológicos incapacitantes y, generalmente, interfiere con la vida escolar/en el hogar y con las relaciones con los compañeros.

La mayoría de los pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados son atendidos por médicos de atención primaria o por subespecialistas pediátricos, quienes pueden realizar diagnósticos específicos de una especialidad, como hiperalgesia visceral, síndrome de fatiga crónica, síncope psicógeno o dolor torácico no cardíaco. Incluso dentro de

Tabla 35.1	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de síntomas somáticos

A. Uno o más síntomas somáticos que causan malestar o dan lugar a problemas significativos en la vida diaria
B. Pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos o asociados a la preocupación por la salud, como se pone de manifiesto por una o más de las características siguientes:
  1. Pensamientos desproporcionados y persistentes sobre la gravedad de los propios síntomas
  2. Grado persistentemente elevado de ansiedad acerca de la salud o los síntomas
  3. Tiempo y energía excesivos consagrados a estos síntomas o a la preocupación por la salud
C. Aunque algún síntoma somático puede no estar continuamente presente, el trastorno sintomático es persistente (por lo general más de seis meses)

Especificar si:
Con predominio de dolor (antes llamado «trastorno doloroso» según el DSM IV-TR): a individuos cuyos síntomas somáticos implican sobre todo dolor
Persistente: un curso persistente se caracteriza por la presencia de síntomas intensos, alteración importante y duración prolongada (más de seis meses)

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, p 311.

Tabla 35.2	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de conversión o trastorno de síntomas neurológicos funcionales

A. Uno o más síntomas de alteración de la función motora o sensitiva voluntaria
B. Los hallazgos clínicos aportan pruebas de la incompatibilidad entre el síntoma y las afecciones neurológicas o médicas reconocidas
C. El síntoma o deficiencia no se explica mejor por otro trastorno médico o mental
D. El síntoma causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, o bien requiere una valoración médica

Especificar el tipo de síntoma: con debilidad o parálisis, con movimiento anómalo, con síntomas de la deglución, con síntoma del habla, con ataques o convulsiones, con anestesia o pérdida sensitiva, con síntoma sensitivo especial (p. ej., alteración visual, olfativa o auditiva), con síntomas mixtos

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, p 318.

la psiquiatría, varios de los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados son referidos como **trastornos funcionales** o **psicosomáticos** o como **síntomas médicamente inexplicables**. La heterogeneidad nosológica entre los subespecialistas pediátricos contribuye a la variabilidad de etiquetas diagnósticas. Hay un notable solapamiento en los síntomas y en la presentación de los pacientes con síntomas somáticos que han recibido distintos diagnósticos de diferentes especialistas. Por otra parte, los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados comparten ciertas similitudes en cuanto a la etiología, la fisiopatología, la neurobiología, los mecanismos psicológicos, las características del paciente, el control y la respuesta al tratamiento, lo que indica que se trata de un solo grupo de trastornos somáticos.

Es útil que los médicos eviten la dicotomía de abordar las enfermedades con un modelo médico en el que estas se consideran físicas o psicológicas. En lugar de ello, se debe considerar que existe un *continuo bioconductual* de enfermedad que caracteriza mejor a las enfermedades como procesos que acontecen a través de un espectro que varía desde una etiología predominantemente biológica hasta una etiología predominantemente psicosocial.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 10 y el 30% de los niños en todo el mundo sufren síntomas físicos que parecen inexplicables por una enfermedad física. La prevalencia estimada varía ampliamente entre los distintos estudios, dependiendo del tipo de síntomas y de la metodología empleada. La frecuencia y la heterogeneidad

Tabla 35.3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno facticio

Trastorno facticio aplicado a uno mismo
A. Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, o inducción de lesión o enfermedad, asociada a un engaño identificado
B. El individuo se presenta a sí mismo ante los demás como enfermo, incapacitado o lesionado
C. El comportamiento engañoso es evidente incluso en ausencia una recompensa externa obvia
D. El comportamiento no se explica mejor por otro trastorno mental, como el trastorno delirante u otro trastorno psicótico
Especificar:
Episodio único
Episodios recurrentes

Trastorno facticio aplicado a otro (antes: «trastorno facticio por poderes»)
A. Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, o inducción de lesión o enfermedad, en otro, asociada a un engaño identificado
B. El individuo presenta a otro individuo (víctima) frente a los demás como enfermo, incapacitado o lesionado
C. El comportamiento engañoso es evidente incluso en ausencia de recompensa externa obvia
D. El comportamiento no se explica mejor por otro trastorno mental, como el trastorno delirante u otro trastorno psicótico
Nota: el diagnóstico se aplica al autor, no a la víctima
Especificar si: episodio único o episodios recurrentes

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, p 324.

Tabla 35.4 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno de ansiedad por enfermedad

A. Preocupación por padecer o contraer una enfermedad grave
B. No existen síntomas somáticos o, si están presentes, son únicamente leves. Si existe otra afección médica o un riesgo elevado de presentar una afección médica (p. ej., antecedentes familiares importantes), la preocupación es claramente excesiva o desproporcionada
C. Existe un grado elevado de ansiedad acerca de la salud, y el individuo se alarma con facilidad por su estado de salud
D. El individuo tiene comportamientos excesivos relacionados con la salud (p. ej., comprueba repetidamente en su cuerpo si existen signos de enfermedad) o presenta evitación por mala adaptación (p. ej., evita las visitas al clínico y al hospital)
E. La preocupación por su enfermedad ha estado presente al menos durante seis meses, pero la enfermedad temida específica puede variar en ese periodo de tiempo
F. La preocupación relacionada con la enfermedad no se explica mejor por otro trastorno mental
Especificar si: tipo con solicitud de asistencias o tipo con evitación de asistencia

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 315.

de la enfermedad aumentan con la edad, y la aparición de síntomas es más frecuente en mujeres que en hombres.

La mayoría de los niños que se quejan repetidamente de dolor abdominal cumplen los criterios de trastorno de síntomas somáticos con predominio del dolor según el DSM-5. Las cefaleas y el dolor de espalda, de extremidades y torácico son otros síntomas dolorosos frecuentes en adolescentes. La tasa de prevalencia del trastorno de conversión entre los adolescentes es del 0,3-10%. Las convulsiones no epilépticas, la pérdida de consciencia y los síntomas motores son síntomas conversivos frecuentes en todas las culturas.

FACTORES DE RIESGO

Individuales

Temperamento/estilo de afrontamiento

Se ha descubierto que los síntomas somáticos son más habituales en niños que son concienzudos, sensibles, inseguros, internalizadores, ansiosos y en aquellos que se esfuerzan por obtener altos logros académicos. La somatización también puede darse en niños más pequeños incapaces de verbalizar el sufrimiento emocional. Los síntomas somáticos suelen considerarse una forma de defensa psicológica frente al sufrimiento intrapsíquico, lo que permite que el niño evite afrontar la ansiedad o los conflictos, un proceso al que se hace referencia como «beneficio primario». Los síntomas también pueden traducirse en el llamado «beneficio secundario» si el síntoma contribuye a permitir que el niño evite las responsabilidades o consecuencias no deseadas.

Tabla 35.5 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de otro trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados no especificados

Otro especificado
Esta categoría se aplica a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los *síntomas somáticos y trastornos relacionados*
Algunos ejemplos de presentaciones que se pueden especificar utilizando la designación «otro especificado» son los siguientes:
1. Trastorno de síntomas somáticos breve: la duración de los síntomas es inferior a seis meses
2. Trastorno de ansiedad por enfermedad breve: la duración de los síntomas es inferior a seis meses
3. Trastorno de ansiedad por enfermedad sin comportamientos excesivos relacionados con la salud: no se cumple el criterio D para el trastorno de ansiedad por enfermedad (v. tabla 35.4)
4. *Pseudociesis*: creencia falsa de estar embarazada que se asocia a signos y síntomas de embarazo

No especificado
Esta categoría se aplica a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de un trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados que causan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los *síntomas somáticos y trastornos relacionados*

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, p 327.

Tabla 35.6 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de los factores psicológicos que influyen en otras afecciones médicas

A. Presencia de un síntoma o afección médica (que no sea un trastorno mental)
B. Factores psicológicos o conductuales que afectan negativamente a la afección médica de una de las maneras siguientes:
1. Los factores han influido en el curso de la afección médica como se pone de manifiesto por una estrecha asociación temporal entre los factores psicológicos y el desarrollo o la exacerbación o el retraso en la recuperación de la afección médica
2. Los factores interfieren en el tratamiento de la afección médica (p. ej., poco cumplimiento)
3. Los factores constituyen otros riesgos bien establecidos para la salud del individuo
4. Los factores influyen en la fisiopatología subyacente, porque precipitan o exacerban los síntomas, o necesitan asistencia médica

C. Los factores psicológicos y conductuales del criterio B no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno de pánico, trastorno de depresión mayor, trastorno de estrés postraumático)
Especificar si: leve, moderado, grave o extremo

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, p 322.

Conductas aprendidas

Los síntomas somáticos pueden ser reforzados a través de una disminución de las responsabilidades o expectativas puestas por los demás o recibiendo atención y cariño. Muchos niños pequeños pueden tener antecedentes de una enfermedad médica general subyacente que puede ser reforzada por la atención que le prestan los padres y los compañeros, al igual que una atención médica adicional en forma de exámenes e investigaciones innecesarias.

Comorbilidad psiquiátrica

Existe una asociación entre la somatización y otras enfermedades psiquiátricas, en particular con los trastornos depresivos y de ansiedad. Existe una asociación familiar entre los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados y otros trastornos psiquiátricos (p. ej., altas tasas de ansiedad y depresión en miembros de la familia).

Enfermedad física infantil

Parece haber una relación entre una enfermedad física sufrida en la infancia y el desarrollo posterior de somatización. Muchos niños con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados sufren otras enfermedades médicas. Puede haber un hecho antecedente (p. ej., un accidente, una infección por virus) que haya desencadenado el comienzo de los síntomas y haya dado lugar a una convalecencia prolongada o a la recurrencia de los síntomas una vez ha remitido la enfermedad. Los niños propensos a somatizar pueden tener una tendencia a experimentar las sensaciones somáticas normales como «intensas, perjudiciales y perturbadoras», a lo que se hace referencia como *amplificación somatosensorial*.

Familiares y ambientales

Modelo de síntomas

Numerosos estudios han hallado datos que indican que una proporción considerable de pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados habían coincidido recientemente con personas de su entorno local con síntomas semejantes o vivían con familiares que se quejaban de síntomas físicos similares (p. ej., un niño con convulsiones no epilépticas tiene un padre o un hermano epiléptico).

Reacciones de los padres

La importancia que den los padres a los síntomas del niño influye en el alcance de los síntomas de queja. Una molestia somática puede ser más aceptable o reconocida en ciertos hogares que la expresión de emociones intensas (p. ej., ansiedad, miedo, cólera). En ese tipo de hogares, tal vez el niño obtenga cierta atención por un sufrimiento emocional, pero sin duda obtendrá más atención y comprensión si presenta síntomas físicos. Numerosos estudios han demostrado que una actitud protectora por parte de los padres predice la incapacidad funcional del niño, y que las reacciones de los padres (p. ej., actitudes disuasorias, expresión de preocupación, ofrecimiento de consuelo) pueden servir involuntariamente para reforzar y perpetuar la conducta de la enfermedad.

Factores estresantes escolares y familiares

Los factores ambientales externos (p. ej., estrés escolar, cambios en la situación familiar) son habituales en los niños con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados. Entre los factores estresantes escolares más frecuentes se encuentran el acoso escolar, el comienzo del curso escolar, el miedo al fracaso escolar o la participación en actividades extraescolares. La disfunción y la falta de apoyo del sistema familiar son comunes. Las transiciones en el sistema familiar, incluyendo la muerte de un miembro de la familia, el nacimiento de un hermano, el divorcio de los padres, los castigos físicos por parte de los padres, el aumento de las discusiones entre los padres, se asocian a los síntomas somáticos. Sin embargo, parece que una significativa minoría de pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados no presentan de forma evidente estos factores precipitantes de los síntomas. No está claro si la ausencia de acontecimientos estresantes registrados en estos pacientes se debe a que no quieren o no pueden manifestar los factores estresantes relevantes o si simplemente no existen tales factores.

Traumas

Se han hallado unas altas tasas de traumas infantiles (p. ej., abuso sexual, físico o emocional) entre los pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados, aunque las tasas de prevalencia del trauma varían ampliamente en los distintos estudios.

Vulnerabilidades genéticas y biológicas

Vulnerabilidades genéticas y biológicas (p. ej., un aumento de la sensibilidad al dolor) contribuyen al desarrollo de trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados. Las investigaciones sugieren la existencia de ciertos mecanismos unificadores, como un funcionamiento anómalo de las vías neurales eferentes, como el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario, y alteraciones en el procesamiento central de las entradas sensoriales. Se ha observado una hiperactividad de la corteza del cíngulo anterior en pacientes con trastorno de conversión, así como una reducción de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral. En estudios sobre dolor crónico, que incluían migrañas y cefaleas de tipo tensional, se ha observado que, aparentemente, se produce una pérdida progresiva de la sustancia gris en las estructuras cerebrales involucradas en el registro del dolor, como la corteza somatosensorial, la corteza del cíngulo anterior y la ínsula. Además, cuando se produce una expectativa importante de dolor, la corteza del cíngulo anterior se activa de forma proporcional a dicha expectativa.

VALORACIÓN

La mayoría de los pacientes con síntomas somáticos y otros trastornos relacionados acuden a la consulta del pediatra y no al especialista en salud mental. Es importante que el pediatra fundamente el diagnóstico en los signos y síntomas positivos (síntomas somáticos que producen angustia y pensamientos, sentimientos y conductas anómalos en respuesta a estos síntomas) más que en la ausencia de una explicación médica. De este modo, la evaluación de los trastornos sospechados debe incluir un examen de la esfera biológica, psicológica, social y del desarrollo, tanto por separado como en relación con las demás. Debe indicarse un abordaje integral, en el que tanto el pediatra como el especialista en salud mental se impliquen en la valoración, el control y el tratamiento del paciente.

Médica

La presencia de una enfermedad física no excluye la posibilidad de que la somatización desempeñe un papel importante en el niño. Aquellos síntomas somáticos que, al principio del curso de la enfermedad, se pueden atribuir directamente a una enfermedad física concreta (p. ej., enfermedad respiratoria aguda) pueden convertirse en síntomas con una base psicológica, sobre todo en aquellas situaciones en las que el niño obtenga algún beneficio al adoptar el papel de enfermo. Los síntomas somáticos también pueden aparecer como excesivos respecto a lo que cabría esperar de la enfermedad física de que se trate. Los hallazgos físicos pueden aparecer de forma secundaria a los efectos del trastorno de síntomas somáticos, sobre todo si son crónicos o graves (p. ej., pérdida de la forma física, atrofia por desuso y contracturas por inmovilización prolongada, deficiencias nutricionales, gastroparesia y estreñimiento por la escasa ingestión de alimentos).

El examen médico exhaustivo para descartar una enfermedad física grave ha de compensarse con esfuerzos cuidadosos por evitar los exámenes y procedimientos innecesarios y potencialmente adversos. Mediante la exploración física se pondrá de manifiesto que los síntomas del niño fluctúan dependiendo del contexto, son anatómicamente incoherentes o son excesivos para lo que cabría esperar por los hallazgos físicos.

Psicosocial

Si se sospecha somatización, es preciso incluir precozmente una consulta en salud mental en la valoración diagnóstica. La razón de esta se explicará cuidadosamente a la familia, lo que contribuirá a evitar la percepción de que el equipo pediátrico no se está tomando en serio los síntomas de su hijo (es decir, «solo están en su cabeza»). Se les informará de que la valoración completa implica un estudio minucioso de las esferas física y psicológica del niño, y que la consulta psiquiátrica ayudará a entender mejor el origen del sufrimiento de su hijo, qué lo perpetúa y qué tratamientos son los que tienen más probabilidad de ser eficaces.

En la evaluación de la salud mental deben estudiarse cuidadosamente los factores estresantes psicológicos y sociales y los factores de riesgo, para lo cual es necesario recabar los antecedentes psiquiátricos familiares y médicos. La naturaleza de los síntomas físicos actuales y cualquier antecedente de episodios previos de síntomas somáticos deben incluirse en la valoración, además del funcionamiento emocional, social y académico del niño, sus estrategias de afrontamiento y el funcionamiento familiar. Gracias a la evaluación, el equipo asistencial obtendrá una explicación biopsicosocial de los síntomas del niño, permitiendo la planificación del tratamiento.

Diagnósticos diferenciales

El principal diagnóstico diferencial debe hacerse entre un trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados y una enfermedad física. No obstante, es importante tener en cuenta que ambos diagnósticos no son mutuamente excluyentes y con frecuencia coexisten. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad a menudo incluyen la presencia de síntomas físicos, que tienden a remitir con el tratamiento de los síntomas primarios y parecen claramente diferentes de las molestias y los síntomas físicos observados en los trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados. Los síndromes con dolor crónico pueden estar producidos por fibromialgia o neuropatía autónoma periférica.

PLANIFICACIÓN ASISTENCIAL

Tras concluir la valoración médica y psicológica, se reunirá todo el equipo multidisciplinar de pediatras y especialistas en salud mental para revisar todos los estudios y pruebas realizados y comentar las impresiones diagnósticas y las recomendaciones terapéuticas. Todo ello orientado a garantizar un

acuerdo en cuanto al diagnóstico y al plan terapéutico, así como a facilitar que todos los profesionales se comuniquen de forma adecuada y consistente.

Tras la reunión de equipo previa, se debe celebrar una entrevista o consulta con los familiares para informarles sobre las impresiones diagnósticas y las recomendaciones terapéuticas para el paciente y la familia consensuadas por el equipo multidisciplinar. Los pediatras y los especialistas en salud mental deben comunicarles el diagnóstico de forma comprensible mediante una formulación biopsicosocial global. Se les revelarán y comentarán los hallazgos médicos y psicosociales.

Con frecuencia, los pacientes y los familiares con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados creen que existe una causa médica primaria que explique el problema, y se resisten a admitir la contribución de los factores psicosociales. Después de realizar un exhaustivo estudio médico sin hallar una explicación consistente a los síntomas, el hecho de etiquetarlos como «psiquiátricos» puede hacer que se centre la búsqueda de la causa en el funcionamiento familiar, con lo que los pacientes y los padres podrían sentirse culpables de los síntomas. El equipo asistencial debe ayudar a la familia a comprender las conexiones existentes entre la mente y el cuerpo para que así puedan dejar de buscar la causa de los síntomas y se orienten a mejorar el funcionamiento familiar. Resulta útil informarles sobre las ventajas del tratamiento y los riesgos que conlleva la ausencia de tratamiento para que la familia vaya siguiendo correctamente los pasos del plan terapéutico.

Tratamiento

El modelo de rehabilitación integral multidisciplinar proporciona un marco útil de tratamiento que, en lugar de prestar atención a la curación de los síntomas, destaca el restablecimiento del funcionamiento adaptativo normal. Esto incluye aumentar las actividades de la vida diaria, mejorar la nutrición, aumentar la movilidad, favorecer el regreso a la escuela y la socialización con los compañeros.

La *terapia cognitivo-conductual* (TCC) *es la intervención de elección según respaldan los ensayos clínicos.* Las intervenciones TCC modifican la experiencia de los síntomas (incluyendo la percepción del dolor) y reparan las anomalías del sistema nervioso central asociadas al deterioro funcional. Los componentes de las TCC (p. ej., estrategias de relajación, *biofeedback,* hipnosis) se pueden utilizar para que los pacientes aprendan a controlar ciertos procesos fisiológicos, como la actividad del sistema nervioso autónomo. La reestructuración cognitiva es eficaz para abordar y alterar los pensamientos disfuncionales sobre los síntomas y sus implicaciones sobre el funcionamiento. Los tratamientos que apoyan las estrategias de afrontamiento y la expresión y la modulación emocional, y que limitan la dependencia del paciente del respaldo emocional de los padres, son útiles en reducir los síntomas y mejorar el funcionamiento. También reduce la discapacidad la modificación de aquellos patrones de respuesta sobreprotectores y que pueden inducir un reforzamiento por parte de los padres (p. ej., dejar que el niño se acueste tarde o que no vaya a la escuela por los síntomas referidos).

Se debe considerar el tratamiento farmacológico psiquiátrico cuando se presentan junto a otras comorbilidades psiquiátricas, en concreto, trastornos depresivos y de ansiedad. Se ha demostrado la eficacia de combinar el tratamiento farmacológico, la fisioterapia y las intervenciones psicológicas en programas terapéuticos multicomponente.

Escenario terapéutico

La mayoría de los pacientes pueden tratarse de forma ambulatoria, con las revisiones oportunas para el seguimiento de la salud mental. Es importante programar las revisiones con el médico de atención primaria para mantener las alianzas y la implicación en el tratamiento y evitar la «peregrinación médica» y la realización de pruebas e intervenciones invasivas innecesarias.

Debido a la naturaleza de los síntomas, la mayoría de los pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados no acuden a un centro de salud mental para explicar sus problemas físicos, solo aquellos pacientes que presentan unos síntomas emocionales notables o que padecen un trastorno mental concurrente son remitidos a los especialistas en salud mental. Los especialistas pediátricos tratan el síndrome somático especializado que les compete, debido a la enorme cantidad de pacientes de este tipo que acude a sus consultas. Es frecuente que en estas clínicas el abordaje sea monodisciplinar y consista principalmente en tratamientos e intervenciones de tipo médico. La existencia de distintas clínicas que tratan síndromes específicos no hace más que empeorar el problema, perpetuando el abordaje individual del especialista con una asistencia fragmentada, en lugar de utilizar un modelo más global. Aunque las clínicas de especialidades tienen una importante función al aportar la experiencia necesaria para valorar a estos pacientes, no es habitual que se encuentren preparadas para tratar a estos pacientes con síntomas que involucran a múltiples órganos del cuerpo. No es raro que estos pacientes acudan a varias clínicas al mismo tiempo y reciban distintos tratamientos paralelos y descoordinados.

El abordaje más adecuado para los pacientes con trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados tal vez sea el **modelo de hogar médico,** en el que los especialistas en salud mental colaboran con los pediatras y/o distintos especialistas pediátricos. El hecho de que la asistencia pediátrica y la de salud mental compartan ubicación mejora la comunicación, reduce la fragmentación de la asistencia y minimiza el estigma y la renuencia de muchas familias a acudir a clínicas de salud mental. Un programa terapéutico con servicios globales multidisciplinares y una TCC mostró ventajas inmediatas y clínicamente significativas que se mantuvieron al año de seguimiento en un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Los pacientes que presenten un deterioro funcional profundo y generalizado probablemente necesiten un tratamiento psiquiátrico más intensivo (p. ej., un programa médico-psiquiátrico realizado en parte en el hospital o incluso un ingreso). Los programas de rehabilitación intrahospitalaria multidisciplinares tienen mucho que ofrecer a estos pacientes porque están diseñados para lograr la recuperación tanto física como psicológica. La familia se siente tranquila al saber que el personal multidisciplinar puede seguir vigilando los síntomas, garantizando que cualquier diagnóstico inadvertido se pueda reconocer rápidamente.

Los niños con un alto grado de deterioro suelen faltar mucho a la escuela; la comunicación con el centro educativo es crucial para facilitar el regreso a las clases y mejorar el funcionamiento general. Además de hablar con el jefe de estudios y la enfermería de la escuela, suele ser bastante útil escribir un informe para la escuela en el que se comenten los síntomas del paciente y las formas en que se recomienda abordarlos. Estas intervenciones pueden formalizarse trabajando la escuela con la familia y el equipo médico para desarrollar un plan 504 sobre el espacio necesario en el centro escolar regular, o un plan educacional individualizado si el niño necesita una educación especial. También es aconsejable que exista una comunicación continua entre la escuela y el médico de atención primaria para vigilar la aparición de síntomas nuevos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 36 Rumiación y pica

36.1 Trastorno de rumiación o mericismo

Chase B. Samsel, Heather J. Walter y David R. DeMaso

El **trastorno de rumiación** o **mericismo** consiste en la regurgitación repetida de los alimentos; la comida regurgitada puede volver a masticarse, volver a tragarse o escupirse, durante un periodo de, como mínimo, un mes tras un periodo de funcionamiento normal. La regurgitación es frecuente y tiene lugar a diario; no sucede durante el sueño. No se debe a una enfermedad gastrointestinal asociada u otras enfermedades (p. ej., reflujo gastroesofágico, estenosis pilórica). No acontece exclusivamente durante el curso de la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracón o el trastorno de la ingesta evitativa/restrictiva. Si los síntomas acontecen en el contexto de un trastorno del desarrollo intelectual o de otros trastornos del neurodesarrollo, han de ser de la gravedad suficiente para justificar una atención médica añadida.

La pérdida de peso y la incapacidad para alcanzar el peso esperado son características frecuentes entre los niños con trastorno de rumiación. En ocasiones, estos niños adoptan una posición característica, con la espalda estirada y arqueada y la cabeza colgando hacia atrás, al tiempo que hacen movimientos de succión con la lengua. En los bebés y en los individuos adultos con discapacidad intelectual, la conducta de rumiación parece tener una función de tranquilizarse o de autoestimularse. Se puede producir malnutrición en niños mayores y adultos, sobre todo si la regurgitación se asocia con una restricción en la ingestión de alimento (que puede estar dirigida a evitar la regurgitación en presencia de otras personas). En ocasiones, intentan disimular la conducta de regurgitación o evitan comer con más gente.

EPIDEMIOLOGÍA

En un principio se pensó que se trataba de un trastorno predominante en niños y en personas con discapacidad intelectual; sin embargo, también se ha descrito la rumiación en individuos sanos en cualquier momento

de la vida y puede ser pasado por alto en adolescentes. En niños por lo demás sanos, la rumiación aparece típicamente en el primer año de vida, entre los 3 y los 12 meses. El trastorno puede tener un curso episódico o puede ser constante hasta que se instaura el tratamiento. En los niños es habitual la remisión espontánea, pero puede prolongarse dando lugar a problemas de malnutrición potencialmente letales. Entre las complicaciones derivadas de la malnutrición también se encuentran el retraso del crecimiento y los efectos negativos sobre la capacidad de desarrollo y de aprendizaje.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los factores de riesgo del trastorno de rumiación en bebés y niños pequeños incluyen un problema de la relación con los cuidadores primarios, la ausencia de un entorno estimulante apropiado, el abandono, las situaciones vitales estresantes, una conducta aprendida reforzada por sensaciones placenteras, la distracción de las emociones negativas y el refuerzo involuntario (atención) de los cuidadores primarios. Los factores de riesgo de la rumiación en adolescentes son similares a los de edades más tempranas sumando también el género femenino y comorbilidad con depresión y ansiedad. El diagnóstico diferencial incluye las anomalías congénitas del sistema gastrointestinal, la estenosis pilórica, el síndrome de Sandifer, la gastroparesis, la hernia de hiato, la hipertensión intracraneal, los tumores diencefálicos, la insuficiencia adrenal y los errores congénitos del metabolismo. Los niños más mayores y los adultos con anorexia o bulimia nerviosa también pueden presentar conductas de regurgitación por la preocupación por engordar. El diagnóstico del trastorno de rumiación solo puede aplicarse cuando la gravedad del problema supera a la que suele asociarse a una enfermedad física concurrente o a un trastorno mental.

TRATAMIENTO

El primer paso del tratamiento consiste en un análisis conductual para determinar si el trastorno sirve como autoestimulación o está motivado socialmente. La conducta puede empezar como una autoestimulación pero, más tarde, se refuerza y perpetúa por la atención social que se le presta. El tratamiento conductual se centra principalmente en reforzar la corrección de la conducta alimentaria, así como en reducir al mínimo la atención prestada a la rumiación. Tanto la respiración diafragmática como la masticación de chicle posprandial han demostrado ser beneficiosas al utilizarse como respuestas competidoras. Las técnicas de condicionamiento aversivo (p. ej., la supresión brusca de la atención positiva, introducir sabores amargos/ácidos cuando regurgita) deben considerarse cuando la salud del niño corre un riesgo, pero pueden ser más razonables y útiles en adolescentes. Otras técnicas que han mostrado su utilidad en adolescentes son volver a tragar todo lo que han regurgitado, técnicas de intención paradójica y pruebas de comida progresivas guiadas.

El tratamiento conductual satisfactorio requiere que en la intervención participen los cuidadores primarios. Estos necesitan educación y asesoramiento sobre una respuesta adaptada a la conducta del niño, al igual que sobre un cambio de cualquier respuesta inadaptada. En la actualidad no se dispone de pruebas que respalden las intervenciones psicofarmacológicas en este trastorno. En casos más graves o intratables (p. ej., deshidratación grave, desnutrición) puede que sea necesario un programa intensivo de tratamiento médico-conductual integrado llevado a cabo en una unidad médica o médico-psiquiátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

36.2 Pica

Chase B. Samsel, Heather J. Walter y David R. DeMaso

La **pica** es un trastorno alimentario que se caracteriza por la ingesta persistente de sustancias no alimenticias sin valor nutritivo (p. ej., papel, jabón, yeso, carbón, tiza, madera, ceniza, pintura, tierra) durante un periodo de tiempo mínimo de un mes. La conducta alimentaria es inapropiada para el nivel del desarrollo (p. ej., la conducta normal de lactantes y niños muy pequeños de llevarse objetos a la boca) y, por tanto, se sugiere que el diagnóstico se haga a partir de los 2 años de edad. Esta conducta alimentaria no forma parte de un hábito respaldado por las convenciones culturales ni sociales. El diagnóstico de pica puede concurrir con cualquier otro trastorno alimentario.

EPIDEMIOLOGÍA

La pica puede presentarse en cualquier momento de la vida, pero es más habitual que aparezca durante la infancia. Parece ser más frecuente en pacientes con discapacidad intelectual o trastornos del espectro del autismo y, en menor grado, en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia. La prevalencia de la pica no está clara, aunque parece aumentar de forma correlativa al grado de discapacidad intelectual. En general, remite en la infancia, pero puede continuar durante la adolescencia y la edad adulta. La **geofagia** (ingesta de tierra) se asocia con el embarazo y no se considera una conducta anómala en algunas culturas (p. ej., en las sociedades rurales o preindustriales de algunas regiones de África y en la India). Los niños con pica corren un mayor riesgo de intoxicación por plomo (saturnismo), anemia ferropénica, alteraciones intestinales mecánicas, obstrucción intestinal, perforación intestinal, lesiones dentales y parasitosis. La pica puede ser letal dependiendo de las sustancias ingeridas.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se han propuesto numerosas etiologías, pero ninguna se ha demostrado; las causas varían desde las psicosociales hasta las físicas. Incluyen los déficits nutricionales (p. ej., de hierro, zinc, calcio), ámbitos socioeconómicos desfavorecidos (p. ej., exposición a la pintura con plomo), malos tratos y desamparo, desorganización familiar (p. ej., falta de supervisión), trastornos mentales, conductas aprendidas, un trastorno bioquímico subyacente (pero no determinado) y factores culturales y familiares. El diagnóstico diferencial incluye la anorexia nerviosa, el trastorno facticio y las autolesiones no suicidas en los trastornos de la personalidad. Solo se diagnosticará la pica de forma aislada en caso de que el trastorno de la alimentación sea lo bastante grave como para precisar asistencia médica añadida.

TRATAMIENTO

En general, para la pica está indicado un tratamiento conductual, social y médico combinado. Para desarrollar una estrategia de intervención eficaz en los casos de pica es importante comprobar si existe una situación de abandono y la supervisión familiar, junto con una valoración psiquiátrica, para detectar posibles trastornos mentales concurrentes o un retraso en el desarrollo. Las terapias conductuales, en concreto el análisis conductual aplicado en pacientes con discapacidad intelectual o trastornos del espectro del autismo, se muestran cada vez más útiles. Las secuelas relacionadas con el producto ingerido pueden requerir un tratamiento específico (p. ej., saturnismo, anemia ferropénica, parasitosis). La ingestión de cabello puede requerir una intervención médica o quirúrgica por un bezoar gástrico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 37
Trastornos y hábitos motores

Colleen A. Ryan, Heather J. Walter y David R. DeMaso

Los trastornos motores son un conjunto de síntomas psiquiátricos interrelacionados que se caracterizan por movimientos anómalos y fenómenos asociados. En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), entre los **trastornos motores** se incluyen los trastornos de tics, los de movimientos estereotipados y los del desarrollo de la coordinación. En este capítulo se explican los **trastornos de tics** (trastorno de la Tourette, de tics motores o vocales persistente, otros tics específicos/inespecíficos) y el **trastorno de movimientos estereotipados,** junto con hábitos. Aunque no se recogen como trastornos motores en el DSM-5, los **hábitos** representan un comportamiento motor repetitivo y, a menudo, problemático (p. ej., la succión del pulgar, el rechinar de dientes).

37.1 Trastornos de tics

Colleen A. Ryan, Heather J. Walter y David R. DeMaso

Los **trastornos de la Tourette (TT),** de **tics motores o vocales persistente (crónico) (TTP)** y de **tics transitorio** se caracterizan por tics involuntarios, rápidos, repetitivos, únicos o múltiples, que pueden ser motores y/o vocales/fónicos, con frecuencia fluctuantes pero que persisten durante más de un año desde su aparición (menos de un año en el caso del trastorno de tics transitorio) (tabla 37.1). El TTP se diferencia del TT en que el TTP se limita a tics motores o vocales (pero no se dan ambos), mientras que el TT presenta tanto tics motores como vocales en algún momento del curso de la enfermedad (aunque no necesariamente al mismo tiempo). Los trastornos de tics siguen un orden jerárquico (es decir, el TT seguido del TTP y este seguido del trastorno de tics transitorio), de forma que una vez que se diagnostica un trastorno de tics en un grado jerárquico, no se puede realizar un diagnóstico de una jerarquía menor. **Otros trastornos de tics específicos/inespecíficos** son presentaciones en las cuales los síntomas característicos de un trastorno de tics que causa un estrés significativo o una discapacidad importante pero no cumple todos los criterios para un tic u otros trastornos del neurodesarrollo.

DESCRIPCIÓN

Los **tics** son vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes y no rítmicos. Los *tics motores simples* (p. ej., parpadeo, torsiones del cuello, encogimientos de hombros, extensión de las extremidades) son movimientos rápidos y breves que afectan a un solo músculo o a unos pocos grupos musculares. Los *tics motores complejos* implican unos movimientos secuenciales y/o simultáneos producidos de forma relativamente coordinada que pueden parecer deliberados (p. ej., separarse el flequillo hacia atrás, dar golpecitos en el suelo con los pies, imitar los movimientos de otra persona [**ecopraxia**] o realizar gestos sexuales u obscenos [**copropraxia**]). Los *tics vocales simples* (p. ej., aclararse la garganta, sorber o toser) son sonidos y ruidos aislados y sin significado. Los *tics vocales complejos* implican palabras o expresiones reconocibles (p. ej., palabras parciales [sílabas], palabras fuera de contexto, coprolalia [palabras obscenas u ofensivas], **palilalia** [el paciente repite sus propios sonidos o palabras] o **ecolalia** [repetición de la última palabra o frase escuchada]).

Se han descrito fenómenos sensoriales (impulsos premonitorios) que preceden y desencadenan el impulso de realizar el tic. Los individuos con tics pueden suprimirlos durante periodos variables de tiempo, sobre todo cuando existen necesidades externas que ejercen cierta influencia, al estar profundamente concentrado en una tarea o actividad o durante el sueño. Con frecuencia los tics aparecen por sugestión y empeoran con la ansiedad, la excitación o la fatiga. Los padres describen un aumento en la frecuencia de los tics al final del día. Los estudios realizados no respaldan que la supresión voluntaria de los tics dé lugar a su empeoramiento por rebote.

Tabla 37.1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de los trastornos de tics

Nota: un tic es una vocalización o movimiento súbito, rápido, recurrente y no rítmico

TRASTORNO DE LA TOURETTE

A. Los tics motores múltiples y uno o más tics vocales han estado presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente de forma concurrente
B. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer tic
C. Comienza antes de los 18 años
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica)

TRASTORNO DE TICS MOTORES O VOCALES PERSISTENTE (CRÓNICO)

A. Los tics motores o vocales únicos o múltiples han estado presentes durante la enfermedad, pero no ambos a la vez
B. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer tic
C. Comienza antes de los 18 años
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica)
E. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette

Especificar si:
Solo con tics motores
Solo con tics vocales

TRASTORNO DE TICS TRANSITORIO

A. Tics motores y/o vocales únicos o múltiples
B. Los tics han estado presentes durante menos de un año desde la aparición del primer tic
C. Comienzo antes de los 18 años
D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., cocaína) o a otra afección médica (p. ej., enfermedad de Huntington, encefalitis posvírica)
E. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette o de trastorno de tics motores o vocales persistente (crónico)

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, (2013). American Psychiatric Association, p 81.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La aparición de los tics suele darse entre los 4 y los 6 años. La frecuencia de los tics tiende a crecer y decrecer con un pico de gravedad de los síntomas entre los 10 y los 12 años y con una notable disminución en la mayoría de los individuos (65%) alrededor de los 18- 20 años. Un pequeño porcentaje de sujetos padecerá un empeoramiento de los tics en la vida adulta. Es muy raro que aparezcan tics por primera vez en la edad adulta y, en este caso, se suelen asociar a la exposición a drogas o a lesiones del sistema nervioso central. Los tics se manifiestan de formas muy parecidas en todas las edades y, con el tiempo, ocurren cambios en los grupos musculares afectados y las vocalizaciones emitidas. Algunos individuos atraviesan periodos libres de tics que pueden durar entre semanas y meses.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de prevalencia de los tics para todos los grupos de edad oscilan entre el 6-18% en el caso de los niños y el 3-11% en las niñas; se estima que la tasa de TT es del 0,8%. En general, predominan los hombres entre los diagnosticados de TTP/TT, con una oscilación de 2:1 a 4:1 en la proporción entre géneros. Los estudios clínicos indican que las tasas son mayores entre los jóvenes blancos que entre los negros o los hispanos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se deben incluir los movimientos repetitivos de la infancia (tabla 37.2). Puede ser complicado distinguir los tics de las estereotipias. A pesar de que las **estereotipias** pueden imitar a los tics, estas consisten normalmente en movimientos rítmicos y su localización en el cuerpo y el tipo de movimiento no varían con el tiempo, lo que sí es típico de los tics. En el caso de tics con impulsos premonitorios, estos pueden ser difíciles de diferenciar de las **compulsiones**. También se debe realizar el diagnóstico diferencial con una serie de trastornos motores del desarrollo y benignos (p. ej., la tortícolis paroxística benigna, el síndrome de Sandifer, los temblores neonatales, las crisis de estremecimiento). Los tics pueden aparecer en distintas enfermedades neurológicas (p. ej., enfermedad de Wilson, neuroacantocitosis, síndrome de Huntington, varias lesiones cerebrales frontales subcorticales), pero no es frecuente que los tics sean la única manifestación de estas enfermedades.

Los individuos que desarrollen tics en el contexto de una decadencia del funcionamiento motor o cognitivo deben ser remitidos al neurólogo. Algunas sustancias/fármacos pueden empeorar los tics, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la lamotrigina y la cocaína. Si los tics aparecen relacionados temporalmente con el consumo de una sustancia o fármaco y desaparecen al interrumpir dicho consumo, es posible que exista una relación causal. Aunque lleva un tiempo siendo objeto de discusiones, no se ha podido demostrar en estudios controlados que los estimulantes empeoren los tics habitualmente.

COMORBILIDAD

Es frecuente la comorbilidad de varios trastornos psiquiátricos y, a menudo, tanto el paciente como su familia se preocupan más por la enfermedad acompañante que por los tics. Existe una asociación bidireccional entre el TTP/TT (sobre todo el TT) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), en la que el 20-60% de los pacientes con TT cumplen los criterios de TOC y el 20-40% de los pacientes con TOC refieren tics (fig. 37.1). El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) coexiste en un 50% de todos los niños con TTP/TT, pero las estimaciones realizadas a partir de los

Tabla 37.2 Movimientos repetitivos de la infancia

MOVIMIENTOS	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS EN LOS QUE APARECEN HABITUALMENTE
Tics	Vocalización o movimiento súbito, rápido, recurrente, no rítmico y estereotipado	Trastorno de tics transitorio, trastorno de la Tourette, trastorno de tics persistente
Distonía	Contracciones musculares involuntarias, mantenidas o intermitentes, que provocan contorsiones repetitivas y/o posturas anómalas	Gen *DYT1*, enfermedad de Wilson, distonía mioclónica, síntomas extrapiramidales provocados por bloqueantes dopaminérgicos
Corea	Movimientos en forma de sacudida involuntarios, aleatorios y rápidos, casi siempre de las extremidades proximales, que se encadenan de una articulación a otra. Los movimientos son bruscos, no repetitivos y arrítmicos, y pueden variar en frecuencia e intensidad	Corea de Sydenham, corea de Huntington
Estereotipias	Vocalizaciones o movimientos estereotipados, rítmicos y repetitivos que no varían con el tiempo	Autismo, trastorno de movimientos estereotipados, discapacidad intelectual
Compulsiones	Actividad o ejercicio mental repetitivo, excesivo y sin significado que la persona realiza para intentar evitar un malestar o una preocupación	Trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, trastorno dismórfico corporal, tricotilomanía, trastorno de excoriación
Mioclonía	Sacudidas musculares involuntarias a modo de descarga eléctrica que pueden afectar a una sola zona del cuerpo, a un lado del cuerpo o a todo el cuerpo; puede aparecer como una sacudida única o como sacudidas repetitivas	Hipo, mioclonías del sueño, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica juvenil, encefalopatías mitocondriales, trastornos metabólicos
Acatisia	Sensaciones desagradables de inquietud «interior», que a menudo provocan movimientos en un intento de reducir dichas sensaciones	Efectos adversos extrapiramidales de los bloqueantes dopaminérgicos; ansiedad
Conductas volitivas	Conductas que pueden ser impulsivas o causadas por el aburrimiento, como dar palmaditas a los compañeros o hacer ruidos (imitando a animales)	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno negativista desafiante, trastornos de integración sensorial

Adaptada de Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, et al: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with chronic tic disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(12):1341-1359, 2013.

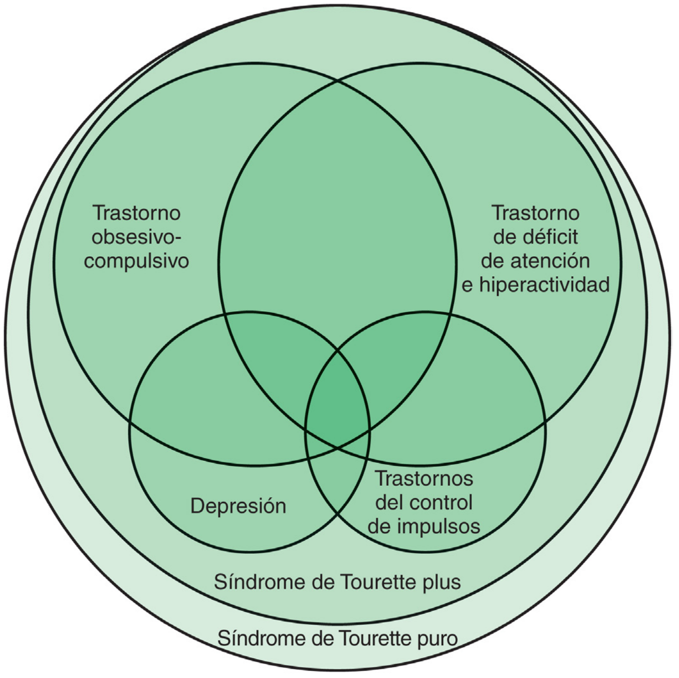

Fig. 37.1 **Representación esquemática del espectro conductual en el síndrome de la Tourette.** El tamaño de cada área es proporcional a la prevalencia estimada de los síntomas; la intensidad del color de fondo es proporcional a la complejidad de la presentación clínica. *(De Cavanna AE, Seri S: Tourette's syndrome.* BMJ *347:f4964, 2013.)*

pacientes derivados sugieren unas tasas mucho mayores (60-80%). El TTP/TT a menudo se acompaña de problemas conductuales como baja tolerancia a la frustración, arrebatos temperamentales y negativismo. Se han observado discapacidades del aprendizaje en más del 20% de estos pacientes.

También pueden concurrir ansiedad y depresión. Algunos pacientes con TTP/TT presentan signos de los trastornos del espectro del autismo (TEA); en tales casos se debe realizar una minuciosa valoración para determinar cuál de los dos trastornos es el principal.

ETIOLOGÍA

Se ha postulado que los tics aparecen como resultado de una alteración en el funcionamiento de las vías motoras del circuito corticoestriado-talamocortical, con afectación de los ganglios basales, la corteza estriada y los lóbulos frontales que se asocia a alteraciones en los sistemas de neurotransmisión mediados por dopamina, serotonina y noradrenalina. La predominancia de TTP/TT entre los hombres tal vez pueda achacarse a la influencia de las hormonas sexuales en el neurodesarrollo de estas vías motoras, lo que se refleja en los efectos antiandrogénicos provocados por el tratamiento del TT.

Los estudios familiares sugieren que existe un riesgo entre 10 y 100 veces mayor de TTP/TT entre los familiares de primer grado en comparación con la población general. Los estudios con gemelos también indican la existencia de un factor genético, con una concordancia para TTP/TT de aproximadamente el 80% entre gemelos monocigóticos y del 30% entre gemelos dicigóticos. Los estudios de asociación con ciertos genes y de vinculación no paramétrica no han demostrado que existan unos genes específicos susceptibles de provocar TTP/TT.

También se ha planteado la hipótesis de que ciertos mecanismos autoinmunes puedan tener alguna función en la etiología de ciertos trastornos de tics. Se ha utilizado la denominación de **trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infección por *Streptococcus*** (**PANDAS,** *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection*) para describir algunos casos de TOC y/o tics de aparición brusca en la infancia después de una infección por *Streptococcus.* El **síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico** (**PANS,** *Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*) se utiliza para describir un subtipo de TOC de inicio brusco en la infancia (en el que no es obligatoria la presencia de tics) sin que haya una asociación evidente con una infección previa por *Streptococcus,* lo que sugiere que puede haber otros agentes infecciosos causantes del trastorno. Además del diagnóstico de TOC y tics, se ha descrito que los niños con PANS/PANDAS presentan síntomas de ansiedad por separación, pesadillas, cambios de personalidad, conductas negativistas y un deterioro en las capacidades matemáticas y de escritura. Aunque algunos estudios sugieren que un antecedente infeccioso puede desarrollar el trastorno de tics, esto sigue estando en entredicho.

Se ha postulado la hipótesis de que el estrés premórbido puede actuar como factor de sensibilización en la patogenia del TT en individuos

susceptibles, al afectar los sistemas biológicos de respuesta al estrés como el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

SECUELAS

Muchos individuos con tics leves o moderados no sufren o sufren un mínimo malestar o deterioro funcional, o incluso pueden no ser conscientes de los tics. Incluso aquellos sujetos con tics de grado moderado o grave pueden padecer un deterioro funcional mínimo, aunque sí puede existir un malestar psicológico. De forma infrecuente, la presencia de tics puede originar aislamiento social, victimización social, incapacidad para trabajar o para asistir a la escuela o deteriorar la calidad de vida.

DETECCIÓN

Los pediatras deben descartar de forma rutinaria la presencia de movimientos y vocalizaciones anómalas. Como complemento a la detección verbal, algunas escalas de puntuación de síntomas de banda ancha de uso común, como la *Child Behavior Checklist* (CBCL) y la *Swanson, Nolan, and Pelham* (SNAP) incluyen preguntas específicas sobre tics. A menudo, la familia no se da cuenta de que el hecho de sorber, toser o parpadear con una frecuencia importante puede indicar la presencia de tics, y atribuye estas conductas a problemas médicos (p. ej., alergia, problemas visuales). Para distinguir los tics de estos problemas médicos se debe llevar a cabo una valoración minuciosa de su temporalidad, los factores desencadenantes y las características específicas. En caso de que no sea fácil diferenciarlos, se recomienda solicitar una interconsulta con un especialista del órgano implicado con formación pediátrica.

VALORACIÓN

Si la detección sugiere la presencia de un trastorno de tics, debe realizarse una valoración más global que incluya la edad de aparición, el tipo de tics, su frecuencia, los factores que los atenúan y que los exacerban y los antecedentes de tics en la familia. Se puede complementar la valoración utilizando escalas que puntúan los síntomas específicas para tics (p. ej., la *Motor Tic, Obsessions and Compulsions, Vocal Tic Evaluation Survey* [MOVES], la *Tic Self Report Scale,* la *Tourette's Disorder Scale,* el *Parent Tic Questionnaire* [PTQ] y la versión para padres de la *Child Tourette's Disorder Impairment Scale*). El médico puede valerse de instrumentos como la *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS), la *Tourette Syndrome Severity Scale* (TSSS) y la *Tourette Syndrome Global Scale* (TSGS) para valorar la gravedad de los tics.

En el caso de tics de nueva aparición debe realizarse un estudio médico completo, sobre todo si la presentación tiene un carácter brusco, atípico o se asocia a alteraciones en el estado mental. Se valorará la realización de pruebas de laboratorio (hemograma, función renal y hepática, análisis de hormonas tiroideas, y ferritina, junto con detección de drogas en orina en los adolescentes). Si aparecen nuevos síntomas o se exacerban los preexistentes de forma grave y repentina, el pediatra debe descartar la presencia de una infección aguda concurrente (cultivos, pruebas rápidas de detección de virus). No se recomienda la realización rutinaria de electroencefalograma ni pruebas de imagen cerebrales, sino que deben reservarse para pacientes en los que haya otros datos neurológicos que sugieran un síndrome de encefalitis autoinmune (encefalitis límbica). También debe estudiarse la posible presencia comórbida de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., TOC, TDAH, TEA).

TRATAMIENTO

La decisión de tratar los tics se toma en consenso con el niño y su familia y se fundamenta en el grado de deterioro o malestar que provoquen. Si la gravedad de los tics es mínima, tal vez no sea necesario intervenir más allá de la psicoeducación.

La **psicoeducación** debe constar de las presentaciones de los síntomas habituales, las implicaciones de los trastornos concomitantes, la evolución y el pronóstico y las opciones terapéuticas (entre las cuales se encuentra el no tratar). Se deben revisar los factores que exacerban y mitigan el tic de forma típica en el paciente. El médico puede dirigir a la familia y al paciente a páginas web informativas, como la de la Asociación del Síndrome de la Tourette en Estados Unidos (www.tourette.org).

Casi al 75% de los niños con TT/TTP se les aplica algún tipo de adaptación en clase (la más frecuente es ignorar los tics y permitir al paciente salir del aula cuando lo necesite). Tal vez sea necesario formalizar estos cambios en forma de adaptación curricular individual si el niño necesita una educación especial o un plan 504 si el paciente necesita adaptaciones en el plan de estudios regular**.**

Se tendrá en cuenta la derivación a un especialista en tratamiento conductual si los tics provocan un malestar o deterioro funcional. Las intervenciones conductuales con una base empírica más amplia son las **terapias de inversión del hábito (TIH)** y las **intervenciones globales del comportamiento para tics (CBIT,** *comprehensive behavioral intervention for tics*). Los componentes básicos de la TIH son entrenar la concienciación de los impulsos premonitorios y organizar una respuesta contra el impulso de realizar el tic (tabla 37.3). Basada en la TIH, la CBIT también incluye entrenamiento en relajación e intervenciones funcionales diseñadas para mitigar las situaciones que desencadenan tics. El tratamiento TIH/CBIT dura en general varios meses u 8-10 sesiones. En niños y adolescentes con TT, se ha visto que CBIT reduce de manera significativa la gravedad de los tics, comparada con la terapia educativa y de apoyo. Estos hallazgos se apoyan en un metaanálisis de terapia del comportamiento (TIH/CBIT) para TT, en el cual la terapia del comportamiento tiene un efecto de medio a grande comparada con las otras estrategias.

Tabla 37.3 Componentes del proceso de inversión del hábito
Aumentar la concienciación del hábito por parte del individuo
Descripción de la respuesta: el individuo debe describir el comportamiento con todo detalle al terapeuta al tiempo que lo escenifica frente al espejo
Detección de la respuesta: informar al individuo cada vez que realiza el comportamiento hasta que él se dé cuenta sin ayuda
Alerta precoz: hacer que el individuo practique el identificar los primeros signos del comportamiento.
Concienciación de la situación: hacer que el individuo describa todas las situaciones en las que puede aparecer el comportamiento
Enseñar una respuesta competitiva al hábito
La respuesta competitiva debe provocar una contracción isométrica de los músculos que intervienen en el hábito, mantenerse durante 3 minutos y ser socialmente discreta y compatible con las actividades habituales, pero incompatible con el hábito (p. ej., apretar el puño, agarrar y apretar un objeto). En el caso de los tics vocales y el tartamudeo, se usa como respuesta competitiva la relajación mediante inspiraciones profundas con exhalaciones ligeras antes de empezar a hablar
Mantener el cumplimiento
Repasar la inconveniencia del hábito: hacer un repaso individual detallando todos los problemas que conlleva el comportamiento
Procedimiento de apoyo social: los familiares y amigos alaban al individuo cuando observan un periodo libre del hábito
Manifestación en público: el individuo demuestra a los demás que es capaz de controlar el comportamiento en aquellas situaciones en que se producía con anterioridad
Facilitar la generalización: proceso de ensayo simbólico
Para cada situación identificada en el proceso de concienciación de la situación, el individuo se imagina a sí mismo iniciando el comportamiento y deteniéndose para realizar la respuesta competitiva

De Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, et al, editors: *Developmental-behavioral pediatrics,* ed 4. Philadelphia 2009, Elsevier/Saunders, p 639.

Se valorará el uso de fármacos en caso de que los tics produzcan un deterioro grave en la calidad de vida o en el caso de que existan enfermedades psiquiátricas asociadas. Los únicos fármacos aprobados por la U. S. Food and Drug Administration (FDA) para tratar el TT en niños y adolescentes son dos antipsicóticos de primera generación (típicos) (haloperidol, pimocida) y un antipsicótico de segunda generación (atípico) (aripiprazol). Los alfa-agonistas (clonidina, guanfacina) también se consideran fármacos de primera línea porque presentan un perfil de efectos secundarios más favorable que los antipsicóticos de primera o segunda generación (v. cap. 33).

Tanto los antipsicóticos como los alfa-agonistas tienen un efecto beneficioso significativo comparado con placebo en el tratamiento farmacológico del trastorno de tics. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los antipsicóticos de primera o segunda generación testados.

Los niños con trastornos de tics pueden mejorar con ISRS pautados para tratar un TOC, ansiedad o depresión asociados. Se puede potenciar el efecto del ISRS con un antipsicótico atípico en aquellos pacientes con tics asociados a TOC que no respondan de forma suficiente al ISRS. La presencia de tics no excluye el uso de estimulantes para tratar un TDAH asociado. No obstante, se debe realizar una estrecha supervisión para detectar la posible exacerbación de los tics durante el tratamiento con estimulantes. No son raros los ataques de ira y cólera entre los jóvenes con tics (hasta el 80% de los pacientes remitidos al especialista). Pueden ser de utilidad las terapias conductuales (TCC, entrenamiento conductual de los padres) para controlar la ira. No se han realizado estudios controlados en jóvenes con trastornos de tics que sufran ataques de ira. Tampoco existen suficientes datos científicos rigurosos

que respalden el uso de la estimulación cerebral profunda, la estimulación magnética repetitiva o los complementos dietéticos para tratar el TT o TTP.

37.2 Trastorno de movimientos estereotipados

Colleen A. Ryan, Heather J. Walter y David R. DeMaso

En el DSM-5 se define el **trastorno de movimientos estereotipados (TME)** como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un comportamiento motor repetitivo, aparentemente guiado y sin objetivo *(estereotipia)* que interfiere en las actividades sociales, académicas o de otro tipo, y que puede provocar autolesiones. El TME aparece al principio del desarrollo (antes de los 3 años de edad), los síntomas no se pueden atribuir a los efectos psicológicos de ninguna sustancia ni afección neurológica y no se explican mejor por otro trastorno del neurodesarrollo o mental. Se considera que el trastorno es *leve* si los síntomas quedan fácilmente anulados mediante estímulos sensoriales o distracciones, y *grave* si hacen falta medidas de supervisión y protección continuas para evitar que el paciente se lesione; se considera *moderada* la situación entre leve y grave.

DESCRIPCIÓN

Son ejemplos de movimientos estereotipados las sacudidas de manos, balancear el cuerpo, dar cabezazos, morderse y golpearse a sí mismo. La presentación depende de la naturaleza del movimiento estereotipado y del grado de conciencia que el niño tiene de su conducta. En los niños que se desarrollan con normalidad, los movimientos repetitivos desaparecen cuando se presta atención al movimiento o cuando se les distrae para que no los realicen. En los niños con discapacidad intelectual, el comportamiento puede no responder igual de bien a estos intentos. El comportamiento se manifiesta con un patrón exclusivo en cada individuo. Los movimientos estereotipados pueden producirse muchas veces durante un mismo día, variando el tiempo transcurrido entre una repetición y otra desde pocos segundos hasta varios minutos o más. Los comportamientos pueden aparecer en múltiples contextos, como en estados de excitación, estrés, fatiga o aburrimiento.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Habitualmente, los movimientos estereotipados comienzan en los tres primeros años de vida. En el caso de los niños que desarrollan estereotipias motoras complejas, casi todos tienen síntomas antes de los 24 meses. En la mayor parte de los niños que se desarrollan con normalidad, los movimientos desaparecen con el tiempo. En los sujetos con discapacidad intelectual, los comportamientos estereotipados pueden durar años, aunque el patrón de movimientos puede ir variando.

EPIDEMIOLOGÍA

Los movimientos estereotipados *simples* son normales durante el desarrollo en los niños pequeños. Algunos niños pueden golpearse la cabeza en el colchón mientras se duermen o pueden sentarse y balancearse cuando se aburren o están hiperestimulados. Los hábitos autolesivos como morderse o darse cabezazos pueden aparecer hasta en el 25% de los niños con un desarrollo normal (más frecuente durante las rabietas), pero *casi siempre* se asocian con un retraso en el desarrollo si se producen en niños mayores de 5 años. Los movimientos estereotipados *complejos* son mucho menos frecuentes (aparecen en el 3-4% de los niños). Entre el 4% y el 16% de los individuos con discapacidad intelectual desarrollan movimientos estereotipados.

COMORBILIDAD

Los movimientos estereotipados son una manifestación habitual en una serie de trastornos neurogenéticos como los síndromes de Lesch-Nyhan, Rett, X frágil, Cornelia de Lange y Smith-Magenis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Según el DSM-5, los movimientos estereotipados deben diferenciarse de un desarrollo normal, de los TAE, de los trastornos de tics, del TOC y de otras enfermedades neurológicas y médicas. Los movimientos estereotipados simples que aparecen en el contexto de un desarrollo típico suelen resolverse con la edad. Los movimientos estereotipados pueden ser una manifestación de TAE, pero el TME no presenta la deficiencia en la comunicación social característica de los TAE. Si existe un TAE, solo se puede diagnosticar un TME si aparece una conducta autolesiva o si los comportamientos estereotipados son lo suficientemente graves como para que se conviertan en el objetivo principal del tratamiento. Normalmente, el TME aparece a una edad más temprana que los trastornos de tics, y los movimientos siguen un patrón fijo. El TME se diferencia del TOC por la ausencia de obsesiones, así como por la naturaleza de los comportamientos repetitivos, que son deliberados (en respuesta a las obsesiones). El diagnóstico de los movimientos estereotipados requiere excluir los hábitos, manierismos, discinesias paroxísticas y la corea hereditaria benigna. Se debe realizar una anamnesis y exploración neurológica para detectar posibles características indicativas de otras afecciones, como la mioclonía, la distonía y la corea.

ETIOLOGÍA

Existe un posible vínculo evolutivo entre los comportamientos anómalos de acicalamiento y una experiencia humana temprana con la adversidad. Las zonas del cerebro implicadas en este modelo (p. ej., la amígdala, el hipocampo) son las mismas implicadas en guiar la experiencia humana a través de estados emocionales impredecibles provocados por la ansiedad, y también lo están las zonas (p. ej., núcleo accumbens) que se asocian al placer y a la búsqueda de recompensas. Esto último deriva de la hipótesis de que los individuos experimentan un cierto grado de gratificación al realizar el comportamiento.

El aislamiento social con estimulación insuficiente (p. ej., abandono grave) es un factor de riesgo para la autoestimulación, que puede derivar en estereotipias, sobre todo los balanceos o giros repetitivos. El estrés ambiental puede desencadenar conductas estereotipadas. El comportamiento autolesivo repetitivo puede ser un fenotipo conductual de ciertos síndromes neurogenéticos (p. ej., síndromes de Lesch-Nyhan, Rett y Cornelia de Lange). Un funcionamiento cognitivo reducido también se asocia a un mayor riesgo de conductas estereotipadas.

TRATAMIENTO

El planteamiento inicial para ayudar a los niños con estereotipias leves es que los padres ignoren la conducta no deseada, animen comportamientos sustitutivos y no transmitan su preocupación al niño. Estas conductas pueden desaparecer al pasar el tiempo y al dejar de prestarles atención en niños pequeños. Sin embargo, en niños con discapacidad intelectual o TEA, las estereotipias pueden ser más resistentes al tratamiento que en los niños con un desarrollo típico, y pueden requerir la intervención de un psicólogo conductual, de un pediatra especialista en desarrollo del comportamiento o de un psiquiatra especialista en niños y adolescentes para que reciban tratamiento conductual y psicofarmacológico. El pediatra debe sospechar y descartar la existencia de una situación de abandono, que podría estar asociada a un balanceo o giro repetitivos o a otros movimientos estereotipados.

La terapia conductual constituye el pilar central del tratamiento, y se sirve de una serie de estrategias como la TIH, el entrenamiento de la relajación, la autosupervisión, el control de contingencia, las respuestas competitivas y la práctica negativa. También se debe modificar el entorno para reducir el riesgo de lesiones en los pacientes con conductas autolesivas.

Los fármacos antipsicóticos parecen tener cierta utilidad en la reducción de movimientos estereotipados en jóvenes con TAE. En los pacientes con ansiedad o conductas obsesivo-compulsivas, y que estén siendo tratados con ISRS, se puede apreciar una mejoría en los movimientos estereotipados.

HÁBITOS

Los **hábitos** consisten en una acción o en un patrón de comportamiento que se repite con frecuencia. Son frecuentes en la infancia y pueden ser desde comportamientos normalmente benignos y transitorios (p. ej., succión del pulgar, morderse las uñas) a más problemáticos (p. ej., tricotilomanía, bruxismo). En el DSM-5, los hábitos no constituyen una categoría diagnóstica, porque no se consideran trastornos al no provocar un malestar clínicamente significativo ni un deterioro funcional. Debido a su eficacia, la TIH se considera el tratamiento de primera elección (v. tabla 37.3).

Succión del pulgar

La succión del pulgar es normal en la infancia y hasta en el 25% de los niños de 2 años y en el 15% de los niños de 5 años. La succión del pulgar más allá de los 5 años puede asociarse a secuelas (p. ej., paroniquia, mordida abierta anterior). Como ocurre con otros patrones de comportamientos rítmicos, la succión del pulgar tiene un efecto tranquilizador. El tratamiento conductual básico suele ser eficaz; un ejemplo consiste en animar a los padres a ignorar la succión del pulgar y que ensalcen otros comportamientos sustitutivos en el niño. También se puede considerar usar recordatorios y refuerzos sencillos, como darle al niño una pegatina (u otro tipo de recompensa) por cada periodo de tiempo estipulado que pase sin succionar el pulgar. En casos raros, parte del tratamiento puede ser poner aparatos mecánicos en el pulgar o en la boca o sustancias amargas en el pulgar para prevenir la succión del dedo.

Bruxismo

El bruxismo o rechinar de dientes es un problema frecuente (5-30% de los niños); puede empezar durante los cinco primeros años de vida y asociarse con ansiedad diurna. El bruxismo persistente puede manifestarse como un síndrome de la articulación temporomandibular o dolor muscular. El bruxismo no tratado puede asociarse a problemas de oclusión dental. Ayudar al niño a encontrar medios para reducir la ansiedad puede aliviar el problema; la hora de acostarse puede ser un momento de mayor relajación leyendo o contándole un cuento y permitiendo al niño que hable de sus miedos. También son útiles los elogios y otro tipo de apoyo emocional. El bruxismo persistente requiere la derivación del niño al dentista dado el riesgo de alteraciones de la oclusión dental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 38

Trastornos de ansiedad

David R. Rosenberg
y Jennifer A. Chiriboga

Definida como miedo o aprensión, la **ansiedad** no se considera patológica, se da durante toda la vida y puede ser una conducta adaptativa (p. ej., la ansiedad percibida durante un accidente de tráfico). La ansiedad tiene un componente cognitivo-conductual, expresado a través de la preocupación y el recelo, y un componente fisiológico, mediado por el sistema nervioso vegetativo. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por una **ansiedad patológica,** en la que el síntoma llega a ser discapacitante, interfiere con las interacciones sociales, el desarrollo y el logro de objetivos o con la calidad de vida, y puede traducirse en una baja autoestima, un retraimiento social y la falta de obtención de logros académicos. La edad media de aparición de los trastornos de ansiedad son los 11 años. El diagnóstico de un trastorno de ansiedad particular en un niño requiere que origine una interferencia sustancial en el funcionamiento psicosocial y académico u ocupacional del niño, que puede tener lugar incluso con la presencia de síntomas subumbrales que no cumplen los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª edición* (DSM-5). La ansiedad puede manifestarse físicamente mediante pérdida de peso, palidez, taquicardia, temblor, calambres, parestesias, hiperhidrosis, rubor, hiperreflexia y dolor abdominal.

Los trastornos de ansiedad de separación (TAS), la fobia social de inicio en la infancia o el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), las fobias, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno de pánico (TP) se definen por la presencia de una ansiedad difusa o específica, con frecuencia relacionada con situaciones o indicios predecibles. Los trastornos de ansiedad son los procesos psiquiátricos más habituales de la infancia; afectan al 5-18% de todos los niños y adolescentes, con tasas de prevalencia comparables a las de enfermedades como el asma y la diabetes. Con frecuencia, los trastornos de ansiedad son comórbidos con otros trastornos psiquiátricos y médicos (incluido un segundo trastorno de ansiedad); es habitual un deterioro sustancial del funcionamiento diario. En la adolescencia, los altos niveles de miedo también son un factor de riesgo significativo para experimentar episodios posteriores de depresión mayor en la edad adulta. La ansiedad y el trastorno depresivo en la adolescencia predicen un mayor riesgo de síntomas de ansiedad y depresión (incluidos los intentos de suicidio) en la vida adulta, lo que destaca la necesidad de diagnosticar y tratar precozmente estos trastornos no documentados lo suficiente, aunque prevalentes.

Puesto que la ansiedad es un fenómeno normal y, cuando su activación es alta, estrechamente asociada con discapacidad, es preciso que el pediatra sea capaz de diferenciar entre la ansiedad normal y la ansiedad anormal a lo largo del desarrollo del niño (fig. 38.1 y tabla 38.1). La ansiedad tiene una progresión del desarrollo identificable para la mayoría de niños; la mayor parte de lactantes manifiestan recelo o ansiedad ante desconocidos, lo que se detecta hacia los 7-9 meses de edad. En alrededor del 10-15% de la población, a los 12 meses de edad, es evidente una **inhibición conductual** ante los desconocidos (retraimiento o expresión de temor ante nuevos estímulos asociados a una vigilancia fisiológica), que es moderadamente estable. La mayoría de niños que muestran una inhibición conductual no presentan niveles de ansiedad patológicos. Los antecedentes familiares de trastornos de ansiedad y la preocupación o implicación excesiva de la madre predicen más tarde una ansiedad clínicamente significativa en lactantes, que manifiestan una inhibición desde un punto de vista conductual. El lactante que está excesivamente inquieto y resulta difícil de tranquilizar durante las visitas pediátricas requiere un seguimiento en busca de signos de niveles crecientes de ansiedad.

En general, los niños en edad preescolar manifiestan temores específicos relacionados con la oscuridad, los animales y situaciones imaginarias, además de la ansiedad de separación normativa. En general, la preocupación

Tabla 38.1	Diagnóstico diferencial de los trastornos de ansiedad
Timidez	
Abuso de sustancias	
Síndrome de abstinencia	
Hipertiroidismo	
Arritmias	
Feocromocitoma	
Mastocitosis	
Síndrome carcinoide	
Anafilaxia	
Angioedema hereditario	
Lupus	
Encefalitis autoinmune	
Trastorno dismórfico corporal	
Trastorno del espectro autista	
Trastorno depresivo mayor	
Trastorno delirante	
Trastorno negativista desafiante	
Afectación médica embarazosa	

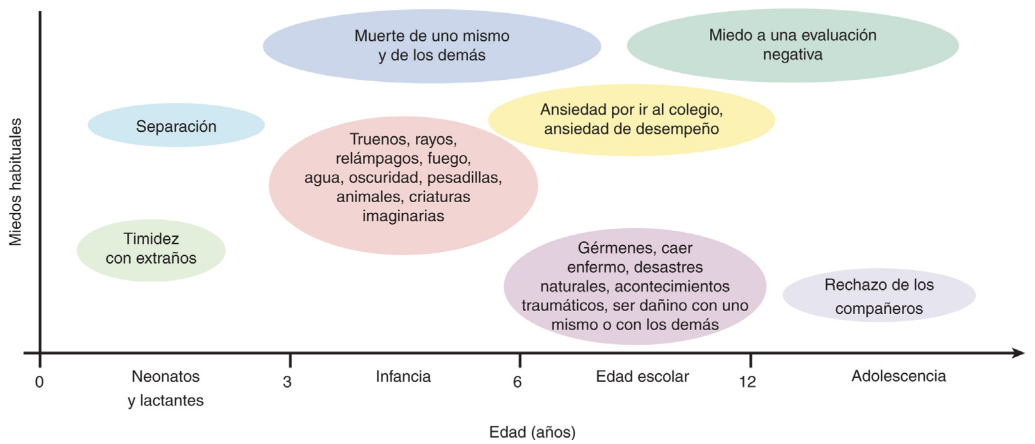

Fig. 38.1 Miedos habituales durante la infancia y la adolescencia. *(De Craske MG, Stein MB: Anxiety.* Lancet *388:3048–3058, 2016.)*

por el orden y las rutinas (el fenómeno de «en su punto o lugar justo») suele adoptar una cualidad de ansiedad en niños en edad preescolar. Para ayudar al niño a través de este periodo, suele ser suficiente que el pediatra tranquilice a los padres. Aunque la mayoría de niños en edad escolar abandonan los temores imaginarios de la primera infancia, algunos los reemplazan por temores relacionados con las lesiones o heridas corporales u otras preocupaciones (tabla 38.2). En la adolescencia, es frecuente la preocupación general por el rendimiento en la escuela y acerca de la capacidad social, que remite cuando el adolescente madura.

Los factores genéticos o temperamentales contribuyen más al desarrollo de algunos trastornos de ansiedad, mientras que los factores ambientales se relacionan directamente con la causa de otros. En particular, la inhibición conductual parece ser una tendencia hereditaria y se relaciona con la fobia social, la ansiedad generalizada y el mutismo selectivo. El TOC y otros trastornos asociados con conductas similares al TOC, como el síndrome de la Tourette y otros trastornos de tics, tienen tendencia a asociarse a un alto riesgo genético (v. cap. 37.1). Los factores ambientales, como el vínculo paternofilial y la exposición a un trauma, contribuyen más al trastorno de ansiedad de separación y al TEPT. Un trastorno de ansiedad en los progenitores se asocia a mayor riesgo de dicho trastorno en los hijos. En pacientes con síntomas de ansiedad se han descrito diferencias en el tamaño de la amígdala y el hipocampo.

El **trastorno de ansiedad de separación** es uno de los trastornos de ansiedad pediátrica más frecuentes, con una prevalencia del 3,5-5,4%. En alrededor del 30% de los niños que se presentan en una clínica ambulatoria por trastornos de ansiedad se detecta un TAS como diagnóstico primario. La ansiedad de separación es normal desde un punto de vista del desarrollo cuando se inicia hacia los 10 meses de edad y disminuye progresivamente a los 18 meses. A los 3 años de edad, la mayoría de niños pueden aceptar la ausencia temporal de la madre o del cuidador primario.

El TAS es más frecuente en niños prepúberes, con una edad media de inicio de 7,5 años. En general, afecta más a niñas que a niños. Se caracteriza por preocupaciones no realistas y persistentes relacionadas con la separación del hogar o con una importante figura de apego. Las preocupaciones incluyen las posibles lesiones del niño afectado o de su cuidador primario, la resistencia a ir a la escuela o a acostarse sin tener a los padres junto a él, la evitación persistente de permanecer solo, pesadillas relacionadas con temas de separación, numerosos síntomas somáticos y problemas relacionados con un sufrimiento subjetivo. El primer signo clínico no aparece hasta el tercer o el cuarto curso de primaria, en general, después de unas vacaciones o un periodo en el que el niño ha permanecido en el hogar debido a una enfermedad, o cuando la estabilidad de la estructura familiar ha sido amenazada por una enfermedad, un divorcio u otro factor de estrés psicosocial.

Los síntomas varían en función de la edad del niño: los niños menores de 8 años suelen manifestar rechazo a la escuela y un temor excesivo a que a sus padres les ocurra algo malo; los niños de 9-12 años manifiestan una ansiedad excesiva cuando se les separa de un progenitor; y los de 13-16 años suelen manifestar rechazo a la escuela y síntomas físicos. Es más probable que el TAS se desarrolle en niños con menores niveles de madurez psicosocial. A menudo, los padres son incapaces de manifestar una actitud de firmeza obligando al niño a volver a la escuela. Las madres de niños con TAS suelen tener antecedentes de trastorno de ansiedad. En estos casos, es preciso que el pediatra efectúe un examen de cribado en busca de depresión o ansiedad en los progenitores. Con frecuencia, antes de que el TAS y el rechazo concomitante a la escuela puedan tratarse con éxito es necesaria la derivación para un tratamiento de los padres o una terapia familiar.

La comorbilidad es habitual en el trastorno de ansiedad de separación. En niños con trastornos de tics y ansiedad comórbidos, el TAS se asocia especialmente a la gravedad de los tics. El TAS es una variable pronóstica de inicio precoz de un TP. Los niños con TAS, comparados con aquellos sin él, tienen tres veces más probabilidades de desarrollar un TP en la adolescencia.

Cuando un niño describe una ansiedad grave aguda recurrente, a menudo es necesaria la prescripción de una medicación antidepresiva o ansiolítica. Los estudios clínicos controlados que han examinado los antidepresivos tricíclicos (ATC, imipramina) y las benzodiacepinas (clonacepam) demuestran que estos fármacos no suelen ser eficaces. Los datos respaldan el uso de un tratamiento cognitivo-conductual (TCC), junto con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (v. cap. 33, tabla 33.4). Los efectos secundarios del tratamiento con ISRS, incluida la ideación suicida y homicida, son infrecuentes. El TCC de manera aislada se asocia con menos insomnio, cansancio, sedación y nerviosismo que el ISRS. La combinación de un ISRS con un TCC podría ser la mejor estrategia para obtener una respuesta positiva. El tratamiento a largo plazo con un ISRS puede conferir beneficios adicionales.

La **fobia social de inicio en la infancia (trastorno de ansiedad social)** se caracteriza por una ansiedad excesiva en ámbitos sociales (incluida la presencia de niños desconocidos o adultos desconocidos) o en situaciones de funcionamiento o acción, que da lugar al aislamiento social, y se asocia con miedo al escrutinio por parte de los demás y al temor a hacer algo embarazoso (tabla 38.3). El temor a los ámbitos sociales también puede detectarse en otros trastornos como el de ansiedad generalizada. La evitación o el escape de la situación suele disipar la ansiedad en la **fobia social,** a diferencia del TAG, donde la preocupación persiste.

Con frecuencia, los niños y adolescentes con fobia social mantienen el deseo de implicación con su familia y otros niños conocidos. Cuando es grave, la ansiedad puede manifestarse en forma de crisis de pánico. La fobia social se asocia con una disminución de la calidad de vida y con una mayor probabilidad de haber tenido que repetir como mínimo un curso; el 38% de los pacientes no obtienen el bachillerato. Su inicio suele acontecer durante la adolescencia, o un poco antes, y es más frecuente en niñas. Es habitual encontrar antecedentes familiares de fobia social o timidez extrema. Alrededor del 70-80% de los pacientes con fobia social presenta, como mínimo, un trastorno psiquiátrico comórbido. La mayoría de los pacientes tímidos no sufren fobia social.

El tratamiento de elección de la fobia social es la **terapia de efectividad social para niños**, sola o junto con un ISRS (v. tabla 33.4). Los ISRS y la terapia de efectividad social son superiores al placebo en la reducción del sufrimiento social y la evitación conductual y en un aumento del funcionamiento general. La terapia de efectividad social puede ser mejor que un ISRS en la reducción de estos síntomas. Esta terapia, pero no los ISRS, puede ser superior al placebo en la mejoría de las habilidades sociales, la disminución de la ansiedad en interacciones sociales específicas y el aumento de la capacidad social. Los ISRS producen un efecto máximo a las 8 semanas; la terapia de efectividad social proporciona una mejoría continuada durante 12 semanas. La combinación de un ISRS y un tratamiento cognitivo-conductual es superior a cualquiera de ambos solo en la reducción de la gravedad de la ansiedad en niños con fobia social y otros trastornos de ansiedad. Para el tratamiento de la fobia social también se administran bloqueadores β-adrenérgicos, en particular en el subtipo con ansiedad de funcionamiento y miedo a salir a escena. Los bloqueadores β no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la fobia social.

Tabla 38.2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la fobia específica

A. Miedo o ansiedad intensa por un objeto o situación específica (p. ej., volar, alturas, animales, administración de una inyección, ver sangre).
Nota: En los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados o aferrarse
B. El objeto o la situación fóbica casi siempre provoca miedo o ansiedad inmediata
C. El objeto o la situación fóbica se evita o resiste activamente con miedo o ansiedad intensa
D. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantea el objeto o la situación específica y al contexto sociocultural
E. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses
F. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento
G. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el miedo, la ansiedad o la evitación de situaciones asociadas a síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes (como en la agorafobia), objetos o situaciones relacionados con obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático), dejar el hogar o separación de las figuras de apego (como en el trastorno de ansiedad por separación), o situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social)

Especificar si:
Codificar basándose en el estímulo fóbico:
Animal (p. ej., arañas, insectos, perros)
Entorno natural (p. ej., alturas, tormentas, agua)
Sangre-inyección-herida (p. ej., agujas, procedimientos médicos invasivos)
Situacional (p. ej., avión, ascensor, sitios cerrados)
Otra (p. ej., situaciones que puedan derivar en ahogo o vómitos; en niños, p. ej., sonidos ruidosos o personajes disfrazados)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, (2013). American Psychiatric Association, pp 197–198.

Tabla 38.3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de ansiedad social (fobia social)

A. Miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones sociales en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas. Algunos ejemplos son las interacciones sociales (p. ej., mantener una conversación, reunirse con personas extrañas), ser observado (p. ej., comiendo o bebiendo) y actuar delante de otras personas (p. ej., dar una charla)
B. El individuo tiene miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que se valoren negativamente (es decir, que lo humillen o avergüencen, que se traduzca en rechazo o que ofenda a otras personas)
C. Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad
Nota: en los niños, el miedo o la ansiedad se puede expresar con llanto, rabietas, quedarse paralizados, aferrarse, encogerse o el fracaso de hablar en situaciones sociales
D. Las situaciones sociales se evitan o resisten con miedo o ansiedad intensa
E. El miedo o la ansiedad son desproporcionados a la amenaza real planteada por la situación social y al contexto sociocultural
F. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses
G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento
H. El miedo, la ansiedad o la evitación no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica
I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explican mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el trastorno de pánico, el trastorno dismórfico corporal o un trastorno del espectro autista
J. Si existe otra enfermedad (p. ej., enfermedad de Parkinson, obesidad, desfiguración debida a quemaduras o lesiones), el miedo, la ansiedad o la evitación deben estar claramente no relacionados con esta o ser excesivos

Especificar si:
Solo actuación: si el miedo se limita a hablar o actuar en público

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 202-203.

El **rechazo a la escuela,** que afecta a alrededor del 1-2% de los niños, se asocia con ansiedad en un 40-50% de los casos, depresión en un 50-60% y conducta oposicional en el 50%. Los niños ansiosos de menor edad que rechazan ir a la escuela tienen más probabilidades de experimentar un trastorno de ansiedad de separación, mientras que los más mayores suelen rechazar la escuela debido a la fobia social. Son frecuentes los síntomas somáticos, en especial el dolor abdominal y las cefaleas. En la relación padres-hijo puede tener lugar una tensión cada vez mayor u otros indicadores de desorganización familiar (violencia doméstica, divorcio u otros factores estresantes importantes) que contribuyen al rechazo a la escuela.

El tratamiento del rechazo a la escuela requiere un entrenamiento en el control de los padres y una terapia familiar. Siempre está indicado trabajar con el personal de la escuela; los niños ansiosos suelen requerir una atención especial de maestros, consejeros o enfermeras escolares. Se entrena a los padres para que manden a su hijo a la escuela sin perder la calma y lo recompensen por cada día lectivo completado. En los casos de rechazo continuado, está indicada la derivación a un psiquiatra y a un psicólogo especialista en niños y adolescentes. Puede ser útil el tratamiento con un ISRS. Los niños pequeños con síntomas afectivos tienen un buen pronóstico, mientras que en los adolescentes cuyo inicio es más insidioso o con síntomas somáticos sustanciales se establecerá un pronóstico más cauteloso.

El **mutismo selectivo** se conceptúa como un trastorno que se superpone a la fobia social. Los niños con mutismo selectivo hablan casi exclusivamente en su hogar, aunque son reacios a hacerlo en otros ámbitos, como la escuela, la guardería o incluso en casa de familiares. El mutismo debe haber existido durante al menos un mes. Con frecuencia, la presencia de uno o más factores de estrés, como una nueva clase o los conflictos con los padres o hermanos, hace que un niño ya de por sí tímido se vuelva reacio a hablar. Puede ser útil obtener una anamnesis del uso normal del lenguaje en, al menos, una situación para descartar un trastorno de la comunicación (trastorno de la fluidez), una enfermedad neurológica o un trastorno pervasivo del desarrollo (autismo, esquizofrenia) como causa del mutismo. La fluoxetina combinada con tratamiento conductual es eficaz para niños cuya conducta en la escuela se ve seriamente limitada por sus síntomas (v. cap. 52). También pueden ser útiles otros ISRS.

Tabla 38.4 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de pánico

A. Ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico es la aparición súbita de miedo intenso o de malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y durante este tiempo se producen cuatro (o más) de los síntomas siguientes:
Nota: la aparición súbita se puede producir desde un estado de calma o desde un estado de ansiedad
1. Palpitaciones, golpeteo del corazón o aceleración de la frecuencia cardíaca
2. Sudoración
3. Temblor o sacudidas
4. Sensación de dificultad para respirar o de asfixia
5. Sensación de ahogo
6. Dolor o molestias en el tórax
7. Náuseas o malestar abdominal
8. Sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo
9. Escalofríos o sensación de calor
10. Parestesias (sensación de entumecimiento o de hormigueo)
11. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo)
12. Miedo a perder el control o de «volverse loco»
13. Miedo a morir

Nota: se pueden observar síntomas específicos de la cultura (p. ej., acúfenos, dolor de cuello, dolor de cabeza, gritos o llanto incontrolable). Estos síntomas no cuentan como uno de los cuatro síntomas requeridos
B. Al menos a uno de los ataques le ha seguido al mes (o más) uno o los dos hechos siguientes:
1. Inquietud o preocupación continua acerca de otros ataques de pánico o de sus consecuencias (p. ej., pérdida de control, tener un ataque de corazón, «volverse loco»)
2. Un cambio significativo de mala adaptación en el comportamiento relacionado con los ataques (p. ej., comportamientos destinados a evitar los ataques de pánico, como evitación del ejercicio o de las situaciones no familiares)
C. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo, trastornos cardiopulmonares)
D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., los ataques de pánico no se producen únicamente en respuesta a situaciones sociales temidas, como en el trastorno de ansiedad social; en respuesta a objetos o situaciones fóbicas concretas, como en la fobia específica; en respuesta a obsesiones, como en el trastorno obsesivo-compulsivo; en respuesta a recuerdos de sucesos traumáticos, como en el trastorno de estrés postraumático; o en respuesta a la separación de figuras de apego, como en el trastorno de ansiedad por separación)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 208-209.

El **trastorno de pánico** es un síndrome de episodios separados, recurrentes, de miedo o malestar acusado, en los que los pacientes experimentan un inicio súbito de síntomas físicos y psicológicos, denominados *crisis de pánico* (tabla 38.4). Los síntomas físicos pueden incluir palpitaciones, sudación, temblor, disnea, mareo, dolor torácico y náuseas. Los niños pueden presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda sin fiebre, sibilancias o estridor, lo que descarta una causa orgánica de la dificultad respiratoria. Los síntomas psicológicos asociados incluyen el temor a la muerte, a una «desgracia» inminente, la pérdida del control, una preocupación persistente acerca de experimentar crisis futuras y la evitación de los ámbitos donde han acontecido las crisis (agorafobia, tabla 38.5).

El TP es poco frecuente antes de la adolescencia, con una edad máxima de inicio de 15-19 años, y afecta con más frecuencia a niñas que a niños. La prevalencia del TP después de la adolescencia es del 1-2%. El de inicio precoz y el de inicio en el adulto no difieren en la gravedad de los síntomas o del funcionamiento social. El TP de inicio precoz se asocia a una mayor comorbilidad, lo que puede ser consecuencia de una mayor carga familiar de trastorno de ansiedad en el subtipo de inicio precoz. Los hijos de padres con TP tienen más probabilidades de desarrollarlo. La predisposición a reaccionar con ansiedad a un estímulo vegetativo puede ser un factor de riesgo específico que propicie un TP. Los estudios efectuados en gemelos sugieren que el 30-40% de la varianza se atribuye a la genética. Las tasas crecientes de

Tabla 38.5	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la agorafobia

A. Miedo o ansiedad intensa acerca de dos (o más) de las cinco situaciones siguientes:
   1. Uso del transporte público (p. ej., automóviles, autobuses, trenes, barcos, aviones)
   2. Estar en espacios abiertos (p. ej., zonas de estacionamiento, mercados, puentes)
   3. Estar en sitios cerrados (p. ej., tiendas, teatros, cines)
   4. Hacer cola o estar en medio de una multitud
   5. Estar fuera de casa solo

B. El individuo teme o evita estas situaciones debido a la idea de que escapar podría ser difícil o podría no disponer de ayuda si aparecen síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes o embarazosos (p. ej., miedo a caerse en las personas de edad avanzada, miedo a la incontinencia)

C. Las situaciones agorafóbicas casi siempre provocan miedo o ansiedad

D. Las situaciones agorafóbicas se evitan activamente, requieren la presencia de un acompañante o se resisten con miedo o ansiedad intensa

E. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantean las situaciones agorafóbicas y al contexto sociocultural

F. El miedo, la ansiedad o la evitación es continuo, y dura típicamente seis o más meses

G. El miedo, la ansiedad o la evitación causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

H. Si existe otra afección médica (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Parkinson), el miedo, la ansiedad o la evitación es claramente excesiva

I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental; por ejemplo, los síntomas no se limitan a la fobia específica, tipo situacional; no implican únicamente situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social); y no están exclusivamente relacionados con las obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático) o miedo a la separación (como en el trastorno de ansiedad por separación)

Nota: Se diagnostica agorafobia independientemente de la presencia de trastorno de pánico. Si la presentación en un individuo cumple los criterios para el trastorno de pánico y agorafobia, se asignarán ambos diagnósticos

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 217-218.

crisis de pánico también se relacionan directamente con una madurez sexual más precoz. Las crisis de pánico provocadas pueden presentarse en otros trastornos de ansiedad y difieren de las crisis no provocadas, acontecidas «como por arte de magia» en el TP.

No se han realizado ensayos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de los antidepresivos en jóvenes con TP. Los estudios no enmascarados con ISRS han demostrado aparentemente su eficacia en el tratamiento de adolescentes (v. tabla 33.4). El TCC también puede ser útil. La tasa de restablecimiento es del orden del 70%.

El **trastorno de ansiedad generalizada** afecta a niños que con frecuencia experimentan preocupaciones poco realistas sobre diferentes acontecimientos o actividades que persisten durante, al menos, 6 meses con un síntoma somático como mínimo (tabla 38.6). La naturaleza difusa de los síntomas de ansiedad lo diferencia de otros trastornos de ansiedad. En general, las preocupaciones en niños con TAG se centran en torno a su competencia y actuación en la escuela y en los deportes. A menudo, el TAG se manifiesta por síntomas somáticos, incluido nerviosismo, cansancio, problemas de concentración, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño. Dada la característica de los síntomas somáticos del TAG, es preciso que, en el diagnóstico diferencial, se consideren otras causas médicas. El consumo excesivo de cafeína u otros estimulantes en la adolescencia es habitual y debe determinarse con la obtención de una anamnesis minuciosa. Cuando la anamnesis o la exploración física sean sugestivas, el pediatra ha de descartar el hipertiroidismo, la hipoglucemia, el lupus, el feocromocitoma y otros trastornos (v. tabla 38.1; fig. 38.2).

Los niños con un TAG son extremadamente concienzudos y perfeccionistas, y sus esfuerzos se asocian a un sufrimiento más intenso que es evidente para los padres o las personas de su entorno. Con frecuencia, presentan otros

Tabla 38.6	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar)

B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación

C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

Nota: En los niños solamente se requiere un ítem
   1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta
   2. Facilidad para fatigarse
   3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco
   4. Irritabilidad
   5. Tensión muscular
   6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio)

D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo)

F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (por ejemplo: ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o el trastorno delirante)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 222.

trastornos de ansiedad, como una fobia simple y un TP. El inicio puede ser gradual o súbito, aunque el TAG no suele manifestarse hasta la pubertad. Afecta por igual a niños y a niñas antes de la pubertad, momento en el que es más prevalente en niñas. La prevalencia del TAG varía del 2,5% al 6%. Pueden estar presentes un hipermetabolismo en el área precortical frontal y un aumento del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

Los niños con TAG son candidatos apropiados para un TCC, la administración de un ISRS o un tratamiento de combinación (v. tabla 33.4). La buspirona puede ser de utilidad como adyuvante del tratamiento con un ISRS. La combinación de TCC y un ISRS suele traducirse en una respuesta superior en pacientes pediátricos con trastornos de ansiedad, incluido el TAG. La tasa de restablecimiento es del orden del 80%.

Es importante distinguir a los niños con TAG de los que presentan pensamientos repetitivos y específicos que invaden su conciencia **(obsesiones)** o que efectúan rituales o movimientos repetitivos determinados o propiciados por la ansiedad **(compulsiones)**. Las obsesiones más habituales se relacionan con la eliminación y las secreciones corporales, el temor a que ocurra una «calamidad» o la necesidad de monotonía. Las compulsiones más habituales son el lavado de manos, la comprobación continua de cerraduras y los tocamientos. En momentos de estrés (a la hora de acostarse, la preparación para ir a la escuela), algunos niños tocan determinados objetos, expresan en voz alta palabras particulares o se lavan las manos repetidas veces.

El **trastorno obsesivo-compulsivo** se diagnostica cuando los pensamientos o rituales provocan sufrimiento, consumen tiempo o interfieren con el funcionamiento profesional o social (tabla 38.7). En el DSM-5, el TOC y los trastornos relacionados, como la tricotilomanía, la excoriación, el trastorno dismórfico corporal y el de acumulación, se enumeran por separado, ya que han dejado de considerarse trastornos de ansiedad.

El TOC es una enfermedad discapacitante, crónica, caracterizada por conductas ritualistas, repetitivas sobre las que el paciente apenas tiene control o no lo tiene en absoluto. En todo el mundo, su prevalencia durante la vida es del 1-3%, y el 80% de todos los casos tiene su inicio en la infancia y adolescencia. Las obsesiones más habituales son las relacionadas con la

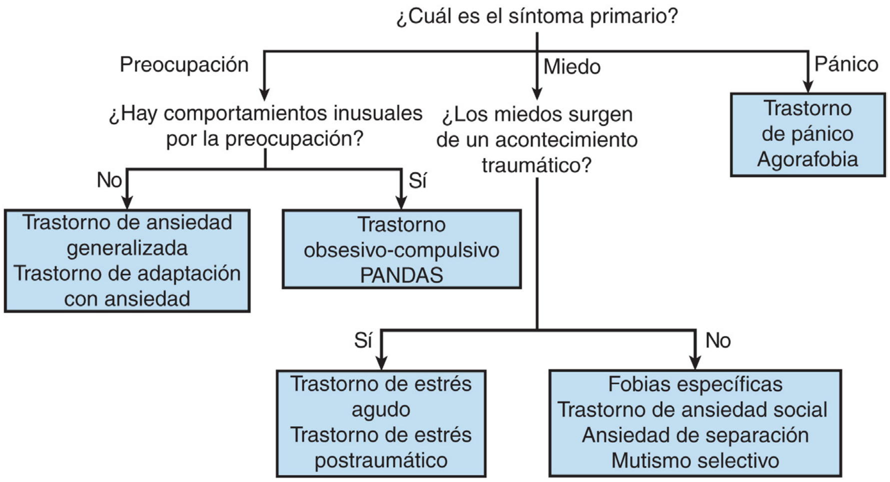

Fig. 38.2 **Evaluación de la preocupación, el miedo y el pánico.** Trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica (PANDAS, Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus). *(De Kliegman RM, Lye PS, Bordini B, et al, editors:* Nelson pediatric symptom-based diagnosis, *Philadelphia, 2018, Elsevier, p 429.)*

Tabla 38.7	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno obsesivo-compulsivo
A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas: Las obsesiones se definen por 1) y 2): 1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causan ansiedad o malestar importante 2. El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión) Las compulsiones se definen por 1) y 2): 1. Comportamientos (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida 2. El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica	D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (p. ej., preocupaciones excesivas, como en el trastorno de ansiedad generalizada; preocupación por el aspecto, como en el trastorno dismórfico corporal; dificultad de deshacerse o renunciar a las posesiones, como en el trastorno de acumulación; arrancarse el pelo, como en la tricotilomanía [trastorno de arrancarse el pelo]; rascarse la piel, como en el trastorno de excoriación [rascarse la piel]; estereotipias, como en el trastorno de movimientos estereotipados; comportamiento alimentario ritualizado, como en los trastornos de la conducta alimentaria; problemas con sustancias o con el juego, como en los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; preocupación por padecer una enfermedad, como en el trastorno de ansiedad por enfermedad; impulsos o fantasías sexuales, como en los trastornos parafílicos; impulsos, como en los trastornos disruptivos, del control de los impulsos y de la conducta; rumiaciones de culpa, como en el trastorno de depresión mayor; inserción de pensamientos o delirios, como en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; o patrones de comportamiento repetitivo, como en los trastornos del espectro autista) Especificar si: **Con introspección buena o aceptable:** El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o probablemente no ciertas, o que pueden ser ciertas o no **Con poca introspección:** El sujeto piensa que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son probablemente ciertas **Con ausencia de introspección/con creencias delirantes:** El sujeto está completamente convencido de que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son ciertas Especificar si: **Relacionado con tics:** El sujeto tiene una historia reciente o antigua de un trastorno de tics

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 237.

contaminación (35%) y los pensamientos de infligir daño a seres queridos o a uno mismo (30%). En niños son habituales las compulsiones de aseo y limpieza (75%), al igual que las comprobaciones (40%) y los enderezamientos (35%). Se ha observado que muchos niños experimentan irregularidades visuoespaciales, problemas de memoria y déficit de atención, lo que da lugar a problemas académicos no explicados por los síntomas exclusivos del TOC.

El cuestionario *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (C-YBOCS) y el *Anxiety Disorders Interview Schedule for Children* (ADIS-C) son métodos fiables y válidos para identificar a los individuos con TOC. El C-YBOCS es útil en el seguimiento de la progresión de los síntomas con el tratamiento. El cuestionario *Leyton Obsessional Inventory* (LOI) es una escala autoevaluada de los síntomas de TOC que parece ser muy sensible. Los pacientes con TOC experimentan anomalías consistentes identificadas en el sistema del circuito fronto-estriado-talámico, que se asocian a la gravedad de la enfermedad y a la respuesta al tratamiento. En el TOC es frecuente la comorbilidad, y el 30% de los pacientes experimenta un trastorno de tics comórbido, el 26% una depresión mayor comórbida y el 24% trastornos comórbidos del desarrollo.

Las guías de consenso publicadas recomiendan que los niños y adolescentes con TOC inicien tratamiento con TCC solo o con un TCC en combinación con un ISRS, cuando los síntomas son moderados o graves (puntuación obtenida en el cuestionario YBOCS >21). En pacientes que además presentan tics comórbidos, los ISRS no son más eficaces que el placebo, y la combinación de un tratamiento cognitivo-conductual y un ISRS es superior al primero solo. El TCC solo es superior al placebo. Los pacientes pediátricos con TOC y tics comórbidos deben iniciar tratamiento con TCC solo o combinar un TCC y un ISRS. Los pacientes pediátricos con TOC que presenten algún antecedente familiar de TOC pueden responder bastante peor al TCC solo que los pacientes sin antecedentes familiares.

Para el TOC pediátrico, la FDA ha aprobado cuatro fármacos: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina y clomipramina. Este último, un antidepresivo heterocíclico y un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina

y de noradrenalina, solo está indicado cuando el paciente no ha manifestado respuesta a, como mínimo, dos tratamientos de prueba con ISRS. Es posible que los fármacos moduladores del glutamato desempeñen un papel en el tratamiento del TOC. El inhibidor de glutamato *riluzol* es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 630.3), con un registro satisfactorio de tolerancia. El efecto adverso más habitual es el aumento transitorio de las concentraciones de transaminasas hepáticas. En niños con TOC resistente al tratamiento, el riluzol puede ser beneficioso y es bien tolerado. Se han utilizado otros fármacos moduladores del glutamato, como la memantina, la *N*-acetilcisteína y la D-cicloserina, habiendo demostrado cierta eficacia en pacientes con TOC. Siempre está indicada la derivación de pacientes con TOC a un profesional de salud mental.

En el 10% de los niños con TOC, los síntomas son desencadenados o exacerbados por una infección por estreptococos β-hemolíticos de grupo A (v. cap. 210). Los estreptococos β-hemolíticos de grupo A inducen la producción de anticuerpos antineuronales que reaccionan de forma cruzada con el tejido neural de los ganglios basales en huéspedes genéticamente vulnerables, lo que provoca una inflamación de esta región y las obsesiones y compulsiones consiguientes. Este subtipo de TOC, llamado **trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado a infección estreptocócica** (**PANDAS,** *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection*), se caracteriza por un inicio súbito y dramático o la exacerbación del TOC o de los síntomas de tics, hallazgos neurológicos asociados y una infección estreptocócica reciente. El aumento del título de anticuerpos antiestreptolisina O y anticuerpos antidesoxirribonucleasa B se correlaciona con un aumento del volumen de los ganglios basales. La plasmaféresis es eficaz en la reducción de los síntomas de TOC en algunos pacientes con esta entidad y también disminuye el volumen de los ganglios basales. También se ha descrito la aparición de TOC después de un episodio de encefalomielitis aguda diseminada (v. cap. 618.4). El pediatra siempre debe tener en cuenta las causas infecciosas de algunos casos de trastornos de tics y TOC y seguir las guías de tratamiento publicadas (v. cap. 37).

Los niños con **fobias** evitan objetos o situaciones específicos que desencadenan muy previsiblemente una excitación fisiológica (p. ej., perros, arañas) (v. tabla 38.2). El temor es excesivo y poco razonable y puede ser provocado por la presencia o la anticipación del desencadenante temido, con la aparición inmediata de los síntomas relacionados con la ansiedad. Las obsesiones y las compulsiones no se asocian con la respuesta del miedo; las fobias rara vez interfieren con el funcionamiento social, lectivo o interpersonal. La agresión por parte de un familiar y la agresión verbal entre ambos progenitores pueden influir en el inicio de fobias específicas. Los padres de niños con fobias deben conservar la calma frente a la ansiedad o el pánico de su hijo. Los padres que manifiestan ansiedad pueden reforzar la de su propio hijo, por lo que es preciso que el pediatra interrumpa este círculo vicioso y destaque con una actitud de tranquilidad que las fobias son un fenómeno frecuente y que rara vez provocan un deterioro de la salud. La prevalencia de las fobias específicas en la infancia es del 0,5-2%.

La **desensibilización sistemática** es una forma de tratamiento conductual que expone gradualmente al paciente a las situaciones u objetos temidos, al mismo tiempo que le enseña técnicas de relajación para el control de la ansiedad. La exposición repetida satisfactoria da lugar a la extinción de la ansiedad para ese estímulo. Cuando las fobias son de especial gravedad, puede administrarse un ISRS junto con una intervención conductual. El tratamiento en dosis bajas puede ser especialmente eficaz para algunos niños con fobia de asfixia refractaria grave.

El **trastorno de estrés postraumático** generalmente se precipita por un factor de estrés extremo (v. cap. 14). El TEPT es un trastorno de ansiedad como consecuencia de los efectos a corto y a largo plazo de un trauma que indujo secuelas conductuales y fisiológicas en niños pequeños, más mayores y adolescentes (tabla 38.8). Otra categoría diagnóstica, el **trastorno de estrés agudo,** refleja que, en general, los acontecimientos traumáticos causan síntomas agudos que pueden resolverse o no. La exposición previa a un trauma, los antecedentes de otra psicopatología y de síntomas de TEPT en los padres predicen el TEPT de inicio en la infancia. Muchos procesos psicopatológicos en adolescentes y adultos, como un trastorno de la conducta, depresión y algunos trastornos de la personalidad, parecen relacionarse con un trauma previo. El TEPT también se relaciona con los trastornos del estado de ánimo y la conducta problemática. La ansiedad de separación es frecuente en niños con TEPT. La prevalencia de este trastorno a los 18 años es del orden del 6%. Hasta un 40% muestra síntomas, pero no cumple los criterios diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico de TEPT, son necesarios acontecimientos que hayan producido o amenazado un riesgo de daño físico o muerte para el niño, el cuidador u otras personas cercanas al niño, y que hayan provocado un sentimiento intenso de estrés, miedo o desconsuelo. También son esenciales

Tabla 38.8 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Nota: Los criterios siguientes se aplican a adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. Para los niños menores de 6 años, véanse los criterios correspondientes más adelante

A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:
  1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s)
  2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido(s) a otros
  3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo. En los casos de amenaza o realidad de muerte de un familiar o amigo, el suceso(s) ha de haber sido violento o accidental
  4. Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso(s) traumático(s) (p. ej., socorristas que recogen restos humanos; policías repetidamente expuestos a detalles del maltrato infantil)

Nota: El criterio A4 no se aplica a la exposición a través de medios electrónicos, televisión, películas o fotografías, a menos que esta exposición esté relacionada con el trabajo

B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza después del suceso(s) traumático(s):
  1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s)

Nota: En los niños mayores de 6 años, se pueden producir juegos repetitivos en los que se expresen temas o aspectos del suceso(s) traumático(s)

  2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o el efecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s)

Nota: En los niños, pueden existir sueños aterradores sin contenido reconocible

  3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el sujeto siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua, y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente)

Nota: En los niños, la representación específica del trauma puede tener lugar en el juego

  4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s)
  5. Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s)

C. Evitación persistente de estímulos asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza tras el suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes:
  1. Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s)
  2. Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s)

D. Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas al suceso(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
  1. Incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso(s) traumático(s) (debido normalmente a amnesia disociativa y no a otros factores como una lesión cerebral, alcohol o drogas)
  2. Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo (p. ej., «Estoy mal», «No puedo confiar en nadie», «El mundo es muy peligroso», «Tengo los nervios destrozados»)
  3. Percepción distorsionada persistente de la causa o las consecuencias del suceso(s) traumático(s) que hace que el individuo se acuse a sí mismo o a los demás
  4. Estado emocional negativo persistente (p. ej., miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza)

(Continúa)

Tabla 38.8 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático *(cont.)*

5. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas
6. Sentimiento de desapego o extrañamiento de los demás
7. Incapacidad persistente de experimentar emociones positivas (p. ej., felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos)

E. Alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresan típicamente como agresión verbal o física contra personas u objetos
2. Comportamiento imprudente o autodestructivo
3. Hipervigilancia
4. Respuesta de sobresalto exagerada
5. Problemas de concentración
6. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto)

F. La duración de la alteración (criterios B, C, D y E) es superior a un mes

G. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

H. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento, alcohol) o a otra afección médica

Especificar si:

Con síntomas disociativos: Los síntomas cumplen los criterios para el trastorno de estrés postraumático y, además, en respuesta al factor de estrés, el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de una de las características siguientes:
1. **Despersonalización:** Experiencia persistente o recurrente de un sentimiento de desapego y como si uno mismo fuera un observador externo del propio proceso mental o corporal (p. ej., como si se soñara, sentido de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o de que el tiempo pasa despacio)
2. **Desrealización:** Experiencia persistente o recurrente de irrealidad del entorno (p. ej., el mundo alrededor del individuo se experimenta como irreal, como en un sueño, distante o distorsionado).

Nota: Para utilizar este subtipo, los síntomas disociativos no se han de poder atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., desvanecimiento, comportamiento durante la intoxicación alcohólica) u otra afección médica (p. ej., epilepsia parcial compleja)

Especificar si:

Con expresión retardada: Si la totalidad de los criterios diagnósticos no se cumplen hasta al menos seis meses después del acontecimiento (aunque el inicio y la expresión de algunos síntomas puedan ser inmediatos)

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS

A. En niños menores de 6 años, exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:
1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s)
2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido a otros, especialmente a los cuidadores primarios

Nota: No incluye sucesos que solamente se han visto en medios electrónicos, televisión, películas o fotografías

3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido a uno de los padres o cuidadores

B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienzan después del suceso(s) traumático(s):
1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s)

Nota: Los recuerdos espontáneos e intrusivos pueden no ser necesariamente angustiosos y se pueden expresar como recreación en el juego

2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o el efecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s)

Nota: Puede resultar imposible determinar que el contenido aterrador está relacionado con el suceso traumático

3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el niño siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua, y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente.) La representación específica del trauma puede tener lugar en el juego
4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s)

C. Ha de estar presentes uno (o más) de los síntomas siguientes, que representan evitación persistente de los estímulos asociados al suceso(s) traumático(s) o alteración cognitiva y del estado de ánimo asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s):

Evitación persistente de los estímulos
1. Evitación o esfuerzos para evitar actividades, lugares o recordatorios físicos que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s)
2. Evitación o esfuerzos para evitar personas, conversaciones o situaciones interpersonales que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s)

Alteración cognitiva negativa
3. Aumento importante de la frecuencia de estados emocionales negativos (p. ej., miedo, culpa, tristeza, vergüenza, confusión)
4. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas, que incluye disminución del juego
5. Comportamiento socialmente retraído
6. Reducción persistente de la expresión de emociones positivas

D. Alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:
1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresa típicamente como agresión verbal o física contra personas u objetos (incluidas pataletas extremas)
2. Hipervigilancia
3. Respuesta de sobresalto exagerada
4. Problemas de concentración
5. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto)

E. La duración de la alteración es superior a un mes

F. La alteración causa malestar clínicamente significativo o problemas en la relación con los padres, hermanos, compañeros u otros cuidadores, o en el comportamiento en la escuela

G. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento o alcohol) u otra afección médica

Especificar si:

Con síntomas disociativos: Los síntomas cumplen los criterios para el trastorno de estrés postraumático y el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de uno de los cuadros siguientes:
1. **Despersonalización:** Experiencia persistente o recurrente de un sentimiento de desapego, y como si uno mismo fuera un observador externo del propio proceso mental o corporal (p. ej., como si se soñara, sentido de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o de que el tiempo pasa despacio)
2. **Desrealización:** Experiencia persistente o recurrente de irrealidad del entorno (p. ej., el mundo alrededor del individuo se experimenta como irreal, como en un sueño, distante o distorsionado)

Nota: Para utilizar este subtipo, los síntomas disociativos no se han de poder atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., desvanecimiento) u otra afección médica (p. ej., epilepsia parcial compleja)

Especificar si:

Con expresión retardada: Si la totalidad de los criterios diagnósticos no se cumplen hasta al menos seis meses después del acontecimiento (aunque el inicio y la expresión de algunos síntomas puedan ser inmediatos)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 271-274.

para el diagnóstico tres agrupaciones de síntomas: reexperiencia, evitación e hiperexcitación. La **reexperiencia** persistente del factor estresante durante los recuerdos molestos, que invaden su conciencia, pesadillas y una reconstrucción en sus juegos son las típicas respuestas del niño. La **evitación** persistente de los recuerdos y el «entumecimiento» de la respuesta emocional, como el aislamiento, la amnesia y la evitación, constituyen la segunda agrupación de conductas. Los síntomas de **hiperexcitación,** como la hipervigilancia, la falta de concentración, las respuestas de sobresalto extremas, la agitación y los problemas del sueño completan el perfil de síntomas del TEPT. En ocasiones, después de un acontecimiento traumático, los niños experimentan una regresión de algunos de los hitos del desarrollo. En niños más pequeños puede observarse más frecuentemente la evitación de los síntomas, mientras que los niños más mayores pueden describir mejor su reexperiencia y los síntomas de hipervigilancia. También puede observarse una interacción repetitiva que implica el acontecimiento, síntomas psicosomáticos y pesadillas.

Las intervenciones iniciales después de un trauma deben focalizarse, en una actuación de común acuerdo con los padres, en la atención a las necesidades físicas del niño en un lugar seguro. Está indicado el tratamiento enérgico del dolor, y facilitar el restablecimiento de las rutinas reconfortantes, incluido un patrón de sueño regular. El tratamiento a largo plazo puede incluir una terapia individual, de grupo, basada en la escuela, o familiar, así como farmacoterapia en casos seleccionados. La terapia *individual* implica la transformación del concepto que el niño tiene de sí mismo como víctima en el concepto de superviviente y puede instaurarse a través del juego, de una terapia psicodinámica o de un tratamiento cognitivo-conductual. El trabajo en *grupo* también es útil para identificar qué niños pueden necesitar una asistencia más intensiva. Los objetivos del trabajo con la *familia* incluyen ayudar al niño a establecer una sensación de seguridad, validar sus emociones y anticipar situaciones en las que el niño necesitará más apoyo de la familia.

Para las alteraciones del sueño, los despertares persistentes y una respuesta de sobresalto exagerada, pueden ser útiles la *clonidina* o la *guanfacina.* Los ensayos aleatorizados y controlados realizados más recientemente con niños y adolescentes con TEPT no han hallado diferencias significativas entre los ISRS y el placebo. Se puede plantear el tratamiento con ISRS en niños con TEPT que padecen trastornos comórbidos que responden bien a los ISRS, incluyendo la depresión, el embotamiento afectivo y la ansiedad (v. tabla 33.4). Al igual que en muchos otros trastornos de ansiedad, el tratamiento cognitivo-conductual es la intervención psicoterapéutica que está más respaldada desde un punto de vista empírico.

ANSIEDAD ASOCIADA A ENFERMEDADES

Antes de establecer el diagnóstico de un trastorno de ansiedad, es prudente descartar enfermedades orgánicas, como un hipertiroidismo, el consumo excesivo de cafeína (bebidas con gas), la hipoglucemia, las enfermedades del sistema nervioso central (p. ej., síndrome confusional, encefalopatía, tumores cerebrales), la migraña, el asma, la intoxicación por plomo (saturnismo), las arritmias cardíacas y, más rara vez, el tromboembolismo pulmonar, el hiperparatiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la anafilaxia, una porfiria o un feocromocitoma (v. tabla 38.1). Algunos fármacos *dispensados con receta* producen efectos adversos que pueden mimetizar la ansiedad; entre ellos se incluyen los antiasmáticos, corticoesteroides, simpaticomiméticos, ISRS (al inicio del tratamiento), anticolinérgicos y antipsicóticos. Los fármacos de *dispensación libre* que causan ansiedad incluyen los usados para adelgazar, los antihistamínicos, las drogas de abuso estimulantes, la abstinencia de drogas y la medicación para el resfriado y la congestión nasal.

Las enfermedades crónicas también pueden ser una causa subyacente de ansiedad. A menudo, los niños carecen de la competencia emocional y cognitiva necesarias para comprender las implicaciones de una enfermedad grave y prolongada. Además de las implicaciones fisiológicas de la enfermedad, su rutina diaria se verá afectada por los ingresos hospitalarios, las intervenciones y los tratamientos farmacológicos. Esta experiencia puede alterar la escolarización, las amistades, las actividades y la dinámica del núcleo familiar, en la que se incluyen las experiencias de los hermanos sanos.

Los **problemas escolares** que conlleva el absentismo prolongado y los regresos a la escuela ocasionados por una enfermedad pueden provocar ansiedad, o agravarla si ya existía. La escuela no solo es una institución donde aprender, sino que es fundamental para que los niños tengan experiencias sociales y sentimientos de normalidad y, a menudo, estas experiencias resultan obstaculizadas y paralizadas por la enfermedad. A causa de las clases perdidas, del uso de medicamentos y del estado emocional, el paciente puede tener serias dificultades académicas. Los niños con enfermedades crónicas también sufren la desventaja social de ver entorpecidas sus redes de amistades por la inestabilidad de la asistencia a la escuela, o incluso rechazo social por ser distintos. Es beneficioso consultar al psicólogo del colegio para preparar a los profesores y a los compañeros antes de que el niño vuelva a clase. Se puede plantear un acuerdo entre el alumno y el personal de la escuela, para planificar la toma de medicamentos, los descansos necesarios o para consultar sobre otras necesidades. Con el consentimiento del niño y su familia, se puede celebrar una reunión informativa con alumnos y profesores para tratar de normalizar la situación. Se recomienda explicar en qué consiste la enfermedad para tranquilizar a los niños «catastrofistas» o preocupados por un posible contagio. Los compañeros y los profesores constituyen un recurso natural y accesible muy valioso para ejercer como apoyo y como comunidad. También puede que sea necesario un tratamiento farmacológico para complementar el apoyo social.

Con frecuencia se pasan por alto las experiencias de los **hermanos** de niños con enfermedades crónicas, al enfocarse los recursos familiares en las consecuencias médico-económicas y en el funcionamiento emocional y físico del niño enfermo. No es raro que los hermanos de los niños enfermos también padezcan depresión y ansiedad. Es fundamental comprobar que existen los sistemas de apoyo social, las oportunidades de comunicarse con los padres y el escape emocional necesarios para mantener un funcionamiento saludable. Para facilitar la permanencia de los hermanos en la escuela, se pueden redefinir los horarios de las actividades extraescolares y de los acontecimientos sociales.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LA TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE LOS ISRS

No se dispone de pruebas empíricas que sugieran la superioridad de un ISRS frente a otro. Se dispone de datos limitados en la combinación de fármacos. Los ISRS suelen ser bien tolerados por la mayoría de niños y adolescentes. La FDA publicó una nota de advertencia para que se incluyera en el prospecto de acondicionamiento, y en la información básica del producto para todos los ISRS, en la que se advirtiera del posible aumento de la agitación y de las tendencias suicidas en niños y adolescentes tratados con ISRS. Esta advertencia se basó en la revisión de estudios efectuados en niños y adolescentes con depresión mayor pero no con trastornos de ansiedad. Siempre está justificada una supervisión cuidadosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 39
Trastornos del estado de ánimo

Heather J. Walter y David R. DeMaso

Los trastornos del estado de ánimo son un conjunto de síntomas psiquiátricos interrelacionados que se caracterizan por una deficiencia básica de la autorregulación emocional. De forma clásica, los trastornos del estado de ánimo se han dividido en trastornos depresivos y bipolares, que representan los dos polos emocionales, humor *disfórico* (estado de ánimo «bajo») y *eufórico* (estado de ánimo «elevado»).

39.1 Depresión mayor y otros trastornos depresivos

Heather J. Walter y David R. DeMaso

Entre los trastornos depresivos se incluyen el trastorno de depresión mayor, el depresivo persistente, el de desregulación destructiva del estado de ánimo, otros trastornos depresivos especificados o no especificados, el trastorno disfórico premenstrual y los inducidos por sustancias/medicamentos, así como el trastorno depresivo debido a otras afecciones médicas (fig. 39.1).

DESCRIPCIÓN

El **trastorno depresivo mayor (TDM)** se caracteriza por un periodo bien diferenciado de, como mínimo, dos semanas (un episodio), en el que el paciente refiere un estado de ánimo depresivo o irritable y/o la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades y que está presente la mayor parte del día, casi a diario (tabla 39.1). La depresión mayor se asocia a síntomas vegetativos y cognitivos, incluidas alteraciones del apetito, el sueño, la energía y el nivel de actividad; deterioro de la concentración; ideas de inutilidad o culpabilidad y pensamientos o acciones suicidas. El trastorno depresivo mayor se clasifica como leve si, además de los necesarios para establecer el diagnóstico, hay pocos síntomas (o ninguno) que provoquen un malestar ligero y controlable y solo

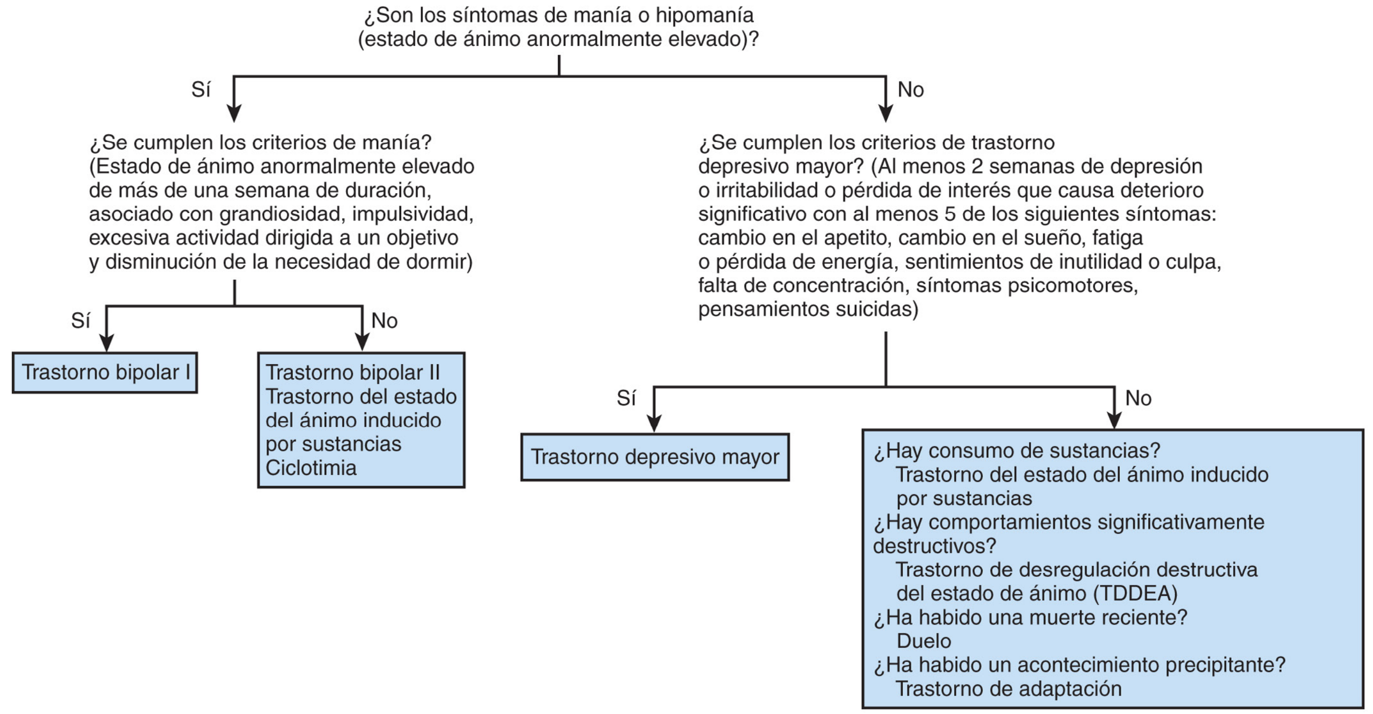

Fig. 39.1 Evaluación de los trastornos del ánimo. *(De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors:* Nelson pediatric symptom-based diagnosis, *Philadelphia, 2018, Elsevier, p 426.)*

Tabla 39.1	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del episodio de depresión mayor
A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es 1) estado de ánimo deprimido o 2) pérdida de interés o de placer 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso) *Nota:* En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación) 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días *Nota:* En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento)	6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días 7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo) 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas) 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica *Nota:* los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, (2013). American Psychiatric Association, pp 125-126.

dan lugar a un deterioro funcional menor. La depresión mayor se considera grave si, además de los requeridos para el diagnóstico, están presentes diversos síntomas que provoquen un malestar importante y no controlable y que interfieren acusadamente con el funcionamiento. La depresión mayor moderada es un estado intermedio entre la leve y la grave.

El **trastorno depresivo persistente** se caracteriza por un estado de ánimo deprimido presente más días de los que está ausente, durante un mínimo de un año (en niños y adolescentes). Como sucede con la depresión mayor, esta forma crónica de depresión se asocia con síntomas vegetativos y cognitivos característicos; sin embargo, los síntomas cognitivos de la depresión persistente son menos graves (p. ej., baja autoestima en lugar de sensación de inutilidad, desesperanza en lugar de pensamientos suicidas). Igual que la depresión mayor, el trastorno depresivo persistente se clasifica en leve, moderado y grave (tabla 39.2).

En conjunto, en niños y adolescentes, la presentación clínica del trastorno depresivo mayor y depresivo persistente es similar a la observada en adultos. La prominencia de los síntomas puede cambiar con la edad: en los niños son más frecuentes la irritabilidad y los síntomas somáticos, mientras que la reducción en el nivel de energía y actividad, los cambios en el apetito y la alteración del sueño pueden ser más habituales en los adolescentes. Debido a la inmadurez cognitiva y lingüística de los niños más pequeños, los síntomas de depresión suelen observarse, más que referirse como queja por parte de estos pacientes.

La característica principal del **trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo (TDDEA)** es una irritabilidad grave y persistente evidente gran parte del día, casi todos los días, de al menos 12 meses de duración, y que aparece en múltiples situaciones (en casa, en la escuela, con los compañeros). El humor irritable se intercala con accesos de cólera recurrentes (≥ 3 veces a la semana) y graves (exabruptos verbales, agresiones físicas) (tabla 39.3). Con este diagnóstico se intenta describir de forma más precisa la irritabilidad extrema que algunos investigadores han considerado como una forma evolutiva del trastorno bipolar, así como diferenciar la irritabilidad extrema de aquellas presentaciones más leves características del trastorno negativista desafiante y del trastorno explosivo intermitente.

Tabla 39.2	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno depresivo persistente

A. Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, presente más días que los que está ausente, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas, durante un mínimo de dos años

Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable y la duración ha de ser como mínimo de un año

B. Presencia, durante la depresión, de dos (o más) de los síntomas siguientes:
 1. Poco apetito o sobrealimentación
 2. Insomnio o hipersomnia
 3. Poca energía o fatiga
 4. Baja autoestima
 5. Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones
 6. Sentimientos de desesperanza

C. Durante el periodo de dos años (un año en niños y adolescentes) de la alteración, el individuo nunca ha estado sin los síntomas de los criterios A y B durante más de dos meses seguidos

D. Los criterios para un trastorno de depresión mayor pueden estar continuamente presentes durante dos años

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco, y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico

F. La alteración no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo persistente, esquizofrenia, un trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico

G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej., hipotiroidismo).

H. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Nota: Como los criterios para un episodio de depresión mayor incluyen cuatro síntomas que no están en la lista de síntomas del trastorno depresivo persistente (distimia), un número muy limitado de individuos tendrá síntomas depresivos que han persistido durante más de dos años pero no cumplirán los criterios para el trastorno depresivo persistente. Si en algún momento durante el episodio actual de la enfermedad se han cumplido todos los criterios para un episodio de depresión mayor, se hará un diagnóstico de trastorno de depresión mayor. De no ser así, está justificado un diagnóstico de otro trastorno depresivo especificado o de un trastorno depresivo no especificado

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 168-169.

Tabla 39.3	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo

A. Accesos de cólera graves y recurrentes que se manifiestan verbalmente (p. ej., rabietas verbales) y/o con el comportamiento (p. ej., agresión física a personas o propiedades) cuya intensidad o duración son desproporcionadas a la situación o provocación

B. Los accesos de cólera no concuerdan con el grado de desarrollo

C. Los accesos de cólera se producen, en término medio, tres o más veces por semana

D. El estado de ánimo entre los accesos de cólera es persistentemente irritable o irascible la mayor parte del día, casi todos los días, y es observable por parte de otras personas (p. ej., padres, maestros, compañeros)

E. Los criterios A-D han estado presentes durante 12 o más meses. En todo este tiempo, el individuo no ha tenido un periodo que durara tres o más meses consecutivos sin todos los síntomas de los criterios A-D

F. Los criterios A y D están presentes al menos en dos de tres contextos (es decir, en casa, en la escuela, con los compañeros) y son graves al menos en uno de ellos

G. El primer diagnóstico no se debe hacer antes de los 6 años o después de los 18 años

H. Por la historia o la observación, los criterios A-E comienzan antes de los 10 años

I. Nunca ha habido un periodo bien definido de más de un día durante el cual se hayan cumplido todos los criterios sintomáticos, excepto la duración, para un episodio maníaco o hipomaníaco

Nota: La elevación del estado de ánimo apropiada al desarrollo, como sucede en el contexto de un acontecimiento muy positivo o a la espera del mismo, no se ha de considerar un síntoma de manía o hipomanía

J. Los comportamientos no se producen exclusivamente durante un episodio de trastorno de depresión mayor y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del espectro autista, trastorno por estrés postraumático, trastorno por ansiedad de separación, trastorno depresivo persistente [distimia])

Nota: Este diagnóstico no puede coexistir con el trastorno negativista desafiante, el trastorno explosivo intermitente o el trastorno bipolar, aunque puede coexistir con otros, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el trastorno de conducta y los trastornos por consumo de sustancias. En individuos cuyos síntomas cumplen los criterios para el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo y el trastorno negativista desafiante, solamente se debe hacer el diagnóstico de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. Si un individuo no ha tenido nunca un episodio maníaco o hipomaníaco, no se debe hacer el diagnóstico de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo

K. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica o neurológica

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 156.

La denominación **otros trastornos depresivos especificados/no especificados** (trastorno depresivo subsindrómico) se aplica a aquellas presentaciones en las que están presentes los síntomas característicos de un trastorno depresivo y provocan un malestar clínicamente significativo o afectan al funcionamiento, pero no se cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos encuadrados en esta clase diagnóstica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global en Estados Unidos de trastornos depresivos (excluyendo el TDDEA) referidos por los padres de niños de entre 3 y 17 años es de, aproximadamente, un 2,1% (actual) y del 3,9% (en cualquier momento); la tasa de prevalencia aumenta hasta el 12,8% (acumulada a lo largo de la vida) para los pacientes de 12 a 17 años. La proporción niños:niñas (excluyendo el TDDEA) es aproximadamente de 1:1 durante la infancia y, desde el comienzo de la adolescencia, va aumentando hasta alcanzar 1:1,5-3,0 en la edad adulta.

Según las tasas de irritabilidad persistente crónica y grave, que es la característica principal del TDDEA, se ha estimado una prevalencia global entre los 6 meses y 1 año de edad del 2-5%. En tres muestras de la población general, la prevalencia de TDDEA a los 3 meses era de 0,8-3,3%, y las tasas más altas se daban entre los preescolares (aunque el DSM-5 no permite este diagnóstico hasta la edad de 6 años). Se estima que alrededor del 5-10% de los niños y adolescentes padecen **depresión subsindrómica (inespecífica)**.

CURSO CLÍNICO

La depresión mayor puede iniciarse a cualquier edad, pero la probabilidad de presentación aumenta claramente en la pubertad. La incidencia parece alcanzar su máximo en la veintena. La duración media de un episodio depresivo mayor es de 5-8 meses en los jóvenes que consultan al médico, y de 3-6 meses en las muestras de la población general. La evolución es bastante variable: algunos individuos nunca o rara vez experimentan una remisión, mientras que en otros transcurren muchos años con síntomas escasos o ausentes entre un episodio y otro. El trastorno depresivo persistente comienza habitualmente de forma temprana e insidiosa y, por definición, su evolución es crónica (duración media sin tratamiento en muestras clínicas y de la población general: 3,5 años).

Los trastornos depresivos **prepuberales** pueden presentar una continuidad más heterotípica que homotípica; es más probable que un niño deprimido desarrolle un trastorno psiquiátrico no depresivo en la edad adulta que un trastorno depresivo. Los adolescentes pueden manifestar una mayor continuidad homotípica, con una probabilidad de recurrencia de la depresión del 50-70% después de 5 años. La persistencia de síntomas durante la remisión, aunque sean de carácter leve, es un potente indicador de recurrencia; otros factores de mal pronóstico son los síntomas más graves, el transcurso de más tiempo hasta una remisión, los antecedentes de maltrato y la asociación a otros trastornos psiquiátricos. Hasta el 20% de estos adolescentes desarrolla un trastorno bipolar; el riesgo es mayor entre adolescentes con una elevada carga familiar de este trastorno o con depresión psicótica o manía inducida por fármacos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es preciso distinguir los trastornos depresivos de diversos trastornos psiquiátricos, enfermedades generales y fármacos que pueden generar síntomas de depresión o irritabilidad. Los trastornos psiquiátricos incluyen el trastorno del espectro del autismo (TEA), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y el trastorno bipolar; la ansiedad, los relacionados con traumas y factores de estrés; los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta; y los trastornos por abuso de sustancias. Las enfermedades generales incluyen las neurológicas (incluyendo la encefalitis autoinmune), las endocrinopatías (incluyendo el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison), las enfermedades infecciosas, los tumores, la anemia, la uremia, los problemas del crecimiento, el trastorno de fatiga crónica y el trastorno de dolor. Los fármacos que pueden inducir síntomas similares son los opiáceos, los antineoplásicos, los betabloqueantes, los corticoides y los anticonceptivos. El diagnóstico de trastorno depresivo solo se establecerá después de haber descartado estas y otras potenciales explicaciones para los síntomas observados.

COMORBILIDAD

El trastorno depresivo mayor y el persistente suelen acontecer junto con otros trastornos psiquiátricos. En función del contexto y la fuente de derivación, en el 40-90% de chicos/chicas con un trastorno depresivo se detectan otros trastornos psiquiátricos y, en hasta el 50%, ≥ 2 diagnósticos comórbidos. El más habitual es el **trastorno de ansiedad,** lo que podría indicar la existencia de una predisposición común; también puede asociarse a TDAH y a conducta desorganizadora, trastornos alimentarios y trastorno por consumo de sustancias. El desarrollo de trastornos depresivos puede preceder o suceder a las comorbilidades.

Los datos disponibles sugieren que el 60-90% de los casos de TDDEA ocurren con otros trastornos psiquiátricos, incluyendo otros trastornos depresivos, TDAH, trastornos de la conducta y trastornos por consumo de sustancias. Ya que los síntomas de TDDEA se solapan parcialmente con los del trastorno bipolar, el trastorno negativista desafiante y el trastorno explosivo intermitente, se aplican por convención las normas jerárquicas para el diagnóstico del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5). De este modo, el trastorno bipolar tiene preferencia sobre el TDDEA si alguna vez se ha producido un episodio maníaco/hipomaníaco; y el TDDEA tiene preferencia sobre el trastorno negativista desafiante y explosivo intermitente si se cumplen todos los criterios de TDDEA.

SECUELAS

Alrededor del 60% de los adolescentes con TDM refiere **pensamientos suicidas,** y el 30% ha efectuado algún intento de suicidio. Los adolescentes con trastornos depresivos también corren un alto riesgo de abuso de sustancias, deterioro de las relaciones familiares y con compañeros, embarazo precoz, problemas legales, fracaso escolar y ocupacional y falta de ajuste a los factores estresantes vitales, incluidas las enfermedades físicas.

Entre los niños con TDDEA existe una elevada incidencia de deterioro social, expulsiones de la escuela y utilización de prestaciones. La irritabilidad en la adolescencia predice el desarrollo de un trastorno depresivo mayor o trastornos distímicos y de trastorno de ansiedad generalizada (pero no de trastorno bipolar) 20 años más tarde, así como un nivel educativo y unos ingresos por debajo de la media.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los modelos actuales de propensión a los trastornos depresivos se fundamentan en la genética y por el ambiente. Los estudios genéticos han demostrado el carácter hereditario de los trastornos depresivos: los estudios con gemelos monocigóticos arrojan unas tasas de concordancia del 40-65%. Tanto en sentido ascendente (de hijos a padres) como descendente (de padres a hijos), los estudios demuestran un aumento bidireccional de 2-4 veces entre los familiares de primer grado. Sigue sin conocerse bien la naturaleza exacta de la expresión genética. Se han hallado datos que involucran en la vulnerabilidad biológica a variaciones cerebrales estructurales y funcionales (sobre todo serotoninérgicas), a la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, a un temperamento o personalidad complicado (p. ej., afecto negativo) y al estilo cognitivo consistente en rumiaciones y menosprecio a uno mismo. La mayor parte de los trastornos depresivos aparecen en adolescentes con problemas psicosociales de larga evolución, de los cuales, los que mejor predicen la aparición de depresión son los abusos físicos o sexuales, el abandono, las enfermedades crónicas, los problemas escolares (acoso escolar, fracaso escolar), el aislamiento social, las discordias familiares o maritales, el divorcio o la separación, los padres con trastornos psicológicos y la violencia doméstica. Los estudios longitudinales efectuados demuestran una mayor importancia de las influencias ambientales en los niños que experimentan depresión que en los adultos deprimidos. Entre los factores que han demostrado proteger de la depresión se encuentran las buenas relaciones con los padres; el buen funcionamiento familiar; la supervisión, vigilancia e implicación marcada por parte de los padres; los grupos prosociales de compañeros; un mayor cociente intelectual; y unas mayores aspiraciones educativas.

PREVENCIÓN

Numerosos ensayos experimentales han tratado de demostrar la eficacia de diversas estrategias psicológicas o educativas para prevenir la aparición de trastornos depresivos en niños y adolescentes. En general, estos programas informan sobre el vínculo existente entre un estado de ánimo depresivo y los pensamientos o conductas depresógenos, y entrenan las habilidades necesarias para modificar estos pensamientos y conductas. Una revisión Cochrane halló pequeños efectos de estos programas en los síntomas depresivos cuando se implementan universalmente *versus* la no intervención, con unos mejores resultados de los programas selectivos (dirigidos a grupos de alto riesgo) frente a los universales; sin embargo, el efecto de los programas para prevenir la depresión era nulo en comparación con los controles estudiados.

CRIBADO/DETECCIÓN DE CASOS

Los adolescentes que acuden a los servicios de atención primaria deben ser interrogados, junto con sus padres, sobre un posible estado de ánimo depresivo como parte de la entrevista clínica rutinaria. Una posible pregunta de cribado sería: «Todo el mundo se siente triste o se enfada a ratos, ¿también le pasa a usted (o a su hijo)?». A los padres de niños más pequeños se les puede interrogar sobre signos francos de depresión, como episodios de llanto, irritabilidad, aburrimiento o aislamiento social. Algunos de los instrumentos estandarizados que se utilizan para el cribado en atención primaria (p. ej., el *Pediatric Symptom Checklist,* el *Strenghts and Difficulties Questionnaire,* las *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales*) poseen ítems específicos para la tristeza, y se pueden utilizar para dirigir la entrevista.

No se conoce bien el papel del cribado universal de la depresión mediante instrumentos estandarizados específicos para la depresión. Una revisión de Cochrane concluyó que el uso del cribado para la depresión en atención primaria tiene un impacto escaso o nulo en la detección, el tratamiento o la evolución de la depresión. No obstante, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (PSTF, Preventive Services Task Force) recomienda el uso universal de instrumentos de cribado para la depresión, pero solo en los adolescentes, y solo cuando existan los medios que garanticen un seguimiento adecuado. El cribado dirigido a grupos de riesgo elevado conocido (p. ej., adolescentes sin hogar, refugiados, atraídos por personas del mismo sexo, usuarios de los servicios de asistencia social y protección a menores) o adolescentes que sufren unas adversidades psicosociales conocidas (v. antes «Etiología y factores de riesgo») o que declaran sufrir un estado de ánimo disfórico puede descubrir más casos que la estrategia del cribado universal.

INTERVENCIÓN PRECOZ

A los adolescentes que acuden a atención primaria (solos o con sus padres) que refirieren o contestan afirmativamente a las preguntas sobre experiencias vitales que provocan malestar o un estado de ánimo depresivo o irritable, se les debe brindar la oportunidad de hablar sobre la situación con el pediatra (a solas con los niños más mayores, si está indicado). Al escuchar de forma activa (p. ej.: «Ya me han dicho que últimamente estás muy disgustado, cuéntame qué te ha pasado para que te sientas así»), el pediatra puede valorar el comienzo, la duración, el contexto y la gravedad de los síntomas, y si existe algún componente de peligro, malestar o deterioro funcional. Si no existe un peligro inminente (p. ej., riesgo de suicidio, psicosis, abuso de sustancias) ni un malestar o deterioro funcional significativos, el pediatra (o el terapeuta en salud mental que se encuentre cerca de la consulta) puede programar una visita en 1-2 semanas para realizar una valoración de la depresión. En esta visita se puede utilizar un instrumento de cribado para la depresión que ayude al pediatra a tomar la decisión de qué tipo de asistencia necesita el paciente; se puede realizar una escala de valoración estandarizada específica para el cribado de depresión para evaluar la gravedad de los síntomas (tabla 39.4), al tiempo que se buscan otros posibles factores de riesgo (v. antes «Etiología y factores de riesgo»).

Las decisiones terapéuticas deben ser guiadas por el hecho de que la depresión en jóvenes tiene altas tasas de respuesta a placebo (50-60%) o a una intervención breve no específica (15-30%). El objetivo del tratamiento es la **remisión**, definida como un periodo de al menos dos semanas con ninguno o muy pocos síntomas depresivos y, por último, la **recuperación**, definida como un periodo de al menos dos meses con ninguno o muy pocos síntomas depresivos. La evaluación de la remisión y de la recuperación se puede ayudar utilizando escalas estandarizadas de valoración específicas para la depresión, en las que la remisión se define como una puntuación por debajo del punto de corte específico para cada escala.

Tabla 39.4 Escalas de evaluación específicas de depresión

NOMBRE DEL INSTRUMENTO	INFORMANTE(S)	RANGO DE EDAD	NÚMERO DE ÍTEMS
Beck Depression Inventory	Niño	13 años o más	21
Beck Depression Inventory for Youth	Niño	7-14 años	20
Center for Epidemiologic Studies-Depression-Children	Niño	6-18 años	20
Children's Depression Rating Scale (revisada)	Niño, padres, médico	6-18 años	47
Children's Depression Interventory (2.ª edición)	Niño, padres, maestros	7-17 años	28/17/12
Depression Self-Rating Scale	Niño	7-13 años	18
Mood and Feelings Questionnaire	Niño, padres	7-18 años	33-34
Patient Health Questionnaire-9	Niño	12/13 años o más	9
Preschool Feelings Checklist	Padres	3-5,6 años	20
PROMIS Emotional Distress-Depressive Symptoms	Niño, padres	Niño: 8-17 años Padres: 5-17 años	8/6
Reynolds Child Depression Scale	Niño	8-13 años	30
Reynolds Adolescent Depression Scale (2.ª edición)	Niño	11-20 años	30

Si los síntomas son leves (controlables y que no provocan deterioro funcional) y en ausencia de factores de riesgo importantes (p. ej., riesgo de suicidio; psicosis; consumo de sustancias; antecedentes de depresión, manía o exposición a traumas; padres con trastornos psiquiátricos, [sobre todo depresión]; familia marcadamente disfuncional), puede bastar con la **autoayuda guiada** (orientación preventiva) con una actitud expectante y un seguimiento programado. La autoayuda guiada puede consistir en ofrecer material educativo (p. ej., panfletos, libros, cuadernos, aplicaciones, páginas web) que informe al adolescente sobre cómo superar adaptativamente las situaciones depresivas, así como en aconsejar a los padres sobre cómo reforzar la relación con su hijo y modificar las exposiciones a factores depresivos (p. ej., tomar medidas contra el acoso escolar, aprovechar las oportunidades de interacción y apoyo social, evitar que el niño esté expuesto a las desavenencias matrimoniales). Otras actividades de autoayuda adicionales han demostrado ser prometedoras para mejorar los síntomas depresivos leves, como el ejercicio físico, la terapia de relajación (p. ej., yoga, mindfulness) y un horario de sueño regular.

Si el adolescente sigue sufriendo una depresión leve a las pocas semanas de la autoayuda guiada, el siguiente paso debe ser remitirlo a un especialista en salud mental (si es posible, en el mismo centro de atención primaria, en la escuela o en un centro de la misma comunidad). La **psicoterapia de apoyo,** que se puede practicar de forma individual o en grupos, se centra en la enseñanza de pensamientos (p. ej., hablar de aspectos positivos de sí mismo) y de conductas (p. ej., actividades agradables, relajación, resolución de problemas, comunicación efectiva) que se sabe que alivian los síntomas depresivos, así como en la ayuda social o material concreta para resolver problemas que precisen el adolescente o su familia.

TRATAMIENTO

Los adolescentes que no han respondido a 4-8 semanas de psicoterapia de apoyo, o que muestran desde el principio una depresión o intencionalidad suicida de moderada a grave, comórbidas o recurrentes, o con antecedentes familiares de manía, exposición a traumas, disfunción familiar grave o familiares con enfermedades psiquiátricas, hay que considerar que sean valorados y tratados en un centro asistencial especializado por un psiquiatra pediátrico.

En el caso de la depresión moderada a grave, se puede tratar con psicoterapias protocolizadas específicas, fármacos antidepresivos o una combinación de ambos. En la actualidad no existen suficientes datos en los que se pueda fundamentar ninguna conclusión definitiva sobre la eficacia relativa de estos tratamientos.

Los ensayos clínicos realizados sobre los tratamientos de la fase aguda han respaldado la eficacia del tratamiento cognitivo-conductual (TCC)/ terapia de activación conductual y el tratamiento interpersonal en monoterapia para los adolescentes deprimidos aunque, en todos ellos, el tamaño del efecto es moderado (0,35 y 0,26, respectivamente). Para pacientes de 12 o menos años de edad, los metaanálisis no sugieren beneficio de las TCC sobre no tratamiento. El TCC se centra en identificar y corregir las distorsiones cognitivas que pueden provocar el estado de ánimo depresivo, y enseña habilidades como la resolución de problemas, la activación conductual, la comunicación social y la regulación emocional para combatir la depresión. El tratamiento interpersonal se centra en mejorar la capacidad interpersonal para resolver problemas y en la comunicación social para reducir los conflictos interpersonales. Ambos tratamientos suelen requerir unas 8-12 visitas semanales. Hay evidencia limitada que sugiere que la terapia familiar puede ser más efectiva que no tratar para reducir la depresión y mejorar el funcionamiento familiar.

Dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la **fluoxetina** y el **escitalopram,** son los únicos antidepresivos aprobados por la U. S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la depresión en jóvenes, y solo la fluoxetina está autorizada en preadolescentes. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAC) sobre la eficacia de los antidepresivos son muy variables, pero los metaanálisis de los ECAC han sido consistentes en sus decepcionantes resultados.

Según un metaanálisis de 2007, alrededor del 60% de los adolescentes con TDM responde a los antidepresivos de múltiples clases farmacológicas (frente al 50% que responden al placebo), pero solo sobre el 30% de los adolescentes deprimidos tratados experimentan una remisión de los síntomas. La fluoxetina ha demostrado la mayor eficacia de forma consistente, y fue el único ISRS que se desmarca del placebo en los estudios realizados con preadolescentes deprimidos. El riesgo absoluto de pensamientos suicidas entre los adolescentes tratados con fármacos antidepresivos fue de aproximadamente un 3%, frente al 2% de los tratados con placebo.

En otra revisión de Cochrane, los antidepresivos de múltiples clases disminuyen la gravedad de los síntomas en niños y adolescentes con trastornos depresivos y aumentan la remisión/respuesta en adolescentes, pero los efectos son pequeños y no han sido estadísticamente significativos. La fluoxetina y el escitalopram posiblemente se usen más que otros antidepresivos por su seguridad y su eficacia.

En un metaanálisis de 2016 de todas las clases de antidepresivos prescritos para niños y adolescentes con TDM, solo la fluoxetina fue estadísticamente más efectiva, significativamente, que placebo. La duloxetina y la venlafaxina tienen unos perfiles de tolerabilidad adversos, y los jóvenes que toman velafaxina pueden tener un riesgo significativamente aumentado de suicidio.

Estos hallazgos convergen en la sugerencia de que la fluoxetina debe ser considerada la terapia de primera línea sobre otros antidepresivos, a no ser que haya otros factores asociados (p. ej., comorbilidades, perfil de efectos secundarios, historia de respuesta personal/familiar a una medicación específica) que favorezcan un antidepresivo alternativo. Considerando los hallazgos tanto de eficacia como de tolerabilidad, las siguientes mejores opciones serían el escitalopram (para adolescentes) y la sertralina (para niños y adolescentes). A la luz de todos los hallazgos acumulados, los antidepresivos deben ser utilizados de forma cautelosa en jóvenes y deberían ser limitados a pacientes (especialmente adolescentes) con depresión moderada a grave para los que las intervenciones psicosociales no han sido efectivas o viables.

Los factores que se han asociado a una peor respuesta al tratamiento son la gravedad clínica, la comorbilidad, los conflictos familiares, las bajas concentraciones del fármaco, la falta de adhesión al tratamiento, la anhedonia, los problemas de sueño, los síntomas maníacos subsindrómicos y el maltrato infantil. Alrededor del 50% de los adolescentes deprimidos que no responden al primer ISRS sí responden al cambiarles a un segundo antidepresivo añadido a TCC, frente al 40% que responden al segundo medicamento en monoterapia. En los adolescentes con depresión psicótica debe valorarse la potenciación del antidepresivo con un antipsicótico atípico, vigilando de cerca la aparición de efectos adversos.

Antes de iniciar el tratamiento con fármacos antidepresivos se debe realizar una evaluación de la gravedad de los síntomas basales usando una escala estandarizada de valoración (v. tabla 39.4). La dosis inicial de fluoxetina para el trastorno depresivo mayor moderado a grave será, generalmente, de 10 mg para niños de entre 6-12 años de edad y 20 mg para adolescentes ≥ 13 años de edad. La respuesta clínica, la tolerabilidad y la aparición de activación conductual, manía o pensamientos suicidas debe valorarse a intervalos semanales (por recomendación de la FDA) durante las cuatro primeras semanas. Si el niño ha tolerado bien el antidepresivo, la escala estandarizada de valoración debe de volver a ser realizada para evaluar la respuesta al tratamiento. Debido a los hallazgos de un reciente metaanálisis, que sugieren que la obtención de respuesta al tratamiento con ISRS es mayor en el tratamiento precoz y mínima después de cuatro semanas, si no se ha producido una mejora sustancial en la puntuación de la escala de valoración en cuatro semanas, tras confirmar la adherencia al plan terapéutico, se debe considerar consultar con un psiquiatra infantil y de la adolescencia.

Debido a la elevada tasa de recurrencias, el tratamiento que funcione debe mantenerse durante 6-12 meses. Los hallazgos de un ECAC sugieren que añadir TCC de prevención de la recaída a la medicación que se esté tomando reduce el riesgo de recaída más que solo la medicación, incluso después del fin del tratamiento. Cuando el tratamiento finaliza, todos los antidepresivos (excepto, posiblemente, la fluoxetina por su larga vida media) deben retirarse de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia (molestias gastrointestinales, desequilibrio, trastornos del sueño, síntomas gripales, alteraciones sensoriales). Los pacientes con depresión mayor recurrente (≥2 episodios), crónica o grave, pueden requerir más de 12 meses de tratamiento.

Hasta la fecha, no hay estudios rigurosos que evalúen la efectividad del tratamiento farmacológico o psicosocial en el trastorno depresivo persistente o TDDEA. Los tratamientos mencionados anteriormente para TDM pueden ser de ayuda en el trastorno depresivo persistente. En los casos susceptibles de TDDEA, consultar con un psiquiatra de niños y adolescentes puede ser de ayuda para aclarar el diagnóstico y sugerir aproximaciones terapéuticas.

NIVEL DE ASISTENCIA

La mayoría de niños y adolescentes con trastornos depresivos leves o moderados pueden tratarse eficazmente y sin riesgos como pacientes ambulatorios, siempre que se mantenga un programa de visitas adecuadas a la clínica durante todas las fases del tratamiento. Se considerará la hospitalización en los adolescentes con un alto riesgo de suicidio, de autolesionarse gravemente o de autoabandono, o en caso de que la familia no pueda controlarlo correctamente o no pueda llevar al paciente a las consultas ambulatorias, o si hace falta una valoración exhaustiva para aclarar el diagnóstico. Se deben sopesar las ventajas de ingresar a una persona joven con depresión frente a los posibles efectos perjudiciales, como la pérdida del apoyo familiar y de la comunidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

39.2 Trastorno bipolar y trastornos relacionados

Heather J. Walter y David R. DeMaso

DESCRIPCIÓN

El trastorno bipolar y los trastornos relacionados incluyen el trastorno bipolar I, el bipolar II, el ciclotímico y otros trastornos bipolares especificados/no especificados y relacionados, así como el trastorno bipolar y trastornos relacionados debidos a otra afección médica.

Un **episodio maníaco** consiste en un periodo bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, o un aumento de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización). El episodio se asocia a unos síntomas cognitivos y conductuales característicos, como alteraciones de la autoestima, el habla, la atención, el pensamiento, la actividad, la impulsividad y el sueño (tabla 39.5). Para poder diagnosticar un **trastorno bipolar I** se deben cumplir los criterios de haber tenido, al menos, un episodio maníaco, y que el episodio no deba poderse explicar mejor por un trastorno psicótico. El episodio maníaco puede estar precedido o seguido por episodios hipomaníacos o de depresión mayor (v. sección «Descripción» del cap. 39.1).

Para poder diagnosticar un **trastorno bipolar II** se deben cumplir los criterios de al menos un episodio hipomaníaco y al menos un episodio de depresión mayor. Un **episodio hipomaníaco** es semejante a un episodio maníaco, pero más breve (como mínimo cuatro días) y menos grave (causa

Tabla 39.5 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del episodio maníaco

A. Un periodo bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización)
B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
   1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza
   2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de solo tres horas de sueño)
   3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación
   4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad
   5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa
   6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo)
   7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes)
C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas
D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica

Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico, más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I

Nota: Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 124.

menos deterioro del funcionamiento, no se asocia a psicosis y no requiere hospitalización) (tabla 39.6). Los pacientes con trastorno bipolar II no deben haber experimentado nunca un episodio maníaco, los episodios no se deben poder explicar por un trastorno psicótico y los síntomas de depresión o la impredecibilidad provocada por la alternancia frecuente entre periodos de depresión e hipomanía deben inducir un sufrimiento o deterioro clínicamente significativo. El trastorno bipolar II se clasifica en leve, moderado o grave.

El **trastorno ciclotímico** se caracteriza por un periodo de, como mínimo, un año (en niños y adolescentes) en el cual hay numerosos periodos con síntomas hipomaníacos y depresivos que no cumplen los criterios de un episodio hipomaníaco ni de un episodio depresivo mayor, respectivamente.

La categoría de otros trastornos bipolares especificados/no especificados y trastornos relacionados (**trastorno bipolar subsindrómico**) se aplica a aquellas presentaciones en las que existen síntomas característicos de un trastorno bipolar que provocan malestar o deterioro funcional, pero no cumplen todos los criterios necesarios para encajar en ninguna de las categorías de esta clase de trastornos. Aunque este diagnóstico (antes conocido como «trastorno bipolar no especificado de otro modo») se aplicaba cada vez más a niños con trastornos del estado de ánimo, graves y crónicos, y desregulación conductual que no se ajustaban con precisión a otras categorías diagnósticas, apenas se dispone de un respaldo empírico que valide esta estrategia. Los niños que recibían este diagnóstico cumplen los criterios de TDDEA (v. cap. 39.1).

En adolescentes, las manifestaciones clínicas de la manía son similares a las observadas en adultos; con frecuencia, un síntoma asociado es la

Tabla 39.6 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del episodio hipomaníaco

A. Un periodo bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días
B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:
 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza
 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de solo tres horas de sueño)
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad
 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo)
 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes)
C. El episodio se asocia con un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas
D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por otras personas
E. El episodio no es suficientemente grave para causar un deterioro importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco
F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica

Nota: Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva), pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco, ni indican necesariamente una diátesis bipolar

Nota: Los criterios A-F constituyen un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 124.

psicosis (ideas delirantes y alucinaciones). El estado de ánimo en un episodio maníaco se suele describir como eufórico, excesivamente alegre, optimista o «sentirse con el mundo a sus pies». Durante el episodio, el adolescente puede implicarse en numerosos proyectos que comienza sin tener apenas nociones del tema, y a menudo a horas intempestivas (mitad de la noche). La autoestima suele estar elevada, variando desde la confianza acrítica en sí mismo hasta la grandiosidad, y pudiendo alcanzar proporciones delirantes. El adolescente duerme poco o nada durante varios días seguidos y aun así se siente descansado y lleno de energía. El habla suele ser rápida, insistente y estridente, y se caracteriza por chistes, bromas, comentarios irrelevantes y divertidos y teatralidad. Es habitual la «fuga de ideas», que se manifiesta por un flujo casi continuo de habla acelerada que pasa de un tema a otro sin transición. La distractibilidad se observa a través de la incapacidad para obviar estímulos externos irrelevantes, lo que a menudo impide que el individuo con manía sea capaz de mantener una conversación racional. El estado de ánimo expansivo, la grandiosidad y la falta de criterio pueden llevar al individuo a una participación excesiva en actividades potencialmente dañinas.

Hay cierta controversia sobre la aplicabilidad de los criterios diagnósticos de manía a niños *prepúberes.* Para los niños, puede ser normal desde un punto de vista del desarrollo que se sientan eufóricos, con un humor expansivo o ideas delirantes de grandeza, o locuaces, lo que reduce la especificidad de estos síntomas en este trastorno. Además, la distractibilidad, la hiperactividad, la impulsividad y la irritabilidad que algunos investigadores adscribían al trastorno bipolar pueden explicarse por un diagnóstico de TDAH, con o sin TOC asociado. La presentación en forma de irritabilidad grave y penetrante, que antiguamente se diagnosticaban como «trastorno bipolar», muchas veces encaja en el diagnóstico de TDDEA.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno bipolar entre los adultos de todo el mundo es aproximadamente el 0,6% para el trastorno bipolar I, del 0,4% para el trastorno bipolar II y del 1,4% para el trastorno bipolar subsindrómico. Los trastornos bipolares I afectan por igual a hombres y mujeres, mientras que el trastorno bipolar II es más común en mujeres. El ratio de tiempo que el paciente se encuentra en fase maniaca es del 0,1% al 1,7%. Desde la década de 1990, ha habido un aumento significativo en el diagnóstico de trastorno bipolar en los Estados Unidos que no ha reflejado en el Reino Unido. El número estimado de visitas a las consultas especializadas en EE. UU. de jóvenes con diagnóstico de trastorno bipolar aumentó de 25 por 100.000 habitantes en 1994-1995 a 1.003/100.000 en 2002-2003. En los diagnósticos de alta hospitalaria aumentó de 1,4 a 7,3/10.000 en pacientes de 9-13 años de edad y de 5,1 a 20,4/10.000 en pacientes de 14-19 años de edad. Estos aumentos no se han encontrado en las altas hospitalarias en Reino Unido, lo que hace cuestionarse si el trastorno bipolar está siendo sobrediagnosticado en EE. UU., con el consiguiente aumento de la prescripción de fármacos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo.

CURSO CLÍNICO

La edad media del primer episodio maníaco se encuentra en torno a los 18 años para el trastorno bipolar I. Son habituales los problemas premórbidos, en particular las dificultades en el carácter para regular el estado de ánimo y la conducta. También es frecuente la ansiedad premórbida. La evolución temprana del trastorno bipolar I de comienzo en la adolescencia parece ser más crónica y refractaria al tratamiento que el trastorno bipolar de comienzo en la edad adulta. La comorbilidad predice el deterioro funcional, y la edad de inicio predice la duración de los episodios. Las alteraciones del sueño y los conflictos familiares se correlacionan de forma inversa con una respuesta favorable al tratamiento, lo que sugiere posibles estrategias terapéuticas. Los trastornos bipolares son altamente recurrentes, y el 70-80% de los pacientes con trastorno bipolar I sufrirá otros episodios de alteraciones del estado de ánimo. La media de recurrencias es de cuatro en diez años y el intervalo entre episodios se acorta a medida que el paciente envejece. Aunque la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar I recupera una funcionalidad total entre los episodios, alrededor de un tercio sigue padeciendo síntomas y deterioro funcional entre los episodios.

La forma inicial de presentación de un trastorno bipolar es generalmente un TDM. El cambio de un episodio depresivo a un episodio maniaco puede ocurrir en el 10-20% de los jóvenes, tanto de forma espontánea como durante el tratamiento de la depresión. Factores que predicen el desarrollo futuro de manía en un joven con depresión son: un episodio depresivo caracterizado con un inicio rápido, retraso psicomotor y características psicóticas; una historia familiar de trastornos afectivos, especialmente de trastorno bipolar, y una historia de manía o hipomanía después del tratamiento antidepresivo.

La edad media de inicio del trastorno bipolar II es 20 años. La enfermedad suele comenzar con un episodio de depresión y, en alrededor del 12% de los individuos con trastorno inicial de depresión mayor, no se reconoce el trastorno bipolar II hasta que se produce un episodio hipomaniaco. Muchos individuos experimentan varios episodios de depresión mayor antes de experimentar el primer episodio de hipomanía reconocido. La ansiedad, el abuso de sustancias o los trastornos de la conducta alimentaria pueden preceder también el inicio de un trastorno bipolar II, dificultando su detección. Sobre el 5-15% de los individuos con trastorno bipolar II desarrollarán al final un episodio de manía, que cambiará el diagnóstico a trastorno bipolar I.

La depresión en los trastornos bipolares I o II normalmente tiene un inicio a edad temprana, con episodios más frecuentes de duración menor, un inicio y un final bruscos, asociado a abuso de sustancias, y se desencadena por estresantes. Los síntomas atípicos como hipersomnia, labilidad e inestabilidad en el peso son comunes en la depresión bipolar, referidos en el 90% de los casos *vs.* el 50% en depresiones unipolares. La psicosis, el retraso psicomotor y la catatonia son más característicos de la depresión bipolar, mientras que las molestias somáticas son más frecuentes en la depresión

unipolar. Una historia familiar de manía es también muy relevante como factor discriminatorio.

El suministro de atención clínica es pobre para los jóvenes con trastorno bipolar. En un estudio sobre el sistema de salud que abarca dos años de seguimiento tras el diagnóstico, a pesar de regímenes de tratamiento complejos, las citas para control de la medicación eran infrecuentes, con una media de una visita cada dos meses. Más de la mitad de los pacientes necesitaron una o más hospitalizaciones, y casi la mitad tuvieron una visita al departamento de urgencias de Psiquiatría. En un estudio en Estados Unidos, el 38% de los jóvenes diagnosticados de trastorno bipolar no recibieron ningún tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversos trastornos psiquiátricos, enfermedades generales y fármacos pueden originar síntomas parecidos a los maníacos y deben distinguirse de los trastornos bipolares y de los trastornos relacionados. Los trastornos psiquiátricos incluyen el TDAH, el trastorno negativista desafiante, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno depresivo, el trastorno de ansiedad, el trastorno por abuso de sustancias y los trastornos limítrofes de la personalidad. Las enfermedades generales incluyen las neurológicas, las endocrinopatías, las infecciones, los tumores, la anemia, la uremia y el déficit de vitaminas. Los fármacos incluyen los andrógenos, los broncodilatadores, los preparados cardiovasculares, los corticoides, los antineoplásicos, los preparados para el tiroides y algunos fármacos psiquiátricos (benzodiacepinas, antidepresivos y estimulantes). El diagnóstico de trastorno bipolar solo se establecerá después de descartar estas otras explicaciones para los síntomas observados.

Para el trastorno bipolar II, el principal diagnóstico diferencial es la depresión unipolar (TDM) o el trastorno ciclotímico.

COMORBILIDAD

Las comorbilidades más comunes (TDAH, trastorno negativista desafiante, trastornos de la conducta, ansiedad) pueden hacer difícil distinguir la manía por la importante superposición de síntomas. El abuso de sustancias es también una comorbilidad común en adolescentes, y los episodios que parecen de manía pueden remitir cuando para el abuso de sustancias.

SECUELAS

Se estima que los individuos con trastorno bipolar tienen un riesgo de **suicidio** al menos 15 veces mayor que la población general a lo largo de la vida. Los factores asociados con tentativas de suicidio son el género femenino, menor edad al inicio de la enfermedad, polaridad depresiva en el primer episodio de la enfermedad o en el actual o en el episodio más reciente, trastorno de ansiedad comórbida, cualquier trastorno de abuso de sustancias comórbido, trastorno de personalidad límite e historia de suicidio en familiar de primer grado. A pesar de que los pacientes con trastorno bipolar tienen un coeficiente normal o incluso superior antes del diagnóstico, el trastorno bipolar se ha asociado con una disminución de la función ejecutiva y de la memoria verbal. Los jóvenes con trastorno bipolar también corren un alto riesgo de abuso de sustancias, conducta antisocial, deterioro del rendimiento académico, deterioro de las relaciones familiares y con los compañeros y falta de adaptación a los factores estresantes vitales.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los estudios con gemelos en adultos sugieren que la influencia de la herencia en el trastorno bipolar puede ser entre el 60-90%, mientras que los factores compartidos y únicos pueden suponer el 30-40% y el 10-20%, respectivamente. Los hijos de padres con trastornos bipolares tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos bipolares de inicio temprano, así como ansiedad y trastornos del comportamiento y desregulación del ánimo. El riesgo es unas diez veces mayor entre los parientes adultos de individuos con trastorno bipolar, y la magnitud del riesgo aumenta de forma proporcional al grado de parentesco. Es probable que el trastorno bipolar y la esquizofrenia tengan un mismo origen genético, lo que se ve reflejado en la coagregación familiar de ambos trastornos.

Los estudios hasta la fecha sugieren el papel clave de la amígdala, la corteza paralímbica anterior y las conexiones en la desregulación emocional del trastorno bipolar. Algunas de estas alteraciones son evidentes en la adolescencia, mientras que otras parece que progresan en la transición de la adolescencia al adulto joven.

Los estados de ánimo *distímico* (triste), *ciclotímico* (lábil) o *hipertímico* (irritable) pueden ser el presagio de un trastorno bipolar. También son frecuentes la ansiedad y la disforia premórbidas. Los factores ambientales, como estilos parentales irritables o negativos, el abuso físico o sexual, un apoyo social bajo y la exposición prenatal al alcohol pueden interactuar con la vulnerabilidad genética para producir el inicio precoz de la enfermedad bipolar y son indicadores de pronóstico negativo. La *labilidad afectiva* en particular se ha asociado con altos niveles de trauma en niños, y la sensibilización gradual a estresantes se correlaciona con la recurrencia de los episodios.

PREVENCIÓN

Aunque hay pocos datos empíricos que lo respalden, un estudio demostró la eficacia del tratamiento centrado en la familia, en comparación con el control educativo, para recuperarse de los síntomas del estado de ánimo de una forma rápida y mantenida en una cohorte de adolescentes procedentes de familias de alto riesgo con síntomas subsindrómicos de manía. El tratamiento centrado en la familia es una intervención psicoeducativa protocolizada diseñada para reducir el estrés, los conflictos y la aparición del estado de ánimo, al mejorar la comunicación y la resolución de problemas entre los adolescentes y sus cuidadores. Las intervenciones farmacológicas que se han utilizado para la manía subsindrómica han tenido resultados ambiguos.

DETECCIÓN DE CASOS

Los signos maníacos cardinales de euforia, aumento de energía y grandiosidad que ocurren en adolescentes en forma de episodio bien diferenciado que representa un cambio en el funcionamiento inequívoco y característico, debe alertar a los pediatras acerca de la posibilidad de un trastorno bipolar. Puntuaciones altas en las escalas de evaluación específicas de manía completadas por los padres (p. ej., *General Behavior Inventory, Child Mania Rating Scale, Young Mania Rating Scale*) se han asociado con un aumento en la probabilidad de diagnóstico de bipolaridad. Sin embargo, en general, las herramientas de cribado del trastorno bipolar tienen unas propiedades psicométricas subóptimas cuando se aplican a gente joven. Debido a la complejidad del diagnóstico y del tratamiento del trastorno bipolar, se recomienda remitir los casos de sospecha a un centro especializado en salud mental para su valoración y tratamiento, si estuviera indicado.

TRATAMIENTO

Para la manía en el trastorno bipolar I, la primera opción debe ser el tratamiento farmacológico. Los estudios han demostrado la superioridad de los **antipsicóticos** sobre todos los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de la manía, con el haloperidol, la risperidona y la olanzapina, ordenados según su mayor eficacia, y la quetiapina, la risperidona y la olanzapina ordenados según mayor tolerancia. Tomados de forma conjunta, la risperidona y la olanzapina pueden tener mayor eficacia y tolerabilidad en general. La aenapina también es efectiva y se tolera bien. La FDA ha aprobado el aripiprazol, la risperidona, la quetiapina y la asenapina para tratar el trastorno bipolar a partir de los 10 años, y la olanzapina a partir de los 13 años. La elección de un antipsicótico dependerá de factores como el perfil de efectos adversos, las comorbilidades, la adherencia y una respuesta positiva por parte de un familiar.

De los **estabilizadores del estado de ánimo** tradicionales, solo el litio está autorizado por la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar a partir de los 12 años, y su eficacia y tolerabilidad comparada con placebo se ha demostrado en ECAC. También hay evidencia en metaanálisis de que el litio reduce el riesgo de suicidio y las muertes totales en pacientes tanto con trastorno depresivo unipolar como bipolar.

No hay publicados ECAC con evidencia para apoyar la eficacia de otros estabilizadores del ánimo (p. ej., valproato sódico, topiramato, carbamazepina, ozcarbacepina, lamotrigina) en el tratamiento de pacientes jóvenes con trastorno bipolar, y estudios retrospectivos de cohortes sugieren que aquellos que reciben antipsicóticos tienen menos probabilidades de interrumpir el tratamiento y menos probabilidades de aumentarlo que los jóvenes que reciben estabilizadores del ánimo. Ninguna de las medicaciones estabilizadoras del ánimo (que no sea el litio) tiene la autorización de la FDA para el tratamiento del trastorno bipolar en jóvenes y, por ello, no deben ser tratamientos de primera línea.

Los tratamientos de prueba deben ser sistemáticos, y su duración debe ser suficiente (en general, 6-8 semanas) para determinar la eficacia del fármaco. Se requiere precaución para evitar la polifarmacia innecesaria, en parte interrumpiendo el tratamiento con fármacos que no hayan demostrado un beneficio sustancial. Puesto que estos fármacos se asocian a efectos adversos de consideración, es indispensable una supervisión cuidadosa de los índices basales y del seguimiento.

La pauta terapéutica necesaria para estabilizar una manía aguda debe mantenerse durante 12-24 meses. Con frecuencia, se requiere tratamiento de mantenimiento para adolescentes con trastorno bipolar I y algunos pacientes necesitan medicación de por vida. Cualquier tentativa de interrumpir un

fármaco profiláctico requiere una reducción gradual de la dosis, al mismo tiempo que se supervisa cuidadosamente al paciente en busca de recaídas.

Los antidepresivos *aislados,* no deben prescribirse en los síntomas depresivos en el trastorno bipolar I por el riesgo de cambio a manía. Sin embargo, en un ECAC, la combinación de olanzapina/fluoxetina fue superior a placebo en jóvenes con depresión en el trastorno bipolar I y se ha aprobado por la FDA para esta indicación en pacientes entre los 10-17 años. Para el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar II, los fármacos antidepresivos (preferiblemente ISRS o bupropión) pueden ser usados con precaución. El TDAH comórbido puede tratarse con un fármaco estimulante una vez se ha iniciado el tratamiento farmacológico estabilizador del estado de ánimo.

La **psicoterapia** es un tratamiento adyuvante que puede ser muy útil en los trastornos bipolares. Las terapias con alguna evidencia de eficacia, primariamente como adyuvantes a la farmacoterapia, incluyen la psicoterapia psicoeducacional multifamiliar y el tratamiento centrado en la familia (probablemente efectivo), TCC centradas en el niño y la familia (probablemente efectivo), terapia dialéctica conductual y terapia interpersonal y del ritmo social (experimental). Los componentes activos de estas terapias incluyen la involucración de la familia y la psicoeducación, junto con la regulación de uno mismo, la restructuración cognitiva, la comunicación, la resolución de problemas y las habilidades para la regulación de las emociones. Entre los factores que influyen de manera negativa en la respuesta al tratamiento se encuentran el grado elevado de conflictos familiares y los trastornos del sueño, lo que sugiere que, tal vez, sea fundamental orientar el tratamiento a la resolución de estos factores.

NIVEL DE ASISTENCIA

Muchos niños con trastorno bipolar pueden tratarse sin riesgos y eficazmente como pacientes ambulatorios, siempre que pueda mantenerse un calendario adecuado de visitas y de pruebas de laboratorio para facilitar la supervisión durante el tratamiento. Los niños con ideación suicida o psicosis normalmente requieren tratamiento hospitalario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 40
Suicidio e intento de suicidio

David R. DeMaso y Heather J. Walter

En niños, el suicidio constituye un importante problema de salud pública. En Estados Unidos, en 2014 el suicidio era la segunda causa de mortalidad entre todos los jóvenes de entre 10-19 años, con unas 5.500 muertes al año. La incidencia de suicidios en el rango de edad de 15-19 años era de 9,8/100.000 personas (14,2 en hombres, 5,1 en mujeres), mientras que entre los 10-14 años era de 2,0/100.000 (2,4 en hombres, 1,6 en mujeres). Se han identificado numerosos factores psiquiátricos, sociales, culturales y ambientales de riesgo de comportamiento suicida, y los conocimientos sobre estos factores pueden facilitar la identificación de los niños que corren mayor riesgo (fig. 40.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Ideación suicida e intento de suicidio

Según la encuesta de 2015 Youth Risk Behavior Survey, casi una tercera parte de los estudiantes de los cursos noveno a duodécimo de Estados Unidos refería haberse sentido triste o desesperado todos los días durante dos o más semanas seguidas en el último año, de forma que interfería con sus actividades cotidianas. En ese mismo periodo, el 18% de los estudiantes reconoció haber considerado seriamente el suicidio, y el 9% refirió haber cometido uno o más intentos de suicidio. Más del 3% de los estudiantes refirió haber cometido un intento de suicidio en el último año que resultó en una lesión, envenenamiento o sobredosis que requirió algún tipo de asistencia sanitaria.

Se estima que, por cada suicidio consumado en jóvenes, acontecen unos 200 intentos de suicidio. El envenenamiento, la asfixia y las armas de fuego son las formas más comunes de suicidio, mientras que la ingestión de fármacos es el método más habitual de *intento* de suicidio (fig. 40.2). El grupo de edad de 15-19 años es el que tiene más probabilidades de efectuar intentos de suicidio mediante ingestión de medicación o sustancias tóxicas, de recibir tratamiento en servicios de urgencias y de sobrevivir. Los intentos de suicidio entre adolescentes son más habituales en chicas que en chicos (alrededor de 3:1-4:1), y en chicas de origen hispano son más habituales que en chicas no hispanas. Los grupos de homosexuales, bisexuales, transexuales y los niños que sufren acoso escolar también presentan un riesgo mucho mayor de intentos de suicidio. Los individuos con antecedentes de intentos de suicidio, que usaron un método diferente de la ingestión de medicación, que tienen un plan (no impulsivos), no se arrepienten y que siguen manifestando ideación suicida, también corren mayor riesgo de consumar el suicidio.

Suicidio consumado

En Estados Unidos, el suicidio es muy poco frecuente antes de los 10 años. Las tasas de suicidio consumado aumentan a un ritmo constante a través de los años de la adolescencia y los primeros de la edad adulta, y alcanzan un máximo en la segunda década de la vida. La proporción hombres:mujeres en cuanto a suicidio consumado aumenta con la edad desde 3:1 en niños pequeños hasta alrededor de 4:1 en los de 15-24 años, y ≥6:1 entre los de 20-24 años.

En 2015, entre los jóvenes de entre 10-19 años de edad, las tasas más altas de suicidio, 21,8 y 16,6 por cada 100.000, fueron entre los nativos americanos hombres y mujeres, respectivamente, seguidos de los hombres de raza blanca (10,6/100.000). El grupo con las tasas más bajas son las mujeres isleñas de Asia/Pacífico, las mujeres hispanas y las mujeres afroamericanas (2,4, 2,3 y 1,9/100.000, respectivamente). Las **armas de fuego** son el método más utilizado para consumar el suicidio en Estados Unidos, siendo responsables del 50% de todas las muertes por suicidio en 2015 (fig. 40.2). El siguiente método más prevalente es la **asfixia** (27%) y el **envenenamiento** (15%). Las armas de fuego son el método más letal; la tasa de muerte con armas de fuego entre los intentos de suicidio es del 80-90%, mientras que con la sobredosis por fármacos es de tan solo el 1,5-4%. Entre los hombres, las armas de fuego son el método más frecuentemente utilizado de suicidio (55%); y entre las mujeres, el envenenamiento es el método más frecuentemente utilizado (34%).

Desde 1999 hasta 2014, la tasa de suicidio ajustada por edad en Estados Unidos aumentó un 24%. De 10,5 a 13,0/100.000, con un ritmo de crecimiento mayor a partir de 2006. Las tasas han aumentado tanto para hombres como para mujeres de todas las edades entre los 10-74 años; el percentil con mayor aumento entre las mujeres es de aquellas con edades entre 10-14 y, para hombres, aquellos con edades entre 45-64.

FACTORES DE RIESGO

Además de la edad, la raza, la etnicidad y los antecedentes de un intento de suicidio previo, hay múltiples factores de riesgo que predisponen a los jóvenes al suicidio (fig. 40.1).

Trastorno mental preexistente

Aproximadamente el 90% de los jóvenes que consuman el suicidio experimenta una enfermedad psiquiátrica preexistente, sobre todo una depresión mayor. Entre las mujeres, la ansiedad crónica, en particular el trastorno de pánico, también se asocia con suicidio consumado. Entre los varones, un trastorno de la conducta y un trastorno por uso de sustancias entrañan un mayor riesgo. La comorbilidad de un trastorno por uso de sustancias, un trastorno depresivo y un trastorno de la conducta se relacionan con el suicidio mediante arma de fuego. Los trastornos del espectro de la esquizofrenia se asocian tanto a tentativas como a suicidio consumado.

Distorsiones cognitivas

Las autoatribuciones negativas pueden contribuir a la desesperanza que se asocia típicamente con la suicidalidad; la desesperanza puede contribuir a aproximadamente el 55% de la varianza explicada en la ideación suicida continuada. Muchos jóvenes con ideación suicida sostienen opiniones negativas sobre su propia capacidad, tienen una baja autoestima, entran en un pensamiento catastrófico y tienen dificultades para identificar fuentes de apoyo o razones para vivir. Muchos niños carecen de las estrategias de afrontamiento necesarias para el control de las emociones intensas y, en lugar de ello, tienen tendencia a *dramatizar* y a expresar una ideación del *todo o nada.*

Factores biológicos

Los estudios *post mortem* han demostrado diferencias cerebrales observables entre los individuos que han cometido suicidio y los que han fallecido por otras causas. Los sistemas cerebrales que pueden estar implicados en la consumación del suicidio son el serotoninérgico, el adrenérgico y el eje hipotálamo-hipofisario. Los antecedentes familiares de trastornos mentales también se vinculan al suicidio consumado.

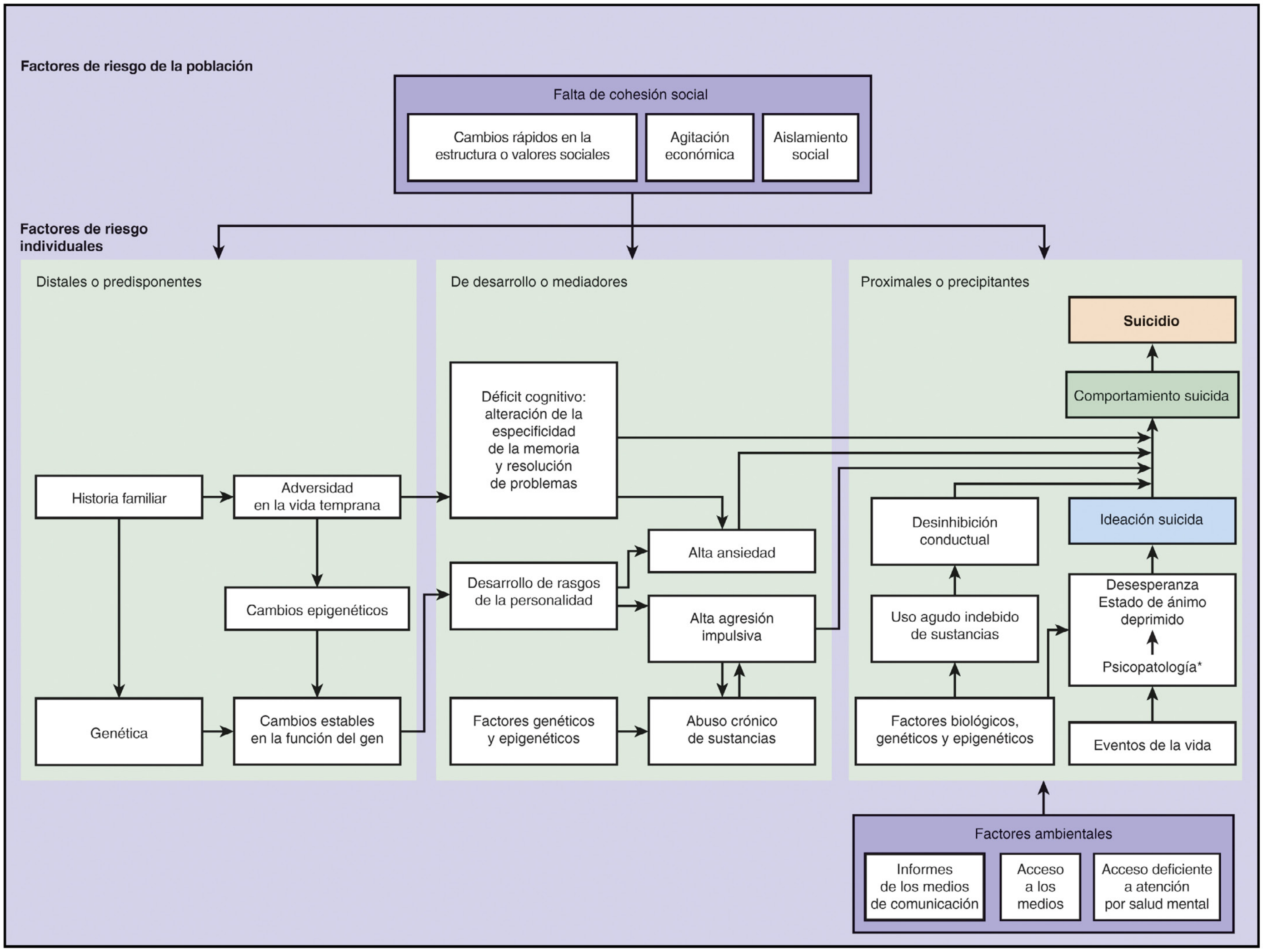

Fig. 40.1 Modelo de riesgo de suicidio. El riesgo de suicidio es modulado por un rango de factores tanto a nivel del individuo como de la población. Los factores individuales pueden ser agrupados en factores *distales* (o predisponentes), del *desarrollo* (o mediadores) y *proximales* (o precipitantes), y muchos de estos factores interaccionan para contribuir al riesgo de desarrollar un comportamiento suicida. *Cualquier enfermedad mental asociada con riesgo de suicidio o una combinación de enfermedades mentales, como el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y los trastornos de personalidad; la presencia de una episodio depresivo es generalmente un signo de aumento del riesgo de suicidio. *(De Turecki D, Brent DA: Suicide and suicidal behaviours.* Lancet *387:1227–1238, 2016.)*

Factores sociales, ambientales y culturales

De los jóvenes que efectúan intentos de suicidio, el 65% puede mencionar un acontecimiento precipitante de su acción. La mayoría de intentos de suicidio entre adolescentes son precipitados por **acontecimientos vitales estresantes** (p. ej., problemas académicos o sociales; ser víctima de acoso escolar; problemas con la ley; dudas sobre la propia orientación sexual o la identidad de género; una enfermedad recién diagnosticada; una pérdida reciente o anticipada).

El intento de suicidio también puede estar precipitado por la exposición a las noticias del suicidio de otro individuo (contagio) o la lectura o visión de un suicidio representado bajo una luz romántica en los medios de comunicación. La difusión mediática del suicidio se asocia a una fluctuación en la incidencia de las tasas de suicidio, especialmente entre adolescentes. La glorificación y el sensacionalismo del suicidio en los medios de comunicación se han relacionado con un aumento de los suicidios. Si los medios describen detalladamente el medio utilizado, el uso de ese medio en concreto suele aumentar en la población general.

Para algunos inmigrantes, la ideación suicida puede asociarse a altos niveles de estrés de aculturación, en particular en el contexto de la separación de la familia y el acceso limitado a los recursos de apoyo. Los malos tratos físicos y los abusos sexuales también aumentan el riesgo de suicidio; el 15-20% de las mujeres que efectuaron intentos de suicidio tenía antecedentes de malos tratos. La asociación general entre los conflictos familiares y los intentos de suicidio es más fuerte en niños y a principios de la adolescencia.

La psicopatología familiar y los antecedentes familiares de conducta suicida también acarrean un exceso de riesgo. La falta de relaciones sociales de apoyo con compañeros, los padres y el personal escolar determinan una interacción que aumenta el riesgo de suicidio entre niños.

Factores protectores

Los factores protectores suponen un contrapeso para aquellos que consideran cometer suicidio. Entre ellos se encuentran el sentido de la responsabilidad familiar, la satisfacción con la vida, el apoyo social, la orientación futura, las habilidades de afrontamiento y de resolución de problemas, la fe religiosa, un sentido de realidad intacto y unas relaciones terapéuticas sólidas (p. ej., con el pediatra, el maestro, el terapeuta).

VALORACIÓN E INTERVENCIÓN

La U. S. Preventive Services Task Force ha concluido que existe evidencia insuficiente para recomendar un cribado universal del suicidio en la atención primaria para niños y adolescentes. Los pediatras deben considerar la posibilidad de suicidio y la necesidad de una valoración psiquiátrica en caso de que surjan informaciones preocupantes en los antecedentes psicosociales del niño o de sus padres (p. ej., valoración del riesgo psicosocial con el cuestionario HEADSS; v. capítulo 32, tabla 32.2), puntuaciones por fuera del rango normal en instrumentos de cribado (p. ej., el Pediatric Symptom Checklist Internalizing Sub-Scale; v. cap. 28) o afirmaciones o comportamientos referidos por el propio paciente y sus padres.

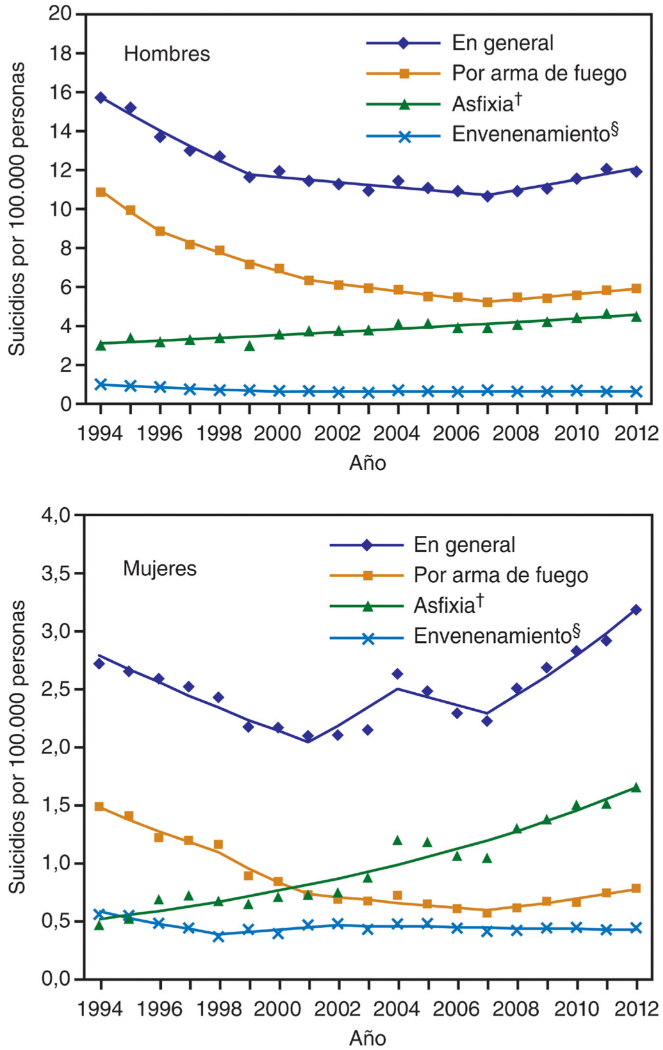

* Los símbolos (diamante, cuadrado, triángulo, cruz) que representan los puntos de unión se muestran en los gráficos de líneas porque, tanto para hombres como para mujeres, algunas de las tasas de suicidio se ajustan mejor mediante múltiples segmentos de líneas (número de puntos de unión >0).
† Incluyendo ahorcamientos.
§ Incluyendo sobredosis de drogas.

Fig. 40.2 Tasas de suicidio entre individuos de 10-24 años, por sexo y mecanismo, Estados Unidos, 1994-2012; **arriba,** hombres; **abajo,** mujeres. *Símbolos*, *Véanse las notas a pie de la figura. *(De Sullivan EM, Annest JL, Simon TR, et al: Suicide trends among persons aged 10-24 years – United States, 1994-2012.* MMWR *64(8):201-205, 2015. Fig, p 203.)*

Es preciso que los profesionales de salud se tomen en serio la ideación suicida y los intentos de suicidio, y estos requieren una valoración exhaustiva por parte de un psiquiatra infantil para examinar el estado de ánimo actual del niño, las enfermedades psiquiátricas subyacentes y el riesgo continuado de autolisis. Es necesaria una valoración de **emergencia** del estado mental para descartar la existencia de una amenaza inminente para el propio paciente (es decir, de un intento planificado de suicidio); la valoración **urgente** (en un plazo de 48-72 horas) se aplica en caso de síntomas psiquiátricos graves, de un cambio significativo en el funcionamiento general e ideación suicida sin que haya habido ninguna tentativa ni ningún plan determinado para cometerlo. La valoración **rutinaria** del estado mental se practica en caso de síntomas psiquiátricos leves o moderados sin ideación suicida.

Los pediatras deben esperar a la valoración del especialista en salud mental sobre la presencia y el grado de suicidalidad y los factores de riesgo subyacentes. El nivel de desarrollo cognitivo, así como la comprensión de la relación entre sus emociones y su conducta, puede afectar a la fiabilidad y validez de la entrevista realizada al niño. La confirmación de la conducta suicida puede obtenerse a partir de la información reunida a través de entrevistas a otras personas que conocen al niño o adolescente. No es infrecuente observar discrepancias entre lo que describe el paciente y lo que describen sus padres, y

Tabla 40.1	Escala de Columbia para evaluar el riesgo de suicidio

1. ¿Has deseado estar muerto o dormirte y no despertar?
2. ¿Has tenido realmente la idea de suicidarte?
   Si la respuesta a la pregunta 2 es «Sí», formule las preguntas 3, 4, 5 y 6.
   Si la respuesta a la pregunta 2 es «No», formule directamente la pregunta 6.
3. ¿Has pensado en cómo llevarías esto a cabo?
4. ¿Has tenido estas ideas y, en cierto grado, la intención de llevarlas a cabo, o por el contrario has tenido estas ideas, pero definitivamente no las llevarías a cabo?
5. ¿Has comenzado a elaborar o has elaborado los detalles sobre cómo suicidarte? ¿Tienes intenciones de llevar a cabo este plan?
6. ¿Has hecho algo, comenzado a hacer algo o te has preparado para hacer algo para terminar tu vida?

Protocolo de respuesta al cribado (basado en el último ítem en el que la respuesta ha sido «Sí»)

Ítem 1: Derivar al Servicio de Salud Mental al alta.
Ítem 2: Derivar al Servicio de Salud Mental al alta.
Ítem 3: Consultar al equipo de Salud Mental (enfermera psiquiátrica) y procedimientos/ supervisión de seguridad del paciente.
Ítem 4: Consulta a Psiquiatría y procedimientos/supervisión de seguridad del paciente.
Ítem 5: Consulta a Psiquiatría y procedimientos/supervisión de seguridad del paciente.
Ítem 6: Si es hace 3 meses o más, derivar al Servicio de Salud Mental al alta. Si es hace 3 meses o menos, consulta a Psiquiatría y procedimientos/supervisión de seguridad del paciente.

De Posner K. Columbia Lighthouse Project. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Screener–Recent. http://www.cssrs.columbia.edu/scales_practice_cssrs.html.

es más probable que se descubra la ideación e intenciones suicidas mediante el reconocimiento por parte de los niños y adolescentes que por los padres.

La **ideación suicida** puede valorarse mediante preguntas explícitas planteadas de forma práctica, sin emitir juicios de valor y sin condescendencia. El cuestionario *Ask Suicide-Screening* (ASQ) es un instrumento validado de cuatro ítems con una sensibilidad elevada y un gran valor predictivo negativo para identificar en urgencias el riesgo de ideación y conducta suicida en los adolescentes: 1) «En las últimas semanas, ¿has tenido la sensación de que tú o tu familia estaríais mejor si estuvieras muerto?»; 2) «En las últimas semanas, ¿has deseado estar muerto?»; 3) «En las últimas semanas, ¿has pensado alguna vez en suicidarte?»; y 4) «¿Alguna vez has intentado suicidarte?». Si se da una respuesta afirmativa a cualquiera de estas cuatro preguntas, al paciente se le preguntará, 5) «¿Tienes pensamientos acerca de suicidarte ahora mismo?». Otro instrumento de cribado comúnmente utilizado es la *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) (tabla 40.1).

La evaluación del intento de suicidio debe incluir un examen detallado de las horas inmediatamente previas al intento de suicidio para identificar los precipitantes, al igual que las circunstancias del propio intento para comprender lo mejor posible las intenciones del paciente, así como la potencial letalidad. El cálculo del grado de suicidalidad es complejo, y requiere una determinación en todo el espectro del riesgo. En el extremo inferior del espectro del riesgo se encuentran los adolescentes con pensamientos suicidas o que quieren morir, pero no tienen pensamientos, intentos ni planes de suicidio. Aquellos que cuentan con planes, actos preparatorios o ensayos de suicidio altamente específicos y claramente articulados se encuentran en el extremo superior del espectro. Este mayor riesgo se ve exacerbado por los antecedentes previos de intentos de suicidio, la alteración de las facultades mentales (como sucede en los estados mentales alterados como la depresión, la manía, la ansiedad, la intoxicación, el abuso de sustancias, la psicosis, los reactivos al trauma, los sentimientos de desesperanza, la cólera, la humillación, la impulsividad) y un escaso apoyo social. Entre los adolescentes que consideran autolesionarse, aquellos que llevan a cabo la autolesión **(ejecutores)** es más probable que tengan familiares o amigos que se han autolesionado (o que crean que algún compañero lo ha hecho); también son más impulsivos que los que solo tienen pensamientos autolesivos **(ideadores)**.

Los adolescentes que estén sometidos a un peligro inminente para sí mismos (p. ej., si tienen una intención de suicidarse *activa* [«Quiero morir»] o está *implícita* [«No veo ninguna razón para continuar viviendo»]), requieren un nivel de asistencia hospitalaria para garantizar su seguridad, clarificar el diagnóstico y un plan terapéutico global. Estos pacientes pueden ingresar de forma voluntaria o involuntaria. Es de gran utilidad que el pediatra disponga de

un protocolo que seguir en estos casos. Dicho protocolo debe tener en cuenta las leyes estatales sobre hospitalización involuntaria, las opciones de traslado, los servicios de urgencias más cercanos, la documentación que se debe cumplimentar para la hospitalización y las urgencias psiquiátricas disponibles.

Entre los pacientes apropiados para un tratamiento ambulatorio (p. ej., ideación suicida sin intento, estado mental intacto, pocos o ningún otro factor de riesgo para cometer suicidio, deseo y posibilidad de participar en un tratamiento ambulatorio; los cuidadores son capaces de proporcionar soporte emocional, supervisión, protección, y adherencia al seguimiento), al cabo de pocos días, es preciso programar una visita con un médico especializado en salud mental. En condiciones ideales, esta visita debe programarse antes de que el paciente abandone el lugar de evaluación, porque casi el 50% de los jóvenes que efectúan intentos de suicidio no acude a las visitas para realizar el seguimiento de la salud mental.

Durante las visitas de seguimiento, los pediatras pueden colaborar facilitando la aplicación de psicoterapias (p. ej., tratamiento cognitivo-conductual, terapia dialéctico-conductual, terapia basada en la mentalización, terapia familiar) dirigidas a los trastornos psiquiátricos específicos y a la disforia emocional o a la desregulación conductual que acompañan a la ideación o a la conducta suicida. Se pueden indicar fármacos psicotrópicos, con la autorización del psiquiatra infantil, para tratar los posibles trastornos psiquiátricos subyacentes. Los pediatras también pueden fomentar las conexiones sociales con los compañeros y con las organizaciones de la comunidad (p. ej., escuela o iglesia), así como promover la búsqueda de ayuda (p. ej., que el paciente pueda hablar con un adulto de confianza cuando se encuentre angustiado) y las conductas dirigidas al bienestar (p. ej., sueño, ejercicio, relajación, alimentación). En el caso de un suicidio consumado, los pediatras pueden ofrecer apoyo a la familia, en especial vigilando la aparición de respuestas de duelo perjudiciales en hermanos y padres.

PREVENCIÓN

Los factores de riesgo de suicidio mencionados previamente son relativamente frecuentes e, individualmente, no predicen el suicidio con fiabilidad. Es complicado valorar a los pacientes que intentan ocultar sus pensamientos suicidas, así como a los que expresan pensamientos suicidas sin tener una intención real de llevarlos a cabo. El cribado del suicidio plantea muchas dificultades, ya que la mayoría de los instrumentos de cribado tienen una sensibilidad y una especificidad variables. Además, la tarea de evaluar la salud mental de todos los que tuviesen un resultado positivo en el cribado constituiría un esfuerzo de dimensiones titánicas. A pesar de que las herramientas de cribado accesibles a la atención primaria pueden ayudar a identificar a algunos adultos con un mayor riesgo de suicidio, hasta la fecha han demostrado una utilidad limitada para detectar el riesgo de suicidio en los adolescentes.

Entre las estrategias de prevención en el **hogar médico pediátrico** se encuentran formar al personal para que reconozca y responda a los *signos de alerta* del suicidio (tabla 40.2), detectar y tratar la depresión, educar a los pacientes y a sus padres sobre los signos de alerta del suicidio y restringir el acceso a formas de autolesionarse. Los adolescentes muestran una mayor tasa de intentos y consumaciones de suicidio si en su casa hay armas de fuego disponibles. Si se lo indica el médico de atención primaria, la mayoría de los padres evitan que sus hijos puedan acceder a las armas y a los medicamentos. El pediatra valorará si debe aconsejar a los padres que eliminen por completo las armas de fuego del hogar o que las encierren bajo llave y por separado de las municiones. Algunos datos sugieren que, a menudo, los adolescentes saben dónde se guardan las armas y las llaves, aunque los padres piensen que no lo saben. La misma recomendación puede aplicarse a la limitación del acceso a medicamentos potencialmente letales, ya sean fármacos de venta con receta médica o de venta libre (p. ej., envases con más de 25 comprimidos de paracetamol) y al alcohol. Estos métodos resaltan la importancia de restringir el acceso a medios para suicidarse y así prevenir las autolesiones.

El examen de cribado de la suicidalidad en las **escuelas** está cargado de problemas relacionados con la falta de especificidad del instrumento de cribado y la carestía de lugares de derivación, así como con la falta de aceptación entre los administradores de las escuelas. La **formación de personal supervisor** (p. ej., personal de apoyo a los estudiantes) parece eficaz para mejorar las habilidades entre el personal escolar y es aceptable para los administradores, pero no se ha demostrado que prevenga el suicidio. Los programas escolares (p. ej., el programa *Signs of Suicide*) han demostrado cierto potencial para que los estudiantes aprendan a reconocer los signos de depresión y de suicidio en sí mismos y en los demás, y les ofrecen algunas actuaciones específicas necesarias para responder a dichos signos. En general, no se ha demostrado la eficacia de los compañeros como colaboradores o ayudantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 40.2 Signos de alarma de suicidio

Solicite ayuda lo antes posible contactando un profesional de salud mental o llamando al teléfono directo para prevención del suicidio **1-800-273-TALK** si usted o alguien que conozca presenta alguno de los siguientes signos:

- Amenazar con herirse o matarse a uno mismo o hablar del deseo de herirse o matarse a sí mismo.
- Consultar maneras de suicidarse, pidiendo acceso a armas de fuego, pastillas disponibles u otras maneras.
- Hablar o escribir acerca de la muerte, morir o el suicidio cuando estas acciones no son comunes en el individuo.
- Sentirse desesperanzado.
- Sentir rabia o ira incontrolada o deseo de venganza.
- Actuar de forma temeraria o interesarse en actividades de riesgo, aparentemente sin pensar.
- Sentirse atrapado, «como si no hubiera escapatoria».
- Aumento del abuso de alcohol u otras drogas.
- Aislarse de amigos, familia y sociedad.
- Sentirse ansioso, agitado o incapaz de dormir, o somnoliento todo el tiempo.
- Experimentar cambios de humor drásticos.
- No ver ninguna razón para vivir, o no tener ningún propósito en la vida.

Desarrollada por US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). https://www.nimh.nih.gov/health/topics/suicide-prevention/suicide-prevention-studies/warning-signs-of-suicide.shtml.

Capítulo 41

Trastornos de la conducta alimentaria

Richard E. Kreipe y Taylor B. Starr

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por una insatisfacción con el propio cuerpo relacionada con una valoración exagerada de un ideal de cuerpo delgado, asociada a patrones disfuncionales de cognición y conductas de control de peso, lo que se traduce en complicaciones biológicas, psicológicas y sociales sustanciales. Aunque normalmente afecta a las adolescentes blancas, también se da entre individuos de sexo masculino y cruza todos los límites raciales, étnicos y culturales. Una intervención precoz mejora el desenlace.

DEFINICIONES

La **anorexia nerviosa (AN)** incluye una valoración exagerada del volumen y la forma del cuerpo, con una búsqueda implacable de la delgadez que, en el subtipo **restrictivo**, de modo característico, combina el adelgazamiento voluntario excesivo por medio de una dieta y la práctica compulsiva de ejercicio físico. En el subtipo **purgativo** (de atracones-purgas), los pacientes pueden comer vorazmente de modo intermitente pero luego tratan de eliminar las calorías a través de los vómitos o el consumo de laxantes, persistiendo en su intenso deseo de delgadez (tabla 41.1).

La **bulimia nerviosa (BN)** se caracteriza por episodios de consumo de grandes raciones de comida en un periodo breve (atracones), seguido de vómitos compensadores, el uso de laxantes, el ejercicio físico o el ayuno para eliminar del organismo los efectos de los atracones en un esfuerzo por evitar la obesidad (tabla 41.2).

Los niños y adolescentes con TCA pueden no cumplir los criterios de AN o BN según el nuevo sistema de clasificación del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5), y pueden incluirse en la subcategoría de **anorexia nerviosa atípica** o, definida de manera más apropiada, en la categoría de **trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimento**. En dichos trastornos, la ingestión de alimentos se encuentra limitada o se evita debido a experiencias negativas con los alimentos o a las características organolépticas de la comida, que provocan importantes pérdidas de peso inintencionadas o deficiencias nutricionales y problemas de interacción social (tabla 41.3).

El **trastorno de atracones,** en el que la conducta de atracones no va seguida con regularidad de conductas compensatorias (vómitos, laxantes),

Tabla 41.1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la anorexia nerviosa

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado
B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo
C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad bajo peso corporal actual

Especificar si:
Tipo restrictivo (código F50.01 del CIE-10-MC): Durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o al ejercicio excesivo
Tipo con atracones/purgas (código F50.02 del CIE-10-MC): Durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Especificar si:
En remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un periodo continuado, pero todavía se cumple el criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución)
En remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado

Especificar la gravedad actual:
La gravedad mínima se basa, en los adultos, en el índice de masa corporal (IMC) actual (véase a continuación) o, en niños y adolescentes, en el percentil del IMC. **Los límites siguientes derivan de las categorías de la Organización Mundial de la Salud para la delgadez en adultos; para niños y adolescentes, se utilizarán los percentiles de IMC correspondientes.** La gravedad puede aumentar para reflejar los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión

Leve: IMC 17 kg/m^2
Moderado: IMC 16-16,99 kg/m^2
Grave: IMC 15-15,99 kg/m^2
Extremo: IMC <15 kg/m^2

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 338-339.

Tabla 41.2 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la bulimia nerviosa

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
1. Ingestión, en un periodo determinado (p. ej., dentro de un periodo cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingeriría en un periodo similar en circunstancias parecidas
2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)

B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo
C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses
D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal
E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa

Especificar si:
En remisión parcial: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos pero no todos los criterios no se han cumplido durante un periodo continuado
En remisión total: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un periodo continuado

Especificar la gravedad actual:
La gravedad mínima se basa en la frecuencia de comportamientos compensatorios inapropiados (véase a continuación). La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional

Leve: Un promedio de 1-3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Moderado: Un promedio de 4-7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Grave: Un promedio de 8-13 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Extremo: Un promedio de 14 episodios o más de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 345.

constituye una categoría independiente en el DSM-5, aunque comparte muchas características con la obesidad (v. cap. 60). Los **trastornos alimentarios no especificados,** a menudo denominados «trastornos de la ingesta», pueden empeorar y llegar a ser un TCA completo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las formas clásicas de la AN se presentan en particular en mujeres a principios o mediados de la adolescencia, cuya inteligencia y posición socioeconómica es superior a la media, que aborrecen los conflictos y los riesgos, que son perfeccionistas y que luchan contra los trastornos de ansiedad y/o del estado de ánimo. La BN tiene tendencia a aparecer a finales de la adolescencia, en ocasiones evoluciona desde una AN, y se caracteriza por la impulsividad, al igual que por rasgos de un trastorno limítrofe de la personalidad asociado a depresión y a fluctuaciones del estado de ánimo. Entre las adolescentes de menor y mayor edad, es probable que las tasas de incidencia del 0,5-1% y del 3-5% para la AN y la BN, respectivamente, reflejen un sesgo de verificación en el muestreo y un diagnóstico insuficiente en los casos que no se ajustan al perfil típico. Lo mismo podría ser verdad para la significativa disparidad de sexos, en la que las pacientes de sexo femenino representan aproximadamente el 85% de todos los pacientes con un diagnóstico de TCA. El 10% o más de adolescentes de sexo femenino experimentan un TCA-NEM.

Ningún factor individual induce el desarrollo de un TCA; los estudios socioculturales indican una interacción compleja de la cultura, la etnicidad, el sexo, los compañeros/amigos y la familia. Es posible que el dimorfismo de **sexo** relacionado con las chicas tenga una relación más potente entre la imagen corporal y la autoevaluación, al igual que la influencia del ideal de cuerpo delgado de la cultura occidental. La raza y la etnicidad parecen moderar la asociación entre los factores de riesgo y los trastornos de la ingesta alimentaria, ya que las chicas afroamericanas y de origen caribeño refieren una menor insatisfacción corporal y se ponen menos a dieta que las chicas blancas de origen tanto hispano como no hispano. Puesto que la aceptación de los compañeros/amigos es esencial para el desarrollo y crecimiento saludable de los adolescentes, en especial a principios de la adolescencia, cuando la AN tiene tendencia a manifestar su pico inicial de prevalencia, la posible influencia de los compañeros en los TCA es significativa, al igual que lo son las relaciones entre compañeros, la imagen corporal y la ingesta de alimentos. El acoso por parte de compañeros o miembros de la familia (en particular, de sexo masculino) puede ser un factor que contribuya al sobrepeso de las chicas.

En el desarrollo de los TCA, la influencia de la **familia** es incluso más compleja debido a la interacción de los factores ambientales y genéticos; los elementos compartidos del entorno familiar y los factores genéticos inmutables explican las cantidades, aproximadamente iguales, de la varianza en el trastorno de la ingesta alimentaria. Hay asociaciones entre las conductas alimentarias de los padres y las de los hijos; el grado de seguimiento de una dieta y el de actividad física sugiere el refuerzo parental de los mensajes sociales relacionados con el cuerpo. También es sustancial la influencia de los factores genéticos hereditarios en la aparición de los TCA durante la adolescencia, pero no de una manera directa. Más bien, el riesgo de desarrollar un TCA parece mediado a través de la predisposición genética a la *ansiedad* (v. cap. 38), la *depresión* (v. cap. 39) o los *rasgos obsesivo-compulsivos,* que pueden estar modulados a través del medio interno de la pubertad. No hay pruebas para apoyar la noción anticuada de que los padres o las dinámicas familiares «induzcan» un TCA. Más bien, las dinámicas familiares pueden representar

Tabla 41.3	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos

A. Trastorno de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos (p. ej., falta de interés aparente por comer o alimentarse; evitación a causa de las características organolépticas de los alimentos; preocupación acerca de las consecuencias repulsivas de la acción de comer) que se pone de manifiesto por el fracaso persistente para cumplir las adecuadas necesidades nutritivas y/o energéticas asociadas a uno (o más) de los hechos siguientes:
   1. Pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en los niños)
   2. Deficiencia nutritiva significativa
   3. Dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral
   4. Interferencia importante en el funcionamiento psicosocial

B. El trastorno no se explica mejor por la falta de alimentos disponibles o por una práctica asociada culturalmente aceptada

C. El trastorno de la conducta alimentaria no se produce exclusivamente en el curso de la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa, y no hay pruebas de un trastorno en la forma en que uno mismo experimenta el propio peso o constitución

D. El trastorno de la conducta alimentaria no se puede atribuir a una afección médica concurrente o no se explica mejor por otro trastorno mental. Cuando el trastorno de la conducta alimentaria se produce en el contexto de otra afección o trastorno, la gravedad del trastorno de la conducta alimentaria excede a la que suele asociarse a la afección o trastorno y justifica la atención clínica adicional

Especificar si:

En remisión: Después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para los trastornos de la ingesta de alimentos, los criterios no se han cumplido durante un periodo continuado.

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 334.

las respuestas de tener un miembro de la familia con una condición potencialmente amenazante para la vida. La influencia del apoyo de los padres en la recuperación, como cuidadores naturales, no puede sobreestimarse.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La aparición de los TCA en coincidencia con los procesos que acontecen en la adolescencia (p. ej., pubertad, identidad, autonomía y cognición) indica el papel esencial del desarrollo. Los antecedentes de un trauma sexual no son sustancialmente más habituales en estos trastornos que en la población en conjunto pero, cuando están presentes, dificultan el restablecimiento y son más frecuentes en la bulimia nerviosa. Los TCA pueden considerarse la vía final común, con diversos factores *predisponentes* que aumentan el riesgo de su desarrollo; con frecuencia, los factores *precipitantes* se relacionan con procesos del desarrollo de la adolescencia, que desencadenan la aparición del trastorno de la conducta alimentaria y, por último, los factores que los *perpetúan* inducen la persistencia del trastorno de la conducta alimentaria. Este suele iniciarse cuando el individuo se pone a dieta, pero gradualmente progresa hasta hábitos poco saludables que reducen la influencia negativa de los problemas psicosociales asociados a los que el individuo afectado es vulnerable por sus características biológicas y psicológicas premórbidas, las interacciones familiares y el ambiente social. Cuando son persistentes, los efectos biológicos del ayuno y la desnutrición (p. ej., pérdida real del apetito, hipotermia, atonía gástrica, amenorrea, alteraciones del sueño, cansancio, debilidad, depresión), combinados con las recompensas/gratificaciones psicológicas de una mayor sensación de control y la disminución de la reactividad emocional, en realidad mantienen y gratifican las conductas patológicas de este trastorno.

Este refuerzo positivo de las conductas y las consecuencias, en general considerado por los padres y otras personas como negativo, contribuye a explicar la razón de que los individuos con TAC característicamente nieguen la existencia de un problema y sean reacios al tratamiento. Aunque son lesivas, las purgas pueden constituir un refuerzo debido a la reducción de la ansiedad desencadenada por la ingesta excesiva; a pesar de ser un refuerzo, las purgas también pueden dar lugar a una mejora a corto plazo del estado de ánimo, relacionada con los cambios de los neurotransmisores. Además del desequilibrio de los neurotransmisores, en especial de la serotonina y la dopamina, también se detectan alteraciones de la anatomía funcional que respaldan el concepto de los trastornos de la conducta alimentaria como trastornos cerebrales. No está clara la relación causa y efecto de las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) en estos trastornos, ni tampoco su reversibilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Excepto en los trastornos de evitación/restricción de la ingestión de alimentos, en los cuales la pérdida de peso *no es intencional,* la característica fundamental de los TCA es la estimación exagerada del tamaño y la forma del cuerpo, o de partes de este (p. ej., abdomen, muslos), lo que da lugar a estrategias para controlar el peso destinadas a reducirlo (AN) o a prevenir un aumento de peso (BN). Las estrategias asociadas incluyen una restricción muy importante del consumo calórico y conductas destinadas a reducir el efecto de las calorías ingeridas, como hacer ejercicio físico de manera compulsiva o purgarse a través de la inducción del vómito o la ingesta de laxantes. Los hábitos de ingesta alimentaria y pérdida de peso identificados en general en los TCA pueden traducirse en una amplia variedad de ingesta calórica y producción energética, cuyo balance conduce a unos límites muy variables del peso corporal, que fluctúan desde una pérdida extrema de peso en la AN hasta una variación en torno al normal y hasta un aumento ponderal moderado en la BN. Por tanto, los hábitos descritos de ingesta de alimentos y de control de peso son informativos para la estrategia inicial de atención primaria (tabla 41.4).

Aunque los patrones de control de peso orientan acerca de la estrategia pediátrica inicial que se debe utilizar, es esencial una valoración de los síntomas referidos en general y de los hallazgos en la exploración física para identificar los objetivos de la intervención. Cuando los síntomas referidos de la pérdida excesiva de peso (sensación de cansancio y de frío, falta de energía, ortostatismo y dificultades para concentrarse) se relacionan explícitamente con los signos físicos asociados identificados por el pediatra (es decir, hipotermia con acrocianosis y retraso del llenado capilar, pérdida de la masa muscular, bradicardia con ortostatismo), para los pacientes es más difícil negar la existencia de un problema. Además, la concienciación de que los síntomas preocupantes/molestos pueden resolverse con patrones más saludables de ingesta y actividad física puede aumentar la motivación de un paciente para tomar parte en el tratamiento. En las tablas 41.5 y 41.6 se describen los signos y síntomas habituales que deben abordarse en la valoración pediátrica de la sospecha de un TCA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además de identificar los signos y síntomas que requieren una intervención dirigida de los pacientes con un TCA, son necesarias tanto una anamnesis como una exploración física exhaustivas para descartar otros procesos en el diagnóstico diferencial. La pérdida de peso puede darse con cualquier enfermedad en la que esté presente un aumento del *catabolismo* (p. ej., hipertiroidismo, cáncer, infección crónica oculta) o *malabsorción* (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca) o en otros trastornos (enfermedad de Addison, diabetes *mellitus* tipo 1, abuso de estimulantes), pero estas enfermedades, en general, se asocian a otros hallazgos y no suelen acompañarse de una disminución de la ingesta de calorías. Los pacientes con **enfermedad inflamatoria intestinal** pueden disminuir la ingesta para reducir a un mínimo los espasmos abdominales; la ingesta de alimentos puede inducir malestar abdominal y una sensación de saciedad precoz en la anorexia nerviosa debido a la atonía gástrica asociada a la pérdida de peso sustancial, y no a la malabsorción. Igualmente, los signos de pérdida de peso en la AN pueden incluir hipotermia, acrocianosis con retraso del llenado capilar y neutropenia, con características similares a una sepsis, pero el cuadro general en los TCA es de una estabilidad cardiovascular relativa en comparación con la sepsis. Las **endocrinopatías** también deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los TCA. En la bulimia nerviosa, el apetito voraz frente a la pérdida de peso puede sugerir una diabetes *mellitus,* pero en los TCA los valores sanguíneos de glucosa son normales o bajos. Una insuficiencia suprarrenal mimetiza muchos de los signos y síntomas físicos detectados en la anorexia nerviosa restrictiva, pero se asocia con un aumento de la concentración de potasio y una hiperpigmentación. Las tiroidopatías se pueden considerar debido a los cambios del peso corporal, pero la presentación global de la AN incluye síntomas de una glándula tiroides tanto hipoactiva como hiperactiva, como hipotermia, bradicardia y estreñimiento, al igual que una pérdida de peso y una actividad física excesiva, respectivamente.

En el SNC, los craneofaringiomas y los tumores de la bolsa de Rathke pueden mimetizar algunos de los hallazgos de la anorexia nerviosa, como la pérdida de peso y los problemas de crecimiento, e incluso algunas alteraciones de la imagen corporal, pero estas últimas son menos fijas que en los trastornos de la conducta alimentaria típicos y se asocian con otros hallazgos, incluidas pruebas de hipertensión intracraneal. La **encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial,** provocada por una mutación del gen *TYMP,* se manifiesta mediante dismotilidad gastrointestinal, caquexia, ptosis, neuropatía periférica, oftalmoplejía y leucoencefalopatía. Los síntomas empiezan en la segunda década de la vida y es frecuente que se asigne un diagnóstico inicial de AN. La saciedad precoz, los vómitos, el dolor abdominal, el estreñimiento y la seudobstrucción producen una pérdida de peso, habitualmente antes de que se aprecien las manifestaciones neurológicas (v. capítulo 616.2). Las disfunciones oromotoras agudas o crónicas y el trastorno obsesivo-compulsivo pueden

Tabla 41.4 Hábitos de ingesta alimentaria y de control de peso detectados comúnmente en niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria (TCA)

	CARACTERÍSTICA DESTACADA		COMENTARIOS CLÍNICOS SOBRE LOS HÁBITOS DE LA TCA	
HÁBITO	**Anorexia nerviosa**	**Bulimia nerviosa**	**Anorexia nerviosa**	**Bulimia nerviosa**
Ingesta en conjunto	Energía insuficiente (calorías), aunque el volumen de las raciones y el de líquidos puede ser alto debido a la densidad calórica muy baja de la ingesta porque el paciente está a «dieta» y por la selección de alimentos bajos en grasas	Variable, pero el número de calorías es normal o alto; ingesta voraz de alimentos o bebidas «prohibidos» en atracones que difiere de la ingesta de las comidas	La ingesta calórica es insuficiente, lo que da lugar a una consunción corporal que es una característica esencial	Balance desigual de la ingesta, el ejercicio físico y los vómitos, pero la restricción sustancial de calorías es de breve duración
Alimentos	Cuenta y limita el número de calorías, en especial de las grasas; concede importancia a las «elecciones de alimentos saludables» con una disminución de la densidad calórica Elecciones limitadas y monótonas de alimentos «saludables», que a menudo conducen a una dieta vegetariana o vegana Sensación intensa de culpa después de ingerir más alimentos de los planificados, lo que da lugar a la práctica de ejercicio físico y a una dieta aún más estricta	Conoce el contenido en calorías y grasas de los alimentos, pero tiene menos control para evitar los que son poco saludables comparado con la anorexia nerviosa Se pone a dieta con frecuencia pero la combina con episodios de atracones, desencadenados por la depresión, el aislamiento o la cólera	Atención obsesivo-compulsiva a los datos nutricionales de las etiquetas de los productos alimenticios; proporciona razones «lógicas» de sus elecciones en un patrón muy controlado, tal como la participación en deportes o los antecedentes familiares de dislipemia	Las elecciones son menos estructuradas, con dietas más frecuentes
Bebidas	Agua o bebidas bajas en calorías; leche desnatada	Variables, con frecuencia refrescos bajos en calorías; puede consumir alcohol en exceso	Con frecuencia limita los líquidos para evitar el aumento de peso	Ingiere líquidos como ayuda para vomitar o para la reposición de las pérdidas
Comidas	Horario y estructura sistemáticos del plan de las comidas Disminución del contenido de calorías, o eliminación de las comidas empezando por el desayuno, después el almuerzo y, por último, la cena Aumenta el volumen de las raciones de verduras, fruta fresca y ensaladas como fuente primaria de alimento	Las comidas están menos planificadas y controladas que en la anorexia nerviosa; ingesta más impulsiva y descontrolada, con frecuencia eliminadas tras un episodio de atracones-purgas	Adhesión rígida a las normas que determinan su ingesta alimentaria, lo que se traduce en una sensación de control, confianza y dominio	La eliminación de una comida tras un episodio de atracones y purgas no hace más que reforzar el estímulo para volver a experimentar un atracón a lo largo del día
Tentempiés	Disminución del número de comidas o eliminación del plan de comidas	Con frecuencia evitados en el plan de las comidas, pero puede ingerirlos de forma impulsiva	Pronto elimina los tentempiés porque los considera «poco saludables»	Los tentempiés que incluyen «alimentos de consuelo» pueden desencadenar un atracón
Dieta	El hábito inicial es cada vez más restrictivo, aunque a primera vista pueda parecer «saludable» Sostiene convincentes opiniones y normas sobre las necesidades nutricionales idiosincrásicas y la respuesta a los alimentos	Inicialmente se pone a dieta pero esta da lugar a una ingesta alimentaria desordenada como demuestran su sensación de debilidad o pereza	En los trastornos de la conducta alimentaria puede ser difícil distinguir entre la planificación de comidas saludables con una disminución de las calorías y hacer dieta para adelgazar	Se pone a dieta de forma impulsiva y por poco tiempo, y esto a menudo se traduce en un aumento de peso involuntario
Atracones	En el subtipo restrictivo son inexistentes, pero es una característica esencial en el subtipo purgativo (atracones-purgas)	Es una característica esencial, a menudo efectuada «en secreto»; más tarde, sentimiento de culpa y vergüenza acusado	Con frecuencia, «subjetivos» (es decir, come más de lo planificado, pero no mucho)	Alivia el sufrimiento emocional, puede planificarse
Ejercicio físico	Característicamente es obsesivo-compulsivo, ritualista y progresivo Puede destacar en ballet y en carreras de fondo	Menos predecible Puede practicar deportes o, por el contrario, evitar el ejercicio	Puede ser difícil distinguir un individuo delgado y activo de un TCA	Los hombres utilizan el ejercicio físico como una forma de «purga»
Vómitos	Característicos del subtipo purgativo (atracones-purgas) Como variante, puede masticar y escupir la comida más que deglutirla	El hábito más habitual destinado a reducir los efectos de la ingesta excesiva Puede acontecer después de la comida o después de un atracón	Inestabilidad fisiológica y emocional destacada	Muy «adictivos» y autopunitivos, pero no eliminan las calorías ingeridas ya que muchas siguen absorbiéndose
Laxantes	Si se usan, en general, son para resolver el estreñimiento en el subtipo restrictivo, pero como catárticos en el subtipo purgativo	El segundo hábito más habitual usado para reducir el peso corporal o evitar un aumento de peso, con frecuencia en dosis cada vez más altas para obtener un efecto catártico	Inestabilidad fisiológica y emocional destacada	Muy «adictivos» y autopunitivos, pero no eliminan las calorías ingeridas ya que muchas siguen absorbiéndose en el intestino delgado, mientras que los laxantes producen sus efectos a nivel del colon
Comprimidos para adelgazar	Apenas se usan; más frecuentes en el subtipo purgativo	Se usan para reducir el apetito o aumentar el metabolismo	Su uso implica la incapacidad de controlar lo que ingiere	Busca un control sobre lo que ingiere por cualquier medio

Tabla 41.5 Síntomas referidos comúnmente por pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA)

	DIAGNÓSTICO		
SÍNTOMAS	**Anorexia nerviosa**	**Bulimia nerviosa**	**COMENTARIOS CLÍNICOS SOBRE LOS SÍNTOMAS**
Imagen corporal	Se siente «gordo», incluso con una emaciación extrema o con frecuencia con distorsiones corporales específicas (p. ej., estómago, muslos); potente estímulo para adelgazar, autoeficacia relacionada con la valoración que hace el paciente de su morfología corporal y peso corporal	Distorsión e insatisfacción variable de la imagen corporal, pero su estímulo para adelgazar es menor que el deseo de evitar el aumento de peso	Con frecuencia, no es eficaz y es contraterapéutico desde un punto de vista clínico poner en duda la imagen corporal del paciente La aceptación de la imagen corporal expresada por el paciente, aunque destacando su discrepancia con los signos y síntomas, refuerza el concepto de que el paciente se «siente» gordo pero también «está» demasiado delgado y tiene un aspecto enfermizo
Metabolismo	Síntomas hipometabólicos que incluyen sensación de frío, cansancio y falta de energía y debilidad Pueden ser tanto preocupantes como reforzadores	Variable, en función del balance de la ingesta y la producción energética y la hidratación	Los síntomas demuestran que el cuerpo del paciente «se apaga» para conservar las calorías con una alimentación insuficiente Destacar la reversibilidad de los síntomas con una ingesta saludable y un aumento de peso puede motivar al paciente a cooperar con el tratamiento
Piel	Piel seca, falta de curación de las heridas, equimosis con mínimos traumatismos, «carne de gallina» Carotenodermia visible en las manos	Sin síntomas característicos, puede identificarse una conducta autolítica	La piel carece de flujo sanguíneo apropiado y se detectan problemas de cicatrización Carotenodermia por la ingesta elevada de alimentos ricos en β-carotenos; reversible
Pelo	Crecimiento de vello facial y en la mitad superior del cuerpo de tipo lanugo Lento crecimiento del cabello y alopecia	Sin síntomas característicos	Crecimiento de vello corporal (lanugo) para conservar la energía Alopecia que empeora durante el «efluvio telógeno» en el curso de la realimentación (el pelo en reposo es reemplazado por pelo en crecimiento o en fase de anágeno) Reversible con la reanudación de una ingesta saludable de alimentos
Ojos	Sin síntomas característicos	Hemorragia subconjuntival	Producida por un aumento de la presión intratorácica durante los vómitos
Dientes	Sin síntomas característicos	Erosión del esmalte dental, caries, fractura y pérdida de los dientes	El ácido gástrico intraoral como consecuencia de los vómitos deteriora el esmalte dental y expone los elementos dentales más blandos
Glándulas salivales	Sin síntomas característicos	Aumento de tamaño (sin dolorimiento)	Debido a los atracones y vómitos inducidos crónicos, aumento más prominente de la glándula parótida que de la submandibular; reversible
Corazón	Mareo, desvanecimientos en el subtipo restrictivo Palpitaciones, más habituales en el subtipo purgativo	Mareo, desvanecimiento y palpitaciones	El mareo y el desvanecimiento se deben a la taquicardia ortostática y a la disregulación hipotalámica y cardíaca con la pérdida de peso, debido a la hipovolemia con los episodios de atracones-purgas Palpitaciones y arritmias debidas a las alteraciones electrolíticas Los síntomas se invierten con la recuperación del peso y al cesar los atracones/purgas
Abdomen	Sensación de plenitud y malestar con la ingesta Estreñimiento Cuando se contempla de perfil se ve «gordo», con frecuencia preferiría una musculatura abdominal bien definida	Malestar tras un atracón Espasmos y diarrea con el abuso de laxantes	La pérdida de peso se asocia a una disminución del volumen y del tono de la musculatura gastrointestinal, en especial del estómago Usa los laxantes para aliviar el estreñimiento o como catárticos La reducción de síntomas con una ingesta saludable puede requerir semanas
Extremidades y sistema musculoesquelético	Manos y pies azulados y fríos	Sin síntomas característicos Con frecuencia se autolesiona; cortes o quemaduras en muñecas y brazos	Temperatura corporal baja para conservar la energía, con un flujo sanguíneo lento en la periferia Se invierte rápidamente con una ingesta saludable
Sistema nervioso	Sin síntomas característicos	Sin síntomas característicos	Los síntomas neurológicos sugieren otro diagnóstico diferente de un TCA
Estado mental	Depresión; ansiedad; síntomas obsesivo-compulsivos, solos o combinados	Depresión; TEPT; rasgos de un trastorno limítrofe de la personalidad	Alteraciones subyacentes del estado de ánimo que pueden empeorar con prácticas disfuncionales de control de peso y mejoran con una ingesta saludable Los pacientes con anorexia nerviosa pueden referir «entumecimiento» emocional con el ayuno, que consideran preferible a las implicaciones emocionales asociadas a una ingesta saludable

TEPT, trastorno de estrés postraumático.

Tabla 41.6 Signos referidos comúnmente por pacientes con trastorno de la conducta alimentaria (TCA) en relación a la característica predominante del control del peso

	CARACTERÍSTICA PREDOMINANTE		
SIGNOS FÍSICOS	**Ingesta restrictiva**	**Atracones/purgas**	**COMENTARIOS CLÍNICOS SOBRE LOS SÍNTOMAS**
Aspecto general	Delgado a caquéctico, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético Puede llevar ropa holgada para ocultar la delgadez y se resiste a ser explorado	Delgado hasta sobrepeso, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético	El paciente debe vestir solo una bata de hospital La pérdida de peso es más rápida con una disminución de la ingesta y un ejercicio físico excesivos Los atracones pueden traducirse en un importante aumento de peso, con independencia del empleo de purgas El aspecto depende del balance ingesta/pérdidas y de los hábitos generales de control del peso
Peso corporal	Bajo y decreciente (si previamente tenía sobrepeso, puede ser normal o alto); puede detectarse un aumento falso si el paciente bebe líquidos o se añade peso (p. ej., algún objeto pesado en los bolsillos) antes de ser pesado	Muy variable, en función del balance entre la ingesta y el gasto energético y el estado de hidratación Es raro que se falsifique el peso corporal	Se pesará al paciente sin ropa, después de orinar (para determinar la densidad específica urinaria) El paciente continuará usando la bata mientras se le explora para identificar las posibles pérdidas hídricas (baja densidad urinaria, palpación de la vejiga) o evitar que se añada peso
Metabolismo	Hipotermia: temperatura <35,5 °C, pulso <60 latidos/min Respuesta psicomotora lenta con una temperatura interna muy baja	Variable, pero el estado hipometabólico es menos habitual	Hipometabolismo relacionado con la afectación de los mecanismos de control hipotalámico por la pérdida de peso Signos de hipometabolismo (piel fría, llenado capilar lento, acrocianosis) más evidentes en manos y pies, donde la conservación de energía es más activa
Piel	Seca Aumento de la prominencia de los folículos pilosos Manos anaranjadas o amarillentas	Callosidades en los nudillos (signo de Russell)	Carotenodermia por la ingesta elevada de alimentos ricos en β-carotenos Signo de Russell: la abrasión de los incisivos provoca callosidades por la estimulación faríngea crónica con los dedos, en general, con la mano dominante
Pelo	Crecimiento de vello de tipo lanugo en la cara y mitad superior del cuerpo Pérdida del cabello, sobre todo en la región parietal	Sin síntomas característicos	Crecimiento de vello corporal (lanugo) para conservar la energía Alopecia que empeora durante el «efluvio telógeno» semanas después de iniciar la realimentación (el pelo en reposo es reemplazado por pelo en crecimiento o en fase de anágeno)
Ojos	Sin síntomas característicos	Hemorragia subconjuntival	Provocada por un aumento de la presión intratorácica durante los vómitos
Dientes	Sin síntomas característicos	Erosión del esmalte dental, caries, fractura y pérdida de los dientes	Perimólisis (pérdida del esmalte y la dentina), peor en las superficies linguales que palatinas de los dientes maxilares, intensificada por el cepillado de dientes, sin un enjuague previo de los dientes
Glándulas salivales	Sin síntomas característicos	Aumento de tamaño, sin dolorimiento	Aumento más prominente de la glándula parótida que de la submandibular por los atracones y vómitos inducidos, crónicos y frecuentes
Faringe	Sin síntomas característicos	Ausencia de reflejo faríngeo	Extinción de la respuesta faríngea con la estimulación repetida
Corazón	Bradicardia, hipotensión y pulso diferencial ortostático >25 latidos/min	Hipovolemia con la deshidratación	Cambios en la AN debidos a la disfunción hipotalámica central y cardíaca intrínseca Cambios ortostáticos menos destacados si el paciente hace deporte y más destacados si se asocia a conducta purgativa
Abdomen	Escafoide, los órganos pueden palparse pero no hay organomegalia, en el vacío izquierdo se palpa masa fecal	Borborigmos audibles en el caso de empleo reciente de laxantes	La presencia de organomegalia requiere una investigación para determinar la causa Estreñimiento destacado en caso de pérdida de peso
Extremidades y sistema musculoesquelético	Manos y pies fríos, acrocianosis, llenado capilar lento Edema maleolar Pérdida de músculo, tejido subcutáneo y adiposo	Sin síntomas característicos, puede estar presente edema de rebote tras la interrupción del uso crónico de laxantes	Signos de hipometabolismo (frialdad) y disfunción cardiovascular (llenado capilar lento y acrocianosis) en manos y pies Edema, por la fragilidad capilar más que la hipoproteinemia, en la AN, que puede agravarse al principio de la realimentación
Sistema nervioso	Sin síntomas característicos	Sin síntomas característicos	La ingesta de agua antes de ser pesado puede provocar hiponatremia aguda
Estado mental	Ansiedad por la imagen corporal, irritabilidad, deprimido, oposición a los cambios	Depresión; pruebas de TEPT; suicidio más probable que en la AN	El estado mental mejora con una ingesta saludable y un aumento de peso. Los ISRS solo son eficaces en la bulimia nerviosa

AN, anorexia nerviosa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TEPT, trastorno de estrés postraumático.

imitar un trastorno de la conducta alimentaria. El miedo a atragantarse puede provocar un **trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos.**

Cualquier paciente con una presentación atípica de un TCA, en función de la edad, el sexo u otros factores no típicos de anorexia nerviosa o bulimia nerviosa, requiere una búsqueda meticulosa de otra explicación alternativa. En los trastornos de evitación/restricción de la ingestión de alimento, la alteración en el proceso neurosensorial asociado con comer, no con la pérdida de peso, es la preocupación central y debe ser reconocida para un tratamiento adecuado. Los pacientes pueden experimentar tanto una enfermedad subyacente como un TCA. Las características esenciales de los hábitos alimentarios disfuncionales (la alteración de la imagen corporal y el cambio del peso corporal) pueden coexistir con enfermedades como la diabetes *mellitus,* en la que los pacientes pueden manipular su dosis de insulina para perder peso.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Puesto que el diagnóstico de un TCA se establece desde un punto de vista clínico, no se dispone de una prueba de laboratorio confirmatoria. Cuando se encuentran, las anomalías de las pruebas de laboratorio son resultado de la desnutrición, los hábitos utilizados para el control del peso (p. ej., consumo de laxantes, inducción de vómitos) o complicaciones médicas; los estudios de laboratorio deben seleccionarse en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. En general, una batería de cribado sistemática incluye un hemograma completo, una velocidad de sedimentación (que debe ser normal) y un perfil bioquímico. Las anomalías habituales en los TCA incluyen una leucopenia con un valor normal de hemoglobina y una forma leucocitaria normal; alcalosis metabólica hipoclorémica e debido a vómitos intensos; ligero aumento de la concentración de enzimas hepáticas, del colesterol y del cortisol; valores bajos de gonadotropinas y de glucosa sanguínea con una pérdida acusada de peso; y, en general, valores normales de proteínas totales, albúmina y de función renal. El ECG puede ser útil cuando se detecta una bradicardia o arritmia profunda; el electrocardiograma suele caracterizarse por un bajo voltaje, con cambios inespecíficos de la onda ST o de la onda T. Aunque se ha descrito un intervalo QTc prolongado, los estudios prospectivos no han encontrado un mayor riesgo. Sin embargo, cuando un paciente con TCA presenta un QTc prolongado, puede aumentar el riesgo de presentar arritmias ventriculares.

COMPLICACIONES

Ningún órgano queda indemne de los efectos lesivos de los hábitos disfuncionales del control de peso, pero los órganos más afectados por las complicaciones médicas son el corazón, el cerebro, las gónadas y los huesos. En los TCA algunos de los signos **cardíacos** (p. ej., bradicardia sinusal, hipotensión) son adaptaciones *fisiológicas* al ayuno que conservan calorías y reducen la poscarga. La cianosis de partes acras (manos y pies azulados, fríos), con un retraso del llenado capilar, que puede dar lugar a una perfusión tisular insuficiente para satisfacer las demandas, también representan respuestas para conservar la energía asociadas a una ingesta insuficiente. Todos estos cambios agudos son reversibles cuando se restablece la nutrición y un peso corporal apropiado. Los cambios significativos del pulso, las disritmias ventriculares o una disminución de la contractilidad miocárdica reflejan la disfunción miocárdica y pueden ser letales. Además, con un peso sumamente bajo, el **síndrome de realimentación** (debido a la disminución rápida de la concentración sérica de fósforo, magnesio y potasio con una reintroducción excesiva de calorías, en particular de hidratos de carbono) se asocia a taquicardia e insuficiencia cardíaca aguda y a síntomas neurológicos. Con una desnutrición crónica, el miocardio parece más proclive a las taquiarritmias, la segunda causa más frecuente de mortalidad tras el suicidio en estos pacientes. En la bulimia nerviosa, las disritmias también pueden guardar relación con el desequilibrio electrolítico.

Desde un punto de vista clínico, en estos trastornos, el área primaria del SNC afectada de forma aguda, en particular con la pérdida de peso, es el **hipotálamo.** La disfunción hipotalámica se refleja en problemas de la termorregulación (mecanismos de calentamiento y enfriamiento corporal), saciedad, sueño, un desequilibrio cardiorregulador vegetativo (ortostatismo) y de la función endocrina (disminución de la estimulación gonadal y estimulación excesiva de la corteza suprarrenal), que son reversibles. Los estudios anatómicos del cerebro en este trastorno se han centrado en la anorexia nerviosa, y los hallazgos más habituales son un aumento de los volúmenes ventriculares y de los surcos que se normalizan cuando se restablece el peso corporal. Se han descrito déficits persistentes de la sustancia gris después del restablecimiento, que se relacionan con el grado de pérdida de peso. El aumento del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo temporal medial, observado en la tomografía de emisión de positrones, similar al detectado en pacientes psicóticos, sugiere que estos cambios pueden relacionarse con la distorsión de la imagen corporal. Asimismo, la visualización de alimentos ricos en calorías y grasas se asocia a respuestas exageradas de la corteza de asociación visual, que son similares a las observadas en pacientes con fobias específicas. Los pacientes con anorexia nerviosa pueden presentar un desequilibrio entre la vía serotoninérgica y dopaminérgica, relacionado con los neurocircuitos, en el que la restricción dietética reduce la ansiedad.

La disminución de la función **gonadal** afecta a pacientes de ambos sexos; desde un punto de vista clínico, en la AN se manifiesta en forma de amenorrea en las mujeres y disfunción eréctil en los hombres. Guarda relación con una estimulación insuficiente del hipotálamo, al igual que la supresión cortical relacionada con el estrés físico y emocional. La amenorrea precede a la conducta de ponerse a dieta y a la pérdida de peso en hasta un 30% de mujeres con anorexia nerviosa, y la mayoría de los adolescentes con TCA perciben de forma positiva la ausencia de menstruación. La preocupación primaria relacionada con la salud es el efecto negativo de la disminución de la función ovárica y de los estrógenos sobre el **hueso.** La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con osteopenia u osteoporosis de mayor gravedad es una complicación sustancial de estos trastornos (más pronunciada en la anorexia nerviosa que en la bulimia nerviosa). Los datos no respaldan la administración de un tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales porque no mejora las otras causas de una baja DMO (peso corporal bajo, disminución de la masa corporal magra, valor bajo del factor de crecimiento similar a la insulina, valores elevados de cortisol).

TRATAMIENTO

Principios que orientan el tratamiento en atención primaria

En atención primaria, la estrategia debe facilitar la aceptación del diagnóstico por parte del paciente con TCA (y de sus padres) y las recomendaciones iniciales de tratamiento. Es útil una estrategia de **apoyo-autoritaria** que utilice el modelo biopsicosocial. El pediatra que reconoce explícitamente que es posible que el paciente no esté de acuerdo con el diagnóstico y con las recomendaciones de tratamiento y puede mostrar una ambivalencia acerca de los cambios en los hábitos alimentarios, al mismo tiempo que reconoce que el restablecimiento requiere fortaleza, valor, fuerza de voluntad y determinación, demuestra su *capacidad de apoyo.* Los padres también consideran más fácil mostrar apoyo una vez comprenden que la presentación de un TCA no es una decisión voluntaria por parte del paciente ni el reflejo de una crianza inadecuada. El encuadre de estos trastornos como un «mecanismo de afrontamiento» de una compleja diversidad de problemas con aspectos tanto positivos como negativos evita los sentimientos de culpa y puede preparar a la familia para recibir una ayuda profesional que preste atención a sus puntos fuertes y restablezca la salud, más que centrarse en los déficits del adolescente o de la familia.

El aspecto *autoritario* del papel de un médico se deriva de su experiencia en la salud, el desarrollo físico y el crecimiento. En atención primaria, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar y mantener la salud y no simplemente el aumento de peso, aunque este sea un medio de alcanzar el bienestar. Los médicos que se consideran como simples consejeros del paciente con conocimientos autoritarios sobre salud pueden evitar una actitud autoritaria contraterapéutica. Las actividades de atención primaria centradas en la salud incluyen la supervisión del estado físico del paciente, establecer límites en las conductas que amenazan la salud del paciente, la implicación de especialistas con experiencia en los trastornos de la conducta alimentaria en el equipo de tratamiento y continuar proporcionando pautas de mantenimiento de la salud, enfermedad aguda o sus secuelas lesivas y accidentes.

El **modelo biopsicosocial** utiliza un punto de partida de marco ecológico amplio que evidencia los deterioros biológicos de la salud física relacionados con las estrategias disfuncionales de control del peso, manifestadas por los signos y síntomas. Explícitamente, relacionar las conductas de estos trastornos con los signos y síntomas puede aumentar la motivación para cambiar. Además, en general, hay conflictos psicosociales sin resolver en la esfera tanto intrapersonal (p. ej., autoestima, eficacia personal) como en la interpersonal (p. ej., familia, amigos, compañeros de escuela). Las estrategias de control de peso iniciadas como mecanismos de afrontamiento se refuerzan debido a la retroalimentación positiva. Es decir, las recompensas o gratificaciones externas (p. ej., hacer cumplidos acerca de la mejoría del aspecto físico del paciente) y las recompensas internas (p. ej., control percibido sobre lo que se come o lo que se efectúa para reducir a un mínimo los efectos de un consumo excesivo de comida a través del ejercicio físico o de las purgas) son más poderosas para mantener la conducta que una retroalimentación negativa (p. ej., conflictos con los padres, compañeros y amigos y otras personas acerca de lo que se come) para cambiarla. Por tanto, cuando se inicia un tratamiento definitivo, debe establecerse un medio alternativo más productivo de afrontamiento.

Nutrición y actividad física

En general, el pediatra o médico de atención primaria inicia el proceso de prescripción de las pautas de nutrición, aunque, en último término, es preciso que un dietista participe en la planificación de las comidas y en la información nutricional del paciente con AN o BN. Enmarcar los alimentos consumidos como la energía necesaria para el cuerpo y la fuente energética para emprender las actividades físicas diarias pone el acento en el objetivo

saludable de aumentar el nivel de energía, la resistencia y la fuerza del paciente. Para pacientes con anorexia nerviosa y bajo peso, la prescripción de nutrición debe tratar de aumentar gradualmente el peso corporal a un ritmo de alrededor de 250-500 g/semana, aumentando la ingesta energética en incrementos de 100-200 kcal cada pocos días hacia un objetivo del orden del 90% del peso corporal medio para el sexo, la estatura y la edad. El aumento de peso no se producirá hasta que la ingesta sea mayor que el gasto energético y, en último término, la ingesta para un aumento de peso continuado puede exceder las 4.000 kcal/día, en especial para pacientes ansiosos con niveles elevados de termogénesis a partir de la falta de actividad física. El objetivo de pacientes con bulimia nerviosa es estabilizar la ingesta alimentaria, con una introducción gradual de los alimentos «prohibidos», al mismo tiempo que también se limitan los alimentos que pueden desencadenar los «atracones».

Cuando se inicia el tratamiento de estos trastornos en un ámbito de atención primaria, el médico debe conocer los patrones cognitivos habituales. En general, los pacientes con anorexia nerviosa manifiestan una forma de razonamiento «de todo o nada» (relacionada con el perfeccionismo), junto con una tendencia a generalizar en exceso y a llegar a conclusiones catastróficas, al mismo tiempo que suponen que su cuerpo está determinado por normas que no se aplican a los demás. Estas tendencias se asocian a una clasificación dicotómica de los alimentos en una categoría de «buenos» y otra de «malos», a considerar que su día «se ha echado a perder» por un acontecimiento inesperado o a la selección de los alimentos en función de restricciones que son imposiciones rígidas del propio paciente. Este razonamiento puede guardar relación con anomalías del sistema de circuitos neuronales y de los neurotransmisores que, a su vez, guardan relación con la función ejecutiva y las recompensas. La pérdida de peso en ausencia de preocupaciones acerca de la figura corporal, el tamaño, o el peso debe hacernos sospechar un trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimento, porque el estrés emocional asociado con comer de «manera forzada» no está asociado a ganar peso, si no a la experiencia neurosensorial de comer.

Es apropiado un balance nutricional de referencia con un 15-20% de calorías procedentes de las proteínas, un 50-55% de calorías procedentes de los hidratos de carbono y un 25-30% de las grasas. Al principio del tratamiento de la anorexia nerviosa, debido a la fobia continuada a las grasas, puede ser necesario reducir el contenido de estos principios activos hasta un 15-20%. En pacientes con anorexia nerviosa, que corren riesgo de una baja densidad mineral ósea, con frecuencia, son necesarios suplementos de calcio y vitamina D para alcanzar la ingesta recomendada de 1.300 mg/día de calcio. Una realimentación se obtendrá con tentempiés de pequeño volumen y frecuentes, que incluyan una gran variedad de alimentos y bebidas (con productos dietéticos o libres de grasas en mínimas cantidades), más que con comidas ricas en calorías y raciones copiosas. Algunos pacientes consideran más sencillo incluir en su alimentación suplementos nutricionales más que aumentar la ingesta de alimentos. Con independencia de la fuente de ingesta energética, el riesgo de síndrome de realimentación (v. «Complicaciones» más arriba) aumenta con el grado de pérdida de peso y la rapidez del incremento calórico. Por tanto, si el peso ha disminuido por debajo del 80% del predecible para la estatura, la realimentación debe ser prudente (no necesariamente lenta) y, posiblemente, mediante ingreso hospitalario (tabla 41.7).

Los pacientes con anorexia nerviosa tienen tendencia a referir que su día es muy estructurado, con una ingesta restrictiva, en comparación con los pacientes con bulimia nerviosa, que se caracterizan por la falta de estructura, asociada a patrones de ingesta alimentaria caóticos y episodios de atracones, seguidos de purgas. Todos los pacientes con anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o TCA atípico se benefician de una estructura diaria de la ingesta alimentaria que incluya tres comidas y, como mínimo, un tentempié al día, distribuidos de manera uniforme a lo largo del día, en función de la planificación equilibrada de las comidas. El desayuno requiere un énfasis particular porque, con frecuencia, es la primera comida que se elimina en la anorexia nerviosa y suele evitarse en la mañana tras un episodio de atracones-purgas en la BN. Además de estructurar las comidas y los tentempiés, los pacientes deben planificar la estructura de sus actividades. Aunque el ejercicio excesivo es habitual en la anorexia nerviosa, prohibirlo por completo puede traducirse en una restricción aún mayor de la ingesta de alimentos o la práctica furtiva de ejercicio; la inactividad debe limitarse a las situaciones en las que la pérdida de peso es drástica o cuando está presente una inestabilidad fisiológica. Además, el ejercicio saludable (una vez al día, durante un máximo de 30 minutos y a una intensidad moderada) mejora el estado de ánimo y hace más aceptable que se incremente el número de calorías ingeridas. Puesto que los pacientes con anorexia nerviosa no suelen tener conciencia de su grado de actividad y tienen tendencia a aumentar progresivamente su gasto energético, no se recomienda el ejercicio físico sin supervisión.

Tratamiento en atención primaria

Las visitas de seguimiento en atención primaria son esenciales en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Es necesaria una supervisión cuidadosa de la respuesta del paciente y de la familia a las intervenciones sugeridas

Tabla 41.7 Indicaciones de hospitalización de pacientes con anorexia nerviosa

FÍSICAS Y DE LABORATORIO
Frecuencia cardíaca <50 latidos/min
Otras alteraciones del ritmo cardíaco
Presión arterial <80/50 mmHg
Hipotensión ortostática con una disminución >10 mmHg o un aumento >25 latidos/min
Hipopotasemia
Hipofosfatemia
Hipoglucemia
Deshidratación
Temperatura corporal <36,1 °C
Disminución del peso por debajo del 80% del peso corporal considerado saludable
Compromiso hepático, cardíaco o renal
PSIQUIÁTRICAS
Intento de suicidio y planes de suicidio
Falta de motivación para el restablecimiento (en la familia y en el paciente)
Preocupación por ideas egosintónicas
Trastornos psiquiátricos coexistentes
OTRAS
Requiere supervisión después de las comidas y cuando utiliza el baño
Fracaso del tratamiento ambulatorio (hospital de día)

para determinar qué pacientes pueden permanecer en tratamiento de atención primaria (pacientes en un estadio precoz de un trastorno leve), qué pacientes necesitan una derivación a un especialista para un cotratamiento (trastorno de la conducta alimentaria progresivo) y qué pacientes necesitan ser derivados para un tratamiento por parte de un equipo interdisciplinario. Entre la visita inicial y las posteriores, el paciente puede registrar la ingesta calórica diaria (alimentos, bebidas, cantidad, momento, lugar), la actividad física (tipo, duración e intensidad) y el estado emocional (p. ej., cólera, tristeza y preocupación) en un diario que se revisará junto con el paciente en las visitas de seguimiento. Prestar atención a los datos registrados ayuda al médico a identificar los déficits y excesos dietéticos y de actividad al igual que los patrones conductuales y de salud mental, y ayuda al paciente a ser consciente de una manera objetiva de los problemas pertinentes que debe abordar para su restablecimiento.

Debido a la tendencia de los pacientes con anorexia nerviosa a sobreestimar su ingesta calórica y a subestimar su nivel de actividad, antes de revisar el diario, es importante que en cada visita se pese al paciente sin ropa, después de orinar, solo vestido con una bata de hospital; se determinará la densidad específica urinaria, la temperatura corporal y la presión arterial y el pulso en decúbito supino, sedestación y bipedestación como datos objetivos. Además, en cada visita, para monitorizar el progreso (o la regresión) es preciso efectuar una exploración física focalizada en el hipometabolismo, la estabilidad cardiovascular y el estado mental, al igual que cualquier síntoma relacionado.

Derivación a los centros de salud mental

Además de una derivación a un dietista diplomado, los servicios de salud mental y otros servicios son elementos importantes en el tratamiento de los pacientes con TCA. En función de la disponibilidad y experiencia, un asistente social experto en psiquiatría, un psicólogo o un psiquiatra, que deben formar equipo con el médico o pediatra de atención primaria, proporcionan estos servicios. Los trastornos de evitación/restricción de la ingestión de alimento suponen el reto de trabajar con la experiencia negativa del paciente de comer, el miedo al trauma como vomitar o atragantarse, así como aumentar las inadecuadas ingestas nutricionales. Aunque, en general, a los pacientes con anorexia nerviosa se les prescribe un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a los síntomas depresivos, no hay pruebas de su eficacia para pacientes de bajo peso; la **realimentación** sigue siendo el tratamiento inicial de elección para tratar la depresión de la anorexia nerviosa. Los **ISRS,** muy eficaces en la reducción de las conductas de atracones-purgas con independencia de la depresión, se consideran un elemento de referencia del tratamiento de la bulimia nerviosa. No obstante, para que se mantenga la eficacia, puede ser necesario incrementar la dosis hasta un equivalente de ≥ 60 mg/día de fluoxetina.

El **tratamiento cognitivo-conductual,** que se centra en reestructurar los «errores del razonamiento» y establecer patrones adaptados de conducta, es más eficaz en las estrategias de tratamiento interpersonal o psicoanalítico en los pacientes con TCA. El **tratamiento conductual dialéctico,** en el que se ponen en duda, se analizan y se reemplazan los pensamientos y las

respuestas emocionales distorsionadas, por pensamientos y respuestas más saludables, destacando la «prudencia y la previsión», requiere habilidades de razonamiento adulto y es útil para pacientes de mayor edad con bulimia nerviosa. El **tratamiento de grupo** puede proporcionar apoyo, pero requiere la participación de un médico con experiencia. La combinación de pacientes con grados diversos de restablecimiento que experimentan un refuerzo variable a partir de conductas de afrontamiento disfuncionales puede ser difícil si los pacientes que participan en el tratamiento de grupo compiten entre sí por ser «el más delgado» o adoptan nuevas conductas, como los vómitos.

Cuanto más joven es el paciente, más directamente han de participar los padres en el tratamiento. En el tratamiento de la anorexia nerviosa en niños y adolescentes la única estrategia terapéutica con eficacia basada en la evidencia es el **tratamiento basado en la familia,** cuyo paradigma es la estrategia de Maudsley. Este modelo ambulatorio intensivo de tres fases ayuda a los padres a desempeñar un papel positivo en el restablecimiento de la ingesta alimentaria y el peso de su hijo hasta lo normal y, por tanto, devuelve el control de la ingesta al paciente que ha demostrado la capacidad para mantener un peso saludable, y alienta una progresión saludable en otras esferas del desarrollo del adolescente. Las características de un tratamiento familiar eficaz incluyen :1) una estrategia agnóstica en la que se desconoce la causa de la enfermedad y se considera no relacionada con el aumento de peso, destacando que *no* se considera a los padres responsables del trastorno de la conducta alimentaria; 2) los padres respaldan activamente la conducta alimentaria saludable de su hijo al mismo tiempo que refuerzan los límites en los hábitos disfuncionales, más que manifestar normas alimentarias autoritarias o una actitud pasiva o de falta absoluta de intervención; y 3) refuerza que los padres son la mejor fuente de restablecimiento para casi todos los pacientes, los profesionales sanitarios sirven exclusivamente como consejeros y asesores para ayudar a los padres a abordar estos retos.

Derivación a un equipo interdisciplinario experto en trastornos de la conducta alimentaria

Un equipo interdisciplinario (médico, enfermera, dietista y experto en salud mental) con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos instituye el tratamiento de un niño o adolescente diagnosticado con un TCA. Puesto que estos equipos, dirigidos por especialistas en medicina de la adolescencia en centros médicos, no están disponibles ampliamente, es necesario que el médico de atención primaria reúna a un equipo de estas características. Los programas basados en medicina de la adolescencia refieren resultados alentadores del tratamiento, posiblemente relacionados con pacientes que ingresan precozmente en el tratamiento, al igual que con el estigma que algunos pacientes y sus padres asocian a los programas psiquiátricos. En general, los centros de especialidad focalizados en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria se basan en la psiquiatría y ofrecen vías terapéuticas separadas para pacientes más jóvenes y adultos. Como parte del tratamiento por parte de un equipo interdisciplinario, deben estar disponibles los elementos terapéuticos mencionados previamente (cognitivo-conductual, conductual dialéctico, basado en la familia), al igual que la terapia individual y de grupo. En condiciones ideales, los servicios globales incluyen un tratamiento ambulatorio intensivo y un tratamiento con hospitalización parcial o tratamiento hospitalario íntegro. Con independencia de la intensidad, el tipo o la localización de los servicios de tratamiento, el paciente, sus padres y el médico de atención primaria son miembros esenciales del equipo terapéutico. Un tema recurrente en el tratamiento eficaz es ayudar al paciente y a la familia a restablecer las relaciones interrumpidas por el trastorno de la conducta alimentaria.

El tratamiento médico **hospitalario** de estos trastornos, en general, se limita a los pacientes con anorexia nerviosa, con el objetivo de estabilizar y abordar el ayuno, que amenaza la vida del paciente, y proporcionar servicios de apoyo de salud mental. Es necesario un tratamiento médico hospitalario para evitar el síndrome de realimentación en pacientes con desnutrición grave, proporcionar alimentación por sonda nasogástrica para pacientes que no pueden comer o no están dispuestos a hacerlo o iniciar los servicios de salud mental, en especial el tratamiento basado en la familia, si no se ha instaurado de manera ambulatoria (v. tabla 41.7). El ingreso en una unidad de pediatría general solo se aconseja para la estabilización a corto plazo como preparación para el traslado a una unidad médica con experiencia en el tratamiento de los trastornos pediátricos de la conducta alimentaria. El tratamiento psiquiátrico hospitalario de estos trastornos se proporcionará en una unidad con experiencia en el tratamiento de las conductas, a menudo difíciles (p. ej., ocultación o rechazo de la comida, vómitos, ejercicio furtivo), y los problemas emocionales (p. ej., depresión y ansiedad). El riesgo de suicidio es mínimo, pero los pacientes con anorexia nerviosa pueden amenazar con suicidarse si se les obliga a comer o a aumentar de peso en un esfuerzo para que sus padres «no estén encima de ellos».

Un **programa hospitalario parcial** para estos trastornos ofrece servicios ambulatorios que son menos intensivos que el tratamiento hospitalario las 24 horas del día. En general, mantenidos 4-5 días/semana durante 6-9 horas cada sesión, estos servicios se basan en la terapia de grupo e incluyen la ingesta de alimentos (como mínimo, el paciente toma dos comidas por sesión) y se les brindan oportunidades para abordar los problemas en un contexto que se aproxima más exactamente a la «vida real» que el tratamiento hospitalario. Es decir, los pacientes duermen en su domicilio y el fin de semana son libres de hacer lo que les plazca, exponiéndose a los retos que pueden ser atendidos durante las 25-40 horas de duración cada semana del programa, así como compartiendo las experiencias del grupo y la familia.

Tratamiento de apoyo

En relación con los trastornos de la conducta alimentaria pediátricos, los grupos de apoyo están destinados principalmente a los padres. Puesto que su hijo o hija con un trastorno de la conducta alimentaria suele ser reacio al diagnóstico y al tratamiento, los padres refieren sentimientos de impotencia y desesperación. Debido al precedente histórico de culpar a los padres como responsables de estos trastornos, con frecuencia expresan sentimientos de vergüenza y aislamiento (www.maudsleyparents.org). Los grupos de apoyo y las sesiones de tratamiento con múltiples familias reúnen a los padres con otros, cuyo hijo se encuentra en un estadio variable de restablecimiento de estos trastornos, a través de vías que son tanto educativas como alentadoras. Con frecuencia, los pacientes se benefician de los grupos de apoyo tras un tratamiento intensivo o al término del tratamiento debido a una imagen corporal distorsionada residual o a otros problemas tras la normalización de la ingesta alimentaria y del peso corporal.

PRONÓSTICO

Con un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz, ≥80% de los niños con anorexia nerviosa se restablecen. Desarrollan hábitos normales de ingesta y de control de peso, se reanuda la menstruación, se mantiene un peso dentro de la media para la estatura y su funcionamiento en la escuela, en el ámbito laboral y en las relaciones es normal, aunque sigan mostrando una distorsión de la imagen corporal. Con el restablecimiento del peso corporal, recobran la fertilidad, aunque el peso necesario para que se reanude la menstruación (aproximadamente el 92% del peso corporal medio para la estatura) puede ser más bajo que el peso corporal necesario para que se restablezca la ovulación. El pronóstico de la bulimia nerviosa está peor establecido, pero el desenlace mejora con un tratamiento multidimensional que incluya la prescripción de un ISRS y la atención al estado de ánimo, los traumas previos, la impulsividad y cualquier psicopatología existente. Desde que el diagnóstico de trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimento se estableciera en el 2013, se sabe muy poco sobre el pronóstico a largo plazo, aunque evidencias anecdóticas sugieren que no se resisten tan activamente al restablecimiento del peso como en la AN. Tal vez la morbilidad de la AN atípica y los trastornos alimentarios no especificados siga siendo bastante importante.

PREVENCIÓN

Dada la complejidad de la patogenia del trastorno de la conducta alimentaria, su prevención es difícil. Las intervenciones preventivas objetivo pueden reducir los factores de riesgo en adolescentes más mayores y en mujeres universitarias. Los esfuerzos de prevención universales para favorecer una regulación del peso saludable y disuadir las dietas poco saludables no han demostrado una eficacia en estudiantes de secundaria. Los programas que incluyen a pacientes restablecidos o que se centran en los problemas asociados a estos trastornos pueden «normalizar» involuntariamente estos trastornos o incluso presentarlos con una luz favorable y, por consiguiente, es preciso desaconsejarlos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 42

Trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta

Heather J. Walter y David R. DeMaso

Los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta son un conjunto de síntomas psiquiátricos que se caracterizan por una deficiencia esencial en la autorregulación de la ira, la agresividad, la rebeldía y las

conductas antisociales. Esta categoría incluye el trastorno negativista desafiante, el explosivo intermitente, el de la conducta, otros trastornos destructivos, del control de los impulsos/de la conducta especificados o no y el trastorno de la personalidad antisocial, así como la piromanía y la cleptomanía.

DESCRIPCIÓN

El **trastorno negativista desafiante (TND)** se caracteriza por un patrón persistente, al menos durante seis meses, de enfado, irritabilidad, discusiones/actitud desafiante o vengativa, que se exhibe durante la interacción por lo menos con un individuo que no sea un hermano (tabla 42.1). En los niños en edad preescolar, el comportamiento debe aparecer casi todos los días, mientras que en los niños en edad escolar el comportamiento aparece al menos una vez por semana. El trastorno se considera *leve* si los síntomas se limitan a un entorno (p. ej., en casa, en la escuela, en el trabajo, con los compañeros), *moderado* si los síntomas aparecen en dos entornos por lo menos y *grave* si los síntomas aparecen ≥4 entornos.

El **trastorno explosivo intermitente (TEI)** se caracteriza por agresiones verbales o físicas recurrentes sumamente desproporcionadas con respecto a la provocación o a cualquier factor estresante psicosocial desencadenante (tabla 42.2). Los arrebatos, que son más impulsivos o provocados por la ira más que premeditados o con un objetivo, duran normalmente <30 minutos y suelen producirse como respuesta a una provocación mínima por parte de una persona cercana.

El **trastorno de la conducta (TC)** se caracteriza por un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que no se respetan los derechos básicos de los otros o se incumplen las normas o reglas sociales propias de la edad, al menos durante doce meses (tabla 42.3). Los síntomas del TC se dividen en cuatro categorías principales: agresión a personas y animales, destrucción de la propiedad, engaño o robo e incumplimiento grave de las normas (p. ej., absentismo escolar, fugas). Existen tres subtipos de TC (con distintos pronósticos) en función de la edad en que comience: el tipo de inicio infantil, el tipo de inicio adolescente y el no especificado. Una pequeña proporción de los individuos con TC muestra características (falta de remordimientos/culpabilidad, insensibilidad/falta de empatía, despreocupación por el propio rendimiento, afecto superficial/deficiente) con las que reúnen los requisitos para el especificador denominado «con emociones prosociales limitadas». El TC se considera *leve* cuando existen pocos o ninguno de los síntomas añadidos a los necesarios para el diagnóstico y estos síntomas provocan un daño relativamente menor a los demás. Se considera TC *grave* si existen muchos síntomas además de los requeridos para hacer el diagnóstico y estos síntomas provocan un daño considerable a los demás. En el TC *moderado* los síntomas son intermedios entre el leve y el grave.

La categoría de **otro trastorno destructivo/del control de los impulsos/de la conducta especificado/no especificado** (trastorno subsindrómico) se refiere a presentaciones en las que predominan los síntomas característicos de este tipo de trastorno y causan un malestar clínicamente significativo o deterioro funcional, pero que no cumplen todos los criterios de ninguno de los trastornos de esta categoría.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del TND es, aproximadamente, del 3% en los preadolescentes y es más frecuente en los niños que en las niñas (1,4:1). Las tasas anuales de prevalencia del TEI y del TC se encuentran en torno al 3% y al 5%, respectivamente. Las tasas de prevalencia del TC aumentan progresivamente desde la infancia hasta la adolescencia, y son más elevadas en los niños que en las niñas. Se ha demostrado que estos trastornos son más prevalentes en las clases socioeconómicas bajas. Esta clase de trastornos constituyen los problemas

Tabla 42.1	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno negativista desafiante

A. Un patrón de enfado/irritabilidad, discusiones/actitud desafiante o vengativa que dura por lo menos seis meses, que se manifiesta por lo menos con cuatro síntomas de cualquiera de las categorías siguientes y que se exhibe durante la interacción por lo menos con un individuo que no sea un hermano:

Enfado/irritabilidad

1. A menudo pierde la calma
2. A menudo está susceptible o se molesta con facilidad
3. A menudo está enfadado y resentido

Discusiones/actitud desafiante

4. Discute a menudo con la autoridad o con los adultos, en el caso de los niños y los adolescentes
5. A menudo desafía activamente o rechaza satisfacer la petición por parte de figuras de autoridad o normas
6. A menudo molesta a los demás deliberadamente
7. A menudo culpa a los demás por sus errores o su mal comportamiento

Vengativo

8. Ha sido rencoroso o vengativo por lo menos dos veces en los últimos seis meses

Nota: Se debe considerar la persistencia y la frecuencia de estos comportamientos para distinguir los que se consideren dentro de los límites normales, de los sintomáticos. En los niños de menos de cinco años el comportamiento debe aparecer casi todos los días durante un periodo de seis meses por lo menos, a menos que se observe otra cosa (criterio A8). En los niños de cinco años o más, el comportamiento debe aparecer por lo menos una vez por semana durante al menos seis meses, a menos que se observe otra cosa (criterio A8). Si bien estos criterios de frecuencia se consideran el grado mínimo orientativo para definir los síntomas, también se deben tener en cuenta otros factores, por ejemplo, si la frecuencia y la intensidad de los comportamientos rebasan los límites de lo normal para el grado de desarrollo del individuo, su sexo y su cultura

B. Este trastorno del comportamiento va asociado a un malestar en el individuo o en otras personas de su entorno social inmediato (es decir, familia, grupo de amigos, compañeros de trabajo), o tiene un impacto negativo en las áreas social, educativa, profesional u otras importantes

C. Los comportamientos no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico, un trastorno por consumo de sustancias, un trastorno depresivo o uno bipolar. Además, no se cumplen los criterios de un trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013), American Psychiatric Association, pp 462-463.

Tabla 42.2	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno explosivo intermitente

A. Arrebatos recurrentes en el comportamiento que reflejan una falta de control de los impulsos de agresividad, manifestada por una de las siguientes:
   1. Agresión verbal (p. ej., berrinches, diatribas, disputas verbales o peleas) o agresión física contra la propiedad, los animales u otros individuos, en promedio dos veces por semana, durante un periodo de tres meses. La agresión física no provoca daños ni destrucción de la propiedad, ni provoca lesiones físicas a los animales ni a otros individuos
   2. Tres arrebatos en el comportamiento que provoquen daños o destrucción de la propiedad o agresión física con lesiones a animales u otros individuos, sucedidas en los últimos doce meses

B. La magnitud de la agresividad expresada durante los arrebatos recurrentes es bastante desproporcionada con respecto a la provocación a cualquier factor estresante psicosocial desencadenante

C. Los arrebatos agresivos recurrentes no son premeditados (es decir, son impulsivos o provocados por la ira) ni persiguen ningún objetivo tangible (p. ej., dinero, poder, intimidación)

D. Los arrebatos agresivos recurrentes provocan un marcado malestar en el individuo, alteran su rendimiento laboral o sus relaciones interpersonales, o tienen consecuencias económicas o legales

E. El individuo tiene una edad cronológica de seis años por lo menos (o un grado de desarrollo equivalente)

F. Los arrebatos agresivos recurrentes no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno psicótico, trastorno de la personalidad antisocial, trastorno de personalidad límite), ni se pueden atribuir a otra afección médica (p. ej., traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer), ni a los efectos fisiológicos de alguna sustancia (p. ej., drogadicción, medicación). En los niños de edades comprendidas entre 6 y 18 años, a un comportamiento agresivo que forme parte de un trastorno de adaptación no se le debe asignar este diagnóstico

Nota: Este diagnóstico se puede establecer además del diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de conducta, trastorno negativista desafiante o trastorno del espectro autista, cuando los arrebatos agresivos impulsivos recurrentes superen a los que habitualmente se observan en estos trastornos y requieran atención clínica independiente

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013), American Psychiatric Association, p 466.

Tabla 42.3 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno de conducta

A. Un patrón repetitivo y persistente de comportamiento en el que no se respetan los derechos básicos de otros, las normas o reglas sociales propias de la edad, lo que se manifiesta por la presencia en los doce últimos meses de por lo menos tres de los quince criterios siguientes en cualquiera de las categorías siguientes, existiendo por lo menos uno en los últimos seis meses:

Agresión a personas y animales

1. A menudo acosa, amenaza o intimida a otros
2. A menudo inicia peleas
3. Ha usado un arma que puede provocar serios daños a terceros (p. ej., un bastón, un ladrillo, una botella rota, un cuchillo, un arma)
4. Ha ejercido la crueldad física contra personas
5. Ha ejercido la crueldad física contra animales
6. Ha robado enfrentándose a una víctima (p. ej., atraco, robo de un monedero, extorsión, atraco a mano armada)
7. Ha violado sexualmente a alguien

Destrucción de la propiedad

8. Ha prendido fuego deliberadamente con la intención de provocar daños graves
9. Ha destruido deliberadamente la propiedad de alguien (pero no por medio del fuego)

Engaño o robo

10. Ha invadido la casa, edificio o automóvil de alguien
11. A menudo miente para obtener objetos o favores, o para evitar obligaciones (p. ej., «engaña» a otras personas)
12. Ha robado objetos de cierto valor sin enfrentarse a la víctima (p. ej., hurto en una tienda sin violencia ni invasión, falsificación)

Incumplimiento grave de las normas

13. A menudo sale por la noche a pesar de la prohibición de sus padres, empezando antes de los 13 años
14. Ha pasado una noche fuera de casa sin permiso mientras vivía con sus padres o en un hogar de acogida, por lo menos dos veces o una sí estuvo ausente durante un tiempo prolongado
15. A menudo falta a la escuela, empezando antes de los 13 años

B. El trastorno del comportamiento provoca un malestar clínicamente significativo en las áreas del funcionamiento social, académica o laboral

C. Si la edad del individuo es de 18 años o más, no se cumplen los criterios de trastorno de la personalidad antisocial

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, (2013), American Psychiatric Association, pp 469-471.

más frecuentes entre los jóvenes derivados, siendo de un tercio a un medio de todos los casos vistos en las clínicas de salud mental. Jóvenes pertenecientes a una minoría racial/étnica con estos trastornos tienen característicamente tasas más bajas de uso de los servicios de salud mental que sus compañeros blancos.

CURSO CLÍNICO

La *conducta* negativista puede presentarse en todos los adolescentes en ocasiones, en particular durante la primera infancia y los primeros años de la adolescencia cuando establecer la autonomía y la independencia son tareas normativas del desarrollo. La conducta negativista se convierte en un problema cuando es intensa, persistente y generalizada, y cuando afecta a la vida familiar, social y académica del niño.

Algunas de las primeras manifestaciones de los síntomas del negativismo son la terquedad y obstinación (3 años), el desafío y las pataletas (4-5 años) y la beligerancia o animosidad (6 años). Alrededor del 65% de los niños con un TND se excluye del diagnóstico después de un seguimiento de tres años; una edad más precoz de inicio de los síntomas entraña un peor pronóstico. A menudo, el TND precede al desarrollo de un TC (alrededor de un 30% más de probabilidad si se asocia a un trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH]), pero también aumenta el riesgo de desarrollar trastornos depresivos y de ansiedad. Si existen síntomas desafiantes y vengativos hay más riesgo de TC, mientras que los síntomas de enfado e irritabilidad predicen un mayor riesgo de ansiedad y depresión.

El TEI suele comenzar al final de la infancia o en la adolescencia y parece seguir un curso crónico y persistente durante muchos años.

La aparición del TC suele ser muy precoz, en la edad preescolar, pero los primeros síntomas significativos habitualmente surgen en el periodo comprendido entre la mitad de la infancia y la mitad de la adolescencia; es raro que aparezca antes de los 16 años. Los síntomas del TC varían con la edad, a medida que el individuo desarrolla su fuerza física, las habilidades cognitivas y la madurez sexual. Los síntomas que aparecen primero suelen ser menos importantes (p. ej., mentir), mientras que los que aparecen más tarde tienden a ser más graves (p. ej., agresiones sexuales o físicas). La aparición de conductas graves a una edad temprana conlleva un peor pronóstico. En la mayoría de los sujetos, el trastorno remite al alcanzar la edad adulta; un porcentaje importante desarrolla un trastorno de la personalidad antisocial. Los individuos con un TC también tienen un mayor riesgo de acabar desarrollando trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno por estrés postraumático, del control de los impulsos, psicóticos, de síntomas somáticos y por consumo de sustancias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos de esta categoría diagnóstica comparten características entre sí y con otros trastornos de otras categorías, por lo que deben diferenciarse con cuidado. El TND se distingue del TC por la ausencia de agresiones físicas y destructividad, así como por la presencia de un estado de ánimo enfadado, irritable. El TND se diferencia del TEI por la falta de agresiones graves (agresiones físicas). El TEI se diferencia del TC por la ausencia de agresiones predatorias y por otros síntomas no agresivos, presentes en el TC.

El **negativismo** que se observa en el TND debe ser diferenciado del que aparece en el TDAH, en los trastornos depresivo y bipolar (incluido el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo), en los trastornos del lenguaje, en la incapacidad intelectual y en el trastorno de ansiedad social. No se debe diagnosticar un TND si los comportamientos se producen de forma exclusiva en el contexto de un episodio psicótico, de consumo de sustancias, de un trastorno depresivo o bipolar, o en caso de que se cumplan los criterios para el diagnóstico de un trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo. No debe diagnosticarse un TEI si la conducta puede explicarse mejor por un trastorno depresivo, bipolar, de desregulación destructiva del estado de ánimo, psicótico, de la personalidad antisocial o límite de la personalidad. Hay que diferenciar la **agresividad** que aparece en el TC de la que se observa en el TDAH y en los trastornos explosivo intermitente, depresivo, bipolar y de adaptación.

COMORBILIDAD

La aparición de TND es mucho más frecuente entre niños con TDAH, lo que sugiere que ambos trastornos comparten factores de riesgo referidos al temperamento. La depresión, la ansiedad y el consumo de sustancias son las comorbilidades más frecuentemente asociadas al TEI. Tanto el TDAH como el TND son habituales en individuos con TC, y esta presentación comórbida predice un peor pronóstico. El TC también puede aparecer de forma concurrente con un trastorno de ansiedad, depresivo, bipolar, del aprendizaje, del lenguaje y por consumo de sustancias.

SECUELAS

Los trastornos destructivos, del control de los impulsos y de la conducta se asocian a una amplia variedad de trastornos psiquiátricos en la edad adulta y con muchos otros desenlaces adversos, como la conducta suicida, las lesiones físicas, la delincuencia y la criminalidad, los problemas legales, el consumo de sustancias, el embarazo no deseado, la inestabilidad social o el fracaso matrimonial, académico y ocupacional.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

A nivel individual, se ha asociado una serie de marcadores neurobiológicos (frecuencia cardíaca baja, baja reactividad para la conductancia de la piel, reactividad basal del cortisol reducida, alteraciones en la corteza prefrontal y en la amígdala, alteraciones serotoninérgicas) con los trastornos agresivos de la conducta, en distinto grado. Otros factores de riesgo son las lesiones prenatales, perinatales y posnatales; el deterioro cognitivo y lingüístico, en concreto las dificultades del aprendizaje basadas en el lenguaje; las características temperamentales difíciles, sobre todo la afectividad negativa, la baja tolerancia a la frustración, y la impulsividad; ciertas características de la personalidad (búsqueda de novedades, disminución de la evitación de riesgos y dependencia de la recompensa) y ciertas características cognitivas (rigidez cognitiva, atribuciones hostiles de ejemplos sociales ambiguos).

En cuanto a la familia, un factor de riesgo que se ha demostrado de forma sistemática es una **estrategia ineficaz de crianza.** Los padres de niños con trastornos de la conducta usan las normas de forma más inconsistente; dan más órdenes poco claras; reaccionan en función del estado de ánimo subjetivo más que del comportamiento del niño; ejercen una escasa vigilancia sobre el paradero de su hijo y se muestran relativamente irresponsables sobre la conducta prosocial del niño. Esta asociación se complica con el constante hallazgo de que *los niños con un temperamento difícil son más propensos a suscitar respuestas negativas por parte de los padres,* como castigos físicos,

Tabla 42.4 Instrumentos específicos para el cribado del comportamiento colérico/agresivo

NOMBRE DEL INSTRUMENTO	PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN	RANGO DE EDAD	NÚMERO DE ÍTEMS
Children's Aggression Scale	Padres, maestros	5-18 años	33 (P), 23 (M)
Eyberg Child Behavior Inventory	Padres	2-16 años	36
Outburst Monitoring Scale	Padres	12-17 años	20
Sutter-Eyberg Student Behavior Inventory-Revised	Maestros	2-16 años	38
Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales	Padres, maestros	6-12 años	55 (P), 43 (M)

que pueden exacerbar la cólera y el negativismo en el niño. Otras influencias importantes a nivel familiar son un menor apego entre padres e hijos, el maltrato infantil (abusos físicos y sexuales), la exposición a desavenencias conyugales y a violencia doméstica, la presencia de pobreza y criminalidad en la familia y la **propensión genética de la familia** (los antecedentes familiares de trastornos de este tipo junto con el consumo de sustancias, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, somatización y trastornos de la personalidad, así como de TDAH, se han asociado con el desarrollo de trastornos de la conducta).

La influencia de los compañeros sobre el desarrollo de problemas de la conducta incluye el rechazo de los compañeros en grupos infantiles y antisociales. Las influencias del vecindario incluyen procesos sociales como la eficacia colectiva y el control social.

PREVENCIÓN

Un programa útil de prevención de problemas de conducta es el *Fast Track* (http://fasttrackproject.org), una intervención multicomponente basada en la escuela que comprende un programa en el aula orientado a resolver los conflictos y a fomentar las habilidades interpersonales, el entrenamiento de los padres y las intervenciones dirigidas al entorno de la escuela. Si se aplica desde el primer hasta el décimo curso, los participantes del antiguo programa, a la edad de 25 años, tuvieron menor prevalencia de seguimiento ambulatorio, ingreso o abuso de sustancias que los no participantes en el programa. Los participantes en el programa también tuvieron menores puntuaciones en condenas por violencia o drogas, menor puntuación en conductas sexuales de riesgo y puntuaciones más altas de bienestar. Otro programa de prevención útil, el *Seattle Social Development Project* (http://ssdp-tip.org/SSDP/index.html), también es una intervención multicomponente basada en la escuela, en la que los maestros, padres y estudiantes se encargan de gestionar las clases, fomentar las habilidades interpersonales de resolución de problemas, de gestión de la conducta del niño y de apoyo académico. Se aplica entre el primer y el sexto curso; los resultados a los 19 años demuestran que la intervención reduce el abuso de drogas a lo largo de la vida y la delincuencia en los participantes masculinos, en comparación con hombres en las comunidades comparadas, pero no tiene efectos significativos en las mujeres.

CRIBADO/DETECCIÓN DE CASOS

Los padres que llevan a sus hijos al centro de atención primaria deben ser interrogados acerca del comportamiento colérico, agresivo, desafiante o antisocial de su hijo como parte de la entrevista clínica rutinaria. Una pregunta típica de cribado sería: «¿Tiene [su hijo] muchas dificultades para controlar su cólera o conducta?». Varios instrumentos estandarizados de banda ancha utilizados ampliamente en atención primaria *(Pediatric Symptom Checklist, Strengths and Difficulties Questionnaire, Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales)* poseen ítems específicos para detectar las conductas coléricas y/o agresivas, por lo que se pueden utilizar para dirigir la entrevista.

INTERVENCIÓN PRECOZ

A los adolescentes que acuden a atención primaria (solos o con sus padres) que refieren o contestan afirmativamente a las preguntas sobre dificultades para gestionar la ira o conductas agresivas o antisociales, se les debe brindar la oportunidad de hablar sobre la situación con el pediatra (a solas con los niños más mayores, si está indicado). Al escuchar de forma activa (p. ej., «Ya me han dicho que últimamente estás muy disgustado, cuéntame qué te ha pasado para que te sientas así»), el pediatra puede establecer una buena relación terapéutica y valorar el comienzo, la duración, el contexto y la gravedad de los síntomas, y si existe algún componente de peligro, malestar o deterioro funcional. Si no existe un peligro inminente (p. ej., riesgo de homicidio o de agresiones, psicosis, abuso de sustancias) ni un malestar o deterioro funcional significativos, el pediatra puede programar una visita en 1-2 semanas para realizar una valoración de la conducta. En esta visita se puede utilizar un instrumento de cribado para la depresión que ayude al pediatra a tomar la decisión de qué tipo de asistencia necesita el paciente (tabla 42.4), al tiempo que se buscan otros posibles factores de riesgo (v. «Etiología y Factores de riesgo tempranos»).

Si los síntomas son leves (controlables y que no provocan deterioro funcional) y en ausencia de factores de riesgo importantes (p. ej., riesgo de homicidio o de agresiones, psicosis, consumo de sustancias, maltrato infantil, padres con trastornos psiquiátricos o familia marcadamente disfuncional), puede bastar con la **autoayuda guiada** (orientación preventiva) y una actitud expectante con un seguimiento programado. La autoayuda guiada puede consistir en ofrecer material educativo (p. ej., panfletos, libros, vídeos, cuadernos, páginas web) que informe al adolescente sobre cómo afrontar las situaciones que provocan la cólera; y aconsejar a los padres sobre cómo reforzar la relación con su hijo, aplicar estrategias de crianza eficaces y explicarles los efectos de las exposiciones ambientales negativas sobre el desarrollo de los problemas de conducta. En una revisión de Cochrane, las intervenciones sobre los padres basadas en los medios de comunicación tienen un efecto positivo moderado en los problemas de comportamiento de los niños, de forma aislada o junto a medicación. Un ejemplo de programa de autoayuda para padres es el *Positive Parenting Program* (Triple P; www.triplep.net), en su versión online, en la que los padres pueden comprar cuatro módulos de instrucciones de técnicas adicionales para una crianza de los hijos positiva y estrategias para motivar el buen comportamiento, enseñando nuevas habilidades emocionales y del comportamiento, y gestionando el mal comportamiento (v. cap. 19).

Si el comportamiento problemático se produce principalmente en la escuela, hay que aconsejar a los padres que tengan en cuenta la opción de la educación especial para valorar y controlar el mal comportamiento de su hijo, lo que incluiría el desarrollo de un plan de intervención conductual para prevenir acciones disciplinarias que se formalizarán en un plan educacional individual o un plan 504.

Si hubiese un especialista en salud mental disponible o integrado en las instalaciones de atención primaria, se podría ofrecer una versión abreviada de **entrenamiento para todos los padres** de niños pequeños (prevención universal), así como para los padres de niños con problemas de conducta leves (prevención indicada). Se ha encontrado que los programas dirigidos a niños hasta los 12 años son efectivos para mejorar las habilidades de los padres, su salud mental y los problemas emocionales y del comportamiento del niño. Por ejemplo, *Incredible Years* (http://www.incredibleyears.com) tiene una versión de 6-8 sesiones para la prevención universal para ayudar a los padres de niños de 2-6 años a promover la regulación de las emociones, la competencia social y la presteza lectora. Una versión de 12-20 sesiones está diseñada para fortalecer las interacciones padres-hijo, reducir la disciplina severa y fomentar la habilidad de los padres para promover el desarrollo social, emocional y del lenguaje del niño desde su infancia hasta la edad escolar. Un estudio aleatorizado en prácticas pediátricas encontró que *Incredible Years* mejoraba de forma significativa las prácticas de los padres y el comportamiento destructivo de los niños de 2-4 años comparado con un control de lista de espera. De forma similar, para los niños con problemas de conducta, el programa Triple P dispone de talleres (tres sesiones de 90 minutos), una versión corta (consultas de 15-30 minutos) y otra para atención primaria (cuatro consultas de 20-30 minutos) para los padres de niños desde que nacen hasta la adolescencia, que han sido diseñados específicamente para su aplicación en atención primaria. Las intervenciones Triple P, apoyadas por una amplia evidencia, se centran en fortalecer la relación padre-hijo, en identificar y supervisar la frecuencia de la conducta problemática y en aplicar y revisar los efectos del plan de conducta deseada.

TRATAMIENTO

Los adolescentes que sigan presentando problemas de conducta leves o moderados tras varias semanas de autoayuda guiada o tras un breve curso de entrenamiento de los padres, o que muestren desde el principio una agresividad comórbida moderada o grave, tendencias homicidas o de agresiones, psicosis o consumo de sustancias, o con antecedentes de maltrato

infantil o con una disfunción familiar grave o familiares con enfermedades psiquiátricas, deben ser valorados y tratados en un centro especializado en salud mental por un psiquiatra pediátrico.

El problema de comportamiento del adolescente puede producirse principalmente en casa, en la escuela, con los compañeros o en la comunidad, o bien ser generalizado. Siempre que sea posible, las intervenciones deben estar orientadas a cada contexto de forma específica y no presuponer que el tratamiento puede aplicarse siempre de la misma forma. De este modo, para las conductas que se manifiestan principalmente en el contexto del hogar, el entrenamiento de los padres sería el tratamiento de elección, mientras que cuando se manifiestan sobre todo en la escuela, puede ser útil consultar al profesor para que considere proponer que el alumno reciba una educación especial. Si los problemas surgen de forma generalizada e incluyen agresiones a los compañeros, la terapia cognitivo-conductual con los niños/adolescentes puede utilizarse en conjunto con otras intervenciones.

Se ha estudiado en profundidad el entrenamiento de los padres como tratamiento para los problemas de conducta en los adolescentes. Estos programas, que suelen durar 10-15 semanas, consisten en combinar de algún modo los siguientes componentes: la comprensión de los principios de aprendizaje social; el desarrollo de una relación afectuosa y de apoyo con su hijo; alentar las interacciones dirigidas a su hijo y los juegos; la provisión de un entorno estructurado y predecible en el hogar; el establecimiento de normas familiares claras y simples; las alabanzas y recompensas coherentes de la conducta positiva; la omisión coherente de la conducta problemática (seguida de alabanzas cuando esta cesa); y una respuesta coherente con repercusiones (p. ej., tiempo de recapacitación, pérdida de privilegios) a la conducta peligrosa o destructiva. Otros objetivos importantes del entrenamiento de los padres incluyen: la comprensión del estado de ánimo y la conducta apropiada para el desarrollo; el manejo de las características temperamentales difíciles; el fomento del desarrollo social y emocional del niño; y protegerlo de la exposición a traumas. Entre los programas específicos dirigidos al entrenamiento de los padres se encuentran el *Parent-Child Interaction Theraphy,* el *Triple P,* el *Helping the Noncompliant Child,* el *Incredible Years* y el *Parent Management Training Oregon.* Entre los factores que predicen la ausencia de respuesta a estas intervenciones se encuentran una mayor gravedad inicial de los síntomas y la implicación de los padres con los servicios de protección a menores.

La eficacia de los programas de entrenamiento de los padres se ve limitada por la falta de adhesión al régimen terapéutico completo. Se estima que estos programas se abandonan de forma prematura hasta en el 50-60% de los casos, y no es raro que se interrumpa después de 5 sesiones. Los factores que predicen un abandono precoz de los programas de entrenamiento de los padres son los progenitores únicos, los ingresos familiares bajos, el nivel educativo bajo de los padres, que la madre sea joven, la pertenencia a grupos minoritarios y los factores estresantes vitales.

También ha sido ampliamente estudiada la **terapia cognitivo-conductual (TCC)** para jóvenes con comportamiento destructivo. Las técnicas comunes de TCC para el comportamiento destructivo incluyen: identificar los antecedentes y las consecuencias del comportamiento destructivo o agresivo; aprender estrategias para reconocer y regular la expresión de la furia; técnicas de resolución de problemas y reestructuración cognitiva (charla con perspectiva); y modelar y practicar comportamientos socialmente aceptados que puedan reemplazar las reacciones furiosas o agresivas. Los programas generalmente se llevan a cabo en 16-20 sesiones semanales.

Los tratamientos multicomponente para los trastornos graves del comportamiento como el TC dirigidos a un contexto social más amplio. El **cuidado tutelar terapéutico multidimensional,** que se imparte en un centro de acogida durante 6-9 meses, consiste normalmente en entrenar y ofrecer asistencia a los padres de acogida; en terapia de familia para los padres biológicos; en el entrenamiento del control de la ira, las habilidades sociales y la resolución de problemas en el adolescente; en intervenciones conductuales basadas en la escuela y apoyo académico; y en la interconsulta con el psiquiatra para supervisar el tratamiento farmacológico, en caso de que sea necesario. El **tratamiento multisistémico,** que suele durar 3-5 meses, en general incluye el adiestramiento en las habilidades y competencia social; el adiestramiento de las habilidades de los padres y la familia; medicación; la participación académica y la formación de habilidades; intervenciones en la escuela y la mediación de compañeros; tutorías y programas extraescolares; y la participación de organismos de atención pediátrica. Estos programas multicomponente se consideran tan solo «probablemente eficaces», debido al escaso rigor científico que los respalda. Los factores que predicen la falta de respuesta a estos tratamientos son una elevada frecuencia del comportamiento transgresor y de las agresiones depredadoras, una mayor puntuación de características psicópatas y los trastornos del estado de ánimo comórbidos.

Hay dos clases de fármacos, los **estimulantes** y los **antipsicóticos atípicos,** que han demostrado consistentemente su eficacia para controlar la agresividad impulsiva debida a la ira, aunque ninguno está aprobado por la U. S. Food and Drug Administration (FDA) con esta indicación. Si los recursos de la familia son escasos, tal vez sea necesario proporcionarles los medicamentos en el centro de atención primaria; la seguridad y la eficacia de esta práctica se puede mejorar consultando de forma regular a un psiquiatra pediátrico. Varios estudios han demostrado los efectos favorables de los estimulantes en el comportamiento desafiante y agresivo en jóvenes con TDAH. Las dosis de estimulantes utilizadas para la agresividad son semejantes a las utilizadas para tratar el TDAH (dosis media de metilfenidato, aproximadamente 1 mg/kg/día). Hay evidencia de la eficacia de la risperidona en reducir los problemas de agresión y conducta en niños de 5-18 años. Se ha sugerido una dosis diaria habitual de risperidona para tratar la agresividad de 1,5-2 mg en niños y de 2-4 mg en adolescentes. Se recomienda comenzar con dosis de 0,25 mg en niños y 0,5 mg en adolescentes y, a partir de ahí, ajustarla hasta alcanzar la dosis diaria indicada y tolerada. Los tratamientos de prueba deben realizarse de forma sistemática, y deben durar el tiempo suficiente (normalmente 6-8 semanas, para los antipsicóticos atípicos) para determinar la eficacia del fármaco. El objetivo a corto plazo del tratamiento es lograr al menos una reducción del 50% en los síntomas de agresividad, lo que se valora mediante una escala de puntuación estandarizada (v. tabla 42.4); el objetivo último es alcanzar la remisión de los síntomas (por debajo del punto de corte en la escala de puntuación). Si a las ocho semanas de tratamiento no se observa una respuesta suficiente a la dosis máxima tolerada, se tendrá en cuenta la adición de un segundo fármaco de este tipo. Hay que tener cuidado para evitar polimedicar al paciente de forma innecesaria, a lo que se puede contribuir retirando los fármacos que no han demostrado un beneficio notable. Siempre que se considere interrumpir un fármaco, será tras haber superado un intervalo sin síntomas.

NIVEL DE ASISTENCIA

La mayoría de los niños y adolescentes con un trastorno de la conducta pueden tratarse sin riesgos y eficazmente en un contexto ambulatorio. Los niños con un TC resistente al tratamiento pueden beneficiarse de una estancia en una residencia o una asistencia especializada en una familia de acogida, donde se puedan aplicar tratamientos más intensivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 43
Berrinches y espasmos del sollozo

Lovern R. Moseley,
Keneisha Sinclair-McBride,
David R. DeMaso y Heather J. Walter

Los **berrinches temperamentales** son comunes durante los primeros años de vida. Son expresiones normativas normales del desarrollo de la frustración de los niños con sus propias limitaciones o enfados por no poder salirse con la suya. Es importante que los padres reconozcan las diferencias entre los tipos de berrinches y los precipitantes, con el fin de determinar el mejor curso de acción para manejar el comportamiento subsiguiente. Lidiar con el comportamiento del berrinche puede llegar a ser muy frustrante para los padres, pero muchos berrinches pueden ser evitados si los padres se familiarizan con ciertas señales dadas por su hijo, particularmente en los primeros años. En particular, los padres deben ser conscientes de que, cuando un niño está cansado, hambriento, se siente enfermo o tiene que hacer una transición, se puede esperar que tenga más probabilidades de tener un berrinche, porque los niños se sienten abrumados más fácilmente. En este caso, se aconseja que los padres planifiquen con anticipación y adopten una postura preventiva al ser conscientes de los *desencadenantes* y así minimizar el potencial de un berrinche. Por ejemplo, los padres no deben hacer que un niño cansado o hambriento los acompañe en una salida prolongada, a menos que sea absolutamente necesario. Además, dependiendo del nivel de desarrollo del niño, es útil tener una discusión clara con anticipación sobre las expectativas en ciertos escenarios. Cuando los niños son capaces de demostrar un buen control, su comportamiento debe ser reconocido y elogiado. Esto aumentará la probabilidad de que participen en la respuesta deseada con más frecuencia, incluso en situaciones frustrantes.

En el caso de los niños que se empeñan en tener berrinches para conseguir sus objetivos, los padres pueden sentirse más inclinados a responder a tal

desafío con gritos o amenazas, que pueden reforzar e incluso intensificar el comportamiento de oposición. Los padres deben tratar de evitar el desafío dando al niño opciones; una vez que el niño ha comenzado un berrinche, se le puede dar un tiempo de espera. Si el berrinche fuera para evitar una tarea, se debe exigir al niño que complete la tarea una vez que se haya terminado el tiempo de espera. Los padres deben indicar al niño la razón por la que se le ha dado un el tiempo de espera, pero no deben discutir las razones antes o durante el tiempo de espera. Una vez que el tiempo de espera ha terminado y el niño está tranquilo, puede ser útil que los padres discutan con el niño las razones de su frustración y sus expectativas sobre cómo debe responder en el futuro.

Ocasionalmente, los **espasmos del sollozo** ocurren durante un berrinche y pueden ser aterradores para los padres. Se trata de eventos reflexivos en los que el niño que llora se vuelve apneico, pálido o cianótico, puede perder el conocimiento y, ocasionalmente, tendrá una breve convulsión. Se recomienda a los padres ignorar el espasmo del sollozo una vez que ha comenzado. Sin refuerzo, el espasmo del sollozo generalmente desaparece.

Los subtipos de espasmos del sollozo incluyen episodios cianóticos, pálidos o mixtos. Los *espasmos cianóticos* son del tipo dominante. Los *espasmos pálidos* pueden ser similares a los eventos sincopales relacionados con la activación vasovagal en niños mayores, y pueden ser iniciados por estímulos similares. Puede haber *deficiencia de hierro,* con o sin anemia, y algunos niños con espasmos del sollozo responden a la terapia con hierro. No hay mayor riesgo de trastornos convulsivos en niños que han tenido una convulsión corta durante un periodo de espasmo del sollozo. Las condiciones médicas que hay que descartar en un espasmo del sollozo (generalmente pálido) incluyen convulsiones, crisis de Chiari, disautonomía, arritmias cardíacas y lesiones del sistema nervioso central.

La primera clave para el **manejo** de los berrinches temperamentales y los espasmos del sollozo es ayudar a los padres a intervenir antes de que el niño esté muy angustiado. Se puede indicar al padre que recuerde con calma al niño el comportamiento esperado y la consecuencia potencial si no se produce el comportamiento esperado. Si el niño no cumple, se le debe colocar en el tiempo de espera durante un periodo aproximado de un minuto por cada año de edad. El tiempo de espera se puede utilizar eficazmente en niños de hasta 10 años de edad. También se debe aconsejar a los padres que sean conscientes de sus propias reacciones al berrinche, para evitar una escalada del comportamiento del niño causada por una respuesta de los padres enojados.

Si las medidas conductuales como el tiempo de espera fallan, los pediatras deben evaluar otros aspectos de las interacciones entre padres e hijos, como la frecuencia de las interacciones positivas, la consistencia de las respuestas de los padres al comportamiento de los niños y la forma en que los padres manejan la ira, antes de hacer más recomendaciones. En ausencia de interacciones positivas frecuentes entre padres e hijos, el tiempo de espera puede no ser efectivo, y la respuesta inconsistente al comportamiento problemático aumenta la probabilidad de que el comportamiento continúe. Los niños pueden sentirse asustados por la intensidad de sus propios sentimientos de enfado y por los sentimientos de enfado que despiertan en sus padres. Los padres deben dar ejemplo a sus hijos por lo que hace al control de la ira. Algunos padres son incapaces de ver que, si pierden el control ellos mismos, su propio comportamiento enfadado no ayuda a sus hijos a interiorizar el comportamiento apropiado. Aconsejar a los padres que proporcionen decisiones sencillas con calma ayudará al niño a sentirse más controlado y a desarrollar un sentido de *autonomía*. Proporcionar al niño opciones generalmente también ayuda a reducir los sentimientos de ira y vergüenza del niño, que más tarde pueden tener efectos adversos en el desarrollo social y emocional. Proporcionar opciones también reduce las luchas de poder entre el padre y el niño y puede ayudar a mejorar la relación padre-hijo, así como a desarrollar habilidades para resolver problemas.

Cuando los berrinches, incluidos los espasmos del sollozo, no responden al entrenamiento de los padres o van acompañados de golpes en la cabeza o a altos niveles de agresión, está indicada la derivación para una evaluación de salud mental. También se recomienda una evaluación adicional si los berrinches persisten en el periodo de latencia y en los años prepuberales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **44**

Mentir, robar y absentismo

Lovern R. Moseley, Keneisha Sinclair-McBride, David R. DeMaso y Heather J. Walter

MENTIR

Hay varias razones por las que un niño puede mentir. Para los niños de entre 2 y 4 años, mentir se puede utilizar como un método para jugar con el lenguaje. Al observar las reacciones de los padres, los preescolares aprenden acerca de las expectativas de la honestidad en la comunicación. Mentir también puede ser una forma de fantasía para los niños, que describen las cosas como ellos desean que sean en lugar de como son. Para evitar una confrontación desagradable, un niño que no ha hecho algo que un padre quería puede decir que se ha hecho. El sentido del tiempo y la razón del niño no le permiten darse cuenta de que esto solo pospone una confrontación. Es importante que los padres tengan en cuenta que el comportamiento de mentir en este grupo de edad rara vez es malicioso o premeditado.

En los **niños mayores,** mentir es generalmente un esfuerzo para encubrir algo que no quieren aceptar en su propio comportamiento. La mentira se inventa para lograr un buen sentimiento temporal y para proteger al niño contra una pérdida de autoestima. Mentir en este grupo de edad también es un intento de evitar una consecuencia negativa por el mal comportamiento. Los niños mayores también son más propensos a omitir intencionalmente las partes críticas de una historia en un intento de engañar o evitar una consecuencia negativa. La **mentira habitual** también puede ser promovida por un mal ejemplo de los adultos. Muchos adolescentes mienten para evitar la desaprobación de los adultos. Alternativamente, mentir puede ser utilizado como un método de rebelión. La **mentira crónica** puede ocurrir en combinación con otros comportamientos antisociales diversos y es un signo de psicopatología subyacente o de disfunción familiar.

Los padres deben abordar la mentira dando al niño un mensaje claro de lo que es aceptable. La sensibilidad y el apoyo, combinados con la configuración de límites, son necesarios para una intervención exitosa. Si bien las mentiras habituales pueden llegar a ser frustrantes para los padres, se les debe desalentar de hacer acusaciones o de enfocarse en atrapar a su hijo en una mentira y, en su lugar, deben trabajar hacia la creación de una atmósfera que haga que sea más fácil para su hijo decir la verdad. Los padres deben hacerle saber al niño que decir la verdad sobre una situación difícil permitirá a los padres ayudarlos a resolver mejor el problema en cuestión. Si surge una situación en la que los padres son conscientes de los detalles, la mentira debe ser confrontada proporcionando los hechos de lo que se conoce y también indicando el comportamiento deseado o esperado. Si un padre es consciente de que un niño tomó una galleta sin permiso y el niño lo niega, el padre puede decir: «Estoy decepcionado de que te hayas comido la galleta sin permiso. Necesito que me preguntes primero.» Así se recuerda al niño cómo puede obtener las cosas que desea de una manera aceptable; y sus consecuencias convenientes. Se debe alentar a los padres a abordar las expectativas de su hogar y de sus hijos en una reunión familiar o en conversaciones regulares con sus hijos fuera del contexto de la mentira del niño.

Independientemente de la edad o del nivel de desarrollo, cuando la mentira se convierte en una forma común de manejar los conflictos, la intervención está justificada. Si este comportamiento no se puede resolver a través de la comprensión de la situación por parte de los padres y la comprensión del niño de que mentir no es una alternativa razonable, se indica una evaluación de salud mental.

ROBAR

Muchos niños roban algo en algún momento de sus vidas. A menudo, cuando los niños muy pequeños roban, el comportamiento es una acción impulsiva para adquirir algo que quieren. Un ejemplo común es el niño que toma dulces o un juguete del estante de la tienda. Si un padre se da cuenta de este comportamiento, esa situación es una oportunidad de enseñanza y debe usarse para hablar con el niño acerca de tener que pagar las cosas en la tienda y no tomar cosas sin permiso. No se debe esperar que un niño muy pequeño sea consciente de todas las reglas en torno a las compras o el robo.

También puede ser difícil para un niño, que ha estado acostumbrado a poder coger libremente lo que quiera, ser consciente de todos los comportamientos esperados en diferentes entornos. Cuando los niños en edad preescolar y escolar comienzan a robar con frecuencia, incluso después de que se les haya dicho que no lo hagan, el comportamiento puede ser una respuesta a circunstancias ambientales estresantes y requiere una mayor exploración y evaluación.

Para algunos **niños mayores,** robar puede ser una expresión de ira o venganza por frustraciones percibidas con los padres u otras figuras de autoridad. En tales casos, el robo se convierte en una forma en que el niño y el adolescente pueden manipular e intentar controlar su mundo. El robo también se puede aprender de los adultos. Algunos niños contarán que el comportamiento es «emocionante» para ellos; y también pueden llevar a cabo ese comportamiento buscando la aprobación de sus compañeros. En algunos casos, los jóvenes que viven en la pobreza pueden participar en el comportamiento como un mecanismo de supervivencia.

Es importante que los padres ayuden al niño a deshacer el robo a través de algún tipo de restitución. Se debe hacer que niño devuelva los artículos robados o su equivalente, ya sea en dinero que el niño pueda ganar o en servicios. Cuando el robo es parte de un patrón de problemas de conducta más amplio, la derivación para una evaluación de salud mental está justificada.

ABSENTISMO

El absentismo escolar y la huida nunca son apropiados para el desarrollo. El **absentismo** puede representar desorganización dentro del hogar, necesidades de cuidado de los hermanos más pequeños, desarrollo de problemas de conducta o problemas emocionales como depresión o ansiedad. Cuando el absentismo ocurre en los **niños más pequeños,** generalmente hay preocupaciones psicosociales de los padres o cuidadores adultos en el hogar que les impiden seguir adelante con las demandas regulares de sus hijos. Es importante considerar si los padres están luchando con problemas de vivienda e inseguridad alimentaria, lo que hace que la asistencia a la escuela sea menos prioritaria. Los padres con discapacidad intelectual, o sus propios problemas de salud mental o de abuso de sustancias, pueden sentirse abrumados con la gestión del hogar y el cuidado de sus hijos y, por lo tanto, podrían no asegurar que su hijo asista a la escuela de manera constante. Además, los niños podrían decidir permanecer en casa para cuidar de padres que estén impedidos.

El absentismo escolar es más común en los **niños mayores** y puede ser debido a múltiples factores, incluyendo, pero no limitándose a, dificultades de aprendizaje, ansiedad social, depresión, exposición traumática, acoso escolar, presión de los compañeros y abuso de sustancias. En cualquiera de estos casos, el niño debe ser derivado para una evaluación adicional para valorar las barreras para regresar a la escuela. Las mejores prácticas para lidiar con el absentismo escolar, como la *ansiedad* y la *evitación escolar,* incluyen abordar los síntomas psicológicos subyacentes que causan la evitación escolar y capacitar a los padres, a los niños y al personal de la escuela para trabajar en un plan consistente para el regreso a la escuela.

Los niños más pequeños pueden amenazar con **huir** por frustración o el deseo de «volver» con los padres. Los niños mayores que huyen casi siempre expresan un grave problema subyacente dentro de sí mismos o de su familia, incluida la violencia, el abuso, y el abandono. Los fugitivos adolescentes tienen un alto riesgo de abuso de sustancias, actividad sexual insegura (p. ej., explotación sexual) y otras conductas de riesgo.

Los jóvenes que presenten absentismo o huidas deben ser derivados para una evaluación de salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 45

Agresividad

Lovern R. Moseley, Keneisha Sinclair-McBride, David R. DeMaso y Heather J. Walter

El **comportamiento agresivo** es un síntoma grave asociado con una morbilidad y mortalidad significativas. La intervención temprana está indicada en un comportamiento agresivo persistente, porque los niños no pueden simplemente «dejar de hacerlo al crecer». Las tendencias agresivas son heredables, aunque los factores ambientales pueden promover la agresividad en niños susceptibles. Tanto los factores estresantes duraderos como los temporales que afectan a una familia pueden aumentar el comportamiento agresivo en los niños. La agresividad en la infancia está correlacionada tanto con la pobreza como con situaciones familiares caóticas, como el desempleo crónico, la discordia familiar, la exposición a la violencia comunitaria y doméstica, la criminalidad y los trastornos psiquiátricos. Los niños nacidos de madres adolescentes y padres con recursos y apoyo limitados también están en riesgo. Se conoce que, casi universalmente, los niños son más agresivos que las niñas. Un *temperamento difícil* y una agresividad posterior están relacionados. Cuando los niños con dificultades temperamentales provocan un cuidado punitivo dentro del entorno familiar, se puede establecer un ciclo de creciente agresión. Los niños agresivos a menudo malinterpretan las señales sociales de tal manera que perciben intención hostil en interacciones ambiguas o benignas, y luego pueden reaccionar con agresión verbal o física hacia sus compañeros y padres.

Es importante diferenciar las causas y los motivos de la agresividad infantil. La agresividad intencional puede ser principalmente instrumental, para conseguir un fin, principalmente hostil; es decir, infligir dolor físico o psicológico, o enfado e impulsividad primarios. Los niños que son insensibles, no empáticos y a menudo agresivos requieren intervención de salud mental. Estos niños corren un alto riesgo de ser expulsados de la escuela y, con el tiempo, sufrir fracaso escolar. Debido a que los trastornos del aprendizaje son comunes en esta población, los niños agresivos deben ser derivados para su cribado. El comportamiento agresivo a menudo está presente en una variedad de condiciones psicológicas diferentes, incluyendo déficit de atención/hiperactividad, negativista desafiante, explosivo intermitente, trastornos de conducta y trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo (v. cap. 39 y 42).

El comportamiento agresivo en los **niños** es relativamente constante desde el periodo preescolar hasta la adolescencia. Sin una intervención efectiva, un niño con un alto nivel de comportamiento agresivo entre los 3 y los 6 años de edad tiene una alta probabilidad de seguir con este comportamiento en la adolescencia. La progresión del desarrollo de la agresividad entre las **niñas** está menos estudiada. Menos niñas muestran un comportamiento físicamente agresivo en la primera infancia. Sin embargo, el **comportamiento coercitivo interpersonal,** especialmente en las relaciones entre compañeras, se ve en las niñas. Este comportamiento puede estar relacionado con el desarrollo de la agresividad física entre las chicas en la adolescencia (p. ej., peleas) u otros problemas de conducta (p. ej., robo).

Los niños expuestos a modelos agresivos en la televisión, en los videojuegos o en juegos tienen un comportamiento más agresivo en comparación con los niños que no están expuestos a estos modelos. La ira de los padres y los castigos agresivos o severos pueden modelar comportamientos que los niños pueden imitar cuando son heridos física o psicológicamente. El abuso de los padres puede transmitirse a la siguiente generación por varios modos: los niños imitan la agresividad que han presenciado; el abuso puede causar lesiones cerebrales, que a su vez predisponen al niño a la violencia; y la ira interiorizada a menudo resulta del abuso.

El comportamiento agresivo en los jóvenes a menudo se orienta hacia los compañeros a través del **acoso escolar** (v. cap. 14.1). Si bien es normal para el desarrollo que los niños se involucren en algunas burlas, el acoso escolar es un serio problema. El acoso se define como un *comportamiento agresivo no deseado* en el que hay un *desequilibrio real o percibido de poder o fuerza* entre el acosador y la víctima. Normalmente, implica un patrón de comportamiento repetido a lo largo del tiempo. Aunque la mayoría de las veces se percibe como agresión física, el acoso puede adoptar diversas formas, incluyendo el **acoso relacional**, que es la forma más común en la que se involucran las niñas. El **ciberacoso** es un riesgo particular durante los años de escuela secundaria debido a la mayor exposición y el acceso a múltiples

plataformas de redes sociales en esta etapa de desarrollo. Se debe aconsejar a los padres que supervisen de cerca la exposición de sus hijos a las redes sociales basadas tanto en plataformas de teléfonos inteligentes como en internet, y que mantengan una comunicación abierta con sus hijos. Los niños pueden intimidar a otros debido a déficits en el control de los impulsos y de las habilidades sociales, a la fuerte necesidad de poder y de dominio negativo, a la satisfacción de causar daño a los demás o a recompensas psicológicas o materiales. Los niños que intimidan están en riesgo de una amplia variedad de resultados escolares y psicológicos negativos.

Las **víctimas** del acoso escolar están particularmente en riesgo de obtener resultados negativos, especialmente si el comportamiento no es abordado por adultos. Las experiencias de victimización se asocian con la evitación y la deserción escolar, el aislamiento social, los síntomas somáticos y el aumento de problemas psicológicos, como la depresión y la ansiedad. Ha habido numerosos casos de suicidio en niños con antecedentes de sufrimiento de acoso escolar. En el caso de que surja una preocupación en torno al acoso escolar, se debe aconsejar a los padres que se comuniquen con el maestro, el consejero escolar y el personal administrativo de la escuela para que se aborde el comportamiento de acoso escolar. Muchas escuelas también tienen un *protocolo de intervención de acoso escolar* que se puede implementar, y los departamentos estatales de educación tienen políticas anti-acoso escolar con protocolos formales para abordar estas cuestiones. Dados los riesgos psicológicos significativos para las víctimas de acoso escolar, es esencial que las víctimas sean derivadas para una evaluación de la salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **46**

Comportamiento autolesivo

Lovern R. Moseley, Keneisha Sinclair-McBride, David R. DeMaso y Heather J. Walter

El **comportamiento autolesivo** se puede definir como daño intencional autoinfligido a la superficie del cuerpo de un individuo de una manera que, probablemente, induzca sangrado, hematomas o dolor, con la expectativa de que la lesión conduzca solo a daños físicos leves o moderados.

Se han documentado comportamientos autolesivos y **cortes** en particular en niños de hasta 7 años, con tasas cada vez mayores entre preadolescentes, adolescentes y adultos jóvenes. Las tasas de autolesiones son, generalmente, más altas en las mujeres que en los hombres, pero los cortes y otros comportamientos autolesivos ocurren en ambos sexos. Se estima que en Estados Unidos, aproximadamente el 20% o más de los adolescentes han participado en algún tipo de autolesión en algún momento de sus vidas. No hay diferencias significativas de raza, etnia o clase entre los jóvenes que se involucran en conductas autolesivas. Los jóvenes identificados como aquellos con mayor riesgo incluyen mujeres de 15-19 años y hombres de 20 a 24 años, siendo el corte la forma más común de autolesiones. Para aquellos jóvenes que se involucran en un comportamiento autolesivo por primera vez, aproximadamente 20% repetirá el comportamiento dentro del mismo año, siendo el corte el comportamiento autolesivo más probable.

Los tipos comunes de autolesiones incluyen cortarse, rascarse, quemarse, tallarse, perforarse, golpearse o darse puñetazos, morderse, hurgarse las heridas y clavarse las uñas en la piel. Las áreas más comunes de lesión son los brazos, las piernas y el torso. Se ha encontrado que las mujeres con sintomatología psiquiátrica significativa cortan partes de su cuerpo que no sean sus brazos (pechos, genitales, ingles, cuello). Los objetos utilizados para el corte incluyen maquinillas de afeitar, tijeras, vidrio roto, plástico duro, cuchillos, grapas, clips o cualquier otro objeto lo suficientemente afilado como para causar lesiones.

Por lo general, el comportamiento autolesivo no sucede con la intención de **suicidarse,** pero puede resultar involuntariamente en un daño significativo o incluso en la muerte. Aunque la autolesión y el suicidio a menudo se ven como comportamientos distintos, las investigaciones que exploran las actitudes de los jóvenes que se han dedicado a la autolesión indican que hay una fuerte identificación con el suicidio y la muerte para esta población, haciendo de las autolesiones un problema clínico significativo que no puede ser ignorado o minimizado. Algunos jóvenes se involucran en autolesiones repetidas sin intentar suicidarse, pero los estudios sugieren que, entre el 50 y el 75% de los adolescentes que tienen antecedentes de conducta autolesiva, cometerán un intento de suicidio en algún momento.

Estos jóvenes han probado muchas vías de visibilidad antes de participar en conductas autolesivas. A menudo cuentan que tienen **amigos** que se cortan para tratar de aliviar las emociones negativas, por lo que lo prueban también. Los jóvenes también pueden compartir sus historias de autolesiones en páginas web y **redes sociales** lo que, posiblemente, contribuya a la experimentación de aquellos que ven las publicaciones. Los jóvenes impresionables también señalan que aprendieron sobre este comportamiento de cortarse cuando escucharon en las noticias que algunos personajes famosos lo habían realizado.

El comportamiento autolesivo se asocia con depresión, ansiedad, victimización por los compañeros, aislamiento social, baja autoestima, abuso de sustancias, trastornos alimentarios, impulsividad, bajo rendimiento escolar, delincuencia y crianza descuidada o altamente punitiva, así como con antecedentes de abuso físico o sexual. El comportamiento puede comenzar como una respuesta impulsiva a la angustia interna para los adolescentes más jóvenes pero, para aquellos que son mayores, el comportamiento puede asumirse como una función de autorrefuerzo. Los jóvenes pueden sentir una sensación de *alivio* o *dominio* sobre las emociones negativas una vez que el comportamiento se ha completado. Algunos jóvenes informan que se involucran en conductas autolesivas cuando se sienten abrumados o en un estado de pánico, con el fin de sentir que pueden «respirar de nuevo» o que, cuando se sienten entumecidos, el dolor de la autolesión les permite «sentir algo» de nuevo. El corte también puede servir como una *distracción* del dolor emocional, proporcionar una sensación de *control* sobre el cuerpo o ser utilizado como una forma de *autocastigo* para un mal comportamiento percibido. Los jóvenes a menudo informan que son incapaces de resistir el impulso de participar en el comportamiento y continuarán sintiendo niveles crecientes de angustia hasta que hayan completado la autolesión; lo ven como una forma de regular el estado de ánimo. Otros también esperan y disfrutan del comportamiento y tienden a planificar y a pensar en cuándo podrán hacerlo de nuevo. Los jóvenes que ven estos comportamientos como una estrategia de afrontamiento agradable, privada y positiva tienden a tener más dependencia del comportamiento y más resistencia a detenerlo.

Algunos adolescentes y adultos jóvenes han participado en repetidos actos de autolesión durante años, sin compartir este comportamiento con otros o sin que se conozca el comportamiento. A menudo, harán todo lo posible para mantener el comportamiento en secreto. Algunas personas usan pulseras para cubrir cicatrices en sus brazos o usan mangas largas en verano para ocultar las cicatrices. Se sienten avergonzados del comportamiento y temen el rechazo o la decepción de familiares y amigos en caso de que se enteren. A veces, el miedo a ser rechazado o a ser una decepción para los demás puede aumentar los sentimientos de depresión y ansiedad y puede servir para perpetuar el comportamiento. También hay una cohorte de adolescentes que son más abiertos a mostrar sus cicatrices y compartir su comportamiento con los demás; su discusión sobre el comportamiento puede tender a parecer provocativa. En cualquier caso, el comportamiento es una manera de comunicar o manejar algún nivel de *angustia*. Puede que muchos jóvenes que se involucran en conductas autolesivas no sean nunca atendidos en una unidad de urgencias del hospital o por un profesional de salud mental.

Se debe aconsejar a los **padres** que supervisen el acceso a los medios de comunicación de sus niños y adolescentes y que estén al tanto de su grupo de compañeros. Mantener una comunicación abierta puede ayudar a los padres a reconocer un aumento en los comportamientos y patrones de comportamiento preocupantes. También se debe alentar a los padres a hablar con su hijo sobre su uso y exposición a las drogas y el alcohol, porque el consumo de sustancias puede acompañar a la participación en conductas autolesivas. Averiguar que un hijo ha estado incurriendo en autolesiones puede ser aterrador para los padres, porque no están seguros de qué hacer o por qué su hijo está teniendo este comportamiento. Es importante que busquen servicios de salud mental para sus hijos. También se recomienda que el adolescente reciba una evaluación completa del riesgo de suicidio cuando haya indicios de autolesión

El *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) ha clasificado la **autolesión no suicida** (**NSSI,** *nonsuicidal self-injury*) como una condición que requiere un estudio adicional antes de considerar su posible introducción en las próximas ediciones del DSM. Los criterios de diagnóstico propuestos incluyen lesiones autoinfligidas sin intención suicida que ocurran en cinco o más días en el último año, con falta de intención suicida, ya sea declarada por el individuo o inferida por la participación repetida del individuo en un comportamiento que él sabe que no es probable que resulte en muerte. El individuo espera que el

comportamiento autolesivo alivie un sentimiento o pensamiento negativo, resuelva una dificultad interpersonal o induzca un estado de sentimiento positivo. El comportamiento autolesivo se asocia con dificultades interpersonales o sentimientos o pensamientos negativos; con preocupación por el comportamiento intencionado que es difícil de controlar; o con pensamientos frecuentes sobre el comportamiento intencionado. Los criterios propuestos también especifican que el comportamiento no está socialmente sancionado (p. ej., perforación corporal, tatuajes) y no se limita a rascarse la piel o a morderse las uñas. Finalmente, el comportamiento debe estar asociado con una *angustia* significativa o una discapacidad funcional.

El comportamiento autolesivo en personas con discapacidades del desarrollo a menudo se produce en asociación con el trastorno de movimientos estereotipados (v. cap. 37.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 47
Psicosis infantiles

Joseph Gonzalez-Heydrich, Heather J. Walter y David R. DeMaso

La psicosis es una alteración grave del pensamiento, la percepción y la conducta que provoca la **pérdida del sentido de realidad.** Las psicosis pueden producirse como parte de un trastorno del ánimo, como un trastorno depresivo mayor o un trastorno bipolar I; entre episodios de los trastornos del ánimo, como en los trastornos esquizoafectivos; o sin episodios de trastornos del ánimo, como en la esquizofrenia. Los episodios psicóticos transitorios pueden surgir en momentos de estrés psicológico o fisiológico en pacientes que sean vulnerables por su desarrollo personal o por trastornos genéticos. Los delirios, las alucinaciones, el pensamiento desorganizado y un comportamiento marcadamente desorganizado (síntomas positivos) son las características principales que definen la psicosis sobre otros trastornos parecidos, porque comparten mecanismos patofisiológicos. Los síntomas negativos, por otro lado, son más típicos de la esquizofrenia.

Los **delirios** son creencias fijas, invariables y falsas que se mantienen a pesar de la demostración de su imposibilidad. El tema del delirio es variable (persecutorio, referencial, somático, religioso, de grandeza). Se consideran extraños cuando su contenido es claramente inverosímil. Las **alucinaciones** son experiencias seudoperceptivas, intensas y claras, que se producen sin ningún estímulo externo y que tienen el mismo efecto e impacto que las percepciones normales. Pueden producirse en cualquier modalidad sensorial; las alucinaciones auditivas son las más frecuentes. El **pensamiento desorganizado** suele deducirse a partir del discurso del individuo (asociaciones laxas, tangencialidad o incoherencia). El **comportamiento gravemente desorganizado** puede variar desde la realización de necedades infantiles hasta un estado catatónico. Entre los **síntomas negativos** se encuentran la reducción de la expresión emocional, la abulia, la alogia (pobreza del habla), la anhedonia (incapacidad para experimentar placer) y la conducta asocial. Los síntomas negativos representan una proporción considerable de la morbilidad a largo plazo asociada a la esquizofrenia.

Debido a que el diagnóstico de enfermedad psicótica se centra en la presencia de alucinaciones y delirios, su diferenciación de una *fantasía* normal del desarrollo es esencial. Cuando los niños están *imaginando,* ellos controlan la fantasía y no tienen la experiencia perceptiva de ver y oír. Cuando los niños están *alucinando,* ellos no controlan la alucinación. Casi dos tercios de los niños presentarán al menos una experiencia similar a una psicosis, más frecuentemente una alucinación, y cuando no es persistente o se acompaña de estrés, estas experiencias no son normalmente una causa de preocupación. El mayor estudio poblacional realizado hasta la fecha para evaluar los síntomas psicóticos y la neurocognición en jóvenes de 11-21 años de edad encontró que aquellos que presentaron más experiencias similares a psicosis de lo que sería normal para su edad tuvieron una disminución en la precisión en los campos neurocognitivos, una reducción en el funcionamiento global y un riesgo aumentado de depresión, ansiedad, trastornos del comportamiento, abuso de sustancias e ideación suicida. Por consiguiente, si los síntomas similares a psicosis son frecuentes, estresantes y causan discapacidad, es la señal necesaria para una mayor evaluación y monitorización; sin embargo, solo una pequeña minoría de estos niños desarrollará una enfermedad psicótica en toda regla.

47.1 Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Joseph Gonzalez-Heydrich, Heather J. Walter y David R. DeMaso

El espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, como se describe en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), incluye el trastorno psicótico breve, el trastorno esquizofreniforme, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos, el trastorno psicótico debido a otra afección médica, la catatonia asociada a otro trastorno mental, el trastorno catatónico debido a otra afección médica, la catatonia no especificada, el trastorno de delirios, el trastorno esquizotípico de la personalidad, otros trastornos del espectro de la esquizofrenia, especificados o no, y otros trastornos psicóticos.

DESCRIPCIÓN

Los **trastornos del espectro de la esquizofrenia** y otros trastornos psicóticos se caracterizan principalmente por los síntomas activos (o positivos) de psicosis, en concreto delirios, alucinaciones, discurso desorganizado o comportamiento gravemente desorganizado o catatónico. El **trastorno psicótico breve** se caracteriza por la duración de uno o más de estos síntomas durante al menos un día, pero menos de un mes, seguida de una resolución completa del episodio. La aparición de los síntomas puede estar o no precedida de un estresante identificable (tabla 47.1). Aunque sea breve, el grado de discapacidad en este trastorno puede ser lo bastante marcado como para precisar una supervisión que garantice que se cumplen las necesidades básicas y que proteja al sujeto de las consecuencias de su falta de juicio y deterioro cognitivo.

Si dos o más síntomas psicóticos duran de uno a seis meses, la situación se denomina **trastorno esquizofreniforme** (tabla 47.2). Para cumplir los criterios del DSM-5 para la **esquizofrenia,** dos o más síntomas psicóticos deben haber estado presentes durante una parte significativa del tiempo en el periodo de un mes (a no ser que hayan sido suprimidos por el tratamiento), y el grado de funcionamiento psicosocial debe encontrarse muy por debajo del grado alcanzado antes del comienzo del trastorno (o, en el caso de los niños, no se llega a alcanzar el grado de funcionamiento esperado). Además, debe haber signos continuos de perturbación (síntomas prodrómicos, activos o residuales) durante al menos seis meses (tabla 47.3)

Tabla 47.1 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno psicótico breve

A. Presencia de uno (o más) de los síntomas siguientes. Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
   1. Delirios
   2. Alucinaciones
   3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente)
   4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico

Nota: No incluir un síntoma si es una respuesta aprobada culturalmente

B. La duración de un episodio del trastorno es al menos de un día pero menos de un mes, con retorno final total al grado de funcionamiento previo a la enfermedad

C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno depresivo mayor o bipolar con características psicóticas u otro trastorno psicótico como esquizofrenia o catatonia, y no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o a otra afección médica

Especificar si:

Con factor(es) de estrés notable(s) (psicosis reactiva breve): Si los síntomas se producen en respuesta a sucesos que, por separado o juntos, causarían mucho estrés prácticamente a todo el mundo en circunstancias similares en el medio cultural del individuo

Sin factor(es) de estrés notable(s): Si los síntomas no se producen en respuesta a sucesos que, por separado o juntos, causarían mucho estrés prácticamente a todo el mundo en circunstancias similares en el medio cultural del individuo

Con inicio posparto: Si comienza durante el embarazo o en las primeras 4 semanas después del parto

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 94.

Tabla 47.2	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno esquizofreniforme

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa del tiempo en un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
1. Delirios
2. Alucinaciones
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente)
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)

B. Un episodio del trastorno dura como mínimo un mes pero menos de seis meses. Cuando el diagnóstico se ha de hacer sin esperar a la recuperación, se calificará como «provisional»

C. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes durante una parte mínima de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad

D. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) u otra afección médica

Especificar si:

Con características de buen pronóstico: Este especificador requiere la presencia de dos o más de las siguientes características: aparición de síntomas psicóticos notables en las primeras cuatro semanas después del primer cambio apreciable del comportamiento o funcionamiento habitual; confusión o perplejidad; buen funcionamiento social y laboral antes de la enfermedad y ausencia de afecto embotado o plano

Sin características de buen pronóstico: Este especificador se aplica si no han estado presentes dos o más de las características anteriores

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 96-97.

Tabla 47.3	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de esquizofrenia

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser 1), 2) o 3):
1. Delirios
2. Alucinaciones
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente)
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral)

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales)

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de la fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o a otra afección médica

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, pp. 99-100.

Los individuos con esquizofrenia pueden demostrar un afecto inadecuado, un estado de ánimo disfórico, patrones del sueño alterados y falta de interés por comer o rechazo del alimento. Son habituales la despersonalización, la desrealización, los problemas somáticos, la ansiedad y las fobias. Se observan deficiencias cognitivas como la disminución de la memoria declarativa y de trabajo, de la función lingüística y de otras funciones ejecutivas, así como una menor velocidad de procesamiento. Estos sujetos pueden carecer de capacidad de introspección o no ser conscientes del trastorno que padecen, lo que predice una mala adhesión al tratamiento, una mayor tasa de recaídas y una peor evolución de la enfermedad. La esquizofrenia puede asociarse a hostilidad y agresividad, aunque no son frecuentes las agresiones espontáneas o aleatorias. La agresividad es más habitual en varones jóvenes y en sujetos con antecedentes de violencia, mala adhesión al tratamiento, abuso de sustancias o impulsividad.

Las características esenciales de la esquizofrenia son idénticas en la infancia como en el adulto, pero es más difícil realizar el diagnóstico. En los niños, los delirios y las alucinaciones están menos elaborados, son más corrientes las alucinaciones visuales, y el discurso desorganizado se puede atribuir mejor a un trastorno del espectro autista o a un trastorno de la comunicación. En una revisión de 35 estudios de jóvenes con esquizofrenia, los síntomas más frecuentes fueron las alucinaciones auditivas (82%), los delirios (78%), los trastornos del pensamiento (66%), el comportamiento desorganizado o extraño (53%) y los síntomas negativos (50%).

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los trastornos psicóticos breves constituyen el 9% de las psicosis de primera aparición en Estados Unidos, con una proporción de 2:1 a favor de las mujeres. La incidencia de los trastornos esquizofreniformes en Estados Unidos parece ser hasta cinco veces menor que la de la esquizofrenia. La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es de aproximadamente 0,3-0,7%, aunque se han descrito variaciones en función de la raza/etnia, entre los distintos países y por origen geográfico en el caso de los inmigrantes. La proporción hombres:mujeres es de alrededor de 1,4:1. En general, los hombres presentan una peor adaptación premórbida, un menor nivel educativo, síntomas negativos más marcados y un mayor deterioro cognitivo que las mujeres.

CURSO CLÍNICO

El trastorno psicótico breve suele aparecer en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta; como media, la edad de aparición es en la mitad de la treintena, pero puede producirse a lo largo de la vida. Para poder diagnosticar un trastorno psicótico breve es necesario que el episodio remita en el transcurso de un mes, y que se vuelva gradualmente al nivel de funcionamiento premórbido. La edad de aparición del trastorno esquizofreniforme es semejante al de la esquizofrenia. La recuperación de un episodio del trastorno es dentro de los seis meses; sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes recaen y acaban siendo diagnosticados de esquizofrenia o de un trastorno esquizoafectivo. El inicio abrupto, la confusión, la ausencia de un afecto franco y la buena función premórbida predicen un mejor resultado en el trastorno esquizofreniforme.

Normalmente, la esquizofrenia se desarrolla entre el final de la adolescencia y la mitad de la treintena; es rara su aparición antes de la adolescencia. La edad máxima de aparición del primer episodio psicótico se encuentra en los primeros años de la veintena para los hombres y en la segunda mitad de la veintena para las mujeres. El comienzo puede ser brusco o insidioso pero, aproximadamente la mitad de los individuos manifiesta un desarrollo lentamente progresivo de los síntomas, y la mitad de los pacientes refieren síntomas depresivos. Se desconocen, en gran medida, los factores que predicen la evolución y el desenlace del trastorno. Alrededor del 20% de los casos

evoluciona de forma favorable y una pequeña proporción de los individuos se recupera por completo. Sin embargo, muchos permanecen crónicamente enfermos, con exacerbaciones y remisiones de los síntomas activos, mientras que otros experimentan un deterioro progresivo. La mayoría de los casos diagnosticados de esquizofrenia requiere ayuda para las actividades de la vida diaria. Los síntomas positivos tienden a disminuir con el tiempo, y los síntomas negativos son los más persistentes, junto con las deficiencias cognitivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los trastornos psicóticos es muy extenso y debe incluir reacciones a sustancias/medicamentos (dextrometorfano, LSD, hongos alucinógenos, psilocibina, peyote, cannabis, estimulantes, inhalantes; corticoides, anestésicos, anticolinérgicos, antihistamínicos, anfetaminas); otras afecciones médicas causantes de síntomas similares a psicosis (tabla 47.4); y otros trastornos psiquiátricos (los trastornos depresivo, bipolar, facticio, obsesivo-compulsivo, dismórfico corporal, estrés postraumático, del espectro del autismo, de la comunicación, de la personalidad). El diagnóstico diferencial puede ser difícil por las muchas afecciones que se pueden confundir con psicosis y que también aumentan el riesgo de la misma.

La **encefalitis autoinmune** provocada por el receptor anti-*N*-metil-D-aspartato (NMDA) u otros autoanticuerpos puede manifestarse en forma de psicosis, ansiedad, depresión, agitación, agresividad, delirios, catatonia, alucinaciones visuales y auditivas, desorientación y paranoia, en asociación con trastornos del sueño, disfunción autonómica (hipoventilación), discinesias, trastornos del movimiento, convulsiones, pérdida de memoria y disminución del grado de consciencia (fig. 47.1). El electroencefalograma (EEG), el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la resonancia magnética (RM) suelen estar alterados, aunque no siempre es así. Los síntomas psicóticos unidos a las características de la encefalitis deberían levantar sospechas acerca del diagnóstico; no obstante, puede que la enfermedad se presente con los problemas de comportamiento como característica predominante (v. cap. 616.4).

Tal vez sea difícil determinar cuándo las causas médicas identificables están provocando *delirium* con mayor predominio de síntomas psicóticos (tabla 47.5 y tabla 47.6). En general, el delirio debido a causas médicas suele asociarse a alteraciones en las constantes vitales y en la exploración neurológica (como la del grado de consciencia). Son menos probables los antecedentes familiares o personales de enfermedades psiquiátricas graves. Cuando los síntomas psicóticos son producidos por una causa médica identificada, no es raro que se observe un deterioro de la atención, orientación, memoria reciente y rendimiento intelectual. Puede haber alucinaciones causadas por enfermedades médicas, pero normalmente son táctiles, visuales u olfatorias, mientras que las alucinaciones auditivas son más frecuentes en los trastornos psicóticos primarios. Los pacientes cuyas alucinaciones están producidas por una afección médica tienen más probabilidades de ser conscientes de que las alucinaciones no representan la realidad que aquellos pacientes con un trastorno psicótico primario.

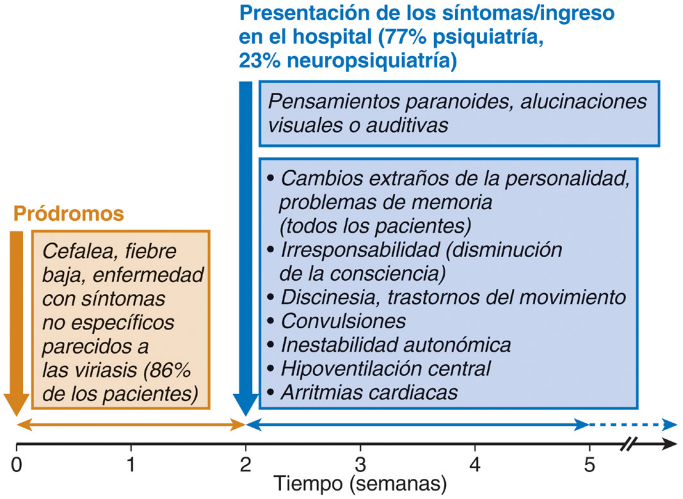

Fig. 47.1 Características clínicas de pacientes con encefalitis con antirreceptores NMDA. *(Modificada de Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J: Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe multistage, treatable disorder presenting with psychosis,* J Neuroimmunol *231:86-91, 2011, Fig 2.)*

Solo se debe establecer el diagnóstico de un trastorno psicótico después de haber descartado concienzudamente estas otras posibles explicaciones para los síntomas observados. El diagnóstico erróneo de psicosis cuando no está presente puede conducir a un uso inapropiado de antipsicóticos con todos los riesgos que eso conlleva, y descartar erróneamente síntomas psicóticos como manifestaciones no psicóticas de, por ejemplo, autismo o trauma puede conducir a largos retrasos en el tratamiento de la psicosis. La persistencia, frecuencia y forma de los posibles síntomas psicóticos, así como el grado de estrés acompañante y regresión funcional, son necesarios para determinar la probabilidad de una patofisiología psicótica subyacente.

COMORBILIDAD

En una revisión de 35 estudios de jóvenes con esquizofrenia, las tasas de comorbilidad fueron aproximadamente del 34% para trastorno de estrés postraumático, 34% para déficit de atención/hiperactividad y/o trastornos del comportamiento destructivos y 32% para el abuso/dependencia de sustancias.

SECUELAS

Los estudios de seguimiento de la esquizofrenia de inicio temprano sugieren un deterioro entre moderado y grave a lo largo de la vida. Los factores que predicen un peor desenlace son el bajo rendimiento premórbido, el inicio insidioso, la mayor proporción de síntomas negativos, el comienzo en la infancia y el bajo rendimiento intelectual. Al pasar a la edad adulta, los jóvenes con esquizofrenia muestran mayores deficiencias sociales, tasas menores de empleo y menos probabilidades de vivir de forma independiente, con respecto a los que han sufrido otros trastornos psicóticos en la infancia.

Aproximadamente el 5-6% de los individuos con esquizofrenia se suicida, alrededor del 20% intenta suicidarse en una o más ocasiones y muchos presentan ideación suicida. La esperanza de vida se encuentra reducida en los sujetos con esquizofrenia debido a las afecciones médicas asociadas; la vulnerabilidad compartida para la psicosis y otros trastornos médicos podría explicar algunas de las comorbilidades de la esquizofrenia.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La evidencia científica sobre la etiología de la esquizofrenia defiende un modelo basado en el neurodesarrollo y en la neurodegeneración, con múltiples factores genéticos y ambientales que cumplen una importante función. Se ha planteado la hipótesis de que, aunque los trastornos psicóticos probablemente se originan al comienzo del desarrollo, no es hasta la adolescencia cuando las estructuras neurales subyacentes manifiestan las deficiencias funcionales discapacitantes y los síntomas psicóticos resultantes.

Factores genéticos

El riesgo de padecer esquizofrenia durante la vida es 5-20 veces mayor en familiares de primer grado del probando que en la población general. Se han descrito unas tasas de concordancia del 40-60% y del 5-15% entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, respectivamente. Los estudios de asociación del genoma completo han implicado variantes en >100 genes diferentes que conducen a un aumento del riesgo pequeño, aunque estadísticamente significativo, de padecer esquizofrenia (odds ratio de 1,4 aproximadamente). El riesgo de esquizofrenia se incrementa cuando aumenta la carga de estos alelos de riesgo comunes, y aproximadamente el 30% del riesgo de esquizofrenia es atribuible a variantes genéticas comunes. También se han implicado variantes raras de mayor riesgo como un riesgo creciente. Se ha demostrado que algunas variantes raras de números de copias, en las que se duplican o eliminan tramos del genoma que abarcan muchos genes, aumentan el riesgo de esquizofrenia de manera más marcada, con una odds ratio de 2-25. Aunque estas variantes en números de copias, incluyendo en «puntos calientes» genómicos, como 1q21.1, 15q13.3 y 22q11.2, pueden ser responsables del 0,5-1,0% de los casos con un comienzo típico en la adolescencia/edad adulta, los datos indican que son responsables del 12% de los casos de esquizofrenia que debutan antes de los 13 años de edad. Hay un aumento en la evidencia que los mismos alelos con riesgo genético son de riesgo para múltiples trastornos (p. ej., depresión).

Factores ambientales

La exposición intrauterina a la inanición materna, la edad avanzada de los padres, las infecciones prenatales, las complicaciones obstétricas, el consumo de marihuana y la inmigración se han planteado como hipotéticos factores que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Las exposiciones ambientales pueden actuar como mediadores de la enfermedad a través del daño neurológico directo, por interacción del ambiente con los genes, por efectos epigenéticos o por mutaciones *de novo.* No existen indicios que

Tabla 47.4 Causas neurológicas y sistémicas selectivas de depresión y/o psicosis

CATEGORÍA	TRASTORNO
Trauma craneal	Lesión intracraneal traumática Hematoma subdural
Infeccioso	Enfermedad de Lyme Enfermedades por priones Neurosífilis Infecciones virales/encefalitis (infección/encefalopatía por VIH, encefalitis por herpes, citomegalovirus, virus Epstein-Barr) Enfermedad de Whipple Malaria cerebral Infección sistémica
Inflamatoria	Encefalitis autoinmune Enfermedad celíaca Lupus Sistémico Eritematoso Síndrome de Sjögren Arteritis de la temporal Encefalopatía de Hashimoto Corea de Sydenham Sarcoidosis
Neoplásica	Neoplasia cerebral primaria o secundaria Neoplasia sistémica Encefalitis paraneoplásica
Endocrinológica o metabólica adquirida	Encefalopatía hepática Encefalopatía urémica Demencia por diálisis Hipo/Hiperparatiroidismo Hipo/Hipertiroidismo Enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing Postparto Déficit de vitaminas: Vitamina B_{12}, folato, niacina, vitamina C, tiamina Bypass gástrico asociado a déficits nutricionales Hipoglicemia Hiponatremia
Vascular	Infarto Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, *cerebral autosomal dominant aneriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)
Degenerativa	Parálisis progresiva supranuclear Enfermedad de Huntington Degeneración de los ganglios corticobasales Atrofia multisistémica, degeneración estriatonigral, atrofia olivopontocerebelosa Calcificaciones idiopáticas de los ganglios de la base, enfermedad de Fahr Neuroacantosis Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NACH) Adrenoleucodistrofia Leucodistrofia metacromática
Desmielinizante	Esclerosis múltiple Encefalomielitis aguda diseminada Adrenoleucodistrofia Leucodistrofia metacromática
Metabólicas hereditarias	Enfermedad de Wilson Síndrome del asa posterior Enfermedad de Tay-Sachs Lipofuscinosis ceroidea neuronal Enfermedad de Niemann-Pick tipo C Porfiria aguda intermitente Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS) Xantomatosis cerebrotendinosa Homocistinuria Deficiencia de ornitina transcarbamilasa
Síndromes	Williams Prader-Willi X frágil Deleción 22q11.2 ROHHAD
Epilepsia	Ictal Interictal Postictal Normalización forzada Cirugía postepilepsia Epilepsia mioclónica progresiva de Lafora
Medicación	Analgésicos Andrógenos (esteroides anabólicos) Antiarrítmicos Anticonvulsivantes Anticolinérgicos Antibióticos Antihipertensivos Agentes antineoplásicos Agentes β-bloqueantes Corticoides Ciclosporina Agonistas dopaminérgicos Contraceptivos orales Sedantes/Hipnóticos Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (síndrome serotoninérgico)
Drogas de abuso	Alcohol Anfetaminas Cocaína Alucinógenos Marihuana y otros cannabinoides sintéticos Metilendioxianfetamina (MDMA, éxtasis) Fenciclidina
Síndromes de abstinencia a drogas	Alcohol Barbitúricos Benzodiacepinas Anfetaminas ISRS
Toxinas	Metales pesados Inhalantes
Otros	Hidrocefalia normotensiva Radiación ionizante Síndrome de descompresión

ROHHAD, siglas en inglés de obesidad de rápida progresión, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica.
Modificada de Perez DL, Murray ED, Price BH: Depression and psychosis in neurological practice. En Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, et al, editors: *Bradley's neurology in clinical practice,* 7th ed, Philadelphia, 2015, Elsevier.

demuestren que los factores psicológicos o sociales por sí mismos puedan producir esquizofrenia. Más bien, lo que sucede es que los factores ambientales interactúan con los factores de riesgo biológicos, de modo que influyen en el momento de la aparición, la evolución y la gravedad del trastorno. La expresión de emoción en el ambiente familiar puede influir en la aparición y en la exacerbación de los episodios agudos y en la tasa de recaídas.

ALTERACIONES NEUROANATÓMICAS

Se ha descrito un mayor volumen del ventrículo lateral y una reducción de los volúmenes del hipocampo, el tálamo y el lóbulo frontal en la esquizofrenia. En concreto, los adolescentes presentan una reducción del volumen de la sustancia gris y de los pliegues corticales. Se cree que los sistemas neurotransmisores, sobre todo los circuitos de dopamina en el sistema nervioso central,

Tabla 47.5 Problemas especiales en el diagnóstico diferencial de *delirium**

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	*DELIRIUM*	DEMENCIA	ESQUIZOFRENIA	DEPRESIÓN
Curso clínico	Inicio agudo; horas, días o más	Inicio insidioso, meses o años, progresivo	Inicio insidioso, ≥6 meses, fases psicóticas agudas	Inicio insidioso, al menos dos semanas, normalmente meses
Atención	Atención marcadamente disminuida y agitación	Normal en fases tempranas; disminuida posteriormente	Normal a levemente disminuida	Levemente disminuida
Fluctuación	Marcada en atención y agitación; alterado el ciclo vigilia/sueño	Marcadas fluctuaciones están ausentes; menores alteraciones del ciclo vigilia/sueño	Ausentes	Ausentes
Percepción	Alteraciones de la percepción; alucinaciones, normalmente visuales, fugaces; paramnesia	Las alteraciones perceptivas son mucho menos marcadas; paramnesia	Alucinaciones, auditivas con referencia a la persona	Pueden tener alucinaciones congruentes al estado de ánimo
Discurso y lenguaje	Claridad del discurso y coherencia alteradas; desarticulado y disártrico; sin sentido; disgrafia característica	Anomia temprana; discurso vacío; comprensión alterada	Desorganizado, con un tema extraño	Disminución de la cantidad de discurso
Otras cogniciones	Desorientación en el tiempo y en el espacio; alteración en la memoria reciente y capacidad visuoespacial	Desorientación en el tiempo y el espacio; deficiencias en otras múltiples capacidades cognitivas más elevadas	Desorientación en la esfera personal y en interpretaciones concretas	Enlentecimiento del pensamiento; dificultades en la recuperación de recuerdos
Comportamiento	Letargia o *delirium;* delirios no sistematizados; labilidad emocional	Desinteresado; desconectado; desinhibido; delirios y otros síntomas psiquiátricos	Delirios sistematizados; paranoias; comportamiento extraño	Humor deprimido; anhedonia; falta de energía; alteraciones del sueño y del apetito
Electroencefalograma	Enlentecimiento difuso; actividad rápida de bajo voltaje; patrones específicos	Normal en fases tempranas; levemente enlentecido posteriormente	Normal	Normal

*Las características descritas son las más comunes, pero no son exclusivas.
De Mendez MF, Padilla CR: Delirium. En Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, et al, editors: *Bradley's neurology in clinical practice,* 7th ed, Philadelphia, 2015, Elsevier.

Tabla 47.6 Características que sugieren enfermedad neurológica en pacientes con síntomas psiquiátricos

CARACTERÍSTICAS PSIQUIÁTRICAS ATÍPICAS	**HISTORIA MEDICA**
Edad de inicio tardía o muy temprana	Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular o infecciones del sistema nervioso central
Inicio agudo o subagudo	Malignidad
Falta de estresantes psicosociales significativos	Estado inmunocomprometido
Catatonia	Traumatismo craneal significativo
Comportamiento disminuido	Convulsiones
Deterioro cognitivo	Trastorno del movimiento
Intratabilidad a pesar de una terapia adecuada	Trastornos hepatobiliares
Síntomas progresivos	Crisis abdominales de causa desconocida
HISTORIA DE LA ENFERMEDAD ACTUAL	Parientes biológicos con enfermedades o quejas similares
Cefalea de nuevo o que empeora	**DIAGNÓSTICO DE ANORMALIDADES NO EXPLICADAS**
Inatención	Pruebas de laboratorio de cribado
Somnolencia	Estudios de neuroimagen o posiblemente imágenes de otros sistemas
Incontinencia	Electroencefalograma
Alteraciones neurológicas focales como debilidad, cambios sensoriales, falta de coordinación o dificultad para caminar	Líquido cefalorraquídeo
Cambios neuroendocrinos	
Anorexia/pérdida de peso	

De Perez DL Murray ED, Price BH: Depression and psychosis in neurological practice. En Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, editors: *Bradley's neurology in clinical practice,* 7th ed, Philadelphia, 2015, Elsevier.

tienen una función importante en la fisiopatología de la esquizofrenia. La hipótesis de la dopamina deriva, en parte, de la identificación del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 como mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos.

PREVENCIÓN

Se ha demostrado un interés notable en la identificación de forma prospectiva de aquellos jóvenes con mayor riesgo de sufrir trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en un intento de ofrecer una intervención temprana antes de la aparición de un trastorno psicótico completo. Se han utilizado distintos nombres, como *síndrome de psicosis atenuado* (SPA), *alto riesgo clínico* (ARC), síndrome de riesgo de psicosis, riesgo ultraelevado, riesgo clínico elevado, estado mental de riesgo y estado prodrómico, para describir a los pacientes que presentan síntomas alarmantes que sugieren el inicio de una psicosis.

El SPA o ARC se caracteriza por la presencia de delirios, alucinaciones o discurso desorganizado de forma atenuada. Los individuos afectados pueden expresar una variedad de creencias inusuales o raras o pueden tener experiencias perceptivas inusuales, incluyendo alucinaciones francas, pero conservan una visión interior de su irrealidad; su discurso puede ser

generalmente entendible pero vago; y su comportamiento puede ser inusual pero no gravemente desorganizado. Individuos que han sido activos socialmente se vuelven introvertidos. Los síntomas se describen como presentes al menos una vez por semana en el último mes, y han comenzado o empeorado a lo largo del último año. Aunque los síntomas son menos graves y más transitorios que los de un trastorno psicótico, parece que casi el 20-40% de los que presentan estos síntomas atenuados sufre un trastorno psicótico en los años siguientes a la aparición de dichos síntomas. Existen datos que defienden que unas menores capacidades cognitivas y sociales premórbidas, así como los antecedentes de abuso de sustancias, contribuyen al riesgo de desarrollar un trastorno psicótico completo en los sujetos con SPA/ARC.

Algunas pruebas indican que los fármacos antipsicóticos podrían retrasar la transformación de psicosis atenuada en completa y mejorar los síntomas atenuados con el tratamiento activo, aunque no parece que los efectos persistan una vez se retira el fármaco. Además, los conocidos efectos adversos de los antipsicóticos los sitúan en contra de su uso generalizado para prevenir psicosis en pacientes con SPA/ARC, pues aproximadamente dos tercios no desarrollaran un trastorno psicótico.

Se ha descrito una mejoría sintomática gracias a los antidepresivos en adolescentes con SPA/ARC. Se ha referido que las intervenciones psicológicas, incluyendo programas de entrenamiento de habilidades sociales, cognitivas y de interacción, así como las intervenciones educativas familiares y el tratamiento cognitivo-conductual (TCC) mejoran los síntomas y el funcionamiento psicosocial en jóvenes que exhiben los primeros síntomas y disminuyen la tasa de conversión en psicosis.

A pesar de las mejoras en la validez predictiva de las pruebas diagnósticas, sigue siendo preocupante la elevada tasa de resultados *falsamente positivos* (es decir, la identificación como prodrómico de un sujeto que no desarrollará psicosis), que estigmatizaría a los individuos o los sometería a un tratamiento innecesario. En este contexto, los adolescentes con síntomas tempranos que sugieran psicosis deben ser remitidos a un psiquiatra especializado en niños y adolescentes, o a otro especialista de salud mental cualificado y/o a un programa de investigación especializada.

CRIBADO/IDENTIFICACIÓN DE CASOS

Los pediatras pueden hacer preguntas generales al adolescente y a sus padres sobre problemas referentes al pensamiento o a las percepciones. En los niños más mayores, pueden ser útiles para detectar los síntomas preguntas como: «¿Alguna vez te engaña tu mente?»; «¿Oyes voces que te hablan cuando estás solo?»; y «¿Alguna vez sientes confusión mental?». En el caso de niños más pequeños, el pediatra debe asegurarse de que el niño comprende las preguntas. Los verdaderos síntomas psicóticos suelen confundir al individuo. Si el individuo refiere información muy descriptiva, detallada, organizada y específica de ciertas situaciones, es poco probable que se trate de una auténtica psicosis. La evidencia de psicosis no siempre está presenta en la exploración del estado mental, pero en ausencia de esta, debe analizarse con cautela la validez de los síntomas referidos por el paciente. Cualquier joven que acuda con una posible psicosis necesita ser derivado para su valoración y tratamiento por parte de un psiquiatra especializado en niños y adolescentes u otro especialista en salud mental cualificado.

VALORACIÓN

La valoración diagnóstica de la esquizofrenia en niños y adolescentes es especialmente compleja, y son frecuentes los errores diagnósticos. La mayoría de los niños que refieren tener alucinaciones no cumplen los criterios de la esquizofrenia, y la mayor parte de ellos no padecen una enfermedad psicótica. Para llegar al diagnóstico se deben considerar la persistencia, frecuencia y forma de los posibles síntomas psicóticos; la presencia de estrés; la discapacidad funcional; y la percepción. Los médicos que estudien una posible psicosis infantil deben poseer conocimientos de la psicopatología infantil y experiencia en valorar los síntomas psicóticos que refieren niños y adolescentes. Las valoraciones diagnósticas globales, que compaginan los datos sobre el estado mental con la aplicación rigurosa de los criterios diagnósticos, ayudan a que la valoración sea más precisa.

No existen pruebas de neuroimagen, psicológicas, ni de laboratorio que puedan establecer el diagnóstico de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. La exploración médica se centra en descartar la presencia de causas no psiquiátricas de psicosis, a la vez que se establecen los parámetros analíticos de partida de cara a monitorizar el tratamiento farmacológico. El análisis rutinario suele incluir un hemograma, pruebas metabólicas básicas y parámetros de función hepática, renal y hormonas tiroideas. Está indicado un estudio más extenso en las presentaciones atípicas, como es el caso de un deterioro marcado de las capacidades cognitivas y motoras, síntomas neurológicos focales o síndrome confusional. Las pruebas de neuroimagen están indicadas si existen síntomas neurológicos, y el EEG puede realizarse cuando los antecedentes sugieran la presencia de convulsiones. Se indicará un estudio toxicológico en las psicosis de aparición o exacerbación repentina, en caso de que no se pueda descartar la exposición a drogas de abuso. Se solicitarán pruebas genéticas si existen características dismórficas o sindrómicas asociadas. Si la presentación clínica sugiere un síndrome determinado, se realizarán los análisis específicos para descartarlo (p. ej., estudio de aminoácidos para los errores congénitos del metabolismo, ceruloplasmina para la enfermedad de Wilson, porfobilinógeno para la porfiria aguda intermitente, anticuerpos para el receptor NMDA de la encefalitis autoinmune). Las pruebas neuropsicológicas no pueden establecer el diagnóstico, pero pueden ser cruciales para documentar las deficiencias cognitivas de cara a la planificación académica del paciente.

TRATAMIENTO

Existen unas fases distintivas que es crucial reconocer en la valoración y el tratamiento de la esquizofrenia. En la **fase prodrómica** la mayoría de los pacientes experimentan un deterioro funcional (p. ej., retraimiento social, preocupaciones idiosincrásicas, comportamientos inusuales, fracaso escolar, deterioro de la capacidad de cuidar de sí mismo y/o disforia) previo a la aparición de los síntomas psicóticos. La **fase aguda** se caracteriza por el predominio de los síntomas positivos y un empeoramiento funcional. La **fase de recuperación** está marcada por un periodo de varios meses de deterioro y síntomas principalmente negativos. La **fase residual** (si se alcanza) no tiene síntomas positivos, aunque los síntomas negativos pueden causar un deterioro continuo.

Los objetivos del tratamiento son reducir la sintomatología psicótica, dirigir al niño hacia una trayectoria de desarrollo normal y que se reintegre en el hogar y en la comunidad. Los niños con esquizofrenia y sus familias requieren servicios de salud mental para abordar sus necesidades psicológicas, sociales, educativas y culturales. Debido al inicio insidioso y el curso crónico de la enfermedad, es preciso un seguimiento longitudinal del paciente con una nueva valoración periódica para la precisión diagnóstica y para tomar decisiones sobre los servicios adaptados que satisfagan las necesidades del paciente y su familia. Con frecuencia, son necesarios servicios integrados psicofarmacológicos, psicoterapéuticos, psicoeducativos y de manejo de casos.

Es decisiva la **psicoeducación** acerca de la enfermedad con una valoración del posible papel del estigma social en la participación terapéutica para mejorar la adhesión a las recomendaciones terapéuticas. Es decisiva la evaluación de los puntos fuertes del niño y de sus vulnerabilidades, al igual que de los recursos ambientales disponibles para el diseño de un plan de tratamiento eficaz. Es importante el trabajo de enlace, tanto escolar como comunitario, para formular y mantener un programa diario para el paciente. Deben considerarse los programas educativos especializados dentro del sistema escolar. La rehabilitación cognitiva ha conducido a algunas ganancias prometedoras en la capacidad de planificación y en la flexibilidad cognitiva. Una comunicación eficaz y de colaboración entre la familia, un médico o pediatra de atención primaria, un psiquiatra infantil y otros profesionales de salud mental aumenta la posibilidad de un funcionamiento óptimo del paciente.

Farmacoterapia

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos de primera (típicos) y segunda generación (atípicos) son eficaces en la reducción de los síntomas psicóticos. Estos antipsicóticos parece que son mejores que placebo y tienen aproximadamente la misma efectividad, excepto la *ziprasidona* y la *clozapina*, que pueden ser menos efectivos que el resto, respectivamente. La risperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina, y la lurasidona son los antipsicóticos de segunda generación aprobados por la FDA para tratar la esquizofrenia en pacientes de 13 años o más, y *paliperidona* para aquellos de 12 años de edad o más. La elección del fármaco que se va a utilizar en primer lugar se suele basar en la aprobación por la U.S. Food and Drug Administration, en el perfil de efectos secundarios, en las preferencias del paciente y su familia, en lo familiarizado que esté el médico con el fármaco y en el precio. Los antipsicóticos de *acción prolongada* no se han estudiado en los niños y tienen riesgos inherentes a la exposición a largo plazo a sus efectos secundarios. Aunque la clozapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos, su mayor riesgo de agranulocitosis y convulsiones hace que su uso se limite a los pacientes con trastornos resistentes al tratamiento. La Ziprasidona y la paliperidona están asociados con prolongaciones del QT; este hallazgo junto con la menor efectividad de la ziprasidona limita su uso en niños y adolescentes.

La mayoría de los pacientes precisan ser tratados a largo plazo y presentan un importante riesgo de recaídas si se interrumpe el tratamiento; más de las tres cuartas partes de los jóvenes con esquizofrenia interrumpen su medicación durante los primeros 180 días. Por ello, el objetivo es mantener la menor dosis eficaz de fármaco para reducir los posibles efectos adversos.

Muchos pacientes seguirán experimentando síntomas positivos o negativos en cierto grado, lo que indica que se debe continuar con el tratamiento. Los pacientes deben mantener un contacto regular con el médico para poder controlar la evolución de los síntomas, los efectos secundarios y la adhesión al tratamiento.

Se puede usar la **terapia electroconvulsiva** (TEC) en adolescentes con un elevado deterioro en los que los fármacos no son eficaces o no se toleran. Esta modalidad de tratamiento no se ha estudiado de forma sistemática en los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

47.2 Psicosis asociada a epilepsia

Joseph Gonzalez-Heydrich, Heather J. Walter y David R. DeMaso

Dentro del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se incluye el *trastorno psicótico debido a otra afección médica* (tabla 47.7). La **psicosis asociada a epilepsia** se ha documentado en niños y adultos. También denominada *psicosis de la epilepsia similar a la esquizofrenia,* esta entidad puede manifestarse en forma de delirios o alucinaciones asociadas a escasa introspección. La caracterización se complica por el hecho de que los fármacos anticonvulsivantes pueden provocar una psicosis y los fármacos antipsicóticos pueden reducir el umbral convulsivo, provocando convulsiones.

La psicosis asociada a epilepsia se puede clasificar en ictal, interictal y postictal. La psicosis inducida por el periodo ictal es una forma de **estado epiléptico no convulsivo,** en general, un estado parcial complejo, que puede durar desde horas hasta días y se asocia a periodos de obnubilación de la conciencia. La psicosis interictal breve puede persistir de días a semanas y se asocia a paranoia, delirios y alucinaciones auditivas. La psicosis interictal crónica es similar a la esquizofrenia y se manifiesta en forma de paranoia, alucinaciones visuales y catatonia. La psicosis postictal es el tipo más habitual (se observa en el 2-7% de los pacientes con epilepsia) y persiste hasta una semana; después remite de forma espontánea.

El diagnóstico requiere un índice de sospecha elevado y una supervisión del electroencefalograma (EEG). El tratamiento requiere fármacos anticonvulsivantes apropiados y, si la psicosis persiste, el inicio de un tratamiento con antipsicóticos en dosis bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

47.3 Catatonia en niños y adolescentes

Joseph Gonzalez-Heydrich, Heather J. Walter y David R. DeMaso

La **catatonia** es un estado mal definido que aparece como una manifestación poco frecuente de un tono muscular reducido o aumentado y una reducción de la receptividad (aunque puede cursar con agitación), en asociación con una amplia gama de trastornos que afectan a niños, adolescentes y adultos. Estos trastornos incluyen la psicosis, el trastorno del espectro del autismo, los trastornos del desarrollo, los trastornos inducidos por drogas, los trastornos del estado de ánimo y una serie de afecciones médicas (tabla 47.8). No sorprende, dado que la naturaleza del trastorno no está bien definida, que se desconozca la prevalencia de catatonia en niños y adolescentes, aunque se tiende a pensar que se encuentra notablemente infradiagnosticada. Es crucial que el médico sepa reconocer la catatonia, ya que este trastorno suele responder muy bien al tratamiento con benzodiacepinas y/o TEC.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La catatonia se define por la presencia de 3 o más de los 12 síntomas enumerados en la tabla 47.9. El siguiente paso consiste en la evaluación (y posible retirada) de los fármacos que esté tomando el niño y que puedan inducir síntomas catatónicos, al tratarse de un efecto secundario no poco frecuente de muchos medicamentos generales y psiquiátricos. Es muy importante retirar los antipsicóticos, ya que se asocian a una mayor incidencia de catatonia maligna o síndrome maligno por neurolépticos.

Las benzodiacepinas (normalmente el lorazepam) y la TEC son eficaces en los adultos y parecen tener efecto también en los niños. La figura 47.2 muestra un algoritmo de tratamiento tras la prueba de provocación con lorazepam (administración por vía oral, intravenosa o intramuscular de 1-2 mg). Si la prueba de provocación no revierte los síntomas, hay que aumentar la dosis de lorazepam, vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios. La TEC puede indicarse de forma aislada (si no se observa mejoría con el lorazepam) o en combinación con el lorazepam si se observa una mejoría parcial.

El pronóstico de la catatonia está enormemente influido por el de los trastornos asociados. Se desconocen los resultados a largo plazo de los pacientes tratados con TEC, aunque se han reducido las tasas de mortalidad en los pacientes catatónicos tras la introducción de la TEC en el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

47.4 Alucinaciones fóbicas agudas de la infancia

Joseph Gonzalez-Heydrich, Heather J. Walter y David R. DeMaso

Entre los adultos, las alucinaciones se consideran sinónimo de «psicosis» y las precursoras de una psicopatología grave. En niños, pueden formar parte del desarrollo normal y, más frecuentemente que en los adultos, pueden asociarse a una psicopatología no psicótica, a factores estresantes psicosociales, a intoxicación por fármacos o drogas o a una enfermedad. En la evaluación de niños y adolescentes que describen alucinaciones, la primera tarea clínica es descartar las asociadas a una enfermedad mental grave y las que derivan de otras causas (fig. 47.3).

Tabla 47.7	Criterios del DSM-5 para el diagnóstico del trastorno psicótico debido a otra afección médica
A. Alucinaciones o delirios destacados	
B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica	
C. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno mental	
D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un *delirium*	
E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento	
Especificar si:	
Con delirios: Si los delirios son el síntoma predominante	
Con alucinaciones: Si las alucinaciones son el síntoma predominante	

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, pp 115-116.

Tabla 47.8	Afecciones asociadas a catatonia
Trastornos psicóticos	
Esquizofrenia paranoide, esquizofrenia catatónica, psicosis, autismo, síndrome de Prader-Willi, discapacidad intelectual	
Trastornos del estado de ánimo	
Trastorno bipolar con episodios maníacos o mixtos	
Trastorno depresivo mayor	
Afecciones médicas	
Alteraciones endocrinológicas, infecciones, desequilibrio electrolítico	
Trastornos neurológicos	
Epilepsia, ictus, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple, encefalitis	
Fármacos y drogas	
Abstinencia: benzodiacepinas, l-dopa, gabapentina	
Sobredosis: LSD, fenciclidina (PCP), cocaína, éxtasis, disulfiram, levetiracetam	

Adaptada de Weder D, Muralee S, Penland H, Tampi RR: Catatonia: a review. *Ann Clin Psychiatry* 20(2):97-107, 2008, Table 2.

Tabla 47.9 Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno catatónico debido a otra afección médica

A. El cuadro clínico está dominado por 3 (o más) de los síntomas siguientes:
   1. Estupor (es decir, ausencia de actividad psicomotora; no relacionado activamente con el entorno)
   2. Catalepsia (es decir, inducción pasiva de una postura mantenida contra la gravedad)
   3. Flexibilidad cérea (es decir, resistencia leve y constante al cambio de postura dirigida por el examinador)
   4. Mutismo (es decir, respuesta verbal ausente o escasa [*Nota:* no aplicable si existe afasia establecida])
   5. Negativismo (es decir, oposición o ausencia de respuesta a instrucciones o estímulos externos)
   6. Adopción de una postura (es decir, mantenimiento espontáneo y activo de una postura contra la gravedad)
   7. Manierismo (es decir, caricatura extraña, circunstancial de acciones normales)
   8. Estereotipia (es decir, movimientos repetitivos, anormalmente frecuentes, no dirigidos a un objetivo)
   9. Agitación, no influida por estímulos externos
   10. Muecas
   11. Ecolalia (es decir, imitación del habla de otra persona)
   12. Ecopraxia (es decir, imitación de los movimientos de otra persona)

B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica

C. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., un episodio maníaco)

D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un *delirium*

E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Nota de codificación: Incluir el nombre de la afección médica en el nombre del trastorno mental (p. ej., F06.1 trastorno catatónico debido a encefalopatía hepática). La otra afección médica se codificará y se indicará por separado, inmediatamente antes del trastorno catatónico debido a la afección médica (p. ej., K71.90 encefalopatía hepática; F06.1 trastorno catatónico debido a encefalopatía hepática)

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (2013). American Psychiatric Association, pp 120-121.

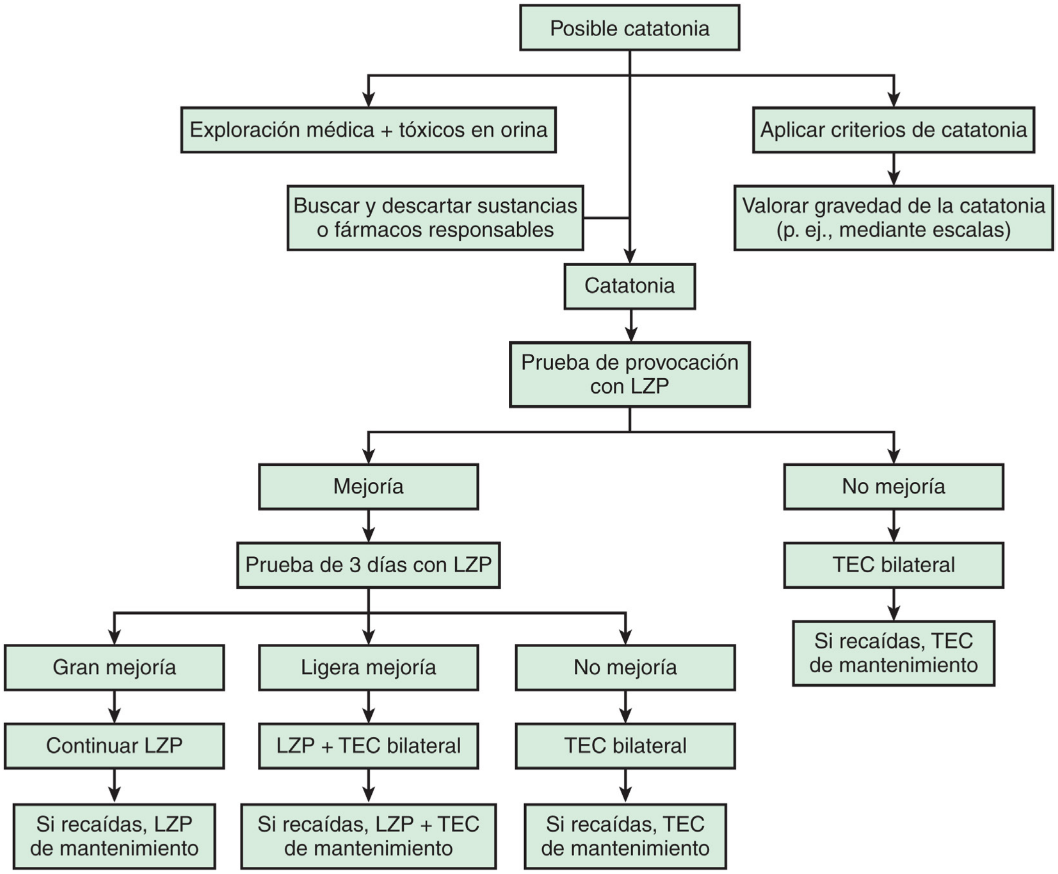

Fig. 47.2 Valoración, diagnóstico y tratamiento de la catatonia en niños y adolescentes. LZP, lorazepam; TEC, terapia electroconvulsiva. *(De Dhossche DM, Wilson C, Wachtel LE: Catatonia in childhood and adolescents: implications for the DSM-5,* Prim Psychiatry *17(4):23-26, 2010.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las **alucinaciones** son percepciones (en general auditivas, visuales, táctiles u olfatorias) que se presentan en ausencia de estímulos externos identificables. Pueden clasificarse adicionalmente como *no diagnósticas* (p. ej., oír pasos, golpes o escuchar el propio nombre) y *diagnósticas* (p. ej., oír una o más voces que expresan palabras diferentes del propio nombre).

En niños con alucinaciones no psicóticas, no hay otros síntomas de psicosis. Las *alucinaciones no psicóticas* suelen darse en el contexto de un estrés traumático grave, dificultades del desarrollo, privación social y emocional, unos padres cuya propia psicopatología favorece la pérdida del sentido de la realidad de su hijo, las creencias culturales místicas y el duelo no resuelto. Las *alucinaciones auditivas* de voces que le dicen al niño que haga «cosas terribles» pueden asociarse, en general, con trastornos de la conducta perturbadora más que con el diagnóstico de psicosis. Oír voces que inducen al suicidio suele asociarse a depresión. Las alucinaciones auditivas relacionadas con un trauma se asocian en general a un trastorno de estrés postraumático o a un trastorno psicótico breve acompañado de factores estresantes acusados. Por tanto, el contenido de las alucinaciones puede ser pertinente en la comprensión de la psicopatología subyacente y los problemas del desarrollo.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las **alucinaciones fóbicas agudas** son benignas y frecuentes y acontecen en niños en edad preescolar previamente sanos. Suelen ser visuales o táctiles, duran entre 10-60 min y acontecen en cualquier momento, pero con más

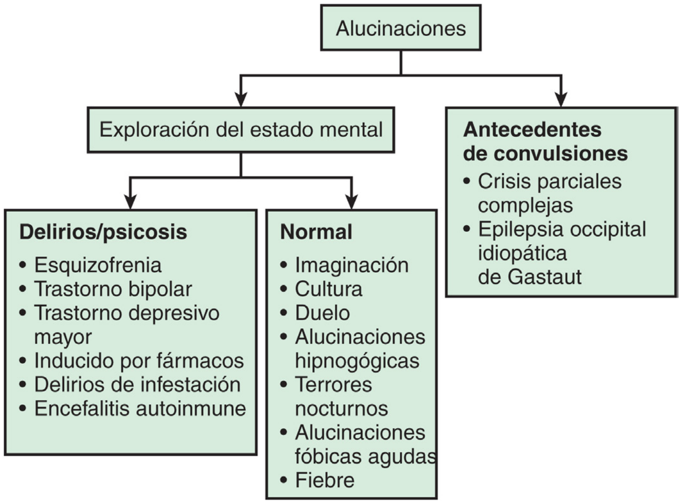

Fig. 47.3 Valoración de las alucinaciones.

frecuencia por la noche. El niño está asustado y puede referir la presencia de gusanos o serpientes que se pasean por su cuerpo y trata de apartarlos. Su causa es desconocida. El diagnóstico diferencial incluye una dosis excesiva de fármacos o una intoxicación por fármacos, fiebre alta, encefalitis y psicosis. Las palabras tranquilizadoras de los padres o del médico no alivian el miedo del niño y este no se aviene a razones. Por lo demás, los resultados del examen físico y mental son normales. Los síntomas pueden persistir durante 1-3 días y remiten gradualmente en el curso de 1-2 semanas.

El diagnóstico diferencial de las alucinaciones incluye unos límites amplios de trastornos psiquiátricos, incluidos los diagnósticos en los que las alucinaciones no son la característica distintiva pero pueden considerarse síntomas asociados (p. ej., trastorno de estrés postraumático, trastornos del estado de ánimo no psicóticos y trastornos destructivos del control de los impulsos y de la conducta); los diagnósticos definidos por las características psicóticas (p. ej., trastorno psicótico breve, esquizofrenia, depresión mayor con características psicóticas, trastorno bipolar con características psicóticas); y los estados clínicos en riesgo (imposibilidad de poner a prueba la realidad). Además, los trastornos no psiquiátricos pueden manifestarse con alucinaciones, incluidas las intoxicaciones por drogas y fármacos (cannabis, LSD, cocaína, anfetaminas, barbitúricos), los efectos adversos de los fármacos (corticoides, anticolinérgicos, estimulantes) y una enfermedad (tiroidopatía, enfermedades de la paratiroides, de la suprarrenal y enfermedad de Wilson; desequilibrio electrolítico; infecciones; migrañas; convulsiones y neoplasias).

TRATAMIENTO

La valoración del proceso subyacente dirige el tipo de tratamiento necesario. Las alucinaciones no psicóticas sugieren la necesidad de instaurar psicoterapia específica de trastorno (p. ej., TCC enfocado en el trauma para el trastorno de estrés postraumático) y quizás un fármaco adyuvante (p. ej., un antidepresivo para la depresión o la ansiedad, o un tratamiento de prueba, breve, con un fármaco antipsicótico para la agitación). El TCC, centrado en ayudar al niño a entender el origen de las alucinaciones y a desarrollar estrategias de afrontamiento para las situaciones estresantes, también puede ser útil para los niños más mayores y adolescentes. Las alucinaciones psicóticas verdaderas indican la necesidad de instaurar tratamiento con antipsicóticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos del aprendizaje y del desarrollo

PARTE IV

Capítulo 48

Trastornos del neurodesarrollo y de la función ejecutiva

Desmond P. Kelly y Mindo J. Natale

TERMINOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El **neurodesarrollo** es un proceso cerebral básico que resulta necesario para el aprendizaje y la productividad. La **función ejecutiva (FE)** es un término utilizado para describir procesos específicos neurocognitivos que implican la regulación, la organización y la monitorización de los pensamientos y las acciones para conseguir un objetivo específico. Los procesos considerados de naturaleza «ejecutiva» en la naturaleza comprenden la inhibición/control de los impulsos, la flexibilidad cognitiva/mental, el control de las emociones, el inicio de habilidades, la planificación, la organización, la memoria de trabajo y el autocontrol. Los **trastornos del neurodesarrollo o de la FE** reflejan cualquier disrupción o debilidad de estos procesos, lo cual se debe a un mal funcionamiento neuroanatómico o psicológico. La **variación del neurodesarrollo** hace referencia a las diferencias en su funcionamiento. Existen notables variaciones interindividuales. Estas diferencias cambian con el tiempo y no representan necesariamente un trastorno o una anomalía.

Los trastornos del neurodesarrollo y/o de la FE provocan que los niños desarrollen problemas cognitivos, académicos, conductuales, emocionales, psicosociales y del funcionamiento adaptativo. Los niños en edad preescolar con trastornos del neurodesarrollo o de la FE pueden manifestar retrasos en el desarrollo de áreas como el lenguaje, la función motora, la autoayuda o en el desarrollo social-emocional y el autocontrol. Respecto al niño en edad escolar, un área de interés particular es el desarrollo de habilidades académicas. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) clasifica los **trastornos escolares** dentro del grupo de los trastornos del neurodesarrollo como **trastornos específicos del aprendizaje (TEA),** ampliando los criterios diagnósticos al reconocer las dificultades en la lectura, la expresión escrita y las matemáticas. En la *Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª edición* (CIE-10), los trastornos del neurodesarrollo incluyen **trastornos específicos del desarrollo de las habilidades escolares** (trastornos en la lectura, las matemáticas y la expresión escrita). La **dislexia** se incluye en la CIE-10 en una categoría separada: «Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificados bajo otro concepto». Los **déficits del lóbulo frontal y de la FE** están también incluidos en esta categoría. Los **trastornos de la FE** se han considerado tradicionalmente un componente del **trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH),** el cual se clasifica en el DSM-5 como un trastorno del neurodesarrollo.

No hay estimaciones de la prevalencia específica de los trastornos del neurodesarrollo, pero las estimaciones generales de los trastornos del aprendizaje varían en un rango del 3 al 10% y se ha comunicado un rango similar en el caso del TDAH. Estos trastornos con frecuencia ocurren de manera simultánea. El amplio rango de prevalencia probablemente esté relacionado con las diferencias en las definiciones y los criterios utilizados para la clasificación y el diagnóstico, así como con los diferentes métodos de evaluación.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los trastornos del neurodesarrollo y de la FE pueden ser el resultado de una amplia variedad de factores etiológicos, entre los que se hallan factores genéticos, médicos, fisiológicos, ambientales y socioculturales.

Existe un amplio grado de **heredabilidad** en los trastornos de atención y aprendizaje, que se estima en un rango del 45 al 80%. Se han identificado genes específicos que están relacionados con trastornos de la lectura, como el *locus DYX2* en el cromosoma 6p22 y el *locus DYX3* en el 2p12. Los estudios de neuroimagen han confirmado la relación entre las variantes genéticas con diferencias en el grosor de áreas corticales del cerebro que están asociadas con el aprendizaje y el rendimiento académico, como la región temporal. Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a patrones peculiares de disfunción, como déficits visuoespaciales en las niñas con síndrome de Turner (v. cap. 98.4) o déficits lingüísticos y ejecutivos en niños con síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 98.5). El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (síndrome velocardiofacial-DiGeorge; v. cap. 98.3) se asocia a unos patrones predecibles de trastornos del neurodesarrollo y de la FE, que pueden ser progresivos, incluida una prevalencia elevada tanto de discapacidad intelectual como de déficits en el procesamiento visuoespacial, la atención, la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal, la aritmética y el lenguaje.

Las vulnerabilidades genéticas pueden verse influenciadas por factores **perinatales,** como el peso muy bajo al nacer, el retraso grave del crecimiento intrauterino, la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y la exposición prenatal a sustancias como el alcohol y las drogas. El aumento del riesgo de sufrir trastornos del desarrollo y de la FE también se ha asociado a tóxicos ambientales como el plomo (v. cap. 739); drogas como la cocaína; infecciones como la meningitis, el VIH y el virus del Zika, y lesiones cerebrales producidas por hemorragias intraventriculares, leucomalacia periventricular o traumatismos craneoencefálicos. Los efectos de la conmoción cerebral sobre las habilidades académicas en niños y adolescentes, aunque habitualmente son temporales, se han definido con claridad, por ejemplo, la disminución de la concentración y la disminución de la velocidad de procesamiento. Los daños repetidos exponen a un mayor riesgo de efectos neurocognitivos negativos a largo plazo.

Los traumas **psicológicos** precoces pueden provocar cambios estructurales y neuroquímicos en el cerebro en desarrollo, que pueden contribuir a un trastorno del neurodesarrollo y de la FE. Los hallazgos sugieren que la exposición a un trauma y/o abusos en una etapa precoz del desarrollo puede provocar la alteración de un sistema regulador cerebral e influir en la función del hemisferio derecho, y asociarse a problemas en el procesamiento de la información, la memoria, la concentración y la autorregulación. La privación ambiental y sociocultural puede originar o potenciar un trastorno del neurodesarrollo y de la FE, y numerosos estudios han indicado que el funcionamiento ejecutivo de los padres/cuidadores afecta al desarrollo de las FE de su descendencia.

Con respecto a la **patogenia,** las investigaciones de sustratos neuroanatómicos han aportado importante información sobre los mecanismos subyacentes en los trastornos del neurodesarrollo y de la FE. Múltiples investigaciones neurobiológicas han identificado diferencias en las regiones cerebrales parietotemporal izquierda y occipitotemporal izquierda en individuos con dislexia frente a aquellos sin dificultades para la lectura (v. cap. 50). Estos estudios también describen el circuito neuronal, principalmente en la corteza parietal, subyacente a las competencias matemáticas como son el procesamiento de las magnitudes numéricas y la aritmética mental. Se ha establecido con claridad la asociación entre trastorno de la FE y *corteza prefrontal/frontal*, y lesiones en regiones del lóbulo frontal frecuentemente producen disfunciones en las habilidades ejecutivas (p. ej., poco control inhibitorio). Aunque la corteza prefrontal/frontal puede ser la región del control primario para la FE, hay considerables interconexiones entre el área frontal del cerebro con otras áreas, como los sistemas de *excitación* (sistema de activación reticular), los sistemas *motivacionales y emocionales* (sistema límbico), los sistemas de *asociación cortical* (posterior/anterior; hemisferios izquierdo/derecho) y los sistemas de *entrada/salida* (áreas frontal motora/sensorial posterior).

FUNCIONES CENTRALES DEL NEURODESARROLLO

Los procesos del neurodesarrollo que son esenciales para un buen funcionamiento de los niños se engloban en los **dominios centrales del neurodesarrollo.** A pesar de dicha clasificación, la distinción clínica que a menudo se

hace con respecto a los procesos «cognitivos» (p. ej., inteligencia, FE, atención, lenguaje, memoria) es relativamente artificial porque estas funciones cerebrales están muy integradas.

Función sensorial y motora

El desarrollo sensorial (p. ej., auditivo, visual, táctil, propioceptivo) comienza mucho antes del nacimiento. Este proceso del neurodesarrollo es crucial para ayudar a los niños a experimentar, comprender y manipular sus entornos. El desarrollo sensorial progresa en asociación con la exposición ambiental y con otros procesos cognitivos, como el desarrollo motor. A través de las experiencias sensoriales, los cerebros infantiles maduran a medida que se crean nuevas vías neuronales y las vías existentes se refuerzan.

Existen tres formas distintas, aunque relacionadas, de capacidad neuromotora: motora fina, grafomotora y coordinación motora gruesa. La **función motora fina** refleja la habilidad de controlar los músculos y los huesos para producir movimientos pequeños y precisos. Los déficits en la función motora fina pueden alterar la capacidad de comunicarse de forma escrita para destacar en actividades artísticas y manualidades, y pueden interferir en el aprendizaje de un instrumento musical o el dominio de un teclado de ordenador. El término **dispraxia** define la dificultad de desarrollar un plan ideomotor y activar la coordinación e integrar acciones visuomotoras para completar una tarea o solventar un problema, como montar un modelo. La **función grafomotora** se refiere al aspecto específico de la escritura. Múltiples subtipos de disfunción grafomotora pueden dificultar significativamente la escritura. Los niños que presentan deficiencias en la visualización durante la escritura tienen un problema para imaginar la configuración de letras y palabras mientras escriben, con una escritura poco legible y un espaciado insuficiente entre palabras. Otros tienen disminuida la memoria ortográfica y pueden encallarse en determinadas letras; prefieren escribir en mayúsculas que en letra seguida. Algunos tienen signos de agnosia de los dedos y tienen problemas para localizar sus dedos mientras están escribiendo, por lo que necesitan mantener los ojos muy cerca de la página y aplican una presión excesiva con el lápiz. Otros se esfuerzan en producir las secuencias motoras altamente coordinadas necesarias para la escritura, un fenómeno descrito también como **disgrafia dispráxica.** Es importante señalar que un niño puede tener una excelente destreza motora fina (como se evidencia en los dominios artístico o mecánico), pero una fluencia grafomotora muy pobre (con letra dificultosa o poco legible).

La **función motora gruesa** se refiere al control de músculos grandes. Los niños con incoordinación motora gruesa frecuentemente manifiestan problemas para procesar la información «espacial externa» y guiar sus acciones motoras gruesas. Los niños afectados son incapaces de atrapar o lanzar un balón porque no pueden calcular con precisión las trayectorias en el espacio. Otros muestran una disminución del sentido de la posición corporal. No reciben o no interpretan con eficacia la retroalimentación propioceptiva y cinestésica de las articulaciones y los músculos periféricos. Es muy probable que presenten dificultades cuando las actividades exigen equilibrio y un control continuo del movimiento corporal. Otros son incapaces de satisfacer las demandas de ciertas actividades motoras gruesas. Tienen dificultades para recordar o planificar secuencias motoras complejas (como las que se requieren para bailar, hacer gimnasia o nadar).

Lenguaje

El lenguaje es una de las funciones cognitivas más cruciales y complejas y sus funciones se dividen básicamente en **receptivas** (comprensión auditiva/entendimiento) y **expresivas** (producción del habla y lenguaje y/o comunicación). Los niños que experimentan principalmente problemas receptivos del lenguaje pueden tener dificultades para comprender la información verbal, para seguir instrucciones y explicaciones y para interpretar aquello que oyen. Las **deficiencias del lenguaje expresivo** pueden derivar de problemas en la producción del habla y/o problemas del desarrollo del lenguaje a niveles superiores. Las dificultades en la producción del habla comprenden problemas oromotores que afectan a la articulación, a la fluencia verbal y a la denominación. Algunos niños tienen problemas con la secuencia de sonidos dentro de las palabras. Otros encuentran difícil regular el ritmo o prosodia de su producción verbal. Su habla puede ser poco fluida, dubitativa y de un tono inapropiado. Los problemas para la recuperación de palabras pueden derivar en dificultades para encontrar las palabras exactas necesarias (como en una discusión en clase) o en la sustitución de palabras por definiciones (circunloquio).

Los componentes básicos del lenguaje son la **fonología** (habilidad para procesar e integrar sonidos individuales en palabras), la **semántica** (comprensión del significado de las palabras), la **sintaxis** (dominio del orden de las palabras y las reglas gramaticales), el **discurso** (procesamiento y producción de párrafos y pasajes), la **metalingüística** (habilidad de pensar y analizar cómo funciona el lenguaje y hacer inferencias), la **pragmática** (comprensión y aplicación social del lenguaje). Los niños con deficiencias en el nivel más alto del lenguaje expresivo tienen dificultades para enunciar frases, para utilizar aceptablemente la gramática y para organizar la narrativa hablada (y, posiblemente, escrita).

En mayor o menor grado, todas las aptitudes académicas se enseñan en gran parte a través del lenguaje, por lo que no resulta sorprendente que los niños que tienen una disfunción del lenguaje suelan tener problemas en su formación educativa. Hasta el 80% de los niños con trastornos específicos del aprendizaje tienen problemas basados en el lenguaje. Además, el papel que desempeña el lenguaje en las FE no puede subestimarse, ya que el lenguaje sirve para guiar la cognición y el comportamiento.

Funcionamiento visuoespacial/visuoperceptivo

Las estructuras relevantes implicadas en el desarrollo y la función del sistema visual son la retina, las células ópticas (conos y bastones), el quiasma óptico, los nervios ópticos, el tronco del encéfalo (control de las respuestas automáticas, p. ej., la dilatación pupilar), el tálamo (p. ej., núcleo geniculado lateral para la forma, el movimiento, el color) y las regiones de procesamiento visual primarias (espacio visual y orientación) y secundarias (percepción del color), localizadas en y alrededor del lóbulo occipital. Otras áreas cerebrales, consideradas ajenas al sistema visual primario, también son relevantes para la función visual, al ayudar a procesar *qué* se ve (lóbulo temporal) y *dónde* se localiza en el espacio (lóbulo parietal). Ahora se dispone de información que demuestra que los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho interactúan considerablemente en los procesos visuales, de modo que cada hemisferio posee funciones más especializadas: el hemisferio izquierdo se ocupa del procesamiento de los detalles, los patrones y la información lineal, mientras que el hemisferio derecho media el procesamiento de la forma y las funciones integradoras.

Los aspectos cruciales del desarrollo del procesamiento visual en el niño son la apreciación de las **relaciones espaciales** (capacidad para percibir con precisión objetos en el espacio en relación con otros objetos), la **discriminación visual** (capacidad para identificar objetos en función de sus atributos individuales, p. ej., tamaño, forma, color y posición) y el **cierre visual** (capacidad para reconocer o identificar un objeto incluso cuando la totalidad del mismo no puede verse). Las disfunciones del procesamiento visuoespacial rara vez son causa de trastornos de la lectura, aunque algunas investigaciones han establecido que los déficits de la codificación ortográfica (análisis visuoespacial de los sistemas basados en caracteres) pueden contribuir a los trastornos de lectura. El deletreo y la escritura pueden aparecer como una dificultad, debido a que los niños con problemas del procesamiento visual suelen tener dificultades con las configuraciones visuales precisas de las palabras. En matemáticas estos niños suelen tener dificultades con la orientación visuoespacial, con la dificultad resultante para alinear las cifras en columnas cuando se realizan cálculos y para la geometría. En el ámbito social, un procesamiento visual intacto permite que el niño utilice las pistas no verbales o físicas cuando se comunica e interpreta los aspectos paralingüísticos del lenguaje. Las funciones visuales intactas también son necesarias para procesar la retroalimentación propioceptiva y cinestésica, así como para coordinar los movimientos durante las actividades físicas.

Función intelectual

Una definición apropiada de **función intelectual** es la capacidad de realizar pensamiento abstracto, razonamiento, solución de problemas y comprensión. El concepto de inteligencia ha tenido muchas definiciones y modelos teóricos, incluyendo el concepto unitario de Spearman del «factor g», las teorías «verbales y no verbales» (p. ej., Binet, Thorndike), la teoría de los dos factores de Catell (inteligencia cristalizada frente a fluida), el modelo de procesamiento simultáneo y sucesivo de Luria, así como los modelos más recientes que contemplan la inteligencia como un constructo global compuesto de funciones cognitivas más específicas (p. ej., procesamiento auditivo y visuoperceptivo, aptitudes espaciales, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo).

La expresión del intelecto está mediada por muchos factores, como el desarrollo del lenguaje, las aptitudes sensoriales-motoras, la genética, la herencia, el ambiente y el neurodesarrollo. Cuando se mide la inteligencia de un individuo y es mayor de dos desviaciones estándar por debajo de la media (una puntuación estándar de 70 o menor en la mayoría de los test de inteligencia) y esto se acompaña de deficiencias significativas en las habilidades de adaptación, el diagnóstico de **discapacidad intelectual** puede estar justificado (v. cap. 53).

Desde el punto de vista funcional, varias características cognitivas comunes distinguen a los niños con un funcionamiento intelectual inferior de los que tienen unas aptitudes medias o superiores. Por lo general, los que están en el extremo inferior del espectro (p. ej., deficiencias intelectuales profundas o graves) son incapaces de asumir una función independiente y requieren un entorno muy estructurado con ayuda y supervisión constantes. En el otro extremo del espectro se encuentran los niños con un intelecto excepcionalmente desarrollado («superdotado»). Aunque este nivel de funcionamiento intelectual ofrece muchas oportunidades, también se puede asociar a dificultades funcionales relacionadas con la socialización y el aprendizaje y el estilo de comunicación. Los individuos cuyo intelecto se encuentra en el rango límite o por debajo de la media (en ocasiones denominados «límite» o «en el rango lento de aprendizaje») tienden a presentar mayores dificultades para procesar y manejar la información abstracta, para establecer conexiones entre conceptos e ideas y para generalizar la información (p. ej., pueden ser capaces de comprender un concepto en un contexto, pero son incapaces de tomarlo y de aplicarlo en una situación distinta). Por lo general, estos individuos tienden a obtener mejores resultados cuando la información se presenta en términos más concretos y explícitos, así como cuando trabajan con información repetitiva (p. ej., memorización de un material específico). Un intelecto más capacitado ha sido asociado con un mejor desarrollo de la formación de conceptos, el pensamiento crítico, la resolución de problemas, la comprensión y la formulación de reglas, la producción de ideas y la creatividad, y la *metacognición* (la capacidad de «pensar sobre el pensamiento»).

Memoria

El término *memoria* se utiliza para describir el mecanismo por el que la información se adquiere, se conserva y se recuerda. Desde el punto de vista estructural, algunas de las principales áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de la memoria son el hipocampo, el fórnix, los lóbulos temporales y el cerebelo, con conexiones en y entre la mayoría de las regiones cerebrales. El sistema de la memoria puede dividirse en subsistemas basados en secuencias de procesamiento, la forma, el intervalo temporal y el método de recuerdo, si los recuerdos se recuperan de forma consciente o inconsciente, y los tipos de alteraciones de la memoria que pueden producirse.

Una vez que la información se ha identificado (mediante procesos auditivos, visuales, táctiles y/o de otro tipo sensorial) debe **codificarse y registrarse,** proceso mental que elabora una representación de la información en el sistema de memoria. El periodo (por lo general, segundos) durante el que se mantiene y/o se manipula esta información para su registro y, al final, se codifica, se consolida y se conserva se denomina **memoria de trabajo.** Otros conceptos son la **memoria a corto plazo** y la **memoria inmediata.** La **consolidación** y el **almacenamiento** constituyen el proceso por el que la información de la memoria a corto plazo se transfiere a la **memoria a largo plazo.** La información de la memoria a largo plazo puede estar disponible durante horas o incluso durante toda la vida. Se suele creer que la memoria a largo plazo se alberga en su totalidad o en parte en varias regiones cerebrales (p. ej., corteza cerebral, cerebelo). Por lo general, la consolidación de la memoria a largo plazo se realiza de una o varias formas de las siguientes: el emparejamiento de dos bits de información (p. ej., grupo de letras y el sonido que representan en cada idioma), los procedimientos de almacenamiento (consolidación de nuevas habilidades, p. ej., los pasos para resolver problemas matemáticos), la clasificación de datos en categorías (almacenar todos los insectos juntos en la memoria) y la conexión de la nueva información con reglas, patrones o sistemas de organización establecidos (aprendizaje basado en reglas).

Una vez que la información se instaura en la memoria a largo plazo, se debe poder acceder a ella. Por lo general, la información se puede recuperar de forma espontánea (proceso denominado **recuerdo libre**) o con ayuda de pistas **(recuerdo con pistas o de reconocimiento).** Algunos otros términos usados para describir la memoria son la **memoria anterógrada** (capacidad de aprender desde un punto temporal hacia el futuro), la **memoria retrógrada** (capacidad de recordar información que ya se había aprendido), la **memoria explícita** (apreciación consciente del recuerdo), la **memoria implícita** (recuerdo subconsciente; no hay consciencia de que se active el sistema de memoria), la **memoria procedimental** (memoria sobre cómo hacer las cosas) y la **memoria prospectiva** o *acordarse de recordar.* La **automatización** refleja la capacidad de acceder instantáneamente a lo aprendido en el pasado sin esfuerzo. Los estudiantes con éxito son capaces de formar letras automáticamente, dominar los procesos matemáticos y decodificar palabras.

Cognición social

El desarrollo de habilidades sociales efectivas depende en gran medida de una **cognición social** segura, la cual consiste en procesos mentales que permiten a una persona comprender el entorno social e interactuar con él. Aunque existen evidencias que han demostrado que la cognición social existe como un área específica del neurodesarrollo, hay múltiples procesos cognitivos que intervienen en la cognición social. Entre ellos se encuentran la capacidad de reconocer, interpretar y dar sentido a los pensamientos, las comunicaciones (verbales y no verbales) y las acciones de los demás, la capacidad de comprender que las percepciones, las perspectivas y las intenciones de los demás pueden diferir de las nuestras propias (lo que suele denominarse «teoría de la mente»), la capacidad de utilizar el lenguaje para comunicarse socialmente con los demás (lenguaje pragmático) y la capacidad de establecer inferencias sobre los demás y el entorno basadas en la información contextual. También puede alegarse que la cognición social implica procesos asociados con la memoria y FE como la flexibilidad.

Función ejecutiva

El desarrollo de la FE comienza muy tempranamente en el transcurso del desarrollo (se han encontrado indicios tempranos de control inhibitorio e incluso de la memoria de trabajo en la infancia), madura significativamente en la edad preescolar y continúa desarrollándose a través de la adolescencia hasta la edad adulta. Algunos estudios sugieren que la FE segura puede ser más importante que la capacidad intelectual para el éxito académico y ha revelado que la capacidad de un niño de retrasar la gratificación temprana en la vida predice competencia, atención, autorregulación, tolerancia a la frustración, aptitud, salud física y mental, e incluso dependencia de sustancias en la adolescencia y la edad adulta. Por el contrario, los déficits en otras áreas del neurodesarrollo como el lenguaje tienen impacto en la FE.

La **atención** está lejos de ser una función cerebral unitaria, independiente o específica. Esto puede ilustrarse mejor a través del fenotipo asociado con el TDAH (v. cap. 49). La atención desorganizada puede resultar de mecanismos defectuosos a través de subdominios de la atención. Estos subdominios son atención *selectiva* (capacidad de enfocar la atención en un estímulo particular y distinguir información relevante de información irrelevante), atención *dividida* (capacidad de orientarse a más de un estímulo en un momento dado), atención *sostenida* (capacidad de mantenerse atento) y atención *alterna* (capacidad de cambiar el foco de atención entre estímulos).

Los problemas de atención en los niños pueden manifestarse en cualquier punto, desde la activación hasta la salida. Los niños con disminución del estado de alerta y la excitación pueden exhibir signos de fatiga mental en el aula o cuando participan en cualquier actividad que requiera una atención sostenida. Son propensos a tener dificultades para asignar y mantener su concentración, y sus esfuerzos pueden ser erráticos e impredecibles, con una inconsistencia de rendimiento extrema. Las deficiencias para determinar la saliencia a menudo dan como resultado que enfoquen su atención en los estímulos incorrectos, en el hogar, en la escuela y socialmente, y pierdan información importante. La **distracción** puede ocurrir en forma de escuchar ruidos extraños en lugar de a su profesor, mirar por la ventana o pensar constantemente en el futuro. La disfunción de la atención puede afectar el rendimiento del trabajo, el comportamiento y la actividad social. Es importante apreciar que la mayoría de los niños con disfunción atencional también albergan otras formas de trastornos del neurodesarrollo que pueden asociarse con trastornos académicos (algunas estimaciones sugieren hasta un 60% de comorbilidad).

El **control inhibitorio (CI)** puede describirse como la capacidad para restringir, resistir y no actuar (cognitivamente o conductualmente/emocionalmente) sobre un pensamiento. El CI también puede ser visto como la capacidad para detener pensamientos o acciones en curso. Los déficits en este mecanismo de regulación del comportamiento/impulso son una característica central del TDAH **combinado** o de **presentación hiperactiva impulsiva** y tienen un impacto adverso significativo en el funcionamiento general del niño. En entornos cotidianos, los niños con CI débil pueden presentar dificultades en el autocontrol y el control de su comportamiento y rendimiento (p. ej., impulsividad), pueden no reconocer sus propios errores y, a menudo, actúan de forma prematura y sin tener en cuenta las posibles consecuencias de sus acciones. En el contexto social, los niños desinhibidos pueden interrumpir a otros y demostrar otros comportamientos impulsivos que con frecuencia interfieren en las relaciones interpersonales. Las consecuencias indirectas de un CI pobre a menudo suponen retos en el comportamiento, el funcionamiento emocional, el rendimiento académico y la interacción social (tabla 48.1)

La **memoria de trabajo (MT)** se puede definir como la capacidad para mantener, manipular y almacenar información durante periodos cortos. Esta función es crítica para poder completar problemas de varios pasos e instrucciones y tareas más complejas. En su forma más simple, la MT implica la interacción de procesos verbales y visuales a corto plazo

Tabla 48.1 Expresión sintomática de los trastornos de la función ejecutiva

DÉFICIT DE FUNCIÓN EJECUTIVA	EXPRESIÓN SINTOMÁTICA
Desinhibición	Impulsividad/mala regulación de la conducta Interrumpe «Habla sin recapacitar»
Vacilación	Problemas en la transición de una tarea/actividad a otra Incapaz de ajustarse a un cambio inesperado Repite abordajes infructuosos para solucionar problemas
Iniciación	Dificultad para iniciar independientemente tareas/actividades Carece de iniciativa Dificultad para desarrollar ideas o para la toma de decisiones
Memoria de trabajo	Problemas a la hora de seguir una instrucción de varios pasos (p. ej., solo completa uno de tres pasos) Falta de memoria
Organización y planificación	Fallos en la planificación Con frecuencia el trabajo es desorganizado Pospone y no completa las tareas Niño «desordenado»
Automonitorización	Falla en reconocer errores y en comprobar el trabajo No aprecia el impacto de las acciones sobre otras personas Escasa conciencia de sí mismo
Control del afecto	Experimenta explosiones conductuales y emocionales (p. ej., rabietas) Se enfada/frustra fácilmente Cambios frecuentes del estado de ánimo

(p. ej., memoria, fonología, conciencia y habilidades espaciales) con un mecanismo de control centralizado que es responsable de coordinar todos los procesos cognitivos involucrados (p. ej., suspender temporalmente información en la memoria mientras se trabaja con ella). Desde el punto de vista del desarrollo, la capacidad de la MT puede duplicarse o triplicarse entre la etapa preescolar y la adolescencia. Al hacer matemáticas, un niño con disfunción de la MT podría llevar un número y luego olvidar lo que pretendía hacer después de llevar ese número. La MT es una función subyacente igualmente importante para la lectura, gracias a la cual el niño puede recordar el comienzo de un párrafo cuando llega al final. Al escribir, la MT ayuda a los niños a recordar lo que pretenden expresar por escrito mientras realizan otra tarea, como colocar una coma o deletrear una palabra correctamente. La MT también permite la vinculación entre la nueva información entrante en la memoria a corto plazo con conocimientos o habilidades previas en la memoria a largo plazo.

La **iniciación** se refiere a la habilidad de comenzar independientemente una actividad, una tarea o un proceso de pensamiento (p. ej., resolución de problemas). Los niños que presentan dificultades de iniciación a menudo tienen problemas para «ponerse en marcha» o «comenzar». Esto se pone de manifiesto conductualmente cuando un niño tiene dificultades para comenzar actividades físicas como levantarse de la cama o comenzar las tareas. Cognitivamente, las deficiencias en la iniciación pueden manifestarse como dificultad para proponer ideas o generar planes. En la escuela, los niños que tienen pocas habilidades de iniciación pueden retrasarse o no comenzar las tareas o los exámenes. En situaciones sociales, los desafíos de iniciación pueden hacer que un niño tenga dificultades para comenzar conversaciones, llamar a amigos o salir con ellos.

Los déficits en la iniciación «primaria» son relativamente raros y a menudo se asocian con importantes afecciones neurológicas y tratamientos (p. ej., lesión cerebral traumática, anoxia, efectos del tratamiento con radiación en el cáncer infantil). Con frecuencia, los déficits de iniciación son secundarios a otros problemas ejecutivos (p. ej., desorganización) o trastornos del comportamiento (p. ej., conductas opositoras/desafiantes), del desarrollo (p. ej., trastorno del espectro autista) o emocionales (p. ej., depresión, ansiedad).

La **planificación** se refiere a la capacidad de generar, secuenciar y poner en marcha de manera efectiva los pasos y procedimientos necesarios para alcanzar un objetivo específico. En el mundo real, los cuidadores y maestros describen a los niños que combaten con la planificación como ineptos para conseguir de manera independiente lo que se requiere para resolver un problema o como incapaces de completar tareas más difíciles. Otra queja común es que estos niños tienen deficiencias en las habilidades de gestión del tiempo. La **organización** es una habilidad que representa la capacidad del niño para organizar, ordenar, clasificar y categorizar la información. Los desafíos comunes de la vida diaria asociados con dificultades organizativas en la infancia comprenden problemas con la recolección y administración de materiales o artículos. Cuando los niños se enfrentan con la organización, las consecuencias indirectas pueden incluir sentirse abrumado por la información y no poder completar una tarea o actividad. La organización efectiva es un componente vital en el aprendizaje (más específicamente, en memoria/retención); muchos estudios, junto con la experiencia clínica, han demostrado que una organización deficiente influye significativamente en cómo un niño es capaz de recodar la información. La planificación y la organización dependen de la capacidad de **discriminación,** que se refiere a la habilidad del niño para determinar qué es y qué no es relevante cuando se trata de resolver problemas u organizarse.

El **control emocional** es la capacidad de regular las emociones para alcanzar objetivos y dirigir el comportamiento, los pensamientos y las acciones. Se ha demostrado que los estados afectivos/emocionales tienen un impacto en muchos aspectos del funcionamiento. A la inversa, la FE o el trastorno de la FE a menudo contribuyen a la modulación o la afectación. Si bien el control emocional está altamente interrelacionado con diferentes FE (p. ej., desinhibición, autocontrol), la separación conceptual facilita la apreciación y el reconocimiento del papel a menudo pasado por alto que desempeña el estado emocional de un niño en el funcionamiento cognitivo y conductual. Los niños con control emocional deficiente pueden mostrar arrebatos, falta de control del mal carácter/ira e hipersensibilidad. Claramente, comprender el estado emocional de un niño es vital para comprender su impacto no solo en el funcionamiento ejecutivo, sino también en el funcionamiento en su conjunto (p. ej., social, mental, conductual, académico).

Cualquier discusión sobre el control emocional también debe comprender la **motivación.** La *motivación/esfuerzo* puede definirse como la razón o razones por las que uno actúa o se comporta de cierta manera. Los niños menos motivados son menos propensos a emplear y utilizar todas sus habilidades. Tal disposición no solo interfiere en la aplicación de habilidades ejecutivas, sino que también provoca que el rendimiento y el funcionamiento no sean óptimos. Cuanto menos éxito tenga un niño, menos probabilidades habrá de que se esfuerce y persevere cuando las cosas se vuelvan más difíciles. Si los esfuerzos iniciales de un niño se encuentran con una reacción negativa, la probabilidad de que el niño continúe realizando el esfuerzo adecuado disminuye. Si no se controla, el nivel general de funcionamiento de un niño probablemente se verá comprometido. Más importante aún, el sentido de eficacia personal (p. ej., autoestima) y competencia puede resentirse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y las manifestaciones clínicas de los trastornos del neurodesarrollo y de la FE difieren con la edad. Los **niños en edad preescolar** o de guardería pueden presentar un retraso del desarrollo del lenguaje, con problemas de articulación, de desarrollo del vocabulario, para encontrar las palabras y para hacer rimas. Suelen tener dificultades precoces con el aprendizaje de los colores, las formas, las letras y los números, el alfabeto y los días de la semana. Los niños con déficit de procesamiento visual pueden tener dificultades para aprender a dibujar y escribir y tienen problemas con las actividades artísticas. Estos niños también podrían tener problemas para discriminar entre izquierda y derecha. Pueden tener problemas para reconocer letras y palabras. Las dificultades para seguir órdenes, la hiperactividad y la distracción pueden ser síntomas precoces de un trastorno de la FE incipiente. Pueden desarrollar dificultades con el desarrollo motor fino (p. ej., agarrar ceras/lapiceros, colorear, dibujar) y con la interacción social.

Las presentaciones clínicas de los **niños en edad escolar** con trastornos del neurodesarrollo y de la FE pueden variar ampliamente. Sus patrones específicos de actuación y rendimiento académico representan una vía final común de fortalezas y déficits del neurodesarrollo que interactúan con factores ambientales, sociales o culturales; temperamento; experiencia educacional, y resistencia intrínseca (tabla 48.2). Los niños con deficiencias del lenguaje

Tabla 48.2 Trastornos del neurodesarrollo que subyacen a los trastornos del aprendizaje*

TRASTORNO DEL APRENDIZAJE	POSIBLE TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO SUBYACENTE
Lectura	Lenguaje Procesamiento fonológico Fluencia verbal Aptitudes sintácticas y semánticas Memoria Memoria de trabajo Secuenciación Visuoespacial Atención
Expresión escrita, deletreo	Lenguaje Procesamiento fonológico Aptitudes sintácticas y semánticas Grafomotor Visuoespacial Memoria Memoria de trabajo Secuenciación Atención
Matemáticas	Visuoespacial Memoria Memoria de trabajo Lenguaje Secuenciación Grafomotor Atención

*Una disfunción aislada del neurodesarrollo puede causar un trastorno del aprendizaje específico, pero en la mayoría de los casos existe una combinación de factores subyacentes al rendimiento académico deficiente. Además de la disfunción en los ámbitos del neurodesarrollo que se enumeran en la tabla, el clínico debe considerar también la posibilidad de que existan limitaciones de las capacidades intelectuales y cognitivas o problemas sociales y emocionales asociados.

pueden tener problemas para integrar y asociar letras y sonidos, decodificar palabras, deducir significados y comprender pasajes. Los niños con signos precoces de déficits matemáticos podrían tener dificultades con conceptos de cantidad o con la suma o la resta si no utilizan una representación concreta (p. ej., los dedos a la hora de calcular). También pueden observarse dificultades para aprender conceptos temporales y confusión con las direcciones (derecha/izquierda). Un control motor fino y una coordinación deficientes y una mala planificación pueden causar problemas de escritura. Los déficits de atención y de regulación conductual observados previamente pueden continuar y, junto con otros problemas del funcionamiento ejecutivo (p. ej., organización, habilidades de iniciación), complican aún más la capacidad del niño de adquirir y generalizar nuevo conocimiento. Los niños con flaquezas en la MT pueden tener dificultades para recordar los pasos necesarios para completar una actividad o resolver problemas. En entornos sociales, estos niños a menudo tienen dificultades para mantener conversaciones más complejas.

Los **niños de enseñanza media** experimentan un cambio significativo de exigencias cognitivas, académicas y reguladoras, que pueden causar dificultades adicionales a las ya existentes de neurodesarrollo y los desafíos ejecutivos. En la lectura y la escritura los niños de enseñanza media podrían cometer errores de transposición y de secuenciación, podrían tener dificultades con los lexemas, los prefijos y los sufijos, así como con la expresión escrita, y podrían evitar leer y escribir por completo. Las dificultades a la hora de completar los problemas de palabras en matemáticas son frecuentes. También puede haber dificultades a la hora de recordar información. Aunque las dificultades conductuales, emocionales y/o sociales pueden observarse tanto en cursos inferiores como en cursos superiores, tienden a adquirir notoriedad en los niños de enseñanza media que presentan problemas cognitivos y/o académicos.

Los **alumnos de instituto** pueden presentar déficits de comprensión lectora, de expresión escrita y una eficacia más lenta de procesamiento. Las dificultades al responder preguntas abiertas, al manejar información abstracta y al producir un control ejecutivo (p. ej., automonitorización, organización, planificación y autoinicio) se describen con frecuencia.

Problemas académicos

Las **discapacidades de la lectura** (v. cap. 50) pueden obedecer a múltiples disfunciones del neurodesarrollo, como ya se ha descrito (v. tabla 48.2). Lo más frecuente es que existan déficits del lenguaje y el procesamiento auditivo, como puede observarse por un procesamiento fonológico inadecuado que genera deficiencias a nivel del descifrado de palabras individuales y, por consiguiente, un retraso del *automatismo* (p. ej., adquisición de un repertorio de palabras que pueden identificar al instante) que provoca una lectura lenta, laboriosa y frustrante. También pueden existir déficits en otros ámbitos centrales del neurodesarrollo. Una MT inadecuada puede dificultar que el niño retenga los sonidos y los símbolos en la mente mientras descompone las palabras en sus sonidos constituyentes o puede provocar problemas de comprensión lectora. Algunos niños presentan déficits del ordenamiento temporal y tienen problemas con la recombinación de los fonemas en secuencias correctas. Los trastornos de la memoria pueden dificultar el recuerdo y el resumen de lo leído. Algunos niños con déficits cognitivos de orden superior difícilmente comprenden lo que leen porque no captan muy bien los conceptos del texto. Aunque los problemas con las funciones visuoespaciales (p. ej., percepción visual) son una causa relativamente infrecuente de dificultades con la lectura, pueden causar dificultades a los niños a la hora de reconocer las letras. No es inusual que los niños con problemas de lectura eviten su práctica, y el retraso de la competencia lectora cada vez se vuelve más pronunciado y difícil de remediar.

Las **alteraciones del deletreo y la escritura** comparten muchos déficits de procesamiento subyacentes con la lectura, por lo que no resulta sorprendente que ambos trastornos aparezcan de forma simultánea en niños en edad escolar (v. tabla 48.2). Los déficits de los elementos centrales del neurodesarrollo que subyacen en las *dificultades de deletreo* consisten en dificultades fonológicas y de descifrado, problemas ortográficos (codificación de las letras y las palabras en la memoria) y déficits morfológicos (uso de sufijos, prefijos y lexemas). Los problemas en estas áreas pueden manifestarse como un deletreo deficiente desde el punto de vista fonético, aunque con aproximaciones visualmente comparables a la palabra real (*cosa* por *casa*), un deletreo fonéticamente correcto, pero incorrecto desde el punto de vista visual (*kosa* por *cosa*) o unos patrones incorrectos de deletreo (*examen* como *ecsamen*). Los niños con ciertos trastornos de memoria pueden deletrear incorrectamente las palabras debido a déficits de codificación. Otros lo hacen por una MT auditiva deficiente que interfiere en su capacidad de procesar las letras. Los déficits de secuenciación suelen causar errores de transposición cuando se deletrea. De forma global, el análisis cuidadoso de los errores de deletreo de un niño proporciona una visión valiosa de la naturaleza de sus problemas de deletreo.

Las *dificultades de la escritura* se han clasificado como **trastorno de la expresión escrita** o **disgrafía** (v. tabla 48.2). Aunque muchas de las mismas disfunciones descritas para la lectura y el deletreo pueden contribuir a crear problemas con la escritura, la expresión escrita es la más compleja de las artes lingüísticas y requiere una síntesis de muchas funciones del neurodesarrollo (p. ej., auditivas, visuoespaciales, de la memoria, ejecutivas; v. cap. 51.2). Cualquier deficiencia en estos dominios puede dar lugar a una escritura difícil de comprender, disgregada y desorganizada. Los niños que tienen problemas con la MT pueden perder el hilo de lo que querían escribir. Los déficits de atención pueden dificultar que el niño active y mantenga el esfuerzo mental, el ritmo y los autocontroles que requiere la escritura. En muchos casos la escritura es laboriosa debido a una *disfunción grafomotora* subyacente (p. ej., la fluencia no sigue el mismo ritmo que la ideación y la producción de lenguaje). Los pensamientos también pueden olvidarse o quedar subdesarrollados durante la escritura debido a que el esfuerzo mecánico es muy exigente.

Las *deficiencias en la capacidad matemática,* denominadas **trastorno del cálculo** o **discalculia,** requieren una intervención temprana debido en parte a que las matemáticas implican la asimilación tanto de conocimientos procedimentales (p. ej., cálculos) como de procesos cognitivos de orden superior (p. ej., MT) (v. tabla 48.2). Hay muchas razones por las que los niños fracasan en matemáticas (v. cap. 51.1). Puede ser difícil para algunos niños aplicar las matemáticas con eficacia y de forma sistemática. Los matemáticos son capaces de desplegar capacidades conceptuales tanto verbales como perceptivas para comprender conceptos como fracciones, porcentajes, ecuaciones y proporciones. Los niños con disfunciones del lenguaje tienen dificultades con las matemáticas porque presentan problemas para comprender las explicaciones verbales de sus profesores sobre los conceptos cuantitativos y las operaciones. Es probable que se frustren a la hora de resolver problemas expresados con palabras y de procesar la amplia gama de vocabulario técnico de las matemáticas. Esta disciplina también se basa en la visualización. Los niños que tienen dificultades para elaborar y recordar imágenes visuales pueden tener problemas para adquirir habilidades matemáticas. Es posible

que tengan problemas para escribir los números correctamente, colocar los valores y procesar las formas geométricas o las fracciones. Los niños con trastornos de la FE pueden ser incapaces de centrarse en detalles finos (como los signos de las operaciones), podrían adoptar una actitud impulsiva para la resolución de los problemas, mostrar una automonitorización escasa o nula, olvidar componentes del problema o cometer errores por descuido. Cuando el sistema de memoria de un niño es deficiente, podría tener dificultades para recordar los procedimientos matemáticos adecuados y automatizar los datos matemáticos (p. ej., tablas de multiplicar). Además, los niños con dificultades en las matemáticas puedan tener **fobias** superpuestas a dicha disciplina; la ansiedad generada en torno a las matemáticas puede ser especialmente debilitante.

Problemas no académicos

La impulsividad y la falta de automonitorización eficaz de los niños con trastornos de la FE pueden causar acciones inaceptables que son involuntarias. Los niños con trastornos del neurodesarrollo pueden presentar una ansiedad excesiva por su rendimiento, tristeza o una depresión clínica, disminución de la autoestima y fatiga crónica. Algunos niños pierden la motivación. Tienden a rendirse y muestran una **incapacidad aprendida,** una sensación de que no tienen control sobre su destino. Por tanto, sienten que no necesitan esforzarse ni desarrollar objetivos de futuro. Estos niños pueden caer con facilidad en relaciones interpersonales disfuncionales, conductas perjudiciales (p. ej., delincuencia) y desarrollar trastornos de la salud mental, como trastornos del estado de ánimo (v. cap. 39) o trastorno de la conducta (v. cap. 42).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Los pediatras desempeñan un papel fundamental en la identificación y el tratamiento del niño con trastornos del neurodesarrollo o de la FE (fig. 48.1). Tienen conocimientos acerca de la historia familiar y médica y de las circunstancias socioculturales y tienen la ventaja de mantener un contacto continuo a lo largo de las visitas rutinarias. La **vigilancia** y el **cribado** favorecerán la identificación precoz de las dificultades del desarrollo conductual y preacadémicas.

Los **antecedentes familiares** de un progenitor que continúa teniendo dificultades para la lectura o la organización del tiempo o de un hermano mayor con fracaso escolar deberían aumentar el nivel de control. Los **factores de riesgo** en la historia médica, como una prematuridad extrema o afecciones médicas crónicas, también deben ser reseñados. Los niños con bajo peso al nacer o aquellos nacidos prematuramente que parece que han evitado problemas neurológicos más graves puede que manifiesten problemas académicos más adelante en su trayectoria escolar y necesitan una atención particular. Las **quejas físicas inespecíficas** o inesperados **cambios en el comportamiento** pueden ser síntomas iniciales. Las señales de advertencia pueden ser sutiles o estar ausentes, y los padres pueden tener inquietudes sobre el proceso de aprendizaje de sus hijos, pero pueden ser reacios a compartirlas con el pediatra a menos que se les solicite, como completar **cuestionarios de detección del desarrollo estandarizados** o preguntas directas sobre posibles inquietudes. Debe existir un umbral bajo para iniciar un cribado más exhaustivo del rendimiento escolar y la evaluación de estos niños si existen «señales de alarma».

La revisión de los **boletines de calificación escolar** puede aportar información muy útil. Además de los patrones de evaluación en las diversas áreas de habilidades académicas, también es importante revisar las calificaciones del comportamiento en clase y los hábitos de trabajo. La administración en grupo de **test estandarizados** proporcionaría más información, aunque se requiere su interpretación porque unas puntuaciones bajas podrían ser debidas a un trastorno del aprendizaje, a un TDAH, ansiedad, falta de motivación o alguna combinación de los anteriores. De forma inversa, una discrepancia entre las puntuaciones superiores a la media en las pruebas estandarizadas y un insatisfactorio rendimiento en clase podrían ser un indicador de problemas motivacionales o de ajuste. Las dificultades relacionadas con los **deberes** pueden proporcionar más información sobre las habilidades ejecutivas, académicas y de comportamiento.

Deben ser descartados posibles problemas médicos subyacentes o asociados. Cualquier sospecha de una dificultad sensorial debería justificar la derivación para **estudios de visión o audición.** Debería considerarse la influencia de problemas médicos crónicos o de efectos adversos potenciales de fármacos. Cada vez se reconoce más que la **privación de sueño** contribuye a tener dificultades académicas, especialmente en primaria y secundaria. El **abuso de sustancias** debe siempre tenerse en consideración también, especialmente en el adolescente con buen rendimiento académico que comienza a deteriorarse con rapidez.

El facultativo debería estar alerta sobre características físicas dismórficas, anomalías congénitas menores o agrupaciones de hallazgos físicos (p. ej., alteraciones cardiacas y palatinas en el síndrome velocardiofacial) y debería realizar una exploración neurológica detallada, que comprenda una valoración de la capacidad motora fina y gruesa y de cualquier movimiento involuntario o signos neurológicos menores. Las exploraciones especiales (p. ej., *microarrays* genéticos para la detección de deleciones-duplicaciones, electroencefalograma, RM) no están siempre indicadas en ausencia de hallazgos médicos específicos o antecedentes familiares. Las medidas de la función cerebral, como la RM funcional, ofrecen el conocimiento de posibles áreas de trastornos del neurodesarrollo, aunque continúan siendo en gran medida herramientas de investigación primarias.

Los primeros signos de los trastornos de la FE también pueden ser sutiles y fácilmente pueden pasarse por alto o malinterpretarse. La investigación informal puede incluir preguntas sobre cómo los niños completan el trabajo escolar o las tareas, en qué grado son organizados o desorganizados, cuánta orientación necesitan, si piensan en los problemas o responden y reaccionan demasiado rápido, qué circunstancias afectan su capacidad de emplear sus FE, si comienzan con facilidad tareas y actividades, y cómo planean, manejan sus pertenencias y controlan sus emociones.

Los pediatras que estén interesados en realizar una evaluación adicional antes de la derivación o que trabajen en áreas donde los recursos de pruebas psicológicas sean limitados pueden utilizar escalas de evaluación estandarizadas e inventarios o pruebas breves administradas individualmente para limitar los diagnósticos potenciales y guiar los próximos pasos de diagnóstico y tratamiento. Estas herramientas completadas por los padres, los profesores y el niño (si es lo suficientemente mayor) pueden proporcionar información sobre las emociones y el comportamiento, el desempeño académico y rasgos asociados con trastornos específicos del neurodesarrollo (v. cap. 32). Los instrumentos de cribado, como la *Pediatric Symptoms Checklist,* y los cuestionarios sobre conducta, como la *Child Behavior Checklist* (CBCL) y el *Behavior Assessment System for Children, segunda edición* (BASC-2), son de utilidad en la evaluación. Otros instrumentos más especialmente enfocados en trastornos académicos, como el *Learning Disabilities Diagnostic Inventory,* pueden ser completados por el profesor del niño y revelar hasta qué punto los patrones de habilidades en un área en particular (p. ej., lectura, escritura) son coherentes con aquellos de individuos que tienen una discapacidad conocida de aprendizaje.

Las FE se pueden evaluar más a fondo mediante instrumentos como el *Behavior Rating Inventory of Executive Function, segunda edición* (BRIEF2), que proporciona una amplia medida de los comportamientos en la vida real que están estrechamente relacionados con el funcionamiento ejecutivo de niños entre 5 y 18 años. Un inventario de calificación alternativa de FE en niños es el *Comprehensive Executive Function Inventory* (CEFI). Las pruebas que se pueden administrar directamente para medir el funcionamiento intelectual incluyen el cuestionario *Kaufman Brief Intelligence Test, segunda edición* (KBIT-2) y el *Peabody Picture Vocabulary Test, cuarta edición* (PPVT 4; evaluación del vocabulario receptivo). Una prueba relativamente breve de habilidades académicas es el *Wide Range Achievement Test 4* (WRAT4). Debe reconocerse que se trata de pruebas de nivel medio que pueden proporcionar estimaciones descriptivas de la función, pero no son diagnósticas.

Los niños que tienen dificultades académicas tienen derecho a evaluaciones en la escuela. Dichas evaluaciones están garantizadas en Estados Unidos bajo la Ley Pública 101-476, **Individuals with Disabilities Education Act (IDEA).** Un tipo de evaluación cada vez más común respaldado por IDEA se conoce como un modelo de **respuesta a la intervención (RtI)** (v. cap. 51.1). En este modelo, los estudiantes que luchan con habilidades académicas reciben inicialmente instrucciones basadas en la investigación. Si un niño no responde a estas instrucciones, una evaluación individualizada es realizada por un equipo multidisciplinario. Los niños con disfunción de la atención y otros trastornos pueden acceder a plazas de educación especial en las clases habituales de acuerdo con la sección 504 del Rehabilitation Act de 1973 **(plan 504).**

Los pediatras deben a asesorar y apoyar a los padres con respecto a los pasos que hay que dar para solicitar evaluaciones por parte de la escuela. Las evaluaciones multidisciplinarias se centran principalmente en determinar si el estudiante cumple los criterios de elegibilidad para beneficiarse de los servicios de educación especial y de un **plan educativo individualizado (PEI).** Evaluaciones independientes pueden proporcionar segundas opiniones fuera del ámbito escolar, y los pediatras pueden participar en este tipo de estudios extraescolares. El equipo multidisciplinar debe incluir un psicólogo preferiblemente especializado en diagnósticos educacionales que pueda realizar un análisis detallado de las habilidades y subhabilidades académicas que detecte con precisión las insuficiencias que aparecen en los procesos de lectura, deletreo, escritura y matemáticas. Otros profesionales deben participar, según sea necesario, como logopedas,

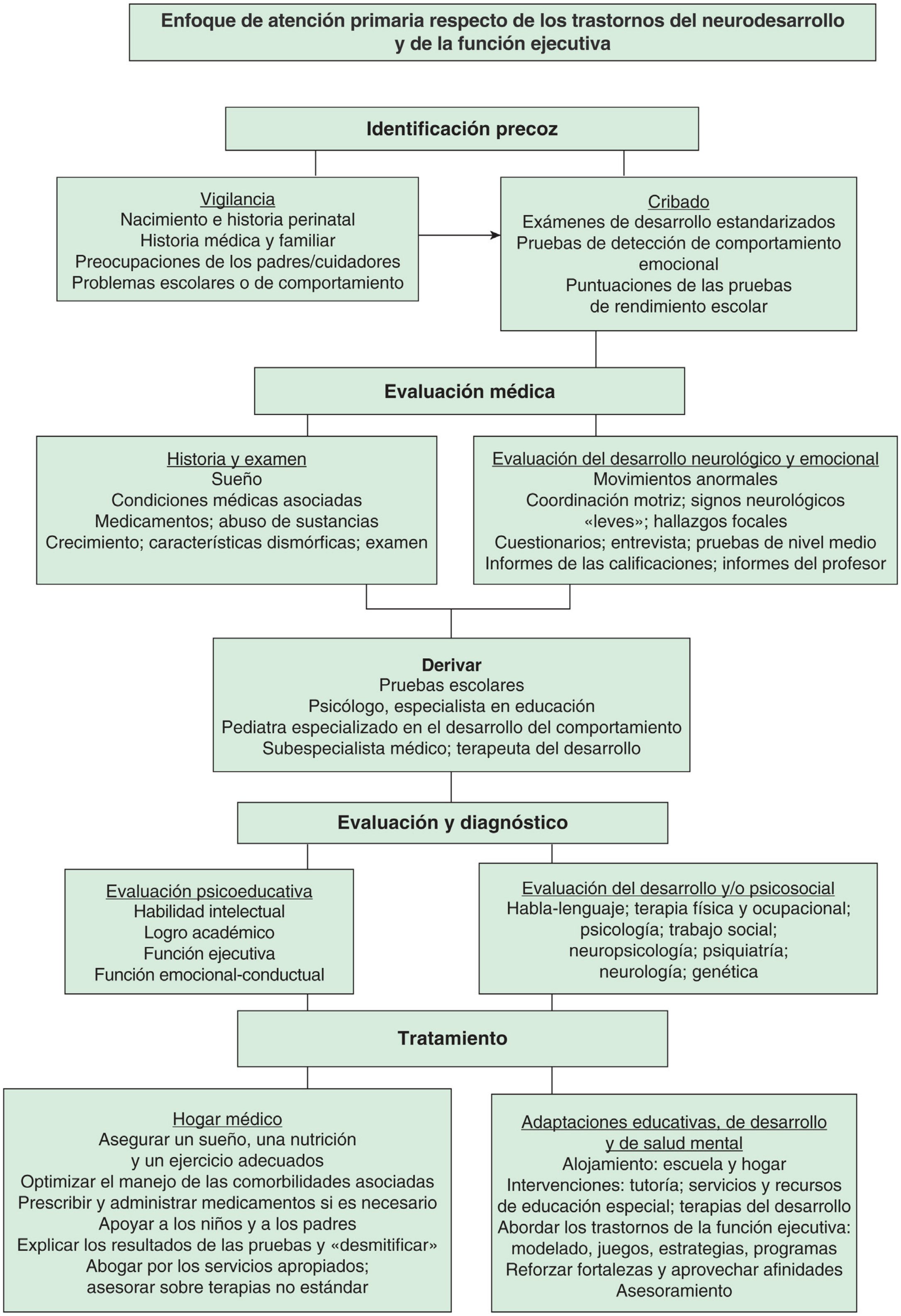

Fig. 48.1 Enfoque de atención primaria respecto de los trastornos del neurodesarrollo y de la función ejecutiva.

terapistas ocupacionales y trabajadores sociales. El especialista en salud mental puede resultar útil para detectar los problemas de origen familiar o los trastornos psiquiátricos que puedan estar complicando o agravando los trastornos del neurodesarrollo.

En algunos casos, está justificado un examen más profundo del **estado neurocognitivo** de un niño. Esto es particularmente necesario para los niños que presentan dificultades de desarrollo o cognitivas en presencia de una afección médica (p. ej., epilepsia, lesión cerebral traumática, cánceres infantiles/tumores cerebrales, afecciones genéticas). Una **evaluación neuropsicológica** consiste en la evaluación integral para entender las funciones del cerebro a través de dominios. Los datos neuropsicológicos a menudo se analizan junto con otras pruebas, como la RM, para buscar evidencias en cualquier área de dificultad (p. ej., deficiencias de la memoria asociadas con anomalías del lóbulo temporal). Los neuropsicólogos también pueden

proporcionar una evaluación más a fondo de FE. La evaluación de la FE generalmente se completa en un entorno de examen utilizando herramientas específicamente diseñadas para identificar cualquier debilidad en estas funciones. Aunque actualmente hay pocas herramientas disponibles para evaluar la FE en niños en edad preescolar, la evaluación de los niños en edad escolar está mejor establecida. Los problemas con la FE deben evaluarse a través de medidas y en diferentes entornos, particularmente dentro del contexto de las demandas diarias del niño.

TRATAMIENTO

Además de abordar cualquier problema médico subyacente o asociado, el pediatra puede desempeñar un papel importante como **consultor y defensor** de la supervisión y monitorización de la implementación de un plan integral de manejo multidisciplinario para niños con trastornos del neurodesarrollo. La mayoría de los niños requieren varias de las siguientes intervenciones.

Explicación clara

Muchos niños con trastornos del neurodesarrollo comprenden poco o nada del origen o la naturaleza de sus problemas de aprendizaje. Una vez que se ha realizado una valoración descriptiva adecuada, se debe explicar al niño la naturaleza de la disfunción a la vez que se comentan sus aptitudes más destacadas. Esta explicación debe ofrecerse con un lenguaje no técnico, transmitiendo una sensación de optimismo y el deseo de servir de apoyo y ser útil.

Estrategias de compensación (acomodaciones)

Numerosas técnicas pueden permitir que un niño compense sus trastornos del neurodesarrollo. Estas estrategias de compensación se utilizan habitualmente en las clases normales. Algunos ejemplos consisten en usar una calculadora para resolver problemas matemáticos, escribir los trabajos con un procesador de texto, presentar trabajos orales en lugar de escritos, resolver menos problemas de matemáticas, sentarse cerca del profesor para reducir la distracción, presentar de modo visual problemas matemáticos resueltos correctamente y realizar las pruebas de aptitud estandarizadas sin límite de tiempo. Estas estrategias no curan los trastornos del neurodesarrollo, pero minimizan sus repercusiones académicas y no académicas y pueden proporcionar la base de unos logros académicos más exitosos.

Tratamiento de los trastornos del neurodesarrollo

En el domicilio y la escuela se pueden emplear intervenciones para fortalecer los débiles lazos de las habilidades de aprendizaje. Los especialistas en lectura, los tutores de matemáticas y otros profesionales pueden utilizar los datos del diagnóstico para seleccionar técnicas que fomenten las aptitudes del neurodesarrollo del estudiante para intentar mejorar su capacidad de descifrar, escribir o realizar cálculos matemáticos. No es necesario que este **refuerzo** se centre exclusivamente en áreas académicas específicas. Muchos estudiantes precisan ayuda para adquirir habilidades de estudio, estrategias cognitivas y hábitos de organización productivos.

La identificación precoz es fundamental para que se puedan introducir las intervenciones instructivas adecuadas, con el fin de minimizar los efectos a largo plazo de los trastornos académicos. Sin embargo, cualquier intervención debe tener un respaldo empírico (p. ej., se ha demostrado que la intervención de lectura con base fonológica mejora de forma significativa las habilidades lectoras en los niños de edad escolar, y algunos estudios han demostrado modificaciones de regiones cerebrales que son esenciales para la fluencia lectora después de esta intervención). Esta corrección puede tener lugar en un aula didáctica o un centro de aprendizaje del colegio y suele limitarse a los niños que cumplen los criterios educativos de necesidad de recursos educativos especiales, como ya se ha descrito.

Entre las intervenciones que pueden ponerse en marcha en el hogar de los niños están las actividades para ayudar a la automatización de subhabilidades, como las operaciones aritméticas o la formación de letras, o bien la utilización de programas de lectura basados en la fonología.

Tratamiento de los trastornos de la función ejecutiva

Las intervenciones para fortalecer la FE se pueden implementar durante la infancia, pero son más efectivas si se inician a una edad temprana. Los niños en edad preescolar primero experimentan la FE por medio de **modelos, límites y reglas** observados y establecidos por sus padres/cuidadores, y este comportamiento modelado debe ser gradualmente «internalizado» por el niño. Se ha demostrado que el **juego** temprano es efectivo en la promoción de habilidades ejecutivas en niños más pequeños con juegos como el escondite (MT); juegos de palmas con las manos (MT y CI); sigue al líder, Simón dice, el corro de la patata (autocontrol); actividades de imitación (atención y control de impulsos); juegos de emparejamiento y clasificación (organización y atención), y juego imaginario (atención, MT, CI, autocontrol, flexibilidad cognitiva).

En los niños en edad escolar es crucial establecer **rutinas cognitivas y conductuales** consistentes que fomenten y maximicen la resolución de problemas y el rendimiento independientes y orientados a objetivos a través de mecanismos que incluyen la modificación del entorno del niño, el modelado y la orientación con el niño, y estrategias de refuerzo positivo. Las intervenciones deben promover la **generalización** (enseñar rutinas ejecutivas en el contexto de un problema, no como una habilidad separada) y deben pasar de lo externo a lo interno (del «apoyo externo» con modelo activo y directivo a un «proceso interno»). Una intervención podría proceder desde el modelado externo de rutinas de resolución de problemas de varios pasos y orientación externa al desarrollo e implementación de rutinas cotidianas, hasta la práctica de la aplicación y el uso de rutinas en situaciones cotidianas, hasta un desvanecimiento gradual del soporte externo y la generación interna y el uso de habilidades ejecutivas. Dichos enfoques deberían hacer que el niño sea parte de la planificación de la intervención, deberían evitar las etiquetas, recompensar el esfuerzo y no los resultados, hacer que las intervenciones sean positivas y apoyar al niño responsable de sus esfuerzos. Los estudios han demostrado consistentemente que una combinación de medicamentos y tratamientos conductuales son más efectivos, aunque falta evidencia de la eficacia a largo plazo. Es importante que cualquier plan de tratamiento dirigido a reforzar la atención y el funcionamiento ejecutivo también incluya intervenciones para el abordaje de los déficits específicos asociados con cualquier comorbilidad.

Además de los **abordajes conductuales,** se ha demostrado que los programas de entrenamiento computarizados fortalecen las habilidades de la MT en niños que usan un modelo de juego de ordenador. Se han comunicado mejoras generalizas y duraderas de la MT. También se han evidenciado resultados positivos en los **programas del aula escolar** basados en el currículo, como *Tools of the Mind* o Herramientas de la Mente (Herramientas) y *Promoting Alternative Thinking Strategies* o Estrategias de Promoción Alternativa de Pensamiento (PATHS). Otro abordaje prometedor en la intervención de la FE incluye el **ejercicio aeróbico,** que ha mostrado mejorar las FE a través de la estimulación en la corteza prefrontal. Las **artes marciales** como el taekwondo, que hacen hincapié en la disciplina y la autorregulación, han demostrado mejorías que se generalizan en muchos aspectos de las FE y la atención (p. ej., manteniendo la atención). Los enfoques que utilizan **técnicas de *mindfulness*** (atención plena) también están ganando protagonismo. Las **intervenciones parentales** formales también han demostrado una fuerte evidencia de efectividad. Cuatro programas que tienen el mayor soporte empírico son *Triple P, Parent-Child Interaction Therapy* (PCIT)*, Incredible Years* y *New Forest Parenting Programme*.

La tabla 48.3 resume las intervenciones para centrarse en los componentes específicos de la FE. Aunque las intervenciones pueden enfocarse en cada componente por separado, el éxito estará determinado por cómo los tratamientos consigan integrarse en los entornos y generalizarse a otras áreas de función. Siempre que sea posible, se recomienda trabajar con más de una FE simultáneamente como un medio de intervenir y construir sobre habilidades previamente dominadas.

Terapia del desarrollo

Los logopedas suelen ofrecer intervenciones para jóvenes con diversas formas de discapacidad del lenguaje. Los terapeutas ocupacionales se centran en habilidades sensoromotoras, incluidas las habilidades motoras de estudiantes con problemas de escritura, y los fisioterapeutas tratan una incoordinación motora gruesa.

Modificaciones curriculares

Muchos niños con trastornos del neurodesarrollo precisan que se modifique su programa de estudios escolar para tener éxito, en especial a medida que van progresando en la enseñanza secundaria. Puede ser necesario seleccionar las materias en los estudiantes con deficiencias de la memoria, de modo que no tengan que acumular una carga excesiva de memorización en ningún semestre. El momento para aprender un idioma extranjero, la selección de los estudios matemáticos y la elección de las asignaturas de ciencias son cuestiones fundamentales para muchos de estos adolescentes con problemas.

Tabla 48.3 Categorías de funciones ejecutivas: síntomas de presentación, disfunción sugerida e intervenciones potenciales

SÍNTOMA O QUEJA DE PRESENTACIÓN	ÁREA DE DISFUNCIÓN SOSPECHOSA	POSIBLES INTERVENCIONES EN EL «MUNDO REAL»
Actuar antes de pensar Interrupciones Escaso control comportamental y/o emocional	Desinhibición/impulsividad	Aumente la estructura en el entorno para establecer límites a los problemas de inhibición Haga que el comportamiento y las expectativas del trabajo sean claros y explícitos; revíselos con el niño Ponga reglas a la vista; señálelas cuando el niño rompa una regla Enseñe técnicas de retraso de respuesta (p. ej., contar hasta 10 antes de actuar)
No poder seguir instrucciones de varios pasos Olvidadizo	Memoria de trabajo	Repita las instrucciones tantas veces como sea necesario Dé instrucciones claras y concisas Ofrezca referencias concretas
Dificultad para iniciar tareas Carece de iniciativa/motivación Tiene problemas con el desarrollo de ideas/estrategias	Iniciación	Aumente la estructura de las tareas Establezca y confíe en la rutina Divida las tareas en pasos más pequeños y manejables. Coloque al niño con su compañero o grupo para modelar y cuidar a sus compañeros
No planifica con antelación Utiliza un enfoque de ensayo-error	Planificación	Practique con tareas de solo unos pocos pasos primero Enseñe diagramas de flujo simples como una herramienta de planificación Practique con tareas de planificación (p. ej., laberintos) Pídale al niño que verbalice el plan antes de comenzar a trabajar Pídale al niño que verbalice el segundo plan si el primero no funciona Pídale al niño que verbalice las posibles consecuencias de las acciones antes de comenzar Revise los incidentes de mala planificación/anticipación con el niño
El trabajo/sus pertenencias son un «desastre» Resolución aleatoria/al azar de problemas Procrastinar/no acabar tareas	Organización	Aumente la organización del aula y las actividades para servir como modelo y ayudar al niño a comprender la estructura de la nueva información Presente el marco de referencia de la nueva información que se aprenderá desde el principio y revíselo nuevamente al final de una lección Comience con tareas de solo unos pocos pasos y aumente gradualmente
Se queda «atascado» Problemas en la transición No se adapta al cambio	Flexibilidad/cambio	Aumente la rutina al día Haga el horario claro y público Avise de cualquier cambio en el horario Dé una «advertencia de 2 min» de tiempo para cambiar Realice cambios de una tarea a la siguiente o de un tema a otro de forma clara y explícita El cambio puede ser un problema de inhibición, así que aplique estrategias para problemas de inhibición

Refuerzo de las aptitudes

En los niños con disfunciones hay que identificar con claridad y explotar a fondo sus afinidades, potencial y talentos. Tan importante es reforzar las aptitudes como intentar paliar las deficiencias. Las habilidades deportivas, las inclinaciones artísticas, el talento creativo y las aptitudes para la mecánica se encuentran entre los activos potenciales de algunos estudiantes que obtienen resultados académicos deficientes. Los padres y el personal escolar deben crear oportunidades para que estos niños construyan su futuro sobre estos activos y obtengan respeto y elogio por sus esfuerzos. El desarrollo adecuado de estos activos personales puede, en última instancia, tener implicaciones en la transición a la edad adulta y en la selección de una profesión o una carrera universitaria.

Asesoramiento individual y familiar

Cuando las dificultades del aprendizaje se complican con problemas familiares o trastornos psiquiátricos identificables, puede estar indicada la **psicoterapia.** Los profesionales de la salud mental pueden ofrecer tratamientos a largo o corto plazo. En estas intervenciones puede participar solamente el niño o toda la familia. La terapia cognitivo-conductista es especialmente efectiva para los trastornos del ánimo y la ansiedad. Es esencial que el terapeuta conozca a fondo la naturaleza de los trastornos del neurodesarrollo que afectan al niño.

Terapias no estandarizadas

Se han propuesto diversos métodos para tratar los trastornos del neurodesarrollo cuya eficacia tiene poca o ninguna base científica. En esta lista figuran las intervenciones dietéticas (vitaminas, eliminación de aditivos alimentarios o de alérgenos potenciales), los programas neuromotores o las medicaciones dirigidas a la disfunción vestibular, los ejercicios oculares, los filtros, las lentes tintadas y otros dispositivos tecnológicos. Se debe advertir a los padres de la excesiva demanda de tiempo y recursos económicos que suelen conllevar estos remedios. En muchos casos es difícil distinguir los efectos beneficiosos inespecíficos del aumento del apoyo y la atención prestada al niño de los supuestos efectos que produce la intervención.

Medicación

Los psicofármacos son útiles para aligerar la carga que suponen algunos de los trastornos del neurodesarrollo. A menudo, los **estimulantes** han sido utilizados en el tratamiento de los niños con déficit de atención. Aunque la mayoría de los niños con déficits de atención tienen otras disfunciones asociadas, como trastornos del lenguaje, problemas de memoria, discapacidades motoras o habilidades sociales deficientes, ciertos fármacos, como el metilfenidato, la dextroanfetamina, la lisdexanfetamina y las sales mixtas de anfetamina, tanto como otros no estimulantes como los **agonistas α_2-adrenérgicos** y la **atomoxetina,** son tratamientos auxiliares importantes porque parecen ayudar a algunos niños a centrar su atención de forma más selectiva y a controlar su impulsividad. Cuando la depresión o una ansiedad excesiva son componentes significativos del cuadro clínico, los **antidepresivos** o los **ansiolíticos** resultan útiles. Otros fármacos pueden mejorar el control conductual (v. cap. 33). Los niños que reciben medicación deben realizar visitas periódicas de seguimiento en las que se efectúan una anamnesis de los efectos secundarios, una revisión de los cuestionarios sobre conducta actuales, una exploración física completa y las modificaciones pertinentes de la dosis del fármaco. Se recomienda establecer interrupciones periódicas del fármaco para determinar si la medicación sigue siendo necesaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 49

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

David K. Urion

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia y una de las enfermedades crónicas que afectan a los niños en edad escolar, es uno de los trastornos más extensamente estudiados del neurodesarrollo en la infancia. El TDAH se caracteriza por inatención, que incluye una distraibilidad aumentada y dificultad para mantener la atención, un control deficiente de los impulsos y una disminución de la capacidad de autoinhibición, así como hiperactividad e inquietud motoras (tabla 49.1 y fig. 49.1). Las definiciones varían según los países (tabla 49.2). Los niños con este trastorno suelen presentar bajo rendimiento académico, problemas en las relaciones interpersonales con familiares y compañeros y una baja autoestima. El TDAH coexiste con frecuencia con otros trastornos emocionales, conductuales, del lenguaje y del aprendizaje (tabla 49.3). La evidencia científica sugiere que en muchas personas el trastorno puede continuar con diferentes manifestaciones durante el ciclo de la vida y conlleva un desempleo y un subempleo significativos, disfunción social y riesgo aumentado de conductas antisociales (p. ej., abuso de sustancias), dificultad para mantener relaciones, problemas con la ley, muerte por suicidio y, si no es tratado, por accidentes (figs. 49.2 y 49.3).

ETIOLOGÍA

No existe un único que factor que determine la expresión del TDAH, el TDAH puede ser la vía final común de una variedad de procesos complejos del desarrollo cerebral. En las madres de niños con TDAH es más probable que se presenten complicaciones en el parto, como toxemia, parto prolongado o parto complicado. El uso materno de drogas ha sido identificado como un factor de riesgo en el desarrollo del TDAH. El tabaquismo materno, el alcoholismo durante el embarazo y la exposición al plomo o al mercurio pre- o posnatal se relacionan frecuentemente con el déficit de atención asociado al desarrollo del TDAH, pero menos claramente con la hiperactividad. Los colorantes y los conservantes alimentarios se han asociado de manera poco consistente con el aumento de la hiperactividad en niños con TDAH.

En el TDAH existe un gran componente genético. Los estudios genéticos han revelado principalmente dos genes candidatos, el gen del transportador de la dopamina *(DAT1)* y una forma particular del gen del receptor 4 de la dopamina *(DRD4),* en la aparición del TDAH. Otros genes adicionales que pueden contribuir son: *DOCK2,* asociado con la inversión pericéntrica 46N inv(3)(p14:q21) implicada en la regulación de citocinas; un gen de intercambio sodio-hidrógeno, y *DRD5, SLC6A3, DBH, SNAP25, SLC6A4* y *HTR1B.*

Se han observado alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro de los niños con TDAH. Entre estas alteraciones se encuentran los trastornos en la regulación de los circuitos subcorticales frontales, volúmenes corticales pequeños en esta región, la reducción generalizada de volumen por todo el cerebro y alteraciones del cerebelo, particularmente de elementos de la línea media/vermianos (v. Patogenia). Las lesiones cerebrales también aumentan

Tabla 49.1 Criterios diagnósticos de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) del DSM-5

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por 1) y/o 2):
  1. **Inatención:** Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:
     a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (p. ej., se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión)
     b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas
     c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente
     d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (y no se debe a un comportamiento oposicionista o falta de comprensión de las instrucciones)
     e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades
     f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar realizar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (p. ej., tareas escolares, quehaceres domésticos)
     g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (p. ej., juguetes, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos)
     h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos
     i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas
  2. **Hiperactividad e impulsividad:** seis (o más) de los siguientes síntomas de falta de atención se han mantenido durante, al menos, 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas/laborales:
     a. Con frecuencia juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento
     b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (p. ej., se levanta en la clase)
     c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado (en adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto)
     d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas
     e. Con frecuencia está «ocupado», «actuando como si «lo impulsara un motor»
     f. Con frecuencia habla excesivamente
     g. Impulsividad
     h. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta
     i. Con frecuencia le es difícil esperar su turno
     j. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (p. ej., se mete en las conversaciones o juegos)

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (p. ej., en casa, en la escuela o en el trabajo) y se documentan de forma independiente

D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias)

CÓDIGO BASADO EN EL TIPO

314.01 Trastorno por déficit de atención/hiperactividad, presentación combinada: si se cumplen el criterio A1 y el criterio A2 durante los últimos 6 meses durante los últimos 6 meses

314.00 Trastorno por déficit de atención/hiperactividad, presentación predominante con falta de atención: si se cumple el criterio A1, pero no se cumple el criterio A2 durante los últimos 6 meses

314.01 Trastorno por déficit de atención/hiperactividad, presentación predominante hiperactiva-impulsiva: si se cumple el criterio A2 y no se cumple el criterio A1 durante los últimos 6 meses

Especificar:

Leve: Pocos o ningún síntoma están presentes más que los necesarios para el diagnóstico, y los síntomas solo producen deterioro mínimo del funcionamiento social o laboral

Moderado: síntomas o deterioros funcionales presentes entre «leve» y «grave»

Grave: Presencia de muchos síntomas aparte de los necesarios para el diagnóstico o de varios síntomas particularmente graves, o los síntomas producen deterioro notable del funcionamiento social o laboral

De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, 2000, and Fifth Edition, (2013). American Psychiatric Association.

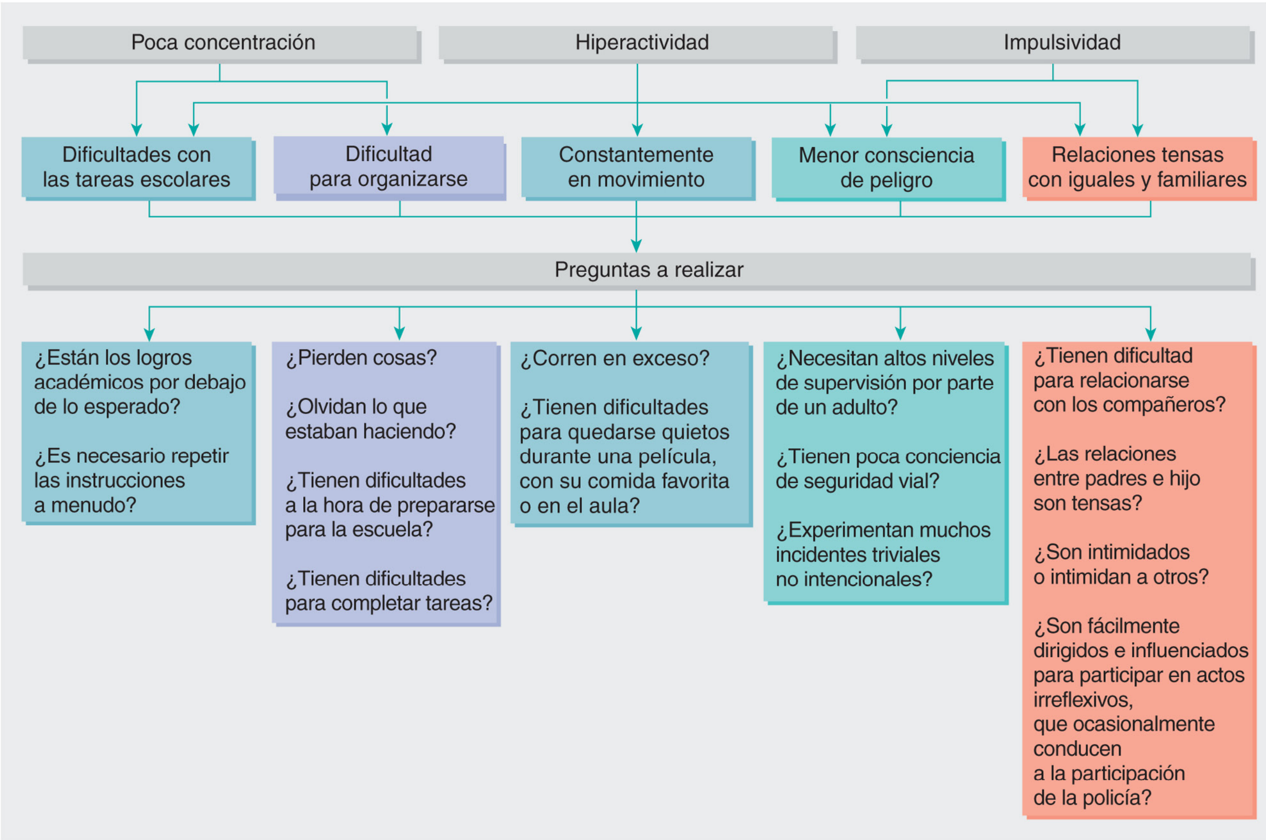

Fig. 49.1 Cómo evaluar a los niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *(De Verkuijl N, Perkins M, Fazel M: Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder,* BMJ *350:h2168, 2015, Fig 2, p 146.)*

Tabla 49.2 Diferencias entre los criterios europeos y los estadounidenses para el TDAH y el THC

TDAH DSM-5	THC CIE-10
SÍNTOMAS	
Uno o ambos de los siguientes: Al menos 6 de 9 síntomas de inatención Al menos 6 de 9 síntomas de impulsividad o hiperactividad	Todos los siguientes: Al menos 6 de 8 síntomas de inatención Al menos 3 de 5 síntomas de hiperactividad Al menos 1 de 4 síntomas de impulsividad
GENERALIZACIÓN	
Algunas alteraciones debidas a los síntomas están presentes en >1 contexto	Los criterios se satisfacen en >1 contexto

CIE-10, Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición; DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,* quinta edición; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; THC, trastorno hipercinético.

De Biederman J, Faraone S: Attention-deficit hyperactivity disorder, *Lancet* 366:237-248, 2005.

el riesgo de TDAH. Por ejemplo, se ha comunicado que el 20% de los niños con lesiones cerebrales traumáticas graves presentan síntomas sustanciales de impulsividad y falta de atención. Sin embargo, el TDAH también puede aumentar el riesgo de lesión cerebral traumática cerebral.

Los factores estresantes familiares psicosociales también pueden exacerbar los síntomas del TDAH, como la pobreza, la exposición a la violencia y la desnutrición o malnutrición.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia del TDAH a nivel mundial han encontrado que afecta al 5-10% de los niños en edad escolar, aunque la tasa de prevalencia varía considerablemente en cada país, quizá debido en parte a las diferentes muestras y técnicas de estudio. La tasa puede ser más elevada si

Tabla 49.3 Diagnóstico diferencial del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

FACTORES PSICOSOCIALES
Respuesta al abuso sexual o al maltrato físico
Respuesta a prácticas de crianza inadecuadas
Respuesta a psicopatologías en los progenitores
Respuesta a la aculturación
Respuesta a un ambiente escolar inadecuado
DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS CON CONDUCTAS TDAH
Síndrome del cromosoma X frágil
Síndrome alcohólico fetal
Trastornos generalizados del desarrollo
Trastorno obsesivo-compulsivo
Síndrome de Tourette
Trastorno de ajuste con conducta y emociones mixtas
TRASTORNOS MÉDICOS Y NEUROLÓGICOS
Enfermedades tiroideas (incluida la resistencia general a la hormona tiroidea)
Envenenamiento con metales pesados (incluido el plomo)
Efectos adversos de medicaciones
Efectos del abuso de sustancias
Déficits sensoriales (audición y visión)
Trastornos del procesamiento auditivo y visual
Trastorno neurodegenerativo; especialmente, leucodistrofias
Traumatismo craneal
Trastorno postencefalítico

Nota: los trastornos coexistentes con una posible presentación de TDAH son el trastorno negativista desafiante, los trastornos de ansiedad, los trastornos conductuales, los trastornos depresivos, los trastornos del aprendizaje y los trastornos del lenguaje. La presencia de uno o más síntomas de estos trastornos puede corresponder al espectro de una conducta normal, mientras que varios de estos síntomas pueden ser problemáticos, pero no llegar a cumplir todos los criterios del trastorno.

De Reiff MI, Stein MT: Attention-deficit/hyperactivity disorder evaluation and diagnosis: a practical approach in office practice, *Pediatr Clin North Am* 50:1019-1048, 2003. Adaptada de Reiff MI: Attention-deficit/hyperactivity disorders. En Bergman AB, editor: *20 Common problems in pediatrics*, New York, 2001, McGraw-Hill, p. 273.

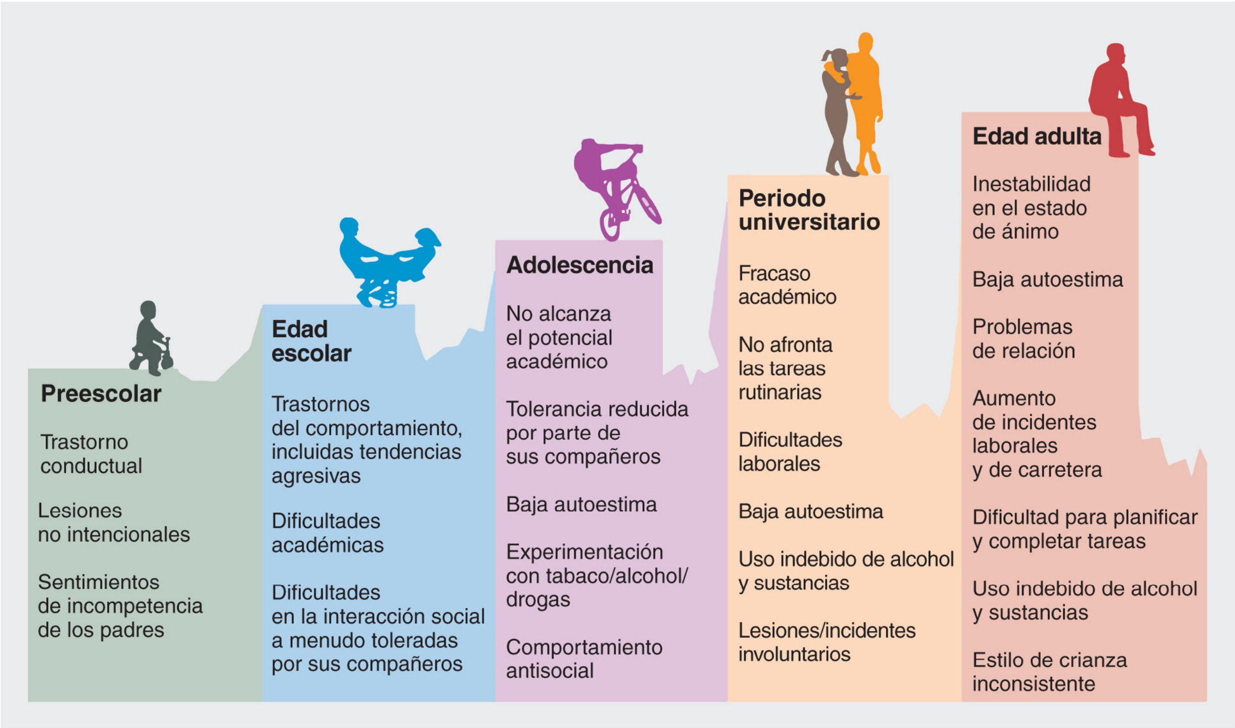

Fig. 49.2 Posibles repercusiones en el desarrollo de los pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *(De Verkuijl N, Perkins M, Fazel M: Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder,* BMJ *350:h2168, 2015, Fig 1, p 145.)*

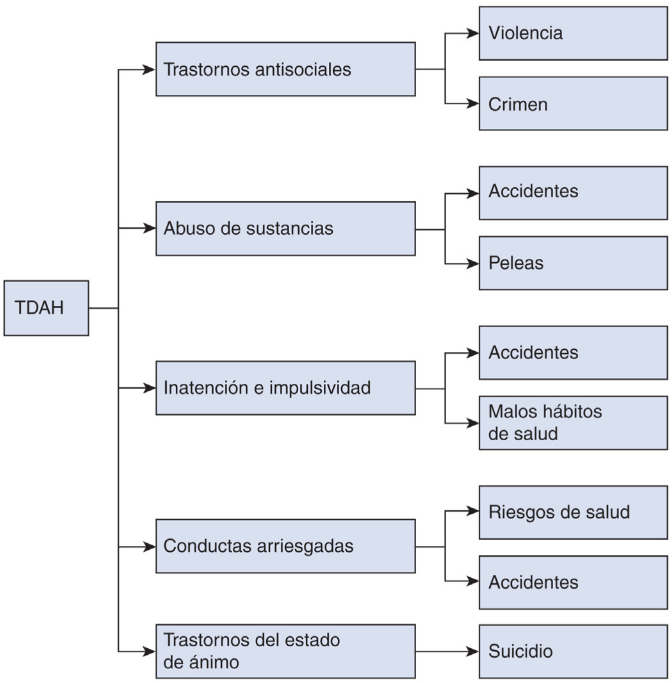

Fig. 49.3 Formas de muerte prematura en personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *(De Faraone SV: Attention deficit hyperactivity disorder and premature death,* Lancet *385:2132–2133, 2015.)*

se consideran los síntomas (falta de atención, impulsividad, hiperactividad) en ausencia de alteración funcional. La prevalencia en las muestras de adolescentes es del 2-6%. Alrededor del 2% de los adultos cumplen criterios de TDAH. El TDAH suele infradiagnosticarse en los niños y adolescentes. Los jóvenes con TDAH a menudo están infratratados respecto a las dosis adecuadas y necesarias de fármacos. Muchos niños con TDAH también presentan enfermedades psiquiátricas asociadas, como el trastorno negativista desafiante, trastornos conductuales, alteraciones del aprendizaje y trastornos de ansiedad. La incidencia de TDAH parece aumentada en niños con trastornos neurológicos como la epilepsia, la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa (v. tabla 49.3).

PATOGENIA

Los estudios cerebrales mediante RM de los niños con TDAH revelan una reducción o incluso la pérdida de la asimetría hemisférica cerebral normal, así como menores volúmenes cerebrales de estructuras específicas, como la corteza prefrontal y los ganglios basales. Los niños con TDAH presentan una reducción de aproximadamente un 5-10% de estas estructuras cerebrales. Los hallazgos de la RM indican una disminución del flujo sanguíneo en el estriado. Los datos de la RM funcional sugieren déficits en la dispersión de redes funcionales para la atención selectiva y mantenida en el TDAH que incluyen el estriado, las regiones prefrontales, el lóbulo parietal y el lóbulo temporal. La corteza prefrontal y los ganglios basales son ricos en receptores de dopamina. Este conocimiento, junto con los datos acerca de los mecanismos de acción dopaminérgicos del tratamiento médico del TDAH, ha conducido a la **hipótesis de la dopamina,** que postula que las alteraciones del sistema dopaminérgico pueden estar relacionadas con el comienzo del TDAH. La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa también apoya la hipótesis de la dopamina al identificar bajos niveles de actividad dopaminérgica en adultos con TDAH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) para el diagnóstico del TDAH se produjo fundamentalmente en ensayos de campo realizados con niños de 5 a 12 años (v. tabla 49.1 y fig. 49.1). El DSM-5 ha ampliado notablemente la edad de inicio de los síntomas de TDAH, y estudios que utilizan este amplio criterio han demostrado una buena correlación con los datos de los estudios basados en los criterios del DSM-IV. Los criterios actuales del DSM-5 estipulan que la conducta debe ser inadecuada para el nivel de desarrollo del niño (considerablemente diferente a la de otros niños de la misma edad y nivel de desarrollo), debe comenzar antes de los 12 años, debe estar presente durante al menos 6 meses, debe estar presente en dos o más contextos y documentada como tal por dos observadores independientes y no debe ser secundaria a otro trastorno. El DSM-5 identifica tres subtipos de presentación. La presentación de tipo **inatención** es una de las más comunes

en mujeres y se asocia con una tasa relativamente alta de internalización de los síntomas (ansiedad y bajo estado de ánimo). Los otros dos subtipos de presentación, el **impulsivo-hiperactivo** y el **combinado,** se diagnostican con mayor frecuencia en hombres (v. fig. 49.1).

Las manifestaciones clínicas del TDAH pueden cambiar con la edad (v. fig. 49.2). Los síntomas pueden variar desde la agitación motora y las conductas agresivas y disgregadas, que son comunes en los niños en edad preescolar, a los síntomas de desorganización, distraibilidad e inatención, más típicos en adolescentes mayores y adultos. El TDAH es a menudo difícil de diagnosticar en los preescolares, en los que la distraibilidad y la inatención a menudo son consideradas partes del desarrollo durante este periodo.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de TDAH se efectúa principalmente a partir de datos clínicos después de una evaluación exhaustiva, una historia clínica meticulosa, una entrevista clínica que identifique o descarte otras causas o factores contribuyentes, la cumplimentación de escalas de valoración conductual por observadores distintos de al menos dos contextos (p. ej., profesor y padre), la exploración física y las pruebas de laboratorio necesarias o indicadas en función de la anamnesis y/o la exploración física. Es esencial obtener y evaluar sistemáticamente información proveniente de diversas fuentes, como el niño, los progenitores, los profesores, los médicos y, cuando sea apropiado, de otros cuidadores, durante el curso tanto del diagnóstico como del manejo subsiguiente.

Entrevista e historia clínicas

La entrevista clínica permite concluir si los síntomas cumplen los criterios diagnósticos del TDAH. Durante la entrevista el médico debe obtener información relativa a la historia de los problemas actuales, la salud y el desarrollo general del niño, y los antecedentes familiares y sociales. La entrevista debe hacer hincapié en los factores que pueden afectar al desarrollo o la integridad del sistema nervioso central, o bien revelar la presencia de enfermedades crónicas, déficits sensoriales, trastornos del sueño o la utilización de fármacos que afectan al funcionamiento del niño. Los factores sociales disgregadores, como problemas familiares, factores estresantes situacionales, malos tratos o abandono, pueden dar lugar a conductas hiperactivas o ansiosas. Los antecedentes familiares de parientes de primer grado con TDAH, trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, problemas de aprendizaje, trastorno antisocial o consumo de alcohol o sustancias pueden indicar un mayor riesgo de TDAH y de otros trastornos concurrentes.

Escalas de valoración conductual

Las escalas de valoración conductual son útiles para averiguar la magnitud y el grado de generalización de los síntomas, pero no son suficientes por sí solas para hacer un diagnóstico de TDAH. Hay varias escalas de valoración conductual estandarizadas que obtienen buenos resultados para diferenciar a los niños con TDAH de los controles. Entre estas escalas se encuentran la *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale,* las *Conner Rating Scales* (para el progenitor y el profesor), la *ADHD Rating Scale 5*, la *Swanson, Nolan and Pelham Checklist* (SNAP) y la *ADD-H: Comprehensive Teacher Rating Scale* (ACTeRS). Otras evaluaciones de amplio espectro, como la *Achenbach Child Behavior Checklist* (CBCL) o la *Behavioral Assessment Scale for Children* (BASC) son útiles especialmente cuando el niño sufre problemas coexistentes en otras áreas (ansiedad, depresión, problemas de conducta). Algunas de ellas, como la BASC, incluyen una escala de validación que ayuda a determinar la fiabilidad de la valoración del niño realizada por un observador.

Exploración física y pruebas de laboratorio

No se dispone de pruebas de laboratorio estándar para la identificación del TDAH en los niños. La presencia de hipertensión arterial, ataxia, somnolencia o una enfermedad tiroidea debe conllevar evaluaciones diagnósticas neurológicas y endocrinológicas adicionales. Los defectos en los movimientos y la coordinación motora fina y otros signos neurológicos motores sutiles (repiqueteo de dedos, movimientos alternantes, prueba dedo-nariz, saltar a la comba, seguir un laberinto, cortar papel) son frecuentes, pero no lo suficientemente específicos para contribuir al diagnóstico del TDAH. El clínico también debe identificar cualquier posible problema de visión o audición. Asimismo, se debe considerar realizar pruebas para descartar la presencia de concentraciones elevadas de plomo en los niños que presenten algunos o todos los criterios diagnósticos en caso de que estos niños hayan estado expuestos a factores ambientales de riesgo (infravivienda, pintura antigua, proximidad a una carretera con depósito de plomo en la capa superior del suelo debido a los tubos de escape de automóviles años atrás). La conducta en el contexto de un laboratorio estructurado puede no reflejar la conducta habitual del niño en el domicilio o el colegio. Por tanto, las tareas de atención computarizadas y la valoración electroencefalográfica no son necesarias para establecer el diagnóstico y, en comparación con el patrón oro clínico, pueden presentar falsos positivos y falsos negativos. Del mismo modo, la conducta observada en la consulta médica no es suficiente para confirmar o descartar un diagnóstico de TDAH.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades crónicas como cefaleas migrañosas, crisis de ausencia, asma, alergias, trastornos hematológicos, diabetes y cáncer infantil afectan hasta al 20% de los niños de Estados Unidos y deterioran su atención y rendimiento escolar debido a la propia enfermedad o a los fármacos empleados para tratar o controlar el trastorno subyacente (antiasmáticos, corticoesteroides, anticomiciales, antihistamínicos) (v. tabla 49.3). En los niños mayores y los adolescentes el **consumo de sustancias** puede originar un deterioro del rendimiento académico y una conducta inatenta (v. cap. 140).

Los **trastornos del sueño,** incluidos los secundarios a la obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores por unas amígdalas y unas adenoides de gran tamaño, provocan con frecuencia síntomas conductuales y emocionales que pueden semejar o exacerbar el TDAH (v. cap. 31). Los movimientos periódicos de extremidades/síndrome de piernas inquietas se han asociado a síntomas de falta de atención, y debería preguntarse al respecto durante la anamnesis. Los trastornos conductuales y emocionales también originan patrones de sueño alterados.

La depresión y los trastornos de ansiedad pueden causar muchos de los mismos síntomas que aparecen en el TDAH (inatención, inquietud, incapacidad de centrar la atención y de concentrarse en el trabajo, mala organización, olvidos), pero también pueden estar presentes como enfermedades concurrentes (v. caps. 38 y 39). El trastorno obsesivo-compulsivo puede remedar el TDAH, especialmente cuando los pensamientos, los impulsos o las imágenes recurrentes y persistentes son intrusos e interfieren en las actividades diarias normales. Los trastornos adaptativos secundarios a factores estresantes vitales importantes (muerte de un familiar próximo, divorcio de los progenitores, violencia familiar, consumo de sustancias por parte de los progenitores, mudanza) o los trastornos de la relación paternofilial en los que surgen conflictos acerca de la disciplina, hay malos tratos y/o abandono manifiesto del niño o sobreprotección, pueden dar lugar a síntomas similares a los del TDAH.

Aunque se cree que el TDAH obedece a un deterioro principal de la atención, el control de los impulsos y la actividad motora, también existe una elevada prevalencia de otros trastornos psiquiátricos (v. tabla 49.3). El 15-25% de los niños con TDAH también sufren problemas de aprendizaje, un 30-35% presentan trastornos del lenguaje, el 15-20% padecen trastornos del estado de ánimo y un 20-25% tienen trastornos de ansiedad. Los niños a los que se les ha diagnosticado TDAH también pueden presentar de forma concurrente trastornos del sueño, déficit de memoria y disminución de las habilidades motoras.

TRATAMIENTO

Tratamientos psicosociales

Una vez que se ha sido confirmado el diagnóstico de TDAH, se debe explicar a los progenitores y al niño cómo puede afectar el TDAH al aprendizaje, la conducta, la autoestima, las habilidades sociales y el funcionamiento familiar. El clínico debe establecer objetivos en la familia con la intención de mejorar las relaciones interpersonales del niño, desarrollar habilidades para el estudio y disminuir las conductas disgregadoras. Los grupos de apoyo a los padres con un soporte profesional apropiado para estos grupos pueden ser de una gran ayuda.

Tratamientos conductistas

Los tratamientos basados en el entrenamiento conductual a menudo precisan 8-12 sesiones. El objetivo de este tratamiento consiste en que el clínico identifique las conductas diana específicas que alteran la vida diaria del niño (conductas disgregadoras, dificultades para terminar los deberes, saltarse las reglas de la casa o el colegio) y que el niño trabaje para mejorar progresivamente sus habilidades en estas áreas. El clínico debe guiar a los progenitores y a los profesores para que establezcan unas expectativas apropiadas, implementando recompensas para fomentar las conductas deseadas y consecuencias para desalentar las conductas indeseadas. En los ensayos comparativos a corto plazo la administración de estimulantes ha resultado ser más eficaz que los tratamientos conductuales empleados de modo aislado en la mejoría de los síntomas principales del TDAH. Las intervenciones conductuales presentan una eficacia modesta en la mejoría de los síntomas principales de TDAH y se consideran el tratamiento de primera línea en

niños en edad preescolar con TDAH. Además, el tratamiento conductual puede ser muy útil en los niños con ansiedad, enfermedades concurrentes complejas, factores estresantes familiares, y cuando se asocian con tratamiento médico.

Medicación

Los fármacos más utilizados en el manejo del TDAH son los agonistas dopaminérgicos presinápticos, denominados habitualmente **psicoestimulantes,** entre los que se encuentran el metilfenidato, el dexmetilfenidato, las anfetaminas y varias preparaciones de anfetamina y dextroanfetamina. Todos los principales tipos de fármacos estimulantes se comercializan en formas de duración prolongada, que se administran una vez al día, lo que facilita el cumplimiento terapéutico y una cobertura durante un periodo de tiempo más largo (v. tabla 49.3). Cuando se comienza con un tratamiento estimulante, el clínico puede elegir un compuesto basado en metilfenidato o en metanfetamina. Si se emplea el metilfenidato a dosis diferentes, aproximadamente el 25% de los pacientes presentarán una respuesta óptima con una dosis diaria baja (<0,5 mg/kg/día para el metilfenidato, <0,25 mg/kg/día para las anfetaminas), el 25% con una dosis media (0,5-1 mg/kg/día para el metilfenidato, 0,25-0,5 mg/kg/día para las anfetaminas) y el 25% con dosis altas (1-1,5 mg/kg/día para el metilfenidato, 0,5-0,75 mg/kg/día para las anfetaminas); otro 25% no responderá al tratamiento o presentará efectos adversos, lo que dificultará que el tratamiento sea aceptado por la familia (v. tabla 33.2 para obtener más información sobre las dosis).

El médico debe aumentar la dosis según la tolerancia (manteniendo los efectos adversos en un nivel mínimo o nulo) a lo largo de las primeras 4 semanas hasta lograr el máximo beneficio. Si esta estrategia no consigue resultados satisfactorios o si los efectos adversos impiden nuevos ajustes de la dosis a pesar de la persistencia de los síntomas, el clínico deberá utilizar un tipo alternativo de estimulante que no haya sido empleado con anterioridad. Si el metilfenidato es ineficaz, se debe cambiar a un derivado de anfetamina. Si con el segundo estimulante no se consiguen resultados satisfactorios, el clínico puede elegir la administración de *atomoxetina,* un inhibidor de la recaptación noradrenérgica que ha sido aprobado en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del TDAH en niños, adolescentes y adultos. El tratamiento con atomoxetina debe iniciarse en dosis de 0,3 mg/kg/día y regularse a lo largo de 1-3 semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 1,2-1,4 mg/kg/día. La dosis debe fraccionarse en dos tomas al día. La dosis única diaria parece asociarse con mayor frecuencia a un fracaso del tratamiento. La *guanfacina* de larga duración y la *clonidina* cuentan también con la aprobación de la FDA para el tratamiento del TDAH (v. cap. 33). Estas medicaciones pueden servir para tratar tics motores y vocales, por lo que puede ser una elección razonable en un niño con un trastorno de tics comórbido. Los medicamentos para tratar el TDAH no aumentan la incidencia de tics en niños predispuestos a un trastorno de tics. En el pasado los antidepresivos tricíclicos (ATC) se usaban para tratar el TDAH, pero actualmente los ATC rara vez se usan por el riesgo de muerte súbita, particularmente si se toma una sobredosis.

El clínico debe considerar el control meticuloso de la medicación como un componente necesario del tratamiento de los niños con TDAH. Cuando los médicos prescriben medicaciones para su tratamiento, suelen utilizar dosis inferiores a las óptimas. Para que el tratamiento sea eficaz suelen necesitarse dosis algo superiores a las que suelen utilizarse en la práctica habitual. Las preparaciones de administración única diaria también son útiles para aumentar los efectos positivos y reducir los efectos adversos. Deben ofrecerse revisiones regulares para el control de la medicación (≥4 veces/año) frente a las dos revisiones anuales utilizadas a menudo en la práctica estándar comunitaria.

Se debe destacar que el tratamiento farmacológico de modo aislado puede no resultar siempre eficaz para tratar el TDAH en los niños, en especial cuando existen múltiples trastornos psiquiátricos o entornos familiares con factores estresantes ambientales. Cuando los niños no responden a la medicación, puede ser apropiado derivarles a un especialista en salud mental. La consulta con un psiquiatra, un pediatra de desarrollo conductual o un psicólogo infantil también puede resultar beneficiosa para determinar los siguientes pasos terapéuticos, como añadir otros componentes y apoyos al programa terapéutico global. Sin embargo, los datos indican que los niños que reciben un tratamiento médico esmerado, acompañado de revisiones frecuentes para el control de la medicación, dentro del contexto de una relación de apoyo educativa con el médico de atención primaria, con frecuencia experimentan mejorías en su conducta.

Los fármacos estimulantes empleados en el tratamiento del TDAH pueden asociarse con un mayor riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares, como muerte súbita por paro cardiaco, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en adultos y, raramente, en niños. En algunos de los casos notificados, el paciente presentaba un trastorno de base, como una miocardiopatía obstructiva hipertrófica, que empeoraba por el uso de fármacos simpaticomiméticos. Estas complicaciones son raras, pero aun así deben tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con estimulantes y durante su supervisión. Los niños con antecedentes personales o familiares de miocardiopatía, de arritmias o de síncope requerirán un electrocardiograma y una posible consulta de cardiología antes de prescribirles un estimulante (fig. 49.4).

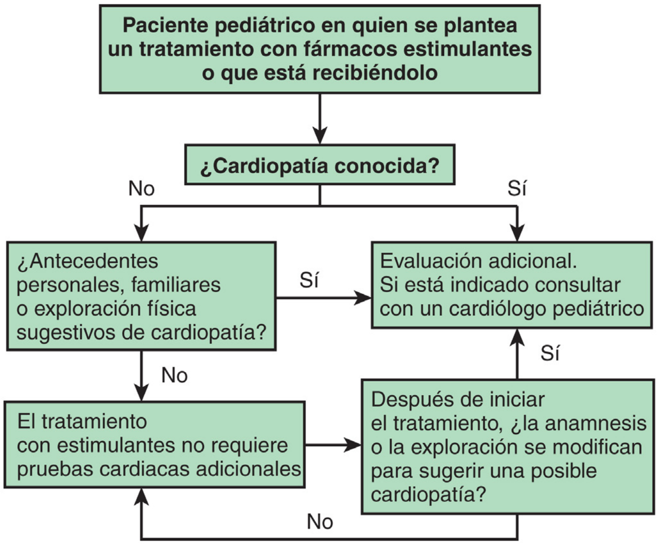

Fig. 49.4 Evaluación cardiaca de los niños y adolescentes con TDAH que reciben fármacos estimulantes o en quienes se plantea utilizarlos. *(De Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK: Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder,* Pediatrics *122:451-453, 2008.)*

PRONÓSTICO

El diagnóstico de TDAH en la infancia a menudo se acompaña de un TDAH persistente a lo largo de toda la vida. En el 60-80% de los niños afectados los síntomas persisten hasta la adolescencia y hasta el 40-60% de los adolescentes presentan síntomas en la edad adulta. En los niños diagnosticados de TDAH, la hiperactividad tiende a disminuir con el paso de los años. Sin embargo, con el paso del tiempo otros síntomas asociados al TDAH, como la inatención, la impulsividad y la desorganización, pueden tornarse más prominentes, lo que supone una carga pesada al funcionamiento de los adultos jóvenes. Sin tratamiento, los niños afectados de TDAH tienen riesgo de sufrir diversos trastornos en la vida adulta, como conductas de riesgo (actividad sexual, conductas delictivas, consumo de sustancias), fracaso escolar o dificultades para conseguir un empleo o para relacionarse. Con el tratamiento adecuado los riesgos asociados al TDAH, incluyendo las lesiones, pueden reducirse considerablemente. Parece que el tratamiento constante con medicación y terapias adyuvantes puede reducir el riesgo de una evolución adversa como, por ejemplo, el consumo de drogas.

PREVENCIÓN

La formación de los progenitores permite obtener mejorías significativas en los niños preescolares con síntomas de TDAH, y la de aquéllos con niños preescolares que tienen TDAH puede reducir la conducta negativista. En la medida en que los progenitores, profesores, médicos y legisladores apoyan los esfuerzos para lograr una detección, un diagnóstico y un tratamiento más precoces, los efectos adversos a largo plazo del TDAH sobre las vidas de los niños afectados deberían replantearse bajo la óptica de la prevención. Debido a la eficacia de los tratamientos del TDAH disponibles en la actualidad y a la evidencia bien documentada sobre los efectos a largo plazo del TDAH no tratado o con un tratamiento ineficaz sobre los niños y jóvenes, la prevención de estas consecuencias debería estar al alcance de los médicos y de los niños y familias con TDAH de quienes somos responsables.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **50**

Dislexia

Sally E. Shaywitz y Bennett A. Shaywitz

La definición más actualizada de *dislexia* está ahora codificada en la Ley Federal de Estados Unidos (First Step Act of 2018, PL: 115–391): «El término *dislexia* se define como una dificultad inesperada para la lectura en un individuo que tiene la inteligencia para poder leer mucho mejor, comúnmente causada por una dificultad en el procesamiento fonológico (la apreciación de los sonidos individuales del lenguaje hablado), que afecta la capacidad de un individuo para hablar, leer y deletrear». En los lectores normales el desarrollo de la lectura y el del coeficiente intelectual (CI) están ligados dinámicamente a lo largo del tiempo. En los lectores disléxicos, sin embargo, ocurre un desacoplamiento del desarrollo entre la lectura y el CI (fig. 50.1), en el que el rendimiento en lectura es significativamente inferior a lo que se esperaría dado el CI del individuo. La discrepancia entre el rendimiento de lectura y el CI apoya la evidencia empírica, tantas veces buscada, de la paradoja aparente entre la cognición y la lectura en personas con dislexia del desarrollo, y esta discrepancia es ahora reconocida en la definición federal estadounidense de dificultad inesperada en la lectura.

ETIOLOGÍA

La dislexia presenta una naturaleza familiar, se produce en el 50% de los niños que tienen un progenitor con dislexia, en el 50% de los hermanos de personas disléxicas y en el 50% de los progenitores de personas disléxicas. Tales observaciones han llevado naturalmente a la búsqueda de genes responsables de la dislexia, y en un momento hubo esperanza en que la heredabilidad se relacionara con un pequeño número de genes. Sin embargo, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) demostraron que hay una gran cantidad de genes involucrados, cada uno de los cuales produce un pequeño efecto. Los avances en genética han confirmado lo que sugirió el GWAS, que los rasgos complejos como la lectura son el resultado de miles de variantes genéticas, que funcionan en consonancia (v. cap. 99). Por tanto, los pediatras deben tener cuidado al recomendar a sus pacientes cualquier prueba genética que pretenda diagnosticar la dislexia en la infancia o antes de que el lenguaje y la lectura hayan surgido. Es improbable que un único gen o unos pocos genes sean capaces de identificar de forma correcta a una persona con dislexia. Por el contrario, la dislexia se explica mejor por **múltiples genes,** cada uno de los cuales contribuye en una pequeña cantidad a la expresión de la dislexia.

EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de las discapacidades del aprendizaje la dislexia es la más frecuente y la más exhaustivamente estudiada, afecta al 80% de los niños identificados con dificultades para el aprendizaje. La dislexia puede ser el trastorno neuroconductual más frecuente de los que afectan a los niños, con una prevalencia que oscila entre el 20% en muestras de población no seleccionadas y tasas mucho más bajas en muestras identificadas en el colegio. La baja tasa de prevalencia en las muestras identificadas en el colegio puede reflejar la reticencia de las escuelas a identificar la dislexia. La dislexia ocurre con igual frecuencia en niños y niñas en muestras de encuestas en las que se evalúa a *todos* los niños. A pesar de estos hallazgos bien documentados, las escuelas continúan identificando más niños que niñas, lo que probablemente refleja el comportamiento más revoltoso de los niños que llaman la atención del maestro debido a mal comportamiento, mientras que las niñas con dificultades para leer, que tienen menos probabilidades de portarse mal, también tienen menos probabilidades de ser identificadas en el colegio. La dislexia encaja en un modelo dimensional en el que la capacidad y la discapacidad de la lectura surgen a lo largo de un espectro continuo, en el que la dislexia representa el extremo inferior de una distribución normal de la capacidad para leer.

PATOGENIA

La evidencia derivada de diversas líneas de investigación indica que la dislexia refleja déficits dentro del sistema del lenguaje y, más específicamente, dentro del **componente fonológico** del sistema del lenguaje engarzado en el procesado de sonidos en el habla. Los individuos con dislexia tienen dificultad para desarrollar un conocimiento de que las palabras habladas pueden segmentarse en elementos de sonido más pequeños (fonemas), una capacidad fundamental, dado que la lectura requiere que el lector mapee o conecte los símbolos impresos con sonidos. La evidencia creciente indica que la interrupción de los mecanismos de la atención también puede desempeñar un papel importante en las dificultades para la lectura.

Las técnicas de neuroimagen funcional tanto en niños como en adultos con dislexia muestran el fracaso de los sistemas cerebrales posteriores del hemisferio izquierdo para funcionar adecuadamente durante la lectura, con un aumento de la activación de las regiones frontales, patrón que se denomina *firma neuronal de la dislexia* (fig. 50.2). Aunque la resonancia magnética funcional (fRM) demuestra constantemente diferencias entre *grupos* de disléxicos y lectores normales, la imagen cerebral no es capaz de diferenciar un caso *individual* de lector disléxico de un lector normal, por lo que no es útil para el diagnóstico de la dislexia.

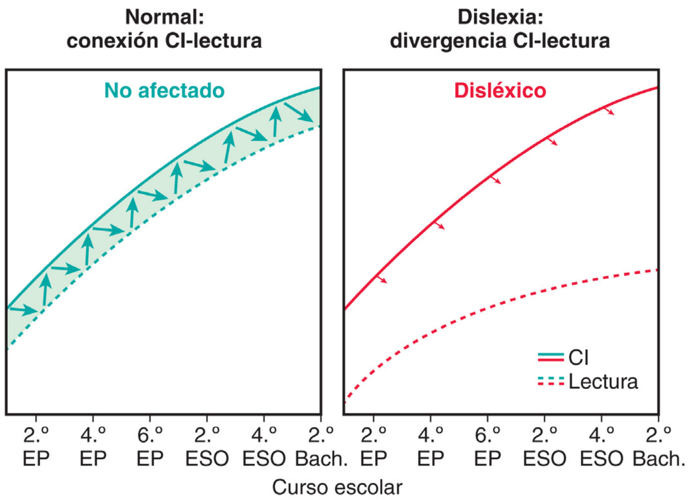

Fig. 50.1 Desacoplamiento de la lectura y el CI a lo largo del tiempo: evidencia empírica para una definición de dislexia. **Izquierda,** lectores normales, el desarrollo de la lectura y el del CI están conectados dinámicamente a lo largo del tiempo. **Derecha,** al contrario, son lectores disléxicos en los que el desarrollo de la lectura y el del CI están disociados, por lo que uno no influye sobre el otro. EP, Educación Primaria; ESO, Educación Secundaria Obligatoria; Bach., Bachillerato. *(Datos adaptados de Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM, et al: Uncoupling of reading and IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia,* Psychol Sci *21(1):93-101, 2010.)*

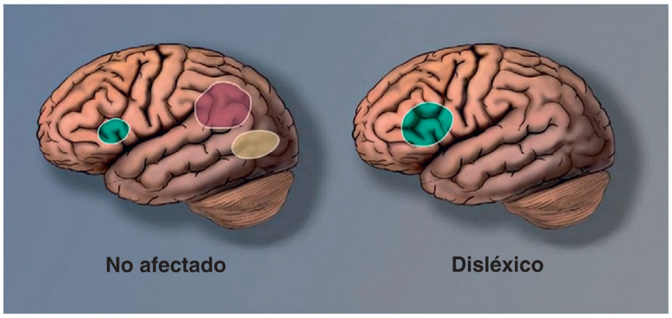

Fig. 50.2 Una firma neuronal de la dislexia. El lado *izquierdo* de la figura muestra esquemáticamente los sistemas cerebrales del hemisferio izquierdo en lectores normales (no afectados). Los tres sistemas para la lectura consisten en un sistema anterior en la región de la circunvolución frontal inferior (área de Broca), que sirve para la articulación y el análisis de las palabras, y de dos sistemas posteriores, uno en la región parietotemporal que sirve para el análisis de las palabras y otro en la región occipitotemporal (el área de formación de las palabras) que sirve para la identificación rápida, automática, fluida de las palabras. En los lectores disléxicos (lado *derecho* de la figura) los dos sistemas posteriores funcionan ineficientemente y parecen estar infraactivados. Este patrón de infraactivación de los sistemas posteriores de la lectura es conocido como la firma neuronal de la dislexia. *(Adaptada de Shaywitz S:* Overcoming dyslexia: a new and complete science-based program for reading problems at any level. *New York, 2003, Alfred A. Knopf. Copyright 2003 por S. Shaywitz. Adaptada con autorización.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con dislexia presentan problemas tanto en el lenguaje hablado como en el escrito, lo que refleja las escasas aptitudes fonológicas subyacentes. Las dificultades con el lenguaje hablado suelen manifestarse como pronunciaciones incorrectas, falta de elocuencia, un habla poco fluida con muchas pausas o dubitativa e interjecciones audibles, dificultades para encontrar las palabras, con necesidad de tiempo para ofrecer una respuesta oral y una incapacidad para encontrar una respuesta verbal con rapidez cuando se les pregunta; esto refleja las dificultades *basadas en el sonido,* no de tipo semántico o basadas en el conocimiento.

Las dificultades para la decodificación y el reconocimiento de palabras varían dependiendo de la edad y el nivel de desarrollo. Los signos cardinales de dislexia observados en los niños en edad escolar y los adultos consisten en un planteamiento laborioso para la decodificación, el reconocimiento de palabras y la lectura de textos. La comprensión auditiva suele ser buena. Los niños mayores mejoran la precisión lectora a lo largo del tiempo, aunque no presentan mejorías proporcionales en cuanto a fluencia lectora, ya que siguen siendo lectores lentos. Las dificultades a la hora de deletrear reflejan típicamente las dificultades fonológicas observadas en la lectura oral. La escritura a mano también suele estar afectada.

Con frecuencia la anamnesis ayuda a identificar dificultades del lenguaje sutiles y precoces en los niños disléxicos. Los niños con factores de riesgo presentan dificultades en los juegos de rimas y en el aprendizaje de los nombres de las letras y los números durante los años de guardería y preescolar. Las valoraciones realizadas en la guardería de estas habilidades lingüísticas ayudan a identificar a los niños con riesgo de desarrollar dislexia. Aunque los niños con dislexia disfrutan y obtienen beneficios cuando se les lee, se resisten a leer en voz alta ante sus progenitores o a hacerlo de forma independiente.

La dislexia puede coexistir con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (v. cap. 49); esta comorbilidad se ha documentado tanto en muestras derivadas (40% de comorbilidad) como en muestras no derivadas (15% de comorbilidad).

DIAGNÓSTICO

Existe una gran brecha de rendimiento entre los lectores típicos y los disléxicos que es evidente ya en primero de primaria y persiste (fig. 50.3). Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia para la detección temprana y la identificación e intervención temprana en niños pequeños con riesgo de dislexia. Una potencial fuente de información altamente accesible es la opinión del profesor sobre la lectura del niño y sus habilidades relacionadas con la lectura. El profesor del niño puede realizar un cribado basado en la evidencia ya en tercero de Educación Infantil y también en los tres primeros cursos de Educación Primaria. Las respuestas de los maestros a un pequeño conjunto de preguntas (10-12 preguntas) permiten detectar a un grupo de niños que

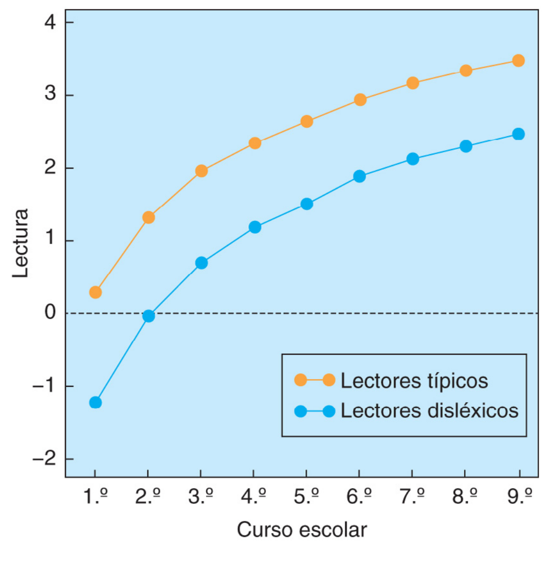

Fig. 50.3 Lectura en alumnos de los grados 1 a 9 del sistema educativo estadounidense (equivalente en España a 1.° de EP hasta 3.° de ESO) en lectores típicos y disléxicos. La diferencia en el rendimiento entre lectores típicos y lectores disléxicos es evidente desde primero de primaria y persiste hasta la adolescencia. *(Adaptada de Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM, et al: Achievement gap in reading is present as early as first grade and persists through adolescence,* J Pediatr *167:1121–1125, 2015.)*

están en riesgo de desarrollar dislexia con un alto grado de precisión. El examen lleva menos de 10 minutos, se completa en una tableta electrónica y es extremadamente eficiente y económico. Los niños que se encuentren en riesgo tendrán una evaluación adicional y, si se les diagnostica dislexia, deberían recibir una intervención basada en la evidencia.

La dislexia es un diagnóstico clínico y la anamnesis es fundamental. El clínico busca determinar a través de la anamnesis, la observación y la valoración psicométrica si hay dificultades inesperadas en la lectura (basadas en la capacidad cognitiva de la persona según su inteligencia, edad cronológica/grado, nivel educativo o situación profesional) y problemas lingüísticos asociados al nivel de procesamiento fonológico. No existe ninguna escala individual de puntuación que sea patognomónica de dislexia. El diagnóstico de dislexia debe reflejar una síntesis completa de todos los datos clínicos disponibles.

La dislexia se distingue de otros trastornos que presentan predominantemente dificultades de lectura por la naturaleza única y circunscrita del *déficit fonológico,* que no afecta a otras áreas lingüísticas o cognitivas. Se debe realizar una valoración integral para el diagnóstico de dislexia en niños que incluya pruebas de lenguaje, particularmente fonología; lectura, de palabras reales y seudopalabras; fluidez de lectura; ortografía y pruebas adicionales de capacidad intelectual. Se pueden efectuar pruebas adicionales de memoria, habilidades generales del lenguaje y matemáticas como parte de una evaluación más completa del funcionamiento cognitivo, lingüístico y académico. Algunas escuelas utilizan un enfoque de **respuesta a la intervención (RtI)** para identificar las dificultades con la lectura (v. cap. 51.1). Una vez que se ha establecido el diagnóstico, la dislexia es un diagnóstico permanente y no es preciso reconfirmarlo con nuevas evaluaciones.

Para realizar un cribado informal en la consulta, además de una anamnesis cuidadosa, el médico de atención primaria puede escuchar al niño leer en alto su propio libro de lectura escolar. El contar en la consulta con varios libros de lectura de diversos niveles sirve para este fin y elimina la necesidad de que el niño tenga que traer sus libros escolares. La **lectura oral** es un método sensible para valorar la fluidez y la precisión de la lectura. El signo más constante y revelador de la existencia de una discapacidad en la lectura en un adulto joven es la lectura y la escritura lentas y laboriosas. En un intento de leer en voz alta la mayoría de los niños y adultos con dislexia exhiben un intento esforzado para decodificar y reconocer las palabras aisladas, un abordaje en niños que se caracteriza por dudas, pronunciación incorrecta e intentos repetidos para pronunciar palabras con las que no están familiarizados. Al contrario de las dificultades que experimentan para decodificar palabras aisladas, las personas con dislexia poseen de forma característica el vocabulario, la sintaxis y otras capacidades de nivel superior implicadas en la comprensión.

Se debe destacar que la incapacidad para reconocer o medir la falta de fluidez en la lectura es quizá el error diagnóstico más frecuente en la dislexia en los niños mayores y en los adultos jóvenes. Las tareas de identificación de palabras simples no detectarán la dislexia en una persona lo suficientemente dotada como para obtener matrículas de honor en la enseñanza secundaria o graduarse en el universidad. Las pruebas que se basan en la exactitud para identificar palabras no son adecuadas para utilizarlas de modo aislado en el diagnóstico de la dislexia porque ponen poco o nada de manifiesto las *dificultades* para la lectura. Es importante reconocer que las pruebas de lectura empleadas con mayor frecuencia en los niños en edad escolar, al valorar la exactitud de la lectura, pero no su automaticidad (velocidad), pueden proporcionar datos engañosos en adolescentes y adultos jóvenes brillantes. Las pruebas esenciales son las que *controlan el tiempo;* son las más sensibles para detectar la dislexia en un adulto brillante. Existen unas pocas pruebas estandarizadas para lectores adultos jóvenes que se realizan en condiciones en las que se controla o no el tiempo; el *Nelson-Denny Reading Test* es una excepción. El *Test of Word Reading Efficiency* (TOWRE) es una herramienta útil que evalúa la lectura de palabras sencillas en condiciones cronometradas. Los resultados obtenidos en las pruebas deben compararse con los resultados obtenidos por compañeros del mismo curso educativo o con la misma formación profesional.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la dislexia requiere una perspectiva que abarque todo el ciclo vital. Al principio se centra en **solucionar** el problema de lectura. La aplicación del conocimiento acerca de la importancia de las habilidades tempranas del lenguaje y fonológicas puede dar lugar a una mejoría significativa de la precisión lectora de los niños, incluso en niños predispuestos. Según el niño madura y se introduce en el entorno más exigente de la enseñanza secundaria, el énfasis se traslada al papel importante de proporcionar adaptaciones. A partir de los trabajos del National Reading Panel se han identificado métodos y programas de intervención en la lectura basados en evidencias. Los programas eficaces de intervención aportan una formación

sistemática en cinco áreas principales: conciencia fonémica, fonética, fluidez, vocabulario y estrategias de comprensión. Estos programas también proporcionan muchas oportunidades para escribir, leer y hablar acerca de literatura.

Al tomar cada uno de los componentes del proceso de lectura de uno en uno, las intervenciones eficaces mejoran la conciencia fonémica: la capacidad para concentrarse en fonemas (sonidos del discurso) y manipularlos en las sílabas y las palabras habladas. Se ha descubierto que entre los elementos que son más eficaces para mejorar la **conciencia fonémica,** la lectura y el deletreo figuran enseñar a los niños a manipular los fonemas con letras, centrar la enseñanza en la manipulación de uno o dos tipos de fonemas en vez de en múltiples tipos y enseñar a los niños en grupos pequeños. La formación en conciencia fonémica es necesaria, pero no suficiente, para enseñar a los niños a leer. Entre los programas de intervenciones eficaces cabe citar los de enseñanza **fonética,** es decir, los que se aseguran de que el lector que está empezando comprende cómo se relacionan las letras con los sonidos (fonemas) para formar correspondencias letra-sonido y patrones de deletreo. La formación debe ser explícita y sistemática; la formación fonética aumenta el éxito del niño al aprender a leer y la formación fonética sistemática es más eficaz que la que enseña una fonética escasa o nula, de una forma poco sistemática o solo cuando surge el tema. Es importante, pero a menudo se pasa por alto, comenzar con los niños a leer el texto conectado desde el principio, de manera óptima al comienzo de la instrucción de la lectura o cerca de ella.

La **fluidez** es fundamental, porque permite el reconocimiento automático y rápido de las palabras. Aunque suele reconocerse que la fluidez es un componente importante de la habilidad lectora, se ha demostrado que es difícil de enseñar. Las intervenciones para el desarrollo del vocabulario y la comprensión lectora no están tan bien establecidas. Los métodos más efectivos para enseñar la comprensión lectora consisten en la enseñanza de vocabulario y estrategias que estimulen la interacción activa entre el lector y el texto. La ciencia emergente indica que no solo es el contenido de conocimiento del profesor, sino su habilidad para involucrar al estudiante y centrar su atención en la tarea de lectura a mano, lo que se requiere para una enseñanza eficaz.

En estudiantes de instituto, universitarios y graduados el enfoque más eficaz para tratar la dislexia es proporcionar **adaptaciones**. En la actualidad las pruebas de imagen proporcionan evidencias neurobiológicas de la necesidad de dedicar tiempo adicional a los estudiantes con dislexia; según todo esto, los universitarios con antecedentes de dislexia durante la infancia precisan un tiempo extra para las tareas de lectura y escritas, así como para los exámenes. Muchos estudiantes adolescentes y adultos han sido capaces de mejorar su precisión lectora, aunque sin lograr mejorías similares en la velocidad de lectura. Acordar un tiempo extra reconcilia la habilidad cognitiva del individuo, generalmente elevada, y la lectura lenta, de modo que el examen es una medida de la capacidad de la persona en vez de una medida de su discapacidad. Otra adaptación importante es enseñar al estudiante disléxico a escuchar los textos. Existen excelentes programas y aplicaciones que pasan de texto a voz disponibles para los sistemas Apple y Android, por ejemplo, Voice Dream Reader, Immersive Reader (en OneNote de Microsoft Office), Kurzweil Firefly, Read & Write Gold, Read: OutLoud y Natural Reader. Los programas que convierten de voz a texto también son útiles, como el popular Dragon Dictate. La opción de pasar voz a texto se encuentra disponible en muchos teléfonos inteligentes. Otras ayudas que resultan útiles son los ordenadores portátiles con correctores ortográficos, los libros grabados, el acceso a los apuntes de las clases, los servicios de tutoría, alternativas a los test de elección múltiple y una habitación independiente y tranquila para realizar los exámenes.

Además, el impacto de la dificultad fonológica primaria en la dislexia obliga a tener una consideración especial durante los exámenes orales, de modo que los estudiantes no se evalúen en función de su falta de elocuencia o dudas al hablar, sino por sus conocimientos. Por desgracia, a menudo las dudas o dificultades al hablar a la hora de encontrar las palabras se confunden erróneamente con una inseguridad respecto a los conocimientos. La mayor dificultad en la dislexia, que refleja los problemas para acceder al sistema de sonido del lenguaje hablado, provoca una gran dificultad para aprender un segundo idioma. Como resultado, es a menudo necesario una adaptación curricular con exención o exención parcial del requisito de idioma extranjero; el estudiante disléxico puede inscribirse en un curso sobre la historia o la cultura de un país extranjero.

PRONÓSTICO

La aplicación de métodos basados en la evidencia en los niños pequeños (desde el último curso de Educación Infantil hasta tercero de Educación Primaria), suministrados con la intensidad y la duración suficientes, puede producir mejorías significativas de la exactitud y, en mucho menor grado, de la fluidez de lectura. En los niños mayores y en los adultos las intervenciones se acompañan de mejoría de la exactitud, pero no de la fluidez. Las adaptaciones resultan críticas para permitir que el niño disléxico demuestre sus conocimientos. Los progenitores deben ser informados de que, con el apoyo adecuado, pueden triunfar en diversas profesiones que podrían parecer fuera de su alcance, como la medicina, el derecho, el periodismo y la escritura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **51**

Dificultades en el aprendizaje de matemáticas y escritura

51.1 Dificultades en matemáticas

Kenneth L. Grizzle

Los datos del National Center for Educational Statistics de Estados Unidos mostraron que en 2009 el 69% de los graduados de secundaria estadounidenses habían cursado álgebra 1, el 88% geometría, el 76% álgebra 2/trigonometría y el 35% precálculo. Estos porcentajes son considerablemente más altos que los de 20 años antes. Sin embargo, persisten las preocupaciones sobre el nivel limitado de alfabetización en matemáticas para niños, adolescentes y aquellos que ingresan como empleados en el mundo laboral; las malas habilidades matemáticas predicen numerosas dificultades sociales, laborales y emocionales. La necesidad de alfabetización numérica y matemática se extiende más allá del lugar de trabajo y en la vida diaria, y las debilidades en esta área pueden afectar negativamente el funcionamiento del día a día. La investigación sobre la etiología y el tratamiento de las **dificultades en matemáticas** está muy por detrás del estudio de las dificultades en lectura (v. cap. 50). Por tanto, el conocimiento necesario para identificar, tratar y minimizar el impacto de los desafíos matemáticos en el funcionamiento diario y la educación es limitado.

DEFINICIÓN DE TRASTORNO ESPECÍFICO DEL APRENDIZAJE CON DIFICULTAD EN MATEMÁTICAS

La comprensión de las dificultades de aprendizaje asociadas con las matemáticas requiere una apreciación básica de la terminología y las operaciones específicas del dominio. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) ha publicado criterios de diagnóstico para los trastornos del aprendizaje. Los tipos específicos de dificultades de aprendizaje se incluyen bajo el término amplio de **trastorno de aprendizaje específico (TAE)**. El DSM identifica las siguientes características de un TAE con un **impedimento en matemáticas:** dificultades para dominar el sentido numérico, hechos numéricos o cálculo fluido y dificultades con el razonamiento matemático. Los síntomas deben estar presentes durante un mínimo de 6 meses y persistir a pesar de las intervenciones para abordar los desafíos de aprendizaje. El **sentido numérico** se refiere a una comprensión básica de cantidad, número y operaciones y se representa como no verbal y simbólico. Los ejemplos de sentido numérico son la comprensión de que cada número es uno más o uno menos que el número anterior o el número siguiente; el conocimiento de palabras y símbolos numéricos, y la capacidad de comparar la magnitud relativa de los números y realizar cálculos aritméticos simples.

La definición del DSM-5 puede contrastarse con una **discapacidad de aprendizaje en matemáticas definida por la educación.** Se identifican dos áreas relacionadas con las matemáticas como parte de la **Individuals with Disabilities Education Act (IDEA)** estadounidense: cálculo matemático y resolución de problemas matemáticos. Operacionalmente, esto se refleja en el nivel según la edad en cálculo aritmético y matemático, problemas de palabras, interpretación de gráficas, comprensión de conceptos de dinero y tiempo, y aplicación de conceptos matemáticos para resolver problemas cuantitativos. El Gobierno federal estadounidense permite a los estados elegir la forma en que se identifica una *dificultad de aprendizaje* (DA) si el procedimiento está «basado en la investigación». En IDEA se hace referencia específicamente a que los métodos para identificar una DA son un **modelo**

de discrepancia y «el uso de un proceso basado en la respuesta del niño a la intervención científica basada en la investigación». El primero se refiere a identificar una DA basada en una pronunciada discrepancia entre el funcionamiento intelectual y el rendimiento académico. El segundo, denominado modelo de **respuesta a la intervención (RtI),** requiere que los sistemas escolares que detecten una dificultad intervengan mediante tratamientos empíricos para la dificultad identificada, supervisen de cerca el progreso y hagan los ajustes necesarios a la intervención según sea necesario. Si un niño no responde adecuadamente, un equipo multidisciplinar realiza una evaluación para desarrollar un **plan educativo individualizado (PEI).**

Es importante que los encargados de la atención primaria entiendan el proceso de RtI porque muchos estados requieren o alientan este enfoque para identificar las DA. Se puede evitar la confusión ayudando a los padres preocupados a comprender que una escuela puede revisar los registros de sus hijos, evaluar las habilidades de interés y proporcionar una intervención con un seguimiento cercano del progreso, antes de iniciar el proceso para un PEI. Las pruebas tradicionales de psicoeducación (coeficiente intelectual y rendimiento) solo se pueden completar si un niño no ha respondido bien a intervenciones específicas. El enfoque RtI es una forma valiosa y empíricamente apoyada para abordar e identificar una posible DA, pero muy diferente de un enfoque médico para el diagnóstico y el tratamiento.

Terminología

El término **discalculia,** a menudo utilizado en medicina e investigación, pero rara vez utilizado por educadores, está reservado para niños con un TAE en matemáticas cuando hay un patrón de déficit en el aprendizaje de datos aritméticos y cálculos precisos y fluidos. El término **dificultad en el aprendizaje matemático (DAM)** se usa genéricamente aquí, limitando el uso del término discalculia a niños con habilidades deficientes en el cálculo matemático. También se hace una distinción entre los niños con DAM y aquellos con **bajo rendimiento (BR) en matemáticas;** en ambos grupos se ha centrado una considerable investigación. Aunque no se incluye en ninguna de las definiciones anteriores, la investigación sobre los déficits matemáticos generalmente requiere que las personas identificadas con DAM tengan puntuaciones de rendimiento matemático por debajo del percentil 10 en varios niveles. Estos niños comienzan mal en matemáticas y continúan con un bajo rendimiento entre los cursos, a pesar de las intervenciones. Los estudiantes de matemáticas de BR constantemente obtienen puntuaciones por debajo del percentil 25 en las pruebas de rendimiento de matemáticas en todos los campos, pero muestran habilidades matemáticas típicas en el nivel inicial.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia

Dependiendo de cómo se defina y evalúe la DAM, la prevalencia varía. Según los hallazgos de múltiples estudios, aproximadamente el 7% de los niños mostrarán un perfil DAM antes de graduarse de la escuela secundaria. Un 10% adicional de estudiantes serán identificados como BR. Debido a que la investigación en el área generalmente requiere que las personas muestren dificultades durante años consecutivos, las estimaciones de prevalencia son más bajas que el límite del percentil 10 para ser identificado como DAM o el límite del percentil 25 para ser identificado como BR. No es inusual que los niños obtengan puntuaciones inferiores al criterio un año y superiores en los años siguientes. Estos niños no muestran los mismos déficits cognitivos asociados con una DAM. A diferencia de la dislexia, los niños corren un mayor riesgo de experimentar DAM. Esto se deriva de la investigación epidemiológica en Estados Unidos (riesgo relativo, 1,6-2,2:1) y en varios países europeos.

Factores de riesgo

Genética

La heredabilidad de las capacidades matemáticas se estima en aproximadamente 0,5. La heredabilidad o influencia genética en las habilidades matemáticas es uniforme a lo largo del aprendizaje de las matemáticas, desde habilidades matemáticas altas hasta habilidades matemáticas bajas. Esta investigación enfatiza que, aunque las habilidades matemáticas se aprenden a lo largo del tiempo, la estabilidad del rendimiento matemático es el resultado de influencias genéticas. La heredabilidad matemática parece ser el producto de múltiples marcadores genéticos, cada uno de los cuales tiene un pequeño efecto.

Afecciones médicas/genéticas

Numerosos síndromes genéticos están asociados con problemas matemáticos. Aunque la mayoría de los niños con **síndrome del cromosoma X frágil** tienen una *discapacidad intelectual* (DI), aproximadamente el 50% de las niñas con la afección no. De los que no tienen una DI, el 75% o más tienen dificultades con las matemáticas al final de tercero de primaria y ya están obteniendo calificaciones por debajo del promedio en matemáticas en tercero de Educación Infantil y primero de Educación Primaria. Para las niñas con DAM con X frágil, la memoria de trabajo deficiente parece desempeñar un papel importante. La frecuencia de DAM en niñas con **síndrome de Turner (ST)** es la misma que se encuentra en niñas con síndrome del cromosoma X frágil. Un hallazgo constante es que las niñas con ST completan cálculos matemáticos a una velocidad significativamente más lenta que los estudiantes en desarrollo. Aunque las niñas con ST tienen habilidades de cálculo deficientes, su capacidad para completar problemas matemáticos que no requieren un cálculo explícito es similar a la de sus pares. El porcentaje de niños que padecen el **síndrome de deleción 22q11.2** (22q11.2ds) con DAM no está claro. Los niños más pequeños con esta afección genética (6-10 años de edad) mostraron un sentido numérico y habilidades de cálculo similares a los de los niños sin ese trastorno, pero una resolución de problemas matemáticos más débil. Los niños mayores con 22q11.2ds mostraron una velocidad más lenta en su procesamiento numérico general y de sus cálculos, pero se mantuvo la exactitud del resultado. Se han encontrado habilidades de contaje más débiles en este grupo de niños, lo que sugiere un procesamiento visuoespacial débil. Los niños con **mielomeningocele** corren un mayor riesgo de dificultades matemáticas que sus compañeros no afectados. Casi el 30% de estos niños tienen DAM sin un trastorno de aprendizaje diagnosticado adicional, y más del 50% tienen trastornos de aprendizaje de matemáticas y lectura. Si bien los déficits son más pronunciados en la velocidad del cálculo matemático y el cálculo escrito.

Comorbilidades

Se estima que un 30-70% de las personas con DAM también tendrán dificultades con la lectura. Esto es especialmente importante porque los niños con DAM tienen menos probabilidades de ser derivados para asistencia e intervención educativa adicional que los estudiantes con problemas de lectura. Desafortunadamente, los niños identificados con ambas dificultades de aprendizaje tienen unos resultados más pobres en las medidas psicosociales y académicas que los niños con DAM solo. Tener una DAM coloca a un niño en mayor riesgo no solo de otras dificultades de aprendizaje, sino también de trastornos psiquiátricos, incluidos el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno desafiante oposicionista, trastornos de conducta, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno depresivo mayor. Se ha descubierto que en las personas con DAM aumentan el aislamiento social y las dificultades para desarrollar las relaciones sociales en general.

CAUSAS DE DIFICULTADES EN EL APRENDIZAJE DE LAS MATEMÁTICAS

Existe consenso en que las personas con DAM son un grupo heterogéneo, con múltiples y variados déficits que influyen en sus dificultades de aprendizaje. La investigación sobre las causas de la DAM se ha centrado en procesos matemáticos específicos y amplios déficits cognitivos, con la apreciación de que estos dos factores no siempre son independientes.

Proceso cognitivo general

Inteligencia

La inteligencia afecta al aprendizaje, pero, si el funcionamiento intelectual fuera el principal impulsor del bajo rendimiento matemático, las habilidades matemáticas de los niños con un coeficiente intelectual bajo serían similares o peores que las de las personas con DAM. Por el contrario, los niños con DAM tienen un rendimiento matemático significativamente peor que los niños con un coeficiente intelectual bajo. Los niños con DAM tienen déficits graves en matemáticas que no se explican por su funcionamiento cognitivo. Las personas con cognición más baja pueden tener dificultades para aprender matemáticas, pero es probable que sus habilidades matemáticas sean acordes con su inteligencia.

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo se refiere a la capacidad de retener la información mientras se está usando en otros procesos mentales. La memoria de trabajo se compone de tres sistemas centrales: el ejecutivo central, el bucle fonológico relacionado con el lenguaje y el basado en la visión. El ejecutivo central coordina el funcionamiento de los otros dos sistemas. Los tres desempeñan un papel en varios aspectos del aprendizaje y en el desarrollo y aplicación de habilidades matemáticas en particular; los niños con DAM han mostrado déficits en cada área.

Velocidad de procesamiento

Las personas con DAM a menudo son más lentas para completar los problemas matemáticos que sus iguales, como resultado de su pobre capacidad para

Tabla 51.1	Recursos para padres de niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas
Let's Talk About Math. Disponible en: http://www.zerotothree.org/parenting-resources/early-math-video-series. Fecha de consulta: 2 de enero de 2017	
Mixing in Math. Disponible en: https://mixinginmath.terc.edu/aboutMiM/what_isMiM.php. Fecha de consulta: 2 de enero de 2017	
PBS Parents. Recursos matemáticos disponibles para los padres en la página web de Public Broadcasting Service. Fecha de consulta: 28 de enero de 2017: http://www.pbs.org/parents/earlymath/index.html http://www.pbs.org/parents/education/math/	
US Department of Education: *Helping your child learn mathematics.* Disponible en: https://www2.ed.gov/parents/academic/help/math/index.html. Fecha de consulta: 28 de enero de 2017	

la retención de datos más que de un déficit en la velocidad de procesamiento. Sin embargo, los niños pequeños que más tarde se identifican con una DAM al comenzar la escuela tienen una velocidad de procesamiento de números que es considerablemente más lenta que la de sus pares de la misma edad.

Procesos específicamente matemáticos

Errores de procesamiento

El tipo de errores cometidos por niños con DAM es típico de cualquier niño, la diferencia es que los niños con dificultad en el aprendizaje muestran un retraso de 2-3 años en la comprensión del concepto. Un ejemplo de un error común que un niño de primero primaria con una DAM puede cometer cuando «cuenta» es contar de menos: «6 + 2 = ?»; «6, 7» en lugar de comenzar en 6 y contar dos números adicionales. Por ejemplo, en el problema «63 − 29 = 46», el niño comete el error de restar 3 de 9. Otro error común es no disminuir el número en la columna de las decenas cuando restan: «64 − 39 = 35». Existe una falta de comprensión, tanto en las sumas como en las restas, de la propiedad conmutativa de los números y una tendencia a usar la suma repetida en lugar de recordar las operaciones. No es que los niños con DAM no desarrollen estas habilidades, es que las desarrollan mucho más tarde que sus compañeros, lo que hace que la transición a conceptos matemáticos complicados sea un reto.

Memoria de los conceptos matemáticos

En los niños con DAM se han encontrado de forma sistemática problemas a la hora de comprender los conceptos matemáticos o recuperar datos de la memoria. El hecho aislado de una dificultad en la codificación o en la capacidad de retener la información por sí sola no determina un diagnóstico de DAM. Muchos planes de estudio de matemáticas en Estados Unidos no incluyen el desarrollo de datos matemáticos como parte del proceso de instrucción, lo que hace que los niños no conozcan datos básicos.

A diferencia de la dislexia, en la cual los déficits se han aislado e identificado como causales (v. cap. 50), los factores involucrados en el desarrollo de una DAM son mucho más heterogéneos. De forma aislada ninguno de los procesos descritos anteriormente explica totalmente la DAM, aunque todos han sido implicados como problemáticos para aquellos que se enfrentan con las matemáticas.

TRATAMIENTO E INTERVENCIONES

Las intervenciones más efectivas para DAM son aquellas que incluyen instrucciones explícitas sobre la resolución de tipos específicos de problemas y que tienen lugar durante varias semanas o varios meses. La instrucción basada en habilidades es un componente crítico; la resolución general de problemas matemáticos no se trasladará a través de varias habilidades matemáticas, a menos que la habilidad sea parte de un concepto matemático más complejo. El Department of Education de Estados Unidos proporcionó unas pautas claras e integrales de intervenciones efectivas para estudiantes que luchan con las matemáticas en forma de una *guía de práctica clínica* publicada a través de What Works Clearinghouse. Este documento brinda una excelente orientación en la identificación y el tratamiento de niños con dificultades matemáticas en el sistema educativo. Aunque no está destinada al personal médico ni a los padres, la guía está disponible de forma gratuita y puede ser útil para los padres cuando hablan con los profesores sobre el aprendizaje de sus hijos. La tabla 51.1 enumera los recursos adicionales para padres preocupados por el desarrollo de las matemáticas de sus hijos pequeños.

La mayoría de los sistemas de escuelas públicas han implementado alguna forma de RtI para identificar dificultades de aprendizaje, permitiendo al médico de atención primaria alentar a los padres a regresar a la escuela en busca de una intervención para abordar la dificultad de sus hijos. Recibir servicios de educación especial en forma de PEI puede ser necesario para algunos niños. Sin embargo, el enfoque actual para identificar a los niños con problemas de aprendizaje permite que los sistemas escolares intervengan antes, cuando surgen problemas, y potencialmente eviten la necesidad de un PEI. Los pediatras con pacientes cuyos padres han recibido comentarios de la escuela con cualquiera de los factores de riesgo descritos en la tabla 51.2 deben animar a los padres a discutir un plan de intervención con el maestro del niño.

Tabla 51.2	Factores de riesgo para desarrollar dificultad en el aprendizaje de las matemáticas
El niño está en o por debajo del percentil 20 en cualquier área de matemáticas, como lo reflejan las pruebas estandarizadas o las medidas en el seguimiento de su progreso	
El profesor expresa su preocupación por la capacidad del niño para «dar el siguiente paso» en matemáticas	
Hay antecedentes familiares de dificultad en el aprendizaje de las matemáticas (esto por sí solo no iniciará una intervención)	
Los padres piensan que tienen que «volver a enseñar» conceptos matemáticos a sus hijos	

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

51.2 Dificultades con la escritura

Kenneth L. Grizzle

El *lenguaje oral* es un proceso complejo que generalmente se desarrolla en ausencia de instrucción académica. En cambio, el *lenguaje escrito* requiere una instrucción para su adquisición (lectura de palabras), comprensión (comprensión de lectura) y expresión (ortografía y composición). Desafortunadamente, a pesar de una buena pedagogía, un subconjunto de niños se enfrenta a una o varias de estas áreas. El lenguaje escrito desordenado se menciona actualmente en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5)* como un **trastorno específico del aprendizaje con dificultad en la expresión escrita** (tabla 51.3).

Se ha utilizado una amplia variedad de terminología para referirse a individuos con déficit en la escritura; este subcapítulo usa el término **dificultad en la expresión escrita (DEE)** en lugar de «trastorno de la escritura» o «trastorno de la expresión escrita». La **disgrafia** se usa a menudo para referirse a niños con problemas de escritura, a veces como sinónimo de DEE, pero, aunque están relacionadas, son distintas afecciones. La disgrafia es principalmente un déficit en la producción motora (habilidades de papel/lápiz), y la DEE es una debilidad conceptual en el desarrollo, organización y elaboración de ideas por escrito.

Los diagnósticos de DEE y disgrafia se realizan en gran medida en función de la presentación fenotípica; la ortografía, la puntuación, la gramática, la claridad y la organización son factores a tener en cuenta en las dificultades de la expresión escrita. No se ofrecen otras guías para la actuación cuando existen dificultades en estas características de la escritura. Basándose en la experiencia clínica y la investigación sobre las características de niños con alteraciones de la escritura, es de esperar una producción limitada, una organización deficiente, la repetición del contenido y una estructura de oración y ortografía deficientes, a pesar de que el niño se tome un tiempo considerable para producir una pequeña cantidad de contenido. Para aquellos que además presentan disgrafia, la legibilidad de su escritura también será pobre, a veces ilegible.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la DEE se estima en el 6,9-14,7%, con el riesgo relativo de DEE 2-2,9 veces mayor para niños que para niñas. Un estudio realizado en tres regiones geográficas de Estados Unidos encontró tasas considerablemente más altas de DEE en el medio este y el sudeste que en el oeste.

El riesgo de problemas de escritura es mucho mayor entre poblaciones seleccionadas; más del 50% de los niños con trastornos del lenguaje oral tienen DEE. La relación entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos del aprendizaje en general está bien establecida, incluidas las estimaciones de DEE en el 60% para las presentaciones combinadas y desatentas de TDAH. Debido a la importancia de la memoria

Tabla 51.3 Criterios diagnósticos del DSM-5 para trastornos del aprendizaje con dificultades en la expresión escrita

A. Dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas, evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas que han persistido por lo menos durante 6 meses, a pesar de intervenciones dirigidas a estas dificultades:
Dificultades con la expresión escrita (p. ej., hace múltiples errores gramaticales o de puntuación en una oración, organiza mal el párrafo, la expresión escrita de ideas no es clara)
B. Las aptitudes académicas afectadas están sustancialmente y en grado cuantificable por debajo de lo esperado para la edad cronológica del individuo e interfieren significativamente con el rendimiento académico o laboral, o con actividades de la vida cotidiana, que se confirman con medidas (pruebas) estandarizadas administradas individualmente y una evaluación clínica integral. En individuos de 17 y más años, la historia documentada de las dificultades del aprendizaje se puede sustituir por la evaluación estandarizada
C. Las dificultades de aprendizaje comienzan en la edad escolar, pero pueden no manifestarse totalmente hasta que las demandas de las aptitudes académicas afectadas superan las capacidades limitadas del individuo (p. ej., en exámenes cronometrados, la lectura o escritura de informes complejos y largos para una fecha límite inaplazable, tareas académicas excesivamente pesadas)
D. Las dificultades de aprendizaje no se explican mejor por discapacidades intelectuales, trastornos visuales o auditivos no corregidos, otros trastornos mentales o neurológicos, adversidad psicosocial, falta de dominio en el lenguaje de instrucción académica o directrices educativas inadecuadas

315.2 (F81.81) Con dificultad en la expresión escrita:
Corrección ortográfica
Corrección gramatical y de la puntuación
Claridad u organización de la expresión escrita

Especificar la gravedad actual:
Leve: Algunas dificultades con las aptitudes de aprendizaje en una o dos áreas académicas, pero suficientemente leves para que el individuo pueda compensarlas o funcionar bien cuando recibe una adaptación adecuada o servicios de ayuda, especialmente durante la edad escolar res
Moderado: Dificultades notables con las aptitudes de aprendizaje en una o más áreas académicas, de manera que el individuo tiene pocas probabilidades de llegar a ser competente sin algunos periodos de enseñanza intensiva y especializada durante la edad escolar. Se puede necesitar alguna adaptación o servicios de ayuda al menos durante una parte del horario en la escuela, en el lugar de trabajo o en casa para realizar las actividades de forma correcta y eficaz nte
Grave: Dificultades graves en las aptitudes de aprendizaje que afectan varias áreas académicas, de manera que el individuo tiene pocas probabilidades de aprender esas aptitudes sin enseñanza constante e intensiva individualizada y especializada durante la mayor parte de los años escolares. Incluso con diversos métodos de adaptación y servicios adecuados en casa, en la escuela o en el lugar de trabajo, el individuo puede no ser capaz de realizar con eficacia todas las actividades

Adaptada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 66–67.

de trabajo y otras funciones ejecutivas en el proceso de escritura, cualquier niño con debilidad en estas áreas probablemente encuentre difícil el proceso de escritura (v. cap. 48).

DÉFICITS DE HABILIDADES ASOCIADOS CON PROBLEMAS DE ESCRITURA

El lenguaje escrito, al igual que la lectura, se desarrolla lo largo de una trayectoria que es un continuo a medida que los niños dominan las habilidades críticas para el siguiente paso en el proceso. El dominio del control motor que permite que un niño escriba letras y secuencias de letras libera energía cognitiva para dedicarla a deletrear palabras y eventualmente encadenarlas en oraciones, párrafos y composición compleja. Al principio del desarrollo de cada habilidad individual, se requiere un esfuerzo cognitivo considerable, aunque idealmente las habilidades de bajo nivel de producción motriz, ortografía, puntuación y uso de mayúsculas (denominadas **escritura mecánica** o **escritura convencional**) se volverán gradualmente automáticas y requerirán progresivamente menos esfuerzo mental. Este esfuerzo se puede dedicar a habilidades de nivel superior, tales como planificación, organización, aplicación de conocimientos y uso de vocabulario variado. Para los niños con déficit de escritura, las dificultades pueden ocurrir en una, algunas o en todas las etapas.

Transcripción

Entre los niños de infantil y primaria, existe una amplia gama de lo que se considera «desarrollo normal» en lo que respecta a la producción de letras y ortografía. Sin embargo, la evidencia indica que los individuos con una escritura más pobre en los últimos cursos han tardado más en producir letras y escribir su nombre en segundo y tercero de Educación Infantil. También se ha descubierto que las habilidades deficientes para el deletreo y la lectura tempranas (identificación de letras y conciencia fonológica; v. cap. 50) y el lenguaje oral deficiente predicen habilidades de escritura débiles en los últimos cursos de primaria. Los niños que luchan por dominar las habilidades de **transcripción** temprana tienden a escribir lentamente o, cuando escriben a una velocidad razonable, la legibilidad de su escritura empeora. La producción en cantidad y variedad es limitada, y el uso de vocabulario de los que tienen dificultades para deletrear es a menudo pobre y se limita a palabras que pueden deletrear.

A medida que los niños avanzan hacia la escuela primaria y en adelante, surgen nuevos desafíos. Ahora se espera que dominen las habilidades de transcripción de nivel inferior, y el enfoque se centra en la aplicación de estas habilidades a la generación de textos más complejos. Además de la transcripción, este próximo paso requiere la integración de habilidades cognitivas adicionales que aún no han sido aprovechadas por los estudiantes más jóvenes.

Lenguaje oral

El lenguaje está relacionado con las habilidades de escritura, aunque esto no ocurre con el habla. Las dificultades de escritura están asociadas con déficits tanto en la expresión como en la comprensión del lenguaje oral. Las características de escritura de los niños con **trastorno específico del lenguaje (TEL)** pueden diferir de las de sus compañeros sin impedimentos desde el inicio de la vida escolar y persistir hasta la escuela secundaria (v. cap. 52). En segundo y tercero de infantil, como grupo, los niños con trastornos del lenguaje muestran una producción de letras más pobre y menor capacidad de escribir su nombre. Las faltas de ortografía y el vocabulario pobre también contribuyen a las malas habilidades de escritura. Más allá de los cursos de primaria, las narraciones escritas de los niños TEL tienden a ser evaluadas como «de menor calidad con una organización pobre» y un uso más escaso de vocabulario variado.

El lenguaje pragmático y las dificultades de lenguaje de nivel superior también tienen un impacto negativo en las habilidades de escritura. El **lenguaje pragmático** se refiere al uso social del lenguaje, que incluye, entre otros, saludar y hacer solicitudes; hacer ajustes en el lenguaje utilizado para satisfacer las necesidades de la situación o el oyente, y seguir las reglas de conversación verbalmente y no verbalmente. El **lenguaje de nivel superior** va más allá del vocabulario básico, la forma de las palabras y las habilidades gramaticales e incluye hacer inferencias, comprender y usar apropiadamente el lenguaje figurado, y hacer juicios de causa y efecto. Las debilidades en estas áreas, con o sin alteraciones en el lenguaje, pueden presentar desafíos para los estudiantes en todas las áreas académicas que requieren escritura. Por ejemplo, para la producción de una pieza analítica o narrativa, el escritor debe comprender el alcance del conocimiento de fondo del lector y, a su vez, qué información incluir y omitir, argumentar una relación de causa y efecto y usar vocabulario específico del contenido o vocabulario imaginario e interpretaciones no literales de la escritura.

Funciones ejecutivas

Escribir es un proceso complicado y, cuando se hace bien, requiere la integración efectiva de múltiples procesos. Las funciones ejecutivas (FE) son un conjunto de habilidades que incluyen planificación, resolución de problemas, monitorización y ajustes según sea necesario (v. cap. 48). Tres procesos han sido comunicados de manera constante como necesarios en el proceso de escritura: *traducción* del pensamiento en escritura, *planificación* y *revisión*. Presentar ideas, aunque sea un desafío para muchos, es el primer paso para escribir una narración (historia). Una vez que ha surgido una idea, el concepto debe desarrollarse para incluir una trama, los personajes y el argumento, y luego coordinarse en un todo que sea coherente y esté bien organizado, y fluya de principio a fin. Incluso si uno desarrolla ideas y comienza a escribirlas, se requiere *persistencia* para completar la tarea, lo que requiere autocontrol. Los escritores efectivos dependen en gran medida de las FE, y los niños con DEE luchan con este conjunto de habilidades. Los escritores con dificultades rara vez se involucran en la planificación necesaria y luchan para autocontrolarse y revisar de manera efectiva.

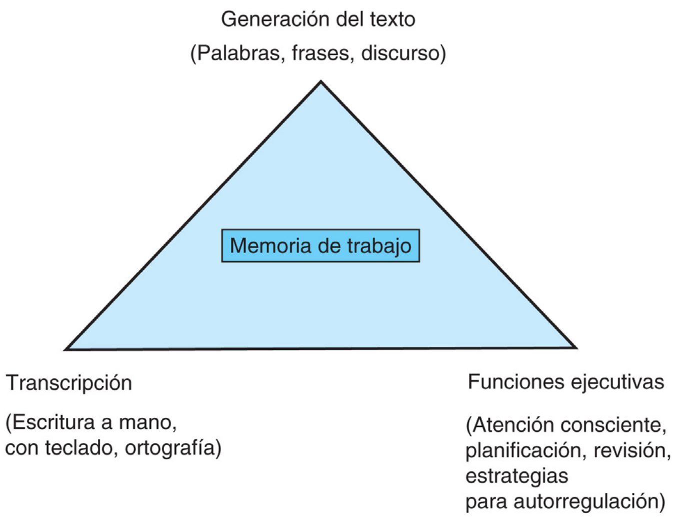

Fig. 51.1 Visión simple de la escritura. *(De Berninger VW: Preventing written expression disabilities through early and continuing assessment and intervention for handwriting and/or spelling problems: research into practice. En Swanson HL, Harris KR, Graham S, editors:* Handbook of learning disabilities, *New York, 2003, The Guilford Press.)*

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo (MT) se refiere a la capacidad de retener, manipular y almacenar información por periodos cortos. Cuanto más espacio disponible tengamos, más memoria se puede dedicar a la resolución de problemas y tareas de pensamiento. Sin embargo, hay un espacio limitado en el que se puede mantener la información y, cuanto más esfuerzo se dedique a una tarea, menos espacio estará disponible para dedicar a otras tareas. Se ha demostrado que la MT desempeña un papel importante en el proceso de escritura, porque la MT débil limita el espacio disponible. Además, cuando las habilidades de escritura que se espera que sean *automáticas* continúan requiriendo esfuerzo, se requiere una mayor memoria, quitando lo que de otro modo estaría disponible para un lenguaje de mayor nivel.

La *visión simple de la escritura* es un enfoque que integra cada una de las cuatro ideas que se acaban de describir para definir el proceso de escritura (fig. 51.1). En la base del triángulo se encuentran las funciones ejecutivas y de transcripción, que incluyen, dentro de la MT, la capacidad de producir el texto. Los déficits en cualquiera de estas áreas pueden conducir a una mala redacción, e identificar dónde se producen los déficits es esencial al decidir tratar el problema con la redacción. Por ejemplo, los niños con habilidades **grafomotoras** débiles (p. ej., disgrafía) deben dedicar un esfuerzo considerable a la producción precisa del lenguaje escrito, lo que aumenta el uso de MT dedicada a la transcripción de nivel inferior y disminuye la memoria restante que se puede utilizar para desarrollar el discurso. El resultado podría ser una producción lenta de una historia legible o una narrativa que es en gran medida ilegible. Si, por otro lado, la caligrafía y la ortografía de un niño se han desarrollado bien, pero persiste su incapacidad para organizar sus pensamientos y desarrollar un plan coordinado para su trabajo, uno podría ver muy poca información escrita en el papel, a pesar del considerable tiempo dedicado a la tarea. Por último, incluso cuando las habilidades que residen en la base de este triángulo están en su lugar, los estudiantes con un trastorno del lenguaje probablemente producirán un texto que sea más coherente con su funcionamiento del lenguaje que con el nivel escolar o la edad cronológicos (v. fig. 51.1).

TRATAMIENTO

Las malas habilidades de escritura pueden mejorar con un tratamiento efectivo. Las habilidades grafomotoras deficientes pueden no requerir necesariamente la intervención de un **terapeuta ocupacional (TO),** *aunque Handwriting Without Tears* es un plan de estudios que los TO utilizan con frecuencia cuando trabajan con niños con una caligrafía pobre. Berninger ha desarrollado un programa de escritura con apoyo empírico, pero no se usa ampliamente dentro ni fuera de los sistemas escolares *(Lecciones de lectura y escritura basadas en la investigación PAL).* Para los niños con disgrafía, las habilidades de transcripción de nivel inferior deben reforzarse hasta el punto en que se vuelvan automáticas. La conexión entre las habilidades de transcripción y la composición debe incluirse en el proceso de instrucción, es decir, los niños necesitan ver cómo su trabajo en la producción está relacionado con componentes más amplios de la escritura. Además, debido a las restricciones de MT que frecuentemente afectan el proceso de instrucción para los estudiantes con trastornos de aprendizaje, todos los componentes de la escritura deben enseñarse dentro de la misma lección.

La instrucción explícita de las estrategias de escritura combinadas con la implementación y el entrenamiento en el autocontrol probablemente producirá los mayores beneficios para los estudiantes con dificultades de escritura. Según el déficit específico del niño habrá que incidir más en unos u otros aspectos. Una intervención que ha sido investigada y apoyada es el **desarrollo de estrategias autorreguladas (DEAR)**. Las seis etapas de este modelo son: desarrollar y activar el conocimiento de fondo de un niño; presentar y discutir la estrategia que se está enseñando; modelar la estrategia para el estudiante; ayudar al niño a memorizar la estrategia; apoyar el uso por parte del niño de la estrategia durante la implementación, y el uso independiente de la estrategia. El DEAR se puede aplicar en varias situaciones de escritura hasta que el estudiante las domine. El modelo puede centrarse en las áreas más necesarias para el niño.

Recursos educacionales

Los niños con trastornos de aprendizaje identificados pueden ser candidatos a participar en programas de educación a través de educación especial o el plan 504. La **educación especial** es guiada a nivel federal por la **Individuals with Disabilities Education Act (IDEA)** estadounidense e incluye el desarrollo de un **plan educativo individualizado** (v. cap. 48). El **plan 504** proporciona adaptaciones para ayudar a los niños a tener éxito en el aula. Las adaptaciones que se pueden proporcionar a un niño con DEE, a través de un PEI o el plan 504, comprenden disponer de una persona que escriba cuando el niño se enfrenta a tareas largas de escritura, disponer de tiempo adicional para completar los exámenes que requieren escritura y disponer de tecnología como un teclado, *software* de reconocimiento de voz y dispositivos que registran las instrucciones del profesor. Al recomendar que los padres busquen tecnología de asistencia para sus hijos como una posible adaptación, el médico debe enfatizar la importancia de la instrucción para dominar el dispositivo que se está utilizando. Aprender a usar la tecnología de manera efectiva requiere un tiempo considerable e inicialmente es probable que requiera un esfuerzo adicional, lo que puede provocar frustración y evitación de su uso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 52

Trastornos del desarrollo del lenguaje y de la comunicación

Mark D. Simms

La mayoría de los niños aprenden a comunicarse en su lengua materna sin una instrucción o una intervención específicas más que la exposición a un ambiente que utilice asiduamente el lenguaje. El desarrollo normal del habla y del lenguaje depende de la capacidad del niño de oír, ver, entender, recordar e interactuar socialmente con otros. Igualmente, el lactante debe contar con las habilidades motoras suficientes para imitar los movimientos motores orales.

DESARROLLO NORMAL DEL LENGUAJE

El lenguaje puede subdividirse en varios componentes esenciales. La **comunicación** consiste en un amplio rango de conductas y habilidades. En lo referente a la capacidad verbal básica, la **fonología** se refiere al uso correcto de los sonidos del habla para formar palabras, la **semántica** se refiere al uso correcto de las palabras y la **sintaxis** al uso correcto de la gramática para construir frases. En un nivel más abstracto, entre las habilidades verbales se encuentra la capacidad para relacionar pensamientos de forma coherente y mantener un tema de conversación. Entre las habilidades **pragmáticas** se cuentan las habilidades verbales y no verbales que facilitan el intercambio de ideas, como la elección adecuada del lenguaje en función de la situación

ESPACIO DELIBERADAMENTE EN BLANCO.
MATERIAL RETIRADO DE LA EDICIÓN ESPAÑOLA

y las circunstancias y el uso apropiado del lenguaje corporal (postura, contacto ocular, gestos). Las habilidades sociales conductuales y pragmáticas también desempeñan un papel destacado en las interacciones efectivas con los compañeros de comunicación (entablar, responder o mantener intercambios recíprocos).

Las habilidades del lenguaje suelen dividirse en **receptivas** (audición y comprensión) y **expresivas** (habla). El desarrollo del lenguaje suele seguir un patrón bastante predecible que suele discurrir paralelo al desarrollo intelectual general.

Desarrollo del lenguaje receptivo

El sistema auditivo periférico está maduro hacia la 26.ª semana de gestación y el feto responde hacia y discrimina los sonidos del habla. Desde la 31.ª semana de gestación se observa la asimetría del *planum temporale,* la región estructural anatómica cerebral especializada en el procesamiento del lenguaje. En el nacimiento, el recién nacido a término parece poseer redes neurales funcionales organizadas que son sensibles a las propiedades diferentes de la aferencia del lenguaje. El recién nacido normal muestra una respuesta preferente a la voz humana respecto a los sonidos inanimados y reconoce la voz de la madre, reaccionando con mayor intensidad que a la voz de un extraño. Incluso más extraordinaria es la capacidad del recién nacido de discriminar frases en su lengua «nativa» (materna) de frases en una lengua «extranjera». En el contexto de la investigación, los lactantes de madres monolingües han mostrado una preferencia únicamente por esa lengua, mientras que los lactantes de madres bilingües han mostrado una preferencia por ambas lenguas expuestas por encima de cualquier otra lengua.

Entre los 4 y los 6 meses los lactantes buscarán visualmente la fuente de los sonidos, mostrando de nuevo preferencia por la voz humana sobre otros sonidos ambientales. A los 6 meses los lactantes pueden seguir pasivamente la línea de interés visual del adulto, lo que genera una «referencia conjunta» hacia los mismos objetos y acontecimientos del entorno. La capacidad para compartir la misma experiencia resulta crítica para el desarrollo posterior de las habilidades cognitivas, sociales y del lenguaje, en la medida en que el lactante «mapea» los significados específicos sobre sus propias experiencias. A los 8-9 meses el lactante puede enseñar, dar y apuntar a objetos de un modo activo. La comprensión de las palabras a menudo se hace aparente a los 9 meses, cuando el lactante responde selectivamente a su nombre y parece entender la palabra «no». Los juegos sociales como el «cucutrás», el «cinco lobitos» o decir «adiós» con la mano pueden iniciarse con el simple hecho de mencionar estas palabras. A los 12 meses muchos niños pueden obedecer a una orden de una sola acción sin que medien los gestos (p. ej.: «Dámelo»).

La comprensión del lenguaje se acelera mucho entre el primer y segundo año de vida. Los niños pequeños pueden señalar partes del cuerpo cuando se les pide, identificar imágenes en libros cuando se las nombra y responder

a preguntas sencillas (p. ej.: «¿Dónde está tu zapato?»). El niño de 2 años es capaz de obedecer una orden de dos pasos que consista en tareas no relacionadas (p. ej.: «Quítate los zapatos y después siéntate a la mesa») y puede señalar objetos cuando se le describe para lo que sirven (p. ej.: «Dame lo que usamos para beber»). A los 3 años de edad los niños suelen entender preguntas sencillas (quién, qué, dónde, por qué). A los 4 años de edad la mayoría de los niños pueden seguir una conversación de adultos. Pueden atender a historias cortas y responder preguntas sencillas sobre la misma. Por lo general, los niños de 5 años tienen un vocabulario receptivo superior a 2.000 palabras y pueden obedecer órdenes de tres y cuatro pasos.

Desarrollo del lenguaje expresivo

Los sonidos de arrullo se establecen a las 4-6 semanas de edad. A lo largo de los 3 primeros meses de vida los padres pueden distinguir los diferentes sonidos vocales utilizados por el lactante para expresar placer, dolor, preocupación o cansancio. Muchos lactantes de 3 meses vocalizan de forma recíproca con un adulto para mantener una interacción social («tenis vocal»). A los 4 meses los lactantes comienzan a hacer sonidos bilabiales («beso») y a los 5 meses pueden distinguirse monosílabos y risas. Entre los 6 y los 8 meses el lactante puede emitir sonidos polisilábicos de *balbuceo* («lalala» o «mamama») y puede comenzar a comunicarse con gestos. Entre los 8 y los 10 meses el balbuceo sufre un cambio fonológico hacia los patrones de sonido particulares de la lengua materna del niño (el niño produce más sonidos nativos que no nativos). A los 9-10 meses el balbuceo se transforma en palabras específicas (p. ej., «mamá», «papá») para sus progenitores.

A lo largo de los meses siguientes, los lactantes aprenden una o dos palabras de objetos comunes y comienzan a imitar las palabras pronunciadas por los adultos. Estas palabras aparecen y desaparecen del repertorio del lactante hasta que se crea un grupo estable de 10 o más palabras. A los 12 meses el ritmo de adquisición de palabras nuevas es de una palabra nueva a la semana, pero a los 2 años se incrementa a aproximadamente una palabra al día. Las primeras palabras aprendidas se utilizan principalmente para nombrar objetos (nombres), pedir objetos o llamar a personas (órdenes). A los 18-20 meses los niños pequeños utilizan un mínimo de 20 palabras y emplean *jergas* (grupos de palabras de sonidos parecidos) con patrones de inflexión que remedan el lenguaje (patrones de habla ascendente y descendente). Esta jerga suele contener algunas palabras verdaderas. Las frases espontáneas de dos palabras (habla pivotal), consistentes en la yuxtaposición flexible de palabras con una intención clara («¡Quiero zumo!» o «¡Quiero abajo!»), son características de los niños de 2 años y reflejan la aparición de la capacidad gramatical (sintaxis).

Las frases combinadas de dos palabras no suelen aparecer hasta que el niño ha adquirido un léxico de 50-100 palabras. A partir de entonces la adquisición de nuevas palabras se acelera rápidamente. A medida que aumentan los conocimientos de gramática se produce un aumento proporcional del uso de verbos, adjetivos y otras palabras que sirven para definir la relación entre los objetos y las personas (predicados). A los 3 años las frases poseen una mayor longitud y el niño utiliza pronombres y formas verbales en presente simple. Estas frases de 3-5 palabras suelen poseer sujeto y verbo, pero generalmente carecen de conjunciones, artículos y formas verbales complejas. La frase «¡Yo querer galleta!» del monstruo de las galletas, el personaje de *Barrio Sésamo,* es un ejemplo de la naturaleza «telegráfica» de las frases de los niños de 3 años. A los 4-5 años los niños deben ser capaces de mantener conversaciones empleando formas gramaticales del adulto y usar frases que proporcionen detalles (p. ej., «Me gusta leer mis libros»).

Variaciones de la normalidad

Se ha observado que los hitos claves del desarrollo del lenguaje son muy parecidos a nivel mundial, en los diferentes idiomas y culturas, con algunas variaciones, en función de la complejidad de la estructura gramatical de cada idioma. Los lactantes italianos de 14 meses (cuyo idioma utiliza verbos que a menudo ocupan una posición destacada al comienzo o al final de las frases) utilizan una mayor proporción de verbos en comparación con los lactantes de habla inglesa. En cada idioma el patrón de desarrollo suele ser muy predecible, discurriendo paralelo al desarrollo cognitivo general. Aunque las secuencias son predecibles, el ritmo exacto de alcanzarlas no lo es. Existen diferencias notables entre los niños normales en el ritmo de desarrollo del balbuceo, la comprensión de las palabras, la producción de palabras aisladas y el uso de formas combinadas en los 2-3 primeros años de vida.

Se han identificado dos patrones básicos de aprendizaje del lenguaje: el analítico y el holístico. El patrón *analítico* es el más común y refleja el dominio de unidades cada vez mayores de formas de lenguaje. Las habilidades analíticas del niño evolucionan desde las formas simples a las más largas y complejas. Los niños en los que el patrón de aprendizaje es *holístico* o gestáltico pueden comenzar empleando una cantidad relativamente grande de palabras en contextos familiares. Pueden memorizar frases familiares o diálogos de películas o historias y repetirlos de forma excesivamente generalizada. Sus frases a menudo poseen un patrón estereotipado, lo que refleja el dominio inadecuado del uso de la gramática para combinar palabras de modo flexible y espontáneo de forma apropiada en la propia expresión única del niño. Con el paso del tiempo estos niños gradualmente descomponen el significado de las frases en sus partes componentes y aprenden a analizar las unidades lingüísticas de estas formas memorizadas. Al mismo tiempo surgen patrones de habla más originales y el niño es capaz de combinar pensamientos de una forma más flexible. Tanto el proceso de aprendizaje holístico como el el proceso de aprendizaje analítico son necesarios para que tenga lugar un desarrollo normal del lenguaje.

TRASTORNOS DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACIÓN

Epidemiología

Los trastornos del habla y el lenguaje son muy frecuentes en los niños en edad preescolar. Se cree que casi el 20% de los niños de 2 años presentan un retraso en el comienzo del lenguaje. A los 5 años de edad un 6% de los niños presentan un trastorno del habla, un 5% presentan una alteración tanto del habla como del lenguaje y un 8% poseen un trastorno del lenguaje. Los trastornos del habla o del lenguaje son casi dos veces más frecuentes en los niños que en las niñas.

Etiología

La capacidad del lenguaje normal es una función compleja distribuida extensamente en el cerebro a través de redes neurales interconectadas y sincronizadas para actividades específicas. Aunque existen similitudes clínicas entre la afasia adquirida de los adultos y los trastornos del lenguaje en la infancia, las lesiones focales unilaterales adquiridas en las etapas iniciales de la vida no parecen producir los mismos efectos en los niños que en los adultos. En la inmensa mayoría de los niños con trastornos del lenguaje no existen factores de riesgo para una **lesión neurológica.**

Los factores **genéticos** parecen desempeñar un papel destacado, influyendo en la forma de aprender a hablar del niño. Los trastornos del lenguaje se agrupan en familias. Un estudio detallado de los antecedentes familiares puede identificar trastornos del habla o el lenguaje, pasados o actuales, hasta en el 30% de los familiares de primer grado de los niños probando. Aunque se puede esperar que los niños cuyos padres presentan dificultades del lenguaje estén expuestos a una estimulación pobre del lenguaje y su modelo del mismo sea inadecuado, los estudios en gemelos han puesto de manifiesto la tasa de concordancia entre las bajas puntuaciones en las pruebas de lenguaje y/o los antecedentes de terapias del habla en aproximadamente el 50% de los dicigóticos y hasta en el 90% de los monocigóticos. A pesar de la fuerte evidencia existente de que los trastornos del lenguaje tienen una base genética, no se han identificado mutaciones genéticas coherentes. En cambio, múltiples regiones genéticas y cambios epigenéticos pueden dar lugar a vías genéticas heterogéneas que causan trastornos del lenguaje. Algunas de estas vías genéticas alteradas en las etapas iniciales del neurodesarrollo afectan a la migración de las células nerviosas desde la matriz germinal hasta la corteza cerebral. Varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes reguladores no codificantes, incluidos *CNTNAP2 (contactin-associated-protein-like-2)* y *KIAA0319*, están fuertemente asociados con la adquisición temprana del lenguaje y también se cree que afectan el desarrollo estructural neuronal precoz.

Además, existen otros factores ambientales, hormonales y nutricionales que pueden ejercer influencias **epigenéticas** al alterar la regulación de la expresión génica y dar como resultado una secuencia aberrante de inicio, crecimiento y desarrollo del lenguaje.

Patogenia

Los trastornos del lenguaje se asocian a un déficit fundamental en la capacidad cerebral de procesar información compleja con rapidez. La evaluación simultánea de palabras (semántica), frases (sintaxis), *prosodia* (tono de voz) e indicadores sociales puede exigir demasiado a la capacidad del niño de comprender y responder adecuadamente en un contexto verbal. Las limitaciones de la cantidad de información que puede almacenarse en la memoria de trabajo verbal pueden limitar aún más el ritmo de procesamiento de la información relativa al lenguaje. Los estudios electrofisiológicos muestran latencias anómalas en las fases iniciales del procesamiento auditivo en los niños con trastornos del lenguaje. Los estudios de neuroimagen han identificado una serie de anomalías anatómicas en las regiones del cerebro que resultan fundamentales para el procesamiento del lenguaje. En los escáneres mediante RM de los niños con un **trastorno específico del lenguaje (TEL)** pueden observarse lesiones y pérdida de volumen de la sustancia blanca, aumento del tamaño ventricular, heterotopia focal

Tabla 52.1 Criterios diagnósticos del DSM-5 para los trastornos de la comunicación

Trastorno del lenguaje

A. Dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas las modalidades (es decir, hablado, escrito, lenguaje de signos u otro) debido a deficiencias en la comprensión o la producción que incluye lo siguiente:
  1. Vocabulario reducido (conocimiento y uso de palabras)
  2. Estructura gramatical limitada (capacidad para situar las palabras y las terminaciones de palabras juntas para formar frases basándose en reglas gramaticales y morfológicas)
  3. Deterioro del discurso (capacidad para usar vocabulario y conectar frases para explicar o describir un tema o una serie de sucesos o tener una conversación)

B. Las capacidades de lenguaje están notablemente, desde un punto de vista cuantificable, por debajo de lo esperado para la edad, lo que produce limitaciones funcionales en la comunicación eficaz, la participación social, los logros académicos o el desempeño laboral, de forma individual o en cualquier combinación

C. El inicio de los síntomas se produce en las primeras fases del periodo de desarrollo

D. Las dificultades no se pueden atribuir a un deterioro auditivo o sensorial de otro tipo, a una disfunción motora o a otra afección médica o neurológica y no se explica mejor por discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o retraso global del desarrollo

Trastorno sonoro del habla

A. Dificultad persistente en la producción fonológica que interfiere con la inteligibilidad del habla o impide la comunicación verbal de mensajes

B. La alteración causa limitaciones en la comunicación eficaz que interfieren con la participación social, los logros académicos o el desempeño laboral, de forma individual o en cualquier combinación

C. El inicio de los síntomas se produce en las primeras fases del periodo de desarrollo

D. Las dificultades no se pueden atribuir a afecciones congénitas o adquiridas, como parálisis cerebral, paladar hendido, hipoacusia, traumatismo cerebral al u otras afecciones médicas o neurológicas

Trastorno de la comunicación social (pragmático)

A. Dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal que se manifiesta por todos los siguientes factores:
  1. Deficiencias en el uso de la comunicación para propósitos sociales, como saludar y compartir información, de manera que sea apropiada al contexto social
  2. Deterioro de la capacidad para cambiar la comunicación de forma que se adapte al contexto o a las necesidades del que escucha, como hablar de forma diferente en un aula o en un parque, conversar de forma diferente con un niño o con un adulto, y evitar el uso de un lenguaje demasiado formal
  3. Dificultades para seguir las reglas de conversación y una narración, respetar el turno en una conversación, expresarse de otro modo cuando no se es bien comprendido y saber cuándo utilizar signos verbales y no verbales para regular la interacción
  4. Dificultades para comprender lo que no se dice explícitamente (p. ej., hacer inferencias) y significados no literales o ambiguos del lenguaje (p. ej., expresiones idiomáticas, humor, metáforas, múltiples significados que dependen del contexto para la interpretación)

B. Las deficiencias causan limitaciones funcionales en la comunicación eficaz, la participación social, las relaciones sociales, los logros académicos o en el desempeño laboral ya sea individualmente o en de combinación

C. Los síntomas comienzan en las primeras fases del periodo de desarrollo (pero las deficiencias pueden no manifestarse totalmente hasta que la necesidad de comunicación social supera las capacidades limitadas)

D. Los síntomas no se pueden atribuir a otra afección médica o neurológica, ni a la baja capacidad en los dominios de morfología y gramática y no se explican mejor por un trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual), retraso global del desarrollo u otro trastorno mental

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp. 42, 44, 47-48.

de la sustancia gris en el interior de la sustancia blanca parietotemporal derecha e izquierda, morfología anormal de la circunvolución frontal inferior, patrones atípicos de asimetría de la corteza relacionada con el lenguaje o aumento de grosor del cuerpo calloso en una minoría de niños afectados. Los estudios *post mortem* de niños con trastornos del lenguaje han encontrado signos de simetría atípica en los planos temporales y displasia cortical en la región de la cisura de Silvio. En los padres de los niños con TEL también se ha identificado una elevada incidencia de asimetrías perisilvianas, lo que apoya la existencia de un mecanismo genético que afecta al desarrollo cerebral.

Manifestaciones clínicas

Los trastornos primarios del desarrollo del habla y el lenguaje suelen presentarse en ausencia de alteraciones motoras o cognitivas más importantes. Sin embargo, los trastornos de la comunicación son también comorbilidad más frecuente en los pacientes con trastornos cognitivos generalizados (discapacidad intelectual o autismo), anomalías estructurales de los órganos del habla (p. ej., insuficiencia velofaríngea por fisura palatina) y enfermedades neuromotoras que afecten a la coordinación motora oral (p. ej., disartria por parálisis cerebral u otras enfermedades neuromusculares).

Clasificación

Cada disciplina profesional ha adoptado un sistema de clasificación algo diferente basado en patrones de grupos de síntomas. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) de la American Psychiatric Association (APA) organizó los trastornos de comunicación en: 1) trastorno del lenguaje (que combina trastornos del lenguaje expresivo y mixto receptivo-expresivo), trastorno sonoro del habla (trastorno fonológico) y trastorno de la fluidez de inicio infantil (tartamudeo), y 2) trastorno social (pragmático) de comunicación, el cual se caracteriza por dificultades persistentes para el uso social de la comunicación verbal y no verbal (tabla 52.1). En la práctica clínica los trastornos del habla y del lenguaje de la infancia se presentan como entidades diferentes.

Trastornos del lenguaje o trastorno específico del lenguaje

En la clasificación del DSM-5 se refiere a los **trastornos del lenguaje** también como **trastorno específico del lenguaje (TEL), disfasia del desarrollo** o **trastorno del desarrollo del lenguaje.** El TEL se caracteriza por la discrepancia importante entre el nivel cognitivo general del niño (mediciones de la inteligencia generalmente no verbales) y el nivel de lenguaje funcional. Además, estos niños presentan un patrón atípico de adquisición y uso del lenguaje. La exploración más detallada de las habilidades del niño puede revelar déficits de la comprensión y el uso del significado de palabras (semántica) y del conocimiento gramatical (sintaxis). Los niños con frecuencia presentan retrasos en el inicio del habla. Lo que resulta más destacable es que, por lo general, presentan dificultades para comprender el lenguaje hablado. El problema puede deberse a una comprensión insuficiente de palabras aisladas o a la incapacidad para descomponer y analizar el significado de las frases. Muchos niños afectados muestran un patrón *holístico* de desarrollo del lenguaje, repiten frases memorizadas o diálogos de películas o historias (ecolalia). A diferencia de las dificultades con el lenguaje hablado, los niños con TEL parecen aprender visualmente y demuestran habilidad en las pruebas de inteligencia no verbales.

Después de que los niños con un TEL hablen con fluidez, generalmente son menos diestros para desarrollar narraciones orales que sus compañeros. Sus historias tienden a ser más cortas e incluyen menos proposiciones, ideas fundamentales o elementos gramaticales de la historia. Los niños más mayores incluyen menos descripciones del estado mental (p. ej., referencias a lo que piensan y cómo sienten sus personajes). Sus narraciones contienen menos recursos cohesivos y puede ser difícil de seguir la trama argumental.

Muchos niños con TEL presentan dificultades en las **interacciones sociales,** en especial con compañeros de su misma edad. La interacción social depende de la comunicación oral, por lo que un niño con alteraciones de la comunicación presenta una clara desventaja social. Los niños con TEL suelen ser más dependientes de niños más mayores o de adultos, que pueden adaptar su comunicación para ajustarse al nivel funcional del

niño. En ocasiones estos niños pueden intentar relacionarse con niños más pequeños, con los que se comunican a un nivel que les resulta comprensible. Por lo general, las habilidades de interacción social se encuentran más estrechamente relacionadas con el nivel de lenguaje que con el nivel cognitivo no verbal. Utilizando estos parámetros como guía, a medida que mejora el nivel del lenguaje del niño se observa una progresión del desarrollo de interacciones sociales cada vez más elaboradas. En este contexto la ineptitud social no se considera necesariamente un signo de distanciamiento asocial (autismo), sino un retraso en la capacidad para abordar las interacciones sociales.

Trastorno del lenguaje de nivel superior

En la medida en que el niño madura, la capacidad para comunicarse de manera eficaz con otros depende del dominio de una serie de habilidades que van más allá de la simple comprensión de las palabras y de las reglas gramaticales. Entre las capacidades de orden superior se encuentran el desarrollo de un vocabulario avanzando, el conocimiento de las relaciones de las palabras, las capacidades de razonamiento (extraer deducciones y conclusiones), la capacidad de comprender conceptos desde la perspectiva de otra persona y la habilidad para parafrasear y reformular con facilidad. Además, las capacidades del lenguaje de nivel superior incluyen habilidades pragmáticas que sirven para el establecimiento de interacciones sociales. Estas habilidades son conocer al compañero de la conversación, el conocimiento del contexto social en el que va a tener lugar la conversación y el conocimiento general del mundo. Los aspectos sociales y lingüísticos de la comunicación a menudo son difíciles de separar, y las personas que tienen problemas para interpretar estos aspectos de la comunicación relativamente abstractos suelen presentar dificultades para formar y mantener relaciones.

El DSM-5 identifica el **trastorno social (pragmático) de comunicación (TSPC)** como una categoría dentro del trastorno de comunicación (v. tabla 52.1). Los síntomas de las dificultades pragmáticas son la literalidad extrema y las interacciones sociales y verbales inadecuadas. El uso correcto y la comprensión del humor, el argot y el sarcasmo dependen tanto de la correcta interpretación del significado y el contexto del lenguaje como de la capacidad de sacar las conclusiones correctas. La incapacidad para proporcionar una base de referencia suficiente a un compañero de conversación, para entender el punto de vista de la otra persona, da lugar a la aparición de una forma de hablar o comportarse incoherente o aleatoria. El TSPC a menudo ocurre en el contexto de otros trastornos y se considera un síntoma de una gran variedad de trastornos, como la lesión del hemisferio cerebral derecho, el síndrome de Williams y los trastornos del aprendizaje no verbal. Los niños con **trastornos del espectro autista (TEA)** tienen a menudo síntomas de TSPC, pero el TSPC no se diagnostica en estos niños porque los síntomas son un componente de su TEA. Los TSPC también pueden aparecer de forma independiente de otros trastornos. En el contexto escolar, los niños con un TSPC pueden ser aislados y acosados socialmente.

Discapacidad intelectual

La mayoría de los niños con discapacidad intelectual leve aprenden a hablar a un ritmo más lento de lo normal, aunque siguen una secuencia de adquisición del lenguaje normal y con el tiempo dominan las habilidades básicas de comunicación. Pueden encontrar dificultades con conceptos y usos del lenguaje de mayor nivel. En los casos de retraso cognitivo moderado o grave puede existir mayor dificultad en la adquisición de las habilidades básicas de comunicación. Aproximadamente la mitad de las personas con un coeficiente de inteligencia (CI) menor de 50 pueden comunicarse utilizando palabras sueltas o frases sencillas; el resto generalmente no habla.

Trastorno del espectro autista

Una de las características principales del TEA es un patrón anómalo del desarrollo del lenguaje (v. cap. 54). Las características del lenguaje de los niños TEA son indistinguibles de las de los niños con TEL o TSPC. Las características principales clave para distinguir el TEA del TEL y el TSPC son la falta de relaciones sociales recíprocas, la menor capacidad de desarrollar juegos de simulación simbólicos o funcionales, hiper- o hiporreactividad a un estímulo externo, así como la necesidad obsesiva de que todo permanezca igual y la resistencia al cambio. Alrededor del 40% de los niños con TEA también presentan discapacidad intelectual, lo que puede limitar su capacidad para desarrollar habilidades de comunicación funcionales. Las habilidades del lenguaje pueden variar desde estar ausentes hasta estar gramaticalmente intactas, pero con características pragmáticas reducidas y patrones raros de prosodia. Algunos pacientes con TEA poseen habilidades «eruditas», muy especializadas, pero aisladas, como realizar cálculos de calendario e **hiperlexia** (la capacidad de reconocer precozmente palabras escritas inesperadas para su capacidad intelectual general). Los padres relatan una regresión en el lenguaje y las habilidades sociales **(regresión autista)** en aproximadamente el 20-25% de los niños con TEA, generalmente entre los 12 y los 36 meses de vida. No se conoce la causa de esta regresión, se suele asociar con un riesgo aumentado de discapacidad intelectual como comorbilidad y con trastornos TEA más graves (fig. 52.1).

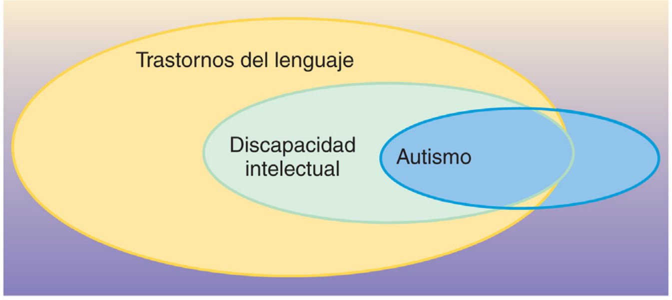

Fig. 52.1 Relaciones entre el autismo, los trastornos del lenguaje y la discapacidad intelectual. *(De Simms MD, Schum RL: Preschool children who have atypical patterns of development*, Pediatr Rev *21:147-158, 2000.)*

Síndrome de Asperger

El **síndrome de Asperger** se caracteriza por presentar dificultades en la interacción social, un comportamiento excéntrico y un rango excepcionalmente reducido de intereses a pesar de presentar un desarrollo cognitivo y verbal normal. Los individuos afectados pueden entablar monólogos verbosos, prolijos, acerca de sus temas de especial interés, prestando poca atención a la reacción de los demás. Los adultos con síndrome de Asperger en general tienen un pronóstico más favorable que aquellos con un autismo «clásico». Antes del 2013, el síndrome de Asperger era clasificado como un trastorno diferente del autismo; sin embargo, el DSM-5 ya no lo incluye como un trastorno separado dentro de los trastornos del neurodesarrollo. Los individuos más gravemente afectados ahora son considerados como pacientes autistas con «alta funcionalidad» (v. cap. 54), mientras que a aquellos con afectaciones más leves se les diagnostica TSPC.

Mutismo selectivo

El **mutismo selectivo** se define como la incapacidad para hablar en situaciones sociales específicas, a pesar de hablar en otras situaciones, y suele tratarse de un síntoma de un **trastorno de ansiedad** subyacente. Los niños con mutismo selectivo pueden hablar normalmente en ciertas situaciones, como en su casa o cuando están a solas con sus padres, pero no hablan en otros contextos sociales, como en el colegio o en otros lugares fuera de su casa. Otros síntomas asociados al mutismo selectivo pueden ser la timidez excesiva, el aislamiento, la dependencia de los progenitores y la conducta negativista. La mayoría de los casos de mutismo selectivo no se deben a un solo acontecimiento traumático, sino que son la manifestación de un patrón de ansiedad crónica. El mutismo no es una conducta agresiva-pasiva. Es importante destacar que el trastorno de ansiedad subyacente es el origen probable del mutismo selectivo. A menudo uno o ambos progenitores de un niño con mutismo selectivo poseen antecedentes de síntomas de ansiedad, como timidez en la infancia, ansiedad social o crisis de pánico. El mutismo resulta muy funcional para el niño, ya que reduce su ansiedad y le protege del reto que supone la interacción social. El tratamiento del mutismo selectivo debe utilizar estrategias cognitivo-conductuales centradas en reducir la ansiedad general y aumentar la conversación en situaciones sociales (v. cap. 38). Ocasionalmente el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede ayudar en conjunción con las terapias cognitivo-conductuales. El mutismo selectivo refleja una dificultad con las *interacciones sociales,* no un trastorno del procesamiento del lenguaje.

Trastorno aislado del lenguaje expresivo

El **trastorno aislado del lenguaje expresivo** («síndrome del hablador tardío») es un diagnóstico que suele ser retrospectivo y es más frecuente en niños que en niñas. Poseen habilidades sociales y un lenguaje receptivo adecuados para la edad. Cuando comienzan a hablar, lo hacen de modo comprensible. No poseen un riesgo mayor de sufrir trastornos del aprendizaje o del lenguaje en los años escolares. A menudo se notifican antecedentes familiares de hombres con un patrón de desarrollo similar. Este patrón

de desarrollo del lenguaje probablemente represente una variante de la normalidad.

TRASTORNOS MOTORES DEL HABLA

Disartria

Los trastornos motores del habla pueden deberse a alteraciones neuromotoras, como parálisis cerebral, distrofia muscular, miopatías y parálisis facial. La **disartria** resultante afecta al habla y a funciones no relacionadas con el habla (sonreír y masticar). La falta de fuerza y control muscular se manifiesta con el arrastre de las palabras y la distorsión de las vocales. Los patrones del habla a menudo son lentos y laboriosos. La alteración de la función velofaríngea puede causar una resonancia nasal mixta (habla hiper- o hiponasal). En numerosos casos el habla disártrica se acompaña de dificultades para la alimentación, babeo, boca abierta y protrusión lingual.

Apraxia verbal infantil

La dificultad para planear y coordinar los movimientos para la producción del habla puede dar lugar a una distorsión heterogénea de la misma. La misma palabra se pronuncia cada vez de un modo diferente. La inteligibilidad suele disminuir a medida que aumentan la duración y la complejidad del habla del niño. Las consonantes pueden desaparecer y los sonidos transponerse. Cuando intentan hablar espontáneamente o imitar el habla de otras personas, los niños con **apraxia verbal infantil** pueden titubear en la búsqueda de palabras o mostrar dificultad. Los niños con apraxia verbal a menudo presentan antecedentes de dificultades precoces para la alimentación, menor producción de sonidos durante la lactancia y retraso en el comienzo del habla. Pueden señalar, gruñir o desarrollar un sistema de comunicación gestual elaborado para intentar superar su dificultad verbal. La apraxia puede limitarse a la función motora-oral o puede ser un problema más generalizado y afectar a la coordinación motora fina y/o grosera.

Trastorno de los sonidos del habla

Los niños con **trastorno de los sonidos del habla (TSH),** previamente llamado *trastorno fonológico del habla,* a menudo son ininteligibles, incluso para sus padres. Los errores en la articulación no son el resultado de un trastorno neuromotor, sino que más bien reflejan la incapacidad para procesar correctamente las palabras que oyen (v. tabla 52.1). Como resultado, son incapaces de entender cómo se deben juntar los sonidos de modo adecuado para crear palabras. A diferencia de los niños con apraxia verbal infantil, los niños con TSH hablan con fluidez –aunque de modo incomprensible– y producen un patrón homogéneo, muy predecible, de errores de articulación. Los niños con TSH poseen un riesgo elevado de sufrir con posterioridad trastornos del aprendizaje y de la lectura.

ALTERACIONES AUDITIVAS

La **hipoacusia** puede ser una causa significativa de retraso o trastorno del desarrollo del lenguaje (v. cap. 655). Alrededor de 16-30 por cada 1.000 niños presentan una hipoacusia moderada-grave lo suficientemente importante para afectar el progreso educativo. Además de estos niños «duros de oído», 1:1.000 niños son **sordos** (hipoacusia bilateral profunda). La hipoacusia puede estar presente al nacimiento o ser adquirida de modo posnatal. Los programas de cribado en el recién nacido pueden identificar muchas formas de hipoacusia congénita, pero la hipoacusia progresiva o la sordera adquirida pueden aparecer después de nacer.

Los tipos más frecuentes de hipoacusia se deben a un déficit de conducción (oído medio) o neurosensorial. Aunque no es posible predecir con exactitud el efecto de la hipoacusia sobre el desarrollo del lenguaje del niño, el tipo y el grado de la hipoacusia, la edad de comienzo y la duración del trastorno auditivo desempeñan claramente un papel destacado. Los niños con trastornos auditivos graves a menudo presentan problemas para desarrollar la facilidad para el lenguaje y con frecuencia tienen dificultades académicas relacionadas. Se supone que el trastorno del lenguaje es debido a la falta de exposición a modelos de lenguaje fluidos desde la lactancia.

Alrededor del 30% de los niños con trastornos de la audición sufren al menos otro trastorno que a menudo afecta al desarrollo del habla y el lenguaje (retraso mental, parálisis cerebral, alteraciones craneofaciales). Por tanto, en todo niño que presente signos de sospecha de un trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje se debe realizar una valoración audiológica por un audiólogo y se debe remitir para un estudio genético como parte de una exploración completa.

HIDROCEFALIA

Los niños con **hidrocefalia** presentan el denominado «síndrome del cóctel». Aunque pueden utilizar palabras sofisticadas, su comprensión de conceptos abstractos es limitada y sus habilidades de conversación pragmáticas son débiles. Como resultado hablan superficialmente de los temas y parece que lo hacen en un monólogo (v. cap. 609.11).

CAUSAS INFRECUENTES DE ALTERACIONES DEL LENGUAJE

Hiperlexia

La **hiperlexia** consiste en la lectura precoz de palabras sueltas que ocurre espontáneamente en algunos niños pequeños (2-5 años) sin que se les haya enseñado específicamente. Se asocia generalmente a niños que tienen un TEA o un TEL. Se diferencia del desarrollo precoz de la lectura en niños pequeños que no sufren otros trastornos del desarrollo. Una manifestación típica de los niños con TEL es que pueden leer en alto palabras sueltas o relacionar fotografías con palabras aisladas. Aunque los niños hiperléxicos presentan habilidades precoces y bien desarrolladas para descifrar palabras, suelen carecer de la capacidad precoz de comprender textos. Más bien, la comprensión de un texto se relaciona estrechamente con la comprensión oral, y los niños que tienen dificultades para descifrar sintaxis del lenguaje también presentan un riesgo de sufrir problemas de comprensión lectora.

Síndrome de Landau-Kleffner (agnosia auditiva verbal)

Los niños con síndrome de Landau-Kleffner poseen antecedentes de un desarrollo normal del lenguaje hasta que sufren una regresión de su capacidad para entender el lenguaje hablado, **agnosia auditiva verbal.** La regresión puede ser repentina o gradual y suele ocurrir a los 3-7 años de edad. Las habilidades del lenguaje expresivo suelen deteriorarse y algunos niños pueden volverse mudos. A pesar de la regresión del lenguaje, estos niños suelen conservar patrones de juego adecuados y la capacidad para interaccionar de una manera socialmente correcta. En el electroencefalograma (EEG) puede observarse un patrón característico de estado epiléptico durante el sueño (punta-onda continua en el sueño lento), y hasta el 80% de los niños con síndrome de Landau-Kleffner padecerán con el tiempo crisis comiciales clínicas. Se han notificado diversos abordajes terapéuticos, como la medicación anticomicial, los corticoesteroides y la γ-globulina intravenosa, con resultados variables. El pronóstico para la recuperación de la capacidad normal del lenguaje es incierto, incluso tras la resolución de las alteraciones del EEG. Se observan descargas epilépticas intercríticas con mayor frecuencia en los EEG de niños con trastornos del lenguaje que en otros niños con un desarrollo por lo demás normal, incluso en aquellos sin una historia previa de regresión del lenguaje. Sin embargo, se cree que este fenómeno representa una manifestación de un trastorno subyacente de la estructura o de la función cerebral que es distinto del trastorno del lenguaje, igual que se ha observado escasa evidencia de mejoría tras la administración de antiepilépticos. Salvo que exista un patrón claro de síntomas epilépticos o de una regresión en la capacidad lingüística, no se recomienda el EEG rutinario como parte de la evaluación de un niño con un trastorno del habla y/o del lenguaje.

Trastornos neurodegenerativos y metabólicos

(V. también parte X.)

La regresión del desarrollo del lenguaje puede acompañar a la pérdida de la función neuromotora al comienzo de diversas enfermedades metabólicas, como las enfermedades por depósito lisosomal (leucodistrofia metacromática), los trastornos peroxisómicos (leucodistrofia suprarrenal), la lipofuscinosis ceroide (enfermedad de Batten) y las mucopolisacaridosis (enfermedad de Hunter, enfermedad de Hurler). Recientemente se ha identificado un déficit del transportador de creatinina como un trastorno ligado al cromosoma X que cursa con retraso del lenguaje en niños y con trastornos leves del aprendizaje en las mujeres portadoras.

Cribado

En cada visita rutinaria de salud la valoración del desarrollo debería incluir preguntas específicas acerca de los momentos clave del desarrollo del lenguaje y observaciones de la conducta del niño. El **juicio clínico,** definido al obtener y responder a las preguntas de los progenitores, puede detectar a la mayoría de los niños con problemas del lenguaje y el habla. La AAP recomienda emplear cuestionarios estandarizados de cribado para evaluar el desarrollo y listas de observación diseñadas para ser usadas en visitas seleccionadas de los controles rutinarios (v. cap. 28).

En 2015 el Preventive Services Task Force de Estados Unidos revisó el cribado de TEL en niños pequeños en entornos de atención primaria y encontró insuficiente evidencia para respaldar el cribado en ausencia de la preocupación de los padres o del médico sobre el habla, el lenguaje, la audición o el desarrollo de los niños. Cuando los padres o los médicos están preocupados por el desarrollo del habla o el lenguaje por razones como las

Tabla 52.2 Control del habla y del lenguaje

REMITIR PARA ESTUDIO DEL HABLA-LENGUAJE		
EDAD	**RECEPTIVO**	**EXPRESIVO**
15 meses	No mira/señala a 5-10 objetos	No usa tres palabras
18 meses	No es capaz de seguir instrucciones simples («Coge tus zapatos»)	No usa «mamá», «papá» u otros nombres
24 meses	No es capaz de señalar imágenes o partes del cuerpo cuando se nombran	No usa 25 palabras
30 meses	No responde verbalmente ni con movimientos de la cabeza a las preguntas	No es capaz de realizar frases de dos palabras, incluidas combinaciones con sustantivo y verbo
36 meses	No es capaz de entender preposiciones o palabras de acción; no es capaz de seguir instrucciones de dos pasos	Tiene un vocabulario con <200 palabras; no pide cosas; responde a las preguntas con ecolalia, regresión del lenguaje después de haber adquirido frases de dos palabras

que se muestran en la tabla 52.2, se debe derivar al niño para una evaluación y una intervención adicionales (v. Evaluación diagnóstica).

FACTORES NO CAUSALES DE RETRASO DEL LENGUAJE

La gemelaridad, el orden de nacimiento, la «pereza», la exposición a múltiples idiomas (bilingüismo), la anquiloglosia o la otitis media no son explicaciones adecuadas de los retrasos del desarrollo importantes. Los gemelos normales aprenden a hablar a la misma edad, al igual que los niños normales no nacidos en partos múltiples, y los efectos del orden al nacer sobre el desarrollo del lenguaje no se han observado de forma constante. El impulso para la comunicación y las recompensas de la interacción verbal exitosa son tan intensos que los niños que dejan que otros hablen por ellos generalmente no pueden hablar por ellos mismos y no son «perezosos». Los niños pequeños expuestos a más de un idioma pueden mostrar un retraso leve en el momento de comenzar a hablar e inicialmente pueden mezclar elementos (vocabulario y sintaxis) de las diferentes lenguas que están aprendiendo (cambio de código). Sin embargo, aprenden a diferenciar los idiomas a los 24-30 meses y son iguales a sus coetáneos monolingües a los 3 años de edad. Un frenillo lingual muy corto (anquiloglosia) puede afectar a la alimentación y a la articulación del habla, pero no evitará la adquisición de las capacidades del lenguaje. Varios estudios prospectivos han demostrado que las infecciones frecuentes del oído y la otitis media serosa en los primeros años de la infancia no producen trastornos del lenguaje.

Evaluación diagnóstica

Es importante distinguir el retraso del desarrollo (ritmo anormal) de patrones o secuencias anormales del desarrollo. El lenguaje y las habilidades de la comunicación de un niño también deben interpretarse en el contexto de sus capacidades físicas y cognitivas globales. Es también importante evaluar el uso que hace el niño del lenguaje para comunicarse con los demás en el sentido más amplio (intención comunicativa). Por tanto, a menudo es necesaria una evaluación multidisciplinaria. Como mínimo, esta debería consistir en una evaluación psicológica, una valoración pediátrica del neurodesarrollo y una exploración del habla y el lenguaje.

Evaluación psicológica

La evaluación psicológica de un niño pequeño con un trastorno de la comunicación debe perseguir dos objetivos principales. La capacidad cognitiva no verbal debe valorarse para determinar si el niño padece retraso mental, y las conductas sociales del niño deben evaluarse para determinar la existencia de un TEA. Otras consideraciones diagnósticas pueden ser los trastornos emocionales, como la ansiedad, la depresión, los trastornos del estado de ánimo, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos del aprendizaje académico y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Evaluación cognitiva

La *discapacidad intelectual* se define como los déficits de capacidades cognitivas y conductas adaptativas. En este contexto, los niños con discapacidad intelectual presentan retraso del desarrollo de las habilidades de comunicación; sin embargo, el retraso de la comunicación no señala necesariamente la existencia de una discapacidad intelectual. Por tanto, una valoración cognitiva más amplia es un componente importante de la valoración de todo niño con retrasos del lenguaje y debe incluir la evaluación de las habilidades verbales y no verbales. Si un niño padece una discapacidad intelectual, las puntuaciones tanto de las pruebas verbales como de las no verbales serán bajas en comparación con los valores normales (en el percentil 2 o por debajo). Por el contrario, en el perfil cognitivo típico de un niño con TEL se observará una diferencia significativa entre las capacidades verbales y las no verbales, con un CI no verbal mayor que el CI verbal y con una puntuación en las pruebas no verbales dentro de la media.

Valoración de las conductas sociales

Los intereses sociales marcan la diferencia entre los niños con TEL y los que presentan un trastorno de comunicación secundario a un TEA. Los niños con TEL poseen interés en la interacción social, pero pueden tener dificultades en este ámbito debido a las limitaciones que presentan en la comunicación. Por el contrario, los niños autistas muestran poco interés social.

Relación entre la edad mental y el lenguaje y las conductas sociales

La evaluación cognitiva proporciona la edad mental del niño, y la conducta de este debe valorarse en ese contexto. Mientras que la mayor parte de los niños de 4 años juega con niños de su misma edad a juegos interactivos, la mayoría de los niños de 2 años son juguetones, pero centran sus interacciones principalmente con sus cuidadores adultos. Un niño de 4 años con discapacidad intelectual de leve a moderada y una edad mental de 2 años puede que no juegue con los niños de su misma edad; sin embargo, ello es debido a la limitación cognitiva, no a la falta de deseo de establecer interacciones sociales.

Evaluación del habla y el lenguaje

La evaluación del habla y el lenguaje debe ser realizada por un **logopeda colegiado.** En la exploración típica deben evaluarse el lenguaje, el habla y los mecanismos físicos asociados con la producción del habla. Tanto el lenguaje expresivo como el receptivo se valoran mediante la combinación de mediciones estandarizadas e interacciones y observaciones informales. Se deben evaluar todos los componentes del lenguaje, como la sintaxis, la semántica, la pragmática y la fluidez. Del mismo modo, para la evaluación del habla se utiliza una combinación de mediciones estandarizadas y observaciones informales. La valoración de las estructuras físicas debe prestar atención a la función y las estructuras orales, la función respiratoria y la calidad vocal. El logopeda a menudo trabaja de forma conjunta con un **audiólogo,** que puede realizar una evaluación auditiva completa. Si no se cuenta con un audiólogo, se debe remitir al niño a uno para esta exploración. Ningún niño es demasiado pequeño para no realizarle una evaluación auditiva, del habla o del lenguaje. Siempre que se sospeche una alteración del lenguaje está indicado remitir al paciente a un especialista.

Evaluación médica

La historia clínica detallada y la exploración física deben ir dirigidas a identificar posibles factores contribuyentes de las dificultades de comunicación y del lenguaje del niño. Los **antecedentes familiares** de retraso en el comienzo del habla, la necesidad de tratamiento logopédico o las dificultades académicas pueden indicar una predisposición genética a los trastornos del lenguaje. En la **historia del embarazo** pueden encontrarse factores de riesgo de aparición de anomalías del desarrollo prenatal, como polihidramnios o disminución del patrón de movimientos fetales. Es más probable que los trastornos del habla y el lenguaje ocurran en los niños que fueron pequeños para la edad gestacional al nacer o en los que presentaron síntomas de encefalopatía neonatal o dificultades orales-motoras tempranas y persistentes para la alimentación. Los **antecedentes del desarrollo** deberían centrarse

en las edades en las que se dominaron las diferentes habilidades del lenguaje y en las secuencias y patrones de adquisición de los hitos. La regresión o la pérdida de las habilidades adquiridas deben suscitar la alarma inmediata.

Durante la **exploración física** se deben determinar la altura (longitud), el peso y el perímetro cefálico. En la exploración cutánea debe descartarse la presencia de lesiones compatibles con una facomatosis (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber) y otras alteraciones de la pigmentación (p. ej., hipomelanosis de Ito). Las alteraciones de la cabeza y el cuello, como la presencia de un mechón blanco e hipertelorismo (síndrome de Waardenburg), malformaciones auriculares (síndrome de Goldenhar), alteraciones faciales y cardiacas (síndrome de Williams, síndrome velocardiofacial), retrognatia de la barbilla (anomalía de Pierre-Robin) o labio leporino/fisura palatina, se asocian a alteraciones auditivas y del habla. En la **exploración neurológica** pueden encontrarse hipertonía o hipotonía musculares, que pueden afectar al control neuromuscular del habla. Se observa con frecuencia en los niños con TEL una hipotonía muscular generalizada con un mayor rango de movimiento articular. El motivo de esta asociación se desconoce, pero puede explicar la torpeza motora fina y grosera observada con frecuencia en estos niños. Sin embargo, la hipotonía leve no es una explicación suficiente de los trastornos del lenguaje expresivo y receptivo.

En los trastornos aislados del lenguaje o en el TEL no están indicados estudios diagnósticos de modo rutinario. Cuando el retraso del lenguaje forma parte de un trastorno físico o cognitivo generalizado puede estar indicado, según la clínica, derivar al paciente para realizar estudios genéticos, pruebas cromosómicas (p. ej., pruebas para descartar el síndrome del cromosoma X frágil, hibridación genómica comparativa con micromatrices), estudios de neuroimagen y un EEG.

TRATAMIENTO

La Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) federal estadounidense exige que los colegios proporcionen intervenciones tempranas y servicios de **educación especial** a los niños con dificultades para el aprendizaje. En ese grupo se encuentran los niños con trastornos del habla y del lenguaje. Los servicios se prestan desde el nacimiento hasta los 21 años de edad. Cada estado posee diferentes métodos para facilitar estos servicios, incluidos tratamientos para el habla y el lenguaje en los niños pequeños, como programas de aprendizaje tempranos, desde el nacimiento hasta los 3 años y en las etapas iniciales de la infancia. Los niños también pueden recibir tratamiento por parte de organizaciones sin ánimo de lucro, hospitales y centros de rehabilitación, así como por parte de logopedas que trabajan en la medicina privada.

Suscita preocupación que muchos niños con déficits del habla y del lenguaje identificados no reciben los servicios de intervención apropiados. Los estudios poblacionales tanto en Estados Unidos como en Canadá han observado que menos de la mitad de los niños identificados en Educación Infantil reciben **tratamiento del lenguaje y del habla,** aun cuando sus progenitores hayan sido instruidos acerca de la naturaleza de la afección de sus hijos. En un estudio, era mucho más probable que los niños con déficits del habla-producción de sonidos recibieran tratamiento (41%) que aquellos que solo tenían problemas del lenguaje (9%). Estos hallazgos son alarmantes debido a que los malos resultados educativos, sobre todo en la lectura, y las alteraciones en los comportamientos sociales y conductuales se asocian en mucha mayor medida a los trastornos del lenguaje que a los de habla-sonido. Por tanto, en los niños con el riesgo más elevado es mucho menos probable que reciban los servicios de tratamiento. Es más probable que el doble de niños respecto a las niñas reciban tratamiento, independientemente de su diagnóstico del habla-lenguaje. Los factores sociales y demográficos no parecen influir en que los niños identificados reciban los servicios de asistencia.

Los objetivos del tratamiento logopédico son múltiples. En ocasiones en el tratamiento se incorporan actividades tanto del habla como del lenguaje. Los objetivos de los tratamientos del habla se centran en el desarrollo de un habla más inteligible. Los objetivos del tratamiento del lenguaje pueden orientarse al aumento del vocabulario (léxico) y la comprensión del significado de las palabras (semántica), la mejora de la sintaxis mediante el uso de formas correctas, la creación de frases a partir de palabras sueltas y el uso social del lenguaje (pragmática). El tratamiento puede realizarse mediante sesiones individuales, de grupo o mediante la integración en el ámbito escolar. Las sesiones **individuales** pueden consistir en la práctica de ejercicios en los niños mayores o de juegos en los niños de menor edad, centrados en objetivos específicos. Las sesiones de **grupo** pueden realizarse con varios niños en los que el objetivo de lenguaje sea el mismo, para ayudarles a realizar actividades comunicativas entre compañeros de edad similar y a salvar las dificultades en situaciones de comunicación más reales. La integración en el **ámbito escolar** puede incluir al equipo docente o consultas con el profesorado para facilitar el uso del lenguaje por parte del niño en situaciones académicas comunes.

Con los niños que presentan alteraciones graves del lenguaje a menudo se utilizan métodos alternativos de comunicación en el tratamiento, como el uso del lenguaje de signos con las manos o el uso de fotografías (p. ej., el sistema de comunicación por intercambio de imágenes), así como dispositivos informáticos para la producción del habla. A menudo el objetivo final es conseguir un mejor lenguaje hablado. El uso precoz del lenguaje de **signos** o de **fotografías** ayuda a establecer una mejor comunicación funcional y a comprender la naturaleza simbólica de las palabras que facilite el proceso del lenguaje. No existe evidencia que indique que el uso del lenguaje de signos o de fotografías interfiera en el desarrollo del lenguaje oral si el niño posee la capacidad de hablar. Además, muchos clínicos consideran que estos métodos alternativos aceleran el aprendizaje del lenguaje. Estos métodos también reducen la frustración de los padres y de los niños que no pueden comunicarse para las necesidades básicas.

Los padres pueden consultar con el logopeda de su hijo acerca de las actividades que puedan realizar en casa para mejorar el desarrollo del lenguaje y ampliar las actividades terapéuticas por medio de ejercicios que estimulen un lenguaje correcto y la lectura recreativa. Las actividades de los progenitores relacionadas con el lenguaje deben centrarse en el estímulo de las habilidades de comunicación emergentes del repertorio del niño, más que en enseñarle nuevas habilidades. El logopeda debe guiar a los padres para que creen modelos eficaces y estimulen la comunicación con sus hijos.

La **lectura** recreativa sirve para aumentar la comprensión del lenguaje del niño. En ocasiones el hecho de evitar la lectura por parte del niño es un signo de que el progenitor le está proporcionando al niño lecturas demasiado complejas. El logopeda puede asesorar a los padres en la elección de un material de lectura de nivel adecuado.

PRONÓSTICO

Los niños con un trastorno aislado leve del lenguaje expresivo («habladores tardíos») tienen un pronóstico excelente tanto para el lenguaje como para el aprendizaje y la adaptación socioemocional.

A lo largo del tiempo los niños con un TEL responden a la asistencia terapéutico-educativa y muestran una tendencia de mejora de las capacidades de comunicación. Los adultos con antecedentes de un trastorno del lenguaje en la infancia continúan mostrando una alteración en las habilidades lingüísticas, incluso aunque las características superficiales de la dificultad de comunicación hayan mejorado considerablemente. Esto sugiere que muchas personas consiguen formas de adaptarse a su trastorno con éxito. Aunque la mayoría de los niños mejoran sus capacidades comunicativas con el tiempo, el 50-80% de los niños en edad preescolar con retraso del desarrollo del lenguaje e inteligencia no verbal normal siguen mostrando alteraciones del lenguaje hasta 20 años después del diagnóstico inicial. A menudo los trastornos del lenguaje interfieren en la capacidad del niño para conceptualizar los escenarios cada vez más complejos y ambiguos de las relaciones sociales y de las emociones. Como consecuencia, en la infancia tardía y en la adolescencia, los niños en los que persisten síntomas de un TEL tienen el doble de probabilidades que sus compañeros sin problemas de lenguaje de mostrar problemas emocionales clínicamente relevantes y el doble de probabilidades de exhibir alteraciones en la conducta.

Un estudio danés observó que era menos probable que los adultos con un TEL hubieran completado su educación oficial más allá de la enseñanza secundaria y tenían menos éxito a nivel laboral y socioeconómico en comparación con la población general; el 56% poseían un trabajo remunerado (frente al 84% de la población general de la misma edad), de los cuales el 35% eran trabajadores no cualificados y el 40% cualificados. Alrededor del 80% de los adultos referían haber tenido dificultades con la lectura cuando estaban en la escuela y la mayoría habían recibido clases de apoyo, y el 50% continuaban refiriendo dificultad en la lectura en la edad adulta (frente al 5% de los adultos daneses). Un nivel de inteligencia no verbal más bajo y la comorbilidad psiquiátrica o neurológica contribuyeron de forma independiente a un peor pronóstico. Estos resultados eran coincidentes con estudios previos de la evolución en la edad adulta de niños con un TEL en Canadá y en el Reino Unido.

Trastornos académicos

Las dificultades del lenguaje en edades tempranas se relacionan estrechamente con **alteraciones de la lectura** tardías. Aproximadamente el 50% de los niños con trastornos tempranos del lenguaje presentarán más tarde problemas de lectura y el 55% de los niños con problemas de lectura poseen antecedentes de alteraciones tempranas del desarrollo del lenguaje oral. En el momento en que comienzan Educación Infantil, muchos niños con déficits precoces del lenguaje pueden haber mejorado significativamente y pueden empezar a mostrar habilidades tempranas de alfabetización, identificando y nombrando las letras. Sin embargo, en la medida en que avanzan en la escuela con frecuencia son incapaces de mantener las demandas progresivas tanto para el lenguaje oral como para el escrito. A pesar de su capacidad para leer palabras, estos niños carecen de comprensión oral y lectora, pueden leer

despacio y tienen dificultades en una gran variedad de materias académicas. Esta «recuperación ilusoria» de la habilidad precoz del lenguaje puede provocar que los niños pierdan los servicios de logopedia-lenguaje u otro apoyo de educación especial en cursos iniciales para volver a ser identificados más tarde a raíz de los problemas académicos. Además, los niños con alteraciones sutiles, aunque persistentes, del lenguaje pueden parecer inatentos o ansiosos en ambientes escolares con un lenguaje elaborado y se les puede diagnosticar erróneamente un déficit de atención.

Un estudio en Australia halló que a la edad de 7-9 años los niños con alteraciones de la comunicación progresaban de una forma más lenta en la lectura, la escritura y el rendimiento académico general que otros niños de su edad, según referían sus padres y profesores. Los niños refirieron una incidencia mayor de acoso, peores relaciones con sus compañeros y un menor disfrute global de la escuela que sus compañeros en la misma etapa de desarrollo.

PATOLOGÍA CONCURRENTE

Dificultad emocional y conductual

El trastorno temprano del lenguaje, en especial la dificultad para la comprensión auditiva, parece ser un factor de riesgo específico de sufrir un trastorno emocional con posterioridad. Los niños y las niñas con trastornos del lenguaje presentan una tasa mayor a la esperada de **trastornos de ansiedad** (sobre todo, fobia social). En los niños con trastornos del lenguaje es más frecuente observar síntomas de TDAH, trastorno de conducta y personalidad antisocial que en los niños de edad similar sin alteraciones del desarrollo. Los trastornos del lenguaje son frecuentes en los niños remitidos a los servicios de psiquiatría, pero suelen estar infradiagnosticados y sus efectos sobre la conducta y el desarrollo emocional de los niños a menudo se pasan por alto.

Los niños en edad preescolar que presentan dificultades de lenguaje con frecuencia expresan su frustración por medio de conductas agresivas, ansiosas o de aislamiento social. A medida que mejoran las capacidades comunicativas suele observarse una mejoría en su conducta, lo que sugiere una relación causa-efecto entre el lenguaje y la conducta. Sin embargo, la persistencia de problemas emocionales y de conducta en el resto de la vida de los pacientes con alteraciones tempranas del lenguaje indica una relación genética o biológica estrecha entre el desarrollo del lenguaje y los trastornos emocionales posteriores.

En el momento actual se desconoce el impacto completo del apoyo ambiental y educativo sobre estas dificultades emocionales y conductuales, aunque muchos con un TEL necesitan apoyo psicológico. Deberían realizarse esfuerzos para apoyar la resiliencia del niño, la competencia emocional y las capacidades de superación. Los padres y profesores deberían ser estimulados para reforzar el comportamiento prosocial del niño y para reducir las conductas desobedientes y agresivas.

Retrasos motores y de coordinación

Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los niños con trastornos del habla y/o del lenguaje tienen algún grado de alteración en la coordinación motora que puede suponer un impacto importante en su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria (vestido, alimentación y aseo), las tareas escolares (escritura, dibujo y colorear) y las actividades sociales/de ocio (participación en deportes o en otras actividades de juegos al aire libre). Las dificultades motoras no están relacionadas con el tipo de alteración del lenguaje (es decir, se encuentran en niños con retrasos únicamente receptivos y en aquellos con retrasos tanto expresivos como receptivos). Los patrones de dificultades motoras que se observan en niños con alteraciones del lenguaje no son claramente «anormales» y los perfiles motores de los niños con alteraciones del lenguaje se asemejan a aquellos de niños más pequeños, lo que sugiere un retraso madurativo del desarrollo motor más que derivado de una alteración neurológica. Varios investigadores han postulado que las alteraciones del lenguaje y las dificultades motoras pueden tener una base común en el neurodesarrollo. Dado que se ha centrado la atención en los retrasos del lenguaje, puede que se pase por alto la necesidad de intervenir y asistir en la alteración motora comórbida del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

52.1 Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia

Kenneth L. Grizzle

La **tartamudez del desarrollo** es un trastorno del habla infantil que no se asocia con lesiones cerebrales u otras posibles afecciones médicas y que provoca una interrupción del flujo normal del habla con repetición o prolongación de sonidos, sílabas o palabras de una sola sílaba (en la tabla 52.3 se enumeran las definiciones terminológicas). Todas las personas que hablan han experimentado alguna **disfluencia del habla.** Durante la infancia y la edad preescolar, los niños a menudo hacen repeticiones de sonidos, sílabas o palabras, particularmente al inicio de las frases (disfluencias normales). Sin embargo, las disfluencias que se encuentran en las personas que tartamudean son distintas de las experimentadas por los niños durante el desarrollo del habla. Específicamente, los niños que tartamudean muestran una mayor repetición de sonidos parciales («p-p-p-p-pero»), repetición de palabras de una sola sílaba («Mi, mi, mi») y prolongación del sonido («MMMMMM-ucho»), y la frecuencia de la tartamudez es mucho mayor que la encontrada en las disfluencias normales. Otros tipos de disfluencia que no son exclusivos de los niños que tartamudean son *interjecciones* («Bueno, uhh, umm»), *revisiones* («Pensé… Quiero decir») y *repeticiones de frases* («Has dicho has dicho»). La perspectiva de la persona que habla también caracteriza las diferencias entre aquellos niños que tartamudean y una disfluencia típica. Los niños que tartamudean han decidido usar una palabra, pero no pueden «decir la palabra», mientras que un niño con desarrollo típico puede tener dificultades para expresarse porque no puede retener la palabra, cambia de pensamiento o está distraído.

Tabla 52.3 Terminología relativa a los trastornos de la fluidez de inicio en la infancia

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Tartamudez	Alteración del habla que se manifiesta con un curso anormal del patrón del habla referido como *disfluencias*
Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia	Término utilizado en el DSM-5 que es sinónimo de *tartamudez*
Titubeo	Trastorno del habla caracterizado por un discurso excesivamente rápido e irregular
Disfluencia	Alteraciones del habla que pueden ocurrir en el habla normal o en trastornos del habla

Existen múltiples elementos no verbales que pueden acompañar la tartamudez. Las **rutinas de conducta** que ocurren al inicio y que persisten a lo largo del trastorno incluyen movimientos de la cabeza (girar o sacudir la cabeza), la cara (parpadeo/entrecerrar los ojos, hacer muecas, abrir o cerrar fuertemente la mandíbula) y el cuello (apretar) e inhalaciones irregulares y exhalaciones. El *miedo* y la *ansiedad* por hablar en el contexto de un grupo numeroso de personas, frente a una clase o en interacciones sociales interpersonales son **síntomas emocionales** asociados con la tartamudez. Al igual que todos los seres sociales, los niños vigilan de cerca las reacciones de aquellos con quienes se asocian, especialmente a medida que crecen. No es difícil imaginar el impacto que una sola interacción o una serie de interacciones o comentarios negativos podrían tener en futuros intentos de un niño de interactuar verbalmente con otro o en un entorno social grande. Hay que considerar también los posibles **desafíos sociales** asociados como entrar en una clase por primera vez, hacer la transición de escuela primaria/secundaria/universidad, comenzar un trabajo, salir, etc. No es sorprendente que la *evitación* sea una forma común de lidiar con la ansiedad creada por el miedo a la tartamudez.

En la *quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5), el término tartamudeo se ha eliminado de la clasificación diagnóstica y el trastorno se conoce como **trastorno de fluidez de inicio en la infancia** (tabla 52.4). Hay que tener en cuenta que el impacto en el comportamiento funcional es un componente del diagnóstico psiquiátrico de esta afección. Por el contrario, los especialistas en trastornos de la comunicación considerarían la posible ansiedad y la evitación de diversas actividades y situaciones como un elemento concomitante común del trastorno de fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo) y no es necesariamente un requisito para que se haga el diagnóstico.

La tartamudez es distinta de otros trastornos del habla desordenada como el titubeo. A diferencia de la tartamudez, en la que se pueden identificar e incluso contar los distintos episodios, el **titubeo** afecta a todo el proceso del habla. Además de las numerosas repeticiones de palabras parciales (como en el tartamudeo), desordenan palabras completas y frases, las aglutinan en ráfagas que a menudo se entrecortan y la articulación de las palabras puede ser imprecisa y mal pronunciada. Los niños que titubean presen-

Tabla 52.4 Criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno de la fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo)

A. Alteraciones de la fluidez y la organización temporal normales del habla que son inadecuadas para la edad del individuo y las habilidades de lenguaje, persisten con el tiempo y se caracterizan por la aparición frecuente y notable de uno (o más) de los siguientes factores:
   1. Repetición de sonidos y sílabas
   2. Prolongación de sonido de consonantes y de vocales
   3. Palabras fragmentadas (p. ej., pausas en medio de una palabra)
   4. Bloqueo audible o silencioso (pausas en el habla, llenas o vacías)
   5. Circunloquios (sustitución de palabras para evitar palabras problemáticas)
   6. Palabras pronunciadas con un exceso de tensión física
   7. Repetición de palabras completas monosilábicas (p. ej., «Yo-yo-yo-yo lo le veo»)

B. La alteración causa ansiedad al hablar o limitaciones en la comunicación eficaz, la participación social, el rendimiento académico o laboral de forma individual o en cualquier combinación

C. El inicio de los síntomas se produce en las primeras fases del periodo de desarrollo
   Nota: los casos de inicio más tardío se diagnostican como 307.0 [F98.5] trastorno de la fluidez de inicio en el adulto

D. La alteración no se puede atribuir a un déficit motor o sensitivo del habla, disfluencia asociada a un daño neurológico del habla, a mala fluidez asociada a una lesión neurológica (p. ej., ictus, tumor, traumatismo) o a otra afección médica y no se explica mejor por otro trastorno mental

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp. 45-46.

tan un mínimo nivel de preocupación sobre cómo su discurso afecta a los oyentes, a diferencia de los niños que tartamudean.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque los estudios estiman un amplio rango de prevalencia para la tartamudez del desarrollo, parece que el 0,75-1% de la población experimenta esta afección en algún momento de su vida. Las tasas de incidencia son considerablemente más altas: las estimaciones existentes hasta la fecha sugieren una tasa de incidencia de aproximadamente el 5%, con tasas considerablemente más altas entre los niños pequeños en comparación con los niños mayores o adolescentes. Rara vez un niño comienza a tartamudear antes de los 2 años de edad o después de los 12 años; de hecho, la edad promedio de inicio es de los 2 a los 4 años, y la mayoría de los niños dejan de tartamudear dentro de los 4 años desde su inicio. Los síntomas desaparecerán en 4 semanas para una minoría de niños. Aunque los estudios han demostrado consistentemente que la proporción niño:niña favorece a los niños, la magnitud del patrón aumenta a medida que los niños crecen. La proporción entre niños menores de 5 años es aproximadamente 2:1 y aumenta a 4:1 entre adolescentes y adultos jóvenes.

GENÉTICA

Existe evidencia sobre la existencia de un vínculo genético con el trastorno de fluidez de inicio en la infancia. Las tasas de concordancia en los gemelos MZ oscilan entre el 20 y el 83% y en los gemelos DZ entre el 4 y el 19%. Los estudios de agregación familiar sugieren una mayor incidencia de aproximadamente el 15% entre los familiares de primer grado de los afectados, tres veces mayor que la tasa del 5% entre la población general. El riesgo atribuido a los efectos genéticos sobre la tartamudez tiene una amplia variabilidad, que oscila entre el 70 y el 85%. Aunque la evidencia es limitada, la tartamudez parece ser una afección poligénica, y varios genes aumentan la susceptibilidad.

ETIOLOGÍA

La estructura cerebral y las alteraciones de la función cerebral encontradas en los tartamudos muestran déficits en la materia blanca del hemisferio cerebral izquierdo, hiperactividad en la región cortical derecha y falta de actividad en la corteza auditiva. La activación anormal de los ganglios basales también se ha identificado entre los tartamudos.

COMORBILIDADES

A pesar de la creencia generalizada de que existe un alto grado de comorbilidad entre el trastorno de fluidez de inicio en la infancia y otros trastornos de comunicación, las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha no respaldan necesariamente esta afirmación. Los logopedas refieren tasas más altas de comorbilidad, aunque esto sería de esperar en muestras clínicas. Los trastornos del habla y el sonido (fonológicos) son las comorbilidades notificadas con mayor frecuencia, y entre el 30 y el 40% de los niños en tratamiento con logopedas también experimentan problemas con la fonología. Sin embargo, los estudios no han encontrado una mayor incidencia de trastornos fonológicos entre los que tartamudean en comparación con un grupo de control. Del mismo modo, los logopedas comunican un porcentaje mucho mayor de niños con trastornos del lenguaje entre sus pacientes que tartamudean, aproximadamente un 7% mayor del esperado en la población en general; sin embargo, el funcionamiento del lenguaje entre los tartamudos aparentemente no es diferente al de la población general. El mismo patrón se aplica para el trastorno del aprendizaje (TA). Está bien documentada la incidencia de varios tipos de TA asociados con los trastornos del lenguaje, por lo que uno esperaría ver una mayor frecuencia de estos trastornos dentro esta población.

La percepción que tienen los profesionales y la gente en general es que los niños que tartamudean experimentan más **ansiedad** que sus compañeros que no tartamudean. Este hecho está respaldado por investigaciones clínicas que han encontrado tasas considerablemente más altas de psicopatología, específicamente ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada, entre los adolescentes que tartamudean. La frecuencia de ansiedad comunicada aumenta con la edad. Hasta la fecha, sin embargo, no se han realizado estudios controlados, por lo que no se debe suponer que la tartamudez en sí misma pone a un niño o adolescente en mayor riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico de cualquier tipo. Esto no pretende sugerir que la ansiedad no tiene impacto en el comportamiento de un niño tartamudo en situaciones específicas; como se indicó anteriormente en este capítulo, los niños que tartamudean con frecuencia evitan situaciones que exigen hablar.

Los niños que tartamudean sufren mayor acoso escolar que sus compañeros. En un estudio, los tartamudos eran casi cuatro veces más propensos a ser acosados que sus homólogos no tartamudos. Alrededor del 45% de los que tartamudeaban informaron haber sido víctimas de acoso escolar.

DESARROLLO EVOLUTIVO

El inicio de la tartamudez generalmente ocurre entre los 2 y los 4 años de edad. La gravedad de los síntomas varía, desde la tartamudez aguda desarrollada en unos pocos días desde el inicio hasta un empeoramiento gradual de los síntomas a lo largo de los meses. Los síntomas pueden disminuir y modificarse, incluso desaparecer durante semanas antes de regresar, especialmente entre los niños pequeños. Entre el 40 y el 75% de los niños pequeños que tartamudean mejorarán espontáneamente; por lo general, dentro de los meses posteriores al inicio. Aunque es difícil predecir qué niño dejará de tartamudear, los factores de riesgo para persistir incluyen tartamudeo durante más de 1 año, tartamudeo continuo después de los 6 años y experimentar otros problemas de habla o del lenguaje.

TRATAMIENTO

Se deben considerar varios factores cuando se decide derivar a un niño con trastorno de fluidez de inicio en la infancia para recibir tratamiento. Si hay antecedentes familiares de tartamudeo, si los síntomas han estado presentes durante más de 4 semanas y si las disfluencias están afectando el funcionamiento social, conductual y emocional del niño, está justificada la derivación. Aunque no existe una cura para la tartamudez, existen terapias conductuales que son desarrolladas e implementadas por logopedas. El tratamiento se centra en regular el ritmo del habla y la respiración mientras habla y en ayudar al niño a progresar gradualmente en la emisión de sílabas de una forma fluida a oraciones más complejas. Los tratamientos pueden incluir a los padres directamente en el proceso, aunque incluso si no son participantes activos los padres desempeñan un papel importante en cómo el niño se enfrenta a la tartamudez. Se ha demostrado que el tratamiento en niños en edad preescolar mejora la tartamudez. El manejo de la tartamudez también se enfatiza en niños mayores. Para los niños en edad escolar, el tratamiento incluye mejorar no solo la fluidez, sino también las circunstancias que acompañan a esta afección. Esto incluye reconocer y aceptar la tartamudez y apreciar la reacción de los demás hacia el niño cuando tartamudea, manejar conductas secundarias y abordar las conductas de evitación. Este enfoque más amplio permite minimizar los efectos secundarios del trastorno. Hasta la fecha no

existe ninguna evidencia que respalde el uso de tratamientos farmacológicos para tratar la tartamudez en niños y adolescentes.

A los niños en edad preescolar con disfluencias del desarrollo se les puede hacer un seguimiento observacional educando y dando tranquilidad a los padres. Los padres no deben reprender al niño ni crear ansiedad indebida.

Los niños en edad preescolar o mayores con tartamudez deben ser remitidos a un logopeda. La terapia es más efectiva si se inicia durante el periodo preescolar. Además de los riesgos señalados en la tabla 52.4, las indicaciones para la derivación son: 3 o más disfluencias por cada 100 sílabas (p-p-pero; tu, tu, tu), evitaciones o escapes (pausas, asentimiento de cabeza, parpadeo), incomodidad o ansiedad al hablar y sospecha de un trastorno neurológico o psicótico asociado.

La mayoría de los niños en edad preescolar responden a las intervenciones impartidas por los logopedas y a los comentarios conductuales de los padres. Los padres no deben gritarle al niño, pero deben elogiar con calma los periodos de fluidez («Eso lo has dicho muy bien») o comentar sin juzgar casos de tartamudeo («Eso no lo has dicho tan bien»). El niño puede participar en la autocorrección y responder a las solicitudes hechas por un padre con tranquilidad («¿Puedes decir eso otra vez?»). Tal tratamiento mejora enormemente la disfluencia, pero puede que nunca se elimine.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 53

Retraso madurativo y discapacidad intelectual

Bruce K. Shapiro y Meghan E. O'Neill

La **discapacidad intelectual (DI)** se refiere a un grupo de trastornos que comparten la presencia de déficits de la función adaptativa e intelectual, así como su aparición a una edad previa a la madurez.

DEFINICIÓN

Los conceptos actuales de DI hacen énfasis en el funcionamiento y en la interacción social más que en las puntuaciones de los test. La definición de DI de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la *Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición* (CIE-10), de la Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) estadounidense, de la American Psychiatric Association (APA) en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) y de la Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD) incluye en todas ellas una alteración significativa de la función intelectual general (razonamiento, aprendizaje, resolución de problemas), de las habilidades sociales y de la conducta adaptativa. Este enfoque conceptual, social y práctico capacita el desarrollo de planes de tratamiento individuales diseñados para potenciar el funcionamiento. En todas estas definiciones se mantiene constante el inicio de los síntomas antes de los 18 años o en la edad adulta.

Una *alteración significativa de la función intelectual general* consiste en un rendimiento en un test de inteligencia realizado de forma individual que supone unas dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media. Generalmente estos test proporcionan una puntuación estándar cuya media es 100 y su DE es 15, las puntuaciones de coeficiente intelectual (CI) menores de 70 cumplen estos criterios. Si se tiene en cuenta el error estándar de medición, los límites superiores de una función intelectual alterada significativamente se pueden extender hasta un CI de 75. Cuando se utiliza una puntuación de 75 para delimitar la DI se podría duplicar el número de niños con este diagnóstico, pero la necesidad de que exista una alteración de las habilidades adaptativas limita los falsos positivos. Los niños con DI suelen mostrar un patrón variable de aptitudes y déficits. No todas sus puntuaciones parciales en los test de CI se encuentran en un rango muy inferior a la media.

Una *alteración significativa de la conducta adaptativa* refleja el grado en el que la disfunción cognitiva altera la función de la vida diaria. La **conducta adaptativa** es el conjunto de aptitudes requeridas para la funcionalidad de las personas en sus vidas diarias. Las clasificaciones de la AAIDD y del DSM-5 de conducta adaptativa abordan tres conjuntos amplios de habilidades: conceptual, social y práctico. Las **habilidades conceptuales** engloban el lenguaje, la lectura, la escritura, el tiempo, los conceptos sobre números y la autodirección. Entre las **habilidades sociales** se encuentran las habilidades interpersonales, las responsabilidades personales y sociales, la autoestima, la credulidad, la ingenuidad y la capacidad de seguir normas, cumplir leyes y evitar la victimización. Las **habilidades prácticas** representativas comprenden las actividades de la vida diaria (vestirse, alimentarse, asearse, bañarse, moverse), las actividades instrumentales de la vida diaria (tareas domésticas, control del dinero, toma de medicación, compras, preparación de las comidas, uso del teléfono), las habilidades laborales y el mantenimiento de un entorno seguro. Para que exista un déficit de la conducta adaptativa debe haber un retraso significativo en al menos una de las tres áreas. El fundamento para que se requiera solo un área es el hallazgo empírico de que las personas con DI pueden tener patrones variables de aptitudes y quizá no presenten déficits en las tres áreas.

La necesidad de que existan déficits de la conducta adaptativa es el aspecto más controvertido a la hora de establecer el diagnóstico. La controversia se centra en dos áreas amplias: si las alteraciones de la conducta adaptativa son necesarias para el constructo de la DI y qué es lo que se debe medir. El criterio de la conducta adaptativa puede ser irrelevante para muchos niños; la conducta adaptativa puede estar alterada en casi todos los niños que tienen una puntuación en el CI menor de 50. La principal utilidad del criterio de la conducta adaptativa es confirmar la DI en los niños con puntuaciones de CI en el rango de 65-75. Debería señalarse que los déficits de la conducta adaptativa suelen aparecer en trastornos como el trastorno del espectro autista (TEA; v. cap. 54) y en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH; v. cap. 49) en presencia de una función intelectual normal.

Los aspectos relativos a la medición también son relevantes. La independencia de los tres dominios de la conducta adaptativa no se ha validado. Las relaciones entre la conducta adaptativa y el nivel de CI no se han analizado lo suficiente. La mayoría de los adultos con una DI leve no tienen alteraciones significativas en las habilidades prácticas. Los déficits de la conducta adaptativa también deben distinguirse de la *conducta maladaptativa* (p. ej., agresión, relaciones sexuales inapropiadas).

El *inicio antes de los 18 años o de la edad adulta* distingue las disfunciones que se originan durante el periodo del desarrollo. El diagnóstico de la DI puede establecerse después de los 18 años, pero la disfunción cognitiva y la adaptativa deben haberse manifestado antes de los 18 años.

El término «retraso mental» no debería ser usado, porque es estigmatizante, se ha utilizado para limitar los logros de la persona y no ha cumplido su objetivo inicial de ofrecer ayuda a las personas que tienen el trastorno. El término *discapacidad intelectual* se utiliza cada vez más en su lugar, pero no se ha adoptado de forma universal. En Estados Unidos la Ley Rosa (Ley Pública 111-256) fue abolida en 2010 y ahora el término de retraso mental ya no se utiliza en la sanidad federal, la educación y la política. En 2013, al menos nueve estados persisten en la utilización de terminología obsoleta. En Europa el término *discapacidad del aprendizaje* suele emplearse para describir la DI.

El **retraso global del desarrollo (RGD)** es un término que suele emplearse para describir a los niños pequeños cuyas limitaciones aún no han dado lugar a un diagnóstico formal de DI. En el DSM-5, el RGD se diagnostica a niños menores de 5 años de edad que muestran un retraso significativo (>2 DE) en la adquisición de hitos de desarrollo en la primera infancia en dos o más dominios del desarrollo. Estos dominios incluyen lenguaje receptivo y expresivo, función motora gruesa y fina, cognición, desarrollo social y personal, y actividades de la vida diaria. Por lo general, se supone que el retraso en dos dominios se asociará con el retraso en todos los dominios evaluados, pero este no es siempre el caso. Además, no todos los niños que cumplen los criterios para un diagnóstico de RGD a una edad temprana cumplen los criterios para la identificación después de los 5 años. Puede deberse a efectos de la maduración, un cambio en la trayectoria del desarrollo (posiblemente por una intervención), la reclasificación a una categoría de discapacidad diferente o un uso impreciso del diagnóstico de RGD inicialmente. Por el contrario, en pacientes con retraso más grave, el término RGD a menudo se usa de manera inapropiada hasta el punto en el que el niño claramente tiene una DI, a menudo a los 3 años de edad.

Es importante distinguir el diagnóstico médico de RGD de la clasificación federal estadounidense de discapacidad de «retraso del desarrollo» que pueden usar las agencias educativas dentro de la ley IDEA. Esta clasificación requiere que un niño tenga retraso en solo un dominio de desarrollo con la posterior necesidad de educación especial. Cada estado determina su propia definición y los términos de elegibilidad dentro de la definición más amplia de la ley IDEA, y muchos estados utilizan la definición para niños de hasta 9 años.

ETIOLOGÍA

Existen numerosas causas identificadas que pueden ocurrir prenatalmente, durante el parto, después del parto o más tarde en la infancia; a saber: infección, trauma, prematuridad, hipoxia-isquemia, exposiciones tóxicas, disfunción metabólica, anormalidades endocrinas, desnutrición y anormalidades genéticas. Sin embargo, más de dos tercios de las personas no tendrán un diagnóstico subyacente fácilmente identificable que pueda vincularse con su presentación clínica, lo que merece una evaluación médica adicional. Para aquellos que luego se someten a estudios genéticos y metabólicos, aproximadamente dos tercios tendrán una etiología que se descubrirá posteriormente. Parece haber dos poblaciones solapadas de niños con DI con diferentes causas etiológicas. La DI *leve* (CI de 50-70) se asocia más con influencias ambientales, con mayor riesgo entre los niños de bajo nivel socioeconómico. La DI *grave* (CI <50) se relaciona más frecuentemente con causas biológicas y genéticas. En consecuencia, el rendimiento diagnóstico es generalmente mayor entre las personas con discapacidad más grave (>75%) que entre las personas con discapacidad leve (<50%). Con el avance continuo de los estándares tecnológicos y la expansión de nuestra base de conocimiento, se espera que aumente el número de causas biológicas y genéticas identificables.

Los factores de riesgo no genéticos que a menudo se asocian con una DI leve son: bajo nivel socioeconómico, residencia en un país en vías de desarrollo, baja educación materna, desnutrición y acceso deficiente a la atención médica.

Las causas biológicas más frecuentes de la DI leve son síndromes genéticos o cromosómicos con anomalías congénitas múltiples, graves o leves (p. ej., los síndromes velocardiofacial, de Williams, de Noonan), el crecimiento intrauterino retardado, la prematuridad, los trastornos perinatales, la exposición intrauterina a drogas (incluido el alcohol) y las anomalías de los cromosomas sexuales. Es frecuente que exista un agrupamiento familiar.

En los niños con una DI grave se puede identificar una causa biológica (habitualmente en el periodo prenatal) en las tres cuartas partes de la mayoría de los casos. Entre las causas hay que citar los trastornos cromosómicos (p. ej., los síndrome de Down, de Wolf-Hirschhorn, de deleción 1p36), así como trastornos genéticos y epigenéticos de otro tipo (p. ej., los síndromes del cromosoma X frágil, de Rett, de Angelman y de Prader-Willi), las anomalías del desarrollo encefálico (p. ej., lisencefalia) y los errores congénitos del metabolismo o los trastornos neurodegenerativos (p. ej., mucopolisacaridosis) (tabla 53.1). La DI grave *no sindrómica* puede ser el resultado de una mutación heredada o *de novo* de un gen, así como las microdeleciones o microduplicaciones no detectadas en el análisis cromosómico estándar. Actualmente, más de 700 genes se asocian a DI no sindrómica. Existen alteraciones genéticas con herencia que puede ser mendeliana (autosómica dominante *de novo,* autosómica recesiva, ligada al X) o no mendeliana (*imprinting,* metilación, defectos mitocondriales; v. cap. 97). Las mutaciones *de novo* pueden producir también otras características fenotípicas como crisis epilépticas o autismo; la presencia de estas características sugiere manifestaciones más pleiotrópicas de las mutaciones genéticas. En concordancia con los hallazgos de que los trastornos que alteran la embriogénesis precoz son los más frecuentes y graves, cuanto más pronto se produce el problema en el desarrollo, más graves tienden a ser las consecuencias.

Se recomienda el estudio etiológico en todos los casos de RGD o DI. Aunque solo hay alrededor de 80 trastornos (todos los cuales son de naturaleza metabólica) para los cuales el tratamiento puede mejorar los síntomas, varias razones más allá de la modificación de la enfermedad deberían llevar a buscar respuestas etiológicas en estos pacientes. A saber: información sobre posibles comorbilidades médicas o conductuales asociadas; información sobre pronóstico y esperanza de vida; estimación del riesgo de recurrencia para el asesoramiento de planificación familiar; mayor acceso a servicios o apoyos específicos, y una mejor comprensión de la patología subyacente con la esperanza de nuevas opciones de tratamiento. Cuando se encuestó a las familias de niños con DI sin etiología subyacente identificada, a la mayoría les gustaría saber un diagnóstico etiológico si se les diese la opción.

Tabla 53.1 Identificación de la causa en niños con discapacidad intelectual significativa

CAUSA	EJEMPLOS	% SOBRE EL TOTAL
Alteración cromosómica	Trisomías 21, 18, 13 Deleciones 1p36, 4p, 5p, 11p,12q,17p Microdeleciones; 47,XXX Síndromes de Klinefelter y de Turner	~20
Síndrome genético	Síndromes del cromosoma X frágil, de Prader-Willi, de Angelman y de Rett	~20
Mutaciones autosómicas no sindrómicas	Variaciones del número de copias, mutaciones *de novo* de los genes *SYNGAP1, GRIK2, TUSC3,* de la oligosacaril transferasa y otros	~10
Anomalía del desarrollo cerebral	Hidrocefalia ± mielomeningocele, esquizencefalia, lisencefalia	~8
Errores congénitos del metabolismo/ trastorno neurodegenerativo	Fenilcetonuria, Tay-Sachs, varias enfermedades por depósito	~7
Infecciones congénitas	VIH, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, sífilis, herpes simple	~3
Discapacidad intelectual familiar	Ambiental, sindrómica o genética	~5
Causas perinatales	Encefalopatía hipóxico-isquémica, meningitis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, síndrome alcohólico fetal	4
Causas posnatales	Traumatismo (maltrato), meningitis, hipotiroidismo	~4
Desconocida		20

Adaptada de Stromme P, Hayberg G: Aetiology in severe and mild mental retardation: a population based study of Norwegian children, *Dev Med Child Neurol* 42:76-86, 2000.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la DI depende de la definición, del método de evaluación y de la población estudiada, tanto en términos geográficos como en términos de edad. Según las estadísticas de una distribución normal, el 2,5% de la población debería tener DI (sobre la base del CI solo) y el 75% de estas personas estarían en el rango de leve a moderado. El amplio rango de variabilidad entre las poblaciones es consecuencia de la gran influencia de factores ambientales externos en la prevalencia de la DI leve. La DI grave es relativamente más estable. De forma global, se ha estimado una prevalencia de DI en 16,4 por cada 1.000 personas aproximadamente en países con rentas bajas, 15,9/1.000 personas aproximadamente en países con rentas medias y 9,2/1.000 personas aproximadamente en países con rentas altas. Un metaanálisis que incluye estudios de todo el mundo entre 1980 y 2009 arrojó una prevalencia de 10,4/1.000. La DI es más frecuente en niños que en niñas, con una proporción de 2:1 para los casos leves y de 1,5:1 para los graves. Esto puede deberse en parte a la gran cantidad de trastornos relacionados con el cromosoma X que se asocian con DI, de los que el más destacado es el síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 98.5).

En 2014-2015, aproximadamente 12/1.000 estudiantes de 3-5 años y 6,2/1.000 de 6-21 años recibieron servicios por DI en programas escolares financiados con fondos federales en Estados Unidos. En 2012, la National Survey of Children's Health informó de una prevalencia estimada de DI entre los niños estadounidenses (de 2 a 17 años) del 1,1%. Por varios motivos, la DI leve se detecta en menos niños de los previstos. Debido a que es más difícil diagnosticar una DI leve que sus formas más graves, los profesionales podrían diferir el diagnóstico y otorgar el beneficio de la duda al niño. Otras razones que contribuyen a la discrepancia son el uso de instrumentos que identifican a menos niños pequeños con DI leve, el hecho de que en algunos niños se diagnostican TEA sin que se aborde su DI, realizando un diagnóstico erróneo como trastorno del lenguaje o discapacidad específica del aprendizaje, así como la tendencia contraria a establecer el diagnóstico en estudiantes pobres o pertenecientes a minorías debido al sobrediagnóstico previo. En algunos casos, los trastornos del comportamiento pueden desviar el foco de la disfunción cognitiva.

Más allá del posible infradiagnóstico de la DI leve, el número de niños con DI leve está disminuyendo en la actualidad debido a las medidas de salud públicas y educativas para evitar la prematuridad y aplicar intervenciones precoces, así como al programa Head Start. Sin embargo, aunque el número

de niños en edad escolar que reciben servicios por una DI ha disminuido desde 1999, cuando se incluye el *retraso del desarrollo* en los datos analizados, los números no han variado sustancialmente.

La prevalencia de la DI grave no se ha modificado apreciablemente desde la década de los cuarenta y es del 0,3-0,5% de la población. Muchas de las causas de DI grave implican anomalías genéticas o malformaciones cerebrales congénitas que no pueden preverse ni tratarse en la actualidad. Además, las nuevas poblaciones con DI grave han compensado las reducciones de la prevalencia de este tipo de discapacidad logradas mediante la mejora de la asistencia sanitaria. Aunque el diagnóstico prenatal y las interrupciones de embarazos subsiguientes han conducido a una reducción de la incidencia del síndrome de Down (v. cap. 98.2) y el cribado neonatal asociado al tratamiento precoz ha eliminado casi por completo la DI causada por la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, el continuo aumento de la exposición fetal a drogas ilícitas y la mayor supervivencia de los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer han contrarrestado este efecto.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las limitaciones de nuestros conocimientos sobre la neuropatología de la DI se reflejan en el hecho de que el 10-20% de los cerebros de personas con DI grave tienen un aspecto completamente normal en un estudio neuropatológico estándar. La mayoría de esos cerebros solo muestran cambios leves inespecíficos que tienen una escasa correlación con el grado de DI, como microcefalia, heterotopias de la sustancia gris en la sustancia blanca subcortical, una disposición columnar inusualmente regular de la corteza y un empaquetamiento neuronal más denso de lo normal. Solo una minoría de los cerebros muestran cambios más específicos en su organización dendrítica y sináptica, con disgenesia de las espinas dendríticas o de las neuronas piramidales corticales, o bien una alteración del crecimiento de las arborizaciones dendríticas. La programación del sistema nervioso central (SNC) implica un proceso de *inducción;* la maduración del SNC se define en términos de influencias genéticas, moleculares, autocrinas, paracrinas y endocrinas. Los receptores, las moléculas de señalización y los genes son esenciales para el desarrollo cerebral. El mantenimiento de distintos fenotipos neuronales en el cerebro adulto implica a los mismos transcritos genéticos que desempeñan un papel crucial durante el desarrollo fetal, con la activación de mecanismos similares de transducción de señales intracelulares.

Se aclarará más la patogenia de la DI a nivel genético y molecular a medida que la capacidad de identificar alteraciones genéticas que corresponden a fenotipos particulares se extienda mediante el uso de la secuenciación de nueva generación. Esta base de conocimiento fisiopatológico en expansión puede servir como marco para desarrollar terapias dirigidas para evitar o corregir defectos recientemente identificados. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) recupera los déficits neuronales estructurales y funcionales en modelos de ratones con síndrome de Kabuki, un trastorno de la metilación de histonas que conduce a niveles variables de DI y rasgos faciales característicos (v. cap. 100).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico precoz de la DI facilita la intervención más temprana, la identificación de las aptitudes, una determinación realista de los objetivos, el alivio de la ansiedad de los progenitores y una mayor aceptación del niño en la comunidad. La mayoría de los niños con DI acuden primero a la atención pediátrica en su etapa de lactantes debido a la presencia de dismorfias, discapacidades del desarrollo asociadas o fracaso a la hora de cumplir los hitos del desarrollo correspondientes a su edad (tablas 53.2 y 53.3). No existen características físicas específicas de la DI, pero las dismorfias pueden ser los signos más precoces que motivan la consulta con el pediatra. Pueden incluirse en un síndrome genético, como el síndrome de Down, o pueden aparecer de forma aislada, como en la microcefalia o en el retraso del crecimiento. Las discapacidades del desarrollo asociadas son trastornos comiciales, parálisis cerebral y TEA.

Tabla 53.2 Exploración física en niños con sospecha de trastornos del desarrollo

CARACTERÍSTICA	POSIBLE SIGNIFICADO
Apariencia general	Puede indicar un notable retraso en el desarrollo o un síndrome obvio
Estatura	
Talla baja	Malnutrición, muchos síndromes genéticos están asociados a talla baja (p. ej., Turner, Noonan)
Obesidad	Síndrome de Prader-Willi
Talla elevada	Síndrome de Sotos
Cabeza	
Macrocefalia	Síndrome de Alexander, enfermedad de Canavan, síndrome de Sotos, gangliosidosis, hidrocefalia, mucopolisacaridosis, derrame subdural
Microcefalia	Virtualmente cualquier afección que restrinja el crecimiento del cerebro (p. ej., malnutrición, síndrome de Angelman, síndrome de Cornelia de Lange, efecto de la exposición fetal a alcohol)
Cara	
Tosca, triangular, redonda, o rostro aplanado; hipertelorismo o hipotelorismo; hendidura palpebral oblicua o corta; nariz, maxilar y mandíbula inusuales	Algunas mediciones específicas pueden proporcionar pistas sobre enfermedades hereditarias, metabólicas u otras, como el síndrome alcohólico fetal, el síndrome de *cri du chat* (5p −) o el síndrome de Williams
Ojos	
Prominentes	Síndromes de Crouzon, de Seckel y del cromosoma X frágil
Cataratas	Galactosemia, síndrome de Lowe, rubeola prenatal, hipotiroidismo
Mancha de color rojo cereza en la mácula	Gangliosidosis (GM_1), leucodistrofia metacromática, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, lipogranulomatosis de Farber, sialidosis tipo III
Coriorretinitis	Infección congénita por citomegalovirus, toxoplasmosis, virus del Zika o rubeola
Opacidades corneales	Mucopolisacaridosis tipos I y II, síndrome de Lowe, sífilis congénita
Orejas	
Pabellones auriculares de implantación baja o malformados	Trisomías como el síndrome de Down, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome CHARGE, síndrome cerebro-óculo-facial-esquelético, efectos de la exposición fetal a fenitoína
Audición	Pérdida de audición en mucopolisacaridosis; hiperacusia en muchas encefalopatías
Corazón	
Hipertrofia o anomalías estructurales	Síndrome CHARGE, síndrome velocardiofacial, glucogenosis tipo II, síndrome alcohólico fetal, mucopolisacaridosis tipo I; anomalías cromosómicas como el síndrome de Down; fenilcetonuria materna; la cianosis crónica puede afectar al desarrollo cognitivo
Hígado	
Hepatomegalia	Intolerancia a la fructosa, galactosemia, glucogenosis tipos I-IV, mucopolisacaridosis tipos I y II, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Zellweger, enfermedad de Gaucher, lipofuscinosis neuronal ceroidea, gangliosidosis

(Continúa)

Tabla 53.2 Exploración física en niños con sospecha de trastornos del desarrollo *(cont.)*

CARACTERÍSTICA	POSIBLE SIGNIFICADO
Genitales	
Macroorquidismo	Síndrome del cromosoma X frágil
Hipogenitalismo	Síndromes de Prader-Willi, de Klinefelter y CHARGE
Extremidades	
Manos, pies; pliegues dermatoglifos	Pueden indicar una entidad específica como el síndrome de Rubinstein-Taybi o pueden estar asociados a anomalías cromosómicas
Contracturas articulares	Signos de desequilibrio muscular alrededor de las articulaciones; p. ej., con meningomielocele, parálisis cerebral, artrogriposis, distrofia muscular; también aparecen con problemas cartilaginosos como la mucopolisacaridosis
Piel	
Manchas café con leche	Neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, aneuploidía cromosómica, ataxia-telangiectasia, neoplasia endocrina múltiple tipo 2b Anemia de Fanconi, enfermedad de Gaucher Síndromes: *nevus* basocelular, McCune-Albright, Silver-Russell, Bloom, Chédiak-Higashi, Hunter, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Mafucci
Dermatitis seborreica o eccema	Fenilcetonuria, histiocitosis
Hemangiomas o telangiectasias	Síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia
Máculas hipopigmentadas, adenoma sebáceo, máculas	Esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito
Pelo	
Hirsutismo	Síndrome de Lange, mucopolisacaridosis, exposición fetal a fenitoína, síndrome cerebro-óculo-facial-esquelético, trisomía 18, síndrome de Wiedemann-Steiner (hipertricosis *cubiti*)
Neurológico	
Asimetría de la fuerza y del tono	Lesión focal, parálisis cerebral hemipléjica
Hipotonía	Síndromes de Prader-Willi, de Down y de Angelman; gangliosidosis: parálisis cerebral temprana; trastornos musculares (distonía o miopatía)
Hipertonía	Afecciones neurodegenerativas que involucran a la sustancia blanca, parálisis cerebral, trisomía 18
Ataxia	Ataxia-telangiectasia, leucodistrofia metacromática, síndrome de Angelman

CHARGE, **c**oloboma, malformaciones cardiacas *(**h**eart defects)*, **a**tresia de coanas, **r**etraso del crecimiento, anomalías **g**enitales, anomalías auriculares *(**e**ar anomalies)* (sordera).

De Simms M: Intellectual and developmental disability. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 24.11, p 376.

Tabla 53.3 Ejemplos de anomalías menores asociadas a síndromes*†

ÁREA	ANOMALÍA/SÍNDROME
Cabeza	Occipucio plano: síndrome de Down, síndrome de Zellweger; occipucio prominente: trisomía 18 Retraso en el cierre de las suturas: hipotiroidismo, hidrocefalia Craneosinostosis: síndrome de Crouzon, síndrome de Pfeiffer Cierre tardío de la fontanela: hipotiroidismo, síndrome de Down, hidrocefalia, displasias esqueléticas
Cara	Hipoplasia del tercio medio de la cara: síndrome alcohólico fetal, síndrome de Down Facies triangulares: síndrome de Russell-Silver, síndrome de Turner Facies toscas: mucopolisacaridosis, síndrome de Sotos Nariz y mentón prominentes: síndrome el cromosoma X frágil Facies planas: síndrome de Apert, síndrome de Stickler Facies redondas: síndrome de Prader-Willi
Ojos	Hipertelorismo: síndrome de hidantoína fetal, síndrome de Waardenburg Hipotelorismo: secuencia de holoprosencefalia, efecto de fenilcetonuria materna Pliegues del canto interno/manchas de Brushfield: síndrome de Down; fisuras palpebrales inclinadas: trisomías Ojos prominentes: síndrome de Apert, síndrome de Beckwith-Wiedemann Nódulos de Lisch: neurofibromatosis Esclera azul: osteogénesis imperfecta, síndrome de Turner, trastornos hereditarios del tejido conectivo
Orejas	Pabellón auricular grande/hélix simple: síndrome del cromosoma X frágil Pabellón auricular malformado/canal atrésico: síndrome de Treacher Collins, síndrome CHARGE Orejas de implantación baja: síndrome de Treacher Collins, trisomías, trastornos múltiples
Nariz	Narinas antevertidas/sinofris: síndrome de Cornelia de Lange; puente nasal ancho: fármacos con efectos fetales, síndrome del cromosoma X frágil Puente nasal bajo: acondroplasia, síndrome de Down Nariz prominente: síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Boca	*Filtrum* largo/borde bermellón delgado: efectos del alcohol sobre el desarrollo fetal Labio leporino y paladar hendido: anomalía aislada o parte de un síndrome Micrognatia: secuencia de Pierre Robin, trisomías, síndrome de Stickler Macroglosia: hipotiroidismo, síndrome de Beckwith-Wiedemann
Dientes	Anodoncia: displasia ectodérmica Incisivos con muescas: sífilis congénita Erupción dental tardía: síndrome de Hunter, hipotiroidismo Cúspides de garra: síndrome de Rubinstein-Taybi Dientes con espacio amplio: síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Angelman

Tabla 53.3 Ejemplos de anomalías menores asociadas a síndromes*† *(cont.)*

ÁREA	ANOMALÍA/SÍNDROME
Pelo	Hirsutismo: síndrome de Hurler Línea de implantación del cabello baja: secuencia de Klippel-Feil, síndrome de Turner Cabello ralo: enfermedad de Menkes, acidemia argininosuccínica Rizos de cabello anormales/rizos en región posterior: aneuploidías cromosómicas (p. ej., síndrome de Down) Patrón anormal de las cejas: síndrome de Cornelia de Lange
Cuello	Exceso de piel en el cuello/línea de implantación del cabello en región posterior baja: síndrome de Turner, síndrome de Noonan
Tórax	Tórax en escudo: síndrome de Turner
Genitales	Macroorquidismo: síndrome del cromosoma X frágil Hipogonadismo: síndrome de Prader-Willi
Extremidades	Extremidades cortas: acondroplasia, condroplasia rizomiélica Manos pequeñas: síndrome de Prader-Willi Clinodactilia: trisomías, incluido el síndrome de Down Polidactilia: trisomía 13, ciliopatías Pulgar ancho: síndrome de Rubinstein-Taybi Sindactilia: síndrome de Lange Pliegue palmar transverso: síndrome de Down Laxitud articular: síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Ehlers-Danlos Focomelia: síndrome de Cornelia de Lange
Médula espinal	Fosa lumbar/mechón de pelo: espina bífida
Piel	Maculas hipopigmentadas/adenoma sebáceo: esclerosis tuberosa Manchas café con leche y neurofibromas: neurofibromatosis *Nevus* lineal despigmentado: hipomelanosis de Ito Hemangioma facial color vino de Oporto: síndrome de Sturge-Weber Hipoplasia o displasia ungueal: síndrome alcohólico fetal, trisomías

*Se ha comunicado un aumento de la incidencia de malformaciones menores en pacientes con parálisis cerebral, discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje y autismo.

†La presencia de tres o más malformaciones menores implica un aumento de la probabilidad de tener una malformación mayor y ser diagnosticado de un síndrome específico.

CHARGE, **c**oloboma, malformaciones cardiacas *(**h**eart defects)*, **a**tresia de coanas, **r**etraso del crecimiento, anomalías **g**enitales, anomalías auriculares *(**e**ar anomalies)* (sordera).

Modificada de Levy SE, Hyman SL. Pediatric assessment of the child with developmental delay, *Pediatr Clin North Am* 40:465-477, 1993.

Tabla 53.4 Formas frecuentes de presentación de la discapacidad intelectual según la edad

EDAD	MOTIVO DE CONSULTA
Recién nacido	Síndromes dismórficos (anomalías congénitas múltiples), microcefalia Disfunción de órganos o sistemas principales (p. ej., alimentación, respiración)
Lactantes de 2-4 meses	Fracaso en la interacción con el entorno Preocupación sobre la afectación de la visión y la audición
Lactantes de 6-18 meses	Retraso de la motricidad gruesa
Niños pequeños (2-3 años)	Retraso o dificultades en el lenguaje
Preescolar (3-5 años)	Retraso o dificultades en el lenguaje Dificultades de conducta, incluido el juego Retraso en habilidades motoras finas: cortar, colorear, dibujar
Escolar (>5 años)	Bajo rendimiento académico Dificultades de conducta (p. ej., atención, ansiedad, estado de ánimo, comportamiento)

La mayoría de los niños con DI no mantienen el mismo ritmo en el desarrollo de habilidades que sus compañeros. En la primera infancia, el fracaso a la hora de cumplir las expectativas correspondientes a la edad puede consistir en la falta de respuesta a estímulos visuales o auditivos, un tono muscular inadecuado (hipo- o hipertonía) o una postura anómala, así como dificultades con la alimentación. Entre los 6 y los 18 meses el síntoma más frecuente es un retraso de la motricidad grosera (incapacidad para la sedestación, el gateo o la marcha). El retraso del lenguaje y los problemas conductuales son preocupaciones frecuentes a partir de los 18 meses (tabla 53.4). En algunos niños con DI leve la incertidumbre diagnóstica se mantiene durante los primeros años escolares. Solo cuando las exigencias del colegio aumentan con el paso de los años, pasando de «aprender a leer» a «leer para aprender», se manifiestan las limitaciones del niño. Los adolescentes con DI leve se mantienen actualizados con las tendencias modernas y pueden conversar sobre temas relacionados con el «quién», el «qué» y el «dónde». Hasta que no se plantean las preguntas «por qué» y «cómo» sus limitaciones no se hacen evidentes. Si se les permite que interactúen a un nivel superficial, su DI leve podría no ser apreciada, incluso por profesionales, que pueden ser sus profesores de educación especial o profesionales sanitarios. Debido al estigma asociado con la DI, pueden usar eufemismos para evitar que se les considere «estúpidos» o «retrasados» y pueden referirse a sí mismos como discapacitados para el aprendizaje, disléxicos, personas con trastorno del lenguaje o con aprendizaje lento. Algunas personas con DI imitan su medio social para ser aceptados. Pueden ser camaleones sociales y asumir la moral del grupo al que pertenecen. Algunos prefieren que se les considere «malos» antes que «incompetentes».

Los niños con DI que tienen un trastorno no progresivo, la pérdida de los hitos del desarrollo o los síntomas progresivos sugieren otros trastornos (v. cap. 53.1).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La DI es una de las razones más frecuentes para la derivación a genetistas pediátricos, con pautas de evaluación diagnósticas independientes, pero similares, presentadas por el American College of Medical Genetics, la American Academy of Neurology, la American Academy of Pediatrics (AAP) y la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. La DI es un diagnóstico de gran heterogeneidad clínica, con solo un subconjunto de etiologías sindrómicas identificables a través de la dismorfología clásica. Si no se realiza el diagnóstico después de realizar una historia clínica y un examen físico apropiados, el primer paso recomendado en la evaluación diagnóstica de la DI es la micromatriz cromosómica *(microarray)*. La secuenciación de nueva generación representa la nueva frontera diagnóstica, con paneles genéticos extensos (exoma o genoma completo) que aumentan el rendimiento diagnóstico y la utilidad de las pruebas genéticas en la DI. Otras pruebas diagnósticas habituales en niños con DI son las de neuroimagen, los análisis de tipo metabólico y el electroencefalograma (fig. 53.1).

Las decisiones para buscar un diagnóstico etiológico deben basarse en el historial médico-familiar, en la exploración física y en los deseos de la familia. En la tabla 53.5 se resumen las guías de práctica clínica para ayudar a evaluar a los niños con RGD o DI. El rendimiento de las pruebas tiende a aumentar con el empeoramiento de la gravedad del retraso.

El **análisis de micromatrices** ha desplazado al cariotipado como primera prueba de primer nivel que distingue anormalidades que están muy por debajo de la resolución de un cariotipo en niños con múltiples anomalías

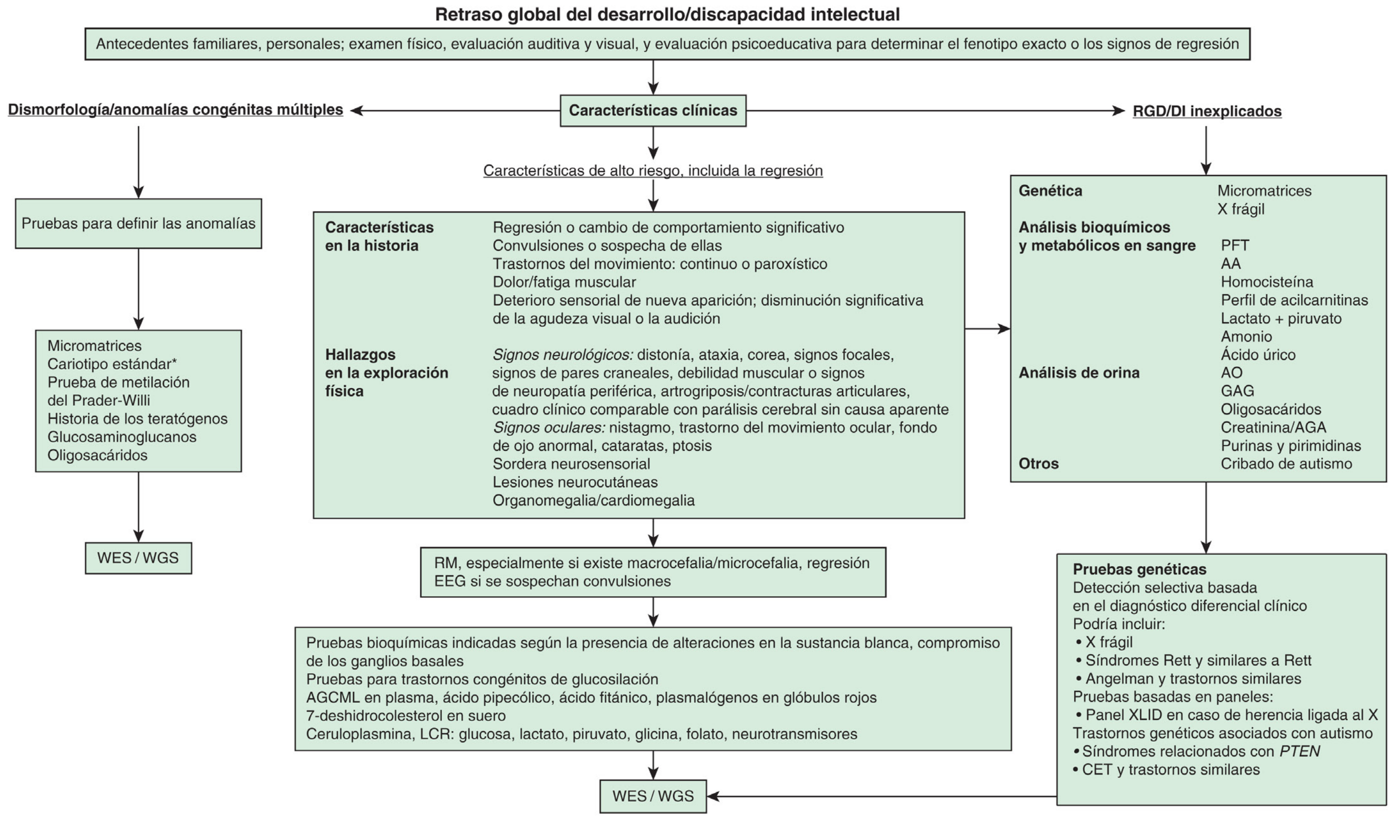

Fig. 53.1 **Algoritmo para la evaluación del niño con retraso global del desarrollo (RGD) o discapacidad intelectual (DI) inexplicados.** AA, aminoácidos; AGA, ácido guanidinoacético; AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; AO, ácidos orgánicos; CET, complejo de esclerosis tuberosa; GAG, glucosaminoglucanos; LCR, líquido cefalorraquídeo; PFT, pruebas de función tiroidea; RSC, recuento sanguíneo completo; WES, secuenciación completa del exoma; WGS, secuenciación del genoma completo; XLID, genes de discapacidad intelectual ligados al cromosoma X.

o con antecedentes familiares positivos. El análisis de micromatrices puede identificar variantes de significado desconocido o variantes benignas y, por consiguiente, debería utilizarse de forma conjunta con una consulta genética. El cariotipado puede tener su papel cuando hay inversiones, inserciones balanceadas y translocaciones recíprocas. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y el análisis subtelomérico han sido en gran medida sustituidos por el análisis de micromatrices, aunque ocasionalmente se usan para indicaciones específicas. Si el análisis de micromatrices no es diagnóstico, la secuenciación completa del exoma aumenta el rendimiento diagnóstico en muchos niños con una DI grave no sindrómica. La secuenciación completa del exoma puede ser más rentable y puede reducir sustancialmente el tiempo de diagnóstico con rendimientos finales más altos en comparación con las vías habituales de diagnóstico.

Los análisis mediante genética molecular para detectar el síndrome del cromosoma X frágil están recomendados para todos los niños que presenten RGD. El rendimiento es más alto en niños con DI moderada, rasgos físicos poco habituales y/o antecedentes familiares de DI, o bien para niñas con deficiencias cognitivas más sutiles asociadas a una timidez muy acentuada y antecedentes familiares significativos, incluyendo insuficiencia ovárica prematura o síntomas de aparición tardía de ataxia-temblor. En niños con antecedentes familiares firmes de DI ligada al X puede ser revelador el examen específico de los genes de todo el cromosoma. Debería considerarse el estudio para el síndrome de Rett (MECP2, *methyl CpG-binding protein 2*) en niñas con una discapacidad entre moderada y grave.

Un niño con un trastorno neurológico progresivo o cambios conductuales agudos necesita una investigación metabólica como se muestra en la figura 53.1. Algunos defienden que las pruebas metabólicas deben realizarse con mayor frecuencia en niños con DI debido a la posibilidad de detectar una alteración que podría ser tratable (fig. 53.2 y tabla 53.6). A los niños con episodios comiciales se les debe realizar un electroencefalograma (EEG), aunque esta prueba generalmente no es útil para otra cosa que no sea descartar crisis comiciales. La **resonancia magnética (RM) cerebral** puede proporcionar información útil para dirigir el cuidado de un niño con micro- o macrocefalia, cambio en la trayectoria de crecimiento de la cabeza, forma asimétrica de la cabeza, así como con hallazgos neurológicos nuevos o focales, o convulsiones. La RM permite identificar un número significativo de marcadores sutiles de disgenesia cerebral en niños con DI, pero estos hallazgos no suelen sugerir una etiología específica.

Algunos niños con hallazgos físicos o neurológicos sutiles pueden tener también causas biológicas determinables de su DI (v. tablas 53.2 y 53.3). La mayor o menor profundidad en la investigación de las causas de la DI se basa en una serie de factores:

- ¿Cuál es el grado de retraso y qué edad tiene el niño? En retrasos más leves o menos generalizados, especialmente en un niño más pequeño, es probable que el rendimiento etiológico sea menor.
- ¿Hay antecedentes médicos o familiares, o bien hallazgos del examen físico que sugieran un trastorno específico, incrementando la probabilidad diagnóstica de las pruebas? ¿Están planeando los padres tener más hijos? En caso afirmativo, debe investigarse más en profundidad la presencia de trastornos con posible diagnóstico prenatal o con un tratamiento precoz específico.
- ¿Qué quieren los padres? Algunos tienen poco interés en buscar la causa de la DI, mientras que otros se focalizan en lograr un diagnóstico, ya que les es difícil seguir el proceso hasta que se encuentra una causa. Deben respetarse ambos extremos, pero siempre proporcionando una guía en el contexto de la educación parental.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Uno de los papeles esenciales del pediatra es la detección y el diagnóstico precoces de los déficits cognitivos. La vigilancia del desarrollo para conseguir un diagnóstico precoz de DI debe abarcar múltiples facetas. Hay que escuchar con atención las preocupaciones y las observaciones de los padres acerca del desarrollo de su hijo. Se deben detectar los factores de riesgo médico, genético y ambiental. Los lactantes de alto riesgo (p. ej., con historial de prematuridad, consumo materno de drogas, lesión perinatal, etc.) deben incluirse en programas de seguimiento de recién nacidos, donde se les evalúa de forma periódica en busca de alteraciones del desarrollo durante los 2 primeros años de vida. Si es necesario, hay que remitirlos a programas

Tabla 53.5 Sugerencias para evaluar a un niño con discapacidad intelectual (DI) o retraso global del desarrollo (RGD)

PRUEBA	COMENTARIO
Anamnesis exhaustiva	Incluye fenómenos pre-, peri- y posnatales (como crisis comiciales), logros del desarrollo y árbol genealógico de tres generaciones de antecedentes familiares (centrándose en las alteraciones del desarrollo o neurológicas, abortos, consanguineidad)
Exploración física	Atención especial a anomalías menores o dismorfias sutiles; anomalías en el crecimiento; hallazgos neurocutáneos; anomalías de los ojos o del cráneo, y exploración en busca de focalidad neurológica Fenotipo conductual
Evaluación visual/auditiva	Es esencial detectar y tratar; puede enmascarar un retraso del desarrollo
Análisis de micromatrices de genes	Un 15% de rendimiento global Mejor resolución que con el cariotipo; puede identificar hasta el doble de anomalías que el cariotipado
Cariotipo	Rendimiento del 4% en DI/RGD (18,6% si existen rasgos sindrómicos, 3% si se excluye la trisomía 21) Mejor para inversiones e inserciones balanceadas, translocaciones recíprocas y poliploidía
Cribado del cromosoma X frágil	Rendimiento combinado del 2% La preselección según el contexto clínico puede aumentar el rendimiento al 7,6%
Secuenciación génica de nueva generación	Detecta mutaciones puntuales heredadas y *de novo* sobre todo en la discapacidad intelectual grave no sindrómica La secuenciación completa del exoma (WES, introducida en 2010) proporciona un rendimiento adicional de aproximadamente el 30-40% Aunque todavía no se utiliza clínicamente, los estudios piloto de secuenciación del genoma completo (WGS) revelan un rendimiento adicional de aproximadamente el 15%
Neuroimagen	La RM es la prueba de elección; los resultados positivos aumentan en caso de anomalías del perímetro o el tamaño craneal, o de focalidad en la exploración neurológica (30-40% si estaba indicada, 10-14% si era para cribado) La identificación de etiologías específicas es infrecuente; la mayoría de los trastornos encontrados no altera el plan terapéutico; es necesario sopesar el riesgo de sedación frente al rendimiento posible
Tiroides (T_4, TSH)	Cerca del 0% en contextos con programa de cribado neonatal universal
Plomo en suero	Si hay factores de riesgo identificables de una exposición ambiental excesiva al plomo (p. ej., bajo nivel socioeconómico, vivienda construida antes de 1950)
Pruebas metabólicas	Rendimiento del 0,2-4,6% en función de los hallazgos clínicos y las pruebas realizadas Ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, amoníaco, lactato y gasometría capilar Se requieren análisis dirigidos en función de los hallazgos clínicos si no se tienen los resultados del cribado neonatal o la historia/exploración física es sugestiva (p. ej., regresión, consanguineidad, hepatoesplenomegalia, facies tosca) El cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem ha permitido identificar muchos trastornos en el periodo perinatal y ha hecho disminuir el rendimiento en niños más mayores; han surgido otros trastornos, como trastornos congénitos de la glucosilación (rendimiento del 1,4%) y trastornos de la síntesis y el transporte de creatina (rendimiento del 2,8%)
MECP2 para el síndrome de Rett	1,5% de niñas con criterios sugerentes de Rett (p. ej., microcefalia adquirida, pérdida de habilidades) 0,5% de niños
EEG	Puede diferirse en ausencia de antecedentes de crisis comiciales
Repetir la anamnesis y la exploración física	Puede dar tiempo a la maduración del fenotipo físico y conductual; puede disponerse de nueva tecnología para la evaluación

EEG, electroencefalograma; MECP2, proteína de unión a metil-CpG-2; T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

Datos de Michelson DJ, et al: Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of Child Neurology. *Neurology* 77:1629-35, 2011; Curry CJ et al: Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 12:72:468-477, 1997; Shapiro BK, Batshaw ML: Mental retardation. En Burg FD et al: *Gellis and Kagan'scurrent pediatric therapy*, ed 18, Philadelphia, 2005, Saunders, y Shevell M et al: Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay, *Neurology* 60:367-380, 2003.

de intervención precoz. Es preciso anotar los hitos del desarrollo de forma rutinaria durante las consultas de seguimiento sanitario. La AAP ha formulado un esquema para la vigilancia del desarrollo y el cribado (v. cap. 28).

Antes de establecer el diagnóstico de DI deben tenerse en cuenta otros trastornos que afectan a las capacidades cognitivas y a la conducta adaptativa. Se trata de afecciones que se parecen a la DI y otras en las cuales la DI es una alteración asociada. Los déficits sensoriales (hipoacusia profunda y pérdida de visión grave), los trastornos de la comunicación, las crisis comiciales refractarias al tratamiento, los trastornos del estado del ánimo poco controlados o los déficits graves de atención no controlados pueden semejar una DI; ciertas enfermedades neurológicas progresivas pueden presentarse como una DI antes de que se aprecie la regresión. Muchos de los niños con parálisis cerebral (v. cap. 616.1) o con TEA (v. cap. 54) también tienen DI como déficit asociado. La diferenciación entre **parálisis cerebral** aislada de una DI se basa en que las habilidades motoras están más alteradas que las cognitivas y en la presencia de reflejos patológicos y alteraciones del tono. En los **trastornos del espectro autista,** el lenguaje y las habilidades de adaptación social están más afectados que las capacidades de razonamiento no verbal, mientras que en la DI suele haber deficiencias equivalentes en las habilidades sociales, motoras, adaptativas y cognitivas.

TEST PSICOLÓGICOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico formal de DI requiere la aplicación de test individuales de inteligencia y funcionamiento adaptativo.

Las *Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil* (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development* [BSID-III]) son la escala de inteligencia infantil más utilizada y proporcionan una evaluación cognitiva, del lenguaje, de la capacidad motora, de la conducta, social-emocional y, en general, de las habilidades adaptativas entre 1 y 42 meses de edad. De los resultados se obtienen un índice de desarrollo mental (IDM) y una puntuación en el índice de desarrollo psicomotor (IDP, una medida de la habilidad motora). El BSID-III permite diferenciar entre niños con DI grave y niños con desarrollo típico, pero es menos útil para distinguir entre los niños típicos y los que tienen DI leve.

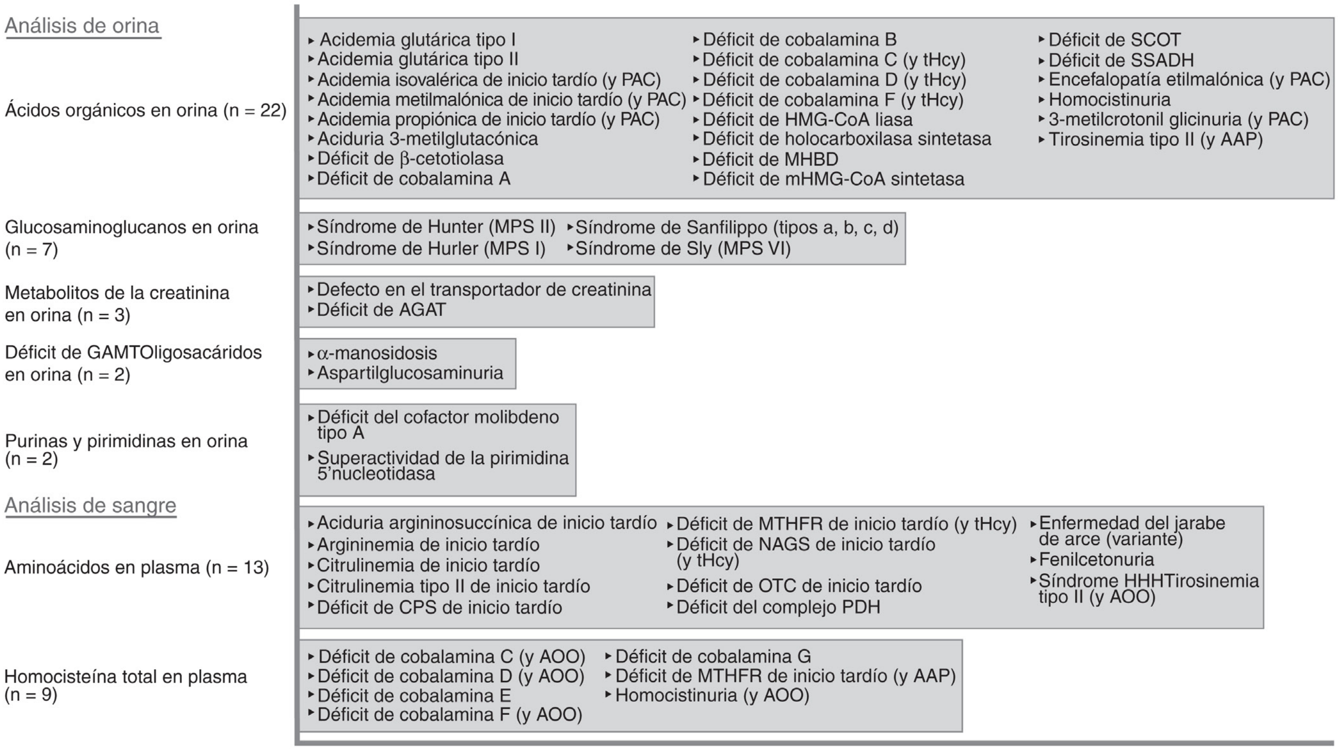

Fig. 53.2 Resumen de errores innatos del metabolismo (EIM) tratables que pueden detectarse mediante pruebas metabólicas en niños afectados, cada uno de los cuales es asequible y accesible y tiene el potencial de identificar al menos 2 EIM (y hasta 22). Cada barra representa el rendimiento de la prueba de detección específica y enumera el número y los tipos de EIM tratables que puede identificar. AAP, aminoácidos en plasma; AOO, ácidos orgánicos en orina; PAC, perfil de acilcarnitina en plasma; tHcy, homocisteína total. *(De van Karnebeek CD, Stockler S: Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review,* Mol Genet Metab *105:368–381, 2012, Fig 1, p 374.)*

Tabla 53.6 Protocolo diagnóstico de las discapacidades intelectuales tratables

Nivel 1: detección metabólica no dirigida para identificar 54 (60%) EIM tratables	Secuenciación genética dirigida/panel molecular
Sangre	Otros
Aminoácidos en plasma	***Nivel 3: pruebas dirigidas para identificar 35 (40%) EIM tratables que requieren pruebas específicas***
Homocisteína total en plasma	Según la sintomatología del paciente y la experiencia del médico
Perfil de acilcarnitina	Utilización de herramientas digitales (www.treatable-id.org)
Cobre, ceruloplasmina	Pruebas bioquímicas/genéticas específicas
Orina	Manganeso total en sangre
Ácidos orgánicos	Colestanol en plasma
Purinas y pirimidinas	Relación en plasma de 7-dehidroxicocolesterol:colesterol
Metabolitos de creatina	Ácido pipecólico en plasma y ácido α-aminoadípico semialdehído (AAAS) en orina
Oligosacáridos	Ácidos grasos de cadena muy larga en plasma
Glucosaminoglucanos	Vitamina B_{12} y ácido fólico en plasma
Aminoácidos (cuando esté indicado)	Relación lactato:piruvato en suero y LCR
Nivel 2: práctica actual que se adhiere a las pautas internacionales* (uno o más de:)	Actividad enzimática (leucocitos): arilsulfatasa A, biotinidasa, glucocerebrosidasa, aldehído deshidrogenasa
Audiología	Desoxipiridinolina en orina
Oftalmología	Aminoácidos del LCR
Prueba citogenética (micromatriz CGH)	Neurotransmisores del LCR
Estudios de tiroides	Relación de glucosa en LCR:plasma
Análisis sanguíneo completo	Medición de CoQ: fibroblastos
Plomo	Análisis molecular: genes *CA5A, NPC1, NPC2, SC4MOL, SLC18A2, SLC19A3, SLC30A10, SLC52A2, SLC52A3, PDHA1, DLAT, PDHX, SPR, TH*
Pruebas metabólicas	
RM cerebral y espectroscopia 1H (donde esté disponible)	
X frágil	

*Bajo umbral para la solicitud de pruebas.
CGH, hibridación genómica comparativa; CoQ, coenzima Q (ubiquinona); EIM, errores innatos del metabolismo; LCR, líquido cefalorraquídeo.
Adaptada de Van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia, *Paediatr Child. Health* 19(9):469–471, 2014.

Los test psicológicos más utilizados en niños mayores de 3 años son las escalas de Wechsler. La *Escala de Inteligencia de Weschler para Preescolar y Primaria, cuarta edición* (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* [WPPSI-IV]) se aplica a niños con una edad mental de 2,5 a 7,6 años. La *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, quinta edición* (*Wechsler Intelligence Scale for Children* [WISC-V]) se usa para niños con funcionamiento por encima de los 6 años de edad mental. Ambas escalas contienen una serie de subtest en las áreas de habilidades verbales y de ejecución. Aunque los niños con DI suelen obtener puntuaciones por debajo de la media en todas las subescalas, en ocasiones logran puntuaciones medias en una o más áreas de ejecución.

Varias escalas estandarizadas se usan en la práctica clínica para evaluar el funcionamiento adaptativo. Como, por ejemplo, la *Escala de Conducta Adaptativa de Vineland* (*Vineland Adaptive Behavior Scale* [VABS-3]), que utiliza entrevistas semiestructuradas con los padres y los cuidadores/profesores para evaluar la conducta adaptativa en cuatro campos: comunicación, habilidades de la vida diaria, socialización y habilidades motoras. Otros test de conducta adaptativa son las *Escalas de Conducta Independiente de Woodcock-Johnson en su edición revisada (Woodcock-Johnson Scales of Independent Behavior),* la *Escala de Diagnóstico de Conducta Adaptativa* (*Diagnostic Adaptative Behavior Scale* [DABS]) de la *AAIDD* y el *Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa* (*Adaptive Behavior Assessment System* [ABAS-3]). Suele haber (aunque no siempre) una buena correlación entre la puntuación de las escalas de inteligencia y las de adaptación. Sin embargo, es importante reconocer que el comportamiento adaptativo puede estar influenciado por el entorno, así como por las expectativas familiares o culturales. Las capacidades adaptativas básicas (p. ej., alimentarse, vestirse, higiene) responden mejor al esfuerzo terapéutico que la puntuación del CI. Las habilidades adaptativas también son más variables a lo largo del tiempo, lo que puede estar relacionado con el trastorno subyacente y las expectativas del entorno.

COMPLICACIONES

En los niños con DI se observa una mayor tasa de trastornos de visión, audición, neurológicos, ortopédicos y emocionales/conductuales que en los niños con un desarrollo normal. Estos otros problemas suelen detectarse más tarde en los niños con DI. Si no se tratan, las alteraciones asociadas pueden afectar de forma negativa a los logros del individuo más que la propia DI.

Cuanto más grave sea la DI, mayores serán el número y la gravedad de las alteraciones asociadas. Conocer la causa de la DI puede ayudar a predecir cuáles de ellas tienen más probabilidades de surgir. Por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome alcohólico fetal (v. cap. 126.3) se asocian a una tasa elevada de trastornos conductuales, mientras que el síndrome de Down tiene muchas complicaciones médicas (hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, cardiopatía congénita, subluxación atlantoaxoidea). Las alteraciones asociadas pueden requerir fisioterapia continuada, terapia ocupacional, logopedia, terapia conductual, equipo adaptativo, material necesario para la movilidad, gafas, audífonos y medicación. El fracaso en la detección y tratamiento de estas alteraciones puede impedir una habilitación fructífera y dar lugar a dificultades en el colegio, en el hogar y en el entorno de vecindad.

PREVENCIÓN

Algunos ejemplos de programas de prevención primaria de la DI son:

- Aumentar la conciencia social sobre los efectos negativos del alcohol y otras drogas sobre el feto (la causa prevenible más comúnmente identificada en el mundo occidental es la exposición fetal al alcohol).
- Fomentar prácticas de sexo seguro, previniendo los embarazos en adolescentes y promocionar la asistencia prenatal precoz focalizándose en programas preventivos para limitar la transmisión de enfermedades que pueden causar infección congénita (sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, VIH).
- Prevenir las lesiones traumáticas: fomentar el empleo de barandillas, verjas y seguros para ventanas para prevenir caídas y otros accidentes evitables en el hogar, el uso de cinturones de seguridad adecuados en los coches, llevar casco de seguridad al montar en bicicleta o al patinar; limitar la exposición a armas de fuego.
- Prevenir las intoxicaciones: educar a los padres sobre la necesidad de guardar bajo llave los medicamentos y los posibles tóxicos.
- Aplicar programas de vacunación para reducir el riesgo de DI por encefalitis, meningitis e infecciones congénitas.

La **detección presintomática** de ciertos trastornos permite tratarlos para prevenir sus efectos adversos. En Estados Unidos el cribado estatal de los recién nacidos mediante espectrometría de masas en tándem (que ahora incluye más de 50 trastornos genéticos raros en la mayoría de los estados), el cribado auditivo neonatal y los programas de prevención preescolar de la intoxicación por plomo son ejemplos de ello. Además, la detección de enfermedades concomitantes puede ayudar a limitar el grado de discapacidad y maximizar el nivel de funcionamiento en ciertas poblaciones. Valorar anualmente la función tiroidea, la visión y la audición en un niño con síndrome de Down es un ejemplo de prueba presintomática en un trastorno asociado a DI.

TRATAMIENTO

Aunque los síntomas centrales de la DI no son tratables, sí lo son muchas de las alteraciones asociadas que pueden beneficiarse de una detección precoz. Si bien la mayoría de los niños con DI no presentan trastornos emocionales o conductuales relacionados con ella, la conducta desafiante (agresión, autolesiones, conducta negativista-desafiante) y las enfermedades mentales (trastorno del estado de ánimo, ansiedad) se presentan con mayor frecuencia en esta población que entre niños con inteligencia normal. Estos trastornos emocionales o conductuales son la principal causa de alejamiento del hogar familiar, aumento del estrés familiar, de que los pacientes tengan pocas esperanzas de encontrar empleo y menores oportunidades de integración social. Algunos trastornos conductuales y emocionales son difíciles de diagnosticar en niños con DI más grave por su limitada capacidad de comprensión, comunicación, interpretación y generalización. Otros trastornos quedan enmascarados por la DI. Por ejemplo, puede ser difícil diagnosticar un TDAH (v. cap. 49) en presencia de una DI entre moderada y grave, al igual que puede serlo discernir un trastorno del pensamiento (psicosis) en alguien con autismo y DI.

Aunque la enfermedad mental suele tener origen biológico y responde a medicación, los **trastornos de conducta** pueden deberse a una discrepancia entre las capacidades del niño y las demandas del medio, a problemas orgánicos y a dificultades familiares. Estos comportamientos pueden representar intentos del niño para comunicarse, llamar la atención o evitar frustraciones. Al valorar una conducta desafiante hay que considerar si es inadecuada para la *edad mental* del niño, más que si es propia de su *edad cronológica*. Cuando hace falta intervenir, un cambio en el entorno, por ejemplo, una adaptación del aula escolar, puede mejorar algunos problemas de conducta. Las técnicas de tratamiento conductista también son útiles y en algunos casos pueden estar indicados los psicofármacos.

No se han encontrado medicamentos que mejoren los síntomas centrales de la DI. Sin embargo, se están probando varios agentes en enfermedades específicas con mecanismos biológicos conocidos (p. ej., inhibidores de mGluR5 en el síndrome del cromosoma X frágil, inhibidores de mTOR en la esclerosis tuberosa), con la esperanza de futuras opciones farmacológicas que puedan alterar el curso natural del deterioro cognitivo visto en pacientes con estos trastornos. Actualmente, los medicamentos son más útiles en el tratamiento de los trastornos conductuales y psiquiátricos asociados. La psicofarmacología suele dirigirse a complejos sintomáticos específicos, como el TDAH (medicación estimulante), la conducta autolesiva y la agresividad (antipsicóticos), así como la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Aun cuando la medicación demuestre buenos resultados, hay que revisar la pauta al menos una vez al año para valorar la conveniencia de continuar el tratamiento.

CUIDADOS Y TRATAMIENTO DE APOYO

Todo niño con DI necesita un hogar médico con un pediatra accesible para la familia que pueda responder fácilmente a sus preguntas, ayudar a coordinar la asistencia y comentar las preocupaciones. El pediatra puede tener una influencia sobre los pacientes y la familia que aún puede ser apreciable décadas después. El papel del pediatra incluye la prevención, el diagnóstico precoz, la detección de deficiencias asociadas, la derivación a servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados, el tratamiento interdisciplinario, la provisión de asistencia primaria y el apoyo al niño y la familia. El planteamiento terapéutico para niños con DI debe abarcar muchas facetas, con esfuerzos dirigidos a todos los aspectos de la vida del niño: salud, educación, actividades sociales y recreativas, problemas de conducta y alteraciones asociadas. También hay que proporcionar apoyo a los progenitores y los hermanos.

Asistencia primaria

Para los niños con DI la asistencia primaria tiene los siguientes componentes esenciales:

- Provisión de la misma asistencia primaria que reciben todos los niños de la misma edad cronológica.
- Guía preventiva relevante según el nivel de función del niño: alimentación, higiene, colegio, prevención de accidentes, educación sexual.
- Valoración de los aspectos específicos relevantes del trastorno del niño como, por ejemplo, un examen dental en niños con bruxismo, función

tiroidea en niños con síndrome de Down y función cardiaca en niños con síndrome de Williams (v. cap. 454.5).

La AAP ha publicado una serie de guías para niños con trastornos genéticos específicos asociados a DI (p. ej., síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de Williams). Por otro lado, durante la consulta de atención primaria hay que planificar los objetivos y ajustar los programas a las necesidades. También habrá que tomar decisiones sobre la información adicional necesaria para planificaciones futuras o para explicar por qué el niño no está cumpliendo las expectativas. Asimismo, puede necesitarse programar otras evaluaciones, como test psicológicos o pedagógicos formales.

Tratamiento interdisciplinario

El pediatra tiene la responsabilidad de consultar con profesionales de otras disciplinas para establecer el diagnóstico de DI y coordinar los servicios de tratamiento. Los departamentos de consulta interprofesional pueden comprender psicología, logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional, audiología, nutrición, enfermería, trabajo social, así como especialidades médicas: discapacidades del neurodesarrollo, neurología, genética, rehabilitación, psiquiatría y especialidades quirúrgicas. También es importante el contacto temprano con personal escolar o de intervención para ayudar a preparar y evaluar la adecuación del plan de servicio familiar individual del niño o el plan educativo individual. La familia debe ser una parte integral de la planificación y dirección de todo este proceso. Los cuidados deben centrarse en la familia y tener en cuenta las peculiaridades culturales; en niños más mayores, en la medida de lo posible, se debe promover su participación en la planificación y toma de decisiones.

Reevaluación periódica

Las habilidades del niño y las necesidades familiares cambian a lo largo del tiempo. Conforme va creciendo el niño hay que proporcionar nueva información a él y a los padres, volver a evaluar los objetivos y ajustar las necesidades de programación. Una revisión periódica debe incluir información acerca del estado de salud del niño, así como de su manera de funcionar en casa, en la escuela y en otros ámbitos comunitarios. Puede ser útil otra información aportada por test psicológicos o pedagógicos formales. La reevaluación debe hacerse a intervalos regulares (cada 6-12 meses en la primera infancia), en cualquier momento en que el niño no cumpla las expectativas o cuando cambie de un contexto sanitario a otro. Esto es especialmente cierto durante la transición a la edad adulta, cuyo comienzo se sitúa en los 16 años según lo legislado en la enmienda de IDEA de 2004 y dura hasta los 21 años, cuando la atención debe pasar a los sistemas de adultos.

Servicios federales y educativos

La educación es la disciplina individual más significativa en el tratamiento de los niños con DI. El programa educativo debe ser coherente con las necesidades del niño y orientarse a los puntos débiles y fuertes de cada individuo. El grado de desarrollo del niño, su necesidad de apoyo y los objetivos de independencia son la base para establecer un **programa de educación individualizado (PEI)** para niños en edad escolar, como ordena la legislación federal de Estados Unidos.

Más allá de los servicios educativos, las familias de niños con DI a menudo necesitan servicios sociales federales o estatales. Todos los estados ofrecen programas de discapacidades del desarrollo que brindan servicios basados en el hogar y la comunidad a niños y adultos que son candidatos; pueden incluir apoyo en el hogar, servicios de coordinación de la atención, arreglos de vivienda y opciones terapéuticas adicionales. También se ofrece una variedad de programas de exención de Medicaid para niños con discapacidades dentro de cada estado. Los niños con DI que viven en hogares de bajo nivel socioeconómico deben reunir unos requisitos para recibir ingresos de seguridad suplementarios (ISS). Cabe destacar que, en 2012, se estima que más del 40% de los niños con DI no recibieron beneficios de ISS para los que hubieran sido candidatos, lo que indica que es un recurso potencial sin explotar para muchas familias.

Actividades recreativas y de ocio

Las necesidades sociales y recreativas del niño deben ser atendidas. Aunque los niños pequeños con DI suelen participar en actividades de juego con niños de desarrollo normal, los adolescentes con DI con frecuencia no suelen tener la oportunidad de establecer relaciones sociales adecuadas. La participación comunitaria entre adultos con DI es mucho menor que la de la población típica, destacando la importancia de promover la participación en actividades sociales como bailes, viajes, citas, deportes extracurriculares y otros eventos sociales y recreativos a una edad temprana. Debería fomentarse la participación en deportes, incluso aunque el niño no sea competitivo, ya que ofrece muchos beneficios, incluidos el control del peso, el desarrollo de la coordinación física, el mantenimiento del estado de forma cardiovascular y la mejora de la autoimagen.

Asesoramiento a las familias

Muchas familias se adaptan bien a tener un niño con DI, pero algunas presentan dificultades emocionales y sociales. El riesgo de depresión parental y de que el niño sufra maltrato o abandono es más alto en este grupo infantil que en la población general. Entre los factores asociados a un correcto afrontamiento familiar y a unas habilidades parentales adecuadas se cuentan la estabilidad del matrimonio, la adecuada autoestima de los padres, un número limitado de hermanos, un nivel socioeconómico más elevado, el bajo grado de alteraciones o discapacidades asociadas (especialmente conductuales), las expectativas adecuadas y la aceptación del diagnóstico por los padres, el apoyo de otros miembros más lejanos de la familia y la disponibilidad de programas sociales y servicios de ayuda. En las familias en las que la carga emocional de tener un hijo con DI es grande, el asesoramiento a la familia, los grupos de apoyo para padres, la terapia de apoyo y los servicios sanitarios a domicilio deberían ser partes fundamentales del tratamiento.

Transición a la edad adulta

La transición a la edad adulta en adolescentes con discapacidades intelectuales puede ser un momento estresante y caótico tanto para el individuo como para la familia, tal como sucede entre los adultos jóvenes de inteligencia normal. Una transición exitosa se correlaciona fuertemente con la mejora de la calidad de vida, pero requiere una planificación. Al pasar de la atención infantil a la atención de adultos, las familias tienden a descubrir que las políticas, los sistemas y los servicios están más fragmentados, están menos disponibles y son más difíciles de explorar. Se deben abordar varios dominios de transición, como la educación y el empleo, la salud y la vida, las finanzas y la independencia, y la vida social y comunitaria. Los problemas específicos que se deben abordar son la transición a un proveedor de atención médica para adultos, determinar la necesidad de asistencia para la toma de decisiones (p. ej., tutela, poder médico), asegurar los beneficios del Gobierno después de la vejez de los programas basados en la juventud (p. ej., ISS, asistencia médica), acordando la situación óptima de la vivienda, solicitando programas estatales de asistencia para discapacitados y abordando la planificación patrimonial del cuidador tal como se aplica a la persona con DI (p. ej., fideicomisos para necesidades especiales).

Después de graduarse en la escuela secundaria, las opciones de continuar con la educación o introducirse en el mundo laboral se deben considerar a fondo, con el objetivo principal de un empleo basado en la comunidad. Si bien el empleo es un elemento crítico en la adaptación a la vida de las personas con DI, se estima que solo el 15% tiene trabajo, con brechas salariales significativas en comparación con los trabajadores sin discapacidad. La planificación temprana y la expansión de oportunidades pueden ayudar a reducir las barreras del empleo. Las posibilidades de educación después de secundaria pueden incluir la universidad o la formación profesional. La selección de empleo debe ser «personalizada» según los intereses y las habilidades del individuo. Las opciones pueden incluir la participación en empleo competitivo, empleo con apoyo, programas de transición de la escuela secundaria al trabajo, programas de capacitación laboral y programas de vales dirigidos al consumidor.

PRONÓSTICO

En los niños con DI grave el pronóstico suele ser evidente en la primera infancia. La DI leve no siempre es un trastorno que dure toda la vida. Puede haber niños que cumplan los criterios RGD intelectual en una edad temprana, pero que más tarde evolucionen hacia un trastorno del desarrollo más específico (p. ej., trastorno de la comunicación, autismo, trastorno específico del aprendizaje o inteligencia normal límite). Otros pacientes con DI leve durante la edad escolar pueden desarrollar las suficientes habilidades conductuales adaptativas como para dejar de ajustarse al diagnóstico cuando llegan a la adolescencia o, por efecto de la maduración y la plasticidad el niño, puede pasar de una categoría diagnóstica a otra (p. ej., DI de moderada a leve). Por el contrario, algunos niños con un diagnóstico de discapacidad específica en el aprendizaje o trastorno de la comunicación pueden no mantener su nivel de crecimiento cognitivo y con el paso del tiempo pueden caer en el rango de DI.

La aparentemente mayor prevalencia de DI en grupos de países con rentas bajas y medias es una preocupación dadas las limitaciones de recursos disponibles. La **rehabilitación basada en la comunidad (RBC)** supone un esfuerzo promovido por la OMS en las últimas cuatro décadas como un

medio para hacer uso de los recursos comunitarios existentes para personas con discapacidad en países de bajos ingresos con el objetivo de aumentar la inclusión y la participación dentro de la comunidad. La RBC está siendo implementada en más de 90 países, aunque todavía no se ha establecido la eficacia de semejantes programas.

El resultado a largo plazo de la evolución de las personas con DI depende de la causa subyacente, del grado de deficiencia cognitiva y adaptativa, de la presencia de complicaciones médicas y del desarrollo asociadas, de las capacidades de la familia y del apoyo, los servicios y el entrenamiento proporcionados por el medio social y escolar al niño y la familia (tabla 53.7). En la edad adulta muchas personas con DI leve son capaces de lograr independencia económica y social con un grado suficiente de alfabetización funcional, pero pueden necesitar supervisión periódica (sobre todo cuando se encuentran bajo presión social o económica). La mayoría viven satisfactoriamente en la comunidad, ya sea independizados o en un entorno supervisado.

En las personas con DI moderada los objetivos pedagógicos son mejorar la capacidad de adaptación y las habilidades educativas y laborales de «supervivencia», de forma que estén más preparadas para vivir y funcionar en el mundo de los adultos (v. tabla 53.7). El concepto de empleo apoyado ha resultado muy beneficioso para estas personas; un instructor les entrena para realizar un trabajo específico en el mismo sitio donde van a trabajar, evitando así la necesidad de adquirir experiencia en un «taller tutelado» y se logra una adaptación laboral fructífera en la comunidad. Estas personas suelen vivir en su casa o en un entorno supervisado en la comunidad.

En la edad adulta las personas con DI grave-profunda requieren por lo general apoyo intenso y amplio (v. tabla 53.7). Estas personas pueden presentar problemas asociados, como parálisis cerebral, trastornos de conducta, epilepsia o afectación sensorial, que limitan aún más su funcionamiento adaptativo. Pueden realizar tareas sencillas bajo supervisión y la mayoría de quienes tienen ese nivel de DI pueden vivir en la comunidad si reciben un apoyo adecuado.

La esperanza de vida de las personas con DI leve es similar a la de la población general, con una edad media de fallecimiento a principios de la séptima década de la vida. Sin embargo, las personas con DI grave y profunda tienen una esperanza de vida disminuida a todas las edades, presumiblemente por trastornos neurológicos o médicos graves asociados, con una edad media de muerte en la mitad de la quinta década de la vida. Dado que las personas con DI viven más tiempo y tienen altas tasas de enfermedades concomitantes en la edad adulta (p. ej., obesidad, hipertensión, diabetes), la DI es ahora uno de los diagnósticos más caros de la CIE-10, con un coste promedio de 1-2 millones de dólares por persona. Por lo tanto, las prioridades para los pediatras son mejorar los sistemas de atención médica durante la infancia, facilitar la transición a la atención en unidades de adultos y garantizar servicios comunitarios integrados de alta calidad para todas las personas con DI.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 53.7 Gravedad de la discapacidad intelectual y funcionamiento en la edad adulta

GRADO	EDAD MENTAL EN LA ÉPOCA ADULTA	ADAPTACIÓN COMO ADULTO
Leve	9-11 años	Lee con un nivel de 4.°-5.° curso; realiza multiplicaciones y divisiones sencillas; escribe cartas sencillas, enumera; rellena solicitudes laborales; habilidades laborales independientes básicas (llegar a tiempo, persistir en una tarea, interactuar con los compañeros de trabajo); usa el transporte público, puede obtener el carné de conducir; cuida de la casa, cocina con recetas
Moderada	6-8 años	Lee con pistas visuales; copia información (p. ej., direcciones de una tarjeta a una solicitud de empleo); asocia números escritos a números de objetos; reconoce la hora en el reloj; se comunica; muestra cierta independencia en el autocuidado; cuidados domésticos con supervisión o datos escritos; prepara comidas, puede seguir recetas con dibujos; aprende habilidades laborales con mucha repetición; usa el transporte público con cierta supervisión
Grave	3-5 años	Necesita apoyo y supervisión continuos; puede comunicar deseos y necesidades, en ocasiones con técnicas de aumento de la comunicación
Profunda	<3 años	Limitaciones del autocuidado, continencia, comunicación y movilidad; puede requerir vigilancia o asistencia de enfermería completas

Datos de la Organización Mundial de la Salud: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,* 10th revision, Geneva, 2011, WHO.

53.1 Discapacidad intelectual con regresión

Bruce K. Shapiro y Meghan E. O'Neill

Los pacientes del capítulo 53 con discapacidad intelectual (DI) generalmente tienen un curso de enfermedad estático y no progresivo. Pueden adquirir nuevos hitos del desarrollo, aunque a un ritmo más lento que los niños no afectados, o pueden permanecer fijos en una etapa particular del desarrollo. La regresión de los hitos en estos niños puede ser causada por una mayor espasticidad o contracturas, convulsiones de nueva aparición o un trastorno del movimiento, o bien la progresión de la hidrocefalia.

Sin embargo, la **regresión** o la pérdida de hitos deberían sugerir una **encefalopatía progresiva** causada por un *error innato del metabolismo,* incluidos trastornos del metabolismo energético y enfermedades de depósito, o un *trastorno neurodegenerativo,* incluidos trastornos que afectan a todo el cerebro (encefalopatías difusas), materia blanca (leucodistrofias), corteza cerebral y ganglios basales, así como trastornos espinocerebelosos (tabla 53.8) (v. caps. 616 y 617).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 53.8 Causas de encefalopatía progresiva

INICIO ANTES DE LOS 2 AÑOS DE VIDA	*Trastornos por enzimas lisosomales*
*Encefalopatía en el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida**	Trastornos de almacenamiento de gangliósidos
	Gangliosidosis GM_1
Trastornos del metabolismo de aminoácidos	Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff)
Deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa*	Enfermedad de Gaucher tipo II (lipidosis de glucosilceramida)*
Homocistinuria (21q22)*	Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)
Enfermedad del jarabe de arce (formas de respuesta intermedia y de tiamina)*	Trastornos de degradación de las glucoproteínas
Fenilcetonuria	Enfermedad de células I
Deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa*	Mucopolisacaridosis*
Trastornos hiperamonémicos	Tipo I (síndrome de Hurler)*
	Tipo III (enfermedad de Sanfilippo)

(Continúa)

Tabla 53.8	Causas de encefalopatía progresiva *(cont.)*
Enfermedad de Niemann-Pick tipo A (lipidosis de esfingomielina) Trastornos por deficiencia de sulfatasa Leucodistrofia metacromática (lipidosis por sulfátidos) Deficiencia de sulfatasa múltiple ***Síndrome de glucoproteínas deficientes en carbohidratos*** ***Hipotiroidismo**** ***Trastornos mitocondriales*** Enfermedad de Alexander Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular Poliodistrofia infantil progresiva (enfermedad de Alpers) Encefalomielitis necrotizante subaguda (enfermedad de Leigh) Tricopoliodistrofia (enfermedad de Menkes) ***Síndromes neurocutáneos*** Síndrome de Chédiak-Higashi Neurofibromatosis* Esclerosis tuberosa* ***Otros trastornos de la sustancia gris*** Lipofuscinosis ceroide infantil (enfermedad de Santavuori-Haltia) Distrofia neuroaxonal infantil Enfermedad de Lesch-Nyhan* Degeneración neuronal progresiva con enfermedad hepática Síndrome de Rett ***Hidrocefalia progresiva**** ***Otros trastornos de la sustancia blanca*** Déficit de aspartoacilasa (enfermedad de Canavan) Galactosemia: deficiencia de transferasa* Adrenoleucodistrofia neonatal Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher Leucoencefalopatía progresiva cavitada	INICIO DESPUÉS DE LOS 2 AÑOS DE EDAD ***Trastornos de las enzimas lisosomales*** Enfermedad de Gaucher tipo III (lipidosis de glucosilceramida) Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe de inicio tardío) Trastornos de degradación de las glucoproteínas Aspartilglucosaminuria Manosidosis tipo II Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Tay-Sachs juvenil) Leucodistrofia metacromática (lipidosis por sulfátidos de inicio tardío) Mucopolisacaridosis tipos II y VII Niemann-Pick tipo C (lipidosis de esfingomielina) ***Enfermedades infecciosas*** Encefalopatía por síndrome de inmunodeficiencia adquirida* Sífilis congénita* Panencefalitis esclerosante subaguda ***Otros trastornos de la sustancia gris*** Lipofuscinosis ceroide Juvenil Infantil de inicio tardío (enfermedad de Bielschowsky-Jansky) Enfermedad de Huntington Trastornos mitocondriales Poliodistrofia de inicio tardío Epilepsia mioclónica y fibras irregulares de color rojo Degeneración neuronal progresiva con enfermedad hepática Xeroderma pigmentoso ***Otros trastornos de la sustancia blanca*** Adrenoleucodistrofia Enfermedad de Alexander Xantomatosis cerebrotendinosa Leucoencefalopatía progresiva cavitada ***Otras enfermedades*** Enfermedad de Wilson Ataxia de Friedreich Neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro

*Denotan las afecciones más comunes y aquellas con tratamiento que modifica la enfermedad.
De Pina-Garza JE: *Fenichel's clinical pediatric neurology,* ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, Boxes 5-2 and 5-5, pp 114, 121.

Capítulo 54

Trastorno del espectro autista

Carolyn F. Bridgemohan

DEFINICIÓN

El **trastorno del espectro autista (TEA)** es un trastorno neurobiológico que aparece en la primera infancia. Las características clave son el deterioro de la comunicación social y la interacción social acompañadas de comportamientos restringidos y repetitivos. La presentación de TEA puede variar significativamente de un individuo a otro, así como a lo largo del desarrollo de un niño en particular. Actualmente, no hay biomarcadores para el diagnóstico de TEA. Por tanto, un diagnóstico preciso requiere una revisión cuidadosa del historial y la observación directa del comportamiento del niño.

SÍNTOMAS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios de diagnóstico en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5) centran los síntomas en dos dominios principales (tabla 54.1). Para cumplir los criterios de TEA, los síntomas deben haber estado presentes desde el periodo de desarrollo temprano, tener un impacto significativo en el funcionamiento y no pueden ser explicados por los diagnósticos de discapacidad intelectual (DI) o retraso global del desarrollo (RGD; v. cap. 53). La tabla 54.2 proporciona características asociadas no incluidas en los criterios DSM-5.

Anteriormente, el TEA se agrupaba bajo el título de *trastornos generalizados del desarrollo* (TGD) e incluía una variedad de subdiagnósticos, incluido el trastorno autista, el TGD no especificado (TGD-NOS) y el **síndrome de Asperger.** Con los conocimientos de las investigaciones actuales no se pueden clasificar como afecciones distintas; en el marco de diagnóstico actual, a cualquier individuo previamente diagnosticado con una de estas afecciones se le debe diagnosticar TEA.

Los síntomas pueden presentarse tempranamente en la infancia; una respuesta disminuida cuando se le llama por su nombre y el uso inusual de objetos son fuertes predictores del riesgo de TEA. Sin embargo, los síntomas antes de los 12 meses de edad no tienen tanto valor predictivo para un diagnóstico posterior. Las personas con un grado más leve pueden no ser diagnosticadas hasta la edad preescolar o escolar, cuando las demandas sociales de interacción con los compañeros y participación grupal son mayores.

Comunicación social e interacción social

Las personas con TEA tienen dificultades para comprender y participar en las relaciones sociales. Los problemas son generalizados y repercuten en tres áreas principales: interacciones sociales recíprocas (reciprocidad socioemocional), comunicación no verbal y comprensión de las relaciones sociales. La presentación puede variar según la gravedad y el funcionamiento del desarrollo. El diagnóstico de TEA requiere la presencia de síntomas de las tres categorías (tabla 54.3).

Tabla 54.1 Criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno del espectro autista

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes historia:
   1. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional
   2. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social
   3. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:
   1. Movimientos motores, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos
   2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal
   3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés o enfoque
   4. Hiper- o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno

C. Los síntomas deben estar presentes en las primeras fases del periodo de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida)

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual

E. Estas alteraciones no se explican por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, pp 50–51.

Reciprocidad socioemocional

Las interacciones sociales reducidas en el TEA pueden variar desde la evitación activa o la respuesta social reducida hasta tener un interés en la interacción social, pero carecer de la capacidad de iniciar o mantener una interacción con compañeros o adultos. Un niño pequeño con TEA puede no responder cuando se le llama por su nombre, puede exhibir comportamientos limitados de mostrar y compartir, y puede preferir el juego solitario. Además, el niño puede evitar los intentos de otros de jugar y no puede participar en actividades que requieran turnos, como el juego del escondite y juegos con pelotas. Un niño mayor con TEA puede tener interés en sus compañeros, pero puede que no sepa cómo iniciar o unirse al juego. El niño puede tener problemas con las reglas de conversación y puede hablar extensamente sobre un área de interés o abandonar abruptamente la interacción. Los niños más pequeños a menudo tienen una capacidad limitada para las habilidades de juego imaginativo o simulado. Los niños mayores pueden participar en el

Tabla 54.2 Características asociadas al autismo que no están en los criterios diagnósticos del DSM-5

Desarrollo y habilidades del lenguaje atípicos
- Edad <6 años: con frecuencia son desordenados y muestran retraso en la comprensión; dos tercios tienen dificultades con la fonología y la gramática expresivas
- Edad ≥6 años: pragmática, semántica y morfología desordenadas, con articulación y sintaxis relativamente intactas (es decir, se resuelven las dificultades tempranas)

Anomalías motoras: retraso motor; hipotonía, catatonia, déficits en la coordinación, preparación y planificación del movimiento, praxis, marcha y equilibrio

Para la versión con referencias completas, véase *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* Washington DC, 2013, American Psychiatric Association. Adaptada de Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S: Autism, *Lancet* 383: 896–910, 2014.

Tabla 54.3 Signos y síntomas de posible autismo en niños en edad preescolar (o edad mental equivalente)

INTERACCIÓN SOCIAL Y COMPORTAMIENTOS DE COMUNICACIÓN RECÍPROCA

Lenguaje hablado

Retraso en el lenguaje (al balbucear o usar palabras, p. ej., usa <10 palabras antes de los 2 años)
Regresión o pérdida del uso del habla
El lenguaje hablado (si está presente) puede incluir características inusuales, como vocalizaciones que no son parecidas al habla; entonación extraña o plana; repetición frecuente de palabras y frases establecidas (ecolalia); referencia a sí mismo por su nombre o «tú», «ella», «él» después de los 3 años de edad
Uso reducido y/o poco frecuente del lenguaje para la comunicación, por ejemplo, usa palabras simples, aunque es capaz de hablar formando oraciones

Respuesta a otros

Respuesta ausente o tardía cuando se le llama por su nombre, a pesar de una audición normal
Sonrisa social receptiva reducida o ausente
Capacidad de respuesta reducida o ausente a las expresiones o sentimientos faciales de otras personas
Respuesta inusualmente negativa a las solicitudes de otros (comportamiento de «evitación a la demanda»)
Rechazo de los abrazos iniciados por los padres o el cuidador, aunque el niño puede iniciar abrazos

Interacciones con otros

Conciencia reducida o ausente del espacio personal, o inusualmente intolerante con las personas que entran en su espacio personal
Interés social reducido o ausente, incluso con los niños de su misma edad, puede rechazar a otros; si está interesado en otros, el niño puede acercarse a otros de manera inapropiada y parecer agresivo o problemático
Imitación reducida o ausente de las acciones de otros
Iniciación reducida o ausente del juego social con otros; juega solo
Apenas disfruta o no disfruta de situaciones que les gustan a la mayoría de los niños, por ejemplo, fiestas de cumpleaños
Intercambio reducido o ausente de la experiencia de disfrutar

Contacto visual, señalar, otros gestos

Uso reducido o ausente de gestos y expresiones faciales para comunicarse (aunque puede colocar la mano de un adulto sobre objetos)
Gestos, expresiones faciales, orientación corporal, contacto visual (mirar a los ojos de las personas cuando hablan) y habla utilizada en la comunicación social reducidos y poco integrados
Uso social reducido o ausente del contacto visual (suponiendo una visión adecuada)
«Atención conjunta» reducida o ausente (cuando una persona alerta a otra de algo por medio de la mirada, señalando con el dedo o con otra indicación verbal o no verbal con el fin de compartir intereses). Esto sería evidente en el niño por falta de:
Cambio de mirada
Seguir un punto (no mira hacia donde apunta la otra persona, mira la mano)
Señalar o mostrar objetos para compartir intereses

Ideas e imaginación

Imaginación y variedad de juegos de simulación reducidas o ausentes

Intereses inusuales o restringidos y/o comportamientos rígidos y repetitivos

Movimientos repetitivos «estereotipados», como aleteo de manos, balanceo del cuerpo al estar de pie, girar y mover los dedos
Juego repetitivo o estereotipado, por ejemplo, abrir y cerrar puertas
Exceso de interés en un tema o una temática inusuales
Insistencia excesiva en seguir su propia agenda
Extremos de reactividad emocional ante el cambio o nuevas situaciones; insistencia en que las cosas sean «lo mismo»
Reacción exagerada o insuficiente a estímulos sensoriales, como texturas, sonidos u olores
Reacción excesiva al sabor, el olor, la textura o la apariencia de los alimentos, o bien seguir modas alimentarias extremas

Adaptada de Baird G, Douglas HR, Murphy MS: Recognizing and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 343:d6360, 2011, Box 1, p 901.

juego, pero carecen de flexibilidad y pueden ser muy autoritarios con sus compañeros. Algunos niños con TEA interactúan bien con los adultos, pero tienen dificultades para interactuar con sus compañeros de la misma edad.

Comportamiento comunicativo no verbal

Las dificultades con la comunicación no verbal pueden manifestarse como un uso reducido del contacto visual y de gestos como señalar. Los niños también pueden mostrar una dificultad para percatarse o responder a la mirada o para señalar a los demás. Pueden usar el contacto visual solo cuando se comunican de una forma dirigida o pueden tener dificultades para coordinar el uso de la comunicación no verbal con la verbal. Los niños con TEA pueden tener un rango limitado de expresión facial y emocional

Desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones

Los niños con TEA tienen una visión limitada sobre las relaciones sociales. Tienen dificultades para comprender la diferencia entre un verdadero amigo y un conocido casual. Tienen problemas para captar los matices de las interacciones sociales y comprender las expectativas sociales de un comportamiento educado. Pueden tener también disminuida la comprensión de los límites personales y pueden estar demasiado cerca de los demás. Además, pueden tener problemas para comprender e inferir las emociones de los demás y es menos probable que compartan emociones o disfruten con los demás. Los adolescentes y los adultos jóvenes tienen dificultades para participar en interacciones grupales y mantener relaciones románticas.

Comportamiento restrictivo y repetitivo

El diagnóstico de TEA requiere la presencia de dos de los cuatro síntomas presentes en los patrones de comportamiento restrictivos y repetitivos que se analizan a continuación.

Movimientos motores o discurso estereotipados

Los movimientos estereotipados (o estereotipias) y los comportamientos repetitivos pueden consistir en aleteo de las manos, movimientos de los dedos, balanceo y empuje del cuerpo, saltos, carreras y giros, y habla repetitiva, como hacer eco de las palabras inmediatamente después de decirlas. Pueden estar presentes patrones repetitivos de juego, como alinear objetos, encender y apagar repetidamente los interruptores de luz o abrir y cerrar puertas, girar objetos u organizar juguetes de una manera específica. Es posible que estos patrones repetitivos no se vean en niños muy pequeños, pero pueden desarrollarse a medida que crecen. Los movimientos estereotipados pueden cambiar con el tiempo y en niños mayores se observan con mayor frecuencia en los que poseen un funcionamiento cognitivo inferior.

Intolerancia al cambio

Los niños con TEA tienen dificultades para tolerar transiciones o cambios. Pueden insistir en ciertas rutinas u horarios y pueden angustiarse mucho con eventos inesperados o situaciones nuevas. Pueden repetir guiones de programas o películas o ver la misma parte de un vídeo repetidamente. La intolerancia al cambio causa un deterioro y un impacto significativos en la función infantil y familiar.

Intereses restringidos

Este síntoma puede manifestarse como intereses intensos que parecen estar fuera de la norma en comparación con los sus compañeros de la misma edad. Los niños más pequeños pueden jugar con una gama limitada de juguetes o pueden insistir en retener un objeto pequeño en cada mano. Los niños mayores pueden tener una fuerte preferencia por una historia o una película en particular. El área de interés puede ser compartida por pares (p. ej., películas de Disney, Legos, *Thomas y sus amigos*), pero su intensidad es *inusual*. Otros niños afectados pueden tener un fuerte interés en temas extraños, como el interés en las marcas de vehículos, los números de matrícula o los ventiladores y los sistemas de calefacción. Estos intereses interfieren en las interacciones sociales; un niño solo puede querer hablar sobre su área de interés o puede insistir en que sus compañeros representen una historia particular de manera rígida e inflexible.

Hipo- o hipersensibilidad sensorial a los estímulos externos

Los niños con TEA pueden ser demasiado sensibles a la información sensorial, como el ruido, los olores o la textura. Los niños pueden gritar cuando escuchan una sirena o una aspiradora y pueden atragantarse y ahogarse con ciertos alimentos u olores. Pueden negarse a usar cierta ropa o pueden sentirse muy angustiados al bañarse o al cortarles las uñas y el pelo. Por el contrario, algunos niños afectados parecen anhelar el aporte sensorial. Pueden participar en saltos o abrazos repetitivos y pueden oler o lamer objetos o personas. Los niños pequeños pueden tocar inapropiadamente la cara o el cabello de otros.

El diagnóstico de TEA según criterios DSM-5 puede ser difícil de establecer en niños muy pequeños debido a la reducción de la expresión de comportamientos repetitivos, particularmente el comportamiento estereotipado y los intereses. Los estudios que monitorizan el desarrollo en niños pequeños de alto riesgo por tener un hermano mayor con TEA indican que estos síntomas adicionales pueden surgir con el tiempo. Esto crea un dilema para los médicos especialistas que evalúan a niños muy pequeños con TEA, ya que es posible que no cuenten con suficientes síntomas para hacer un diagnóstico temprano y acceder a servicios de intervención especializado.

Niveles de gravedad definidos en el DSM-5

El nivel de gravedad del TEA se basa en el nivel de apoyo que el individuo requiere en cada uno de los principales dominios afectados: comunicación social y comportamiento restringido y repetitivo. Los niveles abarcan «necesitar apoyo» (nivel 1), «necesitar apoyo sustancial» (nivel 2) y «necesitar apoyo muy sustancial» (nivel 3) (tabla 54.4).

Indicadores específicos definidos en el DSM-5

El diagnóstico formal de TEA también comprende la documentación de afecciones asociadas, incluso si el individuo tiene un deterioro cognitivo y/o del lenguaje, cualquier factor médico, genético o ambiental relacionado y cualquier otra afección del desarrollo neurológico o del comportamiento, incluida la catatonia (tabla 54.5). Este proceso ayuda a caracterizar mejor la presentación en cada paciente de forma individualizada y asegura que el diagnóstico se haya realizado considerando los síntomas en el contexto de las habilidades cognitivas y del lenguaje actuales del niño.

EPIDEMIOLOGÍA

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos estiman la prevalencia de TEA en 1 de cada 59 personas. La prevalencia ha aumentado significativamente en los últimos 25 años, principalmente debido a un mejor diagnóstico y búsqueda de casos, así como a la inclusión de presentaciones menos graves dentro del espectro **autista.** Hay un predominio masculino 4:1. La prevalencia aumenta en los hermanos (hasta un 10% de tasa de recurrencia) y, particularmente, en gemelos idénticos. No hay diferencias raciales o étnicas en la prevalencia. Las personas de minorías raciales y de un nivel socioeconómico más bajo corren el riesgo de un diagnóstico más tardío.

ETIOLOGÍA

Se cree que la etiología del TEA es el resultado de una interrupción en la conectividad neuronal y se ve afectada principalmente por las variaciones genéticas que afectan el desarrollo cerebral temprano. Los modelos animales y los estudios de individuos con TEA indican cambios en el volumen cerebral y la densidad de las células neurales en el sistema límbico, el cerebelo y las regiones frontotemporales. Un estudio documentó cambios en el desarrollo temprano del cerebro, caracterizado como «hiperexpansión del área de la superficie cortical», a los 6-12 meses de edad en la resonancia magnética (RM) cerebral, que se correlacionó con el desarrollo posterior de deterioro en las habilidades sociales. Los estudios funcionales muestran anormalidades en el procesamiento de la información, particularmente relacionadas con habilidades sociales fundamentales como el reconocimiento facial. Las interrupciones en el desarrollo temprano del cerebro probablemente responden al tratamiento. Las primeras terapias del desarrollo en niños pequeños con TEA han demostrado la capacidad de normalizar la respuesta electrofisiológica a los estímulos visuales, incluidas las caras.

Numerosos **genes** involucrados en el desarrollo del cerebro y la función sináptica se han asociado con el TEA. Se han implicado mutaciones que incluyen grandes deleciones o duplicaciones genéticas y pequeños cambios de secuencia; estos pueden ser heredados u ocurrir *de novo.* Las mutaciones en heterocigosis en genes, como las presentes en la deleción o duplicación de 15q11.2 o 16p11.2, pueden tener una expresión variable dentro de una familia. Rara vez se han implicado mutaciones con herencia recesiva en poblaciones con altos niveles de consanguineidad. Los pacientes con varios síndromes genéticos (p. ej., X frágil, Down, Smith-Lemli-Opitz, Rett, Angelman, Timothy, Joubert), así como trastornos del metabolismo y la función mitocondrial, tienen tasas más altas de TEA que la población general (v. tabla 54.5).

También existe evidencia sobre **factores ambientales** que contribuyen al desarrollo de TEA. La edad materna o paterna mayor puede aumentar el riesgo de TEA. Además, los factores que influyen en el entorno intra-

Tabla 54.4 Niveles de gravedad según el DSM-5 en el trastorno del espectro autista

NIVEL DE GRAVEDAD	COMUNICACIÓN SOCIAL	COMPORTAMIENTOS RESTRINGIDOS Y REPETITIVOS
Grado 3 «Necesita ayuda muy notable»	Las deficiencias graves de las aptitudes de comunicación social, verbal y no verbal, causan alteraciones graves del funcionamiento, un inicio muy limitado de interacciones sociales y una respuesta mínima a la apertura social de las otras personas. Por *ejemplo*, una persona con pocas palabras inteligibles, que raramente inicia una interacción y que, cuando lo hace, utiliza estrategias inhabituales para cumplir solamente con lo necesario, y que únicamente responde a las aproximaciones sociales muy directas	La inflexibilidad del comportamiento, la extrema dificultad para hacer frente a los cambios y los otros comportamientos restringidos/repetitivos interfieren notablemente con el funcionamiento en todos los ámbitos. Ansiedad intensa/ dificultad para cambiar el foco de la acción
Grado 2 «Necesita ayuda notable»	Deficiencias notables en las aptitudes de comunicación social, verbal y no verbal; problemas sociales obvios incluso con ayuda in situ; inicio limitado de interacciones sociales, y respuestas reducidas o anormales a la apertura social de otras personas. Por ejemplo, una persona que emite frases sencillas, cuya interacción se limita a intereses especiales muy concretos y que tiene una comunicación no verbal muy excéntrica	La inflexibilidad del comportamiento, la dificultad para hacer frente a los cambios y los otros comportamientos restringidos/ repetitivos resultan con frecuencia evidentes para el observador casual e interfieren con el funcionamiento en diversos contextos. Ansiedad y/o dificultad para cambiar el foco de la acción
Grado 1 «Necesita ayuda»	Sin ayuda in situ, las deficiencias de la comunicación social causan problemas importantes. Dificultad para iniciar interacciones sociales y ejemplos claros de respuestas atípicas o insatisfactorias a la apertura social de las otras personas. Puede parecer que tiene poco interés en las interacciones sociales. Por ejemplo, una persona que es capaz de hablar con frases completas y que establece la comunicación, pero cuya conversación amplia con otras personas falla y cuyos intentos de hacer amigos son excéntricos y habitualmente no tienen éxito	La inflexibilidad del comportamiento causa una interferencia significativa con el funcionamiento en uno o más contextos. Dificultad para alternar actividades. Los problemas de organización y de planificación dificultan la autonomía

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* (2013). American Psychiatric Association, p 52.

Tabla 54.5 Comorbilidades comunes en el trastorno del espectro autista (TEA)

COMORBILIDAD	INDIVIDUOS AFECTOS DE AUTISMO	COMENTARIOS
TRASTORNOS DEL DESARROLLO		
Discapacidad intelectual	~45%	La estimación de prevalencia se ve afectada por las limitaciones de diagnóstico y la definición de inteligencia (p. ej., si la habilidad verbal se usa como criterio) En individuos, el rendimiento discrepante entre distintas partes de los test es común
Trastornos del lenguaje	Variable	En el DSM-IV, el retraso del lenguaje fue una característica definitoria del autismo (trastorno autista), pero ya no se incluye en el DSM-5 Existe un perfil de lenguaje específico para el autismo (separado de los trastornos del lenguaje), pero con una variabilidad interindividual sustancial
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	28-44%	En el DSM-IV no se diagnostica cuando ocurre en individuos con autismo, pero ya no es así en el DSM-5
Trastornos por tics	14-38%	~6,5% tiene síndrome de Tourette
Anomalía motora	≤79%	V. tabla 54.2
ENFERMEDADES MÉDICAS GENERALES		
Epilepsia	8-35%	Aumento de la frecuencia en personas con discapacidad intelectual o síndromes genéticos Dos picos de inicio: primera infancia y adolescencia Aumenta el riesgo de malos resultados
Problemas gastrointestinales	9-70%	Los síntomas comunes son estreñimiento crónico, dolor abdominal, diarrea crónica y reflujo gastroesofágico Los trastornos asociados son gastritis, esofagitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis
Disregulación inmune	≤38%	Asociación con alergias y trastornos autoinmunes
Trastornos genéticos	10-20%	Colectivamente llamado *autismo sindrómico* Ejemplos son el síndrome del cromosoma X frágil (el 21-50% de las personas afectadas tienen autismo), el síndrome de Rett (la mayoría tienen características autistas, pero con perfiles diferentes a los del autismo idiopático), el complejo de esclerosis tuberosa (24-60%), el síndrome de Down (5-39%), la fenilcetonuria (5-20%), el síndrome CHARGE* (15-50%), el síndrome de Angelman (50-81%), el síndrome de Timothy (60-70%) y el síndrome de Joubert (~40%)
Trastornos del sueño	50-80%	El insomnio es el más común
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS		
Ansiedad	~40%	Común en todos los grupos de edad Los más comunes son el trastorno de ansiedad social (13-29% de las personas con autismo) y el trastorno de ansiedad generalizada (13-22%) Las personas con alto funcionamiento son más susceptibles (o los síntomas son más detectables)

(Continúa)

Tabla 54.5 Comorbilidades comunes en el trastorno del espectro autista (TEA) *(cont.)*

COMORBILIDAD	INDIVIDUOS AFECTOS DE AUTISMO	COMENTARIOS
Depresión	12-70%	Común en adultos, menos común en niños Los adultos con alto funcionamiento que tienen menos problemas sociales son más susceptibles (o los síntomas son más detectables)
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)	7-24%	Comparte rasgos de comportamiento repetitivo con el autismo que podrían superponerse en categorías nosológicas Es importante distinguir entre los comportamientos repetitivos que no involucran pensamientos u obsesiones intrusivas que causan ansiedad (parte del autismo) y aquellos que sí lo hacen (y son parte del TOC)
Trastornos psicóticos	12-17%	Principalmente en adultos Las alucinaciones recurrentes son las más comunes Alta frecuencia de características similares al autismo (incluso un diagnóstico de TEA) que preceden a la esquizofrenia de inicio en la edad adulta (52%) y de inicio en la infancia (30-50%)
Trastornos por abuso de sustancias	≤16%	Potencialmente porque el individuo está usando sustancias como automedicación para aliviar la ansiedad
Trastorno oposicionista desafiante	16-28%	Los comportamientos de oposición pueden ser una manifestación de ansiedad, resistencia al cambio, creencia obstinada en la corrección del punto de vista propio, dificultad para ver el punto de vista de otro, poca conciencia del efecto del propio comportamiento en los demás o ningún interés en el cumplimiento social
Trastornos de la alimentación	4-5%	Podría ser un diagnóstico erróneo de autismo, particularmente en las mujeres, porque ambos implican un comportamiento rígido, cognición inflexible, autoenfoque y enfoque en los detalles
TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD[†]		
Trastorno de la personalidad paranoide	0-19%	Podría ser secundario a la dificultad para comprender las intenciones de otros y las experiencias interpersonales negativas
Trastorno de la personalidad esquizoide	21-26%	Criterios de diagnóstico parcialmente superpuestos
Trastorno de la personalidad esquizotípico	2-13%	Algunos criterios superpuestos, especialmente aquellos compartidos con el trastorno esquizoide de la personalidad
Trastorno de la personalidad límite	0-9%	Podría tener similitudes en los comportamientos (p. ej., dificultades en las relaciones interpersonales, atribución errónea de intenciones hostiles, problemas con la regulación del afecto), lo que requiere un diagnóstico diferencial cuidadoso Podría ser un diagnóstico erróneo de autismo, particularmente en mujeres
Trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo	19-32%	Criterios de diagnóstico parcialmente superpuestos
Trastorno de la personalidad evitativo	13-25%	Podría ser secundario al fracaso repetido en las experiencias sociales
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA		
Conductas agresivas	≤68%	A menudo dirigidas a los cuidadores en lugar de a los no cuidadores Podrían ser el resultado de dificultades de empatía, ansiedad, sobrecarga sensorial, interrupción de las rutinas y dificultades con la comunicación
Conductas autolesivas	≤50%	Asociadas con impulsividad e hiperactividad, afecto negativo y niveles más bajos de habilidades y lenguaje Podrían indicar frustración en personas con comunicación reducida, así como ansiedad, sobrecarga sensorial o interrupción de las rutinas También podrían convertirse en un hábito repetitivo Podrían causar daño tisular y necesidad de contención
Pica	~36%	Más probable en personas con discapacidad intelectual Podría ser el resultado de una falta de conformidad social con las categorías culturales de lo que se considera comestible, de la exploración sensorial o de ambas
Ideación o intentos suicidas	11-14%	Los riesgos aumentan si existen depresión de forma concurrente y problemas de comportamiento, y después de ser objeto de burlas o intimidación

*Coloboma del ojo; defectos del corazón (*heart defects*); atresia de las coanas; retraso del crecimiento, retraso del desarrollo o ambos; anormalidades genitales, urinarias o ambas, y anormalidades del oído (*ear abnormalities*) y sordera.
[†]Particularmente en adultos de alta funcionalidad.
DSM-IV, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición;* DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición.*
Adaptada de Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S: Autism, *Lancet* 383:896–910, 2014.

uterino, como la obesidad materna o el sobrepeso, el intervalo corto desde el embarazo anterior, el parto prematuro y ciertas infecciones prenatales (p. ej., rubeola, citomegalovirus), están asociados con TEA. Un modelo epigenético se considera una explicación para la etiología; las personas con vulnerabilidad genética pueden ser más sensibles a los factores ambientales que influyan en el desarrollo temprano del cerebro.

A pesar de las frecuentes preocupaciones de las familias acerca de que las **vacunas** o los conservantes en las vacunas conducen a TEA, *no hay evidencia para apoyar esta afirmación.* Múltiples estudios de investigación y metaanálisis no han logrado mostrar una asociación de vacunas con TEA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de TEA es complejo porque muchas afecciones del diagnóstico diferencial también pueden ocurrir con TEA. Las afecciones más importantes a tener en cuenta en los niños pequeños son los trastornos del lenguaje (v. cap. 52), la discapacidad intelectual o el retraso global del desarrollo (v. cap. 53) y la pérdida auditiva (v. cap. 655). Los niños con **trastorno del lenguaje** pueden tener dificultades en la comunicación social y el juego; sus habilidades sociales y de juego, sin embargo, suelen estar a la par con su nivel de lenguaje. Además, no tienen un comportamiento restringido y repetitivo asociado o un uso atípico del lenguaje. El diagnós-

tico del **trastorno de comunicación social** también se distingue del TEA por la falta de comportamientos restrictivos y repetitivos. Los niños con **discapacidad intelectual (DI)** o **retraso global del desarrollo (RGD)** pueden tener retrasos en las habilidades sociales y de comunicación, así como en el comportamiento estereotipado. Sin embargo, las habilidades sociales y de comunicación suelen ser proporcionales a su funcionamiento cognitivo y adaptativo. Los niños con **pérdida auditiva** pueden presentar algunos «signos de alarma» de TEA, como escasa respuesta cuando los llaman por su nombre. Sin embargo, generalmente desarrollan habilidades de comunicación y juego no verbales como se espera y no tienen patrones de comportamiento estereotipados o restringidos.

En los niños mayores, los trastornos de la atención, el aprendizaje y la regulación del estado de ánimo deben considerarse en el diagnóstico diferencial del TEA. Los niños con **trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH)** pueden presentar contacto visual y una respuesta al nombre reducidos causada por una atención deficiente en lugar de una falta de conciencia social. Sin embargo, los niños con TDAH no tienen impedimentos asociados en el disfrute compartido y la reciprocidad social o los comportamientos repetitivos. Los niños con **ansiedad social** u otros trastornos de ansiedad pueden presentar algunos síntomas sugestivos de TEA. Los niños tímidos pueden tener reducido el contacto visual y la iniciación social. Los niños ansiosos pueden tolerar mal los cambios y prefieren rutinas familiares. Sin embargo, los niños con ansiedad típicamente habrán conservado el interés social y la percepción y no exhibirán altos niveles de conductas estereotipadas. El **trastorno de apego reactivo** puede ser difícil de distinguir del TEA, particularmente en niños más pequeños con antecedentes de trauma. Sin embargo, los comportamientos sociales en estos niños generalmente mejoran con un cuidado positivo.

La diferenciación entre TEA y **trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)** a veces puede ser un desafío, ya que comparten características como los tics y los comportamientos estereotipados. En general, los comportamientos estereotipados son relajantes para los niños con TEA, mientras que los tics y las rutinas compulsivas son angustiantes. Los niños con TOC tienen intereses fuertes, así como comportamientos y rituales repetitivos, pero no tienen impedimentos en la comunicación o interacción social. Los niños con **trastorno de movimiento estereotípico** no tendrán habilidades sociales deterioradas u otros tipos de comportamientos restringidos y repetitivos. Los niños con **síndrome de Landau-Kleffner (SLK)** presentan pérdida de habilidades en la comprensión del lenguaje (agnosia verbal auditiva) y la expresión verbal (afasia) asociada con la aparición de ataques epilépticos durante el sueño (v. cap. 52). A diferencia de los TEA, los niños con SLK presentan un desarrollo temprano normal seguido de pérdida de la función del lenguaje a los 3-6 años.

COMORBILIDADES

Hasta el 50% de las personas con TEA tienen discapacidad intelectual, que varía de leve a grave (v. tabla 54.5). La discapacidad intelectual se asocia con tasas más altas de alteraciones genéticas identificadas y epilepsia. Los niños con TEA a menudo tienen problemas de lenguaje asociados, que incluyen retrasos en las habilidades del lenguaje expresivo, receptivo y pragmático (social). La función del lenguaje puede variar ampliamente desde el estado no verbal hasta la edad apropiada. Se comunican problemas gastrointestinales (GI) como estreñimiento, esofagitis y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en hasta el 70% de los niños con TEA. La epilepsia ocurre en hasta el 35% de los niños con TEA y se presenta en dos picos, en la primera infancia y en la adolescencia. La epilepsia o las convulsiones eléctricas sin manifestaciones motoras pueden ser una causa de **regresión** en niños pequeños con TEA.

Los niños con TEA tienen un mayor riesgo de trastornos de atención, incluida una atención reducida para actividades favoritas y una atención excesiva para las que no lo son. Un subconjunto de niños también cumplirán los criterios completos para un diagnóstico de TDAH. Hay mayores tasas de ansiedad (~40%) y trastornos del estado de ánimo en los TEA, particularmente durante la adolescencia. Los niños con TEA también tienen un mayor riesgo de sufrir acoso escolar y pueden presentar irritabilidad secundaria, ansiedad o depresión.

Se han detectado problemas de sueño, como retraso en el inicio del sueño, vigilia nocturna frecuente y arquitectura anormal del sueño, en el 50-80% de los niños con TEA. Existe alguna evidencia de anomalías basales en la secreción de melatonina. Las actividades que requieren la visualización de pantallas como ver la televisión, el ordenador o una tableta electrónica antes de acostarse pueden inhibir la secreción de melatonina. Los niños con TEA también tienen tasas más altas de problemas de alimentación y para ir al baño como resultado de la resistencia al cambio, la sensibilidad sensorial y los patrones de comportamiento repetitivo. Muchos niños con TEA tienen patrones de alimentación restrictivos y selectividad alimentaria. También tienen tasas más altas de sobrepeso, posiblemente debido a las dietas altas en carbohidratos, la actividad física reducida, el uso de recompensas de alimentos para regular el comportamiento y los efectos secundarios de los medicamentos utilizados para controlar el estado de ánimo y el comportamiento.

Las conductas disruptivas como la autolesión y la agresión son comunes en pacientes con TEA, pero más comunes en individuos con función cognitiva baja y lenguaje limitado. La privación del sueño, los déficits nutricionales, el dolor, la epilepsia y los efectos secundarios de los medicamentos pueden contribuir a que aparezcan comportamientos disruptivos.

CRIBADO

La American Academy of Pediatrics recomienda el cribado de TEA para *todos* los niños de 18 meses y 24 meses (v. cap. 28). El cribado también debe ocurrir cuando hay un mayor riesgo de TEA, como un niño con un hermano mayor que tiene TEA, o la preocupación por un posible TEA. La evaluación se puede hacer mediante la lista de verificación de los padres o la evaluación directa. La herramienta de detección más utilizada es el *Cuestionario MCHAT Revisado de Detección del Autismo en Niños Pequeños con Entrevista de Seguimiento* (*Modified Checklist for Autism, Revised/Follow-Up Interview* [MCHAT-R/FU]), un informe para padres de 20 ítems, con una entrevista adicional para padres completada para puntuaciones intermedias. El MCHAT-R/FU puede usarse entre los 16 y los 30 meses de edad.

EVALUACIÓN

La evaluación diagnóstica debe incluir la evaluación médica y la evaluación de la función del lenguaje, cognitiva y adaptativa del niño. La evaluación puede realizarse en una sola visita multidisciplinaria o mediante una serie de visitas con diferentes especialistas en desarrollo. La evaluación multidisciplinar con médicos con experiencia en TEA es óptima para la precisión del diagnóstico y la planificación del tratamiento. Los pediatras especializados en el desarrollo del comportamiento, los especialistas en discapacidades del neurodesarrollo, los neurólogos, los psiquiatras y los psicólogos están calificados para hacer un diagnóstico formal de TEA. También deben incluirse otros especialistas, como los logopedas y los terapeutas ocupacionales, según la edad del niño y las inquietudes actuales.

La evaluación del TEA incluye la observación directa del niño para evaluar las habilidades sociales y el comportamiento. La observación informal se puede complementar con herramientas de diagnóstico estructuradas como la *Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo, segunda edición* (*Autism Diagnostic Observation Schedule* [ADOS-2]) y la *Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo, módulo para niños pequeños* (ADOS-T). Estas evaluaciones estructuradas basadas en el juego brindan indicaciones sociales y oportunidades para evaluar la frecuencia y la calidad de la capacidad de respuesta social, la iniciación y el mantenimiento de las interacciones sociales de un niño; la capacidad de atención conjunta y disfrute compartido; la flexibilidad de comportamiento del niño, y la presencia de patrones repetitivos de comportamiento. El ADOS-2 y el ADOS-T no son necesarios para un diagnóstico preciso y no son independientes, sino que pueden usarse para aumentar un historial y una observación cuidadosos. La *Escala de Calificación del Autismo Infantil, segunda edición* (*Childhood Autism Rating Scale* [CARS-2]) es un instrumento de observación clínica directa de 15 ítems que puede ayudar a los médicos en el diagnóstico del TEA. La *Entrevista para el Diagnóstico del Autismo Revisada* (*Autism Diagnostic Interview-Revised* [ADI-R]) es una herramienta de entrevista clínica que se utiliza principalmente en entornos de investigación, ya que lleva varias horas realizarla. Otras herramientas incluyen escalas de calificación estandarizadas que los padres y los profesores pueden completar para informar sobre las habilidades y los comportamientos sociales del niño.

La evaluación médica debe incluir un historial completo y un examen físico detallado del niño, así como las observaciones directas del comportamiento de la comunicación y el juego. Además, el examen debe incluir la medición del perímetro craneal, una evaluación cuidadosa de las características dismórficas y la detección de esclerosis tuberosa mediante un examen con lámpara de Wood. Los niños con TEA deben someterse a pruebas genéticas (v. más adelante), a un examen de audiología para descartar la pérdida de audición, y los niños con pica, a una prueba de niveles de plomo (tabla 54.6).

Actualmente existen varias pautas clínicas específicas de especialidad para la evaluación genética de niños a los que se les ha diagnosticado TEA. Se ha demostrado que las pruebas genéticas tienen un impacto en la toma de decisiones clínicas, pero ningún estudio ha evaluado el impacto de las pruebas genéticas en la evolución del niño. El American College of Medical Genetics recomienda un enfoque escalonado para las pruebas genéticas.

Primer nivel

Todos los niños con TEA deben tener realizada una **micromatriz cromosómica (MMC).** La MMC será positiva en el 10-15% de las personas con TEA. La tasa aumenta a casi el 30% en personas que tienen presentaciones

Tabla 54.6 Evaluación médica y genética en niños con trastorno del espectro autista

Exploración física
Características físicas dismórficas
Tono muscular y reflejos
Perímetro cefálico
Examen con lámpara de Wood para esclerosis tuberosa
Pruebas complementarias
Micromatrices cromosómicas (MMC) en todos los individuos
Prueba de ADN para X frágil en hombres
Evaluación audiológica
Niveles de plomo en niños con pica
Pruebas genéticas complementarias adicionales dirigidas
Prueba de ADN para X frágil en mujeres con síntomas sugestivos de X frágil, antecedentes familiares de discapacidad intelectual ligada a X, temblor, ataxia o insuficiencia ovárica prematura
Secuenciación de *MeCP2* en mujeres
Prueba de mutación *PTEN* si el perímetro cefálico está >2,5 DE por encima de la media
Pruebas de deleción/duplicación de *MeCP2* en hombres con regresión significativa del desarrollo, babeo, infecciones respiratorias e hipotonía
Cariotipo si no se puede obtener MMC o si se sospecha una translocación equilibrada
Pruebas complementarias adicionales dirigidas
EEG en niños con convulsiones, crisis de ausencia o regresión del desarrollo
RM cerebral en niños con microcefalia, hallazgos neurológicos focales o regresión del desarrollo
Pruebas metabólicas en niños con regresión del desarrollo, hipotonía, convulsiones, intolerancia alimentaria, pérdida de audición, ataxia o características faciales gruesas

Datos de Schaefer GB, Mendelsohn NJ: Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions, *Genet Med* 15(5):399–407, 2013.

complejas, como microcefalia asociada, características dismórficas, anomalías congénitas o convulsiones. La tecnología MMC identificará variantes de número de copias, pero no errores de secuenciación de ADN, translocaciones equilibradas o anormalidades en la longitud de repetición de trinucleótidos. *Por tanto, se recomienda la prueba de ADN para descartar el X frágil en todos los niños con TEA.* Las pruebas del X frágil también deben considerarse en niñas con características físicas que sugieran ese síndrome o con antecedentes familiares de X frágil, patrón de discapacidad intelectual relacionado con X, temblor/ataxia o insuficiencia ovárica prematura.

Segundo nivel

Las niñas con TEA deben hacerse pruebas de mutación en el gen *MeCP2* si la MMC es normal. Los niños que tienen hipotonía, babeo e infecciones respiratorias frecuentes deben someterse a una prueba de deleción/duplicación de *MeCP2*. Todas las personas con TEA y un perímetro craneal superior a 2,5 desviaciones estándar (DE) por encima de la media deben realizarse pruebas de mutación en el gen *PTEN* porque existe un riesgo de hamartoma en estos individuos (síndromes de Cowden, Proteus-*like*, Bannayan-Riley-Ruvalcaba). Las pruebas citogenéticas (cariotipo) tienen un rendimiento menor que la MMC. Se recomienda el cariotipo si no se dispone de *microarrays* y en niños con sospecha de translocación equilibrada, como los hijos de madres con antecedentes de abortos espontáneos múltiples anteriores.

Las pruebas de diagnóstico médico adicionales están indicadas según el historial y la presentación del niño. Las pruebas de imagen cerebral están indicadas en casos de microcefalia, regresión significativa del desarrollo o hallazgos focales en el examen neurológico. Debido a la alta tasa (hasta el 25%) de macrocefalia en el TEA, las pruebas de imagen no están indicadas solo por la macrocefalia. La RM no se recomienda en caso de una regresión menor de lenguaje (pérdida de algunas palabras) durante el segundo año de vida, que a menudo se describe en niños pequeños con TEA. Se debe realizar un electroencefalograma (EEG) a los niños en los que se sospechan convulsiones o la regresión del desarrollo. La detección metabólica está indicada para niños con signos de un trastorno metabólico o mitocondrial, como regresión del desarrollo, debilidad, fatiga, letargo, vómitos cíclicos o convulsiones (v. caps. 53 y 102).

Tabla 54.7 Recursos para familias con hijos autistas

Autism Speaks First 100 Days kit https://www.autismspeaks.org/family-services/tool-kits/100-day-kit
Autism Speaks Toolkits: atención dental, transición, tutela https://www.autismspeaks.org/family-services/tool-kits
AACAP Autism Spectrum Disorder Parent's Medication Guide https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/Docs/resource_centers/autism/Autism_Spectrum_Disorder_Parents_Medication_Guide.pdf
Información sobre sexualidad para personas con discapacidad http://vkc.mc.vanderbilt.edu/healthybodies/

TRATAMIENTO Y MANEJO

Educacional

El tratamiento primario para el TEA se realiza fuera del entorno médico e incluye programación y desarrollo educativo. Se han desarrollado numerosos recursos que pueden ayudar a las familias en el complejo proceso de planificación del tratamiento (tabla 54.7). Las terapias conductuales intensivas son las que tienen una evidencia más sólida hasta la fecha. Una edad más temprana al inicio del tratamiento y una mayor intensidad del tratamiento se asocian con mejores resultados. La programación debe ser individualizada y ningún enfoque es exitoso para todos los niños. Además, los tratamientos de investigación a menudo se realizan con un alto nivel de intensidad y fidelidad y son difíciles de aplicar ampliamente o reproducir en entornos comunitarios. Las habilidades cognitivas, de juego y de atención conjunta más altas y la menor gravedad de los síntomas al inicio son predictores de mejores resultados en los síntomas centrales, la función intelectual y la función del lenguaje.

Los enfoques conductuales basados en los principios del **análisis conductual aplicado (ACA)** implican la enseñanza incremental directa de habilidades dentro de un marco conductual tradicional que utiliza el refuerzo del comportamiento deseado, la recolección cuidadosa de datos y el análisis y ajuste del programa de tratamiento basado en la revisión de datos. Los modelos integrales que emplean enfoques conductuales y de desarrollo que se basan en habilidades fundamentales clave, como la atención conjunta, el disfrute compartido y la comunicación recíproca, muestran una clara evidencia de eficacia para los niños pequeños, especialmente los niños más pequeños, con TEA. Ejemplos de estos modelos son el *Early Start Denver Model* (ESDM), el *Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation* (JASPER) y el *Social Communication/Emotional Regulation/Transactional Support* (SCERTS). Los modelos de capacitación para padres también son prometedores para los niños pequeños.

Los enfoques educativos como el *Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children* (TEACCH) incorporan una enseñanza estructurada, apoyos visuales y el ajuste del entorno a las necesidades individuales de los estudiantes con TEA, como dificultad con la comunicación, tiempo de comprensión y necesidad de rutina. Estos enfoques han demostrado eficacia para mejorar las habilidades cognitivas y adaptativas. Para los niños mayores con síntomas más graves, los enfoques que utilizan principios de comportamiento además de ajustar el entorno pueden ser más efectivos.

La terapia del habla y del lenguaje puede ayudar a desarrollar vocabulario, comprensión y habilidades pragmáticas. Los niños con TEA se benefician de los apoyos visuales para la comprensión, la comprensión de las expectativas y la comunicación de sus necesidades. Los enfoques de **comunicación aumentativa** que usan fotografías o íconos de imágenes pueden mejorar la comprensión y la capacidad de comunicarse. Hay una gama de opciones con diferentes niveles de complejidad, flexibilidad y tecnología. El uso de la comunicación aumentativa no inhibe la adquisición del lenguaje verbal. Por el contrario, promover el desarrollo del lenguaje de un niño con apoyos aumentativos puede facilitar el desarrollo del lenguaje hablado, incluso en niños mayores.

Las estrategias adicionales para desarrollar habilidades sociales se utilizan en niños y adolescentes en edad escolar y pueden ser administradas en la escuela o la comunidad por una variedad de especialistas, incluidos los logopedas, los psicólogos y los orientadores. Los **programas de habilidades sociales** que incluyen la capacitación de tutores tienen tasas más altas de eficacia. La terapia ocupacional y física puede estar indicada para personas con retraso motor y dificultad para adquirir habilidades de adaptación, como vestirse e ir al baño.

Para algunos estudiantes de secundaria con TEA, la capacitación en habilidades para la vida y vocacionales es crítica para maximizar la independencia en la edad adulta. La capacitación puede enfocarse en el cuidado personal básico (p. ej., vestimenta, higiene), aspectos académicos funcionales (p. ej., ad-

ministración del dinero, habilidades bancarias), aprender a rellenar una solicitud de empleo y comprender cómo comportarse con extraños y en entornos laborales. Las habilidades sociales y la capacitación laboral pueden ser necesarias incluso para adolescentes con una buena función cognitiva y académica, porque pueden tener dificultades con la percepción social y pueden ser vulnerables a la explotación por parte de otros.

Comorbilidades

A menudo se requieren tratamientos médicos o conductuales adicionales para el manejo de las comorbilidades que acompañan a algunos pacientes con TEA. Hasta el 35% de los niños con TEA presentan convulsiones y estas deben manejarse con la terapia antiepiléptica adecuada (v. cap. 611). Los problemas GI (p. ej., estreñimiento, esofagitis, ERGE) pueden presentarse como irritabilidad inespecífica, trastornos del sueño, autolesiones, agresión y signos de dolor o incomodidad, como llanto, y se pueden manejar con los mismos enfoques utilizados en niños con desarrollo normal.

El manejo los trastornos del estado de ánimo y problemas atencionales son similares al de los niños con desarrollo normal. Las estrategias para aumentar la estructura y la organización en el entorno y el uso de soportes visuales (p. ej., horarios) pueden mejorar la atención y reducir la ansiedad. Algunos niños con TEA se benefician de la terapia cognitivo-conductual modificada para abordar la ansiedad y el TOC.

Las estrategias para promover la **higiene del sueño** y el uso de enfoques conductuales, como las rutinas estructuradas a la hora de acostarse, pueden abordar el inicio tardío del sueño. Otros problemas médicos, como la epilepsia o la ERGE, también pueden contribuir a dormir mal y deben tratarse directamente. En casos refractarios a los tratamientos conductuales, se pueden usar medicamentos. (V. cap. 31 para obtener más información sobre el manejo de los problemas del sueño.)

Las terapias conductuales estructuradas para el entrenamiento en el uso del baño adecuado, junto con el tratamiento para prevenir el estreñimiento, a menudo son necesarias para los niños con TEA. Para los niños con dietas altamente restrictivas, puede ser necesario el asesoramiento nutricional y la terapia de alimentación basada en el comportamiento para abordar la ingesta calórica pobre o la falta de calidad nutricional. Debido a las dietas limitadas, los niños con TEA pueden estar en riesgo de niveles bajos de calcio, vitamina D y hierro. Los niños con sobrepeso pueden tener una nutrición deficiente como resultado de dietas restrictivas.

La **irritabilidad** es un síntoma inespecífico y puede ser reflejo de dolor, ansiedad, angustia o falta de sueño. Los niños con TEA son propensos a la irritabilidad debido a su dificultad para tolerar el cambio y sus limitadas habilidades de comunicación. El manejo de la irritabilidad incluye evaluar cuidadosamente los problemas médicos que pueden estar causando dolor, así como cualquier factor en el hogar o el ambiente escolar del niño que pueda estar causando angustia. Las posibles causas de angustia van desde experiencias comunes como cambios en la rutina hasta acoso escolar. El tratamiento debe dirigirse primero a cualquier causa subyacente. Los medicamentos a menudo se usan para tratar la irritabilidad en los TEA, pero solo deben usarse después de que se hayan implementado los apoyos apropiados para el manejo del comportamiento y la comunicación.

Tratamiento farmacológico

Actualmente no existen medicamentos que traten los síntomas centrales de TEA. Los medicamentos se pueden usar para tratar afecciones o síntomas concurrentes específicos (tabla 54.8; v. también tabla 54.5). Sin embargo, se debe advertir a las familias que el efecto puede ser menor que lo esperado y que la tasa de efectos secundarios de los medicamentos es mayor en niños con TEA.

Existen datos preliminares que sugieren que la terapia intranasal con neuropéptidos como la oxitocina puede mejorar el funcionamiento social en niños con TEA, particularmente en aquellos con niveles bajos de oxitocina antes del tratamiento.

Existe evidencia para apoyar el uso de medicamentos estimulantes, **atomoxetina** y agonistas α-adrenérgicos para el TDAH en los TEA. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden usarse para la ansiedad y el TOC y en los adolescentes también pueden ser útiles para la depresión. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para la ansiedad situacional, por ejemplo, desencadenada por procedimientos dentales y médicos o viajes aéreos. Los medicamentos utilizados para tratar el TDAH y la ansiedad pueden provocar activación o irritabilidad en el TEA y requieren un control estrecho.

La melatonina se puede usar para mejorar el inicio del sueño, pero no abordará los despertares nocturnos. La **clonidina** o la **trazodona** se pueden usar para el inicio y el mantenimiento del sueño. No hay medicamentos específicamente etiquetados para el tratamiento del insomnio en el TEA.

Tabla 54.8 Tratamientos farmacológicos comunes en el trastorno del espectro autista (TEA)

SÍNTOMA DIANA	TIPO DE MEDICACIÓN*	EFECTOS	EFECTOS SECUNDARIOS	MONITORIZACIÓN
Hiperactividad y/o inatención	Estimulantes	Disminuyen la hiperactividad, la impulsividad y mejora la atención	Activación, irritabilidad, labilidad emociona, letargia/retraimiento social, dolor de estómago, disminución del apetito, insomnio, aumento de las estereotipias	Altura, peso, PA, FC
	α_2-agonistas	Disminuyen la hiperactividad, la impulsividad y mejora la atención	Somnolencia, irritabilidad, enuresis, disminución del apetito, boca seca, hipotensión	Altura, peso, PA, FC
	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	Disminuyen la hiperactividad, la impulsividad y mejora la atención	Irritabilidad, disminución del apetito, fatiga, dolor de estómago, náuseas, vómitos, ritmo cardiaco acelerado	Altura, peso, PA, FC
Ansiedad	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Disminuye la ansiedad	Activación, hiperactividad, falta de atención, sedación, cambio de apetito, insomnio, dolor de estómago, diarrea Citalopram: aumento del intervalo QTc	Peso, PA, FC
Irritabilidad	Antipsicóticos atípicos (risperidona, aripiprazol)	Disminuyen la irritabilidad, la agresividad, las conductas autolesivas, el comportamiento repetitivo, la hiperactividad	Somnolencia, aumento de peso, movimientos extrapiramidales, babeo, temblor, mareos, vómitos, ginecomastia	Peso, PA, FC Monitorizar HC, colesterol, ALT, AST, prolactina, glucosa o hemoglobina A_{1c}
Insomnio	Melatonina	Disminuye la latencia de sueño	Pesadillas, enuresis	—

*Los nombres de los medicamentos específicos se proporcionan entre paréntesis cuando hay una indicación aprobada por la FDA para el uso del medicamento para tratar el síntoma en niños con TEA. Más información sobre estos medicamentos disponible en el capítulo 33.

ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; FC, frecuencia cardiaca; HC, hemograma completo; PA, presión arterial.

Los agonistas α-adrenérgicos pueden ser útiles en niños que presentan una desregulación conductual significativa. Hay dos medicamentos antipsicóticos atípicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de la irritabilidad y la agresividad en niños con TEA. Varios estudios sobre la **risperidona** y el **aripiprazol** documentan su eficacia en cuanto a reducir la irritabilidad, la agresividad y las autolesiones. También se han observado mejoras secundarias en la atención y el comportamiento repetitivo. Los efectos secundarios incluyen aumento de peso y síndrome metabólico, así como discinesia tardía y movimientos extrapiramidales. Se recomienda una cuidadosa monitorización de laboratorio. Los medicamentos antiepilépticos estabilizadores del estado de ánimo también se han utilizado para tratar la irritabilidad.

Medicina complementaria y alternativa

Las familias de niños con TEA a menudo utilizan enfoques de medicina complementaria y alternativa (MCA). Estos tratamientos pueden incluir suplementos, cambios en la dieta y tratamientos corporales o físicos. Existe evidencia limitada para informar a las familias, quienes a menudo conocen estos tratamientos a través de amigos y familiares, o fuentes de medicina alternativa o Internet. Para la mayoría de las terapias, la evidencia es insuficiente para mostrar beneficio. Existe una fuerte evidencia de que la secretina y la comunicación facilitada no son efectivas. Algunas terapias, como el oxígeno hiperbárico, la quelación y las dosis altas de vitaminas, son potencialmente dañinas. Para los niños con dietas restrictivas, puede estar indicado tomar un multivitamínico diario y 400 UI de vitamina D, aunque no hay evidencia que respalde las megadosis de vitaminas. Del mismo modo, para niños con evidencia de sensibilidad al gluten, puede estar indicado un ensayo de dieta libre de gluten. Sin embargo, la evidencia actual no respalda esto como un tratamiento para todos los niños con TEA.

Cuando se aborda el tema de las MCA con una familia, es mejor establecer una comunicación abierta y colaborativa, alentándolos a compartir sus prácticas actuales y cualquier pregunta que tengan sobre el tema. Específicamente pregunte si usan algún tratamiento a base de hierbas, suplementos u otras terapias, como acupuntura, masajes o tratamiento quiropráctico, y qué han observado desde que probaron el tratamiento. Proporcione información precisa sobre los posibles beneficios y riesgos de cualquier tratamiento. Informe a las familias sobre las «señales de alerta», como los tratamientos que se comercializan como una cura para múltiples afecciones, que no informan de ningún riesgo de efectos secundarios o que se publicitan como "recomendados por los médicos". Anime a las familias a identificar un síntoma objetivo, pruebe una cosa después de otra (no varias a la vez) y monitorice la respuesta cuidadosamente.

Transición

Una transición exitosa a la atención de adultos es un papel clave para los responsables pediátricos. Idealmente, este proceso debería comenzar en torno a los 12-13 años. Los padres se enfrentan a un sistema complejo en el que intervienen diferentes agentes desconectados entre sí. Las visitas estructuradas y los coordinadores de atención pueden ayudar a garantizar que las familias y sus jóvenes con TEA puedan tomar decisiones apropiadas sobre la programación educativa secundaria y postsecundaria, la formación profesional, la tutela, las finanzas, la vivienda y la atención médica. La programación educativa de la escuela secundaria debe incluir capacitación vocacional individualizada y significativa, así como instrucción sobre sexualidad, relaciones, seguridad y prevención de abuso, finanzas, capacitación en viajes y autodefensa en general. Las personas con TEA de alta funcionalidad necesitarán ayuda para acceder a apoyos para la capacitación universitaria o postsecundaria y pueden beneficiarse de la derivación a sus servicios estatales de rehabilitación vocacional, así como de asesores personales. Las familias que tienen hijos adultos con discapacidades cognitivas más significativas necesitan información sobre la gama de servicios para discapacitados adultos, cómo solicitar ingresos de seguridad suplementarios (ISS) y el proceso para considerar la tutela o curatela médica y financiera para su hijo adulto. Estas decisiones son complejas y deben individualizarse para el adulto con TEA y la familia

RESULTADOS

El TEA es una enfermedad que los acompaña de por vida. Aunque una minoría de individuos responden tan bien a los tratamientos que ya no cumplen los criterios para el diagnóstico, la mayoría progresarán, pero continuarán teniendo alguna discapacidad en la función social y conductual en la edad adulta. Los estudios de resultados en adultos son desalentadores e indican que muchos adultos con TEA están socialmente aislados, carecen de empleo remunerado o de vida independiente, y tienen tasas más altas de depresión y ansiedad. No está claro si estos datos pueden extrapolarse a los niños más pequeños que actualmente reciben terapias educativas intensivas. Existe una creciente red de autogestores adultos que promueven las fortalezas únicas en las personas con TEA. El resultado medido por el progreso del desarrollo y la independencia funcional es mejor para las personas que tienen habilidades cognitivas y de lenguaje más altas y una gravedad de TEA más baja en el diagnóstico inicial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Nutrición

PARTE V

Capítulo 55

Requerimientos nutricionales

Asim Maqbool, Elizabeth Prout Parks, Ala Shaikhkhalil, Jennifer Panganiban, Jonathan A. Mitchell y Virginia A. Stallings

La nutrición de los lactantes, los niños y los adolescentes debería mantener el peso actual y sostener el crecimiento y el desarrollo normales. El crecimiento durante la lactancia es rápido, esencial para el desarrollo cognitivo, y tiene los mayores requerimientos de energía y nutrientes con relación al tamaño corporal que cualquier otro periodo de crecimiento. Es seguido por el crecimiento de la infancia, cuando se produce el 60% del crecimiento total, y finalmente se continúa con la fase de pubertad. La nutrición y el crecimiento durante los 3 primeros años de vida predicen la estatura adulta y parcialmente el estado de salud. El principal periodo de riesgo de **retraso del crecimiento** (alteración del crecimiento lineal) es entre los 4 y los 24 meses de edad. Por lo tanto, es fundamental identificar los déficits nutricionales de forma precoz y tratarlos de forma intensiva en las primeras etapas de la vida, porque saltárnoslos puede producir efectos adversos de larga duración en el crecimiento y desarrollo posteriores.

La ingesta dietética debe proporcionar los requerimientos energéticos, así como los macronutrientes y micronutrientes esenciales necesarios para sostener la función de múltiples procesos vitales. Las deficiencias nutricionales pueden limitar el crecimiento, perjudicar el funcionamiento inmunitario, afectar al neurodesarrollo y aumentar la morbilidad y mortalidad. En todo el mundo, la malnutrición y la desnutrición son las principales causas de inmunodeficiencia adquirida, y un factor importante implicado en la morbilidad y la mortalidad en niños menores de 5 años.

La transición en el suministro de alimentos y el tipo de nutrición elegida en muchos países en desarrollo, conforme la población cambia desde las dietas tradicionales a la occidental, ha conllevado un aumento de la esperanza de vida y de la talla adulta. Por desgracia, en estas poblaciones, la dieta occidental también se acompaña con frecuencia de una disminución en la actividad física, y paralelamente a la reducción de la incidencia y prevalencia de las enfermedades transmisibles (infecciosas), junto con un aumento de la incidencia y la prevalencia de las enfermedades no transmisibles como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares (CV), la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y determinados tumores. Como consecuencia, es importante contemplar el impacto de la nutrición sobre la salud desde diferentes perspectivas: evitar los déficits, promover la adecuación y evitar o reducir el riesgo de adquirir las enfermedades no transmisibles asociadas a la ingesta excesiva, como la obesidad, la diabetes y la enfermedad CV.

Los avances en la comprensión de la función de algunos nutrientes como la vitamina D, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y la fibra han cambiado el enfoque desde las recomendaciones para prevenir los estados de déficit hasta el aporte nutricional asociado a una salud óptima. Las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2006, *que ahora son las recomendadas para todos los niños hasta los 2 años de edad*, no solo son descriptivas, sino que también prescriben cómo deberían crecer los niños con una nutrición y una atención sanitaria adecuadas. Por lo tanto, identificar y proporcionar una nutrición adecuada en la lactancia y la infancia es muy importante no solo para apoyar el crecimiento y el desarrollo normales, sino también para proporcionar los cimientos del bienestar y la salud a largo plazo.

INGESTA DIETÉTICA RECOMENDADA

La **ingesta dietética recomendada (IDR)** establecida por el Comité de Alimentos y Nutrición del U.S. Institutes of Medicine (IOM) proporciona una orientación sobre las necesidades de nutrientes para los individuos y grupos en las diferentes etapas de la vida y en función del sexo (tablas 55.1 a 55.4).

Los conceptos clave de la IDR comprenden el **requerimiento medio estimado (RME),** el **aporte dietético recomendado (ADR)** y el nivel de **ingesta máxima** tolerable (NMT) (fig. 55.1). El RME es el nivel de aporte diario de nutrientes que se estima que cumple las necesidades del 50% de la población, asumiendo una distribución normal. El ADR es una estimación de la ingesta media diaria de nutrientes que cumplen las necesidades nutricionales de >97% de los individuos de una población y puede utilizarse como recomendación para evitar los déficits en los individuos. Cuando no puede obtenerse un RME, no puede calcularse un ADR; por tanto, se desarrolla una **ingesta adecuada (IA)** como recomendación para los individuos en función de los mejores datos y consensos científicos disponibles. El NMT define el aporte diario medio más elevado sin efectos adversos asociados a la salud para casi todos los individuos en un grupo particular. La figura 55.2 muestra las relaciones entre RME, ADR y NMT.

ENERGÍA

La energía incluye tanto el aporte de alimentos como el consumo metabólico. Los déficits y los excesos de aporte de energía conllevan consecuencias no deseables para la salud. Un aporte *inadecuado* de energía puede producir crecimiento insuficiente, catabolismo de los tejidos corporales e incapacidad para proporcionar un sustrato de energía adecuado. El exceso de los aportes de energía puede aumentar el riesgo de obesidad. La adecuación del aporte de energía en los adultos se asocia al mantenimiento de un peso saludable. Los tres elementos del consumo de energía en los adultos son el *metabolismo basal* (MB), el *efecto térmico* de la comida (p. ej., energía requerida para la digestión y la absorción) y la *energía* para la actividad física. En los niños se requiere una ingesta adicional de energía para mantener el crecimiento y el desarrollo.

Requerimientos energéticos estimados (REE) son los aportes dietéticos medios de energía que se consideran que mantienen el equilibrio energético en un individuo sano, y se tiene en cuenta la edad, el sexo, el peso, la talla y el nivel de actividad física (v. tabla 55.1). Las **recomendaciones dietéticas** de 2015-2020 **para los estadounidenses** se basan en las guías de actividad física para los estadounidenses de 2008. Estas guías recomiendan ≥60 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada o vigorosa diaria para niños y adolescentes. Esta actividad debe incluir actividad física de intensidad vigorosa al menos 3 días por semana. Además, como parte de sus ≥60 minutos de actividad física diaria, se recomienda a los niños y adolescentes que incorporen actividad de fortalecimiento muscular y óseo durante ≥3 días a la semana, para mantener un peso saludable y evitar o retrasar la progresión de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad y la enfermedad CV.

Los REE fueron determinados en función de investigaciones empíricas en personas sanas con diferentes niveles de actividad física, incluidos los niveles diferentes a los recomendados. No necesariamente son aplicables a niños con enfermedades agudas o crónicas. Los REE se estiman mediante ecuaciones que consideran el *gasto energético total* (GET), así como el *uso de la energía* (UE) para el crecimiento saludable. Los REE de los lactantes, en función del peso corporal, son aproximadamente el doble de los de los adultos, debido a que la velocidad del metabolismo y las necesidades para mantener el peso y el desarrollo de los tejidos que afectan al crecimiento son mayores.

Los nutrientes dietéticos que proporcionan energía son las *grasas* (aproximadamente 9 kcal/g), los *hidratos de carbono* (4 kcal/g) y las *proteínas* (4 kcal/g). Estos nutrientes se denominan **macronutrientes.** Si se consume alcohol, también contribuye al aporte de energía (7 kcal/g). Los REE no especifican las contribuciones relativas de energía de los macronutrientes. Una vez que se obtienen los aportes mínimos de cada macronutriente (p. ej., aporte suficiente de proteínas para cumplir los requerimientos específicos de aminoácidos, grasa para los ácidos grasos esenciales y el desarrollo neurológico, aporte suficiente de grasas para alcanzar las necesidades de ácido linoleico y ácido α-linoleico para el desarrollo del cerebro), el resto del aporte se utiliza para cumplir las necesidades de energía con algunos grados de libertad y capacidad de intercambio entre grasas, carbohidratos y proteínas. Esto constituye el fundamento del **intervalo aceptable de distribución de los macronutrientes** (IADM), que se expresa en función del aporte total de energía (v. tabla 55.2).

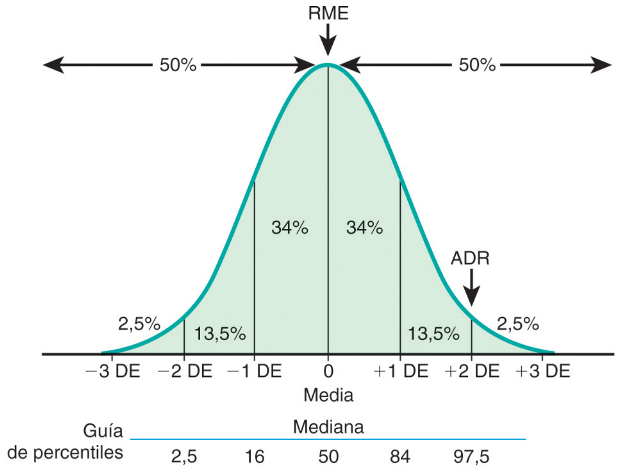

Fig. 55.1 Ingesta dietética recomendada. Distribución normal de las necesidades de un hipotético nutriente con la guía de percentiles y la situación del requerimiento medio estimado (RME) y del aporte dietético recomendado (ADR) en la distribución. DE, desviación estándar.

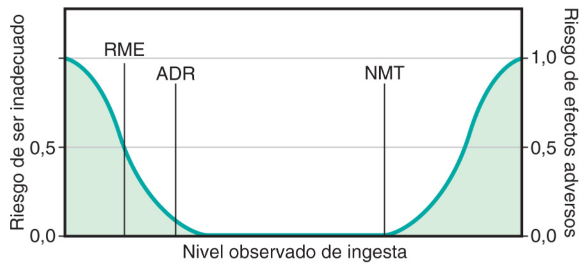

Fig. 55.2 Aportes dietéticos recomendados: relación entre el requerimiento medio estimado (RME), el aporte dietético recomendado (ADR) y el nivel de ingesta máxima tolerable (NMT). Esta figura muestra que el RME es el consumo en el cual se estima que el riesgo de que sea inadecuado es de 0,5 (50%). El ADR es la ingesta en la cual el riesgo de que sea inadecuado sería muy pequeño, solo de 0,02 a 0,03 (2-3%). Con ingestas entre el ADR y el NMT, se estima que el riesgo de ser inadecuado y de exceso es cercano a 0,0. Con ingestas por encima del NMT, el riesgo potencial de efectos adversos puede aumentar.

GRASA

La grasa es el macronutriente con mayor densidad calórica y proporciona aproximadamente 9 kcal/g. Para los lactantes, la leche materna y la artificial son las principales fuentes dietéticas de grasa, mientras que los niños mayores la obtienen de los productos animales, los aceites vegetales y la margarina. El IADM para las grasas es de 30-40% de la ingesta diaria de energía para los niños de 1-3 años y de 25-35% para los niños de 4-18 años. Además de tener una gran densidad energética, las grasas proporcionan ácidos grasos esenciales que desempeñan funciones estructurales y funcionales; los fragmentos de colesterol son precursores de las membranas plasmáticas, hormonas y ácidos biliares. La ingesta de grasa facilita la absorción de las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K). Ambas funciones son importantes para el desarrollo neurológico y ocular (v. tabla 55.3).

Los **triglicéridos** son la forma más frecuente de grasa dietética y están compuestos de una molécula de glicerol con tres ácidos grasos. Los triglicéridos se encuentran en las grasas animales y vegetales. Los hidratos de carbono simples (p. ej., cereales refinados y bebidas con alto contenido de azúcares) se convierten en triglicéridos en el hígado. Los triglicéridos plasmáticos elevados son un factor de riesgo para la enfermedad CV y el síndrome metabólico. Una disminución de la ingesta de hidratos de carbono simples y un aumento de los complejos reducen los niveles de triglicéridos.

Los ácidos grasos saturados de la dieta (que se encuentran principalmente en la grasa animal y en los lácteos), las grasas *trans* (encontradas en margarinas y aceites hidrogenados) y el **colesterol** aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del colesterol plasmático, lo que resulta un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis (fig. 55.3). Los estudios de autopsias demostraron que la aterosclerosis comienza de forma precoz en la infancia, incluso en la lactancia. Por tanto, debería darse consejo dietético para mejorar la salud CV a los niños y debe darse desde los 2 años, cuando

Tabla 55.1 Ecuaciones para estimar los requerimientos de energía

LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS: REE (KCAL/DÍA) = GET + DE	
0-3 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 175
4-6 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 56
7-12 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 22
13-36 meses	REE = (89 × peso [kg] − 100) + 20
NIÑOS Y ADOLESCENTES 3-18 AÑOS: REE (kcal/día) = GET + DE	
Niños	
3-8 años	REE = 88,5 − (61,9 × edad [años] + AF × [(26,7 × peso [kg] + (903 × talla [m])] + 20
9-18 años	REE = 88,5 − (61,9 × edad [años] + AF × [(26,7 × peso [kg] + (903 × talla [m])] + 25
Niñas	
3-8 años	REE = 135,3 − (30,8 × edad [años] + AF [(10 × peso [kg] + (934 × talla [m])] + 20
9-18 años	REE = 135,3 − (30,8 × edad [años] + AF [(10 × peso [kg] + (934 × talla [m])] + 25

DE, depósito de energía (energía requerida para el crecimiento/nueva acumulación de tejido); GET, gasto energético total; REE, requerimiento energético estimado.
AF indica el coeficiente de actividad física:
Para niños:
AF = 1,00 (sedentarios, nivel estimado de actividad física 1,0-1,4)
AF = 1,13 (poco activos, nivel estimado de actividad física 1,4-1,6)
AF = 1,26 (activos, nivel estimado de actividad física 1,6-1,9)
AF = 1,42 (muy activos, nivel estimado de actividad física 1,9-2,5)
Para niñas:
AF = 1,00 (sedentarias, nivel estimado de actividad física 1,0-1,4)
AF = 1,16 (poco activas, nivel estimado de actividad física 1,4-1,6)
AF = 1,31 (activas, nivel estimado de actividad física 1,6-1,9)
AF = 1,56 (muy activas, nivel estimado de actividad física 1,9-2,5)
Adaptada de Kleinman RE, editor: *Pediatric nutrition handbook,* ed 7, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.

Tabla 55.2 Intervalos aceptables de distribución de macronutrientes

IADM (% ENERGÍA)		
Macronutriente	**Edad 1-3 años**	**Edad 4-18 años**
Grasa	30-40	25-35
AGPI ω6 (ácido linoleico)	5-10	5-10
AGPI ω3 (ácido γ-linolénico)	0,6-1,2	0,6-1,2
Hidratos de carbono	45-65	45-65
Proteínas	5-20	10-30

AGPI, ácido graso poliinsaturado.
Adaptada de Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors; Institute of Medicine: *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements,* Washington, DC, 2006, National Academies Press.

la ingesta de grasa suficiente para mantener el crecimiento y el desarrollo del cerebro ya no constituye una preocupación.

Debido a que las grasas saturadas y monoinsaturadas pueden sintetizarse de forma endógena para mantener las necesidades estructurales y fisiológicas adecuadas, no se ha fijado una IA ni un ADR para estos elementos de la dieta. Las grasas *trans,* un subproducto de la hidrogenación de aceites vegetales para formar margarina, *no tienen ningún beneficio para la salud en los seres humanos*. Las grasas *trans* no tienen una IA ni un ADR definidos. De hecho, las grasas *trans* se comportan de forma similar a las grasas saturadas. No existe un NMT para el colesterol o las grasas saturadas o *trans* porque existe una asociación continua lineal positiva entre la ingesta de estas grasas y el aumento del riesgo de enfermedad CV, sin un nivel umbral. Por tanto, son preferibles las dietas bajas en grasas saturadas y colesterol y sin grasas *trans.*

Los esfuerzos continúan para reducir o eliminar las grasas *trans* de la dieta. Para una salud CV óptima en la población general, en lugar de limitar la ingesta de grasas, el asesoramiento debería centrarse en la mayoría de los casos en cambiar el tipo de grasa consumida. Con respecto a la prevención de la obesidad, todos los tipos de ácidos grasos tienen el mismo contenido energético y pueden contribuir a aumentar el riesgo de obesidad. Las actuales

Tabla 55.3 Ingesta dietética recomendada: macronutrientes

FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA* (g/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO
HIDRATOS DE CARBONO, DIGERIBLES EN SU TOTALIDAD				
ADR según su función como fuente energética principal para el cerebro IADM según su función como fuente de kcal para mantener el peso corporal	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* >1 año *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	 60* 95* 130 175 175	Tipos principales: almidones y azúcares, semillas y vegetales (maíz, pasta, arroz, patatas, pan) son fuentes de almidón Los azúcares naturales se encuentran en las frutas y zumos Fuentes de azúcares añadidos: refrescos, caramelos, bebidas de fruta, postres, siropes y endulzantes†	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para los hidratos de carbono totalmente digeribles, pero el límite superior del IADM se fijó para reducir el riesgo de enfermedad crónica y proporcionar un aporte adecuado de otros nutrientes Se sugiere que la ingesta máxima de azúcares añadidos esté limitada a no más del 10% de la energía
FIBRA TOTAL				
Mejora el tránsito intestinal, reduce el riesgo de cardiopatía de la arteria coronaria, contribuye a mantener niveles normales de glucosa	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	 ND ND 19* 25* 31* 38* 38* 26* 26* 25* 28* 28*	Incluye la fibra dietética presente de forma natural en las semillas (p. ej., avena, trigo, arroz integral) y la fibra funcional sintetizada o aislada de plantas o animales y que ha demostrado un beneficio para la salud	La fibra dietética puede tener una composición variable y, por tanto, es difícil asociar una fuente específica de fibra con un efecto adverso concreto, especialmente cuando el fitato también está presente en la fuente natural de fibra Como parte de una dieta sana de forma global, una ingesta elevada de fibra dietética no produciría un efecto deletéreo en personas sanas Cuando se consumen algunas fibras aisladas o sintéticas se observan efectos adversos GI, pero no se han descrito efectos adversos crónicos graves debido a la propiedad formadora de masa de las fibras. Es probable que el exceso de consumo sea autolimitante; por tanto, no se ha fijado un NMT para las fibras funcionales individuales
GRASA TOTAL				
Fuente de energía Cuando se encuentran en los alimentos, es una fuente de AGPI ω3 y ω6 Facilita la absorción de las vitaminas liposolubles	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses 1-18 años	 31* 30* Datos insuficientes para determinar IA o REE; véase tabla 55.2 para IADM	*Lactantes:* leche materna o artificial *Niños mayores:* mantequilla, margarina, aceites vegetales, leche entera, grasa visible de la carne y el pollo, grasa invisible del pescado, marisco, algunos productos vegetales como semillas y frutos secos, productos de bollería	No se ha fijado un NMT porque no se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para la grasa total Una ingesta alta de grasa producirá obesidad. El límite superior del IADM también se ha fijado para disminuir el riesgo de enfermedad crónica y proporcionar una ingesta adecuada de otros nutrientes Una baja ingesta de grasa (con un aporte elevado de hidratos de carbono) ha demostrado aumentar las concentraciones de triacilglicerol plasmático y disminuir el colesterol HDL
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS ω6				
Componentes esenciales de los lípidos estructurales de la membrana, participan en la señalización celular, precursores de los eicosanoides Necesarios para el funcionamiento normal de la piel	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años *Lactancia* ≤18 años 19-21 años	 4,4* 4,6* 7* 10* 12* 16* 17* 10* 11* 12* 13* 13* 13* 13*	Frutos secos, semillas; aceites vegetales como el de soja, cártamo y maíz	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos de AGPI ω6 El límite superior del IADM se fijó ante la falta de evidencia que muestra la seguridad a largo plazo y los estudios in vitro en humanos que muestran un aumento de radicales libres y de peroxidación lipídica con cantidades superiores de ácidos grasos ω6 Se cree que la peroxidación lipídica es un componente de las placas ateroscleróticas

(Continúa)

Tabla 55.3	Ingesta dietética recomendada: macronutrientes *(cont.)*			
FUNCIÓN	**ETAPA DE LA VIDA**	**ADR O IA* (g/día)**	**FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS**	**EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO**
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS ω3				
Participan en el desarrollo y crecimiento neurológicos Precursores de eicosanoides	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-18 años 19-21 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años *Lactancia* ≤18 años 19-21 años	 0,5* 0,5* 0,7* 0,9* 1,2* 1,6* 1,6* 1,0* 1,1* 1,1* 1,4* 1,4* 1,3* 1,3*	Aceites vegetales, p. ej., soja, colza, lino; aceites de pescado, pescados grasos, nueces; cantidades menores en carne y huevos	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para los AGPI ω3 El límite superior del IADM se fijó para mantener el equilibrio adecuado con los ácidos grasos ω6 y ante la falta de evidencia que muestra la seguridad a largo plazo y los estudios in vitro en humanos que muestran un aumento de radicales libres y de peroxidación lipídica con cantidades superiores de estos ácidos grasos Debido a que los ácidos grasos *n*-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) tienen mayor potencia biológica que su precursor, el ácido linolénico, gran parte de los trabajos sobre los efectos adversos de este grupo de ácidos grasos ha sido sobre el DHA y el EPA Se cree que la peroxidación lipídica es un componente de las placas ateroscleróticas
ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y *TRANS*				
El cuerpo puede sintetizar los ácidos grasos saturados que necesita a partir de otras fuentes		No existen requerimientos dietéticos	Los ácidos grasos saturados están presentes en las grasas animales (grasas de la carne y la mantequilla) y los aceites de coco y de palma Grasas *trans*: margarinas en barra, alimentos que contienen grasas vegetales hidrogenadas o parcialmente hidrogenadas	Existe un incremento progresivo de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL con el aumento de la ingesta de ácidos grasos saturados o *trans*; por tanto, los aportes de grasa saturada deben estar limitados a <10% sin grasas *trans*.[†,‡]
COLESTEROL				
		No existen requerimientos dietéticos	Fuentes: hígado, huevos, alimentos que contienen huevos, p. ej., tarta de queso, natillas	
PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS[‡]				
Principales componentes estructurales de todas las células del cuerpo Funcionan como enzimas, en las membranas, como transportadores y como algunas hormonas Durante la digestión y la absorción, las proteínas de la dieta se rompen en aminoácidos, que se convierten en los ladrillos de estos elementos estructurales y funcionales Nueve aminoácidos esenciales deben ser proporcionados por la dieta; el cuerpo puede sintetizar los otros aminoácidos necesarios para formar las estructuras específicas a partir de otros aminoácidos	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-18 años ≥19 años *Mujeres* 9-13 años ≥14 años *Embarazo* ≤18 años 19-21 años	 9,1* **11,0** **13** **19** **34** **52** **56** **34** **46** **71** **71**	Las proteínas de fuentes animales, p. ej., carne, aves, pescado, huevos, leche, queso, yogur, proporcionan los 9 aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas y se consideran «proteínas completas» Las proteínas vegetales, legumbres, cereales, frutos secos, semillas y verduras tienden a ser deficientes en ≥1 de los aminoácidos esenciales y se denominan «proteínas incompletas» Las dietas vegetarianas estrictas con una cantidad de proteínas adecuada pueden «completarse» combinando las fuentes de proteínas incompletas, que carecen de diferentes aminoácidos esenciales	No se ha definido un nivel de aporte con potenciales efectos adversos para las proteínas El límite superior del IADM se fijó para complementar el IADM de los hidratos de carbono y las grasas para los distintos grupos de edad El límite inferior del IADM se fijó aproximadamente en el ADR

Nota: Las cifras con asterisco (*) son IA; las cifras **en negrita** son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubre las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte.

El IADM es el intervalo de ingesta para una determinada fuente de energía que se asocia a un riesgo reducido de enfermedad crónica y, a la vez, proporciona los nutrientes esenciales. Con un consumo superior al IADM, existe un potencial incremento del riesgo de enfermedades crónicas y/o de aporte insuficiente de los nutrientes esenciales.

Las cantidades ND son no determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación con relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*Ingesta adecuada.

[†]Pautas dietéticas para americanos de 2015-2020. U.S. Department of Health and Human Services. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/.

[‡]Basado en 1,5 g/kg/día para los lactantes, 1,1 g/kg/día para 1-3 años, 0,95 g/kg/día para 4-13 años, 0,85 g/kg/día para 14-18 años, 0,8 g/kg/día para adultos y 1,1 g/kg/día para las embarazadas (utilizando el peso previo al embarazo) y mujeres lactantes.

ADR, aporte dietético recomendado; AGPI, ácido graso poliinsaturado; IA, ingesta adecuada; IADM, intervalo adecuado de distribución de macronutrientes; GI, gastrointestinal; LDL, lipoproteínas de alta densidad (colesterol); ND, no determinables; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable.

Adaptada del Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. https://www.nap.edu/read/10490/chapter/32.

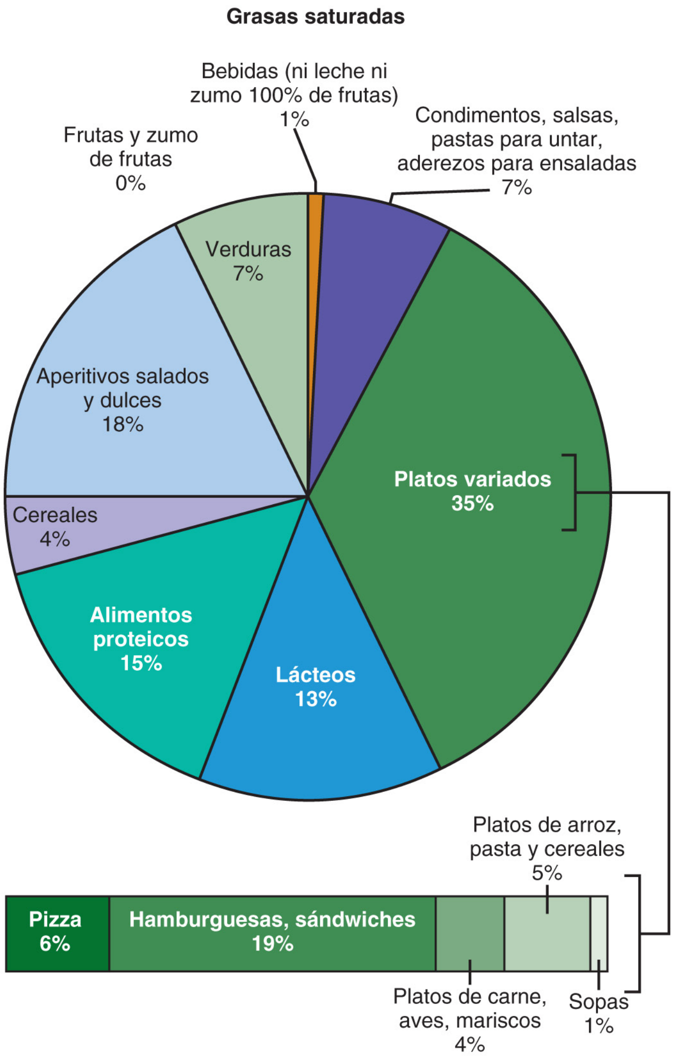

Fig. 55.3 **Categorías de alimentos fuentes de grasas saturadas en la población de EE.UU. a partir de los 2 años de edad.** Estimaciones basadas en el recuerdo de los productos dietéticos consumidos el primer día de la WWEIA, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2009-2010. *(De What We Eat in America [WWEIA] category analysis for the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/chapter-2/a-closer-look-at-current-intakes-and-recommended-shifts/#figure-2-12.)*

pautas dietéticas de 2015-2020 para estadounidenses ya no restringen la cantidad de energía que debe provenir de la ingesta de grasas, pero continúan recomendando que <10% de las calorías diarias totales provengan de grasas saturadas, sin ingesta de grasas *trans*. Además, estas pautas no especifican límites en la ingesta de colesterol en la dieta, ya que no hay evidencia clara de la relación entre el colesterol en la dieta y en sangre.

Los seres humanos son incapaces de sintetizar los AGPI precursores omega (ω) 3 (ácido α-linolénico; ALA) y ω6 (ácido linoleico; LA) y dependen de la dieta para obtener estos ácidos grasos esenciales (AGE). El aceite de cártamo y girasol son buenas fuentes de ácido linoleico. El aceite de nuez y linaza son buenas fuentes de ALA. El **déficit de ácidos grasos esenciales** con LA se asocia a exantemas descamativos de la piel, alopecia, trombopenia, alteraciones de la inmunidad y déficit de crecimiento, pero es infrecuente en la población general. Los AGE son alargados y desaturados enzimáticamente en ácidos grasos de cadena más larga; el ALA puede convertirse en AGPI ω3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), el LA se convierte en ácido araquidónico (ARA). Los AGPI de cadena larga como el DHA y el ARA tienen diferentes papeles estructurales celulares y funcionales, influyen en la fluidez y la función de las membranas en la expresión genética, y modulan la respuesta inflamatoria. El ARA y el DHA están presentes en la leche materna, con frecuencia se añaden como suplementos en la leche artificial y se requieren para el crecimiento y el desarrollo normales. El DHA está presente en la retina y participa en la respuesta visual evocada en los lactantes.

La conversión de ALA en EPA y DHA y de LA en ARA está influida por muchos factores, como el tipo y la cantidad de grasas dietéticas y por la afinidad del sustrato enzimático entre los ácidos grasos ω3, ω6, ω9, saturados y *trans*, que compiten entre sí. Aproximadamente un 0,5% del ALA de la dieta se convierte a DHA y un 5% de la ingesta de ALA es convertido a EPA. Por tanto, la ingesta de AGPI de cadena más larga en la dieta es un determinante importante del nivel plasmático y tisular de estos AGPI. La actividad biológica y los beneficios del ALA para la salud se cree que derivan de los AGPI de cadena más larga EPA y DHA. En consonancia con estos hallazgos de conversión limitada de ALA en EPA y DHA y, dado que EPA y DHA parecen conferir una función biológica y beneficios para la salud, la ingesta dietética recomendada (IDR) establece que hasta 10% de la IA de los AGPI ω3 (siendo ALA el principal componente de la dieta) puede sustituirse por DHA y EPA para mantener un desarrollo y un crecimiento normales del sistema nervioso.

La relación de la ingesta de cada tipo de AGPI influye en sus cantidades relativas en los diferentes compartimentos tisulares. Una relación dietética de AGPI ω6:ω3 de 4-5:1 puede ser beneficiosa para reducir el riesgo de enfermedad y puede asociarse a un mejor resultado para la salud, comparada con la actual relación 15-30:1 observada en la dieta de EE.UU.

PROTEÍNA

Las proteínas y los aminoácidos tienen funciones estructurales y fisiológicas en todas las células del cuerpo. El aporte de proteínas es necesario para reponer el recambio de proteína y para cumplir los requerimientos de aminoácidos para el crecimiento. La ingesta de proteínas también proporciona aproximadamente 4 kcal/g como sustrato energético cuando la ingesta excede a las necesidades, o durante los periodos de catabolismo. Un aporte inadecuado de energía o una ingesta insuficiente de proteínas aumenta el catabolismo de las reservas de proteínas del cuerpo (es decir, masa corporal magra, músculo) para proporcionar energía y aminoácidos libres que se requieren para mantener la función fisiológica normal. Las pérdidas de nitrógeno, derivado de las proteínas, se producen a través de la orina, las heces y otras excreciones corporales. En los estados de hipermetabolismo, infrecuentes, como lesiones por quemaduras, puede requerirse un incremento del aporte de proteínas. La malnutrición proteicocalórica, aunque es relativamente infrecuente en la población no institucionalizada de EE.UU., es más frecuente en los países en vías de desarrollo. La malnutrición proteicocalórica altera la función cerebral, inmune y de la mucosa intestinal (v. cap. 59).

La IDR para las proteínas se proporciona en la tabla 55.3. Según las pautas dietéticas para estadounidenses 2015-2020, la ingesta promedio de proteínas de aves de corral, carne, huevos, nueces, semillas y productos de soja está cerca de las cantidades recomendadas para todas las edades. La ingesta de proteínas es mayor que las cantidades recomendadas en los varones adolescentes (principalmente de carnes, aves y huevos). La ingesta de proteína de mariscos es baja en todos los grupos de edad y sexo. No se ha establecido un NMT para la proteína. Algunos atletas pueden tener mayores necesidades de proteínas, de aproximadamente 2 g/kg/día, para evitar la pérdida de masa sin grasa o masa corporal magra. Ciertas afecciones pueden requerir un aumento moderado en la ingesta de proteínas, incluidas afecciones con alto recambio de proteínas, afecciones inflamatorias o estados postquirúrgicos, así como con fibrosis quística, enfermedades críticas, lesiones por quemaduras, enfermedad hepática compensada y cirugía bariátrica (p. ej., gastrectomía laparoscópica y derivación gástrica en Y de Roux). La ingesta de proteínas o de determinados aminoácidos debe limitarse en determinadas patologías, como las enfermedades renales y enfermedad hepática descompensada, y enfermedades metabólicas, como la fenilcetonuria y la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, en la que determinados aminoácidos pueden ser tóxicos.

También es importante el contenido de aminoácidos de las proteínas de la dieta. Determinados aminoácidos son **esenciales,** y los seres humanos dependen de los aportes dietéticos para cumplir un aporte adecuado y evitar el déficit. Determinados aminoácidos se denominan **esenciales/indispensables condicionales,** lo cual significa que se convierten en esenciales en los pacientes afectados por algunas enfermedades o durante una determinada fase de la vida, como la cisteína, la tirosina y la arginina en recién nacidos debido a inmadurez enzimática (v. tabla 55.4). La leche materna contiene los aminoácidos esenciales y los esenciales condicionales y, por tanto, cumple los requerimientos proteicos de los lactantes. La leche materna se considera la fuente óptima de proteínas para los lactantes y es la composición de referencia de aminoácidos por la que se determina la calidad biológica en los lactantes. Si una proteína alimentaria tiene un bajo o nulo contenido de un único aminoácido, pero se requiere para mantener el metabolismo

Tabla 55.4 Aminoácidos esenciales, no esenciales y esenciales condicionales en la dieta humana

ESENCIALES	NO ESENCIALES	ESENCIALES CONDICIONALES*	PRECURSORES DE LOS ESENCIALES CONDICIONALES
Histidina†	Alanina	Arginina	Glutamina/glutamato, aspartato
Isoleucina	Ácido aspártico	Cisteína	Metionina, serina
Leucina	Asparagina	Glutamina	Ácido glutámico/amonio
Lisina	Ácido glutámico	Glicina	Serina, colina
Metionina	Serina	Prolina	Glutamato
Fenilalanina		Tirosina	Fenilalanina
Treonina			
Triptófano			
Valina			

*Los esenciales condicionales son los que requieren una fuente dietética cuando la síntesis endógena no puede cumplir las necesidades metabólicas.

†Aunque la histidina se considera esencial, a diferencia de los otros 8 aminoácidos esenciales no cumple los criterios de reducir el depósito de proteínas e inducir equilibrio de nitrógeno negativo rápidamente tras su retirada de la dieta.

Adaptada de Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors; Institute of Medicine: *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*, Washington, DC, 2006, National Academies Press.

normal, ese aminoácido específico se convierte en un nutriente limitante. En el caso de la leche artificial de soja para lactantes, es necesario el suplemento con el aminoácido limitante (metionina). Algunos atletas usan ciertas sustancias similares a los aminoácidos, como la creatinina, y pueden mejorar el rendimiento. Dicha suplementación debe controlarse para detectar posibles efectos secundarios.

Para asegurar un crecimiento adecuado y promover la saciedad, los niños deberían consumir la cantidad recomendada de proteínas. Se dispone de recomendaciones específicas para que las fuentes de proteínas dietéticas adecuadas cumplan los requerimientos de aminoácidos esenciales en grupos que adoptan dietas específicas, como los vegetarianos estrictos o no. La inclusión de legumbres y maíz, así como el uso de alimentos variados para proporcionar todos los aminoácidos necesarios es una estrategia empleada en vegetarianos, estrictos o no (v. cap. 56).

HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono son abundantes en muchos alimentos como los cereales, las frutas y las hortalizas y proporcionan aproximadamente 4 kcal/g. Los hidratos de carbono de la dieta comprenden los *monosacáridos,* que contienen una molécula de azúcar (glucosa, fructosa); los *disacáridos,* que contienen 2 moléculas de azúcar (sacarosa, lactosa); los *oligosacáridos* o los *polisacáridos,* que contienen múltiples moléculas de azúcares en cadena o en configuraciones complejas (p. ej., almidón), y los azúcar-alcoholes. La glucosa sirve como fuente de energía esencial para los eritrocitos y el sistema nervioso central y como principal fuente de energía para todas las demás células. Los requerimientos dietéticos de hidratos de carbono están fundamentados en las cantidades mínimas medias de glucosa utilizadas por el cerebro. Un bajo aporte de hidratos de carbono de forma crónica produce cetosis. Aunque no se ha fijado un NMT para los hidratos de carbono, se ha propuesto en las pautas dietéticas para americanos de 2015-2020 un aporte máximo de $<10\%$ del aporte total de energía a partir de azúcares añadidos. Los azúcares añadidos incluyen jarabes y otros edulcorantes calóricos (fig. 55.4). Estos azúcares añadidos no aportan nutrientes esenciales y sirven para endulzar los alimentos y bebidas a los que se agregan. Los azúcares naturales, como los de la leche (lactosa) o las frutas, no están incluidos. Ingestas superiores de azúcares añadidos pueden desplazar a otros macro- y micronutrientes y aumentan el riesgo de déficit de nutrientes y de aporte excesivo de energía. No existen ventajas o beneficios del aporte discrecional de calorías como el que proporciona el consumo de azúcares añadidos.

De hecho, el exceso de calorías de los azúcares añadidos puede dificultar la satisfacción de las necesidades nutricionales si se mantiene dentro de la ingesta total de calorías recomendada.

La IADM recomendada de los hidratos de carbono está basada en los datos que sugerían un riesgo de enfermedad de la arteria coronaria (EAC) con dietas con alto contenido de hidratos de carbono y bajas en grasa (v. tabla 55.2). Estas dietas, comparadas con dietas con ingestas de grasa más elevadas, causan niveles de triglicéridos elevados, niveles bajos de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) y partículas pequeñas de colesterol LDL y se asocian a un alto riesgo de EAC, especialmente en individuos sedentarios con sobrepeso. Las dietas que respetan la IADM de los hidratos de carbono y grasas minimizan los riesgos de diabetes, obesidad y EAC. Es muy probable que las dietas con menos del IADM mínimo de los hidratos de carbono no cumplan la IA de fibra (v. tabla 55.3).

La mayoría de los hidratos de carbono están presentes en forma de almidón o azúcares en los alimentos. Los azúcares simples (monosacáridos

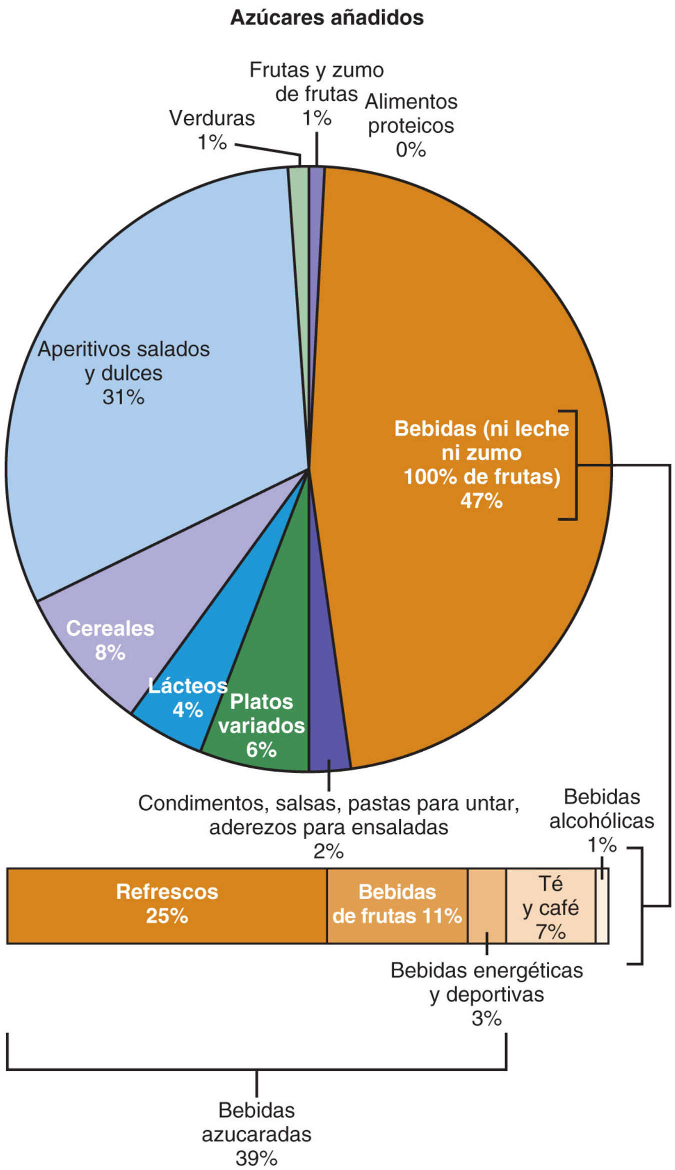

Fig. 55.4 **Categorías de alimentos fuentes de azúcares añadidos en la población de EE.UU. a partir de los 2 años.** Estimaciones basadas en el recuerdo del consumo de productos dietéticos el día 1 de WWEIA, NHANES, 2009-2010. *(De What We Eat in America [WWEIA] category analysis for the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee.* https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/chapter-2/a-closer-look-at-current-intakes-and-recommended-shifts/#figure-2-10.)

y disacáridos) se añaden con frecuencia a los alimentos y bebidas durante su preparación, procesamiento y empaquetado para mejorar su palatabilidad, además de actuar como conservantes. Los refrescos no dietéticos, los zumos, el té helado y las bebidas deportivas se encuentran entre los principales contribuyentes a los azúcares añadidos en la dieta de los niños y adolescentes de EE.UU. Los azúcares añadidos aumentan el riesgo de obesidad, diabetes y caries dental. La fructosa es uno de estos azúcares añadidos en forma de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, que se encuentra de forma constante en la dieta de EE.UU. La fructosa aumenta la producción de HDL y triglicéridos en el hígado y el ácido úrico en plasma, que aumenta la presión arterial sistólica y se asocia a esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico. La ingesta excesiva de fructosa, en forma de zumos de frutas, se asocia a diarrea, dolor abdominal y retraso del crecimiento en niños.

El **índice glucémico** es una medida de la concentración máxima de glucosa en sangre 2 h tras la ingesta de un alimento dado frente a un estándar de referencia (una rebanada de pan blanco). El índice glucémico tiene efectos predecibles sobre la glucosa sanguínea, la hemoglobina A_{1C}, la insulina, los triglicéridos y los niveles de HDL. Se recomiendan los alimentos con menor índice glucémico, que pueden reducir el riesgo de resistencia a la insulina y de enfermedad CV (p. ej., salvado de avena, muesli, cebada, zanahorias, verduras sin almidón, la mayoría de las frutas).

FIBRA

La fibra dietética son hidratos de carbono no digeribles que principalmente son de origen vegetal, como las semillas integrales, las frutas y las verduras, que escapan al proceso de digestión y alcanzan el colon prácticamente 100% intactos. Estos componentes previamente se clasificaban en *hidrosolubles* e *insolubles*, que puede ser una distinción con poco significado clínico, pero todavía se usa con frecuencia. Las clasificaciones de la IDR diferencian la **fibra dietética** (hidratos de carbono no digeribles y lignina, que se encuentran de forma intrínseca e intacta en las plantas), la **fibra funcional** (fibra con conocidos beneficios fisiológicos en humanos) y la **fibra total** (la dietética más la funcional).

Aunque la ingesta de fibra no contribuye de forma significativa al aporte de energía, desempeña varias funciones importantes. El destino metabólico de la fibra está influido principalmente por la flora bacteriana del colon, que la hace susceptible a la fermentación, en función de la estructura de la fibra (p. ej., pectina, salvado de avena). Los productos derivados frecuentemente de la fermentación colónica incluyen el dióxido de carbono, el metano (además de otros gases), la **oligofructosa** (también conocida como *prebiótico* que nutre la beneficiosa flora gastrointestinal comensal) y los **ácidos grasos de cadena corta** (AGCC). Los AGCC producidos frecuentemente por la fermentación son el acetato, el butirato y el propionato. Existe una interrelación dinámica entre la flora bacteriana del colon y la dieta. Los AGCC también influyen en la fisiología del colon, ya que estimulan el flujo sanguíneo colónico y la captación de líquidos y electrólitos. El butirato es el combustible preferido para el colonocito, y podría tener una función en el mantenimiento del fenotipo normal en estas células.

La fibra dietética no digerible también podría desempeñar una función importante en la reducción del riesgo de displasia gracias a la dilución de toxinas, carcinógenos y promotores tumorales, al disminuir el tiempo de tránsito, con lo que se reduce la exposición de la mucosa del colon y al promover la expulsión de toxinas en el bolo fecal. La fibra dietética que es resistente a la degradación colónica también desempeña una función en el mantenimiento y la promoción de la masa fecal y en la regulación de la presión intraluminal y la resistencia de la pared del colon, la alteración de la motilidad colónica, o ambas. La ausencia de ciertos tipos de fibra dietética se asocia a estreñimiento y diverticulosis.

Todos los tipos de fibra enlentecen el vaciamiento gástrico y promueven la saciedad, por lo que pueden contribuir a regular el apetito. La fibra dietética puede disminuir la velocidad de liberación y absorción de los hidratos de carbono simples y puede ayudar a regular la concentración de glucosa plasmática, de forma que se observan niveles más bajos tras la ingesta. La fibra dietética tiene un bajo índice glucémico y puede tener un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina. La fibra también se une al colesterol luminal y reduce su absorción y/o circulación enterohepática del colesterol en forma de sales biliares (con la ingesta de formas más viscosas de fibra dietética, como la pectina). La goma guar, los productos de avena y la pectina (previamente categorizadas como fibra soluble) disminuyen el colesterol plasmático, mientras que la fibra insoluble (p. ej., linaza, salvado de trigo) puede reducir los triglicéridos plasmáticos. Sin embargo, la fibra como el psylium, las dextrinas resistentes y el almidón resistente pueden también disminuir tanto el colesterol LDL plasmático como los triglicéridos. Las clasificaciones anteriores de los beneficios de los tipos de fibra soluble frente a insoluble no son siempre sólidas. La menor ingesta de fibra en la sociedad occidental se ha asociado al aumento de incidencia y prevalencia de diabetes, obesidad, enfermedad CV, cáncer de colon y EII.

Los datos son insuficientes para establecer un RME para la fibra dietética. Se ha fijado una IA en función de los niveles de aporte asociado a una reducción del riesgo de enfermedad CV y a la reducción o normalización del colesterol plasmático (v. tabla 55.3). No se ha establecido un NMT para la fibra, la cual no se cree que pueda ser dañina para la salud humana. Varias recomendaciones abordan la ingesta de fibra dietética en niños en función del peso corporal o como una proporción de las calorías diarias consumidas. Sin embargo, el enfoque predominante se basa en el consenso de los expertos y utiliza una regla de oro guiada por consideraciones de seguridad, con una mejor relajación y un menor riesgo de futuras enfermedades crónicas como objetivo.

La ecuación que se utiliza para el cálculo de la ingesta de fibra en los niños es:

$$\text{Rango de gramos de fibra diaria} = \text{un mínimo de edad } [\textit{años}] \\ +5 \text{ y un máximo de edad } [\text{años}] + 10$$

Cabe destacar que la recomendación no especifica el tipo de fibra, y es anterior a la definición actual de fibra. Las dificultades en hacer mejores recomendaciones para los objetivos de ingesta de fibra en los niños provienen de la falta de consenso en la definición de fibra y en los insuficientes ensayos aleatorios controlados con placebo, doble ciego, con objetivos finales clínicamente significativos y bien definidos.

La ingesta de ciertos tipos de fibra está asociada con un mayor riesgo de síntomas digestivos en pacientes con dolor abdominal, trastornos funcionales digestivos y con EII. Algunos tipos de fibra pueden producir síntomas en función de su digestibilidad, formación de subproductos y de sus interacciones con la microbiota gastrointestinal. La restricción de **oligosacáridos** (p. ej., fructooligosacáridos como las cebollas), **disacáridos** (p. ej., lactosa), **monosacáridos** (p. ej., fructosa) **y polioles** (p. ej., sorbitol) **fermentables** (p. ej., que producen metano, CO_2 e hidrógeno) **(FODMAP)** o la sustitución por alimentos con bajo contenido de FODMAP puede ser beneficiosa. Las sustituciones dentro de los mismos grupos de alimentos pueden cambiar de una dieta alta en FODMAP a una dieta baja en FODMAP, lo que puede proporcionar un alivio de los síntomas digestivos. Por ejemplo, sustituir el apio por pepino sería intercambiar un alimento con alto contenido de FODMAP por un alimento con bajo contenido de FODMAP.

Por último, el manejo de la dieta en ciertas enfermedades puede poner a estos niños en riesgo de ingesta baja en fibra. Por ejemplo, a los niños con enfermedad celíaca se les aconseja una dieta libre de gluten. Como tal, estos niños corren el riesgo de una ingesta inadecuada de fibra, por lo que se deben recomendar fuentes alternativas de fibra sin gluten, como tapioca, linaza, maíz, arroz, sorgo y quinoa.

MICRONUTRIENTES

(V. caps. 61-67.)

Las vitaminas y los oligoelementos minerales, los **micronutrientes** dietéticos, son esenciales en el crecimiento y el desarrollo y contribuyen en numerosas funciones fisiológicas. Muchos niños de EE.UU. tienen aportes subóptimos de hierro, zinc, potasio, calcio, vitamina D y vitamina K, y un aporte excesivo de sodio. Las recomendaciones dietéticas para los micronutrientes se establecieron originariamente para evitar los déficits, y actualmente también incluyen el impacto de los micronutrientes en los resultados de salud a largo plazo (tabla 55.5). El enriquecimiento de los alimentos es una estrategia eficaz para evitar algunos déficits de nutrientes y se ha llevado a cabo con éxito para reducir el déficit de yodo y ácido fólico.

La leche materna proporciona un aporte óptimo de la mayoría de los nutrientes incluyendo hierro y zinc. Aunque estos están presentes en cantidades menores comparado con la leche artificial, el hierro y el zinc tienen una mayor biodisponibilidad y son suficientes para cumplir las necesidades del lactante hasta aproximadamente los 4-6 meses. Desde esta edad se requiere el aporte de hierro y zinc a partir de la alimentación complementaria, como los cereales enriquecidos con hierro y las carnes trituradas.

Hierro

Las necesidades de hierro son relativamente mayores durante la lactancia y la infancia que en etapas posteriores de la vida y son superiores en las mujeres en edad fértil que en los varones de grupos de edad similar (v. cap. 67). El hierro presente en la proteína animal tiene una mayor biodisponibilidad que el encontrado en los vegetales y otros alimentos porque ya ha sido incorporado a grupos hemo en la sangre y el músculo. El **déficit de hierro** es el déficit de micronutrientes más frecuente en el mundo y se asocia a anemia ferropénica y a déficits neurocognitivos en algunos niños. El **déficit**

(El texto continúa en la pág. 317)

Tabla 55.5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Biotina (vitamina B_7)	Coenzima en la síntesis de grasa, glucógeno y aminoácidos	*Lactantes* (µg/día)			Hígado Menores cantidades en frutas y carne	No se han encontrado efectos adversos de la biotina en humanos ni animales; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados. Debido a que los datos sobre los efectos adversos de la biotina son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	5*	ND			
		7-12 meses	6*	ND			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	8*	ND			
		4-8 años	12*	ND			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	20*	ND			
		14-18 años	25*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	20*	ND			
		14-18 años	25*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	30*	ND			
		19-21 años	30*	ND			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	35*	ND			
		19-21 años	35*	ND			
Colina	Precursor de la acetilcolina, fosfolípidos y betaína	*Lactantes* (mg/día)			Leche, hígado, huevos, cacahuetes	Olor corporal a pescado, sudoración, hipersalivación, hipotensión, hepatotoxicidad	Los pacientes con trimetilaminuria, enfermedad renal o hepática, depresión y enfermedad de Parkinson pueden tener riesgo de efectos adversos con la ingesta de NMT de colina Se han fijado IA para la colina, pero existen pocos datos para valorar si se requiere un aporte dietético de colina en todas las etapas de la vida, y los requerimientos de colina pueden cumplirse mediante síntesis endógena en algunas de estas etapas
		0-6 meses	125*	ND			
		7-12 meses	150*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	200*	1.000			
		4-8 años	250*	1.000			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	375*	2.000			
		14-18 años	550*	3.000			
		19-21 años	550*	3.500			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	375*	2.000			
		14-18 años	400*	3.000			
		19-21 años	425*	3.500			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	450*	3.000			
		19-21 años	450*	3.500			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	550*	3.000			
		19-21 años	550*	3.500			

Folato, ácido fólico, vitamina B_9, folacina, pteroilpoliglutamatos Se facilita en forma de equivalentes de folato dietético (EFD) 1 EFD = 1 µg folato en alimento = 0,6 µg folato de alimento enriquecido o en forma de suplemento consumido con la comida = 0,5 µg de un suplemento tomado con el estómago vacío	Coenzima en el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos Previene la anemia megaloblástica	*Lactantes* (µg/día)			Cereales enriquecidos, verduras de hoja oscura, pan y derivados enriquecidos e integrales, cereales enriquecidos listos para comer	Enmascara las complicaciones neurológicas en las personas con déficit de vitamina B_{12} No se han documentado efectos adversos asociados al folato procedente de alimentos o suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre los efectos adversos del folato son limitados, se debe tener precaución El NMT del folato se aplica a las formas sintéticas obtenidas de los suplementos y/o alimentos enriquecidos Dadas las pruebas existentes que relacionan la ingesta de folato con los defectos del tubo neural, todas las mujeres en edad fértil deberían consumir 400 µg/día a partir de suplementos o alimentos enriquecidos además del aporte de folato de alimentos en una dieta variada	
		0-6 meses	65*	ND			
		7-12 meses	80*	ND			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	**150**	300			
		4-8 años	**200**	400			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	**300**	600			
		14-18 años	**400**	800			
		19-21 años	**400**	1.000			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	**300**	600			
		14-18 años	**400**	800			
		19-21 años	**400**	1.000			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	**600**	800			
		19-21 años	**600**	1.000			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	**500**	800			
		19-21 años	**500**	1.000			
Niacina (vitaminaB_3) Incluye la nicotinamida, el ácido nicotínico (ácido piridín-3-carboxílico) y derivados que muestran la actividad biológica de la nicotinamida Se facilita en forma de equivalentes de niacina (EN) 1 mg niacina = 60 mg triptófano Edad de 0-6 meses: niacina preformada (no EN)	Coenzima o cosustrato en muchas reacciones biológicas de reducción y oxidación, por lo que se requiere para el metabolismo de energía	*Lactantes* (mg/día)			Carne, pescado, aves, pan y derivados enriquecidos e integrales, cereales listos para comer	No existen datos sobre efectos adversos debidos a la consumición de niacina natural en los alimentos Los efectos adversos de los suplementos que contienen niacina pueden incluir enrojecimiento y molestias GI El NMT es aplicable a las formas sintéticas obtenidas de los suplementos, alimentos enriquecidos o la combinación de estos	Puede requerirse una cantidad extra de niacina en las personas con tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal o en aquellas con síndrome de malabsorción
		0-6 meses	2*	ND			
		7-12 meses	4*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**6**	10			
		4-8 años	**8**	15			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**12**	20			
		14-18 años	**16**	30			
		19-21 años	**16**	35			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**12**	20			
		14-18 años	**14**	30			
		19-21 años	**14**	35			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**18**	30			
		19-21 años	**18**	35			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**17**	30			
		19-21 años	**17**	35			

(Continúa)

Tabla 55.5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Ácido pantoténico (vitamina B_5)	Coenzima en el metabolismo de ácidos grasos	*Lactantes* (mg/día)			Pollo, ternera, patatas, avena, cereales, derivados del tomate, hígado, riñón, levadura, yema de huevo, brócoli, cereales integrales	No se han registrado efectos adversos asociados al ácido pantoténico de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos del ácido pantoténico son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	1,7*	ND			
		7-12 meses	1,8*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	2*	ND			
		4-8 años	3*	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	4*	ND			
		14-18 años	5*	ND			
		19-21 años	5*	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	4*	ND			
		14-18 años	5*	ND			
		19-21 años	5*	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	6*	ND			
		19-21 años	6*	ND			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	7*	ND			
		19-21 años	7*	ND			
Riboflavina (vitamina B_2)	Coenzima en numerosas reacciones de oxidación-reducción	*Lactantes* (mg/día)			Vísceras, leche, pan y derivados, cereales enriquecidos	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_2 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_2 son limitados, se debe tener precaución	Ninguna
		0-6 meses	0,3*	ND			
		7-12 meses	0,4*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**0,5**	ND			
		4-8 años	**0,6**	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,3**	ND			
		19-21 años	**1,3**	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,0**	ND			
		19-21 años	**1,1**	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**	ND			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**1,6**	ND			
		19-21 años	**1,6**	ND			

Tiamina (vitamina B_1, aneurina)	Coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono y los aminoácidos de cadena ramificada	*Lactantes* (mg/día)				No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_1 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_1 son limitados, se debe tener precaución	Individuos en tratamiento con hemodiálisis y con síndrome de malabsorción podrían tener mayores necesidades de vitamina B_1
		0-6 meses	0,2*	ND			
		7-12 meses	0,3*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**0,5**	ND			
		4-8 años	**0,6**	ND			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,2**	ND			
		19-21 años	**1,2**	ND			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**0,9**	ND			
		14-18 años	**1,0**	ND			
		19-21 años	**1,1**	ND			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**				
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**1,4**	ND			
		19-21 años	**1,4**	ND			
Vitamina A Incluye carotenoides provitamina A, que son los precursores dietéticos del retinol Se facilita en forma de equivalentes de actividad del retinol (EAR) 1 EAR = 1 µg retinol, 12 µg β-caroteno, 24 µg α-caroteno, o 24 µg β-criptoxantina Para calcular EAR a partir de ER de carotenoides de provitamina A en los alimentos, se divide el ER entre 2 Para la vitamina A preformada en los alimentos o suplementos y para los carotenoides de la provitamina A en los suplementos, 1 ER = 1 EAR	Necesaria para la visión, la expresión genética, la reproducción, el desarrollo embrionario y la función inmunitaria normales	*Lactantes* (µg/día)			Hígado, productos lácteos, pescado, frutas de color oscuro, verduras de hoja verde	Efectos teratogénicos, toxicidad hepática (con vitamina A preformada exclusivamente)	Las personas con elevado consumo de alcohol, con enfermedad hepática preexistente, hiperlipemia o desnutrición proteica grave pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de la ingesta excesiva de vitamina A preformada Los suplementos de β-caroteno se recomiendan solo como precursores de la provitamina A en personas con riesgo de déficit de vitamina A
		0-6 meses	400*	600			
		7-12 meses	500*	600			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	**300**	600			
		4-8 años	**400**	900			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	**600**	1.700			
		14-18 años	**900**	2.800			
		19-21 años	**900**	3.000			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	**600**	1.700			
		14-18 años	**700**	2.800			
		19-21 años	**700**	3.000			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	**750**	2.800			
		19-21 años	**770**	3.000			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	**1.200**	2.800			
		19-21 años	**1.300**	3.000			

(Continúa)

Tabla 55.5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Piridoxina (vitamina B_6) La vitamina B_6 comprende un grupo de 6 compuestos relacionados: piridoxal, piridoxina, piridoxamina y 5′-fosfatos (PLP, PNP, PMP)	Coenzima en el metabolismo de los aminoácidos, el glucógeno y las bases esfingoides	*Lactantes* (mg/día)			Cereales enriquecidos, vísceras, sustitutivos de carne a base de soja enriquecidos	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_6 de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_6 son limitados, se debe tener precaución Se han producido neuropatías sensitivas debido a consumos elevados de suplementos	Ninguna
		0-6 meses	0,1*	ND			
		7-12 meses	0,3*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	0,5	30			
		4-8 años	0,6	40			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	1,0	60			
		14-18 años	1,3	80			
		19-21 años	1,3	100			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	1,0	60			
		14-18 años	1,2	80			
		19-21 años	1,3	100			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	1,9	80			
		19-21 años	1,9	100			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	2,0	80			
		19-21 años	2,0	100			
Cobalamina (vitamina B_{12})	Coenzima en el metabolismo de los ácidos nucleidos Previene la anemia megaloblástica	*Lactantes* (μg/día)			Cereales enriquecidos, carne, pescado, aves	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina B_{12} encontrada normalmente en los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina B_{12} son limitados, se debe tener precaución	Debido a que 10-30% de los ancianos tienen malabsorción de la vitamina B_{12} ligada a los alimentos, se recomienda que aquellos >50 años cumplan su ADR principalmente mediante el consumo de alimentos enriquecidos con vitamina B_{12} o un suplemento que contenga vitamina B_{12}
		0-6 meses	0,4*	ND			
		7-12 meses	0,5*	ND			
		Niños (μg/día)					
		1-3 años	0,9	ND			
		4-8 años	1,2	ND			
		Varones (μg/día)					
		9-13 años	1,8	ND			
		14-18 años	2,4	ND			
		19-21 años	2,4	ND			
		Mujeres (μg/día)					
		9-13 años	1,8	ND			
		14-18 años	2,4	ND			
		19-21 años	2,4	ND			
		Embarazo (μg/día)					
		≤18 años	2,6	ND			
		19-21 años	2,6	ND			
		Lactancia (μg/día)					
		≤18 años	2,8	ND			
		19-21 años	2,8	ND			

Vitamina C (ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico)	Cofactor de reacciones que requieren metaloenzimas con cobre o hierro reducidos y como antioxidante protector	*Lactantes* (mg/día)			Cítricos, tomates, zumo de tomate, patatas, coles de Bruselas, coliflor, brócoli, fresas, repollo, espinacas	Molestias GI, litiasis renal, absorción excesiva de hierro	Los fumadores requieren 35 mg/día adicionales de vitamina C respecto a los no fumadores Los no fumadores expuestos regularmente al humo de tabaco deberían asegurarse de que cumplen el ADR de la vitamina C
		0-6 meses	40*	ND			
		7-12 meses	50*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**15**	400			
		4-8 años	**25**	650			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**45**	1.200			
		14-18 años	**75**	1.800			
		19-21 años	**90**	2.000			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**45**	1.200			
		14-18 años	**65**	1.800			
		19-21 años	**75**	2.000			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**80**	1.800			
		19-21 años	**85**	2.000			
		Lactancia (mg/día)					
		≤18 años	**115**	1.800			
		19-21 años	**120**	2.000			
Vitamina E (α-tocoferol) El α-tocoferol incluye *RRR*-α-tocoferol, la única forma de α-tocoferol que se presenta de forma natural en los alimentos, y las formas estereoisoméricas *2R*- de α-tocoferol (*RRR*-, *RSR*-, *RRS*- y *RSS*-α-tocoferol) que se presentan en los alimentos enriquecidos y en los suplementos No incluye las formas estereoisoméricas *2S*- de α-tocoferol (*SRR*-, *SSR*-, *SRS*- y *SSS*-α-tocoferol), encontradas también en los alimentos enriquecidos y en suplementos	Todavía no se ha identificado una función metabólica Parece que la principal función de la vitamina E es un antioxidante inespecífico destructor de cadenas	*Lactantes* (mg/día)*			Aceite vegetal, cereales no procesados, frutos secos, fruta, verdura, carne	No hay datos sobre efectos adversos por el consumo de la vitamina E que se encuentra de forma natural en los alimentos Los efectos adversos de los suplementos que contienen vitamina E pueden incluir la toxicidad hemorrágica El NMT de la vitamina E es aplicable a cualquier forma de α-tocoferol obtenido a partir de suplementos, alimentos enriquecidos o la combinación de ambos	Los pacientes con tratamiento anticoagulante deberían ser controlados cuando tomen suplementos de vitamina E
		0-6 meses	4*	ND			
		7-12 meses	5*	ND			
		Niños (mg/día)					
		1-3 años	**6**	200			
		4-8 años	**7**	300			
		Varones (mg/día)					
		9-13 años	**11**	600			
		14-18 años	**15**	800			
		19-21 años	**15**	1.000			
		Mujeres (mg/día)					
		9-13 años	**11**	600			
		14-18 años	**15**	800			
		19-21 años	**15**	1.000			
		Embarazo (mg/día)					
		≤18 años	**15**	800			
		19-21 años	**15**	1.000			
		Lactancia (mg/día)*					
		≤18 años	**19**	800			
		19-21 años	**19**	1.000			

(Continúa)

Tabla 55.5 Ingesta dietética recomendada de vitaminas *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	ETAPA DE LA VIDA	ADR O IA	NMT	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Vitamina K	Coenzima durante la síntesis de muchas proteínas implicadas en la coagulación sanguínea y el metabolismo del hueso	*Lactantes* (µg/día)			Verduras de color verde (col, espinacas, lechugas, brócoli), coles de Bruselas, aceite vegetal, margarina	No se han registrado efectos adversos asociados a la vitamina K de los alimentos o los suplementos; esto no significa que no existan posibles efectos adversos como consecuencia de consumos elevados Debido a que los datos sobre efectos adversos de la vitamina K son limitados, se debe tener precaución	Los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante deberían controlar la ingesta de vitamina K
		0-6 meses	2,0*	ND			
		7-12 meses	2,5*	ND			
		Niños (µg/día)					
		1-3 años	30*	ND			
		4-8 años	55*	ND			
		Varones (µg/día)					
		9-13 años	60*	ND			
		14-18 años	75*	ND			
		19-21 años	120*	ND			
		Mujeres (µg/día)					
		9-13 años	60*	ND			
		14-18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			
		Embarazo (µg/día)					
		≤18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			
		Lactancia (µg/día)					
		≤18 años	75*	ND			
		19-21 años	90*	ND			

Nota: Las cifras con asterisco (*) son IA; las cifras **en negrita** son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubre las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte.

El NMT es el nivel máximo de aporte diario de un nutriente que es probable que no produzca riesgo de efectos adversos. A menos que se especifique lo contrario, el NMT representa el aporte total procedente de los alimentos, el agua y los suplementos. Debido a la ausencia de datos, no se pueden establecer NMT para el potasio, el agua y el sulfato inorgánico. En ausencia de NMT, debe tenerse especial precaución al consumir niveles por encima de las ingestas recomendadas.

Las cantidades ND no son determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación con relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*Ingesta adecuada. *ADR para la vitamina D en UI/día: 400 si <1 año de edad, 600 si >1 año de edad, en periodo de lactancia o gestación.

ADR, aporte dietético recomendado; GI, gastrointestinal; IA, ingesta adecuada; ND, no determinables; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable; PLP, fosfato de piridoxal; PMP, fosfato de piridoxamina; PNP, fosfato de piridoxina.

Datos del Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride, 1997; Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline, 1998; Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids, 2000; Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc, 2001; Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids, 2002/2005; Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, 2011. Se puede acceder a estos informes a través de www.nap.edu. Consultado el 18 de enero de 2017.

de zinc afecta a millones de niños y se asocia a un mayor riesgo de alteración (retraso) del crecimiento lineal, alteración del funcionamiento inmunológico y un riesgo aumentado de enfermedades respiratorias y diarrea.

Vitamina D

La leche materna es una fuente escasa de vitamina D. El déficit de esta vitamina es más frecuente de lo que previamente se pensaba en lactantes y niños. La vitamina D es esencial para el metabolismo del calcio y del hueso, pero también es un determinante importante de diferentes resultados de salud no relacionados con el hueso (v. cap. 64). En los niños de todas las edades con la piel más oscura y aquellos que no consumen productos lácteos enriquecidos se debería hacer un cribado de déficit de vitamina D. La IDR de la vitamina D está basada en sus efectos sobre el metabolismo del calcio y la salud ósea. El objetivo es lograr niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 50 nmol/l (30 ng/dl). La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda la ingesta de 400 UI/día de vitamina D para lactantes y niños. Se recomienda un suplemento en todos los lactantes alimentados con leche materna para asegurar una ingesta suficiente. En 2010, la IOM aumentó el ADR de vitamina D a 600 unidades diarias para niños sanos de 1 a 18 años.

Calcio

El calcio es clave para la salud ósea. La adecuación del **calcio** está determinada en parte por el contenido y la densidad mineral del hueso (DMH). Los principales órganos de depósito del calcio son los huesos y los dientes. La formación del hueso mineral se produce esencialmente en la infancia, con un pico de masa ósea que se logra en la segunda o tercera década de la vida. Las recomendaciones para el calcio varían según la edad, y fueron actualizadas en 2011. Estos cambios incluyen una modificación de una IA a un ADR, por un mayor nivel de evidencia de las recomendaciones, y un aumento de NMT en niños de 9-18 años (tabla 55.6). No hay biomarcadores adecuados para evaluar el estado del calcio en niños sanos, porque el calcio sérico está estrictamente regulado por los cambios en los niveles de hormona paratiroidea y calcitriol (independientemente de la ingesta y el calcio corporal total). Mantener un nivel adecuado de calcio en suero a pesar de una ingesta inadecuada podría producirse a expensas de la DMO. Por lo tanto, a largo plazo, la reducción de la DMO podría servir como un marcador sustitutivo de la ingesta y el nivel de calcio. Es importante tener en cuenta que influyen otras variables en la DMO. Las evaluaciones del estado del calcio deben incluir la ingesta de calcio en la dieta. También es importante educar a las familias sobre fuentes adicionales y alternativas de calcio (incluida la suplementación con calcio) si se determina que la ingesta de calcio es baja.

Vitamina K

La vitamina K es un determinante importante de la salud ósea y un cofactor importante en los factores de coagulación (factores II, VII, IX y X; proteínas C y S) (v. cap. 66).

Electrolitos

El potasio (K^+) y el sodio (Na^+) son los principales cationes intra- y extracelulares, respectivamente, y participan en el transporte de líquidos y nutrientes a través de la membrana plasmática. La IA fijada de **potasio** está asociada a sus efectos en el mantenimiento de una presión arterial saludable, para reducir el riesgo de nefrolitiasis y para mantener la salud ósea. Puede producirse un déficit moderado de potasio incluso en ausencia de hipopotasemia y puede causar un aumento de la presión arterial, infartos cerebrales y otras enfermedades CV.

La mayoría de los niños estadounidenses tienen una ingesta de potasio por debajo de las recomendaciones actuales, y los niños negros tienen una ingesta de potasio más baja que los blancos. En el caso de las personas con mayor riesgo de hipertensión y que tienen sensibilidad a la sal, se recomienda reducir la ingesta de sodio y aumentar la de potasio. Las verduras de hoja verde, las frutas de cepa (p. ej., tomates, berenjenas, calabacín, calabazas) y las hortalizas (p.ej., batatas y remolacha) son buenas fuentes de potasio (v. tabla 55.6). Las personas con función renal alterada pueden necesitar una reducción de su ingesta de potasio, ya que la hiperpotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias cardiacas mortales en estos pacientes.

La mayor parte del **sodio** en la dieta (como cloruro de sodio o sal de mesa) en los Estados Unidos se encuentra en alimentos procesados, panes y condimentos (fig. 55.5). La sal de sodio se añade a los alimentos como conservante de alimentos y para mejorar la palatabilidad. El sodio tiene una IA, pero dado el riesgo de hipertensión relacionado con la sal de mesa, también se ha fijado un NMT. El umbral del NMT puede ser incluso menor en negros, que de media tienen mayor sensibilidad al sodio de la sal, y para aquellos con hipertensión o enfermedad renal preexistente. El aporte dietético de sodio también desplaza al de potasio. Una relación sodio/potasio elevada

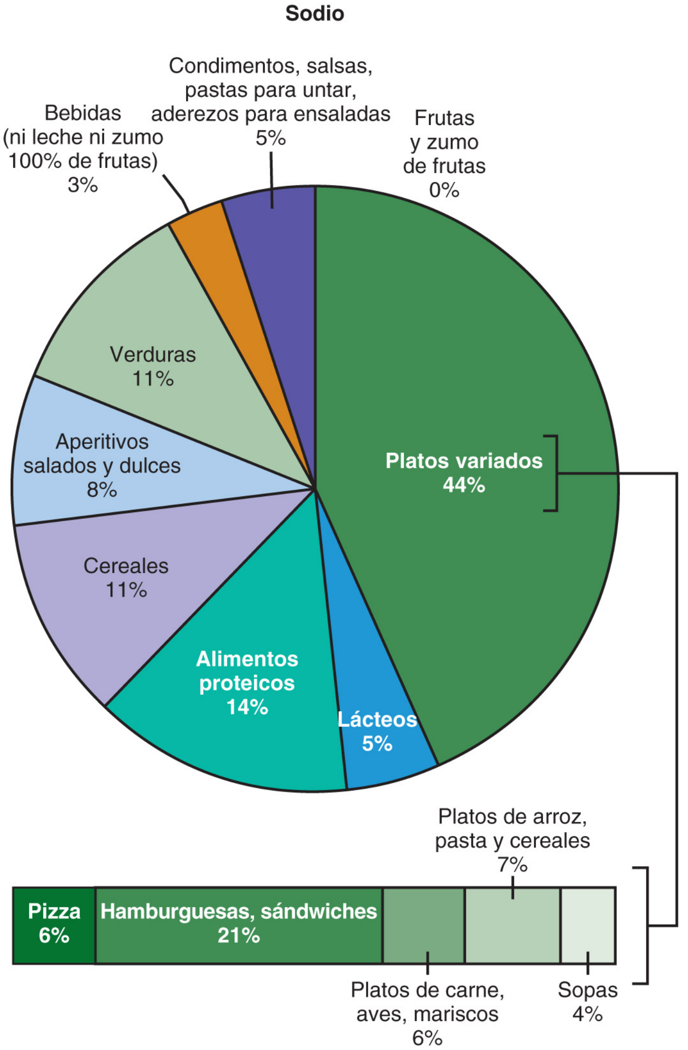

Fig. 55.5 Categorías de alimentos fuentes de sodio en la población de EE.UU. de 2 años en adelante. Estimaciones basadas en los recuerdos de productos dietéticos consumidos del día 1 de WWEIA, NHANES, 2009-2010. *(De What We Eat in America [WWEIA] category analysis for the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/chapter-2/a-closer-look-at-current-intakes-and-recommended-shifts/#figure-2-14.)*

puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis. Se recomiendan aportes <2.300 mg (aproximadamente una cucharadita) al día. La ingesta media diaria de sal de la mayoría de las personas de Estados Unidos y Canadá supera tanto la IA como el NMT. *En las poblaciones con hipertensión y enfermedad renal o con riesgo de presentarlas, la ingesta de sodio debe reducirse a <1.500 mg/día y la de potasio debe aumentarse a >4.700 mg/día.* Para las personas con hipertensión se dispone de recomendaciones dietéticas adicionales incluidas en el plan de alimentación Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).

AGUA

Los requerimientos diarios y el contenido de agua respecto al peso corporal son más elevados en los lactantes y disminuyen con la edad. El aporte de agua se logra mediante la ingesta de líquidos y alimentos, y las pérdidas incluyen la excreción en la orina y las heces, así como las pérdidas insensibles y por evaporación a través de la piel y las vías respiratorias. Se ha establecido una IA para el agua (v. tabla 55.6). Se requiere una consideración especial en función de la etapa de la vida y del MB, la actividad física, las proporciones corporales (superficie respecto al volumen), el medio ambiente y las enfermedades médicas subyacentes. La leche materna y la artificial proporcionan una cantidad adecuada de agua y no se requiere un aporte adicional de agua u otros líquidos hasta que se introduce la alimentación complementaria. El agua no contiene calorías; la preocupación es que la ingesta de agua disminuya la ingesta de leche materna y desplace el aporte de nutrientes esenciales durante esta etapa de rápido crecimiento y esta fase de la vida de

Tabla 55.6 Ingesta dietética recomendada de determinados micronutrientes y agua

NUTRIENTE	FUNCIÓN	GRUPO DE EDAD	IA (mg/día)	NMT (mg/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Sodio	Mantiene el volumen del líquido extracelular y, por tanto, el funcionamiento normal de la célula	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-21 años *Embarazo y lactancia* ≥14 años	 120 370 1.000 1.200 1.500 1.500 1.500 1.500 1.500	 ND ND 1.500 1.900 2.200 2.300 2.200 2.300 2.300	Alimentos procesados con exceso de cloruro sódico (sal), benzoato sódico, fosfato sódico; carnes sazonadas, pan, frutos secos, fiambres; margarina; mantequilla; sal añadida a los alimentos en la cocción o en la mesa El sodio constituye alrededor del 40% del peso de la sal	Hipertensión Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto cerebral	La IA se ha fijado en función de la capacidad para obtener una dieta nutricionalmente adecuada para los demás nutrientes y para cumplir las necesidades de las pérdidas por el sudor en las personas que realizan los niveles recomendados de actividad física Las personas que realizan mayores niveles de actividad física o que viven en climas húmedos con una excesiva sudoración pueden necesitar más que la IA El NMT es aplicable a personas aparentemente sanas sin hipertensión; por tanto, podría ser demasiado elevado para las personas que ya tienen hipertensión o que están recibiendo atención médica
Cloro	Junto al sodio, mantiene el volumen del líquido extracelular y, por tanto, el funcionamiento normal de la célula	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-21 años *Embarazo y lactancia* ≥14 años	 180 570 1.500 1.900 2.300 2.300 2.300 2.300 2.300	 ND ND 2.300 2.900 3.400 3.600 3.400 3.600 3.600	Alimentos procesados con exceso de cloruro sódico (sal), benzoato sódico, fosfato sódico; carnes sazonadas, pan, frutos secos, fiambres; margarina; mantequilla; sal añadida a los alimentos en la cocción o en la mesa El cloro constituye alrededor del 60% del peso de la sal	En combinación con el sodio, produce hipertensión	El cloro generalmente se pierde con el sodio en el sudor, así como en los vómitos y la diarrea La IA y el NMT son equimolares respecto al sodio porque la mayor parte del sodio en la dieta se encuentra en forma de cloruro sódico (sal)
Potasio	Mantiene el volumen intra- y extracelular y, por tanto, la función celular normal; actúa para amortiguar la elevación de la presión arterial en respuesta a la ingesta excesiva de sodio, disminuye los marcadores de recambio óseo y la recurrencia de las litiasis renales	*Lactantes* 0-6 meses 7-12 meses *Niños* 1-3 años 4-8 años *Varones* 9-13 años 14-21 años *Mujeres* 9-13 años 14-21 años *Embarazo* ≥14 años *Lactancia* ≥14 años	 400 700 3.000 3.800 4.500 4.700 4.500 4.700 4.700 5.100	 No fijado Sin NMT	Frutas y verduras, legumbres secas, productos lácteos, carne, frutos secos	Ninguno documentado debido exclusivamente a los alimentos, pero el potasio de los suplementos o de los sustitutos de la sal puede producir hiperpotasemia y, posiblemente, muerte súbita si se consume en exceso en personas con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal) o diabetes	Las personas que toman fármacos para enfermedades cardiovasculares como los inhibidores de la ECA, ARA o diuréticos ahorradores de potasio deberían tener cuidado de no consumir suplementos que contienen potasio y podrían necesitar consumir menos que la IA

Vitamina D (calciferol) 1 µg calciferol = 40 UI vitamina D Los valores de IDR se fundamentan en la ausencia de exposición adecuada a la luz solar	Mantiene el calcio plasmático y las concentraciones de fósforo	*Lactantes (µg/d)**			Aceites de hígado de pescado, pescados grasos, hígado y grasa de focas y osos polares, huevos de gallinas que han sido alimentadas con vitamina D, productos lácteos enriquecidos, cereales enriquecidos	La concentración plasmática elevada de 25(OH)D causa hipercalcemia	Los pacientes que reciben tratamiento con corticoides podrían requerir vitamina D adicional
		0-6 meses	10	25			
		7-12 meses	10	38			
		*Niños (µg/d)**					
		1-3 años	15	63			
		4-8 años	15	75			
		*Varones (µg/d)**					
		9-21 años	15	100			
		*Mujeres (µg/d)**					
		9-21 años	15	100			
		*Embarazo (µg/d)**					
		≤18 años	15	100			
		Lactancia (µg/d)					
		≤18 años	15	100			
		19-21 años	15	100			
Calcio	Función esencial en coagulación sanguínea, contracción muscular, transmisión nerviosa y formación de huesos y dientes	*Lactantes*			Leche, queso, yogur, tortillas de maíz, tofu con calcio, col china, col rizada, brócoli	Litiasis renal, hipercalcemia, síndrome de leche y alcalinos e insuficiencia renal	Las mujeres con amenorrea (inducida por ejercicio o por anorexia nerviosa) tienen una absorción reducida de calcio
		0-6 meses	200	1.000			
		7-12 meses	260	1.500			
		Niños					
		1-3 años	700	2.500			
		4-8 años	1.000	2.500			
		Varones					
		9-18 años	1.300	3.000			
		19-21 años	1.000	2.500			
		Mujeres					
		9-18 años	1.300	3.000			
		19-21 años					
		Embarazo					
		≤18 años	1.300	3.000			
		19-21 años	1.000	2.500			
		Lactancia					
		≤18 años	1.300	3.000			
		19-21 años	1.000	2.500			
Hierro	Componente esencial de enzimas, citocromos, mioglobina y hemoglobina	*Lactantes*			Fuentes de hemo: carne, aves, pescado No hemo: lácteos, huevos, alimentos vegetales, pan, cereales, desayunos	Molestias GI	Las personas con disminución de la acidez gástrica pueden tener mayor riesgo de déficit La leche de vaca es una fuente pobre en hierro biodisponible y no se recomienda para niños menores de 1 año Se han documentado déficits neurocognitivos en los lactantes con déficit de hierro El ADR para las mujeres aumenta con la menarquia al aumentar las pérdidas durante la menstruación Los vegetarianos, estrictos, o no, podrían requerir un suplemento de hierro o una ingesta de alimentos enriquecidos con hierro Los parásitos GI pueden aumentar las pérdidas de hierro mediante hemorragias GI Los suplementos de hierro interfieren con la absorción de zinc y viceversa; si se utilizan los suplementos, las dosis deberían ser graduales
		0-6 meses	0,27	40			
		7-12 meses	11	40			
		Niños					
		1-3 años	7	40			
		4-8 años	10	40			
		Varones					
		9-13 años	8	40			
		14-18 años	11	45			
		19-21 años	8	45			
		Mujeres					
		9-13 años	8	40			
		14-18 años	15	45			
		19-21 años	18	45			
		Embarazo					
		≤18 años	27	45			
		19-21 años	27	45			
		Lactancia					
		≤18 años	10	45			
		19-21 años	9	45			

(Continúa)

Tabla 55.6 Ingesta dietética recomendada de determinados micronutrientes y agua *(cont.)*

NUTRIENTE	FUNCIÓN	GRUPO DE EDAD	IA (mg/día)	NMT (mg/día)	FUENTES ALIMENTARIAS SELECCIONADAS	EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO EXCESIVO	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Zinc	Esencial para el crecimiento adecuado y un importante catalizador de 100 enzimas específicas	*Lactantes*			Carnes, marisco, legumbres, cereales enriquecidos, cereales integrales	De forma aguda los suplementos de zinc causan irritación GI y cefalea; los efectos crónicos de los suplementos de zinc incluyen la alteración del sistema inmune, cambios en los niveles de lipoproteínas y de colesterol, disminución del cobre	Los suplementos de zinc interfieren con la absorción de hierro y viceversa; por tanto, si se utilizan suplementos, las dosis deberían ser escalonadas El déficit de zinc puede asociarse a retraso o alteración del crecimiento lineal
		0-6 meses	2	4			
		7-12 meses	**3**	5			
		Niños					
		1-3 años	**3**	7			
		4-8 años	**5**	12			
		Varones					
		9-13 años	**8**	23			
		14-18 años	**11**	34			
		19-21 años	**11**	40			
		Mujeres					
		9-13 años	**8**	23			
		14-18 años	**9**	34			
		19-21 años	**8**	40			
		Embarazo					
		≤18 años	**12**	34			
		19-21 años	**11**	40			
		Lactancia					
		≤18 años	**13**	34			
		19-21 años	**12**	40			
Agua	Mantiene la homeostasis corporal Permite el transporte de nutrientes a las células y la eliminación y excreción de los productos de desecho del metabolismo	*Lactantes* (l/día)			Todas las bebidas, incluida el agua Contenido en agua de los alimentos Los alimentos con alto contenido en agua son la sandía, la carne, las sopas	No existe NMT porque los riñones con funcionamiento normal pueden tratar >0,7 l de líquido a la hora Los síntomas de intoxicación por agua son la hiponatremia, que puede producir insuficiencia cardiaca, y la rabdomiólisis (lesión tisular del músculo esquelético), que puede causar insuficiencia renal	Las ingestas recomendadas de agua están fundamentadas en los consumos medios de personas generalmente sanas que están hidratadas adecuadamente Las personas pueden estar adecuadamente hidratadas por encima o por debajo de las IA proporcionadas; estas se refieren al agua total en climas templados Todas las fuentes pueden contribuir a las necesidades totales de agua: bebidas (té, café, zumos, gaseosa y agua de bebida) y contenido en agua de los alimentos El contenido de agua en los alimentos supone alrededor del 20% de la ingesta total de agua La sed y el consumo de bebidas en las comidas son adecuadas para mantener la hidratación
		0-6 meses	0,7	No fijado			
		7-12 meses	0,8				
		Niños					
		1-3 años	1,3				
		4-8 años	1,7				
		Varones (l/día)					
		9-13 años	2,4				
		14-18 años	3,3				
		≥19 años	3,7				
		Mujeres (l/día)					
		9-13 años	2,1				
		14-18 años	2,3				
		≥19 años	2,7				
		Embarazo (l/día)					
		≥14 años	3,0				
		Lactancia (l/día)					
		≥14 años	3,8				

Nota: Las cifras en **negrita** son ADR. Los ADR y las IA pueden emplearse ambos como objetivos para la ingesta individual. Los ADR se fijan para cumplir las necesidades del 97-98% de los miembros de un grupo. Para los lactantes sanos con lactancia materna, la IA es la ingesta media. La IA para otras etapas de la vida y en función del sexo se cree que cubren las necesidades de todos los miembros del grupo, pero la ausencia de datos impide especificar con confianza el porcentaje cubierto por este aporte.

El NMT es el nivel máximo de aporte diario de un nutriente que es probable que no produzca riesgo de efectos adversos. A menos que se especifique lo contrario, el NMT representa el aporte total procedente de los alimentos, el agua y los suplementos. Debido a la ausencia de datos, no se pueden establecer NMT para el potasio, el agua y el sulfato inorgánico. En ausencia de NMT, debe tenerse especial precaución al consumir niveles por encima de las ingestas recomendadas.

Las cantidades ND son no determinables debido a la ausencia de datos de efectos adversos en este grupo de edad, así como la preocupación en relación a la incapacidad para tratar una cantidad excesiva. Las fuentes del aporte deberían ser los alimentos exclusivamente para evitar niveles excesivos de ingesta.

*ADR de vitamina D en UI/día: 40 si <1 año de edad, 600 si >1 año de edad o embarazo o lactancia.

ADR, aporte dietético recomendado; ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GI, gastrointestinal; IA, ingesta adecuada; ND, no determinable; NMT, nivel de ingesta máxima tolerable.

Adaptada del Comité de Alimentos y Nutrición, U.S. Institute of Medicine: *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate* (página de internet). http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10925; y Ross AC, U.S. Institute of Medicine, Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium: *Dietary reference intakes: calcium, vitamin D*, Washington, DC, 2011, National Academies Press, pp xv, 536.

Tabla 55.7 Comparaciones de los gráficos de crecimiento para medir el crecimiento desde el nacimiento hasta los 20 años					
GRÁFICA DE CRECIMIENTO	RANGO DE EDAD	MEDIDAS DE CRECIMIENTO	PERCENTIL DE CRECIMIENTO INSUFICIENTE	PERCENTIL DE CRECIMIENTO EXCESIVO	PERCENTIL DE IMC
Organización Mundial de la Salud, 2006	Del nacimiento hasta los 2 años	Peso, longitud, peso por longitud y perímetro cefálico	<2,3	>97,7	—
Centers for Disease Control and Prevention de EE.UU., 2000	2-20 años	Peso, altura, índice de masa corporal (IMC)	<5	>95	Menores (<5) Normal (5-85) Más de (85-95) Obesidad (>95) Obesidad grave (≥120% de 95, o ≥35 kg/m²)

gran actividad metabólica. Las mayores necesidades relativas de líquidos en los lactantes y niños pequeños pueden explicarse en parte por la elevada relación de superficie corporal respecto al volumen, la elevada frecuencia respiratoria y el periodo de crecimiento rápido.

Las consecuencias de un aporte inadecuado de líquidos incluyen la alteración de la termorregulación y la dispersión del calor, una reducción de la tolerancia a la actividad y del rendimiento y una disminución del líquido intravascular y deshidratación. Este aporte de líquidos inadecuado podría verse reflejado en la disminución de orina. Estos déficits pueden causar un aumento de la frecuencia cardiaca compensadora, hipotensión y síncope y, si no se corrige, lesión renal o nefrolitiasis. El «agua libre» se define como el agua en el cuerpo que puede eliminarse por ultrafiltración y en la que las sustancias pueden disolverse. La ingesta excesiva de agua libre generalmente se tolera mejor por los adultos sanos que por los niños más pequeños, los cuales tienen un mayor riesgo de **intoxicación hídrica.** El exceso de aporte de agua, junto a una ingesta inadecuada de sodio, puede producir hiponatremia. Las necesidades y las restricciones de la ingesta de líquidos también están influidas por trastornos renales y hormonales, como la diabetes mellitus, el síndrome de secreción inadecuada de ADH y la diabetes insípida.

MEDICIÓN DE LA ADECUACIÓN NUTRICIONAL

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. y la AAP recomiendan el uso de las gráficas de crecimiento de la OMS para controlar el crecimiento de todos los lactantes y niños (alimentados con leche materna y biberón o con leche artificial) desde el nacimiento hasta los 2 años, y el uso de las gráficas de crecimiento de la CDC del 2000 para niños de 2-20 años (v. caps. 18 y 27). Las gráficas de la OMS proceden de datos longitudinales y transversales obtenidos de una muestra de lactantes sanos alimentados con leche materna y niños (de 0 a 5 años) que reciben un aporte nutricional y una asistencia médica adecuada en Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos. Por tanto, las gráficas de crecimiento de la OMS son no solo descriptivas de la media y de la distribución de la población, sino que también indican cómo deberían crecer los niños adecuadamente nutridos y con la mejor atención sanitaria.

En el entorno clínico, los percentiles 2,3 y 97,7 en las tablas de crecimiento de la OMS se utilizan para identificar el crecimiento insuficiente o excesivo desde el nacimiento hasta los 2 años, respectivamente. En contraste, los percentiles 5 y 95 se recomiendan para la identificación equivalente en las tablas de crecimiento de los CDC de 2 a 20 años (tabla 55.7). Téngase en cuenta que la longitud, el peso y el peso por longitud se utilizan en las tablas de crecimiento de la OMS desde el nacimiento hasta los 2 años. El *índice de masa corporal* (IMC) se puede calcular, pero no se recomienda su uso en niños <2 años. La estatura, el peso y el IMC se usan en las tablas de crecimiento de CDC del 2000 de 2 a 20 años. Estos cuadros se pueden utilizar para clasificar a los niños de 2 a 20 años como de bajo peso (percentil <5 de IMC), peso normal (5-85), sobrepeso (85-95) y obesidad (percentil ≥95 del IMC). La obesidad grave se define como IMC ≥120% del percentil 95, o IMC ≥35 kg/m^2 (lo que sea menor). Esta evaluación corresponde a aproximadamente el percentil 99 o una puntuación *z* de IMC ≥2,33. La obesidad grave que excede el percentil 99 se incluye en una curva de percentil específica para la obesidad. Además, la clasificación para adultos se usa para el IMC ≥27 kg/m^2 en adolescentes mayores de 18 años para considerar la medicación y la cirugía bariátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 56

La alimentación de los lactantes, los niños y los adolescentes sanos

Elizabeth Prout Parks, Ala Shaikhkhalil, Nina N. Sainath, Jonathan A. Mitchell, J. Naylor Brownell y Virginia A. Stallings

La alimentación y la nutrición de los primeros años son de gran importancia en el origen de enfermedades de la edad adulta como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la obesidad y el síndrome metabólico. Por tanto, en el periodo neonatal deberían establecerse prácticas adecuadas de alimentación para llevarlas a cabo de forma continua desde la infancia y la adolescencia hasta la edad adulta. La alimentación saludable en los niños requiere la colaboración entre los miembros de la familia, el sistema sanitario, las escuelas, la comunidad y el gobierno.

LA ALIMENTACIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Lactancia materna

La American Academy of Pediatrics (AAP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han declarado que la lactancia materna y la administración de leche humana deben ser la práctica normal en la alimentación y nutrición de los lactantes. La **lactancia materna** ha documentado ventajas médicas y en el neurodesarrollo a corto y largo plazo y escasas contraindicaciones (tablas 56.1, 56.2 y 56.3). Por tanto, la decisión de alimentar con leche materna debería ser un asunto de salud pública, no solo una elección de estilo de vida. La AAP y la OMS recomiendan que los lactantes sean alimentados exclusivamente con leche materna durante 6 meses. La lactancia materna debería continuarse tras la introducción de la alimentación complementaria durante 1 año o más, según decidan tanto la madre como el lactante. El éxito del inicio y el mantenimiento de la lactancia materna dependen de múltiples factores, como la educación sobre la misma, las prácticas y los protocolos del hospital sobre lactancia, el seguimiento habitual y oportuno y el apoyo familiar y social (tablas 56.4 y 56.5).

Las tomas deberían iniciarse poco después del nacimiento a menos que existan patologías médicas que las contraindiquen. Las madres deberían ser animadas a ofrecer ambos pechos en cada toma, comenzando con el pecho ofrecido en segundo lugar en la última toma. No es infrecuente que el lactante se duerma durante el primer pecho y rechace el segundo. Es preferible vaciar el primer pecho antes de ofrecer el segundo para permitir un vaciamiento completo de ambos pechos y con ello mejorar la producción de leche. La tabla 56.6 resume los patrones del aporte de leche en la primera semana.

A las madres noveles se les debería enseñar las señales que indican que el lactante está hambriento, la técnica de agarre al pecho, la posición del lactante y la frecuencia de la alimentación. También se sugiere que alguien con formación en lactancia observe una toma para evaluar la posición, el agarre,

Tabla 56.1 Principales propiedades beneficiosas de la leche humana comparada con la leche artificial

FACTOR	ACCIÓN
FACTORES ANTIBACTERIANOS	
IgA secretora	Acción antiinfecciosa específica dirigida al antígeno
Lactoferrina	Inmunomodulación, quelación de hierro, acción antimicrobiana, antiadhesiva, elemento trófico para el crecimiento intestinal
κ-caseína	Antiadhesiva, flora bacteriana
Oligosacáridos	Prevención de la fijación de bacterias
Citoquinas	Función antiinflamatoria, barrera epitelial
FACTORES DE CRECIMIENTO	
Factor de crecimiento epidérmico	Vigilancia luminal, reparación del intestino
Factor transformador de crecimiento (TGF)	Promueve el crecimiento de las células epiteliales (TGF-β) Suprime la función linfocitaria (TGF-β)
Factor de crecimiento nervioso	Promueve el crecimiento neural
ENZIMAS	
Factor activador de plaquetas (FAP)-acetilhidrolasa	Bloquea la acción del FAP
Glutatión peroxidasa	Previene la oxidación lipídica
Nucleótidos	Potencia las respuestas de los anticuerpos, la flora bacteriana

Adaptada de Hamosh M: Bioactive factors in human milk, *Pediatr Clin North Am* 48:69–86, 2001.

la respuesta a la transferencia de leche y de la madre y la saciedad del lactante. La atención a estos aspectos durante el ingreso por el nacimiento permite dialogar con la madre y la familia y puede evitar problemas que podrían producirse debido a una técnica o percepciones inadecuadas sobre la lactancia materna. Como parte del proceso de educación al alta, deberían analizarse aspectos sobre la alimentación del lactante, los patrones de eliminación, la ingurgitación mamaria, los cuidados básicos del pecho y la nutrición materna. Se recomienda una cita de seguimiento a las 24-48 h del alta hospitalaria.

Dolor en el pezón

El dolor en el pezón es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las madres lactantes en el periodo posparto inmediato. Una mala posición del lactante y un agarre inadecuado son las causas más frecuentes del dolor en el pezón más allá de las molestias leves que se sienten al inicio de la lactancia. Si el problema persiste y el lactante rechaza ser alimentado, está indicada la evaluación de una posible candidiasis en el pezón. Si la candidiasis está presente, la madre debería ser tratada con una crema antifúngica que debe limpiarse antes de la toma, y el lactante debe recibir tratamiento antifúngico oral.

La **lengua atada (anquiloglosia)** se ha asociado con dolor en el pezón, mal agarre y poco aumento de peso en bebés con lactancia materna y alimentados con biberón. La frenotomía es un procedimiento quirúrgico menor con pocas complicaciones y se ha sugerido como una opción de tratamiento para la anquiloglosia. Sin embargo, existe un considerable desacuerdo sobre la importancia de la anquiloglosia y el valor de la frenotomía. A menudo es difícil evaluar la gravedad de la anquiloglosia en el examen físico; la combinación de la evaluación física y dificultad funcional para la alimentación es más útil. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los lactantes con anquiloglosia no tienen problemas de alimentación, y la mayoría de los lactantes con problemas de lactancia no tienen anquiloglosia. Los expertos en lactancia a menudo recomiendan la frenotomía, mientras que los pediatras proporcionan otros enfoques de manejo de la lactancia y esperan por lo menos de 2 a 3 semanas antes de considerar la frenotomía. Durante ese tiempo se resuelven muchos problemas de alimentación, evitando, así, la frenotomía.

Ingurgitación

En la segunda etapa de la lactogénesis se produce un llenado fisiológico de la mama. Las mamas pueden sufrir ingurgitación: están induradas, excesivamente llenas y son dolorosas mientras se ajusta el patrón y el volumen de producción de la leche al horario de tomas del lactante. Una extracción incompleta de la leche debido a una mala técnica de lactancia materna o a una enfermedad del lactante pueden causar ingurgitación. Esto puede evitarse iniciando las tomas inmediatamente cuando el lactante muestra signos de hambre. Para reducir la ingurgitación conviene ablandar las mamas antes de la toma con una combinación de compresas calientes y extracción de leche. Para reducir la inflamación y el dolor, entre las tomas se debería utilizar un sujetador firme, aplicar compresas frías y administrarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Tabla 56.2 Contraindicaciones absolutas y relativas de la lactancia materna debido a enfermedades maternas

ENFERMEDADES MATERNAS	GRADO DE RIESGO
Infección por VIH y VLTH	En Estados Unidos, la lactancia materna está contraindicada En otros lugares, los riesgos de no dar lactancia materna deben ser valorados frente al riesgo de transmitir el virus al lactante
Infección tuberculosa	La lactancia materna está contraindicada hasta completar aproximadamente 2 semanas de tratamiento adecuado de la madre
Infección por virus de varicela-zóster	El lactante no debería tener contacto directo con las lesiones activas El lactante debería recibir inmunoglobulina
Infección por virus del herpes simple	La lactancia está contraindicada en caso de lesiones herpéticas activas en la mama
Infección por CMV	Puede encontrarse en la leche de madres seropositivas para CMV Transmisión a través de la leche humana Es infrecuente que cause enfermedad sintomática en lactantes a término.
Infección por hepatitis B	Los lactantes reciben inmunoglobulina y vacuna frente a hepatitis B de forma rutinaria si la madre tiene HBsAg positivo No se requiere retrasar el inicio de la lactancia
Infección por hepatitis C	La lactancia materna no está contraindicada
Ingesta de alcohol	Limitar ingesta de alcohol materna a <0,5 g/kg/día (para una mujer de peso medio, es decir, el equivalente a 2 latas de cerveza, 2 vasos de vino o 60 ml de licor)
Tabaquismo	Desaconsejar el consumo de cigarrillos, aunque el tabaquismo no es una contraindicación de la lactancia materna
Quimioterapia, radiofármacos	Generalmente la lactancia está contraindicada

CMV, citomegalovirus; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VLTH, virus linfotropo T humano.
De Schanler RJ, Krebs NF, Mass SB, editors: *Breastfeeding handbook for physicians*, ed 2, Elk Grove Village, IL, 2014, American Academy of Pediatrics, pp 223–226.

Tabla 56.3 Condiciones para las que la leche humana podría tener un efecto protector

Diarrea	Enfermedad de Crohn
Otitis media	Neoplasia infantil
Infección del tracto urinario	Linfoma
Enterocolitis necrotizante	Leucemia
Sepsis	Otitis media recurrente
Botulismo del lactante	Alergias
Diabetes mellitus insulinodependiente	Ingresos hospitalarios
Enfermedad celíaca	Mortalidad infantil

Tabla 56.4 Diez prácticas hospitalarias para fomentar y apoyar la lactancia materna*,‡

1. Tener una política escrita sobre la lactancia materna que se comunique de manera rutinaria a todo el personal de atención sanitaria
2. Entrenar al personal sanitario en las habilidades necesarias para implementar esta política
3. Informar a todas las mujeres embarazadas sobre los beneficios y el manejo de la lactancia materna
4. Ayudar a las mujeres a iniciar la lactancia materna en la primera hora después del nacimiento
5. Mostrar a las mujeres cómo amamantar y cómo mantener la lactancia, incluso si están separadas de sus recién nacidos
6. No dar a los recién nacidos ningún alimento o bebida que no sea leche materna, a menos que esté indicado por un médico
7. Practicar la internación conjunta, permitir que las madres y los recién nacidos permanezcan juntos las 24 horas del día
8. Fomentar la lactancia materna a demanda
9. No dar chupetes ni pezones artificiales a los lactantes†
10. Fomentar el establecimiento de grupos de apoyo a la lactancia materna donde remitir a las madres al ser dadas de alta del hospital o centro de maternidad

COMPONENTES DE UN POSICIONAMIENTO SEGURO PARA EL RECIÉN NACIDO MIENTRAS SE ENCUENTRA EN CONTACTO DIRECTO PIEL CON PIEL**

1. Puede verse la cara del lactante
2. La cabeza del lactante está en posición de «olfateo»
3. La nariz y la boca del lactante no están cubiertas
4. La cabeza del lactante está girada hacia un lado
5. El cuello del lactante está recto, no doblado
6. Los hombros y el pecho del bebé están frente a la madre
7. Las piernas del lactante están flexionadas
8. La espalda del lactante está cubierta con mantas
9. La pareja madre-niño se monitoriza continuamente por el personal en la zona de partos y regularmente en la unidad de pospartos
10. Cuando la madre quiere dormir, el lactante se deja en una cuna o con otra persona de apoyo que está despierta y alerta

*El informe de 1994 del Healthy Mothers, Health Babies National Coalition Expert Work Group recomienda que la Iniciativa de Hospitales Amigos de los Niños de UNICEF y la OMS se adapte para su uso en los Estados Unidos como la iniciativa de salud de la lactancia materna de los Estados Unidos, utilizando las diez prácticas hospitalarias adaptadas mencionadas anteriormente.

†La American Academy of Pediatrics respaldó los diez pasos para una lactancia materna exitosa de UNICEF y la OMS, pero no apoya una prohibición categórica de los chupetes debido a su papel en la reducción del riesgo del síndrome de muerte súbita del lactante y su beneficio analgésico durante procedimientos dolorosos mientras que la lactancia materna no puede proporcionar analgesia.

‡Datos de Baby-Friendly USA. Guidelines and evaluation criteria for facilities seeking baby-friendly designation. Sandwich (MA): Baby Friendly USA, 2010. Disponible en https://www.babyfriendlyusa.org/for-facilities/practice-guidelines/. Acceso el 10 de diciembre de 2018. De ACOG Committee Opinion: Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. *Obstet Gynecol* 132(4):e187-e195, 2018 (Cuadro 1, pág. e191 y cuadro 2, pág. e192).

**Datos de Ludington-Hoe SM, Morgan K. Infant assessment and reduction of sudden unexpected postnatal collapse risk during skin-to-skin contact. *Newborn Infant Nurs Rev* 2014;14:28–33.

Mastitis

La mastitis se produce en el 2-3% de las mujeres lactantes, generalmente es unilateral y se manifiesta con calor, dolor, edema y eritema locales tras la segunda semana posparto. También puede producirse un inicio brusco de dolor mamario, mialgias y fiebre con astenia, náuseas, vómitos y cefalea. Los microorganismos implicados en la mastitis son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, estreptococo del grupo A, *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* y especies de *Bacteroides*. El diagnóstico se confirma mediante exploración física. Los antibióticos y analgésicos orales, junto con la recomendación de la lactancia o el vaciamiento de la mama afectada, generalmente resuelven la infección. El **absceso mamario** es una complicación infrecuente de la mastitis, pero es una infección más grave que requiere antibióticos intravenosos, incisión y drenaje, junto con la interrupción temporal de la alimentación de esa mama.

Tabla 56.5 Recomendaciones para la lactancia en recién nacidos sanos a término

1. Lactancia materna exclusiva durante aproximadamente 6 meses
   - Preferiblemente lactancia materna directa; como alternativa leche materna extraída o de donante
   - Continuar durante al menos el primer año y más tiempo en función de los deseos tanto de la madre como del niño
   - La alimentación complementaria rica en hierro y otros nutrientes debería introducirse aproximadamente a los 6 meses de edad
2. Los protocolos y las prácticas periparto que optimizan el inicio de la lactancia materna y su mantenimiento deberían ser compatibles con la AAP y el protocolo hospitalario modelo de la Academy of Breastfeeding Medicine e incluyen lo siguiente:
   - Contacto directo piel con piel con la madre inmediatamente después del parto hasta que se realiza la primera toma. Aconsejarlo durante el periodo posparto
   - Retraso de las prácticas rutinarias (peso, medida, baño, análisis de sangre, vacunas y profilaxis ocular) hasta que se complete la primera toma
   - Retraso en la administración de vitamina K intramuscular hasta que se complete la primera toma, pero antes de las 6 horas tras el nacimiento
   - Asegurar 8-12 tomas de lactancia materna cada 24 h
   - Asegurar evaluación y documentación formales de la lactancia materna por parte de cuidadores formados (incluyendo la posición, el agarre, la transferencia de leche, exploración) al menos una vez por cada turno de enfermería
   - No administrar suplementos (agua, agua glucosada, leche artificial u otros líquidos) a los recién nacidos con lactancia materna a menos que esté médicamente indicado mediante las recomendaciones estandarizadas basadas en la evidencia para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia y la hipoglucemia
   - Evitar el chupete de rutina en el periodo posparto
   - Comenzar suplementos diarios de vitamina D en gotas (400 UI) tras el alta hospitalaria
3. Todos los lactantes con leche materna deberían ser vistos por un pediatra entre 48 y 72 h después del alta hospitalaria
   - Evaluar el estado de hidratación (patrones de eliminación)
   - Evaluar la ganancia de peso corporal (pérdida de peso corporal no superior al 7% desde el nacimiento y sin mayor pérdida de peso en el 5.° día: evaluar las tomas y considerar un seguimiento más frecuente)
   - Analizar aspectos de la madre y del lactante
   - Observar la toma
4. La madre y el lactante deberían dormir próximos uno del otro para facilitar la lactancia materna
5. El chupete debería ofrecerse, al colocar al lactante boca arriba para dormir, no antes de las 3 a 4 semanas de edad y después de que la lactancia se haya establecido

De American Academy of Pediatrics: Breast-feeding and the use of human milk, *Pediatrics* 129:e827–e841, 2012.

Tabla 56.6 Patrones del aporte de leche

DÍA DE VIDA	APORTE DE LECHE
Día 1	Puede extraerse algo de leche (~5 ml)
Días 2-4	Lactogénesis, aumento de producción de leche
Día 5	Existencia de leche, plenitud, sensación de escape
A partir del día 6	Las mamas deberían sentirse «vacías» tras la toma

Adaptada de Neifert MR: Clinical aspects of lactation: promoting breastfeeding success, *Clin Perinatol* 26:281–306, 1999.

Ingesta inadecuada de leche

La ingesta insuficiente de leche, con deshidratación e ictericia en el lactante, puede manifestarse en las primeras 48 horas de vida. Los signos son: letargia, deposiciones escasas, disminución de la diuresis, pérdida de peso >7-10% del peso al nacer, deshidratación hipernatrémica, llanto inconsolable y aumento del apetito. La ingesta insuficiente de leche puede deberse a una producción

insuficiente, a un fracaso del establecimiento de la lactancia o a problemas de salud en el lactante que impidan una apropiada estimulación mamaria. Se debería aconsejar a los padres que alimenten a los recién nacidos 8-12 veces al día con un mínimo de 8 veces al día. Una atención cuidadosa a la historia prenatal puede identificar factores maternos asociados a este problema (escaso aumento de tamaño del pecho durante el embarazo o en los primeros días tras el parto). La observación directa de la toma puede ayudar a identificar una técnica inadecuada. Si tras la toma se extrae manualmente un gran volumen de leche, el lactante podría no estar extrayendo suficiente leche, lo cual finalmente produce una disminución de la salida de leche. Los lactantes pretérmino tardíos (34-36 semanas) tienen riesgo de presentar este síndrome debido a un patrón inadecuado de succión y deglución o a problemas médicos.

Ictericia

La **ictericia de la lactancia** se relaciona con la ingesta insuficiente de líquido durante la primera semana de vida y es una causa frecuente de reingreso hospitalario de lactantes sanos con lactancia materna. (v. cap. 123.3). La ictericia de la lactancia se asocia a deshidratación e hipernatremia. La **ictericia de la leche materna** es un trastorno diferente que causa una bilirrubina indirecta plasmática persistentemente elevada en un lactante sano bien alimentado. La leche materna contiene inhibidores de la glucoronil transferasa y causa un aumento de la absorción intestinal de bilirrubina. La ictericia de la leche materna se manifiesta más tarde que la ictericia de la lactancia y generalmente disminuye en la segunda o tercera semana de vida. Los lactantes con ictericia grave o persistente deberían ser evaluados para descartar otras causas médicas. Unos niveles persistentemente elevados de bilirrubina pueden requerir el cambio de la lactancia materna a la artificial durante 24-48 horas y/o tratamiento con fototerapia, sin interrumpir la lactancia materna. La lactancia materna debería reanudarse tras la disminución en la bilirrubina plasmática. Se debería tranquilizar a los padres y animarlos a que continúen recogiendo leche materna durante el periodo en el que el lactante está tomando leche artificial.

Recogida de la leche materna

La extracción de la leche materna es una práctica frecuente cuando la madre y el bebé están separados. Debería destacarse la importancia de una buena higiene de manos. Los extractores eléctricos son generalmente más eficientes y mejor tolerados por las madres que los extractores mecánicos o la expresión manual. Los equipos de recogida deben limpiarse con agua caliente jabonosa, aclararse y secarse al aire tras cada uso. Para almacenar la leche deben utilizarse contenedores de cristal o plástico, y la leche debe mantenerse refrigerada y después ser utilizada en 48 horas. La leche materna extraída puede congelarse hasta 6 meses para su uso posterior. La leche debe descongelarse rápidamente manteniéndola bajo agua tibia corriente y usarse completamente en 24 horas tras la descongelación. La leche *nunca* debe ser calentada en el microondas.

Crecimiento del lactante alimentado con leche materna

La velocidad de la ganancia de peso del lactante alimentado con leche materna es diferente de la del lactante alimentado con leche artificial, el riesgo del lactante de exceso de peso durante la última fase de la lactancia puede asociarse a la lactancia artificial. Las gráficas de crecimiento de la OMS se fundamentan en patrones de crecimiento de lactantes sanos alimentados con leche materna a lo largo del primer año de vida. Estos estándares (http://www.who.int/childgrowth) son la consecuencia de un estudio en el cual >8.000 niños fueron seleccionados en 6 países. Los lactantes fueron seleccionados en función de si se alimentaron por lactancia materna, buena asistencia sanitaria, nivel socioeconómico elevado y madres no fumadoras, de forma que reflejasen el patrón de crecimiento de lactantes alimentados con lactancia materna en condiciones óptimas, y las gráficas pudieran ser utilizadas como preceptivas más que normativas. Se dispone de gráficas para el control del crecimiento desde el nacimiento. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. recomiendan el uso las gráficas de crecimiento de la OMS para los lactantes de 0 a 23 meses de edad y las gráficas de los CDC entre los 24 meses y los 20 años (v. cap. 27).

Lactancia artificial (fig. 56.1)

A pesar de los esfuerzos para promover la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, <50% de las mujeres la continúan cuando el niño tiene 6 meses de edad. La mayoría de las mujeres toman la decisión sobre cómo alimentar a su hijo lactante en la primera parte del embarazo. La preferencia de los padres es el motivo más frecuente para utilizar leche artificial. Sin embargo, esta leche también está indicada en los lactantes en los que la ingesta de leche

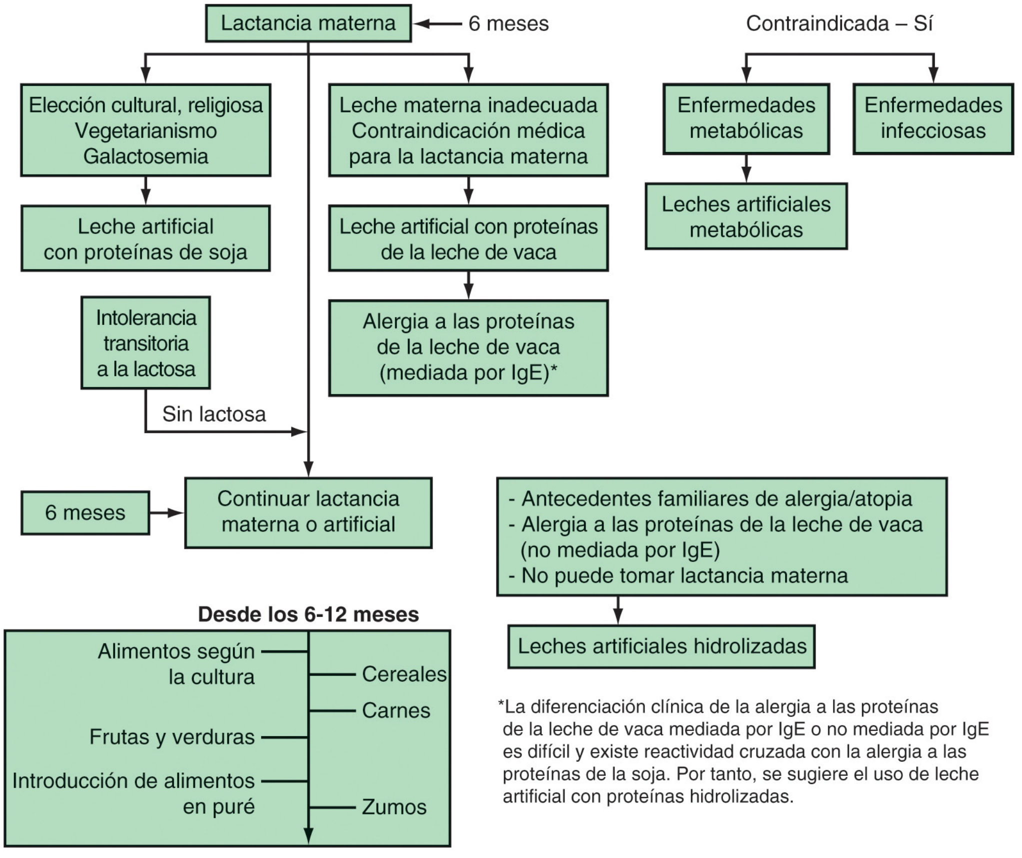

Fig. 56.1 Algoritmo de alimentación para lactantes a término. *(De Gamble Y, Bunyapen C, Bhatia J: Feeding the term infant. En Berdanier CD, Dwyer J, Feldman EB, editors:* Handbook of nutrition and food, *Boca Raton, FL, 2008, CRC Press, pp 271–284, Fig 15-3.)*

materna está contraindicada por factores del lactante (p. ej., metabolopatías congénitas) y maternos (v. tabla 56.2). Además, la leche artificial se utiliza como suplemento para favorecer una ganancia adecuada de peso en los lactantes alimentados con leche materna.

Las leches artificiales comercializadas en Estados Unidos son seguras y nutricionalmente adecuadas como única fuente de nutrición para los lactantes sanos durante los primeros 6 meses de vida. Las leches artificiales están disponibles en forma preparada lista para su uso, líquida concentrada o en polvo. Los productos listos para su uso generalmente proporcionan 19-20 kcal/30 ml y aproximadamente 64-67 kcal/dl. Los productos líquidos concentrados proporcionan una preparación con la misma concentración cuando se diluyen según las instrucciones. Las fórmulas en polvo se presentan en servicios individuales o múltiples, y cuando se mezclan según las instrucciones se obtiene una densidad calórica similar.

Aunque las leches artificiales son fabricadas en cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y son reguladas por la Food and Drug Administration (FDA), pueden producirse problemas de seguridad. Las leches artificiales listas para el consumo o concentradas son comercialmente estériles, pero las preparaciones en polvo no lo son. Aunque el número de unidades formadoras de colonias (UFC) bacterianas por gramo de leche artificial en polvo es generalmente inferior a los límites admisibles, se han registrado brotes de infecciones por *Cronobacter sakazakii* (anteriormente *Enterobacter sakazakii*), especialmente en lactantes prematuros. Las preparaciones en polvo pueden contener otras bacterias coliformes, pero no se han asociado a enfermedad en lactantes sanos a término. También se debe tener cuidado y seguir las instrucciones de mezcla para evitar una dilución excesiva o inferior a la necesaria, y utilizar agua hervida o esterilizada y emplear el medidor específico proporcionado por el fabricante, porque los tamaños varían. El agua que se ha hervido debería dejarse enfriar completamente para evitar la degradación de los nutrientes termolábiles, especialmente la vitamina C. El agua de pozo debería ser analizada regularmente para detectar contaminación por bacterias y toxinas. El agua municipal puede contener concentraciones variables de flúor, y si las concentraciones son elevadas, debe usarse agua embotellada sin flúor para evitar su toxicidad.

Se debe enseñar a los padres a utilizar técnicas adecuadas de lavado de manos cuando se prepare la leche artificial o cuando se alimente al lactante. También debería recomendarse seguir las instrucciones escritas para el almacenamiento de las leches artificiales. Una vez abierto, el contenedor de las preparaciones listas para su uso y concentradas puede cubrirse con papel de aluminio o envoltura de plástico y almacenarse en el frigorífico durante no más de 48 horas. La leche en polvo se debe almacenar en un lugar fresco y seco; una vez abiertos, los botes deben cubrirse con la tapa original de plástico o con papel de aluminio y el polvo puede usarse durante 4 semanas. Una vez preparados, todos los biberones independientemente del tipo de fórmula deberían ser utilizados en 24 horas. La fórmula debería utilizarse en las 2 horas posteriores a su salida de la nevera y, una vez que la toma ha comenzado, dicha fórmula debería ser utilizada en la hora siguiente o ser eliminada. La leche preparada almacenada en el frigorífico debería templarse colocando el contenedor en agua templada durante alrededor de 5 minutos. La leche artificial no debería calentarse en el microondas, porque puede calentarse de forma poco uniforme y producir quemaduras a pesar de que parezca que se encuentra a la temperatura adecuada cuando se toca.

Las tomas de leche artificial deben ser a demanda, con el objetivo de lograr el crecimiento y el desarrollo acordes con el potencial genético del niño. La ingesta usual que permite una ganancia de peso de 25-30 g/día es de 140-200 ml/kg/día en los 3 primeros meses de vida. Entre los 3 y los 12 meses de edad la velocidad de la ganancia de peso disminuye.

LECHE ARTIFICIAL CON PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Las leches artificiales con proteínas intactas de leche de vaca en Estados Unidos contienen una concentración de proteínas que varía entre 1,8-3 g/100 kcal (o 1,44-1,8 g/dl), considerablemente superior a la de la leche materna madura (1,2-1,3 g/100 kcal; 0,9-1,0 g/dl). Esta mayor concentración está diseñada para cumplir las necesidades de los lactantes más pequeños, pero causa una ingesta excesiva en los lactantes mayores. Por el contrario, el contenido de la leche materna varía con el tiempo y se ajusta a las necesidades proteicas en las diferentes edades. La relación proteína sérica:caseína varía en la leche artificial de 18:82 a 60:40; un fabricante comercializa una fórmula que es 100% proteína sérica. La proteína sérica predominante es la β-globulina en la leche de vaca y la α-lactoalbúmina en la leche humana. Esta y otras diferencias entre la leche humana y la leche artificial con proteínas de leche de vaca tienen como resultado diferentes perfiles de aminoácidos plasmáticos en lactantes con diferentes patrones de alimentación, pero no se ha demostrado que tengan significado clínico.

El origen principal de grasa en las leches artificiales con proteínas de leche de vaca es el aceite vegetal o una mezcla de aceites vegetales y animales, y la grasa proporciona el 40-50% de la energía en las leches artificiales con proteínas de la leche de vaca. Las mezclas de grasa se absorben mejor que las grasas lácteas que proporcionan ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (AGPI). Todas las leches artificiales están suplementadas con AGPI de cadena larga, ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (ARA) en concentraciones variables. El ARA y el DHA se encuentran en diferentes concentraciones en la leche humana y varían en función de la región geográfica y la dieta materna. DHA y ARA provienen de microhongos y microalgas unicelulares y están clasificados como «generalmente reconocido como seguro» (GRAS) para su uso en leches artificiales en concentraciones y proporciones aprobadas. La suplementación rutinaria de la leche artificial con AGPI de cadena larga para mejorar los resultados físicos, visuales o del neurodesarrollo en lactantes nacidos a término no puede recomendarse según los datos actuales.

La lactosa es el principal hidrato de carbono en la leche materna y en las leches artificiales con proteínas de leche de vaca para los lactantes a término. Las leches artificiales para niños mayores también pueden contener almidón modificado u otros hidratos de carbono complejos. Los hidratos de carbono suponen 67-75 g/l de la leche artificial.

LECHES ARTIFICIALES DE SOJA

Las leches artificiales con proteínas de soja comercializadas no tienen proteínas de la leche de vaca ni lactosa. Los carbohidratos se proporcionan con sacarosa, grasa de jarabe de maíz y/o maltodextrina para proporcionar 67 kcal/dl. Cumplen las recomendaciones de la AAP y la FDA sobre vitaminas, minerales y electrolitos para la alimentación de lactantes a término. La proteína es un aislado de soja suplementado con l-metionina, l-carnitina y taurina para proporcionar un contenido proteico de 2,45-2,8 g por 100 kcal o 1,7-1,9 g/dl.

La cantidad de grasas específicas varía en función del fabricante y generalmente es similar a la leche artificial con leche de vaca correspondiente del fabricante. El contenido de grasa es de 5,0-5,5 g por 100 kcal o 3,4-3,6 g/dl. Los aceites utilizados tanto en la leche artificial con proteínas de leche de vaca como en la de soja incluyen soja, palma, girasol, oleína, cártamo y coco. También se añaden DHA y ARA.

En lactantes a término, aunque las leches artificiales con proteínas de soja se han utilizado para proporcionar nutrición con patrones de crecimiento normales, existen escasas indicaciones para su uso en lugar de la leche artificial con proteínas de la leche de vaca. Las indicaciones de la leche artificiales de soja incluyen la galactosemia, la preferencia de una dieta vegetariana, y el déficit hereditario de lactasa, porque las leches artificiales de soja no contienen lactosa. La mayoría de los lactantes sanos con gastroenteritis aguda pueden ser tratados tras la rehidratación con el uso continuado de la leche materna o la leche artificial de leche de vaca y no requieren leches sin lactosa, como la de soja. Sin embargo, este tipo de leche artificial puede estar indicado cuando se documenta una intolerancia secundaria a la lactosa. La leche artificial con proteínas de soja no tiene ventajas sobre la de proteínas de la leche de vaca como suplemento para los lactantes con lactancia materna, a menos que el lactante tenga una de las indicaciones mencionadas previamente y no se recomienda para los lactantes pretérmino. El uso rutinario de las leches con proteínas de soja no tiene valor probado en la prevención o el tratamiento del cólico del lactante, la agitación o la atopia. Los lactantes con enteropatía o enterocolitis documentada inducida por proteínas de la leche de vaca con frecuencia también son sensibles a la leche de soja. Se les debería proporcionar leche artificial derivada de proteínas altamente hidrolizadas o con aminoácidos sintéticos. Las leches artificiales de soja pueden contener fitoestrógenos, que han demostrado tener una actividad fisiológica en modelos de roedores, pero no hay pruebas concluyentes de efectos adversos sobre el desarrollo en los lactantes alimentados con leche de soja.

LECHE ARTIFICIAL CON PROTEÍNAS HIDROLIZADAS

Las leches artificiales con proteínas hidrolizadas pueden ser *parcialmente hidrolizadas,* las cuales contienen oligopéptidos con un peso molecular <5.000 daltons (rango de 3.000-10.000 daltons), o *altamente hidrolizadas,* las cuales contienen péptidos con un peso molecular <3.000 Da. Las leches artificiales con proteínas parcialmente hidrolizadas tienen mezclas de grasa similares a las leches artificiales con proteínas de la leche de vaca, y los hidratos de carbono son aportados por maltodextrina o jarabe sólido de maíz. Debido a que la proteína no está altamente hidrolizada, estas leches artificiales no deberían administrarse a lactantes que son alérgicos a la proteína de la leche de vaca. En estudios de lactantes alimentados con leche artificial que tienen riesgo elevado de desarrollar atopia, existen pruebas modestas de que la dermatitis atópica de la infancia puede retrasarse o evitarse mediante el uso de leches

artificiales altamente o parcialmente hidrolizadas, en comparación con la leche artificial de leche de vaca. Los estudios comparativos de las diferentes leches artificiales hidrolizadas también han indicado que no todas ellas tienen el mismo beneficio protector. Las altamente hidrolizadas pueden ser más eficaces que las parcialmente hidrolizadas en la prevención de la atopia. Las leches artificiales altamente hidrolizadas se recomiendan a los lactantes con intolerancia a las proteínas de la leche de vaca o de la soja. Estas leches artificiales no contienen lactosa y pueden incluir triglicéridos de cadena media, lo cual las hace útiles en lactantes con malabsorción gastrointestinal debida a fibrosis quística, síndrome de intestino corto, diarrea prolongada y enfermedad hepatobiliar.

LECHE ARTIFICIAL CON AMINOÁCIDOS

Las leches artificiales con aminoácidos no contienen péptidos sino mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales. Están diseñadas para lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca que no crecen adecuadamente con las leches con proteínas altamente hidrolizadas. La eficacia de las leches artificiales con aminoácidos para prevenir la enfermedad atópica no ha sido estudiada.

LECHE Y OTROS LÍQUIDOS EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS

Ni los lactantes alimentados con leche materna ni los alimentados con leche artificial requieren ingestas adicionales de agua a menos que esté recomendado por una condición específica que presenta un exceso de pérdida de agua, como la diabetes insípida. Los vómitos y las regurgitaciones son frecuentes en los lactantes. Cuando existe ganancia de peso y buen estado general, no se requiere cambiar el tipo de leche artificial.

La leche entera de vaca no debería introducirse hasta los 12 meses de edad. En los niños entre 12 y 24 meses de edad en los que preocupa el sobrepeso o la obesidad o que tienen antecedentes familiares de obesidad, dislipemia o enfermedad cardiovascular, es adecuado el uso de leche con menor cantidad de grasa. En los demás casos se recomienda leche entera hasta los 24 meses de edad y a esta edad cambiar a la leche con 1% de materia grasa en niños sanos. Independientemente del tipo, toda la leche animal consumida debería ser pasteurizada. Los lactantes y los niños pequeños son especialmente sensibles a las infecciones por *E. coli, Campylobacter* y *Salmonella* que pueden encontrarse en la **leche cruda o no pasteurizada.** Por motivos culturales u otros, como la preferencia de los padres, en ocasiones se alimenta con **leche de cabra** en lugar de la leche artificial, aunque esto no se recomienda. La leche de cabra ha demostrado causar trastornos electrolíticos significativos y anemia debido a que tiene concentraciones bajas de ácido fólico.

Se han hecho populares las **alternativas no lácteas** de origen vegetal a la leche (p. ej., soja, cáñamo, guisantes, arroz) y de frutos secos (p. ej., almendras, anacardos, cacahuetes). Al aconsejar a los padres, es importante enfatizar que el contenido nutricional general de las alternativas de leche vegetal *no es* equivalente al de la leche de vaca. Aunque la mayoría están suplementadas con vitamina D y calcio, con la excepción de algunas alternativas de leche a base de soja, cáñamo y guisantes, la mayoría de estos productos tienen un menor contenido de proteínas. Al mismo tiempo, los productos vegetales como la leche de soja y de arroz tienden a tener aceites y azúcares añadidos, lo que les da un mayor contenido energético que la leche de vaca. Estas leches alternativas *no deben administrarse a los lactantes*, ya que presentan un contenido más bajo de proteínas. Las leches a base de frutos secos pueden ser adecuadas para niños pequeños sin alergias que tengan una dieta adecuada.

ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA

La introducción oportuna de los **alimentos complementarios** (los alimentos sólidos y líquidos que no son leche materna o artificial) durante la lactancia es importante por razones nutricionales y relacionadas con el desarrollo (tabla 56.7). La capacidad de la lactancia materna para cumplir los requerimientos de macro- y micronutrientes se convierte en limitante conforme aumenta la edad del lactante. Las actuales recomendaciones sobre la cronología del inicio de la alimentación complementaria se fundamentan en los beneficios sobre el neurodesarrollo y la prevención de comorbilidad futura partiendo de la lactancia materna exclusiva tras 6 meses. La AAP, la OMS y el Comité de Nutrición de la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition recomiendan todos lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida. No se han publicado datos similares sobre los beneficios del uso exclusivo de lactancia artificial durante estos 6 meses. Algunos alimentos son más apropiados nutricionalmente que otros para complementar la leche materna o artificial. Los patrones de consumo de alimentos de los lactantes y niños pequeños de EE.UU. demuestran que prácticamente todos los lactantes ≤12 meses consumía algún tipo de leche cada día; los lactantes >4 meses consumían más leche artificial que materna, y que a los 9-11 meses de edad un 20% consumían leche entera de vaca y un 25% consumían leche desnatada o semidesnatada.

Tabla 56.7 Principios importantes para el destete
Empezar a los 6 meses de vida
En la edad adecuada, estimular el uso de una taza en lugar de biberón
Introducir un alimento cada vez
La densidad energética debe superar la de la leche materna
Se necesitan alimentos que contengan hierro (carne, cereales enriquecidos con hierro)
Se debe recomendar la ingesta de zinc en alimentos como la carne, los lácteos, el trigo y el arroz
La ingesta de fitatos debe ser baja para estimular la absorción de minerales
La leche materna se debería mantener hasta los 12 meses y después iniciar la leche de vaca o la fórmula
No se deben administrar más de 720 ml de leche de vaca diarios
Se deben evitar los líquidos distintos de la leche materna, artificial o el agua
No se deben administrar más de 120-180 ml de zumos de frutas. No se deben dar bebidas azucaradas

Adaptada de American Academy of Pediatrics: *Pediatric nutrition handbook*, ed 6, Elk Grove Village, IL, 2008, American Academy of Pediatrics.

Los alimentos complementarios más frecuentes entre los 4 y los 11 meses de edad son los cereales para lactantes. Prácticamente el 45% de los lactantes entre 9 y 11 meses de edad consumían cereales que no son para lactantes. Los patrones de alimentación de los lactantes también variaban, hasta el 61% de los lactantes de 4-11 meses de edad no consumían verdura. Las patatas fritas eran los alimentos más frecuentemente consumidos de este grupo en los niños pequeños. Los cambios positivos de la última década comprenden una mayor duración de la lactancia materna, el retraso de la introducción de alimentos complementarios y la disminución del consumo de zumos. Continúan siendo preocupantes la carencia de frutas y verduras, las dietas bajas en hierro, ácidos grasos esenciales, fibra y cereales integrales, y las dietas con alto contenido en grasa saturada y sodio. La tabla 56.7 resume las recomendaciones de la AAP para iniciar la alimentación complementaria.

Los alimentos complementarios deberían ser variados para asegurar una ingesta adecuada de macro- y micronutrientes. Además de los alimentos complementarios introducidos a los 6 meses de edad, debería fomentarse el mantenimiento de la lactancia materna o el uso de leche artificial durante todo el primer año. El consumo excesivo de alimentos complementarios con alta densidad energética puede suponer una ganancia excesiva de peso en la lactancia, lo cual conlleva un mayor riesgo de obesidad en la infancia.

LA ALIMENTACIÓN DE LOS NIÑOS PEQUEÑOS Y PREESCOLARES

El segundo año de vida es un periodo en el que pueden establecerse la conducta ante la comida y los hábitos saludables, y con frecuencia genera confusión y ansiedad en los padres. El crecimiento tras el primer año se enlentece, la actividad motriz aumenta y el apetito disminuye. El peso al nacer se triplica durante el primer año de vida y se cuadruplica en el segundo año, lo cual refleja la disminución en la velocidad de crecimiento. La conducta alimentaria es errática y el niño parece distraerse de la comida mientras explora el ambiente. Los niños consumen una variedad limitada de alimentos, y con frecuencia solo les gusta un alimento concreto durante un periodo y después rechazan dicho alimento. El uso de las gráficas de crecimiento para demostrar un crecimiento adecuado y proporcionar orientación sobre las conductas y hábitos alimentarios habituales ayudará a aliviar las preocupaciones de los padres. Son objetivos importantes de la nutrición en la primera parte de la infancia la promoción de hábitos alimentarios saludables y la oferta de alimentos apropiados para el desarrollo.

Prácticas de alimentación

El periodo de los 6 a los 15 meses se caracteriza por la adquisición de habilidades de autoalimentación porque el lactante puede coger la comida con los dedos, aprender a usar una cuchara y comer alimentos blandos (tabla 56.8). Aproximadamente a los 12 meses de edad, el niño aprende a beber de una taza y pueden todavía tomar leche materna o desear lactancia artificial. Aproximadamente a los 12-15 meses se debería comenzar a retirar los biberones y se desaconsejan los biberones nocturnos por su asociación a la **caries dental.** A menos que se utilice a la hora de la comida, la taza solo debería contener agua para evitar la formación de caries. No deberían utilizarse bebidas azucaradas y zumos de frutas 100% en biberón en ningún momento. Pueden utilizarse tazas sin tapa para una ingesta no superior de 120 a 180 ml/día de zumo de frutas 100% en los niños pequeños.

Tabla 56.8 Habilidades para la alimentación desde el nacimiento hasta los 36 meses

EDAD (meses)	ALIMENTACIÓN/SENSITIVOMOTOR ORAL
Nacimiento hasta 4-6	Lactancia materna o en biberón Mano en el biberón durante la toma (2-4 meses) Mantiene postura semiflexionada durante la toma Promoción de la interacción lactante-padres
6-9 (alimentación de transición)	Alimentación en posición más erguida Alimentación con cuchara de alimentos finos, triturados Sujeta el biberón con ambas manos Introducción de la alimentación con los dedos Mordida vertical de sólidos que se disuelven fácilmente Preferencia por los padres para alimentarle
9-12	Bebida en taza Come alimentos grumosos, aplastados Comida con los dedos de sólidos que se disuelven fácilmente La masticación incluye una acción rotatoria de las mandíbulas
12-18	Autoalimentación; agarra la cuchara con toda la mano Sujeta la taza con 2 manos Bebe 4-5 tragos consecutivos Sujeta y vuelca el biberón
>18-24	Deglución con cierre de labios Predominio de autoalimentación Masticación de alimentos de diferentes tamaños Precisión de movimientos de subida y bajada de la lengua
24-36	Rotaciones circulatorias de la mandíbula Masticación con labios cerrados Sujeción de la taza con una mano y bebida de taza abierta sin tirar el líquido Utiliza los dedos para llenar la cuchara Come una amplia variedad de alimentos sólidos Autoalimentación total, uso del tenedor

Adaptada de Arvedson JC. Swallowing and feeding in infants and young children. *GI Motility online*, 2006. doi:10.1038/gimo17.

Los zumos no deben administrarse antes de los 12 meses. El volumen de zumos debe limitarse a 120 ml/día en niños de 1 a 3 años, y 120 a 180 ml/día para niños de 4 a 6 años, y a 240 ml/día para niños de 7 a 18 años. Los niños que toman medicamentos metabolizados por CYP3A4 deben evitar los zumos de pomelo.

En el segundo año de vida, la autoalimentación se convierte en una norma y proporciona la oportunidad de que los miembros de la familia coman juntos con menos estrés. La autoalimentación permite que el niño limite su ingesta. La alimentación del niño es un proceso interactivo. Los niños reciben pistas de los padres sobre las conductas alimentarias adecuadas. Los padres deberían reforzar las conductas positivas e ignorar las conductas negativas a menos que pongan en peligro la salud y la seguridad del niño. Además, los padres deberían comer con sus hijos y no simplemente darles de comer para inspirar conductas alimentarias positivas.

El niño de 2 años debería progresar desde los fragmentos pequeños de alimentos blandos hacia la comida preparada para adultos, con precauciones. En esta etapa, el niño no es capaz de masticar y deglutir completamente los alimentos y debería prestarse una especial atención a los alimentos con riesgo de atragantamiento. Los caramelos duros, los frutos secos y las zanahorias crudas deberían evitarse. Los perritos calientes, las salchichas y las uvas deberían cortarse longitudinalmente. Los cuidadores deberían vigilar siempre y estar presentes durante la alimentación, y el niño debería colocarse en una silla alta o en un elevador. La AAP desaconseja comer en presencia de distracciones como la televisión, las tabletas, teléfonos móviles y otras pantallas, así como comer en el coche, donde un adulto no puede observar adecuadamente al niño.

Los niños pequeños tienen una preferencia natural, que comienza en la lactancia, por los alimentos y las bebidas endulzadas. Una fase frecuente del desarrollo es la reticencia para aceptar nuevos alimentos. Un nuevo alimento

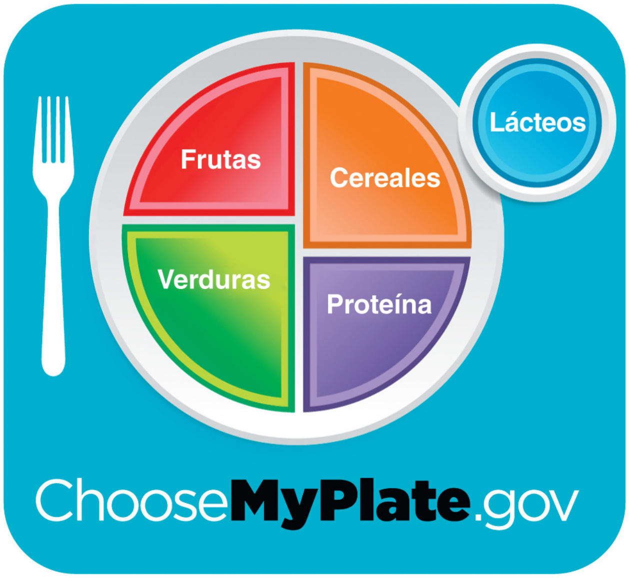

Fig. 56.2 Guía alimentaria MiPlato. (*De US Department of Agriculture:* http://www.choosemyplate.gov/.)

tiene que ser ofrecido en múltiples ocasiones (8-15) durante varios meses para que el niño lo acepte.

Los niños pequeños necesitan comer 3 comidas saludables y 2 tentempiés al día. La leche continúa siendo una importante fuente de nutrición. Las recomendaciones para la suplementación de vitamina D indican una ingesta diaria de 600 UI/día para los niños y adolescentes que están ingiriendo <1.000 ml/día de leche enriquecida con vitamina D. Los niños pequeños y los preescolares con frecuencia no cumplen las raciones recomendadas de frutas, verduras y fibra, mientras que las ingestas de alimentos con grasa y azúcares añadidos son elevadas. Dar las verduras al inicio de las comidas y aumentar progresivamente el tamaño de la ración que se sirve durante las comidas puede ser una estrategia eficaz para aumentar el consumo de verduras en los niños preescolares.

La alimentación en la guardería

Muchos niños pequeños y preescolares de EE.UU. acuden a la guardería y reciben comidas y tentempiés en este lugar. Existe una amplia variación en la calidad de los alimentos ofrecidos y el nivel de supervisión durante las comidas. Se anima a los padres a valorar la calidad de los alimentos servidos en la guardería mediante preguntas, visitas al centro y participando en los comités de padres. En los centros de comunidades de ingresos medios y bajos el **Programa de atención al niño y al adulto** del Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA) se ofrece tentempiés y comidas gratis o a precios reducidos. Los programas participantes deben proporcionar comidas y tentempiés que cumplan las regulaciones alimentarias fijadas por el USDA, de forma que se garantice un nivel de calidad alimentaria. Sin embargo, con frecuencia por motivos económicos, muchas guarderías todavía luchan por proporcionar comidas y tentempiés de alta calidad.

LA ALIMENTACIÓN DE LOS NIÑOS ESCOLARES Y ADOLESCENTES

MiPlato

MiPlato, creado por el USDA (www.choosemyplate.gov), es una base para construir una dieta óptima para niños y adultos (fig. 56.2). MiPlato está fundamentado en las **recomendaciones dietéticas para estadounidenses** de 2010 y sustituye a la Pirámide. MiPlato proporciona una representación visual de los diferentes grupos de alimentos y sus tamaños de ración diseñado para el público general. Además de la información sobre los grupos de alimentos, la página de internet proporciona abundante información sobre las calorías, estrategias para controlar el peso y herramientas para contabilizar calorías y conseguir objetivos de actividad física. Un plan de alimentación personalizado basado en estas recomendaciones proporciona, de media en pocos días, todos los nutrientes esenciales necesarios para la salud y el crecimiento, a la vez que se limitan los nutrientes asociados al desarrollo de enfermedades crónicas. MiPlato también puede utilizarse como un instrumento interactivo que permite la personalización de las recomendaciones en función de la edad, el sexo, la actividad física y, en algunas poblaciones,

el peso y la talla. También se dispone de material impreso de la USDA para las familias sin acceso a internet.

Las recomendaciones que se fundamentan en MiPlato indican que la mitad del plato sea de vegetales y frutas y la otra mitad de proteínas y cereales, siendo las proteínas la sección más pequeña. La proteína sustituye a la categoría de la carne, ya que muchas fuentes de proteínas no son animales. Se incluye una parte separada para los lácteos. En la página de internet se proporcionan recomendaciones sobre actividad física para lograr un equilibrio de energía saludable, pero no se representan visualmente. MiPlato ha eliminado alimentos con bajo valor nutricional, como las bebidas azucaradas y los productos de bollería dulce.

En Estados Unidos y en un número progresivamente creciente de otros países, la gran mayoría de niños y adolescentes no consume una dieta que sigue las recomendaciones de MiPlato. La ingesta de calorías adicionales es muy superior a la recomendada, con un consumo frecuente de bebidas azucaradas (colas, zumos, té helado, bebidas deportivas), tentempiés, carne con un elevado contenido en grasas (beicon, salchichas) y productos lácteos muy grasos (queso, helado). La ingesta de verduras de color verde oscuro y naranja (como alternativa a las patatas fritas), frutas enteras, productos lácteos desnatados y cereales integrales generalmente es menor de la recomendada. Además, son frecuentes los hábitos alimentarios no saludables, como tamaños de porciones superiores a lo recomendado, preparaciones que añaden grasa, azúcar o sal, saltarse el desayuno y/o la comida, el picoteo constante o el seguimiento de dietas milagro, y se asocian a una menor calidad de la dieta. MiPlato ofrece un instrumento útil y fácil de usar para ayudar a los pediatras a aconsejar a las familias sobre los planes de alimentación óptimos para una salud a corto y largo plazo.

La comida en casa

En casa, la mayoría de lo que comen los niños y adolescentes está bajo el control de sus padres. Generalmente, los padres compran la comida y controlan hasta cierto punto la comida disponible en casa. El modelo que ejercen los padres en cuanto a las conductas de alimentación saludable es un determinante fundamental de lo que eligen los niños y los adolescentes para comer. El consejo para mejorar la dieta debería incluir la orientación de los padres para emplear su influencia con el fin de poder comer alimentos más saludables en casa y hacer estos más atractivos.

Las comidas familiares habituales sentados a la mesa, como alternativa a comer solo, o viendo la televisión u otras pantallas, se han asociado a una dieta de mejor calidad, quizá debido a una mayor oportunidad de **crianza positiva** durante las comidas. Muchas familias, debido a horarios muy apretados y a otras circunstancias estresantes, son incapaces de llevar a cabo esta situación ideal. Otro desafío para los padres es controlar el apetito excesivo de algunos niños y adolescentes. Hay que animar a los niños a comer más despacio y a masticar los alimentos adecuadamente. Debe fomentarse la conversación en la mesa para prolongar la comida al menos 15 minutos. Ofrecer verduras al comienzo de la comida, cuando los niños tienen hambre, ha demostrado aumentar el consumo de estos alimentos. Cuando el niño sigue hambriento tras una comida, son estrategias útiles incluir una pausa de 15-20 minutos (y permitir que el niño realice otra actividad) antes de servirle por segunda vez u ofrecer alimentos que se consumen de forma insuficiente, como verdura, cereales integrales o fruta.

La comida en el colegio

El **National School Lunch Program** y el **School Breakfast Program** proporcionan comidas a bajo coste a más de 32 millones de niños en todo el país. Las recomendaciones para las comidas se fundamentan en las *Recomendaciones dietéticas para estadounidenses y las Referencias dietéticas de 2005*. Se incluyeron recomendaciones sobre el uso de tamaños de ración según la edad y las cantidades de frutas y verduras, cereales y grasas (tabla 56.9). Entre los elementos necesarios se encuentran la formación y entrenamiento del personal de la cocina del colegio, la implicación de la comunidad escolar, la educación para padres y la participación de la industria alimentaria. El año objetivo es 2020 para lograr el cumplimiento de las recomendaciones sobre el sodio. Mientras tanto, al tiempo que los colegios están trabajando en la realización de cambios, se debería animar a los padres a revisar el menú semanal con su hijo y a colaborar con sus cambios. Si los niños llevan su comida desde casa, el pediatra debería proporcionar recomendaciones sobre lo que es una comida saludable. Los padres pueden dirigirse a www.choosemyplate.org para encontrar ideas saludables de comidas. Por otra parte, las fiestas en las aulas deberían limitarse a una al mes.

La comida fuera de casa

El número de comidas que se realizan fuera de casa o que se llevan a casa desde los restaurantes de comida para llevar ha aumentado en todos los grupos de edad en la población de EE.UU. La mayor comodidad de este patrón de comidas está socavada por el menor valor nutricional que generalmente tienen estas comidas en comparación con las comidas cocinadas en casa. Normalmente, las comidas consumidas o adquiridas en los restaurantes de comida rápida tienen raciones mayores, son ricas en calorías y contienen grandes cantidades de grasas saturadas, sal y azúcar y bajo contenido en cereales integrales, frutas y verduras. Aunque aún suponen un problema actualmente, las grasas *trans* están desapareciendo de la mayoría de los restaurantes comerciales y comidas precocinadas. Aunque cada vez más restaurantes ofrecen alternativas más saludables, la gran mayoría de lo que se consume en ellos no se ajusta a las recomendaciones de MiPlato.

Con la edad, un mayor número de comidas y tentempiés se consume también en reuniones del grupo social en casas de amigos y en fiestas. Cuando una parte importante de la dieta de un niño o un adolescente se consume en estas ocasiones, su calidad puede resentirse porque los alimentos ofrecidos son normalmente de bajo valor nutricional. Los padres y los pediatras deben orientar a los adolescentes para lidiar con estas circunstancias manteniendo una dieta saludable y disfrutando con las interacciones sociales significativas. Estas ocasiones con frecuencia también constituyen oportunidades para que los adolescentes consuman alcohol; por tanto, es importante la supervisión por parte de los adultos.

Tabla 56.9 Recomendaciones del programa nacional revisado de comidas escolares y del programa de desayunos escolares

- Los tamaños de las raciones de alimentos deben variar en función de los grupos de edad o del curso
- Las comidas y los desayunos escolares tendrán un nivel calórico mínimo y máximo, un contenido máximo de grasas saturadas y un contenido máximo de sodio
- Los alimentos no deben contener ninguna grasa *trans* por ración
- Se estimula la inclusión de aceites vegetales no saturados dentro de los límites calóricos
- Las verduras y las frutas no son intercambiables
- La oferta de verduras en la comida debe incluir el equivalente a ½ taza de lo siguiente: verduras de hoja verde oscura, verduras de color naranja brillante y legumbres
- No pueden servirse más de la mitad de las raciones de fruta en forma de zumo
- Al menos la mitad del pan/los cereales ofrecidos deben ser integrales
- La leche debe ser desnatada si se le añade un sabor y bien desnatada o con 1% de grasa si se bebe sola
- Los alumnos deben seleccionar una opción de fruta en el desayuno y bien una fruta o una verdura en la comida para que la comida pueda ser reembolsada

Adaptada de IOM (Institute of Medicine): *School meals: building blocks for healthy children.* Washington, DC, 2010, National Academies Press.

ASPECTOS NUTRICIONALES IMPORTANTES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Ambiente alimentario

La mayoría de las familias tienen ciertos conocimientos sobre nutrición e intentan proporcionar a sus hijos una dieta saludable. La discrepancia entre este hecho y la calidad real de la dieta consumida por los niños de EE.UU. se explica con frecuencia por los desafíos ambientales que tienen las familias para realizar elecciones alimentarias saludables. Debido a que la elección final de la comida se realiza por parte de los niños de forma individual o por sus padres, las intervenciones para mejorar la dieta se han centrado en el conocimiento individual y en los cambios de conducta, pero estos han tenido un éxito limitado (fig. 56.3). La comprensión del contexto de las elecciones sobre alimentación y estilos de vida ayuda a entender la ausencia de cambios o el «mal cumplimiento» y puede reducir la frustración que con frecuencia experimentan los pediatras, que podrían «culpar a la víctima» por conductas que no están completamente bajo su control. Recientemente, se han puesto en marcha iniciativas nacionales para aumentar el acceso a verduras y frutas e incrementar la concienciación pública sobre la alimentación saludable (p. ej., Let's Move!)

Aunque el **sabor** es el principal determinante a la hora de elegir un alimento, otros factores también influyen, como el **precio** y las estrategias de promoción. Las **promociones** incluyen estrategias tan diversas como la colocación de estanterías, la asociación de personajes de dibujos animados con alimentos, cupones de descuento y ofertas o precios especiales, y todas influyen en las elecciones de compra de los alimentos. Los anuncios de te-

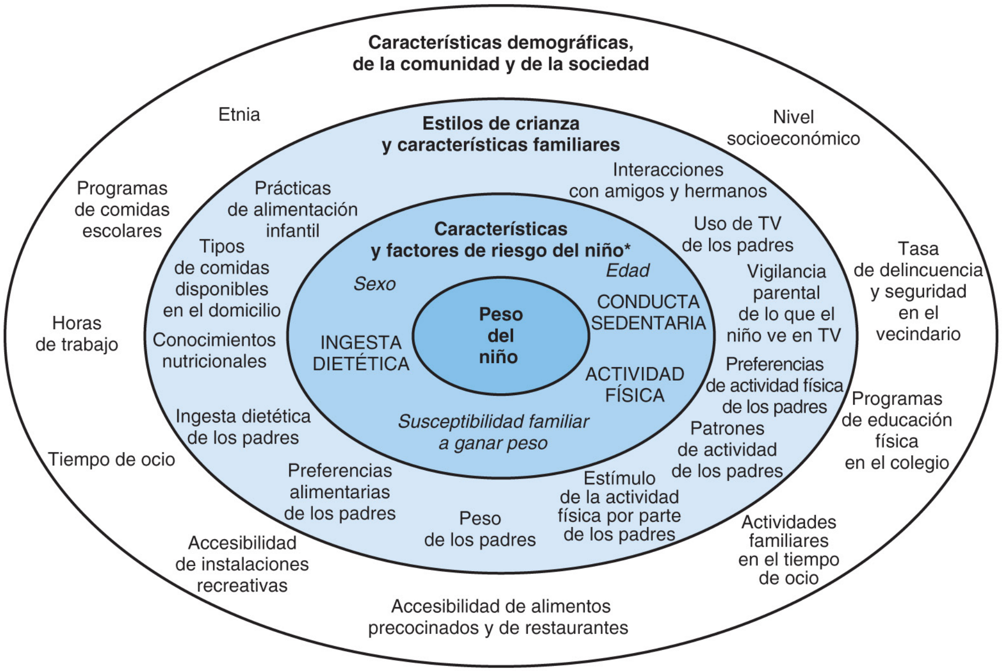

Fig. 56.3 **Marco conceptual del contexto de decisiones alimentarias y de estilo de vida.** *Los factores de riesgo del niño (mostrados en letras mayúsculas) se refieren a conductas del niño asociadas al desarrollo de sobrepeso. Las características del niño (en cursivas) interactúan con los factores de riesgo del niño y los factores contextuales para influir en el desarrollo del sobrepeso (es decir, variables moderadoras). *(De Davison KK, Birch LL: Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research,* Obes Rev *2:159–171, 2001. © 2001 The International Association for the Study of Obesity.)*

levisión son una parte importante de lo que escuchan los niños y adolescentes sobre la comida; se estima que el niño medio de EE.UU. ve 40.000 anuncios de televisión al año, muchos de los cuales son de alimentos, en comparación con las escasas horas de educación nutricional que recibe en la escuela. Cada vez se producen más anuncios adicionales de alimentos mediante la inclusión de marcas en películas y programas de televisión, en las páginas de internet e incluso en los videojuegos.

El uso de la comida como premio

Es una costumbre frecuente utilizar la comida como premio, o en ocasiones retirar alimentos como castigo. La mayoría de los padres aplican esta práctica ocasionalmente y algunos la emplean casi de forma sistemática desde una edad temprana. También se utiliza con frecuencia en otros lugares donde los niños pasan mucho tiempo, como guarderías, escuelas o incluso en clases deportivas. Aunque podría ser una buena idea limitar algunos tipos de productos no saludables pero apetecibles a las ocasiones especiales, el uso de la comida como premio resulta problemático. Limitar el acceso a algunos alimentos y hacer que este sea posible en función de un logro específico aumenta la apetencia por este tipo de comida. Por el contrario, animar al consumo de algunos alimentos los hace menos deseables. Por tanto, las frases como «termina tus verduras y tendrás helado de postre» pueden conllevar el establecimiento de hábitos alimentarios poco saludables cuando el niño tenga más autonomía para elegir la comida. Se debe aconsejar a los padres sobre estos temas y animarlos a que elijan otros premios como juguetes o equipamiento deportivo baratos, tiempo en familia, celebraciones familiares especiales u objetos coleccionables. Tipos similares de conducta se ven también en las escuelas y actividades extracurriculares. Como alternativa a los premios con comida (p. ej., pizza, caramelos), a los cuidadores, maestros y terapeutas también se les debería aconsejar utilizar premios como minutos de tiempo libre, sentarse en la silla de la maestra, ser el ayudante del maestro y noches sin deberes.

Consideraciones culturales en la nutrición y la alimentación

Las elecciones de alimentos, su preparación, los patrones de alimentación y las prácticas de nutrición en la lactancia tienen todas raíces culturales muy profundas. De hecho, las creencias, las actitudes y las prácticas que rodean a la comida y la alimentación son algunos de los componentes más importantes de la identidad cultural. Por tanto, no sorprende que en las sociedades multiculturales exista una gran variabilidad en las características culturales de la dieta. Incluso en un mundo en el que las fuerzas globales del mercado tienden a reducir las diferencias geográficas en los tipos de comida o en las marcas que están disponibles, la mayoría de las familias, especialmente durante las comidas familiares en casa, están todavía muy influidas por su trasfondo cultural. Por tanto, los pediatras deberían familiarizarse con las características dietéticas de las diferentes culturas en su comunidad, de forma que puedan identificar y abordar, sin juzgar y evitando los estereotipos, los posibles problemas nutricionales asociados a la dieta de sus pacientes.

Vegetarianismo

El vegetarianismo es la práctica de seguir una dieta que excluye la carne de animales (incluidos la ternera, el cerdo, las aves, el pescado y el marisco). Existen diferentes variantes de la dieta, algunas de las cuales también excluyen los huevos y/o algunos productos de origen animal, como los lácteos y la miel. Es importante entender las variantes diferentes del vegetarianismo, que son:

- Veganismo: excluye todos los productos animales. Puede ser parte de una práctica más amplia de abstinencia de utilizar los productos animales para cualquier propósito.
- Ovovegetarianismo: incluye los huevos pero no los productos lácteos.
- Lactovegetarianismo: incluye los lácteos pero excluye los huevos.
- Ovolactovegetarianismo: incluye los huevos y los productos lácteos.
- Flexitarianismo: denomina a los vegetarianos que ocasionalmente comen carne.
- Pescetarianismo: consumen pescado, pero a menudo se autodenominan vegetarianos.

Otra expresión utilizada con frecuencia para el vegetarianismo y el veganismo es la «dieta basada en vegetales».

Otras prácticas dietéticas asociadas frecuentemente con el vegetarianismo son la dieta *frutariana* (frutas, frutos secos, semillas y otros productos vegetales obtenidos sin dañar la planta), la dieta *vegetariana sin aliáceas* (que excluye todos los productos animales y la cebolla, el ajo, la cebolleta, los puerros o las chalotas), la dieta *macrobiótica* (incluye cereales integrales y legumbres y en algunos casos pescado) y la dieta *vegana crudívora* (incluye frutas, frutos secos, cereales y verduras frescos, no cocinados). La seguridad de estas dietas restrictivas no ha sido estudiada en niños. Mientras que seguir una dieta vegetariana o vegana no parece incrementar el riesgo de trastornos alimentarios, algunos adolescentes con trastornos alimentarios pueden elegir estas dietas para limitar su ingesta calórica.

El vegetarianismo es una dieta saludable y viable; tanto la U.S. Academy of Nutrition and Dietetics como la Dietitians of Canada han observado que una dieta vegetariana planificada adecuadamente y bien equilibrada

puede satisfacer los objetivos nutricionales de todas las etapas de la vida. En comparación con las dietas no vegetarianas, las dietas vegetarianas tienen aportes más bajos de grasa saturada, colesterol y proteínas animales y niveles relativamente superiores de hidratos de carbono complejos, fibra, magnesio, potasio, ácido fólico y vitaminas C y E y los fitoquímicos. Los vegetarianos también tienen un menor índice de masa corporal, menores niveles de colesterol, de presión arterial y presentan menor riesgo de cáncer y de cardiopatía isquémica. Los nutrientes específicos a los que se debe prestar atención en las dietas vegetarianas son los siguientes:

- **Hierro** (v. cap. 55): las dietas vegetarianas pueden tener niveles similares de hierro a los de las dietas no vegetarianas, pero el hierro de origen vegetal tiene una menor biodisponibilidad que el procedente de la carne, y su absorción puede estar inhibida por otros componentes de la dieta, como los fitatos (se encuentra en las verduras de hoja verde y en los cereales integrales). Los depósitos de hierro son menores en vegetarianos y veganos que en no vegetarianos y el déficit de hierro es más frecuente en mujeres y niños que siguen estas dietas. Los alimentos ricos en hierro incluyen los cereales enriquecidos con hierro, los frijoles, los anacardos, las judías pintas, las lentejas, la avena, las pasas, las judías carillas, las semillas de soja, las pipas de girasol, los garbanzos, la melaza, el chocolate y el tempe. La absorción de hierro puede aumentarse al comer alimentos que contienen ácido ascórbico (vitamina C) junto con alimentos que contengan hierro.
- **Vitamina B_{12}:** los vegetales no son una buena fuente de B_{12} (v. cap. 62.7). Puede obtenerse vitamina B_{12} a partir de productos lácteos y huevos; los veganos necesitan alimentos enriquecidos o suplementos. La lactancia de las madres veganas puede poner al lactante en riesgo de déficit de vitamina B_{12}.
- **Ácidos grasos:** los vegetarianos y los veganos pueden tener riesgo de niveles insuficientes de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de DHA. Se recomienda incluir fuentes de ácido linolénico (precursor de EPA y DHA), como las nueces, los productos de soja, aceite de linaza y el aceite de colza.
- **Calcio y vitamina D:** sin suplementos, las dietas veganas son bajas en calcio y vitamina D, por lo que los veganos tienen riesgo de trastornos de mineralización ósea (v. cap. 64). En los veganos deberían realizarse controles de los niveles en plasma de hidroxivitamina D y se debería añadir un suplemento en caso de niveles <30 dl. Los vegetales de hoja verde con niveles bajos de oxalato, como el brócoli, col rizada o col china, son fuente de calcio. El calcio y la vitamina D se encuentran en la leche de almendra enriquecida, leche de soja y en el zumo de naranja.
- **Zinc:** la biodisponibilidad del zinc en los alimentos vegetales tiende a ser baja debido a la presencia de fitatos y fibra que inhiben la absorción de zinc (v. cap. 67). El zinc se encuentra en los productos de soja, legumbres, cereales, queso y frutos secos.
- **Yodo:** Las dietas basadas en vegetales pueden ser bajas en yodo, y por lo tanto los vegetarianos y veganos que no consumen sal yodada o algas marinas (que tienen un contenido variable de yodo) pueden estar en riesgo de deficiencia de yodo. El uso exclusivo de sal marina o sal kosher podría aumentar aún más ese riesgo, porque normalmente no están yodados y la sal yodada no se utiliza en los alimentos procesados.

Alimentos orgánicos

Los padres pueden preferir los alimentos orgánicos, especialmente para alimentar a los niños, debido a la preocupación sobre los tratamientos químicos y hormonales de los animales y sus productos. Los **alimentos orgánicos** se definen como productos e ingredientes que se cultivan sin el uso de pesticidas, fertilizantes sintéticos, lodos de depuradora, organismos genéticamente modificados o radiación ionizante. A los animales que producen carne, las aves de corral, huevos y productos lácteos no se les administran antibióticos ni hormonas de crecimiento. En los Estados Unidos debe obtenerse la certificación y deben seguirse las regulaciones del USDA para comercializar los alimentos como «orgánicos». Las diferencias nutricionales entre los alimentos orgánicos y los convencionales pueden no ser clínicamente relevantes. Los niños que consumen alimentos orgánicos tienen niveles menores o indetectables de pesticidas en su orina en comparación con aquellos que no los consumen. Sigue sin esclarecerse si dicha reducción en la exposición a productos químicos es clínicamente significativa. Los alimentos orgánicos tienen niveles más elevados de AGPI (ácido α-linoleico, ácidos grasos *n-3* de cadena muy larga), α-tocoferol y de hierro y niveles menores de cadmio, selenio y de yodo. De forma similar, a pesar de las preocupaciones de los padres, se cree que la cantidad de hormona del crecimiento bovina en la leche convencional no es significativa ni biológicamente activa en humanos. Además, el consumo de leche de vacas tratadas con estrógenos no causa trastornos endocrinos en lactantes. Sin embargo, deberían evitarse otros productos químicos ambientales, como el bisfenol A (que se encuentra en los plásticos), los nitratos, los disruptores endocrinos y los ftalatos. La certificación orgánica de los alimentos también sugiere que no contienen productos modificados genéticamente.

Los **organismos modificados genéticamente (OMG)** por sí mismos no son nocivos. Sin embargo, los OMG se modifican para que sean resistentes a los efectos de los herbicidas, incluidos el glifosato y el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que confieren a los OMG una ventaja de crecimiento selectivo. No obstante, el glifosato y el 2,4-D han sido designados por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer como probables y posibles carcinógenos humanos, respectivamente.

Debido a que el coste de los alimentos orgánicos es generalmente superior al de otros alimentos, un abordaje prudente es explicar a las familias que la base científica para elegir los alimentos orgánicos es limitada y que los estudios en humanos a gran escala para evaluar estos temas serán difíciles de llevar a cabo. Sin embargo, si es su preferencia y pueden permitirse el coste añadido, no existe ningún motivo para no consumir estos productos.

La nutrición como parte de la medicina complementaria y alternativa, alimentos funcionales, suplementos dietéticos, suplementos vitamínicos y productos herbodietéticos

El uso de la nutrición o los suplementos nutricionales como medicina complementaria o alternativa está aumentando, a pesar de que los datos sobre seguridad y eficacia son limitados, especialmente en los niños. Muchos padres asumen que, si un alimento o suplemento es natural u orgánico, entonces no existe un riesgo potencial y sí un beneficio potencial. Sin embargo, se han documentado efectos adversos de algunos suplementos dietéticos, y se ha descubierto que algunos suplementos contienen alérgenos comunes. Los suplementos dietéticos, incluyendo los productos de herbodietética, están regulados de manera diferente que los medicamentos en los Estados Unidos. Los fabricantes no tienen que probar la seguridad o eficacia antes de comercializar el suplemento, Por tanto, los riesgos de efectos adversos o simplemente de ser ineficaces son elevados. Para los pediatras es difícil competir con las agresivas técnicas de promoción a través de los medios de los suplementos alimentarios dirigidos a las familias de niños sanos y con enfermedades crónicas. Los pediatras deben competir con las recomendaciones de internet o de gente más o menos próxima sin formación científica, y con aquellos con claros conflictos de interés.

Con frecuencia, los padres preguntan a los pediatras si sus hijos necesitan un **multivitamínico diario.** A menos que el niño siga una dieta específica que pueda ser baja en uno o más nutrientes por razones de salud, culturales o religiosas, o si el niño tiene una enfermedad crónica que le pone en riesgo de presentar déficit de uno o más nutrientes, los multivitamínicos no están indicados. Muchos niños no siguen todas las recomendaciones de MiPlato, y los padres y los pediatras pueden estar tentados de utilizar suplementos multivitamínicos solo para asegurarse de que se evitan déficits nutricionales. El uso de un suplemento multivitamínico diario puede conllevar la falsa impresión de que la dieta del niño es completa y reducir los esfuerzos para cumplir las recomendaciones dietéticas con los alimentos más que con la ingesta de suplementos (v. cap. 55). La dieta media en EE.UU. proporciona una cantidad más que suficiente de la mayoría de los nutrientes, incluidas la mayoría de las vitaminas. Por tanto, los multivitamínicos no deberían recomendarse de forma habitual.

Seguridad alimentaria

Mantener de forma constante la seguridad alimentaria es una preocupación importante en los lactantes, los niños y los adolescentes. Además del peligro de atragantamiento y de las alergias alimentarias, los pediatras y los padres deberían mantenerse informados de los aspectos de seguridad alimentaria asociados a infecciones y contaminantes ambientales. La **intoxicación alimentaria** con bacterias o virus o por sus toxinas es más frecuente en la comida que se consume cruda o poco cocinada, como las ostras, la carne de vaca y los huevos, o en comidas cocinadas que no han sido manipuladas o almacenadas adecuadamente. Las bacterias y virus específicos implicados en las intoxicaciones alimentarias se describen en el capítulo 740.

Muchos contaminantes químicos, como los metales pesados, los pesticidas y los compuestos orgánicos, están presentes en diferentes alimentos, generalmente en pequeñas cantidades. Debido a preocupaciones sobre el desarrollo neurológico y el riesgo de cáncer de su hijo, a los padres les surgen muchas preguntas, especialmente tras la cobertura de incidentes aislados por parte de los medios de comunicación. Un debate recurrente es el equilibrio entre los beneficios del marisco para el cerebro en crecimiento y la salud cardiovascular y el riesgo de contaminación por mercurio debido al consumo de especies de pescado depredador de gran tamaño. Los pediatras deben familiarizarse con fuentes fiables de información, como las páginas de internet de la Environmental Protection Agency (EPA) de EE.UU., la FDA y los CDC. La **ley de modernización de la seguridad alimentaria** proporciona

a la FDA autoridad para tener un control más estricto sobre la producción y distribución de alimentos. La FDA puede instar a los fabricantes a que desarrollen planes de seguridad alimentaria. Una buena fuente de información para pacientes y padres es www.foodsafety.gov.

Consejo nutricional preventivo en pediatría de atención primaria

Una parte importante de las consultas del niño sano en atención primaria se centra en la nutrición y el crecimiento, porque la mayoría de las familias se dirigen a los pediatras para solicitar orientación sobre la nutrición infantil. La nutrición preventiva es uno de los pilares de la pediatría preventiva y un aspecto esencial de la orientación anticipatoria. La primera etapa del consejo nutricional es la valoración del estado nutricional, realizada principalmente mediante el control del crecimiento y la valoración de la ingesta dietética. Aunque la **evaluación dietética** es simple en los lactantes que tienen una dieta relativamente monótona, es un mayor desafío en edades posteriores. Los objetivos de la valoración dietética en el contexto de la atención primaria necesitan la obtención de una idea sobre los patrones de alimentación (tiempo, lugar y ambiente) y la dieta habitual pidiendo a los padres que describan la ingesta dietética del niño en un día típico o en las últimas 24 horas. Como alternativa, debería realizarse una valoración básica del consumo de verduras, frutas, cereales integrales, productos lácteos desnatados o semidesnatados, zumos de fruta 100% y bebidas azucaradas. Los pediatras deberían animar a realizar comidas a horarios regulares y 1 o 2 tentempiés (en función de la edad del niño). Para objetivos más ambiciosos de la valoración dietética se recomienda una derivación a un especialista en nutrición con experiencia pediátrica.

Tras conocer la dieta habitual del niño, deberían abordarse los problemas nutricionales existentes o anticipables, como la calidad de la dieta, los hábitos dietéticos o los tamaños de las raciones. Para algunos problemas nutricionales, las carencias de conocimientos pueden abordarse mediante educación nutricional, pero los aspectos nutricionales clave, como la alimentación excesiva o las malas elecciones alimentarias, no son únicamente consecuencia de la carencia de conocimientos de los padres. Por tanto, la educación nutricional por sí sola es insuficiente en estas situaciones, y los pediatras necesitan adquirir formación en técnicas de modificación de la conducta o derivar a los especialistas para ayudar a sus pacientes a adquirir conductas alimentarias saludables. El ambiente físico, cultural y familiar en el que vive el niño debe tenerse en cuenta en todo momento, de forma que el consejo nutricional sea relevante y los cambios sean factibles.

Un aspecto importante del consejo nutricional es proporcionar a las familias fuentes de información adicional y métodos de cambios de conducta. Aunque se dispone de algunos folletos emitidos por las agencias gubernamentales, la AAP y otras organizaciones profesionales para las familias sin acceso a internet, un creciente número de familias confía en internet para encontrar información nutricional. Por tanto, los pediatras deben familiarizarse con las páginas de internet frecuentemente utilizadas, de forma que puedan guiar a las familias a fuentes de información fiable y no sesgada. Quizá, las páginas de internet más útiles para los niños son la de AAP y la de MiPlato del USDA, las del CDC, la FDA, los National Institutes of Health, las National Academies y el comité de alimentos y nutrición de fuentes gubernamentales, la American Heart Association y la Academy of Nutrition and Dietetics. Los pediatras también deberían conocer las páginas de internet que proporcionan información sesgada o incluso peligrosa, de forma que puedan advertir a las familias. Algunos ejemplos son las páginas de dietas, las que abiertamente promocionan suplementos dietéticos u otros productos alimentarios y las de organizaciones sin ánimo de lucro que están patrocinadas principalmente por empresas alimentarias o que tienen otros objetivos sociales o políticos.

Programas de asistencia alimentaria de EE.UU

Existen varios programas en Estados Unidos para asegurar una nutrición suficiente y de alta calidad para los niños y las familias que no siempre pueden costearse una nutrición óptima. Uno de los programas federales más utilizados es el **Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children (WIC)** (Programa especial de nutrición suplementaria para mujeres, lactantes y niños). Este programa proporciona suplementos nutricionales a una gran población de mujeres embarazadas, en periodo de posparto y a niños hasta su 5.° cumpleaños. Uno de sus aspectos positivos es que, para ser candidatas, las familias deben visitar regularmente a un nutricionista del WIC, que puede ser una fuente útil de consejo nutricional. Para niños mayores, programas federales incluyen almuerzos y comidas escolares y comidas para después de la escuela, así como los de nutrición en guarderías y de verano. Las familias con bajos ingresos también son candidatas al **Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP)** (Programa de ayuda nutricional suplementaria), previamente conocido como Food Stamp Program (Programa de cupones de alimentos). Este programa proporciona recursos económicos directamente a las familias para comprar diferentes alimentos en las tiendas de alimentación habituales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 57

Nutrición, seguridad alimentaria y salud

Ann Ashworth

MALNUTRICIÓN COMO INTERSECCIÓN ENTRE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y SEGURIDAD SANITARIA

La desnutrición generalmente es la consecuencia de tres factores que se suelen combinar entre sí: suministro de alimentos en el hogar, prácticas de crianza infantil y acceso a la salud y a servicios sanitarios/de higiene. En situaciones de hambruna y de emergencias, la escasez de alimentos es el factor más importante, pero en muchos países en los que existe mucha desnutrición, la producción de los alimentos o el acceso a los mismos podría no ser el principal factor limitante. Las causas más importantes podrían ser las infecciones repetidas durante la infancia, especialmente las diarreas asociadas a un ambiente insalubre y a la ausencia de lactancia materna exclusiva, las prácticas inadecuadas de alimentación complementaria y la falta de tiempo de que disponen las familias para un cuidado adecuado de la madre o del lactante. La figura 57.1 muestra algunos de los factores causales en el desarrollo de la malnutrición y cómo se extienden desde los niveles familiar y comunitario a los niveles nacional e internacional. La distribución no equitativa de los recursos debido a las normativas políticas, económicas y agrarias con frecuencia deniega a las familias su derecho a terrenos, agua, alimentos, sanidad, educación adecuados y a un ambiente seguro, todos ellos pueden influir sobre el estado nutricional.

Las familias con escasos recursos económicos que saben cuidar de sus hijos y a las que se les permite hacerlo pueden utilizar con frecuencia los alimentos y los servicios sanitarios disponibles para lograr que sus hijos estén bien nutridos. Si en una comunidad no se dispone de recursos alimentarios, no se utilizan o no son accesibles a algunas familias, los niños podrían sufrir desnutrición. La desnutrición no está limitada a los países con bajos ingresos. Se ha detectado en los pacientes con enfermedades crónicas en las unidades de neonatología y de cuidados intensivos pediátricos en países de altos ingresos y entre los pacientes con quemaduras, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tuberculosis, fibrosis quística, síndromes con diarrea crónica, neoplasias, trasplantes de médula ósea y errores congénitos del metabolismo. Se han documentado casos de desnutrición grave en comunidades prósperas en lactantes cuyas familias creen en las dietas milagro y en lactantes con alergias alimentarias alimentados con comidas nutricionalmente inadecuadas como la «leche» de arroz, que tiene un contenido muy bajo en proteínas y micronutrientes (figs. 57.2 y 57.3).

SEGURIDAD ALIMENTARIA

La seguridad alimentaria existe cuando todas las personas tienen acceso en todo momento a alimentos suficientes, seguros y nutritivos para mantener una vida activa y saludable. Pueden identificarse cuatro dimensiones principales de la seguridad alimentaria: disponibilidad, acceso, utilización y estabilidad. La **disponibilidad** se refiere al *aporte* de alimentos, lo cual refleja el nivel de producción del alimento, las reservas de alimentos y su comercialización neta. El **acceso** tiene una dimensión doméstica, refleja el poder adquisitivo, la producción de alimentos en los hogares y los programas de transferencias alimentos/dinero recibidas a través de los programas de la red de seguridad social. La dimensión de la **utilización** reconoce que incluso cuando un hogar tiene acceso a los alimentos, no necesariamente se comparte de forma equitativa entre todos los miembros de la familia. La **estabilidad** se refiere a tener una «seguridad alimentaria» en todo momento: ejemplos de situaciones que afectan a la estabilidad son las «temporadas bajas» antes de una cosecha, los desastres naturales, la agitación política y la subida de precios de los alimentos. Para tener una seguridad alimentaria, deben cumplirse simultáneamente las cuatro dimensiones.

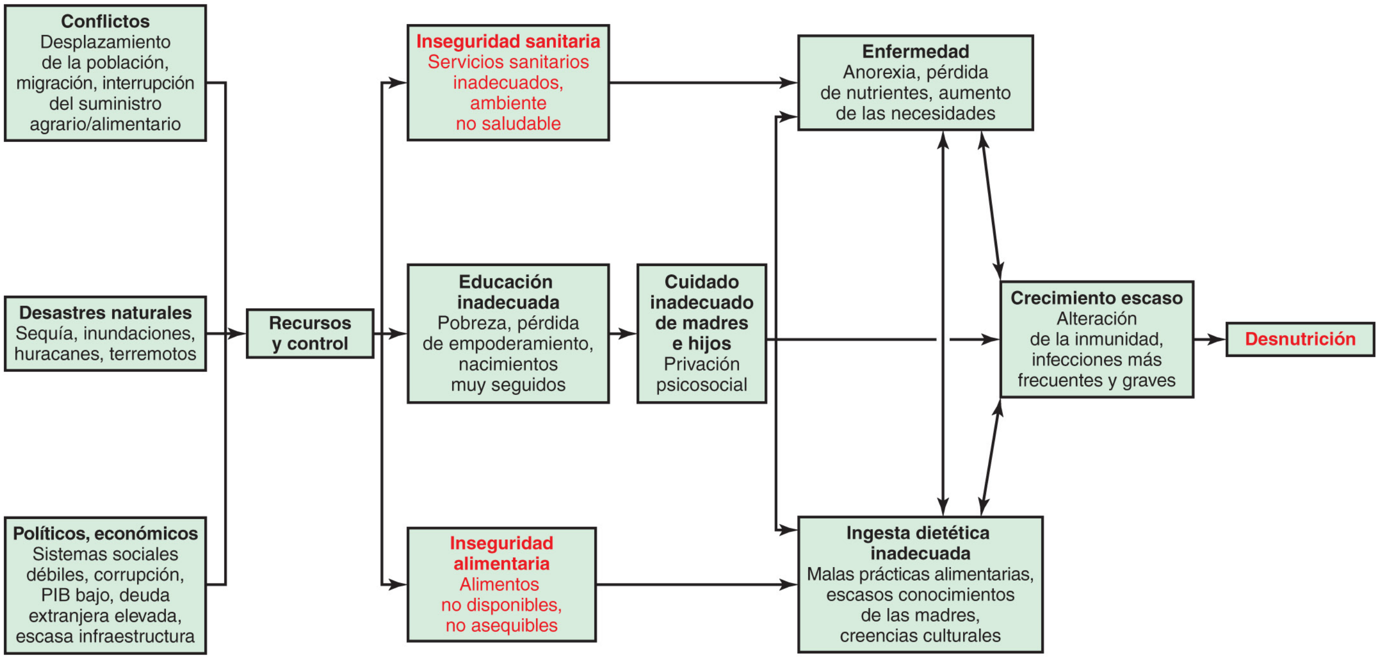

Fig. 57.1 Causas básicas, subyacentes e inmediatas de la desnutrición.

Fig. 57.2 Niña de 14 meses de edad con dermatitis en «pintura desconchada». *(De Katz KA, Mahlberg MH, Honig PJ, et al: Rice nightmare: kwashiorkor in 2 Philadelphia-area infants fed Rice Dream beverage,* J Am Acad Dermatol *52[5 Suppl 1]:S69-S72, 2005.)*

Fig. 57.3 Líneas pareadas, transversales, homogéneas y con bordes suaves que se observan en todas las uñas de los dedos que sugieren líneas de Muehrcke en un lactante alimentado con leche de vaca diluida desde el nacimiento. *(De Williams V, Jayashree M: Muehrcke lines in an infant,* J Pediatr *189:234, 2017.)*

Medición de la inseguridad alimentaria

La medida más frecuentemente utilizada para la inseguridad alimentaria es la determinación de desnutrición (hambre crónica), que es la proporción de la población que es incapaz de cumplir los requerimientos energéticos para una actividad ligera. Se trata de una estimación calculada por la **Organización para la Alimentación y la Agricultura** (**FAO,** por sus siglas en inglés) que se fundamenta en las hojas de balance de alimentos en cada país. No tienen en cuenta la adecuación de los nutrientes, pero tiene la ventaja de estar disponible anualmente para casi todos los países (aunque con cierto retraso) y contribuye a la vigilancia de las tendencias mundiales. Además, la FAO mide el acceso a los alimentos mediante preguntas a los individuos sobre su experiencia en los últimos 12 meses, como por ejemplo si se han quedado sin alimentos o han omitido alguna comida. Las respuestas se gradúan desde de inseguridad alimentaria leve a grave. Esta herramienta de seguimiento relativamente sencilla, la **Escala de experiencia de inseguridad alimentaria,** proporciona información oportuna para orientar la toma de decisiones a nivel nacional y local.

En 2017, la FAO estimó que aproximadamente 821 millones de personas, o el 10,9% de la población mundial, sufrían desnutrición, el 98% de los cuales se encontraban en países en vías de desarrollo. La mayoría son poblaciones rurales pobres que subsisten en pequeños terrenos o empleados como trabajadores y poblaciones urbanas pobres que carecen de medios para cultivar o comprar alimentos. Además de los 820 millones de personas que sufren desnutrición, existen 1.900 millones que están sobrealimentados, lo cual refleja desigualdades globales y la «doble carga de la malnutrición» en los países de ingresos bajos y medios.

Nutrición, seguridad alimentaria y pobreza

La seguridad alimentaria doméstica depende en gran medida de los ingresos. Con el aumento de los ingresos, los hogares más pobres son los que primero aumentan su ingesta dietética de energía para paliar el hambre. Si aumentan los ingresos en mayor medida, existe un cambio a alimentos básicos más caros y después a una dieta más variada con una mayor proporción de energía procedente de fuentes animales, frutas y verduras, grasas y azúcares, y menos de cereales, raíces y tubérculos. El crecimiento económico nacional tiende a ir acompañado de mejoras en el retraso del crecimiento, pero el crecimiento económico puede obviar a las personas pobres si trabajan en sectores que no crecen, o son incapaces de beneficiarse de las nuevas oportunidades debido a las carencias educativas, en el acceso al crédito o en el transporte, o si los gobiernos no canalizan los recursos procedentes del

crecimiento económico a la atención sanitaria, la educación, la protección social y otros servicios e infraestructuras públicas. Existen datos de que el crecimiento económico reduce la pobreza, pero no necesariamente reduce la desnutrición.

Seguridad alimentaria y objetivos de nutrición

El periodo de los Objetivos del Milenio para el Desarrollo (OMD) finalizó en el año 2015. Todas las regiones en desarrollo, excepto el África subsahariana, lograron el objetivo de reducir a la mitad la proporción de personas que viven en pobreza extrema, disminuyendo la proporción del 47% en 1990 al 14% en 2015. La reducción del hambre tiene una estrecha relación con los objetivos de reducción de la pobreza, y la proporción de desnutrición en las regiones en desarrollo disminuyó del 23% en 1990 al 13% en 2015. La prevalencia de niños con desnutrición (otro indicador de «hambre» en los OMD) disminuyó del 29% en 1990 al 15% en 2015 en las regiones en desarrollo de forma combinada. Los niños de poblaciones rurales tienen una probabilidad dos veces mayor de sufrir desnutrición que los de procedencia urbana, y el quintil más pobre tiene una probabilidad tres veces mayor de presentar desnutrición que el quintil más rico.

La erradicación de la pobreza y del hambre continúan siendo objetivos básicos de los **Objetivos de Desarrollo Sostenible,** acordados por los 193 países de la Asamblea Mundial de la Salud en septiembre de 2015, y deben ser logrados en 2030. Además, en 2012, la Asamblea Mundial de la Salud acordó 6 objetivos globales de nutrición que deben ser conseguidos en 2025, medidos a partir de una línea basal en 2010, y el Secretariado General de la Organización de Naciones Unidas lanzó el **Reto Hambre Cero** con 5 objetivos que «potenciarán el crecimiento económico, reducirán la pobreza y protegerán el medio ambiente» y «fomentará la paz y la estabilidad» (tabla 57.1).

Seguridad alimentaria en el futuro

Desde ahora y hasta 2050 se espera que la población mundial sobrepase los 9.000 millones y se requerirá un aumento del 70-100% en el suministro de alimentos para alimentar a esta población más numerosa, más urbana y con más recursos económicos. En este mismo periodo, el suministro de alimentos en el mundo se espera que disminuya a menos que se tomen medidas. La disminución de las tasas de fertilidad a una mayor velocidad y la reducción del consumo excesivo son acciones fundamentales, pero difíciles, para tender un puente entre el aumento de la demanda y la disminución del suministro. Otros retos son limitar el cambio climático, aumentar la eficiencia de la producción alimentaria, reducir los residuos y la demanda de carne y productos lácteos.

- *Limitar el cambio climático:* la sequía, las inundaciones y otros desastres climatológicos son cada vez más prevalentes y destruyen cosechas y ganado, con frecuencia a gran escala. El aumento del nivel del mar causará la pérdida de tierras productivas mediante inundación y salinización. La acidificación de los océanos reducirá las reservas marinas. Dado que frenar la emisión de gases que producen el efecto invernadero es fundamental para minimizar el cambio climático, los objetivos son: 1) reducir el uso de combustibles fósiles hasta al menos la mitad de los niveles actuales en 2050, de forma que se reduzcan las emisiones de dióxido de carbono (CO_2), y 2) cambiar las técnicas de ganadería y agricultura para reducir las emisiones de metano y óxido nitroso (N_2O).
- *Aumentar la eficiencia de la producción alimentaria:* la expansión del área de tierra cultivable a gran escala (p. ej., mediante deforestación) no es una opción sostenible debido a las consecuencias adversas sobre los ecosistemas y la biodiversidad, aunque podría lograrse cierta expansión de la producción alimentaria mediante el cambio de tierras de buena calidad por cultivos diferentes de los biocombustibles de primera generación. Por ejemplo, casi el 40% de la cosecha de maíz de EE.UU. en 2016-2017 se dedicó a los biocombustibles. Los esfuerzos para aumentar la intensidad de la producción requieren ser ambientalmente sostenibles. Estos incluyen la optimización de la producción mediante la conservación del suelo y el agua, la eliminación de las restricciones técnicas y financieras a las que se enfrentan los granjeros y la selección de cultivos y ganaderías eficientes que también sean resistentes al clima, las plagas y las enfermedades.
- *Reducir los desechos*: el 30-40% de los alimentos se desperdician entre la cosecha y la comercialización o durante la venta, en el domicilio y en la industria de servicios alimentarios. Unas mejores instalaciones de transporte y almacenamiento en los países en desarrollo, fechas de caducidad menos restrictivas, menores exigencias estéticas para las frutas y verduras y la eliminación de las raciones de gran tamaño ayudará a reducir los desechos.
- *Cambiar las dietas*: conforme aumenta la riqueza, también se incrementa la demanda de alimentos procesados, carne, lácteos y pescado. Aproximadamente un tercio de la producción global de cereales se utiliza como alimento de ganado, por lo que la reducción del consumo de carne de ganado alimentado con cereales y el aumento de la proporción derivada de fuentes más eficientes (cerdos y aves) permitiría que más personas fueran alimentadas con la misma cantidad de terreno.

Tabla 57.1 Objetivos globales de seguridad alimentaria y nutrición

OBJETIVOS DEL RETO HAMBRE CERO	OBJETIVOS GLOBALES DE NUTRICIÓN DE LA ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD PARA 2025
1. Acceso a un suministro adecuado y estable de alimentos para todos	1. Reducción del 40% en el número de niños <5 años con retraso del crecimiento
2. Eliminación del retraso de crecimiento en los niños <2 años y ausencia de desnutrición en el embarazo y la primera infancia	2. Reducción del 50% en la anemia en mujeres en edad fértil
3. Sistemas alimentarios sostenibles	3. Reducción del 30% en el bajo peso al nacer
4. Duplicar la productividad y los ingresos de los pequeños productores, especialmente en las mujeres	4. No aumentar el sobrepeso infantil
5. Anular la pérdida y el desperdicio de alimentos y lograr un consumo responsable	5. Aumento de las tasas de lactancia maternal exclusive hasta al menos el 50% en los primeros 6 meses
	6. Reducción y mantenimiento de la emaciación en niños a <5%

DESNUTRICIÓN

El mayor riesgo de desnutrición (bajo peso, retraso del crecimiento, pérdida de peso y déficit de micronutrientes) se produce en los primeros 1.000 días de vida, desde la concepción hasta los 24 meses de edad, y este daño precoz sobre el crecimiento y el desarrollo puede tener consecuencias adversas a largo plazo sobre la salud, la capacidad intelectual, el rendimiento escolar, la productividad en el trabajo y los ingresos. Por tanto, se aconseja a los gobiernos y las agencias que dirijan las intervenciones sobre este periodo crítico de oportunidad. En el caso del déficit de ácido fólico, que aumenta el riesgo de defectos congénitos, este periodo específico es previo a la concepción.

Medición de la desnutrición

El término **malnutrición** comprende ambos extremos del espectro de la nutrición, desde la desnutrición hasta el sobrepeso. Muchos malos resultados nutricionales comienzan antes del nacimiento y se manifiestan como un bajo peso al nacer (BPN, <2.500 g). El parto pretérmino y el crecimiento intrauterino retardado son las dos principales causas de BPN, siendo la prematuridad relativamente más frecuente en los países más ricos y el crecimiento intrauterino retardado en los países más pobres.

El estado nutricional se valora con frecuencia en función de la antropometría (tabla 57.2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido referencias internacionales sobre el crecimiento normal de los niños en condiciones óptimas desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. Para recopilar estos datos, se combinaron las mediciones longitudinales desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad de lactantes sanos, a término, alimentados con leche materna, con los datos transversales de niños de 18 a 71 meses de edad. Estas referencias permiten la normalización de las medidas antropométricas en función de las puntuaciones *z* (puntuaciones de desviación estándar [DE]). Una puntuación *z* es la talla (peso) del niño menos la mediana de la talla (peso) para la edad y el sexo del niño dividido por la DE correspondiente. Las referencias son aplicables a todos los niños en todos los países, dado que proceden de un estudio multinacional de gran tamaño que recogen procedencias étnicas y contextos culturales diversos.

La **talla para la edad** (o longitud para la edad en niños <2 años) es una medición del crecimiento lineal, y un déficit representa el impacto acumulado de los acontecimientos adversos, generalmente en los 1.000 días desde la concepción que causan *retraso del crecimiento* o desnutrición crónica. Una talla baja para la edad refleja una desventaja socioeconómica. Un **peso para la talla** bajo, o *emaciación,* generalmente indica una desnutrición aguda. Por el contrario, un peso para la talla excesivo indica *sobrepeso*. El **peso para la edad** es el índice utilizado con más frecuencia para valorar el estado

Tabla 57.2 Clasificación de la desnutrición

CLASIFICACIÓN	ÍNDICE	GRADOS
Gomez (peso bajo)	90-75% de la mediana del peso para la edad	Grado 1 (leve)
	75-60%	Grado 2 (moderado)
	<60%	Grado 3 (grave)
Waterlow (emaciación)	90-80% de la mediana del peso para la talla	Leve
	80-70%	Moderado
	<70%	Grave
Waterlow (retraso del crecimiento)	95-90% de la mediana de la talla para la edad	Leve
	90-85%	Moderado
	<85%	Grave
OMS (emaciación)	< -2 a > -3 DE del peso para la talla	Moderado
	< -3	Grave
OMS (retraso del crecimiento)	< -2 a > -3 DE de la talla para la edad	Moderado
	< -3	Grave
OMS (emaciación) (para el grupo de edad de 6-59 meses)	perímetro del brazo 115-125 mm	Moderado
	<115 mm	Grave

DE, desviación estándar; OMS, Organización Mundial de la Salud.

nutricional, aunque un valor bajo tiene un significado clínico limitado, ya que no diferencia entre la emaciación y el retraso del crecimiento. El peso para la edad tiene la ventaja de ser algo más fácil de medir que los índices que requieren la determinación de la talla. En las emergencias humanitarias y en algunos entornos comunitarios o ambulatorios se utiliza el **perímetro de la parte media del brazo** para realizar un cribado de niños con emaciación (fig. 57.4).

El **índice de masa corporal (IMC)** se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. En niños, el IMC es específico para la edad y el sexo. El **IMC para la edad** puede utilizarse desde el nacimiento hasta los 20 años y es una herramienta de cribado de la *delgadez* (< -2 DE), el *sobrepeso* (entre +1 DE y +2 DE) y la *obesidad* ($> +2$ DE). Para diagnosticar la obesidad, son deseables medidas adicionales de depósito adiposo, dado que un IMC elevado puede ser la consecuencia de una gran masa muscular y no solo debido a un exceso de grasa subcutánea.

Los **déficits de micronutrientes** son otra dimensión de la desnutrición. Los de mayor trascendencia en salud pública son los déficits de vitamina A, el yodo, el hierro y el zinc.

El **déficit de vitamina A** está causado por una baja ingesta de retinol (en alimentos animales) o de sus precursores carotenoideos, principalmente el betacaroteno (en frutas y verduras de color naranja y en las de hoja verde oscura) (v. cap. 61). La prevalencia del *déficit clínico* se estima a partir de los síntomas y signos de xeroftalmía (especialmente ceguera nocturna y manchas de Bitot). El *déficit subclínico* se define como una concentración plasmática de ≤0,70 µmol/l. El déficit de vitamina A es la principal causa de ceguera prevenible en niños. También está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad entre los niños pequeños.

El **déficit de yodo** es la principal causa de trastorno intelectual prevenible (v. cap. 67). Una glándula tiroides aumentada de tamaño (bocio) es un signo de déficit. Un déficit grave causa pérdidas fetales y lesiones permanentes en el cerebro y en el sistema nervioso central en los niños que sobreviven (cretinismo). Puede evitarse mediante los suplementos de yodo antes de la concepción o durante el primer trimestre del embarazo. El déficit posnatal de yodo se asocia a trastorno cognitivo y retraso del crecimiento. La concentración media en orina en niño con edades entre 6 y 12 años se utiliza para estimar la prevalencia del déficit en la población general, y una mediana de <100 µg/l indica una ingesta insuficiente de yodo.

La **anemia ferropénica** es frecuente en la infancia, bien debido a una baja ingesta de hierro o a una absorción escasa, o como resultado de una enfermedad o una infestación parasitaria (v. cap. 67). Las mujeres también tienen una frecuencia relativamente elevada de anemia como consecuencia de las pérdidas menstruales, gestación, ingesta baja de hierro, mala absorción

Fig. 57.4 Medición del perímetro de la mitad superior del brazo. *(Por cortesía de Nyani Quarmyne/Panos Pictures.)*

y enfermedades. Los puntos de corte de la hemoglobina para definir la anemia son 11 g/dl para los niños de 6-59 meses, 11,5 g/dl para los niños de 5-11 años y 12 g/dl para los niños de 12-14 años. Los valores son 12 g/dl en el caso de mujeres no embarazadas, 11 g/dl en embarazadas y 13 g/dl en los varones.

El **déficit de zinc** aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad debido a diarrea, neumonía y posiblemente otras enfermedades infecciosas (v. cap. 67). El déficit de zinc también tiene un efecto adverso sobre el crecimiento lineal. El déficit a nivel poblacional se estima a partir de las ingestas dietéticas de zinc o de las concentraciones séricas de zinc.

Prevalencia de la desnutrición

Se estima que aproximadamente el 16% de los nacimientos en todo el mundo en 2013 tenían BPN. Las tasas de BPN son más elevadas (28%) en el sur de Asia, donde son el doble que en África subsahariana. De forma global, en 2015, el 14% de los niños <5 años de edad tenían *bajo peso* (peso para la edad < -2 DE). La prevalencia global del *retraso del crecimiento* (talla para la edad < -2 DE) ha disminuido desde el 33% hasta el 22% en 2017, siendo en Asia donde ha tenido lugar la mayor reducción. La prevalencia del retraso del crecimiento es elevada en la región de África (30% de prevalencia). La *emaciación* (peso para la talla < -2 DE) afecta al 7% de los niños <5 años, y la prevalencia ha cambiado mínimamente en las últimas 2 décadas. Estas cifras representan 151 millones de niños con retraso del crecimiento y 51 millones de niños con emaciación.

Asia representa la mayor parte de la carga global de los niños con bajo peso, debido a la combinación de la elevada población y la alta prevalencia. En 2017, el 55% de los niños con retraso del crecimiento y el 69% de los niños con emaciación vivían en Asia. La mayor parte del resto de la carga se encuentra en África. En los niños <5 años, se estima que la prevalencia global de *déficit de vitamina A* es del 33%, el *déficit de yodo* es del 29%, el *déficit de zinc* es del 17% y la *anemia ferropénica* es del 18%. La prevalencia de los déficits de micronutrientes tiende a ser superior en África. En las mujeres embarazadas, la prevalencia estimada de déficit de vitamina A es del 15% y de la anemia ferropénica, de 19%.

Las tasas de déficit clínico de vitamina A en niños <5 años se están reduciendo, probablemente como consecuencia de los programas de suplementos de vitamina A a dosis altas y de vacunación frente al sarampión (dado que esta enfermedad produce una considerable pérdida urinaria de vitamina A), pero aún existe un amplio déficit subclínico (>90 millones de niños). La disponibilidad de sal yodada a gran escala ha reducido las tasas de déficit de yodo de forma notable, y actualmente se estima que la sal yodada se puede encontrar en el 75% de los hogares. Por el contrario, el progreso es lento en la reducción de las tasas de anemia ferropénica, que siguen siendo muy estables.

Consecuencias de la desnutrición

La consecuencia más importante de la desnutrición es la muerte prematura (tabla 57.3). El retraso del crecimiento fetal junto con una lactancia materna subóptima en el primer mes de vida contribuye al 19% de todas las muertes en niños <5 años (1,3 millones de muertes/año). Cuando se consideran también el retraso del crecimiento, la emaciación y los déficits de vitamina A y zinc, estos 6 contribuyen de forma conjunta al 45% de las muertes infantiles

globales (3,1 millones de muertes/año) y muchos más tienen discapacidad o problemas del crecimiento de por vida. La anemia contribuye a más de la cuarta parte de las muertes maternas.

El riesgo de muerte infantil debido a enfermedades infecciosas aumenta incluso con la desnutrición leve, y conforme aumenta la gravedad de la desnutrición, el riesgo aumenta exponencialmente (tabla 57.4). La desnutrición afecta a la función del sistema inmunitario y otras defensas del huésped, por tanto, las infecciones infantiles son más graves y duran más en los niños malnutridos y es más probable que sean más mortales que las mismas enfermedades en los niños bien nutridos. Las infecciones pueden tener efectos adversos sobre el estado nutricional, ya que los niños pequeños pueden entrar fácilmente en un ciclo de infecciones repetidas y desnutrición progresiva. Incluso para los supervivientes, los daños físicos y cognitivos como consecuencia de la desnutrición pueden tener un impacto en su salud y su bienestar económico futuros. En las niñas, el ciclo de la desnutrición pasa a la siguiente generación cuando las mujeres desnutridas tienen bebés con BPN.

El retraso del crecimiento fetal y la desnutrición en la primera etapa de la infancia tienen consecuencias sobre las enfermedades crónicas de la edad adulta. El BPN se asocia a un mayor riesgo de hipertensión, infarto cerebral y diabetes tipo 2 en adultos. Se cree que este riesgo aumentado es consecuencia de la «programación fetal», un proceso por el que la desnutrición fetal produce cambios permanentes en la estructura y el metabolismo de los órganos y sistemas que se manifiestan más adelante. El riesgo aumenta en caso de escasa ganancia de peso durante los primeros 2 años de vida. El riesgo aumentado de enfermedad crónica en la edad adulta como consecuencia de la malnutrición en las primeras etapas es un desafío para los países con bajos ingresos con rápido crecimiento económico.

El retraso del crecimiento antes de los 3 años se asocia a un menor desarrollo motor y cognitivo y a trastornos de la conducta en los años posteriores. El efecto es de 6-13 puntos en el CD (cociente de desarrollo). Los déficits de yodo y de hierro también causan una pérdida de potencial cognitivo. Es indicativo que los niños que viven en las áreas de déficit crónico de yodo tienen una reducción media en el CI (cociente intelectual) de 12-13,5 puntos en comparación con los niños en áreas con aporte suficiente de yodo. El déficit de hierro tiene un efecto perjudicial sobre el desarrollo motor de los niños <4 años de edad y sobre el cognitivo en los niños escolares. El déficit estimado es de 1,73 puntos de CI por cada disminución de 1 g/dl en la concentración de hemoglobina.

La desnutrición puede tener consecuencias económicas importantes para los supervivientes y sus familias. Las consecuencias pueden clasificarse en 5 categorías: 1) mayores costes de asistencia sanitaria, bien por cuidados neonatales para los bebés con BPN o el tratamiento de las enfermedades en los lactantes y los niños pequeños; 2) las pérdidas de productividad (y por tanto una reducción de ingresos) asociados a una menor estatura y una menor masa muscular; 3) pérdidas de productividad debido a una reducción de capacidades y a un menor rendimiento escolar; 4) aumento de los costes por enfermedades crónicas asociadas a la malnutrición fetal e infantil precoz, y 5) consecuencias de la malnutrición materna para las futuras generaciones. El impacto de la nutrición sobre los ingresos parece ser independiente de los efectos de la privación en la infancia.

Tabla 57.3 Muertes globales en niños <5 años atribuidas a problemas nutricionales

PROBLEMA	MUERTES ATRIBUIBLES	% DEL TOTAL DE MUERTES EN <5 AÑOS
(a) Retraso del crecimiento intrauterino (<1 mes)	817.000	11,8
(b) Retraso del crecimiento (1-59 meses)	1.017.000	14,7
(c) Emaciación (1-59 meses)	875.000	12,6
(d) Déficit de zinc (12-59 meses)	116.000	1,7
(e) Déficit de vitamina A (6-59 meses)	157.000	2,3
(f) Lactancia subóptima (0-23 meses)	804.000	11,6
Efectos conjuntos de (a) + (f)	1.348.000	19,4
Efectos conjuntos de los 6 factores	3.097.000	44,7

De Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low- and middle-income countries, *Lancet* 382:427–451, 2013.

Intervenciones clave

Las intervenciones para abordar la desnutrición infantil pueden dividirse en aquellas que están dirigidas a las causas inmediatas (*intervenciones específicas en nutrición*) y aquellas que tratan las causas subyacentes (*intervenciones*

Tabla 57.4 Cociente de riesgos para muertes por todas las causas y muertes por causas específicas asociadas a retraso del crecimiento, emaciación y bajo peso en niños <5 años

	MUERTES				
PUNTUACIÓN DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DE)	Todas	Neumonía	Diarrea	Sarampión	Otras infecciones
Talla/longitud para la edad					
< − 3	5,5	6,4	6,3	6,0	3,0
−3 a <−2	2,3	2,2	2,4	2,8	1,9
−2 a <−1	1,5	1,6	1,7	1,3	0,9
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso para la talla					
< − 3	11,6	9,7	12,3	9,6	11,2
−3 a <−2	3,4	4,7	3,4	2,6	2,7
−,2 a <−1	1,6	1,9	1,6	1,0	1,7
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso para la edad					
< − 3	9,4	10,1	11,6	7,7	8,3
−,3 a <−2	2,6	3,1	2,9	3,1	1,6
−,2 a <−1	1,5	1,9	1,7	1,0	1,5
≥ − 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

De Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low- and middle-income countries, *Lancet* 382:427–451, 2013.

relacionadas con la nutrición) (tabla 57.5). A corto plazo, las intervenciones específicas (p. ej., la yodación de la sal) pueden tener impactos sustanciales incluso en ausencia de crecimiento económico, y las intervenciones en micronutrientes (suplementación y enriquecimiento de alimentos) son consideradas como la inversión más rentable. Se presta mayor atención a las intervenciones relacionadas con la nutrición como el mejor medio de eliminar la desnutrición de forma mantenida, así como a las políticas multisectoriales que emplean la sinergia entre los dos tipos de intervención. (p. ej., las conexiones transectoriales entre la agricultura, la nutrición y la salud).

Para reducir las consecuencias adversas de la desnutrición sobre la mortalidad, la morbilidad y el desarrollo cognitivo, las intervenciones deben incluir tanto el periodo fetal como el posnatal. La prevención del BPN es esencial, con énfasis en la prevención del bajo IMC y la anemia de la madre, y a más largo plazo, la prevención de la baja estatura materna. Otras medidas incluyen el abandono del tabaco, espaciar los nacimientos, retrasar el embarazo hasta después de los 18 años y el tratamiento preventivo intermitente frente al paludismo. En el periodo posnatal, la promoción y el apoyo de la lactancia materna exclusiva es una gran prioridad. Aunque la Iniciativa de Hospitales Amigos de los Niños ha sido muy beneficiosa para mejorar las tasas de lactancia materna exclusiva en el hospital, se requiere el consejo posnatal por parte de trabajadores o voluntarios comunitarios para facilitar la continuación de la lactancia materna exclusiva en casa durante 6 meses (v. cap. 56). La mayoría de los estudios muestran un menor riesgo de transmisión del VIH con la lactancia materna exclusiva que con la mixta. El riesgo de transmisión del VIH mediante la lactancia materna es de aproximadamente 5-20%, en función de la duración, pero puede reducirse hasta <2% con fármacos antirretrovirales. Incluso sin fármacos antirretrovirales, los niños de madres infectadas por VIH con lactancia materna exclusiva en los países de bajos ingresos tienen una menor mortalidad que los niños sin lactancia materna, dado que estos tienen un mayor riesgo de muerte por diarrea y neumonía.

Tabla 57.5 Ejemplos de intervenciones específicas en nutrición e intervenciones relacionadas con la nutrición

INTERVENCIONES ESPECÍFICAS EN NUTRICIÓN	INTERVENCIONES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN
• Promoción y apoyo de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y la lactancia continuada durante al menos 2 años • Promoción de la alimentación complementaria adecuada, oportuna y segura desde los 6 meses • Aumento de la ingesta de micronutrientes mediante diversidad dietética • Suplementos de micronutrientes para mujeres gestantes (hierro/ácido fólico) y niños pequeños (vitamina A, hierro, zinc) en áreas con déficit • Suplementos de zinc para niños durante y después de la diarrea (10-20 mg/día durante 2 semanas) • Prevención y tratamiento de la desnutrición aguda grave • Bioenriquecimiento de los cultivos, enriquecimiento de los alimentos, yodación de la sal • Reducción de la actividad física intensa en el embarazo	• Incremento del acceso a alimentos asequibles, nutritivos; de la agricultura de pequeños productores; de los créditos y microfinanciación • Procesamiento y conservación de los alimentos tras la cosecha • Vacunación frente a las enfermedades de la lactancia y la infancia; acceso a los servicios sanitarios • Mejoras en el agua/instalaciones sanitarias y en la higiene (p. ej., lavado de manos con jabón) • Educación; empoderamiento de las mujeres; igualdad de género • Protección social (p. ej., programas de transferencias monetarias) • Prevención del paludismo (control del vector/mosquiteras); tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo y en niños de 3-59 meses • Aumento de los intervalos entre nacimientos; retraso del embarazo hasta después de los 18 años de edad

Las intervenciones para mejorar la alimentación de los lactantes deben ser diseñadas en función del contexto local y, por tanto, requieren una cuidadosa investigación formativa durante su desarrollo. Los mensajes deberían ser pocos, factibles y apropiados a la cultura. En el caso de la alimentación complementaria, con frecuencia se fomentan las mezclas de alimentos ricas en nutrientes, de alto contenido energético y una actitud reactiva durante la alimentación. En los lugares en los que la alimentación complementaria adecuada es difícil de lograr y son frecuentes los déficits subclínicos, los suplementos de vitamina A a dosis altas cada 6 meses en niños de 6-59 meses de edad reducen todos la mortalidad por cualquier causa y la muerte por diarrea en el 12%, y los suplementos de zinc pueden reducir la mortalidad en niños de 1-4 años en el 18%, la incidencia de diarrea en el 13% y la de neumonía en el 19%. El control del crecimiento infantil proporciona una alerta precoz de problemas de nutrición o de salud pero solo merece la pena realizarlo si se acompaña de actividades adecuadas de asesoramiento y promoción de la salud. El impacto del control y la promoción del crecimiento dependen de la cobertura, la intensidad del contacto, la actuación y las habilidades de comunicación del trabajador sanitario, la adecuación de los recursos, y la motivación y capacidad de las familias para llevar a cabo las acciones acordadas.

Manifestaciones clínicas y tratamiento de la desnutrición

El tratamiento de los déficits de vitaminas y minerales se analiza en los capítulos 61-67. El tratamiento del BPN y del retraso del crecimiento intrauterino se analizan en el capítulo 117.

DESNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

La desnutrición aguda grave se define como una emaciación grave y/o edema bilateral.

La *emaciación grave* es la delgadez extrema diagnosticada mediante un peso para la longitud (o talla) por debajo de −3 DE de las referencias de crecimiento infantil de la OMS. En niños de 6-59 meses de edad, un perímetro de la mitad superior del brazo <115 mm también denota una delgadez extrema: una cinta métrica con bandas de colores (v. fig. 57.3) es una forma práctica de detectar a los niños que requieren tratamiento.

El *edema bilateral* se diagnostica tomando ambos pies, colocando los pulgares sobre ellos y presionando suave pero firmemente durante 10 segundos. Si queda una fosita bajo cada pulgar indica edema bilateral.

Esta definición de desnutrición aguda grave diferencia a los niños con emaciación y edema de aquellos que tienen retraso del crecimiento, ya que los niños con retraso en el crecimiento (aunque tengan peso bajo) no son una prioridad para recibir atención clínica aguda, ya que sus déficits en talla y peso no pueden ser corregidos a corto plazo. Se evita el término previo de *desnutrición proteico-calórica*, ya que simplifica en exceso la compleja etiología de múltiples déficits. Otros términos son *marasmo* (emaciación grave), *kwashiorkor* (caracterizado por el edema) y el *kwashiorkor marásmico* (emaciación grave y edema).

Los niños con desnutrición aguda grave han tenido una dieta con insuficiente energía y nutrientes respecto a sus necesidades. La magnitud de los déficits será diferente en función de la duración de la falta de adecuación, la cantidad y la diversidad de alimentos consumidos, la presencia de antinutrientes (p. ej., el fitato), las variaciones individuales en las necesidades y el número y la gravedad de infecciones coexistentes y de su duración. Las infecciones pueden causar déficits y desequilibrios importantes de nutrientes: por ejemplo, los aminoácidos son derivados para formar proteínas de fase aguda y existen pérdidas de potasio, magnesio, vitamina A y zinc por diarrea y de glicina y taurina por sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Los microbios ingeridos pueden causar atrofia vellositaria y pérdida de nutrientes por mala digestión y malabsorción, así como la interrupción de la función intestinal de barrera que conduce a la translocación bacteriana, activación inmunitaria crónica y microbioma intestinal alterado (disfunción entérica ambiental). Los déficits pueden también surgir debido a la mayor utilización de nutrientes en respuesta a sustancias nocivas (p. ej., cisteína y metionina para detoxificar los cianógenos de la dieta). La heterogeneidad en la gravedad y naturaleza de los déficits y desequilibrios y la diversidad de vías que conducen a la desnutrición aguda grave contribuyen a explicar los motivos por los que los niños afectados presentan diferencias en su presentación clínica y en el grado de afectación metabólica. Es más probable que los niños que desarrollan desnutrición edematosa, en comparación con los que no presentan edema, se hayan expuesto a sustancias nocivas que generan estrés oxidativo y/o tengan mayores déficits en antioxidantes que eliminan los radicales libres (glutatión, vitamina A, C y E y ácidos grasos esenciales) o cofactores (zinc, cobre, selenio).

Manifestaciones clínicas de la desnutrición aguda grave (tabla 57.6)

La **emaciación grave** es visible fundamentalmente en los muslos, los glúteos y la parte superior de los brazos, así como sobre las costillas y las escápulas, donde la pérdida de grasa y músculo esquelético es más importante (fig. 57.5). La emaciación está precedida por la incapacidad para ganar peso y por la pérdida del mismo. La piel pierde su turgencia y se vuelve flácida conforme se destruyen los tejidos subcutáneos para proporcionar energía. La cara puede mantener una apariencia relativamente normal, pero finalmente sufre también emaciación y deterioro. Los ojos se hunden debido a la pérdida de la grasa retroorbitaria y las glándulas lacrimales y salivares pueden atrofiarse, lo cual produce ausencia de lágrimas y sequedad de boca. El debilitamiento de los músculos abdominales y el gas procedente del sobrecrecimiento bacteriano de la parte superior del intestino puede causar distensión abdominal. Los niños con emaciación grave están con frecuencia nerviosos e irritables.

En la **desnutrición edematosa** es más probable que el edema aparezca primero en los pies y después en la parte inferior de las piernas. Puede generalizarse rápidamente y afectar también a las manos, los brazos y la cara (fig. 57.6). Por encima de las extremidades edematosas se producen con frecuencia cambios cutáneos, como placas pigmentadas con gran descamación (dermatosis en «pintura desconchada») con palidez en la piel subyacente, que se infecta fácilmente (v. figs. 57.2 y 57.6). El cabello es escaso, se desprende con facilidad y pierde su ondulación. En los niños con cabello oscuro, puede tornarse pálido o rojizo. Con frecuencia el hígado presenta mayor tamaño debido a infiltración grasa. Los niños con edema están tristes y se muestran apáticos, con frecuencia rechazan la alimentación.

Fig. 57.5 Niño con emaciación grave.

Tabla 57.6 Signos clínicos de desnutrición

LUGAR	SIGNOS
Cara	Cara de luna llena (kwashiorkor), cara simiesca (marasmo)
Ojos	Sequedad ocular, palidez conjuntival, manchas de Bitot (vitamina A), edema periorbitario
Boca	Estomatitis angular, queilitis, glositis, inflamación y hemorragia de encías (vitamina C), hipertrofia parotídea
Dientes	Moteado de esmalte, retraso de la erupción
Cabello	Mate, escaso, quebradizo, hipopigmentado, signo de la bandera (bandas alternantes de color claro y normal), pestañas largas, alopecia
Piel	Flácida y arrugada (marasmo), brillante y edematosa (kwashiorkor), seca, hiperqueratosis folicular, hiper- e hipopigmentación parcheada (dermatosis de pavimento irregular o en pintura desconchada), erosiones, mala cicatrización de heridas
Uñas	Coiloniquia, placas ungueales delgadas y finas, fisuras o crestas
Musculatura	Emaciación muscular, especialmente en glúteos y muslos; signos de Chvostek o de Trousseau (hipocalcemia)
Huesos	Deformidades, generalmente como consecuencia de déficit de calcio, vitamina D o vitamina C
Abdomen	Distendido: hepatomegalia con hígado graso; puede haber ascitis
Cardiovascular	Bradicardia, hipotensión, disminución del gasto cardiaco, vasculopatía de pequeño vaso
Neurológico	Retraso global del desarrollo, pérdida de reflejos rotuliano y aquíleo, trastornos de la memoria
Hematológico	Palidez, petequias, diátesis hemorrágica
Conducta	Letárgica, apática, irritable al ser explorado

De Grover Z, Ee LC: Protein energy malnutrition, *Pediatr Clin North Am* 56:1055–1068, 2009.

Fig. 57.6 Niño con edema generalizado.

Fisiopatología

Cuando la ingesta de un niño es insuficiente para cumplir las necesidades diarias, se producen cambios fisiológicos y metabólicos en progresión ordenada para conservar la energía y prolongar la vida. Este proceso se denomina *adaptación reductiva*. Los depósitos de grasa se movilizan para proporcionar energía. Más adelante se movilizan las proteínas del músculo, la piel y el aparato digestivo. La energía se conserva reduciendo la actividad física, el crecimiento, la reserva funcional de los órganos y las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Estos cambios tienen consecuencias importantes:

- El hígado fabrica glucosa con menor facilidad, lo cual hace que el niño tenga más tendencia a la hipoglucemia. Produce menos albúmina, transferrina y otras proteínas de transporte. Tiene menor capacidad de asumir un exceso de proteínas en la dieta y de excretar toxinas.
- La producción de calor es menor, lo cual hace que el niño sea más vulnerable a la hipotermia.
- Los riñones tienen menor capacidad de eliminar el líquido y el sodio, y el líquido se acumula fácilmente en la circulación, lo cual aumenta el riesgo de sobrecarga de líquido.
- El corazón tiene menor tamaño, es más débil y tiene un gasto reducido, por lo que la sobrecarga de líquido produce fácilmente la muerte por insuficiencia cardiaca.
- El sodio aumenta en el interior de las células debido a la mayor permeabilidad de las membranas celulares y a la reducción de la actividad de la bomba sodio/potasio, lo cual causa exceso de sodio corporal, retención de líquidos y edema.
- El potasio sale de las células y se excreta en orina, lo cual contribuye al desequilibrio electrolítico, la retención de líquidos, el edema y la anorexia.
- La pérdida de proteína muscular está acompañada de pérdida de potasio, magnesio, zinc y cobre.
- El aparato intestinal produce menos ácido gástrico y menos enzimas. Se reduce la motilidad y las bacterias pueden colonizar el estómago y el intestino delgado, lo cual lesiona la mucosa y produce la desconjugación de las sales biliares. Se alteran la digestión y la absorción.
- La replicación y la reparación celulares disminuye, lo cual aumenta el riesgo de traslocación bacteriana a través de la mucosa intestinal.
- Se altera la función inmunitaria, especialmente la inmunidad mediada por células. Las respuestas habituales a la infección pueden estar ausentes, incluso en casos de enfermedades graves, lo cual aumenta el riesgo de infecciones no diagnosticadas.
- Se reduce la masa eritrocitaria, con liberación de hierro, que requiere glucosa y aminoácidos para ser convertido en ferritina, lo cual aumenta el riesgo de hipoglucemia y de desequilibrios en los aminoácidos. Si la conversión a ferritina es incompleta, el hierro no ligado promueve el crecimiento de microorganismos y la formación de radicales libres.
- Los déficits de micronutrientes limitan la capacidad corporal de desactivar los radicales libres, lo cual causa daño celular. El edema y los cambios en el cabello y la piel son signos externos de lesión celular.

Cuando se prescribe un tratamiento es fundamental tener en cuenta estos cambios. De otra forma los órganos y sistemas se verán desbordados y se producirá la muerte rápidamente.

Principios del tratamiento

La figura 57.7 muestra los 10 pasos del tratamiento, que se dividen en 2 fases, estabilización y rehabilitación. Estos pasos se aplican a todas las formas clínicas y a todas las localizaciones geográficas, incluidas Norteamérica y Europa. El objetivo de la fase de **estabilización** es reparar la función celular, corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, restablecer la homeostasis y evitar la muerte debida a la tríada que incluye hipoglucemia, hipotermia e infección. El objetivo de la fase de **rehabilitación** es restaurar los tejidos emaciados (es decir, la recuperación del crecimiento). Es fundamental que el tratamiento se realice en progresión ordenada y que los mecanismos metabólicos sean reparados antes de que se produzca ningún intento de promover la ganancia de peso. Forzar la recuperación demasiado rápido tiene el riesgo de inducir un «síndrome de realimentación», potencialmente mortal (v. cap. 58).

Los cuidadores llevan a los niños a los centros sanitarios debido a una enfermedad, raramente debido a su desnutrición. Un error frecuente entre los sanitarios es centrarse en la enfermedad y tratarla como si fuera un niño bien nutrido. Este abordaje ignora los trastornos metabólicos de los niños desnutridos y puede ser mortal. Estos niños deberían ser considerados niños con desnutrición grave que tienen una complicación y el tratamiento debería seguir los 10 pasos. Otros dos errores potencialmente mortales son tratar el edema con diuréticos y dar una dieta hiperproteica en la fase inicial del tratamiento.

Tratamiento de emergencia

La tabla 57.7 resume las recomendaciones terapéuticas para los niños desnutridos con shock y otras situaciones de emergencia. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento del shock en estos niños es diferente (menos rápido, volúmenes más pequeños, líquidos diferentes) del tratamiento del shock en los niños bien nutridos, ya que con frecuencia coexisten el shock debido a la deshidratación y el shock debido a la sepsis y son difíciles de diferenciar por sus características clínicas. Por tanto, habría que guiarse por la respuesta al tratamiento: los niños con deshidratación responden al líquido intravenoso (i.v.), mientras que aquellos con shock séptico no. Dado que los niños con desnutrición grave pueden sufrir rápidamente una sobrecarga de líquido, deben ser controlados de forma estrecha.

Estabilización

La tabla 57.8 resume las recomendaciones terapéuticas para los pasos 1-7 de estabilización (fig. 57.7). La administración de antibióticos de amplio espectro (tabla 57.9) y la alimentación con pequeñas cantidades frecuentes de la dieta F75 (una leche baja en lactosa especialmente formulada con 75 kcal y 0,9 g de proteínas por 100 ml en la que se añade potasio, magnesio y micronutrientes), restablecen el control metabólico, tratan el edema y restauran el apetito. Debería evitarse la vía parenteral; los niños que no tienen apetito deberían ser alimentados mediante una sonda nasogástrica, ya que los nutrientes a su paso por la luz intestinal contribuyen a su reparación. La tabla 57.10 proporciona recetas para preparar los alimentos especiales y su composición en nutrientes. De las dos recetas para la dieta F75, una no requiere cocinar, y la otra está basada en cereales y tiene una menor osmolalidad, lo cual puede ser beneficioso para los niños con diarrea persistente. También se dispone de F75 en formato comercial: las maltodextrinas sustituyen a parte del azúcar, y ya lleva añadidos potasio, magnesio, minerales y vitaminas.

El estado de deshidratación se diagnostica erróneamente muchas veces en los niños con desnutrición grave, ya que los signos habituales (p. ej., el signo del pellizco, los ojos hundidos) pueden estar presentes incluso sin deshidratación. Por tanto, la rehidratación debe ser controlada de forma estrecha para detectar los signos de sobrecarga. Los niveles de electrolitos plasmáticos pueden inducir a confusión debido a la entrada del sodio de la sangre a las células y a la salida de potasio de las mismas. Mantener constante

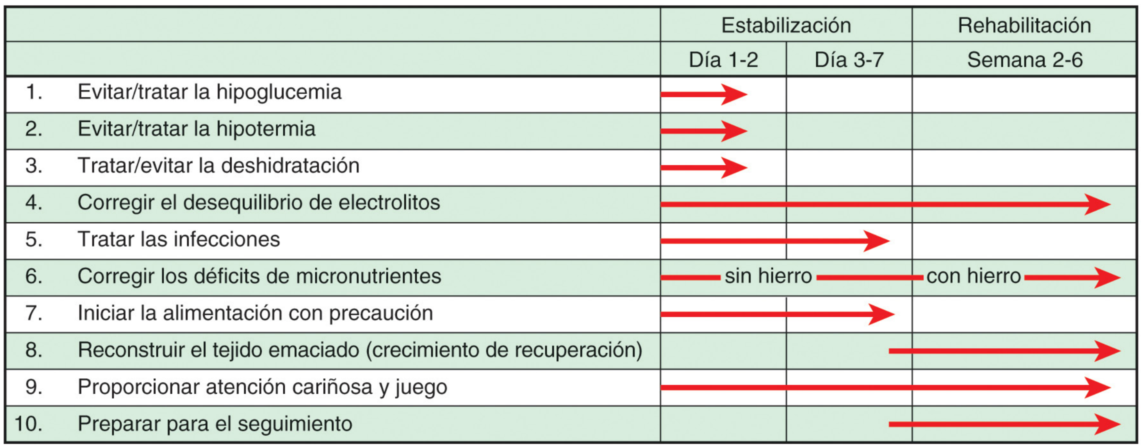

Fig. 57.7 Los 10 pasos del tratamiento de la desnutrición aguda grave y sus intervalos aproximados de tiempo.

Tabla 57.7 Tratamiento de emergencia en desnutrición grave

PROBLEMA	ACCIÓN INMEDIATA
Shock • Letárgico o inconsciente y • Frialdad en las manos *Más uno:* • Relleno capilar lento (>3 segundos) o • Pulso rápido y débil	1. Administrar oxígeno 2. Administrar glucosa estéril rápidamente al 10% (5 ml/kg) i.v. 3. Administrar sueroterapia i.v. a 15 ml/kg durante 1 h: • Ringer lactato con glucosa al 5% *o* • suero salino hipotónico* al medio con glucosa al 5% *o* • solución Darrow al medio con glucosa al 5% • si no se dispone de ninguno de los previos, Ringer lactato 4. Medir y registrar el pulso y la frecuencia respiratoria al inicio y cada 10 min Si existen signos de mejoría (disminución de las frecuencias cardiaca y respiratoria), repetir 15 ml/kg i.v. durante 1 h más. Después cambiar a rehidratación oral o nasogástrica con ReSoMal, 5-10 ml/kg a horas alternas (v. tabla 57.8, paso 3) Si no existen signos de mejoría, asumir shock séptico y: 1. Administrar sueroterapia de mantenimiento i.v. (4 ml/kg/h) mientras se espera la sangre 2. Solicitar 10 ml/kg de sangre total y transfundir lentamente a lo largo de 3 h. Si aparecen signos de insuficiencia cardiaca, administrar 5-7 ml/kg de concentrado de hematíes en lugar de sangre total 3. Administrar furosemida 1 ml/kg i.v. al inicio de la transfusión
Hipoglucemia Glucosa en sangre <54 mg/dl	V. tabla 57.8, paso 1 para su tratamiento
Deshidratación grave	*No* administrar líquido i.v. excepto si se encuentra en shock V. tabla 57.8, paso 3 para su tratamiento
Anemia muy grave Hb <4 g/dl	Si anemia muy grave (o Hb 4-6 g/dl y dificultad respiratoria): 1. Administrar sangre total 10 ml/kg lentamente a lo largo de 3 h. Si aparecen signos de insuficiencia cardiaca, administrar 5-7 ml/kg de concentrado de hematíes en lugar de sangre total 2. Administrar furosemida 1 ml/kg i.v. al inicio de la transfusión
Cuidado ocular urgente Úlcera corneal	Si úlcera corneal: 1. Administrar inmediatamente vitamina A (<6 meses de edad, 50.000 UI; 6-12 meses 100.000 UI; >12 meses 200.000 UI) 2. Aplicar 1 gota de atropina (1%) en el ojo afectado para relajarlo y evitar la expulsión de la lente

*Algunos recomiendan suero salino con 5% de glucosa.
Hb, hemoglobina; i.v., intravenoso.

Tabla 57.8 Recomendaciones terapéuticas para la estabilización de niños con malnutrición.

PASO	PREVENCIÓN	TRATAMIENTO
1. Evitar/tratar la hipoglucemia si glucosa plasmática <54 mg/dl	Evitar intervalos largos sin alimento y minimizar la necesidad de glucosa: 1. Alimentar inmediatamente 2. Alimentar cada 3 h día y noche (2 h si enfermo) 3. Alimentar con puntualidad 4. Mantener el calor 5. Tratar las infecciones (compiten por la glucosa) *Nota:* Con frecuencia coexisten hipoglucemia e hipotermia, y son signos de infección grave	Si está consciente: 1. Administrar glucosa al 10% (50 ml) o toma de alimento (v. paso 7) o 1 cucharadita de azúcar bajo la lengua (lo que sea más rápido) 2. Alimentar cada 2 h al menos durante el primer día. Inicialmente administrar ¼ de la toma cada 30 min 3. Mantener el calor 4. Iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro Si inconsciente: 1. Administrar inmediatamente glucosa estéril al 10% (5 ml/kg) por vía i.v. 2. Alimentar cada 2 h al menos durante el primer día. Inicialmente administrar ¼ de la toma cada 30 min. Utilizar sonda nasogástrica (NG) si no es capaz de beber 3. Mantener el calor 4. Iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro
2. Evitar/tratar la hipotermia si <35 °C axilar; <35,5 °C rectal	Mantener caliente y seco y alimentar con frecuencia: 1. Evitar el enfriamiento 2. Vestir con ropa cálida, incluida la cabeza y cubrir con una manta 3. Mantener caliente la habitación; evitar las corrientes de aire 4. Cambiar la ropa de vestir y de cama que esté mojada 5. No bañar si el estado es grave 6. Alimentar con frecuencia día y noche 7. Tratar las infecciones	Recalentamiento activo: 1. Alimentar 2. Contacto piel con piel con el cuidador («técnica del canguro») o vestir con ropa caliente, cubrir la cabeza, envolver en una manta caliente y proporcionar calor indirecto (p. ej., calefactor; colchón de calor; lámpara incandescente) 3. Controlar la temperatura cada hora (o cada 30 min si se utiliza un calefactor) 4. Detener el recalentamiento cuando la temperatura rectal sea 36,5 °C

(Continúa)

Tabla 57.8 Recomendaciones terapéuticas para la estabilización de niños con malnutrición. *(cont.)*

PASO	PREVENCIÓN	TRATAMIENTO
3. Evitar/tratar la deshidratación	Reponer las pérdidas por deposiciones: 1. Administrar ReSoMal tras cada deposición acuosa. ReSoMal (86 mg/dl Na) es una solución de rehidratación baja en sodio para casos de desnutrición	*No* administrar sueroterapia i.v. a menos que el niño se encuentre en shock 1. Administrar ReSoMal 5 ml/kg cada 30 min durante las primeras 2 h por vía oral o por sonda NG 2. Después administrar 5-10 ml/kg a horas alternas durante hasta 10 h. La cantidad depende de la pérdida por la deposición y de la sed. Alimentar en las horas restantes 3. Controlar cada hora e interrumpir si se desarrollan signos de sobrecarga (aumento de la frecuencia cardiaca en 25 latidos/min y de la frecuencia respiratoria en 5 respiraciones/min; aumento del edema; ingurgitación yugular) 4. Interrumpir cuando esté rehidratado (≥3 signos de hidratación: menos sediento, realiza micción, signo del pellizco en disminución, ojos menos hundidos, boca húmeda, lágrimas, menos letárgico, mejoría del pulso y de la frecuencia respiratoria).
4. Corregir desequilibrios electrolíticos-déficit de potasio y magnesio, exceso de sodio		1. Administrar suplementos de potasio (4 mEq/kg/día) y magnesio (1,2 mEq/kg/día) durante al menos 2 semanas (v. tabla 57.12) *Nota:* El potasio y el magnesio ya están añadidos a los envases de las dietas F75 y F100
5. Evitar/tratar las infecciones	Minimizar el riesgo de infección cruzada: 1. Evitar la masificación 2. Lavado de manos 3. Administrar vacuna frente a sarampión a los niños no vacunados >6 meses	Las infecciones con frecuencia son silentes. Desde el primer día, administrar antibióticos de amplio espectro a todos los niños: 1. Para elegir el antibiótico y la pauta véase tabla 57.9 2. Garantizar la administración de todas las dosis y que se haga con puntualidad 3. Cubrir las lesiones de la piel para que no se infecten *Nota:* Evitar esteroides, ya que deprimen la función del sistema inmunitario
6. Corregir los déficits de micronutrientes	*Nota:* ácido fólico, multivitamínicos, zinc, cobre y otros oligoelementos ya están añadidos a los envases de las dietas F75 y F100	*No* administrar hierro en la fase de estabilización: 1. Administrar vitamina A el día 1 (<6 meses 50.000 unidades; 6-12 meses 100.000 unidades; >12 meses 200.000 unidades) si el niño tiene algún signo ocular de déficit de vitamina A o ha tenido sarampión recientemente. Repetir esta dosis los días 2 y 14 2. Administrar ácido fólico 1 mg (5 mg el día 1) 3. Administrar zinc (2 mg/kg/día) y cobre (0,3 mg/kg/día). Estos se encuentran en la solución de electrolitos/minerales y en la mezcla de vitaminas y minerales (CMV) y pueden añadirse a la alimentación y a la solución ReSoMal 4. Administrar jarabe multivitaminas o CMV
7. Iniciar la alimentación con precaución		1. Administrar 8-12 tomas pequeñas de dieta F75 para proporcionar 130 ml/kg/día, 100 kcal/kg/día y 1-1,5 g proteínas/kg/día 2. Si edema importante, reducir el volumen a 100 ml/kg/día 3. Mantener un registro de las ingestas de 24 h. Medir las tomas cuidadosamente. Registrar las sobras 4. Si el niño tiene poco apetito, persuadirle y animarle para que termine la toma. Si no la termina, volver a ofrecerla más tarde. Utilizar sonda NG si come el 80% o menos de la cantidad ofrecida 5. Si recibe lactancia materna, animar a mantenerla pero administrar también la dieta F75 6. Cambiar a dieta F100 cuando vuelva a tener apetito (generalmente en una semana) y haya desaparecido o disminuido el edema 7. Pesar diariamente y registrar el peso

Tabla 57.9 Antibióticos recomendados para niños con malnutrición*

Si no hay complicaciones	Amoxicilina 25 mg/kg v.o. dos veces al día durante 5 días
Si hay complicaciones (shock, hipoglucemia, hipotermia, lesiones cutáneas, infecciones respiratorias o urinarias o estupor/apatía)	Gentamicina 7,5 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día durante 7 días *y* Ampicilina 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 6 h durante 2 días, después amoxicilina 25-40 mg/kg v.o. cada 8 h durante 5 días

*Los patrones de resistencia local pueden requerir el ajuste de estas pautas: asegurar que existe cobertura para gramnegativos.
Si se identifican infecciones específicas, añadir los antibióticos adecuados.
En caso de diarrea persistente/sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, añadir metronidazol (7,5 mg/kg por vía oral) cada 8 h durante 7 días.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

la ingesta de electrolitos y nutrientes (v. tabla 57.8) permite que los sistemas se estabilicen más rápidamente que el ajuste de la ingesta en función de los resultados del laboratorio.

La tabla 57.11 da indicaciones para preparar la solución especial de rehidratación utilizada en la desnutrición grave (ReSoMal). La **mezcla terapéutica combinada de minerales y vitaminas (CMV)** contiene electrolitos, minerales y vitaminas y se añade a la solución ReSoMal y a la alimentación. Si no se dispone de ella, pueden añadirse potasio, magnesio, zinc y cobre en forma de solución estándar con electrolitos/minerales (la tabla 57.12 proporciona indicaciones) y puede darse un suplemento multivitamínico por separado.

Rehabilitación

Las señales de la entrada en la fase de rehabilitación son la reducción del edema o un edema mínimo y la recuperación del apetito.

Se recomienda una transición controlada a lo largo de 3 días para evitar el «síndrome de realimentación (v. cap. 58)». Tras la transición, deberían administrarse cantidades ilimitadas de una leche artificial de alto contenido energético y proteico como la dieta F100 (100 kcal y 3 g de proteínas por 100 ml) o un **alimento terapéutico listo para comer (ATLC)** o comidas familiares modificadas para tener un contenido comparable de energía y proteínas.

Para realizar la transición, durante 2 días sustituir la dieta F75 por un volumen igual de la dieta F100 y después aumentar cada toma sucesiva

Tabla 57.10 Preparación de las dietas con leche artificial F75 y F100

	F75[b] (INICIO)	F75[c] (INICIO) (CON CEREALES)	F100[d] (RECUPERACIÓN)
Leche desnatada en polvo (g)	25	25	80
Azúcar (g)	100	70	50
Harina de cereal (g)	—	35	—
Aceite vegetal (g)	30	30	60
Solución de electrolitos/minerales (ml)[a]	20	20	20
Agua: cantidad suficiente para (ml)	1.000	1.000	1.000
Contenido/100 ml			
Energía (kcal)	75	75	100
Proteína (g)	0,9	1,1	2,9
Lactosa (g)	1,3	1,3	4,2
Potasio (mEq)	4,0	4,2	6,3
Sodio (mEq)	0,6	0,6	1,9
Magnesio (mEq)	0,86	0,92	1,46
Zinc (mg)	2,0	2,0	2,3
Cobre (mg)	0,25	0,25	0,25
% Energía a partir de proteínas	5	6	12
% Energía a partir de grasa	32	32	53
Osmolalidad (mOsm/l)	413	334	419

Batir a velocidad alta para evitar que el aceite se separe.
[a]Véase tabla 57.12 para la preparación, o utilizar mezcla combinada de minerales y vitaminas comercializada (CMV).
[b]Puede hacerse una dieta F75 comparable a partir de 35 g de leche entera en polvo, 100 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml; o a partir de 300 ml de leche de vaca entera, 100 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml.
[c]Esta fórmula de baja osmolalidad puede ser útil para los niños con disentería o diarrea persistente. Cocinar durante 4 minutos.
[d]Una dieta F100 comparable puede elaborarse a partir de 110 g de leche entera en polvo, 50 g de azúcar, 30 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml; o con 880 ml de leche de vaca entera, 75 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de solución de electrolitos/minerales y agua en cantidad suficiente para 1.000 ml.

Tabla 57.11 Preparación de la solución de rehidratación en la desnutrición (ReSoMal)

INGREDIENTE	Cantidad
Agua	2 l
SRO OMS	Un sobre de 1 l*
Sacarosa	50 g
Solución de electrolitos/minerales†	40 ml

ReSoMal contiene 37,5 mEq de sodio y 40 mEq de potasio/l.
*El sobre contiene 2,6 g de cloruro sódico, 2,9 g de citrato sódico dihidratado, 1,5 g de cloruro sódico y 13,5 g de glucosa.
†Véase la tabla 57.12 para la preparación, o utilizar la mezcla terapéutica combinada de minerales y vitaminas ya comercializada (CMV).
SRO OMS, solución de rehidratación oral de la Organización Mundial de la Salud.

Tabla 57.12 Preparación de la solución concentrada de electrolitos/minerales*

INGREDIENTE	G	mol/20 ml
Cloruro potásico: KCl	224,0	24 mmol
Citrato tripotásico	81,0	2 mmol
Cloruro magnésico: $mgCl_2•6H_2O$	76,0	3 mmol
Acetato de zinc: acetato $Zn•2H_2O$	8,2	300 μmol
Sulfato de cobre (cúprico): $CuSO_4•5H_2O$	1,4	45 μmol
Agua: cantidad suficiente para	2.500 ml	

Añadir 20 ml cuando se prepare 1 l de alimento o de ReSoMal.
*Hacerla nueva mensualmente. Utilizar agua hervida templada.

en 10 ml hasta que el niño deje restos sin comer (generalmente alrededor de 200 ml/kg/día). Tras esta transición, administrar 150-200 kcal/kg/día y 4-6 g proteínas/kg/día y continuar administrando potasio, magnesio y micronutrientes. Añadir hierro (3 mg/kg/día). Si está con lactancia materna, animar a que continúe. Los niños con desnutrición grave tienen retrasos del desarrollo, por lo que son fundamentales la atención cariñosa, el juego estructurado y la estimulación sensorial durante y después del tratamiento para ayudar a la recuperación de la función cerebral.

Tratamiento comunitario

Muchos niños con desnutrición aguda grave pueden ser identificados en sus comunidades antes de que surjan complicaciones médicas. Si estos niños tienen buen apetito y buen estado clínico, pueden ser rehabilitados en el domicilio mediante tratamientos comunitarios, que tienen el beneficio añadido de reducir su exposición a las infecciones nosocomiales y proporcionar una continuidad de cuidados tras su recuperación. También reduce el tiempo que los cuidadores pasan fuera de casa y su coste de oportunidad y puede ser rentable para los servicios de salud.

La figura 57.8 muestra los criterios para el tratamiento hospitalario frente al ambulatorio. Para maximizar la cobertura y el cumplimiento, los tratamientos comunitarios tienen 4 elementos principales: movilización y sensibilización de las comunidades, detección activa de los casos, atención terapéutica y seguimiento tras el alta.

Los tratamientos ambulatorios incluyen los pasos 8-10 (fig. 57.7), más un antibiótico de amplio espectro (paso 5). Generalmente se proporcionan ATLC, especialmente en los momentos de escasez de alimentos. Los ATLC están diseñados sobre todo para rehabilitar a niños con desnutrición aguda grave en su domicilio. Tienen un alto contenido energético y proteico y tienen electrolitos y micronutrientes añadidos. El ATLC más utilizado es una pasta

espesa que contiene leche en polvo, cacahuetes, aceite vegetal y azúcar. Los microorganismos no crecen en él debido a su bajo contenido en líquido. Los niños hospitalizados que han completado los pasos 1-7 y la transición pueden ser transferidos al tratamiento comunitario para completar su rehabilitación, por lo que reducen su estancia hospitalaria a aproximadamente 7-10 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

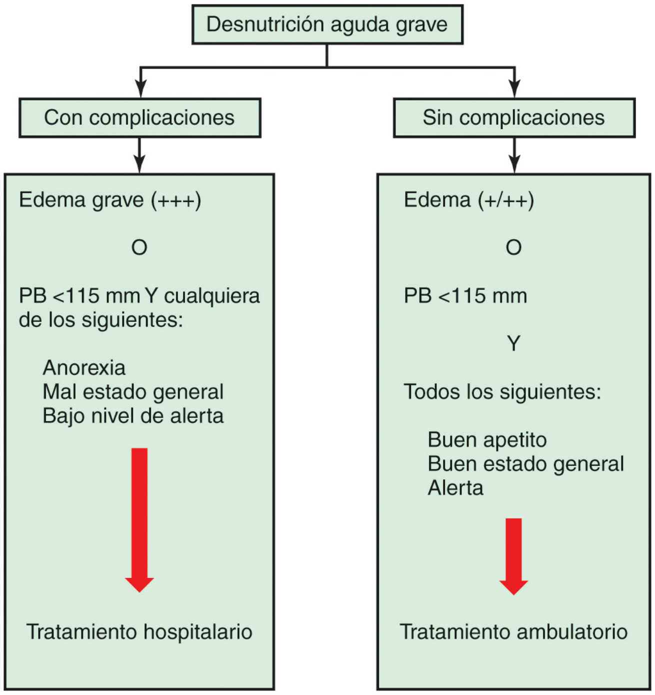

Fig. 57.8 Diagrama de flujo del tratamiento hospitalario *(izquierda)* y ambulatorio *(derecha)* en el niño con desnutrición aguda grave. PB, perímetro del brazo.

Capítulo 58
Síndrome de realimentación

Robert M. Kliegman

El **síndrome de realimentación** puede producirse si una alimentación de alto aporte energético se inicia demasiado pronto o de forma demasiado vigorosa, y puede llevar a una muerte súbita con signos de insuficiencia cardiaca. Los primeros relatos del síndrome se dieron entre los supervivientes hambrientos de los asedios y campos de concentración en tiempos de guerra y entre los prisioneros de guerra cuando se les dio acceso repentino a alimentos ilimitados. El síndrome de realimentación ocurre en individuos desnutridos como resultado de una alimentación oral, enteral o parenteral (mayor riesgo) inoportuna y demasiado entusiasta, y el riesgo no es ampliamente reconocido. El síndrome de realimentación también se ha observado en pacientes desnutridos con anorexia nerviosa con un índice de masa corporal (IMC) <70% de los valores medios. El inicio aparece generalmente de 24 a 48 horas después del comienzo de la alimentación de alta energía y se caracteriza por dificultad respiratoria, taquicardia, aumento de la presión venosa, hepatomegalia de aparición rápida y diarrea acuosa. En la tabla 58.1 se indican otras características.

Un aumento en el aporte de energía (normalmente de carbohidratos) está acompañado de un aumento en la actividad de la bomba de sodio, y un aporte demasiado repentino conlleva el riesgo de provocar una rápida liberación del sodio acumulado en las células, causando la expansión del volumen extracelular y plasmático. La disminución repentina en las concentraciones en suero de potasio, magnesio y fosfato es una característica importante del síndrome de realimentación.

La clave para prevenir el síndrome es minimizar el riesgo de que ocurra. Este puede evitarse si se siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la malnutrición (v. cap. 57). La **fase inicial de estabilización** es de particular relevancia para minimizar el riesgo, e incluye el aporte de cantidades de energía y proteína suficientes para el mantenimiento y la corrección se los desequilibrios electrolíticos y deficiencias de micronutrientes, seguido de una transición controlada hacia una alimentación de alta energía. Las dietas basadas en leche

Tabla 58.1 Signos y síntomas clínicos del síndrome de realimentación

HIPOFOSFATEMIA	HIPOPOTASEMIA	HIPOMAGNESEMIA	DEFICIENCIA DE VITAMINAS/ TIAMINA	RETENCIÓN DE SODIO	HIPERGLUCEMIA
Cardiacos Hipotensión Disminución del gasto cardiaco *Respiratorios* Alteración de la contracción del diafragma Disnea Insuficiencia respiratoria *Neurológicos* Parestesias Debilidad Confusión Desorientación Letargia Parálisis arrefléxica Convulsiones Coma *Hematológicos* Disfunción leucocitaria Hemólisis Trombocitopenia *Otros* Muerte	*Cardiacos* Arritmias *Respiratorios* Insuficiencia *Neurológicos* Debilidad Parálisis *Gastrointestinales* Náuseas Vómitos Estreñimiento *Musculares* Rabdomiólisis Necrosis muscular *Otros* Muerte	*Cardiacos* Arritmias *Neurológicos* Debilidad Temblor Tetania Convulsiones Alteración del estado mental Coma *Gastrointestinales* Náuseas Vómitos Diarrea *Otros* Hipopotasemia e hipocalcemia resistentes Muerte	Encefalopatía Acidosis láctica Muerte	Sobrecarga de líquidos Edema pulmonar Compromiso cardiaco	*Cardiacos* Hipotensión *Respiratorios* Hipercapnia Insuficiencia *Otros* Cetoacidosis Coma Deshidratación Alteración de la función inmunitaria

Datos de Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS: Review of RFS, *Nutr Clin Pract* 20:625–633, 2005. De Fuentebella J, Kerner JA: Refeeding syndrome, *Pediatr Clin North Am* 56:1201–1210, 2009.

son aconsejables, ya que la leche es una buena fuente de fosfato. La ausencia de edema o un edema mínimo y la recuperación del apetito son signos de preparación para la fase de transición. La vigilancia de aumentos repentinos en el pulso y la respiración durante la transición a una alimentación de alta energía es aconsejable para detectar estos signos de alerta tempranos. En caso de que se produzca un síndrome de realimentación, es útil el tratamiento inmediato con una dosis única parenteral de digoxina y furosemida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 59

Malnutrición

Lucinda Lo y Allison Ballantine

Retraso en el desarrollo (RD) ha sido el término clásicamente utilizado para describir a los niños que crecen de forma diferente a lo esperado. Los estudios han propuesto el uso del término **malnutrición** para describir esta cohorte de niños con una clasificación definida específica basada en sus medidas antropométricas. En este capítulo, la malnutrición se refiere a la **desnutrición,** y se define como un desequilibrio entre las necesidades de nutrientes y la ingesta o el suministro que da lugar a déficits de energía, proteína o micronutrientes, que puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo. La malnutrición puede estar relacionada con una enfermedad o no estarlo. La malnutrición relacionada con una enfermedad puede provocarse por una o más enfermedades, infecciones o anomalías congénitas, así como por lesiones o cirugías. Causas no relacionadas con enfermedades incluyen ambientales, psicosociales o factores de comportamiento. A menudo, una puede ser la causa primaria y estar exacerbada por otra causa. Los pacientes con malnutrición pueden presentar desaceleración del crecimiento, crecimiento irregular o incluso pérdida de peso, medido por parámetros antropométricos, incluyendo el peso, la altura/longitud, pliegues cutáneos y circunferencia media del brazo (v. cap. 57)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El peso inadecuado para la edad, la incapacidad para ganar un peso adecuado durante un periodo de tiempo (velocidad de aumento de peso), la velocidad de altura, el peso para la altura, el índice de masa corporal y los resultados del desarrollo contribuyen a definir la malnutrición (v. cap. 57). El crecimiento y los parámetros antropométricos deben medirse de forma seriada y trazarse en gráficas de crecimiento apropiadas para el sexo del niño, la edad (corregida si es prematuro) y, si se conocen, trastornos genéticos, como la trisomía 21. La American Academy of Pediatrics (AAP) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. recomiendan las gráficas de 2006 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para niños mayores de 2 años cuya longitud es medida en decúbito supino. Las gráficas de crecimiento de los CDC del 2000 se recomiendan para niños y adolescentes (2-20 años) cuya altura se mide de pie. La gravedad de la malnutrición (leve, moderada y grave) debe ser determinada con la puntuación *z* (desviación estándar [DE] de la media) para cada uno de estos valores antropométricos (tabla 59.1).

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Los mecanismos más comunes de crecimiento insuficiente relacionado con enfermedades son: 1) ingesta insuficiente de calorías, o inanición (p. ej., fallo cardiaco, restricción de líquidos), 2) pérdidas nutricionales aumentadas (p. ej., enteropatía con pérdida de proteínas, diarrea crónica), 3) demandas metabólicas aumentadas, observadas en lesiones extensas por quemaduras y 4) absorción o utilización de nutrientes alterada (p. ej., fibrosis quística, síndrome del intestino corto). Puede existir más de un mecanismo simultáneamente (fig. 59.1). *La malnutrición aguda* se define como la que tiene una duración de <3 meses (v. cap. 57).

Una anamnesis completa sebe incluir una historia detallada nutricional, familiar y prenatal; la cantidad, la calidad y la frecuencia de las comidas; y más información sobre el inicio de falta de crecimiento (tabla 59.2). Es necesaria una exploración física exhaustiva para determinar las etiologías subyacentes (tabla 59.3). La pubertad se retrasa o estanca con frecuencia en la malnutrición, por lo que la escala de Tanner debe ser cuidadosamente anotada durante la evaluación inicial de preadolescentes y adolescentes. La clasificación por etapas de Tanner no puede utilizarse como marcador del estado nutricional, pero está influenciada por la malnutrición. La pubertad generalmente reanudará su progresión cuando el estado de malnutrición mejore. La evaluación de laboratorio de los niños con desnutrición debe ser juiciosa y basarse en los hallazgos de la anamnesis y el examen físico. La obtención de los resultados de las pruebas de cribado del recién nacido, un hemograma completo y un análisis de orina representan una prueba inicial razonable.

Medidas adicionales que son útiles para el seguimiento del proceso del niño con malnutrición aguda son la circunferencia en punto medio del brazo (CMB) y la fuerza de agarre de la mano. La CMB es una medida antropométrica particularmente útil cuando el peso puede estar alterado por el uso de corticoesteroides o desequilibrios de fluidos (p. ej., ascitis, edema).

Para niños de 6 años y más, **la fuerza de agarre de la mano** puede ser una medida más precisa de la respuesta a la intervención nutricional que la CMB, dado que la función muscular reacciona antes a los cambios en el estado

Tabla 59.1 Indicadores globales de malnutrición

INDICADORES*	MALNUTRICIÓN GRAVE	MALNUTRICIÓN MODERADA	MALNUTRICIÓN LEVE
Puntuación *z* del peso para la longitud	Puntuación *z* ≥ − 3 o peor	Puntuación *z* de −2,0 a 2,99	Puntuación *z* de −1,0 a −1,99†
Puntuación *z* del IMC para la edad	Puntuación *z* ≥ − 3 o peor	Puntuación *z* de −2,0 a 2,99	Puntuación *z* de −1,0 a −1,99†
Puntuación *z* del peso para la longitud/altura	Puntuación *z* ≥ − 3 o peor	Sin datos disponibles	Sin datos disponibles
Circunferencia del punto medio del brazo (<5 años)	Puntuación *z* ≥ − 3 o peor	Puntuación *z* de −2,0 a 2,99	Puntuación *z* de −1,0 a −1,99
Velocidad de ganancia de peso (≤2 años)	≤25% de los valores normales	26-50% de los valores normales	51-75% de los valores normales
Pérdida de peso (2-20 años)	>10% del PH	>7,5% PH	>5% PH
Desaceleración en peso para la longitud/altura o IMC para la edad	Desaceleración en 3 líneas de puntuación *z*	Desaceleración en 2 líneas de puntuación *z*	Desaceleración en 1 línea de puntuación *z*
Ingesta nutricional adecuada	≤25% de la energía – proteína necesitada	26-50% de la energía – proteína necesitada	51-75% de la energía – proteína necesitada

*Está recomendado que, cuando un niño alcanza más de un nivel de malnutrición aguda, el proveedor debe documentar la gravedad de la malnutrición en el mayor nivel de agudeza para asegurar que se proporciona un tratamiento apropiado y una intervención, monitorización y evaluación apropiadas.
†Requiere criterios diagnósticos positivos adicionales para realizar un diagnóstico de malnutrición.
Utilice el juicio clínico cuando aplique estos criterios diagnósticos.
IMC, índice de masa corporal; PH, peso habitual.
Adaptada de Becker PJ, Carney LN, Corkins MR, et al: Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 114(12):1988-2000, 2014.

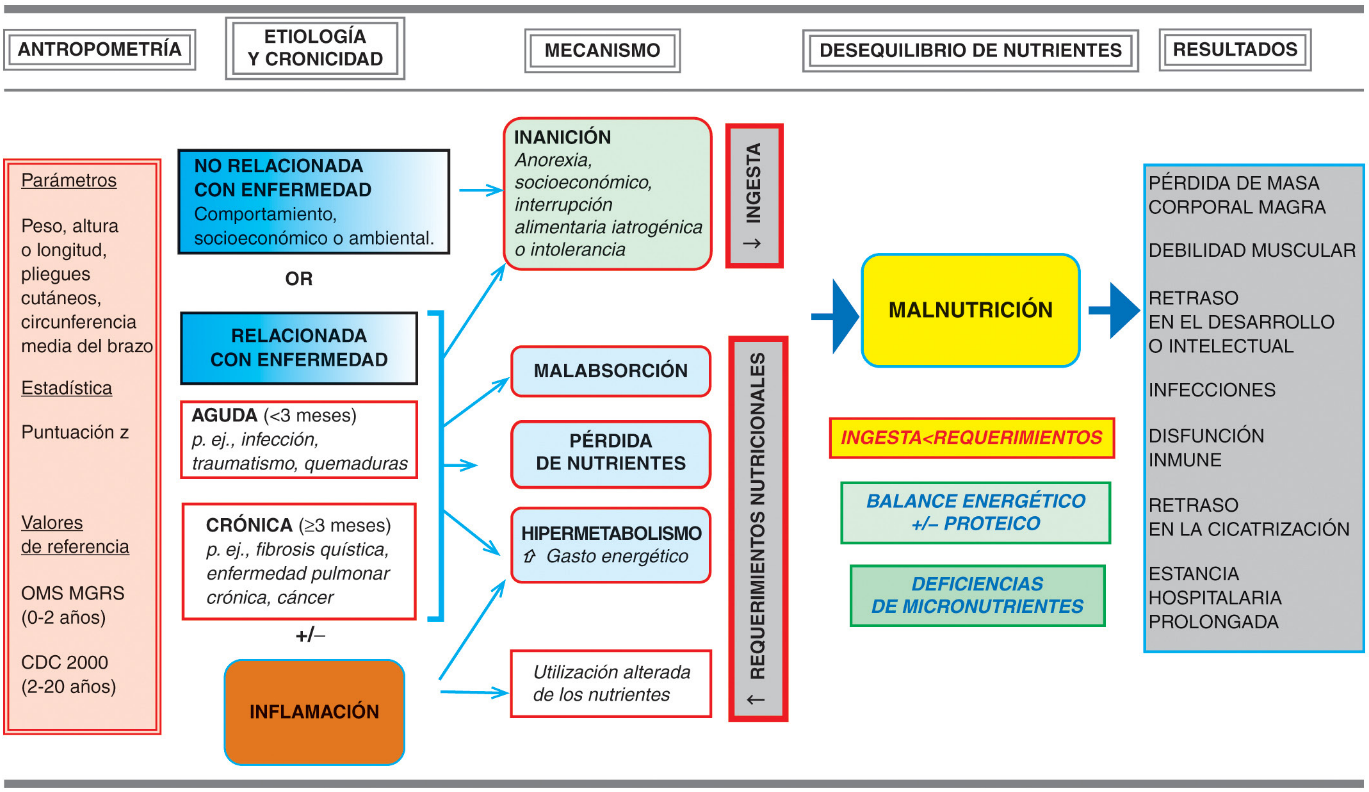

Fig. 59.1 Definición de malnutrición en niños hospitalizados (ASPEN). CDC, Centers for Disease Control and Prevention; MGRS, Multicenter Growth Reference Study; OMS, Organización Mundial de la Salud. *(De Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al: Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions.* JPEN J Parenter Enteral Nutr *37(4):460–481, 2013.)*

Tabla 59.2 Abordaje de la malnutrición basado en signos y síntomas

ANAMNESIS/EXPLORACIÓN FÍSICA	CONSIDERACIÓN DIAGNÓSTICA
Escupir, vomitar, negarse a comer	Reflujo gastroesofágico, amigdalitis crónica, alergias alimentarias, esofagitis eosinofílica
Diarrea, heces grasas	Malabsorción, parásitos intestinales, intolerancia a las proteínas de la leche, insuficiencia pancreática, enfermedad celíaca, inmunodeficiencia, enfermedad inflamatoria intestinal
Ronquidos, respiración bucal, amígdalas hipertrofiadas	Hipertrofia de adenoides, apnea obstructiva del sueño
Sibilancias recurrentes, infecciones pulmonares	Asma, aspiración, alergia alimentaria, fibrosis quística, inmunodeficiencia
Infecciones recurrentes	VIH o enfermedades congénitas de inmunodeficiencia primaria, defectos anatómicos
Viajes desde/hacia países en vías de desarrollo	Infecciones parasitarias o bacterianas del tracto gastrointestinal

nutricional que la masa muscular. El *dinamómetro* es un instrumento simple, no invasivo y de bajo coste para medir el estado funcional basal y seguir el progreso a lo largo del curso terapéutico. La fuerza de agarre puede ayudar a identificar la presencia de malnutrición, pero la actual falta de valores de referencia para la desnutrición leve, moderada y grave en grandes poblaciones limita la capacidad de usar la fuerza de agarre para cuantificar el grado de desnutrición.

TRATAMIENTO

Mientras se está estudiando una malnutrición leve de etiología relacionada con una enfermedad, debe darse suplementación calórica de forma simultánea. El examen médico y el inicio de la alimentación oral suplementaria deben realizarse en el centro de salud con un seguimiento estrecho. Considérese la posibilidad de incluir un logopeda para la evaluación de la succión y la deglución si el historial sugiere dificultad para la alimentación oral. Si un niño no ha respondido tras 2-3 meses de manejo ambulatorio, debe plantearse la hospitalización para iniciar una posible alimentación por sonda nasogástrica, realizar otras pruebas diagnósticas, valorar e implementar una nutrición adecuada y evaluar la interacción de los padres y el niño en la alimentación. Otras indicaciones adicionales para la hospitalización incluyen malnutrición moderada o grave, ya que la posibilidad del síndrome de realimentación requiere una estrecha vigilancia (v. cap. 58). El tipo de suplemento calórico se basa en la gravedad de la malnutrición y la situación médica subyacente. La respuesta a la alimentación depende del diagnóstico específico, el tratamiento médico y la gravedad de la malnutrición.

Las mismas medidas antropométricas utilizadas para diagnosticar la malnutrición deben utilizarse para medir el progreso y la recuperación del estado de malnutrición. Los suplementos multivitamínicos deben administrarse a todos los niños con malnutrición para cumplir con la cantidad recomendada en la dieta, ya que estos niños suelen tener deficiencias de hierro, zinc y vitamina D, así como una mayor demanda de micronutrientes con un crecimiento en recuperación.

La terapia para los factores psicosociales debe ser específica para el problema subyacente, como la depresión materna o la falta de fondos para alimentos. Además, la educación de los padres debe centrarse en lo que es el desarrollo normal de los lactantes y en corregir cualquier idea errónea de los padres sobre la alimentación y el temperamento, así como en aprender las señales infantiles para el hambre, la saciedad y el sueño. Algunos niños que desarrollan conductas de aversión a la alimentación requerirán tratamiento por parte de un equipo especializado en alimentación. Si el abuso o

Tabla 59.3 Hallazgos del retraso en el desarrollo en la infancia

CAUSA	PORCENTAJE APROXIMADO DE TODOS LOS CASOS	ANTECEDENTES	HALLAZGOS ESPECÍFICOS DE SISTEMA	PRUEBAS DE LABORATORIO ESPECÍFICAS DE SISTEMA
Psicosocial	Hasta 50% o más	Antecedentes de alimentación vagos e inconsistentes, antecedentes de sujeción del biberón	Ninguno, puede tener signos neurológicos leves	Ninguna
SNC	13%	Mala alimentación, retraso en el desarrollo, vómitos	Hallazgos neurológicos muy anormales	Frecuentes anomalías en el EEG y RM o pruebas de función neuromuscular manifiestamente anormales
Gastrointestinal	10%	Vómitos y/o diarrea crónicos, heces anormales, llanto con alimentos, tos o ronquidos nocturnos	A menudo negativo, puede tener distensión abdominal	Bario anormal, sonda de pH o estudio endoscópico; hallazgos anormales en las heces (pH, sustancias reductoras, mancha de grasa, mancha de Wright)
Cardiaca	9%	Alimentación lenta, disnea y diaforesis con alimentación, inquietud y diaforesis durante el sueño	Con frecuencia son cianóticos o tienen signos de insuficiencia cardiaca congestiva	Ecocardiograma anormal, ECG, hallazgos de cateterismo
Genética	8%	Puede tener antecedentes familiares positivos o antecedentes de retraso en el desarrollo	A menudo tienen facies típicas de un síndrome, anormalidades esqueléticas, anormalidades neurológicas o visceromegalia	Puede tener hallazgos radiográficos típicos, anomalías cromosómicas, exámenes metabólicos anormales
Pulmonar	3,5%	Disnea crónica o recurrente con alimentación, taquipnea	Hallazgos muy anormales en el examen de tórax	Radiografías torácicas anormales
Renal	3,5%	Puede ser negativo o puede tener antecedentes de poliuria	A menudo negativo, puede tener masas en los flancos	Análisis de orina anormal, BUN y creatinina frecuentemente elevados, signos de osteodistrofia renal en las radiografías
Endocrina	3,5%	Con hipotiroidismo, estreñimiento y disminución del nivel de actividad; con diabetes, poliuria, polidipsia	Con hipotiroidismo, no hay desgaste, pero sí moteado, hernia umbilical, a menudo se abre la fontanela posterior. Con diabetes, a menudo sin anomalías específicas, pero puede tener signos de deshidratación, aliento cetónico e hiperpnea. Con hipopituitarismo y deficiencia aislada de la hormona del crecimiento, crecimiento normal hasta 9 meses o más tarde, luego mesetas, pero peso normal para la altura; retraso en la erupción de los dientes	Disminución de la T4, aumento de la TSH; glucosuria e hiperglucemia; resultados anormales del estudio de la función pituitaria

BUN, nitrógeno ureico en sangre; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central; T4, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, hormona estimuladora del tiroides.

De Carrasco MM, Wolford JE: Child abuse and neglect. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: *Atlas of pediatric physical diagnosis,* ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 6.6.

la negligencia intencional es una preocupación, la familia debe ser referida al equipo de servicios de protección infantil.

PRONÓSTICO

La malnutrición, independientemente de la causa, es preocupante por el efecto perjudicial en el desarrollo y crecimiento físico e intelectual. El diagnóstico temprano y el tratamiento de la malnutrición aguda permiten al niño ponerse al nivel de sus compañeros sin malnutrición, y a veces incluso superarlos. Las secuelas a largo plazo de la malnutrición en lactantes y niños pequeños son conflictivas, y no hay un consenso claro acerca de los efectos emocionales, cognitivos y metabólicos a largo plazo.

A pesar de que los resultados a largo plazo no son concluyentes en niños con malnutrición, los investigadores apoyan las intervenciones nutricionales tempranas para niños con bajo crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **60**

Sobrepeso y obesidad

Sheila Gahagan

EPIDEMIOLOGÍA

La obesidad es un problema importante de salud pública en pediatría que se asocia a un alto riesgo de complicaciones en la infancia y a un aumento de morbilidad y mortalidad a lo largo de toda la vida adulta. La obesidad produce ahora más muertes que el bajo peso. En 2014, según la Organización Mundial de la Salud, más de 1.900 millones de personas ≥20 años tenían sobrepeso o eran obesas.

En Estados Unidos, el 37% de los adultos es obeso y el 35% tiene sobrepeso. En los niños, la prevalencia de la obesidad aumentó un 300% en aproximadamente 40 años. De acuerdo con el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014, el 34% de los niños de 2-19 años tenía sobrepeso u obesidad y el 17% de los niños se hallaban en el rango de obesidad. El riesgo de obesidad de los niños de 2-19 años varía significativamente en función de la raza/etnia, presentando >20% los niños pertenecientes a una minoría comparado con un 15% en los niños de raza blanca. En todos los grupos raciales, una mayor educación materna confiere protección frente a la obesidad infantil.

Los primeros 1.000 días, el periodo desde la concepción hasta los 2 años, son cada vez más reconocidos como un periodo modificable en relación con el riesgo de obesidad infantil. La obesidad de los padres se correlaciona con un mayor riesgo de obesidad en sus hijos. Los factores prenatales como el peso elevado previo a la concepción, la ganancia de peso durante el embarazo y el tabaquismo materno se asocian a un mayor riesgo de obesidad futura. Paradójicamente, el retraso del crecimiento intrauterino con compensación precoz en la lactancia se asocia al desarrollo de adiposidad central y a riesgo cardiovascular (CV) en la edad adulta. La lactancia materna es un protector modesto frente a la obesidad en función de la cantidad y la duración. Los lactantes con niveles elevados de reactividad negativa (temperamento) tienen un mayor riesgo de obesidad que los que presentan una mejor autorregulación.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La obesidad o aumento de adiposidad se define mediante el **índice de masa corporal (IMC)**, una excelente aproximación de la determinación más directa de la grasa corporal. IMC = peso en kilogramos/(talla en metros)^2. Los adultos con un IMC ≥30 cumplen el criterio de obesidad, y aquellos con un IMC de 25-30 se encuentran en el intervalo de sobrepeso. Durante la infancia, los niveles de grasa corporal varían, comenzando por una elevada adiposidad durante la lactancia. Los niveles de grasa corporal disminuyen durante aproximadamente 5,5 años hasta el periodo llamado *rebote adipositario,* cuando la grasa corporal se encuentra típicamente a un nivel mínimo. Entonces, la adiposidad aumenta hasta la primera parte de la edad adulta (fig. 60.1). Por tanto, la obesidad y el sobrepeso se definen utilizando los percentiles del IMC para los niños ≥2 años y los percentiles peso/longitud para lactantes <2 años. El criterio de **obesidad** es un IMC ≥ al percentil 95 y el de **sobrepeso** un IMC entre el percentil 85 y el 95.

ETIOLOGÍA

Los seres humanos tienen la capacidad de almacenar energía en el tejido adiposo, lo cual les permite la supervivencia en tiempos de escasez de alimentos. De forma simplista, la obesidad es el resultado de un desequilibrio de la ingesta calórica y el gasto de energía. Incluso el exceso calórico progresivo pero mantenido causa un exceso de adiposidad. La adiposidad individual es la consecuencia de una interacción compleja entre el hábito corporal, el apetito, la ingesta nutricional, la **actividad física (AF)** y el gasto energético, genéticamente determinados. Los factores ambientales establecen la cantidad de alimentos disponibles, las preferencias por algunos alimentos, el nivel de AF y las preferencias por determinadas actividades. Las preferencias de comida presentan un papel en el consumo de alimentos de alta densidad energética. Los humanos prefieren de forma innata las comidas dulces y saladas y tienden inicialmente a evitar los sabores amargos, comunes en muchas verduras. La exposición repetida a alimentos saludables suscita su aceptación y gusto, especialmente al comienzo de la vida. Esta característica humana para adaptarse a nuevos alimentos puede usarse para promover el consumo de alimentos saludables.

Cambios ambientales

A lo largo de las pasadas 4 décadas, el ambiente alimentario ha cambiado de forma considerable en relación con la urbanización y la industria alimentaria. Mientras que cada vez menos familias preparan las comidas de forma habitual, los alimentos preparados por la industria alimentaria tienen niveles más altos de calorías, hidratos de carbono simples y grasa. El precio de muchos alimentos se ha reducido en función del presupuesto familiar. Estos cambios, en combinación con la presión del mercado, han tenido como consecuencia porciones cada vez más grandes y un mayor número de tentempiés entre las comidas. Se añade a estos factores el aumento del consumo de bebidas ricas en hidratos de carbono, incluidas las colas, las bebidas deportivas y los zumos de frutas.

Un tercio de los niños de EE.UU. consumen comida rápida diariamente y dos tercios de los niños cada semana. Una comida típica de este tipo puede contener 2.000 kcal y 84 g de grasa. Muchos niños consumen 4 raciones de bebidas ricas en hidratos de carbono al día, lo cual conlleva 560 kcal adicionales de bajo valor nutricional. Las bebidas endulzadas se han asociado a un mayor riesgo de obesidad. El considerable aumento en el uso del sirope de maíz rico en fructosa para endulzar bebidas y alimentos preparados es otro importante cambio ambiental, lo cual conlleva la disponibilidad de calorías baratas.

Desde la Segunda Guerra Mundial, los niveles de AF en los niños y los adultos han disminuido. De acuerdo con el estudio de NHANES de 2012, un 25% de niños de 12-15 años cumplieron las pautas de 60 minutos de AF al día. La disminución de la AF está relacionada con varios factores, incluyendo los cambios en el entorno urbanístico, un mayor uso de los coches, niveles más bajos de transporte activo, cuestiones de seguridad y el aumento de un estilo de vida sedentario. Muchos sectores de la sociedad no realizan AF durante su tiempo libre. En el caso de los niños, las restricciones presupuestarias y la presión para aumentar el rendimiento académico han conllevado una disminución del tiempo dedicado a la educación física en las escuelas. La percepción de una escasa seguridad en los vecindarios es otro factor que puede reducir los niveles de AF. Además, las pantallas (televisiones, tabletas, teléfonos inteligentes, ordenadores) ofrecen atractivas actividades sedentarias que no consumen calorías.

El **sueño** presenta un papel en el riesgo de obesidad. En las 4 últimas décadas, los niños y los adultos han reducido el tiempo que pasan durmiendo. Los motivos de estos cambios pueden estar asociados al aumento de tiempo en el trabajo y viendo la televisión, además de un ritmo de vida generalmente más rápido. La pérdida parcial de sueño de forma crónica puede aumentar el riesgo de ganancia de peso y obesidad, con un impacto posiblemente mayor en niños que en adultos. En estudios realizados en varones jóvenes, sanos y delgados, una duración de sueño corta se asoció a una disminución de los niveles de leptina y a un aumento de los niveles de grelina, junto con un aumento del apetito. La deuda de sueño también produce una disminución de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina asociada a alteraciones en los glucocorticoides y en la actividad simpática. Algunos efectos de la deuda de sueño pueden estar relacionados con las orexinas, péptidos sintetizados en el hipotálamo lateral que pueden aumentar la alimentación, la alerta, la actividad simpática y/o la actividad del neuropéptido Y.

Genética

Los determinantes genéticos tienen también importancia en la susceptibilidad individual a la obesidad (tabla 60.1). Los hallazgos procedentes de los estudios de asociación de genoma completo explican una proporción muy pequeña de la variabilidad interindividual en la obesidad. Un ejemplo importante, el gen *FTO* en 16q12, se asocia a adiposidad en la infancia, probablemente explicada por un aumento de la ingesta de energía. También se han identificado formas monogénicas de obesidad, como el déficit de **receptor de melanocortina-4 (MC4R),** asociado a obesidad de inicio precoz y a una conducta de búsqueda de alimento. Las mutaciones en el *MC4R* son una causa común de obesidad monogénica, pero una causa poco frecuente de obesidad en general. La activación deficiente del *MC4R* se observa en pacientes con deficiencia de **proopiomelanocortina (POMC),** un precursor hormonal de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), lo que produce insuficiencia suprarrenal, piel clara, hiperfagia y obesidad. Además, la evidencia sugiere que los rasgos del apetito son moderadamente heredables. Por ejemplo, algunos genes asociados con el apetito también se relacionan con el peso, y viceversa.

Además, la evidencia sugiere que los rasgos del apetito son moderadamente hereditarios. Por ejemplo, algunos genes asociados con el apetito también se relacionan con el peso, y viceversa. Además, existen enfermedades genéticas asociadas a obesidad, como el síndrome de Prader-Willi, que se debe a la ausencia de genes con impronta paterna en la región 15q11.2–q13. El **síndrome de Prader-Willi** se caracteriza por un apetito insaciable y una búsqueda constante de comida. En la era de la medicina genómica, será cada vez más posible identificar riesgos relacionados con genes específicos y considerar las interacciones entre la genética y el ambiente. La modificación ambiental epigenética de los genes puede tener una función en el desarrollo de obesidad, especialmente durante el periodo fetal y los primeros años de la vida.

Microbioma

Cada vez se reconoce más que la microbiota intestinal humana desempeña un papel en la regulación del metabolismo. Esta nueva área de investigación plantea interrogantes sobre el papel de los antibióticos en el camino hacia la obesidad y la posibilidad de que los probióticos puedan ser terapéuticos para ciertos individuos.

Fisiología endocrina y nerviosa

El control de los «combustibles almacenados» y el control a corto plazo de la ingesta de alimentos (apetito y saciedad) se producen mediante ciclos de retroalimentación neuroendocrina que comunican el tejido adiposo, el aparato gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso central (SNC) (figs. 60.2 y 60.3). Las hormonas GI, como la colecistocinina, el péptido relacionado con el glucagón-1, el péptido YY y la retroalimentación nerviosa vagal promueven la saciedad. La *grelina* estimula el apetito. El tejido adiposo proporciona una retroalimentación sobre los niveles de depósito de energía al cerebro mediante la liberación

2 a 20 años: varones
Percentiles del índice de masa corporal para la edad

Nombre ____________________

Registro # ____________

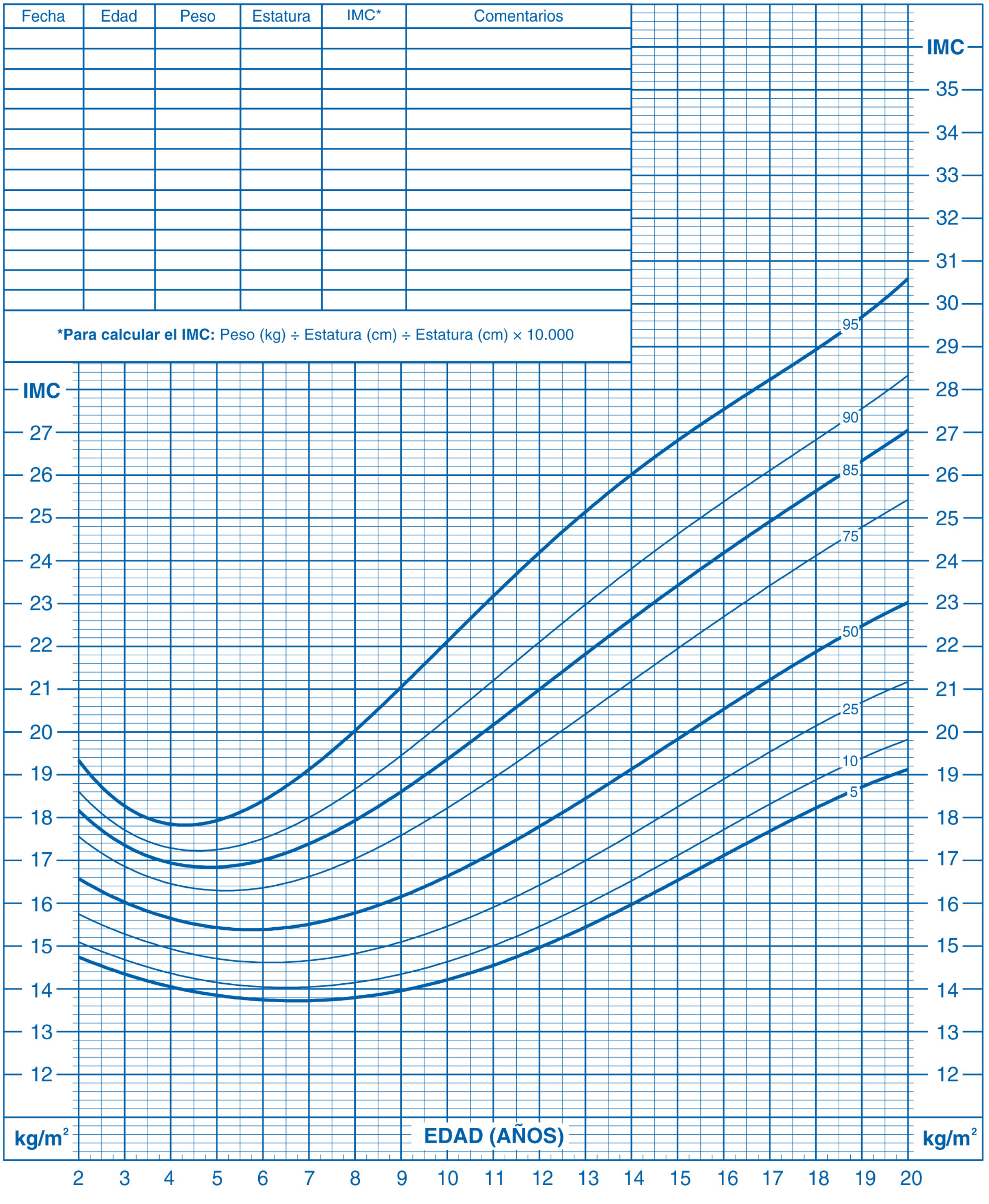

Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado 16/10/2000).

FUENTE: Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts

CDC
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

A

Fig. 60.1 **A,** Perfiles del índice de masa corporal (IMC) para la edad para niños y adultos varones. *(Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Véase* www.cdc.gov/growthcharts.*)*

(Continúa)

2 a 20 años: niñas
Percentiles del índice de masa corporal para la edad

Nombre ______________________

Registro # ______________

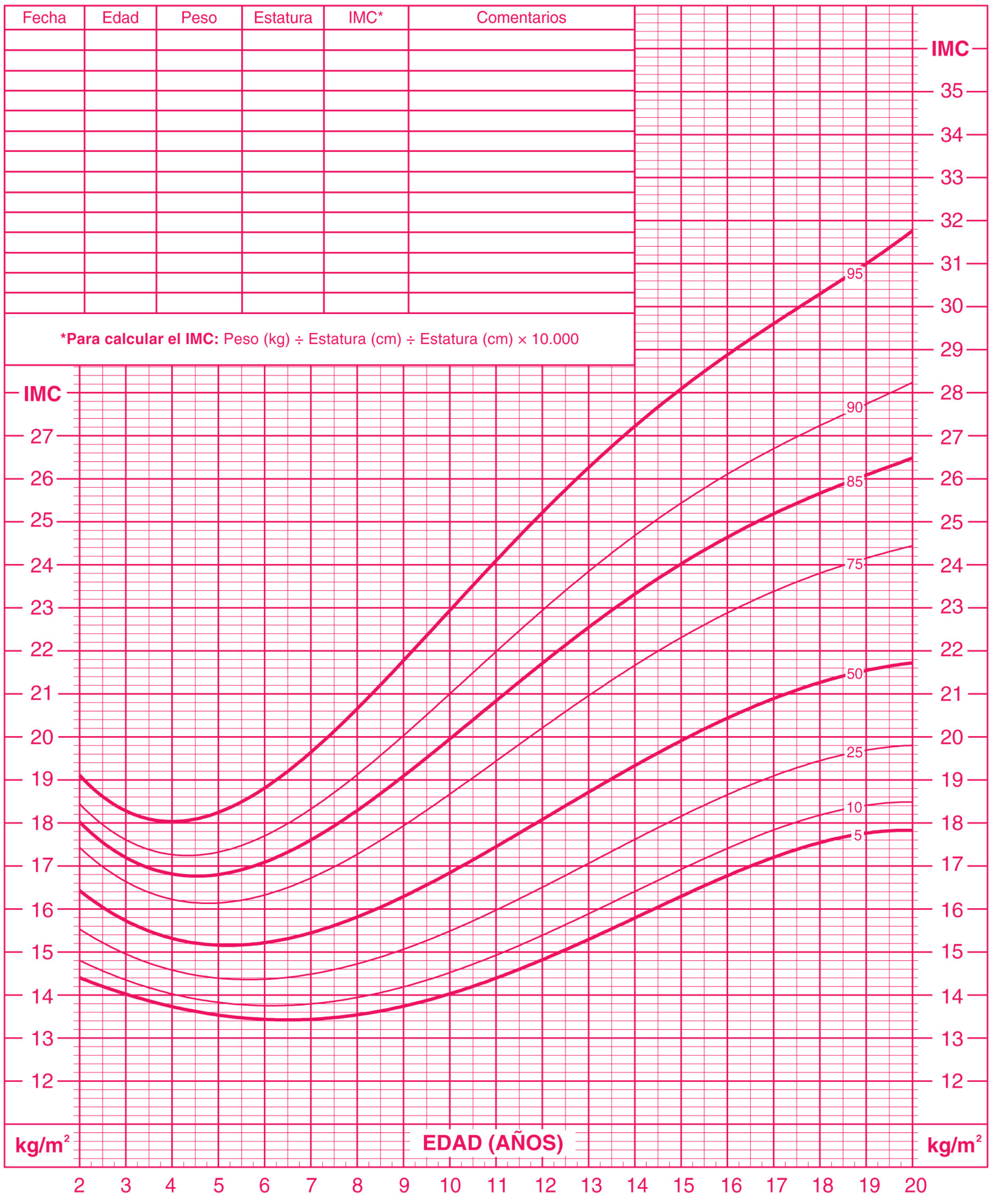

Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado 16/10/2000).
FUENTE: Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
http://www.cdc.gov/growthcharts

CDC SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

B

Fig. 60.1 ***(cont.)*** **B,** Perfiles del índice de masa corporal (IMC) para la edad para niñas y mujeres adultas. *(Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Véase* www.cdc.gov/growthcharts.*)*

Tabla 60.1 Causas endocrinas y genéticas de obesidad

ENFERMEDADES	SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
ENDOCRINAS		
Déficit de GH	Talla baja, crecimiento lineal lento	Respuesta evocada de GH, IGF-1
Hiperinsulinismo	Nesidioblastosis, adenoma pancreático, hipoglucemia, síndrome de Mauriac	Niveles de insulina
Hipotiroidismo	Talla baja, ganancia de peso, astenia, estreñimiento, intolerancia al frío, mixedema	TSH, T_4 libre
Seudohipoparatiroidismo	Metacarpianos cortos, calcificaciones subcutáneas, dismorfia facial, retraso mental, talla baja, hipocalcemia, hiperfosfatemia	AMPc urinario tras perfusión de PTH sintética
Síndrome de Cushing	Obesidad central, hirsutismo, cara de luna llena, hipertensión	Prueba de supresión de dexametasona
GENÉTICAS		
Osteodistrofia hereditaria de Albright	Corta estatura, defectos esqueléticos, resistencia a PTH	Gen *GNAS*
Déficit de proopiomelanocortina (POMC)	Obesidad, pelo rojo, insuficiencia suprarrenal debida a la deficiencia de ACTH, hiperproinsulinemia, hiperfagia, piel pálida, ictericia colestásica	Mutaciones que causan pérdida de función en el gen de la *POMC*
Deleción 9q34	Obesidad de inicio precoz, retraso mental, braquicefalia, sinofridia, prognatismo, alteraciones de la conducta y el sueño	Deleción 9q34
Mutación del gen de la leptina o de su receptor	Obesidad grave de inicio precoz, infertilidad (hipogonadismo hipogonadotrófico), hiperfagia, infecciones	Leptina
Mutación del gen del receptor de la melanocortina 4	Obesidad grave de inicio precoz, aumento del crecimiento lineal, hiperfagia, hiperinsulinemia Causa genética conocida de obesidad más frecuente Los homocigotos evolucionan peor que los heterocigotos	Mutación en *MC4R*
Mutaciones del gen *ENPP1*	Resistencia a la insulina, obesidad infantil	Mutación genética en el cromosoma 6q
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y falta de regulación autonómica (ROHHAD)	Con frecuencia se confunde con el síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC), se presenta en ≥1,5 años de edad con ganancia de peso, hiperfagia, hipoventilación, parada cardiaca, diabetes insípida central, hipotiroidismo, déficit de hormona del crecimiento, insensibilidad al dolor, hipotermia, pubertad precoz, tumores de la cresta neural	Genes desconocidos Puede ser un síndrome paraneoplásico
Polimorfismo del gen *FTO,* más los genes reguladores de la cascada de activación.	Pérdida de regulación de la hormona acil-grelina, escasa supresión del apetito posprandial	Homocigoto para alelo AA de *FTO*
Deficiencia de KSR2	Hiperfagia leve e índice metabólico basal reducido, resistencia a la insulina a menudo con acantosis *nigricans*, menstruación irregular, desarrollo temprano de diabetes mellitus tipo 2	Gen KSR2
Síndrome de Alström	Retraso mental, retinitis pigmentaria, diabetes mellitus, sordera, hipogonadismo, cardiomiopatía	Gen *ALMS1*
Síndrome de Bardet-Biedl	Retinitis pigmentaria, alteraciones renales, sindactilia, polidactilia, hipogonadismo	Gen *BBS1*
Deficiencia de BDNF/TrkB	Hiperactividad, deterioro de la concentración, capacidad de atención limitada, deterioro de la memoria a corto plazo y sensación de dolor	Gen *BDNF/TrkB*
Síndrome de Biemond	Retraso mental, coloboma en iris, hipogonadismo, polidactilia	
Síndrome de Carpenter	Polidactilia, sindactilia, sinostosis craneal, retraso mental	Mutaciones en el gen *RAB23*, localizado en el cromosoma 6 en humanos
Síndrome de Cohen	Obesidad de inicio en la etapa media de la infancia, talla baja, incisivos maxilares prominentes, hipotonía, retraso mental, microcefalia, disminución de la agudeza visual	Mutaciones en el gen *VPS13B* (con frecuencia denominado gen *COH1*) en el locus 8q22
Síndrome de Down	Talla baja, dismorfia facial, retraso mental	Trisomía 21
Síndrome de Fröhlich	Tumor hipotalámico	
Deficiencia de PCSK1	Enteropatía del intestino delgado, hipoglucemia, hipotiroidismo, deficiencia de ACTH, diabetes insípida	Gen *PCSK1*
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonía neonatal, crecimiento lento en la lactancia, manos y pies pequeños, retraso mental, hipogonadismo, hiperfagia que causa una obesidad grave, aumento paradójico de la grelina	Deleción parcial del cromosoma 15 o pérdida de genes de origen paterno
Deficiencia de SH2B1	Hiperfagia, hiperinsulinemia desproporcionada, retraso temprano en el habla y el lenguaje que a menudo se resuelve, problemas de comportamiento, incluyendo la agresividad	Gen *SH2B1*
Deficiencia de SIM1	Hiperfagia con disfunción del sistema autónomo (caracterizada por presión sanguínea sistólica baja), retraso en el habla y el lenguaje, anomalías del neurocomportamiento incluyendo comportamientos del tipo autista	Gen *SIM1*
Deficiencia de TUB	Distrofia retiniana, sordera	Gen *TUB*
Síndrome de Turner	Disgenesia ovárica, linfedema, cuello alado, talla baja, retraso mental	Cromosoma XO

ACTH, hormona adenocorticotropa; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; PTH, hormona paratiroidea; T4 libre, tiroxina libre; TSH, tirotropina.

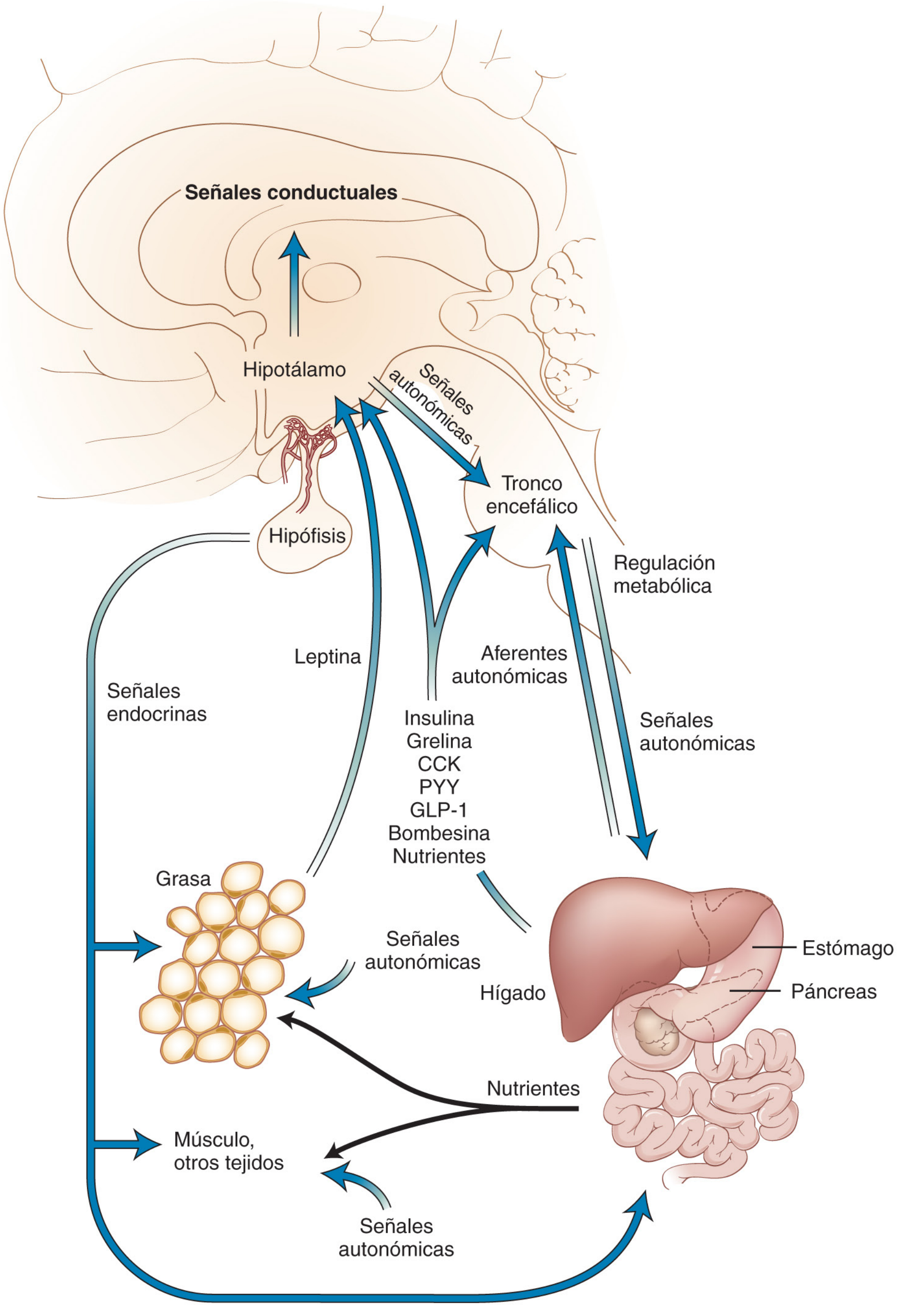

Fig. 60.2 **Regulación de la homeostasis energética por el eje cerebro-intestino-tejido adiposo.** CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón 1; PYY, péptido YY. *(De Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 1610.)*

hormonal de adiponectina y leptina. Estas hormonas actúan sobre el núcleo arciforme en el hipotálamo y sobre el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo y, a su vez, activan diferentes redes neuronales. Los adipocitos secretan *adiponectina* a la sangre, con una reducción de los niveles en respuesta a la obesidad y un aumento de los niveles en respuesta al ayuno. Los niveles bajos de adiponectina se asocian a una menor sensibilidad a la insulina y a resultados CV adversos. La *leptina* está directamente implicada en la saciedad, ya que los niveles bajos de leptina estimulan la ingesta de alimentos y los niveles altos inhiben el apetito en modelos animales y en voluntarios humanos sanos. Sin embargo, el sistema de retroalimentación negativa de la leptina al apetito podría estar más adaptado a la prevención del hambre que a la ingesta excesiva

Numerosos neuropéptidos cerebrales, como el péptido YY (PYY), el péptido relacionado con el agouti y la orexina, parecen estimular el apetito, mientras que las melanocortinas y la hormona estimuladora de α-melanocortina están implicadas en la saciedad (v. fig. 60.3). El control neuroendocrino del apetito y el peso implica un sistema de retroalimentación negativo, equilibrado entre el control del apetito a corto plazo y el control de la adiposidad a largo plazo (incluida la leptina). El PYY reduce la ingesta de comida mediante la vía vago-tronco del encéfalo-hipotálamo. Los cambios en el PYY a lo largo del desarrollo son evidentes, ya que los lactantes tienen niveles más elevados que los niños escolares y los adultos. Los niños obesos tienen niveles más bajos de PYY en ayunas en comparación con los adultos. La pérdida de peso puede restablecer los niveles de PYY en niños, incluso cuando esto no ocurre en adultos. Además, los pacientes homocigotos para el alelo *FTO* de riesgo de obesidad muestran una escasa regulación de la hormona orexígena acil-grelina y tienen una escasa supresión del apetito posprandial.

COMORBILIDAD

Las complicaciones de la obesidad pediátrica se producen durante la infancia y la adolescencia y persisten en la edad adulta. Un motivo importante para prevenir y tratar la obesidad pediátrica es el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en etapas posteriores de la vida. El Estudio de Crecimiento de

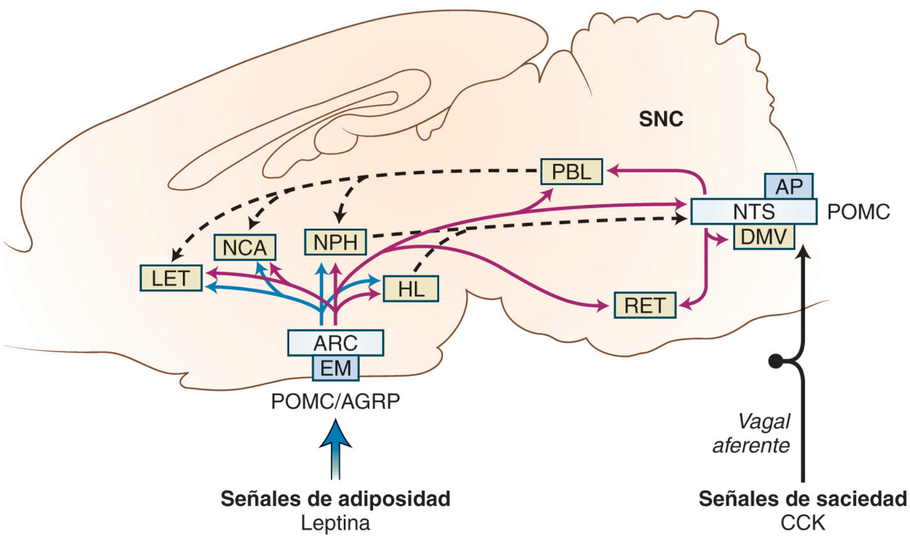

Fig. 60.3 **Estructuras cerebrales involucradas en la homeostasis de la energía.** Recepción de señales adipostáticas de larga duración y señales agudas de saciedad por parte de las neuronas en el núcleo arqueado y el tronco encefálico, respectivamente. Los *cuadros color azul claro* señalan los núcleos que contienen neuronas con proopiomelanocortina (POMC); los *cuadros color marrón* indican los núcleos que contienen neuronas con receptor de melanocortina-4 (MC4R) que podrían integrar las señales adipostáticas y de saciedad; y los *cuadros color azul oscuro* muestran algunos órganos circunventriculares involucrados en la homeostasis de la energía. Las *flechas color magenta* señalan un subgrupo de proyecciones de neuronas POMC; las *flechas azules* muestran un subgrupo de proyecciones de neuronas relacionadas con el péptido agouti (AGRP). AP, área postrema; ARC, núcleo arqueado; CCK, colecistoquinina; DMV, núcleo dorsal motor del vago; EM, eminencia media; HL, área lateral hipotalámica; LET, núcleo del lecho de la estría terminal; NCA, núcleo central de la amígdala; NPH, núcleo paraventricular del hipotálamo; NTS, núcleo del tracto solitario; PBL, núcleo parabraquial lateral; RET, formación reticular; SNC, sistema nervioso central. *(Modificada de Fan W, Ellacott KL, Halatchev IG, et al: Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system, Nat Neurosci 7:335–336, 2004.)*

Harvard encontró que los niños varones que tenían sobrepeso durante la adolescencia tenían el doble de posibilidades de morir por una enfermedad CV que aquellos que tenían un peso normal. La comorbilidad más inmediata incluye la diabetes tipo 2, la hipertensión, la hiperlipemia y la **esteatosis hepática no alcohólica** (EHNA) (tabla 60.2). La resistencia a la insulina aumenta cuando se incrementa la adiposidad y afecta de forma independiente al metabolismo lipídico y a la salud CV. El **síndrome metabólico** (obesidad central, hipertensión, intolerancia a la glucosa e hiperlipemia) aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad CV. La EHNA se ha encontrado en el 34% de los pacientes tratados en clínicas pediátricas de obesidad. La EHNA actualmente es la hepatopatía crónica más frecuente en los niños y adolescentes de EE.UU. Puede presentarse con fibrosis avanzada o con esteatohepatitis no alcohólica y puede producir cirrosis y carcinoma hepatocelular. Con frecuencia se asocia resistencia a la insulina. Además, la EHNA se asocia independientemente a riesgo aumentado de enfermedad CV.

La obesidad está asociada también a una inflamación crónica. La adiponectina, un péptido con propiedades antiinflamatorias, aparece en niveles reducidos en pacientes obesos en comparación con personas delgadas, sensibles a la insulina. Los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con niveles elevados de ácidos grasos libres y de triglicéridos plasmáticos, así como con un IMC elevado, y los niveles elevados de adiponectina se asocian a sensibilidad periférica a la insulina. Los adipocitos secretan péptidos y citocinas a la circulación y existen niveles superiores de péptidos proinflamatorios como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α en los pacientes obesos. De forma específica, IL-6 estimula la producción de proteína C reactiva (PCR) en el hígado. La PCR es un marcador de inflamación y podría asociarse a obesidad, cardiopatía isquémica e inflamación subclínica.

Algunas complicaciones de la obesidad son mecánicas, como la apnea obstructiva del sueño y las complicaciones traumatológicas. Estas últimas incluyen la enfermedad de Blount y la epifisiólisis de la cabeza femoral (v. caps. 697 y 698.4).

Los problemas de salud mental pueden coexistir con la obesidad, con posibilidad de efectos bidireccionales. Estas asociaciones están modificadas por el sexo, la raza y el nivel socioeconómico. La autoestima puede ser menor en las adolescentes obesas en comparación con sus compañeras no obesas. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la obesidad y la depresión en la adolescencia. Existe un interés considerable en la coexistencia de los trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad. Los jóvenes obesos tienen también riesgo de sufrir acoso escolar por su apariencia física.

IDENTIFICACIÓN

Los niños con sobrepeso y obesidad con frecuencia son identificados como parte de la asistencia médica habitual. El niño y la familia pueden no ser conscientes de que el primero tenga un aumento de la adiposidad. Pueden mostrarse descontentos con el médico por señalar el problema y responder con negación o aparente ausencia de preocupación. Con frecuencia es necesario comenzar ayudando a la familia a comprender la importancia de mantener un peso saludable para la salud actual y futura. Es importante forjar una buena relación terapéutica, porque la intervención en obesidad requiere un abordaje terapéutico de enfermedad crónica. La intervención y resolución satisfactoria de este problema requiere un esfuerzo considerable por parte de la familia y el niño durante un periodo de tiempo extenso para cambiar las conductas alimentarias y de actividad física.

EVALUACIÓN

La evaluación del niño con sobrepeso u obesidad comienza con el análisis de la gráfica de crecimiento para valorar las trayectorias del peso, la talla y el IMC; la consideración de posibles causas médicas de la obesidad, y una exploración detallada de los patrones familiares sobre alimentación, nutrición y actividad física. Se realiza una historia clínica pediátrica para descubrir enfermedades coexistentes. Los antecedentes familiares se centran en la adiposidad de otros miembros de la familia y en los trastornos asociados a la obesidad. La exploración física añade datos que pueden conducir a diagnósticos importantes. Las pruebas complementarias deben orientarse según la necesidad de identificar enfermedades coexistentes.

El análisis de la **gráfica de crecimiento** muestra la gravedad, la duración y la cronología del inicio de la obesidad. Los niños que tienen sobrepeso (IMC en el percentil 85-95) es menos probable que hayan desarrollado comorbilidad que aquellos que son obesos (IMC ≥95 percentil). Aquellos con un IMC ≥99 percentil tienen más probabilidad de tener problemas médicos coexistentes. Una vez que se ha determinado la gravedad de la obesidad, se analiza la trayectoria del IMC para determinar cuándo comenzó la obesidad. Existen varios periodos durante la infancia que se consideran sensibles o momentos de mayor riesgo de desarrollar obesidad, incluida la lactancia, el rebote de adiposidad (cuando la grasa corporal es la mínima a la edad aproximada de 5,5 años y en la adolescencia). Un cambio brusco en el IMC puede señalar el inicio de un problema médico o un periodo de estrés familiar o personal para el niño. El análisis de la trayectoria del peso puede también revelar cómo se desarrolló el problema. Un niño pequeño puede mostrar un peso y una talla elevados, porque el crecimiento lineal puede aumentar en la primera parte de la infancia si el niño consume un exceso de energía. En un momento determinado, el percentil del peso supera al de la talla y el IMC del niño aumenta hasta el nivel de obesidad. Otro ejemplo es un niño cuyo peso aumenta rápidamente cuando reduce su nivel de actividad y consume más comidas fuera de casa. El análisis de la trayectoria de la talla puede poner de manifiesto problemas endocrinos, que con frecuencia se producen con un enlentecimiento del crecimiento lineal.

Tabla 60.2 Comorbilidad asociada a la obesidad

ENFERMEDADES	SÍNTOMAS POSIBLES	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
CARDIOVASCULAR		
Dislipemia	HDL <40, LDL >130, colesterol total >200 mg/dl	Colesterol total en ayunas, HDL, LDL, triglicéridos
Hipertensión	PAS >95% para sexo, edad, talla	Determinaciones seriadas, análisis de orina, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina
ENDOCRINA		
Diabetes mellitus tipo 2	Acantosis *nigricans*, poliuria, polidipsia	Glucemia basal >110, hemoglobina A_{1c}, niveles de insulina, péptido C, prueba de tolerancia oral a la glucosa
Síndrome metabólico	Adiposidad central, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa	Glucosa basal, colesterol LDL y HDL
Síndrome del ovario poliquístico	Menstruaciones irregulares, hirsutismo, acné, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo	Ecografía pélvica, testosterona libre, LH, FSH
GASTROINTESTINAL		
Cálculos biliares	Dolor abdominal, vómitos, ictericia	Ecografía
Esteatosis hepática no alcohólica (EANA)	Hepatomegalia, dolor abdominal, edema en zonas declives, ↑ transaminasas Puede progresar a fibrosis, cirrosis	AST, ALT, ecografía, TC o RM
NEUROLÓGICA		
Seudotumor cerebral	Cefaleas, trastornos visuales, papiledema	Presión de apertura del líquido cefalorraquídeo, TC, RM
Migrañas	Cefaleas hemicraneales	Ninguna
TRAUMATOLÓGICA		
Enfermedad de Blount (tibia vara)	Arqueamiento grave de las tibias, dolor de rodillas, cojera	Radiografías de rodilla
Problemas musculoesqueléticos	Lumbalgia, artralgias, esguinces frecuentes, cojera, dolor de cadera, dolor en la ingle, arqueamiento de las piernas	Radiografías
Epifisiólisis de la cabeza femoral	Dolor de cadera, dolor de rodilla, cojera, disminución de la movilidad de la cadera	Radiografías de las caderas
PSICOLÓGICA		
Complicaciones conductuales	Ansiedad, depresión, baja autoestima, trastornos de la alimentación, signos de depresión, empeoramiento del rendimiento escolar, aislamiento social, problemas de acoso	Child Behavior Checklist, Children's Depression Inventory, Peds QL, Eating Disorder Inventory 2, valoraciones subjetivas del estrés y de la depresión, Behavior Assessment System for Children, Pediatric Symptom Checklist
PULMONAR		
Asma	Disnea, sibilancias, tos, intolerancia al ejercicio	Pruebas de función pulmonar, flujo máximo
Apnea obstructiva del sueño	Ronquidos, apnea, sueño inquieto, problemas conductuales	Polisomnografía, hipoxia, electrólitos (acidosis respiratoria con alcalosis metabólica)

ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; FSH, hormona foliculoestimulante; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; LH, hormona luteinizante; PAS, presión arterial sistólica; Peds QL, Pediatric Quality of Life Inventory; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Es fundamental considerar posibles causas médicas de la obesidad, incluso a pesar de que las causas endocrinas y genéticas son infrecuentes (v. tabla 60.1). El déficit de la hormona del crecimiento, el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing son ejemplos de trastornos endocrinos que pueden causar obesidad. En general, estos trastornos se manifiestan con un crecimiento lineal lento. Debido a que los niños que consumen cantidades excesivas de calorías tienden a experimentar un crecimiento lineal acelerado, una talla baja merece un estudio más detallado. Los trastornos genéticos asociados a la obesidad pueden manifestarse con hiperfagia extrema, o pueden tener características dismórficas coexistentes, trastornos cognitivos, anomalías visuales y auditivas o talla baja. En algunos niños con trastornos congénitos, como mielodisplasia o distrofia muscular, un menor nivel de AF puede causar obesidad secundaria. Algunos fármacos, como los antipsicóticos atípicos, pueden causar un apetito excesivo e hiperfagia, lo cual produce obesidad (tabla 60.3). Una ganancia rápida de peso en un niño o adolescente en tratamiento con estos fármacos requiere una interrupción del tratamiento. Un crecimiento lineal escaso y los cambios rápidos en la ganancia de peso son indicaciones para evaluar posibles causas médicas.

La exploración de los patrones familiares de alimentación, nutrición y de actividad física comienza con una descripción de una comida habitual y de los tentempiés y de los hábitos familiares de caminar, montar en bicicleta, ocio activo y **tiempo de pantalla** (TV, ordenador y videojuegos). Es útil solicitar un diario dietético de 24 horas, con especial atención a la ingesta de frutas, verduras y agua, así como de alimentos ricos en calorías y bebidas ricas en hidratos de carbono. Cuando sea posible, la evaluación por parte de un nutricionista es extremadamente útil. Esta información constituirá el fundamento de los cambios progresivos en la conducta alimentaria, la ingesta calórica y la AF durante la intervención.

Tabla 60.3 Fármacos asociados a obesidad

Prednisona y otros glucocorticoides
Tioridazina
Olanzapina
Clozapina
Quetiapina
Risperidona
Litio
Amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos
Paroxetina
Valproato
Carbamazepina
Gabapentina
Ciproheptadina
Propanolol y otros β-bloqueantes

La valoración inicial del niño con sobrepeso u obesidad incluye una revisión completa de los aparatos y sistemas corporales, centrando la atención en la posibilidad de enfermedades coexistentes (v. tabla 60.2). El retraso del desarrollo y los trastornos visuales y auditivos pueden asociarse a trastornos

genéticos. Las dificultades para dormir, los ronquidos o la somnolencia diurna sugieren apnea del sueño. El dolor abdominal podría sugerir una EHNA. Los síntomas de poliuria, nicturia o polidipsia pueden ser la consecuencia de una diabetes tipo 2. El dolor de cadera o rodilla puede estar causado por problemas traumatológicos secundarios, como la enfermedad de Blount y la epifisiólisis de la cabeza femoral. Las menstruaciones irregulares pueden asociarse al síndrome de ovario poliquístico. La acantosis *nigricans* puede sugerir resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (fig. 60.4).

Los antecedentes familiares comienzan con la identificación de otros miembros de la familia con obesidad. La obesidad de los padres es un importante factor de riesgo para la obesidad del niño. Si todos los miembros de la familia son obesos, es razonable centrar la intervención sobre toda la familia. El niño puede tener un mayor riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2 si existen antecedentes familiares. Los pacientes de procedencia afroamericana, hispana o los nativos americanos también tienen un mayor riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2. La identificación de antecedentes familiares de hipertensión, enfermedad CV o síndrome metabólico indica un riesgo aumentado de desarrollar estas entidades asociadas a la obesidad. Si el médico ayuda a la familia a comprender que la obesidad infantil aumenta el riesgo de desarrollar estas enfermedades crónicas, esta intervención educativa podría servir como motivación para mejorar su nutrición y su nivel de AF.

La exploración física debería ser detallada, con especial atención a las posibles enfermedades coexistentes (v. tabla 60.2). Es importante un cribado cuidadoso de la hipertensión mediante un manguito del tamaño adecuado. La exploración sistemática de la piel puede poner de manifiesto una acantosis *nigricans*, lo cual sugiere resistencia a la insulina, o un hirsutismo, que sugiere un síndrome de ovario poliquístico. El estadiaje de Tanner puede indicar una adrenarquia prematura secundaria a una maduración sexual avanzada en las niñas con sobrepeso u obesidad.

Se recomienda realizar análisis de laboratorio para valorar la glucemia basal, los triglicéridos, el colesterol en lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad y la función hepática como parte de la evaluación inicial en los casos de obesidad pediátrica recientemente identificada (tabla 60.4). Los niños con sobrepeso (IMC percentil 85-95) con antecedentes familiares de diabetes mellitus o signos de resistencia a la insulina también deberían ser evaluados mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. La realización de otras pruebas de laboratorio debería ser orientada por la anamnesis o los hallazgos en la exploración física. La figura 60.5 proporciona un enfoque recomendado para la categorización, evaluación y tratamiento.

Fig. 60.4 Acantosis *nigricans*. *(De Gahagan S: Child and adolescent obesity,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *34:6–43, 2004.)*

INTERVENCIÓN

Los estudios muestran que algunas intervenciones conllevan una mejoría modesta pero significativa y mantenida en el peso corporal. Según las teorías del cambio de conducta, el tratamiento incluye especificar las **conductas que se quieren modificar, realización de autocontroles, establecimiento de objetivos, control de estímulos** y promoción de las habilidades de **autoeficacia** y **autogestión.** Los **cambios de conducta** asociados a la mejoría del IMC incluyen la disminución de la ingesta de bebidas azucaradas, el consumo de dietas de mayor calidad, el aumento del ejercicio físico, la reducción del tiempo de pantalla y el autocontrol del peso. Las intervenciones con más éxito han sido las familiares y tienen en cuenta la edad de desarrollo del niño. El tratamiento de «solo padres» puede ser tan eficaz como el de «padres e hijos». Debido a que la obesidad es multifactorial, no todos los niños y adolescentes responderán al mismo abordaje. Por ejemplo, la ingesta con pérdida de control, asociada a ganancia de peso y obesidad, predice un mal resultado en respuesta al tratamiento familiar. Además, los programas de tratamiento clínico son caros y no están disponibles en muchos lugares. Por tanto, el interés ha aumentado en abordajes novedosos como tratamientos a través de internet y autoayuda guiada.

Es importante comenzar con recomendaciones claras sobre la **ingesta calórica adecuada** en el niño obeso (tabla 60.5). Es esencial trabajar con un dietista. Las comidas deberían estar basadas en frutas, verduras, cereales integrales, carne magra, pescado y ave. Los alimentos preparados deberían ser elegidos en función de su valor nutricional, con especial atención a las calorías y la grasa. Los alimentos que proporcionan un exceso de calorías y de bajo valor nutricional deberían reservarse para caprichos infrecuentes.

Las dietas de reducción de peso en adultos generalmente no producen una pérdida de peso mantenida. Por tanto, el objetivo debería ser los cambios que pueden mantenerse durante toda la vida. Es útil prestar atención a los patrones

Tabla 60.4 Valores normales de laboratorio de las pruebas recomendadas

PRUEBA DE LABORATORIO	VALOR NORMAL
Glucosa	<110 mg/dl
Insulina	<15 mU/l
Hemoglobina A_{1c}	<5,7%
AST (2-8 años de edad)	<58 U/l
AST (9-15 años de edad)	<46 U/l
AST (15-18 años de edad)	<35 U/l
ALT	<35 U/l
Colesterol total	<170 mg/dl
LDL	<110 mg/dl
HDL	>45 mg/dl
Triglicéridos (0-9 años de edad)	<75 mg/dl
Triglicéridos (10-19 años de edad)	<90 mg/dl

ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Del Children's Hospital de Wisconsin: *The NEW (nutrition, exercise and weight management) kids program* (archivo PDF). http://www.chw.org/display/displayFile.asp?docid=33672&filename=/Groups/NEWKids/NewKidsReferral.PDF.

Tabla 60.5 Ingesta calórica recomendada en función de la edad y el sexo

GRUPO DE EDAD	EDAD (años)	NIVEL DE ACTIVIDAD RELATIVAMENTE SEDENTARIO (kcal)	NIVEL DE ACTIVIDAD MODERADO (kcal)	ACTIVO (kcal)
Niños	2-3	1.000	1.000-1.400	1.000-1.400
Mujeres	4-8 9-13 14-18	1.200 1.600 1.800	1.400-1.600 1.600-2.000 2.000	1.400-1.800 1.800-2.200 2.400
Varones	4-8 9-13 14-18	1.400 1.800 2.200	1.400-1.600 1.800-2.200 2.400-2.800	1.600-2.000 2.000-2.600 2.800-3.200

Adaptada del Departamento de Agricultura de EE.UU.: *Dietary guidelines for Americans*, 2005. http://www.health.gov/DIETARYGUIDELINES/dga2005/document/html/chapter2.htm.

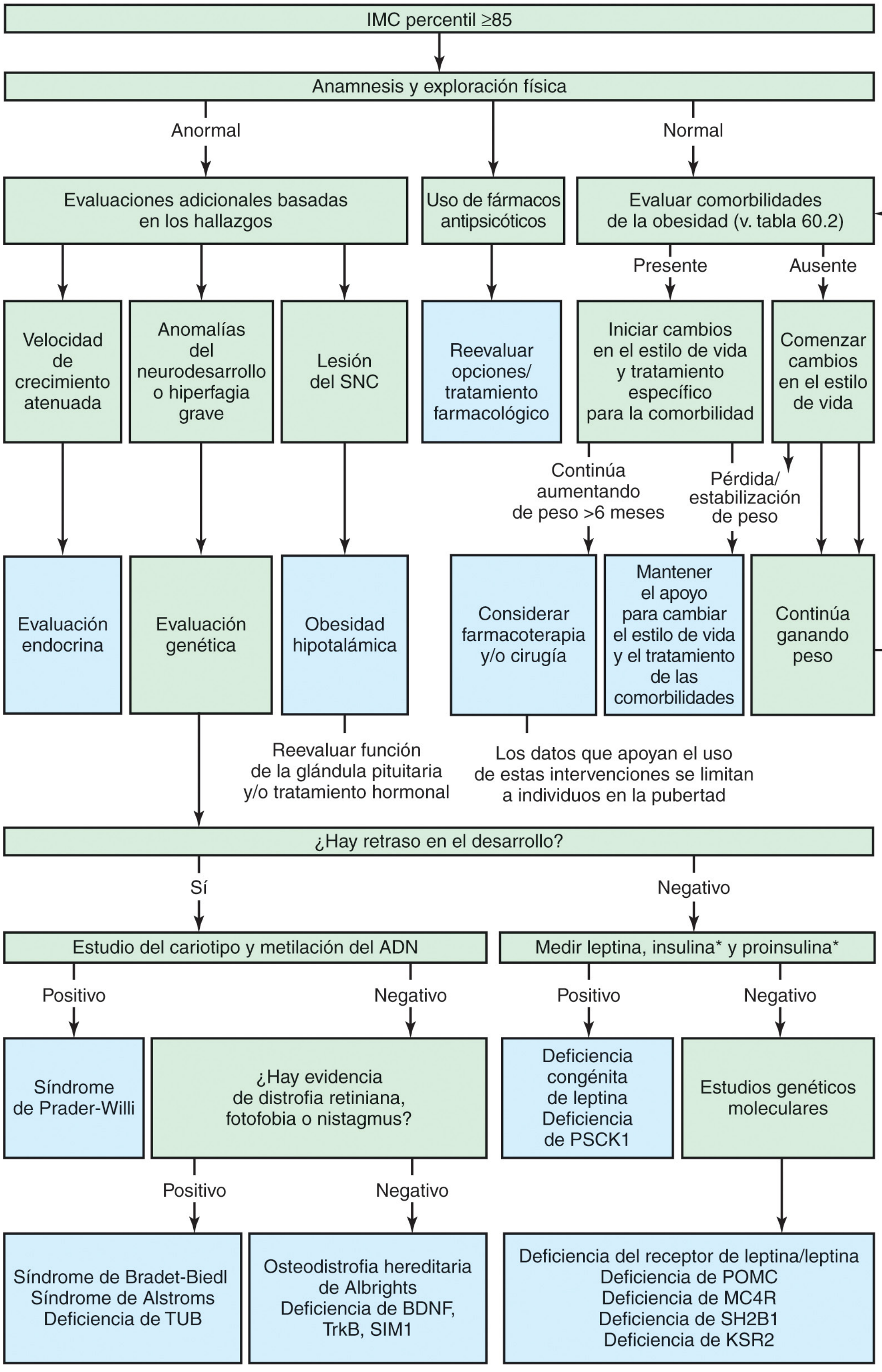

Fig. 60.5 Diagrama de flujo de diagnóstico y manejo. *Medir la insulina y la proinsulina en pacientes con características clínicas de deficiencia de PCSK1. IMC, índice de masa corporal; SNC, sistema nervioso central. *(De Farooqi SOR, O'Rahilly S: Genetic obesity syndromes. En Grant S, editor: The genetics of obesity, New York, 2014, Springer, pp 23–32; adaptado originalmente de August GP, Caprio S, Fennoy I, et al: Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion,* J Clin Endocrinol Metab *93:4576–4599, 2008.)*

de alimentación. Debería animarse a las familias a planificar las comidas familiares, incluido el desayuno. Es prácticamente imposible para un niño realizar cambios en su ingesta nutricional y sus patrones de alimentación si otros miembros de la familia no realizan los mismos cambios. Las necesidades dietéticas también cambian en función de la edad, ya que los adolescentes requieren un aumento considerable de calorías durante los estirones, y los adultos que llevan vidas inactivas necesitan menos calorías que los niños activos y en crecimiento.

Son útiles las estrategias psicológicas. La dieta **«del semáforo»** clasifica los alimentos en aquellos que pueden consumirse sin limitaciones (verde), con moderación (amarillo) o reservarse para caprichos infrecuentes (rojo) (tabla 60.6). Las categorías concretas son muy útiles para los niños y las familias. Este abordaje puede adaptarse a cualquier grupo étnico o cocina regional. La **entrevista motivacional** comienza valorando la disposición del paciente a realizar cambios conductuales importantes. Después, el profesional implica

Tabla 60.6 Plan dietético del semáforo

CARACTERÍSTICA	ALIMENTOS EN VERDE	ALIMENTOS EN AMARILLO	ALIMENTOS EN ROJO
Calidad	Bajos en calorías, ricos en fibra, bajos en grasa, densos en nutrientes	Densos en nutrientes, pero ricos en calorías y grasa	Ricos en calorías, azúcar y grasa
Tipos de alimentos	Frutas, verduras	Carnes magras, lácteos, cereales, almidones	Carnes grasas, azúcares, bebidas azucaradas, alimentos fritos
Cantidad	Ilimitada	Limitada	Infrecuente o evitarlos

Tabla 60.7 Medicamentos para el control del peso con mecanismo de acción, disponibilidad y dosis

		DISPONIBLE PARA USO CRÓNICO		PORCENTAJE MEDIO DE PÉRDIDA DE PESO			
MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN	EE.UU.	Unión Europea	Placebo	Fármaco	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Fentermina, 15-30 mg v.o.	Simpaticomimético	Para uso a corto plazo	No	No indicado en el prospecto	No indicado en el prospecto	Barato	Perfil de efectos adversos, sin datos a largo plazo*
Orlistat, 120 mg v.o. tres veces al día	Inhibidor de la lipasa pancreática	Sí	Sí	−2,6%†	−6,1%†	No se absorbe; datos a largo plazo*	Pérdida de peso modesta; perfil de efectos adversos
Locaserina 10 mg v.o. dos veces al día	Agonista serotoninérgico 5-HT_{2c} con baja afinidad por otros receptores serotoninérgicos	Sí	No	−2,5%	−5,8%	Efectos adversos leves; datos a largo plazo*	Caro; pérdida de peso modesta
Fentermina/ topiramato LP 7,5 mg/46 mg o 15 mg/92 mg v.o. indicado como rescate (requiere ajuste de dosis)	Anticonvulsivante simpaticomimético (modulador del receptor de GABA. Inhibición de la anhidrasa carbónica, antagonista del glutamato)	Sí	No	−1,2%	−7,8% (media dosis) −9,8% (dosis completa)	Gran pérdida de peso; datos a largo plazo*	Caro, teratogenia
Naltrexona LS/ bupropión LS, 32 mg/360 mg v.o. (requiere ajuste de dosis)	Antagonista del receptor opioide; inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina	Sí	Sí	−1,3%	−5,4%	Reduce la ansiedad por comer; datos a largo plazo*	Moderadamente caro, perfil de efectos adversos
Liraglutida, inyección de 3,0 mg (requiere titulación)	Agonista del receptor GLP-1	Sí	Sí	−3%	−7,4% (dosis completa)	perfil de efectos adversos; datos a largo plazo*	Caro; inyectable

La información es de prospectos de los productos de EE.UU., excepto donde sea señalado. Los datos que respaldan estas tablas se derivan del etiquetado de la información de prescripción aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU.

*Datos de ensayos controlados aleatorizados de >52 semanas de duración.

†Asumiendo que el paciente medio en los grupos con orlistat y placebo pesan 100 kg de base.

LP, liberación prolongada; LS, liberación sostenida; v.o., vía oral.

Adaptada de Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH: Management of obesity, *Lancet* 387:1947–1965, 2016, p 1950.

al paciente en el desarrollo de una estrategia para dar el siguiente paso hacia el objetivo final de una ingesta nutricional saludable. Este método permite al profesional asumir la función de preparador que ayuda al niño y a la familia a lograr sus objetivos. Otros abordajes conductuales incluyen normas de la familia sobre dónde pueden consumirse los alimentos (p. ej., en el dormitorio, no).

El aumento de la AF sin disminuir la ingesta calórica es improbable que logre una pérdida de peso. Sin embargo, se ha demostrado que el entrenamiento con **ejercicios aeróbicos** mejora los perfiles metabólicos en niños y adolescentes obesos. Además, puede mejorar la forma física aeróbica y disminuir la proporción de grasa corporal incluso sin pérdida de peso. Por tanto, el aumento de la AF puede reducir el riesgo de enfermedad CV, mejorar la sensación de bienestar y contribuir a la pérdida de peso. Esto puede lograrse yendo a la escuela caminando, realizando alguna AF durante el tiempo libre con la familia y amigos o participando en deportes de equipo. Es más probable que los niños sean activos si sus padres lo son. Al igual que se recomiendan las comidas familiares, también es recomendable la AF en familia. Cuando los adultos pierden un peso significativo, pueden recuperar ese peso a pesar de comer menos calorías. El cuerpo puede adaptarse a la pérdida de peso reduciendo el índice metabólico basal (IMB), lo que requiere menos calorías. Una forma de abordar este fenómeno es aumentando la AF.

El ocio activo puede sustituir a las actividades más sedentarias. La American Academy of Pediatrics recomienda que el tiempo ante la pantalla debe restringirse a no más de 2 h/día para los niños >2 años de edad y que los niños <2 años de edad no vean la TV. Con frecuencia ver la televisión se asocia a la comida, y muchos productos alimentarios altamente calóricos son anunciados directamente a los niños durante los programas de televisión orientados a ellos.

La asistencia sanitaria pediátrica debería ayudar a las familias a desarrollar objetivos para cambiar la ingesta nutricional y la AF. También pueden proporcionar al niño y a la familia la información necesaria. La familia no debería esperar una disminución inmediata del percentil del IMC asociada a los cambios conductuales, pero puede, en su lugar, contar con una disminución gradual en la velocidad de incremento del percentil del IMC hasta que se estabilice, seguido de una reducción gradual. Siempre que sea posible, lo ideal es remitir a los niños obesos a programas multidisciplinares e integrales de control del peso infantil.

El **tratamiento farmacológico** para la pérdida de peso en población pediátrica está poco estudiado. Ensayos controlados aleatorizados (ECA) han evaluado varias medicaciones, incluyendo la metformina, orlistat, subutramina y exenatida (tabla 60.7). Los fármacos disponibles logran una pérdida de peso o una mejoría en el IMC modestos incluso cuando se

combinan con intervenciones conductuales. Son interesantes varias clases de fármacos, incluidas aquellas que reducen la ingesta de calorías o actúan como **anorexígenos** centrales, aquellas que afectan a la disponibilidad de los nutrientes mediante reabsorción intestinal o tubular renal u aquellas que afectan al metabolismo. El único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la obesidad en niños <16 años es el *orlistat,* que disminuye la absorción de grasa y logra una pérdida de peso modesta. Las complicaciones incluyen la flatulencia, las deposiciones grasas y la aparición de manchas de grasa en la ropa. Este fármaco ofrece un escaso beneficio a los adolescentes con obesidad grave. Debido a que existen múltiples mecanismos nerviosos redundantes que actúan para proteger el peso corporal, la promoción de la pérdida de peso es extremadamente difícil. Por este motivo, existe un interés considerable en la combinación de tratamientos que se dirigen simultáneamente a múltiples vías reguladoras del peso. Un ejemplo, aprobado para adultos, combina la *fentermina*, un fármaco noradrenérgico, con *topiramato,* un fármaco estimulador del ácido γ-aminobutírico (GABA). Esta combinación resultó en una pérdida media de peso de 10,2 kg comparado con 1,4 kg en el grupo placebo. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen sequedad de boca, estreñimiento, parestesias, insomnio y trastornos de la función cognitiva. Otro ejemplo prometedor es la combinación de amilina (que disminuye la ingesta de alimentos y enlentece el vaciamiento gástrico) con leptina (que no tiene efectos anorexígenos cuando se administra sola). Esta combinación requiere administrar inyecciones y se encuentra en fase de ensayo clínico. Otro fármaco aprobado por la FDA (para adultos) es la *lorcaserina,* un agonista selectivo del receptor 2C de la serotonina. Establecer la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad en niños es un desafío, ya que los fármacos de interés tienen efectos sobre el SNC o interfieren con la absorción de nutrientes. Debe considerarse la existencia de efectos teratogénicos para su uso en niñas adolescentes.

El **tratamiento hormonal sustitutivo** está disponible para pacientes con deficiencia de leptina y podría estar disponible para pacientes con deficiencia de POMC. La setmelanotida se une y activa al MC4R y podría ser útil para pacientes con obesidad asociada a deficiencia de POMC.

En algunos casos es razonable remitir a los adolescentes para valoración de cirugía bariátrica. Las recomendaciones de la American Pediatric Surgical Association plantean la cirugía solo en niños con una maduración esquelética completa o casi completa, un IMC ≥40 y una complicación médica como consecuencia de la obesidad, *después* de que hayan fracasado en un programa multidisciplinario de control de peso de 6 meses de duración. Los abordajes quirúrgicos incluyen la Y de Roux y la banda gástrica ajustable (fig. 60.6). En los adultos obesos, la cirugía bariátrica reduce el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En los pacientes adultos obesos con diabetes tipo 2 ya existente, la cirugía bariátrica mejora el control de la diabetes. Las complicaciones nutricionales de la cirugía bariátrica incluyen malabsorción y deficiencias de vitaminas (A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, D, E, K) y minerales (cobre, hierro) que requieren suplementación.

PREVENCIÓN

La prevención de la obesidad en los niños y adolescentes es fundamental para la salud pública de Estados Unidos y de la mayoría de los demás países (tabla 60.8 y 60.9). El esfuerzo por parte de los pediatras puede complementar los programas de salud pública locales y nacionales. Los National Institutes of Health (NIH) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. recomiendan diferentes iniciativas para combatir el actual ambiente generador de obesidad, incluyendo la promoción de la lactancia materna, el acceso a frutas y verduras, las localidades transitables a pie y los 60 min/día de actividad física para los niños. El Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA) patrocina programas que promueven 5,5 raciones de frutas y verduras al día. Deberían considerarse incentivos para que la industria alimentaria promueva el consumo de alimentos más saludables. Ha comenzado a regularse la publicidad infantil de alimentos no saludables. Se espera que se produzcan cambios en los programas federales de alimentos

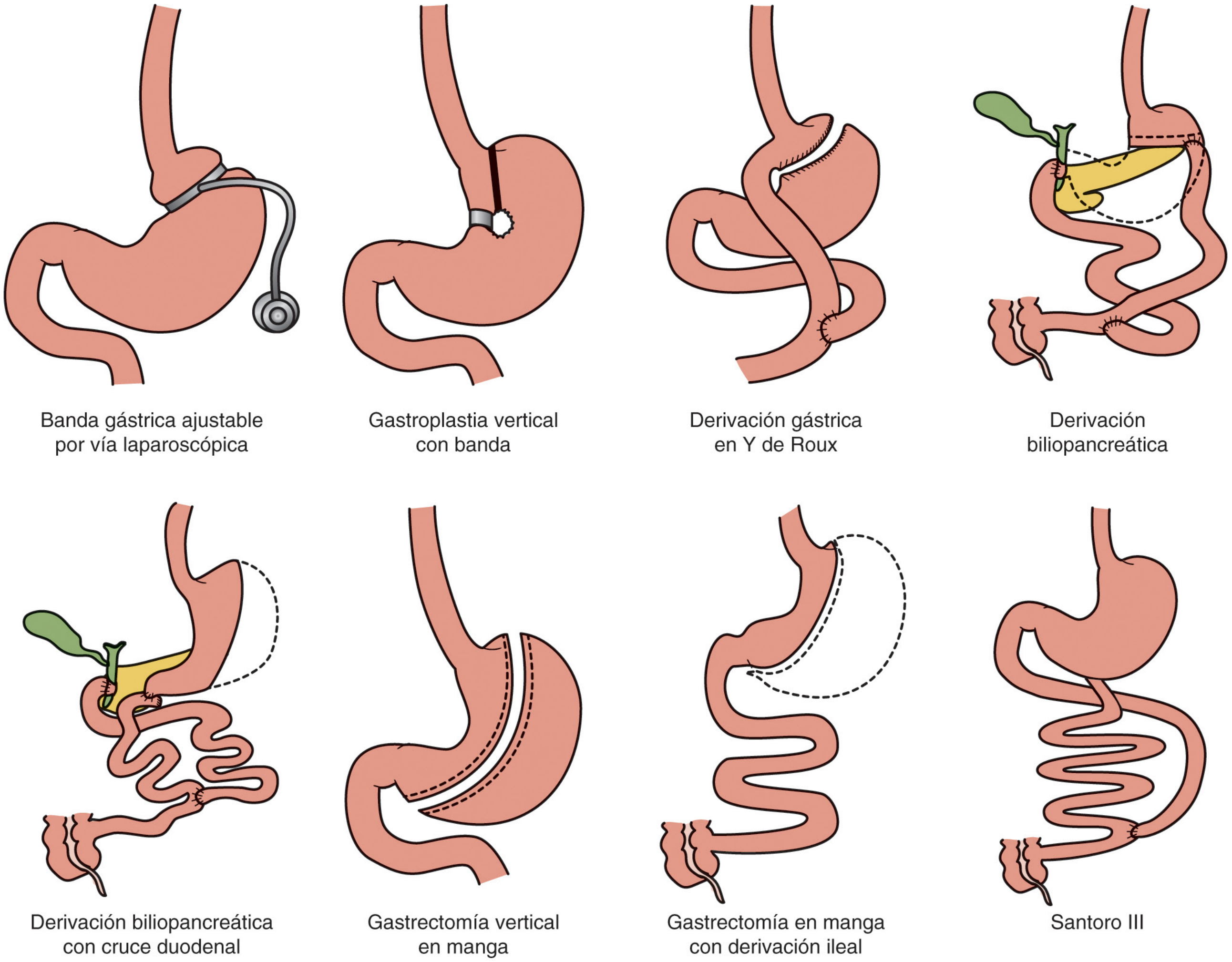

Fig. 60.6 **Procedimientos de cirugía bariátrica.** Banda gástrica ajustable por vía laparoscópica, derivación gástrica en Y de Roux y técnicas de gastrectomía vertical en manga.

Tabla 60.8 Sugerencias propuestas para prevenir la obesidad

EMBARAZO Normalizar el índice de masa corporal (IMC) antes de la gestación No fumar Mantener un programa de ejercicios moderado, según tolerancia Controlar cuidadosamente la glucemia en la diabetes gestacional Ganancia de peso en la gestación según recomendaciones del Institute of Medicine (IOM) **POSPARTO Y LACTANCIA** Lactancia materna: exclusiva durante 4-6 meses, continuar con otros alimentos durante 12 meses Posponer la introducción de alimentos infantiles hasta los 4-6 meses y los zumos hasta los 12 meses **FAMILIAS** Realizar las comidas en familia en un lugar y a una hora fijos No saltarse comidas, sobre todo el desayuno No poner la televisión durante las comidas Usar platos pequeños y no acercar las fuentes de servir a la mesa Evitar los alimentos dulces o grasos innecesarios y las bebidas azucaradas No poner televisiones en los dormitorios infantiles; limitar el tiempo de visualización de la televisión y el uso de videojuegos No utilizar la comida como recompensa **COLEGIOS** Eliminar las máquinas de caramelos y galletas Revisar el contenido de las máquinas expendedoras de alimentos y sustituirlas por alimentos más saludables; eliminar las bebidas gaseosas Evitar el patrocinio de equipos deportivos por parte de industrias de bebidas y alimentos Instalar fuentes de agua Educar a los profesores, sobre todo a los de educación física y ciencias, sobre la nutrición básica y los beneficios de la actividad física (AF) Educar a los niños desde preescolar hasta bachillerato sobre las dietas y formas de vida más adecuadas Exigir unos mínimos de educación física, que deben incluir 60 minutos de ejercicio intenso 5 veces por semana Estimular el uso del «autobús a pie», en el que un grupo de niños acude al colegio caminando bajo la vigilancia de un adulto **COMUNIDADES** Aumentar los centros para practicar ejercicio en familia y los lugares de juego para niños de todas las edades	Desarrollar más urbanizaciones mixtas residenciales-comerciales para que las comunidades sean aptas para caminar y montar en bicicleta Desaconsejar el uso de ascensores y escaleras mecánicas Aportar información sobre cómo comprar y preparar versiones más sanas de los alimentos propios de cada cultura **PROFESIONALES SANITARIOS** Explicar las causas biológicas y genéticas que contribuyen a la obesidad Establecer expectativas adecuadas para la edad sobre el peso corporal en los niños Trabajar para que la obesidad se considere una enfermedad para estimular un reconocimiento precoz, el reembolso por la asistencia y el interés y la capacitación para tratarla **INDUSTRIA** Exigir un etiquetado nutricional adecuado para la edad en los productos dirigidos a los niños (p. ej., alimentos con luz roja/verde, con tamaño de las raciones) Estimular la comercialización de videojuegos interactivos en los que los niños tengan que hacer ejercicio para poder jugar Usar personajes famosos para realizar anuncios dirigidos a los niños sobre alimentos saludables y para fomentar el desayuno y las comidas regulares Reducir el tamaño de las raciones (bebidas y comidas) **AGENCIAS GUBERNAMENTALES Y REGULADORAS** Clasificar la obesidad como enfermedad legítima Encontrar nuevas formas de financiación de programas de vida saludable (p. ej., con devolución de los impuestos sobre alimentos/bebidas) Fomentar programas financiados por el gobierno que estimulen el consumo de verduras y frutas frescas Proporcionar incentivos económicos a la industria para que desarrolle productos más saludables y para educar al consumidor sobre el contenido de los productos Proporcionar incentivos económicos a las escuelas que inicien programas innovadores de actividad física y nutrición Permitir las deducciones de impuestos por el coste de los programas de adelgazamiento y ejercicio Dotar de fondos a los planificadores de las ciudades para que introduzcan circuitos de bicicleta, de carreras o para caminar Prohibir los anuncios de comida rápida dirigidos a niños preescolares y limitar los anuncios dirigidos a los escolares Prohibir regalar juguetes a los niños por comprar comida rápida

Adaptada de Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, et al: Consensus statement: childhood obesity, *J Clin Endocrinol Metabol* 90:1871–1887, 2005.

Tabla 60.9 Normas anticipatorias: establecimiento de hábitos alimentarios saludables en niños

No castigar a un niño durante las comidas en relación con la ingesta La atmósfera emocional de las comidas es muy importante Las interacciones durante las comidas deberían ser agradables y felices No utilice el alimento como recompensa Los padres, hermanos y compañeros deben servir de modelos de ingesta saludable, probando alimentos nuevos y manteniendo una dieta equilibrada Los niños se deben exponer a una amplia gama de alimentos, sabores y texturas Se deben ofrecer los nuevos alimentos múltiples veces. La exposición repetida a los alimentos conlleva su aceptación y el gusto por ellos	Forzar al niño a tomar un determinado alimento condicionará que le guste menos. La reticencia del niño a los alimentos nuevos es normal y esperable. Ofrecer al niño una variedad de alimentos de baja densidad energética le ayuda a equilibrar la ingesta de energía Los padres deberían controlar qué alimentos hay en el domicilio Restringir el acceso de ciertos alimentos aumentará más que reducirá la apetencia del niño por ellos Los niños suelen ser más conscientes de la saciedad que los adultos, de forma que se debe dejar que respondan a la misma y que ellos determinen las raciones que desean. No se debe forzar al niño a «limpiar el plato»

Adaptada de Benton D: Role of parents in the determination of food preferences of children and the development of obesity, *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:858–869, 2004. Copyright 2004. Reproducida con autorización de Macmillan Publishers Ltd.

como el Women, Infant, and Children Supplemental Food Program (WIC) (Programa de suplementos alimentarios para la mujer, el lactante y el niño) y los programas de comidas escolares para que cumplan las necesidades de los niños en la actualidad.

El trabajo de prevención en pediatría comienza con un control cuidadoso de los percentiles de peso e IMC en las visitas del niño sano. La atención a los cambios en el IMC puede alertar al pediatra sobre el aumento de la adiposidad antes de que el niño tenga sobrepeso u obesidad. Se debería aconsejar a todas las familias sobre la nutrición saludable para sus hijos debido a que la actual prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos es de 65%. Por tanto, aproximadamente dos tercios de los niños pueden considerarse en riesgo de sufrir sobrepeso u obesidad en algún momento de su vida. Aquellos que tienen un padre obeso tienen un mayor riesgo. El trabajo de prevención comienza con la promoción de la lactancia materna exclusiva durante 6 meses y una lactancia materna durante un total de 12 meses. La introducción de la alimentación del lactante a los 6 meses debería centrarse en los cereales, las frutas y las verduras. Las carnes magras, las aves y el pescado pueden ser introducidos más adelante a lo largo del primer año de vida. Se debería aconsejar a los padres de forma específica evitar la introducción de bebidas y alimentos ricos en azúcar durante el primer año de vida. En su lugar, deberían ofrecer a sus hijos lactantes y niños pequeños una rica variedad de frutas, verduras, cereales, carnes magras, aves y pescado para facilitar la

aceptación de una dieta diversa y saludable. El modo de crianza importa, y es más probable que los padres con **mejores cualidades para la autoridad** tengan hijos con un peso saludable que aquellos que son excesivamente autoritarios o permisivos. Es menos probable que las familias que realizan comidas programadas todos juntos de forma regular tengan hijos con sobrepeso u obesidad. Los pediatras pueden evaluar el estado nutricional de un niño y proporcionar consejos expertos sobre su crecimiento y desarrollo.

Los pediatras también pueden promover la AF durante las visitas de revisión del niño sano. Los padres que invierten parte de su tiempo libre en realizar una AF promueven un peso saludable en sus hijos. Desde la fase de lactancia, los padres deberían ser conscientes de las capacidades de su hijo según la fase de desarrollo, y de las necesidades de AF. Debido a que el tiempo ante la TV, el ordenador y los videojuegos puede sustituir a la actividad física saludable, los médicos deberían aconsejar a los padres limitar el tiempo que pasan sus hijos ante la pantalla. Debería desaconsejarse el consumo de tentempiés durante las sesiones de televisión. Los padres pueden ayudar a sus hijos a entender que los anuncios de televisión pretenden vender un producto. Los niños pueden aprender que sus padres les ayudarán a elegir los alimentos saludables de forma responsable.

Dado que la obesidad está determinada por complejas entidades multifactoriales, la prevención debe incidir en múltiples niveles de la organización social. Los programas exitosos son la **EPODE** (Ensemble Prévenons l'Obesité Des Enfants), una estrategia de prevención a múltiples niveles, que comenzó en Francia y ha sido adoptada por más de 500 comunidades en 6 países. El **Shape Up Somerville** es una campaña urbana para aumentar diariamente la AF y la alimentación saludable en Somerville, Massachusetts, desde 2002. La campaña **«Let's Move»** fue promovida por la Primera Dama Michelle Obama. Ya que los factores comunitarios y ambientales están relacionados con el riesgo de obesidad infantil, cambios en entidades locales, servicios de guarderías, escuelas, instalaciones recreativas y familias pueden tener impacto en la salud pública. Esta iniciativa puede promover en las familias adoptar prácticas que favorezcan estilos de vida saludables para niños y adolescentes. Los programas más exitosos son exhaustivos y están fundamentados en 4 estrategias: compromiso político para el cambio, recursos para apoyar la promoción y los cambios sociales, servicios de apoyo, prácticas basadas en la evidencia. Los programas comunitarios son importantes porque existen factores ambientales a este nivel (p. ej., pobreza) que se han asociado a obesidad en sus residentes. Existe un interés considerable en fijar objetivos en edades más tempranas. Comenzar la prevención de la obesidad y la captación por los sistemas sanitarios durante el embarazo, los programas en los primeros años de la infancia y los sistemas comunitarios para apoyar estilos de vida más saludables es un abordaje muy prometedor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

60.1 Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo (ROHHAD)

Sarah F. Barclay, Amy Zhou, Casey M. Rand y Debra E. Weese-Mayer

La ROHHAD (obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación del sistema autónomo) es una enfermedad rara y mal comprendida del inicio de la infancia, cuyo primer signo es un aumento de peso repentino, rápido y extremo en un niño previamente sano. El acrónimo describe los síntomas que se presentan y el orden típico en el cual se manifiestan o revelan, según como la enfermedad evoluciona a lo largo de meses a años. A pesar de su baja frecuencia, la ROHHAD debe considerarse siempre que se observe una obesidad de inicio rápido en niños, porque, en ausencia de tratamiento apropiado, se desarrollará inevitablemente hipoventilación central grave asociada a una alta tasa de mortalidad.

El diagnóstico se considera después de observar una obesidad de inicio rápido (6,8-9 kg ganados) pasado 1 año y medio de vida acompañado por al menos un síntoma adicional de disfunción hipotalámica. La hipoventilación central puede no manifestarse en el momento del diagnóstico de la enfermedad, pero se desarrollará a lo largo del tiempo y se requerirá soporte ventilatorio artificial al menos durante el sueño, o incluso 24 horas/día. Los signos de desregulación del sistema nervioso autónomo ocurren después de que la ganancia de peso, la disfunción hipotalámica y la hipoventilación se hayan identificado. Además, aproximadamente el 40% de pacientes con ROHHAD tendrán un tumor con origen en la cresta neural, los más frecuentes son el ganglioneuroma o el ganglioneuroblastoma.

La ROHHAD es distinta del **síndrome de hipoventilación central congénito de inicio tardío (SHCCIT**; v. cap. 446.2). La ROHHAD se distingue del SHCCIT por la presencia de obesidad y otros signos de disfunción hipotalámica y por la ausencia de mutación de *PHOX2B* relacionada con SHCC. Se han descrito aproximadamente 100 casos de ROHHAD en la literatura médica hasta el día de hoy.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con ROHHAD aparentan estar sanos inicialmente, con una historia médica sin complicaciones. Los síntomas iniciales se presentan entre los 18 meses y los 7 años. Frecuentemente, el primer síntoma que se observa es la **obesidad de inicio rápido**, con ganancia de peso de entre 6,8-9 kg en 6-12 meses. Se trata de un signo de **disfunción hipotalámica (DH)** en estos pacientes. El segundo signo más común de DH observado en pacientes con ROHHAD es el **trastorno del equilibrio hídrico,** incluyendo hiper e hiponatremia y tanto adipsia como polidipsia. El déficit de la hormona del crecimiento (GH) se observa también en la mayoría de los pacientes. En algunos casos, este déficit se manifiesta clínicamente en forma de baja estatura y crecimiento lento, mientras que, en otros pacientes, la única evidencia de esta deficiencia se da en una prueba de estimulación de la GH. Otros síntomas de DH, que ocurren en el >25-50% de pacientes con ROHHAD son: hiperprolactinemia, termorregulación defectuosa, hipotiroidismo central, insuficiencia adrenal y pubertad precoz o tardía. El número de anomalías hipotalámicas que se observarán y el orden secuencial en el que aparecerán es variable, algunos síntomas incluso no se manifestarán hasta meses o 1-2 años después del diagnóstico inicial. Sin embargo, todos los pacientes con ROHHAD presentarán al menos 1 de estos síntomas de DH.

El trastorno respiratorio del sueño (TRS) es uno de los síntomas clave de la ROHHAD, normalmente se manifiesta como una de las mayores características del fenotipo, con el mayor potencial para complicaciones mortales. Más de la mitad de los pacientes con ROHHAD tienen indicios de **apnea del sueño obstructiva (ASO);** aunque el TSR está asociado con obesidad y la ASO se ve frecuentemente en individuos obesos, el hecho de que el TSR está relacionado con la obesidad en individuos con ROHHAD no está muy claro. Sin embargo, con el tiempo, a medida que el fenotipo del ROHHAD se desarrolla, el TRS se desarrolla más allá de lo que podría explicarse como relacionado con la obesidad. Todos los pacientes con ROHHAD desarrollarán eventualmente **hipoventilación alveolar central,** requiriendo soporte ventilatorio artificial, incluso cuando la obstrucción de la vía aérea alta esté aliviada por una intervención para la ASO. Alrededor de la mitad de los pacientes con ROHHAD requerirán soporte ventilatorio artificial solo durante el sueño, mientras que la otra mitad requerirá ventilación artificial continua (durante el sueño y estando despierto). Más de un 40% de los niños con ROHHAD tendrán una parada cardiorrespiratoria antes de que su hipoventilación sea identificada y tratada. Desafortunadamente, muchos pacientes de ROHHAD mueren por parada cardiorrespiratoria debida a una mala identificación y manejo de su hipoventilación. De este modo, si se sospecha un diagnóstico de ROHHAD, es crucial que se realice una evaluación respiratoria exhaustiva, incluyendo polisomnografía nocturna y una monitorización de datos fisiológicos durante el día realizando actividades de la vida diaria (AVD).

Todos los pacientes con ROHHAD tienen síntomas de **desregulación del sistema nervioso autónomo (SNA**), pero como pasaba con la DH, los síntomas exactos, el orden de aparición y el momento de inicio variarán según los pacientes. La forma más común de manifestación de desregulación del SNA en ROHHAD es oftalmológica, incluyendo disfunción pupilar, estrabismo y alacrimia. Muchos de los pacientes con ROHHAD tendrán dificultad para la motilidad intestinal, presentando tanto diarrea como estreñimiento crónico. Otros signos de desregulación del SNA son alteración de la sudoración, descenso de la temperatura corporal, descenso del umbral del dolor y manos y pies fríos que indican un defecto del tono vasomotor. La bradicardia aparece en algunos pacientes con ROHHAD, sobre todo relacionada con hipotermia extrema.

Los **tumores de la cresta neural** se observan en por lo menos un 40% de los pacientes con ROHHAD, los más frecuentes son el ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma del pecho o abdomen; de forma excepcional puede aparecer un neuroblastoma. Estos tumores pueden aparecer a cualquier edad, por lo que la evaluación para identificar estos tumores es esencial.

La mayoría de los pacientes no tienen **trastornos psicológicos o de comportamiento.** En aquellos que sí que los presentan, el trastorno puede ser bastante grave, incluyendo ansiedad, depresión, ira, letargo, irritabilidad, agresividad, psicosis y trastorno obsesivo compulsivo. Entre los trastornos del comportamiento se incluyen retraso neurocognitivo, regresión del desarrollo,

déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastorno generalizado del desarrollo. Estos trastornos están probablemente causados por una hipoventilación mal controlada, ya que la mayoría de los pacientes con ROHHAD no tienen ningún problema de comportamiento y un coeficiente intelectual (CI) normal.

Algunos pacientes de ROHHAD han presentado convulsiones, probablemente causadas por hipoxemia, cuando la hipoventilación no ha sido todavía diagnosticada o ha sido tratada de forma inadecuada.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos para ROHHAD incluyen comienzo rápido de la obesidad después de año y medio de vida, hipoventilación central después de año y medio de vida y ≥1 de los siguientes síntomas de DH: trastorno del balance hídrico, hiperprolactinemia, prueba de estimulación de GH negativa, hipotiroidismo central, deficiencia de corticotropina o alteración del inicio de la pubertad. Además, debe confirmarse que no está presente la mutación del gen *PHOX2B* relacionada con SHCC, para realizar el diagnóstico diferencial entre SHCC o SHCCIT.

Como hoy en día no hay una prueba diagnóstica para ROHHAD, el diagnóstico debe basarse en la observación de la presentación clínica y, por ello, se requiere la consulta con expertos en diferentes especialidades, incluyendo neumólogo, endocrinólogo, neurólogo, cardiólogo, oncólogo, nutricionista, intensivista y psiquiatra. Cuando un niño con obesidad de inicio rápido va al médico de familia o al pediatra general, el aumento de peso debe hacer sospechar rápidamente ROHHAD, requiriendo una derivación inmediata a un centro con especialistas en este conjunto de síntomas. El diagnóstico precoz es vital para un resultado positivo en niños con ROHHAD. Si la hipoventilación alveolar no es identificada y tratada de manera agresiva, podría darse una parada cardiorrespiratoria, que finaliza con la muerte del menor en muchos casos.

La evaluación inicial debe incluir polisomnografía nocturna para identificar ASO o hipoventilación central, monitorización exhaustiva de datos fisiológicos realizando actividades de la vida diaria, evaluación cardiaca para valorar *cor pulmonale*, evaluación de la función endocrina, screening para tumores de la cresta neural (radiografía de pecho, ecografía abdominopélvico) y una evaluación psiquiátrica, especialmente si han aparecido o se sospechan trastornos conductuales, psicológicos o del desarrollo. Se deben llevar a cabo imágenes cerebrales para descartar lesiones intracraneales que puedan explicar las anormalidades hipotalámico-pituitarias. Si los criterios se cumplen y se realiza un diagnóstico de ROHHAD, se requiere cooperación continua entre los diferentes especialistas para un manejo satisfactorio, con un líder de equipo que coordine todas las pruebas para proporcionar un cuidado integral al niño.

MANEJO

Hoy en día no hay cura para la ROHHAD. El tratamiento consiste en la rápida identificación, la monitorización meticulosa y el manejo de los síntomas según se van desarrollando. Las evaluaciones exhaustivas iniciales deben determinar la naturaleza y la severidad de la hipoventilación, DH y trastornos del SNA, para así poder implementar las intervenciones adecuadas. La obesidad es muy difícil de controlar, pero, consultándolo con endocrinos y nutricionistas, la trayectoria del aumento de peso puede ser disminuida con ejercicio moderado y restricción calórica, lo que conduce a una mejoría en el índice de masa corporal (IMC) con el aumento de la edad. Los signos específicos de trastornos del SNA y de DH deben ser evaluados por pediatras especialistas en estos campos y tratados como sea necesario. Estos tratamientos o estrategias de manejo deben incluir reemplazo hormonal, ingesta de fluidos controlada, evaluación oftalmológica y tratamiento, monitorización de la temperatura y manejo del estreñimiento con laxantes. Los trastornos del equilibrio hídrico deben estar controlados para prevenir la deshidratación, así como la frecuencia cardiaca, ya que la bradicardia se ha visto en determinados pacientes (sobre todo en pacientes con descenso de temperatura central corporal).

Los tumores de la cresta neural deben ser evaluados y resecados por un cirujano pediátrico junto con un oncólogo pediátrico, porque el gran tamaño de estos tumores produce serios compromisos de los tejidos adyacentes. Si en un principio no se identifica tumor, el cribado se debe continuar cada 6 meses hasta los 7 años y después se debe realizar anualmente.

Lo más crítico es el manejo de la hipoventilación. La intervención inicial para la ASO probablemente conlleve un alivio quirúrgico de la obstrucción de la vía aérea alta. Esto normalmente revela hipoventilación central y se deberá iniciar el uso de soporte ventilatorio. Si no se identifica hipoventilación central, el paciente debe continuar en seguimiento por el especialista porque todo paciente con ROHHAD acabará desarrollando hipoventilación central requiriendo ventilación artificial. Una ventilación y oxigenación óptima se puede alcanzar usando una ventilación mecánica con mascarilla o traqueotomía. Debe acompañarse por un alto nivel de entrenamiento de cuidados de enfermería en casa y una continua monitorización con oximetría y capnografía durante el sueño, con controles durante el día. El objetivo debe ser mantener una saturación de hemoglobina superior al ≥95% y unos valores de CO_2 de 35-45 mmHg, con una evaluación activa en las hipoventilaciones diurnas que necesitan ventilación artificial hasta 24 horas/día en función de la necesidad.

Dado que el fenotipo de la ROHHAD evoluciona con la edad, los cuidados en curso requieren un calendario regular de reevaluaciones de todos los sistemas involucrados para identificar y tratar los síntomas según aparezcan. Las evaluaciones exhaustivas deberían realizarse idealmente en un **centro especializado** en ROHHAD y deberían incluir asesoramiento por parte de un especialista en fisiología respiratoria tanto durante el sueño como durante la vigilia (en AVD incluyendo varios niveles de esfuerzo, tareas de concentración, juego tranquilo y comer), cribado para pecho y abdomen para ver tumores de la cresta neural en las glándulas adrenales o a lo largo del tronco simpático, evaluación del eje hipotálamo-pituitario con reemplazo hormonal según la necesidad, evaluación acorde a la edad y no invasiva de trastornos en el SNA, evaluación cardiaca exhaustiva buscando alguna evidencia de hipoxia recurrente y un test neurocognitivo. Esta evaluación debe realizarse en intervalos de entre 3-6 meses, con el aumento de la edad este calendario puede variar dependiendo de la condición clínica de cada paciente.

Sin un manejo adecuado, la privación de oxígeno puede llevar al deterioro irreversible de los pacientes. Sin embargo, con un diagnóstico temprano y un manejo agresivo, con especial atención a la vía aérea del niño, la respiración y la circulación, las complicaciones pueden ser minimizadas y el pronóstico puede ser bastante favorable, aunque los resultados a largo plazo son desconocidos a pesar de la intención de realizar un registro internacional (https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135730).

ETIOLOGÍA: ESTUDIOS E HIPÓTESIS

A pesar de los avances en la caracterización del fenotipo ROHHAD y la identificación temprana, se desconoce la causa de la enfermedad. Las interrelaciones entre los síntomas observados, así como los mecanismos que los subyacen, aún están por dilucidar.

Estudios genéticos

Debido a que el trastorno SHCC tiene una base genética (mutación *PHOX2B*) se piensa que por su relación y similitud, la ROHHAD puede tener una base genética también. Los pacientes con ROHHAD no tienen la mutación *PHOX2B*, ni ninguna mutación relacionada y no se ha descrito ninguna variación en el número o en la forma de los cromosomas. El carácter esporádico de la ROHHAD, sin recurrencia familiar, es característico de las mutaciones de novo. Una secuenciación de exones analizados de 7 pacientes con ROHHAD de tríos familiares no identificó ninguna causa de novo que produjese una alteración en las proteínas, ni se encontró ningún candidato que presentara los modelos de herencia autosómica dominante o recesiva, incluso con una cohorte replicada de 28 pacientes con ROHHAD, los resultados fueron poco concluyentes.

Otro modelo de mutación genética que puede explicar la aparición esporádica de un fenotipo es un modelo de mutación somática, en el que las mutaciones se producen poszigóticamente y, por tanto, solo están presentes en un subconjunto de las células de un individuo. Apoyando esta hipótesis de mutación somática, se han encontrado casos de gemelos monocigotos discordantes para el fenotipo ROHHAD. Se compararon los exones (de muestras de sangre) de una pareja de gemelos pero no se encontraron mutaciones de codificación discordantes. El reto es que se necesita coger una muestra del tejido «correcto» para poder identificar la mutación somática. En otros fenotipos causados por mutaciones somáticas, como el síndrome de Proteus, la mutación causa crecimiento excesivo, por lo que el tejido afectado es visible y pueden cogerse muestras y secuenciarlas. En la ROHHAD, se presume que las células afectadas están en el hipotálamo y/o SNA, de donde no se pueden tomar muestras y, por lo tanto, no se pueden secuenciar en individuos vivos. Los tumores de la cresta neural en pacientes con ROHHAD pueden representar un tejido afectado adicional. Los exones de tumores de cresta neural de 4 pacientes con ROHHAD fueron comparados con los exones de las muestras de sangre de algunos pacientes, pero no se encontraron mutaciones específicas en el tumor.

El caso de los gemelos monocigotos con fenotipo discordante para ROHHAD puede apoyar la hipótesis de la mutación genética somática, pero también puede sugerir una alternativa de etiología no genética. Por ejemplo, la variación epigenética puede dar lugar a discordancia en 2 gemelos monocigotos, pero también puede jugar un papel en enfermedades del tracto respiratorio o de la función del SNA, como el síndrome de Prader-Willi (ver más adelante) o el síndrome de Rett.

Hipótesis paraneoplásica/autoinmune

Los *síndromes paraneoplásicos* son trastornos poco comunes causados por una neoplasia que desencadena una respuesta inmune alterada que ataca y destruye neuronas, de forma anómala, llevando a la aparición de los síntomas del sistema nervioso. Se ha sugerido una base autoinmune o paraneoplásica para la ROHHAD basándose en los tumores de la cresta neural que tienen lugar en un 40% de los pacientes con ROHHAD, y 2 casos recientes con autopsias revelaban lesiones de baja densidad en los ganglios basales y pérdida neuronal por infiltración linfocitaria del hipotálamo, tálamo, mesencéfalo y puente. En la autopsia de otro paciente con ROHHAD se encontraron resultados similares de inflamación hipotalámica con infiltración linfocítica y gliosis, aunque en otras autopsias no se han encontrado estos resultados. Algunos análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) revelaban pleocitosis, neopterinas elevadas y bandas oligoclonales concordantes con síntesis intratecal de inmunoglobulina G oligoclonal. Sin embargo, otros estudios muestran una falta de IgG oligoclonal y anticuerpos antineuronales y también una microscopía y cultivos de LCR negativos. Por ello, las evidencias hasta ahora son contradictorias: algunos informes apoyan la hipótesis autoinmune, mientras que otros no. Adicionalmente, el inicio de los síntomas de la ROHHAD normalmente precede al diagnóstico de tumor de cresta neural y, en muchos casos, los tumores de cresta neural no han sido descubiertos por resonancia magnética (RM) y ni siquiera por autopsia, aunque estos tumores son difíciles de detectar. Sin embargo, esto es algo que se ve en otros síndromes paraneoplásicos, como en opsoclono-mioclono, donde solo algunos casos están asociados con neoplasias, el resto son idiopáticos.

Después de que un paciente con DH idiopática fuese tratado con inmunoglobulinas, varios estudios buscaron tratamientos similares con inmunoglobulinas y corticoesteroides en pacientes con ROHHAD. Después de un tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida, algunos pacientes con ROHHAD informaron de una mejoría sintomática y neurofisiológica, mientras que otros no presentaron mejoría clínica. Merece especial mención que los informes indican que la inmunoterapia no ha detenido consistentemente el desarrollo y avance de la constelación única de síntomas descritos en la ROHHAD. Incluso llevando a cabo una resección total del tumor y una inmunoablación, solo se consigue una recuperación parcial. La falta de regreso al punto de partida se atribuye a un tratamiento tardío, donde la enfermedad progresiva rápida temprana deja un daño residual. Esto apoyaría la hipótesis autoinmune, donde un proceso autoinmune es iniciado por el tumor de la cresta neural, pero se mantiene en su ausencia, lo que conlleva a una lesión irreversible que impide la resolución completa de los síntomas.

Neurocristopatía

Las **neurocristopatías** son trastornos provocados por un desarrollo anormal de cualquier sistema o tejido que se desarrolla del linaje de las células de la cresta neural embrionarias. Dado que los sistemas implicados en el fenotipo de ROHHAD (hipotálamo, SNA, sistema endocrino) comparten un origen en la cresta neural, la ROHHAD encaja dentro de estos trastornos. Entonces, uno podría teorizar que los síntomas observados son causados por un desarrollo anormal de las células de la cresta neural en un estadio embrionario precoz. Esto es indudablemente el caso del trastorno relacionado, SHCC, causado por la mutación en el gen *PHOX2B,* el cual es importante para el desarrollo del SNA a partir de las células de la cresta neural. Asumiendo esta teoría, los tumores de la cresta neural encontrados en pacientes con ROHHAD, en vez de ser la causa del resto del fenotipo (como propone la teoría paraneoplásica), serían el resultado del mismo desarrollo anómalo que causa el resto del fenotipo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como hemos visto antes, el **síndrome de hipoventilación central congénito** es un trastorno pediátrico poco común del SNA y del control respiratorio. El SHCC está causado por mutaciones en el gen *PHOX2B,* que juega un papel crucial en la diferenciación y el desarrollo del SNA de las células progenitoras de la cresta neural. La característica diferencial del SHCC es la hipoventilación que puede ser mortal durante el sueño (en algunos casos también cuando se está despierto). Al igual que los pacientes con ROHHAD, los pacientes SHCC requieren soporte ventilatorio artificial, sobre todo por traqueostomía o por ventilación mecánica. Sin embargo, contrariamente a la ROHHAD, la SHCC se presenta normalmente durante el periodo de recién nacido, aunque el inicio tardío también ha sido diagnosticado en la infancia tardía, la adolescencia e incluso durante la etapa adulta. El SHCC también se presenta con otros síntomas de alteración del SNA, incluyendo alteración de la regulación de la frecuencia cardiaca y alteración del tono vasomotor, alteración de la regulación de la temperatura corporal, manifestaciones oftalmológicas y reducción de la motilidad intestinal. Sin embargo, los pacientes con SHCC no son obesos y normalmente no tienen DH. Cuando se observe hipoventilación, una simple prueba en sangre puede confirmar el diagnóstico de SHCC buscando mutaciones del gen *PHOX2B.* Si las mutaciones de *PHOX2B* no se identifican y están presentes el resto de las características del fenotipo de ROHHAD, se debe considerar el diagnóstico de esta enfermedad.

El **síndrome de Prader-Willi** (SPW) se parece a ROHHAD en que la obesidad infantil es una de las características más importantes. Sin embargo, existen muchas diferencias que separan estas dos enfermedades. El SPW está causado por una anomalía cromosómica en el cromosoma 15q11-q13, concretamente por falta de la contribución paterna a esta región (por supresión genómica, disomía uniparental o por un error en la impronta genética). Los niños con SPW presentan hipotonía neonatal y fracaso en el desarrollo (malnutrición). Más adelante, los niños con SPW desarrollan una hiperfagia extrema y obesidad. Otro síntoma principal es discapacidad intelectual moderada, comportamientos desadaptativos, baja estatura por una insuficiencia de la GH, hipogonadismo y TRS. Además, muchos pacientes con SPW evidencian signos de desregulación del SNA, incluyendo alteración de la percepción y regulación de la temperatura, estrabismo y un aumento del umbral del dolor. Aunque hay síntomas variados y que se solapan (obesidad pediátrica, TRS, desregulación del SNA), los pacientes con ROHHAD no presentan la alteración genética del SPW, hipogonadismo o discapacidad intelectual. Los pacientes con ROHHAD, además, están sanos en el periodo neonatal, sin mostrar ningún síntoma precoz del SPW.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 61

Deficiencia y exceso de vitamina A

A. Catharine Ross

INTRODUCCIÓN A LA VITAMINA A

La vitamina A es un micronutriente liposoluble que no puede ser sintetizado *de novo* por los mamíferos, por lo que debe proceder obligatoriamente de la dieta. El término **vitamina A** generalmente se usa para denominar un grupo de compuestos que poseen la actividad biológica del retinol todo *trans* (fig. 61.1). Como micronutriente liposoluble, la vitamina A se reconoce como esencial para todos los vertebrados para la visión, la reproducción, la diferenciación celular y tisular normales y para funciones del sistema inmunitario. La vitamina A desempeña una función crítica en el desarrollo neonatal. Se requiere para el desarrollo embrionario, la hematopoyesis, la respuesta inmunitaria, el metabolismo y el crecimiento y la diferenciación normal de muchos tipos de células.

La vitamina A puede obtenerse de la dieta a partir de vitamina A preformada (ésteres de retinil, como el retinil palmitato) principalmente en determinados alimentos de origen animal. Las vísceras (especialmente el hígado y el riñón) son muy ricas en vitamina A, mientras que otras carnes, la leche y el queso contienen niveles moderados. Otras fuentes de vitamina A incluyen varios carotenoides provitamina A, que se encuentran de forma natural en muchas frutas y verduras, especialmente en las de color amarillo-naranja (calabaza, calabacín, boniato) y en las verduras de hoja verde (acelgas, espinacas, brócoli). Uno de los carotenoides más abundantes es el β-caroteno. Se han introducido varios *cultivares* o formas biofortificadas de batatas para elevar la ingesta de caroteno en zonas del mundo donde la deficiencia de vitamina A sigue siendo prevalente. El α-caroteno y los carotenoides oxigenados como la β-criptoxantina, que se encuentra en las naranjas, también poseen vitamina A, con una menor actividad biológica. En el cuerpo, estos precursores se utilizan para la síntesis de dos metabolitos esenciales de la vitamina A. El **ácido retinoico todo *trans*** es la forma requerida para la diferenciación celular y la regulación de la transcripción genética y es la forma con mayor actividad biológica de la vitamina A. El **retinal 11-*cis*** es la forma requerida para la visión como cromóforo que absorbe luz en los pigmentos visuales rodopsina y yodopsina.

METABOLISMO DE LA VITAMINA A

Los compuestos de vitamina A en los alimentos deben liberarse primero a través de procesos digestivos normales. Los ésteres de retinil deben primero ser hidrolizados en la luz intestinal para liberar retinol no esterificado para

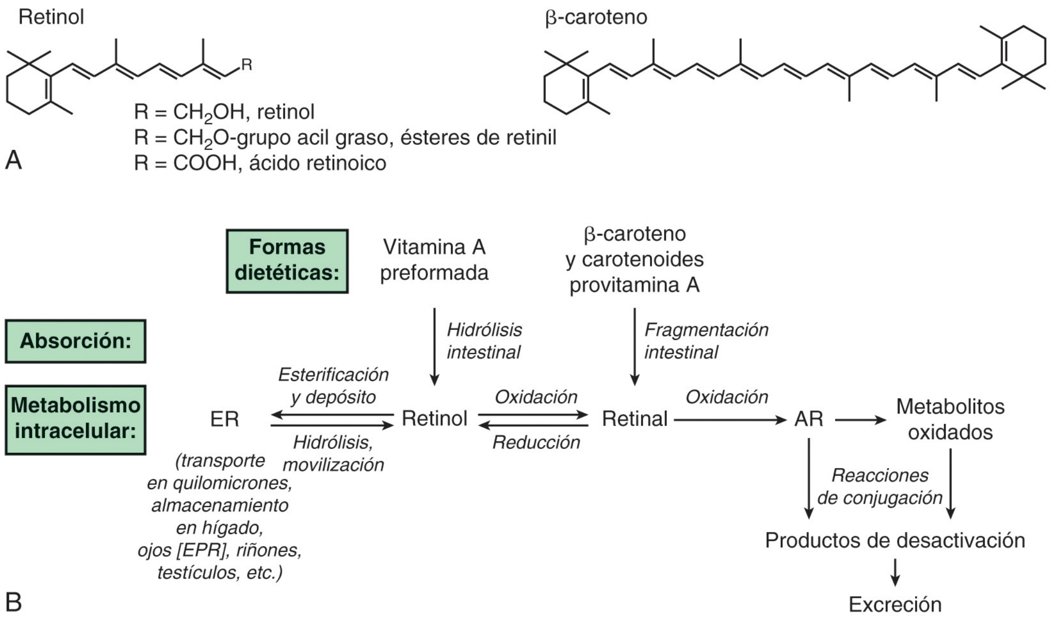

Fig. 61.1 **A,** Estructuras de la vitamina A. **B,** revisión del metabolismo de la vitamina A. AR, ácido retinoico todo *trans;* EPR, epitelio pigmentario retiniano; ER, éster de retinil.

su absorción a través de la barrera mucosa. Una vez en el enterocito, la mayor parte del retinol se reesterifica, formando nuevos ésteres de retinil para su inclusión en quilomicrones. Aproximadamente el 70-90% de la vitamina A preformada de la dieta se absorbe siempre que haya ≥10 g de grasa en la ingesta; en caso contrario la eficiencia de la absorción es menor. Los trastornos intestinales crónicos o la malabsorción de grasas pueden causar un déficit de vitamina A. Los carotenoides provitamina A son transportados desde la luz del intestino al interior de enterocitos mediante transportadores específicos y posteriormente son incorporados intactos a los quilomicrones o se separan para formar retinal, un precursor del retinol; los β-carotenos se transforman en retinol a través de este proceso. La eficiencia estimada de la absorción de los carotenoides es de 20-50% y menor que para la vitamina A preformada. Por otra parte, la eficiencia es reducida cuando el nivel corporal de vitamina A es elevado, y dado que el nivel de vitamina A puede variar, hay una variabilidad significativa entre individuos en la eficiencia de absorción. La encima de fragmentación del caroteno β-caroteno monooxigenasa, presente en el enterocito y en otros tejidos a niveles más reducidos, muestra determinados polimorfismos de nucleótidos únicos (PNU) que, al menos en el laboratorio, reducen la eficiencia de la conversión del β-caroteno en retinol. Estudios clínicos sugieren un efecto similar in vivo.

Una vez que el retinol es esterificado en el enterocito, el éster de retinil se incorpora a los quilomicrones nacientes, que son secretados a los vasos linfáticos, pasan a la circulación sistémica, y posteriormente son transportados y recogidos por varios tejidos. Cuando el estado de vitamina A es adecuado, en la mayoría de los mamíferos, incluidos los humanos, el hígado recoge y almacena la mayor parte de la vitamina A en quilomicrones, con niveles potencialmente altos de esteres de retinil en las células estrelladas hepáticas (CEH). Cuando el nivel de vitamina A se deteriora hasta rangos deficientes, se movilizan los depósitos de esta vitamina desde las CEH, de forma que el retinol liberado puede ser recogido y utilizado por los tejidos extrahepáticos. El retinol circula ligado a una proteína de transporte específica, la **proteína transportadora de retinol (RBP),** que se une a la proteína de transporte de la hormona tiroidea, **transtiretina (TTR);** este complejo reparte el retinol plasmático (además de la hormona tiroidea) a un gran número de tejidos donde actúa la vitamina A. El principal mediador fisiológico de la captación del retinol por parte de las células en muchos tejidos es Stra6, una proteína de múltiples dominios transmembrana ampliamente expresada que funciona como receptor de la superficie celular para el retinol ligado a la RBP. El Stra6 no se expresa de forma significativa en el hígado, pero un receptor homólogo podría realizar una función similar. En los tejidos destinatarios, el retinol es esterificado para formar ésteres de retinil para su almacenamiento o bien oxidado a ácido retinoico para su funcionamiento. En el ojo se forma 11-*cis*-retinal, unido a la proteína rodopsina (bastones) o yodopsina (conos), donde funciona como receptor sensible a la luz.

Niveles de vitamina A en recién nacidos

Los recién nacidos comienzan con niveles bajos de vitamina A en plasma, hígado y tejidos extrahepáticos, comparados con los niveles en adultos. Los niveles plasmáticos normales de retinol son 20-50 µg/dl en lactantes, y aumentan gradualmente conforme los niños crecen. La mediana de los valores plasmáticos de retinol es 1,19 µmol/l tanto en los niños como en las niñas con edades de 4-8 años; 1,4 y 1,33 µmol/l en niños y niñas, respectivamente, con edades de 9-13 años, y 1,71 y 1,57 µmol/l en niños y niñas, respectivamente, con edades de 14-18 años (para la conversión, 1 µmol/l = 28,6 µg/dl). En los adultos de 19-30 años se encuentran valores de 1,96 y 1,85 µmol/l en varones y mujeres, respectivamente. La figura 61.2 muestra la distribución de las concentraciones de retinol en suero en niños de EE.UU.

Los niveles de retinol son incluso menores en los recién nacidos en los países en desarrollo en los que la ingesta de vitamina A puede ser menor y su déficit es un problema nutricional frecuente y significativo. En los lactantes nacidos con bajo peso y en los nacidos pretérmino se encuentran concentraciones inferiores de depósitos de vitamina A y de retinol plasmático. La desnutrición, especialmente la deficiencia proteica, puede causar déficit de vitamina A debido a la alteración en la síntesis de RBP.

Inflamación causante de bajo retinol plasmático

La inflamación es una causa de niveles reducidos de retinol plasmático como consecuencia de una disminución de la síntesis de RBP y TTR. Esta entidad puede simular una carencia de vitamina A, pero no puede corregirse mediante suplementos. En los adultos de EE.UU., aquellos con niveles moderadamente elevados de proteína C reactiva (PCR), que indica inflamación leve, tenían niveles medios más bajos de retinol plasmático. No está claro el grado en el que la inflamación es un factor en el retinol plasmático bajo en niños pero es probable que sea significativo en enfermedades infecciosas agudas como el sarampión y, posiblemente, en patologías inflamatorias crónicas como la fibrosis quística.

FUNCIONES Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA VITAMINA A

Salvo por su papel en la vista, las acciones pleiotrópicas de este micronutriente están mediadas por el ácido retinoico todo *trans* (AR), que es un ligando para factores de transcripción nucleares específicos, los **receptores de retinoides** RAR y RXR, que regulan la expresión de varios cientos de genes. Cuando un RAR se activa por AR, se forma el complejo RAR-RXR, que se une y activa a secuencias específicas de ADN presentes en genes que responden al retinoide, RARE y RXRE. Los genes pueden ser inducidos o reprimidos, en función de si hay coactivadores o correpresores adicionales al complejo RAR-RXR. Los genes regulados por retinoide están implicados en muchas actividades biológicas fundamentales, incluyendo la regulación de la

división, la muerte y la diferenciación celular. El término *retinoides* incluye tanto los compuestos naturales como sintéticos con actividad de vitamina A y se utiliza con más frecuencia en el contexto de la acción de la vitamina A a nivel genético. Numerosos retinoides sintéticos han tenido aceptación clínica en el tratamiento de enfermedades cutáneas y determinados tumores.

Durante el desarrollo embrionario, el ácido retinoico se encuentra entre las moléculas de señalización más importantes que determinan el patrón corporal (morfogénesis). Muchos procesos fisiológicos son sensibles a la deficiencia o al exceso de vitamina A o de AR, como la reproducción, el crecimiento y el desarrollo óseo, además de las funciones de los sistemas respiratorio, digestivo, hematopoyético e inmunitario. La función inmunitaria y defensiva del huésped tiene especial importancia en los países en vías de desarrollo; hay estudios que muestran que la administración de suplementos o tratamientos con vitamina A reduce la morbimortalidad por varias enfermedades infecciosas, como el sarampión (v. cap. 273).

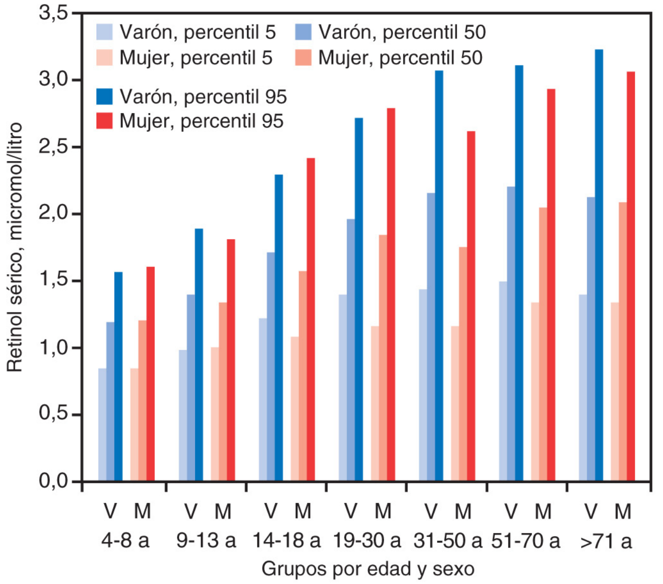

Fig. 61.2 Distribución de las concentraciones de retinol en suero en niños y adultos de EE.UU. por edad y sexo de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

La vitamina A desempeña una función esencial en la visión, mediada por el 11-*cis* retinal. La retina humana tiene dos sistemas de fotorreceptores distintos: los bastones, en los que la rodopsina detecta la luz de baja intensidad; y los conos, en los que la yodopsina detecta los distintos colores. El 11-*cis* retinal, es el grupo prostético de ambas proteínas visuales. El mecanismo de acción de la vitamina A es similar al de los conos y bastones, se basa en la *fotoisomerización* del 11-*cis* al todo-*trans* retinal (cambia de forma cuando se expone a la luz), lo que inicia la transducción de la señal transmitida por el nervio óptico hasta el encéfalo, dando lugar a la sensación visual. Después de la isomerización (también conocida como fotoblanqueo), se dan una serie de reacciones para regenerar el 11-*cis* retinal para la resíntesis de la rodopsina y la yodopsina; las células accesorias, incluyendo el epitelio pigmentario de la retina y las células de Müller, participan en este proceso de reciclaje.

DÉFICIT DE VITAMINA A

Si el niño tiene una dieta bien equilibrada y obtiene vitamina A a partir de los alimentos ricos en vitamina A o en provitamina A (tabla 61.1), el riesgo de déficit de vitamina A es bajo. Sin embargo, incluso un déficit subclínico de vitamina A puede tener consecuencias graves.

Los estados de déficit en los países desarrollados son infrecuentes, excepto en algunas poblaciones empobrecidas (v. cap. 57), tras errores en la preparación de los alimentos o en casos de dietas milagro, pero son comunes en muchos países en desarrollo y con frecuencia están asociadas a desnutrición global. En el contexto clínico, los déficits de vitaminas también pueden presentarse como complicaciones en niños con diferentes trastornos o enfermedades de evolución crónica. Puede ser importante la información obtenida en la historia clínica sobre los hábitos dietéticos para identificar el riesgo de estos problemas nutricionales. Excepto en el caso de la vitamina A, la toxicidad por el exceso de ingesta de vitaminas es infrecuente. La tabla 61.1 resume las fuentes alimentarias, las funciones y los síntomas de déficit y de exceso de las vitaminas.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina A

Los síntomas más evidentes de deficiencia de vitamina A se relacionan con cambios en la función y la morfología de las células epiteliales. En el intestino, se afectan las células caliciformes secretoras de moco, y la pérdida de la

Tabla 61.1 Características de la vitamina A

NOMBRES Y SINÓNIMOS	CARACTERÍSTICAS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES
Retinol (vitamina A_1); 1 µg retinol = 3,3 UI de vitamina A = 1 EAR Provitaminas A: los pigmentos vegetales α-, β- y γ-carotenos y criptoxantina tienen una actividad parcial de tipo retinol: 12 µg β-caroteno, o 24 µg de otros carotenos o carotenoides provitamina A = 1 µg de retinol	Liposoluble; estable con el calor; se destruye mediante oxidación y el secado Se necesita bilis para su absorción Se almacena en el hígado Protegido por la vitamina E	En la visión, como retinal, para la síntesis de los pigmentos visuales rodopsina y yodopsina En el crecimiento, reproducción, desarrollo fetal y embrionario, crecimiento óseo, funciones inmunitarias y epiteliales, a través del ácido retinoico como ligando de factores de transcripción nucleares específicos que regulan los genes que participan en muchos procesos celulares fundamentales	Nictalopía Fotofobia, xeroftalmía, manchas de Bitôt, conjuntivitis, queratomalacia que ocasiona ceguera Formación defectuosa de las epífisis óseas Defectos en el esmalte dental Queratinización de las mucosas y la piel Retraso del crecimiento Alteraciones de la resistencia a la infección, anemia, incapacidad reproductora, malformaciones fetales	Anorexia, crecimiento lento, sequedad y agrietamiento de la piel, hepatoesplenomegalia, edema y dolor de los huesos largos, fragilidad ósea, hipertensión intracraneal, alopecia, carotenemia Malformaciones fetales	Hígado, aceites de hígado de pescado Lácteos, excepto la leche desnatada Yema de huevo, margarinas y leche desnatada enriquecidas Carotenoides de las plantas: verduras verdes, frutas y verduras amarillas

EAR, equivalente de actividad de retinol.

eficacia de la barrera frente a los patógenos puede causar diarrea o deterioro de la función de barrera epitelial. Del mismo modo, la secreción de moco por el epitelio es esencial en el tracto respiratorio para eliminar los patógenos y sustancias tóxicas que se inhalan. Los cambios característicos secundarios a la deficiencia de vitamina A en el epitelio incluyen proliferación de células basales, hiperqueratosis y la formación de un epitelio escamoso estratificado queratinizado. La metaplasia escamosa de la pelvis renal, uréteres, epitelio vaginal y conductos pancreático y salival puede aumentar las infecciones de estas zonas. En la vejiga urinaria, la pérdida de integridad epitelial puede ser origen de piuria y hematuria. En la piel, la deficiencia de vitamina A se manifiesta como placas descamativas secas e hiperqueratósicas, más frecuentes en los brazos, piernas, hombros y nalgas. La combinación de barreras epiteliales defectuosas frente a la infección, respuesta inmunitaria reducida y menor respuesta al estrés inflamatorio, secundarias todas a la deficiencia de vitamina A, puede ocasionar un retraso del crecimiento con graves problemas de salud en niños.

Los signos más característicos y específicos de la deficiencia de vitamina A son las lesiones oculares, pero pueden manifestarse de forma más bien tardía en la progresión de la deficiencia de vitamina A, se desarrollan de forma insidiosa y raramente se observan antes de los 2 años. Un síntoma más precoz de la deficiencia de vitamina A es una adaptación tardía a la oscuridad, consecuencia de una reducción de la resíntesis de rodopsina; esto podría progresar a **ceguera nocturna**. La fotofobia es un síntoma frecuente. El epitelio retiniano pigmentario (ERP), el elemento estructural de la retina, se queratiniza. Cuando el ERP degenera, los bastones y los conos no tienen soporte y finalmente se rompen, lo cual causa ceguera.

Al progresar la deficiencia de vitamina A, los tejidos epiteliales corneales y conjuntivales oculares sufrirán alteraciones graves a consecuencia de una carencia de AR suficiente para una la diferenciación normal de las células epiteliales. La córnea protege al ojo del entorno y también es importante para la refracción de la luz. Las etapas en la deficiencia de vitamina A incluyen la queratinización de la córnea y la opacificación, la susceptibilidad a la infección, y aparición de una capa de células secas y descamativas **(xeroftalmía)** (figs. 61.3 y 61.4)**.** La membrana conjuntival se queratiniza y puede desarrollar placas de aspecto espumoso (**manchas de Bitôt**; fig. 61.5). Cuando los linfocitos infiltran la córnea en etapas tardías de la infección, esta se degenera de forma irreversible (**queratomalacia** y **úlceras corneales),** lo que conduce a la ceguera irreversible. Estas lesiones oculares afectan principalmente a pacientes jóvenes y son una causa fundamental de ceguera en los países en vías de desarrollo. Aunque las tasas de xeroftalmía han disminuido, el número de niños afectados aún es demasiado elevado. El tratamiento con vitamina A, hasta la fase de queratomalacia, es eficaz para reponer y salvar rápidamente la visión del individuo.

Otros signos clínicos de deficiencia de vitamina A incluyen un retraso del desarrollo global, diarrea, susceptibilidad a las infecciones, anemia, apatía, discapacidad intelectual e hipertensión intracraneal con amplia separación de los huesos craneales a nivel de las suturas. Pueden aparecer problemas de visión porque el sobrecrecimiento del hueso comprime el nervio óptico.

La **desnutrición,** especialmente el déficit de proteínas, puede causar déficit de vitamina A debido a la alteración en la síntesis de proteína transportadora del retinol. En los países desarrollados, el déficit subclínico o clínico de zinc puede aumentar el riesgo de déficit de vitamina A. También existen datos de ingestas marginales de zinc en niños de EE.UU.

Diagnóstico

Las pruebas de adaptación a la oscuridad permiten valorar los primeros estadios de la deficiencia de vitamina A. Aunque las manchas de Bitôt aparecen de forma relativamente temprana, las que se relacionan con una deficiencia activa de vitamina A se suelen limitar a los niños preescolares. La xeroftalmía es una lesión muy característica de la deficiencia de vitamina A. Para detectar una deficiencia menos grave (una situación marginal de la vitamina A) se incluyen los siguientes métodos: citología de impresión conjuntiva, respuesta dosis relativa y respuesta a pruebas con dosis relativa modificada. Es útil obtener la historia dietética para sugerir o descartar que los síntomas estén causados por una ingesta baja. La situación marginal de la vitamina A es relativamente prevalente en mujeres lactantes y gestantes de áreas del mundo con bajos recursos (y, por lo tanto, con una alimentación deficiente). Aunque la concentración de retinol plasmático no es un indicador completamente preciso de la situación de la vitamina A, se han propuesto varias guías para la categorización del estado de la vitamina A basándose en el retinol sérico. En los niños, un retinol plasmático $<0,35$ µmol/l se considera *muy deficiente,* 0,35-0,7 µmol/l *deficiente,* 0,7-1,05 µmol/l *marginal* y $>1,05$ µmol/l *adecuado.* Se ha pensado durante mucho tiempo que la concentración de vitamina A del hígado debe ser de ≥ 20 µg/g para mantener una velocidad normal de secreción de retinol-RBP al plasma y, por lo tanto, un reparto normal de retinol a los tejidos periféricos.

Epidemiología y aspectos relacionados con la salud pública

La deficiencia de vitamina A y la xeroftalmía se producen aún en gran parte del mundo en vías de desarrollo con ingresos bajos, se relacionan con la malnutrición y se complican por las enfermedades. Se han instaurado varios programas de salud pública para proporcionar dosis altas de vitamina A de forma periódica. Los suplementos de vitamina A se consideran parte de la estrategia de los Objetivos del Milenio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para reducir la mortalidad en <5 años. La suplementación en neonatos puede ser más eficaz en poblaciones con una alta incidencia de deficiencia de vitamina A materna. Otras estrategias que se han probado

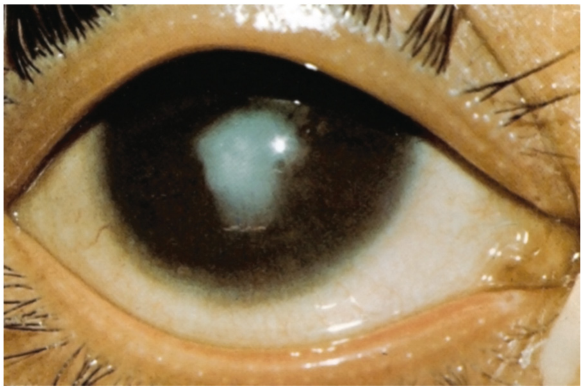

Fig. 61.4 Recuperación de la xeroftalmía con una lesión ocular permanente. *(De Bloch CE: Blindness and other disease arising from deficient nutrition [lack of fat soluble A factor],* Am J Dis Child *27:139, 1924.)*

Fig. 61.3 Xeroftalmía evolucionada con una córnea opaca y algo de lesión en el iris en un varón de 1 año de edad. *(De Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness,* Nutr Rev *6:161–166, 1974.)*

Fig. 61.5 Manchas de Bitôt con hiperpigmentación vistas en un lactante de 10 meses de Indonesia. *(De Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness,* Nutr Rev *6:161–166, 1974.)*

Tabla 61.2 Ingestas dietéticas recomendadas para la vitamina A en niños

INTERVALO DE EDAD	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA (CDR) (μg de equivalentes de retinol al día)	NIVEL DE INGESTA MÁXIMA TOLERABLE (NMT) (μg de equivalentes de retinol al día)	COMENTARIOS
0-6 meses	400	600	La ingesta recomendada para los lactantes es una ingesta adecuada, en función de la cantidad de vitamina A presente normalmente en la leche materna
7-12 meses	500	600	El NMT se aplica solo a la vitamina A preformada (retinol)
1-3 años	300	600	
4-8 años	400	900	
9-13 años	600	1.700	
14-18 años	varones 900; mujeres 700	2.800	

incluyen la mejoría del contenido en β-caroteno en los alimentos básicos mediante técnicas de mejora de los cultivos (bioenriquecimiento).

Ingestas dietéticas recomendadas para la población sana

La tabla 61.2 resume las ingestas dietéticas recomendadas para lactantes y niños. Los valores de la ingesta dietética recomendada incluyen los requerimientos medios estimados (RME), que es el requerimiento medio biológico del nutriente para un grupo de sexo-edad de interés, la cantidad diaria recomendada (CDR), que se fija para cubrir las necesidades fisiológicas de >97% de la población (por tanto, las necesidades de muchas personas son superiores a las cubiertas por la CDR) y el nivel de ingesta máxima tolerable (NMT), un nivel de ingesta por encima del cual puede aumentar el riesgo de efectos adversos; el NMT concierne solo al consumo crónico de la vitamina A preformada. La CDR se expresa en forma de equivalentes de la actividad de retinol (EAR; 1 EAR = 1 μg de retinol todo *trans;* equivalentes de provitaminas A en el alimento = 12 μg de β-carotenos, 24 μg de α-carotenos o 24 μg de β-criptoxantina). Desde la lactancia hasta los 18 años de edad, la CDR aumenta como consecuencia del mayor volumen corporal, siendo mayor en niños que en niñas durante la adolescencia. Durante el embarazo, la CDR es de 750-770 μg y durante la lactancia aumenta hasta 1.200-1.300 μg para garantizar un contenido suficiente de esta vitamina mientras se alimenta al pecho.

Debe tenerse en cuenta que, especialmente en niños pequeños, el NMT es tan solo unas 2 veces mayor que la CDR. Esto sugiere que para los niños cuya dieta es buena se debería tener cuidado para no abusar de los suplementos dietéticos (suplementos de vitaminas-minerales) que contienen vitamina A preformada y/o para evitar un consumo excesivo de alimentos muy ricos en vitamina A, como el hígado.

Tratamiento del déficit de vitamina A

Un suplemento diario de 1.500 μg de vitamina A es suficiente para tratar una deficiencia latente de esta vitamina, tras lo cual el objetivo debería ser la ingesta correspondiente a la CDR. En los niños sin signos claros de deficiencia de esta vitamina pero con sospecha de niveles bajos de reserva de vitamina A, las tasas de morbimortalidad, así como de las infecciones virales, como el sarampión, se ha reducido mediante una dosis semanal de vitamina A al nivel de la CDR. Con mayor frecuencia dosis superiores, de 30-60 mg de retinol (100.000-200.000 UI/niño), son pautadas en una o dos dosis, bajo un seguimiento estrecho para evitar la toxicidad asociada al exceso de vitamina A. La xeroftalmía se trata con 1.500 μg/kg de peso corporal orales durante 5 días, seguidos de la inyección intramuscular de 7.500 μg de vitamina A en aceite hasta la recuperación. En ratas recién nacidas, la vitamina A administrada como dosis suplementaria solo aumentó transitoriamente los niveles de retinol en la mayoría de los tejidos, aunque la vitamina A del hígado permaneció más alta de manera más persistente.

La vitamina A también se utiliza en lactantes pretérmino para mejorar la función respiratoria y prevenir el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Un análisis de 9 ensayos controlados aleatorizados encontró que la vitamina A parece ser beneficiosa en la reducción de la mortalidad o la necesidad de oxígeno sin diferencias en los resultados en el desarrollo neurológico.

HIPERVITAMINOSIS A

La hipervitaminosis A crónica se debe a una ingesta excesiva de vitamina A preformada (retinol o ésteres de retinil), generalmente durante meses o años. La hipervitaminosis es con frecuencia causada por el uso excesivo de suplementos con vitamina A, o el seguimiento de dietas milagro, incluyendo ingestas excesivas de vísceras. Las ingestas crónicas diarias de 15.000 y 6.000 μg pueden ser tóxicas en adultos y en niños, respectivamente. Dado

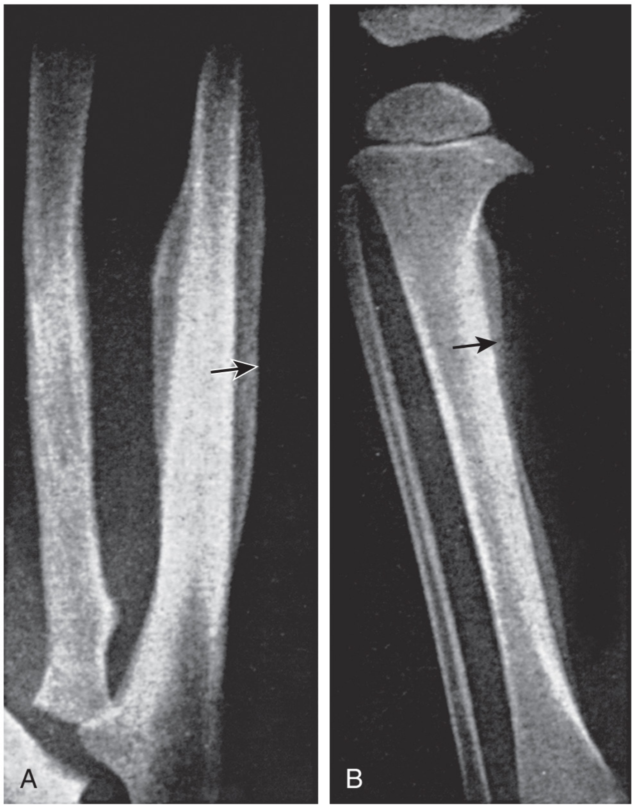

Fig. 61.6 Hiperostosis del cúbito y la tibia de un lactante de 21 meses secundaria a la intoxicación por vitamina A. **A,** Hiperostosis cortical larga y ondulada del cúbito *(flecha).* **B,** Hiperostosis larga y ondulada en la cortical de la tibia derecha *(flecha),* con una notable ausencia de cambios metafisarios. *(De Caffey J:* Pediatric x-ray diagnosis, *ed 5, Chicago, 1967, Year Book, p 994.)*

que no existe antídoto para la hipervitaminosis A, y la vitamina A se almacena fácilmente en el hígado y otros tejidos, la prevención de la toxicidad es lo más importante. Los síntomas pueden desaparecer con rapidez cuando se retira el aporte, pero la velocidad de la mejoría depende de la cantidad de vitamina A almacenada en los tejidos. La hipervitaminosis A extrema es mortal. Los signos de toxicidad subaguda o crónica incluyen cefalea, vómitos (primeros signos), anorexia, piel seca, descamativa y pruriginosa, y lesiones cutáneas de tipo seborreico. En la hipervitaminosis A crónica se puede observar la aparición de fisuras en las comisuras labiales, alopecia y/o aspecto basto del cabello, alteraciones y edema óseo, hipertrofia esplénica o hepática, diplopía, hipertensión intracraneal, irritabilidad, estupor, movimientos limitados y sequedad de las mucosas, descamación de las palmas y plantas. Las radiografías pueden mostrar una hiperostosis, que afecta a varios huesos largos, sobre todo en el tercio medio de la diáfisis (fig. 61.6). Las concentraciones séricas de vitamina A estarán aumentadas, con predominio de los ésteres de retinil transportados en las lipoproteínas, que pueden producir daño tisular y la liberación de enzimas hepáticas al plasma. Puede darse hipercalcemia, cirrosis hepática o ambos. La hipervitaminosis A es distinta de la hiperostosis cortical (v. cap. 720).

En los niños pequeños, los signos de toxicidad por vitamina A son vómitos y protrusión de las fontanelas, ninguno de ellos específico. Debe considerarse toxicidad por vitamina A si están combinados con anorexia, prurito y ausencia de aumento de peso. Síntomas menos frecuentes son diplopía, edema de papila, parálisis de pares craneales y otros síntomas que sugieren un **seudotumor cerebral.**

Si se encuentran niveles altos de vitamina A o de retinoides sintéticos al comienzo del embarazo, pueden producirse **malformaciones congénitas graves** en el feto. Dosis terapéuticas de ácido 13-*cis*-retinoico (0,5-1,5 mg/kg), generalmente para el tratamiento del acné o un cáncer, durante el primer trimestre del embarazo se han asociado con **teratogenicidad.** Una incidencia elevada (>20%) de abortos espontáneos y defectos congénitos, como alteraciones craneofaciales características, ha impulsado que la Food and Drug Administration de EE.UU. haya aumentado las exigencias en la regulación de la prescripción de estos fármacos en mujeres en edad fértil para intentar reducir estas malformaciones congénitas.

Los carotenoides, incluso a dosis elevadas, no se asocian con toxicidad, pero pueden producir una coloración amarillenta de la piel **(carotenodermia),** incluyendo las palmas de las manos, y niveles elevados en plasma (carotenemia); este estado relativamente benigno desaparece lentamente al reducirse la ingesta de caroteno. Los niños con hepatopatía, diabetes mellitus o hipotiroidismo tienen una mayor susceptibilidad. El seguimiento de dietas milagro que incluyen un consumo excesivo de alimentos y zumos ricos en carotenos pueden ser una causa de carotenodermia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 62
Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

Las vitaminas del complejo B incluyen un número de nutrientes hidrosolubles como la tiamina (vitamina B_1), la riboflavina (B_2), la niacina (B_3), la piridoxina (B_6), el ácido fólico, la cobalamina (B_{12}), la biotina y el ácido pantoténico. La colina y el inositol también se consideran parte del complejo B, son importantes para las funciones normales del organismo, pero no se han descrito síndromes específicos por deficiencia de estos factores en la dieta.

Las vitaminas del complejo B se comportan como coenzimas en muchas vías metabólicas relacionadas a nivel funcional. En consecuencia, la falta de una de las vitaminas puede interrumpir la cadena de procesos químicos, que incluye reacciones dependientes de otras vitaminas, provocando al final diversas manifestaciones clínicas. Dado que las dietas deficientes en cualquiera de las vitaminas del complejo B conllevan con frecuencia un aporte inadecuado de las demás, es posible observar manifestaciones de diversas deficiencias de este grupo en la misma persona. Se recomienda, por tanto, tratar al paciente que tenga una deficiencia de una vitamina B concreta con un complejo de todas las vitaminas del grupo.

62.1 Tiamina (vitamina B_1)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

El difosfato de tiamina, la forma activa de la tiamina, sirve como cofactor de varias enzimas implicadas en el catabolismo de los hidratos de carbono, como la piruvato deshidrogenasa, la transcetolasa y el α-cetoglutarato. Estas enzimas también desempeñan una función en la vía de la hexosa monofosfato que genera nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) y pentosa para la síntesis de ácidos nucleicos. También se requiere tiamina para la síntesis de acetilcolina (AC) y ácido γ-aminobutírico (GABA), que tienen funciones importantes en la conducción nerviosa. La tiamina se absorbe eficientemente en el aparato digestivo, y puede existir deficiencia en personas con enfermedad gastrointestinal (GI) o hepática. El requerimiento de la tiamina aumenta cuando se ingieren hidratos de carbono en grandes cantidades y durante periodos de metabolismo aumentado, como en la fiebre, la actividad muscular, el hipertiroidismo, el embarazo y la lactancia. El alcohol afecta a diferentes aspectos del transporte y la captación de tiamina, lo cual contribuye a su deficiencia en el caso de abuso de alcohol.

La carne de cerdo (especialmente la magra), el pescado y las aves son buenas **fuentes dietéticas** no vegetarianas de tiamina. Para los vegetarianos, las principales fuentes de tiamina son el arroz, la avena, el trigo y las legumbres. La mayoría de los cereales de desayuno listos para comer están enriquecidos con tiamina. La tiamina es hidrosoluble y termolábil; la mayoría de la vitamina se pierde cuando el arroz se lava repetidamente y se elimina el agua de cocción. La leche materna de una madre bien nutrida aporta la cantidad de tiamina adecuada; sin embargo, los lactantes de madres con deficiencia de tiamina pueden presentar una deficiencia de este compuesto. Los antagonistas de la tiamina (café, té) y las tiaminasas (pescado fermentado) pueden contribuir al déficit de esta vitamina. La mayor parte de los lactantes y niños mayores que consumen una dieta equilibrada consigue una ingesta adecuada de tiamina con los alimentos y no precisa suplementos.

DEFICIENCIA DE TIAMINA

La deficiencia de tiamina se asocia a estados de desnutrición grave, como las neoplasias y tras la cirugía. El trastorno (o espectro de trastornos) se asocia clásicamente con una dieta que consiste principalmente en arroz pulido (beriberi oriental); también puede surgir si el principal componente de la dieta es la harina de trigo altamente refinada, en personas alcohólicas y en los adeptos a las dietas milagro de moda (beriberi occidental). También se ha registrado con frecuencia deficiencia de tiamina en los habitantes de los campos de refugiados que consumen dietas monótonas basadas en arroz pulido. Durante las enfermedades graves también se han detectado concentraciones bajas de tiamina.

El **síndrome de la anemia megaloblástica dependiente de tiamina (AMDT)** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo caracterizado por anemia megaloblástica, diabetes mellitus e hipoacusia neurosensorial, que responde al tratamiento con tiamina en grados diferentes. El síndrome se produce debido a mutaciones del gen *SLC19A2,* que codifica una proteína transportadora de tiamina, lo cual causa un transporte anómalo de la tiamina y una deficiencia de esta vitamina en las células. Otro estado de dependencia, **la enfermedad de ganglios basales sensible a tiamina y biotina,** se produce a partir de mutaciones en el gen *SLC19A3;* se presenta con letargia, contacto deficiente y alimentación deficiente en la infancia; y responde al tratamiento combinado con biotina y tiamina. La tiamina y las vitaminas relacionadas pueden mejorar el pronóstico de los niños con encefalomielopatía de Leigh y con diabetes mellitus tipo 1.

Manifestaciones clínicas

El déficit de tiamina puede desarrollarse tras una ingesta deficiente durante 2-3 meses. Los síntomas precoces de la deficiencia de tiamina son inespecíficos, como fatiga, apatía, irritabilidad, depresión, mareo, poca capacidad de concentración, anorexia, náuseas y dolores abdominales. Conforme se agrava el cuadro, se desarrollan otras manifestaciones más específicas del desarrollo de **beriberi,** como la neuritis periférica (que se manifiesta por hormigueo, parestesias y quemazón de los dedos de las manos y los pies), disminución de los reflejos tendinosos profundos, pérdida de la sensación de vibración, dolor y calambres en los músculos de las piernas, insuficiencia cardiaca y trastornos psicológicos. Los pacientes pueden sufrir ptosis palpebral y atrofia del nervio óptico. Otro signo característico es la ronquera y afonía por parálisis del nervio laríngeo. La atrofia muscular con hipersensibilidad de los troncos nerviosos se sigue de ataxia, pérdida de coordinación y pérdida de la sensibilidad profunda. Los signos tardíos incluyen aumento de la presión intracraneal, signos meníngeos y coma. El cuadro clínico de la deficiencia de tiamina generalmente se divide en el tipo seco (neurítico) y el tipo húmedo (cardiaco). La enfermedad es de tipo húmedo o seco en función de la cantidad de líquido que se acumula en el organismo debido a la disfunción cardiaca y renal, incluso a pesar de que se desconoce la causa exacta de este edema. Muchos casos de deficiencia de tiamina muestran una mezcla de las dos principales características y se denominan con mayor precisión **deficiencia de tiamina con cardiopatía y neuropatía periférica.**

La tríada clínica clásica de la **encefalopatía de Wernicke** –cambios en el estado mental, signos oculares y ataxia– se observa raramente en lactantes y niños pequeños con deficiencia grave secundaria a neoplasia o a la alimentación con leche artificial defectuosa. Se describió una epidemia de deficiencia de tiamina con riesgo para la supervivencia en lactantes que recibieron una fórmula de soja defectuosa en la que las concentraciones de tiamina eran indetectables. Las manifestaciones incluyeron vómitos, obnubilación,

inquietud, oftalmoplejía, distensión abdominal, retraso del crecimiento, falta de desarrollo (malnutrición), acidosis láctica, nistagmo, diarrea, apnea, convulsiones y neuropatía auditiva. Se ha observado ocasionalmente una presentación aguda con taquicardia, llantos y acidosis metabólica grave que responde a tiamina parenteral en lactantes cuyas madres consumen arroz refinado y frecuentemente lavado.

La muerte en la deficiencia de tiamina suele ser secundaria a la afectación cardiaca. El signo inicial es una cianosis con disnea, pero puede sufrirse con rapidez taquicardia, hepatomegalia, pérdida de conciencia y convulsiones. El corazón, sobre todo el lado derecho, aparece hipertrófico. El electrocardiograma (ECG) muestra un intervalo QT prolongado, ondas T invertidas y voltaje bajo. Estos cambios y la cardiomegalia se normalizan rápidamente con el tratamiento, pero si no se aplica con rapidez se puede producir una insuficiencia cardiaca con muerte en poco tiempo. En los casos de beriberi mortales, las lesiones afectan principalmente al corazón, los nervios periféricos, el tejido subcutáneo y las cavidades serosas. El corazón se dilata y es frecuente encontrar una degeneración adiposa del miocardio. A menudo se encuentra edema generalizado o de las piernas, derrames serosos y congestión venosa. La degeneración de la mielina y los cilindros axónicos de los nervios periféricos con degeneración walleriana comienzan en las localizaciones distales y se encuentran con frecuencia, sobre todo en miembros inferiores. Las lesiones cerebrales incluyen dilatación vascular con hemorragia.

Diagnóstico

El diagnóstico con frecuencia se sospecha por el contexto clínico y los síntomas compatibles. Un alto índice de sospecha clínica en niños que presentan insuficiencia cardiaca no explicada puede salvar, en ocasiones, la vida. La determinación bioquímica objetiva del nivel de tiamina incluye la medición de la actividad transcetolasa eritrocitaria y el efecto pirofosfato de la tiamina. El criterio diagnóstico bioquímico de la deficiencia de tiamina consiste en una baja actividad transcetolasa eritrocitaria y un efecto pirofosfato de la tiamina elevado (intervalo normal 0-14%). También puede medirse la excreción urinaria de tiamina o sus metabolitos, tiazol o pirimidina, tras una dosis oral de carga de tiamina para identificar una situación de deficiencia. Los cambios de la deficiencia de tiamina en la RM en lactantes se caracterizan por la hiperintensidad simétrica bilateral de los ganglios basales y el lóbulo frontal, además de las lesiones en los cuerpos mamilares, la región periacueductal y los tálamos descritos en los adultos.

Prevención

La dieta materna que contenga una cantidad suficiente de tiamina evita la deficiencia de este compuesto en lactantes alimentados de forma natural, y las fórmulas para lactancia que se comercializan en todos los países desarrollados garantizan un aporte adecuado. Durante la alimentación complementaria, la ingesta de tiamina adecuada se asegura con una dieta variada, que incluya carne y cereales enriquecidos o integrales. Cuando el cereal predominante es el arroz pulido, se requiere realizar un esfuerzo especial para incluir legumbres y/o frutos secos en la ración. La tiamina y otras vitaminas pueden retenerse en el arroz mediante un proceso de vaporización en su cáscara antes de ser molido. La mejoría en las técnicas de cocinado, como no desechar el agua utilizada para su cocción, el lavado mínimo de los granos y la reducción del tiempo de cocción, ayudan a minimizar las pérdidas de tiamina durante la preparación de los alimentos. Durante la nutrición parenteral total (NPT) debería asegurarse el aporte de suplementos de tiamina.

Tratamiento

Cuando no existen alteraciones GI, la administración oral de tiamina resulta eficaz. Los niños con insuficiencia cardiaca, convulsiones o en coma deberían recibir 10 mg de tiamina intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.) diariamente durante la primera semana. Este tratamiento debería seguirse de 3-5 mg/día de tiamina por vía oral (v.o.) durante al menos 6 semanas. La respuesta es muy llamativa en los lactantes y en aquellos que tienen manifestaciones de predominio cardiovascular, mientras que la respuesta neurológica es lenta y con frecuencia incompleta. Los supervivientes de deficiencias infantiles graves de tiamina han presentado epilepsia, discapacidad mental y problemas del lenguaje y la audición.

Los pacientes con beriberi suelen sufrir deficiencias de otras vitaminas del complejo B, por lo que se deberían administrar todas las demás vitaminas del mismo. El tratamiento de la AMDT y otros estados de dependencia requieren dosis más altas (100-200 mg/día). La anemia responde bien a la administración de tiamina, y en muchos pacientes con síndrome de AMDT también permite suspender la insulina para la diabetes mellitus asociada.

TOXICIDAD DE LA TIAMINA

No se han descrito efectos adversos del consumo de un exceso de tiamina en la comida o con suplementos. Se han descrito algunos casos aislados de prurito y anafilaxia en enfermos tras la administración parenteral de la vitamina B_1.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.2 Riboflavina (vitamina B_2)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La riboflavina forma parte de la estructura de las coenzimas flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido, que participan en reacciones de oxidación y reducción (redox) en numerosas vías metabólicas y en la producción de energía mediante la cadena respiratoria mitocondrial. La riboflavina es estable con el calor y se destruye por la luz.

La leche, los huevos, las vísceras, las legumbres y los hongos son **fuentes dietéticas** ricas en riboflavina. La mayoría de los cereales, harinas y panes que se comercializan están enriquecidos con riboflavina.

DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA

Las causas de deficiencia de riboflavina **(arriboflavinosis)** están relacionadas principalmente con estados de malnutrición y malabsorción, como las infecciones GI. El tratamiento con algunos fármacos, como el probenecid, la fenotiacina o los anticonceptivos orales (ACO), también puede causar la deficiencia. La cadena lateral de la vitamina se destruye fotoquímicamente durante la fototerapia para la hiperbilirrubinemia, ya que participa en la oxidación fotosensible de la bilirrubina en compuestos más polares que pueden ser excretados. El **déficit complejo II** aislado, una rara enfermedad mitocondrial que se manifiesta en la lactancia y la infancia, responde favorablemente a los suplementos con riboflavina y, por tanto, puede denominarse un estado de dependencia de la riboflavina. El **síndrome Brown-Vialetto-Van Laere**, una enfermedad neurológica rara potencialmente mortal caracterizada por deterioro neurológico rápidamente progresivo, neuropatía periférica, hipotonía, ataxia, hipoacusia neurosensorial, atrofia del nervio óptico, parálisis pontobulbar e insuficiencia respiratoria responde al tratamiento con dosis altas de riboflavina si se trata al principio del curso de la enfermedad. En los niños con este síndrome se han identificado mutaciones en los genes *SLC52A2* (autosómicas recesivas) que codifican las proteínas transportadoras de riboflavina.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la deficiencia nutricional de riboflavina incluyen la queilosis, la glositis, la queratitis, la conjuntivitis, la fotofobia, el lagrimeo, la vascularización corneal y la dermatitis seborreica. La queilosis comienza con palidez en las comisuras y evoluciona a adelgazamiento y maceración del epitelio, lo cual causa fisuras que se extienden radialmente hacia la piel (fig. 62.1). En la glositis, la lengua se alisa, con pérdida de la estructura papilar (fig. 62.2). También puede observarse anemia normocrómica y normocítica debido a la alteración de la eritropoyesis. Una dieta materna con bajo contenido de riboflavina se ha asociado a cardiopatías congénitas, aunque los datos son escasos.

Fig. 62.1 Queilosis angular con ulceración y formación de costras. *(Por cortesía del National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad, India.)*

Fig. 62.2 Glositis por deficiencia de riboflavina. (*De Zappe HA, Nuss S, Becker K, et al:* Riboflavin deficiency in Baltistan. http://www.rzuser.uni-heidelberg.de/%7Ecn6/baltista/ribofl_e.htm.)

Diagnóstico

Lo más frecuente es que el diagnóstico esté basado en las características clínicas de queilosis angular en un niño desnutrido, que responde rápidamente a la suplementación con riboflavina. Se puede realizar una valoración funcional de la situación de la riboflavina midiendo la actividad de la glutatión reductasa de los eritrocitos (GRE), con o sin adición de FAD. Un coeficiente de actividad de GRE (cociente entre la actividad de GRE con adición de FAD o sin ella) superior a 1,4 se utiliza como indicador de deficiencia. Una excreción urinaria de riboflavina <30 μg/día sugiere una ingesta baja.

Prevención

La tabla 62.1 enumera la cantidad diaria recomendada (CDR) de la riboflavina para lactantes, niños y adolescentes. Un consumo adecuado de leche, lácteos y huevos previene la deficiencia de riboflavina. El enriquecimiento de los cereales es útil para aquellos que realizan dietas veganas o que consumen cantidades inadecuadas de productos lácteos debido a otros motivos.

Tabla 62.1 Vitaminas hidrosolubles

NOMBRES Y SINÓNIMOS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA	CAUSAS DE LA DEFICIENCIA	FUENTES DIETÉTICAS	CDR* SEGÚN EDAD
Tiamina (vitamina B$_1$)	Coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono Síntesis de ácidos nucleicos Síntesis de neurotransmisores	Neurológicos (beriberi seco): irritabilidad, neuritis periférica, dolores musculares, ataxia Cardiacos (beriberi húmedo): taquicardia, edema, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca	3-5 mg/día de tiamina v.o. durante 6 semanas	Dietas basadas en arroz pulido Estados de malabsorción Desnutrición grave Neoplasias Alcoholismo	Carne, especialmente de cerdo; pescado; hígado Arroz (no molido), germen de trigo; cereales enriquecidos; legumbres	0-6 meses: 0,2 mg/día 7-12 meses: 0,3 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 0,9 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,0 mg/día Niños: 1,2 mg/día
Riboflavina (vitamina B$_2$)	Componente de las enzimas tipo flavoproteína en importantes reacciones redox: metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono y respiración celular	Glositis, fotofobia, lagrimeo, vascularización corneal, retraso del crecimiento, queilosis	3-10 mg/día de riboflavina v.o.	Desnutrición grave Estados de malabsorción Tratamiento prolongado con fenotiacina, probenecid o ACO	Leche, productos lácteos, huevos, cereales enriquecidos, verduras de hoja verde	0-6 meses: 0,3 mg/día 7-12 meses: 0,4 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 0,9 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,0 mg/día Niños: 1,3 mg/día
Niacina (vitamina B$_3$)	Componente de NAD y NADP, importantes en la cadena respiratoria, la síntesis de ácidos grasos, la diferenciación celular y el procesamiento del ADN	Pelagra, que se manifiesta con diarrea, dermatitis escamosa simétrica en áreas fotoexpuestas y síntomas neurológicos de desorientación y delirium	50-300 mg/día de niacina v.o.	Dietas basadas predominantemente en el maíz Anorexia nerviosa Síndrome carcinoide	Carne, pescado, aves Cereales, legumbres, vegetales de hoja verde	0-6 meses: 2 mg/día 7-12 meses: 4 mg/día 1-3 años: 6 mg/día 4-8 años: 8 mg/día 9-13 años: 12 mg/día 14-18 años: Niñas: 14 mg/día Niños: 16 mg/día
Piridoxina (vitamina B$_6$)	Componente de coenzimas del metabolismo de aminoácidos y glucógeno, síntesis de hemo, acción de los esteroides, síntesis de neurotransmisores	Irritabilidad, convulsiones, anemia hipocrómica Retraso del crecimiento Oxaluria	5-25 mg/día v.o. para los estados de deficiencia 100 mg i.m. o i.v. para las convulsiones dependientes de piridoxina	Tratamiento prolongado con INH, penicilamina, ACO	Cereales enriquecidos listos para comer, carne, pescado, aves, hígado, plátanos, arroz, patatas	0-6 meses: 0,1 mg/día 7-12 meses: 0,3 mg/día 1-3 años: 0,5 mg/día 4-8 años: 0,6 mg/día 9-13 años: 1,0 mg/día 14-18 años: Niñas: 1,2 mg/día Niños: 1,3 mg/día
Biotina	Cofactor de carboxilasas, importante en la gluconeogénesis, el metabolismo de ácidos grasos y aminoácidos	Dermatitis descamativa periorificial, conjuntivitis, alopecia, letargia, hipotonía y conducta retraída	1-10 mg/día de biotina v.o.	Consumo de huevos crudos durante periodos prolongados Nutrición parenteral con infusiones que carecen de biotina Tratamiento con valproato	Hígado, vísceras, frutas	0-6 meses: 5 μg/día 7-12 meses: 6 μg/día 1-3 años: 8 μg/día 4-8 años: 12 μg/día 9-13 años: 20 μg/día 14-18 años: 25 μg/día

(Continúa)

Tabla 62.1 Vitaminas hidrosolubles *(cont.)*

NOMBRES Y SINÓNIMOS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA	CAUSAS DE LA DEFICIENCIA	FUENTES DIETÉTICAS	CDR* SEGÚN EDAD
Ácido pantoténico (vitamina B_5)	Componente de la coenzima A y la proteína transportadora de acilos implicada en el metabolismo de los ácidos grasos	Deficiencia inducida de forma experimental en humanos: irritabilidad, fatiga, molestias digestivas, parestesias (síndrome de los pies ardientes), calambres musculares		La deficiencia aislada es extremadamente rara en humanos	Ternera, vísceras, aves, marisco, yema de huevo Levaduras, semillas de soja, hongos	0-6 meses: 1,7 mg/día 7-12 meses: 1,8 mg/día 1-3 años: 2 mg/día 4-8 años: 3 mg/día 9-13 años: 4 mg/día 14-18 años: 5 mg/día
Ácido fólico	Coenzimas en el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos como receptor y donante de unidades de 1 carbono	Anemia megaloblástica Retraso del crecimiento, glositis Defectos del tubo neural en la descendencia	0,5-1 mg/día de ácido fólico v.o.	Desnutrición Estados de malabsorción Neoplasias Anemias hemolíticas Tratamiento antiepiléptico	Cereales enriquecidos, legumbres, verduras de hoja verde, cítricos, papaya	0-6 meses: 65 μg/día 7-12 meses: 80 μg/día 1-3 años: 150 μg/día 4-8 años: 200 μg/día 9-13 años: 300 μg/día 14-18 años: 400 μg/día
Cobalamina (vitamina B_{12})	En forma de desoxiadenosil-cobalamina actúa como cofactor en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono En forma de metilcobalamina es importante para la conversión de la homocisteína en metionina y el metabolismo del ácido fólico	Anemia megaloblástica, irritabilidad, retraso y regresión del desarrollo, movimientos involuntarios, hiperpigmentación	1.000 μg de vitamina B_{12} i.m.	Dietas veganas Estados de malabsorción Enfermedad de Crohn Déficit de factor intrínseco (anemia perniciosa)	Vísceras, mariscos, aves, yema de huevo, leche, cereales enriquecidos listos para comer	0-6 meses: 0,4 μg/día 7-12 meses: 0,5 μg/día 1-3 años: 0,9 μg/día 4-8 años: 1,2 μg/día 9-13 años: 1,8 μg/día 14-18 años: 2,4 μg/día
Ácido ascórbico (vitamina C)	Importante para la síntesis de colágeno, el metabolismo del colesterol y los neurotransmisores Funciones antioxidantes y absorción del hierro no hemo	Escorbuto, que se manifiesta con irritabilidad, dolor y edema de las piernas, hemorragia gingival, petequias, equimosis, hiperqueratosis folicular y mala cicatrización de las heridas	100-200 mg/día de ácido ascórbico v.o. durante hasta 3 meses	Dietas basadas predominantemente en la leche (no materna) Desnutrición grave	Cítricos y zumos de frutas, pimientos, frutos rojos, melón, tomates, coliflor, verduras de hoja verde	0-6 meses: 40 mg/día 7-12 meses: 50 mg/día 1-3 años: 15 mg/día 4-8 años: 25 mg/día 9-13 años: 45 mg/día 14-18 años: Niñas: 65 mg/día Niños: 75 mg/día

*En el caso de lactantes sanos con lactancia materna, los valores representan las ingestas adecuadas, es decir, la ingesta media de lactantes aparentemente «normales».

ACO, anticonceptivos orales; CDR, cantidad diaria recomendada; i.m., intramuscular; INH, isoniazida; i.v., intravenoso; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; NADP, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; v.o., vía oral.

De Dietary reference intakes (DRIs): *Recommended dietary allowances and adequate intakes, vitamins.* Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRI-Tables/2_%20RDA%20and%20AI%20Values_Vitamin%20and%20Elements.pdf?la=en

Tratamiento

El tratamiento incluye la administración oral de 3-10 mg/día de riboflavina, con frecuencia como parte de un complejo de vitaminas B. El niño debe recibir también una dieta equilibrada que incluya leche y productos lácteos.

TOXICIDAD DE LA RIBOFLAVINA

No se han descrito efectos secundarios de una ingesta excesiva de riboflavina en alimentos o suplementos, y tampoco se ha establecido el límite superior de seguridad para su consumo. A pesar de que las propiedades de fotosensibilidad de la vitamina B_2 sugieren algunos riesgos potenciales, la limitación de la absorción en situaciones de ingestas elevadas la descarta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.3 Niacina (vitamina B_3)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La niacina (nicotinamida o ácido nicotínico) forma parte de dos cofactores, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y NADP, que son importantes en varias reacciones biológicas, incluida la cadena respiratoria, la síntesis de ácidos grasos y esteroides, la diferenciación celular y el procesamiento del ADN. La niacina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino y también puede ser sintetizada a partir del triptófano de la dieta.

Las principales fuentes dietéticas de niacina son la carne, el pescado y las aves para los no vegetarianos, y los cereales, las legumbres y los vegetales de hoja verde para los vegetarianos. Los productos con cereales y legumbres enriquecidos son también grandes contribuyentes de la ingesta de niacina. La leche y los huevos contienen poca niacina pero son buenas fuentes de triptófano, el cual puede convertirse en NAD (60 mg de triptófano = 1 mg de niacina).

DEFICIENCIA DE NIACINA

La **pelagra,** la enfermedad clásica debida a la deficiencia de niacina, se presenta principalmente en las poblaciones en las que el maíz, una fuente pobre en triptófano, es el principal alimento. También pueden causar pelagra los desequilibrios dietéticos graves, como en la anorexia nerviosa y las situaciones de guerra o hambruna, además de las condiciones asociadas a las alteraciones del metabolismo del triptófano, como el síndrome carcinoide y la enfermedad de Hartnup.

Fig. 62.3 Lesiones características de pelagra en las manos y el cuello (collar de Casal). *(Por cortesía del Dr. J.D. MacLean, McGill Centre for Tropical Diseases, Montreal.)*

Fig. 62.4 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de niacina antes **(A)** y después **(B)** del tratamiento. *(De Weinsier RL, Morgan SL:* Fundamentals of clinical nutrition, *St Louis, 1993, Mosby, p 99.)*

Manifestaciones clínicas

Los síntomas precoces de la pelagra son inespecíficos: anorexia, laxitud, debilidad, sensación urente, parestesias y vértigo. Tras una deficiencia prolongada aparece la tríada característica: demencia, dermatitis y diarrea. La **dermatitis** puede aparecer de forma insidiosa o súbita y desencadenarse por irritantes, como la luz solar intensa. Estas lesiones debutan como áreas simétricas de eritema en las superficies expuestas, recordando a una quemadura solar, por lo que pueden no ser reconocidas. Las lesiones suelen estar bien delimitadas respecto de la piel sana circundante, y su distribución puede cambiar con frecuencia. Las lesiones de las manos y los pies suelen tener la apariencia de un guante o un calcetín (fig. 62.3). Pueden encontrarse formas delimitadas similares alrededor del cuello (**collar de Casal**) (v. fig. 62.3). En algunos casos aparecen vesículas o bullas (tipo húmedo), mientras que en otros se produce supuración por debajo de una epidermis costrosa y descamativa. En otros casos se produce una descamación cuando desaparece el edema tras una corta evolución (fig. 62.4). Las partes de la piel que se curan sufren pigmentación. Las lesiones cutáneas pueden venir precedidas o asociarse a estomatitis, glositis, vómitos, diarrea o varios de los anteriores. El edema o enrojecimiento de la punta de la lengua o sus márgenes laterales suele seguirse de un intenso enrojecimiento de toda la lengua y sus papilas, que puede culminar con ulceraciones. Los síntomas nerviosos incluyen depresión, desorientación, insomnio y delirio.

Los síntomas clásicos de la pelagra no suelen desarrollarse bien en los lactantes y niños pequeños, pero es frecuente encontrar anorexia, irritabilidad, ansiedad y apatía. Los pacientes jóvenes pueden sufrir también úlceras en la lengua y los labios y, generalmente, tienen una piel seca y descamativa. Puede producirse alternancia de diarrea y estreñimiento y aparecer una anemia. Los niños con pelagra suelen tener manifestaciones de otras deficiencias nutricionales.

Diagnóstico

Dada la carencia de una buena prueba funcional para valorar la situación de la niacina, el diagnóstico se suele establecer a partir de los signos físicos de glositis, síntomas GI y dermatitis simétrica. Una respuesta clínica rápida a la niacina es un dato de confirmación importante. La reducción de la concentración o los cambios en el porcentaje de metabolitos de la niacina N^1-metil-nicotinamida y 2-piridona en orina permiten confirmar la deficiencia desde un punto de vista bioquímico y se pueden encontrar antes de que aparezcan signos francos de deficiencia. Los cambios histopatológicos en la piel afectada son la dilatación de los vasos sanguíneos sin infiltrados inflamatorios significativos, balonización de los queratinocitos, hiperqueratosis y necrosis epidérmica.

Prevención

La ingesta adecuada de niacina se satisface con facilidad consumiendo una dieta variada que incluya carne, huevos, leche y derivados de cereales reforzados o enriquecidos. La **ingesta dietética recomendada** (IDR) se expresa en miligramos de equivalentes de niacina (EN), en los cuales 1 mg de EN = 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano. Una ingesta de 2 mg de niacina se considera adecuada para los lactantes de 0-6 meses de edad, y 4 mg para los lactantes de 7-12 meses. En el caso de los niños mayores, las ingestas recomendadas son de 6 mg para los de 1-3 años, 8 mg para los de 4-8 años, 12 mg para los de 9-13 años y 14-16 mg para los de 14-18 años.

Tratamiento

Los niños suelen responder con rapidez al tratamiento. Se debe complementar una dieta liberal y variada con 50-300 mg diarios de niacina; en los casos graves o en pacientes con malabsorción intestinal se pueden administrar 100 mg intravenosos. La dieta se debe complementar también con otras vitaminas, sobre todo del complejo B. Se debe evitar la exposición solar durante la fase activa de la pelagra, y las lesiones cutáneas se pueden cubrir con hidratantes. Deberían tratarse otras deficiencias nutricionales coexistentes, como la anemia ferropénica. Incluso tras realizar con éxito el tratamiento, la dieta debe seguir controlándose para evitar recaídas.

TOXICIDAD DE LA NIACINA

No se conocen efectos tóxicos de la ingesta de la niacina que aparece de forma natural en los alimentos. Poco después de la ingesta de dosis altas de ácido nicotínico en suplementos o como fármaco, las personas pueden sufrir una sensación urente, de hormigueo y prurito, así como enrojecimiento de la cara, los brazos y el tórax. Las dosis elevadas de niacina pueden asociarse también a efectos GI inespecíficos y ocasionar ictericia colestásica o hepatotoxicidad. Las cantidades máximas tolerables en niños son el doble de las recomendadas en la dieta diaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.4 Vitamina B_6 (piridoxina)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

Dentro del grupo de la vitamina B_6 se incluyen una serie de compuestos estrechamente relacionados: piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados fosforilados. El **piridoxal-5′-fosfato (PLP)** y, en menor medida, la piridoxamina fosfato sirven como coenzimas para muchas enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos, la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo del glucógeno y la acción de los esteroides. Cuando falta la vitamina B_6, el metabolismo de la glicina puede causar oxaluria. El principal producto de excreción urinaria es el ácido 4-piridóxico.

El contenido de vitamina B_6 en la leche humana y las fórmulas para lactantes es adecuado. Buenas fuentes alimentarias de esta vitamina son los cereales reforzados listos para comer, la carne, el pescado, las aves, el hígado, los plátanos, el arroz y algunas verduras. Se producen amplias pérdidas de esta vitamina durante el procesamiento a altas temperaturas de los alimentos o al moler los cereales, mientras que el vaporizado del arroz evita su pérdida.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B_6

Debido a la importancia de la vitamina B_6 en el metabolismo de los aminoácidos, la elevada ingesta de proteínas puede aumentar las demandas de la misma; la cantidad diaria recomendada es suficiente para cubrir los niveles esperados de ingesta de proteínas en la población. El riesgo de deficiencia está aumentado en personas que están en tratamiento con inhibidores de la actividad de la vitamina B_6 (p. ej., isoniazida, penicilamina, corticosteroides, fenitoína, carbamazepina), en mujeres jóvenes que toman ACO con progestágenos y estrógenos y en pacientes sometidos a diálisis de mantenimiento.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de deficiencia de vitamina B_6 observados en los lactantes son la letargia, la irritabilidad, las convulsiones, los vómitos y el retraso del crecimiento. La neuritis periférica es una característica del déficit en adultos, pero no se observa generalmente en los niños. Se han descrito alteraciones en el electroencefalograma (EEG) de lactantes y adultos jóvenes en estudios de depleción controlada. Las lesiones cutáneas incluyen queilosis, glositis y dermatitis seborreica alrededor de los ojos, la nariz y la boca. Puede observarse una anemia microcítica, aunque es rara en lactantes. La deficiencia de vitamina B_6 se asocia también a oxaluria, cálculos de ácido oxálico en la vejiga, hiperglicinemia, linfopenia, menor formación de anticuerpos e infecciones.

Diversos tipos de **síndromes de dependencia** de la vitamina B_6, posiblemente debidos a errores en la estructura o la función enzimática, responden a cantidades muy grandes de piridoxina. Estos síndromes incluyen la epilepsia dependiente de la vitamina B_6, una anemia que responde a esta vitamina, la acidosis xanturénica, la cistationinuria y la homocistinuria (v. cap. 103). En la epilepsia dependiente de piridoxina existen mutaciones en el gen *ALDH7A1* que causan una deficiencia de antiquitina, una enzima implicada en la deshidrogenación del semialdehído l-α-aminoadípico.

Diagnóstico

La actividad de la aspartato transaminasa (AST) (glutámico oxalacético) y (glutámico pirúvico) alanina transaminasa (ALT) está reducida en la deficiencia de vitamina B_6; las pruebas para medir la actividad de estas enzimas antes y después de añadir PLP pueden ser indicadores útiles del estado de la vitamina B_6. Una excreción de ácido xanturénico elevada de forma anormal tras la ingesta de triptófano también es una prueba de la deficiencia. Se están usando con mayor frecuencia las determinaciones de PLP en plasma, pero factores como la inflamación, la función renal y la hipoalbuminemia pueden influir en los resultados. Las relaciones entre los pares de sustratos y productos (p. ej., el índice PAr, la relación 3-hidroxicinurenina/ácido xanturénico, la relación oxoglutarato/glutamato) pueden disminuir dicha influencia. La cuantificación de un gran número de metabolitos, utilizando la metabolómica basada en la espectrometría de masas, se está evaluando como biomarcador funcional del estado de piridoxina.

La deficiencia de vitamina B_6 o dependencia debe sospecharse en todos los lactantes con **convulsiones.** Si se descartan causas más frecuentes de convulsiones en lactantes, se deberían inyectar 100 mg de piridoxina, si es posible con monitorización de EEG. Si las convulsiones se interrumpen, se debería sospechar una deficiencia de vitamina B_6. En los niños mayores se pueden inyectar 100 mg de piridoxina intramusculares mientras se registra el EEG; una respuesta favorable en el mismo sugiere deficiencia de este compuesto.

Prevención

La deficiencia es poco probable en aquellos niños que consumen una dieta que cubre sus necesidades energéticas y que contiene diversos tipos de alimentos. El vaporizado del arroz evita la pérdida de vitamina B_6 de los granos. Las IDR para la vitamina B_6 son 0,1 mg/día para los lactantes de hasta 6 meses de edad; 0,3 mg/día para las edades de 6 meses a 1 año; 0,5 mg/día para las edades de 1-3 años; 0,6 mg/día para las edades de 4-8 años; 1,0 mg/día para las edades de 9-13 años, y 1,2-1,3 mg/día para las edades de 14-18 años. Los lactantes cuyas madres han recibido altas dosis de piridoxina durante el embarazo tienen un riesgo elevado de sufrir convulsiones por dependencia de la misma y se debe plantear administrar suplementos durante las primeras semanas de vida del bebé. Cualquier niño que reciba antagonistas de piridoxina, como isoniazida, debería ser vigilado de forma estrecha por si desarrolla complicaciones neurológicas, y si estas aparecieran, debería recibir vitamina B_6 o bien reducirse la dosis del antagonista.

Tratamiento

La administración intramuscular o intravenosa de 100 mg de piridoxina se usa para tratar las convulsiones secundarias a deficiencia de vitamina B_6. Una dosis debería resultar suficiente si se consigue después una ingesta adecuada en la dieta. En los niños dependientes de piridoxina se deben administrar dosis diarias de 2-10 mg i.m. o 10-100 mg v.o.

TOXICIDAD DE LA VITAMINA B_6

No se han descrito efectos adversos tras la ingesta de una gran cantidad de vitamina B_6 de origen alimentario. Sin embargo, se han descrito casos de ataxia y neuropatía sensitiva tras la administración de dosis de tan solo 100 mg/día a adultos que han recibido suplementos de vitamina B_6 durante varios meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.5 Biotina

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La biotina (vitamina B_7 o vitamina H) funciona como cofactor para enzimas implicadas en las reacciones de carboxilación dentro y fuera de la mitocondria. Estas carboxilasas dependientes de biotina catalizan reacciones clave en la gluconeogénesis, el metabolismo de los ácidos grasos y el catabolismo de los aminoácidos.

Se dispone de información limitada acerca del contenido en biotina de los alimentos, aunque se cree que la distribución de biotina es amplia, lo que dificulta la aparición de deficiencias. La avidina de la clara de huevo cruda se comporta como un antagonista de la biotina. Los signos de deficiencia de biotina se han descrito en personas que consumen gran cantidad de clara de huevo no cocinada durante largos periodos de tiempo. También se ha descrito deficiencia en lactantes y niños sometidos a nutrición enteral y parenteral con formulaciones carentes de este compuesto. El tratamiento con ácido valproico puede producir una disminución de la actividad de la biotinidasa y/o un déficit de biotina.

La clínica asociada a la deficiencia de biotina incluye dermatitis escamosa periorificial, conjuntivitis, cabello muy fino y alopecia (fig. 62.5). Las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) observadas con la

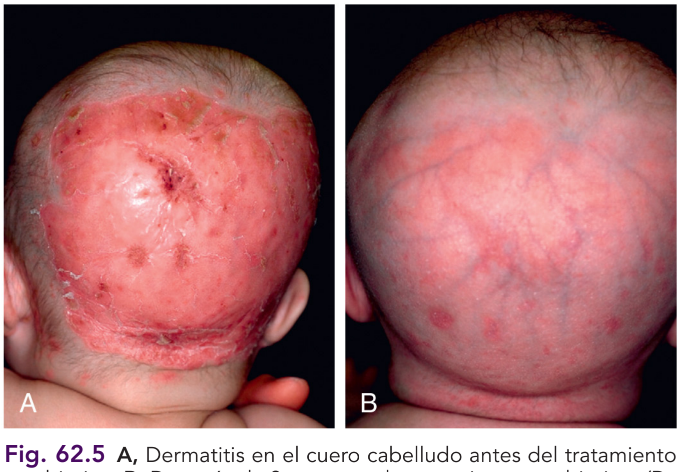

Fig. 62.5 **A,** Dermatitis en el cuero cabelludo antes del tratamiento con biotina. **B,** Después de 3 semanas de tratamiento con biotina. *(De Ito T, Nishie W, Fujita Y, et al: Infantile eczema caused by formula milk. Lancet 381:1958, 2013.)*

deficiencia de biotina son la letargia, la hipotonía, convulsiones, ataxia y la conducta retraída. La deficiencia de biotina puede ser tratada satisfactoriamente con 1-10 mg diarios de biotina oral. Los valores de ingesta dietética adecuada para la biotina son de 5 µg/día para 0-6 meses de edad; 6 µg/día para 7-12 meses de edad; 8 µg/día para edades de 1-3 años; 12 µg/día para edades de 4-8 años; 20 µg/día para edades de 9-13 años, y 25 µg/día para edades de 14-18 años. No se han registrado efectos tóxicos con dosis muy elevadas.

La enfermedad de los **ganglios basales sensible a biotina** o la enfermedad de los **ganglios basales sensible a biotina y a tiamina** es un trastorno neurológico infrecuente en la infancia caracterizado por encefalopatía, convulsiones y manifestaciones extrapiramidales, señales alteradas en los ganglios basales (afectación bilateral del núcleo caudado y del putamen con preservación del globo pálido) en la RM, y mutación homocigota sin sentido en el gen *SLC19A3*. En el capítulo 103 se describen trastornos que cursan con deficiencia de las enzimas holocarboxilasa sintetasa y biotinidasa que responden al tratamiento con biotina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.6 Folato

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

El folato existe en diversas formas químicas. El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la forma sintética que se utiliza en los alimentos y suplementos reforzados. Los folatos naturales del alimento retienen la estructura química central del ácido pteroilglutamato pero varían en su estado de reducción, en el radical de carbono único que portan o en la longitud de la cadena de glutamato. Estos poliglutamatos son destruidos y reducidos en el intestino delgado para formar dihidro- y tetrahidrofolatos, que participan como coenzimas en el metabolismo de los aminoácidos y los nucleótidos como receptores y donantes de unidades de 1 carbono. El folato es importante para el desarrollo del SNC durante la embriogénesis.

El arroz y los cereales son fuentes dietéticas ricas en folato, especialmente si están enriquecidos. Las legumbres, las verduras de hoja verde y las frutas como las naranjas y la papaya son también buenas fuentes. La vitamina se absorbe fácilmente en el intestino delgado y se descompone en derivados monoglutamato por parte de las hidrolasas de poliglutamato de la mucosa. Parece que un transportador de alta afinidad de folato acoplado a protones (PCFT) es esencial para la absorción del folato en el intestino y en diferentes tipos de células en situaciones de pH bajo. La vitamina también se sintetiza en las bacterias del colon, y su vida media se prolonga mediante recirculación enterohepática.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Debido a la función del folato en la síntesis de proteínas, ADN y ARN, el riesgo de deficiencia aumenta en los periodos de crecimiento rápido o aumento del metabolismo celular. Puede existir deficiencia de folato debido a una dieta escasa en este nutriente, una absorción inadecuada (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal), un aumento de los requerimientos (drepanocitosis, psoriasis, neoplasias, periodos de crecimiento rápido en la lactancia y la adolescencia) o una utilización inadecuada (tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios no esteroideos a dosis altas, antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital, metotrexato). Causas infrecuentes de deficiencia son la malabsorción hereditaria del folato (deficiencias de metilén tetrahidrofolato reductasa, metionina sintasa reductasa y glutamato formiminotransferasa) y la deficiencia de folato cerebral. Una mutación del gen que codifica el PCFT y que causa una pérdida de función del mismo es la base molecular de la malabsorción hereditaria de folato. Un autoanticuerpo de alta afinidad que bloquea el receptor de folato ligado a membrana en el plexo coroideo y que impide su transporte a través de la barrera hematoencefálica es la causa más probable de la deficiencia cerebral de folato en el lactante.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de ácido fólico causa anemia megaloblástica e hipersegmentación de los neutrófilos. Las manifestaciones no hematológicas incluyen la glositis, la letargia y el retraso del crecimiento no asociados a la anemia. Existe una asociación entre un déficit de ácido fólico materno y defectos del tubo neural, principalmente espina bífida y anencefalia, y la función del ácido fólico periconcepcional en su prevención ha quedado bien establecida. (v. cap. 481.1)

La **malabsorción hereditaria de folato** debuta a los 1-3 meses de vida con diarrea de repetición o crónica, retraso del crecimiento (desnutrición), úlceras orales, deterioro neurológico, anemia megaloblástica e infecciones oportunistas. La **deficiencia cerebral de folato** aparece a los 4-6 meses de edad con irritabilidad, microcefalia, retraso del desarrollo, ataxia cerebelosa, signos de la vía piramidal, coreoatetosis, balismo, convulsiones y ceguera por atrofia del nervio óptico. Las concentraciones séricas y en los hematíes de 5-metiltetrahidrofolato son normales, pero están muy reducidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de ácido fólico se realiza en presencia de macrocitosis junto con bajas concentraciones séricas y en los hematíes de ácido fólico. El nivel normal de ácido fólico en plasma es de 5-20 ng/ml; en el caso de deficiencia, este nivel es <3 ng/ml. Los niveles de folato en hematíes son un mejor indicador de deficiencia crónica. El nivel normal de folato en hematíes es de 150-600 ng/ml de concentrado de hematíes. La médula ósea es hipercelular debido a la hiperplasia eritroide y son evidentes los cambios megaloblásticos. También se observan formas neutrofílicas anormales de gran tamaño (metamielocitos gigantes) con vacuolación citoplasmática.

La deficiencia cerebral de folato se asocia a niveles bajos de 5-metilentetrahidrofolato en LCR y a niveles normales en plasma y hematíes. En la malabsorción hereditaria de folato se demuestran mutaciones en el gen del *PCFT*.

Prevención

Los lactantes alimentados con leche materna tienen un mejor aporte de folato que los que reciben leche artificial. El consumo de alimentos ricos en folato y los programas de enriquecimiento de los alimentos son importantes para asegurar una ingesta adecuada en niños y en mujeres en edad fértil. Las IDR del folato son de 65 µg de equivalente dietético del folato (EDF) para los lactantes de 0-6 meses y de 80 µg de EDF para los lactantes con edades entre 6-12 meses (1 EDF = 1 µg de folato en alimentos = 0,6 µg de folato en alimentos enriquecidos o en forma de suplementos consumidos con alimentos = 0,5 µg de un suplemento tomado con el estómago vacío). Para los niños mayores, las IDR son de 150 µg de EDF para las edades de 1-3 años; 200 µg de EDF para las edades de 4-8 años; 300 µg de EDF para las edades de 9-13 años, y 400 µg de EDF para las edades de 14-18 años. Todas las mujeres con deseo de embarazo deberían consumir 400-800 µg de ácido fólico al día; la dosis es de 4 mg/día en aquellas que han tenido un hijo con un defecto del tubo neural. Para que sea eficaz, el suplemento debería iniciarse al menos un mes antes de la concepción, y continuarse durante los primeros 2-3 meses de embarazo. El beneficio de los suplementos periconcepcionales de folato en la prevención de anomalías cardiacas congénitas, hendiduras orofaciales y los trastornos del espectro autista es poco claro. La suplementación con folato preconcepcional continuada durante el embarazo podría reducir ligeramente el riesgo de dar a luz a un lactante pequeño para la edad gestacional. En las poblaciones de alto riesgo, la estrategia habitual es proporcionar comprimidos de hierro y ácido fólico para prevenir la anemia en niños y mujeres embarazadas. El enriquecimiento obligatorio de las harinas de cereales con ácido fólico combinado con los programas de educación sanitaria se ha asociado a una importante reducción de la incidencia de defectos del tubo neural en muchos países.

Tratamiento

Cuando se establece el diagnóstico de la deficiencia de folato puede administrarse ácido fólico por vía oral o parenteral a 0,5-1,0 mg/día. El tratamiento con ácido fólico debería continuarse durante 3-4 semanas o hasta que se haya producido una respuesta hematológica definida. Es adecuado un tratamiento de mantenimiento con 0,2 mg de folato. En la deficiencia de folato cerebral se requiere un tratamiento prolongado con ácido folínico, y la respuesta puede no ser completa. El ácido folínico a dosis altas i.v. podría ayudar en casos de refractariedad. El tratamiento de la malabsorción hereditaria de folato puede realizarse con ácido folínico intramuscular; algunos pacientes responden al tratamiento con ácido folínico a dosis elevadas por vía oral.

TOXICIDAD DEL FOLATO

No se han registrado efectos adversos con el consumo de las cantidades de folato encontradas normalmente en los alimentos enriquecidos. La ingesta excesiva de suplementos de folato podría enmascarar y posiblemente retrasar el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B_{12}. Las dosis masivas administradas por vía parenteral pueden producir neurotoxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

62.7 Vitamina B_{12} (cobalamina)

H.P.S. Sachdev y Dheeraj Shah

La vitamina B_{12} en su forma desoxiadenosilcobalamina funciona como cofactor en la isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-CoA, una reacción esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono. La metilcobalamina es otra forma circulante de vitamina B_{12} y es esencial para la transferencia del grupo metilo durante la conversión de homocisteína a metionina. Esta reacción también requiere un cofactor de ácido fólico y es importante para la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos. La vitamina B_{12} es importante para la hematopoyesis, la mielinización del SNC y el desarrollo mental y psicomotor (fig. 62.6).

Las fuentes dietéticas de la vitamina B_{12} son casi exclusivamente de origen animal. Las vísceras, la carne del músculo, los mariscos (moluscos, ostras, pescado), las aves y la yema de huevo son fuentes ricas en esta vitamina. Para los vegetarianos, los cereales listos para comer y los lácteos enriquecidos constituyen las fuentes más importantes. La leche humana es una fuente adecuada para los lactantes si los niveles plasmáticos maternos de B_{12} son adecuados. La vitamina B_{12} se absorbe en el íleon a pH alcalino tras unirse al factor intrínseco. La circulación enterohepática, la absorción directa y la síntesis por parte de las bacterias intestinales son mecanismos adicionales que contribuyen a mantener el aporte de B_{12}.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B_{12}

La deficiencia de vitamina B_{12} debida a una ingesta dietética inadecuada se presenta principalmente en personas que consumen una dieta vegetariana estricta o vegana. La prevalencia de esta deficiencia es elevada en las poblaciones predominantemente vegetarianas o lactovegetarianas. Los lactantes con lactancia materna de madres con déficit de B_{12} también tienen riesgo de deficiencia significativa. En la enfermedad celíaca, las resecciones ileales, la enfermedad de Crohn, la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis atrófica autoinmune (anemia perniciosa) existe malabsorción de B_{12}. El uso de metformina, inhibidores de la bomba de protones y/o antagonistas del receptor 2 de la histamina (H_2) puede aumentar el riesgo de deficiencia. La deficiencia hereditaria de factor intrínseco y la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck son metabolopatías congénitas que causan malabsorción de B_{12}. Las mutaciones en el gen del factor intrínseco causan una deficiencia hereditaria del factor, mientras que las mutaciones en cualquiera de las 2 subunidades (cubilina y *amnionless*) del receptor del factor intrínseco causan la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} son similares a las de la deficiencia de folato y se analizan en el capítulo 481.2. En los lactantes, los síntomas neurológicos frecuentes son la irritabilidad, la hipotonía, el retraso o la regresión del desarrollo y los movimientos involuntarios (predominantemente temblores gruesos). Los niños mayores con deficiencia de vitamina B_{12} pueden presentar bajo crecimiento y un rendimiento escolar deficiente, mientras que en los adultos se observan déficits sensitivos, parestesias, psicosis y neuritis periférica. La hiperpigmentación de los nudillos y las palmas es otro signo observado con frecuencia en la deficiencia de B_{12} en niños (fig. 62.7). La deficiencia materna de B_{12} también puede ser un factor de riesgo independiente para los defectos fetales del tubo neural.

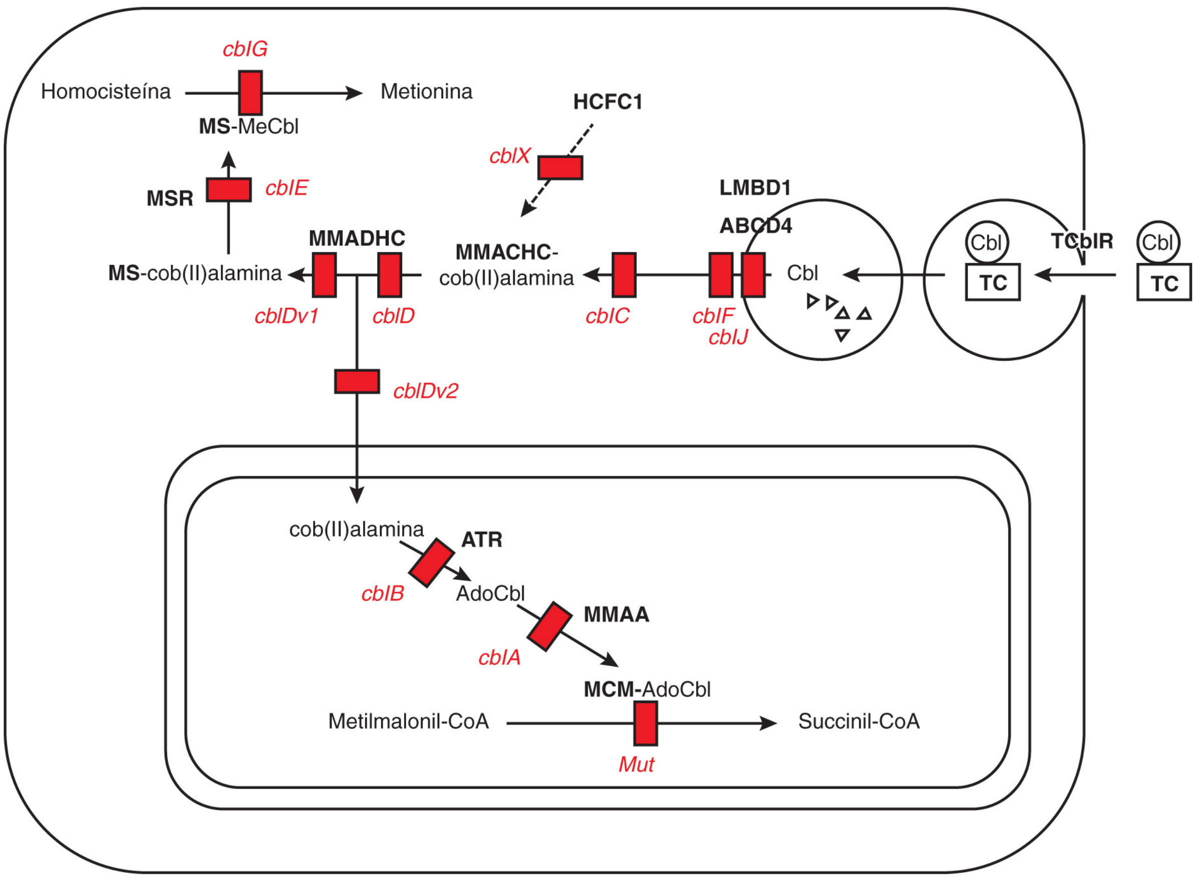

Fig. 62.6 Esquema del metabolismo de la cobalamina (Cbl). Los lugares afectados por la deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa *(mut)* y los errores innatos del metabolismo de la cobalamina (*cblA-cblG*, *cblJ* y *cblX*) se muestran en *rojo*. El trastorno cblA es causado por defectos en la proteína MMAA; el trastorno cblB, por defectos en la proteína cob(I)alamina adenosiltransferasa (MMAB); el trastorno cblC, por defectos en la proteína MMACHC; los trastornos cblD, cblD variante 1 (cblDv1) y cblD variante 2 (cblDv2) son causados por defectos en la proteína MMADHC; el trastorno cblE es causado por defectos en la proteína metionina sintasa reductasa (MSR); el trastorno cblG, por defectos en la proteína metionina sintasa (MS); el trastorno cblJ, por mutaciones en la proteína ABCD4; el trastorno cblX por mutaciones, en la proteína HCFC1, y el trastorno mut, por defectos en la proteína metilmalonil-CoA mutasa (MCM). Se desconoce la proteína afectada en el trastorno de cblF. MCM-AdoCbl, holometilmalonil-CoA mutasa (mutasa con adenosilcobalamina unida); MS-cob(II)alamina, metionina sintasa unida con cob(II)alamina; MS-MeCbl, holometionina sintasa (sintasa unida con metilcobalamina); TC, transcobalamina. *(De* Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8., Vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier, p 318.)*

Fig. 62.7 Hiperpigmentación de los nudillos en un lactante con deficiencia de vitamina B_{12} y anemia megaloblástica.

Diagnóstico

Véase el capítulo 481.2.

Tratamiento

Los síntomas hematológicos responden rápidamente a la administración parenteral de 250-1.000 µg de vitamina B_{12}. Los niños con deficiencia grave y aquellos con síntomas neurológicos requieren dosis repetidas, diarias o a días alternos durante la primera semana, seguidas de dosis semanales durante los primeros 1-2 meses, y a partir de entonces dosis mensuales. Los niños que solo presentan manifestaciones hematológicas se recuperan completamente en 2-3 meses, mientras que aquellos con enfermedad neurológica requieren al menos 6 meses de tratamiento. Los niños con estados continuados de malabsorción y aquellos con metabolopatías congénitas que conllevan malabsorción de B_{12} requieren tratamiento de por vida. También se ha demostrado que el tratamiento diario prolongado con dosis altas (1.000-2.000 µg) de preparaciones orales de vitamina B_{12} es igualmente eficaz en el logro de respuestas hematológicas y neurológicas en pacientes ancianos, pero los datos son poco consistentes en niños y adultos jóvenes.

Prevención

Las IDR de vitamina B_{12} son de 0,4 µg/día a la edad de 0-6 meses, 0,5 µg/día a la edad de 6-12 meses, 0,9 µg/día a la edad de 1-3 años, 1,2 µg/día a la edad de 4-8 años, 1,8 µg/día a la edad de 9-13 años, 2,4 µg/día a la edad de 14-18 años y en adultos, 2,6 µg/día en el embarazo y 2,8 µg/día en la lactancia. Las mujeres embarazadas y lactantes deberían asegurarse un consumo adecuado de productos animales para evitar la deficiencia de cobalamina en los lactantes. Los vegetarianos estrictos, especialmente los veganos, deberían asegurar un consumo regular de vitamina B_{12}. El enriquecimiento de los alimentos con la vitamina contribuye a evitar la deficiencia en las poblaciones predominantemente vegetarianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 63

Deficiencia y exceso de vitamina C (ácido ascórbico)

Dheeraj Shah y H.P.S. Sachdev

La vitamina C es importante para la síntesis de colágeno en el paso de la hidroxilación de lisina y prolina en el precolágeno. También está implicada en el metabolismo de los neurotransmisores (conversión de dopamina a noradrenalina y de triptófano a serotonina), el metabolismo del colesterol (conversión del colesterol en hormonas esteroideas y en ácidos biliares) y la biosíntesis de carnitina. La vitamina C funciona para mantener los átomos de hierro y cobre, cofactores de las metaloenzimas, en estado reducido (activo). La vitamina C es un antioxidante (donante de electrones) importante en el medio acuoso corporal. La vitamina C estimula la absorción del hierro distinto del hemo, la transferencia del hierro de la transferrina a la ferritina y la formación del ácido tetrahidrofólico, y por tanto puede afectar las funciones celulares e inmunológicas del sistema hematopoyético.

NECESIDADES Y FUENTES DIETÉTICAS DE VITAMINA C

Los humanos dependen de las fuentes dietéticas de la vitamina C. Una ingesta adecuada es de 40 mg para 0-6 meses y de 50 mg para 6-12 meses. Para los niños mayores, la cantidad diaria recomendada (CDR) es de 15 mg para 1-3 años, 25 mg para 4-8 años, 45 mg para 9-13 años y 65-75 mg para 14-18 años. Las cantidades diarias recomendadas durante el embarazo y la lactancia son de 85 mg/día y de 120 mg/día, respectivamente. Las necesidades de vitamina C están aumentadas durante las enfermedades infecciosas y las diarreas. Los niños que sufren tabaquismo pasivo también requieren una mayor cantidad de alimentos ricos en vitamina C. Las mejores fuentes alimentarias de vitamina C son los cítricos, los pimientos, los frutos rojos, los melones, la guayaba, el kiwi, los tomates, la coliflor y las verduras de hoja verde. La vitamina C se destruye fácilmente por el almacenamiento prolongado, el exceso de cocción y el procesamiento de los alimentos.

La absorción de la vitamina C se produce en la primera porción del intestino delgado mediante un proceso activo o por difusión simple cuando se ingieren grandes cantidades de la misma. La vitamina C no se almacena dentro del cuerpo, pero es captada por todos los tejidos y su máxima concentración se encuentra en la hipófisis y las glándulas suprarrenales. El contenido cerebral de ascorbato en el feto y el recién nacido es muy superior al del cerebro adulto, un hallazgo probablemente relacionado con su función en la síntesis de neurotransmisores.

Cuando la ingesta materna de vitamina C durante el embarazo y la lactancia resulta adecuada, el recién nacido mostrará una concentración tisular adecuada de la misma asociada al transporte activo de la placenta, que posteriormente se mantendrá por la vitamina C en la leche materna o en la leche artificial comercial. La leche materna contiene suficiente vitamina C para evitar la deficiencia a lo largo de la lactancia. Los lactantes que consumen leche animal pasteurizada o hervida tienen un riesgo significativo de desarrollar una deficiencia si se carece de otras fuentes de vitamina C. Los recién nacidos cuya alimentación se haya retrasado debido a problemas médicos también pueden tener una deficiencia de ácido ascórbico. En el caso de los pacientes con nutrición parenteral total (NPT) se recomienda 80 mg/día para los lactantes a término y de 25 mg/kg/día para los lactantes pretérmino. Los padres y los niños que tienen una dieta restrictiva (selectiva) o aquellos que siguen dietas milagro tienen riesgo de deficiencia de vitamina C.

DEFICIENCIA DE VITAMINA C

La deficiencia de vitamina C ocasiona la presentación clínica del **escorbuto**. Los niños alimentados predominantemente con leche tratada térmicamente (con temperatura ultraelevada o pasteurizada) o con leche artificial no enriquecida y que no reciben ni frutas ni zumos de frutas tienen un riesgo significativo de presentar la enfermedad sintomática. Los lactantes y los niños que siguen dietas muy restrictivas, que carecen de la mayoría de las frutas y verduras, corren el riesgo de adquirir una deficiencia grave de vitamina C. Tales dietas son promovidas ocasionalmente con reclamos infundados de beneficios en el autismo y otros trastornos del desarrollo. En el escorbuto existe una alteración en la formación de tejidos conjuntivos y de colágeno en la piel, el cartílago, la dentina, el hueso y los vasos sanguíneos, lo cual conlleva su fragilidad. En los huesos largos, los osteoblastos no depositan osteoide, la corteza es fina y las trabéculas son quebradizas y se fracturan fácilmente.

Características clínicas

Las manifestaciones iniciales de la deficiencia de vitamina C son la irritabilidad, la pérdida de apetito, la febrícula, el dolor musculoesquelético y el dolor en las piernas. A estos signos y síntomas, les sigue el edema en las piernas (más importante en las rodillas y los tobillos) y la **seudoparálisis.** El lactante puede permanecer tumbado con las caderas y las rodillas semiflexionadas y los pies en rotación externa. Las hemorragias subperiósticas en los huesos de las extremidades inferiores en ocasiones aumentan el edema y el dolor, y la entidad puede simular una osteomielitis o una artritis aguda. Otras características típicas son el «rosario» en las articulaciones costocondrales y la depresión del esternón (fig. 63.1). El ángulo de las cuentas escorbúticas es más agudo que en el rosario raquítico. Los cambios en las encías suelen

Fig. 63.1 Rosario escorbútico. *(Por cortesía del Dr. J.D. MacLean, McGill Centre for Tropical Diseases, Montreal.)*

Fig. 63.2 Lesiones gingivales en un escorbuto evolucionado. *(De* Nutrition, *ed 4, Kalamazoo, MI, 1980, The Upjohn Company, p 80. Reproducida con autorización de Pfizer, Inc.)*

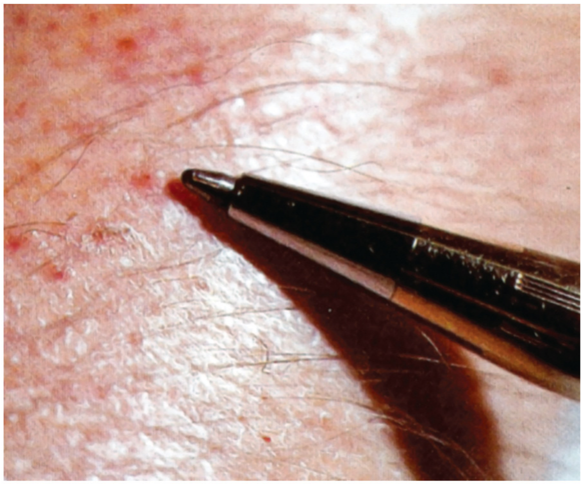

Fig. 63.3 Petequias perifoliculares en un caso de escorbuto. *(De Weinsier RL, Morgan SL:* Fundamentals of clinical nutrition, *St Louis, 1993, Mosby, p 85.)*

resultar más notables cuando ya han salido los dientes, y cursan con un edema esponjoso azulado de la mucosa, sobre todo en la región de los incisivos superiores (fig. 63.2). La **anemia,** que se produce sobre todo en lactantes y niños pequeños con escorbuto, puede deberse a una absorción alterada del hierro y a deficiencias nutricionales hematopoyéticas coexistentes que incluyen el hierro, la vitamina B_{12} y el folato. Las manifestaciones hemorrágicas del escorbuto comprenden las petequias, la púrpura y las equimosis en los puntos de presión, epistaxis, gingivorragia y las características hemorragias perifoliculares (fig. 63.3). Otras manifestaciones son la mala cicatrización de las heridas y la lenta consolidación de las fracturas, la hiperqueratosis de los folículos pilosos, las artralgias y la debilidad muscular.

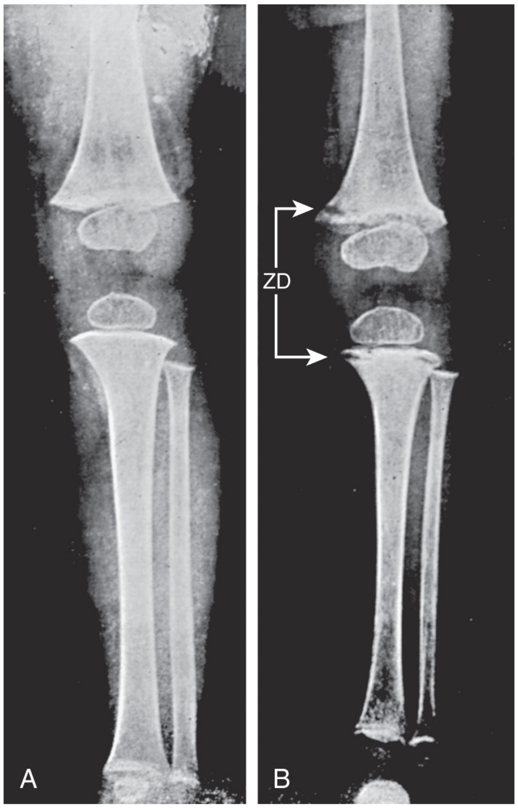

Fig. 63.4 Radiografía de una pierna. **A,** Se puede ver una «línea blanca» en una fase precoz del escorbuto en los extremos de las diáfisis de la tibia y el peroné; se reconocen anillos esclerosados (signo de Wimberger) alrededor de las epífisis del fémur y la tibia. **B,** Cambios por escorbuto más evolucionado; son evidentes zonas de destrucción (ZD) en el fémur y la tibia. También se aprecia un espolón de Pelkan en la cortical distal.

Pruebas complementarias y diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de vitamina C generalmente está basado en el cuadro clínico característico, la apariencia radiológica de los huesos largos y los antecedentes de escasa ingesta de vitamina C. Se requiere un alto índice de sospecha en niños con dietas restrictivas, particularmente en aquellos con autismo y otros trastornos del desarrollo, y deben ser evaluados por escorbuto siempre que se presenten con dificultad para caminar o dolores óseos. Los cambios radiológicos típicos se producen en los extremos distales de los huesos largos y son especialmente frecuentes en las rodillas. Las diáfisis de los huesos largos tienen una apariencia de vidrio esmerilado debido a la atrofia trabecular. La corteza es fina y densa, dando lugar a la apariencia de *perfil con lápiz* de la diáfisis y la epífisis. La *línea blanca de Fränkel,* una línea blanca irregular pero engrosada en la metáfisis, representa la zona de cartílago bien calcificado. Los centros epifisarios de osificación también tienen apariencia de vidrio esmerilado y están rodeados por un anillo esclerosado (fig. 63.4). La característica radiológica más específica pero también más tardía del escorbuto es una zona de rarefacción bajo la línea blanca en la metáfisis. Esta zona de rarefacción *(zona de Trümmerfeld),* una rotura lineal del hueso, proximal y paralela a la línea blanca, representa un área de residuos de trabéculas óseas y tejido conjuntivo destruidos. El *espolón de Pelkan* es una prolongación lateral de la línea blanca y puede estar presente en los extremos corticales. A lo largo de la línea de destrucción puede observarse una separación epifisaria, con desplazamiento lineal o compresión de la epífisis contra la diáfisis (fig. 63.5). Las hemorragias subperiósticas no se ven en la radiografía durante las fases activas del escorbuto. Sin embargo, en la fase de cicatrización, el periostio elevado se calcifica y se vuelve radiopaco (v. fig. 63.5), en ocasiones el hueso afectado adopta una forma de reloj de arena o de bastón. La RM puede mostrar hematomas subperiósticos agudos y en fase de curación, además de periostitis, cambios metafisarios y una intensidad heterogénea de señal en la médula ósea, incluso en ausencia de cambios en las radiografías simples. Se ha documentado la transformación gelatinosa de la médula ósea en la aspiración medular de niños con sospecha de neoplasia.

Las determinaciones bioquímicas no son muy útiles en el diagnóstico del escorbuto porque no reflejan el estado de los tejidos. Una concentración

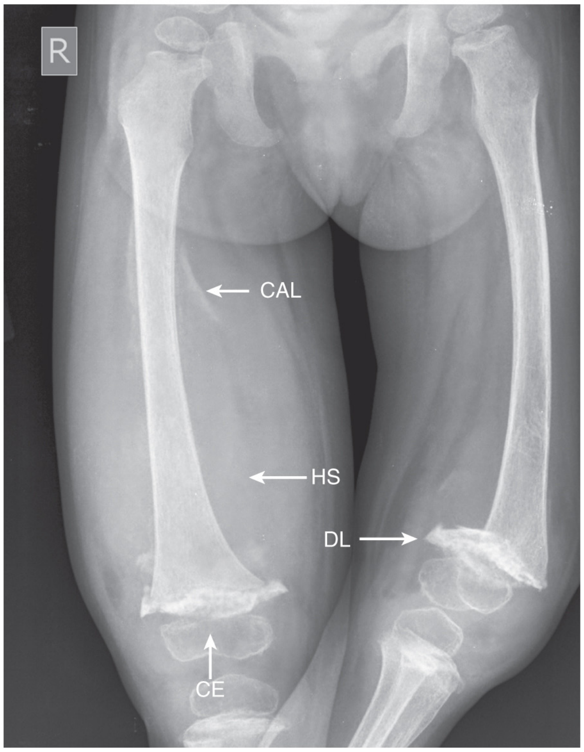

Fig. 63.5 Se observa un hematoma subperióstico (HS) de gran tamaño con áreas de calcificación (CAL) a lo largo de la diáfisis del fémur izquierdo de un niño con escorbuto avanzado. Se aprecia separación epifisaria en ambas rodillas con desplazamiento lineal (DL) en la rodilla izquierda y compresión (CE) de la diáfisis en la rodilla derecha.

plasmática de ascorbato de <0,2 mg/dl generalmente se considera deficiente. La concentración leucocitaria de vitamina C es un mejor indicador de los depósitos corporales, pero esta medición es técnicamente más difícil de realizar. Las concentraciones leucocitarias de ≤10 μg/10^8 leucocitos se consideran deficientes e indican escorbuto latente, incluso en ausencia de signos clínicos de deficiencia. La saturación de los tejidos con vitamina C puede estimarse a partir de la excreción urinaria de la vitamina tras una dosis de prueba con ácido ascórbico. En los niños sanos, el 80% de la dosis de prueba aparece en la orina a las 3-5 horas de la administración parenteral. La aminoaciduria generalizada inespecífica es frecuente en el escorbuto, mientras que los niveles plasmáticos de aminoácidos se mantienen normales.

Diagnóstico diferencial

El escorbuto con frecuencia se diagnostica erróneamente como artritis, osteomielitis, neoplasia, traumatismos no accidentales (maltrato infantil) o acrodinia. La irritabilidad precoz y el dolor óseo con frecuencia se atribuyen a dolores inespecíficos o a otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de cobre determina también una imagen radiológica similar a la del escorbuto. En los niños que debutan con manifestaciones hemorrágicas en ocasiones se sospecha una púrpura de Henoch-Schönlein, una púrpura trombocitopénica o una leucemia.

Tratamiento

Los suplementos de vitamina C de 100-200 mg/día orales o parenterales aseguran una curación rápida y completa. La mejoría clínica se observa en una semana en la mayoría de los casos, pero el tratamiento debería continuarse durante hasta 3 meses para la recuperación completa.

Prevención

La lactancia materna protege frente a la deficiencia de vitamina C a lo largo de la lactancia. En los niños que consumen leche artificial debe asegurarse su enriquecimiento con vitamina C. Los niños que consumen leche tratada térmicamente o bebidas vegetales (p.ej., bebida de almendra, bebida se soja) deberían consumir alimentos ricos en vitamina C durante la lactancia. En los niños con dietas restrictivas deficientes en vitamina C, con desnutrición grave, con enfermedades crónicas debilitantes (p. ej., neoplasias, enfermedades neurológicas) se requieren suplementos dietéticos o farmacológicos. El suministro de suplementos prenatales de vitamina C a las madres fumadoras puede mitigar algunos de los efectos nocivos del tabaquismo sobre el desarrollo y la función pulmonar fetal e infantil.

TOXICIDAD DE LA VITAMINA C

Las ingestas diarias de vitamina C inferiores a 2 g no suelen asociarse a efectos adversos en adultos. Dosis más altas pueden ser origen de problemas digestivos, como dolor abdominal o diarrea osmótica. En raras ocasiones se ha descrito hemólisis tras altas dosis de ácido ascórbico. Las megadosis de vitamina C deberían evitarse en los pacientes con antecedentes de litiasis renal o con enfermedades asociadas a un depósito excesivo de hierro, como la talasemia o la hemocromatosis. Existen datos escasos acerca de la toxicidad de la vitamina C en niños. Los siguientes valores de ingesta máxima tolerada se han extrapolado de datos de adultos en función de las diferencias de peso: niños de 1-3 años, 400 mg; niños de 4-8 años, 650 mg; niños de 9-13 años, 1.200 mg, y niños de 14-18 años, 1.800 mg.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 64

Exceso y deficiencia de vitamina D (raquitismo)

Larry A. Greenbaum

RAQUITISMO

El hueso está constituido por una matriz proteica llamada *osteoide* y una fase mineral, principalmente compuesta de fosfato y calcio, que se encuentra sobre todo en forma de *hidroxiapatita*. La **osteomalacia** se produce cuando la mineralización del osteoide es insuficiente en niños y adultos. El **raquitismo** es una enfermedad del hueso en crecimiento que se debe a una falta de mineralización de la matriz en las placas de crecimiento exclusivamente en niños antes de la fusión de las epífisis. Como los cartílagos de la placa de crecimiento y el osteoide siguen expandiéndose, pero su mineralización resulta inadecuada, se produce un engrosamiento de la placa de crecimiento. El perímetro de la placa y la metáfisis también está aumentado, lo que aumenta la anchura del hueso en las placas de crecimiento y provoca los síntomas clínicos clásicos, como el ensanchamiento de las muñecas y tobillos. En general se ablandan los huesos, de forma que se comban con facilidad si se someten a fuerzas como el peso o la tracción muscular. Este ablandamiento produce diversas deformidades óseas.

El raquitismo se debe principalmente a una deficiencia de vitamina D y era muy frecuente en el norte de Europa y Estados Unidos durante los primeros años del siglo XX. Aunque se corrigió en gran parte gracias a las medidas de salud pública que aportaban a los niños cantidades adecuadas de vitamina D, el raquitismo sigue representando un problema en los países desarrollados, en los que siguen existiendo muchos casos secundarios a una deficiencia de vitamina D en la dieta. En los países en vías de desarrollo sigue siendo un problema importante y puede ser secundario a deficiencia nutricional de vitamina D y a una ingesta inadecuada de calcio (tabla 64.1).

Etiología

Existen muchas causas de raquitismo, entre las que se incluyen los trastornos de la vitamina D, la deficiencia de calcio, la deficiencia de fósforo y la acidosis tubular renal distal (tabla 64.2).

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las manifestaciones del raquitismo se debe a cambios esqueléticos (tabla 64.3). La **craneotabes** es un ablandamiento de los huesos del cráneo y se puede detectar presionando sobre el occipucio o los huesos parietales. La sensación es parecida a la que se percibe al apretar una pelota de ping-pong y luego soltarla. La craneotabes puede ser secundaria también a una osteogenia imperfecta, hidrocefalia y sífilis. Se trata de un hallazgo normal en muchos recién nacidos, sobre todo cerca de las suturas, pero desaparece de forma típica a los pocos meses del parto. El ensanchamiento de las uniones condrocostales se traduce en el «**rosario» raquítico,** que se percibe como las cuentas de un rosario cuando el explorador mueve los dedos a lo largo de las uniones condrocostales de una costilla a la siguiente (fig. 64.1). El ensanchamiento de las **placas de crecimiento** también explica la hipertrofia de los tobillos y las muñecas (fig. 64.2). La depresión horizontal

Tabla 64.1 Propiedades físicas y metabólicas y fuentes alimentarias de las vitaminas (D, E y K)

NOMBRES Y SINÓNIMOS	CARACTERÍSTICAS	ACCIÓN BIOQUÍMICA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES
VITAMINA D					
Vitamina D_3 (3-colecalciferol), que se sintetiza en la piel, y vitamina D_2 (derivada de plantas o levaduras) son biológicamente equivalentes; 1 µg = 40 UI de vitamina D	Liposoluble, estable frente al calor, los ácidos, los álcalis y la oxidación; la bilis es necesaria para su absorción; la hidroxilación en el hígado y el riñón es necesaria para su actividad biológica	Necesaria para la absorción digestiva del calcio; también aumenta la absorción de fosfato; acciones directas sobre el hueso, incluida la resorción	Raquitismo en niños en crecimiento; osteomalacia; la hipocalcemia puede ocasionar tetania y convulsiones	Hipercalcemia, que puede causar emesis, anorexia, pancreatitis, hipertensión, arritmias, efectos sobre el SNC, poliuria, litiasis renal e insuficiencia renal	Exposición a la luz solar (luz UV), aceites de pescado, pescados grasos, yema de huevo, fórmulas reforzadas con vitamina D, leche, cereales, pan
VITAMINA E					
Grupo de compuestos relacionados de actividades biológicas parecidas; el más potente y el más frecuente es el α-tocoferol	Liposoluble; se oxida con facilidad por oxígeno, hierro, grasas rancias; los ácidos biliares son necesarios para su absorción	Antioxidante; protección de las membranas celulares de la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres	Hemólisis de hematíes en lactantes prematuros; disfunción cerebelosa y de la columna posterior; retinopatía pigmentaria	Desconocidos	Aceites vegetales, semillas, nueces, verduras de hoja verde, margarina
VITAMINA K					
Grupo de naftoquinonas con actividades biológicas parecidas; K_1 (filoquinona) procede de la dieta; K_2 (menaquinonas), de las bacterias intestinales	Los compuestos naturales son liposolubles; estables frente al calor y los agentes reductores; lábiles a los oxidantes, ácidos fuertes, álcalis, luz; las sales biliares son necesarias para su absorción intestinal	Las proteínas dependientes de vitamina K incluyen los factores de la coagulación II, VII, IX y X; las proteínas C, S y Z; la proteína Gla de la matriz, osteocalcina	Manifestaciones hemorrágicas; salud vascular y ósea a largo plazo	No se han establecido; los análogos (que ya no se utilizan) producían anemia hemolítica, ictericia, kernicterus y muerte	Verduras de hoja verde, hígado, determinadas legumbres y aceites vegetales; ampliamente distribuida

SNC, sistema nervioso central; UV, ultravioleta.

Tabla 64.2 Causas de raquitismo

TRASTORNOS DE LA VITAMINA D	DEFICIENCIA DE FÓSFORO
Deficiencia nutricional de vitamina D	Ingesta inadecuada
Deficiencia congénita de vitamina D	Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)
Deficiencia secundaria de vitamina D	Antiácidos que contienen aluminio
Malabsorción	**PÉRDIDAS RENALES**
Aumento de la degradación	Raquitismo hipofosfatémico ligado al X*
Reducción de la 25-hidroxilasa hepática	Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante*
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 A y B	Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo 1 y 2*
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2 A y B	Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria
Enfermedad renal crónica	Hiperproducción de factor 23 de crecimiento de los fibroblastos
DEFICIENCIA DE CALCIO	Raquitismo secundario a tumor*
Baja ingesta	Síndrome de McCune-Albright*
Dieta	Síndrome del nevo epidérmico*
Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)	Neurofibromatosis*
Malabsorción	Síndrome de Fanconi
Enfermedad primaria	Enfermedad de Dent
Inhibidores de la absorción de calcio en la dieta	Acidosis tubular renal distal

*Trastornos secundarios a un exceso de factor 23 de crecimiento de los fibroblastos.

en la parte inferior anterior del tórax denominada *hendidura de Harrison* se debe a que el diafragma tira de las costillas ablandadas durante la inspiración. El ablandamiento de las costillas altera también el movimiento del aire y predispone a los pacientes a desarrollar atelectasias y neumonía. Son comunes las deformidades de las piernas en varo o en valgo; la **deformidad «barrida por el viento»** se da cuando una pierna presenta un valgo extremo y la otra un varo extremo (Fig. 64.3).

La clínica del raquitismo puede variar según la causa. Los cambios en las extremidades inferiores son el rasgo predominante en el raquitismo hipofosfatémico ligado al X, mientras que los síntomas secundarios a hipocalcemia se producen solo en las formas de raquitismo ligadas a una hipocalcemia.

El síntoma principal de los niños con raquitismo es bastante variable. Muchos consultan por deformidades esqueléticas, mientras que otros desarrollan dificultades para deambular por la combinación de deformidad y debilidad, y otros más consultan por retraso del crecimiento (malnutrición) o hipocalcemia sintomática (v. caps. 588 a 590).

Radiología

Los cambios raquíticos se visualizan con mayor facilidad en las radiografías posteroanteriores de la muñeca, aunque se pueden ver cambios raquíticos típicos en otras placas de crecimiento (figs. 64.4 y 64.5). La menor calcificación condiciona un engrosamiento de la lámina de crecimiento. El margen

Tabla 64.3	Características clínicas del raquitismo
GENERALES	
Retraso del crecimiento	
Apatía	
Abdomen protruyente	
Debilidad muscular (sobre todo proximal)	
Cardiomiopatía dilatada hipocalcémica	
Fracturas (patológicas, trauma mínimo)	
Presión intracraneal aumentada	
CABEZA	
Craneotabes	
Abombamiento frontal	
Cierre retrasado de las fontanelas	
Retraso de la dentición	
No incisivos a los 10 meses	
No molares a los 18 meses	
Caries	
Craneosinostosis	
TÓRAX	
Rosario raquítico	
Hendidura de Harrison	
Infecciones respiratorias y atelectasia*	
ESPALDA	
Escoliosis	
Cifosis	
Lordosis	
EXTREMIDADES	
Aumento de tamaño de las muñecas y tobillos	
Deformidades en valgo o varo	
Deformidad «barrida por el viento» (combinación de deformidad en valgo de una pierna con deformidad en varo de la otra)	
Arqueamiento anterior de la tibia y el fémur	
Coxa vara	
Dolor de pierna	
SÍNTOMAS DE HIPOCALCEMIA†	
Tetania	
Convulsiones	
Estridor debido a espasmo laríngeo	

*Estas características se asocian con mayor frecuencia a los trastornos por deficiencia de vitamina D.
†Estos síntomas se desarrollan solo en los niños con trastornos que producen hipocalcemia (v. tabla 64.4).

Fig. 64.1 «Rosario» raquítico en un niño con raquitismo. *(Por cortesía del Dr. Thomas D. Thacher, Rochester, MN.)*

de la metáfisis pierde su borde neto, lo que se describe como *deshilachado.* El margen de la metáfisis cambia de una superficie convexa o plana a otra más cóncava, lo que se denomina *forma de copa* y se reconoce con mayor facilidad en los extremos distales del cúbito, el radio o el peroné. Se produce ensanchamiento del extremo distal de la metáfisis, lo que se corresponde con el engrosamiento de tobillos y muñecas observado clínicamente, además del

Fig. 64.2 Manos y antebrazos de un niño pequeño con raquitismo que muestran una prominencia sobre la muñeca, como resultado de la inflamación y mineralización deficiente del extremo inferior del radio y del cúbito. *(De Bullough PG:* Orthopaedic pathology, *ed 5, St Louis, 2010, Mosby, Fig 8-31.)*

Fig. 64.3 Deformidad «barrida por el viento» de las piernas en un niño mayor con raquitismo. *(De Rickets and osteomalacia. En Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors:* Rheumatology, *4 ed. London, 2008, Mosby, Fig 192-6.)*

rosario raquítico. Otros rasgos radiológicos incluyen trabeculación grosera de la diáfisis y rarefacción generalizada.

Diagnóstico

El diagnóstico de raquitismo se basa en la presencia de alteraciones radiológicas clásicas. Se confirma con la exploración física, la anamnesis y resultados de laboratorio compatibles con una etiología específica. (tabla 64.4)

Valoración clínica

Dado que la mayor parte de los niños que sufren raquitismo presentan una deficiencia nutricional, la valoración inicial se debe centrar en la **historia**

dietética, con énfasis en la ingesta de vitamina D y calcio. La mayor parte de los niños de países industrializados reciben vitamina D en las fórmulas de leche artificiales, las leches reforzadas o los suplementos vitamínicos. Además de la cantidad, es importante conocer la composición exacta de la fórmula o la leche, porque se han descrito casos de raquitismo en niños que han recibido productos a los que se llama «leche» (p. ej., leche de soja), pero que tienen deficiencias de vitamina D y minerales.

La **síntesis cutánea** mediada por la exposición a la luz solar es una fuente importante de vitamina D. Hay que preguntar cuánto tiempo pasa el niño en la calle, si usa protección solar y el tipo de ropa, sobre todo si existen motivos culturales para tapar mucho la piel. Como la luz del sol invernal resulta ineficaz para estimular la síntesis cutánea de vitamina D,

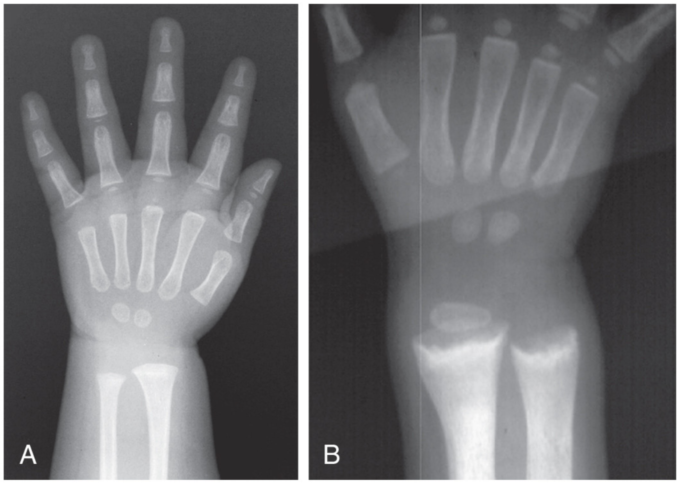

Fig. 64.4 Comparación de radiografías de muñeca en un niño sano, **A,** y en un niño con raquitismo, **B,** que tiene una metáfisis de aspecto deshilachado con forma de copa de la parte distal de cúbito y radio.

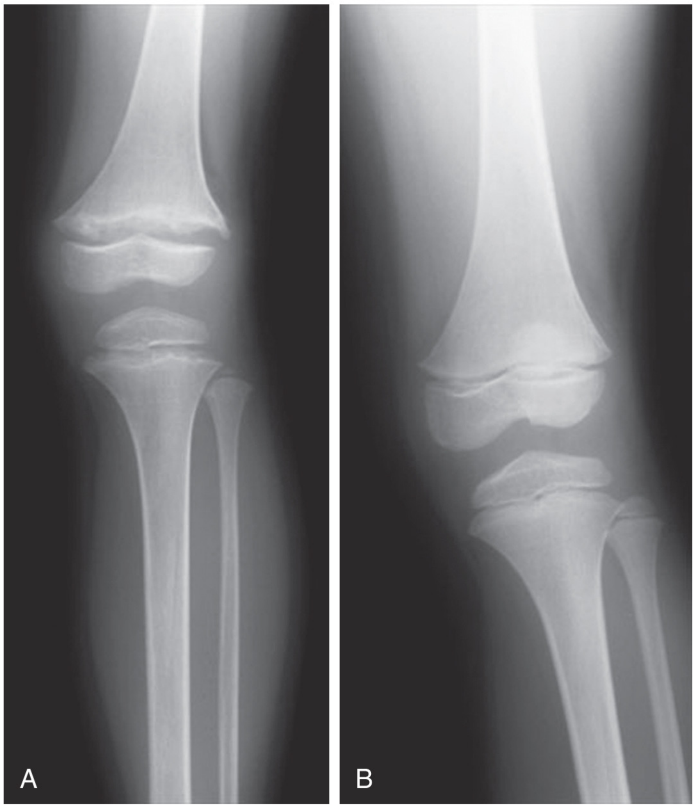

Fig. 64.5 **Radiografías de las rodillas de una niña de 7 años con acidosis tubular renal distal y raquitismo. A,** En el momento de presentación se observa ensanchamiento de la placa de crecimiento con aspecto deshilachado de la metáfisis. **B,** Mejoría drástica tras 4 meses de tratamiento con álcalis.

Tabla 64.4 Hallazgos de laboratorio en diferentes trastornos que producen raquitismo

Trastorno	Ca	Pi	PTH	25-(OH)D	1,25-(OH)$_2$D	ALP	Ca ORINA	Pi ORINA
Deficiencia de vitamina D	N, ↓	↓	↑	↓	↓, N, ↑	↑	↓	↑
RDVD, tipo 1A	N, ↓	↓	↑	N	↓	↑	↓	↑
RDVD, tipo 1B	N, ↓	↓	↑	↓	N	↑	↓	↑
RDVD, tipo 2A	N, ↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↓	↑
RDVD, tipo 2B	N, ↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↓	↑
Enfermedad renal crónica	N, ↓	↑	↑	N	↓	↑	N, ↓	↓
Deficiencia de Pi en la dieta	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↑	↓
HLX*	N	↓	N, ↑	N	RD	↑	↓	↑
RHAD*	N	↓	N	N	RD	↑	↓	↑
RHHH	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↑	↑
RHAR, tipo 1 o tipo 2*	N	↓	N	N	RD	↑	↓	↑
Raquitismo secundario a tumor†	N	↓	N	N	RD	↑	↓	↑
Síndrome de Fanconi	N	↓	N	N	RD o ↑	↑	↓ o ↑	↑
Enfermedad de Dent	N	↓	N	N	N	↑	↑	↑
Deficiencia de Ca en la dieta	N, ↓	↓	↑	N	↑	↑	↓	↑

*Factor 23 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-23) elevado.
†FGF-23 elevado en algunos pacientes.
↑, aumentado; ↑↑, extremadamente aumentado; ↓, disminuido; 1,25-(OH)$_2$D, 1,25-dihidroxivitamina D; 25-(OH)D, 25-hidroxivitamina D; ALP, fosfatasa alcalina; Ca, calcio; HLX, raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X; N, normal; Pi, fósforo inorgánico; PTH, hormona paratiroidea; RD, relativamente disminuido (porque debería aumentar dada la hipofosfatemia asociada); RDVD, raquitismo dependiente de vitamina D; RHAD, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; RHAR, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo; RHHH, raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria.

la estación es otro aspecto importante. Los niños de piel muy pigmentada tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D porque la síntesis cutánea disminuye.

La existencia de **factores de riesgo maternos** de deficiencia de vitamina D, como la dieta y la exposición al sol, es otro aspecto importante en los lactantes o neonatos con rasgos raquíticos, sobre todo cuando se alimentan al pecho (tabla 64.5). Determinar la ingesta infantil de productos lácteos, la principal fuente de calcio de la dieta, nos orienta sobre la ingesta general de calcio. Una dieta rica en fibra puede interferir con la absorción del calcio.

Los **medicamentos** que recibe el niño son importantes porque algunos, como los antiepilépticos fenobarbital y fenitoína, aumentan la degradación de la vitamina D, y los quelantes del fosfato antiácidos que contienen aluminio dificultan la absorción del fosfato.

Se debe sospechar una **malabsorción** de vitamina D por los antecedentes de enfermedad hepática o intestinal. Se debe sospechar una enfermedad hepática o intestinal no diagnosticada en niños con síntomas digestivos, aunque en ocasiones el síntoma de presentación puede ser el raquitismo. La malabsorción de grasas se suele asociar a diarrea o heces oleosas y pueden aparecer otros signos o síntomas sugestivos de deficiencias de otras vitaminas liposolubles (A, E y K; v. caps. 61, 65 y 66).

Los antecedentes de **nefropatía** (proteinuria, hematuria o infecciones urinarias) son otro aspecto clave dada la importancia de la enfermedad renal crónica como causa de raquitismo. La poliuria puede encontrarse en niños con enfermedad renal crónica o síndrome de Fanconi.

Los niños con raquitismo pueden tener antecedentes de caries dental, retraso del crecimiento, retraso en la capacidad de deambulación, marcha de pato, neumonía o síntomas de hipocalcemia.

Los antecedentes familiares resultan fundamentales, dado el gran número de **causas genéticas** de raquitismo, aunque la mayor parte de ellas es infrecuente. Además de la enfermedad ósea, es importante preguntar por deformidades de las piernas, dificultades para deambular o una talla baja inexplicada, porque algunos padres no son conscientes del diagnóstico. No es raro que la madre no esté diagnosticada en la hipofosfatemia ligada al X.

Tabla 64.5 Factores de riesgo para el raquitismo nutricional y la osteomalacia y su prevención

FACTORES MATERNOS
- Deficiencia de vitamina D
  - Pigmentación oscura de la piel
  - Cuerpo completamente cubierto por ropa
  - Alta latitud durante estaciones de invierno/primavera
  - Otras casas de exposición reducida al sol (UVB), p. ej., vida predominantemente en interiores, discapacidad, contaminación, nubosidad
  - Dieta reducida en vitamina D
- Dieta reducida en calcio
  - Pobreza, malnutrición, dietas especiales

FACTORES DEL LACTANTE/INFANCIA
- Deficiencia neonatal de vitamina D secundaria a la deficiencia materna/deficiencia de vitamina D
  - Falta de suplementación del lactante con vitamina D
  - Lactancia materna prolongada sin una alimentación complementaria adecuada a partir de los 6 meses
  - Latitud alta durante el invierno/primavera
  - Pigmentación oscura de la piel y/o exposición restringida al sol (UVB), p. ej., vida predominante en interiores, discapacidad, contaminación, cubierta de nubes
  - Dieta reducida en vitamina D
- Dieta reducida en calcio
  - Pobreza, desnutrición, dietas especiales

MEDIDAS PREVENTIVAS
- Exposición al sol (el contenido de UVB de la luz solar depende de la latitud y la estación del año)
- Suplementos de vitamina D
- Fortalecimiento estratégico de la oferta alimentaria habitual
- Consumo normal de calcio

Adaptada de Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al: Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 101:394-415, 2016, p 401.

Los antecedentes de muertes súbitas inexplicadas de hermanos durante la lactancia se recogen en los niños con cistinosis, la causa más frecuente de síndrome de Fanconi en los niños.

La exploración física se centra en la detección de las manifestaciones del raquitismo (v. tabla 64.3). Es importante observar la marcha del niño, auscultarle los pulmones para identificar atelectasias o neumonías, y representar el crecimiento del enfermo. La alopecia indica un raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2.

Las **pruebas iniciales de laboratorio** en los niños con raquitismo incluyen calcio, fósforo, fosfatasa alcalina (FA), hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D), creatinina y electrólitos séricos (v. tabla 64.4). El análisis de orina resulta útil para detectar la glucosuria observada en el síndrome de Fanconi y la proteinuria de bajo peso molecular (prueba de la tira reactiva positiva para proteínas) en el síndrome de Fanconi o enfermedad de Dent. La valoración de la excreción urinaria de calcio (calcio en orina de 24 h o cociente calcio-creatinina) resulta útil cuando se sospecha un raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria o enfermedad de Dent. La determinación directa de otras vitaminas liposolubles (A, E y K) o las medidas indirectas de su deficiencia (tiempo de protrombina para la deficiencia de vitamina K) son adecuadas si se plantea una malabsorción.

TRASTORNOS DE LA VITAMINA D

Fisiología de la vitamina D

La vitamina D se puede sintetizar en las células epiteliales de la piel y a nivel técnico no se considera una vitamina. La síntesis cutánea es la fuente más importante de esta vitamina D y depende de la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D_3 (colecalciferol) por la radiación ultravioleta B (UVB) del sol. La eficiencia de este proceso se reduce por la melanina; por tanto, es necesaria una mayor exposición a la luz solar para que se sintetice vitamina D en personas de pigmentación cutánea intensa. Las medidas orientadas a reducir la exposición al sol, como taparse la piel con ropa o aplicarse protector solar, también disminuyen la síntesis de vitamina D. Los niños que pasan menos tiempo en la calle también tienen una menor síntesis de esta vitamina. El sol invernal alejado del ecuador no resulta eficaz para la síntesis de vitamina D.

Existen pocas fuentes naturales de vitamina D en la dieta. Los aceites de hígado de pescado son ricos en esta vitamina. Otras fuentes dietéticas son los pescados grasos y las yemas de huevo. La mayor parte de los niños de los países industrializados reciben vitamina D en los alimentos reforzados, sobre todo fórmulas y leche (ambos contienen 400 UI/l) y en algunos cereales y panes para desayuno. Los suplementos de vitamina D pueden ser en forma de vitamina D_2 (procedente de plantas o levaduras) o vitamina D_3. La leche materna es pobre en vitamina D_3, unos 12-60 UI/l.

La vitamina D se transporta unida a la proteína transportadora de vitamina D al hígado, en donde la 25-hidroxilasa convierte la vitamina D en 25-hidroxivitamina D (25-D), que es la forma circulante más abundante de esta vitamina. Como la regulación de este paso de hidroxilación hepática es escasa, la determinación de 25-D es la forma habitual de determinar el estado de vitamina D en un paciente. El paso final de la activación tiene lugar en el riñón, donde la enzima 1α-hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo la 1,25-D. La 1α-hidroxilasa está regulada al alza por la PTH y la hipofosfatemia e inhibida por la hiperfosfatemia y 1,25-D. La mayor parte de 1,25-D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D.

La 1,25-dihidroxivitamina D actúa tras unirse a su receptor intracelular, y el complejo afecta a la expresión genética mediante la interacción con los elementos de respuesta a la vitamina D. En el intestino, esta unión se traduce en un aumento marcado de la absorción de calcio, que depende en gran medida de la 1,25-D. También aumenta la absorción de fósforo, pero este efecto es menos significativo porque la mayor parte de la absorción del fósforo de la dieta es independiente de la vitamina D. La 1,25-D también ejerce una acción directa sobre el hueso, mediando en su reabsorción. La 1,25-D suprime de forma directa la secreción de PTH por la glándula paratiroides y completa el circuito de retroalimentación negativa. La secreción de PTH también se suprime por un aumento de la calcemia mediado por la 1,25-D. Este compuesto también inhibe su propia síntesis a nivel renal, aumentando la síntesis de sus metabolitos inactivos.

Deficiencia nutricional de vitamina D

La deficiencia de vitamina D sigue siendo la causa más frecuente de raquitismo de forma global y es prevalente, incluso en países industrializados. Como la vitamina D se puede obtener de la dieta o por síntesis cutánea, la mayor parte de los pacientes de países industrializados presentan una combinación de factores de riesgo que culminan en la deficiencia de esta vitamina.

Etiología

La deficiencia de vitamina D aparece principalmente durante la lactancia por una combinación de ingesta escasa y síntesis cutánea inadecuada. El transporte transplacentario de vitamina D, sobre todo 25-D, aporta típicamente suficiente vitamina D para los dos primeros meses de vida, salvo que la madre sufra una deficiencia grave. Los lactantes que ingieren leche artificial reciben suficiente vitamina D, aunque no tengan síntesis cutánea. Los lactantes alimentados al pecho, dado el bajo contenido en vitamina D de la leche materna, dependen de la síntesis cutánea o los suplementos. La síntesis cutánea se puede limitar por la ineficacia del sol invernal para estimular la síntesis de vitamina D, porque se evite la exposición al sol ante el temor al cáncer, por la seguridad de los vecindarios o por prácticas culturales, y también por una menor síntesis cutánea secundaria a una mayor pigmentación.

Los efectos de la pigmentación de la piel explican por qué la mayor parte de los casos de raquitismo de origen nutricional en Estados Unidos y el norte de Europa afectan a lactantes alimentados al pecho de origen africano o de poblaciones de raza oscura. El impacto adicional del sol invernal se confirma porque estos lactantes suelen acudir a finales de invierno o en primavera. En algunos grupos la práctica de tapar por completo a los lactantes o no sacarlos al exterior es importante, y esto justifica que se produzca raquitismo en zonas de sol abundante, como Oriente Medio. Como las madres de algunos de estos lactantes muestran los mismos factores de riesgo, también puede influir una baja cantidad de vitamina D en la madre, lo que reduce el contenido de la misma en la leche materna y el aporte transplacentario. El raquitismo secundario a deficiencia de vitamina D puede deberse a prácticas alimentarias poco frecuentes, como dietas veganas que consuman leche de soja o de arroz no reforzada.

Manifestaciones clínicas

Los rasgos clínicos son los típicos del raquitismo (v. tabla 64.3) y una minoría importante cursa con síntomas de hipocalcemia. El laringoespasmo prolongado puede resultar mortal en algunos casos. Estos niños tienen un mayor riesgo de neumonía y debilidad muscular, con retraso del desarrollo motor.

Hallazgos de laboratorio

La tabla 64.4 resume los principales datos de laboratorio. La hipocalcemia es un hallazgo variable dado que la PTH elevada actúa para incrementar la calcemia. La hipofosfatemia se debe a la pérdida renal de fosfato inducida por PTH, que se combina con una menor absorción intestinal.

La amplia variación de las concentraciones de 1,25-D (bajas, normales o elevadas) es secundaria a la regulación al alza de la 1α-hidroxilasa renal por la hipofosfatemia e hiperparatiroidismo simultáneos. Como las concentraciones séricas de 1,25-D son muy inferiores a las de 25-D, aunque la concentración de 25-D sea baja, suele existir suficiente cantidad para convertirse en precursor para la síntesis de 1,25-D en presencia de una 1α-hidroxilasa regulada al alza. Las concentraciones de 1,25-D serán bajas solo cuando la deficiencia de vitamina D sea grave.

Algunos enfermos sufren una acidosis metabólica secundaria a la pérdida de bicarbonato inducida por PTH a nivel renal. Puede existir una aminoaciduria generalizada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de deficiencia nutricional de vitamina D se basa en la combinación de antecedentes de mala ingesta de la misma y factores de riesgo para una menor síntesis cutánea cuando existen cambios radiológicos compatibles con raquitismo y hallazgos de laboratorio típicos (v. tabla 64.4). Casi nunca existen concentraciones normales de PTH en la deficiencia de vitamina D, y si existen, se debería sospechar un trastorno primario del fosfato.

Tratamiento

Los niños con una deficiencia nutricional de vitamina D deberían recibir esta vitamina y un aporte nutricional adecuado de calcio y fósforo. Existen dos estrategias para la administración de vitamina D. En la primera se administran 300.000-600.000 UI de vitamina D orales (preferentemente) o intramusculares en forma de 2-4 dosis en un día (se prefiere la vitamina D_3 a la D_2 porque tiene mayor vida media). Como se vigila la administración, esta pauta de choque resulta ideal en pacientes en los que se duda del cumplimiento terapéutico. La alternativa estratégica es la administración diaria de vitamina D, con una dosis mínima de 2.000 UI/día durante un mínimo de 6 meses. Ambas opciones deben seguirse de la administración de 400 UI/día de vitamina D si son <1 año o de 600 UI/día si son >1 año. Es importante asegurarse de que los niños reciban un aporte adecuado de calcio (mínimo de 500 mg/día) y fósforo en la dieta, lo cual se consigue mediante la leche, la fórmula artificial u otros productos lácteos, aunque en algunos pacientes pueden ser necesarios suplementos de calcio.

Los niños con hipocalcemia sintomática pueden necesitar calcio intravenoso (i.v.) de forma aguda, seguido de suplementos orales de este compuesto, que se pueden reducir a lo largo de 2-6 semanas en los niños que reciben un aporte adecuado de calcio en la dieta. El uso transitorio de 1,25-D i.v. u oral **(calcitriol)** suele resultar útil para revertir la hipocalcemia en la fase aguda hasta que la vitamina D suplementaria se convierte en vitamina D activa. La dosis de calcitriol típica es 0,05 µg/kg/día. El calcio i.v. se administra como una embolada aguda para la hipocalcemia sintomática (20 mg/kg de cloruro cálcico o 100 mg/kg de gluconato cálcico). Algunos pacientes necesitan un goteo continuo de calcio i.v. que se ajusta para mantener la calcemia deseada. Estos pacientes deben pasarse al calcio enteral, del que la mayor parte de los lactantes necesita unos 1.000 mg en forma de calcio elemental.

Pronóstico

La mayor parte de los niños con deficiencia nutricional de vitamina D responden de forma excelente al tratamiento y se produce la curación radiológica en pocos meses. Las pruebas de laboratorio se deberían normalizar con rapidez. Muchas de las malformaciones óseas mejoran de forma espectacular, pero los niños con enfermedad grave pueden desarrollar deformidades y talla baja permanentes. En raras ocasiones, los pacientes se benefician de intervenciones ortopédicas por la deformidad de la pierna, aunque en general no se realizan hasta que se cura la enfermedad metabólica ósea; existen pruebas evidentes de que la deformidad no se va a resolver por sí sola, y se observan problemas funcionales secundarios a la misma.

Prevención

La mayor parte de casos de raquitismo de origen nutricional se puede prevenir mediante la administración universal de 400 UI de vitamina D a los <1 año. Los niños mayores con factores de riesgo para una ingesta inadecuada deberían recibir 600 UI/día. La vitamina D puede ser administrada como componente de un multivitamínico o como suplemento de vitamina D.

Deficiencia de vitamina D congénita

El **raquitismo congénito** es bastante raro en países industrializados y se produce por una deficiencia grave de vitamina D materna durante el embarazo. Los factores de riesgo maternos incluyen una mala ingesta de vitamina D, la falta de exposición solar y los embarazos demasiado seguidos. Estos recién nacidos pueden desarrollar una hipocalcemia sintomática, retraso del crecimiento intrauterino y una menor osificación del hueso, además de los cambios clásicos del raquitismo. Una deficiencia más sutil de vitamina D en la madre puede influir de forma negativa sobre la densidad ósea y el peso al nacer del recién nacido, ocasionar un defecto del esmalte dental y predisponer al lactante a la tetania hipocalcémica neonatal. El tratamiento del raquitismo congénito incluye suplementos de vitamina D y una ingesta adecuada de calcio y fósforo. El uso de vitaminas prenatales que contengan vitamina D (600 UI) previene este proceso.

Deficiencia secundaria de vitamina D

Etiología

Además de por una ingesta inadecuada, la deficiencia de vitamina D se puede producir por una absorción inadecuada, por una hidroxilación hepática reducida y por una mayor degradación. Como la vitamina D es liposoluble, la absorción puede estar reducida en pacientes con diversas enfermedades hepáticas o digestivas, como hepatopatías colestásicas, defectos del metabolismo de los ácidos biliares, fibrosis quística u otras causas de disfunción pancreática, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn. La malabsorción de vitamina D se observa también en las linfangiectasias intestinales y tras una resección intestinal.

Las hepatopatías graves, que se suelen asociar a malabsorción, también pueden disminuir la formación de 25-D por mala actividad enzimática. Dada la gran reserva de actividad 25-hidroxilasa en el hígado, la deficiencia de vitamina D debido a enfermedad hepática generalmente requiere haber perdido >90% de la función hepática. Diversos fármacos inductores del sistema del citocromo p450 (CYP) aumentan la degradación de la vitamina D. El raquitismo por deficiencia de vitamina D puede afectar a niños tratados con antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína) o con antituberculosos (p. ej., isoniazida, rifampicina).

Tratamiento

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D atribuible a malabsorción necesita dosis altas de la misma. Dado que se absorbe mejor, se recomienda

administrar 25-D (25-50 µg/día o 5-7 µg/kg/día) mejor que vitamina D_3. La dosis se ajusta en función de las concentraciones séricas de 25-D. Como alternativa, los pacientes pueden ser tratados con 1,25-D, que se absorbe mejor en presencia de malabsorción de grasas o con vitamina D parenteral. Los niños con raquitismo secundario a un aumento de la degradación de la vitamina D por el sistema del CYP necesitan el mismo tratamiento agudo indicado en la deficiencia nutricional (v. anteriormente), seguido de la administración a largo plazo de dosis altas de vitamina D (p. ej., 1.000 UI/día) que se deberán ajustar en función de las concentraciones séricas de 25-D. Algunos enfermos llegan a precisar dosis de hasta 4.000 UI/día.

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1

Los niños con raquitismo dependiente de la vitamina D **tipo 1A,** un trastorno autosómico recesivo, tienen mutaciones en el gen que codifica la 1α-hidroxilasa renal, lo que impide la conversión de 25-D en 1,25-D. Estos enfermos suelen consultar durante los dos primeros años de vida y pueden sufrir cualquiera de los rasgos típicos de raquitismo (v. tabla 64.3), incluida la hipocalcemia sintomática. Muestran concentraciones normales de 25-D, pero bajas de 1,25-D (v. tabla 64.4). En ocasiones, las concentraciones de 1,25-D están en el límite bajo de la normalidad, inadecuadamente bajas dado que las concentraciones de PTH son altas y las de fósforo sérico bajas, situaciones ambas que deberían incrementar la actividad de la 1α-hidroxilasa renal y aumentar las concentraciones de 1,25-D. Igual que sucede en la deficiencia nutricional de vitamina D, la disfunción tubular renal puede originar una acidosis metabólica con aminoaciduria generalizada.

El raquitismo dependiente de vitamina D **tipo 1B** es secundario a una mutación en el gen de la 25-hidroxilasa. Los pacientes tienen niveles bajos de 25-D pero niveles normales de 1,25-D (v. tabla 64.4)

Tratamiento

El raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A responde al tratamiento a largo plazo con 1,25-D (calcitriol). Las dosis iniciales son de 0,25-2 µg/día y se reducen cuando se cura el raquitismo. Durante el tratamiento inicial es importante asegurarse de que la ingesta de calcio es adecuada. La dosis de calcitriol se ajusta para mantener una concentración de calcio sérica normal o baja, un fósforo sérico normal y una PTH normal o alta. Tratar de conseguir una concentración de calcio normal o baja y una PTH normal o alta evita una dosificación excesiva de calcitriol, que podría originar hipercalciuria y nefrocalcinosis. Por eso, dentro de la monitorización del paciente se incluye la determinación periódica de la excreción urinaria de calcio, con el objetivo de que sea <4 mg/kg/día.

El raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1B podría responder a dosis farmacológicas de vitamina D_2 (3.000 U/día) como resultado de la actividad 25-hidroxilasa de enzimas alternativas o de la actividad residual de la proteína mutada.

Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2

Los pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D **tipo 2A** tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, lo que impide la respuesta fisiológica normal frente a 1,25-D. Las concentraciones de 1,25-D son extremadamente elevadas en este trastorno autosómico recesivo (v. tabla 64.4). La mayor parte de los pacientes acuden en la lactancia, aunque los casos menos afectados pueden diagnosticarse en la edad adulta. Las formas menos graves de enfermedad se asocian a un receptor de vitamina D parcialmente funcional. Un 50-70% de los niños sufren **alopecia,** que se suele asociar a la forma más grave de enfermedad y puede ir de la alopecia areata a la total. Los quistes epidérmicos son una manifestación menos frecuente del cuadro.

El raquitismo dependiente de vitamina D **tipo 2B** parece ser el resultado de la sobreexpresión de una proteína que unión a elementos de respuesta hormonal que interfiere con las acciones de 1,25-D. Puede haber alopecia.

Tratamiento

Algunos pacientes, sobre todo los que no sufren alopecia, responden a dosis extremadamente elevadas de vitamina D_2, 25-D o 1,25-D. Esta respuesta se debe a que el receptor de vitamina D funciona de forma parcial en pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2A, pero puede darse también en raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2B. Todos los enfermos deberían recibir un tratamiento de prueba durante 3-6 meses con dosis altas de vitamina D y calcio oral. La dosis inicial de 1,25-D debería ser de 2 µg/día, pero algunos enfermos necesitan dosis de hasta 50-60 µg/día. Las dosis de calcio son de 1.000-3.000 mg/día. Los enfermos que no responden a las dosis altas de vitamina D pueden ser tratados con calcio i.v. a largo plazo y después pasarlos a suplementos orales de calcio a dosis altas. El tratamiento de los enfermos que no responden a la vitamina D resulta difícil.

Enfermedad renal crónica

En la enfermedad renal crónica se reduce la actividad de la 1α-hidroxilasa en el riñón, lo que disminuye la producción de 1,25-D. En este proceso, a diferencia de lo que sucede con otras causas de deficiencia de vitamina D, los enfermos desarrollan hiperfosfatemia por una menor excreción renal (v. tabla 64.4 y cap. 550.2).

Tratamiento

El tratamiento obliga a usar la forma de la vitamina D que no necesita la 1-hidroxilación renal (calcitriol), lo que permitirá una absorción adecuada del calcio y suprimirá de forma directa la glándula paratiroidea. Como la hiperfosfatemia es un estímulo para la secreción de PTH, la normalización del fósforo sérico, mediante una combinación de restricción del fósforo en la dieta y uso de quelantes de fosfato orales, es igual de importante que la administración de vitamina D activada.

DEFICIENCIA DE CALCIO

Fisiopatología

El raquitismo secundario a una ingesta de calcio inadecuada en la dieta es un problema importante en algunos países de África, aunque se describen casos en otras regiones del mundo, incluidos los países industrializados. Como la leche materna y la fórmula son excelentes aportes de calcio, esta forma de raquitismo se desarrolla cuando los niños son destetados de este tipo de alimentación, y es más probable en niños que se destetan de forma precoz. El raquitismo aparece porque la dieta tiene poco calcio, típicamente <200 mg/día si <12 meses o <300mg/día si >12 meses. El niño realiza una ingesta mínima de productos lácteos u otras fuentes de calcio. Además, la dieta que se basa en cereales o verduras de hojas verdes es rica en fitato, oxalato y fosfato, que reducen la absorción del calcio de la dieta. En los países industrializados, el raquitismo por deficiencia de calcio aparece en niños que consumen dietas poco habituales. Un ejemplo puede ser los niños con alergia a la leche que reciben poco calcio en la dieta y los niños que pasan de la leche materna o artificial a recibir bebidas de soja pobres en calcio, zumos o refrescos sin que se les aporte una fuente alternativa de calcio.

Este tipo de raquitismo se produce en niños alimentados por vía intravenosa sin aporte de calcio adecuado. Se observa una malabsorción de calcio en la enfermedad celíaca, la abetalipoproteinemia intestinal y tras la resección del intestino delgado. Puede observarse una malabsorción simultánea de vitamina D.

Manifestaciones clínicas

Los niños con deficiencia de calcio tienen signos y síntomas clásicos de raquitismo (v. tabla 64.3). La presentación puede suceder durante la lactancia o la primera infancia, aunque algunos casos se diagnostican en adolescentes. Como la deficiencia de calcio aparece cuando se interrumpe la lactancia, suele aparecer más tarde que la deficiencia de vitamina D que se debe a la lactancia. En Nigeria, la deficiencia nutricional de vitamina D es más frecuente a los 4-15 meses de edad, mientras que el raquitismo por deficiencia de calcio aparece típicamente a los 15-25 meses de vida.

Diagnóstico

Los hallazgos de laboratorio incluyen concentraciones elevadas de FA, 1,25-D y PTH (v. tabla 64.4). Las concentraciones de calcio pueden ser normales o bajas, aunque es rara la hipocalcemia sintomática. Se reduce la excreción urinaria de calcio y el fósforo sérico puede ser bajo por la pérdida renal de fosfato debida al hiperparatiroidismo secundario. En algunos niños se observa una deficiencia de vitamina D de origen nutricional asociada a concentraciones bajas de 25-D.

Tratamiento

El tratamiento se centra en aportar el calcio adecuado, típicamente en forma de suplementos para la dieta (dosis de 700 [1-3 años], 1.000 [4-8 años], 1.300 [9-18 años] mg/día de calcio elemental resultan eficaces). Los suplementos de vitamina D son necesarios cuando existe una deficiencia asociada de esta sustancia (v. antes). Las estrategias de prevención incluyen desaconsejar la interrupción precoz de la lactancia materna y aumentar la fuente dietética de calcio. En países como Kenia, donde muchos niños siguen una dieta rica en cereales que casi no contiene leche de vaca, los

programas de leche realizados en los colegios han reducido de forma eficaz la prevalencia de raquitismo.

DEFICIENCIA DE FÓSFORO

Ingesta inadecuada

Salvo en el ayuno o la anorexia grave, es casi imposible que la dieta tenga poco fósforo, dado que este compuesto aparece en la mayor parte de los alimentos. Se produce una menor absorción de fósforo en procesos asociados a malabsorción (enfermedad celíaca, fibrosis quística, hepatopatía colestásica), pero si se desarrolla un raquitismo, el problema fundamental será la malabsorción de vitamina D, de calcio o de ambos.

La malabsorción aislada de fósforo se describe en pacientes que consumen **antiácidos que contengan aluminio** a largo plazo. Estos compuestos quelan de forma muy eficaz el fosfato del tubo digestivo, lo que reduce la absorción y determina una hipofosfatemia con osteomalacia secundaria en adultos y raquitismo en niños. Este proceso responde a la interrupción de los antiácidos y el aporte a corto plazo de suplementos de fósforo.

Factor 23 de crecimiento de los fibroblastos

El factor 23 de crecimiento de los fibroblastos **(FGF-23)** es un mediador humoral que reduce la reabsorción tubular renal de fosfato y el fósforo sérico. El FGF-23, sintetizado por los osteocitos, también reduce la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, lo que se traduce en una reducción de la producción de 1,25-D. El aumento de la concentración de FGF-23 produce muchos de los trastornos por pérdida renal de fosfato (v. tabla 64.2).

Raquitismo hipofosfatémico ligado al X

Dentro de los trastornos genéticos que producen raquitismo por hipofosfatemia, el raquitismo hipofosfatémico ligado al X **(HLX)** es el más frecuente, con una prevalencia de 1/20.000. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma X, pero las mujeres portadoras están afectadas porque se trata de un trastorno dominante ligado al X.

Fisiopatología

El gen defectuoso se llama *PHEX* porque se trata de un gen regulador de fosfato con homología por las endopeptidasas del cromosoma *X*. El producto de este gen parece tener una acción indirecta sobre la inactivación del FGF-23. Las mutaciones en *PHEX* producen un aumento en los niveles de FGF-23. Como entre las acciones de esta sustancia se incluye la inhibición de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, la excreción de fosfato aumenta. FGF-23 también inhibe la 1α-hidroxilasa renal, lo que reduce la producción de 1,25-D.

Manifestaciones clínicas

Estos pacientes desarrollan raquitismo, pero predominan las alteraciones de los miembros inferiores y un retraso del crecimiento. El retraso de la dentición y los abscesos dentarios son también frecuentes. Algunos enfermos sufren una hipofosfatemia con talla baja sin evidencias clínicas de enfermedad ósea.

Hallazgos de laboratorio

Los pacientes muestran una elevada excreción renal de fosfato, hipofosfatemia y aumento de la FA; la PTH y la calcemia son normales (v. tabla 64.4). La hipofosfatemia normalmente regula al alza la 1α-hidroxilasa renal y debería asociarse a un aumento de 1,25-D, pero estos pacientes muestran concentraciones de este compuesto bajas o inadecuadamente normales.

Tratamiento

Los pacientes responden bien a la combinación de fósforo oral y 1,25-D (calcitriol). Las necesidades diarias de suplementos de fósforo son de 1-3 g de fósforo elemental divididos en 4-5 dosis. La dosificación frecuente ayuda a prevenir una reducción prolongada del fósforo sérico porque se produce una disminución rápida tras cada dosis. Además, la dosificación frecuente reduce la diarrea, una complicación de las dosis altas de fósforo oral. Se administra calcitriol en 2 dosis hasta un total de 30-70 ng/kg/día. El burosumab-twza es un anticuerpo monoclonal ante el FGF-23 que está aprobado como tratamiento alternativo para la HLX en niños mayores de un año.

Se producen complicaciones del tratamiento cuando no se consigue el equilibrio adecuado entre los suplementos de fósforo y calcitriol. El exceso de fósforo reduce la absorción enteral de calcio, lo que se traduce en un hiperparatiroidismo secundario que empeora las lesiones óseas. Por el contrario, el exceso de calcitriol produce hipercalciuria y nefrocalcinosis, llegando incluso a la hipercalcemia. Por eso, dentro del control de laboratorio durante el tratamiento se debe incluir la calcemia, el fósforo sérico, la FA, la PTH y el calcio urinario, además de la realización de ecografías renales periódicas para descartar una nefrocalcinosis. Dadas la variación en las concentraciones de fósforo sérico y la importancia de evitar el exceso de dosis de fósforo, la normalización de las concentraciones de FA es un método más útil de valoración de la respuesta terapéutica que medir el fósforo sérico. Para los niños con talla baja importante, la administración de hormona de crecimiento es una opción eficaz. Los niños con deformidades graves pueden precisar osteotomías, pero estas técnicas solo se deben realizar cuando el tratamiento haya resuelto la enfermedad ósea.

Pronóstico

La respuesta al tratamiento suele ser buena, aunque las dosificaciones frecuentes pueden causar problemas de cumplimiento. Las niñas suelen tener una forma menos grave de enfermedad que los varones, posiblemente por tratarse de una herencia ligada al X. La talla baja puede persistir a pesar de la curación del raquitismo. Los adultos suelen responder bien a un tratamiento menos agresivo y algunos solo reciben calcitriol. Los adultos con dolor óseo u otros síntomas pueden mejorar con suplementos de fósforo y calcitriol orales.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante **(RHAD)** es mucho menos frecuente que el HLX. Su penetración es incompleta y aparece a una edad variable. Los pacientes con RHAD tienen una mutación del gen que codifica FGF-23 (*FGF-23*). La mutación impide la degradación de FGF-23 por las proteasas, con el consiguiente aumento de su concentración. Las acciones de FGF-23 incluyen una reabsorción reducida de fosfato en el túbulo proximal renal, lo que determina hipofosfatemia, e inhibición de la 1α-hidroxilasa en el riñón, con la consiguiente reducción de la síntesis de 1,25-D.

En el RHAD, igual que en el HLX, las alteraciones de laboratorio incluyen hipofosfatemia, aumento de la FA y una concentración de 1,25-D baja o indebidamente normal (v. tabla 64.4). El tratamiento es similar al del HLX.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

El raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo **(RHAR) tipo 1** es un trastorno extremadamente infrecuente debido a mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 de la matriz de la dentina (*DMP1*). El RHAR **tipo 2** aparece en los pacientes con mutaciones del gen *ENPP1*. Las mutaciones en este gen también causan una calcificación arterial generalizada en la lactancia. Ambos tipos de RHAR se asocian a elevación de los niveles de FGF-23 y pérdida renal de fósforo, hipofosfatemia y niveles bajos o inadecuadamente normales de 1,25-D. El tratamiento es similar al del HLX, aunque es prudente controlar de forma estrecha la calcificación arterial en los pacientes con mutaciones de *ENPP1*.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria

El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria **(RHHH)** es un trastorno raro, que se ha encontrado sobre todo en Oriente Medio.

Fisiopatología

Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones en el gen de un cotransportador sodio-fosfato en el túbulo proximal (*SLC34A3*). La fuga de fosfato renal produce hipofosfatemia, que estimula a su vez la producción de 1,25-D. Las elevadas concentraciones de 1,25-D aumentan la absorción intestinal de calcio y suprimen la PTH. Se produce una hipercalciuria por la elevada absorción de calcio y las bajas concentraciones de PTH, que reducen en condiciones normales la excreción renal de calcio.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas predominantes del RHHH son alteraciones de tipo raquítico en las piernas (v. tabla 64.3), debilidad muscular y dolor óseo. Los pacientes pueden tener talla baja, con una reducción desproporcionada de la longitud de las extremidades inferiores. La gravedad de la enfermedad es variable y algunos miembros de la familia no presentan rasgos de raquitismo, pero sufren cálculos renales por la hipercalciuria.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio incluyen hipofosfatemia, pérdida renal de fosfato, aumento de las concentraciones de FA sérica y también aumento de 1,25-D. Las concentraciones de PTH (v. tabla 64.4) son bajas.

Tratamiento

El tratamiento del RHHH consiste en la reposición oral de fósforo (1-2,5 g/día de fósforo elemental en 5 dosis divididas). El tratamiento de la hipofosfatemia reduce las concentraciones séricas de 1,25-D y corrige la hipercalciuria. La respuesta al tratamiento suele ser excelente, y el dolor, la debilidad y los datos radiológicos de raquitismo se resuelven.

Hiperproducción de FGF-23

La **osteomalacia inducida por tumores** es más frecuente en adultos; en niños puede provocar alteraciones clásicas de raquitismo. La mayor parte de los tumores son mesenquimales y suelen ser benignos, pequeños y localizarse en el hueso. Estos tumores secretan FGF-23 y producen un fenotipo bioquímico similar a la HLX, que incluye pérdida urinaria de fosfato, hipofosfatemia, aumento de la FA y unas concentraciones bajas o indebidamente normales de 1,25-D (v. tabla 64.4). El tratamiento curativo consiste en la resección del tumor. Si no se consigue resecar el tumor, el tratamiento será idéntico al aplicado en la HLX.

La pérdida renal de fosfato determina hipofosfatemia y raquitismo (osteomalacia en adultos), lo que supone una complicación posible del **síndrome de McCune-Albright,** una entidad que incluye la tríada de displasia fibrosa poliostótica, máculas hiperpigmentadas y poliendocrinopatía (v. cap. 578.6). Los pacientes afectados muestran concentraciones inadecuadamente bajas de 1,25-D y un aumento de la FA sérica. La pérdida de fosfato renal y la inhibición de la síntesis de 1,25-D se relacionan con la displasia fibrosa poliostótica. Los enfermos tienen concentraciones elevadas de FGF-23, posiblemente producidas en el hueso displásico. El raquitismo hipofosfatémico se puede producir también en niños con displasia fibrosa poliostótica aislada. Aunque son pocos los casos en que resulta factible, la eliminación del hueso anormal puede curar este trastorno en los niños afectados por el síndrome de McCune-Albright. La mayor parte de los pacientes reciben el mismo tratamiento que los niños con HLX. El tratamiento con bifosfonatos reduce el dolor y el riesgo de fracturas asociados a las lesiones óseas.

El raquitismo es una complicación rara en el **síndrome del nevo epidérmico** (v. cap. 670). Los pacientes sufren raquitismo hipofosfatémico por la pérdida renal de fosfato y concentraciones bajas o indebidamente normales de 1,25-D por una producción excesiva de FGF-23. El momento de debut del raquitismo varía entre la lactancia y los primeros años de la adolescencia. La hipofosfatemia y el raquitismo se resuelven tras la resección de los nevos epidérmicos en algunos casos, pero no en todos. En la mayoría, las lesiones cutáneas son demasiado generalizadas para poder extirparlas, por lo que se necesitan suplementos de fósforo y 1,25-D como tratamiento. El raquitismo secundario a la pérdida de fosfato es una complicación extremadamente infrecuente en niños con **neurofibromatosis** (v. cap. 614.1).

El **síndrome de Raine**, un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *FAM20C,* es una displasia osteoesclerótica de los huesos que frecuentemente es mortal en el periodo neonatal. Sin embargo, los pacientes que sobreviven en la infancia pueden desarrollar raquitismo por niveles aumentados de FGF-23.

Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es secundario a una disfunción generalizada del túbulo proximal renal (v. cap. 547.1). Se produce pérdida renal de fosfato, aminoácidos, bicarbonato, glucosa, uratos y otras moléculas que normalmente se reabsorben en el túbulo proximal. Algunos pacientes pueden tener una disfunción parcial con pérdidas menos generalizadas. Las consecuencias más importantes a nivel clínico son la hipofosfatemia por pérdida de fosfato y la acidosis tubular renal proximal por pérdida de bicarbonato. Los pacientes tienen raquitismo como consecuencia de la hipofosfatemia, con agudización debido a la acidosis metabólica crónica, que determina una disolución del hueso. El retraso del crecimiento (malnutrición) es consecuencia del raquitismo y de la acidosis tubular renal. El tratamiento depende de la etiología (v. cap. 547).

Enfermedad de Dent

La enfermedad de Dent es un trastorno ligado al X causado generalmente por mutaciones en el gen que codifica un canal de cloro que se expresa en el riñón (CLCN5). Algunos pacientes tienen mutaciones en el gen *OCRL1,* lo cual también puede causar síndrome de Lowe (v. cap. 549.3). Los varones afectados muestran manifestaciones variables, como hematuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, raquitismo y enfermedad renal crónica. Casi todos los pacientes desarrollan una proteinuria de bajo peso molecular e hipercalciuria. Otras alteraciones menos frecuentes son aminoaciduria, glucosuria, hipofosfatemia e hipopotasemia. Aparece raquitismo aproximadamente en un 25% de los pacientes, que responde a los suplementos orales de fósforo. Algunos pacientes necesitan también 1,25-D, pero este tratamiento se debe emplear con precaución ante el peligro de que agrave la hipercalciuria.

RAQUITISMO DE LA PREMATURIDAD

El raquitismo de los lactantes de muy bajo peso se ha convertido en un problema importante al mejorar la supervivencia de este grupo de lactantes (v. cap. 117.2).

Patogenia

La transferencia de calcio y fósforo de la madre al feto se produce durante todo el embarazo, aunque un 80% tiene lugar en el tercer trimestre. El nacimiento prematuro interrumpe este proceso y el lactante prematuro desarrolla un raquitismo porque carece de un aporte suficiente de fósforo y calcio para mantener la mineralización del esqueleto en crecimiento.

La mayor parte de los casos de raquitismo de los prematuros se producen en lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer. Es más probable en niños de bajo peso y menor edad gestacional. El raquitismo se debe a que la leche materna no tiene suplementos y las fórmulas artificiales convencionales no tienen suficiente calcio ni fósforo para mantener las necesidades del prematuro. Otros factores de riesgo incluyen la ictericia colestásica, una evolución complicada del neonato, el uso prolongado de la nutrición parenteral, el uso de fórmulas con soja y algunos fármacos, como diuréticos o corticosteroides.

Manifestaciones clínicas

El raquitismo de los prematuros aparece 1-4 meses después del parto. Los lactantes pueden sufrir fracturas no ligadas a traumatismos, sobre todo de las piernas, los brazos y las costillas. La mayor parte de estas fracturas no se sospecha clínicamente. Como las fracturas y el ablandamiento de las costillas reducen la distensibilidad del tórax, algunos niños sufren dificultad respiratoria por atelectasia y mala ventilación. Esta dificultad respiratoria asociada al raquitismo se suele producir pasadas 5 semanas de vida, lo que permite su distinción de las enfermedades respiratorias de comienzo precoz en lactantes prematuros. Estos lactantes muestran un mal crecimiento lineal, y los efectos negativos a este nivel persisten pasado el primer año de vida. Un efecto adicional a largo plazo es la hipoplasia del esmalte. La mala mineralización ósea puede contribuir a la dolicocefalia. Pueden encontrarse alteraciones del raquitismo clásicas, como abombamiento frontal, rosario raquítico (v. fig. 64.1), craneotabes y ensanchamiento de tobillos y muñecas (v. tabla 64.3). La mayor parte de los lactantes con raquitismo del prematuro no tienen manifestaciones clínicas y el diagnóstico se realiza con datos de laboratorio y radiológicos.

Hallazgos de laboratorio

Debido a la ingesta inadecuada, el fósforo sérico será bajo o en el límite bajo de la normalidad en pacientes con raquitismo del prematuro. La respuesta renal es adecuada y la conservación del fosfato condiciona un fosfato urinario bajo con una reabsorción tubular superior al 95%. La mayor parte de los niños tienen unas concentraciones de 25-D normales, salvo que la ingesta sea inadecuada o la absorción mala (v. anteriormente). La hipofosfatemia estimula a la 1α-hidroxilasa renal, de forma que las concentraciones de 1,25-D son altas o en el límite alto de la normalidad. Este aumento puede contribuir a la desmineralización ósea porque 1,25-D estimula la reabsorción ósea. Las concentraciones séricas de calcio son bajas, normales o elevadas, y es frecuente encontrar hipercalciuria. La hipercalcemia e hipercalciuria son secundarias a una mayor absorción intestinal con disolución ósea por niveles elevados de 1,25-D y la incapacidad de depositar calcio en el hueso por el aporte inadecuado de fósforo. La hipercalciuria indica que el fósforo es el nutriente limitante de la mineralización ósea, aunque un mero aporte mayor de fósforo no suele ser capaz de resolver el defecto de mineralización y es preciso aumentar también el calcio. Por tanto, existe un aporte inadecuado de calcio y fósforo, pero la deficiencia de fósforo es más importante.

La fosfatasa alcalina suele estar elevada, pero algunos lactantes tienen concentraciones normales. En algunos casos, estas concentraciones de FA normales se deben a la resolución de la desmineralización ósea por un

aporte adecuado de minerales a pesar de la existencia mantenida de cambios radiológicos, que tardan más en resolverse. Sin embargo, las concentraciones de FA pueden ser normales incluso en la enfermedad activa. No existe una prueba en sangre con una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de raquitismo, y se debe sospechar el diagnóstico en lactantes con una FA >5-6 veces por encima del límite superior (LS) de la normalidad para adultos (salvo que exista una hepatopatía asociada) o una concentración de fósforo <5,6 mg/dl. El diagnóstico se confirma ante la evidencia radiológica de raquitismo, que se reconoce mejor en las radiografías de las muñecas y los tobillos. Las radiografías de brazos y piernas pueden mostrar fracturas. La radiografía de tórax puede mostrar el rosario raquítico. Por desgracia, la radiografía no puede mostrar una desmineralización precoz del hueso porque los cambios no son evidentes hasta que se ha reducido >20-30% el contenido mineral óseo.

Diagnóstico

Como muchos lactantes prematuros no tienen clínica franca de raquitismo, se recomiendan pruebas de detección selectiva, que deben incluir determinaciones semanales de calcio, fósforo y FA. La determinación periódica de la concentración de bicarbonato sérico también es importante porque la acidosis metabólica condiciona la disolución del hueso. Al menos se debe realizar una radiografía de detección selectiva para descartar un raquitismo en los lactantes de 6-8 semanas con alto riesgo de enfermedad; pueden estar indicados estudios radiológicos adicionales en lactantes con riesgo elevado.

Prevención

La provisión de cantidades adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D reduce de forma significativa el riesgo de raquitismo del prematuro. La nutrición parenteral suele ser necesaria de forma inicial en lactantes muy prematuros. Antes era difícil administrar cantidades adecuadas de calcio y fósforo parenteral porque la insolubilidad de estos iones cuando se aumenta su concentración era una limitación. Los actuales preparados de aminoácidos permiten administrar concentraciones más elevadas de calcio y fosfato, lo que reduce el riesgo de raquitismo. La transición precoz a la alimentación enteral también resulta útil. Estos lactantes deberían recibir leche materna reforzada con calcio o fórmula para lactantes prematuros o rica en fósforo, que cuenta con unas concentraciones más elevadas de fósforo y calcio que la fórmula convencional. Se deberían evitar los compuestos de soja porque esta reduce la biodisponibilidad de calcio y fósforo. Se deberían mantener unas ingestas ricas en minerales hasta que el lactante llegue a los 3-3,5 kg de peso. Deben administrarse 400 UI/día de vitamina D en la fórmula o los suplementos vitamínicos.

Tratamiento

El tratamiento del raquitismo de la prematuridad se basa en asegurar un aporte adecuado de calcio, fósforo y vitamina D. Si el aporte es adecuado pero no se encuentran signos de curación, es importante descartar la deficiencia de vitamina D mediante la determinación del 25-D sérico. En algunos casos puede ser útil determinar PTH, 1,25-D y calcio y fósforo urinarios.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

La acidosis tubular renal distal suele asociarse a un retraso del crecimiento. Los pacientes desarrollan acidosis metabólica con incapacidad de acidificar la orina de forma correcta. Existen típicamente hipercalciuria y nefrocalcinosis. Existen muchas posibles causas, como las formas autosómica recesiva y autosómica dominante. El raquitismo es variable y responde al tratamiento con álcalis (v. fig. 64.5 y cap. 547.2).

HIPERVITAMINOSIS D

Etiología

La hipervitaminosis D es provocada por una ingesta excesiva de vitamina D. Puede observarse tras una ingesta importante a largo plazo o con una ingesta aguda importante (v. tabla 64.1). La mayor parte de los casos son secundarios a un mal uso de suplementos de vitamina D prescritos o de venta sin receta, pero otros casos se deben a un refuerzo accidental excesivo de la leche, contaminación del azúcar de mesa y uso inadvertido de suplementos de vitamina D como aceite para cocinar. La cantidad máxima recomendada de vitamina D para consumo a largo plazo es de 1.000 UI para niños <1 año de edad y 2.000 UI para los niños mayores y adultos. La hipervitaminosis D se puede deber también a una ingesta excesiva de análogos sintéticos de la vitamina D (25-D, 1,25-D). La intoxicación por vitamina D nunca es secundaria a una exposición excesiva a la luz solar, posiblemente porque la radiación ultravioleta puede transformar la vitamina D_3 y sus precursores en metabolitos inactivos.

Patogenia

Aunque la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, el mecanismo fundamental de la hipercalcemia es una reabsorción ósea excesiva.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la intoxicación por vitamina D se deben a la hipercalcemia. Las manifestaciones digestivas incluyen náuseas, vómitos, mala ingesta, estreñimiento, dolor abdominal y pancreatitis. A nivel cardiaco se pueden encontrar arritmias, hipertensión y acortamiento del intervalo QT. Los efectos a nivel del sistema nervioso central de la hipercalcemia incluyen obnubilación, hipotonía, confusión, desorientación, depresión, psicosis, alucinaciones y coma. La hipercalcemia altera los mecanismos de concentración renales, lo que se asocia a poliuria, deshidratación e hipernatremia. La hipercalcemia puede ocasionar una insuficiencia renal aguda, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, que se asocian a insuficiencia renal crónica. Las muertes se deben a arritmias o deshidratación.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos clásicos en la intoxicación por vitamina D incluyen hipercalcemia y concentraciones elevadas de 25-D (>100 ng/ml), hipercalciuria y PTH suprimida. También es frecuente encontrar hiperfosfatemia. La hipercalciuria puede ser causa de nefrocalcinosis, que se ve en la ecografía renal. La hipercalcemia y la nefrocalcinosis pueden ser causa de insuficiencia renal.

Es sorprendente que las concentraciones de 1,25-D sean en general normales. Esto se produce por una regulación a la baja de la 1α-hidroxilasa, por la combinación de baja PTH, hiperfosfatemia y el efecto directo de 1,25-D. Las concentraciones de 1,25-D libres pueden estar elevadas por desplazamiento de las proteínas transportadoras de esta vitamina por la 25-D. En ocasiones se produce una anemia, cuyo mecanismo se ignora.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en la presencia de hipercalcemia con una concentración de 25-D sérica elevada, aunque los niños que toman una cantidad excesiva de 1,25-D u otros preparados sintéticos de vitamina D tienen unas concentraciones normales de 25-D. Una anamnesis detallada muestra antecedentes de una ingesta excesiva de vitamina D, aunque en algunos casos (refuerzo excesivo de la leche en la fábrica) puede que ni el paciente ni su familia sean conscientes de ello.

El diagnóstico diferencial de la intoxicación por vitamina D se centra en otras causas de **hipercalcemia.** El hiperparatiroidismo produce hipofosfatemia, mientras que la intoxicación por vitamina D se asocia en general a hiperfosfatemia. Se debe sospechar un síndrome de Williams por los rasgos fenotípicos y las alteraciones cardiacas asociadas. La hipercalcemia infantil idiopática se presenta en los niños que toman dosis adecuadas de vitamina D. La necrosis de la grasa subcutánea es otra causa frecuente de hipercalcemia en lactantes pequeños, pero suelen identificarse las alteraciones de la piel. La hipercalcemia de la hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica suele ser leve y asintomática y se asocia a hipocalciuria. La hipercalcemia asociada a los tumores malignos es otra causa importante. Una ingesta elevada de calcio, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, es otra causa de hipercalcemia. Se debería interrogar a los pacientes con hipercalcemia sobre su ingesta de calcio. En ocasiones los pacientes toman de forma intencionada dosis altas de calcio y vitamina D.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por vitamina D se centra en controlar la hipercalcemia. Muchos enfermos con este trastorno están deshidratados como consecuencia de la poliuria ligada a la diabetes insípida nefrogénica, una baja ingesta oral y los vómitos. La rehidratación reduce por dilución la calcemia y corrige la azoemia prerrenal. El aumento consiguiente de la diuresis aumenta la excreción urinaria de calcio. Esta excreción urinaria de calcio también aumenta al hacerlo la excreción urinaria de sodio. La base fundamental del tratamiento inicial es el uso agresivo de salino normal, a menudo combinado con un diurético de asa para aumentar todavía más la excreción de calcio. Ello suele resultar adecuado para el tratamiento de una hipercalcemia leve o moderada. Una hipercalcemia más grave suele exigir otros tratamientos. Los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio al bloquear la acción de 1,25-D. También disminuyen las concentraciones de 25-D y 1,25-D. La dosis habitual de prednisona es de 1-2 mg/kg/día.

La calcitonina, que reduce las concentraciones de calcio al inhibir la reabsorción del hueso, es un complemento útil, aunque su efecto no suele ser espectacular. Se consigue una respuesta excelente con bifosfonatos orales o intravenosos en la intoxicación por vitamina D. Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea por su acción sobre los osteoclastos. La hemodiálisis usando un dializado pobre o exento de calcio permite reducir con rapidez la calcemia en pacientes con hipercalcemias graves que no responden a otras medidas.

Además de controlar la hipercalcemia, es obligado eliminar el motivo del exceso de vitamina D. Se deberían eliminar o reducir los aportes adicionales de vitamina D, como polivitamínicos o alimentos reforzados. Evitar la exposición al sol, por ejemplo usando protectores solares, resulta prudente. El paciente debería limitar su ingesta de calcio.

Pronóstico

La mayor parte de los niños se recuperan por completo, pero la hipervitaminosis D puede resultar mortal o ser origen de una enfermedad renal crónica. Como la vitamina D se almacena en la grasa, su concentración puede seguir elevada durante meses, lo que obliga a monitorizar de forma regular 25-D, calcio sérico y calcio urinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 65

Deficiencia de vitamina E

Larry A. Greenbaum

La vitamina E es una vitamina liposoluble que se comporta como un antioxidante, pero se desconocen sus funciones bioquímicas. La deficiencia de vitamina E puede ser causa de hemólisis o manifestaciones neurológicas y se encuentra en lactantes prematuros, en pacientes con malabsorción y en trastornos autosómicos recesivos que afectan al transporte de vitamina E. Como se comporta como antioxidante, se ha investigado mucho sobre la suplementación de vitamina E en las enfermedades crónicas.

PATOGENIA

El término *vitamina E* alude a un grupo de 8 compuestos de estructura y actividad antioxidante similar. El miembro más potente de este grupo es **α-tocoferol,** que también es la forma fundamental en las personas. La mejor fuente dietética de vitamina E son los aceites vegetales, las semillas, las nueces, las verduras de hoja verde y la margarina (v. tabla 64.1).

La mayor parte de la vitamina E se localiza dentro de las membranas celulares, donde impide la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres. Otros antioxidantes, como el ácido ascórbico, potencian la actividad antioxidante de la vitamina E. La importancia de otras funciones de la vitamina E se sigue definiendo todavía.

Los lactantes prematuros muestran una especial susceptibilidad a la deficiencia de vitamina E porque se produce una transferencia importante de esta vitamina en el último trimestre de la gestación. La deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros produce trombocitosis, edema y hemólisis, que puede asociarse a anemia. El riesgo de deficiencia sintomática de vitamina E aumenta cuando se utilizan fórmulas para lactantes prematuros con alto contenido en AGPI. Estas fórmulas condicionan un aumento de la concentración de estos AGPI en las membranas de los eritrocitos y los hace susceptibles de sufrir estrés oxidativo, algo que podría reducirse por la vitamina E. El estrés oxidativo aumenta al usar de forma agresiva suplementos de hierro, dado que el hierro aumenta la producción de radicales libres del oxígeno. La incidencia de hemólisis por deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros se redujo usando fórmulas con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados, administrando hierro de forma menos agresiva y aportando una cantidad de vitamina E adecuada.

Como la vitamina E es abundante en los alimentos habituales, es raro que se produzca una deficiencia, salvo en lactantes prematuros y en casos de malnutrición generalizada grave. Se produce deficiencia de vitamina E en niños con malabsorción de las grasas dada la necesidad de ácidos biliares para su absorción. Aunque la enfermedad sintomática es más frecuente en niños con hepatopatía colestásica, se puede encontrar también en la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, el síndrome del intestino corto o enfermedad de Crohn. La enfermedad autosómica recesiva llamada **abetalipoproteinemia** determina una malabsorción de las grasas con deficiencia de vitamina E como complicación frecuente (v. cap. 104).

En la **ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (ADVE),** un trastorno autosómico recesivo poco frecuente, se producen mutaciones en el gen de la proteína transportadora del α-tocoferol (*TTPA*). Los pacientes con este trastorno no consiguen incorporar la vitamina E a las lipoproteínas antes de liberarlas del hígado, de forma que tienen concentraciones bajas en suero de esta vitamina. No se observa una malabsorción de las grasas y la absorción intestinal de vitamina E se produce con normalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se produce un trastorno neurológico grave y progresivo en los pacientes con una deficiencia de vitamina E prolongada. La clínica no aparece hasta el primer año de edad, incluso en niños con colestasis desde el nacimiento. Los pacientes pueden desarrollar una enfermedad cerebelosa, disfunción de las columnas posteriores y enfermedad retiniana. La pérdida de reflejos tendinosos profundos es el dato inicial más frecuente, pero posteriormente se desarrolla ataxia de los miembros (temblor intencional, disdiadococinesia), ataxia del tronco (marcha de base de sustentación amplia e inestable), disartria, oftalmoplejía (limitación de la mirada hacia arriba), nistagmo, menor propiocepción (prueba de Romberg positiva), disminución de la sensibilidad vibratoria y disartria. Algunos enfermos presentan una retinopatía pigmentaria. La limitación del campo visual evoluciona a la ceguera. Pueden apreciarse alteraciones cognitivas y de la conducta. Otras alteraciones menos frecuentes son la miopatía y las arritmias cardiacas.

En los lactantes prematuros, la hemólisis por deficiencia de vitamina E se produce típicamente durante el segundo mes de vida. Puede aparecer también edema.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Las concentraciones séricas de vitamina E aumentan cuando los lípidos séricos están aumentados, incluso en presencia de una deficiencia de la vitamina. Por lo tanto, la situación de la vitamina E se determina mejor midiendo el cociente entre la vitamina E y los lípidos séricos; se considera patológico un cociente $<0{,}8$ mg/g en niños mayores y adultos, y $<0{,}6$ mg/g es anormal en lactantes <1 año de edad. Los lactantes prematuros con hemólisis por deficiencia de vitamina suelen tener aumentadas las plaquetas.

La afectación neurológica puede asociarse a alteraciones de los potenciales evocados somatosensitivos y las pruebas de conducción nerviosa. Las alteraciones de la electrorretinografía pueden anteceder a las alteraciones físicas en pacientes con afectación de la retina.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los lactantes prematuros que sufren una anemia hemolítica no explicada después del primer mes de vida, sobre todo si muestran trombocitosis, deberían recibir tratamiento empírico con vitamina E o someterse a una determinación de las concentraciones séricas de vitamina E y lípidos. Los niños con alteraciones neurológicas y un cuadro de malabsorción de grasas deberían someterse a la valoración de vitamina E.

Como los niños con ADVE no tienen síntomas de malabsorción, el diagnóstico exige un elevado índice de sospecha. Algunos enfermos se diagnostican por error de **ataxia de Friedreich** (v. cap. 615.1). Los niños con una ataxia no explicada deberían ser estudiados para descartar una deficiencia de vitamina E.

TRATAMIENTO

Para corregir la deficiencia en los neonatos, la dosis de vitamina E es de 25-50 unidades/día durante 1 semana, seguido de una ingesta adecuada en la dieta. Los niños con deficiencia debida a malabsorción deberían recibir 1 unidad/kg/día, con ajuste de la dosis en función de los niveles; es necesario un tratamiento continuado. Los niños con ADVE consiguen normalizar sus concentraciones de vitamina E sérica mediante la administración de dosis altas de esta vitamina y requieren tratamiento continuado.

PRONÓSTICO

La anemia hemolítica de los lactantes se resuelve con la corrección de la deficiencia de vitamina E. Algunas manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E pueden ser reversibles con el tratamiento precoz, pero algunas no mejoran o lo hacen poco, aunque es importante destacar que su tratamiento previene la progresión.

PREVENCIÓN

Los lactantes prematuros deberían recibir cantidades suficientes de vitamina E a través de un enriquecimiento de la leche artificial o de la leche materna y fórmulas ricas en AGPI. Los niños con riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina E por malabsorción deberían ser estudiados para descartarla y recibir los suplementos adecuados de esta vitamina. Se comercializan preparados vitamínicos ricos en todas las vitaminas liposolubles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 66

Deficiencia de vitamina K

Larry A. Greenbaum

La vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X; su deficiencia puede condicionar una hemorragia con repercusión clínica. La deficiencia de vitamina K afecta de forma característica a los lactantes que sufren una deficiencia transitoria en relación con una ingesta inadecuada, o a pacientes de cualquier edad que presentan una reducción de la absorción de esta vitamina. La deficiencia leve de vitamina K puede afectar a largo plazo a la salud ósea y vascular (v. caps. 124.4 y 570).

PATOGENIA

La vitamina K es un grupo de compuestos que comparten una estructura de anillo de naftoquinona (v. tabla 64.1). La **filoquinona**, llamada *vitamina K_1*, aparece en diversas fuentes dietéticas, destacando por su máximo contenido las verduras de hoja verde, el hígado, algunas legumbres y los aceites vegetales. La vitamina K_1 es la forma que se emplea para reforzar los alimentos y como medicamento en Estados Unidos. La vitamina K_2 es un grupo de compuestos, llamados **menaquinonas,** que se producen por las bacterias intestinales. No se conoce la importancia relativa de la vitamina K_2 producida a nivel intestinal. Las menaquinonas también aparecen en las carnes, sobre todo el hígado, y el queso. Una menaquinona se emplea como fármaco en algunos países.

La vitamina K es un cofactor de γ-glutamil carboxilasa, una enzima que realiza la carboxilación tras la traducción, convirtiendo los residuos de glutamato de las proteínas de **γ-carboxiglutamato (GIa)**. Los residuos de GIa, que facilitan la unión del calcio, son necesarios en la función de las proteínas.

Las clásicas proteínas que contienen GIa e implicadas en la coagulación de la sangre y que están disminuidas en la deficiencia de vitamina K son los factores II (protrombina), VII, IX y X. La deficiencia de vitamina K se asocia a una reducción de las proteínas C y S, que inhiben la coagulación de la sangre, y de la proteína Z, que influye también en la coagulación. Todas estas proteínas se sintetizan de forma exclusiva en el hígado, salvo la proteína S, que se elabora en diversos tejidos.

Las proteínas que contienen GIa participan también en la biología del hueso (osteocalcina y proteína S) y de los vasos (GIa de la matriz, proteína S). Dada la existencia de concentraciones reducidas de GIa, parece que estas proteínas son más sensibles a la deficiencia de vitamina K sutil que las proteínas de la coagulación. Existen pruebas de que una deficiencia leve de vitamina K podría tener efectos negativos sobre la resistencia del hueso y la salud vascular a largo plazo.

Como la vitamina K es liposoluble, necesita de la presencia de sales biliares para su absorción. A diferencia de otras vitaminas liposolubles, las reservas corporales de vitamina K son limitadas. Además, sufre un importante recambio y los factores de la coagulación dependientes de vitamina K tienen una semivida corta. Por eso, se puede desarrollar una deficiencia sintomática de vitamina K en semanas cuando el aporte es inadecuado por baja ingesta o malabsorción.

Existen tres variantes de **hemorragia asociada a la deficiencia de vitamina K** (HDVK) en el recién nacido (v. cap. 124.4). La HDVK *precoz* antes se llamaba *enfermedad hemorrágica clásica del recién nacido* y se produce a los 1-14 días de edad. La HDVK precoz se debe a las escasas reservas de vitamina K en el momento del nacimiento por la escasa cantidad de esta vitamina que atraviesa la placenta y la ingesta inadecuada durante los primeros días de vida. Además no se produce síntesis intestinal de vitamina K_2 porque el intestino del neonato es estéril. La HDVK precoz se produce sobre todo en lactantes alimentados al pecho, dado el escaso contenido en vitamina K de la leche materna (la fórmula está reforzada). El retraso en la ingesta es otro factor de riesgo.

La HDVK *tardía* suele aparecer a las 2-12 semanas de edad, aunque se describen casos hasta los 6 meses de vida. Casi todos los casos afectan a lactantes alimentados al pecho por el bajo contenido en vitamina K de la leche materna. Otro factor de riesgo es una malabsorción oculta de vitamina K en niños con fibrosis quística o hepatopatía colestásica (p. ej., atresia biliar, deficiencia de α_1-antitripsina) no diagnosticadas. Si no se administra la profilaxis de vitamina K, la incidencia será de 4-10 por cada 100.000 recién nacidos.

La tercera forma de HDVK en neonatos se produce *al nacer* o poco después. Es secundaria a que la madre ha recibido medicamentos (warfarina, fenobarbital, fenitoína) que atraviesan la placenta e interfieren con la función de la vitamina K.

La HDVK secundaria a la malabsorción de la grasa puede aparecer en niños de cualquier edad. Las causas fundamentales son la hepatopatía colestásica, la enfermedad pancreática y los trastornos intestinales (esprúe celíaco, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto). Una diarrea prolongada, sobre todo en lactantes alimentados al pecho, puede originar una deficiencia de vitamina K. Los niños con fibrosis quística son los que más riesgo presentan de sufrir una deficiencia de vitamina K en presencia de insuficiencia pancreática y hepatopatía.

Después de la lactancia, una baja ingesta en la dieta nunca causa de forma aislada una deficiencia de vitamina K. Sin embargo, la combinación de mala ingesta y uso de antibióticos de amplio espectro que eliminan las bacterias intestinales productoras de vitamina K_2 puede producir deficiencia de vitamina K, algo especialmente frecuente en las unidades de cuidados intensivos. La deficiencia de esta vitamina puede aparecer también en pacientes sometidos a nutrición parenteral total (NPT) sin suplementos de vitamina K.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la HDVK precoz, los orígenes más frecuentes del sangrado son el aparato digestivo, la piel y las mucosas, el muñón umbilical y el lecho de la circuncisión; las hemorragias intracraneales son menos frecuentes. Las pérdidas digestivas de sangre pueden ser tan graves que necesiten una transfusión. Por el contrario, las hemorragias más frecuentes en la HDVK tardía son intracraneales, aunque pueden manifestarse inicialmente como un sangrado cutáneo y digestivo. La hemorragia intracraneal puede ser origen de convulsiones, secuelas neurológicas permanentes o la muerte. En algunos pacientes con HDVK tardía se puede sospechar un trastorno de base asociado por la ictericia o el retraso del crecimiento (malnutrición). Los niños mayores con deficiencia de vitamina K pueden presentar hematomas, hemorragias mucocutáneas o hemorragias de mayor gravedad.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En los pacientes con sangrado por deficiencia de vitamina K, el tiempo de protrombina (TP) está prolongado. Este TP se debe interpretar en función de la edad del paciente porque está prolongado en los neonatos normales (v. caps. 124.4 y 502). El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) suele estar prolongado, pero puede ser normal en las deficiencias precoces; el factor VII tiene la semivida más corta de todos los factores de la coagulación y es el primero en verse afectado por la deficiencia de vitamina K, pero la deficiencia aislada de este factor no afecta al TPT. El recuento de plaquetas y el fibrinógeno son normales.

Cuando existe una deficiencia leve de vitamina K, el TP es normal, pero existen concentraciones elevadas de las formas infracarboxiladas de las proteínas que se carboxilan en condiciones normales en presencia de la vitamina K. Estas proteínas infracarboxiladas se llaman *proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K* (PIVKA). Es posible emplear la determinación del factor II infracarboxilado (PIVKA-II) para detectar una deficiencia leve de vitamina K. La medición de las concentraciones sanguíneas de vitamina K es menos útil porque pueden existir variaciones notables según la ingesta dietética reciente; las concentraciones no siempre reflejan las reservas en tejido.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece por la presencia de un TP prolongado, que se corrige con rapidez tras administrar vitamina K, lo cual detiene también las hemorragias activas. Otras causas posibles de hemorragia y prolongación del TP incluyen la **coagulación intravascular diseminada (CID),** la insuficiencia hepática y las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación poco frecuentes. La CID, que suele ser secundaria a una sepsis, se asocia a trombocitopenia, baja concentración de fibrinógeno y elevación de los dímeros D. La hepatopatía grave se traduce en una menor producción de factores de la coagulación; el TP no se corrige del todo tras administrar vitamina K. Los niños con un trastorno hereditario muestran una deficiencia específica de un factor de la coagulación (I, II, V, VII, X).

Los derivados de la **cumarina** inhiben la acción de la vitamina K al impedir que se recicle a su forma activa tras actuar como cofactor para la γ-glutamil carboxilasa. La hemorragia se puede producir tras una sobredosis del anticoagulante común **warfarina** o al ingerir raticidas, que contienen derivados de la cumarina. Las dosis altas de salicilatos también inhiben la regeneración de la vitamina K, lo que puede prolongar el TP y causar hemorragias clínicas.

TRATAMIENTO

Los lactantes con HDVK deberían recibir 1 mg de vitamina K parenteral. El TP debería reducirse en 6 horas y normalizarse en 24 horas. Para conseguir una corrección rápida en adolescentes, la dosis parenteral debería ser de 2,5-10 mg. Además de vitamina K, en los pacientes con hemorragias graves con riesgo vital se debería administrar una infusión de plasma fresco congelado (PFC), que corrige con rapidez la coagulopatía. Los niños con deficiencia de vitamina K causada por malabsorción necesitan de la administración crónica de dosis altas orales de vitamina K (2,5 mg dos veces por semana: 5 mg/día). La vitamina K parenteral puede ser necesaria si la oral no resulta eficaz.

PREVENCIÓN

La administración de vitamina K oral o parenteral nada más nacer previene la HDVK precoz del recién nacido. Por el contrario, una dosis única de vitamina K oral no previene un número importante de casos de HDVK tardía. Sin embargo, una inyección intramuscular (i.m.) única de vitamina K (1 mg), que es la práctica habitual en Estados Unidos, previene de forma casi universal este cuadro, salvo en niños con malabsorción muy grave. Este aumento de la eficacia de la forma i.m. se considera debido a su efecto depot. Las preocupaciones por la posible asociación entre la administración al nacer de vitamina K parenteral y el posterior desarrollo de tumores malignos no tienen fundamento.

Suspender los fármacos responsables antes del parto puede prevenir la HDVK atribuible al consumo de medicamentos materno. Si no se puede, se debería administrar vitamina K a la madre. Además, el neonato debería recibir vitamina K parenteral nada más nacer. Si la vitamina K parenteral no corrige la coagulopatía con rapidez, el niño debería recibir PFC.

Los niños que tienen alto riesgo de malabsorción de vitamina K deberían recibir suplementos de esta vitamina y someterse a mediciones periódicas del TP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 67

Deficiencias de micronutrientes minerales

Larry A. Greenbaum

Los micronutrientes incluyen las vitaminas (v. Caps. 61, 62, 63, 64, 65, 66caps. 61-66) y los oligoelementos. Por definición, un **oligoelemento** representa <0,01% del peso corporal. Los oligoelementos realizan diversas funciones esenciales (tabla 67.1). Salvo la deficiencia de hierro, la deficiencia de los demás oligoelementos es infrecuente en los países desarrollados, aunque algunas de estas deficiencias tienen importancia como problemas de salud pública en algunos países en vías de desarrollo (yodo, zinc, selenio). Dadas las escasas demandas y el elevado aporte, las deficiencias de algunos oligoelementos son extremadamente infrecuentes en las personas y aparecen típicamente en pacientes que ingieren dietas poco frecuentes o están sometidos a nutrición parenteral total (NPT) con escaso aporte de un oligoelemento específico. Las deficiencias de oligoelementos también pueden presentarse en niños con síndrome del intestino corto o malabsorción. Una ingesta excesiva de estos oligoelementos también es rara, aunque puede ser la consecuencia de una exposición ambiental o de un consumo excesivo de suplementos (v. tabla 67.1).

Por una serie de motivos, los niños resultan especialmente susceptibles a estas deficiencias. En primer lugar, el crecimiento aumenta las necesidades de la mayor parte de los oligoelementos. En segundo lugar, algunos órganos tienen más riesgo de sufrir lesiones permanentes por estas deficiencias durante la infancia. El encéfalo en desarrollo tiene un riesgo especial de sufrir daños por determinadas deficiencias (hierro, yodo). También resulta esencial aportar flúor a los niños para el desarrollo dental sano. En tercer lugar, los niños, sobre todo de los países en desarrollo, tienen más tendencia a sufrir trastornos digestivos que produzcan deficiencias de oligoelementos secundarias a la malabsorción.

Tabla 67.1 Oligoelementos

ELEMENTO	FISIOLOGÍA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES DIETÉTICAS
Cobre	Se absorbe mediante un transportador intestinal específico Circula ligado a la ceruloplasmina Cofactor de enzimas (superóxido dismutasa, citocromo oxidasa y enzimas implicadas en el metabolismo del hierro y la formación del tejido conjuntivo)	Anemia microcítica, osteoporosis, neutropenia, síntomas neurológicos, despigmentación del pelo y la piel	Agudos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, coma y necrosis hepática Toxicidad crónica (lesiones cerebrales y hepáticas) se encuentra en la **enfermedad de Wilson** (v. cap. 384.2) y secundaria a una ingesta excesiva (v. cap. 384.3)	Verduras, cereales, nueces, hígado, margarina, legumbres, aceite de maíz
Cromo	Potencia la acción de la insulina	Intolerancia a la glucosa, neuropatía periférica y encefalopatía	Desconocidos	Carne, cereales, frutas y verduras
Flúor	Se incorpora al hueso	Caries dental (v. cap. 338)	Crónicos: fluorosis dental (v. cap. 333)	Pasta de dientes, agua fluorada
Hierro	Componente de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y otras enzimas	Anemia (v. cap. 482), reducción del nivel de alerta, alteraciones del aprendizaje	Agudos (v. cap. 77): náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal e hipotensión El exceso crónico se suele deber a trastornos hereditarios (v. caps. 489); determina disfunción orgánica	Carne, alimentos enriquecidos La deficiencia se puede deber a una pérdida de sangre (infestación por gusanos, menorragia)

(Continúa)

Tabla 67.1 Oligoelementos *(cont.)*

ELEMENTO	FISIOLOGÍA	EFECTOS DE LA DEFICIENCIA	EFECTOS DEL EXCESO	FUENTES DIETÉTICAS
Manganeso	Cofactor de enzimas	Hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución de las proteínas de la coagulación*	Manifestaciones neurológicas, ictericia colestásica	Nueces, carne, cereales con grano, té
Molibdeno	Cofactor de enzimas (xantina oxidasa y otras)	Taquicardia, taquipnea, ceguera nocturna, irritabilidad, coma*	Hiperuricemia y aumento del riesgo de gota	Legumbres, cereales, hígado
Selenio	Cofactor de enzimas (impide los daños oxidativos)	Cardiomiopatía **(enfermedad de Keshan),** miopatía	Náuseas, diarrea, manifestaciones neurológicas, cambios en las uñas y el cabello, olor a ajo	Carne, marisco, cereales integrales, ajo
Yodo	Componente de la hormona tiroidea (v. cap. 580)	Hipotiroidismo (v. caps. 579 y 580)	Hipotiroidismo y bocio (v. caps. 581 y 583); el exceso en la madre puede ser origen de hipotiroidismo congénito y bocio (v. cap. 584.1)	Pescado de mar, sal yodada
Zinc	Cofactor de enzimas Elemento que forma parte de las proteínas del dedo de zinc, que regulan la transcripción de los genes	Retraso del crecimiento, dermatitis de las extremidades y periorificial, alteraciones inmunitarias, mala cicatrización de las heridas, hipogonadismo, diarrea Los suplementos resultan beneficiosos para la diarrea y mejoran la evolución en términos de desarrollo neurológico	Dolor abdominal, diarrea, vómitos Puede empeorar la deficiencia de cobre	Carne, marisco, cereales integrales, legumbres, queso

*Estas situaciones de deficiencia solo se han descrito en casos clínicos de nutrición parenteral o cuando se consumen dietas muy raras.

Una dieta normal aporta una cantidad suficiente de la mayor parte de estos oligoelementos. Sin embargo, la ingesta de algunos varía de forma notable en distintas zonas geográficas. Los alimentos ricos en yodo abundan cerca del océano, pero las regiones del interior suelen aportar cantidades inadecuadas, lo que ocasiona bocio e **hipotiroidismo.** Esta **deficiencia de yodo** no supone un problema en Estados Unidos por el uso masivo de sal yodada, pero la deficiencia sintomática de yodo (bocio, hipotiroidismo) es frecuente en muchos países en vías de desarrollo. El contenido en selenio de la tierra y de los alimentos varía mucho. La **deficiencia de selenio** en la dieta (que se asocia a miocardiopatía) está descrita en algunas zonas, como ciertas partes de China.

Las consecuencias de una deficiencia grave aislada de algunos oligoelementos minerales se ilustran en determinados trastornos genéticos. Las manifestaciones de la **enfermedad de Menkes** se deben a mutaciones en el gen que codifica una proteína que facilita la absorción intestinal del cobre (v. cap. 617.5 y 682). Esta mutación produce una deficiencia grave de cobre; el tratamiento eficaz es cobre subcutáneo. El trastorno recesivo llamado **acrodermatitis enteropática** es secundario a la malabsorción de zinc (v. cap. 691). Estos pacientes responden de forma espectacular a la administración de esta sustancia

Los niños pueden sufrir deficiencias en apariencia asintomáticas de algunos oligoelementos, pero se benefician de la administración de suplementos. Por ejemplo, el zinc es muy eficaz en el tratamiento de los niños antes y durante las diarreas en los países en vías de desarrollo.

La **deficiencia de zinc** es bastante frecuente en el mundo en desarrollo y se asocia en general a malnutrición y deficiencias de otros micronutrientes (hierro). La deficiencia crónica de zinc se asocia a enanismo, hipogonadismo, dermatitis e inmunodeficiencia de linfocitos T. Las dietas ricas en fitatos quelan el zinc, alterando su absorción. La administración de suplementos de zinc a los niños de riesgo reduce la incidencia y gravedad de la diarrea, la neumonía y posiblemente el paludismo. En los países en desarrollo, los niños que sufren diarrea pueden beneficiarse de los suplementos de zinc, especialmente si existe desnutrición subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos hidroelectrolíticos

PARTE VI

Capítulo 68 Trastornos electrolíticos y acidobásicos

68.1 Composición de los líquidos corporales

Larry A. Greenbaum

AGUA CORPORAL TOTAL

El agua corporal total (ACT) como porcentaje del peso corporal varía en función de la edad (fig. 68.1). El feto tiene un ACT muy elevada, que disminuye de manera gradual hasta aproximadamente el 75% del peso en el momento del nacimiento para un lactante a término. Los niños prematuros tienen un contenido de ACT mayor que el de los nacidos a término. Durante el primer año de vida, el ACT disminuye hasta el 60% del peso corporal y en general se mantiene a ese nivel hasta la pubertad. En ese momento, el contenido en grasa de las chicas aumenta más que en los chicos, quienes adquieren mayor masa muscular. Como la grasa tiene un contenido en agua muy bajo y el músculo muy alto, al final de la pubertad el ACT en los niños se mantiene en el 60%, pero en las niñas disminuye hasta el 50% del peso corporal. El alto contenido en grasa de los niños con sobrepeso da lugar a un descenso del ACT como porcentaje del peso corporal. El ACT disminuye durante la deshidratación y supone, por tanto, un menor porcentaje del peso corporal.

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

El ACT se distribuye en dos compartimentos principales: el **líquido intracelular (LIC)** y el **líquido extracelular (LEC)**. En el feto y el recién nacido, el volumen del LEC es mayor que el del LIC (fig. 68.1). La diuresis posnatal normal da lugar a un descenso inmediato del volumen del LEC. Ello va seguido de una expansión continua del volumen del LIC, que es resultado del crecimiento celular. Hacia el año de vida, el cociente entre el volumen del LIC y el del LEC se aproxima a los niveles del adulto. El volumen del LEC es aproximadamente el 20-25% del peso corporal y el del LIC es alrededor del 30-40% del peso corporal, cerca del doble del volumen del LEC (fig. 68.2). Con la pubertad, el aumento de la masa muscular en los chicos hace que estos tengan un volumen de LIC mayor que el de las chicas. No hay diferencia significativa en el volumen del LEC entre chicas y chicos tras la pubertad.

El LEC se divide, a su vez, en el agua del plasma y el líquido intersticial (v. fig. 68.2). El *agua plasmática* supone aproximadamente el 5% del peso corporal. El volumen sanguíneo, para un hematocrito del 40%, supone alrededor del 8% del peso corporal, aunque es más alto en recién nacidos y lactantes pequeños; en los recién nacidos prematuros constituye aproximadamente el 10% del peso corporal. El volumen del agua plasmática puede verse alterado en una serie de situaciones patológicas, como deshidratación, anemia, policitemia, insuficiencia cardíaca, osmolalidad plasmática anormal e hipoalbuminemia. El *líquido intersticial*, normalmente alrededor del 15% del peso corporal, puede aumentar de forma espectacular en enfermedades asociadas con edema, como insuficiencia cardíaca, enteropatía con pérdida de proteínas, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico y sepsis. Cuando los pacientes presentan ascitis o derrames pleurales tiene lugar un aumento del líquido intersticial.

Existe un equilibrio muy delicado entre los líquidos intravascular e intersticial. El balance entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas regula el volumen intravascular, el cual resulta crítico para una adecuada perfusión tisular. El *líquido intravascular* tiene una mayor concentración de albúmina que el intersticial, y la fuerza oncótica resultante atrae agua hacia el espacio intravascular. El mantenimiento de este gradiente depende de la limitada permeabilidad de la albúmina a través de los capilares. La presión hidrostática del espacio intravascular, que es debida a la acción de bombeo del corazón, arrastra líquido fuera del espacio intravascular hacia el espacio intracelular. Estas fuerzas favorecen el movimiento hacia el espacio intersticial en el extremo arterial de los capilares. El descenso de las fuerzas hidrostáticas y el aumento de las fuerzas oncóticas, que resulta del aumento dilucional de la concentración de albúmina, desplaza el líquido hacia el interior de los capilares en la porción venosa de los mismos. De forma global, suele haber un movimiento neto de líquido fuera del espacio intersticial, pero este líquido retorna a la circulación a través de los *vasos linfáticos*.

Un desequilibrio de estas fuerzas puede causar expansión del volumen intersticial a expensas del volumen intravascular. En niños con hipoalbuminemia, el descenso de la presión oncótica del líquido intravascular contribuye a la aparición de **edema.** La pérdida de líquido del espacio intravascular puede comprometer el volumen intravascular, y esto puede suponer para el niño el peligro de sufrir un flujo inadecuado de sangre a sus órganos vitales. Esto es especialmente probable en enfermedades en las que existe una fuga capilar, porque la pérdida de albúmina del espacio intravascular se asocia con un aumento en la concentración de albúmina en el espacio intersticial, comprometiendo aún más las fuerzas oncóticas que suelen mantener el volumen intravascular. Por el contrario, en la **insuficiencia cardíaca** hay un aumento de la presión hidrostática venosa debido a la expansión del volumen intravascular, originada por un fallo de bomba del corazón, y el aumento de la presión venosa permite el paso de líquido del espacio intravascular al intersticial. La expansión del volumen intravascular y el aumento de la presión intravascular también causan el edema que aparece en la glomerulonefritis aguda.

COMPOSICIÓN ELECTROLÍTICA

La composición de los solutos del LIC y el LEC es muy diferente (fig. 68.3). El **sodio** (Na^+) y el **cloruro** (Cl^-) son los cationes y aniones predominantes, respectivamente, en el LEC. Las concentraciones de sodio y cloruro ($[Na^+]$, $[Cl^-]$) en el LIC son mucho más bajas. El **potasio** (K^+) es el catión más abundante en el LIC y su concentración ($[K^+]$) intracelular es aproximadamente 30 veces mayor que en el LEC. Las proteínas, los aniones orgánicos y los fosfatos son los aniones más abundantes del LIC. Esta disparidad entre los aniones del LIC y el LEC está determinada en gran parte por la presencia de moléculas intracelulares que no atraviesan la membrana celular, la barrera que separa el LEC del LIC. Por el contrario, la diferencia en la distribución de los cationes Na+ y K^+ es resultado de la actividad de la bomba Na^+,K-adenosintrifosfatasa (ATPasa) y de los canales iónicos de la membrana.

La diferencia en las composiciones electrolíticas del LEC y el LIC tiene importantes implicaciones al evaluar y tratar los trastornos electrolíticos. Las concentraciones séricas de electrólitos ($[Na^+]$, $[K^+]$ y $[Cl^-]$), no siempre reflejan el contenido corporal. La $[K^+]$ intracelular es mucho mayor que la concentración sérica. Un desplazamiento de K^+ desde el **espacio intracelular (EIC)** puede mantener una $[K^+]$ normal o incluso elevada, a pesar de las pérdidas masivas de K^+ EIC. Este efecto se observa de forma llamativa en la cetoacidosis diabética, en la que a menudo se enmascara una situación de depleción significativa de K^+ debido a un desplazamiento transmembrana de este ion desde el LIC al LEC. Por lo tanto, para el K^+ y el fósforo, electrólitos con una alta concentración intracelular, el nivel sérico puede no reflejar el contenido corporal total. De forma similar, la concentración sérica de **calcio** ($[Ca^{2+}]$) no refleja el contenido corporal total de Ca^{2+}, que se encuentra fundamentalmente en el hueso y los dientes (v. cap. 64).

OSMOLALIDAD

El LIC y el LEC están en **equilibrio osmótico** porque la membrana celular es permeable al agua. Si la osmolalidad de uno de los compartimentos cambia, el movimiento del agua igualará rápidamente la osmolalidad, con un movimiento significativo de agua entre el EIC y el **espacio extracelular (EEC)**. Clínicamente, el proceso primario suele ser un cambio en la osmolalidad del LEC, con un movimiento resultante de agua hacia el LIC si disminuye la osmolalidad del LEC o viceversa si aumenta la osmolalidad del LEC. La *osmolalidad* del LEC puede calcularse y *suele ser igual a la del LIC*. La **osmolalidad normal del plasma** es de 285-295 mOsm/kg, y se mide a través

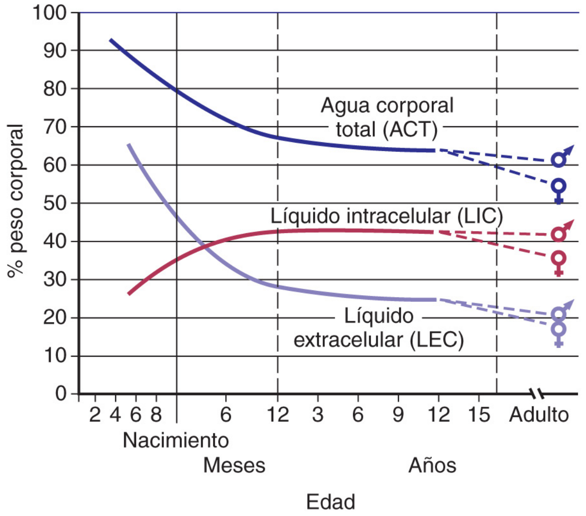

Fig. 68.1 Agua corporal total, líquido intracelular y líquido extracelular como porcentaje del peso corporal y en función de la edad. *(De Winters RW: Water and electrolyte regulation. En Winters RW, editor:* The body fluids in pediatrics, *Boston, 1973, Little, Brown.)*

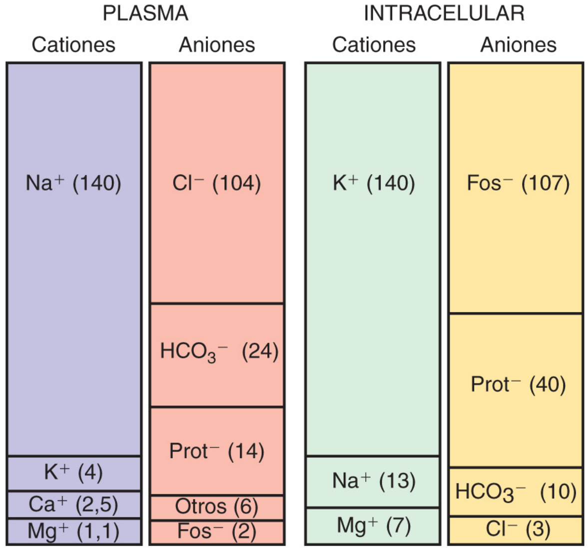

Fig. 68.3 Concentraciones de los principales cationes y aniones del espacio intracelular y del plasma, expresadas en mEq/l.

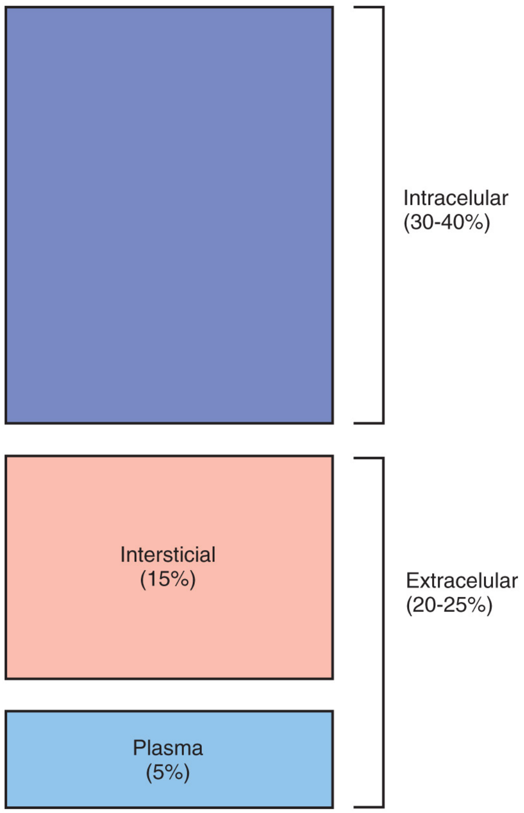

Fig. 68.2 Compartimentos del agua corporal total, expresados como porcentajes del peso corporal, en el niño mayor o en el adulto.

del grado de depresión del punto de congelación. La osmolalidad del plasma también puede calcularse según la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad} = 2\times[\text{Na}]+[\text{glucosa}]/18+[\text{BUN}]/2,8$$

La glucosa y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) se miden en mg/dl. La división entre 18 y 2,8, respectivamente, convierte estas unidades en mmol/l. La multiplicación de la $[Na^+]$ por 2 obedece a sus aniones acompañantes, sobre todo Cl^- y bicarbonato. La osmolalidad calculada suele ser ligeramente inferior a la osmolalidad medida.

La urea no solo está confinada al espacio extracelular, ya que atraviesa con facilidad las membranas celulares y su concentración intracelular iguala aproximadamente a su concentración extracelular. Mientras que una $[Na^+]$ elevada causa desplazamiento de agua desde el EIC, con la **uremia** no hay gradiente osmolar entre los dos compartimentos y en consecuencia no hay movimiento de agua. La única excepción se produce durante la **hemodiálisis,** cuando el descenso de la urea extracelular es tan rápido que la urea intracelular no tiene tiempo para equilibrar. Esto puede dar lugar al **síndrome de desequilibrio,** en el cual el agua se desplaza al interior de las células cerebrales y conducir a síntomas graves. El etanol, al cruzar libremente las membranas celulares, es otro osmol inefectivo. En el caso de la glucosa, la osmolalidad efectiva puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Osmolalidad efectiva} = 2\times[\text{Na}]+[\text{glucosa}]/18$$

La *osmolalidad efectiva* (también llamada *tonicidad*) determina la fuerza osmótica que condiciona el desplazamiento de agua entre el LEC y el LIC.

La **hiperglucemia** incrementa la osmolalidad plasmática porque la glucosa no está en equilibrio con el EIC. Durante la hiperglucemia se produce un desplazamiento de agua desde el EIC al EEC. Este desplazamiento del agua causa dilución del Na^+ en el EEC y da lugar a hiponatremia a pesar de una elevada osmolalidad plasmática. La magnitud de este efecto se calcula de la siguiente forma:

$$[\text{Na}]_{\text{corregida}} = [\text{Na}]_{\text{medida}} + 1,6\times([\text{glucosa}] - 100\,\text{mg/dl})/100$$

donde la $[Na]_{medida}$ es igual a la concentración de Na^+ medida por el laboratorio clínico y la $[Na]_{corregida}$ es igual a la concentración de Na^+ corregida (la concentración de sodio si la concentración de glucosa fuese normal y si el agua acompañante regresara al interior de la célula). La $[Na]_{corregida}$ es el indicador más fiable del índice verdadero del Na^+ corporal total del paciente en relación con el ACT, el determinante normal de la $[Na^+]$.

En general, la osmolalidad medida y la calculada difieren en unos 10 mOsm/kg. Sin embargo, hay algunas situaciones clínicas en las que no ocurre esta diferencia. La presencia de **osmoles no medidos** hace que la osmolalidad medida esté significativamente elevada en comparación con la calculada. El **hiato osmolal** está presente cuando la diferencia entre la osmolalidad medida supera en más de 10 mOsm/kg a la calculada. Algunos ejemplos de osmoles no medidos son el etanol, el etilenglicol, el metanol, la sacarosa, el sorbitol y el manitol. Estas sustancias aumentan la osmolalidad medida, pero no forman parte de la ecuación de la osmolalidad calculada. La presencia de un hiato osmolal es una pista clínica de la presencia de osmoles no medidos y puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico cuando hay sospecha clínica de intoxicación con metanol o etilenglicol.

La **seudohiponatremia** es la segunda situación en la cual existe discordancia entre la osmolalidad medida y la calculada. Los lípidos y las proteínas son los sólidos del suero. En pacientes con elevación de los lípidos o las proteínas séricas, el contenido en agua del suero disminuye porque el agua se ve desplazada por la mayor cantidad de sólidos. Algunos instrumentos miden la $[Na^+]$ determinando la cantidad de Na^+ por litro de suero, incluyendo el componente sólido. Cuando este aumenta, se produce un descenso en la $[Na^+]$ por litro de suero, a pesar de la $[Na^+]$ normal en base a la cantidad de

Na^+ por litro de agua sérica. *Es la concentración de Na^+ en el agua sérica la que tiene relevancia fisiológica.* Un problema similar se produce al utilizar instrumentos que requieren la dilución de la muestra antes de la medición del Na^+ (potenciometría indirecta). En ambas situaciones, la osmolalidad plasmática es normal a pesar de la presencia de seudohiponatremia debido a que el método para medir la osmolalidad no se ve influido de forma apreciable por el porcentaje de suero que está compuesto por lípidos y proteínas. La seudohiponatremia se diagnostica encontrando una osmolalidad plasmática medida normal a pesar de la hiponatremia. Este artefacto de laboratorio no ocurre si la [Na^+] en agua se mide de manera directa con un electrodo específico de iones, como los analizadores de la gasometría arterial. Se puede observar **seudohipernatremia** en pacientes con niveles muy bajos de proteínas séricas por un mecanismo similar.

Cuando no hay osmoles no medidos y la seudohiponatremia no es una preocupación, la osmolalidad calculada proporciona una estimación precisa de la osmolalidad del plasma. La medición de la osmolalidad plasmática es útil para detectar o monitorizar osmoles no medidos y confirmar la presencia de hiponatremia verdadera. Mientras muchos niños con una osmolalidad plasmática alta están deshidratados, como se ve en la deshidratación hipernatrémica o en la cetoacidosis diabética, la osmolalidad plasmática alta no siempre equivale a deshidratación. Por ejemplo, un niño con intoxicación por sal o uremia tiene una osmolalidad plasmática elevada, pero puede estar sobrecargado de volumen.

ANÁLISIS INMEDIATOS

Los análisis inmediatos (AI) tienen numerosas ventajas, como la rapidez de los resultados y el pequeño volumen de la muestra de sangre que suele precisarse. Los dispositivos para los AI pueden aportar resultados más precisos en ciertas situaciones, como en la seudohiponatremia (ya descrita) y la seudohiperpotasemia (v. cap. 68.4). Sin embargo, el consenso entre los AI y los resultados del laboratorio es variable, de modo que la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela. Dado este sesgo, los resultados de los AI y los del laboratorio no deben usarse indistintamente durante el seguimiento de las tendencias críticas (p. ej., durante la corrección de la hipernatremia o de la hiponatremia; v. cap. 68.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.2 Regulación de la osmolalidad y el volumen

Larry A. Greenbaum

La regulación de la **osmolalidad** plasmática y del **volumen** intravascular está controlada por sistemas independientes para el balance del agua, lo que determina la osmolalidad, y para el balance del sodio, lo que determina el estado de volumen. El mantenimiento de una osmolalidad normal depende del control del balance de agua, y el control del estado de volumen, de la regulación del balance del sodio. Cuando está presente, la depleción de volumen tiene preferencia sobre la regulación de la osmolalidad, y la retención de agua contribuye al mantenimiento del volumen intravascular.

REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD

La osmolalidad plasmática se controla de manera estrecha para mantenerla entre 285 y 295 mOsm/kg. La modificación de la ingesta y excreción de agua mantiene una osmolalidad plasmática normal. En estado estacionario, la combinación de la ingesta de agua y del agua producida por el cuerpo en la oxidación equilibra las pérdidas de agua por la piel, los pulmones, la orina y el tracto gastrointestinal (GI). Solo la ingesta de agua y las pérdidas urinarias pueden regularse.

Los osmorreceptores del hipotálamo detectan la osmolalidad plasmática (v. cap. 572). Una osmolalidad efectiva elevada estimula la secreción de **hormona antidiurética (ADH)** por las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo. Los axones de estas neuronas terminan en la hipófisis posterior. La ADH circulante se une a sus receptores V_2 en las células del tubo colector del riñón y da lugar a la inserción de canales de agua (acuaporina-2) en las células de los tubos colectores del riñón. Esto produce un aumento de la permeabilidad al agua, que permite la reabsorción de esta hacia la médula renal hipertónica. El resultado final es que la concentración de la orina aumenta y la excreción de agua disminuye. Las pérdidas urinarias de agua no pueden eliminarse porque hay una excreción obligada de solutos con la orina, como la urea y el sodio. La regulación de la secreción de ADH está muy unida a la osmolalidad plasmática y se registran respuestas con variaciones de la osmolalidad del 1%. La secreción de ADH desaparece casi por completo cuando la osmolalidad plasmática es baja, y ello permite excreción de orina con máxima dilución. La pérdida resultante de agua libre (esto es, agua sin Na^+) corrige la osmolalidad plasmática. La secreción de ADH no es una respuesta de «todo o nada»; hay un ajuste gradual a medida que la osmolalidad cambia.

La ingesta de agua está controlada por osmorreceptores hipotalámicos, que estimulan la sed cuando la osmolalidad sérica aumenta. Esto ocurre incluso con un pequeño aumento de la osmolalidad sérica. *El control de la osmolalidad está subordinado al mantenimiento de un volumen intravascular adecuado.* Cuando hay depleción de volumen se estimulan tanto la secreción de ADH como la sed, independientemente de la osmolalidad del plasma. La sensación de sed requiere una depleción de volumen moderada, pero solo un cambio del 1-2% en la osmolalidad del plasma.

Existe una serie de trastornos que pueden limitar la capacidad del riñón para excretar agua de forma correcta con el fin de corregir la osmolalidad plasmática baja. En el **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH),** la ADH continúa siendo producida a pesar de la baja osmolalidad plasmática (v. caps. 68.3 y 575).

El filtrado glomerular (FG) afecta a la capacidad del riñón para eliminar agua. Cuando disminuye el FG llega menos agua al tubo colector, con lo que se limita la cantidad de agua que puede ser excretada. El deterioro del FG debe ser bastante significativo para que se vea limitada la capacidad del riñón de responder a un exceso de agua.

La **mínima osmolalidad de la orina** es de unos 30-50 mOsm/kg. Esto establece un límite superior de la capacidad del riñón para excretar agua; debe haber suficiente cantidad de soluto presente para permitir la pérdida de agua. La intoxicación masiva por agua puede exceder este límite, mientras que es necesaria una menor cantidad de agua en el niño con una dieta con muy poca cantidad de soluto. Esto puede producir hiponatremia grave en niños que reciben poca sal y tienen una producción de urea mínima como resultado de una inadecuada ingesta de proteínas. La depleción de volumen es una causa extremadamente importante de disminución de la pérdida de agua por el riñón a pesar de una osmolalidad plasmática baja. Esta secreción «apropiada» de ADH ocurre debido a que la depleción de volumen se prioriza sobre la osmolalidad en la regulación de la ADH.

La **máxima osmolalidad de la orina** es de aproximadamente 1.200 mOsm/kg. La pérdida obligatoria de solutos establece el volumen mínimo de orina que debe producirse, incluso con la máxima concentración. Las pérdidas obligatorias de agua aumentan en pacientes con alta ingesta de sal o con altas pérdidas de urea, como puede ocurrir tras la resolución de una obstrucción urinaria o en la fase de recuperación de una lesión renal aguda. Un aumento en los solutos de la orina, y en consecuencia en las pérdidas de agua, ocurre con la **diuresis osmótica,** que se produce clásicamente en la diabetes mellitus debido a glucosuria, así como de forma iatrogénica tras la administración de manitol. Se producen cambios durante el desarrollo en la capacidad del riñón para concentrar la orina. La máxima osmolalidad urinaria en un recién nacido, y en especial en un prematuro, es menor que la de un lactante de más edad o de un niño. Esto limita la capacidad de conservar el agua y hace que estos pacientes se vuelvan más vulnerables a la deshidratación hipernatrémica. Una gran ingesta de líquidos, como la que se ve en la **polidipsia psicógena,** puede diluir la alta osmolalidad en la médula renal, la cual es necesaria para conseguir una concentración máxima de la orina. Si se restringe la ingesta de líquidos en pacientes con este trastorno, la capacidad del riñón para concentrar la orina puede verse en cierto modo deteriorada, aunque este defecto se corrige tras unos pocos días sin polidipsia. Esto puede ocurrir también durante el tratamiento inicial de la diabetes insípida central con acetato de desmopresina; la médula renal necesita tiempo para alcanzar su osmolalidad máxima normal.

REGULACIÓN DEL VOLUMEN

Un volumen intravascular adecuado es crítico para la supervivencia; tanto la depleción como la sobrecarga de volumen pueden causar una morbilidad y mortalidad significativas. Debido a que el sodio es el principal catión extracelular y que está restringido al LEC, es necesario un sodio corporal adecuado para el mantenimiento del volumen intravascular. El principal anión extracelular, el Cl^-, es también necesario, pero, para simplificar, el balance del Na^+ se considera el principal regulador del estado de volumen porque el contenido corporal de sodio y cloruro suele cambiar de forma proporcional, debido a la necesidad de un número igual de aniones que de cationes. En algunas situaciones, la depleción de Cl^- se considera el principal trastorno causante de la depleción de volumen (p. ej., la alcalosis metabólica con depleción de volumen).

El riñón determina el balance de sodio porque hay poco control homeostático de la ingesta de sodio, aunque la **avidez por la sal** ocurre de forma ocasional, por lo general en niños con pérdidas crónicas de sal por el riñón. El riñón regula el balance del Na^+ modificando el porcentaje de Na^+ filtrado que se reabsorbe a lo largo de la nefrona. Normalmente, el riñón excreta menos del 1% del Na^+ filtrado en el glomérulo. En ausencia de enfermedad, las pérdidas extrarrenales y urinarias igualan a la ingesta y el riñón tiene la capacidad de adaptarse a grandes variaciones en la ingesta de sodio. Cuando es necesario, la excreción urinaria de sodio puede reducirse hasta niveles casi indetectables o aumentar de forma espectacular.

El determinante principal de la excreción renal de Na^+ es el estado de volumen del niño; es el *volumen intravascular efectivo* el que influye en la excreción urinaria de Na^+. El volumen intravascular efectivo es el estado de volumen percibido por los mecanismos reguladores del organismo. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca es un estado de sobrecarga de volumen, pero el volumen intravascular efectivo es bajo porque la mala función cardíaca evita la adecuada perfusión del riñón y de otros órganos. Esto explica la ávida retención de Na^+ por el riñón que presentan a menudo los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El **sistema renina-angiotensina** es un regulador importante de la excreción renal de Na^+. El aparato yuxtaglomerular produce renina en respuesta a un descenso del volumen intravascular efectivo. Los estímulos específicos para la liberación de la renina son una disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente, un descenso del aporte de sodio a la nefrona distal y los agonistas β_1-adrenérgicos, que aumentan en respuesta la depleción del volumen intravascular. La renina, una enzima proteolítica, fragmenta el angiotensinógeno dando lugar a angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I en angiotensina II. Los efectos de la angiotensina II son la estimulación directa del túbulo proximal para aumentar la reabsorción de sodio y la estimulación de la glándula suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona. A través de estas acciones en la nefrona distal, específicamente en la última porción del túbulo contorneado distal y en el tubo colector, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio. También estimula la excreción de potasio, dando lugar a un aumento de las pérdidas urinarias. Además de producir una disminución de la pérdida urinaria de sodio, la angiotensina II es un vasoconstrictor que ayuda a mantener una adecuada presión arterial en presencia de depleción de volumen.

La expansión de volumen estimula la síntesis del **péptido natriurético auricular (PNA)**, que se produce por las aurículas en respuesta a la distensión de su pared. Además de aumentar el FG, el PNA inhibe la reabsorción de Na^+ en la porción medular del tubo colector, facilitando un aumento de la excreción urinaria de Na^+.

La **sobrecarga de volumen** ocurre cuando la ingesta de Na^+ excede las pérdidas. Los niños con insuficiencia renal tienen alterada su capacidad de excretar Na^+. El FG es bajo al nacer, lo que limita la capacidad del recién nacido de excretar una carga de Na^+. En otras situaciones hay una pérdida de la regulación adecuada de la excreción renal de Na^+. Esta pérdida ocurre en pacientes con exceso de aldosterona, como se ve en el hiperaldosteronismo primario o en la estenosis de la arteria renal, donde la excesiva producción de renina conduce a unos niveles altos de aldosterona. En la glomerulonefritis aguda, incluso sin una reducción significativa del FG, los mecanismos intrarrenales normales que regulan la excreción de Na^+ funcionan de manera defectuosa, causando una excesiva retención renal de Na^+ y sobrecarga de volumen.

La retención renal de Na^+ ocurre durante la depleción de volumen, pero esta respuesta apropiada da lugar a la excesiva cantidad de Na^+ corporal total que aparece en la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática, el síndrome nefrótico y otras causas de hipoalbuminemia. En estas enfermedades, el volumen intravascular efectivo está disminuido, lo que desencadena la respuesta del riñón y de otros sistemas reguladores. Esto produce retención renal de Na^+ y formación de edema.

La **depleción de volumen** suele producirse cuando las pérdidas de Na^+ exceden a los aportes. La causa más habitual en los niños es la gastroenteritis. Las pérdidas excesivas de sodio pueden provenir también de la piel en niños con quemaduras, del sudor en pacientes con fibrosis quística o tras un ejercicio vigoroso. El aporte inadecuado de Na^+ es poco común, excepto en casos de abandono, hambruna o elección inadecuada de una dieta líquida en un niño que no puede tomar sólidos. Las excesivas pérdidas de Na^+ en la orina pueden ocurrir en diversas enfermedades renales, desde la displasia renal hasta las tubulopatías, como el síndrome de Bartter. El recién nacido, en especial si es prematuro, tiene ligeramente disminuida la capacidad de retener Na^+. La pérdida iatrogénica excesiva de Na^+ por el riñón tiene lugar durante el tratamiento con diuréticos. La pérdida renal de Na^+ ocurre como resultado del trastorno de los sistemas normales de regulación. La ausencia de aldosterona, que aparece con más frecuencia en niños con **hiperplasia suprarrenal congénita** causada por el déficit de 21-hidroxilasa, da lugar a pérdidas excesivas de sodio (v. cap. 594).

Los trastornos aislados del balance del agua pueden afectar al estado de volumen y al balance del Na^+. Como la membrana celular es permeable al agua, los cambios en el ACT influyen tanto en el volumen extracelular como en el intracelular. En las pérdidas aisladas de agua, como ocurre en la diabetes insípida, el impacto es mayor en el EIC debido a que su volumen es más grande que el del EEC. Así pues, en comparación con otros tipos de deshidratación, la hipernatrémica tiene menor impacto sobre el volumen plasmático; la mayor parte de la pérdida de líquido proviene del EIC. Sin embargo, una pérdida significativa de agua puede afectar finalmente al volumen intravascular y estimular la retención renal de Na^+, incluso aunque el contenido corporal total de Na^+ sea normal. De forma similar, en la intoxicación aguda de agua o SIADH hay un exceso de ACT, pero la mayor parte se encuentra en el EIC. Sin embargo, existe cierto efecto sobre el volumen intravascular, y ello da lugar a la excreción renal de Na^+. Los niños con SIADH o intoxicación por agua tienen una alta concentración urinaria de Na^+ a pesar de la hiponatremia. Este hallazgo refuerza el concepto de que hay sistemas de control independientes para el agua y el Na^+, pero los dos sistemas interactúan cuando los procesos fisiopatológicos lo requieren, y el control del volumen intravascular efectivo siempre tiene preferencia sobre el control de la osmolalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.3 Sodio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL SODIO

Contenido corporal y función fisiológica

El sodio es el catión dominante del LEC (v. fig. 68.3) y el principal determinante de la osmolalidad extracelular. Por tanto, el Na^+ es necesario para el mantenimiento del volumen intravascular. Menos del 3% se encuentra en el espacio intracelular. Más del 40% del Na^+ corporal total está en el hueso; el restante se ubica en los espacios intersticial e intravascular. La [Na^+] intracelular baja, alrededor de 10 mEq/l, se mantiene por la Na^+,K^+-ATPasa, que intercambia Na^+ intracelular por K^+ extracelular.

Aporte de sodio

La dieta de un niño determina la cantidad de Na^+ ingerida, una determinación predominantemente cultural en niños más mayores. De forma ocasional un niño puede presentar avidez por la sal debido a una enfermedad subyacente renal con pérdida de sal o una insuficiencia suprarrenal. En Estados Unidos, los niños tienden a tener aportes de sal muy altos porque sus dietas incluyen una gran cantidad de «comida basura» o «comida rápida». Los lactantes reciben sodio de la leche materna (aproximadamente 7 mEq/l) y de leches artificiales (7-13 mEq/l para fórmulas de 1 cal/g).

El sodio se absorbe con facilidad a lo largo del tracto GI. Los mineralocorticoides aumentan el transporte de sodio al organismo, aunque este efecto tiene escasa significación clínica. La presencia de glucosa mejora la absorción de sodio debido a la presencia de un sistema de cotransporte. Esta es la razón de incluir sodio y glucosa en las soluciones de rehidratación oral (v. cap. 366).

Excreción de sodio

La excreción de Na^+ tiene lugar a través de las heces y el sudor, pero el riñón regula el balance del Na^+ y es el principal lugar de su excreción. Hay una ligera pérdida de Na^+ en las heces, pero es mínima a menos que haya diarrea. Normalmente, el sudor contiene 5-40 mEq/l de Na^+. La concentración de Na^+ en el sudor está aumentada en los niños con fibrosis quística, deficiencia de aldosterona o seudohipoaldosteronismo. Las mayores pérdidas por el sudor en estas afecciones pueden dar lugar o contribuir a la depleción de Na^+.

El sodio es único entre los electrólitos porque es el balance del agua, y no el del Na^+, el que suele determinar su concentración. Cuando aumenta la [Na^+], el incremento resultante de la osmolalidad del plasma da lugar a la aparición de sed y a un aumento en la secreción de ADH, lo que lleva a la conservación de agua por el riñón. Ambos mecanismos aumentan el contenido corporal de agua y la [Na^+] vuelve a la normalidad. Durante la hiponatremia, el descenso en la osmolalidad plasmática detiene la secreción de ADH, y la consiguiente excreción renal de agua lleva a un aumento de la [Na^+]. Aunque por lo común el balance del agua está regulado por la osmolalidad, la depleción de volumen estimula la sed, la secreción de ADH

y la conservación renal de agua. De hecho, la depleción de volumen tiene preferencia sobre la osmolalidad; dicha depleción estimula la secreción de ADH aunque el paciente tenga hiponatremia.

La excreción renal de Na^+ no está regulada por la osmolalidad plasmática. El volumen plasmático efectivo del paciente determina la cantidad de sodio en la orina. Esto está mediado por varios sistemas de control, incluido el sistema renina-angiotensina-aldosterona y mecanismos intrarrenales. En la hiponatremia o en la hipernatremia, la fisiopatología subyacente es la que determina la cantidad de Na^+ en la orina, no la $[Na^+]$ sérica.

HIPERNATREMIA

La hipernatremia es una $[Na^+]$ mayor de 145 mEq/l, aunque a veces se define como mayor de 150 mEq/l. La hipernatremia leve es bastante común en niños, en especial entre los lactantes con gastroenteritis. En pacientes hospitalizados puede ser iatrogénica (causada por una inadecuada administración de agua o, en menos casos, por una excesiva administración de Na^+). La hipernatremia grave o moderada tiene una morbilidad significativa por la enfermedad de base, los efectos de la hipernatremia sobre el cerebro y los riesgos de una corrección excesivamente rápida.

Etiología y fisiopatología

Hay tres mecanismos básicos de hipernatremia (tabla 68.1). La *intoxicación por sodio* es con frecuencia iatrogénica en el ámbito hospitalario como resultado de la corrección de acidosis metabólica con bicarbonato sódico. El bicarbonato de soda, un supuesto remedio casero para la dispepsia, es otra fuente de bicarbonato sódico. La hipernatremia se acompaña de una intensa alcalosis metabólica. En el hiperaldosteronismo hay una excesiva retención renal de sodio, con la consiguiente hipertensión; la hipernatremia suele ser moderada o puede estar ausente.

Las causas clásicas de hipernatremia debida a *déficit de agua* son la **diabetes insípida, nefrogénica** y **central** (v. caps. 548 y 574). La hipernatremia de la diabetes insípida se desarrolla solo cuando el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber de manera adecuada por inmadurez, daño neurológico, vómitos o anorexia. Los lactantes presentan un gran riesgo debido a su incapacidad para controlar su propia ingesta de agua. La diabetes insípida central y las formas genéticas de la diabetes insípida nefrogénica causan de forma típica pérdidas urinarias masivas de agua y una orina muy diluida. En contraste, las pérdidas de agua son menos marcadas y la orina tiene a menudo la misma osmolalidad que el plasma cuando la diabetes insípida nefrogénica es secundaria a patología renal intrínseca (uropatía obstructiva, displasia renal, drepanocitosis).

Las otras causas de déficit de agua son también secundarias a un desequilibrio entre las pérdidas y la ingesta. Los recién nacidos, en especial los prematuros, tienen elevadas pérdidas insensibles de agua. Las pérdidas aumentan aún más bajo el efecto de una lámpara de calor radiante o si se emplea fototerapia por hiperbilirrubinemia. Los mecanismos renales de concentración no son óptimos al nacimiento y dan lugar a una fuente adicional de pérdida de agua. Un amamantamiento ineficaz, con frecuencia en primíparas, puede causar una deshidratación hipernatrémica grave. La **adipsia**, ausencia de sed, suele ser secundaria a una lesión hipotalámica por traumatismo, tumor, hidrocefalia o histiocitosis. La adipsia primaria es infrecuente.

Cuando la hipernatremia ocurre en situaciones en las que hay *déficit de sodio y agua*, el déficit de agua excede al de sodio. Esto solo sucede si el paciente no puede ingerir una cantidad adecuada de agua. La diarrea tiene como consecuencia una depleción de agua y Na^+. Como la diarrea es hipotónica (la concentración típica de Na^+ es de 35-65 mEq/l) las pérdidas de agua exceden a las de Na^+ y pueden causar hipernatremia. La mayoría de los niños con gastroenteritis no desarrollan hipernatremia porque beben suficiente cantidad de líquido hipotónico para compensar las pérdidas de agua por las heces (v. cap. 366). Los líquidos como el agua, los zumos y las fórmulas lácteas son más hipotónicos que las pérdidas en heces, lo que permite la corrección del déficit de agua y pueden causar incluso hiponatremia. La hipernatremia es más probable en niños con diarrea y que tienen un aporte inadecuado, ya sea por vómitos, falta de acceso al agua o anorexia.

Los agentes osmóticos, como el manitol y la glucosa en la **diabetes mellitus**, producen excesivas pérdidas renales de agua y Na^+. Como la orina es hipotónica durante la diuresis osmótica (la concentración de Na^+ es de alrededor de 50 mEq/l), las pérdidas de agua exceden a las de Na^+ y puede aparecer hipernatremia si la ingesta de agua es inadecuada. Algunas enfermedades renales crónicas, como la displasia renal y la uropatía obstructiva, se asocian a disfunción tubular y provocan pérdidas excesivas de agua y Na^+. Muchos niños con estas enfermedades tienen una pérdida desproporcionada de agua y presentan riesgo de deshidratación hipernatrémica, en especial si les sobreviene una gastroenteritis. Mecanismos similares ocurren durante la fase poliúrica de la lesión renal aguda y durante la mejoría siguiente a la obstrucción urinaria (diuresis postobstructiva). Los pacientes con alguno de estos trastornos pueden tener diuresis osmótica debido a las pérdidas urinarias de urea e incapacidad para conservar el agua debido a la disfunción tubular.

La **hipernatremia esencial** es infrecuente en los niños y parece que se debe a una lesión del eje hipotálamo-neurohipófisis. Es normovolémica, no hipertensiva y se asocia a hipodipsia, posiblemente relacionada con un reajuste del sensor de los osmoles.

Tabla 68.1 Causas de hipernatremia
EXCESO DE SODIO
Fórmula mal preparada
Exceso de bicarbonato sódico
Ingesta de agua de mar o cloruro sódico
Intoxicación intencionada por sal (malos tratos infantiles o síndrome de Munchausen por poderes)
Suero salino hipertónico intravenoso
Hiperaldosteronismo
DÉFICIT DE AGUA
Diabetes insípida nefrogénica
Adquirida
Ligada al cromosoma X (OMIM 304800)
Autosómica recesiva (OMIM 222000)
Autosómica dominante (OMIM 125800)
Diabetes insípida central
Adquirida
Autosómica recesiva (OMIM 125700)
Autosómica dominante (OMIM 125700)
Síndrome de Wolfram (OMIM 222300/598500)
Aumento de pérdidas insensibles
Lactantes prematuros
Lámparas de calor radiante
Fototerapia
Aporte inadecuado
Lactancia materna ineficaz
Abandono o malos tratos infantiles
Adipsia (falta de sed)
DÉFICIT DE AGUA Y SODIO
Pérdidas gastrointestinales
Diarrea
Vómitos/aspiración nasogástrica
Catárticos osmóticos (lactulosa)
Pérdidas cutáneas
Quemaduras
Sudoración excesiva
Pérdidas renales
Diuréticos osmóticos (manitol)
Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica (displasia y uropatía obstructiva)
Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda
Diuresis postobstructiva

OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños con hipernatremia sufren deshidratación y tienen los típicos signos y síntomas de esta situación (v. cap. 70). Los niños con deshidratación hipernatrémica tienden a preservar mejor el volumen intravascular debido al paso de agua desde el EIC hasta el EEC. Este desplazamiento mantiene la presión arterial y la producción de orina, y permite a los lactantes hipernatrémicos estar menos sintomáticos al inicio y deshidratarse más antes de buscar atención médica. Los lactantes alimentados con leche materna y que presentan hipernatremia están a menudo bastante deshidratados, con fallo de medro (malnutrición). Probablemente debido a la pérdida de agua intracelular, el pellizco de la piel del abdomen de un lactante deshidratado e hipernatrémico presenta una consistencia «pastosa».

La hipernatremia, incluso sin deshidratación, da lugar a síntomas del sistema nervioso central (SNC), que tienden a ir en paralelo al grado de elevación del Na^+ y a la rapidez del aumento. Los pacientes se muestran

irritables, inquietos, débiles y letárgicos. Algunos lactantes tienen un llanto agudo e hiperpnea. Los pacientes conscientes están muy sedientos, aun cuando presentan náuseas. La hipernatremia puede dar lugar a fiebre, aunque muchos pacientes pueden tener un proceso subyacente que contribuye a ella. La hipernatremia se asocia con hiperglucemia e hipocalcemia leve; los mecanismos son desconocidos. Más allá de las secuelas de la deshidratación, no hay un efecto claro directo de la hipernatremia sobre otros órganos o tejidos excepto el cerebro.

La **hemorragia cerebral** es la consecuencia más devastadora de la hipernatremia no tratada. A medida que aumenta la osmolalidad extracelular, el agua sale de las neuronas, lo cual produce una disminución del volumen cerebral. Esto puede provocar desgarros de venas intracerebrales y tracción de vasos sanguíneos a medida que el cerebro se separa del cráneo y de las meninges. Los pacientes pueden tener hemorragia subdural, subaracnoidea y parenquimatosa. Las convulsiones y el coma son posibles secuelas de la hemorragia, aunque las convulsiones son más comunes durante la corrección de la hipernatremia. El contenido proteico del líquido cefalorraquídeo está a menudo elevado en lactantes con hipernatremia significativa, probablemente debido a pérdidas de los vasos sanguíneos dañados. Los recién nacidos, en especial los prematuros, son muy vulnerables a la hipernatremia y al excesivo aporte de sodio. Existe una relación entre la administración de bicarbonato sódico de forma rápida o hiperosmolar y el desarrollo de hemorragias intraventriculares en recién nacidos. Aunque la mielinólisis pontina central se ha asociado clásicamente a una corrección demasiado rápida de una hiponatremia, tanto la mielinosis pontina central como la mielinólisis extrapontina pueden ocurrir en niños con hipernatremia (v. Tratamiento). Las complicaciones trombóticas aparecen en la deshidratación hipernatrémica grave y consisten en ictus, trombosis del seno dural, trombosis periférica y trombosis de la vena renal. Ello es secundario a la deshidratación y posiblemente a la hipercoagulabilidad asociada a hipernatremia.

Diagnóstico

La etiología de la hipernatremia se deduce en general de la historia clínica. La hipernatremia debida a pérdida de agua solo ocurre si el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber. En ausencia de deshidratación, es importante preguntar por la ingesta de sodio. Los niños con una excesiva ingesta de sal no presentan signos de deshidratación, a no ser que otro proceso esté presente. La intoxicación grave por Na^+ causa signos de sobrecarga de volumen, como edema pulmonar y ganancia de peso. La **intoxicación por sal** se asocia a una elevación de la excreción fraccionada de Na^+, mientras que la deshidratación hipernatrémica provoca una disminución de la excreción fraccionada de Na^+. Las concentraciones gástricas de sodio están elevadas a menudo en la intoxicación por sal. En el hiperaldosteronismo, la hipernatremia suele ser leve o está ausente y se asocia a edema, hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Cuando hay pérdida aislada de agua, los signos de depleción de volumen suelen ser menos graves al principio, porque gran parte de la pérdida es del EIC. Cuando la pérdida de agua pura causa signos de deshidratación, la hipernatremia y el déficit de agua son en general graves. En el niño con pérdida renal de agua, ya sea por diabetes insípida central o nefrogénica, la orina no está bien diluida y el volumen de orina no es bajo. La orina está concentrada al máximo y su volumen es bajo si las pérdidas son extrarrenales o debidas a una ingesta inadecuada. Con pérdidas extrarrenales de agua, la osmolalidad de la orina debería ser superior a 1.000 mOsm/kg. Cuando se sospeche diabetes insípida, la valoración debe incluir medición de la ADH y una prueba de privación de agua, incluida una prueba con acetato de desmopresina (análogo sintético de la ADH) para diferenciar la diabetes insípida nefrogénica de la central (v. caps. 548 y 574). La prueba de privación de agua no es necesaria si el paciente tiene documentadas de forma simultánea hipernatremia y orina poco concentrada (osmolalidad menor a la del plasma). En niños con diabetes insípida central, la administración de acetato de desmopresina aumenta la osmolalidad de la orina por encima de la del plasma, aunque la osmolalidad máxima no tenga lugar de forma inmediata debido a la osmolalidad disminuida de la médula renal resultante del déficit crónico de ADH. En niños con diabetes insípida nefrogénica no existe respuesta al acetato de desmopresina. La hipercalcemia o la hipocalcemia pueden desencadenar un síndrome de diabetes nefrogénica parecido a la diabetes insípida.

En los casos de déficit combinado de agua y Na^+, el análisis de la orina permite diferenciar las causas renales de las extrarrenales. Cuando las pérdidas son extrarrenales, el riñón responde a la depleción de volumen con un volumen urinario bajo, una orina concentrada y retención de Na^+ ($[Na^+]$ urinaria menor de 20 mEq/l, excreción fraccionada de Na^+ menor del 1%). En las causas renales, el volumen de orina no es apropiadamente bajo, la orina no está concentrada al máximo y la $[Na^+]$ en orina puede estar inapropiadamente alta.

Tratamiento

A medida que aparece la hipernatremia, el cerebro produce **idioosmoles** para incrementar la osmolalidad intracelular y evitar la pérdida de agua cerebral. Este mecanismo no es instantáneo y es más prominente cuando la hipernatremia se ha desarrollado de forma gradual. Si la $[Na^+]$ sérica de desciende con rapidez, hay movimiento de agua desde el suero al interior de las neuronas para igualar la osmolalidad en los dos compartimentos. La hinchazón resultante del cerebro se manifiesta en forma de convulsiones o coma.

Debido a los peligros asociados, *la hipernatremia crónica no debe corregirse con rapidez*. El objetivo es disminuir la $[Na^+]$ sérica en menos de 10 mEq/l cada 24 horas. El aspecto fundamental en la corrección de la hipernatremia moderada o grave es la monitorización frecuente del valor de la $[Na^+]$ sérica para que la fluidoterapia pueda ser ajustada con el fin de conseguir una corrección adecuada, ni demasiado lenta ni demasiado rápida. Si un niño desarrolla convulsiones por edema cerebral secundario a una corrección demasiado rápida, la administración de líquido hipotónico debe interrumpirse y la infusión de suero salino al 3% puede aumentar de forma aguda la $[Na^+]$ sérica, revirtiendo el edema cerebral.

La hipernatremia aguda grave, por lo general secundaria a administración de sodio, puede ser corregida con mayor rapidez con suero glucosado al 5%, porque los idioosmoles no han tenido tiempo de acumularse. Este hecho equilibra la alta morbilidad y mortalidad por la hipernatremia con los peligros de la corrección demasiado rápida. Cuando la hipernatremia está causada por la intoxicación por sodio y es grave, puede ser imposible administrar la cantidad de agua suficiente para corregir con rapidez la hipernatremia sin empeorar la sobrecarga de volumen. En esta situación, la diálisis permite retirar el exceso de Na^+, dependiendo la estrategia concreta del tipo de diálisis. En casos menos graves, la asociación de un diurético de asa aumenta la eliminación del exceso de Na^+ y agua, disminuyendo el riesgo de sobrecarga de volumen. En la sobrecarga de Na^+, la hipernatremia se corrige con líquidos intravenosos (i.v.) sin Na^+ (p. ej., glucosado al 5%).

La hiperglucemia resultante de la hipernatremia no suele ser un problema y no se trata con insulina porque el descenso agudo de la glucosa, al disminuir la osmolalidad del plasma, puede precipitar edema cerebral. Raramente debe reducirse la concentración de glucosa de los líquidos i.v. (p. ej., cambiar de glucosado al 5% a glucosado al 2,5%). La hipocalcemia secundaria se trata si es necesario.

Es importante, si es posible, establecer la causa subyacente de la hipernatremia. El niño con diabetes insípida central debería recibir acetato de desmopresina. Debido a que este tratamiento reduce la excreción renal de agua, se debe evitar una ingesta excesiva de agua para impedir tanto una corrección demasiado rápida de la hipernatremia como la aparición de hiponatremia. Un descenso a largo plazo de la ingesta de sodio y algunos fármacos pueden de algún modo disminuir las pérdidas de agua en la diabetes insípida nefrogénica (v. cap. 548). La ingesta diaria de agua de un niño con nutrición enteral puede tener que aumentarse para compensar las altas pérdidas. Los pacientes con pérdidas significativas continuadas, como ocurre en la diarrea, pueden necesitar suplementos de electrólitos y agua (v. cap. 69). La ingesta de sodio debe reducirse si esta contribuyó a la hipernatremia.

HIPONATREMIA

La hiponatremia, una alteración electrolítica muy común en pacientes hospitalizados, se define por un nivel de sodio sérico por debajo de 135 mEq/l. El sodio corporal total y el ACT determinan la concentración sérica de sodio. La hiponatremia aparece cuando la proporción entre agua y Na^+ está aumentada a favor de la primera. Esta alteración puede ocurrir con niveles de Na^+ corporal bajos, normales o altos. De forma similar, el agua corporal puede ser baja, normal o alta.

Etiología y fisiopatología

La tabla 68.2 enumera las causas de la hiponatremia. La **seudohiponatremia** es un artefacto de laboratorio que está presente cuando el plasma contiene concentraciones muy altas de proteínas (mieloma múltiple, infusión IVIG) o de lípidos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). Esto no ocurre si la $[Na^+]$ se determina con un electrodo directo con selectividad iónica en el plasma no diluido, una técnica que usan los analizadores de gasometría o los instrumentos para análisis inmediatos (v. cap. 68.1). En la hiponatremia verdadera, la osmolalidad medida es baja, mientras que en la seudohiponatremia es normal. La **hiperosmolalidad**, como puede ocurrir con

Tabla 68.2 Causas de hiponatremia

SEUDOHIPONATREMIA
Hiperlipidemia
Hiperproteinemia

HIPEROSMOLALIDAD
Hiperglucemia
Iatrogénica (manitol, sacarosa, glicina)

HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

PÉRDIDAS EXTRARRENALES
Gastrointestinales (vómitos, diarrea)
Piel (sudor o quemaduras)
Pérdidas por tercer espacio (obstrucción intestinal, peritonitis, sepsis)

PÉRDIDAS RENALES
Diuréticos tiazídicos o de asa
Diuresis osmótica
Diuresis postobstructiva
Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda
Nefronoptisis juvenil (OMIM 256100/606966/602088/604387/611498)
Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (OMIM 263200)
Nefritis tubulointersticial
Uropatía obstructiva
Pérdida cerebral de sal
Acidosis tubular renal proximal (tipo II) (OMIM 604278)*
Falta de efecto de la aldosterona (potasio sérico alto)
  Ausencia de aldosterona (p. ej., déficit de 21-hidroxilasa [OMIM 201910])
  Seudohipoaldosteronismo tipo I (OMIM 264350 /177735)
  Obstrucción y/o infección del tracto urinario
  Enfermedad de Addison

HIPONATREMIA EUVOLÉMICA
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (OMIM 304800)
Acetato de desmopresina
Déficit de glucocorticoides
Hipotiroidismo
Medicación antidepresiva
Intoxicación por agua
  Iatrogénica (exceso de líquidos intravenosos hipotónicos)
  Alimentación de los lactantes con productos acuosos excesivos
  Clases de natación
  Enemas con agua del grifo
  Maltrato infantil
  Polidipsia psicógena
  Fórmulas diluidas
  Potomanía de cerveza
  Hiponatremia inducida por ejercicio

HIPONATREMIA HIPERVOLÉMICA
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis
Síndrome nefrótico
Lesión renal aguda, crónica
Fuga capilar por sepsis
Hipoalbuminemia secundaria a enfermedades gastrointestinales (enteropatía con pérdida de proteínas)

*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se deben a este trastorno genético primario. La acidosis tubular renal (ATR) proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.
OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

la hiperglucemia, da lugar a una [Na$^+$] sérica baja porque el agua se mueve siguiendo el gradiente osmótico del EIC al EEC, diluyendo la [Na$^+$]. Sin embargo, como las manifestaciones de la hiponatremia son el resultado de la baja osmolalidad plasmática, los pacientes con hiponatremia causada por hiperosmolalidad no presentan síntomas de hiponatremia. Cuando la causa de la hiperosmolalidad se resuelve, como la hiperglucemia en la diabetes mellitus, el agua regresa al interior de las células y la [Na$^+$] aumenta a su valor «verdadero». El manitol o la sacarosa, un componente de las preparaciones de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IVIG), pueden causar hiponatremia debida a hiperosmolalidad.

La clasificación de la hiponatremia se basa en el estado de volumen del paciente. En la **hiponatremia hipovolémica,** el niño ha perdido Na$^+$ corporal. El balance de agua puede ser positivo o negativo, pero ha habido una pérdida de Na$^+$ mayor que la de agua. La patogenia de la hiponatremia se debe en general a una combinación de pérdida de Na$^+$ y retención de agua para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquidos, y este líquido contiene Na$^+$. Sin embargo, la mayoría del líquido que se pierde tiene una concentración de sodio menor que la del plasma. Por ejemplo, la diarrea vírica tiene, en promedio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Al reponer el líquido diarreico, que tiene una [Na$^+$] de 50 mEq/l, con fórmula, que posee solo unos 10 mEq/l de Na$^+$, hay una reducción de la [Na$^+$]. La depleción del volumen intravascular interfiere con la excreción renal de agua, que es el mecanismo habitual del organismo para prevenir la hiponatremia. La depleción de volumen estimula la síntesis de la ADH, dando lugar a la retención de agua. Además, la depleción de volumen disminuye el FG y aumenta la reabsorción de agua en el túbulo proximal, lo que reduce el aporte de agua al tubo colector.

La diarrea causada por gastroenteritis es la causa más común de hiponatremia hipovolémica infantil. Los vómitos causan hiponatremia si el paciente toma líquidos hipotónicos, ya sea por vía intravenosa o enteral, a pesar de los vómitos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con vómitos tienen una [Na$^+$] normal o hipernatremia. Las quemaduras pueden ocasionar pérdidas masivas de líquido isotónico y depleción de volumen subsiguiente. La hiponatremia aparece si el paciente recibe líquidos hipotónicos. Las pérdidas de sodio por el sudor son especialmente altas en niños con fibrosis quística, déficit de aldosterona o seudohipoaldosteronismo, aunque las pérdidas altas pueden ocurrir también en un clima caluroso. Las pérdidas en un tercer espacio son isotónicas y pueden causar una hipovolemia significativa, dando lugar a la producción de ADH y retención de agua, lo que causa hiponatremia si el paciente recibe líquidos hipotónicos. En enfermedades con depleción de volumen debida a pérdidas extrarrenales de Na$^+$, el Na$^+$ urinario debe ser bajo ($<$10 mEq/l) como parte de la respuesta renal para mantener el volumen intravascular. La única excepción la constituyen las enfermedades con pérdidas de Na$^+$ tanto extrarrenales como renales: insuficiencia suprarrenal y seudohipoaldosteronismo.

La pérdida renal de Na$^+$ puede ocurrir en varias situaciones. En algunos casos, la [Na$^+$] urinaria de sodio es mayor de 140 mEq/l, y por ello la hiponatremia puede aparecer sin ingesta de ningún líquido. Con frecuencia, el Na$^+$ en orina es menor que la [Na$^+$] sérica, y por eso la ingesta de líquidos hipotónicos es necesaria para la aparición de la hiponatremia. En enfermedades con pérdida urinaria de Na$^+$, su concentración en orina es mayor de 20 mEq/l a pesar de la depleción de volumen. Esto puede no ser cierto si la pérdida de Na$^+$ en orina no continúa, como ocurre a menudo cuando se dejan de tomar los diuréticos. Como los diuréticos de asa evitan la generación de una médula renal con hipertonicidad máxima, el paciente no puede ni concentrar ni diluir la orina al máximo. La incapacidad de retener agua al máximo proporciona cierta protección frente a la hiponatremia grave. El paciente que recibe diuréticos tiazídicos puede concentrar la orina y tiene mayor riesgo de sufrir hiponatremia grave. Los diuréticos osmóticos, como la glucosa durante la cetoacidosis diabética, causan pérdida de agua y Na$^+$. La urea se acumula en la insuficiencia renal y entonces actúa como un diurético osmótico tras la resolución de la obstrucción urinaria o en la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda. El daño tubular transitorio en estas afecciones deteriora aún más la conservación de Na$^+$. La [Na$^+$] sérica en estas enfermedades depende de la [Na$^+$] en el líquido usado para reemplazar las pérdidas. La hiponatremia aparece cuando el líquido es hipotónico respecto de las pérdidas urinarias.

La **pérdida renal de sal** ocurre en enfermedades renales hereditarias, como la nefronoptisis juvenil y la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. La uropatía obstructiva, a menudo como consecuencia de válvulas uretrales posteriores, produce pérdida de sal, pero los pacientes con la enfermedad también pueden desarrollar hipernatremia como consecuencia de la alteración de la capacidad de concentrar la orina y a una mayor pérdida de agua. La nefritis tubulointersticial adquirida, por lo general secundaria a fármacos o infecciones, puede dar lugar a pérdida de sal, junto con otra evidencia de disfunción tubular. El daño del SNC puede producir pérdida cerebral de sal, que teóricamente se debe a la producción de un péptido natriurético que causa pérdida renal de sal. En la **acidosis tubular renal (ATR)** tipo II, habitualmente asociada al síndrome de Fanconi (v. cap. 547.1), hay una excreción urinaria de Na$^+$ y bicarbonato aumentada. Los pacientes con síndrome de Fanconi presentan también glucosuria, aminoaciduria e hipofosfatemia causada por pérdida renal de fosfato.

La aldosterona es necesaria para la retención renal de Na^+ y para la excreción de K^+ y ácido. En la hiperplasia suprarrenal congénita causada por déficit de 21-hidroxilasa, el bloqueo de la producción de aldosterona da lugar a hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. En la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) puede observarse una disminución de la secreción de aldosterona En el seudohipoaldosteronismo, los niveles de aldosterona están elevados, pero no hay respuesta ya sea por un canal de Na^+ defectuoso o por déficit de receptores de aldosterona. La respuesta tubular a la aldosterona puede faltar en niños con obstrucción del tracto urinario, en especial durante una infección aguda de dicho tracto.

En la **hiponatremia hipervolémica** hay un exceso de ACT y Na^+, aunque el incremento del agua es mayor que el del Na^+. En la mayoría de las afecciones que causan hiponatremia hipervolémica hay un descenso del *volumen sanguíneo efectivo*, como resultado de la existencia de pérdida de líquido a un tercer espacio, vasodilatación o un bajo gasto cardíaco. Los sistemas reguladores del cuerpo detectan este descenso e intentan retener agua y Na^+ para corregir el problema. La ADH da lugar a retención de agua por el riñón y este, por influencia de la aldosterona y otros mecanismos intrarrenales, retiene sodio. La concentración de sodio del paciente disminuye porque la ingesta de agua excede a la de sodio y la ADH evita la pérdida normal del exceso de agua.

En estos trastornos hay una [Na^+] urinaria baja (<10 mEq/l) y un exceso tanto de ACT como de Na^+. La única excepción la constituyen los pacientes con insuficiencia renal e hiponatremia. Estos pacientes tienen un volumen intravascular aumentado, y la hiponatremia puede por tanto suprimir de manera adecuada la producción de ADH. El agua no puede ser excretada porque la producción de orina es muy escasa. El Na^+ sérico se diluye al ingerir agua. Debido a la disfunción renal, la [Na^+] urinaria puede estar elevada, pero el volumen de orina es tan bajo que la excreción urinaria de Na^+ no se equipara con su ingesta, por lo que existe una sobrecarga de este ion. La [Na^+] urinaria en la insuficiencia renal varía; en los pacientes con glomerulonefritis aguda, al no afectar a los túbulos, el Na^+ en orina es habitualmente bajo, mientras que en pacientes con necrosis tubular aguda, está elevado debido a la disfunción tubular.

Los pacientes con hiponatremia y sin evidencia de sobrecarga o depleción de volumen presentan **hiponatremia euvolémica.** Estos pacientes tienen de forma característica un exceso de ACT y un ligero descenso del Na^+ corporal total. Algunos aumentan de peso, lo que implica que tienen una sobrecarga de volumen. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, en general tienen una apariencia normal o solo signos sutiles de sobrecarga de líquidos. En el SIADH, la secreción de ADH no se inhibe ni por la baja osmolalidad sérica ni por el volumen intravascular expandido (v cap. 575). El resultado es que el niño con SIADH es incapaz de excretar agua. Esto da lugar a dilución del Na^+ sérico e hiponatremia. Además, la expansión del volumen extracelular por la retención de agua causa un ligero aumento del volumen intravascular. El riñón aumenta la excreción de Na^+ para disminuir el volumen intravascular hasta su valor normal y, por ello, el paciente tiene un ligero descenso del Na^+ corporal. El SIADH ocurre típicamente en trastornos del SNC (infecciones, hemorragias, traumatismos, tumores, trombosis, síndrome de Guillain-Barré), pero las enfermedades pulmonares (infecciones, asma, ventilación con presión positiva) y los tumores malignos (productores de ADH) son otras causas potenciales. Además, varios medicamentos pueden causar SIADH, incluido el consumo recreativo de 3,4-metilenedioximetilanfetamina (MDMA o «éxtasis»), los opiáceos, los fármacos anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, valproato), los antidepresivos tricíclicos, la vincristina, la ciclofosfamida y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS). El diagnóstico de este síndrome es de exclusión, porque deben descartarse otras causas de hiponatremia (tabla 68.3). Como el SIADH implica una expansión del volumen intravascular, los niveles séricos bajos de ácido úrico y BUN apoyan este diagnóstico. Una mutación infrecuente con ganancia de función del receptor renal de ADH causa un **síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada.** Los pacientes con este trastorno ligado al X parecen tener un SIADH, pero sus niveles de ADH son indetectables.

La hiponatremia en pacientes hospitalizados con frecuencia está causada por una producción inapropiada de ADH y la administración de líquidos i.v. hipotónicos (v. cap. 69). Las causas de producción inapropiada de ADH son el estrés, fármacos como los opiáceos y los anestésicos, las náuseas y las enfermedades respiratorias. El análogo sintético de la ADH, el acetato de desmopresina, causa retención de agua y puede dar lugar a hiponatremia si no se limita de forma apropiada la ingesta de líquido. El acetato de desmopresina se utiliza fundamentalmente en niños para el tratamiento de la diabetes insípida central y de la enuresis nocturna.

Tabla 68.3 Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

- Ausencia de:
  Insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea
  Insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis
  Ingestión de diuréticos
  Deshidratación
- Osmolalidad urinaria >100 mOsm/kg (generalmente > plasma)
- Osmolalidad sérica <280 mOsm/kg y sodio sérico <135 mEq/l
- Sodio en orina >30 mEq/l
- Corrección de la «pérdida de sodio» y de la hiponatremia mediante la restricción de agua

La **ingestión excesiva de agua** puede producir hiponatremia. En estos casos, la [Na^+] sérica disminuye como resultado de la dilución. Esta disminución suprime la secreción de ADH y hay una marcada diuresis acuosa por el riñón. La hiponatremia solo aparece porque la ingesta de agua supera la capacidad del riñón de eliminarla. Esta alteración es más probable que ocurra en lactantes debido a que su menor FG limita su capacidad para excretar agua.

Puede desarrollarse hiponatremia en lactantes menores de 6 meses de edad cuando sus cuidadores ofrecen agua al niño como suplemento, cuando hace calor, o si se quedan sin fórmula. La hiponatremia puede dar lugar a convulsiones, hipotermia o disminución del tono muscular transitorios. Cuando se interrumpe el aporte de agua, la hiponatremia se corrige rápidamente. Los lactantes menores de 6 meses de edad no deben beber agua; entre los 6 y los 12 meses, los lactantes no deben recibir más de 30-60 ml de agua. Si el niño parece tener sed, se le debe ofrecer fórmula o leche materna.

En algunas situaciones, la intoxicación por agua da lugar a hiponatremia aguda como consecuencia de una **sobrecarga aguda de agua** masiva. Las causas incluyen las lecciones de natación en lactantes, cuando se administran de forma inapropiada líquidos i.v. hipotónicos, en enemas de agua y por la ingesta forzada de agua como una forma de maltrato infantil. La hiponatremia crónica ocurre en niños que reciben agua, pero una cantidad limitada de sodio y proteínas. La osmolalidad urinaria mínima es aproximadamente de 50 mOsm/kg, el riñón solo puede excretar 1 litro de agua si hay soluto suficiente ingerido para producir 50 mOsm para la excreción urinaria. Como el Na^+ y la urea (un producto de degradación de las proteínas) son los principales solutos de la orina, la falta de ingesta de proteínas o de Na^+ impiden una excreción adecuada de agua. Esto ocurre con fórmulas diluidas u otras dietas inapropiadas. Subsistir a base de cerveza, una fuente pobre de Na^+ y proteínas, causa hiponatremia debido a la incapacidad para excretar la alta carga de agua («potomanía de la cerveza»). La **hiponatremia inducida por ejercicio**, observada frecuentemente en corredores de maratón, está causada por un exceso de ingesta de agua, pérdida de sal por el sudor y secreción de ADH.

La patogenia de la hiponatremia en el déficit de glucocorticoides (insuficiencia suprarrenal) es multifactorial e incluye un aumento de la secreción de ADH. En el hipotiroidismo existe una retención inapropiada de agua por el riñón, pero los mecanismos no han sido dilucidados de manera precisa.

La **pérdida de sal cerebral**, un trastorno infrecuente en los niños, puede confundirse con el SIADH y a menudo se asocia a lesiones del SNC. La pérdida de sal cerebral desencadena pérdidas renales de sal e hipovolemia (hipotensión ortostática y elevación del hematocrito, el BUN o la creatinina).

Manifestaciones clínicas

La hiponatremia produce un descenso de la osmolalidad del EEC. Como el EIC tiene entonces una mayor osmolalidad, el agua se mueve del EEC al EIC para mantener el equilibrio osmótico. El aumento del agua intracelular hace que las células se hinchen. La hinchazón de las células no es problemática en la mayor parte de los tejidos del cuerpo. Sin embargo, es peligrosa para el cerebro, el cual está limitado por el cráneo. A medida que las células cerebrales se hinchan, se produce un aumento de la presión intracraneal, que altera el flujo sanguíneo cerebral. La hiponatremia aguda grave puede causar una herniación del tronco del encéfalo y apnea; con frecuencia es necesario soporte respiratorio. La hinchazón de las células cerebrales es responsable de la mayoría de los síntomas de la hiponatremia. Los síntomas neurológicos de este trastorno son anorexia, náuseas,

vómitos, malestar general, letargo, confusión, agitación, cefalea, convulsiones, coma e hiporreflexia. Los pacientes pueden presentar hipotermia y respiración de Cheyne-Stokes. La hiponatremia puede causar también calambres musculares y debilidad; en la intoxicación por agua puede producirse rabdomiólisis.

La mayor parte de estos síntomas resultan del descenso de la osmolalidad extracelular y del movimiento resultante de agua siguiendo el gradiente osmótico hacia el EIC. Sin embargo, la hinchazón cerebral puede ser obviada de forma significativa si la hiponatremia se instaura de manera gradual, porque las células del cerebro se adaptan al descenso de la osmolalidad extracelular disminuyendo la intracelular. Esta reducción se logra mediante la salida de los principales iones intracelulares (K^+ y Cl^-) y varias moléculas orgánicas de pequeño tamaño. Este proceso explica por qué el grado de síntomas de la hiponatremia se relaciona con la [Na^+] sérica y su ritmo de descenso. Un paciente con hiponatremia crónica puede tener solo alteraciones neurológicas sutiles con una natremia de 110 mEq/l, pero otro paciente puede tener convulsiones debido a un descenso agudo en la [Na^+] sérica desde 140 a 125 mEq/l.

Diagnóstico

La historia clínica suele orientar hacia una probable etiología de la hiponatremia. La mayoría de los pacientes con este trastorno tienen un antecedente de depleción de volumen. La diarrea y el uso de diuréticos son causas comunes de hiponatremia en niños. Una historia clínica de poliuria, quizá con enuresis y/o avidez por la sal, es común en niños con enfermedades primarias del riñón o ausencia de efecto de la aldosterona. Los niños pueden tener signos o síntomas que apoyen el diagnóstico de hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal (v. caps. 581 y 593). El daño cerebral aumenta la probabilidad de un SIADH o de pérdida cerebral de sal, con la salvedad de que el SIADH es mucho más probable. La enfermedad hepática, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca congestiva pueden ser trastornos agudos o crónicos. La historia clínica debe incluir una revisión de la ingesta del paciente, tanto intravenosa como enteral, con especial atención a la cantidad de agua, Na^+ y proteínas.

Habitualmente el primer paso en el proceso diagnóstico es la determinación de la osmolalidad plasmática. Esto se hace porque algunos pacientes con una [Na^+] sérica baja no tienen una osmolalidad baja. Los efectos clínicos de la hiponatremia son secundarios a la baja osmolalidad asociada. Sin una osmolalidad baja, no hay movimiento de agua al espacio intracelular.

Un paciente con hiponatremia puede tener osmolalidad baja, normal o alta. En la seudohiponatremia, la osmolalidad es normal y hay hiponatremia. Los niños con una elevada concentración de glucosa en suero o de otro osmol efectivo (manitol) presentan alta osmolalidad plasmática e hiponatremia. La presencia de baja osmolalidad indica una «verdadera» hiponatremia. Los pacientes con baja osmolalidad tienen riesgo de presentar síntomas neurológicos y requieren una evaluación ulterior para determinar la etiología de la hiponatremia.

En algunas situaciones se produce una verdadera hiponatremia a pesar de una osmolalidad plasmática normal o elevada. La presencia de un osmol inefectivo, normalmente la urea, aumenta la osmolalidad del plasma, pero, como el osmol tiene la misma concentración en el EIC, no da lugar a movimiento de líquido al EEC. No hay dilución del Na^+ sérico por el agua y la [Na^+] permanece inalterada si el osmol inefectivo es eliminado. Y lo que es más relevante, el osmol inefectivo no protege al cerebro del edema causado por la hiponatremia. Por lo tanto, un paciente puede desarrollar síntomas de hiponatremia a pesar de tener una osmolalidad normal o aumentada debido a la uremia.

En pacientes con hiponatremia verdadera, el siguiente paso en el proceso diagnóstico es evaluar clínicamente la situación del volumen. Las personas que presentan hiponatremia pueden estar hipovolémicas, hipervolémicas o euvolémicas. El diagnóstico de la depleción de volumen se basa en los signos habituales de deshidratación (v. cap. 70), aunque una depleción sutil de volumen puede no ser clínicamente evidente. Los niños con hipervolemia están **edematosos** en la exploración física. Pueden tener ascitis, edema pulmonar, derrame pleural o hipertensión.

La hiponatremia hipovolémica puede ser tanto de causa renal como extrarrenal. La [Na^+] urinaria es muy útil para diferenciar entre ambas causas. Cuando las pérdidas son extrarrenales y los riñones funcionan de manera adecuada, hay retención renal de Na^+, una respuesta homeostática normal a la depleción de volumen. Por ello, la [Na^+] en orina es baja, típicamente menor de 10 mEq/l, aunque la conservación de Na^+ en recién nacidos es menos marcada. Por el contrario, cuando el riñón es el responsable de la pérdida de Na^+, la [Na^+] en la orina será mayor de 20 mEq/l, mostrando el defecto en la retención renal de Na^+. La interpretación de la [Na^+] urinaria en pacientes bajo tratamiento diurético es difícil, porque es alta mientras se usan diuréticos, pero baja una vez que el efecto del diurético ha desaparecido. Esto supone un problema solo cuando el uso de diuréticos es subrepticio. La [Na^+] en orina no es útil si hay alcalosis metabólica y hay que usar la [Cl^-] urinaria en su lugar (v. cap. 68.7).

La diferenciación entre causas renales y extrarrenales de hiponatremia hipovolémica suele facilitarse al conocer la historia clínica. Las causas renales son más difíciles de distinguir, aunque el valor de la [K^+] sérica elevado se asocia con trastornos en los que la pérdida de Na^+ se debe a la ausencia o ineficacia de la aldosterona.

En el paciente con hiponatremia hipervolémica, la [Na^+] urinaria constituye un parámetro útil. Normalmente es <10 mEq/l, excepto en la insuficiencia renal.

Tratamiento

El tratamiento de la hiponatremia se basa en la fisiopatología de la causa específica. Además, el manejo de todas las causas requiere que la monitorización se realice de manera juiciosa y que se evite una normalización demasiado rápida de la [Na^+] sérica. Sin embargo, un paciente con síntomas graves (convulsiones), con independencia de la causa, debería recibir un bolo de suero salino hipertónico para producir un pequeño pero rápido aumento del sodio sérico. *La hipoxia empeora el edema cerebral, y la hiponatremia puede agravar la tumefacción celular hipóxica.* Por ello, debería monitorizarse la pulsioximetría y corregir la hipoxia de forma intensiva.

En todas las causas de hiponatremia se debe evitar una corrección demasiado rápida de la hiponatremia, ya que esto puede causar **mielinosis pontina central (MPC)**. Este síndrome, que se produce en los siguientes días a la corrección rápida de la hiponatremia, produce síntomas neurológicos, como confusión, agitación, tetraparesia flácida o espástica e incluso la muerte. Suele haber cambios patológicos y radiológicos característicos en el encéfalo, en especial en la protuberancia, pero es bastante frecuente que existan lesiones extrapontinas que pueden producir síntomas adicionales. Pese a tener síntomas severos, algunos pacientes se recuperan por completo.

La MPC es más frecuente en pacientes tratados por hiponatremia crónica que por hiponatremia aguda. Se supone que esta diferencia se debe a la adaptación de las células cerebrales a la hiponatremia. La disminución de la osmolalidad intracelular, que es un mecanismo adaptativo a la hiponatremia crónica, hace que el cerebro se vuelva susceptible a la deshidratación durante la corrección rápida de la hiponatremia, y este puede ser el mecanismo de la MPC. Aunque la MPC es infrecuente en pacientes pediátricos, se recomienda evitar corregir la [Na^+] sérica en más de 10 mEq/l/24 h o más de 18 mEq/l/48 h. La desmopresina es una opción potencial si la [Na^+] plasmática aumenta demasiado rápidamente. Esta guía no se aplica a la hiponatremia aguda, como puede ocurrir en la intoxicación por agua, porque la hiponatremia es más a menudo sintomática y no ha habido tiempo para el descenso adaptativo de la osmolalidad cerebral. Las consecuencias del edema cerebral en la hiponatremia aguda exceden el bajo riesgo de la MPC.

Los pacientes con hiponatremia pueden presentar síntomas neurológicos graves, como convulsiones y coma. Las convulsiones de la hiponatremia suelen responder mal a los anticomiciales. El niño con hiponatremia y síntomas graves necesita recibir un tratamiento que reduzca con rapidez el edema cerebral. Este objetivo se consigue mejor aumentando la osmolalidad extracelular para que el agua se mueva siguiendo el gradiente osmolar del EIC al EEC.

El suero salino hipertónico intravenoso aumenta con rapidez la [Na^+] sérica y el efecto sobre la osmolalidad sérica disminuye el edema cerebral. Cada mililitro/kg de NaCl al 3% aumenta la [Na^+] sérica en aproximadamente 1 mEq/l. Un niño con síntomas agudos a menudo mejora tras recibir 4-6 ml/kg de NaCl al 3%.

El niño con **hiponatremia hipovolémica** tiene déficit de Na^+ y quizá también de agua. La piedra angular del tratamiento consiste en reponer el déficit de Na^+ y cualquier déficit de agua presente. El primer paso terapéutico en cualquier paciente deshidratado es restaurar el volumen intravascular con suero salino isotónico. Finalmente, la reposición completa del volumen intravascular suprime la producción de ADH, lo que permite la excreción del exceso de agua. En el capítulo 70 se revisan los detalles del tratamiento de la deshidratación hiponatrémica.

El tratamiento de la **hiponatremia hipervolémica** es difícil; los pacientes con este trastorno presentan un exceso de agua y de Na^+. La administración de Na^+ empeora la sobrecarga de volumen y el edema. Además, estas personas retienen agua y Na^+ debido al volumen intravascular ineficaz o a insuficiencia renal. La piedra angular del tratamiento es la restricción de Na^+ y agua porque estos pacientes presentan una sobrecarga de volumen. Los diuréticos pueden ser útiles al producir excreción de Na^+ y agua. Los antagonistas de la vasopresina **(vaptanes)**, que bloquean la acción de la ADH y causan diuresis acuosa, son eficaces en la corrección

de la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia cardíaca. Los vaptanes están contraindicados cuando hay síntomas moderados a graves del SNC.

Los pacientes hiponatrémicos con una albúmina baja secundaria a un síndrome nefrótico tienen mejor respuesta a los diuréticos tras la infusión de albúmina al 25%; la $[Na^+]$ suele normalizarse por la expansión del volumen intravascular. Un niño con insuficiencia cardíaca puede tener un aumento de la excreción renal de agua y Na^+ si mejora el gasto cardíaco. Esta mejoría «apagará» las hormonas reguladoras que causan retención de agua (ADH) y Na^+ (aldosterona). El paciente con insuficiencia renal puede no responder a ninguno de estos tratamientos, excepto a la restricción de líquidos. Las pérdidas insensibles de líquidos pueden dar lugar al final a un aumento de la $[Na^+]$ siempre que las pérdidas insensibles y urinarias sean mayores que los aportes. Un enfoque más definitivo en niños con insuficiencia renal es la realización de diálisis, que eliminará agua y Na^+.

En la **hiponatremia euvolémica** suele producirse un exceso de agua y un ligero déficit de Na^+. El tratamiento va dirigido a eliminar el exceso de agua. El niño con una excesiva ingesta aguda de agua la pierde a través de la orina porque la producción de ADH está suprimida como resultado de la osmolalidad plasmática baja. Los niños pueden corregir su hiponatremia de forma espontánea en 3-6 h. En la hiponatremia aguda sintomática resultante de la intoxicación por agua, el suero salino hipertónico puede ser necesario para revertir el edema cerebral. En la hiponatremia crónica por un escaso aporte de soluto, el niño necesita una fórmula adecuada, y el exceso de aporte de agua debe ser eliminado.

Los niños con **hiponatremia iatrogénica** causada por la administración de líquidos i.v. isotónicos deberían recibir suero salino al 3% si presentan síntomas. El tratamiento subsiguiente está determinado por el estado de volumen del paciente. Los niños con hipovolemia deberían recibir líquidos i.v. isotónicos. Los pequeños con estímulos no fisiológicos para la producción de ADH deberían someterse a restricción de líquidos. La prevención de esta complicación iatrogénica requiere un uso sensato de los líquidos i.v. (v. cap. 69).

El reemplazo hormonal específico es la piedra angular del tratamiento en la hiponatremia del hipotiroidismo o por déficit de cortisol. La corrección del defecto subyacente permite la eliminación apropiada del exceso de agua.

El SIADH implica una situación de exceso de agua con una capacidad limitada del riñón para excretarla. El punto fundamental de su tratamiento consiste en la restricción de líquidos con una ingesta de sodio normal. La furosemida y los suplementos de NaCl son eficaces en pacientes con SIADH e hiponatremia grave. Incluso en pacientes con SIADH, la furosemida aumenta la excreción de agua y Na^+. La pérdida de este último es de alguna manera contraproducente, pero este Na^+ puede ser restituido con suero salino hipertónico. Como el paciente tiene una pérdida neta de agua y las pérdidas urinarias de Na^+ han sido restituidas, se produce un aumento de la $[Na^+]$, pero no un incremento significativo de la presión arterial. Los vaptanes, que bloquean la acción de la ADH y causan diuresis acuosa, son eficaces en la corrección de la **hiponatremia euvolémica**, pero una corrección demasiado rápida es una complicación potencial. Los vaptanes no son adecuados para tratar la hiponatremia sintomática, ya que pueden transcurrir varias horas antes de que se produzca la diuresis acuosa.

El tratamiento crónico del SIADH es muy complejo. La restricción de líquidos en niños es difícil por razones nutricionales y conductuales. Otra opción es el tratamiento a largo plazo con furosemida y suplementos de Na^+, un vaptán por vía oral (tolvaptán) o urea por vía oral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.4 Potasio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL POTASIO

Contenido corporal y función fisiológica

La $[K^+]$ intracelular, aproximadamente 150 mEq/l, es mucho mayor que la $[K^+]$ plasmática (v. fig. 68.3). La mayor parte del K^+ corporal está contenido en los músculos. A medida que aumenta la masa corporal, hay un incremento del K^+ corporal. Por ello durante la pubertad se produce un aumento del K^+ corporal, el cual es más significativo en los varones. La mayor parte del K^+ extracelular está en el hueso, y menos del 1% del K^+ corporal se encuentra en el plasma.

Debido a que la mayor parte del K^+ es intracelular, la concentración plasmática no siempre refleja el contenido corporal de K^+. Una serie de trastornos alteran la distribución del K^+ entre el compartimiento intracelular y el extracelular. La NA^+,K^+-ATPasa mantiene la $[K^+]$ intracelular alta bombeando Na^+ fuera de la célula y K^+ al interior. Esta actividad equilibra la salida normal de K^+ fuera de la célula a través de los canales de potasio, motivada por el gradiente químico favorable. La insulina aumenta la entrada de K^+ en la célula al activar la Na^+,K^+-ATPasa. La hiperpotasemia estimula la secreción de insulina, lo cual ayuda a compensar la hiperpotasemia. El estado acidobásico afecta a la distribución de K^+, probablemente a través de los canales de K^+ y la Na^+,K^+-ATPasa. Un descenso del pH lleva a una salida de potasio al espacio extracelular; un aumento del pH tiene el efecto contrario. Los agonistas β-adrenérgicos estimulan la Na^+,K^+-ATPasa, aumentando la captación celular de K^+. Este aumento es protector en la hiperpotasemia porque estimula la liberación suprarrenal de catecolaminas. Los agonistas α-adrenérgicos y el ejercicio provocan un movimiento neto de K^+ hacia fuera del EIC. Un aumento de la osmolalidad plasmática, como en la infusión de manitol, produce movimiento de agua fuera de las células y el K^+ le sigue como resultado del arrastre del solvente. La $[K^+]$ sérica de potasio aumenta aproximadamente en 0,6 mEq/l por cada 10 mOsm de aumento de la osmolalidad del plasma.

La alta concentración intracelular de K^+, el principal catión intracelular, se mantiene a través de la Na^+,K^+-ATPasa. El gradiente químico resultante se usa para producir el potencial de membrana de reposo de las células. El K^+ es necesario para la respuesta eléctrica de las células nerviosas y musculares, así como para la contractilidad del músculo cardíaco, esquelético y liso. Los cambios en la polarización de la membrana que ocurren durante la contracción muscular o la conducción nerviosa hacen que estas células se vuelvan susceptibles a los cambios en la $[K^+]$ sérica. El cociente entre el K^+ intracelular y extracelular determina el umbral para que una célula genere un potencial de acción y el ritmo de repolarización celular. La $[K^+]$ intracelular afecta a las enzimas celulares. El K^+ es necesario para el mantenimiento del volumen celular debido a su importante contribución a la osmolalidad intracelular.

Aporte de potasio

El potasio es abundante en muchos alimentos. Su consumo en la dieta varía de manera considerable, aunque la cantidad recomendada es de 1-2 mEq/kg. El intestino absorbe por lo general el 90% del K^+ ingerido. La mayor parte de esta absorción tiene lugar en el intestino delgado, mientras que el colon intercambia K^+ corporal por sodio de la luz intestinal. La regulación de las pérdidas intestinales suele tener un papel mínimo en el mantenimiento de la homeostasis del potasio, aunque la insuficiencia renal, la aldosterona y los glucocorticoides aumentan la secreción de K^+ en el colon. El aumento de las pérdidas intestinales en el seno de una insuficiencia renal con hiperpotasemia, que estimula la producción de aldosterona, es clínicamente significativo y sirve como ayuda contra la propia hiperpotasemia.

Excreción de potasio

Se produce una ligera pérdida de K^+ en el sudor, pero en general es mínima. El colon tiene la capacidad de eliminar algo de K^+. Además, tras una sobrecarga aguda de K^+, gran parte de este, más del 40%, pasa al interior de la célula, a través de los efectos de la adrenalina y la insulina, que se producen en respuesta a la hiperpotasemia. Este proceso da lugar a una protección transitoria frente a la hiperpotasemia, pero la mayor parte del K^+ ingerido se acaba excretando a través de la orina. Los riñones son el principal regulador del balance a largo plazo del K^+ y alteran su excreción en respuesta a una variedad de señales. El potasio se filtra libremente en el glomérulo, pero el 90% es reabsorbido antes de alcanzar el túbulo distal y el tubo colector, los principales sitios de la regulación del K^+ y con capacidad de absorber y secretar K^+. La cantidad de secreción tubular regula la cantidad de K^+ que aparece en la orina. La $[K^+]$ plasmática influye de manera directa en la secreción en la nefrona distal. A medida que aumenta la $[K^+]$, también se incrementa la secreción.

La principal hormona reguladora de la secreción de potasio es la aldosterona, que se libera por la corteza suprarrenal en respuesta al aumento del K^+ plasmático. Su principal sitio de acción es el tubo colector cortical, donde la aldosterona estimula el movimiento de Na^+ desde el túbulo al interior de las células. Este movimiento crea una carga negativa en la luz tubular, que facilita la excreción de K^+. Además, el aumento del Na^+ intracelular estimula la Na^+,K^+-ATPasa basolateral, causando un mayor movimiento de K^+ dentro de las células que revisten el tubo colector cortical. La excreción urinaria de K^+ también aumenta por los glucocorticoides, la ADH, el alto flujo urinario y por el alto aporte de Na^+ a la nefrona distal. Por el contrario, la excreción de K^+ disminuye con la insulina, las catecolaminas y el amoníaco urinario. A pesar

de que la ADH aumenta la secreción de K^+, también produce reabsorción de agua, disminuyendo el flujo de orina. El efecto neto es que la ADH tiene un efecto escaso en el balance del K^+. La alcalosis hace que el potasio entre en las células, incluidas las que revisten el tubo colector. Este movimiento aumenta la secreción de K^+, y como la acidosis tiene el efecto opuesto, disminuye su secreción.

El riñón puede variar de manera muy significativa la excreción de K^+ en respuesta a cambios en la ingesta. Normalmente, un 10-15% de la carga filtrada se excreta. En un adulto, la excreción de K^+ puede variar entre 5 y 1.000 mEq al día.

HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia es una de las alteraciones electrolíticas más preocupantes debido a su capacidad de inducir arritmias mortales.

Etiología y fisiopatología

Existen tres mecanismos básicos que causan hiperpotasemia (tabla 68.4). En un paciente concreto, la etiología es a veces multifactorial.

La **hiperpotasemia espúrea o seudohiperpotasemia** es muy común en niños debido a la dificultad para obtener muestras de sangre. Este resultado de laboratorio generalmente está causado por la hemólisis durante la punción en el talón o la flebotomía, pero puede ser resultado de la aplicación de un torniquete prolongado o de la compresión firme del puño, lo que da lugar a liberación local de potasio por el músculo.

La [K^+] sérica suele ser 0,4 mEq/l más alto que el del valor plasmático, de forma secundaria a la liberación de K^+ desde las células durante la formación del coágulo. Este fenómeno se exagera por la trombocitosis debido a la liberación de K^+ desde las plaquetas. Por cada aumento de 100.000 plaquetas/mm^3, la [K^+] sérica se incrementa aproximadamente en 0,15 mEq/l. Este fenómeno también ocurre con los aumentos significativos de los leucocitos, como se ve en la leucemia. El incremento de los leucocitos, en general superior a 200.000/mm^3, puede producir una llamativa elevación de la [K^+] sérica. El análisis de una muestra de plasma suele dar un resultado preciso. Es esencial analizar la muestra con rapidez para evitar la liberación de K^+ por las células, lo cual ocurre si la muestra se almacena en la nevera, o captación de K^+ por las células y falsa hipopotasemia si la conservación se produce a altas temperaturas. El transporte en tubos neumáticos puede ocasionar seudohiperpotasemia si las membranas celulares son frágiles (leucemia). Ocasionalmente, la heparina causa lisis de las células leucémicas y una falsa elevación en la muestra plasmática; una jeringa de gasometría tiene menos heparina y puede proporcionar un resultado más preciso que un tubo estándar. Existen trastornos genéticos poco frecuentes que causan una fuga de K^+ *in vitro* desde los hematíes, dando lugar a seudohiperpotasemia familiar.

Debido a la capacidad del riñón para excretar K^+, no es habitual que la mera ingesta excesiva de K^+ cause hiperpotasemia. Esta alteración puede producirse en un paciente que recibe grandes cantidades de K^+ oral o i.v. por pérdidas excesivas que ya no están presentes. Las transfusiones rápidas o frecuentes de sangre pueden aumentar de forma aguda la [K^+] debido al contenido en K^+ de la sangre, el cual está elevado de manera variable. Un aumento de la ingesta puede precipitar la hiperpotasemia si hay un defecto subyacente en la excreción de K^+.

El EIC tiene una [K^+] muy alta, por lo que el movimiento de K^+ desde el EIC al EEC puede tener un efecto significativo sobre la [K^+] plasmática. Este desplazamiento ocurre en la acidosis metabólica, pero el efecto es mínimo con un ácido orgánico (p. ej., la acidosis láctica o la cetoacidosis). La acidosis respiratoria tiene menos impacto que la metabólica. La destrucción celular, como la que se ve en la rabdomiólisis, en el síndrome de lisis tumoral, en la necrosis tisular o en la hemólisis, libera K^+ al espacio extracelular. El K^+ liberado desde los glóbulos rojos en las hemorragias internas, como los hematomas, se reabsorbe y entra en el EEC.

Las dosis normales de succinilcolina o de β-bloqueantes, el fluoruro o la intoxicación digitálica son causas de movimiento del K^+ fuera del compartimento intracelular. *La succinilcolina no debería usarse durante la anestesia en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia*. Los β-bloqueantes evitan la captación celular normal de K^+ mediada por la unión de los β-agonistas a los receptores β_2-adrenérgicos. La liberación de K^+ de las células musculares ocurre durante el ejercicio, y los niveles pueden aumentar en 1-2 mEq/l con la actividad intensa. Con una osmolalidad plasmática aumentada, el agua se mueve desde el EIC y el K^+ le sigue. Este proceso ocurre en la hiperglucemia, aunque en pacientes no diabéticos el aumento resultante de la insulina da lugar a movimiento intracelular de potasio. En la **cetoacidosis diabética (CAD)**, la ausencia de insulina hace que el potasio abandone el EIC, y este problema es agravado por la hiperosmolalidad. El efecto de esta última causa un movimiento transcelular de K^+ hacia el EEC tras la infusión de manitol o de suero salino hipertónico. La **hipertermia maligna,** desencadenada por algunos anestésicos inhalatorios, da lugar a liberación de potasio por el músculo (v. cap. 629.2). La **parálisis periódica hiperpotasémica** es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en un canal de Na^+ y produce liberación episódica de potasio desde las células, así como ataques de parálisis (v. cap. 629.1).

El riñón excreta la mayor parte de la ingesta diaria de K^+, por lo que una disminución en la función renal puede causar hiperpotasemia. Los recién nacidos en general, y en especial los prematuros, tienen la función renal disminuida al nacer y por ello presentan un riesgo de desarrollar hiperpotasemia, a pesar de la ausencia de una enfermedad renal intrínseca.

Tabla 68.4 Causas de hiperpotasemia
VALORES DE LABORATORIO FALSOS
Hemólisis
Isquemia tisular durante la extracción de sangre
Trombocitosis
Leucocitosis
Seudohiperpotasemia familiar (OMIM 609153/611184/612126)
AUMENTO DEL APORTE
Intravenoso u oral
Transfusiones de sangre
DESPLAZAMIENTO TRANSCELULAR
Acidosis
Rabdomiólisis
Síndrome de lisis tumoral
Necrosis tisular
Hemólisis/hematomas/hemorragia digestiva
Succinilcolina
Intoxicación digitálica
Intoxicación por flúor
Bloqueantes β-adrenérgicos
Ejercicio
Hiperosmolalidad
Déficit de insulina
Hipertermia maligna (OMIM 145600/601887)
Parálisis periódica hiperpotasémica (OMIM 170500)
EXCRECIÓN DISMINUIDA
Insuficiencia renal
Trastorno suprarrenal primario:
Enfermedad de Addison adquirida
Déficit de 21-hidroxilasa (OMIM 201910)
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 201810)
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (OMIM 201710)
Hipoplasia suprarrenal congénita (OMIM 300200)
Déficit de aldosterona sintasa (OMIM 203400/610600)
Adrenoleucodistrofia (OMIM 300100)
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Obstrucción del tracto urinario
Drepanocitosis (OMIM 603903)
Trasplante renal
Nefritis lúpica
Tubulopatía renal
Seudohipoaldosteronismo tipo I (OMIM 264350/177735)
Seudohipoaldosteronismo tipo II (OMIM 145260)
Síndrome de Bartter tipo 2 (OMIM 241200)
Obstrucción del tracto urinario
Trasplante renal
Fármacos
Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina
Antagonistas de la angiotensina II
Diuréticos ahorradores de potasio
Inhibidores de la calcineurina
Antiinflamatorios no esteroideos
Trimetoprima
Heparina
Drospirenona (en algunos anticonceptivos orales)

OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

Los recién nacidos también tienen una expresión reducida de los canales de K^+, lo cual limita la excreción de K^+.

Una amplia variedad de **trastornos primarios de la glándula suprarrenal,** tanto hereditarios como adquiridos, pueden disminuir la producción de aldosterona, con hiperpotasemia secundaria (v. caps. 593 y 594). Los pacientes con estos trastornos tienen típicamente acidosis metabólica y pérdida de sal con hiponatremia. Los niños con insuficiencia suprarrenal sutil pueden presentar problemas electrolíticos solo durante enfermedades agudas. La forma más común de **hiperplasia suprarrenal congénita,** el déficit de 21-hidroxilasa, se manifiesta por lo general en lactantes varones mediante hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia y depleción de volumen. Las niñas con este trastorno son diagnosticadas habitualmente al nacer por sus genitales ambiguos; el tratamiento evita la aparición de problemas electrolíticos.

La renina, a través de la angiotensina II, estimula la producción de aldosterona. Un déficit de renina, resultado de un daño renal, puede conducir a un descenso de la producción de aldosterona. La **hiporreninemia** ocurre en muchas enfermedades renales; algunas de las causas pediátricas más comunes se enumeran en la tabla 68.4. Estos pacientes presentan de forma característica hiperpotasemia y acidosis metabólica, sin hiponatremia. Algunos tienen insuficiencia renal, que es responsable en parte de la hiperpotasemia, pero la alteración en la excreción de K^+ resulta más extrema de lo esperado por el grado de insuficiencia renal.

Una serie de **trastornos tubulares renales** empeoran la excreción renal de K^+. Los niños con **seudohipoaldosteronismo tipo 1** presentan hiperpotasemia, acidosis metabólica y pérdida de sal (riñón, colon, sudor) que causa hiponatremia y depleción de volumen; los valores de aldosterona están elevados. En la variante autosómica recesiva existe un defecto en el canal renal de Na^+ que es activado normalmente por la aldosterona. Los pacientes con esta variante tienen síntomas graves (fallo de medro, diarrea, infecciones respiratorias recurrentes, exantema de tipo sarpullido por calor) ya desde la lactancia. Los pacientes con la forma autosómica dominante presentan un defecto en el receptor de la aldosterona y la enfermedad es más leve, y los síntomas a menudo remiten en la edad adulta. El **seudohipoaldosteronismo tipo 2 (hipertensión hiperpotasémica familiar),** también llamado **síndrome de Gordon,** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipertensión causada por retención de sal y alteración de la excreción de K^+ y ácido, que da lugar a hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica. El síndrome de Gordon se produce por mutaciones activadoras de las serina-treonina cinasas, WNK1 o WNK4, localizadas en la nefrona distal. Los pacientes pueden responder bien a los diuréticos tiazídicos. En el **síndrome de Bartter,** causado por mutaciones en el canal de potasio ROMK (síndrome de Bartter tipo 2), puede haber hiperpotasemia transitoria en recién nacidos, pero a continuación se desarrolla una hipopotasemia (v. cap. 549.1).

La disfunción tubular renal adquirida, con una alteración de la capacidad de excretar K^+, ocurre en una serie de trastornos, caracterizados por **enfermedad tubulointersticial**, y que se asocian a menudo con alteración en la secreción de ácido y una acidosis metabólica secundaria. En algunos niños afectados, la acidosis metabólica es la característica predominante, aunque una alta ingesta de K^+ puede desenmascarar el defecto en el control del K^+. La disfunción tubular puede producir pérdida renal de sal y, en algunos casos, hiponatremia. Debido al daño tubulointersticial, estas situaciones pueden causar también hiperpotasemia como resultado del hipoaldosteronismo hiporreninémico.

El riesgo de hiperpotasemia secundario a **fármacos** es máximo en pacientes con insuficiencia renal subyacente. El mecanismo predominante de la hiperpotasemia inducida por fármacos es el deterioro de la excreción renal, aunque los inhibidores de la ECA pueden empeorar la hiperpotasemia en pacientes con anuria, probablemente al inhibir las pérdidas GI de potasio, que suelen estar aumentadas en la insuficiencia renal. La hiperpotasemia producida por la trimetoprima suele ocurrir con las altas dosis utilizadas para tratar la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar hiperpotasemia con facilidad, en especial porque se utilizan con frecuencia en pacientes que reciben suplementos orales de K^+. Los anticonceptivos orales que contienen drospirenona, que bloquea la acción de la aldosterona pueden producir hiperpotasemia y no se deben emplear en pacientes con deterioro de la función renal.

Manifestaciones clínicas

Los efectos más destacados de la hiperpotasemia se deben al papel del K^+ en la polarización de la membrana. El sistema de conducción cardíaco es habitualmente el más afectado. Los cambios en el electrocardiograma (ECG) comienzan con la aparición de ondas T picudas. A medida que los niveles de K^+ aumentan, esto se sigue de un descenso del ST, un incremento del intervalo PR, un aplanamiento de la onda P y un ensanchamiento del complejo QRS. Sin embargo, la correlación entre el valor de K^+ y los cambios ECG es escasa. Este proceso puede progresar al final a fibrilación ventricular. También puede producirse asistolia. Algunos pacientes tienen parestesias, fasciculaciones, debilidad e incluso parálisis ascendente, pero la toxicidad cardíaca suele preceder a estos síntomas clínicos, enfatizando el peligro de asumir que la falta de síntomas implica la ausencia de peligro. La hiperpotasemia crónica generalmente se tolera mejor que la aguda.

Diagnóstico

La etiología de la hiperpotasemia suele ser aparente con claridad. La falsa hiperpotasemia es muy común en los niños, por lo que suele ser apropiado realizar una segunda determinación. Si existe una elevación significativa de leucocitos o plaquetas, la segunda determinación debería realizarse en una muestra plasmática que sea valorada con rapidez. Al comienzo, la historia clínica debe focalizarse en la ingesta de potasio, los factores de riesgo de los movimientos transcelulares de K^+, los fármacos que producen hiperpotasemia y la presencia de signos de insuficiencia renal, como oliguria y edema. La **evaluación inicial de laboratorio** debería constar de creatinina, BUN y valoración del estado acidobásico. Muchas causas de hiperpotasemia dan lugar a **acidosis metabólica**, y esta empeora la hiperpotasemia debido al movimiento transcelular de K^+ fuera de las células. La insuficiencia renal es una causa común de la combinación de acidosis metabólica e hiperpotasemia. Esta asociación se ve también en enfermedades asociadas a déficit de aldosterona o resistencia a esta hormona. Los niños con ausencia de aldosterona o aldosterona ineficaz presentan a menudo hiponatremia y depleción de volumen debido a la pérdida de sal. Las enfermedades genéticas como la hiperplasia suprarrenal congénita y el seudohipoaldosteronismo se manifiestan en general durante la lactancia y deben ser consideradas en el lactante con hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial si existe hiponatremia. Es esencial considerar las diversas etiologías del movimiento transcelular del K^+. En algunos de estos trastornos, el K^+ continúa aumentando aunque se elimine todo su aporte, especialmente cuando hay insuficiencia renal concurrente. Este aumento se puede ver en el síndrome de lisis tumoral, hemólisis, rabdomiólisis y otras causas de muerte celular. Todas estas entidades pueden producir hiperfosfatemia e hiperuricemia concomitantes. La **rabdomiólisis** produce una elevación de la creatina fosfocinasa (CPK) e hipocalcemia, mientras que los niños con hemólisis presentan hemoglobinuria y un descenso del hematocrito. En el niño con diabetes, la hiperglucemia sugiere un movimiento transcelular de K^+.

Tratamiento

El nivel plasmático de K^+, el ECG y el riesgo de empeoramiento del problema determinan la intensidad del enfoque terapéutico. Una [K^+] sérica alta y la presencia de cambios en el ECG requieren un tratamiento más vigoroso. Una situación adicional de consideración es el paciente en el que los niveles de K^+ en plasma se elevan a pesar de contar con un aporte mínimo. Esta situación puede ocurrir si hay liberación celular de K^+ (p. ej., síndrome de lisis tumoral), sobre todo en el contexto de una excreción disminuida (p. ej., insuficiencia renal).

La primera actuación en un niño con elevación de la [K^+] plasmática es detener cualquier fuente adicional de K^+ (oral o intravenoso). Se pueden usar hematíes lavados en pacientes que requieran transfusiones de sangre. Si la [K^+] es mayor de 6,5 mEq/l, se debe obtener un ECG para ayudar a establecer la urgencia de la situación. Las ondas T picudas son el primer signo de hiperpotasemia, seguido por una prolongación del intervalo PR y, cuando es más grave, una prolongación del complejo QRS. También pueden desarrollarse arritmias ventriculares potencialmente mortales. El tratamiento de la hiperpotasemia tiene dos objetivos básicos: (1) estabilizar el corazón para prevenir arritmias potencialmente mortales y (2) eliminar K^+ del organismo. Los tratamientos que previenen las arritmias de forma aguda tienen la ventaja de actuar rápido (en minutos), pero no eliminan K^+ del cuerpo. El **calcio** estabiliza la membrana de las células cardíacas, evitando las arritmias; se administra por vía i.v. durante algunos minutos y su efecto es casi inmediato. El calcio debe administrarse en un período superior a los 30 minutos en pacientes que reciben digitálicos porque de lo contrario podría causar arritmias. El **bicarbonato** hace que el potasio entre en el interior de la célula, disminuyendo la [K^+] plasmática; es especialmente eficaz en pacientes con acidosis metabólica. La **insulina** hace que el K^+ se mueva hacia el interior de la célula, pero debe ser administrada con **glucosa** para evitar hipoglucemias. La combinación de glucosa e insulina ejerce su efecto en 30 minutos. El **salbutamol** nebulizado, al estimular los receptores adrenérgicos β_1 produce un des-

plazamiento rápido de K^+ al interior de la célula. Esto tiene la ventaja de no requerir la vía de administración i.v., por lo que puede administrarse junto con otra serie de medidas.

Es fundamental comenzar las medidas que eliminen K^+ del organismo. En pacientes que no presentan anuria, un **diurético de asa** aumenta la excreción renal de K^+. Pueden requerirse altas dosis en un paciente con insuficiencia renal significativa. El **sulfonato poliestireno sódico** (SPS; kayexalato) es una resina de intercambio que se administra por vía rectal u oral. El **patiromer** es una resina de intercambio oral para tratar la hiperpotasemia. Algunos pacientes requieren **diálisis** para la eliminación aguda de K^+, medida que es a menudo necesaria si el paciente tiene insuficiencia renal grave o una tasa especialmente alta de liberación endógena de K^+, como en el síndrome de lisis tumoral o en la rabdomiólisis. La hemodiálisis baja con rapidez la $[K^+]$ plasmática. La diálisis peritoneal no es tan rápida ni fiable, aunque en general es adecuada mientras el problema agudo pueda controlarse con fármacos y la liberación endógena de K^+ no sea elevada.

El tratamiento de la hiperpotasemia a largo plazo consiste en la reducción de la ingesta a través de cambios en la dieta y la eliminación o reducción de los fármacos que causan hiperpotasemia (v. cap. 550). Algunos pacientes requieren fármacos para aumentar la excreción renal de potasio, como SPS, patiromer y diuréticos de asa o tiazídicos. Algunos lactantes con insuficiencia renal crónica pueden necesitar diálisis para permitir un aporte calórico adecuado sin hiperpotasemia. Es poco frecuente que un niño más mayor requiera diálisis para el control de la hiperpotasemia crónica. Los trastornos causados por la deficiencia de aldosterona responden al tratamiento sustitutivo con fludrocortisona.

HIPOPOTASEMIA

La hipopotasemia es común en niños y la mayoría de los casos están relacionados con gastroenteritis.

Etiología y fisiopatología

Hay cuatro mecanismos básicos de hipopotasemia (tabla 68.5). La **falsa hipopotasemia** ocurre en pacientes con leucemia y elevación muy significativa de los leucocitos si el plasma para analizar se deja a temperatura ambiente, lo que permite el paso de K^+ al interior de los leucocitos desde el plasma. Unos leucocitos elevados pueden causar falsa hiperpotasemia si se analiza una muestra del suero o se almacena la muestra de plasma en el frigorífico. Con un desplazamiento transcelular no hay cambio en el K^+ corporal total, aunque puede haber depleción concomitante de potasio debido a otros factores. La baja ingesta, las pérdidas renales y las extrarrenales se asocian a depleción del K^+ corporal total.

Como la $[K^+]$ intracelular es mucho más alta que su nivel plasmático, se puede desplazar una cantidad significativa de K^+ hacia el interior de la célula sin que cambie mucho la concentración de K^+ intracelular. La **alcalosis** es una de las causas más comunes de movimiento transcelular. El efecto es mucho mayor con una alcalosis *metabólica* que con una alcalosis respiratoria. El impacto de la insulina exógena en el movimiento de K^+ hacia el interior de la célula es sustancial en pacientes con CAD. La causa puede ser la propia insulina endógena cuando a un paciente se le da un bolo de glucosa. Tanto los agonistas β-adrenérgicos endógenos (adrenalina en el estrés) como los exógenos (p. ej., el salbutamol) estimulan la captación celular de K^+. La sobredosis de teofilina, la intoxicación por bario, la administración de cloruro de cesio (un remedio homeopático contra el cáncer) o por tolueno al inhalar pegamento o pintura pueden causar una hipopotasemia por movimiento transcelular, a menudo con manifestaciones clínicas graves. Los niños con **parálisis periódica hipopotasémica,** un raro trastorno autosómico dominante, tienen captación celular aguda de K^+, que da lugar a la aparición de sintomatología (v. cap. 629). La **parálisis periódica tirotóxica,** que es más frecuente en personas de procedencia asiática, es una manifestación inicial poco habitual del hipertiroidismo. Los pacientes afectados presentan una hipopotasemia espectacular como consecuencia de un desplazamiento transcelular de potasio. La hipopotasemia puede aparecer durante el síndrome de reintroducción de la alimentación (v. caps. 58 y 364.8).

La ingesta inadecuada de K^+ ocurre en la **anorexia nerviosa;** la bulimia acompañante y el abuso de laxantes o diuréticos exacerban el déficit de K^+. Las pérdidas de K^+ en el sudor pueden ser significativas durante el

Tabla 68.5 Causas de hipopotasemia

VALORES DE LABORATORIO FALSOS
Leucocitosis

DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES
Alcalemia
Insulina
Agonistas α-adrenérgicos
Fármacos/tóxicos (teofilina, bario, tolueno, cloruro de cesio, hidroxicloroquina)
Parálisis periódica hipopotasémica (OMIM 170400)
Parálisis periódica tirotóxica
Síndrome de reintroducción de alimentación

DISMINUCIÓN DEL APORTE
Anorexia nerviosa

PÉRDIDAS EXTRARRENALES
Diarrea
Abuso de laxantes
Sudoración
Sulfonato de poliestireno sódico (kayexalato) o ingestión de arcilla

PÉRDIDAS RENALES
Con acidosis metabólica
Acidosis tubular renal distal (OMIM 179800/602722/267300)
Acidosis tubular renal proximal (OMIM 604278)*
Ureterosigmoidostomía
Cetoacidosis diabética

Sin trastorno ácido-base específico
Toxinas tubulares: anfotericina, cisplatino, aminoglucósidos
Nefritis intersticial
Fase diurética de la necrosis tubular aguda
Diuresis postobstructiva
Hipomagnesemia
Aniones en alta concentración en orina (p. ej., penicilina o derivados)

Con alcalosis metabólica
Cloruro bajo en orina
- Vómitos o aspiración nasogástrica
- Diarrea con pérdida de cloruro (OMIM 214700)
- Fibrosis quística (OMIM 219700)
- Fórmula con bajo contenido en cloro
- Posthipercapnia
- Uso anterior de diuréticos de asa o tiazídicos

Con cloruro alto en orina y presión arterial normal
- Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
- Síndrome de Bartter (OMIM 607364/602522/241200/601678)
- Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
- Síndrome de EAST (OMIM 612780)
- Diuréticos de asa y tiazídicos

Con cloruro alto en orina y presión arterial alta
- Hiperplasia o adenoma suprarrenal
- Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (OMIM 103900)
- Enfermedad vasculorrenal
- Tumor secretor de renina
- Déficit de 17β-hidroxilasa (OMIM 202110)
- Déficit de 11β-hidroxilasa (OMIM 202010)
- Síndrome de Cushing
- Déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 218030)
- Ingesta de regaliz
- Síndrome de Liddle (OMIM 177200)

*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se deben a este trastorno genético primario. La acidosis tubular renal proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.
EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía.
OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

ejercicio vigoroso en un clima cálido. La depleción de volumen asociada y el hiperaldosteronismo aumentan las pérdidas renales de K^+ (v. texto más adelante). El líquido de la diarrea tiene una alta concentración de potasio y la hipopotasemia resultante de la diarrea se asocia habitualmente con acidosis metabólica como consecuencia de las pérdidas fecales del bicarbonato. Por el contrario, con el abuso de laxantes se ve un equilibrio acidobásico normal o una alcalosis metabólica ligera. La ingesta de SPS o de arcilla por pica aumenta las pérdidas fecales de potasio.

La **pérdida urinaria de potasio** puede ir acompañada de acidosis metabólica (ATR proximal o distal). En la CAD, aunque se asocia a menudo con una [K^+] plasmática normal debido a desplazamientos transcelulares, hay una depleción significativa del K^+ corporal total debido a pérdidas urinarias por la diuresis osmótica, y el nivel de K^+ puede descender de forma marcada por la terapia con insulina (v. cap. 607). Tanto la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda como la diuresis postobstructiva causan pérdidas transitorias y altamente variables de K^+, y pueden asociarse con acidosis metabólica. El daño tubular, que se produce ya sea directamente por fármacos o secundario a nefritis intersticial, se acompaña a menudo de otras pérdidas tubulares de nutrientes, como magnesio, Na^+ y agua. Ese daño tubular puede causar una ATR secundaria con acidosis metabólica. El déficit aislado de magnesio da lugar a pérdida renal de K^+. La **penicilina** es un anión que se excreta en la orina y que produce un aumento de la excreción de K^+ porque el anión penicilina debe ir acompañado de un catión. La hipopotasemia debida al tratamiento con penicilina ocurre únicamente con la sal *sódica* de la penicilina, no con la sal potásica.

La pérdida urinaria de K^+ se acompaña a menudo de alcalosis metabólica. Este trastorno se asocia en general con aumento de aldosterona, lo que incrementa el K^+ urinario y las pérdidas de ácido, y contribuye a la hipopotasemia y a la alcalosis metabólica. Otros mecanismos favorecen a menudo tanto las pérdidas de K^+ como la alcalosis metabólica. Con los vómitos o la aspiración nasogástrica hay pérdida gástrica de K^+, pero esta es mínima debido al bajo contenido en K^+ del líquido gástrico, de aproximadamente 10 mEq/l. Más importante es la pérdida gástrica de ácido clorhídrico (HCl), que causa una alcalosis metabólica y un estado de depleción de volumen. El riñón compensa la alcalosis metabólica excretando bicarbonato en la orina, pero con el bicarbonato se produce una pérdida obligada de K^+ y Na^+. La depleción de volumen aumenta los niveles de aldosterona, lo cual incrementa las pérdidas urinarias de K^+ y evita la corrección de la alcalosis metabólica y de la hipopotasemia hasta que se corrija la depleción de volumen.

El Cl^- urinario es bajo en respuesta a la depleción de volumen. Como esta última es secundaria a la pérdida de Cl^-, este es un **estado de déficit de Cl^-**. Hubo casos de deficiencia de cloruro debido a una fórmula para lactantes deficiente en Cl^-, que causó una alcalosis metabólica con hipopotasemia y una [Cl^-] baja en orina. La fórmula actual de los lactantes no es deficitaria en Cl^-. Un mecanismo similar ocurre en la fibrosis quística debido a pérdida de Cl^- en el sudor. En **la diarrea congénita perdedora de cloruro,** un trastorno autosómico recesivo, se produce una pérdida fecal elevada de Cl^- que conduce a alcalosis metabólica, que es una secuela inusual de la diarrea. Debido a las pérdidas fecales de K^+, el déficit de Cl^- y la alcalosis metabólica, estos pacientes presentan hipopotasemia. Durante la acidosis respiratoria, hay compensación renal con retención de bicarbonato y excreción de Cl^-. Una vez corregida la acidosis respiratoria, los pacientes tienen déficit de Cl^- y alcalosis posthipercápnica con hipopotasemia secundaria. Los pacientes con déficit de Cl^-, alcalosis metabólica e hipopotasemia presentan una [Cl^-] urinaria menor de 10 mEq/l. Los diuréticos de asa y tiazídicos causan hipopotasemia, alcalosis metabólica y déficit de Cl^-. Durante el tratamiento, estos pacientes tienen un cloruro en orina alto debido al efecto del diurético. Sin embargo, cuando los diuréticos se suspenden hay un déficit residual de Cl^-, la [Cl^-] en orina es apropiadamente bajo y ni la hipopotasemia ni la alcalosis se resuelven hasta que se corrige el déficit de Cl^-.

La combinación de alcalosis metabólica, hipopotasemia, [Cl^-] alta en orina y presión arterial normal es característica de los síndromes de Bartter y de Gitelman, así como del uso de diuréticos. Los pacientes en estas situaciones tienen pérdidas urinarias altas de Cl^- a pesar de una situación de depleción relativa de volumen con hiperaldosteronismo secundario (renina plasmática alta). Los síndromes de Bartter y Gitelman son trastornos autosómicos recesivos debidos a defectos en los transportadores tubulares (v. cap. 549). El **síndrome de Bartter** se asocia habitualmente a hipercalciuria y a menudo con nefrocalcinosis, mientras que el **síndrome de Gitelman** presenta pérdidas bajas de calcio en orina, pero tiene hipomagnesemia como consecuencia de las pérdidas urinarias de magnesio. Algunos pacientes con síndrome de Bartter tienen hipomagnesemia. Una variante prenatal transitoria del síndrome de Bartter se asocia a polihidramnios intenso y a mutaciones del *MAGED2*.

Algunos pacientes con hipoparatiroidismo e hipocalcemia causados por una mutación activadora del receptor sensor de calcio (**hipoparatiroidismo autosómico dominante**) tienen hipopotasemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica. Esto se debe a que la activación del receptor sensor de calcio en el asa de Henle altera la reabsorción tubular de sodio y cloruro, lo que causa una depleción de volumen y un hiperaldosteronismo secundario. El **síndrome de EAST,** un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de un canal de potasio en el riñón, el oído interno y el cerebro, consiste en *e*pilepsia, *a*taxia, hipoacusia neuro*s*ensitiva y *t*ubulopatía (hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria).

En presencia de niveles elevados de aldosterona hay pérdida urinaria de K^+, hipopotasemia, alcalosis metabólica y una [Cl^-] urinaria elevada. Además, la retención renal de Na^+ produce hipertensión. El hiperaldosteronismo primario por un adenoma o hiperplasia es mucho menos común en niños que en adultos (v. cap. 597 y 598). El **aldosteronismo remediable con glucocorticoides**, un trastorno autosómico dominante que causa una elevación de los niveles de aldosterona (pero valores de renina bajos), a menudo se diagnostica en la infancia, aunque no siempre existe hipopotasemia.

El incremento en la aldosterona puede ser secundario a una producción de renina aumentada. La estenosis de la arteria renal produce hipertensión debido al aumento de renina y al hiperaldosteronismo secundario. El aumento de aldosterona puede producir hipopotasemia y alcalosis metabólica, aunque la mayoría de los pacientes tienen electrólitos normales. Los tumores productores de renina, que son extremadamente infrecuentes, pueden dar lugar a hipopotasemia.

Hay una variedad de trastornos que causan hipertensión e hipopotasemia sin aumento de los niveles de aldosterona. Algunos resultan del aumento de niveles de mineralocorticoides diferentes de la aldosterona. Estas elevaciones ocurren en dos formas de la **hiperplasia suprarrenal congénita** (v. cap. 594). En el **déficit de 11β-hidroxilasa**, que se asocia con virilización, la 11-desoxicorticosterona está elevada, lo que origina hipertensión variable e hipopotasemia. Un mecanismo similar, con aumento de 11-desoxicorticosterona, ocurre en el **déficit de 17α-hidroxilasa**, pero los pacientes con este trastorno son hipertensos e hipopotasémicos de manera más uniforme y tienen defectos en la producción de hormonas sexuales. El **síndrome de Cushing**, en general asociado con hipertensión, causa con menos frecuencia alcalosis metabólica e hipopotasemia, secundario a la actividad mineralocorticoide del cortisol. En el **déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa**, un trastorno autosómico recesivo, el defecto enzimático evita la conversión del cortisol en cortisona en el riñón. Como el cortisol se une al receptor de aldosterona y lo activa, los niños con este déficit presentan todas las características del exceso de mineralocorticoides, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los pacientes con este trastorno, también llamado **exceso aparente de mineralocorticoides,** responden al tratamiento con espironolactona, que bloquea el receptor mineralocorticoide. Una forma adquirida del déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se produce por la ingesta de sustancias que inhiben esta enzima. Un ejemplo clásico es el ácido glicirrícico, que se encuentra en el regaliz natural. El **síndrome de Liddle** es un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación activadora del canal de sodio de la nefrona distal que es generalmente estimulado por la aldosterona. Los pacientes presentan las características del hiperaldosteronismo (hipertensión, hipopotasemia y alcalosis) pero bajos niveles séricos de aldosterona y de renina. Estos pacientes responden a los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno y amilorida) que inhiben este canal de sodio (v. cap. 549.3). La hipertensión agravada por la gestación y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides se asocian a hipopotasemia y valores de renina bajos.

Manifestaciones clínicas

El corazón y el músculo esquelético son especialmente vulnerables a la hipopotasemia. Los cambios del ECG consisten en aplanamiento de las ondas T, depresión del segmento ST y aparición de onda U que se localiza entre la onda T, si es que es aún visible, y la onda P. Pueden producirse fibrilación ventricular y torsades de pointes, aunque en general solo en el contexto de cardiopatía subyacente. La hipopotasemia hace que el corazón sea especialmente susceptible a las arritmias inducidas por digital, tales como taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular y bloqueo cardíaco (v. cap. 462).

Las consecuencias clínicas de la hipopotasemia en el músculo esquelético son debilidad y calambres. La parálisis es una posible complicación, en general solo con niveles de potasio inferiores a 2,5 mEq/l. Suele comenzar en las piernas y continúa en los brazos. La parálisis respiratoria requiere en ocasiones ventilación mecánica. Algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis; el riesgo aumenta con el ejercicio. La hipopotasemia enlentece la motilidad

GI. Este efecto se manifiesta como estreñimiento o como íleo cuando las [K^+] son inferiores a 2,5 mEq/l. La hipopotasemia altera la función de la vejiga y puede ocasionar retención urinaria.

La hipopotasemia causa **poliuria** y **polidipsia** por la alteración en la capacidad de concentración de la orina, lo que produce diabetes insípida nefrogénica. La hipopotasemia estimula la producción renal de amoníaco, efecto que es clínicamente significativo si hay insuficiencia hepática porque el hígado no puede metabolizar el amoníaco. Por tanto, la hipopotasemia puede empeorar la encefalopatía hepática. La hipopotasemia crónica puede producir lesión renal, incluyendo nefritis intersticial y quistes renales.

Diagnóstico

La mayoría de las causas se infieren con facilidad a partir de la historia clínica. Se debe revisar la dieta del niño, las pérdidas GI y los fármacos. Tanto los vómitos como el uso de diuréticos pueden ser subrepticios. La presencia de **hipertensión** sugiere exceso de los efectos o los valores de los mineralocorticoides. Las anomalías electrolíticas concomitantes constituyen pistas útiles. La combinación de hipopotasemia y acidosis metabólica es característica de la diarrea y de la ATR distal o proximal. La alcalosis metabólica concurrente es característica de los vómitos o pérdidas nasogástricas, exceso de aldosterona, uso de diuréticos y de los síndromes de Bartter y Gitelman. En la figura 68.4 se muestra un abordaje de la hiperpotasemia persistente.

Si no hay una etiología clara aparente, la determinación de K^+ en orina distingue entre las pérdidas renales y las extrarrenales. Los riñones deberían conservar K^+ en presencia de pérdidas extrarrenales. Las pérdidas de K^+ en orina pueden determinarse en una muestra de orina de 24 horas, en la proporción K^+/creatinina en una muestra puntual, en una excreción

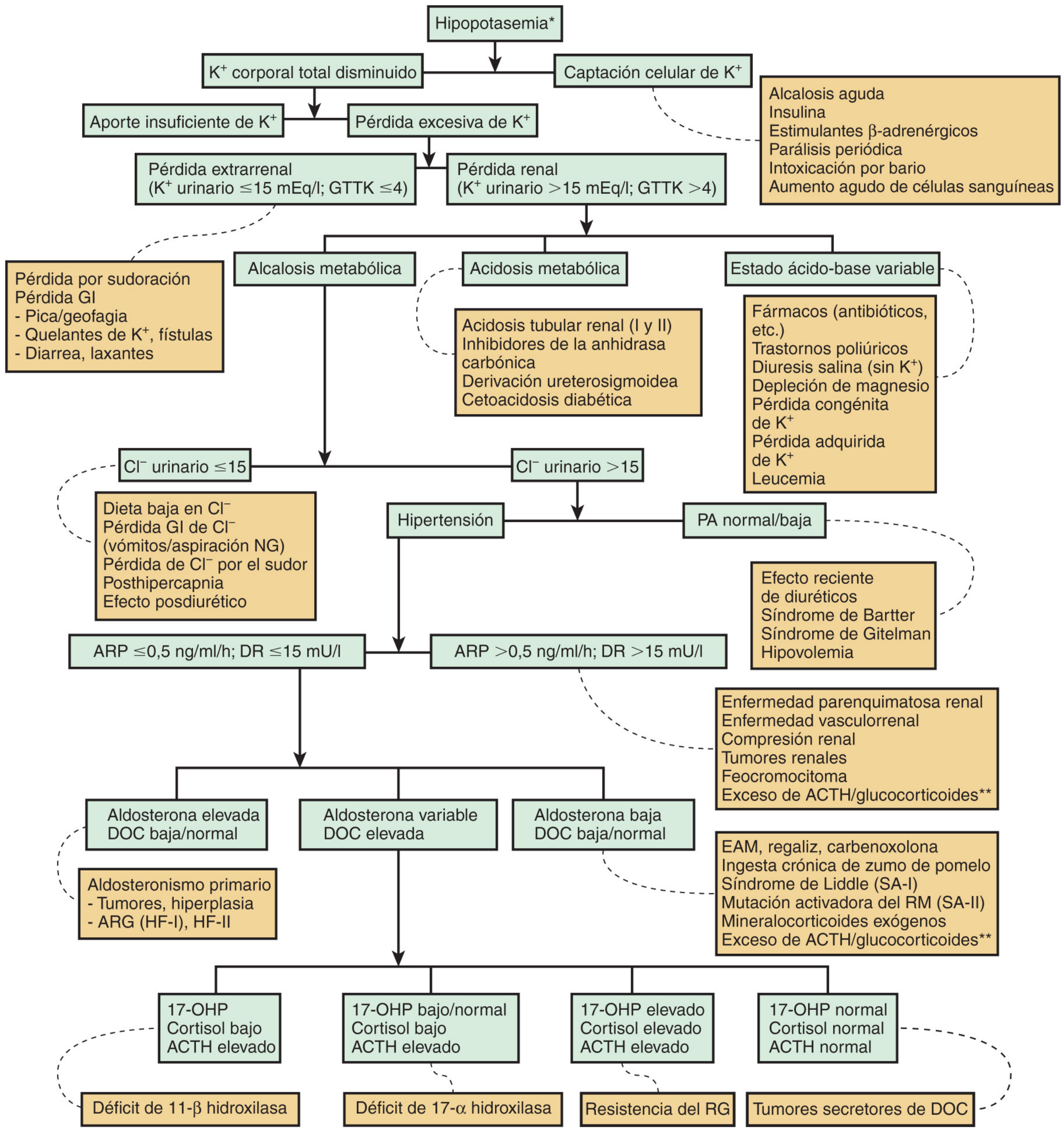

Fig. 68.4 Algoritmo diagnóstico de evaluación de la hipopotasemia persistente. *Debe descartarse la falsa hipopotasemia. **La hipopotasemia es infrecuente en los trastornos edematosos no complicados y en las entidades asociadas al exceso de glucocorticoides. Los trastornos asociados a niveles circulantes elevados de glucocorticoides con frecuencia tienen una actividad normal de la renina. 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; ACTH, hormona adrenocorticotropa; ARG (HF-I), aldosteronismo remediable con glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo I); ARP, actividad de la renina plasmática; Cl, cloruro; DOC, 11-desoxicorticosterona; DR, análisis directo de la renina; EAM, exceso aparente de mineralocorticoides; GI, gastrointestinal; GTTK, gradiente transtubular de potasio.HF-II, hiperaldosteronismo familiar tipo II; K^+, potasio; PA, presión arterial; RG, receptor de glucocorticoides; RM, receptor de mineralocorticoides; SA-I,seudoaldosteronismo tipo I; *(De Shoemaker LR, Eaton BV, Buchino JJ: A three-year-old with persistent hypokalemia,* J Pediatr *151:696-699, 2007.)*

fraccionada de K^+ o mediante el cálculo del gradiente transtubular de K^+ (GTTK), que es el método más usado en niños:

$$\text{GTTK} = [\text{K}]_{\text{orina}}\ [\text{K}]_{\text{plasma}} \times (\text{osmolalidad del plasma / osmolalidad de la orina})$$

donde $[K]_{orina}$ es la concentración de potasio en la orina y $[K]_{plasma}$ es la concentración de potasio en plasma.

La osmolalidad de la orina debe ser superior a la del suero para que el resultado de este cálculo sea válido. Un GTTK mayor de 4 en presencia de hipopotasemia sugiere pérdidas urinarias excesivas de K^+. El valor de la excreción urinaria de K^+ puede ser engañoso si el estímulo de las pérdidas renales, como el diurético, no continúa presente.

Tratamiento

Los factores que influyen en el tratamiento de la hipopotasemia son el nivel de K^+, los síntomas clínicos, la función renal, la presencia de desplazamientos transcelulares de K^+, pérdidas continuadas y la capacidad del paciente para tolerar el K^+ oral. La hipopotasemia grave sintomática requiere un tratamiento más agresivo. La corrección mediante suplementos debe ser más cauta si la función renal está disminuida por la capacidad limitada del riñón para excretar el exceso de K^+. El nivel de este en plasma no siempre da una idea precisa del déficit de K^+ corporal total porque puede haber desplazamientos de K^+ desde el EIC hasta el plasma. En los contextos clínicos, este desplazamiento ocurre con más asiduidad en la acidosis metabólica y en el déficit de insulina de la CAD; la medición de la $[K^+]$ plasmática subestima el grado de depleción corporal total de K^+. Cuando estos problemas son corregidos, el K^+ se mueve hacia el EIC, por lo que estos pacientes requieren más aporte de K^+ para corregir su hipopotasemia. Asimismo, la presencia de desplazamiento de K^+ transcelular al interior de las células indica que la depleción de K^+ corporal total es menos grave. En un desplazamiento transcelular aislado, como sucede en la parálisis periódica hipopotasémica, los suplementos de K^+ deben usarse con cautela, debido al riesgo de hiperpotasemia cuando se resuelve el desplazamiento transcelular. Esta precaución es especialmente necesaria en la parálisis periódica tirotóxica, que responde de forma espectacular al propranolol, con corrección de la debilidad y la hipopotasemia. Los pacientes que sufren pérdidas continuas de K^+ necesitan corregir el déficit y reemplazar las pérdidas persistentes.

Debido al riesgo de hiperpotasemia, el K^+ intravenoso debe usarse con gran precaución. El K^+ oral es más seguro, pero no tan rápido en situaciones urgentes. Las preparaciones líquidas tienen un sabor amargo; las formulaciones microencapsuladas o en matriz de cera son menos irritativas para la mucosa gástrica. La posología oral es variable en función de la situación clínica. Una dosis de inicio típica es de 1-2 mEq/kg/día con un máximo de 60 mEq/día en varias dosis. La dosis de potasio i.v. es de 0,5-1,0 mEq/kg, y se administra habitualmente en más de 1 hora. La dosis máxima en adultos es de 40 mEq. En general se prefieren dosis conservadoras. El cloruro potásico suele ser la elección habitual para la corrección, aunque la presencia de otras anomalías electrolíticas puede dictar opciones diferentes. Los pacientes con acidosis e hipopotasemia pueden recibir acetato potásico o citrato potásico. Si hay hipofosfatemia, entonces parte del déficit de potasio puede reemplazarse con fosfato potásico. A veces es posible disminuir las pérdidas continuadas de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio son eficaces para los pacientes con excesivas pérdidas urinarias, pero deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipopotasemia, alcalosis metabólica y depleción de volumen (p. ej., en pérdidas gástricas), entonces la restauración del volumen intravascular con el cloruro sódico necesario disminuirá las pérdidas de K^+ por la orina. La corrección de la hipomagnesemia coexistente es importante porque esta puede causar hipopotasemia. Un tratamiento específico para la enfermedad es eficaz en muchos de los trastornos tubulares genéticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.5 Magnesio

Larry A. Greenbaum

METABOLISMO DEL MAGNESIO

Contenido corporal y función fisiológica

El magnesio es el cuarto catión más común del cuerpo y el tercer catión intracelular más frecuente (v. fig. 68.3). El 50-60% del magnesio corporal se encuentra en el hueso, donde sirve como reserva porque un 30% es intercambiable, permitiendo el movimiento al EEC. La mayor parte del magnesio intracelular está unido a proteínas; solo un 25% es intercambiable. Debido a que las células con mayor tasa metabólica tienen concentraciones de magnesio más altas, la mayor parte del magnesio intracelular se encuentra en el músculo y en el hígado.

Tabla 68.6 Factores de conversión para calcio, magnesio y fósforo

	UNIDAD	FACTOR DE CONVERSIÓN	UNIDAD
Calcio	mg/dl	0,25	mmol/l
	mEq/l	0,5	mmol/l
	mg/dl	0,5	mEq/l
Magnesio	mg/dl	0,411	mmol/l
	mEq/l	0,5	mmol/l
	mg/dl	0,822	mEq/l
Fósforo	mg/dl	0,32	mmol/l

La concentración plasmática normal de magnesio es de 1,5-2,3 mg/dl (1,2-1,9 mEq/l; 0,62-0,94 mmol/l), con algunas variaciones entre los laboratorios clínicos. Los lactantes tienen concentraciones plasmáticas de magnesio ligeramente superiores a las de los niños más mayores y los adultos. Solo el 1% del magnesio corporal es extracelular (60% ionizado, 15% formando complejos, 25% unido a proteínas). En Estados Unidos, el magnesio sérico se expresa en mg/dl (tabla 68.6). Los valores en la columna de la izquierda son transformados en los de la columna derecha multiplicando por un factor de conversión (p. ej., un calcio de 10 mg/dl multiplicado por 0,25 es igual a 2,5 mmol/l). La división de los valores de la columna de la derecha por el factor de conversión transforma dichas unidades en las de la columna izquierda.

El magnesio es un cofactor necesario para cientos de enzimas. Es importante para la estabilización de la membrana y la conducción nerviosa. La adenosina trifosfato y la guanosina trifosfato (GTP) necesitan magnesio asociado cuando son usados por las ATPasas, ciclasas y cinasas.

Aporte de magnesio

El 30-50% del magnesio de la dieta se absorbe. Buenas fuentes de magnesio en la dieta son las verduras, los cereales, las nueces, las carnes y el agua dura, aunque muchos alimentos contienen magnesio. La leche humana contiene alrededor de 35 mg/l de magnesio; la fórmula contiene 40-70 mg/l. El intestino delgado es el principal lugar de absorción del magnesio, aunque la regulación de su absorción no se conoce muy bien. Hay absorción pasiva, lo que permite una alta absorción en presencia de ingesta excesiva. Esto se realiza probablemente a través de un mecanismo paracelular. La absorción está disminuida en presencia de sustancias que forman complejos con el magnesio (p. ej., ácidos grasos libres, fibra, fitato, fosfato y oxalato); el aumento de la motilidad intestinal y el calcio también disminuyen la absorción de magnesio. La vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH) pueden incrementar la absorción, aunque este efecto es limitado. La absorción intestinal aumenta cuando la ingesta disminuye, posiblemente a través de un sistema de transporte activo saturable. Sin embargo, si no hay aporte oral de magnesio, las pérdidas secretoras obligatorias impiden la eliminación completa de las pérdidas intestinales.

Excreción de magnesio

La excreción renal es el principal regulador del balance del magnesio. No hay ningún sistema hormonal regulador definido, aunque la PTH puede aumentar la reabsorción tubular. Aproximadamente el 15% de la reabsorción se produce en el túbulo proximal, y el 70% en la rama ascendente gruesa (RAG) del asa de Henle. La reabsorción proximal puede ser mayor en recién nacidos. El magnesio sérico elevado inhibe la reabsorción en la RAG, sugiriendo la participación de un sistema activo de transporte. Cerca del 5-10% del magnesio filtrado se reabsorbe en el túbulo distal. La hipomagnesemia aumenta la absorción en la RAG y el túbulo distal.

HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados, aunque la mayoría de los casos son asintomáticos. La detección requiere un alto grado de sospecha, ya que el magnesio no se mide en la mayoría de los análisis básicos.

Etiología y fisiopatología

Las principales causas de hipomagnesemia son las pérdidas gastrointestinales y renales (tabla 68.7). El líquido de la diarrea tiene hasta 200 mg/l de magnesio; los contenidos gástricos tienen solo alrededor de 15 mg/l, pero pérdidas elevadas pueden producir depleción. La esteatorrea causa pérdida de magnesio como resultado de la formación de sales de magnesio-lípidos; la restricción de grasa en la dieta puede disminuir las pérdidas. El patiromer, un fármaco que disminuye el potasio, se une al magnesio y puede causar hipomagnesemia.

La **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria,** un trastorno autosómico recesivo infrecuente, está causada por la malabsorción intestinal de magnesio y la pérdida renal del mismo. Los pacientes con esta alteración tienen mutaciones de un gen *(TRPM6),* que se expresa en el intestino y el riñón; este gen codifica un canal catiónico de potencial receptor transitorio. Dichos pacientes presentan convulsiones, tetania, temblor o agitación a las 2-8 semanas de vida como consecuencia de la hipomagnesemia grave (0,2-0,8 mg/dl) e hipocalcemia secundaria.

Las pérdidas renales pueden ocurrir debido a **fármacos** que son tóxicos directos para los túbulos. La anfotericina con frecuencia causa pérdida significativa de magnesio y se suele asociar a otros defectos tubulares (en especial pérdida de potasio). El cisplatino produce pérdidas renales llamativas de magnesio. Los diuréticos afectan al control tubular del magnesio. Mientras que los de asa producen un ligero aumento de la excreción de magnesio, los diuréticos tiazídicos tienen aún menor efecto. El empleo crónico de inhibidores de la bomba de protones puede causar hipomagnesemia. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen las pérdidas de magnesio. Los agentes osmóticos, como el manitol, la glucosa en la diabetes mellitus y la urea en la fase de recuperación de una necrosis tubular aguda, incrementan las pérdidas urinarias de magnesio. Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) causan pérdida renal de magnesio. Los líquidos i.v., al expandir el volumen intravascular, disminuyen la reabsorción renal de sodio y agua, lo que aminora la reabsorción de magnesio. La hipercalcemia inhibe la reabsorción de magnesio en el asa de Henle, aunque esta inhibición no se produce en la hipercalcemia causada por hipocalciuria hipercalcémica familiar o por litio.

Varias enfermedades genéticas raras causan pérdida renal de magnesio. Los síndromes de Gitelman y de Bartter, trastornos autosómicos recesivos, son las entidades más comunes (v. cap. 549). El **síndrome de Gitelman**, que está causado por un defecto en el cotransportador Na^+-Cl^- sensible a tiazidas del túbulo distal, suele asociarse con hipomagnesemia. En una minoría de pacientes con el **síndrome de Bartter** se produce hipomagnesemia, y dicho síndrome puede ser causado por mutaciones de múltiples genes que son necesarios para la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el asa de Henle. En ambos trastornos existe alcalosis metabólica hipopotasémica y, por lo general, la hipomagnesemia no es grave y suele ser asintomática, aunque en ocasiones puede desarrollarse tetania como resultado de la hipomagnesemia.

La **hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (síndrome de Michelis-Castrillo)** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la claudina 16 (paracelina-1) localizado en las uniones estrechas de la RAG del asa de Henle. Los pacientes con esta enfermedad tienen pérdidas renales graves de magnesio y calcio con hipomagnesemia secundaria y nefrocalcinosis; los niveles séricos de calcio son normales. La insuficiencia renal crónica ocurre con frecuencia durante la infancia. Otras características son cálculos renales, infecciones del tracto urinario, hematuria, aumento de los niveles de PTH, tetania, convulsiones, ATR distal incompleta, hiperuricemia, poliuria y polidipsia. Los pacientes con **hipomagnesemia e hipercalciuria familiar, nefrocalcinosis y afectación ocular grave** tienen mutaciones en el gen de la claudina 19.

La **pérdida renal de magnesio con normocalciuria autosómica recesiva** está causada por mutaciones en el gen del EGF. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones, retraso psicomotor de leve a moderado y reflejos tendinosos exaltados.

La **pérdida renal de magnesio autosómica dominante** está causada por mutaciones en una serie de genes diferentes. Una mutación negativa-dominante del gen que codifica la subunidad gamma de la Na^+,K^+-ATPasa se asocia con hipomagnesemia, aumento de las pérdidas urinarias de magnesio, hipocalciuria y normocalcemia. Los pacientes pueden presentar convulsiones; la mayoría están asintomáticos a pesar de niveles de magnesio de 0,8-1,5 mg/dl. Las mutaciones en *CNNM2,* que codifica una proteína mediadora de las corrientes de sodio sensibles al magnesio, causan hipomagnesemia ais-

Tabla 68.7 Causas de hipomagnesemia

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES / TRASTORNOS RENALES	(continuación)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Líquidos intravenosos
Diarrea	Aldosteronismo primario
Vómitos o aspiración nasogástrica	Enfermedades genéticas
Enfermedad inflamatoria intestinal	Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
Enfermedad celíaca	Síndrome de Bartter (OMIM 241200/607364/602522/601678/300971/601198/613090)
Fibrosis quística	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (OMIM 248250)
Linfangiectasia intestinal	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria, nefrocalcinosis y afectación ocular grave (OMIM 248190)
Resección o derivación de intestino delgado	Pérdida renal de magnesio autosómica recesiva con normocalciuria (OMIM 611718)
Pancreatitis	Síndrome de quistes renales y diabetes (OMIM 137920)
Malnutrición proteico-calórica	Hipomagnesemia autosómica dominante (OMIM 160120/613882/154020)
Patiromer	Síndrome de EAST (OMIM 612780)
Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (OMIM 602014)*	Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
	Trastornos mitocondriales (OMIM 500005)
TRASTORNOS RENALES	Hipomagnesemia después de una hiperfenilalanemia neonatal transitoria
Fármacos	Hipomagnesemia con deterioro del desarrollo cerebral
Anfotericina	Hipomagnesemia con síndrome metabólico
Cisplatino	Síndrome de hiperuricemia, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, alcalosis (HUPRA)
Ciclosporina, tacrolimús	Nefropatía HNF1B
Diuréticos de asa	
Manitol	VARIOS
Pentamidina	Escaso aporte
Inhibidores de la bomba de protones	Síndrome del hueso hambriento
Aminoglucósidos	Administración de insulina
Diuréticos tiazídicos	Pancreatitis
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab)	Restricción del crecimiento intrauterino
Diabetes	Lactantes hijos de madres diabéticas
Necrosis tubular aguda (fase de recuperación)	Exanguinotransfusión
Nefropatía postobstructiva	
Enfermedades renales crónicas:	
Nefritis intersticial	
Glomerulonefritis	
Postransplante renal	
Hipercalcemia	

*Este trastorno también se asocia con pérdida renal de magnesio.
EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía.
OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

lada. Una mutación de *KCNA1*, un gen que codifica un canal de K^+, también causa una forma de hipomagnesemia autosómica dominante; los síntomas pueden ser graves.

El **síndrome de quistes renales y diabetes,** que está causado por mutaciones en el gen del factor nuclear hepatocitario 1β, se asocia a hipomagnesemia, a pesar de la frecuente presencia de insuficiencia renal. La hipomagnesemia generalmente es leve, pero puede causar hipocalcemia sintomática. El **síndrome de EAST** está causado por mutaciones en un canal de potasio, y los pacientes con este trastorno autosómico recesivo tienen hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia. El **hipoparatiroidismo autosómico dominante** se debe a una mutación activadora en el receptor sensor de calcio, que también detecta los niveles de magnesio en el riñón (v. cap. 589). El receptor mutado percibe inapropiadamente que los niveles de calcio y magnesio están elevados, dando lugar a pérdidas urinarias de ambos cationes. En caso de existir hipomagnesemia, suele ser leve. Una mutación de un ARN de transferencia codificado en el ADN mitocondrial se asocia a hipomagnesemia, hipertensión e hipercolesterolemia. La hipomagnesemia aparece de forma ocasional en niños con otros trastornos mitocondriales.

El aporte escaso es una causa infrecuente de hipomagnesemia, aunque se puede ver en niños hospitalizados que solo reciben líquidos i.v. sin magnesio. En el **síndrome del hueso hambriento,** que surge con mayor frecuencia tras paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, el magnesio se introduce en el hueso como resultado de una formación ósea acelerada. Estos pacientes suelen presentar hipocalcemia e hipofosfatemia por el mismo mecanismo. Un proceso similar puede darse durante la **fase de reintroducción de alimentos en la desnutrición proteico-calórica** en niños con una alta utilización de magnesio durante el crecimiento celular, que causa una depleción de las limitadas reservas del paciente. La insulinoterapia estimula la captación de magnesio por las células y en la CAD, en la que el magnesio corporal total está disminuido debido a las pérdidas osmóticas, ocurre con frecuencia hipomagnesemia. En la **pancreatitis** existe una saponificación del magnesio y del calcio en la grasa necrótica que causa tanto hipomagnesemia como hipocalcemia.

La **hipomagnesemia transitoria en los recién nacidos,** que es a veces idiopática, es más frecuente en lactantes de madres diabéticas, presumiblemente como consecuencia de una depleción materna por pérdidas osmóticas. Otras enfermedades maternas que causan pérdidas de magnesio predisponen a los lactantes a la hipomagnesemia. Este trastorno es más común en lactantes con crecimiento intrauterino retardado. La hipomagnesemia puede desarrollarse en lactantes recién nacidos que precisan exanguinotransfusiones debido a la captación del magnesio por el citrato de la sangre almacenada.

Manifestaciones clínicas

La hipomagnesemia causa secundariamente hipocalcemia debido a la disminución de la liberación de PTH por las glándulas paratiroides y a la disminución de la respuesta tisular a la PTH. Por tanto, este trastorno forma parte del diagnóstico diferencial de hipocalcemia. Esto suele ocurrir solo con niveles de magnesio inferiores a 0,7 mg/dl. Las principales manifestaciones de la hipomagnesemia están causadas por la hipocalcemia: tetania, presencia de los signos de Chvostek y Trousseau, y convulsiones. Sin embargo, con hipomagnesemia grave estos mismos signos y síntomas pueden estar presentes a pesar de que haya normocalcemia. La hipocalcemia persistente secundaria a hipomagnesemia es una causa infrecuente de raquitismo.

Muchas causas de hipomagnesemia también producen hipopotasemia. Sin embargo, la hipomagnesemia puede producir pérdida renal de potasio e hipopotasemia que solo se corrige con aporte de magnesio. Los cambios del ECG con la hipomagnesemia consisten en aplanamiento de las ondas T y prolongación del intervalo ST. Pueden aparecer arritmias casi siempre en el seno de una cardiopatía subyacente.

Diagnóstico

La etiología de la hipomagnesemia se intuye a menudo a partir de la situación clínica. Se deben buscar en los niños enfermedades GI, aporte adecuado y enfermedades renales, con especial atención a fármacos que puedan causar pérdidas renales de magnesio. Cuando el diagnóstico es incierto, la evaluación de las pérdidas urinarias de magnesio distingue entre causas renales y extrarrenales. La *excreción fraccionada de magnesio* (EF_{Mg}) se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$EF_{mg} = \left(U_{mg} \times P_{cr}\right) / \left(\left[0{,}7 \times P_{mg}\right] \times U_{cr}\right) \times 100$$

donde U_{Mg} = concentración urinaria de magnesio, P_{Cr} = concentración plasmática de creatinina, P_{Mg} = concentración plasmática de magnesio y U_{Cr} = concentración de creatinina en orina. La concentración de magnesio en plasma se multiplica por 0,7 porque aproximadamente el 30% está unido a la albúmina y no se filtra en el glomérulo.

La EF_{Mg} no se modifica con la edad, pero cambia en función de la concentración sérica de magnesio. La EF_{Mg} varía entre el 1 y el 8% en niños con niveles normales de magnesio. En el paciente con hipomagnesemia producida por causas extrarrenales, la EF_{Mg} debe ser baja debido al ahorro por parte del riñón, que suele ser menor del 2%. La EF_{Mg} está inapropiadamente elevada en el seno de pérdidas renales del ion; los valores son casi siempre mayores del 4% y con frecuencia superiores al 10%. La medición no debería realizarse durante la infusión de magnesio debido a que el aumento brusco del magnesio sérico produce un incremento del magnesio urinario. Otros enfoques para valorar la pérdida de magnesio en la orina son el cálculo de las pérdidas urinarias de magnesio de 24 horas y el cociente entre magnesio urinario/creatinina en orina, siendo ambos variables con la edad.

Las causas genéticas de pérdida renal de magnesio se distinguen en función de la medición de otros electrólitos en suero y en orina. Los niños con síndromes de Gitelman o de Bartter presentan hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Tratamiento

La hipomagnesemia grave se trata con magnesio parenteral. El sulfato de magnesio se administra a dosis de 25-50 mg/kg (0,05-0,1 ml/kg de una solución al 50%; 2,5-5 mg/kg de magnesio elemental). Se administra en infusión i.v. lenta, aunque en los recién nacidos se suele administrar por vía intramuscular. La velocidad de administración i.v. debe reducirse si los pacientes presentan diaforesis, rubefacción o sensación de calor. La dosis se repite a menudo cada 6 horas (cada 8-12 h en recién nacidos) con un total de 2-3 dosis antes de volver a medir la concentración de magnesio en plasma. En niños con insuficiencia renal se emplean dosis más bajas.

El tratamiento a largo plazo se administra habitualmente por vía oral. Los preparados son gluconato de magnesio (5,4 mg de magnesio elemental/100 mg), óxido de magnesio (60 mg de magnesio elemental/100 mg) y sulfato de magnesio (10 mg de magnesio elemental/100 mg). Hay preparados de liberación sostenida como el Slow-Mag (60 mg de magnesio elemental/comprimido) y el Mag-Tab SR (84 mg de magnesio elemental/comprimido). Las dosis orales de magnesio deben fraccionarse para evitar los efectos catárticos colaterales. Las alternativas al magnesio oral son las inyecciones intramusculares y las infusiones nasogástricas nocturnas, ambas diseñadas para minimizar la diarrea. Los suplementos de magnesio se deben usar con precaución en el contexto de insuficiencia renal.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia clínicamente significativa es casi siempre secundaria a un aporte excesivo. Es infrecuente, excepto en recién nacidos de madres que reciben aportes i.v. de magnesio por preeclampsia o eclampsia (v. cap. 119.5).

Etiología y fisiopatología

No existe mecanismo de retroalimentación para prevenir la absorción GI de magnesio. Este se encuentra en grandes cantidades en algunos laxantes, enemas, catárticos empleados para tratar sobredosis y antiácidos. También está presente de forma habitual en nutrición parenteral total (NPT), y los recién nacidos pueden recibir altas cantidades a través de la placenta si los niveles maternos son elevados. En general los riñones excretan el exceso de magnesio, pero esta capacidad está disminuida en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, los recién nacidos y lactantes pequeños son vulnerables a la excesiva ingesta de magnesio por su reducido filtrado glomerular. La mayoría de los casos pediátricos no relacionados con la hipermagnesemia materna se producen en lactantes por el uso excesivo de antiácidos o laxantes. La hipermagnesemia leve puede aparecer en la insuficiencia renal crónica, en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, en la CAD, en la ingesta de litio, en el síndrome de leche y alcalinos, y en el síndrome de lisis tumoral. La hipermagnesemia en la CAD ocurre a pesar de la intensa depleción intracelular de magnesio como resultado de las pérdidas urinarias; la hipomagnesemia se presenta a menudo tras insulinoterapia.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas no aparecen habitualmente hasta que el magnesio en plasma es mayor de 4,5 mg/dl. La hipermagnesemia inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo hipotonía, hiporreflexia y debilidad; la parálisis ocurre con altas concentraciones. Los efectos neuromusculares pueden exacerbarse por los antibióticos aminoglucósidos.

La depresión directa del SNC causa letargo y somnolencia; los lactantes presentan una succión débil. El magnesio elevado se asocia a hipotensión por vasodilatación, que también causa enrojecimiento. La hipotensión puede ser profunda a concentraciones superiores, debido a un efecto directo sobre la función cardíaca. Los cambios en el ECG consisten en prolongación del intervalo PR, el complejo QRS y el intervalo QT. La hipermagnesemia grave (>15 mg/dl) causa bloqueo cardíaco completo y parada cardíaca. Otras manifestaciones de la hipermagnesemia son náuseas, vómitos e hipocalcemia.

Diagnóstico

Excepto en el caso de los recién nacidos con exposición a través de la placenta, se necesita un alto índice de sospecha y una buena historia clínica para hacer el diagnóstico. La prevención es esencial; los compuestos que contengan magnesio deben ser utilizados juiciosamente en niños con insuficiencia renal.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con función renal normal eliminan rápidamente el exceso de magnesio. La hidratación intravenosa y los diuréticos de asa pueden acelerar este proceso. En casos graves, especialmente en pacientes con insuficiencia renal de base, puede ser necesaria la diálisis. La hemodiálisis actúa con mayor rapidez que la diálisis peritoneal. La exanguinotransfusión es otra alternativa en recién nacidos. Las medidas de soporte consisten en monitorización cardiorrespiratoria, aporte de líquidos y, si es necesario, drogas vasopresoras para la hipotensión y monitorización de los electrólitos. En emergencias agudas, sobre todo en el contexto de manifestaciones neurológicas o cardíacas graves, el uso de 100 mg/kg de gluconato cálcico i.v. tiene una eficacia transitoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.6 Fósforo

Larry A. Greenbaum

Alrededor del 65% del fósforo plasmático forma parte de los fosfolípidos, pero estos compuestos son insolubles en ácidos y no se pueden medir en laboratorios clínicos. Lo que se determina es el contenido en fósforo del **fosfato plasmático**. El resultado se expresa tanto en forma de fosfato como de fósforo, aunque cuando se usa el término *fosfato* es realmente la concentración de *fósforo* la que se mide y se informa. El resultado final es que fosfato y fósforo son términos a menudo intercambiables. Se prefiere el término *fósforo* al referirse a la concentración plasmática. La conversión desde las unidades utilizadas en Estados Unidos (mg/dl) a mmol/l es sencilla (v. tabla 68.6).

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Contenido corporal y función fisiológica

La mayor parte del fósforo se encuentra en el hueso o es intracelular, y menos del 1% se halla en el plasma. En un pH fisiológico existen formas monovalentes y divalentes de fosfato porque el pKa (constante de ionización de un ácido) de estas formas es 6,8. Aproximadamente el 80% es divalente y el resto monovalente a un pH de 7,4. El resto puede filtrarse por el glomérulo, la mayor parte en forma de fosfato libre y un pequeño porcentaje formando complejos con calcio, magnesio o sodio. El fosfato es el anión intracelular más abundante, aunque la mayoría forma parte de un compuesto más grande (p. ej., ATP).

La concentración de fósforo varía con la edad más que la de otros electrólitos (tabla 68.8). La explicación teleológica para las altas concentraciones durante la infancia es la necesidad de fósforo para favorecer el crecimiento. Existen variaciones diurnas en la concentración plasmática de fósforo, con un pico durante el sueño.

El fósforo, como componente de la adenosina trifosfato (ATP) y otros trinucleótidos, resulta fundamental para el metabolismo energético de la célula. Es necesario para la señalización celular y la síntesis de ácidos nucleicos, y constituye un componente de membranas celulares y otras estructuras. Junto con el calcio, el fósforo es necesario para la mineralización del esqueleto. Se necesita un balance neto positivo de fósforo durante el crecimiento, y el esqueleto en crecimiento es especialmente vulnerable al déficit.

Tabla 68.8 Niveles de fósforo sérico durante la infancia

EDAD	NIVEL DE FÓSFORO (MG/DL)
0-5 días	4,8-8,2
1-3 años	3,8-6,5
4-11 años	3,7-5,6
12-15 años	2,9-5,4
16-19 años	2,7-4,7

Aporte de fósforo

El fósforo se encuentra fácilmente en los alimentos. La leche y los productos lácteos son las mejores fuentes de fósforo, pero en la carne y el pescado se encuentra también en concentraciones altas. Las verduras tienen más fósforo que las frutas y los cereales. La absorción GI del fósforo es bastante proporcional a la ingesta; se absorbe aproximadamente el 65% del fósforo ingerido, incluida una pequeña cantidad que es secretada. La absorción, que tiene lugar casi exclusivamente en el intestino delgado, ocurre a través de un proceso de difusión paracelular y una vía transcelular regulada por la vitamina D. Sin embargo, el impacto sobre el cambio en la absorción de fósforo causado por esta vitamina es relativamente pequeño comparado con el efecto de las variaciones de la ingesta de fósforo.

Excreción de fósforo

A pesar de la amplia variación de la absorción de fósforo en función del aporte oral, la excreción iguala a la ingesta, a excepción de las necesidades para el crecimiento. El riñón regula el equilibrio del fósforo, el cual viene determinado por mecanismos intrarrenales y acciones hormonales sobre la nefrona.

Cerca del 90% del fosfato plasmático se filtra en el glomérulo, aunque existe cierta variación en función de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato. No hay secreción significativa de fosfato a lo largo de la nefrona. La reabsorción de fosfato ocurre sobre todo en el túbulo proximal, aunque una pequeña cantidad puede ser reabsorbida en el túbulo distal. En general, cerca del 85% de la carga filtrada es reabsorbida. Un cotransportador sodio-fosfato media la captación de fosfato por las células del túbulo proximal.

El fósforo de la dieta determina la cantidad de fosfato reabsorbido en las células de la nefrona. Hay cambios agudos y crónicos en la reabsorción de fosfato en función de la ingesta. Muchos de estos cambios parecen estar mediados por mecanismos intrarrenales que son independientes de hormonas reguladoras. El factor de crecimiento fibroblástico 23 **(FGF-23)** inhibe la reabsorción renal de fósforo en el túbulo proximal y sus niveles aumentan en situaciones de hiperfosfatemia. El FGF-23 también inhibe la síntesis de calcitriol en el riñón mediante el aumento de la actividad de la 1α-hidroxilasa.

La PTH, secretada en respuesta a un calcio plasmático bajo, disminuye la reabsorción de fosfato, aumentando el nivel de fosfato urinario. Este proceso parece tener un efecto mínimo durante la variación fisiológica normal de los niveles de PTH; sin embargo, sí influye en el contexto de cambios patológicos en la síntesis de esta hormona.

El fósforo plasmático bajo estimula la 1-α hidroxilasa en el riñón que convierte la 25-hidroxivitamina D (25-D) en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D; calcitriol). El calcitriol aumenta la absorción intestinal de fósforo y es necesario para la reabsorción máxima de fosfato en el riñón. El efecto de un cambio en el calcitriol sobre el fosfato urinario solo es significativo cuando el nivel de calcitriol es inicialmente bajo, lo que va en contra de un papel del calcitriol en situaciones no patológicas.

HIPOFOSFATEMIA

Debido a la amplia variación de las concentraciones fisiológicas de fósforo plasmático, la definición de hipofosfatemia depende de la edad (tabla 68.8). El intervalo reflejado en un informe de laboratorio puede estar basado en valores normales para el adulto y, por tanto, ser engañoso en los niños. Por ejemplo, un fósforo sérico de 3 mg/dl, un valor normal en el adulto, es una hipofosfatemia clínicamente significativa en un lactante.

El fósforo plasmático no siempre refleja la reserva corporal total, ya que solo el 1% del fósforo es extracelular. Por ello, un niño puede presentar un déficit significativo de fósforo a pesar de tener una concentración de fósforo en plasma normal cuando se produce desplazamiento de fósforo desde el EIC.

Etiología y fisiopatología

Varios mecanismos pueden causar hipofosfatemia (tabla 68.9). Un desplazamiento transcelular de fósforo hacia el interior de las células ocurre en procesos que estimulan la utilización celular de fósforo (p. ej., la glucólisis). En general, este desplazamiento solo produce un descenso leve y transitorio del fósforo en plasma, pero si existe déficit de fósforo intracelular, el fósforo plasmático puede disminuir de manera significativa dando lugar a síntomas de hipofosfatemia aguda. La infusión de glucosa estimula la liberación de insulina, lo que lleva a la entrada de glucosa y fósforo al interior de las células. El fósforo se utiliza entonces durante la glucólisis y otros procesos metabólicos. Un fenómeno similar puede ocurrir durante el tratamiento de la CDA, y estos pacientes suelen tener una depleción de fósforo por pérdidas urinarias.

La reintroducción de alimentos en pacientes con malnutrición proteicocalórica da lugar a anabolismo, lo que ocasiona una demanda celular significativa de fósforo. El aumento de la captación de fósforo para ser incorporado a los nuevos compuestos sintetizados que lo contienen causa hipofosfatemia, que puede ser grave y sintomática. La **hipofosfatemia tras la reintroducción de alimentos** ocurre con frecuencia durante el tratamiento de la anorexia nerviosa. Puede producirse durante el tratamiento de niños con malnutrición de cualquier causa, como la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, quemaduras, abandono, infección crónica o inanición. La hipofosfatemia suele tener lugar durante los primeros 5 días posteriores a la reanudación de la alimentación y se previene mediante un aumento gradual de la nutrición con suplementos adecuados. La NPT sin el fósforo adecuado puede dar lugar a hipofosfatemia.

Tabla 68.9 Causas de hipofosfatemia

DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES
Infusión de glucosa
Insulina
Realimentación
Nutrición parenteral total
Alcalosis respiratoria
Crecimiento tumoral
Trasplante de médula ósea
Síndrome del hueso hambriento
DISMINUCIÓN DEL APORTE
Nutricional
Lactantes prematuros
Fórmula con bajo contenido en fósforo
Antiácidos y otros quelantes de fósforo
PÉRDIDAS RENALES
Hiperparatiroidismo
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X (OMIM 307800)
Hiperproducción del factor de crecimiento fibroblástico-23
Raquitismo inducido por tumor
Síndrome de McCune-Albright (OMIM 174800)
Síndrome del nevus epidérmico
Neurofibromatosis
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (OMIM 193100)
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo de tipos 1 y 2 (OMIM 241520/613312)
Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Dent (OMIM 300009/300555)
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria (OMIM 241530)
Expansión de volumen y líquidos intravenosos
Acidosis metabólica
Diuréticos
Glucosuria
Glucocorticoides
Trasplante renal
MULTIFACTORIAL
Déficit de vitamina D
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1 (OMIM 264700)
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2 (OMIM 277440)
Alcoholismo
Sepsis
Diálisis

OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

El fósforo se desplaza hacia el EIC durante la alcalosis respiratoria y durante la recuperación de una acidosis respiratoria. Un descenso agudo de la concentración de dióxido de carbono, al aumentar el pH intracelular, estimula la glucólisis, dando lugar a la utilización intracelular de fósforo e hipofosfatemia. Como la alcalosis metabólica tiene menos efecto sobre el pH intracelular (el CO_2 difunde a través de las membranas celulares mucho más rápido que el bicarbonato), hay un desplazamiento transcelular mínimo del fósforo con la alcalosis metabólica.

Los **tumores** que crecen con rapidez, como los asociados a leucemias y linfomas, pueden dar lugar a una significativa utilización de fósforo y a hipofosfatemia. Un fenómeno similar puede ocurrir durante la reconstitución hematopoyética que sigue a un trasplante de médula ósea. En el **síndrome del hueso hambriento,** el hueso capta con avidez fósforo, junto con calcio y magnesio, lo que puede producir déficit plasmático de los tres iones. Este síndrome es más frecuente tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo debido a que el estímulo para la disolución de hueso es eliminado de forma aguda, pero la síntesis de hueso continúa.

La deficiencia nutricional de fósforo es poco frecuente, ya que la mayoría de los alimentos lo contiene. Sin embargo, los lactantes son especialmente susceptibles debido a su alta demanda de fósforo necesario para el crecimiento, sobre todo del esqueleto. Los lactantes de muy bajo peso al nacer tienen un crecimiento del esqueleto especialmente rápido y pueden desarrollar déficit de fósforo y raquitismo si son alimentados con leche materna o con fórmula para lactantes a término. Hay también un déficit relativo de calcio. Un aporte adicional de calcio y fósforo, utilizando complementos con la leche materna o una fórmula especial para prematuros, evita esta complicación. El déficit de fósforo, en ocasiones concomitante con déficit de calcio y vitamina D, ocurre en lactantes a los que no se les da suficiente leche o que reciben un sustituto de la leche nutricionalmente inadecuado.

Los **antiácidos** que contienen hidróxido de aluminio (p. ej., Maalox, Mylanta) se unen al fósforo de la dieta y al fósforo secretado, y evitan su absorción. Este proceso puede causar déficit de fósforo y raquitismo en niños en plena etapa de desarrollo. Un mecanismo similar causa hipofosfatemia en pacientes tratados en exceso por hiperfosfatemia con quelantes del fósforo. En niños con insuficiencia renal, que en general tienen hiperfosfatemia, la adición de la diálisis a los quelantes del fósforo aumenta el riesgo de hipofosfatemia iatrogénica. Esta complicación, más común en lactantes, puede empeorar la osteodistrofia renal.

Las pérdidas renales excesivas de fósforo ocurren en varios trastornos, tanto adquiridos como hereditarios. Debido a que la PTH inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, el **hiperparatiroidismo** produce hipofosfatemia (v. cap. 591). Sin embargo, la manifestación clínica predominante es la hipercalcemia, y la hipofosfatemia suele ser asintomática. El nivel de fósforo en el hiperparatiroidismo no es excesivamente bajo y no existe una pérdida continua de fósforo, porque se alcanza un nuevo equilibrio estacionario con el nivel plasmático más bajo de fósforo. La excreción renal, por tanto, no supera a la ingesta a largo plazo. Algunas neoplasias malignas producen en ocasiones un péptido relacionado con la PTH, que provoca los mismos efectos que esta hormona y causa hipofosfatemia e hipercalcemia.

Varias enfermedades pueden causar pérdida de fósforo, hipofosfatemia y raquitismo como resultado de un exceso de FGF-23 (v. cap. 64). Estos trastornos comprenden el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, la osteomalacia inducida por tumores, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y el raquitismo autosómico recesivo de tipo 1 y 2.

El **síndrome de Fanconi** es un defecto generalizado del túbulo proximal que provoca una pérdida urinaria de bicarbonato, fósforo, aminoácidos, ácido úrico y glucosa (v. cap. 547.1). Las secuelas clínicas son el resultado de la acidosis metabólica y a la hipofosfatemia. En niños, una enfermedad genética subyacente, normalmente la cistinosis, causa a menudo síndrome de Fanconi, pero puede ser secundario a varios tóxicos y enfermedades adquiridas. Algunos pacientes presentan un síndrome de Fanconi incompleto, y la pérdida de fósforo puede ser una de sus manifestaciones.

La **enfermedad de Dent,** un trastorno ligado al cromosoma X, puede producir pérdida renal de fósforo e hipofosfatemia, aunque esto no suele estar presente en la mayoría de los casos. Otras posibles manifestaciones de esta enfermedad son proteinuria tubular, hipercalciuria, nefrolitiasis, raquitismo y disminución de la función renal. La enfermedad de Dent puede ser secundaria a mutaciones en un gen que codifica un canal de cloro o gen

OCRL1, que también puede causar el síndrome de Lowe (v. cap. 547.1). El **raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria** es un trastorno autosómico recesivo raro, descrito sobre todo en personas emparentadas de Oriente Medio (v. cap. 64). Las mutaciones de un cotransportador de sodio-fosfato causan hipofosfatemia en este síndrome, y puede haber complicaciones como nefrolitiasis y osteoporosis.

La acidosis metabólica inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal; además, produce un desplazamiento transcelular de fósforo fuera de las células debido al catabolismo intracelular. Este fósforo liberado se pierde después en la orina, dando lugar a una depleción de fósforo significativa, incluso aunque el fósforo plasmático sea normal. Esto suele ocurrir en la CAD, en la que la pérdida renal de fósforo se ve aumentada por la diuresis osmótica. Con la corrección de la acidosis metabólica y la administración de insulina, que dan lugar a un desplazamiento transcelular de fósforo al interior de las células, se produce un descenso marcado del fósforo plasmático.

La expansión de volumen de cualquier etiología, como el hiperaldosteronismo o el SIADH, inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal. Este efecto se produce también con la administración de líquidos i.v. a alto flujo. Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden aumentar la excreción renal de fósforo, pero este aumento rara vez es clínicamente significativo. La glucosuria y los glucocorticoides inhiben la conservación renal de fósforo. La hipofosfatemia es frecuente tras el trasplante renal debido a pérdidas urinarias de fósforo. Las posibles explicaciones incluyen el hiperparatiroidismo secundario preexistente por la insuficiencia renal crónica, tratamiento con glucocorticoides y estimulación de FGF-23 antes del trasplante. La hipofosfatemia se resuelve generalmente en pocos meses.

Tanto las causas adquiridas como las congénitas de **déficit de vitamina D** se asocian con hipofosfatemia (v. cap. 64). La patogenia es multifactorial. El déficit de vitamina D, que disminuye la absorción intestinal de calcio, causa hiperparatiroidismo secundario que conduce a un aumento de la pérdida urinaria de fosfato. La ausencia de vitamina D disminuye la absorción intestinal de fósforo y reduce de forma directa la reabsorción renal de fósforo. La manifestación clínica dominante es el raquitismo, aunque algunos pacientes presentan una debilidad muscular que puede estar relacionada con la deficiencia de fósforo.

El **alcoholismo** es la causa más común de hipofosfatemia grave en los adultos. Afortunadamente, muchos de los factores de riesgo que predisponen a los alcohólicos adultos a la hipofosfatemia no suelen estar presentes en los adolescentes (p. ej., malnutrición, abuso de antiácidos, episodios recurrentes de CAD). La hipofosfatemia ocurre a menudo en la sepsis, aunque el mecanismo no está claro. La hemodiálisis agresiva y prolongada, como la utilizada para el tratamiento de la ingesta de metanol o etilenglicol, puede producir hipofosfatemia.

Manifestaciones clínicas

Existen manifestaciones agudas y crónicas de hipofosfatemia. El **raquitismo** se produce en niños con déficit prolongado de fósforo. Las características clínicas del raquitismo se describen en el capítulo 64.

La hipofosfatemia grave, típicamente inferior a 1,0-1,5 mg/dl, puede afectar a cualquier órgano corporal porque el fósforo tiene un papel crítico en el mantenimiento de la energía celular adecuada. El fósforo es un componente del ATP y es necesario para la glucólisis. Con un fósforo inadecuado, los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos disminuyen, alterando la liberación de oxígeno a los tejidos. La hipofosfatemia grave puede producir hemólisis y disfunción de los leucocitos. La hipofosfatemia crónica causa debilidad muscular proximal y atrofia. En la unidad de cuidados intensivos, el déficit de fósforo puede retardar la retirada de la ventilación mecánica o causar insuficiencia respiratoria aguda. La **rabdomiólisis** es la complicación más común de la hipofosfatemia aguda, generalmente en el contexto de un desplazamiento transcelular agudo de fósforo al interior de las células en un niño con depleción crónica de fósforo (p. ej., anorexia nerviosa). La rabdomiólisis es en cierto modo protectora en tanto se produce liberación celular de fósforo. Otras manifestaciones de la hipofosfatemia grave son disfunción cardíaca y síntomas neurológicos, como temblor, parestesias, ataxia, convulsiones, delirio y coma.

Diagnóstico

La historia clínica y los datos básicos de laboratorio sugieren a menudo la etiología de la hipofosfatemia. La historia clínica debe investigar la nutrición, los fármacos y los trastornos familiares. La hipofosfatemia y el raquitismo en niños pequeños por lo demás sanos sugieren un defecto genético de la conservación renal de fósforo, síndrome de Fanconi, uso inapropiado de antiácidos, mala nutrición, déficit de vitamina D o un defecto genético en el metabolismo de esta vitamina. El paciente con síndrome de Fanconi suele tener acidosis metabólica, glucosuria, aminoaciduria y un nivel bajo de ácido úrico en plasma. La medición de la 25-D y la 1,25-D, del calcio y de la PTH diferencia los diversos trastornos que cursan con déficit de vitamina D de la pérdida renal primaria de fósforo (v. cap. 64). El hiperparatiroidismo se distingue con facilidad por la presencia de PTH y de valores de calcio en plasma elevados.

Tratamiento

El nivel plasmático de fósforo, la presencia de síntomas, la probabilidad de depleción crónica y la presencia de pérdidas continuas marcan el enfoque terapéutico. La hipofosfatemia leve no requiere tratamiento, a menos que la situación clínica sugiera la presencia de depleción crónica de fósforo o que haya pérdidas persistentes. El fósforo oral puede producir diarrea, por lo que las dosis deben fraccionarse. El tratamiento i.v. es eficaz en pacientes que tienen déficit grave o que no toleran la medicación oral. El fósforo i.v. se encuentra disponible como fosfato sódico o fosfato potásico; la elección se basa habitualmente en el nivel plasmático de potasio del paciente. Las dosis iniciales son de 0,08-0,16 mmol/kg a pasar en 6 horas. Los preparados orales de fósforo están disponibles con cantidades variables de sodio y potasio. Esta es una consideración importante, porque algunos pacientes pueden no tolerar la carga de potasio, mientras que el suplemento de este puede ser útil en enfermedades como el síndrome de Fanconi y la malnutrición. Las dosis orales de mantenimiento se fraccionan en dosis de 2-3 mmol/kg, aunque la dosis de mantenimiento es sumamente variable de un paciente a otro.

La única intervención necesaria en lactantes con aporte inadecuado es el aumento de fósforo en la dieta. También otros pacientes pueden beneficiarse de este aumento de fósforo, que se adquiere con facilidad a partir de productos lácteos. Se deben suprimir los antiácidos quelantes de fósforo en pacientes con hipofosfatemia. Algunas enfermedades requieren tratamiento específico (v. cap. 64).

HIPERFOSFATEMIA

Etiología y fisiopatología

La **insuficiencia renal** es la causa más común de hiperfosfatemia y su gravedad es proporcional al grado de deterioro de la función renal (v. cap. 550). Esto ocurre porque la absorción GI de la amplia ingesta de fósforo en la dieta no está regulada y los riñones en general excretan este fósforo. A medida que se deteriora la función renal, la mayor excreción de fósforo puede verse compensada. Cuando la función renal es inferior a un 30% de la normal, suele aparecer hiperfosfatemia, aunque puede variar considerablemente en función de la ingesta de fósforo en la dieta. Muchas de las otras causas de hiperfosfatemia tienen más posibilidad de aparecer en el contexto de insuficiencia renal (tabla 68.10).

El contenido celular de fósforo es alto en relación con el fósforo plasmático, y la lisis celular puede liberar cantidades sustanciales de fósforo. Esta es la causa de la hiperfosfatemia en el **síndrome de lisis tumoral,** la

Tabla 68.10	Causas de hiperfosfatemia
DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES	
Síndrome de lisis tumoral	
Rabdomiólisis	
Hemólisis aguda	
Cetoacidosis diabética y acidosis láctica	
AUMENTO DEL APORTE	
Enemas y laxantes	
Leche de vaca en lactantes	
Tratamiento de la hipofosfatemia	
Intoxicación por vitamina D	
EXCRECIÓN DISMINUIDA	
Insuficiencia renal	
Hipoparatiroidismo o seudohipoparatiroidismo (OMIM 146200/603233/103580/241410/203330)	
Acromegalia	
Hipertiroidismo	
Calcinosis tumoral con hiperfosfatemia (OMIM 211900)	

OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

rabdomiólisis y la **hemólisis aguda.** Estos trastornos provocan además una liberación concomitante de potasio y un riesgo de hiperpotasemia. La hiperuricemia y la hipocalcemia son características adicionales de la lisis tumoral y de la rabdomiólisis, mientras que la hiperbilirrubinemia indirecta y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) están a menudo presentes en la hemólisis. Un aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) es sugerente de rabdomiólisis. Durante la acidosis láctica o la CAD se produce una disminución de la utilización del fósforo por parte de las células y el fósforo se desplaza al EEC. Esto se resuelve al corregir el problema subyacente y sobre todo en la CAD, en la que los pacientes pueden sufrir hipofosfatemia como resultado de la pérdida renal previa de fósforo.

La excesiva ingesta de fósforo es especialmente peligrosa en niños con insuficiencia renal. Los recién nacidos tienen mayor riesgo porque su función renal en general se encuentra disminuida durante los primeros meses de vida. Además, se les pueden administrar de forma errónea dosis de fósforo indicadas para niños más grandes o adultos. Los lactantes alimentados con leche de vaca, que tiene un mayor contenido en fósforo que la leche materna o la fórmula, pueden desarrollar hiperfosfatemia. Algunos **enemas rápidos** tienen un alto contenido en fósforo que puede ser absorbido, sobre todo en los pacientes con íleo; los lactantes y niños con enfermedad de Hirschsprung son especialmente vulnerables. Suele haber hipernatremia por la absorción de sodio y la pérdida de agua por diarrea. Los laxantes de fósforo sódico pueden producir hiperfosfatemia si la dosis es excesiva o si hay insuficiencia renal. La hiperfosfatemia puede ocurrir en niños que reciben un tratamiento demasiado agresivo para la hipofosfatemia. La **intoxicación por vitamina D** produce una excesiva absorción GI tanto de calcio como de fósforo, y la supresión de la PTH por la hipercalcemia disminuye la excreción renal de fósforo.

La ausencia de PTH en el **hipoparatiroidismo** o la falta de respuesta a esta hormona en el **seudohipoparatiroidismo** producen hiperfosfatemia debido a un aumento en la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal del riñón (v. caps. 589 y 590). La hipocalcemia asociada es responsable de los síntomas clínicos. La hiperfosfatemia en el hipertiroidismo o en la acromegalia suele ser leve. Es secundaria a un aumento de la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal por efecto de la tiroxina o la hormona del crecimiento. El exceso de tiroxina puede producir también reabsorción ósea, que puede contribuir a la hiperfosfatemia y causar hipercalcemia. Los pacientes con **calcinosis tumoral familiar** (un raro trastorno autosómico recesivo) tienen hiperfosfatemia como resultado de una disminución renal de la excreción de fosfato y calcificaciones heterotópicas. La enfermedad puede ser secundaria a mutaciones en los genes de una glucosiltransferasa, de la fosfatonina FGF-23 o el gen de Klotho, que codifica el correceptor de FGF-23.

Manifestaciones clínicas

Las principales consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia son la hipocalcemia y las calcificaciones sistémicas. Es probable que la hipocalcemia se deba al depósito tisular de sales de calcio-fósforo, a la inhibición de la producción de 1,25-D y a la disminución de la reabsorción ósea. La hipocalcemia sintomática ocurrirá con mayor probabilidad cuando el nivel de fósforo aumente rápidamente o cuando estén presentes trastornos que predispongan a la hipocalcemia (p. ej., insuficiencia renal crónica, rabdomiólisis). La calcificación sistémica se produce porque se sobrepasa la solubilidad del calcio y del fósforo en el plasma. Se piensa que esto ocurre cuando el producto calcio plasmático × fósforo plasmático, medidos ambos en mg/dl, es > 70. Desde el punto de vista clínico, este trastorno suele ser aparente en la conjuntiva, donde se manifiesta como sensación de cuerpo extraño, eritema e inyección conjuntival. La hipoxia por la calcificación pulmonar y la insuficiencia renal por la nefrocalcinosis constituyen manifestaciones más graves.

Diagnóstico

Es necesario determinar la creatinina plasmática y el BUN en cualquier paciente con hiperfosfatemia. La historia clínica se debe centrar en la ingesta de fósforo y en la presencia de enfermedades crónicas que puedan causar hiperfosfatemia. Puede estar indicada la determinación del K^+, ácido úrico, calcio, LDH, bilirrubina, hemoglobina y CPK en caso de sospecha de rabdomiólisis, lisis tumoral o hemólisis. Con hiperfosfatemia leve e hipocalcemia significativa, la determinación del nivel sérico de PTH sirve para distinguir entre hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperfosfatemia aguda depende de su gravedad y de la causa. La hiperfosfatemia leve en un paciente con una función renal razonable se resuelve sola, aunque la resolución también puede acelerarse restringiendo el fósforo en la dieta. Si la función del riñón no está deteriorada, los líquidos i.v. pueden mejorar la excreción renal de fósforo. En casos de hiperfosfatemia más significativa o en una situación como la lisis tumoral o la rabdomiólisis, en la que la generación endógena de fósforo es probable que continúe, la asociación de algún quelante oral de fósforo evita la absorción del fósforo de la dieta y puede eliminarlo del organismo uniéndose al que es normalmente secretado y absorbido en el tracto GI. Los quelantes del fósforo son más eficaces cuando se administran con la comida. Los que contienen hidróxido de aluminio son especialmente eficaces, pero el carbonato cálcico es una buena alternativa y puede preferirse si hay que tratar una hipocalcemia concomitante. La preservación de la función renal, como sucede con la diuresis elevada en la rabdomiólisis o en la lisis tumoral, es una ayuda significativa porque permite la excreción continua de fósforo. Si la hiperfosfatemia no responde al tratamiento conservador, en especial si se desarrolla insuficiencia renal, puede ser necesaria la diálisis para aumentar la eliminación de fósforo.

La restricción de fósforo en la dieta es necesaria para aquellas enfermedades que ocasionan hiperfosfatemia crónica. Sin embargo, dichas dietas suelen ser difíciles de seguir debido a la abundancia de fósforo en diversos alimentos. La restricción en la dieta es a menudo suficiente en enfermedades como el hipoparatiroidismo y la insuficiencia renal leve. Para la hiperfosfatemia más problemática, como en casos de insuficiencia renal moderada y nefropatía terminal, los quelantes del fósforo suelen ser necesarios. Estos incluyen el carbonato cálcico, el acetato de calcio, el sevelámerol, el citrato férrico, el oxihidróxido sucroférrico y el lantano. Los quelantes del fósforo que contienen aluminio ya no se usan en pacientes con **nefropatía crónica** debido al riesgo de toxicidad por aluminio. La diálisis elimina directamente fósforo de la sangre en los pacientes con nefropatía terminal, pero es solo un tratamiento añadido a la restricción de la dieta y a los quelantes de fósforo; la eliminación mediante diálisis no es lo suficientemente eficaz como para mantener una ingesta normal con la dieta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

68.7 Equilibrio acidobásico

Larry A. Greenbaum

FISIOLOGÍA ACIDOBÁSICA

Introducción y terminología

Los trastornos crónicos leves del estado acidobásico pueden interferir con el crecimiento y desarrollo normal, mientras que los cambios agudos graves del pH pueden ser mortales. El control del equilibrio acidobásico depende de los riñones, los pulmones y de los tampones intra y extracelulares.

Un pH normal oscila entre 7,35 y 7,45. Existe una relación inversa entre el pH y la concentración de iones hidrógeno ($[H^+]$). A un pH de 7,40, la $[H^+]$ es de 40 nanomoles/l. En contraste, una concentración de sodio sérica normal, 140 mEq/l, es más de 1 millón de veces mayor. El mantenimiento de un pH normal es necesario porque los iones hidrógeno son muy reactivos y tienen una tendencia especial a combinarse con proteínas, alterando su función.

Un **ácido** es una sustancia que libera («dona») un ion hidrógeno (H^+). Una **base** es una sustancia que acepta un ion hidrógeno. Un ácido (HA) puede disociarse en un ion hidrógeno y una base conjugada (A^-), como se muestra a continuación:

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

Un ácido fuerte está altamente disociado; así, en esta reacción hay poca cantidad de HA. Un ácido débil se encuentra poco disociado; no todos los iones hidrógeno son liberados de un HA. A^- actúa como una base cuando la reacción química de arriba se desplaza hacia la izquierda. Estas reacciones están en equilibrio. Cuando se añade HA al sistema, hay disociación de parte de HA hasta que las concentraciones de H^+ y A^- aumenten lo suficiente como para alcanzar un nuevo equilibrio. La adición de iones hidrógeno da lugar a un descenso de A^- y a un aumento de HA. La adición de A^- produce una disminución de iones hidrógeno y un aumento de HA.

Los **tampones** o **amortiguadores** son sustancias que atenúan el cambio en el pH que ocurre cuando se añaden ácidos o bases al organismo. Dada la extremadamente baja $[H^+]$ en el cuerpo a un pH fisiológico, sin tampones

una pequeña cantidad de iones hidrógeno podría causar un descenso muy marcado del pH. Los tampones evitan el descenso del pH uniéndose a los iones hidrógeno añadidos, como se muestra a continuación:

$$A^- + H^+ \rightarrow HA$$

El aumento en la $[H^+]$ desplaza esta reacción a la derecha. De forma similar, cuando se añaden bases al organismo, los tampones evitan el aumento del pH liberando iones hidrógeno, como se muestra a continuación:

$$HA \rightarrow A^- + H^+$$

Los mejores tampones son ácidos y bases débiles. Ello se debe a que un tampón actúa mejor cuando está disociado al 50% (p. ej., la mitad HA y la mitad A^-). El pH al cual el tampón está disociado al 50% es su p*Ka* (constante de ionización de un ácido). Los mejores tampones fisiológicos tienen un p*Ka* cercano a 7,40. La concentración de un tampón y su p*Ka* determinan su eficacia (capacidad de tamponamiento). Cuando el pH es menor que el p*Ka* de un tampón, hay más HA que A^-. A un pH mayor que el p*Ka*, hay más A^- que HA.

Tampones fisiológicos

Los tampones bicarbonato y no bicarbonato protegen al organismo frente a cambios intensos de pH. El **sistema tampón de bicarbonato** se monitoriza clínicamente y se basa en la relación existente entre el dióxido de carbono (CO_2) y el bicarbonato (HCO_3^-):

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

El CO_2 actúa como un ácido, el cual, tras combinarse con el agua, libera un H^+; el bicarbonato actúa como su base conjugada, aceptando un H^+. El p*Ka* de esta reacción es 6,1. La **ecuación de Henderson-Hasselbalch** expresa la relación entre pH, p*Ka* y las concentraciones de un ácido y su base conjugada. Esta relación es válida para cualquier tampón. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el bicarbonato y el CO_2 es la siguiente:

$$pH = 6{,}1 + \log\left[HCO_3^-\right] / [CO_2]$$

La **ecuación de Henderson-Hasselbalch** para el sistema tampón del bicarbonato tiene tres variables: pH, concentración de bicarbonato ($[HCO_3^-]$) y concentración de dióxido de carbono ($[CO_2]$). Por ello, si se conocen dos de estas tres variables se puede calcular la tercera. Al usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch es importante que el CO_2 y el bicarbonato se presenten en las mismas unidades. El CO_2 se expresa clínicamente en mmHg y debe multiplicarse por su constante de solubilidad, 0,03 mmol/l/mmHg, antes de usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch. La manipulación matemática de esta ecuación da lugar a la siguiente relación:

$$\left[H^+\right] = 24 \times PCO_2 / \left[HCO_3^-\right]$$

A una $[H^+]$ normal de 40 nanomoles (pH 7,40), la presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2), que se expresa en mmHg en esta ecuación, es 40 cuando la $[HCO_3^-]$ es 24 mEq/l. Esta ecuación pone de manifiesto que la $[H^+]$, y por tanto el pH, pueden determinarse a partir del cociente entre la Pco_2 y la $[HCO_3^-]$.

El sistema tampón del bicarbonato es muy eficaz debido a la alta concentración de bicarbonato en el cuerpo (24 mEq/l) y porque es un sistema abierto. El resto de los tampones corporales se encuentran en un sistema cerrado. El sistema tampón del bicarbonato es abierto porque los pulmones aumentan la excreción de CO_2 cuando se incrementa la concentración sanguínea de CO_2. Cuando se añade ácido al organismo tiene lugar la siguiente reacción:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$$

En un sistema cerrado, el CO_2 aumentaría. La mayor concentración de CO_2 conduciría a un aumento en la reacción inversa:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Esto incrementaría la $[H^+]$, limitando la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. Sin embargo, como los pulmones eliminan el exceso de CO_2, la reacción inversa no aumenta; este hecho mejora la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. El mismo principio rige la adición de bases, porque el pulmón disminuye la eliminación de CO_2 evitando la disminución del nivel de este. La ausencia de cambio en $[CO_2]$ aumenta de forma considerable la capacidad de tamponamiento del sistema del bicarbonato.

Los **tampones no bicarbonato** son las proteínas, el fosfato y el hueso. Los tampones proteicos son proteínas extracelulares, en su mayoría albúmina, y proteínas intracelulares, como la hemoglobina. Las proteínas son tampones eficaces en gran parte por la presencia del aminoácido *histidina*, que tiene una cadena lateral que puede unir o liberar H^+. El p*Ka* de la histidina varía un poco dependiendo de su posición en la molécula proteica, pero su p*Ka* medio es de aproximadamente 6,5, bastante parecido a un pH normal (7,4) para hacer que la histidina sea un tampón eficaz. La hemoglobina y la albúmina tienen 34 y 16 moléculas de histidina, respectivamente.

El fosfato puede unir hasta 3 moléculas de hidrógeno, de manera que puede existir en forma de PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^{1-}$ o H_3PO_4. Sin embargo, a un pH fisiológico, la mayor parte del fosfato existe en forma de HPO_4^{2-} o $H_2PO_4^{1-}$. El $H_2PO_4^{1-}$ es un ácido y el HPO_4^{2-} es su base conjugada:

$$H_2PO_4^{1-} \leftrightarrow H^+ + HPO_4^{2-}$$

El p*Ka* de esta reacción es 6,8, por lo que el fosfato es un tampón eficaz. La concentración de fosfato en el EEC es relativamente baja, lo que limita la capacidad global de tampón del fosfato; es menos importante que la albúmina. Sin embargo, el fosfato se encuentra a una concentración más alta en la orina, donde constituye un tampón significativo. En el EIC, la mayor parte del fosfato está unida covalentemente a moléculas orgánicas (p. ej., ATP), pero todavía actúa como un tampón eficaz.

El hueso es un tampón importante; actúa como base (está compuesto por sustancias como el bicarbonato sódico y el carbonato cálcico) y por ello su disolución da lugar a liberación de bases. Esta liberación puede tamponar una carga de ácido, aunque a expensas de la densidad ósea si tiene lugar durante un período prolongado. Por el contrario, la formación de hueso, al consumir bases, ayuda a tamponar un exceso de las mismas.

Clínicamente se mide el pH extracelular, pero es el pH intracelular el que afecta a la función de la célula. Es innecesario medir el pH intracelular porque sus cambios van en paralelo a las variaciones del pH extracelular. Sin embargo, el cambio del pH intracelular tiende a ser menor que el producido en el extracelular, debido a la mayor capacidad de tamponamiento del EIC.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO NORMAL

Los pulmones y los riñones mantienen un equilibrio acidobásico normal. El dióxido de carbono generado durante el metabolismo normal es un ácido débil. Los pulmones evitan un aumento de la Pco_2 en la sangre al eliminar el CO_2 que produce el organismo. Su producción varía en función de las necesidades metabólicas del organismo y aumenta, por ejemplo, con la actividad física. La rápida respuesta pulmonar a los cambios de la concentración de CO_2 ocurre a través de una detección central de la Pco_2 y el consiguiente aumento o disminución de la ventilación para mantener una Pco_2 normal (35-45 mmHg). Un aumento de la ventilación disminuye la $P\,co_2$ y una disminución de la ventilación la aumenta.

Los riñones excretan ácidos endógenos. Un adulto produce normalmente 1-2 mEq/kg/24 horas de H^+. Los niños producen en general 2-3 mEq/kg/24 horas de H^+. Las tres fuentes principales de H^+ son el metabolismo de las proteínas de la dieta, el metabolismo incompleto de los carbohidratos y la grasa, y las pérdidas de bicarbonato en las heces. Como el metabolismo de las proteínas genera H^+, la producción endógena de ácido varía con la ingesta proteica. La oxidación completa de los carbohidratos y la grasa a CO_2 y agua no genera H^+; los pulmones eliminan el CO_2. Sin embargo, el metabolismo incompleto de los hidratos de carbono y las grasas produce iones hidrógeno. Por ejemplo, el metabolismo incompleto de la glucosa puede generar ácido láctico y el metabolismo incompleto de los triglicéridos puede producir cetoácidos como el ácido β-hidroxibutírico y el ácido acetoacético. Siempre existe cierto metabolismo basal incompleto que contribuye a la producción endógena de ácido. Este factor aumenta en situaciones patológicas, como la **acidosis láctica** y la **cetoacidosis diabética (CAD)**. La pérdida de bicarbonato en las heces es la tercera fuente en importancia de producción endógena de ácido. El estómago secreta H^+, pero la mayor parte del tracto GI restante secreta bicarbonato y el efecto neto es una pérdida corporal de este. Para secretar bicarbonato, las células del intestino producen H^+ que son liberados al torrente sanguíneo. Por cada molécula de bicarbonato que se pierde por las heces, el cuerpo gana un ion H^+. Esta fuente de producción endógena de ácido suele ser mínima, pero puede aumentar de forma significativa en un paciente con diarrea.

Los iones hidrógeno que provienen de la producción endógena de ácido son neutralizados por el bicarbonato y pueden producir un descenso de la concentración de bicarbonato. Los riñones regeneran este bicarbonato secretando H^+. Los pulmones no pueden regenerar el bicarbonato, aunque la pérdida de CO_2 disminuye la $[H^+]$, como se indica en la siguiente reacción:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Un descenso de la $[CO_2]$ hace que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que disminuye la $[H^+]$, pero también reduce la $[HCO_3^-]$. Durante una acidosis metabólica, la hiperventilación puede disminuir la $[CO_2]$ y la $[H^+]$ y, por tanto, aumentar el pH. Sin embargo, la acidosis metabólica subyacente sigue presente. De forma similar, los riñones no pueden corregir una $[CO_2]$ anormalmente alta, como se indica en la siguiente reacción:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Un aumento de la $[HCO_3^-]$ también provoca que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que aumenta la $[CO_2]$ mientras disminuye de forma simultánea la $[H^+]$. Durante una acidosis respiratoria, el aumento de la producción renal de bicarbonato puede disminuir la $[H^+]$ y aumentar el pH, pero no puede solucionar la acidosis respiratoria. Tanto los pulmones como los riñones pueden afectar a la $[H^+]$ y en consecuencia también al pH. Sin embargo, solo los pulmones pueden regular la $[CO_2]$ y solo los riñones la de $[HCO_3^-]$.

Mecanismos renales

Los riñones regulan la concentración de bicarbonato sérico modificando la excreción de ácido en la orina. Esto requiere un proceso en dos etapas. En primer lugar, los túbulos renales reabsorben el bicarbonato que se filtra en los glomérulos. En segundo lugar, hay secreción tubular de H^+. La excreción urinaria de H^+ genera bicarbonato que neutraliza la producción endógena de ácido. Las acciones tubulares necesarias para la excreción renal de ácido ocurren a lo largo de la nefrona (fig. 68.5).

La reabsorción del bicarbonato filtrado es un primer paso necesario en la regulación renal del equilibrio acidobásico. Un adulto normal tiene un FG de aproximadamente 180 l/24 horas. Este líquido entra en el espacio de Bowman con una [HCO3⁻] que es esencialmente idéntica a la concentración plasmática, en general 24 mEq/l. Al multiplicar 180 l por 24 mEq/l se observa que más de 4.000 mEq de bicarbonato penetran todos los días en el espacio de Bowman. Este bicarbonato, si no fuera recuperado a lo largo de la nefrona, se perdería por la orina y provocaría una profunda acidosis metabólica.

El túbulo proximal recupera aproximadamente el 85% del bicarbonato filtrado (fig. 68.6). El 15% restante se recupera en zonas distales al túbulo proximal, la mayor parte en la rama ascendente del asa de Henle. Las moléculas de bicarbonato no son transportadas desde el líquido tubular al interior de las células del túbulo proximal, sino que se secretan iones hidrógeno al líquido tubular dando lugar a la transformación del bicarbonato filtrado en CO_2 y agua. La secreción de H^+ por las células del túbulo proximal lleva emparejada la generación de bicarbonato intracelular, que es transportado a través de la membrana basolateral de la célula del túbulo proximal y penetra en los capilares. El bicarbonato producido en la célula reemplaza al bicarbonato filtrado en el glomérulo.

El aumento de la reabsorción de bicarbonato por las células del túbulo proximal (resultado de un aumento de la secreción de H^+) ocurre en una serie de situaciones clínicas. La depleción de volumen aumenta la reabsorción de bicarbonato. Ello está mediado parcialmente por la activación del sistema renina-angiotensina; la angiotensina II aumenta la reabsorción de bicarbonato. El aumento de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal es uno de los mecanismos que intervienen en la alcalosis metabólica, que puede ocurrir en algunos pacientes con depleción de volumen. Otros estímulos que aumentan la reabsorción de bicarbonato son la hipopotasemia y un aumento de la Pco_2. Ello explica en parte las observaciones de que la hipopotasemia causa alcalosis metabólica y que la acidosis respiratoria conduce a un aumento compensador de la $[HCO_3^-]$.

Los estímulos que disminuyen la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal pueden producir un descenso en la $[HCO_3^-]$ sérica. Un descenso de la Pco_2 (alcalosis respiratoria) disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, mediando en parte el descenso de la $[HCO_3^-]$ sérica que compensa la alcalosis respiratoria. La hormona paratiroidea disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal; el hiperparatiroidismo puede causar una acidosis metabólica leve. Una serie de fármacos y enfermedades causan acidosis metabólica alterando la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal. Un ejemplo es el fármaco acetazolamida, que inhibe directamente la anhidrasa carbónica, y muchos trastornos que causan una ATR proximal (v. cap. 547.1).

Una vez recuperado el bicarbonato filtrado, los riñones llevan a cabo un segundo paso en la regulación renal del equilibrio acidobásico: la excreción de la producción endógena de ácido. Esta ocurre fundamentalmente en el tubo colector; el túbulo distal desempeña un papel menor.

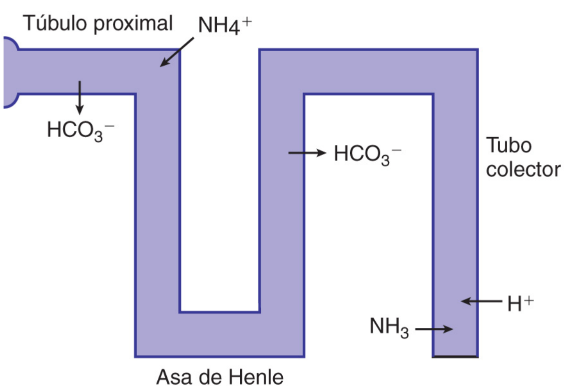

Fig. 68.5 Regiones del túbulo implicadas en el equilibrio acidobásico. El túbulo proximal es el sitio donde se recupera la mayor parte del bicarbonato filtrado, a pesar de que otros tramos a lo largo de la nefrona, especialmente la rama gruesa ascendente del asa de Henle, reabsorben parte del bicarbonato filtrado. El conducto colector es la zona principal para la secreción de iones de hidrógeno que acidifican la orina. El túbulo proximal genera el amoníaco que sirve como tampón urinario en el conducto colector.

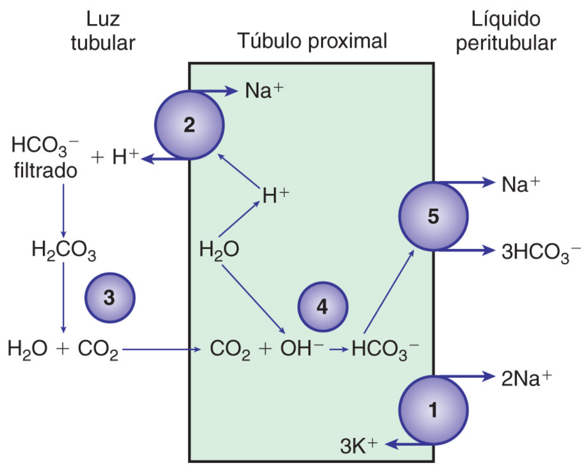

Fig. 68.6 Reabsorción del bicarbonato filtrado en el túbulo proximal. La Na^+, K^+-ATPasa *(1)* excreta sodio a través de la membrana celular basolateral, manteniendo una baja concentración de sodio intracelular. La baja concentración de sodio intracelular proporciona la energía para el antiportador Na^+,K^+*(2)*, que intercambia el sodio de la luz tubular por iones de hidrógeno intracelulares. Los iones de hidrógeno que se secretan en el lumen tubular se combinan a continuación con el bicarbonato filtrado para generar ácido carbónico. A partir del ácido carbónico (H_2CO_3) se produce CO_2 y agua. Esta reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica luminal *(3)*. El CO_2 difunde al interior de la célula y se combina con los iones OH^- para generar bicarbonato. Esta reacción es catalizada por una anhidrasa carbónica intracelular *(4)*. La disociación del agua genera un ion OH^- y un ion H^+. El antiportador Na^+, K^+*(2)* segrega los iones de hidrógeno. Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran en la sangre a través del cotransportador $3HCO_3^-/1Na^+$ *(5)*. La energía para el cotransportador $3HCO_3^-/1Na^+$ proviene del interior negativamente cargado de la célula, lo que hace que sea eléctricamente favorable para el transporte de una carga neta negativa (es decir, 3 bicarbonatos y solo 1 sodio) fuera de la célula.

Junto con la secreción de H^+ por parte de las células tubulares que revisten el tubo colector, la excreción adecuada de ácido endógeno requiere la presencia de tampones en la orina. Las bombas de hidrogeniones en el tubo colector no pueden disminuir el pH urinario por debajo de 4,5. La $[H^+]$ a un pH de 4,5 es menor de 0,04 mEq/l; se requerirían más de 25 l de agua con un pH de 4,5 para excretar 1 mEq de H^+. Un niño de 10 kg, con una producción endógena de ácido de 20 mEq de H^+ por día, necesitaría tener una diuresis diaria de más de 500 l en ausencia de tampones urinarios. Al igual que ocurre en la sangre, los tampones de la orina atenúan el descenso del pH que se produce con la incorporación de H^+. Los dos principales tampones en la orina son el fosfato y el amoníaco.

El **fosfato** en la orina es proporcional al aportado en la dieta. Aunque la mayor parte del fosfato filtrado en el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal, la concentración urinaria de fosfato suele ser mucho mayor que su concentración sérica. Esto permite que esta molécula sirva como tampón eficaz a través de la siguiente reacción:

$$H^+ + HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4^{1-}$$

El p*Ka* de esta reacción es 6,8, lo que hace que el fosfato sea un tampón eficaz cuando el pH de la orina desciende de 7 a 5 en el tubo colector. Aunque el fosfato es un tampón eficaz, su capacidad de tamponamiento está limitada por su concentración; no hay ningún mecanismo para aumentar la excreción urinaria de fosfato en respuesta a cambios del estado acidobásico.

En contraste, la producción de **amoníaco** puede modificarse, permitiendo el control de la excreción de ácido. La capacidad de tamponamiento del amoníaco (NH_3) se basa en su reacción con los iones hidrógeno para formar amonio:

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

Las células del túbulo proximal son la fuente del amoníaco excretado, la mayor parte mediante el metabolismo de la glutamina, a través de las siguientes reacciones:

$$\text{Glutamina} \rightarrow NH_4^+ + \text{glutamato}^-$$
$$\text{Glutamato}^- \rightarrow NH_4^+ + \alpha\text{-cetoglutarato}^{2-}$$

El metabolismo de la glutamina genera dos iones amonio. Además, el metabolismo del α-cetoglutarato genera dos moléculas de bicarbonato. Los iones amonio son secretados a la luz del túbulo proximal mientras que las moléculas de bicarbonato salen de las células del túbulo proximal a través del cotransportador basolateral $Na^+,3HCO_3^-$ (fig. 68.6). Esto parece conseguir el objetivo de excretar H^+ (en forma de NH_4^+) y regenerar moléculas de bicarbonato. Sin embargo, los iones amonio secretados en el túbulo proximal no permanecen en la luz del túbulo. Las células de la RAG del asa de Henle reabsorben los iones amonio. El resultado final es que hay una alta concentración intersticial medular de amonio, pero el líquido tubular que entra en el tubo colector no tiene cantidades significativas de iones amonio. Es más, los iones hidrógeno que fueron secretados con el amoníaco, como iones amonio, entran al torrente sanguíneo en el túbulo proximal, anulando el efecto del bicarbonato generado en dicho túbulo. La excreción de iones amonio, y por consiguiente de iones hidrógeno, depende de las células del tubo colector.

Estas células secretan H^+ y regeneran bicarbonato, que retorna al torrente sanguíneo (fig. 68.7). El bicarbonato neutraliza la producción endógena de ácido. El fosfato y el amoníaco tamponan los H^+ secretados en el tubo colector. El amoníaco es un tampón eficaz debido a sus altas concentraciones en el intersticio medular y a que las células del tubo colector son permeables a él, pero no al amonio. A medida que el amoníaco penetra en la luz del tubo colector, el bajo pH urinario hace que casi todo el amoníaco se convierta en amonio. Este proceso mantiene una baja concentración luminal de amoníaco. Como el pH de la luz es más bajo que el del intersticio medular, hay una mayor concentración de amoníaco en el intersticio medular que en la luz tubular, lo que favorece el movimiento del amoníaco hacia dicha luz. Aunque la concentración de amonio en la luz tubular es mayor que en el intersticio, las células del tubo colector son impermeables al amonio; de esta manera se evita la difusión del amonio de forma retrógrada fuera de la luz tubular y se permite que el amoníaco sea un tampón eficaz.

Los riñones ajustan la excreción de H^+ en función de las necesidades fisiológicas. Hay variación en la producción endógena de ácido, en gran parte como resultado de la dieta y de situaciones de estrés fisiopatológico, como las pérdidas de bicarbonato por la diarrea, que aumentan la necesidad

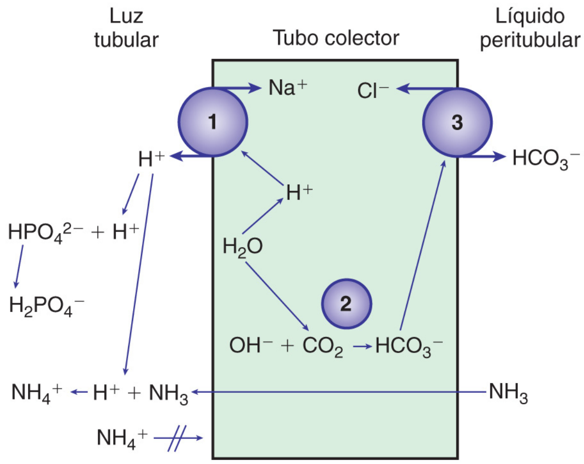

Fig. 68.7 Secreción de iones de hidrógeno en el conducto colector. La disociación del agua genera un ion OH^- y un ion H^+. La H^+-ATPasa *(1)* segrega iones de hidrógeno en el lumen tubular. El bicarbonato se forma cuando un ion OH^- se combina con CO_2 en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica *(2)*. Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran en la sangre a través del intercambiador HCO_3^-/Cl^- *(3)*. Los iones de hidrógeno en la luz tubular son tamponados por el fosfato y el amoníaco (NH_3). El NH_3 puede difundir desde el fluido peritubular a la luz tubular, pero el amonio (NH_4^+) no puede pasar a través de las células del conducto colector.

de excreción de ácido. La excreción de H^+ aumenta por el incremento de la secreción de H^+ en el tubo colector, lo cual hace que el pH de la orina disminuya. Esta respuesta es bastante rápida y tiene lugar en el curso de las primeras horas tras una carga de ácido, pero está limitada por la capacidad de tamponamiento de la orina; las bombas de hidrógeno del tubo colector no pueden disminuir el pH por debajo de 4,5. Un aumento más significativo en la excreción de ácido requiere un incremento de la producción de amoníaco por parte del túbulo proximal para que haya más amoníaco disponible que sirva de tampón en la luz tubular del tubo colector. Esta respuesta a un pH sérico bajo alcanza su máximo en 5-6 días; la excreción de amoníaco puede aumentar aproximadamente 10 veces sobre su valor basal.

La excreción de ácido por el tubo colector aumenta en una serie de situaciones clínicas diferentes. El pH extracelular es el regulador principal de la excreción renal de ácido. Un descenso del pH extracelular, ya sea por una acidosis respiratoria o metabólica, da lugar a un aumento de la excreción renal de ácido. La aldosterona estimula la excreción de H^+ en el tubo colector, dando lugar a un aumento de la concentración sérica de bicarbonato. Esto explica la alcalosis metabólica que ocurre en el hiperaldosteronismo primario o secundario causado por depleción de volumen. La hipopotasemia aumenta la secreción de ácido, estimulando la producción de amoníaco en el túbulo proximal y aumentando la secreción de H^+ en el tubo colector. La hipopotasemia, por tanto, tiende a producir alcalosis metabólica. La hiperpotasemia tiene un efecto contrario, lo que puede conducir a una acidosis metabólica.

En pacientes con un pH aumentado, el riñón tiene dos mecanismos principales para corregir el problema. En primer lugar, se reabsorbe menos bicarbonato en el túbulo proximal, dando lugar a un aumento de las pérdidas de bicarbonato en la orina. En segundo lugar, en un número limitado de células especializadas, el proceso de secreción de H^+ por parte del tubo colector (v. fig. 68.7) puede invertirse, produciendo una secreción de bicarbonato a la luz tubular y de iones hidrógeno al líquido peritubular, de donde pasan al torrente sanguíneo.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS

La siguiente ecuación, una modificación de la de Henderson-Hasselbalch, hace hincapié en la relación entre la PCO_2, la $[HCO_3^-]$ y la $[H^+]$:

$$[H^+] = 24 \times PCO_2 / [HCO_3^-]$$

Un aumento de la Pco_2 o un descenso de la $[HCO_3^-]$ incrementan la $[H^+]$; el pH desciende. Un descenso de la PCO_2 o un aumento de la $[HCO_3^-]$ disminuyen la $[H^+]$; el pH aumenta.

Tabla 68.11 Compensación apropiada durante los trastornos acidobásicos

TRASTORNO	COMPENSACIÓN ESPERADA
Acidosis metabólica	$Pco_2 = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$
Alcalosis metabólica	Pco_2 aumenta 7 mmHg por cada 10 mEq/l de aumento de la $[HCO_3^-]$ sérica
Acidosis respiratoria	
Aguda	$[HCO_3^-]$ aumenta 1 unidad por cada 10 mmHg de incremento de la Pco_2
Crónica	$[HCO_3^-]$ aumenta 3,5 unidades por cada 10 mmHg de incremento de la Pco_2
Alcalosis respiratoria	
Aguda	$[HCO_3^-]$ disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la Pco_2
Crónica	$[HCO_3^-]$ disminuye 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la Pco_2

Tabla 68.12 Valores normales de una gasometría arterial

pH	7,35-7,45
$[HCO_3^-]$	20-28 mEq/l
Pco_2	35-45 mmHg

Terminología

El término **acidemia** indica un pH por debajo de lo normal (<7,35) y el término **alcalemia,** un pH por encima del normal (>7,45). Una **acidosis** es un proceso patológico que da lugar a un aumento de la $[H^+]$y una **alcalosis** es un proceso patológico que origina un descenso de la $[H^+]$. Mientras que la acidemia siempre se acompaña de una acidosis, un paciente puede tener acidosis y un pH bajo, normal o alto. Por ejemplo, una persona puede presentar una acidosis metabólica leve pero una alcalosis respiratoria grave de forma simultánea; el resultado neto puede ser una alcalemia. La acidemia y la alcalemia indican una alteración del pH; acidosis y alcalosis indican el proceso patológico que tiene lugar.

Un **trastorno acidobásico simple** es una alteración primaria aislada. Durante un trastorno metabólico simple hay compensación respiratoria. Con la acidosis metabólica, el descenso del pH aumenta el estímulo respiratorio, produciendo un descenso de la Pco_2. El descenso de la concentración de dióxido de carbono $[CO_2]$ aumenta el pH. Se espera esta compensación respiratoria apropiada en la acidosis metabólica primaria. A pesar del descenso de la concentración de CO_2, la compensación respiratoria apropiada no es una alcalosis respiratoria, aunque en ocasiones se denomina de forma errónea alcalosis respiratoria «compensadora». Una Pco_2 baja puede ser el resultado bien de una alcalosis respiratoria primaria o de una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con la alcalosis metabólica primaria también tiene lugar una compensación respiratoria apropiada, aunque en este caso la $[CO_2]$ aumenta para atenuar el incremento del pH. La compensación respiratoria de un proceso metabólico ocurre con rapidez y es completa dentro de las primeras 12-24 horas; no puede sobrecompensar o normalizar el pH.

Durante un proceso respiratorio primario hay compensación metabólica, mediada por los riñones. Estos responden a una acidosis respiratoria aumentando la excreción de H^+, incrementando así la producción de bicarbonato y la $[HCO_3^-]$ sérico. Los riñones aumentan la excreción de bicarbonato para compensar una alcalosis respiratoria; la $[HCO_3^-]$ sérica disminuye. A diferencia de la compensación respiratoria, que se produce con rapidez, los riñones tardan 3-4 días en completar la compensación metabólica apropiada. Existe, sin embargo, un cambio compensatorio pequeño y rápido de la $[HCO_3^-]$ durante un proceso respiratorio primario. La compensación metabólica apropiada que se espera ante un trastorno respiratorio depende de si el proceso es agudo o crónico.

Un **trastorno acidobásico mixto** está presente cuando hay algo más que una alteración acidobásica primaria. Por ejemplo, un lactante con displasia broncopulmonar puede tener acidosis respiratoria por la enfermedad pulmonar crónica y alcalosis metabólica debida al uso de furosemida para tratar la enfermedad pulmonar crónica. De forma más llamativa, un niño con neumonía y sepsis puede presentar acidemia grave como resultado de la combinación de acidosis metabólica debida a ácido láctico y acidosis respiratoria por la insuficiencia ventilatoria.

Existen fórmulas para calcular la compensación metabólica o respiratoria apropiada para los seis trastornos simples acidobásicos primarios (tabla 68.11). En un trastorno simple se espera que haya una compensación apropiada; no es opcional. Si un paciente no tiene la compensación apropiada, se trata de un trastorno acidobásico mixto. Por ejemplo, un paciente presenta una acidosis metabólica primaria con una $[HCO_3^-]$ sérica de 10 mEq/l. La compensación respiratoria esperada es una concentración de CO_2 de 23 mmHg ± 2 ($1,5 \times 10 + 8 \pm 2 = 23 \pm 2$; v. tabla 68.11). Si la $[CO_2]$ del paciente es superior a 25 mmHg, hay una acidosis respiratoria concomitante; la $[CO_2]$ es superior a la esperada. Un paciente puede tener una acidosis respiratoria a pesar de presentar un nivel de CO_2 por debajo del nivel «normal» de 35-45 mmHg. En este ejemplo, una $[CO_2]$ por debajo de 21 mmHg indica una alcalosis respiratoria concurrente; la $[CO_2]$ es inferior a la esperada.

Diagnóstico

La realización sistemática de una gasometría arterial, junto con la historia clínica, permiten explicar por lo general el trastorno acidobásico del paciente. La valoración de la gasometría arterial requiere conocer los valores normales (tabla 68.12). En la mayoría de los casos, esto se consigue siguiendo un procedimiento en tres pasos (fig. 68.8):

1. Determinar si hay acidemia o alcalemia.
2. Determinar la causa de la acidemia o la alcalemia.
3. Determinar si hay un trastorno mixto.

La mayoría de los pacientes con un trastorno acidobásico tienen un pH anómalo, aunque existen dos excepciones. La primera ocurre en el paciente con un trastorno mixto, en donde los dos procesos tienen efectos opuestos sobre el pH (p. ej., acidosis metabólica y alcalosis respiratoria) y causan cambios en la $[H^+]$ comparables en magnitud, aunque contrarios. La otra excepción se da en el paciente con alcalosis respiratoria crónica simple; la compensación metabólica apropiada es, en algunas ocasiones, suficiente para normalizar el pH. En cada una de estas dos situaciones, la presencia de un trastorno acidobásico se deduce por los niveles anómalos de CO_2 y/o bicarbonato. Para determinar el trastorno acidobásico en estos pacientes se requiere pasar al tercer nivel de este proceso.

El segundo paso requiere estudiar la concentración sérica de bicarbonato y la de dióxido de carbono para establecer la causa del pH anómalo (fig. 68.8). En la mayoría de los casos existe solo una explicación obvia de la anomalía del pH. En algunos trastornos mixtos, sin embargo, puede haber dos posibilidades (p. ej., una Pco_2 alta y una $[HCO_3^-]$ baja en un paciente con acidemia). En esos casos el paciente tiene dos causas de su pH anómalo (una acidosis metabólica y una acidosis respiratoria en este ejemplo), y no es necesario proceder al tercer paso.

El tercer paso requiere determinar si la compensación del paciente es apropiada. Se asume que el trastorno primario fue diagnosticado en el segundo paso y que se ha calculado ya la compensación esperada (tabla 68.11). Si la compensación es apropiada, hay un trastorno acidobásico simple. Si no es adecuada, se trata de un trastorno mixto. La identidad del trastorno secundario se establece al decidir si la compensación es demasiado pequeña o demasiado grande respecto de la esperada (fig. 68.8).

La historia clínica siempre es útil a la hora de valorar y diagnosticar pacientes con trastornos acidobásicos. Es especialmente útil en los trastornos respiratorios. La compensación metabólica esperada para un proceso respiratorio varía en función de si el proceso es **agudo** o **crónico**, lo cual solo puede deducirse a partir de la historia clínica. Por ejemplo, la compensación metabólica para una acidosis respiratoria aguda es menor que la compensación para una acidosis respiratoria crónica. En un paciente con una acidosis respiratoria, un pequeño aumento de la $[HCO_3^-]$ puede ser compatible con una acidosis respiratoria aguda simple o con un trastorno mixto (una acidosis respiratoria crónica y una acidosis metabólica). Solo la historia clínica permite diferenciar entre estas posibilidades. Conocer la duración del proceso respiratorio y la presencia o ausencia de un factor de riesgo para acidosis metabólica (p. ej., diarrea) permite llegar a la conclusión correcta.

Una alternativa a la estrategia **fisiológica** recién descrita (que incluye el cálculo del hiato aniónico; v. más adelante) es la estrategia **fisioquímica**, denominada a menudo **método de Stewart**. Algunos consideran que esta estrategia es mejor a la fisiológica, pero exige numerosos cálculos y valores de laboratorio adicionales, por lo que resulta más complicada en el ámbito clínico. La estrategia fisioquímica obliga a medir el pH sanguíneo y la Pco_2,

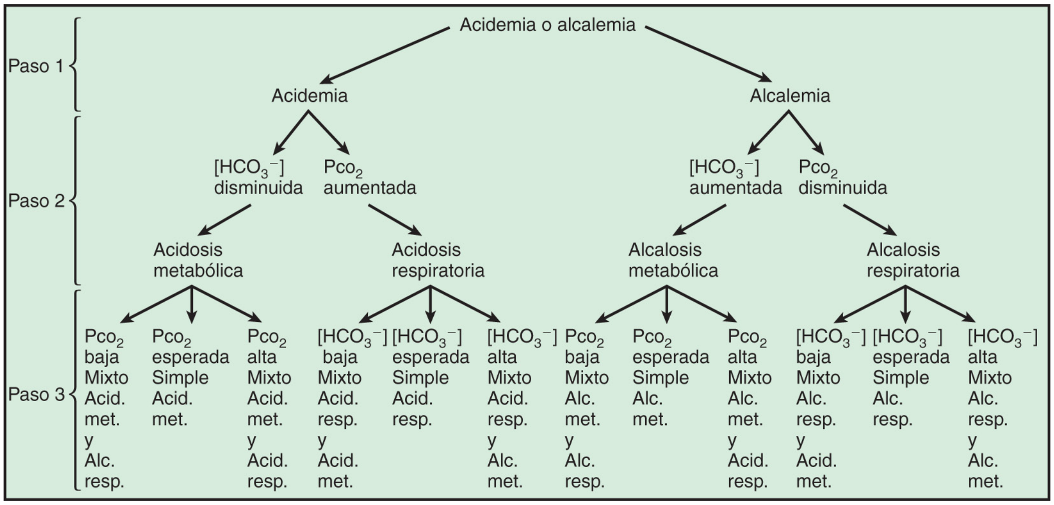

Fig. 68.8 **Proceso en tres pasos para interpretar los trastornos acidobásicos.** En el primer paso, determinar si el pH está bajo (acidemia) o alto (alcalemia). En el segundo paso, establecer una explicación para la acidemia o la alcalemia. En el tercer paso, calcular la compensación esperada (v. tabla 68.11) y determinar si existe un trastorno mixto. Acid. met., acidosis metabólica; Acid. resp., acidosis respiratoria; Alc. met., alcalosis metabólica; Alc. resp., alcalosis respiratoria.

así como el cálculo de la diferencia iónica fuerte aparente (SIDa), la diferencia iónica fuerte efectiva (SIDe), el hiato iónico fuerte (SIG) y la concentración total de ácidos débiles (A_{TOT})

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica ocurre con frecuencia en niños hospitalizados; la diarrea es la causa más común. En un paciente con un problema médico desconocido, la presencia de acidosis metabólica sirve a menudo de ayuda desde el punto de vista diagnóstico, ya que sugiere un diagnóstico diferencial relativamente pequeño.

Los pacientes con acidosis metabólica tienen una $[HCO_3^-]$ sérica baja, aunque no todos los pacientes con una $[HCO_3^-]$ sérica baja tienen acidosis metabólica. La excepción es el paciente con alcalosis respiratoria, que origina un descenso de la $[HCO_3^-]$ sérica como parte de la compensación renal adecuada. En un paciente con acidosis metabólica aislada se produce un descenso predecible de la $[CO_2]$, como se muestra a continuación:

$$PCO_2 = 1{,}5 \times [HCO_3] + 8 \pm 2$$

Si la compensación respiratoria no es apropiada, se trata de un trastorno acidobásico mixto. Si la Pco_2 es mayor que la prevista, entonces el paciente tiene una acidosis respiratoria concurrente. Una Pco_2 inferior a la esperada indica una alcalosis respiratoria concurrente o, menos frecuentemente, una alcalosis respiratoria aislada. Como la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica **nunca normaliza** el pH del paciente, la presencia de un pH normal y una $[HCO_3^-]$ baja solo ocurren si existe cierto grado de alcalosis respiratoria. En esta situación, distinguir una alcalosis respiratoria crónica aislada de una acidosis metabólica mixta y una alcalosis respiratoria aguda puede ser posible solo desde un punto de vista clínico. Por el contrario, la combinación de un pH sérico bajo y una $[HCO_3^-]$ baja solo se produce si hay una acidosis metabólica.

Etiología y fisiopatología

Existen muchas causas de acidosis metabólica (tabla 68.13) secundarias a tres mecanismos básicos:

1. Pérdida de bicarbonato corporal.
2. Alteración de la capacidad del riñón para excretar ácido.
3. Aporte de ácido al organismo (exógeno o endógeno).

La **diarrea,** que es la causa más frecuente de acidosis metabólica en niños, causa pérdida de bicarbonato del organismo. La cantidad de bicarbonato que se pierde en las heces depende del volumen de la diarrea y de la $[HCO3^-]$ en las heces, que tiende a aumentar con la gravedad de la diarrea. El riñón intenta equilibrar las pérdidas aumentando la secreción de ácido, pero la acidosis metabólica aparece cuando esta compensación es inadecuada. La diarrea causa a menudo depleción de volumen como resultado de las pérdidas de sodio y agua, y puede exacerbar la acidosis al producir shock y acidosis láctica. Además, las pérdidas de potasio por la diarrea conducen a hipopotasemia. Por otra parte, la depleción de volumen da lugar a un aumento de la producción de aldosterona. Este aumento estimula la retención renal de sodio, ayudando a mantener el volumen intravascular, pero también conduce a un aumento de las pérdidas urinarias de potasio, exacerbando la hipopotasemia.

Hay cuatro formas de acidosis tubular renal (ATR): distal (tipo I), proximal (tipo II), mixta (III) e hiperpotasémica (tipo IV) (v. cap. 547). En la ATR **distal**, los niños pueden asociar hipopotasemia, hipercalciuria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El retraso en el crecimiento por la acidosis metabólica crónica es la forma de manifestación más frecuente. Los pacientes con ATR distal no pueden acidificar su orina, por lo que tienen un pH urinario >5,5 a pesar de la acidosis metabólica.

La ATR **proximal** se presenta pocas veces de forma aislada. En la mayoría de los pacientes forma parte del **síndrome de Fanconi**, una disfunción generalizada del túbulo proximal. Esta alteración conduce a glucosuria, aminoaciduria y pérdidas urinarias excesivas de fosfato y ácido úrico. La presencia de un nivel sérico de ácido úrico bajo, glucosuria y aminoaciduria es útil de cara al diagnóstico. La hipofosfatemia crónica conduce al raquitismo en niños (v. cap. 64). Este último trastorno o el retraso del crecimiento pueden ser la forma de presentación. La capacidad de acidificar la orina se mantiene intacta en la ATR proximal; por ello, los pacientes no tratados presentan un pH urinario menor de 5,5. Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato aumenta las pérdidas de este en orina y el pH urinario aumenta. Una ATR mixta (distal y proximal combinada) aparece en los pacientes con osteopetrosis autosómica recesiva por mutaciones en el gen para la anhidrasa carbónica II.

En la ATR **hiperpotasémica**, la excreción renal de ácido y de potasio están alteradas. La ATR hiperpotasémica es el resultado de una hiperpotasemia, la ausencia de aldosterona o la incapacidad del riñón de responder a esta hormona. En el **déficit grave de aldosterona**, como ocurre con la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21α-hidroxilasa, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica se acompañan de hiponatremia y depleción de volumen por la pérdida renal de sal. El déficit incompleto de aldosterona causa alteraciones electrolíticas menos graves; los niños pueden tener ATR hiperpotasémica aislada, hiperpotasemia sin acidosis o hiponatremia aislada. Los pacientes pueden presentar déficit de aldosterona causado por una disminución de la producción de renina por el riñón; la renina normalmente estimula la síntesis de aldosterona. Los niños con hipoaldosteronismo hiporreninémico suelen tener hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica. Las manifestaciones de la resistencia a la aldosterona dependen de la gravedad de la resistencia. En la forma autosómica recesiva del **seudohipoaldosteronismo** tipo I, que es el resultado de la ausencia del canal de sodio que normalmente responde a la aldosterona, existen a menudo pérdidas graves de sal e hiponatremia. Por el contrario, la resistencia a la aldosterona en pacientes trasplantados de riñón suele

Tabla 68.13 Causas de acidosis metabólica

CON HIATO ANIÓNICO NORMAL
Diarrea
Acidosis tubular renal (ATR)
ATR distal (tipo I) (OMIM 179800/602722/267300)*
ATR proximal (tipo II) (OMIM 604278)†
ATR mixta (tipo III) (OMIM 259730)
ATR hiperpotasémica (tipo IV) (OMIM 201910/264350/177735/145260)‡
Derivaciones del tracto urinario
Posthipocapnia
Ingesta de cloruro de amonio
CON HIATO ANIÓNICO AUMENTADO
Acidosis láctica
Hipoxia tisular
Shock
Hipoxemia
Anemia grave
Insuficiencia hepática
Neoplasia maligna
Sobrecrecimiento de bacterias intestinales
Errores innatos del metabolismo
Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos
Metformina
Propofol
Linezolid
Cetoacidosis
Cetoacidosis diabética
Cetoacidosis por inanición
Cetoacidosis alcohólica
Insuficiencia renal
Intoxicación
Etilenglicol
Metanol
Salicilatos
Tolueno
Paraldehído

*Junto con estos trastornos genéticos, la ATR distal puede ser secundaria a enfermedad renal o a fármacos.
†La mayoría de los casos de ATR proximal no se deben a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples etiologías.
‡La ATR hiperpotasémica puede ser secundaria a un trastorno genético (se enumeran algunos de los más frecuentes) o a otras etiologías.
OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

producir hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica; la hiponatremia es poco habitual. De forma similar, los fármacos que causan ATR hiperpotasémica no provocan hiponatremia. El seudohipoaldosteronismo tipo II, un trastorno autosómico recesivo llamado **síndrome de Gordon,** es una causa única de ATR hiperpotasémica, porque el defecto genético produce expansión de volumen e hipertensión.

Los niños con anomalías del tracto urinario, generalmente secundarias a malformaciones congénitas, pueden requerir derivación de la orina a través de segmentos intestinales. La ureterosigmoidostomía, que es la anastomosis de un uréter al colon sigmoide, produce casi siempre acidosis metabólica e hipopotasemia. Por ello, los conductos ileales son el procedimiento más utilizado en la actualidad, aunque existe todavía riesgo de acidosis metabólica.

La compensación metabólica adecuada de una alcalosis respiratoria crónica es una disminución de la excreción renal de ácido. El descenso resultante de la [HCO_3^-] sérica disminuye la alcalemia causada por la alcalosis respiratoria. Si esta se resuelve rápidamente, el paciente sigue teniendo una [HCO_3^-] sérica disminuida, lo que ocasiona acidemia como resultado de la acidosis metabólica. Esto se resuelve en 1-2 días a través de un aumento de la excreción renal de ácido.

La **acidosis láctica** ocurre normalmente cuando el aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos da lugar a un metabolismo anaerobio y exceso de producción de ácido láctico. Puede ser secundaria a shock, anemia grave o hipoxemia. Cuando mejora la causa subyacente de la acidosis láctica, el hígado puede metabolizar el lactato acumulado y transformarlo en bicarbonato, corrigiendo la acidosis metabólica. Por lo general hay cierta producción tisular de lactato metabolizado por el hígado. En niños con disfunción hepática grave, la alteración del metabolismo del lactato puede producir acidosis láctica. Pocas veces una tumoración maligna metabólicamente activa crece tan rápido que su aporte sanguíneo es inadecuado, con el metabolismo anaeróbico y aparición de acidosis láctica consiguientes. Los pacientes con **síndrome de intestino corto** como resultado de una resección de intestino delgado pueden tener sobrecrecimiento bacteriano. En estos pacientes el excesivo metabolismo bacteriano intestinal de la glucosa en ácido d-láctico puede producir acidosis láctica. Esta ocurre en una serie de **errores innatos del metabolismo**, sobre todo en aquellos que afectan a la oxidación mitocondrial (v. caps. 105.4 y 106). Los **fármacos** también pueden causar acidosis láctica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa que se usan para tratar la infección por VIH inhiben la replicación mitocondrial; la acidosis láctica es una complicación infrecuente, aunque resulta bastante común una elevación del lactato sérico sin acidosis. La metformina, usada para tratar la diabetes mellitus tipo 2, puede causar acidosis láctica con mayor probabilidad en pacientes que padecen insuficiencia renal. El propofol a dosis altas y utilizado de forma prolongada puede causar acidosis láctica. El propilenglicol es un disolvente empleado en distintos fármacos por vía oral e i.v.; su aporte excesivo causa acidosis láctica, principalmente por la acumulación de ácido D-láctico. El linezolid es otro fármaco que puede causar acidosis láctica.

En la **diabetes mellitus insulinodependiente,** el aporte inadecuado de insulina causa hiperglucemia y CAD (v. cap. 607). La producción de ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico produce acidosis metabólica. La administración de insulina corrige el problema metabólico subyacente y permite la transformación de acetoacetato y β-hidroxibutirato en bicarbonato, lo que ayuda a corregir la acidosis metabólica. Sin embargo, en algunos pacientes las pérdidas urinarias de acetoacetato y β-hidroxibutirato pueden ser sustanciales e impedir la rápida regeneración de bicarbonato. En estos pacientes, la corrección completa de la acidosis metabólica requiere la regeneración renal de bicarbonato, que es un proceso más lento. La hiperglucemia da lugar a diuresis osmótica y produce habitualmente depleción de volumen, junto con pérdidas sustanciales de potasio, sodio y fosfato.

En la **cetoacidosis secundaria a inanición,** la falta de glucosa da lugar a la producción de cetoácido, lo cual a su vez puede producir acidosis metabólica, aunque suele ser leve debido al aumento de la secreción de ácido por el riñón. En la **cetoacidosis alcohólica**, mucho menos frecuente en niños que en adultos, la acidosis suele seguir a una combinación de intoxicación etílica con vómitos y escasa ingesta de alimentos. La acidosis es potencialmente más grave que en la inanición aislada, y el nivel de glucosa en sangre puede estar bajo, normal o alto. La hipoglucemia y la acidosis también sugieren un error innato del metabolismo.

La **insuficiencia renal** causa acidosis metabólica debido a la necesidad de que los riñones excreten el ácido producido por el metabolismo normal. En la insuficiencia renal ligera o moderada, las nefronas restantes suelen ser capaces de compensar aumentando la excreción de ácido. Cuando el FG es menor del 20-30% de lo normal, la compensación es inadecuada y aparece la acidosis metabólica. En algunos niños, especialmente en aquellos con insuficiencia renal crónica por daño tubular, la acidosis aparece con un FG más alto debido a un defecto concurrente en la secreción de ácido por el túbulo distal (ATR distal).

Varias **intoxicaciones** producen acidosis metabólica (v. cap. 77). La intoxicación por **salicilatos** es ahora mucho menos común porque la aspirina no se recomienda para el control de la fiebre en los niños. La intoxicación aguda por salicilatos ocurre tras una gran sobredosis. La intoxicación crónica es posible con un aumento gradual del fármaco. Especialmente en los adultos, la alcalosis respiratoria puede ser el trastorno acidobásico predominante. En niños, la acidosis metabólica suele ser el hallazgo más significativo. Otros síntomas de la intoxicación por salicilatos son fiebre, convulsiones, letargo y coma. La hiperventilación puede ser especialmente marcada. Los acúfenos, el vértigo y los trastornos de audición son más probables en la intoxicación crónica por salicilatos.

El **etilenglicol,** un componente de los anticongelantes, se transforma en el hígado en ácido glioxílico y oxálico, dando lugar a una acidosis metabólica grave. La excesiva excreción de oxalato provoca la aparición de cristales de oxalato cálcico en la orina y la precipitación de estos en los túbulos renales puede producir insuficiencia renal. La toxicidad de la ingestión de **metanol** también depende del metabolismo hepático; el ácido fórmico es el producto tóxico final que causa acidosis metabólica y otras secuelas, entre las que se incluyen el daño del nervio óptico y del SNC. Los síntomas consisten en náuseas, vómitos, trastornos de la visión y alteración del nivel de conciencia.

La inhalación de **tolueno** y la ingestión de **paraldehído** son otras posibles causas de acidosis metabólica.

Muchos **errores innatos del metabolismo** producen acidosis metabólica (v. caps. 102-105). La acidosis metabólica puede ser el resultado de una excesiva producción de cetoácidos, ácido láctico y de otros aniones orgánicos. Algunos pacientes tienen hiperglucemia o hiperamoniemia acompañantes. En la mayoría de las personas, la acidosis solo ocurre de forma episódica durante las descompensaciones agudas, que pueden precipitarse por la ingesta de sustratos específicos con la dieta, el estrés de una enfermedad leve o por el mal cumplimiento de la dieta o el tratamiento médico. En unos pocos errores innatos del metabolismo, los pacientes tienen acidosis metabólica crónica.

Manifestaciones clínicas

El trastorno subyacente es el que suele producir la mayoría de los signos y síntomas en niños con acidosis metabólica leve o moderada. Las manifestaciones clínicas de la acidosis se relacionan con el grado de acidemia; los pacientes con una adecuada compensación respiratoria y acidemia menos grave tienen menos manifestaciones que los que presentan una acidosis respiratoria concomitante. Con un pH sérico inferior a 7,2 puede haber un deterioro de la contractilidad cardíaca y un aumento del riesgo de arritmias, en especial si hay una enfermedad cardíaca subyacente u otras alteraciones electrolíticas predisponentes. Con la acidemia puede producirse un descenso de la respuesta cardiovascular a las catecolaminas y se puede exacerbar la hipotensión en niños con depleción de volumen o shock. La acidemia produce vasoconstricción de los vasos pulmonares, lo que resulta especialmente problemático en recién nacidos con **hipertensión pulmonar persistente** (v. cap. 122.9).

La respuesta respiratoria normal a la acidosis metabólica (hiperventilación compensadora) puede ser sutil en la acidosis metabólica leve, pero causa un apreciable aumento del esfuerzo respiratorio con el empeoramiento de la acidemia. Los efectos metabólicos agudos de la acidemia incluyen resistencia a la insulina, aumento de la degradación de las proteínas y disminución de la síntesis de ATP. La acidosis metabólica crónica produce retraso del crecimiento en los niños. La acidemia hace que el potasio se desplace del EIC al EEC, aumentando la [K^+] sérica. Este efecto es mayor en la acidosis no orgánica que en la orgánica (p. ej., acidosis láctica o cetoacidosis) o en la acidosis respiratoria. La acidemia grave altera el metabolismo cerebral y puede llegar a producir letargo y coma.

Diagnóstico

La etiología de la acidosis metabólica es a menudo evidente a partir de la historia clínica y la exploración física. Cuando se produce de forma aguda, la diarrea y el shock son causas comunes de acidosis metabólica. El shock, que causa acidosis láctica, suele ser evidente en la exploración física y puede ser secundario a deshidratación, hemorragia aguda, sepsis o cardiopatía. El fallo de medro sugiere una acidosis metabólica crónica, como en la insuficiencia renal o la ATR. La poliuria de reciente comienzo se produce en niños con diabetes mellitus no diagnosticada y CAD. La acidosis metabólica con convulsiones y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente en un lactante, debe orientar hacia un error innato del metabolismo. Sin embargo, la meningitis y la sepsis con acidosis láctica son una explicación más frecuente para la acidosis metabólica con signos y síntomas neurológicos. La identificación de ingestión de tóxicos, (p. ej., etilenglicol, metanol), resulta de especial importancia, ya que con un tratamiento específico se puede obtener una respuesta excelente. Varios medicamentos pueden causar acidosis metabólica, tanto si fueron prescritos como ingeridos de forma accidental. La hepatomegalia y la acidosis metabólica pueden aparecer en niños con sepsis, cardiopatías congénitas o adquiridas, insuficiencia hepática o errores innatos del metabolismo.

Las pruebas de laboratorio básicas en un niño con acidosis metabólica deberían incluir determinaciones de BUN, creatinina plasmática, glucosa sérica, análisis de orina y electrólitos en plasma. La acidosis metabólica, la hiperglucemia, la glucosuria y la cetonuria apoyan el diagnóstico de CAD. La inanición causa cetosis, pero la acidosis metabólica, en caso de estar presente, es leve (HCO_3^- >18 mEq/l). La mayoría de los niños con cetosis por escasa ingesta tienen un trastorno concomitante, como gastroenteritis con diarrea, que explica la acidosis metabólica. De forma alternativa, la acidosis metabólica con o sin cetosis aparece en los errores innatos del metabolismo; los pacientes con estos trastornos pueden tener hiperglucemia, normoglucemia o hipoglucemia. La insuficiencia suprarrenal puede producir acidosis metabólica e hipoglucemia. La acidosis metabólica con hipoglucemia tiene lugar también en la insuficiencia hepática. La acidosis metabólica con normoglucemia y glucosuria se da en niños con ATR tipo II como parte del síndrome de Fanconi; el defecto de la reabsorción de la glucosa por el túbulo proximal del riñón causa glucosuria.

El [K^+] sérica suele ser anómala en niños con acidosis metabólica. Aunque la acidosis metabólica produce un desplazamiento del potasio desde el EIC al EEC, muchos pacientes con acidosis metabólica tienen una [K^+] sérica baja por pérdidas excesivas de K^+ del organismo. En la diarrea se producen pérdidas altas de K^+ con las heces y a menudo pérdidas renales secundarias de K^+, mientras que en la ATR tipo I o II hay un aumento de las pérdidas urinarias de K^+. En la CAD, las pérdidas de K^+ en orina son altas, pero el desplazamiento del K^+ fuera de las células por la falta de insulina y a la acidosis metabólica es especialmente significativo. En consecuencia, la [K^+] sérica inicial puede ser baja, normal o alta, aunque el K^+ corporal total se encuentra casi siempre disminuido. La [K^+] sérica está a menudo elevada en pacientes con acidosis secundaria a insuficiencia renal; la excreción de K^+ en orina se ve alterada. La combinación de acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia ocurre en pacientes con déficit grave de aldosterona (síndrome adrenogenital) o resistencia a esta hormona. Los pacientes con ATR tipo IV menos grave tienen a menudo solo hiperpotasemia y acidosis metabólica. Los niños muy enfermos con acidosis metabólica pueden presentar un nivel de K^+ sérico elevado como resultado de la combinación de insuficiencia renal, daño tisular y desplazamiento de K^+ del EIC al EEC de forma secundaria a la acidosis metabólica.

El **hiato aniónico plasmático** es útil para valorar a pacientes con acidosis metabólica. Divide a los pacientes en dos grupos diagnósticos: aquellos que presentan hiato aniónico normal y aquellos que tienen hiato aniónico elevado. La siguiente fórmula calcula el hiato aniónico:

$$\text{Hiato aniónico} = \left[Na^+\right] - \left[Cl^-\right] - \left[HCO_3^-\right]$$

Un hiato aniónico normal oscila entre 4 y 11, aunque existen variaciones en función del laboratorio. Aproximadamente 11 mEq de hiato aniónico son secundarios normalmente a la albúmina. Un descenso de 1 g/dl en la concentración de albúmina reduce el hiato aniónico en aproximadamente 2,5 mEq/l. De este modo, si la albúmina no está próxima a 4 g/dl, el hiato aniónico debe corregirse para la concentración de albúmina:

$$\text{Hiato aniónico (corregido para la albúmina)} = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] + 2{,}5\ (4 - \text{albúmina})$$

El número de aniones séricos debe igualar al número de cationes séricos para mantener la neutralidad eléctrica (fig. 68.9). El hiato aniónico es la diferencia entre los cationes medidos (Na^+) y los aniones medidos (Cl^- + bicarbonato). El hiato aniónico también es la diferencia entre los cationes no medidos (p. ej., K^+, magnesio, calcio) y los aniones no medidos

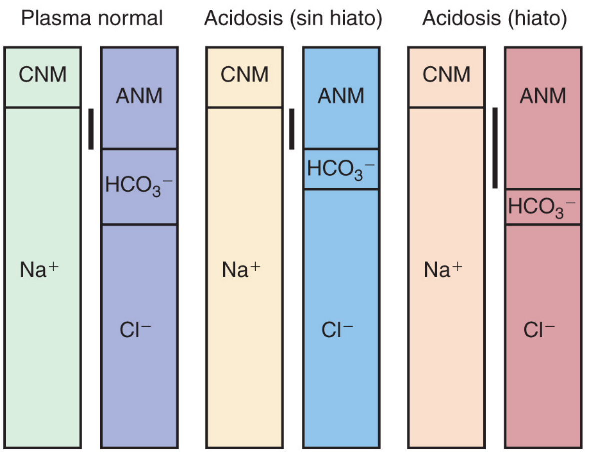

Fig. 68.9 Hiato aniónico. El hiato aniónico es la diferencia entre la concentración de sodio y la suma de las concentraciones de cloruro y bicarbonato *(barras verticales)*. En la acidosis metabólica con y sin hiato aniónico se produce un descenso de la concentración de bicarbonato. Hay un aumento de los aniones no medidos (ANM) en pacientes que presentan acidosis metabólica con hiato aniónico. En la acidosis metabólica sin hiato aniónico existe un aumento de la concentración sérica de cloruro. CNM, cationes no medidos.

(p. ej., albúmina, fosfato, urato, sulfato). Existe un incremento del hiato aniónico cuando aumentan los aniones no medidos. Por ejemplo, con la acidosis láctica hay una producción endógena de ácido láctico, que se compone de iones hidrógeno cargados positivamente y de aniones lactato cargados negativamente. Los iones hidrógeno son tamponados en gran medida por el bicarbonato sérico, dando lugar a una disminución de la [HCO_3^-]. Los iones hidrógeno que no son tamponados por el bicarbonato hacen que el pH descienda. Los aniones lactato permanecen, y ello provoca que aumente al hiato aniónico.

Hay un aumento de los aniones no medidos, junto con la generación de H^+, en todas las causas de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (v. tabla 68.13). En la CAD, los cetoácidos β-hidroxibutirato y acetoacetato son los aniones no medidos. En la insuficiencia renal hay retención de aniones no medidos, como el fosfato, urato y sulfato. Sin embargo, el aumento en aniones no medidos en la insuficiencia renal suele ser menor que el descenso de la [HCO_3^-]. La insuficiencia renal es, por tanto, una mezcla de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado o normal. La acidosis metabólica con hiato aniónico normal es especialmente prominente en niños con insuficiencia renal secundaria a daño tubular, como ocurre con la displasia renal o la uropatía obstructiva, debido a que estos pacientes tienen una ATR concurrente. Los aniones no medidos en la ingesta de tóxicos son variables: formato en la intoxicación por metanol, glicolato en la intoxicación por etilenglicol y lactato y cetoácidos en la intoxicación por salicilatos. En los errores innatos del metabolismo, los aniones no medidos dependen de la etiología específica y pueden incluir cetoácidos, lactato y otros aniones orgánicos. En unos pocos errores innatos del metabolismo, la acidosis ocurre sin generar aniones no medidos y, por tanto, el hiato aniónico es normal.

La **acidosis metabólica con hiato aniónico normal** se produce cuando hay un descenso de la [HCO_3^-], sin un aumento de los aniones no medidos. Por ejemplo, con la diarrea hay pérdida de bicarbonato en las heces, lo que da lugar a una disminución del pH sérico y de la [HCO_3^-]; la [Cl^-] aumenta para mantener la neutralidad eléctrica (v. fig. 68.9). **La acidosis metabólica hiperclorémica** es un término alternativo al de acidosis metabólica con hiato aniónico normal. El cálculo del hiato aniónico es más preciso que utilizar la [Cl^-] para diferenciar una acidosis metabólica con hiato aniónico normal de otra con hiato aniónico alto en la que el hiato aniónico determina directamente la presencia de aniones no medidos. La neutralidad eléctrica establece que la [Cl^-] aumenta o disminuye en función de la [Na^+] sérica. Esto hace de la [Cl^-] un factor predictivo menos fiable de aniones no medidos que la medida más directa, el cálculo del hiato aniónico.

Un aumento de los cationes no medidos, como el calcio, potasio y magnesio, disminuye el hiato aniónico. Por el contrario, un descenso de los cationes no medidos es una causa muy poco común de aumento del hiato aniónico. Debido a estas variables y al amplio rango del hiato aniónico normal, así como a otros factores, la presencia de un hiato aniónico normal o aumentado no siempre es fiable a la hora de diferenciar las causas de la acidosis metabólica, en especial cuando la acidosis metabólica es leve. En algunos pacientes existe más de una explicación para su acidosis metabólica, como ocurre en el niño con diarrea y acidosis láctica resultante de hipoperfusión. El hiato aniónico no debe interpretarse de forma aislada y dogmática; considerar otras alteraciones analíticas y de la historia clínica mejora su utilidad diagnóstica.

Tratamiento

El enfoque terapéutico más eficaz en pacientes con acidosis metabólica es curar el trastorno subyacente, siempre que sea posible. Por ejemplo, la administración de insulina en la CAD y restaurar una adecuada perfusión mediante fluidoterapia i.v. en la acidosis láctica por hipovolemia o a shock pueden dar lugar a la normalización del equilibrio acidobásico. En otros trastornos, el tratamiento con bicarbonato está indicado porque la enfermedad subyacente es irreparable. Los niños con acidosis metabólica causada por ATR o a insuficiencia renal crónica requieren un tratamiento alcalinizante a largo plazo. Los pacientes con insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica necesitan terapia alcalinizante hasta que se normalice la capacidad de su riñón para excretar iones hidrógeno. En otras enfermedades, la causa de la acidosis metabólica finalmente se resuelve, pero es necesaria una terapia alcalinizante durante la fase aguda de la enfermedad. En la intoxicación por salicilatos, la administración de sustancias alcalinas aumenta el aclaramiento renal del salicilato y disminuye la cantidad de este en las células cerebrales. La terapia alcalinizante a corto plazo es necesaria a menudo en otras intoxicaciones (p. ej., etilenglicol o metanol) y errores innatos del metabolismo (p. ej., déficit de piruvato decarboxilasa o acidemia propiónica). Algunos errores innatos del metabolismo requieren terapia alcalinizante de forma crónica.

El uso de terapia alcalinizante en la CAD y en la acidosis láctica es controvertido; *existe escasa evidencia de que mejore el pronóstico del paciente, y tiene una serie de posibles efectos secundarios*. Los riesgos de administrar bicarbonato sódico incluyen la posibilidad de causar hipernatremia y sobrecarga de volumen. Es más, el paciente puede sufrir una excesiva corrección de la acidosis metabólica una vez que el trastorno subyacente se resuelve, ya que el metabolismo del lactato o de los cetoácidos genera bicarbonato. El cambio rápido de acidemia a alcalemia puede causar varios problemas, como hipopotasemia e hipofosfatemia. El tratamiento con bicarbonato aumenta la producción de CO_2, que puede acumularse en pacientes con insuficiencia respiratoria. Como el CO_2 difunde con rapidez al interior de las células, la administración de bicarbonato puede disminuir el pH intracelular alcalinizante y empeorar así la función celular. A pesar de las complicaciones potenciales, la terapia alcalinizante se administra a menudo a niños con acidosis láctica aguda y CAD graves.

El **tratamiento con alcalinos por vía oral** se administra a niños con acidosis metabólica crónica. Los comprimidos de bicarbonato sódico están disponibles para los niños más mayores. Los más pequeños suelen tomar soluciones de citrato; el hígado produce bicarbonato a partir de este. Se dispone de soluciones de citrato en forma de citrato sódico, citrato potásico y una mezcla 1:1 de citrato de sodio y potasio. Las necesidades de potasio que tiene el paciente determinan la elección. Los niños con ATR tipo I o tipo II pueden tener hipopotasemia y beneficiarse de los suplementos de potasio, pero la mayoría de los niños con insuficiencia renal crónica no toleran el potasio adicional.

Se pueden utilizar alcalinos por vía oral o i.v. en la acidosis metabólica aguda; generalmente se emplea la vía i.v. cuando se necesita una respuesta rápida. El bicarbonato sódico puede administrarse en forma de bolo, por lo común a dosis de 1 mEq/kg, en una situación de emergencia. Otra posibilidad consiste en añadir bicarbonato sódico o acetato de sodio a los líquidos i.v. del paciente; es preciso eliminar una cantidad equivalente de cloruro sódico de la solución para evitar la administración de una carga excesiva de sodio. Una monitorización cuidadosa resulta fundamental para ajustar adecuadamente la dosis de álcali. El trihidroximetil aminometano **(trometamina, THAM)** es una opción en pacientes con acidosis metabólica y acidosis respiratoria, porque neutraliza los ácidos sin liberar CO_2. El THAM también difunde a las células y por tanto actúa como tampón intracelular.

La **hemodiálisis** es otra opción para corregir la acidosis metabólica, y resulta apropiada en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si hay uremia o hiperpotasemia significativas. La hemodiálisis aporta ventajas para corregir la acidosis metabólica causada por intoxicación por metanol o etilenglicol, ya que elimina eficazmente el tóxico lesivo. Además, estos pacientes tienen a menudo una acidosis metabólica grave que no responde fácilmente al tratamiento con bicarbonato i.v. La diálisis peritoneal es otra opción para corregir la acidosis metabólica debida a insuficiencia renal.

Muchas causas de acidosis metabólica requieren un tratamiento específico. En pacientes con insuficiencia suprarrenal es necesario administrar un glucocorticoide y un mineralocorticoide. Los pacientes con CAD requieren tratamiento con insulina, mientras que los que tienen acidosis láctica responden a las medidas que alivian la hipoxia tisular. Junto con la corrección de la acidosis, los pacientes con intoxicación por metanol o etilenglicol deberían recibir un agente que evite la degradación de estos en sus metabolitos tóxicos. El fomepizol ha sustituido al etanol como el tratamiento de elección. Estos agentes actúan inhibiendo la alcohol deshidrogenasa, la enzima que lleva a cabo el primer paso en el metabolismo del etilenglicol o del metanol. Existe una serie de tratamientos específicos frente a determinadas enfermedades para pacientes con acidosis metabólica resultado de errores innatos del metabolismo.

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica en niños suele ser secundaria a vómitos o al uso de diuréticos. En la alcalosis metabólica, la [HCO_3^-] sérica está aumentada, aunque una acidosis respiratoria también conduce a un incremento compensatorio de dicha concentración. En la alcalosis metabólica simple, sin embargo, el pH está elevado; hay alcalemia. Los pacientes con acidosis respiratoria están acidémicos. Una alcalosis metabólica, al disminuir la ventilación, da lugar a una adecuada compensación respiratoria. La Pco_2 aumenta en 7 mmHg por cada 10 mEq/l de incremento en la [HCO_3^-] sérica. Una compensación respiratoria adecuada nunca excede los 55-60 mmHg de Pco_2. El paciente tiene una alcalosis respiratoria concurrente si la Pco_2 es

menor que la esperada por la compensación. Una P co_2 mayor de la esperada tiene lugar cuando hay acidosis respiratoria concurrente.

Etiología y fisiopatología

Los riñones responden normalmente con rapidez a una alcalosis metabólica aumentando la excreción de bases. Por tanto, suele haber dos procesos presentes para producir una alcalosis metabólica: 1) la generación de alcalosis metabólica, lo cual requiere la adición de álcali al organismo, y 2) el mantenimiento de la alcalosis metabólica, que precisa una alteración en la capacidad del riñón para excretar bases.

Las causas de la alcalosis metabólica se dividen en dos categorías en función de la concentración urinaria de cloruro (tabla 68.14). La alcalosis en pacientes con una **[Cl^-] urinaria baja** se mantiene por **depleción de volumen** y, por tanto, es necesaria una reposición de volumen para la corrección de la alcalosis. La depleción de volumen en estos pacientes está causada por pérdidas de Na^+ y K^+, pero la pérdida de Cl^- suele ser mayor que las pérdidas de Na^+ y K^+ combinadas. Como las pérdidas de Cl^- son la causa predominante de la depleción de volumen, estos pacientes requieren Cl^- para corregir la depleción de volumen y su alcalosis metabólica; se denominan **alcalosis metabólicas sensibles al Cl^-.** En contraste, las alcalosis en un paciente con una [Cl^-] elevada en orina no responden a la reposición de volumen; por lo que se denominan **alcalosis metabólicas resistentes al Cl^-.**

Los vómitos o la aspiración nasogástrica dan lugar a **pérdida de líquido gástrico** que tiene un alto contenido de HCl. La producción de H^+ por la mucosa gástrica causa de forma simultánea liberación de bicarbonato al torrente sanguíneo. En general los iones hidrógeno del líquido gástrico se recuperan en el intestino delgado (al neutralizar el bicarbonato secretado); por tanto, no hay pérdida neta de ácido. Con la pérdida de jugo gástrico esto no ocurre y el paciente desarrolla una alcalosis metabólica. Esta es la *fase de generación* de la alcalosis metabólica.

La *fase de mantenimiento* de la alcalosis metabólica por pérdidas gástricas se debe a depleción de volumen («depleción de cloruro» por pérdidas gástricas de HCl). La depleción de volumen interfiere con la pérdida urinaria de bicarbonato, la respuesta renal normal a una alcalosis metabólica. Durante la depleción de volumen hay una serie de mecanismos que impiden la pérdida renal de bicarbonato. En primer lugar, hay una reducción del FG, por lo que se filtra menos bicarbonato. En segundo lugar, la depleción de volumen aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo proximal, limitando la cantidad de bicarbonato que puede ser excretada en la orina. Este efecto está mediado por la angiotensina II y la estimulación adrenérgica del riñón, las cuales aparecen aumentadas en respuesta a la depleción de volumen. En tercer lugar, el aumento de la aldosterona durante la depleción de volumen incrementa la reabsorción de bicarbonato y la secreción de H^+ en el tubo colector.

Además de la depleción de volumen, las pérdidas gástricas suelen estar asociadas con hipopotasemia como resultado tanto de las pérdidas gástricas de K^+ como, de manera más importante, del aumento de las pérdidas urinarias de K^+. Este aumento está mediado por la aldosterona, mediante depleción de volumen, y por el incremento del K^+ intracelular secundario a la alcalosis metabólica, lo que hace que el potasio se mueva al interior de las células del riñón dando lugar a un aumento de la excreción de K^+. La hipopotasemia contribuye al mantenimiento de la alcalosis metabólica al disminuir la pérdida de bicarbonato; de manera más específica, aumenta la secreción de H^+ en la nefrona distal y estimula la producción de amoníaco en el túbulo proximal. La producción de amoníaco, por su parte, incrementa la excreción renal de H^+.

Los pacientes que reciben **diuréticos de asa** o **tiazídicos** pueden desarrollar alcalosis metabólica. El uso de diuréticos conduce a depleción de volumen, lo que aumenta la angiotensina II, la aldosterona y la estimulación adrenérgica del riñón. Los diuréticos incrementan el aporte de sodio a la nefrona distal aumentando aún más la excreción de ácido. Es más, los diuréticos producen hipopotasemia, la cual incrementa la excreción de ácido por el riñón. Este último aumento produce alcalosis metabólica, que se mantiene por la disminución de la pérdida de bicarbonato. Además, los pacientes en tratamiento diurético tienen una «alcalosis de contracción». El uso de diuréticos produce pérdida de líquidos sin bicarbonato y por tanto el bicarbonato corporal restante queda contenido en un compartimento de líquido corporal total menor. La [HCO_3^-] aumenta ayudando a producir alcalosis metabólica.

Los diuréticos se usan a menudo en pacientes con edema, como aquellos con síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática. En muchos de estos pacientes, la alcalosis metabólica que resulta del uso de diuréticos aparece a pesar de la presencia continuada de edema. Esto se debe a que el volumen intravascular efectivo está bajo, y es el volumen intravascular efectivo el que estimula los mecanismos compensatorios que causan y mantienen una alcalosis metabólica. Muchos de estos pacientes tienen un volumen intravascular efectivo disminuido antes de empezar el tratamiento diurético, lo que aumenta la probabilidad de alcalosis metabólica inducida por diuréticos.

El uso de diuréticos incrementa la excreción urinaria de cloruro. En consecuencia, mientras un paciente está recibiendo diuréticos, la [Cl^-] en orina suele ser alta (>20 mEq/l). Una vez que ha cesado el efecto del diurético, la [Cl^-] en orina es baja (<15 mEq/l) debido a una retención renal de Cl^- apropiada en respuesta a una depleción de volumen. Por tanto, la clasificación de los diuréticos basada en la [Cl^-] urinaria depende del momento en que se efectúe la medición. Sin embargo, la alcalosis metabólica debida al uso de diuréticos responde claramente al Cl^-; se corrige tras una reposición adecuada de volumen. Esta es la razón para incluir este proceso entre las causas de alcalosis metabólica sensibles al cloruro.

La mayoría de los pacientes con diarrea desarrollan acidosis metabólica como resultado de las pérdidas de bicarbonato en las heces. En la **diarrea con pérdida de cloruro,** un trastorno autosómico recesivo, hay un defecto en el intercambio intestinal normal de bicarbonato por cloruro, lo que da lugar a pérdidas excesivas de cloruro en las heces (v. cap. 364). Además, las pérdidas fecales de H^+ y de K^+ producen alcalosis metabólica e hipopotasemia, exacerbándose las dos por el aumento de las pérdidas renales de H^+ y K^+ por la depleción de volumen. El tratamiento consiste en suplementos orales de K^+ y NaCl. La utilización de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) gástrica, al disminuir la producción gástrica de HCl, disminuye tanto el volumen de la diarrea como la necesidad de suplementos electrolíticos.

Las fórmulas con un contenido extremadamente bajo de Cl^- conducen a un déficit de Cl^- y depleción de volumen. Hay una alcalosis metabólica e hipopotasemia secundarias. La **fibrosis quística** puede raramente producir alcalosis metabólica, hipopotasemia e hiponatremia por pérdidas excesivas de NaCl por el sudor (v. cap. 432). La depleción de volumen causa alcalosis metabólica e hipopotasemia debido al aumento de las pérdidas urinarias, mientras que la hiponatremia, un hallazgo menos frecuente, es secundaria a pérdida de Na^+ combinada con conservación renal de agua en un intento por proteger el volumen intravascular (producción «apropiada» de ADH).

Tabla 68.14 Causas de alcalosis metabólica
SENSIBLE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA <15 mEq/l)
Pérdidas gástricas
Vómitos
Aspiración nasogástrica
Diuréticos (de asa o tiazídicos)
Diarrea perdedora de cloruro (OMIM 214700)
Fórmula con escasez de cloruro
Fibrosis quística (OMIM 219700)
Posthipercapnia
RESISTENTE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA >20 mEq/l)
Presión arterial alta
Hiperplasia o adenoma suprarrenal
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (OMIM 103900)
Enfermedad vasculorrenal
Tumor secretor de renina
Déficit de 17β-hidroxilasa (OMIM 202110)
Déficit de 11β-hidroxilasa (OMIM 202010)
Síndrome de Cushing
Déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (OMIM 218030)
Ingesta de regaliz
Síndrome de Liddle (OMIM 177200)
Presión arterial normal
Síndrome de Gitelman (OMIM 263800)
Síndrome de Bartter (OMIM 241200/607364/602522/601678/300971/601198/613090)
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (OMIM 146200)
Síndrome de EAST (OMIM 612780)
Administración de álcalis

EAST, epilepsia, ataxia, hipoacusia neurosensorial y tubulopatía.
OMIM hace referencia al número en la base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

La **alcalosis metabólica posthipercápnica** ocurre tras la corrección de una acidosis respiratoria crónica. Esto se suele ver en pacientes con enfermedad pulmonar crónica que inician un tratamiento con ventilación mecánica. Durante la acidosis respiratoria crónica, la compensación renal adecuada aumenta la $[HCO_3^-]$ sérica. Como sigue presente tras la corrección aguda de la acidosis respiratoria, esta $[HCO_3^-]$ produce alcalosis metabólica. Esta persiste porque el paciente con una acidosis respiratoria crónica tiene depleción del volumen intravascular por la pérdida de Cl^- que ocurrió durante la compensación metabólica inicial de la acidosis respiratoria primaria. Además, muchos niños con acidosis respiratoria crónica reciben diuréticos, lo que disminuye aún más el volumen intravascular. La alcalosis metabólica responde a la corrección del déficit de volumen intravascular.

Las causas de alcalosis metabólica **resistente al cloruro** pueden subdividirse en función de la presión arterial. Los pacientes con **hipertensión** tienen niveles aumentados de aldosterona o se comportan como si los tuvieran. Los niveles de esta hormona están elevados en niños con adenomas o hiperplasia suprarrenales. La aldosterona produce retención renal de sodio, con hipertensión como resultado. La alcalosis metabólica y la hipopotasemia resultan de la excreción renal de H^+ y de K^+ mediadas por esta hormona. El Cl^- en orina no está bajo, ya que estos pacientes presentan sobrecarga de volumen y no depleción. La expansión de volumen y la hipertensión permiten una excreción normal de Na^+ y Cl^- a pesar de la presencia de aldosterona. Esto se conoce como fenómeno de escape mineralocorticoide.

En el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides,** un trastorno autosómico dominante, hay una producción excesiva de aldosterona debido a la presencia de un gen de la aldosterona sintasa que es regulado por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (v. cap. 594.8). Los glucocorticoides tratan eficazmente este trastorno al inhibir la producción de ACTH por la hipófisis disminuyendo la producción inadecuada de aldosterona. La enfermedad vasculorrenal y los tumores secretores de renina dan lugar a una producción excesiva de renina, que conduce a un aumento de la aldosterona, aunque la alcalosis metabólica y la hipopotasemia son hallazgos menos comunes que la hipertensión. En dos formas de la **hiperplasia suprarrenal congénita,** el déficit de 11β-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa, hay una producción excesiva del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona (v. caps. 594.2 y 594.4). La hipertensión, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica son más probables en el déficit de 17α-hidroxilasa que en el de 11β-hidroxilasa. Estos trastornos responden a los glucocorticoides porque la producción excesiva de 11-desoxicorticosterona está bajo el control de la ACTH.

El **síndrome de Cushing** causa frecuentemente hipertensión. El cortisol tiene cierta actividad mineralocorticoide y los niveles altos pueden producir hipopotasemia y alcalosis metabólica en pacientes con este síndrome.

El cortisol se puede unir a los receptores mineralocorticoides en el riñón y funcionar como un mineralocorticoide. Normalmente esta unión no se produce porque la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa del riñón transforma el cortisol en cortisona, la cual no se une al receptor mineralocorticoide. En el déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, también denominado **exceso aparente de mineralocorticoides,** el cortisol no es transformado en cortisona en el riñón, por lo que está disponible para unirse al receptor mineralocorticoide en el riñón y actuar como un mineralocorticoide. Los pacientes con este déficit, a pesar de presentar niveles bajos de aldosterona, están hipertensos e hipopotasémicos y tienen alcalosis metabólica. El mismo fenómeno puede ocurrir con una ingesta excesiva de regaliz natural, un componente del cual, el ácido glicirrícico, inhibe la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El trastorno autosómico dominante **síndrome de Liddle** es secundario a una mutación activadora del canal de sodio en la nefrona distal (v. cap. 549.3). El incremento de este canal de Na^+ es uno de los principales efectos de la aldosterona. Como este canal está continuamente abierto, los niños con síndrome de Liddle presentan las características del hiperaldosteronismo, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, pero con niveles séricos de aldosterona bajos.

Los síndromes de Bartter y de Gitelman son trastornos autosómicos recesivos con **presión arterial normal,** elevación del nivel de Cl^- en orina, alcalosis metabólica e hipopotasemia (v. cap. 549). En el **síndrome de Bartter**, los pacientes tienen un defecto de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el asa de Henle. Esto causa pérdidas urinarias excesivas de Cl^- y Na^+, y, como ocurre en pacientes tratados con diuréticos de asa, hay depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario, lo que origina hipopotasemia y alcalosis metabólica. El **síndrome de Gitelman** suele ser más leve que el de Bartter. Los pacientes tienen pérdida renal de Na^+ y Cl^- con depleción de volumen debido a mutaciones en el gen que codifica el transportador Na^+-Cl^- sensible a tiazidas en el túbulo distal. Al igual que los pacientes en tratamiento con diuréticos tiazídicos, desarrollan depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los niños con síndrome de Gitelman tienen hipocalciuria e hipomagnesemia. Algunos pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen hipopotasemia y alcalosis metabólica debido a una alteración de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el asa de Henle. El **síndrome de EAST** causa hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia.

Una **ingesta excesiva de bases** puede producir alcalosis metabólica. Los pacientes afectados no tienen una $[Cl^-]$ en orina baja, a menos que haya una depleción de volumen asociada. En ausencia de depleción de volumen, el exceso de bases se corrige rápidamente a través de la excreción renal de bicarbonato. Es raro que la ingesta masiva de bases produzca alcalosis metabólica al sobrepasar la capacidad renal de excretar bicarbonato. Esto puede ocurrir en lactantes a los que se da bicarbonato de soda como un remedio casero para los cólicos o la dispepsia. Cada cucharada de té de bicarbonato contiene 42 mEq de bicarbonato sódico. Los lactantes son más vulnerables debido a su menor FG, lo que limita la velocidad de excreción renal compensadora de bicarbonato. También puede ocurrir alcalosis metabólica en pacientes que reciben gran cantidad de bicarbonato sódico durante la reanimación cardiopulmonar. Los hemoderivados se anticoagulan con citrato, el cual es transformado en bicarbonato por el hígado. Los pacientes que reciben grandes cantidades de hemoderivados pueden desarrollar alcalosis metabólica. Puede aparecer alcalosis metabólica iatrogénica como consecuencia del acetato en la NPT. El uso agresivo de bicarbonato en un niño con acidosis láctica o CAD puede producir alcalosis metabólica. Esto es especialmente probable en un paciente en el que la causa subyacente de la acidosis láctica ha sido corregida con éxito (p. ej., restauración del volumen intravascular en un paciente con deshidratación grave). Una vez que se resuelve la causa de la acidosis láctica, el lactato puede ser transformado en bicarbonato por el hígado, lo cual combinado con la infusión de bicarbonato intravenoso puede producir alcalosis metabólica. Un fenómeno similar puede ocurrir en un niño con CAD debido a que la administración de insulina permite que los cetoácidos sean metabolizados generando bicarbonato. Sin embargo, este fenómeno pocas veces ocurre debido al uso sensato del bicarbonato en la CAD y porque suele haber pérdidas significativas de cetoácidos por la orina antes de empezar el tratamiento, lo que impide la regeneración masiva de bicarbonato. Es más probable que la administración de álcalis produzca alcalosis metabólica en pacientes con una capacidad alterada de excretar bicarbonato en la orina. Esta alteración ocurre en pacientes con depleción de volumen o insuficiencia renal concurrentes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas en pacientes con alcalosis metabólica están a menudo relacionados con la enfermedad subyacente y con los trastornos electrolíticos asociados. Los niños con causas de alcalosis metabólica sensibles al Cl^- tienen a menudo síntomas relacionados con la depleción de volumen, como sed y letargo. En contraste, los niños con causas que no responden al Cl^- pueden tener síntomas relacionados con la hipertensión.

La alcalemia hace que el potasio se desplace hacia el EIC produciendo un descenso de la $[K^+]$ extracelular. Es más, la alcalemia lleva a un aumento de las pérdidas urinarias de K^+. Finalmente, el aumento de las pérdidas de K^+ está presente en muchos de los trastornos que causan alcalosis metabólica. Por tanto, la mayoría de los pacientes con alcalosis metabólica tienen hipopotasemia y sus síntomas pueden estar relacionados con esta (v. cap. 68.4).

Los síntomas de una alcalosis metabólica están causados por la alcalemia asociada. La magnitud de la alcalemia se relaciona con la gravedad de la alcalosis metabólica y con la presencia de trastornos acidobásicos respiratorios concurrentes. Durante la alcalemia, la concentración de calcio iónico disminuye como resultado de un aumento de la unión del calcio a la albúmina. El descenso de la concentración de calcio iónico puede producir síntomas de **tetania (espasmo carpopedal).**

Las **arritmias** son una complicación potencial de la alcalosis metabólica y su riesgo aumenta si hay hipopotasemia concomitante. La alcalemia aumenta el riego de toxicidad digitálica y Pco_2 los fármacos antiarrítmicos son menos eficaces en presencia de alcalemia. Además, la alcalemia puede disminuir el gasto cardíaco. La alcalosis metabólica causa un aumento compensatorio de la al disminuir la ventilación. En pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, el descenso del estímulo ventilatorio puede producir hipoxia. En pacientes con pulmones normales, la hipoventilación de la alcalosis metabólica grave puede dar lugar a hipoxia.

Diagnóstico

La medición de la [Cl⁻] urinaria es la prueba más útil a la hora de diferenciar entre las causas de una alcalosis metabólica. La [Cl⁻] en orina está baja en pacientes con alcalosis metabólica debida a una depleción de volumen, a no ser que exista un defecto en el control renal del Cl⁻. La [Cl⁻] en orina es superior a la [Na^+] en orina a la hora de valorar el estado de volumen en pacientes con alcalosis metabólica, porque la respuesta normal del riñón a una alcalosis metabólica es excretar bicarbonato. Como este se halla cargado negativamente, solo puede excretarse con un catión, en general Na^+ o K^+. Por tanto, un paciente con alcalosis metabólica puede excretar Na^+ en la orina a pesar de la presencia de depleción de volumen, lo que normalmente origina una retención ávida de Na^+. La [Cl⁻] en orina suele ser un buen indicador del **estado de volumen** y sirve para diferenciar entre las causas de alcalosis metabólica resistentes o sensibles al Cl⁻.

Los diuréticos y las pérdidas gástricas son las causas más comunes de alcalosis metabólica y suelen deducirse con facilidad con la historia clínica del paciente. En ocasiones, la alcalosis metabólica, generalmente con hipopotasemia, puede ser una pista que oriente a la presencia de bulimia o al uso subrepticio de diuréticos (v. cap. 41). Los pacientes con bulimia tienen un Cl⁻ urinario bajo, que indica una depleción de volumen de causa extrarrenal, pero no hay otra explicación alternativa para esa depleción de volumen. El uso subrepticio de diuréticos puede diagnosticarse mediante un estudio toxicológico en orina en busca de su presencia. La [Cl⁻] en orina aparece aumentada mientras un paciente utiliza diuréticos, pero es bajo cuando el paciente deja de tomarlos. Es infrecuente que niños con síndrome de Bartter leve o de Gitelman sean mal diagnosticados de bulimia o de abuso de diuréticos. La [Cl⁻] urinaria siempre está alta en ambos síndromes y el estudio toxicológico de la orina en busca de diuréticos tiene resultado negativo. La alcalosis metabólica con hipopotasemia es en ocasiones la manifestación inicial de la fibrosis quística. El hallazgo de un Cl⁻ alto en el sudor es diagnóstico.

Los pacientes con alcalosis metabólica y una [Cl⁻] urinaria alta se dividen a su vez en función de la presión arterial. Los niños con una presión arterial normal pueden presentar un síndrome de Bartter o de Gitelman. La administración excesiva de bases es otra posibilidad diagnóstica, pero suele deducirse con facilidad a partir de la historia clínica. En pacientes con ingesta de bicarbonato sódico (bicarbonato doméstico), que puede no ser comunicada por el progenitor, la alcalosis metabólica suele ocurrir con una hipernatremia significativa. Además, a menos que haya una depleción de volumen sobreañadida, la alcalosis metabólica que deriva de la ingestión de álcalis se resuelve espontáneamente una vez que se elimina la fuente de esta.

La medición de las concentraciones séricas de renina y aldosterona sirve para diferenciar a niños con alcalosis metabólica, una [Cl⁻] alta en orina e hipertensión arterial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran elevadas en niños con enfermedad vasculorrenal o tumor secretor de renina. La aldosterona está alta y la renina baja en pacientes con adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal y en el aldosteronismo remediable con glucocorticoides. La renina y la aldosterona están bajas en niños con síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, ingesta de regaliz y déficit de 17α-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa y 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Un nivel de cortisol en orina de 24 horas elevado es diagnóstico de síndrome de Cushing, que debe sospecharse por la presencia de otras características típicas de esta enfermedad (v. cap. 597). Los niveles de 11-desoxicorticosterona están elevados en el déficit de 17α-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa.

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la alcalosis metabólica depende de la gravedad de la alcalosis y de la causa subyacente. En niños con una alcalosis metabólica leve ([HCO_3^-] <32 mEq/l) no suele ser necesario el tratamiento, aunque depende de las circunstancias específicas. En un niño con cardiopatía congénita que recibe dosis estables de un diurético de asa, una alcalosis leve no requiere tratamiento. En contraste puede estar indicado tratar a un niño con una alcalosis metabólica leve que va empeorando por aspiración nasogástrica. La presencia de un trastorno respiratorio acidobásico concurrente también influye a la hora de tomar una decisión terapéutica. Un paciente con una acidosis respiratoria concurrente debería tener cierto aumento del bicarbonato por la compensación metabólica, y por ello es más importante la gravedad del aumento del pH que la [HCO_3^-]. Por el contrario, un paciente con alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica tiene riesgo de sufrir una alcalemia grave; el tratamiento puede estar indicado, aunque el aumento del valor del bicarbonato sea solamente leve.

El tratamiento suele ser necesario en niños con alcalosis metabólica moderada o grave. El planteamiento más eficaz es dirigirse siempre a la causa subyacente. En algunos niños, la aspiración nasogástrica puede disminuirse o suspenderse. De forma alternativa, añadir un IBP gástrica reduce la secreción gástrica y las pérdidas de HCl. Los diuréticos son una causa significativa de alcalosis metabólica y, si se tolera el cambio, sería conveniente suprimirlos o reducir la dosis. También es útil añadir un suplemento adecuado de potasio o un diurético ahorrador de potasio en un niño con alcalosis metabólica por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio no solo disminuyen las pérdidas renales de K^+, sino que, al bloquear la acción de la aldosterona, disminuyen la secreción de H^+ en la nefrona distal, aumentando la excreción de bicarbonato en orina. Muchos niños pueden no tolerar la supresión del tratamiento diurético, por lo que los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio son el principal método terapéutico. El hidrocloruro de arginina también puede usarse para tratar la acidosis metabólica sensible a cloruro si no es adecuado emplear sales sódicas o potásicas. Esta sustancia puede elevar la concentración sérica de K^+ durante su administración. En pocas ocasiones, la acetazolamida puede ser una opción en casos de alcalosis metabólica grave. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, produciendo una pérdida significativa de bicarbonato por la orina. El paciente que recibe tratamiento con este fármaco debe ser monitorizado de forma estrecha porque la acetazolamida produce pérdidas significativas de potasio por la orina y aumenta las pérdidas de líquidos, pudiendo precisar la reducción de la dosis de otros diuréticos.

La mayoría de los niños con alcalosis metabólica tienen una de las causas que **responden al cloruro**. En estas situaciones, para corregir la alcalosis metabólica es necesario administrar suficiente cloruro sódico y potásico para corregir el déficit de volumen y de potasio. Este abordaje puede no ser válido en un niño que tenga depleción de volumen secundaria a diuréticos, porque la reposición de volumen puede estar contraindicada. La adecuada reposición de las pérdidas gástricas de sodio y potasio en un niño con sonda nasogástrica puede minimizar o evitar el desarrollo de alcalosis metabólica. Con un adecuado volumen intravascular y una [K^+] sérica normal, el riñón excreta el exceso de bicarbonato en un par de días.

En niños con causas de alcalosis metabólica **resistentes al cloruro** que se asocian a hipertensión, la repleción de volumen está contraindicada porque agravaría la hipertensión y no corregiría la alcalosis metabólica. Idealmente, el tratamiento va enfocado a eliminar el efecto del exceso de aldosterona. Los adenomas suprarrenales pueden resecarse, la ingesta de regaliz puede suprimirse y la enfermedad vasculorrenal puede repararse. El aldosteronismo remediable con glucocorticoides, el déficit de 17α-hidroxilasa y el de 11β-hidroxilasa responden a la administración de glucocorticoides. El efecto mineralocorticoide del cortisol en el déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa puede ser disminuido utilizando espironolactona, que bloquea el receptor mineralocorticoide. En contraste, la alcalosis metabólica en los niños con síndrome de Liddle no responde a la espironolactona; sin embargo, tanto el triamtireno como la amilorida son un tratamiento eficaz porque ambos bloquean el canal de sodio que está constitutivamente activo en el síndrome de Liddle.

En niños con síndrome de Bartter o de Gitelman, el tratamiento consta de suplementos orales de potasio y sodio; los diuréticos ahorradores de potasio pueden ser útiles en casos concretos. Los niños con síndrome de Gitelman requieren a menudo suplementos de magnesio, mientras que los que tienen síndrome de Bartter grave se benefician con frecuencia de la indometacina.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria es un aumento inapropiado de la presión del dióxido de carbono (Pco_2) en sangre. El CO_2 es un bioproducto del metabolismo y se elimina del organismo a través de los pulmones. Durante una acidosis respiratoria, hay un descenso de la eficacia pulmonar para eliminar el CO_2. Una acidosis respiratoria es secundaria a enfermedades pulmonares, como la bronquiolitis grave, o no pulmonares, como la sobredosis de opiáceos. Aunque la producción de CO_2 por el organismo puede variar, los pulmones normales pueden hacer frente a esta variación; la excesiva producción de CO_2 nunca es una causa aislada de acidosis respiratoria. Con una ventilación alveolar alterada, el ritmo de producción de CO_2 por el organismo puede afectar a la gravedad de la acidosis respiratoria, pero este no suele ser un factor significativo.

Una acidosis respiratoria produce un descenso del pH sanguíneo, pero suele haber una respuesta metabólica que compensa parcialmente, minimizando la gravedad de la acidemia. La respuesta metabólica aguda a una acidosis respiratoria tiene lugar en minutos. La compensación metabólica de una acidosis respiratoria *aguda* es secundaria a la titulación de ácido por los tampones no bicarbonato. Este tamponamiento de los H^+ da lugar a un

aumento predecible de la [HCO_3^-] sérica: el bicarbonato plasmático aumenta en 1 unidad por cada 10 mmHg de incremento de la Pco_2 (compensación aguda).

En la acidosis respiratoria *crónica* hay una compensación metabólica más significativa y, por tanto, una acidemia menos grave que en una acidosis respiratoria aguda con el mismo aumento de la Pco_2. Durante una acidosis respiratoria crónica, los riñones aumentan la excreción de ácido. Esta respuesta tiene lugar a los 3-4 días y da lugar a un incremento predecible de la [HCO_3^-] sérica: el bicarbonato plasmático aumenta en 3,5 unidades por cada 10 mmHg de aumento de la Pco_2 (compensación crónica).

El incremento de la [HCO_3^-] sérica durante la acidosis respiratoria crónica se asocia a un descenso del cloruro corporal. Tras la corrección aguda de una acidosis respiratoria crónica, el bicarbonato plasmático continúa aumentando y el paciente tiene una alcalosis metabólica. Debido al déficit de Cl^-, es una alcalosis metabólica sensible al Cl^-; se corrige cuando se repone el déficit de cloruro del paciente.

Si la compensación metabólica es inadecuada, se trata de un **trastorno mixto**. Un bicarbonato más alto de lo esperado aparece en el contexto de una alcalosis metabólica concurrente y un bicarbonato menor de lo esperado ocurre en el seno de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación durante una acidosis respiratoria es adecuada, se requiere un conocimiento clínico de la rapidez de instauración del proceso porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

La Pco_2 no puede interpretarse de forma aislada para determinar si un paciente tiene acidosis respiratoria. Si un paciente tiene acidemia y una Pco_2 elevada, siempre habrá acidosis respiratoria. Sin embargo, una Pco_2 alta también aparece como compensación respiratoria adecuada de una alcalosis metabólica simple. Si el paciente se encuentra alcalémico, no se trata de una acidosis respiratoria. En un trastorno mixto, un paciente puede presentar una acidosis respiratoria y una Pco_2 normal o incluso baja. Esta situación puede ocurrir en un paciente con acidosis metabólica. Hay acidosis respiratoria si el paciente no tiene la compensación respiratoria adecuada (p. ej., la Pco_2 es más alta que la esperada en función de la gravedad de la acidosis metabólica).

Etiología y fisiopatología

Las causas de acidosis respiratoria son tanto pulmonares como no pulmonares (tabla 68.15). Los trastornos del SNC pueden disminuir la actividad del centro respiratorio, disminuyendo el impulso ventilatorio. Además, una serie de fármacos y drogas ilegales suprimen el centro respiratorio. Las señales de este centro necesitan ser transmitidas a los músculos respiratorios a través del sistema nervioso. Un fallo de la musculatura respiratoria puede ser secundario a una alteración de la señal proveniente del SNC en la médula espinal, el nervio frénico o la unión neuromuscular. Los trastornos que afectan directamente a los músculos de la respiración pueden impedir una adecuada ventilación y dar lugar a acidosis respiratoria.

Una enfermedad pulmonar leve o moderada produce a menudo alcalosis respiratoria como resultado de la hiperventilación secundaria a la hipoxia o por estimulación de los mecanorreceptores o los quimiorreceptores pulmonares. Solo las enfermedades pulmonares más graves producen acidosis respiratoria. Los trastornos de las vías respiratorias superiores, al dificultar la entrada de aire a los pulmones, pueden disminuir la ventilación, produciendo acidosis respiratoria.

El aumento de la producción de CO_2 no es nunca la causa única de acidosis respiratoria, pero puede aumentar la gravedad de la enfermedad en un paciente con disminución de la ventilación de CO_2. El aumento de la producción de CO_2 se produce en pacientes con fiebre, hipertiroidismo, una excesiva ingesta calórica y en aquellos que realizan una actividad física intensa. El aumento del trabajo de la musculatura respiratoria también incrementa la producción de CO_2.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con acidosis respiratoria están a menudo taquipneicos debido al intento de corregir una ventilación inadecuada. Las excepciones incluyen a aquellos pacientes con una acidosis respiratoria secundaria a una depresión del SNC y a pacientes que están al borde de una insuficiencia respiratoria completa por fatiga de los músculos respiratorios.

Los síntomas de la acidosis respiratoria se relacionan con la gravedad de la **hipercapnia**. La acidosis respiratoria aguda suele ser más sintomática que la crónica. Los síntomas pueden verse aumentados por la hipoxia concurrente o la acidosis metabólica. En un paciente que respira aire ambiental, la hipoxia está siempre presente si hay acidosis respiratoria. Las posibles manifestaciones sobre el SNC de la acidosis respiratoria consisten en ansiedad, mareo, cefalea, confusión, asterixis, sacudidas mioclónicas, alucinaciones, psicosis, coma y convulsiones.

La acidemia, independientemente de su etiología, afecta al sistema cardiovascular. Un pH arterial inferior a 7,2 deteriora la contractilidad cardíaca y la respuesta normal a las catecolaminas, tanto a nivel cardíaco como en los vasos periféricos. La hipercapnia produce vasodilatación, más llamativa en los vasos cerebrales, pero también vasoconstricción en la circulación pulmonar. La acidosis respiratoria aumenta el riesgo de **arritmias** cardíacas, sobre todo en niños con cardiopatía subyacente.

Diagnóstico

La historia clínica y la exploración física apuntan a menudo a una causa clara. En el paciente obnubilado con un escaso esfuerzo respiratorio suele estar indicada una valoración del SNC. Ello puede incluir estudios de imagen (p. ej., TC o RM) y en ocasiones una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo. También puede ser adecuado un estudio toxicológico en busca de drogas de uso ilícito. Una respuesta a la naloxona es tanto diagnóstica como terapéutica. En muchas de las enfermedades que afectan a la musculatura respiratoria hay evidencia de debilidad en otros músculos. El estridor es una pista que puede orientar a enfermedades de las vías respiratorias superiores en el niño. Junto con la exploración física, una radiografía de tórax a menudo resulta útil en el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

En muchos pacientes, la acidosis respiratoria puede ser multifactorial. Por ejemplo, un niño con displasia broncopulmonar, una afección intrínseca del pulmón puede empeorar debido a disfunción de la musculatura respiratoria causada por una hipopotasemia grave secundaria al tratamiento crónico con diuréticos. Por el contrario, un niño con distrofia muscular, una miopatía, puede empeorar por una neumonía aspirativa.

En un paciente con acidosis respiratoria, el cálculo del gradiente entre la concentración alveolar de oxígeno y la concentración arterial del mismo (gradiente A-$_A$ O_2) es útil para distinguir entre un escaso esfuerzo respiratorio y una enfermedad intrínseca del pulmón. El gradiente A-$_A$ O_2 aparece aumentado si la hipoxemia está causada por una enfermedad pulmonar intrínseca (v. cap. 400).

Tratamiento

La mejor manera de tratar la acidosis respiratoria es abordar la causa subyacente. En algunos pacientes, la respuesta es muy rápida, como después de la administración de naloxona a un paciente con sobredosis de opiáceos. En contraste, en los niños con neumonía se pueden requerir varios días de tratamiento antibiótico antes de que mejore la situación respiratoria. En muchos niños con acidosis respiratoria crónica no hay tratamiento curativo, aunque una enfermedad respiratoria aguda superpuesta a su situación respiratoria crónica es a menudo reversible.

Todos los pacientes con una acidosis respiratoria *aguda* presentan hipoxia y por tanto necesitan recibir oxígeno suplementario. En algunos niños con acidosis respiratoria se requiere ventilación mecánica. Los niños con una acidosis respiratoria significativa causada por una enfermedad del SNC requieren en general ventilación mecánica porque es poco probable que estos trastornos respondan al tratamiento con rapidez. Además, la hipercapnia produce vasodilatación cerebral, y el aumento de la presión intracraneal puede ser peligroso en un niño con una enfermedad subyacente del sistema nervioso central. La depresión del SNC fácilmente reversible, como la de la sobredosis de opiáceos, puede no requerir ventilación mecánica. La decisión sobre la ventilación mecánica en otros pacientes depende de una serie de factores. Los pacientes con hipercapnia grave (Pco_2 >75 mmHg) suelen requerir ventilación mecánica (v. cap. 89.1). El umbral para la intubación es menor si hay acidosis metabólica concomitante, una enfermedad subyacente que responda lentamente, hipoxia que responda mal al oxígeno o si el paciente parece estar agotándose y la parada respiratoria resulta probable.

En pacientes con una acidosis respiratoria *crónica*, el estímulo respiratorio es a menudo menos sensible a la hipercapnia y más a la hipoxia. Por ello, en la acidosis respiratoria crónica, el uso excesivo de oxígeno puede atenuar el estímulo respiratorio y, por tanto, aumentar la Pco_2. En estos pacientes, el oxígeno debe utilizarse con precaución.

En la medida de lo posible debe evitarse la ventilación mecánica en un paciente con acidosis respiratoria crónica porque la extubación es a menudo difícil. Sin embargo, una enfermedad aguda puede requerir ventilación mecánica en un niño con acidosis respiratoria crónica. Si la intubación es necesaria, la Pco_2 debe descenderse solo hasta los valores basales normales del paciente, y de manera gradual. Estos pacientes suelen tener una [HCO_3^-] sérica elevada como resultado de la compensación metabólica de su acidosis respiratoria. Un descenso rápido de la Pco_2

Tabla 68.15 Causas de acidosis respiratoria

DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Hipopotasemia
Encefalitis	Hipofosfatemia
Traumatismo craneal	Fármacos
Tumor cerebral	Succinilcolina
Apnea del sueño central	Corticoides
Hipoventilación pulmonar primaria (mal de Ondina)	ENFERMEDAD PULMONAR
Ictus	Neumonía
Daño cerebral hipóxico	Neumotórax
Obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwick)	Asma
Hipertensión intracraneal	Bronquiolitis
Fármacos	Edema pulmonar
Opiáceos	Hemorragia pulmonar
Barbitúricos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Anestesia	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal
Benzodiazepinas	Fibrosis quística
Propofol	Displasia broncopulmonar
Alcoholes	Hipoplasia pulmonar
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL, NERVIOS PERIFÉRICOS O DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	Aspiración de meconio
Parálisis diafragmática	Tromboembolia pulmonar
Síndrome de Guillain-Barré	Fibrosis intersticial
Poliomielitis	ENFERMEDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS
Mielitis flácida aguda	Aspiración
Atrofia muscular espinal	Laringoespasmo
Parálisis por garrapatas	Angioedema
Botulismo	Apnea obstructiva del sueño
Miastenia	Hipertrofia amigdalar
Esclerosis múltiple	Parálisis de cuerda vocal
Lesión de la médula espinal	Tumor extrínseco
Fármacos	Hemangioma extrínseco o intrínseco
Vecuronio	VARIOS
Aminoglucósidos	Tórax inestable
Organofosforados (pesticidas)	Parada cardíaca
DEBILIDAD DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA	Cifoescoliosis
Distrofia muscular	Disminución del movimiento del diafragma debido a ascitis o diálisis peritoneal
Hipotiroidismo	
Malnutrición	

puede producir una alcalosis metabólica grave, que puede dar lugar a complicaciones, como arritmias cardíacas, disminución del gasto cardíaco y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Además, la ventilación mecánica prolongada con una Pco_2 normal hace que la compensación metabólica desaparezca. Cuando el paciente es extubado, no se beneficiará de la compensación metabólica, dando lugar a una acidemia más grave debida a la acidosis respiratoria.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria es una reducción inapropiada de la concentración sanguínea de CO_2. Suele ser secundaria a hiperventilación, provocando en un principio una eliminación de CO_2 que supera la producción de este. Al final se alcanza un nuevo equilibrio estacionario, de tal manera que la eliminación iguala a la producción, aunque a una presión de CO_2 (Pco_2) más baja. Una alcalosis respiratoria no secundaria a hiperventilación puede aparecer en niños que reciben oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis, con pérdida de CO_2 directamente desde la sangre al circuito extracorpóreo.

En una alcalosis respiratoria simple, el pH aumenta pero hay una respuesta metabólica normal que atenúa parte del cambio del pH sanguíneo. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda tiene lugar en cuestión de minutos, mediada por la liberación de iones hidrógeno desde tampones no bicarbonato. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda es predecible: el bicarbonato plasmático disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso en la Pco_2 (compensación aguda).

Una alcalosis respiratoria crónica conduce a una compensación metabólica más significativa debido a la acción de los riñones, que disminuyen la secreción de ácido, produciendo una reducción de la concentración de bicarbonato sérico. Tanto el túbulo proximal como el distal disminuyen la secreción de ácido. La compensación metabólica de una alcalosis respiratoria se desarrolla gradualmente y producir el efecto completo lleva 2-3 días: la $[HCO_3^-]$ plasmática cae 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la Pco_2 (compensación crónica).

La alcalosis respiratoria crónica es el único trastorno acidobásico en el que una apropiada compensación puede normalizar el pH, aunque por encima de 7,4.

Si la compensación metabólica es inadecuada, hay un **trastorno mixto**. Un HCO_3^- más alto de lo esperado ocurre en el seno de una alcalosis metabólica concurrente y un HCO_3^- menor de lo previsto tiene lugar en el contexto de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación es apropiada en una alcalosis respiratoria se requiere un conocimiento clínico sobre lo agudo del proceso, porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

Un valor bajo de Pco_2 no siempre indica una alcalosis respiratoria. La Pco_2 también disminuye como parte de la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica; eso no es una alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica es el trastorno acidobásico dominante en un paciente con acidemia y una Pco_2 baja, aunque podría haber una alcalosis respiratoria concurrente. En contraste, una alcalosis respiratoria siempre está presente en un paciente con alcalemia y una Pco_2 baja. Incluso un valor normal DE Pco_2 puede ser compatible con alcalosis respiratoria en un paciente con alcalosis metabólica porque se espera una Pco_2 elevada como parte de la compensación respiratoria apropiada de la alcalosis metabólica.

Etiología y fisiopatología

Diversos estímulos pueden aumentar el impulso ventilatorio y producir alcalosis respiratoria (tabla 68.16). La hipoxemia arterial o la hipoxia tisular estimulan los quimiorreceptores periféricos para indicar al centro respiratorio del bulbo raquídeo que incremente la ventilación. El aumento

Tabla 68.16 Causas de alcalosis respiratoria

HIPOXEMIA O HIPOXIA TISULAR
Neumonía
Edema pulmonar
Cardiopatía cianótica
Insuficiencia cardíaca congestiva
Asma
Anemia grave
Altitud
Laringoespasmo
Aspiración
Intoxicación por monóxido de carbono
Embolia pulmonar
Enfermedad pulmonar intersticial
Hipotensión
ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES PULMONARES
Neumonía
Edema de pulmón
Asma
Embolia pulmonar
Hemotórax
Neumotórax
Síndrome de dificultad respiratoria (adulto o infantil)
ESTIMULACIÓN CENTRAL
Enfermedad del sistema nervioso central
Hemorragia subaracnoidea
Encefalitis o meningitis
Traumatismo
Tumor cerebral
Ictus
Fiebre
Dolor
Ansiedad (crisis de pánico)
Hiperventilación psicógena o ansiedad
Insuficiencia hepática
Sepsis
Embarazo
Ventilación mecánica
Hiperamoniemia
Oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis
Fármacos
Intoxicación por salicilatos
Teofilina
Progesterona
Catecolaminas exógenas
Cafeína

resultante del esfuerzo respiratorio incrementa el contenido de oxígeno de la sangre (PO_2), pero disminuye la Pco_2. El efecto de la hipoxemia sobre la ventilación comienza cuando la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) disminuye a cerca del 90% (PO_2 = 60 mmHg) y la hiperventilación aumenta a medida que empeora la hipoxemia. La hipoxia aguda es un estímulo más potente para la hiperventilación que la hipoxia crónica y por ello la hipoxia crónica, como la que ocurre en las cardiopatías cianóticas, da lugar a una alcalosis respiratoria mucho menos grave que el grado equivalente de hipoxia aguda. Las muchas causas de hipoxemia o de hipoxia tisular abarcan a enfermedades pulmonares primarias, la anemia grave y la intoxicación por monóxido de carbono (CO).

Los pulmones contienen quimiorreceptores y mecanorreceptores que responden a irritantes y a la distensión, y mandan señales al centro respiratorio para aumentar la ventilación. Por ejemplo, la aspiración o la neumonía pueden estimular los quimiorreceptores, mientras que el edema pulmonar puede hacerlo con los mecanorreceptores. La mayoría de las enfermedades que activan estos receptores pueden causar también hipoxemia y conducir a la hiperventilación potencialmente por estos dos mecanismos. Los pacientes con una enfermedad pulmonar primaria pueden tener al principio una alcalosis respiratoria, pero el empeoramiento de la enfermedad, combinado con la fatiga de la musculatura respiratoria, da lugar a menudo a insuficiencia respiratoria y aparición de acidosis respiratoria.

La **hiperventilación en ausencia de enfermedad pulmonar** se produce con la estimulación directa del centro respiratorio. Esto ocurre en enfermedades del SNC, como la meningitis, la hemorragia y los traumatismos. La hiperventilación central debida a lesiones, como infartos o tumores cerca del centro respiratorio central en el mesencéfalo, aumenta la frecuencia y profundidad del esfuerzo respiratorio. Este patrón respiratorio conlleva un mal pronóstico porque estas lesiones del mesencéfalo suelen ser mortales. Algunos procesos sistémicos pueden causar hiperventilación mediada por el sistema nervioso central. Aunque los mecanismos exactos no están claros, las enfermedades hepáticas producen alcalosis respiratoria que suele ser proporcional al grado de insuficiencia hepática. El **embarazo** produce una alcalosis respiratoria crónica, probablemente mediada por el efecto de la progesterona sobre los centros respiratorios. Los **salicilatos**, aunque causan a menudo una acidosis metabólica concurrente, estimulan directamente el centro respiratorio y producen una alcalosis respiratoria. Durante la sepsis, dicha alcalosis se debe probablemente a la liberación de citocinas.

La **hiperventilación puede ser secundaria a una enfermedad subyacente** que cause dolor, estrés o ansiedad. En la hiperventilación psicógena o en las **crisis de ansiedad** no hay ninguna enfermedad que explique la hiperventilación. Este trastorno puede ocurrir en un niño que ha tenido una experiencia emocional estresante. De forma alternativa, puede formar parte de un trastorno de pánico, sobre todo si hay episodios repetidos de hiperventilación. En estos pacientes, los síntomas de la alcalemia aguda aumentan la ansiedad y pueden llegar a perpetuar la hiperventilación.

La alcalosis respiratoria es bastante común en niños sometidos a ventilación mecánica porque el centro respiratorio no controla la ventilación. Además, estos niños pueden tener una menor tasa metabólica y por ello una menor producción de CO_2 debido a la medicación sedante y relajante. En general, el descenso de la producción de CO_2 y la hipocapnia resultante disminuyen la ventilación, pero esta respuesta fisiológica no puede darse en un niño que no es capaz de disminuir el esfuerzo ventilatorio.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad que causa la alcalosis respiratoria suele ser más preocupante que las manifestaciones clínicas. La alcalosis respiratoria crónica es generalmente asintomática porque la compensación metabólica disminuye la magnitud de la alcalemia.

La alcalosis respiratoria aguda puede producir opresión torácica, palpitaciones, mareo, entumecimiento perioral y parestesias en las extremidades. Las manifestaciones menos comunes son tetania, convulsiones, calambres musculares y síncope. El mareo y el síncope probablemente se deban a una disminución del flujo sanguíneo cerebral por la hipocapnia. La reducción de este flujo justifica el uso de la hiperventilación en el tratamiento de niños con aumento de la presión intracraneal (PIC). Las parestesias, la tetania y las convulsiones pueden estar parcialmente relacionadas con la reducción del calcio iónico que se produce porque la alcalemia da lugar a una mayor unión del calcio a la albúmina. La alcalosis respiratoria también genera una ligera disminución del nivel sérico del potasio. Los pacientes con hiperventilación psicógena tienden a estar más sintomáticos por su alcalosis respiratoria, lo que, junto a su sensación de dificultad para respirar, exacerba la hiperventilación.

Diagnóstico

En muchas personas, la hiperventilación que produce alcalosis respiratoria no es detectable clínicamente, incluso con una estrecha observación del esfuerzo respiratorio del paciente. La compensación metabólica de la alcalosis respiratoria produce una baja $[HCO_3^-]$ sérica. Cuando no se aprecia la hiperventilación y solo se valoran los electrólitos en suero, suele haber un diagnóstico de presunción de acidosis metabólica. Si se sospecha una alcalosis respiratoria, solo la realización de una gasometría arterial permite establecer el diagnóstico.

La hiperventilación no siempre indica un trastorno respiratorio primario; en algunos pacientes es una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con una acidosis metabólica primaria, hay acidemia y la $[HCO_3^-]$ sérica suele estar bastante bajo si existe una hiperventilación detectable desde el punto de vista clínico. En contraste, el HCO_3^- sérico nunca desciende de 17 mEq/l en la compensación metabólica de una alcalosis respiratoria aguda, y la alcalosis respiratoria aguda simple produce alcalemia.

La causa de la alcalosis respiratoria suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, como en el caso de enfermedad pulmo-

nar, enfermedad neurológica o cardiopatía cianótica. La **hipoxemia** es una causa común de hiperventilación, y se debe diagnosticar porque sugiere una enfermedad subyacente significativa que requiere un tratamiento rápido. La hipoxemia puede detectarse en la exploración física (cianosis) o por la pulsioximetría. Sin embargo, una pulsioximetría normal no descarta la hipoxemia como causa de la hiperventilación. Hay dos razones por las que la pulsioximetría no es adecuada para eliminar la hipoxemia como causa de alcalosis respiratoria. La primera es que la pulsioximetría no es muy sensible para detectar una PO_2 arterial (PaO_2) ligeramente baja. La segunda es que la hiperventilación durante una alcalosis respiratoria hace que la PaO_2 suba, probablemente hasta un nivel que no es identificado como anómalo por el pulsioxímetro. Solo una gasometría arterial puede descartar por completo la hipoxia como explicación de la alcalosis respiratoria. Junto con la hipoxemia, se deben considerar los procesos que producen **hipoxia tisular sin causar necesariamente hipoxemia**. La intoxicación por CO, la anemia grave y la insuficiencia cardíaca constituyen algunos ejemplos.

La enfermedad pulmonar sin hipoxemia puede producir hiperventilación. Aunque esta enfermedad pulmonar suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, la radiografía de tórax es capaz de detectar una enfermedad más sutil. Los pacientes con embolia pulmonar pueden tener una radiografía de tórax sin alteraciones, PaO_2 normal y alcalosis respiratoria aislada, aunque al final puede aparecer hipoxia. El diagnóstico de una embolia pulmonar requiere un alto índice de sospecha y debe ser considerado en niños sin otra explicación para la alcalosis respiratoria, en especial si existen factores de riesgo como encamamiento prolongado y estados de hipercoagulabilidad (p. ej., síndrome nefrótico, anticoagulante lúpico).

Tratamiento

No es habitual que haya necesidad de tratamiento específico para la alcalosis respiratoria. En su lugar, el tratamiento se centra en la enfermedad subyacente. Los parámetros de la ventilación mecánica se ajustan para corregir la alcalosis respiratoria **iatrogénica,** a menos que la hiperventilación tenga un propósito terapéutico (p. ej., tratamiento de la elevación de la PIC).

En los casos de hiperventilación secundaria a ansiedad se deben hacer esfuerzos por tranquilizar al niño, generalmente implicando a los padres. Además de la tranquilidad, los pacientes con hiperventilación psicógena pueden beneficiarse de las benzodiazepinas. Durante un episodio agudo de **hiperventilación psicógena**, la respiración en una bolsa de papel aumenta la Pco_2 del paciente. La utilización de una bolsa de papel, y no de plástico, permite una adecuada oxigenación a la vez que posibilita que la $[CO_2]$ en la bolsa aumente. El incremento resultante de la Pco_2 del paciente disminuye los síntomas de la alcalosis respiratoria que tienden a perpetuar la hiperventilación. Esta técnica se debe utilizar solo cuando se hayan descartado otras causas de hiperventilación; es prudente usar el pulsioxímetro durante la reinhalación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 69
Terapia de mantenimiento y de reposición

Larry A. Greenbaum

Los líquidos intravenosos (i.v.) de mantenimiento se usan en los niños que no pueden ser alimentados por vía enteral. Junto con estos líquidos, los niños pueden precisar a la vez **líquidos de reposición** si tienen pérdidas continuas excesivas, como puede ocurrir debido al drenaje por una sonda nasogástrica (SNG) o a una diuresis elevada secundaria a diabetes insípida nefrogénica. Además, si existe deshidratación, el paciente necesita también recibir tratamiento de reposición del **déficit** (v. cap. 70). Un niño en espera de cirugía puede precisar solo líquidos de mantenimiento, mientras que uno con deshidratación por diarrea necesita tratamiento de mantenimiento y del déficit, y puede requerir además líquidos de reposición si persiste una diarrea significativa.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Los niños tienen normalmente grandes variaciones en su ingesta diaria de agua y electrólitos. Las únicas excepciones son los pacientes que reciben regímenes dietéticos fijos por vía oral, a través de una sonda gástrica o en forma de nutrición parenteral total (NPT) i.v. Los niños sanos pueden tolerar variaciones significativas de la ingesta debido a los múltiples mecanismos homeostáticos que ajustan la absorción y la excreción de agua y electrólitos (v. cap. 68). Las necesidades calculadas de agua y electrólitos que constituyen la base de la terapia de mantenimiento no son requerimientos absolutos, sino que estos cálculos aportan unas guías razonables para un punto de partida a la hora de estimar la terapia i.v. Los niños no necesitan recibir líquidos intravenosos simplemente porque se estén controlando sus aportes en un hospital y no tomen «líquidos de mantenimiento» por vía oral, a menos que exista un proceso patológico que requiera un alto aporte de líquidos.

Los líquidos de mantenimiento se necesitan a menudo en pacientes quirúrgicos, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Sin embargo, muchos pacientes no quirúrgicos también necesitan estos líquidos. Es esencial reconocer cuándo es necesario empezar a administrarlos. Un adolescente sano al que se mantiene en dieta absoluta (DA) una noche debido a que se le realizará un procedimiento por la mañana, no requiere líquidos de mantenimiento, ya que un paciente sano a esa edad puede tolerar fácilmente un ayuno de 12-18 horas sin aporte oral. En contraste, un lactante de 6 meses en espera de una cirugía debería recibir líquidos i.v. en las primeras 8 horas después de su última comida. Los lactantes se deshidratan más rápido que los niños de más edad. Un niño con una diuresis obligatoriamente alta como consecuencia de una diabetes insípida nefrogénica debe empezar a recibir líquidos i.v. de forma precoz tras el establecimiento de la dieta absoluta.

Los líquidos de mantenimiento se componen en general de una solución de agua, glucosa, sodio (Na^+) y potasio (K^+). Esta solución tiene las ventajas de la simplicidad, la caducidad a largo plazo, el bajo coste y la compatibilidad con la administración i.v. periférica. Una solución de este tipo cumple los principales objetivos de los líquidos de mantenimiento (tabla 69.1). Los pacientes pierden agua, Na^+ y K^+ en la orina y las heces; el agua se pierde también a través de la piel y los pulmones. Los líquidos de mantenimiento reemplazan estas pérdidas impidiendo, por tanto, la aparición de deshidratación y de déficit de Na^+ o K^+.

La glucosa de los líquidos de mantenimiento aporta aproximadamente el 20% de las necesidades calóricas normales del paciente, evita el desarrollo de cetoacidosis por inanición y disminuye la degradación de proteínas que tendría lugar si el paciente no recibiera ninguna caloría. La glucosa también proporciona osmoles adicionales, lo que evita la administración de líquidos hipotónicos que podrían causar hemólisis.

Los líquidos de mantenimiento no aportan las calorías, proteínas, grasa, minerales ni vitaminas adecuadas. Este hecho no suele ser problemático para un paciente que recibe líquidos i.v. durante unos pocos días, pero se debe recordar que un paciente con líquidos i.v. de mantenimiento recibe un aporte calórico inadecuado y que perderá entre el 0,5% y el 1% de su peso cada día. Por ello es fundamental que los pacientes no estén con terapia de mantenimiento de forma indefinida; se debe utilizar la NPT en niños que no puedan ser alimentados por vía enteral más de unos pocos días, sobre todo en pacientes con malnutrición de base.

El prototipo de terapia líquida de mantenimiento no aporta electrólitos como calcio, fósforo, magnesio y bicarbonato. Para la mayoría de los pacientes, esta carencia no supone un problema durante unos días; sin embargo, hay pacientes que no tolerarán esta falta de aporte, generalmente debido a pérdidas excesivas. Un niño con acidosis tubular renal proximal pierde bicarbonato en la orina. Este tipo de paciente desarrollará acidemia con rapidez, a menos que se añada bicarbonato (o acetato) a los líquidos de mantenimiento. Se deben recordar las limitaciones de la fluidoterapia de mantenimiento.

Tabla 69.1	Objetivos de los líquidos de mantenimiento

- Evitar la deshidratación
- Evitar los trastornos electrolíticos
- Evitar la cetoacidosis
- Evitar el catabolismo proteico

Tabla 69.2 Método del peso corporal para el cálculo del volumen diario del líquido de mantenimiento

PESO CORPORAL	LÍQUIDO AL DÍA
0-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1.000 ml + 50 ml/kg por cada kg >10 kg
>20 kg	1.500 ml + 20 ml/kg por cada kg >20 kg*

*La cantidad máxima diaria de líquido suele ser de 2.400 ml.

Tabla 69.3 Ritmo de infusión del agua de mantenimiento

Peso corporal de 0-10 kg: 4 ml/kg/h
Peso corporal de 10-20 kg: 40 ml/h + 2 ml/kg/h × (peso − 10 kg)
Peso corporal de >20 kg: 60 ml/h + 1 ml/kg/h × (peso − 20 kg)*

*La velocidad máxima de infusión suele ser de 100 ml/h.

Tabla 69.4 Composición de las soluciones intravenosas*

LÍQUIDO	[Na]	[Cl⁻]	[K⁺]	[Ca²⁺]	[LACTATO⁻]
Suero salino fisiológico (0,9% NaCl)	154	154	—	—	—
1/2 suero salino fisiológico (0,45% NaCl)	77	77	—	—	—
1/5 suero salino fisiológico (0,2% NaCl)	34	34	—	—	—
Ringer lactato	130	109	4	3	28

*Concentración de electrólitos en mEq/l

AGUA DE MANTENIMIENTO

El agua es un componente crucial de la fluidoterapia de mantenimiento debido a las pérdidas obligatorias diarias de agua. Estas pérdidas son tanto medibles (orina y heces) como no medibles (**pérdidas insensibles** a través de la piel y los pulmones). Si no se compensan estas pérdidas, el niño estará sediento, incómodo y, finalmente, deshidratado.

El objetivo del agua de mantenimiento es aportar el agua suficiente para reemplazar estas pérdidas. Las pérdidas urinarias representan aproximadamente el 60% del total. Sin embargo, el riñón normal tiene la capacidad de modificar de forma marcada las pérdidas de agua, de modo que el volumen diario de orina puede variar en más de 20 veces. El agua de mantenimiento está pensada para aportar la suficiente cantidad para que el riñón no necesite diluir ni concentrar la orina de forma significativa. Esto proporciona además un margen de seguridad para que los mecanismos homeostáticos normales puedan ajustar las pérdidas de agua por la orina con el fin de evitar la hiperhidratación y la deshidratación. Esta adaptabilidad obvia la necesidad de una precisión absoluta a la hora de determinar los requerimientos de agua. Este hecho es importante dada la ausencia de fórmulas exactas para calcular las necesidades de agua.

La tabla 69.2 muestra un sistema para calcular el agua de mantenimiento en función del peso del paciente. Este sistema hace hincapié en los altos requerimientos de agua de los pacientes de menor tamaño y menos maduros. Este planteamiento es muy fiable, aunque los cálculos basados en el peso sobreestiman las necesidades de agua en los niños con sobrepeso, en quienes es mejor basar los cálculos en la masa magra corporal del niño, que puede estimarse usando el percentil 50 del peso corporal para la talla del niño. También se debe recordar que hay un límite superior de 2,4 l/24 horas en pacientes de talla adulta. Los líquidos i.v. vienen expresados en ritmos de infusión horaria. Las fórmulas de la tabla 69.3 permiten calcular rápidamente la velocidad de infusión de los líquidos de mantenimiento.

SOLUCIONES INTRAVENOSAS

Los componentes de las soluciones más comúnmente disponibles se muestran en la tabla 69.4. Estas soluciones están disponibles con suero glucosado al 5% (G5%), con suero glucosado al 10% (G10%) o sin glucosa. Salvo el Ringer lactato (RL), también están disponibles con potasio añadido (10 o 20 mEq/l). Un *líquido i.v. equilibrado* contiene una base (lactato o acetato), una concentración de cloruro más fisiológica que el suero salino fisiológico (SSF) y concentraciones fisiológicas adicionales de electrólitos, como potasio, calcio y magnesio. Los ejemplos son el RL y el PlasmaLyte, y hay pruebas que sugieren sus beneficios sobre el SSF en ciertas situaciones clínicas. La farmacia del hospital puede preparar soluciones a medida del paciente con diferentes concentraciones de sodio o potasio. Además, se pueden añadir a las soluciones i.v. otros electrólitos como calcio, magnesio, fosfato, acetato y bicarbonato. Las soluciones hechas a medida necesitan tiempo para prepararse y son mucho más caras que las comerciales. El uso de soluciones a medida solo es necesario en pacientes con enfermedades subyacentes que producen desequilibrios electrolíticos significativos. Las soluciones ya preparadas permiten ahorrar tiempo y dinero.

La osmolalidad plasmática normal es de 285-295 mOsm/kg. Si se infunde una solución i.v. por vía periférica con una osmolalidad mucho menor, el agua puede pasar al interior de los eritrocitos y producir hemólisis. Por eso, los líquidos intravenosos en general suelen diseñarse para tener una osmolalidad cercana a 285 o mayor (los líquidos con una osmolalidad moderadamente más alta no crean problemas). Así pues, el 1/5 SSF (osmolalidad = 68) no debería administrarse por vía periférica, pero el G5% en 1/5 SSF (osmolalidad = 346) o el G5% ½ SSF + 20 mEq/l de cloruro potásico (KCl) con una osmolalidad de 472 sí puede administrarse.

Existe controversia sobre el contenido apropiado de sodio que deben tener los líquidos de mantenimiento, considerando la observación de que una cantidad excesiva de líquidos **hipotónicos** puede causar hiponatremia, que puede tener secuelas graves. Los líquidos hipotónicos parecen más fisiológicos, dado el bajo contenido en Na^+ de la leche materna y la fórmula. Sin embargo, los niños hospitalizados con frecuencia presentan una alteración de la excreción de agua por la depleción de volumen, o por estímulo no osmótico de la producción de hormona antidiurética (ADH), como patologías respiratorias o del sistema nervioso central (SNC), estrés, dolor, náuseas y fármacos (p. ej., narcóticos). Los líquidos hipotónicos aumentan el riesgo de hiponatremia: *por dicho motivo, se recomienda el G5% como líquido de mantenimiento estándar, salvo en los recién nacidos.*

GLUCOSA

Los líquidos de mantenimiento suelen contener G5%, que aporta 17 calorías por cada 100 ml y cerca del 20% de las necesidades calóricas diarias. Este nivel es suficiente para evitar la producción de cetona y ayuda a minimizar la degradación de proteínas, pero el niño perderá peso con este régimen. Esta pérdida de peso es la razón principal por la que un paciente necesita recibir NPT tras unos días de líquidos de mantenimiento, si todavía no es posible la nutrición enteral. Los líquidos de mantenimiento tampoco aportan nutrientes cruciales, como proteínas, grasa, vitaminas y minerales.

SELECCIÓN DE LOS LÍQUIDOS DE MANTENIMIENTO

Normalmente, se recomienda como líquido de mantenimiento una solución isotónica (SSF, RL, PlasmaLyte) con glucosa al 5% y KCl (10-20 mEq/l que se añaden normalmente al SSF). Los pacientes quirúrgicos suelen recibir líquidos isotónicos (SSF, RL) durante la cirugía y en la sala de recuperación durante 6-8 horas después de la operación; la velocidad es típicamente unos dos tercios del ritmo de mantenimiento calculado, añadiendo glucosa si existe una indicación clínica. A los líquidos de mantenimiento posteriores se añade el G5% añadiendo 10-20 mEq /l de KCl en función del nivel de K^+ en el suero y la situación clínica. Los electrólitos se deben medir por lo menos una vez al día en todos los niños que reciben más del 50% de su aporte de líquidos por vía intravenosa, a menos que el niño está recibiendo líquidos i.v. de forma prolongada (NPT).

Estas recomendaciones asumen que no hay un proceso patológico que haga necesario un ajuste en el volumen o la composición electrolítica de los

Tabla 69.5	Fuentes de pérdida de agua

- Orina: 60%
- Pérdidas insensibles: ≈35% (piel y pulmones)
- Heces: 5%

líquidos de mantenimiento. Los recién nacidos, y especialmente los prematuros, quedan fuera del alcance de estas directrices dada su fisiología. Los niños con insuficiencia renal pueden tener hiperpotasemia o no ser capaces de excretar el K^+ y pueden no tolerar 10 o 20 mEq/l de potasio. Los pacientes con producción persistente de ADH debida a un proceso patológico subyacente (síndrome de secreción inadecuada de ADH, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, enfermedad hepática) deben recibir menos líquido que las necesidades de mantenimiento. Los niños con meningitis tienen restricción del aporte de líquidos a menos que exista depleción de volumen intravascular (v. cap. 621.1). El tratamiento es individualizado, y es fundamental una monitorización cuidadosa.

En niños con trastornos fisiopatológicos complicados puede ser necesario realizar un ajuste empírico de la composición electrolítica y del ritmo de infusión de los líquidos de mantenimiento en función de las mediciones de los electrólitos y la valoración del balance de líquidos. En todos los niños es fundamental monitorizar estrechamente el peso, la diuresis y los electrólitos para identificar la hiperhidratación o la hipohidratación, la hiponatremia y otros trastornos electrolíticos para ajustar en consecuencia la velocidad o composición de la solución i.v.

VARIACIONES EN EL AGUA Y LOS ELECTRÓLITOS DE MANTENIMIENTO

El cálculo del agua de mantenimiento se basa en unos supuestos normales en relación con las pérdidas de agua. En algunos pacientes, sin embargo, estos supuestos son incorrectos. Para identificar esas situaciones es útil comprender la fuente y magnitud de las pérdidas normales de agua. La tabla 69.5 enumera las tres fuentes principales de pérdida normal de agua.

La orina es el contribuyente más importante de la pérdida normal de agua. Las pérdidas insensibles representan aproximadamente un tercio del total del agua de mantenimiento (40% en lactantes y cerca del 25% en adolescentes y adultos). Las pérdidas insensibles se componen de pérdidas por evaporación a través de la piel y los pulmones que no pueden ser cuantificadas. Las pérdidas por evaporación a través de la piel no incluyen el sudor, que debe ser considerado como una fuente adicional (sensible) de pérdida de agua. Las heces representan normalmente una fuente menos importante de esta pérdida.

El agua de mantenimiento debe ser aumentada o disminuida en función de la situación clínica. Esto puede resultar obvio en el caso de un lactante con diarrea profusa, o sutil en el de un paciente que tenga unas pérdidas insensibles disminuidas mientras se encuentra con ventilación mecánica. Resulta útil tener en cuenta las fuentes de pérdida normal de agua y electrólitos, y determinar si alguna de estas fuentes se ha modificado en un paciente concreto. Es necesario entonces ajustar el agua de mantenimiento y los cálculos de los electrólitos.

La tabla 69.6 enumera una serie de situaciones clínicas que modifican las pérdidas normales de agua y electrólitos de mantenimiento. A través de la piel puede haber una pérdida de agua muy significativa, sobre todo en recién nacidos, especialmente en lactantes prematuros, que están bajo el efecto de lámparas de calor radiante o que reciben fototerapia. Los lactantes prematuros de muy bajo peso pueden tener pérdidas insensibles de 100-200 ml/kg/24 h. Las quemaduras pueden producir pérdidas masivas de agua y electrólitos, y existen guías específicas para la administración de líquidos en niños con quemaduras (v. cap. 92). Las pérdidas de agua y electrólitos por el sudor, especialmente en un clima cálido, también pueden ser significativas. Los niños con fibrosis quística y algunos niños con seudohipoaldosteronismo tienen una mayor pérdida de sodio a través de la piel.

La fiebre aumenta las pérdidas por evaporación a través de la piel. Estas pérdidas son en cierto modo predecibles y conducen a un aumento del 10-15% en las necesidades de agua de mantenimiento por cada 1 °C de incremento de la temperatura por encima de los 38 °C. Estas guías son útiles para un paciente con fiebre persistente; un pico febril de una hora no causa un aumento apreciable de las necesidades de agua.

Tabla 69.6 Ajustes en el agua de mantenimiento

FUENTE	CAUSAS DE AUMENTO DE LAS NECESIDADES DE AGUA	CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE LAS NECESIDADES DE AGUA
Piel	Calor radiante Fototerapia Fiebre Sudor Quemaduras	Incubadora (lactante prematuro)
Pulmones	Taquipnea Traqueostomía	Ventilador humidificado
Tracto gastrointestinal	Diarrea Vómitos Aspiración nasogástrica	—
Renal	Poliuria	Oliguria/anuria
Varios	Drenaje quirúrgico Tercer espacio	Hipotiroidismo

La taquipnea o la traqueostomía aumentan las pérdidas por evaporación a través de los pulmones. Un ventilador humidificado produce un descenso en las pérdidas insensibles a través de los pulmones y puede llevar incluso a la absorción de agua por estos. Por ello, un paciente ventilado tiene menos requerimientos de agua de mantenimiento. En todas estas situaciones puede ser difícil cuantificar los cambios que tienen lugar en un paciente concreto.

LÍQUIDOS DE REPOSICIÓN

El tracto gastrointestinal (GI) es una fuente potencial de pérdida considerable de agua. Las pérdidas GI de agua se acompañan de electrólitos y, por ello, pueden causar alteraciones del volumen intravascular y de la concentración de los electrólitos. Las pérdidas GI se asocian a menudo a pérdida de potasio y conducen a hipopotasemia. Debido a la alta concentración de bicarbonato en las heces, los niños con diarrea suelen desarrollar **acidosis metabólica**, que puede acentuarse si la depleción de volumen produce hipoperfusión y una acidosis láctica concurrente. Los vómitos o las pérdidas por una SNG pueden producir **alcalosis metabólica** (v. cap. 68).

En ausencia de vómitos, diarrea o drenaje por SNG, las pérdidas GI de agua y electrólitos suelen ser bastante pequeñas. Por tanto, todas las pérdidas GI se consideran excesivas y el aumento en los requerimientos de agua es igual al volumen de las pérdidas de líquido. Como las pérdidas GI de agua y electrólitos pueden ser medidas de forma precisa, es posible usar una solución de reposición apropiada.

Es imposible predecir las pérdidas para las 24 horas siguientes y es mejor reponer las pérdidas GI excesivas a medida que vayan ocurriendo. El niño debe recibir un líquido de mantenimiento adecuado sin considerar las pérdidas GI. Estas deben ser repuestas a medida que vayan ocurriendo mediante una solución que posea una concentración similar de electrólitos que el líquido GI. Las pérdidas se suelen reponer cada 1-6 horas dependiendo de la velocidad de la pérdida; las muy rápidas se reponen con mayor frecuencia.

La **diarrea** es una causa frecuente de pérdida de líquido en niños y puede producir deshidratación y trastornos electrolíticos. En casos infrecuentes de pacientes con diarrea significativa y una capacidad limitada de tomar líquido por vía oral, se debe contar con un plan para reponer las pérdidas excesivas por las heces. Se debería medir el volumen de las deposiciones y administrar un volumen igual de solución de reposición. Se dispone de datos de la composición electrolítica media de la diarrea en los niños (tabla 69.4). Es posible diseñar una solución de reposición adecuada utilizando esa información. La solución que se muestra en la tabla 69.7 reemplaza las pérdidas de Na^+, K^+, Cl^- y bicarbonato por las heces. Cada mililitro de heces debe reponerse con 1 ml de esta solución. La composición electrolítica media de la diarrea es justamente eso, una media, y puede haber una variación considerable. Por tanto, es aconsejable medir la composición electrolítica de la diarrea del paciente si la cantidad de la diarrea es especialmente grande o si los niveles séricos de electrólitos del paciente son problemáticos.

Tabla 69.7 Reposición mediante fluidoterapia en la diarrea

COMPOSICIÓN MEDIA DEL LÍQUIDO DE LA DIARREA
Sodio: 55 mEq/l
Potasio: 25 mEq/l
Bicarbonato: 15 mEq/l
ESTRATEGIA PARA LA REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS
Solución: G5% ½ SSF + 30 mEq/l bicarbonato sódico + 20 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas por heces ml/ml cada 1-6 h

G5%, suero glucosado al 5%; SSF, suero salino fisiológico.

Tabla 69.8 Fluidoterapia en los vómitos o pérdidas nasogástricas

COMPOSICIÓN MEDIA DEL LÍQUIDO GÁSTRICO
Sodio: 60 mEq/l
Potasio: 10 mEq/l
Cloruro: 90 mEq/l
REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS
Solución: SSF + 10 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas ml/ml cada 1-6 h

Tabla 69.9 Adaptación de la fluidoterapia a la función renal alterada

OLIGURIA/ANURIA
Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento) con G5% ½ SSF
Reponer el volumen de orina ml/ml con G5% ½ SSF ± ClK
POLIURIA
Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento) con G5% ½ SSF ± ClK
Medir los electrólitos en orina
Reponer el volumen de orina ml/ml con una solución en función de los electrólitos medidos en orina

G5%, suero glucosado al 5%; SSF, suero salino fisiológico.

Es probable que la **pérdida de líquido gástrico** a través de vómitos o de aspiración NG cause deshidratación, ya que muchos de los pacientes con estos trastornos tienen una ingesta oral de líquidos deficiente. Son también frecuentes los trastornos electrolíticos, sobre todo la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. Estas complicaciones pueden evitarse mediante el uso sensato de una solución de reposición. La composición del líquido gástrico que se muestra en la tabla 69.8 sirve como punto de partida para diseñar una solución de reposición.

Los pacientes con pérdidas gástricas desarrollan con frecuencia hipopotasemia, aunque la concentración de K^+ en el líquido gástrico es relativamente baja. La pérdida asociada de K^+ por la orina es una causa destacada de hipopotasemia en esta situación (v. cap. 68). Estos pacientes pueden necesitar K^+ adicional, ya sea en los líquidos de mantenimiento o en los de reposición para compensar las pérdidas urinarias previas o actuales. La restauración del volumen intravascular del paciente, al disminuir la síntesis de aldosterona, reduce la pérdida de K^+ por la orina.

La **diuresis** suele ser la causa principal de pérdida de agua. Enfermedades como la insuficiencia renal o el síndrome de secreción inadecuada de ADH pueden conducir a un descenso de la diuresis. El paciente con oliguria o anuria tiene una menor necesidad de agua y electrólitos; si se continúa con los líquidos de mantenimiento se produce una sobrecarga de volumen. En contraste, la diuresis postobstructiva, la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda, la diabetes mellitus y la diabetes insípida producen un aumento del volumen de orina. Cuando la diuresis es excesiva, el paciente debe recibir una cantidad mayor que los líquidos normales de mantenimiento para no deshidratarse. Las pérdidas electrolíticas en pacientes con poliuria son variables. En la diabetes insípida, la concentración urinaria de electrólitos suele ser baja, mientras que los niños con enfermedades como la nefronoptisis juvenil y la uropatía obstructiva suelen tener pérdidas aumentadas tanto de agua como de sodio.

El planteamiento ante una diuresis disminuida o aumentada es similar (tabla 69.9). El paciente recibe un líquido de mantenimiento a un ritmo de infusión que reponga las pérdidas insensibles. Esto se consigue usando una velocidad de infusión del 25-40% de la del líquido normal de mantenimiento, en función de la edad del paciente. La reposición de las pérdidas insensibles en un niño con anuria mantendrá en teoría un balance equilibrado de líquidos, suponiendo que un 25-40% de la velocidad normal de mantenimiento constituye tan solo una estimación de las pérdidas insensibles. En el paciente individual, este ritmo de infusión se ajusta en función del control de su peso y de su estado de volumen. La mayoría de los niños con insuficiencia renal reciben poco potasio o nada porque los riñones son el principal lugar de excreción del K^+.

En el niño **oligúrico** se debe añadir una solución de reposición de la orina para evitar la deshidratación. Este aspecto es fundamental en el paciente con insuficiencia renal aguda, en el cual la diuresis puede aumentar con lentitud y causar potencialmente depleción de volumen y empeoramiento de la insuficiencia renal si se mantiene al paciente solo con la reposición de las pérdidas insensibles. Al principio suele ser apropiada una solución de reposición de G5% SSF0,5, aunque su composición puede tener que ajustarse si la diuresis aumenta de forma significativa.

La mayoría de los niños con **poliuria** (excepto en la diabetes mellitus; v. cap. 607) debe recibir también la reposición de las pérdidas insensibles junto con las pérdidas por la orina. Este abordaje evita tener que intentar calcular el volumen de diuresis que es «normal», de modo que puede administrarse al paciente la reposición del exceso. En estos pacientes, la diuresis es por definición excesiva, y a menudo es útil medir la concentración urinaria de Na^+ y K^+ para ayudar a formular la solución de reposición de la orina.

Los drenajes quirúrgicos y los tubos de tórax pueden producir la pérdida de una cantidad de líquido medible. Estas deben compensarse cuando sean significativas. Pueden ser medidas y reemplazadas con una solución de reposición adecuada. Las **pérdidas por tercer espacio**, que se manifiestan con edema y ascitis, se deben al desplazamiento de líquido desde el espacio intravascular hasta el intersticial. Estas pérdidas no son fácilmente cuantificables; sin embargo, pueden ser masivas y producir depleción de volumen intravascular, a pesar de la ganancia de peso del paciente. La reposición del líquido del tercer espacio es empírica, pero debería anticiparse en pacientes con riesgo, como los niños con quemaduras o sometidos a cirugía abdominal. Las pérdidas por tercer espacio y por los tubos de tórax son isotónicas, y, por tanto, suelen requerir su reposición con un líquido isotónico como el SSF o el Ringer lactato. Los ajustes en la cantidad del líquido de reposición de las pérdidas por tercer espacio se basan en una evaluación continua del estado del volumen intravascular del paciente. Las pérdidas de proteínas por el drenaje de los tubos de tórax pueden ser significativas y en ocasiones se precisa albúmina al 5% como solución de reposición.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 70

Tratamiento del déficit

Larry A. Greenbaum

La deshidratación, con mayor frecuencia causada por gastroenteritis, es un problema común en los niños. La mayoría de los casos puede tratarse con rehidratación oral (v. cap. 366). *Incluso los niños con deshidratación hipo o hipernatrémica leve o moderada pueden tratarse con rehidratación oral.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El primer paso en el tratamiento del niño con deshidratación es establecer su grado (tabla 70.1), lo cual determina tanto la urgencia de la situación como el volumen de líquido necesario para la rehidratación. El lactante con una deshidratación leve (del 3-5% del peso corporal) tiene pocos síntomas o signos clínicos. Puede estar sediento y un progenitor atento puede notar una disminución de la diuresis. La anamnesis es de gran ayuda. El lactante con deshidratación moderada presenta síntomas y signos físicos claros. Hay depleción del espacio intravascular evidenciada por un aumento de la frecuencia cardíaca y una reducción de la diuresis. Este paciente necesita una intervención rápida. El lactante con una deshidratación intensa está gravemente enfermo. El descenso de la presión arterial indica que los órganos vitales pueden estar recibiendo una perfusión inadecuada. Se necesita una intervención inmediata y agresiva. En la medida de lo posible, el niño con deshidratación grave debe recibir en un principio tratamiento intravenoso. En niños más mayores y en adultos, las deshidrataciones leve, moderada y grave representan un porcentaje menor de pérdida del peso corporal. Esta diferencia se debe a que el agua supone un porcentaje mayor del peso corporal en los lactantes (v. cap. 68).

La valoración clínica de la deshidratación es solo una estimación y el paciente debe ser reevaluado continuamente durante el tratamiento. El grado de deshidratación se subestima en la deshidratación hipernatrémica debido a que el movimiento de agua del espacio intracelular (EIC) al espacio extracelular (EEC) ayuda a preservar el volumen intravascular.

La historia clínica suele sugerir la causa de la deshidratación y puede predecir si el paciente tendrá una concentración de sodio normal (deshidratación isotónica) o si se tratará de una deshidratación hiponatrémica o hipernatrémica. El recién nacido con deshidratación debida a una escasa ingesta de leche materna tiene a menudo **deshidratación hipernatrémica**. Este tipo de deshidratación es probable en cualquier niño con pérdidas de líquido hipotónico y escasa ingesta de agua, como puede ocurrir con la diarrea y la escasa ingesta oral por anorexia o vómitos. En contraste, la **deshidratación hiponatrémica** ocurre en el niño con diarrea que está tomando grandes cantidades de líquido con bajo contenido en sal, como agua o fórmula.

Algunos niños con deshidratación tienen sed de forma adecuada, pero en otros la falta de ingesta forma parte de la fisiopatología de la deshidratación. Aunque en la mayoría de los niños con deshidratación existe una disminución de la diuresis, es posible que esta sea engañosamente adecuada en niños con un problema renal subyacente, como diabetes insípida o una nefropatía perdedora de sal, o en lactantes con deshidratación hipernatrémica.

Los hallazgos de la **exploración física** suelen ser proporcionales al grado de deshidratación. Los padres pueden ser de utilidad al valorar la presencia de ojos hundidos en el niño, porque este hallazgo puede ser muy sutil. Pellizcar y retorcer con suavidad la piel de la pared abdominal o torácica permite detectar el signo del pliegue de la piel (turgencia, elasticidad). Cuando el signo del pliegue está presente, la piel permanece en la misma posición tras ser pellizcada en vez de volver con rapidez a su situación normal. Es difícil valorar de manera adecuada el signo del pliegue en lactantes prematuros o en niños gravemente malnutridos. La activación del sistema nervioso simpático produce **taquicardia** en niños con depleción del volumen intravascular; también puede haber diaforesis. Los cambios posturales en la presión arterial suelen ser útiles para valorar y establecer la respuesta al tratamiento en niños con deshidratación. La **taquipnea** en estos niños puede estar presente de forma secundaria a acidosis metabólica secundarias a pérdidas de bicarbonato en las heces o debido a acidosis láctica por shock (v. cap. 88).

Tabla 70.1	Evaluación clínica de la deshidratación

Deshidratación leve (<5% en un lactante; <3% en un niño mayor o un adulto): pulso normal o aumentado; disminución de la diuresis; sediento; exploración física normal

Deshidratación moderada (5-10% en un lactante; 3-6% en un niño mayor o un adulto): taquicardia; diuresis escasa o nula; irritabilidad/letargo; ojos y fontanela hundidos; disminución de las lágrimas; mucosas secas; signo del pliegue positivo de la piel (turgencia cutánea); retraso del relleno capilar (>1,5 s); piel fría y pálida

Deshidratación grave (>10% en un lactante; >6% en un niño mayor o un adulto): pulsos periféricos rápidos y débiles o ausentes; descenso de la presión arterial; anuria; ojos y fontanela muy hundidos; ausencia de lágrimas; mucosas resecas; signo del pliegue positivo (escasa turgencia cutánea); relleno capilar muy lento (>3 s); piel fría y moteada; flacidez; depresión del nivel de conciencia

PRUEBAS DE LABORATORIO

Varias pruebas de laboratorio son útiles para valorar al niño con deshidratación. La concentración sérica de sodio determina el tipo de deshidratación. La **acidosis metabólica** puede ser debida a pérdidas de bicarbonato en las heces en niños con diarrea, a insuficiencia renal secundaria o a acidosis láctica por shock. El hiato aniónico es útil para diferenciar entre las distintas causas de acidosis metabólica (v. cap. 68). Las pérdidas por vómitos o nasogástricas suelen causar **alcalosis metabólica**. La concentración sérica de K^+ puede estar baja como consecuencia de las pérdidas por la diarrea. En niños con deshidratación debida a vómitos, la combinación de pérdidas gástricas de K^+, alcalosis metabólica y pérdidas de K^+ en orina contribuye a la hipopotasemia. En cambio, la acidosis metabólica, que da lugar a un desplazamiento de K^+ fuera de las células, y la insuficiencia renal pueden causar hiperpotasemia. A menudo hay varios mecanismos presentes y, por ello, puede ser difícil predecir la situación acidobásica del niño o el potasio sérico basándose solo en la historia clínica.

El valor del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la concentración sérica de creatinina son útiles a la hora de valorar al niño con deshidratación. La depleción de volumen sin lesión renal parenquimatosa puede producir un aumento desproporcionado del BUN con un cambio pequeño o nulo de la concentración de creatinina. Esta situación es secundaria a un aumento de la reabsorción pasiva de urea en el túbulo proximal como resultado de una adecuada conservación renal de sodio y agua. El aumento del BUN en la deshidratación grave o moderada puede estar ausente o atenuado en el niño con escasa ingesta proteica, ya que la producción de urea depende de la degradación de proteínas. Al contrario, el BUN puede estar desproporcionadamente aumentado en el niño con un aumento en la producción de urea, como ocurre en caso de hemorragia digestiva o en los tratamientos con glucocorticoides, que incrementan el catabolismo. Una elevación significativa de la concentración de creatinina sugiere insuficiencia renal, aunque puede producirse un aumento pequeño y transitorio en caso de deshidratación. La **lesión renal aguda** (v. cap. 550.1) secundaria a depleción de volumen es la causa más común de insuficiencia renal en un niño que presenta depleción de volumen, pero en ocasiones puede haber previamente una insuficiencia renal crónica no diagnosticada o una explicación alternativa para la insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, la **trombosis de la vena renal** es una secuela descrita de la deshidratación grave en lactantes; los hallazgos pueden incluir trombopenia y hematuria (v. cap. 540.2).

La hemoconcentración secundaria a deshidratación causa un aumento en el hematocrito, la hemoglobina y las proteínas plasmáticas. Estos valores se normalizan con la rehidratación. Una concentración normal de hemoglobina durante la deshidratación aguda puede enmascarar una anemia subyacente. Un nivel disminuido de albúmina en un paciente deshidratado sugiere una enfermedad crónica, como una desnutrición, un síndrome nefrótico o una hepatopatía, o un proceso agudo, como la fuga capilar. Una enteropatía pierde-proteínas aguda o crónica puede también causar una baja concentración sérica de albúmina.

CÁLCULO DEL DÉFICIT DE LÍQUIDOS

Para determinar el déficit de líquidos se necesita determinar el porcentaje de deshidratación y multiplicar este porcentaje por el peso del paciente; un niño que pesa 10 kg y tiene una deshidratación del 10% tiene un déficit de líquidos de 1 l.

ESTRATEGIA ANTE LA DESHIDRATACIÓN GRAVE

El niño con deshidratación requiere una intervención rápida para asegurar que existe una adecuada perfusión tisular. Esta fase de reanimación requiere la restauración rápida del volumen intravascular circulante y el tratamiento del **shock** con una solución isotónica, como el suero salino fisiológico (SSF) o el Ringer lactato (solución de Ringer lactato; RL) o PlasmaLyte (v. cap. 88). Se administra un bolo de líquido isotónico, generalmente 20 ml/kg, en unos 20 minutos. El niño con una deshidratación grave puede requerir múltiples bolos de líquido y necesitar que estos sean administrados de la forma más rápida posible. En los niños con una alcalosis conocida o probable (p. ej., con vómitos aislados) no debería usarse Ringer lactato

Tabla 70.2	Tratamiento de la deshidratación con líquidos

Restablecer el volumen intravascular:
  Líquido isotónico (SSF o RL): 20 ml/kg en 20 min
  Repetir mientras sea necesario
Calcular las necesidades de líquido en 24 h: mantenimiento + déficit de volumen
Restar el líquido isotónico ya administrado de las necesidades de líquidos en 24 h
Administrar el resto del volumen en 24 h usando glucosa al 5% SSF + 20 mEq/l KCl
Reponer las pérdidas continuas a medida que se produzcan	

SSF, suero salino fisiológico; RL, Ringer lactato.

Tabla 70.3	Monitorización del tratamiento

Constantes vitales:
  Pulso
  Presión arterial
Entradas y salidas:
  Balance de líquidos
  Diuresis
Exploración física:
  Peso
  Signos clínicos de depleción o sobrecarga
Electrólitos	

ni PlasmaLyte, porque el lactato o el acetato empeoran la alcalosis. Sin embargo, el RL o el PlasmaLyte pueden ser preferibles al SSF en el shock, ya que es una solución equilibrada (v. cap. 69); el SSF puede desencadenar acidosis metabólica hiperclorémica.

En pocas ocasiones se requieren coloides, como sangre, albúmina al 5% o plasma, como bolos de líquido. Sin embargo, una solución de cristaloides (SSF o Ringer lactato) es satisfactoria, con menos riesgo infeccioso y menos coste. La transfusión de sangre está indicada, evidentemente, en el niño con anemia significativa o pérdida aguda de sangre. El plasma es útil para niños con coagulopatía. El niño con hipoalbuminemia puede beneficiarse de albúmina al 5%, aunque existe evidencia de que las infusiones de albúmina aumentan la mortalidad en adultos. El volumen y la velocidad de infusión de los coloides suelen modificarse en comparación con los cristaloides (v. cap. 500).

La fase inicial de reanimación y rehidratación se completa cuando el niño tiene un volumen intravascular adecuado. En líneas generales, el niño experimentará cierta mejoría clínica, con un descenso de la frecuencia cardíaca, normalización de la presión arterial y una mejoría de la perfusión, de la diuresis y del nivel de conciencia.

Cuando el volumen intravascular es adecuado, se debe planear la fluidoterapia para las 24 horas siguientes. El planteamiento general se resume en la tabla 70.2, con la advertencia de que hay muchas alternativas distintas para corregir la deshidratación. La SSF puede sustituirse por una solución equilibrada. En la deshidratación iso o hiponatrémica, el déficit total de líquido se corrige en 24 horas; en la deshidratación hipernatrémica se emplea una estrategia más lenta (v. más adelante). El volumen de los líquidos isotónicos que ha recibido el paciente se resta de este total. El volumen de líquido restante se administra a continuación en 24 horas. Es posible que sea necesario disminuir la concentración de potasio o, con menos frecuencia, aumentarla, en función de la situación clínica. El potasio no suele incluirse en los líquidos i.v. hasta que el paciente comience a orinar y se documente una función renal normal mediante la determinación del BUN y la creatinina. Los niños con pérdidas copiosas continuas deben recibir una solución de reposición adecuada (v. cap. 69).

CONTROL Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO

La formulación de un plan para corregir la deshidratación de un niño es solo el principio del tratamiento. *Todos los cálculos en fluidoterapia son solo aproximaciones.* Esta afirmación es especialmente cierta en la valoración del porcentaje de deshidratación. También es importante controlar al paciente durante el tratamiento y modificar este en función de la situación clínica. La tabla 70.3 enumera las bases de la monitorización del paciente. Los signos vitales del paciente son indicadores útiles del estado del volumen intravascular. Probablemente, el niño con un descenso de la presión arterial y una frecuencia cardíaca aumentada se beneficiará de un bolo de líquido.

Los ingresos y salidas del paciente son fundamentales en el niño deshidratado. El niño que tras 8 horas de tratamiento tiene más salidas que entradas debido a una diarrea persistente debe recibir una solución de reposición. Pueden consultarse las guías del capítulo 69 para seleccionar una solución de reposición adecuada. La diuresis es útil para evaluar el éxito del tratamiento. La presencia de una diuresis adecuada indica que la rehidratación ha sido satisfactoria.

La presencia de signos de deshidratación en la exploración física sugiere la necesidad de continuar la rehidratación. En contraste, los signos de sobrecarga de líquidos, como el edema y la congestión pulmonar, están presentes en el niño sobrehidratado. Una medición diaria precisa del peso es fundamental para el tratamiento del niño deshidratado. Con un tratamiento adecuado debe haber una ganancia de peso.

Se debe realizar al menos una determinación diaria de los niveles séricos de electrólitos en cualquier niño que esté recibiendo rehidratación i.v. Estos niños tienen riesgo de presentar alteraciones del sodio, el potasio y acidobásicas. Siempre es importante observar la evolución. Por ejemplo, una concentración de sodio ([Na^+]) de 144 mEq/l es normal; pero si la [Na^+] 12 horas antes era de 136 mEq/l, hay un claro riesgo de que el niño desarrolle hipernatremia en las 12-24 horas siguientes. Es aconsejable ajustar la fluidoterapia de forma proactiva.

Tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia son potencialmente graves (v. cap. 68). Como la deshidratación puede asociarse con insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia, no se añade potasio a los líquidos i.v. hasta que el paciente haya comenzado a orinar. La concentración de potasio en los líquidos i.v. del paciente no se prescribe de forma rígida. Más bien, se utilizan el K^+ sérico del paciente y la función renal subyacente para modificar el aporte de potasio. El paciente con una creatinina alta y un nivel de K^+ de 5 mEq/l no recibe potasio hasta que el K^+ sérico baje. Por el contrario, el paciente con un nivel de K^+ de 2,5 mEq/l puede requerir potasio adicional.

La acidosis metabólica puede ser bastante grave en niños deshidratados. Aunque los riñones normales corregirán finalmente este problema, puede que un niño con insuficiencia renal no sea capaz de corregir la acidosis metabólica y tal vez sea necesario reponer una porción del cloruro sódico i.v. del paciente con bicarbonato o acetato sódicos.

El nivel de potasio sérico se modifica por el estado acidobásico del paciente. La acidosis aumenta el K^+ sérico haciendo que el K^+ intracelular se desplace al EEC. Por ello, cuando se corrige la acidosis, la concentración de potasio ([K^+]) desciende. De nuevo, es mejor anticipar este problema y controlar la [K^+] sérica, ajustando su administración de forma apropiada.

DESHIDRATACIÓN HIPONATRÉMICA

La patogenia de la deshidratación hiponatrémica generalmente implica una combinación de pérdida de sodio y agua con retención de esta última para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquido, y este líquido perdido contiene sodio. Sin embargo, la mayor parte del líquido que se pierde tiene una [Na^+] menor, por lo que los pacientes con pérdida exclusiva de líquido tendrían hipernatremia. En la diarrea hay, por término medio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Si se repone el líquido diarreico con agua, que casi no tiene sodio, se produce una reducción de la [Na^+] sérica. La depleción de volumen estimula la síntesis de hormona antidiurética (ADH), dando lugar a una disminución de la excreción renal de agua. Por lo tanto, queda bloqueado el mecanismo corporal habitual para evitar la hiponatremia: la excreción renal de agua. El riesgo de hiponatremia aumenta aún más si la depleción de volumen se debe a pérdida de líquido con una alta concentración de sodio, como puede ocurrir en la pérdida renal de sal, pérdidas por tercer espacio o diarrea con alto contenido en sodio (p. ej., cólera).

El objetivo inicial en el tratamiento de la hiponatremia es corregir la depleción de volumen intravascular con líquido isotónico. Una corrección demasiado rápida (>12 mEq/l en las primeras 24 h) o la sobrecorrección de la [Na^+] sérica (>135 mEq/l) se asocia a un aumento del riesgo de **mielinólisis pontina central** (v. cap. 68). La mayoría de los pacientes con deshidratación hiponatrémica responden bien a la misma estrategia básica resumida en la tabla 70.2. De nuevo, el aporte de K^+ se ajusta en función del

K^+ sérico inicial y de la función renal del paciente. No se administra potasio hasta que el paciente empieza a orinar.

La [Na^+] del paciente se monitoriza estrechamente para asegurar la corrección apropiada y ajustar adecuadamente la concentración de sodio del líquido. Los pacientes con pérdidas persistentes requieren una solución de reposición adecuada (v. cap. 69). Aquellos que padecen síntomas neurológicos (convulsiones) por la hiponatremia necesitan recibir una infusión rápida de suero salino hipertónico (3%) para aumentar rápidamente la [Na^+] sérica (v. cap. 68).

DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA

La deshidratación hipernatrémica es la forma más peligrosa de deshidratación a causa de las complicaciones de la hipernatremia propiamente dicha y de su tratamiento. La hipernatremia puede producir daño neurológico grave, como hemorragia y trombosis del sistema nervioso central. Esta afectación parece ser secundaria al desplazamiento del agua desde las células cerebrales al LEC hipertónico, lo que produce contracción de las células cerebrales y ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales (v. cap. 68).

El desplazamiento de agua del EIC al EEC durante la deshidratación hipernatrémica protege en parte el volumen intravascular. Por desgracia, las manifestaciones más leves hacen que estos niños con deshidratación hipernatrémica lleguen a menudo al médico con deshidrataciones más graves.

Los niños con deshidratación hipernatrémica están a menudo letárgicos pero irritables al tocarlos. La hipernatremia puede producir fiebre, hipertonicidad e hiperreflexia. Pueden aparecer síntomas neurológicos más graves si se produce hemorragia o trombosis cerebral.

El tratamiento demasiado rápido de la deshidratación hipernatrémica puede causar morbilidad y mortalidad significativas. Hay generación de **idioosmoles** dentro del cerebro durante el desarrollo de la hipernatremia; estos idioosmoles aumentan la osmolalidad dentro de las células del cerebro, proporcionando protección frente a la contracción de las células cerebrales debida al desplazamiento del agua fuera de las células hacia el LEC hipertónico. Estos idioosmoles se disipan lentamente durante la corrección de la hipernatremia. Con un descenso excesivamente rápido de la osmolalidad extracelular durante la corrección de la hipernatremia se puede crear un gradiente osmótico que dé lugar a movimiento de agua desde el EEC hacia el interior de las células del cerebro, produciendo edema cerebral. Los síntomas del edema cerebral resultante pueden ir desde convulsiones hasta herniación cerebral y muerte.

Para minimizar el riesgo de **edema cerebral** durante la corrección de la deshidratación hipernatrémica, *la concentración sérica de sodio no debería disminuir más de 10 mEq/l cada 24 horas*. Los déficits de la deshidratación hipernatrémica grave pueden necesitar 2-4 días para corregirse (tabla 70.4).

La reanimación inicial de la deshidratación hipernatrémica requiere la restauración del volumen intravascular con SSF. No se debería usar Ringer lactato porque es más hipotónico que el SSF y puede hacer disminuir demasiado rápido la [Na^+] sérica, en especial si se requieren múltiples bolos de líquido.

Para evitar el edema cerebral al corregir la deshidratación hipernatrémica, el déficit de líquido debe corregirse lentamente. La velocidad de corrección depende de la concentración inicial de sodio (v. tabla 70.4). No hay un acuerdo general en la elección del líquido ni en la velocidad de su infusión para corregir la deshidratación hipernatrémica; estos factores no son tan esenciales como la monitorización de la [Na^+] sérica y el ajuste del tratamiento basado en su resultado. El ritmo de disminución de la [Na^+] sérica está relacionado más o menos con el aporte de «agua libre», aunque existe una variación considerable entre los pacientes. El agua libre es agua sin sodio. Por ejemplo, el SSF no contiene agua libre, el suero salino fisiológico diluido a la mitad (½ SSF) tiene un 50% de agua libre y el agua es 100% agua libre. Los pacientes más pequeños, para alcanzar el mismo descenso en la concentración de sodio, tienden a necesitar mayores cantidades de aporte de agua libre por kilogramo debido a las mayores pérdidas insensibles de líquido. La combinación de suero glucosado al 5% (G5%) con ½ SSF suele ser una buena solución inicial para la corrección en los pacientes con deshidratación hipernatrémica. Algunos pacientes, sobre todo los lactantes con **pérdidas insensibles de agua elevadas y continuas,** pueden necesitar rara vez el aporte de G5% 1/5 SSF que se debe emplear con gran cuidado y monitorización constante. Otros requieren G5% SSF. Un niño con deshidratación secundaria a pérdida pura de agua libre, como suele ocurrir en la diabetes insípida, suele necesitar un líquido más hipotónico que un niño con depleción tanto de sodio como de agua debida a diarrea.

Tabla 70.4	Tratamiento de la deshidratación hipernatrémica

Restablecer el volumen intravascular:
- Suero salino fisiológico: 20 ml/kg en 20 min (repetir hasta reponer el volumen intravascular)
- Determinar el tiempo para la corrección en función de la concentración inicial de sodio:
  - [Na] 145-157 mEq/l: 24 h
  - [Na] 158-170 mEq/l: 48 h
  - [Na] 171-183 mEq/l: 72 h
  - [Na] 184-196 mEq/l: 84 h

Administrar líquido a una velocidad constante durante el tiempo de corrección:
- Líquidos habituales: glucosa al 5% ½ SSF (con 20 mEq/l de KCl, a menos que exista contraindicación)
- Velocidad habitual de infusión: 1,25-1,5 veces la del mantenimiento

Vigilar la concentración sérica de sodio

Adaptar los líquidos en función de la situación clínica y de la concentración sérica de sodio:
- Signos de depleción de volumen: administrar SSF (20 ml/kg)
- Descenso excesivamente rápido del sodio:
  - Aumentar la concentración de sodio del líquido i.v., o
  - Disminuir la velocidad de infusión del líquido i.v.
- Descenso excesivamente lento del sodio:
  - Disminuir la concentración de sodio del líquido i.v., o
  - Aumentar la velocidad de infusión del líquido i.v.

Reponer las pérdidas progresivas a medida que se vayan produciendo

Ajustar la concentración de sodio de los líquidos i.v. es el planteamiento más frecuente para modificar la velocidad de disminución de la concentración sérica (v. tabla 70.4). Para pacientes difíciles de manejar con hipernatremia grave, tener dos soluciones i.v. (p. ej., G5% ½ SSF y G5% SSF, ambas con la misma concentración de potasio) junto a la cama del enfermo puede facilitar este planteamiento al permitir ajustes rápidos de la velocidad de infusión de ambos líquidos. Si la [Na^+] sérica desciende demasiado rápido, la velocidad de infusión del G5% SSF puede aumentarse y disminuir la del G5% ½ SSF en la misma cantidad. Otra forma de planteamiento de la modificación del aporte de agua libre consiste en ajustar la velocidad total del aporte de líquido. Por ejemplo, si la [Na^+] sérica desciende con demasiada lentitud, puede aumentarse la velocidad de infusión del líquido i.v., aumentando así el aporte de agua libre. Existe una flexibilidad limitada a la hora de modificar la velocidad de infusión del líquido i.v. porque los pacientes deberían recibir 1,25-1,5 veces la velocidad de infusión normal del líquido de mantenimiento; sin embargo, en algunas situaciones este puede ser un ajuste útil.

Como al aumentar la velocidad de infusión de los líquidos i.v. aumenta la velocidad de descenso de la concentración de sodio, los signos de depleción de volumen se tratan con bolos adicionales de líquido. La [K^+] sérica y el nivel de función renal determinan la concentración de potasio en el líquido i.v.; el potasio no se administra hasta que el paciente empiece a orinar. Los pacientes con deshidratación hipernatrémica necesitan una solución de reposición adecuada si tienen pérdidas excesivas continuas (v. cap. 69).

Las **convulsiones** y la disminución del nivel de consciencia son las manifestaciones más frecuentes del **edema cerebral** secundario a un descenso excesivamente rápido de la [Na^+] sérica durante la corrección de la deshidratación hipernatrémica. Los signos de aumento de la presión intracraneal o de herniación inminente pueden desarrollarse con gran rapidez (v. cap. 85). De forma aguda, un aumento de la [Na^+] sérica mediante la infusión de cloruro sódico al 3% puede revertir el edema cerebral. Cada ml/kg de NaCl al 3% incrementa la [Na^+] sérica en aproximadamente 1 mEq/l. Una infusión de 4 ml/kg suele lograr la resolución de los síntomas. Esta estrategia es similar a la utilizada para tratar la hiponatremia sintomática (v. cap. 68).

Muchos pacientes con deshidratación hipernatrémica moderada secundaria a una gastroenteritis pueden tratarse con rehidratación por vía oral (v. cap. 366). En pacientes con hipernatremia grave, los líquidos orales deben utilizarse con precaución. Por ejemplo, la fórmula para lactantes, debido a su baja concentración de sodio, tiene un alto conte-

nido de agua libre y, especialmente si se añade al tratamiento i.v., puede contribuir a un descenso rápido de la [Na^+] sérica. Al comienzo puede ser más apropiado un líquido menos hipotónico, como la solución de rehidratación oral (v. cap. 340). Si se permite la ingesta oral, debe tenerse en cuenta su contribución al aporte de agua libre y suele ser apropiado realizar un ajuste en el líquido i.v. Es fundamental la monitorización de la [Na^+] sérica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 71

Tratamiento hidroelectrolítico de trastornos específicos

DIARREA AGUDA

Véase el capítulo 366.

ESTENOSIS PILÓRICA

Véase el capítulo 355.1.

LÍQUIDOS PERIOPERATORIOS

Véase el capítulo 74.

Farmacoterapia pediátrica

PARTE VII

Capítulo 72

Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica pediátricas

Jonathan B. Wagner, Matthew J. McLaughlin y J. Steven Leeder

La variabilidad individual en la respuesta a dosis similares de un fármaco en concreto es una característica inherente tanto de la población adulta como de la pediátrica. La **farmacogenética,** el papel de los factores genéticos en el manejo y la respuesta a los fármacos, ha dado lugar a numerosos ejemplos de cómo las variaciones en los genes humanos pueden provocar diferencias interindividuales en la farmacocinética y la respuesta a fármacos de cada paciente. La variabilidad farmacogenética contribuye al amplio espectro de respuestas a fármacos en niños de cualquier edad o etapa de desarrollo. Se espera que los niños se beneficien en el futuro de una **medicina personalizada:** identificando el fármaco adecuado para el paciente correcto en el momento apropiado (fig. 72.1). No obstante, los médicos saben perfectamente que los niños no son meramente adultos en pequeño. Numerosos procesos de maduración se producen desde el nacimiento hasta la adolescencia, de forma que para emplear la información obtenida del Proyecto Genoma Humano e iniciativas relacionadas se deben tener en cuenta los cambios en los patrones de la expresión génica que ocurren durante el desarrollo para mejorar la terapia farmacológica en niños.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Los términos farmacogenómica y farmacogenética suelen utilizarse indistintamente, y resulta difícil de establecer definiciones precisas consensuadas. La **farmacogenética** se define clásicamente como el estudio o las pruebas clínicas de las variaciones genéticas que dan lugar a diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos. Algunos ejemplos de características farmacogenéticas incluyen reacciones adversas específicas, como la parálisis muscular respiratoria inusualmente prolongada por la succinilcolina, la hemólisis asociada a la terapia antimalárica y la neurotoxicidad inducida por isoniazida, todas ellas consecuencia de variaciones hereditarias en la actividad de enzimas. La importancia de las diferencias farmacogenéticas se comprende mejor y se demuestra por el hecho de que la semivida de varios medicamentos es más parecida en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Sin embargo, es importante recordar que, además de las diferencias farmacogenéticas, los factores ambientales (dieta, hábito tabáquico, fármacos concomitantes o exposición a tóxicos), las variables fisiológicas (edad, sexo, enfermedad, embarazo) y el cumplimiento terapéutico de los pacientes contribuyen a variaciones en el metabolismo y la respuesta a fármacos. El origen étnico es otro factor genético determinante de esta variabilidad. Los pacientes chinos que son HLA-B*1502 positivos tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson inducido por carbamazepina; los pacientes caucásicos que son HLA-B*5701 positivos tienen un riesgo incrementado de hipersensibilidad a abacavir (tabla 72.1).

La **farmacogenómica** representa la unión entre la farmacología y la genómica y puede definirse como la aplicación más amplia de las tecnologías y las estrategias pangenómicas para identificar los procesos de enfermedades que representan nuevas dianas para el desarrollo de fármacos y los factores que predicen la eficacia y el riesgo de reacciones adversas a medicamentos.

La **farmacocinética** describe la actuación de un fármaco en el organismo. Con frecuencia se estudia conjuntamente con la **farmacodinámica,** que examina cómo actúa un fármaco sobre el cuerpo. Las **propiedades farmacocinéticas** de un medicamento están determinadas por los genes que controlan su manejo dentro del cuerpo (absorción, distribución, metabolismo, excreción). Las enzimas que metabolizan los fármacos y sus proteínas transportadoras desempeñan un papel importante en este proceso (tabla 72.2), y las consecuencias funcionales de las variaciones genéticas en muchas de estas enzimas han sido descritas entre individuos, tanto de grupos étnicos similares como diferentes. La manifestación clínica más frecuente de variabilidad farmacogenética en la biotransformación de fármacos es un mayor riesgo de toxicidad dependiente de la concentración por una disminución de la eliminación y la consiguiente acumulación del fármaco. Sin embargo, una manifestación igualmente importante de esta variabilidad es la falta de eficacia secundaria a las variaciones en el metabolismo de los profármacos, los cuales deben biotransformarse para convertirse en la forma farmacológicamente activa de una medicación. La farmacogenética de receptores de fármacos y otras proteínas diana implicadas en la transducción de señales o en la patogenia de enfermedades pueden también contribuir significativamente a variaciones interindividuales en la disposición y respuesta a medicamentos.

Los **programas de monitorización farmacoterapéutica** (MFT) reconocen que todos los pacientes son únicos y que los datos de concentraciones séricas-tiempo para un paciente individual pueden ser usados en teoría para optimizar la farmacoterapia. Los programas de MFT han sido la aplicación más precoz de la medicina personalizada; sin embargo, la MFT de rutina no se traduce necesariamente en mejores resultados de cara al paciente para todas las situaciones.

El concepto de **medicina personalizada** está basado en la premisa de que la explosión de información vinculada a la aplicación de las tecnologías genómicas a problemas relacionados con los pacientes permite: 1) la estratificación de poblaciones de pacientes según su respuesta a una medicación concreta (p. ej., falta de eficacia de un fármaco o una toxicidad excesiva) y 2) la estratificación de enfermedades en subtipos específicos clasificados según criterios genómicos y su respuesta a los tratamientos. La medicina personalizada se ha visto sustituida por la **medicina individualizada**, la cual tiene en cuenta la inmensa mayoría de la información que puede recabarse de un paciente concreto para aplicarla en las decisiones que se adoptarán para dicho paciente. La **medicina de precisión** es una estrategia emergente para el tratamiento y la prevención de las enfermedades que tiene en consideración la variabilidad individual en los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona; refleja la progresión en la prestación asistencial para diagnosticar y tratar con mayor exactitud a cada paciente a nivel individual. A medida que aumentan los datos específicos de un paciente en concreto (p. ej., datos genómicos, registros sanitarios electrónicos), la medicina de precisión puede subdividirse en la **precisión diagnóstica** y en la **precisión terapéutica**; la farmacocinética, la farmacodinámica y la farmacogenómica representan herramientas que pueden aplicarse para implementar la precisión terapéutica a los niños.

Los **polimorfismos genéticos** (**variaciones**) se producen cuando las copias de un gen específico existentes en una población no tienen idénticas secuencias de nucleótidos. El término **alelo** se refiere a una serie de secuencias de ADN alternativo para un gen concreto. En los seres humanos, hay 2 copias de cada gen. El genotipo de un individuo para un gen está determinado por el conjunto de alelos que ese individuo posee. La forma más común de variación genética implica un cambio de una única base en una determinada localización, lo que se conoce como **polimorfismos de base única** (**SNP,** por sus siglas en inglés) (v. cap. 95). En el otro extremo del espectro están las **variaciones en el número de copias (CNV**, por sus siglas en inglés), que son las deleciones o duplicaciones de secuencias de ADN idénticas o casi idénticas que pueden implicar a millares o millones de bases. Las CNV son menos frecuentes que los SNP, pero pueden constituir del 0,5% al 1% del genoma de un individuo y, por ello, contribuir significativamente a la variación fenotípica. Los **haplotipos** son colecciones de SNP y otras variantes alélicas que se encuentran próximas entre sí; cuando son heredados conjuntamente, crean un catálogo de haplotipos, o **HapMap.** Cuando los alelos en el locus de un gen concreto en ambos cromosomas son idénticos, se considera un estado **homocigoto,** mientras que el término **heterocigoto** se refiere a la situación en la que diferentes alelos están presentes en el mismo locus. El término **genotipo** se refiere a la constitución genética de un

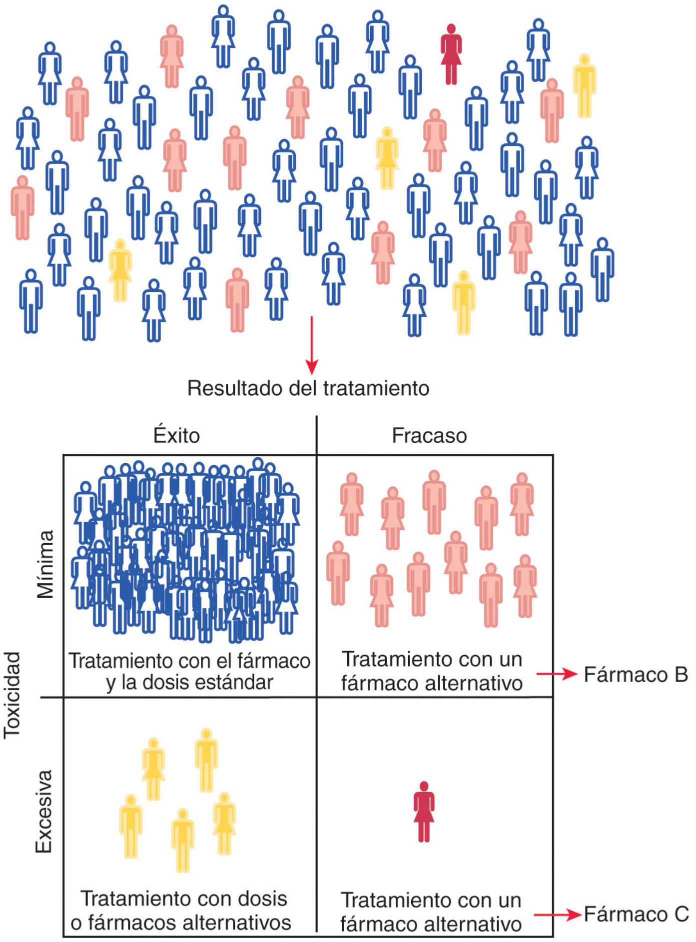

Fig. 72.1 **La promesa de una medicina genómica para la salud y la enfermedad humanas.** El objetivo de una medicina personalizada se conseguirá mediante la identificación de subgrupos de pacientes que respondan favorablemente a un fármaco determinado con un mínimo de efectos secundarios, así como de los que no respondan o muestren una toxicidad excesiva a la dosis estándar. Otra ventaja más de la farmacogenómica es la posibilidad de seleccionar la alternativa más apropiada para pacientes que no puedan ser tratados satisfactoriamente con los fármacos o las dosis convencionales. *(Adaptada de Yaffe SJ, Aranda JV: Neonatal and pediatric pharmacology, ed 3, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.)*

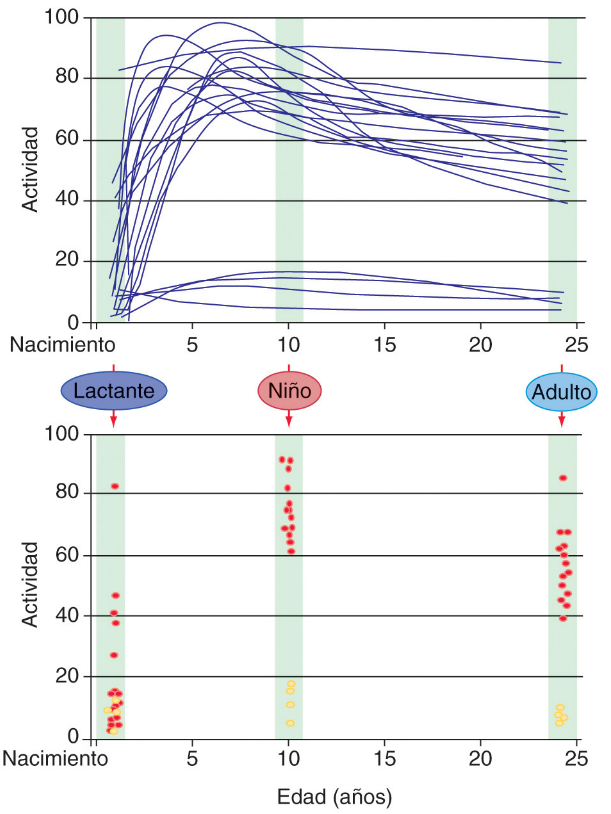

Fig. 72.2 **Fenotipos «del desarrollo».** La variabilidad en los cambios durante el desarrollo en la expresión génica y la actividad funcional enzimática se superponen con los determinantes farmacogenéticos. La **gráfica superior** muestra el perfil del desarrollo de una enzima que metaboliza un fármaco en 20 individuos en un lapso de 25 años. La **gráfica inferior** muestra que, en la madurez (adultos), las variaciones alélicas en la región codificante del gen dan lugar a 2 fenotipos distintos, de alta actividad en el 92% de la población («metabolizadores rápidos»; *círculos rojos*) y de baja actividad en el 8% de la población («metabolizadores lentos»; *círculos amarillos*). Sin embargo, también existe una variabilidad interindividual en el ritmo al que se adquiere la actividad funcional tras el nacimiento. Por ejemplo, los dos fenotipos pueden no ser fácilmente distinguidos en los recién nacidos inmediatamente tras el parto, y puede haber periodos durante la infancia en los que la relación genotipo-fenotipo difiera de la observada en adultos (p. ej., etapas del desarrollo en las que la actividad enzimática es mayor en niños que en adultos). *(Adaptada de Leeder JS: Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatric and beyond.* Drug Discov Today *9:567–573, 2004.)*

individuo, mientras que las características observables o las manifestaciones físicas constituyen el **fenotipo,** que es la consecuencia neta de la genética y los efectos ambientales (v. caps. 94-101).

La farmacogenética se centra en las consecuencias fenotípicas de las variaciones alélicas en genes individuales. Los **polimorfismos farmacogenéticos** son rasgos monogénicos que son funcionalmente relevantes en la disposición de medicamentos y en su actividad y son causados por la presencia (dentro de una población) de más de un alelo (en el mismo locus del gen) y más de un fenotipo con respecto a la interacción de los fármacos con el organismo. Los elementos clave de los polimorfismos farmacogenéticos son la heredabilidad, la implicación de un único locus, la relevancia funcional y el hecho de que distintos fenotipos son observados en la población solo tras la administración del fármaco.

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA PEDIÁTRICAS Y DEL DESARROLLO

Nuestro conocimiento actual sobre los principios de la farmacogenética implica a las enzimas responsables de la **biotransformación de medicamentos**. Los individuos se clasifican como metabolizadores «rápidos», «veloces» o «extensos» en un extremo del espectro y metabolizadores «lentos» o «pobres» en el otro. Podría incluirse o no un grupo metabolizador «intermedio» en casos de enzimas concretas. Respecto a la biotransformación, los niños son más complejos que los adultos porque los fetos y los neonatos pueden ser fenotípicamente metabolizadores lentos o pobres para determinados fármacos por su estado de desarrollo, y pueden adquirir un fenotipo compatible con su genotipo en algún punto posterior de su crecimiento a medida que maduran. Algunos ejemplos de vías metabólicas de fármacos que se ven significativamente afectadas por la **ontogenia** incluyen la glucuronidación y algunas actividades del **citocromo P450 (CYP)**. También es evidente que no todos los lactantes adquieren a la misma velocidad la capacidad para metabolizar fármacos por las interacciones entre factores genéticos y ambientales. La variabilidad interindividual en el curso (es decir, velocidad y alcance) de adquisición de la capacidad para la biotransformación de fármacos puede ser considerada un **fenotipo del desarrollo** (fig. 72.2). Esto explica la importante variabilidad observada en algunas actividades del CYP inmediatamente tras el nacimiento.

En contraste con los estudios de farmacogenética que suelen tener como objetivo un solo gen, los análisis **farmacogenómicos** tienen un alcance más amplio y se centran en fenotipos relacionados con fármacos complejos y muy variables, con muchos genes diana. Las tecnologías de genotipado pangenómico y las plataformas de secuenciación masivamente paralelas de la «siguiente generación» para los análisis genómicos siguen evolucionando y permiten evaluar las variaciones genéticas en más de un millón de sitios del genoma de un individuo para el análisis de SNP y

Tabla 72.1 Ejemplos de los efectos de los polimorfismos genéticos en la respuesta a fármacos

GEN	ENZIMA/DIANA	FÁRMACO	RESPUESTA CLÍNICA
BCHE	Butirilcolinesterasa	Succinilcolina	Parálisis prolongada
CYP2C9	Citocromo P450 2C9	Warfarina	Los individuos con uno o más alelos con una función reducida requieren menos dosis de warfarina para una anticoagulación óptima, sobre todo en el control anticoagulante inicial
CYP2C19	Citocromo P450 2C19	Clopidogrel	Los individuos con uno o más alelos con pérdida de función tienen una capacidad reducida para constituir el metabolito farmacológicamente activo del clopidogrel y un efecto antiplaquetario reducido
CYP2D6	Citocromo P450 2D6	Codeína	Los individuos con 2 alelos con pérdida de función (metabolizadores lentos) no metabolizan la codeína a morfina y de este modo no sienten un efecto analgésico. Los metabolizadores ultrarrápidos (individuos con 3 o más alelos funcionales) pueden presentar toxicidad a la morfina
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Primaquina (otros)	Hemólisis
*HLA-A*3101*	Antígeno leucocitario humano A31	Carbamazepina	Los portadores del alelo *HLA-A*3101* tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina
*HLA-B*1502*	Antígeno leucocitario humano B15	Alopurinol	Los chinos Han portadores del alelo *HLA-B*1502* tienen un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina
*HLA-B*5701*	Antígeno leucocitario humano B57	Abacavir Flucloxacilina	Los portadores del alelo *HLA-B*5701* tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad por abacavir y de daño hepático por abacavir y flucloxacilina
*HLA-B*5801*	Antígeno leucocitario humano B58	Alopurinol	Los portadores del alelo *HLA-B*5801* tienen un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves por alopurinol, incluidas reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
NAT2	*N*-acetiltransferasa 2	Isoniazida, hidralazina	Los individuos homocigotos para polimorfismos de «acetilación lenta» son más susceptibles a la toxicidad por isoniazida o al lupus eritematoso sistémico inducido por hidralazina
SLCO1B1	Proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B1	Simvastatina	Los portadores del alelo *SLCO1B1*5* tienen mayor riesgo de efectos secundarios musculoesqueléticos por simvastatina
TPMT	Tiopurina *S*-metiltransferasa	Azatioprina 6-mercaptopurina	Los individuos homocigotos para una mutación inactivadora tienen toxicidad grave si son tratados con las dosis convencionales de azatioprina o 6-mercaptopurina; un metabolismo rápido provoca un infratratamiento
UGT1A1	Uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1	Irinotecán	El alelo *UGT1A1*28* está asociado con una disminución en la glucuronidación de SN-38, el metabolito activo del irinotecán, y un mayor riesgo de neutropenia
VKORC1	Complejo 1 de la vitamina K oxidorreductasa	Warfarina	Los individuos con un haplotipo asociado con una expresión reducida de la proteína VKORC1 (la diana terapéutica de la warfarina) requieren menos dosis de medicación para una anticoagulación estable

de las CNV. Se han llevado a cabo estudios de asociación pangenómicos (GWAS, por sus siglas en inglés) en varios contextos pediátricos, en parte para identificar a genes novedosos implicados en la patogenia de enfermedades que han conducido a nuevas dianas terapéuticas. Los estudios de asociación pangenómicos (GWAS) también están siendo utilizados para identificar asociaciones genéticas con la respuesta a fármacos, como la warfarina y el clopidogrel, y el riesgo de toxicidad por medicamentos, incluyendo la miopatía inducida por estatinas y la hepatotoxicidad por flucloxacilina. Es frecuente encontrar en las revistas médicas el «diagrama de Manhattan», una forma de presentar los datos de la GWAS (fig. 72.3*A*). La secuenciación pangenómica y panexómica se ha aplicado en contextos diagnósticos para identificar variaciones genéticas causantes de enfermedad, normalmente en casos de enfermedades raras no diagnosticadas que de otro modo precisarían una «odisea diagnóstica» de varios años antes de que pudiera establecerse un diagnóstico definitivo (lo que retrasaría la intervención terapéutica). Dentro de esta secuencia genómica está el **farmacogenoma** y un campo de enorme interés es el desarrollo de herramientas bioinformáticas para determinar el metabolismo farmacológico de un paciente y el genotipo de la respuesta a partir de los datos de la secuencia pangenómica.

Al investigar la diferente expresión de genes antes y después de la exposición a un fármaco se puede correlacionar la expresión génica con respuestas variables a dicho fármaco y posiblemente descubrir los mecanismos de toxicidad de un medicamento en un tejido específico. Este tipo de estudios utilizan **tecnología de micromatrices** para monitorizar simultáneamente los cambios en la expresión de miles de genes (el **transcriptoma**). Las tecnologías de secuenciación genómica también se pueden aplicar al ARN (RNA-Seq) y permiten una valoración completa y cuantitativa del transcriptoma. Los datos de los perfiles de expresión génica de las micromatrices y de los análisis RNA-Seq se utilizan para mejorar la clasificación de enfermedades y la estratificación del riesgo y son frecuentes en oncología. Este abordaje se ha usado ampliamente para hacer frente a las resistencias al tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda y ha proporcionado información clínicamente relevante de los mecanismos de resistencia a los medicamentos y la base genómica de la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. Los subconjuntos de transcritos, o «firma» de expresión génica, están siendo investigados como potenciales indicadores pronósticos para identificar pacientes con riesgo de fracaso terapéutico (fig. 72.3*B*).

Farmacoproteómica y herramientas metabolómicas

Los **estudios proteómicos** utilizan diferentes técnicas para detectar, cuantificar e identificar proteínas en una muestra **(proteómica de expresión)** y para caracterizar la función proteica en términos de actividad y las interacciones entre proteínas o entre proteínas y ácidos nucleicos **(proteómica funcional).** Los análisis basados en la espectrometría de masas son capaces

Tabla 72.2 Algunas relaciones importantes entre fármacos e isoenzimas del citocromo P450[*] y la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp)

ENZIMA	FÁRMACOS SUSTRATO	INHIBIDORES	INDUCTORES
CYP1A2	Cafeína, clomipramina[†], clozapina[†], teofilina	Cimetidina[†] Fluvoxamina[†] Ciprofloxacino	Omeprazol[†] Tabaco
CYP2C9	Diclofenaco[†], ibuprofeno[†], piroxicam[†], losartán, irbesartán, celecoxib, tolbutamida[†], warfarina[†], fenitoína	Fluconazol Fluvastatina Amiodarona Zafirlukast	Rifampicina[†]
CYP2C19	Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, *S*-mefenitoína, escitalopram; nelfinavir, diazepam[†], voriconazol	Cimetidina Fluvoxamina	Rifampicina
CYP2D6	**Agentes que actúan sobre el SNC:** atomoxetina, amitriptilina[†], desipramina[†], imipramina[†], paroxetina, haloperidol[†], risperidona, tioridazina[†] **Antiarrítmicos:** mexiletina, propafenona **β-bloqueantes:** propranolol[†], metoprolol[†], timolol[†] **Narcóticos:** codeína, dextrometorfano, hidrocodona[†] **Otros:** tamoxifeno	Fluoxetina[†] Paroxetina Amiodarona[†] Quinidina[†] Terbinafina Cimetidina Ritonavir	
CYP3A4	**Antagonistas de los canales del calcio:** diltiazem[†], felodipino, nimodipino, nifedipino[†], nisoldipino, nitrendipino, verapamilo[†] **Inmunosupresores:** ciclosporina A[†], tacrolimús **Corticoides:** budesonida, cortisol, 17β-estradiol, progesterona, testosterona **Antibióticos macrólidos:** claritromicina, eritromicina[†], troleandomicina (TAO) **Fármacos anticancerosos:** ciclofosfamida[†], gefitinib, ifosfamida, tamoxifeno, vincristina[†], vinblastina[†] **Benzodiazepinas:** alprazolam[†], midazolam[†], triazolam[†] **Opioides:** alfentanilo[†], fentanilo[†], sufentanilo[†] **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** lovastatina[†], simvastitina, atorvastatina **Inhibidores de la proteasa VIH:** indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir **Otros:** quinidina, sildenafilo, eletriptán, ziprasidona	Amiodarona Fluconazol Ketoconazol Itraconazol Claritromicina Eritromicina Troleandomicina Imatinib Ritonavir[‡] Indinavir Zumo de pomelo Nefazodona	Barbitúricos Carbamazepina[†] Fenitoína[†] Efavirenz Nevirapina Rifampicina Ritonavir[‡] Hierba de San Juan
P-glucoproteína	Aldosterona, amprenavir, atorvastatina, ciclosporina, dexametasona[†], digoxina[†], diltiazem, domperidona, doxorubicina[†], eritromicina, etopósido, fexofenadina, hidrocortisona, indinavir, ivermectina, lovastatina, loperamida[†], nelfinavir, ondansetrón, paclitaxel, quinidina, saquinavir, simvastatina, verapamilo, vinblastina, vincristina	Amiodarona Carvedilol Claritromicina Ciclosporina Eritromicina Itraconazol Ketoconazol Quinidina Ritonavir[‡] Tamoxifeno Verapamilo	Amprenavir Clotrimazol[†] Fenotiazina Rifampicina Ritonavir[‡] Hierba de San Juan

*www.drug-interactions.com.
[†]También existe un fármaco genérico.
[‡]Puede ser un inhibidor y un inductor.
HMG-CoA, β-hidroxi-β-metilglutaril-coenzima A; SNC, sistema nervioso central.
De *Med Lett* 2003;45:47.

de proporcionar datos cuantitativos referidos a la abundancia de proteínas, y varios estudios se han aplicado a muestras hepáticas pediátricas, por ejemplo, para generar trayectorias del desarrollo más precisas para varias enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores.

La metabolómica y la metabonómica usan sofisticadas plataformas de análisis, como la espectroscopia de resonancia magnética (RM) y la cromatografía líquida o de gases junto con la detección por espectrometría de masas para medir las concentraciones de todas las moléculas presentes en una muestra. La **metabolómica** es el estudio del conjunto completo de moléculas de bajo peso molecular (metabolitos) presentes en un sistema vivo (célula, tejido, órgano u organismo) en un estado particular del desarrollo o en estados patológicos. La **metabonómica** se define como el estudio de cómo el perfil metabólico de los sistemas biológicos cambia en respuesta a las alteraciones causadas por estímulos fisiopatológicos, exposición a tóxicos o cambios en la dieta. La **farmacometabonómica** consiste en la predicción de los resultados, la eficacia o la toxicidad de un fármaco o de intervenciones xenobióticas en un paciente concreto basándose en un modelo matemático de huellas metabólicas previas a la intervención.

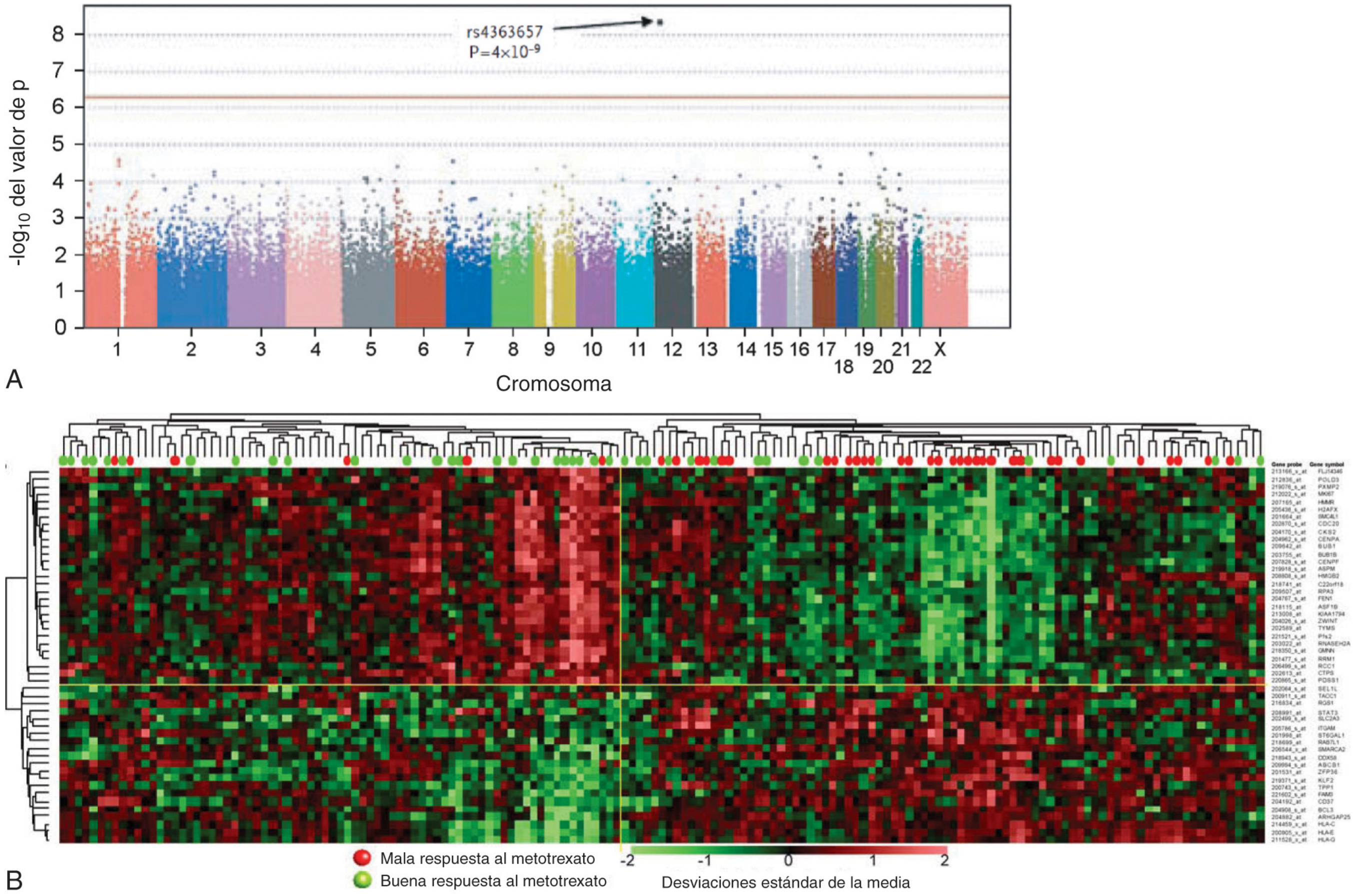

Fig. 72.3 **Presentaciones de datos farmacogenómicos. A,** Diagrama de Manhattan de un estudio de asociación pangenómica (GWAS). El nombre de diagrama de Manhattan deriva de la similitud de estos diagramas con la silueta de los edificios de Manhattan y expone la importancia en el genoma completo de varios cientos de miles de polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) distribuidos por todo el genoma con el rasgo o fenotipo de interés. En este ejemplo, cada SNP incluido en el chip está representado en el eje *x* según sus coordenadas cromosómicas, y cada color representa un cromosoma individual desde el cromosoma 1 hasta el cromosoma X. El eje *y* representa el inverso del $\log_{10}$ del valor de *p* para la asociación: cuanto mayor es el valor en el eje *y*, menor es el valor de *p*. Un valor de 15 corresponde a un valor de *p* de 10^{-15}. Los SNP que superen un umbral determinado son sometidos a una verificación y validación adicionales. **B,** «Mapa de calor» elaborado a partir de los datos de expresión génica. En un mapa de calor se presenta el nivel de expresión de muchos genes obtenido a partir del análisis de micromatrices en una matriz bidimensional de valores. Cada columna representa un paciente concreto y cada fila, el transcrito de ARN individual designado según el nombre del gen. El nivel de expresión génica está indicado por el color de cada rectángulo, en una escala continua que va desde la expresión alta *(rojo)* a la baja *(verde)*. En este ejemplo, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se agrupan según la respuesta al metotrexato (MTX); los pacientes que responden al MTX muestran patrones muy distintos de expresión génica en comparación con los no respondedores. Uno de los objetivos de la medicina personalizada es emplear la información genómica (p. ej., datos de micromatrices) para identificar firmas de respuesta a fármacos (o el riesgo de toxicidad farmacológica) para seleccionar el fármaco más adecuado dentro de las opciones disponibles. *(A, reproducida con autorización de Search Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genome-wide study. N Engl J Med 359:789–799, 2008; B, de Sorich MJ et al.: In vivo response to methotrexate forecasts outcome of acute lymphoblastic leukemia and has a distinct gene expression profile.* PLoS Med *5(4):e83, 2008.)*

BIOTRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS: APLICACIONES PARA LA PRÁCTICA TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA

La consecuencia más importante de los polimorfismos farmacogenéticos de las enzimas que metabolizan medicamentos es la toxicidad dependiente de la concentración derivada de una alteración en la eliminación del fármaco. En ciertos casos, una conversión reducida del profármaco al componente terapéuticamente activo es también clínicamente importante (v. tabla 72.2). La modificación química de los fármacos mediante reacciones de biotransformación generalmente resulta en la terminación de la actividad biológica por disminución de la afinidad por sus receptores u otras dianas celulares, así como por una eliminación más rápida. La biotransformación de fármacos puede ser un proceso muy complejo, pero está caracterizado por 3 aspectos importantes: 1) el concepto de amplia **especificidad de sustrato,** según el cual una única isoenzima puede metabolizar una gran variedad de compuestos químicamente diversos; 2) muchas enzimas diferentes pueden estar implicadas en la biotransformación de un único fármaco **(multiplicidad de enzimas)**; y 3) un fármaco concreto puede sufrir diferentes tipos de reacciones. Un ejemplo de esta **multiplicidad de producto** ocurre con la warfarina racémica, de la que se producen al menos 7 metabolitos hidroxilados diferentes por distintas isoformas del CYP.

Las reacciones de biotransformación de medicamentos se han clasificado en 2 tipos principales que ocurren secuencialmente y sirven para terminar su actividad biológica y favorecer su eliminación (v. cap. 73). Las reacciones de **fase I** introducen o revelan (mediante oxidación, reducción o hidrólisis) un grupo funcional dentro de la molécula del fármaco sustrato que sirve como sitio para las reacciones de conjugación de fase II. Las reacciones de **fase II** implican la conjugación con sustratos endógenos, como acetato, ácido glucurónico, glutatión, glicina y sulfato. Estas reacciones incrementan la polaridad de un metabolito intermedio, hacen el compuesto más soluble en

agua y, por ello, aumentan su excreción renal. La variabilidad interindividual en la actividad de la biotransformación de fármacos (para reacciones de fase I y de fase II) es una consecuencia de la compleja interacción entre factores genéticos (genotipo, sexo, raza u origen étnico) y ambientales (dieta, enfermedad, medicación concomitante, exposición a otros xenobióticos). La vía y el ritmo de biotransformación de un determinado compuesto son una función del fenotipo único de cada individuo con respecto al tipo y la cantidad de enzimas metabolizadoras del fármaco expresadas.

Las enzimas CYP son las **enzimas de fase I** cuantitativamente más importantes. Estas proteínas portadoras del grupo hemo catalizan el metabolismo de muchas sustancias lipofílicas endógenas (esteroides, ácidos grasos, vitaminas liposolubles, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), así como compuestos exógenos, incluyendo numerosos fármacos y toxinas ambientales. La nomenclatura de las CYP está basada en consideraciones evolutivas y emplea el prefijo *CYP,* que significa *citocromo P450.* Las CYP que comparten al menos un 40% de homología son agrupadas en familias e identificadas por números arábigos detrás de la raíz CYP. Las subfamilias, designadas por una letra, representan grupos de genes muy relacionados. Los miembros de la familia CYP2, por ejemplo, comparten más del 67% de la secuencia de aminoácidos. Las CYP individuales de cada subfamilia se numeran secuencialmente (es decir, CYP3A4, CYP3A5). Las CYP que han sido identificadas como importantes para el metabolismo de fármacos en los seres humanos se encuentran predominantemente en las familias de genes CYP1, CYP2 y CYP3. En gran medida, la actividad enzimática puede ser inducida o inhibida por varios agentes (v. tabla 72.2).

Entre las **enzimas de fase II** se incluyen arilamina *N*-acetiltransferasas (NAT1, NAT2), uridina difosfoglucuronosiltransferasas (UGT), epóxido hidrolasa, glutatión *S*-transferasas (GTS), sulfotransferasas (SULT) y metiltransferasas (catecol *O*-metiltransferasa, tiopurina *S*-metiltransferasa, varias *N*-metiltransferasas). Al igual que las CYP, las UGT, las SULT y las GTS son familias de genes con múltiples isoformas individuales, cada una con su propio sustrato preferido, modo de regulación y patrón de expresión específico en los tejidos.

Para la mayoría de CYP, las relaciones entre genotipo y fenotipo están influenciadas por el desarrollo, de modo que la expresión fetal está limitada (con la excepción de CYP3A7) y la actividad funcional es adquirida posnatalmente con patrones específicos para cada isoforma. Parece que la eliminación de algunos compuestos es más importante en niños que en adultos, y la correlación entre genotipo y fenotipo desde el periodo neonatal a la adolescencia puede quedar oscurecida por estos fenómenos del desarrollo.

CYP2D6

El locus del gen *CYP2D6* es altamente polimórfico, con más de 110 variantes alélicas identificadas hasta la fecha (http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm; v. tabla 72.2). Los alelos individuales son designados por el nombre del gen *(CYP2D6)* seguido de un asterisco y un número arábigo. Por convención, *CYP2D6*1* designa al alelo de tipo salvaje completamente funcional. Las variantes alélicas son la consecuencia de mutaciones puntuales, deleciones o inserciones de pares de bases, reordenamiento de genes o la deleción del gen entero, lo que determina una disminución o la pérdida completa de su actividad. La herencia recesiva de 2 alelos con pérdida de función o «null» determina un **fenotipo metabolizador lento (ML),** que se encuentra aproximadamente en un 5-10% de los caucásicos y en un 1-2% de los asiáticos. En la población caucásica, los alelos *3, *4, *5 y *6 son los alelos con pérdida de función más comunes y representan aproximadamente el 98% de los fenotipos ML. En cambio, la actividad de CYP2D6 en una población base tiende a ser más baja en poblaciones asiáticas y afroamericanas debido a una menor frecuencia de alelos no funcionales (*3, *4, *5 y *6) y a una frecuencia relativamente elevada de alelos que están asociados con una disminución de la actividad (alelos con «función reducida») en relación con el alelo salvaje *CYP2D6*1.* El alelo *CYP2D6*10* se encuentra aproximadamente en el 50% de los asiáticos, mientras que *CYP2D6*17* y *CYP2D6*29* aparecen con relativa frecuencia en personas de origen africano.

Aparte de los alelos con pérdida de función y con una función parcial, la presencia de episodios de duplicación y multiplicación génica (3 copias o más del gen *CYP2D6* en tándem en un solo cromosoma) complica aún más la predicción del fenotipo a partir de la información del genotipo. Se ha desarrollado el concepto de «puntuación de la actividad» para traducir simplemente la información del genotipo *CYP2D6* en el fenotipo previsto de actividad del CYP2D6 para un paciente en concreto. A los alelos completamente funcionales (*1, *2, 35, etc.) se les asigna un valor de «1», a los alelos con función disminuida (9, *10, *17, *29) se les asigna un valor de «0,5» y a los alelos no funcionales (*3, *6, etc.) se les asigna un valor de «0»; en el caso de episodios de duplicaciones/multiplicaciones, la puntuación del alelo se multiplica por el número de copias detectadas (10 × 2 = 0,5 × 2 = «1»). La puntuación de la actividad para un individuo es la suma de las puntuaciones para cada cromosoma, de manera que los metabolizadores lentos (ML) se definen por una puntuación de «0», mientras que una puntuación de «0,5» indica un **fenotipo de metabolizador intermedio (MI)**, y una puntuación mayor de 2 indica un **fenotipo de metabolizador ultrarrápido (MU)**; las puntuaciones de 1 a 2 se denominan **metabolizadores extensos (ME)**. Este sistema de clasificación de puntuación de la actividad ha sido adoptado por el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC, v. más adelante). Antiguamente, los individuos con una puntuación de actividad de «1» se denominaban «MI» y cualquier referencia al estado de los MI en la bibliografía previa al 2012 probablemente se refiera a un genotipo con el equivalente de un alelo funcional, a diferencia de la definición actual (0,5).

La CYP2D6 está implicada en la transformación de más de 40 entidades terapéuticas, incluyendo varios β-bloqueantes, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos y derivados de la morfina† (v. tabla 72.2). Los sustratos de CYP2D6 más comunes en pediatría son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina), la risperidona, la atomoxetina, la prometazina, el tramadol y la codeína. Además, los fármacos antigripales de venta sin receta (p. ej., dextrometorfano, difenhidramina y clorfeniramina) también son sustratos de la CYP2D6. Un análisis de la ontogenia de CYP2D6 in vitro con un amplio número de muestras reveló que la proteína y la actividad de CYP2D6 se mantienen relativamente constantes desde la semana de vida hasta los 18 años. Del mismo modo, los resultados de un estudio fenotípico longitudinal in vivo con más de 100 niños durante el primer año de vida demostraron una importante variabilidad interindividual en la actividad de CYP2D6 pero no una relación entre la actividad de CYP2D6 y la edad entre las 2 semanas y el año de vida. Además, un estudio transversal de 586 niños comunicó que la distribución de los fenotipos de CYP2D6 en niños de al menos 10 años era comparable al observado en adultos. Por tanto, los datos disponibles in vivo e in vitro, aunque basados en los datos del fenotipo más que en la información de la eliminación del medicamento de estudios farmacocinéticos, concluyen que en niños la variación genética es más importante que los factores asociados al desarrollo como determinantes de la variabilidad de CYP2D6.

Una consecuencia de la farmacogenética del desarrollo de CYP2D6 puede ser el síndrome de irritabilidad, taquipnea, temblores, nerviosismo, incremento del tono muscular e inestabilidad térmica en los recién nacidos de madres que reciben ISRS durante el embarazo. En la actualidad existe controversia sobre si estos síntomas reflejan un estado de abstinencia (hiposerotoninérgico) neonatal o representan las manifestaciones de la toxicidad por serotonina similares al estado hiperserotoninérgico asociado al síndrome serotoninérgico inducido por ISRS de los adultos. La expresión tardía de CYP2D6 (y de CYP3A4) en las primeras semanas de vida es compatible con un estado hiperserotoninérgico debido al retraso en la eliminación de paroxetina y fluoxetina (CYP2D6) o sertralina (CYP3A4) en los neonatos expuestos a estos compuestos durante el embarazo. La disminución de las concentraciones de ISRS en plasma y la resolución de los síntomas serían esperables con el aumento de la edad posnatal y la maduración de estas vías. Dado que el tratamiento de un cuadro de abstinencia puede incluir la administración de un ISRS, hay una posibilidad importante de incrementar la toxicidad en los neonatos afectados. La resolución de la cuestión sobre si los síntomas se deben a abstinencia o a un estado hiperserotoninérgico es esencial para un manejo apropiado de los síndromes de adaptación neonatal inducidos por ISRS. Hasta que estén disponibles más datos, sería prudente considerar a los neonatos de menos de 28 días de vida como ML de CYP2D6.

En niños mayores, la acumulación de fármacos y la consiguiente toxicidad dependiente de la concentración en los metabolizadores lentos de CYP2D6 deberían preverse de la misma manera que se hace en adultos debido al riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Aunque se ha comunicado la muerte por fluoxetina de un niño de 9 años con un genotipo ML de CYP2D6, la experiencia con paroxetina indica que el riesgo de acumulación de este fármaco también puede ocurrir, bajo ciertas condiciones, en personas en el extremo opuesto del espectro de actividad. Por ejemplo, la administración crónica de paroxetina puede conducir a una acumulación del fármaco mayor de lo previsto en niños clasificados como ME de CYP2D6. De hecho, los mayores descensos en la eliminación de paroxetina observados con dosis crecientes se observan en los pacientes que tienen una eliminación máxima a la dosis inicial (10 mg/día) y que se prevé que tienen la mayor actividad de CYP2D6 basada en el genotipo CYP2D6. Este efecto aparentemente paradójico parece implicar la oxidación de la paroxetina

†Véase un listado actualizado en http://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf.

en el sitio activo de CYP2D6 para formar un reactivo intermedio que está asociado con modificaciones irreversibles de la proteína de CYP2D6 en dicho sitio activo o cerca del mismo y la pérdida de actividad enzimática. En consecuencia, la actividad de CYP2D6 disminuye progresivamente, de manera que el fármaco puede acumularse con el paso del tiempo, situando a los pacientes ME de CYP2D6 ante un mayor riesgo de toxicidad dependiente de la concentración.

Teóricamente, los niños pequeños pueden experimentar una disminución de la eficacia o un fracaso del tratamiento con medicamentos como la codeína y el tramadol que dependen de la actividad de CYP2D6 para la conversión a las especies farmacológicamente activas. CYP2D6 cataliza la O-desmetilación de codeína a morfina. Los lactantes y los niños son capaces de convertir codeína en morfina y conseguir cocientes morfina:codeína comparables a los de los adultos. Sin embargo, en un estudio, la morfina y sus metabolitos no se detectaron en un 36% de los niños que recibían codeína, lo que hizo que los niveles de analgesia con codeína fuesen poco fiables en la población pediátrica estudiada. Curiosamente, en un estudio los niveles de morfina y sus metabolitos no estaban relacionados con el fenotipo de CYP2D6. Finalmente, un metabolismo *ultrarrápido* de la codeína de CYP2D6 puede dar lugar a una intoxicación por opiáceos, incluido el metabolismo ultrarrápido de la codeína por parte de la madre, que puede determinar altas concentraciones de morfina en el suero y en la leche materna y puede tener efectos adversos en el neonato amamantado.

La rapidez del metabolismo y de la eliminación de los sustratos de CYP2D6 también puede contribuir a la escasa respuesta terapéutica por la incapacidad para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas, incluso cuando los fármacos se dosifican a su dosis máxima aprobada. La etiqueta para la atomoxetina señala que los ML de CYP2D6 tienen una exposición sistémica al fármaco (p. ej., cantidad de fármaco en el cuerpo con el tiempo determinada por el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo) que es 10 veces mayor que en los individuos típicos (ME), y para todos los pacientes se recomienda la misma dosis inicial de 0,5 mg/kg. Un estudio farmacocinético de genotipo estratificado para la atomoxetina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad confirmaba una diferencia de 11-14 veces en el promedio de la exposición sistémica entre los ML y los ME. Sin embargo, el hallazgo más relevante era el intervalo de hasta 50 veces en la exposición (30 veces si se corregía para la dosis en mg real administrada) entre los ML con la exposición máxima y los MU (3 alelos funcionales) con la exposición mínima. Usando los resultados de este estudio de monodosis para simular la exposición a la atomoxetina en estado de equilibrio para cada participante en el estudio se puso de relieve que, incluso con la dosis máxima de atomoxetina recomendada, era probable que la exposición fuese subterapéutica para la mayoría de los pacientes con uno o más alelos CYP2D6 funcionales.

Evitar un tratamiento ineficaz en un extremo del espectro y una toxicidad excesiva en el otro son los beneficios potenciales de la individualización de la dosis basada en la información genómica para fármacos dependientes de la vía de aclaramiento polimórfica, como la del CYP2D6. El CPIC ha publicado varias normas que incluyen a sustratos del CYP2D6, como la directriz del CPIC para la codeína*, los ISRS† y los antidepresivos tricíclicos‡. Los datos pediátricos son escasos, pero estos enlaces sirven como fuentes de información valiosas acerca del efecto del genotipo sobre la relación entre dosis y exposición para varios sustratos del CYP2D6.

CYP2C9

Aunque varios compuestos de utilidad clínica son sustratos de CYP2C9§ (v. tabla 72.2), los efectos de la variación alélica son más marcados para fármacos con un estrecho índice terapéutico, como la fenitoína, la warfarina y la tolbutamida. Los estudios in vitro muestran un incremento progresivo en la expresión de CYP2C9 desde un 1-2% de los niveles definitivos en el primer trimestre hasta aproximadamente un 30% a término. Se aprecia una variabilidad considerable (de aproximadamente 35 veces) en la expresión durante los 5 primeros meses de vida, y aproximadamente la mitad de las muestras estudiadas presentan valores equivalentes a los observados en adultos. Una interpretación de estos datos es que existe una amplia variabilidad interindividual en el ritmo al que se adquiere la expresión de CYP2C9 tras el nacimiento, y, en general, la ontogenia de la actividad de CYP2C9 in vivo, como se deduce de los estudios farmacocinéticos de fenitoína en neonatos, es compatible con los resultados in vitro. La semivida de la fenitoína es prolongada (aproximadamente 75 horas) en los lactantes prematuros, pero disminuye hasta aproximadamente 20 horas en los recién nacidos a término. A las 2 semanas de edad, la semivida se ha reducido hasta las 8 horas. La aparición de un metabolismo de la fenitoína dependiente de la concentración (saturable) que refleje la adquisición funcional de la actividad de CYP2C9 no aparece hasta los 10 días de vida. La máxima velocidad del metabolismo de fenitoína disminuye desde una media de 14 mg/kg/día en lactantes hasta los 8 mg/kg/día en adolescentes, lo que puede reflejar los cambios en la relación entre la masa hepática y la masa corporal total observados en este periodo del desarrollo, como se ha visto para la warfarina.

Se han descrito varias variantes alélicas de *CYP2C9,* pero no se han evaluado sus consecuencias funcionales en todas ellas. El alelo *CYP2C9*2* está asociado con una disminución de aproximadamente 5,5 veces en la eliminación de la *S*-warfarina en relación con la enzima de tipo salvaje. Las variaciones alélicas resultantes de cambios en aminoácidos en el sitio activo de la enzima, como los alelos *CYP2C9*3, CYP2C9*4* y *CYP2C9*5,* están asociadas con una actividad de aproximadamente un 5% de la proteína de tipo salvaje. Aproximadamente un tercio de la población caucásica es portador de una variante del alelo *CYP2C9* (normalmente los alelos *2 y *3), mientras que los alelos *2 y *3 son virtualmente inexistentes en poblaciones afroamericanas, chinas, japonesas y coreanas. En cambio, el alelo *5 ha sido detectado en individuos de raza negra, pero no en caucásicos. El riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina y toxicidad dependiente de la concentración en pacientes tratados con fenitoína es más importante en personas con un genotipo *CYP2C9*3/*3.* Aunque la relación entre el genotipo *CYP2C9* y la dosis y la farmacocinética de la warfarina no se ha estudiado extensamente en los niños, es de prever que las consecuencias de la variación alélica sean parecidas a las observadas en los adultos. En los adultos, el genotipo *CYP2C9* y *VKORC1* y la edad, el sexo y el peso del paciente son responsables del 50-60% de la variación en las necesidades de las dosis de warfarina. Aún queda por conocer una gran parte de la variación, pero podría atribuirse en parte a las interacciones con otros fármacos y alimentos.

CYP2C19

In vitro, la proteína CYP2C19 y su actividad catalítica pueden ser detectadas desde las 8 semanas de gestación con unos niveles un 12-15% de los valores definitivos y permanecen sin cambios durante la gestación y el parto. Durante los 5 primeros meses de vida posnatal, la actividad de CYP2C19 se incrementa de modo lineal. Los niveles adultos se alcanzan a los 10 años de vida, aunque se estima una variabilidad en su expresión de aproximadamente 21 veces entre los 5 meses y los 10 años de vida. El origen principal de esta variabilidad es probablemente de naturaleza farmacogenética. El fenotipo ML de CYP2C19 (también conocido como *deficiencia de mefenitoína hidroxilasa*) está presente en el 3-5% de la población caucásica y en el 20-25% de los asiáticos. Aunque se han descrito hasta la fecha 25 variantes alélicas, las 2 más comunes, *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3,* son el resultado de sustituciones de bases que introducen un codón de terminación prematuro y, como consecuencia, cadenas polipeptídicas truncadas que no poseen actividad funcional. A pesar de los incrementos constantes en la actividad de CYP2C19 observados in vitro durante los primeros 5 meses de vida, los resultados de un estudio fenotípico in vivo con omeprazol en niños mexicanos revelaron un amplio rango de actividad y que el 17% de los niños menores de 4 meses podrían ser clasificados como ML (no se detectaron ML por encima de esta edad). En cambio, un 20% de los niños de entre 3 y 9 meses fueron clasificados como metabolizadores ultrarrápidos (MU), en comparación con el 6% de los niños de 1-3 meses. Para el omeprazol, los parámetros farmacocinéticos comparables a los observados en adultos se alcanzaban a los 2 años de vida.

CYP2C19 también desempeña un papel importante en el metabolismo del lansoprazol. En los adultos japoneses tratados con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina para la infección por *Helicobacter pylori,* la tasa de erradicación para los ML de CYP2C19 (97,8%) y los ME heterocigotos (1 alelo *CYP2C19* funcional; 92,1%) era significativamente mayor que la observada en los ME homocigotos (72,7%). El tratamiento inicial no erradicó *H. pylori* en 35 pacientes, 34 de los cuales tenían al menos un alelo *CYP2C19* funcional, y la erradicación pudo conseguirse con dosis mayores de lansoprazol en casi todos los casos. Dado que la frecuencia del alelo *CYP2C19*1* funcional es considerablemente mayor en sujetos caucásicos (alrededor de 0,84 [84%]) que en japoneses (alrededor de 0,55 [55%]), se espera que el fallo en la erradicación ocurra con más frecuencia en caucásicos. Como los inhibidores de la bomba de protones son ampliamente usados en niños,

*https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/.
†https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitor-and-cyp2d6-and-cyp2c19/.
‡https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6 -and-cyp2c19/.
§http://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf.

las consideraciones farmacogenéticas y del desarrollo deberían guiar las estrategias de dosificación pediátricas.

CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7

La subfamilia **CYP3A** consta en los seres humanos de 4 miembros (CYP3A4, 3A5, 3A7 y 3A43) y es cuantitativamente el grupo más importante de CYP en cuanto a la biotransformación de medicamentos en el hígado. Estas isoformas catalizan la oxidación de muchas entidades terapéuticas diferentes, algunas de las cuales son importantes para la práctica pediátrica[†] (v. tabla 72.2). CYP3A7 es la isoforma CYP predominante en el hígado fetal y puede detectarse en el embrión a los 50-60 días de gestación. CYP3A4, la isoforma principal en adultos, está ausente esencialmente en el hígado fetal, pero se incrementa de modo gradual durante la infancia. Sobre los 6 meses de vida, la expresión de CYP3A7 supera a la de CYP3A4, aunque su actividad catalítica hacia la mayoría de los sustratos de CYP3A está bastante limitada en comparación con la de CYP3A4. CYP3A4 se expresa también abundantemente en el intestino, donde contribuye significativamente al metabolismo de primer paso de los fármacos administrados por vía oral que son sustratos (p. ej., midazolam). CYP3A5 está polimórficamente expresada y está presente en aproximadamente un 25% de las muestras hepáticas de adultos estudiadas in vitro.

Se han propuesto algunos métodos para medir la actividad de CYP3A. Usando varias sondas fenotípicas, se ha documentado que la actividad de CYP3A4 varía ampliamente (hasta 50 veces) entre individuos, pero que la distribución en la población es unimodal y que es difícil encontrar evidencias de una actividad polimórfica. Aunque se han identificado 20 variantes alélicas (http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp3a4.htm), la mayoría ocurren con poca frecuencia y no parecen ser clínicamente importantes. De interés en pediatría es el alelo *CYP3A4*1B* presente en la región promotora *CYP3A4*. La importancia clínica de esta variante alélica respecto a la actividad biotransformadora de fármacos es limitada, a pesar de que los análisis in vitro demuestran un aumento de la actividad 2 veces superior sobre el alelo *CYP3A4*1* de tipo salvaje en los ensayos in vitro. Aunque no parece existir una asociación entre el alelo *CYP3A4*1B* y la edad de la menarquia, existe una relación significativa entre el número de alelos de *CYP3A4*1B* y la edad de inicio de la pubertad, definida por el desarrollo mamario de Tanner. En un estudio, el 90% de las niñas de 9 años con un genotipo *CYP3A4*1B/*1B* tenían un desarrollo mamario de Tanner ≥2, en comparación con el 56% de las niñas heterocigotas *CYP3A4*1A/*1B* y el 40% de las niñas homocigotas para el alelo *CYP3A4*1A*. Dado que CYP3A4 desempeña un papel importante en el catabolismo de la testosterona, los autores de este último estudio propusieron que la relación estradiol:testosterona puede desplazarse hacia valores más altos en presencia del alelo *CYP3A4*1B* y podría desencadenar la cascada hormonal que acompaña a la pubertad. La actividad intestinal de CYP3A4 está inhibida por el zumo de pomelo y puede dar lugar a niveles más elevados de los fármacos metabolizados por esta enzima; el zumo de pomelo en grandes cantidades también puede inhibir la CYP3A4 hepática.

La expresión polimórfica de *CYP3A5* se debe en gran medida a un SNP en el intrón 3 que crea un sitio de corte y empalme críptico y da lugar a variantes de ARN mensajero que retienen parte del intrón 3 con un codón de terminación prematuro. Los transcritos truncados de ARNm asociados con este alelo, *CYP3A5*3,* no pueden ser traducidos a una proteína funcional. Los individuos con al menos 1 alelo *CYP3A5*1* de tipo salvaje expresan una proteína CYP3A5 funcional, mientras que aquellos homocigotos para *CYP3A5*3 (CYP3A5*3/*3)* no expresan cantidades apreciables de la proteína activa. Aproximadamente el 60% de los afroamericanos muestran actividad funcional hepática de CYP3A5, en comparación con solo un 33% de los americanos de origen europeo.

Las consecuencias clínicamente importantes de la variación alélica de *CYP3A5* se han documentado en niños. En los pacientes pediátricos con un trasplante cardiaco con un genotipo *CYP3A5*1/*3,* las concentraciones de tacrolimús fueron aproximadamente el 25% de las observadas en los pacientes con genotipos *CYP3A5*3/*3,* cuando fueron corregidas para la dosis, en el periodo sumamente vulnerable inmediatamente después del trasplante (2 semanas o menos) y el 50% menos a los 3 meses, 6 meses y 12 meses después del trasplante. Por tanto, se requieren mayores dosis de tacrolimús en pacientes con una proteína CYP3A5 funcional para alcanzar niveles en sangre adecuados y minimizar el riesgo de rechazo. Un aspecto preocupante es que menos del 15% de las concentraciones de tacrolimús en el periodo inmediatamente posterior al trasplante estaban dentro del rango terapéutico, lo que resalta la necesidad de ensayos prospectivos guiados con precisión sobre tacrolimús en la población pediátrica. Aparte del genotipo expresor de *CYP3A5*, una edad más temprana se asociaba a concentraciones de tacrolimús más bajas. En el trasplante renal se observaba la misma asociación con la edad y el genotipo. Por el contrario, el mismo tratamiento ajustado a la edad y al genotipo resulta más difícil en el trasplante hepático, a menos que se conozca el *CYP3A5* del donante. El genotipo expresor del *CYP3A5* en los receptores pediátricos de un trasplante hepático no se asocia a la concentración y la dosis de tacrolimús. Esto implica que el metabolismo hepático, a partir del hígado del donante y el estado del genotipo, desempeña un papel más importante en las concentraciones de tacrolimús que el metabolismo intestinal o el estado del genotipo *CYP3A5* del receptor. En conjunto, esta serie de datos de tacrolimús pediátrico han abocado a que el CPIC recomiende aumentar en 1,5-2 veces la dosis de tacrolimús, con un seguimiento estrecho de la concentración plasmática del fármaco, en niños y adolescentes con al menos un alelo *CYP3A5*1* (https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5/).

Glucuronosiltransferasas

La superfamilia del gen UGT cataliza la conjugación (con ácido glucurónico) de varios medicamentos de uso pediátrico, incluyendo la morfina, el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas. El efecto del desarrollo en la capacidad de glucuronidación ha sido bien descrito y se ilustra por la hiperbilirrubinemia, el **síndrome del niño gris** (el colapso cardiovascular asociado con altas dosis de cloranfenicol en neonatos) y el incremento de 3,5 veces de la eliminación de morfina observado en prematuros a las 24-39 semanas de edad posconcepcional. Como pasa con las CYP, hay múltiples isoformas de UGT, y la adquisición de una actividad funcional de UGT parece ser específica de la isoforma y el sustrato.

UGT1A1 es el producto principal del gen UGT responsable de la glucuronidación de la bilirrubina, y se han descrito más de 100 alteraciones genéticas (tabla 72.3), la mayoría de las cuales son raras y más propiamente consideradas como *mutaciones* que como polimorfismos genéticos (v. cap. 102 y 357.1). La herencia de 2 alelos defectuosos está asociada con una disminución de la conjugación de la bilirrubina y da lugar a trastornos clínicos, como los síndromes de Crigler-Najjar y de Gilbert. Más frecuentes son los polimorfismos que implican repetición de un dinucleótido (TA) en la caja TATA atípica del promotor de *UGT1A1*. El alelo *UGT1A1*1* de tipo salvaje tiene 6 repeticiones (TA_6), y las variantes TA_5*(UGT1A1*33),* TA_7*(UGT1A1*28)* y TA_8*(UGT1A1*34)* están todas asociadas con una actividad disminuida. *UGT1A1*28,* la variante más frecuente, es un factor que contribuye a la ictericia neonatal prolongada. Esta variante también está asociada a una glucuronidación disminuida y a toxicidad por el metabolito activo SN-38 del agente quimioterápico irinotecán. Las variaciones alélicas en *UGT1A7* y *UGT1A9* también se han asociado a toxicidad por irinotecán en adultos con cáncer colorrectal.

Las consecuencias de una variación alélica en la familia *UGT2B* son menos claras. Las vías predominantes de la eliminación de la morfina incluyen la biotransformación al farmacológicamente activo 6-glucorónido (M6G) y al inactivo 3-glurónido (M3G). La formación de M6G está casi exclusivamente catalizada por UGT2B7, mientras que varias UGT de las subfamilias UGT1A y UGT2B7 contribuyen a la formación de M3G. Un aumento de la relación M6G:morfina se ha documentado en las personas homocigotas para los SNP que constituyen el alelo *UGT2B7*2*. Aunque las personas genotipadas como *UGT2B7*2/*2* pueden producir mayores concentraciones de las previstas de la morfina farmacológicamente activa y sus metabolitos, los estudios prospectivos farmacogenéticos que abordan las correlaciones entre genotipo y fenotipo y las consecuencias de la analgesia con morfina han tenido resultados contradictorios.

Tiopurina S-metiltransferasa

La tiopurina *S*-metiltransferasa **(TPMT)** es una enzima citosólica que cataliza la *S*-metilación de compuestos aromáticos y heterocíclicos con azufre, como la 6-mercaptopurina (6MP), la azatioprina y la 6-tioguanina, utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la artritis idiopática juvenil y para prevenir el rechazo de injerto renal. Para ejercer sus efectos citotóxicos, la 6MP requiere metabolizarse a tioguanina por un proceso de múltiples etapas que es iniciado por la hipoxantino guanina fosforribosiltransferasa. La TPMT previene la producción de tioguanina mediante la metilación de 6MP (fig. 72.4*A*). La actividad de la TPMT es medida normalmente en eritrocitos y refleja la actividad que se encuentra en otros tejidos, incluyendo el hígado y los blastos leucémicos. Aunque aproximadamente un 89% de los caucásicos e individuos de raza negra tienen una actividad de TPMT alta y un 11% tienen una actividad intermedia, 1 de cada 300 personas hereda una deficiencia de TPMT de modo autosómico recesivo (fig. 72.4*B*). En neonatos, la actividad de TPMT en sangre periférica es un 50% mayor que en adultos de la misma

[†]Véase un listado actualizado en http://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf.

Tabla 72.3 Fuentes de Internet para la farmacogenética y la farmacogenómica

INTRODUCCIÓN DE LA FARMACOGENÓMICA	
http://www.pharmgkb.org/ http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/personalized-medicine/art-20044300	
FARMACOGENÉTICA: VARIANTES DE ALELOS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FÁRMACOS	
CYP2C9	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm
CYP2C19	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm
CYP2D6	http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm
CYP3A4	http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm
CYP3A5	http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a5.htm
UGTs	https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature/
NAT1 and NAT2	http://nat.mbg.duth.gr/
FARMACOGENÉTICA: SUSTRATOS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FÁRMACOS	
http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table http://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Pharmacogenomic_Associations_Tables.pdf	
FARMACOGENÉTICA: DIRECTRICES DE DOSIFICACIÓN	
Las directrices para la dosificación que incorporan los datos desarrollados por el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium están disponibles en la página de Internet del CPIC https://cpicpgx.org/, la cual tiene su reflejo en la PharmGKB: https://www.pharmgkb.org/page/cpic, o a través de la página de Internet del National Guidelines Clearinghouse, una fuente de acceso público para directrices clínicas basadas en pruebas patrocinadas por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health Services, en https://www.guideline.gov/search?q=CPIC.	
CYP2D6, CYP2C19 y antidepresivos: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tricyclic-antidepressants-and-cyp2d6-and-cyp2c19/	
CYP2D6 y codeína: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/	
CYP2D6, CYP2C19 e ISRS: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-and-cyp2d6-and-cyp2c19/	
CYP3A5 y tacrolimús: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5/	
HLA-B y abacavir y alopurinol: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-abacavir-and-hla-b/ https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-allopurinol-and-hla-b/ https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla-b/	
SLCO1B1 y simvastatina: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-simvastatin-and-slco1b1/	
TPMT y tiopurinas: https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/	

raza y muestra una distribución compatible con el polimorfismo característico de adultos. Actualmente no hay datos que indiquen cuánto tiempo se mantiene esta actividad alta, aunque los niveles de actividad de la TPMT en niños coreanos de 7-9 años era comparable a los valores conocidos de adultos. En los pacientes con una actividad intermedia o baja, se desvía más fármaco hacia la producción de nucleótidos de tioguanina citotóxicos. La TPMT también puede metilar la 6-tioinosina 5′-monofosfato para generar un metabolito metilado que es capaz de inhibir la síntesis de purinas de novo (fig. 72.4*C*).

Se han identificado numerosas variantes de SNP en el gen *TPMT*, y un GWAS de dos cohortes de LLA pediátrica independientes confirmó que la actividad de TPMT es una característica farmacogenética monogénica; existen tres variantes (*TPMT*2, *3A, *3C*) que representan el 98% de los sujetos caucásicos con una actividad baja y tienen una capacidad predictiva alta para el fenotipo TPMT. El *TPMT*3A* es el más común y está caracterizado por 2 mutaciones de transición de nucleótidos, G460A y A719G, que dan lugar a 2 sustituciones de aminoácidos, Ala154Thr y Tyr240Cys (fig. 72.4*D*). El alelo *TPMT*3A* aparece con más frecuencia en individuos caucásicos (9,5%) y de raza hispana (7%) y está ausente en personas de raza negra. Por el contrario, el *TPMT*3C* es la variante alélica predominante en las personas de raza negra (12,2%), y rara vez se observa en los caucásicos o en la raza hispana; en conjunto, los pacientes de raza negra tienen menos actividad TPMP que los de otras razas. Las variantes *3A y *3C dan lugar a una pérdida de la actividad funcional a través de la producción de proteínas inestables que sufren una degradación proteolítica acelerada.

Los relativamente pocos pacientes con actividad de TPMT baja o ausente (0,3%) tienen un mayor riesgo para una **inmunosupresión grave** si son tratados con las dosis habituales de tiopurinas; en consecuencia, requieren una disminución de la dosis de 10-15 veces para minimizar el riesgo. Por otra parte, si el fármaco no se administra adecuadamente, los pacientes pueden tener más riesgo de recaída como resultado de un tratamiento con tiopurinas inadecuado o ausente. Dado el uso cada vez mayor de 6MP y azatioprina en pediatría para el tratamiento de la EII y la artritis idiopática juvenil y para prevenir el rechazo de injerto renal, la farmacogenética de TPMT no es un asunto trivial, y una norma del CPIC ayuda a la dosificación en función del genotipo[*]. Sin embargo, el genotipo *TPMT* no es el único determinante de la intolerancia a las tiopurinas. Numerosos estudios han implicado a la variación genética en *NUDT15*, un nucleótido difosfatasa que convierte a la tiguanina trifosfato en tioguanina monofosfato, reduciendo de este modo la incorporación de la tioguanina al ADN; la reducción de esta actividad da lugar a una incorporación de la tioguanina al ADN mayor de la esperada y, por tanto, a un aumento de la citotoxicidad. Los alelos *NUDT15* con disminución de la función son más frecuentes en pacientes de raza hispana que en los descendientes de asiáticos, y los pacientes que han heredado 2 alelos con disminución de la función toleran dosis de tiopurina menores (10%) de las normales. De este modo, es razonable esperar que tanto el genotipo *TPMT* como el *NUDT15* deban tenerse en cuenta para un tratamiento de tiopurina individualizado.

FARMACOGENÉTICA DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE FÁRMACOS

Hay varios tipos principales de proteínas transportadoras de membrana, incluidos los transportadores de aniones orgánicos (OAT), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), las proteínas transportadoras de cationes orgánicos (OCT) y los transportadores con cassette de unión a la adenosina trifosfato (ATP) (transportadores ABC, por sus siglas en inglés), como la glucoproteína P y las proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos (MRP). Las proteínas transportadoras de membrana están muy implicadas en la disposición de fármacos y transportan activamente los fármacos sustrato entre órganos y tejidos. Los transportadores de fármacos están expresados en numerosas barreras epiteliales, como las células epiteliales intestinales, los hepatocitos, las células tubulares renales y la barrera hematoencefálica (BHE) (fig. 72.5). Los transportadores son a menudo los determinantes de la resistencia a fármacos, y muchos fármacos actúan

*https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-thiopurines-and-tpmt/.

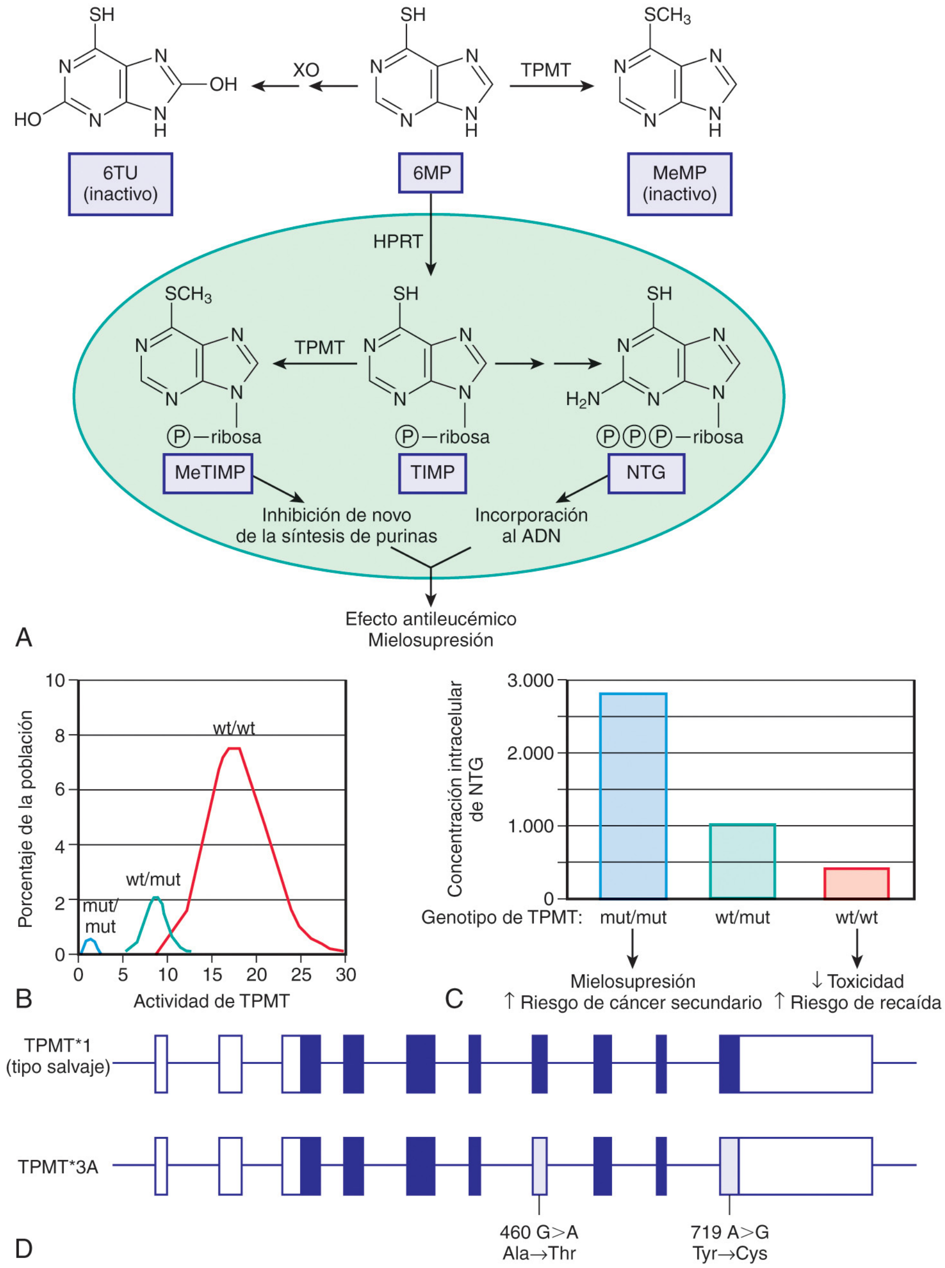

Fig. 72.4 Polimorfismo de la tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT). **A,** La 6-mercaptopurina (6MP) se metaboliza a nucleótidos de tioguanina (NTG) para ejercer sus efectos citotóxicos. La TPMT y la xantina oxidasa reducen la cantidad de 6MP disponible para la activación de la vía hacia NTG. La TPMT también puede metilar a la 6-tioinosina 5′-monofosfato (TIMP) para generar compuestos metilados que pueden inhibir de novo la síntesis de purinas. **B,** Distribución de la actividad de la TPMT en los seres humanos. De la población, un 89% tiene una actividad elevada y un 11%, una actividad intermedia. Aproximadamente 1 de cada 300 individuos homocigotos para 2 alelos con pérdida de función tiene una actividad muy baja. **C,** Correlación entre el genotipo de TPMT y las concentraciones intracelulares de NTG. En los metabolizadores lentos de TPMT, hay más 6MP disponible para formar NTG; esta situación está asociada con un mayor riesgo de mielosupresión. **D,** La variante más frecuente del alelo de TPMT es el resultado de 2 mutaciones que dan lugar a una proteína inestable que sufre una degradación proteolítica. 6TU, ácido 6-tioúrico; HPRT, 6-tiometilinosina 5-monofosfato; MeMP, 6-metilmercaptopurina; MeTIMP, hipoxantino-guanina fosforribosil transferasa; mut, mutante; wt, tipo salvaje, del inglés *wild type*. *(Modificada con autorización de Relling MV, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy.* Nat Rev Cancer *11:99–108, 2001; copyright 2001, Macmillan Magazines Ltd.)*

alterando la función de estos transportadores. Por tanto, los polimorfismos en los genes que codifican estas proteínas pueden tener un efecto significativo en la absorción, distribución, metabolismo y excreción y también en la farmacodinámica de una extensa variedad de compuestos.

La superfamilia del cassette de unión a la adenosina trifosfato

Los transportadores del cassette de unión a la ATP (ABC) pertenecen a la mayor familia genética conocida de transportadores y traslocan una gran variedad de sustratos, incluidos los agentes quimioterápicos. La expresión de los transportadores ABC se ha implicado con la alteración en la disposición de los tratamientos oncológicos, la resistencia de las células tumorales a la terapia anticancerosa y los efectos adversos tóxicos asociados con la quimioterapia. De forma más reciente, se ha descrito una heterogeneidad genética en numerosos genes de los transportadores ABC. Aparte de tener al menos un dominio de unión a la ATP, estos transportadores se caracterizan por una secuencia específica de residuos de aminoácidos dentro de ese dominio. En los seres humanos, la función de los transportadores ABC como bombas de expulsión, junto con la de las enzimas detoxificadoras, constituye un sistema de defensa integrado químico-inmunológico frente a fármacos y otros compuestos químicos externos. Diversas barreras epiteliales, como el riñón, el hígado y la BHE, tienen una abundante expresión de los transportadores ABC, como la glucoproteína P (P-gp; también conocida como *MDR1*), y las proteínas

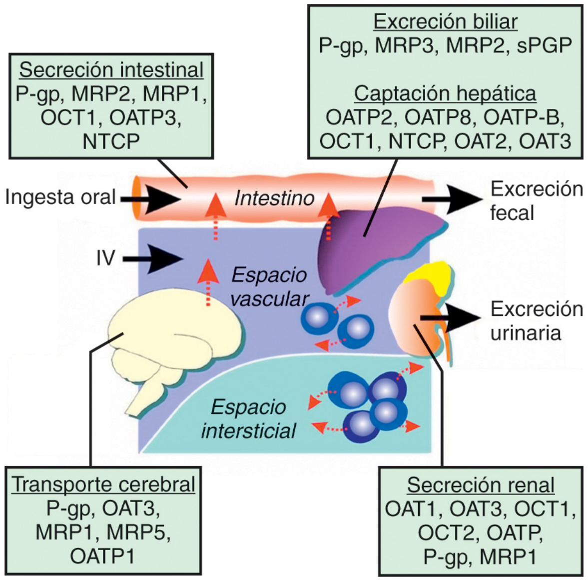

Fig. 72.5 **Diagrama esquemático de proteínas transportadoras de importancia y sus localizaciones conocidas en los seres humanos.** Las *esferas* corresponden a moléculas de fármacos. *(Reproducida con autorización de American Pharmacists Association. Ritschel WA, Kearns GL, editors.* Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications, *ed 7, Washington, DC, 2009, American Pharmacists Association, p 45.)*

con resistentes multifarmacológica (MRP, por sus siglas en inglés) 1, 2 y 3. Impulsados por ATP, estos transportadores extraen activamente sustratos de las células y los órganos correspondientes.

Existe una variación genética considerable en la superfamilia de los genes de los transportadores ABC. Numerosos estudios han investigado la relación entre el genotipo o el haplotipo *ABCB1* y la expresión, la actividad o la respuesta farmacológica de la P-gp con resultados inconsistentes, en su mayor parte por limitaciones metodológicas. No cabría esperar una asociación entre el genotipo y la disposición o la respuesta del fármaco si el fármaco de interés no fuera un sustrato para la P-gp. Sin embargo, incluso cuando se prueban los fármacos para el transporte por la P-gp en sistemas in vitro, los resultados no son necesariamente concluyentes, como sucede con la carbamazepina. Por otra parte, se observaba una asociación entre el genotipo *ABCB1* y la respuesta del fármaco en los pacientes tratados con antidepresivos que eran sustratos de los transportadores ABC (p. ej., citalopram, paroxetina, amitriptilina, venlafaxina), pero no en fármacos que no eran sustratos (p. ej., mirtazapina).

Los estudios realizados en niños también necesitan considerar la ontogenia de la expresión de la P-gp. En estudios con linfocitos humanos, parece que la actividad de la P-gp es alta al nacimiento, disminuye entre los 0 y los 6 meses, y se estabiliza entre los 6 meses y los 2 años de vida. En cambio, la P-gp puede detectarse en células madre/progenitoras neuronales y disminuye con la diferenciación. Además, se ha propuesto la P-gp como un marcador endotelial para el desarrollo de la barrera hematoencefálica, y que su expresión aumenta con la edad según madura la BHE y la expresión aumenta con la edad posnatal a medida que madura la BHE. El análisis proteómico de la ontogenia de la P-gp hepática ha demostrado que la expresión de la P-gp aumenta durante la lactancia, alcanzado el 50% de la expresión del adulto hacia los 3 años, y llegando a un valor de meseta durante la adolescencia. Por tanto, los patrones de desarrollo de la expresión de P-gp son probablemente específicos para cada tejido, pero los datos son aún muy limitados en este aspecto. No obstante, es probable que la expresión de la P-gp a una edad temprana en el intestino y el hígado represente un mecanismo de protección por el que las toxinas endógenas y exógenas sean excretadas del cuerpo de un modo eficiente. Sin embargo, los patrones de desarrollo de expresión en los tejidos de la respuesta a medicamentos, como en linfocitos y tumores, pueden también afectar a la eficacia de los fármacos intracelulares. Por ejemplo, los polimorfismos en el gen han demostrado predecir la capacidad para disminuir los corticoides después de un trasplante cardiaco, así como la susceptibilidad al tratamiento para la LLA en pediatría y su resultado clínico. Por otro lado, la inmadurez en la expresión de la P-gp en la BHE en desarrollo puede contribuir a periodos en los que se incremente la susceptibilidad a la toxicidad por medicamentos en el sistema nervioso central. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos, incluidos los inmunosupresores y los inhibidores de proteasa, los estudios que investigan el efecto de los polimorfismos de *ABCB1* en su disposición y respuesta han ofrecido resultados contradictorios. En un estudio que analizó la relación entre el genotipo ABCB1 y la farmacocinética de la ciclosporina, solo se encontró efecto del genotipo sobre la disponibilidad oral en los niños mayores de 8 años. Aunque estos resultados necesitan una replicación adicional, la implicación es que se necesita un mayor conocimiento de la ontogenia del transportador para diseñar e interpretar adecuadamente los estudios farmacocinéticos del *ABCB1* en las poblaciones pediátricas.

Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos

Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) dentro de los transportadores de aniones orgánicos portadores de solutos (SLCO, por sus siglas en inglés), representan una familia de glucoproteínas transportadoras con 12 dominios transmembrana y están expresadas en varias células epiteliales. Hay 11 OATP en los seres humanos, algunos de los cuales están expresados de forma ubicua y otros cuya expresión está restringida a tejidos específicos. Entre los sustratos típicos se incluyen las sales biliares, las hormonas y sus conjugados, las toxinas y varios fármacos. El portador soluble OATP1A2 (OATP-A, OATP1 y OATP) tiene una alta expresión en el intestino, el riñón, los colangiocitos y la BHE y puede ser importante en la absorción, distribución y excreción de una amplia variedad de fármacos clínicamente importantes. Varios polimorfismos no sinónimos han sido identificados en el gen que codifica OATP1A2, SLCO1A2 (SLC21A3), y alguna de estas variantes demuestra cambios funcionales en el transporte de sustratos de OATP1A2.

OATP1B1 (SLCO1B1) y OATP1B3 (SLCO1B3) son transportadores específicos del hígado y promueven la absorción celular de sustratos endógenos, como bilirrubina, ácidos biliares, sulfato de DHEA y leucotrienos C_4, así como de varios fármacos, incluidas varias estatinas, metotrexato y enalaprilo. Las variaciones alélicas en OATP1B1 (específicamente, el alelo *SLCO1B1*5*) determinan una disminución de la eliminación y un incremento de la exposición sistémica de varias estatinas (atorvastatina, pravastatina y simvastatina) y se han asociado a un mayor riesgo de efectos adversos musculoesqueléticos por simvastatina. La expresión de OATP1B1 en el tejido hepático pediátrico humano era independiente de la edad en todas las muestras, pero se demostraba una dependencia de la edad en muestras homozigotas para la secuencia de referencia *SLCO1B1* (esto es, genotipo *SLCO1B1*1A/*1A*). Por lo tanto, no solo el genotipo, sino también el crecimiento y el desarrollo, pueden influir en la expresión de la proteína OATP1B1 en el niño en desarrollo. Hasta la fecha, solamente un estudio ha investigado el efecto del genotipo *SLCO1B1* sobre la disposición de las estatinas en los niños, mencionando una relación genotipo-fenotipo para la pravastatina que difería con la relación observada en adultos. Sin embargo, los datos con la simvastatina en niños y adolescentes dislipidémicos (LDL >130 mg/dl) sugiere que las relaciones genotipo-fenotipo observadas en los adultos también están presentes en esta población, pero la magnitud del efecto genético puede ser mayor en los pacientes pediátricos.

Varios estudios han confirmado que los 2 SNP que determinan los haplotipos SLCO1B1 más frecuentes (**1a, *1b, *5* y **15*), rs4149056 y rs2306283, se asocian a una menor eliminación de las dosis altas de metotrexato en niños con LLA. El genotipado de SLCO1B1 puede resultar útil para identificar a los pacientes con un aumento del riesgo de toxicidad por una disminución de la eliminación/aumento de la acumulación de metotrexato. En el análisis proteómico de hígado pediátrico, la expresión del OATP1B3 dependía de la edad, y se observaba una diferencia de 3 veces entre los recién nacidos y los adultos. Al igual que la expresión de la P-gp, la expresión aumentaba de forma mantenida durante la infancia; sin embargo, el 50% de la expresión del adulto se alcanzaba mucho antes (6 meses) que con la P-gp.

Transportadores de cationes orgánicos

Los transportadores de cationes orgánicos (OCT) de la subfamilia SCL22A están expresados principalmente en la membrana basolateral de los epitelios polarizados e intervienen en la secreción renal de pequeños cationes orgánicos. Inicialmente, se pensaba que OCT1 (también conocido como SLC22A1) se expresaba principalmente en el hígado, pero estudios recientes han localizado también su expresión en el polo apical de los túbulos renales proximales y distales. La expresión hepática del OCT1 dependía de la edad, con una diferencia de casi 5 veces entre los recién nacidos y los adultos. OCT2 (SLC22A2) se expresa de forma predominante en la superficie basolateral de los túbulos renales proximales. En adultos, la variación alélica en OCT1 y OCT2 está asociada con un incremento en la eliminación renal de metformina. El papel de las variaciones genéticas de OCT1 y OCT2 no se ha estudiado en niños, pero parecen actuar factores asociados al desarrollo. Los neonatos poseen una capacidad muy limitada para eliminar cationes orgánicos, pero esta función se incrementa rápidamente durante los primeros meses de vida, y cuando se estandariza para el peso o la superficie corporal, tiende a superar los niveles de adulto durante la primera infancia.

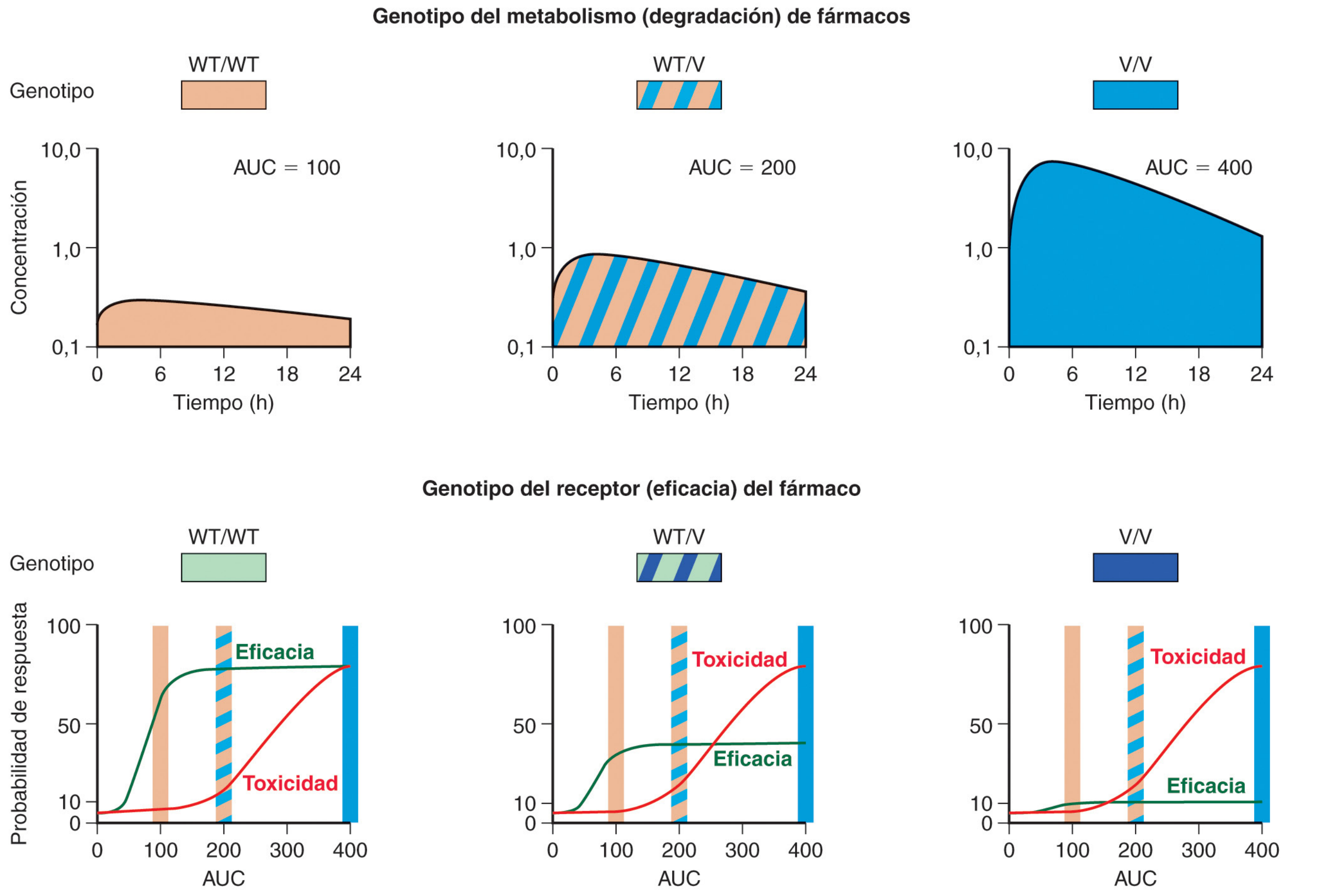

Respuesta poligénica de fármacos

Genotipo del metabolismo		Genotipo del receptor	Probabilidad de respuesta: Eficacia	Probabilidad de respuesta: Toxicidad	Índice terapéutico	Valoración riesgo: beneficio individual — Beneficio frente a riesgo		
	+		65%	5%	13,0	Beneficio	>>>>	Riesgo
	+		32%	5%	6,0	Beneficio	>>>	Riesgo
	+		10%	5%	2,0	Beneficio	>	Riesgo
	+		75%	15%	5,0	Beneficio	>>	Riesgo
	+		40%	15%	2,7	Beneficio	>	Riesgo
	+		10%	15%	0,7	Riesgo	>	Beneficio
	+		80%	80%	1,0	Beneficio	≈	Riesgo
	+		40%	80%	0,5	Riesgo	>>	Beneficio
	+		10%	80%	0,1	Riesgo	>>>>	Beneficio

Fig. 72.6 Determinantes poligénicos de la respuesta a fármacos. Se ilustra el efecto de 2 polimorfismos genéticos. En cada panel hay un perfil para los individuos con 2 alelos de tipo salvaje *(wild-type)* (WT/WT), aquellos que son heterocigotos para un alelo de tipo salvaje y una variante (V) alélica (WT/V) y aquellos con 2 variantes alélicas (V/V) para el gen representado. Los **paneles superiores** muestran el polimorfismo de una enzima metabolizadora de fármacos donde las variantes alélicas determinan un descenso del metabolismo de ese fármaco y una mayor exposición (como se muestra por el incremento del área bajo la curva concentración-tiempo [AUC]). Los **paneles intermedios** muestran el polimorfismo potencial de un receptor de un fármaco y representa las variantes alélicas que determinan una disminución de la sensibilidad del receptor. Para cada tipo de receptor, hay 3 posibilidades para una exposición al fármaco. En la **parte inferior** encontramos la tabla que muestra las 9 combinaciones resultantes de los genotipos del metabolismo del fármaco y sus receptores y los correspondientes fenotipos de respuesta al fármaco calculados a partir de los datos mostrados en los paneles intermedios. Estos fenotipos permiten el cálculo de un índice terapéutico (es decir, eficacia:toxicidad; en este ejemplo varía desde 13 [65%:5%] hasta 0,1 [10%:80%]), que permite realizar una valoración individualizada riesgo:beneficio. *(Adaptada de Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects,* N Engl J Med *348:538–549, 2003.)*

POLIMORFISMOS EN LOS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

Los receptores son dianas de fármacos y transmisores endógenos debido a sus sitios de reconocimiento molecular inherentes. Los fármacos y los transmisores se unen a su receptor para producir un efecto farmacológico. La variabilidad en la proteína receptora o en el canal iónico determina la magnitud de la respuesta farmacológica. Los polimorfismos del gen del receptor β_2-adrenérgico *(ADRB2)* se han asociado con respuestas variables a los broncodilatadores.

Las respuestas a medicamentos son rara vez eventos monogénicos porque, en la unión del fármaco a su diana farmacológica y en los acontecimientos posteriores a la transducción de la señal que finalmente se manifiestan como un efecto terapéutico, están implicados múltiples genes. Aunque los genotipos de un locus concreto pueden mostrar un efecto estadísticamente significativo en un resultado de interés, solo podrían explicar una cantidad relativamente pequeña de la variabilidad en la población general para ese resultado. Un grupo particular de SNP en el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina *(CRHR1)* está asociado con un incremento estadísticamente significativo en el volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS), pero supone solo un 6% de la variabilidad en la respuesta a corticoides inhalados. Una serie de estudios posteriores ha determinado que la variación alélica en varios genes de la vía esteroidea contribuye a la respuesta global a esta forma de tratamiento.

El listado y la clasificación de los receptores son una iniciativa de la International Union of Pharmacology (IUPHAR). El listado de los receptores y los canales iónicos dependientes del voltaje está disponible en la página web de la IUPHAR (http://www.iuphar-db.org). El efecto del crecimiento y el desarrollo sobre las actividades y las afinidades de captación de estos receptores, efectores y canales iónicos se ha estudiado en animales hasta cierto punto, pero sigue sin estar claro en los seres humanos.

APLICACIONES ACTUALES Y FUTURAS EN PEDIATRÍA

El progreso alcanzado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda demuestra cómo la aplicación de los principios de la farmacogenómica puede mejorar la farmacoterapéutica pediátrica (v. cap. 522.1). Sin embargo, a pesar de una mejor comprensión de los determinantes genéticos de la respuesta a fármacos, necesitan resolverse muchas cuestiones. Los pacientes con LLA que tienen un alelo de tipo salvaje y una actividad intermedia de TPMT presentan una mejor respuesta al tratamiento con 6MP que los pacientes con 2 alelos de tipo salvaje y una actividad completa. Una actividad reducida de TPMT también hace que los pacientes estén en riesgo de sufrir tumores cerebrales secundarios a radiación y la leucemia mieloide aguda inducida por etopósido. Los polimorfismos genéticos de varios genes adicionales, como el *NUDT15*, también pueden influir en el éxito del tratamiento de la LLA. Múltiples factores genéticos y relacionados con el tratamiento interactúan para crear subgrupos de pacientes con grados variables de riesgo. Estos representan una oportunidad para las propuestas farmacogenómicas para identificar a subgrupos de pacientes que se beneficiarán de regímenes de tratamiento específicos y a aquellos que tendrán riesgo de toxicidades a corto y largo plazo (fig. 72.6).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 73
Principios de la farmacoterapia

Tracy L. Sandritter, Bridgette L. Jones, Gregory L. Kearns y Jennifer A. Lowry

La farmacología clínica de un medicamento determinado refleja el conjunto de propiedades polifacéticas correspondientes no solo a la disposición y la acción de los fármacos, sino también a la respuesta (p. ej., efectos adversos, efectos terapéuticos y resultados terapéuticos) a su administración o uso. Los tres aspectos más importantes de la farmacología clínica de un fármaco son la farmacocinética, la farmacodinámica y la farmacogenómica. La **farmacocinética** describe el movimiento de un fármaco a través del cuerpo y las concentraciones (o las cantidades) que alcanzan un determinado espacio corporal y/o tejido y su permanencia en ellos. La farmacocinética de un fármaco considera el conjunto de características determinantes de forma colectiva de la relación dosis-concentración-efecto, es decir, absorción, distribución, metabolismo y excreción. La **farmacodinámica** describe la relación entre la dosis o concentración del fármaco y la respuesta que origina. Esta respuesta puede ser conveniente *(efectividad)* o perjudicial *(toxicidad)*. Aunque en la práctica clínica la respuesta a los fármacos en diferentes poblaciones de pacientes suele describirse por una dosis o un rango de concentración estándar, la respuesta se conceptualiza mejor a lo largo de un continuo donde la relación entre dosis y respuesta(s) no es lineal. La **farmacogenómica** es el estudio de cómo las variaciones en los genes humanos contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. El hallazgo de que esta respuesta puede estar influenciada por el perfil genético del paciente ha ofrecido grandes esperanzas para realizar farmacoterapia individualizada, en la cual la relación entre genotipo y fenotipo (enfermedad y/o respuesta al medicamento) predice la respuesta a los fármacos (v. cap. 72). En el niño en desarrollo, la ontogenia tiene el potencial de modular la respuesta farmacológica al modificar la farmacocinética y la farmacodinámica.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINÁMICA

Un efecto farmacológico solo se produce cuando la exposición (tanto en cantidad como en duración) a un fármaco es suficiente para producir una interacción con su receptor capaz de influir sobre el medio celular e inducir una respuesta fisiológica. Por tanto, la relación exposición-respuesta para un fármaco representa el punto de contacto entre farmacocinética y farmacodinámica, la cual puede visualizarse de una forma simple mediante la consideración de dos perfiles: 1) concentración plasmática frente a efecto (fig. 73.1) y 2) concentración plasmática frente a tiempo (fig. 73.2).

La relación entre concentración y efecto para la mayoría de los fármacos no es lineal (v. fig. 73.1). Cuando la concentración es cero, el efecto del fármaco es generalmente cero o no perceptible (E_0). Tras la administración del fármaco y/o al aumentar la dosis, la concentración aumenta, así como el efecto, primero de un modo aparentemente lineal (a bajas concentraciones del fármaco) y después con un aumento del efecto no lineal hasta un punto asintótico en la relación donde se alcanza un efecto máximo ($E_{máx}$) que no cambia de forma perceptible con mayores incrementos de la concentración del fármaco. El punto en la relación concentración-efecto donde el efecto observado representa el 50% de $E_{máx}$ se define como EC_{50}, un término farmacodinámico común utilizado para comparar la relación concentración-efecto entre pacientes (o participantes de la investigación) o entre fármacos de una determinada clase.

Dado que rara vez es posible medir concentraciones del fármaco a nivel del receptor o cerca de él, es necesario utilizar medidas indirectas para valorar la **relación entre exposición y respuesta**. En la mayoría de los casos, esta medida está representada por la curva de las concentraciones plasmáticas del fármaco frente a tiempo. Para fármacos cuyas propiedades farmacocinéticas se describen mejor como procesos de primer orden (frente al orden 0 o mixto), una gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo para un determinado fármaco administrado por una vía extravascular (p. ej., intramuscular, subcutánea, intrarraquídea, peroral, transmucosa, transdérmica, rectal) origina un patrón representado en la figura 73.2. La porción ascendente de la curva representa el tiempo durante el que la liberación del fármaco desde su formulación, su disolución en un líquido biológico (p. ej., jugo gástrico o intestinal, líquido intersticial; una condición previa para la absorción) y su absorción tienen un ritmo limitado en relación con su eliminación. Después del tiempo ($T_{máx}$) donde se observan las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$), la concentración plasmática disminuye a medida que el metabolismo y la eliminación del fármaco se vuelven predominantes, y la porción terminal de este segmento de la curva de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo es representativa de la eliminación del fármaco del cuerpo. Finalmente, el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo (AUC), un parámetro dependiente de la concentración y el tiempo que refleja el grado de la exposición sistémica a un fármaco, puede determinarse al integrar los datos de las concentraciones plasmáticas en el tiempo.

Si es capaz de caracterizar la farmacocinética de un medicamento específico, el médico puede emplear estos datos para ajustar los regímenes de dosificación «normales» e individualizarlos para conseguir el grado de exposición sistémica asociado con el efecto farmacológico deseado. Para los fármacos con un rango de concentración plasmática y/o exposición sistémica «diana» (es decir, AUC) conocidos, un conocimiento a priori de los parámetros farmacocinéticos para una determinada población o para un paciente dentro de esa población puede ayudar a seleccionar una pauta de

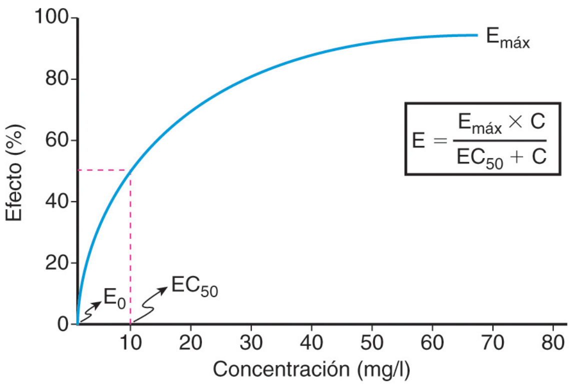

Fig. 73.1 Curva de concentraciones plasmáticas frente a efecto. El efecto porcentual se mide en función del aumento de la concentración plasmática del fármaco. La dosis a la que no se observa ningún efecto en la población es E_0. La dosis requerida para producir un efecto específico en el 50% de la población es EC_{50}. La concentración asociada con el efecto máximo es $E_{máx}$. *(De Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors:* Textbook of pediatric infectious disease, *ed 6, Philadelphia, 2009, Saunders-Elsevier, pp 3156–3178; reproducido con autorización.)*

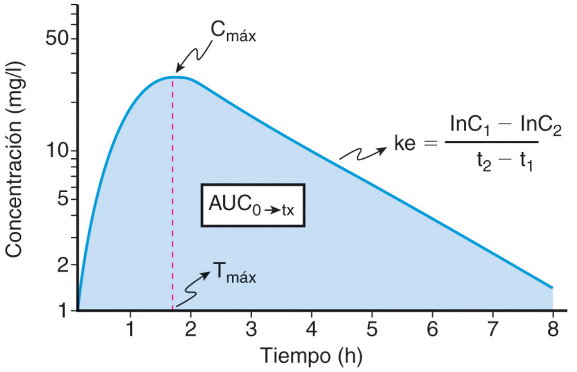

Fig. 73.2 Diagrama semilogarítmico de la curva de la concentración plasmática en función del tiempo para un fármaco teórico tras su administración extravascular. El área bajo la curva (AUC) de los niveles plasmáticos-tiempo es una medida dependiente de la concentración y el tiempo de la exposición sistémica al fármaco. Después de su administración, el fármaco es absorbido y alcanza la concentración máxima ($C_{máx}$) en su tiempo pico ($T_{máx}$). Una vez finalizada la absorción y distribución del fármaco, las concentraciones plasmáticas disminuyen de un modo monoexponencial, donde la pendiente de la fase de eliminación representa la constante de velocidad de eliminación (ke). *(Tomado de Abdel-Rahman SM, Kearns GL: The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors:* Textbook of pediatric infectious disease, *ed 6, Philadelphia, 2009, Saunders-Elsevier, pp 3156–3178; reproducido con autorización.)*

dosificación de dichos fármacos. Junto con la información relacionada con el comportamiento farmacodinámico del fármaco y el estado del paciente (p. ej., edad, función de los órganos, estado de la enfermedad, medicaciones asociadas), la aplicación de la farmacocinética permite al médico ejercer cierto grado de control sobre la decisión terapéutica seleccionando el fármaco y la pauta de administración con la mayor eficacia y seguridad posibles.

EL IMPACTO DE LA ONTOGENIA EN LA DISPOSICIÓN DE FÁRMACOS

El **desarrollo** representa un continuo de eventos biológicos que permiten la adaptación, el crecimiento somático, la maduración neurocognitiva y finalmente la reproducción. El impacto del desarrollo en la farmacocinética de un fármaco está determinado, en gran medida, por cambios asociados a la edad en la composición corporal y la adquisición de funciones en órganos y sistemas orgánicos que son importantes en el metabolismo y la excreción de medicamentos. Aunque a menudo es conveniente clasificar a los pacientes pediátricos en función de la edad posnatal para administrar fármacos, con los neonatos ≤1 mes de edad, los lactantes de 1-24 meses de edad, los niños de 2-12 años de edad y los adolescentes de 12-18 años de edad, es importante reconocer que los cambios fisiológicos no están relacionados con la edad de una forma lineal y que pueden no corresponder a estos puntos de corte definidos por la edad. De hecho, los cambios más importantes en la disposición de fármacos acontecen durante los primeros 18 meses de vida, cuando la adquisición de funciones orgánicas es más dinámica. Es importante recordar que la farmacocinética de un fármaco puede estar alterada en pacientes pediátricos como consecuencia de factores *intrínsecos* (p. ej., género, genotipo, etnicidad, enfermedades hereditarias) o *extrínsecos* (p. ej., enfermedades adquiridas, exposición a xenobióticos, dieta) que pueden aparecer durante las 2 primeras décadas de la vida.

La selección de una dosis apropiada de un fármaco para un recién nacido, un lactante, un niño o un adolescente exige comprender las propiedades farmacocinéticas básicas de un compuesto concreto y cómo influye el proceso del desarrollo sobre cada una de las facetas de la disposición del fármaco. En consecuencia, lo más útil es considerar la farmacocinética pediátrica examinando el impacto del desarrollo sobre las variables fisiológicas que gobiernan la **absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (ADME)** del fármaco.

La pediatría abarca a una amplia gama de edades en la que determinados estadios de la vida condicionan de forma importante la respuesta y disposición de los fármacos. Se producen importantes cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y psicosociales cuando los niños prematuros maduran, cuando los lactantes maduran durante los primeros años de vida y cuando los niños alcanzan la pubertad y la adolescencia (fig. 73.3). Con el fin de satisfacer las necesidades de los diferentes grupos pediátricos, se necesitan formulaciones diferentes para suministrar los fármacos que podrán influir sobre la absorción y la disposición, y diferentes aspectos psicosociales influyen en el cumplimiento, el momento de la administración del fármaco y las reacciones a su uso. Estos factores adicionales deben tenerse en cuenta junto con las influencias farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas de la edad con el fin de elaborar una estrategia terapéutica farmacológica óptima y específica para el paciente.

Absorción de fármacos

La absorción ocurre principalmente mediante difusión pasiva, pero el transporte activo o la difusión facilitada pueden ser también necesarios para la entrada del fármaco en las células. Varios factores fisiológicos afectan a este proceso, uno o más de los cuales pueden estar alterados en ciertas enfermedades (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea) y, en consecuencia, producir cambios en la biodisponibilidad del fármaco. La velocidad y el grado de absorción pueden estar significativamente afectados como consecuencia del crecimiento y el desarrollo normal del niño.

Absorción peroral

Los factores más importantes que influyen en la absorción de fármacos desde el tracto gastrointestinal (GI) están relacionados con la fisiología del estómago, el intestino y el tracto biliar (v. fig. 73.3*C* y tabla 73.1). La velocidad y el grado de la absorción oral de fármacos dependen principalmente de la *difusión pasiva* dependiente del pH y de la *motilidad* del estómago y el tracto intestinal, porque ambos factores influyen en el tiempo de tránsito del medicamento. El pH gástrico cambia de forma significativa durante el desarrollo, y los valores más elevados (alcalinos) ocurren durante el periodo neonatal. En el neonato completamente maduro, el pH gástrico oscila entre 6 y 8 al nacimiento y desciende a entre 2 y 3 pocas horas después. Sin embargo, después de las primeras 24 horas de vida, el pH gástrico aumenta debido a la inmadurez de las células parietales. A medida que maduran las células parietales, la capacidad secretora ácida gástrica aumenta (el pH disminuye) durante los primeros meses de vida, alcanzando los valores adultos a la edad de 3-7 años. Como resultado, la biodisponibilidad oral de los fármacos inestables en medio ácido (p. ej., penicilina, ampicilina), está incrementada. En cambio, la absorción de ácidos orgánicos débiles (p. ej., fenobarbital, fenitoína) está relativamente disminuida, una condición que puede obligar a administrar dosis mayores en pacientes más pequeños para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.

El tiempo de *vaciamiento gástrico* está prolongado durante la lactancia y la niñez debido a la motilidad reducida, lo que puede alterar el paso del fármaco al intestino, donde tiene lugar la mayor parte de la absorción. La velocidad de vaciado gástrico alcanza o supera los valores adultos sobre los 6-8 años de vida. Así pues, la motilidad intestinal es importante para el ritmo de la absorción de los medicamentos y, como otros factores, depende de la edad del niño. Por tanto, la velocidad de absorción de los fármacos con solubilidad limitada en agua (p. ej., fenitoína, carbamazepina) puede

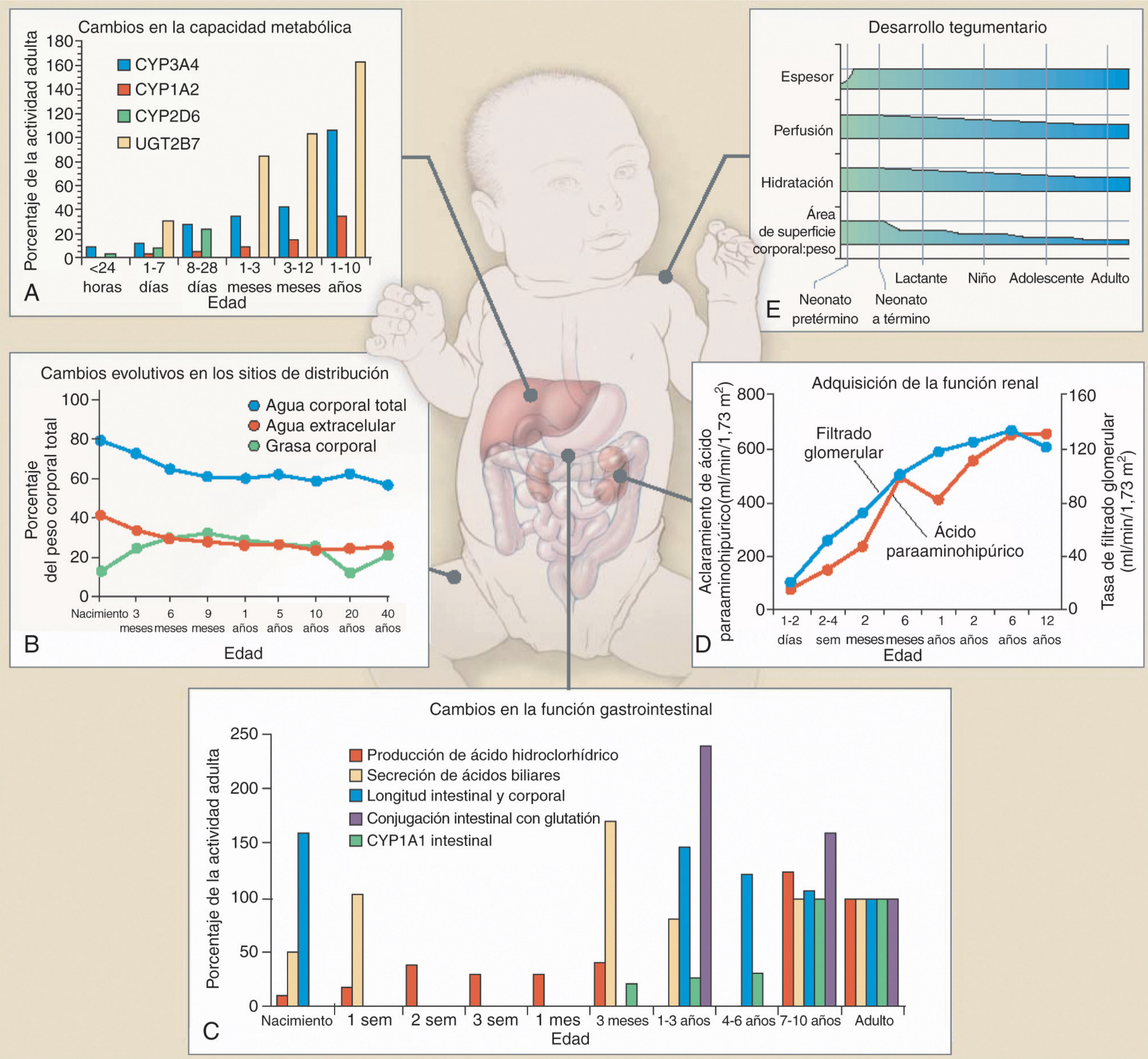

Fig. 73.3 **Cambios del desarrollo en factores fisiológicos que influyen en la disposición de fármacos en lactantes, niños y adolescentes.** Los cambios fisiológicos en múltiples sistemas de órganos durante el desarrollo son los responsables de las diferencias en la disposición de fármacos asociadas con la edad. Como se muestra en el panel **A**, la actividad de muchas isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y una única isoforma de glucuronosiltransferasa (UGT) está profundamente disminuida durante los 2 primeros meses de vida. Además, la adquisición con el tiempo de la actividad adulta es específica de cada enzima e isoforma. El panel **B** muestra los cambios en la composición corporal dependientes de la edad, que influyen en el volumen de distribución aparente de los medicamentos. Los lactantes durante los 6 primeros meses de vida tienen muy expandidos el agua corporal total y el agua extracelular, expresados como un porcentaje del peso corporal total, en comparación con niños mayores y adultos. El panel **C** resume los cambios en la estructura y función del tracto gastrointestinal con la edad. Como con las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos **(A),** la actividad de CYP1A1 en el intestino es baja durante los primeros días de vida. El panel **D** muestra el efecto del desarrollo posnatal en los procesos de secreción tubular activa, representados por el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico y la tasa del filtrado glomerular, ambas con una actividad aproximada a la del adulto sobre los 6-12 meses de edad. El panel **E** muestra la dependencia de la edad del espesor, grado de perfusión y grado de hidratación de la piel y el tamaño relativo de la superficie de la piel (reflejado por la relación entre superficie corporal y peso corporal). Aunque el espesor de la piel es similar en lactantes y en adultos, el grado de perfusión y de hidratación disminuye desde la infancia hasta la edad adulta. *(De Kearns GL et al: Developmental pharmacology—drug disposition, action, therapy in infants and children,* N Engl J Med *349:1160–1167, 2003. Copyright © 2003, reproducido con autorización.)*

alterarse de forma importante debido a cambios en la motilidad GI. En lactantes mayores y niños pequeños, un mayor ritmo del tránsito intestinal puede disminuir la biodisponibilidad de algunos fármacos (p. ej., fenitoína) y/o las formulaciones de fármacos (p. ej., de liberación sostenida) al reducirse el tiempo de estancia en las superficies absortivas del intestino delgado.

Los neonatos, y en particular los prematuros, tienen una función biliar y unas reservas de ácidos biliares reducidas, lo que da lugar a una capacidad disminuida para solubilizar y absorber fármacos lipofílicos. Aunque la función biliar se desarrolla durante los primeros meses de vida, puede ser difícil para el neonato y el lactante pequeño absorber vitaminas liposolubles por las bajas concentraciones de ácidos biliares necesarias para su absorción.

Absorción extravascular de fármacos

Se asume que la administración intravenosa (i.v.) es la vía más fiable y precisa para la administración de medicamentos, con una biodisponibilidad del 100%. La absorción de fármacos desde tejidos y órganos (p. ej., intramuscular, transdérmica y rectal) también puede verse afectada por el desarrollo (tabla 73.2). El flujo sanguíneo intramuscular (i.m.) cambia con la edad, lo que puede dar lugar a una absorción variable e impredecible. El reducido flujo sanguíneo muscular durante los primeros días de vida, la ineficacia relativa de las contracciones musculares (útiles para dispersar una dosis i.m. de un fármaco) y un aumento del porcentaje de agua por unidad de masa muscular pueden retrasar la velocidad y/o el grado de los fármacos administrados por

Tabla 73.1 Alteraciones del desarrollo en la absorción intestinal de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
pH gástrico	>5	4 a 2	Normal (2-3)
Tiempo de vaciamiento gástrico	Irregular	Aumentado	Ligeramente aumentado
Motilidad intestinal	Reducida	Aumentada	Ligeramente aumentada
Superficie intestinal	Reducida	Casi como en adultos	Patrón adulto
Colonización bacteriana	Reducida	Casi como en adultos	Patrón adulto
Función biliar	Inmadura	Casi como en adultos	Patrón adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Datos de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editors: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics,* New York, 1983, Raven Press.

Tabla 73.2 Influencia de la ontogenia en la absorción de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Absorción oral	Errática	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción intramuscular	Variable	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción percutánea	Aumentada	Aumentada	Casi como en adultos
Absorción rectal	Muy eficiente	Eficiente	Casi como en adultos

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editors: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics,* New York, 1983, Raven Press.

vía intramuscular en el neonato. El flujo sanguíneo muscular se incrementa durante la infancia y, como consecuencia, la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía i.m. es comparable a la de los niños y los adolescentes.

En cambio, la permeabilidad *mucosa* (rectal y bucal) en el neonato está incrementada y, por tanto, puede provocar un aumento de la absorción por esta vía. La absorción *transdérmica* en el neonato y el lactante pequeño está incrementada debido a un estrato córneo más delgado y más hidratado (v. fig. 73.3*E*). Además, la relación entre el área de superficie corporal y el peso corporal es mayor en lactantes y niños que en los adultos. En conjunto, estas diferencias evolutivas pueden predisponer al niño a una exposición y un riesgo de toxicidad incrementados para medicamentos o productos químicos aplicados sobre la piel (p. ej., sulfadiazina argéntica, corticoides tópicos, benzocaína, difenhidramina), y esta toxicidad sucede con mayor probabilidad durante los 8-12 primeros meses de vida.

Las diferencias evolutivas normales en la absorción de medicamentos para la mayoría de las vías de administración extravascular pueden influir en la relación dosis-concentración plasmática de un modo suficiente para alterar su farmacodinámica. La presencia de una enfermedad que influya sobre una barrera fisiológica para la absorción o el tiempo que un medicamento invierte en su lugar de absorción puede alterar aún más su biodisponibilidad y su efecto.

Distribución de fármacos

La distribución de fármacos está influenciada por varios factores fisicoquímicos específicos del fármaco, incluyendo el papel de transportadores de fármacos, la unión a proteínas de la sangre/tejido, el pH de la sangre y el tejido y la perfusión. Sin embargo, los cambios asociados con la edad en la distribución de fármacos están principalmente relacionados con cambios evolutivos en la composición corporal y la cantidad de proteínas plasmáticas capaces de unirse a dichos fármacos. Los cambios dependientes de la edad en el tamaño relativo del **agua corporal** (*agua corporal total* [ACT] y *agua extracelular* [AEC]) y los compartimentos adiposos pueden alterar el *volumen de distribución* (Vd) aparente para un fármaco. Las cantidades absolutas y la distribución del agua y la grasa corporales dependen de la edad del niño y del estado nutricional. Además, ciertas enfermedades (p. ej., ascitis, deshidratación, quemaduras, trastornos del tegumento que afectan a un área de gran superficie) pueden influir en el tamaño de los compartimentos de agua corporal y, por ello, afectar más al Vd de algunos fármacos.

Los recién nacidos tienen una proporción de masa corporal en forma de agua mucho mayor (el ACT supone aproximadamente el 75%) que los lactantes mayores y los niños (v. fig. 73.3*B*). Además, el porcentaje de cambios en el AEC cambia (disminuye) desde la etapa neonatal (aproximadamente el 45%) hasta la edad adulta (aproximadamente el 20-30%). De hecho, el incremento del ACT en el neonato es atribuible al AEC. La reducción en el ACT es rápida durante el primer año de vida, y los valores adultos (aproximadamente el 55%) se alcanzan hacia los 12 años. En cambio, el porcentaje de *agua intracelular* (AIC) como una función de la masa corporal permanece estable desde los primeros meses de vida hasta la edad adulta. El impacto de los cambios evolutivos en los espacios de agua corporal está ejemplificado por medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos; son compuestos que se distribuyen predominantemente a través del líquido extracelular y tienen un mayor Vd (0,4-0,7 l/kg) en neonatos y lactantes que en los adultos (0,2-0,3 l/kg).

La composición y el porcentaje de la **grasa corporal** se incrementan durante el desarrollo normal. El porcentaje de grasa corporal neonatal es aproximadamente del 16% (60% agua y 35% lípidos). A pesar del contenido de grasa corporal relativamente bajo en el neonato, es importante observar que el contenido de lípidos en el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo es alto, lo que tiene repercusiones en la distribución de los fármacos lipofílicos (p. ej., propranolol) y sus efectos en el SNC durante este periodo de tiempo. El porcentaje de grasa corporal tiende a incrementarse aproximadamente hasta la edad de 10 años y entonces cambia su composición durante la pubertad en función del sexo para aproximarse a la composición de grasa corporal del adulto (26% agua y 71% lípidos). Existe una diferencia entre sexos según avanza el niño hacia la adolescencia. Mientras que la grasa corporal total en los chicos se reduce en un 50% entre los 10 y los 20 años de vida, la reducción en las chicas no es tan marcada y disminuye aproximadamente un 25-28% durante esta misma fase del desarrollo.

La albúmina, las proteínas totales y las globulinas totales (p. ej., la α_1-glucoproteína ácida) son las proteínas circulantes más importantes responsables de la **unión de fármacos** en el plasma. La concentración absoluta de estas proteínas está influenciada por la edad, la nutrición y las enfermedades (tabla 73.3). Las concentraciones de la mayoría de las proteínas plasmáticas circulantes están disminuidas en el neonato y el lactante pequeño (aproximadamente el 80% de las del adulto) y alcanzan los valores adultos sobre el año de vida. Un patrón similar de maduración se observa con la α_1-glucoproteína ácida (un reactante de fase aguda capaz de unirse a medicamentos básicos), para la cual las concentraciones plasmáticas neonatales son aproximadamente 3 veces más bajas que en el plasma materno y alcanzan valores adultos sobre el año de vida.

El grado de unión de los fármacos a las proteínas en el plasma puede influir en las características de su distribución. Solo el fármaco libre, no ligado, puede distribuirse desde el espacio vascular hacia otros líquidos corporales y, por último, a los tejidos donde se produce la interacción fármaco-receptor. La unión entre fármaco y proteína depende de numerosas variables asociadas con la edad, incluida la cantidad absoluta de proteínas y de los sitios de unión disponibles, la estructura conformacional de la proteína de unión (p. ej., unión reducida de los fármacos acídicos a la albúmina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus mal controlada), la constante de afinidad del fármaco para la proteína, la influencia de condiciones fisiopatológicas que reduzcan las concentraciones de proteínas circulantes (p. ej., ascitis, grandes quemados, malnutrición crónica, fallo hepático) o alteren su estructura (p. ej., diabetes, uremia) y la presencia de sustancias endógenas o exógenas que compitan por la unión a proteínas (es decir, interacciones con desplazamientos proteicos).

Los cambios asociados al desarrollo en la unión a fármacos pueden producirse como consecuencia de alteraciones en las concentraciones de proteínas y en su afinidad de unión. La albúmina fetal circulante en el neonato tiene una afinidad de unión significativamente reducida para medicamentos ácidos como la fenitoína, que está ampliamente (94-98%) ligada a la albúmina en adultos, en comparación con un 80-85% en el neonato. La diferencia resultante 6-8 veces mayor en la fracción libre puede dar lugar a efectos adversos en el SNC en el neonato cuando las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína se encuentran dentro del «rango terapéutico» generalmente aceptado (10-20 mg/l). La importancia de la disminución de la capacidad de unión a fármacos de la albúmina en el neonato está ejemplificada por

Tabla 73.3 Factores que influyen en la unión de fármacos en pacientes pediátricos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Albúmina plasmática	Reducida	Casi como en adultos	Casi como en adultos
Albúmina fetal	Presente	Ausente	Ausente
Proteínas totales	Reducidas	Disminuidas	Casi como en adultos
Globulinas totales	Reducidas	Disminuidas	Casi como en adultos
Bilirrubina sérica	Aumentada	Normal	Patrón adulto
Ácidos grasos libres séricos	Aumentados	Normales	Patrón adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editors: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*, New York, 1983, Raven Press.

las interacciones entre ligandos endógenos (p. ej., bilirrubina, ácidos grasos libres) y medicamentos con mayor afinidad de unión (p. ej., la capacidad de las sulfamidas para producir kernícterus).

Los **transportadores de fármacos**, como la glucoproteína P y las proteínas 1 y 2 de resistencia a múltiples fármacos pueden influir en su distribución. Estos transportadores farmacológicos pueden influir de forma importante en el grado en el que los medicamentos atraviesan las membranas en el cuerpo y en si los fármacos pueden penetrar o son secretados en los sitios diana (dentro de células tumorales o microorganismos, o atravesando la barrera hematoencefálica). Por tanto, la resistencia a la quimioterapia, los antibióticos o los antiepilépticos puede atribuirse a estas proteínas transportadoras y sus efectos en la distribución de medicamentos. Cada vez hay más datos sobre la ontogenia de estas proteínas transportadoras, la información disponible demuestra que están presentes desde las 22 semanas de gestación y que los niveles bajos en el periodo neonatal parecen aumentar rápidamente hasta valores adultos entre el primer y el segundo año de vida, dependiendo del transportador. Además, la variación genética puede influir en la expresión del transportador del fármaco y en su función, aunque puede que no se evidencie hasta que se alcancen los valores del adulto (v. cap. 72).

Metabolismo de los fármacos

El **metabolismo** refleja la biotransformación de una molécula endógena o exógena por una o más enzimas a fracciones que son más hidrofílicas y así pueden ser eliminadas más fácilmente mediante excreción, secreción o exhalación. Aunque generalmente el metabolismo de un fármaco disminuye su capacidad para producir una acción farmacológica, el metabolismo también puede dar lugar a metabolitos que tengan una potencia significativa y contribuir de este modo al perfil farmacodinámico global (p. ej., la biotransformación del antidepresivo tricíclico amitriptilina a nortriptilina; la codeína a la morfina; la cefotaxima a desacetil cefotaxima; la teofilina a cafeína). En el caso de los profármacos (p. ej., zidovudina, enalaprilo, fosfenitoína) o de algunas sales o ésteres de fármacos (p. ej., cefuroxima axetilo, clindamicina fosfato), la biotransformación es necesaria para producir la fracción farmacológicamente activa. Por último, para algunos medicamentos, el daño celular y las reacciones adversas asociadas son el resultado de su metabolismo (p. ej., hepatotoxicidad por paracetamol, síndrome de Stevens-Johnson asociado con el sulfametoxazol).

El órgano principal responsable del metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque los riñones, el intestino, los pulmones, las glándulas suprarrenales, la sangre (fosfatasas, esterasas) y la piel también pueden biotransformar ciertos compuestos. El metabolismo de los medicamentos tiene lugar principalmente en el retículo endoplasmático de las células a través de dos clases generales de procesos enzimáticos: reacciones de **fase I** (no sintética) y **fase II** (de síntesis). Las reacciones de fase I incluyen reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación. Las reacciones de fase II implican principalmente reacciones de conjugación con un ligando endógeno (p. ej., glicina, ácido glucurónico, glutatión o sulfato). Muchas enzimas metabolizadoras de medicamentos muestran un perfil ontogénico, en general con baja actividad presente al nacimiento y maduración posterior en un periodo de meses a años (tabla 73.4 y fig. 73.3*A*).

Tabla 73.4 Impacto del desarrollo en el metabolismo de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Actividad del citocromo P450	Reducida	Aumentada	Ligeramente aumentada
Actividad de enzimas de fase II	Reducida	Aumentada	Cercana a la del adulto
Actividad de la esterasa plasmática	Reducida	Normal (al año)	Patrón adulto
Actividad de enzimas presistémicas	Reducida	Aumentada	Cercana a la del adulto

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.
Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editors: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*, New York, 1983, Raven Press.

Muchas enzimas son capaces de catalizar la biotransformación de fármacos y xenobióticos, pero las más importantes cuantitativamente están representadas por la familia supergénica del citocromo P450 **(CYP),** que tiene al menos 16 enzimas principales. Las isoformas específicas de CYP450 responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos en los seres humanos están representadas por CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Estas enzimas representan el producto de genes que en algunos casos son expresados polimórficamente, con variantes alélicas que dan lugar generalmente a enzimas con una actividad catalítica reducida o suprimida (una excepción notable es el alelo *17 de CYP2C19, que puede tener una actividad incrementada) (v. cap. 72). Al nacimiento, la concentración de enzimas capaces de oxidar fármacos en el hígado fetal (corregida para el peso hepático) es similar a la del hígado adulto. Sin embargo, la actividad de estos sistemas enzimáticos oxidantes es reducida, lo que da lugar a un aclaramiento lento (y una eliminación prolongada) de muchos fármacos que son sus sustratos (p. ej., fenitoína, cafeína, diazepam). Después del nacimiento, parece que las enzimas del CYP hepático maduran a diferentes velocidades. Horas después del nacimiento, la actividad de CYP2E1 se incrementa rápidamente, y CYP2D6 es detectable poco después. CYP2C (CYP2C9 y CYP2C19) y CYP3A4 están presentes en los primeros meses de vida, y unos pocos meses antes que CYP1A2. La actividad de CYP3A4 en niños pequeños puede superar la observada en adultos, como se refleja por la eliminación de los fármacos que son sustratos para esta enzima (p. ej., la ciclosporina o el tacrolimús).

En comparación con las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I, el impacto del desarrollo en la actividad de las enzimas de fase II (acetilación, glucuronidación, sulfación) no está tan bien caracterizado. La actividad de las enzimas de fase II está disminuida en el recién nacido y se incrementa hasta la infancia. La conjugación de compuestos metabolizados por isoformas de la glucuronosiltransferasa (UGT) (p. ej., morfina, bilirrubina, cloranfenicol) es reducida al nacimiento, pero puede superar los valores adultos sobre los 3-4 años de vida. Además, la ontogenia de la expresión de UGT es específica de cada isoforma. Los recién nacidos y los lactantes metabolizan sobre todo el analgésico común paracetamol mediante su conjugación con sulfatos, ya que las isoformas de UGT responsables de su glucuronidación (UGT1A1 y UGT1A9) tienen una actividad marcadamente reducida. A medida que los niños crecen, la conjugación con ácido glucurónico se vuelve predominante en el metabolismo de dosis terapéuticas de paracetamol. En cambio, la glucuronidación de la morfina (un sustrato de UGT2B7) puede detectarse a las 24 semanas de gestación.

La actividad de ciertas enzimas hidrolíticas, incluidas las esterasas sanguíneas, también está reducida durante el periodo neonatal. Las esterasas plasmáticas son importantes para el aclaramiento metabólico de la cocaína y la menor actividad de las esterasas plasmáticas en el recién nacido podría explicar el retraso en el metabolismo (efecto prolongado) de los anestésicos locales en los neonatos. Además, esto explicaría el efecto prolongado que tiene la cocaína en el feto con las exposiciones prenatales. La actividad de la esterasa adulta se alcanza sobre los 10-12 meses de edad.

El desarrollo del **aclaramiento presistémico** o del metabolismo de «primer paso» no está claro, dada la participación de múltiples enzimas y transportadores en el intestino delgado, muchos de los cuales tienen patrones de expresión evolutivos que pueden ser más o menos concordantes. Sin embargo, dado que la actividad de casi todas las enzimas que metabolizan fármacos está marcadamente reducida en el neonato, el grado de biodisponibilidad de

los medicamentos administrados por vía oral que pueden estar sujetos a un aclaramiento presistémico significativo en niños mayores y adultos estaría notablemente incrementado durante los primeros días o semanas de vida. Es importante para el médico reconocer que los cálculos de la biodisponibilidad para un gran número de medicamentos disponibles en textos de referencia y compendios de terapéutica están basados en estudios realizados en adultos jóvenes. Por tanto, las estimaciones de la velocidad y el grado de absorción del fármaco (incluyendo la propensión a verse afectada por el aclaramiento presistémico) en los adultos no puede usarse con precisión para extrapolar la forma en la que debe ajustarse a la edad la dosis de un fármaco peroral para un neonato o un lactante.

Con relación al impacto del desarrollo en el metabolismo de fármacos, hay que reconocer que la mayoría de ellos son sustratos polifuncionales para un gran número de enzimas y transportadores. El perfil ontogénico específico de cada isoforma (v. fig. 73.3) debe ser considerado en el contexto para deducir cómo puede afectar el desarrollo per se a la parte metabólica de la eliminación de fármacos. La verdadera dependencia del desarrollo en el aclaramiento de fármacos (CL) también debe considerar el papel de la constitución farmacogenética en la actividad de enzimas y transportadores (v. cap. 72) y el impacto de la ontogenia de las vías no metabólicas (p. ej., excreción renal, excreción salivar y biliar, excreción pulmonar), que contribuyen al aclaramiento total del fármaco ($CL_{total} = CL_{hepático} + CL_{renal} + CL_{no\ renal}$).

Eliminación renal de fármacos

El riñón es el órgano responsable principal de la eliminación de fármacos y sus metabolitos. El desarrollo de la función renal comienza pronto durante el desarrollo fetal y se completa sobre la primera infancia (v. fig. 73.3*D* y tabla 73.5). El aclaramiento total renal de un fármaco (CL_{renal}) puede conceptualizarse considerando la siguiente ecuación:

$$Cl_{renal} = (FG + STA) - RTA$$

donde el filtrado glomerular *(FG),* la secreción tubular activa *(STA)* y la reabsorción tubular activa *(RTA)* pueden contribuir al aclaramiento total. Como ocurre con el metabolismo hepático, solo los fármacos y/o metabolitos libres (no ligados) pueden ser filtrados por un glomérulo normal y ser secretados o reabsorbidos a través de una proteína transportadora tubular renal.

El aclaramiento renal está limitado en el recién nacido debido a la inmadurez funcional y anatómica de la unidad nefrona. En neonatos a término y prematuros, el FG promedio es de 2-4 ml/min/1,73 m^2 al nacimiento. Durante los primeros días de vida se produce una disminución de la resistencia vascular renal, que da lugar a un incremento neto en el flujo sanguíneo renal y una redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal desde una distribución predominantemente medular hasta una distribución cortical. Todos estos cambios están asociados con un incremento proporcional en el FG. En los neonatos a término, el FG se incrementa rápidamente durante los primeros meses de vida y se aproxima a los valores adultos sobre los 10-12 meses (v. fig. 73.3*D*). La velocidad para adquirir el FG está atenuada en los neonatos pretérmino como consecuencia de la nefrogénesis continuada, que ocurre en el periodo posnatal temprano. En niños pequeños de 2 a 5 años, el FG puede superar los valores adultos, especialmente durante periodos con un aumento de la demanda metabólica (p. ej., fiebre).

Tabla 73.5 Impacto del desarrollo en la eliminación renal de fármacos

ALTERACIÓN FISIOLÓGICA	NEONATOS	LACTANTES	NIÑOS
Filtrado glomerular	Reducido	Normal (al año)	Patrón adulto
Secreción tubular activa	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Reabsorción tubular activa	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Excreción activa de fármacos	Reducida	Casi normal	Patrón adulto
Excreción pasiva de fármacos	Reducida	Aumentada	Patrón adulto
Excreción de fármacos básicos	Aumentada	Aumentada	Casi normal

La dirección de la alteración se ofrece en relación con el patrón normal esperado en adultos.

Adaptada de Morselli PL: Development of physiological variables important for drug kinetics. En Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, editors: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*, New York, 1983, Raven Press.

Además, hay un desequilibrio glomerular/tubular relativo debido a una maduración más avanzada de la función glomerular. Este desequilibrio puede persistir hasta los 6 meses de vida y explicaría la disminución de la STA de fármacos de uso habitual en neonatos y lactantes (p. ej., antibióticos β-lactámicos). Finalmente, hay alguna evidencia que sugiere que la RTA está reducida en neonatos y que madura a un ritmo más lento que el FG.

La alteración en la eliminación renal de fármacos en neonatos y lactantes da lugar a diferentes recomendaciones de dosificación en pediatría. El antibiótico aminoglucósido gentamicina proporciona un ejemplo ilustrativo. En adolescentes y adultos jóvenes con valores normales de FG (85-130 ml/min/1,73 m^2), el intervalo entre dosis recomendado es de 8 horas. En niños pequeños, que pueden tener un FG >130 ml/min/1,73 m^2, puede ser necesario un intervalo entre dosis de gentamicina de 6 horas en pacientes seleccionados con infecciones graves y que requieran el mantenimiento de concentraciones plasmáticas de equilibrio en pico y valle cerca del límite superior del rango terapéutico recomendado. En cambio, para mantener concentraciones plasmáticas «terapéuticas» en neonatos durante las primeras semanas de vida, se requiere un intervalo entre dosis de 18-24 horas.

El impacto de las diferencias evolutivas en el FG sobre las características de eliminación de un fármaco determinado puede valorarse calculando la constante de velocidad de eliminación *(Kel)* del fármaco utilizando la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}&\text{Kel (con disminución de la función renal)}\\&= Kel_{normal} \times \{[(FG_{observado}/FG_{normal}) - 1] \times Fel\} + 1\end{aligned}$$

donde *Fel* representa la fracción del fármaco excretado sin cambios en un adulto con una función renal normal, $FG_{observado}$ es el valor calculado (por el aclaramiento de creatinina o una ecuación de cálculo apropiada para la edad) para el paciente (en ml/min/1,73 m^2); y el FG_{normal} es el valor promedio considerado para un adulto sano (120 ml/min/1,73 m^2). El Kel_{normal} se calcula por la $T_{1/2}$ de eliminación media para un fármaco tomado de la literatura médica usando la siguiente ecuación:

$$Kel_{normal}\,[h^{-1}] = 0{,}693/T_{1/2\ normal}\,[h]$$

Del mismo modo, la $T_{1/2}$ de eliminación para un fármaco en pacientes con una función renal disminuida puede calcularse de esta forma:

$$\begin{aligned}&T_{1/2}\ \text{(con disminución de la función renal)}\\&= 0{,}693/\text{Kel (con función disminuida)}\end{aligned}$$

Una estimación de la eliminación $T_{1/2}$ del fármaco en pacientes con una disminución de la función renal con el conocimiento de la oscilación deseable entre dosis en las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio puede permitir determinar el intervalo de dosis deseado.

IMPACTO DE LA ONTOGENIA EN LA FARMACODINÁMICA

Aunque se acepta en general que existen diferencias evolutivas en la acción de los medicamentos, hay escasa evidencia de verdaderas diferencias farmacodinámicas asociadas a la edad entre niños de distintos grupos de edad y adultos. La **acción de los fármacos** está típicamente mediada por la interacción de pequeñas moléculas con uno o más receptores que pueden estar localizados en la superficie o en el interior de las células. El **efecto del fármaco** está mediado a nivel del receptor por 4 mecanismos bioquímicos principales implicados en la señalización celular. La *unión* a dichos receptores en la superficie celular o el interior de la célula activa una vía de señales descendentes que media una acción celular específica. Algunos receptores actúan como *enzimas* donde, tras la unión al ligando, las enzimas fosforilan una cascada de proteínas efectoras, con lo que se activa o inhibe una señal celular (p. ej., proteínas reguladoras de unión a la guanosina trifosfato, también conocidas como receptores ligados a proteínas G). Otros receptores median sus acciones a través de *canales iónicos* donde, tras la unión al ligando, se modifica el potencial de membrana celular o su composición iónica, permitiendo la activación o inhibición celular. Por último, algunos receptores actúan como *factores de transcripción* que, tras su unión al ligando, activan la transcripción de genes específicos dentro de la célula.

La acción del fármaco es dependiente de su concentración, y su comienzo y su finalización están normalmente asociados con la aparición y desaparición, respectivamente, del fármaco en el receptor o los receptores en una cantidad suficiente para iniciar la cascada de efectos biológicos que terminan en la acción del fármaco (v. fig. 73.1). La *concentración efectiva mínima* de un fármaco es la observada con el comienzo inmediato del efecto, y la duración de la acción está basada en el mantenimiento de sus concentraciones a nivel del receptor en un rango asociado con la acción o

las acciones farmacológicas deseables. La unión al receptor de un fármaco puede tener varias consecuencias. Los fármacos que son **agonistas** se unen y activan al receptor, alcanzando el efecto deseado directa o indirectamente. Al unirse un agonista a su receptor da lugar al mismo efecto biológico que origina la unión del ligando endógeno. La unión de un **agonista parcial** da lugar a la activación del receptor, pero el efecto máximo no es alcanzado ni siquiera en presencia de la saturación del receptor. Los **antagonistas** se unen a un receptor, evitando la unión de otras moléculas, lo que impide la activación de dicho receptor.

Hay pruebas que respaldan las diferencias evolutivas en el número de receptores, su densidad, distribución, función y afinidad por algunos fármacos. Los datos en seres humanos son limitados, por lo que muchos de los conocimientos disponibles derivan de estudios en animales. En el SNC, los aspectos evolutivos singulares de la interacción fármaco-receptor afectan a la eficacia terapéutica de medicamentos analgésicos y sedantes en neonatos. El número de receptores para el ácido γ-aminobutírico (GABA), que median la señal de transducción inhibitoria en el SNC, está reducido en los recién nacidos en comparación con los adultos. También se han observado diferencias funcionales entre los cerebros neonatales y de adultos tras la activación de los receptores del GABA. Estos cambios pueden explicar las diferencias observadas en la dosificación de algunos fármacos, como el midazolam, en lactantes y explicar parcialmente las convulsiones que pueden desarrollar los lactantes tratados con benzodiazepinas. Otro ejemplo en el SNC es el receptor opioide μ, cuyo número está reducido en los recién nacidos, y también existen diferencias en la distribución de los receptores entre los neonatos y los adultos.

Para el clínico, la consideración de diferencias farmacodinámicas dependientes de la edad adquiere especial importancia cuando están asociadas con **reacciones farmacológicas adversas** (p. ej., mayor incidencia de hepatotoxicidad asociada con el ácido valproico en niños pequeños; mayor frecuencia de reacciones paradójicas del SNC a difenhidramina en lactantes; ganancia de peso asociada con el uso de antipsicóticos atípicos en adolescentes) o cuando los fármacos tienen un índice terapéutico estrecho (fig. 73.4). Las diferencias farmacodinámicas asociadas a la edad de la warfarina en niños con cardiopatías congénitas están asociadas con diferencias evolutivas en las concentraciones séricas de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) entre niños y adultos. También se han observado diferencias evolutivas en la acción de fármacos entre niños prepuberales y adultos con respecto a la acción de la warfarina. Los niños prepuberales muestran una respuesta más marcada que los adultos, como se demuestra por las menores concentraciones de proteína C y los fragmentos de protrombina 1 y 2 y un mayor incremento del INR, a dosis comparables de warfarina. Por tanto, cuando sea evidente que la farmacodinámica de un fármaco determinado depende de la edad, el uso de un abordaje alométrico sencillo para calcular la dosis pediátrica a partir de la dosis adulta habitual puede no producir los efectos farmacológicos deseados. Se están usando técnicas de modelado farmacocinéticas y farmacodinámicas (FC/FD) que usan cambios conocidos del desarrollo en la composición corporal, la función enzimática, la función renal, proteínas efectoras y receptores para predecir la dosificación óptima en los niños. Sin embargo, los datos sobre las diferencias en la respuesta farmacodinámica a lo largo de la edad siguen siendo escasos y limitan

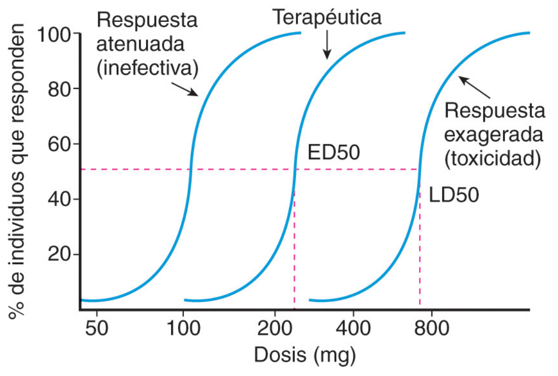

Fig. 73.4 Curva dosis-efecto cuantal. La variación farmacocinética asociada a la edad puede dar lugar a una alteración en la concentración del fármaco a nivel del receptor, lo que produce resultados inefectivos, terapéuticos o tóxicos. LD_{50} representa la dosis letal en el 50% de la población. La relación de LD_{50} con ED_{50} es una indicación del índice terapéutico, que es un reflejo de la potencia del fármaco en relación con su concentración.

la aplicación de estas técnicas para predecir con exactitud las relaciones de dosis y respuesta en la población pediátrica.

Criterios indirectos de evaluación

Los biomarcadores y las medidas indirectas de evaluación (marcadores) son idealmente sencillos, fiables, baratos y medidas fácilmente obtenibles de una respuesta biológica o un fenotipo de enfermedad que pueden utilizarse para facilitar la investigación clínica o la atención del paciente. Los National Institutes of Health han definido al **biomarcador** como «una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica». Se define una **medida indirecta de evaluación** como «un biomarcador por el que se pretende sustituir un resultado clínico específico. Se espera que esta medida pronostique un beneficio clínico (o daño o falta de beneficio) basándose en la evidencia científica epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica o de otro tipo». Las medidas indirectas de evaluación fiables predicen un evento fisiológico específico (p. ej., pH intraesofágico para predecir el reflujo gastroesofágico) que puede usarse para establecer el diagnóstico o el pronóstico o predecir la respuesta específica a un fármaco (terapéutica, subterapéutica o adversa) o, potencialmente, para evaluar el impacto de la ontogenia en la farmacodinámica. Algunos ejemplos específicos de medidas indirectas de evaluación utilizadas en farmacología pediátrica son la medición del pH esofágico para evaluar la acción de un fármaco procinético o modificador de la acidez gástrica y las pruebas de función pulmonar (p. ej., VEMS) para evaluar los efectos de los fármacos en la función pulmonar en pacientes con enfermedades como asma y fibrosis quística. Entre los ejemplos de biomarcadores que se han utilizado en estudios pediátricos para valorar la disposición o el efecto de fármacos se incluyen la concentración plasmática de hemoglobina A_{1c} (para evaluar la eficacia de los antidiabéticos orales), las concentraciones de leucotrienos urinarios (para evaluar los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de los fármacos para elegir a los agentes antiinfecciosos.

CONSIDERACIONES ADICIONALES EN LA TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA

Selección del régimen y la dosificación pediátrica

Los perfiles incompletos del desarrollo para las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticas y extrahepáticas y los transportadores farmacológicos que pueden influir sobre el aclaramiento y la biodisponibilidad impiden usar fórmulas simples o escalas alométricas para predecir la dosis pediátrica efectiva. Aunque este abordaje puede tener cierta utilidad clínica en niños mayores (de más de 8 años) y en adolescentes, cuya función de los órganos y de la composición corporal se aproxima a la de los adultos jóvenes, su utilidad está muy limitada en neonatos, lactantes y niños pequeños, en los que la ontogenia produce diferencias importantes en la disposición de fármacos. Esto es especialmente problemático para medicamentos cuyas dosis no puedan ser fácilmente individualizadas utilizando datos farmacocinéticos específicos obtenidos de la monitorización farmacoterapéutica. En ausencia de estos datos farmacocinéticos o de normas de dosificación pediátrica establecidas deben emplearse métodos alternativos.

Se han descrito hasta la fecha más de 20 aproximaciones diferentes para seleccionar la dosis inicial de un fármaco en los pacientes pediátricos. La mayoría de estas utilizan el peso corporal total (PC) o el área de superficie corporal (ASC) como sustitutos para reflejar los cambios evolutivos en la composición corporal o la función de órganos, que en conjunto son los principales factores determinantes de la disposición de fármacos. La selección de una dosis en función del PC o del ASC generalmente produce una relación similar entre la dosis del fármaco y la concentración plasmática resultante, excepto para fármacos cuyo volumen de distribución (Vd) aparente corresponda al espacio de agua extracelular (es decir, Vd <0,3 l/kg), en los que es preferible la aproximación por el ASC. En cambio, para fármacos cuyo Vd aparente supere el espacio de agua extracelular (es decir, Vd >0,3 l/kg), es preferible la aproximación por PC para seleccionar la dosis, y este es el método más comúnmente utilizado en pediatría. Cuando la dosis pediátrica para un fármaco no se conoce, pueden emplearse estos principios para una mejor aproximación a la dosis apropiada para iniciar el tratamiento, como se muestra en las siguientes ecuaciones:

$$\text{Dosis en niños (si Vd} < 0{,}3\ \text{l/kg)}$$
$$= (\text{ASC del niño en m}^2/1{,}73\ \text{m}^2) \times \text{dosis en adultos}$$
$$\text{Dosis en lactantes (si Vd} = 0{,}3\ \text{l/kg)}$$
$$= (\text{PC del lactante en kg}/70\ \text{kg}) \times \text{dosis en adultos}$$

Se debe destacar que esta aproximación asume que el peso, la talla y la composición corporal del niño son apropiados a la edad y normales y que

un adulto normal de «referencia» tiene 70 kg de PC y 1,73 m^2 de ASC. Solo es útil para seleccionar la cantidad de la dosis y no proporciona información referente al intervalo de dosificación porque las ecuaciones no contienen variables específicas que describan posibles diferencias asociadas a la edad en la eliminación de fármacos.

Al igual que sucede en los adultos obesos, es de esperar que la **obesidad infantil** desencadene alteraciones en la farmacocinética de los fármacos. Desafortunadamente, hay pocos datos sobre la dosificación en los pacientes pediátricos obsesos. Las alteraciones en el Vd, de importancia para el cálculo de la dosis de carga, están relacionadas con la lipofilicidad o la solubilidad en agua de la medicación que se vaya a administrar. Existen algunos datos acerca del impacto de la obesidad sobre el Vd en los niños con antibióticos como cefazolina y tobramicina. Se desconoce el impacto de la obesidad infantil sobre la absorción y el metabolismo de los fármacos (reacciones de fase I y II). No se ha validado el cálculo de la FG en los niños obesos, pero la información presente sugiere que la concentración sérica de creatinina puede ser mayor o igual en los niños obesos que en aquellos con un peso normal. La dosificación de los fármacos en niños con un peso normal se basa normalmente en la edad, en escalas alométricas, en el ASC o en el PC. Estas mismas estimaciones pueden usarse en los niños obesos, si bien debería plantearse usar un PC ajustado. Las variaciones en el peso usadas en los adultos incluyen el peso corporal ideal (PCI), el peso magro, el peso corporal ajustado y el peso corporal total. Sin embargo, los estándares en los niños para calcular los pesos ajustados puede que no estén normalizados (p. ej., PCI). Durante el cálculo de la dosificación de la medicación en los niños obesos es importante tener en cuenta la información relativa a la dosificación en los adultos obesos, las dosis máximas recomendadas en los adultos y las propiedades fisioquímicas del fármaco que se vaya a administrar.

En recién nacidos y niños pequeños con inmadurez en el desarrollo del FG o la STA, a menudo es necesario ajustar el intervalo entre dosis «normal» (es decir, el que se usa en lactantes mayores y niños que han alcanzado un desarrollo competente de la función renal) para fármacos con una eliminación renal significativa (>50%) para prevenir su excesiva acumulación (y su posible toxicidad asociada) con la administración de múltiples dosis. Para conseguir este objetivo terapéutico, es necesario calcular la semivida ($T_{1/2}$) de eliminación aparente del fármaco (v. las ecuaciones antes).

Monitorización de niveles de medicamentos

Clínicamente, la exposición sistémica a fármacos suele evaluarse a través de la valoración de las concentraciones plasmáticas, una medida indirecta del fármaco que alcanza a su(s) receptor(es) farmacológico(s). En un paciente, la monitorización de los niveles del fármaco puede usarse para facilitar dos enfoques para la evaluación de la relación dosis-concentración-efecto: la monitorización farmacoterapéutica (MFT) de la concentración única (p. ej., nivel mínimo o aleatorio) y la MFT basada en la farmacocinética a varios niveles. Ambas conducen a una individualización de la dosis para un paciente en concreto.

La monitorización farmacoterapéutica supone la medición de las concentraciones del fármaco en plasma (principalmente) o en otros líquidos biológicos en algún punto durante un intervalo entre dosis. Estos niveles se comparan entonces con los niveles «deseados» para un fármaco determinado basados en la información publicada y se usan para ajustar la dosis o el régimen de dosificación. Para la medición del nivel mínimo único (al final del intervalo de la dosificación), o la medición aleatoria (en un punto temporal inespecífico durante un intervalo de dosificación), los ajustes de la dosis del fármaco se realizan empíricamente sin parámetros farmacocinéticos. Cuando se emplea este abordaje de MFT, se debería tener en consideración que para muchos fármacos que son monitorizados terapéuticamente en la práctica clínica (p. ej., antibióticos aminoglucósidos, vancomicina, fenitoína, fenobarbital, ciclosporina, tacrolimús, micofenolato mofetilo, antirretrovirales seleccionados, aciclovir), las concentraciones plasmáticas «deseadas» se determinan generalmente a partir de estudios en pacientes adultos, y la disposición del fármaco y las enfermedades pueden ser bastante diferentes de las de lactantes y niños.

La **farmacocinética clínica** representa un enfoque prospectivo, proactivo, donde *varias* concentraciones plasmáticas de un fármaco se utilizan para estimar los parámetros farmacocinéticos para un paciente en concreto de un fármaco seleccionado en un momento temporal (p. ej., constante del ritmo de eliminación aparente, $T_{1/2}$ de eliminación, Vd aparente, aclaramiento plasmático total, AUC), que son entonces utilizados para calcular un régimen de dosificación para lograr un nivel deseado de exposición sistémica (p. ej., AUC, estado de equilibrio pico y/o a través de las concentraciones plasmáticas) que presagia la respuesta farmacológica deseada. De estos dos métodos, el uso de los datos de los niveles de un fármaco para realizar farmacocinética clínica proporciona la mejor aproximación para individualizar la dosis y el régimen de dosificación y mantener un control adaptativo sobre la relación dosis-concentración-efecto. Este planteamiento es particularmente útil para pacientes que tienen una farmacocinética «anormal» por su edad y/o estados patológicos. Los abordajes empleados para conseguir rendimiento de la farmacocinética clínica incluyen fórmulas establecidas para calcular los parámetros farmacocinéticos manualmente (generalmente usando un modelo abierto unicompartimental consecuente con las observaciones de los niveles plasmáticos de pocos fármacos obtenidos en el contexto de la asistencia clínica de los pacientes) o usando algoritmos informáticos (p. ej., estimación bayesiana, métodos farmacocinéticos basados en la población).

Estos métodos tienen en común la necesidad de valorar con exactitud las concentraciones plasmáticas de un fármaco en un determinado paciente. La figura 73.5 representa el perfil teórico de la concentración plasmática de equilibrio en función del tiempo para un fármaco administrado por una vía extravascular, ilustrando los siguientes principios generales para reconocer y seguir cuando se monitorizan los niveles plasmáticos de un fármaco como una herramienta para individualizar el tratamiento:

- Cuando un fármaco alcanza el estado de equilibrio farmacocinético (un periodo correspondiente a 5 veces la $T_{1/2}$ de eliminación aparente de un fármaco determinado), el recorrido entre el pico ($C_{máx}$) y el valle ($C_{mín}$) de la concentración plasmática y el AUC son idénticos entre intervalos de dosis siempre que (1) no se cambie la dosis, (2) se mantenga un intervalo exacto entre dosis para la administración del fármaco y (3) no se cambie la vía o la velocidad de administración del fármaco entre los intervalos de dosis.
- Las concentraciones plasmáticas de equilibrio proporcionan el mejor sustituto para evaluar la relación exposición-respuesta para un fármaco. Estas concentraciones farmacológicas proporcionan la estimación más exacta de los parámetros farmacocinéticos específicos de un paciente. Las concentraciones plasmáticas valoradas antes de alcanzar el estado de equilibrio pueden ser útiles para evaluar una respuesta exagerada al fármaco o para predecir los niveles eventuales del fármaco en el estado de equilibrio y su exposición.
- Para interpretar de un modo fiable la concentración plasmática de un fármaco, es necesario que el médico conozca y considere lo siguiente:
  1. El perfil farmacocinético esperado para un determinado fármaco (p. ej., tiempo tras la dosis para completar su absorción [para fármacos administrados por una vía extravascular] y distribución).
  2. El tiempo exacto en el que el fármaco es administrado.
  3. Para fármacos administrados mediante infusión i.v., la duración total de la infusión (incluido el tiempo requerido para lavar la dosis del catéter i.v.).
  4. Las limitaciones pertinentes del método analítico utilizado para medir los niveles plasmáticos del fármaco (p. ej., rango de linealidad, potencial de interferencias analíticas por medicamentos concomitantes).

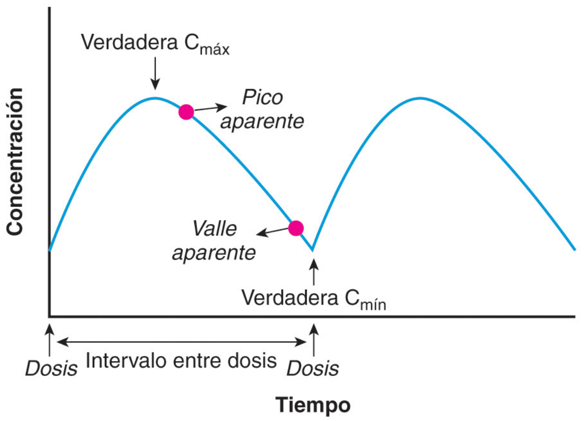

Fig. 73.5 **Perfil de concentraciones plasmáticas frente a tiempo para un fármaco teórico en el estado de equilibrio.** Cuando permanecen constantes el tamaño de la dosis, la vía de administración, el tiempo de administración y el intervalo entre dosis, las concentraciones plasmáticas resultantes verdaderas en el pico ($C_{máx}$) y el valle ($C_{mín}$) y el área bajo la curva (AUC) de una dosis a otra son idénticos. Se indican los valores aparentes de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ para mostrar las diferencias potenciales con los valores verdaderos que pueden producirse cuando los momentos reales en los que se obtienen muestras para la monitorización farmacoterapéutica o las aplicaciones farmacocinéticas clínicas no se cumplen.

5. El método empleado para obtener las muestras sanguíneas utilizadas para determinar los niveles plasmáticos (p. ej., punción venosa frente a punción cutánea; uso de un catéter vascular que fuera distinto del empleado para administrar el fármaco).
6. Si la muestra sanguínea fue adecuada para medir con exactitud los niveles del fármaco (p. ej., volumen suficiente, presencia o ausencia de hemólisis o lipemia).
7. El tiempo *exacto* en el que la muestra sanguínea fue obtenida en relación con el tiempo de administración del fármaco y su intervalo de dosificación.

Este último punto se muestra en la figura 73.5, que caracteriza el «verdadero» pico ($C_{máx}$) y valle ($C_{mín}$) de las concentraciones plasmáticas en relación con los valores aparentes. Esta situación se produce a menudo cuando los niveles en sangre «pico» y «valle» son ordenados y los procedimientos de enfermería o flebotomía permiten un periodo de margen sobre cuándo se pueden obtener. Cuando aparece esta discrepancia y se conoce el momento exacto de las muestras en relación con la administración de la dosis, se pueden hacer correcciones para asegurarse de que los parámetros farmacocinéticos estimados de los datos son correctos. Si no se ha señalado esta discrepancia, la estimación de los parámetros y el cálculo de régimen/determinación de la dosificación pueden ser erróneos, comprometiendo así la seguridad o eficacia del tratamiento.

FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Una de las dificultades más peculiares en la terapéutica pediátrica es la **formulación de fármacos** propiamente dicha. A pesar de la creciente sensibilidad sobre la necesidad de estudiar fármacos pediátricos antes de usarlos en los niños y de tener formulaciones adaptadas a la edad, muchos productos farmacéuticos que están formulados solo para su utilización en adultos se administran de forma rutinaria a pacientes pediátricos. Su uso puede dar lugar a una dosificación incorrecta (p. ej., administración de una dosis fija a niños con una amplia variedad de pesos corporales), la pérdida de las características funcionales deseadas de la formulación (p. ej., triturar un comprimido de liberación sostenida o cortar un parche transdérmico) y la exposición a lactantes y niños a excipientes (p. ej., aglutinantes, conservantes) en cantidades capaces de producir efectos adversos.

Administración por vía peroral

Uno de los condicionantes principales de la administración por vía peroral en los niños es la capacidad para conseguir introducir realmente el fármaco en el cuerpo. Los niños escupen a menudo formulaciones orales porque tienen sabores o texturas desagradables. Este es un tema importante, especialmente si se tiene en cuenta que la sensación del gusto varía con la etapa de desarrollo y entre individuos. Las formulaciones perorales sólidas, como los comprimidos y las cápsulas, no son fácilmente administradas a la mayoría de los lactantes y niños porque no pueden tragarlas de una manera cómoda y segura. Un desarrollo incompleto de la coordinación para la deglución puede provocar atragantamientos o la aspiración de los medicamentos cuando se administran preparados sólidos a lactantes y niños pequeños. Además, las formulaciones orales sólidas limitan la capacidad de ajuste de la dosis y la flexibilidad en la dosificación. Las compañías farmacéuticas están trabajando para solucionar esta limitación mediante el desarrollo de nuevas técnicas adecuadas para la administración de fármacos orales y perorales, que engloban a la formulación de productos (p. ej., comprimidos orales dispersables, películas orales, gránulos titulables, preparados de disolución oral) y dispositivos para la administración (p. ej., pajitas dosificadoras, cilindros graduados para gránulos orales).

Con respecto a la precisión de la dosis con las formulaciones perorales, las **líquidas** (p. ej., gotas, soluciones, jarabes, suspensiones, elixires) son las preferidas para los lactantes y los niños pequeños. La utilidad de estas formulaciones está limitada con frecuencia por la palatabilidad cuando el enmascaramiento del sabor del ingrediente activo no puede lograrse de una forma efectiva. En el caso de las suspensiones, una reconstitución inadecuada y/o la resuspensión antes de la dosificación pueden introducir problemas en relación con la precisión de la dosis. Otras posibles limitaciones de las formulaciones líquidas perorales (p. ej., aquellas compuestas de forma extemporánea por el farmacéutico a partir de formas sólidas o en polvo de una determinada medicación) son los posibles problemas relacionados con la estabilidad del fármaco, la contaminación (química o bacteriana), la portabilidad y, en algunos casos, la necesidad de refrigeración.

La administración de medicaciones líquidas puede estar asociada con riesgos si el dispositivo para administrar la medicación no es apropiado (p. ej., uso de cucharillas de café frente a una cuchara dosificadora de 5,0 ml) o no se usa adecuadamente para garantizar que la dosis adecuada se mide con exactitud para el peso o edad del paciente. El bajo coste y la comodidad de las jeringas hipodérmicas ha llevado a muchos médicos y farmacéuticos a dispensarlas con las medicaciones líquidas para mejorar la precisión de las dosis. Aunque este enfoque parece asociarse a una mayor precisión en la dosificación, puede que los padres o cuidadores encuentren dificultades para leer las graduaciones en la jeringa y, además, el tapón de plástico del émbolo de la jeringa puede tener riesgo de asfixia para lactantes y niños pequeños. Estos problemas pueden obviarse mediante la educación de padres y cuidadores en cómo usar de forma fiable las jeringas dosificadoras para administración peroral, que los farmacéuticos deberían dispensar con cada formulación líquida.

Administración parenteral

Al contrario que en adultos, en los que un acceso vascular es relativamente fácil de conseguir, la administración parenteral en lactantes y niños pequeños es a menudo difícil, dado el menor diámetro de los vasos periféricos (en relación con el tamaño de la cánula i.v.), las diferencias en la composición corporal asociadas al desarrollo (p. ej., distribución de la grasa corporal) y el uso de anestésicos tópicos que pueden producir una vasoconstricción venosa. El pequeño tamaño de los vasos periféricos en lactantes y niños pequeños también puede limitar el volumen y la velocidad de administración parenteral de fármacos debido a problemas de capacidad y en el caso de medicamentos que producen una irritación venosa, que inducen dolor durante la infusión.

Un aspecto infraestimado y que puede complicar la administración parenteral de los fármacos en lactantes es la ausencia relativa de formulaciones a concentraciones idóneas para su administración i.v. No son raros los errores por la dilución inadecuada de formulaciones usadas en adultos a una osmolaridad y un volumen no adecuados para la administración i.v. (el más habitual es administrar una dosis 10 veces mayor). La morfina, un fármaco frecuentemente usado en neonatos, lactantes y niños, está disponible en una concentración de 8 mg/ml. Una dosis de morfina de 0,1 mg/kg para un niño de 1 kg que usa esta formulación requeriría que la enfermera o el farmacéutico retiraran con exactitud 0,013 ml y que lo administraran en un tramo de catéter i.v. con un volumen de espacio muerto que podría superar en más de 100 veces a la dosis. En este caso, la precisión de la dosis y el tiempo de infusión pueden estar comprometidos de forma significativa. Aunque la infradosificación es a menudo un serio problema cuando se trata de administrar volúmenes muy pequeños, las sobredosis también pueden producirse debido a la inexactitud de las soluciones extemporáneas. Además, los intentos de compensar los volúmenes presentes en el catéter i.v. predisponen al paciente a recibir una dosis incorrecta y potencialmente insegura. Siempre que estas formulaciones concentradas sean el único recurso para uso pediátrico, la farmacia debería modificar y preparar de forma adecuada la solución parenteral estándar. Además, pueden evitarse muchos errores usando diluciones estándar que sean conocidas por todos los profesionales y mediante el uso de métodos estandarizados para la administración de fármacos por vía parenteral que minimicen las complicaciones asociadas con diluciones y tiempos de infusión incorrectos (p. ej., bombas de infusión pediátricas conectadas a catéteres de bajo volumen).

Aunque utilizada infrecuentemente, la vía intramuscular (i.m.) es apropiada para muchos fármacos cuando el acceso venoso no está inmediatamente disponible o cuando un régimen terapéutico requiere una dosis o un número limitado de las mismas. Aunque la inmediatez de esta vía es atractiva, puede estar asociada a problemas (p. ej., daño muscular, lesiones nerviosas, formación de abscesos estériles y variaciones en la velocidad de absorción del fármaco por las diferencias evolutivas en la perfusión vascular del lecho muscular), especialmente en el neonato y el lactante pequeño. Por último, la decisión de utilizar la vía i.m. debe tener en consideración las propiedades fisicoquímicas (p. ej., pH, osmolaridad, solubilidad) de la formulación del fármaco y/o los diluyentes usados para prepararlo.

Otras vías de administración

Los neonatos, lactantes, niños y adolescentes con enfermedades pulmonares (p. ej., hiperreactividad bronquial, bronquiolitis inducida por virus, asma, fibrosis quística) con frecuencia reciben fármacos (p. ej., corticoides, agonistas β-adrenérgicos, agentes antimicrobianos, mucolíticos) por **vía inhalada**. El área de la superficie pulmonar en pacientes pediátricos de todas las edades es una barrera muy efectiva, fácilmente transitable para la absorción de medicamentos. Entre los factores limitantes de la velocidad para la absorción pulmonar de fármacos se incluyen factores fisicoquímicos asociados con el fármaco y su forma de suministro (p. ej., tamaño de las partículas, coeficiente de difusión, estabilidad química de las moléculas del fármaco en el pulmón) y factores físicos que influyen sobre la disposición intrapulmonar del fármaco (p. ej., suministro activo o pasivo hacia el árbol traqueobronquial, volumen respiratorio por minuto, diámetro interno de la vía aérea), muchos de los cuales están determinados por el desarrollo. Para fármacos formulados para

suministrarse mediante inhaladores dosimétricos (de polvo seco o de partículas en suspensión en un gas transportador), factores asociados al desarrollo (p. ej., descoordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación, incapacidad para seguir las instrucciones para despejar las vías respiratorias, inhalación pasiva con la activación del dispositivo de suministro) impiden su uso (como en lactantes y niños pequeños) o limitan la biodisponibilidad del fármaco administrado. En estos casos, pueden utilizarse dispositivos (p. ej., mascarillas, cámaras espaciadoras) y técnicas de administración (p. ej., nebulización continua con mascarilla) específicos para mejorar la eficiencia del suministro del fármaco y, por tanto, su eficacia.

En los pacientes pediátricos, la administración **percutánea** de medicamentos se reserva normalmente para agentes destinados a producir un efecto local en la dermis. El desarrollo tiene un impacto en la barrera de la piel que, si no se reconoce y controla mediante técnicas de administración de fármacos adecuadas, puede provocar situaciones en las que puede aparecer toxicidad sistémica. Aparecen dificultades similares en el tratamiento cuando se utilizan vías **transmucosas** (p. ej., bucal, sublingual, rectal) para la administración de fármacos. Específicamente, una biodisponibilidad sistémica impredecible puede complicar el tratamiento cuando varía la velocidad y/o extensión de la absorción del fármaco. Como consecuencia, la administración transmucosa de fármacos a los pacientes pediátricos ha dejado de usarse normalmente por motivos de conveniencia, aunque sigue usándose cuando la situación del paciente no permite administrar el fármaco por la vía peroral o parenteral. La administración **intraósea** directa a través de la punción tibial se usa de forma ocasional en lactantes y niños pequeños para la administración de cristaloides y fármacos durante los intentos de reanimación. Es particularmente útil cuando el acceso vascular necesario para la administración de fármacos no puede lograrse inmediatamente, ya que el inicio de acción por la vía intraósea es comparable al de la administración i.v.

ADHERENCIA Y CUMPLIMIENTO

El éxito del tratamiento farmacológico en un paciente pediátrico está vinculado de forma inexorable a la correcta administración del medicamento. La falta de madurez física y mental hace que los lactantes y los niños sean dependientes en casi todos los aspectos, incluidos aquellos relacionados con los fármacos. Hasta que los niños alcanzan una edad a la que ellos mismos puedan administrarse un medicamento de una manera precisa y competente y puedan asumir mentalmente esta responsabilidad (normalmente a los 7-14 años, dependiendo de cada niño), el **cumplimiento** de un régimen terapéutico es responsabilidad de un adulto. En el entorno hospitalario, el cumplimiento es asegurado por las actuaciones de médicos, enfermeros y farmacéuticos, que, colectivamente en un sistema integral de atención médica, asumen esta responsabilidad. Tras el alta, la responsabilidad es transferida a un cuidador adulto en un ambiente generalmente no médico. En este momento, el concepto de cumplimiento terapéutico da paso al concepto de **adherencia al tratamiento,** que se halla en función de una serie de factores como varios cuidadores, diferentes ambientes externos (p. ej., casa, guardería, colegio) y padres con varios niños a su cargo , todo lo cual puede introducir variabilidad (anticipada e imprevisible) en la administración de fármacos. Tanto si el tratamiento es para una enfermedad autolimitada (p. ej., administración de antibióticos) o para una enfermedad crónica (p. ej., asma, diabetes), los retos de la adherencia al tratamiento pueden limitar nuestra capacidad para determinar la seguridad y eficacia de los medicamentos en lactantes y niños pequeños.

A diferencia del periodo que abarca la primera infancia y la niñez, la adolescencia plantea sus propios desafíos a la adherencia terapéutica. Durante este periodo, la maduración psicosocial casi siempre está retrasada respecto a la maduración física. El desarrollo de las habilidades físicas y mentales permite que la mayoría de los adolescentes se administren ellos mismos la medicación prescrita con poca o ninguna supervisión. Sin embargo, los problemas psicodinámicos que ocurren en un importante número de adolescentes (p. ej., comprensión completa de las consecuencias del infratratamiento, progresión de la enfermedad e implicación en la prevención de la enfermedad y el mantenimiento de la salud; la sensación de inmortalidad y la consiguiente ausencia de necesidad de tratamiento; los patrones de pensamiento desorganizados que pueden confundir los esquemas terapéuticos; la actitud desafiante/de oposición hacia las figuras de autoridad) pueden con frecuencia ocasionar un fracaso terapéutico, a través de un infratratamiento o de un sobretratamiento, dando lugar esto último a toxicidad farmacológica.

Desafortunadamente, la única estrategia que se puede emplear para favorecer el cumplimiento terapéutico en los pacientes pediátricos es la combinación de vigilancia (por parte de los cuidadores) y una educación repetitiva asociadas con un refuerzo positivo. Cuando los niños llegan a la edad de asentimiento (normalmente sobre los 7 años en niños con un desarrollo neuroconductual normal), empiezan a tener una comprensión básica acerca de su enfermedad y de cómo pueden mejorar su vida mediante un tratamiento efectivo. A través de una educación y reeducación diligentes, los niños mayores y adolescentes pueden asumir un nivel de responsabilidad para su participación activa en el manejo médico general, que será más madura cuando se realicen de forma regular las actividades educacionales orientadas por un deseo compartido de conseguir el resultado óptimo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco pueden alterarse cuando se administran dos o más medicamentos a un paciente (v. tabla 73.6). Muchas de las interacciones se producen a nivel del *metabolismo* del fármaco, pero también pueden producirse a nivel de su *absorción* (p. ej., inhibición de la actividad de CYP3A4 intestinal por zumo de pomelo o hierba de San Juan y consiguiente disminución de la eliminación presistémica de los sustratos de CYP3A4), distribución (p. ej., desplazamiento de la warfarina unida a las proteínas plasmáticas por ibuprofeno con el consiguiente aumento del riesgo de hemorragia) o eliminación (p. ej., inhibición de la STA de los antibióticos β-lactámicos por el probenecid). Además, las interacciones medicamentosas pueden ocurrir a nivel del *receptor* (a través de un antagonismo competitivo); muchas de estas son intencionadas y producen un beneficio terapéutico en pacientes pediátricos (p. ej., antagonismo de los efectos de la histamina por los antihistamínicos, antagonismo de los efectos de los opiáceos por la naloxona).

Las interacciones medicamentosas pueden aparecer también a nivel farmacéutico por una incompatibilidad fisicoquímica de los dos medicamentos cuando se combinan. Estas interacciones modifican normalmente la estructura química de uno o ambos constituyentes y, por lo tanto, los vuelven inactivos y potencialmente peligrosos (p. ej., infusión i.v. de precipitado cristalino o de una suspensión inestable). La ceftriaxona debe evitarse en lactantes de menos de 28 días de vida en caso de que estén tratándose o se prevea la administración de productos que contengan calcio i.v., ya que se han publicado casos de muertes neonatales por depósitos cristalinos en los pulmones y los riñones. Por otra parte, dos fármacos administrados simultáneamente por vía peroral pueden formar un complejo que puede inhibir la absorción del fármaco (p. ej., administración conjunta de doxiciclina con un alimento o un fármaco que contenga cationes divalentes).

Las interacciones farmacológicas a nivel del metabolismo de fármacos pueden preverse basándose en el conocimiento previo del perfil de biotransformación de un medicamento determinado. Aunque es posible obtener esta información a partir de la bibliografía principal, puede que la traducción inmediata a un contexto clínico útil no sea posible dadas las limitaciones asociadas a la extrapolación de los datos in vitro a in vivo, incluyendo 1) el uso de modelos animales para caracterizar el metabolismo; 2) la extrapolación de la cinética enzimática derivada de los agregados de microsomas hepáticos humanos o de las enzimas metabolizadoras de fármacos humanas para estimar la eliminación in vivo de un fármaco; 3) la extrapolación de los datos in vitro obtenidos a partir de microsomas hepáticos totalmente competentes (esto es, actividad adulta) para la estimación de la eliminación en pacientes que tienen una limitación de la actividad enzimática por motivos de desarrollo o enfermedad; 4) no tener en cuenta la variación farmacogenética de la actividad metabolizadora de fármacos (es decir, actividad constitutiva) y la contribución de múltiples enzimas metabolizadoras de fármacos distintas a la biotransformación global de un fármaco concreto; y 5) la posible implicación de la inducción o inhibición enzimática in vivo, que no queda reflejada en las condiciones empleadas para los estudios de metabolismo in vitro.

A pesar de estas limitaciones, la información relativa al impacto de un fármaco sobre enzimas metabolizadoras de fármacos (p. ej., sustrato, inductor, inhibidor) puede ser de utilidad para comprender si el fármaco tiene el potencial para competir, inducir o inhibir el metabolismo de otro fármaco (p. ej., efecto aumentado de la inhibición frente a la inducción → efecto disminuido) de la interacción medicamentosa. Aunque existen múltiples fuentes para esta información (p. ej., bibliografía primaria y secundaria, prospectos de los fármacos), puede que esta información no esté completa o actualizada. Cuando analizamos las múltiples fuentes de información relacionadas con este tema, hemos visto que la página de Internet https://www.pharmgkb.org/ (último acceso 30 de diciembre de 2019) es la más completa y útil para comprender las vías del metabolismo farmacológico.

Existen numerosas bases de datos extensas e interacciones farmacológicas potenciales (p. ej., basadas en mecanismos teóricos o en el metabolismo) disponibles en Internet*, parte de las cuales permiten una cierta valoración de su relevancia potencial. Además, numerosos sistemas informáticos que utilizan

*Por ejemplo, http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker; http://www.drugs.com/, ambas con último acceso de 30 de diciembre de 2019.

Tabla 73.6 Mecanismo de interacciones farmacológicas[1]

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS A MODO DE EJEMPLO		RESULTADO
FARMACODINÁMICA		
Aditivo		El uso de múltiples fármacos con perfiles de efectos secundarios parecidos puede producir efectos aditivos.
	Fentanilo + midazolam	Aumento de la sedación
	Antiarrítmico de clase 1A[2] + eritromicina[3]	Mayor prolongación de QT
	Vancomicina + aminoglucósido[4]	Aumento del riesgo de nefrotoxicidad
Sinergia	Penicilina + aminoglucósido[4]	Aumento de la eficacia bactericida frente a algunos microorganismos grampositivos; la penicilina inhibe la síntesis de la pared bacteriana, lo que en algunos gérmenes grampositivos podría mejorar la penetración intracelular de los aminoglucósidos
Antagonismo	Opiáceo + naloxona	Antagonismo competitivo por el receptor: menor eficacia de los opiáceos, con mejora del esfuerzo respiratorio
	Donepezilo + un anticolinérgico	Efectos opuestos; los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepezilo, aumentan las concentraciones de la acetilcolina al enlentecer la degradación de la acetilcolina, y los anticolinérgicos antagonizan el efecto de la acetilcolina
FARMACOCINÉTICA		
Absorción	Inhibición de la P-gp[5]:	
	Amiodarona + digoxina	Aumento de la concentración de digoxina; la P-gp intestinal es un transportador de flujo de salida que saca a los fármacos del citoplasma celular y los transporta de vuelta hacia la luz intestinal para su excreción, limitando la biodisponibilidad
	Formación de complejos:	
	Antibióticos de tipo quinolona y tetraciclina oral + cationes divalentes/trivalentes (p. ej., Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+}, Al^{3+})	Disminución de las concentraciones de antibióticos por unión en el intestino
Distribución	Ceftriaxona + bilirrubina endógena	Desplazamiento de la bilirrubina desde el sitio de unión a la albúmina, aumento del riesgo de kernícterus en neonatos
Metabolismo	Inducción de isoenzimas CYP[5,6]	
	Rifampicina + inhibidores de la proteasa[7]	Menor concentración sérica de inhibidores de la proteasa por CYP3A4 debido a la inducción del metabolismo mediado por el CYP3A4; puede dar lugar a valores subterapéuticos y resistencia
	Inhibición de isoenzimas CYP[5,6]	
	Antifúngicos azoles[8] + sustratos de CYP3A4	Aumento de las concentraciones de los sustratos del CYP3A4 por la inhibición del metabolismo mediado por CYP3A4; puede dar lugar a toxicidad farmacológica
Eliminación	Penicilina + probenecid	Menor secreción tubular de penicilina, con aumento de las concentraciones séricas
	Metotrexato + ácido acetilsalicílico	Inhibición de la secreción tubular renal de metotrexato, con aumento de su concentración

Esta tabla no tiene intención de incluir todas las interacciones medicamentosas posibles. Se recomienda a los médicos valorar la posibilidad de todas las interacciones a la hora de prescribir fármacos. Esta tabla no valora la compatibilidad química de los fármacos (p. ej., compatibilidad i.v. en línea).

[1]Interacciones farmacológicas del Medical Letter. Disponible en:.

[2]Disopiramide, procainamida, quinidina.

[3]Woosley RL, Romero KA: QT drugs list. Disponible en:.

[4]Gentamicina, tobramicina, amikacina, estreptomicina, neomicina.

[5]Inhibidores e inductores de las enzimas CYP y la P-glucoproteína. Med Lett Drugs Ther 2017; September 18 (epub). Disponible en: www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

[6]Isoenzimas del citocromo P450 (CYP) que pueden afectar al metabolismo de los fármacos incluyen a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

[7]Algunos inhibidores de la proteasa metabolizados por el CYP3A4 son atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir y saquinavir.

[8]Itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol son inhibidores potentes del CYP3A4. El fluconazol es un inhibidor moderado del CYP3A4.

CYP = citocromo P-450; P-gp = P-glucoproteína.

Modificada de Rizack M, Hillman C: *The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions.* New Rochelle, NY, The Medical Letter, 1989. IBM Micromedex DRUGDEX, Copyright IBM Corporation 2018; Med Lett Drugs Ther 2018;60:e160.

las farmacias hospitalarias y extrahospitalarias realizan de forma rutinaria un cribado del perfil de los fármacos del paciente (restringido normalmente a fármacos con receta) frente a las prescripciones nuevas para evaluar las posibles interacciones farmacológicas. Al utilizar las bases de datos de las interacciones farmacológicas o los recursos en línea, es aconsejable emplear varias fuentes con el objetivo de verificar que la información es completa, ya que la información relativa a dichas interacciones está en constante evolución y no todas las bases de datos son completas y pueden aportar información diferente. El médico se enfrenta, por tanto, al reto de determinar si las interacciones farmacológicas o entre fármacos y alimentos encontradas en estas bases de datos son de la suficiente magnitud como para tener relevancia clínica. Cuando no se disponga de información a través de los recursos en línea debe consultarse la bibliografía fundamental.

Los medicamentos sin receta, los suplementos de plantas medicinales y ciertos alimentos también pueden producir interacciones con fármacos. Estos son a menudo un notable desafío para el médico, sobre todo las terapias alternativas, porque su composición (o potencia) puede no ser discernible en el prospecto de los productos y porque muchos de ellos no se han estudiado ni en niños ni en adultos. Además, muchos pacientes y sus padres no consideran las terapias alternativas (incluidas las nutricéuticas) como «medicinas» (y por eso no revelan su utilización al realizar la historia clínica convencional), sino más bien como «suplementos nutricionales» seguros a pesar de la ausencia de normas legales que lo confirmen. En consecuencia, la evaluación del paciente debería comenzar con una anamnesis exhaustiva sobre las medicaciones sin receta y de los productos de herbolario que se usen y con cuánta frecuencia. Esto permite al médico identificar los ingredientes primarios que contienen estos productos y consultar su potencial para producir interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

La prestación de un tratamiento farmacológico óptimo e individualizado obliga al médico a valorar las potenciales interacciones medicamentosas y su importancia. Esto requiere el conocimiento de la interacción, la enfermedad del paciente, los tratamientos concomitantes (prescripciones, medicamentos sin receta, medicinas alternativas), la repercusión del desarrollo en la relación dosis-concentración-respuesta y la consideración del perfil de riesgo frente al beneficio del fármaco prescrito. El médico debe ser consciente de que, cuando considera una posible interacción medicamentosa como una contraindicación para usar un fármaco, la elección de una alternativa terapéutica podría producir menos beneficio o mayor riesgo. Aunque muchos medicamentos pueden causar interacciones, no todos los casos se consideran clínicamente relevantes. Para pacientes con historias complejas

que requieren múltiples medicaciones, consultar con un farmacólogo clínico o un farmacéutico puede ayudar a proporcionar una orientación sobre las interacciones medicamentosas y su potencial para afectar a la terapia.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud como «una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que ocurre a dosis usadas de forma habitual en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o la modificación de una función fisiológica». Existen dos clasificaciones farmacológicas tradicionales. Las de **tipo A**, denominadas generalmente «efectos secundarios», dependen de la dosis, son reacciones predecibles y suponen el 85-90% de todas las RAM. Las reacciones de **tipo B,** denominadas generalmente «idiosincráticas» o «alergias», no dependen de la dosis, son impredecibles y suponen el 10-15% de todas las RAM. Los pacientes malinterpretan en ocasiones algunos efectos secundarios como alergias (p. ej., la diarrea asociada a la amoxicilina/clavulánico), algo que puede quedar reflejado de forma permanente en la historia clínica del paciente.

En la población pediátrica, las RAM son frecuentes y una carga para los pacientes y el sistema de salud. Aunque las RAM no se han estudiado tan a fondo en los niños como en los adultos, su relevancia está ampliamente reconocida en pediatría desde hace más de 25 años. Los estudios sobre RAM en pacientes pediátricos sugieren lo siguiente:

1. Aproximadamente un 9% de todos los pacientes pediátricos ingresados en el hospital experimentan una RAM durante su tratamiento.
2. La incidencia aparente de RAM en niños en consultas externas es aproximadamente de un 1,5%.
3. Las RAM son responsables de hasta un 19% de los ingresos pediátricos en hospitales infantiles, con una suma estimada de datos de aproximadamente el 3%.
4. Aproximadamente el 40% de las RAM que ocurren en niños hospitalizados son potencialmente mortales.

Considerando estas «estadísticas» se debe reconocer que la verdadera incidencia de RAM en niños es desconocida porque son infranotificadas de forma generalizada por los profesionales sanitarios (médicos > enfermeros > farmacéuticos), padres/cuidadores y pacientes (que pueden no reconocer signos y síntomas y/o no ser capaces de informar sobre ellos) y en muchos países (incluido EE.UU.) carecen de un sistema estandarizado de vigilancia e información a tiempo real.

A pesar de las limitaciones asociadas con la determinación de la incidencia de RAM en niños, se estima que su aparición en pacientes de entre 0 y 4 años (3,8%) es más del doble de la que se aprecia en otras etapas durante la infancia o la adolescencia. En el entorno ambulatorio, los niños de 0-4 años suponen el 43% de las visitas a consultas y servicios de urgencias por RAM. En un estudio se mencionaba que el 60% de las RAM ocurrían en los menores de un año. Las razones de esto no se conocen actualmente, pero pueden implicar diferencias evolutivas en farmacocinética y/o farmacodinámica (es decir, alteraciones en la relación dosis-concentración-respuesta), diferencias asociadas a la edad en «sistemas» fisiológicos que modulan el daño celular mediado por fármacos y/o metabolitos (p. ej., el sistema inmunitario) y el uso de medicamentos conocidos por tener una incidencia relativamente alta de RAM (p. ej., reacciones de hipersensibilidad retardada asociadas con antibióticos β-lactámicos). También es importante saber que los niños pueden experimentar RAM por fármacos no administrados con una finalidad terapéutica sino por una exposición farmacológica de la madre (por su paso transplacentario, durante la lactancia). Algunos ejemplos son el síndrome de abstinencia neonatal asociado con el uso materno de opiáceos, la producción de un estado hiperserotoninérgico en recién nacidos de madres que han recibido inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo y la toxicidad a opiáceos en los niños alimentados con lactancia materna cuyas madres están tomando codeína por dolor. En estos casos, la acumulación del fármaco secundaria a una actividad reducida de las enzimas encargadas de su metabolismo asociada con el desarrollo y, potencialmente, con cambios fenotípicos determinados de un modo farmacogenético que, en conjunto, pueden producir niveles de exposición sistémica a un fármaco suficientes capaz de producir una respuesta exagerada o una toxicidad franca.

Existen algunas RAM específicas que aparecen mucho más frecuentemente en lactantes y niños que en los adultos. Ejemplos son el síndrome de Reye asociado al ácido acetilsalicílico, las reacciones tipo enfermedad del suero asociadas con cefaclor, la toxicidad cutánea inducida por lamotrigina y la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico (AVP) en lactantes menores de 2 años. No está claro si la predilección de la edad por estas RAM específicas está asociada con diferencias evolutivas en la biotransformación de fármacos relacionadas con la formación de metabolitos y la detoxificación o tiene una base farmacogenética. Además, los niños experimentan reacciones de hipersensibilidad a fármacos como antiepilépticos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), sulfamidas (p. ej., sulfametoxazol, sulfasalazina), minociclina, cefaclor y abacavir. Estas RAM específicas no son característicamente reacciones de hipersensibilidad de tipo I (es decir, inmediatas) (p. ej., verdadera alergia a penicilina) o reacciones anafilactoides, sino que corresponden a **reacciones de hipersensibilidad** tardía clasificadas como idiosincrásicas. Una constelación de síntomas relativamente frecuente (fiebre, exantema y linfadenopatía) sugiere que la anormal activación/regulación del sistema inmunitario es un componente predominante en su patogenia. Los datos de estudios in vitro de la hipersensibilidad a sulfametoxazol también apoyan esta afirmación. Además, la bioactivación metabólica (para antiepilépticos, sulfametoxazol, cefaclor) y, posiblemente, factores genéticos como las variantes alélicas en HLA-B (p. ej., HLA-B*6001 y HLA-B*1502 asociados con reacciones de hipersensibilidad a abacavir y carbamazepina) también parecen estar implicados en su etiología.

MEDICINA PERSONALIZADA

El concepto general de medicina personalizada consiste en la aplicación de la información genómica para predecir la enfermedad, su gravedad y la respuesta terapéutica (v. cap. 72). Esta «nueva visión de la medicina» se ha descrito como las 3 P: predictiva, personalizada y preventiva. Sin embargo, en los niños se debería tener en cuenta la ontogenia a la hora de comentar los abordajes terapéuticos personalizados. Por tanto, el objetivo de la medicina pediátrica personalizada es combinar de forma única la variación genética con la fase del desarrollo para proporcionar un régimen preventivo, diagnóstico y terapéutico a la medida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 74
Anestesia y tratamiento perioperatorio

John P. Scott

El proceso de la anestesia abarca los diferentes grados de sedación (es decir, leve, moderada o profunda) y la anestesia general. Todas las formas de **sedación** se caracterizan por cierta preservación del movimiento voluntario (v. cap. 75), mientras que la **anestesia general** se define por la pérdida completa de la consciencia. Para suprimir la percepción y la respuesta fisiológica a los estímulos nocivos se necesitan fármacos potentes. El anestesiólogo es el responsable de proporcionar analgesia durante el periodo perioperatorio, preservando a la vez la estabilidad fisiológica y metabólica del paciente (tabla 74.1). Esta responsabilidad comienza con la realización de una anamnesis preanestésica completa (tabla 74.2). Aunque el riesgo anestésico ha disminuido notablemente con los adelantos en la farmacología y la tecnología de la monitorización, la persistencia del riesgo de morbimortalidad perioperatoria demanda vigilancia. El riesgo es elevado en ciertos estados patológicos (tabla 74.3).

EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

A todos los niños que vayan a someterse a una cirugía se les debe realizar una anamnesis preanestésica y una valoración multiorgánica, además de la asignación del **estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA)** (tabla 74.4). Los niños con un grado de ASA I-II necesitan por lo

Tabla 74.1	Objetivos de la anestesia
Analgesia	
Amnesia	
Hipnosis	
Acinesia	
Mantenimiento de la homeostasis fisiológica	
Vigilancia	

Tabla 74.2 Historia clínica preanestésica

Procedimientos anestésicos y quirúrgicos previos del niño: • Revisión de los registros anestésicos: Facilidad de ventilación con mascarilla Grado de laringoscopia; tipo y tamaño del laringoscopio; tamaño del tubo endotraqueal Problemas durante el despertar de la anestesia (vómitos postoperatorios; delirium de emergencia) Antecedentes de hipertermia o acidosis en el niño o sus familiares. Problemas perinatales (en especial en lactantes): • Prematuridad • Necesidad de oxígeno complementario o intubación y ventilación • Antecedentes de apnea y bradicardia • Antecedentes de compromiso cardiovascular Otras enfermedades importantes e ingresos hospitalarios Antecedentes familiares de complicaciones anestésicas, hipertermia maligna o déficit de seudocolinesterasa Problemas respiratorios: • Exposición crónica al humo ambiental del tabaco • Clasificación de respiración obstructiva • STBUR (ronquidos, respiración dificultosa, no renovados) • Cianosis (especialmente en lactantes menores de 6 meses) • Infección reciente de las vías respiratorias altas • Infecciones respiratorias recurrentes • Laringotraqueítis (crup) o laringomalacia previas • Hiperreactividad de las vías respiratorias • Anomalías de las vías respiratorias, anomalías faciales, mucopolisacaridosis Problemas cardiacos: • Soplos o antecedentes de cardiopatías congénitas: solicitar los detalles • Arritmias • Intolerancia al ejercicio • Síncope • Cianosis Problemas gastrointestinales: • Reflujo y vómitos • Dificultades para la alimentación • Fallo de medro • Hepatopatía	Exposición a patógenos infecciosos Problemas neuromusculares: • Trastorno comicial • Retraso del desarrollo • Enfermedades neuromusculares • Miopatías Problemas hematológicos: • Anemia • Diátesis hemorrágica • Tumor • Inmunodepresión • Transfusiones y reacciones sanguíneas previas Problemas renales: • Insuficiencia renal, oliguria, anuria • Anomalías hidroelectrolíticas Consideraciones psicosociales: • Consumo de drogas, tabaco o alcohol • Maltrato físico o sexual • Disfunción familiar • Experiencias médicas y quirúrgicas traumáticas previas • Psicosis, ansiedad, depresión Consideraciones ginecológicas: • Posible actividad sexual (enfermedades de transmisión sexual) • Posibilidad de embarazo Medicación actual: • Administración previa de corticoides Alergias: • Fármacos • Yodo • Productos de látex • Esparadrapo quirúrgico • Alimentos (especialmente soja y albúmina del huevo) Estado dental (dientes flojos o agrietados) Cuándo y cuánto comió el niño por última vez (especialmente en procedimientos urgentes)

general una historia breve, anotando las alergias médicas y centrando la exploración fisica en los sistemas neurológico y cardiorrespiratorio, sin otras pruebas adicionales. Los pacientes con un historial médico complejo y un grado de ASA de III o más necesitan una valoración preanestésica más detallada, a menudo con pruebas preoperatorias complementarias. Hay que descartar riesgos anestésicos, como alergias farmacológicas, reacciones previas a anestésicos y antecedentes familiares de problemas con la anestesia (p. ej., muerte súbita perioperatoria, hipertermia posquirúrgica), que podrían indicar un riesgo de hipertermia maligna.

Sistema respiratorio

Hay que anotar las infecciones recientes del sistema respiratorio. *La rinorrea clara sin fiebre no aumenta el riesgo anestésico.* Las enfermedades respiratorias asociadas a fiebre, supuración nasal mucopurulenta, tos productiva o síntomas de vías respiratorias bajas (sibilancias, estertores) se asocian a hiperreactividad de las vías respiratorias y a complicaciones anestésicas que duran hasta 6 semanas después. También puede estar aumentado el riesgo de laringoespasmo y broncoespasmo perioperatorio, disminución del aclaramiento mucociliar, atelectasias e hipoxemia. En estos contextos se recomienda posponer de 4 a 6 semanas los procedimientos electivos que necesiten anestesia general.

Los niños con hiperreactividad de las vías respiratorias necesitan una valoración preanestésica detallada. Durante la inducción de la anestesia y en la intubación endotraqueal de cirugías menores rutinarias en niños con asma puede producirse un broncoespasmo agudo potencialmente mortal. Los niños con mayor riesgo de complicaciones anestésicas han experimentado exacerbaciones del asma que han necesitado 1) ingreso hospitalario en el año anterior; 2) tratamiento en un servicio de urgencias (SU) en los 6 últimos meses; 3) ingreso previo en la unidad de cuidados intensivos (UCI); o 4) antecedentes de tratamiento con corticoides sistémicos por vía parenteral. Lo ideal es que los niños no presenten sibilancias en los días previos a la cirugía, incluso aunque para ello sea necesario aumentar la administración de medicación (agonistas β-adrenérgicos y corticoides). Las sibilancias activas suponen una indicación para retrasar cualquier cirugía electiva. Los cuadros respiratorios crónicos, como la displasia broncopulmonar y la fibrosis quística, también se asocian a riesgos intraoperatorios importantes. Hay que intentar por todos los medios optimizar la situación respiratoria de los niños con estos trastornos antes de la cirugía.

Evaluación de las vías respiratorias

La inducción de la anestesia general se asocia a una reducción de la ventilación espontánea y de los reflejos de las vías respiratorias. Un aspecto crucial es predecir antes de la anestesia una posible dificultad para la ventilación con mascarilla y bolsa reservorio o la intubación, o ambas. Entre las anomalías congénitas asociadas a un compromiso de las vías respiratorias están la micrognatia, la macroglosia y anomalías torácicas (tabla 74.5). También deben anotarse los cuadros que afectan a la apertura de la boca (p. ej., patología de la articulación temporomandibular). Los antecedentes de sibilancias o estridor pueden apuntar hacia la aparición de complicaciones de las vías respiratorias y de dificultades para su control durante la cirugía. Otro elemento esencial es investigar los posibles antecedentes de una respiración alterada por el sueño usando el índice **STBUR** (siglas en inglés de ronquidos, respiración dificultosa, no renovados), que podría predecir la aparición de complicaciones respiratorias perioperatorias.

Sistema cardiovascular

La mayoría de los anestésicos tienen propiedades depresoras miocárdicas. En todos los pacientes debe descartarse la presencia de cardiopatía. Entre las consideraciones cardiovasculares de importancia están los antecedentes de cardiopatía congénita (CPC), cianosis, arritmias o miocardiopatía. La determinación del valor de pulsioximetría respirando aire ambiente debe formar parte de la evaluación preanestésica. La precisión diagnóstica de los soplos cardiacos en los recién nacidos es esencial. Los antecedentes de arritmias cardiacas deben investigarse, ya que los anestésicos inhalatorios pueden ser arritmogénicos. Un cardiólogo pediátrico debe examinar a los niños con una CPC conocida que vayan a someterse a una cirugía. Las pruebas

Tabla 74.3 Enfermedades pediátricas específicas y sus implicaciones anestésicas

ENFERMEDAD	IMPLICACIONES
RESPIRATORIAS	
Asma	Broncoespasmo intraoperatorio que puede ser grave e incluso mortal Neumotórax o atelectasias Es esencial un tratamiento médico preoperatorio óptimo
Vía respiratoria difícil	Puede necesitarse personal y material especializado Debe preverse en niños con rasgos dismórficos u obstrucción aguda de la vía respiratoria Los pacientes con trisomía 21 pueden precisar un estudio de la articulación occipito-atlantoidea Riesgo aumentado en la obstrucción de las vías respiratorias, la epiglotitis o la laringotraqueítis o con la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias
Displasia broncopulmonar	Barotrauma con ventilación con presión positiva Toxicidad por oxígeno, riesgo de neumotórax
Fibrosis quística	Hiperreactividad de las vías respiratorias, broncorrea, aumento de cortocircuitos pulmonares intraoperatorios e hipoxia Riesgo de neumotórax, hemorragia pulmonar Atelectasias, riesgo de ventilación postoperatoria prolongada Debe valorarse la posibilidad de cor pulmonale
Apnea del sueño	Debe descartarse hipertensión pulmonar y cor pulmonale Requiere una observación postoperatoria cuidadosa para detectar obstrucción
CARDIACAS	Profilaxis de endocarditis bacteriana según necesidades Uso de filtros de aire; eliminación cuidadosa del aire de los equipos intravenosos El médico debe conocer los efectos de los diferentes anestésicos sobre la hemodinámica de lesiones concretas Posible necesidad de evaluación preoperatoria de la función miocárdica y de la resistencia vascular pulmonar Proporcionar información sobre el funcionamiento del marcapasos y de los dispositivos de asistencia ventricular
HEMATOLÓGICAS	
Drepanocitosis	Posible necesidad de transfusión simple o exanguinotransfusión basada en la concentración de hemoglobina preoperatoria y en el porcentaje de hemoglobina S Evitar acidosis, hipoxemia, hipotermia, deshidratación y estados de hiperviscosidad
Oncología	Evaluación pulmonar de los pacientes que han recibido bleomicina, *bis*-cloroetil-nitrosourea, cloroetil-ciclohexil-nitrosourea, metotrexato o irradiación torácica Evitación de concentraciones altas de oxígeno Evaluación cardiaca de los pacientes que han recibido antraciclinas; riesgo de depresión miocárdica grave con anestésicos volátiles Posibilidad de coagulopatía
REUMATOLÓGICAS	Movilidad limitada de la articulación temporomandibular, la columna cervical y los cartílagos aritenoides Necesidad de evaluación preoperatoria cuidadosa Posibilidad de dificultad de la vía respiratoria
GASTROINTESTINALES	
Esofágicas, gástricas	Posibilidad de reflujo y aspiración
Hepáticas	Metabolismo alterado de muchos fármacos anestésicos Posibilidad de coagulopatía y hemorragia intraoperatoria incontrolable
RENALES	Alteración del equilibrio acidobásico y electrolítico Alteración de la eliminación de muchos fármacos anestésicos Necesidad de diálisis preoperatoria en casos seleccionados La succinilcolina debe usarse con mucha precaución y solo cuando se haya demostrado recientemente la normalidad de los valores séricos de potasio
NEUROLÓGICAS	
Trastornos epilépticos	Evitación de anestésicos que puedan rebajar el umbral epiléptico Garantizar un control óptimo preoperatorio Determinaciones preoperatorias de las concentraciones séricas de los antiepilépticos
Hipertensión intracraneal	Evitación de fármacos que aumenten el flujo sanguíneo cerebral Mantener la presión de perfusión cerebral
Enfermedad neuromuscular	Evitación de relajantes despolarizantes; riesgo de hiperpotasemia El paciente puede tener riesgo de desarrollar hipertermia maligna; evitar anestésicos volátiles en las miopatías
Retraso del desarrollo	El paciente puede no colaborar durante la inducción y el despertar
Psiquiátricas	Los inhibidores de la monoaminooxidasa (o la cocaína) pueden interaccionar con la meperidina, dando lugar a hipertermia y convulsiones Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden inducir o inhibir diferentes enzimas hepáticas que pueden alterar la eliminación de anestésicos Las drogas ilícitas pueden tener efectos adversos sobre la homeostasis cardiorrespiratoria y potenciar la acción de los anestésicos
ENDOCRINAS	
Diabetes	El mayor riesgo es no detectar una hipoglucemia en el periodo intraoperatorio; si se administra insulina, es preciso monitorizar la glucemia en el periodo intraoperatorio
CUTÁNEAS	
Quemaduras	Dificultad de la vía respiratoria Riesgo de rabdomiólisis e hiperpotasemia con la administración de succinilcolina durante muchos meses después de las quemaduras Desplazamiento de líquidos Hemorragias
INMUNOLÓGICAS	Los antirretrovirales pueden inhibir la eliminación de las benzodiazepinas La inmunodeficiencia exige un control cuidadoso de las infecciones Puede ser necesario administrar hemoderivados libres de citomegalovirus, irradiados o con filtro para leucocitos
METABÓLICAS	Valoración cuidadosa de la homeostasis de la glucosa en los lactantes

Tabla 74.4 Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology

Clase 1: paciente sano, sin enfermedad sistémica
Clase 2: enfermedad sistémica leve sin limitación funcional (insuficiencia renal crónica leve, anemia ferropénica, asma leve)
Clase 3: enfermedad sistémica grave con limitación funcional (hipertensión, asma o diabetes mal controladas, cardiopatías congénitas, fibrosis quística)
Clase 4: enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida (pacientes enfermos agudos y/o en estado crítico con enfermedad sistémica grave)
Clase 5: pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan más de 24 horas, con o sin cirugía
Clasificación adicional: «E» = cirugía de urgencia

Tabla 74.5 Síndromes con vía respiratoria difícil

Acondroplasia
Artritis reumatoide juvenil
Atresia de coanas
Fractura mandibular
Higroma quístico/teratoma
Mucopolisacaridosis
Síndrome de Apert
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Cornelia de Lange
Síndrome de DiGeorge
Síndrome de Goldenhar
Síndrome de Pierre Robin
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Síndrome de Treacher-Collins
Síndrome de Turner
Trisomía 21
Tumores de la vía respiratoria, hemangiomas

complementarias preoperatorias pueden consistir en un electrocardiograma (ECG), una ecocardiografía o un cateterismo cardiaco. Las lesiones asociadas a un aumento del riesgo anestésico son la cardiopatía con ventrículo único, las lesiones obstructivas fijas del infundíbulo de salida (estenosis valvular aórtica y pulmonar) y la miocardiopatía. Los niños con estos cuadros deben ser atendidos por un **servicio de anestesia cardiaca**. La profilaxis antibiótica para prevenir la endocarditis bacteriana también podría estar indicada, de modo que deben seguirse las directrices de la American Heart Association (AHA).

Sistema hematológico

Deben buscarse pruebas de coagulopatías. Hay que comentar la facilidad en la aparición de hematomas, los trastornos hemorrágicos familiares y el tratamiento con anticoagulantes (p. ej., ácido acetilsalicílico, heparina, warfarina). La idoneidad preoperatoria de la función hemostática (p. ej., recuento de plaquetas, fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial) y la corrección de los trastornos coagulopáticos puede estar indicada para procedimientos complejos asociados a un riesgo significativo de hemorragia perioperatoria. En los recién nacidos es crucial asegurar la profilaxis con vitamina K y la idoneidad del estado de la coagulación antes de cualquier cirugía mayor. Aunque los niños sanos pueden tolerar bien la anemia, la anestesia y la cirugía aumentan el consumo de oxígeno. La anemia preoperatoria debe corregirse cuando el aporte de oxígeno esté reducido o cuando se prevean pérdidas sanguíneas. En los pacientes con hemorragias potencialmente mortales (traumatismos) deben aplicarse los protocolos de transfusión masiva mediante la reposición 1:1:1 de concentrados de hematíes:plasma fresco congelado:plaquetas.

Sistema neurológico

Hay que estudiar los antecedentes de trastornos neurológicos y neuromusculares. Las valoraciones del desarrollo preoperatorias pueden ayudar a interpretar la variación en la respuesta al dolor dependiente de la edad. En los niños con trastornos comiciales es esencial mantener la terapia antiepiléptica perioperatoria apropiada, ya que el umbral comicial puede estar disminuido durante el periodo perioperatorio. Los niños con hidrocefalia obstructiva necesitan normalmente la colocación de una derivación ventriculoperitoneal

Tabla 74.6 Normas para el ayuno preoperatorio («regla 2-4-6-8»)*

TIEMPO ANTES DE LA CIRUGÍA (h)	INGESTA ORAL
2	Líquidos claros, dulces
4	Leche materna
6	Fórmula infantil, zumos de frutas, gelatina
8	Alimentos sólidos

*Son normas generales que pueden variar de un hospital a otro.

(VP) para desviar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y evitar que se desarrolle hipertensión intracraneal (HIC). Es frecuente que las derivaciones repetidas funcionen mal y estos niños pueden presentarse para una revisión de la derivación con signos de HIC (vómitos, alteración del estado mental, síndrome de ocaso). Igualmente, en el preoperatorio de los niños con derivaciones VP que van a someterse a intervenciones no neuroquirúrgicas debe verificarse la permeabilidad y el funcionamiento de la derivación.

Valoración psicológica

La cirugía y los procedimientos médicos dolorosos son episodios traumáticos desde el punto de vista psicológico para los niños y sus familias. Los niños que necesitan anestesia pueden experimentar miedo y ansiedad. También pueden percibir señales estresantes por parte de sus progenitores y cuidadores. Muchos niños que van a someterse a una cirugía presentan cambios conductistas negativos de nueva aparición en el postoperatorio. Estas respuestas conductistas de maladaptación pueden consistir en enuresis, ansiedad por la separación, rabietas y pataletas, así como llanto nocturno y temor a los extraños, los médicos y los hospitales. La calidad del sueño puede verse afectada en el postoperatorio, lo que compromete aún más la conducta. Los factores de riesgo para cambios conductistas postoperatorios abarcan a la ansiedad y la excitación durante el despertar de la anestesia. Otro factor de riesgo es la necesidad de procedimientos recurrentes. Los programas de preparación psicológica preoperatoria disminuyen la incidencia de cambios conductistas postoperatorios. No se ha demostrado que la **presencia de los progenitores durante la inducción (PPI)** mejore el comportamiento postoperatorio (v. más adelante). Una dosis oral de midazolam (0,5 mg/kg) puede disminuir los cambios conductistas negativos después de la cirugía. Una de las ventajas del midazolam es que proporciona una ansiólisis de comienzo rápido y amnesia.

Evaluación genética

Los niños con cuadros genéticos pueden necesitar consideraciones anestésicas específicas para dicho síndrome. Por ejemplo, los niños con trisomía 21 pueden tener anomalías cardiacas, macroglosia, obstrucción de las vías respiratorias altas e hipotiroidismo (v. cap. 98.2). La inestabilidad atloaxoidea, frecuente en la trisomía 21, se ha relacionado con luxaciones cervicales y traumatismos medulares al extender el cuello durante la intubación. Algunos anestesiólogos solicitan radiografías laterales del cuello en extensión y flexión para descartar una inestabilidad antes de la cirugía. En los niños con otros trastornos genéticos conocidos es esencial revisar otras consideraciones anestésicas específicas.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Ayuno preoperatorio

Se han diseñado una serie de normas de ayuno preoperatorio para reducir la incidencia de aspiración del contenido gástrico durante la anestesia. La aspiración puede dar lugar a laringoespasmo, broncoespasmo y neumonitis postoperatoria. La aspiración del contenido gástrico puede ser una complicación potencialmente mortal en los niños con neumopatías crónicas o enfermedades críticas. En la tabla 74.6 se enumeran las normas de ayuno preoperatorio (p. ej., nada por boca o estado *nil per os* [NPO]). Los líquidos claros y dulces (p. ej., Pedialyte, glucosa al 5% [G5%]) facilitan el vaciamiento gástrico, previenen la hipoglucemia y pueden administrarse hasta 2 horas antes de la anestesia. La leche materna puede administrarse a los lactantes hasta 4 horas antes de la cirugía. Los sólidos deben evitarse en las 6-8 horas previas a la cirugía. Numerosas patologías retrasan el vaciamiento gástrico y pueden obligar a prolongar los periodos de ayuno.

Estómago lleno

El vaciamiento gástrico puede retrasarse hasta 96 horas después de un episodio traumático agudo o de una enfermedad quirúrgica. Dadas las

Tabla 74.7 Definiciones de cuidados anestésicos

CUIDADOS ANESTÉSICOS MONITORIZADOS Es un servicio específico de anestesia en el que al anestesista se le pide participar en la atención a un paciente que va a ser sometido a un procedimiento diagnóstico o terapéutico El cuidado anestésico monitorizado incluye todos los aspectos del cuidado anestésico: una consulta previa al procedimiento, atención durante el procedimiento y tratamiento anestésico posterior Durante el cuidado anestésico monitorizado, el anestesista, o un miembro de su equipo, proporciona diversos servicios específicos, entre los que se incluyen todos o alguno de los siguientes, aunque no se limitan a ellos: • Hablar del cuidado anestésico con la familia y el niño, obtener el consentimiento, calmar la ansiedad y responder las preguntas relacionadas con la anestesia • Monitorización de las constantes vitales, mantenimiento de la vía respiratoria del paciente y evaluación continua de las funciones vitales • Diagnóstico y tratamiento de los problemas clínicos que aparecen durante el procedimiento • Administración de sedantes, analgésicos, hipnóticos, anestésicos u otras medicaciones, según se necesite, para garantizar la seguridad y la comodidad del paciente • Prestación de otros servicios médicos según las necesidades para poder completar con seguridad el procedimiento Los cuidados anestésicos también incluyen la administración de medicamentos con los que es probable la pérdida de los reflejos protectores normales o la pérdida de la consciencia El *cuidado anestésico monitorizado* hace referencia a las situaciones clínicas en las que el paciente mantiene la capacidad de proteger la vía respiratoria durante la mayor parte del procedimiento Si el paciente se mantiene inconsciente durante un periodo prolongado de tiempo y/o pierde los reflejos protectores normales, se considerará una anestesia general
SEDACIÓN SUPERFICIAL Administración de ansiolíticos o analgésicos que alteran la consciencia, pero no los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, de la deglución y hemodinámicos) ni la respiración espontánea
SEDACIÓN PROFUNDA Sedación que disminuye la consciencia y los reflejos protectores normales o representa un riesgo significativo de abolición de los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, de la deglución y hemodinámicos) y en la que puede aparecer una insuficiencia hemodinámica y respiratoria
ANESTESIA GENERAL Administración de hipnosis, sedación y analgesia que tiene como consecuencia la pérdida de los reflejos protectores normales
ANESTESIA REGIONAL Inducción de bloqueo nervioso (central, neuroaxial, epidural o raquídeo; o bloqueo nervioso periférico, como el bloqueo del nervio digital o del plexo braquial) que proporciona analgesia y se asocia con bloqueo motor regional La consciencia no se obnubila por la anestesia regional Se requiere experiencia Con frecuencia, en niños también es necesario el uso de ansiolíticos y sedación para que esta técnica tenga éxito La anestesia regional (p. ej., bloqueo epidural caudal) se usa para complementar la anestesia general y proporcionar analgesia posquirúrgica
ANESTESIA LOCAL Administración de analgesia mediante la infiltración local de un anestésico adecuado No es necesaria la presencia o la implicación del anestesista, aunque un anestesista puede proporcionar los servicios de anestesia local
SIN ANESTESIA No hay un anestesista relacionado de ninguna manera con los cuidados del niño

complicaciones serias que conlleva la aspiración del contenido gástrico, es deseable asegurar las vías respiratorias lo más rápidamente posible durante la inducción de la anestesia en los pacientes con riesgo de tener un estómago lleno. En estas circunstancias está indicada la inducción de secuencia rápida (**inducción de secuencia rápida**; v. cap. 89).

Presencia de los progenitores durante la inducción de la anestesia

Los progenitores pueden contar con estar al lado de sus hijos durante la inducción de la anestesia. Alejar a los niños miedosos de los brazos reconfortantes de uno de sus padres supone una experiencia estresante para el niño, los progenitores y los cuidadores. Cuando la separación de los padres no puede lograrse cómodamente mediante la premedicación del niño y modificaciones conductistas (educación del paciente y desensibilización del entorno quirúrgico), puede que sea preciso demorar la separación entre padres e hijos hasta que se lleve a cabo la inducción de la anestesia general. La premedicación por vía oral con midazolam, una benzodiazepina, suele proporcionar unas condiciones de inducción más suaves y tranquilas que la PPI sin preparación farmacológica. Aunque la PPI en las manos de un anestesista competente y con confianza puede reemplazar la medicación preoperatoria, no predice de forma fiable una inducción suave. No se ha demostrado que la PPI disminuya el delirium del despertar o los cambios conductistas postoperatorios, y no parece que sea mejor que la premedicación con midazolam por vía oral.

ANESTESIA GENERAL

Analgesia

Los anestesiólogos pediátricos son los responsables de proporcionar analgesia a los niños que van a someterse a procedimientos en el quirófano y fuera del mismo (tabla 74.7). Existen técnicas multimodales para mitigar el dolor durante los procedimientos quirúrgicos a los niños de cualquier edad, incluyendo a los lactantes con enfermedades críticas. La analgesia efectiva es un elemento esencial para amortiguar las respuestas fisiológicas a los estímulos dolorosos (cirugía) y para modular las consecuencias fisiológicas y metabólicas nocivas. La respuesta a los estímulos dolorosos y estresantes puede desencadenar un **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)**, el cual se ha relacionado con un aumento del catabolismo, inestabilidad fisiológica y con mortalidad (v. cap. 88).

Hipnosis y amnesia

La disminución de la consciencia **(hipnosis)** y del recuerdo consciente **(amnesia)** es una característica crucial del tratamiento anestésico pediátrico. La consciencia de las situaciones durante los procedimientos puede ser tan nociva como la experiencia del dolor desde el punto de vista físico y psicológico. Uno de los objetivos principales del tratamiento anestésico es mitigar el miedo y la ansiedad durante los procedimientos dolorosos o los no dolorosos (tabla 74.8). No obstante, es importante recordar que los fármacos hipnótico-sedantes pueden alterar la consciencia sin producir analgesia; los términos *analgesia* e *hipnosis* no son sinónimos. También es posible proporcionar analgesia (local, raquídea o epidural) sin obnubilar la consciencia.

La **sedación** describe un estado inducido médicamente que es un proceso continuo entre el estado de vigilia completa, la consciencia y la anestesia general (v. tabla 74.7). La **anestesia general** se caracteriza por inconsciencia, amnesia y disminución de los reflejos fisiológicos. Los reflejos cardiorrespiratorios **(reflejos protectores de la vía respiratoria)** están disminuidos durante la anestesia general. La *sedación superficial (mínima)* tiene efectos ansiolíticos sin producir la pérdida de estos reflejos ni de la permeabilidad de la vía respiratoria. La *sedación profunda* se produce cuando se amortiguan o se pierden estos reflejos. La depresión respiratoria y el compromiso hemodinámico pueden ser intensos. A medida que la sedación va profundizándose hasta una anestesia general van perdiéndose los reflejos protectores de las vías respiratorias y la estabilidad cardiovascular. Es obligatorio que los profesionales que proporcionan sedación a niños sepan detectar y controlar la insuficiencia cardiorrespiratoria.

Acinesia (inmovilidad o relajación muscular)

La *acinesia,* o ausencia de movimiento, suele indicarse para asegurar unas condiciones quirúrgicas seguras y adecuadas. Para lograr la acinesia pueden usarse relajantes neuromusculares (RNM) (v. tabla 74.8). Sin embargo, la ausencia de movimiento no es indicativa de hipnosis, amnesia o analgesia. Siempre que se usen RNM *hay que proporcionar analgesia y sedación*.

Tabla 74.8 Algunos fármacos utilizados en anestesia

FÁRMACO	USOS E IMPLICACIONES
RELAJANTES MUSCULARES	
Succinilcolina	Relajante neuromuscular despolarizante con comienzo y finalización de acción rápidos Se usa para facilitar la intubación endotraqueal y mantener la relajación muscular en situaciones urgentes; en la actualidad no se administra nunca de rutina Se asocia al desarrollo de hipertermia maligna en los pacientes susceptibles Es degradada por la colinesterasa plasmática, la cual puede ser deficiente en algunos individuos; dicha deficiencia puede prolongar su efecto Las fasciculaciones pueden asociarse a incrementos inmediatos de las presiones intracraneal e intraocular, así como a mialgias postoperatorias
Vecuronio, rocuronio, *cis*-atracurio, todos los aminoesteroides	Relajantes neuromusculares no despolarizantes Tienen un inicio más lento que la succinilcolina, pero una duración mayor El ingreso prolongado en la UCI puede producir una intensa debilidad muscular El vecuronio y el rocuronio se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis; son los relajantes neuromusculares más frecuentemente utilizados El *cis*-atracurio se metaboliza por la colinesterasa plasmática y, por tanto, puede ser beneficioso en los pacientes con hepatopatías o nefropatías
HIPNÓTICOS	
Propofol	Hipnótico y amnésico de acción rápida Carece de propiedades analgésicas Depresor respiratorio Puede elevar el umbral epiléptico Antiemético Puede aparecer un síndrome de infusión de propofol cuando se utiliza en infusión intravenosa prolongada (>24 horas)
Etomidato	Estabilidad cardiovascular durante la inducción Inhibe la síntesis de corticoides Aumenta la mortalidad en la UCI después de su uso Se asocia a mioclonías y dolor a la inyección
Ketamina	Hipnótico y analgésico Provoca sialorrea y debe acompañarse de la administración de un antisialagogo, como atropina o glicopirrolato Provoca liberación de catecolaminas endógenas, taquicardia Broncodilatador Aumenta las presiones intracraneal e intraocular Disminuye el umbral epiléptico
SEDANTES-ANSIOLÍTICOS	
Benzodiazepinas	Producen sedación, ansiólisis, amnesia e hipnosis Todas elevan el umbral epiléptico, se metabolizan en el hígado y deprimen la respiración, sobre todo cuando se administran junto a opiáceos Eficaces como premedicación El diazepam puede provocar dolor a la inyección y posee metabolitos activos El midazolam puede administrarse por diferentes vías El lorazepam no tiene metabolitos activos Se antagonizan con flumazenilo
Dexmedetomidina	Produce ansiólisis, sedación y simpatólisis por la estimulación de los receptores centrales α_2; tiene propiedades analgésicas leves Entre los efectos adversos están hipertensión, hipotensión y bradicardia Se usa para sedación durante procedimientos y en la UCI Infusión continua para sedación en la UCI
ANALGÉSICOS-SEDANTES	
Opiáceos	Fármacos de referencia para conseguir analgesia Todos producen depresión respiratoria La morfina y, en menor medida, la hidromorfona, pueden provocar liberación de histamina Los opiáceos sintéticos, fentanilo, sufentanilo y el alfentanilo de acción corta, pueden tener mayor propensión a generar rigidez de la pared torácica cuando se administran rápido o en dosis altas y también se asocian al desarrollo rápido de tolerancia. Estos fármacos tienen una utilidad concreta en cirugía cardiaca gracias a la estabilidad hemodinámica asociada a su uso El remifentanilo es un opiáceo sintético de acción ultracorta que es metabolizado por la colinesterasa plasmática; puede tener una utilidad concreta cuando se necesita sedación profunda y analgesia con la posibilidad de valorar el estado neurológico intermitentemente
INHALATORIOS	
Óxido nitroso	Produce amnesia y analgesia a concentraciones bajas Peligro de mezcla hipóxica si no se vigila la concentración de oxígeno y no se adoptan las medidas de seguridad preventivas
Vapores potentes, sevoflurano, desflurano, isoflurano	«Anestésicos completos»: inducen un estado de hipnosis, analgesia y amnesia Todos son depresores miocárdicos y algunos son vasodilatadores Pueden desencadenar hipertermia maligna en individuos susceptibles El sevoflurano se emplea de forma casi universal para la inducción de la anestesia en niños Todos son broncodilatadores a concentraciones equipotentes El isoflurano y el desflurano se asocian a una mayor incidencia de laringoespasmo y no deben usarse para inducir la anestesia

Monitorización

La administración de la anestesia aumenta la necesidad de vigilar y apoyar la integridad fisiológica y la homeostasis debido a las consecuencias fisiológicas potencialmente mortales (v. tablas 74.7 y 74.8). Por dicho motivo, la ASA obliga a monitorizar sistemáticamente la oxigenación, la ventilación y la circulación durante cualquier anestesia. Esta vigilancia abarca la valoración continua de la pulsioximetría, la capnografía, la electrocardiografía, determinaciones intermitentes de la presión arterial (cada 5 minutos) y de la temperatura cuando se prevea su posible inestabilidad. La utilización de monitorización avanzada, invasiva o no invasiva, varía en función de la complejidad del procedimiento y del grado de ASA del paciente.

Medicación específica

Anestésicos inhalatorios

Los anestésicos inhalatorios se utilizan a menudo para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en los niños. Entre los anestésicos inhalatorios utilizados en los niños están el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. Aunque el halotano es el prototipo de anestésico inhalatorio para su uso pediátrico, ha dejado de usarse en EE.UU. y se ha sustituido por el sevoflurano.

La **concentración alveolar mínima (CAM)** de un anestésico inhalatorio es la concentración alveolar (expresada como porcentaje a 1 atmósfera) que proporciona una anestesia lo bastante profunda para realizar la cirugía en el 50% de los pacientes. Para los inhalatorios potentes, la concentración alveolar de un anestésico refleja la concentración arterial de anestésico en la sangre que riega el cerebro. Así pues, el valor de la CAM es un indicador de la potencia anestésica y es análogo a la DE_{50} (dosis eficaz en el 50% de los receptores) de un fármaco. La CAM depende de la edad. Es menor en los lactantes prematuros que en los lactantes a término y disminuye de forma progresiva desde la infancia hasta la preadolescencia. En la adolescencia, la CAM aumenta de nuevo, para descender después.

Efectos respiratorios. Las ventajas de la anestesia inhalatoria son la rapidez de comienzo y de final de sus efectos, la comodidad de la vía de administración y la excreción respiratoria. Proporcionan una analgesia profunda y amnesia. Los anestésicos inhalatorios son poco solubles en la sangre, pero se equilibran rápidamente entre el gas alveolar y la sangre. Irritan las vías respiratorias y pueden causar laringoespasmo. Todos deprimen la ventilación en función de la dosis. Así pues, el dióxido de carbono (CO_2) y la $PaCO_2$ (presión parcial arterial de dióxido de carbono) aumentan en los niños con respiración espontánea. Los anestésicos inhalatorios también desplazan a la derecha la curva de respuesta del CO_2, lo que disminuye el incremento normal de la ventilación por minuto con una $PaCO_2$ creciente. La anestesia inhalatoria disminuye el volumen pulmonar teleespiratorio (capacidad residual funcional). Los volúmenes pulmonares pequeños se asocian a una disminución de la distensibilidad pulmonar, un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a defectos pulmonares restrictivos. Los anestésicos volátiles deprimen la vasoconstricción pulmonar hipóxica normal, aumentando los cortocircuitos arteriovenosos y la hipoxemia.

Efectos cardiovasculares. Todos los anestésicos volátiles disminuyen el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica; la hipotensión es frecuente. Esto se acentúa en pacientes hipovolémicos y este efecto hipotensor es más notable en los neonatos. Los anestésicos inhalatorios también disminuyen las respuestas de los barorreceptores y de la frecuencia cardiaca. El efecto neto de la anestesia inhalatoria es la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos. En el periodo perioperatorio hay un aumento del metabolismo celular, creando un desequilibrio potencial entre las demandas y el aporte de oxígeno. La aparición de disoxia intraoperatoria es un signo de este desequilibrio. Todos los anestésicos volátiles dan lugar a **vasodilatación cerebral** y a un desacoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el índice metabólico cerebral. Aunque los anestésicos inhalatorios disminuyen el consumo cerebral de oxígeno, también pueden reducir de modo desproporcionado el flujo sanguíneo de oxígeno cerebral. Por dicho motivo, los anestésicos inhalatorios deben emplearse con precaución en los niños con hipertensión intracraneal (HIC) o con deterioro de la perfusión cerebral (es decir, traumatismos craneoencefálicos).

Sevoflurano

El sevoflurano es el anestésico inhalatorio más frecuentemente utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en los niños. No produce una irritación significativa de las vías respiratorias y es un fármaco de inducción sumamente útil cuando se administra junto a óxido nitroso. El despertar tras su administración es bastante rápido; sin embargo, hay una incidencia significativa de casos de **delirium emergente,** sobre todo si el dolor no se ha controlado de forma adecuada. Este efecto puede atenuarse con una analgesia adecuada y mediante la administración de hipnóticos suplementarios (p. ej., midazolam, dexmedetomidina, propofol), aunque los hipnóticos pueden demorar la recuperación de la anestesia. El metabolismo del sevoflurano por el citocromo P450 (CYP) libera fluoruro libre, que puede ser potencialmente nefrotóxico. La degradación del sevoflurano por absorbentes de CO_2 en polvo con flujos de gas fresco bajos (<2 l/min) puede generar el compuesto A nefrotóxico. No se han llevado a cabo estudios a gran escala acerca de la lesión renal asociada al sevoflurano en seres humanos, Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha recomendado mantener ritmos de flujo de gas fresco >2 l/min en cirugías de más de 2 horas.

Isoflurano

El isoflurano es un anestésico volátil picante e irritante de las vías respiratorias que no es idóneo para la inducción debido a la elevada incidencia de complicaciones, como el laringoespasmo. Sin embargo, el mantenimiento de la anestesia con isoflurano es frecuente después de haber realizado la inducción con sevoflurano o con un hipnótico intravenoso (i.v.). La recuperación de la anestesia con isoflurano es más lenta que con sevoflurano. La administración de isoflurano empleando absorbentes de CO_2 en polvo puede generar monóxido de carbono.

Desflurano

El desflurano es un irritante importante de las vías respiratorias y desencadena tos, contención de la respiración y laringoespasmo durante la inducción, por lo que no es adecuado para esta. De todos los anestésicos volátiles que se usan habitualmente es el que presenta la solubilidad y la potencia más bajas. Se utiliza con frecuencia para el mantenimiento de la anestesia. El despertar de la anestesia con desflurano es bastante rápido gracias a su baja solubilidad tisular.

Óxido nitroso

El óxido nitroso (N_2O) es un gas incoloro, inodoro e insípido con propiedades analgésicas potentes. Induce un estado de euforia (de ahí su apodo «gas de la risa»). La CAM del N_2O es >100, por lo que no es adecuado como fármaco único para el mantenimiento de la anestesia. Provoca una depresión hemodinámica o respiratoria escasa. Suele combinarse con anestésicos volátiles e i.v. durante el mantenimiento de la anestesia general. Entre sus efectos perjudiciales se encuentran un posible aumento de las náuseas y los vómitos postoperatorios y depresión medular con el uso a largo plazo (es decir, días). El N_2O difunde rápidamente saliendo de la sangre y está contraindicado en pacientes con cavidades corporales cerradas llenas de gas (neumotórax, quistes pulmonares, lesiones intestinales).

Anestésicos intravenosos

La anestesia puede inducirse y mantenerse mediante bolos intermitentes o con perfusión continua de anestésicos intravenosos. Entre ellos se incluyen propofol, opiáceos, ketamina, benzodiazepinas, dexmedetomidina y barbitúricos. La inducción i.v. es el método de rutina en niños con un acceso vascular. Todos los anestésicos intravenosos afectan a la función cardiorrespiratoria.

Propofol

El propofol es el fármaco de inducción intravenosa más utilizado en anestesia. Se administra a una dosis de 2-5 mg/kg logrando la inconsciencia con rapidez. A veces puede causar prurito y quemazón cuando se inyecta. Después de la inducción de la anestesia también es útil para mantener la hipnosis y la amnesia, y puede usarse como anestésico único para procedimientos no dolorosos (p. ej., radioterapia) y para estudios de imagen. Combinado con opiáceos proporciona una excelente anestesia de duración breve para procedimientos dolorosos como la punción lumbar y la aspiración medular. Aunque la estabilidad hemodinámica e incluso la respiración espontánea pueden mantenerse mediante sedación con propofol, sigue siendo un anestésico potente que disminuye los reflejos de las vías respiratorias, la respiración y la función hemodinámica, por lo que no debería considerarse un «fármaco para sedación». Induce con frecuencia depresión respiratoria e hipotensión. La aparición de síntomas extrapiramidales es una complicación más infrecuente. Su administración prolongada se asocia a insuficiencia hemodinámica, bradicardia, acidosis metabólica, insuficiencia cardiaca, rabdomiólisis, hiperlipidemia, shock profundo y muerte **(síndrome de infusión de propofol)**. La administración prolongada de propofol (>24-48 h) en la UCI no se recomienda en los niños. El propofol está formulado en una emulsión de soja al 10% con emulsificantes de huevo y antiguamente se pensaba que estaba con-

traindicado en pacientes con alergia a la soja o al huevo. Sin embargo, según la American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, los pacientes con alergia a la soja o al huevo pueden recibir con seguridad propofol para la anestesia.

Etomidato

El etomidato es un derivado imidazólico utilizado para la inducción de la anestesia, sobre todo en situaciones de urgencia. Su inicio de acción no es tan rápido como el del propofol. No produce una depresión cardiovascular significativa, por lo que es un fármaco de inducción bastante popular en pacientes con compromiso hemodinámico, cardiopatías y shock séptico. Sin embargo, deprime la síntesis de los mineralocorticoides y los glucocorticoides hasta 72 horas después de una dosis única a través de la inhibición de la 11-β-hidroxilasa. Aumenta la mortalidad cuando se utiliza como sedante en las UCI (su uso está contraindicado para este fin), incluso en pacientes que reciben una única dosis de inducción. La decisión de continuar con este fármaco debe sopesarse entre los riesgos graves de la supresión suprarrenal con los beneficios a corto plazo sobre la estabilidad hemodinámica.

Ketamina

La ketamina (1-3 mg/kg i.v.) induce la anestesia con rapidez y dura 15-30 minutos. También es eficaz por vía intramuscular, subcutánea, nasal o incluso oral, aunque por estas vías debe administrarse a dosis mayores. Disocia las conexiones entre la corteza cerebral y el sistema límbico *(anestesia disociativa)* al inhibir los receptores de la *N*-metil-D-aspartato. También es un analgésico y puede usarse como fármaco intravenoso único para la consecución de anestesia general. Tiene pocos efectos adversos y por lo general preserva la presión arterial y el gasto cardiaco. Sin embargo, aumenta las demandas de oxígeno miocárdicas y debe usarse con precaución en pacientes con deterioro del aporte de oxígeno miocárdico o con obstrucción del infundíbulo de salida ventricular. A dosis bajas (1-2 mg/kg) pueden mantenerse los reflejos de las vías respiratorias y la ventilación espontánea; a dosis más altas (3-5 mg/kg) puede haber pérdida de estos reflejos, apnea y depresión respiratoria. La aspiración del contenido gástrico sigue siendo un riesgo durante la sedación profunda con ketamina. Por vía intravenosa es un anestésico general útil para procedimientos breves.

La ketamina se ha asociado a sueños perturbadores postanestésicos y a alucinaciones tras despertar de la anestesia. La incidencia de este efecto en los adultos es del 30-50% y en niños prepuberales del 5-10%. La premedicación con una benzodiazepina (p. ej., midazolam) reduce de modo importante estas secuelas, de modo que debe administrarse de rutina a los niños que reciban ketamina. Antes de la administración de ketamina debe considerarse un antisialagogo, como la atropina o el glicopirrolato. La ketamina es un broncodilatador útil para sedar a pacientes asmáticos en la UCI. Por otra parte, aumenta la PIC, por lo que está contraindicada en pacientes con HIC.

Opiáceos

Los opiáceos son analgésicos formidables durante y después de la realización de procedimientos dolorosos (v. cap. 75). Los opiáceos son depresores respiratorios que suprimen la respuesta al CO_2 y pueden inducir apnea. Un aspecto importante es que, a dosis equianalgésicas, todos los opiáceos son potentes depresores respiratorios. Otros anestésicos inhalatorios o i.v. potencian normalmente la depresión respiratoria inducida por los opiáceos.

La **morfina** es un analgésico opiáceo de larga duración con una farmacocinética importante dependiente de la edad. Dosis altas de morfina (0,5-2 mg/kg), combinadas con N_2O proporcionan una analgesia adecuada para la realización de procedimientos dolorosos. Las dosis equivalentes de morfina por kilogramo se asocian a concentraciones sanguíneas más altas en neonatos que en niños mayores, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 3 veces más altas que las de los adultos. La semivida de eliminación es más larga (14 h) en los niños pequeños que en los adultos (2 h). La barrera hematoencefálica inmadura de los neonatos es más permeable a la morfina. La morfina suele asociarse a hipotensión y broncoespasmo como consecuencia de la liberación de histamina y debería usarse con precaución en niños con asma. La morfina genera metabolitos que se excretan por vía renal, por lo que está relativamente contraindicada en la insuficiencia renal. A causa de la duración de acción prolongada y de los efectos secundarios cardiorrespiratorios de la morfina, ha aumentado la popularidad del fentanilo (un tipo de opiáceo sintético) para la analgesia postoperatoria.

El **fentanilo** es un opiáceo sintético potente con una duración de acción más breve y un perfil hemodinámico más estable que el de la morfina. Amortigua las respuestas hemodinámicas a la cirugía y proporciona condiciones quirúrgicas estables. Puede lograrse una analgesia y una anestesia eficaces administrando un bolo i.v. de fentanilo de 2-3 μg/kg, seguido de una perfusión continua de 1-3 μg/kg/h. Las técnicas balanceadas con opiáceos y óxido nitroso en las que se incorpora al fentanilo son eficaces para mantener la estabilidad hemodinámica, proporcionando a la vez una hipnosis y una analgesia adecuadas. El fentanilo es el opiáceo *sintético* usado con más frecuencia, aunque existen otras formulaciones con una potencia variable (alfentanilo < fentanilo < sufentanilo). El *sufentanilo* es 10 veces más potente que el fentanilo y se emplea a menudo durante la anestesia cardiaca pediátrica. El *alfentanilo* posee una cuarta parte de la potencia del fentanilo. El *remifentanilo* tiene un inicio de acción rápido y su duración de acción es muy breve. A dosis de 0,25 μg/kg/min puede mantenerse una anestesia quirúrgica con este opiáceo. El remifentanilo se metaboliza a través de hidrólisis éster inespecífica y su semivida de eliminación es corta (<10 minutos), lo que supone una ventaja para la recuperación de la anestesia. Desafortunadamente, esta duración de acción tan breve se ha asociado a una analgesia inadecuada después de procedimientos dolorosos y al aumento de la necesidad de suplementos analgésicos opiáceos en el postoperatorio, lo que ha limitado su uso.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas inducen hipnosis, ansiólisis, sedación y amnesia y tienen propiedades anticomiciales. A dosis mayores causan depresión respiratoria y tienen efecto sinérgico con los opiáceos y los barbitúricos en cuanto a sus efectos depresores respiratorios. Las benzodiazepinas son agonistas del ácido γ-aminobutírico (GABA).

El **midazolam** es la benzodiazepina más usada en anestesia pediátrica. Tiene un efecto breve, es hidrosoluble y puede inyectarse sin producir dolor. Es un potente hipnótico-ansiolítico-anticonvulsivo y es alrededor de cuatro veces más potente que el diazepam. Puede administrarse por vía oral, nasal, rectal, intravenosa o intramuscular. A dosis de 0,10-0,15 mg/kg por vía i.v. tiene un efecto mínimo sobre las frecuencias respiratoria y cardiaca y sobre la presión arterial, y proporciona una ansiólisis preoperatoria excelente que suele acompañarse de amnesia. La premedicación con midazolam por vía oral (0,5-1 mg/kg) mezclado en un jarabe dulce induce ansiólisis en aproximadamente el 90% de los niños sin ocasionar efectos depresores hemodinámicos o respiratorios. Sin embargo, los niños pueden experimentar pérdida de coordinación (control de la cabeza), visión borrosa y, en muy raras ocasiones mostrarse disfóricos. Un niño sedado con midazolam no debe dejarse desatendido. La mayoría de los niños aceptan con rapidez una mascarilla por la que suministrar un anestésico inhalatorio después de recibir la premedicación oral con midazolam. La generalización del uso de midazolam oral en el preoperatorio ha disminuido la práctica de la PPI.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores adrenérgicos centrales α_2, de forma parecida a la clonidina. No provoca depresión respiratoria y entre sus efectos están la ansiólisis, la sedación, una analgesia leve y simpatólisis. Merece la pena destacar que la administración rápida en bolo puede provocar hipertensión y bradicardia, mientras que la infusión continua puede producir hipotensión y bradicardia. Se emplea con mucha frecuencia para la sedación en pacientes ingresados en la UCI y para otros procedimientos. Se ha popularizado su uso como complemento de la anestesia general durante la cirugía cardiaca pediátrica.

Barbitúricos

El **tiopental sódico** es el barbitúrico de inducción i.v clásico, aunque en la actualidad apenas se emplea. Entre sus efectos adversos destacan depresión respiratoria, apnea e hipotensión. La inducción con una dosis de 3-5 mg/kg de tiopental suele lograr la inconsciencia en segundos con una duración de 5-10 minutos. No es útil para el mantenimiento de la anestesia, para el cual se necesitan otros anestésicos i.v. o inhalatorios. El **pentobarbital** es un barbitúrico que se administra con frecuencia por vía i.v, para la sedación en niños durante la realización de procedimientos de imagen de una duración intermedia (p. ej., estudios de imagen) en los que se precise acinesia. El pentobarbital es un depresor respiratorio potente, particularmente cuando se combina con opiáceos y benzodiazepinas. Tiene una duración de acción prolongada. La sedación con pentobarbital para procedimientos no dolorosos da lugar a un despertar tardío. El **metohexital sódico** es otro fármaco de inducción i.v., similar al tiopental sódico en sus efectos depresores respiratorios. Los barbitúricos carecen de propiedades analgésicas, por lo que en procedimientos dolorosos tienen que combinarse con analgésicos.

Relajantes neuromusculares

La relajación neuromuscular facilita la intubación endotraqueal y la acinesia durante la cirugía. Los RNM pueden ser *despolarizantes* (p. ej., succinilcolina) o *no despolarizantes* (p. ej., vecuronio, rocuronio, cisatracurio). La **succinilcolina** tiene un perfil de riesgo alto en los niños. Su uso se asocia a dolor postoperatorio por espasmos musculares; hiperpotasemia; elevación de las presiones intracraneal, intraocular e intragástrica; hipertermia maligna; mioglobinuria; y afectación renal. Como consecuencia, la succinilcolina rara vez se emplea en la actualidad, salvo para lograr un alivio rápido de un laringoespasmo. La intubación endotraqueal suele facilitarse sobre todo mediante RNM no despolarizantes. El **rocuronio** es el que se utiliza con más frecuencia para la intubación, gracias a su rápido inicio de acción. En procedimientos que vayan a durar más de 40 minutos, tanto el **vecuronio** como el **cisatracurio** también son idóneos para inducir la relajación muscular necesaria para la intubación. Una vez intubado el niño, puede estar indicada la administración repetida de RNM con el fin de mantener la relajación muscular con vistas a facilitar la cirugía. La administración prolongada de RNM no despolarizantes en enfermedades críticas puede contribuir a la aparición de miopatías, especialmente cuando se combinan con corticoides a dosis altas.

INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

La finalidad primordial de la inducción de la anestesia general es lograr una transición rápida y segura a un estado de inconsciencia. La inducción en los niños suele lograrse con anestésicos inhalatorios, aunque los fármacos i.v. están indicados cuando se dispone de un acceso i.v. Muchos niños no toleran el establecimiento de un acceso vascular antes de la inducción de la anestesia, por lo que la inducción de la anestesia mediante una mascarilla facial con anestésicos inhalados se ha convertido en una práctica rutinaria. Antes de empezar la inducción hay que realizar la monitorización del niño mediante pulsioximetría, ECG y un manguito de presión arterial no invasivo. Posteriormente se va acercando despacio al niño la mascarilla facial que contiene un flujo de gas alto (5-7 l/min O_2), mezclado con frecuencia con N_2O. La inhalación de N_2O y O_2 durante 60-90 segundos induce un estado de euforia. El oxido nitroso amortigua las respuestas de las vías respiratorias a los anestésicos inhalatorios volátiles potentes y después puede ir introduciéndose con seguridad el sevoflurano en la mezcla del gas inhalado. Esto conduce a un estado de inconsciencia en 30-60 segundos mientras el niño sigue respirando espontáneamente.

Después de la inducción, se consigue el acceso i.v. y se inicia una monitorización intraoperatoria integral. A continuación, se realiza el control definitivo de las vías respiratorias. En el caso de procedimientos breves (p. ej., drenajes de miringotomía) es frecuente que el procedimiento se complete mediante una mascarilla y ventilación espontánea; esta técnica es segura cuando las vías respiratorias son seguras, permeables y el riesgo de aspiración es bajo. Los procedimientos más largos (más de 30-60 minutos) no suelen realizarse de este modo, sino que el control definitivo de la vía respiratoria se consigue mediante la introducción de una mascarilla laríngea y con tubos endotraqueales. La **mascarilla laríngea** es un dispositivo supraglótico que suele reservarse para pacientes que ventilan espontáneamente y no previene de forma eficaz la aspiración del contenido gástrico.

En procedimientos quirúrgicos complejos se necesita la **intubación endotraqueal** (p. ej., cirugía intraabdominal, intratorácica, en las vías respiratorias). Aunque la intubación endotraqueal puede completarse bajo una anestesia inhalatoria profunda, la profundidad de la anestesia necesaria para atenuar los reflejos de las vías respiratorias puede desencadenar inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, normalmente se administran RNM para facilitar la intubación. La succinilcolina, un RNM despolarizante, rara vez se utiliza y en su lugar suelen emplearse RNM no despolarizantes, siendo los más frecuentes el rocuronio y vecuronio (v. más arriba). La laringoscopia directa y la intubación endotraqueal pueden llevarse a cabo una vez lograda la relajación muscular. La correcta colocación del tubo endotraqueal (TET) se confirma mediante laringoscopia directa, la medición del CO_2 teleespiratorio y la igualdad de los ruidos respiratorios en ambos campos pulmonares. Otras pruebas de confirmación adicionales son la radiografía de tórax y la fibrobroncoscopia. Una vez completada la intubación endotraqueal, el bloqueo neuromuscular obligará a la instauración de ventilación mecánica controlada (v. cap. 89).

Los niños con precauciones de estómago lleno pueden precisar una **inducción de secuencia rápida**. Antes de llevarla a cabo, la preoxigenación con oxígeno al 100% durante 2-5 minutos aumenta el contenido alveolar de oxígeno y proporciona un margen de seguridad adicional en caso de encontrar dificultades para la intubación. La inducción de secuencia rápida consiste en la administración simultánea de un hipnótico y un RNM. La ventilación asistida, antes o después de administrar estos fármacos, se evita por el riesgo de distensión gástrica, regurgitación y aspiración. Una vez administrado un sedante y un RNM, se realiza la maniobra de Sellick (presión cricoidea) aplicando una presión firme en dirección posterior contra el cartílago cricoides. Esta maniobra desplaza al cartílago cricoides contra el esófago, creando un esfínter artificial para evitar el reflujo del contenido gastroesofágico. La presión cricoidea debe mantenerse hasta que se haya verificado la correcta colocación del TET mediante la determinación teleespiratoria del CO_2 y la bilateralidad de los ruidos respiratorios.

El riesgo más importante de la inducción de secuencia rápida es el fracaso de la intubación. En esta situación, el niño está paralizado y su vía respiratoria está desprotegida, y su ventilación puede resultar complicada o imposible. La inducción de secuencia rápida solamente la deben llevar a cabo los especialistas con experiencia. Debe evitarse en pacientes con antecedentes de fracasos de intubación endotraqueal o cuando presenten rasgos asociados a una intubación difícil (micrognatia). En estas circunstancias lo más indicado sería realizar una intubación con el paciente despierto con la ayuda de un fibrobroncoscopio.

Complicaciones durante la inducción

Durante la inducción de la anestesia, la transición entre el estado de consciencia completa a la inconsciencia está plagada de dificultades potenciales, como laringoespasmo, broncoespasmo, vómitos y la aspiración del contenido gástrico. El temor a los vómitos y la aspiración dicta las directrices del ayuno preoperatorio y puede ser una indicación para la inducción de secuencia rápida de la anestesia.

Durante la inducción de la anestesia, en especial con la anestesia inhalatoria, puede haber un periodo de excitación que se asocia a un aumento de los reflejos de la vía respiratoria que puede producir tos, náuseas, laringoespasmo y broncoespasmo. El **laringoespasmo** es el cierre reflejo de la laringe que imposibilita la respiración del niño o que pueda ventilarse de forma asistida. El niño puede realizar esfuerzos respiratorios violentos contra una glotis cerrada generando una presión intratorácica significativamente negativa que tiene consecuencias sobre la función cardiovascular y un mayor riesgo de edema pulmonar postobstructivo. El laringoespasmo puede ser prolongado y se puede llegar a la hipoxia. Esta complicación puede producirse en hasta el 2% de todas las inducciones anestésicas en niños menores de 9 años y es mucho menos frecuente en pacientes mayores. Su incidencia se duplica en niños con una infección de las vías respiratorias altas reciente o activa. Los antecedentes de fumador pasivo aumentan de forma significativa la probabilidad de laringoespasmo.

El laringoespasmo puede solucionarse profundizando la anestesia, ya sea por vía intravenosa o inhalatoria (aunque con la glotis cerrada no es posible inhalar más anestesia). La relajación neuromuscular aliviará el laringoespasmo y en una situación aguda puede ser una indicación para la administración de succinilcolina. La presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) puede ser beneficiosa para aliviar el laringoespasmo. También puede ocurrir durante la recuperación de la anestesia, ya que el tono de las vías respiratorias está aumentado durante la transición al estado de consciencia plena.

El **broncoespasmo** puede deberse a una hiperreactividad de las vías respiratorias durante la etapa de hiperexcitabilidad de la inducción, o bien en respuesta a la liberación de histamina inducida por los anestésicos administrados. La intubación endotraqueal puede provocar broncoespasmo, especialmente en niños con asma, y puede asociarse a una hipoxemia potencialmente letal e impedir la ventilación del niño. En niños con una hiperreactividad grave de las vías respiratorias pueden considerarse estrategias de control alternativas, como la mascarilla laríngea, siempre que sea apropiado. La utilización de anestésicos que liberan histamina se ha asociado a un broncoespasmo grave, y en raras ocasiones a insuficiencia cardiorrespiratoria. El humo ambiental del tabaco es otro factor de riesgo.

La hipoxemia durante la inducción puede deberse a una disminución de la capacidad residual funcional, atelectasias y desequilibrio del cociente ventilación/perfusión ($\dot{V}/Q$). Los anestésicos volátiles amortiguan la vasoconstricción pulmonar hipóxica que contribuye adicionalmente a las anomalías de la ($\dot{V}/Q$). La **hipersecreción** puede provocar obstrucción de las vías respiratorias y debe tratarse mediante antisialagogos, como el glicopirrolato y la atropina. Los anestésicos inhalatorios más recientes tienen menos potencia secretagoga, y la administración sistemática de atropina como premedicación es menos frecuente, pero probablemente está indicada si se usa ketamina.

Durante la inducción de la anestesia pueden producirse complicaciones hemodinámicas. La **hipotensión** es frecuente y puede ser importante en pacientes hipovolémicos, disminución de la función miocárdica o con CPC. Algunos anestésicos inhalatorios sensibilizan el miocardio a las catecolaminas circulantes, y la inducción y la excitación se asocian a un estado hipercatecolaminérgico.

MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

El mantenimiento de la anestesia es el periodo entre la inducción y la recuperación. El niño debe estar inconsciente del dolor, arreactivo a los estímulos dolorosos y con soporte fisiológico. La anestesia se suele mantener con un anestésico inhalatorio (p. ej., isoflurano, sevoflurano) complementado por una analgesia basada en opiáceos. Para aumentar la hipnosis y la amnesia pueden administrarse hipnóticos i.v. (p. ej., dexmedetomidina, benzodiazepinas). La elección de la modalidad ventilatoria (espontánea, asistida o controlada) varía en función del procedimiento y del estado del paciente (v. cap. 89). Los traumatismos de la cirugía pueden generar hipotermia e hipovolemia por las pérdidas sanguíneas y los importantes movimientos de los líquidos (tercer espacio). El anestesiólogo es el responsable del tratamiento de estos trastornos fisiológicos durante el mantenimiento de la anestesia.

Control de la temperatura

La **termorregulación** es crucial durante la anestesia. La ausencia de movimiento y la inhibición de los escalofríos disminuyen la termogénesis. Los mecanismos de la pérdida de calor durante la anestesia son convección, radiación, evaporación y conducción. Aunque la sensibilidad a la temperatura puede permanecer normal, la respuesta autónoma a la hipotermia está disminuida. Los anestésicos causan vasoparesia, lo que altera aún más la termorregulación e incrementa la pérdida de calor. En los neonatos, los anestésicos inhalatorios inhiben la termogénesis no regulada por escalofríos de la grasa parda, aumentando el riesgo de hipotermia. Es preciso humidificar y calentar los gases inspirados. También deben usarse otros dispositivos de calentamiento adicionales, como las mantas de calor de aire forzado y los calentadores radiantes.

Fluidoterapia

La mayoría de los anestésicos producen vasodilatación y aumentan la capacitancia venosa, reduciendo de forma eficaz la precarga miocárdica. El sangrado quirúrgico y las pérdidas hídricas insensibles/hacia el tercer espacio contribuyen a la disminución del volumen intravascular. Puede ser preciso expandir la volemia con una solución salina isotónica (suero salino fisiológico, Ringer lactato, PlasmaLyte) para mantener el gasto cardiaco y la perfusión orgánica. El incremento de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y de la secreción de hormona antidiurética (ADH) complican aún más la regulación de los líquidos.

La fluidoterapia intraoperatoria debe tener en cuenta: 1) las pérdidas adquiridas durante el ayuno preoperatorio, 2) las necesidades de líquidos de mantenimiento, 3) las pérdidas sanguíneas quirúrgicas, y 4) las pérdidas hídricas insensibles. Los lactantes deben recibir líquidos isotónicos con glucosa para prevenir la hipoglucemia perioperatoria. En la tabla 74.9 se muestra una guía para calcular el déficit de líquido y las necesidades de mantenimiento en el quirófano. En los procedimientos de mayor duración, la reposición del déficit de líquidos debe realizarse con una solución isotónica durante las primeras 3 horas del tratamiento intraoperatorio. El déficit se suele calcular como el número de horas de ayuno del niño multiplicado por la fluidoterapia de mantenimiento horaria. La mitad de este déficit se repone durante la primera hora y la otra mitad durante las 2 horas siguientes. En caso de que persista hipotensión o taquicardia en los primeros estadios de la anestesia, puede estar indicada una reposición más rápida del déficit.

Las pérdidas de líquido intersticiales al tercer espacio deben reponerse con soluciones salinas isotónicas. En intervenciones cortas, como herniorrafias, piloromiotomías y procedimientos menores está indicada la reposición de líquido a un ritmo de 3-5 ml/kg/h para las pérdidas insensibles. En procedimientos torácicos o abdominales complejos con pérdidas insensibles grandes puede necesitarse un ritmo de reposición de 8-10 ml/kg/h de líquidos por vía i.v. Las soluciones de cristaloides están indicadas para la pérdida de sangre a un ritmo de 3 ml de cristaloide por mililitro de sangre perdida. Los hemoderivados alogénicos deben reemplazarse con una proporción de 1:1. La administración de coloides (albúmina) también disminuye la cantidad de reposición con cristaloides para la pérdida sanguínea. Durante las transfusiones de grandes, debe realizarse un calentamiento activo de los líquidos para prevenir la hipotermia. Con la cirugía mayor y el SRIS resultante se pierde la integridad capilar y son frecuentes las pérdidas hacia el tercer espacio. La incapacidad para reponer las pérdidas de líquidos y para restablecer el volumen intravascular puede conducir a la aparición de shock.

Tabla 74.9 Fluidoterapia pediátrica intraoperatoria

RITMO DE INFUSIÓN	PESO DEL PACIENTE
4 ml/kg/h	1-10 kg
2 ml/kg/h	10-20 kg
1 ml/kg/h	por kg >20 kg
Ejemplo: un niño de 22 kg necesita: (4 × 10) + (2 × 10) + (1 × 2) = 62 ml/h	

La **hipoglucemia** perioperatoria puede deberse al ayuno preoperatorio, sobre todo en neonatos o en niños con trastornos metabólicos. La monitorización de la glucemia perioperatoria está indicada en los recién nacidos y es frecuente que tenga que reponerse mediante la administración de glucosa. En niños mayores con una situación nutricional normal pueden usarse soluciones salinas isotónicas sin glucosa. En los pacientes que reciben nutrición parenteral total con concentraciones altas de glucosa (mayores del 10%) debe asegurarse la administración continua de glucosa para evitar una hipoglucemia de rebote.

La asistencia tras el procedimiento abarca la supervisión del despertar y la recuperación de la cirugía y la anestesia. El **despertar** describe el periodo de transición entre un estado anestesiado y el retorno a la consciencia. Durante este periodo, los pacientes experimentan la disminución del efecto anestésico y el aumento de las respuestas fisiológicas y psicológicas a los estímulos dolorosos (p. ej., tono autónomo reactivo, excitación, ansiedad). Los anestésicos inhalatorios se excretan rápidamente durante la ventilación y la acción de los relajantes musculares puede revertirse; sin embargo, los efectos de los opiáceos, las benzodiazepinas y los hipnóticos i.v. pueden ser prolongados. Se recuperan las funciones fisiológicas normales, como la ventilación espontánea, y mejora la función hemodinámica. El niño debe estar consciente, con la vía respiratoria permeable y los reflejos respiratorios intactos antes de abandonar el quirófano después de procedimientos programados rutinarios. Los efectos de los relajantes musculares deben antagonizarse. Lo ideal es que el despertar sea lo más breve posible, manteniendo la analgesia y la ansiólisis y restableciendo la función cardiorrespiratoria. Sin embargo, en los pacientes en estado crítico programados para su posterior ingreso en la UCI, a veces es preciso prolongar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica durante el postoperatorio. En estos casos, después del procedimiento deben mantenerse niveles de sedación y de analgesia más intensos.

Durante el despertar es esencial valorar la existencia de **relajación neuromuscular (RNM) residual**. Debería considerarse la posibilidad de RNM prolongada cuando se observase debilidad o depresión respiratoria. *La práctica anestésica estándar consiste en antagonizar la RNM residual*. Al haberse abandonado prácticamente la utilización de la succinilcolina, normalmente solo se emplean en la práctica RNM no despolarizantes para facilitar la intubación. La finalización de la RNM depende del metabolismo y de su eliminación de la unión neuromuscular. Clásicamente, los relajantes neuromusculares no despolarizantes se antagonizan aumentando la concentración de acetilcolina en la unión neuromuscular mediante inhibidores de la acetilcolina esterasa (neostigmina, edrofonio), que actúan a través de un antagonismo competitivo. Estos fármacos deben combinarse con vagolíticos (p. ej., atropina, glicopirrolato) para prevenir la aparición de bradicardia. Este proceso puede tardar varios minutos, incluso en el caso del relajante de acción más breve, como el rocuronio. Una dosis de intubación de rocuronio para inducir una parálisis rápidamente en situaciones urgentes puede que tarde 20 minutos o más en antagonizarse espontáneamente (comparado con los 3 minutos que tarda en desaparecer el efecto de la succinilcolina). Los efectos de los RNM no despolarizantes de acción larga (vecuronio, pancuronio) se antagonizan invariablemente. La RNM residual es frecuente a pesar del antagonismo con estos fármacos. El **sugammadex** es un antagonista alternativo que presenta una tasa de RNM residual sumamente baja. Su mecanismo de acción se basa en un antagonismo no competitivo a través de la encapsulación de los relajantes neuromusculares.

UNIDAD DE REANIMACIÓN POSTANESTÉSICA

En la unidad de reanimación postanestésica (URPA), el niño queda en observación hasta que se recupera adecuadamente de la anestesia y la sedación. La consecución de la respiración espontánea, una saturación de pulsioximetría adecuada (mayor del 95%) y la estabilidad hemodinámica son los criterios de valoración claves de la recuperación. El niño debe ser capaz de despertarse y mostrarse reactivo y orientado antes de recibir el alta de esta unidad. El tiempo de permanencia en la URPA varía en función de la disposición (traslado a una unidad de cuidados agudos o a una UCI, traslado a una unidad de recuperación quirúrgica del hospital de día o alta a su domicilio). A los padres se les debe permitir consolar a sus hijos en la URPA. El alta desde esta unidad depende del estado funcional global del niño, no solo de los criterios de valoración fisiológicos, sino también de la prestación de analgesia adecuada, así como del control postoperatorio de las náuseas y los vómitos. Se han usado diversos sistemas de puntuación para determinar si un niño está en condiciones de recibir el alta de la URPA (tabla 74.10).

Tabla 74.10 Puntuaciones de la recuperación

PUNTUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN DE ALDRETE	SE NECESITA UNA PUNTUACIÓN >9 PARA EL ALTA
ACTIVIDAD: VOLUNTARIA O EN RESPUESTA A ÓRDENES	
Mueve las 4 extremidades	2
Mueve 2 extremidades	1
Ausencia de movimiento	0
RESPIRACIÓN	
Respiración profunda, tos, llanto	2
Disnea o respiración superficial	1
Apnea	0
PRESIÓN ARTERIAL	
Dentro del 20% del valor preanestésico	2
Dentro del 20-50% del valor preanestésico	1
>50% por fuera del valor preanestésico	0
COLOR	
Sonrosado	2
Pálido, parcheado, oscuro	1
Cianótico	0
CONSCIENCIA	
Completamente despierto, responde	2
Despierta ante un estímulo	1
Insensible	0
PUNTUACIÓN DE LA RECUPERACIÓN DE STEWARD	**SE NECESITA UN 6 PARA EL ALTA**
ACTIVIDAD	
Mueve los miembros de manera intencionada	2
Movimientos no intencionados	1
Quieto	0
CONSCIENCIA	
Despierto	2
Reactivo	1
Arreactivo	0
VÍA RESPIRATORIA	
Tose cuando se le ordena o llora	2
Mantiene la vía respiratoria permeable	1
Necesita el mantenimiento de la vía respiratoria	0

Complicaciones postanestésicas

La **insuficiencia respiratoria** después de una anestesia general es frecuente. Un despertar prolongado de la anestesia y la depresión respiratoria pueden deberse a los efectos residuales de los opiáceos, los hipnóticos o a los RNM. El dolor puede causar una hipoventilación significativa, en especial después de una cirugía torácica o abdominal. La recuperación de la anestesia puede retrasarse por la retención de anestésicos inhalatorios y empeorar por la hipoventilación. La hipotermia, sobre todo en los recién nacidos, retrasa el metabolismo y la excreción de los anestésicos y prolonga la RNM. La hipoventilación después de la cirugía se asocia al desarrollo de **atelectasias.** Las microatelectasias pueden causar infecciones postoperatorias. Cuando hay obstrucción de las vías respiratorias puede estar indicada la colocación de una cánula orofaríngea o nasofaríngea para garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias. Cuando la depresión respiratoria es grave pueden estar indicadas la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

El antagonismo de los opiáceos con naloxona puede estar indicado en casos excepcionales en los que se sospeche un **efecto por opiáceos excesivo**. Sin embargo, la naloxona antagoniza tanto la depresión respiratoria como los efectos analgésicos de los opiáceos. Después del antagonismo con naloxona, un niño somnoliento con depresión respiratoria puede experimentar un aumento del dolor. El antagonismo de los opiáceos exige una atención a pie de cama por parte del médico para monitorizar el comportamiento del niño y su estado hemodinámico y respiratorio. Es importante señalar que la naloxona tiene un tiempo de acción más corto que la mayoría de los opiáceos, lo que puede conducir a una reaparición de la acción de los opiáceos.

El **estridor postoperatorio** sucede hasta en el 2% de todos los pacientes pediátricos. El uso de TET del tamaño adecuado y el hecho de asegurar una fuga de presión menor de 30 cmH_2O disminuye el riesgo de traumatismo o edema de las vías respiratorias. Los antecedentes de estridor aumentan la posibilidad de complicaciones postoperatorias. Tras la extubación, el estridor puede ser lo bastante grave como para requerir una nueva intubación. Los aerosoles con adrenalina racémica y la dexametasona son terapias eficaces; su uso requiere una observación prolongada debido al riesgo potencial de estridor de rebote. El estridor en los lactantes sugiere la necesidad de que permanezcan en observación hasta el día siguiente.

Las **complicaciones cardiovasculares** son mucho menos habituales en la URPA. Puede ser necesaria la expansión de la volemia para mantener un gasto cardiaco, una perfusión periférica y una diuresis adecuadas. La necesidad de reponer la volemia como volúmenes altos (>30 ml/kg) en el periodo postoperatorio puede ser un signo de un shock en evolución y en estos casos deberían considerarse otras fuentes de hipovolemia (p. ej., hemorragias ocultas) o de disfunción miocárdica (p. ej., taponamiento, neumotórax).

El **delirium emergente** inmediatamente después de la anestesia se observa en menos del 5-10% de los niños y es más frecuente entre los 3 y los 9 años. Sus manifestaciones consisten en intranquilidad, combatividad, desorientación y llanto inconsolable. La práctica totalidad de los anestésicos se han relacionado con el desarrollo de delirium, y en especial los anestésicos volátiles más novedosos (p. ej., sevoflurano, desflurano). Se deben descartar posibles complicaciones postoperatorias, como hipoglucemia e hipoxemia. En ocasiones es necesario proporcionar una sedación adicional (p. ej., propofol, dexmedetomidina, benzodiazepinas), aunque esto prolongue el tiempo de recuperación postanestésica y puede que no disminuyan eficazmente el delirium.

Consciencia durante la anestesia

Una de las metas principales de la anestesia es evitar el recuerdo mediante la inducción de hipnosis y amnesia. En los adultos, algunas técnicas anestésicas y procedimientos quirúrgicos se han asociado a recuerdos durante la anestesia. Se desconocen las secuelas a largo plazo de estos recuerdos en los niños. Se ha utilizado la monitorización electroencefalográfica cerebral continua mediante el índice biespectral (BIS) con el fin de evaluar la consciencia intraoperatoria. Desafortunadamente, los estudios pediátricos no han confirmado la utilidad de la monitorización del BIS como medio para determinar la profundidad de la anestesia. No hay datos que apoyen la utilización sistemática de la monitorización del BIS durante la anestesia pediátrica. Los anestésicos volátiles consiguen efectos hipnóticos y sedantes fiables dependientes de la dosis y siguen siendo la piedra angular de la anestesia general.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Después de la anestesia general, el 40-50% de los niños puede experimentar náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) que suelen durar varias horas. Esta complicación prolonga la permanencia en las salas de recuperación y exige una gran atención por parte del personal de enfermería. La etiología no se conoce con detalle, pero probablemente sea multifactorial y relacionada con los efectos eméticos de los anestésicos, el dolor y el estrés quirúrgico. Los opiáceos pueden provocar náuseas y vómitos. Hay que destacar que el ayuno preoperatorio no disminuye la incidencia de NVPO. La analgesia multimodal sin opiáceos (p. ej., paracetamol, ibuprofeno, ketorolaco) y la anestesia local o regional pueden reducir las NVPO. El ondansetrón, un antagonista de la serotonina, es un tratamiento eficaz para las NVPO. La profilaxis con ondansetrón también se recomienda en pacientes con un riesgo elevado de NVPO, como sucede después de la cirugía ocular y de otorrinolaringología. Los antagonistas de la serotonina están contraindicados en niños que toman inhibidores de la recaptación de serotonina para tratar las migrañas. La dexametasona también puede ser de utilidad para tratar las NVPO.

Termorregulación e hipertermia maligna

Después de la anestesia, la termorregulación permanece alterada durante varias horas. La **hipotermia,** en especial en los recién nacidos, puede causar depresión cardiorrespiratoria y prolongar el efecto de los opiáceos y los RNM. Aunque la hipotermia tiene efectos perjudiciales, el recalentamiento activo debe ser cuidadoso para evitar quemaduras cutáneas e **hipertermia**. Los escalofríos postoperatorios son frecuentes y pueden aparecer en ausencia de hipotermia. La hipertermia, cuando se superan los 39 °C, es motivo de preocupación en el postoperatorio. Cuando aparece una fiebre alta horas después de una anestesia inhalatoria, sobre todo si se utilizó succinilcolina, hay que descartar una hipertermia maligna.

La **hipertermia maligna (HM)** es un síndrome hipermetabólico agudo desencadenado por anestésicos inhalatorios y succinilcolina. Su inicio puede ser agudo, fulminante y mortal sin una intervención adecuada. Es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético, con más de 10 genes contribuyendo a la susceptibilidad, aunque por lo general muestra un patrón hereditario autosómico dominante. Un antecedente familiar de muerte o de una reacción febril durante la anestesia deben alertar de su posibilidad al anestesista. Las mutaciones en los genes que codifican al receptor rianodino (el canal del calcio del retículo sarcoplásmico) predisponen a la susceptibilidad a la HM y se han identificado en el 20-40% de los seres humanos con HM. Ciertas **miopatías** se asocian al riesgo de hipertermia maligna, como la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de corea central y el síndrome de King Denborough.

La fisiopatología de la HM implica una liberación descontrolada de calcio intracelular desde el sarcolema muscular, con la consiguiente prolongación de la contracción muscular, el agotamiento de la adenosina trifosfato (ATP) y la muerte de los miocitos. La miólisis libera mioglobina, creatina fosfocinasa (CPK) y potasio a la sangre. La evolución clínica se caracteriza por un comienzo rápido de fiebre elevada (más de 38,5 °C), rigidez muscular, acidosis (metabólica y respiratoria), elevación del CO_2 teleespiratorio y disfunción multiorgánica. La muerte se produce como resultado de la insuficiencia hemodinámica por shock y arritmias cardiacas. Los signos de la HM aparecen por lo general durante las primeras 2 horas de anestesia, aunque en raras ocasiones puede verse hasta 24 horas más tarde.

El tratamiento intensivo consiste en la suspensión de todos los anestésicos inhalatorios, la corrección de la acidosis y el tratamiento con el relajante muscular dantroleno. El dantroleno i.v. (dosis inicial de 2,5 mg/kg) debe iniciarse en cuanto se sospeche la posibilidad de HM. Está indicada la administración de dosis repetidas hasta un máximo de 10 mg/kg si persiste la fiebre, rigidez muscular, acidosis y taquicardia. Una vez controlados los síntomas, el paciente debe permanecer en observación durante al menos 24 horas para vigilar una posible recidiva. La tasa de mortalidad de la HM era antiguamente mayor del 70% pero ahora es menor del 5% con los algoritmos terapéuticos estandarizados. Un carrito de HM con las dosis suficientes de dantroleno debe estar a mano siempre en todos los lugares en los que se vaya a realizar una anestesia pediátrica.

Ciertos fenómenos sugieren un mayor riesgo de HM. La aparición de espasmo del masetero durante la inducción, con rigidez de estos músculos e incapacidad para abrir la boca, puede señalar una susceptibilidad a HM. La mioglobinuria aguda asociada a un desencadenante de HM es otra pista. No es necesario que el niño este hipermetabólico o febril, pero puede tener una diuresis oscura y valores séricos de CPK altos, con el riesgo consiguiente de nefropatía tubular inducida por la mioglobina. La aparición de orina oscura tras la administración de un anestésico exige un estudio adicional, incluida la medición de los electrolitos y la CPK. La prevención de la HM en los pacientes susceptibles requiere evitar el uso de fármacos desencadenantes, entre los que se incluyen los anestésicos inhalatorios y la succinilcolina. La anestesia i.v. y las técnicas balanceadas con óxido nitroso y opiáceos son seguras. Deben usarse aparatos de anestesia seguros para HM desprovistos de rastros de vapores de anestésicos volátiles. No se recomienda la profilaxis con dantroleno porque la HM se puede tratar con rapidez y este fármaco causa depresión respiratoria y debilidad muscular. Ante un niño con sospecha de HM, debe contactarse con el número de teléfono 1-800-MHHYPER (1-800-644-9737) para notificar el caso a la Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS). La MHAUS registra a los pacientes susceptibles y facilita información sobre el diagnóstico y el tratamiento. Las pruebas de susceptibilidad preanestésica consisten en análisis genéticos del gen del receptor rianodino, biopsias musculares, estudios de contracción in vitro o la posibilidad de medir la producción de CO_2 muscular en respuesta a la cafeína intramuscular.

Masas mediastínicas

Los niños con masas mediastínicas anteriores, como linfomas, teratomas y otros tumores mediastínicos primarios, tienen un riesgo serio de insuficiencia cardiorrespiratoria durante la anestesia. Incluso una sedación suave puede generar un compromiso de las vías respiratorias, imposibilidad para ventilar al niño, taponamiento cardiaco, obstrucción vascular e insuficiencia circulatoria. Estos pacientes a menudo necesitan un diagnóstico tisular quirúrgico antes de iniciar el tratamiento. La compresión significativa de estructuras vitales puede asociarse a síntomas aparentemente leves. La presencia de taquipnea, ortopnea, sibilancias y el evitar las posiciones de decúbito prono o supino son indicaciones significativas de riesgo grave. Los signos de taponamiento cardiaco, compresión del ventrículo derecho o compresión de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía o TC sugieren un riesgo grave. La biopsia con sedación superficial y anestesia local puede estar indicada. Se puede usar el broncoscopio rígido para facilitar la ventilación cuando haya una compresión externa de las vías respiratorias. También debe estar a mano todo el equipo necesario para prestar apoyo circulatorio mecánico (circulación extracorpórea). En niños de alto riesgo se debe considerar la instauración de un tratamiento con corticoides, radioterapia y quimioterapia antes de obtener un diagnóstico tisular.

Apnea postoperatoria

Los neonatos y los lactantes tienen un riesgo elevado de desarrollar apnea postoperatoria después de haberse visto expuestos a medicación hipnótica y analgésica potente. La apnea postoperatoria puede ser central u obstructiva. La apnea postanestésica es más frecuente en las primeras 12 horas tras la cirugía, aunque se han mencionado casos de apnea postanestésica en prematuros hasta 48 horas más tarde. El riesgo de apnea es inversamente proporcional a la edad posterior a la concepción en el momento de la cirugía, siendo máxima en aquellos con menos de 44 semanas de edad tras la concepción. El riesgo es mínimo una vez que los lactantes prematuros ya han alcanzado 60 semanas de edad posterior a la concepción. Las teofilinas no disminuyen de manera fiable la incidencia de apnea postoperatoria y no se utilizan de modo sistemático. Cuando se necesite realizar una cirugía en el primer mes de vida, está indicado el ingreso en observación y la monitorización del lactante durante al menos 24 horas. En lactantes a término de más de 44 semanas de edad posterior a la concepción, el tratamiento debe constar de observación y monitorización durante al menos 6 horas con al menos un ciclo de sueño-vigilia-toma sin hipoxia, bradicardia u oxígeno suplementario. Los lactantes prematuros de menos de 56 semanas de edad posterior a la concepción necesitan una observación mínima durante las 12 horas posteriores a la anestesia.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El tratamiento del dolor postoperatorio debe garantizar una analgesia y una ansiólisis adecuadas (v. cap. 76). Para algunos niños y familias puede ser útil una educación preoperatoria centrada en el tratamiento del dolor mediante el desarrollo de habilidades para disminuir la ansiedad prevista y una mayor participación en la planificación del tratamiento. El tratamiento del dolor pediátrico se basa en una terapia multimodal, con analgésicos opiáceos y no opiáceos. Los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), el paracetamol i.v., los opiáceos y la analgesia regional tienen su papel en el tratamiento del dolor postoperatorio. Por otra parte, la evaluación repetida es crucial para que el tratamiento del dolor sea eficaz. Terapias complementarias, como la terapia con mascotas, también pueden reducir las necesidades de analgésicos potentes en el postoperatorio.

La analgesia controlada por el paciente (PCA) y la analgesia controlada por uno de los progenitores o por el personal de enfermería (PNCA) son regímenes para el dolor postoperatorio ampliamente aceptados. La PCA/PNCA proporciona una infusión continua (basal) a dosis bajas de un opiáceo con la posibilidad de complementar la analgesia con bolos intermitentes según las necesidades. El médico debe establecer el ritmo de infusión continua, la dosis de los bolos, el intervalo de cierre y el número aceptable de bolos que el paciente puede recibir por hora. La seguridad de la PCA/PNCA exige una dosificación apropiada de la medicación y presupone que los pacientes son incapaces de sobredosificarse o no lo harán porque la somnolencia limita la autoadministración repetida. En los niños pequeños, el uso del *botón del dolor* (para calmarlo) puede ser más difícil de asegurar, aunque niños de tan solo 5 años han sido capaces de usar la PNCA con éxito. En niños mayores y adolescentes, la PCA es la modalidad estándar para el tratamiento postoperatorio del dolor.

Anestesia regional

La anestesia regional consiste en la utilización de anestésicos locales para bloquear la conducción de impulsos nerviosos aferentes al sistema nervioso central. Las modalidades de anestesia regional incluyen la anestesia local, los bloqueos nerviosos periféricos, los bloqueos de plexos nerviosos y los bloqueos neuroaxiales (epidural y subaracnoideo/raquídeo). Los anestésicos se pueden administrar con una sola inyección o mediante perfusión continua. La anestesia regional se puede utilizar como analgesia intraoperatoria y postoperatoria. Parece que disminuye los tiempos de recuperación y la estancia hospitalaria de los niños. Una de las ventajas más importantes de la anestesia regional es que produce menos efectos depresores sobre el sistema cardiorrespiratorio. La inyección de anestésicos locales (p. ej., lidocaína, bupivacaína) en la zona afectada, puede proporcionar una analgesia para el procedimiento durante varias horas a días. La infiltración de la herida con anestésicos locales a la conclusión de la cirugía también puede disminuir el dolor en el postoperatorio inmediato.

La **analgesia neuroaxial (epidural, raquídea)** es frecuente en la práctica pediátrica. El espacio epidural se sitúa entre la duramadre y la piamadre y la aracnoides, una zona por la que pasan todas las raíces nerviosas. La analgesia epidural caudal se realiza a través del hiato sacro, por debajo

del extremo distal de la médula espinal. Esta zona suele usarse para lograr anestesia de la pelvis y las extremidades inferiores durante intervenciones quirúrgicas urológicas y ortopédicas en lactantes y niños que empiezan a andar. Una única dosis de anestesia epidural caudal puede aliviar el dolor durante horas y la perfusión continua puede proporcionar un alivio eficaz durante horas o días. La inyección epidural de opiáceos puede proporcionar analgesia durante 12-24 horas y es un complemento potencial de la analgesia postoperatoria. Los anestésicos locales de una duración más larga (p. ej., bupivacaína, ropivacaína) combinados con un opiáceo (p. ej., fentanilo, morfina sin conservantes) se emplean a menudo en inyección única y para la terapia epidural continua. También se puede proporcionar PCA epidural mediante una bomba de perfusión continua y la capacidad del paciente de automedicarse mediante bolos intermitentes a demanda. La analgesia epidural también puede aliviar el dolor en pacientes con dolor crónico o causado por neoplasias malignas avanzadas.

Las complicaciones más graves de la anestesia neuroaxial consisten en la propagación cefálica del bloqueo con depresión respiratoria, parálisis de los músculos respiratorios y depresión del tronco del encéfalo. Entre las complicaciones más frecuentes de la analgesia neuroaxial se incluyen parestesias y, en caso de usar opiáceos, prurito, náuseas y vómitos. El empleo de opiáceos neuroaxiales a menudo requiere tratamiento farmacológico del prurito y terapia antiemética. Las infecciones y los hematomas epidurales son extremadamente inusuales. Los opiáceos neuroaxiales, especialmente cuando se administran por vía intratecal, pueden causar depresión respiratoria y obligar a una monitorización postoperatoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

74.1 Neurotoxicidad anestésica

John P. Scott

Los estudios en animales de laboratorio han sugerido un vínculo entre la exposición anestésica a una edad temprana y la neurotoxicidad en los cerebros en desarrollo. Los datos no clínicos existentes implican a las vías del *N*-metil-D-aspartato y del ácido γ-aminobutírico (GABA) en la apoptosis y la muerte de las células neuronales. La exposición a anestésicos inhalatorios e i.v. se ha asociado a cambios anatomopatológicos y a consecuencias adversas del neurodesarrollo, y entre estos fármacos se incluyen isoflurano, sevoflurano, ketamina, benzodiazepinas y propofol. Los estudios en animales se efectuaron al principio en no primates (roedores), si bien se mantiene la controversia acerca del diseño experimental (dosis, duración del tratamiento, diferencias entre las especies). Sin embargo, los trabajos en primates no humanos también han demostrado una mayor incidencia de consecuencias adversas para el neurodesarrollo después de exposiciones prolongadas o múltiples, o de ambas, a anestésicos volátiles.

Los estudios de la neurotoxicidad inducida por la anestesia en seres humanos han arrojado resultados contradictorios. Para complicar aún más la situación, existen otros desencadenantes potenciales para las consecuencias adversas del neurodesarrollo, incluyendo las comorbilidades, los traumatismos quirúrgicos y el estado cardiorrespiratorio perioperatorio. Numerosos estudios epidemiológicos de población han sugerido una asociación potencial entre la exposición anestésica y los resultados adversos del neurodesarrollo tras exposiciones múltiples y prolongadas a los anestésicos. Estudios de cohortes a gran escala europeos y canadienses con registros nacionales han revelado diferencias sutiles en pruebas psicométricas estandarizadas de niños en los primeros años de la edad escolar tras la exposición a la anestesia general. Es interesante señalar que otros estudios en niños no hayan podido obtener resultados similares. El estudio multicéntrico de control Pediatric Anesthesia and Neurodevelopmental Assessment (PANDA) en hermanos equiparables no puso de relieve ninguna asociación entre una exposición anestésica breve para la reparación de una hernia inguinal y la aptitud en las pruebas psicométricas. Del mismo modo, el estudio General Anaesthesia and Awake-Regional Anaesthesia in Infancy (GAS), un estudio multicéntrico prospectivo controlado aleatorizado en el que se comparaba la anestesia raquídea neuroaxial con la anestesia general en lactantes para la reparación de una hernia *no* demostraba ninguna diferencia significativa en el neurodesarrollo a los 2 años de vida entre los grupos. El resultado más importante del estudio GAS es el neurodesarrollo a los 5 años de vida, pero aún no se dispone de estos resultados. Un hecho importante es que los estudios no demuestran una relación entre consecuencias adversas del neurodesarrollo y una exposición anestésica menor de 3 horas.

No existen alternativas a la anestesia general para muchos procedimientos en niños pequeños. Las técnicas anestésicas regionales y las basadas en opiáceos pueden ganar popularidad. La dexmedetomidina puede tener también ciertas propiedades neuroprotectoras. En la actualidad no hay datos suficientes para extraer conclusiones sobre la seguridad de una técnica anestésica por encima de las demás.. Por último, el potencial de neurotoxicidad debe equilibrarse con la necesidad de proporcionar una anestesia adecuada para los niños que acuden a operarse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 75
Sedación procedimental

John P. Scott

Véanse también los capítulos 74 y 76.

La **sedación** describe un proceso continuo que abarca desde la consciencia total a la anestesia general (v. tabla 74.7). Muchos de los fármacos que se usan para inducir la anestesia general pueden emplearse para lograr la sedación (v. tabla 74.8). Al igual que sucede con la prestación de la anestesia, la ejecución de una sedación procedimental exige una evaluación detallada previa a la sedación, una monitorización durante el procedimiento y una asistencia durante la recuperación de la sedación. El término **sedación consciente** se refiere al estado en el que el paciente está adormecido, cómodo y puede cooperar, pero mantiene los reflejos protectores de las vías respiratorias y de la ventilación. Dependiendo de la elección de la farmacoterapia, puede que la sedación no proporcione analgesia. La sedación suficiente para reducir las respuestas al dolor describe a la sedación profunda. La **sedación profunda** es un estado de ausencia de reacción a la voz que se acompaña de supresión de los reflejos.

El manejo del niño sedado requiere vigilancia y conocimiento para garantizar su seguridad y se basa en las mismas directrices que los cuidados anestésicos (tabla 75.1). Es obligatorio cumplir con las directrices para realizar una monitorización correcta y una buena sedación en los niños. Una dosis de sedantes que causa sedación mínima en un paciente puede producir inconsciencia completa y apnea en otro. La ansiólisis, o sedación superficial, con hidrato de cloral, benzodiazepinas y dexmedetomidina suele ser suficiente para procedimientos que no son dolorosos. La utilización de la dexmedetomidina para la sedación procedimental es segura; el tiempo de recuperación puede ser prolongado y el éxito variable. Para procedimientos dolorosos (p. ej., aspiración de la médula ósea) se necesita combinar la hipnosis con la analgesia. La combinación de opiáceos con los regímenes de sedación aumenta el riesgo de insuficiencia respiratoria. Los anestésicos de acción corta (p. ej., propofol, metohexital, remifentanilo) proporcionan una sedación procedimental eficaz, pero su uso conlleva una mayor probabilidad de inducción inadvertida de anestesia general. La administración de estos fármacos exige la presencia de un anestesiólogo o de médicos formados, experimentados, acreditados y cualificados.

Numerosos subespecialistas pediátricos se encargan de proporcionar sedación y anestesia a los niños. La administración de anestésicos no está limitada a los anestesiólogos, pero el servicio de anestesia del hospital está

Tabla 75.1	Abordaje sistemático para la sedación en los niños
Valoración detallada del historial médico del niño y de los sistemas orgánicos, anticipando los problemas médicos subyacentes que pudieran predisponer al paciente al desarrollo de complicaciones anestésicas	
Exploración física meticulosa centrada en el sistema cardiorrespiratorio y en las vías respiratorias	
Tiempo de ayuno adecuado	
Consentimiento informado	
Dosificación farmacológica pediátrica (mg/kg)	
Equipo del tamaño apropiado	
Documentación de las constantes vitales y del estado del niño en una hoja de registro temporal	
Equipo de respuesta rápida («código») para responder a las emergencias con un «carrito de emergencias»	
Área de recuperación completamente equipada y con personal cualificado	
Criterios para el alta que documenten la recuperación de la sedación	

Tabla 75.2 Lenguaje sugerido para los padres y los profesionales sanitarios

LENGUAJE A EVITAR	LENGUAJE A USAR
Todo irá bien; no hay nada de lo que preocuparse. (Tranquilizar)	¿Qué hiciste hoy en el colegio? (Distracción)
Esto va a dolerte/esto no te dolerá. (Imprecisión; foco negativo)	Podrías sentir como un pellizco. (Información sensitiva)
La enfermera va a sacarte un poco de sangre. (Información imprecisa)	Primero, la enfermera te limpiará el brazo, sentirás frío por un algodón empapado en alcohol, y luego… (Información sensitiva y procedimental)
Te estás portando como un bebé. (Crítica)	Vamos a intentar distraernos; háblame de esa película… (Distracción)
Sentirás como si te pica una abeja. (Foco negativo)	Dime lo que sientes. (Información)
El procedimiento durará hasta que… (Foco negativo)	El procedimiento será más breve que… (programa de televisión u otro tiempo que le resulte familiar al niño). (Información procedimental; foco positivo)
La medicina te quemará un poco. (Foco negativo)	Algunos niños dicen que sienten algo de calor. (Información sensitiva; foco positivo)
Dime cuándo estás listo. (Demasiado control)	Cuando cuente hasta tres, respira hondo y suelta el aire (Entrenamiento para afrontamiento; control limitado de la distracción)
Lo siento mucho. (Disculparse)	Estás portándote como un valiente. (Alabanza; ánimo)
No llores. (Foco negativo)	Has sido muy valiente; estoy muy orgulloso de ti. (Alabanza)
Se ha acabado. (Foco negativo)	Lo has hecho fenomenal respirando hondo y conteniendo la respiración… (Alabanza etiquetada)

Adaptada de Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E: Current concepts in management of pain in children in the emergency department, *Lancet* 387: 83–92, 2016.

obligado a ayudar a desarrollar, manejar y supervisar los servicios que realizan sedaciones. Los hospitales y los profesionales, incluyendo a los anestesiólogos, comparten conjuntamente la responsabilidad de la supervisión de la seguridad, los sistemas y la acreditación de los individuos que van a realizar una sedación o una anestesia.

Los elementos de un sistema seguro para prestar sedación a los niños para cualquier procedimiento son los siguientes:

- Definir claramente los conocimientos y habilidades necesarias.
- Determinar los requisitos de adiestramiento apropiados.
- Acreditar a los profesionales.
- Mantener la certificación.
- Garantizar que las localizaciones en las que se va a realizar la sedación cumplen los estándares reconocidos.
- Proceso de mejora de calidad continuo.

En la tabla 75.2 se proporciona una estrategia para el lenguaje adecuado con el fin de ayudar al niño a enfrentarse al dolor procedimental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 76
Tratamiento del dolor en los niños

Lonnie K. Zeltzer, Elliot J. Krane y Rona L. Levy

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional que, cuando no se reconoce ni se trata, conlleva un peaje fisiológico, bioquímico y psicológico significativo, tanto para el niño como para su familia. Numerosos cuadros patológicos y la mayoría de los procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos se asocian a dolor. Del mismo modo, las experiencias traumáticas, del desarrollo, cognitivas, psicológicas y sociales pueden desencadenar y mantener el dolor crónico.

DEFINICIÓN Y CATEGORÍAS DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al **dolor** como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular potencial o real o descrita en función de dicha lesión». Los elementos importantes que deben recalcarse en esta definición son: 1) que el dolor abarca a componentes fisiológicos periféricos y nerviosos centrales, y 2) que el dolor puede asociarse o no a una lesión tisular existente. La experiencia del dolor radica fundamentalmente en la potencia y el patrón de la conectividad nerviosa central (fig. 76.1). Mientras que la activación nerviosa ascendente inmediata puede tener su origen en fenómenos inflamatorios, estructurales o bioquímicos, los procesos originados no solo en la periferia del cuerpo, sino también a nivel medular y encefálico influyen en la intensidad y la duración del dolor. Del mismo modo, los procesos nerviosos centrales en el cerebro se asocian a la localización, la intensidad y el sufrimiento relacionados con el dolor. El dolor crónico puede desarrollarse cuando la señalización nerviosa ascendente sigue activando los circuitos nerviosos centrales, como sucede con los procesos inflamatorios periféricos continuados o con aquellos asociados a dolor estructural.

Sin embargo, es habitual que los pediatras se enfrenten a los problemas más difíciles cuando el dolor agudo se cronifica o cuando se desarrolla un dolor crónico que se mantiene sin que exista una causa infecciosa, inflamatoria, metabólica o estructural definible. Cuando no es posible encontrar una «causa», los pacientes suelen remitirse a especialistas de salud mental, o la etiología del dolor se etiqueta como «estrés». Los niños interpretan este mensaje como «el médico cree que estoy fingiendo o que estoy loco». Los progenitores ven sufrir a sus hijos y a menudo buscan tratamientos en cualquier lugar, sometiendo al niño a numerosas pruebas, procedimientos, ensayos terapéuticos y consultas a muchos especialistas para intentar descubrir la causa del dolor y «solucionarlo». Mientras tanto, el niño puede ausentarse del colegio, de actividades sociales y físicas y desarrollar hábitos del sueño problemáticos que aumentan su cansancio.

Se sabe que el dolor crónico, en ausencia de una causa estructural, bioquímica o inflamatoria identificada, se desarrolla a través del inicio, el mantenimiento y la fuerza de los patrones de conectividad nerviosa centrales, el *conectomo* del cerebro infantil (v. cap. 147). Es decir, lo que ahora se conoce como «dolor de mediación central» procede de los patrones de conectividad nerviosa en el cerebro que engloba a centros implicados en el control del sistema nervioso autónomo, la memoria y otros centros cognitivos, así como centros emocionales encefálicos. En pediatría, la historia del parto y del desarrollo del niño son elementos que subyacen en estos patrones centrales y contribuyen al desarrollo del dolor crónico. Un niño con un trastorno del espectro del autismo (TEA) con un funcionamiento alto puede perseverar en un síntoma doloroso (p. ej., cefalea) de la misma forma que el niño puede perseverar en una idea o un punto de vista (p. ej., los padres puede que nunca «ganen» una discusión con su hijo). Los progenitores pueden comprender el concepto de un «sistema nervioso correoso» como el factor que perpetúa el dolor mantenido en ese niño. Este modelo de patrones de conectividad cerebral o mediadores descendentes *(top-down)* del dolor crónico es importante, ya que explica cómo actúan las intervenciones psicológicas y otras no farmacológicas para mitigar el dolor y el sufrimiento. La ciencia ha avanzado mucho desde el modelo de dolor como «psicológico» o «físico». El modelo actual del dolor incluye también la influencia del microbioma intestinal en la alteración de los procesos nerviosos centrales relacionados con el desarrollo y el mantenimiento del dolor.

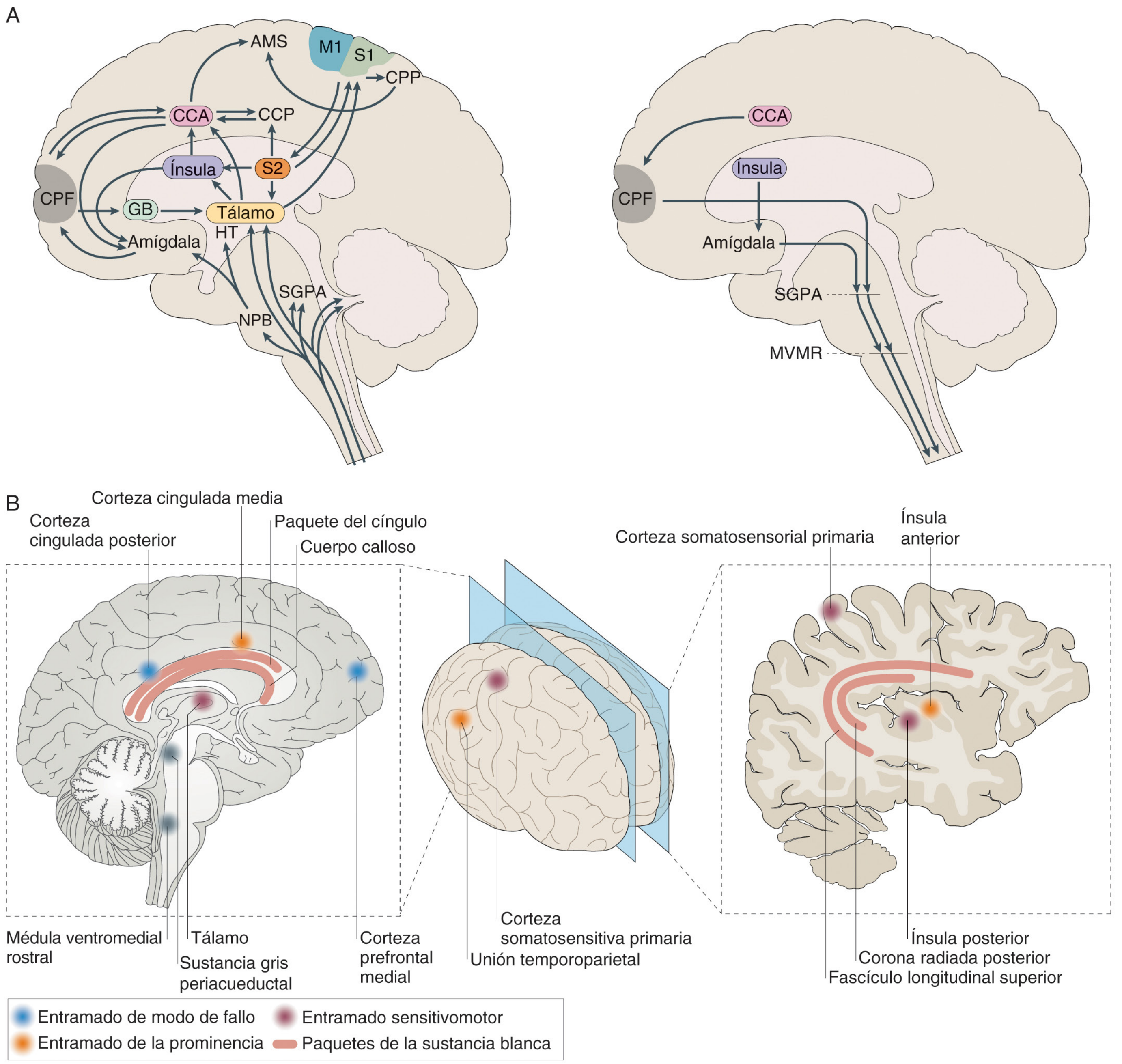

Fig. 76.1 **Vías, regiones y entramados nerviosos implicados en el dolor agudo y crónico.** AMS, área motora suplementaria; CCA, corteza cingulada anterior; CCP, corteza cingulada posterior; CPF, corteza prefrontal; CPP, corteza parietal posterior; GB, ganglios basales; HT, hipotálamo; MVMR; médula ventromedial rostral; NPB, núcleos parabraquiales; SGPA, sustancia gros periacueductal. *(A, panel de la izquierda, de Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease,* Eur J Pain *9:463–484, 2005; A, panel de la derecha, de Schweinhardt P, Bushnell MC: Pain imaging in health and disease—how far have we come?* J Clin Invest *120:3788–3797, 2010; B, de Davis KD, Flor H, Greely HT, et al.: Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations,* Nat Rev Neurol *13:624–638, 2017.)*

En la tabla 76.1 se especifican las categorías importantes del dolor (somático, visceral y neuropático) cuyo tratamiento es habitual y se definen los elementos y las características de la nocicepción, es decir, el aspecto fisiológico periférico de la percepción del dolor. La *nocicepción* hace referencia a la forma en la que las fibras especializadas (principalmente fibras A delta y C amielínicas pequeñas, aunque sin limitarse a ellas) en el sistema nervioso periférico transmiten los impulsos nerviosos (transmitiendo normalmente señales originadas en mecanorreceptores y quimiorreceptores periféricos) mediante sinapsis en el asta dorsal de la médula a través de (aunque sin exclusividad) los haces espinotalámicos hasta los centros superiores cerebrales, donde el desarrollo de los patrones de conectividad nerviosos generan la experiencia del dolor.

VALORACIÓN Y MEDICIÓN DEL DOLOR EN LOS NIÑOS

La valoración del dolor no abarca meramente su cuantificación. Siempre que sea factible, el médico deberá preguntar al niño acerca del carácter, la localización, la calidad, la duración, la frecuencia y la intensidad del dolor. Algunos niños no comunican su dolor por temor (a menudo justificado) a hablar con extraños o miedo de decepcionar o molestar a otros, de recibir una inyección si lo comunican, de volver al hospital si admiten su existencia y de otras posibles reacciones negativas. En los lactantes y los niños que no saben hablar, sus padres, sus pediatras, el personal de enfermería y otros cuidadores se enfrentan constantemente al desafío de interpretar si las reacciones de angustia de los niños se deben a dolor, miedo, hambre o

Tabla 76.1 Categorías y características del dolor

CATEGORÍA DEL DOLOR	DEFINICIÓN Y EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Somático	Dolor secundario a lesión o inflamación de los tejidos (p. ej., piel, músculo, tendones, hueso, articulaciones, aponeurosis, vasculatura, etc.) *Ejemplos:* quemaduras, laceraciones, fracturas, infecciones, cuadros inflamatorios	En la piel y las estructuras superficiales: agudo; pulsátil; bien localizado En estructuras somáticas profundas: sordo; continuo; pulsátil; no bien localizado
Visceral	Dolor secundario a lesión o inflamación de las vísceras *Ejemplos:* angina, distensión hepática, distensión o hipermovilidad intestinal, pancreatitis	Continuo y cólico; no pulsátil; poco localizado (p. ej., dolor apendicular percibido alrededor del ombligo) o referido a focos a distancia (p. ej., angina percibida en el hombro)
Neuropático	Dolor secundario a lesión, inflamación o disfunción del sistema nervioso central o periférico *Ejemplos:* síndrome de dolor regional complejo (SDRC), dolor de miembro fantasma, síndrome de Guillain-Barré, ciática	Espontáneo; quemante; lancinante o fulgurante; disestesias (alfileres y agujas, sensaciones eléctricas); hiperalgesia (amplificación de los estímulos nocivos); hiperpatía (dolor diseminado en respuesta a un estímulo nocivo discreto); alodinia (dolor en respuesta a una estimulación indolora); el dolor puede percibirse distal o proximal al foco de la lesión, correspondiendo habitualmente a las vías de inervación (p. ej., ciática)

cualquier otra percepción o emoción. Del mismo modo, la falta del interés normal por participar en juegos sin señales de problemas conductistas puede ser una manifestación del dolor. Los estudios terapéuticos sobre métodos para promover el bienestar (mimos, alimentación) y medicación analgésica pueden ser de gran ayuda para aclarar los desencadenantes de estas conductas.

El comportamiento y los signos fisiológicos son de gran ayuda, pero pueden malinterpretarse. Un niño que empieza a andar puede chillar y gesticular durante una exploración de oídos por miedo más que por dolor. Por el contrario, los niños con un dolor persistente que no se ha aliviado convenientemente por un cáncer, drepanocitosis, un traumatismo o una cirugía pueden retraerse del entorno que les rodea y mostrarse tranquilos, lo que lleva a los observadores a concluir erróneamente que están cómodos o sedados, o en el caso de los adolescentes, a que «están buscando fármacos o drogas». En dichas situaciones, un aumento en la dosificación de los analgésicos puede hacer que el niño se relacione más y esté más alerta, no menos. De forma similar, los recién nacidos y los lactantes pequeños pueden cerrar los ojos, fruncir el ceño y cerrar los puños en respuesta al dolor. Una analgesia adecuada hace que abran más los ojos e interaccionen más con su entorno. Un niño que está experimentando un dolor crónico importante puede estar jugando con normalidad como una manera de distraerse de su dolor. Esta conducta de afrontamiento se malinterpreta en ocasiones como una prueba de que el niño «finge» dolor o lo exagera en otras ocasiones.

Medidas específicas según la edad y el grado de desarrollo

Como los lactantes, los niños pequeños y los que no saben hablar no son capaces de expresar la magnitud del dolor que están experimentando, se han diseñado diversas escalas de dolor para intentar cuantificarlo en estos grupos de edad (fig. 76.2; tabla 76.2).

El recién nacido y el lactante

Hay una gama de escalas de sufrimiento conductuales para los lactantes y los niños pequeños que hacen hincapié sobre todo en las expresiones faciales, el llanto y el movimiento corporal. Las medidas de expresión facial parecen ser las de mayor utilidad y las más específicas en los recién nacidos. Las constantes vitales y autónomas pueden indicar dolor, pero, al ser inespecíficas, pueden reflejar otros procesos, como fiebre, hipoxemia o disfunción cardiaca o renal (tabla 76.3).

Niños mayores

Los niños de 3 a 7 años van adquiriendo poco a poco mayor capacidad para expresar la intensidad, la localización y la calidad del dolor. Este puede referirse en ocasiones a zonas próximas: un dolor de cadera referido al muslo o a una zona por encima de la rodilla es habitual en este grupo de edad. Los niños de estas edades pueden autoevaluar el dolor ayudándose de dibujos, fotos de caras o con colores de intensidad graduada. Los niños a partir de los 8 años pueden utilizar escalas verbales de valoración numérica o escalas de dolor analógicas visuales (EVA) con mayor exactitud (v. fig. 76.2). Las escalas numéricas verbales son las preferidas y se consideran el criterio de valoración; se considera que estas escalas son válidas y fiables a partir de los 8 años. La escala numérica del dolor (END) consta de números del 0 al 10, donde 0 representa ausencia de dolor y 10 un dolor muy intenso. Existe un debate sobre la clasificación de dolor más alto, si bien actualmente se ha llegado al acuerdo de *no* utilizar la frase «el peor dolor imaginable», ya que los niños siempre pueden imaginarse un dolor mayor. En EE.UU., actualmente se requieren valoraciones documentadas del dolor realizadas con regularidad en los niños ingresados y en aquellos a los que se atiende con carácter ambulatorio y en los servicios de urgencias (SU). Las puntuaciones del dolor no siempre se correlacionan con cambios en la frecuencia cardiaca o en la presión arterial.

Niños con deterioro cognitivo

La cuantificación del dolor en los niños con alteraciones cognitivas sigue siendo un reto. La comprensión de las expresiones y la experiencia del dolor en esta población son importantes porque los comportamientos pueden malinterpretarse como indicativos de que los niños con alteraciones cognitivas son más insensibles al dolor que aquellos con competencia en este campo. Los niños con síndrome de Down pueden expresar el dolor con menor precisión y más lentitud que la población general. El dolor en individuos con TEA puede ser difícil de valorar porque estos niños pueden ser tanto *hiposensibles* como *hipersensibles* a tipos de estímulos sensitivos muy diferentes y es posible que sus habilidades para comunicarse sean limitadas. Aunque pueden realizarse autoevaluaciones del dolor en niños con deterioro cognitivo, en ellos las mediciones de la observación tienen más validez. Para los niños de hasta 18 años se recomienda la versión posquirúrgica de la lista de verificación del dolor en niños con dificultades de comunicación (**Non-communicating Child's Pain Checklist—Postoperative Version**). Un comportamiento inadaptado y una disminución funcional también pueden indicar la presencia de dolor. Los niños con deterioro cognitivo intenso experimentan dolor con frecuencia, y en la mayoría de los casos no se debe a una lesión accidental. Los niños con menos capacidades son los que experimentan más dolor.

UN MARCO CONCEPTUAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR PEDIÁTRICO

Se ha desarrollado una serie de modelos para comprender los diversos factores que influyen en el dolor infantil. Muchas de estas teorías se centran en los factores que explican la variabilidad interindividual en la percepción del dolor y la cronicidad y la disfunción producidas por el dolor. Clave para estos modelos son las interrelaciones entre los factores biológicos, cognitivos, afectivos y sociales, que condicionan el dolor y la discapacidad del niño y que se suelen denominar «modelos biopsicosociales» del dolor. Entre los factores **biológicos** se incluyen la salud física del niño, los factores del sistema nervioso central (SNC; procesamiento del dolor), el sexo, el estado puberal y los factores genéticos. Entre los factores **cognitivos y afectivos** individuales del niño que se relacionan con la percepción del dolor incluyen la ansiedad, el temor, el afecto negativo, las conductas dolorosas y la discapacidad funcional, mientras que entre los factores **sociales** se incluyen aspectos como la cultura, el estado socioeconómico, el ambiente escolar, las interacciones sociales y con los compañeros y los factores parentales y familiares. En los niños hay que tener en cuenta factores del **desarrollo**, como el desarrollo cognitivo y motor, el historial del parto y factores epigenéticos (interacción en el desarrollo entre los factores genéticos y ambientales).

El marco que tiene en consideración la interacción de los factores biológicos, psicológicos y sociales resulta útil para comprender el dolor pediátrico y orientar su valoración, así como prevenirlo y tratarlo. Muchas intervenciones

Indicadores conductuales

Muecas faciales: el Neonatal Facial Coding System utiliza diferentes respuestas faciales que pueden ser indicativas de dolor. El dolor se caracteriza por pliegues tensos y sobresalientes en la frente, párpados firmemente apretados, un pliegue nasolabial profundamente fruncido, una boca muy abierta y una lengua tensa que puede estremecerse al unísono con la barbilla.

Llanto: puede ser un indicador de dolor.

Actividad: la retirada o la inmovilización de una extremidad puede ser un indicador de dolor.

Respuesta a medidas confortantes: dar de comer, envolver en mantillas, mecer al niño y asegurarse de que no está mojado ni tiene frío puede ayudar a discriminar entre la presencia de dolor u otros cuadros.

Indicadores fisiológicos: las alteraciones en la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la SpO_2, la frecuencia respiratoria o las alteraciones en el patrón de la respiración pueden ser indicadores inespecíficos de dolor.

Instrumento multidimensional

Sistema de puntuación FLACC: puede usarse en pacientes que no saben hablar, sometidos a ventilación mecánica o con deterioro cognitivo; es un acrónimo que consta de cinco indicadores, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 2 y cuya suma da lugar a una escala que va desde «0» (ausencia de dolor) hasta «10» (peor dolor imaginable).

FLACC: se puntúa cada categoría de 0 a 2. La suma total puede ser cualquier número de 0 a 10.

Puntuación:	0	1	2
Cara (*Face*)	Inexpresiva	Expresión puntual	Expresión frecuente
Piernas (*Legs*)	Normales	Inquietas o tensas	Patalea, retira las piernas
Actividad	Tranquilo	Cambiante o tensa	Rígido, encorvado, sacudidas
Llanto (*Cry*)	Ausente	Gemido, lloriqueo	Llanto mantenido, gritos, sollozos o lamentos frecuentes
Consolabilidad	Contento	Consolable	Inconsolable

Autoevaluación del dolor

Descripción categórica: a los niños que empiezan a andar o a los niños pequeños se les pide que digan si tienen «un poquito», «una cantidad intermedia» o «mucho» dolor.

Escalas de caras: a los niños que carecen de apreciación de la numeración ordinal se les pide que cataloguen su dolor basándose en dibujos que representan caras con indicadores de sufrimiento.

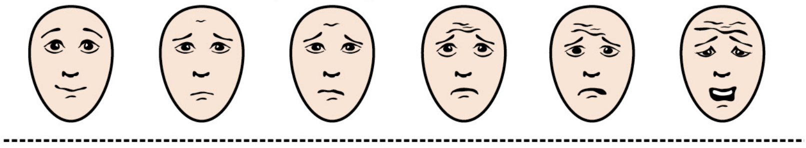

NRS: a los niños mayores y a los adolescentes se les pide que cataloguen su dolor sobre una escala de «0» (ausencia de dolor) a «10» (peor dolor imaginable).

EVA: a los niños y a los adolescentes se les pide que muevan un indicador a lo largo de un dispositivo deslizante para representar el grado de dolor; el médico lee un número a lo largo de un indicador de 10 cm por la parte de atrás para determinar el valor numérico.

Fig. 76.2 Instrumentos de valoración del dolor de utilidad en la clínica. *(Adaptada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, et al, editors:* Current pediatric therapy, *ed 18, Philadelphia, 2006, Saunders/Elsevier, p 16; y Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, et al: The Faces Pain Scale—revised: toward a common metric in pediatric pain measurement,* Pain *93:173–183, 2001.)*

simples diseñadas para promover la relajación y el control del paciente actúan solas o sinérgicamente con la medicación analgésica para mitigar de forma óptima el dolor y la angustia asociada a él. Además, las intervenciones psicológicas se suelen combinar con intervenciones de fisioterapia para ayudar a manejar el dolor crónico discapacitante.

Tratamiento farmacológico del dolor

La farmacocinética y la farmacodinámica de los analgésicos varían con la edad; las respuestas a los fármacos en los lactantes y los niños pequeños difieren de las que se producen en niños mayores y adultos. La semivida de eliminación de la mayoría de los analgésicos está prolongada en los lactantes pequeños por la inmadurez de sus enzimas hepáticas y de la filtración glomerular. El aclaramiento de los analgésicos también puede ser variable en los lactantes pequeños y los niños. El flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la secreción tubular aumentan de modo espectacular en las primeras semanas, acercándose a los valores del adulto hacia los 3-5 meses de vida. El aclaramiento renal de los analgésicos suele ser mayor en los niños que empiezan a andar y en los niños en edad escolar que en los adultos, mientras que en los lactantes prematuros está disminuido. También hay diferencias en la composición corporal y en la unión a las proteínas según la edad. El agua corporal total, como fracción del peso corporal, es mayor en los recién nacidos que en los niños o los adultos. Los tejidos más perfundidos, como el cerebro y el corazón, representan una proporción mayor de masa corporal en los recién nacidos que otros tejidos, como el músculo o el tejido adiposo. La menor concentración sérica de albúmina y glucoproteínas ácidas α_1 en los recién nacidos disminuye la unión de los fármacos a las proteínas, con lo que hay una mayor cantidad de fármaco libre, no ligado a proteínas y farmacológicamente activo.

Paracetamol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos coxib

El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sustituido al ácido acetilsalicílico (AAS) como antipiréticos y analgésicos no opiáceos de uso más frecuente por vía oral (tabla 76.4).

El **paracetamol,** un analgésico y antipirético, generalmente seguro, tiene la ventaja de que puede administrarse por vía oral, intravenosa (i.v.) y rectal. No se asocia a los efectos antiplaquetarios ni gastrointestinales (GI) de los AINE y del AAS, lo que lo convierte en un fármaco particularmente útil en los pacientes con cáncer, y, a diferencia de ellos, su efecto antiinflamatorio es leve.

La toxicidad por paracetamol puede deberse a dosis únicas elevadas o a dosis acumuladas, con una dosificación excesiva a lo largo de días o semanas (v. cap. 77). Una sobredosis masiva única supera la capacidad normal de las vías metabólicas de la glucuronidación y la sulfatación en el hígado, mientras que la sobredosificación prolongada agota las reservas de glutatión donante de grupo sulfhidrilo, lo que provoca la activación de un metabolismo oxidativo alternativo catalizado por el citocromo P450 (CYP) y la producción del metabolito hepatotóxico *N*-acetil- *p*-benzoquinona imina (NAPQI). La toxicidad se manifiesta en forma de necrosis e insuficiencia hepática fulminantes en lactantes, niños y adultos. Los procesos de biotransformación del fármaco están inmaduros en los recién nacidos, muy activos en los niños pequeños y algo menos en los adultos. Los niños pequeños son más resistentes a la hepatotoxicidad inducida por paracetamol que los adultos gracias a diferencias metabólicas: la sulfatación predomina sobre la glucuronidación en los niños pequeños, lo que provoca una disminución de la producción de NAPQI.

El **AAS** está indicado para ciertos cuadros reumatológicos y para inhibir la adhesividad plaquetaria, como en el tratamiento de la enfermedad de

Tabla 76.2 Instrumentos para medir el dolor

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	INTERVALO DE EDAD	VENTAJAS	VALIDEZ Y APLICACIONES	LIMITACIONES
Escala visual analógica (EVA)	Línea horizontal de 10 cm; el sujeto hace una marca en la línea entre las referencias de «ausencia de dolor» (o cara neutra) y el «máximo dolor imaginable» (o cara triste)	6-8 años y en adelante	Propiedades psicométricas buenas; validado con fines experimentales	Dolor agudo Dolor quirúrgico Dolor crónico	No puede usarse en niños pequeños ni en aquellos con limitaciones cognitivas Requiere habilidades de lenguaje y de procesamiento numérico; el límite superior de «máximo dolor imaginable» exige una referencia experimental que está ausente en la mayoría de los niños
Escala de Likert	Números enteros del 0 al 10, incluidos ambos, que se corresponden con un intervalo que va desde la ausencia de dolor hasta el máximo dolor	6-8 años y en adelante	Propiedades psicométricas buenas; validado con fines experimentales	Dolor agudo Dolor quirúrgico Dolor crónico	Las mismas que en la EVA
Escala de caras (p. ej., escalas FACES-R, Wong-Baker, Oucher, Bieri, McGrath)	Los pacientes califican el dolor identificándolo con dibujos de caras o fotos de niños	4 años y en adelante	Puede usarse a edades más tempranas que la EVA y la escala de Likert	Dolor agudo Dolor quirúrgico	La elección de la cara «sin dolor» afecta a las respuestas (neutra frente a sonriente); no es universal culturalmente
Escala conductual o fisiológica y conductual combinada (p. ej., FLACC, N-PASS, CHEOPS, OPS, FACS, NIPS)	Puntuación de los comportamientos observados (p. ej., expresión facial, movimiento de la extremidad) ± frecuencia cardiaca y presión arterial	Algunas funcionan para cualquier edad; algunas funcionan para grupos de edades concretas, incluyendo a los lactantes pretérmino	Puede usarse en lactantes y en niños que no verbalizan	FLACC, N-PASS: Dolor agudo Dolor quirúrgico	Inespecífica; sobrevalora el dolor en los niños que empiezan a andar y en los preescolares; infravalora el dolor persistente; algunas mediciones son sencillas, pero otras exigen una cinta de vídeo y un procesamiento complejo; pueden producirse cambios en las constantes vitales no relacionados con el dolor que pueden afectar a la puntuación total
Determinaciones autónomas (p. ej., frecuencia cardiaca, presión arterial, análisis espectral de la frecuencia cardiaca)	Puntúa los cambios en la frecuencia cardiaca, la presión arterial o las determinaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (p. ej., «tono vagal»)	Todas las edades	Pueden usarse en todas las edades; utilidad en pacientes que reciben ventilación mecánica		Inespecíficas; pueden aparecer cambios en las constantes vitales no relacionados con el dolor que pueden aumentar o disminuir engañosamente la puntuación
Determinaciones hormonales y metabólicas	Muestras de plasma o de saliva de hormonas de «estrés» (p. ej., cortisol, adrenalina)	Todas las edades	Pueden usarse en todas las edades		Inespecíficas; pueden producirse cambios no relacionados con el dolor; incómodas; molestas; no pueden proporcionar información en «tiempo real»; no hay valores normales estándar para cada grupo de edad

Tabla 76.3 Signos y síntomas de dolor en lactantes y niños pequeños

CAMBIOS FISIOLÓGICOS
- Aumentos en la frecuencia cardiaca y respiratoria, presión arterial, tono muscular
- Desaturación de oxígeno
- Sudoración
- Rubefacción
- Palidez

CAMBIOS CONDUCTUALES
- Cambio en la expresión facial (muecas, fruncimiento de las cejas, aleteo nasal, pliegues nasolabiales profundos, curvatura de la lengua, temblor de barbilla)
- Cierre de los puños
- Golpes de las extremidades
- Contorsiones
- Arqueamiento de la espalda
- Traqueteo con las manos
- Trastornos con las tomas
- Trastornos del sueño
- Seudoparálisis

Tomada de Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E: Current concepts in management of pain in children in the emergency department, *Lancet* 387:83-92, 2016.

Kawasaki. Las preocupaciones por el síndrome de Reye han generado un declive sustancial en la utilización del AAS en pediatría.

Los **AINE** se utilizan ampliamente para el dolor o la fiebre en niños. Los AINE son inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) no selectivos (coxib), es decir, son fármacos que bloquean de forma no selectiva la actividad de las enzimas COX-1 (presente en la mucosa gástrica y las plaquetas) y COX-2 (activa en las vías inflamatorias y en la regulación del flujo de sangre cortical renal), que sintetizan prostaglandinas. En los niños con artritis reumatoide juvenil, el ibuprofeno y el AAS tienen la misma eficacia, pero el primero se asocia a menos efectos secundarios y mejor cumplimiento. Los AINE y los coxib utilizados como tratamiento complementario en pacientes quirúrgicos reducen la necesidad de opiáceos (y sus efectos secundarios) hasta incluso el 35-40%. Aunque los AINE pueden ser útiles en el postoperatorio, no deben usarse como excusa para no administrar opiáceos en pacientes con dolor agudo de moderado a intenso.

El ketorolaco, un AINE i.v., es útil para tratar el dolor agudo de moderado a intenso cuando los pacientes son incapaces de tragar AINE. Las recomendaciones de la Food and Drud Administration (FDA) estadounidense limitan la administración de ketorolaco a 5 días consecutivos. El ibuprofeno i.v. está aprobado por la FDA para su uso en EE.UU. para el tratamiento del dolor y la fiebre en lactantes y niños de más de 6 meses de vida. Los efectos adversos de los AINE son poco frecuentes, pero pueden ser graves si aparecen, y entre ellos están la inhibición del crecimiento y la cicatrización de los huesos; gastritis con dolor y sangrado digestivo; disminución del flujo sanguíneo renal, que puede reducir la filtración glomerular y potenciar la reabsorción de

Tabla 76.4 Fármacos no opiáceos de uso frecuente

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIOS
Paracetamol	10-15 mg/kg v.o. cada 4 h 10 mg/kg i.v. cada 4 h 15 mg/kg i.v. cada 6 h 10 mg/kg i.v. cada 6 h (<2 años) 20-30 mg/kg v.r. cada 4 h 40 mg/kg v.r. cada 6-8 h Dosis máxima diaria: 90 mg/kg/24 h (niños) 60 mg/kg/24 h (<2 años) 30-45 mg/kg/24 h (neonatos)	Escasa acción antiinflamatoria; sin efectos adversos antiplaquetarios o gástricos; la sobredosificación puede provocar insuficiencia hepática fulminante
Ácido acetilsalicílico	10-15 mg/kg v.o. cada 4 h Dosis máxima diaria: 120 mg/kg/24 h (niños)	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios prolongados; puede provocar gastritis; se asocia a síndrome de Reye
Ibuprofeno	8-10 mg/kg v.o. cada 6 h 10 mg/kg i.v. cada 4-6 h hasta un máximo de 400 mg Dosis máxima diaria: 2.400 mg	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios transitorios; puede provocar gastritis; experiencia extensa en cuanto a seguridad pediátrica
Naproxeno	5-7 mg/kg v.o. cada 8-12 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios transitorios; puede provocar gastritis; duración más prolongada que la del ibuprofeno
Ketorolaco	Dosis de carga de 0,5 mg/kg, y a continuación 0,25-0,3 mg/kg i.v. cada 6 h hasta un máximo de 5 días; dosis máxima de carga de 60 mg con una dosis máxima de 30 mg cada 6 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios reversibles; puede provocar gastritis; utilidad para situaciones a corto plazo en las que no es factible la dosificación por v.o.
Diclofenaco sódico	2-3 mg/kg/día fraccionado en 2-3 dosis	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios reversibles; menor riesgo de gastritis y de úlceras comparado con otros AINE
Salicilato de magnesio colina	10-20 mg/kg v.o. cada 8-12 h	Antiinflamatorio débil; riesgo menor de sangrado y de gastritis que con los AINE convencionales
Celecoxib	3-6 mg/kg v.o. cada 12-24 h	Antiinflamatorio; efectos antiplaquetarios o gástricos nulos o mínimos; reactividad cruzada con alergias a sulfamidas
Nortriptilina, amitriptilina, desipramina	0,1-0,5 mg/kg v.o. al acostarse Las dosis más altas pueden fraccionarse a dos veces al día	Indicación en el dolor neuropático; facilitan el sueño; pueden potenciar el efecto de los opiáceos; pueden ser útiles en el dolor drepanocítico; riesgo de arritmias en el síndrome de QTc prolongado; las sobredosis pueden provocar arritmias mortales; la FDA afirma que pueden aumentar las ideas suicidas; efectos antidepresivos o ansiolíticos nulos o escasos a dosis menores
Gabapentina	100 mg dos o tres veces al día ajustados hasta 3.600 mg/24 h	Indicación en el dolor neuropático; se asocia a sedación, mareos, ataxia, cefaleas y cambios de conducta
Quetiapina, risperidona, clorpromazina, haloperidol	Quetiapina: 6,25 o 12,5 mg v.o. al acostarse; puede usarse cada 6 h si agitación aguda con dolor. Aumentar la dosis hasta los 25 mg/dosis si fuera necesario Risperidona: utilidad para los TGD o los trastornos con tics y dolor crónico; 0,25-1 mg (en incrementos de 0,25 mg) una o dos veces al día; consúltese vademécum para otras dosificaciones	Utilidad cuando el despertar amplifica el dolor; suelen usarse cuando el paciente empieza con ISRS y luego se suspenden, al menos, al cabo de 2 semanas; comprobar que el QTc es normal antes de instaurarlos; los efectos secundarios comprenden reacciones extrapiramidales (puede usarse difenhidramina para tratarlos) y sedación; a dosis altas pueden reducir el umbral epiléptico
Venlafaxina, duloxetina	Venlafaxina: empezar con 37,5 mg al día en la formulación de liberación tardía y ajustar al alza mensualmente hasta una dosis eficaz de 2-4 mg/kg Duloxetina: empezar con 20 mg/día y ajustar al alza hasta una dosis efectiva de 1-1,5 mg/kg	ISRN con efectos antidepresivos y ansiolíticos clínicamente significativos, así como efectos analgésicos
Fluoxetina	10-20 mg v.o. al día (normalmente por la mañana)	ISRS para niños con trastornos de ansiedad en los que el despertar amplifica la señalización sensitiva; utilidad en los TGD a dosis muy bajas; es mejor usarla con una evaluación psiquiátrica previa
Solución de sacarosa en un chupete o en un dedo enguantado	*Lactantes pretérmino* (edad gestacional): 28 semanas: 0,2 ml untados en la boca 28-32 semanas: 0,2-2 ml, dependiendo de la succión y la deglución >32 semanas: 2 ml *Lactantes a término:* 1,5-2 ml v.o. en 2 minutos	Dejar que transcurran 2 minutos antes de iniciar el procedimiento; la analgesia puede durar hasta 8 minutos; la dosis puede repetirse una vez

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FDA, Food and Drug Administration; i.v., por vía intravenosa; ISRN, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; QTc, intervalo QT corregido en un electrocardiograma; TGD, trastornos generalizados del desarrollo; v.o., vía oral; v.r., por vía rectal.

sodio, dando lugar en ocasiones a necrosis tubular; disfunción e insuficiencia hepática; inhibición de la función plaquetaria, y aumento de la incidencia de episodios cardiovasculares en pacientes predispuestos al ictus o el infarto de miocardio. Aunque la incidencia global de hemorragia es muy baja, la hemorragia digestiva es la causa de muerte más frecuente en relación con esta clase de analgésicos. No se deben emplear AINE en niños con diátesis hemorrágica o con riesgo de hemorragia, o cuando la hemostasia quirúrgica constituya una preocupación, como sucede después de la amigdalectomía. Esta clase de fármacos no suele usarse en situaciones de cicatrización ósea, salvo quizá durante los primeros días tras la cirugía. La lesión renal por el uso a corto plazo de ibuprofeno en niños euvolémicos también parece ser bastante infrecuente; el riesgo aumenta si existe hipovolemia o disfunción

cardiaca. La seguridad del uso a corto plazo de ibuprofeno y paracetamol está bien establecida (v. tabla 76.4).

Los fármacos coxib disponibles en EE.UU. se limitan exclusivamente al celecoxib oral, mientras que en Europa y otras zonas del mundo también se dispone de parecoxib parenteral y rofecoxib oral. El parecoxib no ha sido aprobado por la FDA para uso en EE.UU., mientras que el rofecoxib fue aprobado y retirado del mercado por el aumento del riesgo de crisis cardiacas e ictus en individuos de alto riesgo, aunque posteriormente se ha visto que este riesgo se asocia también a todos los coxib y todos los AINE. Los fármacos coxib son inhibidores selectivos de la enzima COX-2, por lo que son moléculas antiinflamatorias y analgésicas eficaces que no suelen producir inhibición de las plaquetas ni sangrado y tampoco se asocian a inflamación ni úlcera gástrica, algo que sí se encuentra en los inhibidores de la COX no selectivos de la clase AINE. Sin embargo, los fármacos coxib inhiben la regulación del flujo cortical renal y por eso se asocian al mismo riesgo de toxicidad renal y necrosis tubular aguda, particularmente en estados de bajo gasto cardiaco o de deshidratación. El celecoxib es, por tanto, un fármaco analgésico principal o complementario adecuado para uso en niños después de una cirugía, en niños que tienen patología de la mucosa gástrica y también en pacientes oncológicos en los que los problemas de hemostasia contraindican los AINE convencionales.

Opiáceos

Son sustancias analgésicas derivadas de la adormidera **(opiáceos)** o de origen sintético **(opioides)** para lograr una estructura química y un mecanismo de acción similares. Antiguamente se les conocía peyorativamente como «narcóticos» (analgésicos narcóticos), pero este término no debe aplicarse, ya que denota criminalidad y carece de especificidad descriptiva farmacológica. Se suelen emplear en el tratamiento del dolor de moderado a intenso, como el dolor postoperatorio agudo, el de las crisis drepanocíticas y el oncológico. Se pueden administrar por vía oral, rectal, transmucosa oral, transdérmica, intranasal, i.v., epidural, subaracnoidea, subcutánea (s.c.) e intramuscular (i.m.). Independientemente de la vía de administración, actúan sobre los receptores opioides mu (μ) en el sistema nervioso periférico, la médula espinal, el tronco encefálico y en centros superiores del SNC. Históricamente, los lactantes y los niños pequeños a menudo han recibido dosis demasiado bajas de opiáceos por temor a la posibilidad de efectos secundarios respiratorios importantes. Aunque antiguamente se pensaba que esto representaba una sensibilidad particular de los lactantes, ahora se sabe que los efectos depresores respiratorios de los opiáceos se deben al menor aclaramiento metabólico en estos niños y a las concentraciones de opiáceos más altas con las dosificaciones frecuentes. Gracias a los adelantos en el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinámica de los opiáceos, puede mitigarse de forma eficaz el dolor y el sufrimiento en niños con un buen margen de seguridad, independientemente de la madurez farmacocinética, la edad o el tamaño (tablas 76.5 a 76.8).

Los opiáceos actúan imitando las acciones de los péptidos opiáceos endógenos al unirse a los receptores del cerebro, el tronco del encéfalo, la médula espinal y, en menor medida, al sistema nervioso periférico, inhibiendo de este modo la nocicepción. También se unen a los receptores μ en los centros del placer del mesencéfalo, y en particular en individuos genéticamente susceptibles, lo que justifica los efectos euforizantes en algunos individuos y la predilección hacia la dependencia psicológica y la conducta adictiva. Los opiáceos ejercen efectos depresores respiratorios dependientes de la dosis cuando interaccionan con los receptores μ en los centros respiratorios del tronco encefálico, deprimiendo el impulso respiratorio y amortiguando las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia. Estos efectos depresores respiratorios pueden aumentar con la administración simultánea de otros fármacos sedantes, y en particular con benzodiazepinas o barbitúricos.

Para que los opiáceos consigan su efecto óptimo debe adoptarse una estrategia proactiva y anticipatoria de los efectos secundarios (v. tabla 76.7). Entre los efectos adversos más frecuentes están sedación, estreñimiento, náuseas, retención urinaria y prurito. Normalmente se desarrolla tolerancia a las **náuseas,** que suelen ceder típicamente con una dosificación a largo plazo, pero en ocasiones deben tratarse con antieméticos, como una fenotiazina, butirofenonas, antihistamínicos o antagonistas del receptor de la serotonina, como ondansetrón o granisetrón. El prurito y otras complicaciones durante la analgesia controlada por el paciente (PCA) con opiáceos pueden tratarse eficazmente con naloxona por vía i.v. a dosis bajas.

El efecto secundario más frecuente, problemático pero subsanable, es el **estreñimiento.** Es previsible que los pacientes tratados con opiáceos por un dolor crónico durante periodos prolongados desarrollen tolerancia a los efectos sedantes y analgésicos de los opiáceos con el paso del tiempo, pero no se desarrolla tolerancia al estreñimiento y sigue siendo un problema engorroso y angustiante en casi todos los pacientes con un tratamiento prolongado con opiáceos. Los ablandadores fecales y los laxantes deberían administrarse a la mayoría de los pacientes con un tratamiento de más de unos pocos días a base de opiáceos. Los laxantes osmóticos y de masa son menos eficaces, y por lo general producen más distensión y malestar. La **metilnaltrexona,** un antagonista del receptor opiáceo μ de acción periférica, revierte con celeridad y eficacia el estreñimiento inducido por los opiáceos en los pacientes con dolor crónico y tratamiento diario con opiáceos. La metilnaltrexona está aprobada en una formulación inyectable y oral, pero solo está comercializada la inyección s.c., rechazada por la mayoría de los niños. La naldemedina y el naloxegol son otros fármacos que actúan de forma parecida a la metilnaltrexona. Un laxante novedoso, la **lubiprostona,** es un inhibidor de los canales de cloruro colónicos que altera la reabsorción de agua en el colon y es sumamente eficaz para el estreñimiento inducido por opiáceos.

La atención gubernamental y de los medios de comunicación hacia una «epidemia de opiáceos» ha conducido razonablemente al escrutinio de la prescripción de opiáceos en niños, y la reciente aprobación de la FDA de formulaciones de opiáceos para niños ha disparado las alarmas y las críticas por parte de opositores al uso de opiáceos con fines médicos. Así pues, una de las barreras para que el tratamiento del dolor con opiáceos resulte eficaz es el temor irreal a la posibilidad de adicción defendida por muchos pediatras

Tabla 76.5	Aspectos prácticos de la prescripción de opiáceos

- La morfina, la hidromorfona y el fentanilo se suelen considerar de elección para el dolor intenso.
- La dosificación debe ajustarse individualmente. No hay una dosis «correcta» para todo el mundo.
- La dosis correcta es aquella que alivia el dolor con un margen de seguridad bueno.
- La dosificación debe ser más prudente en lactantes, en pacientes con enfermedades intercurrentes que aumentan el riesgo o alteran la eliminación del fármaco y cuando se administran sedantes de forma simultánea.
- La hidromorfona se metaboliza por el CYP2D6 y el fentanilo por el CYP3A4 y hasta cierto punto por el 2D6; los fármacos que compiten por la enzima 2D6 aumentan las concentraciones sanguíneas y el riesgo de depresión respiratoria.
- La morfina se metaboliza por glucuronidación a su metabolito activo, la morfina-6-glucurónido, que se acumula y causa toxicidad del SNC en el deterioro renal.
- Prevención y tratamiento de los efectos secundarios periféricos, entre ellos el estreñimiento, las náuseas y el prurito.
- Administrar las dosis con una frecuencia suficiente para evitar la reaparición del dolor intenso antes de la siguiente dosis.
- Utilizar un método de administración, como la analgesia controlada por el paciente o las infusiones continuas, para evitar la necesidad de dosis a demanda.
- Cuando se administran opiáceos durante más de una semana hay que disminuirlos de forma gradual para evitar síntomas de abstinencia.
- Cuando se realizan conversiones entre dosis de opiáceos de vía parenteral a oral deben utilizarse las relaciones de potencia adecuadas (v. tabla 76.6).
- La *tolerancia* hace referencia a la disminución de los efectos por la administración continua de un fármaco. Con el tiempo, un paciente necesitará dosis mayores para conseguir los mismos efectos clínicos; sin embargo, la tolerancia a la sedación y a la depresión respiratoria se desarrolla antes que la tolerancia a la acción analgésica. Por tanto, con mayores dosis los pacientes no desarrollan depresión respiratoria o una sedación excesiva.
- La *dependencia* hace referencia a la necesidad de dosis continuas de opiáceos para prevenir el síndrome de abstinencia cuando se suspende bruscamente un fármaco o se disminuye su dosis. El síndrome de abstinencia se caracteriza por irritabilidad, agitación, activación neurovegetativa, congestión nasal, piloerección, diarrea y/o temblor y bostezos. Se produce por la administración de opiáceos potentes durante más de 5-7 días.
- La *adicción,* una patología psiquiátrica, hace referencia al deseo psicológico con un comportamiento compulsivo de búsqueda del fármaco y su consumo a pesar de los efectos nocivos. La adicción tiene determinantes genéticos sólidos. La terapia con opiáceos no conduce a adicción en los individuos no susceptibles, ni la infradosificación de los opiáceos previene la adicción; de hecho, puede incrementar el comportamiento de búsqueda del fármaco para aliviar el dolor (como mirar continuamente el reloj), lo que se conoce como «seudoadicción».

Tabla 76.6 Normas de dosificación pediátrica para los analgésicos opiáceos

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICAS		DOSIFICACIÓN PARENTERAL (PESO)		COCIENTE ENTRE DOSIS	DOSIFICACIÓN ORAL (PESO)		COMENTARIOS
	i.v.	Oral	<50 kg	>50 kg	i.v.:v.o.	<50 kg	>50 kg	
Fentanilo	10 µg	100 µg	0,5-1 µg/kg cada 1-2 h 0,5-1,5 µg/kg/h	0,5-1 µg/kg cada 1-2 h 0,5-1,5 µg/kg/h	Transmucosa oral: 1:10 Transdérmico: 1:1	Transmucosa oral: 10 µg/kg Transdérmico: 12,5-50 µg/h	Existen parches transdérmicos; los parches alcanzan una concentración de equilibrio a las 24 horas y deben cambiarse cada 72 horas	Entre 70 y 100 veces más potente que la morfina con inicio de acción rápido y duración más breve Con dosis altas y administración rápida puede provocar rigidez de la pared torácica Utilidad en procedimientos breves; la formulación transdérmica debe usarse solamente en pacientes con tolerancia a opiáceos con dolor crónico
Hidrocodona	N/D	1,5 mg	N/D	N/D	N/D	0,15 mg/kg	10 mg	Opiáceo débil; disponible solo en formulación junto con paracetamol
Hidromorfona	0,2 mg	0,6 mg	0,01 mg cada 2-4 h 0,002 mg/kg/h	0,01 mg cada 2-4 h 0,002 mg/kg/h	1:3	0,04-0,08 mg/kg cada 3-4 h	2-4 mg cada 3-4 h	Cinco veces más potente que la morfina; no libera histamina y presenta menos efectos adversos que la morfina
Meperidina	10 mg	30 mg	0,5 mg/kg cada 2-4 h	0,5 mg/kg cada 2-4 h	1:4	2-3 mg/kg cada 3-4 h	100-150 mg cada 3-4 h	La indicación principal a dosis bajas es para el tratamiento de los escalofríos y la tiritona después de la anestesia o con la administración de anfotericina o hemoderivados No es adecuada para dosis repetidas
Metadona	1 mg	2 mg	0,1 mg/kg cada 8-24 h	0,1 mg/kg cada 8-24 h	1:2	0,2 mg/kg v.o. cada 8-12 h; disponible en formulación líquida y en comprimidos	2,5 mg cada 8 h	Duración de 12-24 horas; útil en ciertos tipos de dolor crónico; requiere una vigilancia adicional, ya que se acumulará a lo largo de 72 horas y produce sedación tardía Cuando los pacientes con tolerancia a los opiáceos son cambiados a metadona muestran una tolerancia cruzada incompleta y mejor eficacia Dado que se asocia a un QTc prolongado, es preciso monitorizar a los niños que reciben dosis elevadas y ampliadas
Morfina	1 mg	3 mg	0,05 mg/kg cada 2-4 h 0,01-0,03 mg/kg/h	*Bolo:* 5-8 mg cada 2-4 h	1:3	Liberación inmediata: 0,3 mg/kg cada 3-4 h Liberación mantenida: 20-35 kg: 10-15 mg cada 8-12 h 35-50 kg: 15-30 mg cada 8-12 h	Liberación inmediata: 15-20 mg cada 3-4 h Liberación mantenida: 30-90 mg cada 8-12 h	Opiáceo potente para dolor moderado a intenso; puede liberar histamina La formulación de liberación mantenida debe tragarse entera; si se aplasta pasa a tener una acción inmediata, lo que da lugar a una sobredosis aguda
Oxicodona	N/D	3 mg	N/D	N/D	N/D	0,1-0,2 mg cada 3-4 h; disponible en formulación líquida (1 mg/ml)	Liberación inmediata: 5-10 mg cada 4 h Liberación mantenida: 10-120 mg cada 8-12 h	Opiáceo solo disponible como compuesto oral en EE.UU. Más potente y preferible a la hidrocodona La formulación de liberación mantenida debe tragarse entera; si se aplasta pasa a tener una acción inmediata, lo que da lugar a una sobredosis aguda

N/D, no disponible.

Tabla 76.7	Tratamiento de los efectos adversos inducidos por los opiáceos
Depresión respiratoria	*Naloxona:* 0,01-0,02 mg/kg hasta la dosis de antagonización completa de 0,1 mg/kg. Puede administrarse por vía i.v., i.m., s.c. o a través de un tubo endotraqueal. La dosis de antagonización completa debe usarse inicialmente para la apnea en pacientes no tratados previamente con opiáceos. En los pacientes con tolerancia a los opiáceos debe administrarse una dosis menor, ajustándola al alza lentamente para tratar los síntomas, pero para prevenir una abstinencia aguda. Durante el proceso puede que sea necesario apoyar la ventilación. La dosis puede repetirse cada 2 minutos hasta un total de 10 mg. La dosis máxima del adulto es de 2 mg/dosis. Administrar con precaución en pacientes que están en tratamiento con opiáceos de larga duración, ya que puede precipitar una abstinencia aguda. La duración del efecto es de 1-4 horas; por tanto, es esencial una observación estrecha para evitar la renarcotización.
Sedación excesiva sin datos de insuficiencia respiratoria	*Metilfenidato**: 0,3 mg/kg por dosis v.o. (típicamente 10-20 mg/dosis en un adolescente) antes del desayuno o de la comida. No administrar a pacientes que reciben clonidina, ya que pueden desarrollarse arritmias. *Dextroanfetamina*: 2,5-10 mg al despertarse y al mediodía. No se debe usar en niños pequeños ni en pacientes con patología cardiovascular o hipertensión. *Modafinilo:* no está establecida la dosis pediátrica. Puede ser de utilidad en pacientes seleccionados. Dosis típica del adulto: 50-200 mg/día. Cambiar de opiáceo o disminuir la dosis.
Náuseas y vómitos	*Metoclopramida*[†]: 0,15 mg/kg i.v. hasta 10 mg/dosis cada 6-12 horas durante 24 horas *Trimetobenzamida:* v.o. o vía rectal (v.r.); si pesa <15 kg, 100 mg cada 6 horas; si >15 kg, 200 mg cada 6 horas. (Nota: los supositorios contienen benzocaína al 2%.) No debe usarse en recién nacidos ni en lactantes prematuros. Antagonistas de la 5-HT_3: *Ondansetrón:* 0,15 mg/kg hasta 8 mg i.v. cada 6-8 horas sin superar los 32 mg/día (también disponible en comprimido sublingual). *Granisetrón:* 10 a 20 µg/kg i.v. cada 12-24 horas. *Proclorperazina**: >2 años o >20 kg, 0,1 mg/kg por dosis cada 8 horas i.m. o v.o. hasta 10 mg/dosis. Cambiar de opiáceo.
Prurito	*Hidroxizina*: 0,5 mg/kg v.o. cada 6 horas. *Nalbufina:* 0,1 mg/kg i.v. cada 6 horas para el prurito secundario a opiáceos intraaxiales, sobre todo fentanilo. Administrar lentamente a lo largo de 15-20 minutos. Puede provocar una antagonización aguda de los efectos sistémicos sobre el receptor µ y dejar intacto el agonismo κ. *Naloxona:* 0,003-0,1 mg/kg/h en infusión i.v. (ajustar al alza para disminuir el prurito y el ritmo de infusión si aumenta el dolor). *Ondansetrón:* 0,05-0,1 mg/kg i.v. o v.o. cada 8 horas. *Ciproheptadina*[†]: 0,1-0,2 mg/kg v.o. cada 8-12 horas. Dosis máxima de 12 mg. Cambiar de opiáceo.
Estreñimiento	Fomentar el consumo de agua, dieta rica en fibra y fibra vegetal. *Laxantes formadores de masa*: Metamucil, Maltsupex *Lubricantes:* aceite mineral 15-30 ml v.o. al día según necesidades (no se debe utilizar en lactantes por riesgo de aspiración). *Tensioactivos:* docusato sódico: <3 años: 10 mg v.o. cada 8 horas. 3-6 años: 15 mg v.o. cada 8 horas. 6-12 años: 50 mg v.o. cada 8 horas. >12 años: 100 mg v.o. cada 8 horas. *Estimulantes:* Supositorio de bisacodilo: <2 años: 5 mg v.r. al acostarse. >2 años: 10 mg v.r. al acostarse. *Jarabe de Senna* (218 mg/5 ml): >3 años, 5 ml al acostarse. *Enema:* enema de fosfato hipertónico de Fleet (niños mayores; riesgo de hiperfosfatemia). *Electrolíticos/osmóticos:* leche de magnesia; para impactación grave: polietilenglicol. La metilnaltrexona es un antagonista opiáceo que actúa en el colon y no atraviesa la barrera hematoencefálica para revertir la analgesia; se administra en inyección s.c. todos los días o a días alternos (0,15 mg/kg) y es eficaz para generar heces en 30-60 minutos en la mayoría de los pacientes.
Retención urinaria	Cateterismo directo, sonda permanente.

*Evitar en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa.
[†]Puede asociarse a efectos secundarios extrapiramidales, que pueden verse más frecuentemente en niños que en adultos.
i.m., intramuscular; i.v., intrevenoso; s.c., subcutáneo; v.o. vía oral; v.r., vía recta
Modificada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, et al., editors: *Current pediatric therapy,* ed 18, Philadelphia, 2006, Saunders/Elsevier, p 16.

y padres. Los pediatras deben comprender los fenómenos de tolerancia, dependencia, abstinencia y adicción (v. tabla 76.5). La **adicción a los opiáceos** es el resultado de una interacción compleja entre una predisposición genética, una patología psiquiátrica y fuerzas sociales, como pobreza, desempleo, desesperanza y desesperación. El incremento espectacular en la magnitud de la adicción y las sobredosis de opiáceos y de muertes asociadas a estos fármacos desde el año 2001 se ha limitado en su mayor parte a individuos adultos de raza caucásica entre 30-55 años, no en niños ni en adolescentes. En un estudio longitudinal de niños y adolescentes tratados con opiáceos por motivos médicos no se observó un aumento en el riesgo de desarrollar adicciones, al menos hasta el grupo de edad de 20 a 30 años. Otros estudios epidemiológicos han demostrado un aumento insignificante en las sobredosis y las muertes por opiáceos en individuos de raza negra y latinos, pero sí una asociación con las tasas de desempleo. Así pues, el uso racional a corto y largo plazo de opiáceos en los niños no conlleva una predilección ni el riesgo de adicción en estos, por lo demás exento de riesgos por sus connotaciones genéticas, raciales o sociales.

Es igualmente importante que los pediatras comprendan que incluso los pacientes con diagnósticos de drogadicción reconocidos tienen derecho a un tratamiento analgésico eficaz, en el que a menudo se incluye el uso de opiáceos. En los casos en los que haya una preocupación legítima relativa a la adicción en un paciente, lo mejor es que el tratamiento eficaz y seguro con estos fármacos sea planificado por especialistas en el tratamiento del dolor y en adicciones. En la tabla 76.9 se subrayan las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses para los opiáceos en el **dolor crónico** (principalmente en adultos).

No hay motivos para seguir administrando opiáceos por vía i.m. La infusión i.v. continua constituye una opción eficaz que permite alcanzar concentraciones plasmáticas y efectos clínicos más constantes que las dosificaciones i.v. intermitentes, sin el dolor asociado a la inyección i.m. La estrategia terapéutica más

Tabla 76.8 Dosis equianalgésicas y semividas ($T_{1/2\beta}$) de algunos opiáceos de uso frecuente

OPIÁCEO	DOSIS i.m./i.v. (mg)	DOSIS ORAL (mg)	$T_{1/2\beta}$ (h)
Morfina	10	30	2-3
Meperidina	100	400	3-4
Oxicodona	15	20-30	2-3
Fentanilo	0,15-0,2	—	3-5
Alfentanilo	0,75-1,5	—	1-2
Sufentanilo	0,02	—	2-3
Diamorfina	5	60	0,5*
Metadona	10	10-15	15-40
Hidromorfona	1,5	7,5	3-4
Tramadol†	100	100	5-7
Buprenorfina	0,4	0,8 (sublingual)	3-5
Pentazocina	60	150	3-5
Nalbufina	10-20	—	2-4
Butorfanol	2	—	2-3

Observaciones:
- Los artículos publicados varían en las dosis sugeridas que se consideran equianalgésicas a la morfina. Por tanto, es preciso ajustar la dosis en función de la respuesta clínica de cada paciente.
- Las dosis sugeridas son resultado de estudios con dosis únicas. Así pues, puede que no sea apropiado el uso de estos datos para calcular las necesidades de la dosis diaria total y de las dosis repetidas o continuas.
- Puede haber tolerancia cruzada incompleta entre estos fármacos. En los pacientes que han estado recibiendo un opiáceo durante un periodo prolongado, suele ser necesario usar una dosis menor que la dosis equianalgésica esperada al cambiar a otro opiáceo y ajustar en función del efecto.

*Se hidroliza rápidamente a morfina.

†Solo parte de su acción analgésica se debe a la acción sobre los receptores opiáceos μ.

Modificada de Macintyre PE, Ready LB: *Acute pain management: a practical guide*, ed 2, Philadelphia, 2001, Saunders, p 19.

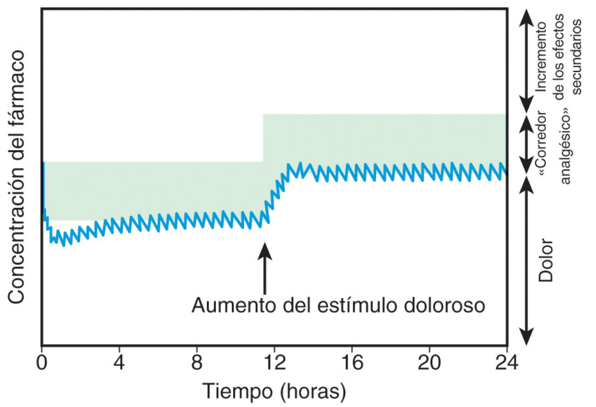

Fig. 76.3 La analgesia controlada por el paciente tiene más probabilidades de mantener concentraciones sanguíneas de opiáceos dentro del «corredor analgésico» y permite un ajuste rápido en caso de que aumente el estímulo doloroso que requiera concentraciones sanguíneas de opiáceos mayores para mantener la analgesia. *(De Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, et al., editors:* Current pediatric therapy, *ed 18. Philadelphia, 2006, Saunders/Elsevier, p 16.)*

común en los centros pediátricos consiste en administrar una infusión basal de opiáceos a dosis baja, permitiendo a los pacientes utilizar un dispositivo de **analgesia controlada por el paciente (PCA)** para ajustar la dosis adicional a la infusión (fig. 76.3) (v. cap. 74). Los niños que utilizan una PCA, comparados con aquellos que son tratados con bolos intermitentes de morfina por vía i.m., mencionan puntuaciones de dolor mejores. La PCA tiene otra serie de ventajas: 1) la dosificación puede ajustarse para adaptarse a las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada paciente y a la intensidad cambiante del dolor a lo largo del día; 2) desde un punto de vista psicológico, el paciente siente que tiene más control sobre el dolor, enfrentándose de manera activa a él; 3) el consumo global de opiáceos suele ser menor; 4) por lo tanto, hay menos efectos secundarios, y 5) la satisfacción del paciente es, por lo general, más alta. Niños de tan solo 5-6 años pueden usar eficazmente la PCA. El dispositivo también lo pueden activar los padres o las enfermeras, práctica que se conoce como **PCA delegada (PCA-P, del inglés *proxy*),** que consigue una analgesia de forma segura y eficaz en niños que no pueden activar el botón de demanda de la PCA por sí solos porque son demasiado pequeños o porque están incapacitados intelectual o físicamente. Las sobredosis con la PCA han ocurrido cuando padres bien intencionados, pero inadecuadamente formados, aprietan el botón de la PCA ante situaciones médicas complicadas, con o sin el uso de la PCA-P, lo cual destaca la necesidad de educar al paciente y a la familia, de usar protocolos y de una supervisión de enfermería adecuada.

Dado el elevado riesgo de efectos secundarios adversos (depresión respiratoria), la FDA ha publicado una serie de contraindicaciones para la administración de codeína y tramadol a los niños (tabla 76.10).

Anestésicos locales

Los anestésicos locales se utilizan frecuentemente en niños para aplicación tópica, infiltración cutánea, bloqueo nervioso periférico, bloqueos neuroaxiales (infusiones intratecales o epidurales) e infusiones i.v. (tabla 76.11) (v. cap. 74). Pueden utilizarse con una excelente seguridad y eficacia. Interfieren en la transmisión neural mediante el bloqueo de los canales de sodio neuronales. Una dosis sistémica excesiva puede producir convulsiones, depresión del sistema nervioso central (SNC) y (mediante el bloqueo de los canales de sodio cardiacos y arteriolares), hipotensión, arritmias o depresión cardiaca y colapso cardiovascular. Los anestésicos locales necesitan por tanto una dosificación máxima estricta. Los pediatras deben ser conscientes de la necesidad de calcular las dosis y de cumplir las recomendaciones.

Los preparados de anestésicos locales para uso tópico no suelen determinar concentraciones medibles en sangre sistémica y pueden mitigar el dolor en diversas circunstancias: sutura de laceraciones, colocación de un catéter i.v. periférico, punciones lumbares y colocación de vías centrales. La aplicación de tetracaína, epinefrina (adrenalina) y cocaína proporciona una buena anestesia para suturar heridas, pero no se debe utilizar en mucosas. Las combinaciones de tetracaína y fenilefrina o lidocaína-epinefrina-tetracaína son igualmente eficaces, lo que elimina la necesidad de una sustancia controlada (cocaína). La crema EMLA es una mezcla tópica eutéctica de lidocaína y prilocaína que se utiliza para anestesiar la piel intacta y suele aplicarse a menudo para la venopunción, la punción lumbar y otros procedimientos en los que se utilizan agujas. Una crema de lidocaína al 5% también es eficaz como anestésico tópico.

La **lidocaína** es el anestésico local usado con más frecuencia para las infiltraciones cutáneas. Las dosis máximas seguras son de 5 mg/kg sin adrenalina y de 7 mg/kg con adrenalina. Aunque las farmacias hospitalarias pueden suministrar soluciones concentradas (2%), las soluciones diluidas (0,25% y 0,5%) tienen la misma eficacia que las soluciones al 1-2%. Las soluciones diluidas generan menos molestias de ardor a la inyección y permiten administrar volúmenes mayores de las soluciones diluidas sin alcanzar dosis tóxicas. En el entorno quirúrgico, la infiltración cutánea se lleva a cabo más frecuentemente con bupivacaína al 0,25% o ropivacaína al 0,2%, porque su duración de acción es mayor; la dosis máxima de estas dos amidas de larga duración es de 2-3 mg/kg y de 3-4 mg/kg, respectivamente.

El **dolor neuropático** puede responder bien a la aplicación local de un parche tópico de lidocaína durante 12 horas al día (tabla 76.12). El *dolor neuropático periférico y central* también suele responder bien a las infusiones de lidocaína i.v., que pueden usarse en el entorno hospitalario para el dolor refractario, los síndromes de dolor regional complejo y el dolor asociado a neoplasias o al tratamiento de estas, como las mucositis posteriores al trasplante de médula ósea. En dichas situaciones debe administrarse una infusión a un ritmo de 1-2 mg/kg/hora, ajustándola para alcanzar la concentración sanguínea de lidocaína en el intervalo de 2-5 μg/ml, con una monitorización sanguínea terapéutica dos veces al día. En la tabla 76.13 se enumeran las estrategias para el dolor neuropático central.

MEDICACIÓN NO CONVENCIONAL EN EL DOLOR PEDIÁTRICO

La *medicación analgésica no convencional* hace referencia a una amplia gama de medicamentos que fueron diseñados para otras indicaciones, pero en los que se demostraron propiedades analgésicas. Estos fármacos son los antidepresivos, los antiepilépticos y los neurotrópicos.

Los analgésicos poco convencionales suelen usarse para tratar cuadros de dolor neuropático, trastornos migrañosos, síndrome de fibromialgia y algunas variantes de síndromes dolorosos abdominales crónicos. Estos fármacos suelen ser componentes de la analgesia multimodal para el tratamiento del

Tabla 76.9 Recomendaciones de los CDC para la prescripción de opiáceos para el dolor crónico diferente del cáncer activo, los cuidados paliativos o los cuidados del final de la vida

Determinar cuándo iniciar o continuar con los opiáceos para el dolor crónico

1. El tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico no opiáceo son los preferidos para el dolor crónico. Los médicos deben considerar el tratamiento con opiáceos solamente cuando los beneficios esperables sobre el dolor y la función superen a los riesgos para el paciente. En caso de utilizar opiáceos, deben combinarse con una terapia no farmacológica y con una terapia farmacológica no opiácea, según las necesidades.
2. Antes de iniciar una terapia con opiáceos para un dolor crónico, los médicos deben establecer las metas del tratamiento con todos los pacientes, incluyendo objetivos realistas para el dolor y la función, y deben considerar cómo se suspenderá el tratamiento si los beneficios no superan a los riesgos. Los médicos solamente deben continuar con el tratamiento de opiáceos si se aprecia una mejoría clínica significativa en el dolor y la función que supere a los riesgos para la seguridad del paciente.
3. Antes de iniciar una terapia con opiáceos, y después, periódicamente, los médicos deben comentar con los pacientes los riesgos conocidos y los beneficios realistas del tratamiento con opiáceos, y las responsabilidades, tanto del paciente como del médico, para controlar la terapia.

Selección del opiáceo, la dosis, la duración, el seguimiento y la suspensión

4. Al comenzar una terapia con opiáceos para un dolor crónico, los médicos deben prescribir opiáceos de liberación inmediata en lugar de opiáceos de acción larga/liberación extendida (AL/LE).
5. Al comenzar con los opiáceos, el médico debe prescribir la dosis mínima eficaz. Los médicos deben tener cuidado al prescribir opiáceos a cualquier dosis, deben reevaluar meticulosamente las pruebas de los beneficios y los riesgos individuales al aumentar la dosis de morfina en o por encima del equivalente a 50 miligramos de morfina (EMM)/día, y deben evitar aumentar la dosis por encima de 90 EMM o justificar cuidadosamente la decisión de igualar o superar esa dosis al día.
6. La utilización de opiáceos a largo plazo suele empezar con el tratamiento del dolor agudo. Cuando se usan opiáceos para tratar un dolor agudo, los médicos deben prescribir la dosis mínima eficaz de un opiáceo de liberación inmediata y no más de la cantidad necesaria para la duración prevista del dolor lo suficientemente intenso como para precisar opiáceos. Normalmente bastará con tres días o menos; rara vez se necesitarán más de siete días.
7. Los médicos deben evaluar los beneficios y los perjuicios con los pacientes a las 1-4 semanas de haber iniciado el tratamiento con opiáceos para un dolor crónico o para la escalada de la dosis. Los médicos deben evaluar los beneficios y los perjuicios del tratamiento mantenido con los pacientes cada 3 meses o con más frecuencia. Cuando los beneficios no superen a los perjuicios de la terapia continuada con opiáceos, los médicos deben optimizar otras terapias y trabajar con los pacientes para ajustar los opiáceos a dosis menores o bien ajustarlos y suspenderlos.

Valoración del riesgo y de los efectos nocivos del uso del opiáceos

8. Antes de iniciar una terapia con opiáceos, y periódicamente durante su continuación, los médicos deben evaluar los factores de riesgo para los efectos nocivos asociados a los opiáceos. Los médicos deben incorporar estos elementos en las estrategias del plan terapéutico para mitigar el riesgo, incluyendo la consideración de la administración de naloxona cuando haya factores que aumenten el riesgo de sobredosis de opiáceos, como los antecedentes de sobredosis, los antecedentes de trastornos de adicciones a otras sustancias, cuando las dosis de opiáceos sean altas (igual o mayor de 50 EMM) o cuando haya un tratamiento simultáneo de benzodiazepinas.
9. Los médicos deben revisar los antecedentes del paciente sobre las prescripciones de sustancias controladas mediante el programa de monitorización de fármacos con receta estatales (PDMP, por sus siglas en inglés) con el fin de determinar si el paciente está recibiendo dosis de opiáceos o combinaciones peligrosas que le sitúen ante una situación de riesgo para una sobredosis. Los médicos deben revisar los datos del PDMP cuando vayan a empezar un tratamiento con opiáceos para un dolor crónico y periódicamente a lo largo de todo el tratamiento, controlando cada prescripción cada 3 meses.
10. Al prescribir opiáceos para un dolor crónico, los médicos deben utilizar pruebas de drogas en orina antes de empezar el tratamiento con opiáceos y considerar su realización, al menos con carácter anual, con el fin de evaluar las medicaciones prescritas, así como otros fármacos con receta y drogas ilícitas.
11. Los médicos deben evitar prescribir medicación analgésica opiácea y benzodiazepinas simultáneamente siempre que sea posible.
12. Los médicos deben ofrecer u organizar un tratamiento basado en pruebas (normalmente un tratamiento de medicación asistida con buprenorfina o metadona junto a terapias conductistas) en pacientes con trastornos de consumo de opiáceos.

Todas estas recomendaciones son de categoría A (se aplican a todos los pacientes aparte del tratamiento del cáncer activo, los cuidados paliativos y la asistencia al final de la vida), salvo la recomendación 10 (asignada como de categoría B, para la que se requieren decisiones individualizadas); véanse las directrices completas para la calificación del nivel de evidencia.

De Dowell D, Haegerich TM, Chou R: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016, *MMWR* 65(1):1–49, 2016.

Tabla 76.10 Resumen de las recomendaciones de la FDA

- La utilización de codeína para tratar el dolor o la tos en los niños menores de 12 años está contraindicada.
- La utilización de tramadol para tratar el dolor en los niños menores de 12 años está contraindicada.
- La utilización de tramadol para el tratamiento del dolor después de la amigdalectomía o la adenoidectomía en pacientes menores de 18 años está contraindicada. (La codeína ya estaba contraindicada en dichos pacientes).
- No se recomienda la utilización de codeína o de tramadol en los niños de 12-18 años obesos o con un riesgo mayor de problemas respiratorios serios, como apnea obstructiva del sueño o una neumopatía grave.
- Debería evitarse la utilización de codeína o de tramadol en las mujeres lactantes.

De The Medical Letter: FDA warns against use of codeine and tramadol in children and breastfeeding women, *Med Lett* 59(1521):86–88, 2017.

dolor quirúrgico, somático u osteoarticular. En la figura 76.4 se muestra un árbol de toma de decisiones que ayudará al médico a seleccionar la categoría analgésica apropiada para los diferentes tipos de dolor.

Aunque varios analgésicos poco convencionales han sido aprobados por la FDA con fines analgésicos, ninguno ha sido aprobado específicamente para su uso en jóvenes con dolor agudo o crónico. Por este motivo, estos fármacos deben usarse con precaución, de modo que reduzcan al máximo el dolor del niño para que pueda participar bien en el resto de las terapias y volver a su actividad normal lo antes posible. El uso de fármacos psicotrópicos en los niños debe seguir los mismos principios que se aplican al tratamiento de cualquier síntoma o enfermedad. Deben identificarse los síntomas y monitorizarse los efectos secundarios. Para establecer los regímenes de dosificación, el médico debe tener en cuenta el peso del niño y el efecto de una determinada enfermedad y del resto de medicación que pueda estar tomando sobre el metabolismo de los fármacos psicotrópicos. Siempre que sea posible se monitorizarán las concentraciones sanguíneas terapéuticas. Hay que comentar con detalle los efectos secundarios con los padres y el niño, y dar instrucciones precisas sobre cómo actuar si se producen acontecimientos adversos. Puede ser necesario abordar directamente las dudas relativas a la adicción, la dependencia y tolerancia para disminuir la ansiedad asociada al tratamiento y estimular el cumplimiento.

Fármacos antidepresivos

Los antidepresivos son útiles en los adultos con dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático, las cefaleas y la artritis reumatoide, con independencia de sus efectos sobre los trastornos depresivos. El mecanismo de acción analgésico de los antidepresivos es la inhibición de la recaptación de noradrenalina en el SNC. Los ensayos clínicos pediátricos escasean, y el médico debe tener cuidado con el uso de antidepresivos, tanto para el tratamiento del dolor crónico como para los síntomas de la depresión y la ansiedad

Tabla 76.11 Tratamiento farmacológico tópico del dolor agudo en los niños

FÁRMACO	DOSIS	OBSERVACIONES
PIEL INTACTA		
Lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5% (crema EMLA)	<3 meses de edad o <5 kg: 1 g 3-12 meses de edad y >5 kg: 2 g 1-6 años y >10 kg: 10 g 7-12 años y >20 kg: 20 g	Se necesitan 60 minutos para alcanzar el efecto máximo; cubrir la crema con un apósito oclusivo
Lidocaína 70 mg y tetracaína 70 mg (parche Synera)	Edad ≥3 años: aplicar el parche	Se necesitan 20-30 minutos para alcanzar el efecto máximo
Tetracaína 4% (Ametop)	>1 mes de vida y <5 años: aplicar un tubo de gel (1 g) >5 años: aplicar hasta 5 tubos de gel (5 g)	30 minutos antes de una venopunción y 45 minutos antes de canalización intravenosa
HERIDAS		
Solución o gel de lidocaína, adrenalina y tetracaína (LET)*	Edad ≥1 año: aplicar a la herida	Se necesitan 20 minutos para alcanzar el efecto máximo

*Conocida también como ALA por los nombres alternativos de sus constituyentes: adrenalina, lidocaína, ametocaína. Estas mezclas las fabrican las farmacias hospitalarias, con una fórmula común a base de lidocaína al 4% más adrenalina al 0,1% y tetracaína al 0,5%. La formulación basada en cocaína se evitaba antiguamente en las heridas de los dedos, las orejas, el pene, la nariz, las mucosas, cerca de los ojos o en heridas profundas con afectación ósea, cartilaginosa, tendinosa o vascular. La formulación basada en lidocaína puede usarse en estas zonas.

Adaptada de Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E: Current concepts in management of pain in children in the emergency department, *Lancet* 387:83–92, 2016.

Tabla 76.12 Ejemplos de síndromes de dolor neuropático

LESIONES FOCALES Y MULTIFOCALES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
Neuralgia postherpética
Neuralgias craneales (p. ej., neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea)
Mononeuropatía diabética
Síndromes de atrapamiento nervioso
Plexopatía por neoplasia maligna o irradiación
Dolor de miembro fantasma
Neuralgia postraumática (p. ej., compresión de raíz nerviosa o tras toracotomía)
Neuropatía isquémica
Síndromes de dolor regional complejo de tipo 1 y 2
Eritromelalgia
POLINEUROPATÍAS GENERALIZADAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
Metabólicas/nutricionales: diabetes mellitus, pelagra, beriberi, déficit nutricional múltiple, hipotiroidismo
Tóxicas: quimioterapia basada en alcohol, platino o taxano, isoniazida, antirretrovirales
Infecciosas/autoinmunitarias: VIH, polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré), neuroborreliosis (síndrome de Bannwarth)
Hereditarias: enfermedad de Fabry
Neoplasias malignas: carcinomatosis
Otras: neuropatía idiopática de fibra pequeña, eritromelalgia
LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Lesión medular
Prolapso discal
Ictus (infarto cerebral, infarto raquídeo)
Esclerosis múltiple
Lesiones quirúrgicas (p. ej., rizotomía, cordotomía)
Trastornos neuropáticos complejos
Síndromes de dolor regional complejo tipos 1 y 2

Modificada de Freynhagen R, Bennett MI: Diagnosis and management of neuropathic pain, *BMJ* 339:b3002, 2009.

Tabla 76.13 Recomendaciones terapéuticas para el dolor neuropático central adaptadas de la literatura actual basada en la evidencia

CLASE DE MEDICACIÓN/ FÁRMACO	FASE RECOMENDADA DEL TRATAMIENTO
ANTIDEPRESIVOS	
Tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	Primera o segunda
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., duloxetina, venlafaxina)	Primera o segunda
ANTIEPILÉPTICOS	
Pregabalina	Primera o segunda
Gabapentina	Primera o segunda
Lamotrigina	Segunda o tercera (en el dolor posterior al ictus)
Valproato	Tercera
OPIÁCEOS*	
Levorfanol	
MISCELÁNEA	
Cannabinoides	Segunda (en la esclerosis múltiple)
Mexiletina	Tercera

*Segunda o tercera (sin especificar).

De Freynhagen R, Bennett MI: Diagnosis and management of neuropathic pain, *BMJ* 339:b3002, 2009.

asociados. La FDA estadounidense publicó una «advertencia de recuadro negro», la de nivel más alto, sobre el aumento pequeño, pero importante, de pensamientos y tentativas suicidas en niños y adolescentes que recibían tratamiento antidepresivo. Un metaanálisis que incluía a niños y adolescentes que recibían tratamiento antidepresivo no encontró suicidios consumados. El pediatra debe abordar esta posible complicación con los padres de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos y desarrollar planes de monitorización coherentes con las recomendaciones vigentes de la FDA.

Los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** se han estudiado sobre todo en el dolor crónico en niños y se ha observado que son eficaces para aliviar los síntomas del dolor crónico neuropático y el dolor abdominal funcional y para la profilaxis de las migrañas. La eficacia de los ATC puede basarse en la inhibición de las vías neuroquímicas implicadas en la recaptación de noradrenalina y serotonina y su interferencia con otras sustancias neuroquímicas implicadas en la percepción o la conducción nerviosa del dolor. Dado que la sedación es el efecto secundario más frecuente de los ATC, estos fármacos también son eficaces para tratar los trastornos del sueño que acompañan con frecuencia a los síndromes dolorosos pediátricos. La biotransformación de los ATC es alta en los niños sanos. Típicamente, los ATC solamente se administran a la hora de acostarse. Otra alternativa consiste en comenzar con una dosis a la hora de acostarse, ajustando posteriormente la posología hasta una dosis diaria fraccionada, con la dosis más alta a la hora de acostarse. Es importante advertir al lector que los síntomas del dolor suelen remitir con dosis inferiores a las recomendadas o necesarias para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. La mayoría de los niños y adolescentes no necesitan más de 0,25-0.5 mg/kg de amitriptilina o nortriptilina una vez al día, administrados a la hora de dormir.

Debe prestarse atención al metabolismo de las enzimas microsomales hepáticas, porque los inhibidores de CYP2D6, como la cimetidina y la quinidina, pueden aumentar las concentraciones de los ATC. Los efectos secun-

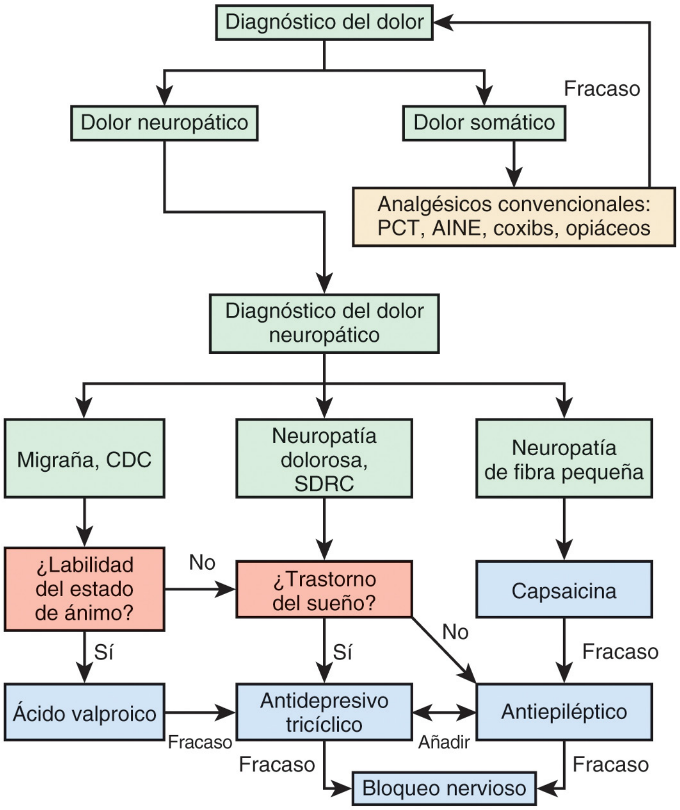

Fig. 76.4 **Árbol de toma de decisiones para la selección de analgésicos convencionales y no convencionales.** AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CDC, cefaleas diarias crónicas; PCT, paracetamol; SDRC, síndromes de dolor regional complejo.

darios anticolinérgicos, sumamente inusuales en los niños en comparación con los adultos, pueden remitir con el paso del tiempo. El estreñimiento, la hipotensión ortostática y las caries dentales se deben a la sequedad de boca, que debe tratarse haciendo hincapié en la importancia de la hidratación y la higiene oral. Otros efectos secundarios pueden ser ganancia de peso, supresión de la médula ósea y disfunción hepática. Algunos médicos recomiendan monitorizar el hemograma y las pruebas de función hepática al principio del tratamiento y con regularidad. Los niveles séricos de ATC también pueden medirse, pero la monitorización debe decidirse de forma individualizada cuando se observen problemas de cumplimiento, sobredosis o cambios repentinos en el estado mental.

Todos los ATC inhiben las vías de conducción cardiacas y prolongan el intervalo QT. Se han descrito casos de muerte súbita cardiaca en niños que tomaban ATC, sobre todo desipramina, posiblemente por la prolongación de QTc. No existe un acuerdo generalizado para monitorizar los efectos electrofisiológicos de estos fármacos, aunque es prudente realizar una buena anamnesis personal y familiar sobre arritmias cardiacas, cardiopatías y síncopes antes de iniciar el tratamiento. Si hay antecedentes personales o familiares, debe realizarse un electrocardiograma (ECG) de referencia, comprobando que el QTc sea inferior a 445 ms. Nosotros recomendamos que en caso de que tenga que aumentarse la dosis de amitriptilina o de nortriptilina a más de 0,25-0,5 mg/kg/día se repita el ECG con cada cambio de dosis. Al igual que con el resto de los antidepresivos, puede aparecer un cuadro de dependencia y un conocido síndrome de abstinencia, que incluye agitación, alteraciones del sueño, cambios del apetito y síntomas GI. Debe disminuirse poco a poco la dosis de estos fármacos para distinguir entre efecto rebote, síndrome de abstinencia y síntomas que indican la necesidad de continuar con la medicación.

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** tienen una eficacia mínima en el tratamiento de los síndromes con dolor en los adultos. Los ISRS están indicados cuando destacan los síntomas depresivos o la ansiedad y no pueden tratarse adecuadamente por medios no farmacológicos. El escitalopram, la fluoxetina y la sertralina han sido aprobados por la FDA estadounidense para su uso en niños y adolescentes. Estos fármacos tienen un perfil de efectos secundarios más leve que los ATC (la mayoría de los efectos secundarios son transitorios) y carecen de efectos secundarios anticolinérgicos. Los principales efectos secundarios consisten en síntomas GI, cefaleas, agitación, insomnio, disfunción sexual y ansiedad. Menos frecuentes son la hiponatremia o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). En teoría pueden producirse interacciones con otros fármacos con efectos serotoninérgicos (tramadol, trazodona, triptófano y triptanes contra la migraña). Cuando estos fármacos se combinan con otros fármacos, numerosas fuentes afirman que aumenta la probabilidad de aparición de un **síndrome serotoninérgico** potencialmente mortal. Este síndrome se asocia a síntomas de mioclonías, hiperreflexia, inestabilidad del sistema autónomo, rigidez muscular y delirium (v. cap. 77). De hecho, el síndrome de serotonina nunca se ha mencionado en adultos o niños que toman triptanes para la cefalea y con ISRS. También hay un **síndrome de interrupción** asociado con los ISRS de acción corta (p. ej., paroxetina), que consiste en mareo, letargia, parestesias, irritabilidad y sueños vívidos. Se debe disminuir lentamente la dosis de estos fármacos durante varias semanas.

Se ha demostrado que los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN)**, como la duloxetina y la venlafaxina, son eficaces en el dolor neuropático crónico y otros síndromes dolorosos porque inhiben la recaptación, tanto de serotonina como de noradrenalina, y pueden bloquear también directamente los receptores del dolor. La venlafaxina no tiene indicaciones para el dolor en su prospecto. La duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático (específicamente para la neuropatía diabética) y el síndrome de fibromialgia, así como para su uso en niños incluso desde los 7 años. Una de las ventajas significativas de los IRSN sobre los ATC, cuando se emplean como profilaxis para la cefalea o para el dolor neuropático, es que ejercen efectos terapéuticos sobre el estado de ánimo y la ansiedad a dosis eficaces para controlar el dolor.

Como tanto los ISRS como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina tienen menos propiedades anticolinérgicas que los ATC, su cumplimiento terapéutico es mejor que en la población psiquiátrica que toma ATC. Los efectos secundarios de ambos fármacos consisten en síntomas GI, hiperhidrosis, mareo y agitación, pero suelen desvanecerse con el paso del tiempo. Puede observarse hipertensión e hipotensión ortostática; además, la presión arterial del paciente debe valorarse de forma continua y se debe hacer hincapié en la hidratación. Hay que señalar que, mientras que la estimulación del apetito y la ganancia de peso se asocian a todos los ATC, la duloxetina suele asociarse a pérdida de peso, un efecto secundario a menudo deseable, especialmente en las adolescentes preocupadas por su peso.

Todos los antidepresivos, incluidos los ATC, los ISRS y los IRSN parecen tener el potencial de aumentar el riesgo de ideas y tentativas suicidas. La FDA afirma que, «en todos los pacientes pediátricos que se vayan a tratar con antidepresivos para cualquier indicación debe vigilarse de cerca la posibilidad de empeoramiento clínico, potencial de suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento farmacológico, o cuando se modifiquen las dosis, ya sea de manera creciente o decreciente». Sin embargo, la FDA afirma también que, «aunque durante mucho tiempo ha existido la preocupación de que los antidepresivos pueden tener cierto papel en el empeoramiento de la depresión y en la aparición de potencial suicida en ciertos pacientes, no se ha establecido un papel etiológico sobre la posibilidad de que los antidepresivos induzcan dichos comportamientos. No obstante, en los pacientes tratados con antidepresivos debe observarse de cerca la aparición de empeoramiento clínico y potencial suicida, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento farmacológico, o siempre que se modifiquen las dosis, aumentándolas o disminuyéndolas».

Fármacos antiepilépticos

Los antiepilépticos, como la gabapentina, la carbamazepina y el ácido valproico, parece que alivian el dolor crónico al bloquear los canales de sodio (valproato y gabapentinoides) o calcio (carbamazepina y oxcarbazepina) a nivel de la neurona, suprimiendo la actividad eléctrica espontánea y restableciendo el umbral normal de la despolarización en las neuronas nociceptivas hipersensibles sin afectar a la conducción nerviosa normal. Estos fármacos son especialmente útiles en pacientes con trastornos del estado de ánimo con dolor neuropático. En los adultos, la FDA ha aprobado la carbamazepina para la neuralgia del trigémino, el ácido valproico para la prevención de las migrañas y la pregabalina como tratamiento de adultos con dolor neuropático como complicación de una diabetes, para el herpes zóster y para controlar la fibromialgia. Los efectos secundarios GI suelen ser frecuentes con los antiepilépticos, además de sedación, anemia, ataxia, exantema y hepatotoxicidad. La carbamazepina y la oxcarbazepina también se asocian a síndrome de Stevens-Johnson.

Las pruebas de función hepática y el hemograma deben vigilarse al inicio del tratamiento y después periódicamente cuando se instaure un tratamiento con antiepilépticos (AE). La carbamazepina y el ácido valproico tienen una

ventana terapéutica estrecha y pueden presentar una gran variabilidad en las concentraciones sanguíneas terapéuticas, así como múltiples interacciones medicamentosas, hepatopatía e insuficiencia renal, de modo que con cada aumento de la dosis deben analizarse las concentraciones del fármaco y con regularidad posteriormente. La carbamazepina, en particular, provoca autoinducción de las enzimas microsomales hepáticas, lo que puede complicar la obtención de una concentración terapéutica. Las mujeres deben someterse a una prueba de embarazo antes de empezar a tomar valproato, y aquellas sexualmente activas deben ser advertidas para que usen anticonceptivos orales, ya que se han asociado varios defectos del tubo neural con la carbamazepina.

Otros AE menos tóxicos han reemplazado al ácido valproico y la carbamazepina en los pacientes con dolor. Estos fármacos tienen sus propios perfiles de efectos secundarios, en ocasiones problemáticos, pero son bastante menos tóxicos que sus predecesores y no requieren monitorización de la función hepática, de la médula ósea o de las concentraciones sanguíneas terapéuticas. También son bastante menos letales en las sobredosificaciones accidentales o intencionadas.

La **gabapentina** es el AE más frecuentemente prescrito en el tratamiento de los trastornos dolorosos y se ha confirmado su eficacia en el tratamiento de los niños con dolor crónico, especialmente del dolor neuropático; además, desempeña cada vez un papel más importante en el tratamiento del dolor quirúrgico habitual. También se ha demostrado su eficacia para tratar las cefaleas crónicas y muchos síndromes de dolor neuropático, como los síndromes de dolor regional complejo, la neuropatía inducida por quimioterapia, la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética en niños y adultos. Tiene un perfil de efectos secundarios relativamente benigno y sin interacciones farmacológicas. Entre los efectos secundarios se observa somnolencia, mareo y ataxia. Los niños manifiestan en ocasiones efectos secundarios que no se mencionan en los adultos, como un comportamiento impulsivo u opositor intenso, agitación y, en ocasiones, depresión. No parece que estos efectos secundarios estén relacionados con la dosis.

La **pregabalina** actúa por mecanismos similares a los de la gabapentina, aunque parece tener un perfil de efectos secundarios mejor. Tanto la pregabalina como la gabapentina no sufren prácticamente metabolismo hepático, sin interacciones farmacológicas significativas, lo cual supone una preocupación en los pacientes con dolor crónico que toman varios fármacos, tanto para el dolor como para los cuadros médicos subyacentes que lo ocasionan. No obstante, como estos dos AE dependen de la función renal para su aclaramiento, las dosis deben ajustarse en presencia de disfunción renal.

El **topiramato** también ha demostrado mayor éxito que los antiepilépticos tradicionales para el tratamiento de la neuralgia del trigémino en adultos y la prevención de las migrañas. El topiramato puede causar con frecuencia disfunción cognitiva y pérdida de memoria a corto plazo en comparación con la gabapentina o la pregabalina, y estos efectos neurocognitivos pueden resultar problemáticos en el caso de los niños en edad escolar. El pediatra debe tener en cuenta que el topiramato se asocia con disminución de peso, mientras que otros anticomiciales se asocian de forma característica con un aumento de peso significativo. Este efecto secundario es especialmente valioso en adolescentes preocupados por su peso, mientras que en los pacientes oncológicos anoréxicos sería preferible un ATC para inducir apetito y ganancia de peso.

Benzodiazepinas

Los niños y los adolescentes con dolor crónico pueden tener trastornos psicológicos asociados, como cuadros depresivos, trastornos del sueño o ansiedad, incluida ansiedad generalizada, ansiedad por separación, trastornos de estrés postraumático (TEPT) y crisis de pánico. Los trastornos del desarrollo dominantes también son frecuentes en este grupo de población. Los factores psicológicos afectan a la capacidad de los jóvenes para enfrentarse a un trastorno doloroso. Una *respuesta condicionada* al dolor puede descontrolarse y aumentar la ansiedad y el dolor. Por el contrario, la *ansiedad anticipatoria* relacionada con el dolor inhibirá las actividades y la recuperación. Los sentimientos de impotencia pueden sensibilizar al niño ante grados crecientes de dolor, haciendo que persevere en su dolor, que tenga sentimientos de catastrofismo y se sienta desamparado. Los cambios en las costumbres habituales del niño, con una repercusión negativa en la participación en las actividades que le gustan, pueden incrementar todavía más la sensación de desamparo, con lo que aumenta su experiencia dolorosa y se desarrolla un trastorno depresivo.

Las benzodiazepinas son fármacos ansiolíticos y también tienen efectos relajantes. Son fármacos particularmente adecuados en situaciones agudas como complementos valiosos para el tratamiento del dolor en el ámbito hospitalario, ya que inhiben los espasmos musculares dolorosos en los pacientes quirúrgicos y, lo que es más importante, suprimen la ansiedad que experimenta la práctica totalidad de los niños ingresados, que interfiere en el sueño reconstituyente y amplifica la percepción que estos tienen del dolor. Las benzodiazepinas son útiles para calmar al niño con ansiedad ante procedimientos dolorosos programados.

Las benzodiazepinas no suelen prescribirse para el tratamiento de rutina del *dolor crónico,* ya que el uso prolongado puede causar dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia. Además, el riesgo de depresión respiratoria cuando se combinan las benzodiazepinas con opiáceos ha contribuido al creciente número de muertes asociadas a opiáceos en Estados Unidos desde el año 2001. Sin embargo, combinadas con la psicoterapia, las benzodiazepinas ayudan a controlar los síntomas de ansiedad que amplifican la percepción dolorosa.

En contadas ocasiones pueden causar desinhibición de la conducta, comportamientos seudopsicóticos y, a dosis altas, depresión respiratoria. A la hora de establecer la dosis, el médico debe pensar que muchas de las benzodiazepinas se metabolizan mediante el sistema enzimático microsomal P450. Este hecho puede ser menos importante con el lorazepam y el oxazepam, que sufren una conjugación hepática de primer paso. Los efectos secundarios frecuentes de las benzodiazepinas son sedación, ataxia, anemia, aumento de la secreción bronquial y depresión del estado de ánimo. Si se administra una benzodiazepina durante varios días consecutivos, debe disminuirse lentamente la dosis a lo largo de dos o más semanas, ya que si se suprimen bruscamente puede aparecer inestabilidad del sistema autónomo, delirium, agitación, convulsiones e insomnio intenso. La bibliografía psiquiátrica infantil menciona las preocupaciones que subyacen en el uso de benzodiacepinas durante el ingreso hospitalario por una enfermedad grave (p. ej., trasplante de órganos, ingreso prolongado en una unidad de cuidados intensivos [UCI]) puede incrementar el riesgo de desarrollo de un TEPT o la sintomatología de este trastorno, al reducir la orientación usada para afrontar el estrés. Así pues, suelen recomendarse otros ansiolíticos, como los antipsicóticos atípicos.

Antipsicóticos y sedantes mayores

Para tratar la ansiedad grave, la agitación y las descompensaciones conductistas asociadas a veces a dolor intenso suelen usarse dosis bajas de fármacos antipsicóticos. La utilización de estos fármacos es controvertida, ya que los efectos secundarios asociados pueden ser graves e irreversibles. Los fármacos antipsicóticos típicos usados antiguamente, como la tioridazina, el haloperidol y la clorpromazina, se asocian con una disminución del umbral de convulsiones, distonía, agranulocitosis, aumento de peso, alteraciones de la conducción cardiaca, discinesia tardía, hipotensión ortostática, hepatopatía y distonía laríngea que puede ser mortal. Estos efectos secundarios suelen ser menos graves con los fármacos antipsicóticos atípicos. Como estos efectos pueden seguir sucediendo, el pediatra debe obtener un ECG de base, pruebas de función hepática y un hemograma, y en la medida de lo posible una consulta psiquiátrica infantil. Cuando el pediatra vaya a utilizar antipsicóticos típicos, debe realizarse un estudio de las alteraciones del movimiento, como la prueba de la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS, por sus siglas en inglés), tanto de referencia como en cada una de las visitas de seguimiento, porque los síntomas pueden empeorar con una retirada brusca de la medicación o volverse irreversibles.

Los **antipsicóticos atípicos** suelen asociarse a perfiles de efectos secundarios menos graves, en especial en lo referente a las discinesias y las distonías. Con la olanzapina, que puede ser muy útil para tratar el insomnio y la ansiedad grave, debe analizarse la glucemia y los niveles de colesterol y triglicéridos; los efectos adversos de la olanzapina pueden consistir en diabetes, hipercolesterolemia un aumento de peso significativo. Los efectos secundarios anticolinérgicos relacionados con la quetiapina justifican un seguimiento frecuente de la presión arterial. La risperidona a dosis mayores de 6 mg puede causar efectos secundarios similares a los de los antipsicóticos típicos. La clozapina tiene una mayor incidencia de agranulocitosis que puede ser mortal y debería evitarse como tratamiento del dolor crónico en niños y adolescentes. El aripiprazol se ha usado en la ansiedad grave y para la depresión resistente al tratamiento. Todos los fármacos antipsicóticos se asocian con el infrecuente, pero potencialmente mortal, **síndrome neuroléptico maligno,** que consiste en inestabilidad grave del sistema autónomo, rigidez muscular, hipertermia, catatonia y alteración del estado mental.

Otros fármacos analgésicos

Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa, como la clonidina, se emplean normalmente como antihipertensivos. Sin embargo, suelen tener utilidad como ansiolíticos e inductores del sueño en los niños ingresados y ansiosos. Los agonistas α también ejercen efectos centrales sobre la disminución del dolor. La **clonidina** se puede administrar por vía oral o transdérmica si lo permite la presión arterial del niño. En la UCI puede utilizarse **dexmedetomidina** i.v., un sedante agonista α, en los niños

ansiosos e inestables desde el punto de vista médico. La suspensión de la dexmedetomidina puede lograrse con una transición a clonidina. El propranolol es un betabloqueante que suele utilizarse normalmente en el niño con inestabilidad autónoma y para la tormenta talámica. Hay artículos que señalan que un betabloqueante puede potenciar la depresión en el niño que ya padece un trastorno depresivo mayor y la reunión con un psiquiatra pediátrico puede facilitar la toma de decisiones acerca del uso de propranolol, si fuera necesario. Tanto la clonidina como el propranolol han demostrado su utilidad en el niño agitado con TEA. Otro agonista α, la **guanfacina,** es más probable que se utilice durante el día para el niño con TEA, ya que es menos sedante que la clonidina. A pesar de los estudios sobre el impacto de la clonidina sobre el dolor crónico, no hay datos que permitan aclarar si la guanfacina es eficaz para reducir el dolor. Finalmente, la **ketamina,** un antagonista de los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA), se ha empleado en los casos de dolor intratable en niños hospitalizados y de forma ambulatoria en niños con dolor crónico asociado a drepanocitosis grave, así como en niños en fase de cuidados paliativos en los que los opiáceos no son suficientes para mitigar el dolor. Estos niños deben vigilarse de cerca, ya que la ketamina puede desencadenar efectos alucinatorios centrales.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

Numerosos tratamientos psicológicos y físicos para aliviar el dolor, el miedo y la ansiedad y para mejorar el rendimiento han demostrado perfiles de seguridad excelente con eficacia demostrada y deberían considerarse siempre para su incorporación en el tratamiento del dolor pediátrico (fig. 76.5). En el ámbito del dolor agudo y asociado a procedimientos, se han empleado durante mucho tiempo estrategias no farmacológicas para reducir el malestar en los niños sometidos a intervenciones médicas y quirúrgicas. Muchos de estos métodos tratan de ayudar a los niños a desviar su atención del dolor y modificar su percepción del dolor (distracción, hipnosis, imaginería). Igualmente, en el tratamiento del dolor crónico, varias estrategias, englobadas a menudo bajo la categoría de **terapias cognitivo-conductuales (TCC),** han demostrado su utilidad para mitigar el dolor y mejorar el rendimiento y la calidad de vida. Las TCC se desarrollaron con la finalidad de modificar los factores sociales/ambientales y conductuales, que pueden agravar la experiencia dolorosa del niño y la discapacidad provocada por el dolor. Actualmente se dispone de investigaciones realizadas durante varias décadas sobre la TCC en el dolor pediátrico crónico. Los metaanálisis de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre las intervenciones de TCC han demostrado efectos positivos importantes de la intervención psicológica sobre la reducción del dolor y sus efectos nocivos en los niños con cefalea, dolor abdominal y fibromialgia, con un eficacia relativa o comparada de distintas intervenciones en áreas como la cefalea y el dolor abdominal en los niños. Se ha demostrado que la biorretroalimentación y la relajación tienen mejores efectos que los tratamientos farmacológicos en el control de las cefaleas en niños y adolescentes. De un modo parecido, en el dolor abdominal recurrente, se ha demostrado un efecto positivo de la TCC en procesos con control de la atención e intervenciones farmacéuticas, botánicas y dietéticas (que se asocian a una evidencia muy débil). Se han conseguido resultados positivos incluso con terapias muy breves (3 sesiones) y realizadas a distancia (por teléfono o internet), con resultados que han durado hasta 12 meses tras la intervención.

Cuando se va a decidir si se van a incorporar técnicas antiálgicas no farmacológicas, el médico debería: 1) realizar una valoración minuciosa de los factores individuales, sociales y ambientales que puedan contribuir al dolor y a las limitaciones funcionales del paciente; 2) decidir, basándose en esta valoración, si las técnicas no farmacológicas pueden, por si solas, ser suficientes como inicio del tratamiento y si deben integrarse dichos tratamientos con los analgésicos adecuados; 3) proporcionar a los niños (y a sus familiares) la información adecuada en función del grado de desarrollo y de la situación sobre los fundamentos en los que se basa la elección del tratamiento y que debe esperarse, dado el estado médico del niño, los procedimientos y los tratamientos; 4) implicar a los pacientes y a sus familias en la toma de decisiones para garantizar una elección terapéutica apropiada y para optimizar el cumplimiento de los protocolos terapéuticos; y 5) sobre todo, desarrollar un plan de comunicación entre los diferentes **profesionales asistenciales,** designando al pediatra como coordinador general, de modo que los mensajes que se den al niño y a sus padres sean coherentes y se organicen las modalidades terapéuticas dentro de una estrategia de equipo integrada. Por último, es importante reconocer que, aparte del dolor, otros factores psicológicos (p. ej., trastornos de ansiedad, depresión mayor) pueden influir sobre la queja de dolor y puede que deban identificarse y abordarse como parte del plan terapéutico del dolor, o aparte de este. La psicoterapia individual o la intervención psiquiátrica pueden estar justificadas para tratar convenientemente un trastorno comórbido.

Las estrategias de TCC hacen referencia a una gama de técnicas que enseñan a los niños (y a sus cuidadores) a manejar el dolor mediante el aprendizaje de nuevas formas de pensar acerca del mismo y el cambio de las conductas asociadas al dolor. Las estrategias orientadas a nivel **cognitivo** suelen dirigirse a mejorar la confianza y autoeficacia del niño y sus progenitores para manejar el dolor y disminuir el miedo al dolor. Además, las habilidades para afrontar el dolor pueden alejar el centro de atención del niño del dolor y de los estímulos dolorosos.

Las metas de las estrategias centradas en un cambio de **conducta** son modificar: 1) las contingencias en el entorno del niño, como enseñar a los padres la forma en la que deben responder a las conductas del dolor para fomentar el bienestar, en lugar de comportarse como enfermos; 2) las maneras en las que los progenitores modelan las reacciones al dolor o al malestar; 3) técnicas de afrontamiento del niño y sus progenitores cuando haya angustia psicosocial o problemas en las relaciones sociales; y 4) las reacciones conductistas del niño ante diferentes situaciones, como la relajación y la exposición a actividades previamente evitadas. A continuación comentamos algunos ejemplos de estas estrategias. Mientras que las TCC las realizan normalmente especialistas formados en salud mental a lo largo de varias sesiones, algunas estrategias de TCC básicas pueden introducirse brevemente y con facilidad por parte de los médicos en la mayoría de los ámbitos médicos. En caso de que se necesite un tratamiento de TCC más intenso, estaría justificada la remisión del niño a un especialista cualificado en salud mental con experiencia en TCC.

Se ha demostrado que la **educación de los padres y la familia y/o la psicoterapia,** sobre todo en abordajes familiares de tipo cognitivo-conductual, son modalidades de tratamiento con las que se consiguen estas metas y, así pues, han demostrado su eficacia para tratar el dolor crónico. Los padres pueden aprender a afrontar su propio malestar y comprender los mecanismos del dolor y de su tratamiento adecuado. Las componentes fundamentales incluyen enseñar a los padres a modificar los patrones familiares que

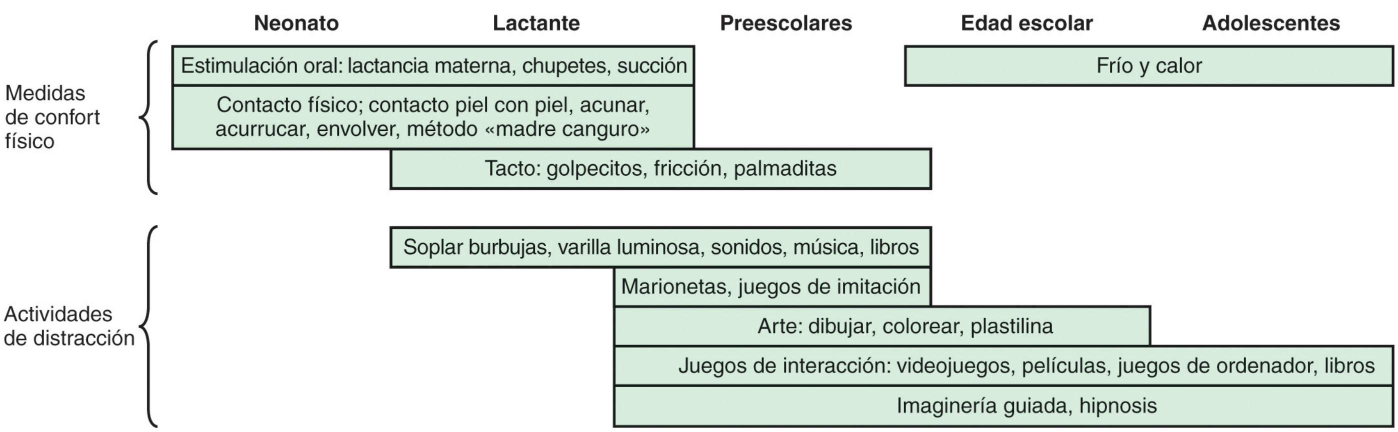

Fig. 76.5 Intervenciones no farmacológicas para el dolor pediátrico. *(De Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E: Current concepts in management of pain in children in the emergency department,* Lancet *387:83–92, 2016.)*

pueden exacerbar de forma inadvertida el dolor mediante el desarrollo de planes conductuales. Se enseña a los padres a crear planes para que el niño maneje sus propios síntomas y mejore su funcionamiento independiente. Con frecuencia los cuidadores adultos (padres y profesores) solamente necesitan una guía para desarrollar un plan de incentivos conductuales que ayude al niño a volver al colegio, a aumentar de forma gradual la asistencia y a recibir tutorías tras una ausencia prolongada en relación con el dolor. *Una muestra de estrategia breve sugerida:* preguntar a los cuidadores cómo reaccionan a las quejas de dolor del niño; valorar si fomentan actividades de bienestar o si prestan atención o «recompensas» sobre todo cuando el niño comenta que no se encuentra bien; y sugerir a los cuidadores que respondan al niño de una manera que fomente el bienestar, tanto cuando se queje como cuando no lo haga.

Las **técnicas de relajación** se emplean a menudo para estimular la relajación muscular y mitigar la ansiedad, que a menudo acompañan al dolor y lo incrementan. La relajación, junto con la distracción y la biorretroalimentación, son tratamientos que suelen incluirse en la TCC, pero también se comenta en la bibliografía sin hacer mención a la TCC.

La **respiración controlada y la relajación muscular progresiva** son técnicas de relajación utilizadas de forma habitual en niños en edad escolar y mayores. *Una muestra de estrategia breve sugerida*: pedir al niño (o enseñar al cuidador a hacerlo) que practique y aplique lo siguiente en caso de que vaya a aparecer dolor: centrarse en su respiración e intentar inflar un globo grande a la vez que frunce los labios y espira lentamente. Esta es una forma de ayudar a inducir una respiración controlada.

La **distracción** se puede usar para ayudar a los niños de cualquier edad a desviar su atención del dolor hacia otras actividades. Los elementos del entorno que mantienen la atención son las burbujas, la música, los videojuegos, la televisión, el teléfono, las conversaciones, el colegio y los juegos. Otros elementos de distracción útiles consisten en pedir al niño que cuente una historia, o pedir a los padres que le lean al niño, o incluso que se cuenten historias entre ellos. El niño con dolor crónico puede recuperar su funcionalidad implicándose en actividades sociales, escolares, físicas o de otro tipo. *Una muestra de estrategia breve sugerida*: animar al niño (o enseñar el cuidador a hacerlo) a que aleje su atención del dolor manteniendo su implicación en otras actividades y a pensar en cualquier otra cosa.

La **biorretroalimentación** implica el control de la respiración, la relajación o técnicas hipnóticas con un dispositivo mecánico que proporciona una retroalimentación auditiva o visual al niño cuando se aproxima la acción deseada. Entre los objetivos habituales se incluyen la tensión muscular, la temperatura cutánea periférica mediante vasodilatación periférica y el control anal mediante la contracción y relajación de la musculatura rectal. La biorretroalimentación también refuerza los sentimientos de dominio y autocontrol y es especialmente útil para el niño que necesite más «pruebas» del cambio que las generadas solo por la hipnosis.

La **hipnoterapia** también se ha usado para el tratamiento del dolor crónico en los niños, aunque las pruebas sobre su eficacia no se han estudiado tan extensamente como la TCC. La hipnoterapia ayuda al niño a centrarse en una experiencia imaginativa agradable, segura, divertida o intrigante. Esta técnica actúa para captar la atención del niño, alterar sus experiencias sensoriales, reducir la ansiedad, reelaborar las experiencias del dolor, crear distorsiones temporales, ayudar al niño a disociarse del dolor y reforzar los sentimientos de dominio y autocontrol. Los niños con dolor crónico pueden usar metáforas, como, por ejemplo, imaginarse que han superado algo temido por el dolor en la vida real. A medida que el niño va mejorando su control sobre las experiencias imaginadas, este aumento de control puede aplicarlo durante la rehabilitación de un dolor real. La hipnoterapia es más aconsejable para niños en edad escolar o mayores.

Los tratamientos no farmacológicos del dolor también pueden aplicarse para otras necesidades terapéuticas. Un niño que aprende a relajarse para disminuir la ansiedad a punciones lumbares en el tratamiento oncológico puede aplicar también esta técnica para otras situaciones médicas y no médicas estresantes, como las generadas por la escuela.

El yoga intenta equilibrar la mente, el cuerpo y el espíritu. El **yoga terapéutico** puede ayudar a tratar el dolor crónico; mejorar el estado de ánimo, la energía y el sueño, así como para disminuir la ansiedad. El yoga incluye una serie de *asanas* (posturas corporales) orientadas a la afección médica concreta o a sus síntomas. Ciertos tipos de yoga emplean posturas dentro de un flujo y un formato de movimiento. La singularidad del yoga *Iyengar* es que utiliza accesorios como mantas, almohadas, bloques y cinturones para sostener el cuerpo mientras el niño adopta posturas curativas. Promueve un sentido de la energía, de la relajación, de la fuerza, del equilibrio y de la flexibilidad, y con el tiempo potencia un sentido del dominio y del control. Con la práctica del yoga, el niño puede aprender diferentes tipos de respiración *(pranayama)* que aportan más ventajas. Al centrarse en las posturas corporales o en los tipos de flujo del yoga, el niño aprende control mental o a estar presente y en el momento. Al concentrarse en la respiración y el cuerpo, el niño puede desarrollar estrategias que le impidan rumiar sobre el pasado o preocuparse por el futuro.

La **meditación de atención plena *(«mindfulness»)*** implica centrarse en el presente, en la experiencia «del momento» aplicando diferentes estrategias. Numerosos estudios en adultos mencionan el valor de la meditación para estados de dolor crónico, así como en situaciones de ansiedad y depresión. Estas estrategias ayudan a los niños a concienciarse en el momento presente fomentando el control parasimpático. Existen numerosas aplicaciones para teléfonos móviles sobre la atención plena para niños de diferentes edades, así como libros para padres sobre cómo ayudar a sus hijos a alcanzar un estado de consciencia plena con el fin de promover la relajación (v. el libro de Susan Kaiser-Greenland). Aunque hay diferentes escuelas de «*mindfulness*», como la *Vipassana* (meditación orientada a la introspección que se centra a menudo en la respiración) y la *meditación trascendental* (en la que el niño aprende a utilizar un mantra silencioso para facilitar la adquisición de una calma interior más profunda), la finalidad es ayudar al niño para que aprenda estrategias que fomenten la autocompetencia para reducir el estrés y potenciar un estado de bienestar.

El **masaje terapéutico** supone el tacto y la aplicación de presiones diferentes sobre los músculos del niño por parte de un terapeuta. Puede ser muy útil en los niños con dolor crónico y sobre todo en pacientes con fibromialgia. Entre los diversos tipos de masaje se encuentra la terapia craneosacra. En los niños pequeños puede ser útil contar con la presencia de los padres para que aprendan a realizar un masaje breve a sus hijos antes de acostarlos. El masaje terapéutico no es de utilidad, o no es tolerable, en niños con hipersensibilidad o aversión sensorial.

La **fisioterapia** puede ser muy útil, sobre todo en niños con dolor crónico osteoarticular o que han perdido forma física a causa de la inactividad. El ejercicio parece producir beneficios específicos relacionados con el funcionamiento muscular, la circulación y la postura, así como beneficios más generalizados en relación con la mejora de la imagen y la mecánica corporal, el sueño y el estado de ánimo. El fisioterapeuta puede diseñar un plan de ejercicios gradual para que el niño los siga realizando en su casa, mejorando así su rendimiento global. Los estudios recientes señalan que la fisioterapia influye sobre los mecanismos neurobiológicos centrales que fomentan el control del dolor «descendente».

La **acupuntura** consiste en la colocación de agujas en puntos de acupuntura concretos a lo largo de un *meridiano*, o un campo de energía, una vez que el acupuntor ha establecido el diagnóstico de un déficit o un exceso de energía en dicho meridiano como causa del dolor. La acupuntura es una parte importante y popular del tratamiento del dolor en niños con dolor crónico. Los estudios han demostrado su utilidad en las náuseas crónicas, la fatiga y muchos estados de dolor crónico, como las migrañas, las cefaleas diarias crónicas, el dolor abdominal y las fibromialgias. Los estudios con adultos también han demostrado su eficacia para la fibromialgia, la dismenorrea primaria, el dolor producido por las crisis drepanocíticas y el dolor de garganta. El especialista en acupuntura debe establecer empatía con el niño para que la experiencia no resulte traumática, ya que el estrés añadido puede deshacer los beneficios logrados.

La **neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS)** consiste en la aplicación sobre el cuerpo de un dispositivo que funciona con pilas y que envía impulsos eléctricos al cuerpo a determinadas frecuencias fijadas por la máquina. Parece bastante segura y puede probarse en muchos tipos de dolor localizado. Los niños a menudo encuentran esta técnica útil y eficaz.

La **terapia con música y dibujo** puede ser especialmente útil en niños pequeños y que no saben hablar y que de otro modo tendrían dificultades con las psicoterapias de lenguaje habituales. Además, muchos niños creativos pueden expresar con más facilidad sus temores y emociones negativas a través de su expresión creativa, con la ayuda del terapeuta, aprendiendo sobre ellos mismos en el proceso. Cada vez hay más estudios sobre el impacto de estas terapias en los circuitos nerviosos centrales que mantienen y fomentan el dolor.

Las **terapias a base de danza, movimientos, mascotas y la aromaterapia** también se han usado y pueden resultar de gran ayuda, pero no se han estudiado tan a fondo en los niños para el control del dolor como otras terapias complementarias. A menudo, la experiencia clínica sirve de guía para el pediatra sobre los beneficios de estas terapias en pacientes concretos. Por ejemplo, la terapia con mascotas está granjeándose una gran popularidad en los hospitales y para mitigar la ansiedad en los niños enfermos. Las mascotas pueden convertirse a menudo en autorreguladores del niño con un TEA, aunque aún no se conocen con detalle los mecanismos neurobiológicos.

INTERVENCIONES INVASIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Los bloqueos nerviosos neuroaxiales y periféricos proporcionan anestesia intraoperatoria, analgesia posquirúrgica (v. cap. 74) y tratamiento para el dolor agudo (p. ej., fracturas de huesos largos, dolor de pancreatitis aguda) y contribuyen al tratamiento del dolor crónico, como cefaleas, dolor abdominal, síndrome de dolor regional complejo [SDRC] y dolor oncológico. Las intervenciones invasivas se emplean a menudo para el tratamiento del dolor crónico no oncológico en niños en algunos centros y se describen aquí para que el pediatra conozca los distintos tipos de procedimientos disponibles para los niños, aunque rara vez suelen describir en los libros de texto pediátricos. Los procedimientos intervencionistas pueden ser de utilidad en algunos niños con tipos concretos de dolor crónico, pero generalmente no se recomienda su aplicación en los niños (a diferencia de su generalización en las clínicas del dolor de adultos), ya que la investigación pediátrica es insuficiente. Por lo tanto, los datos se han extrapolado en gran medida de la población adulta. En los niños con SDRC que se someten a múltiples bloqueos focales en un centro de dolor de adultos, el primer bloqueo puede funcionar «de maravilla», pero los intervalos libres de dolor entre los bloqueos pueden acortarse, hasta que dejan de ser eficaces, y el dolor del SDRC se propaga para abarcar a las zonas en las que se realizaron los bloqueos. Esto no significa que no deben recomendarse los bloqueos en los niños, sino que deben usarse con sentido común y conjuntamente con otros tratamientos biopsicosociales.

La **anestesia regional** proporciona varios beneficios como alternativa para el control del dolor o para el aumento del control analgésico basado en opiáceos, minimizando de este modo las necesidades de opiáceos y, por lo tanto, sus efectos secundarios, como náuseas, vómitos, somnolencia, depresión respiratoria, prurito, estreñimiento y dependencia física. Suele proporcionar una analgesia de mejor calidad que la medicación sistémica porque interrumpe las vías nociceptivas e inhibe más profundamente las respuestas de estrés endocrinas. La anestesia regional también permite una deambulación más precoz en la recuperación de los pacientes quirúrgicos, ayuda a prevenir las atelectasias en los cuadros de dolor torácico intenso, y suele acortar la estancia hospitalaria y acelera el alta. En teoría, la interrupción de las vías nociceptivas en la periferia con anestésicos regionales prevendrá o revertirá el proceso de amplificación de las señales dolorosas inducidas por la nocicepción (p. ej., «encendido» del SNC, activación de las células gliales, etc.). En el dolor postoperatorio, la anestesia regional eficaz reduce los riesgos de que el dolor agudo se cronifique. La anestesia regional se considera segura y eficaz si la pone en práctica personal con la suficiente formación y con el equipo adecuado. La mayoría de los bloqueos nerviosos los realiza un anestesiólogo o un médico especializado en el tratamiento del dolor; algunos son puestos en práctica por personal ajeno a la anestesista si cuenta con la formación adecuada.

Bloqueos de la cabeza y el cuello

Los síndromes dolorosos primarios de la cabeza, como la neuralgia del trigémino, suelen ser inusuales en la población pediátrica, y pocos procedimientos quirúrgicos en la cabeza y el cuello son susceptibles de tratamiento con anestesia regional. El dolor que aparece después de las amigdalectomías no es susceptible de la realización de bloqueos nerviosos, y el dolor de la incisión neuroquirúrgica suele mitigarse mediante infiltración local de anestésicos locales en los márgenes de la herida por parte del cirujano. Los trastornos con cefaleas, sumamente frecuentes en el grupo de edad pediátrica, suelen responder bien a la anestesia regional del nervio occipital mayor (segundo cervical, C2), que inerva sensitivamente gran parte de las estructuras craneales, desde la región cervical superior, desde el occipucio hasta el vértice craneal o incluso hasta la línea del cabello. El nervio occipital mayor puede bloquearse medial a la arteria occipital, la cual suele identificarse en el reborde occipital, entre la prominencia occipital y la apófisis mastoides, mediante palpación, estudio de amplificación con Doppler o visualmente mediante ecografía de alta frecuencia. Los efectos a corto plazo, y especialmente los duraderos, de los bloqueos nerviosos para las cefaleas crónicas en los niños no se han demostrado en los estudios realizados. Por tanto, se necesitan más estudios para determinar qué niños con qué tipos de cefaleas pueden beneficiarse más de los bloqueos nerviosos occipitales.

Bloqueos de la extremidad superior

El bloqueo del plexo braquial controla el dolor durante los procedimientos quirúrgicos u otras lesiones de las extremidades superiores. Este bloqueo protege además a la extremidad del movimiento, disminuye el espasmo arterial y bloquea el tono simpático de la extremidad superior. El plexo braquial, responsable de la inervación motora y cutánea de la extremidad superior, consta de una serie de fibras nerviosas que se originan desde los nervios raquídeos C5 hasta el primero torácico (T1), extendiéndose desde el cuello hacia la axila, el brazo y la mano. El plexo braquial inerva a la totalidad de la extremidad superior, salvo al músculo trapecio y a una zona cutánea cercana a la axila. Si el dolor se localiza proximal al codo, el plexo braquial puede bloquearse por encima de la clavícula (raíces y troncos); si el dolor se localiza distal al codo, el plexo braquial puede bloquearse en la axila (cordones y nervios). El bloqueo puede realizarse con una inyección única con un anestésico de larga duración (bupivacaína o ropivacaína, a veces potenciada con clonidina o dexametasona para prolongar la duración e intensidad del bloqueo) para proporcionar hasta 12 horas de analgesia, o bien a través de un catéter percutáneo acoplado a una bomba que puede suministrar una analgesia continua a lo largo de días o incluso semanas.

Bloqueos del tronco y de las vísceras abdominales

Los bloqueos del tronco proporcionan analgesia somática y visceral y anestesia para el dolor y la cirugía del tórax y la región abdominal. Pueden lograrse bloqueos simpáticos, motores y sensitivos. Estos bloqueos suelen combinarse para potenciar el alivio analgésico. Los bloqueos intercostales y paravertebrales pueden ser beneficiosos en los pacientes en los que están contraindicados los catéteres o las inyecciones epidurales torácicas (p. ej., pacientes con coagulopatías). La función respiratoria se mantiene bien y se eliminan los efectos secundarios del tratamiento con opiáceos.

Los bloqueos intercostales, paravertebrales, de la vaina del recto y del plano abdominal transversal son los más útiles para el dolor torácico y abdominal somático pediátrico. El bloqueo del plexo celíaco y del nervio esplácnico es el de mayor utilidad para el dolor visceral abdominal secundario a una neoplasia maligna o a una pancreatitis. Lo mejor es que estos bloqueos los realicen anestesiólogos o especialistas en dolor, o bien radiólogos intervencionistas con guía ecográfica o de TC.

El **bloqueo intercostal** se utiliza para bloquear los nervios intercostales, los ramos anteriores de los nervios torácicos desde T1 a T11. Estos nervios discurren por debajo y por detrás de cada costilla, y entre los músculos intercostales internos e interiores, junto a su vena y arteria correspondientes, donde pueden bloquearse, generalmente por detrás de la línea axilar posterior. La imagen ecográfica de los nervios intercostales ayuda a no lesionar los vasos intercostales y a impedir que se introduzca la aguja a través de la pleura, lo que puede producir un neumotórax.

El **bloqueo paravertebral**, una alternativa al bloqueo nervioso intercostal o a la analgesia epidural, es útil para el dolor asociado a la toracotomía o la cirugía abdominal unilateral, como la nefrectomía o la esplenectomía. Esencialmente, este bloqueo genera, a su vez, varios bloqueos intercostales con una sola inyección. El espacio paravertebral torácico, lateral a la columna vertebral, contiene la cadena simpática, los ramos comunicantes, las raíces dorsales y ventrales de los nervios raquídeos y el ganglio de la raíz dorsal. Como es un espacio continuo, la inyección del anestésico local proporcionará bloqueo sensitivo, motor y simpático en varios dermatomas. El bloqueo paravertebral puede realizarse con una inyección única o, para que el efecto sea más prolongado, mediante la infusión continua a lo largo de varios días o semanas a través de un catéter. Es mejor que este bloqueo lo realice un anestesiólogo o un especialista en el tratamiento intervencionista del dolor con guía ecográfica.

Los **bloqueos nerviosos ilioinguinal e iliohipogástrico** están indicados para herniorrafias, hidroceles u orquidopexias, así como para el dolor crónico posterior a estos procedimientos. El primer nervio lumbar (L1) se divide en los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal, los cuales emergen desde el borde lateral del músculo psoas mayor. El nervio iliohipogástrico inerva la región suprapúbica al atravesar el músculo abdominal transverso y discurrir profundo con respecto al músculo oblicuo interno. El nervio ilioinguinal inerva la cara superointerna del muslo y la región inguinal superior al atravesar el músculo abdominal transverso y discurre a través del conducto inguinal. La guía ecográfica ha permitido que este bloqueo sea casi siempre satisfactorio.

El **bloqueo del plexo celíaco** está indicado para la cirugía o el dolor del páncreas y las vísceras abdominales superiores. El plexo celíaco se localiza a ambos lados del cuerpo vertebral de L1 y contiene de 1 a 5 ganglios. La aorta se sitúa por detrás, el páncreas, por delante, y la vena cava inferior, lateral a estos nervios. El plexo celíaco recibe fibras simpáticas de los nervios esplácnicos mayor, menor e inferior, así como fibras parasimpáticas desde el nervio vago. Las fibras autónomas desde el hígado, la vesicular biliar, el páncreas, el estómago, el bazo, los riñones, el intestino y las glándulas suprarrenales se originan en el plexo celíaco. Este bloqueo se realiza mejor con guía de TC para mejorar la visualización directa de las referencias adecuadas, para evitar las estructuras vasculares y viscerales, así como para confirmar la colocación correcta de la aguja. La íntima proximidad de estructuras como la aorta y la vena cava obliga a que el procedimiento lo lleve a cabo un anes-

tesiólogo, un radiólogo intervencionista o un especialista en el tratamiento intervencionista del dolor.

Bloqueos de la extremidad inferior

Los **bloqueos del plexo lumbar y del nervio ciático** proporcionan control analgésico para cuadros o procedimientos quirúrgicos dolorosos de las extremidades inferiores, con el beneficio añadido de proporcionar analgesia a una sola extremidad, preservando las funciones motora y sensitiva de la otra. El plexo lumbosacro es un conjunto de fibras nerviosas que se origina a partir de las raíces raquídeas de L2-L4 y S1-S3. El plexo lumbar se origina desde L2-L4 y forma los nervios femorocutáneo lateral, femoral y obturador. Estos nervios proporcionan inervación motora y sensitiva al muslo, con una rama sensitiva del nervio femoral (nervio safeno) extendiéndose por debajo de la rodilla para inervar la cara medial de la pierna, el tobillo y el pie. El plexo sacro se origina desde L4-S3 y se divide en las ramas principales de los nervios ciático, tibial y peroneo común. Estos nervios, a su vez, proporcionan inervación a la cara posterior del muslo, la pierna y el pie. A diferencia de los bloqueos del plexo braquial, para bloquear toda la extremidad inferior se necesita más de una inyección, ya que la vaina lumbosacra no está accesible. Es preciso realizar inyecciones separadas para las ramas posterior (ciático) y anterior (plexo lumbar), y las inyecciones pueden realizarse a diferentes alturas durante el trayecto del nervio, en función de las necesidades clínicas. El plexo lumbar puede bloquearse en la espalda, logrando analgesia de los nervios femoral, femorocutáneo y obturador. Como alternativa, cualquiera de estos tres nervios puede anestesiarse por separado en función de la localización del dolor. Del mismo modo, el nervio ciático puede anestesiarse proximalmente cuando sale de la pelvis o más distalmente en la cara posterior del muslo, o bien se pueden bloquear independientemente sus ramas principales (nervios tibial y peroneo). Estos bloqueos nerviosos suelen realizarlos los anestesiólogos o los especialistas en dolor o radiología.

Bloqueos simpáticos

Antes se consideraba que los bloqueos simpáticos eran útiles en el diagnóstico y el tratamiento del dolor con mediación simpática, el SDRC y otros cuadros de dolor neuropático, aunque más recientemente amplios metaanálisis han demostrado que la utilidad es mínima. El tronco simpático periférico está formado por las ramas de los segmentos raquídeos torácico y lumbar y se extiende desde el cráneo hasta el cóccix. La cadena simpática, que consta de ganglios separados que contienen nervios y fibras autónomas con plexos independientes, puede bloquearse de un modo diferente. Estos plexos independientes comprenden el ganglio estrellado en la zona cervical inferior y torácica alta, el plexo celíaco en el abdomen, el segundo plexo lumbar para las extremidades inferiores y el ganglio impar para la pelvis. Cuando se bloquean estos plexos, se logra una simpatectomía sin anestesia motora o sensitiva acompañante.

El **bloqueo del ganglio estrellado** está indicado para el dolor en la cara o la extremidad superior, así como para el SDRC, el dolor del miembro fantasma, el dolor del muñón de una amputación o la insuficiencia circulatoria de las extremidades superiores. El ganglio estrellado se origina a partir de los nervios raquídeos C7-T1 y descansa por delante de la primera costilla. Contiene fibras ganglionares para la cabeza y las extremidades superiores. Algunas estructuras en íntima proximidad son las arterias subclavia y vertebral por delante, el nervio laríngeo recurrente y el nervio frénico. El tubérculo de Chassaignac, la apófisis transversa del cuerpo vertebral de C6 por encima del ganglio estrellado, es una referencia fácilmente palpable y de gran utilidad para llevar a cabo el bloqueo, pero suele utilizarse a menudo una radiografía o una ecografía en lugar de recurrir a la anatomía de superficie y la palpación.

El bloqueo simpático lumbar trata el dolor de la extremidad inferior, el SDRC, el dolor del miembro fantasma, el dolor del muñón de la amputación y el dolor secundario a insuficiencia circulatoria. La cadena simpática lumbar contiene fibras ganglionares hacia la pelvis y las extremidades inferiores. Descansa a lo largo de la superficie anterolateral de los cuerpos vertebrales lumbares y la inyección suele realizarse normalmente entre los cuerpos vertebrales de L2 y L4.

La analgesia alcanzada por los bloqueos simpáticos periféricos suele perdurar más allá de la duración de los anestésicos locales, persistiendo a menudo durante semanas o indefinidamente. Si la analgesia es transitoria, el bloqueo puede llevarse a cabo introduciendo un catéter para administrar una infusión continua de anestesia local en la cadena simpática a lo largo de días o semanas. Para que el bloqueo sea seguro y satisfactorio se necesita una guía radiológica que ayude a realizar la inyección o la colocación del catéter con precisión, por lo que este tipo de bloqueos los suele realizar un anestesiólogo, un radiólogo intervencionista o un especialista en dolor.

Anestesia epidural (torácica, lumbar y caudal)

La anestesia y la analgesia epidural están indicadas para el dolor por debajo de las clavículas, el tratamiento de los síndromes de dolor regional, el dolor oncológico que no responde a opiáceos sistémicos y el dolor limitado por los efectos secundarios de los opiáceos.

Las 3 capas de las meninges raquídeas, duramadre (externa), aracnoides (intermedia) y piamadre (interna), envuelven el tejido nervioso raquídeo. El espacio subaracnoideo contiene líquido cefalorraquídeo entre la aracnoides y la piamadre. El espacio epidural se extiende desde el agujero mayor hasta el hiato sacro y contiene grasa, vasos linfáticos, vasos sanguíneos y los nervios raquídeos cuando abandonan la médula. El espacio epidural separa la duramadre del periostio de los cuerpos vertebrales circundantes. En los niños, la grasa en el espacio epidural no es tan densa como en los adultos, lo que predispone a una distribución más amplia de los anestésicos locales desde su lugar de inyección.

Los anestésicos locales epidurales bloquean tanto las fibras sensitivas como las simpáticas y, si su concentración es suficiente, también bloquean las fibras motoras. Puede producirse una hipotensión leve, si bien es inusual en los niños menores de 8 años. La anestesia epidural torácica alta también puede anestesiar los nervios simpáticos que van al corazón (fibras aceleradoras cardiacas), produciendo bradicardia. Además de usar anestésicos locales, también suelen usarse de manera rutinaria en el espacio epidural opiáceos y agonistas α como medicación adyuvante. La clonidina y los opiáceos se han estudiado bien y no son sustancias neurotóxicas. Otros fármacos (neostigmina, ketamina, diazepam) también son analgésicos en el espacio epidural, pero los estudios de neurotoxicidad no han establecido su seguridad. Estos fármacos actúan principalmente en la médula, hacia la cual difunden desde su depósito epidural. Entre los efectos secundarios de la administración de opiáceos por vía epidural está la depresión respiratoria tardía, sobre todo cuando se utilizan opiáceos hidrófilos como morfina. El riesgo de este efecto obliga a monitorizar con pulsioximetría continua y observación de enfermería a aquellos niños que hayan recibido opiáceos por vía epidural en inyección intermitente o en infusión continua, sobre todo durante las primeras 24 horas del tratamiento o después de aumentos significativos en las dosis. La depresión respiratoria que aparece después de las primeras 24 horas de la administración de opiáceos por vía epidural es claramente inusual.

La clonidina epidural (un agonista α_2 con propiedades analgésicas de tipo μ opioide) se asocia a un riesgo y a efectos secundarios mínimos. Aunque en su prospecto se indica que solo debe usarse en niños con un dolor oncológico intenso, suele usarse a menudo para el dolor postoperatorio rutinario y en síndromes como el SDRC. El efecto secundario más común de la clonidina por vía epidural es una sedación leve y no se asocia a depresión respiratoria.

Debido a que la realización del bloqueo epidural requiere una gran habilidad técnica y puede provocar lesiones medulares, es mejor que lo realice un anestesiólogo o un especialista en el tratamiento del dolor con habilidad en la técnica. Se aconseja prudencia en el uso de la anestesia/analgesia epidural para el SDRC en los niños, ya que ninguno de los EAC ha demostrado que estos procedimientos sean mejores que una combinación de terapias físicas y psicológicas menos invasivas, con o sin medicación orientada al dolor neuropático.

ANALGESIA INTRATECAL

En algunos niños que padecen un dolor intratable por cáncer u otros cuadros se colocan en ocasiones catéteres intratecales a través de los cuales se infunden opiáceos, clonidina, ziconotida (derivada de una neurotoxina marina producida por caracoles cónicos) y anestésicos locales. Típicamente, los catéteres intratecales se acoplan a una bomba electrónica implantada que contiene un reservorio del fármaco suficiente para varios meses de dosificación. La técnica exige una gran habilidad, por lo que es mejor que la realice un especialista en el tratamiento del dolor.

ABLACIÓN NERVIOSA Y NEURÓLISIS

En algunos casos, el dolor es refractario al tratamiento a pesar de alcanzar la dosis máxima oral o i.v. de medicación y de haber realizado bloqueos nerviosos. En dichos pacientes puede realizarse la destrucción transitoria (ablación por radiofrecuencia pulsada) o permanente (neurólisis) de uno o varios nervios. Estas situaciones son sumamente extraordinarias en los niños y las técnicas deben sopesarse cuidadosamente, teniendo en cuenta la importancia que supone la destrucción nerviosa permanente en un niño que está creciendo y con décadas de vida por delante. Por otra parte, cuando el dolor es intenso en cuadros patológicos que limitan la esperanza de vida, las consideraciones a largo plazo son menos preocupantes y estas técnicas deben comentarse con un especialista experimentado en el tratamiento del dolor.

CONSIDERACIONES EN POBLACIONES PEDIÁTRICAS CONCRETAS

Percepción y efectos del dolor en los recién nacidos y los lactantes

Durante el periodo neonatal existen varias fuentes de dolor, como el dolor agudo (procedimientos diagnósticos y terapéuticos, cirugía menor, monitorización), dolor continuo (dolor por quemaduras térmicas o químicas, dolor posquirúrgico e inflamatorio) y dolor crónico o asociado a enfermedades (punciones repetidas en el talón, catéteres permanentes, enterocolitis necrosante, neuropatías, cuadros crónicos, tromboflebitis). Las fuentes de dolor más frecuentes en los lactantes sanos son los procedimientos agudos, como los pinchazos en el talón, intervenciones quirúrgicas y, en los varones, la circuncisión.

Los lactantes prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se someten a muchos procedimientos. En la primera semana de vida, aproximadamente el 94% de los lactantes pretérmino de menos de 28 semanas se someten a ventilación mecánica. Otros procedimientos son los pinchazos del talón (el procedimiento más frecuente) y la aspiración de las vías respiratorias. Muy pocas de estas intervenciones van precedidas de la administración de algún tipo de analgesia. La manipulación repetida y los episodios de dolor agudo sensibilizan al recién nacido hacia una mayor reactividad y más respuestas de estrés a procedimientos posteriores. Entre las respuestas de estrés típicas están los incrementos en la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la presión intracraneal. El tono vagal cardiaco, la saturación de oxígeno transcutánea, los valores de dióxido de carbono y el flujo sanguíneo periférico están disminuidos. Los signos autónomos consisten en cambios en el color de la piel, vómitos, náuseas, hipo, diaforesis, midriasis y sudoración en las palmas y la frente.

El dolor no tratado en el recién nacido tiene consecuencias importantes a corto y largo plazo. En los últimos años se ha producido un cambio en las prácticas de las UCIN hacia un uso más liberal de opiáceos. No obstante, la **morfina**, el fármaco de referencia tradicional para la analgesia en el dolor agudo, es posible que no sea muy eficaz y puede tener consecuencias adversas a largo plazo. No se han apreciado diferencias en la incidencia de hemorragia intraventricular grave o en la tasa de mortalidad cuando se comparaban los niños que recibían morfina con el grupo placebo, y no hay cambios en el dolor por la aspiración de la tráquea en los lactantes ventilados que recibían morfina comparados con los que recibían una infusión de placebo. Es posible que la morfina no mitigue el dolor agudo en los neonatos pretérmino ventilados, si bien hay pocos datos sobre los efectos de la morfina y el fentanilo en los recién nacidos no ventilados. La ausencia de efectos de los opiáceos para el dolor agudo en los recién nacidos puede deberse a la inmadurez de los receptores de los opiáceos; el dolor agudo puede provocar un desacoplamiento de los receptores opiáceos μ en el prosencéfalo. Asimismo, el dolor agudo repetitivo puede generar cambios nerviosos centrales en el recién nacido que pueden tener consecuencias a largo plazo, como una vulnerabilidad posterior al dolor, efectos cognitivos y el desarrollo de tolerancia. Los efectos adversos del estrés neonatal, entre los que destaca el dolor, condicionan manifestaciones anatómicas y conductuales sobre el desarrollo cerebral. La mayoría de los neonatólogos utilizan opiáceos en las situaciones dolorosas. La sacarosa y los chupetes también se utilizan en las UCIN. Los efectos de la **sacarosa** (sabor dulce) parece que están mediados por los opiáceos, ya que son antagonizados por la naloxona; el alivio del estrés y del dolor está integrado a través del sistema opiáceo endógeno. La sacarosa, con o sin un chupete, puede ser eficaz para controlar el dolor agudo y el estrés. Otras estrategias no farmacológicas para controlar el estrés y el dolor son los cuidados de enfermería individualizados, los estímulos táctiles y cinestésicos (masajes), el método «madre canguro» y la saturación sensorial tranquilizadora.

Niños con dolor oncológico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un modelo de terapia analgésica para el dolor oncológico conocido como *escalera analgésica* (tabla 76.14). Diseñada para guiar la terapia en el Tercer Mundo, esta escalera consta de intervenciones farmacológicas por vía oral para tratar el dolor de magnitud creciente. La jerarquía ignora modalidades como el uso de analgésicos no convencionales y procedimientos intervencionistas, los cuales están dentro de la capacidad de los médicos en los países desarrollados. No obstante, dado que la medicación por vía oral es simple y eficaz, especialmente para su uso domiciliario, la escalera representa un entramado de uso racional antes de prescribir otros fármacos o técnicas de administración de fármacos.

La medicación por vía oral es el primer escalón del tratamiento analgésico. Como los AINE afectan a la agregación plaquetaria, no suelen utilizarse. La terapia con opiáceos es el enfoque de elección en el caso de dolor moderado a intenso. Los analgésicos no opiáceos se emplean para el dolor leve, se añade un opiáceo débil para el dolor moderado, y los opiáceos fuertes se emplean para el dolor más intenso. También pueden añadirse analgésicos complementarios, además de tratar activamente los efectos secundarios y los síntomas comórbidos. La determinación del tipo y de las fuentes del dolor ayudará a elaborar un plan analgésico eficaz. Ciertos tratamientos, como la administración de vincristina, un fármaco antineoplásico, se asocian a dolor neuropático. Este tipo de dolor puede requerir la administración de antiepilépticos o de ATC. El dolor de distensión orgánica secundario al crecimiento tumoral podría obligar a administrar opiáceos fuertes o radioterapia, o de ambas si el tumor fuese radiosensible. La obstrucción de órganos, como la obstrucción intestinal, debe diagnosticarse para su alivio o derivación.

Tabla 76.14	Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el dolor oncológico
PRIMER ESCALÓN	
Los pacientes que padecen un dolor leve a moderado deben tratarse con un fármaco no opiáceo	
SEGUNDO ESCALÓN	
Los pacientes que padecen un dolor moderado a intenso o en los que fracasa el régimen del primer escalón deben tratarse con un opiáceo por vía oral para el dolor moderado combinado con un analgésico no opiáceo	
TERCER ESCALÓN	
Los pacientes que padecen un dolor muy intenso o en los que fracasa el régimen del segundo escalón deben tratarse con un opiáceo para el dolor intenso, con o sin un analgésico no opiáceo	

Es importante tener en consideración las estrategias farmacológicas y no farmacológicas (p. ej., TCC, apoyo familiar y parental) para tratar el dolor en los niños con cáncer.

Niños con dolor asociado a una enfermedad avanzada

Los pacientes con enfermedades muy avanzadas, como cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades neurodegenerativas y fibrosis quística, necesitan un tratamiento focalizado en los cuidados paliativos para optimizar la calidad de vida. El tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, del dolor y otros síntomas que generan ansiedad es un componente clave. Hay que destacar que los *cuidados paliativos* se deberían ofrecer a todos los niños con enfermedades graves, independientemente de que estas sean curables o no y de que la esperanza de vida sea larga o no. Entre los ejemplos destacan la leucemia linfoblástica aguda en niños pequeños (esperanza de vida tras el tratamiento superior al 90%) y en niños sometidos a un trasplante de órganos. El tratamiento paliativo en pediatría alude a aquel tratamiento centrado en la reducción de los síntomas, la calidad de vida y el logro de una buena comunicación entre la familia y el equipo clínico. No se limita a designar el tratamiento de los pacientes que reciben cuidados compasivos en residencias o que están a punto de morir. Los planes terapéuticos individuales deben establecerse atendiendo a las diferencias entre las distintas enfermedades en relación con la progresión de la enfermedad subyacente, los síntomas asociados y las respuestas emocionales habituales. En relación con el cuidado al final de la vida, más del 90% de los niños y adolescentes con cáncer pueden sentirse aliviados con el aumento progresivo de los opiáceos según el protocolo de la OMS. En un pequeño subgrupo (5%) aumentará extraordinariamente la dosis de opiáceos de forma escalonada hasta más de 100 veces las tasas habituales de infusión de morfina u otro opiáceo. La mayoría de estos pacientes tienen tumores sólidos que se propagan a la médula, las raíces o los plexos, y los signos de dolor neuropático son evidentes. La **metadona** por vía oral suele utilizarse en los cuidados paliativos, no solo en los cuidados al final de la vida, por su semivida larga y porque actúa tanto sobre los receptores de los opiáceos y del NMDA.

El tipo de dolor que el paciente experimenta (neuropático, miofascial) debe determinar la necesidad de fármacos complementarios. En los cuidados paliativos también deben ofrecerse medidas complementarias, como el masaje, la hipnoterapia o la atención espiritual. Aunque debe promoverse la administración de opiáceos por vía oral, sobre todo para facilitar el tratamiento domiciliario, algunos niños son incapaces de ingerir los opiáceos por esta vía. La siguiente elección es la vía transdérmica y sublingual, además de la infusión intravenosa con un dispositivo de PCA. Las bombas de infu-

sión pequeñas y portátiles son las más prácticas para uso domiciliario. Cuando el acceso venoso está limitado, una alternativa útil consiste en administrar los opiáceos (especialmente la morfina o la hidromorfona, pero no la metadona o la meperidina) mediante infusiones s.c. continuas, con o sin la opción de bolos. Se coloca una cánula pequeña (p. ej., del calibre 22 G) bajo la piel y se fija en el tórax, el abdomen o los muslos. Estas localizaciones pueden cambiarse cada 3-7 días, en función de las necesidades. Como ya se ha comentado, otras vías alternativas para los opiáceos son la transdérmica y la transmucosa oral. Estas dos últimas son preferibles a la i.v. o la s.c. cuando el paciente va a ser tratado en el domicilio.

SÍNDROMES DE DOLOR CRÓNICO Y RECURRENTE

El *dolor crónico* se define como dolor recidivante o persistente que dura más que el tiempo normal de curación de un tejido, aproximadamente 3-6 meses. Los niños pueden sufrir dolor secundario a una lesión (quemaduras) o en relación con una patología de base (cáncer, artritis) o puede ser en sí mismo un proceso crónico (SDRC, fibromialgia, dolor abdominal funcional) (v. cap. 147). Durante la infancia, el dolor abdominal y musculoesquelético y la cefalea son los procesos más frecuentes. Sin embargo, las definiciones de dolor crónico no tienen en consideración los criterios convencionales para valorar los síntomas dolorosos concretos o para evaluar la intensidad o la repercusión del dolor, por lo que incluyen a pacientes con síntomas y experiencias variados. En consecuencia, en las encuestas epidemiológicas, las estimaciones de prevalencia son muy variables. La prevalencia global de los distintos tipos de dolor infantil oscila entre el 4-88%. Por ejemplo, una media de 13,5-31,8% de los adolescentes en una muestra comunitaria refieren haber sufrido dolor abdominal o musculoesquelético o cefalea todas las semanas. La mayor parte de los estudios epidemiológicos describen la prevalencia, pero no informan sobre la *intensidad* o la repercusión del dolor. Las investigaciones indican que solo un subgrupo de niños y adolescentes con dolor crónico (aproximadamente un 5%) sufren una discapacidad moderada a grave, y esta posiblemente sea la población estimada en la que se necesita ayuda para tratar el dolor y los problemas asociados.

Síndromes de dolor neuropático

El dolor neuropático está causado por la excitabilidad anormal del sistema nervioso central o periférico que puede persistir tras la curación de una herida o la normalización de una inflamación. El dolor, que puede ser agudo o crónico, se describe típicamente como una quemazón o una puñalada, y puede asociarse a hipersensibilidad cutánea (alodinia), distorsión de la sensibilidad (disestesia) y amplificación de las sensaciones nocivas (hiperalgesia e hiperpatía). El dolor neuropático puede ser responsable de más del 35% de las derivaciones a consultas de tratamiento del dolor crónico, que abarcan típicamente a lesiones de nervios periféricos postraumáticas y posquirúrgicas, dolor de miembro fantasma tras una amputación, dolor tras la lesión de la médula y durante las neuropatías metabólicas. Los pacientes con dolor neuropático típicamente responden mal a los opiáceos. Las pruebas respaldan la eficacia de los antidepresivos (nortriptilina, amitriptilina, venlafaxina, duloxetina) y los antiepilépticos (gabapentina, pregabalina, oxcarbazepina) para tratar el dolor neuropático (v. tablas 76.12 y 76.13).

El **síndrome de dolor regional complejo (SDRC),** conocido antiguamente como «distrofia simpática refleja» (DSR), está bien descrito en la población pediátrica. El **SDRC de tipo 1** es un síndrome de dolor neuropático que aparece típicamente después de un antecedente de lesión o una cirugía menor en una extremidad sin una lesión nerviosa identificable. Suele verse en pacientes oncológicos como una complicación de su neoplasia maligna, por infiltraciones en la periferia o por la cirugía. El SDRC de tipo 1 consiste en un dolor neuropático espontáneo intenso, hiperpatía, hiperalgesia, alodinia cutánea intensa al tacto y al frío, cambios en el flujo sanguíneo (típicamente cianosis de la extremidad) y aumento de la sudoración. En los casos más avanzados, los síntomas consisten en cambios en el vello, las uñas y la piel, inmovilidad de la extremidad (distonía) y atrofia muscular. Además, en los casos más avanzados puede aparecer anquilosis de las articulaciones de la extremidad. Los factores etiológicos específicos en el SDRC tipo 1, tanto en niños como en adultos, siguen sin conocerse, si bien pueden coincidir algunos hechos. El **SDRC de tipo 2,** conocido antiguamente como «causalgia», es menos frecuente y describe una constelación de síntomas muy parecida, pero se asocia a una lesión nerviosa conocida. El SDRC de tipo 2 puede limitarse a la distribución del nervio lesionado o a gran parte de la extremidad afectada con una distribución en guante y calcetín, mientras que el SDRC de tipo 1 suele verse siguiendo una distribución en guante y calcetín y por definición no se limita a un nervio periférico o a una distribución dermatomérica de los signos y los síntomas.

El tratamiento del SDRC en los niños se ha extrapolado del tratamiento de los adultos, con evidencias de poco nivel sobre la eficacia de la fisioterapia, la TCC, los bloqueos nerviosos, los antidepresivos, AE y algunos fármacos relacionados. Todos los expertos en tratamiento del dolor pediátrico están de acuerdo en el valor de la fisioterapia intensiva. Algunos centros proporcionan una terapia intensiva sin tratamiento farmacológico o bloqueos nerviosos intervencionistas. Desafortunadamente, pueden verse episodios recurrentes de SDRC hasta en el 50% de los pacientes, y en particular en mujeres adolescentes. La fisioterapia puede ser extraordinariamente dolorosa como para que la resistan los niños; solo la toleran los pacientes más estoicos y motivados. Si los niños tienen dificultades para resistir el dolor está bien establecido el uso de fármacos, con o sin bloqueos nerviosos periféricos o neuroaxiales centrales, para analgesiar lo suficiente la extremidad de manera que la fisioterapia pueda tolerarse. Las intervenciones farmacológicas incluyen la administración de AE, como la gabapentina, y ATC como la amitriptilina, o ambos (v. fig. 76.4). Aunque hay pruebas claras de un componente inflamatorio periférico en el SDRC, con liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios desde el sistema nervioso periférico en la extremidad afectada, el tratamiento con antiinflamatorios ha sido desalentador. Entre las técnicas de bloqueo nervioso más frecuentemente utilizadas están los bloqueos nerviosos simpáticos, la anestesia regional i.v., la analgesia epidural y los bloqueos nerviosos periféricos. En los casos extremos y refractarios se han intentado estrategias más invasivas como la simpatectomía quirúrgica y la estimulación medular.

Aunque diferentes tratamientos han obtenido beneficios, la piedra angular del tratamiento sigue siendo la **fisioterapia,** haciendo hincapié en la desensibilización, el fortalecimiento y la mejoría funcional. Asimismo, las terapias farmacológicas, psicológicas y complementarias son componentes importantes del plan terapéutico. Las técnicas invasivas, aunque no son curativas, pueden ser de utilidad si permiten la realización de una fisioterapia intensiva y frecuente que de otro modo no podría llevarse a cabo. Una evaluación biopsicosocial buena ayudará a determinar la orientación de los componentes del tratamiento. En este momento no se dispone de datos suficientes que señalen el valor superior de los bloqueos intervencionistas, como la anestesia epidural, en los niños con SDRC en comparación con las intervenciones físicas y psicológicas, asociadas o no a soporte farmacológico.

Trastornos de dolor miofascial y fibromialgia

Los trastornos de dolor miofascial se asocian a puntos dolorosos a la palpación en los músculos afectados, así como a espasmos musculares (músculos tensos). El tratamiento va encaminado a la relajación de dichos músculos mediante fisioterapia, yoga Iyengar, masajes y acupuntura. Es raro que los relajantes musculares sean útiles, excepto para generar cansancio nocturno y ayudar a dormir. Se ha aconsejado la colocación de agujas o las inyecciones de anestésicos locales en los puntos sensibles, pero los datos no respaldan su utilización como tratamiento estándar. Del mismo modo, aunque pueden usarse inyecciones de toxina botulínica, ningún dato respalda dicho tratamiento en niños. El dolor se desencadena a menudo por posturas corporales inadecuadas, por el uso repetitivo de una parte del cuerpo no habituada a dicho movimiento o por la carga de mochilas demasiado pesadas. Cuando el dolor se generaliza con infinidad de puntos dolorosos, el diagnóstico es de fibromialgia juvenil, que puede evolucionar o no a una fibromialgia del adulto. Del mismo modo, hay varios subtipos de síndromes dolorosos generalizados, y la fisioterapia es la clave del tratamiento. Las intervenciones psicológicas pueden ser importantes para ayudar al niño a recuperar sus actividades normales y tratar cualquier comorbilidad psicológica existente. Cualquier programa de rehabilitación debería fomentar el regreso a una función completa. Debido a la elevada incidencia de dolor crónico en los padres de los niños que manifiestan un cuadro doloroso crónico, sobre todo de fibromialgia, es importante prestar atención a los factores parentales y familiares. El entrenamiento parental trata de enseñar a los progenitores a desarrollar conductas de afrontamiento del dolor más apropiadas y a reconocer los intentos independientes del niño de manejar el dolor y la función de forma adaptativa. Los padres también pueden necesitar una derivación para recibir el tratamiento adecuado de su propio cuadro doloroso.

La pregabalina y la duloxetina están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la fibromialgia en adultos, pero no existen estudios clínicos que hayan confirmado su eficacia en niños y adolescentes. En un estudio reciente a gran escala en adolescentes con fibromialgia se comprobó que la TCC y la fisioterapia conseguían mejores resultados que los fármacos típicos usados en los adultos.

Eritromelalgia

La eritromelalgia en los niños suele ser primaria, mientras que en los adultos puede ser primaria o secundaria a una neoplasia maligna u otros trastornos hematológicos, como la policitemia vera. Los pacientes con eritromelalgia muestran extremidades enrojecidas, calientes y con hiperperfusión distal. El trastorno suele ser bilateral y puede evolucionar hasta afectar tanto a las manos como a los pies. Los pacientes perciben un dolor quemante y normalmente buscan alivio sumergiendo las extremidades en agua helada, a veces tan a menudo y con tanta frecuencia que desarrollan una patología cutánea. Recientemente se ha demostrado que la **eritromelalgia primaria** se debe a una mutación genética (autosómica dominante) del gen del canal de sodio neuronal NaV1.7 de las fibras nociceptivas C periféricas, que determina su despolarización espontánea y la consiguiente sensación de dolor urente continuo. La mutación más frecuente identificada se localiza en el gen *SCN9A,* aunque existen varias mutaciones que afectan al canal NaV1.7. Hay que destacar que otra mutación del canal NaV1.7 produce un trastorno genético poco frecuente pero devastador, la indiferencia congénita al dolor.

Resulta sencillo distinguir la eritromelalgia (u otros síndromes relacionados) del SDRC. La extremidad afectada con SDRC está normalmente fría y cianótica, la enfermedad es típicamente unilateral y los niños con SDRC tienen alodinia fría, con lo que la inmersión en agua helada les resulta sumamente dolorosa. En la eritromelalgia, la inmersión en agua helada es analgésica, el proceso es bilateral y simétrico y se asocia a hiperperfusión de la extremidad distal. La evaluación de las extremidades hiperperfundidas con dolor quemante debería constar de la prueba genética para la enfermedad de Fabry y del cribado de neoplasias malignas hematológicas, de manera que el diagnóstico de eritromelalgia primaria sea de exclusión. En la actualidad son pocos los laboratorios clínicos certificados por la Clinical Laboratory Improvement Amendmets (CLIA) para realizar el análisis del ADN necesario para identificar las mutaciones frecuentes de NaV1.7.

El tratamiento definitivo de la enfermedad de Fabry consiste en la reposición enzimática como terapia modificadora de la enfermedad y en la administración de medicación analgésica neuropática, como gabapentina, aunque el exceso de analgésicos antineuropáticos en las neuropatías de fibras pequeñas no ha logrado buenos resultados. El tratamiento de la eritromelalgia es mucho más problemático. Habitualmente se prescribe medicación analgésica antineuropática (AE, ATC), pero rara vez resulta de ayuda (v. fig. 76.4). Aunque cabría esperar que los AE bloqueantes de los canales de sodio fueran eficaces en esta canalopatía del sodio, no se ha demostrado que la oxcarbazepina sea una opción terapéutica especialmente eficaz. El dolor responde bien a los bloqueos nerviosos regionales, pero reaparece inmediatamente cuando se desvanece el efecto de dicho bloqueo. Por el contrario, en otros síndromes neuropáticos, la analgesia suele persistir inexplicablemente una vez resuelto el bloqueo nervioso farmacológico. El AAS y las infusiones de nitroprusiato han logrado beneficios anecdóticos en la eritromelalgia secundaria, pero no se ha mencionado que logren buenos resultados en la eritromelalgia primaria. Se han publicado casos en adultos y se tiene alguna experiencia en niños que sugiere que el tratamiento periódico con crema de capsaicina a dosis altas alivia de manera eficaz el dolor quemante y la discapacidad de la eritromelalgia. La **crema de capsaicina** (componente de la guindilla) es un agonista del receptor vanilloide (TRPV1) que agota la sustancia P, un neurotransmisor, de las terminaciones nerviosas periféricas de las fibras pequeñas, lo cual es un importante neurotransmisor en la génesis y la transmisión de los impulsos nociceptivos. Una vez agotadas de esta sustancia, las terminaciones nerviosas dejan de ser capaces de generar dolor espontáneo hasta que los receptores se regeneran, un proceso que puede tardar muchos meses.

Otros cuadros dolorosos crónicos en niños

Hay una amplia gama de trastornos genéticos y médicos/quirúrgicos de otro tipo que se asocian a menudo a dolor crónico. Entre ellos destacan la enfermedad de Fabry, la malformación de Chiari/siringomielia, la epidermólisis ampollosa, la artritis idiopática juvenil, la porfiria, los trastornos mitocondriales, las enfermedades neurológicas degenerativas, la parálisis cerebral, los TEA, la seudoobstrucción intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la migraña crónica y las cefaleas crónicas diarias y el síndrome del intestino irritable. En muchos casos, el tratamiento de la enfermedad de base, como la sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry y en otros trastornos lisosomales, reducirá lo que podría ser la progresión de los síntomas, aunque puede que el dolor y el sufrimiento no se reduzcan del todo y sean precisas otras modalidades terapéuticas. Por último, el dolor que persiste y no se trata bien puede producir una sensibilización central con dolor generalizado, como ocurre en niños con un solo foco de dolor que al final desarrollan fibromialgia.

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DE DOLOR CRÓNICO COMPLEJO

Algunos pacientes con dolor crónico son sometidos a una evaluación prolongada en un intento de encontrar lo que se espera es la «causa» singular del dolor, y por eso pueden recibir muchos tratamientos fallidos (v. cap. 147). Los padres se preocupan porque los médicos todavía no han descubierto la causa, que puede ser grave y poner en riesgo la vida, y con frecuencia los niños creen que no les hacen caso, que todo el mundo considera que se están inventando el dolor o que están «locos». Puede que no exista un trastorno identificable o susceptible de diagnóstico y las familias pueden buscar opiniones en muchos centros terapéuticos en un intento de encontrar ayuda para su hijo enfermo. En algunos niños, lo que puede haber comenzado como una lesión aguda o episodio infeccioso puede culminar en un síndrome de dolor crónico infantil con cambios en la neurobiología del sistema de transmisión de señales.

Cuando existe dolor crónico discapacitante, es muy importante para el pediatra evitar la sobremedicación, porque puede exacerbar el dolor y la discapacidad asociada, mantener una mentalidad abierta para reevaluar el diagnóstico si la presentación clínica cambia y comprender y comunicar a la familia que el dolor tiene una base biológica (probablemente relacionada con la desregulación de la señalización nerviosa y de los neurotransmisores), y que el dolor está naturalmente alterando al niño y a la familia. Todos los pacientes y las familias deben recibir una explicación simple de la fisiología del dolor que les ayude a comprender: 1) la importancia de la rehabilitación funcional para normalizar la señal dolorosa, 2) el riesgo bajo de causar más lesiones con el incremento sistemático del funcionamiento normal y 3) la probabilidad de fracaso del tratamiento si el dolor se maneja como si fuera agudo. Para la mayoría de la gente es ilógico mover una parte del cuerpo que duele, y muchos pacientes con dolor crónico presentan atrofia o contracturas de una extremidad dolorosa debido a la falta de uso. El aumento asociado de la preocupación y la ansiedad puede empeorar el dolor y dejar el cuerpo aún más vulnerable a futuras enfermedades, lesiones y discapacidades. El dolor puede tener una repercusión significativa sobre muchos aspectos de la funcionalidad normal y las rutinas de los niños, y el absentismo escolar y las consecuencias provocadas por la falta de escolarización suelen ser problemas importantes. La valoración y evaluación adecuada de un niño con dolor crónico y su familia es el primer paso clave para desarrollar un plan terapéutico. Por ejemplo, un niño con un rendimiento escolar alto podría padecer una lesión aguda que evolucionase a dolor crónico y a un absentismo escolar importante. Con el absentismo escolar pueden ir acumulándose numerosos factores que contribuyen al mantenimiento del dolor y la discapacidad, pero a menudo discapacidades del aprendizaje focales previamente no identificadas pueden convertirse en desencadenantes crecientes de una cascada de dolor, discapacidad y absentismo escolar. Incluso en los niños con notas sobresalientes, puede ser preciso que aprendan la cantidad de tiempo que deben dedicarle a cada materia. A medida que vayan complicándose algunas materias, como en el caso de las matemáticas, es posible que un niño con una dificultad para el aprendizaje de las matemáticas previamente no detectada pueda invertir más horas en sus deberes de matemáticas cada noche, incluso aunque saque buenas notas en dicha materia. En este caso, tanto la enfermedad como la lesión aguda se convierten en el «colmo» que desestructura las capacidades de afrontamiento del niño y condiciona que el dolor agudo se cronifique.

Los **programas interdisciplinares para el dolor pediátrico** se han convertido en la base de la asistencia de los problemas de dolor crónico complejo en jóvenes. Aunque estos programas existen en muchos países como Estados Unidos, Canadá, Europa, Australia y Nueva Zelanda, su número global aún es pequeño. Por lo tanto, muchos niños y adolescentes con dolor crónico no recibirán un tratamiento especializado para su dolor en sus comunidades. Reconocer la gravedad y complejidad del dolor y la discapacidad en algunos casos ha llevado a explorar diversas situaciones y modelos de aplicación de tratamiento para conseguir controlar el dolor. Una opción es el ingreso hospitalario y los programas de tratamiento en hospital de día, que suelen evitar las barreras existentes para acceder a los tratamientos ambulatorios y la coordinación de la asistencia. Además, estos programas permiten realizar un tratamiento intensivo en niños que no evolucionan de forma adecuada con el tratamiento ambulatorio o que presentan una discapacidad significativa por el dolor. Los primeros programas desarrollados en la década de 1990 se centraron en el tratamiento del SDRC mediante una rehabilitación intensiva y programas hospitalarios basados en el ejercicio. Los programas que se desarrollaron después se ampliaron a otras poblaciones clínicas y también ampliaron el ámbito terapéutico e incorporaron una serie de tratamientos de rehabilitación y psicológicos, que se podían aplicar de forma individual o en grupos. La duración típica del ingreso hospitalario de los niños con dolor crónico para estos programas es de 3-4 semanas y las pruebas recientes sugieren beneficios de estos programas. Uno de los principales problemas que

limitan esta asistencia en los niños con un dolor invalidante crónico complejo es la larga lista de espera para acceder a estos programas aún relativamente escasos, así como la obtención de la aprobación de las compañías aseguradoras. Se necesitan modelos asistenciales más generalizados.

Otra opción de asistencia son los *tratamientos a distancia*, que hacen referencia a aquellas intervenciones sobre el dolor que se realizan fuera de la clínica/hospital y que llegan a niños en sus domicilios o comunidades. Estas intervenciones suelen aplicarse a través de algún tipo de tecnología, como internet, o dependen de otros medios, como el asesoramiento telefónico o el uso de materiales de autoayuda impresos. Típicamente, el tratamiento a distancia suele incluir monitorización, asesoramiento y/o aplicación de intervenciones conductuales o TCC. Las intervenciones a través de internet han generado el máximo interés de investigación y se han publicado ejemplos para distintos procesos de dolor crónico pediátrico con prometedores resultados en la reducción del dolor. La *telemedicina,* que se emplea de forma generalizada en muchos trastornos de salud pediátricos, no ha sido todavía evaluada de manera formal en el dolor pediátrico. En una comunidad, el pediatra tendrá que localizar fuentes de referencia adecuadas para derivar a los pacientes con dolor crónico complejo. Sin embargo, mientras que las intervenciones psicológicas pueden prestarse a través de estas estrategias de telemedicina, el pediatra sigue confiando en la obtención de la necesaria historia biopsicosocial, una exploración física minuciosa y en proporcionar el tratamiento farmacológico que sea necesario. El pediatra también se comunica con la familia para ayudar, tanto al niño como a su familia, a comprender el dolor y la manera en la que las diferentes medidas farmacológicas y no farmacológicas mejorarán la función y modificarán los procesos nerviosos de larga duración que subyacen en el dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 77
Intoxicaciones

Jillian L. Theobald y Mark A. Kostic

Las intoxicaciones son la principal causa de muerte accidental en EE.UU., incluso por delante de los accidentes de tráfico. La mayor parte de las muertes no son intencionadas (es decir, no se trata de suicidios). En los adolescentes, la intoxicación es la tercera causa más frecuente de muerte accidental. De las más de 2 millones de intoxicaciones comunicadas anualmente a los National Poison Data Systems (NPDS) de la American Association of Poison Control Centers (AAPCC), aproximadamente un 50% ocurren en niños menores de 6 años, situándose la cifra de estas exposiciones en niños de 1 y 2 años de vida. La práctica totalidad de estas intoxicaciones son accidentales y reflejan la tendencia de los niños pequeños a llevarse casi cualquier cosa a la boca. Por suerte, los niños menores de 6 años representan menos del 2% de todas las muertes accidentales notificadas a los NPDS.

Más del 90% de las exposiciones a tóxicos en niños ocurren en el hogar y en la mayoría solo está implicada una sustancia. La gran mayoría de estas exposiciones son ingestiones, y son una minoría las que ocurren a través de las vías dérmica, inhalatoria u oftalmológica. Aproximadamente en el 40% de los casos se trata de sustancias no farmacológicas, como cosméticos, artículos de cuidado personal, soluciones de limpieza, plantas y cuerpos extraños. Los preparados farmacéuticos comprenden el resto de las exposiciones, y los analgésicos, los preparados tópicos, las vitaminas y los antihistamínicos son las categorías más frecuentemente declaradas.

La mayoría de las intoxicaciones en los niños menores de 6 años se pueden tratar sin intervención médica directa, salvo llamar al **centro de control de intoxicaciones** regional (**PCC**, por sus siglas en inglés). Esto se debe a que el producto en cuestión no sea tóxico o la cantidad de la sustancia no sea suficiente para producir efectos tóxicos clínicamente relevantes. Sin embargo, muchas sustancias pueden ser potencialmente muy tóxicas para los niños pequeños a dosis bajas (tabla 77.1). En 2015, el monóxido de carbono (CO), las pilas y los analgésicos (principalmente opiáceos) fueron las principales causas de fallecimiento relacionadas con intoxicaciones en niños pequeños (menores de 6 años). Además, los estimulantes/drogas recreativas, los fármacos cardiovasculares (CV) y los hidrocarburos alifáticos fueron causas importantes de mortalidad.

Tabla 77.1 Fármacos frecuentes potencialmente tóxicos en niños pequeños (<6 años) a dosis bajas*

SUSTANCIA	TOXICIDAD
Alcanfor	Convulsiones
Antagonistas de los canales de calcio	Bradicardia, hipotensión, hiperglucemia
Antidepresivos tricíclicos	Depresión del SNC, convulsiones, arritmias cardiacas, hipotensión
Antidiabéticos orales (sulfonilureas y meglitinidas)	Hipoglucemia, convulsiones
Antipalúdicos (cloroquina, quinina)	Convulsiones, arritmias cardiacas
Benzocaína	Metahemoglobinemia
Bloqueantes del receptor adrenérgico β[†]	Bradicardia, hipotensión
Cápsulas de detergente concentrado	Problemas de vía respiratoria, dificultad respiratoria, alteración del estado mental
Cáusticos (pH <2 o >12)	Quemaduras en la vía respiratoria, esófago y estómago
Clonidina	Letargia, bradicardia, hipotensión
Difenoxilato y atropina	Depresión del SNC, depresión respiratoria
Fenotiazinas (sobre todo clorpromazina, tioridazina)	Convulsiones, arritmias cardiacas
Hidrocarburos alifáticos (p. ej., gasolina, queroseno, aceite de lámpara)	Lesión pulmonar aguda
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Hipertensión seguida por un posterior colapso cardiovascular
Lindano	Convulsiones
Metilsalicilatos	Taquipnea, acidosis metabólica, convulsiones
Opiáceos (especialmente metadona, buprenorfina)	Depresión del SNC, depresión respiratoria
Pesticidas organofosforados	Crisis colinérgica
Teofilina	Convulsiones, arritmias cardiacas

*La «dosis baja» habitualmente implica 1 o 2 comprimidos o 5 ml.
[†]Los betabloqueantes liposolubles (p. ej., propranolol) son más tóxicos que los hidrosolubles (p. ej., atenolol).
SNC, sistema nervioso central.

La educación en la prevención de intoxicaciones debe ser una parte integral de todas las revisiones del niño sano, a partir de la revisión de los 6 meses. Asesorar a los padres y otros cuidadores acerca de los riesgos potenciales de intoxicación, cómo modificar los riesgos de intoxicación en el entorno del niño y qué hacer en caso de una ingestión o exposición a tóxicos hace que disminuya la probabilidad de morbilidad grave o de mortalidad. Los materiales educativos para la prevención de intoxicaciones están disponibles en la Academia Americana de Pediatría (AAP) y los PCC regionales. En EE.UU. existe una red de PCC y cualquier persona en cualquier momento puede ponerse en contacto con uno de estos centros llamando a este número de teléfono gratuito: 1-800-222-1222 (En España, el número del Servicio de Atención Toxicológica es el 91.562.04.20.). Se debe animar a los padres a compartir este número con los abuelos, familiares, niñeras y demás cuidadores.

El pronóstico de los niños pequeños mejora mediante la aplicación de medidas de seguridad del producto, educación para la prevención de las intoxicaciones, reconocimiento precoz de las exposiciones y acceso continuo a los PCC regionales. Las exposiciones a tóxicos en niños de 6-12 años son mucho menos frecuentes y constituyen aproximadamente solo un 10% de todas las intoxicaciones pediátricas declaradas. Un segundo pico de exposiciones pediátricas se produce en la adolescencia. Las intoxicaciones en el grupo de los adolescentes son casi siempre voluntarias (suicidio, abuso o uso indebido de sustancias), por lo que suelen provocar una toxicidad más grave (v. cap. 140). Las familias deben ser informadas y recibir orientación preventiva de que,

tanto los medicamentos sin receta como los recetados, e incluso los productos para el hogar (p. ej., inhalantes) son fuentes habituales de intoxicación en los adolescentes. Los adolescentes (13-19 años) representan solamente el 12% de las intoxicaciones, pero representan una proporción mucho mayor de los casos mortales. De las 90 muertes pediátricas relacionadas con intoxicaciones en 2015 comunicadas a los NPDS, 58 eran adolescentes (5% de todos los casos mortales llamaron a los centros de toxicología). Los pediatras deben estar alerta a los signos de abuso de sustancias o ideas de suicidio en los adolescentes y deben intervenir de forma enérgica (v. cap. 40).

PREVENCIÓN

Las muertes causadas por una intoxicación involuntaria se han reducido de forma espectacular en niños pequeños durante las 2 últimas décadas, sobre todo en menores de 5 años. En 1970, cuando se aprobó la ley de prevención en el empaquetado de los tóxicos (U.S. Poison Packaging Prevention Act), se produjeron 226 muertes por esta causa en niños menores de 5 años, frente a solo 24 en 2015. La prevención de las intoxicaciones demuestra la eficacia de las estrategias pasivas, incluido el uso de embalajes a prueba de niños y dosis limitadas en cada envase. Las dificultades de uso de los embalajes a prueba de niños por los adultos son una causa importante de intoxicaciones en niños pequeños en la actualidad. En un 18,5% de los hogares en los que se produjo la intoxicación de un niño menor de 5 años se había eliminado el cierre a prueba de niños, y un 65% de los embalajes empleados no funcionaban bien. Casi un 20% de las ingestas se debían a fármacos que pertenecían a los abuelos, que son un colectivo con dificultad para emplear los contenedores a prueba de niños tradicionales y a menudo colocan su medicación en dispensadores de fármacos que no son a prueba de niños.

Aunque se han obtenido algunos éxitos en la prevención en niños pequeños, se ha observado un incremento llamativo en las muertes por intoxicación entre los adolescentes durante los 20 últimos años. Este aumento se produce en paralelo al ritmo creciente de recetas de antidepresivos prescritos por los profesionales sanitarios y al incremento epidémico de muertes asociadas a opiáceos.

ABORDAJE DEL PACIENTE INTOXICADO

El abordaje inicial del paciente con una intoxicación presenciada o sospechada no debe ser diferente del de cualquier otro niño enfermo, empezando con la estabilización y la evaluación rápida de las vías respiratorias, la respiración, la circulación (pulso, presión arterial) y el estado mental, incluyendo la puntuación de la escala de coma de Glasgow y los reflejos laríngeos (v. caps. 80 y 81). En cualquier paciente con alteraciones del estado mental, se debe medir de forma inmediata una glucemia y valorar la administración de naloxona. Una historia y una exploración física dirigidas son la base para un diagnóstico diferencial meditado, que puede ser ajustado a través de pruebas de laboratorio y otros estudios diagnósticos.

Anamnesis

Es de suma importancia la obtención de una anamnesis precisa y orientada al problema. Las intoxicaciones voluntarias (intentos de suicidio, abuso o uso indebido de fármacos o drogas) son generalmente más graves que las ingestas accidentales y las exploratorias. En los pacientes sin testigos de la exposición, los datos de la historia como la edad del niño (pequeño o adolescente), el inicio agudo de los síntomas sin pródromos, la disfunción multiorgánica o altos niveles de estrés en el hogar deben sugerir un posible diagnóstico de intoxicación. En los casos de intoxicaciones presenciadas, es crucial determinar con exactitud la sustancia a la que se vio expuesto el niño y las circunstancias que rodearon la intoxicación con el fin de instaurar con rapidez una terapia dirigida. En los productos del hogar y los laborales, los nombres (marcas, genéricos, químicos) y los componentes específicos, junto con sus concentraciones, suelen aparecer en las etiquetas. Los especialistas de los PCC también pueden ayudar a identificar los posibles ingredientes y revisar las toxicidades potenciales de cada componente. Los especialistas del centro toxicológico pueden ayudar a identificar las píldoras basándose en las marcas, la forma y el color. Si el paciente es referido al hospital para su evaluación, se debe dar instrucciones a los padres para que lleven los productos, las pastillas y/o los recipientes con el objetivo de ayudar en la identificación y cuantificación de la exposición. Si se encuentra a un niño con una pastilla desconocida en la boca, la historia debe incluir una lista de todos los medicamentos en el entorno del niño, incluidos los medicamentos que los abuelos, padres, hermanos, cuidadores u otros visitantes podrían haber llevado a su casa. En el caso de una exposición desconocida, especificar dónde se encontró al niño (p. ej., garaje, cocina, lavandería, baño, patio trasero, lugar de trabajo) puede ayudar a generar un listado de posibles tóxicos.

A continuación, es importante concretar el *momento* de la ingestión y obtener una estimación de la cantidad de la sustancia que ha sido ingerida. Es mejor sobreestimar la cantidad ingerida con el fin de prepararse para el peor de los casos. Para realizar estos cálculos, a veces puede ser útil contar comprimidos o medir el volumen restante de un líquido ingerido. Debe determinarse, si es posible, la concentración del agente y la duración del tiempo de contacto para las exposiciones por inhalación, oculares o dérmicas.

Síntomas

Obtener una descripción de los síntomas experimentados después de la ingestión, que incluya el tiempo de inicio en relación con el momento de la ingestión y su progresión, puede generar una lista de posibles tóxicos y ayudar a predecir la gravedad de la ingestión. Junto con los hallazgos de la exploración física, los síntomas descritos ayudan a los médicos a identificar **síndromes tóxicos** reconocibles, sugestivos de una intoxicación por sustancias o clases de sustancias específicas (tablas 77.2 a 77.4).

Antecedentes médicos y del desarrollo

Las enfermedades subyacentes pueden hacer que un niño sea más susceptible a los efectos de una toxina. El tratamiento farmacológico concomitante también puede aumentar la toxicidad, ya que algunos medicamentos pueden interactuar con la toxina. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica puede hacer a los pacientes más propensos al abuso de sustancias, a un uso indebido, a ingestiones voluntarias y a las complicaciones derivadas de la polimedicación El embarazo es un factor desencadenante frecuente en las tentativas de suicidio de los adolescentes y puede influir tanto en la evaluación del paciente como en el tratamiento posterior. El desarrollo del niño es importante para asegurar que la historia clínica proporcionada es apropiada para su etapa de desarrollo (p. ej., la historia de un niño de 6 meses de edad que ha cogido un envase de detergente para la ropa y se lo ha bebido debe indicar la necesidad de un tratamiento urgente, o apuntar hacia un cuadro grave, o actuar como señal de alarma).

Antecedentes sociales

El conocimiento del entorno social del niño ayuda a identificar posibles fuentes de exposición (cuidadores, visitas, abuelos, fiestas recientes o reuniones sociales) y circunstancias sociales (un nuevo bebé, una enfermedad de los padres, dificultades económicas) que podrían haber contribuido a la ingestión (suicidio o accidental). Desafortunadamente, algunas intoxicaciones ocurren por una negligencia grave o por un abuso intencionado.

Exploración física

Una exploración física dirigida es importante para identificar el posible tóxico y evaluar la gravedad de la exposición. Los esfuerzos iniciales deben dirigirse a la evaluación y estabilización de las vías respiratorias, la respiración, la circulación y el estado mental. Una vez que nos hemos asegurado de que la vía respiratoria está permeable y el paciente se encuentra estable desde el punto de vista cardiopulmonar, una exploración física más exhaustiva puede ayudar a identificar los signos característicos de toxinas o clases de toxinas específicas.

En un paciente intoxicado, los puntos clave de la exploración física son las constantes vitales, el estado mental, las pupilas (tamaño, reactividad), nistagmo, piel, ruidos intestinales y tono muscular. Estos resultados podrían sugerir un síndrome tóxico reconocible, que puede orientar el diagnóstico diferencial y el tratamiento inicial.

Evaluación de laboratorio

En todos los pacientes intoxicados o potencialmente intoxicados es preciso obtener un panel bioquímico básico (electrolitos, función renal, glucosa). En cualquier paciente con acidosis (concentración sérica de bicarbonato baja en el panel bioquímico sérico) hay que calcular el hiato aniónico a causa del diagnóstico diferencial más específico asociado a la **acidosis metabólica con hiato aniónico elevado** (tabla 77.5). En los pacientes con una sobredosis conocida de paracetamol deben valorarse las transaminasas hepáticas (ALT, AST), así como el índice internacional normalizado (INR). La determinación del valor de creatina cinasa sérica está indicada en cualquier paciente con un tiempo de «inactividad» prolongado con el fin de evaluar una **rabdomiólisis**. La osmolalidad sérica solamente es útil como marcador secundario de una intoxicación alcohólica si no puede medirse la concentración sérica de alcohol en un intervalo de tiempo razonable. La prueba de embarazo en orina es obligatoria en todas las mujeres en edad fértil. Otras pruebas de laboratorio adicionales pueden ser útiles en función de la presentación clínica y de los supuestos tóxicos. El paracetamol es una medicación ampliamente disponible que suele detectarse como ingesta complementaria y con un potencial tóxico grave. Existe un antídoto eficaz para la intoxicación por paracetamol que depende del tiempo. Como los pacientes pueden estar inicialmente asintomáticos y no mencionar o ser conscientes de la ingestión

Tabla 77.2 Hallazgos seleccionados en la historia y la exploración física en las intoxicaciones

SIGNO	TÓXICO
OLOR	
Almendras amargas	Cianuro
Acetona	Alcohol isopropílico, metanol, paraldehído, salicilatos
Huevos podridos	Sulfuro de hidrógeno, dióxido de azufre, metil mercaptanos (aditivos del gas natural)
Gaulteria	Metilsalicilato
Ajo	Arsénico, talio, organofosforados, selenio
SIGNOS OCULARES	
Miosis	Opiáceos (excepto propoxifeno, meperidina y pentazocina), organofosforados y otros colinérgicos, clonidina, fenotiazinas, sedantes-hipnóticos, olanzapina
Midriasis	Anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, ATC, atropina), simpaticomiméticos (cocaína, anfetaminas, PCP), encefalopatía postanóxica, síndrome de abstinencia de opiáceos, catinonas, MDMA
Nistagmo	Antiepilépticos, sedantes-hipnóticos, alcoholes, PCP, ketamina, dextrometorfano
Lagrimeo	Organofosforados, vapores o gases irritantes
Hiperemia retiniana	Metanol
SIGNOS CUTÁNEOS	
Diaforesis	Colinérgicos (organofosforados), simpaticomiméticos, síndromes de abstinencia
Alopecia	Talio, arsénico
Eritema	Ácido bórico, mercurio elemental, cianuro, monóxido de carbono, disulfiram, escombroidosis, anticolinérgicos, vancomicina
Cianosis (que no responde al oxígeno)	Metahemoglobinemia (p. ej., benzocaína, dapsona, nitritos, fenazopiridina), amiodarona, plata
SIGNOS ORALES	
Salivación	Organofosforados, salicilatos, corrosivos, ketamina, PCP, estricnina
Quemaduras orales	Corrosivos, plantas que contengan oxalatos
Líneas gingivales	Plomo, mercurio, arsénico, bismuto
SIGNOS GASTROINTESTINALES	
Diarrea	Antimicrobianos, arsénico, hierro, ácido bórico, colinérgicos, colchicina, síndromes de abstinencia de opiáceos
Hematemesis	Arsénico, hierro, cáusticos, AINE, salicilatos
Estreñimiento	Plomo
SIGNOS CARDIACOS	
Taquicardia	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, metilxantinas (teofilina, cafeína), salicilatos, asfixiantes celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno), síndromes de abstinencia (etanol, sedantes, clonidina, opiáceos), síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno, MDMA, catinonas
Bradicardia	β-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio, digoxina, clonidina, organofosforados, opiáceos, sedantes-hipnóticos
Hipertensión	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de abstinencia de clonidina
Hipotensión	β-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio, antidepresivos tricíclicos, hierro, antipsicóticos, barbitúricos, clonidina, opiáceos, arsénico, setas con amatoxinas, asfixiantes celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno), veneno de serpiente
SIGNOS RESPIRATORIOS	
Depresión respiratoria	Opiáceos, sedantes-hipnóticos, alcohol, clonidina, barbitúricos
Taquipnea	Salicilatos, simpaticomiméticos, cafeína, acidosis metabólica, monóxido de carbono, aspiración de hidrocarburos
SIGNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Ataxia	Alcohol, antiepilépticos, sedantes-hipnóticos, litio, dextrometorfano, monóxido de carbono, inhalantes
Coma	Opiáceos, sedantes-hipnóticos, antiepilépticos, antidepresivos, antipsicóticos, etanol, anticolinérgicos, clonidina, GHB, alcoholes, salicilatos, barbitúricos
Convulsiones	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, antidepresivos (especialmente ATC, bupropión, venlafaxina), colinérgicos (organofosforados), isoniazida, alcanfor, lindano, salicilatos, plomo, nicotina, tramadol, cicuta, síndrome de abstinencia
Delirium/psicosis	Simpaticomiméticos, anticolinérgicos, LSD, PCP, alucinógenos, litio, dextrometorfano, esteroides, síndrome de abstinencia, MDMA, catinonas
Neuropatía periférica	Plomo, arsénico, mercurio, organofosforados, nicotina

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ATC, antidepresivos tricíclicos; GHB, γ-hidroxibutirato; LSD, dietilamida de ácido lisérgico; MDMA, 3,4 metilendioximetanfetamina (éxtasis); PCP, fenciclidina.

de paracetamol, debe verificarse su concentración en todos los pacientes que acudan con una exposición o una ingestión intencionada.

Para determinadas intoxicaciones (p. ej., salicilatos, algunos antiepilépticos, paracetamol, hierro, digoxina, metanol, etanol, litio, etilenglicol, teofilina, CO, plomo), las **concentraciones en sangre** cuantitativas son esenciales para confirmar el diagnóstico y formular un plan de tratamiento. Sin embargo, para la mayoría de las exposiciones a tóxicos, estas determinaciones no están fácilmente disponibles y no suelen modificar el tratamiento. Todas las concentraciones de tóxicos deberían ser interpretadas a la luz de la anamnesis. Por ejemplo, una concentración de metanol de 20 mg/dl a la hora de la ingesta puede no ser tóxica, mientras que una concentración parecida a las 24 horas de la ingestión implica una intoxicación importante. En general, los pacientes con exposiciones múltiples o crónicas a un fármaco u otra sustancia química presentarán más síntomas con menores concentraciones de fármacos que aquellos con una sola exposición.

Los análisis para cribado de las drogas adictivas en orina y los análisis más completos de detección de drogas varían mucho en su capacidad para detectar tóxicos y normalmente añaden poca información a la valoración

Tabla 77.3 Síndromes tóxicos reconocibles

SÍNDROME TÓXICO	SIGNOS						POSIBLES TOXINAS
	Constantes vitales	Estado mental	Pupilas	Piel	Ruidos intestinales	Otros	
Simpaticomimético	Hipertensión, taquicardia, hipertermia	Agitación, psicosis, delirium, violencia	Dilatadas	Sudorosa	Normales o incrementados		Anfetaminas, cocaína, PCP, sales de baño (catinonas), fármacos para el TDAH
Anticolinérgico	Hipertensión, taquicardia, hipertermia	Agitación, delirium, coma, convulsiones	Dilatadas	Seca, caliente	Disminuidos	Íleo, retención urinaria	Antihistamínicos, ATC, atropina, estramonio
Colinérgico	Bradicardia, PA y temperaturas típicamente normales	Confusión, coma, fasciculaciones	Pequeñas	Sudorosa	Hiperactivos	Diarrea, micción, broncorrea, broncoespasmo, vómitos, lagrimeo, salivación	Organofosforados (insecticidas, gases nerviosos), carbamatos (fisostigmina, neostigmina, piridostigmina), fármacos para el Alzheimer, tratamientos de la miastenia
Opiáceos	Depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipotermia	Depresión, coma, euforia	Puntiformes	Normal	Normales o disminuidos		Metadona, buprenorfina, morfina, oxicodona, heroína, etc.
Sedantes-hipnóticos	Depresión respiratoria, FC normal o disminuida, PA normal o disminuida, temperatura normal o disminuida	Somnolencia, coma	Pequeñas o normales	Normal	Normales		Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol
Síndrome serotoninérgico (hallazgos similares en el síndrome neuroléptico maligno)	Hipertermia, taquicardia, hipertensión o hipotensión (labilidad autónoma)	Agitación, confusión, coma	Dilatadas	Sudorosa	Incrementados	Hiperexcitabilidad neuromuscular: clono, hiperreflexia (extremidades inferiores > extremidades superiores)	ISRS, litio, IMAO, linezolid, tramadol, meperidina, dextrometorfano
Salicilatos	Taquipnea, hiperpnea, taquicardia, hipertermia	Agitación, confusión, coma	Normales	Sudorosa	Normales	Náuseas, vómitos, acúfenos, gasometría arterial con alcalosis respiratoria y acidosis metabólica primarias; acúfenos o dificultad auditiva	Ácido acetilsalicílico (AAS) y productos que contienen AAS, metilsalicilatos
Síndrome de abstinencia (sedantes- hipnóticos)	Taquicardia, taquipnea, hipertermia	Agitación, temblor, convulsiones, alucinaciones, delirium tremens	Dilatadas	Sudorosa	Incrementados		Abstinencia de etanol, benzodiazepinas, barbitúricos, GHB o uso excesivo de flumazenilo
Síndrome de abstinencia (opiáceos)	Taquicardia	Inquietud, ansiedad	Dilatadas	Sudorosa	Hiperactivos	Náuseas, vómitos, diarrea	Falta de acceso de los opiáceos o uso excesivo de naloxona

ATC, antidepresivos tricíclicos; FC, frecuencia cardiaca; GHB, γ -hidroxibutirato; IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PA, presión arterial; PCP, fenciclidina; TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Tabla 77.4 Mini-síndromes tóxicos

SÍNDROME TÓXICO	SÍNTOMAS Y SIGNOS	EJEMPLOS
Antagonistas de receptores adrenérgicos α_1	Depresión del SNC, taquicardia, miosis	Clorpromazina, quetiapina, clozapina, olanzapina, risperidona
Agonistas del receptor adrenérgico α_2	Depresión del SNC, bradicardia, hipertensión (precoz), hipotensión (tardía), miosis	Clonidina, oximetazolina, tetrahidrozolina, tizanidina, dexmedetomidina
Clono/mioclonías	Depresión del SNC, espasmos mioclónicos, clono, hiperreflexia	Carisoprodol, litio, fármacos serotoninérgicos, bismuto, plomo orgánico, mercurio orgánico, síndrome serotoninérgico o neuroléptico maligno
Antagonistas de los canales de sodio	Toxicidad del SNC, QRS ancho	Antidepresivos tricíclicos y fármacos relacionados a nivel estructural, propoxifeno, quinidina/quinina, amantadina, antihistamínicos, bupropión, cocaína
Antagonistas de los canales de potasio	Toxicidad del SNC, QT largo	Butirofenonas, metadona, fenotiazinas, ziprasidona
Catinonas, cannabinoides sintéticos	Hipertermia, taquicardia, delirium, agitación, midriasis	Véase capítulo 140

SNC, sistema nervioso central
De Ruha AM, Levine M: Central nervous system toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 32(1):205–221, 2014, p 208.

Tabla 77.5 Claves en las pruebas analíticas en el diagnóstico toxicológico

ACIDOSIS METABÓLICA CON ELEVACIÓN DEL HIATO ANIÓNICO
Metanol, metformina
Uremia
Cetoacidosis diabética
Propilenglicol
Isoniazida, hierro, ibuprofeno en gran cantidad
Acidosis Láctica
Etilenglicol
Salicilatos
Asfixiantes celulares (cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno)
Cetoacidosis alcohólica
Paracetamol (la importancia clínica depende de la presencia o ausencia de lesión hepática)

INTERVALO OSMOLAR ELEVADO
Alcoholes: etanol, isopropílico, metanol, etilenglicol

HIPOGLUCEMIA (MNEMOTÉCNICA = HOBBIES)
Hipoglucemiantes orales: sulfonilureas, meglitinidas
Otros: quinina, fruta no madura de *Blighia sapida*
Beta-**b**loqueantes
Insulina
Etanol
Salicilatos (tardío)

HIPERGLUCEMIA
Salicilatos (al inicio)
Antagonistas de los canales de calcio
Cafeína

HIPOCALCEMIA
Etilenglicol
Flúor

RABDOMIÓLISIS
Síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico
Estatinas
Setas *(Tricholoma equestre)*
Cualquier toxina que provoque una inmovilización prolongada (p. ej., opiáceos, antipsicóticos) o una actividad muscular excesiva o convulsiones (p. ej., simpaticomiméticos)

SUSTANCIAS RADIOPACAS EN RUV
Carbonato cálcico, hidrato de cloral
Metales pesados (plomo, zinc, bario, arsénico, litio, bismuto)
Hierro
Fenotiazinas
Play-Doh, clorato potásico
Comprimidos con recubrimiento entérico
Empastes dentales, envases de droga

RUV, radiografía de riñón-uréter-vejiga.

clínica. Esto es particularmente cierto si el agente es conocido y los síntomas del paciente son compatibles con dicho agente. Si se solicita una prueba de detección rápida de drogas, es importante saber que los componentes estudiados en el cribado y los límites inferiores de detección varían de hospital a hospital. Además, la interpretación de la mayoría de las pruebas de detección rápida de drogas está dificultada por la presencia de numerosos resultados falsos positivos y falsos negativos. Muchas pruebas de detección rápida para opiáceos no detectan con precisión la ingesta de oxicodona ni detectan en absoluto la totalidad de los opiáceos sintéticos (p. ej., metadona, buprenorfina, fentanilo). Es posible que no se detecten algunas benzodiazepinas comunes, ni tampoco cannabinoides sintéticos o «sales de baño». Por otra parte, el cribado para el paracetamol, normalmente es demasiado sensible y a menudo se dispara por anfetaminas recetadas y por ciertos preparados de venta sin receta. Por dicho motivo, el cribado de drogas adictivas en orina tiene una utilidad típicamente limitada en relación con el tratamiento médico, aunque es útil para la evaluación por parte de los psiquiatras de los pacientes adolescentes. Además de su utilidad psiquiátrica, las pruebas de cribado de las drogas adictivas en orina pueden resultar útiles en pacientes con alteración del estado mental de etiología desconocida, taquicardia persistente inexplicada, isquemia miocárdica aguda o ictus a edades precoces. Estos cribados también son útiles para la valoración de niños abandonados o maltratados. La consulta con un toxicólogo puede ayudar en la interpretación de las pruebas de detección rápida de drogas y a indicar qué niveles específicos de drogas u otros análisis de laboratorio podrían ayudar en el manejo del paciente.

En la evaluación de niños abandonados o con sospecha de maltrato, un resultado positivo del cribado toxicológico puede añadir un peso sustancial a una demanda de maltrato o abandono. En estos casos, y en cualquier otro con implicaciones medicolegales, cualquier resultado positivo en el cribado *debe* ser confirmado mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, que se considera la prueba de referencia con fines legales.

Pruebas diagnósticas adicionales

Un electrocardiograma (ECG) es una prueba clínica rápida y no invasiva que puede dar importantes pistas para el diagnóstico y el pronóstico. Hay que prestar una atención particular a los intervalos del ECG (tabla 77.6). Un intervalo QRS ensanchado, que representa un riesgo de taquicardia ventricular monomorfa para el paciente, sugiere el bloqueo de los canales rápidos de sodio. Un intervalo QTc ensanchado sugiere efectos en los canales rectificadores de potasio y presagia un riesgo de *torsades de pointes* (taquicardia ventricular polimorfa).

La radiografía de tórax puede revelar signos de neumonitis (p. ej., ingestión de hidrocarburos), edema pulmonar no cardiógeno (p. ej., toxicidad por salicilatos) o un cuerpo extraño. La radiografía abdominal es la prueba

Tabla 77.6	Hallazgos electrocardiográficos en intoxicaciones
PROLONGACIÓN DEL INTERVALO PR	
Digoxina	
Litio	
PROLONGACIÓN DEL QRS	
Antidepresivos tricíclicos	
Bupropión, venlafaxina (raro)	
Carbamazepina	
Cloroquina, hidroxicloroquina	
Cocaína	
Difenhidramina	
Fenotiazinas	
Glucósidos cardiacos	
Lamotrigina	
Propoxifeno	
Propranolol	
Quinidina, quinina, procainamida, disopiramida	
PROLONGACIÓN DEL QTC*	
Amiodarona	
Antipsicóticos (típicos y atípicos)	
Arsénico	
Cisaprida	
Citalopram	
Claritromicina, eritromicina	
Disopiramida, dofetilida, ibutilida	
Fenotiazinas	
Fluconazol, ketoconazol, itraconazol	
Metadona	
Pentamidina	
Sotalol	

*Es una lista seleccionada de tóxicos importantes, pero hay otros fármacos que también se asocian a prolongación del QTc.

de cribado más útil para detectar la presencia de residuos de pintura con plomo u otros cuerpos extraños. Permite detectar la presencia de un bezoar (concreción), mostrar comprimidos radiopacos o revelar la presencia de paquetes de droga en un una «mula». Otras pruebas diagnósticas adicionales se basan en el diagnóstico diferencial y el patrón de presentación del cuadro.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente intoxicado se basa en la descontaminación, la terapia dirigida (antídotos, ILE) y aumentar la eliminación. Pocos pacientes cumplen los criterios para todas estas intervenciones, aunque los médicos deben considerar cada opción en todos los pacientes intoxicados para no perder posibilidades de una intervención que pueda salvar la vida. Hay antídotos disponibles para relativamente pocos tóxicos (tablas 77.7 y 77.8), por lo que se hace hincapié en la importancia de un buen tratamiento de soporte y una estrecha monitorización clínica.

Los centros toxicológicos disponen de personal específicamente cualificado para proporcionar sus conocimientos en el tratamiento de intoxicaciones. Los padres deben ser aleccionados para llamar a un centro toxicológico (1-800-222-1222 en EE.UU. ; 91.562.04.20 en España) para cualquier exposición preocupante. Los especialistas de los PCC pueden ayudar a los padres en la evaluación de la toxicidad potencial y de la gravedad de la intoxicación. Pueden llegar a determinar si los niños pueden ser controlados de forma segura en su domicilio o si deben ser remitidos a urgencias para una valoración y cuidados adicionales. Aunque hasta un tercio de las llamadas a los PCC son acerca de pacientes hospitalizados, el 90% de todas las llamadas por exposiciones en niños menores de 6 años se tratan en el domicilio. La AAPCC ha generado unas declaraciones de consenso para el tratamiento extrahospitalario de las intoxicaciones frecuentes (p. ej., paracetamol, hierro, antagonistas del calcio) que sirven como guía para las recomendaciones de los centros toxicológicos.

Cuidados de soporte

En primer lugar, se debe prestar atención al protocolo «ABC» de la vía respiratoria, respiración *(breathing)* y circulación; se debería tener un umbral bajo para el tratamiento agresivo de la vía respiratoria de un paciente intoxicado porque este tiene tendencia a entrar con rapidez en coma. De hecho, la intubación endotraqueal es con frecuencia la única intervención importante necesaria en muchos pacientes intoxicados. Un error importante se produce con el paciente taquipneico con una exploración pulmonar clara y una saturación de oxígeno normal. Este tipo de paciente debería hacer sospechar al clínico que puede estar compensando una acidemia. Paralizar a este paciente e infraventilarlo puede resultar mortal. Si la intubación fuera absolutamente necesaria para proteger la vía respiratoria o porque el paciente se está agotando, una buena regla es ajustar los datos del respirador a la ventilación minuto del paciente antes de la intubación.

En los pacientes hipotensos se debería recordar que los pacientes no suelen estar hipovolémicos, pero están intoxicados y una reposición intensiva con líquidos puede ocasionar una sobrecarga de líquidos. Si persiste la hipotensión tras administrar 1-2 bolos convencionales de cristaloides, será preferible la infusión de un vasopresor de acción directa como la noradrenalina o la adrenalina. Las arritmias se tratan de forma convencional, salvo las causadas por los fármacos que bloquean los canales rápidos de sodio del corazón, en los que se deben administrar bolos de bicarbonato sódico.

Las convulsiones se tratan principalmente con fármacos que potencian el complejo del ácido γ-aminobutírico (GABA), como benzodiazepinas o barbitúricos. El objetivo del tratamiento de soporte es mantener las funciones vitales del paciente hasta que consiga eliminar la toxina. Los pacientes con un valor alto de creatina fosfocinasa (CPK) deben hidratarse intensivamente con cristaloides, teniendo como meta lograr una diuresis de 1-2 ml/kg/h y con una monitorización estrecha de la tendencia de la CPK.

Descontaminación

La mayoría de las intoxicaciones en los niños se deben a una ingestión, aunque el contacto también puede ocurrir por vía inhalatoria, dérmica y ocular. El objetivo de la descontaminación es reducir al mínimo la absorción de la sustancia tóxica. El método específico empleado depende de las propiedades del tóxico y de la vía de exposición. Independientemente del método de descontaminación utilizado, la eficacia de la intervención disminuye al aumentar el tiempo desde la exposición. *La descontaminación no debe emplearse de forma rutinaria para todos los pacientes intoxicados.* En lugar de eso, se deben tomar decisiones sobre la utilidad de la descontaminación para cada paciente con precaución y se deben considerar la toxicidad y las propiedades farmacológicas de la exposición, la vía de contacto, el tiempo transcurrido desde la exposición y sopesar los riesgos y los beneficios del método de descontaminación.

La descontaminación dérmica y ocular comienza con la retirada de toda la ropa y partículas contaminadas, seguida por el lavado de la zona afectada con agua tibia o suero salino fisiológico (SSF). Los médicos responsables del tratamiento deben usar un equipo de protección adecuado cuando realizan esta irrigación. Se recomienda lavar un mínimo de 10-20 minutos para la mayoría de las exposiciones a tóxicos, aunque algunos productos químicos (p. ej., corrosivos alcalinos) requieren periodos de lavado mucho más largos. La descontaminación dérmica, especialmente después de la exposición a agentes adherentes o lipófilos (p. ej., organofosforados), debe incluir una limpieza a fondo con agua y jabón. El agua *no* debe usarse para la descontaminación después de la exposición a agentes altamente reactivos, como sodio elemental, fósforo, óxido de calcio y tetracloruro de titanio. Después de una exposición por vía inhalatoria, la descontaminación consiste en trasladar al paciente al aire fresco y administrar oxígeno si está indicado.

Las estrategias de descontaminación gastrointestinal (GI) tienen mayor posibilidad de ser efectivas en la primera o segunda horas después de una ingestión aguda. La absorción GI puede retrasarse después de ingerir agentes que enlentecen la motilidad GI (medicamentos anticolinérgicos, opiáceos), ingestiones masivas de pastillas, preparaciones de liberación mantenida (LM) y la ingestión de agentes que pueden formar bezoares farmacológicos (p. ej., salicilatos con cubierta entérica). Por tanto, la descontaminación GI más de 2 horas después de la ingestión puede considerarse en pacientes que ingieran sustancias tóxicas con estas propiedades. Sin embargo, incluso un inicio rápido de la descontaminación digestiva con carbón activado consigue como máximo unir un 30% de la sustancia ingerida. La descontaminación GI nunca debería sustituir a un cuidado de soporte excelente y no se debería utilizar en pacientes inestables o con vómitos persistentes. Los métodos de descontaminación GI descritos son la inducción del vómito con jarabe de ipecacuana, el lavado gástrico, los catárticos, el carbón activado y el lavado intestinal total (LIT). *De ellos, solo el carbón activado y el LIT pueden obtener un beneficio potencial.*

Jarabe de ipecacuana

El jarabe de ipecacuana contiene 2 alcaloides eméticos que actúan tanto en el sistema nervioso central (SNC) como localmente en el tracto GI para provocar el vómito. Muchos estudios no han podido demostrar un impacto clínico significativo del uso de ipecacuana y han documentado múltiples efectos adversos con su uso. La AAP, la Academia Americana de Toxicología

Tabla 77.7 Antídotos habituales para intoxicaciones

TÓXICO	ANTÍDOTO	DOSIS	VÍA	EFECTOS ADVERSOS, ADVERTENCIAS, COMENTARIOS
Antagonistas de los canales de calcio	Insulina	1 U/kg en bolo seguido de una infusión de 0,5-1 U/kg/h	i.v.	Hipoglucemia Monitorización estrecha de potasio y glucosa en sangre
	Sales de calcio	La dosis depende de la sal de calcio específica	i.v.	
Anticolinérgicos	Fisostigmina	0,02 mg/kg durante 5 min; se puede repetir cada 5-10 min hasta un máximo de 2 mg	i.v./i.m.	Bradicardia, convulsiones, broncoespasmo *Nota:* no administrar si se aprecian retrasos en la conducción en el ECG
Antidepresivos tricíclicos	Bicarbonato sódico	Bolos de 1-2 mEq/kg; bolos repetidos según demanda para mantener QRS < 110 ms	i.v.	Indicaciones: ensanchamiento del QRS (>100 ms); inestabilidad hemodinámica; monitorización del potasio
Benzodiazepinas	Flumazenilo	0,2 mg durante 30 s; si la respuesta es inadecuada, repetir cada 1 min hasta un máximo de 1 mg	i.v.	Agitación, convulsiones por abstinencia precipitada (dosis mayores de 1 mg) **No utilizar para intoxicaciones de causa desconocida o con politerapia farmacológica**
β-bloqueantes	Glucagón	0,15 mg/kg en bolo seguido de una infusión de 0,05-0,15 mg/kg/h	i.v.	Vómitos, falta de eficacia relativa
Cianuro	Hidroxicobalamina	70 mg/kg (adultos: 5 g) administrados durante 15 min	i.v.	Rubor/eritema, náuseas, exantema, cromaturia, hipertensión, cefalea
Digitálicos	Fragmentos Fab de anticuerpos específicos antidigoxina	1 vial se une a 0,6 mg del glucósido digitálico n.° de viales = concentración de digital × peso en kg/100	i.v.	Reacciones alérgicas (raro), reaparición de la enfermedad tratada con el glucósido digitálico
Etilenglicol, metanol	Fomepizol	15 mg/kg de carga; 10 mg/kg cada 12 h × 4 dosis; 15 mg/kg cada 12 h hasta que los niveles de EG sean <20 mg/dl	i.v.	Infundir lentamente durante 30 min Si no se dispone de fomepizol, tratar con etanol oral (40%)
Hierro	Deferoxamina	Infusión de 5-15 mg/kg/h (máx., 6 g/24 h)	i.v.	Hipotensión (minimizada evitando un ritmo rápido de la infusión)
Isoniazida (INH)	Piridoxina	Dosis empírica: 70 mg/kg (dosis máxima = 5 g) Si se conoce la dosis ingerida: 1 g por gramo de INH	i.v.	También puede usarse para las intoxicaciones por setas *Gyromitra*
Metahemoglobinemia	Azul de metileno, solución al 1%	0,1-0,2 ml/kg (1-2 mg/kg) durante 5-10 min; puede repetirse cada 30-60 min	i.v.	Vómitos, cefalea, mareos, decoloración azul de la orina
Monóxido de carbono	Oxígeno	FiO_2 al 100% a través de una mascarilla sin reinhalación (o TET si intubado)	Inhalación	Algunos pacientes pueden beneficiarse de una cámara hiperbárica de oxígeno (v. texto)
Opiáceos	Naloxona	1 mg cuando el paciente es probable que no sea adicto 0,04-0,4 mg cuando posiblemente sea adicto; puede repetirse según se precise; puede necesitarse en infusión continua	i.v., intranasal, i.o., i.m., nebulizada	Síntomas de abstinencia aguda si se administra a pacientes adictos También puede ser útil para las intoxicaciones por clonidina (respuesta variable)
Organofosforados	Atropina	0,05-0,1 mg/kg repetidos cada 5-10 min según se precise	i.v./TET	Taquicardia, sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria
	Pralidoxima (2-PAM)	25-50 mg/kg durante 5-10 min (máximo 200 mg/min); puede repetirse tras 1-2 h, entonces cada 10-12 h según se precise	i.v./i.m.	Náuseas, mareos, cefalea, taquicardia, rigidez muscular, broncoespasmo (con la administración rápida)
Paracetamol	*N*-acetilcisteína	140 mg/kg de carga, seguido de 70 mg/kg cada 4 h	v.o.	Vómitos (pautas en función del paciente)
	N-acetilcisteína	150 mg/kg durante 1 h, seguido de 50 mg/kg durante 4 h, seguido de 100 mg/kg durante 16 h	i.v.	Reacciones anafilácticas (sobre todo con la dosis de carga) (a veces se recomiendan dosis mayores en función del nivel de paracetamol y del grado de lesión)

Tabla 77.7 Antídotos habituales para intoxicaciones *(cont.)*

TÓXICO	ANTÍDOTO	DOSIS	VÍA	EFECTOS ADVERSOS, ADVERTENCIAS, COMENTARIOS
Plomo y otros metales pesados (p. ej., arsénico, mercurio inorgánico)	Ácido dimercaptosuccínico (DMSA)	10 mg/kg/dosis cada 8 h × 5 días, entonces 10 mg/kg cada 12 h × 14 días	v.o.	Vómitos, elevación de transaminasas, exantemas
	BAL (dimercaprol)	3-5 mg/kg/dosis cada 4 h, durante el primer día; las siguientes dosis dependen del tóxico	i.m. profunda	Dolor local en el sitio de inyección y abscesos estériles, vómitos, fiebre, salivación, nefrotoxicidad *Advertencia:* preparado en aceite de cacahuete; contraindicado en pacientes con alergia al cacahuete
	EDTA disódico cálcico	35-50 mg/kg/día × 5 días; puede administrarse como una infusión continua o dividida en 2 dosis/día	i.v.	Vómitos, fiebre, hipertensión, artralgias, reacciones alérgicas, inflamación local, nefrotoxicidad (mantener una adecuada hidratación, monitorizar AO y función renal)
Salicilatos	Bicarbonato sódico	Bolos de 1-2 mEq/kg seguidos de una infusión continua	i.v.	Monitorización estrecha del potasio y reponer si fuera necesario Objetivo pH urinario 7,5-8,0
Sulfonilureas	Octreótido y dextrosa	1-2 µg/kg/dosis (adultos 50-100 µg) cada 6-8 h	i.v./s.c.	.

AO, análisis de orina; BAL, antilewisita británica o dimercaprol; ECG, electrocardiograma; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; EG, etilenglicol; máx., máximo; FiO_2, fracción de oxígeno inspirado; TET, tubo endotraqueal.

Tabla 77.8 Antídotos adicionales

ANTÍDOTOS	TOXINA O VENENO
Antiveneno *Latrodectus*	Araña viuda negra
Antitoxina botulínica	Toxina botulínica
Difenhidramina y/o benztropina	Reacciones distónicas
Sales de calcio	Flúor, antagonistas de los canales de calcio
Protamina	Heparina
Ácido folínico	Metotrexato, trimetoprima, pirimetamina
Anticuerpos Fab específicos para crótalos	Envenenamiento por serpiente de cascabel
Bicarbonato sódico	Antagonistas de los canales de sodio (antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos de clase I)

Clínica (AACT) y la AAPCC han publicado recomendaciones que sugieren *abandonar el uso del jarabe de ipecacuana.*

Lavado gástrico

El lavado gástrico consiste en colocar una sonda grande en el estómago por vía oral para aspirar el contenido, seguido de un lavado con alícuotas de líquido, normalmente agua o SSF. Aunque el lavado gástrico se ha utilizado de forma rutinaria durante muchos años, los datos objetivos no muestran ni apoyan una eficacia clínicamente significativa. Esto es particularmente cierto en los niños, en los que solamente pueden usarse sondas de pequeño diámetro. El lavado lleva mucho tiempo, es doloroso y puede inducir bradicardia a través de una respuesta vagal a la colocación de la sonda. Puede retrasar la administración de un tratamiento más definitivo (carbón activado) y, en las mejores circunstancias, solo elimina una fracción del contenido gástrico. *Por tanto, en la mayoría de las situaciones clínicas, no se recomienda el uso del lavado gástrico.*

Dosis única de carbón activado

El carbón activado es un método potencialmente útil para la descontaminación GI. El carbón se «activa» a través de su calentamiento a temperaturas extremas, creando una extensa red de poros que proporciona una gran superficie de adsorción a las que se unirán muchas toxinas (no todas) para evitar así su absorción por el tracto GI. Las moléculas cargadas (es decir, metales pesados, hierro, litio) y los líquidos no se unen bien al carbón activado (tabla 77.9). *Hay más probabilidad de que el carbón activado sea eficaz cuando se administra dentro de la primera hora tras la ingestión.* También debe evitarse la administración de carbón activado después de la ingestión de cáusticos, debido a que la presencia del carbón puede impedir una evaluación endoscópica posterior. Puede estar indicado repetir la dosis de carbón activado en los casos de ingestión de un producto de liberación prolongada o, con más frecuencia, en las intoxicaciones importantes por salicilatos como consecuencia de un patrón de absorción tardío y errático.

Tabla 77.9 Sustancias escasamente adsorbidas por el carbón activado

Alcoholes
Cáusticos: ácidos y alcalinos
Cianuro
Hidrocarburos
Hierro
Litio
Metales pesados (p. ej., plomo)

La dosis de carbón activado, con o sin sorbitol, es de 1 g/kg en niños o de 50-100 g en adolescentes y adultos. Antes de la administración del carbón, se *debe* asegurar que la vía respiratoria del paciente está intacta o protegida y que la exploración abdominal es normal. En adolescentes o niños conscientes que no colaboran y se niegan a beberse el carbón activado, puede ser contraproducente forzarlos a ingerirlo a través de una sonda nasogástrica (NG), por lo que esta práctica debería evitarse. En niños pequeños, los médicos pueden intentar mejorar el sabor añadiendo condimentos (chocolate o jarabe de cereza) o administrando la mezcla con un helado. Aproximadamente el 20% de los niños vomitan después de recibir una dosis de carbón, lo que subraya la importancia de una vía aérea intacta y evita la administración de carbón activado después de la ingestión de sustancias que son particularmente tóxicas cuando se aspiran (p. ej., hidrocarburos). Si el carbón se administra a través de una sonda nasogástrica en el paciente intubado, debe verificarse la colocación de la sonda antes de administrarlo. La instilación de carbón dentro de los pulmones puede ocasionar unos efectos desastrosos. Otro efecto secundario frecuente del carbón activado es el estreñimiento; y en casos extremos se han comunicado perforaciones intestinales.

Se han usado **catárticos** (sulfato de sorbitol, magnesio, citrato de magnesio) asociados con el carbón activado para evitar el estreñimiento y acelerar la evacuación del complejo carbón-tóxico. No hay datos que demuestren su valor y hay numerosos informes de los efectos adversos de estos purgantes. Los catárticos deben utilizarse con precaución en niños pequeños y nunca deben usarse en dosis múltiples debido al riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Lavado intestinal total

El lavado intestinal total (LIT) consiste en la administración de grandes volúmenes (35 ml/kg/h en niños o 1-2 l/h en adolescentes) de una solución electrolítica equilibrada de polietilenglicol para «limpiar» todo el tracto GI. Esta técnica puede tener un cierto éxito después de la ingestión de sustancias de liberación mantenida (LM), sustancias no adsorbidas por el carbón (p. ej., litio, hierro), parches transdérmicos, cuerpos extraños y paquetes de droga. En los niños, el LIT se realiza sobre todo para descontaminar el intestino de un niño que tiene múltiples residuos de pintura con plomo demostrados en la radiografía abdominal. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la vía respiratoria y a la exploración abdominal antes de iniciar el LIT. El lavado nunca se debería realizar en un paciente con signos de obstrucción o íleo o con compromiso de las vías respiratorias. Teniendo en cuenta la velocidad de administración y el volumen necesario para limpiar el sistema, el LIT se administra habitualmente a través de una sonda NG. El LIT se mantiene hasta que el contenido rectal sea claro. Cuando el LIT se realice en un niño que haya ingerido residuos de pintura, el criterio de resolución será la eliminación de los residuos desde el intestino repitiendo las radiografías. Las complicaciones del LIT son vómitos, dolor abdominal y distensión abdominal. La formación de bezoares puede responder al LIT, pero puede requerir endoscopia o cirugía.

Terapia dirigida

Tratamiento con antídotos

Existen antídotos para relativamente pocas toxinas (v. tablas 77.7 y 77.8), pero la administración precoz y adecuada es uno de los elementos clave para el manejo del paciente intoxicado.

Tratamiento de emulsión de Intralipid

El tratamiento de emulsión Intralipid (ILE) es una intervención que puede salvar la vida de los pacientes. La terapia ILE secuestra los fármacos liposolubles, reduciendo su repercusión sobre los órganos diana. También potencia la función cardiaca al proporcionar una fuente de energía alternativa al miocardio deprimido y actúa sobre los canales de calcio en el corazón, incrementando el calcio cardiaco y de este modo la función cardiaca. El Intralipid es más eficaz como antagonista de la toxicidad por la inyección intravenosa (i.v.) inadvertida de bupivacaína. Usando el mismo compuesto de Intralipid al 20% empleado en la nutrición parenteral total (NPT), se administra una dosis en bolo de 1,5 ml/kg en 3 minutos, seguida de una infusión de 0,25 ml/kg/min hasta que se recupere el paciente o se haya infundido un total de 10 ml/kg. Los *fármacos lipófilos*, en los que el logaritmo del coeficiente describe la partición entre dos solventes (fase hidrofóbica y fase hidrofílica) es mayor de 2, son los que tienen el mayor potencial de unirse a la ILE. Entre ellos están, aunque sin limitarse a ellos, los antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem), el bupropión y los antidepresivos tricíclicos.

Facilitación de la eliminación

Potenciar la excreción aumenta el aclaramiento de una toxina que ya se haya absorbido. Solo es útil para unas pocas toxinas y, en estos casos, es una intervención que pude salvar vidas. Entre los métodos para potenciar la eliminación están la alcalinización de la orina, la hemodiálisis y la administración de varias dosis de carbón activado.

Alcalinización urinaria

La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de algunos fármacos que son ácidos débiles al formar partículas cargadas que quedan atrapadas dentro de los túbulos renales. Las moléculas cargadas, al ser polares e hidrófilas, no atraviesan con facilidad las membranas celulares, por lo que permanecen en los túbulos renales y se excretan. La alcalinización urinaria se logra con una infusión continua de líquidos i.v. con bicarbonato sódico con el objetivo de alcanzar un pH en orina de 7,5-8. La alcalinización de la orina es sobre todo útil en el tratamiento de la toxicidad por salicilatos y por metotrexato. Entre las complicaciones de la alcalinización urinaria están trastornos electrolíticos (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia), sobrecarga de líquido y una alcalinización sérica excesiva. El pH sérico debe monitorizarse de cerca sin superar un pH mayor de 7,55. Los pacientes normalmente no son capaces de tolerar los grandes volúmenes de fluidos necesarios para alcanzar la alcalinización, como los pacientes con insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, edema pulmonar o edema cerebral.

Hemodiálisis

Algunos fármacos o toxinas son retirados por la diálisis en cantidades suficientes para justificar sus riesgos y dificultades. Las toxinas que son susceptibles de diálisis tienen las siguientes propiedades: bajo volumen de distribución (<1 l/kg) con un grado de solubilidad en agua, bajo peso molecular y un bajo grado de unión a proteínas. La hemodiálisis puede ser útil para la toxicidad por metanol, etilenglicol, salicilatos, teofilina, bromuro, litio y el ácido valproico. También se usa para corregir los graves trastornos electrolíticos y alteraciones ácido-base resultado de su ingestión (p. ej., acidosis láctica grave asociada a metformina).

Dosis múltiples de carbón activado

Aunque la administración de una sola dosis de carbón activado es un método de descontaminación, las dosis múltiples de carbón activado **(DMCA)** pueden ayudar a eliminar ciertas toxinas. Las DMCA se administran típicamente como dosis de 0,5 g/kg cada 4-6 horas (para 4 dosis). Las DMCA fomentan la eliminación a través de dos mecanismos propuestos: interrupción de la recirculación enterohepática y «diálisis GI». El concepto de diálisis GI supone la utilización de la mucosa intestinal como membrana de diálisis y arrastrar las toxinas desde el torrente circulatorio al espacio intraluminal, donde se adsorben al carbón. La declaración de la American Academy of Clinical Toxicology/European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists recomienda usar las DMCA en el tratamiento de las ingestiones significativas de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina y teofilina. Igual que sucede con las dosis únicas de carbón activado, entre las contraindicaciones de las DMCA se incluyen la vía respiratoria desprotegida y una exploración abdominal preocupante (p. ej., íleo, distensión, signos peritoneales). Así pues, *antes de administrar cada dosis* se debería realizar una exploración de las vías respiratorias y abdominal. Se puede administrar un catártico (p.ej., sorbitol) con la primera dosis, pero no con las siguientes por el riesgo de deshidratación y trastornos electrolíticos. Aunque las DMCA reducen la concentración sérica del tóxico con más rapidez que cuando estas no se emplean, no se ha demostrado que influyan de forma significativa en el pronóstico.

DETERMINADOS COMPUESTOS EN LAS INTOXICACIONES PEDIÁTRICAS

Véanse otros capítulos para plantas medicinales (v. cap. 78), las drogas de abuso (v. cap. 140) y los peligros ambientales para la salud (v. caps. 735-741).

Compuestos farmacéuticos

Analgésicos

Paracetamol. El paracetamol es el analgésico y antipirético más frecuentemente utilizado en pediatría. Está disponible en múltiples formulaciones, dosis y combinaciones. Como consecuencia, el paracetamol está presente habitualmente en las casas, donde puede ser ingerido accidentalmente por niños pequeños, tomado en sobredosis voluntarias por adolescentes y adultos o dosificado incorrectamente a todas las edades. La toxicidad por paracetamol sigue siendo la causa más frecuente de fallo hepático en EE.UU. y es la principal causa de muerte por intoxicación voluntaria en este país.

Fisiopatología. La toxicidad por paracetamol está determinada por la formación de un metabolito intermedio altamente reactivo, la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). A dosis terapéuticas, solo un pequeño porcentaje de la dosis (aproximadamente un 5%) es metabolizado por la enzima CYP2E1 del citocromo P450 hepático a NAPQI, que es entonces inmediatamente conjugado con glutatión para formar un conjugado de ácido mercaptúrico no tóxico. En sobredosis, las reservas de glutatión se ven desbordadas, y la NAPQI libre está disponible para combinarse con macromoléculas hepáticas y producir necrosis hepatocelular. Se considera tóxica una única dosis de paracetamol de más de 200 mg/kg en niños y de más de 7,5-10 g en adolescentes y adultos. La administración repetida de paracetamol a dosis supraterapéuticas (mayores de 90 mg/kg/día durante días consecutivos) puede provocar una lesión hepática o una insuficiencia hepática en algunos niños, especialmente si se asocian fiebre, deshidratación, malnutrición y otras enfermedades que puedan disminuir las reservas de glutatión.

Cualquier niño con el antecedente de una ingestión aguda de más de 200 mg/kg (poco frecuente en niños menores de 6 años) o de una ingestión voluntaria aguda de cualquier cantidad debe ser referido a un centro médico para su valoración clínica y la determinación de los niveles séricos de paracetamol.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Clásicamente se han descrito 4 etapas en las intoxicaciones por paracetamol (tabla 77.10). Los signos iniciales son inespecíficos (es decir, náuseas y vómitos) y pueden no aparecer. Por tanto, el diagnóstico de toxicidad por paracetamol no puede basarse solo en los síntomas clínicos, sino que requiere la valoración en conjunto de la historia del paciente, los síntomas y los hallazgos analíticos.

Si se sospecha una ingestión tóxica, deben medirse los niveles séricos de paracetamol 4 horas después de la hora declarada de la ingestión. Para

Tabla 77.10 Etapas clásicas en el curso clínico de la intoxicación por paracetamol

ETAPA	TIEMPO TRAS LA INGESTA	CARACTERÍSTICAS
I	0,5-24 horas	Anorexia, vómitos, malestar, Análisis típicamente normales, excepto por los niveles de paracetamol
II	24-48 horas	Resolución de los síntomas previos; sensibilidad a la palpación y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho; elevación de las transaminasas hepáticas (aspartato > alamina), INR
III	3-5 días	Incremento máximo de las transaminasas; desarrollo de un fallo hepático; fallo multiorgánico; posible fallecimiento o inicio de la recuperación
IV	4 días-2 semanas	Resolución de las alteraciones de la función hepática La recuperación clínica precede a la recuperación histológica

pacientes que se presenten en urgencias transcurridas más de 4 horas después de la ingestión deben obtenerse los niveles de paracetamol tan pronto como sea posible. *Los niveles de paracetamol obtenidos menos de 4 horas después de la ingestión, salvo que sean «no detectables», son difíciles de interpretar y no pueden ser utilizados para calcular la toxicidad potencial.* Otras importantes determinaciones analíticas basales son las transaminasas hepáticas, las pruebas de función renal y los parámetros de coagulación.

Tratamiento. Cuando se plantea el tratamiento de un paciente intoxicado o con sospecha de intoxicación por paracetamol y una vez valorado el ABC, resulta útil incluirlo en una de las cuatro categorías siguientes.

*1. **Profiláctico**.* Por definición, estos pacientes presentan un valor de aspartato transaminasa (AST) normal. Si se conoce la concentración de paracetamol y la ingestión se ha producido en las 24 horas previas a su determinación, las decisiones terapéuticas se basan en que la concentración disminuya en el nomograma de Rumack-Matthew (fig. 77.1). Cualquier paciente con unos niveles séricos de paracetamol en el rango de toxicidad posible o probable según el nomograma de Rumack-Matthew debe ser tratado con *N*-acetilcisteína (NAC). Este nomograma solo puede utilizarse para pacientes que se presentan en las primeras 24 horas tras una ingestión única de paracetamol *aguda* en la que se conoce el momento exacto de la ingestión. Si se recomienda tratamiento, deberían recibir *NAC* oral o i.v. durante 24 o 21 horas, respectivamente. Al final de este intervalo se debería medir de nuevo la concentración de AST y paracetamol. Si la AST se mantiene normal y el paracetamol deja de ser detectable, se puede suspender el tratamiento. Si la AST se eleva, entonces el paciente debe ser cambiado a la siguiente categoría de tratamiento (lesión). Si todavía persiste el paracetamol, el tratamiento se debería continuar hasta que su concentración sea indetectable. En un paciente con una concentración conocida de paracetamol, una AST normal y en el que se desconoce el momento de la ingestión, se debería mantener el tratamiento hasta que la concentración sea indetectable con transaminasas normales.

No se debe olvidar la importancia de iniciar el tratamiento con NAC i.v. u oral *antes de que pasen 8 horas desde la ingestión*. Ningún paciente que reciba NAC en las primeras 8 horas desde la sobredosis debería morir por una insuficiencia hepática, sea cual sea el volumen ingerido. Cuanto más tiempo se tarde en iniciar el tratamiento desde esas 8 horas, mayor será el riesgo de insuficiencia hepática aguda. Cualquier paciente que consulte por una sobredosis de paracetamol cerca de 8 horas antes o transcurrido más tiempo debería recibir tratamiento empírico con NAC mientras llegan los resultados analíticos.

*2. **Lesión hepática**.* Los pacientes presentan evidencias de necrosis hepatocelular, que se manifiesta inicialmente con un incremento de las transaminasas hepáticas (primero suele aumentar la AST y luego la alanina transaminasa [ALT]), seguido de un incremento del INR. Cualquier paciente de esta categoría necesita tratamiento con NAC (i.v. u oral). Se sigue discutiendo cuándo se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que están bien a nivel clínico, pero en general las transaminasas y el INR deberían haber alcanzado valores máximos y disminuido «hasta aproximarse» a la normalidad (no es preciso que sean totalmente normales). La mayoría de

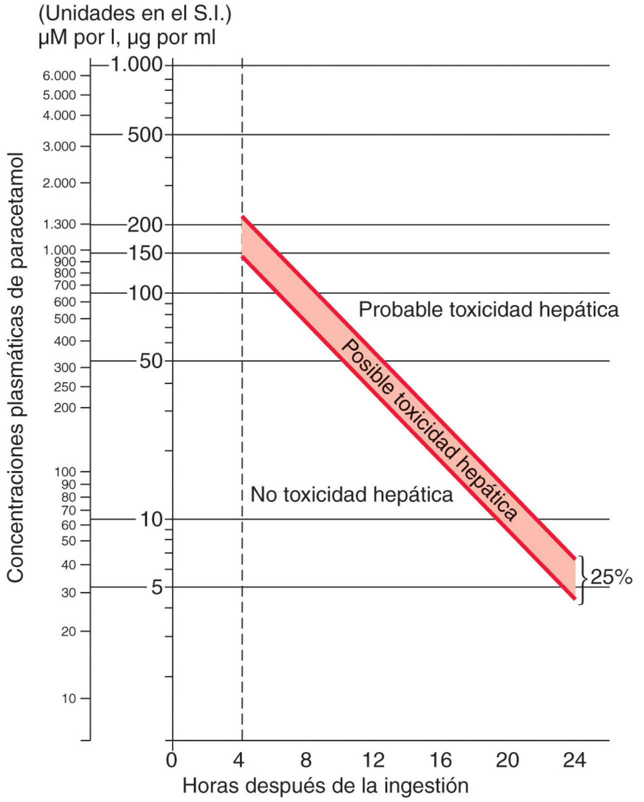

Fig. 77.1 Nomograma de Rumack-Matthew para la intoxicación por paracetamol, una gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de paracetamol en función del tiempo. *Precauciones para la utilización de esta gráfica*: las coordenadas de tiempo se refieren al tiempo tras la ingestión; las concentraciones séricas obtenidas antes de 4 horas no son interpretables; y la gráfica debe usarse solo en relación con una ingestión aguda única con un tiempo conocido de ingestión. Este nomograma no es útil para las exposiciones crónicas o con tiempo desconocido de ingestión y debe usarse con precaución si se han ingerido otros productos que puedan enlentecer la motilidad gastrointestinal. La *línea continua inferior* es la utilizada habitualmente en EE.UU. para definir toxicidad y tratar directamente; la *línea superior* es la que se utiliza en Europa. *(De Rumack BH, Hess AJ, editors:* Poisindex, *Denver, 1995, Micromedix. Adaptada de Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity,* Pediatrics *55:871–876, 1975.)*

los pacientes presentan el máximo de enzimas hepáticas a los 3-4 días de la ingestión.

*3. **Insuficiencia hepática aguda**.* Se emplean los criterios del King's College para determinar qué pacientes deberían ser derivados para valoración de un trasplante hepático. Estos criterios incluyen acidemia (pH sérico menor de 7,3) tras una reposición adecuada con líquidos, coagulopatía (INR mayor de 6), disfunción renal (creatinina mayor de 3,4 mg/dl) y encefalopatía hepática grados III o IV (v. cap. 391). La concentración de ácido láctico sérico mayor de 3 mmol/l (tras la administración i.v. de líquidos) mejora la sensibilidad y especificidad de los criterios para predecir la muerte si no se realiza el trasplante hepático. El grado de elevación de las transaminasas no influye en este proceso de toma de decisiones.

*4. **Ingestas supraterapéuticas repetidas**.* El paracetamol es un fármaco con especial riesgo de sobredosis accidental por la ingestión de múltiples compuestos que lo contienen o sencillamente porque muchas personas creen que es seguro a cualquier dosis. La ingestión de cantidades significativamente superiores a las recomendadas diarias durante varios días se asocia a riesgo de daño hepático. Dado que en esta situación no resulta útil el nomograma de Rumack-Matthew, está indicado un manejo conservador de este cuadro. Si el paciente está asintomático, la AST es normal y la concentración de paracetamol es menor de 10 μg/ml, no estará indicado el tratamiento. Una AST normal con una concentración elevada de paracetamol obliga a administrar dosis de NAC durante, al menos, el tiempo necesario para que se metabolice el fármaco siempre que la AST siga normal. El incremento de AST condiciona que el paciente se encuentre dentro de la categoría de «lesión hepática» comentada antes. Un paciente que presenta síntomas (es decir,

dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos, ictericia) debería recibir tratamiento empírico con NAC hasta que lleguen los resultados analíticos.

La NAC está disponible en forma oral e i.v. y ambas son igual de eficaces (v. tabla 77.7 para las pautas de dosificación de las formas orales e i.v.). Se emplea la forma i.v. en pacientes con vómitos incoercibles, aquellos con evidencia de fallo hepático y en embarazadas. La NAC oral tiene un sabor y un olor desagradables y puede mezclarse en refrescos o zumos de frutas o administrarse a través de una sonda NG para mejorar la tolerabilidad del régimen oral. La administración de la NAC por vía i.v. (como una solución estándar al 3% para evitar el exceso de agua libre, habitualmente en un glucosado al 5%), especialmente la dosis de carga inicial, está asociada en algunos pacientes con el desarrollo de reacciones anafilácticas (no mediadas por inmunoglobulina E). Estas reacciones se tratan habitualmente parando la infusión; administrando difenhidramina, salbutamol y/o adrenalina, según se precise; y restaurando la infusión a un ritmo más lento una vez se han resuelto los síntomas. La NAC i.v. se asocia también a una elevación leve en el INR medido (rango de 1,2-1,5) por la interferencia del laboratorio. Sin embargo, las dosis i.v. aportan menos fármaco al hígado que los regímenes orales. En consecuencia, muchos toxicólogos recomiendan actualmente emplear compuestos i.v. en dosis más altas en pacientes con sobredosis importantes. Las transaminasas, la función sintética y la función renal deben seguirse diariamente mientras los pacientes sean tratados con la NAC. Los pacientes con un empeoramiento de la función hepática o del estado clínico pueden requerir determinaciones analíticas más frecuentes. El abordaje individualizado es actualmente la norma a la hora de decidir la interrupción del tratamiento con NAC, para seleccionar quién debe ser derivado para valoración del trasplante, y con frecuencia también para determinar las dosis de NAC i.v. en pacientes con concentraciones de paracetamol muy elevadas o signos de daño significativo. Consultar con el PCC regional y con un toxicólogo médico puede facilitar la asistencia de estos pacientes y además contribuir a acortar el ingreso hospitalario y posiblemente mejorar el pronóstico.

Salicilatos. La incidencia de la intoxicación por salicilatos en niños pequeños ha disminuido significativamente desde que el paracetamol y el ibuprofeno han sustituido al ácido acetilsalicílico (AAS) como los analgésicos y antipiréticos más frecuentemente utilizados en pediatría. Sin embargo, los salicilatos continúan estando ampliamente disponibles, no solo en productos que contengan AAS sino también en medicaciones antidiarreicas, agentes tópicos (p. ej., queratolíticos, cremas deportivas), aceite de gaulteria y algunos productos de herbolario. El aceite de gaulteria contiene 5 g de salicilato en una cucharilla (5 ml), lo que implica que la ingestión de volúmenes muy pequeños de este producto puede causar una toxicidad grave.

Fisiopatología. Los salicilatos producen toxicidad interaccionando con una amplia variedad de procesos fisiológicos, como la estimulación directa del centro respiratorio, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico y la estimulación de la glucólisis y la gluconeogénesis. Se considera como tóxica una dosis aguda de salicilatos mayor de 150 mg/kg. Una toxicidad más importante se ve después de ingestiones de más de 300 mg/kg y una toxicidad grave y potencialmente letal aparece tras ingestiones de más de 500 mg/kg.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las ingestiones de salicilatos se clasifican como agudas o crónicas, y la toxicidad aguda es mucho más frecuente en pediatría. Los signos precoces de salicilismo agudo son náuseas, vómitos, diaforesis y acúfenos. La toxicidad moderada por salicilatos puede manifestarse como taquipnea e hiperpnea, taquicardia y alteración del estado mental. La taquicardia se debe en gran medida a las pérdidas insensibles originadas por los vómitos, la taquipnea, la diaforesis y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Por tanto, debe prestarse una especial atención al estado de la volemia y realizar una fluidoterapia enérgica en el paciente gravemente intoxicado. Los signos de toxicidad grave por salicilatos son hipertermia leve, coma y convulsiones. El salicilismo crónico puede tener una presentación más insidiosa y los pacientes pueden manifestar una toxicidad notable (p. ej., alteración del estado mental, edema pulmonar, no cardiogénico, acidemia) con niveles de salicilatos significativamente más bajos que en la intoxicación aguda.

Clásicamente, los valores analíticos de los pacientes intoxicados por salicilatos muestran una alcalosis respiratoria y una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado. En las fases precoces del salicilismo agudo predomina la alcalosis respiratoria y el paciente está alcalémico. A medida que disminuye la estimulación respiratoria, el paciente empieza a tener más acidemia. Se ha descrito hiperglucemia (precoz) e hipoglucemia (tardía). También puede verse una alteración en los tiempos de coagulación y daño renal agudo, pero no son frecuentes.

Los niveles séricos de salicilatos deben monitorizarse estrechamente (inicialmente cada 2-4 horas) hasta que la tendencia sea consistentemente descendente. La absorción de salicilatos en sobredosis es a menudo impredecible y errática, sobre todo si se trata de un producto con cubierta entérica, y los niveles pueden aumentar rápidamente hasta el rango de toxicidad muy elevada, incluso muchas horas después de la ingestión. El nomograma de Done es de poco valor y no debe utilizarse. Deben monitorizarse estrechamente el pH y los electrólitos en sangre y orina. Deben determinarse los niveles de paracetamol en todos los pacientes que han ingerido una sobredosis voluntaria de salicilatos, porque el paracetamol es frecuentemente ingerido de forma simultánea y porque a menudo la gente confunde o combina medicaciones analgésicas sin receta. La intoxicación por salicilatos puede provocar un edema pulmonar no cardiogénico; por tanto, se recomienda una radiografía de tórax en cualquier paciente con dificultad respiratoria.

Tratamiento. Para el paciente que acude pronto tras una ingestión aguda, el tratamiento inicial debe ser la descontaminación gástrica con carbón activado. Los comprimidos de salicilatos ocasionalmente forman concreciones llamadas bezoares, que deben sospecharse si las concentraciones séricas de salicilatos continúan aumentando muchas horas después de la ingestión o están persistentemente elevadas a pesar de un tratamiento adecuado. La descontaminación gástrica no suele ser útil en intoxicaciones crónicas.

La terapia inicial se centra en una fluidoterapia enérgica y el inicio inmediato de tratamiento con bicarbonato sódico en el paciente sintomático, incluso antes de obtener los niveles de salicilatos. Los niveles terapéuticos de salicilatos son 10-20 mg/dl, y los niveles mayores de 25-30 mg/dl precisan tratamiento.

El tratamiento principal de la toxicidad por salicilatos es la **alcalinización urinaria.** La alcalinización urinaria facilita la eliminación de salicilatos mediante la conversión de estos a su forma ionizada, «atrapándola» en los túbulos renales y, por tanto, favoreciendo su eliminación. Además, manteniendo un pH sérico alcalémico se disminuye la penetración de los salicilatos en el SNC porque las partículas cargadas son menos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. La alcalinización se alcanza mediante la administración de una infusión de bicarbonato sódico de aproximadamente 2 veces los ritmos de mantenimiento de líquidos. *Los objetivos del tratamiento son un pH urinario de 7,5-8, un pH sérico de 7,45-7,55 y la disminución de los niveles séricos de los salicilatos.* En general, el estado de los pacientes con intoxicación por ácido acetilsalicílico que tienen acidosis puede guardar una relación directa con el pH sérico del mismo; cuanto menor es el pH, mayor será la cantidad relativa de salicilato en la forma no cargada/apolar y mayor el grado de penetración de la barrera hematoencefálica por el fármaco. También se debe prestar especial atención a los niveles de potasio sérico en cualquier paciente que esté recibiendo una infusión de bicarbonato, ya que el potasio se desplazará hacia el interior de la célula y la hipopotasemia dificulta la alcalinización de la orina. Por estos motivos, es frecuente que las tiras reactivas de bicarbonato tengan añadido potasio. Pueden ser útiles múltiples dosis de carbón activado por la absorción tardía y a menudo errática del AAS. Se debería administrar glucosa parenteral a todos los pacientes con intoxicación por salicilatos que presenten una alteración del estado mental, ya que pueden presentar una hipoglucemia del SNC (es decir, neuroglucopenia) no identificada en las pruebas de glucemia en sangre periférica.

La hemodiálisis puede ser necesaria en los casos de toxicidad grave. Las indicaciones para la diálisis son las alteraciones ácido-básicas graves (en concreto la acidosis grave y la acidemia), el aumento de las concentraciones de salicilatos a pesar de la descontaminación adecuada y de una correcta alcalinización de la orina, el edema pulmonar, el edema cerebral, las convulsiones y la insuficiencia renal. Las concentraciones séricas de salicilatos no son por sí solas un indicador claro de la necesidad de diálisis y siempre deben interpretarse en el contexto de la situación clínica del paciente

Ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) están frecuentemente implicados en sobredosis accidentales y voluntarias por su gran disponibilidad y su uso habitual como analgésicos y antipiréticos. Afortunadamente, son raros los efectos graves por una sobredosis aguda de AINE gracias a su amplio índice terapéutico.

Fisiopatología. Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición reversible de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), la principal enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas. A dosis terapéuticas, los efectos adversos son irritación GI, disminución del flujo sanguíneo renal y alteraciones plaquetarias. En un intento por minimizar estos efectos adversos, se han desarrollado análogos de AINE que son más específicos para la forma inducible de la COX (la isoforma COX-2) que para la forma constitutiva, COX-1. Sin embargo, la sobredosis de los inhibidores más selectivos de la COX-2 (p. ej., celecoxib) se trata de la misma forma que la sobredosis de inhibidores menos específicos de la COX (p. ej., ibuprofeno) porque, a mayores dosis, los fármacos selectivos para la COX-2 pierden su inhibición selectiva de la COX.

El ibuprofeno, el principal AINE usado en pediatría, se tolera bien, incluso en sobredosis. En niños, las dosis agudas menores de 200 mg/kg rara vez causan toxicidad, pero las ingestiones de más de 400 mg/kg pueden producir efectos graves, como alteración del estado mental y acidosis metabólica.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas se desarrollan habitualmente en las primeras 4-6 horas tras la ingestión y se resuelven en 24 horas. Si aparece toxicidad, se manifiesta como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Aunque se han descrito hemorragias GI y úlceras con el uso crónico, son raras en el contexto de la ingestión aguda. Después de ingestiones masivas, los pacientes pueden desarrollar una marcada depresión del SNC, acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado, insuficiencia renal y (raras veces) depresión respiratoria. También se han descrito convulsiones, especialmente tras sobredosis de ácido mefenámico. Los niveles específicos de cada fármaco no están fácilmente disponibles ni proporcionan información acerca de las decisiones terapéuticas. Después de grandes ingestiones deben monitorizarse las pruebas de función renal, el equilibrio ácido-base, el hemograma y los tiempos de coagulación. Debe descartarse la ingestión simultánea de otras sustancias, especialmente el paracetamol, después de cualquier ingestión voluntaria.

Tratamiento. El tratamiento principal para la intoxicación por AINE es un buen tratamiento de soporte, que incluya el uso de antieméticos y antiácidos según se precise. Debe considerarse la descontaminación gástrica con carbón activado si el paciente acude en las primeras 1-2 horas después de una ingestión potencialmente tóxica. No hay un antídoto específico para esta clase de fármacos. Dado el alto grado de unión a proteínas y el patrón de excreción de los AINE, ninguna de las modalidades usadas para facilitar la eliminación es particularmente útil en el tratamiento de estas sobredosis. A diferencia de la intoxicación por salicilatos, la alcalinización urinaria no es útil para las intoxicaciones por AINE. Debe ingresarse a los pacientes que desarrollan signos clínicos de toxicidad importante para observación y un tratamiento de soporte continuado. Los pacientes que permanecen asintomáticos durante 4-6 horas después de la ingestión pueden recibir el alta.

Opiáceos con receta. Los opiáceos son una clase de fármacos con frecuentes conductas de abuso, tanto en la forma i.v. como en la forma oral. En el capítulo 140 se describe la aterradora epidemia de opiáceos en Estados Unidos y otros países. Dos opiáceos orales específicos, la buprenorfina y la metadona, merecen una mención especial dado su potencial para una toxicidad letal en niños pequeños con la ingestión de tan solo 1 comprimido. Ambos fármacos se utilizan principalmente en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, aunque la **buprenorfina** es el fármaco de elección. La **metadona** también se utiliza de forma generalizada en el tratamiento del dolor crónico, lo que implica que se pueden hacer recetas para varios días. Ambos fármacos están fácilmente disponibles para su adquisición ilegal y su potencial abuso. Los dos fármacos tienen un gran riesgo de toxicidad para los niños pequeños, sobre todo la buprenorfina, dado que tiene una semivida prolongada y una elevada potencia.

Fisiopatología. La metadona es un opiáceo sintético lipofílico con un efecto agonista potente a nivel de los receptores μ, lo que da lugar tanto a los efectos analgésicos deseados como a los efectos adversos no deseados como sedación, depresión respiratoria y alteración de la motilidad GI. Se piensa que la metadona provoca una prolongación del intervalo QTc a través de interacciones con los canales rectificadores de potasio codificados por hERG (del inglés *human ether-a-go-go-related gene*). La duración de su acción analgésica solamente es de unas 8 horas, mientras que los efectos adversos peligrosos pueden aparecer hasta 24 horas después de la última dosis y más después de una sobredosis. La metadona tiene una semivida de más de 25 horas, que puede extenderse hasta más de 50 horas en las sobredosis.

La suboxona es una combinación de buprenorfina, un opiáceo potente con una acción agonista parcial a nivel de los receptores opioides μ y un antagonismo débil a nivel de los receptores opioides κ, y naloxona. La naloxona tiene una pobre biodisponibilidad oral, pero se asocia con la buprenorfina para disuadir de su uso i.v., que puede precipitar un síndrome de abstinencia. La suboxona está formulada para su administración bucal o sublingual; como consecuencia, los niños pequeños pueden absorber cantidades importantes del fármaco incluso al chupar el comprimido. La buprenorfina tiene una semivida de 37 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En niños, las ingestiones de metadona y buprenorfina pueden manifestarse con el síndrome opiáceo clásico de depresión respiratoria, sedación y miosis. Pueden aparecer signos de toxicidad más grave como bradicardia, hipotensión e hipotermia. Incluso a dosis terapéuticas, la metadona se asocia con prolongación del intervalo QTc y con riesgo de *torsades de pointes*. En consecuencia, se debe realizar un ECG en la evaluación inicial tras una ingesta de metadona o cualquier opiáceo desconocido. Ninguno de los fármacos se detecta en las pruebas de detección rápida en orina habituales, aunque algunos centros disponen de una prueba en orina específica para la detección de metadona. Se pueden medir los niveles de ambos fármacos, aunque rara vez se determinan en la práctica clínica y esto es de poca ayuda en la fase aguda. Una excepción pueden ser los casos con sospecha de negligencia o abuso, en los que debe enviarse una muestra de orina para una cromatografía de gases/espectroscopia de masas, la prueba de referencia legal, para confirmar y documentar la presencia del fármaco.

Tratamiento. Los pacientes con una importante depresión respiratoria o depresión del SNC deben ser tratados con el antídoto de los opiáceos, la naloxona (v. tabla 77.7). En los pacientes pediátricos que no reciben opiáceos de forma crónica, debe usarse una dosis para el antagonismo de 1-2 mg. En cambio, los pacientes dependientes de opiáceos deben ser tratados con una dosis inicial menor (0,04-0,4 mg), que puede repetirse según sea necesario hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, esperando evitar la inducción de un síndrome de abstinencia. Debido a que la semivida de la metadona y la buprenorfina es mucho mayor que la de la naloxona, los pacientes pueden necesitar múltiples dosis de naloxona. Estos pacientes pueden beneficiarse de una infusión continua de naloxona, habitualmente iniciada a 2/3 de la dosis de reversión/hora y posteriormente ajustada para mantener una frecuencia respiratoria y un nivel de consciencia adecuados. En los pacientes que han ingerido metadona se debe realizar una monitorización cardiaca y ECG seriados para vigilar la aparición de un intervalo QTc prolongado. Si el paciente desarrolla un QTc prolongado, el tratamiento consiste en una monitorización cardiaca estrecha, en la reposición de electrólitos (potasio, calcio y magnesio) y en tener a mano magnesio y un desfibrilador por si el paciente desarrolla *torsades de pointes*.

Dado el potencial para una toxicidad clínicamente importante y prolongada, cualquier niño que haya ingerido metadona, incluso estando asintomático, debe ser ingresado en el hospital para observación durante al menos 24 horas. Algunos expertos recomiendan un enfoque similar para el manejo de las ingestiones de buprenorfina, incluso en el paciente asintomático. Todos estos casos deben comentarse con un PCC o un toxicólogo antes de tomar una decisión.

Fármacos cardiovasculares

Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos. Los β-bloqueantes inhiben competitivamente la acción de las catecolaminas a nivel del receptor β adrenérgico. Los β-bloqueantes se usan para el tratamiento de numerosas enfermedades, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria, taquiarritmias, trastornos de ansiedad, migrañas, temblor esencial e hipertiroidismo. Debido a su lipofilidad y al bloqueo de los canales rápidos de sodio, el **propranolol** se considera como el más tóxico entre todos los β-bloqueantes. Las sobredosis por los β-bloqueantes hidrosolubles (p. ej., atenolol) están asociadas con síntomas más leves.

Fisiopatología. En sobredosis, los β-bloqueantes producen un efecto cronotrópico e inotrópico negativo además de disminuir la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular. Clínicamente, estos efectos se manifiestan como bradicardia, hipotensión y bloqueo cardiaco. Los pacientes con hiperreactividad bronquial pueden experimentar un broncoespasmo debido al bloqueo de la broncodilatación mediada por los receptores β_2. Los bloqueantes β_2 interfieren en la glucogenólisis y la gluconeogénesis, lo que puede provocar en ocasiones una hipoglucemia, especialmente en pacientes con escasas reservas de glucógeno (p. ej., niños pequeños).

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad se desarrolla habitualmente en las 6 primeras horas tras la ingestión, aunque puede retrasarse en el caso del sotalol o de preparados de liberación mantenida (LM). Las manifestaciones más características de la intoxicación grave son la bradicardia y la hipotensión. Los fármacos lipofílicos, como el propranolol, pueden acceder al SNC y originar alteraciones del estado mental, coma y convulsiones. La sobredosis de β-bloqueantes con propiedades estabilizadoras de membrana (p. ej., propranolol) puede causar ensanchamiento del intervalo QRS y arritmias ventriculares.

La evaluación tras la sobredosis de β-bloqueantes debe incluir un ECG, frecuentes revaloraciones del estado hemodinámico y determinación de la glucemia. Los niveles séricos de los β-bloqueantes no están fácilmente disponibles en la práctica clínica habitual y no son útiles en el manejo del paciente intoxicado.

Tratamiento. Además del tratamiento de soporte y la descontaminación GI si está indicada, el **glucagón** es teóricamente el antídoto de elección para la intoxicación por β-bloqueantes (v. tabla 77.7). El glucagón estimula la adenilciclasa e incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) independiente del receptor β. El glucagón es habitualmente administrado en forma de bolo y, si es efectivo, seguido de una infusión continua. Sin embargo, en la práctica la eficacia del glucagón es a menudo marginal y se ve limitada por sus efectos proeméticos, sobre todo en las altas dosis que se necesitan típicamente. Otras intervenciones potencialmente útiles son el calcio, los vasopresores y altas dosis de insulina. Las convulsiones se controlan con benzodiazepinas y el ensanchamiento del QRS debe tratarse con bicarbonato sódico. Los niños que ingieren 1 o 2 comprimidos de β-bloqueantes hidrosolubles tienen poca probabilidad de desarrollar toxicidad y habitualmente pueden recibir el alta si permanecen asintomáticos después

de 6 horas de observación. Los niños que ingieren productos de liberación mantenida, fármacos altamente liposolubles y sotalol pueden necesitar mayores periodos de observación antes de ser dados de alta con seguridad. Cualquier niño con síntomas debe ingresarse para monitorización y realizar un tratamiento dirigido.

Antagonistas de los canales de calcio. Los antagonistas de los canales de calcio (ACC) se usan para numerosas indicaciones terapéuticas y pueden causar toxicidad grave, incluso tras ingestiones exploratorias. Los fármacos específicos son el verapamilo, el diltiazem y las dihidropiridinas (p. ej., amlodipino, nifedipino). De estos, el diltiazem y el verapamilo son los más peligrosos en la sobredosis debido a su elevada lipofilia y a sus efectos depresores cardiacos directos.

Fisiopatología. Los ACC antagonizan los canales de calcio de tipo L, inhibiendo el flujo de entrada de calcio hacia el miocardio y las células de músculo liso vascular. El verapamilo funciona principalmente enlenteciendo la inotropia y la cronotropia y no actúa a nivel de la resistencia vascular sistémica (RVS). El diltiazem tiene efectos sobre el corazón y la vasculatura periférica. Las dihidropiridinas reducen exclusivamente la RVS. El verapamilo y el diltiazem pueden reducir de forma significativa la contractilidad miocárdica y de la conducción y el diltiazem también disminuye la RVS. Por el contrario, las dihidropiridinas reducirán la RVS, lo que se traduce en vasodilatación y taquicardia refleja, aunque esta selectividad de receptor puede perderse en las sobredosis importantes. Dado que los canales de calcio de tipo L que se bloquean por los ACC también se encuentran en las células de los islotes pancreáticos, los pacientes que tienen una intoxicación significativa por estos fármacos suelen presentar hiperglucemia.

Manifestaciones clínicas y analíticas. El inicio de los síntomas es habitualmente rápido tras la ingestión, aunque puede retrasarse en los productos de liberación mantenida (LM). La sobredosis de ACC provoca hipotensión acompañada de bradicardia, frecuencia cardiaca normal o incluso taquicardia, dependiendo del fármaco. Una característica frecuente de la sobredosis por ACC es que los pacientes muestran una marcada hipotensión con preservación de la conciencia.

La evaluación inicial debe incluir un ECG, una monitorización hemodinámica continua y estrecha y la determinación precoz de la glucemia. Tanto el valor absoluto del grado de hiperglucemia como el incremento porcentual de la glucemia se han correlacionado con la gravedad de la intoxicación por ACC en adultos. El desarrollo de hiperglucemia puede incluso preceder a la aparición de inestabilidad hemodinámica. Los niveles en sangre de los ACC no están fácilmente disponibles y no son útiles para guiar el tratamiento.

Tratamiento. Una vez se ha instaurado el tratamiento de soporte, la descontaminación GI debe iniciarse con carbón activado según corresponda. El LIT puede ser beneficioso en un paciente estable tras la ingestión de productos de LM. El bloqueo de los canales de calcio en el músculo liso del tracto GI puede provocar una gran disminución de la motilidad; por tanto, cualquier forma de descontaminación intestinal debe realizarse tras exploraciones abdominales repetidas exhaustivas.

La administración de sales de calcio por una vía i.v. periférica como gluconato cálcico o por una vía central como cloruro cálcico, ayuda a superar el bloqueo de los canales de calcio. El **tratamiento euglucémico con altas dosis de insulina** se considera el antídoto de elección para la intoxicación por ACC. Un bolo inicial de 1 U/kg de insulina regular se sigue de una infusión de 0,5-1 U/kg/h (v. tabla 77.7). El principal mecanismo de la euglucemia con dosis altas de insulina es mejorar la eficiencia metabólica de los corazones intoxicados que necesitan hidratos de carbono para obtener energía (en lugar de emplear los ácidos grasos libres habituales), pero tienen un nivel mínimo de insulina circulante. Se debe monitorizar la glucemia estrechamente y administrar glucosa para mantener la euglucemia, aunque esto último es rara vez necesario en el paciente gravemente intoxicado.

Otros tratamientos son los bolos de líquidos i.v. empleados con buen criterio y los vasopresores (a menudo a dosis muy elevadas). Los marcapasos cardiacos no suelen tener utilidad. El tratamiento con emulsión de lípidos (comentado antes) es una intervención que puede salvar la vida de los pacientes intoxicados con los ACC más liposolubles, verapamilo y diltiazem. En casos extremos, la bomba con balón intraaórtico o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) son dispositivos de rescate potenciales. Dado el potencial para una toxicidad importante y a veces retardada en niños pequeños tras la ingestión de 1 o 2 comprimidos de ACC, se recomienda el ingreso hospitalario y la observación de estos pacientes durante 24 horas.

Clonidina. Aunque inicialmente diseñada para su uso como un antihipertensivo, el número de prescripciones de clonidina en la población pediátrica han aumentado notablemente debido a su eficacia en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), tics y otros trastornos del comportamiento. Con este aumento de su uso ha venido ligado un incremento significativo de las ingestiones pediátricas accidentales y los errores terapéuticos. La clonidina está disponible en forma de comprimidos y parches transdérmicos.

Fisiopatología. La clonidina, junto con el fármaco relacionado **guanfacina,** es un agonista central del receptor α_2 adrenérgico con un estrecho índice terapéutico. La acción agonista a nivel de los receptores α_2 centrales disminuye las descargas simpáticas, produciendo letargia, bradicardia, hipotensión y apnea. La toxicidad puede desarrollarse tras la ingesta de tan solo un comprimido o después de chupar o tragar un parche transdérmico desechado. Incluso un parche transdérmico «usado» puede contener hasta un tercio o la mitad de la cantidad de fármaco original.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las manifestaciones más frecuentes de intoxicación por clonidina son letargia, miosis y bradicardia. Puede verse hipotensión, depresión respiratoria y apnea en los casos más graves. Muy poco después de la ingestión, los pacientes pueden estar hipertensos por la acción agonista sobre los receptores α periféricos y la vasoconstricción resultante. Los síntomas se desarrollan relativamente pronto tras la ingestión y se resuelven habitualmente en las primeras 24 horas. Las concentraciones séricas de clonidina no están fácilmente disponibles y no son de utilidad clínica en urgencias. Aunque los signos de toxicidad clínica son frecuentes tras las sobredosis de clonidina, la muerte por clonidina es extremadamente rara.

Tratamiento. Dado el potencial para una toxicidad importante, la mayoría de los niños pequeños deben ser remitidos a un centro médico para observación tras ingestas accidentales de clonidina. La descontaminación gástrica es de poco valor debido a las pequeñas cantidades ingeridas y el rápido inicio de los síntomas graves. Es fundamental una buena terapia de soporte, que es la base del tratamiento. La naloxona, a menudo a dosis altas, ha demostrado una eficacia variable en el tratamiento de la intoxicación por clonidina. Otras posibles terapias útiles son la atropina, los bolos de líquidos i.v. y los vasopresores. Los niños sintomáticos deben ser ingresados en el hospital para una estrecha monitorización cardiaca y neurológica. En los pacientes que toman de forma crónica clonidina o guanfacina, un abandono rápido del fármaco o incluso el olvido de 1-2 dosis podría provocar una elevación peligrosa de la presión arterial.

Digoxina. La digoxina es un glucósido cardiaco extraído de las hojas de *Digitalis lanata*. Otras fuentes naturales de glucósidos cardiacos son *Digitalis purpura* (dedalera), *Nerium oleander* (adelfa), *Convallaria majalis* (lirio de los valles), el ginseng siberiano y el sapo *Bufo marinus*. La digoxina se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y algunas taquiarritmias supraventriculares. La sobredosis aguda puede ocurrir por errores en la dosificación (especialmente en niños pequeños), ingestiones accidentales o voluntarias o la exposición a las partes de la planta que contienen los glucósidos cardiacos. En lo que respecta a la exposición a estas plantas, la toxicidad es infrecuente, salvo que se concentre el tóxico en forma de té. La toxicidad crónica puede aparecer por alteraciones en la dosis de la digoxina, por alteraciones en la eliminación de digoxina por trastornos renales o por interacciones medicamentosas.

Fisiopatología. La digoxina bloquea la bomba sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+, K^+-ATPasa), provocando una pérdida intracelular de K^+ y una ganancia de Na^+ y calcio (Ca^{2+}). Esto da como resultado un aumento del Ca^{2+} disponible para el miocardio contráctil para aumentar su inotropía. El incremento del automatismo miocárdico provoca extrasístoles auriculares, nodales y ventriculares. La digoxina también afecta a la conducción nodal, que da lugar a un periodo refractario prolongado, una disminución de la frecuencia de disparo sinusal y un enlentecimiento de la conducción a través del nodo auriculoventricular. La alteración del intercambio Na^+-K^+ provoca niveles peligrosamente altos de K^+ sérico. En general, la sobredosis de digoxina se manifiesta como una combinación de un enlentecimiento o un bloqueo en la conducción y el aumento de la presencia de extrasístoles.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las náuseas y los vómitos son los síntomas iniciales habituales de la intoxicación aguda por digoxina, manifestándose en las primeras 6 horas de la sobredosis. Las manifestaciones cardiovasculares son bradicardia, bloqueo cardiaco y una amplia variedad de arritmias. Las manifestaciones del SNC consisten en letargia, confusión y debilidad. La toxicidad crónica es más insidiosa y también puede manifestarse por síntomas GI, alteración del estado mental y trastornos visuales.

La evaluación inicial debe incluir un ECG, los niveles séricos de digoxina, el potasio sérico y pruebas de función renal. Los niveles séricos de digoxina deben valorarse 6 horas después de la ingestión e interpretarse en conjunto con los síntomas clínicos porque los niveles de digoxina de forma aislada no reflejan enteramente la gravedad de la intoxicación. En las ingestiones agudas, el potasio sérico es un marcador independiente de morbilidad y mortalidad, y los niveles mayores de 5,5 mEq/l predicen un mal pronóstico. En intoxicaciones crónicas, la concentración sérica de K^+ es menos útil como marcador pronóstico y puede estar alterado debido a la utilización concomitante de diuréticos.

La digoxina tiene un índice terapéutico muy estrecho. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas de digoxina son 0,5-2 ng/ml; una concentración superior a 2 ng/ml se considera tóxica y una superior a 6 ng/ml se considera potencialmente mortal (en las intoxicaciones crónicas). Al igual que sucede con todas las concentraciones séricas de tóxicos, hay que tener cautela al interpretar el valor en el contexto del escenario de la intoxicación y en función del estado del paciente. Un paciente con una intoxicación aguda puede tener una concentración sérica muy alta con síntomas nulos o escasos, mientras que un paciente con una intoxicación crónica o aguda sobre crónica normalmente estará más enfermo con una concentración sérica menor.

Numerosas interacciones medicamentosas afectan a las concentraciones de digoxina plasmática. Los medicamentos que aumentan la concentración sérica de digoxina incluyen los macrólidos, la eritromicina y la claritromicina, la espironolactona, el verapamilo, la amiodarona y el itraconazol.

Tratamiento. El tratamiento inicial consiste en unos buenos cuidados de soporte y la descontaminación gástrica con carbón activado si la ingestión fue reciente. Está disponible un antídoto para la digoxina, los fragmentos de anticuerpo Fab específicos para digoxina (Digibind o DigiFab) (v. tabla 77.7). Los fragmentos Fab se unen a la digoxina libre tanto en el espacio intravascular como en el intersticial para formar un complejo farmacológicamente inactivo que posteriormente es eliminado por el riñón. Las indicaciones para los fragmentos Fab son arritmias potencialmente letales, un valor de K^+ mayor de 5-5,5 mEq/l, unos niveles séricos de digoxina mayores de 15 ng/ml en cualquier momento o mayores de 10 ng/ml 6 horas después de la ingestión, hipotensión con repercusión clínica u otra inestabilidad CV, alteración del estado mental e insuficiencia renal. La atropina es potencialmente útil en el tratamiento de la bradicardia sintomática. Aunque los dogmas indican que en los pacientes tratados con digoxina que tienen hiperpotasemia grave y ensanchamiento del QRS en el ECG no se deberían administrar sales de calcio, este hecho no ha sido apoyado por la bibliografía. Tras estabilizar al paciente, se recomienda consultar con un cardiólogo en los pacientes con un tratamiento crónico con digoxina, ya que la administración de los fragmentos Fab puede provocar una recurrencia de la disfunción o arritmia subyacente del paciente.

Hierro. Históricamente, el hierro era una causa habitual de muertes por envenenamiento en la infancia. Sin embargo, medidas preventivas como los envases con cierre de seguridad a prueba de niños han disminuido significativamente la tasa de toxicidad grave por hierro en niños pequeños. Los productos con hierro siguen siendo muy habituales, y los de mayor potencial tóxico son los suplementos de hierro para adultos y las vitaminas prenatales. La gravedad de una exposición está relacionada con la cantidad de *hierro elemental* ingerida. El sulfato ferroso contiene un 20% de hierro elemental, el gluconato ferroso, un 12%, y el fumarato ferroso, un 33%. Los preparados multivitamínicos y las vitaminas para niños rara vez contienen la suficiente cantidad de hierro elemental para causar una toxicidad importante. Además, las formas no iónicas del hierro, el hierro carbonilo y el hierro polisacárido, tampoco causan una toxicidad significativa.

Fisiopatología. El hierro es un corrosivo de la mucosa GI que da lugar a hematemesis, melenas, úlceras, infartos y una posible perforación. La hipotensión precoz inducida por hierro se debe a pérdidas de volumen masivas, un aumento de la permeabilidad de las membranas capilares y la vasodilatación mediada por el hierro libre. El hierro se acumula en los tejidos, especialmente en las células de Kupffer del hígado y las células miocárdicas, y provoca hepatotoxicidad, coagulopatía y disfunción cardiaca. La acidosis metabólica se desarrolla en el contexto de la hipotensión, la hipovolemia y la interferencia directa del hierro con la fosforilación oxidativa y el ciclo de Krebs. Los pacientes pediátricos que ingieren más de 40 mg/kg de hierro elemental deben ser referidos a un centro médico para evaluación, aunque la toxicidad moderada a grave se ve habitualmente con ingestiones mayores de 60 mg/kg.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad por hierro se describe clásicamente en 5 etapas, que a menudo se solapan. La **primera etapa**, entre 30 minutos y 6 horas después de la ingestión, consiste en vómitos abundantes y diarrea (a menudo sanguinolenta), dolor abdominal y pérdidas importantes de volumen que pueden terminar en shock hipovolémico. Los pacientes que no desarrollan síntomas GI en las 6 primeras horas tras la ingesta tienen pocas probabilidades de desarrollar toxicidad grave. La **segunda etapa**, entre 6 y 24 horas después de la ingestión, se suele denominar «fase quiescente», ya que en ella habitualmente se han resuelto los síntomas GI. Sin embargo, una exploración clínica cuidadosa puede revelar signos sutiles de hipoperfusión, como taquicardia, palidez y fatiga. Durante la **tercera etapa**, que ocurre entre 12 y 36 horas después de la ingestión, los pacientes desarrollan un fallo multiorgánico, shock, disfunción hepática y cardiaca, lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda y acidosis metabólica grave. La muerte suele ocurrir habitualmente durante esta etapa. La **cuarta etapa** (hepática) provoca una insuficiencia hepática fulminante y coagulopatía entre 2 y 5 días después de la ingestión. La **quinta etapa**, entre 4 y 6 semanas después de la ingestión, está marcada por la formación de estenosis y signos de obstrucción GI.

En los pacientes sintomáticos y los pacientes con el antecedente de una gran exposición deben medirse los niveles de hierro 4-6 horas después de la ingestión. Las concentraciones de hierro sérico menores de 500 µg/dl 4-8 horas después de la ingestión sugieren un bajo riesgo de toxicidad importante, mientras que las concentraciones mayores de 500 µg/dl indican que es muy probable una toxicidad grave. Otras determinaciones analíticas que deben realizarse en el paciente son una gasometría arterial o venosa, un hemograma, una glucemia, transaminasas hepáticas y parámetros de la coagulación. Debe prestarse una especial atención a la monitorización continua del estado hemodinámico del paciente. Una radiografía abdominal puede mostrar la presencia de los comprimidos de hierro, aunque no todas las formulaciones de hierro son radiopacas.

Tratamiento. En el tratamiento de la intoxicación por hierro es esencial una monitorización clínica estrecha en combinación con un tratamiento sintomático y de soporte enérgicos. El carbón activado no absorbe el hierro y el LIT continúa siendo el método de descontaminación de elección. La **deferoxamina**, un quelante específico del hierro, es el antídoto para las intoxicaciones por hierro moderadas y graves (v. tabla 77.7). Las indicaciones para el tratamiento con deferoxamina son una concentración de hierro sérico mayor de 500 mg/dl o síntomas moderados o graves de toxicidad (p. ej., acidosis), independientemente de la concentración sérica. La deferoxamina se administra preferiblemente por vía i.v. en infusión continua a un ritmo de 15 mg/kg/h. La hipotensión es un efecto adverso habitual de la infusión de deferoxamina y se controla disminuyendo el ritmo de la infusión y administrando líquidos y vasopresores según se precise. Las infusiones prolongadas de deferoxamina (más de 24 horas) se han asociado a toxicidad pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria aguda, SDRA) y sepsis por *Yersinia*. El complejo hierro-deferoxamina puede dar a la orina una coloración rojiza («vino rosado»), aunque el grado de esta coloración no debería guiar el tratamiento. La deferoxamina suele mantenerse hasta que se resuelven los síntomas clínicos y la acidosis. Consultar con un PCC o un toxicólogo puede proporcionar las pautas para la discontinuación de la deferoxamina.

Antidiabéticos orales

Los fármacos orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 son las sulfonilureas, las biguanidas (p. ej., metformina), las tiazolidinodionas y las meglitinidas. De estos, solo las sulfonilureas y las meglitinidas tienen el potencial para causar una hipoglucemia grave tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Estas clases de fármacos son ampliamente prescritas y, por tanto, fácilmente disponibles tanto para exposiciones accidentales como voluntarias. En niños pequeños, la ingestión de un único comprimido de una sulfonilurea puede provocar una toxicidad importante.

Fisiopatología. El mecanismo de acción principal de las sulfonilureas es el aumento de la secreción endógena de insulina. Al unirse a su receptor, estos fármacos inducen el cierre de los canales de K^+, provocando una despolarización de la membrana, que abre los canales de Ca^{2+} y estimula la liberación de insulina mediada por Ca^{2+}. Incluso a dosis terapéuticas, la duración de la hipoglucemia puede durar hasta 24 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La hipoglucemia y los síntomas asociados con la hipoglucemia son las manifestaciones clínicas principales de la toxicidad por sulfonilureas. Estos signos y síntomas pueden incluir diaforesis, taquicardia, letargia, irritabilidad, coma, convulsiones e incluso signos de focalidad neurológica. Como ocurre con otros estados hiperinsulinémicos, las sobredosis de sulfonilurea están asociadas con una hipoglucemia no cetósica. En la mayoría de los pacientes, la hipoglucemia se desarrolla en las primeras 6 horas, aunque puede retrasarse hasta 16-18 horas después de la ingestión. Los niños pequeños son particularmente sensibles a la hipoglucemia durante el ayuno nocturno.

Tratamiento. Los pacientes con una hipoglucemia sintomática deben ser tratados con glucosa rápidamente. En pacientes con síntomas leves, puede ser suficiente la administración oral de glucosa. Sin embargo, los pacientes con síntomas graves o una hipoglucemia importante deben ser tratados con bolos de glucosa por vía i.v. Las infusiones continuas de glucosa y los bolos repetidos de glucosa i.v. deben evitarse en lo posible, porque pueden estimular aún más la liberación de insulina y provocar una hipoglucemia recurrente y prolongada. En su lugar, el antídoto preferido para las intoxicaciones persistentes por sulfonilureas (es decir, las que requieren 2 o más dosis de glucosa i.v.) es el **octreótido** (v. tabla 77.7). El octreótido es un análogo de la somatostatina que inhibe la liberación de insulina. El octreótido se administra por vía intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.), habitualmente en dosis de 1-2 µg/kg (50-100 µg en adolescentes o adultos) cada 6-8 horas.

Dada la posibilidad de una hipoglucemia importante, los niños pequeños con ingestiones de sulfonilureas presenciadas o sospechadas deben ser ingresados en el hospital para observación y determinaciones seriadas de glucemia, al menos durante 12 horas, incluido el ayuno nocturno. Los pacientes de cualquier edad que desarrollen hipoglucemia también son candidatos para el ingreso dada la duración prolongada de la actividad hipoglucémica. No se recomiendan las infusiones i.v. de glucosa profilácticas porque pueden ocultar los síntomas de toxicidad y estimular aún más la secreción de insulina. Los pacientes que requieran glucosa i.v. y/u octreótido deben ser monitorizados hasta que puedan mantener glucemias normales al menos durante 8 horas sin ningún tratamiento.

Dado el aumento del número de adolescentes con diabetes tipo 2, los pediatras deberían estar familiarizados con los efectos tóxicos de la **metformina**. Aunque la metformina no produce hipoglucemia, su asociación a la acidosis láctica está bien demostrada (acidosis láctica asociada a metformina, ALAM). Este estado suele aparecer tras una gran sobredosis en la que el agente interfiere en la capacidad del hígado de eliminar el ácido láctico. Esto puede provocar unas concentraciones de lactato sérico peligrosamente elevadas, lo que se traduce en inestabilidad hemodinámica. La hemodiálisis suele ser la mejor opción en pacientes con ALAM.

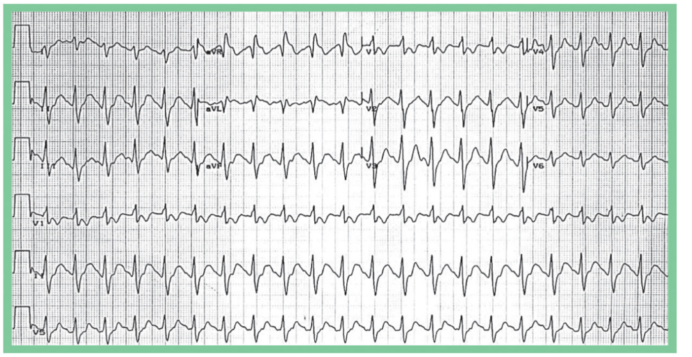

Fig. 77.2 Hallazgos electrocardiográficos en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos. Destaca la taquicardia, el ensanchamiento del intervalo QRS (144 ms) y las ondas R prominentes en la derivación aVR. Estos hallazgos son compatibles con un bloqueo de los canales rápidos de sodio.

Medicamentos psiquiátricos: antidepresivos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; p. ej., fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram) son la clase de antidepresivos que se prescribe más frecuentemente. Esta tendencia se debe en gran medida a su amplio índice terapéutico y a su perfil de efectos adversos más favorable en comparación con fármacos más antiguos como los antidepresivos tricíclicos (ATC; amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, imipramina) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Otros fármacos son los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN; p. ej., venlafaxina) y otros antidepresivos atípicos (p. ej., bupropión).

Antidepresivos tricíclicos. Aunque los ATC se prescriben ahora para la depresión menos frecuentemente, siguen usándose aún para el tratamiento de varias enfermedades, incluidos los síndromes de dolor crónico, la enuresis, el TDAH y el trastorno obsesivo compulsivo. Los ATC pueden causar una toxicidad importante en niños, incluso con la ingestión de 1 o 2 comprimidos (10-20 mg/kg).

Fisiopatología. Los ATC alcanzan su efecto terapéutico deseado principalmente a través del bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Los ATC tienen interacciones complejas con otro tipo de receptores. El antagonismo sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina da lugar a las manifestaciones clínicas del síndrome anticolinérgico. El antagonismo sobre los receptores α periféricos provoca hipotensión y síncopes. La clave de la toxicidad de los ATC es su capacidad para bloquear los canales rápidos de sodio, lo que produce una alteración en la conducción cardiaca y arritmias.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas cardiovasculares y del SNC dominan la presentación clínica de la intoxicación por ATC. Los síntomas se desarrollan típicamente en 1-2 horas tras su ingesta, y la toxicidad grave normalmente aparece a las 6 horas de la ingesta. Los pacientes pueden tener una progresión extremadamente rápida desde síntomas leves hasta arritmias potencialmente mortales. Los pacientes desarrollan a menudo manifestaciones del **síndrome tóxico anticolinérgico**, como delirium, midriasis, sequedad de mucosas, taquicardia, hipertermia, retención urinaria y enlentecimiento de la motilidad GI. La toxicidad del SNC puede incluir letargia, coma, mioclonías y convulsiones. La taquicardia sinusal es la manifestación de toxicidad cardiovascular más frecuente; sin embargo, los pacientes también pueden desarrollar ensanchamiento del complejo QRS, extrasístoles ventriculares y arritmias ventriculares. La hipotensión refractaria es un indicador de mal pronóstico y es la causa más habitual de muerte en la sobredosis por ATC.

El ECG es una prueba fácilmente disponible que puede ayudar a determinar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes intoxicados por ATC (fig. 77.2; v. tabla 77.6). Una duración del QRS mayor de 100 ms identifica a los pacientes en riesgo de convulsiones y arritmias cardiacas. Una onda R en la derivación aVR de 3 mm o más es también un factor pronóstico independiente de toxicidad. Ambos parámetros ECG son superiores a las concentraciones séricas de ATC para identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad grave, y obtener niveles rara vez ayuda en el manejo de los pacientes gravemente enfermos.

Tratamiento. La atención inicial debe estar dirigida al mantenimiento de las funciones vitales, incluido el soporte de la vía respiratoria y la ventilación según se precise. La descontaminación gástrica se puede conseguir con carbón activado en los pacientes apropiados. Los médicos deben obtener un ECG tan pronto como sea posible y realizar ECG seriados para monitorizar la progresión de la toxicidad. A continuación, se enumeran cuatro efectos principales que se pueden observar a la cabecera del paciente:

1. Alteraciones del estado mental. los pacientes intoxicados por ATC pueden desarrollar un coma profundo con relativa rapidez, de forma que es especialmente importante prestar atención inmediata y detenida a la vía respiratoria y colocar un tubo endotraqueal. La vía respiratoria debe estar asegurada antes de realizar ningún esfuerzo de descontaminación GI.

2. Ensanchamiento del QRS en el ECG. los ATC, así como otras sustancias (p. ej., difenhidramina, cocaína) bloquean los canales rápidos de Na^+ de las células miocárdicas, enlenteciendo la pendiente ascendente del complejo QRS. Dado que los efectos sobre los canales de Na^+ son máximos en las primeras 6 horas, es importante realizar ECG frecuentes (es decir, cada 20-30 minutos) durante este periodo. Cuando el QRS se aproxima a 160 ms, el riesgo de que el paciente desarrolle una taquicardia ventricular monomorfa aumenta hasta un 30%. El sodio, generalmente en forma de bicarbonato sódico, es el antídoto de elección. *Las indicaciones para el uso de bicarbonato sódico son un QRS de 110 ms o más, arritmias ventriculares e hipotensión.* Pueden necesitarse múltiples bolos de bicarbonato sódico de 1-2 mEq/kg cada uno para conseguir que el QRS sea menor de 110 ms. Algunos autores prefieren emplear una infusión de bicarbonato sódico, aunque esta medida puede resultar innecesaria si se monitoriza atentamente el QRS tras las dosis iniciales y se van aportando bolos repetidos según sea necesario en las primeras 6-12 horas. El tratamiento con suero salino hipertónico (3%) y/o emulsiones lipídicas puede ser beneficioso en los casos refractarios.

3. Hipotensión. los fármacos de elección son los vasopresores de acción directa, como la noradrenalina y la adrenalina. Se deberían emplear con cuidado los bolos de líquidos cristaloides i.v. para prevenir la sobrecarga de líquido.

4. Convulsiones. como probable consecuencia de los efectos de los ATC, aparecen convulsiones con relativa frecuencia, que suelen ser de corta duración y deberían tratarse con fármacos que actúen sobre el complejo receptor-ácido γ-aminobutírico (GABA). Las benzodiazepinas son el fármaco de elección.

Los niños asintomáticos deben someterse a la descontaminación adecuada y quedarse en observación con una monitorización cardiaca continua y ECG seriados durante al menos 6 horas después de la exposición. Si aparece algún signo de toxicidad, el niño debe ser ingresado en una unidad con monitorización. Los niños que permanecen completamente asintomáticos con ECG seriados normales pueden ser candidatos para el alta tras el periodo de monitorización.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En las sobredosis, los ISRS son considerablemente menos tóxicos que los ATC. Los ISRS no suelen causar una toxicidad importante en ingestiones exploratorias. Algunos datos sugieren que el inicio del tratamiento con ISRS está asociado con un aumento del riesgo de conducta e ideas suicidas (v. cap. 40).

Fisiopatología. Los ISRS bloquean selectivamente la recaptación de serotonina en el SNC. A diferencia de los ATC y los antidepresivos atípicos, los ISRS no interaccionan de un modo directo con otro tipo de receptores.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En sobredosis, las manifestaciones principales de toxicidad son la sedación y la taquicardia. Se han descrito alteraciones en la conducción cardiaca (principalmente prolongación del QTc) y convulsiones en sobredosis importantes, especialmente tras la ingesta de citalopram. Debe realizarse un ECG como parte de la evaluación inicial tras la ingesta de ISRS. Los niveles de creatina cinasa (CK) sérica

Tabla 77.11 Fármacos asociados con el síndrome serotoninérgico

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram
Antidepresivos	Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Fenelzina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida
Antiepilépticos	Valproato
Analgésicos	Meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina
Agentes antieméticos	Ondansetrón, granisetrón, metoclopramida
Antimigrañosos	Sumatriptán
Medicaciones bariátricas	Sibutramina
Antibióticos	Linezolid (un inhibidor de la monoaminooxidasa), ritonavir (a través de la inhibición de la isoforma 3A4 del citocromo P450)
Preparados antigripales sin prescripción médica	Dextrometorfano
Drogas de abuso	Metilendioximetanfetamina (MDMA, o «éxtasis»), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropiltriptamina, ruda de Siria (contiene harmina y harmalina, ambos inhibidores de la monoaminooxidasa)
Suplementos dietéticos y productos de herbolario	Triptófano, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), *Panax ginseng* (ginseng)
Otros	Litio

De Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome, *N Engl J Med* 352: 1112-1120, 2005.

suelen estar aumentados casi siempre en los pacientes con un síndrome serotoninérgico con repercusión clínica. Aunque el desarrollo del **síndrome serotoninérgico** se ve más a menudo después de dosis terapéuticas o la sobredosis de una combinación de varios agentes serotoninérgicos, también se ha descrito con las ingestiones de ISRS aislados (tabla 77.11). Clínicamente, el síndrome serotoninérgico comprende un espectro caracterizado por alteración del estado mental, labilidad autonómica, fiebre e hiperactividad muscular (hiperreflexia, temblores, clonos en las extremidades inferiores más que en las superiores). Uno o todos estos signos pueden aparecer en grados variables.

Tratamiento. El tratamiento inicial incluye una evaluación detallada de los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico y un ECG. La mayoría de los pacientes solo requieren tratamiento de soporte y observación hasta que mejora el estado mental y la taquicardia, si está presente, se resuelve. El tratamiento del síndrome serotoninérgico está dirigido por la gravedad de los síntomas; las posibles intervenciones terapéuticas incluyen el uso de benzodiazepinas en casos leves y la intubación, la sedación y la relajación neuromuscular en pacientes con manifestaciones graves (p. ej., hipertermia significativa). Como se piensa que la acción agonista a nivel del receptor de serotonina $5\text{-}HT_{2A}$ es la responsable principal en el desarrollo del síndrome serotoninérgico, el uso de ciproheptadina, también puede ser beneficioso usar un antagonista del receptor $5HT_{2A}$. La ciproheptadina solo está disponible en formulación oral.

Antidepresivos atípicos. La clase de los antidepresivos atípicos abarca a agentes como la venlafaxina y la duloxetina (IRSN), el bupropión (bloqueo de la recaptación de dopamina, noradrenalina y parcialmente de serotonina) y la trazodona (bloqueo de la recaptación de serotonina y antagonismo del receptor α periférico). Las afinidades de receptor variables de estos agentes dan lugar a algunas distinciones en sus manifestaciones clínicas y su tratamiento.

Manifestaciones clínicas y analíticas. En sobredosis, la **venlafaxina** y otros IRSN se asocian a alteraciones de la conducción cardiaca, que incluyen prolongación del QRS y del QTc y convulsiones. El **bupropión** merece una consideración especial, ya que es una de las causas más frecuentes de convulsiones inducidas por tóxicos en EE.UU. Tras la ingesta de preparados de LM o de liberación extendida (LE), las convulsiones pueden aparecer hasta 18-20 horas después. Además, el bupropión puede provocar taquicardia, agitación y prolongación del QRS y del QTc. Perece que estos efectos cardiacos se deben a una disminución del acoplamiento intracelular cardiaco por la inhibición de las uniones aniónicas en el corazón. La mortalidad no solo se debe al estatus epiléptico, sino también a trastornos de conducción cardiaca que causan taquicardia ventricular. La preocupación con el bupropión es creciente acorde a su aumento de popularidad, especialmente en la formulación de LE. Además de la sedación y los signos del exceso de serotonina, la sobredosis de trazodona puede estar asociada con hipotensión debido al bloqueo de los receptores α periféricos.

Tratamiento. El tratamiento está dirigido a los signos y síntomas clínicos. La prolongación del intervalo QRS y QTc después de la intoxicación con bupropión es típicamente resistente a los tratamientos convencionales de bicarbonato sódico y magnesio. Las convulsiones son a menudo de corta duración y autolimitadas, pero pueden tratarse con benzodiazepinas si fuera necesario. Un paciente intoxicado con bupropión que muestre inestabilidad hemodinámica con prolongación de los intervalos ECG o una actividad comicial persistente debe recibir tratamiento con emulsión de Intralipid. Dado el potencial de convulsiones tardías, los pacientes asintomáticos que hayan ingerido un preparado de LE de bupropión deben quedar ingresados para ser monitorizados durante al menos 20-24 horas. La hipotensión asociada con trazodona responde a fluidos, aunque puede requerir el uso de vasopresores en casos extremos.

Inhibidores de la monoaminooxidasa. Los IMAO se utilizan terapéuticamente en raras ocasiones en la actualidad, pero siguen siendo importantes agentes, dado su potencial para una toxicidad grave y retardada. Las ingestiones de tan solo 1 o 2 comprimidos (6 mg/kg) se asocian a toxicidad en niños. Entre las manifestaciones clínicas iniciales se incluyen hipertensión, hipertermia, taquicardia, rigidez muscular y convulsiones seguidas hasta 24 horas después por inestabilidad hemodinámica y colapso CV. *Todos los niños que hayan ingerido un IMAO deben ser ingresados para monitorización durante al menos 24 horas, independientemente de los síntomas.* El tratamiento incluye el control de la presión arterial, enfriamiento y benzodiazepinas para la hipertermia, monitorización seriada de la función renal y la CK y fluidoterapia y vasopresores para la inestabilidad hemodinámica.

Medicamentos psiquiátricos: antipsicóticos

Los médicos prescriben cada vez más fármacos antipsicóticos en la población pediátrica. Los antipsicóticos suelen clasificarse como típicos o atípicos. En general, los agentes típicos están asociados con más efectos adversos y más toxicidad que los agentes atípicos.

Fisiopatología. Los antipsicóticos *típicos* o «tradicionales» (es decir, haloperidol, droperidol, tioridazina, clorpromazina y flufenazina) se caracterizan por su antagonismo de los receptores de dopamina D_2. A dosis terapéuticas, estos agentes están asociados con síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y el desarrollo del **síndrome neuroléptico maligno (SNM)**. Los fármacos atípicos (aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) fueron desarrollados con un efecto antagonista relativamente menor sobre los receptores dopaminérgicos (receptor D_2) en la vía nigroestriada en un esfuerzo por evitar estos efectos adversos y mejorar su eficacia en el manejo de los síntomas «negativos» de la esquizofrenia. En su lugar, estos agentes tienen interacciones complejas y variadas con múltiples tipos de receptores, incluidos los receptores α, los receptores de serotonina, los receptores muscarínicos de acetilcolina y los receptores de histamina.

Manifestaciones clínicas y analíticas. La toxicidad de los antipsicóticos típicos suele consistir en sedación, taquicardia y prolongación del intervalo QTc. Los pacientes pueden presentar una distonía aguda, acatisia y SNM, aunque estos se ven menos frecuentemente en las sobredosis que con dosis terapéuticas. Las fenotiazinas (p. ej., tioridazina) pueden causar ensanchamiento del intervalo QRS debido al bloqueo de los canales rápidos de sodio. Es difícil distinguir clínicamente el SNM del síndrome serotoninérgico.

Aunque la presentación de la toxicidad por los antipsicóticos atípicos puede variar en función de las afinidades de receptor del agente específico, la sedación, la taquicardia y la prolongación del QTc son comunes. El bloqueo periférico del receptor α (p. ej., con quetiapina) está asociado con hipotensión. A dosis terapéuticas, la clozapina está asociada con agranulocitosis.

Las pruebas diagnósticas deben incluir un ECG. En los pacientes con hipertermia o rigidez muscular deben determinarse los niveles de CK por una posible rabdomiólisis. Los niveles de antipsicóticos no están fácilmente disponibles y no son de ayuda en el manejo de la intoxicación aguda.

Tratamiento. El tratamiento inicial consiste en la valoración y el soporte de las funciones vitales. En algunos pacientes, la depresión del SNC puede ser tan profunda que llegue a requerir la intubación para el control de la vía respiratoria. La distonía aguda se trata con difenhidramina y benztropina. El tratamiento del SNM se basa en el tratamiento de soporte, la fluidoterapia intravenosa, el enfriamiento, las benzodiazepinas y la bromocriptina o el dantroleno en los casos graves. La prolongación del QTc se trata con la reposición de electrólitos (especialmente calcio, magnesio y potasio), la monitorización cardiaca continua, prevención de la bradicardia (sobreestimulación con marcapasos, isoprenalina, atropina) y desfibrilación si el paciente desarrolla *torsades de pointes*. Las convulsiones normalmente se controlan bien con benzodiazepinas. La hipotensión responde habitualmente a bolos de fluidos por vía i.v., aunque en algunos pacientes es necesario realizar terapia vasopresora.

Productos domésticos

Cáusticos

Los cáusticos pueden ser ácidos y álcalis, así como unos pocos agentes oxidantes comunes (cap. 353). Los ácidos y álcalis fuertes pueden producir una lesión grave con ingestiones de escaso volumen.

Fisiopatología. Los álcalis producen una *necrosis por licuefacción*, permitiendo una mayor penetración en el tejido del tóxico y favoreciendo la aparición de una posible perforación. Los **ácidos** producen una *necrosis coagulativa*, lo que limita una mayor penetración en el tejido, aunque la perforación todavía pueda ocurrir. La gravedad de la lesión corrosiva depende del pH y de la concentración del producto, así como del tiempo de contacto con el mismo. Los agentes con un pH menor de 2 o mayor de 12 tienen mayor probabilidad de provocar una lesión importante.

Manifestaciones clínicas. La ingestión de agentes cáusticos puede producir lesiones en la mucosa oral, faringe posterior, cuerdas vocales, esófago y estómago. Los pacientes pueden tener una lesión esofágica incluso en la ausencia de quemaduras orales visibles. Entre los síntomas se incluyen dolor, babeo, vómitos, dolor abdominal y dificultad o rechazo a la deglución. Las lesiones laríngeas se pueden manifestar como estridor y dificultad respiratoria, lo que hace necesaria la intubación. En los casos más graves, los pacientes pueden presentarse en shock tras la perforación de una víscera hueca. Las quemaduras circunferenciales del esófago tienen mayor probabilidad de causar estenosis cuando curan, lo que puede requerir dilataciones repetidas o una corrección quirúrgica y un seguimiento a largo plazo para detectar cambios neoplásicos en la edad adulta. Los cáusticos en la piel o en los ojos pueden causar un daño tisular importante.

Tratamiento. El tratamiento inicial tras la exposición a cáusticos consiste en la retirada del producto de la piel y los ojos mediante el lavado con agua. *Provocar el vómito y los lavados gástricos están contraindicados.* El carbón activado no debe usarse porque no se une a estos agentes y puede predisponer al paciente al vómito y provocar una aspiración. El estridor u otros signos de dificultad respiratoria deberían alertar al responsable del paciente sobre la necesidad de evaluar de forma exhaustiva la vía respiratoria por si fuera preciso intubar al paciente o realizar un manejo quirúrgico de la vía aérea. La endoscopia se puede realizar en las 12-24 horas siguientes a la ingestión en pacientes sintomáticos o en aquellos en los que se sospecha lesión basándose en la anamnesis y las características conocidas del producto ingerido. El papel de la endoscopia es puramente diagnóstico. Es debatible si los riesgos del procedimiento están justificados. El tratamiento expectante, con un periodo de dieta absoluta (NPO) y con un inhibidor de la bomba de protones probablemente sea adecuado en la mayoría de los pacientes *sin* quemaduras de las vías respiratorias o signos de mediastinitis o peritonitis. La endoscopia está contraindicada en estos pacientes, que precisarán en su lugar una consulta quirúrgica inmediata. El uso de corticoides o antibióticos profilácticos no tiene beneficios.

Pesticidas

Insecticidas inhibidores de la colinesterasa. Los insecticidas más frecuentemente usados en la agricultura son los **organofosforados** y los **carbamatos**; ambos son inhibidores de las enzimas colinesterasas: acetilcolinesterasa (AChE), seudocolinesterasa y AChE eritrocitaria. La mayoría de las intoxicaciones pediátricas son consecuencia de exposiciones accidentales a los insecticidas dentro y fuera de la casa o la granja. Las armas químicas denominadas «agentes nerviosos» son también compuestos organofosforados con un mecanismo de acción parecido, aunque de mucha mayor potencia.

Fisiopatología. Los organofosforados y los carbamatos producen toxicidad al unirse e inhibir a la AChE, impidiendo la degradación de la acetilcolina (ACh) y dando lugar a su acumulación en la sinapsis nerviosa. Sin tratamiento, los organofosforados se unen de forma irreversible a la AChE, inactivando a la enzima de forma permanente. Este proceso, llamado *maduración,* aparece durante un periodo de tiempo variable dependiendo de las características de cada organofosforado específico. Se necesita un periodo de semanas a meses para regenerar a las enzimas inactivadas. En cambio, los carbamatos forman una unión temporal con las enzimas, permitiendo habitualmente la reactivación de la AChE en 24 horas.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados y carbamatos están relacionadas con la acumulación de ACh a nivel de las sinapsis nicotínicas y muscarínicas periféricas y en el SNC. Los síntomas de la intoxicación por carbamatos son habitualmente menos graves que los que se ven con los organofosforados. Una regla mnemotécnica utilizada a menudo para los síntomas del exceso colinérgico en los receptores muscarínicos es ***DUMBBELS***: *d*iarrea/defecación, micción (*u*rination), *m*iosis, *b*roncorrea/*b*roncoespasmo, *b*radicardia, *e*mesis, *l*agrimeo y *s*alivación. Los signos y síntomas nicotínicos son debilidad muscular, fasciculaciones, temblores, hipoventilación (debilidad diafragmática), hipertensión, taquicardia y arritmias. Las manifestaciones graves son coma, convulsiones, shock, arritmias e insuficiencia respiratoria.

El diagnóstico de intoxicación se basa principalmente en la anamnesis y en los hallazgos de la exploración física. El nivel de actividad de la colinesterasa y la seudocolinesterasa en los hematíes puede medirse en el laboratorio, aunque solo es útil cuando se compara con la actividad basal conocida del paciente. Por eso, este tipo de valoración se limita a los granjeros que se someten a una vigilancia mantenida por motivos profesionales.

Tratamiento. Debe realizarse una descontaminación básica, que incluya el lavado de toda la piel expuesta con agua y jabón y la retirada inmediata de toda la ropa expuesta. El carbón activado no es probable que sea beneficioso porque son líquidos que se absorben con rapidez. Se debe proporcionar un tratamiento de soporte básico, que incluya la reposición de líquidos y electrólitos y la intubación y ventilación si fuera necesario. Se debería evitar el uso de succinilcolina en la intubación de secuencia rápida porque este agente relajante neuromuscular se metaboliza por las mismas enzimas colinesterasa que están intoxicadas en estos casos, lo que daría lugar a una parálisis prolongada.

Dos antídotos son útiles para tratar la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa: atropina y pralidoxima (v. tabla 77.7). La **atropina**, que antagoniza el receptor muscarínico de ACh, es útil para la intoxicación por organofosforados y carbamatos. A menudo, grandes dosis de atropina deben administrarse en bolos intermitentes o mediante una infusión continua para controlar los síntomas. Las dosis de atropina están principalmente dirigidas a reducir las secreciones respiratorias. La **pralidoxima** degrada la unión entre el organofosforado y la enzima, reactivando la AChE. La pralidoxima solo es efectiva si se usa antes de que la unión madure y se vuelva permanente. La pralidoxima no es necesaria para la intoxicación por carbamatos porque la unión entre el insecticida y la enzima se degrada espontáneamente.

Sin tratamiento, los síntomas de la intoxicación por organofosforados pueden persistir durante semanas, lo que requiere cuidados de soporte continuados. Incluso con tratamiento, algunos pacientes desarrollan una polineuropatía tardía y una variedad de síntomas neuropsiquiátricos crónicos.

Piretrinas y piretroides. Las piretrinas derivan de la flor del crisantemo y, junto con los piretroides, sus derivados sintéticos, son los pesticidas usados con más frecuencia en el hogar. Aunque existen más de 1.000 piretrinas y piretroides, en EE.UU. hay menos de 20, siendo la **permetrina** la más común. La exposición a estos compuestos se produce por inhalación, absorción dérmica o ingestión. La ingestión es la vía predominante y se produce normalmente al ingerir alimentos contaminados. La permetrina también se prescribe como medicación para la sarna y los piojos.

Fisiopatología. Las piretrinas y los piretroides prolongan el estado abierto de la conducción del canal del Na^+ controlado por el voltaje, que es el mecanismo principal de su actividad pesticida. Las piretrinas ejercen una toxicidad mínima en los mamíferos por la rapidez de su metabolismo, su mayor afinidad por el canal del Na^+ del insecto y la menor actividad a temperaturas más altas que las observadas en los animales de sangre caliente. Como los piretroides se desarrollaron específicamente para ser más estables a temperatura ambiente, tienen una probabilidad de toxicidad mayor.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Las exposiciones a piretrinas pueden dar lugar a reacciones alérgicas que van desde dermatitis a urticaria o hasta anafilaxia. La exposición aguda puede provocar cefaleas, mareos, temblores, ataxia, coreoatetosis, pérdida de consciencia y convulsiones. La gravedad de los síntomas depende de la magnitud de la exposición.

También se han mencionado casos de lesiones pulmonares agudas después de la exposición a los piretroides, aunque esto probablemente se deba a otros componentes del insecticida, como surfactantes y disolventes. Las parestesias limitadas a la exposición cutánea pueden ocurrir también después de la exposición dérmica. No se ha demostrado que las exposiciones crónicas den lugar a cualquiera de las manifestaciones clínicas. Aunque pueden medirse en orina metabolitos de los piretroides, esta prueba solo tiene utilidad para monitorizar la exposición laboral y no tiene ningún papel para la exposición aguda.

Tratamiento. El tratamiento inicial debe centrarse en la descontaminación, retirando toda la ropa e irrigando las regiones expuestas. Las reacciones alérgicas se tratan con antihistamínicos y corticoides. La toxicidad sistémica debe tratarse con medidas de soporte excelentes, usando las benzodiazepinas para los temblores y las convulsiones.

Hidrocarburos

Los hidrocarburos son una amplia colección de sustancias químicas que se encuentran en miles de productos comerciales. Las características específicas de cada producto determinan si la exposición producirá una toxicidad sistémica, una toxicidad local, ambas o ninguna. En cualquier caso, la aspiración de pequeñas cantidades de ciertos hidrocarburos puede provocar una toxicidad potencialmente letal.

Fisiopatología. La manifestación más importante de la intoxicación por hidrocarburos es la *neumonitis por aspiración* a través de la inactivación de los neumocitos de tipo II y la deficiencia de surfactante resultante (cap. 425). La aspiración ocurre habitualmente durante la tos o las arcadas en el momento de la ingesta o por vómitos después del intento de ingesta de un hidrocarburo alifático. La tendencia de un hidrocarburo a causar neumonitis por aspiración es inversamente proporcional a su viscosidad y directamente proporcional a la volatilidad. Los compuestos con una baja viscosidad y alta volatilidad, como aguarrás, nafta, queroseno, gasolina y aceite de lámpara, se distribuyen rápidamente sobre las superficies y cubren mayores áreas de los pulmones cuando se aspiran. Solo es necesario aspirar pequeñas cantidades (menos de 1 ml) de estas sustancias para producir una lesión significativa. La neumonitis no resulta de la absorción cutánea de hidrocarburos o de su ingestión en ausencia de aspiración. La gasolina y el queroseno se absorben muy poco, pero a menudo originan una irritación considerable de la mucosa GI cuando pasan a través del intestino.

Ciertos hidrocarburos tienen efectos tóxicos exclusivos y pueden causar síntomas después de su ingestión, inhalación o contacto con la piel. Algunos disolventes clorados, especialmente el tetracloruro de carbono, pueden producir toxicidad hepática. El **cloruro de metileno**, encontrado en disolventes de pinturas, se metaboliza a monóxido de carbono. Se sabe que el **benceno** causa cáncer, sobre todo leucemia mieloide aguda, después de exposiciones prolongadas. El **nitrobenceno**, la anilina y los compuestos relacionados pueden producir metahemoglobinemia. Con frecuencia se abusa de numerosos hidrocarburos **volátiles,** como el tolueno, los propelentes, los refrigerantes y los nitritos volátiles por inhalación. Algunas de estas sustancias, principalmente los hidrocarburos **halogenados** (que contienen cloro, bromo o flúor), pueden sensibilizar el miocardio a los efectos de las catecolaminas endógenas. Esto puede provocar arritmias y «muerte súbita por inhalación». El abuso crónico de estos agentes puede producir atrofia cerebral, cambios neuropsicológicos, neuropatía periférica y enfermedad renal (cap. 140).

Manifestaciones clínicas y analíticas. Una depresión del SNC leve y transitoria es habitual tras la ingesta o inhalación de hidrocarburos. La aspiración se caracteriza por tos, que es normalmente el primer hallazgo clínico. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente, pero a menudo ya muestran alteraciones a las 6 horas en los pacientes que han aspirado. Los síntomas respiratorios pueden seguir siendo leves o progresar rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y a insuficiencia respiratoria. La fiebre y la leucocitosis son los signos asociados habituales en los pacientes con neumonitis y no implican necesariamente la presencia de una sobreinfección bacteriana. Las radiografías de tórax pueden continuar alteradas largo tiempo después de que el paciente esté clínicamente normal. Pueden aparecer neumatoceles en la radiografía de tórax 2-3 semanas tras la exposición.

Después de una inhalación de hidrocarburos halogenados, los pacientes pueden presentar arritmias ventriculares, a menudo refractarias al tratamiento convencional. La inhalación repetida del hidrocarburo aromático **tolueno** puede producir una acidosis tubular renal de tipo IV.

Tratamiento. *Están contraindicados la provocación del vómito y el lavado gástrico por el riesgo de aspiración.* El carbón activado no es útil porque no se une a los hidrocarburos habituales y además puede inducir el vómito. Si se desarrolla una neumonitis inducida por hidrocarburos, se realiza un tratamiento de soporte respiratorio (cap. 425). Ni los corticoides ni los antibióticos profilácticos han demostrado un claro beneficio. La ventilación mecánica convencional, la ventilación de alta frecuencia y la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) se han utilizado para el manejo de la insuficiencia respiratoria y el SDRA asociado con la neumonitis grave inducida por hidrocarburos.

Los pacientes con arritmias por inhalación de hidrocarburos halogenados deben ser tratados con β-bloqueantes (normalmente esmolol) para bloquear los efectos de las catecolaminas endógenas en el miocardio sensibilizado.

Alcoholes tóxicos

El **metanol** se encuentra en los líquidos limpiaparabrisas, los anticongelantes, los disolventes de pintura, los aditivos de combustibles, los bidones de combustibles líquidos y los disolventes industriales. El **etilenglicol** se encuentra en los anticongelantes. La ingesta accidental es la causa más habitual de intoxicación en niños, y las ingestiones de pequeñas cantidades de los productos concentrados pueden en teoría causar una toxicidad grave. La fisiopatología, las alteraciones ácido-base y el tratamiento de ambas sustancias químicas son similares, aunque difieren en la toxicidad principal de los órganos diana. En ambos casos, los metabolitos de los compuestos originales son los responsables de los efectos clínicos graves que siguen a su exposición.

El **alcohol isopropílico** (alcohol para fricciones), uno de los componentes de los desinfectantes de las manos, origina una intoxicación similar a las asociadas con etanol pero también puede causar una gastritis hemorrágica y una depresión miocárdica con ingestas masivas. A diferencia del etilenglicol y el metanol, el alcohol isopropílico se metaboliza a una cetona y no provoca una acidosis metabólica. El tratamiento es muy similar al de la ingesta de etanol (cap. 140) y no será comentado más aquí.

Metanol

Fisiopatología. El metanol es oxidado en el hígado por la alcohol deshidrogenasa a formaldehído, que es posteriormente oxidado a ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. La toxicidad está causada principalmente por el ácido fórmico, que inhibe la respiración mitocondrial.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Tras la ingesta de metanol aparecen precozmente somnolencia, embriaguez leve, náuseas y vómitos. El inicio de los efectos graves, como acidosis metabólica y alteraciones visuales, se retrasa a menudo hasta 12-24 horas después durante las que el metanol se metaboliza a sus metabolitos tóxicos. Este metabolismo se retrasa todavía más cuando se ha ingerido etanol, dado que el hígado metaboliza de forma preferente esta sustancia. Las alteraciones visuales consisten en visión borrosa o turbia, disminución de los campos visuales y de la agudeza visual y la «sensación de estar en una tormenta de nieve» y aparecen solo cuando existe una acidosis bien establecida. Estos defectos visuales pueden ser reversibles si se tratan precozmente, pero sin tratamiento pueden provocar una ceguera permanente. En la exploración pueden encontrase pupilas dilatadas, edema de retina e hiperemia del disco óptico. Inicialmente, los pacientes tienen un intervalo osmolar elevado y después desarrollan acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado a medida que el compuesto original se metaboliza a ácido fórmico.

Con niños pequeños, es difícil determinar si ha ocurrido una exposición importante basándose en la historia clínica. Los niveles de metanol en sangre están disponibles en algunos laboratorios y deben enviarse muestras tras una exposición. Si los niveles de metanol en sangre no están fácilmente disponibles, el cálculo del intervalo osmolar puede utilizarse como una medida indirecta, aunque un valor normal no descarta la ingestión de cualquier alcohol. La osmolalidad sérica se mide por el método del descenso del punto de congelación y se compara con la osmolaridad sérica calculada.

Tratamiento. El tratamiento es como en la toxicidad por etilenglicol.

Etilenglicol

Fisiopatología. El etilenglicol es oxidado por la alcohol deshidrogenasa en el hígado a glicolaldehído, que es posteriormente convertido a ácido glicólico por la aldehído deshidrogenasa. El ácido glicólico es responsable de la acidosis metabólica y se metaboliza a ácido glioxílico y luego a ácido oxálico. El ácido oxálico se combina con el calcio sérico y tisular, generando cristales de oxalato cálcico por todo el cuerpo, sobre todo en el parénquima renal, lo que produce una necrosis tubular aguda.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Entre los síntomas precoces se incluyen náuseas, vómitos, depresión del SNC y embriaguez. Las manifestaciones tardías son acidosis metabólica con un hiato aniónico aumentado, hipocalcemia y daño renal agudo. Incluso más adelante, los pacientes pueden desarrollar parálisis de los nervios craneales.

Tanto el etilenglicol como el metanol pueden producir una grave acidosis metabólica y acidemia con riesgo vital, en la que el bicarbonato puede llegar a ser indetectable. La aparición de la acidosis se retrasa hasta 4-12 horas tras la ingestión de etilenglicol y puede hacerlo aún más cuando se ingiere

de forma simultánea etanol. Las concentraciones de etilenglicol en sangre son difíciles de medir por motivos técnicos y solo se realizan en grandes laboratorios de referencia. Si no se dispone fácilmente de ellas, el cálculo del intervalo osmolar puede utilizarse como una medida indirecta.

El examen de la orina con una lámpara de Wood no es sensible ni específico para las ingestas de etilenglicol. El signo más precoz de la intoxicación por etilenglicol en el análisis de orina es en general la hematuria. Pueden verse cristales de oxalato cálcico en el examen microscópico de orina, pero pueden no ser evidentes en los primeros momentos tras la intoxicación. Deben monitorizarse estrechamente los electrólitos (calcio incluido), el estado ácido-básico, la función renal y el ECG en los pacientes intoxicados.

Tratamiento. La descontaminación gástrica no suele ser útil porque el metanol y el etilenglicol son absorbidos rápidamente. El antídoto clásico para la intoxicación por metanol y etilenglicol era el etanol, un sustrato preferente para la alcohol deshidrogenasa, impidiendo de este modo el metabolismo de ambos a sus metabolitos tóxicos. El **fomepizol**, un potente inhibidor competitivo de la alcohol deshidrogenasa, ha reemplazado casi de forma completa el uso de etanol por su facilidad de administración, por la falta de efectos metabólicos y en el SNC y sobre todo por un excelente perfil de tolerabilidad para el paciente (v. tabla 77.7). La concentración sérica debe interpretarse en función del tiempo que había transcurrido desde la exposición cuando se extrajo. Un paciente con una concentración de metanol de 20 mg/dl a las 24 horas de la exposición ha recibido una dosis mucho mayor que otro que tiene la misma concentración a la hora de la ingestión. Las indicaciones clásicas para el fomepizol son niveles de etilenglicol o metanol mayores de 20 mg/dl (asumiendo que no hay etanol), el antecedente de una ingestión potencialmente tóxica (cualquier sobredosis voluntaria) o el antecedente de ingestión con acidosis. No hay muchos inconvenientes en administrar una dosis inicial de fomepizol a pacientes con el antecedente de una ingesta o hallazgos de laboratorio compatibles, y, dada la posología del fomepizol (cada 12 horas), esta estrategia permite ganar tiempo para confirmar o excluir el diagnóstico antes de dar una segunda dosis. El tratamiento adyuvante incluye folato (en las intoxicaciones por metanol), piridoxina (en las intoxicaciones por etilenglicol) e infusiones de bicarbonato sódico para ambas (si existe acidemia). Cuando un niño sufre una exposición accidental y no se puede medir la concentración de alcohol, un abordaje razonable es realizar bioquímicas séricas seriadas cada 4 horas hasta que hayan pasado 12 horas desde la exposición. Si el nivel de bicarbonato en el análisis bioquímico no disminuye durante este periodo de tiempo, será poco probable la exposición tóxica (asumiendo que no hay etanol).

La **hemodiálisis** retira de forma efectiva el etilenglicol, el metanol y sus metabolitos (salvo el oxalato cálcico) y corrige las alteraciones electrolíticas y ácido-básicas. Se debería administrar fomepizol antes e inmediatamente después de la diálisis. Las indicaciones para diálisis son niveles de metanol mayores de 50 mg/dl, acidosis, trastornos electrolíticos graves e insuficiencia renal. Sin embargo, en ausencia de acidosis y fallo renal, incluso las ingestiones masivas de etilenglicol pueden ser manejadas sin diálisis. No ocurre lo mismo con el metanol, ya que su eliminación es muy prolongada por la inhibición de la alcohol deshidrogenasa, lo que a menudo justifica la diálisis para retirar el componente original. El tratamiento (con fomepizol y/o diálisis) debe continuarse hasta que los niveles de etilenglicol y metanol sean menores de 20 mg/dl. Aunque los efectos visuales de la intoxicación por metanol suelen ser permanentes, la lesión renal por etilenglicol no lo es. Los pacientes que necesitan hemodiálisis tras una intoxicación por etilenglicol casi siempre recuperan por completo la función renal en 2-6 semanas. Consultar con un PCC o un toxicólogo y un nefrólogo puede ser de ayuda en el tratamiento de ingestiones de alcoholes tóxicos.

Plantas

El contacto con plantas, tanto dentro de la casa como en patios y jardines, es una de las causas más frecuentes de intoxicación accidental en niños. Afortunadamente, la mayoría de las ingestiones de partes de plantas (hojas, semillas, flores) o no producen toxicidad o solo una toxicidad leve, con efectos autolimitados. Sin embargo, la ingestión de ciertas plantas puede causar una toxicidad grave (tabla 77.12).

La toxicidad potencial de una planta en particular es muy variable; depende de la parte de la planta implicada (las flores son generalmente menos tóxicas que las raíces o las semillas), la época del año, las condiciones de crecimiento y la forma de contacto. La evaluación de la posible gravedad tras una exposición se complica también por la dificultad para identificar la planta de una forma adecuada. Muchas plantas son conocidas por varios nombres comunes, que pueden variar entre comunidades. Los centros toxicológicos tienen acceso a profesionales que pueden ayudar a la identificación correcta de las plantas. También conocen bien las plantas venenosas más comunes en su área de servicio y las estaciones en las que son más abundantes. Por estas razones, consultar con el PCC local puede ser de mucha utilidad en el tratamiento de estas ingestiones.

Para las ingestiones de plantas potencialmente tóxicas, hay que considerar la descontaminación con carbón activado en pacientes que se presentan entre 1 y 2 horas después de la ingestión; de lo contrario, el tratamiento es principalmente de soporte y sintomático. La manifestación más frecuente de toxicidad tras la ingestión de plantas es una alteración GI, que puede ser tratada con antieméticos y reposición de líquidos y electrólitos. Las estrategias terapéuticas para algunas intoxicaciones específicas se describen en la tabla 77.12.

Gases tóxicos

Monóxido de carbono

Aunque muchos de los gases industriales y de origen natural suponen un riesgo para la salud al inhalarlos, el más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas es el monóxido de carbono (CO). El CO es un gas incoloro e inodoro producido durante la combustión de cualquier combustible que contenga carbón; cuanto menos eficiente sea la combustión, mayor cantidad de CO se produce. Las estufas de leña, los calentadores de queroseno, los hornos antiguos, las calderas, los incendios en espacios cerrados y los automóviles son algunas fuentes potenciales de CO, igual que todos los fuegos en un espacio cerrado.

Fisiopatología. El CO se une a la hemoglobina con una afinidad 200 veces superior a la del oxígeno, formando carboxihemoglobina (HbCO). De esta manera, el CO desplaza al oxígeno y crea un cambio conformacional en la hemoglobina que dificulta la distribución de oxígeno a los tejidos, lo que provoca hipoxia tisular. Los niveles de HbCO no se correlacionan bien con los signos clínicos de toxicidad, probablemente porque el CO interacciona con otras proteínas, además de con la hemoglobina. El CO se une a la citocromo oxidasa y esto altera la respiración celular. El CO desplaza al óxido nítrico (NO) de proteínas, lo que permite al NO su unión con radicales libres para formar el metabolito tóxico peroxinitrato, dando lugar a peroxidación de lípidos y a daños celulares. El NO es también un potente vasodilatador, en parte responsable de síntomas clínicos como cefalea, síncope e hipotensión.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los síntomas precoces son inespecíficos y entre ellos se incluyen cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Estos síntomas son a menudo mal diagnosticados como gripe o una intoxicación alimentaria. A mayores niveles de exposición, los pacientes pueden desarrollar cambios en el estado mental, confusión, ataxia, síncope, taquicardia y taquipnea. La intoxicación grave se manifiesta por coma, convulsiones, isquemia miocárdica, acidosis, colapso cardiovascular y, en ocasiones, fallecimiento. La exploración física debe centrarse en los sistemas cardiovascular y neurológico, ya que son los que más se afectan por el CO. La evaluación en urgencias debe incluir una gasometría en sangre arterial o venosa y la medición de la HbCO mediante cooximetría y los niveles de CK en los pacientes gravemente intoxicados, una prueba de embarazo y un ECG en cualquier paciente con síntomas cardiacos.

Tratamiento. La prevención de la intoxicación por CO es crucial y debe constar de iniciativas educativas y el uso de detectores de CO en el hogar. El tratamiento de la intoxicación por CO se centra en la administración de oxígeno al 100% para favorecer la eliminación del CO. Con aire ambiente, la semivida de la HbCO es de 4-6 horas. Esta se reduce marcadamente a 60-90 minutos proporcionando oxígeno al 100% a una presión atmosférica normal a través de una mascarilla facial sin reinhalación. Los pacientes gravemente intoxicados pueden beneficiarse del tratamiento con **oxígeno hiperbárico (OHB)**, que disminuye la semivida de la HbCO hasta 20-30 minutos y parece que también disminuye el riesgo de secuelas neurológicas tardías. A pesar de que los beneficios clínicos y las guías de referencia para el tratamiento con OHB siguen siendo controvertidos, las indicaciones citadas con más frecuencia son síncope, coma, convulsiones, alteración del estado mental, síndrome coronario agudo, niveles de HbCO mayores del 25%, una exploración cerebelosa anormal y embarazo. Consultar con un PCC, un toxicólogo o un centro con cámara hiperbárica puede ayudar a los médicos a determinar qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con OHB. Las secuelas de la intoxicación con CO son efectos cognitivos persistentes y tardíos y efectos cerebelosos. Los defensores del HBO consideran que el riesgo de estas secuelas se reduce mediante la administración de oxígeno al 100% con 3 atmósferas de presión. Los pacientes suelen recibir tratamiento con oxígeno, mediante un sistema de cámara hiperbárica o una mascarilla sin reinhalación durante 6-24 horas.

Tabla 77.12 Plantas de considerable potencial tóxico ingeridas frecuentemente

PLANTA	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Acónito (especies de *Aconitum*)	Entumecimiento y hormigueo de los labios/lengua Vómitos Bradicardia	Atropina para bradicardia Tratamiento de soporte
Alcaloides de belladona: estramonio *(Datura stramonium)*	Síndrome anticolinérgico	Tratamiento de soporte, benzodiazepinas
Azafrán silvestre *(Colchicum autumnlae)*	Vómitos Diarrea Leucocitosis inicial seguida de fallo de la médula ósea Fracaso multiorgánico	Descontaminación con carbón activado Fluidoterapia agresiva y tratamiento de soporte
Belladona («solano furioso»; *Atropa belladonna*)	Convulsiones	Considerar fisostigmina si el paciente es una amenaza para sí mismo o para otros; utilizar solo si no hay retrasos en la conducción en el ECG
Cicuta *(Conium maculatum)*	Vómitos Agitación seguida de depresión del SNC Parálisis Insuficiencia respiratoria	Tratamiento de soporte
Especies de *Cicuta*	Dolor abdominal Vómitos Delirium Convulsiones	Tratamiento de soporte, incluyendo benzodiazepinas para las convulsiones
Hierba carmín	Gastroenteritis hemorrágica Quemazón en boca y garganta	Tratamiento de soporte
Plantas que contienen glucósidos cardiacos (dedalera, lirio de los valles, adelfa, etc.)	Náuseas Vómitos Bradicardia Arritmias (bloqueo AV, extrasistolia ventricular) Hiperpotasemia	Fragmentos Fab específicos de digoxina
Plantas que contienen oxalato: *Philodendron, Diffenbachia, Colocasia* («oreja de elefante»)	Lesión local de tejidos Dolor oral Vómitos	Tratamiento de soporte, control del dolor
Regaliz indio y otras especies que contienen abrina (p. ej., regaliz americano, peronilla)	Dolor oral Vómitos Diarrea Shock Hemólisis Fallo renal	Tratamiento de soporte, incluyendo un aporte de fluidos y la corrección de las alteraciones electrolíticas
Rhododendron	Vómitos Diarrea Bradicardia	Atropina para la bradicardia sintomática Tratamiento de soporte
Tabaco	Vómitos Agitación Diaforesis Fasciculaciones Convulsiones	Tratamiento de soporte
Tejos (especies de *Taxus*)	Síntomas GI Ensanchamiento del QRS Hipotensión Colapso CV	Tratamiento de soporte Atropina para la bradicardia El bicarbonato sódico no parece ser efectivo

AV, auriculoventricular; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; Fab, fragmento de unión al antígeno; GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.

Cianuro de hidrógeno

Fisiopatología. El cianuro inhibe la citocromo-*c* oxidasa, una parte de la cadena de transporte electrónico, interrumpiendo la respiración celular y provocando una profunda hipoxia tisular. Los pacientes pueden exponerse al cianuro de hidrógeno (HCN) en forma de gas en el lugar de trabajo (producción de fibras sintéticas, nitrilos y plásticos) o mediante la inhalación de humo en un incendio en espacios cerrados.

Manifestaciones clínicas y analíticas. El inicio de los síntomas es rápido después de la exposición clínica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación son cefalea, agitación y confusión, pérdida súbita de la consciencia, taquicardia, arritmias cardiacas y acidosis metabólica. Los niveles de cianuro pueden medirse en sangre, pero no están fácilmente disponibles en la mayoría de los centros. Una acidosis láctica grave (lactato mayor de 10 mmol/l) en las víctimas de un incendio sugiere una toxicidad por cianuro. La alteración de la extracción de oxígeno por los tejidos se objetiva por una elevación de la saturación venosa mixta de oxihemoglobina, otro de los hallazgos analíticos que sugiere toxicidad por cianuro.

Tratamiento. El tratamiento consiste en la retirada de la fuente de exposición, la administración rápida de altas concentraciones de oxígeno y la administración del antídoto. El kit de antídotos para el cianuro incluye nitritos (que ya no se fabrica) que se utilizan para producir metahemoglobina, que tiende a reaccionar con el cianuro en forma de cianometahemoglobina. La tercera parte del kit es el tiosulfato sódico, que se administra para acelerar el metabolismo de cianometahemoglobina a hemoglobina y tiocianato, que es menos tóxico. En pacientes en los que la inducción de metahemoglobinemia puede conllevar más riesgo que beneficio, el tiosulfato sódico puede administrarse en monoterapia.

La FDA estadounidense ha aprobado el uso de la **hidroxicobalamina** para las intoxicaciones sospechadas o confirmadas por cianuro (v. tabla 77.7). Este antídoto reacciona con el cianuro para formar cianocobalamina (vitamina B_{12}), no tóxica, que se elimina posteriormente por la orina. Los efectos secundarios de la hidroxicobalamina son la coloración rojiza de la piel y la orina, una hipertensión transitoria y la interferencia en las pruebas colorimétricas de laboratorio. *En general, la seguridad del perfil de la hidroxicobalamina es superior al del kit de antídotos para el cianuro, por lo que esta se ha convertido en el antídoto preferido para la intoxicación por cianuro.*

Tóxicos misceláneos presentes en el domicilio

Productos que contienen nicotina

La intoxicación por nicotina cada vez es más frecuente debido a la reciente aparición de los vaporizadores («vapeo») y los dispositivos de cigarrillos electrónicos. Aunque hay numerosos productos que contienen nicotina (parches, chicles, tabaco de esnifar, tabaco de mascar, pulverizadores, pastillas), los cigarrillos siguen siendo la fuente principal. Hay fármacos con receta (vareniclina y cistisina) que son agonistas parciales del receptor de la nicotina. En el caso de los niños, algunas de las exposiciones más preocupantes proceden de frascos con nicotina líquida usada para rellenar los dispositivos de vapeo y de los cigarrillos electrónicos. Estos frascos normalmente no tienen tapones a prueba de niños y contienen una cantidad grande de nicotina concentrada.

Fisiopatología. La nicotina actúa sobre los receptores ACh nicotínicos en el sistema nervioso, las uniones neuromusculares y la médula suprarrenal estimulando la liberación de neurotransmisor. Los efectos de la nicotina sobre la vía de recompensa dopaminérgica desempeñan un papel importante en sus propiedades adictivas. Los efectos de la nicotina dependen de la dosis; a dosis menores actúa fundamentalmente sobre el cerebro, estimulándolo. A dosis mayores, la nicotina sobreestimula a los receptores, inhibiéndolos y bloqueando el sistema neuromuscular y nervioso.

Manifestaciones clínicas y analíticas. Los efectos clínicos de la nicotina también dependen de la dosis. A dosis bajas, normalmente al fumar cigarrillos, potencia el estado de ánimo y cognitivo, aumenta la energía y suprime el apetito. A dosis mayores, la toxicidad significativa sigue un patrón bifásico en el que predominan los síntomas de estimulación colinérgica, seguidos más tarde de inhibición. Los primeros signos de la intoxicación con nicotina son náuseas, vómitos, diarrea y a menudo fasciculaciones musculares. Al principio aparece taquicardia e hipertensión, aunque en la intoxicación grave progresa hacia bradicardia, hipotensión, coma e insuficiencia muscular respiratoria, que conduce normalmente a la muerte si no se trata. Pueden obtenerse los valores séricos y en orina de la nicotina y sus metabolitos, aunque rara vez están disponibles en tiempo real y, por lo tanto, tienen escasa influencia sobre el diagnóstico y el tratamiento.

Tratamiento. El tratamiento de la intoxicación por nicotina se basa en potenciar al máximo el tratamiento sintomático y de soporte. La prioridad debe ser siempre el control intensivo de las vías respiratorias, especialmente en las intoxicaciones graves, ya que la muerte suele producirse por parálisis muscular respiratoria. Para la hipotensión deben administrarse líquidos i.v. y vasopresores en caso de necesidad. Las convulsiones deben tratarse con benzodiazepinas, barbitúricos o propofol.

Detergentes en monodosis

Estos detergentes, conocidos como «cápsulas de detergente concentrado», pueden recordar a un caramelo a muchos niños. Cuando se muerden, se produce la salida de una dosis relativamente alta de detergente concentrado a presión hacia la parte posterior de la faringe y las cuerdas vocales del niño. Esto puede producir estridor y otros signos de dificultad respiratoria. En algunos casos y por motivos desconocidos, los niños pueden desarrollar una alteración del estado mental. Está indicado el cuidado de soporte con atención a la vía respiratoria y la respiración. A menudo está indicado el ingreso hospitalario. Es importante recordar que no se considera una ingestión de cáusticos; el pH de estos productos es neutro. Por eso, no suele estar indicada la endoscopia GI alta. Curiosamente, si un niño bebe un trago de detergente de un envase, ello no suele ocasionar grandes problemas.

Detergente de lavavajillas

Estos productos son muy alcalinos (pH mayor de13), sobre todo cuando tienen forma de cristales, y la ingestión puede producir quemaduras importantes en las cuerdas vocales y el tubo digestivo. Suele estar indicado el ingreso para realizar un tratamiento expectante o una endoscopia digestiva alta.

Imanes

La mayoría de los cuerpos extraños consiguen atravesar todo el tubo digestivo cuando ya consiguen atravesar el estómago. Sin embargo, la ingestión de 2 o más imanes (salvo que sean los débiles que se colocan en los frigoríficos por motivos decorativos) puede producir una obstrucción y/o perforación intestinal. Se debe plantear el ingreso para tratar de extraerlo por endoscopia o la eliminación mediante LIT.

Pilas

Toda pila de botón alojada en el esófago o la vía aérea debe considerarse una urgencia absoluta que debe derivarse de forma inmediata a endoscopia para su extracción. Estas pilas pueden producir necrosis del tejido cuando se quedan atascadas porque generan una descarga eléctrica continua y/o se produce la fuga de su contenido (aunque la principal forma de lesión es la primera). El contacto con la mucosa durante solo 2 horas produce necrosis. Cuando la pila consigue superar el esfínter esofágico inferior, en general conseguirá atravesar todo el resto del tubo digestivo, tanto si es de botón como si es más grande (pilas AA, AAA), y se debe realizar un seguimiento estrecho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 78
Terapias complementarias y medicina integrativa

Paula M. Gardiner y Caitlin M. Neri

La **medicina integrativa** se centra en la promoción del bienestar físico, mental, emocional, espiritual, social y educativo en el contexto de una asistencia sanitaria global en un entorno familiar y comunitario sano. Los fundamentos de la medicina integrativa son las prácticas que promueven la salud, como una nutrición óptima y los suplementos dietéticos para evitar carencias, evitar el consumo de sustancias adictivas (p. ej., nicotina, drogas ilícitas), actividad física, un sueño adecuado, un medio ambiente saludable y las relaciones sociales de apoyo. Otras **terapias complementarias** basadas en la evidencia que pueden ser de utilidad abarcan a suplementos dietéticos, masajes, quiropraxia y otras formas de terapias corporales, yoga, taichi, meditación, hipnosis, imaginería dirigida, biorretroalimentación y acupuntura. A pesar de que las oraciones y los rituales de curación a veces se incluyen bajo el título de las terapias complementarias e integrativas, no están incluidos en este capítulo.

Sin incluir los complejos multivitamínicos ni los suplementos de minerales como hierro o calcio, se calcula que, en EE.UU, el 10-40% de los niños sanos y más del 50% de los niños con procesos crónicos utilizan la medicina alternativa. La prevalencia podría ser incluso mayor, ya que estos tratamientos suelen llevarse a cabo sin comunicárselo al médico de atención primaria del niño. Algunas de las terapias más frecuentes son suplementos dietéticos, respiración profunda, imaginería dirigida, meditación, biorretroalimentación, hipnosis, yoga, acupuntura, masajes y aromaterapia.

El uso de terapias complementarias es más frecuente en pacientes jóvenes con trastornos crónicos incurables o recidivantes, como cáncer, depresión y otros cuadros mentales, asma, autismo, cefaleas, dolor abdominal y otros cuadros dolorosos crónicos. Los programas de subespecialidades pediátricas y de hospitales infantiles ofrecen cada vez con más frecuencia estrategias de medicina alternativa junto con la medicina tradicional como parte de la asistencia infantil, tanto en el ámbito ambulatorio como en hospitalario. En una encuesta del año 2014 de la American Pain Society se identificaron 48 clínicas de dolor crónico pediátrico, y la mayoría ofertaba algún tipo de medicina alternativa o estrategias sanitarias conductistas con la medicina convencional. Por ejemplo, las terapias integrativas están usándose cada vez más en las clínicas de dolor crónico pediátrico para tratar trastornos intestinales funcionales. Las revisiones recientes incluyen a suplementos (p. ej., jengibre, aceite de menta) y técnicas de mente y cuerpo (p. ej., hipnoterapia, biorretroalimentación, acupuntura/acupresión) junto al tratamiento médico tradicional para estos cuadros pediátricos frecuentes.

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Según la Dietary Supplement Health and Education Act de 1994, el **suplemento dietético** es un producto ingerido por vía oral que contiene un *ingrediente dietético* con el fin de complementar la dieta. Pueden incluir vitaminas, sustancias minerales, hierbas u otros elementos de origen vegetal, aminoácidos y sustancias como enzimas, tejidos orgánicos, glándulas o metabolitos. Los suplementos dietéticos son las terapias complementarias más empleadas en niños y adolescentes (tabla 78.1). Algunos son de uso común y están recomendados, como los suplementos de vitamina D para los lactantes y los probióticos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos, mientras que el uso de otros es más controvertido, como la utilización de equinácea para el tratamiento de las otitis medias.

En EE.UU., los suplementos dietéticos no están sometidos a la misma evaluación estricta ni a la vigilancia poscomercialización que los fármacos de venta con receta. Aunque no pretenden prevenir o tratar trastornos médicos específicos, las etiquetas de los productos pueden incluir afirmaciones sobre *estructura-función*. Por ejemplo, en la etiqueta se puede afirmar que un producto «*fomenta un sistema inmunitario saludable*», pero no puede afirmar que cura el resfriado.

Según la National Health Interview Survey de 2012, un 5% de los niños de EE.UU. emplean suplementos dietéticos no vitamínicos/minerales (p. ej., aceite de pescado, melatonina, prebióticos, probióticos). El uso de suplementos dietéticos es más habitual entre los niños cuyas familias tienen mayores ingresos y educación y cuyos padres utilizan este tipo de suplementos, así como en los niños mayores y en aquellos con enfermedades crónicas.

A pesar de este uso generalizado, muchos pacientes y los padres que consumen estos suplementos dietéticos no hablan con su médico sobre su uso. Varias recomendaciones han reclamado que los profesionales sanitarios obtengan una anamnesis más completa sobre el uso de suplementos dietéticos. La Joint Commission recomienda a los clínicos que pregunten de forma habitual a los pacientes por los suplementos dietéticos y que incorporen esta información como una parte del proceso de registro de la medicación.

Tabla 78.1 Suplementos dietéticos más empleados en pediatría

PRODUCTO	USOS
VITAMINAS	
B_2 (riboflavina)	Profilaxis de la migraña
B_6 (piridoxina)	Epilepsia dependiente de piridoxina; neuropatía; náuseas asociadas al embarazo
B_9 (folato)	Prevención de los defectos del tubo neural
D	Prevención del raquitismo; tratamiento de las deficiencias de vitamina D
Polivitamínicos	Mejora general de la salud, TDAH
MINERALES	
Yoduro (sales)	Prevención del bocio y el retraso mental
Hierro	Prevención y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro
Magnesio	Estreñimiento, asma, profilaxis de la migraña
Zinc	Diarrea en poblaciones mal nutridas
HIERBAS	
Aloe vera	Quemaduras leves
Manzanilla	Sedante ligero, dispepsia
Equinácea	Prevención de las infecciones respiratorias altas
Jengibre	Náuseas
Lavanda (aromaterapia)	Sedante suave
Menta	Síndrome del intestino irritable
Aceite del árbol del té	Antibacteriano (remedio contra el acné), pediculicida (piojos)
OTROS	
Melatonina	Insomnio
Ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado)	TDAH, alergias, inflamación, ansiedad y trastornos del estado de ánimo
Probióticos	Diarrea asociada a antibióticos; diarrea asociada a *Clostridium difficile;* estreñimiento; síndrome del intestino irritable; reservoritis; trastornos inflamatorios del intestino

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Los suplementos dietéticos pueden plantear problemas de seguridad en niños, pero la toxicidad es mucho menos frecuente con los suplementos dietéticos de venta libre que con los fármacos con receta (tabla 78.2). La toxicidad depende de la dosis, del uso de otras terapias y del proceso médico de base en el niño. El consumo presente de un suplemento dietético (p. ej., efedra para adelgazar) puede no corresponderse con su uso tradicional (p. ej., la efedra como componente de los tés en la medicina china tradicional permite en dosis pequeñas mejorar los síntomas alérgicos o respiratorios). Además, las hierbas que parecen seguras en la mayor parte de los adultos pueden tener algunos riesgos en situaciones específicas (p. ej., recién nacidos, pacientes con trastornos de la función renal o hepática) o en circunstancias especiales (p. ej., tras el trasplante de órganos u otra cirugía) o cuando se combinan con otros fármacos con receta. Algunos productos naturales son tóxicos en sí mismos. Incluso aunque un producto pueda ser seguro cuando se utilice correctamente, puede causar toxicidad leve o grave cuando se usa de forma incorrecta. Por ejemplo, aunque la menta se emplea con frecuencia y suele ser un espasmolítico gastrointestinal benigno incluido en pastillas que se toman después de cenar, puede exacerbar el reflujo gastroesofágico.

Aunque las prácticas de fabricación de los suplementos dietéticos son buenas en EE.UU., las etiquetas de los productos pueden no reflejar fielmente el contenido o las concentraciones de sus ingredientes. Debido a la variabilidad natural, se han encontrado variaciones de 10 a 1.000 veces para varias plantas de uso generalizado, incluso en lotes producidos por el mismo fabricante. Los productos de herbolario pueden estar contaminados involuntariamente con pesticidas, agentes o productos antimicrobianos, o hierbas erróneas que hayan sido mal identificadas durante su recogida. Los productos procedentes de países en vías desarrollo (p. ej., productos ayurvédicos del sur de Asia) pueden contener niveles tóxicos de mercurio, cadmio, arsénico o plomo, ya sea por contaminación accidental durante la fabricación o añadidos intencionalmente por los productores, que creen que estos metales tienen un valor terapéutico. Aproximadamente el 30-40% de los medicamentos patentados de Asia incluyen productos farmacéuticos potentes, como analgésicos, antibióticos, hipoglucemiantes o corticoides; típicamente, las etiquetas de estos productos no están en inglés y no informan de la inclusión de estos agentes farmacéuticos. Incluso los suplementos minerales, como el calcio, han sido contaminados con plomo o han tenido problemas importantes con la variabilidad del producto.

Muchas familias usan estos suplementos simultáneamente con medicamentos, lo que plantea un riesgo de interacciones (tabla 78.3). La aplicación de los mismos principios de las interacciones farmacológicas puede ayudar a determinar si puede ser preocupante una interacción entre un suplemento y un fármaco. Por ejemplo, la hierba de San Juan induce la actividad de CYP3A4 del sistema enzimático del citocromo P450 y, por tanto, puede aumentar la eliminación de la mayor parte de los fármacos que utilizan dicha vía, como la digoxina, la ciclosporina, los inhibidores de la proteasa, los anticonceptivos orales y numerosos antibióticos, lo que provoca niveles séricos infraterapéuticos.

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

La evidencia sobre la eficacia de los suplementos dietéticos para prevenir o tratar problemas pediátricos es desigual, dependiendo del producto utilizado y la enfermedad tratada. Algunos productos a base de hierbas pueden ser útiles como tratamientos adyuvantes para problemas comunes de la infancia. Algunas plantas han demostrado ser útiles para los cólicos (hinojo y la combinación de manzanilla, hinojo, verbena, regaliz y melisa), las náuseas (jengibre), el síndrome del intestino irritable (menta) y la diarrea (probióticos).

MASAJE Y QUIROPRAXIA

El masaje es normalmente proporcionado en casa por los padres y en centros clínicos por masajistas titulados, fisioterapeutas y enfermeros. El **masaje del lactante** es una práctica de rutina en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales para promover el crecimiento y el desarrollo de los recién nacidos prematuros. También se ha demostrado que el masaje es beneficioso para los pacientes pediátricos que padecen asma, insomnio, cólicos, fibrosis quística o artritis idiopática juvenil y en pacientes que van a someterse a terapia oncológica. La **masoterapia** es generalmente segura. La práctica profesional de la masoterapia está regulada por los gobiernos estatales en forma de licenciatura, registros o certificaciones. Más de 40 estados otorgan licencias a masajistas, y es la licenciatura la variedad reguladora más estricta y que condiciona que sea una práctica ilegal cuando la realiza un profesional sin ella.

Tabla 78.2 Toxicidad clínica de algunas plantas

NOMBRE COMÚN	NOMBRE BOTÁNICO	APLICACIONES TERAPÉUTICAS	TOXICIDAD POTENCIAL
Acónito, luparia	*Aconitum* spp.	Sedante, analgésico, antihipertensivo	Arritmias cardíacas
Adelfa	*Nerium oleander*	Estimulante cardíaco	Arritmias cardíacas
Aloe	*Aloe* spp.	Quemaduras, enfermedades cutáneas	Nefritis, molestias GI
Arbolito de katuk	*Sauropus androgynus*	Pérdida de peso, visión	Lesión pulmonar
Artemisa	*Artemisia* spp.	Estimulante, alucinógeno	Alucinaciones, convulsiones, estimulación uterina
Bígaro	*Vinca* spp.	Antiinflamatorio, diabetes	Alopecia, convulsiones, hepatotoxicidad
Ceborrancha	*Urginea maritima*	Artritis, estimulante cardíaco	Convulsiones, arritmias, muerte
Chaparral (gobernadora o arbusto de la crasota)	*Larrea tridentata*	Envejecimiento, eliminación de radicales libres	Hepatitis
Compuesto Q	*Trichosanthes kirilowii*	Antihelmíntico, catártico	Diarrea, hipoglucemia, toxicidad del SNC
Diente de león	*Taraxacum officinale*	Diurético, remedio para pirosis	Anafilaxia
Enebro	*Juniperus communis*	Alucinógeno	Molestias GI, convulsiones, lesión renal, hipotensión, bradicardia
Escrofularia (xuan shen)	*Scrophularia* spp.	Antiinflamatorio, antibacteriano	Estimulación cardíaca
Fitolaca	*Phytolacca* spp.	Artritis, dolor crónico	Molestias GI, convulsiones, muerte
Flor de la pasión	*Passiflora caeruliea*	Alucinógeno	Alucinaciones, convulsiones, hipotensión
Ginseng	*Panax quinquefolium*	Antihipertensivo, afrodisíaco, estimulante, elevación del estado de ánimo, ayuda a la digestión	Síndrome de abuso de Ginseng
Haba Tonka	*Dipteryx odorata*	Anticoagulante	Diátesis hemorrágica
Helleborus	*Veratrum* spp.	Antihipertensivo	Vómitos, bradicardia, hipotensión
Hisopo	*Hyssopus officinalis*	Asma, mucolítico	Convulsiones
Kava kava	*Piper methysticum*	Sedante	Embriaguez
Kombucha		Estimulante	Acidosis metabólica, hepatotoxicidad, muerte
Lirio de los valles	*Convallaria* spp.	Cardiotónico	GI (náuseas, vómitos), arritmias cardíacas
Lobelia (tabaco de la India)	*Lobelia* spp.	Estimulante	Intoxicación por nicotina
Ma Huang	*Ephedra sinica*	Estimulante	Crisis simpática, especialmente con inhibidores de la monoaminooxidasa
Madera de manzano (estramonio)	*Datura stramonium*	Alucinaciones	Anticolinérgico
Mandrágora	*Mandragora officinarum*	Alucinógeno	Síndrome anticolinérgico
Nuez de Betel	*Areca catechu*	Elevación del estado de ánimo	Broncoconstricción, cánceres bucales
Nuez moscada	*Myristica fragrans*	Alucinógeno, abortivo	Alucinaciones, molestias GI
Pepino salvaje	*Ecballium elaterium*	Estreñimiento, antiinflamatorio, enfermedad reumática	Obstrucción de las vías respiratorias
Raíz de valeriana	*Valeriana* spp.	Sedante	Sedación, omnubilación
Regaliz	*Glycyrrhiza* spp.	Indigestión	Efectos mineralocorticoides
Salvia	*Salvia* spp.	Estimulante del SNC	Convulsiones
Sanguinaria	*Sanguinaria canadensis*	Vómitos, catártico, eczema	Molestias GI, vértigo, trastornos visuales
Sauce cabruno (zargatillo)	*Salix caprea*	Purgante	Hemólisis con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Sello de oro	*Hydrastis canadensis*	Ayuda a la digestión, mucolítico, antiinfeccioso	Estimulación uterina y cardíaca; molestias GI, leucopenia
Serpentaria	*Rauwolfia serpentina*	Sedante, antihipertensivo	Bradicardia, coma
Té mormón	*Ephedra nevadensis*	Estimulante, asma, antipirético	Hipertensión, simpaticomimético
Yohimbina	*Corynanthe yohimbe*	Afrodisíaco, estimulante	Hipertensión, crisis simpáticas

GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.
De Kingston RL, Foley C: Herbal, traditional, and alternative medicines. In *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*, 4, Philadelphia, 2007, Saunders/Elsevier, p 1081.

Tabla 78.3 Interacciones de suplementos dietéticos de hierbas (SDH)-fármacos de gravedad importante

SHD	FÁRMACOS	POSIBLES CONSECUENCIAS/REACCIONES†
Ajo	Ritonavir	↓ Efecto del ritonavir
	Saquinavir	↓ efecto del saquinavir
Aloe vera	Glibenclamida	↑ El gel de aloe vera oral puede causar efectos hipoglucemiantes aditivos cuando se consume simultáneamente con un hipoglucemiante
Hipérico (hierba de San Juan)	Ciclosporina, tacrolimús, warfarina, inhibidores de la proteasa, digoxina, teofilina, venlafaxina, anticonceptivos orales	Puede disminuir la eficacia de algunos fármacos
Melatonina	Zolpidem	↑ Efectos sedantes
Naranja amarga	Fenelzina	↑ Riesgo de crisis hipertensiva
Pomelo	Antagonista de los canales del calcio	Se ha visto que el zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de ciertos fármacos mediante la inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP) en el hígado y la pared intestinal
Regaliz	Warfarina	↑ Riesgo de hemorragia
Sello de oro	Inhibición del CYP2D6 y CYP3A4	Puede afectar aproximadamente al 50% de los productos farmacéuticos comunes
Valeriana	Alprazolam, fenobarbital	↑ Depresión del sistema nervioso central

↓, reducción; ↑, aumento

La **quiropraxia** se dirige hacia el diagnóstico, tratamiento y prevención de trastornos del sistema osteoneuromuscular y a sus efectos sobre la salud en general. En la actualidad hay más de 60.000 quiroprácticos autorizados licenciados en EE.UU., con licenciaturas en los 50 estados. La quiropraxia está cubierta por la mayoría de las principales compañías aseguradoras. Los niños y las familias solicitan asistencia quiropráctica para cuadros infantiles frecuentes como asma, cólicos infantiles, enuresis nocturna, estreñimiento y cefaleas. En una puesta al día de consenso reciente sobre la asistencia quiropráctica global en niños no se consiguió un respaldo importante en una pequeña serie de estudios de gran calidad sobre la eficacia de la quiropraxia en estos procesos infantiles frecuentes. En cuanto a la seguridad, las pruebas también son limitadas; sin embargo, son muy pocos los casos publicados de incidentes adversos graves en lactantes y niños tratados con quiropraxia. Cuando los niños y las familias soliciten asistencia quiropráctica, lo más apropiado es que se lleve a cabo en colaboración con el médico de atención primaria del niño con el fin de garantizar la seguridad.

TERAPIAS MENTE-CUERPO

Las terapias mente-cuerpo, como la respiración profunda y lenta, la meditación, la imaginería dirigida, la biorretroalimentación, la hipnosis, el taichi y el yoga, también son terapias complementarias que se emplean en pediatría. Es posible aprender estas prácticas de forma informal a través de libros, vídeos de YouTube, CD, DVD, aplicaciones para los teléfonos inteligentes o clases, o en sesiones terapéuticas con profesionales sanitarios, como psicólogos o trabajadores sociales (tabla 78.4). Numerosas investigaciones sugieren que estas prácticas pueden contribuir a reducir la ansiedad, el insomnio y los trastornos causados por estrés, incluidos las migrañas y el dolor abdominal funcional. Estas terapias también pueden ayudar a los pacientes a luchar contra el dolor crónico.

Tabla 78.4 Prácticas mente-cuerpo usadas con frecuencia en pediatría

PRÁCTICA	USOS
Biorretroalimentación	Prevención de las migrañas; reducción del estrés y la ansiedad; tratamiento de la encopresis/estreñimiento; tratamiento de la incontinencia de esfuerzo; la neurorretroalimentación es experimental para el TDAH
Hipnosis	Corrección de hábitos patológicos; prevención de las cefaleas; manejo del dolor
Imaginería dirigida	Tratamiento del estrés, disminución de la ansiedad, alivio del dolor
Meditación	Tratamiento del estrés, mejora de la concentración
Respiración profunda	Relajación, tratamiento del estrés
Taichi	Mejora del equilibrio, coordinación, concentración y disciplina
Yoga	Mejora del equilibrio, coordinación y concentración

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

ACUPUNTURA

La acupuntura moderna incorpora los tratamientos tradicionales de China, Japón, Corea, Francia y otros países. En EE.UU., los acupuntores están autorizados para ejercer en 45 estados. La acupuntura puede llevarse a cabo en pacientes pediátricos en el hospital o en las consultas ambulatorias con el fin de tratar diversas dolencias. Resulta de especial utilidad en niños que experimentan dolor, y se ofrecen servicios de acupuntura junto con servicios de medicina convencional y de psicología en más de un 50% de los programas de tratamiento del dolor pediátrico en los centros académicos de Norteamérica. La técnica que ha sido más estudiada de un modo científico implica penetrar la piel con agujas finas, sólidas y metálicas, que son manipuladas con la mano o mediante estimulación eléctrica. Las variantes incluyen la estimulación de los puntos de acupuntura por roce (**shiatsu**), calor (**moxibustión**), láseres, imanes, presión (**acupresión**) o corrientes eléctricas.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos pueden sentir aversión a las agujas, cuando se lleva a cabo del modo adecuado por un acupuntor con formación pediátrica, los niños pueden aceptar a probar la acupuntura y a menudo refieren que les es de ayuda. La acupuntura puede ofrecer beneficios significativos en el tratamiento de la cefalea recurrente, la ansiedad, la lumbalgia y otros dolores, la depresión, el dolor abdominal y las náuseas. Como con cualquier terapia que incluye agujas, pueden aparecer infecciones y hemorragias en contadas ocasiones, y las complicaciones más graves, como el neumotórax, se producen en menos de 1 de cada 30.000 tratamientos.

CANNABIS

Dado que el consumo de marihuana ha sido legalizado en numerosos estados, tanto con fines recreativos (adultos) como médicos, los cuidadores y las familias han preguntado acerca de los beneficios potenciales del cannabis sobre la salud, tanto para niños como para adultos. En la actualidad, ningún estudio pediátrico avala la consecución de beneficios potenciales del cannabis en los niños. Además, sigue habiendo ciertas preocupaciones de seguridad importantes, ya que se han documentado efectos nocivos de la marihuana sobre el cerebro en desarrollo.

Merece la pena señalar que, en algunos niños con **epilepsia** refractaria grave, el **cannabidiol** oral, un componente no psicoactivo de la marihuana, ha mejorado hasta cierto punto el control de las convulsiones. Caso por caso, esta es una consideración razonable para las familias que se enfrentan a estos retos difíciles e inusuales, pero se necesita seguir investigando en este campo, especialmente por la variabilidad de la pureza y la regulación de la marihuana y sus componentes disponibles en el mercado. La mayor parte de la bibliografía pediátrica reciente sobre el cannabis describe un aumento de las intoxicaciones accidentales en niños pequeños, presumiblemente asociadas al aumento de productos disponibles para el consumo por parte de los adultos; este es un riesgo de seguridad adicional que tienen que tener en cuenta los pediatras.

Recursos de internet

American Academy of Pediatrics Section on Integrative Medicine: http://www2.aap.org/sections/chim/default.cfm.

Academic Consortium Integrative Medicine and Health: http://www.imconsortium.org/.

National Institutes of Health, National Center for Complementary and Integrative Health: https://nccih.nih.gov/.

American Pain Society; pediatric chronic pain programs by state: http://americanpainsociety.org/uploads/get-involved/PediatricPainClinicList_Update_2.10.15.pdf

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Medicina de urgencias y cuidados críticos

PARTE VIII

Capítulo 79

Servicios médicos de urgencia pediátricos

Joseph L. Wright y Steven E. Krug

La inmensa mayoría de los 27 millones de niños que acude anualmente para una asistencia urgente en Estados Unidos son valorados en servicios de urgencia (SU) de hospitales comunitarios. Las visitas a los SU de hospitales infantiles representan solamente el 10% de todas las visitas a los SU. Esta distribución sugiere que la mejor oportunidad para optimizar la asistencia a los pacientes pediátricos con enfermedades o lesiones agudas, desde un punto de vista poblacional, se debe en gran medida al acceso a los SU basados en sistemas, estrategia en la cual se incorporan las necesidades exclusivas de los niños dentro de cada nivel asistencial. Desde un punto de vista conceptual, los **servicios médicos de urgencia pediátricos (SMUP)** se caracterizan por un modelo asistencial continuo e integrado (fig. 79.1). Este modelo está diseñado de manera que la asistencia del paciente fluye sin fisuras desde la presencia del médico de atención domiciliaria hasta su traslado y tratamiento definitivo en el hospital. Este modelo abarca las siguientes cinco áreas principales de actividad:

1. Prevención, primaria y secundaria.
2. Asistencia extrahospitalaria, tanto en forma de respuesta de urgencia como de transporte prehospitalario.
3. Asistencia intrahospitalaria: SU e ingreso, incluyendo a los cuidados críticos.
4. Traslado entre centros, según las necesidades, para el tratamiento definitivo o de subespecialidades médicas y quirúrgicas pediátricas (v. cap. 79.1).
5. Rehabilitación.

El programa de SMUP del Health Resources and Services Administration's Maternal and Child Health Bureau a escala federal ha gestionado mejoras en la asistencia pediátrica en el contexto de este modelo asistencial continuo. La finalidad práctica del programa de SMUP es la siguiente:

- Garantizar la asistencia médica de urgencia de referencia para niños y adolescentes de cualquier edad enfermos o politraumatizados.
- Garantizar la plena integración de los servicios pediátricos dentro del sistema de servicios médicos de urgencia (SMU) y el respaldo de recursos óptimos.
- Garantizar que se proporciona a los lactantes, niños, adolescentes y adultos jóvenes la totalidad del espectro de SU, incluyendo la prevención primaria de las enfermedades y traumatismos, el tratamiento agudo y la rehabilitación.

MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA Y PLANIFICACIÓN DE LA CONSULTA

El médico de atención primaria (MAP) desempeña un papel importante en el sistema de los SMU. A través de la orientación preventiva, el MAP puede ayudar a modelar actitudes, conocimientos y comportamientos de los progenitores y del niño con la finalidad primordial de prevenir problemas médicos agudos, como traumatismos y estatus asmático. El punto de inicio del tratamiento para muchos problemas agudos suele ser a menudo la consulta del MAP. Desde el punto de vista del personal, del equipamiento, de la formación y de los protocolos, la consulta del MAP debe estar convenientemente preparada para iniciar el tratamiento de exacerbaciones agudas y urgentes de cuadros pediátricos comunes, como la dificultad respiratoria y las convulsiones. Asimismo, en contadas ocasiones, la consulta del MAP puede enfrentarse a un niño en situación crítica en la que sea imprescindible la instauración del protocolo de reanimación y su posterior estabilización. Por tanto, el MAP no solo está encargado de garantizar el acceso a los SMU, es decir, la activación del 911, sino también de garantizar que el personal cuenta con la suficiente capacidad psicomotriz para enfrentarse a situaciones de tal calibre en el lugar de los hechos. Para la **preparación de la consulta** es imprescindible el adiestramiento y la formación continuada de sus miembros, la existencia de protocolos de actuación en casos de urgencia, la disponibilidad inmediata de fármacos y material adecuados para llevar a cabo la reanimación, y conocimientos de los recursos de los SMU locales y de la capacidad de los SU. Los MAP pueden desempeñar además un papel central en la información y el asesoramiento en casos de urgencias pediátricas y en la planificación de desastres en los departamentos de los SMU locales, de los programas escolares y de asistencia pediátrica y de los hospitales comunitarios; esto adquiere una relevancia particular en las comunidades rurales.

Adiestramiento y formación continuada del personal

Es una expectativa razonable que todo el personal de la consulta, incluidos los recepcionistas y los auxiliares, sea adiestrado en los protocolos de reanimación cardiopulmonar (RCP) y que su certificación se mantenga con periodicidad anual. El personal de enfermería y los médicos deben formarse también en la reanimación pediátrica siguiendo una estrategia sistemática. El grueso de estos conocimientos puede adquirirse a través de cursos normalizados sobre **soporte vital avanzado (SVA)** ofertados por asociaciones médicas y organizaciones profesionales a escala nacional. Es sumamente importante practicar con frecuencia y renovar a tiempo dichas certificaciones, tanto para refrescar los conocimientos como para mantener las habilidades técnicas. Algunos ejemplos de cursos son Pediatric Advanced Life Support (PALS) y Pediatric Emergency Assessment, Recognition and Stabilization (PEARS), patrocinados por la American Heart Association (AHA), el Advanced Pediatric Life Support (APLS) patrocinado por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Emergency Physicians (ACEP), y el Emergency Nurses Pediatric Course (ENPC) patrocinado por la Emergency Nurses Association (ENA).

Protocolos

Es esencial la elaboración de protocolos telefónicos estandarizados de priorización de los niños con enfermedades o traumatismos graves. Cuando se duda del estado clínico del niño y se dispone de asistencia prehospitalaria, siempre es preferible su traslado en ambulancia con personal adiestrado en este tipo de situaciones al transporte por otros medios (p. ej., en un vehículo privado). De este modo se evitan potenciales consecuencias médicas al dejar en manos de padres angustiados y no preparados, sin capacidad para proporcionar medidas de **soporte vital básico (SVB)** a un niño inestable durante su traslado al SU. Los profesionales pueden trabajar junto a sus centros de recursos asistenciales pediátricos de urgencia locales (p. ej., hospitales infantiles, centros médicos universitarios, centros para politraumatizados) para desarrollar y mantener protocolos por escrito para el tratamiento en la consulta de una amplia variedad de cuadros, como la anafilaxia, la parada cardiorrespiratoria, los traumatismos craneoencefálicos, las intoxicaciones, el *shock,* el estatus asmático, el estatus epiléptico y la obstrucción de las vías respiratorias altas. La práctica regular con simulacros mejora la confianza y la autosuficiencia del médico y del personal de la consulta para enfrentarse a estos problemas y solucionarlos en la consulta.

Equipo de reanimación

La disponibilidad del material necesario es un elemento vital para una respuesta urgente. Todas las consultas deben disponer de un equipo de reanimación esencial y de medicación envasada en un carro o un maletín de reanimación pediátrica (tabla 79.1). Este carro o maletín debe comprobarse con regularidad y mantenerse en una ubicación accesible y conocida por todo el personal de la consulta. La medicación caducada, un laringoscopio con una fuente de luz defectuosa o una bombona de oxígeno vacía representan una catástrofe potencial ante una situación de reanimación. Un incidente de este tipo puede evitarse fácilmente poniendo en práctica una lista de comprobación y un programa de mantenimiento con regularidad. Un maletín pediátrico que incluya carteles, tarjetas plastificadas o etiquetas de reanimación de longitudes y colores diferentes en los que se especifique la dosis del fármaco y el tamaño del equipo resulta casi imprescindible para evitar errores terapéuticos críticos durante la reanimación.

Para facilitar la respuesta urgente cuando un niño requiere una intervención rápida en la consulta, todo el personal debe tener asignado su papel concreto. La organización del equipo de reanimación dentro de la consulta garantiza la disponibilidad de todo el material necesario para el médico a cargo del proceso, el registro médico apropiado en el que se detallen todas las intervenciones y la respuesta generada en el niño, y que se ha efectuado la llamada al 911 para avisar a los SMU o al equipo de transporte en el momento oportuno.

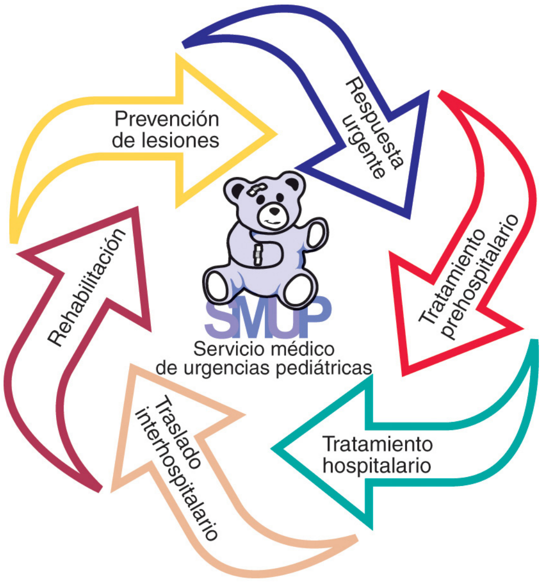

Fig. 79.1 Modelo asistencial continuo de los servicios médicos de urgencia pediátricos (SMUP). Los niños con enfermedades o traumatismos graves interactúan con un número elevado de personal sanitario durante su avance por el sistema de SMUP.

Transporte

Una vez estabilizado el niño, hay que decidir la mejor manera de trasladarlo a la institución capaz de proporcionarle el tratamiento definitivo. Si ha precisado soporte respiratorio o cardiovascular, si tiene alterado el nivel de consciencia o sus constantes vitales son inestables, o si tiene posibilidades de deteriorarse en el camino, no sería conveniente enviarlo en un coche particular, independientemente de la proximidad al hospital. Incluso en el caso de que se solicite una ambulancia, es responsabilidad del MAP iniciar las medidas de soporte vital esenciales y tratar de estabilizarlo antes del traslado.

En centros urbanos con infinidad de empresas de ambulancias públicas y privadas, el MAP debe conocer el grado de asistencia que proporciona cada una de ellas. La disponibilidad de servicios de SVB y SVA, la configuración del equipo de transporte y la experiencia en pediatría varían sustancialmente en cada empresa y según las jurisdicciones. Los servicios de SVB proporcionan un soporte básico de la vía aérea, de la respiración y de la circulación, mientras que las unidades de SVA son capaces de administrar fármacos y procedimientos intervencionistas de reanimación. Algunas comunidades disponen únicamente de servicios de SVB, mientras que otras pueden tener un sistema en dos escalones que proporciona SVB y SVA. En ocasiones podría considerarse la posibilidad de un **trasporte aéreo medicalizado** cuando no se dispone de asistencia definitiva o especializada dentro de la comunidad o cuando los tiempos de transporte terrestre son excesivos. En tales casos, podría considerarse el transporte inicial por vía terrestre hasta la zona de aterrizaje del helicóptero o hasta el hospital local para la estabilización inicial del paciente a la espera de la llegada del equipo de transporte aéreo. Con independencia de que el niño vaya a ser transportado por vía terrestre o aérea, deben adjuntarse copias de los registros médicos pertinentes y de cualquier estudio radiológico o analítico, además de llamar a los médicos que van a recibirlo para avisarles del traslado y de cualquier fármaco que se haya administrado. Dicha notificación no es un mero acto de cortesía; la comunicación directa de un médico a otro es esencial para garantizar una adecuada transmisión de la información asistencial del paciente, para poder movilizar los recursos necesarios en el SU y para redirigir el traslado si los médicos del SU consideran que el niño podría tratarse mejor en un centro especializado.

ASISTENCIA PEDIÁTRICA PREHOSPITALARIA

La *asistencia pediátrica prehospitalaria* hace referencia a la asistencia urgente prestada por personal médico de urgencias con la formación necesaria antes de que el niño llegue a una institución médica. Los objetivos de la asistencia prehospitalaria son minimizar en la medida de lo posible las consecuencias de la afección o la lesión mediante una serie de actuaciones oportunas y bien definidas y adoptar las medidas que garanticen la seguridad del paciente. La mayoría de las comunidades en Estados Unidos dispone de un sistema de SMU formalizado; la estructura organizativa y la respuesta médica urgente dependen en gran medida de la demografía local y de la población del área de salud. Los SMU pueden ser proporcionados por voluntarios o por

Tabla 79.1 Fármacos y material recomendado para las emergencias en la consulta de pediatría

FÁRMACOS/EQUIPO	PRIORIDAD
FÁRMACOS	
Oxígeno	E
Salbutamol para inhalación	E
Adrenalina (1:1.000 [1 mg/ml])	E
Carbón activado	R
Antibióticos	R
Antiepilépticos (diazepam/lorazepam)	R
Corticoides (vía parenteral/oral)	R
Glucosa (25%)	R
Difenhidramina (parenteral, 50 mg/ml)	R
Adrenalina (1:10.000 [0,1 mg/ml])	R
Sulfato de atropina (0,1 mg/ml)	R
Naloxona (0,4 mg/ml)	R
Bicarbonato sódico (4,2%)	R
LÍQUIDOS INTRAVENOSOS	
Solución salina fisiológica (SF 0,9) o Ringer lactato (bolsas de 500 ml)	R
Solución glucosalina (glucosa al 5%, SF al 0,45) (bolsas de 500 ml)	R
EQUIPO PARA CONTROL DE LA VÍA AÉREA	
Oxígeno y sistema de administración	E
Sistema de mascarilla y bolsa autoinflable (450 y 1.000 ml)	E
Mascarillas de oxígeno transparentes, de reinhalación y no reinhalación, con reservorio (lactante, niño, adulto)	E
Dispositivo de aspiración, sonda rígida de Yankauer y pera de goma	E
Nebulizador (o inhalador dosimétrico con espaciador o mascarilla)	E
Cánulas orofaríngeas (tamaños 00-5)	E
Pulsioxímetro	E
Cánulas nasofaríngeas (tamaños 12-30 F)	R
Pinzas de Magyll (pediátricas, adulto)	R
Sondas de aspiración (tamaños 5-16 F y de punta tipo Yankauer)	R
Sondas nasogástricas (tamaños 6-14 F)	R
Mango de laringoscopio (pediátrico, adulto) con pilas y bombillas de repuesto	R
Palas de laringoscopio (rectas 0-2; curvas 2-3)	R
Tubos endotraqueales (sin globo 2,5-5,5; con globo 6,0-8,0)	R
Fiadores (pediátricos, adulto)	R
Detector de intubación esofágica o detector de dióxido de carbono teleespiratorio	R
MATERIAL PARA CANALIZACIÓN VASCULAR Y ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDOS	
Agujas de mariposa (calibres 19-25 G)	R
Dispositivos de catéter sobre agujas (calibres 14-24 G)	R
Reposabrazos, esparadrapo, torniquete	R
Agujas intraóseas (calibres 16 y 18 G)	R
Sistemas de goteo intravenosos o de microgoteo	R
OTROS EQUIPOS Y MATERIALES	
Etiquetas codificadas por colores o dosis farmacológicas impresas de antemano	E
Tabla o respaldo de parada cardíaca	E
Esfigmomanómetro (lactante, niño, adulto, manguitos para el muslo)	E
Férulas, apósitos estériles	E
Desfibrilador externo automático con capacidad pediátrica	R
Dispositivo de medición de glucemia capilar	R
Collarines rígidos (pequeño/grande)	R
Fuente de calor (calentador/lámpara de infrarrojos)	R

E, esencial; R, muy recomendado.
De Frush K, American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine: Policy statement-preparation for emergencies in the offices of pediatricians and pediatric primary care providers, *Pediatrics* 120:200–212, 2007. Reafirmada en *Pediatrics* 128:e748, 2011.

profesionales autorizados que trabajan en el servicio de bomberos o dentro de un sistema de respuesta de «tercer servicio» independiente. Los puntos fundamentales que deben conocerse en la gestión de la relación entre el MAP y el sistema de SMU local son el acceso al sistema sanitario, la competencia de los profesionales y el destino final del paciente.

Acceso al sistema de SMU

Casi todos los estadounidenses tiene acceso al servicio telefónico 911, el cual proporciona acceso directo a un encargado que coordina las respuestas de la policía, los bomberos y los SMU. Algunas comunidades disponen de un sistema 911 reforzado, en el que el coordinador recibe automáticamente la localización de la persona que realiza la llamada, lo que permite que pueda activarse la respuesta urgente con independencia de que el autor de la llamada sea un niño que no pueda decir la dirección a la que acudir. El grado de formación médica de estos coordinadores varía de una comunidad a otra, al igual que los protocolos mediante los cuales estas personas asignan una respuesta urgente determinada (SVB o SVA). En las comunidades más pequeñas no existen este tipo de coordinadores, y las llamadas de urgencias médicas son gestionadas por departamentos jurídicos locales.

Al activar el sistema 911, el médico debe dejar claro al coordinador la naturaleza de la urgencia y el estado del niño. En muchas comunidades, los coordinadores de urgencias médicas están formados para formular una serie de preguntas protocolizadas mediante las que poder establecer el perfil del profesional que debe enviarse.

Capacidad de los profesionales

Los profesionales de los SMU prehospitalarios pueden tener grados de formación diferentes, desde trabajadores capaces de proporcionar solamente primeros auxilios hasta aquellos formados y autorizados a proporcionar SVA. Todo el personal de los SMU, ya sean *técnicos en emergencias médicas* (TEM) básicas o paramédicos, recibe cierta formación en urgencias pediátricas; sin embargo, los casos pediátricos constituyen aproximadamente el 10% de los traslados de los SMU.

El personal de primera respuesta puede estar integrado por bomberos o agentes del orden, que son movilizados para proporcionar asistencia médica urgente, o bien por los transeúntes. El personal de seguridad ciudadana cuenta con un mínimo de 40 horas de formación en primeros auxilios y RCP. Su papel es actuar con rapidez y estabilizar a la víctima hasta la llegada de personal con más formación. En las comunidades más pequeñas puede que esta sea la única respuesta de urgencia médica prehospitalaria disponible.

La inmensa mayoría de las respuestas médicas urgentes en Estados Unidos es realizada por TEM, que pueden ser voluntarios o profesionales remunerados. Los TEM pueden entrar a formar parte de la dotación de una ambulancia después de realizar un programa de capacitación de aproximadamente 100 horas. Están autorizados para prestar servicios de SVB, pero pueden recibir un adiestramiento adicional en algunas jurisdicciones para ampliar su campo de actuación para canalizar vías y administrar fluidos, manejar dispositivos complementarios para la vía aérea y para usar un desfibrilador externo automático (DEA).

Los *paramédicos* representan el grado máximo de respuesta de los TEM, ya que cuentan con formación médica y una experiencia de campo supervisada de aproximadamente 1.000 horas. Entre las actuaciones que pueden llevar a cabo están medidas avanzadas de control de la vía aérea, como intubación endotraqueal; canalización de vías periféricas, centrales o intraóseas; administración intravenosa de fármacos; administración de aerosoles nebulizados; colocación de agujas de toracostomía, y cardioversión y desfibrilación. Estos profesionales proporcionan medidas de SVA y actúan como parte del personal de ambulancias equipadas a modo de unidades de cuidados intensivos (UCI) móviles. En la declaración política de consenso titulada *Equipment for ground ambulances,* la AAP, el ACEP, el American College of Surgeons Committee on Trauma, la Emergency Medical Services Corporation (EMSC), la ENA, la National Association of EMS Physicians y la National Association of EMS Officials han publicado una guía de estándares sobre el material esencial de las ambulancias, la medicación y el material necesario para proporcionar servicios de SVB y SVA en varios grupos de edad. Esta lista de material esencial representa uno de los estándares de referencia que el programa SMUP federal ha adoptado como medida de rendimiento para la disponibilidad operativa a escala estatal relativa a la asistencia de los niños en un sistema de SMU.

Tanto los TEM como los paramédicos trabajan bajo la autoridad delegada y supervisada del director médico del SMU. Esta vigilancia de la práctica prehospitalaria se engloba bajo el término genérico *control médico*. El **control médico directo, o en línea,** hace referencia a la dirección médica en el lugar de los hechos o bien en tiempo real a través de una transmisión de audio o de vídeo. El **control médico indirecto, fuera de línea,** hace referencia a la dirección médica que se efectúa antes y después de haber llevado a cabo la asistencia. Las actividades indirectas, como la educación y el adiestramiento del profesional, y la elaboración de protocolos y programas de garantía/mejora de calidad del liderazgo médico, representan campos en los que se necesita una mayor formación pediátrica. Como una medida del grado con que se ha establecido la permanencia del SMUP dentro de los sistemas de SMU estatales, el programa de SMUP federal ha exigido la demostración de una participación en actividades por parte de la dirección médica, fuera de línea o en línea, en pacientes pediátricos, y la existencia de un comité consultivo del SMUP a escala estatal. Estos organismos consultivos están en buena posición para respaldar a los departamentos de los SMUP sobre su capacidad pediátrica, además de proporcionar un foro para la implicación activa de expertos en asistencia pediátrica en el sistema.

Determinación del destino

El destino al que se traslada a un niño puede estar definido por las preferencias de los padres, por las del profesional o por los protocolos jurisdiccionales, que suelen basarse normalmente en la valoración de criterios anatómicos y fisiológicos en el lugar de los hechos y, en el caso de los traumatismos, por el mecanismo de la lesión. En comunidades con un sistema de atención al politraumatizado organizado o un sistema de SMU regionalizado que incorpora la asignación pediátrica basada en la capacidad objetiva de cada hospital de la región, los niños con lesiones o enfermedades graves pueden clasificarse según protocolos y trasladarse en un plazo razonable al centro más preparado. El objetivo es proporcionar al niño *la asistencia correcta en el momento oportuno,* incluso aunque esto suponga pasar de largo de hospitales más cercanos. Una excepción la constituye el niño en parada cardiorrespiratoria completa; en este caso, siempre está justificado el traslado más expeditivo posible al centro más próximo.

La *regionalización,* en el contexto de los SMU, se define como el sistema de servicios organizado geográficamente que garantice el acceso al nivel asistencial adecuado para las necesidades del paciente, manteniendo a la vez un uso eficiente de los recursos disponibles. Este concepto de sistema está especialmente relacionado con la asistencia pediátrica, dada la relativa escasez de centros capaces de abarcar la totalidad de cuadros pediátricos (fig. 79.2). Los sistemas asistenciales regionalizados, coordinados con los SMU, la clasificación en el lugar de los hechos y el transporte de los SMU han demostrado su eficacia para mejorar los resultados de los **traumatismos pediátricos**, sobre todo de los niños más pequeños y de aquellos con traumatismos craneales aislados. Cada vez es más evidente también la consecución de beneficios similares en niños en estado de ***shock*** identificados en el lugar de los hechos que son trasladados directamente a SU hospitalarios con competencia documentada en SVA pediátricos. La existencia de sistemas estandarizados regionales y estatales en los que se reconozca formalmente la competencia de un hospital para estabilizar y tratar urgencias médicas pediátricas es otra medida del SMUP sobre la capacidad operativa para prestar una asistencia pediátrica de urgencias óptima en Estados Unidos se está evaluando en la actualidad.

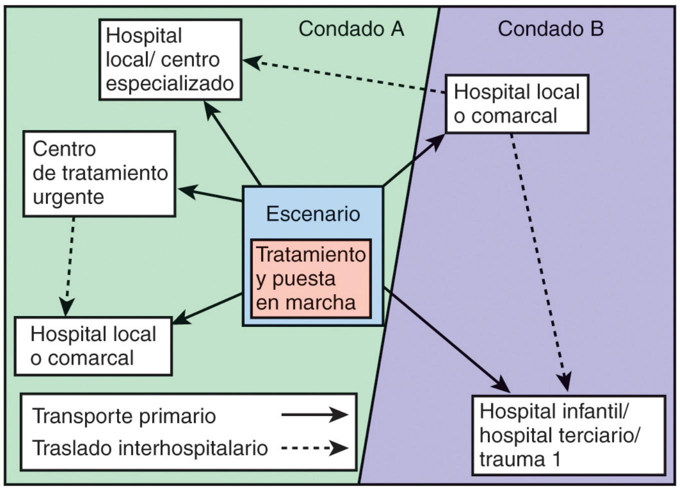

Fig. 79.2 **Alternativas para el transporte dentro de un modelo de servicio médico de urgencias coordinado y por regiones.** El objetivo es garantizar el acceso al tratamiento definitivo en el nivel adecuado para satisfacer las necesidades del paciente. *Líneas continuas,* transporte primario; *líneas discontinuas,* transporte interhospitalario. *(Adaptada del Institute of Medicine, Committee on the Future of Emergency Care in the U.S. Health System:* Hospital-based emergency care: at the breaking point, *Washington, DC, 2006, National Academies Press.)*

En comunidades que carecen de un hospital con los recursos materiales y humanos para prestar un tratamiento pediátrico definitivo intrahospitalario, debe **trasladarse** al niño hasta un centro regional, una vez lograda su estabilización inicial (v. cap. 79.1).

EL SERVICIO DE URGENCIAS

La capacidad de los SU hospitalarios para responder a la asistencia urgente de niños varía y depende de muchos factores, entre los que se incluyen la disponibilidad de equipo y material. La formación, el adiestramiento y la experiencia de la plantilla y la disponibilidad de pediatras y de subespecialistas médicos y quirúrgicos pediátricos también desempeñan un cometido crucial. La mayoría de los niños que requieren cuidados urgentes son evaluados en hospitales comunitarios por médicos, personal de enfermería u otros profesionales sanitarios con grados variables de experiencia y formación pediátrica. Los niños suponen aproximadamente el 25% de todas las visitas al SU, pero solo una parte de ellos representa auténticas urgencias. Dado que el volumen de niños en estado crítico es bajo, los médicos y el personal de enfermería de urgencias que trabajan en SU de hospitales comunitarios con menor volumen de pacientes suelen tener pocas ocasiones de reforzar sus conocimientos y competencias en la valoración de los niños enfermos, con traumatismos y en la reanimación pediátrica. De hecho, el 50% de los SU de los hospitales estadounidenses atiende a menos 10 niños al día. Cuando un niño gravemente enfermo o con un traumatismo acude a los SU, se puede consultar a los pediatras de atención primaria o a los especialistas pediátricos hospitalarios, y estos deberían tener un protocolo para la evaluación y el tratamiento iniciales en un niño inestable de cualquier edad, independientemente del diagnóstico subyacente. *La detección precoz de alteraciones de la oxigenación, de la ventilación, de la perfusión y del funcionamiento del sistema nervioso central potencialmente letales y la rápida intervención para corregir estas alteraciones son claves para el éxito de la reanimación y la estabilización del paciente pediátrico*.

En el **National Pediatric Readiness Project (NPRP)**, una encuesta realizada en 2013-2014 sobre la disponibilidad pediátrica en los SU de Estados Unidos, se comprobó que la disponibilidad de estos especialistas era mayor (cuantificada mediante la conformidad con las normas publicadas) en los SU de mayor volumen y en hospitales que contaban con un médico o personal de enfermería que actuase como coordinador de la asistencia urgente pediátrica. En la página de internet del EMSC Innovation and Improvement Center, https://emscimprovement.center, puede consultarse más información acerca del NPRP, incluyendo datos estatales.

Todos los SU que atiendan a niños deben cumplir unos estándares mínimos de disponibilidad para garantizar que reciben la mejor asistencia urgente posible. Existen listados de recomendaciones específicas sobre equipamiento, materiales y medicación para los SU, así como actualizaciones en la página de internet de la AAP. En la tabla 79.2 se muestran ejemplos de políticas, procedimientos y protocolos en los que se abordan específicamente las necesidades de los niños en los SU.

La forma en la que una familia apoya al niño durante una crisis y, consecuentemente, el apoyo que recibe la familia en el SU durante el tratamiento del niño son aspectos cruciales para la recuperación del paciente, para lograr la satisfacción de la familia y para mitigar el impacto sobre el comportamiento y la salud mental. El compromiso de una asistencia enfocada tanto al paciente como a la familia en el SU garantiza que la experiencia de ambos guíe la práctica de una asistencia sensible con el aspecto cultural, y promueva la dignidad, la comodidad y la autonomía del paciente. En el SU, determinados aspectos como la presencia de la familia merecen una atención especial. Las encuestas realizadas a los padres indican que la mayoría quiere estar con su hijo durante los procedimientos invasivos e incluso durante la reanimación. Se ha demostrado que esto reduce la ansiedad, tanto de los padres como del paciente, y no interfiere en la realización del procedimiento. La práctica asistencial enfocada tanto al paciente como a la familia también guarda una relación estrecha con una mejora de la calidad asistencial y de la seguridad del propio paciente.

Preparación ante desastres

En el transcurso de una catástrofe, ya sean de origen humano o natural, existe una serie de factores singulares que ponen a los niños en una situación de riesgo desproporcionadamente mayor. En un día laboral normal, 69 millones de niños estadounidenses son separados de sus familias en escuelas o guarderías en las que pueden producirse fácilmente víctimas en masa. Esta separación añade el riesgo adicional de una reunificación segura y oportuna de los niños con sus familias durante o después de un incidente. Además, en los casos de ataques biológicos o químicos, o en casos de ataques radionucleares, las características anatómicas, del desarrollo y fisiológicas exclusivas de los niños los convierten en pacientes especialmente vulnerables a la absorción, ingestión e inhalación de sustancias tóxicas y, por lo tanto, a su morbimortalidad asociada.

Al igual que sucede en la disponibilidad urgente del día a día, la preparación ante un desastre exige considerar de antemano las vulnerabilidades singulares y las necesidades de los niños durante la planificación, y la realización de ejercicios de simulacro a escala local, regional e incluso nacional. Las consideraciones de la planificación pediátrica incluyen el adiestramiento del personal de primera respuesta y de otros profesionales asistenciales, la clasificación en función de la gravedad, la descontaminación, la capacidad y el potencial ante una oleada de víctimas, contramedidas médicas (fármacos, vacunas, equipo, suministro), evacuación, transporte, refugio y reunificación familiar. La planificación pediátrica debe ocurrir a todos los niveles del sistema sanitario, incluyendo la atención domiciliaria, los centros asistenciales de urgencia, los SMU, los hospitales para tratamiento agudo, los hospitales

Tabla 79.2 Directrices sobre políticas, procedimientos y protocolos pediátricos en el servicio de urgencias

Clasificación de la enfermedad y la lesión Valoración y reevaluación del paciente pediátrico Documentación de las constantes vitales pediátricas, constantes vitales anormales y actuaciones que se deben adoptar ante dichas anomalías Valoración del estado de vacunación y tratamiento del paciente parcialmente inmunizado Sedación y analgesia para procedimientos, como pruebas de imagen Consentimiento (incluyendo situaciones en las que no pueda disponerse de inmediato de uno de los progenitores) Aspectos sociales y de salud mental Limitaciones físicas o químicas de los pacientes Criterios, requisitos y procesos que obligan a denunciar los malos tratos infantiles (malos tratos físicos y sexuales, agresiones sexuales y negligencia) Fallecimiento de un niño en el servicio de urgencias Órdenes de no reanimación Los cuidados centrados en la familia abarcan: 1. Implicación de las familias en la toma de decisiones terapéuticas del paciente y en los procesos de seguridad de la medicación 2. Presencia de la familia en todos los procedimientos de asistencia urgente, incluida la reanimación 3. Educación del paciente, la familia y los cuidadores habituales 4. Planificación e instrucciones para el alta 5. Psicoterapia del duelo.	Comunicación con el centro médico del paciente o con su médico de atención primaria Políticas de obtención de imágenes médicas que aborden la dosificación adecuada para la edad y el peso en los niños que se someten a estudios en los que se utiliza radiación ionizante, compatible con los principios ALARA (*as low as reasonably achievable*, tan bajo como sea razonablemente posible) Plan de desastres en el que se tengan en cuenta los aspectos pediátricos siguientes: a. Disponibilidad de medicación, vacunas, equipo y profesionales convenientemente formados para el tratamiento de los niños durante los desastres b. Capacidad de atención masiva pediátrica, tanto para niños lesionados como no lesionados c. Descontaminación, aislamiento y cuarentena de las familias y los niños de cualquier edad d. Plan para minimizar la separación del niño de sus padres con un sistema de seguimiento de los pacientes pediátricos que permita una reunificación programada de los niños separados con sus familias e. Acceso a tratamientos médicos y de salud mental específicos, así como a los servicios sociales, para los niños en caso de cualquier desastre f. Simulacros de desastres en los que se incluyan incidentes con víctimas pediátricas en masa, al menos cada 2 años g. Tratamiento de los niños con necesidades sanitarias especiales h. Un plan que incluya la evacuación de unidades pediátricas y de unidades de especialidades pediátricas

Adaptada de Gausche-Hill Más, Krug SE, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine; American College of Emergency Physicians Pediatric Committee; Emergency Nurses Association Pediatric Committee: Joint policy statement—guidelines for care of children in the emergency department, *Pediatrics* 124:1233–1243, 2009. Reafirmada en *Pediatrics* 132:e281, 2013.

terciarios pediátricos, las instalaciones asistenciales alternativas y los servicios de rehabilitación. Aunque en el NPRP se señalaba un progreso significativo en la disponibilidad para las urgencias del día a día, no se apreciaba una mejoría en la preparación ante los desastres, y menos de la mitad de los hospitales de Estados Unidos contaba con un plan para desastres en el que se valorasen las necesidades de los niños. Más allá de las necesidades terapéuticas médicas agudas, la planificación pediátrica debe tener en cuenta también el impacto que tienen los desastres sobre la salud mental y de comportamiento de los niños y sus familias. Otras instalaciones en las que se congreguen niños, como escuelas y guarderías, deben contar también con planes pediátricos.

Las coaliciones sanitarias a escala local, estatal o regional representan un foro óptimo para planificar actuaciones ante desastres; los participantes principales son los departamentos de salud pública locales y estatales, las autoridades gestoras de las urgencias, los departamentos de SMU y los hospitales. En esta planificación deben participar también otros grupos interesados clave, como las organizaciones profesionales sanitarias. Con el fin de garantizar que se tienen en cuenta eficazmente las necesidades de los niños, se recomienda la implicación de pediatras expertos en la materia en la planificación ante los desastres a todos los niveles. Los pediatras representan una fuente obvia para esta experiencia y ocupan un lugar privilegiado para educar a las familias acerca de la preparación ante una urgencia, sobre todo en familias con niños con necesidades especiales. La presencia de una asistencia domiciliaria médica intacta durante una urgencia de salud pública y después de que haya sucedido un desastre contribuye enormemente a la respuesta, la recuperación y la resiliencia de la comunidad. Finalmente, las prácticas comunitarias y la disponibilidad del sistema sanitario y la resiliencia comienzan por una *planificación de la disponibilidad del personal* activada por el personal sanitario y de apoyo.

La página de internet Children and Disasters de la AAP* contiene equipos, listas de comprobación y otros recursos pertinentes para la disponibilidad pediátrica en la comunidad, las escuelas, la asistencia médica domiciliaria y los hospitales; también hay material educativo para las familias. También puede encontrarse información fiable y recursos excelentes para la disponibilidad ante desastres en las páginas de internet de la EMSC Innovation and Improvement Center (https://emscimprovement.center), el U.S. Center for Disease Control and Prevention (https://emergency.cdc.gov), el U.S. Department of Health and Human Services (https://phe.gov/preparedness/Pages/default.aspx) y la U.S. Federal Emergency Management Agency (https://fema.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

79.1 Traslado interhospitalario del paciente pediátrico con cuadros o lesiones graves

Corina Noje y Bruce L. Klein

Los pacientes buscan a menudo atención en centros que carecen de la experiencia suficiente para solucionar sus afecciones, por lo que es preciso trasladarlos a centros hospitalarios más apropiados con especialidades, lo cual es especialmente importante en el campo de la pediatría. Los profesionales de los servicios médicos de urgencia (SMU) o los padres suelen llevar a los niños en primer lugar a los servicios de urgencia (SU) locales, donde se evalúa su situación y su estabilidad fisiológica. Aunque desde un punto de vista logístico podría parecer apropiado llevar al niño directamente a los SU locales, puede que estas instalaciones no sean las ideales en el caso de emergencias pediátricas. Las visitas de los niños a todos los SU representan solamente el 27% del total, y solamente el 6% de los SU dispone de material imprescindible para este tipo de emergencias. Además, lo más probable es que los SU generales carezcan de experiencia pediátrica o de planes de acción para el tratamiento de los niños. Los resultados de los niños en estado crítico tratados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) son mejores que los que son tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de adultos. El traslado de los niños a una UCIP regional está indicado cuando se necesitan cuidados intensivos pediátricos. Además, es frecuente que el tipo de subespecialidad médica necesaria (p. ej., ortopedia infantil) solamente esté disponible en el hospital pediátrico.

La **medicina de transporte pediátrico** consiste en el traslado entre centros asistenciales de lactantes, niños y adolescentes, desde hospitales comunitarios hasta hospitales pediátricos que puedan prestar el grado de experiencia necesario. El transporte lo realizan profesionales del transporte pediátrico en ambulancias terrestres, helicópteros o aviones equipados para la edad del paciente. La medicina de transporte pediátrico es un campo multidisciplinario compuesto de médicos de cuidados intensivos pediátricos y de **medicina de urgencias pediátricas** (MUP) (y a veces, en el caso de lactantes muy pequeños, de neonatólogos), personal de enfermería, terapeutas respiratorios y paramédicos con formación avanzada para el transporte pediátrico, y especialistas en comunicaciones. El objetivo es prestar una asistencia pediátrica de calidad a los niños de la región, optimizando a la vez la utilización de los recursos regionales. En el caso de los niños, la meta es estabilizarlos y, cuando sea posible, tratarlos sin demora en el SU local o durante el traslado, antes de la llegada al centro de referencia.

Los modelos de los servicios de transporte pediátrico varían en función de las necesidades y de los recursos disponibles en una región geográfica, pero todos ellos deben tener ciertos componentes básicos: una red de hospitales comunitarios y de centros pediátricos regionales; un sistema de comunicaciones y de coordinación establecido que facilite los traslados hasta centros pediátricos mediante ambulancias terrestres o por vía aérea, o por ambos medios; ambulancias terrestres, aéreas o ambas; responsables médicos o de enfermería procedentes de cuidados intensivos pediátricos o de urgencias pediátricas (o de neonatología); **médicos coordinadores** con experiencia pediátrica; un equipo multidisciplinar de profesionales del transporte pediátrico con un adiestramiento especial para prestar una asistencia del nivel apropiado durante el transporte; políticas y procedimientos operativos que garanticen un traslado de cuidados críticos pediátricos seguro, de vanguardia y en el momento oportuno, y una base de datos para poder valorar la calidad y el rendimiento.

CENTRO DE COMUNICACIONES Y DE COORDINACIÓN

Las comunicaciones representan uno de los elementos más importantes del sistema de transporte regional. Por lo general, para la mayoría de los médicos de atención primaria el tratamiento de un niño con una enfermedad o una lesión aguda es un acontecimiento sumamente inusual. Por este motivo, necesitan saber a *quién, cómo* y *cuándo* llamar solicitando ayuda para la estabilización y el traslado de un paciente pediátrico. El centro de comunicaciones y coordinación proporciona un número de teléfono exclusivo para dichas llamadas.

Este centro coordina las comunicaciones entre el centro remoto, la unidad receptora, el médico de control, el equipo de transporte y otros asesores. Dicho centro puede formar parte de una unidad hospitalaria (p. ej., SU, UCIP), ser independiente en una única institución (p. ej., Emergency Communications and Information Center) o con una base externa como centro autónomo coordinando las comunicaciones y el envío de varios programas de transporte.

La composición del equipo varía según el tipo de centro. Cuando el volumen de llamadas es escaso, el personal de enfermería y los médicos de guardia pueden recibir las llamadas en modelos basados en la propia unidad. Por el contrario, los especialistas en comunicaciones a tiempo completo suelen ser personal de centros independientes o autónomos, que suelen estar más ocupados. El especialista en comunicaciones tiene numerosas responsabilidades, como responder con celeridad a la llamada del médico que remite al paciente, documentar la información demográfica esencial del paciente, concertar una consulta inmediata con el médico de control, coordinar de forma expeditiva al equipo de transporte hasta el centro de destino, poner al día a la institución que va a recibir al paciente sobre cualquier cambio en la hora de llegada y coordinar el control médico y otras llamadas necesarias relacionadas con el traslado. El equipo de transporte debe estar equipado con un teléfono móvil o un equipo de radio para poder contactar directamente con el centro remitente y el receptor. Asimismo, y gracias a los adelantos tecnológicos y de los sistemas de comunicación inalámbrica, está usándose la **telemedicina**, tanto *interactiva* (sincronizada) como *almacenada y enviada* (asincrónica), durante el transporte pediátrico; ciertos programas la han incorporado en sus operaciones de transporte de rutina.

MÉDICO COORDINADOR

El médico coordinador (MC) está implicado en la asistencia clínica y en la seguridad del transporte del paciente desde el momento en que se remite al hospital receptor hasta su llegada a la unidad correspondiente en este último. La vigilancia del MC aumenta una vez que el equipo de transporte llega al hospital remitente. Debería tener experiencia en cuidados críticos pediátricos y en urgencias pediátricas (o a veces en neonatología). Además de tener los conocimientos necesarios para estabilizar al niño con una enfermedad o una lesión grave, el MC debe estar familiarizado con todo lo que rodea al transporte, los recursos y aptitudes de los integrantes del equipo de transporte, las políticas y los procedimientos del programa y la geografía regional, los recursos médicos y las regulaciones que rigen el traslado interhospitalario. Debe poseer, asimismo, buenas habilidades interpersonales y de comunicación y ser capaz de mantener una buena relación con los colegas del hospital remitente ante situaciones potencialmente difíciles y estresantes.

*https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Children-and-Disasters/Pages/default.aspx.

Una vez que recibe la llamada solicitando el traslado, el MC debe estar inmediatamente disponible para contactar con el médico que lo haya solicitado. Aunque el MC puede tener otras responsabilidades, las relativas al transporte se convierten en prioritarias para evitar demoras indebidas en el traslado de un niño en estado crítico. A menudo, el MC recomienda pruebas o intervenciones terapéuticas adicionales que pueden llevarse a cabo por parte del hospital remitente antes de la llegada del equipo de transporte. El MC puede solicitar el asesoramiento adicional de otros especialistas si lo considera necesario. Como la situación del niño puede variar con suma rapidez, tiene que estar preparado para prestar cualquier asesoramiento adicional. Deben documentarse todas las conversaciones y recomendaciones relativas al tratamiento del paciente. Algunos centros graban dichas conversaciones.

Tras discutirlo con el médico remitente, y si está justificado con el equipo de transporte, el MC determina la mejor composición posible del equipo y cuál es el vehículo de transporte más conveniente. El MC no suele acompañar al equipo, pero permanece a su disposición, bien por radio o por teléfono (y a veces a través de telemedicina), para supervisar la asistencia.

EQUIPO DE TRANSPORTE

La composición del equipo de transporte varía de un programa a otro, y a veces dentro del mismo programa. Depende de una serie de factores, como la edad del niño, la gravedad de la enfermedad o de la lesión, la distancia hasta el centro remitente, el vehículo de transporte utilizado, el campo de actuación y las competencias prácticas avanzadas de los miembros del equipo, de la insistencia, razonable o irracional, por parte del responsable que remite al paciente acerca de la necesidad de que haya un médico presente, de la estructura profesional histórica del programa y de las regulaciones regionales sobre la composición. El equipo está compuesto generalmente por médicos, personal de enfermería especializado, personal de enfermería, terapeutas respiratorios y paramédicos con experiencia en cuidados críticos pediátricos o en urgencias pediátricas (o de neonatología en algunos casos), así como una formación avanzada y adiestramiento en aquellos campos del conocimiento y de los procedimientos que resulten importantes para el traslado de pacientes pediátricos en estado crítico. La incidencia de la morbilidad relacionada con el transporte en los niños en estado crítico por una enfermedad o un traumatismo es menor cuando lo realizan equipos especializados en pediatría que cuando son transportados por equipos generalistas. A pesar de todo, en casi uno de cada ocho traslados de cuidados críticos pediátricos se producen incidentes críticos durante el trasporte.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir la necesidad de un médico durante el traslado. Asimismo, parece que la experiencia, la formación y la habilidad de los miembros del equipo en el cuidado de pacientes críticos son más importantes que su grado académico. Los integrantes del equipo deben comprender la fisiopatología pediátrica básica y ser capaces de valorar en su conjunto al niño con una enfermedad o una lesión crítica, controlar la vía aérea y proporcionar apoyo respiratorio, canalizar vías, realizar una primera valoración en el punto de asistencia y administrar la medicación que suele utilizarse durante el traslado de pacientes pediátricos en estado crítico. Deben estar familiarizados con las alteraciones fisiológicas y con las dificultades prácticas del entorno del traslado y, lo que es más importante, deben sentirse seguros trabajando en un entorno extrahospitalario. Los médicos no suelen ser movilizados en los equipos de transporte, en parte por el adiestramiento avanzado que reciben otros profesionales sanitarios del equipo de transporte.

El equipo de transporte debe tener un líder designado que, aparte de las numerosas responsabilidades inherentes al líder, será la persona encargada de relacionarse con el MC durante el traslado. Una vez que el equipo llega al centro remitente, debe reevaluar el estado del niño, revisar todos los estudios diagnósticos y las terapias pertinentes, y comentar la situación con el personal de dicho centro y con los padres. Si el estado del paciente ha variado de manera significativa, puede que el líder deba contactar con el MC para solicitar asesoramiento adicional. Al margen de eso, el líder debería notificar al MC la salida del niño hacia el centro receptor. Debería documentarse cualquier tratamiento prestado al niño durante el traslado y llevar hasta el centro receptor copias de todos los registros médicos, incluyendo datos analíticos, radiografías y tomografías. La unidad receptora debe estar al corriente antes de la llegada, de manera que pueda dar los últimos toques a los preparativos para recibir al paciente.

AMBULANCIA TERRESTRE FRENTE A AÉREA

Las opciones para el vehículo de transporte pueden ser ambulancias terrestres, helicópteros o aviones. La elección del vehículo depende de las necesidades urgentes del niño, de la competencia del equipo de transporte, de las necesidades de personal y equipo extraordinarios (p. ej., oxigenación de membrana extracorpórea, óxido nítrico o heliox), de las competencias del centro remitente, de la distancia, del terreno, de los patrones de tráfico, de la disponibilidad de ambulancia terrestre o aérea, del acceso a una zona de aterrizaje para el helicóptero o al aeropuerto, de las condiciones meteorológicas y de los costes.

El vehículo de transporte debe estar equipado con un generador, oxígeno y aspiración, y debe disponer del espacio suficiente para el equipo y el material que trae consigo el personal, como camilla, monitor, respirador, balas de oxígeno, bolsas de medicamentos, bombas de infusión, etc. Comparadas con los helicópteros, las ambulancias son más espaciosas y capaces de transportar más peso, de manera que pueden acomodar equipos más voluminosos y más material. Otra ventaja del transporte en ambulancia terrestre es su capacidad para detenerse en ruta si el estado del paciente se deteriora; esto puede facilitar la realización de ciertas intervenciones, como la intubación.

Un avión puede volar hasta un destino cuando la distancia (240 km), la altitud o las condiciones meteorológicas impiden el vuelo de un helicóptero. No obstante, el uso de aviones lleva implícita la utilización de varios traslados en ambulancias, con los consiguientes retrasos y complicaciones potenciales. También hay retrasos cuando el avión debe volar desde una base remota hasta la jurisdicción del programa.

FISIOLOGÍA DURANTE EL TRANSPORTE

Siempre que sea posible, el equipo de transporte intentará prestar durante el traslado los mismos cuidados que el paciente recibiría en el centro de especialidades. No obstante, esto puede resultar difícil debido a las limitaciones de personal, de equipo o de espacio, además de otros obstáculos del entorno.

Tanto el equipo como el niño están sometidos a niveles de ruido de fondo y vibraciones de una intensidad variable durante el trayecto en la cabina del vehículo. El **ruido** puede dificultar la capacidad del personal para auscultar los ruidos respiratorios, los ruidos cardíacos y para medir con exactitud la presión arterial de forma manual, lo cual es otro motivo para monitorizar las constantes vitales mecánicamente o bien confiar en otras modalidades de valoración, como el grado de consciencia, el color de la piel o el relleno capilar. En el caso concreto de los helicópteros, la tripulación y el paciente deben llevar cascos o auriculares (o cualquier otro dispositivo que pueda atenuarlo, como el MiniMuffs, San Carlos, CA) para mitigar el ruido. El **movimiento** y la **vibración** suponen otros peligros adicionales y pueden aumentar el índice metabólico, la disnea y la fatiga en el paciente, aparte de generar cinetosis, tanto en este como en el personal.

En los aviones o en algunos helicópteros, el paciente puede sufrir los efectos fisiológicos adversos derivados de la **altitud**. Al aumentar la altitud disminuye la presión barométrica (atmosférica) y los gases se expanden para ocupar un volumen mayor por la presión ejercida sobre él. Por tanto, a medida que disminuye la presión barométrica con la altitud se reducen las presiones parciales de oxígeno inspirado (PiO_2) y, consecuentemente, disminuye el contenido de oxígeno arterial (PaO_2), así como la saturación de oxígeno arterial de la hemoglobina (SpO_2). Por ejemplo, a 2.500 m de altitud, a la que pueden volar los aparatos sin presurización de la cabina, y a 11.000-13.000 m, a la que vuelan los aviones con cabinas presurizadas, la presión barométrica, la PiO_2, la PaO_2 y la SpO_2 disminuyen a 565 mmHg, 118 mmHg, 61 mmHg y el 93%, respectivamente. En comparación, la presión barométrica, la PiO_2, la PaO_2 y la SpO_2 a nivel del mar es de 760 mmHg, 159 mmHg, 95 mmHg y el 100%. Los individuos sanos suelen tolerar bien estos cambios, pero los pacientes con insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, pérdidas de sangre importantes o shock pueden descompensarse y se les debe administrar oxígeno suplementario, o bien presurizar la cabina al nivel del mar.

Los gases se expanden un 10-15% a los pocos cientos de metros de altura a los que suelen volar los helicópteros y aproximadamente un 30% a los 2.500 m. Los gases contenidos en el interior del cuerpo también se expanden a medida que aumenta la altitud. El grado de expansión de los gases debe tenerse en cuenta durante el traslado aéreo de un paciente con neumoencéfalo, neumotórax, obstrucción intestinal o cualquier otro cuadro que suponga la existencia de gas atrapado. Los neumotórax deben descomprimirse antes del traslado y también resulta conveniente introducir una sonda nasogástrica en los casos de íleo.

SEGURIDAD

La seguridad es de suma importancia y obliga a una vigilancia constante por parte de cada uno de los implicados. La tasa de accidentes en los traslados pediátricos por vía aérea o terrestre se cifra aproximadamente en 1/1.000 traslados. El equipo debe obedecer las instrucciones del piloto, además de realizar las inspecciones de seguridad de los vehículos y del material con la ayuda de listas de comprobación. En caso de duda, el médico de control debe solicitar información al personal sobre la idoneidad del transporte terrestre o aéreo o sobre la necesidad de emplear luces y sirenas, decisiones que no deben tomarse a la ligera. El sentido común del piloto o del conductor con respecto a la seguridad del traslado en condiciones de inclemencias meteorológicas o con problemas mecánicos no debe desautorizarse.

Las organizaciones, como la Federal Aviation Administration (FAA) y la National Transportation Safety Board (NTSB), desempeñan un papel importante para garantizar un traslado interhospitalario seguro. La **Commission on Accreditation of Medical Transport Systems (CAMTS)** es una organización independiente de revisión externa fundada en el año 1990 en respuesta al número de accidentes médicos aéreos acaecidos en la década de 1980. La CAMTS, mediante una participación voluntaria, audita y acredita a los servicios de transporte médico interhospitalario terrestres en helicóptero o en avión.

CUIDADOS CENTRADOS EN LA FAMILIA

Los cuidados centrados en la familia representan una filosofía que respeta la importancia del papel de los familiares en el tratamiento del niño. Reconoce a los familiares y a los profesionales sanitarios como compañeros en su cuidado. La presencia de la familia durante el traslado resulta beneficiosa, ya que proporciona apoyo al niño y ayuda a los profesionales sanitarios a prestar asistencia a los niños con problemas médicos crónicos, complejos, o de ambas índoles.

Durante la transición desde el hospital remitente, el equipo de transporte se convierte en el responsable de los cuidados centrados en la familia. El equipo se reúne con los familiares para explicarles el proceso del traslado, los ayuda a obtener su consentimiento y para comentar el tratamiento previsto. Siempre que sea posible, el equipo de transporte debe acomodar a bordo a un miembro de la familia. Sin embargo, en ocasiones es preciso separar al niño de su familia cuando la situación del paciente es crítica y el traslado rápido se convierte en la prioridad, o si hay limitaciones de espacio o de peso en la ambulancia terrestre o aérea. En dichas situaciones es importante que los familiares comprendan con claridad cómo se llevará a cabo el tratamiento del niño durante la separación.

RESPONSABILIDADES DEL HOSPITAL REMITENTE

El traslado de un niño a otro centro obliga al médico remitente a documentar por escrito la necesidad y los motivos del traslado, incluyendo una declaración que especifique que se han comentado con los padres los riesgos y los beneficios, así como cualquier otra alternativa. También debe obtenerse el consentimiento informado de los padres o de los tutores legales antes del traslado.

La ley federal incluida en la Emergency Medical Treatment and Active Labor Act (EMTALA), parte del Consolidated Omnibus Budget Reconciliation Act (COBRA), dicta los requisitos para que cualquier paciente que acuda a un SU reciba una exploración médica de cribado, con independencia de que pueda pagarla o no. En caso de detectar un cuadro médico urgente después de la exploración, el hospital está obligado a estabilizar o trasladar al paciente a otro centro cuando les resulte imposible estabilizarlo o a petición del propio paciente. El requisito principal es que el médico remitente debe certificar que se han sopesado los riesgos médicos del traslado con sus beneficios potenciales. El hospital receptor debe estar de acuerdo en aceptar al paciente si cuenta con el personal y el espacio suficientes para prestarle el grado de asistencia necesario. El hospital remitente tiene la responsabilidad de disponer todo lo necesario para el traslado y asegurarse de que este es llevado a cabo por personal médico cualificado con el equipo apropiado. Asimismo, debe enviar copias de los registros médicos y de los resultados de las pruebas efectuadas al paciente, incluso aunque se disponga de estas una vez completado el traslado.

Algunos hospitales han entrado a formar parte de acuerdos de traslados con centros de especialidades con el fin de facilitar un traslado del paciente pediátrico seguro y sin dificultades. Todo este proceso se agiliza teniendo formularios preparados de antemano para todos los fines mencionados anteriormente.

Cada hospital debe revisar sus propias directrices, y en caso de que no existan, el Emergency Medical Services for Children National Resource Center, en colaboración con la Emergency Nurses Association y la Society of Trauma Nurses, ha elaborado el «Inter Facility Transfer Tool Kit for the Pediatric Patient» (www.pediatricreadiness.org). Este equipo describe los elementos esenciales para un traslado integral y seguro del paciente pediátrico hasta el nivel asistencial más apropiado en el momento oportuno.

FORMACIÓN

Además de un traslado rápido y seguro, los programas de transporte pediátrico regionales (y sus centros de especialidades) tienen la obligación de proporcionar formación a los profesionales sanitarios de la comunidad para que puedan adquirir las competencias necesarias para evaluar y estabilizar a los niños con lesiones o patología crítica hasta la llegada del equipo de transporte. Estas actividades de aprendizaje pueden constar de revisiones de casos de traslados, lecturas de temas sobre cuidados críticos pediátricos, programas de reanimación o relacionados, como los cursos Pediatric Advanced Life Support (PALS), Advanced Pediatric Life Support (APLS), Pediatric Education for Prehospital Professionals (PEPP) y el programa STABLE (por sus siglas en inglés, glucosa y cuidados seguros, temperatura, vía aérea, presión arterial, estudio analítico y apoyo emocional) y rotaciones en SU pediátricos de centros de especialidades y en UCIP. Dichas actividades ayudan a cimentar las relaciones con el personal del centro remitente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

79.2 Resultados y ajuste del riesgo de los servicios médicos de urgencia pediátricos

Robert C. Tasker y Evaline A. Alessandrini

La investigación de los servicios sanitarios ha documentado una amplia variabilidad en las probabilidades que tienen los pacientes de recibir una asistencia de calidad basada en la evidencia, y esto puede influir de forma negativa sobre la salud de los niños y los jóvenes (v. cap. 2). La complejidad de proporcionar una asistencia sanitaria de alta calidad se magnifica en los servicios de urgencia (SU). Los pacientes están en una situación crítica, los SU a menudo están atestados, las relaciones entre el médico y el paciente se limitan a encuentros breves y la variedad de quejas y diagnósticos es inmensa. Los profesionales quieren saber si el sistema funciona bien y si el rendimiento local es bueno al compararlo con un estándar de referencia reconocido. Los médicos solamente pueden mejorar su práctica asistencial si son capaces de realizar las determinaciones apropiadas. Sin embargo, no hay dos lugares en los que la práctica sea la misma, de manera que, aparte de valorar los resultados en bruto (p. ej., tiempos, mortalidad, satisfacción del paciente), los profesionales sanitarios necesitan realizar además algún ajuste para la gravedad de la enfermedad o para el riesgo de morbilidad (p. ej., la práctica y los casos de un SU pueden diferir notablemente del estándar teórico usado como referencia de la «mejor práctica»).

CUANTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS SERVICIOS MÉDICOS DE URGENCIA PEDIÁTRICOS

Los sistemas médicos de urgencias pediátricas deben respaldar el desarrollo de estándares de cuantificación del rendimiento en los servicios médicos de urgencias a escala nacional. El *modelo donabediano de estructura-proceso-resultado* ha establecido la base para llevar a cabo la mayor parte de las cuantificaciones contemporáneas de calidad y actividades de mejora. Los elementos **estructurales** proporcionan medidas indirectas de la calidad asistencial relacionadas con el entorno físico y los recursos. Los indicadores del **proceso** proporcionan una medida de la calidad asistencial y de los servicios mediante la evaluación del método o el proceso a través del cual se presta la asistencia, incluyendo aspectos técnicos e interpersonales. Los indicadores de los **resultados** describen valores tasados asociados a la prolongación de la vida, el alivio del dolor, la reducción de discapacidades y la satisfacción del consumidor.

Una verdadera estrategia *basada en resultados* describe valores observables como la mortalidad, el riesgo de fracaso de un órgano y la discapacidad. Una estrategia alternativa es la medida del resultado *basada en los recursos,* en la cual la variable cuantificable está asociada al grado asistencial requerido. En general, los niños que están más graves necesitan más recursos. Así pues, el uso de los recursos en distintos grupos de pacientes refleja la **gravedad relativa de la enfermedad** en dichos grupos, siempre y cuando los profesionales utilicen una estrategia práctica similar. Algunos ejemplos de resultados basados en los recursos son la necesidad de ingreso hospitalario (disposición del SU), la duración de la estancia en el SU, los costes y las intervenciones diagnósticas y terapéuticas practicadas en dicho SU. Esta estrategia proporciona ciertamente una medición de la actividad, pero los profesionales sanitarios infantiles no saben en realidad si el paciente está recibiendo las intervenciones terapéuticas o los recursos que realmente necesita (es decir, los datos pueden reflejar también el comportamiento del médico o la [falta de] experiencia). Por lo tanto, se necesita otro tipo de valoración que incorpore información sobre el *nivel de gravedad* del paciente o sobre su diagnóstico concreto.

En la tabla 79.3 se proporciona un listado de las mediciones de resultados para la asistencia pediátrica en los SU desarrollado por el **Emergency Medical Services for Children Innovation and Improvement Center** avalado por la Health Resources and Services Administration del U.S. Department of Health and Human Services.

AJUSTE DEL RIESGO

La finalidad de la medición de los resultados en los SU es evaluar el **rendimiento** y, por lo tanto, ofrecer a los SU y a otros componentes del sistema sanitario la oportunidad para que realicen mejoras eficaces con el tiempo usando un estándar de referencia dentro de una unidad y entre unidades distintas. Al establecer comparaciones a lo largo del tiempo, hay que asegurarse de que no han variado las características del paciente (p. ej., edad, procesos previos

Tabla 79.3 Medidas de resultados avaladas por los participantes sobre la asistencia pediátrica de urgencia

- Satisfacción global del paciente con las visitas al SU: personal de enfermería
- Satisfacción global del paciente con las visitas al SU: médicos
- Comprensión del paciente/cuidador de las instrucciones al alta del SU
- Duración de la estancia en el SU de los pacientes <18 años
- Porcentaje de pacientes <18 años sin haber sido valorados
- Sedación eficaz del paciente en procedimientos invasivos pediátricos
- Pacientes con fracturas agudas con una disminución documentada del dolor en los 90 minutos siguientes a la llegada al SU
- Mejoría de la puntuación de gravedad del asma en pacientes con exacerbaciones agudas
- Reingreso en el SU en las 48 horas siguientes al ingreso
- Tasa de errores de medicación
- Incidentes globales que nunca deben suceder
- Reingresos imprevistos en las 72 horas siguientes por la misma exacerbación del asma o relacionada con ella
- Incapacidad para controlar eficazmente las convulsiones en los 30 minutos posteriores a la llegada al SU
- Reingresos en el SU en las 48 posteriores que condicionan el ingreso del niño para todos los pacientes de urgencias

asociados al resultado de interés, gravedad de la enfermedad); de lo contrario, estarían contemplándose cambios en la demografía y en mezclas de casos en lugar de cambios en el rendimiento. La estrategia consiste en realizar un cierto *ajuste del riesgo* para *igualar las condiciones del campo de juego,* de modo que la comparación de los resultados sea lo más equitativa y significativa posible. Dado que los niños acuden a los SU con enfermedades agudas, subagudas o crónicas, la gravedad está ligada indisolublemente a los resultados, la gravedad tipifica el concepto de *riesgo,* de manera que cuanto mayor sea la gravedad, mayor es el riesgo de un resultado en concreto. Sin ajustar el riesgo puede parecer que los SU con pacientes más graves tienen peores resultados.

En la población de niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se han desarrollado dos modelos, el **riesgo de mortalidad pediátrica** (PRISM, Pediatric Risk of Mortality) y el **índice de mortalidad pediátrica** (PIM, Pediatric Index of Mortality), que se han validado frente al resultado de muerte durante el ingreso en la UCIP y, en el caso del PRIM IV, frente al resultado funcional. Estos modelos, o algoritmos predictivos, emplean una combinación de diagnósticos de riesgo alto o bajo conocido *a priori,* así como determinaciones fisiológicas agudas obtenidas en el momento de la presentación. La recolección de datos en el PRIM IV se realiza desde 2 horas antes del ingreso hasta 4 horas después, o durante las primeras 4 horas de la asistencia. El concepto fundamental es que una fisiología alterada refleja la gravedad subyacente de la enfermedad; el resto de las características del paciente (p. ej., edad, diagnósticos, estado postintervención) modifica la relación entre el estado fisiológico y el riesgo, y permite calcular los riesgos de morbilidad y mortalidad de manera precisa y fiable. Un aspecto reseñable en la metodología PRISM es que el estado fisiológico no se combina con terapias (p. ej., ventilación mecánica) usadas en el momento de la presentación (es decir, en la ventana inicial para la valoración). Históricamente, la medida usada después de la ventana inicial de valoración, con su evaluación analítica y clínica, era un período de intervención en la UCIP, con una duración media de 2 días, y posteriormente la supervivencia al alta. Sin embargo, la tasa de mortalidad en numerosas UCIP estadounidenses es ahora menor del 2,5%, de manera que se necesitan algoritmos que incluyan el desarrollo de morbilidad, que actualmente se sitúa en el 5%. La metodología del PRIM IV se ha validado empleando un resultado *tricotómico* (es decir, muerte, morbilidad nueva, ausencia de morbilidad nueva) en el momento del alta hospitalaria.

La estrategia anterior no se ajusta bien ara la población que acude a un SU. Es posible que se hayan realizado intervenciones en el ámbito extrahospitalario o que se haya estabilizado el estado fisiológico. La tasa de mortalidad es sumamente baja, y es posible que las otras mediciones de los resultados reflejen lo que sucede en la UCIP o durante la estancia en una planta hospitalaria. Existen varios sistemas que puntúan el carácter agudo, subagudo o crónico de varias enfermedades concretas para usar en la población que acude a un SU y sobre todo para aplicarse en politraumatizados (p. ej., la Injury Severity Score, la Trauma Score y la Pediatric Trauma Score).

Instrumentos para ajustar el riesgo en el SU

La selección de un instrumento para ajustar el riesgo en el SU depende de los resultados de interés. Se han elaborado dos instrumentos generales

Tabla 79.4 Elementos de la escala PRISA II

- Edad <90 días
- Lesión menor
- Dolor abdominal en el adolescente
- Inmunodeficiencia
- Dispositivo médico permanente
- Controlador de medicación para el asma
- Estado de la remisión
- Temperatura
- Disminución del nivel de consciencia
- Presión arterial sistólica baja (<70 en recién nacidos y lactantes; <83 en niños; <100 en adolescentes)
- Presión arterial diastólica alta (>59 en recién nacidos y lactantes; >70 en niños; >90 en adolescentes)
- Valor sérico de bicarbonato bajo (<20 mEq/l)
- Valor de potasio alto (>4,9 mEq/l)
- Valor de urea nitrogenada en sangre alto (>80 mg/dl)
- Recuento de leucocitos alto (>20.000/mm^3)
- Oxigenoterapia, aparte de la administrada durante los tratamientos broncodilatadores inhalados
- Valores de bicarbonato bajo y de potasio alto

Tabla 79.5 Elementos de la escala RePEAT

- Edad
- Motivo de consulta principal
- Categoría de la clasificación
- Tratamiento actual prescrito
- Llegada a través de un SMU (terrestre/aéreo)
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura

de ajuste del riesgo específicos para urgencias pediátricas, la escala del riesgo de ingreso pediátrico de segunda generación (PRISA [Pediatric Risk of Admission] II) y el instrumento de valoración de emergencias pediátricas revisado (RePEAT, Revised Pediatric Emergency Assessment Tool).

Riesgo de ingreso pediátrico de segunda generación

La escala PRISA II utiliza componentes de la historia médica aguda y crónica y de la fisiología para calcular la probabilidad de ingreso hospitalario. La variable de interés es el *ingreso hospitalario obligatorio* (ingresos en los que los tratamientos se administran mejor en el hospital). En la tabla 79.4 se enumeran las cualidades asociadas a los pacientes que contribuyen a la escala de ajuste del riesgo PRISA II. Los modelos analíticos, como la escala PRISA II, tienen una **calibración** (nivel de correlación entre las probabilidades previstas a partir del modelo con los resultados observados en la población) y una **discriminación** (capacidad para clasificar a los individuos correctamente dentro de cada categoría de interés) buenas con respecto al ingreso hospitalario obligatorio. La validez de la escala PRISA se ha demostrado midiendo tasas de resultados secundarios: ingreso obligatorio, ingreso en la UCIP y mortalidad. A medida que aumenta la probabilidad de ingreso hospitalario también aumenta la proporción de pacientes con estos requisitos asistenciales crecientes. Este dato respalda la utilización de la escala PRISA II como medida de la gravedad de la enfermedad. La escala PRISA II se ha usado además para demostrar diferencias raciales y étnicas en las tasas de hospitalización ajustadas a la gravedad. En un estudio se demostraba que los hospitales universitarios tenían una tasa de ingresos ajustados a la gravedad mayor de lo esperado que los hospitales no universitarios.

Instrumento de valoración de emergencias pediátricas revisado

El RePEAT utiliza un conjunto limitado de datos recabados en el momento de la clasificación de la gravedad de la enfermedad en el SU definida por el grado de asistencia prestado en dicho servicio, como por ejemplo la valoración de rutina (exploración clínica ± medicina sin prescripción) frente a un tratamiento específico del SU (pruebas diagnósticas y terapéuticas, o ambas, en el SU) o ingreso hospitalario. Se supone que los pacientes con mayor grado asistencial tienen enfermedades más graves. Las características asociadas al paciente que contribuyen a la escala de ajuste del riesgo RePEAT se enumeran en la tabla 79.5. Los modelos analíticos, como el RePEAT, tienen una calibración y una discriminación buenas en lo relativo a la predicción del tratamiento en el SU y al ingreso hospitalario. Además, los modelos analíticos que comparan los costes y la duración de la estancia en el SU entre varios SU

diferentes están mejorados por el ajuste para la gravedad de la enfermedad empleando el RePEAT. El RePEAT constituye un marcador objetivo razonable de la gravedad de la enfermedad que puede aplicarse durante el proceso administrativo para comparar resultados entre SU diferentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

79.3 Principios aplicables a los países en vías de desarrollo

Victorio R. Tolentino, Jr., Jennifer I. Chapman y David M. Walker

La madurez de las **urgencias pediátricas** en un área concreta depende de las prioridades de la asistencia sanitaria y de los recursos en dicho entorno físico y geográfico. Los lugares en los que se lleva a cabo el tratamiento de urgencia pueden ir desde instalaciones comunitarias (para aquellos sin acceso a una asistencia médica organizada) hasta servicios de urgencias (SU) pediátricas de vanguardia en centros poblados. Su campo de actuación va desde el tratamiento de pacientes individuales hasta poblaciones de niños implicadas en desastres a gran escala. Las barreras de la calidad asistencial son diferentes en cada situación y en cada parte del mundo, de manera que un profesional de las urgencias pediátricas internacional competente debe enfocar las soluciones en función del contexto local de la asistencia sanitaria en un entorno concreto.

MODELO ASISTENCIAL CONTINUO

Este esquema de servicios de medicina de urgencia pediátricos (SMUP) puede aplicarse también a la descripción de la asistencia de urgencias pediátricas a escala global (v. cap. 79). Como las infraestructuras médicas pueden ser inconsistentes y estar mal organizadas, o bien encontrarse debilitadas como consecuencia de guerras civiles, desastres naturales y ruinas económicas, el eje de la salud infantil en los países en vías de desarrollo se ha centrado fundamentalmente en la prevención y el tratamiento agudo.

Prevención

Enfermedades infecciosas

La salud infantil internacional se ha centrado fundamentalmente en reducir las enfermedades infantiles evitables, sobre todo a base de programas de vacunación. Se han logrado grandes avances en la reducción del sarampión, el tétanos neonatal y la poliomielitis; la viruela se erradicó en 1978. Aunque hay defensores de la prestación de intervenciones de asistencia primaria (p. ej., vacunaciones) en el SU, el papel del profesional de urgencias pediátricas en este campo de la prevención ha sido limitado.

Traumatismos

Los traumatismos son la principal causa de morbimortalidad infantil. Las lesiones no intencionadas son los principales contribuyentes a la mortalidad en niños de 5-19 años y son la causa del 9% de la mortalidad mundial (v. cap. 13). Las lesiones intencionadas, que siguen siendo infravaloradas y pocas veces declaradas, contribuyen en menor medida, pero también de forma significativa. Las lesiones no intencionadas provocan unas 2.000 muertes infantiles al día o, lo que es lo mismo, unas 950.000 muertes anuales en todo el mundo. La mayoría de ellas se produce en niños de países con rentas medias o bajas, donde ocurren más del 95% de las muertes. Por cada una de estas muertes un número mucho mayor de niños queda con secuelas permanentes e incluso un número todavía mayor es tratado y dado de alta sin secuelas permanentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han elaborado varias estrategias de prevención de lesiones que deberían conocer los profesionales sanitarios de la comunidad global. Las tres causas principales de mortalidad traumática son las lesiones asociadas al tráfico, las quemaduras y los ahogamientos. Hay siete estrategias específicas para disminuir las **lesiones secundarias al tráfico:** edad mínima a la que está permitido el consumo de alcohol, idoneidad de los asientos y cinturones de seguridad infantiles, uso del casco en motoristas y ciclistas, limitación de la velocidad cerca de escuelas y zonas residenciales, luces de cruce en las motocicletas, permisos para conducir y separación entre los diferentes tipos de usuarios de las carreteras. No hay pruebas suficientes para demostrar que los programas escolares sobre alcohol al volante, aumento de visibilidad de los peatones o programas para los conductores sean eficaces. Aunque estas estrategias han demostrado su eficacia, los datos de los estudios se han llevado a cabo en Estados unidos y puede que no sean generalizables a otros países. Puede resultar complicado disminuir la velocidad del tráfico rodado cerca de las escuelas cuando hay carencias de infraestructuras para las señales de tráfico. Por otro lado, la falta de separación de los carriles para vehículos y autobuses con el carril para bicicletas y peatones contribuye a que las condiciones de la carretera sean inseguras y peligrosas. Esto resulta más problemático en países con rentas bajas, donde las bicicletas y los vehículos motorizados de dos ruedas se utilizan para transportar niños, además de ser lugares desde los cuales los conductores negocian rápidamente entre ellos mientras conducen. Al aumentar las rentas, estos países han sido testigos de un incremento en el número de vehículos de dos ruedas y de coches, con el aumento correspondiente en el número de lesiones asociadas al tráfico.

Para disminuir las **muertes por ahogamientos,** las estrategias que han demostrado su eficacia se centran en la creación de barreras entre los niños y los espacios con agua, como tapar los pozos, depósitos y otras fuentes de agua, así como colocar vallas altas alrededor de las piscinas (v. cap. 91). Las **quemaduras** se han intentado solucionar aconsejando la instalación de detectores de humos y disminuyendo la temperatura del agua de los calentadores (v. cap. 92).

Tratamiento extrahospitalario

El tratamiento extrahospitalario abarca el acceso a los SU, el tratamiento prehospitalario y el traslado interhospitalario de los pacientes. La morbilidad y la mortalidad surgen como consecuencia del retraso o la limitación del acceso a los SU, la falta de asistencia prehospitalaria, un traslado sin la monitorización adecuada o sin personal formado, o la demora en el traslado a un centro hospitalario de mayor nivel. El *traslado seguro de los niños con afecciones graves* es un tema de salud global que se ha descuidado. Un sistema de respuesta de urgencias debe abordar los nexos siguientes en el tratamiento del paciente: un sistema de comunicación con una activación rápida de los SMU, la valoración y el tratamiento inicial correctos del paciente, y el traslado rápido hasta el centro asistencial definitivo.

Acceso al tratamiento

Cuando un niño se lesiona o enferma, uno de los progenitores o un cuidador debe ser capaz de solicitar ayuda y de activar los SMU. Muchos países en todo el mundo disponen de números de teléfono de emergencia para coordinar con rapidez a los servicios médicos, de policía y a los bomberos. El número de emergencias 112 ha sido adoptado en todos los estados de la Unión Europea (UE) para acceder a los servicios médicos, de bomberos y de policía junto a los números de acceso de urgencias regionales secundarios. El número universal en Estados Unidos es el sistema 911, que actualmente cubre a la mayor parte del país (98%), y sus servicios se han mejorado de manera que automáticamente relacionan el número de teléfono desde el que se realiza la llamada con la dirección. Sin embargo, sigue habiendo limitaciones al acceso universal por la ausencia de teléfonos en algunas casas, direcciones poco claras en zonas rurales y un alcance insuficiente del sistema de urgencias.

En la mayoría de los países con rentas medias y bajas no se han establecido estos números universales de urgencias, de modo que es necesario marcar directamente para solicitar la presencia de una ambulancia, en caso de que existan estos servicios privados. En la mayoría de los países de rentas medias y bajas, la familia es la encargada de llevar al niño enfermo o lesionado hasta el centro sanitario para su estabilización y tratamiento. Para ello, las familias deben superar barreras económicas y geográficas que pueden demorar su llegada al centro sanitario. Este retraso aumenta la gravedad de la enfermedad, de las lesiones y de las complicaciones asociadas, y reduce la probabilidad de una recuperación completa y satisfactoria, e incluso de la supervivencia.

Tratamiento prehospitalario

En regiones con servicios médicos de urgencias (SMU) en fase de maduración debe haber personal convenientemente formado para estabilizar y trasladar al niño hasta el centro médico. La calidad y el grado de adiestramiento de este personal prehospitalario varían muchísimo de un país a otro y dentro de las regiones de un mismo país. En las zonas metropolitanas hay una mayor concentración de asistencia médica y, por tanto, mayores oportunidades para que el adiestramiento prehospitalario sea sólido. En la mayor parte de Asia y de las regiones subsaharianas de África, el personal formado se utiliza fundamentalmente para trasladar a los pacientes entre centros asistenciales, y no desde el lugar original de la enfermedad o la lesión. En la mayoría de países con rentas altas los servicios médicos son enviados hasta el paciente.

En el modelo francés, denominado Service d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU), un médico, por lo general un especialista en medicina de urgencias, revisa el carácter agudo de cada llamada y envía por ambulancia un equipo liderado por un médico que se desplaza al domicilio del paciente para valorarlo, estabilizarlo e iniciar el tratamiento. Este sistema franco-alemán se aplica en otros países de Latinoamérica y Europa. No hay datos claros sobre la rentabilidad y los resultados cuando se traslada al paciente al centro más cercano o al que le corresponde frente a la aproximación de los recursos hospitalarios al paciente.

En el mundo, el esfuerzo por establecer estrategias estandarizadas para la asistencia prehospitalaria se plasma principalmente en forma de cursos de

Tabla 79.6 Recursos de la medicina de urgencias pediátricas

PREHOSPITALARIOS

Advanced Medical Life Support (AMLS)

Curso más novedoso diseñado por la National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT) para proporcionar una mayor formación y fundamentos sobre problemas médicos emergentes. El curso está abierto a médicos, personal de enfermería, TMU y paramédicos

Página de internet: http://www.naemt.org/education/amls.aspx

Prehospital Trauma Life Support

Disponible en 33 países, el PHTLS es el programa líder en educación continua para la asistencia prehospitalaria de urgencia a los politraumatizados

Página de internet: www.phtls.org

International Trauma Life Support

Curso de formación para el tratamiento prehospitalario de los politraumatizados

Página de internet: www.itrauma.org

Pediatric Education for Prehospital Professionals (PEPP)

Currículo diseñado específicamente para enseñar a los profesionales prehospitalarios cómo valorar y tratar a los niños enfermos o politraumatizados

Página de internet: www.peppsite.com/

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

Pocket Book of Hospital Care for Children

Una publicación de la OMS que proporciona directrices para el tratamiento de enfermedades frecuentes con recursos limitados. Incorpora normas tanto del Emergency Triage Assessment and Treatment (ETAT) como del Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)

Página de internet: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241546700/en/index.html

AFEM Handbook of Acute and Emergency Care

Estrategias terapéuticas basadas en los recursos disponibles. Guía a los profesionales a través de un abordaje rápido, sistemático e integrado para la estabilización y la reanimación de los pacientes clasificados en 3 niveles de recursos: donde no hay recursos disponibles, disponibilidad de recursos mínima y disponibilidad de recursos completa

Disponible para su compra en línea

Where There Is No Doctor: A Village Health Handbook

Manual asistencial para trabajadores sanitarios, médicos y otros profesionales implicados en la atención sanitaria primaria y en programas de promoción de la salud en todo el mundo. Disponible para su compra o su descarga libre

Página de internet: www.hesperian.org

International Federation for Emergency Medicine

Estándares asistenciales del 2012 para los niños en los servicios de urgencia

https://www.ifemcc/wp-content/uploads/2106/07/International-Standards-for-Children-in-Emergency-Departments-V2.0-June-2014-1.pdf

EMERGENCIAS HUMANITARIAS

CHILDisaster Network

Registro para aquellos con educación y experiencia en emergencias humanitarias en el momento de un desastre

Página de internet: www.aap.org/disaster

The Sphere Project

Módulos descargables sobre la preparación ante desastres

Página de internet: www.sphereproject.org

Management of Complex Humanitarian Emergencies: Focus on Children and Families

Curso de formación ofertado por el Children in Disasters Project, patrocinado por el Rainbow Center for Global Child Health (RCGCH) en Cleveland, Ohio. Emitido anualmente el mes de junio

Manual for the Health Care of Children in Humanitarian Emergencies

Publicación de la OMS que proporciona una guía integral sobre el tratamiento de los niños durante las urgencias; incluye información sobre el tratamiento de lesiones traumáticas y urgencias de salud mental.

Página de internet: www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241596879/en/index.html

ACCESO A PUBLICACIONES ACADÉMICAS RELEVANTES PARA LA MUP

PEMdatabase.org

Página de internet dedicada a la medicina de urgencias pediátricas. Contiene enlaces a conferencias, revisiones de medicina basada en pruebas, redes de investigación y organizaciones profesionales.

Página de internet: www.pemdatabase.org/

HINARI Access to Research Initiative

Programa establecido por la OMS y otras organizaciones para permitir que los países en vías de desarrollo puedan acceder a una de las colecciones más grandes del mundo sobre bibliografía sanitaria y biomédica

Página de internet: www.who.int/hinari/en

IMPLICACIÓN

ACEP Ambassador Program

Proporciona los nombres de médicos del servicio de urgencias colegiados en EE.UU. que pueden proporcionar asesoramiento e información sobre temas relativos al progreso y el estado de la medicina de urgencias en sus países asignados

Página de internet: www.acep.org/content.aspx?id=25138

Section on International Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians

Este grupo mantiene una lista de organizaciones internacionales y de oportunidades clínicas, muchas de las cuales suponen la asistencia urgente a los niños

Página de internet: www.acep.org/_InternationalSection/International-Emergency-Medicine-Related-Resources/

Section of International Child Health, American Academy of Pediatrics

Lista de oportunidades clínicas no estadounidenses, muchas de las cuales suponen la asistencia urgente

Página de internet: http://www2.aap.org/sections/ich/index.htm

ORGANIZACIONES SANITARIAS IMPLICADAS EN ACTIVIDADES DE LAS URGENCIAS PEDIÁTRICAS

U.S. Agency for International Development (USAID)

Agencia gubernamental que proporciona ayuda económica y humanitaria estadounidense en todo el mundo

Página de internet: www.usaid.gov

World Health Organization (WHO)

Publicación con catálogos, recursos audiovisuales, artículos de salud y noticias sanitarias actualizadas.

Página de internet: www.who.int/topics/child_health/en

United National Children's Fund (UNICEF)

Organización dedicada a prestar ayuda que salva vidas a los niños afectados por desastres y para proteger sus derechos en cualquier circunstancia; conocida antiguamente como United Nations International Children's Emergency Fund.

Página de internet: www.unicef.org

Safe Kids Worldwide

La primera y la única organización internacional sin ánimo de lucro dedicada exclusivamente a prevenir lesiones no intencionadas en la infancia.

Página de internet: www.safekids.org

formación para el personal de los SMU y hospitalario sobre el tratamiento urgente de los pacientes. En el caso del tratamiento a los politraumatizados, los manuales de la OMS *Prehospital trauma care systems* y *Guidelines for essential trauma care* se centran en las directrices para los sistemas de tratamiento prehospitalario y del politraumatizado que son asequibles y sostenibles. El curso de la American Academy of Pediatrics (AAP) Pediatric Education for Prehospital Professionals (PEPP) es un instrumento de enseñanza dinámico y dividido en módulos para proporcionar una educación prehospitalaria pediátrica específica que puede adaptarse a cualquier sistema de SMU. En la tabla 79.6 se enumeran otros recursos prehospitalarios pediátricos.

Aunque la mayoría de los países de rentas medias y altas dispone de un sistema de profesionales de SMU formados, los países de rentas bajas carecen

de este escalón avanzado de la asistencia de urgencia. En dichos países, los primeros en responder pueden ser conductores comerciales, voluntarios y transeúntes. Parece necesario el adiestramiento de este personal de primera respuesta, que puede confiarse a las redes asistenciales existentes. Esta primera línea podría proceder de poblaciones concretas como estudiantes, soldados y funcionarios públicos. En el adiestramiento es necesario hacer hincapié en las intervenciones básicas que pueden salvar la vida o la extremidad de cualquier individuo, como la forma de detener una hemorragia y proporcionar apoyo a la respiración, el acceso a un soporte avanzado y cómo inmovilizar extremidades rotas. En Ghana, por ejemplo, los taxistas participaron en un curso de primeros auxilios que se centraba principalmente en cuestiones prácticas, en lugar de transmitir conocimientos a base de sesiones didácticas. Se eligieron los taxistas porque de hecho ya se ocupaban del traslado de numerosas personas lesionadas, de forma voluntaria o pagados por las familias. Dos años después del curso, los evaluadores externos calificaron la calidad de su asistencia, comparada con la de un grupo de conductores sin formación. En las zonas rurales, estos conductores se convierten en individuos vitales para la prestación de tratamientos urgentes cuando los centros asistenciales definitivos se encuentran a mucha distancia. Así pues, un sistema compuesto de personas que puedan prestar primeros auxilios constituye la base de un sistema prehospitalario eficaz.

Métodos de transporte

En muchos países de rentas bajas no hay medios de transporte, aparte de los vehículos familiares o de otro tipo. Puede que los centros asistenciales dispongan solamente de un vehículo de transporte para realizar los traslados interhospitalarios. Este vehículo puede utilizarse además para los proyectos de asistencia primaria, como ofrecer vacunaciones y para recoger fármacos y material de los depósitos centrales, y, en ocasiones, pueden ser usados indebidamente por parte de funcionarios o políticos locales por motivos personales. En las ciudades grandes, los taxis y los carromatos a motor se usan a menudo por su rápida disponibilidad, su amplia implantación por toda la ciudad y su capacidad para esquivar los atascos de tráfico. En zonas donde hay sistemas prehospitalarios organizados se adaptan diferentes tipos de vehículos para el transporte de las emergencias, desde ambulancias completamente equipadas hasta un transporte básico con personal entrenado. La OMS recomienda identificar de antemano los vehículos de transporte, eligiendo aquellos que pueden repararse y mantenerse a nivel local y equipándolos según una serie de estándares reconocidos. Por tanto, el abastecimiento de vehículos de transporte equipados y con personal adiestrado es un elemento crucial para llevar a la práctica los planes de asistencia recomendados en casos de emergencias.

Tratamiento intrahospitalario

Una vez que el niño ha llegado a la institución médica para ser tratado de su enfermedad o de su lesión, el centro debe disponer de los SU adecuados. En muchos países, los SU actúan únicamente como lugar de clasificación, donde se cataloga a los pacientes y se establece su cuadro clínico más probable, para trasladarlos a continuación directamente para su ingreso en la unidad correspondiente dentro del hospital. El fortalecimiento de los SU consiste en contemplarlos como una unidad en la que puede prestarse un tratamiento definitivo al niño enfermo o politraumatizado. Los niños en estado crítico no solo deben recibir una asistencia rápida, sino también la más correcta. Esta rapidez y precisión deben garantizarse mediante la implantación de un sistema de clasificación eficaz, trasladando a los pacientes más graves para su tratamiento inmediato y protocolizando el tratamiento inicial en los casos urgentes.

Clasificación de la gravedad

Es frecuente que los niños que necesitan tratamiento urgente no sean detectados con rapidez. Con demasiada frecuencia los niños que acuden a los SU son tratados según el orden de llegada, siguiendo una estrategia que genera tiempos de espera largos para niños en estado crítico, lo cual contribuye a una mortalidad innecesaria. Los centros médicos deben adoptar un sistema de clasificación eficiente y eficaz para responder con prontitud a las necesidades de los pacientes y asignarles los recursos apropiados. Para este fin, la OMS ha elaborado un curso titulado **Emergency Triage Assessment and Treatment (ETAT)**. Este curso enseña a clasificar a los pacientes a su llegada en casos urgentes, prioritarios o no urgentes, y a proporcionar tratamiento para cuadros potencialmente mortales. El curso ETAT recalca la evaluación del **estado ABCD** del paciente para identificar las situaciones de emergencia, donde A es la permeabilidad de la vía aérea; B, la calidad de la respiración; C, la calidad de la circulación y la presencia de coma o convulsiones, y D, la presencia de deshidratación grave.

Uno de los beneficios de las normas del curso ETAT es que pueden adaptarse a centros con recursos limitados y aplicarse a zonas con una morbimortalidad elevada por meningitis, deshidratación, paludismo, enfermedades respiratorias y desnutrición. Otro beneficio es que los algoritmos terapéuticos se basan en estudios diagnósticos limitados, es decir, en la determinación del valor de hemoglobina, un frotis sanguíneo para el paludismo y glucemias capilares a pie de cama. Las normas para la valoración de la clasificación tienen una amplia aceptación y pueden enseñarse al personal del SU, y su adopción puede mejorar la organización dentro de un centro sanitario. En el Queen Elizabeth Central Hospital de Blantyre, Malawi, por ejemplo, la instauración de una clasificación y un tratamiento rápido en su SU disminuyó en un 50% la mortalidad de los niños en las primeras 24 horas posteriores a su llegada al hospital, con una reducción adicional del 50% a medida que han seguido implantándose los sistemas de clasificación de los pacientes.

Además de la clasificación, la educación sobre la organización global de un centro de urgencias es una intervención de bajo coste que puede obviar algunos de los obstáculos de la prestación de una asistencia de calidad. Asimismo, la disposición de áreas de corta estancia (salas de hidratación e infusión) puede aminorar la carga de las unidades de ingreso hospitalario.

Centros especializados en urgencias pediátricas

Anecdóticamente, la mayoría de los países ha desarrollado al menos un centro con capacidad pediátrica, habitualmente como parte de un centro médico universitario. Los SU de dichos centros pueden ser un punto de partida desde el que mejorar la asistencia urgente pediátrica.

Profesionales sanitarios

Por todo el mundo, el personal de enfermería, los paramédicos y los médicos generales prestan la mayor parte de la asistencia a niños con enfermedades o lesiones agudas. La mayoría de los niños enfermos acude a clínicas locales u hospitales de distrito o centrales, donde no siempre se equiparan los recursos económicos y humanos con la urgencia potencial de los cuadros con los que acuden los pacientes. La supervisión nominal la proporciona el personal que atiende a estos pacientes. Los SU pediátricos ubicados en hospitales terciarios suelen estar integrados por personal en prácticas con una supervisión universitaria escasa o nula, los cuales pueden tener a su vez una experiencia o un adiestramiento limitado en urgencias pediátricas. Los hospitales generales carecen de personal exclusivamente pediátrico; las normas que rigen el traslado hasta centros de mayor nivel asistencial a menudo no están estandarizadas y dependen de las influencias locales o de las creencias culturales sobre la salud y la enfermedad.

Normas clínicas

La OMS y UNICEF desarrollaron el cuadro de normas **Integrated Management of Childhood Illnesses (IMCI)** para proporcionar asistencia durante la clasificación inicial de los signos y síntomas de presentación de los cuadros mortales más importantes en niños menores de 5 años en centros sanitarios del primer nivel (p. ej., clínicas, centros de salud, departamentos ambulatorios hospitalarios). Las gráficas de flujo dentro de cada capítulo de los manuales del IMCI permiten un fácil acceso a materiales que pueden potenciar la educación y llegar hasta los trabajadores sanitarios con menos experiencia.

Las evaluaciones en diversos países con la puesta en práctica de las normas IMCI han confirmado la mejoría en el rendimiento y la calidad asistencial prestada por los trabajadores sanitarios, así como una disminución en los retrasos terapéuticos y en la mortalidad de los niños de menos de 5 años. Estas normas disminuyen también de manera espectacular los costes sanitarios. La página de internet de la OMS proporciona además todos los instrumentos necesarios, incluidos los manuales para los cursos y los instrumentos de evaluación.

La Federación Internacional de Medicina de Urgencias elaboró una serie de estándares para mejorar globalmente la asistencia urgente. Estos estándares no solo están dirigidos a los SU, sino a cualquier entorno en el que se presten estos servicios, independientemente de los profesionales o de los recursos disponibles. Sin embargo, la existencia de estos estándares permite al mismo tiempo asesorar acerca de la mejoría de los recursos dedicados a la experiencia en los diferentes aspectos de la prestación de una asistencia de urgencia de calidad a los niños. Los estándares valoran el diseño de los espacios asistenciales, la asistencia enfocada al niño y a la familia, la valoración de los niños enfermos y politraumatizados, la formación y las competencias del personal, la calidad y la seguridad, así como la respuesta ante desastres.

Traumatismos

La morbilidad y la mortalidad derivada de los traumatismos es uno de los problemas de mayor prevalencia en los niños en cualquier parte del mundo. La asistencia a los politraumatizados plantea el reto de la instauración de intervenciones secuenciales, a menudo simples, que deben ponerse en práctica en el momento oportuno para limitar la gravedad de las secuelas. Sin embargo, sin una formación específica, los signos y los síntomas de los traumatismos pediátricos pueden pasar desapercibidos o infravalorarse. Los cursos sobre traumatismos, como el Advanced Trauma Life Support (ATLS), son instrumentos educativos que pueden difundirse para mejorar la calidad

de la asistencia en los centros de urgencias de todo el mundo. En países de rentas bajas, la OMS ha diseñado el Integrated Management for Emergency and Essential Surgical Care, que proporciona direcciones y fundamentos claros para el tratamiento inicial de los pacientes politraumatizados. En el curso de SVAT no se especifica expresamente la preocupación sobre los **malos tratos infantiles** como posible etiología de los traumatismos. Este es un campo de la asistencia pediátrica que muchos países no han abordado todavía de manera integral en su formación médica, en el cumplimiento de la ley o en sus sistemas judiciales. La necesidad epidemiológica de registros fiables de traumatismos es enorme, al igual que la necesidad de identificar a personal con competencias en el tratamiento del paciente politraumatizado y centros de politraumatizados que sirven de hospitales de referencias de alto nivel.

Equipo

Existen normas sobre el material necesario en urgencias pediátricas en diversos contextos de enfermedades o lesiones infantiles agudas. Dichas normas pueden representar el material mínimo imprescindible para tratar una amplia gama de urgencias pediátricas, pero la sustitución y la improvisación consiguen a menudo una función equivalente del material recomendado.

Servicios intrahospitalarios

Tras la estabilización inicial, los niños que requieren un tratamiento continuo son ingresados en el hospital. La calidad de los servicios intrahospitalarios varía sustancialmente en función de la experiencia del centro y del profesional, de la confianza en el tratamiento de cuadros pediátricos y de los recursos disponibles para tratarlos. La OMS ha publicado el *Pocket book of hospital care for children,* que se basa en las normas IMCI y que se centra en el tratamiento intrahospitalario de enfermedades frecuentes en países en vías de desarrollo de alta morbimortalidad.

DESASTRES HUMANITARIOS

Los niños constituyen una población vulnerable que experimenta un sufrimiento desproporcionado durante las emergencias humanitarias, ya sean naturales (terremotos, tsunamis, huracanes, inundaciones y sequías) o causadas por el hombre (conflictos armados, ataques terroristas). Los menores de 5 años son especialmente propensos a padecer enfermedades infecciosas, desnutrición o traumatismos tras estos desastres. El **Rainbow Center for Global Child Health** en el Case Western Reserve University School of Medicine ofrece un curso de formación, el *Management of humanitarian emergencies: focus on children and families,* para educar y formar a los profesionales sanitarios, a las personas que trabajan en campos de refugiados y a los legisladores para reconocer y solucionar las necesidades de los niños que se ven afectados por desastres naturales o causados por el hombre en todo el mundo. La AAP mantiene además la CHILD Disaster Network, que funciona como base de datos electrónica de los profesionales sanitarios pediátricos con formación y experiencia en emergencias humanitarias. Las organizaciones no gubernamentales pueden acceder a la base de datos para solicitar la ayuda de profesionales ante cualquier desastre.

El *Manual for the health care of children in humanitarian emergencies* de la OMS se basa en las normas IMCI y aborda la asistencia urgente de los niños en situaciones de desastres en las que no hay instalaciones o recursos hospitalarios de disponibilidad inmediata. Va más allá del campo de aplicación de las normas IMCI, al hacer frente a la valoración y el tratamiento inicial de los traumatismos, las quemaduras y las intoxicaciones. Las normas IMCI previas asumían la existencia de un sistema sanitario en funcionamiento que facilitase el traslado de los niños, lo cual puede faltar en todas las situaciones de emergencia. Este manual incluye además el tratamiento inicial de cuadros graves, como traumatismos, quemaduras, enfermedades neonatales y problemas psicosociales que se consideran una prioridad en centros de asistencia urgente.

Intercambio y difusión de la información

La OMS estableció el programa **HINARI** (Health InterNetwork Access to Research Initiative) para permitir el acceso libre y con el menor coste posible a más de 6.200 publicaciones periódicas. Este acceso a internet está disponible para 108 países con rentas *per capita* nacionales menores de 3.500 dólares. Para los países de rentas intermedias que no reúnen los requisitos económicos, el acceso a internet sigue siendo una barrera, y los recursos pueden estar limitados a libros de texto y publicaciones no actualizadas.

Otro instrumento valioso es la página de internet pemdatabase.org. Este sitio de internet sin derechos de propiedad empezó como un recurso en línea para profesionales de urgencias pediátricas. Contiene enlaces con resúmenes y artículos de urgencias pediátricas, revisiones basadas en la evidencia, páginas de internet sobre reanimación pediátrica, publicaciones de relevancia, así como organizaciones profesionales y congresos sobre urgencias pediátricas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 80

Cribado del niño con una enfermedad aguda

Anna K. Weiss y Frances B. Balamuth

La identificación de un niño con una enfermedad aguda en el contexto ambulatorio supone un reto. Los niños que acuden a las consultas de los pediatras, a los ambulatorios de urgencia y a los servicios de urgencia (SU) pueden presentar una amplia gama de enfermedades, desde infecciones víricas simples a emergencias potencialmente mortales. La enfermedad evoluciona de forma benigna en la mayoría de los casos, pero el pediatra es el responsable de discernir con rapidez y precisión cuáles son los niños con probabilidad de empeorar por afecciones potencialmente serias o mortales. Durante la evaluación de un niño con una enfermedad aguda, los profesionales deben recordar que los primeros signos de una enfermedad grave pueden ser sutiles.

VALORACIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

La valoración de las constantes vitales es crucial en todas las consultas pediátricas por una afección aguda y engloba a la temperatura, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Aunque se han hecho muchos esfuerzos para desarrollar valores de corte de constantes vitales basados en pruebas para grupos de edades diferentes, la mayoría de las instituciones emplean valores de corte derivados no empíricamente, como las del soporte vital avanzado pediátrico (SVAP). La **taquicardia** es frecuente en los niños que acuden para un tratamiento agudo y puede deberse a procesos benignos (fiebre, dolor, deshidratación) o potencialmente mortales (*shock* séptico, hemorragia). Una frecuencia cardíaca anormal debe estudiarse con rapidez mediante una anamnesis y una exploración física detalladas, descritas más adelante, y mediante una *reevaluación* minuciosa (a menudo varias veces) una vez identificada y tratada la supuesta causa. La inmensa mayoría de los niños mejora tras la instauración de intervenciones simples, como la administración de antipiréticos o de analgesia. La taquicardia que persiste después de haber tratado la fiebre, el dolor y la deshidratación *necesita* estudiarse más a fondo, y sobre todo si el niño parece estar grave o si presenta signos de hipoperfusión y de alteración del estado mental.

La **taquipnea** también es frecuente y se debe a numerosas etiologías, como fiebre, procesos respiratorios (bronquiolitis, asma, neumonía), patologías cardíacas (p. ej., insuficiencia cardíaca) y acidosis metabólica (*shock*, intoxicación, cetoacidosis diabética). Al igual que sucede en la taquicardia, la taquipnea suele resolverse con antipiréticos en los niños febriles y debe reevaluarse para confirmar su resolución una vez tratada la fiebre. La persistencia de taquipnea y fiebre después de haber descartado un episodio de bronquiolitis o asma puede ser un signo de neumonía, incluso en ausencia de signos pulmonares focales en la exploración. Ante una taquipnea significativa sin causas pulmonares o cardíacas obvias debe plantearse un estudio de acidosis metabólica. La **apnea** es un signo de insuficiencia respiratoria y debe *tratarse de forma urgente mediante una ventilación con mascarilla y bolsa reservorio autoinflable y una evaluación inmediata en el SU.*

La **hipotensión** es rara en los niños, y cuando está presente es un signo de enfermedad crítica. Los niños con hipotensión deben ser evaluados en el SU. Representa una prueba de *shock* circulatorio descompensado y puede ser secundaria a deshidratación grave, sepsis, hemorragias, *shock* medular neurogénico o *shock* cardiogénico.

La pulsioximetría (saturación de oxígeno de la hemoglobina, SpO_2) debe medirse en los niños con patología/compromiso respiratorio o cardíaco y también en los que padezcan anomalías subyacentes de la oxigenación. Los niños sanos tienen una SpO_2 mayor del 95%. El médico debe plantearse la posibilidad de una causa respiratoria o cardíaca subyacente en aquellos con una SpO_2 menor del 93-95%. La SpO_2 basal debe evaluarse en los niños con anomalías subyacentes y hay estudiar con más detenimiento las alteraciones de este valor de referencia.

La combinación de bradicardia, hipertensión y alteración de la respiración se conoce como **tríada de Cushing** y puede ser un signo de una elevación de la presión intracraneal (PIC) potencialmente mortal que debe evaluarse en un SU. La anisocoria y la parálisis del VI par craneal son otros signos de PIC elevada. Los **síndromes tóxicos** también deben formar parte del diagnóstico diferencial en los niños con combinaciones anómalas de las constantes vitales (v. cap. 77).

ANAMNESIS

La anamnesis detallada es crucial para identificar a los pacientes que van a necesitar una intervención rápida. Sin embargo, su obtención en los pacientes jóvenes es un reto, en particular cuando son niños que no saben hablar o que están muy ansiosos y son incapaces o reacios a localizar la causa de sus molestias. En dichos casos, los progenitores o los cuidadores suelen ser la fuente de información más importante, y sus percepciones sobre la evolución de la enfermedad del niño deben tenerse muy en cuenta. Los pediatras deben guiarse por la molestia principal del paciente y formular *preguntas abiertas* que le ayuden a distinguir entre entidades patológicas benignas y potencialmente mortales. Las molestias más frecuentes que generan consultas asistenciales agudas son fiebre, cefaleas y alteración del estado mental, traumatismos, dolores abdominales y vómitos, dificultad respiratoria y dolor torácico. En la tabla 80.1 se describen los signos y síntomas que deben sugerir el traslado inmediato del niño a un SU o, si ya está en dicho servicio, la instauración de una intervención rápida.

La **fiebre** es el motivo de consulta más frecuente en los niños enfermos. La mayor parte de los casos de fiebre suelen deberse a infecciones víricas autolimitadas. Sin embargo, los pediatras deben conocer el potencial de infecciones bacterianas graves en función de la edad, como infecciones del tracto urinario (ITU), sepsis, meningitis, neumonía, infección abdominal aguda e infección osteoarticular.

Tabla 80.1 Hallazgos de la anamnesis y la exploración física que deben impulsar una intervención inmediata y el traslado a un servicio de urgencias, o ambas cosas

HALLAZGOS DE LA ANAMNESIS Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA	FACTORES DE RIESGO
SEÑALES DE ALARMA DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	
Taquicardia Taquipnea Cianosis Apnea Episodio inexplicado breve resuelto (EIBR) con cianosis o un cambio en el tono Sospecha de ingestión de una pila de botón Aspiración de cuerpo extraño con dificultad respiratoria Dificultad respiratoria con hipoxemia o alteración del estado metal, o ambas	Traqueostomía Dependencia de un respirador Historial de vías respiratorias críticas
SEÑALES DE ALARMA DE INSUFICIENCIA CIRCULATORIA	
Taquicardia Taquipnea Cianosis Apnea Petequias o exantema purpúrico Eritrodermia Peritonitis Vómitos biliosos Postoperatorio de amigdalectomía o adenoidectomía con sangrado Traumatismos en extremidades con déficit neurovasculares	Pacientes oncológicos (u otros inmunodeprimidos) Trasplante de médula ósea o de órganos sólidos Pacientes con drepanocitosis (o por lo demás asplénicos) Lactantes <56 días de vida Paciente cardíaco con cambios en la pulsioximetría de base Trastorno hemorrágico con traumatismo
SEÑALES DE ALARMA DE INSUFICIENCIA NEUROLÓGICA	
Taquicardia Bradicardia-hipertensión Visión doble Anisocoria Apnea Convulsiones frecuentes o prolongadas Déficit neurológico focal Cefalea intensa de inicio agudo Ideas suicidas u homicidas, psicosis	Derivación ventriculoperitoneal Diabetes o enfermedad metabólica con alteración del estado mental Encefalopatía hipóxico-isquémica Trastorno de la coagulación con cambios neurológicos

Adaptada de Farah MM, Tay Y, Lavelle J. A general approach to ill and injured children. En Shaw KN, Bachur RG, editors: *Fleischer and Ludwig's textbook of pediatric emergency medicine,* Philadelphia, 2015, LWW.

Durante los primeros 2 meses de vida, el neonato corre riesgo de sepsis por patógenos que son inusuales en niños de mayor edad, como estreptococos del grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes* y virus del herpes simple (VHS). En la anamnesis de los neonatos debe constar información obstétrica materna no tratada y el historial del alumbramiento. Los factores de riesgo para sepsis son una colonización materna no tratada por estreptococos del grupo B, la prematuridad, la corioamnionitis y una bolsa rota de larga duración. Cuando haya antecedentes maternos de infecciones de transmisión sexual (ITS) durante el embarazo, el diagnóstico diferencial debe ampliarse para abarcar a estos patógenos. Los lactantes sépticos pueden presentar letargo, dificultades de alimentación, quejidos respiratorios y extremidades frías y moteadas, aparte de fiebre (o hipotermia). La presencia de una infección debe estudiarse ampliamente en los lactantes de menos de 2 meses de vida mediante muestras de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las infecciones bacterianas graves disminuyen de frecuencia cuando el lactante madura más allá de los primeros 2 meses de vida y recibe su primera serie de vacunas. El estudio para descartar infecciones graves es un componente importante del tratamiento de los niños mayores con fiebre y consta de una serie completa de las constantes vitales, la anamnesis y la exploración física para garantizar la ausencia de una enfermedad crítica e identificar cualquier foco infeccioso. Los signos de alarma para ***shock* séptico** son hipotensión, hipoperfusión, alteración del estado mental o la presencia de exantema purpúrico o eritrodérmico. Los signos de alarma para **meningitis** son cefalea intensa, meningismo y alteración del estado mental. La presencia de cualquiera de estos signos debe impulsar una evaluación urgente en el SU o un tratamiento rápido si el paciente ya ha ingresado en dicho servicio.

Otros focos que hay que tener en cuenta son la evaluación de otitis media aguda, faringitis, neumonía, infecciones abdominales (enteritis bacteriana, apendicitis), infecciones de piel y partes blandas, artritis séptica y osteomielitis. Puede considerarse la posibilidad de una ITU oculta cuando estén presentes tres de los factores de riesgo siguientes: edad menor de 1 año, fiebre de más de 39 °C, fiebre durante más de 48 horas y fiebre sin foco. La neumonía debe considerarse en presencia de taquipnea, hipoxia o signos locales en la exploración torácica. La bacteriemia es rara en la era posvacunal neumocócica y de *Haemophilus influenzae,* pero debe considerarse cuando se sospeche infección estafilocócica o meningococcemia, así como en niños no vacunados o en niños con signos de *shock* séptico. Aparte de una infección, otros procesos inflamatorios en lo que debería pensarse son la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Kawasaki. El diagnóstico de la **enfermedad de Kawasaki** debería considerarse cuando el paciente cumpla los criterios diagnósticos para este proceso, aunque en algunos la presentación sea atípica o incompleta (v. cap. 191).

En los pacientes con **alteración del estado mental**, el pediatra debe preguntar sobre algunos síntomas, como fiebre y cefaleas. Las preguntas de cribado deben explorar la posibilidad de cambios alimentarios, medicación en el hogar, contactos con enfermos y posibles traumatismos. Los progenitores describen a menudo a sus hijos febriles como letárgicos, pero si se les pregunta más a fondo describen a un niño cansado que interacciona adecuadamente cuando está afebril. El niño que solamente aparece enfermo cuando está febril debe distinguirse del niño letárgico que acude con sospecha de sepsis o meningitis y del niño cuyo comportamiento alterado se debe a una urgencia intracraneal o a convulsiones. Los lactantes con meningitis, sepsis o defectos cardíacos pueden tener antecedentes de irritabilidad o ser niños inconsolables, malos comedores, con quejido respiratorio, convulsiones, oliguria y/o cambios cutáneos, como palidez, moteado o cianosis. Los pacientes intoxicados con un error innato del metabolismo también pueden manifestar letargo, dificultades para la alimentación, olores inusuales, convulsiones y vómitos. Los **traumatismos** intencionados siempre deben tenerse en cuenta en el lactante letárgico, particularmente en ausencia de signos o síntomas adicionales. El aumento rápido del perímetro craneal o el abultamiento de la fontanela anterior en los lactantes y los niños pequeños pueden indicar un aumento de la PIC. La alteración del estado mental en los niños mayores puede deberse a meningitis/encefalitis, traumatismos o intoxicaciones. Los niños en edad escolar y los adolescentes con meningitis pueden tener una historia de fiebre y cervicalgia; otros síntomas asociados pueden ser exantema, cefaleas, fotofobia o vómitos. Los niños con intoxicaciones pueden manifestar otros síntomas neurológicos anormales, como ataxia, distorsión del habla y convulsiones, o constelaciones características de cambios en las constantes vitales y otros signos físicos compatibles con ciertos síndromes tóxicos.

Ante la presencia de **cefalea** debe preguntarse sobre su cronicidad o por algún síntoma acompañante. Las cefaleas que aparecen por la mañana, que empeoran al tumbarse o que se acompañan de vómitos pueden relacionarse con un aumento de la PIC. Del mismo modo, las cefaleas que se acompañan de un déficit neurológico focal deben enviarse al SU para una prueba de imagen de urgencia. Las cefaleas de los adolescentes tienen una presentación

parecida a las de los adultos (unilaterales, pulsátiles, acompañadas de aura), pero los pediatras deben saber que las que aparecen en niños prepúberes pueden manifestarse atípicamente y pueden ser bilaterales y sin aura, fotofobia o fonofobia.

Los progenitores pueden interpretar una variedad de síntomas como **dificultad respiratoria,** y hay que distinguir con cuidado los patrones respiratorios normales y benignos de una verdadera dificultad respiratoria. La taquipnea secundaria a fiebre es una fuente habitual de ansiedad para los progenitores, y los padres de los recién nacidos se alarman a veces por la presencia de respiración periódica. Hay que preguntar a los padres sobre otros síntomas del niño, como fiebre, limitación de la movilidad cervical, babeo, sofocación y presencia de estridor o sibilancias. Un antecedente de apnea o de cianosis justifica un estudio adicional. Los médicos deben recordar que la taquipnea sin pruebas de dificultad respiratoria verdadera en un niño puede ser la compensación de un *shock* o una acidosis metabólica, entidades que necesitan un tratamiento rápido. Las sibilancias a menudo se deben a broncoespasmo, pero también pueden ser secundarias a enfermedades cardíacas o a anomalías congénitas de las vías respiratorias, como anillos vasculares. Los progenitores pueden interpretar el **estridor** verdadero como una respiración ruidosa o como sibilancias. La causa más frecuente del estridor es una obstrucción de las vías respiratorias altas, como una laringotraqueítis. Sin embargo, también puede deberse a anomalías anatómicas como membranas laríngeas, laringomalacia, estenosis subglótica y parálisis de cuerdas vocales. En los niños pequeños que manifiesten dificultades respiratorias después de un episodio de tos o sofocación hay que descartar la **aspiración de un cuerpo extraño**. En estos casos, el médico debe investigar la posibilidad de que se haya tragado una pila de botón, ya que esta situación constituye una verdadera urgencia médica que justifica su extracción endoscópica inmediata o el traslado a un centro donde pueda realizarse. En los niños con aspecto tóxico y estridor, el médico debe considerar la posibilidad de epiglotitis, traqueítis bacteriana o un absceso retrofaríngeo de expansión rápida. La incidencia de epiglotitis ha disminuido notablemente con la implantación de la vacuna frente a *H. influenzae* de tipo b (Hib), pero sigue siendo una posibilidad en los niños no vacunados o con una inmunización parcial. Los niños con abscesos retrofaríngeos también pueden manifestar babeo y limitación de la movilidad cervical (especialmente de la hiperextensión) después de una infección reciente de las vías respiratorias altas o de una lesión bucal penetrante.

El **dolor abdominal** es una queja sumamente frecuente en el ámbito ambulatorio y puede presagiar una patología intraabdominal o pélvica aguda, o ser un signo más sutil de una enfermedad sistémica. Tanto las enfermedades abdominales relativamente benignas (p. ej., infección estreptocócica, ITU, neumonía) como las graves (p. ej., apendicitis) o sistémicas (p. ej., cetoacidosis diabética) pueden manifestarse con dolor abdominal, de manera que, en la anamnesis, hay que preguntar al paciente y a los progenitores la posibilidad de una fuente extraabdominal del malestar. Las preguntas deben incluir detalles sobre el inicio y la localización del dolor; presencia de síntomas acompañantes, como fiebre o distensión abdominal, y cambios en la alimentación, la micción y en los patrones de defecación. Hay que recabar con cuidado una historia de peritonitis u obstrucción que incluya el empeoramiento del dolor con los movimientos bruscos y la presencia de vómitos persistentes o biliosos.

La palpación abdominal dolorosa en los recién nacidos, con o sin vómitos biliosos, puede hacer sospechar una obstrucción del intestino delgado (vólvulo). Son lactantes con aspecto enfermo que pueden tener un antecedente de disminución de las deposiciones. Los pediatras deben ser precavidos ante un neonato con palpación abdominal dolorosa y deposiciones sanguinolentas, ya que el 10% de los casos de enterocolitis necrosante ocurre en lactantes a término. Los lactantes con intolerancia a las proteínas de la leche pueden tener también deposiciones sanguinolentas, pero su aspecto es bueno y no tienen molestias a la palpación abdominal. El diagnóstico diferencial de causas urgentes de dolor abdominal en niños mayores se amplía para abarcar a la invaginación y la apendicitis. La presentación de la invaginación es variable, desde cólicos abdominales con niños asintomáticos entre los episodios hasta niños letárgicos o en *shock*. El diagnóstico de la apendicitis en los menores de 3 años es extremadamente difícil, ya que los niños de este grupo de edad no pueden localizar bien el dolor. En las adolescentes con dolor abdominal debe obtenerse la anamnesis menstrual y sexual, ya que un dolor agudo en el hemiabdomen inferior puede deberse a una patología anexial, como una torsión de ovario o un embarazo ectópico.

En los pacientes con **vómitos**, los pediatras deben preguntar si han experimentado vómitos biliosos o teñidos de sangre, distensión abdominal o estreñimiento, cambios de peso y deposiciones diarreicas o sanguinolentas. Un lactante con vómitos biliosos y distensión abdominal puede padecer una obstrucción intestinal (como un vólvulo del intestino medio o la enfermedad de Hirschsprung), mientras que un lactante que parece estar hambriento inmediatamente después de un vómito no bilioso en escopetazo puede padecer una estenosis pilórica. En el niño mayor, los vómitos pueden deberse a peritonitis u obstrucción, así como a enfermedades sistémicas, como cetoacidosis diabética, intoxicaciones o traumatismos. Los pacientes con cefaleas y vómitos suscitan la preocupación de una elevación de la PIC y hay que indagar la presencia de cambios neurológicos, meningismo y fiebre.

Los médicos deben obtener también una descripción detallada de los **antecedentes médicos** del niño. Es importante saber los problemas crónicos que puedan predisponer al niño a padecer infecciones recurrentes o enfermedades agudas graves. Los niños con anemia falciforme, dispositivos de acceso venoso central permanentes o compromiso inmunitario tienen más riesgo de bacteriemia y sepsis. Del mismo modo, los niños con cirugías previas, como la colocación de una derivación ventriculoperitoneal o procedimientos intraabdominales, pueden desarrollar complicaciones derivadas de las cirugías previas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La observación es importante al evaluar al niño con una enfermedad aguda. La mayor parte de los datos de la observación que recopila el pediatra deben centrarse en evaluar la respuesta del niño a los estímulos. ¿Se despierta con facilidad? ¿Sonríe e interacciona con los progenitores o con el examinador? La evaluación de estas respuestas exige conocer el desarrollo normal del niño y comprender cómo evocar las respuestas normales en función de la edad.

Durante la exploración física el pediatra busca pruebas de enfermedad. Los elementos de la exploración que exigen la mayor colaboración del niño se completan en primer lugar. Al principio es mejor sentar al niño sobre el regazo de uno de los progenitores; el niño mayor puede sentarse en la camilla. También es importante evaluar la disponibilidad del niño a moverse y la facilidad con la que lo hace. Resulta tranquilizador comprobar que el niño se mueve en el regazo de sus progenitores con facilidad y sin molestias. *Las constantes vitales suelen omitirse, pero tienen un valor incalculable para evaluar al niño enfermo.* La presencia de una taquicardia desproporcionada para la fiebre y la presencia de taquipnea y anomalías de la presión arterial generan la sospecha de una enfermedad más grave. La evaluación respiratoria engloba la determinación de la frecuencia respiratoria, observar la presencia o la ausencia de hipoxia mediante la SpO_2 y apreciar cualquier signo de estridor inspiratorio, sibilancias espiratorias, quejido, tos o aumento del trabajo respiratorio (p. ej., retracciones, aleteo nasal, utilización de la musculatura accesoria). En la **piel** hay que examinar cuidadosamente la presencia de exantema. Las infecciones víricas pueden causar a menudo un exantema, y muchas de estas erupciones son diagnósticas, como el exantema reticulado y el aspecto de mejillas abofeteadas en las infecciones por parvovirus y el aspecto estereotipado de la enfermedad mano-pie-boca por virus Coxsackie, así como las del sarampión, la varicela y la roséola. El examen de la piel puede aportar también evidencias de infecciones más graves, como las petequias y púrpuras asociadas a la bacteriemia, y la eritrodermia asociada a la infección sistémica productora de toxinas. La perfusión cutánea debe evaluarse mediante el calor y el tiempo de relleno capilar. Posteriormente, se exploran las extremidades, no solo en su facilidad de movimiento, sino también por la presencia de tumefacción, calor o alteraciones de la perfusión. Dichas anomalías pueden apuntar hacia infecciones locales (p. ej., celulitis, infección ósea/articular) o a cambios vasculares (p. ej., tromboembolia arterial o venosa).

El examinador debe explorar la fontanela anterior cuando el lactante esté sentado y menos perturbado para saber si está deprimida, plana o abultada. Mientras el niño está en calma y colaborador, hay que explorar los **ojos** con el fin de identificar rasgos que pudieran indicar un proceso infeccioso o neurológico. Las infecciones víricas generan a menudo un exudado acuoso o enrojecimiento de las conjuntivas bulbares. La infección bacteriana, cuando es superficial, genera un exudado purulento; cuando la infección se asienta a mayor profundidad puede haber molestias a la palpación, tumefacción y enrojecimiento de los tejidos que rodean al ojo, así como proptosis, alteración de la agudeza visual y deterioro del movimiento extraocular. Las anomalías de la respuesta pupilar o de los movimientos extraoculares también pueden ser indicadores de afectación del par craneal y, cuando son nuevas, son una indicación para realizar pruebas de imagen craneales.

El **corazón y los pulmones** se auscultan durante esta parte de la exploración física, cuando el niño está más cómodo (y, por lo tanto, con mayor probabilidad de estar quieto). Es importante evaluar la idoneidad de la entrada de aire en los pulmones, la igualdad de los ruidos respiratorios y cualquier signo de ruidos respiratorios adventiciales, en especial sibilancias, estertores o roncus. El ruido áspero del aire moviéndose a través de los conductos nasales congestionados se transmite a menudo a los pulmones.

El examinador puede familiarizarse con estos ruidos colocando el estetoscopio cerca de la nariz del niño y descartando después este ruido al auscultar el tórax. Después se examina el corazón; la presencia de roces de fricción pericárdicos, soplos sonoros y ruidos cardíacos distantes puede apuntar hacia inflamación o infección cardíaca. Los soplos en el neonato pueden presagiar una cardiopatía congénita, especialmente en presencia de cianosis, desigualdad de los pulsos en las extremidades o una presión arterial diferente en las extremidades superiores y en las inferiores. En la exploración cardíaca debe investigarse también un desplazamiento del punto de máximo impulso (PMI) y la presencia de distensión venosa yugular o de plétora facial.

Los componentes de la exploración física más molestos para el niño se completan al final. Es mejor realizarlos con el niño tumbado sobre la camilla. Inicialmente se examina el **cuello** en busca de áreas de tumefacción, enrojecimiento o de molestias a la palpación, como sucede en la adenitis cervical. La resistencia al movimiento cervical debe sugerir la evaluación de signos se irritación meníngea o de un absceso retrofaríngeo. Durante la exploración del **abdomen** hay que retirar el pañal, inspeccionando la presencia de distensión. También se ausculta el abdomen para evaluar la idoneidad de los ruidos intestinales y finalmente se realiza la palpación. Durante esta parte de la exploración hay que intentar por todos los medios calmar a los niños agitados; si no fuese posible, los médicos deben saber que un aumento del llanto al palpar el abdomen puede indicar molestias, especialmente si el hallazgo se reproduce focalmente. Aparte de molestias localizadas, la palpación puede evocar defensa involuntaria o dolor de rebote (incluido el dolor a la percusión); estos hallazgos indican irritación peritoneal, como la que puede acompañar a la apendicitis. Los médicos deben buscar signos de hepatomegalia o esplenomegalia al palpar el abdomen. Para palpar el reborde inferior del hígado o el bazo, los examinadores deben empezar desde la pelvis y avanzar hacia las costillas, ya que las organomegalias importantes pueden pasarse por alto si la exploración se inicia en la zona media del abdomen. A continuación se examina la **región inguinal y los genitales**. En la región inguinal se valora la presencia de hernias. La exploración de los testículos en niños con dolor abdominal debe realizarse con cuidado, ya que los traumatismos testiculares, la torsión testicular y la epididimitis pueden acompañarse de molestias abdominales. Un testículo tumefacto y doloroso con ausencia del reflejo cremastérico en el lado afectado es sugestivo de torsión testicular y debe enviarse para una ecografía urgente o una interconsulta urológica. Una vez completada la exploración genital, el niño se coloca en decúbito prono para descartar anomalías de la **espalda**. Mediante percusión de la columna y de los ángulos costovertebrales se buscan zonas dolorosas; dichos hallazgos pueden ser indicativos de osteomielitis vertebral o discitis y pielonefritis, respectivamente.

La exploración física se completa examinando los **oídos y la garganta,** ya que suelen ser las partes más molestas de la exploración, y a menudo los progenitores pueden ser de gran ayuda para minimizar los movimientos de la cabeza. Durante la exploración orofaríngea es importante documentar la presencia de enantemas, los cuales pueden observarse en numerosos procesos infecciosos, como la estomatitis secundaria a virus herpes o enterovirus. En esta parte de la exploración también es importante documentar la presencia de inflamación o exudados amigdalinos que puedan indicar una infección vírica o bacteriana. La presencia de trismo o de tumefacción amigdalina unilateral puede sugerir un absceso periamigdalino e infecciones en los espacios parafaríngeo y retrofaríngeo; estos casos deben remitirse para una evaluación por parte de un otorrinolaringólogo y para pruebas de imagen del cuello.

Puede estar indicado repetir algunas partes de la exploración. Si el niño llora continuamente durante la evaluación inicial es posible que el examinador no sepa si el llanto se debe a la fiebre alta, a la ansiedad ante personas extrañas, al dolor o si en realidad indica una enfermedad grave o localizada. El llanto constante también dificulta partes de la exploración física, como la auscultación del tórax. Antes de repetir una parte concreta de la exploración hay que intentar que el niño esté lo más cómodo posible. La **irritabilidad persistente** en los lactantes pequeños cuando el examinador se ausenta de la sala de exploración puede sugerir meningitis, encefalitis u otras causas de irritación meníngea (p. ej., lesión intracraneal por un traumatismo intencionado). Ante un lactante verdaderamente inconsolable, los médicos deben rebajar su umbral para solicitar pruebas de imagen craneales o para realizar una punción lumbar, o ambas, en función de lo que dicte la situación clínica.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes que acuden a la consulta del pediatra con una enfermedad aguda no necesitan una estabilización aguda. No obstante, el pediatra debe estar preparado para evaluar y comenzar la reanimación en el niño gravemente enfermo o inestable. Las consultas pediátricas y los ambulatorios de urgencia deben abastecerse del equipo necesario para estabilizar a un niño con una enfermedad grave. El equipo necesita mantenimiento, y es preciso que el personal de la consulta actualice su adiestramiento para su uso, intentado además por todos los medios que los pediatras cuenten con la certificación para el SVAP (v. cap. 81).

La evaluación de un niño potencialmente inestable debe iniciarse siguiendo el protocolo ABC (vías respiratorias, respiración y circulación). Durante la valoración de las **vías respiratorias** deben evaluarse la elevación del tórax y los signos de aumento del trabajo respiratorio. El examinador debe comprobar que la tráquea está en la línea media y escuchar con detalle en busca de pruebas de intercambio aéreo a la altura de las vías respiratorias extratorácicas. El paciente puede adoptar la postura en la que se sienta más cómodo si las vías respiratorias están permeables y no hay signos de obstrucción. En caso de que muestre signos de obstrucción, la recolocación de la cabeza con la maniobra de elevación del mentón puede aliviar la obstrucción de las vías respiratorias. Las cánulas orales o nasales pueden necesitarse cuando no se pueda mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. Los pacientes conscientes no toleran bien estos dispositivos, ya que pueden inducir arcadas y vómitos; suelen utilizarse sobre todo en niños inconscientes o semiinconscientes para facilitar la ventilación con una mascarilla y una bolsa reservorio autoinflable. La idoneidad de la **respiración** se evalúa una vez establecida la permeabilidad de las vías respiratorias. Las frecuencias respiratorias lentas o la cianosis pueden presagiar una insuficiencia respiratoria inminente. Si las vías respiratorias están permeables pero el esfuerzo respiratorio del niño no es el adecuado, debe iniciarse la ventilación con presión positiva mediante mascarilla y bolsa reservorio autoinflable. En los niños gravemente enfermos o hipóxicos debe administrarse oxígeno a través de cánula nasal o de mascarilla facial. La auscultación de los campos pulmonares debe valorar la entrada de aire, la simetría de los ruidos respiratorios y la presencia de ruidos respiratorios adventiciales, como crepitantes o sibilancias. Para aliviar un broncoespasmo puede iniciarse un tratamiento broncodilatador. La adrenalina racémica está indicada para el estridor de reposo en un paciente con laringotraqueítis. La evaluación de la **circulación** se inicia una vez confirmada la permeabilidad de las vías respiratorias y la idoneidad de la respiración. Los síntomas del *shock* consisten en taquicardia, frialdad de las extremidades, retraso del tiempo de relleno capilar, piel moteada o pálida y taquipnea sin esfuerzo. La hipotensión en los niños es un signo tardío en el *shock* e indica que ya se ha producido una descompensación notable. Se necesita un acceso vascular para reponer la volemia de los niños con deterioro de la circulación, y ante la dificultad para obtener un acceso vascular en un paciente que necesite reanimación no debe demorarse la obtención de una vía intraósea. El médico **debe reevaluar al paciente** después de cada intervención realizada para determinar cuáles han sido fructíferas y si se necesitan cuidados adicionales.

DISTRIBUCIÓN

La mayoría de los niños que se evalúan por una enfermedad aguda en consulta o en ambulatorios de urgencias pueden manejarse de forma **ambulatoria**. Estos pacientes deben tener una exploración física tranquilizadora, constantes vitales estables y contar con un plan de seguimiento adecuado antes de recibir el alta a su domicilio. Un niño con deshidratación leve puede darse de alta a su domicilio para una prueba de rehidratación por vía oral. Los que muestren una afección respiratoria con signos de dificultad respiratoria leve pueden vigilarse en sus casas, programando una repetición de la exploración para el día siguiente. Un seguimiento telefónico puede ser todo lo necesario dependiendo de la situación del niño, la comodidad de los padres y la relación de la familia con el médico. La exploración de seguimiento puede esclarecer el diagnóstico cuando no se haya podido establecer en la primera consulta ambulatoria, aparte de aportar tranquilidad al cuidador y al médico de que no ha progresado la gravedad de la afección.

Sin embargo, cuando se estime que el niño necesita un nivel asistencial mayor, es responsabilidad del médico decidir el método de traslado más adecuado. Los médicos pueden ser reacios a pedir ayuda porque tienen la idea errónea de que los servicios de urgencias del 911 solamente deben activarse en caso de una reanimación en marcha. El transporte de los servicios médicos de urgencia (SMU) debe activarse en cualquier niño que esté fisiológicamente inestable (p. ej., dificultad respiratoria grave, hipoxia, signos de *shock*, alteración del estado mental). Cuando se dude de la capacidad de la familia para cumplir con prontitud con la recomendación de una evaluación en el SU, este paciente también debe ser transportado por los SMU. Algunos médicos y familias pueden retrasar la llamada a los SMU porque piensan que uno de los progenitores puede llegar más rápido al hospital en un coche privado. Si bien debe tenerse en cuenta la rapidez del transporte, otros factores importantes para decidir si se activan los SMU son

la necesidad de intervenciones adicionales durante el traslado y el riesgo de descompensación clínica. Por último, la responsabilidad legal de la elección del nivel de transporte adecuado de un paciente recae sobre el médico que lo remite hasta que se traslada oficialmente la responsabilidad asistencial a otro profesional médico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 81

Emergencias y reanimación pediátrica

Mary E. Hartman e Ira M. Cheifetz

Los traumatismos son la principal causa de muerte en los niños y los adultos jóvenes estadounidenses y son responsables de un mayor número de muertes infantiles que la suma del resto de causas (v. cap. 13). Una reanimación cardiopulmonar (RCP) rápida y eficaz practicada por un testigo del accidente se asocia a tasas de supervivencia de hasta un 70%, con resultados neurológicos aceptables. Sin embargo, este tipo de RCP prestada por testigos del incidente solo la siguen recibiendo menos del 50% de los niños que experimentan una parada cardíaca en entornos extrahospitalarios. Esto ha conducido a que las tasas de supervivencia a largo plazo sean menores del 40%, a menudo con malos resultados neurológicos.

ESTRATEGIA DE LA EVALUACIÓN DE URGENCIA DE UN NIÑO

La primera respuesta a una emergencia pediátrica de cualquier etiología consiste en una **valoración general** rápida y sistemática del escenario y del niño para identificar las amenazas inmediatas que rodean el caso, quiénes son los profesionales encargados y otros aspectos. Cuando se detecta una emergencia debe activarse inmediatamente el sistema de respuesta de emergencias (servicios médicos de urgencia [SMU]). Los profesionales deben proceder a continuación con las **valoraciones primaria, secundaria** y **terciaria,** según lo permita el estado del niño, la seguridad del escenario y los recursos disponibles. Esta estrategia estandarizada pone orden en lo que de otro modo podría ser una situación caótica y confusa, y refuerza el proceso de pensamiento organizado de los profesionales médicos. Si el cuidador identifica un problema potencialmente mortal en cualquier momento de estas valoraciones, las detendrá y pondrá en práctica las intervenciones que podrían salvar la vida del niño. Las valoraciones e intervenciones adicionales deberían demorarse hasta la llegada de otros profesionales o hasta que se estabilice la situación.

Valoración general

La primera tarea del cuidador a su llegada al escenario donde se encuentra un niño comprometido es valorar rápidamente el escenario con sus propios ojos. ¿Están el rescatador o el niño ante una situación de peligro inminente por las circunstancias en la escena del accidente (fuego, electricidad de alto voltaje)? En caso afirmativo, ¿puede trasladarse al niño hasta un lugar seguro para su valoración y tratamiento? ¿Puede trasladarse con seguridad al niño con las precauciones convenientes (esto es, protección de la columna cervical) si estuviera indicado? El rescatador debería proceder únicamente si se han cumplido estas condiciones de seguridad importantes.

Una vez garantizada la seguridad del reanimador y del paciente, el primero de ellos ha de realizar una **evaluación visual rápida** del niño, valorando su **aspecto general** y la **función cardiopulmonar.** Esta actuación debe suponer solamente unos pocos segundos y debería abarcar: 1) la valoración del aspecto general, determinando el color, el tono, el grado de alerta y el grado de respuesta; 2) la idoneidad de la respiración, distinguiendo entre respiraciones normales y cómodas y dificultad respiratoria o apnea, y 3) la idoneidad de la circulación, identificando la presencia de cianosis, palidez o moteado cutáneo. La mejor forma de abordar a un niño que no responde después de un desvanecimiento *sin testigos* debería ser tocarle suavemente y preguntarle si se encuentra bien. Si no se obtiene respuesta, el reanimador debería gritar inmediatamente pidiendo ayuda, enviar a alguien para que active el sistema de respuesta de urgencias y localizar un desfibrilador externo automático (DEA). En las figuras 81.1 y 81.2 se muestran los algoritmos del soporte vital básico (SVB) en la parada cardíaca pediátrica en caso de un solo rescatador y de dos o más rescatadores, respectivamente. A continuación, debe determinar si el niño respira, y en caso negativo, proporcionarle dos insuflaciones de rescate. Si el niño respira correctamente, se valorará con rapidez el estado de la circulación. Cualquier niño con una frecuencia cardíaca menor de 60 latidos/minuto o sin pulso necesita una RCP inmediata. Si el reanimador *presencia* el desmayo del niño, deberá sospechar la posibilidad de un incidente cardíaco súbito. En este caso, la obtención de un DEA adquiere una importancia crucial. Cualquier interrupción en la asistencia al niño para activar al SMU y localizar el DEA más próximo debe ser lo más breve posible. En caso de haber más de un cuidador, alguien debe permanecer siempre con el niño y prestarle los primeros auxilios o su estabilización (v. fig. 81.2).

Valoración primaria

Una vez activado el sistema de respuesta de urgencias y determinado que el niño no precisa RCP, el reanimador puede proceder con la valoración primaria, la cual consiste en una **valoración breve de la función y de la estabilidad cardiopulmonar y neurológica.** Esta valoración incluye una exploración física breve, la evaluación de las constantes vitales y la medición del valor de pulsioximetría, si estuviese disponible. La American Heart Association, en su plan sobre soporte vital avanzado pediátrico (SVAP), propone un formato estructurado para la **vía aérea**, **la respiración *(breathing),* la circulación, la discapacidad y la exposición (ABCDE).** La finalidad de la valoración primaria es obtener una evaluación dirigida de las lesiones o anomalías del niño por sistemas, de manera que los esfuerzos puedan enfocarse hacia dichas zonas; cuando el reanimador identifica una anomalía potencialmente mortal, se pospone la evaluación adicional hasta que se haya puesto en marcha la intervención correctora apropiada.

La exploración y los datos de las constantes vitales solo pueden interpretarse si el reanimador posee un conocimiento detallado de los valores normales. En pediatría, los valores de referencia de la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial (PA) normales varían con la edad (tabla 81.1). Estos valores pueden ser difíciles de recordar, sobre todo si no se usan con asiduidad. Sin embargo, pueden aplicarse varios principios: 1) la frecuencia respiratoria del niño no debería superar nunca las 60 respiraciones/minuto de forma mantenida; 2) la frecuencia cardíaca normal es aproximadamente 2-3 veces la frecuencia respiratoria normal para la edad, y 3) una guía simple para la PA pediátrica es que el límite inferior de la PA sistólica debería ser mayor o igual de 60 mmHg para los recién nacidos, mayor o igual de 70 mmHg entre el primer mes y el año de vida, mayor o igual de 70 mmHg + (2 × edad) entre el primer y el décimo año de vida y mayor o igual de 90 mmHg para cualquier niño mayor de 10 años.

Vía aérea y respiración

El factor que con mayor frecuencia precipita una inestabilidad cardíaca en los niños es la insuficiencia respiratoria. Por tanto, la valoración rápida de la

Tabla 81.1 Constantes vitales normales según la edad

EDAD	FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/minuto)	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	FRECUENCIA RESPIRATORIA (respiraciones/minuto)
Prematuros	120-170*	55-75/35-45†	40-70‡
0-3 meses	100-150*	65-85/45-55	35-55
3-6 meses	90-120	70-90/50-65	30-45
6-12 meses	80-120	80-100/55-65	25-40
1-3 años	70-110	90-105/55-70	20-30
3-6 años	65-110	95-110/60-75	20-25
6-12 años	60-95	100-120/60-75	14-22
+12 años	55-85	110-135/65-85	12-18

*Durante el sueño la frecuencia cardíaca en los lactantes puede descender notablemente, pero si se mantiene la perfusión, no se necesita ninguna actuación.

†El manguito de la presión arterial debería abarcar aproximadamente dos tercios del brazo; un manguito demasiado pequeño proporciona lecturas de presión falsamente elevadas, y los manguitos demasiado grandes lecturas falsamente bajas. Los valores son sistólicos/diastólicos.

‡Numerosos lactantes prematuros necesitan soporte de ventilación mecánica, con lo que su frecuencia respiratoria espontánea es menos relevante.

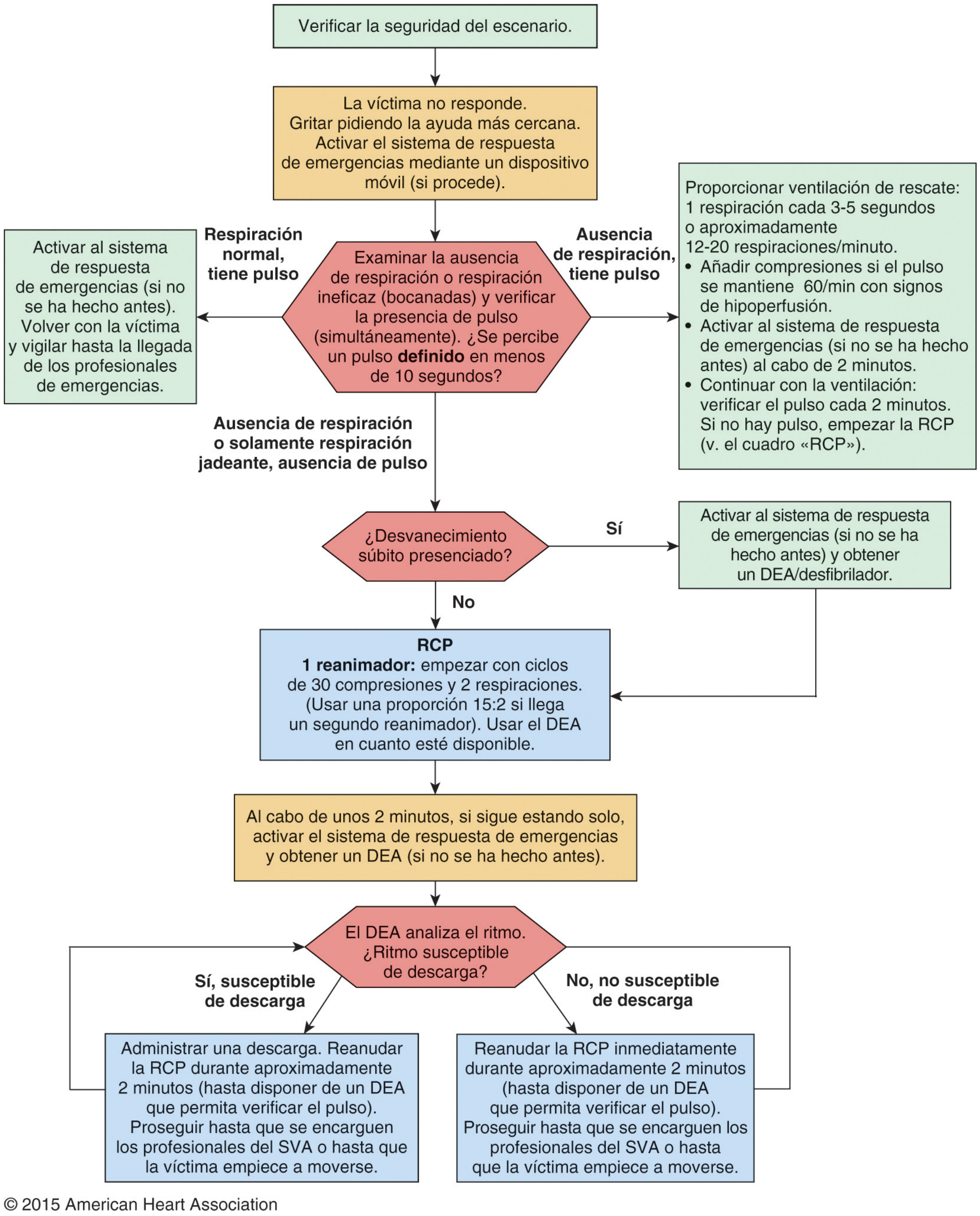

Fig. 81.1 Soporte vital básico (SVB) para profesionales sanitarios: algoritmo de la parada cardíaca pediátrica para un solo reanimador, actualización del 2015. DEA, desfibrilador externo automático; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVA, soporte vital avanzado. *(De Atkins DL, Berger S, Duff JP, et al: Part 11. Pediatric basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation 132[Suppl 2]:S519–S525, 2015, Fig 1, p S521.)*

insuficiencia respiratoria y el restablecimiento inmediato de una ventilación y una oxigenación adecuadas sigue siendo la prioridad en la reanimación de un niño. Aplicando una estrategia sistemática, el reanimador debe valorar en primer lugar la permeabilidad de las vías respiratorias y la capacidad para mantener dicho estado. Las **vías respiratorias** permeables y sanas están abiertas y sin obstrucciones, y permiten una respiración normal sin ruidos ni esfuerzos. Las vías respiratorias **sostenibles** son aquellas que ya están permeables o que pueden recobrar su permeabilidad con una maniobra simple. Para valorar la permeabilidad, deben observarse los movimientos respiratorios del tórax y el abdomen del niño, escuchar los ruidos respiratorios y percibir el movimiento del aire en la boca y la nariz. Los ruidos respiratorios anormales (p. ej., ronquido o estridor), el incremento del trabajo respiratorio y la apnea son signos potencialmente compatibles con una obstrucción de las vías respiratorias. En presencia de signos de obstrucción deben ponerse en práctica maniobras para aliviarla antes de proceder con la evaluación de la respiración del niño.

La valoración de la respiración incluye la evaluación de la frecuencia respiratoria, el esfuerzo respiratorio, la presencia de ruidos anormales y el valor de la pulsioximetría. Una respiración normal se realiza de forma natural, tranquila y con una frecuencia apropiada para la edad. Las frecuencias respiratorias anormales abarcan la apnea y frecuencias demasiado bajas (bradipnea) o demasiado altas (taquipnea). *La bradipnea y los patrones respiratorios irregulares merecen una atención urgente, ya que suelen ser signos de una insuficiencia respiratoria inminente, de apnea o de ambas.* Los signos de aumento del esfuerzo respiratorio consisten en aleteo nasal, quejido, retracciones de los músculos del tórax o del cuello, oscilaciones de la cabeza y respiraciones oscilantes. La desaturación del oxígeno de la hemoglobina, medida mediante pulsioximetría, suele acompañar a la apnea secundaria a neumopatías parenquimatosas o a obstrucción de las vías respiratorias. Sin embargo, los reanimadores deben tener siempre presente la necesidad de una perfusión adecuada para lograr una medición fiable de la saturación de oxígeno (SO_2). Un niño con una SO_2 baja está en dificultades. La **cianosis**

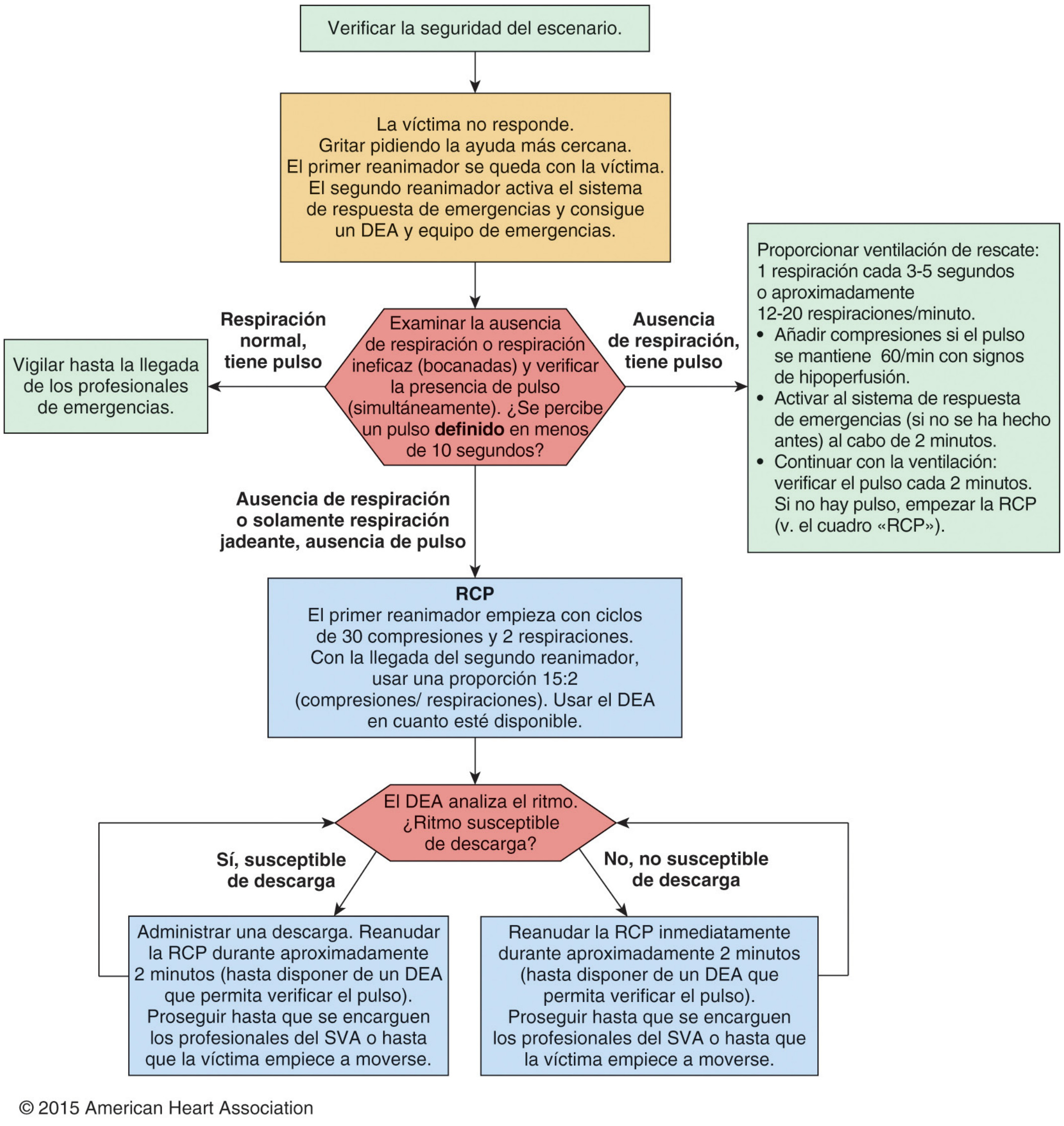

Fig. 81.2 Soporte vital básico (SVB) para profesionales sanitarios: algoritmo de la parada cardíaca pediátrica dos o más reanimadores, actualización del 2015. DEA, desfibrilador externo automático; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVA, soporte vital avanzado. *(De Atkins DL, Berger S, Duff JP, et al: Part 11. Pediatric basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care,* Circulation *132[Suppl 2]:S519–S525, 2015, Fig 2, p S522.)*

central es un signo de hipoxia grave e indica la necesidad de oxígeno y apoyo respiratorio urgente.

Circulación

La función cardiovascular se valora examinando el color de la piel y la temperatura, la frecuencia y el ritmo cardíacos, los pulsos, el tiempo de relleno capilar y la PA. En ambientes extrahospitalarios, gran parte de la información puede obtenerse sin medir la PA; la falta de datos sobre la PA no debería impedir que el profesional determine la idoneidad de la circulación y ponga en marcha una respuesta que pueda salvar la vida del niño. El aspecto moteado y la palidez de la piel, el relleno capilar enlentecido, la cianosis, los pulsos débiles y la frialdad de las extremidades son signos de hipoperfusión y de compromiso del gasto cardíaco. La **taquicardia** es el primer signo de *shock* y el más fiable, pero suele ser bastante inespecífico y debería correlacionarse con otros componentes de la exploración, como debilidad y pulsos filiformes o ausencia de éstos. Los mejores resultados se obtienen mediante una estrategia de valoración del pulso específica para la edad.

Discapacidad

En el contexto de una emergencia pediátrica, la *discapacidad* hace referencia a la función neurológica del niño en términos de nivel de consciencia y función cortical. La evaluación estándar del estado neurológico del niño puede determinarse con rapidez valorando la respuesta pupilar a la luz (si se dispone de ella) y mediante una serie de puntuaciones estándar empleadas en pediatría: la escala de respuesta pediátrica AVDA (alerta, respuesta a órdenes verbales, respuesta a estímulos dolorosos, ausencia de respuesta) y la Escala de Coma de Glasgow (GCS). Hay numerosas causas por las que el nivel de consciencia de un niño puede estar disminuido, como insuficiencia respiratoria con hipoxia o hipercapnia, hipoglucemia, intoxicaciones o sobredosis farmacológicas, traumatismos, convulsiones, infección y *shock*. *Lo más frecuente es que los niños enfermos o traumatizados muestren una alteración del nivel de consciencia por un compromiso respiratorio, por un compromiso circulatorio o por ambos.* Cualquier niño con una disminución del nivel de consciencia debe ser valorado inmediatamente para descartar anomalías del estado cardiorrespiratorio.

Escala de respuesta pediátrica AVDA (alerta, respuesta a órdenes verbales, respuesta a estímulos dolorosos, ausencia de respuesta). El sistema de puntuación AVDA se utiliza para determinar tanto el nivel de consciencia del niño como la función cortical cerebral (tabla 81.2). A diferencia de la GCS, la escala AVDA no depende del desarrollo, de modo que el niño no tiene por qué entender lo que se le dice ni obedecer órdenes, sino que meramente responde a estímulos. La puntuación del niño se determina en función de la magnitud del estímulo necesario para obtener una respuesta, desde un estado de *alerta* (sin estímulos, el niño está despierto y se relaciona con el entorno) hasta *insensible* (el niño no responde a ningún estímulo).

Escala de Coma de Glasgow. Aunque la GCS no se ha validado sistemáticamente como un sistema de puntuación pronóstica para lactantes y

Tabla 81.2	Valoración neurológica AVDA
A	El niño está despierto, alerta y se relaciona con sus padres y sus cuidadores
V	El niño responde solamente si su cuidador o sus padres le llaman por su nombre o le hablan en voz alta
D	El niño responde solamente a estímulos dolorosos, como apretar en el lecho ungueal de un dedo del pie o de la mano
A	El niño no responde a ningún estímulo

A, alerta; V, respuesta a órdenes verbales; D, respuesta a estímulos dolorosos; A, ausencia de respuesta.

De Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL et al, editors: *Pediatric advanced life support course guide and PALS provider manual: provider manual*, Dallas, 2007, American Heart Association.

Tabla 81.3	Escala de Coma de Glasgow		
APERTURA DE LOS OJOS (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 4)			
Espontánea	4		
A la voz	3		
Al dolor	2		
Ausente	1		
RESPUESTA VERBAL (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 5)			
Niños mayores		**Lactantes y niños pequeños**	
Orientada	5	Palabras apropiadas; sonríe, fija y sigue con la mirada	5
Confusa	4	Llanto consolable	4
Inapropiada	3	Irritabilidad persistente	3
Incomprensible	2	Inquietud, agitado	2
Ausente	1	Ausente	1
RESPUESTA MOTORA (PUNTUACIÓN TOTAL POSIBLE = 6)			
Obedece	6		
Localiza el dolor	5		
Retirada	4		
Flexión	3		
Extensión	2		
Ausente	1		

Adaptada de Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale, *Lancet* 2:81–84, 1974.

niños pequeños de la misma forma que en los adultos, se aplica con frecuencia durante la valoración de los pacientes pediátricos con alteración del nivel de consciencia. La GCS es el método de evaluación de la función neurológica del niño más ampliamente utilizado y consta de tres componentes. Las puntuaciones individuales para la apertura de los ojos, la respuesta verbal y la respuesta motora se suman hasta un máximo de 15 puntos (tabla 81.3). Los pacientes con una puntuación de la GCS menor o igual a 8 necesitan un tratamiento intensivo, con estabilización de las vías respiratorias y de la respiración mediante intubación endotraqueal y ventilación mecánica, respectivamente, y, si estuviese indicado, mediante la colocación de un dispositivo para monitorizar la presión intracraneal. La puntuación del **perfil completo de la falta de respuesta a estímulos** (FOUR, *Full Outline of Unresponsiveness*) es otro instrumento de valoración y monitorización útil (v. tabla 85.1).

Exposición

La exposición es el último componente de la valoración pediátrica primaria. A este elemento del examen se llega únicamente cuando se han completado la valoración de la vía aérea, la respiración y la circulación del niño, y se ha determinado su grado de estabilidad o se ha alcanzado éste mediante intervenciones simples. En este contexto, la *exposición* representa la doble responsabilidad del profesional de exponer al niño para valorar lesiones previamente no identificadas y considerar la exposición prolongada en un ambiente frío como causa posible de la hipotermia y la inestabilidad cardiopulmonar. El profesional debe desvestir al niño (lo posible y razonable) para llevar a cabo una exploración física dirigida, valorando la presencia de quemaduras, hematomas, hemorragias, laxitud articular y fracturas. Siempre que sea posible, se tomará la temperatura del niño. Todas las maniobras deben llevarse a cabo manteniendo cuidadosamente las precauciones sobre la columna cervical.

Valoración secundaria

El traspaso del tratamiento de un niño al personal de urgencias u hospitalario puede producirse antes de que el personal sanitario de los centros comarcales o ambulatorios haya completado la valoración secundaria. Sin embargo, antes de que el niño sea trasladado desde la escena del accidente y separado de los testigos o de sus familiares, debe obtenerse una anamnesis breve para transmitirla al personal del centro receptor. **Los componentes de la valoración secundaria consisten en una anamnesis y una exploración física dirigidas.**

La anamnesis debe enfocarse hacia la información que pudiera explicar la disfunción cardiorrespiratoria o neurológica y debería recabarse siguiendo el acrónimo **SAMPLE** (signos/síntomas, alergias, medicamentos, antecedentes médicos previos, hora de la última [last] ingesta y eventos que condujeron a la situación). El personal médico que no esté implicado en los esfuerzos de reanimación puede encargarse de recabar la historia de los testigos o de los parientes. La exploración física durante la valoración secundaria es un examen completo de la cabeza a los pies, aunque la gravedad de la enfermedad o del traumatismo del niño podría obligar a abreviar algunas partes de la exploración o a posponer los elementos no esenciales hasta más adelante.

Valoración terciaria

La valoración terciaria se lleva a cabo en el ámbito hospitalario, donde las pruebas analíticas y radiográficas complementarias contribuyen a profundizar en el conocimiento detallado del estado del niño. El perfil de bioquímica básico, un hemograma completo, las pruebas funcionales hepáticas, los estudios de coagulación y las gasometrías arteriales proporcionan un cálculo bastante aproximado (pero en cierto modo inespecífico) de la función renal, del equilibrio acidobásico, de la función cardiorrespiratoria y de la presencia o ausencia de *shock*. Las radiografías de tórax pueden ser de gran ayuda para evaluar el corazón y los pulmones, si bien puede recabarse una información más detallada de la función y del gasto cardíacos con la ayuda de la **ecocardiografía**. Pueden colocarse catéteres arteriales y venosos centrales para monitorizar la PA y la presión venosa central, respectivamente.

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA DIFICULTAD Y LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS

Las metas del tratamiento inicial de la dificultad o la insuficiencia respiratorias son estabilizar rápidamente la vía aérea y la respiración del niño e identificar la causa del problema para que los esfuerzos terapéuticos adicionales puedan dirigirse convenientemente.

Obstrucción de las vías respiratorias

Los niños menores de 5 años son especialmente propensos a aspirar cuerpos extraños y a atragantarse. Los líquidos son la causa más frecuente de atragantamiento en los lactantes, mientras que los objetos y los alimentos pequeños (p. ej., uvas, cacahuetes, caramelos) son la fuente más habitual de cuerpos extraños en las vías respiratorias de los niños que empiezan a andar y en los de más edad. Una historia compatible con aspiración de un cuerpo extraño se considera diagnóstica. Cualquier niño en el contexto adecuado con un comienzo súbito de atragantamiento, estridor o sibilancias debe considerarse que ha aspirado un cuerpo extraño hasta que no se demuestre lo contrario.

La obstrucción de las vías respiratorias se trata mediante una estrategia secuencial, comenzando por la maniobra de inclinación de la cabeza y elevación de la barbilla para abrir y mantener la permeabilidad de la vía aérea, seguida de la inspección ocular para descartar la presencia de un cuerpo extraño y del barrido de la boca con el dedo o la aspiración del cuerpo extraño si se visualiza (fig. 81.3). La aspiración a ciegas o los barridos digitales de la boca *no están recomendados.* Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias puede introducirse una cánula nasofaríngea (CNF) u orofaríngea (COF) si estuviese indicado. A un niño consciente con sospecha de una obstrucción parcial por un cuerpo extraño se le debe permitir que tosa espontáneamente hasta que la tos deje de ser eficaz, hasta que la dificultad respiratoria o el estridor aumenten o hasta que el niño se quede inconsciente.

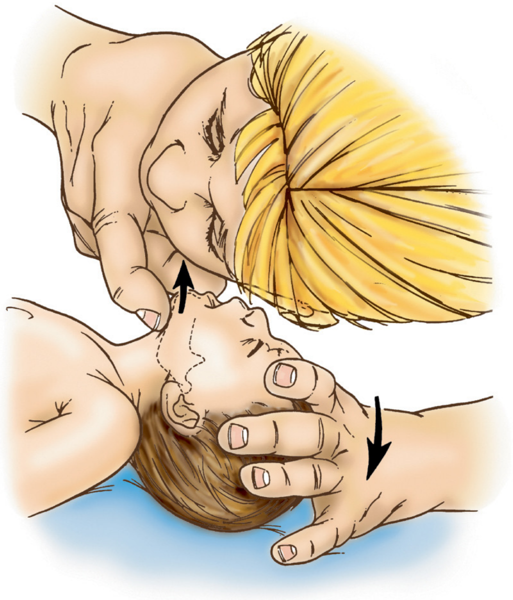

Fig. 81.3 **Apertura de las vías respiratorias con la maniobra frente-mentón.** Con una mano se inclina la cabeza y se extiende el cuello. Con el dedo índice de la otra mano del reanimador se subluxa la mandíbula hacia afuera elevando la barbilla. La inclinación de la cabeza no debe realizarse si se sospecha una lesión cervical. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

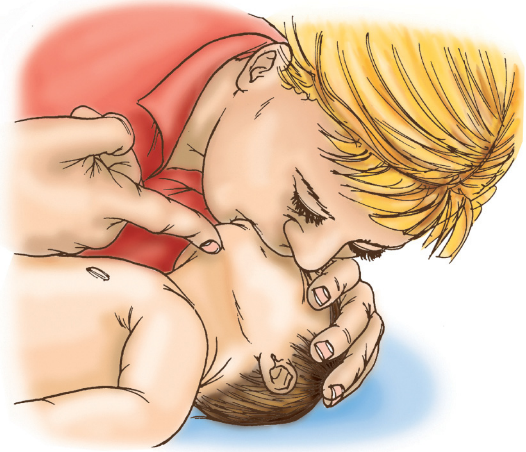

Fig. 81.4 **Ventilación en un lactante.** La boca del reanimador cubre la boca y la nariz del lactante, creando un sellado lo más hermético posible. Con una mano se inclina la cabeza, mientras con la otra se levanta la mandíbula del niño. Hay que evitar la maniobra de inclinación de la cabeza si se sospecha un traumatismo craneal o cervical. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Si el niño se queda inconsciente, hay que colocarlo con suavidad en el suelo en decúbito supino. En ese momento, el reanimador abrirá la vía aérea mediante la maniobra de inclinación de la cabeza y elevación del mentón e intentará la ventilación boca a boca (figs. 81.4 y 81.5). Si la ventilación es ineficaz, recolocará la vía aérea e intentará ventilar otra vez al niño. Si aun así no se consigue elevar el tórax, estaría indicado intentar extraer el cuerpo extraño. En los lactantes menores de 1 año se combinarán cinco golpes en la espalda con cinco compresiones torácicas (fig. 81.6). Después de cada ciclo de golpes en la espalda y compresiones torácicas se vuelve a inspeccionar la boca del niño en busca del cuerpo extraño. Si se localiza al alcance del dedo, se intentará sacar con un barrido digital. En caso de no visualizarlo,

Fig. 81.5 **Ventilación en un niño.** La boca del reanimador cubre la boca del niño, creando un sello boca a boca. Una mano mantiene la inclinación de la cabeza; el pulgar y el dedo índice de la misma mano se usan para pinzar la nariz del niño. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

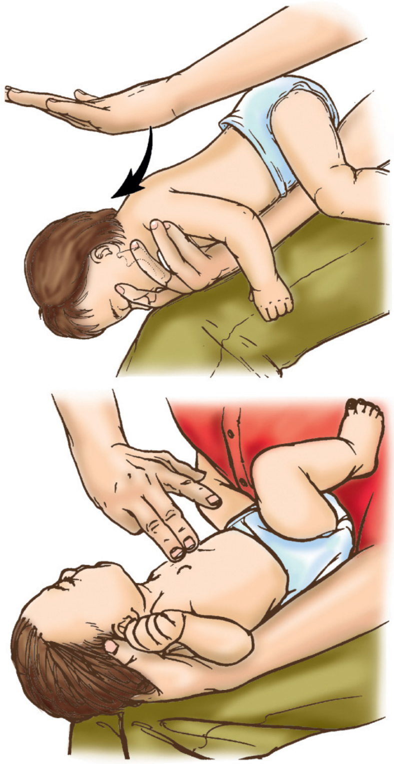

Fig. 81.6 **Golpes en la espalda *(arriba)* y compresiones torácicas *(abajo)* para desobstruir la vía aérea por un cuerpo extraño en un lactante.** *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

se volverá a intentar la ventilación. Si después la ventilación sigue siendo ineficaz, se recolocará la cabeza y se volverá a probar la ventilación. Si sigue sin lograrse la elevación del tórax, se repetirán las series de golpes en la espalda y de compresiones torácicas.

En los niños conscientes mayores de 1 año, los reanimadores deben realizar una serie de cinco compresiones abdominales (**maniobra de Heimlich**) con el niño erguido o en sedestación (fig. 81.7); esta maniobra deberá

Fig. 81.7 Compresiones abdominales con la víctima en bipedestación o en sedestación (consciente). *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

Fig. 81.8 Compresiones abdominales con la víctima tumbada (consciente o inconsciente). *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

realizarse con el niño tumbado si está inconsciente (fig. 81.8). Después de las compresiones abdominales se examina la vía aérea en busca del cuerpo extraño, el cual se extraerá en caso de visualizarse. Si no se viese el cuerpo extraño, se recolocaría la cabeza y se intentaría la ventilación. Si esta última fuese ineficaz, se recolocaría la cabeza y se volvería a intentar la ventilación. La secuencia de Heimlich se repite si todos los esfuerzos anteriores son infructuosos.

Estrechamiento de las vías respiratorias

La obstrucción de las vías respiratorias puede deberse a un estrechamiento, tanto en las vías respiratorias altas como en las bajas. La *obstrucción de las vías respiratorias altas* hace referencia al estrechamiento de su porción extratorácica, incluyendo la orofaringe, la laringe y la tráquea. La causa más frecuente de estrechamiento de las vías respiratorias altas es la presencia de **edema** en la zona (p. ej., laringotraqueítis o anafilaxia). La afectación de las vías respiratorias bajas afecta a la totalidad de las vías respiratorias intratorácicas, pero sobre todo a los bronquios y los bronquiolos. Los contribuyentes principales de la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas son la **bronquiolitis** y las exacerbaciones del **asma** aguda, que provocan un estrechamiento mediante una combinación de tumefacción de las vías respiratorias, producción de moco y constricción del músculo liso circunferencial de las vías respiratorias más pequeñas.

Las medidas de apoyo de las vías respiratorias para estos procesos están dictadas por el cuadro subyacente y por la gravedad clínica del problema. En los casos de obstrucción leve de las vías respiratorias altas, el niño muestra un trabajo respiratorio mínimamente elevado (que se manifiesta en forma de taquipnea o retracciones leves y escasas). El estridor, en caso de estar presente, solo debería escucharse con la tos o la actividad. Los niños con estos signos pueden tratarse con vapores fríos nebulizados y oxígeno suplementario, según las necesidades. En los casos de obstrucción moderada, en los que el trabajo respiratorio del niño sea mayor y estridor más intenso, puede añadirse **adrenalina** racémica nebulizada y **dexametasona** oral o intravenosa (i.v.). También puede considerarse la administración de **heliox** (compuesto de helio y oxígeno). Los niños con obstrucciones graves de las vías respiratorias altas muestran retracciones intercostales notables, estridor llamativo y una disminución de la entrada de aire al auscultar ambos campos pulmonares. La mayoría de los niños con una obstrucción significativa también manifiestan hipoxia y pueden estar disneicos y agitados. Los niños con dificultad respiratoria grave deben ser vigilados de cerca, ya que los signos de una insuficiencia respiratoria inminente pueden confundirse inicialmente con una mejoría. El estridor se vuelve más silencioso y las retracciones intercostales menos notorias cuando empieza a disminuir el esfuerzo respiratorio del niño. El niño en insuficiencia respiratoria puede distinguirse del que está mejorando por la disminución del movimiento de aire en la auscultación y por la letargia o la disminución del nivel de consciencia por la hipercapnia, la hipoxia o ambas. Cuando se sospecha que el edema de las vías respiratorias altas se debe a **anafilaxia**, los reanimadores deben administrar una dosis de adrenalina por vía intramuscular (i.m.) o i.v., según las necesidades (v. cap. 174). Con independencia de la causa, cualquier niño en una situación de insuficiencia respiratoria inminente debe prepararse para someterse a intubación endotraqueal y apoyo respiratorio. Para ello es imprescindible que se avise rápido al personal entrenado en el control de la vía aérea.

En los casos de *obstrucción de las vías respiratorias bajas*, los tratamientos van dirigidos a aliviar la obstrucción y a disminuir el trabajo respiratorio del niño. Los **broncodilatadores** inhalados, como el salbutamol, potenciados con la administración de corticoides por vía oral o i.v., siguen siendo la piedra angular de la terapia en los casos de dificultad aguda, leve o moderada por obstrucción de las vías respiratorias bajas (p. ej., **asma**). Los niños con una obstrucción más significativa aparecen disneicos, con taquipnea, retracciones y sibilancias fácilmente audibles. En dichos casos, la administración simultánea de un anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio nebulizado, o un relajante del músculo liso, como el sulfato de magnesio, puede potenciar el alivio, aunque las pruebas de dichas medidas siguen siendo controvertidas (v. cap. 169). Los suplementos de oxígeno y la hidratación con líquidos i.v. también pueden ser medidas complementarias de utilidad. Al igual que en los casos de obstrucción de las vías respiratorias altas, la insuficiencia respiratoria inminente en los niños con obstrucción de las vías respiratorias bajas puede tener un comienzo insidioso. Cuando se diagnostica pronto en un niño en edad escolar y colaborador, la insuficiencia respiratoria puede prevenirse gracias a la aplicación prudente de medidas no invasivas, como la terapia con una cánula nasal de alto flujo caliente (CNAFC), un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), un dispositivo de presión inspiratoria y espiratoria positiva en la vía aérea (BiPAP) o heliox. La intubación endotraqueal solo deben realizarla profesionales experimentados, preferiblemente en un entorno hospitalario, debido al riesgo elevado de compromiso cardiorrespiratorio durante el procedimiento en los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias bajas.

Enfermedades pulmonares parenquimatosas

Las enfermedades pulmonares parenquimatosas abarcan una lista heterogénea de cuadros, como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonitis, displasia broncopulmonar, fibrosis quística y edema pulmonar. Las características comunes a estos cuadros son sus efectos sobre los alvéolos, incluyendo la inflamación y el exudado, que conducen a consolidaciones del tejido pulmonar, disminución del intercambio gaseoso y aumento del trabajo respiratorio. El tratamiento de estos cuadros se basa

en una terapia específica según las necesidades (p. ej., antibióticos para la neumonía bacteriana) y medidas de apoyo en forma de oxígeno suplementario, soporte respiratorio no invasivo (con CNAFC, CPAP o BiPAP) o ventilación mecánica invasiva.

Técnicas avanzadas de control de las vías respiratorias

Ventilación con presión positiva mediante mascarilla-válvula-bolsa reservorio

La ventilación con un dispositivo de mascarilla-válvula-bolsa reservorio puede ser tan eficaz como la intubación endotraqueal y más segura cuando el reanimador carece de suficiente experiencia en la técnica de la intubación. La ventilación con este tipo de dispositivo también requiere entrenamiento, de manera que el profesional sepa elegir la mascarilla del tamaño correcto, abrir las vías respiratorias del niño, lograr un sellado hermético entre la mascarilla y la cara del niño, proporcionar una ventilación eficiente y valorar su idoneidad y eficacia. La mascarilla correcta es aquella que se acopla sobre la boca y la nariz del niño sin extenderse más allá de la barbilla ni sobrepasar los ojos (fig. 81.9). Un sellado adecuado se consigue combinando un agarre en «C-E» sobre la mascarilla, de manera que el pulgar y el dedo índice forman la letra «C» en la parte alta de la mascarilla, presionándola contra la cara del niño, mientras los tres dedos restantes forman una «E» bajo la mandíbula, sosteniéndola hacia delante y extendiendo la cabeza hacia la mascarilla. Gracias a este método, el profesional puede asegurar la mascarilla contra la cara del niño con una mano y utilizar la otra para comprimir la bolsa reservorio (fig. 81.10).

Es posible que el profesional tenga que mover la cabeza y el cuello hasta encontrar la posición en la que pueda mantener mejor la permeabilidad de las vías respiratorias y le permita la ventilación máxima. En los lactantes y los niños pequeños, la ventilación óptima suele proporcionarse cuando la cabeza del niño está en la posición de «olfateo» neutra sin hiperextensión de la cabeza (fig. 81.11). La ineficacia de la ventilación está indicada por una escasa elevación de la pared torácica y la persistencia de valores bajos de la SO_2. En este contexto, habrá que volver a comprobar el sellado contra la cara del niño, recolocar la cabeza y considerar la necesidad de aspirar dentro de las vías respiratorias, si estuviese indicado. Si con dichas maniobras no se logra restablecer la ventilación, deberá plantearse seriamente un soporte respiratorio no invasivo o invasivo (es decir, intubación endotraqueal) en función de las necesidades clínicas.

Intubación endotraqueal

En general, la intubación de un niño es necesaria cuando se cumple al menos uno de los puntos siguientes: 1) el niño es incapaz de mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o de protegerlas frente a la aspiración (como sucede cuando hay un compromiso neurológico); 2) el niño no logra mantener una oxigenación adecuada; 3) el niño no logra controlar los valores en sangre de dióxido de carbono ni un equilibrio acidobásico seguro; 4) si se necesita sedación, relajación muscular o ambas para un procedimiento concreto, y 5) cuando el reanimador prevé un deterioro progresivo que pueda conducir a cualquiera de los cuatro primeros apartados. Hay que señalar que, en centros experimentados en *soporte respiratorio no invasivo*, puede estar indicada una prueba con CNAFC, CPAP o BiPAP en función del escenario clínico concreto.

Hay pocas *contraindicaciones absolutas* a la intubación traqueal, pero los expertos suelen estar de acuerdo en que, en el contexto de una obstrucción completa y conocida de las vías respiratorias, debería evitarse el intento de

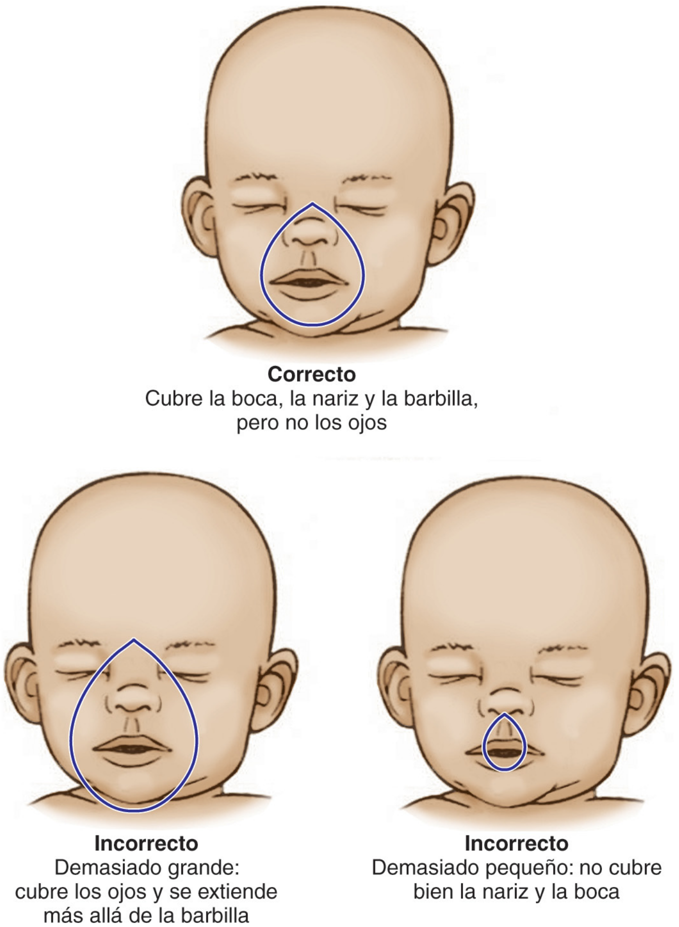

Fig. 81.9 Técnica para calcular el tamaño apropiado del dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla. *(De American Academy of Pediatrics and the American Heart Association; Kattwinkel J [ed]:* Textbook of Neonatal Resuscitation, *[ed] 6. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics, 2011. Fig 3-17.)*

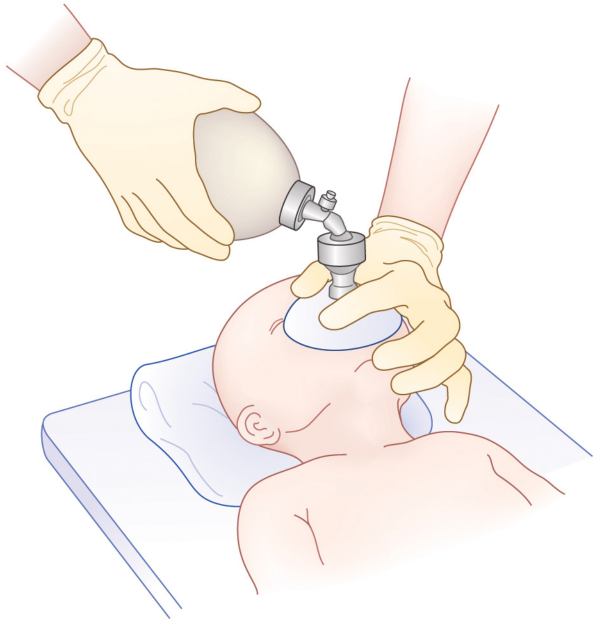

Fig. 81.10 Agarre en «C-E» para asegurar la bolsa-válvula-mascarilla a la cara del niño con un sellado adecuado.

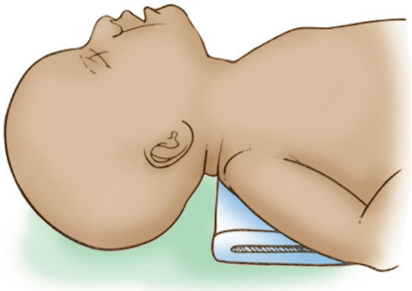

Fig. 81.11 Posición correcta de la cabeza para la ventilación con bolsa-válvula-mascarilla. *(De American Academy of Pediatrics and the American Heart Association; Kattwinkel J [ed]:* Textbook of Neonatal Resuscitation, *[ed] 6. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics, 2011. Fig 3-19.)*

intubación endotraqueal y practicarse en su lugar una cricotiroidotomía de urgencia. Otra consideración importante es que los reanimadores garanticen convenientemente la protección de la columna cervical durante el proceso de la intubación cuando se sospeche una lesión medular o cervical.

La fase más importante del procedimiento de la intubación son los preparativos, cuando el profesional se asegura de que todo el material y el personal necesario para una intubación segura está presente y en funcionamiento. Una regla nemotécnica sencilla es **SOAP MM**: aspiración (*suction;* cánula de aspiración de Yankauer conectada a la aspiración de la pared); oxígeno (tanto para la preoxigenación del paciente y los dispositivos necesarios para suministrar el oxígeno como el dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla); vías respiratorias (*airway;* tubo endotraqueal y laringoscopio del tamaño adecuados); personal (todo el personal que se necesita durante el procedimiento e inmediatamente después, incluyendo terapeutas respiratorios y personal de enfermería); monitorización (SO_2, frecuencia cardíaca, presión arterial, capnografía), y medicación (sedación y a menudo relajación neuromuscular con el fin de que los profesionales puedan controlar adecuadamente las vías respiratorias). Una fórmula simple para seleccionar el tubo endotraqueal (TET) del tamaño apropiado es la siguiente:

$$\text{Tamaño del tubo ET globo (en mm)} = \left(\frac{\text{edad en años}}{4}\right) + 4$$

Los TET con globo de neumotaponamiento generalmente son 0,5 mm más pequeños. Los profesionales deben disponer siempre de una amplia gama de TET, dada la heterogeneidad de tamaño de los niños y de las vías respiratorias.

Se recomienda administrar analgesia para disminuir el estrés metabólico, las molestias y la ansiedad durante la intubación. Asimismo, se recomienda la premedicación con un sedante, un analgésico y, posiblemente, con un relajante muscular, a menos que la situación sea emergente (esto es, apnea, asistolia, ausencia de respuesta) y la administración de los fármacos suponga una demora inaceptable.

Como muchas intubaciones de niños en estado crítico constituyen procedimientos de emergencia, los reanimadores deben tener experiencia suficiente en la **intubación de secuencia rápida** (ISR) (fig. 81.12 y tabla 81.4). Los objetivos de la ISR son inducir la anestesia y la parálisis para completar la intubación con rapidez. Gracias a esta estrategia se minimizan las elevaciones de la presión intracraneal y de la presión arterial que pueden asociarse a la intubación en los pacientes despiertos o con una sedación superficial. Dado que el estómago no siempre está vacío antes de la ISR, debe usarse la **maniobra de Sellick** (presión sobre el cartílago cricoides para comprimir el esófago contra la columna vertebral) para evitar la aspiración de contenido gástrico.

Una vez intubado el paciente, debe verificarse la colocación correcta del TEt auscultando los ruidos respiratorios, comprobando la elevación simétrica del tórax y analizando el dióxido de carbono (CO_2) espirado mediante un dispositivo colorimétrico colocado dentro de la tubuladura respiratoria cercana al TET o mediante un dispositivo que mide directamente la eliminación de CO_2 (es decir, capnograma o capnografía). Para confirmar la posición correcta del tubo es necesario hacer una radiografía de tórax.

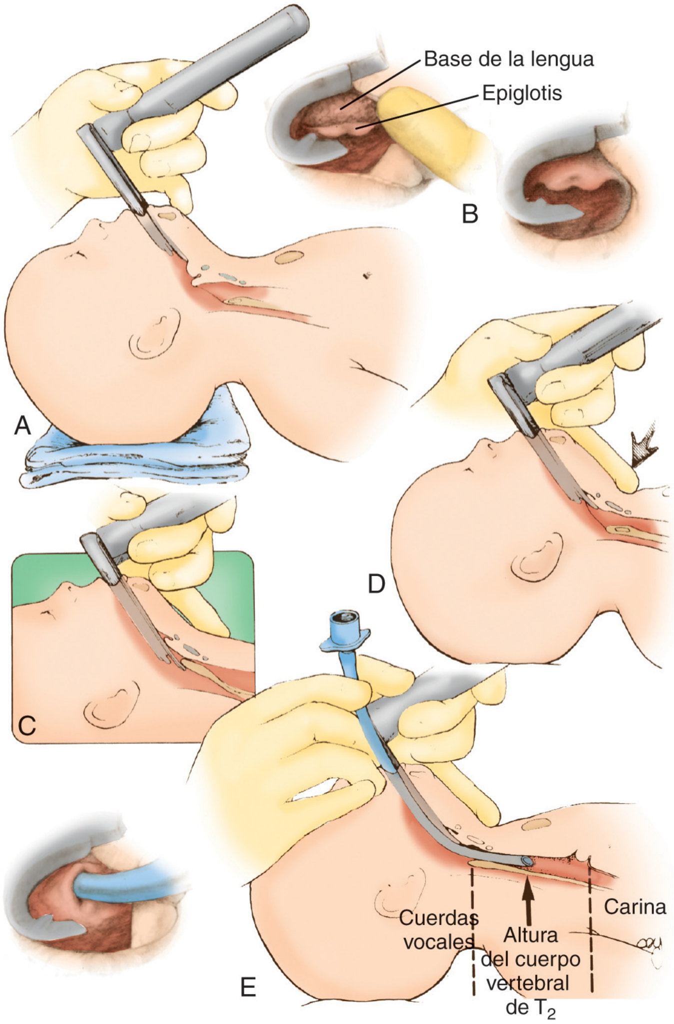

Fig. 81.12 *A-E,* Técnica de la intubación. *(De Fleisher G, Ludwig S:* Textbook of pediatric emergency medicine. *Baltimore, 1983, Williams & Wilkins, p. 1250.)*

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DEL *SHOCK*

En términos simples, el *shock* se produce cuando el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos es inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas (v. cap. 88). La definición de *shock no* incluye la hipotensión, y es importante que los reanimadores comprendan que **el *shock* no comienza cuando desciende la PA, sino que meramente se agrava, y su tratamiento se dificulta (refractario) una vez que la PA es anormal.**

El *shock* inicial *compensado,* en el cual el aporte de oxígeno está conservado principalmente por mecanismos compensadores, se define por la presencia de una PA normal. Cuando fracasan los mecanismos compensadores, el *shock* progresa hasta el *shock descompensado,* el cual se define por hipotensión y disfunción orgánica. En el *shock irreversible* progresa el fracaso orgánico y sobreviene la muerte.

El *shock* suele describirse también en función de la fisiopatología subyacente, la cual dicta la respuesta terapéutica apropiada. El ***shock* hipovolémico** es el tipo más frecuente de *shock* en los niños en todo el mundo, y por lo general se asocia a pérdidas de líquidos por diarreas graves. La hemorragia es una causa de *shock* hipovolémico secundaria a traumatismos o hemorragia intestinal. Cuando la hipovolemia se debe al desarrollo de un tercer espacio por el desplazamiento de líquidos intravasculares hacia el compartimento extravascular, el *shock* se define como **distributivo**. Las causas más frecuentes de *shock* distributivo son la sepsis, la anafilaxia y las quemaduras, en las cuales la liberación de citocinas inflamatorias provoca una fuga capilar masiva de líquido y proteínas, que da lugar a una disminución de la presión oncótica y del volumen intravascular. Cuando hay una disfunción miocárdica intensa, el niño presenta hipoperfusión secundaria a ***shock* cardiogénico**. Las causas más comunes de *shock* cardiogénico son miocarditis, miocardiopatías y cardiopatías congénitas, generalmente en el período postoperatorio. El ***shock* obstructivo** se produce cuando el gasto cardíaco disminuye debido a la obstrucción del flujo sanguíneo hasta el resto del cuerpo, como sucede cuando se cierra un conducto arterioso en un niño con un flujo sanguíneo sistémico dependiente del conducto, en el taponamiento pericárdico, el neumotórax a tensión o la tromboembolia pulmonar masiva.

La evaluación de un niño en *shock* debe llevarse a cabo tal y como se ha descrito en las secciones previas sobre las valoraciones primaria, secundaria y terciaria. Si el niño se encuentra ingresado en el hospital, los cuidadores generalmente deben canalizar una vía venosa central con el fin de lograr un acceso venoso seguro y una vía arterial para monitorizar continuamente la PA y obtener valoraciones analíticas más detalladas de todos los órganos, incluyendo estudios de las funciones renal y hepática, del equilibrio acidobásico y de la presencia de acidosis láctica, de hipoxemia o hipercapnia, o de ambas, y pruebas de coagulopatías o de coagulación intravascular diseminada. La radiografía de tórax y la ecocardiografía también pueden ser de gran ayuda. La situación clínica dicta las necesidades de soporte respiratorio y cardiovascular.

El tratamiento del *shock* se centra en los determinantes modificables del aporte de oxígeno y en la reducción del desequilibrio entre su demanda y su aporte. Se recomienda una estrategia a varios niveles que consiste en la optimización del contenido de oxígeno arterial de la sangre, la mejora del volumen y la distribución del gasto cardíaco, la corrección de las alteraciones metabólicas y la disminución de la demanda de oxígeno. El contenido de oxígeno en la sangre se maximiza cuando los valores de hemoglobina son normales y el 100% de la que está disponible se satura con oxígeno.

Tabla 81.4 Intubación de secuencia rápida

PASO	PROCEDIMIENTO	COMENTARIOS/EXPLICACIONES
1	Obtener una anamnesis breve y realizar la valoración	Descartar alergias farmacológicas; examinar la anatomía de las vías respiratorias (p. ej., micrognatia, paladar hendido)
2	Preparar el equipo, la medicación, etc.	TET: elegir el tamaño adecuado para la edad y el peso del niño Palas de laringoscopio: una amplia gama de palas de Miller y Macintosh
3	Preoxigenar al paciente	Con bolsa/mascarilla, cánula nasal, carpa o con flujo directo
4	Colocar al paciente	Paciente en decúbito supino; cuello moderadamente extendido hasta la posición de «olfateo»
5	Premedicar al paciente con lidocaína, atropina	La lidocaína minimiza la elevación de la PIC con la intubación y puede aplicarse por vía tópica sobre las mucosas de la vía respiratoria como anestésico local
		La atropina amortigua la bradicardia asociada a la manipulación de las vías respiratorias altas y disminuye las secreciones de las vías respiratorias
6	Realizar la maniobra de Sellick	Presionar sobre el cartílago cricoides para obstruir el esófago y evitar la regurgitación o la aspiración
7	Inducir la sedación y la analgesia	**Sedantes:** *Midazolam* (0,1 mg/kg): comienzo de acción en aproximadamente 1 minuto; eliminación en 30-40 minutos *Ketamina* (2 mg/kg, puede repetirse si lo indica la situación clínica): comienzo de acción en 1-2 minutos; eliminación en 30-40 minutos. Puede provocar alucinaciones si no se administran otros fármacos; puede aumentar la PIC, las secreciones mucosas, las constantes vitales y produce broncodilatación **Analgésicos:** *Fentanilo* (3-5 μg/kg, puede repetirse si lo indica la situación clínica): comienzo de acción en aproximadamente 1 minuto; eliminación en 20-30 minutos. La administración rápida aumenta el riesgo de «rigidez torácica», dificultando la ventilación. Los efectos desaparecen en 20-30 minutos *Morfina* (dosis de 0,05-0,1 mg/kg): su efecto puede durar 30-60 minutos; puede dar lugar a hipotensión en los pacientes hipovolémicos
8	Administrar relajantes musculares	**Opción 1:** rocuronio (1 mg/kg): comienzo rápido y duración breve. Otros relajantes musculares no despolarizantes son vecuronio y pancuronio, ambos a una dosis de 0,1 mg/kg **Opción 2:** succinilcolina a una dosis de 1-2 mg/kg; provoca inicialmente contracción muscular y a continuación relajación. Sin embargo, esta despolarización puede elevar la PIC y la presión arterial. Comienzo de la relajación en 30-40 segundos; duración de 5-10 minutos. Realizar un tratamiento previo con una dosis pequeña de un relajante no despolarizante con la finalidad de disminuir el efecto despolarizante de la succinilcolina
9	Realizar la intubación endotraqueal	Por parte de personal entrenado
10	Fijar el tubo y verificar su posición con una radiografía	TET fijado con esparadrapo a las mejillas y al labio superior o mediante un parche adhesivo a la piel cercana a la boca
11	Comenzar la ventilación mecánica	Verificar la colocación del tubo antes de ventilar con presión positiva; puede provocarse un barotraumatismo si el TET se introduce en uno de los bronquios

PIC, presión intracraneal; TET, tubo endotraqueal.

La transfusión puede considerarse en presencia de *shock* hemorrágico o distributivo, en el cual la reposición de la volemia con cristaloides ha dado lugar a hemodilución y anemia. Pueden alcanzarse SO_2 adecuadas con maniobras simples como la administración de oxígeno a través de una cánula o una mascarilla facial, medidas de soporte (p. ej., CNAFC, CPAP, BiPAP) o incluso la ventilación mecánica invasiva. Deben seleccionarse las terapias para incrementar el gasto cardíaco según la fisiopatología subyacente. En el *shock* hipovolémico y distributivo, la reposición intensiva de la volemia, guiada por las presiones arterial y venosa central, constituye la piedra angular del tratamiento. En el *shock* obstructivo el aspecto crítico es el alivio de la obstrucción. El conducto arterial puede reabrirse a menudo mediante la administración de prostaglandinas, mientras que la fisiología del taponamiento puede mitigarse con la colocación de un drenaje apropiado.

RECONOCIMIENTO DE BRADIARRITMIAS Y TAQUIARRITMIAS

En el contexto del soporte vital avanzado (SVA), las arritmias suelen clasificarse según la frecuencia cardíaca observada (esto es, lenta o rápida) y sus efectos sobre la perfusión (es decir, adecuada o deficiente). Si el reanimador se encuentra durante la valoración primaria con un niño con una frecuencia cardíaca anormal e hipoperfusión, asociada o no a trastornos del estado mental, el ritmo es inadecuado, independientemente de si es rápido o lento. En dichos casos se establece el diagnóstico de *shock* y generalmente se interrumpe la evaluación adicional hasta que se haya iniciado la reanimación.

Bradiarritmias

Por definición, un niño está *bradicárdico* cuando la frecuencia cardíaca es menor del rango normal para su edad (v. tabla 81.1). La bradicardia sinusal puede ser un hallazgo accidental inocuo en una persona por lo demás sana y no suele asociarse a compromiso cardíaco. Se dice que hay una bradicardia relativa cuando la frecuencia cardíaca es demasiado lenta para satisfacer las necesidades metabólicas o de actividad del niño. La bradicardia adquiere relevancia clínica cuando la frecuencia cardíaca es lenta y hay signos de hipoperfusión sistémica (esto es, palidez, alteración del estado mental, hipotensión, acidosis). La bradicardia sintomática suele producirse sobre todo en el contexto de hipoxia, pero también puede deberse a hipoglucemia, hipocalcemia, otras anomalías electrolíticas, hipotermia, bloqueo cardíaco e hipertensión intracraneal. Las bradiarritmias suelen ser los *ritmos previos a la parada cardíaca* más frecuentes en los niños pequeños.

El tratamiento inicial de la bradicardia sintomática abarca el mantenimiento o la apertura de las vías respiratorias, así como la confirmación y el establecimiento de una SO_2 y una ventilación adecuadas. Una vez asegurada la respiración del niño, debe reevaluarse la persistencia de la bradicardia o de la hipoperfusión. Si el compromiso cardíaco se debía meramente a insuficiencia respiratoria, el apoyo a las vías respiratorias y a la respiración del niño puede ser suficiente para restablecer la hemodinámica normal. Si el soporte respiratorio no corrige las anomalías de la perfusión, el tratamiento adicional se basa en la calidad de dicha perfusión y en el grado de bradicardia. *Una frecuencia cardíaca menor de 60 latidos/minuto con hipoperfusión es una indicación para comenzar las compresiones*

ESPACIO DELIBERADAMENTE EN BLANCO.
MATERIAL RETIRADO DE LA EDICIÓN ESPAÑOLA

torácicas. Si persiste la bradicardia, debe lograrse un acceso vascular; ha de administrarse adrenalina, cuya dosis se repetirá cada 3-5 minutos en caso de bradicardia sintomática persistente. Si se sospecha hipertonía vagal (p. ej., en el caso de un traumatismo con hipertensión intracraneal) o un bloqueo auriculoventricular primario, también puede administrarse atropina. En los casos de bradicardia refractaria debe considerarse la colocación de un marcapasos. Durante la reanimación de un niño con bradicardia los cuidadores deben valorar y tratar los factores que provocan dicha arritmia, que en conjunto se denominan las **6 H** (hipoxia, hipovolemia, hidrogeniones [acidosis], hipopotasemia o hiperpotasemia, hipoglucemia e hipotermia), y las **5 T** (toxinas, taponamiento, neumotórax a tensión, trombosis [tanto en la circulación pulmonar como en la cardíaca] y traumatismos [causantes de hipovolemia, hipertensión intracraneal, compromiso o taponamiento cardíaco]) (tabla 81.5).

Taquiarritmias

Las taquiarritmias representan una amplia variedad de trastornos del ritmo, tanto de origen auricular como ventricular (v. cap. 462). La taquicardia sinusal es una respuesta fisiológica normal a la necesidad del cuerpo de incrementar el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno, como sucede en la fiebre, el ejercicio o el estrés. También puede suceder en cuadros más patológicos, como hipovolemia, anemia, dolor, ansiedad y estrés metabólico. Las taquiarritmias que no se originan en el nodo sinusal suelen clasificarse como *ritmos de complejo estrecho* (esto es, cuando se originan en la aurícula, como el flúter auricular y la taquicardia supraventricular [TSV]) y *ritmos de complejo ancho* (es decir, ritmos con origen ventricular, como la taquicardia ventricular).

El tratamiento inicial de la taquicardia abarca la confirmación de que las vías respiratorias del niño se encuentran en la situación adecuada y

Tabla 81.5 Cuadros potencialmente tratables asociados a parada cardíaca

CUADROS	CONTEXTOS CLÍNICOS FRECUENTES	ACTUACIONES CORRECTORAS
Acidosis	Acidosis preexistente, diabetes, diarrea, fármacos y toxinas, reanimación prolongada, nefropatía y *shock*	Reevaluar la idoneidad de la reanimación cardiopulmonar, la oxigenación y la ventilación; reconfirmar la colocación del tubo endotraqueal Hiperventilar Considerar la administración de bicarbonato intravenoso si el pH es <7,20 después de haber adoptado las actuaciones anteriores
Taponamiento cardíaco	Diátesis hemorrágica, cáncer, pericarditis, traumatismos, postoperatorio de cirugía cardíaca y después de un infarto de miocardio	Administrar líquidos; realizar un ecocardiograma en la cabecera de la cama, si está disponible Practicar una pericardiocentesis; la intervención quirúrgica urgente está indicada si la pericardiocentesis no es efectiva y se confirma o se tiene sospecha elevada de taponamiento cardíaco
Hipotermia	Alcoholismo, quemaduras, enfermedad del sistema nervioso central, paciente debilitado, ahogamiento, fármacos y toxinas, enfermedad endocrina, antecedentes de exposición, personas sin hogar, enfermedad cutánea extensa, enfermedad medular y traumatismos	Si la hipotermia es intensa (temperatura <30 °C), limitar a tres las descargas iniciales para la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular sin pulso; iniciar el recalentamiento interno activo y el apoyo cardiopulmonar Si la hipotermia es moderada (temperatura 30-34 °C), proceder con la reanimación (espaciar la medicación a intervalos más largos de los habituales), recalentar pasivamente al niño y recalentar activamente la zona del tronco
Hipovolemia, hemorragia, anemia	Grandes quemados, diabetes, pérdidas gastrointestinales, hemorragia, diátesis hemorrágica, cáncer, embarazo, *shock* y traumatismos	Administrar líquidos Transfundir concentrados de hematíes en caso de hemorragia o anemia intensa La toracotomía es adecuada cuando un paciente presenta parada cardíaca por un traumatismo penetrante y el ritmo cardíaco y la duración de la reanimación cardiopulmonar antes de la toracotomía es <10 minutos
Hipoxia	Considerarla en todos los pacientes con parada cardíaca	Reevaluar la calidad técnica de la reanimación cardiopulmonar, la oxigenación y la ventilación; reconfirmar la colocación del tubo endotraqueal
Hipomagnesemia	Alcoholismo, quemaduras, cetoacidosis diabética, diarrea grave, diuréticos y fármacos (p. ej., cisplatino, ciclosporina, pentamidina)	Administrar 1-2 g de sulfato de magnesio por vía intravenosa en 2 minutos
Intoxicaciones	Alcoholismo, comportamiento anormal o presentación metabólica, síndrome toxicológico clásico, exposición laboral o industrial y enfermedad psiquiátrica	Solicitar el asesoramiento de urgencia de un toxicólogo sobre la reanimación y el tratamiento definitivo, incluyendo el antídoto apropiado Los esfuerzos de reanimación prolongados pueden ser apropiados; debe considerarse la circulación extracorpórea inmediata, si está disponible
Hiperpotasemia	Acidosis metabólica, administración excesiva de potasio, fármacos y toxinas, ejercicio intenso, hemólisis, nefropatías, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral y lesiones tisulares clínicamente significativas	Si se diagnostica o se tiene una sospecha importante de hiperpotasemia, tratar* con todo lo siguiente: cloruro cálcico al 10% (5-10 ml en infusión intravenosa lenta; no usar si la hiperpotasemia es secundaria a intoxicación digitálica), glucosa e insulina (50 ml de suero glucosado al 50% y 10 unidades de insulina regular intravenosa), bicarbonato sódico (50 mmol por vía intravenosa; más eficaz si hay acidosis metabólica concomitante) y salbutamol (15-20 mg nebulizados o 0,5 mg en infusión intravenosa)
Hipopotasemia	Alcoholismo, diabetes, uso de diuréticos, fármacos y toxinas, pérdidas gastrointestinales intensas, hipomagnesemia	Si la hipopotasemia intensa (<2-2,5 mmol de potasio por litro) se acompaña de parada cardiorrespiratoria, iniciar reposición i.v. urgente (2 mmol/minuto por vía i.v. hasta 10-15 mmol*); luego reevaluar
Embolia pulmonar	Paciente hospitalizado, procedimientos quirúrgicos recientes, periparto, factores de riesgo conocidos para tromboembolia venosa, antecedentes de tromboembolia venosa o presentación previa a la parada compatible con un diagnóstico de embolia pulmonar aguda	Administrar líquidos; aumentar con vasopresores según necesidades Confirmar el diagnóstico, si es posible; considerar la circulación extracorpórea inmediata para mantener la viabilidad del paciente Considerar tratamiento definitivo (p. ej., trombolíticos, embolectomía mediante radiología intervencionista o cirugía)
Neumotórax a tensión	Colocación de un catéter venoso central, ventilación mecánica, enfermedad pulmonar (como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía necrosante), toracocentesis y traumatismos	Descompresión con aguja, seguida de introducción de tubo de tórax

*Dosis de adulto. Hay que ajustar para el tamaño del niño. Véase la tabla 81.6.
De Eisenbery MS, Mengert TJ: Cardiac resuscitation, *N Engl J Med* 344:1304–1313, 2001.

que la respiración y la circulación son suficientes para mantener su vida. En los niños con síntomas persistentes el tratamiento adicional se basa en la amplitud estrecha (menor o igual a 0,09 s) o ancha (mayor de 0,09 s) del complejo QRS en el electrocardiograma (ECG). En la taquicardia de complejo estrecho los médicos deben distinguir entre una taquicardia sinusal y una TSV. En la **taquicardia sinusal**, a) los antecedentes y el inicio son compatibles con una causa conocida de taquicardia, como fiebre o deshidratación, y b) las ondas P siempre están presentes, tienen una morfología normal y la frecuencia es variable. En la **taquicardia supraventricular**, a) el comienzo suele ser abrupto, sin pródromos, y b) las ondas P están ausentes o son polimórficas, y cuando están presentes su frecuencia suele mantenerse bastante estable en o por encima de 220/minuto. En los niños con TSV y

ESPACIO DELIBERADAMENTE EN BLANCO.
MATERIAL RETIRADO DE LA EDICIÓN ESPAÑOLA

buena perfusión pueden intentarse maniobras vagales. Cuando la TSV se asocia a hipoperfusión, se debe actuar con rapidez para reconvertir el ritmo cardíaco a ritmo sinusal. Si el niño tiene un acceso i.v., puede administrarse adenosina en un bolo rápido. La adenosina tiene una semivida extremadamente corta, de manera que la administración i.v. proximal es la mejor, además de administrarse a través de una llave de tres pasos para que pueda purgarse inmediatamente el sistema y que el fármaco llegue a la circulación. Si el niño carece de acceso i.v. o si la adenosina fracasa en su intento de conversión a ritmo sinusal, deberá llevarse a cabo una **cardioversión sincronizada** con 0,5-1 julios (J)/kg. En los casos de taquicardia de complejo ancho, por lo general se debe pasar inmediatamente a la cardioversión y aumentar la descarga hasta 2 J/kg si la dosis de 1 J/kg no resulta eficaz. Al igual que en los casos de bradicardia, los médicos deben revisar las 6 H y las 5 T para identificar los factores que pudieran contribuir a la aparición de la taquicardia (v. tabla 81.5).

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA PARADA CARDÍACA

La parada cardíaca se produce cuando el corazón deja de funcionar como una bomba eficaz y cesa el flujo de la sangre. Por fuera, el paciente en parada cardíaca no responde a estímulos y está apneico, sin pulsos palpables. Por

dentro, el cese del flujo de nutrientes provoca una isquemia tisular progresiva y disfunción orgánica. Si no se revierte con celeridad, la parada cardíaca conduce a un deterioro progresivo de la función cardíaca, cerebral y de otros órganos, de modo que impiden el posible éxito de la reanimación y de la recuperación.

La parada cardíaca pediátrica rara vez se debe a un episodio coronario súbito o a una arritmia. Más bien, la parada cardíaca en los niños suele ser el resultado final de una isquemia orgánica y tisular progresiva secundaria a hipoxia tisular, acidosis y agotamiento de nutrientes en los estadios finales del deterioro respiratorio, el *shock* o la insuficiencia cardíaca. Por tanto, **el tratamiento más importante de la parada cardíaca es la anticipación y la prevención. La intervención, cuando un niño manifiesta dificultad respiratoria o los estadios iniciales del *shock,* puede prevenir el deterioro hasta una parada en toda regla.** Cuando se produce una parada cardíaca súbita, suele asociarse sobre todo a una arritmia y, en especial, a fibrilación ventricular (FV) o a taquicardia ventricular (TV) sin pulso. En estos casos súbitos, la clave de la reanimación es la detección precoz de la arritmia y el tratamiento puntual con una RCP de alta calidad y desfibrilación.

El pilar de la RCP de alta calidad es que las compresiones torácicas adecuadas, es decir, aquellas que hacen circular la sangre alrededor del cuerpo con una presión del pulso buena, constituyen el componente más importante de la RCP. El profesional que realiza las compresiones **debe presionar con fuerza, con rapidez y dejar que el tórax vuelva a subir por completo, reduciendo al mínimo las interrupciones**. Lo ideal sería que las compresiones torácicas se interrumpiesen únicamente para realizar la ventilación, para comprobar la existencia de ritmo o para administrar una descarga del desfibrilador. Los profesionales deben remitirse a las directrices más recientes de la American Heart Association (AHA) para el SVB y el SVA pediátrico (eccguidelines.heart.org).

La parada cardíaca se reconoce por los datos generales y la evaluación primaria compatibles con un niño pálido o cianótico que no responde, que está apneico y sin pulso. Incluso los profesionales con más experiencia tienen una tasa de errores relativamente alta cuando se les pide que determinen la presencia o la ausencia de pulso en un niño. Por tanto, puede suponerse que un niño que no responde y está apneico padece una parada cardíaca, y el reanimador debe responder con celeridad. **Un único reanimador ante una parada cardíaca pediátrica *no presenciada* en un entorno extrahospitalario debería tratarla como si su origen fuera asfíctico y debería iniciar inmediatamente la RCP y activar el sistema de respuesta de urgencia (SMU) por teléfono móvil (en caso de disponer de uno).** En caso de no tener a mano un teléfono móvil, el reanimador debería comenzar por las ventilaciones y 2 minutos de compresiones y ventilaciones antes de abandonar al niño para activar el sistema de respuesta de emergencias. En el caso de una parada intrahospitalaria, el profesional debería solicitar ayuda y enviar a un miembro del equipo para activar el sistema de respuesta de emergencias mientras comienza la RCP. **Un único reanimador ante una parada cardíaca extrahospitalaria *presenciada* de un niño que se ha desvanecido bruscamente debería tratarla como si su origen fuese arritmógeno, activando inmediatamente el sistema del SMU y localizando un DEA.** Al volver con el niño, el reanimador debería confirmar la ausencia de pulso, encender el DEA, colocar las palas sobre su pecho y seguir las órdenes verbales del desfibrilador.

El paso inicial en la RCP de un niño de cualquier edad es restablecer la ventilación y la oxigenación lo antes posible. Una vez confirmada la falta de respuesta, la apnea o la ausencia de pulso, la reanimación debería seguir las directrices vigentes de la AHA para el SVB (o del soporte vital cardíaco avanzado [SVAC]), en función de las necesidades (eccguidelines.heart.org).

Si el niño está sin pulso, deben iniciarse las compresiones torácicas. En los lactantes menores de 1 año, las compresiones torácicas pueden realizarse colocando los dos pulgares sobre la zona media del esternón, con las manos rodeando el tórax, o bien colocando dos dedos sobre la zona media del esternón y presionando hacia abajo (figs. 81.13 y 81.14). En los niños mayores de 1 año, el reanimador debe realizar las compresiones torácicas sobre la mitad inferior del esternón con el talón de una mano, o con dos manos como en la reanimación de los adultos (fig. 81.15). En todos los casos debe tenerse la precaución de no comprimir sobre la apófisis xifoides y las costillas. Siempre que esté disponible, se colocará una tabla de reanimación cardíaca debajo de la espalda del niño para que el rendimiento de las compresiones sea el máximo. La RCP y la ventilación deben efectuarse siguiendo las directrices vigentes del SVB/SVAC de la AHA.

La finalidad de la RCP es restablecer la circulación espontánea a un nivel compatible con la supervivencia. Si los esfuerzos reanimadores no logran restablecer una respiración y una circulación que puedan mantener al paciente con vida, el equipo médico deberá decidir la justificación de mantener la reanimación o si debe detenerse. Si el SMU está en camino, con el consiguiente potencial de pasar a los escalones asistenciales siguientes, como la

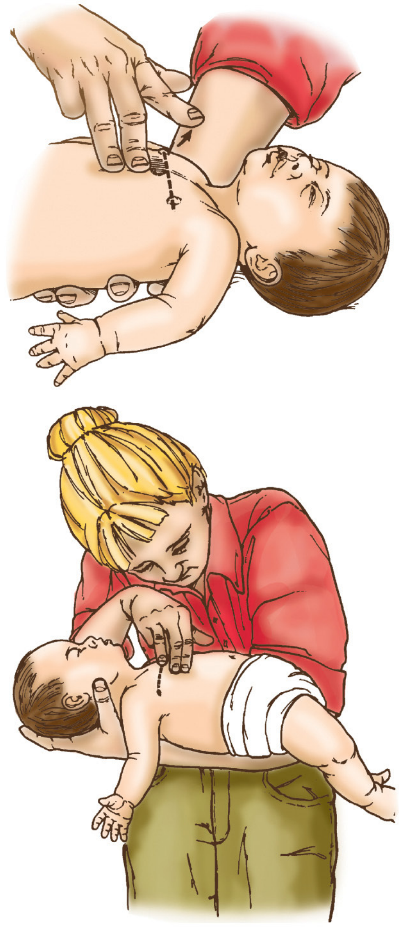

Fig. 81.13 Compresiones cardíacas. *Arriba,* Lactante en decúbito supino encima de la mano del reanimador. *Abajo,* Realización de la reanimación cardiopulmonar mientras se traslada a un lactante o un niño pequeño. Obsérvese que la cabeza se mantiene a la misma altura que el torso. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

intubación endotraqueal, la canalización vascular y la administración de medicamentos, la RCP debe mantenerse mientras sea posible o mientras los reanimadores lo consideren razonable.

En el ámbito intrahospitalario, el ECG debe dictar los esfuerzos de la reanimación. En los niños sin pulso y en asistolia o disociación electromecánica **(actividad eléctrica sin pulso [AESP]),** los reanimadores deben continuar con la ventilación y la RCP, obtener un acceso vascular y administrar adrenalina por vía i.v. (fig. 81.16). En la asistolia o la AESP mantenida, la dosis de adrenalina puede repetirse cada 3-5 minutos. Debe usarse el historial del paciente, los datos de la exploración física y los resultados analíticos para recabar las causas de la parada corregibles (p. ej., las 6 H y las 5 T; v. tabla 81.5). La RCP debe continuarse después de la administración de adrenalina para que el fármaco circule por todo el cuerpo. Después de cinco ciclos de RCP, los reanimadores deben reevaluar la presencia de pulso en el niño o cualquier cambio en el ritmo del ECG que dictase una respuesta diferente.

En los niños con TV o FV sin pulso está indicada la desfibrilación de urgencia (v. fig. 81.16). Los reanimadores deben colocar las palas sobre el pecho y la espalda desnudos del niño y seguir las instrucciones verbales proporcionadas por el DEA. En los niños más pequeños debe usarse un equipo de desfibrilación (si estuviese disponible) a una dosis de 2 J/kg. En condiciones ideales, el DEA empleado en los niños de 8 años o menos debe estar equipado con una descarga de adulto atenuada o bien estar diseñado para su uso pediátrico; en caso de no disponer de ningún aparato pediátrico específico, deberá utilizarse el DEA de adulto estándar. La RCP debe reanudarse inmediatamente tras la desfibrilación. También puede administrarse una dosis de urgencia de adrenalina con otros cinco ciclos de RCP para garantizar su circulación por todo el cuerpo del niño. Si el ritmo del ECG

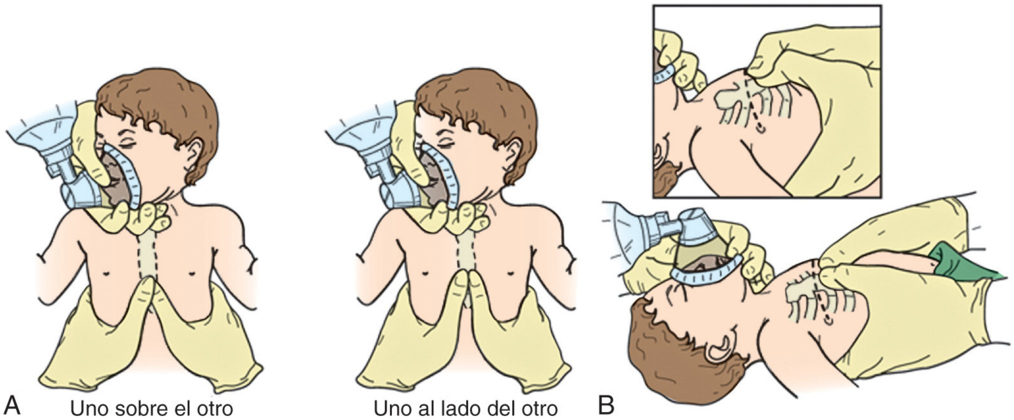

Fig. 81.14 **Método de compresiones torácicas con el pulgar. A,** Compresiones torácicas con el pulgar un través de dedo por debajo de la línea del pezón y con las manos rodeando el tórax. **B,** Posición de la mano para rodear el tórax y realización de las compresiones torácicas en los recién nacidos. Los pulgares están uno al lado del otro sobre el tercio inferior del esternón. En los recién nacidos pequeños puede ser necesario superponer los pulgares *(recuadro).* El reanimador debe ponerse guantes durante la reanimación. *(De Fleisher GR, Ludwig S, editors:* Textbook of pediatric emergency medicine, *Philadelphia, 2010, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Fig 2.2.)*

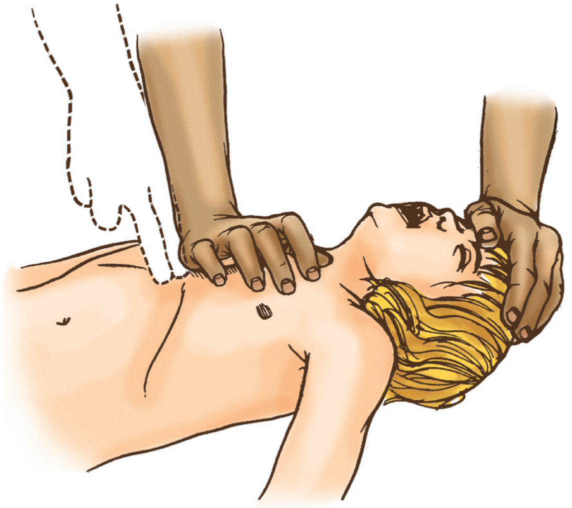

Fig. 81.15 **Emplazamiento de la mano para la compresión torácica en un niño.** Obsérvese que la otra mano del reanimador se utiliza para mantener la posición de la cabeza para facilitar la ventilación. *(De Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part V. Pediatric basic life support,* JAMA *268:2251–2261, 1992.)*

continúa mostrando una TV o una FV, la desfibrilación puede alternarse con dosis de adrenalina. En la TV o la FV refractarias puede administrarse un antiarrítmico por vía i.v., como amiodarona o lidocaína (tablas 81.6 y 81.7). Algunos estudios en adultos han sugerido que la combinación de adrenalina, vasopresina y metilprednisolona mejora la tasa de supervivencia intacta después de una RCP.

Tradicionalmente, se ha considerado que una RCP durante más de 20 minutos en niños que han sufrido una parada cardíaca intrahospitalaria no tiene ningún sentido. Con las prácticas vigentes sobre RCP, la supervivencia tras una parada cardíaca intrahospitalaria ronda el 40% con una RCP durante menos de 15 minutos, comparado con el 12% en reanimaciones durante más de 35 minutos. Los supervivientes tenían resultados neurológicos favorables en el 70% de los casos con una RCP de menos de 15 minutos de duración, frente al 60% de aquellos que necesitaban una reanimación durante más de 35 minutos.

ACCESO VASCULAR

Acceso venoso

Son numerosas las venas adecuadas para su canalización, si bien hay una variación anatómica considerable de un paciente a otro. En las extremidades superiores, la *vena mediana antecubital,* localizada en la fosa antecubital, suele ser la más grande y la más sencilla de canalizar (fig. 81.17). Muchas venas del dorso de la mano también son idóneas para su canalización, ya que suelen ser grandes y se localizan fácilmente sobre la superficie plana del dorso de la mano, y su canalización generalmente se tolera bien. La *vena cefálica* suele canalizarse en la muñeca, a lo largo del antebrazo o a la altura del codo. La *vena mediana* del antebrazo también puede canalizarse, ya que discurre sobre una superficie plana del antebrazo. En la extremidad inferior, la vena safena mayor, situada inmediatamente por delante del maléolo interno, es fácilmente accesible en la mayoría de los pacientes. El dorso del pie suele tener una vena grande en la línea media, cruzando la articulación del tobillo, pero resulta complicado mantener los catéteres en dicha localización porque la dorsiflexión del pie suele desplazarlos. Es preferible utilizar una segunda vena grande en la cara externa del pie, que discurre en un plano horizontal, situada habitualmente entre 1-2 cm dorsal al borde inferior del pie (fig. 81.18). Las venas del cuero cabelludo más notables son la *temporal superficial* (inmediatamente por delante de la oreja) y la *auricular posterior* (justo por detrás de la oreja).

Las venas más grandes y profundas pueden proporcionar un acceso más fiable y de mayor calibre para la administración de fármacos, soluciones nutritivas y para la extracción de muestras sanguíneas que las vías periféricas. Pueden canalizarse percutáneamente o mediante su exposición quirúrgica. En los lactantes y los niños pequeños, la vena femoral suele ser la de acceso y canalización más sencillos, pero también se pueden usar la yugular interna y la subclavia (figs. 81.19 y 81.20). Dada su proximidad al nervio mediano, la vena braquial no suele recomendarse para su canalización.

Acceso intraóseo

Las agujas intraóseas (i.o.) (para acceder a los plexos venosos intramedulares) son agujas especiales, rígidas y de gran calibre. La canalización i.o. se recomienda en los pacientes en los que el acceso i.v. resulta difícil o imposible, incluso en niños mayores. Si no se consigue un acceso venoso en 1 minuto en un niño en parada cardiopulmonar, debe colocarse una aguja i.o. en la parte anterior de la tibia (con cuidado de no atravesar la placa epifisaria). La aguja debería atravesar la capa anterior de hueso compacto, avanzando su punta hacia el interior esponjoso del hueso (fig. 81.21). Existen equipos de canalización i.o. que a menudo contienen dispositivos mecánicos tipo taladro que obvian las complicaciones de la colocación de la aguja asociadas a la colocación manual. Cualquier medicación, hemoderivado o líquido puede administrarse por esta vía, incluyendo la medicación que se administra en las reanimaciones de urgencia. Las complicaciones son infrecuentes, pero incluyen osteomielitis en los casos de infusiones prolongadas y fracturas tibiales.

Cuando no puede lograrse una vía i.v. o i.o. en un niño intubado, la medicación puede administrarse a través del TET (adrenalina, atropina, naloxona, vasopresina).

Acceso arterial

El acceso arterial se recomienda cuando los profesionales necesitan obtener muestras frecuentes de sangre, sobre todo para valorar la adecuación de la oxigenación, la ventilación o el equilibrio acidobásico y para la monitorización continua de la PA. La arteria que se canaliza con más frecuencia es la

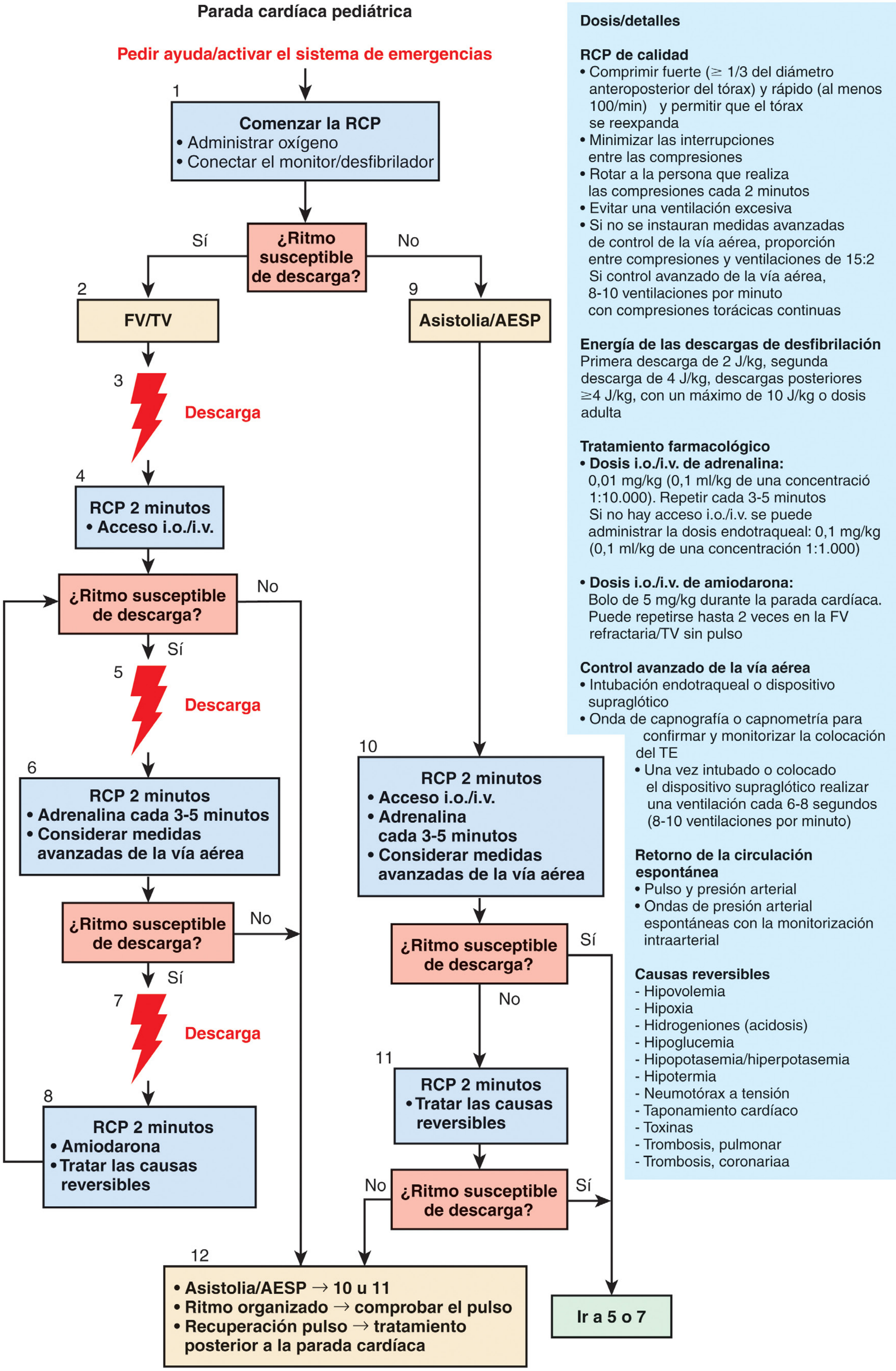

Fig. 81.16 **Algoritmo del soporte vital avanzado pediátrico para la parada cardíaca sin pulso.** AESP, actividad eléctrica sin pulso; FV/TV, fibrilación/taquicardia ventricular; i.o./i.v., intraósea/intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar. *(De Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM et al: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 14,* Circulation *122 [suppl 3]: S876–S908, 2010, Fig 1, p S885.)*

Tabla 81.6 Medicación para reanimación y arritmias pediátricas

MEDICACIÓN	DOSIS	COMENTARIOS
Adenosina	0,1 mg/kg (máx.: 6 mg) Repetir: 0,2 mg/kg (máx.: 12 mg)	Monitorizar el ECG Bolo i.v./i.o. rápido
Adrenalina	0,01 mg/kg (0,1 ml/kg 1:10.000) i.v./i.o. 0,1 mg/kg (0,1 ml/kg 1:1.000) TET* Dosis máx.: 1 mg i.v./i.o.; 10 mg TET	Se puede repetir cada 3-5 minutos
Amiodarona	5 mg/kg i.v./i.o.; repetir hasta 15 mg/kg Máx.: 300 mg	Monitorizar el ECG y la presión arterial Ajustar la velocidad de la administración a la urgencia (administración más lenta cuando hay ritmo de perfusión) Utilizar con precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (considerar una consulta con expertos)
Atropina	0,02 mg/kg i.v./i.o. 0,03 mg/kg TET* Repetir una vez según necesidad Dosis mínima: 0,1 mg Dosis única mínima: Niños, 0,5 mg Adolescentes, 1 mg	Pueden usarse dosis más altas en la intoxicación por organofosforados
Bicarbonato sódico	1 mEq/kg/dosis i.v./i.o. lentamente	Después de una ventilación adecuada
Cloruro cálcico (10%)	20 mg/kg i.v./i.o. (0,2 ml/kg)	Lentamente Dosis de adulto: 5-10 ml
Glucosa	0,5-1 g/kg i.v./i.o.	Suero glucosado al 10%: 5-10 ml/kg Suero glucosado al 25%: 2-4 ml/kg Suero glucosado al 50%: 1-2 ml/kg
Lidocaína	Bolo: 1 mg/kg i.v./i.o. Dosis máx.: 100 mg Infusión: 20-50 µg/kg/minuto TET*: 2-3 mg	
Naloxona	<5 años o ≤ 20 kg: 0,1 mg/kg i.v./i.o./TET* ≥ 5 años o >20 kg: 2 mg i.v./i.o./TET*	Usar dosis más bajas para revertir la depresión respiratoria asociada a la administración terapéutica de opiáceos (1-15 µg/kg)
Procainamida	15 mg/kg i.v./i.o. en 30-60 minutos Dosis de adulto: infusión i.v. de 20 mg/min hasta una dosis máx. total de 17 mg/kg	Monitorizar el ECG y la presión arterial Utilizar con precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (considerar una consulta con expertos)
Sulfato de magnesio	25-50 mg/kg i.v./i.o. en 10-20 minutos; más rápido en *torsades de pointes* Dosis máx.: 2 g	

*Lavar con 5 ml de suero salino fisiológico y seguir con cinco ventilaciones.
ECG, electrocardiograma; i.o., intraóseo; i.v., intravenoso; TET, tubo endotraqueal.
De ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, *Circulation* 112:IV1–203, 2005.

Tabla 81.7 Medicación para mantener el gasto cardíaco y para la estabilización posterior a la reanimación*

MEDICACIÓN	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO
Adrenalina	0,1-1 µg/kg/min i.v./i.o.	Inotrópico; cronotrópico; vasodilatador a dosis bajas; vasopresor a dosis mayores
Dobutamina	2-20 µg/kg/min i.v./i.o.	Inotrópico; vasodilatador
Dopamina	2-20 µg/kg/min i.v./i.o. en dosis bajas; vasopresor a dosis mayores	Inotrópico; cronotrópico; vasodilatador renal y esplácnico
Inamrinona	0,75-1 mg/kg i.v./i.o. en 5 minutos; puede repetirse 2 veces; a continuación: 2-20 µg/kg/min	Inodilatador
Milrinona	50-75 µg/kg i.v./i.o. en 10-60 minutos, luego 0,5-0,75 µg/kg/min	Inodilatador
Nitroprusiato sódico	1-8 µg/kg/min	Vasodilatador; preparar solo en suero glucosado al 5%
Noradrenalina	0,1-2 µg/kg/min	Inotrópico; vasopresor

*Fórmula alternativa para calcular una infusión: ritmo de infusión (ml/hora) = [peso (kg) × dosis (µg/kg/min) × 60 (min/h)]/concentración µg/ml).
i.o., intraóseo; i.v., intravenoso.
De ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, *Circulation* 112:IV1–203, 2005.

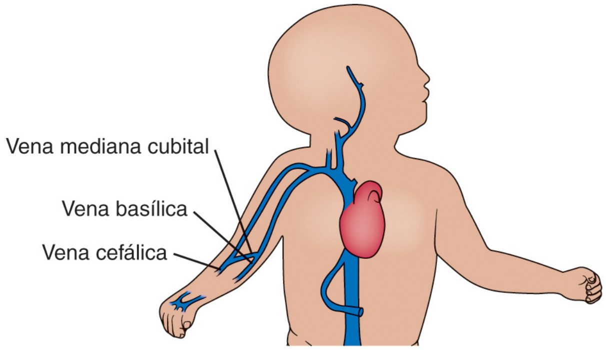

Fig. 81.17 Venas de la extremidad superior. *(De Roberts JR, Hedges JR, editors:* Clinical procedures in emergency medicine, *ed 4, Philadelphia, 2004, Saunders.)*

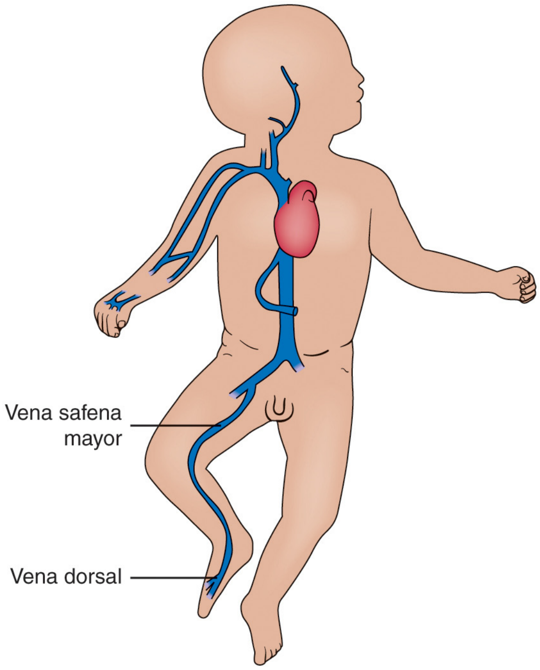

Fig. 81.18 Venas de la extremidad inferior. *(De Roberts JR, Hedges JR, editors:* Clinical procedures in emergency medicine, *ed 4, Philadelphia, 2004, Saunders.)*

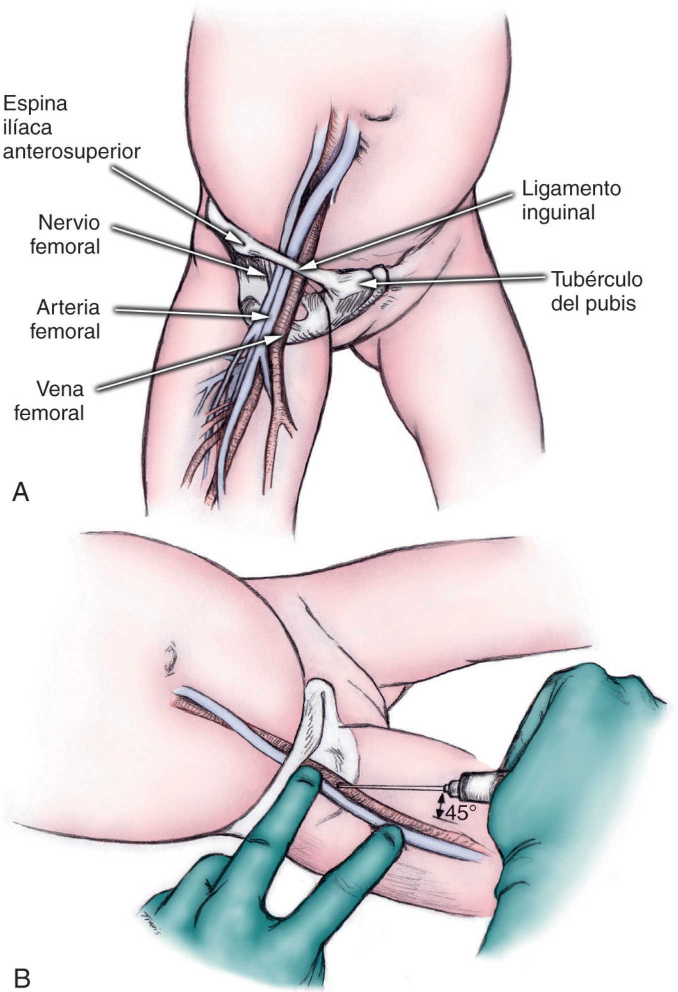

Fig. 81.19 Abordaje de la vena femoral. Se debe recordar la regla nemotécnica NAVEL para nervio, arteria, vena, espacio vacío y linfáticos. *(De Putigna F, Solenberger R:* Central venous access. *http://emedicine.medscape.com/article/940865-overview.)*

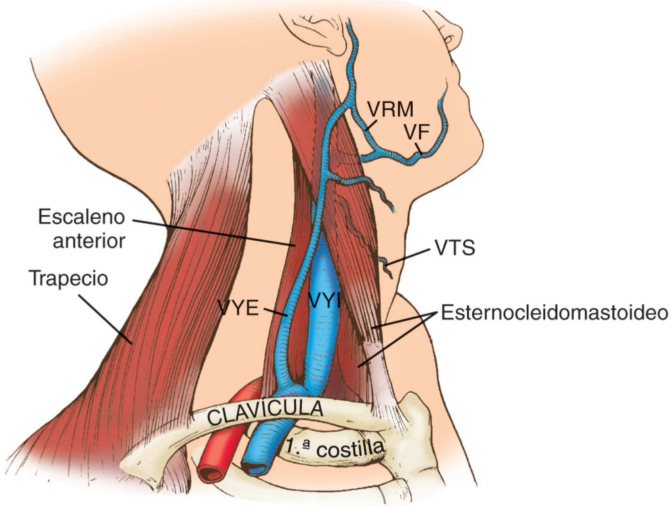

Fig. 81.20 Venas yugulares interna y externa. VF, vena facial; VRM, vena retromandibular; VTS, vena tiroidea superior; VYE, vena yugular externa; VYI, vena yugular interna. Los dos vientres del músculo esternocleidomastoideo están indicados por las *líneas*. *(De Mathers LW, Smith DW, Frankel L: Anatomic considerations in placement of central venous catheters,* Clin Anat *5:89, 1992. Reimpresa con autorización de Wiley-Liss.)*

radial, que discurre en la cara anteroexterna de la muñeca, inmediatamente por dentro de la apófisis estiloides del radio (fig. 81.22). La arteria cubital, situada inmediatamente lateral al tendón del flexor cubital del carpo, se utiliza con menos frecuencia debido a su proximidad al nervio cubital. En las extremidades inferiores, en particular en los recién nacidos y los lactantes, están la *arteria dorsal del pie,* en el dorso del pie entre los tendones del tibial anterior y el extensor del dedo gordo, y la *arteria tibial posterior,* por detrás del maléolo interno. Los catéteres arteriales necesitan un cuidado especial para su inserción y su conservación posterior.

PROCEDIMIENTOS DE URGENCIA NO VASCULARES

Toracocentesis y colocación de un tubo de tórax

La toracocentesis consiste en la colocación de una aguja o un catéter en el interior del espacio pleural para evacuar líquido, sangre o aire. La mayoría de las inserciones se realiza en uno de los espacios intercostales situados entre la cuarta y la novena costilla, en el plano de la línea axilar media. Tras una anestesia/sedación sistémica y local adecuadas, en función de las necesidades clínicas, se practica una incisión cutánea y se disecan los planos tisulares a través de la pared torácica empleando técnicas de disección roma. La aguja (y más tarde el tubo de tórax) que accede al interior del espacio pleural debe atravesar el espacio intercostal, pasando por encima del borde superior de la

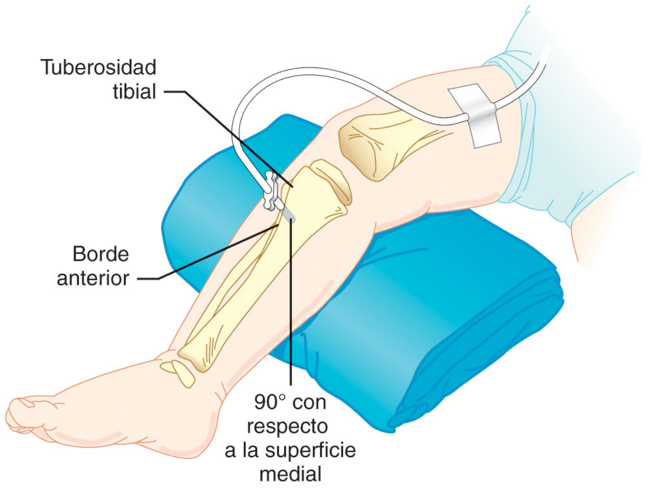

Fig. 81.21 Técnica de canalización intraósea. *(De Zwass MS, Gregory GA: Pediatric and neonatal intensive care. En Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA et al, editors:* Miller's anesthesia, *ed 7, Philadelphia, 2009, Churchill Livingstone, Fig 84-1.)*

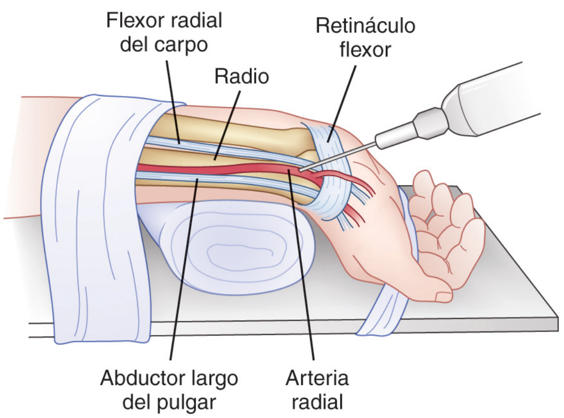

Fig. 81.22 Anatomía y canalización de la arteria radial.

costilla inferior, ya que hay vasos grandes a lo largo del borde inferior de la costilla. Lo ideal sería que el tubo de tórax se localizase *anterior* en el espacio pleural, para la acumulación de aire, y *posterior,* para la acumulación de líquido. Debe realizarse una radiografía de tórax para verificar la colocación del tubo y la evacuación del espacio pleural.

Pericardiocentesis

Cuando se acumula líquido, sangre o gas en el saco pericárdico, existe el peligro de que el corazón se comprima y no sea capaz de llenarse y vaciarse con volúmenes de sangre normales, con lo que disminuye el gasto cardíaco. Los signos principales de dicho derrame pericárdico restrictivo son taquicardia, hipotensión, generalmente con una presión del pulso estrecha y disminución de la SO_2. La pericardiocentesis consiste en la aspiración, mediante una aguja, del saco pericárdico, a menudo seguida de la colocación de un catéter para su drenaje continuo. Al igual que en la toracocentesis, debe obtenerse una radiografía de tórax para confirmar la localización del catéter y para evaluar la presencia de cualquier complicación, como neumotórax o hemotórax. La pericardiocentesis puede practicarse con guía ecográfica.

CUIDADOS TRAS LA REANIMACIÓN

Después de una reanimación satisfactoria resulta esencial vigilar al niño de cerca en una unidad de cuidados intensivos en la que puedan someterse a valoraciones continuas multiorgánicas y recibir el soporte necesario. Para que esta asistencia tras la reanimación sea óptima es preciso seguir apoyando la función de los sistemas respiratorio y cardiovascular en función de las necesidades e identificar y tratar disfunciones de otros sistemas que puedan haber contribuido o dado lugar a la inestabilidad cardiopulmonar del niño. Debe contar además con servicios de apoyo para los padres, hermanos, familiares y amigos.

No se ha demostrado que la hipotermia inducida (32-34 °C, frente a una temperatura dirigida de 36.8 °C [intervalo, 36-37,5 °C] durante aproximadamente 48 horas) mejore la supervivencia y la función neurológica en los supervivientes adultos y pediátricos de una RCP. *No obstante, debe evitarse la hipertermia.* La **encefalopatía hipóxico-isquémica**, con el desarrollo posterior de convulsiones, deterioro intelectual y espasticidad, es una complicación grave de la parada cardíaca. *Asimismo, deben evitarse la hiperglucemia y la hipoglucemia.*

El tratamiento después de la reanimación consta generalmente de dos fases. En primer lugar, hay que valorar la vía aérea y la respiración del niño, suministrándole la oxigenación y la ventilación que precise. Si el niño presenta una insuficiencia respiratoria mantenida y ha recibido apoyo ventilatorio mediante un dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla hasta ese momento, habrá que pensar en la necesidad de intubarle. Una vez intubado, se instaura la ventilación mecánica y se valora la respiración mediante una radiografía de tórax y determinaciones de gasometría arterial. Habrá que valorar el sistema circulatorio y proporcionar las medidas de apoyo necesarias. La monitorización continua de la PA puede ayudar a determinar la necesidad de medicación inotrópica o cronotrópica y la respuesta a ella (v. tabla 81.7). Una vez solucionados los aspectos de los apartados ABC, puede avanzarse hacia las valoraciones del resto de sistemas. Debe usarse una estrategia sistemática con una exploración física completa y un estudio analítico para poner de relieve la función de los sistemas respiratorio, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, renal y hematológico del niño.

La **comunicación** con la familia del paciente es un elemento esencial del tratamiento tras la reanimación. El *médico de mayor rango disponible* debe ser el encargado de comunicar a la familia, de forma resumida pero detallada, los elementos de la reanimación realizada, el estado del niño, las preocupaciones médicas futuras, las incertidumbres u otros temas. Este médico debe estar disponible para responder las dudas de la familia, aclarar la información y prestar consuelo. Habrá que contactar con otros profesionales sanitarios, incluyendo a los asistentes sociales y los capellanes, según los deseos de la familia, para prestarles un apoyo y un consuelo adicionales. En los casos en los que continúa la reanimación y es de prever que el niño no sobreviva, se recomienda que el médico haga todo lo posible por contar con la presencia de la familia a la cabecera de la cama, si es su deseo. La presencia de la familia durante la RCP u otros intentos de reanimación urgentes, aunque el niño fallezca, se asocia a una experiencia médica más positiva que si los familiares se ven excluidos. En los casos en los que el niño se encuentra en una situación crítica, pero estable, la familia debe ser llevada a la cabecera de la cama en cuanto el equipo médico lo estime seguro y conveniente (v. cap. 7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 82

Tratamiento agudo del niño politraumatizado

Cindy Ganis Roskind, Howard I. Pryor II y Bruce L. Klein

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos son la causa más frecuente de muerte y discapacidad de los niños en todo el mundo (v. cap. 13). Las muertes representan solo una pequeña fracción del total de traumatismos. Aproximadamente 140.000 niños fueron tratados en 2016 por traumatismos graves. Muchos supervivientes sufren limitaciones funcionales permanentes o transitorias. Las lesiones asociadas a vehículos a motor y a caídas están entre las 15 causas más importantes de discapacidad ajustada a los años de vida en los niños en todo el mundo.

El traumatismo se clasifica normalmente en función del número de las partes del cuerpo lesionadas de modo significativo (una o más), la gravedad de las lesiones (leve, moderada o grave) y el mecanismo etiológico (cerrado, penetrante). En la infancia predomina el traumatismo cerrado, que es responsable de la mayoría de las lesiones. En la adolescencia aumenta la frecuencia de traumatismos penetrantes, que son responsables de aproximadamente el 15% de las lesiones, y los traumatismos penetrantes secundarios a armas de fuego se asocian a una elevada tasa de mortalidad, del 11%.

REGIONALIZACIÓN Y EQUIPOS TRAUMATOLÓGICOS

Las tasas de morbimortalidad han descendido en regiones geográficas con sistemas globales coordinados de atención al niño politraumatizado. La existencia de centros de traumatología de referencia se ha asociado con un descenso de la mortalidad. En el lugar de los hechos, los paramédicos deben proporcionar el soporte vital avanzado necesario y realizar la **clasificación** (fig. 82.1). Generalmente, es preferible obviar los hospitales locales y transportar con rapidez al niño grave directamente a un centro de traumatología pediátrica (o a un centro traumatológico con atención pediátrica). *Los niños tienen tasas de mortalidad y de complicaciones más bajas, y se someten a menos intervenciones quirúrgicas después de traumatismos cerrados cuando son tratados en centros de traumatología pediátricos o en hospitales que disponen de unidades de cuidados intensivos pediátricos.*

Cuando se avisa al servicio de urgencias (SU) receptor antes de que el niño llegue, debe movilizarse el equipo traumatológico. Cada miembro tiene una serie de funciones definidas. El equipo debe estar liderado por un cirujano experimentado (coordinador quirúrgico) o, a veces, por un médico de urgencias. La composición del equipo varía algo de un hospital a otro; el modelo utilizado en el Johns Hopkins Hospital Bloomberg Children's Center (Baltimore, MD) se describe en la figura 82.2. Otros especialistas, sobre todo neurocirujanos y cirujanos ortopédicos, deben estar inmediatamente disponibles, y debe avisarse al personal de quirófano.

La situación hemodinámica, las localizaciones anatómicas y los mecanismos de la lesión, o todo ello, determinan la clasificación de la víctima en el lugar de los hechos y si se debe activar al equipo de atención al politraumatizado. La atención debe centrarse en el compromiso fisiológico y no tanto en el mecanismo de la lesión. Se han desarrollado escalas de puntuación, como la escala abreviada de lesiones (AIS, Abbreviated Injury Scale), la escala de gravedad de las lesiones (ISS, Injury Severity Score), la puntuación de traumatismos pediátricos (tabla 82.1) y la puntuación de traumatismos revisada, que usan parámetros similares con el fin de predecir la evolución del paciente. La AIS y la ISS se usan conjuntamente. En primer lugar se usa la AIS para puntuar numéricamente las lesiones (1, lesiones menores; 2, lesiones moderadas; 3, lesiones serias; 4, lesiones graves; 5, lesiones críticas, o 6, lesiones probablemente mortales) en cada una de las seis regiones corporales de la ISS: cabeza y cuello, cara, tórax, abdomen y contenido pélvico, extremidades y pelvis ósea, y externas. La ISS es la suma de los cuadrados de las puntuaciones de las tres regiones de AIS más altas.

VALORACIÓN PRIMARIA

Durante la valoración primaria el médico realiza una evaluación rápida y trata cualquier lesión potencialmente mortal. Las principales causas de muerte poco después de un traumatismo son la obstrucción de las vías respiratorias, la insuficiencia respiratoria, el *shock* por hemorragia y la lesión del sistema nervioso central. La valoración primaria se guía por el ABCDE: vías respiratorias *(Airway)*, respiración *(Breathing)*, Circulación, Déficit neurológico y Exposición del paciente y control del entorno.

Vías respiratorias y columna cervical

Mientras se protege la columna cervical de un daño potencial posterior, es de capital importancia optimizar la ventilación y la oxigenación. Inicialmente, en cualquier niño con traumatismos cerrados múltiples hay que sospechar una lesión de la columna cervical. Aunque la incidencia de lesiones de la columna cervical es menor en los niños que en los adultos, los niños tienen riesgo de sufrir estas lesiones debido al tamaño relativamente grande de su cabeza en proporción al resto de su cuerpo, lo que aumenta las fuerzas de flexoextensión, y a la debilidad de los músculos cervicales, que predispone a la lesión de ligamentos. Para evitar lesiones medulares adicionales, a los paramédicos se les ha enseñado tradicionalmente a inmovilizar la columna cervical (además de la torácica y la lumbar) en posición neutra mediante un collarín cervical rígido, inmovilizadores laterales para la cabeza y unas cintas sobre la frente, el torso y los muslos que sujeten al niño a una tabla rígida.

La obstrucción de las vías respiratorias se manifiesta como ronquido, borboteo, ronquera, estridor y disminución de los ruidos respiratorios, o todo ello (a pesar de la existencia de un esfuerzo respiratorio aceptable). La obstrucción de las vías respiratorias es más frecuente en niños que en adultos porque su cavidad oral y nasal es más pequeña, su lengua es proporcionalmente más grande y la cantidad de tejido amigdalino y adenoideo es mayor, la apertura glótica se sitúa más anterior y la laringe y la tráquea son más estrechas. La obstrucción es frecuente en pacientes con traumatismos craneales graves, en parte por el descenso del tono muscular, que permite que la lengua caiga hacia atrás y obstruya la vía aérea. Con el traumatismo, la oclusión también puede deberse a fracturas mandibulares o de los huesos de la cara, secreciones como sangre o vómito, lesiones por aplastamiento de la laringe o la tráquea y aspiración de un cuerpo extraño.

Si es necesario abrir las vías respiratorias, se recomienda la maniobra de tracción mandibular sin extender la cabeza. Este procedimiento reduce al mínimo la movilización de la columna cervical. En un niño inconsciente se puede insertar una cánula orofaríngea para prevenir el desplazamiento de los tejidos mandibulares hacia atrás. Un niño semiconsciente tendrá náuseas al colocarle una cánula orofaríngea, pero puede tolerar una cánula nasofaríngea. La cánula nasofaríngea está contraindicada ante la posibilidad de una fractura de la lámina cribiforme. Si estas maniobras, junto con la aspiración, no despejan la vía aérea, está indicada la intubación endotraqueal oral. Cuando se estime que la intubación endotraqueal va a resultar complicada, puede utilizarse una mascarilla laríngea como alternativa transitoria. La mascarilla laríngea consta de un tubo con un manguito hinchable que se apoya por encima de la laringe, por lo que no es necesario introducirla en la tráquea. La laringoscopia asistida por vídeo o la utilización de fiadores puede ayudar a lograr el control de una vía aérea difícil. La cricotiroidotomía urgente solo se necesita en menos del 1% de las víctimas de traumatismos.

Tabla 82.1 Puntuación de traumatismos pediátricos*

COMPONENTE	+2	+1	−1
Tamaño	≥ 20 kg	10-12 kg	<10 kg
Vías respiratorias	Normales	Sostenibles	No sostenibles
Presión arterial sistólica	≥ 90 mmHg	50-90 mmHg	<50 mmHg
Sistema nervioso central	Despierto	Obnubilado/ inconsciencia	Coma/ descerebración
Herida abierta	Ninguna	Menor	Mayor/penetrante
Esqueleto	Ninguno	Fractura cerrada	Fracturas abiertas/ múltiples
Suma total de puntos			

*Una puntuación total ≤6 indica un riesgo elevado de morbimortalidad.
De Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Talbert JL, et al: The Pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg* 22:14-18, 1987 (Table 1, p 15).

Respiración

La respiración se valora determinando la frecuencia respiratoria, visualizando el movimiento de la pared torácica para valorar la simetría, la profundidad y el uso de la musculatura accesoria, y auscultando los ruidos respiratorios en ambas axilas. La monitorización continua de la forma de la onda de capnografía debe usarse como ayuda, pero no es fiable en los pacientes en estado de *shock*. Además de buscar visualmente cianosis, la pulsioximetría constituye el estándar de valoración. Si la respiración es inadecuada, hay que iniciar de inmediato la ventilación con mascarilla y bolsa reservorio autoinflable con oxígeno al 100%, seguida de intubación endotraqueal. Los detectores de dióxido de carbono (CO_2) teleespiratorio ayudan a verificar la colocación adecuada del tubo.

El traumatismo craneoencefálico es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria. En un niño inconsciente con una lesión craneoencefálica grave pueden apreciarse diferentes alteraciones de la respiración, como la respiración de Cheyne-Stokes, respiraciones lentas irregulares o apnea.

Aunque menos frecuentes que la contusión pulmonar, el neumotórax a tensión y el hemotórax masivo amenazan la vida de forma inmediata (tablas 82.2 y 82.3). El **neumotórax a tensión** se produce cuando el aire se acumula a tensión en el espacio pleural. El pulmón adyacente se colapsa, empuja el mediastino hacia el hemitórax opuesto y se comprimen o se acodan el corazón, los grandes vasos y el pulmón contralateral (v. cap. 439). Se alterarán tanto la ventilación como el gasto cardíaco. Entre los hallazgos característicos se puede encontrar cianosis, taquipnea, retracciones, asimetría de la elevación torácica, desviación contralateral de la tráquea, disminución del murmullo vesicular homolateral (más que en el contralateral) y signos de *shock*. La toracocentesis con aguja, seguida de toracostomía con inserción de un tubo torácico, es diagnóstica y salva la vida. El **hemotórax** se produce por la lesión de los vasos intercostales, los pulmones, el corazón o los grandes vasos. Cuando la ventilación es adecuada, la reposición con líquidos debe comenzar antes de la evacuación, porque se puede drenar una gran cantidad de sangre a través del tubo de tórax y provocar un *shock*.

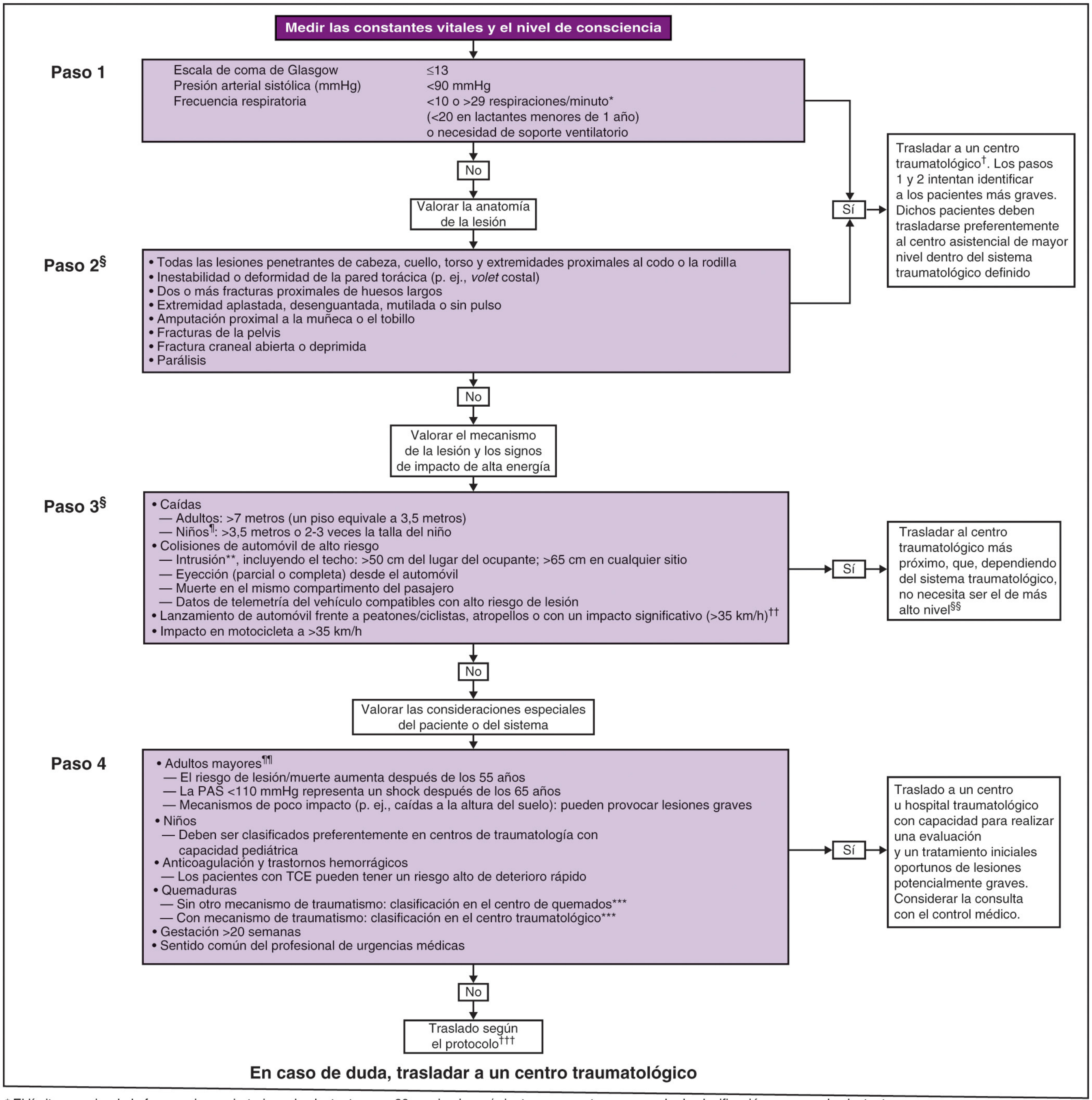

* El límite superior de la frecuencia respiratoria en los lactantes es >29 respiraciones/minuto para mantener un grado de clasificación mayor en los lactantes.

† Los centros de traumatología se designan de nivel I-IV. El nivel I es el que dispone de los recursos y el personal máximos para el tratamiento del paciente traumatizado y proporciona el liderazgo regional en cuanto a programas de educación, investigación y prevención. Un centro de nivel II ofrece los mismos recursos que el de nivel I, y posiblemente solo se diferencien en la disponibilidad continua de ciertas subespecialidades o con actividades de prevención, educación e investigación suficientes para que se designe como de nivel I; no es necesario que los centros de nivel II tengan residentes o becarios. Un centro de nivel III es capaz de valorar, reanimar y realizar una cirugía de urgencia en pacientes con traumatismos graves que van a trasladarse a centros de nivel I o II. Un centro de nivel IV es capaz de proporcionar una cobertura médica, reanimación y estabilización del paciente durante 24 horas a pacientes con traumatismos graves antes de su traslado a un centro traumatológico de un nivel superior.

§ Cualquier lesión señalada en los pasos 2 y 3 desencadena una respuesta afirmativa.

¶ Edad <15 años.

** La intrusión hace referencia a la intrusión del compartimento interior, a diferencia de la deformación, que se refiere al daño exterior.

†† Incluye a peatones o ciclistas lanzados o arrollados por un vehículo a motor o a aquellos con un impacto estimado mayor de 35 km/h con un vehículo a motor.

§§ Deben usarse protocolos locales o regionales para establecer el nivel del centro traumatológico más apropiado dentro del sistema traumatológico definido; el centro apropiado no tiene por qué ser de nivel I.

¶¶ Edad >55 años.

*** Los pacientes con quemaduras y traumatismos asociados en los que las quemaduras representan el riesgo principal de morbimortalidad deberían trasladarse a un centro de quemados. Si el traumatismo, y no la quemadura, representa el riesgo inmediato más importante, el paciente puede estabilizarse en un centro traumatológico y trasladarse posteriormente a un centro de quemados.

††† Los pacientes que no cumplen ninguno de los criterios de clasificación en los pasos 1 a 4 deben ser trasladados al centro médico más apropiado, esbozado en los protocolos de urgencias médicas.

Fig. 82.1 Esquema de decisión para la clasificación de pacientes lesionados en el lugar de los hechos, Estados Unidos, 2011. PAS, presión arterial sistólica; TCE, traumatismo craneoencefálico. *(De Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage.* MMWR *61:6, 2012.)*

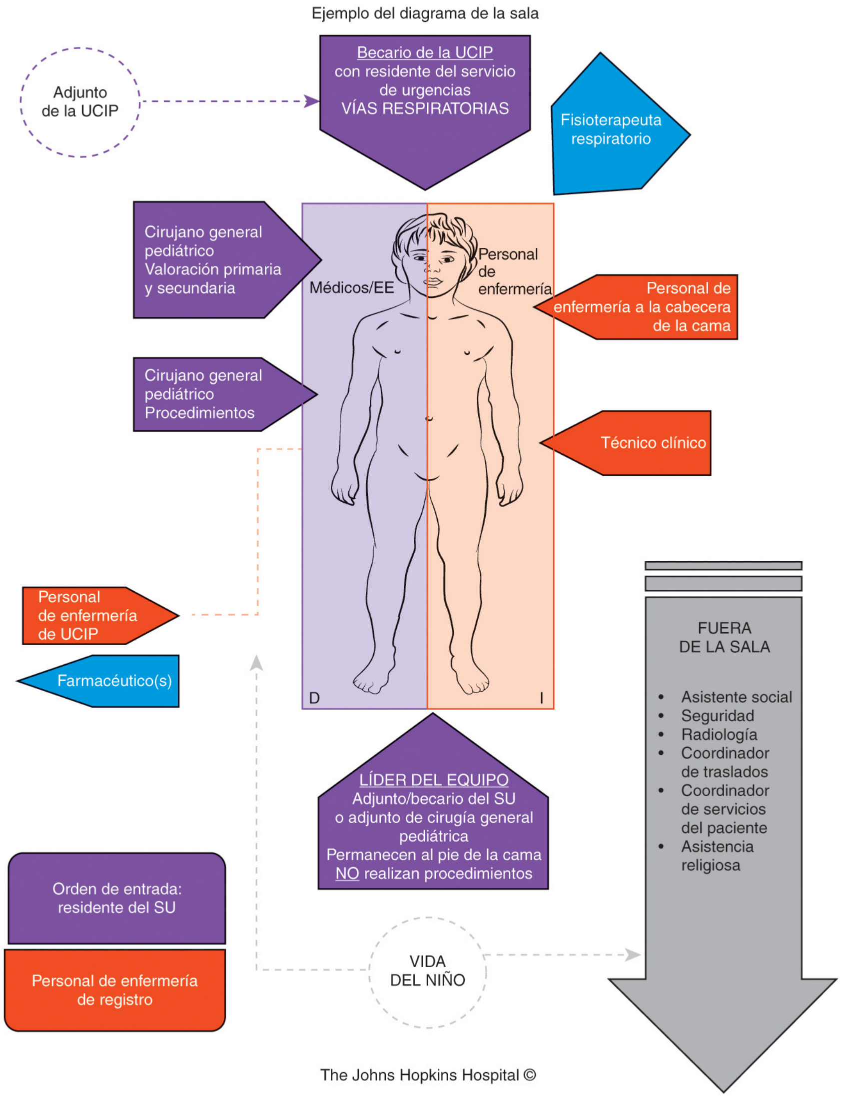

Fig. 82.2 Miembros del equipo de atención al politraumatismo en el Johns Hopkins Hospital Bloomberg Children's Center. EE, personal de enfermería especialista; SU, servicio de urgencias; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. *(Por cortesía de The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland.)*

Tabla 82.2 Diagnóstico diferencial de las lesiones cardiopulmonares con potencial letal inmediato

	NEUMOTÓRAX A TENSIÓN	HEMOTÓRAX MASIVO	TAPONAMIENTO CARDÍACO
Ruidos respiratorios	Disminución homolateral más que contralateral	Disminución homolateral	Normales
Percusión	Hiperresonancia	Mate	Normal
Localización de la tráquea	Desplazada contralateralmente	Línea media o desplazada	Línea media
Venas del cuello	Distendidas	Aplanadas	Distendidas
Tonos cardíacos	Normales	Normales	Amortiguados

Modificada de Cooper A, Foltin GL: Thoracic trauma. En Barkin RM, editor: *Pediatric emergency medicine*, ed 2, St Louis, 1997, Mosby, p 325.

Circulación

Los signos del ***shock*** consisten en taquicardia, pulso débil, relleno capilar lento, piel fría, moteada y pálida, y alteración del nivel de consciencia (v. cap. 88). El tipo de *shock* más frecuente en los traumatismos es el *shock* hipovolémico secundario a hemorragia. El *taponamiento cardíaco,* que es una variante del *shock* obstructivo, puede sospecharse por la clínica o diagnosticarse mediante una **valoración dirigida con ecografía en los traumatismos** (**FAST,** *focused assessment with sonography in trauma*) o mediante ecocardiografía. La mejor manera de tratar un taponamiento cardíaco es mediante una toracotomía o una ventana pericárdica, aunque la pericardiocentesis puede ser una medida transitoria necesaria (v. tabla 82.3).

En fases precoces, la presión arterial se mantiene normal gracias a un aumento compensador de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas (tabla 82.4). Algunos individuos pueden perder hasta un 30% del volumen sanguíneo antes de que descienda la presión arterial. Es importante tener presente que el 25% del volumen sanguíneo es igual a 20 ml/kg, lo cual representa solo 200 ml en un niño de 10 kg. Las pérdidas mayores del 40% causan una hipotensión grave que, si es prolongada, puede hacerse irreversible. Para controlar una hemorragia externa debe aplicarse presión directa. Cuando la presión directa no consiga controlar la hemorragia, debe aplicarse un torniquete hasta un punto de presión proximal. El pinzamiento a ciegas de los vasos sanguíneos no es recomendable, por el riesgo de lesionar estructuras adyacentes.

La canalización de una vena grande, como la antecubital, suele ser la forma más rápida de conseguir un acceso intravenoso (i.v.). Un catéter corto y grueso ofrece menos resistencia al flujo y permite una administración de líquido más rápida. Lo ideal sería insertar un segundo catéter en los primeros minutos de reanimación en un niño con lesiones graves. Si el acceso i.v. resulta difícil, se debe insertar una aguja intraósea (i.o.), a través de la cual se pueden administrar todas las medicaciones y líquidos. Otras alternativas pueden ser un acceso venoso central usando la técnica de Seldinger (p. ej., en la vena femoral) o, en raras ocasiones, mediante disección quirúrgica (p. ej., en la vena safena). Si fuese posible, debe usarse el ecógrafo para facilitar la colocación del catéter venoso.

Tabla 82.3	Lesiones torácicas potencialmente mortales

NEUMOTÓRAX A TENSIÓN
Fuga valvular unidireccional desde el parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial
Colapso pulmonar con desplazamiento mediastínico y traqueal hacia el lado contrario de la fuga
Compromiso del retorno venoso y disminución de la ventilación del otro pulmón
Clínicamente se manifiesta como dificultad respiratoria, ausencia unilateral de ruidos respiratorios, desviación traqueal, distensión de las venas del cuello, timpanismo a la percusión en el lado afectado y cianosis
Se alivia en primer lugar mediante aspiración con aguja y posteriormente mediante drenaje con tubo de tórax

NEUMOTÓRAX ABIERTO (HERIDA TORÁCICA ASPIRATIVA)
El efecto sobre la ventilación depende del tamaño

VOLET COSTAL MAYOR
Suele deberse a un traumatismo romo que provoca múltiples fracturas
Pérdida de la estabilidad ósea de la caja torácica
Desestructuración importante del movimiento sincrónico de la pared torácica
Se necesita ventilación mecánica y presión teleespiratoria positiva

HEMOTÓRAX MASIVO
Debe drenarse con un tubo de gran calibre
Iniciar el drenaje solamente con reposición simultánea de la volemia

TAPONAMIENTO CARDÍACO
Tríada de Beck:
1. Ruidos cardíacos disminuidos o amortiguados
2. Distensión de las venas del cuello por el aumento de la presión venosa
3. Hipotensión con pulso paradójico (disminución de la presión del pulso durante la inspiración)

Debe drenarse

Modificada de Krug SE: The acutely ill or injured child. En Behrman RE, Kliegman RM, editors: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 4, Philadelphia, 2002, Saunders, p 97.

Tradicionalmente, los líquidos intravenosos se administran de manera intensiva en las primeras etapas del *shock* para revertir y prevenir un deterioro clínico posterior. Se debe realizar una infusión rápida con una solución cristaloide isotónica, como Ringer lactato o suero salino fisiológico (20 ml/kg). Cuando sea necesario, se pueden administrar bolos repetidos de cristaloides. La mayoría de los niños se estabiliza solamente con la administración de soluciones cristaloides. Sin embargo, si el paciente está todavía en *shock* después de bolos que alcancen un total de 40-60 ml/kg de solución cristaloide, se deben transfundir concentrados de hematíes. Los protocolos de transfusión masiva (incluido el plasma fresco congelado) deben activarse pronto para prevenir una coagulopatía. Cuando persiste el *shock* a pesar de estas medidas, suele estar indicada la cirugía para detener la hemorragia interna. Cada vez hay más literatura acerca de los beneficios de la hipotensión permisiva, la reanimación hemostática y la cirugía de control de daños en adultos politraumatizados, pero en la actualidad sigue sin haber datos para la población pediátrica.

Déficit neurológico

En la valoración primaria, el estado neurológico se evalúa brevemente valorando el nivel de consciencia y determinando el tamaño y la reactividad pupilar. El nivel de consciencia se puede valorar usando el acrónimo AVDA: Alerta, respuesta a órdenes Verbales, respuesta a estímulos Dolorosos o Ausencia de respuesta.

Los traumatismos craneoencefálicos son responsables de alrededor del 75% de las muertes pediátricas por traumatismos cerrados. La lesión cerebral primaria directa ocurre en segundos y es irreversible; la lesión secundaria se debe a la anoxia o a la isquemia subsiguientes. *El objetivo es reducir al mínimo la lesión secundaria asegurando una oxigenación, ventilación y perfusión adecuadas y manteniendo una presión de perfusión cerebral normal.* Un niño con disfunción neurológica grave, es decir, con una puntuación de la Escala de Coma de Glasgow (GCS) (v. cap. 85) igual o menor a 8, debería intubarse y conectarse a ventilación mecánica de soporte.

Los signos de **aumento de la presión intracraneal** (PIC), como el deterioro neurológico progresivo o los signos de herniación transtentorial, requieren un tratamiento inmediato (v. cap. 85). La hiperventilación disminuye la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), lo que da lugar a vasoconstricción cerebral, reducción del flujo sanguíneo cerebral y descenso de la PIC. La hiperventilación breve sigue siendo una opción inmediata para pacientes en los que se ha producido un incremento agudo de la PIC. No se recomienda una hiperventilación profiláctica o enérgica y prolongada, ya que la vasoconstricción consiguiente puede disminuir en exceso la perfusión cerebral y la oxigenación. El manitol disminuye la PIC y puede mejorar la supervivencia, pero dado que induce diuresis osmótica, puede exacerbar la hipovolemia y debe utilizarse con cautela. El suero salino hipertónico puede ser más útil para controlar la PIC en pacientes con lesión craneoencefálica grave. La consulta con el neurocirujano es obligatoria. Si persisten los signos de hipertensión intracraneal, el neurocirujano debe decidir si intervenir quirúrgicamente de modo urgente.

Control de la exposición y del entorno

Ha de cortarse toda la ropa para dejar al descubierto cualquier lesión; es lo más rápido y reduce al mínimo la movilización innecesaria del paciente. Los niños a menudo llegan al SU algo hipotérmicos debido a que la proporción entre el área de superficie corporal y la masa es mayor. Se les puede calentar con calor radiante, además de arroparlos con mantas calientes y con la administración de líquidos i.v. calentados.

Tabla 82.4 Respuestas sistémicas a la pérdida sanguínea en los pacientes pediátricos

SISTEMA	PÉRDIDA SANGUÍNEA LEVE (<30%)	PÉRDIDA SANGUÍNEA MODERADA (30-45%)	PÉRDIDA SANGUÍNEA GRAVE (>45%)
Cardiovascular	Aumento de la frecuencia cardíaca, pulsos periféricos débiles y filiformes, presión arterial sistólica normal, presión del pulso normal	Aumento notable de la frecuencia cardíaca, pulsos centrales filiformes, pulsos periféricos ausentes, presión arterial sistólica normal o baja, presión del pulso estrecha	Taquicardia seguida de bradicardia, pulsos centrales muy débiles o ausentes, pulsos periféricos ausentes, hipotensión, presión del pulso estrecha (o presión arterial diastólica indetectable)
Nervioso central	Ansiedad; irritabilidad; confusión	Letargo; respuesta al dolor amortiguada	Coma
Piel	Fría, moteada; relleno capilar enlentecido	Cianótica; relleno capilar notablemente enlentecido	Pálida y fría
Diuresis	Baja o muy baja	Mínima	Anuria

Adaptada de American College of Surgeons Committee on Trauma: *Advanced trauma life support for doctors: student course manual,* ed 9, Chicago, 2012, American College of Surgeons.

VALORACIÓN SECUNDARIA

Durante la valoración secundaria el médico completa una exploración física detallada de la cabeza a los pies.

Traumatismos craneoencefálicos

Se debe asignar una puntuación de la GCS o de la GCS pediátrica (v. cap. 85) a todo niño con un traumatismo craneoencefálico significativo. Esta escala valora la apertura de ojos y las respuestas verbal y motora. En la GCS pediátrica la respuesta verbal está modificada según la edad, clasifica la alteración neurológica y sus valoraciones seriadas pueden detectar mejoría o deterioro en el tiempo. Los pacientes con una puntuación baja entre 6-24 horas después de la lesión tienen un pronóstico sombrío.

En el SU, la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste se ha convertido en la prueba estándar para determinar el tipo de lesión. Cuando esta es grave, la lesión cerebral difusa con edema es un hallazgo grave y frecuente en la TC. Las lesiones hemorrágicas focales susceptibles de evacuación (p. ej., hematoma epidural) son menos habituales, aunque muchas requieren una intervención quirúrgica inmediata (fig. 82.3).

La monitorización de la PIC debe recomendarse encarecidamente en los niños con lesiones cerebrales graves, particularmente en aquellos con una GCS igual o menor de 8 y hallazgos patológicos en la TC (v. cap. 85). Una ventaja del catéter intraventricular frente al dispositivo intraparenquimatoso es que se puede drenar el líquido cefalorraquídeo para tratar elevaciones agudas de la PIC. Deben tratarse de forma radical la hipotensión, la hipercapnia, la hipoxia y la hipertermia para prevenir una lesión cerebral secundaria. La presión de perfusión cerebral (es decir, la diferencia entre la presión arterial media y la PIC media) debe mantenerse al menos por encima de 40 mmHg (e incluso por encima de 50 mmHg en niños mayores).

Un niño con lesión cerebral grave debe recibir tratamiento intensivo en el SU, porque es muy difícil predecir las consecuencias neurológicas de la lesión a largo plazo.

Traumatismos cervicales

Las lesiones de la columna cervical ocurren en menos del 3% de los niños con traumatismos cerrados, aunque el riesgo es notablemente mayor en aquellos con una puntuación de la GCS igual o menor de 8, pero se asocian a una morbimortalidad significativa. Las lesiones óseas afectan sobre todo a las vértebras desde C1 hasta C4 en niños menores de 8 años. En niños mayores ocurren por igual en la zona superior e inferior de la columna cervical; sin embargo, los índices de mortalidad son superiores en pacientes con lesiones cervicales altas. Puede haber **lesiones de la médula espinal sin alteraciones óseas radiológicas (SCIWORA, *spinal cord injury without radiographic abnormalities*)** en las radiografías simples o en la TC. Los pacientes con SCIWORA tienen síntomas neurológicos persistentes y anomalías de la médula espinal en la resonancia magnética. Aproximadamente un 30% de todos los pacientes con lesiones de la columna cervical tiene déficits neurológicos permanentes.

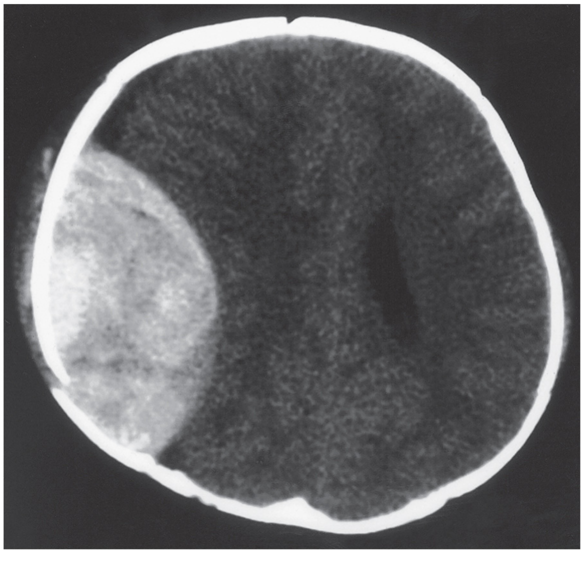

Fig. 82.3 Hematoma epidural. TC craneal de una niña de 7 meses que, según la anamnesis proporcionada, no se despertó para su cena y empezó a vomitar por la mañana. El novio de la madre indicó que la niña se había caído de la silla el día anterior. La TC muestra un gran hematoma epidural a la derecha del cerebro y una importante desviación de la línea media de derecha a izquierda. El ventrículo lateral derecho está comprimido debido al efecto de masa y el ventrículo lateral izquierdo destaca ligeramente. La niña fue sometida a una evacuación quirúrgica de urgencia del hematoma epidural y se recuperó sin secuelas. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *ed 2, St Louis, 2003, Mosby, p 191.)*

La evaluación comienza con una anamnesis y una exploración neurológica detalladas. La identificación del mecanismo de la lesión ayuda a estimar la probabilidad de una lesión cervical. Habría que preguntar tanto al paciente como a los paramédicos si hubo algún síntoma o signo neurológico, como debilidad o sensibilidad anormales, antes de la llegada al SU. En un niño con síntomas neurológicos y datos normales en la radiografía simple o la TC, hay que considerar la posibilidad de SCIWORA.

Siempre que la anamnesis, la exploración física o el mecanismo de la lesión sugieran una lesión de la columna cervical, deben realizarse radiografías tras la reanimación inicial. La regla de la columna cervical del **National Emergency X-Radiography Utilization Study (NEXUS)** ayuda a identificar a los pacientes con riesgo bajo y que no requieren radiografía (tabla 82.5). La serie estándar de radiografías simples abarca las proyecciones lateral, anteroposterior (AP) y de la odontoides. Algunos centros usan la TC cervical como herramienta diagnóstica principal, sobre todo en los pacientes con una puntuación anormal de la GCS o con mecanismos etiológicos significativos, o en ambos casos, teniendo en cuenta que la TC es más sensible en la detección de lesiones óseas que las radiografías simples. La TC también es de gran ayuda cuando se sospecha una fractura de odontoides, ya que los niños pequeños cooperan poco para poder obtener una proyección radiográfica simple de la boca abierta (odontoides). La utilización de la TC cervical debe sopesarse con el riesgo de exposición del tejido tiroideo a una cantidad de radiación que supera en 90-200 veces la radiación de las radiografías simples. La resonancia magnética (RM) es especialmente útil en niños con sospecha de SCIWORA y en la evaluación de los niños que permanecen obnubilados.

Es esencial el diagnóstico rápido de la lesión medular, ya que se ha demostrado que la instauración de un tratamiento con dosis altas de metilprednisolona i.v. en las primeras 8 horas de la lesión medular mejora los resultados motores, aunque este tipo de tratamiento es objeto de controversias.

Traumatismos torácicos

La **contusión pulmonar** se produce con frecuencia en niños pequeños con traumatismo torácico cerrado. La pared torácica de un niño es relativamente flexible, por lo que la parrilla costal absorbe menos fuerza y se transmite más a los pulmones. La insuficiencia respiratoria se puede detectar en el SU o durante las primeras 24 horas posteriores al traumatismo.

Las **fracturas costales** son consecuencia de una fuerza externa significativa, se observan en pacientes con lesiones más graves y se asocian a una tasa de mortalidad más elevada. El volet costal, causado por fracturas costales múltiples, es raro en niños. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico en los traumatismos torácicos se enumeran en la tabla 82.6 (v. el diagnóstico diferencial de las lesiones cardiopulmonares con riesgo vital inmediato en la tabla 82.2).

Traumatismos abdominales

Las contusiones, los hematomas y las laceraciones hepáticas y esplénicas representan la mayoría de las lesiones intraabdominales por traumatismos cerrados. Los riñones, el páncreas y el duodeno se encuentran relativamente protegidos debido a su localización retroperitoneal. Las lesiones pancreáticas

Tabla 82.5	Regla NEXUS (National Emergency X-Ray Utilization Study) para descartar una lesión de la columna cervical después de un traumatismo cerrado
Si **no** *está presente nada de lo siguiente, el paciente tiene un riesgo sumamente bajo de padecer una lesión de la columna cervical clínicamente significativa:* Dolor a la palpación en la línea media cervical Datos de intoxicación Nivel de alerta alterado Déficit neurológico focal Lesión sumamente dolorosa	

Datos de Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB et al: Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma, *N Engl J Med* 343:94-99, 2000, y Viccellio P, Simon H, Pressman BD et al: A prospective multicenter study of cervical spine injury in children, *Pediatrics* 108:e20, 2001.

Tabla 82.6 Indicaciones quirúrgicas en los traumatismos torácicos

TORACOTOMÍA INMEDIATAMENTE O POCO DESPUÉS DEL TRAUMATISMO
Neumotórax masivo continuado o fuga de aire grande por traumatismo traqueobronquial (no puede expandirse el pulmón ni ventilarse)
Taponamiento cardíaco
Neumotórax abierto
Traumatismo esofágico
Traumatismo aórtico o de otros vasos
Rotura aguda del diafragma
TORACOTOMÍA RETRASADA
Rotura crónica del diafragma
Hemotórax coagulado
Quilotórax persistente
Defectos intracardíacos traumáticos
Evacuación de cuerpos extraños grandes
Atelectasias crónicas por estenosis bronquial traumática

Modificada de O'Neill JA Jr: *Principles of pediatric surgery,* ed 2, St Louis, 2003, Mosby, p 157.

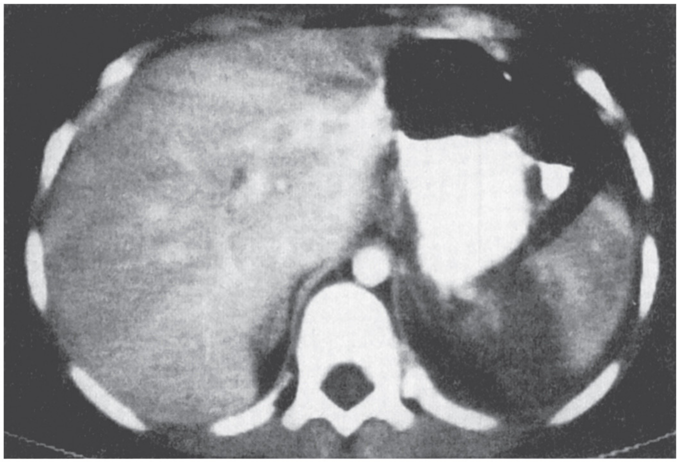

Fig. 82.4 **Rotura esplénica.** La TC con material de contraste intravenoso y gastrointestinal muestra una rotura esplénica aislada debida a un traumatismo cerrado. Esta lesión respondió a tratamiento conservador, como la mayoría de los pacientes con lesiones esplénicas. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *ed 2, St Louis, 2003, Mosby, p 166.)*

y duodenales son más frecuentes tras un impacto con el manillar de una bicicleta o un golpe directo en el abdomen.

Aunque es fundamental realizar una exploración minuciosa para descartar lesiones intraabdominales, a veces resulta difícil. Puede haber hallazgos engañosos debidos a distensión gástrica, por el llanto o por falta de cooperación de un niño en edad preescolar. La exploración requiere tranquilizar al niño, distraerlo y realizar una palpación suave y persistente. Entre los hallazgos importantes se encuentran la distensión, contusiones y el dolor a la palpación. La presencia de signos y síntomas específicos es útil para que el médico se haga una idea del mecanismo de la lesión y de la posibilidad de que se hayan producido determinadas lesiones. El dolor localizado en el hombro izquierdo puede sugerir un traumatismo esplénico. La marca de un cinturón de seguridad en el abdomen puede hacer sospechar una lesión intestinal o mesentérica. La presencia de otras lesiones, como fracturas lumbares o del fémur, aumenta la probabilidad de lesiones intraabdominales.

Una TC abdominal (y pélvica) con contraste i.v. identifica con rapidez la presencia de alteraciones estructurales y es el método diagnóstico de elección en un niño estable. Una TC abdominal negativa tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 99,6%. Tiene una sensibilidad y una especificidad excelentes para lesiones esplénicas (fig. 82.4), hepáticas (fig. 82.5) y renales, pero es menos sensible para lesiones intestinales, diafragmáticas y pancreáticas. La presencia de pequeñas cantidades de líquido o aire libre, o de un hematoma mesentérico, puede ser el único signo de una lesión intestinal. La administración de contraste oral no suele recomendarse de rutina

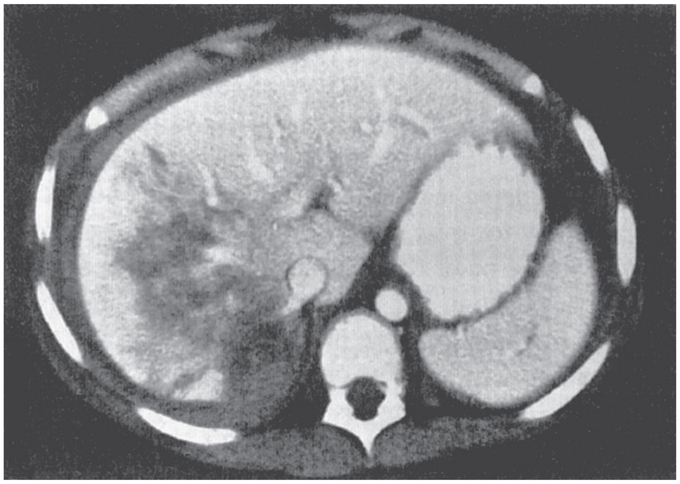

Fig. 82.5 **Lesión hepática.** La TC realizada tras una grave lesión cerrada del abdomen muestra una lesión en estallido del hígado. El paciente estaba estable y no necesitó ninguna intervención quirúrgica. La decisión de practicar una cirugía debería basarse en la estabilidad fisiológica de cada paciente. *(De O'Neill JA Jr:* Principles of pediatric surgery, *ed 2, St Louis, 2003, Mosby, p 168.)*

en todas las TC abdominales, pero a veces ayuda a identificar una lesión intestinal, sobre todo duodenal.

La exploración **FAST** ayuda a detectar hemoperitoneo, pero la sensibilidad variablemente baja de esta prueba en niños sugiere que no debe usarse en exclusiva para descartar una lesión intraabdominal en pacientes con una probabilidad de lesión moderada a alta antes de la prueba. Una exploración FAST positiva para hemoperitoneo requiere un estudio adicional. Las exploraciones FAST seriadas a lo largo del tiempo (por parte de ecografistas experimentados) se pueden usar para descartar una lesión que deba intervenirse. Esta prueba es más útil desde el punto de vista clínico en los pacientes con traumatismos cerrados y hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieren una intervención quirúrgica por lesiones extraabdominales, ya que en estos casos resulta sumamente difícil realizar una TC.

El tratamiento conservador se ha convertido en la estrategia estándar para las lesiones esplénicas, hepáticas y renales secundarias a un traumatismo cerrado en niños hemodinámicamente estables. La mayoría de ellos puede tratarse sin necesidad de cirugía. Además de evitar las complicaciones perioperatorias, el tratamiento conservador disminuye la necesidad de transfusión sanguínea y acorta el tiempo de estancia hospitalaria. La reparación esplénica, si es posible, es preferible a la esplenectomía.

Traumatismos pélvicos

Las fracturas pélvicas en los niños son mucho menos frecuentes que en los adultos y se producen aproximadamente en el 4% de los niños con traumatismos cerrados graves. Suelen deberse a fuerzas intensas (p. ej., choques con vehículos a motor a altas velocidades o impactos a peatones) y suelen asociarse a lesiones intraabdominales, vasculares, o ambas. La pelvis forma un anillo, y los impactos de alta energía pueden romperlo. Cuando se rompe en más de un foco, como en la sínfisis del pubis y en la articulación sacroilíaca, el anillo puede perder su estabilidad y desplazarse, pudiendo lesionar a vasos grandes de la pelvis, ocasionando hemorragias masivas. Puede ser necesaria una embolización mediante catéter en el servicio de radiología intervencionista para controlar el sangrado.

La evaluación de la estabilidad de la pelvis se realiza mediante maniobras de compresión y separación. En caso de apreciarse inestabilidad, debe aplicarse de inmediato una fijación externa con un dispositivo estabilizador de la pelvis o una sábana, aparte de solicitar una consulta de ortopedia. La mayoría de los pacientes politraumatizados deben someterse a una radiografía AP de la pelvis en la sala de urgencias, o bien a una TC en los casos sumamente sospechosos de lesión. Sin embargo, los niños sin datos clínicos de alto riesgo (es decir, puntuación de la GCS menor de 14; dolor abdominal espontáneo o a la palpación, palpación dolorosa de la pelvis, laceraciones, equimosis, abrasiones; hematuria macroscópica o más de 20 hematíes/campo de alta potencia en los análisis de orina o fractura de fémur) o con un mecanismo de lesión de alto riesgo (p. ej., colisiones en vehículos a motor sin cinturón de seguridad, colisiones en vehículos a motor con expulsión del habitáculo, atropellos a peatones o a ciclistas) tienen un riesgo bajo de fracturas pélvicas importantes.

Traumatismos del aparato genitourinario inferior

Se debe inspeccionar el periné y evaluar la estabilidad de los huesos pélvicos. Las lesiones uretrales son más frecuentes en varones. Entre los hallazgos sugerentes de una lesión uretral se encuentran la equimosis escrotal o labial, la presencia de sangre en el meato uretral, la hematuria franca y una próstata en posición superior en el tacto rectal (en un varón adolescente). Ciertas fracturas de la pelvis aumentan también el potencial de lesiones genitourinarias. Cualquiera de estos hallazgos supone una contraindicación de sondaje uretral y justifica la consulta con un urólogo. La uretrocistografía retrógrada y la TC de pelvis y abdomen se usan para determinar la extensión de la lesión.

Traumatismos de las extremidades

La exploración meticulosa de las extremidades es esencial porque sus fracturas se encuentran entre las lesiones que con más frecuencia pasan desapercibidas en los niños con politraumatismos. Se deben inspeccionar todas las extremidades en busca de deformidades, hinchazón y contusiones, dolor a la palpación, además de evaluar su movilidad activa y pasiva, así como su sensibilidad y perfusión.

Antes de realizar radiografías se deben inmovilizar los posibles esguinces y fracturas, y administrar analgesia. La colocación de una férula en una fractura de fémur ayuda a aliviar el dolor y puede disminuir la pérdida de sangre. Se debe consultar con un cirujano ortopédico de inmediato para evaluar a un niño con síndrome compartimental u otra causa de compromiso neurovascular, con una fractura abierta o en la mayoría de las amputaciones traumáticas.

Evaluación radiológica y de laboratorio

La mayoría de las autoridades recomiendan la realización de rutina de una gran cantidad de estudios analíticos (p. ej., hemograma completo, electrólitos, glucemia, urea, creatinina, pruebas funcionales hepáticas, amilasa, lipasa, lactato, gasometría tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, grupo sanguíneo y pruebas cruzadas, análisis de orina) y radiográficos (p. ej., lateral de columna cervical, AP de tórax y pelvis) en el SU. Un aspecto positivo de la estandarización de la evaluación de los pacientes con politraumatismo es que se necesitan tomar menos decisiones de forma individual, lo que a veces facilita el manejo en un SU. Algunos de estos estudios tienen relevancia en el pronóstico. Un déficit de base elevado se asocia a una tasa de mortalidad mayor, y los valores de lactato elevados se correlacionan con mal pronóstico.

Las pruebas estándar tienen ciertas limitaciones. La radiografía lateral de columna cervical puede pasar por alto lesiones significativas. Los valores de hemoglobina y hematocrito proporcionan indicadores de referencia en el SU, pero pueden no haberse equilibrado después de una hemorragia en el momento de su determinación. Unas pruebas funcionales hepáticas anormales o unos niveles de amilasa y lipasa en plasma elevados se pueden encontrar en pacientes con un traumatismo abdominal importante, pero la mayoría de los enfermos con un traumatismo abdominal cerrado tiene indicaciones clínicas de TC o cirugía. En la mayoría de los niños previamente sanos, las pruebas de coagulación son normales; pueden alterarse después de un traumatismo craneoencefálico importante. Aunque se recomiendan de rutina los análisis de orina o el uso de tiras reactivas para niños, los datos de estudios realizados en adultos sugieren que pueden ser innecesarios en pacientes sin hematuria franca, hipotensión u otras lesiones abdominales asociadas.

Se han elaborado normas de predicción clínicas que combinan los datos de la anamnesis y de la exploración física para identificar a los individuos con un riesgo de lesión bajo en los que pueden no necesitarse estudios radiológicos y de laboratorio. La regla canadiense de la columna cervical NEXUS es una norma de fácil aplicación que se ha validado para los adultos y los niños, aunque el número de pacientes jóvenes estudiados era menor (v. tabla 82.5). Se han elaborado varias reglas pronósticas para identificar a los niños con bajo riesgo de lesión cerebral traumática (tabla 82.7). También se ha validado una norma de predicción clínica para identificar a aquellos con riesgo muy bajo de lesiones intraabdominales clínicamente relevantes después de un traumatismo cerrado (tabla 82.8). Aunque esta regla tiene un VPN del 99,9%, debe validarse externamente antes de aplicarla de manera generalizada.

APOYO PSICOLÓGICO Y SOCIAL

El traumatismo multisistémico grave puede tener como consecuencia dificultades psicológicas y sociales significativas a largo plazo, tanto para el niño como para su familia, en particular cuando hay un traumatismo craneoencefálico grave. Al igual que los adultos, los niños tienen riesgo de desarrollar síntomas depresivos y un trastorno de estrés postraumático. Los cuidadores se enfrentan a un estrés persistente y se ha visto que tienen más síntomas psicológicos. Por tanto, el apoyo psicológico y social durante la reanimación y posteriormente es muy importante. Los padres suelen preferir que se les ofrezca la posibilidad de estar presentes durante los intentos de reanimación. Un miembro del equipo reanimador debe ser el encargado de responder a las preguntas de la familia y de apoyarla en la sala de politraumatizados.

Tabla 82.7 Regla de predicción para la identificación de niños con riesgo muy bajo de lesiones cerebrales clínicamente importantes después de un traumatismo craneoencefálico

Los niños <2 años tienen un riesgo sumamente bajo de lesión cerebral traumática clínicamente importante si no *presentan nada de lo siguiente:*
Mecanismo de lesión grave
Antecedente de pérdida de conocimiento >5 segundos
GCS ≤14 u otros signos de alteración del nivel de consciencia
Según los padres no actúa con normalidad
Fractura craneal palpable
Hematoma del cuero cabelludo occipital/parietal/temporal
Los niños de 2-18 años tienen un riesgo sumamente bajo de lesión cerebral traumática clínicamente importante si no *presentan nada de lo siguiente:*
Mecanismo de lesión grave
Antecedente de pérdida de consciencia
Antecedente de vómitos
GCS ≤14 u otros signos de alteración del nivel de consciencia
Cefalea intensa en el SU
Signos de fractura de la base del cráneo

GCS, escala de coma de Glasgow; SU, servicio de urgencias.
Modificada de Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al: Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study, *Lancet* 374:1160–1170, 2009.

Tabla 82.8 Regla de predicción para la identificación de los niños con riesgo de lesiones intraabdominales clínicamente importantes después de un traumatismo cerrado

Si no *existe cualquiera de los siguientes, el paciente presenta un riesgo bajo de padecer una lesión intraabdominal clínicamente significativa:*
GCS <14
Vómitos
Evidencias de traumatismo de la pared torácica
Disminución de los ruidos respiratorios
Evidencias de traumatismo de la pared abdominal o signo del cinturón de seguridad
Dolor abdominal
Dolor a la palpación abdominal

Modificada de Holmes JF, Lillis K, Monroe D et al: Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries, *Ann Emerg Med* 62(2):107-116e2, 2013.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 83
Lesiones medulares en los niños

Mark R. Proctor

Véase también el capítulo 729.

Si se compara con lo que sucede en los adultos, las lesiones vertebrales y medulares son raras en los niños, en particular en los niños pequeños, tanto por diferencias anatómicas como por las etiologías de la lesión. Los mecanismos de lesión vertebral más importantes son los aplastamientos en accidentes de tráfico, las caídas, los deportes y la violencia, y afectan con menos frecuencia a los niños pequeños (v. cap. 82).

La columna vertebral pediátrica presenta varias particularidades anatómicas. La cabeza de un niño pequeño con respecto a la masa corporal es mayor que en los adultos y la musculatura del cuello aún no está desarrollada por completo, lo que sitúa el punto de apoyo de palanca o fulcro en una posición más alta en la columna. Por dicho motivo, los niños de menos de 9 años presentan un porcentaje mayor de este tipo de lesiones en la parte superior de la columna cervical que los niños mayores y los adultos. La columna de los niños pequeños es sumamente móvil, con huesos y ligamentos flexibles, por lo que las fracturas son extremadamente inusuales. Sin embargo, esta mayor movilidad no siempre constituye una ventaja. La transferencia de energía que desestructura a la columna puede que no afecte a la integridad estructural de los huesos y los ligamentos vertebrales, pero sí puede seguir generando lesiones medulares. Este fenómeno de **lesión medular sin anomalías radiográficas (SCIWORA, *spinal cord injury without radiographic abnormalities*)** es más frecuente en los niños que en los adultos. Este término está relativamente obsoleto, ya que casi todas las lesiones pueden detectarse mediante resonancia magnética (RM), aunque sigue manteniendo su vigencia clínica al referirse a las lesiones medulares valoradas mediante radiografías o tomografía computarizada (TC). Parece que hay dos variantes de SCIWORA. La variante **infantil** supone una lesión grave de la médula cervical o torácica; estos pacientes tienen pocas probabilidades de recuperarse por completo. En los niños mayores y en los adolescentes es más probable que la SCIWORA sea una lesión menos grave, con una probabilidad alta de recuperación completa con el tiempo. La variante del **adolescente**, llamada también *neurapraxia transitoria,* es supuestamente una contusión medular o una contusión leve, al contrario de la lesión medular grave asociada a la movilidad de la columna en los niños pequeños.

Los mecanismos de lesión medular en los niños son traumatismos del parto, caídas y malos tratos infantiles, pero las principales causas de morbimortalidad en todos los grupos de edad siguen siendo las **lesiones por vehículos a motor**. La epidemiología de las lesiones medulares en los adolescentes es parecida a la de los adultos, incluyendo el predominio del sexo masculino y una elevada probabilidad de fracturas-luxaciones de las vértebras cervicales inferiores o en la región toracolumbar. Por lo motivos ya mencionados, las fracturas y las desestructuraciones mecánicas de los elementos vertebrales en los lactantes y los niños de menos de 5 años tienen más probabilidades de suceder en las vértebras cervicales superiores, entre el occipucio y C3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uno de cada tres pacientes que sufre un traumatismo importante de la columna y la médula padece simultáneamente una lesión craneoencefálica grave que dificulta el diagnóstico precoz. La valoración clínica de estos pacientes puede ser difícil. Los afectados por una lesión vertebral potencial deben mantenerse en un entorno protector, como un collarín, hasta descartar la presencia de lesiones por medios clínicos, radiológicos o ambos. Una exploración neurológica minuciosa es imprescindible en los lactantes con sospecha de lesiones medulares. Una lesión medular completa conduce a la aparición de ***shock* medular** con arreflexia precoz (v. cap. 729). Las lesiones medulares cervicales graves suelen desencadenar respiración paradójica en los pacientes con respiración espontánea. La **respiración paradójica** aparece cuando el diafragma, inervado por los nervios frénicos y contribuciones procedentes de C3, C4 y C5, funciona con normalidad, pero la musculatura intercostal inervada desde la médula torácica está paralizada. En esta situación, la inspiración es incapaz de expandir la pared torácica, pero distiende el abdomen. Otras complicaciones durante la fase aguda (2-48 horas) consisten en disfunción autónoma (bradiarritmias y taquiarritmias, hipotensión ortostática, hipertensión), inestabilidad térmica, tromboembolia, disfagia y disfunción intestinal/vesical.

La lesión *más leve* de la médula es la **tetraparesia transitoria,** manifestada durante segundos o minutos y con una recuperación completa en 24 horas. Esta lesión puede aparecer después de una contusión medular y se observa sobre todo en deportistas adolescentes. Si las pruebas de imagen son normales, estos niños suelen poder volver a sus actividades habituales después de un período de reposo de días a semanas, dependiendo de la gravedad inicial, similar al tratamiento de la contusión cerebral.

Una lesión medular significativa en la región cervical se caracteriza por: tetraparesia flácida, pérdida de la función esfinteriana y un nivel sensitivo que se corresponde con la altura de la lesión. Una lesión en vértebras cervicales altas (C1-C2) puede causar parada respiratoria y muerte en ausencia de soporte ventilatorio. Las lesiones en la región *torácica* generalmente son el resultado de fracturas-luxaciones. Pueden provocar tetraplejía cuando se producen en T10 o más arriba, o un **síndrome de cono medular** si la lesión está a la altura de T12-L1. El cuadro provoca pérdida del control esfinteriano urinario y rectal, debilidad flácida y trastornos sensitivos de las piernas. Una **lesión medular central** puede deberse a contusión o a hemorragia en el centro de la médula. Afecta típicamente a las extremidades superiores en mayor medida que a las piernas, ya que las fibras motoras de las regiones cervical y torácica se localizan más centralmente en la médula. Hay signos de motoneurona inferior en las extremidades superiores y signos de motoneurona superior en las piernas, disfunción vesical y pérdida de sensibilidad caudal a la lesión. La recuperación puede ser considerable, sobre todo en las extremidades inferiores, aunque las secuelas son habituales (v. cap. 729).

Fig. 83.1 RM potenciada en T2 realizada al día siguiente de un accidente en la que se muestra una tumefacción medular cervical combinada con una intensidad de señal alta (C1-C3) *(flecha)* y una luxación de C5-C6 *(punta de flecha). (De Inoue K, Kumada T, Fujii T, Kimura N: Progressive cervical spinal cord atrophy after a traffic accident,* J Pediatr *180:287, 2017, Fig 1, p 287.)*

VERIFICACIÓN DE LA COLUMNA CERVICAL EN LOS NIÑOS

El tratamiento de los niños después de un traumatismo importante es un reto. En los niños mayores, la verificación es parecida a la que se realiza en un adulto lúcido, y los criterios NEXUS (National Emergency X-Radiography Utilization Study) son apropiados (v. cap. 82, tabla 82.5). La verificación de la columna cervical en niños más pequeños y en niños que no colaboran plantea los mismos problemas que en los adultos con alteración del nivel de consciencia. La exploración física de los niños pequeños es difícil de valorar, pero lo primordial es establecer si tienen dolor cervical. La radiografía simple sigue siendo la piedra angular para valorar la columna, ya que es sencilla de obtener. Cada vez se ha puesto más énfasis en la RM para evaluar la inestabilidad de la columna cervical, pero su realización en los niños pequeños obliga a sedarlos y en la mayoría de los centros se exige la presencia de un anestesiólogo (fig. 83.1). La TC es otra modalidad de estudio importante con una sensibilidad y una especificidad altas, si bien hay que tener en cuenta el riesgo de exposición radioactiva.

TRATAMIENTO

Los técnicos de emergencias médicas deben inmovilizar la columna en el lugar de los hechos. En los casos de lesiones medulares agudas, datos débiles recomiendan la infusión aguda de un bolo de una dosis alta de metilprednisolona (30 mg/kg) seguida de una infusión durante 23 horas (5,4 mg/kg/h). Los datos para este tratamiento son controvertidos y no se han probado específicamente en los niños; *muchos centros han dejado de usarlo de rutina.* El mantenimiento de la normovolemia y de la normotensión es importante y podrían necesitarse vasopresores cuando se vea comprometido el sistema nervioso simpático.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones vertebrales debe adaptarse a la edad del paciente, pero puede ser un paso crucial en el tratamiento. Cualquier compresión de la médula debe aliviarse quirúrgicamente para aumentar las posibilidades de un resultado favorable. Además, la inestabilidad puede agravar la lesión medular, por lo que la estabilización quirúrgica podría evitar nuevas lesiones (fig. 83.2). En general, los niños más pequeños tienen una capacidad de cicatrización mayor para los huesos y los ligamentos, y debe

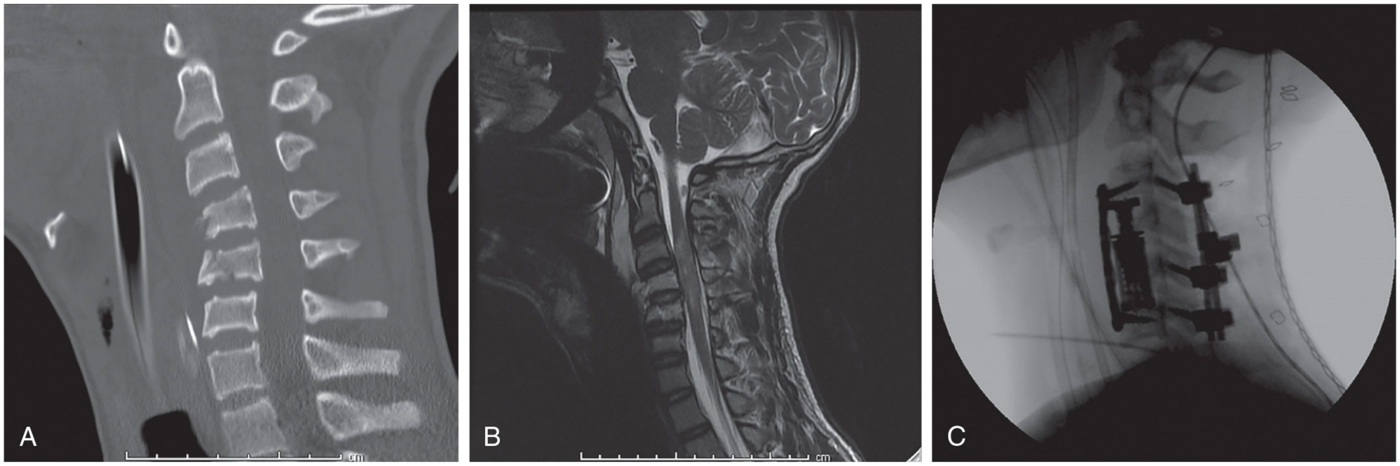

Fig. 83.2 Un jugador de hockey de 15 años sufrió una paraplejía aguda después de golpearse la cabeza contra las barreras de la cancha durante un partido. **A,** La TC muestra fracturas de compresión en C4 y C5. **B,** La RM muestra una contusión medular grave. **C,** Se realizó una cirugía anterior y posterior ante la necesidad de descomprimir la médula y estabilizar la columna. No se consiguió una recuperación significativa.

considerarse la inmovilización externa en las lesiones que requieran cirugía en niños mayores y en adultos. Sin embargo, algunas lesiones son sumamente inestables y siempre necesitan cirugía. La **luxación occipitocervical** es una de estas lesiones sumamente inestables y debe realizarse una cirugía precoz con fusión del occipucio a C2 o C3, incluso en niños muy pequeños. La fijación de la columna subaxial debe adaptarse al tamaño de los pedículos y de otras estructuras óseas del esqueleto axial en desarrollo.

PREVENCIÓN

El aspecto más importante de la asistencia de las lesiones medulares en los niños es la prevención. La precaución más importante es el uso de sujeciones infantiles adecuadas en los automóviles. En niños mayores y en adolescentes, las normas contra ciertos tipos de «placajes» en el fútbol americano y la *Feet First, First Time* dirigida a los adolescentes que se zambullen en piscinas y enclaves de agua natural son elementos importantes que ayudan a prevenir lesiones medulares cervicales graves. Las prácticas de seguridad durante la conducción, como el uso del cinturón de seguridad, evitar distracciones al volante y respetar los límites de velocidad, pueden tener consecuencias sustanciales sobre las tasas de lesiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **84**

Tratamiento de las abrasiones y de las laceraciones menores

Joanna S. Cohen y Bruce L. Klein

LACERACIONES Y CORTES

Las **laceraciones** son desgarros cutáneos por fuerzas romas o de cizallamiento. Un **corte** (o una *punzada*), por el contrario, es una lesión infligida por un objeto afilado. La distinción entre estas dos lesiones puede ser importante desde el punto de vista forense, pero tanto su evaluación como su tratamiento es similar. En este capítulo, las laceraciones abarcan los cortes y las punzadas.

Epidemiología

Más de la mitad de los 12 millones de heridas tratadas anualmente en los servicios de urgencias (SU) estadounidenses son laceraciones. Aproximadamente el 30% de ellas se produce en pacientes menores de 18 años. Cerca del 2% de las consultas pediátricas están relacionadas con el tratamiento de este tipo de heridas.

Evaluación

La anamnesis debe incluir el mecanismo de lesión, la magnitud de la fuerza y el momento en el que se produjo. El mecanismo ayuda a determinar si puede haber un cuerpo extraño en el interior de la herida, lo cual podría aumentar el riesgo de infección. Es esencial, sobre todo en los niños, determinar si la lesión se infligió intencionadamente. *En caso de sospechar un traumatismo voluntario, debe avisarse a los servicios locales o estatales de protección del menor*. El tipo de fuerza que provocó la laceración también influye en el riesgo de infección, ya que una lesión por aplastamiento importante tiene más probabilidades de infectarse que una por cizallamiento. Los **traumatismos cerrados,** como los cabezazos, son una causa frecuente de laceraciones en los niños y es menos frecuente que se infecten. En teoría, la cantidad de bacterias en la herida debería aumentar exponencialmente con el tiempo que tarda en repararse la herida; sin embargo, no está claro cuánto tiempo debe transcurrir para que el incremento en la infección de la herida sea clínicamente significativo. Las heridas antiguas pueden precisar un cierre primario tardío o dejar que cicatricen por segunda intención. Hay que preguntar al paciente o a los padres acerca de cualquier factor especial del huésped que pudiera predisponer a una infección o que impida la cicatrización, como diabetes, malnutrición, obesidad o tratamiento con corticoides, así como el estado de vacunación, prestando una atención especial a la administración de la vacuna antitetánica.

En la exploración física deben observarse el tamaño y la profundidad de la herida, así como otras lesiones vasculares, neurológicas, tendinosas y tisulares. También es importante la localización de la laceración, tanto para el riesgo de infección como para los resultados estéticos. Comparadas con las laceraciones en los adultos, las de los niños se producen con más frecuencia en la cara y en el cuero cabelludo, y menos en las extremidades superiores. Como la cara y el cuero cabelludo están muy vascularizados, las heridas que se producen en dichas zonas tienen menos probabilidades de infectarse. Las laceraciones sobre articulaciones tienen más posibilidades de desarrollar cicatrices más amplias como consecuencia de la tensión generada durante la cicatrización.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son establecer la hemostasia, minimizar el riesgo de infección, restablecer la integridad de la piel y de los tejidos subyacentes, y conseguir los resultados más aceptables desde el punto de vista estético y funcional. Las heridas se complican en el 8% de los niños y consisten en infecciones, formación de cicatrices hipertróficas y limitaciones funcionales.

Debe controlarse cualquier hemorragia significativa, habitualmente mediante presión externa, antes de evaluar a fondo la herida. En caso de que haya un colgajo cutáneo, deberá recolocarse en su posición original antes de aplicar presión. En ocasiones es necesario aplicar un torniquete si no puede controlarse la hemorragia con una simple compresión directa. La ropa que recubre la herida debe retirarse para minimizar su contaminación. Las joyas que rodeen a una extremidad lesionada deben quitarse para evitar que formen una banda de constricción cuando la extremidad se edematice.

Lo mejor es administrar un **anestésico local** con celeridad, antes de explorar la herida y de realizar una limpieza más a fondo de esta. Este anestésico puede aplicarse tópicamente (p. ej., lidocaína, adrenalina o gel de tetracaína) o infiltrarse localmente o en forma de un bloqueo nervioso regional (p. ej., lidocaína o bupivacaína), según la localización de la laceración y la complejidad de la reparación. El dolor provocado por la infusión de lidocaína puede mitigarse tamponando la lidocaína con bicarbonato sódico. A veces se necesita sedar y analgesiar a los niños pequeños poco colaboradores y asustados con métodos farmacológicos o no farmacológicos adicionales. La herida debe examinarse bajo la luz adecuada para poder identificar la presencia de cuerpos extraños o lesiones de los vasos, nervios o tendones.

Muchas laceraciones, y en especial las muy contaminadas, se benefician de **irrigaciones** con agua estéril o suero salino para disminuir el riesgo de infección. Es importante reconocer que muchas laceraciones traumáticas tratadas en los SU o en la consulta solo tienen una contaminación mínima, con menos de 10^2 colonias de bacterias. De hecho, en uno de los pocos estudios sobre irrigación en seres humanos, la irrigación no disminuía la tasa de infección de las laceraciones faciales o del cuero cabelludo *mínimamente* contaminadas en pacientes que acudieron al SU en las primeras 6 horas tras la lesión. Otra preocupación es que la irrigación a presiones altas puede, en realidad, aumentar el daño tisular, incrementando la susceptibilidad de la herida y de los tejidos adyacentes a la infección y al retraso en la cicatrización. A pesar de estas advertencias, la irrigación reporta algunos beneficios, si bien queda por determinar qué técnica debe emplearse, es decir, el tipo de dispositivo, el tamaño de la jeringa, el tamaño de la aguja, el tipo de solución, cuánto volumen y con cuánta presión. Estas características pueden variar de una laceración a otra. En las heridas sumamente contaminadas, el beneficio de la irrigación a alta presión probablemente supere a los riesgos de lesión tisular. En las laceraciones muy contaminadas suele recomendarse la utilización de una jeringa de 35 a 65 ml acoplada a una protección de plástico de salpicadura, o a una aguja del calibre 19 G si no se dispone del dispositivo de salpicadura, e irrigar con 100 ml de suero salino fisiológico por cada centímetro de herida. Por el contrario, en las heridas relativamente limpias, la irrigación a menos presión minimiza el daño tisular, lo cual podría ser más importante para el resultado que cualquier descenso en la eliminación bacteriana que pudiera lograrse. El desbridamiento del tejido desvitalizado con irrigación a alta presión, cepillado o resección quirúrgica también puede ser necesario en ciertos casos, como en las lesiones por aplastamiento.

La mayoría de las laceraciones que se ven en el SU o en la consulta de pediatría deben cerrarse por primera intención. Existen contraindicaciones al **cierre primario** (p. ej., ciertas heridas por mordeduras; v. cap. 743). Aunque por lo general se acepta que el tiempo que ha de transcurrir desde la lesión hasta la reparación debe ser el menor posible para minimizar el riesgo de infección, no hay una guía universalmente aceptada sobre qué cantidad de tiempo se considera demasiado larga para el cierre primario. Además, este tiempo varía de una laceración a otra. Una recomendación prudente es que las heridas de mayor riesgo se cierren hasta las primeras 6 horas posteriores a la lesión, pero algunas heridas de bajo riesgo (p. ej., laceraciones faciales limpias) pueden tardar en cerrarse hasta 12-24 horas.

Muchas laceraciones pueden cerrarse con puntos sueltos simples **no reabsorbibles** de 4-0, 5-0 o 6-0. En ciertas laceraciones, los puntos de sutura reabsorbibles para el cierre cutáneo externo no son peores que las suturas no reabsorbibles y pueden ahorra costes y tiempo, aparte de evitar quitarlos, lo que puede resultar un procedimiento desagradable para los niños. En las laceraciones a tensión pueden usarse puntos de colchonero horizontales o verticales, que proporcionan una fuerza añadida y evierten mejor los bordes de la herida. En las laceraciones situadas en áreas estéticamente importantes, una **sutura continua intradérmica** puede dejar una cicatriz menos llamativa y estéticamente más aceptable que los puntos sueltos o de colchonero, ya que estos dejan marcas poco atractivas. Las laceraciones más profundas pueden tener que repararse con una capa dérmica o aponeurótica reabsorbible. Otras laceraciones complejas, como las que afectan a la oreja, el párpado, la nariz, los labios, la lengua, los genitales o las yemas de los dedos, a veces requieren técnicas más avanzadas y la consulta con especialistas en este campo.

Las grapas, los adhesivos cutáneos tópicos y los esparadrapos quirúrgicos son alternativas aceptables a los puntos de sutura, según la localización de la laceración y las preferencias del profesional sanitario. Las **grapas** son especialmente útiles para las laceraciones del cuero cabelludo, donde el aspecto de las cicatrices suele ser menos importante. Los **adhesivos cutáneos** tópicos (p. ej., octil cianoacrilatos o butil cianoacrilatos) son ideales para las laceraciones lineales, relativamente superficiales, con bordes que se aproximan con facilidad y que no están a tensión, sobre todo cuando estas laceraciones se sitúan en áreas donde las marcas de las cicatrices son especialmente indeseables o en situaciones con recursos limitados.

La cicatrización de la herida se acelera manteniendo un entorno de la herida cálido y húmedo después de la reparación, sin aumentar el riesgo de infección. Una pomada antimicrobiana tópica (p. ej., bacitracina o una mezcla de bacitracina, neomicina y polimixina B) y un apósito de gasa convencional proporcionan dicho entorno y también disminuyen la tasa de infecciones. Si se comparan con los apósitos convencionales, los **apósitos oclusivos** (p. ej., hidrocoloides, hidrogeles, películas de poliuretano) pueden acelerar la cicatrización de las heridas, disminuyen las infecciones y mitigan el dolor, pero resultan más caros; los apósitos oclusivos adherentes (p. ej., hidrocoloides o películas de poliuretano) son poco prácticos en las laceraciones con suturas que sobresalen. Si la laceración recubre una articulación o está próxima a ella, las **férulas** ayudan a limitar la movilidad y pueden acelerar la cicatrización y minimizar las dehiscencias.

En la mayoría de las laceraciones que se reparan con facilidad y cuidadosamente resulta innecesaria la administración profiláctica de antibióticos sistémicos, ya que no disminuyen la tasa de infecciones. La **profilaxis antibiótica** está o puede estar indicada en las mordeduras humanas o de muchos animales, en fracturas abiertas y articulaciones, y en heridas con contaminación macroscópica, así como en pacientes inmunodeprimidos o con dispositivos protésicos. *Debe administrarse profilaxis antitetánica, si estuviera indicado,* siguiendo las normas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estadounidense (v. cap. 238).

ABRASIONES

Una **abrasión** es una erosión de la epidermis, y en ocasiones de la dermis, que suele deberse a la fricción de la piel contra una superficie rugosa. El *exantema de la carretera* es un término coloquial para las abrasiones que se deben a la fricción de la piel contra el pavimento. Las colisiones de vehículos a motor con los peatones y los accidentes ciclistas son causas frecuentes de estas lesiones en los niños. Estas abrasiones pueden ser extensas, afectando a varias áreas del cuerpo. También pueden ser profundas y a menudo contienen restos incrustados. Una *quemadura por fricción* es una abrasión que se produce al deslizarse a través de una alfombra. Algunas abrasiones muestran patrones específicos y se denominan **huellas de abrasiones**. Las *marcas de ligaduras* son un tipo de huella de abrasión provocada por una cuerda o un cordón que se ha atado alrededor de una parte del cuerpo y que ha rozado contra la piel. Estas lesiones deberían alertar al médico sobre la posibilidad de un traumatismo intencionado (incluso autoinfligido).

Tratamiento

Todas las abrasiones deben limpiarse a fondo, eliminando cualquier resto o cuerpo extraño presente. Si no se eliminan los restos puede producirse una pigmentación anormal de la piel, conocida como **tatuaje postraumático,** que puede ser difícil de tratar. Debe aplicarse un apósito oclusivo no adherente o un antibiótico tópico con un apósito convencional. La *profilaxis antitetánica debería administrarse en los casos necesarios* (v. cap. 238). Las abrasiones grandes y profundas, o ambas, que no hayan cicatrizado en unas pocas semanas deben consultarse con el cirujano plástico para un tratamiento más avanzado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 85

Urgencias y estabilización neurológica

Patrick M. Kochanek y Michael J. Bell

FUNDAMENTOS DE LOS CUIDADOS CRÍTICOS NEUROLÓGICOS

El cerebro tiene demandas metabólicas altas, que aumentan más durante el crecimiento y el desarrollo. La preservación del aporte de nutrientes al cerebro constituye la piedra angular del tratamiento de los niños con lesiones cerebrales en evolución. La *dinámica intracraneal* describe la física de las interacciones del contenido intracraneal (parénquima cerebral, sangre [arterial, venosa, capilar] y el líquido cefalorraquídeo [LCR]). Normalmente, el parénquima cerebral constituye hasta el 85% del contenido de la bóveda craneal, y el 15% restante se divide entre el LCR y la sangre. El cerebro se aloja en el interior de una bóveda craneal relativamente rígida cuya distensibilidad disminuye con la edad, a medida que los centros de osificación craneales van

sustituyendo gradualmente el cartílago por hueso. La **presión intracraneal (PIC)** depende del volumen de sus componentes y de la distensibilidad ósea. La **presión de perfusión** del cerebro (presión de perfusión cerebral [PPC]), en la mayoría de los casos, es igual a la presión de la sangre que accede al cráneo (presión arterial media [PAM]) menos la PIC.

Los incrementos en el volumen intracraneal pueden deberse a inflamación, masas o aumentos en los volúmenes de sangre y LCR. A medida que aumentan dichos volúmenes, los mecanismos compensadores reducen la PIC 1) disminuyendo el volumen de LCR (el LCR se desplaza hacia el canal medular o se absorbe por las vellosidades aracnoideas); 2) disminuyendo el volumen sanguíneo cerebral (aumenta el retorno venoso al tórax), y 3) incrementando el volumen craneal (las suturas se expanden patológicamente o se remodela el hueso). Una vez agotados los mecanismos compensadores (el aumento del volumen craneal es demasiado grande), pequeños incrementos en el volumen dan lugar a aumentos notables de la PIC o a hipertensión intracraneal (fig. 85.1). Si la PIC sigue aumentando, puede producirse isquemia cerebral cuando disminuye la PPC. Los incrementos adicionales en la PIC pueden, a la larga, desplazar el cerebro en dirección caudal, hacia el agujero mayor, en un proceso denominado **herniación cerebral,** que puede adquirir un carácter irreversible en cuestión de minutos y dar lugar a una discapacidad grave o incluso a la muerte; en la figura 85.2 se muestran otros lugares de herniación cerebral.

Las células cerebrales necesitan oxígeno y glucosa para funcionar con normalidad, y dichos nutrientes deben ser aportados de forma continua por el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Normalmente, el FSC es constante dentro de un amplio intervalo de presiones arteriales (es decir, presión arterial de autorregulación del FSC) a través de acciones que se producen principalmente en el interior de las arteriolas cerebrales. Estas se encuentran dilatadas al máximo en las presiones más bajas y muestran su constricción máxima a las presiones más altas, de modo que el FSC no varía durante las fluctuaciones normales (fig. 85.3). Por encima del límite superior de la autorregulación se produce una dilatación puntual que, cuando es grave, puede desencadenar encefalopatía hipertensiva. El equilibrio acidobásico del LCR (reflejado a menudo por cambios agudos en la presión parcial arterial de dióxido de carbono [$PaCO_2$]), la temperatura corporal/cerebral, la utilización de glucosa, la viscosidad de la sangre y otros mediadores vasoactivos (p. ej., adenosina, óxido nítrico) también pueden afectar a la vasculatura cerebral.

Es de suma utilidad comprender estos conceptos para prevenir las lesiones cerebrales secundarias. Los incrementos en el pH del LCR que se producen por una hiperventilación inadvertida (que disminuye la $PaCO_2$) pueden dar lugar a isquemia cerebral. Los incrementos en las demandas metabólicas cerebrales producidos por la hipertermia pueden dañar regiones cerebrales vulnerables tras la lesión. La hipoglucemia puede provocar la muerte neuronal cuando fracasa la compensación del LCR. Las convulsiones prolongadas pueden conducir a lesiones permanentes si la hipoxemia se debe a la pérdida de control de las vías respiratorias.

Uno de los componentes fundamentales del tratamiento de los niños con lesiones neurológicas críticas es su reevaluación detallada y constante. Entre los instrumentos más valiosos para llevar a cabo las valoraciones seriadas y objetivas del estado neurológico está la **Escala de Coma de Glasgow (GCS)** (v. tabla 81.3 en el cap. 81). Originalmente se elaboró para aplicarse en adultos comatosos, pero también se ha comprobado su utilidad en pediatría. Se han planteado modificaciones de la GCS en niños que no saben hablar y existen variantes para lactantes y niños que empiezan a andar. Las valoraciones seriadas de la puntuación de la GCS, junto con una exploración neurológica dirigida, son de un valor incalculable para detectar las lesiones antes de que se produzca un daño permanente en el cerebro vulnerable.

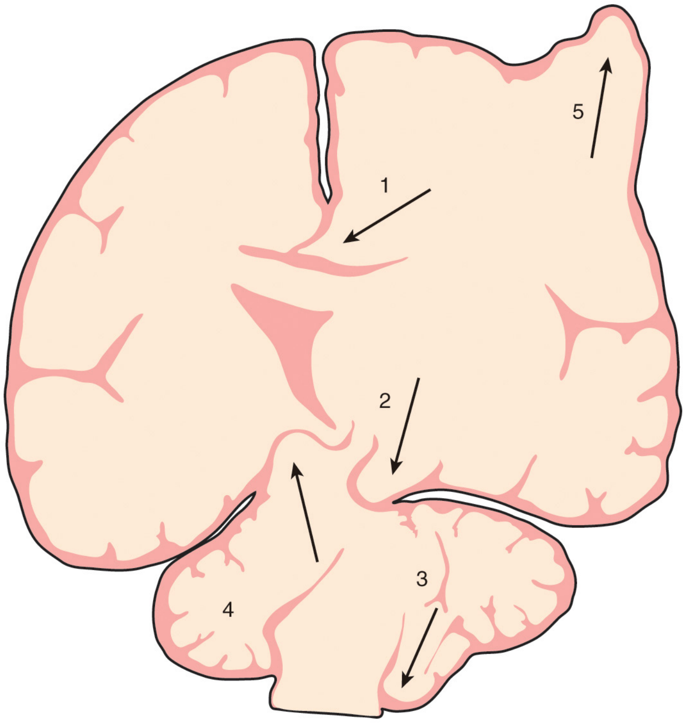

Fig. 85.2 Diferentes formas de herniación cerebral. 1, Circunvolución cingular. 2, Circunvolución uncal. 3, Amígdala cerebelosa. 4, Cerebelosa ascendente. 5, Transcraneal. *(De de Fishman RA:* Cerebrospinal fluid in Diseases of the nervous system. *Philadelphia, 1980, Saunders.)*

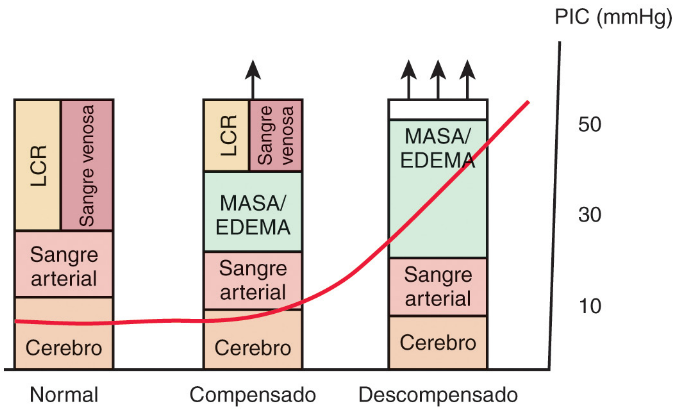

Fig. 85.1 La doctrina de Munro-Kellie describe la dinámica intracraneal en el contexto de una masa en expansión (p. ej., hemorragia, tumor) o de edema cerebral. En un estado normal, el parénquima cerebral, la presión arterial, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre venosa ocupan la bóveda craneal a una presión baja, generalmente inferior a 10 mmHg. Cuando hay una masa en expansión o edema cerebral, inicialmente hay un estado compensado como consecuencia de la disminución del volumen del LCR y de la sangre venosa, de modo que la presión intracraneal (PIC) permanece baja. No obstante, la expansión adicional de la lesión da lugar a un estado de descompensación cuando se agotan los mecanismos compensadores, de modo que aumenta la PIC.

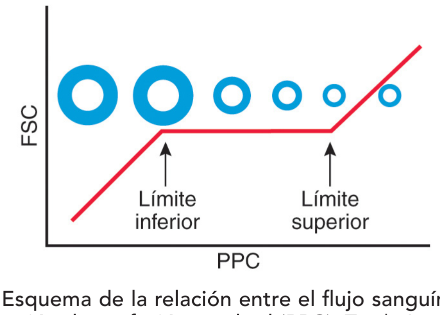

Fig. 85.3 Esquema de la relación entre el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión de perfusión cerebral (PPC). También se muestra el diámetro de la arteriola cerebral representativa en el centro del eje *y* para comprender mejor la respuesta vascular a lo largo de los valores de la PPC que subyace en la presión arterial de autorregulación del FSC. La PPC se define generalmente como la presión arterial media (PAM) menos la presión intracraneal (PIC). Con valores de PIC normales, esto representa generalmente la PAM. Así pues, en condiciones normales, el FSC se mantiene constante entre los límites inferior y superior de la autorregulación; en los adultos normales estos valores se acercan aproximadamente a los 50 y 150 mmHg, respectivamente. En los niños, es probable que el límite superior de la autorregulación sea proporcionalmente más bajo que el valor del adulto con respecto a la PAM normal para la edad. Sin embargo, según el estudio de Vavilala y cols. (2003), los valores del límite inferior son sorprendentemente más bajos y similares en los lactantes y en los niños mayores. Así pues, los lactantes y los niños pequeños pueden tener menos reserva para una PPC adecuada.

La puntuación de la **escala del perfil completo de ausencia de respuesta a estímulos (FOUR, *full outline of unresponsiveness*)** (tabla 85.1) es una modificación de la GCS, con la respuesta ocular y motora, pero en la que se elimina la respuesta verbal y se añaden dos valoraciones funcionales del tronco encefálico (reflejos pupilar, corneal y tusígeno) y patrones respiratorios.

El dispositivo de monitorización mejor estudiado en la práctica clínica es el **monitor de PIC.** La monitorización se lleva a cabo insertando un catéter-transductor en el ventrículo cerebral o en el parénquima cerebral (drenaje ventricular externalizado y transductor parenquimatoso, respectivamente). Las terapias basadas en la PIC constituyen el estándar asistencial en los traumatismos craneoencefálicos (TCE) y se aplican en otros cuadros como la hemorragia intracraneal y en ciertos casos de encefalopatía, meningitis y encefalitis. Otros dispositivos que se han estudiado son los catéteres que miden la presión tisular de oxígeno cerebral, sondas externas que valoran de forma no invasiva la oxigenación cerebral mediante la absorción de luz infrarroja (es decir, espectroscopia cuasi-infrarroja), monitores de la actividad eléctrica cerebral (electroencefalografía [EEG] continua o potenciales somatosensitivos, visuales o auditivos provocados) y monitores del FSC (Doppler transcraneal, tomografía computarizada [TC] de xenón, resonancia magnética [RM] de perfusión o sondas tisulares). En las guías sobre TCE graves, la monitorización de la concentración tisular de oxígeno cerebral recibió un apoyo de nivel III y, por tanto, debería tenerse en cuenta.

Tabla 85.1 Puntuaciones de coma de uso más frecuente

ESCALA DE COMA DE GLASGOW
Apertura de ojos
1 = no abre los ojos
2 = abre los ojos en respuesta a estímulos dolorosos
3 = abre los ojos en respuesta a órdenes verbales
4 = abre los ojos espontáneamente
Comunicación verbal
1 = no articula sonidos
2 = articula sonidos incomprensibles
3 = pronuncia palabras inapropiadas
4 = confuso y desorientado
5 = habla con normalidad y está orientado
Respuesta motora (mejor)
1 = ausencia de movimientos
2 = extensión ante estímulos dolorosos
3 = flexión anormal ante estímulos dolorosos
4 = flexión/retirada ante estímulos dolorosos
5 = localiza los estímulos dolorosos
6 = obedece órdenes
PERFIL COMPLETO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A ESTÍMULOS (FOUR)
Respuesta ocular
4 = párpados abiertos, los abre ante una orden, sigue la mirada y parpadea
3 = párpados abiertos pero no sigue con la mirada
2 = párpados cerrados pero los abre ante un ruido intenso
1 = párpados cerrados pero los abre ante un estímulo doloroso
0 = párpados que permanecen cerrados ante un estímulo doloroso
Respuesta motora
4 = pulgares hacia arriba, puño en alto o signo de la paz
3 = localizada ante un estímulo doloroso
2 = respuesta de flexión ante un estímulo doloroso
1 = respuesta de extensión ante un estímulo doloroso
0 = ausencia de respuesta ante un estímulo doloroso o status mioclónico generalizado
Reflejos del tronco encefálico
4 = reflejos pupilares y corneales presentes
3 = una pupila ancha y fija
2 = reflejos pupilares o corneales ausentes
1 = reflejos pupilares y corneales ausentes
0 = ausencia de reflejo pupilar, corneal o tusígeno
Respiración
4 = no intubado, patrón respiratorio regular
3 = no intubado, patrón respiratorio de Cheyne-Stokes
2 = no intubado, respiración irregular
1 = respiración por encima de la frecuencia ventilatoria
0 = respiración a la frecuencia ventilatoria o apnea

Adaptada de Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM: Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet* 384:2064-2076, 2014.

TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Etiología y epidemiología

Los mecanismos de los TCE incluyen los accidentes en vehículos a motor, las caídas, las agresiones y los traumatismos craneales por malos tratos. La mayoría de los TCE en los niños son traumatismos craneales cerrados (fig. 85.4). Los TCE constituyen uno de los problemas de salud pública pediátricos más importantes, ya que anualmente se producen por este motivo en Estados Unidos unos 37.000 casos, en los que mueren más de 7.000 niños.

Anatomía patológica

Pueden producirse hemorragias intracraneales epidurales, subdurales y parenquimatosas. También son frecuentes las lesiones de la sustancia gris y la sustancia blanca, que consisten en contusiones cerebrales, edema cerebral difuso, lesiones axonales, del cerebelo y del tronco del encéfalo. Los pacientes con TCE graves muestran a menudo múltiples hallazgos; es frecuente el edema cerebral difuso potencialmente diferido.

Patogenia

Los TCE dan lugar a lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias por el impacto producen una desestructuración tisular irreversible. En contraste, el objetivo del tratamiento intensivo neurológico está en los dos tipos de lesiones secundarias que se pueden producir. En primer lugar, algunos de los daños finales observados en el cerebro lesionado evolucionan a lo largo de horas o días, y los mecanismos implicados subyacentes (p. ej., edema,

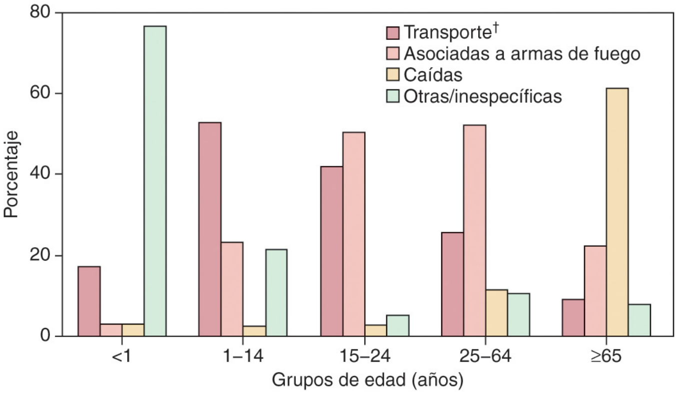

Fig. 85.4 **Porcentaje de muertes asociadas a traumatismos craneoencefálicos (TCE)* en función de la causa subyacente y del grupo de edad en Estados Unidos en 2013.** *Las muertes asociadas a TCE se identificaron aplicando la *International Classification of Diseases, Tenth Revision*, con códigos de causa subyacente de la muerte de *U01-*U03, V01-Y36, Y85-Y87, o Y89 con un código de causa múltiple de muerte de S01.0-S01.9, S02.0, S02.1, S02.3, S02.7-S02.9, S04.0, S06.0-S06.9, S07.0, S07.1, S07.8, S07.9, S09.7-S09.9, T01.0, T02.0, T04.0, T06.0, T90.1, T90.2, T90.4, T90.5, T90.8, o T90.9, para un total de 54.185 fallecimientos en 2013 para todos los grupos de edad. † El transporte abarca todos los modos, como vehículos a motor, motocicletas, bicicletas, peatones, otros transportes terrestres, ferrocarril, navegación y transporte aéreo. Las causas de las lesiones que provocan las muertes asociadas a TCE varían según el grupo etario. En el año 2013, el 77% de las muertes asociadas a TCE en lactantes de menos de 1 año de vida se asociaban a causas distintas al transporte, armas de fuego o caídas y se debían principalmente a agresiones y malos tratos. El transporte era responsable del 53% de las muertes asociadas a TCE en niños de 1-14 años de vida. Las lesiones asociadas a armas de fuego supusieron el 50% y el 52% de las muertes asociadas a TCE en los grupos de 15-24 años y 25-64 años, respectivamente. La mayor parte de las muertes por TCE asociadas a armas de fuego en estos dos grupos se debieron a suicidios (62% y 83%, respectivamente). La mayoría (61%) de las muertes asociadas a TCE en personas de 65 años o más se debían a caídas. *(De National Vital Statistics System mortality data. http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm. Información adicional disponible en http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/. The Lancet: The burden of traumatic brain injury in children,* Lancet *391:813, 2018.)*

apoptosis y axotomía secundaria) son las dianas terapéuticas. En segundo lugar, el cerebro lesionado es vulnerable a agresiones adicionales, ya que la lesión desorganiza los mecanismos de defensa autorreguladores normales; la desestructuración de la autorregulación del FSC puede dar lugar a isquemia por hipotensión, que de otro modo sería bien tolerada por un cerebro sano.

Manifestaciones clínicas

El rasgo distintivo del **TCE grave** es el coma **(puntuación de la GCS 3-8).** A menudo, el coma se aprecia inmediatamente después del traumatismo y se mantiene. En algunas ocasiones, como en el caso del hematoma epidural, el niño puede estar inicialmente alerta y deteriorarse al cabo de unas horas. Un cuadro similar puede verse en los niños con edema difuso, donde se ha descrito un escenario conocido como «periodo lúcido seguido del fallecimiento». Los médicos no deben confiarse infravalorando el posible deterioro de un niño con un **TCE moderado (puntuación de la GCS 9-12)** con una contusión significativa, ya que el edema progresivo puede dar lugar a complicaciones devastadoras. En el niño comatoso con un TCE grave, la segunda manifestación clave es el desarrollo de *hipertensión intracraneal*. El desarrollo de hipertensión intracraneal con una herniación inminente puede venir presagiado por la aparición o el empeoramiento de cefalea, la disminución del nivel de consciencia, los cambios en las constantes vitales (hipertensión, bradicardia, respiraciones irregulares) y los signos de compresión del sexto par craneal (parálisis del recto externo) o del tercer par craneal (anisocoria [pupila dilatada], ptosis, mirada hacia abajo y hacia afuera por parálisis de músculo recto). El aumento de la PIC puede manejarse mediante una monitorización continua de la PIC y la monitorización de signos clínicos de hipertensión intracraneal o herniación inminente. El desarrollo del edema cerebral es progresivo. Un aumento importante de la PIC (mayor de 20 mmHg) puede aparecer después de un TCE grave, pero el valor máximo de la PIC suele verse, por lo general, en las 48-72 horas siguientes. La necesidad de una terapia dirigida de la PIC puede persistir más de 1 semana. Unos pocos niños pueden presentar coma secundario a lesión axonal o del tronco del encéfalo sin aumento de la PIC. *Junto con el traumatismo craneoencefálico, resulta crucial identificar las lesiones potenciales de la columna vertebral cervical* (v. cap. 83).

Datos de laboratorio

Debe realizarse una TC craneal inmediatamente después de la reanimación y la estabilización cardiorrespiratoria (figs. 85.5 a 85.11). En algunos casos, la RM puede ser diagnóstica (fig. 85.12). Por lo general, otros datos de laboratorio son normales en el TCE aislado, aunque en ocasiones se observa una coagulopatía o el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o, más rara vez, un síndrome de pérdida de sal cerebral (PSC). En el contexto de un TCE con politraumatismo, otras lesiones pueden ser las responsables de las anomalías analíticas y radiográficas, por lo que a todos los pacientes con un TCE grave se les debe realizar un **estudio completo del politraumatizado** (v. cap. 82).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En el TCE grave, el diagnóstico suele ser obvio a partir de la historia y la presentación clínica. En ocasiones, la gravedad del TCE puede sobrevalorarse por el consumo simultáneo de alcohol o por una intoxicación farmacológica o de otro tipo. El diagnóstico de TCE puede ser problemático en el **traumatismo por malos tratos** o después de un incidente anóxico, como un ahogamiento o la inhalación de humo.

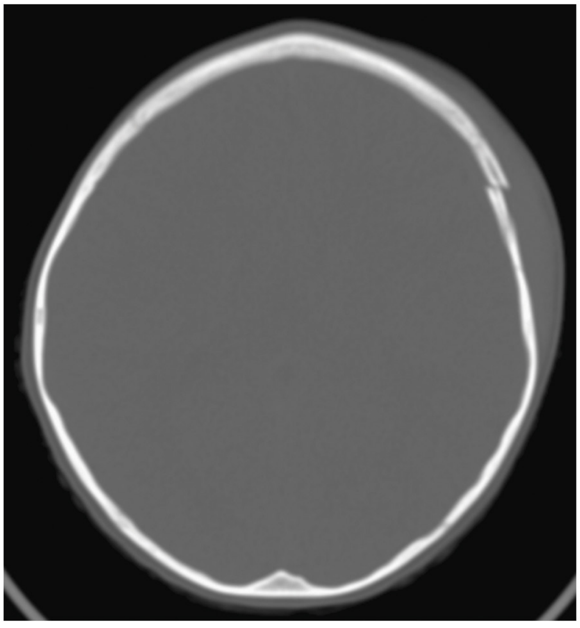

Fig. 85.5 Fractura de cráneo. Fractura de cráneo levemente desplazada apreciable en la TC (visión de ventana ósea) en una niña de 4 años que se golpeó la cabeza con la acera.

Fig. 85.6 Hematoma epidural. Hematoma epidural frontal izquierdo visible en una TC en un niño de 12 años que se cayó de la bicicleta sobre el asfalto.

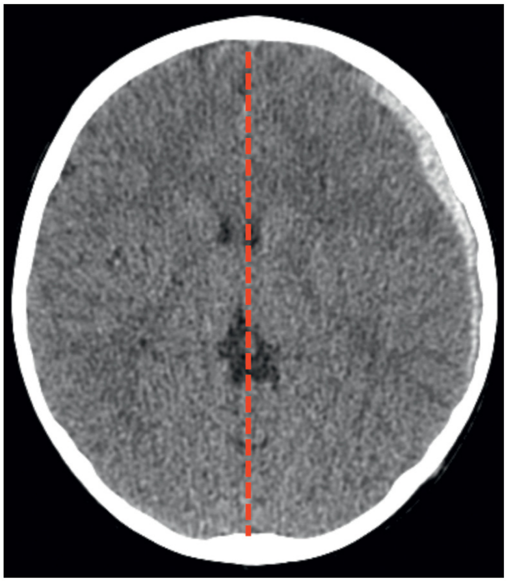

Fig. 85.7 Hematoma subdural. Hematoma subdural izquierdo visible en una TC en un niño de 10 años después de un accidente de coche. Obsérvese el borramiento del ventrículo lateral izquierdo y el desplazamiento de la línea media (la referencia de la línea media está señalada por la *línea de puntos*).

Tratamiento

Los lactantes y los niños con TCE graves o moderados (puntuaciones de la GCS de 3-8 o 9-12, respectivamente) se deben monitorizar en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se han publicado guías basadas en la evidencia para el manejo de los TCE graves (fig. 85.13). Esta estrategia terapéutica basada en el control de la PIC también es razonable para otros cuadros en los que esta se monitoriza. El tratamiento corre a cargo de un equipo multidisciplinar de pediatras, neurocirujanos, intensivistas, cirujanos y rehabilitadores, y está dirigido a prevenir lesiones secundarias y a controlar la elevación de la PIC. La estabilización inicial de los lactantes y los niños con un TCE grave consiste en la intubación de secuencia rápida, adoptando las precauciones habituales para la columna, junto con el mantenimiento de una situación hemodinámica extracerebral normal, incluyendo valores normales de la gasometría (PaO_2, $PaCO_2$), la PAM y la temperatura. La hipotensión puede tratarse con bolos de líquidos intravenosos (i.v.). El objetivo es conseguir un estado de normovolemia, y los líquidos hipotónicos deben evitarse rigurosamente; *el suero salino fisiológico es el líquido de elección*. La monitorización de la presión venosa central puede guiar la administración de vasopresores, evitando de este modo la sobrecarga de líquido y el empeoramiento del edema cerebral. Debe realizarse el estudio completo del paciente politraumatizado. Una vez estabilizado, debe llevarse a la sala de tomografía para descartar la necesidad de una intervención neuroquirúrgica de urgencia. En caso de que no sea preciso intervenir, se colocará un monitor de PIC para guiar el tratamiento de la hipertensión intracraneal.

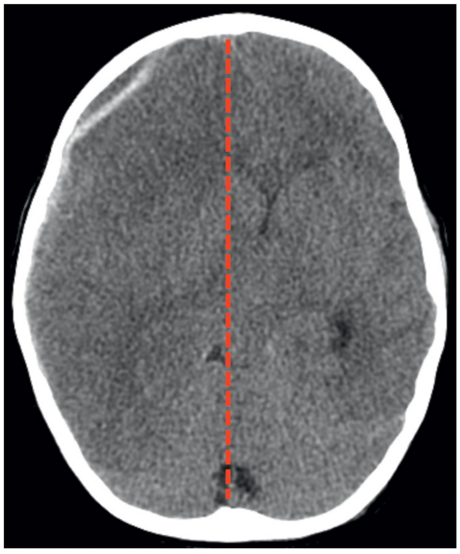

Fig. 85.8 **Hematoma subdural.** Hematoma subdural frontal derecho hiperagudo visible en una TC en un niño de 5 años después de un accidente de coche. Obsérvese que el aspecto hiperagudo del hematoma es oscuro en la TC en la etapa inmediatamente posterior al traumatismo. Además, hay un desplazamiento notorio de la línea media del contenido intracraneal, ya que ambos ventrículos están desplazados hacia el lado izquierdo del cráneo (la referencia de la línea media está señalada por la *línea de puntos*).

Fig. 85.10 **Hemorragia y edema.** TC en un niño de 16 años que se cayó de la bicicleta en la que se aprecia una hemorragia intraparenquimatosa y un edema circundante significativo *(flecha)*.

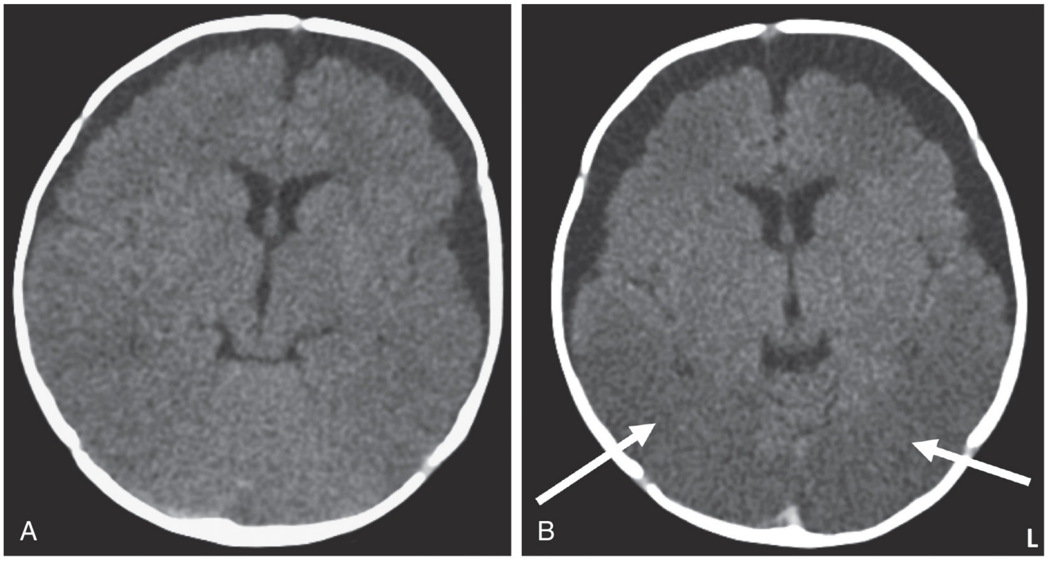

Fig. 85.9 **Hematoma subdural. A,** TC inicial de un lactante de 3 meses que sufrió un traumatismo craneoencefálico por malos tratos en la que se aprecia un hematoma subdural crónico bilateral. **B,** Tres días después de la hospitalización, los hematomas subdurales tienen un tamaño ligeramente mayor, pero se aprecian infartos en las zonas posteriores del parénquima cerebral *(flechas)*.

Durante la estabilización, o en cualquier momento durante el tratamiento, los pacientes pueden manifestar signos y síntomas de *herniación cerebral* (dilatación pupilar, hipertensión arterial sistémica, bradicardia y postura de descerebración en extensión). Como la herniación y sus consecuencias devastadoras pueden revertirse en ocasiones si se actúa con rapidez, deben tratarse como una *urgencia médica* mediante hiperventilación con una fracción inspirada de oxígeno de 1,0, dosis de intubación de tiopental o pentobarbital, y manitol (0,25-1,0 g/kg i.v.) o suero salino hipertónico (solución al 3%, 5-10 ml/kg i.v.).

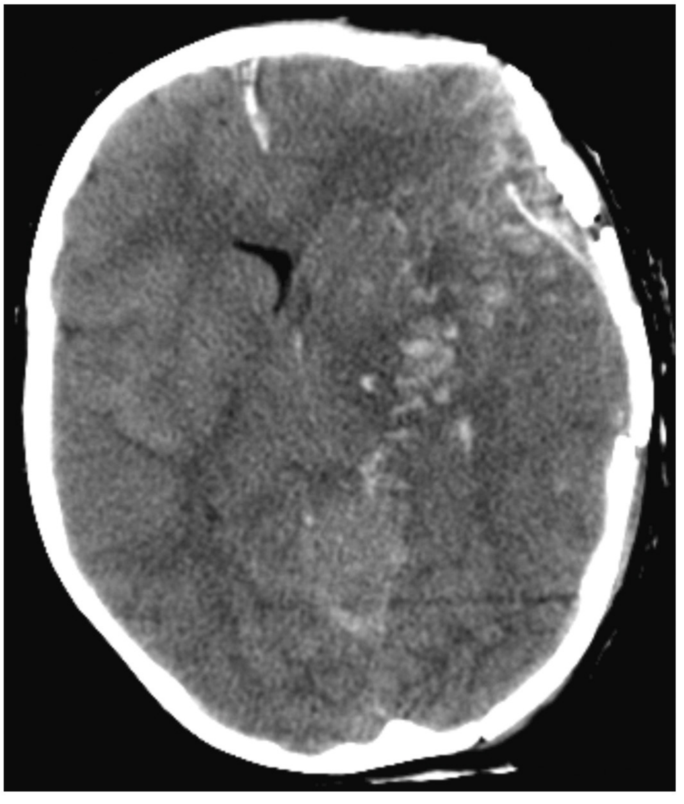

Fig. 85.11 **Fracturas craneales y hemorragia.** TC en un niño de 11 años que fue coceado en la cabeza por un caballo, en la que se aprecian varias fracturas conminutas del cráneo con fragmentos óseos en el interior del parénquima cerebral, áreas multifocales de hemorragia intraparenquimatosa y obliteración del ventrículo lateral izquierdo.

La presión intracraneal debe mantenerse por debajo de 20 mmHg; la presión de perfusión cerebral en función de la edad es de unos 50 mmHg en los niños de 2-6 años, 55 mmHg en niños de 7-10 años y 65 mmHg para los de 11-16 años. Las **primeras medidas** de tratamiento consisten en elevar el cabecero de la cama, garantizar la posición de la cabeza en la línea media, ventilación mecánica controlada, y analgesia y sedación (es decir, opiáceos y benzodiazepinas). En caso de necesitar relajación neuromuscular, podría ser aconsejable monitorizar continuamente el EEG por la posibilidad de que se produzca un estatus epiléptico; esta complicación no se detectará en el paciente paralizado y se asocia a una PIC elevada y a consecuencias desfavorables. Si se utiliza un catéter ventricular en lugar de uno parenquimatoso para controlar la PIC, puede practicarse un drenaje terapéutico del LCR, bien de forma continua (con el objetivo de mantener la PIC por debajo de 5 mmHg) o bien de forma intermitente en respuesta a los picos de la PIC, por lo general de 20 mmHg. Otros tratamientos de primera línea son la administración de productos osmolares como el **suero salino hipertónico** (que a menudo se administra en infusión continua de suero salino al 3% a una dosis de 0,1-1,0 ml/kg/h) y el **manitol** (0,25-1,0 g/kg i.v. en 20 minutos) en respuesta a los picos de la PIC menores de 20 mmHg o con un intervalo de dosificación fijo (cada 4-6 horas). La utilización de suero salino hipertónico es más frecuente y cuenta con un respaldo en la literatura más sólido que el manitol, aunque ambos se usan; estos dos productos pueden administrarse simultáneamente. Se recomienda evitar una osmolaridad sérica mayor de 320 mOsm/l. Debe colocarse una sonda de Foley urinaria para monitorizar la diuresis.

Si la elevación de la PIC no responde al tratamiento, habrá que reevaluar cuidadosamente al paciente para descartar la presencia no detectada de hipercapnia, hipoxemia, fiebre, hipotensión, hipoglucemia, dolor y convulsiones. Se deben repetir las pruebas de imagen para descartar una lesión quirúrgica. Existe en las guías un segundo escalón del tratamiento para la hipertensión intracraneal refractaria, pero la evidencia a su favor es limitada. En algunos centros se practica una **craneotomía** descompresiva quirúrgica para la hipertensión intracraneal traumática refractaria. Otros utilizan una **infusión de pentobarbital** con una dosis de carga de 5-10 mg/kg a lo largo de 30 minutos, seguida de dosis de 5 mg/kg cada hora durante 3 horas, y después una infusión de mantenimiento de 1 mg/kg/h. Es preciso monitorizar cuidadosamente la presión arterial por la posibilidad de hipotensión farmacológica y la frecuente necesidad de apoyo con líquidos, vasopresores, o ambos. Puede inducirse una hipotermia leve (32-34 °C) para intentar controlar la PIC refractaria, manteniéndola mediante modalidades de enfriamiento periférico. La hipotermia para la elevación de la PIC después de un traumatismo craneoencefálico sigue siendo una medida controvertida en pacientes pediátricos y adultos. *Debe* evitarse la **hipertermia** y tratarla

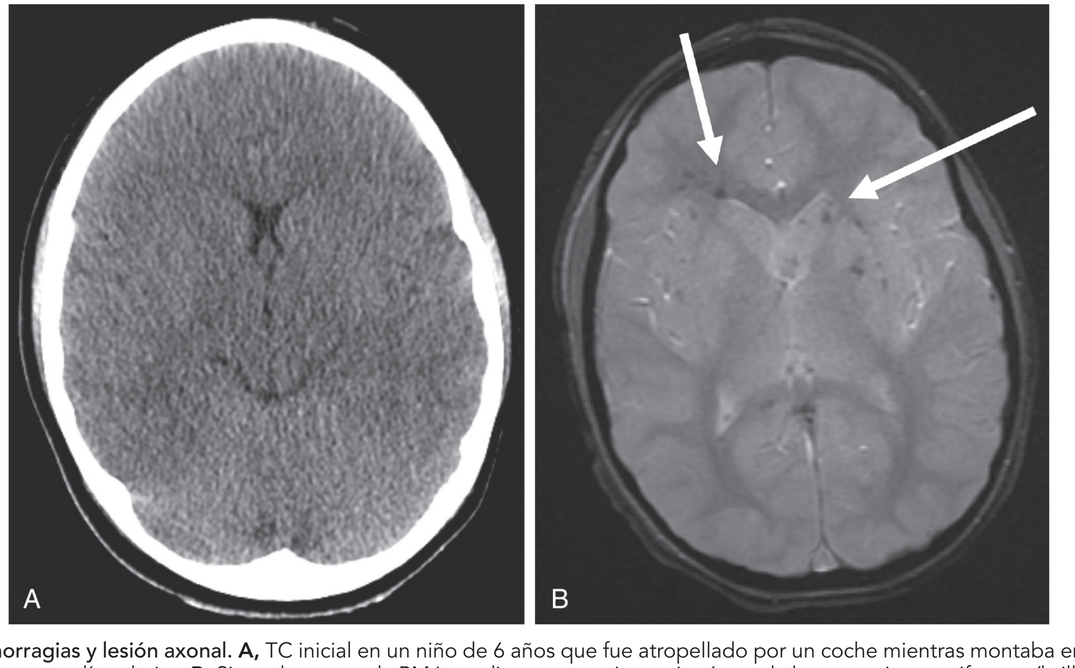

Fig. 85.12 **Hemorragias y lesión axonal. A,** TC inicial en un niño de 6 años que fue atropellado por un coche mientras montaba en bicicleta, en la que no se aprecian anomalías obvias. **B,** Sin embargo, en la RM inmediata se aprecian varias áreas de hemorragias puntiformes (brillos) compatibles con una lesión axonal difusa *(flechas)*.

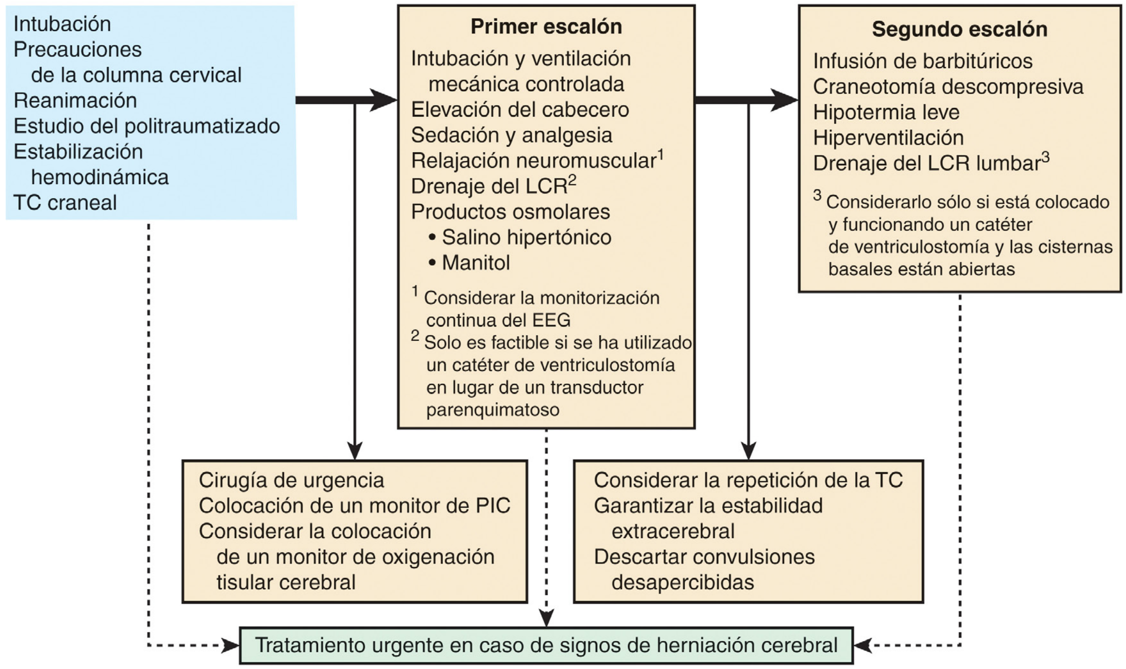

Fig. 85.13 **Esquema de la estrategia de tratamiento de un niño con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave.** Este esquema está diseñado especialmente para el TCE grave, donde se tiene la máxima experiencia con la terapia enfocada a la presión intracraneal (PIC). No obstante, la estrategia general aquí presentada es relevante para el tratamiento de la hipertensión intracraneal en otros cuadros, para los cuales no hay datos basados en la evidencia sobre la monitorización de la PIC y sobre la terapia encaminada a la PIC. Las dianas de la PIC y de la PPC se comentan en el texto. *(Basada en las directrices del año 2012 para el tratamiento del TCE grave, junto con modificaciones menores de la literatura más reciente.)*

intensivamente en caso de que se produzca. La sedación y la relajación neuromuscular se emplean para prevenir los escalofríos, y el recalentamiento debe hacerse lentamente, a una velocidad inferior a 1 °C cada 4-6 horas. Debe prevenirse la hipotensión durante el recalentamiento. La hipertensión intracraneal refractaria puede tratarse también mediante hiperventilación ($PaCO_2$ = 25-30 mmHg). A menudo es preciso combinar terapias de segunda línea.

Tratamiento de soporte

Debe mantenerse la euvolemia; se recomiendan los líquidos isotónicos durante toda la estancia en la UCI. Puede desarrollarse un SIADH y una PSC, que es importante diferenciar, ya que el tratamiento del primero consiste en la restricción de líquido y el del segundo es la reposición de sodio. La hiperglucemia (glucemia de más de 200 mg/dl) debería evitarse y tratarse. El valor de la glucemia debe monitorizarse con frecuencia. También es aconsejable instaurar rápidamente nutrición enteral. En general, los corticoides no suelen utilizarse, a menos que se demuestre una insuficiencia suprarrenal. La aspiración traqueal puede aumentar la PIC. Para evitarlo, puede ser de gran ayuda programar la analgesia y la sedación en el momento de llevar a cabo las aspiraciones y usar lidocaína i.v. o endotraqueal, o ambas. Las convulsiones son frecuentes después de un TCE grave. Las convulsiones postraumáticas precoces (en el plazo de 1 semana) complicarán el tratamiento del TCE y a menudo son difíciles de tratar. Una opción terapéutica común es la profilaxis antiepiléptica con fenitoína, carbamazepina o levetiracetam. Las convulsiones postraumáticas tardías (a partir de la semana del TCE) y, si se repiten, la epilepsia postraumática tardía *no* se evitan con profilaxis antiepiléptica, mientras que las postraumáticas precoces sí pueden prevenirse instaurando rápidamente los antiepilépticos poco después del TCE. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) disminuyen la magnitud de la hemorragia y el desarrollo de lesiones cerebrales isquémicas focales nuevas, y mejoran la supervivencia en los adultos con TCE graves.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad de los niños con TCE graves que ingresan en la UCI pediátrica oscilan entre el 10-30%. La capacidad para controlar la PIC se relaciona con la supervivencia, y la magnitud de las lesiones craneales y sistémicas, con la calidad de vida. Las secuelas motoras y cognitivas derivadas de los TCE graves se benefician de modalidades de rehabilitación que minimizan las discapacidades a largo plazo. La recuperación de un TCE puede tardar meses en lograrse. La terapia física y, en algunos centros, la administración de metilfenidato o amantadina facilitan la recuperación motora y cognitiva. La insuficiencia hipofisaria es una complicación infrecuente, pero importante, de los TCE graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **86**

Muerte cerebral

K. Jane Lee y Binod Balakrishnan

La **muerte cerebral** es el cese irreversible de todas las funciones del cerebro en su conjunto, incluido el tronco del encéfalo. También se conoce como determinación de la **muerte según criterios neurológicos** y se acepta legalmente como muerte en Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa más frecuente de muerte cerebral en los niños son los traumatismos craneoencefálicos (TCE) (incluidas las lesiones cerebrales secundarias a traumatismos intencionados) o las lesiones asfícticas. La patogenia es multifactorial, y la consecuencia final es la pérdida irreversible de la función cerebral y del tronco del encéfalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las directrices actuales no se aplican a los lactantes pretérmino de menos de 37 semanas de edad gestacional (fig. 86.1).

La muerte cerebral es fundamentalmente un diagnóstico clínico. Aunque en ocasiones se utilizan el electroencefalograma (EEG) y estudios para valorar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) para ayudar a confirmar el diagnóstico, la exploración clínica repetida es el criterio de referencia empleado para su diagnóstico. Los tres componentes esenciales para determinar la muerte cerebral son **la demostración de coma irreversible con una causa conocida, la ausencia de reflejos del tronco del encéfalo** y **la apnea.**

Antes de que pueda establecerse el diagnóstico de muerte cerebral, es de suma importancia determinar la causa del coma mediante datos de la historia

Lista de verificación para la documentación de la muerte cerebral

Examen de la muerte cerebral en lactantes y niños[a]

Edad del paciente	Cronología del primer examen	Intervalo entre exámenes
Recién nacido a término de 37 semanas de edad gestacional y hasta 30 días de vida	☐ El primer examen debe realizarse 24 horas después del nacimiento o después de la reanimación cardiopulmonar u otras lesiones cerebrales graves	☐ Al menos 24 horas ☐ Intervalo acortado porque los estudios complementarios (Sección 4) son compatibles con muerte cerebral
31 días hasta 18 años	☐ El primer examen debe realizarse 24 horas después de la reanimación cardiopulmonar u otras lesiones cerebrales graves	☐ Al menos 12 horas ☐ Intervalo acortado porque los estudios complementarios (Sección 4) son compatibles con muerte cerebral

Sección 1. Requisitos previos para el examen de muerte cerebral y prueba de apnea

A. Causa de coma irreversible e identificable (por favor, verificar)

☐ Traumatismo craneoencefálico ☐ Lesión cerebral anóxica. ☐ Trastorno metabólico conocido ☐ Otras (especificar) ____________________

B. Corrección de factores contribuyentes que pueden interferir con el examen neurológico

	Examen 1		Examen 2	
a. Temperatura corporal central >35 °C	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
b. Presión arterial sistólica o PAM en intervalo aceptable (PA sistólica no menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor apropiado para la edad) basado en la edad	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
c. Descartados los efectos farmacológicos sedantes/analgésicos como factores contribuyentes	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
d. Descartada una intoxicación metabólica como factor contribuyente	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
e. Descartado el bloqueo neuromuscular como factor contribuyente	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No

☐ Si todos los requisitos previos se marcan con un SÍ, proseguir con la Sección 2, O

☐ ____________________Presencia de variables de confusión. En dicho caso, se realiza un estudio complementario para documentar la muerte cerebral (Sección 4)

Sección 2. Exploración física (por favor, verificar); Nota: Los reflejos medulares son aceptables

	Examen 1, Fecha/Hora: __________		Examen 2, Fecha/Hora: __________	
a. Tono flácido, paciente arreactivo a estímulos dolorosos profundos	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
b. Pupilas en posición media o completamente dilatadas y ausencia de reflejo luminoso	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
c. Ausencia de reflejos corneal, tusígeno o nauseoso	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
d. Ausencia de reflejos de succión y hociqueo (en neonatos y lactantes)	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
e. Ausencia de reflejos oculovestibulares	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No
f. Ausencia de esfuerzo respiratorio espontáneo mientras está conectado a ventilación mecánica	☐ Sí	☐ No	☐ Sí	☐ No

☐ La __________ (especificar) parte de la exploración no se pudo completar por ____________________________.
En dicho caso, se realiza un estudio complementario (EEG o gammagrafía isotópica del FSC) para documentar la muerte cerebral (Sección 4)

Sección 3. Prueba de apnea

	Examen 1, Fecha/Hora: __________	Examen 2, Fecha/Hora: __________
No se observan esfuerzos respiratorios espontáneos a pesar de $PaCO_2$ final ≥ 60 mmHg y un aumento ≥20 mmHg por encima del valor de base (Examen 1). No se observan esfuerzos respiratorios espontáneos a pesar de $PaCO_2$ final ≥ 60 mmHg y un aumento ≥ 20 mmHg por encima del valor de base (Examen 2).	$PaCO_2$ previa a la prueba: _______ Duración de la apnea: _______ min $PaCO_2$ posterior a la prueba: _______	$PaCO_2$ previa a la prueba: _______ Duración de la apnea _______ min $PaCO_2$ posterior a la prueba _______

La prueba de apnea está contraindicada o no se pudo completar por __________________________.
En dicho caso, se realiza un estudio complementario (EEG o gammagrafía isotópica del FSC) para documentar la muerte cerebral (Sección 4).

Sección 4. Pruebas complementarias

Se necesitan pruebas complementarias: 1) cuando no pueda completarse cualquiera de los componentes del examen o la prueba de apnea; 2) si hay incertidumbre sobre los resultados de la exploración neurológica, o 3) si puede haber un efecto farmacológico. Fecha/Hora:__________

Las pruebas complementarias pueden realizarse para acortar el intervalo entre exámenes; sin embargo, se necesita una segunda exploración neurológica.

Los componentes de la exploración neurológica que puedan realizarse con seguridad deben completarse junto con las pruebas complementarias.

☐ El informe del EEG demuestra silencio electrocerebral O	☐ Sí	☐ No
☐ El estudio del FSC demuestra la ausencia de perfusión cerebral	☐ Sí	☐ No

Sección 5. Firmas

Examinador n.° 1
Certifico que mi examen concuerda con el cese de la función cerebral y del tronco encefálico. Examen de confirmación para seguir.
Nombre ____________________
Firma ____________________
Especialidad ____________________
N.º de colegiado ____________________
Fecha mm/dd/aa ____________________
Hora ____________________

Examinador n.° 2
Certifico que mi examen ☐ y/o los resultados de las pruebas complementarias ☐ confirman el cese invariable e irreversible de la función cerebral y del tronco encefálico. En este momento se declara la muerte cerebral del paciente.
Fecha/Hora de la muerte ____________________
Nombre ____________________
Firma ____________________
Especialidad ____________________
N.° de colegiado ____________________
Fecha mm/dd/aa ____________________
Hora ____________________

[a]Dos médicos deben realizar exámenes independientes separados por los intervalos especificados.
EEG, electroencefalograma; FSC, flujo sanguíneo cerebral; PA, presión arterial; PAM, presión arterial media.

Fig. 86.1 Lista de verificación para la documentación de muerte cerebral. *(De Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations—executive summary,* Ann Neurol *71:573–585, 2012, Table 2.)*

clínica, radiológicos y de laboratorio para descartar un cuadro reversible. *Las causas potencialmente reversibles de coma* abarcan trastornos metabólicos, toxinas, sedantes, relajantes musculares, hipotermia, hipoxia, hipotensión y *shock*, reanimación cardiopulmonar (RCP) reciente, hipoglucemia e hiperglucemia, hiponatremia e hipernatremia, hipercalcemia, hipermagnesemia, estatus epiléptico no convulsivo, hipotiroidismo, hipocortisolismo, hipercapnia, insuficiencia hepática o renal, sepsis, meningitis, hemorragia subaracnoidea y lesiones del tronco del encéfalo tratables quirúrgicamente. Antes de iniciar la evaluación de una muerte cerebral deben corregirse los factores que puedan generar confusión.

Coma

El estado de coma exige que el paciente no responda a estímulos, ni siquiera a los dolorosos. Cualquier respuesta motora intencionada, como la localización, no constituye un coma. Del mismo modo, cualquier postura (descerebración o descorticación) no es compatible con un coma, y, por tanto, tampoco lo es con la muerte cerebral. La presencia de reflejos medulares, incluidos los reflejos complejos, no impide el diagnóstico de muerte cerebral.

Reflejos del tronco del encéfalo

Los reflejos del tronco del encéfalo deben estar ausentes. En la tabla 86.1 se enumera un listado de los reflejos del tronco del encéfalo cuya ausencia debe comprobarse, así como la localización de cada reflejo en el tronco del encéfalo y el resultado de cada una de las pruebas compatibles con el diagnóstico de muerte cerebral.

Apnea

La apnea es la ausencia de esfuerzo respiratorio en respuesta a un estímulo adecuado. Un valor de presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) mayor o igual a 60 mmHg *y* de más de 20 mmHg por encima del valor de base se considera suficiente. La apnea se confirma clínicamente mediante la prueba de apnea. Con dicha prueba puede desestabilizar al paciente, solo debe realizarse si se han confirmado los dos primeros criterios de la muerte cerebral (coma irreversible y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo).

La **prueba de la apnea** valora la función de la médula para impulsar la ventilación. Se realiza asegurando en primer lugar una situación hemodinámica y de temperatura idóneas (mayor de 35 °C) y la ausencia de efectos farmacológicos generadores de apnea o de trastornos metabólicos significativos. Para llevarla a cabo, primero se preoxigena al paciente con oxígeno al 100% durante aproximadamente 10 minutos, ajustando la ventilación hasta alcanzar un valor de $PaCO_2$ cercano a 40 mmHg. El resultado de la gasometría de base documenta los valores de inicio. Durante la prueba debe mantenerse la oxigenación con oxígeno al 100% mediante una pieza en T acoplada al tubo endotraqueal o mediante una bolsa reservorio como el circuito de Mapleson. Durante la prueba se valora la situación hemodinámica y la pulsioximetría o saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO_2) del niño mientras el médico observa la aparición de esfuerzos respiratorios. Aproximadamente a los 10 minutos de haber comenzado la prueba se realiza una gasometría, y a continuación se repite cada 5 minutos hasta sobrepasar el valor de la $PaCO_2$ deseado; en dicho momento se reanuda el soporte respiratorio. Si en cualquier momento durante la prueba el paciente desarrolla hipoxia (SpO_2 menor del 85%) o hipotensión, se abortará la prueba y se reanudará el soporte respiratorio. La ausencia de esfuerzos respiratorios con un valor de $PaCO_2$ mayor o igual a 60 mmHg o más de 20 mmHg por encima del valor de base es compatible con el diagnóstico de muerte cerebral.

PERIODOS DE OBSERVACIÓN

Para declarar la muerte cerebral en Estados Unidos, los hallazgos deben permanecer constantes durante dos exploraciones realizadas por dos médicos distintos (la prueba de apnea puede completarla el mismo médico) separadas por un periodo de observación. La primera exploración determina que el niño ha cumplido los criterios de muerte cerebral, mientras que la segunda la confirma basándose en el estado irreversible e invariable del cuadro. Los periodos de observación recomendados son de 24 horas para los recién nacidos desde la semana 37 de gestación hasta lactantes a término de 30 días de vida, y de 12 horas para los lactantes y los niños de más de 30 días de vida. Se recomienda un periodo de observación de 24-48 horas antes de iniciar la valoración de muerte cerebral después de una RCP o una lesión cerebral aguda grave.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No se necesitan pruebas complementarias para diagnosticar la muerte cerebral a menos que la exploración clínica, incluida la prueba de apnea, no pueda completarse con seguridad y fiabilidad. Algunos ejemplos son la lesión medular cervical, la presencia de concentraciones de sedantes en valores terapéuticos altos o supraterapéuticos, o la inestabilidad hemodinámica o

Tabla 86.1 Pruebas de reflejos del tronco del encéfalo para determinar la muerte cerebral

REFLEJO DEL TRONCO DEL ENCÉFALO	ÁREA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO COMPROBADA	CÓMO REALIZAR LA EXPLORACIÓN	EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS
Reflejo pupilar a la luz	Pares craneales II y III, mesencéfalo	Encender una luz delante de los ojos mientras se vigila de cerca el tamaño pupilar	Las pupilas de tamaño intermedio (4-6 mm) o completamente dilatadas que no reaccionan a la luz son compatibles con muerte cerebral. Las pupilas puntiformes, incluso aunque no sean reactivas, sugieren una función intacta del núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo y, por tanto, *no* concuerdan con el diagnóstico de muerte cerebral
Reflejo oculocefálico (reflejo de los ojos de muñeca)	Pares craneales III, VI y VIII, mesencéfalo, puente	Rotar manualmente la cabeza de un lado a otro y vigilar de cerca la posición de los ojos. No debe realizarse en un paciente con una lesión cervical	En un paciente sano los ojos permanecen fijos en un punto a distancia, como si el ojo mantuviese el contacto visual con el punto. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral los ojos se mueven en concordancia con el movimiento de la cabeza del paciente
Reflejo corneal	Pares craneales III, V y VII, puente	Tocar la córnea del paciente con una torunda de algodón	En el paciente sano, el tacto provoca el cierre del párpado, y el ojo puede rotar hacia arriba. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral no hay respuesta
Reflejo oculovestibular	Pares craneales III, IV, VI y VIII, puente, mesencéfalo	Irrigar la membrana timpánica con agua helada o suero salino helado y observar el movimiento de los ojos	La ausencia de movimiento ocular es compatible con la muerte cerebral
Reflejo faríngeo y tusígeno	Pares craneales IX y X, bulbo raquídeo	Tocar la hipofaringe con un depresor lingual o una torunda de algodón para estimular las náuseas. Introducir una sonda de aspiración a través del tubo endotraqueal hasta la carina para estimular la tos	La ausencia de tos y náuseas es compatible con la muerte cerebral

una desaturación de la SpO_2 durante la prueba de apnea. También pueden usarse para acortar el periodo de observación recomendado. En este caso, deben completarse dos exploraciones clínicas completas, incluida la prueba de apnea, y adjuntarse al estudio complementario. Los estudios complementarios no sustituyen a la exploración neurológica.

Las dos pruebas de confirmación empleadas más frecuentemente son el EEG y los estudios del flujo sanguíneo cerebral con radioisótopos. Debe realizarse un **electroencefalograma** válido para confirmar la sospecha de muerte cerebral según los estándares y los requisitos técnicos de la American EEG Society en condiciones de normotermia y en ausencia de concentraciones farmacológicas suficientes para suprimir la respuesta del EEG. Un EEG que demuestre **silencio electrocerebral** durante 30 minutos de registro, en las condiciones mencionadas, respalda el diagnóstico de muerte cerebral. Las ventajas de este estudio son su amplia disponibilidad y su bajo riesgo. Entre las desventajas están los posibles factores de confusión, como los artefactos en los trazados, y la presencia de concentraciones farmacológicas supresoras, como la de barbitúricos.

La **gammagrafía isotópica del FSC** consiste en la inyección intravenosa (i.v.) de un radiofármaco seguida de la obtención de imágenes del cerebro para observar su captación. Al igual que el EEG, el uso de aparatos de medicina nuclear está generalizado y conlleva un riesgo bajo. A diferencia del EEG, las gammagrafías isotópicas del FSC no se ven influidas por las concentraciones farmacológicas. Un estudio que demuestre ausencia de captación en el cerebro confirma la ausencia de FSC y, por tanto, de muerte cerebral. Antiguamente se usaba la angiografía con contraste de cuatro vasos intracraneales como prueba complementaria, pero las dificultades técnicas prácticas y los riesgos favorecieron el cambio hacia la gammagrafía isotópica.

La interpretación del EEG y de la gammagrafía isotópica del FSC debe realizarla personal formado y cualificado. Si los estudios demuestran actividad eléctrica o presencia de FSC, no puede declararse la muerte cerebral. Se recomienda esperar 24 horas antes de repetir la exploración clínica o el estudio complementario.

DOCUMENTACIÓN

La documentación también es un aspecto importante del diagnóstico de muerte cerebral. La documentación completa debería incluir declaraciones de lo siguiente:

1. Etiología e irreversibilidad del coma.
2. Ausencia de factores de confusión: hipotermia, hipotensión, hipoxia, alteración metabólica significativa, concentraciones farmacológicas significativas.
3. Ausencia de respuesta motora a estímulos dolorosos.
4. Ausencia de reflejos del tronco del encéfalo: reflejo pupilar a la luz, reflejo oculocefálico/oculovestibular, reflejo corneal, reflejo faríngeo y reflejo tusígeno.
5. Ausencia de esfuerzo respiratorio ante un estímulo adecuado; deben documentarse los valores de la gasometría al principio y al final de la prueba de apnea.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Después del diagnóstico de muerte cerebral, el tratamiento de soporte puede continuar durante horas o días hasta que la familia adopte las decisiones pertinentes sobre la posibilidad de que su familiar sea donante de órganos y se adapte al diagnóstico. Puede que la familia no acepte el diagnóstico de muerte cerebral por motivos personales, religiosos o culturales. Es importante que los profesionales sanitarios tengan paciencia con la familia y que la apoyen para afrontar esta difícil situación.

OBJECIONES A LA IDEA DE MUERTE CEREBRAL

Aunque el concepto de muerte cerebral está ampliamente aceptado y es de suma utilidad para facilitar el trasplante de órganos, no todo el mundo lo acepta. Varios países no reconocen la muerte cerebral, y muchas personas, tanto del mundo sanitario como no sanitario, plantean objeciones a la idea de la muerte cerebral.

Se ha señalado que algunos pacientes que cumplen criterios de muerte cerebral siguen mostrando signos de *funcionamiento integrador,* como el control sobre la homeostasis de agua libre (ausencia de diabetes insípida), el control de la regulación de la temperatura, la capacidad de crecimiento y cicatrización de las heridas, y la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en respuesta a estímulos. Aparte de los argumentos científicos, también hay argumentos filosóficos sobre lo que constituye la muerte y si una persona que carece de funciones cerebrales, pero no corporales, está realmente muerta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 87

Síncope

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

El *síncope* se define como la pérdida brusca y transitoria del conocimiento a la incapacidad para mantener el tono postural. La causa más frecuente en la población pediátrica es el **síncope neurocardiogénico** (síncope vasovagal, desmayo). El **síncope vasovagal** se asocia clásicamente a un pródromo con diaforesis, calor, palidez o sensación de mareo y a menudo está desencadenado por un acontecimiento o una situación concreta, como dolor, procedimientos médicos o sufrimiento emocional (tabla 87.1). Este tipo de síncope se caracteriza por hipotensión y bradicardia. Aproximadamente el 30-50% de los niños padece un episodio de **desmayo** antes de cumplir los 18 años.

La mayoría de los pacientes que padecen un episodio de síncope vasovagal presenta rasgos prodrómicos seguidos de pérdida del tono motor. La consciencia se recupera rápidamente en 1-2 minutos una vez adoptada la posición horizontal; algunos pueden manifestar actividades motoras tónico-clónicas de 30 segundos de duración que no deben confundirse con una **convulsión** (tabla 87.2). Hay que distinguir al síncope del **vértigo** y la **ataxia** (tabla 87.3).

Aunque este tipo de síncope es sumamente frecuente en la adolescencia y su pronóstico es excelente, existen otras causas de pérdida de conocimiento más peligrosas donde el síncope puede ser el primer signo de cuadros más graves (tabla 87.4). De hecho, su aparición puede representar la mejor oportunidad que tiene el pediatra para diagnosticar una afección potencialmente mortal antes de que el paciente pueda fallecer. Por tanto, la tarea del médico no solo es asesorar a la familia y al propio paciente sobre los síncopes habituales, sino descartar también una serie de problemas cardíacos potencialmente mortales.

MECANISMOS

El síncope, independientemente del mecanismo que lo origina, se debe a la falta de flujo sanguíneo cerebral adecuado, con pérdida de conocimiento e incapacidad para mantenerse erguido.

Entre las **causas cardíacas** del síncope (v. tabla 87.4) están las arritmias, como el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de Wolff-Parkinson-White (sobre todo con fibrilación auricular), la taquicardia ventricular (TV) y en ocasiones la taquicardia supraventricular (v. cap. 462). La TV puede asociarse a miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía arritmógena, cardiopatías congénitas intervenidas o causas genéticas, como la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Otras arritmias que pueden dar lugar a la aparición de síncope son bradiarritmias, como la disfunción del nodo sinusal y los bloqueos auriculoventriculares (AV) avanzados de segundo y tercer grado. Los pacientes con bloqueo AV completo congénito pueden debutar con síncope. El síncope también puede deberse a lesiones cardíacas obstructivas, como la estenosis aórtica crítica, o a anomalías de arterias coronarias, como la arteria coronaria izquierda aberrante que se origina en el seno de Valsalva derecho. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria o síndrome de Eisenmenger pueden presentar síncope. En todas las causas obstructivas de síncope, el ejercicio o el esfuerzo incrementan la probabilidad de que se produzca un episodio porque la obstrucción altera la capacidad del corazón para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a dicho esfuerzo.

Entre las **causas no cardíacas** de pérdida de conocimiento están la epilepsia, así como la migraña de la arteria basilar, el síncope histérico y las seudoconvulsiones (v. tabla 87.1). En ocasiones, los pacientes con narcolepsia pueden debutar con un episodio sincopal, al igual que la hipoglucemia y la hiperventilación.

EVALUACIÓN

La finalidad más importante de la evaluación de un paciente nuevo con un cuadro sincopal es diagnosticar causas potencialmente letales para que puedan tratarse convenientemente. Muchos pacientes que debutan con una parada cardíaca súbita secundaria a un SQTL habrán experimentado previamente un episodio sincopal, de modo que el episodio sincopal supone una oportunidad para prevenir la muerte súbita.

El instrumento más valioso de la evaluación es una **anamnesis** detallada. Las características de un síncope cardíaco difieren notablemente del pródromo observado en el síncope neurocardiogénico (tabla 87.5). Pueden

Tabla 87.1 Causas no cardíacas de síncope

- Síncope vasodepresor reflejo
  - Neurocardiogénico (vasovagal)
  - Emocional (ver sangre)
  - Dolor (fobia a las agujas)
- Reflejo situacional misceláneo
  - Tos
  - Estornudos
  - Ejercicio, después del ejercicio
  - Deglución
  - Estiramiento
  - Defecación
  - Micción
  - Acicalarse el pelo
  - Valsalva (aumento de la presión intratorácica)
  - Tocar la trompeta
  - Levantar pesos
  - Crisis de llanto conteniendo la respiración
- Enfermedades sistémicas
  - Hipoglucemia
  - Anemia
  - Infección
  - Hipovolemia, deshidratación
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Narcolepsia, cataplexia
  - Embolia pulmonar
  - Feocromocitoma
  - Mastocitosis
  - Rotura de embarazo ectópico
- Sistema nervioso central
  - Epilepsia (atónica, crisis de ausencia, mioclónica astática)
  - Ictus, accidente isquémico transitorio
  - Hemorragia subaracnoidea
- Disautonomía
- Distrofia miotónica
- Síndrome de Kearns-Sayre
- Ataxia de Friedreich
- Migraña de la arteria basilar
- Efectos farmacológicos
  - Betabloqueantes
  - Vasodilatadores
  - Opiáceos
  - Sedantes
  - Fármacos que prolongan el intervalo QT
  - Diuréticos
  - Antiepilépticos
  - Antihistamínicos
  - Antidepresivos
  - Ansiolíticos
  - Drogadicción
  - Insulina, antidiabéticos orales
  - Monóxido de carbono
- Otras etiologías
  - Sensibilidad del seno carotídeo
  - Robo subclavio
  - Crisis de pánico, ansiedad
  - Trastorno de conversión

Tabla 87.2 Comparación de las características clínicas del síncope y las epilepsias

CARACTERÍSTICAS	SÍNCOPE	EPILEPSIAS
Relación con la postura	Frecuente	No
Hora del día	Diurna	Diurna o nocturna
Factores desencadenantes	Emoción, lesiones, dolor, aglomeraciones, calor, ejercicio, miedo, deshidratación, tos, micción	Falta de sueño, abstinencia de drogas/alcohol
Color de la piel	Pálida	Cianosis o normal
Diaforesis	Frecuente	Rara
Aura o síntomas premonitorios	Largo	Breve
Convulsión	Rara, breve	Frecuente
Otros movimientos anormales	Espasmos menores	Sacudidas rítmicas

CARACTERÍSTICAS	SÍNCOPE	EPILEPSIAS
Lesiones	Raras	Frecuentes (con convulsiones epilépticas)
Incontinencia urinaria	Rara	Frecuente
Mordedura de la lengua	No	Puede suceder con las convulsiones epilépticas
Confusión postictal	Rara	Frecuente
Cefalea postictal	No	Frecuente
Signos neurológicos focales	No	Ocasional
Signos cardiovasculares	Frecuentes (síncope cardíaco)	No
Hallazgos anormales en el EEG	Raros (puede haber un enlentecimiento generalizado durante el episodio)	Frecuentes

De Bruni J: Episodic impairment of consciousness. En Daroff RB, Jankovic JM, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors: *Bradley's neurology in clinical practice,* ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier.

Tabla 87.3 Síncope y mareos

	VÉRTIGO	PRESÍNCOPE	DESEQUILIBRIO	MAREOS
Queja del paciente	«Mi cabeza está girando» «La habitación está dando vueltas»	«Siento como si fuera a morirme» «Me siento desfallecido» «Siento que voy a perder el conocimiento»	«Me siento inestable» «He perdido el equilibrio»	«Me siento mareado» «Me siento desconectado, drogado»
Características asociadas	Movimiento, bamboleo, giros, nistagmo	Síncope: pérdida del tono postural, pérdida de conocimiento breve Situacional	Equilibrio deficiente Sin vértigo o ataxia	Ansiedad, hiperventilación, parestesias, alcalosis respiratoria, crisis de pánico
Causa habitual	Trastornos vestibulares	Deterioro de la perfusión cerebral	Disfunción neurológica sensitiva o central, o ambas	Ansiedad o trastornos depresivos, o ambos
Diagnósticos diferenciales clave	Trastorno neurológico periférico (laberintococlear) frente a trastorno neurológico central	Síncope neurocardiogénico (vagal) frente a cardíaco frente a síncope neuropsiquiátrico	Déficit sensitivo frente a enfermedad neurológica central	Ansiedad/depresión frente a hiperventilación frente a efectos farmacológicos

De Cohen G: Syncope and dizziness. En *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 6.1, p 84).

Tabla 87.4 Causas cardíacas potencialmente mortales como riesgo con síncope

Síndromes de QT largo (congénitos o inducidos por fármacos)
Síndromes de QT cortos
Miocardiopatías
  Miocardiopatía hipertrófica
  Miocardiopatía dilatada
  Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
Síndrome de Brugada
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
Miocarditis
Miocarditis de Lyme
Enfermedad de Chagas
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Anomalías de arterias coronarias
Arritmias postoperatorias tardías
Pacientes con cardiopatías congénitas del adulto
Bloqueo auriculoventricular completo congénito o adquirido
Estenosis valvular aórtica, mitral o pulmonar
Hipertensión pulmonar primaria
Síndrome de Eisenmenger
Aneurisma aórtico disecante (síndrome de Marfan)
Tumor cardíaco
Funcionamiento deficiente del marcapasos
Miocardiopatía de *tako-tsubo*

identificarse varias señales de alarma que deberían suscitar la sospecha del médico sobre una posible causa cardíaca potencialmente mortal más que un simple desvanecimiento (tabla 87.6). La aparición durante el ejercicio sugiere una arritmia o una obstrucción coronaria. Los traumatismos secundarios a un episodio sincopal indican la aparición súbita sin los síntomas prodrómicos adecuados, y sugiere una arritmia. Los episodios sincopales en decúbito supino son bastante inusuales en los pacientes con síncope neurocardiogénico y, por tanto, sugieren una causa cardíaca o neurológica. En ocasiones, un paciente con síncope por una taquiarritmia referirá la sensación de que el corazón se acelera antes del episodio, aunque este hecho es bastante inusual.

En la evaluación del síncope es muy importante realizar una historia familiar cuidadosa. La presencia de enfermedades hereditarias como SQTL o la MCH en familiares de primer grado debe condicionar una evaluación más específica del paciente. Además, si tiene parientes cercanos que han fallecido a edades tempranas sin una causa clara y convincente, también debería sospecharse la posibilidad de arritmias cardíacas o miocardiopatías congénitas.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía y, en especial, de cirugía cardíaca pueden tener causas relacionadas con la reparación. La disfunción del nodo sinusal es frecuente tras los procedimientos de Senning o Mustard para la transposición de los grandes vasos. Después de la reparación de la tetralogía de Fallot puede aparecer una TV. En un paciente con antecedentes de reparación de un defecto del tabique debe evaluarse la posibilidad de que aparezca tardíamente un bloqueo AV, y en los pacientes con un marcapasos implantado debe revisarse su funcionamiento.

La exploración física también aporta algunas pistas (v. tabla 87.6). Los pacientes con MCH pueden tener un impulso cardíaco aumentado y/o un soplo de eyección, al igual que aquellos con estenosis aórtica. Los que padecen hipertensión pulmonar primaria tendrán un segundo ruido cardíaco único y aumentado, además de un chasquido de eyección y un soplo de insuficiencia pulmonar. Serán evidentes las cicatrices en los casos de cirugía cardíaca previa o de implantación de marcapasos.

En todos los pacientes con un primer episodio sincopal *debe* realizarse un electrocardiograma, en busca fundamentalmente de una prolongación del intervalo QT, una preexcitación, hipertrofia ventricular, anomalías de la onda T y trastornos de la conducción. Otras pruebas que podrían necesitarse dependerán de la evaluación inicial y podrían consistir en una ecocardiografía, una prueba de esfuerzo, una RM cardíaca o una monitorización Holter durante 24 horas. La modalidad diagnóstica más eficaz en los pacientes con una sospecha fundada de arritmia paroxística es la implantación de un dispositivo para registro de eventos. Tanto la anamnesis como la exploración física dictarán la necesidad de otras pruebas para anemia, hipoglucemia, drogadicciones y otras etiologías descritas en la tabla 87.1.

Tabla 87.5 Características diferenciadoras para las causas de síncope

NEUROCARDIOGÉNICO
Síntomas después de periodos prolongados de bipedestación sin movimiento, dolor súbito inesperado, miedo o visiones, sonidos u olores desagradables; palidez
Síncope en un deportista en forma *después* de un esfuerzo (sin cardiopatía)
Síncope situacional durante o inmediatamente después de la micción, la tos, la deglución o la defecación
Síncope con dolor de garganta o facial (neuralgia glosofaríngea o trigeminal)

CARDIOPATÍA ORGÁNICA (ARRITMIAS PRIMARIA, MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA, HIPERTENSIÓN PULMONAR)
Pérdida brusca y breve de conocimiento, sin pródromos, antecedente de cardiopatía
Síncope en sedestación o en decúbito supino
Síncope con un esfuerzo
Historial de palpitaciones
Antecedentes familiares de muerte súbita

NEUROLÓGICAS
Convulsiones: aura precedente, síntomas postictales que duran más de 5 minutos (incluye estado postictal de disminución del nivel de consciencia, confusión, cefaleas o parálisis)
Migraña: síncope asociado a antecedentes de cefaleas, con o sin aura

OTRAS CAUSAS VASCULARES
Seno carotídeo: síncope al rotar la cabeza o al presionar el seno carotídeo (como en tumores, al afeitarse, collares apretados)
Hipotensión ortostática: síncope inmediatamente al ponerse de pie, especialmente después de un periodo de reposo en cama prolongado

INDUCIDO POR FÁRMACOS
El paciente está tomando medicación que puede conducir a un síndrome de QT largo, ortostatismo o bradicardia

ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA
Síncopes frecuentes, quejas somáticas, sin cardiopatía

De Cohen G: Syncope and dizziness. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis.* Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 6.4.

Tabla 87.6 Señales de alarma en la evaluación de los pacientes con síncope

Síncope con actividad o ejercicio o en decúbito supino
Síncope no asociado a una bipedestación prolongada
Síncope precipitado por un ruido sonoro o una emoción extrema
Ausencia de presíncope o de mareos
Antecedentes familiares se síncope, ahogamiento, muerte súbita, síndromes de arritmias ventriculares familiares*, miocardiopatía
Síncope que precise RCP
Lesiones con síncope
Anemia
Otros síntomas cardíacos
Dolor torácico
Disnea
Palpitaciones
Antecedentes de cirugía cardíaca
Antecedente de enfermedad de Kawasaki
Marcapasos implantado
Exploración física anormal
  Soplo
  Ritmo de galope
  Segundo ruido cardíaco único y sonoro
  Chasquido sistólico
  Impulso apical aumentado (taquicardia)
  Ritmo irregular
  Hipotensión o hipertensión
  Acropaquias
  Cianosis

*Síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Tabla 87.7 Medicación de primera línea en el tratamiento del síndrome de taquicardia postural (STPO)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS	NORMAS DE TRATAMIENTO
Fludrocortisona	Dosis baja: sensibiliza a los receptores α Dosis mayores: efecto mineralocorticoide	Edema periférico, cefaleas, irritabilidad, hipopotasemia, hipomagnesemia, acné	Monitorización del panel metabólico básico y del magnesio
Midodrina	Agonista α_1; produce vasoconstricción	Hormigueo del cuero cabelludo, retención urinaria, piel de gallina, cefalea, hipertensión en decúbito supino	Monitorización de la presión arterial 30-60 minutos después de la dosis.
Succinato/tartrato de metoprolol	Betabloqueante	Empeoramiento del asma, mareos, fatiga	Usar con precaución en asma. Si la fatiga es intensa, usarlo a la hora de acostarse.
Propranolol	Betabloqueante no selectivo	Bradicardia, síntomas gastrointestinales, mareos, somnolencia, hipotensión, síncope	Usar con precaución en diabetes y asma.
Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa periférica que aumenta la concentración de acetilcolina sináptica en los ganglios autónomos y en los receptores muscarínicos periféricos	Síntomas de actividad colinérgica excesiva (diarrea, incontinencia urinaria, salivación)	Muy útil si el paciente padece un STPO y estreñimiento. Usar con precaución en asma. Contraindicada en obstrucción urinaria e intestinal

TRATAMIENTO

El tratamiento del síncope vasovagal consiste en evitar los factores desencadenantes (en la medida de lo posible), los suplementos de líquidos y sal, y la administración de midodrina en caso de necesidad (v. cap. 87.1, tabla 87.7). El paciente debe permanecer en decúbito supino inmediatamente después del episodio hasta que cedan los síntomas para evitar que vuelva a repetirse.

El tratamiento de las causas cardíacas del síncope estará dictado por el diagnóstico. La ablación con catéter está indicada cuando se identifica una taquicardia por reentrada (TRNAV, TRAV), mientras que cuando la causa del síncope es una bradicardia por un bloqueo AV, puede estar justificada la implantación de un marcapasos. Los pacientes con síncope por arritmias malignas refractarias al tratamiento farmacológico, como las que se observan en la MCH, el SQTL, la miocardiopatía arritmógena o la TVPC, necesitan un cardioversor-desfibrilador implantable. Los pacientes con cardiopatía estructural (valvulopatía o anomalías de arterias coronarias) deben ser remitidos para una reparación quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

87.1 Síndrome de taquicardia postural

Gisela G. Chelimsky y Thomas C. Chelimsky

Varios mecanismos complejos e interrelacionados permiten a los seres humanos mantenerse de pie a pesar de la influencia de la fuerza de la gravedad sobre la circulación cerebral. En decúbito supino, la mayor parte de la sangre se localiza en la cavidad torácica, con un 25-30% del volumen total en la vasculatura esplácnica. Cuando los adultos se ponen de pie, aproximadamente 500 ml de sangre se desplazan hacia las extremidades inferiores y a la vasculatura esplácnica. El descenso de la presión hidrostática en los senos carotídeos produce vasoconstricción en los vasos periféricos por medio del flujo de salida simpático, así como en la vasculatura esplácnica. Esta acción esta mediada por la noradrenalina, el trifosfato de adenosina (ATP) y el neuropéptido Y. Los músculos en las piernas y en la zona glútea funcionan como una bomba cuando el individuo está en bipedestación y durante el ejercicio para facilitar el regreso de la sangre al corazón.

Para comprender el síndrome de taquicardia postural **(STPO),** o síndrome de taquicardia postural ortostática, es preciso conocer el resto de los cuadros ortostáticos. Muchos adolescentes tienen mareos o visión en túnel en los primeros segundos de asumir una postura erguida. Este fenómeno, denominado **hipotensión ortostática inicial (HOI),** puede conducir a un *síncope,* aunque normalmente es muy breve, quizás de 30-60 segundos, y sucede fundamentalmente con la bipedestación activa, no con la pasiva. La presión arterial (PA) puede disminuir un 30% desde el valor basal a los 10-20 segundos de ponerse de pie y puede asociarse a taquicardia. La PA regresa a sus valores de base a los 30-60 segundos, mientras que la frecuencia cardíaca (FC) regresa normalmente a un valor mayor del basal en decúbito supino. La

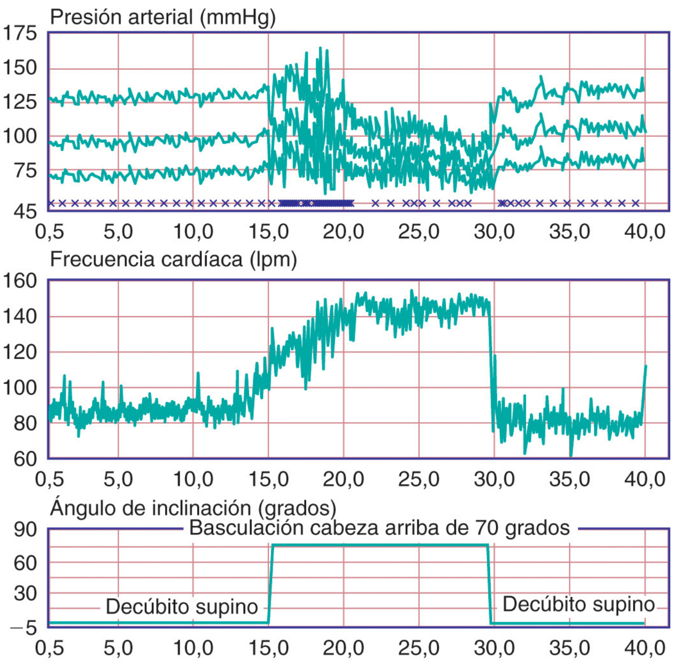

Fig. 87.1 Ejemplo de hipotensión ortostática.

detección de la HOI escapa a los aparatos de PA estándar, dada su rapidez transitoria, de manera que se necesita una monitorización latido a latido de la PA y la FC. El diagnóstico clínico exige una anamnesis minuciosa. Los síntomas suelen aparecer después de un periodo de decúbito supino prolongado y cuando el individuo se levanta. La persona se queja de mareos y de «pérdida de conocimiento» o visión en túnel 5-10 segundos después de ponerse de pie.

A diferencia de la HOI, la **hipotensión ortostática (HO)** se define como un descenso *mantenido* de la PA sistólica mayor de 20 mmHg o una PA diastólica mayor de 10 mmHg en los primeros 3 minutos después de ponerse de pie. Este segundo tipo de trastorno ortostático ocurre rara vez en los niños. El paciente no suele manifestar síntomas ortostáticos mientras está de pie, a pesar de las presiones tan bajas (fig. 87.1). Esto diferencia a la HO del STPO, en el cual se *requiere* la existencia de síntomas en bipedestación. Un tercer trastorno ortostático, el **síncope reflejo** (es decir, por mediación vasovagal o nerviosa), se define como un cambio relativamente brusco en la actividad del sistema nervioso autónomo que conduce a un descenso brusco de la PA, la FC y la perfusión cerebral (fig. 87.2).

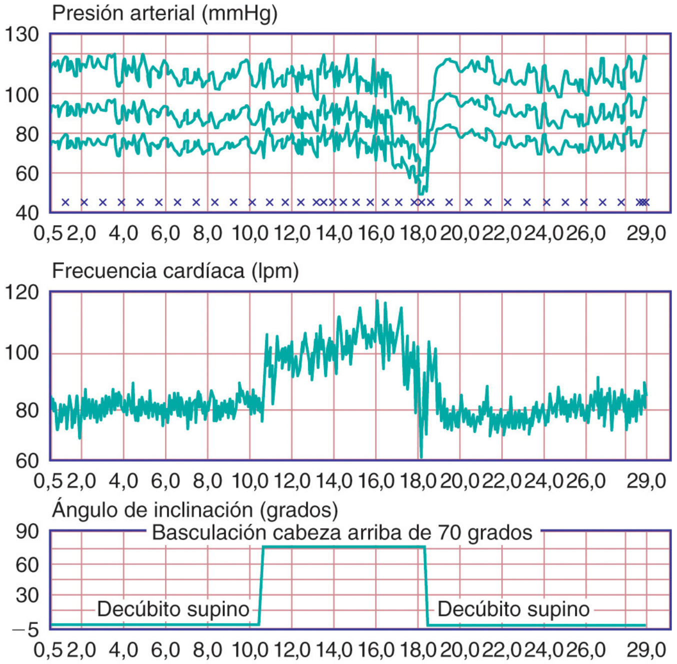

Fig. 87.2 Ejemplo de síncope neuralmente mediado.

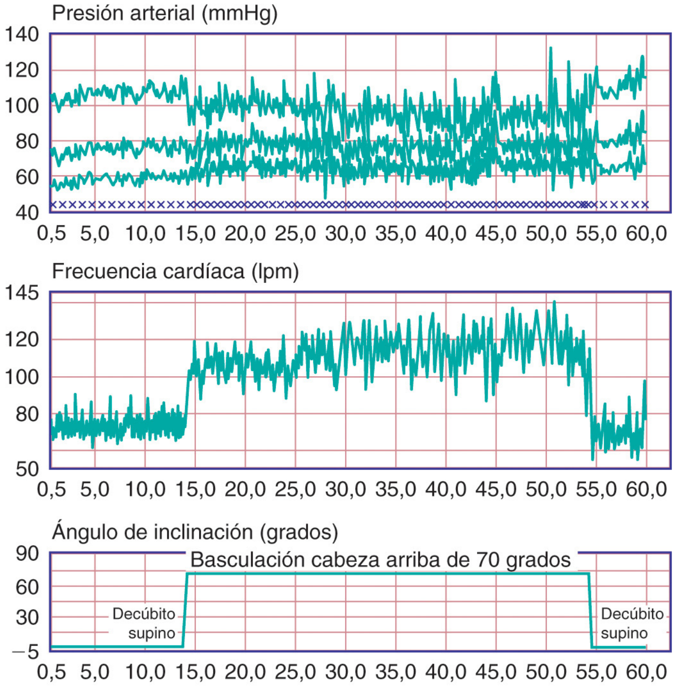

Fig. 87.3 Ejemplo de síndrome de taquicardia postural.

El STPO en los niños se define como un síndrome caracterizado por una elevación de la FC mayor de 40 latidos/minuto durante los 10 primeros minutos de la prueba de la mesa basculante sin hipotensión asociada (mayor de 30 latidos/minuto en mayores de 19 años) a la vez que se reproducen los síntomas ortostáticos que aparecen en posición erguida (v. fig. 87.3). Es de prever una mejoría de los síntomas en decúbito supino. El diagnóstico del STPO exige además la aparición de síntomas ortostáticos *a diario*. En los pacientes con STPO, parece que el declive mayor en el volumen sistólico es el desencadenante principal de la taquicardia y puede deberse a diferentes mecanismos fisiopatológicos, como los siguientes:

- STPO **neuropático,** una neuropatía autónoma con deterioro de la venoconstricción simpática en las extremidades inferiores o la circulación

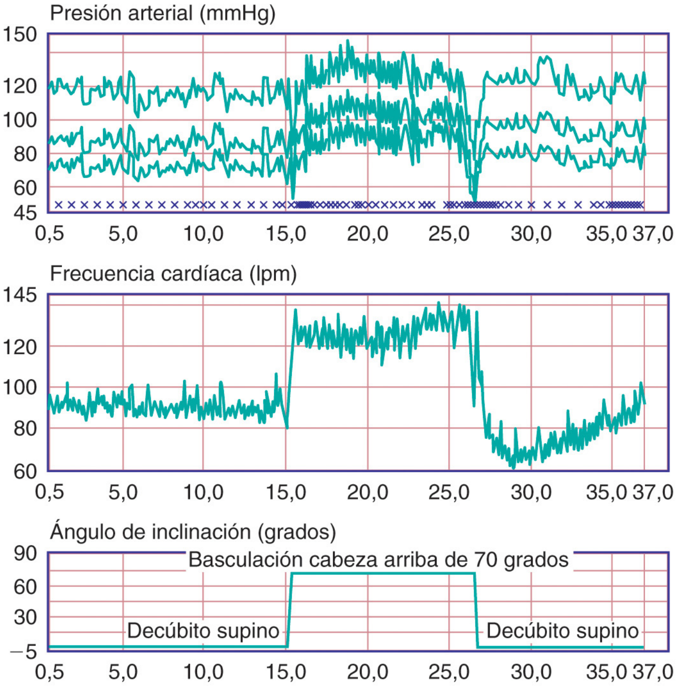

Fig. 87.4 Ejemplo de síndrome de taquicardia postural (STPO) seguido de un síndrome neuralmente mediado.

esplácnica, que disminuye el volumen sistólico y desencadena consecuentemente taquicardia.
- STPO **hipovolémico,** un contribuyente frecuente, asociado a menudo a una disminución de la aldosterona con reducción de la actividad de la renina, lo que provoca taquicardia por disminución del volumen sanguíneo.
- STPO **hiperadrenérgico,** en el que se triplican o cuadriplican los valores de noradrenalina en bipedestación (la noradrenalina normalmente se duplica en bipedestación), lo cual puede deberse a un déficit en el transportador de noradrenalina o a una estimulación fuerte de las respuestas barorreflejas centrales.
- STPO **autoinmunitario,** supuestamente basado en una cronología posvírica, aunque raras veces demostrada; esta variante puede existir o no. En estos pacientes casi nunca está elevado el anticuerpo antigangliónico. No obstante, una serie de pacientes manifiesta que los ayuda la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Se desconoce si se benefician de un aumento del volumen intravascular o de un efecto inmunitario real.

Algunos pacientes manifiestan síntomas ortostáticos en bipedestación, pero no cumplen los criterios para síncope, HO o STPO. Este grupo muestra una **intolerancia ortostática por lo demás inespecífica (IOI)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas intrínsecamente relacionados con el STPO son los que se reproducen durante la prueba de la mesa basculante o al ponerse de pie. Los pacientes con este síndrome pueden manifestar otros muchos síntomas, encajando en la descripción de cuadros comórbidos, pero no se reproducen al ponerse de pie. Un paciente puede tener náuseas mientras está de pie asociadas a mareos y tener un diagnóstico de STPO. Otro paciente puede quejarse de náuseas al despertarse y tener un STPO, pero no tiene náuseas al ponerse de pie. En el primero, las náuseas son un síntoma propio del STPO, mientras que en el segundo son un síntoma asociado. Los síntomas que suelen relacionarse directamente con el STPO son mareos, náuseas ortostáticas, a veces cefaleas ortostáticas, fatiga, visión en túnel y agotamiento mental. Cerca del 20-30% de los pacientes con STPO refiere síncopes (fig. 87.4). Estos pacientes presentan con frecuencia otros cuadros comórbidos, pero no se deben al STPO (es decir, no son un fenómeno ortostático). Estas comorbilidades abarcan 1) problemas de sueño, normalmente con un inicio tardío del sueño, despertares frecuentes y no se sienten renovados por la mañana; 2) molestias en diferentes partes del cuerpo; 3) dolor abdominal; 4) cefaleas y migrañas; 5) náusea y vómitos, y 6) síntomas de tipo Raynaud y otros problemas menos frecuentes (p. ej., síntomas urinarios).

La asociación de los síntomas gastrointestinales (GI) altos y el STPO está bien descrita. Las náuseas, la saciedad precoz y la distensión se asocian a este síndrome. Estos síntomas GI guardan una relación mecánica con el STPO solamente cuando aparecen en bipedestación. Muchos pacientes con STPO manifiestan síntomas GI comórbidos que no son consecuencia del ortostatismo. Por lo tanto, solamente los síntomas GI que se reproducen durante la prueba de la mesa basculante mejoran con un tratamiento dirigido al ortostatismo. Los pacientes con STPO muestran cambios en la actividad eléctrica del estómago en bipedestación, lo que puede explicar los síntomas GI altos; no suelen tener retraso del vaciamiento gástrico. El vaciamiento es normal o incluso acelerado, lo que implica que la causa de las náuseas no es la gastroparesia.

Los pacientes con **síndrome de Ehlers-Danlos e hipermovilidad** (SED-h) pueden tener STPO. Es típico que estos individuos tengan más episodios de migrañas y sincopales. La hipermovilidad articular propiamente dicha en los *adultos* se asocia a más síntomas autónomos, como síncope, presíncope, palpitaciones, molestias torácicas, fatiga e intolerancia al calor. Aquellos que presentan hipermovilidad muestran con más frecuencia resultados positivos en la prueba de la mesa basculante que los controles sanos. Es interesante señalar que la hipermovilidad articular en los niños no influye en el número de comorbilidades o de trastornos autónomos. Del mismo modo, aquellos niños que padecen cuadros crónicos de dolor solapado, con o sin STPO, tienen las mismas comorbilidades, lo que sugiere que ni el STPO ni la hipermovilidad son impulsores de las comorbilidades o del cuadro de dolor crónico solapado, sino de otro trastorno asociado (cap. 147).

DIAGNÓSTICO

La intolerancia ortostática se diagnostica clínicamente mediante una anamnesis minuciosa dirigida específicamente a los síntomas que aparecen relacionados la posición del cuerpo. Los mareos que empiezan en decúbito supino no pueden ser una manifestación de la intolerancia ortostática. Además, los síntomas que se desarrollan en bipedestación deben mejorar o resolverse en decúbito supino. Un elemento importante de la historia es que debe incluir una descripción detallada de los hábitos de ejercicio físico presentes, incluyendo la frecuencia, el tipo y la resistencia. Hay que evaluar el sueño, la dieta (principalmente la ingesta de sal), la ingesta de líquidos y otras comorbilidades. La exploración física también es importante y debe incluir una evaluación cardíaca y neurológica, con determinaciones de la PA y la FC en decúbito supino y en bipedestación. El examen de las extremidades puede aportar información acerca del remanso venoso, como un edema leve o una descoloración púrpura rojiza al sentarse o al levantarse. Unas manos frías y húmedas pueden implicar un exceso de actividad simpática.

Para diagnosticar un STPO, el paciente debe someterse a la *prueba de la mesa basculante durante al menos 10 minutos.* Es importante que el paciente permanezca en decúbito supino durante al menos 20 minutos antes de la prueba. El STPO también se puede evaluar mediante una prueba en bipedestación, midiendo la PA y la FC a los 1, 3, 5 y 10 minutos de estar de pie, pero para que su fiabilidad sea la misma que la de la mesa basculante, el paciente necesita estar en decúbito supino 1 hora antes de ponerse de pie. El aumento de la FC con la bipedestación activa normalmente es menor que con la prueba de la mesa basculante, ya que el bombeo muscular de la extremidad inferior es menos activo con la mesa basculante. Para diagnosticar el STPO es preciso que los síntomas del día a día se reproduzcan en bipedestación, no solamente cuando aumenta la FC mientras está de pie. Una proporción pequeña, pero significativa, de adolescentes escolares sanos tendrá un aumento de la FC que puede diagnosticarse como STPO, pero no tendrán síntomas asociados.

Otras pruebas para la posibilidad de una causa cardíaca primaria de la taquicardia o cuando sea preciso determinar si los síntomas se correlacionan con la taquicardia pueden ser un electrocardiograma, un ecocardiograma y un monitor Holter (v. cap. 87). Las concentraciones de catecolaminas plasmáticas en decúbito supino y en bipedestación ayudan a confirmar el diagnóstico del STPO, ya que es de prever una duplicación normal de los valores de noradrenalina desde la posición de decúbito a la de bipedestación o que se tripliquen con el STPO hiperadrenérgico. Además de la prueba de la mesa basculante, las pruebas autónomas incluyen también la respuesta cardíaca a la respiración profunda (verifica la función parasimpática cardíaca), la maniobra de Valsalva (verifica las funciones cardíacas simpáticas y parasimpáticas y la función simpática vasomotora) y la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (para evaluar una neuropatía autónoma y una disfunción simpática vasomotora).

La realización de más pruebas depende de los síntomas clínicos y son la determinación del cortisol matutino (para descartar una enfermedad de Addison) y los estudios de hipotiroidismo e hipertiroidismo si el paciente muestra una fatiga inusualmente intensa o si no responde el tratamiento habitual. En caso de sospechar un trastorno de la activación de los mastocitos por una historia de rubefacción durante las crisis de llanto, se determinarán los valores de triptasa sérica y de metilhistamina en orina. Cuando se sospeche una causa autoinmunitaria, podría verificarse la presencia de anticuerpos, como los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y del canal de potasio dependiente del voltaje, pero esta etiología del STPO está cuestionándose. Es poco frecuente (menos de 5 por 1.000) que los pacientes se beneficien de la administración de IVIG; en caso de que este mecanismo esté causando realmente el STPO, estos pacientes experimentarán el beneficio máximo aproximadamente a los 10 días de la infusión, y no inmediatamente, lo cual refleja simplemente el aumento del volumen intravascular. Si el paciente manifiesta hipertensión, deben medirse los valores de las metanefrinas en plasma y orina para descartar un feocromocitoma. Además, si los síntomas se asocian al periodo premenstrual, también será de utilidad valorar el eje de las hormonas sexuales, ya que a veces hay un síndrome de ovario poliquístico oculto o valores de testosterona bajos.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento del STPO es **no farmacológica.** La medicación aporta pocas ventajas si no se adoptan primero estas medidas. La mejor forma de tratar un STPO es mediante un programa de **ejercicio aeróbico** regular. Este programa debe introducirse de forma lenta y progresiva, dada la combinación de síntomas ortostáticos y el intenso desacondicionamiento físico en la mayoría de estos pacientes. Los individuos con STPO suelen mostrar normalmente una intolerancia al ejercicio moderada a intensa y, comparados con los controles sanos sedentarios, tienen una menor captación máxima del oxígeno. Al cabo de 3 meses de ejercicio, los pacientes con STPO muestran un aumento de la masa y del tamaño cardíaco, del volumen sanguíneo y de la captación máxima de oxígeno, lo que se refleja en una mejoría del rendimiento del ejercicio. La taquicardia en el STPO se debe a una disminución del volumen sistólico y no a un problema circulatorio intrínseco. Un programa de ejercicios debe comenzar con ejercicios en el agua combinados con actividades aeróbicas con el paciente recostado (bicicleta reclinada o máquina de remo). El tiempo de ejercicio se aumenta lentamente hasta llegar a 45 minutos, al menos 5 veces por semana. A medida que aumente la tolerancia al ejercicio, los pacientes pueden avanzar hacia actividades en posturas más erguidas. Estas actividades aeróbicas deben combinarse con ejercicios de fortalecimiento toracoabdominales y de las extremidades.

Normalmente el ejercicio no se puede realizar sin una expansión simultánea del volumen intravascular. Para tal fin, se anima a los adolescentes a que beban más de 2 litros de líquidos al día y que añadan 2 gramos de sal a su dieta habitual, tanto por la mañana como al mediodía. Los **suplementos de sal** aumentan el volumen plasmático y sanguíneo, mejoran la tolerancia ortostática y disminuyen la sensibilidad barorrefleja. La sal también reduce la producción de óxido nítrico, con lo que disminuye la vasodilatación. La prueba de ensayo y error de diferentes formulaciones de sal puede ayudar a identificar el mejor método para cada paciente. Los comprimidos de sal son simples y baratos, pero a algunas personas les provocan náuseas. Una alternativa consiste simplemente en obtener cápsulas vacías por internet y rellenarlas con sal de mesa. Una cápsula de tamaño «0» contiene aproximadamente 400 mg de sal.

El contenido de sodio en el cuerpo determina el volumen de líquido extracelular que, a su vez, dicta la tolerancia ortostática. Los pacientes con STPO con una excreción urinaria de sodio menor tienen más síntomas que aquellos con un sodio urinario más alto (mayor de 123 mmol/24 h) y suelen responder menos a los suplementos de sal. Los que presentan síntomas ortostáticos intensos por la mañana o antes de los deportes deben beber unos 500 ml de agua corriente, ya que se sabe que aumenta la respuesta simpática, sobre todo en individuos con desregulación barorrefleja. El efecto comienza poco después de beber y dura aproximadamente 1 hora. Las medias de compresión también pueden ser de ayuda. Pueden llegar hasta el muslo o hasta la cintura, aunque es posible que no se toleren bien las medias de compresión de cintura alta.

La **medicación** puede añadirse cuando las intervenciones no farmacológicas no sean suficientes. Cada centro emplea estrategias diferentes y no hay una única estrategia correcta basada en pruebas. En la tabla 87.3 se enumeran los medicamentos de primera línea que pueden usar los médicos de atención primaria; solo se han incluido los efectos secundarios más frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 88
Shock

David A. Turner e Ira M. Cheifetz

El *shock* es un proceso agudo caracterizado por la incapacidad del organismo para aportar el oxígeno adecuado para satisfacer las demandas metabólicas de órganos y tejidos vitales. Una cantidad de oxígeno insuficiente para el metabolismo celular aeróbico normal en los tejidos produce un cambio hacia un metabolismo anaeróbico, menos eficiente. A medida que progresa el *shock,* el incremento en la extracción de oxígeno tisular es incapaz de compensar este déficit en el aporte de oxígeno, lo que conduce a una acidosis láctica progresiva y, posiblemente, a un deterioro clínico. Si persiste la hipoperfusión tisular, las respuestas vasculares, inflamatorias, metabólicas, celulares, endocrinas y sistémicas adversas agravan la inestabilidad fisiológica.

Para compensar el aporte inadecuado de oxígeno se ponen en marcha una compleja serie de respuestas que intentan preservar la oxigenación de los órganos vitales (es decir, cerebro, corazón, riñones, hígado) a expensas de otros órganos (p. ej., piel, aparato digestivo, músculos). Es importante destacar que el cerebro es especialmente sensible a periodos de aporte disminuido de oxígeno dada su incapacidad para el metabolismo anaeróbico. Inicialmente, el *shock* puede compensarse bien, pero puede progresar rápidamente hacia una situación de *descompensación* que obliga a la instauración de medidas más radicales para lograr la recuperación o la mejoría clínica. La combinación de la presencia continuada de un factor desencadenante y de respuestas neurohumorales, inflamatorias y celulares del organismo exageradas y potencialmente nocivas conduce a la progresión del *shock*. Independientemente de la causa del *shock,* el patrón de respuesta específico, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento pueden variar notablemente en función de la etiología concreta (que puede ser desconocida), las circunstancias clínicas y la respuesta biológica de cada paciente al estado de *shock*. El *shock* no tratado provoca lesiones orgánicas y tisulares irreversibles (es decir, *shock irreversible*) y finalmente la muerte del paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

El *shock* se produce aproximadamente en el 2% de todos los lactantes, niños y adultos hospitalizados en los países industrializados, y la tasa de mortalidad varía sustancialmente según las circunstancias etiológicas y clínicas. De los pacientes que fallecen, la mayoría no lo hace durante la fase hipotensiva aguda del *shock,* sino más bien como resultado de las complicaciones asociadas y del **síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).** El SDMO se define como cualquier alteración de la función orgánica que obligue a la instauración de medidas de soporte, y la presencia de SDMO en los pacientes con *shock* aumenta de un modo sustancial la probabilidad de muerte. En pediatría, la tasa de mortalidad por *shock* está disminuyendo gracias a los esfuerzos educativos y a la utilización de guías terapéuticas estandarizadas que hacen hincapié en el reconocimiento y la intervención precoces, junto con el traslado rápido de los pacientes en estado crítico a las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (figs. 88.1 y 88.2).

TIPOS DE *SHOCK*

Los sistemas de clasificación del *shock* definen por lo general cinco tipos principales: hipovolémico, cardiogénico, distributivo, obstructivo y séptico (tabla 88.1). El ***shock* hipovolémico,** la causa más frecuente de *shock* en los niños en todo el mundo, se debe en la mayoría de los casos a diarreas, vómitos o hemorragias. El ***shock* cardiogénico** se observa en pacientes con cardiopatías congénitas (antes o después de la cirugía cardíaca, incluido el trasplante cardíaco) o en aquellos con miocardiopatías congénitas o adquiridas, incluida la miocarditis aguda. El ***shock* obstructivo** deriva de

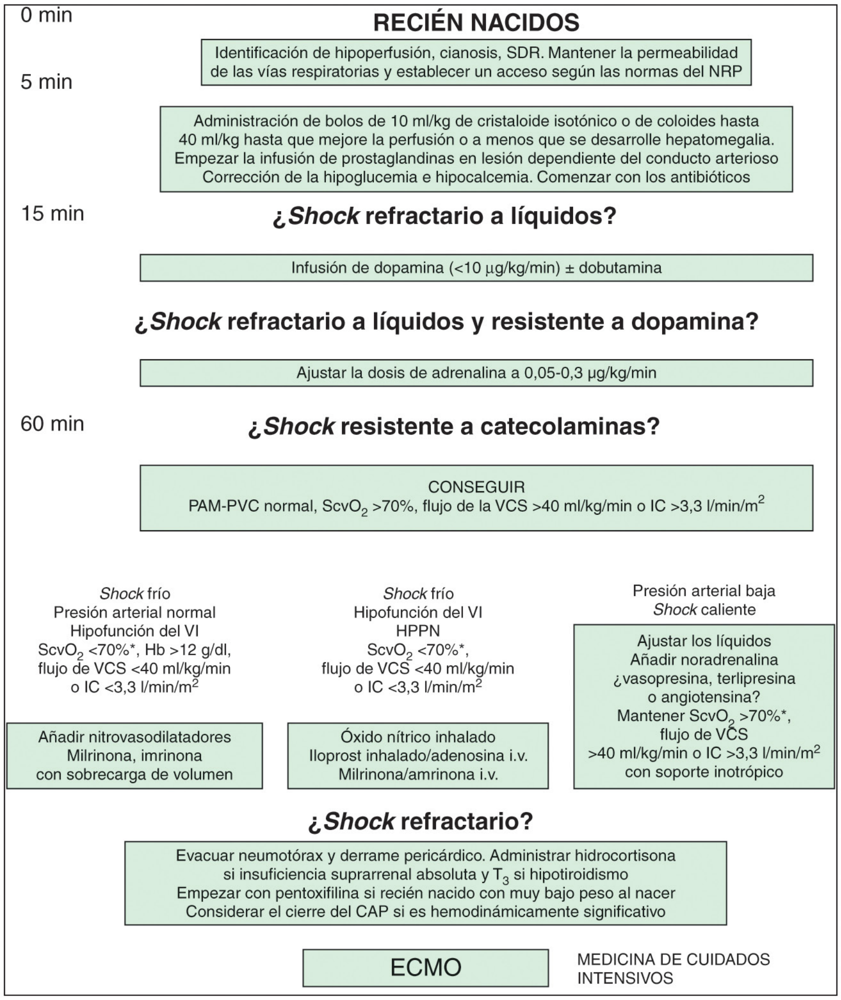

Fig. 88.1 Algoritmo para el tratamiento escalonado, guiado por el tiempo y dirigido por objetivos para el soporte hemodinámico en *recién nacidos* del American College of Critical Care Medicine. Proseguir al paso siguiente si persiste el *shock*. 1) Objetivos en la primera hora: restablecer y mantener los umbrales de la frecuencia cardíaca, un relleno capilar igual o menor de 2 segundos y una presión arterial normal en la primera hora. 2) Objetivos siguientes en la UCI: restablecer la normalidad de la presión de perfusión (presión arterial media menos presión venosa central), una diferencia de saturación de oxígeno preductal y posductal menor del 5% y una $SCVO_2$ mayor del 70% (*salvo en los pacientes con cardiopatías congénitas y lesiones mixtas), un flujo de la vena cava superior mayor de 40 ml/kg/min o un índice cardíaco mayor de 3,3 l/min/m^2 en la UCIN. *(De Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock,* Crit Care Med *45:1061–1093, 2017, Fig 4.)*

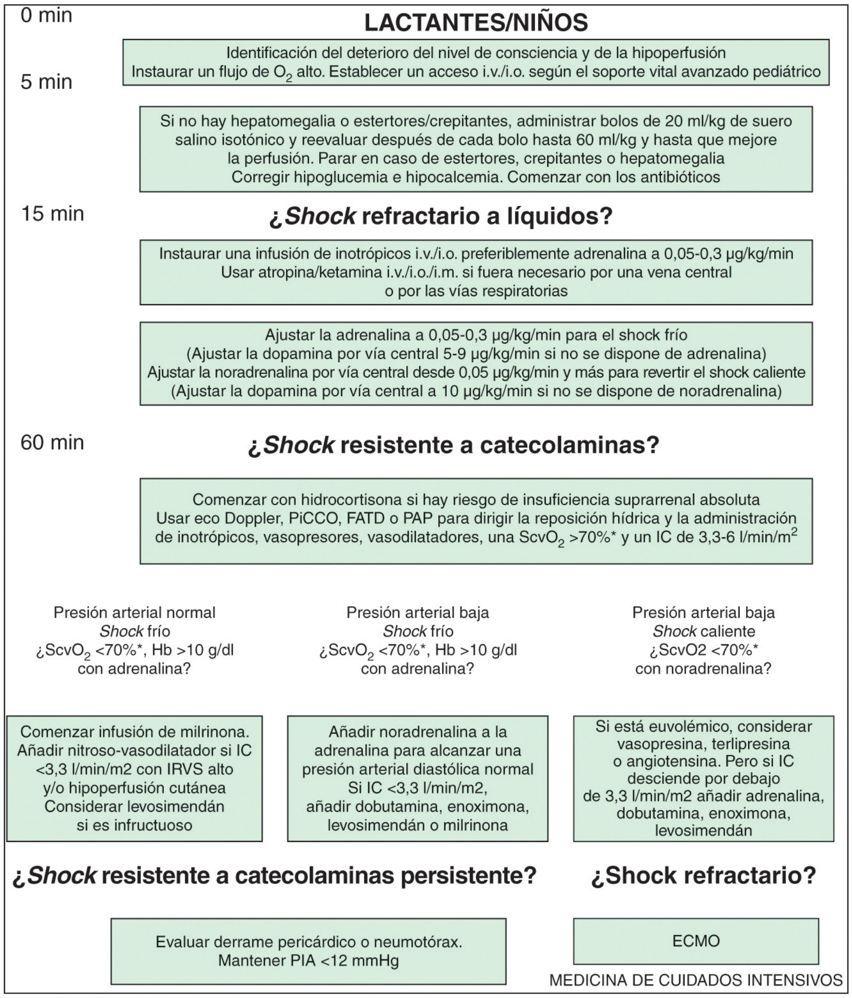

Fig. 88.2 Algoritmo para el tratamiento escalonado, guiado por el tiempo y dirigido por objetivos para el soporte hemodinámico en *lactantes* y *niños* del American College of Critical Care Medicine. Proseguir al paso siguiente si persiste el *shock*. 1) Objetivos en la primera hora: restablecer y mantener los umbrales de la frecuencia cardíaca, un relleno capilar igual o menor de 2 segundos y una presión arterial normal en la primera hora/servicio de urgencias. 2) Objetivos siguientes en la UCI: si el *shock* no se ha revertido, proceder a restablecer la normalidad de la presión de perfusión (PAM menos PVC) para la edad, una $SCVO_2$ mayor del 70% (*salvo en los pacientes con cardiopatías congénitas y lesiones mixtas) y un índice cardíaco mayor de 3,3 l/min/m² y menor de 6 l/min/m² en la UCIP. *(De Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock,* Crit Care Med *45:1061–1093, 2017, Fig 2.)*

Tabla 88.1 Tipos de *shock*

HIPOVOLÉMICO	CARDIOGÉNICO	DISTRIBUTIVO	SÉPTICO	OBSTRUCTIVO
Disminución de la precarga secundaria a pérdidas internas o externas	Fallo de la bomba cardíaca secundario a hipofunción miocárdica	Anomalías del tono vasomotor secundarias a la pérdida de capacidad venosa y arterial	Abarca múltiples formas de *shock* Hipovolémico: desplazamiento de líquidos al tercer espacio en el espacio intersticial extracelular Distributivo: fase inicial del *shock* con disminución de la poscarga Cardiogénico: depresión de la función miocárdica por endotoxinas	Disminución del gasto cardíaco secundaria al impedimento directo al flujo de salida de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas o a la restricción de todas las cámaras cardíacas
ETIOLOGÍAS POTENCIALES				
Pérdidas de sangre: hemorragias Pérdidas de plasma: quemaduras, síndrome nefrótico Pérdidas de agua y electrólitos: vómitos, diarreas	Cardiopatías congénitas Miocardiopatías: infecciosas o adquiridas, dilatadas o restrictivas Isquemia Arritmias	Anafilaxia Neurológicas: pérdida del tono vascular simpático secundaria a lesión medular o del tronco del encéfalo Fármacos	Bacteriana Vírica Micótica (los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo)	Neumotórax a tensión Taponamiento pericárdico Tromboembolismo pulmonar Masas en el mediastino anterior Coartación de aorta crítica

cualquier lesión que genere una barrera mecánica que impida un gasto cardíaco adecuado; algunos ejemplos de este proceso obstructivo son el taponamiento pericárdico, el neumotórax a tensión, el tromboembolismo pulmonar y las cardiopatías congénitas dependientes del conducto arterioso. El ***shock* distributivo** se debe a un tono vasomotor inadecuado que conduce a fugas capilares y a trastornos de la distribución del líquido en el intersticio. El ***shock* séptico** se describe a menudo como sinónimo del *shock* distributivo, pero el proceso séptico supone, por lo general, una interacción más compleja de *shock* distributivo, hipovolémico y cardiogénico.

FISIOPATOLOGÍA

Una agresión inicial desencadena el *shock*, dando lugar a un aporte inadecuado de oxígeno a los órganos y tejidos. Los mecanismos compensadores tratan de mantener la presión arterial (PA) aumentando el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (RVS). El organismo también intenta optimizar el aporte de oxígeno a los tejidos aumentando la extracción de oxígeno y redistribuyendo el flujo sanguíneo hacia el cerebro, el corazón y los riñones a expensas de la piel y del aparato digestivo. Estas respuestas dan lugar a un estado inicial de ***shock* compensado** en la que se mantiene la

PA. Si no se instaura el tratamiento o si no es el más adecuado durante este periodo, el *shock* evoluciona hacia una situación de ***shock* descompensado,** con hipotensión y lesiones tisulares que pueden conducir a **disfunción multiorgánica** y finalmente a la muerte (tablas 88.2 y 88.3).

En las fases iniciales del *shock* actúan numerosos mecanismos fisiológicos compensadores para mantener la PA y preservar la perfusión tisular y el aporte de oxígeno. Estos mecanismos incluyen aumento de la frecuencia cardíaca (FC), del volumen sistólico y del tono del músculo liso vascular, que se regulan a través de la activación del sistema nervioso simpático y de respuestas neurohormonales. El incremento de la frecuencia respiratoria, con una mayor eliminación de dióxido de carbono (CO_2), es una respuesta compensadora a la acidosis metabólica y al aumento de la producción de CO_2 secundario a la hipoperfusión tisular. También aumenta la excreción renal de hidrogeniones (H^+) y la retención de bicarbonato (HCO_3^-) en un intento por mantener normal el pH corporal (v. cap. 68.7). El mantenimiento del volumen intravascular se ve facilitado a través de la regulación del sodio por medio de los ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del factor natriurético atrial, la síntesis y liberación de cortisol y catecolaminas y la secreción de hormona antidiurética. A pesar de estos mecanismos compensadores, el *shock* subyacente y la respuesta del huésped desembocan en una lesión celular del endotelio vascular y en una fuga significativa de líquidos intravasculares hacia el espacio extracelular intersticial.

Otro aspecto importante de la fisiopatología inicial del *shock* es su impacto sobre el gasto cardíaco. Todas las formas de *shock* afectan al gasto cardíaco a través de varios mecanismos, con cambios en la FC, la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica, que pueden aparecer de forma aislada o asociados (tabla 88.4). El ***shock* hipovolémico** se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de líquido y disminución de la precarga. La taquicardia y un aumento en la RVS son las respuestas compensadoras iniciales para mantener el gasto cardíaco y la PA sistémica. Sin una reposición de la volemia adecuada se produce hipotensión, seguida de isquemia tisular y deterioro clínico adicional. Cuando la presión oncótica del plasma es baja previamente (por un síndrome nefrótico, malnutrición, disfunción hepática, quemaduras graves agudas, etc.) puede perderse aún más volumen y empeorar el *shock* debido al fallo endotelial y al agravamiento de la fuga capilar.

Por el contrario, el mecanismo fisiopatológico subyacente que da lugar al ***shock* distributivo** es un estado de vasodilatación anormal y de disminución de la RVS. La sepsis, la hipoxia, las intoxicaciones, la anafilaxia, las lesiones medulares o la disfunción mitocondrial pueden provocar un *shock vasodilatador* (fig. 88.3). El descenso de la RVS se acompaña inicialmente de una distribución errónea del flujo sanguíneo, que lo aleja de los órganos vitales, y de un aumento compensador en el gasto cardíaco. Este proceso da lugar a descensos significativos, tanto de la precarga como de la poscarga. Los tratamientos del *shock* distributivo deben afrontar estos problemas de forma simultánea.

El ***shock* cardiogénico** puede observarse en pacientes con miocarditis, miocardiopatía, arritmias, cardiopatías congénitas (generalmente después de una cirugía cardíaca) (v. cap. 461). En dichos casos se ve afectada la contractilidad miocárdica, desencadenando disfunción sistólica, diastólica o ambas. Las últimas fases de todos los tipos de *shock* tienen, con frecuencia, un impacto negativo sobre el miocardio, lo que da lugar al desarrollo del componente cardiogénico del estado de *shock* inicial.

El ***shock* séptico** generalmente es una combinación singular de *shock* distributivo, hipovolémico y cardiogénico. La hipovolemia secundaria a las pérdidas de líquido intravascular se debe a fugas capilares. El *shock* cardiogénico se debe a los efectos depresores de la sepsis sobre el miocardio, y el *shock* distributivo es el resultado de la disminución de la RVS. El grado con el que cada paciente manifiesta cada una de estas respuestas es variable,

Tabla 88.2 Criterios de disfunción orgánica

SISTEMA	CRITERIOS DE DISFUNCIÓN
Cardiovascular	A pesar de la administración de un bolo intravenoso de líquido isotónico ≥60 ml/kg en 1 hora: disminución de la PA (hipotensión), PA sistólica <90 mmHg, de la presión arterial media <70 mmHg y percentil <5 para la edad o PA sistólica <2 DE por debajo de lo normal para la edad *o* Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la PA dentro del intervalo normal (dopamina >5 µg/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis) *o* Dos de los siguientes: Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base >5,0 mEq/l Aumento del lactato arterial: >1 mmol/l o >2× límite superior de la normalidad Oliguria: diuresis <0,5 ml/kg/h Relleno capilar prolongado: >5 s Diferencia entre temperatura central y periférica >3 °C
Respiratorio	Cociente PaO_2/FiO_2 < 300 en ausencia de cardiopatía cianótica o neumopatía previa *o* $PaCO_2$ >65 torr o 20 mmHg por encima de la $PaCO_2$ de base *o* Necesidad de una FiO_2 >50% para mantener una saturación ≥92% *o* Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no programada
Neurológico	Puntuación de la GCS ≤11 *o* Cambio agudo en el nivel de consciencia con descenso en la puntuación de la GCS ≥3 puntos desde el valor basal anormal
Hematológico	Recuento de plaquetas <100.000/mm^3 o un descenso del 50% en el recuento de plaquetas desde el valor máximo registrado durante los 3 últimos días (en pacientes con trastornos hematológicos u oncológicos crónicos) *o* INR >1,5 *o* Tiempo de protrombina activada >60 s
Renal	Creatinina sérica >0,5 mg/dl, ≥2× límite superior para la edad o aumento por 2 en el valor de creatinina de base
Hepático	Bilirrubina total ≥4 mg/dl (no aplicable al recién nacido) Valor de alanina transaminasa 2× límite superior de lo normal para la edad

DE, desviación estándar; FiO_2, fracción inspirada de oxígeno; GCS, escala de coma de Glasgow; INR, índice internacional normalizado; PA, presión arterial; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial.

Tabla 88.3 Signos de hipoperfusión

SISTEMA	↓ PERFUSIÓN	↓↓ PERFUSIÓN	↓↓↓ PERFUSIÓN
Sistema nervioso central	—	Intranquilidad, apatía, ansiedad	Agitación/confusión, estupor, coma
Respiración	—	↑ Ventilación	↑↑ Ventilación
Metabolismo	—	Acidosis metabólica compensada	Acidosis metabólica descompensada
Intestino	—	↓ Motilidad	Íleo
Riñón	↓ Volumen de orina ↑ Densidad específica de la orina	Oliguria (<0,5 ml/kg/h)	Oliguria/anuria
Piel	Relleno capilar enlentecido	Extremidades frías	Extremidades frías, cianóticas, moteadas
Sistema cardiovascular	↑ Frecuencia cardíaca	↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Pulsos periféricos	↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Presión arterial, solamente pulsos centrales

Tabla 88.4 Fisiopatología del *shock*
Pérdida extracorpórea de líquidos
El *shock* hipovolémico puede deberse en parte a pérdidas sanguíneas directas por hemorragias o a pérdidas anormales de líquidos corporales (diarrea, vómitos, quemaduras, diabetes *mellitus* o insípida, nefrosis)
Disminución de la presión oncótica del plasma
El *shock* hipovolémico también puede deberse a hipoproteinemia (lesión hepática o como complicación progresiva del aumento de la permeabilidad capilar)
Vasodilatación anormal
El *shock* distributivo (neurogénico, anafilaxia o *shock* séptico) se produce cuando hay una pérdida del tono vascular venoso, arterial o de ambos (bloqueo simpático, sustancias locales que afectan a la permeabilidad, acidosis, efectos farmacológicos, sección medular)
Aumento de la permeabilidad vascular
La sepsis puede modificar la permeabilidad capilar en ausencia de cualquier cambio en la presión hidrostática capilar (endotoxinas de la sepsis, exceso de histamina liberada en la anafilaxia)
Disfunción cardíaca
La hipoperfusión periférica puede deberse a cualquier cuadro que afecte a la capacidad del corazón para bombear la sangre de forma eficiente (isquemia, acidosis, fármacos, pericarditis constrictiva, pancreatitis, sepsis)

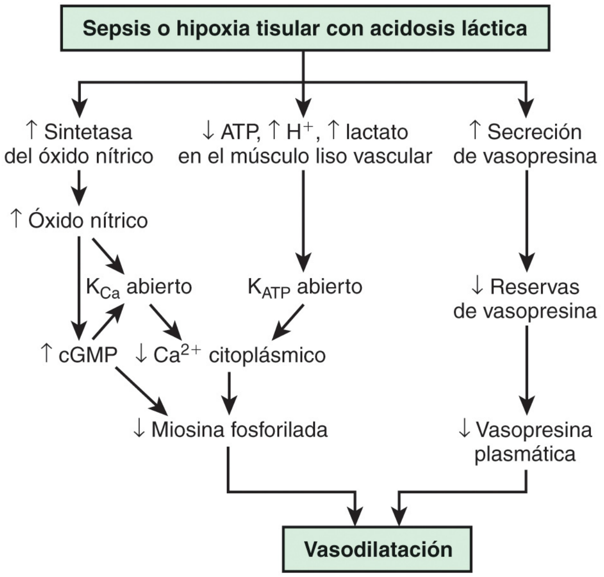

Fig. 88.3 **Mecanismos del *shock* vasodilatador.** El *shock* séptico y los estados de *shock* prolongado que provocan hipoxia tisular con acidosis láctica aumentan la síntesis de óxido nítrico, activan los canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato (ATP) y a los regulados por el calcio (K_{ATP} y K_{Ca}, respectivamente) en el músculo liso vascular, y dan lugar a un consumo de vasopresina. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico. *(De Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock,* N Engl J Med *345:588-595, 2001.)*

pero con frecuencia hay alteraciones en la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica.

En el *shock* séptico es importante distinguir entre la infección desencadenante y las respuestas inflamatorias del huésped. Normalmente, la inmunidad del huésped evita el desarrollo de sepsis a través de la activación del sistema reticuloendotelial, junto con la de los sistemas inmunológicos celular y humoral. Esta respuesta inmunitaria del huésped produce una *cascada inflamatoria* de mediadores tóxicos, como hormonas, citocinas y enzimas. Si la cascada inflamatoria se descontrola, el trastorno de la microcirculación produce disfunción orgánica y celular posterior.

El **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)** es una cascada inflamatoria que se inicia por la respuesta del huésped a un desencadenante infeccioso o no infeccioso (tabla 88.5). Esta cascada inflamatoria se pone en marcha cuando el sistema de defensa del huésped no reconoce adecuadamente el incidente desencadenante, no lo elimina o ambas cosas. La cascada inflamatoria iniciada por el *shock* puede dar lugar a hipovolemia, insuficiencia cardíaca y vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), resistencia a la insulina, disminución de la actividad del citocromo P450 (reducción de la síntesis de esteroides), coagulopatía e infección secundaria o no resuelta. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores inflamatorios aumentan la permeabilidad vascular, provocando fugas capilares difusas, disminución del tono vascular y desequilibrio entre la perfusión y las demandas metabólicas de los tejidos. El TNF y la interleucina 1 (IL-1) estimulan la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ocasionando fiebre y vasodilatación. Entre los mediadores proinflamatorios están la IL-6, la IL-12, el interferón γ y el factor inhibidor de la migración de los macrófagos; las citocinas antiinflamatorias abarcan la IL-10, el factor transformador del crecimiento β y la IL-4. Los metabolitos del ácido araquidónico conducen al desarrollo de fiebre, taquipnea, desequilibrios de ventilación y perfusión y acidosis láctica. El óxido nítrico (NO), liberado desde el endotelio o las células inflamatorias, es uno de los contribuyentes principales a la hipotensión. La depresión miocárdica se debe a factores depresores del miocardio, al TNF y a ciertas interleucinas a través de la lesión miocárdica directa, el consumo de catecolaminas, el aumento de β-endorfinas y la producción de NO miocárdico.

La cascada inflamatoria (fig. 88.4) es iniciada por toxinas o superantígenos a través de la unión a los macrófagos o la activación de los linfocitos. El endotelio vascular se convierte a la vez en diana de la lesión tisular y en fuente de mediadores que pueden ocasionar lesiones adicionales. Las respuestas bioquímicas abarcan la producción de metabolitos del ácido araquidónico, la liberación de factores depresores del miocardio y de opiáceos endógenos, la activación del sistema del complemento, así como la producción y la liberación de otros muchos mediadores, que pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios. El equilibrio entre estos grupos de mediadores en un paciente en concreto contribuye a la progresión (y la resolución) de la enfermedad e influye sobre el pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la tabla 88.1 se muestra un sistema de clasificación del *shock*. La subdivisión es importante, si bien puede haber un solapamiento significativo entre estos grupos, en especial en el *shock* séptico. La presentación clínica del *shock* depende en parte de la etiología subyacente. Si no se reconocen ni se tratan, todos los tipos de *shock* siguen una progresión común y desfavorable de los signos clínicos y los cambios fisiopatológicos que, a la larga, pueden conducir a un *shock* irreversible y a la muerte del paciente.

Inicialmente el shock puede manifestarse solo en forma de taquicardia, con o sin taquipnea. La progresión del cuadro conduce a disminución de la diuresis, hipoperfusión periférica, dificultad o insuficiencia respiratoria, alteración del nivel de consciencia e hipotensión (v. tabla 88.3). Un error frecuente es pensar que el *shock* aparece solamente con una PA baja; gracias a los mecanismos compensadores, la hipotensión es a menudo un signo tardío y no constituye un criterio para el diagnóstico de *shock,* ya que una serie de mecanismos compensadores intenta preservar la PA y la perfusión periférica. La hipotensión refleja un estado avanzado del *shock* descompensado y se asocia a un aumento de la morbimortalidad.

El ***shock* hipovolémico** suele manifestarse inicialmente en forma de hipotensión ortostática y se asocia a sequedad de las mucosas y de las axilas, disminución de la turgencia cutánea y disminución de la diuresis. Según el grado de deshidratación, el paciente con *shock* hipovolémico puede presentar extremidades distales normales o ligeramente frías, y los pulsos pueden estar normales, disminuidos o ausentes en función de la gravedad de la enfermedad. Debido a la disminución del gasto cardíaco y a la vasoconstricción periférica compensadora, los signos iniciales del ***shock* cardiogénico** son taquipnea, extremidades frías, relleno capilar enlentecido, pulsos periféricos y centrales disminuidos, disminución del nivel de consciencia y de la diuresis (v. cap. 469.1). El ***shock* obstructivo** suele manifestarse con un gasto cardíaco insuficiente debido a la restricción física del flujo sanguíneo anterógrado, y la presentación aguda puede evolucionar rápidamente hacia parada cardíaca. El ***shock* distributivo** se manifiesta inicialmente en forma de vasodilatación periférica y un gasto cardíaco aumentado pero insuficiente.

Independientemente de la etiología, el *shock* descompensado, con hipotensión, RVS altas, disminución del gasto cardíaco, insuficiencia respiratoria, confusión y oliguria, aparece de forma tardía en la evolución de la enfermedad. En la tabla 88.6 se enumeran los signos hemodinámicos en diversos estados de *shock*. Otros signos clínicos en el *shock* son lesiones cutáneas

Tabla 88.5 Diagnóstico diferencial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

INFECCIÓN
Bacteriemia o meningitis (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis, Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*)
Enfermedades virales (gripe, enterovirus, grupo de la fiebre hemorrágica, virus herpes simple, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr)
Encefalitis (arbovirus, enterovirus, virus herpes simple)
Rickettsias (fiebre moteada de las Montañas Rocosas, *Ehrlichia,* fiebre Q)
Sífilis
Reacciones vacunales (tos ferina, gripe, sarampión)
Reacción mediada por toxinas (*shock* tóxico, síndrome de la piel escaldada estafilocócica)

CARDIOPULMONAR
Neumonía (bacterias, virus, micobacterias, hongos, reacción alérgica)
Tromboembolismo pulmonar
Insuficiencia cardíaca
Arritmias
Pericarditis
Miocarditis

METABÓLICO-ENDOCRINO
Insuficiencia suprarrenal (síndrome adrenogenital, enfermedad de Addison, abstinencia de corticoides)
Trastornos electrolíticos (hiponatremia o hipernatremia; hipocalcemia o hipercalcemia)
Diabetes insípida
Diabetes *mellitus*
Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, ciclo de la urea, déficit de carnitina, trastornos mitocondriales)
Hipoglucemia
Síndrome de Reye

GASTROINTESTINAL
Gastroenteritis con deshidratación
Vólvulo
Invaginación
Apendicitis
Peritonitis (espontánea, asociada a perforación o diálisis peritoneal)
Enterocolitis necrosante
Hepatitis
Hemorragias
Pancreatitis

HEMATOLÓGICO
Anemia (drepanocitosis, hemorragias, nutricional)
Metahemoglobinemia
Crisis de secuestro esplénico
Leucemia o linfoma
Síndromes hemofagocíticos

NEUROLÓGICO
Intoxicación (fármacos, monóxido de carbono, sobredosis intencionada o accidental)
Hemorragia intracraneal
Botulismo del lactante
Traumatismos (malos tratos infantiles, accidentales)
Síndrome de Guillain-Barré
Miastenia *gravis*

OTROS
Anafilaxia (alimentos, fármacos, picaduras de insectos)
Síndrome hemolítico-urémico
Enfermedad de Kawasaki
Eritema multiforme
Síndrome de encefalopatía y *shock* hemorrágico
Intoxicaciones
Tóxicos
Síndrome de activación de los macrófagos
Síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (Clarkson)

Tabla 88.6 Variables hemodinámicas en los diferentes estados del *shock*

TIPO DE *SHOCK*	GASTO CARDÍACO	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO CAPILAR	PRESIÓN VENOSA CENTRAL
Hipovolémico	↓	↑	↔ o ↓	↓↓↓	↓↓↓
Cardiogénico*					
Sistólica	↓↓	↑↑↑	↔ o ↓	↑↑	↑↑
Diastólica	↔	↑↑	↔	↑↑	↑
Obstructivo	↓	↑	↔ o ↓	↑↑†	↑↑†
Distributivo	↑↑	↓↓↓	↔ o ↓	↔ o ↓	↔ o ↓
Séptico					
Precoz	↑↑↑	↓↓↓	↔ o ↓‡	↓	↓
Tardío	↓↓	↓↓	↓↓	↑	↑ o ↔

*Disfunción sistólica o diastólica.
†La presión de enclavamiento, la presión venosa central y la presión diastólica de la arteria pulmonar son las mismas.
‡Presión de pulso amplia.

como petequias, eritema difuso, equimosis, ectima gangrenoso y gangrena periférica. Puede haber ictericia, bien como un signo de infección o como resultado del **SDMO.**

La **sepsis** se define como un SRIS como consecuencia de una etiología infecciosa sospechada o demostrada. El cuadro clínico de la sepsis comienza como una infección *sistémica* (p. ej., bacteriemia, rickettsiosis, fungemia, viremia) o *localizada* (p. ej., meningitis, neumonía, pielonefritis, peritonitis, fascitis necrosante) que progresa desde una sepsis leve hasta una **sepsis grave** (es decir, sepsis combinada con disfunción orgánica). Un deterioro adicional conduce a ***shock* séptico** (sepsis grave más persistencia de hipoperfusión o hipotensión, a pesar de una reposición adecuada de la volemia o la necesidad de fármacos vasoactivos), **SDMO** y, posiblemente, la muerte (tabla 88.7). Es un espectro de problemas clínicos complejo que constituye una de las principales causas de mortalidad infantil en todo el mundo. La mortalidad puede mitigarse, y los resultados mejoran con un reconocimiento y un tratamiento precoces.

Aunque el ***shock* séptico** tiene una naturaleza principalmente distributiva, otros muchos elementos están representados en este proceso patológico. Los signos y síntomas iniciales de la sepsis consisten en alteraciones de la regulación de la temperatura (hipertermia o hipotermia), taquicardia y taquipnea. En los estadios iniciales (fase hiperdinámica, RVS baja o *shock caliente*), el gasto cardíaco aumenta para mantener un aporte de oxígeno adecuado y satisfacer el aumento de las demandas metabólicas de los órganos y los tejidos. A medida que va progresando el *shock* séptico, el gasto

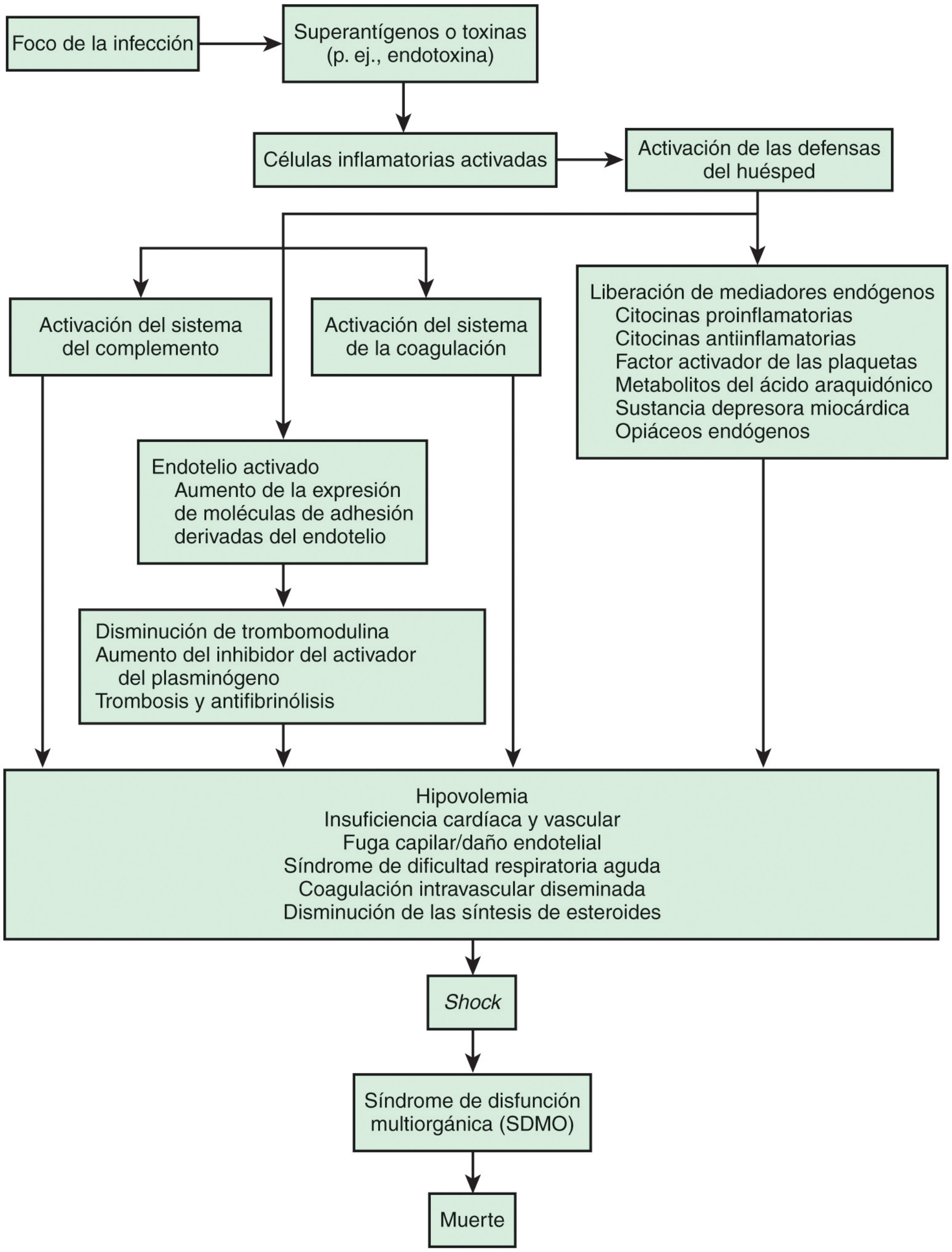

Fig. 88.4 Fisiopatología hipotética del proceso séptico.

cardíaco disminuye en respuesta a los efectos de numerosos mediadores inflamatorios, provocando una elevación compensadora de la RVS y el desarrollo de *shock frío*.

DIAGNÓSTICO

El *shock* se diagnostica clínicamente por una anamnesis y una exploración física detalladas (v. tablas 88.2 y 88.3). El *shock* séptico posee una definición de consenso específica (v. tabla 88.7). En los casos en los que se sospeche un *shock* séptico, debe investigarse la posibilidad de una etiología infecciosa mediante el cultivo de muestras orientadas desde el punto de vista clínico y la instauración a tiempo de un tratamiento antimicrobiano empírico basado en la edad del paciente, la enfermedad subyacente y la localización geográfica, sabiendo que el periodo de incubación de los cultivos lleva su tiempo y sus resultados no siempre son positivos. Otras pruebas para identificar una etiología infecciosa como causa del SRIS son los hallazgos de la exploración física, los datos de las pruebas de imagen, la presencia de leucocitos en líquidos corporales normalmente estériles y la presencia de exantemas sugestivos, como petequias y púrpuras. Los niños afectados deben ingresar en una UCIP o en otras unidades con disponibilidad de monitorización, en función de la situación clínica y de los recursos del centro médico, en las que pueda llevarse a cabo una monitorización continua, combinando métodos no invasivos (p. ej., pulsioximetría, capnografía, espectroscopia cuasi-infrarroja) con invasivos (presión venosa central y PA) en función de las necesidades clínicas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio suelen mostrar anomalías hematológicas y desequilibrios electrolíticos. Entre las primeras están trombocitopenia, prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, disminución de la concentración de fibrinógeno, elevaciones de los productos de degradación de la fibrina y anemia. En la infección pueden apreciarse una elevación del recuento de neutrófilos y un aumento de las formas inmaduras (es decir, cayados, mielocitos, promielocitos), vacuolización de los neutrófilos, granulaciones tóxicas y la presencia de cuerpos de Döhle. La neutropenia o la leucopenia pueden constituir un signo de mal pronóstico de una sepsis devastadora.

Tabla 88.7 Definiciones de consenso internacionales para la sepsis pediátrica

Infección

Infección sospechada o comprobada o un síndrome clínico asociado a una probabilidad de infección alta

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Dos de cuatro criterios, uno de los cuales debe ser una temperatura anormal o un recuento de leucocitos anormal:

1. Temperatura central >38,5 °C o <36 °C (catéter rectal, vesical, oral o central)
2. Taquicardia:
   Frecuencia cardíaca media >2 DE por encima del valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, tratamiento farmacológico crónico o estímulos dolorosos
   o
   Elevación persistente inexplicada a lo largo de 0,5-4 horas
   o
   En niños menores de 1 año, bradicardia persistente durante 0,5 horas (frecuencia cardíaca media < percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, tratamiento β-bloqueante o cardiopatías congénitas)
3. Frecuencia respiratoria >2 DE por encima del valor normal para la edad o necesidad aguda de ventilación mecánica no relacionada con enfermedad neuromuscular o anestesia general
4. Recuento de leucocitos elevado o deprimido para la edad (no secundario a quimioterapia) o neutrófilos inmaduros >10%

Sepsis

SRIS más infección sospechada o comprobada

Sepsis grave

Sepsis más uno de los siguientes:

1. Disfunción orgánica cardiovascular definida como:
   A pesar de bolo de líquido intravenoso isotónico >40 ml/kg en 1 hora:
   - Hipotensión < percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica <2 DE por debajo de lo normal para la edad
   o
   - Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial
   o
   Dos de los siguientes:
   - Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base >5 mEq/l
   - Aumento del lactato arterial: >2 veces el límite superior de la normalidad
   - Oliguria: diuresis <0,5 ml/kg/h
   - Relleno capilar prolongado: >5 s
   - Diferencia entre la temperatura central y la periférica >3 °C
2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido por la presencia de un cociente PaO_2/FiO_2 ≤300 mmHg, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de datos de insuficiencia cardíaca izquierda
   o
   Sepsis más dos o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática)

Shock séptico

Sepsis más disfunción orgánica cardiovascular, según la definición anterior

Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)

Presencia de función orgánica alterada, de modo que no puede mantenerse la homeostasis sin intervención médica

DE, desviación estándar; FIo_2, fracción inspirada de oxígeno, PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial.

Los trastornos de regulación de la glucosa, una respuesta de estrés frecuente, pueden manifestarse en forma de hiperglucemia o hipoglucemia. Otras anomalías electrolíticas son hipocalcemia, hipoalbuminemia y acidosis metabólica. También puede haber anomalías de la función renal, hepática o de ambas. Los pacientes con SDRA o neumonía presentan un deterioro de la oxigenación (disminución de la presión parcial de oxígeno arterial [PaO_2]) y de la ventilación (aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial [$PaCO_2$]) en los estadios finales de la lesión pulmonar (v. cap. 89).

La característica que distingue el *shock descompensado* es el desequilibrio entre el aporte de oxígeno (DO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2). El aporte de oxígeno, en condiciones normales, es el triple del consumo de oxígeno. La proporción de extracción de oxígeno es aproximadamente del 25%, produciendo de este modo una saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2) de aproximadamente el 75-80%. Un descenso en el valor de la SvO_2, cuantificado mediante cooximetría, refleja un incremento en la proporción de extracción del oxígeno y confirma el descenso en el aporte de oxígeno con respecto al consumo. Dicho incremento en la extracción de oxígeno por parte de los órganos terminales es un intento por mantener un aporte de oxígeno adecuado a nivel celular. Este estado se manifiesta clínicamente por un aumento de la producción de ácido láctico (hiato aniónico alto, acidosis metabólica) secundario al metabolismo anaeróbico y a un aumento compensador en la extracción de oxígeno tisular. El valor de referencia para medir la SvO_2 se obtiene a partir de mediciones con un catéter arterial pulmonar, aunque dicha localización a menudo no es factible desde el punto de vista clínico. A menudo se utilizan otras localizaciones secundarias para llevar a cabo las mediciones de la sangre venosa mixta, como el ventrículo derecho, la aurícula derecha, la vena cava superior ($SvCO_2$) o la vena cava inferior, con la finalidad de vigilar la idoneidad del aporte de oxígeno y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. *En todas las formas de* shock *se observa una elevación de las cifras séricas de lactato que refleja un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos*.

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

El reconocimiento precoz y la intervención a tiempo son de suma importancia para tratar todos los tipos de *shock* (tablas 88.8 a 88.12). *Las metas de las constantes vitales y las recomendaciones posológicas de las tablas 88.9 a 88.11 deben ajustarse a los pacientes pediátricos*. La mortalidad basal es mucho menor en el *shock* pediátrico que en el del adulto, y las mejoras adicionales se han relacionado con las intervenciones precoces (v. fig. 81.1). La valoración inicial y el tratamiento del niño en estado de *shock* deberían consistir en la estabilización de las vías respiratorias, la respiración y la circulación, según lo establecido en las guías de soporte vital avanzado pediátrico y de soporte vital avanzado neonatal de la American Heart Association (v. cap. 81). Según la gravedad del *shock,* puede ser necesaria una intervención adicional sobre las vías respiratorias, como la intubación y la ventilación mecánica, para aminorar la carga de trabajo de la respiración y disminuir las demandas metabólicas globales del cuerpo.

Dado el predominio de la sepsis y de la hipovolemia como causas más frecuentes del *shock* en la población pediátrica, la mayoría de los regímenes terapéuticos se basan en las normas establecidas en estos contextos. Inmediatamente después de lograr un acceso intravenoso (i.v.) o intraóseo (i.o.), debe instaurarse un tratamiento precoz dirigido por objetivos, a menos que haya sospecha de que el *shock* cardiogénico sea la fisiopatología subyacente. Debe iniciarse la administración rápida i.v. de 20 ml/kg de suero salino isotónico para invertir el estado de *shock*. Este bolo de líquido debería repetirse hasta 60-80 ml/kg; no es infrecuente que los pacientes más graves necesiten esta cantidad de volumen durante las primeras 3 horas del tratamiento.

La reposición rápida de la volemia con 60-80 ml/kg o más se asocia a una mejoría de la supervivencia sin que aumente la incidencia de edema pulmonar. La reposición de líquido en incrementos de 20 ml/kg debería ajustarse para normalizar la FC (según las FC basadas en la edad), la diuresis (hasta 1 ml/kg/h), el tiempo de relleno capilar (a menos de 2 segundos) y el nivel de consciencia. Si el *shock* sigue sin responder después de reponer la volemia con 60-80 ml/kg de líquidos, debe instaurarse una terapia vasopresora (p. ej., noradrenalina, adrenalina) mientras se administran más líquidos. Las directrices pediátricas para el *shock* séptico que no responde a la reposición de la volemia sugieren la administración de adrenalina (v. fig. 88.2) o de dopamina (v. fig. 88.1), mientras que en los adultos se recomienda la noradrenalina.

La reposición de la volemia puede obligar en ocasiones a administrar hasta 200 ml/kg. Hay que hacer hincapié en que la hipotensión suele ser un signo tardío y de mal pronóstico, y que la normalización de la PA, por sí sola, no es un criterio de valoración fiable para determinar la eficacia de la reanimación. Aunque el tipo de líquido (cristaloide frente a coloide) es un tema de debate continuo, la reposición de la volemia en la primera hora es esencial de forma incuestionable para la supervivencia en el *shock* séptico, con independencia del líquido administrado.

Consideraciones iniciales adicionales

La administración precoz *(en la hora siguiente)* de antibióticos de amplio espectro, sobre todo en el ***shock* séptico,** se asocia a una disminución de la mortalidad. La elección de estos antibióticos depende de los factores de riesgo predisponentes y de la situación clínica. Los patrones de resistencia

Tabla 88.8 Terapia dirigida por objetivos de la disfunción orgánica en el *shock*

SISTEMA	TRASTORNOS	OBJETIVOS	TERAPIAS
Respiratorio	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Fatiga de la musculatura respiratoria Apnea central	Prevenir/tratar: hipoxia y acidosis respiratoria Prevenir el barotraumatismo Disminuir el trabajo de la respiración	Oxígeno Ventilación no invasiva Intubación endotraqueal precoz y ventilación mecánica Presión teleespiratoria positiva (PEEP) Hipercapnia permisiva Ventilación de alta frecuencia Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
Renal	Insuficiencia prerrenal Insuficiencia renal	Prevenir/tratar: hipovolemia, hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipernatremia/hiponatremia e hipertensión Monitorizar los electrólitos séricos	Reposición de líquidos prudente Establecimiento de diuresis y presión arterial normales para la edad Furosemida Diálisis, ultrafiltración, hemofiltración
Hematológico	Coagulopatía (coagulación intravascular diseminada) Trombosis	Prevenir/tratar: hemorragia Prevenir/tratar: coagulación anormal	Vitamina K Plasma fresco congelado Plaquetas Heparinización
Gastrointestinal	Úlceras de estrés Íleo Translocación bacteriana	Prevenir/tratar: hemorragia gástrica Evitar aspiración, distensión abdominal Evitar la atrofia de la mucosa	Antagonistas del receptor de la histamina H_2 o inhibidores de la bomba de protones Sonda nasogástrica Nutrición enteral precoz
Endocrino	Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria a tratamiento crónico con corticoides	Prevenir/tratar: crisis suprarrenales	Dosis de estrés de corticoides en pacientes tratados previamente con corticoides Dosis fisiológica para una insuficiencia primaria supuesta en la sepsis
Metabólico	Acidosis metabólica	Corregir la etiología Normalizar el pH	Tratamiento de la hipovolemia (líquidos), disminución de la función cardíaca (líquidos, inotrópicos) Mejoría de la excreción renal de ácidos Bicarbonato a dosis baja (0,5-2 mEq/kg) si el paciente no responde, pH <7,1 y la ventilación (eliminación de CO_2) es adecuada

Tabla 88.9 Recomendaciones: reanimación inicial y aspectos infecciosos en adultos

REANIMACIÓN INICIAL

1. Reanimación cuantitativa y protocolizada de los pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida como hipotensión persistente después de una sobrecarga de líquido inicial o una concentración sérica de lactato ≥4 mmol/l). Metas durante las primeras 6 horas de la reanimación:
   a) Presión venosa central de 8-12 mmHg
   b) Presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg
   c) Diuresis ≥0,5 ml/kg^{-1}/h
   d) Saturación de oxígeno en sangre venosa central (vena cava superior) o sangre venosa mixta del 70% o el 65%, respectivamente
2. En pacientes con cifras de lactato elevadas, encaminar la reanimación a la normalización del lactato lo más rápidamente posible

CRIBADO DE SEPSIS Y MEJORÍA DEL RENDIMIENTO

1. Cribado sistemático de pacientes gravemente enfermos y con sospecha de infección para descartar sepsis grave que permita la instauración precoz del tratamiento oportuno
2. Esfuerzos en los casos de sepsis grave para mejorar el rendimiento intrahospitalario

DIAGNÓSTICO

1. Cultivos, cuando se considere oportuno desde el punto de vista clínico, antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano adecuado si no retrasan (>45 min) el inicio de dicho tratamiento. Deben obtenerse al menos dos series de hemocultivos (en frascos para aerobios y anaerobios) antes de instaurar el tratamiento antibiótico, extrayendo al menos una muestra por vía percutánea y otra de una vía de acceso vascular, a menos que el dispositivo lleve insertado poco tiempo (<48 h)
2. Cuando estén disponibles, usar análisis de 1,3 β- d-glucano, manano y antimanano e incluir la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial de la etiología infecciosa
3. Realizar pruebas de imagen lo antes posible para confirmar el foco potencial de la infección

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

1. El objetivo del tratamiento consiste en administrar antibióticos intravenosos eficaces en la primera hora posterior al reconocimiento del *shock* séptico y de un cuadro de sepsis grave sin *shock* séptico

2a. Tratamiento antibiótico empírico inicial con uno o más fármacos con actividad contra todos los patógenos probables (bacterias, hongos o virus) y que penetren en los tejidos en las concentraciones adecuadas para el foco de sepsis supuesto

2b. El régimen de antibióticos debe reevaluarse a diario para ir desescalando en la medida de lo posible.

3. Uso de los valores de procalcitonina o de biomarcadores similares para facilitar al médico la interrupción de la antibioterapia empírica en pacientes que inicialmente parecían sépticos, pero que después no muestran pruebas de infección

4a. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave y en pacientes con patógenos bacterianos multirresistentes difíciles de tratar, como *Acinetobacter* y especies de *Pseudomonas*
En los pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y *shock* séptico, el tratamiento combinado con un betalactámico de espectro extendido y o bien un aminoglucósido o una fluoroquinolona tiene por objetivo la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Combinación de betalactámico y macrólido para pacientes con *shock* séptico por infecciones bacteriémicas secundarias a *Streptococcus pneumoniae*

4b. El tratamiento combinado empírico no debería administrarse durante más de 3-5 días. Debe ajustarse lo antes posible el tratamiento hacia la monoterapia más conveniente en cuanto se conozca el perfil de sensibilidad

5. El tratamiento suele durar normalmente 7-10 días; puede ser conveniente administrar ciclos más largos en pacientes con una respuesta clínica lenta, con focos de infección

(Continúa)

Tabla 88.9 Recomendaciones: reanimación inicial y aspectos infecciosos en adultos *(cont.)*

que no pueden drenarse, bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, algunas infecciones micóticas y virales o deficiencias inmunológicas (p. ej., neutropenia)

6. Instaurar el tratamiento antiviral lo antes posible en pacientes con sepsis grave o *shock* séptico de origen viral
7. *No* deben usarse antimicrobianos en pacientes con estados inflamatorios graves que sean secundarios a una causa no infecciosa

CONTROL DEL FOCO

1. Debe controlarse, y diagnosticarse o descartarse lo más rápidamente posible, el foco emergente de infección basándose en un diagnóstico anatómico específico y poner en marcha las intervenciones para controlarlo en las primeras 12 horas posteriores al diagnóstico, si fuese posible
2. Cuando se identifique una necrosis peripancreática infectada como fuente posible de la infección, lo mejor sería retrasar la intervención definitiva hasta que se haya delimitado adecuadamente la viabilidad o no de los tejidos
3. Cuando sea preciso controlar un foco en un paciente con sepsis grave, debe instaurarse la intervención más eficaz asociada a la menor agresión fisiológica (p. ej., drenaje percutáneo en lugar de drenaje quirúrgico de un absceso)
4. Cuando el foco posible de la sepsis grave o del *shock* séptico sea un dispositivo de acceso intravascular, debe retirarse lo antes posible, una vez establecidos otros accesos vasculares

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

1a. Deben introducirse e investigarse la descontaminación oral y la digestiva selectivas como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de la infección puede instaurarse posteriormente en entornos y regiones asistenciales en las que este método resulte eficaz

1b. Se puede usar gluconato de clorhexidina por vía oral como descontaminante orofaríngeo para disminuir el riesgo de neumonía asociada al respirador en los pacientes de UCI con sepsis grave

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637, 2013 (Table 5, p 589).

Tabla 88.10 Paquetes asistenciales de la campaña para supervivencia de la sepsis

Para completar en 3 horas:

1. Medir el valor de lactato
2. Obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos
3. Administrar antibióticos de amplio espectro
4. Administrar 30 ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato 4 mmol/l

Para completar en 6 horas:

5. Administrar vasopresores (en caso de hipotensión refractaria a la reposición hídrica inicial) para mantener una presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg
6. En el caso de hipotensión persistente a pesar de la reposición de la volemia (*shock* séptico) o con un valor inicial de lactato ≥ 4 mmol/l (36 mg/dl):
   Medir la presión venosa central (PVC)*
   Medir la saturación de oxígeno venoso central ($ScvO_2$*)
7. Volver a medir si el lactato inicial estaba elevado*

*Los objetivos para la reanimación cuantitativa incluidos en las guías son una PVC ≥8 mmHg, una $ScvO_2$ 70% y la normalización del lactato.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580-637, 2013 (Fig 1, p 591).

Tabla 88.11 Recomendaciones: soporte hemodinámico y tratamiento complementario en adultos

FLUIDOTERAPIA EN LA SEPSIS GRAVE

1. Cristaloides como líquido de elección inicial en la reanimación de la sepsis grave y el *shock* séptico
2. En contra de la administración de hidroxietil almidones para la reposición de la volemia en la sepsis grave y el *shock* séptico
3. Albúmina en la reposición de la volemia de la sepsis grave y el *shock* séptico cuando los pacientes necesiten cantidades importantes de cristaloides
4. Sobrecarga inicial de líquido en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para lograr un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una parte de esto puede ser un equivalente de la albúmina). En algunos pacientes puede ser preciso administrar una cantidad mayor de líquido y más rápido
5. La técnica de la sobrecarga de volumen puede aplicarse cuando la administración de líquido se mantenga siempre y cuando mejore la situación hemodinámica basándose en variables dinámicas (p. ej., cambio en la presión de pulso, variación en el volumen sistólico) o estáticas (p. ej., presión arterial, frecuencia cardíaca)

VASOPRESORES

1. El tratamiento con vasopresores se instaura inicialmente para lograr una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg
2. La noradrenalina es el primer vasopresor de elección
3. Añadir adrenalina (junto a noradrenalina o potencialmente sustituirla) cuando se precise otro fármaco para mantener la presión arterial
4. Pueden añadirse 0,03 unidades/min de vasopresina a la noradrenalina con la finalidad de elevar la PAM o de disminuir la dosis de noradrenalina
5. No se recomienda una dosis baja de vasopresina como único vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por la sepsis, y las dosis de vasopresina mayores de 0,03-0,04 unidades/min deben reservarse para la terapia de rescate (incapacidad para lograr una PAM adecuada con otros vasopresores)
6. La dopamina como alternativa a la noradrenalina solo se recomienda en pacientes muy concretos (p. ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa)
7. La fenilefrina no se recomienda en el tratamiento del *shock* séptico, salvo en circunstancias en las que a) la noradrenalina se asocie a arritmias graves; b) el gasto cardíaco sea elevado y la presión arterial sea persistentemente baja, o c) como terapia de rescate cuando las combinaciones de fármacos inotrópicos/vasopresores y una dosis baja de vasopresina no logren alcanzar la PAM deseada
8. No debe usarse una dosis baja de dopamina como protección renal
9. Todos los pacientes que necesiten vasopresores deben tener colocado un catéter arterial tan pronto como los recursos estén disponibles

TRATAMIENTO INOTRÓPICO

1. En presencia de a) disfunción miocárdica sugerida por elevación de las presiones de llenado cardíacas y un gasto cardíaco bajo, o b) signos mantenidos de hipoperfusión, a pesar de un volumen intravascular y de una PAM adecuadas, puede probarse a administrar una infusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min
2. No utilizar una estrategia para incrementar el índice cardíaco hasta valores supranormales determinados de antemano

Tabla 88.11 Recomendaciones: soporte hemodinámico y tratamiento complementario en adultos *(cont.)*

CORTICOIDES 1. No usar hidrocortisona intravenosa para tratar a pacientes adultos con *shock* séptico si la fluidoterapia y la terapia vasopresora son capaces de restablecer la estabilidad hemodinámica (v. los objetivos de Reanimación inicial). En caso de que no se lograse, se sugiere administrar solamente hidrocortisona a una dosis de 200 mg/día	2. No usar la prueba de estimulación con ACTH para identificar a los adultos con *shock* séptico que podrían recibir hidrocortisona 3. En los pacientes tratados, ir disminuyendo la dosis de hidrocortisona cuando dejen de necesitarse vasopresores 4. Los corticoides no deberían administrarse para el tratamiento de la sepsis en ausencia de *shock* 5. Al administrar hidrocortisona, usarla en perfusión continua

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637, 2013 (Table 6, p 596).

Tabla 88.12 Recomendaciones: consideraciones especiales en pacientes pediátricos

REANIMACIÓN INICIAL 1. En caso de dificultad respiratoria e hipoxia, empezar con oxígeno mediante mascarilla facial o en caso de necesidad, y si estuviese disponible, oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales o CPAP nasofaríngea (CPAP NF). Para mejorar la circulación pueden usarse vías de acceso periféricas intravenosas o intraóseas para la reposición de la volemia e infusión de inotrópicos cuando no se disponga de una vía central. Cuando se necesite ventilación mecánica, es menos probable la inestabilidad cardiovascular durante la intubación después de una reanimación cardiovascular adecuada 2. Los objetivos terapéuticos iniciales de la reanimación del *shock* séptico son: tiempo de relleno capilar ≤2 segundos, presión arterial normal para la edad, pulsos normales sin diferencias entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes, diuresis >1 $ml/kg^{-1}/h^{-1}$ y normalidad del nivel de consciencia. Posteriormente debe intentarse una $ScvO_2$ ≥70% y un índice cardíaco entre 3,3-6,0 $l/min/m^2$ 3. Seguir las directrices del American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support (ACCM-PALS) para el tratamiento del *shock* séptico 4. Evaluar y revertir el neumotórax, el taponamiento pericárdico o las urgencias endocrinas en los pacientes con *shock* refractario ANTIBIÓTICOS Y CONTROL DE LOS FOCOS 1. La antibioterapia empírica debe instaurarse en la hora posterior a la identificación de una sepsis grave. Deben obtenerse hemocultivos antes de administrar los antibióticos siempre que sea posible, aunque esto no debería retrasar la instauración de la antibioterapia. El fármaco de elección empírico debería modificarse en función de las ecologías epidémicas y endémicas (p. ej., H1N1, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], paludismo resistente a cloroquina, neumococos resistentes a penicilina, estancia reciente en una UCI, neutropenia) 2. Administrar clindamicina y antitoxinas en los síndromes de *shock* tóxico con hipotensión refractaria 3. Control precoz e intensivo del foco 4. La colitis por *Clostridium difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si se tolera. En la enfermedad grave es preferible la vancomicina oral FLUIDOTERAPIA DE REPOSICIÓN 1. En los países industrializados con acceso a inotrópicos y ventilación mecánica, la reanimación inicial del *shock* hipovolémico se inicia mediante una infusión de cristaloides isotónicos o albúmina con bolos de hasta 20 ml/kg de cristaloides (o el equivalente de albúmina) en 5-10 minutos, ajustando el ritmo para revertir la hipotensión, aumentar la diuresis y lograr un relleno capilar normal, pulsos periféricos normales y restablecer el nivel de consciencia sin inducir hepatomegalia ni crepitantes. En caso de hepatomegalia o crepitantes, debe instaurarse un soporte inotrópico, no seguir administrando líquidos. En los niños sin hipotensión y con anemia hemolítica grave (paludismo grave o crisis drepanocíticas), hay que considerar la transfusión sanguínea antes que la administración de cristaloides o bolos de albúmina INOTRÓPICOS/VASOPRESORES/VASODILATADORES 1. Comenzar con un soporte inotrópico periférico hasta lograr un acceso central en niños que no respondan a la fluidoterapia de reposición 2. Los pacientes con bajo gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica elevada con presión arterial normal, asociar vasodilatadores a los inotrópicos	OXIGENACIÓN MEDIANTE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) 1. Considerar la ECMO en el *shock* séptico pediátrico refractario y la insuficiencia respiratoria CORTICOIDES 1. Administrar hidrocortisona en el momento oportuno en los niños con *shock* refractario a líquidos y resistente a catecolaminas y con sospecha o demostración de insuficiencia suprarrenal (clásica) PROTEÍNA C Y CONCENTRADOS DE PROTEÍNAS ACTIVADOS No se recomiendan (ya no están disponibles) HEMODERIVADOS Y PLASMA 1. Metas de hemoglobina similares a las de los adultos. Durante la reanimación del *shock* con saturación de oxígeno baja en la vena cava superior (<70%), se intentan lograr valores de Hb de 10 g/dl. Tras la estabilización y la recuperación del *shock* y la hipoxia, puede ser razonable un objetivo de Hb menor (>7,0 g/dl) 2. Las metas de la transfusión de plaquetas son iguales en los niños que en los adultos 3. Usar transfusiones de plasma en los niños para corregir los trastornos de púrpura trombótica inducida por sepsis, como la coagulación intravascular diseminada, la microangiopatía trombótica secundaria y la púrpura trombocitopénica trombótica VENTILACIÓN MECÁNICA 1. Estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica SEDACIÓN/ANALGESIA/TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS 1. Se recomienda fijar el objetivo de la sedación en los pacientes en estado crítico con ventilación mecánica y sepsis 2. Monitorización de la toxicidad farmacológica, ya que el metabolismo de los fármacos está disminuido en la sepsis grave, con lo que los niños corren más riesgo de desarrollar reacciones adversas farmacológicas CONTROL DE LA GLUCEMIA 1. Controlar la hiperglucemia fijando las mismas metas que en los adultos (≤180 mg/dl). La infusión de glucosa debe acompañarse de insulina en los recién nacidos y en los niños porque algunos niños hiperglucémicos no generan insulina y otros son resistentes a la insulina DIURÉTICOS Y TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO 1. Usar diuréticos para revertir la sobrecarga de líquidos cuando se haya resuelto el *shock*, y en caso de no lograrse resultados, iniciar una hemofiltración venovenosa continua (HVVC) o una diálisis intermitente para evitar una sobrecarga de líquido >10% del peso corporal total PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) No se recomienda la profilaxis de TVP en los niños prepúberes con sepsis grave PROFILAXIS DE ÚLCERAS DE ESTRÉS No se recomienda la profilaxis de úlceras de estrés en niños prepúberes con sepsis grave NUTRICIÓN 1. Nutrición enteral a niños que pueden alimentarse por vía enteral y por vía parenteral a los que no pueden (grado 2C)

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias.
Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic *shock*: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637, 2013 (Table 9, p 614).

bacteriana extrahospitalaria e intrahospitalaria deben tenerse en cuenta durante la selección del tratamiento antimicrobiano óptimo. Los recién nacidos deberían tratarse con ampicilina más cefepima o gentamicina, o con ambas. El aciclovir debería añadirse si se sospechase la posibilidad clínica de una infección por herpes simple. En los lactantes y los niños, las infecciones extrahospitalarias por *Neisseria meningitidis* pueden tratarse inicialmente con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefepima), al igual que las infecciones por *Haemophilus influenzae*. La prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente obliga a menudo a añadir vancomicina. La sospecha de una infección extrahospitalaria o intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) obliga a administrar una cobertura con vancomicina, en función de los patrones de resistencia locales. Si se sospecha un cuadro intraabdominal, la cobertura para anaerobios debería constar de un fármaco como metronidazol, clindamicina o piperacilina-tazobactam.

Por lo general, la sepsis nosocomial debe tratarse al menos con una cefalosporina de tercera o cuarta generación, o con una penicilina de espectro ampliado a gramnegativos (p. ej., piperacilina-tazobactam). Debe añadirse un aminoglucósido si la situación clínica lo justifica. La vancomicina debe añadirse al régimen si el paciente tiene un dispositivo intravenoso (v. cap. 206), si se aíslan cocos grampositivos de la sangre, si se sospecha una infección por SARM o como cobertura empírica para *S. pneumoniae* en pacientes con meningitis. La cobertura empírica para las infecciones micóticas debe considerarse en los pacientes inmunodeprimidos seleccionados (v. cap. 205). Hay que señalar que se trata de recomendaciones generales amplias que deben ajustarse al escenario clínico concreto y a los patrones de resistencia locales de la comunidad, del hospital o de ambos.

El ***shock* distributivo** que no es secundario a sepsis se debe a una anomalía primaria del tono vascular. El gasto cardíaco en los pacientes afectados se mantiene y al principio puede ser mayor de lo normal. Estos pacientes pueden beneficiarse transitoriamente de una reposición de la volemia, pero la instauración precoz de un fármaco vasoconstrictor para aumentar la RVS es un elemento importante del tratamiento clínico. Los pacientes con una lesión medular y *shock* medular pueden beneficiarse de la administración de fenilefrina o vasopresina para aumentar la RVS; la adrenalina es el fármaco de elección en los pacientes con anafilaxia (tabla 88.13). Este fármaco tiene efectos α-adrenérgicos periféricos e inotrópicos que pueden mejorar la depresión miocárdica que se observa con la anafilaxia y su respuesta inflamatoria asociada (v. cap. 174).

Los pacientes con ***shock* cardiogénico** muestran un gasto cardíaco deficiente secundario a depresión miocárdica sistólica, diastólica, o ambas, a menudo con una elevación compensadora de la RVS. Estos pacientes pueden manifestar una respuesta débil a la reposición intensiva con líquido y, de hecho, pueden descompensarse rápidamente cuando se administran líquidos. En el *shock* cardiogénico deben proporcionarse bolos más pequeños (5-10 ml/kg). En cualquier paciente en *shock* cuya situación clínica se deteriore con la reposición de volumen debe considerarse una etiología cardiogénica, y la administración de más líquido i.v. debe hacerse con precaución. La instauración precoz de soporte miocárdico con dopamina o adrenalina para mejorar el gasto cardíaco es importante en este contexto y puede plantearse la administración de un inodilatador, como milrinona, en las fases iniciales de este proceso.

A pesar de que el gasto cardíaco sea adecuado con el apoyo de fármacos inotrópicos, en el *shock* cardiogénico puede persistir una RVS alta con hipoperfusión periférica y acidosis. Por tanto, el tratamiento con milrinona, si no se ha instaurado ya, puede mejorar la función sistólica y disminuir la RVS sin provocar un incremento significativo en la FC. Además, este fármaco tiene el beneficio añadido de potenciar la relajación diastólica. La dobutamina u otros vasodilatadores, como el nitroprusiato, también pueden considerarse en este contexto (tabla 88.14). Los ajustes en la dosificación de estos fármacos tienen el objetivo de alcanzar los criterios clínicos, como el aumento de la diuresis, la mejoría de la perfusión periférica, la resolución de la acidosis y la normalización del nivel de consciencia. Los fármacos que mejoran la PA al aumentar la RVS, como la adrenalina y la vasopresina, deben evitarse, por lo general, en los pacientes con *shock* cardiogénico, aunque pueden resultar útiles en otras causas de *shock*. Estos fármacos

Tabla 88.13 Tratamiento farmacológico cardiovascular del *shock*

FÁRMACO	EFECTO(S)	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO(S)
Dopamina	↑ Contractilidad cardíaca Vasoconstricción periférica significativa a >10 µg/kg/min	3-20 µg/kg/min	↑ Riesgo de arritmias a dosis altas
Adrenalina	↑ Frecuencia cardíaca y ↑ contractilidad cardíaca Vasoconstrictor potente	0,05-3,0 µg/kg/min	Puede ↓ la perfusión renal a dosis altas ↑ Consumo de O_2 miocárdico Riesgo de arritmias a dosis altas
Dobutamina	↑ Contractilidad cardíaca Vasodilatador periférico	1-10 µg/kg/min	—
Noradrenalina	Vasoconstricción potente	0,05-1,5 µg/kg/min	↑ Presión arterial secundaria a ↑ resistencia vascular sistémica
	Sin efectos significativos sobre la contractilidad cardíaca		↑ Poscarga del ventrículo izquierdo
Fenilefrina	Vasoconstricción potente	0,5-2,0 µg/kg/min	Puede provocar hipertensión súbita ↑ Consumo de O_2

Tabla 88.14 Vasodilatadores/reductores de la poscarga

FÁRMACO	EFECTO(S)	INTERVALO DE DOSIS	COMENTARIO(S)
Nitroprusiato	Vasodilatador (principalmente arterial)	0,5-4,0 µg/kg/min	Efecto rápido Riesgo de toxicidad por cianuro con el uso prolongado (>96 horas)
Nitroglicerina	Vasodilatador (principalmente venoso)	1-20 µg/kg/min	Efecto rápido Riesgo de aumento de la presión intracraneal
Prostaglandina E_1	Vasodilatador Mantiene abierto el conducto arterioso en el recién nacido con una cardiopatía congénita dependiente del conducto	0,01-0,2 µg/kg/min	Puede dar lugar a hipotensión Riesgo de apnea
Milrinona	Aumenta la contractilidad cardíaca Mejora la función diastólica cardíaca Vasodilatación periférica	Dosis de carga de 50 µg/kg en 15 min 0,5-1 µg/kg/min	Inhibidor de la fosfodiesterasa: ralentiza la degradación del monofosfato de adenosina cíclico

pueden provocar descompensación y precipitar una parada cardíaca como resultado del aumento de la poscarga y del trabajo adicional que imponen al miocardio. La combinación de fármacos inotrópicos y vasoactivos debe ajustarse a la fisiopatología de cada paciente en concreto. Es esencial reevaluar con frecuencia la situación cardiovascular del paciente.

En los pacientes con ***shock*** **obstructivo,** la reposición de la volemia puede proporcionar algo de tiempo manteniendo el gasto cardíaco, pero debe solucionarse lo antes posible la etiología principal. Algunos ejemplos de intervenciones terapéuticas cruciales para salvar la vida de dichos pacientes son la pericardiocentesis para el derrame pericárdico, la pleurocentesis o la colocación de un tubo de tórax en caso de neumotórax, la trombectomía o la trombólisis en el tromboembolismo pulmonar y la instauración de una infusión de prostaglandinas en cardiopatías dependientes del conducto. A menudo hay un *fenómeno de «gota que colma el vaso»* asociado a algunas lesiones obstructivas, de modo que cantidades pequeñas adicionales de depleción del volumen intravascular pueden dar lugar a un deterioro rápido, incluyendo la parada cardíaca, si no se corrige la lesión obstructiva.

Independientemente de la etiología del *shock,* debe mantenerse escrupulosamente el estado metabólico (v. tabla 88.8). Las concentraciones de los electrólitos deben monitorizarse estrechamente y corregirse según las necesidades. La hipoglucemia es frecuente y debe tratarse con rapidez. Los recién nacidos y los lactantes en particular pueden presentar una alteración importante de la regulación de la glucosa junto con el *shock*. Las cifras de glucosa deben vigilarse sistemáticamente y tratarse según las necesidades, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad. La hipocalcemia, que puede contribuir a la disfunción miocárdica, debe tratarse con el objetivo de normalizar la concentración de calcio iónico. No hay pruebas de que las concentraciones de calcio supranormales supongan algún beneficio al miocardio, y, en realidad, la hipercalcemia puede asociarse a un aumento de la toxicidad miocárdica.

La función suprarrenal es otro aspecto de suma importancia en el *shock,* y la administración de hidrocortisona puede ser beneficiosa. Hasta un 50% de los pacientes en estado crítico pueden tener una insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa. Los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal son aquellos con hipoplasia suprarrenal congénita, anomalías del eje hipotalámico-hipofisario y un tratamiento reciente con corticoides (incluidos aquellos con asma, enfermedades reumáticas, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal). Este tipo de niños están expuestos a un riesgo alto de disfunción suprarrenal y deberían tratarse con dosis de estrés de hidrocortisona. *Los corticoides también pueden considerarse en los pacientes en* shock *que no responden a la reposición de líquido y a las catecolaminas*. Aunque hay un subgrupo de pacientes pediátricos con *shock* séptico que se benefician del tratamiento con hidrocortisona, los datos pediátricos disponibles actualmente no demuestran una mejoría global de la supervivencia en los pacientes con *shock* tratados con hidrocortisona. Puede ser beneficioso determinar las concentraciones basales de cortisol antes de administrar los corticoides para que guíen el tratamiento, aunque esta estrategia sigue siendo controvertida.

Consideraciones para continuar el tratamiento

Después de la primera hora de tratamiento y de los intentos por revertir el *shock,* las terapias deben centrarse en criterios dirigidos hacia objetivos y llevarse a cabo en la unidad de cuidados intensivos (v. figs. 88.1 y 88.2, y tabla 88.8). Estos criterios clínicos de valoración sirven de marcadores globales de la perfusión orgánica y de la oxigenación. Los parámetros de laboratorio como la SvO_2 (o la saturación de oxígeno venoso central [$ScvO_2$]), la concentración sérica de lactato, el índice cardíaco y el valor de hemoglobina sirven de medidas complementarias del aporte de oxígeno tisular. La hemoglobina debería mantenerse generalmente por encima de 10 g/dl, la SvO_2 (o la $ScvO_2$) superior al 70% y el índice cardíaco en 3,3-6 l/min/m^2 para optimizar el aporte de oxígeno en la fase aguda del *shock,* aunque habría que señalar que rara vez se monitoriza el índice cardíaco en la clínica debido al uso limitado de catéteres de arteria pulmonar y a la falta de monitores de gasto cardíaco no invasivos fiables en los lactantes y los niños. La concentración sanguínea de lactato y el cálculo del exceso de bases a partir de los valores de la gasometría arterial son marcadores muy útiles de la idoneidad del aporte de oxígeno. Es importante señalar que estos parámetros tradicionales son indicadores del aporte y la utilización global de oxígeno, y que en la actualidad hay un uso creciente en las determinaciones de la oxigenación tisular local, como la espectroscopia de cuasi-infrarrojos del cerebro, el flanco o el abdomen.

El soporte respiratorio debe iniciarse cuando el cuadro clínico lo indique. Cuando el *shock* conduce a un SDRA que obligue a ventilación mecánica, se ha demostrado que las estrategias de protección pulmonar para mantener la presión de meseta por debajo de 30 cmH_2O y mantener el volumen corriente en 6 ml/kg mejoran la mortalidad en los pacientes adultos (v. cap. 89). Estos datos se extrapolan a los pacientes pediátricos por la ausencia de estudios definitivos sobre este campo en esta población. Asimismo, una vez que se ha invertido el estado de *shock* inicial, la administración juiciosa de líquidos, la terapia de sustitución renal y eliminación de líquidos pueden ser de gran ayuda en los niños con anuria u oliguria y sobrecarga hídrica (v. cap. 550). Otras intervenciones son la corrección de la coagulopatía con plasma fresco congelado o crioprecipitados y las transfusiones de plaquetas en función de las necesidades, especialmente en presencia de una hemorragia activa.

Si el *shock* sigue siendo refractario, a pesar del máximo de intervenciones terapéuticas, podría estar indicado el soporte mecánico con **membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)** o un **dispositivo de asistencia ventricular (DAV).** La ECMO puede salvar la vida del niño en los casos de *shock* refractario, independientemente de la etiología subyacente. Del mismo modo, un DAV puede estar indicado en el *shock* cardiogénico refractario en el contexto de una miocardiopatía o una cirugía cardíaca reciente. La anticoagulación sistémica, obligatoria cuando los pacientes se someten a soporte mecánico, puede resultar complicada, dada la coagulopatía significativa que a menudo se observa en el *shock* refractario, especialmente cuando la etiología de fondo es una sepsis. El soporte mecánico en el *shock* refractario supone la adopción de riesgos importantes, pero puede mejorar la supervivencia en poblaciones concretas de pacientes.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en el *shock* séptico son bajas, hasta de un 3% en niños previamente sanos y del 6-9% en niños con enfermedades crónicas (comparado con el 25-30% en los adultos). La detección y el tratamiento precoces continúan mejorando la tasa de mortalidad en el *shock* pediátrico, pero tanto el *shock* como el SDMO siguen siendo una de las causas principales de mortalidad en los lactantes y los niños. El riesgo de muerte depende de una interacción compleja de factores, como la etiología subyacente, la presencia de enfermedades crónicas, la respuesta inmunitaria del huésped y el momento de la detección y del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 89

Dificultad e insuficiencia respiratorias

Ashok P. Sarnaik, Jeff A. Clark y Sabrina M. Heidemann

El término *dificultad respiratoria* se emplea para señalar la presencia de signos y síntomas de un patrón respiratorio anormal. Habitualmente, un niño presenta dificultad respiratoria si manifiesta aleteo nasal, taquipnea, retracciones de la pared torácica, estridor, quejido, disnea y sibilancias. En conjunto, la magnitud de estos hallazgos se utiliza para juzgar la gravedad clínica. El aleteo nasal es inespecífico, pero el resto de los signos pueden ser de gran ayuda para localizar el foco de la patología (v. cap. 400). La *insuficiencia respiratoria* se define por la incapacidad de los pulmones para aportar el oxígeno suficiente (insuficiencia respiratoria hipóxica) o para eliminar el dióxido de carbono (insuficiencia ventilatoria) para satisfacer las demandas metabólicas. Por lo tanto, mientras que la dificultad respiratoria está determinada por una impresión clínica, el diagnóstico de insuficiencia respiratoria está indicado por la falta de idoneidad de la oxigenación, de la ventilación o de ambas. La dificultad respiratoria puede aparecer en pacientes sin una neumopatía asociada, y la insuficiencia respiratoria en ocasiones no se acompaña de dificultad respiratoria.

DIFICULTAD RESPIRATORIA

Una exploración física meticulosa es imprescindible para tratar a un niño con dificultad respiratoria. El **aleteo nasal,** aunque es inespecífico, es un signo muy importante de dificultad en los lactantes. Puede indicar malestar, dolor, fatiga o dificultad para respirar. El grado de **reactividad** es otro signo crucial. La letargia, el desinterés por el entorno y la debilidad del llanto son sugestivos de agotamiento, hipercapnia e insuficiencia respiratoria inminente. Las anomalías en la frecuencia y en la profundidad de la **respiración** pueden aparecer por causas pulmonares o extrapulmonares de dificultad respiratoria. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar, como la neumonía y el edema pulmonar, la respiración es característicamente rápida

Tabla 89.1 Signos de localización típicos para la patología pulmonar

FOCO DE LA PATOLOGÍA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	RETRACCIONES	RUIDOS AUDIBLES
Vías respiratorias extratorácicas	↑	↑↑↑↑	Estridor
Intratorácicas extrapulmonares	↑	↑↑	Sibilancias
Intratorácicas intrapulmonares	↑↑	↑↑	Sibilancias
Alveolointersticial	↑↑↑	↑↑↑	Quejido

y superficial (disminución del volumen corriente). En las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como el asma y la laringotraqueítis, la respiración es profunda, pero menos rápida. Las respiraciones rápidas y profundas, sin otros signos respiratorios, deberían alertar al médico sobre la posibilidad de causas no pulmonares o no torácicas de dificultad respiratoria, como la respuesta a la acidosis metabólica (p. ej., cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal) o la estimulación del centro respiratorio (p. ej., encefalitis, ingestión de estimulantes del sistema nervioso central). Las **retracciones** de la pared torácica, supraesternales y subcostales, son manifestaciones de un aumento del esfuerzo respiratorio, de debilidad de la pared torácica o de ambas. El **estridor** inspiratorio indica obstrucción de las vías respiratorias por encima de su entrada en el tórax, mientras que las sibilancias espiratorias se deben a una obstrucción de las vías respiratorias a nivel intratorácico. El **quejido** suele escucharse sobre todo en enfermedades con disminución de la capacidad residual funcional (p. ej., neumonía, edema pulmonar) y obstrucción de las vías respiratorias distales (p. ej., bronquiolitis).

Enfermedad respiratoria que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

La exploración clínica es de suma importancia para determinar la localización de la patología (v. cap. 400). La obstrucción extratorácica de las vías respiratorias se produce en cualquier punto por encima de la entrada torácica. El estridor inspiratorio, las retracciones supraesternales y subcostales de la pared torácica, y la prolongación de la inspiración son las características distintivas de una obstrucción extratorácica de las vías respiratorias. Por el contrario, las características de la obstrucción intratorácica de las vías respiratorias son la prolongación de la espiración y las sibilancias espiratorias. Las manifestaciones típicas de la patología alveolointersticial son las respiraciones rápidas y superficiales, las retracciones de la pared torácica y el quejido. El origen de la patología y el diagnóstico diferencial se pueden establecer basándose en los signos y síntomas clínicos (tablas 89.1 y 89.2).

Dificultad respiratoria sin enfermedad respiratoria

Las causas más frecuentes de dificultad respiratoria son las enfermedades pulmonares, de las vías respiratorias y de la pared torácica, si bien otras afecciones en otros sistemas orgánicos pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria y conducir a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento inadecuado (tabla 89.3). La dificultad respiratoria secundaria a insuficiencia cardíaca o a cetoacidosis diabética puede confundirse con el asma y tratarse incorrectamente con salbutamol, con lo que empeora el estado hemodinámico de la cetoacidosis. Una anamnesis y una exploración física meticulosas aportarán las pistas esenciales para evitar estos errores diagnósticos.

Enfermedad cardiovascular que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

Un niño con patología cardiovascular puede manifestar dificultad respiratoria por *disminución de la distensibilidad pulmonar o shock cardiogénico* (tabla 89.4). Las enfermedades que aumentan el flujo sanguíneo arterial pulmonar (p. ej., cortocircuitos de izquierda a derecha) o que incrementan la presión venosa pulmonar (p. ej., disfunción del ventrículo izquierdo por hipertensión o miocarditis, obstrucción en el retorno venoso pulmonar anómalo completo) provocan un aumento en la presión capilar pulmonar y la trasudación de líquido hacia el intersticio pulmonar y los alvéolos. El aumento del contenido de sangre y agua en los pulmones provoca una disminución de la distensibilidad pulmonar y determina la aparición de respiración rápida y superficial.

Es importante reconocer que el edema pulmonar intersticial puede no manifestarse solo como líquido alveolar, sino también como obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre. Las **sibilancias,** como un signo de insuficiencia cardíaca congestiva, son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños, y deben diagnosticarse. Los pacientes con lesiones cardíacas que provocan bajo gasto cardíaco se manifiestan a menudo con *shock*. Por

Tabla 89.2 Ejemplos de focos de lesiones que provocan insuficiencia respiratoria

PULMÓN	BOMBA RESPIRATORIA
OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES Atresia de coanas Hipertrofia de adenoides y amígdalas Absceso retrofaríngeo/periamigdalino Laringomalacia Epiglotitis Parálisis de cuerdas vocales Laringotraqueítis Estenosis subglótica Anillo vascular/cuasi estrangulación Masa mediastínica Aspiración de cuerpo extraño Apnea obstructiva del sueño	CAJA TORÁCICA Cifoescoliosis Hernia diafragmática *Volet* costal Eventración del diafragma Displasia torácica asfixiante Síndrome de abdomen en ciruela pasa Dermatomiositis Distensión abdominal
OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PERIFÉRICAS Asma Bronquiolitis Aspiración de cuerpo extraño Neumonía por aspiración Fibrosis quística Déficit de α_1-antitripsina	TRONCO DEL ENCÉFALO Malformación de Arnold-Chiari Síndrome de hipoventilación central Depresores del SNC Traumatismos Hipertensión intracraneal Infecciones del SNC
ENFERMEDAD ALVEOLOINTERSTICIAL Neumonía lobular SDRA/enfermedad de la membrana hialina Neumonía intersticial Neumonía por hidrocarburos Hemorragia pulmonar/hemosiderosis	MÉDULA ESPINAL Traumatismos Mielitis transversa Atrofia muscular espinal Poliomielitis Tumores/abscesos Mielitis flácida aguda
	NEUROMUSCULAR Lesión del nervio frénico Traumatismos del parto Botulismo del lactante Síndrome de Guillain-Barré Distrofia muscular Miastenia *gravis* Intoxicación por organofosforados

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SNC, sistema nervioso central.

ejemplo, las lesiones obstructivas de las cavidades cardíacas izquierdas y las miocardiopatías congénitas o adquiridas provocan hipoperfusión tisular y acidosis metabólica, así como dificultad respiratoria debido a la estimulación de los quimiorreceptores y los barorreceptores. La probabilidad de que una enfermedad cardiovascular concreta se manifieste en forma de dificultad respiratoria depende de la edad de presentación (tabla 89.5).

Enfermedades neurológicas que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La disfunción del sistema nervioso central (SNC) puede dar lugar a alteraciones en los patrones respiratorios y manifestarse en forma de dificultad respiratoria. El aumento de la presión intracraneal (PIC) puede manifestarse en forma de dificultad respiratoria. La elevación precoz en la PIC estimula los

Tabla 89.3 Causas extrapulmonares de dificultad respiratoria

SISTEMA	EJEMPLO(S)	MECANISMO(S)
Cardiovascular	Cortocircuito de izquierda a derecha Insuficiencia cardíaca congestiva *Shock* cardiogénico	↑ Contenido pulmonar de sangre/agua Acidosis metabólica Estimulación de barorreceptores
Nervioso central	Aumento de la presión intracraneal Encefalitis Edema pulmonar neurogénico Encefalopatía tóxica	Estimulación de los centros respiratorios del tronco del encéfalo
Metabólico	Cetoacidosis diabética Acidemia orgánica Hiperamoniemia	Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos
Renal	Acidosis tubular renal	Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos
	Hipertensión	Disfunción del ventrículo izquierdo → aumento del contenido pulmonar de sangre/agua
Sepsis	Síndrome del *shock* tóxico Meningococcemia	Estimulación de los centros respiratorios por citocinas Estimulación de barorreceptores por el *shock* Acidosis metabólica

Tabla 89.4 Patología cardiovascular manifestada en forma de dificultad respiratoria

I. **Disminución de la distensibilidad pulmonar**
   A. Cortocircuitos de izquierda a derecha
      1. Comunicación interventricular, comunicación interauricular, conducto arterioso permeable, canal auriculoventricular, tronco arterioso
      2. Fístula arteriovenosa cerebral o hepática
   B. Insuficiencia ventricular
      1. Lesiones obstructivas de cavidades cardíacas izquierdas
         a. Estenosis aórtica
         b. Coartación de aorta
         c. Estenosis mitral
         d. Cayado aórtico interrumpido
         e. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
      2. Infarto de miocardio
         a. Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar
      3. Hipertensión
         a. Glomerulonefritis aguda
      4. Inflamatoria/infecciosa
         a. Miocarditis
         b. Derrame pericárdico
      5. Idiopática
         a. Miocardiopatía dilatada
         b. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica
   C. Obstrucción venosa pulmonar
      1. Retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción
      2. *Cor triatriatum*

II. **Shock que provoca acidosis metabólica**
   A. Lesiones obstructivas de cavidades cardíacas izquierdas
   B. Insuficiencia ventricular aguda
      1. Miocarditis, infarto de miocardio

Tabla 89.5 Cronología típica de la presentación de la cardiopatía en los niños

EDAD	MECANISMO	ENFERMEDAD
Recién nacidos (1-10 días)	↑ Diferencia de presión arteriovenosa	Fístula arteriovenosa (cerebro, hígado)
	Cierre del conducto	Lesiones de ventrículo único u obstrucción grave de la salida del infundíbulo ventricular
	Flujos sanguíneos sistémico y pulmonar independientes	Transposición de grandes vasos
	Obstrucción venosa pulmonar	Retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT)
Lactantes pequeños (1-6 meses)	↓ Resistencia vascular pulmonar	Cortocircuito de izquierda a derecha
	↓ Presión de la arteria pulmonar	Arteria coronaria izquierda anómala hacia la arteria pulmonar
Cualquier edad	Trastornos del ritmo	Taquiarritmias o bradiarritmias
	Infección	Miocarditis, pericarditis
	Miocitos cardíacos anómalos	Miocardiopatía
	Exceso de poscarga	Hipertensión

centros respiratorios, aumentando la frecuencia **(taquipnea)** y la profundidad **(hiperpnea)** de la respiración. El descenso resultante de la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y la elevación del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) provocan vasoconstricción cerebral y mejoría de la hipertensión intracraneal. Los patrones respiratorios estereotipados se asocian a disfunción a varios niveles cerebrales. Las lesiones mesencefálicas y hemisféricas cerebrales dan lugar a hiperpnea y taquipnea. En dichas situaciones, las mediciones de la gasometría arterial (GA) muestran típicamente alcalosis respiratoria sin hipoxemia. La patología que afecta al puente y al bulbo raquídeo se manifiesta en forma de patrones respiratorios irregulares, como **respiración apnéustica** (inspiración prolongada con periodos de espiración breves), **respiración de Cheyne-Stokes** (periodos alternantes de respiración rápida y lenta) y respiración ineficaz e irregular o apnea (tabla 89.6). Junto con los cambios respiratorios puede haber otras manifestaciones de disfunción del SNC y del aumento de la PIC, como signos neurológicos focales, cambios pupilares, hipertensión y bradicardia (v. cap. 85). En ocasiones, una disfunción grave del SNC puede dar lugar a **edema pulmonar neurogénico** y dificultad respiratoria, que puede deberse a una descarga simpática excesiva, con la consiguiente elevación en la presión hidrostática venosa pulmonar y de la permeabilidad capilar pulmonar. La **hiperventilación neurogénica central** se observa de forma característica en la afectación del SNC por enfermedades como defectos en el ciclo de la urea y la encefalitis. La **bradicardia** y la **apnea** pueden deberse a fármacos depresores del SNC, intoxicaciones, hipoxia prolongada, traumatismos o infecciones (v. tabla 89.2).

Trastornos tóxicos y metabólicos que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La estimulación directa de los centros respiratorios, con la alcalosis resultante, se observa en ciertas intoxicaciones por salicilatos y la teofilina. Del mismo modo, la intoxicación con estimulantes del SNC, como la cocaína y las anfetaminas, puede manifestarse con un aumento de las respiraciones. La presencia de toxinas endógenas y exógenas, como las acidemias orgánicas, la ingestión de metanol o etilenglicol y los estadios finales del salicilismo, provocan acidosis metabólica e hiperventilación compensadora, que pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria. Las GA muestran un descenso del pH e hipocapnia compensadora con una oxigenación normal. Por otra parte, los trastornos metabólicos que provocan hiperamoniemia dan lugar a alcalosis respiratoria (disminución de la $PaCO_2$ con aumento del pH), ya que el amoníaco estimula los centros respiratorios. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro o la metahemoglobinemia pueden producir dificultad respiratoria.

Otros cuadros extrapulmonares que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La **sepsis** y el ***shock*** **séptico** pueden causar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con estimulación de los barorreceptores por la hipovolemia, estimulación de los centros respiratorios por las citocinas

Tabla 89.6 Patrones respiratorios en la patología neurológica

LESIÓN	PATRÓN*	COMENTARIOS
Normal		Vt variable con pausas respiratorias y suspiros normales
Corteza		Hiperpnea y taquipnea
Mesencéfalo	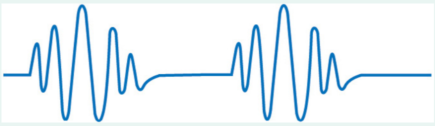	*Respiración de Cheyne-Stokes:* incremento y decremento gradual del V_t
Puente		*Respiración apnéustica*: inspiración prolongada seguida de espiración prolongada
Bulbo raquídeo y puente	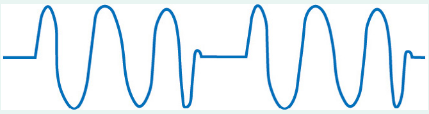	*Respiración de Biot:* respiraciones rápidas e irregulares con pausas

*Volumen pulmonar frente al tiempo.
V_t, volumen corriente.

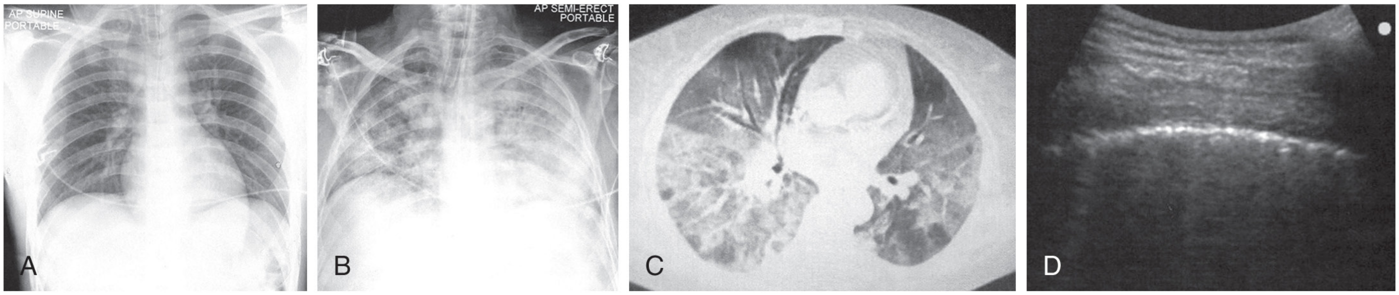

Fig. 89.1 **Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). A,** Radiografía de tórax normal. **B,** Radiografía de tórax que muestra infiltrados alveolares bilaterales compatibles con un SDRA. **C,** TC de tórax que demuestra neumonitis bilateral y consolidación con broncogramas aéreos compatibles con un SDRA. **D,** Ecografía pulmonar que pone de relieve una línea pleural homogénea, ausencia de líneas A horizontales y presencia de líneas B verticales sugestivas de SDRA. *(Modificada de MacSweeney R, McAuley DF: Acute respiratory distress syndrome,* Lancet *388:2416–2430, 2016, Fig. 3.)*

y acidosis láctica. Otras causas indirectas de lesión pulmonar son procesos inflamatorios sistémicos, traumatismos, lesiones pulmonares agudas asociadas a transfusión y pancreatitis. Del mismo modo, las nefropatías pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria al provocar acidosis metabólica (p. ej., acidosis tubular renal o insuficiencia renal) o fallo del ventrículo izquierdo por hipertensión y sobrecarga de líquido.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria se produce cuando la oxigenación y la ventilación son insuficientes para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Puede deberse a una anomalía: 1) en el pulmón y las vías respiratorias; 2) en la pared torácica y en los músculos de la respiración, o 3) en los quimiorreceptores centrales y periféricos. Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida del origen de la patología. Aunque tradicionalmente se ha definido la insuficiencia respiratoria como una disfunción que provoca una presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) menor de 60 mmHg respirando aire ambiente y una $PaCO_2$ mayor de 50 mmHg que ocasiona acidosis, el estado general del paciente, el esfuerzo respiratorio y el potencial de agotamiento inminente son indicadores más importantes que los valores de la GA.

Antiguamente se usaba la definición del SDRA de Berlín para describir a los pacientes pediátricos con SDRA, incluso a pesar de la diferente fisiopatología entre niños y adultos. La definición pediátrica actual difiere en los hallazgos de las imágenes torácicas, la definición de la oxigenación, la consideración de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y la consideración de poblaciones especiales (tabla 89.7 y fig. 89.1).

Fisiopatología

La insuficiencia respiratoria puede dividirse en insuficiencia respiratoria *hipóxica* (fracaso de la oxigenación) e insuficiencia respiratoria *hipercápnica* (fracaso de la ventilación). La sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) se arterializa después de equilibrarse con el gas alveolar en los capilares pulmonares y se transporta de vuelta al corazón por las venas pulmonares. La GA está influida por la composición del gas inspirado, la eficacia de la ventilación alveolar, la perfusión capilar pulmonar y la difusión a través de la membrana alveolocapilar. Una anomalía en cualquiera de estos pasos puede provocar insuficiencia respiratoria. La **insuficiencia respiratoria hipóxica** puede deberse al cortocircuito intrapulmonar, a la mezcla venosa o a la difusión insuficiente de oxígeno desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares. Esta fisiología se debe a la obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre, a un aumento de la barrera a la difusión (p. ej., edema intersticial, fibrosis) o a procesos en los que los alvéolos se colapsan o se llenan de líquido (p. ej., SDRA, neumonía, atelectasias o edema pulmonar). En la mayoría de los casos, la insuficiencia respiratoria hipóxica se asocia a una disminución de la capacidad residual funcional y puede tratarse mediante maniobras de reclutamiento del volumen pulmonar con ventilación a presión positiva. La **insuficiencia respiratoria hipercápnica** se debe a una disminución de la ventilación por minuto (es decir, volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria). Esta fisiología puede deberse a trastornos centrales del impulso respiratorio, aumento del espacio muerto o a enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. *La insuficiencia respiratoria hipóxica y la hipercápnica pueden coexistir en forma de una insuficiencia combinada de la oxigenación y la ventilación.*

Tabla 89.7 Definición del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica (SDRAP)

	DEFINICIÓN DE BERLÍN	SDRAP
Edad	Adultos y niños	Descarta a los pacientes con neumopatía perinatal
Cronología	En la primera semana de una agresión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o agravados	En la primera semana de una agresión clínica conocida
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquido. Se necesita una valoración objetiva (p. ej., ecocardiografía) para descartar edema hidrostático, incluso si no existen factores de riesgo	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquido
Modalidades de imagen torácicas[a]	Opacidades bilaterales no explicadas del todo por derrames, colapso de un pulmón o un lóbulo, o por nódulos. (Se han proporcionado casos clínicos y radiografías de tórax ilustrativas)	Hallazgos en las imágenes de tórax de infiltrados nuevos compatibles con patología parenquimatosa pulmonar aguda
Oxigenación[b] Leve Moderada Grave	 200 mm Hg < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg con PEEP, o CPAP ≥5 cm H_2O[c] 100 mm Hg < PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥5 cmH_2O PaO_2 /FiO_2 <100 mm Hg con PEEP ≥5 cmH_2O	Ventilación mecánica no invasiva: SDRAP (sin estratificación de la gravedad) Ventilación bifásica con mascarilla facial completa o CPAP >5 cmH_2O[e] Cociente PF <300 Cociente SF <264[d] Ventilación mecánica invasiva:[f] Leve: 4 < OI <8, o 5 < OSI <7,5[d] Moderada: 8 < OI <16, o 7,5 < OSI <12,3[d] Grave: OI >16, u OSI >12,3[d]

Aparte de lo anterior, el Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group añadió una serie de definiciones para poblaciones especiales, incluyendo la cardiopatía cianótica, la neumopatía crónica y la función del ventrículo izquierdo.

[a]Radiografía de tórax o TC solamente en los criterios de Berlín.

[b]Si la altitud es mayor de 1.000 metros, el factor de corrección debe calcularse del modo siguiente: PaO_2/FiO_2 × presión barométrica/760.

[c]Puede suministrarse de forma no invasiva en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria aguda leve.

[d]Usar la métrica basada en la PaO_2 cuando esté disponible. Si no se dispone de PaO_2, destetar la FiO_2 para mantener una SpO_2 menor del 97% para calcular el OSI o el cociente SF.

[e]En pacientes no intubados tratados con oxígeno suplementario o modos nasales de ventilación no invasiva, consúltese más adelante en «Criterios de riesgo».

[f]Los grupos de gravedad del SDRA estratificados por el OI o el OSI no deben aplicarse a los niños con neumopatía crónica que reciben normalmente una ventilación mecánica invasiva o en niños con cardiopatía cianótica.

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FiO_2, fracción de oxígeno inspirado; PaO_2, presión parcial de oxígeno arterial; PEEP, presión teleespiratoria positiva; OI, índice de oxigenación; OSI, índice de saturación de oxígeno.

Adaptada de Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group, Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, *Pediatr Crit Care Med* 16;428–439, 2015.

Desequilibrio del cociente ventilación-perfusión

Para que se produzca el intercambio de O_2 y CO_2, el gas alveolar debe exponerse a la sangre en los capilares pulmonares. Tanto la ventilación como la perfusión son menores en las áreas no dependientes del pulmón y mayores en las áreas dependientes. La diferencia en la perfusión (Q) es mayor que la diferencia en la ventilación (V). Una perfusión superior a la ventilación da lugar a una «arterialización» incompleta de la sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) y se denomina **mezcla venosa**. La perfusión de áreas no ventiladas se denomina **cortocircuito intrapulmonar** de la sangre venosa sistémica a la circulación arterial sistémica. Por el contrario, una ventilación superior a la perfusión se desperdicia; esto es, no contribuye al intercambio gaseoso y se denomina **ventilación del espacio muerto**. El espacio muerto contribuye a que una mayor cantidad de gas atmosférico (que no ha participado en el intercambio gaseoso y cuya concentración de CO_2 es despreciable) sea devuelta a la atmósfera durante la espiración. El espacio muerto respiratorio se divide en espacio muerto anatómico y espacio muerto alveolar. El *espacio muerto anatómico* engloba a las vías respiratorias de conducción desde la nasofaringe hasta los bronquiolos terminales, finaliza en los alvéolos y no tiene contacto con el lecho capilar pulmonar. El *espacio muerto alveolar* hace mención a las áreas del pulmón donde los alvéolos están ventilados pero no perfundidos. En condiciones normales, esta fisiología sucede en la zona I de West, donde la presión alveolar es mayor que la presión capilar pulmonar. En condiciones clínicas, esta fisiología puede deberse a hiperinsuflación dinámica, valores altos de presión teleespiratoria positiva (PEEP) o a un volumen corriente alto en los pacientes ventilados. Además, el espacio muerto alveolar puede deberse a una disminución de la perfusión de la arteria pulmonar por una embolia pulmonar o a una disminución del gasto cardíaco y a hipovolemia. El resultado final es un descenso en el CO_2 espirado mixto ($PECO_2$) y un aumento en el gradiente $PaCO_2$-$PECO_2$. La fracción de volumen corriente que ocupa el espacio muerto (Vd/Vt) se calcula del modo siguiente:

$$Vd / Vt = (PaCO_2 - PECO_2) \div PaCO_2$$

El cociente Vd/Vt normal es aproximadamente de 0,33. La mezcla venosa y el cortocircuito intrapulmonar afectan predominantemente a la oxigenación, dando lugar a un gradiente de oxígeno alveolar (PAO_2) con respecto a la PaO_2 (A-aO_2) sin elevación de la $PaCO_2$. Esta fisiología se debe a la mayor ventilación de las áreas perfundidas, la cual es suficiente para normalizar la $PaCO_2$, pero no la PaO_2, debido a sus respectivas curvas de disociación. La relación relativamente lineal de la disociación de la hemoglobina y el CO_2 permite promediar la PCO_2 capilar ($PcCO_2$) desde las áreas hiperventiladas e hipoventiladas. Como la asociación entre la tensión de oxígeno y la saturación de la hemoglobina alcanza un valor de meseta con PaO_2 crecientes, la disminución de saturación de O_2 de la hemoglobina en las áreas mal ventiladas no puede compensarse por las áreas bien ventiladas, en las que la saturación de O_2 de la hemoglobina ha alcanzado prácticamente su máximo. Esta fisiología provoca una disminución de la saturación de oxihemoglobina arterial (SaO_2) y la PaO_2. La elevación de la $PaCO_2$ en tales situaciones es indicativa de una hipoventilación alveolar acompañante. Algunos ejemplos de enfermedades que dan lugar a mezcla venosa son el asma y la neumonía por aspiración, y las del cortocircuito intrapulmonar son la neumonía lobular y el SDRA.

Difusión

Incluso si la ventilación y la perfusión están acopladas, el intercambio gaseoso requiere la difusión a través del espacio intersticial entre los alvéolos y los capilares pulmonares. En condiciones normales, hay tiempo suficiente para que la sangre capilar pulmonar se equilibre con el gas alveolar a través del espacio intersticial. La difusión se deteriora cuando el espacio intersticial está lleno de células inflamatorias o líquido. Como la capacidad de difusión del CO_2 es 20 veces mayor que la del O_2, los defectos de difusión se manifiestan en forma de hipoxemia, en lugar de hacerlo como hipercapnia. Incluso con la administración de oxígeno al 100%, la PAO_2 aumenta hasta cerca de 660 mmHg desde 100 mmHg a nivel del mar, y el gradiente de concentración para la difusión del O_2 aumenta solamente 6,6 veces. Por tanto, con defectos

de difusión, se establecerá una hipoxemia letal antes de que se produzca una retención clínicamente significativa de CO_2. De hecho, en dichas situaciones la $PaCO_2$ suele estar disminuida debido a la hiperventilación que acompaña a la hipoxemia. La presencia de hipercapnia en enfermedades que alteran la difusión es un signo de hipoventilación alveolar secundaria a obstrucción de las vías respiratorias, agotamiento o depresión del SNC. Algunos ejemplos de enfermedades que alteran la difusión son la neumonía intersticial, el SDRA, la esclerodermia y la linfangiectasia pulmonar.

MONITORIZACIÓN DEL NIÑO CON DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS

Exploración clínica

No hay que insistir en el hecho de que la observación clínica es el componente más importante de la monitorización. La presencia y la magnitud de los signos clínicos anormales, su progresión en el tiempo y su relación temporal con las intervenciones terapéuticas sirven de guía para el diagnóstico y el tratamiento (v. cap. 400). El niño con dificultad o insuficiencia respiratoria se debe mantener en la posición más cómoda y en el entorno menos agresivo posible.

La **pulsioximetría** es la técnica usada más frecuentemente para monitorizar la oxigenación. Es no invasiva y segura, y constituye la modalidad de monitorización de referencia a pie de cama de los niños durante los traslados, la sedación para cualquier procedimiento, durante la cirugía y en las enfermedades críticas. Mide indirectamente la saturación de O_2 de la hemoglobina, distinguiendo la oxihemoglobina de la hemoglobina desoxigenada, gracias a sus absorciones de luz respectivas a longitudes de onda de 660 nm (luz roja) y 940 nm (infrarrojos). Se necesita una circulación pulsátil para detectar la sangre oxigenada que entra en el lecho capilar. El porcentaje de oxihemoglobina arterial se indica como la SaO_2; sin embargo, la descripción correcta es la *saturación de la oxihemoglobina medida mediante pulsioximetría* (SpO_2). Esta puntualización es necesaria, ya que la SpO_2 no siempre refleja la SaO_2. Es importante estar familiarizado con la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. cap. 400) para calcular la PaO_2 a una saturación de oxihemoglobina concreta. Debido a la configuración de la curva de disociación de la oxihemoglobina, los cambios en la PaO_2 por encima de 70 mmHg no se identifican fácilmente mediante pulsioximetría. Además, para un mismo valor de PaO_2 puede haber un cambio significativo en la SpO_2 con un valor de pH sanguíneo diferente. En la mayoría de las situaciones, una SpO_2 mayor del 95% es una meta razonable, especialmente en situaciones de urgencia. En algunos estudios de SDRA, la saturación recomendada es del 94-96% para evitar la toxicidad del oxígeno. Hay algunas excepciones, como los pacientes con lesiones cardíacas de ventrículo único en los que las circulaciones pulmonar y sistémica estén recibiendo flujo sanguíneo desde el mismo ventrículo (p. ej., después de un procedimiento de Norwood para un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico) o con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes (p. ej., comunicación interventricular [CIV], conducto arterioso permeable). En estas situaciones fisiopatológicas es deseable un valor de SpO_2 menor para evitar un flujo sanguíneo excesivo hacia los pulmones y el desarrollo consiguiente de edema pulmonar por los efectos vasodilatadores pulmonares del oxígeno, y en el paciente con un ventrículo único, desviando el flujo sanguíneo de la circulación sistémica. Como el pulsioxímetro reconoce todos los tipos de hemoglobina, ya sea oxihemoglobina o hemoglobina desoxigenada, proporciona una información imprecisa en presencia de carboxihemoglobina o metahemoglobina. La saturación de oxígeno se sobrevalora en la intoxicación por monóxido de carbono, ya que la **carboxihemoglobina** absorbe la luz en la misma longitud de onda (roja) que la oxihemoglobina. La **metahemoglobina** absorbe la luz en las longitudes de onda oxigenada y desoxigenada, lo que puede condicionar una sobrevaloración o una infravaloración de la saturación de oxígeno. Los datos sugieren que las concentraciones de metahemoglobina crecientes tienden a llevar la SpO_2 hacia el 85%, con independencia del porcentaje real de oxihemoglobina. A concentraciones menores de metahemoglobina, la lectura de la pulsioximetría es falsamente baja, mientras que las concentraciones altas dan lugar a lecturas falsamente elevadas. Los pulsioxímetros modernos tienen la capacidad de distinguir las dishemoglobinemias y de prevenir las lecturas falsas, aunque su uso aún no se ha generalizado. Hay que recordar que puede haber valores peligrosos de hipercapnia en pacientes con insuficiencia ventilatoria, que tienen un valor de SpO_2 satisfactorio si reciben oxígeno complementario. La pulsioximetría no debería ser el único método de monitorización en los pacientes con insuficiencia ventilatoria primaria, como la debilidad neuromuscular y la depresión del SNC. Tampoco es fiable en los pacientes con hipoperfusión o un flujo pulsátil débil hacia las extremidades. A pesar de dichas limitaciones, la pulsioximetría es un medio no invasivo, eficaz y de fácil aplicación para evaluar el porcentaje de oxihemoglobina en la mayoría de los pacientes.

La **capnografía volumétrica** (medición del CO_2 teleespiratorio [$PetCO_2$]) es de gran ayuda para determinar de manera no invasiva la eficacia de la ventilación y la circulación pulmonar. La $PetCO_2$ se puede usar para establecer la fracción del espacio muerto alveolar y se calcula de la forma siguiente: [$PaCO_2 - PetCO_2$)/$PaCO_2$]. Los cambios en la fracción del espacio muerto alveolar suelen guardar una buena relación con los cambios en el gradiente de la $PaCO_2$ y la $PetCO_2$ ($PaCO_2 - PetCO_2$). De este modo, se puede usar un cambio en la $PaCO_2 - PetCO_2$ como el índice de los cambios en el espacio muerto alveolar. Este gradiente es menor en los niños pequeños que en los adultos y suele ser menor de 3 mm Hg. Las enfermedades que dan lugar a un aumento del espacio muerto alveolar (p. ej., hiperinsuflación dinámica) o un descenso del flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., embolia pulmonar, gasto cardíaco bajo) conducen a una disminución del valor de $PetCO_2$ y a un aumento de la $PaCO_2 - PetCO_2$ solo pueden sobrevalorar la idoneidad de la ventilación.

Anomalías de la gasometría

Los datos de la gasometría arterial son de gran ayuda para el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento de un niño con dificultad e insuficiencia respiratoria. Dadas las dificultades técnicas que entraña la obtención de una muestra arterial en los niños, suele obtenerse una muestra de *gasometría capilar* (GMC) en las situaciones urgentes. Una muestra de GMC «arterializada» adecuadamente obtenida calentando el dedo y dejando que fluya libremente la sangre sería aceptable. Es preciso procesar la muestra sin demoras. La GMC proporciona una buena estimación de la $PaCO_2$ y del pH arterial, pero menos de la PaO_2. Cuando los pacientes necesitan monitorización principalmente de su ventilación (especialmente aquellos cuya oxigenación está monitorizándose mediante pulsioximetría), una *muestra de sangre venosa* proporciona una estimación fiable del pH arterial y de los valores de $PaCO_2$, siempre y cuando la perfusión tisular sea razonablemente adecuada. La PCO_2 venosa ($PvCO_2$) es aproximadamente 6 mmHg mayor y el pH es aproximadamente 0,03 menor que los valores arteriales. La PvO_2 guarda una correlación escasa con la PaO_2. La saturación de oxígeno venosa mixta obtenida a partir de un catéter venoso central en la aurícula derecha constituye un marcador excelente del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. En pacientes con un contenido de O_2 arterial y un consumo de O_2 constantes, la saturación de O_2 venosa mixta ofrece una información sumamente valiosa acerca del gasto cardíaco.

El análisis de la gasometría no solo tiene importancia para dirimir la idoneidad de la oxigenación y la ventilación, sino también para determinar el origen de la patología respiratoria y planificar el tratamiento (v. cap. 400). En breves palabras, en presencia de una hipoventilación alveolar pura (p. ej., obstrucción de las vías respiratorias por encima de la carina, disminución de la respuesta al CO_2, debilidad neuromuscular), la gasometría mostrará acidosis respiratoria con una PCO_2 elevada, pero una oxigenación relativamente conservada. El desequilibrio $\dot{V}/Q$ (obstrucción de las vías respiratorias periféricas, bronconeumonía) se reflejará en una hipoxia creciente y cifras variables de PCO_2 (bajas, normales o altas), en función de la gravedad de la enfermedad. Los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda y los defectos de la difusión (enfermedades alveolointersticiales, como el edema pulmonar y el SDRA) se asociarán a un gradiente A-aO_2 amplio y a hipoxia, con una conservación relativa de la eliminación del CO_2 a menos que exista simultáneamente fatiga o depresión del SNC.

Anomalías acidobásicas

Resulta crucial analizar la magnitud y la idoneidad de los cambios en el pH, la PCO_2 y la concentración de bicarbonato ([HCO_3^-]), ya que aportan datos útiles sobre la fisiopatología subyacente y la presencia de más de un trastorno. Para hacerlo, es de gran ayuda asumir valores de referencia de pH 7,40, PCO_2 40 mmHg y [HCO_3^-] 24 mEq/l. Los recién nacidos tienen un umbral más bajo para el bicarbonato y, por tanto, tienen unos valores de referencia ligeramente diferentes, de pH 7,38, PCO_2 35 mmHg y [HCO_3^-] 20 mEq/l.

Acidosis metabólica con compensación respiratoria

Los pacientes con acidosis metabólica tienen un pH bajo secundario a la disminución de [HCO_3^-] sérico. La estimulación de los quimiorreceptores da lugar a hiperventilación y compensación respiratoria, que se puede manifestar clínicamente en forma de dificultad respiratoria. La compensación normal no corrige por completo el pH, sino que más bien minimiza el cambio en el pH que ocurriría sin compensación. La idoneidad de la compensación respiratoria se juzga por la magnitud del descenso en la $PaCO_2$ en respuesta al descenso del [HCO_3^-] o del pH. Una compensación normal para la acidosis metabólica da lugar a una disminución de la $PaCO_2$ de 1,2 mmHg por cada mEq/l de descenso del [HCO_3^-]. El método usado con

más frecuencia para analizar la idoneidad de la compensación respiratoria es la fórmula de Winter:

$$PaCO_2 = ([HCO_3^-] \times 1{,}5) + 8 \pm 2$$

Un método rápido consiste en mirar los dos últimos dígitos del pH (siempre que no esté por debajo de 7,10), que deberían estar a no más de 2 mmHg de PCO_2. Por ejemplo, un pH de 7,27, una PCO_2 de 26 mmHg, y un $[HCO_3^-]$ de 12 mEq/l representan una acidosis metabólica con una respuesta compensadora respiratoria normal. Por otra parte, un pH de 7,15, una PCO_2 de 30 mmHg y un $[HCO_3^-]$ de 10 mEq/l representan una acidosis metabólica sin una compensación respiratoria adecuada. Los motivos para una compensación inadecuada son la disminución de la respuesta al CO_2 (p. ej., intoxicación por opiáceos, edema cerebral), las anomalías en los pulmones y las vías respiratorias, y la debilidad neuromuscular. Un descenso en la $PaCO_2$ mayor del que cabría esperar en una respuesta compensadora normal a la acidosis metabólica indica un trastorno mixto. Por ejemplo, un pH de 7,20, una PCO_2 de 15 mmHg y un $[HCO_3^-]$ de 7,5 mEq/l representan una acidosis metabólica con una alcalosis respiratoria simultánea, ya que el descenso de la PCO_2 es mayor del que cabría esperar en una compensación normal. A menudo se observa una acidosis metabólica junto a una alcalosis respiratoria en procesos graves como el *shock* cardiogénico (p. ej., ansiedad, estimulación de los barorreceptores), la sepsis o los estados metabólicos tóxicos (p. ej., salicilatos, acidemia orgánica).

Acidosis respiratoria con compensación metabólica

Los pacientes con acidosis respiratoria tienen un pH bajo secundario a la elevación de la $PaCO_2$. Un aumento agudo en la PCO_2 de 10 mmHg da lugar a un descenso del pH de 0,08. Así pues, un niño con un estatus asmático grave y una $PaCO_2$ de 60 mmHg tendrá un pH sanguíneo de alrededor de 7,24. Una $PaCO_2$ elevada crónicamente (más de 3-5 días) se acompaña de compensación renal y un aumento en el $[HCO_3^-]$ sérico, que limita el descenso del pH a 0,03 por cada 10 mmHg de ascenso en la $PaCO_2$. Así pues, un lactante con displasia broncopulmonar con una $PaCO_2$ basal de 60 mmHg tendrá un pH de alrededor de 7,34. Estos datos facilitan la diferenciación entre cambios agudos y crónicos de la $PaCO_2$. Además, para un valor concreto de retención de CO_2, un descenso del pH mayor del esperado es indicativo de acidosis metabólica simultánea, y un descenso del pH menor del esperado se debe a alcalosis metabólica acompañante.

Valoración de los defectos de oxigenación y ventilación

Se han propuesto los siguientes indicadores para el tratamiento estandarizado, el seguimiento del progreso clínico y la determinación del pronóstico de los pacientes con defectos en la oxigenación o la ventilación, cada uno con sus ventajas y sus desventajas:

El **gradiente A-a O_2** se calcula mediante la resta $PAO_2 - PaO_2$. Para que la comparación sea válida, ambos valores deben obtenerse al mismo tiempo y con la misma fracción inspirada de oxígeno (FiO_2).

El **cociente PaO_2/FiO_2** (P/F) se calcula dividiendo la PaO_2 entre la FiO_2. En la insuficiencia respiratoria hipóxica, un valor de PaO_2/FiO_2 menor de 300 mmHg es compatible con una lesión pulmonar aguda, y un valor menor de 200 mmHg es compatible con un SDRA. Aunque la intención es medir el desequilibrio del cociente $\dot{V}/Q$, el cortocircuito intrapulmonar y el defecto de difusión, el estado de hipoventilación alveolar podría tener un impacto significativo sobre el cociente PaO_2/FiO_2.

El **cociente SpO_2/FiO_2** es un sustituto de la oxigenación cuando no se dispone de la PaO_2. Se calcula dividiendo la saturación de la pulsioximetría por la FiO_2. Los cocientes P/F de 200 y 300 mmHg se correlacionan aproximadamente con los cocientes S/F de 235 y 315, respectivamente. Esta relación es más válida para valores de SpO_2 entre el 80-97%.

El **cociente PaO_2/PAO_2** se calcula dividiendo la PaO_2 entre la PAO_2. El nivel de ventilación alveolar queda representado en el cálculo de la PAO_2. Por tanto, el cociente PaO_2/PAO_2 es más indicativo de un desequilibrio $\dot{V}/Q$ y de la integridad capilar alveolar.

El **índice de oxigenación** (IO) tiene la finalidad de estandarizar la oxigenación en función de las intervenciones terapéuticas como la presión media de las vías respiratorias (PMVR) y la FiO_2 usada durante la ventilación mecánica, que van dirigidas a mejorar la oxigenación. Ninguno de los indicadores de la oxigenación mencionados anteriormente tiene en cuenta el grado de soporte respiratorio con presión positiva.

$$IO = (PMVR \times FiO_2 \times 100) \div PaO_2$$

La limitación del IO es que en su valoración no valora el grado de ventilación.

El **índice de ventilación** (IV) intenta estandarizar la ventilación alveolar con las intervenciones terapéuticas (como la presión inspiratoria máxima [PIM], la PEEP) y la frecuencia del respirador (R) encaminadas a disminuir la $PaCO_2$.

$$IV = (R \times [PIM - PEEP] \times PaCO_2) \div 1.000$$

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la dificultad y la insuficiencia respiratorias es garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias y proporcionar el apoyo necesario para lograr una oxigenación adecuada de la sangre y eliminar el CO_2. Comparada con la hipercapnia, la hipoxemia es un cuadro potencialmente mortal, de modo que la terapia inicial debe ir encaminada a garantizar una oxigenación adecuada.

Administración de oxígeno

La administración de oxígeno suplementario es la terapia menos invasiva y más fácilmente tolerable para la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Las **gafas nasales** proporcionan niveles bajos de oxígeno suplementario y se colocan con facilidad. El oxígeno se humidifica dentro de un humidificador de burbujas y se administra a través de gafas nasales que se introducen en las narinas. En los niños suele administrarse un flujo menor de 5 l/minuto, ya que con flujos más altos aumenta la irritación nasal. Una fórmula frecuente para calcular la FiO_2 proporcionada por las gafas nasales en los niños mayores y los adultos es la siguiente:

$$FiO_2 \text{ (en porcentaje)} = 21\% + [\text{flujo de las gafas nasales (l / min)} \times 3]$$

El valor habitual de la FiO_2 (expresado en porcentajes en lugar de una fracción de 1) aplicando este método se sitúa entre el 23-40%, aunque varía en función del tamaño del niño, la frecuencia respiratoria y el volumen de aire desplazado con cada respiración. En un niño pequeño, como los flujos habituales en gafas nasales representan un porcentaje mayor de la ventilación por minuto total, puede aportarse una FiO_2 notablemente mayor. Otra alternativa consiste en la utilización de una **mascarilla simple,** que consiste en una mascarilla con orificios laterales y una fuente de oxígeno desprovista de válvula. A través de los orificios y alrededor de la máscara entra una cantidad variable de aire ambiente, según el grado de acoplamiento, el tamaño y el volumen por minuto del niño. Los flujos de oxígeno varían entre 5-10 l/minuto, proporcionando valores (expresado en porcentajes en lugar de en una fracción de 1) de FiO_2 habituales del 0,30-0,65%. En caso de desear un aporte de oxígeno más preciso deben utilizarse otros tipos de mascarillas.

La **mascarilla de Venturi** aporta FiO_2 predeterminadas a través de un sistema de mascarilla y bolsa reservorio que hace entrar cantidades precisas de flujo de ambiente dentro del reservorio junto a un flujo alto de oxígeno. Un adaptador en el extremo de cada reservorio de la mascarilla determina el flujo de aire ambiente que entra y la FiO_2 consiguiente (los adaptadores proporcionan una FiO_2 entre el 30-50%). Para conseguir la FiO_2 deseada y evitar la reinhalación se recomienda utilizar flujos de oxígeno de 5-10 l/minuto. Las mascarillas con reinhalación parcial o sin reinhalación utilizan una bolsa reservorio acoplada a la mascarilla para proporcionar FiO_2 mayores. Las **mascarillas con reinhalación parcial** disponen de dos orificios de espiración abiertos y contienen una bolsa reservorio de oxígeno desprovista de válvula. Parte del gas espirado puede mezclarse con el gas del reservorio, aunque la mayoría del gas exhalado sale de la mascarilla a través de los orificios de exhalación. A través de estos mismos orificios entra el aire ambiente y una mascarilla de reinhalación parcial proporciona una FiO_2 de hasta 0,6, siempre y cuando el flujo de oxígeno sea adecuado para evitar que la bolsa se colapse (normalmente 10-15 l/minuto). Al igual que con las gafas nasales, en los niños más pequeños con volúmenes corrientes menores entrará menos aire ambiente, y sus valores de FiO_2 serán mayores. Las **mascarillas sin reinhalación** constan de dos válvulas unidireccionales, una entre la bolsa reservorio de oxígeno y la mascarilla y otra en uno de los orificios de exhalación. Esta disposición reduce al mínimo la mezcla de gas fresco y espirado, y la entrada de aire ambiente durante la inspiración. El segundo orificio de exhalación no tiene válvula, de manera que es un mecanismo de seguridad para permitir que entre cierta cantidad de aire ambiente en la mascarilla en el caso de que se produzca una desconexión de la fuente de oxígeno. Una mascarilla sin reinhalación puede proporcionar una FiO_2 de hasta 0,95. La utilización de este tipo de mascarilla, junto con un mezclador de oxígeno, permite aportar una FiO_2 de entre 0,50 y 0,95 (tabla 89.8). Cuando el oxígeno suplementario no es capaz por sí solo de mejorar la oxigenación, o cuando existen problemas de ventilación, puede ser necesario aplicar otras terapias.

Tabla 89.8 Aporte aproximado de oxígeno en función del dispositivo y los flujos en lactantes y niños mayores*

DISPOSITIVO	FLUJO (l/min)	FiO_2 SUMINISTRADA
Cánula nasal	0,1-6	0,21-0,4
Mascarilla facial simple	5-10	0,4-0,6
Reinhalación parcial	6-15	0,55-0,7
No reinhalación	6-15	0,7-0,95
Mascarilla Venturi	5-10	0,25-0,5
Caperuza/tienda	7-12	0,21-1,0
Sistemas de alto flujo	1-40	0,21-1,0

*El aporte individual es variable y depende del tamaño del paciente, la frecuencia respiratoria y el volumen desplazado con cada respiración.

Complementos de las vías respiratorias

El mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias es un paso crucial para preservar una oxigenación y una ventilación adecuadas. Las cánulas faríngeas pueden ser útiles en los pacientes con obstrucción orofaríngea o nasofaríngea y en aquellos con debilidad neuromuscular, en los que la resistencia extratorácica inherente de las vías respiratorias contribuye al compromiso respiratorio. Una **cánula orofaríngea** consiste en un separador de plástico rígido con hendiduras a ambos lados que puede colocarse en la boca, discurriendo desde los dientes hasta la base de la lengua, inmediatamente por encima de la vallécula. Este separador impide que la lengua choque contra la porción posterior de la faringe y obstruya las vías respiratorias. Como su punta se asienta en la base de la lengua, no suele tolerarse bien en los pacientes despiertos o con fuerte reflejo nauseoso. Las **cánulas nasofaríngeas,** o *trompetas nasales,* son tubos flexibles que pueden introducirse en la nariz, desde la apertura nasal, a lo largo del paladar duro y blando, de manera que la punta finaliza en la hipofaringe. Puede resultar útil para vencer una obstrucción secundaria a hipertrofia de adenoides o por el contacto del paladar blando con la parte posterior de la nasofaringe. Como se introduce más allá de las adenoides, debe utilizarse con cautela en los pacientes con tendencia al sangrado.

Gases inhalados

La **mezcla de helio y oxígeno** (heliox) es útil para vencer una obstrucción de las vías respiratorias y mejorar la ventilación. El helio es mucho menos denso y ligeramente más viscoso que el nitrógeno. Cuando sustituye al nitrógeno, el helio ayuda a mantener el flujo laminar a través de una vía aérea obstruida, disminuye la resistencia de las vías respiratorias y mejora la ventilación. Es especialmente útil en enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias principales en las que el flujo de aire turbulento es más frecuente, como la laringotraqueobronquitis aguda, la estenosis subglótica y los anillos vasculares. También se utiliza en los pacientes con estatus asmático grave. Para que sea eficaz, el helio debe administrarse en concentraciones de hasta un 60%, de modo que la hipoxemia asociada puede limitar su uso en los pacientes que necesitan más de un 40% de oxígeno.

El **óxido nítrico inhalado** (iNO) es un potente vasodilatador pulmonar inhalado. Su administración puede mejorar el flujo sanguíneo pulmonar y el desequilibrio del cociente $\dot{V}/Q$ en los pacientes con enfermedades que aumentan la resistencia vascular pulmonar, como sucede en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la hipertensión pulmonar primaria y la hipertensión pulmonar secundaria a un hiperaflujo pulmonar (p. ej., CIV) o a enfermedades vasculares del colágeno. El iNO se administra a dosis de entre 5-20 partes por millón de gas inspirado. Aunque es posible administrarlo a pacientes no intubados, suele administrarse a aquellos que van a recibir ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal, por la necesidad de la precisión en su dosificación.

Soporte respiratorio con presión positiva

El soporte respiratorio no invasivo con presión positiva es útil para tratar la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipoventilatoria. La presión positiva en las vías respiratorias ayuda a airear los alvéolos ocupados o parcialmente atelectásicos, impide el colapso de los alvéolos al final de la espiración y aumenta la capacidad funcional residual (CRF). Estas acciones mejoran la distensibilidad pulmonar y la hipoxemia, y también disminuyen el cortocircuito intrapulmonar. Además, la ventilación con presión positiva es útil para impedir el colapso de las vías respiratorias extratorácicas al mantener la presión positiva durante la inspiración. La mejoría de la distensibilidad y de la resistencia de las vías respiratorias mejora también el volumen corriente y, por tanto, la ventilación. Las **gafas nasales de alto flujo** suministran un flujo de gas de 4-16 l/minuto y hasta 60 l/min, con sistemas novedosos para niños y adolescentes, y son capaces de proporcionar una **presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)**. En este contexto, la magnitud de la CPAP suministrada no puede cuantificarse y varía con cada paciente según el porcentaje de flujo inspiratorio total suministrado por las gafas, la anatomía de las vías respiratorias y el grado de respiración bucal. En los niños pequeños, la magnitud de CPAP relativa para un flujo concreto suele ser mayor que en los niños mayores y puede proporcionar una presión positiva significativa. La FiO_2 puede ajustarse mediante el suministro del flujo a través de un mezclador de oxígeno. Otra de las ventajas de los sistemas de gafas nasales de alto flujo es la eliminación de CO_2 de la nasofaringe, con lo que disminuye la reinhalación de CO_2 y la ventilación del espacio muerto. Cuando se administra un flujo de aire o de oxígeno alto, es esencial que el gas esté correctamente humidificado mediante una cámara de humidificación caliente independiente. La CPAP puede suministrarse también a través de gafas nasales ajustadas o de una mascarilla facial con un sellado lo más hermético posible, acopladas a un respirador o a cualquier otro dispositivo de presión positiva. La CPAP no invasiva es más útil en las enfermedades con una disminución leve de la distensibilidad pulmonar y una CRF baja, como las atelectasias y la neumonía. Los pacientes que padecen enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas, en las que la presión negativa sobre dichas vías durante la inspiración provoca su estrechamiento (p. ej., laringotraqueítis, apnea obstructiva del sueño, edema de las vías respiratorias postextubación), también pueden beneficiarse de la aplicación de CPAP. Entre sus riesgos potenciales están la irritación nasal, la hiperinsuflación secundaria a una CPAP excesiva en los pacientes de menor tamaño y la distensión abdominal por el aire deglutido.

La **ventilación no invasiva con presión positiva en las vías respiratorias (VNIPP)** proporciona una presión positiva durante la espiración, y los modos de doble nivel pueden aplicar una presión positiva durante la inspiración (v. cap. 89.1).

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica

Cuando persiste una hipoxemia o una hipoventilación significativas a pesar de las intervenciones descritas, está indicada la intubación endotraqueal e instaurar ventilación mecánica. Otras indicaciones para la intubación son el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias en los pacientes con un compromiso potencial de estas como deterioro neurológico potencial o real y en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Para que la intubación endotraqueal resulte segura y satisfactoria se necesita una monitorización adecuada. La monitorización de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y con pulsioximetría son obligatorias y solo pueden obviarse en situaciones de intubación de urgencia. Todo el material necesario, como bolsa reservorio y mascarilla, el laringoscopio, el tubo endotraqueal (TET) con su fiador y el equipo de aspiración, debe estar a mano y funcionando correctamente antes del procedimiento. El diámetro interno (DI) adecuado para el TET puede calcularse aplicando la fórmula siguiente:

$$DI = (edad[años]/4) + 4$$

En la tabla 89.9 se muestran los valores medios para la edad, el tamaño y la profundidad de inserción de los tubos traqueales. La preoxigenación del paciente con FiO_2 altas es esencial y proporcionará el tiempo máximo para el procedimiento antes de que comience a aparecer hipoxemia. Aunque la intubación puede llevarse a cabo sin sedación y parálisis farmacológica en algunos pacientes, los beneficios fisiológicos de dichas medidas para el paciente y la mayor facilidad para llevar a cabo el procedimiento suelen pesar más que los riesgos. La administración de un sedante y un analgésico, seguida del relajante muscular, es el régimen farmacológico habitual para facilitar la intubación. De hecho, la sedación y la relajación neuromuscular debe considerarse una estrategia estándar a menos que estén contraindicadas. El tipo y la dosis concreta de cada fármaco dependen de la enfermedad subyacente y de las preferencias del médico. En la tabla 89.10 se enumeran los fármacos utilizados habitualmente. La *dexmedetomidina* ha sido el sedante estándar para el mantenimiento durante la ventilación mecánica. Una alternativa a esta estrategia farmacológica es la **intubación de secuencia rápida,** empleada cuando la intubación es urgente o cuando se sospecha que el paciente tiene el estómago lleno y con mayor riesgo de aspiración (v. cap. 81).

Una vez lograda la sedación y la parálisis adecuadas hay que ventilar con **bolsa reservorio y mascarilla**. La intubación puede llevarse a cabo después de una preoxigenación óptima. El médico ha de utilizar la mano dominante para abrir la boca e introducir la pala del laringoscopio, deslizándola por la lengua hasta su base. La glotis puede visualizarse elevando y desplazando hacia delante el mango del laringoscopio. Cuando se utiliza un laringoscopio de pala *recta* (Miller) para visualizar la glotis, la punta de la pala levanta la epiglotis en sentido anterior. Cuando se utiliza un laringoscopio de pala *curva* (Macintosh) para visualizar la glotis, la punta de la pala debe avanzarse hasta la vallécula, levantándola a continuación. Las secreciones suelen entorpecer la visualización en este paso y deben eliminarse con la ayuda del aspirador. Una vez que se consigue ver con claridad las cuerdas vocales, el TET se introduce entre ellas. Es esencial confirmar rápidamente la colocación del TET, valorándola con el mayor número de elementos disponibles: presencia de $PetCO_2$ mediante un monitor acoplado en línea con el TET; auscultación de ambos campos pulmonares, así como del epigastrio, buscando la igualdad de los ruidos respiratorios, y un buen movimiento del aire, vigilando que no se produzca distensión del abdomen. La colocación correcta del TET se confirma por una expansión torácica bilateral adecuada y por el empañamiento del interior del tubo. Un aumento de la frecuencia cardíaca, si la frecuencia ha disminuido durante el intento, y un incremento o una normalización del valor de SpO_2 sugieren una colocación satisfactoria del tubo. La preoxigenación puede demorar notablemente cualquier descenso de la SpO_2 con un tubo colocado incorrectamente, retrasando significativamente su detección. La confirmación de la presencia de $PetCO_2$ es obligatoria usando un detector colorimétrico desechable de CO_2 o un capnógrafo. En situaciones con perfusión pulmonar baja, como la parada cardíaca, es posible que no se detecte $PetCO_2$. Debe solicitarse una radiografía de tórax para confirmar la colocación correcta del TET, cuya punta debería quedar aproximadamente a mitad de camino entre la glotis y la carina (v. cap. 81).

Tabla 89.9 Promedio de tamaño y profundidad de los tubos endotraqueales

EDAD DEL PACIENTE	DIÁMETRO INTERNO (mm)	PROFUNDIDAD OROTRAQUEAL (cm)	PROFUNDIDAD NASOTRAQUEAL (cm)
Prematuro	2,0-3,0	8-9	9-10
Recién nacido a término	3,0-3,5	10	11
6 meses	4,0	11	13
12-24 meses	4,5	13-14	16-17
4 años	5,0	15	17-18
6 años	5,5	17	19-20
8 años	6,0	19	21-22
10 años	6,5	20	22-23
12 años	7,0	21	23-24
14 años	7,5	22	24-25
Adultos	8,0-9,0	23-25	25-28

Ventilación manual transitoria inmediatamente antes y después de la intubación

Antes de trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos se debe establecer una ventilación de soporte mediante una bolsa reservorio y mascarilla o con una bolsa reservorio conectada a un TET. La técnica de la ventilación manual debe tener en consideración la patología subyacente. La ventilación mecánica de los pacientes con enfermedades caracterizadas por una CRF baja (p. ej., neumonías, edema pulmonar, SDRA) debería incluir la aplicación de PEEP para impedir el colapso alveolar. El reclutamiento del volumen pulmonar puede lograrse con una válvula de PEEP en la bolsa reservorio autoinflable o manipulando cuidadosamente la salida de gases con una bolsa de anestesia. Dichas enfermedades se caracterizan además por una constante de tiempo breve para el desinflado pulmonar y por tanto lo mejor sería manejarlas con volúmenes corrientes relativamente pequeños y frecuencias de ventilación altas.

Por el contrario, las enfermedades caracterizadas por obstrucción de las vías respiratorias tienen constantes de tiempo de desinflado prolongadas y, por tanto, se manejan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes altos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 89.10 Medicación de uso frecuente en la intubación

FÁRMACO	DOSIS	COMIENZO (min)	DURACIÓN (min)	COMENTARIOS
SEDANTES/ANESTÉSICOS				
Midazolam	0,1 mg/kg i.v.	3-5	60-120	Amnesia Depresión respiratoria
Lorazepam	0,1 mg/kg i.v.	3-5	120-240	Amnesia Depresión respiratoria
Ketamina	1-2 mg/kg i.v. 4-6 mg/kg i.m.	2-3	10-15	↑ FC, PA y PIC Broncodilatación
Propofol	1-3 mg/kg i.v.	0,5-2	10-15	↓ PA Apnea
Tiopental	4-7 mg/kg i.v.	0,5-1	5-10	↓ PA Apnea
ANALGÉSICOS				
Fentanilo	2-5 µg/kg i.v.	3-5	30-90	Depresión respiratoria Rigidez de la pared torácica
Morfina	0,1 mg/kg i.v.	5-15	120-240	↓ PA Depresión respiratoria
RELAJANTES NEUROMUSCULARES				
Vecuronio	0,1 mg/kg i.v.	2-3	30-75	↑ FC Eliminación renal
Rocuronio	0,6-1,2 mg/kg i.v. 1 mg/kg i.m.	5-15	15-60	↑ FC Eliminación renal
Cisatracurio	0,1 mg/kg i.v.	2-3	25-30	Liberación de histamina Eliminación no renal

FC, frecuencia cardíaca; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PA, presión arterial; PIC, presión intracraneal.

89.1 Ventilación mecánica

Ashok P. Sarnaik, Christian P. Bauerfeld y Ajit A. Sarnaik

La decisión de instaurar un soporte de ventilación mecánica se basa principalmente en la necesidad de asistir la función pulmonar; otras indicaciones son el apoyo del rendimiento del ventrículo izquierdo (VI) y el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Aunque no existen criterios absolutos sobre el trastorno del intercambio gaseoso, una PaO_2 menor de 60 mmHg respirando una concentración de oxígeno mayor del 60%, una $PaCO_2$ menor de 60 mmHg y un pH menor de 7,25 suelen ser motivos para iniciar la ventilación mecánica. La impresión clínica de fatiga del paciente y de un agotamiento inminente también son indicaciones para la aplicación del soporte ventilatorio, incluso en presencia de un intercambio gaseoso adecuado. La ventilación con presión positiva es un medio potente para disminuir la poscarga del VI, y se aplica con esta finalidad en los pacientes con *shock* cardiogénico con disfunción del VI. También se utiliza en los pacientes cuya respiración no es fiable (p. ej., pacientes inconscientes, aquellos con disfunción neuromuscular) y cuando se desea inducir hiperventilación, como en los pacientes con hipertensión intracraneal.

La ventilación mecánica ni intenta normalizar el intercambio gaseoso ni es curativa. Sus objetivos son mantener una oxigenación y una ventilación suficientes para garantizar la viabilidad tisular hasta que se haya resuelto el compromiso de la función pulmonar del paciente y minimizar cualquier complicación. De este modo, los valores de PaO_2, $PaCO_2$ y pH se mantienen en rangos que proporcionen un entorno seguro para el paciente, protegiendo a la vez los pulmones de las complicaciones derivadas de la toxicidad del oxígeno, la presión **(barotrauma),** la sobredistensión del volumen corriente **(volutrauma),** del **atelectrauma** y de la liberación de citocinas **(biotrauma)** (figs. 89.2 y 89.3).

CONCEPTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO CON RESPIRADOR

Ecuación del movimiento

Se necesita un gradiente de presión para mover el aire de un sitio a otro. Durante la ventilación espontánea natural, la inspiración se debe a la génesis de una presión intrapleural negativa por la contracción del diafragma y los músculos intercostales, extrayendo aire de la atmósfera a través de las vías respiratorias hacia el interior de los alvéolos. Durante la ventilación mecánica, la inspiración se debe a la presión positiva creada por los gases comprimidos a través del respirador, los cuales empujan el aire a través de las vías respiratorias hacia el interior de los alvéolos. Tanto en la respiración espontánea como en la ventilación mecánica, la espiración se produce por la presión alveolar generada por el retroceso elástico del pulmón y de la pared torácica. La presión necesaria para mover una cantidad concreta de aire hacia el interior del pulmón está determinada por dos factores: la elasticidad del pulmón y la pared torácica y la resistencia de las vías respiratorias. La relación entre el gradiente de presión, la distensibilidad y la resistencia se describe en la figura 89.4. La *elasticidad,* definida como el cambio de presión (ΔP) dividido entre el cambio de volumen (ΔV), hace referencia a la propiedad de una sustancia para oponerse a la deformación. Es lo contrario de la *distensibilidad* (ΔV ÷ ΔP), la propiedad de una sustancia para permitir su distensión o alargamiento cuando se somete a una presión. Por tanto, la distensibilidad *(compliance)* (C) se expresa como 1/elasticidad.

La presión necesaria para superar la elasticidad tisular se mide en condiciones en las que no hay flujo (al final de la espiración y de la inspiración) y, por tanto, es un reflejo de las condiciones estáticas del pulmón. Está influida por el volumen corriente (Vt) y por la distensibilidad (P = ΔV ÷ C). Aumenta con un Vt alto y una distensibilidad baja. Este gradiente de presión se utiliza para calcular la distensibilidad estática del sistema respiratorio (C_{STAT}).

La *resistencia* (R) se refiere a la oposición a la generación de un flujo. Se mide como la cantidad de presión necesaria para generar una unidad de flujo (ΔP ÷ ΔFlujo). La presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias se calcula multiplicando el flujo por la resistencia. Como dicha presión solo es necesaria cuando se está produciendo flujo a través de las vías respiratorias, se denomina *componente dinámico*. La presión para vencer la resistencia al flujo se calcula cuando este es máximo y, por tanto, en condiciones dinámicas. Está aumentada en cuadros en los que la resistencia de las vías respiratorias y el flujo son mayores. El flujo depende del tiempo permitido para la inspiración y para la espiración. Con frecuencias respiratorias altas hay menos tiempo para cada fase de la respiración, por lo que se necesitan flujos mayores; por tanto, se precisa más presión para vencer resistencias que se oponen al flujo. El gradiente de presión necesario para mover aire de un lugar a otro es la suma de la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas y de oposición al flujo de los pulmones.

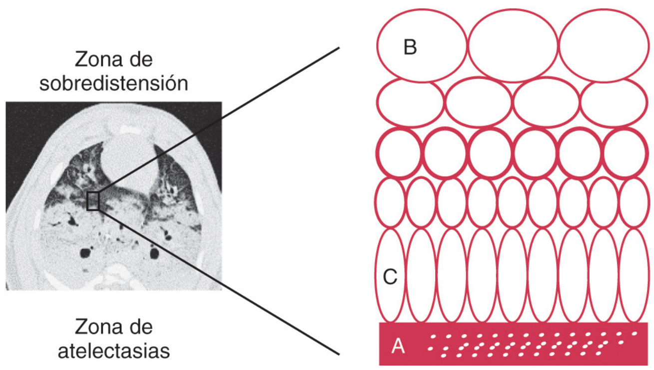

Fig. 89.2 Atelectrauma. La interfase entre unidades pulmonares consolidadas *(A)* y sobredistendidas *(B)* es heterogénea e inestable. En función de las condiciones ambientales, esta región es propensa a un reclutamiento y a un desreclutamiento cíclico, y a un estiramiento asimétrico localizado de unidades pulmonares *(C)* en la vecindad de las regiones pulmonares colapsadas. *(De Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al: Ventilator-associated lung injury,* Lancet *361:332–340, 2003.)*

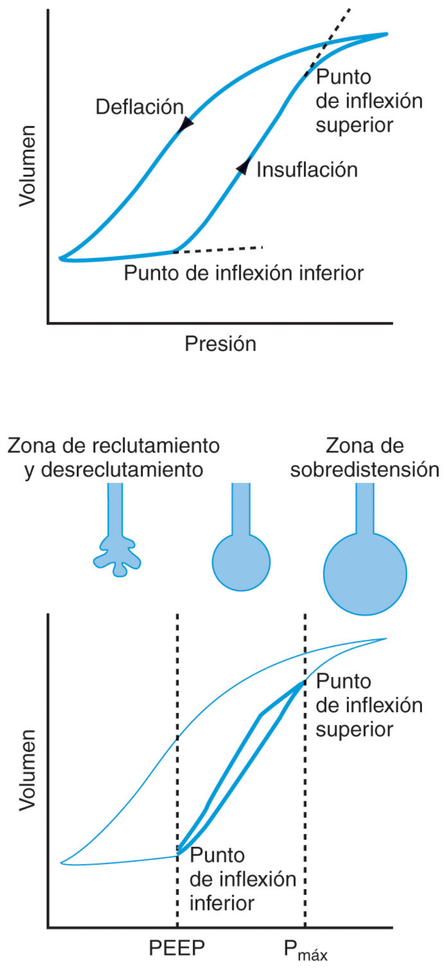

Fig. 89.3 Relación entre la presión y el volumen pulmonar en un paciente con una lesión pulmonar aguda. **Arriba,** El punto de inflexión inferior se sitúa típicamente en 12-18 cmH_2O y el punto de inflexión superior en 26-32 cmH_2O. **Abajo,** Las estrategias de ventilación protectora específicas obligan a fijar la presión teleespiratoria positiva (PEEP) justo por encima del punto de inflexión inferior y el límite de presión ($P_{máx}$) justo por debajo del punto de inflexión superior. De este modo, el pulmón es ventilado en la zona de seguridad, entre la zona de reclutamiento y de desreclutamiento y la zona de sobredistensión, evitando de esta manera lesiones pulmonares por volúmenes altos y bajos. *(De Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al: Ventilator-associated lung injury, Lancet 361:332–340, 2003.)*

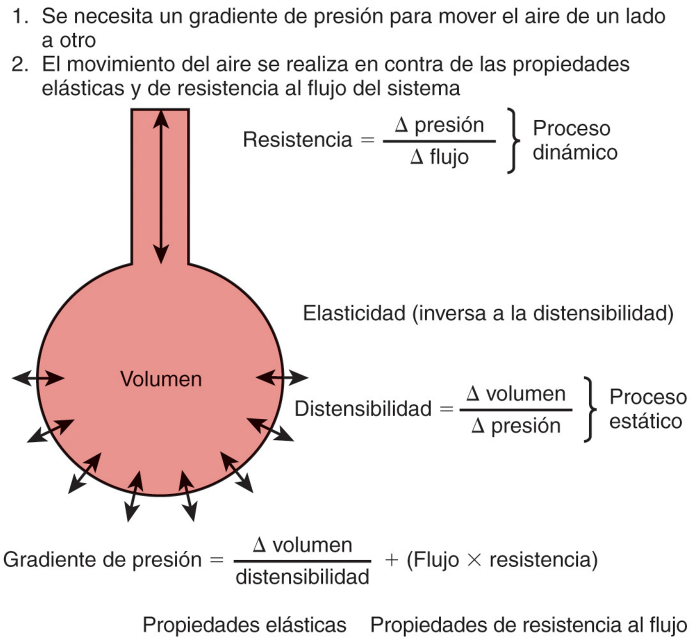

Fig. 89.4 **Ecuación del movimiento.** Se necesita un gradiente de presión para desplazar el aire de un lugar a otro. En los pulmones, el gradiente de presión necesario debe vencer la elasticidad de estos y de la pared torácica (componente estático) y la resistencia al flujo (componente dinámico). El componente estático está aumentado en las enfermedades alveolointersticiales y de rigidez de la pared torácica, mientras que el componente dinámico está aumentado en la obstrucción de las vías respiratorias.

Este gradiente de presión se tiene en cuenta para calcular la distensibilidad dinámica del sistema respiratorio (C_{DYN}). La diferencia en el cambio de presión entre las condiciones estáticas y las condiciones dinámicas puede atribuirse a la resistencia de las vías respiratorias.

Capacidad residual funcional

Durante la inspiración entra en los alvéolos gas enriquecido en oxígeno. Durante la espiración continúa retirándose oxígeno por la circulación capilar pulmonar. La CRF es el volumen de gas que queda en los alvéolos al final de la espiración. Es la única fuente de gas disponible para el intercambio gaseoso durante la espiración. En las enfermedades con una CRF disminuida (p. ej., SDRA, edema pulmonar), la PAO_2 disminuye bruscamente durante la espiración, provocando hipoxemia. Dos estrategias del respirador empleadas con frecuencia para mejorar la oxigenación en dichas situaciones son la aplicación de PEEP y el aumento del *tiempo inspiratorio* (Ti) (fig. 89.5). La PEEP aumenta la CRF, mientras que un Ti más largo permite una exposición más prolongada de la sangre capilar pulmonar a una concentración de O_2 mayor durante la inspiración (v. también cap. 400).

Constante de tiempo

Al comienzo de la inspiración la presión atmosférica es mayor que la presión en los alvéolos, con lo que el aire se mueve hacia el interior de estos últimos. Durante la ventilación mecánica el circuito del respirador sirve como atmósfera del paciente. A medida que los alvéolos se expanden con aire aumenta la presión alveolar durante toda la inspiración hasta que se equilibra con la presión del respirador, momento en el cual cesa el flujo de aire. La espiración comienza cuando la presión del respirador desciende por debajo de la presión alveolar. Esta disminuye a lo largo de la espiración hasta que alcanza la presión del respirador, momento en el cual deja de salir aire desde los alvéolos. Si la inspiración y la espiración finalizan antes de que se equilibre la presión entre los alvéolos y el respirador, la expansión alveolar durante la inspiración y el vaciamiento alveolar durante la espiración serán incompletos. Una inspiración incompleta da lugar a una disminución del Vt, mientras que una espiración incompleta se asocia a atrapamiento aéreo y a la presencia de una PEEP residual en los alvéolos que es mayor que la presión del respirador, lo que se conoce como **auto-PEEP**. Se necesita algo de tiempo para que se equilibre la presión entre los alvéolos y la atmósfera, y este tiempo es la denominada *constante de tiempo* (CT). Para que se equilibre la presión al 95% se necesitan 3 CT, y 5 CT para el 99%. La CT depende de la distensibilidad (C) y de la resistencia ®, y su relación se representa en la

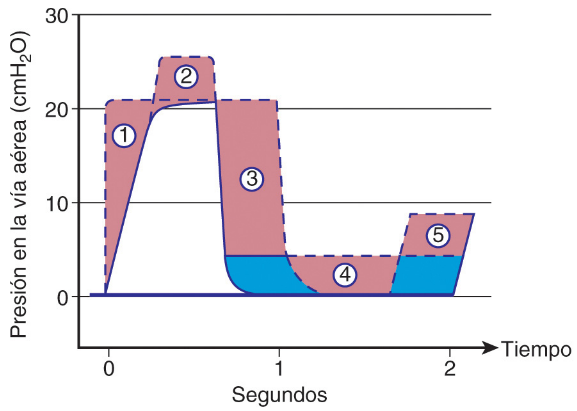

Fig. 89.5 **Cinco maneras diferentes de incrementar la presión en las vías respiratorias:** *1)* aumentar el flujo respiratorio, produciendo un patrón inspiratorio de onda cuadrada; *2)* aumentar la presión inspiratoria máxima; *3)* invertir el cociente inspiración/espiración o prolongar el tiempo inspiratorio sin variar la frecuencia; *4)* aumentar la presión teleespiratoria positiva, y *5)* incrementar la frecuencia ventilatoria disminuyendo el tiempo espiratorio sin cambiar el tiempo inspiratorio. *(De Harris TR, Wood BR: Physiologic principles. En Goldsmith JP, Karotkin EH, editors:* Assisted ventilation of the neonate*, ed 3, Philadelphia, 1996, Saunders.)*

figura 89.6. La CT se calcula como el producto de la distensibilidad por la resistencia (C × R) y se mide en segundos.

Las enfermedades con distensibilidad baja (elasticidad aumentada) se caracterizan por una presión de retroceso elástico alta, lo que conduce a un equilibrio más rápido de las presiones alveolar y del respirador, disminuyendo la CT. Las enfermedades con aumento de la resistencia en las vías respiratorias se asocian a flujos más lentos, necesitan más tiempo para mover el aire de un sitio a otro y, por tanto, tienen una CT aumentada. Las vías respiratorias se expanden durante la inspiración y se estrechan durante la espiración (v. cap. 373). Por tanto, la CT espiratoria (CTe) es más larga que la CT inspiratoria (CTi). En la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas (p. ej., asma, bronquiolitis, síndromes de aspiración), el estrechamiento de las vías respiratorias es mucho más notorio durante la espiración. Por tanto, aunque tanto la CTe como la CTi están prolongadas en dichas enfermedades, la CTe está mucho más prolongada que la CTi. Por tal motivo, los pacientes con dichas enfermedades se ventilan mejor con frecuencias más bajas, volúmenes corrientes más altos y un tiempo espiratorio (Te) mayor que el Ti. En las enfermedades caracterizadas por una disminución de la distensibilidad, tanto la CTe como la CTi son cortas; sin embargo, la CTe está más próxima a la CTi que en los pulmones normales debido a que el retroceso más rígido de los alvéolos se produce con más fuerza. Los pacientes con estas enfermedades se ventilan mejor con volúmenes corrientes pequeños para evitar lesiones pulmonares inducidas por el respirador y con un Ti relativamente más largo en cada respiración para mejorar la oxigenación.

Presión de apertura crítica

Los alvéolos colapsados o atelectásicos necesitan una presión considerable para abrirse. Una vez abiertos necesitan relativamente menos presión para continuar con su expansión. El proceso de apertura de los alvéolos atelectásicos se denomina **reclutamiento**. En un pulmón normal, los alvéolos siguen abiertos al final de la espiración y, por tanto, el pulmón necesita menos presión para recibir su Vt. En un cuadro patológico en el que los alvéolos se colapsan al final de la espiración (p. ej., SDRA), se necesita una cantidad sustancial de presión para abrirlos durante la inspiración. Esta presión provoca lesiones pulmonares inducidas por el respirador a través de dos mecanismos, *barotrauma* en la unión de los alvéolos y las vías respiratorias terminales y *volutrauma* secundario a sobredistensión de los alvéolos que ya están abiertos (v. figs. 89.2 y 89.3). Aunque los trastornos del parénquima pulmonar rara vez son uniformes y cada uno de los millones de alvéolos puede tener sus características mecánicas propias, puede conceptualizarse una relación compuesta de presión y volumen para todo el pulmón (fig. 89.7).

En estas situaciones, las porciones inferior y superior de la curva están relativamente horizontales, mientras que la porción intermedia está más vertical. Al comienzo de la inspiración se reclutan los alvéolos atelectásicos, que precisan una presión alta para un incremento de volumen relativamente pequeño. Una vez reclutados los alvéolos, los incrementos adicionales en el volumen requieren relativamente menos presión. La presión a la cual se abre la mayoría de los alvéolos se denomina *presión de apertura crítica;* este

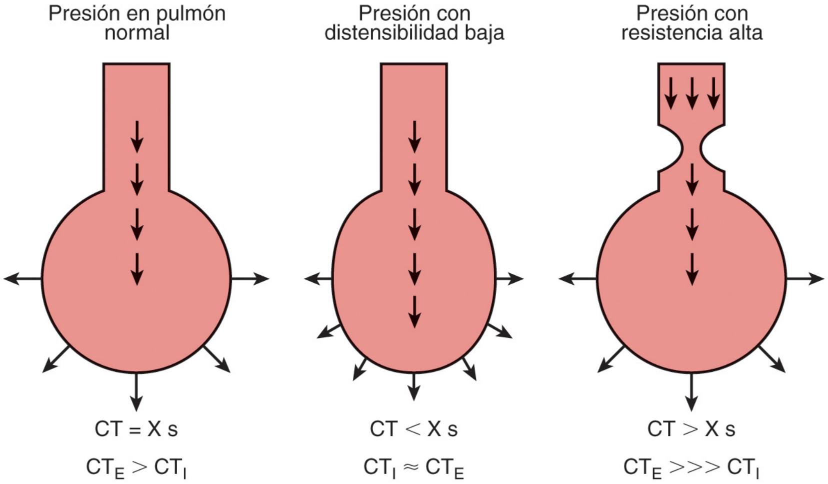

Fig. 89.6 Constante de tiempo (CT). Se necesita una cierta cantidad de tiempo para que se equilibre la presión (y, por tanto, para que se complete el aporte de gas) entre las vías respiratorias proximales y los alvéolos. La CT, un reflejo del tiempo necesario para que se equilibre la presión, es el producto de la distensibilidad por la resistencia. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar se necesita menos tiempo para que se equilibre la presión, mientras que en las enfermedades con aumento de la resistencia de las vías respiratorias se necesita más tiempo. La CT espiratoria está mucho más aumentada que la CT inspiratoria en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, ya que su estrechamiento está exagerado durante la espiración.

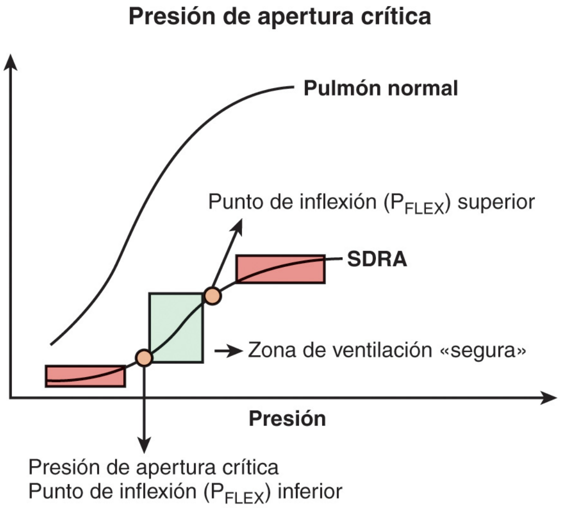

Fig. 89.7 **Relación entre volumen y presión en el pulmón normal y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.** En el SDRA, los alvéolos atelectásicos necesitan una cantidad de presión considerable para abrirse. La presión de apertura crítica, también denominada P_{FLEX} inferior, es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual se produce una expansión alveolar adicional con una presión relativamente menor. La P_{FLEX} superior es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual un aumento adicional en la presión da lugar a menos expansión alveolar; esta es la zona de sobredistensión alveolar. La estrategia menos lesiva para el pulmón consiste en mantener el volumen corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior.

punto se denomina también *punto de inflexión inferior* (P_{FLEX} inferior). Después del P_{FLEX} inferior puede suministrarse más volumen con una presión relativamente menor hasta que se alcanza el P_{FLEX} superior, en el cual la curva de presión y volumen vuelve a adquirir una configuración relativamente horizontal. La finalidad de la ventilación mecánica en la patología intersticial alveolar es suministrar un Vt entre los P_{FLEX} inferior y superior, en la denominada zona de ventilación segura. Si el Vt se suministra con un cambio en la presión de insuflación en el que se incluye el P_{FLEX} inferior, es probable que los alvéolos se abran y se cierren durante cada respiración, en un proceso denominado **reclutamiento corriente,** que es lesivo para el pulmón, especialmente en la unión de los alvéolos con las vías respiratorias terminales. Si el Vt se suministra con un cambio en la presión que incluya al P_{FLEX} superior, es probable que se produzca una sobredistensión de los alvéolos, ocasionando volutrauma y barotrauma. El mantenimiento de la ventilación corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior se consigue manteniendo un nivel de PEEP para lograr un reclutamiento alveolar de base y suministrando un Vt relativamente pequeño (6 ml/kg). La denominada estrategia de «pulmón abierto» ha demostrado ser beneficiosa en enfermedades intersticiales alveolares como el SDRA.

La ventilación mecánica puede suministrarse de forma no invasiva a través de una interfase entre el paciente y el aparato distinto al TET o bien de forma invasiva después de la intubación endotraqueal.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

El suministro de un soporte respiratorio mecánico con presión positiva sin usar un tubo endotraqueal se denomina ventilación no invasiva con presión positiva **(VNIPP)**. Este tipo de soporte respiratorio se emplea cada vez con más frecuencia en los cuidados intensivos pediátricos.

Las técnicas que se aplican más a menudo son la presión positiva continua en las vías respiratorias **(CPAP)** o la presión positiva bifásica (inspiratoria y espiratoria) en las vías respiratorias **(BiPAP)**. En los últimos años se han diseñado diferentes dispositivos de sofisticación creciente y existen diversas interfases, como las gafas nasales, las mascarillas nasales y de toda la cara, así como cascos. En la población pediátrica es de suma importancia que la interfase resulte cómoda para que la aplicación de la VNIPP resulte fructífera. La VNIPP se ha empleado con éxito en la insuficiencia respiratoria aguda y crónica hipóxica o hipercápnica, o en ambas. Las indicaciones van desde una obstrucción de las vías respiratorias bajas, como asma, o una obstrucción de las vías respiratorias altas, como el edema de las vías respiratorias después de la extubación, hasta enfermedades parenquimatosas, como neumonía y SDRA. La insuficiencia respiratoria aguda y crónica por debilidad neuromuscular y deformidades de la pared torácica ha sido la indicación clásica para su aplicación. La VNIPP se puede usar también para prevenir la reintubación después de una ventilación mecánica prolongada.

La BiPAP proporciona una presión positiva en las vías respiratorias durante la espiración y una presión positiva adicional durante la inspiración. Estas presiones pueden ajustarse de modo independiente para adaptarse a las necesidades y la comodidad de cada paciente, y puede ajustarse la frecuencia respiratoria. La presión positiva adicional durante la inspiración mejora la ventilación alveolar en cuadros pulmonares obstructivos o con distensibilidad baja. La presión positiva en las vías respiratorias durante la espiración puede disminuir los efectos del cierre de las vías respiratorias al elevar la presión intraluminal y aminorar el colapso de las vías respiratorias intratorácicas. La presión positiva en las vías respiratorias durante la inspiración puede reducir el trabajo de la musculatura inspiratoria.

Estos mecanismos pueden explicar muchos de los beneficios fisiológicos de la VNIPP, incluyendo un aumento de la distensibilidad pulmonar y de la CRF, un descenso del estrechamiento dinámico de las vías respiratorias (de modo parecido a un *stent* de las vías respiratorias), el aumento del Vt y de la ventilación alveolar, y una disminución del trabajo respiratorio. Los beneficios fisiológicos de la VNIPP en la patología pulmonar obstructiva (p. ej., asma) y restrictiva (p. ej., SDRA) se muestran esquemáticamente en las figuras 89.8 y 89.9. Otros beneficios derivan de la mejoría de las interacciones cardiopulmonares, y en especial de la reducción de la poscarga del VI, mejorando de este modo el gasto cardíaco en pacientes con disfunción aguda o crónica del VI.

La VNIPP suele tolerarse bien y es más segura que la ventilación mecánica invasiva, al evitar los traumatismos en las vías respiratorias derivados de la intubación endotraqueal y al disminuir las necesidades de sedación. Permite desconexiones para administrar medicación por vía oral y para limpiar las secreciones respiratorias, y algunos pacientes seleccionados pueden ser

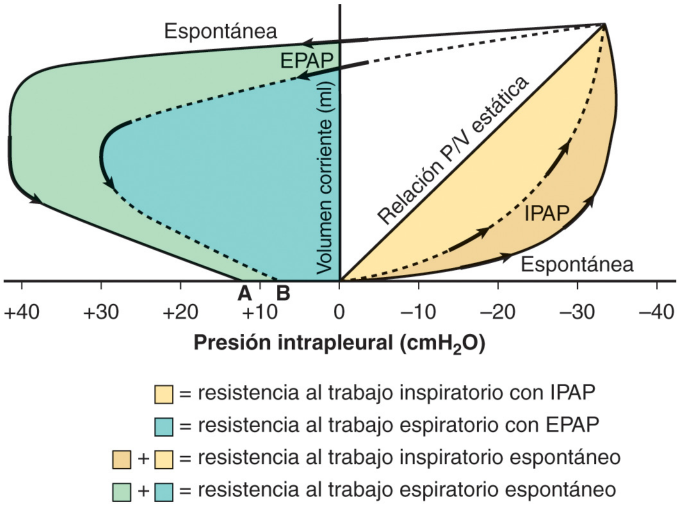

Fig. 89.8 **Trabajo respiratorio en el estatus asmático, con y sin ventilación con presión positiva no invasiva.** En la rama espiratoria del ciclo respiratorio, el punto de igualdad de presión se desplaza distalmente, condicionando que las vías respiratorias empiecen a acercarse a un volumen pulmonar mayor (capacidad de cierre aumentada), lo que da lugar a hiperinsuflación dinámica y a presión teleespiratoria positiva intrínseca (auto-PEEP) *(A).* La aplicación de presión espiratoria positiva en las vías respiratorias actúa a modo de endoprótesis, reduciendo el colapso de las vías respiratorias intratorácicas, la hiperinsuflación dinámica y la auto-PEEP *(B)* y el trabajo respiratorio. En la rama inspiratoria, el paciente necesita generar menos presión negativa para iniciar la inspiración, ya que la auto-PEEP es menor. Los músculos inspiratorios están sometidos a menos tensión gracias a la presión inspiratoria positiva en las vías respiratorias (IPAP) durante toda la inspiración para un volumen corriente concreto. Tanto el trabajo respiratorio espiratorio como el inspiratorio se reducen gracias a la aplicación de la ventilación con presión positiva no invasiva. P-V, presión-volumen. *(Tomada de Sarnaik AA, Sarnaik AP: Noninvasive ventilation in pediatric status asthmaticus: sound physiologic rationale but is it really safe, effective, and cost-efficient?* Pediatr Crit Care Med *13:484-485, 2012.)*

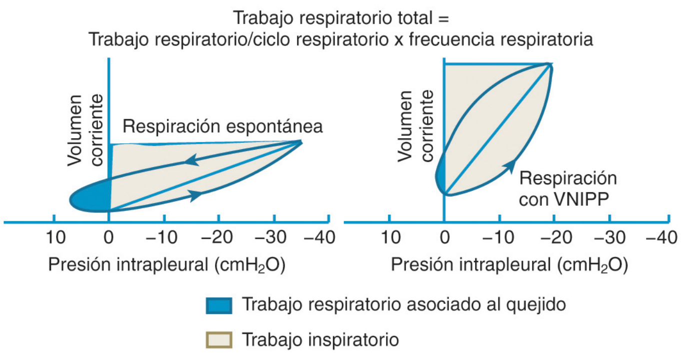

Fig. 89.9 **Efectos pulmonares fisiológicos beneficiosos de la ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP) en la patología pulmonar restrictiva (p. ej., SDRA). Izquierda,** Sin VNIPP, la pendiente de la relación presión-volumen está más aplanada, con lo que el volumen corriente es menor para una presión de insuflación concreta y precisa una frecuencia respiratoria mayor para mantener la ventilación alveolar por minuto necesaria. El inicio de la inspiración se sitúa con un volumen pulmonar menor, lo que indica una disminución de la capacidad residual funcional (CRF). La espiración es activa hacia el final debido al quejido encaminado a aumentar la CRF. **Derecha,** Al instaurar la VNIPP, aumenta la pendiente de la relación presión-volumen, con lo que se incrementa el volumen corriente para una presión de insuflación concreta, con el descenso consiguiente en la frecuencia respiratoria y en el trabajo de la respiración. La CRF está aumentada por la presión espiratoria positiva en las vías respiratorias (EPAP), con lo que mejora la oxigenación y disminuye el trabajo espiratorio asociado al quejido.

alimentados por boca. También es de prever que disminuya el número de infecciones nosocomiales, de neumonías asociadas al respirador y de lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Además, parece que la terapia con aerosoles impulsada por la VNIPP es más eficaz.

Entre las complicaciones de la VNIPP están la irritación de la mucosa de las vías respiratorias altas, la hiperinsuflación pulmonar con el consiguiente enfisema intersticial y neumotórax, distensión abdominal, aspiración e intolerancia a la alimentación. Los pacientes en los que se instaura una VNIPP necesitan una monitorización cardiorrespiratoria estrecha, ya que puede progresar la insuficiencia respiratoria, abocando a la necesidad de intubar al paciente.

Algunas autoridades han sugerido varios factores predictivos independientes para la VNIPP. Los pacientes con una dificultad respiratoria más grave y aquellos que no muestran mejoría de los índices respiratorios (es decir, frecuencia respiratoria, reducción de la FiO_2) en las 2 horas siguientes a la instauración de estas modalidades de ventilación tienen más probabilidades de fracasar. Los individuos con enfermedades sistémicas graves subyacentes, como sepsis, disfunción multiorgánica y neoplasias malignas tienen menos probabilidades de responder favorablemente a la VNIPP. Las contraindicaciones absolutas incluyen la pérdida de los reflejos de las vías respiratorias, agresiones neurológicas agudas graves, parada cardiorrespiratoria e inestabilidad hemodinámica grave. Los pacientes con anomalías en el tercio medio de la cara o con traumatismos o quemaduras faciales no deben ser candidatos para una VNIPP. Otras contraindicaciones son el periodo postoperatorio inmediato después de una cirugía facial o de las vías respiratorias altas, una cirugía gastrointestinal reciente o los pacientes con obstrucción intestinal y vómitos. Tampoco debe instaurarse la VNIPP en los pacientes con agitación intensa y confusos. Se ha demostrado que la VNIPP disminuye las tasas de intubación, así como las tasas de reintubación, y se emplea cada vez más para tratar la insuficiencia respiratoria aguda o crónica en pacientes pediátricos.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

La ventilación mecánica implica la consideración de las cuatro fases del ciclo respiratorio: 1) inicio de la respiración y una variable que está controlada, denominada a menudo como *modo;* 2) características de la fase inspiratoria, que determinan la duración de la inspiración y cómo se suministra la presión o el volumen; 3) finalización de la inspiración, denominada a menudo como *ciclo,* y 4) características de la fase espiratoria. En condiciones ideales, la ventilación mecánica no debe suplantar por completo al trabajo de la respiración, sino que debe ayudar al esfuerzo respiratorio propio del paciente. En ausencia de cualquier esfuerzo respiratorio del paciente, puede producirse un desentrenamiento de la musculatura respiratoria, dificultando el destete de la ventilación mecánica.

Inicio de la inspiración y variable de control (modalidad)

El inicio de la inspiración puede fijarse para que ocurra a una frecuencia y a un intervalo determinados, con independencia del esfuerzo del paciente, o puede programarse en respuesta a dicho esfuerzo. Una vez iniciada la inspiración, la respiración pasa a ser controlada enteramente por el respirador (modalidad de control) o apoya el esfuerzo inspiratorio del paciente hasta un volumen inspiratorio o hasta una presión predeterminada *(modo de soporte).* Los avances tecnológicos permiten que se consiga una mayor sincronía entre el respirador y el paciente. Puede fijarse el respirador para que se *dispare* cuando recibe la señal que indica un esfuerzo del paciente. Esta característica puede lograrse por el descenso de la presión *(desencadenante de presión)* o del flujo de aire *(desencadenante de flujo)* en el circuito del respirador generado por el esfuerzo inspiratorio del paciente. Si no se recibe dicha señal por ausencia de esfuerzo del paciente, el respirador suministra una respiración según el intervalo seleccionado por el técnico.

Modalidades de control

Modalidad de ventilación mandatoria intermitente. En la ventilación mandatoria intermitente (IMV), la inspiración se inicia a la frecuencia fijada con un mecanismo de tiempo independiente del esfuerzo del paciente. Entre las respiraciones suministradas por la máquina, el paciente puede respirar espontáneamente a partir de una fuente de gas fresco. La IMV permite ajustar el soporte del respirador en función de las necesidades del paciente y, por tanto, resulta de gran ayuda durante el proceso de destete. La falta de sincronía entre las respiraciones suministradas por la máquina y los esfuerzos del paciente puede abocar a una ventilación ineficaz y a que este perciba molestias, especialmente cuando la IMV se fija a una frecuencia alta. En tales casos, puede que sea necesario una sedación o un bloqueo neuromuscular del paciente para suministrar un Vt eficiente. Para obviar este problema se utiliza la **IMV sincronizada (SIMV),** en la que las respiraciones

suministradas por la máquina se desencadenan por los esfuerzos inspiratorios del paciente (fig. 89.10). Entre las respiraciones suministradas por la máquina está disponible una fuente de gas fresco para las respiraciones espontáneas del paciente. En ausencia de esfuerzo por parte del paciente, este recibe una frecuencia de base, como en el modo IMV. Incluso con SIMV puede producirse una asincronía entre el paciente y el respirador, ya que el Vt, la presión de insuflación y el tiempo inspiratorio se determinan únicamente con el respirador.

Modo asistido controlado. En el modo asistido controlado, cada respiración del paciente es disparada por la presión o por el flujo generado por su esfuerzo y «asistida» con una presión inspiratoria o un volumen seleccionados de antemano. La frecuencia de las respiraciones, por tanto, está determinada por la frecuencia espontánea del paciente. Se fija una frecuencia total de respaldo (paciente y respirador) para suministrar un número mínimo de respiraciones. En esta modalidad, con una frecuencia de respaldo de 20 respiraciones/minuto y una frecuencia inherente del paciente de 15 respiraciones/minuto, el respirador ayudará a las respiraciones y el paciente recibirá 5 respiraciones/minuto adicionales. Por otra parte, un paciente con una frecuencia espontánea de 25 respiraciones/minuto recibirá asistencia en las 25 respiraciones. Aunque resulta de utilidad en algunos pacientes, este modo no puede usarse en el proceso de destete, el cual supone una disminución gradual del soporte ventilatorio.

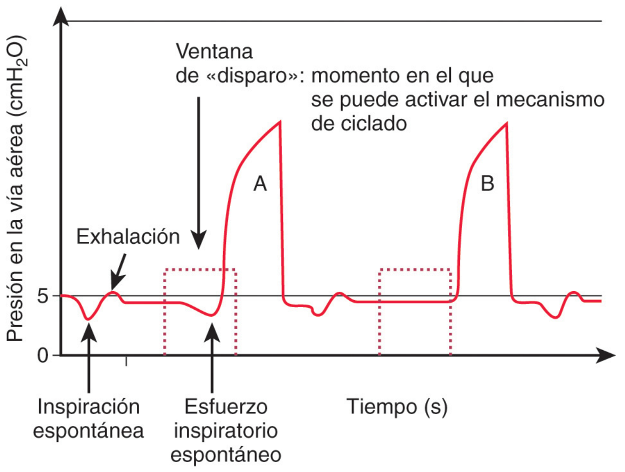

Fig. 89.10 **Ventilación mandatoria intermitente sincronizada.** A los intervalos fijados, el circuito del respirador se activa y aparece una «ventana» de disparo *(área de la línea de puntos). (A)* Si el paciente inicia la respiración en la ventana de disparo, el respirador suministra una respiración mandatoria. *(B)* Si no se produce un esfuerzo espontáneo, el respirador suministra una respiración mandatoria en el momento fijado después de la ventana de disparo. *(De Banner MJ, Gallagher TJ: Respiratory failure in the adult: ventilatory support. En Kirby RR, Smith RA, Desautels DA, editors:* Mechanical ventilation, *New York, 1985, Churchill Livingstone.)*

Variable de control

Una vez iniciada la respiración puede controlarse el Vt o la presión suministrada por el respirador. La respiración suministrada por la máquina está entonces controlada por volumen o por presión (tabla 89.11). En la **ventilación controlada por volumen (VCV),** el volumen suministrado por la máquina es el control principal, y la presión de insuflación generada depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio. Los cambios en la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio se detectan fácilmente por los cambios observados en la presión de insuflación. En la **ventilación controlada por presión (PCV),** el cambio de presión por encima del basal supone el control principal, y el Vt suministrado a los pulmones depende de la C y la R del sistema respiratorio. Los cambios en la C y la R del sistema respiratorio no afectan a la presión de insuflación y, por tanto, pueden pasar desapercibidos, a menos que se monitorice el Vt espirado.

La VCV y la PCV tienen sus propias ventajas y desventajas (v. tabla 89.11). Por lo general, la PCV es más eficiente que la VCV en términos de cantidad de Vt suministrado para una presión de insuflación concreta durante la ventilación de un pulmón con CT no uniformes, como en el asma. En la VCV, las vías respiratorias con obstrucción parcial probablemente reciban más volumen suministrado por la máquina durante la inspiración que las vías respiratorias con una obstrucción relativamente mayor, con CT más largas (fig. 89.11*A*). Esta situación dará lugar a una ventilación asimétrica, a una presión inspiratoria máxima (PIP) más alta y a un descenso de la C_{DYN}. En la PCV, como se mantiene una presión de insuflación constante durante toda la inspiración, las unidades pulmonares relativamente menos obstruidas, con CT más breves, alcanzarán el equilibrio de la presión antes durante la inspiración que las áreas relativamente más obstruidas. Así pues, las unidades con constantes de tiempo más cortas alcanzarán su volumen final antes en la inspiración, y aquellas con constantes de tiempo más largas seguirán recibiendo un volumen adicional más tarde en la inspiración (fig. 89.11*B*). Esta situación dará lugar a una distribución más uniforme del gas inspirado, a un aporte de más V t para la misma presión de insuflación y a una mejoría de la C_{DYN} en comparación con la VCV.

El **control de volumen regulado por presión (PRVC)** combina las ventajas de la VCV y la PCV. En este modo, el Vt y el Ti se controlan como las variables primarias, pero el respirador determina la cantidad de presión necesaria para suministrar el V t deseado. De esta manera, la presión de insuflación se ajusta para suministrar el Vt predeterminado a lo largo del Ti, en función de la C y la R respiratoria del paciente.

Modos de soporte

La **ventilación con soporte de presión (PSV)** y la **ventilación con soporte de volumen (VSV)** están diseñadas para apoyar las respiraciones espontáneas del paciente. Con la PSV, el inicio de la inspiración lo desencadena la respiración espontánea del paciente, la cual es a continuación «apoyada» por una elevación rápida en la presión del respirador hasta un valor seleccionado de antemano. La inspiración continúa hasta que el flujo inspiratorio desciende hasta un valor fijado (generalmente el 25% del flujo máximo) a medida que se llenan los pulmones del paciente. De este modo, el Ti está controlado por los propios esfuerzos del paciente. La PSV puede combinarse con SIMV, de manera que cada respiración por encima de la frecuencia de la SIMV es apoyada por la PSV. Un modo de ventilación mecánica más suave que la SIMV consiste en permitir que el paciente controle al máximo la

Tabla 89.11 Características de los métodos de ventilación controlados por presión y por volumen

	VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN	VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN
Parámetros de control	Presión de insuflación Tiempo inspiratorio Tiempo de elevación	Volumen corriente Flujo Patrón del flujo inspiratorio (constante frente a desacelerante)
Volumen suministrado por la máquina	Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio	Constante
Presión de insuflación	Constante	Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio
Fuga del tubo endotraqueal	En cierto modo compensada	El volumen fugado es parte del volumen corriente
Distribución de la ventilación	Más uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables	Menos uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables
Comodidad del paciente	Posiblemente comprometida	Posiblemente mejorada
Destete	Se necesita ajustar la presión de insuflación para suministrar el volumen corriente deseado	El volumen corriente permanece constante, la presión de insuflación va reduciéndose automáticamente

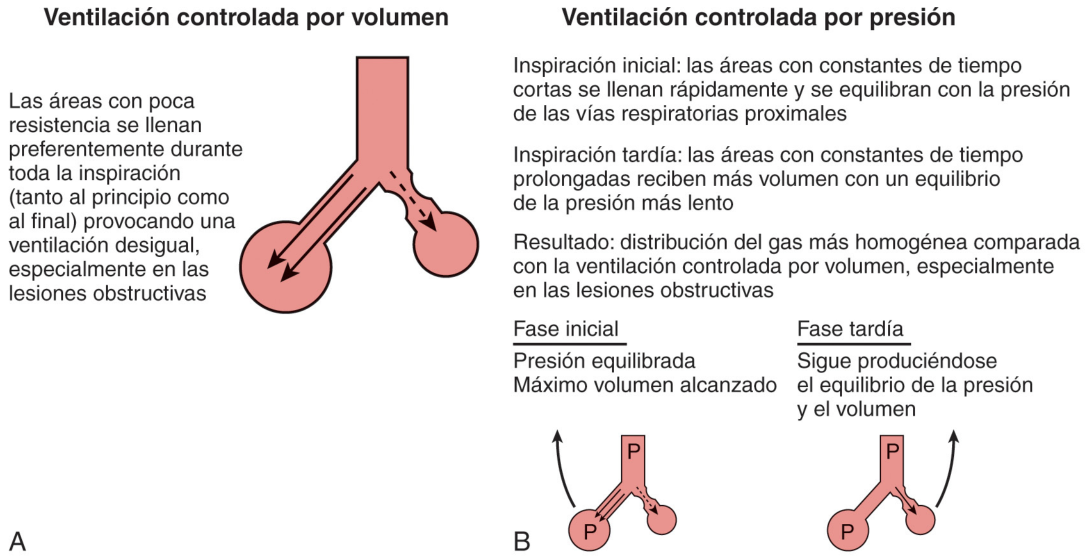

Fig. 89.11 **A,** En la ventilación controlada por volumen (VCV), el volumen corriente (Vt) se suministra a las áreas menos obstruidas durante toda la inspiración. Por tanto, las áreas obstruidas del pulmón reciben una proporción menor de Vt, con lo que la ventilación es desigual. **B,** En la ventilación controlada por presión (PCV), las áreas menos obstruidas se equilibran con la presión de insuflación y, por tanto, reciben la mayor parte del Vt al principio de la inspiración. Las áreas más obstruidas, con constantes de tiempo prolongadas, necesitan más tiempo para que se equilibre la presión y, por tanto, para seguir recibiendo una proporción de su Vt más tarde durante la inspiración. La totalidad del Vt se distribuye más uniformemente que con la ventilación ciclada por volumen.

frecuencia, el Vt y el Ti, de modo que el Vt (o la presión de insuflación) y el Ti se fijan de antemano. La PSV, como única fuente de soporte ventilatorio mecánico, no suele ser adecuada para los pacientes con neumopatías graves. Sin embargo, la PSV resulta especialmente útil en los que están destetándose y en los que necesitan ventilación mecánica para neumopatías menos graves o con debilidad neuromuscular.

La VSV es parecida a la PSV, ya que se apoyan todas las respiraciones espontáneas. En la VSV se ajusta la presión inspiratoria para apoyar las respiraciones espontáneas con el fin de garantizar un Vt seleccionado de antemano. Si hay cambios en la mecánica respiratoria o en el esfuerzo del paciente, la presión inspiratoria para apoyar la respiración iniciada por el esfuerzo del paciente se ajusta automáticamente para suministrar el Vt fijado.

Características de la fase inspiratoria

El Ti, la onda de flujo inspiratorio y el tiempo de elevación de la presión pueden ajustarse en la fase inspiratoria para adaptarse a la mecánica respiratoria del paciente.

En la PCV, la duración del Ti se establece directamente en segundos. En la VCV, el Ti puede ajustarse programando el flujo inspiratorio (volumen/tiempo). La elección del valor del Ti depende de la frecuencia respiratoria, lo que determina la duración total de cada respiración, y de la estimación de las CT inspiratoria y espiratoria. Al disminuir la tasa de flujo aportado aumenta el Ti, y viceversa. Con un aumento en el Ti, la sangre capilar pulmonar se ve expuesta a una mayor PAO_2 durante más tiempo. Esto es beneficioso en enfermedades con disminución de la CRF, como el SDRA y el edema pulmonar. Un aumento en el Ti incrementa también el Vt sin elevar la presión de insuflación en la PCV si el flujo inspiratorio sigue produciéndose al final de la espiración. Hay que saber que, para una frecuencia concreta del respirador, un aumento en el Ti disminuye el Te. Por tanto, cualquier estrategia que utilice un aumento en el componente inspiratorio del ciclo respiratorio debería garantizar que el descenso del Te sigue siendo suficiente para completar la espiración.

La *onda del flujo inspiratorio* puede ajustarse en el modo VCV como un flujo constante (onda cuadrada) o como un flujo decelerado (onda con rampa descendente). En la onda cuadrada el flujo se mantiene constante durante toda la inspiración. En la onda de rampa descendente el flujo es máximo al comienzo de la inspiración y disminuye durante toda su duración. No se sabe qué patrón de flujo es mejor para una enfermedad concreta.

En la PCV y la PSV, la PIP prescrita se alcanza a través del aporte de flujo de aire. El *tiempo de elevación de la presión* refleja el tiempo que necesita el respirador para alcanzar la PIP y puede ajustarse controlando el flujo al inicio de la fase inspiratoria. El tiempo de aumento del flujo inspiratorio se ajusta para que el paciente despierto se sienta cómodo y también para prevenir una elevación en la presión inspiratoria excesivamente rápida, lo que podría ocasionar un barotrauma.

Conclusión de la inspiración (ciclo)

Los dos mecanismos de conclusión inspiratoria utilizados con más frecuencia en las modalidades de control son el ciclado por tiempo y el ciclado por volumen. En la respiración mecánica **ciclada por tiempo,** la inspiración finaliza una vez transcurrido un Ti seleccionado de antemano, mientras que en la respiración **ciclada por volumen,** la inspiración finaliza una vez que la máquina ha suministrado un volumen fijado dentro del circuito del respirador. Una respiración ciclada por tiempo casi siempre está limitada por presión, de manera que la PIP se mantiene constante lo que dure la inspiración. Una respiración ciclada por volumen puede tener limitada la presión como mecanismo de seguridad para evitar el barotrauma. El mecanismo de finalización de la inspiración se fija de forma algo diferente en los modos de soporte. En la PSV, la inspiración se fija para concluir después de que el flujo inspiratorio disminuya por debajo de un porcentaje concreto (habitualmente el 25%) del flujo inspiratorio máximo. Esto sucede cuando el paciente ya no desea recibir un Vt adicional. Dicha respiración puede denominarse **ciclada por flujo.** En la VSV, la inspiración finaliza cuando el paciente ha recibido el Vt deseado.

Maniobras de la fase espiratoria

La maniobra más útil durante la fase espiratoria es la aplicación de PEEP, la cual se aplica con respiración tanto controlada como asistida. Los beneficios clínicos más importantes de la PEEP son el reclutamiento de alvéolos atelectásicos y el aumento de la CRF en pacientes con enfermedades alveolointersticiales, de manera que mejora la oxigenación. Cada vez se sabe mejor que incluso una desconexión breve del respirador, y por tanto una presión teleespiratoria nula (ZEEP), puede dar lugar a una **disminución del reclutamiento** alveolar y a un deterioro de la oxigenación. En los pacientes con lesiones obstructivas, en las que una espiración insuficiente provoca atrapamiento de aire y auto-PEEP, la PEEP extrínseca (aplicada a través de un dispositivo mecánico) puede impedir el cierre de las vías respiratorias y mejorar la ventilación. Otros efectos beneficiosos de la PEEP son la redistribución del líquido pulmonar extravascular, desplazándolo de las zonas de intercambio gaseoso, la mejoría de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ y la estabilización de la pared torácica. El efecto de la PEEP sobre la C pulmonar es variable, según el grado de PEEP aplicada y la mecánica pulmonar del paciente. Cambiando la ventilación de Vt a una parte más favorable de la curva de presión por volumen, la PEEP puede reclutar más alvéolos, retrasa el cierre de las vías respiratorias y mejora la C pulmonar. Por otra parte, una PEEP excesiva puede provocar sobredistensión alveolar y disminuir la C. El efecto de la PEEP en cada paciente puede confirmarse midiendo el Vt y calculando la C_{DYN}. Otros efectos nocivos de la PEEP son la disminución del retorno venoso, el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la disminución del gasto cardíaco.

OTRAS MODALIDADES DE VENTILACIÓN

Ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias

La ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias **(APRV)** mejora la oxigenación en los casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave secundaria a una enfermedad alveolointersticial. Esta modalidad aplica una CPAP, denominada $CPAP_{HIGH}$, para reclutar y mantener la CRF, con fases breves e intermitentes de liberación de $CPAP_{LOW}$ para permitir que salga el gas. La $CPAP_{HIGH}$ es análoga a la PIP y la $CPAP_{LOW}$ es similar a la PEEP. A diferencia del paciente que recibe una ventilación mecánica convencional, un paciente que recibe APRV invierte la mayoría del tiempo en la fase de $CPAP_{HIGH}$, la cual puede durar hasta 3-5 segundos, con un tiempo breve (0,3-0,5 segundos) en la fase de $CPAP_{LOW}$. Estos Ti atípicamente largos pueden tolerarse gracias a una válvula espiratoria flotante en el circuito del respirador que permite la respiración espontánea durante la fase de $CPAP_{HIGH}$. Por tanto, incluso aunque pueda considerarse la fase de $CPAP_{HIGH}$ como inspiratoria y la fase de $CPAP_{LOW}$ como espiratoria, en lo que respecta al respirador, el paciente es capaz de respirar espontáneamente durante estas fases. Los Ti del respirador más largos reclutan unidades pulmonares, y la capacidad para respirar espontáneamente durante esta fase permite que el flujo de gas se redistribuya hacia las regiones pulmonares atelectásicas. No se ha demostrado el beneficio de la APRV en la insuficiencia respiratoria hipoxémica pediátrica.

Ventilación de alta frecuencia

La ventilación mecánica a frecuencias suprafisiológicas y Vt bajos, conocida como ventilación de alta frecuencia **(HFV),** mejora el intercambio gaseoso en un grupo de pacientes concretos que no responden a otras modalidades ventilatorias tradicionales. El mecanismo de la ventilación alveolar en la HFV es sumamente diferente del de la ventilación convencional, ya que la HFV depende menos del Vt y más de las velocidades asimétricas y de la dispersión convectiva del gas inspirado. Los pacientes con insuficiencia hipóxica persistente grave son los que tienen más probabilidades de beneficiarse de la HFV. Esta modalidad también resulta de gran utilidad en los pacientes con fístulas broncopleurales y fugas de aire persistentes. La característica principal de la HFV es reclutar volumen pulmonar con una presión media alta en las vías respiratorias y lograr fluctuaciones menores en la presión alveolar durante la inspiración y la espiración, manteniendo de este modo una CRF satisfactoria y disminuyendo la distensión alveolar. Las dos técnicas de HFV más investigadas son la HFO y la HFJV.

La modalidad de HFV que se utiliza más frecuentemente es la **oscilación de alta frecuencia (HFO),** que emplea un mecanismo para generar el movimiento del aire de un lado a otro. A través de un circuito paralelo, y mediante un efecto Venturi, puede arrastrarse (insuflarse) una cantidad de aire adicional. El aire es empujado hacia dentro durante la inspiración y aspirado activamente hacia fuera durante la espiración. Los determinantes principales de la oxigenación son la FiO_2 y la presión media en las vías respiratorias, mientras que la ventilación está determinada por los cambios de la presión media en las vías respiratorias (amplitud). Las frecuencias respiratorias utilizadas con más frecuencia varían desde 5 Hz (300 respiraciones/minuto) en los adultos y los niños mayores, hasta 6-8 Hz (360-480 respiraciones/minuto) en los niños pequeños, 8-10 Hz (480-600 respiraciones/minuto) en los lactantes y 10-12 Hz (600-720 respiraciones/minuto) en los recién nacidos y en los lactantes prematuros.

En la **ventilación con chorro *(jet)* de alta frecuencia (HFJV)** se interpone un interruptor de alta frecuencia entre la fuente de gas a alta presión y una pequeña cánula que se incorpora al TET. La cánula impulsa mínimas cantidades de gas (chorros) a gran velocidad y alta frecuencia a través del TET. Se insufla una cantidad adicional de gas desde un circuito paralelo. A diferencia de la HFO, la espiración se produce de forma pasiva gracias a la recuperación elástica del pulmón y de la pared torácica. La PEEP se ajusta a través del circuito paralelo mediante un respirador convencional en línea. La frecuencia respiratoria suele fijarse normalmente a 420 respiraciones/minuto. Los determinantes principales de la oxigenación son la FiO_2 y la PEEP, y el determinante principal de la ventilación es la PIP.

PARÁMETROS CONVENCIONALES DEL RESPIRADOR

Fracción inspirada de oxígeno

La forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina es la que dicta el contenido de oxígeno en la sangre y no guarda una relación lineal con la PaO_2. Un valor PaO_2 que dé lugar a una saturación de la oxihemoglobina del 95% es razonable en la mayoría de las situaciones, ya que una PaO_2 mayor causaría un incremento mínimo en el contenido de oxígeno arterial, y un descenso modesto (≈10 mmHg) en la PaO_2 daría lugar a una bajada mínima en la saturación de la oxihemoglobina. En la mayoría de los casos, una meta razonable es un valor de PaO_2 de 70-75 mmHg. Los valores de la FiO_2 mayores de los necesarios para alcanzar saturaciones de la oxihemoglobina de aproximadamente el 95% exponen al paciente a una toxicidad innecesaria por oxígeno. Siempre que sea posible, los valores de la FiO_2 deberían reducirse hasta ≤0,40, siempre y cuando la saturación de la oxihemoglobina se mantenga en 95% o más.

Modo

La elección del modo de ventilación depende del grado de interacción deseado entre el respirador y el paciente, y de la entidad patológica que se vaya a tratar. La SIMV y la asistida controlada se eligen como modos controlados, la PCV, la VCV o la PRVC se eligen en función de las variables que quieren controlarse, y la PS y la VS son de elección como modos de soporte.

Volumen corriente y frecuencia

Como ya se ha comentado anteriormente, la ventilación alveolar, el determinante principal de la $PaCO_2$, se calcula utilizando el Vt, la frecuencia respiratoria y el Vd. Un cambio en el Vt provoca un cambio correspondiente en la ventilación alveolar sin afectar a la ventilación del Vd. Un cambio en la frecuencia respiratoria afecta a la ventilación alveolar y a la ventilación del Vd. La elección del Vt y de la frecuencia depende de la CT. En un paciente con pulmones relativamente normales, una frecuencia del respirador apropiada para la edad y un Vt de 7-10 ml/kg serían los parámetros iniciales apropiados. Las enfermedades asociadas a disminución de las CT (p. ej., disminución de la distensibilidad estática, como SDRA, neumonía o edema pulmonar) se tratan mejor con volúmenes corrientes pequeños (6 ml/kg) y frecuencias relativamente rápidas (p. ej., 25-40 respiraciones/minuto). Las enfermedades asociadas con constantes de tiempo prolongadas (aumento de la resistencia de las vías respiratorias, como asma y bronquiolitis) se tratan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes mayores (10-12 ml/kg). En la PCV, el Vt suministrado depende de la distensibilidad y la resistencia de las vías respiratorias del paciente, y debe monitorizarse para garantizar una magnitud adecuada para cada situación. Una presión de insuflación de 15-35 cmH_2O es suficiente para la mayoría de los pacientes, si bien puede ser preciso ajustarla según el volumen del Vt espirado. Hay que hacer hincapié en el hecho de que no es necesario alcanzar un valor de $PaCO_2$ «normal» con la ventilación mecánica. Podría ser aceptable una hipercapnia leve (hipercapnia permisiva), sobre todo cuando se intenta limitar una presión de insuflación o volúmenes corrientes nocivos.

Tiempo inspiratorio y tiempo espiratorio

Tanto el Ti como el Te se ajustan fijando el flujo inspiratorio en la VCV y el Ti preciso en la PCV. Al aumentar el Ti se incrementa la presión media en las vías respiratorias, mejora la oxigenación en las enfermedades con disminución de la CRF y se distribuye mejor el Vt en la enfermedad pulmonar obstructiva. Debe proporcionarse un tiempo espiratorio suficiente para garantizar un vaciamiento adecuado de los alvéolos.

Presión teleespiratoria positiva

El mejor nivel de PEEP depende de la entidad patológica que se vaya a tratar y puede variar en el mismo paciente de un momento a otro. Las decisiones suelen basarse en el cociente PaO_2/FiO_2 y en la medición de la C_{DYN}.

ASINCRONÍA ENTRE EL PACIENTE Y EL RESPIRADOR

La asincronía entre el paciente y el respirador puede ocurrir cuando el patrón respiratorio del paciente no se acopla con el del respirador. Esto puede suceder durante todas las fases de la respiración. Entre los efectos adversos de la asincronía entre el paciente y el respirador están el gasto energético, el aporte ineficiente del Vt deseado, la generación de una presión intratorácica excesiva que dé lugar a barotrauma y a consecuencias negativas sobre el gasto cardíaco, un aumento del trabajo respiratorio y molestias en el paciente. Aunque hay varios mecanismos para facilitar la sincronía entre el paciente y el respirador, es inevitable un cierto grado de asincronía, a menos que el paciente esté sedado y paralizado farmacológicamente.

Activación *(trigger)* del respirador

El paciente debe ser capaz de activar el respirador sin mucho esfuerzo. Los respiradores pueden dispararse por presión o por flujo. En los **respiradores que se disparan por presión,** se abre la válvula inspiratoria y se suministra el flujo cuando se genera la presión negativa fijada en el interior del circuito formado por el paciente y el respirador durante la inspiración. La presión necesaria para desencadenar una inspiración depende de la sensibilidad del *trigger* por presión. En los **respiradores que se disparan por flujo,** el respirador proporciona un flujo de gas basal a través del circuito formado por el paciente y el respirador. Cuando un sensor de flujo en la rama espiratoria

del circuito detecta un descenso en el flujo como consecuencia del esfuerzo inspiratorio del paciente, la válvula inspiratoria se abre y se suministra una respiración. La amplitud del cambio en el flujo necesaria para disparar una inspiración depende de la sensibilidad del *trigger* por flujo. El *trigger* por flujo se considera más confortable, sobre todo porque el paciente recibe cierta cantidad de flujo antes de disparar el respirador, a diferencia del *trigger* por presión, en el que no se administra flujo hasta que el respirador se activa. El trabajo de la respiración disminuye al aumentar la sensibilidad del *trigger,* reduciéndose el cambio en la presión o en el flujo necesario para desencadenar una inspiración. Sin embargo, al disminuir excesivamente la presión o el flujo necesarios, podría provocarse un disparo accidental y respiraciones no deseadas por la turbulencia generada por la condensación en el circuito del respirador, fugas en el TET u oscilaciones cardíacas.

Selección del tiempo inspiratorio adecuado

La duración del Ti debe equilibrarse con la fase inspiratoria propia del paciente. Si el Ti es demasiado largo, el impulso del paciente para espirar puede empezar antes de que haya finalizado el ciclo del respirador. Cuando sucede esto, la espiración se produce contra el flujo inspiratorio y una válvula de espiración cerrada, lo que aumenta el trabajo respiratorio, eleva de forma excesiva la presión intratorácica y molesta al paciente. Si el Ti es demasiado corto, el paciente puede estar inspirando todavía sin soporte del respirador. En términos generales, el Ti suele iniciarse a los 0,5-0,7 segundos en los recién nacidos, a los 0,8-1 segundos en los niños mayores y a los 1-1,2 segundos en los adolescentes y los adultos. En ocasiones es necesario realizar ciertos ajustes en función de cada paciente y del tipo de neumopatía presente. En los pacientes con enfermedades pulmonares graves (tanto obstructivas como restrictivas) puede ser necesario seleccionar valores antinaturales de Ti y de Te, como ya se ha comentado. En tales casos, puede necesitarse una analgesia o una sedación adecuadas, y en casos extremos, relajación neuromuscular.

Selección del patrón del flujo inspiratorio

En la VCV, un flujo inadecuado puede ser otra causa de asincronía entre el paciente y el respirador. Tras el inicio de la inspiración, si la cantidad de flujo fijada es inadecuada para satisfacer las demandas del paciente, se produce un estado de **hambre de flujo**, lo que aumenta el trabajo de la respiración y genera molestias. Dichos pacientes pueden precisar un patrón de flujo inspiratorio decelerado, en el cual se proporciona un flujo mayor al comienzo de la inspiración y menor hacia el final, a medida que se llenan los pulmones. Por otra parte, este patrón puede resultarle incómodo al paciente que desea un llenado alveolar más gradual. La selección del patrón inspiratorio debería basarse en la mecánica respiratoria de cada paciente. En la PCV y la PSV, el tiempo de rampa inspiratoria determina el modo en el que se eleva la presión en las vías respiratorias y el Vt suministrado. Las consideraciones a la hora de elegir una rampa adecuada en la PCV y la PSV son similares a las de la elección del patrón de flujo inspiratorio en la VCV.

Utilización de los modos de soporte

A un paciente consciente se le debe permitir que respire espontáneamente, apoyando la respiración con PSV o VSV. Con esta estrategia se minimizan las respiraciones mandatorias generadas por el respirador que se escapan del control de modulación del paciente. Por tanto, debe valorarse al paciente de forma continuada para determinar si es capaz de mantener los requisitos ventilatorios, más en modos de soporte y menos en modos de control.

Utilización de sedación y de bloqueo neuromuscular farmacológico

Una de las metas deseables durante la ventilación mecánica es lograr que el paciente esté consciente pero cómodo. Las respiraciones espontáneas con un tono muscular bueno y la presencia de tos son importantes para eliminar correctamente las secreciones traqueobronquiales. La capacidad del paciente para señalar un malestar también es importante, ya que ayuda a identificar y a prevenir factores potencialmente lesivos. En ciertas situaciones, el tratamiento de la asincronía entre el paciente y el respirador asume mucha más importancia cuando la asincronía está ocasionando un deterioro inaceptable del intercambio gaseoso y lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Tanto la patología pulmonar alveolointersticial como las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias pueden precisar parámetros no fisiológicos e incómodos de la frecuencia respiratoria, el Ti y las presiones de insuflación. En dichos pacientes suele necesitarse una sedación profunda; la dexmedetomidina, las benzodiazepinas y los opiáceos son los fármacos que se suelen administrar para este propósito. En situaciones extremas se necesita un bloqueo neuromuscular farmacológico con un relajante no despolarizante, como vecuronio, para abolir cualquier esfuerzo del paciente y el tono de la musculatura respiratoria. Cuando se utiliza parálisis farmacológica debe garantizarse una sedación profunda para que los pacientes no sientan dolor ni molestias. La sedación y la parálisis farmacológica pueden asegurar el control total de la ventilación del paciente por medios mecánicos y pueden mejorar el intercambio gaseoso hasta niveles vitales, disminuyendo las presiones de insuflación. Sin embargo, la utilización a largo plazo de estos fármacos puede asociarse a consecuencias indeseables y aumentar la morbilidad. El riesgo de acumulación de secreciones traqueobronquiales y de atelectasias puede ser mayor. La sedación farmacológica prolongada puede asociarse a dependencia química y a manifestaciones de abstinencia, y el bloqueo neuromuscular prolongado se asocia a neuromiopatía en los pacientes en estado crítico. Los beneficios de la sedación y la parálisis farmacológica, por tanto, deben sopesarse con los riesgos, y deberán hacerse valoraciones periódicas para determinar su mantenimiento.

Tabla 89.12 Estrategias de ventilación mecánica sugeridas en diferentes situaciones clínicas

SITUACIÓN	ENFERMEDAD	ESTRATEGIA
Distensibilidad baja, resistencia normal	SDRA	PCV, APRV, HFO, HFJV
Distensibilidad normal, resistencia alta	Asma	PCV, PRVC
Distensibilidad normal, resistencia normal, para el destete	Traumatismo craneoencefálico, sobredosis de fármacos/drogas, estenosis subglótica	VCV

APRV, ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias; HFJV, ventilación con chorro *(jet)* de alta frecuencia; HFO, oscilación de alta frecuencia; PCV, ventilación controlada por presión; PRVC, control de volumen regulado por presión; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; VCV, ventilación controlada por volumen.

Interacciones cardiopulmonares

La ventilación mecánica puede tener efectos beneficiosos y nocivos sobre el rendimiento cardíaco. El aporte de oxígeno a los órganos vitales mejora al disminuirse el consumo de oxígeno necesario para el trabajo respiratorio. La respiración con presión positiva disminuye la poscarga del VI, potenciando de este modo el volumen sistólico y el gasto cardíaco en los pacientes con deterioro miocárdico (p. ej., miocarditis). Por otra parte, la disminución del retorno venoso sistémico puede comprometer aún más el volumen sistólico en los pacientes hipovolémicos, de manera que estos últimos necesitarán una carga de líquido intravascular. Además, un aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) causado por la presión intratorácica positiva puede descompensar aún más el rendimiento del ventrículo derecho, ya deteriorado. La RVP está en su valor más bajo con una CRF óptima. Cuando la CRF es demasiado baja o demasiado alta, aumenta la RVP (y por tanto la poscarga del ventrículo derecho). Los efectos beneficiosos y nocivos de las interacciones cardiopulmonares pueden coexistir y obligan a realizar valoraciones continuas y determinadas intervenciones (tabla 89.12).

MONITORIZACIÓN DE LA MECÁNICA RESPIRATORIA

Volumen corriente espirado

El volumen corriente espirado (Vte) se mide con un neumotacómetro en el circuito del respirador durante la espiración. En la VCV, parte del volumen suministrado por la máquina se puede fugar durante la inspiración y, por tanto, nunca le llega al paciente. Una medición más precisa del Vte describe el Vt que está contribuyendo a la ventilación alveolar del paciente. En la PCV, el Vte depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente y, por tanto, proporciona datos diagnósticos valiosos. Un descenso en el Vte durante la PCV indica un descenso en la distensibilidad o un aumento en la resistencia, y es útil para orientar al médico hacia los estudios y el tratamiento más adecuados. Un aumento en el Vte es indicativo de mejoría, y puede indicar el destete del paciente de las presiones de insuflación para ajustar el Vte.

Presión inspiratoria máxima

En la VCV y la PRVC, la PIP es la variable secundaria determinada por la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente. Un incremento en la PIP en estas modalidades es indicativo de una disminución de la C (p. ej., atelectasia, edema pulmonar, neumotórax) o de un aumento

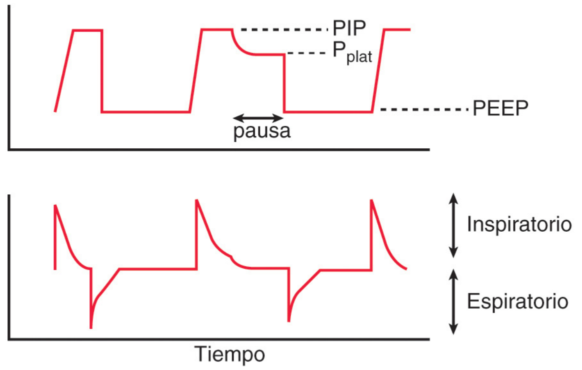

Fig. 89.12 La mejor forma de determinar la presión alveolar es midiendo la presión de meseta (P_{plat}). La inspiración cesa durante un periodo prolongado, dejando que la presión alveolar se equilibre con la presión del circuito del ventilador. La presión en las vías respiratorias al final de la pausa inspiratoria es la P_{plat}. La diferencia entre la presión inspiratoria máxima (PIP) y la P_{plat} es para vencer la resistencia al flujo del pulmón, mientras que la P_{plat} refleja la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas del pulmón y de la pared torácica. PEEP, presión teleespiratoria positiva.

de la R (p. ej., broncoespasmo, obstrucción del TET). Durante la VCV y la PRVC, la disminución de la frecuencia respiratoria o la prolongación del Ti disminuirán la PIP en los pacientes con CT prolongadas, ya que hay más tiempo para que se rellenen los alvéolos. En estos pacientes, un descenso en la PIP sugiere un aumento de la C o un descenso de la R del sistema respiratorio.

Distensibilidad dinámica y estática del sistema respiratorio

Los cambios en la PIP durante la VCV y la PRVC, y en el Vte durante la PCV, están determinados por la C_{DYN} del sistema respiratorio (pulmón y pared torácica). La C_{DYN} se calcula con la fórmula siguiente:

$$C_{DYN} = Vte \div (PIP - PEEP)$$

La C_{DYN} tiene en cuenta tanto las propiedades elásticas como las de resistencia al flujo del sistema respiratorio. Los cambios en la C_{DYN} pueden usarse para valorar los efectos de niveles de PEEP diferentes, ya que la ventilación corriente se desplaza a lo largo de la pendiente de la curva de volumen y presión (v. fig. 89.7). Después de un incremento en la PEEP en las enfermedades alveolointersticiales (aumento de la elasticidad), un incremento en la C_{DYN} sugiere reclutamiento alveolar, mientras que un descenso en la C_{DYN} puede sugerir una sobredistensión. Del mismo modo, en las enfermedades obstructivas (aumento de la R) el ajuste de los valores de PEEP para evitar el colapso alveolar durante la espiración puede guiarse mediante la monitorización de la C_{DYN}. Cuando no hay flujo de aire, es preciso medir la C_{STAT} para valorar la recuperación elástica del pulmón. Dicha medición se realiza manteniendo la inspiración con el paciente bajo bloqueo neuromuscular y observando la forma de las ondas de presión y tiempo y de flujo y tiempo (fig. 89.12). Durante esta maniobra, el flujo inspiratorio cesa mientras la válvula espiratoria continúa cerrada, permitiendo de este modo que la presión se equilibre a lo largo del circuito del respirador y los pulmones del paciente. Esta presión, denominada *presión meseta* (P_{plat}), refleja la presión alveolar. La C_{STAT} se calcula con la fórmula siguiente:

$$C_{STAT} = Vte \div (P_{plat} - PEEP)$$

La diferencia entre la C_{DYN} y la C_{STAT} es atribuible a la resistencia de las vías respiratorias. Esta diferencia es mínima en las enfermedades alveolointersticiales, pero es sustancial en la obstrucción de las vías respiratorias.

Valoración de la auto-PEEP

La auto-PEEP se valora usando una maniobra de pausa espiratoria en la cual la inspiración se retrasa y se deja que la presión alveolar se equilibre con las vías respiratorias. En las enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias, el vaciamiento alveolar puede ser insuficiente si el tiempo de espiración no es el adecuado. Una presión alveolar superior a la PEEP fijada al final de la pausa espiratoria se denomina auto-PEEP o PEEP intrínseca. La auto-PEEP puede tener consecuencias adversas sobre la ventilación y la hemodinámica. Puede solucionarse disminuyendo la frecuencia respiratoria o el Ti, dando más tiempo para la espiración. La auto-PEEP puede tratarse también aumentando la PEEP fijada (PEEP *extrínseca*), retrasando de este modo el cierre de las vías respiratorias durante la espiración y mejorando el vaciamiento alveolar.

Valoración de la ventilación del espacio muerto

La ventilación con presión positiva y la aplicación de PEEP pueden provocar un descenso del retorno venoso, del gasto cardíaco y, por tanto, también de la perfusión pulmonar. La ventilación de los alvéolos hipoperfundidos da lugar al espacio muerto (Vd), que no contribuye al intercambio gaseoso. La fracción de Vd/Vt puede calcularse (v. cap. 89). El cociente Vd/Vt normal es de 0,33. Un aumento del cociente Vd/Vt es indicativo de alvéolos hipoperfundidos. Los pacientes con aumento del cociente Vd/Vt pueden precisar infusión de volumen u otras medidas para incrementar el gasto cardíaco con el fin de mejorar la perfusión pulmonar. La fracción Vd/Vt se calcula y se muestra en los capnógrafos disponibles en el mercado, que miden la $PetCO_2$ endotraqueal de forma continua.

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR

Al igual que la mayoría de los tratamientos médicos, la ventilación mecánica puede ser nociva. La fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el respirador puede ser multifactorial. El suministro de volúmenes pulmonares grandes y de presiones muy altas con una frecuencia creciente generan una tensión cíclica que puede conducir a una desestructuración de las uniones herméticas entre las células epiteliales alveolares y endoteliales capilares, con la consiguiente formación de ampollas intracapilares que provocan edema alveolar e intersticial. Este **biotrauma** puede desencadenar la liberación de citocinas proinflamatorias que lesionan aún más al pulmón y viajan por la sangre saliendo del pulmón y ocasionando fracaso multiorgánico. Las pruebas demuestran que, el daño alveolar difuso en pacientes con SDRA puede limitarse si se evitan un Vt ≥10 ml/kg y una P_{plat} ≥30 cmH_2O.

El **atelectrauma** es el estrés de cizallamiento sobre las paredes alveolares generado por la apertura y el cierre cíclicos de los alvéolos. La PEEP puede usarse para prevenir el colapso de los alvéolos y manteneros abiertos. Es importante que las unidades alveolares no estén sobredistendidas ni colapsadas. Los ajustes cuidadosos de la PEEP pueden permitirle también al médico bajar una FiO_2 alta, la cual es otra fuente potencial de lesión pulmonar **(oxitrauma).** Aunque la mayoría de los pacientes recibe una FiO_2 de 1 durante la intubación endotraqueal y en la fase inicial de la ventilación mecánica, el incremento de la PEEP para reclutar alvéolos sin provocar sobredistensión debe instaurarse rápidamente para mejorar la oxigenación y poder disminuir la FiO_2. Se desconoce cuál es el valor de la FiO_2 por debajo del cual no hay riesgo de toxicidad por oxígeno, pero la mayoría de los médicos está de acuerdo en situarlo en menos de 0,6. Los mecanismos regionales pueden tener cierto cometido en la lesión pulmonar.

Neumonía asociada al respirador

La fisiopatología de la neumonía asociada al respirador (NAR) es multifactorial y podría abarcar la aspiración de secreciones orales, gástricas, o de ambas, la colonización del TET y la supresión de los reflejos tusígenos con la sedación. La fiebre de nueva aparición y la leucocitosis, junto con la demostración de un proceso infiltrativo en la radiografía de tórax, son datos compatibles con el diagnóstico de NAR. Esta complicación puede empeorar el intercambio gaseoso, aumenta la duración de la ventilación e incluso provoca la muerte. La elevación del cabecero de la cama hasta 30° después de la instauración de la ventilación mecánica y el uso de un protocolo para la descontaminación oral durante la ventilación mecánica son dos métodos para disminuir el riesgo de NAR. La estrategia más eficaz para minimizar cualquiera de las complicaciones mencionadas es la valoración regular de las condiciones para la extubación y el destete de la ventilación mecánica lo antes posible según los condicionantes clínicos.

Destete

El destete de la ventilación mecánica debería plantearse en cuanto comience a mejorar la insuficiencia respiratoria del paciente. La mayoría de los pediatras está a favor de un destete gradual del soporte ventilatorio. Con la SIMV, la frecuencia de la ventilación se va reduciendo lentamente, dejando que el paciente respire espontáneamente (normalmente asistido con soporte de presión o de volumen) para asumir una proporción mayor de la ventilación por minuto. Cuando la frecuencia del respirador es baja (menos de 5 respiraciones/minuto), de manera que su contribución a la ventilación por minuto es mínima, se examina la idoneidad para llevar a cabo la extubación. Un método alternativo de destete gradual es la transición a un modo de PSV. En este modo, no se fija ninguna frecuencia en el respirador, dejando que todas las respiraciones disparadas sean asistidas con soporte de presión. El médico disminuye lentamente el soporte de presión hasta un valor bajo (menos de 5-10 cmH_2O), y en dicho momento se valora si el paciente está listo para ser extubado. Durante cada técnica, el destete debe interrumpirse si aparece taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia, acidosis, diaforesis, taquicardia o hipotensión.

El método más objetivo para valorar si el paciente está listo para ser extubado es la **prueba de respiración espontánea (PRE).** Antes de realizar una PRE el paciente debe estar despierto y con sus reflejos de las vías respiratorias intactos, debería ser capaz de manejar las secreciones orofaríngeas y presentar una situación hemodinámica estable. Además, el intercambio gaseoso debe ser adecuado, lo cual viene definido por una PaO_2 mayor de 60 mmHg recibiendo una FiO_2 menor de 0,4 y una PEEP menor o igual a 5 cmH_2O. Si se cumplen estos criterios, debería empezarse un tratamiento con CPAP o sin soporte de presión (menor o igual a 5 cmH_2O). Si se tolera esta PRE sin episodios de descompensación respiratoria o cardiovascular, lo más probable es que la extubación resulte satisfactoria.

Algunos recién nacidos y niños pequeños no pueden calmarse ni consolarse lo suficiente para llevar a cabo la PRE. En este caso, la posibilidad de extubación debe valorarse basándose en el grado de soporte ventilatorio. Los datos sugieren un riesgo de fracaso de la extubación bajo si el paciente está cómodo y muestra una situación hemodinámica estable con un intercambio gaseoso adecuado y un Vt espontáneo mayor de 6,5 ml/kg mientras recibe menos del 20% de la ventilación por minuto total del respirador. Ciertos grupos de pacientes están expuestos a un mayor riesgo de fracaso de la extubación, como los lactantes pequeños, los niños sometidos a ventilación mecánica durante más de 7 días y los pacientes con cuadros respiratorios o neurológicos crónicos. Estos niños a menudo se benefician de una transición a una modalidad no invasiva de ventilación con presión positiva (p. ej., gafas nasales con alto flujo, CPAP o BiPAP) suministrada a través de gafas nasales o de una mascarilla facial para aumentar la probabilidad de éxito de la extubación.

La probabilidad de **obstrucción de las vías respiratorias después de la extubación,** que es la causa más frecuente de fracaso de la extubación en los niños, no puede predecirse basándose en el resultado de la PRE o midiendo variables fisiológicas a la cabecera de la cama. La intubación endotraqueal traumática y el edema subglótico secundario a irritación por el TET, sobre todo en los pacientes que muestran agitación durante la ventilación mecánica, son causas frecuentes de estrechamiento de las vías respiratorias después de la extubación. Se ha demostrado que la administración de corticoides por vía intravenosa (dexametasona, 0,5 mg/kg cada 6 horas durante 4 dosis antes de la extubación) minimiza la incidencia de obstrucción de las vías respiratorias después de la extubación. Cuando se desarrolla este tipo de obstrucción, puede obviarse la necesidad de reintubación administrando adrenalina racémica nebulizada y una mezcla de oxígeno y helio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

89.2 Ventilación mecánica a largo plazo

Véase el capítulo 446.4.

Capítulo 90

Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Christian A. Otto

La enfermedad de grandes alturas representa un espectro de entidades clínicas con manifestaciones neurológicas y pulmonares que se solapan en sus presentaciones y comparten elementos comunes de la fisiopatología. El **mal agudo de montaña (MAM)** es la presentación autolimitada y relativamente benigna, mientras que el **edema pulmonar de grandes alturas (EPGA)** y el **edema cerebral de grandes alturas (ECGA)** presentan manifestaciones potencialmente mortales.

A menudo es ignorado por los individuos que se desplazan a destinos situados a grandes alturas, como La Paz, Bolivia (aproximadamente 3.700 m); Lhasa, Tíbet (aproximadamente 3.600 m); Cuzco, Perú (aproximadamente 3.400 m), y Quito, Ecuador (aproximadamente 2.850 m), ubicaciones en la que es probable que desarrollen mal de altura. Más de 15 millones de personas visitaron Lhasa en el año 2014, lo que supone 6 veces más visitantes que 8 años antes tras la apertura del ferrocarril Quinghai-Tíbet. En la zona occidental de Estados Unidos, cada año 35 millones de personas visitan centros turísticos alpinos. Más del 40% de los que permanecen por encima de 3.300 más de altitud padecen MAM. Solamente en Colorado, aproximadamente 150.000 niños menores de 12 años visitan anualmente las montañas durante las vacaciones de esquí con sus familias. En 2014, los síntomas del MAM fueron lo suficientemente intensos como para generar 1.350 visitas a los servicios de urgencias (SU) en todo el estado de Colorado. Dado el gran número de familias que viajan a localidades de montaña situadas a grandes alturas, es probable que miles de niños desarrollen síntomas de MAM.

ETIOLOGÍA

El umbral de altitud al que empiezan a manifestarse los síntomas clínicos se sitúa en 1.500 m. A esta altura empieza a aparecer un deterioro leve del transporte de oxígeno, aunque el mal de altura es relativamente infrecuente hasta que no se alcanzan altitudes mucho mayores. Los niños con problemas médicos de base que alteran el transporte de oxígeno pueden estar predispuestos a desarrollar mal de altura a estas altitudes más bajas. A *alturas moderadas,* entre 2.500-3.500 m, la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) suele mantenerse bien; sin embargo, puede aparecer una hipoxia tisular leve como resultado de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) baja y el mal de altura aumenta de frecuencia tras un ascenso rápido por encima de 2.500 m. Este es el intervalo de altitud al que viaja la mayoría de la gente y en el que está situada la mayor parte de los centros turísticos de esquí en Estados Unidos y, por tanto, es el intervalo más frecuente en el que se diagnostican la mayor parte de los casos de mal de altura. A *altitudes mayores,* 3.500-5.000 m, el mal de altura es más grave; la SaO_2 disminuye por debajo del 90% en la porción más pronunciada de la curva de disociación de la oxihemoglobina, de modo que con incrementos de altitud relativamente pequeños pueden producirse desaturaciones importantes. A estas altitudes se observa hipoxia durante el sueño, el ejercicio y la enfermedad. El EPGA y el ECGA son más frecuentes en este entorno. El *mal de altura extremo,* por encima de los 5.500 m, normalmente da lugar a un mal de altura grave durante las ascensiones rápidas sin oxígeno suplementario. Para llegar a estas altitudes se necesita un periodo de aclimatación a altitudes intermedias. La aclimatación completa es imposible, y las estancias prolongadas provocan un deterioro progresivo.

EFECTOS GENERALES DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA

La presión parcial de oxígeno (PO_2) en la atmósfera disminuye logarítmicamente a medida que aumenta la altitud geográfica, pero el oxígeno se mantiene a una concentración constante del 20,93% de la presión barométrica. La SaO_2 disminuye a medida que aumenta la altitud, desencadenando con el tiempo respuestas de los quimiorreceptores centrales para normalizar la SaO_2; una hipoventilación relativa exacerba la hipoxia de la exposición a grandes alturas. Durante el sueño, la respiración periódica asociada a la exposición a grandes alturas puede dar lugar a periodos de apnea que condicionan una desaturación de oxígeno arterial adicional. La homeostasia hídrica se desplaza a menudo en altura, provocando una retención hídrica generalizada y redistribución hacia los espacios intracelular e intersticial que se manifiesta en forma de edema periférico, disminución de la diuresis y deterioro del intercambio gaseoso.

Aclimatación

Los ascensos graduales que permiten ir aclimatándose a la altura a lo largo de varias semanas han permitido hacer cima en muchos de los picos más altos del mundo sin necesidad de oxígeno suplementario. Sin este enfoque gradual, la exposición rápida a altitudes extremas da lugar a pérdida de conocimiento y a asfixia en minutos. Los niños se aclimatan igual o incluso mejor que los adultos, si se comparan la frecuencia cardíaca y la SaO_2 en niños de 7-9 años y sus padres durante un ascenso lento.

Algunas de las respuestas a la hipoxia están determinadas a nivel molecular por el *factor inducible por hipoxia* (HIF). Este activador de la transcripción organiza la expresión de cientos de genes responsables de cuadros hipóxicos agudos y crónicos. La aclimatación empieza a la altura que condiciona que la SaO_2 disminuya por debajo de los valores a nivel del mar. La mayoría de turistas sanos que asciendan a grandes alturas sin aclimatación no experimentará un descenso significativo de la saturación de oxígeno (SaO_2 <90%) hasta que asciendan por encima de los 2.500 m. Los niños con afecciones previas que disminuyan el transporte de oxígeno pueden manifestar intolerancia a la altitud y estrés hipóxico a altitudes menores. A este respecto, son de especial relevancia las enfermedades cardíacas y respiratorias agudas y crónicas. También es importante la capacidad inherente de cada individuo para aclimatarse a la altura. Las aclimataciones previas satisfactorias predicen las

respuestas futuras de los adultos en condiciones similares, pero es posible que no suceda lo mismo en los niños. Algunos lo consiguen con facilidad sin desarrollar síntomas clínicos, otros desarrollan MAM transitoriamente durante la aclimatación y unos pocos manifiestan reacciones notables al exponerse a estas alturas, no pueden aclimatarse y desarrollan un mal de altura grave.

La respuesta más importante a la hipoxia aguda es un aumento de la ventilación por minuto. Los quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos responden a la hipoxia enviando señales al centro de control respiratorio del bulbo raquídeo para aumentar la ventilación. De este modo, se disminuye la presión parcial de dióxido de carbono alveolar ($PACO_2$), con el consiguiente aumento de la PAO_2 y de la oxigenación arterial. Este incremento de la ventilación, conocido como **respuesta ventilatoria hipóxica (RVH),** cuya magnitud varía de un individuo a otro, puede estar determinada genéticamente y guarda relación con la capacidad de aclimatación. Los cambios en la RVH y el inicio del MAM con la ascensión a grandes altitudes son bastante parecidos entre los niños y sus progenitores. Otros estudios han demostrado que los grupos familiares de MAM suponen el 50% de la variabilidad del inicio del MAM entre los niños. En la patogenia del MAM y el EPGA están implicadas una RVH baja y una hipoventilación relativa, mientras que una RVH fuerte favorece la aclimatación. A medida que aumenta la ventilación, va produciéndose una alcalosis respiratoria que envía señales negativas hacia el control respiratorio central y limita un incremento adicional de la ventilación. Los riñones excretan bicarbonato intentando compensar la alcalosis. La ventilación aumenta lentamente a medida que va normalizándose el pH, que alcanza su máximo al cabo de 4-7 días. *Este proceso está potenciado por la acetazolamida, que induce la eliminación de bicarbonato por la orina*.

La hiperactividad simpática y la liberación de catecolaminas durante las ascensiones elevan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco y el tono venoso. Salvo a altitudes extremas, la aclimatación consigue que la frecuencia cardíaca en reposo recupere casi los valores presentes a nivel del mar. Una aclimatación defectuosa se manifiesta clínicamente por una taquicardia en reposo relativa.

La aclimatación hematopoyética consiste en un aumento de la hemoglobina (Hb) y del número de eritrocitos, así como del 2,3-difosfoglicerato (DPG). Después de una ascensión rápida se produce un incremento inicial de hasta un 15% en la concentración de la Hb, principalmente por un desplazamiento de líquidos hacia el espacio extravascular. La aclimatación aumenta el volumen plasmático y el volumen sanguíneo total. En las primeras horas de la ascensión se secreta eritropoyetina como una respuesta mediada por el HIF a la hipoxia, lo que estimula la producción de nuevos eritrocitos que empiezan a circular en cuestión de 4-5 días. La hipoxemia aumenta también la concentración de 2,3-DPG, lo que condiciona un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina favoreciendo la liberación de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos. Esto se contrarresta por una desviación hacia la izquierda de la curva por la alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación. El resultado es un cambio neto nulo en la curva de disociación de la oxihemoglobina y un aumento en la unión del oxígeno a la hemoglobina (O_2-Hb) en el pulmón, elevando la SaO_2. Los escaladores que suben a altitudes extremas responden con una hiperventilación notoria, alcalosis y desviación de la curva de disociación hacia la izquierda, lo que favorece la descarga de oxígeno en los entornos hipóxicos y aumenta la SaO_2.

MAL AGUDO DE MONTAÑA

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia del mal de gran altura depende de diferentes variables, como el ritmo de ascensión, la exposición previa a la altura y la susceptibilidad genética individual. Otros factores de riesgo claramente implicados en el desarrollo de MAM son pernoctar a grandes alturas, la altitud final alcanzada y la duración de la estancia a dichas alturas. El MAM es sumamente frecuente durante las **ascensiones rápidas.** Su incidencia es sumamente alta (27-83%) en cualquier escalador que ascienda rápidamente (1-2 días) desde el nivel del mar hasta altitudes de 4.300-6.100 m. El perfil de ascenso rápido asociado a los viajes en avión hasta localizaciones situadas a grandes alturas también puede dar lugar a tasas altas de crisis de MAM. Los senderistas que vuelan hasta la región de Khumbu para explorar la zona del Everest tienen una mayor incidencia de MAM (47%) comparados con los que acceden allí caminando (23%). Por lo general, los esquiadores que acuden a centros de esquí en la zona occidental de Estados Unidos desde el nivel del mar lo hacen por avión o por coche hasta dicha región, pero pernoctan a altitudes relativamente moderadas (2.000-3.000 m). La incidencia de MAM en esta población ronda el 25%.

Los niños tienen la misma incidencia de MAM que los adultos. La susceptibilidad individual (genética) para la aparición de este cuadro desempeña un papel crucial en la valoración del riesgo. La mayoría de individuos con antecedentes previos de MAM después de una ascensión rápida probablemente experimenten los mismos síntomas al volver a las mismas altitudes. El sexo no modifica la incidencia de MAM.

Fisiopatología

Los síntomas de MAM empiezan a aparecer varias horas después de subir a grandes alturas, mientras que el desarrollo de EPGA y ECGA requiere normalmente que el individuo pase varios días expuesto a dicha altitud. La hipoxia aparece a los pocos minutos de la ascensión, por lo que no puede ser una causa directa del mal de altura, sino el factor iniciador.

Las manifestaciones clínicas del MAM/ECGA suelen ser sobre todo el resultado de la disfunción del sistema nervioso central (SNC) por factores mecánicos hemodinámicos y mediadores bioquímicos de la permeabilidad. La respuesta vasodilatadora del SNC a la hipoxia provoca un aumento del flujo de sangre y del volumen de sangre del cerebro. En el MAM y el ECGA moderado o grave se aprecia una elevación notable del volumen cerebral, pero no se ha confirmado en el MAM leve. La alteración hipóxica de la autorregulación vascular del SNC y la hipertensión por el esfuerzo pueden aumentar la transmisión de la presión a los lechos capilares cerebrales, condicionando la aparición de fugas transcapilares y edema vasogénico. El factor de crecimiento endotelial vascular mediado por el HIF, la forma inducible de la sintasa de óxido nítrico, las citocinas reactivas y la formación de radicales libres pueden aumentar la permeabilidad. La activación mecánica y bioquímica del sistema trigémino vascular se ha propuesto como una causa de la **cefalea de las grandes alturas,** uno de los síntomas principales del MAM. El edema vasogénico se ha relacionado con el MAM y el ECGA graves, pero la resonancia magnética (RM) revela cambios de señal en individuos con y sin MAM clínico. Está bien establecido que los adultos pueden manifestar cambios cognitivos con la exposición aguda a grandes altitudes. La investigación de la disfunción cognitiva en niños europeos de tierras bajas demostró un deterioro significativo de la memoria verbal a corto plazo, de la memoria episódica y de las funciones ejecutivas a las 24 horas de haber subido a una altitud de 3.450 m. Estas alteraciones se atribuyen a una disfunción inducida por la hipoxia de la sustancia blanca cerebral. Los cambios neuropsicológicos son reversibles, ya que la función cognitiva regresa a sus valores basales 3 meses después de bajar al nivel del mar.

Muchas de las respuestas a la hipoxia y la exposición a la altitud ocurren tanto en individuos que desarrollan síntomas como en aquellos libres de MAM. Para explicar dicha discrepancia se propuso la hipótesis del «ajuste rígido», en la que se sugiere que el desarrollo de MAM/ECGA es el resultado de la falta de espacio intracraneal para acomodar el volumen creciente del contenido por la tumefacción y el edema cerebral que se desarrollan a dichas alturas. El concepto fundamental es la idoneidad del espacio intracraneal e intrarraquídeo para amortiguar los cambios en el volumen cerebral y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La amortiguación se logra desplazando LCR intracraneal a través del agujero mayor hacia el espacio disponible en el canal raquídeo, seguido de un incremento en la absorción de LCR y de una disminución de su producción. Los individuos con menor capacidad de amortiguar el LCR tienen menos distensibilidad y en teoría desarrollarían más síntomas (manifestarían MAM).

Prevención

La estrategia integral para planificar viajes con niños a grandes altitudes debe centrarse en tres fases: planificación de la ascensión y valoración del riesgo, reconocimiento y tratamiento de la enfermedad asociada a la altitud y seguimiento de cualquier enfermedad con respecto a viajes futuros o pruebas diagnósticas necesarias.

La **planificación del viaje con niños a grandes altitudes** debe tener en cuenta el ritmo de ascensión, la formulación de un plan de emergencia para la comunicación y la evacuación, así como la disponibilidad de asistencia médica en el destino a grandes alturas. La disponibilidad de asistencia médica y de evacuación desde grandes altitudes condiciona el grado de preparación necesaria del personal. *Una ascensión lenta con tiempo para la aclimatación es la mejor prevención para todas las variantes del mal de altura,* residiendo unos pocos días a altitudes moderadas (2-000-3.100 m), seguido de una ascensión gradual antes de llegar a grandes altitudes. Cada 1.000 m de ascensión debe realizarse una noche adicional de aclimatación (a la misma altitud a la que se va a dormir). Una ascensión rápida por vía aérea puede evitarse mediante rutas o medios de transporte alternativos. La exposición a la hipoxia hipobárica (presión barométrica reducida con una concentración de O_2 mantenida del 20,9%) disminuye el CO_2 teleespiratorio y la puntuación de la MAM, mientras que el aumento de la SaO_2 y el ejercicio aumentan la resistencia a la exposición a altitudes mayores. Un ejemplo de esta estrategia consiste en pernoctar en Denver, Colorado, 1-2 días antes de viajar a destinos alpinos más altos y constituye una técnica de aclimatación eficaz; una de sus ventajas es que disminuye la probabilidad de desarrollar MAM, EPGA y ECGA. Una tendencia similar en la preaclimatación era la exposición previa a la hipoxia *normobárica* (presión barométrica mantenida con una concentración de O_2 menor del 20,9%) mediante tiendas comercializadas con un

Tabla 90.1 Fármacos para el tratamiento del mal agudo de montaña (mal de altura) en los niños (no se han realizado estudios en niños para indicaciones de mal de altura)

FÁRMACO	CLASIFICACIÓN	INDICACIONES	DOSIS Y VÍA	EFECTOS ADVERSOS
Acetazolamida	Inhibidor de la anhidrasa carbónica	Prevención del MAM[*]	2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 125 mg/dosis	Los efectos colaterales consisten en parestesias y trastornos gustativos
		Tratamiento del MAM	2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 250 mg/dosis	
Dexametasona	Corticoide	Prevención del MAM[†]		El riesgo de efectos adversos limita su uso como profiláctico
		Tratamiento del EPGA y del MAM[‡]	0,15 mg/kg v.o./i.m./i.v. cada 6 h; máximo 4 mg/dosis	Hipertensión, hemorragia digestiva, pancreatitis, inhibición del crecimiento
Nifedipino	Antagonista del canal del calcio	Tratamiento del EPGA (niños pequeños)[§]	0,5 mg/kg v.o. cada 4-8 h; máximo 20 mg/dosis	Hipotensión
		Tratamiento del EPGA (>60 kg)[§]	30 mg de LM v.o. cada 12 h o 20 mg v.o. cada 8 h	
		Prevención del EPGA de reentrada	Mismas dosis que para el tratamiento del EPGA	
Sildenafilo	Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa	EPGA[¶]	0,5 mg/kg/dosis v.o. cada 4-8 h; máximo 50 mg/dosis cada 8 h	

*La profilaxis del MAM no se recomienda de rutina en los niños. Está indicada cuando es inevitable una ascensión rápida o con antecedentes de mal de altura en el niño que va a realizar una ascensión parecida. En algunos niños se han logrado efectos satisfactorios con dosis bajas de hasta 1,25 mg/kg cada 12 horas.

†Su uso no está justificado debido al riesgo de efectos adversos. Ascender lentamente o usar acetazolamida.

‡El oxígeno y el descenso son los pilares del tratamiento de elección para el MAM grave. Puede administrarse dexametasona en caso de no tolerarse la acetazolamida. En el EPGA debe combinarse descenso, oxígeno y dexametasona.

§La administración de nifedipino estaría indicada en situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender.

¶En las situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender y el nifedipino no se tolera bien, el sildenafilo puede ser una alternativa.

ECGA, edema cerebral de grandes alturas; EPGA, edema pulmonar de grandes alturas; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LM, liberación mantenida; MAM, mal agudo de montaña: v.o., vía oral.

contenido bajo de O_2 o mediante mascarillas de respiración hipóxica, si bien no son tan eficaces como la preaclimatación con hipoxia *hipobárica*. Otra estrategia eficaz de aclimatación es la ascensión lenta y gradual. La altitud a la cual se pernocta parece ser más importante que la altitud alcanzada durante las horas de ascenso. Las normas recomiendan que, *por encima de 3.000 m, no debería aumentarse la altitud de pernoctación en más de 500 más al día y debería incluirse un día de descanso cada 3-4 días sin ascender a altitudes de pernoctación más altas*. La aclimatación y la ascensión lenta son, con mucha diferencia, la mejor manera de evitar el MAM. Los individuos deben limitar su actividad durante los primeros días a grandes altitudes y mantener una hidratación adecuada.

La **valoración del riesgo médico** abarca la consideración de la edad, los antecedentes de enfermedades asociadas a grandes altitudes y las posibles circunstancias que predisponen al mal de altura. Es posible que los lactantes muy pequeños (de menos de 4-6 semanas) no hayan completado la transición circulatoria posnatal y sean más vulnerables a la desaturación asociada a la altitud con respiración periódica, cortocircuitos de derecha a izquierda a través del agujero oval y vasoconstricción pulmonar hipóxica. Los lactantes que necesitan oxígeno suplementario durante el periodo neonatal, en especial por hipertensión pulmonar, pueden correr riesgo de hipoxemia con una exposición prolongada a grandes altitudes. La anamnesis y la exploración física permiten identificar cuadros que predisponen al EPGA, como infecciones víricas recientes, malformaciones cardíacas o apnea obstructiva del sueño. Los niños tienen una reactividad vascular pulmonar mayor que los adultos. Por dicho motivo, algunas enfermedades respiratorias, como la otitis media, la neumonía o la bronquiolitis, que aumentan la liberación de mediadores inflamatorios, incrementan la permeabilidad capilar; aunque las toleran cuando están a nivel del mar, cuando se ven sometidos a hipoxia a grandes alturas, estos cuadros pueden predisponerlos a un mal de altura grave. En los niños que hayan sufrido una infección de vías respiratorias altas o bajas recientes o una otitis media, hay que tener en cuenta estos cuadros cuando se vaya a realizar una ascensión rápida por encima de los 2.000 m de altura.

Los niños con neumopatías crónicas (p. ej., fibrosis quística, displasia broncopulmonar) y apnea obstructiva del sueño (AOS) corren más riesgo de hipoxia a grandes altitudes y de desarrollar EPGA. Por dicho motivo, durante las ascensiones a grandes alturas debe monitorizarse la SO_2. Asimismo, los niños con lesiones cardíacas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar o con hipertensión pulmonar corren más riesgo de desarrollar EPGA. Los niños con trisomía 21 presentan una reactividad vascular pulmonar mayor y un riesgo más elevado de hipertensión pulmonar, por lo que también tienen más probabilidades de presentar AOS e hipoventilación. *Los niños con anemia drepanocítica que viven a nivel del mar deben reconsiderar los viajes a grandes alturas o bien ascender cuidadosamente, ya que pueden sufrir crisis drepanocíticas a altitudes tan bajas como 1.500 m*. Los que presentan rasgo drepanocítico pueden desarrollar síntomas a altitudes superiores a 2.500 m.

La **acetazolamida** suele prescribirse como profilaxis del MAM gracias a su capacidad para estimular la respiración y aumentar la oxigenación alveolar y arterial. Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que induce la eliminación renal del bicarbonato, provocando acidosis metabólica que incrementa la ventilación y la oxigenación arterial. Sin embargo, normalmente no se recomienda la administración profiláctica de acetazolamida en los niños, ya que la preaclimatación con ascensiones lentas consigue el mismo efecto. Las excepciones son los niños con susceptibilidad previa a MAM y ante una ascensión inevitablemente rápida, como los vuelos a La Paz, Bolivia (3.700 m), o a Cuzco, Perú (3.400 m), desde el nivel del mar. La dosis en los niños es de 2,5 mg/kg (máximo, 125 mg/dosis) 2 veces al día (tabla 90.1). En los adultos se recomienda iniciar la profilaxis 24 horas antes de llegar a la altitud, manteniéndola durante las 48 horas siguientes a dicha altura o hasta que se llegue al destino final a una gran altitud. La estimulación respiratoria causada por la acetazolamida también mejora el sueño al erradicar la respiración periódica. Sus efectos adversos son frecuentes y consisten en parestesias, poliuria, mareos, sequedad de boca y un gusto metálico con bebidas carbonatadas. La acetazolamida es una sulfamida no bacteriostática, de manera que los antecedentes de reacciones anafilácticas a sulfamidas constituyen una contraindicación para su administración. También debe evitarse en madres lactantes y en mujeres embarazadas. La **dexametasona** es un tratamiento alternativo eficaz para la profilaxis del MAM en los adultos. Sin embargo, no debe usarse para la profilaxis en los niños por sus potenciales efectos adversos, como pancreatitis, seudotumor cerebral e interferencia con el crecimiento normal. Los niños de bajo riesgo no necesitan medicación profiláctica y deben ascender lentamente para prevenir la enfermedad.

Diagnóstico

El MAM se identifica fácilmente en los niños mayores y los adolescentes usando el **sistema de puntuación de autoevaluación de MAM de Lake Louise**. Los criterios exigen que el individuo haya ascendido recientemente a una gran altura, haya permanecido a una altitud nueva varias horas y refiera cefalea *más*, al menos, uno de los síntomas siguientes: molestias digestivas (anorexia, náuseas, vómitos), debilidad generalizada o fatiga, mareos o vahídos, o dificultades para dormir. La disnea de esfuerzo también puede formar parte del cuadro clínico, aunque si aparece en reposo debe considerarse la presencia de EPGA en ausencia de otras causas. La cefalea puede ser leve o intensa; son frecuentes la anorexia con náuseas, con o sin

vómitos. Los trastornos del sueño ocasionados por la respiración periódica son frecuentes en todos aquellos que visitan zonas de gran altitud, pero se exacerban en el contexto del MAM. La gravedad de todos los síntomas de MAM puede variar entre leve e incapacitante. Los síntomas se desarrollan en las horas inmediatas a la ascensión y por lo general alcanzan su máxima gravedad entre las 24 y las 48 horas posteriores y se resuelven a continuación de forma gradual. La mayoría de los adultos deja de presentar síntomas a los 3-4 días. La naturaleza imprecisa de esta presentación ha dado lugar a numerosos errores diagnósticos y a morbilidad en los adultos. En el contexto de una exposición reciente a grandes alturas, estos síntomas justifican un diagnóstico de presunción de MAM y deben condicionar que se interrumpa la ascensión. Cualquier signo de disfunción del SNC, como ataxia leve o alteración del estado mental, es un signo inicial de ECGA.

En los lactantes y los niños pequeños que no saben hablar bien, los síntomas de MAM son menos claros y su diagnóstico a menudo es de exclusión y se caracteriza por signos inespecíficos en forma de aumento de la agitación *(fussiness),* falta de ganas de jugar, anorexia, náuseas, vómitos y trastornos del sueño. Todos estos síntomas suelen estar presentes en casi todos los niños pequeños que no saben hablar y en los lactantes. Los episodios de agitación se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o el dolor por un traumatismo, y pueden consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. La falta de ganas de jugar puede ser muy notable. Las alteraciones del apetito pueden progresar hasta vómitos francos. Los trastornos del sueño pueden manifestarse por un aumento o una disminución de las ganas de dormir en comparación con los patrones normales, y la mayoría muestra menos ganas de dormir y de tumbarse para la siesta.

La **Escala de Lake Louise para los Niños (CLLS, Children's Lake Louise Score)** se ha probado con éxito en niños por parte de padres adiestrados en el uso de este sistema de puntuación. La CLLS combina una puntuación para la magnitud y la intensidad de los episodios de irritabilidad inexplicados con una puntuación de síntomas sobre lo bien que ha comido, jugado o dormido el niño en las últimas 24 horas. La evaluación de la cefalea puede lograrse preguntando si le «duele la cabeza» o usando escalas de dolor visuales «con caras». Los síntomas gastrointestinales (GI) se evalúan preguntando al niño «si tiene hambre», más que tratando de evaluar su apetito. Una puntuación combinada de 7 o más es indicativa de MAM (fig. 90.1). Muchos de los síntomas manifestados en el MAM en los niños pueden explicarse también por la alteración de sus rutinas habituales como consecuencia del viaje. Un cambio de entorno, de acomodación del sueño o de las opciones para comer puede explicar parte de la agitación. Para justificar estas variaciones de la normalidad se han modificado los umbrales de puntuación de los criterios diagnósticos del MAM. El oxígeno suplementario puede ayudar al diagnóstico; un flujo de 2-4 l/min a través de gafas nasales (27-33% de O_2) durante 15-20 minutos debe mejorar notablemente otros síntomas.

Hay que buscar diagnósticos alternativos si los síntomas aparecen una vez transcurridos más de 2 días desde la llegada a la altitud y no hay cefalea ni disnea de reposo y el niño no mejora al administrar oxígeno suplementario. Hay que recalcar que la alteración del nivel de consciencia, las anomalías neurológicas, la dificultad respiratoria o la cianosis *no* forman parte de un MAM no complicado. **Cualquiera de estos signos justifica una asistencia médica inmediata.** En caso de sospecharse una enfermedad bacteriana grave, un problema quirúrgico u otro proceso que mereciese una intervención específica, se recomienda descender a menor altitud para eliminar la variable de confusión del mal de altura.

Respiración periódica

La respiración periódica en altura es frecuente a cualquier edad durante el sueño y da lugar a episodios repetidos de desaturación de la oxihemoglobina. Los niños prepúberes (9-12 años) tienen desaturaciones de oxígeno nocturnas parecidas a las de sus padres, si bien sus patrones de respiración son algo más estables y con menos periodicidad. La respiración periódica no es un signo de MAM, pero la exacerbación de la hipoxia durante el sueño desempeña un papel crucial en su desarrollo. Los recién nacidos tienen normalmente un patrón respiratorio periódico que aumenta durante el sueño y al exponerse a grandes alturas. La SaO_2 de los recién nacidos despiertos nacidos en Colorado a 3.100 m de altitud varía entre el 88-91%. Durante el sueño, al aumentar la respiración periódica, la SaO_2 puede disminuir hasta el 81% durante la primera semana de vida. La cantidad y la magnitud de la periodicidad respiratoria disminuyen a medida que el niño va madurando, y la SaO_2 durante el sueño aumenta hasta el 86% al cabo de 2 meses. A los 6 meses de vida normalmente ya se ha alcanzado un patrón maduro estable. Los recién nacidos pretérmino pueden mostrar una periodicidad notable con desaturaciones prolongadas por su inmadurez. Ante una ascensión rápida con un recién nacido pretérmino, lo mejor sería retrasar la escalada hasta que alcance la madurez, cuando pueda demostrarse una función respiratoria

CANTIDAD DE RABIETAS INEXPLICADAS

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6

Ausencia de rabietas (0) · Rabietas intermitentes (3) · Rabietas constantes cuando está despierto (6)

INTENSIDAD DE LAS RABIETAS

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6

Ausencia de rabietas (0) · Rabietas moderadas (3) · Rabietas intensas cuando está despierto (6)

PUNTUACIÓN DE RABIETAS (**FS**) = cantidad + intensidad

CALIFIQUE CÓMO HA **COMIDO** HOY SU HIJO (**E**)

0—Normal
1—Ligeramente menos de lo normal
2—Mucho menos de los normal
3—Vómitos o no ha comido

CALIFIQUE CÓMO HA **JUGADO** HOY SU HIJO (**P**)

0—Normal
1—Ha jugado un poco menos
2—Ha jugado mucho menos de lo normal
3—No ha jugado

CALIFIQUE CÓMO HA **DORMIDO** HOY SU HIJO (**S**)

0—Normal
1—Algo menos o algo más de lo normal
2—Mucho menos o mucho más de lo normal
3—Incapacidad para dormir

CLLS = FS + E + P + S

La CLLS debería ser ≥7 con la FS ≥4 y E + P + S ≥3 para confirmar el mal agudo de montaña.

Fig. 90.1 Escala de Lake Louise en los niños (CLLS). Los episodios de agitación *(fussiness)* se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o dolor por un traumatismo. Un comportamiento de este tipo puede consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. Califique la agitación del niño *durante al menos 24 horas* sin intervenir de ninguna manera.

y un impulso respiratorio normales. Los padres de recién nacidos sanos pueden angustiarse si aprecian en sus hijos patrones de respiración periódica notorios después de ascender a una altitud moderada. Los médicos pueden tranquilizar a los padres, asegurándoles que normalmente no se trata de un indicador de apnea verdadera; sin embargo, la respiración periódica durante el sueño puede acompañarse de desaturaciones, sobre todo a grandes alturas.

Tratamiento

El tratamiento del MAM debe consistir en el cumplimiento estricto de la contraindicación de continuar una ascensión para pernoctar a mayor altitud si aparecen síntomas de mal de altura. La interrupción de la ascensión o de la actividad para permitir una mayor aclimatación puede revertir los síntomas. Sin embargo, la ascensión agrava los procesos patológicos de base y puede dar lugar a consecuencias desastrosas. La mayor parte de los casos de MAM se resuelven en 1-4 días interrumpiendo la ascensión y aclimatándose. Si existe un médico fiable, los casos leves pueden tratarse sin descender. Puede prestarse un tratamiento conservador con reposo, analgésicos para la cefalea y antieméticos para las náuseas. El ibuprofeno y el paracetamol son útiles para tratar la cefalea de las grandes altitudes; para las náuseas y los vómitos pueden usarse comprimidos de ondansetrón.

Los síntomas más moderados pueden precisar acetazolamida y oxígeno o ambos cuando las medidas conservadoras sean infructuosas. El oxígeno es eficaz para tratar el MAM moderado, ajustando su concentración para mantener una SaO_2 mayor del 94%. Aunque no se han realizado estudios formales sobre su utilización en los pacientes pediátricos, artículos anecdóticos han demostrado la eficacia de la acetazolamida para el tratamiento

del MAM leve en esta población. El MAM que empeora o que no responde al mantenimiento de la altitud, el reposo y la intervención farmacológica al cabo de 48 horas obliga a descender. El descenso (500-1.000 m) es el tratamiento eficaz para todas las variantes del mal de altura y debe ajustarse a la respuesta individual. *La presencia de anomalías neurológicas (ataxia o alteración del estado mental) o las pruebas de edema pulmonar (disnea de reposo) obliga a descender, ya que estos signos indican una progresión del MAM hacia un mal de altura grave.*

EDEMA CEREBRAL DE GRANDES ALTURAS

La incidencia del ECGA es muy baja y prácticamente inaudita por debajo de los 4.000 m de altura, pero su evolución es rápidamente mortal si no se detecta. Por lo general suele verse en adultos con estancias prolongadas por encima de los 4.000 m. El ECGA suele asociarse con un MAM o un EPGA simultáneo, aunque también puede aparecer por separado.

El ECGA se considera la expresión extrema de la misma fisiopatología que subyace en el MAM. Parece que se debe a un aumento del flujo sanguíneo cerebral que conduce a un aumento de la presión intracraneal (PIC). La congestión venosa cerebral causada por la compresión o la elevación de la presión venosa central, o por ambas, puede ser un mecanismo poco apreciado del aumento de la PIC. En los pacientes con EPGA, la RM revela cambios de la sustancia blanca compatibles con edema vasogénico, el cual guarda relación con los síntomas; también se han descrito signos de edema citotóxico.

El ECGA está precedido a menudo por un MAM, pero se distingue del MAM grave por la presencia de **signos neurológicos,** sobre todo ataxia y alteración del nivel de consciencia, incluyendo confusión, disminución progresiva de la capacidad de reacción y finalmente coma. Otros signos menos frecuentes son parálisis focales de pares craneales, deficiencias motoras y sensitivas y convulsiones. La tomografía computarizada (TC) es compatible con edema y aumento de la PIC. La RM se muestra una señal potenciada en T2 alta en la sustancia blanca, sobre todo en el borde posterior engrosado del cuerpo calloso, con la técnica potenciada en difusión.

El descenso sigue siendo el tratamiento más eficaz para el ECGA. La posibilidad de administrar oxígeno suplementario es de suma utilidad si el descenso no es posible o hay que demorarlo. El tratamiento hiperbárico portátil es beneficioso, pero su uso no debería retrasar el descenso. La dexametasona debe administrarse a una dosis de 0,15 mg/kg por vía oral cada 6 horas. Los pocos casos infantiles leves de ECGA publicados se han recuperado con dexametasona y descenso.

EDEMA PULMONAR DE GRANDES ALTURAS

Epidemiología y factores de riesgo

El EPGA es un **edema pulmonar no cardiogénico** causado por una vasoconstricción pulmonar intensa y la elevación consiguiente de la presión capilar, secundaria a la hipoxia, con el consiguiente aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar y la extravasación de líquido intravascular hacia el espacio extravascular del pulmón. *El EPGA es el más mortal de los males de altura;* su incidencia es del 0,5% sin un factor predisponente subyacente y normalmente se produce durante un ascenso rápido por encima de 3.000 m. El desarrollo de EPGA depende de factores genéticos que afectan normalmente a la vasorreactividad pulmonar, el ritmo de ascenso, la altitud alcanzada y el tiempo transcurrido a dicha altitud. En los niños, el EPGA aparece en dos contextos diferentes. El **EPGA de tipo I** (o simplemente EPGA) ocurre en los niños que residen a altitudes bajas y viajan a grandes alturas. El **EPGA de tipo II** (también denominado EPGA de **reentrada** o de **reascensión**) afecta a los niños que residen a grandes altitudes y desarrollan síntomas cuando vuelven a sus casas después de haber descendido a alturas menores. Esta entidad también puede aparecer en niños que desarrollan enfermedades respiratorias agudas que exacerban la hipoxia a grandes alturas. Se han mencionado casos mortales de EPGA en los niños. La mayoría de los casos leves o moderados se resuelven sin dificultades; sin embargo, si no se detectan y no se tratan, pueden progresar rápidamente hasta la muerte, sobre todo cuando procesos infecciosos o cardíacos complican la enfermedad.

La incidencia en niños y niñas es prácticamente la misma, mientras que en los adultos se observa un predominio masculino, al parecer secundario a actividades deportivas extenuantes y a tareas militares. La aparición e incluso la fisiopatología del EPGA pueden variar en función de la población y del trasfondo genético. Los descendientes de tibetanos, los que residen en la meseta del Himalaya y los que tienen una mezcla mínima con otras poblaciones muestran la adaptación más extrema a las grandes alturas y rara vez experimentan EPGA. Otras poblaciones oriundas que residen a grandes alturas, como los andinos, no parecen estar protegidos contra el EPGA, y ciertas poblaciones pueden tener polimorfismos genéticos asociados al edema pulmonar.

Tabla 90.2 Situaciones asociadas a un aumento del riesgo de edema pulmonar de grandes alturas (EPGA)

AMBIENTALES
- Ascensión por encima de 2.500 m
- Ritmo de ascensión rápido (generalmente mayor de 1.000 m/día)
- Exposición al frío

CARDÍACAS
- Anomalías que causan un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o un aumento de la presión arterial pulmonar
- Comunicaciones interventriculares e interauriculares, permeabilidad del agujero oval o del conducto arterioso
- Retorno venoso pulmonar anómalo o estenosis venosa pulmonar
- Arteria pulmonar unilateral ausente o arteria pulmonar aislada de origen ductal
- Coartación de aorta
- Insuficiencia cardíaca congestiva

PULMONARES
- Enfermedad pulmonar crónica
  - Displasia broncopulmonar
  - Hipoplasia pulmonar
  - Necesidad de oxígeno suplementario a nivel del mar
- Hipertensión pulmonar
- Dificultad respiratoria perinatal
  - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  - Asfixia o depresión perinatal
- Apnea del sueño

INFECCIOSAS
- Infección de vías respiratorias altas
- Bronquitis/bronquiolitis
- Neumonitis
- Otitis media

FARMACOLÓGICAS
- Cualquier fármaco que provoque depresión respiratoria o del sistema nervioso central
- Alcohol
- Simpaticomiméticos

SISTÉMICAS
- Síndrome de Down (trisomía 21)
- Antecedente de parto prematuro o bajo peso al nacer

Varios procesos pueden predisponer al niño a desarrollar EPGA (tabla 90.2). Las infecciones respiratorias virales previas se han relacionado con el EPGA, sobre todo en los niños. Otras entidades cardiorrespiratorias asociadas a hipertensión pulmonar, como comunicaciones interauriculares e interventriculares, estenosis de la vena pulmonar, ausencia congénita de la arteria pulmonar y AOS también predisponen a este cuadro. El síndrome de Down es un factor de riesgo para el desarrollo de EPGA, al igual que los defectos cardíacos congénitos reparados previamente y la presencia de pulmones hipoplásicos. Las anomalías cardiopulmonares estructurales no diagnosticadas pueden provocar hipoxia aguda, mal de altura al ascender o ambas cosas.

Fisiopatología

La hipoxia alveolar provoca vasoconstricción de las arteriolas pulmonares en la zona inmediatamente proximal al lecho capilar alveolar. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es una respuesta fisiológica para optimizar el equilibrio del cociente ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) al redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar hacia las áreas de mayor ventilación, optimizando de este modo la oxigenación arterial. En condiciones que conducen a hipoxia alveolar generalizada, una vasoconstricción pulmonar extensa determinará la aparición de elevaciones significativas de la presión arterial pulmonar; una vasoconstricción pulmonar desequilibrada puede dar lugar a zonas de hiperperfusión localizadas, aumento de las presiones capilares, distensión y fugas en los vasos restantes. Esto explica el edema parcheado y heterogéneo que se observa normalmente en el EPGA. La combinación de hipertensión pulmonar y una vasoconstricción pulmonar heterogénea parece imprescindible en la patogenia del EPGA. Los niños y los adolescentes expuestos de forma aguda a la hipoxia de las grandes alturas mostraban hipertensión pulmonar, y los aumentos en la presión de la arteria pulmonar guardaban una relación inversa con la edad. Una vez que se producen las fugas vasculares

y va acumulándose líquido en los alvéolos, un defecto en el transporte transepitelial de sodio altera la eliminación de líquido alveolar y contribuye al desarrollo de EPGA.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPGA se basa en los signos clínicos y en su evolución en el contexto de una ascensión reciente desde altitudes menores. No existe una única prueba diagnóstica o una constelación de datos analíticos. Los síntomas suelen desarrollarse a lo largo de 24-96 horas, y empiezan a aparecer durante la primera o la segunda noche en altura, cuando la hipoxia puede exacerbarse durante el sueño. Por lo general no se observa una vez transcurridos 5 días desde la ascensión a grandes alturas (a menos que se suba más), ya que se ha producido la remodelación vascular pulmonar y la aclimatación. Los criterios mínimos para diagnosticar el EPGA son: exposición reciente a grandes alturas, disnea de reposo, datos radiológicos de infiltrados alveolares y una resolución casi completa, tanto de los signos clínicos como de los radiológicos, en las 48 horas posteriores al descenso o a la instauración de oxigenoterapia. Los ecógrafos portátiles son útiles para diagnosticar el EPGA al detectar artefactos en *cola de cometa* generados por las microrreflexiones del haz de ultrasonidos en el interior de los tabiques interlobulares engrosados por el edema intersticial y alveolar o de ambos.

Con frecuencia, los pacientes muestran en primer lugar malestar general que puede evolucionar hacia signos más específicos de disnea de reposo y posteriormente de dificultad cardiorrespiratoria. En los niños pequeños que no saben hablar y en los lactantes, el EPGA puede manifestarse como un empeoramiento de la dificultad respiratoria a lo largo de 1-2 días, palidez, disminución del nivel de consciencia, aumento de los episodios de irritabilidad, disminución de las ganas de jugar, llanto, disminución del apetito, trastornos del sueño y a veces vómitos. Los niños mayores y los adolescentes pueden quejarse de cefalea y ortopnea y manifiestan tos, disnea que no se alivia con el reposo o desproporcionada para el esfuerzo realizado y producción de esputo espumoso de color herrumbroso. La exploración física se caracteriza por taquipnea, cianosis, elevación de la presión venosa yugular y crepitantes difusos a la auscultación pulmonar. Un agravamiento del cuadro puede presagiarse por la aparición de disnea de reposo, ortopnea, cianosis, taquicardia y dolor torácico, que puede progresar en cuestión de horas con la producción de esputo de color rosado.

Los datos de la exploración física con frecuencia son menos graves que los previstos por la radiografía del paciente y por las lecturas de hipoxemia en la pulsioximetría. Los niños a menudo tienen un aspecto pálido, con o sin cianosis visible. Es frecuente la presencia de febrícula (<38,5 °C), y normalmente la frecuencia respiratoria está aumentada. La auscultación demuestra típicamente la existencia de crepitantes, normalmente más intensos en el pulmón derecho que en el izquierdo en el momento de su presentación. La radiografía de tórax revela cambios intersticiales difusos típicos del edema pulmonar no cardiogénico, con edema intersticial central asociado a manguitos peribronquiales, vasos escasamente definidos, aumento de tamaño de la silueta de la arteria pulmonar con dilatación de las arterias pulmonares más periféricas y consolidaciones parcheadas de los espacios aéreos; puede haber líneas B de Kerley. En los casos graves, la consolidación de los espacios aéreos puede confluir y afectar a todo un pulmón (fig. 90.2). A menudo, el pulmón derecho muestra más cambios radiográficos de edema que el izquierdo. La cardiomegalia no es frecuente, pero sí el aumento de tamaño de la silueta pulmonar. Una desaturación notable del oxígeno arterial, cuantificada mediante pulsioximetría, es un hallazgo compatible, y las SaO_2 a menudo se sitúan por debajo del 75%. El hemograma completo suele poner de relieve leucocitosis con desviación a la izquierda de la serie granulocítica.

El **diagnóstico diferencial** del EPGA abarca neumonías, bronquitis/bronquiolitis, asma y otros tipos de edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, así como la embolia pulmonar. El EPGA suele diagnosticarse incorrectamente como una neumonía o una enfermedad respiratoria vírica, sobre todo cuando no hay una altitud lo suficientemente alta como para sospechar patología asociada a la altura. Los primeros síntomas de tos, disnea y ortopnea, seguidos de la producción de esputo, pueden malinterpretarse fácilmente con una neumonía, impresión que se refuerza por la frecuencia de la febrícula. Las infecciones respiratorias víricas aumentan el riesgo de desarrollar EPGA, lo cual puede confundir aún más el diagnóstico.

Las complicaciones del EPGA en los niños a menudo se relacionan con procesos cardiorrespiratorios de base, a veces no diagnosticados, o con infecciones víricas simultáneas que potencian la gravedad del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar. La exposición aguda a grandes alturas en tales circunstancias puede dar lugar a presentaciones graves que progresan rápidamente hasta una hipoxia extrema o insuficiencia cardíaca y muerte. Los niños con trisomía 21, con o sin anomalías cardíacas estructurales, muestran una mayor predisposición a desarrollar EPGA y una rápida progresión de los síntomas. La dificultad respiratoria neonatal con hipertensión pulmonar se ha relacionado con una vasorreactividad pulmonar hipóxica exagerada en los primeros años de la edad adulta y, por tanto, con una predisposición teórica al EPGA. Otros procesos relacionados con hiperaflujo pulmonar, un lecho vascular pulmonar de un área de sección transversal pequeña, la obstrucción del retorno venoso pulmonar o la obstrucción de las cavidades cardíacas izquierdas potencian el EPGA. Los procesos inflamatorios, como las infecciones víricas, predisponen a la aparición de EPGA y pueden agravar la hipoxemia.

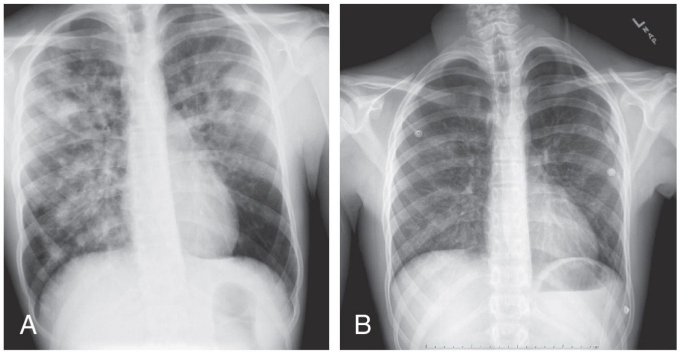

Fig. 90.2 **Mal agudo de montaña (MAM) y edema pulmonar de grandes alturas (EPGA).** Un varón sano de 15 años voló desde Búfalo, Nueva York, hasta Denver, Colorado, e inmediatamente se trasladó en coche con sus compañeros de instituto desde el aeropuerto hasta una estación de esquí a 2.800 metros de altitud en las Montañas Rocosas. Al día siguiente se sintió mareado y se quejaba de cefalea. La cefalea y el mareo se mantuvieron y comenzó con vómitos durante 2 días. El entrenador de *snowboard* le llevó al servicio de urgencias local al día siguiente porque empezó a presentar disnea, tos, cefalea, vómitos y fatiga. El valor de saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría era del 51%. En la radiografía de tórax se apreciaba edema pulmonar difuso **(A).** El paciente fue trasladado a Denver (1.600 m) en una ambulancia con oxígeno a 15 l/min a través de una mascarilla sin reinhalación. Las SaO_2 mejoraron al descender y a su llegada al servicio de urgencias del Children's Hospital de Colorado eran del 94%. Los ruidos respiratorios seguían siendo rudos y el paciente estaba taquicárdico y taquipneico. Se redujo el flujo de oxígeno hasta 1 l/min poco después de su ingreso. Dos días después de su llegada, la exploración pulmonar había mejorado y ya no presentaba crepitantes. Al repetirle la radiografía de tórax había desaparecido el edema **(B).** El paciente mantuvo SaO_2 adecuadas sin oxígeno suplementario y fue dado de alta. *(Por cortesía del Departamento de Radiología, Children's Hospital of Colorado.)*

Tratamiento

El descenso y la administración de oxígeno suplementario constituyen el tratamiento de elección para el EPGA en los niños. A diferencia del MAM, el EPGA no responde meramente al reposo y al oxígeno. En los casos factibles o en ausencia de asistencia médica, un descenso rápido de al menos 1.000 m suele lograr una recuperación rápida. Como sucede con todos los males de altura, la magnitud del descenso se adapta a la resolución de los síntomas. Los afectados deben esforzarse lo mínimo posible durante el descenso y prevenir la exposición al frío para evitar el empeoramiento de la presión de la arteria pulmonar y del edema pulmonar. La oxigenoterapia y el reposo en cama sin tener que descender pueden ser una alternativa terapéutica eficaz en los casos leves en niños en los que se dispone de una vigilancia médica a pie de cama. El EPGA leve en los niños y los adultos jóvenes a 3.750 m de altura se ha tratado únicamente con reposo en cama, aunque la recuperación clínica puede ser más lenta que cuando se administra oxigenoterapia suplementaria.

La administración suplementaria de oxígeno en altura debe hacerse a un flujo de 2-6 l/min mediante gafas nasales durante 48-72 horas para mantener una SaO_2 de al menos el 90%. El flujo de oxígeno puede ir retirándose a medida que mejoran los síntomas y la SaO_2; a flujos por debajo de 2-4 l/min, los niños pueden permanecer lo suficientemente estables y cómodos para continuar el tratamiento en su casa bajo la vigilancia de su familia. La mayoría de los niños experimenta una resolución completa del EPGA leve en 24-72 horas con oxigenoterapia cuando se tratan en altitud al empezar los síntomas.

La farmacoterapia para el EPGA pediátrico rara vez es necesaria, ya que el oxígeno y el descenso son medidas eficaces. Sin embargo, en las situaciones urgentes sin la opción de descenso u oxígeno, debe plantearse la farmacoterapia para tratar el EPGA. El **nifedipino,** un antagonista de los canales del

calcio, es el fármaco de elección en los adultos. Aunque no se ha estudiado su administración en niños para el EPGA, el nifedipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Al extrapolar las dosis para los niños se recomiendan posologías de 0,5 mg/kg por vía oral cada 4-8 horas y ajustadas a la respuesta (máximo de 10 mg/dosis). Las cápsulas de nifedipino llenas de líquido (10 mg/0,34 ml) se pueden pinchar para obtener las dosis para niños de menos de 20 kg. Con la administración de nifedipino debe vigilarse la aparición de hipotensión. Como alternativa puede administrarse diltiazem a 0,5-1 mg/kg/dosis cada 8 horas en comprimidos o en suspensión oral compuesta (12 mg/ml). Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 disminuyen la presión pulmonar a grandes alturas en adultos a través de la vasodilatación y pueden usarse en caso de no disponer de un antagonista de los canales del calcio o cuando se toleren mal. Sin embargo, actualmente no se recomienda la administración simultánea de varios vasodilatadores pulmonares. Las normas para la hipertensión pulmonar en los niños citan un nivel de evidencia I para el sildenafilo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Los agonistas β-adrenérgicos regulan al alza el aclaramiento del líquido alveolar a través del transporte de sodio transepitelial y, por lo tanto, pueden tener un efecto positivo sobre el EPGA. En un único estudio aleatorizado controlado en adultos propensos a EPGA expuestos a grandes alturas, se comprobó que los que reciben salmeterol inhalado muestran una reducción de la incidencia de EPGA del 50% comparados con los que reciben placebo. La prevención del edema pulmonar con salmeterol no se asociaba a una disminución de la presión pulmonar, subrayando el aclaramiento del líquido alveolar y la mejoría de la hipoxia, que parece ser la responsable de la mejoría de la puntuación en la escala del MAM en estos pacientes comparados con el grupo placebo.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

EPGA de reentrada

Los niños que residen a grandes altitudes pueden experimentar un tipo de EPGA denominado de *reentrada* o de *reascensión*. Ocurre al volver a ascender hasta la altitud de residencia habitual después de una estancia temporal a menor altura. La mayoría de casos ocurre después de pasar varios días a dichas altitudes menores y la probabilidad de recurrencia puede justificar una profilaxis farmacológica.

Viajes con lactantes pequeños

Los recién nacidos conservan parte de las características circulatorias de su reciente vida fetal, lo cual los coloca en una situación de riesgo singular cuando se exponen a grandes altitudes. La circulación fetal tiene una resistencia pulmonar alta, un flujo sanguíneo pulmonar bajo y cortocircuitos intracardíacos y extracardíacos que optimizan la oxigenación a través de la placenta, en lugar de hacerlo a través de los pulmones fetales. Después del nacimiento comienza una transición en la que se cierran los cortocircuitos fetales y se establece la circulación pulmonar y el transporte de oxígeno normales. *La exposición a una hipoxia notable (3.000-5.000 m) puede dar lugar a la inversión de los patrones de cortocircuitos fetales, a pesar de la ausencia de la placenta.* Por lo tanto, debe evitarse una exposición prolongada a una gran altitud en los lactantes de menos de 6 meses que viven normalmente a menores alturas o cuya gestación se produjo a bajas alturas. Los lactantes normales a nivel del mar completan estos cambios en 4-6 semanas, mientras que los lactantes nacidos a altitudes moderadas o altas tardan en hacerlo 3 meses o más. Los viajes a grandes altitudes con lactantes pequeños suelen ser normalmente seguros a partir de las 4-6 semanas de vida, cuando ya se han producido los cambios circulatorios, cuando ya se ha establecido la lactancia materna y cuando se han podido detectar anomalías congénitas. Los lactantes entre 6 semanas y 12 meses de vida pueden presentar una incidencia mayor de hipertensión pulmonar con hipoxia, conducto arterioso permeable (CAP) y agujero oval permeable (AOP) con una exposición prolongada a grandes altitudes. La exposición hipóxica induce la hipertrofia de la capa media de las arterias y arteriolas pulmonares, junto con una dilatación del tronco pulmonar y una hipertrofia y dilatación notorias del ventrículo derecho.

Los lactantes que residen a una altitud superior a 2.400 m corren más riesgo de **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL),** posiblemente porque la hipoxia es mayor. La altitud puede suponer un factor de riesgo independiente para SMSL. Al igual que en altitudes más bajas, los lactantes deben colocarse sobre su espalda para dormir y los padres deben ser asesorados acerca del riesgo potencialmente elevado de SMSL a grandes altitudes.

Rasgo drepanocítico y drepanocitosis

Los niños con drepanocitosis o con rasgo drepanocítico deberían evitar viajar a grandes alturas, ya que la hipoxia puede desencadenar crisis drepanocíticas y dolorosas, incluidas crisis esplénicas. Hasta el 20% de los pacientes pediátricos con drepanocitosis y talasemia drepanocítica puede experimentar una crisis vasooclusiva a una altitud moderada Aunque la mayoría de los niños con rasgo drepanocítico permanecen asintomáticos, pueden experimentar isquemia o infartos esplénicos, con un dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 91
Ahogamiento y lesiones por inmersión

Anita A. Thomas y Derya Caglar

El ahogamiento es una de las causas principales de morbimortalidad infantil en todo el mundo. La prevención es el paso más importante para disminuir el impacto de las lesiones por ahogamiento, seguida de la instauración precoz de la reanimación cardiopulmonar (RCP) en el lugar de los hechos.

ETIOLOGÍA

Los niños están en riesgo de ahogarse cuando se exponen a un elemento acuático en su entorno. La definición del Congreso Mundial sobre Ahogamiento es: «el proceso de experimentar deterioro respiratorio por sumersión o inmersión en un líquido». El término *ahogamiento* no implica cuál es el resultado final, si la muerte o la supervivencia; este resultado debe subdividirse en ahogamiento mortal o no mortal. La aplicación de dicha terminología debería mejorar la consistencia de las notificaciones y de la investigación; la utilización de terminología confusa como «casi», «húmedo», «seco», «secundario», «silente», «pasivo» y «activo» debería abandonarse. La lesión posterior a un incidente de ahogamiento es la *hipoxia*.

EPIDEMIOLOGÍA

En el periodo 2005-2014, una media de 3.536 personas al año fueron víctimas de un **ahogamiento mortal,** y se cifró en 6.776 el número de personas tratadas por año en los servicios de urgencia de hospitales estadounidenses por casos de **ahogamientos no mortales.** Si se compara con otros tipos de lesiones, el ahogamiento tiene una de las tasas de mortalidad más altas y está entre las 10 causas más frecuentes de muerte asociada a lesiones accidentales en todos los grupos de edad pediátricos. En el periodo 2010-2015, las tasas de mortalidad más altas por ahogamientos se observaron en niños de 1-4 años y de 15-19 años (tasas crudas de 2,56 y 1,2/100.000, respectivamente). En los niños de 1-4 años, el ahogamiento ocupaba el primer lugar como causa de mortalidad por *lesiones accidentales* en Estados Unidos en 2014. Las tasas de hospitalización pediátrica asociadas a los ahogamientos oscilaron entre 4,7-2,4 por 100.000 entre 1993 y 2008, mientras que en el mismo periodo la tasa de hospitalización por ahogamientos mortales disminuyó de 0,5 a 0,3 fallecimientos por 100.000. La morbilidad en los casos no mortales de ahogamiento está menos estudiada.

El riesgo de ahogamiento y las circunstancias que conducen a él varían según la edad (fig. 91.1). El riesgo de ahogamiento se relaciona también con otros factores del huésped, como el sexo masculino, el consumo de alcohol, un antecedente de convulsiones y lecciones de natación. Estos factores están relacionados en el contexto de la geografía, el clima, el nivel socioeconómico y la cultura.

Niños menores de 1 año

La mayoría (71%) de los fallecimientos por ahogamiento en niños menores de 1 año se produce en las **bañeras,** cuando se deja al lactante a solas o bajo la «supervisión» de un hermano mayor. Los asientos o aros de la bañera para los lactantes pueden aumentar el riesgo, al transmitirles a los cuidadores una falsa sensación de seguridad de que el niño está a salvo de problemas en dichos dispositivos. El siguiente factor de riesgo para este grupo de edad son los barreños grandes (15-20 litros), implicados en el 16% de las muertes de lactantes ahogados. Estos barreños tienen unos 30 cm de alto y están diseñados para no volcar cuando están a medio llenar. Un niño de unos 9 meses suele estar descompensado por el peso de la cabeza, de manera que puede caer de cabeza en el barreño a medio llenar, quedar atrapado y ahogarse en cuestión de minutos.

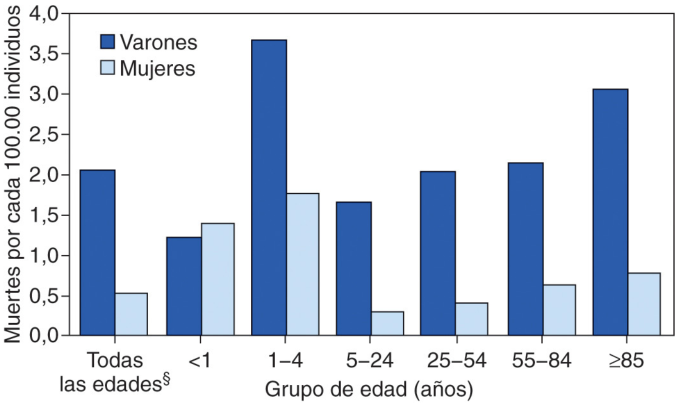

Fig. 91.1 **Tasas de mortalidad por ahogamientos accidentales* por grupos de edad y sexo: Estados Unidos†, 2011.** En 2011 se declararon un total de 3.961 fallecimientos por ahogamientos accidentales en Estados Unidos; la tasa de mortalidad global en los varones fue de 2,05/100.000 individuos, casi cuatro veces la tasa en las mujeres (0,52). En cada uno de los grupos de edad, salvo en los lactantes (es decir, los menores de 1 año), la tasa de mortalidad por ahogamiento era mayor en los varones. Los niños de 1-4 años eran los que tenían la tasa más elevada (3,67); tanto en los varones como en las mujeres, las tasas de mortalidad aumentaban con la edad a partir de los 5-24 años. *El ahogamiento accidental, como causa subyacente de mortalidad, engloba los códigos para el ahogamiento accidental y la sumersión (W65-74), motos acuáticas causantes de ahogamiento y sumersión (V90) y ahogamientos asociados a transportes acuáticos y a sumersiones son accidentes en motos de agua (V92) en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª revisión. †Solamente residentes estadounidenses. §Incluye fallecidos cuyas edades no fueron declaradas. *(De National Vital Statistics System: Mortality public use data file for 2011. http://www.cdc.gov/nchs/data_access/vitalstatsonline.htm.)*

Niños de 1-4 años

Las tasas de ahogamiento más altas se mantienen de forma constante en los niños de 1-4 años, probablemente por su naturaleza curiosa pero inconsciente, junto con la rápida progresión de sus aptitudes físicas. En el periodo de 1999-2015, las tasas estadounidenses fueron más altas en las regiones del sur; en algunas áreas llegaron a 3,8/100.000. Un factor frecuente en muchas de estas muertes es un lapso en la vigilancia por parte de un adulto, a menudo menor de 5 minutos. La mayoría de los ahogamientos en Estados Unidos se produce en **piscinas** residenciales. Por lo general, el niño está en su propia casa y su cuidador no espera que el niño se encuentre cerca de la piscina.

En las áreas rurales, los niños de este grupo de edad suelen ahogarse en canales de regadío o cerca de estanques y ríos. Las circunstancias son similares a las ya señaladas, en una masa de agua que está próxima a la casa. El ahogamiento es una de las causas principales de *muerte infantil asociadas a lesiones* en las granjas.

Niños en edad escolar

Los niños en edad escolar tienen mayor riesgo de ahogarse en masas de agua naturales como lagos, estanques, ríos y canales. Aunque los ahogamientos en las piscinas representan la mayoría de los ahogamientos no mortales en todos los grupos de edad, las **vías navegables naturales** son responsables de la mayor tasa de mortalidad en niños de 10-19 años. A diferencia de los niños en edad preescolar, la natación o las actividades náuticas son factores importantes en las lesiones por ahogamiento en niños en edad escolar.

Adolescentes

El segundo pico en las tasas de mortalidad por ahogamiento se produce en adolescentes mayores, de 15-19 años. Casi el 90% se ahoga en aguas abiertas. En este grupo de edad en particular, hay disparidades sorprendentes en las tasas de ahogamiento en función del sexo y la etnia. En el periodo de 1999-2015, los varones adolescentes fallecidos por ahogamiento mostraban una incidencia de 2,4/100.000, comparada con la tasa de 0,3/100.000 en las mujeres adolescentes. Esta diferencia por sexos probablemente esté relacionada con la conducta de los varones, que toman más riesgos y que consumen más alcohol. También se ha mencionado que los varones tienen una menor percepción de los riesgos asociados al ahogamiento, además de confiar en exceso en sus capacidades natatorias, respecto a las mujeres.

Las **actividades de apnea submarina peligrosas (AASP)** suelen realizarlas nadadores sanos experimentados o entusiastas en buena forma física (entrenamiento hipóxico) o cuando los adolescentes compiten para ver quién aguanta más tiempo la respiración. Las AASP se han mencionado sobre todo en piscinas. Estas actividades consisten en una hiperventilación intencionada previa a la sumersión, la apnea estática y periodos extendidos de natación submarina o de intervalos de apnea. Es habitual encontrar a los nadadores inmóviles y sumergidos; la reanimación suele ser infructuosa.

También existe una disparidad racial notoria entre las tasas del ahogamiento y sus causas. En el año 2015, al igual que en años previos, las tasas de ahogamiento en varones de raza negra de 15-19 años casi duplicaban a las de los varones de raza blanca de la misma edad. Los niños de origen no caucásico tienen una probabilidad de padecer un ahogamiento no mortal cuatro veces mayor en todos los grupos de edad hasta los 19 años. Los niños de raza negra tienen más probabilidades de ahogarse en piscinas públicas, como las de los moteles, mientras que la probabilidad de los de raza blanca es mayor en piscinas residenciales. Los niños de origen hispano o nacidos en el extranjero tienen tasas de ahogamiento notablemente mayores que sus homólogos de raza blanca. Los que tienen un seguro privado tienen tasas de ahogamiento no mortal menores. Otros factores son las diferencias en la exposición, en las clases de natación, la actitud cultural y los temores sobre la natación, así como en la experiencia acuática, y todo ello puede contribuir al riesgo de ahogamiento global.

Condiciones subyacentes

Diversos cuadros médicos subyacentes se asocian al ahogamiento a cualquier edad. En varios estudios se ha confirmado un aumento del riesgo, hasta 19 veces mayor, en individuos que padecen **epilepsia.** El riesgo de ahogamiento en niños con convulsiones es máximo en las bañeras y en las piscinas. Las etiologías cardíacas, como arritmias, miocarditis y síndromes de QT largo, se han detectado en algunos niños que fallecen súbitamente en el agua, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares de síncope, parada cardíaca, ahogamientos previos o prolongación del QT. Algunos niños con síndrome de QT largo son diagnosticados erróneamente como epilépticos (v. cap. 462.5).

El ahogamiento también puede ser **intencionado.** La historia del incidente, que cambia o que es incompatible con el estado de desarrollo del niño, es la clave para reconocer un ahogamiento intencionado. La exploración física y otras lesiones físicas rara vez proporcionan pistas. Los **malos tratos infantiles** suelen reconocerse más en los ahogamientos que se producen en las bañeras. Los **suicidios** suelen producirse en nadadores que practican a solas en aguas abiertas.

Alcoholismo

El consumo de alcohol y de drogas aumenta notablemente el riesgo de ahogamiento. Hasta el 70% de los fallecimientos en adolescentes y los adultos se atribuye al consumo de alcohol. El alcohol puede deteriorar el juicio, conduciendo a la adopción de comportamientos de riesgo, disminuye el sentido del equilibrio y la coordinación, y amortigua la capacidad de respuesta cuando alguien se encuentra en problemas. Además, un adulto intoxicado puede vigilar peor a los niños que están cerca del agua.

Deporte y ocio

La mayoría de los casos de ahogamiento mortal en Estados Unidos se producen en el transcurso de actividades de ocio. El ahogamiento es la causa más importante de *muerte asociada al deporte sin origen cardíaco*. Los estudios confirman que el consumo de alcohol es frecuente durante el ocio en el agua, al igual que la falta de uso de dispositivos de flotación personales (DFP) durante actividades náuticas. En 2015, el Servicio de Guardacostas de Estados Unidos mencionó que el 85% de las personas que se ahogaron en accidentes náuticos en este país no llevaban puesto un DFP.

Impacto global del ahogamiento

La lesión por ahogamiento es la tercera causa más importante de muerte accidental en todo el mundo, y la mayoría (90%) de los fallecimientos se producen en países de rentas bajas o intermedias. Más de la mitad del ahogamiento global ocurre en las regiones del Sudeste Asiático y el Pacífico occidental de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En conjunto, las tasas de ahogamientos están ampliamente infravaloradas, ya que muchos casos de ahogamiento en estas regiones no se declaran y muchos de los fallecimientos inmediatos no se detectan. Además, estos datos excluyen cualquier caso de ahogamiento secundario a lesiones o agresiones intencionadas, accidentes en embarcaciones de recreo o de transporte náutico y ahogamientos relacionados con fuerzas de la naturaleza o tormentas catastróficas, que por lo general provocan un gran número de fallecidos en cada incidente; así pues, las cifras reales de ahogamientos mortales probablemente sean mucho mayores.

Algunos patrones del ahogamiento pediátrico son similares en todos los países. Con mucho, las tasas más altas se ven en varones y en niños de 1-4 años.

Mientras que las bañeras y los lugares de ocio (es decir, piscinas, balnearios) son localizaciones importantes para el ahogamiento en Estados Unidos, prácticamente son lugares que pasan desapercibidos en los países en vías de desarrollo. En lugar de ello, los incidentes suelen producirse cerca o alrededor del domicilio, en masas de agua utilizadas para actividades de la vida diaria. Entre ellas están los sistemas recolectores de agua, los estanques, las canalizaciones de agua, los riachuelos y los abrevaderos. En las regiones tropicales las tasas de mortalidad aumentan durante la estación monzónica, cuando se llenan rápidamente los estanques y los abrevaderos con agua de lluvia, y alcanzan su máximo durante el día, cuando los cuidadores están ocupados con sus tareas habituales.

Los ahogamientos por desastres naturales, como **tormentas** e **inundaciones,** son importantes en cualquier parte del mundo. Las cifras más altas de fallecimientos asociados a inundaciones se producen en los países en vías de desarrollo, y la mayoría se debe a ahogamientos durante las marejadas ciclónicas. En Estados Unidos y gran parte de Europa, los avances en la predicción meteorológica y en los sistemas de alarma han reducido dichas cifras. Los análisis de las inundaciones más recientes y de mayor escala en Estados Unidos, como los huracanes Katrina y Sandy, demostraron que los ahogamientos fueron responsables de la mayoría de los fallecimientos, sobre todo cuando las personas quedaban atrapadas en sus vehículos, rechazaban abandonar su domicilio o eran incapaces de hacerlo, o cuando intentaban rescatar a otras.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los niños que se ahogan lo hacen en silencio y no avisan de su dificultad ni piden ayuda. Esta llamada de auxilio está impedida por los esfuerzos para obtener el volumen pulmonar máximo o para mantener la cabeza fuera del agua, o como consecuencia del **laringoespasmo** secundario a la aspiración. Los niños pequeños solo pueden luchar durante 10-20 segundos, frente a los 30-60 segundos de los adolescentes, antes de que suceda una inmersión final. Un nadador en dificultades está vertical en el agua, moviendo sus brazos arriba y abajo. Los esfuerzos de una víctima de ahogamiento por respirar o su chapoteo pueden confundirse con meros «juegos» en el agua, hasta que la víctima se hunde.

Lesión anóxico-isquémica

Después de una inmersión experimental, un animal consciente sentirá pánico al principio, luchando por mantenerse a flote. En esta fase entran pequeñas cantidades de agua en la hipofaringe, lo que provoca laringoespasmo. Se produce una disminución progresiva de la saturación de oxihemoglobina de la sangre arterial (SaO_2) y el animal pierde pronto la consciencia debido a la hipoxia. La hipoxia intensa y la depresión del tronco cerebral conducen a apnea terminal. Al mismo tiempo, las respuestas cardiovasculares conducen a un descenso progresivo del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno. A los 3-4 minutos se produce un fallo circulatorio causado por la hipoxia miocárdica. El corazón puede seguir contrayéndose de modo ineficaz con actividad eléctrica durante un breve intervalo, pero no hay una perfusión eficiente **(actividad eléctrica sin pulso).** La circulación espontánea puede recuperarse satisfactoriamente si se instaura rápidamente el protocolo de RCP. La magnitud de la **lesión hipóxico-isquémica** global determina las consecuencias y se vuelve más evidente en las horas siguientes.

Con los cuidados intensivos modernos, las consecuencias cardiorrespiratorias de la reanimación de las víctimas de ahogamiento suelen ser tratables y causan menos mortalidad que la lesión irreversible anóxico-isquémica del sistema nervioso central (SNC) (v. cap. 85), que es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad a largo plazo. Aunque no se conoce la duración exacta que debe tener la anoxia para que comience la lesión irreversible del SNC, es probable que sea del orden de 3-5 minutos. Las inmersiones de menos de 5 minutos se asocian a un pronóstico favorable, mientras que las que superan los 25 minutos suelen ser mortales.

Varias horas después de una parada cardiopulmonar puede aparecer **edema cerebral,** si bien no se conoce a fondo cuál es su mecanismo. Un edema cerebral grave puede aumentar la presión intracraneal (PIC), lo que contribuye aún más a la isquemia; la hipertensión intracraneal es un signo fatídico de lesión intensa del SNC.

Durante la hipoxia y la isquemia también pueden producirse alteraciones en otros órganos y tejidos. En los pulmones, las lesiones del endotelio vascular pulmonar pueden dar lugar a un **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 89). La aspiración también puede agravar la lesión pulmonar. Asimismo, puede haber disfunción miocárdica (llamada fulgurante), hipotensión arterial, descenso del gasto cardíaco, arritmias e infarto agudo de miocardio. La necrosis tubular aguda, la necrosis cortical y la insuficiencia renal son complicaciones frecuentes de los episodios graves de hipoxia-isquemia (v. cap. 550). La lesión vascular endotelial puede desencadenar coagulación intravascular diseminada, hemólisis y trombocitopenia. Hay muchos factores que contribuyen a la lesión gastrointestinal; puede observarse diarrea sanguinolenta profusa con desprendimiento de la mucosa, que suele presagiar una lesión mortal. Suele haber una elevación aguda de transaminasas y enzimas pancreáticas en suero. Por otra parte, la agresión que sufren las barreras protectoras mucosas normales predispone a la víctima a bacteriemia y sepsis.

Lesión pulmonar

En muchas víctimas de ahogamiento se produce aspiración pulmonar, aunque la cantidad aspirada suele ser pequeña (v. cap. 425). El agua aspirada no obstruye las vías respiratorias y se desplaza rápidamente hacia la circulación pulmonar mediante la ventilación con presión positiva. Lo que es más importante es que puede eliminar el surfactante y provocar inestabilidad alveolar, desequilibrios de ventilación y perfusión, y cortocircuitos intrapulmonares. En los seres humanos, la aspiración de pequeñas cantidades (1-3 ml/kg) puede conducir a una hipoxemia notable y a una disminución de un 10-40% de la distensibilidad pulmonar. La composición del material aspirado también puede afectar a la evolución clínica del paciente; el contenido gástrico, los microorganismos patógenos, los tóxicos químicos y otros cuerpos extraños pueden lesionar los pulmones y obstruir las vías respiratorias. El tratamiento clínico no difiere notablemente, con independencia de que el agua aspirada sea salada o dulce, ya que la mayoría de las víctimas no aspira suficiente cantidad de líquido para establecer una diferencia clínica.

Lesión en agua fría

El ahogamiento debe distinguirse de la lesión por **inmersión** en agua fría, en la que la víctima permanece a flote con la cabeza por encima del agua sin afectación respiratoria. El agua fría se define como aquella que se encuentra a una temperatura de menor de 15-20 °C.

La pérdida de calor por conducción y convección es más eficiente en el agua que en el aire. Los niños tienen un riesgo mayor de presentar **hipotermia** debido a que su cociente área de superficie corporal (ASC)/masa corporal es relativamente elevado, a la menor cantidad de grasa subcutánea y a la limitación de la capacidad termogénica. La hipotermia puede producirse por el contacto de la superficie corporal con el agua fría durante la inmersión mientras la cabeza está por encima del agua o con la sumersión. La temperatura corporal puede seguir descendiendo por el aire frío, las ropas húmedas, la hipoxia y el traslado hasta el hospital. La hipotermia en las víctimas pediátricas de ahogamiento puede apreciarse tras los casos de ahogamiento en aguas y climas relativamente templados.

Los efectos inmediatos de la inmersión en agua fría son respiratorios y cardiovasculares. Las víctimas experimentan el denominado ***shock* por agua fría,** que consta de una serie de respuestas fisiológicas cardiorrespiratorias que pueden provocar ahogamiento. En los adultos, la inmersión en agua helada desencadena una hiperventilación refleja involuntaria intensa y una disminución de la capacidad para contener la respiración a menos de 10 segundos, con lo que la víctima aspira agua. En los adultos aparece una bradicardia intensa pero transitoria, el denominado *reflejo de zambullida,* que se sigue rápidamente de taquicardia supraventricular y ectópica e hipertensión. *No hay pruebas* de que el reflejo de zambullida tenga ningún efecto protector.

Incluso después de sobrevivir a los minutos caóticos del *shock* por agua fría, tras otros 5-10 minutos adicionales de inmersión en agua fría, la víctima puede verse incapacitada. El enfriamiento de los músculos grandes y pequeños imposibilita a la víctima para sujetarse a algo, para nadar o para intentar protegerse a sí misma. En función de la temperatura del agua, del aislamiento, del ASC, de la capacidad termogénica, de la forma física, de los esfuerzos natatorios o de corrientes fuertes de agua, la pérdida de calor durante una inmersión prolongada puede disminuir notablemente la temperatura central hasta valores hipotérmicos en 30-60 minutos.

Los síntomas y la gravedad de la hipotermia se clasifican en función de la temperatura corporal. La víctima con una hipotermia leve presenta una temperatura de 34-36 °C, con sus mecanismos termogénicos intactos (termogénesis con y sin tiritona, vasoconstricción) y movimientos activos. Los mecanismos compensadores suelen intentar restablecer la normotermia a temperaturas corporales mayores de 32 °C. Una temperatura central menor deteriora la función cognitiva, la coordinación y la fuerza muscular y, por tanto, la capacidad para salvarse a uno mismo. Puede fallar la termorregulación y no se producirá el recalentamiento espontáneo. Cuando la hipotermia es moderada (30 °C hasta menos de 34 °C), se pierde el conocimiento y empieza a aspirarse agua. La bradicardia progresiva, la alteración de la contractilidad miocárdica y la pérdida del tono vasomotor contribuyen a que la perfusión no sea adecuada, a hipotensión y posiblemente a que aparezca *shock*. A temperaturas por debajo de 28 °C suele haber una bradicardia extrema, que se manifiesta con disminución del gasto cardíaco, y hay una gran tendencia a la aparición espontánea de fibrilación ventricular (FV) o de asistolia. La depresión del centro respiratorio que acompaña a la hipotermia moderada o intensa produce hipoventilación y, en último término, apnea.

Cuando la temperatura corporal es muy baja (menos de 25-29 °C), el coma profundo, con pupilas dilatadas y fijas y con ausencia de reflejos, puede dar la falsa impresión de muerte.

Si el proceso de enfriamiento se realiza con rapidez y el gasto cardíaco dura lo suficiente para que se produzca una pérdida de calor suficiente antes de la aparición de la hipoxia grave, el cerebro puede enfriarse hasta un valor considerado en el rango *neuroprotector,* de aproximadamente 33 °C con condiciones experimentales controladas. Sin embargo, si la sumersión condicionó que el ahogamiento se produjese antes de alcanzar un nivel de hipotermia neuroprotector, la anoxia intensa tiene consecuencias devastadoras para los órganos. Las ventajas, implicaciones y consecuencias teóricas de la hipotermia en las víctimas de ahogamiento son objeto de una importante controversia. Se conocen los efectos adversos asociados a la hipotermia y deben compararse con los posibles beneficios observados en los datos experimentales. Se debe diferenciar claramente entre **hipotermia controlada,** como la usada en el quirófano antes de empezar con la hipoxia o la isquemia; **hipotermia accidental,** como la que sucede en el ahogamiento, que no puede controlarse y es variable, y se inicia durante el fenómeno de hipoxia-isquemia o poco después de este, e **hipotermia terapéutica,** que implica la disminución y el mantenimiento de la temperatura corporal (o cerebral) de manera controlada y con una finalidad concreta después del fenómeno hipóxico-isquémico.

Respecto a las víctimas de ahogamiento con hipotermia accidental no controlada asociada con inmersión en agua helada, se han publicado unos pocos casos de recuperación neurológica tras una parada cardiorrespiratoria prolongada (10-150 minutos). Prácticamente la mayoría de estos supervivientes habían estado sumergidos en agua a una temperatura de congelación (menos de 5 °C) y tenían una temperatura central inferior a 30 °C, y habitualmente mucho menor. Estos afortunados debieron desarrollar una hipotermia rápida y suficientemente intensa antes de que se produjera la lesión hipóxico-isquémica irreversible.

La mayoría de las veces la hipotermia suele ser un signo de mal pronóstico y no se ha demostrado el efecto neuroprotector. En un estudio del 2014 de Washington State se comprobó que la sumersión durante más de 6 minutos estaba fuertemente relacionada con buenos resultados, no con la temperatura del agua En otro estudio en pacientes comatosos víctimas de ahogamiento admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), falleció el 65% de los pacientes hipotérmicos (temperatura corporal menor de 35 °C), en comparación con una tasa de mortalidad del 27% en las víctimas no hipotérmicas. De modo similar, en Finlandia, donde la mediana de la temperatura del agua era de 16 °C, y en Estados Unidos no se pudo probar el efecto beneficioso de la hipotermia en víctimas pediátricas de inmersión; la duración de la inmersión inferior a 10 minutos, más que la temperatura del agua, guardaba más relación con un desenlace favorable.

TRATAMIENTO

La duración de la inmersión, la velocidad del rescate, la eficacia de los esfuerzos en la reanimación del niño y la evolución clínica determinan los resultados de las víctimas de inmersión. Se pueden distinguir dos grupos según la respuesta en el lugar de los hechos. El **primer grupo** está formado por los niños que necesitaron una reanimación mínima en el lugar de los hechos y que recuperaron pronto la respiración espontánea y la consciencia. Suelen tener buenos resultados y experimentan una incidencia baja de complicaciones. Estas víctimas deben trasladarse a un servicio de urgencias (SU) para su evaluación y observación. El **segundo grupo** lo forman las víctimas con parada cardíaca que requieren una reanimación prolongada o intensiva, con un elevado riesgo de sufrir complicaciones multiorgánicas, importante morbilidad neurológica o muerte. Si se compara con las paradas cardíacas por otras causas, la secundaria al ahogamiento tiene una tasa de supervivencia mayor.

El tratamiento inicial de las víctimas de ahogamiento requiere una atención prehospitalaria coordinada y experta que siga el protocolo ABC (vías respiratorias *[airway],* respiración *[breathing]* y circulación) de la reanimación de urgencia. La RCP de las víctimas de ahogamiento debe incluir su ventilación. Los niños con lesión hipóxica grave y síntomas suelen permanecer comatosos y carecen de los reflejos troncoencefálicos, a pesar de la restauración de la oxigenación y la circulación. Los cuidados posteriores en el SU y la UCIP exigen estrategias de soporte vital avanzado (SVA) y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con reuniones sobre la asistencia al final de la vida.

Evaluación inicial y reanimación

Véase el capítulo 81.

Una vez que ha tenido lugar la inmersión, es indispensable instaurar de forma inmediata la RCP en el lugar del suceso. El objetivo es revertir la anoxia de la inmersión y evitar la lesión hipóxica secundaria tras esta. Cada minuto que pasa sin el restablecimiento de una respiración y circulación adecuadas disminuye de modo espectacular la posibilidad de que se produzca un desenlace favorable. Cuando se hace de forma segura para la víctima y el reanimador, la instauración de la reanimación en el agua de las víctimas que no respiran por parte de personal formado puede mejorar la probabilidad de supervivencia. Suele ser necesario sacar a la víctima del medio lo antes posible, de modo que puedan aplicarse las medidas de RCP. Los niños con un desenlace favorable suelen compartir una duración breve del incidente y una instauración lo más rápida posible de la RCP, antes de la llegada de los servicios médicos de urgencia.

La reanimación inicial debe centrarse en restaurar rápidamente la oxigenación, la ventilación y una circulación adecuadas. La vía aérea debe estar libre de vómitos o material extraño que pueda provocar obstrucción o aspiración. Las compresiones abdominales no deben utilizarse para sacar el líquido de los pulmones, dado que muchas víctimas tienen el abdomen distendido por haber tragado agua; las compresiones abdominales pueden incrementar el riesgo de regurgitación y aspiración. En caso de sospecha de presencia de cuerpo extraño es preferible realizar maniobras de compresiones torácicas o golpes en la espalda.

Se debe proteger la columna cervical en todos los pacientes con una posible lesión traumática de esta (v. caps. 82 y 85). Las lesiones cervicales son inusuales en las víctimas de ahogamientos. Solo el 0,5% de las víctimas de inmersión tiene lesiones de la columna cervical, y el relato del incidente y la edad de la víctima pueden guiar la sospecha de una lesión cervical. Las víctimas de ahogamientos con lesiones cervicales suelen ser preadolescentes o adolescentes cuyo ahogamiento tuvo que ver con actividades de zambullidas, colisión de vehículos a motor, caída desde una altura, accidentes mientras practicaban un deporte acuático, malos tratos infantiles u otros signos clínicos de una lesión traumática grave. En esos casos, el cuello debe mantenerse en posición neutra y protegerse con un collarín cervical bien ajustado. También se debe tener precaución con la columna cervical en los pacientes rescatados en circunstancias desconocidas. En las inmersiones de bajo impacto, las lesiones de columna son muy raras y la inmovilización de esta no está justificada de rutina.

Si la víctima tiene una respiración ineficaz o está en apnea, se debe iniciar el soporte ventilatorio de inmediato. La respiración boca a boca o boca-nariz realizada por algún testigo capacitado consigue muchas veces restablecer la respiración espontánea. Tan pronto como sea posible, se debe administrar oxígeno suplementario a todas las víctimas. En pacientes con insuficiencia respiratoria hay que instaurar una ventilación con presión positiva mediante un dispositivo de mascarilla-bolsa reservorio con una fracción de oxígeno inspirado al 100%. Si la apnea, la cianosis, la hipoventilación o la dificultad respiratoria persisten, una persona con experiencia debe realizar una intubación endotraqueal lo antes posible. La intubación también está indicada para proteger la vía aérea en pacientes con disminución del nivel de consciencia o inestabilidad hemodinámica. La hipoxia debe corregirse rápidamente para optimizar las posibilidades de recuperación.

Junto al mantenimiento de la oxigenación, la ventilación y el control de las vías respiratorias es preciso evaluar el estado cardiocirculatorio y tratar las alteraciones según las guías y los protocolos de reanimación habituales. La evaluación de la frecuencia y el ritmo cardíacos, la presión arterial, la temperatura y la perfusión de los órganos debe realizarse de inmediato y la RCP debe instaurarse rápidamente ante un niño sin pulso, bradicárdico o con hipotensión grave. La monitorización continua del electrocardiograma (ECG) es útil para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias. El relleno capilar lento, las extremidades frías o el nivel de consciencia alterado son indicadores potenciales de *shock* (v. cap. 88).

La detección y el tratamiento de la hipotermia son aspectos singulares de la reanimación cardíaca en las víctimas de ahogamientos. Debe evaluarse también la temperatura central, en especial en niños, porque la hipotermia grave puede deprimir la función miocárdica y provocar arritmias. Hay que quitar la ropa mojada para evitar que siga perdiéndose calor, aunque en los pacientes hemodinámicamente estables, el recalentamiento debe iniciarse en un entorno controlado en el SU o en la UCIP. Los pacientes inestables (con arritmias) deben recalentarse hasta 34 °C, con cuidado de no excederse. Se está investigando si la hipotermia terapéutica podría ser de ayuda o si bastaría con evitar la hipertermia como elemento clave para mejorar la supervivencia a largo plazo.

A menudo se necesitan líquidos intravenosos (i.v.) y fármacos vasoactivos para mejorar la circulación y la perfusión. Se debe establecer un acceso venoso tan pronto como sea posible para la administración de líquidos o sustancias presoras. Una aguja intraósea es una técnica de acceso vascular que puede salvar la vida de la víctima al evitar el retraso que se suele asociar con los múltiples intentos de establecer un acceso i.v. en niños en estado crítico. La adrenalina suele ser el fármaco de elección inicial en víctimas con parada cardiorrespiratoria (la dosis i.v. es de 0,01 mg/kg de una solución 1:10.000 [0,1 mg/ml] cada 3-5 minutos en función de las necesidades). La adrenalina se puede administrar intratraqueal (la dosis por el tubo endotraqueal es de 0,1-0,2 mg/kg de una solución a una concentración 1:1.000 [1 mg/ml]) si no está disponible el acceso i.v. La administración intravascular de un bolo de solución Ringer lactato o de suero salino al 0,9% (10-20 ml/kg) se usa a

menudo para aumentar la precarga; puede ser necesario repetir las dosis. No deberían usarse soluciones hipotónicas o que contengan glucosa para aumentar el volumen intravascular en las víctimas de ahogamiento.

Evaluación y tratamiento intrahospitalario

Todas las víctimas pediátricas de inmersión probablemente deban ingresar en el hospital para su observación durante al menos 6-8 horas, incluso aunque estén asintomáticas cuando llegan al SU. En todas ellas debe realizarse, como mínimo, una monitorización de las constantes vitales (frecuencias respiratoria y cardíaca, presión arterial y temperatura) y de la oxigenación mediante pulsioximetría, un examen pulmonar y uno neurológico meticuloso y seriado. También se pueden realizar otros estudios en función de circunstancias específicas (p. ej., posibilidad de malos tratos o negligencia, posibles lesiones traumáticas o sospecha de intoxicación). Casi la mitad de los niños que al principio están asintomáticos o con muy pocos síntomas (aquellos que no requieren SVA antes de la hospitalización o que tienen una puntuación inicial en la **Escala de Coma de Glasgow [GCS]** de 13 o más) experimenta cierto grado de dificultad respiratoria o de hipoxemia que progresa hacia edema pulmonar, por lo general durante las primeras 4-8 horas tras la inmersión. La mayoría de los niños en estado de alerta con síntomas respiratorios precoces responde bien al oxígeno y, a pesar de que las radiografías iniciales pueden ser anormales, dejan de presentar síntomas y vuelven a tener una saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría (SpO_2) normal con aire ambiente y una exploración pulmonar también normal a las 4-6 horas, por lo que no es probable que sufran un deterioro respiratorio posterior. Se puede considerar dar el alta a pacientes seleccionados de bajo riesgo que están alerta y asintomáticos, con una exploración y oxigenación normales, tras 6-8 horas de observación si se puede asegurar un seguimiento adecuado.

Tratamiento cardiorrespiratorio

En los niños que no están en parada cardíaca, el grado de soporte respiratorio debe ser el adecuado para su estado y es una continuación del instaurado antes de su llegada al hospital. Es preciso realizar valoraciones seriadas para garantizar que la oxigenación y la ventilación son las adecuadas y que se mantiene el control de la vía aérea (v. cap. 89). Por lo general, debería evitarse la hipercapnia en los niños con una lesión cerebral potencial. Los pacientes con hipoventilación potencial o real, o con un trabajo respiratorio marcado, deben recibir ventilación mecánica para evitar el desarrollo de hipercapnia y para disminuir el gasto energético que supone el esfuerzo respiratorio.

También deberían mantenerse las medidas para estabilizar la situación cardiovascular. Las condiciones que contribuyen a la insuficiencia miocárdica son la lesión hipóxico-isquémica, la hipoxia mantenida, la hipotermia, la acidosis, la elevación de las presiones en la vía respiratoria durante la ventilación mecánica, las alteraciones del volumen intravascular y los trastornos electrolíticos. Pueden desarrollarse insuficiencia cardíaca, *shock,* arritmias y parada cardíaca. La monitorización continua del ECG es imperativa para detectar y tratar las arritmias (v. cap. 462).

Una oxigenación y ventilación adecuadas son un requisito para mejorar la función miocárdica. La reposición de la volemia y la administración de inotrópicos suele ser necesaria para mejorar la función cardíaca y restablecer la perfusión tisular (v. cap. 81). El aumento de la precarga con líquidos puede resultar beneficioso al mejorar el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Sin embargo, una administración excesiva de líquidos, especialmente en presencia de una función miocárdica defectuosa, puede agravar el edema pulmonar.

En los pacientes con parada cardiorrespiratoria persistente a su llegada al SU tras un ahogamiento en *agua no helada,* la decisión de continuar o detener los intentos de reanimación puede tomarse revisando la historia y la respuesta al tratamiento. Como se han publicado casos de buenos resultados manteniendo la RCP en el SU, la mayoría de las víctimas de ahogamiento deben tratarse enérgicamente a su llegada. Sin embargo, en el caso de los niños que no responden de forma rápida a la reanimación intensiva, la necesidad de RCP prolongada tras la inmersión en agua no helada predice de forma casi invariable la muerte o un estado vegetativo persistente. Por tanto, en la mayoría de los casos, debe suspenderse la RCP en el SU en las víctimas de inmersión en agua no helada que no responden al soporte vital avanzado e intensivo durante 25-30 minutos. La decisión final sobre la interrupción de los intentos de reanimación y cuándo adoptarla debe individualizarse, sabiendo que una prolongación de los esfuerzos generalmente no dará como resultado un superviviente con un buen pronóstico.

Tratamiento neurológico

Las víctimas de ahogamiento que llegan al hospital despiertas y alertas suelen tener buen pronóstico neurológico. En las víctimas en estado de coma, la lesión irreversible del SNC es altamente probable. El tratamiento neurológico intensivo más eficaz en el ahogamiento se centra en el restablecimiento rápido y el mantenimiento de una oxigenación, una ventilación y una perfusión adecuadas. La temperatura central y el control de la glucemia pueden ser moduladores importantes de la lesión neurológica tras el fenómeno de hipoxia-isquemia.

Los pacientes en estado de coma tienen riesgo de hipertensión intracraneal. Aunque la monitorización de la PIC y el tratamiento para reducir la hipertensión intracraneal probablemente podrían preservar la perfusión cerebral y prevenir la herniación, hay pocas pruebas de que mejoren el pronóstico de las víctimas del ahogamiento. Los pacientes con una PIC elevada suelen tener malos resultados, ya sea su fallecimiento o un estado vegetativo persistente. Los niños con una PIC normal también pueden tener un mal pronóstico, aunque con menor frecuencia. Todavía no se ha demostrado que los tratamientos neurológicos intensivos convencionales, como la administración de productos osmóticos, los diuréticos, la restricción de líquidos, los relajantes musculares, la hiperventilación, los barbitúricos y los corticoides, sean beneficiosos para las víctimas del ahogamiento, ni solos ni combinados. De hecho, existen algunas pruebas de que estos tratamientos pueden reducir la mortalidad global, pero solo a costa del incremento del número de supervivientes con morbilidad neurológica grave.

Las convulsiones después de una lesión cerebral hipóxica son frecuentes, aunque su detección suele resultar difícil en la UCI, ya que estos pacientes suelen estar sedados, lo cual enmascara los signos clínicos. La monitorización electroencefalográfica (EEG) continua en los pacientes con cuadros críticos revelaba una incidencia de convulsiones del 13%, de las que el 92% eran exclusivamente no epilépticas. Sin embargo, la monitorización EEG tiene un valor limitado en las víctimas de ahogamiento, excepto para detectar las convulsiones o como medida adicional para la evaluación clínica del estado de muerte cerebral (v. cap. 86). Las convulsiones deben tratarse en la medida de lo posible para estabilizar el consumo de oxígeno cerebral, aunque sus beneficios no son concluyentes. Puede optarse por la fosfenitoína o la fenitoína (dosis de carga de 10-20 mg de equivalentes de fenitoína/kg, seguida por la dosis de mantenimiento de 5-8 mg de equivalentes de fenitoína/kg/día repartidos en 2-3 dosis; deben monitorizarse las concentraciones); pueden tener ciertos efectos neuroprotectores y pueden reducir el edema pulmonar neurogénico. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y otros anticomiciales también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de estos pacientes, aunque ningún estudio ha demostrado de manera concluyente una mejoría de los resultados neurológicos.

Con un tratamiento óptimo, muchos niños inicialmente en coma pueden experimentar una mejoría neurológica espectacular, que suele tener lugar en las primeras 24-72 horas. Por desgracia, la mitad de los niños en estado de coma profundo ingresados en una UCIP morirá a causa de su lesión cerebral hipóxica o sobrevivirá con un daño neurológico intenso. Muchos niños sufren muerte cerebral. En las víctimas de ahogamiento en estado de coma profundo, en las que no se produce una mejora sustancial de su estado neurológico al cabo de 24-72 horas y cuyo coma no se puede explicar por otras causas, debe considerarse seriamente la conveniencia de limitar o suspender las medidas de soporte.

Otros aspectos del tratamiento

Unas pocas víctimas de inmersión pueden tener lesiones traumáticas (v. cap. 82), sobre todo si estaban participando en deportes acuáticos como la navegación, el submarinismo o la práctica del surf, y para detectarlas es necesario un elevado índice de sospecha. *Deben mantenerse las normas de protección de la columna y la médula espinal en las víctimas con alteración del nivel de consciencia y una posible lesión traumática.* Una anemia significativa sugiere la existencia de un traumatismo y una hemorragia interna.

La lesión hipóxico-isquémica puede producir muchos efectos sistémicos, si bien es infrecuente que tenga lugar una disfunción orgánica duradera con importancia clínica si no hay lesiones del SNC. La hiperglucemia se asocia a mal pronóstico en las víctimas de ahogamiento pediátricas en estado crítico. Se desconoce su etiología, pero probablemente la hiperglucemia sea una respuesta de estrés. El control de la glucemia en las víctimas de ahogamiento debe centrarse en evitar la hipoglucemia, la hiperglucemia y las fluctuaciones amplias o rápidas de la glucosa sérica para prevenir lesiones adicionales.

Pueden verse manifestaciones de insuficiencia renal aguda después de la lesión hipóxico-isquémica (v. cap. 550). Rara vez son necesarios los diuréticos, la restricción de líquidos o la diálisis para tratar la sobrecarga hídrica o los trastornos electrolíticos; lo habitual es que la lesión renal se normalice en los supervivientes. Se han descrito casos de **rabdomiólisis** tras el ahogamiento.

La diarrea sanguinolenta profusa y la formación de tejido necrótico en las mucosas suelen indicar un pronóstico sombrío; el tratamiento conservador consiste en reposo del intestino, aspiración nasogástrica y neutralización del pH gástrico. El apoyo nutricional en las víctimas de ahogamiento no suele ser difícil, porque la mayoría de los niños fallece o se recupera con rapidez

y reanuda una dieta normal en unos días. En ocasiones están indicadas la alimentación enteral por sonda intestinal o la nutrición parenteral en niños que no se recuperan con prontitud.

La hipertermia tras el ahogamiento u otros tipos de lesión cerebral pueden aumentar el riesgo de mortalidad y exacerbar el daño hipóxico-isquémico del SNC. Casi la mitad de las víctimas de ahogamiento tiene fiebre durante las primeras 48 horas tras la inmersión. La hipertermia no se debe, por lo general, a una infección, y suele remitir sin antibióticos en alrededor del 80% de los pacientes; no está recomendada su administración profiláctica. Sin embargo, se ha llegado al consenso de que debería evitarse en todo momento en el periodo de recuperación agudo (al menos en las primeras 24-48 horas) la fiebre o la hipertermia (temperatura central mayor de 37,5 °C) en las víctimas comatosas de ahogamientos reanimadas de una parada cardíaca.

Las **secuelas psiquiátricas y psicosociales** en la familia de un niño ahogado son frecuentes. El duelo, la culpabilidad y la ira son típicos entre los familiares, incluidos los hermanos. Las tasas de divorcio aumentan en los años posteriores a una lesión grave de los niños, y los padres a menudo refieren tener dificultades en sus puestos de trabajo y problemas de drogadicciones. Los amigos y la familia pueden culpar a los padres del suceso. Se debe considerar el asesoramiento profesional, la atención de un sacerdote o el apoyo de un asistente social para todas las víctimas de un ahogamiento y sus familias.

Tratamiento de la hipotermia

Se debe prestar atención a la temperatura central del cuerpo en el lugar de los hechos, durante el traslado y a su llegada al hospital. El objetivo es prevenir o tratar una hipotermia moderada o grave. Es muy importante despojar a las víctimas de ahogamiento de la ropa húmeda. Las medidas de recalentamiento suelen clasificarse en pasivas, externas activas o internas activas (v. cap. 93). Las **medidas de recalentamiento pasivo** pueden aplicarse antes del traslado al hospital o en el hospital, y consisten en abrigar al niño con mantas secas, proporcionar un entorno caliente y evitar una mayor pérdida de calor. Las medidas de recalentamiento deben instaurarse lo antes posible en las víctimas de ahogamiento hipotérmicas que no hayan tenido una parada cardíaca.

La RCP completa con compresiones torácicas está indicada en las víctimas con hipotermia si no se puede encontrar pulso o en el ECG no existen complejos QRS de morfología estrecha (v. caps. 81 y 93). Si la temperatura central es inferior a 30 °C, se deben realizar los intentos de reanimación según las directrices de la American Heart Association para la RCP, pero puede administrarse medicación i.v. con una frecuencia menor en la hipotermia moderada debido a la disminución de la rapidez de eliminación de los fármacos. Cuando una víctima con hipotermia intensa (temperatura central menor de 30 °C) presenta FV, se deben realizar hasta tres intentos de desfibrilación, pero no se debe volver a intentar hasta que la temperatura central sea igual o mayor de 30 °C, que es cuando la desfibrilación tiene más probabilidades.

Hay una gran controversia acerca de la suspensión de los intentos de reanimación prolongados en las víctimas hipotérmicas de ahogamiento. Antes de dar por finalizados los intentos de reanimación, debe tenerse en cuenta la temperatura corporal. Otras consideraciones que hay que tener en cuenta son si el agua estaba helada o si el enfriamiento se produjo rápidamente con agua fría a gran flujo. Las víctimas con hipotermia intensa pueden parecer clínicamente muertas, si bien aún es posible la recuperación neurológica completa, aunque es inusual. Los intentos de reanimación no deberían suspenderse basándose en la presentación clínica inicial, a menos que la víctima esté obviamente muerta (con livideces en zonas dependientes o rigidez cadavérica). Las maniobras de recalentamiento, en general, deben mantenerse hasta que la temperatura central sea de al menos 32-34 °C; si por entonces la víctima sigue sin tener un ritmo cardíaco eficaz y sigue sin responder a una RCP intensiva, se pueden suspender los intentos de reanimación.

No está indicado el recalentamiento completo en todas las víctimas antes de suspender los intentos de reanimación. En la mayoría de los casos probablemente esté justificado suspender las maniobras de reanimación en las víctimas de inmersión en agua no helada que siguen en asistolia después de 30 minutos de una RCP avanzada enérgica. El médico debe emplear su propio criterio clínico cuando tiene que decidir el cese de los intentos de reanimación, teniendo en cuenta las circunstancias concretas de cada caso.

Una vez se ha realizado una RCP satisfactoria en una víctima de ahogamiento que había sufrido parada cardíaca, debe tenerse en cuenta la temperatura y controlar de manera continua la temperatura central. En las víctimas con periodos de reanimación breves y que despiertan pronto después de la reanimación, están justificados los intentos para restaurar y mantener la normotermia. Es necesaria una monitorización cuidadosa para no pasar por alto un empeoramiento de la hipotermia que tendría consecuencias desastrosas.

En las víctimas que permanecen en coma tras una RCP satisfactoria, los problemas más importantes son el recalentamiento de los pacientes hipotérmicos y aplicar de manera controlada la hipotermia terapéutica. Aunque no se ha alcanzado un consenso de opinión o basado en pruebas, muchos investigadores recomiendan actualmente que no se apliquen medidas de recalentamiento activo para alcanzar temperaturas corporales normales en las víctimas hipotérmicas que no responden debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica tras la restauración de la circulación espontánea adecuada. El recalentamiento activo debe limitarse a las víctimas con temperaturas centrales inferiores a 32 °C, pero debe permitirse una temperatura de 32-37,5 °C sin medidas de recalentamiento adicionales.

Existe mayor controversia acerca de la **inducción de la hipotermia terapéutica** en las víctimas de ahogamiento que permanecen en coma debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica tras la RCP por una parada cardíaca. *Todavía no existe una recomendación específica para la hipotermia terapéutica, sobre todo en los niños*. La Advanced Life Support Task Force del International Liaison Committee on Resuscitation (2002) no recomendó la hipotermia en niños reanimados tras una parada cardiorrespiratoria, alegando insuficiencia de pruebas y citando estudios antiguos que demostraban un posible efecto negativo en estas víctimas. En varios estudios posteriores relativos a la circulación con membrana extracorpórea, recalentamiento e hipotermia terapéutica en ahogados de edad pediátrica y adulta no se ha demostrado una mejoría de los resultados neurológicos ni de la mortalidad.

Los investigadores del ensayo aleatorizado controlado (EAC) Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Pediatric Cardiac Arrest (THAPCA) analizaron *a posteriori* los hallazgos del *tratamiento de temperatura dirigida* (TTD) en supervivientes pediátricos comatosos de paradas cardíacas extrahospitalarias secundarias a ahogamiento. El ahogamiento suponía el 28% de los EAC del TTD pediátrico de referencia (33 °C frente a 36,8 °C), y la observación principal de los autores es que la hipotermia dirigida, frente a la normotermia dirigida, no mejoraba la supervivencia.

PRONÓSTICO

Los resultados de las víctimas de ahogamiento son notablemente bimodales: en la gran mayoría de las víctimas son buenos (intactos o secuelas neurológicas leves) o malos (secuelas neurológicas graves, estado vegetativo persistente o muerte), mientras que muy pocos casos presentan lesiones neurológicas intermedias al alta hospitalaria. La evaluación posterior de los supervivientes con buenos resultados puede identificar a aquellos con un déficit cognitivo persistente. De los niños ahogados hospitalizados, el 15% fallece y hasta un 20% sobrevive con daños neurológicos graves permanentes.

Algunos indicadores sólidos del pronóstico se basan en el incidente y en la respuesta al tratamiento en el lugar de los hechos. Se comprobó una supervivencia sin alteraciones o con un deterioro neurológico leve en el 91% de los niños con una inmersión inferior a 5 minutos de duración y en el 87% de aquellos en los que la reanimación duró menos de 10 minutos. Los niños con un ritmo sinusal normal, reactividad pupilar o reactividad neurológica en el lugar del suceso tuvieron casi siempre (99%) un desenlace satisfactorio. El pronóstico probablemente sea malo en los pacientes con coma profundo, apnea, ausencia de respuestas pupilares e hiperglucemia en el SU, con inmersiones de duración superior a 10 minutos y falta de respuesta a medidas de RCP realizadas durante 25 minutos. En un estudio integral de casos clínicos, todas las víctimas pediátricas con *medidas de reanimación durante más de 25 minutos* fallecieron o bien presentaron una morbilidad neurológica grave, y todas las víctimas de una *inmersión de más de 25 minutos* fallecieron. La calidad de vida asociada a largo plazo y el rendimiento escolar en aquellos que recibieron RCP por los testigos del incidente o por personal del servicio médico de urgencias fue mejor cuando la duración de la inmersión fue menor de 5 minutos, mientras que cuando la duración de la inmersión superaba los 10 minutos, la morbimortalidad era mayor y la calidad de vida era peor. En otros estudios de ahogamientos pediátricos, la duración de la inmersión era el indicador pronóstico más fiable de los resultados, pero no la temperatura del agua. Sin embargo, hay casos clínicos de recuperación intacta después de un ahogamiento en agua no congelada con inmersiones de mayor duración o con esfuerzos de reanimación más prolongados.

La puntuación de la GCS tiene cierta utilidad para pronosticar la recuperación. Los niños con una puntuación mayor o igual a 6 en el momento del ingreso suelen tener un desenlace favorable, mientras que aquellos que tienen 5 o menos tienen una probabilidad mucho mayor de un resultado neurológico malo. Sin embargo, en algunas ocasiones se han visto niños con una puntuación de 3 o 4 en la GCS en el SU que se recuperan por completo. La mejoría progresiva de la puntuación de la GCS en las primeras horas de hospitalización puede indicar un mejor pronóstico. En general, la GCS no permite diferenciar de modo adecuado los niños que sobrevivirán sin secuelas de aquellos que lo harán con una lesión neurológica importante.

La exploración neurológica y la evolución durante las primeras 24-72 horas son los datos que mejor indican el pronóstico del SNC a largo plazo. Es poco probable que los niños que recuperan la consciencia en 48-72 horas, incluso después de una reanimación prolongada, tengan secuelas neurológicas graves.

Por el contrario, varios estudios han demostrado que los pacientes con una mejoría mínima durante este periodo inicial rara vez muestran una recuperación neurológica significativa, a pesar de que los esfuerzos de la reanimación sean intensivos, y permanecen en un estado vegetativo persistente o fallecen. Los métodos tecnológicos y de laboratorio para mejorar el pronóstico no se han mostrado mejores que la exploración neurológica. Después de la RCP deben realizarse evaluaciones neurológicas seriadas en las 48-72 horas siguientes, teniendo en cuenta la limitación o la interrupción del soporte vital en los pacientes sin una recuperación neurológica significativa, aunque esta pueda producirse antes de disponer de una certeza pronóstica absoluta.

PREVENCIÓN

La mejor manera de disminuir la carga de lesiones asociadas al ahogamiento es la prevención. El ahogamiento es un problema con muchos aspectos, pero varias estrategias preventivas resultan eficaces. Los pediatras son los que tienen la oportunidad de identificar e informar a las familias de riesgo mediante un asesoramiento de anticipación. Los consejos deben centrarse en la anticipación previsora respecto a la supervisión apropiada de los niños, el acceso a las lecciones de natación, la presencia de socorristas, las barreras para el acceso a las piscinas y el uso de DFP. Una estrategia de prevención centrada en la familia para mejorar la seguridad en el entorno acuático consiste en explorar e identificar los peligros acuáticos a los que se expone cada uno de los miembros de la familia en su entorno, con las actividades relacionadas con el agua y según la fase de desarrollo de sus hijos. A continuación, el médico puede comentar cuáles son los mejores instrumentos y estrategias para la prevención que pudieran ser relevantes para la familia. Es importante identificar los riesgos, tanto dentro de la casa como alrededor de ella, y en otras localizaciones habituales de la familia, como cuando se van de vacaciones, ya sea en casas de parientes o de vacaciones. En algunas familias el eje podría girar en torno a la seguridad con las bañeras o los barreños; en otras, las piscinas privadas o los jacuzzis pueden ser los riesgos más importantes. Si la familia disfruta de ratos de ocio en aguas abiertas o cerca de estas, deben aprender también normas de seguridad náuticas y de aguas abiertas. En los entornos rurales, los sistemas de recolección de agua y las masas de agua pueden ser los peligros principales.

Los padres deben levantar sistemas de protección acuática alrededor de sus hijos. En la tabla 91.1 se describe una estrategia frente a los peligros y una serie de estrategias preventivas relevantes para las fuentes de agua más habituales implicadas en los ahogamientos infantiles. Una estrategia preventiva frecuente para la exposición a cualquier tipo de masa acuática y para cualquier edad es garantizar una **supervisión apropiada.** Los pediatras deben definir claramente a los padres lo que constituye una supervisión apropiada para los diferentes niveles de desarrollo infantil. Muchos padres infravaloran la relevancia de una supervisión adecuada o simplemente no son conscientes de los riesgos asociados al agua. Incluso los padres que afirman que es necesaria una supervisión constante admiten a menudo lapsos breves en los que dejan solos a sus hijos cerca del agua. Los padres sobrevaloran a menudo las capacidades de supervisión de los hermanos mayores; muchos ahogamientos en bañeras suceden cuando se deja a un lactante o a un niño pequeño al cuidado de un niño menor de 5 años.

La supervisión de los lactantes y de los niños pequeños supone la obligatoriedad de que haya siempre un adulto responsable con el niño en todo momento. La persona encargada debe mantenerse alerta y no debe consumir alcohol ni drogas, ni socializar, sino que debe estar atento y centrado por completo en la vigilancia del niño. Incluso un momento de descuido breve, como responder a una llamada telefónica, ir a por una bebida o mantener una conversación, puede tener consecuencias trágicas. Si el niño no sabe nadar se necesita una «supervisión de contacto», lo que significa que el cuidador debe estar a la distancia máxima de un brazo del niño. Los adolescentes necesitan la supervisión activa de un adulto y evitar consumir drogas o alcohol durante las actividades en el agua.

Las **clases de natación** proporcionan otro nivel de protección. Los niños pueden empezar sus clases de natación a edades tempranas adecuadas para su desarrollo y encaminadas hacia la disponibilidad y el nivel de destreza de cada niño. Las clases de natación son beneficiosas y proporcionan cierto grado de protección a los niños pequeños. En un estudio de Bangladesh, donde los ahogamientos son responsables del 20% de todas las muertes en niños de 1-4 años, se demostró que las clases de natación y los medios de seguridad acuática son rentables y disminuyen la mortalidad por ahogamientos. Al igual que con cualquier otra intervención sobre la seguridad acuática, los padres deben saber que las clases de natación y la adquisición de habilidades natatorias no pueden ser las únicas medidas en las que debe basarse la prevención del ahogamiento. *Ningún niño está a prueba de ahogamientos.* La persona que se encargue de la supervisión debe saber dónde o cómo conseguir ayuda y saber cómo puede rescatar con garantías a un niño en problemas. El personal entrenado en rescates acuáticos es el único que puede llevarlo a cabo con garantías, de modo que las familias deben animar a sus hijos para que naden en las zonas destinadas a ello y solo en presencia de un socorrista en activo.

Los niños y los adolescentes nunca deben nadar solos, independientemente de sus capacidades natatorias. Aunque van adquiriendo mayor independencia y participan en actividades de ocio sin sus padres, se les debe aconsejar que busquen áreas vigiladas por **socorristas.** En 2015, los socorris-

Tabla 91.1 Estrategias para la prevención de ahogamientos

	DOMICILIO	OCIO	VECINDARIO
Peligros acuáticos	Piscinas Estanques Bañeras Barreños grandes	Juegos en piscinas o vadeos de zonas de agua Juegos cerca del agua Náutica	Canales de regadío Abrevaderos Drenajes acuáticos
Riesgos comunes	Lapso en la supervisión Exposición inesperada del niño que empieza a andar Descubrimiento tardío del niño Confianza en manguitos o en juguetes de piscina Confianza en la supervisión de un hermano o en asientos para la bañera	Lapso en la supervisión Cambio meteorológico Falta de familiaridad o cambio en las condiciones del agua: • Declive pronunciado • Corrientes/mareas • Baja temperatura Consumo de alcohol Presión por parte de los amigos	Lapso en la supervisión, sobre todo cuando el cuidador está entablando relaciones sociales Conducta de riesgo cuando están con amigos
Estrategias de prevención	Educar a las familias sobre los peligros y los riesgos Supervisar constantemente a los lactantes y los niños pequeños alrededor del agua Instalar un vallado de aislamiento en los cuatro costados de las piscinas Instalar un equipo de rescate y un teléfono cerca de la piscina Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Evitar las bañeras, en lugar de las duchas, si el niño/adolescente tiene un trastorno comicial Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP	Supervisión constante por parte de adultos Nadar en áreas con socorristas Llevar puesto un dispositivo de flotación personal aprobado por el Servicio de Guardacostas de Estados Unidos Evitar el consumo de alcohol y de drogas Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Enseñar a los niños las normas de seguridad en el agua Conocer el estado del tiempo y las condiciones del agua Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP	Identificar las masas de agua peligrosas Evitar el acceso al agua mediante barreras Acotar mediante un vallado una «zona de seguridad» para que jueguen los niños Acotar zonas de baño provistas de socorristas Proporcionar el acceso a clases baratas de natación y de supervivencia en el agua

RCP, reanimación cardiopulmonar.

tas rescataron a 940 estadounidenses de ahogarse y probablemente eviten millones más mediante advertencias verbales e intervenciones oportunas en caso de necesidad. Es importante recalcar que, aunque se considere al niño un nadador avezado, la capacidad para nadar en una piscina no se traduce en la misma seguridad en aguas abiertas, donde la temperatura del agua, las corrientes y los obstáculos submarinos suponen retos adicionales con los que no están familiarizados. La supervisión de los socorristas reduce el riesgo de ahogamiento de los nadadores, ya que estos profesionales también vigilan las conductas de riesgo y están adiestrados en las tareas difíciles y potencialmente peligrosas de rescatar a víctimas de ahogamientos.

Dos de las estrategias enumeradas en la tabla 91.1 merecen una atención especial. La intervención más evaluada y eficaz contra el ahogamiento se aplica a las piscinas. Los **vallados de aislamiento** que rodean las piscinas, con una puerta de seguridad de cierre automático, pueden evitar hasta el 75% de los ahogamientos en las piscinas. Las normas que debería cumplir un vallado adecuado son muy específicas y en estados Unidos están elaboradas por la Consumer Product Safety Commission; se desarrollaron utilizando a niños que empezaban a gatear y caminar de manera activa en un programa gimnástico, midiendo su capacidad para trepar por barreras de materiales y alturas diferentes, y estudios recientes demuestran su eficacia para la prevención de ahogamientos de niños pequeños. En las familias que disponen de una piscina privada en su propiedad, los cuidadores suelen creer erróneamente que si su hijo se cayese en el agua haría mucho ruido o salpicaría para avisarles. Lamentablemente, estos episodios suelen ser silentes, lo que aumenta el tiempo hasta que se descubre la caída del niño en el agua. Este hecho destaca la importancia de que la valla separe realmente la piscina de la casa, y no rodear solamente la parcela.

El uso de **chalecos salvavidas o DFP** aprobados por los guardacostas estadounidenses debe aconsejarse a todas las familias que vayan a adentrarse en aguas abiertas o a estar cerca de ellas, sin limitarse a los implicados en deportes náuticos. Este hecho es particularmente importante para las familias que van a participar en actividades acuáticas durante sus vacaciones. Debe elegirse el DFP con relación al peso del niño y a la actividad propuesta. Los niños pequeños deben llevar puesto un DFP que mantenga su cabeza por fuera del agua. A los padres también se les debe urgir a que lleven el suyo, ya que al hacerlo sirven de ejemplo para sus hijos. No hay que confiar la vida de los niños a juguetes, como flotadores y manguitos, como medidas de prevención frente a los ahogamientos.

Los esfuerzos preventivos deben tener también en cuenta las **prácticas culturales.** Cada grupo étnico puede tener ciertas actitudes, creencias, vestimentas u otro tipo de costumbres que pueden afectar a su seguridad en el agua. Debe estudiarse el mayor riesgo de los niños de las minorías étnicas mediante programas de prevención comunitarios.

Aparte de las guías de prevención, los pediatras pueden desempeñar un papel activo en la prevención del ahogamiento participando en programas de asesoramiento para mejorar la legislación del vallado de las piscinas, del uso de los DFP y del consumo de alcohol en diferentes actividades acuáticas. Varios condados en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda disponen de leyes que exigen el vallado de las piscinas. Su eficacia se ha visto limitada por la falta de ejecución. Del mismo modo, todos los estados disponen de leyes contra la navegación bajo la influencia de alcohol o sustancias estupefacientes, pero, al igual que antes, falta ponerlas en práctica. Asimismo, pueden necesitarse programas comunitarios para garantizar la disponibilidad de clases de natación en grupos marginados y áreas de natación con socorristas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **92**

Quemaduras

Alia Y. Antoon

Las quemaduras son una de las principales causas de *lesiones accidentales* en niños, superada tan solo por las debidas a accidentes de tráfico. En la última década ha descendido la incidencia de quemaduras que requieren tratamiento médico. Esto ha coincidido con un aumento en la atención prestada al tratamiento y la prevención de las quemaduras, más programas de formación en prevención de incendios y quemaduras, la mayor disponibilidad de centros de tratamiento regionales, el uso extendido de detectores de humo, la mayor regulación de los productos de consumo y de seguridad laboral, así como con ciertos cambios sociales, como la reducción del tabaquismo y del abuso de alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, alrededor de 2 millones de personas requieren asistencia médica por quemaduras cada año. Alrededor del 50% de estos pacientes son menores de 5 años, con una media de edad de 32 meses. La causa más importante son las **escaldaduras,** y una de sus causas es el uso del microondas para calentar líquidos. La causa principal de quemaduras en niños de 5-14 años son las **lesiones por llamas.** Entre los niños de 5-10 años suelen deberse a jugar con cerillas, mientras que en los de más edad suele ser debido a ignición de gasolina. Los incendios siguen siendo la etiología principal de la mortalidad y provocan hasta el 34% de las lesiones mortales en los menores de 16 años.

Las escaldaduras suponen el 85% de las lesiones totales y predominan en niños menores de 4 años. Aunque la incidencia de escaldaduras por agua caliente se ha reducido gracias a que la legislación obliga a regular los calentadores nuevos a 48,9 °C, estas lesiones siguen siendo la primera causa de hospitalización por quemaduras. La *inhalación de vapores* usada como remedio casero para tratar las infecciones respiratorias es otra posible causa de quemaduras. Las quemaduras por llama suponen el 13%, el resto son eléctricas y químicas. La **combustión de la ropa** ha descendido desde la aprobación de la Federal Flammable Fabric Act, que obliga a que los pijamas sean ignífugos; sin embargo, la Consumer Product Safety Commission votó a favor de relajar la norma de inflamabilidad de las prendas de dormir infantiles recogidas en la Federal Flammable Fabric Act. El *poliéster* es el tejido más resistente a la ignición por una fuente de calor pequeña. Este tejido no quema en profundidad a medida que se funde, sino que se extingue por sí solo a medida que se elimina la fuente de ignición. Por otra parte, el *algodón* sigue quemando una vez que se ha extinguido la llama, con lo que las quemaduras son más profundas. El poliéster se funde hacia abajo, respetando la cara y la vía aérea; el algodón quema hacia arriba, hacia la cara. Las estufas de cartuchos de madera, las acristaladas por delante y las de superficie superior plana están convirtiéndose en fuentes frecuentes de quemaduras de las manos en los niños. Cerca del 18% de las quemaduras se produce como consecuencia de **malos tratos infantiles** (normalmente escaldaduras), lo que hace que sea importante valorar el patrón y el lugar de la quemadura y su congruencia con la historia del paciente (v. cap. 16). Las **quemaduras por fricción** en tapiz rodante son también un problema importante. Las manos son las localizaciones más frecuentes de las lesiones, y la lesión por fricción de segundo grado y profunda se asocia a veces a fracturas de los dedos. La *anoxia,* no la quemadura, es la principal causa de morbimortalidad en los incendios en las casas.

La revisión de la historia suele indicar un patrón común: escaldaduras en un lado de la cara, el cuello y el brazo, si el líquido ha caído de una mesa o un fogón; quemaduras en la zona de la pierna tapada por el pantalón, si se incendió la ropa; quemaduras en salpicaduras dispersas, si se trata de lesiones producidas al cocinar, y quemaduras en la palma de la mano al contactar con un horno caliente. Sin embargo, las **quemaduras en guante o calcetín** de manos y pies, las quemaduras profundas en una sola área del tronco, las nalgas o la espalda, y las quemaduras en regiones pequeñas y del grosor total (p. ej., quemaduras de cigarrillo) en niños pequeños deben plantear la sospecha de malos tratos a menores.

El **tratamiento de las quemaduras** conlleva una serie de actividades: prevención, cuidados inmediatos y reanimación, tratamiento de la herida, alivio del dolor, reconstrucción, rehabilitación y adaptación psicosocial. Los niños con quemaduras masivas necesitan un apoyo psicosocial adecuado y precoz, además de la reanimación. El desbridamiento quirúrgico, el cierre de la herida y los esfuerzos rehabilitadores deben instaurarse de forma simultánea para obtener una rehabilitación óptima. Para lograr la máxima supervivencia, la estrategia clínica incluye la extirpación quirúrgica de los tejidos necróticos, controlar la infección y usar los antibióticos con prudencia; un soporte vital con intubación endotraqueal, y la instauración de una nutrición precoz. El aspecto que presentan los niños que han sufrido quemaduras es distinto al de sus compañeros y es preciso recurrir a medidas de apoyo para que las víctimas reanuden su asistencia al colegio, sus actividades sociales y deportivas.

PREVENCIÓN

El objetivo de las medidas preventivas es la disminución progresiva del número de quemados graves (tabla 92.1). Unos primeros auxilios y una clasificación eficaces pueden reducir tanto la extensión (área) como la gravedad (profundidad) de las lesiones. El uso de ropas ignífugas, detectores de humo y el control de la temperatura del agua caliente (regulación de termostatos) hasta 48,9 °C en los edificios, así como la prohibición de fumar, han sido medidas que han tenido cierto éxito en la disminución de la incidencia de quemaduras. El tratamiento de los niños con quemaduras importantes en los centros de quemados específicos tiene la ventaja de que se presta una asistencia médica eficaz al paciente, se mejora la supervivencia y se consigue aumentar la rentabilidad. La supervivencia de al menos un 80%

Tabla 92.1	Profilaxis de las quemaduras
PREVENCIÓN DE INCENDIOS	
Instalar y usar detectores de humo	
Regular el termostato del agua caliente: en edificios públicos, la temperatura máxima del agua debería ser de 48,9 °C	
Mantener el fuego, las cerillas y los encendedores fuera del alcance de los niños	
Evitar fumar cigarrillos, especialmente en la cama	
No dejar velas encendidas sin control	
Utilizar prendas de vestir tratadas con productos ignífugos	
Ir con cuidado a la hora de cocinar, sobre todo con aceite	
Alejar los trapos de los fuegos de la cocina	
PREVENCIÓN DE LAS LESIONES	
Si se prende fuego en la ropa: rodar, no correr y envolver en una manta	
Realizar simulacros de incendio	
Si está en un local cerrado, avanzar arrastrándose por debajo del humo	
Usar material informativo*	

*Folletos y vídeos de la National Fire Protection Association.

Tabla 92.2	Indicaciones para la hospitalización por quemaduras
Quemaduras que afectan a más del 10% de ASC	
Quemaduras que afectan a más del 10-20% del ASC en adolescentes/adultos	
Quemaduras de tercer grado	
Quemaduras eléctricas por corriente de alta tensión o por fulguración	
Quemaduras por sustancias químicas	
Lesiones por inhalación, con independencia del ASC quemada	
Entorno domiciliario o social inadecuado	
Sospecha de malos tratos o abandono de menores	
Quemaduras en cara, manos, pies, periné, genitales o articulaciones mayores	
Quemaduras en pacientes con cuadros médicos preexistentes que pudieran complicar la fase de recuperación aguda	
Lesiones asociadas (fracturas)	
Embarazo	

ASC, área de superficie corporal

de los pacientes con quemaduras en el 90% de la superficie corporal (SC) es posible; la supervivencia total de los niños con quemaduras de todos los tamaños es del 99%. La muerte es más probable en los niños con lesiones cerebrales anóxicas irreversibles producidas en el momento de la quemadura. Es de sobra conocido que las quemaduras siguen patrones previsibles. Entre las fuentes de las quemaduras por patrones estacionales están:

Invierno:
- Las chimeneas o las estufas acristaladas y los radiadores aumentan el número de quemaduras en las manos.
- Las lesiones en cinta rodante, debido al incremento deportivo de interior; los niños imitan a los adultos y los niños pequeños tocan las cintas.

Verano:
- Hogueras, fuegos artificiales, donde las temperaturas pueden alcanzar los 537,8 °C.
- Quemaduras por contacto con parrillas calientes; quemaduras en manos y pies por las ascuas.
- Cortacéspedes.

Primavera/otoño:
- Quema de rastrojos.
- Quemaduras de gasolina.
- Escaldaduras con el agua corriente, que pueden evitarse combinando cambios de comportamiento y del entorno.

Los pediatras pueden desempeñar un papel importante en la prevención de las quemaduras más habituales en niños formando a los padres y a los médicos de atención primaria. El uso de ropa adecuada, de detectores de humo y la planificación de salidas de emergencia en la casa son medidas preventivas simples, efectivas, eficaces y rentables. La National Fire Protection Association (NFPA) recomienda cambiar las pilas de los detectores de humo anualmente y la alarma de dichos detectores cada 10 años (o antes, si está especificado en el dispositivo). Hay que tener en cuenta los problemas de abandono y malos tratos a menores, sobre todo cuando la historia de las lesiones no concuerda con la distribución de las quemaduras.

TRATAMIENTO AGUDO, REANIMACIÓN Y VALORACIÓN

Indicaciones para el ingreso

Las quemaduras que afectan a más del 10% del área de superficie corporal (ASC), las que se asocian a inhalación de humo, las causadas por corrientes eléctricas de alta tensión (voltaje) y cuando se sospeche malos tratos, deben atenderse con carácter urgente y con su ingreso correspondiente (tabla 92.2). Las quemaduras pequeñas de primer y segundo grado en manos, pies, cara, periné y superficies articulares también requieren ingreso ante la dificultad de realizar un seguimiento cercano. Los niños implicados en incendios en espacios cerrados y los que presentan quemaduras en cara y cuello deben ingresar para su observación durante al menos 24 horas para descartar la aparición de efectos de la anoxia por la toxicidad del monóxido de carbono (CO) sobre el sistema nervioso central (SNC) o los efectos en los pulmones de la inhalación de humo.

Primeros auxilios

El tratamiento agudo debe consistir en las medidas siguientes:

1. Apagar las llamas haciendo rodar al niño en el suelo. Cubrir al quemado con una manta, un abrigo o una alfombra.
2. Una vez comprobada la permeabilidad de la vía aérea, hay que despojar al paciente de la ropa que siga en combustión lenta o que esté impregnada de líquido caliente. Deben retirarse las joyas, en especial anillos y pulseras, incluso cortándolos, para evitar la constricción y el compromiso vascular durante la fase edematosa en las primeras 24-72 horas siguientes a la quemadura.
3. En caso de **quemaduras químicas,** sacudir con un cepillo cualquier resto químico en polvo o sólido y a continuación realizar una copiosa irrigación o lavar la zona afectada con agua. Llamar al centro de toxicología local para conocer el agente neutralizante para tratar una ingestión química.
4. Cubrir la zona quemada con paños secos y limpios y aplicar compresas húmedas y frías (no heladas) sobre las lesiones pequeñas. Las lesiones por quemaduras en zonas extensas (más del 15% de SC) disminuyen la regulación de la temperatura corporal y contraindican la aplicación de compresas frías.
5. Si la quemadura es causada por **alquitrán caliente,** usar aceite mineral para eliminarlo.
6. Administrar analgésicos.

Tabla 92.3	Tratamiento agudo de las quemaduras
Primeros auxilios, incluido el lavado de las heridas y la resección del tejido desvitalizado	
Reposición de líquidos	
Administración de las demandas energéticas	
Control del dolor	
Profilaxis de las infecciones: extirpación precoz e injerto	
Prevenir un gasto metabólico excesivo	
Control de la flora bacteriana en la herida	
Apósitos biológicos y sintéticos para cerrar la herida	

Tratamiento de urgencia

Las medidas de soporte vital son las siguientes (tablas 92.3 y 92.4):

1. Revisar rápidamente el estado cardiovascular y pulmonar, y documentar las afecciones preexistentes (asma, cardiopatía congénita, enfermedad hepática o renal).
2. Asegurar y mantener una vía aérea adecuada y proporcionar oxígeno humidificado mediante mascarilla o intubación endotraqueal (fig. 92.1). Esto último puede ser necesario en niños con quemaduras faciales o con quemaduras sufridas en un espacio cerrado, antes de que aparezca edema facial o faríngeo. Si se sospecha hipoxia o intoxicación por CO, debe utilizarse oxígeno al 100% (v. caps. 81 y 89).
3. Los niños con quemaduras que afectan a más del 15% de SC requieren reanimación con líquidos intravenosos (i.v.) para mantener una perfusión adecuada. En las situaciones de urgencia, y en caso de que no sea accesible una vía i.v., debería intentarse colocar una vía intraósea. Durante la colocación de vías venosas centrales para la administración de grandes volúmenes de líquido, debe prestarse especial atención para usar un catéter de calibre muy pequeño en los niños pequeños con el fin de evitar lesionar el revestimiento vascular, lo que podría predisponer a la formación de coágulos. En todas las lesiones por inhalación, al margen de la SC afectada, debe canalizarse una vena para controlar la administración de líquidos. Todas las lesiones eléctricas y las causadas por voltajes de alta tensión exigen también

Tabla 92.4 Cuatro fases del tratamiento de las quemaduras, con cambios fisiológicos y objetivos

FASE Y CRONOLOGÍA	CAMBIOS FISIOLÓGICOS	OBJETIVOS
1: Evaluación y reanimación inicial, de 0 a 72 horas	Fuga capilar masiva y *shock* por quemadura	Reposición hídrica adecuada y evaluación detallada
2: Resección inicial de la herida y cierre biológico, días 1-7	Estado hiperdinámico y catabólico con alto riesgo de infección	Identificar con precisión y resecar todo el espesor de las heridas y lograr un cierre biológico
3: Cierre definitivo de la herida, día 7 hasta 6 semanas	Estado catabólico continuado y riesgo de incidentes sépticos no originados en la herida	Sustituir las coberturas transitorias por las definitivas y cerrar las heridas complejas pequeñas
4: Rehabilitación, reconstrucción y reincorporación, desde el día 1 hasta el alta	Cese del estado catabólico y fuerza de la recuperación	Inicialmente para mantener el arco de movilidad y reducir el edema; posteriormente para fortalecer y facilitar el regreso al domicilio, el trabajo o la escuela

De Sheridan RL: Burns, including inflammation injury. En Vincent JL, Abraham E, Moore FA et al, editors: *Textbook of critical care,* ed 7, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 168-1, p. 1173).

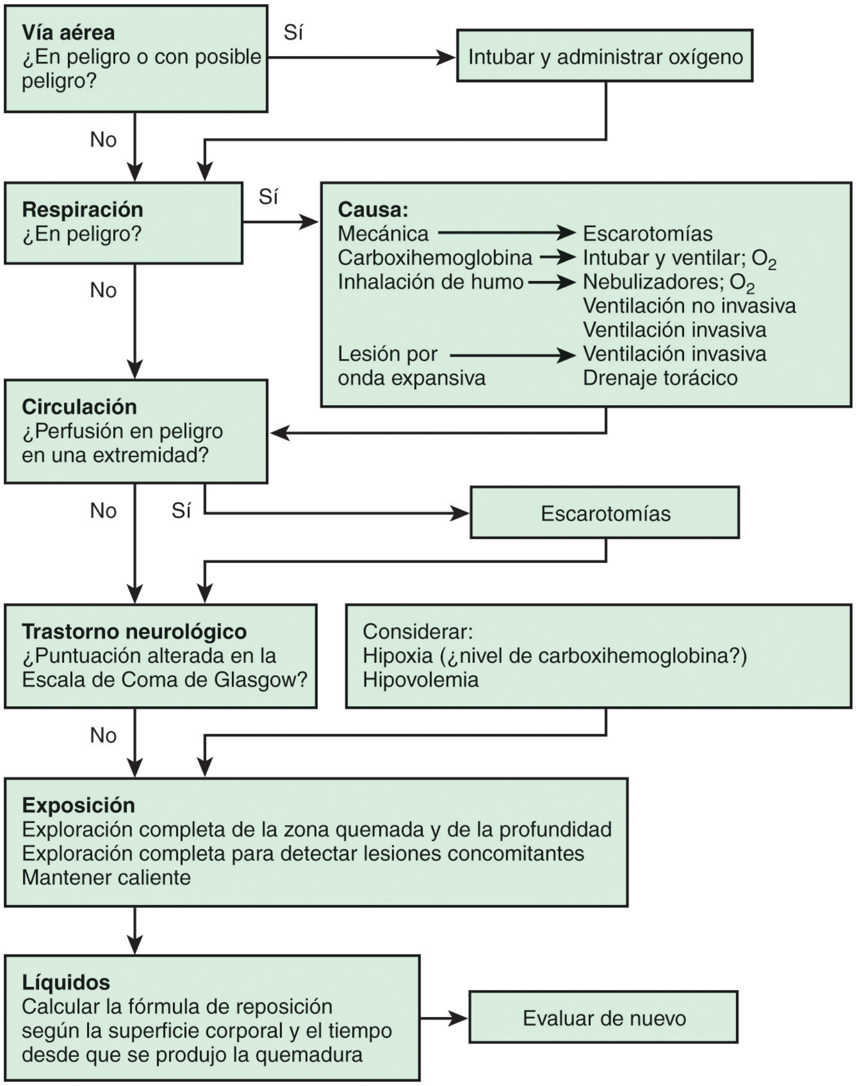

Fig. 92.1 Algoritmo para el estudio primario de una quemadura importante. *(De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn I: overview.* BMJ *328:1555–1557, 2004.)*

un acceso venoso para forzar una diuresis alcalina cuando existen lesiones musculares, con el fin de evitar una lesión renal por mioglobinuria. Puede administrarse inicialmente una solución de Ringer lactato a 10-20 ml/kg/h (si no se dispone de él, se puede utilizar suero salino fisiológico) mientras se calcula la cantidad exacta de líquidos que hay que reponer. Se consultará con la unidad especializada de quemados para coordinar la fluidoterapia, el tipo de líquido, la fórmula más adecuada para calcular la cantidad y las preferencias respecto al uso de soluciones coloidales, sobre todo si se prevé el traslado a un centro de quemados.

4. Evaluar las lesiones asociadas, frecuentes en los pacientes con antecedentes de quemaduras por corrientes de alta tensión, en especial si la víctima sufrió una caída desde una altura. Puede haber lesiones de la columna vertebral, de otros huesos o de órganos intratorácicos o intraabdominales (v. cap. 82). Hay que proteger la columna cervical del niño hasta que se descarten lesiones a este nivel. Existe un riesgo muy elevado de alteraciones cardíacas, como taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, secundarias a la conductividad de las corrientes eléctricas de alto voltaje. La reanimación cardiopulmonar (RCP) debe practicarse con rapidez en el lugar del suceso e instaurar la monitorización cardíaca en cuanto llegue al servicio de urgencias (SU) (v. cap. 81).
5. Los niños con quemaduras en más del 15% del ASC no deben recibir líquidos orales (al principio) porque pueden desarrollar distensión

Tabla 92.5 Categorías de las quemaduras según la profundidad

	QUEMADURA DE PRIMER GRADO	QUEMADURA DE SEGUNDO GRADO O DE GROSOR PARCIAL	QUEMADURA DE TERCER GRADO O DE GROSOR TOTAL
Aspecto de la superficie	Seca, sin ampollas Edema mínimo o ausente Eritematosa Palidece, sangra	Vesículas húmedas, ampollas El tejido subyacente muestra un moteado blanco y rosa con buen relleno capilar Sangra	Seca, escaras coriáceas Mezcla de colores blanco, céreo, caqui, caoba, hollín No blanquean ni sangran
Dolor	Muy dolorosa	Muy dolorosa	Insensibilidad
Profundidad histológica	Solo capas epidérmicas	Epidermis, capas papilar y reticular de la dermis Puede incluir cúpulas de capas subcutáneas	En dirección descendente; pueden incluir la grasa, el tejido subcutáneo, la fascia, el músculo y el hueso
Tiempo de cicatrización	2-5 días sin dejar cicatriz	Superficial: 5-21 días sin injerto Profundidad parcial: 21-35 días sin infección. Si se infecta se convierte en una quemadura de grosor total	Las zonas grandes requieren injertos, pero las pequeñas pueden cicatrizar desde los bordes al cabo de semanas

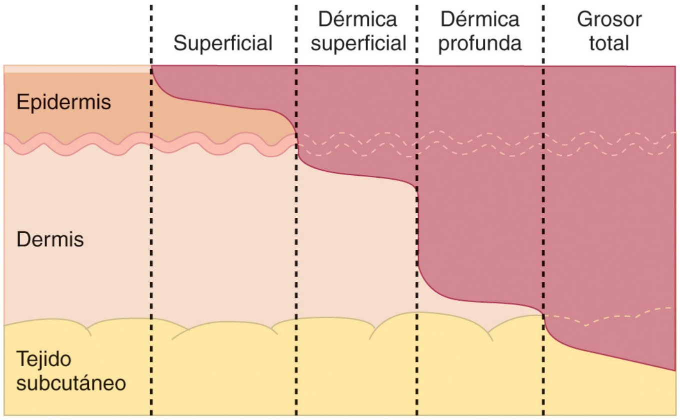

Fig. 92.2 Diagrama de las diferentes profundidades de las quemaduras. *(De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn II: assessment and resuscitation,* BMJ *329:101–103, 2004.)*

gástrica. En ellos es necesaria la inserción de una sonda nasogástrica en el SU para prevenir la aspiración.

6. Se debe insertar un catéter de Foley en la vejiga para monitorizar la diuresis en todos los niños que necesitan reanimación con líquidos i.v.
7. Todas las lesiones deben cubrirse con paños estériles hasta que se decida si se debe tratar al paciente en régimen ambulatorio o enviarlo a un centro de tratamiento especializado.
8. Debe medirse el nivel de CO (carboxihemoglobina [COHb]) en todas las víctimas de incendios y administrarse oxígeno al 100% hasta que se conozca el resultado.
9. Debe revisarse el estado vacunal del niño: en las quemaduras de menos del 10% del ASC no se necesita profilaxis antitetánica, mientras que en las que afectan a más del 10% del ASC se necesita vacunación antitetánica. Para la profilaxis antitetánica en niños menores de 11 años se administrará la DTPa (difteria, toxoide tetánico y tos ferina acelular) y en los mayores de 11 años TDPa (tétanos, difteria y tos ferina) (v. cap. 238).

Clasificación de las quemaduras

La clasificación y el tratamiento adecuados de las quemaduras obliga a valorar la extensión y profundidad de la lesión (tabla 92.5 y fig. 92.2). Las **quemaduras de primer grado** afectan solo a la epidermis y se caracterizan por inflamación, eritema y dolor (similar a una quemadura solar leve). El daño tisular suele ser mínimo y no se forman ampollas. El dolor desaparece en 48-72 horas y, en un pequeño porcentaje de pacientes, el epitelio dañado se desprenderá posteriormente sin dejar cicatrices residuales.

Las **quemaduras de segundo grado** afectan a toda la epidermis y a una porción variable de la dermis (la formación de vesículas y ampollas es característica de estas quemaduras). Una quemadura de segundo grado *superficial* es muy dolorosa porque en muchas quedan expuestas numerosas terminaciones nerviosas viables. Estas quemaduras superficiales de segundo grado curan en 7-14 días, a medida que se regenera el epitelio en ausencia de infección. Las quemaduras de segundo grado *intermedias o profundas* cicatrizan de forma espontánea si las lesiones se mantienen limpias y sin infección. El dolor es menor con estas quemaduras que en las más superficiales, porque hay pocas terminaciones nerviosas que sigan siendo viables. La pérdida de líquidos y los efectos metabólicos de las quemaduras dérmicas profundas (de segundo grado) son esencialmente iguales que en las de tercer grado.

Las **quemaduras de todo el espesor de la piel, o de tercer grado,** suponen la destrucción de toda la epidermis y la dermis, sin que queden células epidérmicas residuales que puedan regenerar la zona lesionada. Estas zonas quemadas no pueden epitelizarse y solo curan mediante la retracción de la herida o con un injerto cutáneo. La ausencia de dolor y de relleno capilar demuestra la pérdida de los elementos nerviosos y capilares.

Se están usando diversas tecnologías para determinar con mayor precisión la profundidad de las quemaduras. El *Doppler* con láser puede usarse desde 48 horas hasta 5 días después de la quemadura. Genera un mapa en color del tejido afectado; el color *amarillo* indica quemaduras de segundo grado, reflejando la presencia de capilares, arteriolas y vénulas, mientras que el color *azul* refleja un flujo sanguíneo ausente o muy escaso, lo que indica quemaduras de tercer grado. Su precisión llega casi hasta el 95% y, junto a una valoración adecuada, permite aplicar el tratamiento apropiado sin demoras. Las imágenes de Doppler pueden usarse tanto en pacientes en régimen ambulatorio como en los ingresados.

Otra tecnología denominada *microscopia confocal de reflectancia* (MCR) puede combinarse con la *tomografía de coherencia óptica* (TCO) para visualizar la morfología tisular a nivel subcelular. Determina si las células están dañadas y permite detectar los cambios morfológicos de la piel hasta una profundidad de 1 mm. Proporciona una determinación precisa de la profundidad de la quemadura y permite aplicar el tratamiento adecuado.

Cálculo del área de superficie corporal de una quemadura

Para calcular el ASC afectada por una quemadura se deben utilizar las gráficas de quemaduras adecuadas correspondientes a los distintos grupos de edad de los niños. El volumen de líquido necesario para la reanimación se calcula una vez determinadas la extensión y la profundidad de la quemadura. La morbimortalidad de una quemadura también depende de la extensión y la profundidad. La tasa de crecimiento variable de la cabeza y los miembros durante la infancia obliga a utilizar gráficas específicas del ASC, como la gráfica modificada de Lund y Browder o la gráfica del Shriners Hospital for Children de Boston (fig. 92.3). La **regla de los nueves** usada en adultos puede utilizarse solo en niños mayores de 14 años o como cálculo aproximado para iniciar el tratamiento antes de trasladar al paciente a un centro de quemados. En las quemaduras pequeñas que afectan a menos del 10% del ASC se puede emplear la **regla de la palma,** sobre todo en los pacientes tratados en régimen ambulatorio; en los niños, la superficie comprendida entre el borde de la muñeca y la base de los dedos (la palma de la mano) corresponde al 1% del ASC.

TRATAMIENTO

Tratamiento ambulatorio de las quemaduras menores

Un paciente con quemaduras de primer y segundo grado que afectan a menos del 10% del ASC puede tratarse en régimen ambulatorio, a menos que no se cuente con un apoyo familiar adecuado o existan problemas de malos tratos o abandono del niño. Estos pacientes ambulatorios no precisan recibir la dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica (a menos que no estén realmente inmunizados) ni la administración profiláctica de penicilina. No se deben tocar las ampollas, y hay que cubrirlas con crema de *bacitracina o*

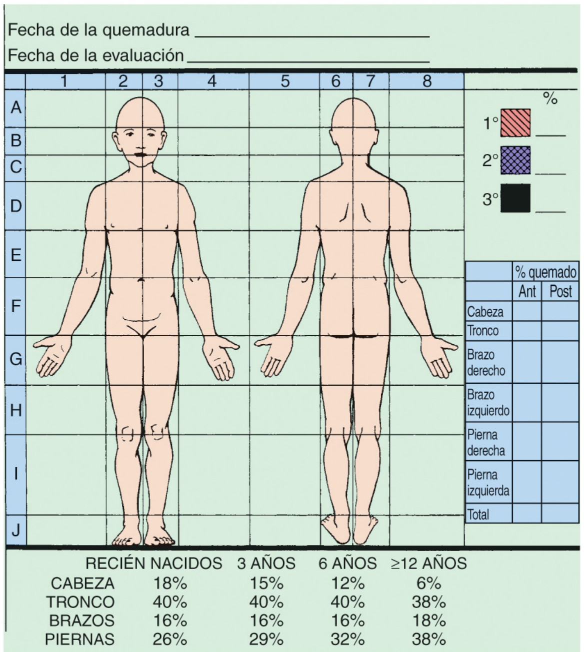

Fig. 92.3 **Gráfica para determinar la extensión de una quemadura según el porcentaje de la superficie corporal asociado al grado de desarrollo.** Ant, anterior; Post, posterior. *(Por cortesía del Shriners Hospital for Crippled Children, Burn Institute, Boston Unit.)*

Tabla 92.6	Membranas de uso frecuente para las heridas y quemaduras
MEMBRANA	**CARACTERÍSTICAS**
Xenoinjerto porcino	Se adhiere al coágulo Excelente control del dolor
Biobrane	Bilaminada Crecimiento fibrovascular hacia la capa interna
Acticoat	Apósito no adherente que libera plata
AQUACEL Ag	Hidrofibra de absorción que libera plata
Diferentes membranas semipermeables	Proporciona vapor y una barrera bacteriana
Diferentes apósitos hidrocoloides	Proporciona vapor y una barrera bacteriana Absorbe exudado
Diferentes gasas impregnadas	Proporciona una barrera mientras permite el drenaje

sulfadiazina argéntica. Los apósitos se deben cambiar una vez al día, después de lavar la herida con agua tibia, para eliminar cualquier resto de crema de la aplicación anterior. Las lesiones muy pequeñas, sobre todo las situadas en la cara, pueden tratarse con pomada de bacitracina y dejarse al descubierto. El **desbridamiento** de la piel desvitalizada está indicado cuando se rompen las ampollas. Hay una gran variedad de apósitos y membranas para las heridas (p. ej., el apósito AQUACEL Ag [ConvaTec USA, Skillman, NJ], que es un material suave de tipo fieltro impregnado con ion de plata) que se envuelven con un apósito seco estéril para las quemaduras de segundo grado. También existen membranas parecidas para las heridas que controlan el dolor, evitan la desecación de la herida y disminuyen la colonización (tabla 92.6). Estos apósitos suelen mantenerse entre 7-10 días, pero se comprueban dos veces por semana.

Las quemaduras de la palma de la mano con grandes ampollas suelen cicatrizar por debajo de estas, y basta con vigilarlas estrechamente en régimen ambulatorio. La inmensa mayoría de las quemaduras superficiales cura en 10-20 días. Las de segundo grado profundas tardan más en cicatrizar y se pueden beneficiar de una pomada de desbridamiento enzimático (colagenasa) que se aplica a diario y ayuda a eliminar el tejido necrótico. Estas pomadas no deben aplicarse sobre la cara para que no entren en los ojos.

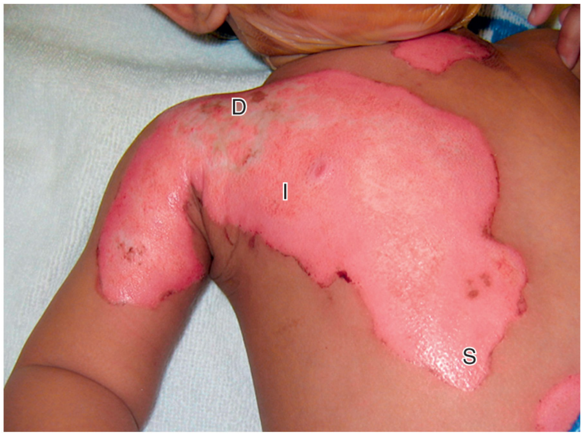

Fig. 92.4 Escaldadura por té en el pecho y el hombro de un niño que demuestra la heterogeneidad en la profundidad de la quemadura. P, profunda; I, intermedia; S, superficial. *(De Enoch S, Roshan A, Shah M: Emergency and early management of burns and scalds,* BMJ *338:937–941, 2009.)*

Inicialmente es difícil evaluar la profundidad de las lesiones por escaldadura, por lo que es conveniente realizar primero un tratamiento conservador y determinar su extensión y profundidad antes de proceder al injerto (fig. 92.4). Así se evita el riesgo de una anestesia y un injerto innecesarios.

Reposición de líquidos

La reposición hídrica debería comenzar lo antes posible tras la lesión, en el SU, antes del traslado del niño a un centro de quemados. Para la mayoría de los niños, la *fórmula de Parkland* es una buena guía inicial para orientar la reanimación con líquidos (4 ml de Ringer lactato/kg/% del ASC quemada). La mitad del líquido se administra en las primeras 8 horas, contadas a partir del momento en que ocurrió la lesión. La mitad restante se administra a velocidad uniforme durante las siguientes 16 horas. La velocidad de la infusión se ajusta según la respuesta del paciente al tratamiento. El pulso y la presión arterial deben normalizarse, y debe conseguirse una diuresis adecuada (más de 1 ml/kg/h en niños; 0,5-1 ml/kg/h en adolescentes) variando la velocidad de infusión i.v. de líquidos. Las constantes vitales, el equilibrio ácido-base y el nivel de consciencia reflejan la idoneidad de la reanimación. Debido al edema intersticial y al secuestro de líquidos en las células musculares, los pacientes pueden ganar hasta un 20% de peso respecto al que tenían antes de sufrir las quemaduras. Aquellos con un 30% de superficie corporal quemada requieren un acceso venoso de grueso calibre (vía venosa central) para administrar el líquido necesario en las primeras 24 horas, que son decisivas. En los pacientes con quemaduras de una extensión superior al 60% del ASC puede ser necesario colocar un catéter venoso central con varias luces; es preferible que la asistencia de estos pacientes se realice en una unidad especial de quemados. Además de la reanimación con líquidos, los niños deben recibir un tratamiento habitual con líquidos de mantenimiento (v. cap. 69).

Durante las segundas 24 horas tras la quemadura, los pacientes empiezan a reabsorber el edema y a eliminarlo por la orina. La mitad del líquido necesario el primer día se administra en forma de solución de Ringer lactato en glucosa al 5%. En niños menores de 5 años es posible que sea necesario añadir glucosa al 5% durante las primeras 24 horas de reanimación. Existe cierta controversia respecto a si deben administrarse *coloides* en las primeras etapas de la reanimación del quemado. Una de las preferencias consiste en utilizar soluciones coloidales simultáneamente si la extensión de las quemaduras supera el 85% de SC total. En general, los coloides suelen instaurarse entre 8-24 horas después de producirse las quemaduras. En los niños menores de 12 meses la tolerancia al sodio es limitada, por lo que, si las concentraciones de sodio en orina se elevan, debe disminuirse el volumen y la concentración de este en la solución administrada durante la reanimación. La idoneidad de la reanimación debe valorarse constantemente midiendo las constantes vitales, la diuresis, la gasometría, el hematocrito y las concentraciones de proteínas. En algunos pacientes es preciso colocar vías arteriales y venosas centrales, tanto para la monitorización como para la reposición, sobre todo si van a ser sometidos a varias escisiones e injertos. Puede estar indicada la monitorización de la presión venosa central para valorar la circulación en pacientes con inestabilidad hemodinámica o cardiorrespiratoria. La canalización de la vena femoral es un acceso seguro para la reanimación con líquidos, en especial en lactantes y niños. Los pacientes quemados que requieren monitorización frecuente de la gasometría se benefician de la canalización de la arteria radial o femoral.

Tabla 92.7 Productos tópicos para las quemaduras

PRODUCTO	EFICACIA	FACILIDAD DE USO
Crema de sulfadiazina argéntica	Buena penetración	Cambio una vez al día Los residuos *deben* lavarse con cada cambio de apósito
Crema de acetato de mafenida*	Amplio espectro, incluida *Pseudomonas* Penetración rápida y profunda en la herida	Apósitos cerrados Cambios dos veces al día Los residuos *deben* lavarse con cada cambio de apósito
Solución de nitrato de plata al 0,5%	Bacteriostática Amplio espectro, incluidos algunos hongos Penetración superficial	Apósitos cerrados y voluminosos empapados cada 2 horas y cambiados una vez al día
AQUACEL® Ag	Apósito impregnado de plata	Aplicación directa en las quemaduras de segundo grado; apósito oclusivo mantenido durante 10 días

*Solución de acetato de mafenida a concentraciones del 2,5-5% para su uso ante contaminaciones intensas por microorganismos multirresistentes y para usar solamente hasta 5 días.

La administración de complementos por vía oral puede iniciarse incluso a las 48 horas de producirse la quemadura. Se pueden suministrar preparados lácteos, alimentos artificiales, leche homogeneizada o productos elaborados a base de soja mediante infusión en bolo o continua con una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación intestinal. A medida que el paciente tolera los líquidos por vía oral, la administración i.v. de estos se reduce de forma proporcional para mantener constante el aporte total de líquidos, especialmente si hay alteraciones de la función pulmonar.

Se pueden administrar **infusiones de albúmina al 5%** para mantener los valores de albúmina sérica en los 2 g/l deseables. Las siguientes infusiones son eficaces: en las quemaduras que afectan al 30-50% del ASC, 0,3 ml de albúmina al 5%/kg/% del ASC quemada en un periodo de 24 horas; si la superficie quemada es del 50-70%, 0,4 ml/kg/% del ASC quemada en un periodo de 24 horas, y para las quemaduras que afectan al 70-100%, 0,5 ml/kg/% del ASC quemada en 24 horas. Se recomienda administrar **concentrados de hematíes** si el hematocrito desciende por debajo del 24% (hemoglobina de 8 g/dl). Algunos expertos recomiendan dicho tratamiento cuando el hematocrito es menor del 30% o la hemoglobina es inferior a 10 g/dl en pacientes con infecciones sistémicas, hemoglobinopatía, enfermedad cardiorrespiratoria o hemorragia previa (o activa), o cuando resulta necesario practicar una escisión precoz y un injerto en las quemaduras que abarcan todo el espesor de la piel. El **plasma fresco congelado** (PFC) está indicado si en la valoración clínica o analítica se descubre un déficit de los factores de la coagulación, un tiempo de protrombina 1,5 veces mayor que el valor control o un tiempo de tromboplastina parcial superior a 1,2 veces el valor de control en los niños con hemorragia o en los que se ha programado una técnica cruenta o un injerto que puede causar una pérdida de sangre mayor que la mitad de la volemia total del paciente. El PFC puede utilizarse en la reanimación con volumen en las primeras 72 horas de la lesión en los pacientes menores de 2 años con quemaduras en más del 20% del ASC y lesiones por inhalación asociadas.

Puede ser necesario administrar **suplementos de sodio** en niños con quemaduras que afectan a más del 20% de SC, sobre todo si se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico para curar la herida. Con el nitrato de plata las pérdidas pueden ser de hasta 350 mEq/m^2 del área de superficie quemada. Suelen tolerarse bien los suplementos de cloruro sódico por vía oral a dosis diarias de 4 g/m^2 de superficie quemada, distribuidos en 4-6 tomas iguales para evitar la diarrea osmótica. El objetivo es mantener los niveles plasmáticos de sodio por encima de 130 mEq/l y la concentración de sodio en orina por encima de 30 mEq/l. Los niños menores de 5 años son especialmente propensos a desarrollar hiponatremia y edema cerebral. Se suministran **suplementos de potasio** i.v. para mantener los valores de potasio sérico por encima de 3 mEq/l. Las pérdidas de potasio pueden aumentar de manera significativa cuando se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico o cuando es preciso administrar aminoglucósidos, diuréticos o anfotericina.

Prevención de la infección y tratamiento quirúrgico de las quemaduras

Existe cierta controversia sobre el uso **profiláctico de penicilina** en los pacientes quemados hospitalizados con quemaduras agudas y en el **cambio periódico de los catéteres venosos centrales** para prevenir la infección. En algunas unidades de quemados se utiliza un tratamiento con ciclos de 5 días de penicilina en todos los quemados en la fase aguda; se administra por vía oral o intravenosa una dosis estándar de penicilina G sódica, repartida en cuatro dosis. En los niños con alergia a la penicilina puede administrarse *eritromicina* como alternativa. Otras unidades han suspendido la administración profiláctica de penicilina sin que se haya observado un aumento de las tasas de infección. De igual forma, existen datos contradictorios sobre si el cambio de localización del catéter i.v. cada 48-72 horas reduce o aumenta la incidencia de sepsis relacionada con el catéter. Algunos recomiendan retirar y cambiar de sitio el catéter venoso central cada 5-7 días, aunque el lugar no esté inflamado y no haya signos de sepsis relacionada con el catéter.

La mortalidad relacionada con las quemaduras no se asocia con los efectos tóxicos de la piel dañada por el calor, sino con las consecuencias metabólicas y bacterianas de una herida grande abierta, con la reducción de las defensas del huésped y con la malnutrición. Estas alteraciones son las que preparan el terreno para que se produzca una infección bacteriana que puede poner en peligro la vida del paciente. El tratamiento de la herida y la prevención de la infección también estimulan la cicatrización precoz y mejoran el pronóstico desde un punto de vista funcional y estético. El tratamiento tópico de la quemadura con solución de nitrato de plata al 0,5%, crema de sulfadiazina argéntica o crema de acetato de mafenida o una solución tópica a una concentración del 2,5-5% tiene como objetivo la prevención de la infección en las heridas por bacterias multirresistentes (tabla 92.7). Los últimos tres productos tienen capacidad de penetración en los tejidos. Con independencia del antimicrobiano local que se elija, es fundamental eliminar por completo el tejido de una quemadura de tercer grado antes de que se produzca la colonización bacteriana y realizar el injerto lo antes posible para evitar la sepsis en las heridas profundas. Los niños con quemaduras en más del 30% del ASC deben ingresar en una unidad con control bacteriano para prevenir las contaminaciones cruzadas y mantener al paciente en un ambiente con humedad y temperatura controladas para reducir al mínimo el hipermetabolismo.

Las quemaduras de tercer grado profundas mayores del 10% del ASC se benefician de una escisión e injerto precoces. En los grandes quemados con quemaduras profundas de segundo y de tercer grado es necesario realizar una escisión secuencial y un injerto para mejorar el pronóstico. La escisión precoz con cierre inmediato de la herida se consigue mediante **autoinjertos,** a menudo engranados para incrementar la eficacia de la cobertura. Existen alternativas para el cierre de la herida como los aloinjertos, los xenoinjertos e Integra (Integra LifeSciences, York, PA) u otras coberturas de piel sintética (membrana bilaminada compuesta por una malla porosa de 6-sulfato de condroitina con enlaces cruzados que se ha desarrollado para inducir neovascularización a medida que se biodegrada) que pueden ser importantes para cubrir la herida en pacientes con lesiones extensas, con el fin de limitar la pérdida de líquidos, electrólitos y proteínas, y para aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de calor. Las células epidérmicas cultivadas (queratinocitos autólogos) son una alternativa costosa y no siempre eficaz. Un equipo de expertos en quemaduras puede realizar sin riesgos la escisión precoz escalonada o total, al mismo tiempo que continúa el aporte de líquidos para la reanimación. Las claves importantes para el éxito consisten en: 1) determinación exacta de la profundidad de la quemadura en los periodos preoperatorio e intraoperatorio; 2) elección del área de escisión y su ejecución en el momento adecuado; 3) control intraoperatorio de la pérdida de sangre; 4) utilización de instrumental específico; 5) selección y uso de antibióticos perioperatorios, y 6) elección del vendaje adecuado para la herida. Este procedimiento puede lograr la cobertura precoz de la herida sin el uso de hormona de crecimiento recombinante humana.

Soporte nutricional

Es prioritario cubrir los requerimientos aumentados de energía de un quemado. Las quemaduras ocasionan una respuesta hipermetabólica que se caracteriza por el catabolismo de las grasas y las proteínas. Según el tiempo transcurrido desde la quemadura, los niños con quemaduras en el 40% de SC

requieren alrededor del 50-100% más del gasto energético basal (consumo de oxígeno) correspondiente a su edad. La escisión precoz y el injerto pueden reducir estas necesidades energéticas. El dolor, la ansiedad y la inmovilización aumentan las necesidades fisiológicas, a lo que hay que añadir los gastos adicionales de energía causados por el estrés debido al frío si no se controlan la humedad y la temperatura; esto es especialmente cierto en lactantes pequeños, cuyo mayor cociente ASC/masa permite una pérdida proporcionalmente mayor de calor que en adolescentes y adultos. Las necesidades calóricas pueden reducirse manteniendo la temperatura ambiental a 28-33 °C, cubriendo de forma adecuada al paciente durante el traslado y administrando, cuando sea necesario, analgésicos y ansiolíticos. En niños con grandes superficies quemadas puede ser necesario usar unidades especiales para controlar la temperatura y humedad ambientales. Se necesitan periodos adecuados de sueño, que deben formar parte del régimen terapéutico. La sepsis aumenta el metabolismo, y el estrés metabólico se reduce con una nutrición enteral inicialmente rica en hidratos de carbono y un gran aporte calórico de proteínas (1.800 kcal/m^2/24 horas de mantenimiento más 2.200 kcal/m^2 de superficie quemada/24 horas).

El objetivo de los **suplementos calóricos** es mantener el peso corporal y reducir al máximo la pérdida de peso cubriendo las demandas metabólicas para impedir la pérdida de masa corporal magra. El aporte de calorías es alrededor de 1,5 veces la tasa metabólica basal, con 3-4 g/kg de proteínas al día. El objetivo del tratamiento nutricional es apoyar y compensar las necesidades metabólicas. También es necesario administrar vitaminas, sobre todo las del grupo B, vitaminas C y A, y zinc.

La **alimentación** se debe iniciar tan pronto como sea posible, ya sea por vía enteral o parenteral, para cubrir todas las necesidades calóricas y mantener el sistema gastrointestinal (GI) activo e intacto después de la fase de reanimación. Los pacientes con quemaduras de más del 40% de superficie corporal requieren alimentación con sonda nasogástrica o intestinal para facilitar la administración continua de calorías sin que exista riesgo de aspiración. La alimentación parenteral se debe interrumpir en cuanto sea posible, cuando se consiga administrar la suficiente cantidad de calorías por vía enteral, para disminuir las complicaciones infecciosas. La alimentación GI continua es esencial, aunque haya que interrumpirla, si hay que someter al paciente a varias intervenciones hasta que tenga lugar la totalidad del injerto. El uso de productos anabolizantes (hormona de crecimiento, oxandrolona, insulina a dosis bajas) o anticatabólicos (propranolol) sigue siendo una cuestión de controversia, aunque los β-bloqueantes pueden reducir el estrés metabólico. El tratamiento de las quemaduras grandes (tercer grado o más del 50% del ASC) en pacientes que pudieran estar malnutridos puede complementarse con un anabolizante esteroideo, como *oxandrolona,* a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral para promover la síntesis proteica, manteniendo la alimentación por vía nasogástrica y la hiperalimentación i.v.

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico se utiliza ampliamente y resulta eficaz contra la mayoría de los patógenos de las quemaduras (v. tabla 92.7). Se usan varios productos tópicos: solución de nitrato de plata al 0,5%, crema o solución de acetato de sulfacetamida, crema de sulfadiazina argéntica y la pomada de Accuzyme o AQUACEL Ag^+. La pomada Accuzyme es un agente de desbridamiento enzimático que puede causar una sensación de escozor 15 minutos después de su aplicación. Las preferencias varían entre las distintas unidades de quemados. Cada agente tópico tiene ventajas y desventajas en su aplicación, comodidad y espectro bacteriostático. El *acetato de mafenida* es un producto de amplio espectro muy eficaz, con capacidad para difundir a través de las escaras de la quemadura, y es, por tanto, el tratamiento de elección en lesiones de zonas cartilaginosas como las orejas. La solución de acetato de mafenida a una concentración del 5% es útil para el tratamiento de las quemaduras intensamente contaminadas por bacterias multirresistentes (su uso debería limitarse a 5 días). La inhibición de la anhidrasa carbónica por parte del acetato de mafenida puede alterar el equilibrio acidobásico si se tratan grandes superficies, y las reacciones adversas a los productos que contienen azufre pueden producir una **leucopenia** transitoria. Esta última reacción se observa sobre todo con el uso de la crema de sulfadiazina argéntica cuando se aplica sobre grandes superficies en niños menores de 5 años. Este fenómeno es transitorio, se resuelve por sí solo y es reversible. No debe usarse ningún fármaco que contenga el grupo sulfa si el niño tiene antecedentes de alergias a estos compuestos.

Lesiones por inhalación

La lesión por inhalación es grave en lactantes y niños, en especial si existen alteraciones pulmonares previas (v. cap. 89). Deben sospecharse estas lesiones en los pacientes confinados en espacios cerrados (edificios), con antecedentes de una explosión o de disminución del nivel de consciencia, o con signos de depósitos de carbón en la orofaringe o la nariz, vello facial chamuscado y esputo carbonáceo. La mortalidad estimada varía en función de los criterios diagnósticos, pero es del 45-60% en adultos; no se dispone de cifras exactas para niños. La evaluación va encaminada a la identificación precoz de la lesión de la vía respiratoria por inhalación, que puede suceder por 1) acción directa del calor (los problemas son mayores cuando las quemaduras son por vapor); 2) asfixia aguda; 3) intoxicación por CO, y 4) humos tóxicos, como los cianuros de los plásticos combustibles. Los óxidos de azufre y nitrógeno y los álcalis que se forman durante la combustión de los materiales sintéticos originan sustancias químicas corrosivas que pueden erosionar la mucosa y causar una descamación tisular significativa. La exposición al humo puede ocasionar la degradación del surfactante y la disminución de su producción, lo que produce atelectasias. Las lesiones por inhalación y las quemaduras son sinérgicas, y la combinación de sus efectos puede incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Las complicaciones pulmonares de las quemaduras y la inhalación pueden dividirse en tres síndromes, con manifestaciones clínicas y evolución en el tiempo diferentes:

1. Las complicaciones precoces son la intoxicación por CO, la obstrucción de las vías respiratorias y el edema pulmonar.
2. Los signos clínicos del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) suelen aparecer más tarde, a las 24-48 horas, aunque en ocasiones pueden ocurrir incluso después (v. cap. 89).
3. Las complicaciones tardías (entre días y semanas) consisten en neumonía y embolia pulmonar.

La lesión por inhalación debe evaluarse observando la presencia de lesiones evidentes (inflamación o residuos de carbón en las fosas nasales), sibilancias, crepitantes o mala entrada de aire, y mediante determinaciones analíticas (COHb) y de la gasometría.

El tratamiento inicial se centra en el establecimiento y mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea del paciente mediante intubación nasotraqueal u orotraqueal precoz y rápida, así como en una ventilación y una oxigenación adecuadas. Las **sibilancias** son frecuentes, y la administración de β-agonistas en aerosol o de corticoides inhalados es de utilidad. En los casos de intubación nasotraqueal prolongada o en las pocas ocasiones en las que se ha realizado una traqueotomía, es preciso realizar una higiene broncopulmonar enérgica y fisioterapia respiratoria. Un tubo endotraqueal se puede mantener durante meses sin necesidad de practicar una traqueostomía. En caso de que deba practicarse una traqueostomía, esta debería posponerse hasta que las quemaduras situadas a ese nivel o en sus proximidades hayan cicatrizado y, a continuación, practicar la intervención programada con anestesia y una hemostasia y una posición traqueal óptimas. Los niños con lesiones por inhalación o quemaduras en la cara y el cuello pueden desarrollar rápidamente una obstrucción de la vía aérea, con lo que la intubación endotraqueal se convierte en una intervención para salvarle la vida. La extubación debe demorarse hasta que el paciente cumpla los criterios de mantenimiento de la vía aérea.

Los signos que indican lesión del SNC por hipoxemia secundaria a asfixia o a **intoxicación por monóxido de carbono** pueden variar entre la irritabilidad y la depresión. La intoxicación por CO puede ser *leve* (menos del 20% de COHb), con disnea ligera, cefaleas, náuseas y disminución de la agudeza visual y de las funciones cerebrales superiores; *moderada* (20-40% de COHb), con irritabilidad, agitación, náuseas, visión borrosa, deterioro del juicio y fatiga rápida, o *intensa* (40-60% de COHb); en este caso, produce confusión, alucinaciones, ataxia, *shock,* acidosis y coma. Para el diagnóstico y el pronóstico es importante determinar la COHb. La PaO_2 puede ser normal, y los valores de saturación de la oxihemoglobina pueden llevar a error porque la COHb no se detecta en las pruebas habituales que miden la saturación de oxígeno. Se supone que existe intoxicación por CO hasta que se realizan las pruebas y se trata con oxígeno al 100%. Si la intoxicación por CO es significativa, requiere tratamiento con oxígeno hiperbárico (v. cap. 77). La **intoxicación por cianuro** debe sospecharse en caso de que persista una acidosis metabólica a pesar de una reposición hídrica adecuada y en entornos que contengan polímeros sintéticos. A menos que se sospeche específicamente, la mayoría de los centros de quemados no realizan de rutina un cribado para la intoxicación por cianuro.

Los pacientes con lesiones graves por inhalación o con otras causas de deterioro respiratorio que causan SDRA y que no mejoran con la ventilación convencional controlada por presión (fallo progresivo de la oxigenación manifestado por una saturación de oxígeno menor del 90% con una FiO_2 entre 0,9-1 y una presión teleespiratoria positiva de al menos 12,5 cmH_2O) pueden mejorar con ventilación de alta frecuencia o el tratamiento con óxido nítrico. Este último se suele administrar a través del respirador a 5 partes por millón (ppm) y se incrementa hasta 30 ppm. Este método terapéutico reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (v. cap. 89).

Analgesia y adaptación psicológica

Véase el capítulo 76.

Para reducir el estrés metabólico precoz, disminuir el posible trastorno de estrés postraumático (TEPT) y permitir una futura estabilización y rehabilitación física y psicológica es importante administrar una analgesia adecuada, ansiolíticos y soporte psicológico. Los pacientes y los familiares necesitan el apoyo del equipo para superar el proceso de duelo y aceptar el cambio de aspecto de la víctima a largo plazo.

Los niños con quemaduras muestran fluctuaciones variables y frecuentes en la intensidad del dolor. La percepción del dolor depende de la profundidad de la quemadura, su fase de curación, la edad del paciente, la etapa de desarrollo emocional, los conocimientos, la eficiencia y la experiencia del equipo terapéutico, el uso de analgésicos y otros fármacos, el umbral del dolor del paciente y de factores interpersonales y culturales. Desde el inicio del tratamiento es crucial **aliviar el dolor de forma preventiva** cada vez que se realiza un cambio de apósito. También es necesario revisar el uso de diversas intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, durante el tratamiento. Es esencial prescribir los opiáceos a las dosis y en el momento adecuados para que el efecto analgésico coincida con el momento de realizar las curas. La presencia de una persona que apoye al paciente de un modo constante y que «conozca» el perfil personal de la víctima puede ayudarla a que se integre y participe con ánimo en la curación de sus lesiones. El problema de una *medicación insuficiente* es más prevalente en adolescentes, en los que el temor a la dependencia de fármacos puede influir de modo negativo en el tratamiento. Un problema relacionado es que la experiencia específica del dolor del niño puede interpretarse de modo erróneo; los pacientes ansiosos, los que están confusos o solos, o los que antes padecían trastornos emocionales pueden sufrir un dolor intenso incluso con heridas pequeñas. Por lo general, resulta útil la administración de ansiolíticos junto con analgésicos, ya que dicha combinación posee algo más que un efecto sinérgico. Es necesario prestar la misma atención para disminuir la tensión del paciente intubado. Otros sistemas para aliviar el dolor y la ansiedad **(técnicas de relajación)** pueden reducir la respuesta fisiológica al estrés.

Se recomienda administrar *sulfato de morfina* por vía oral (liberación inmediata) a dosis regulares de 0,3-0,6 mg/kg cada 4-6 horas al principio y hasta que se cubra la herida. Los bolos i.v. de sulfato de morfina se administran a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg (máximo, 2-5 mg) cada 2 horas. Los supositorios de sulfato de morfina se pueden utilizar a una dosis complementaria de 0,3-0,6 mg/kg cada 4 horas cuando no es factible la vía oral. La administración de preparados de *codeína* debería limitarse a los niños mayores de 6 años por el metabolismo ultrarrápido de la codeína a la morfina. Para la ansiedad se prescribe *lorazepam* según una pauta regular de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas. Para controlar el dolor durante una cura (cambio de apósitos o desbridamiento) se administra morfina oral (0,3-0,6 mg/kg) 1-2 horas antes, complementada con un bolo de morfina i.v. (0,05-0,1 mg/kg) inmediatamente antes del procedimiento. El lorazepam (0,04 mg/kg) se administra por vía oral o, si es necesario, intravenosa para tratar la ansiedad antes del procedimiento. El *midazolam* también es muy útil para la sedación consciente a una dosis de 0,01-0,02 mg/kg en pacientes no intubados y de 0,05-0,1 mg/kg en pacientes intubados en perfusión o bolos i.v., que puede repetirse a los 10 minutos. Durante el proceso de retirada de los analgésicos se disminuye la dosis de opiáceos orales en un 25% durante 1-3 días, añadiendo algunas veces paracetamol mientras se reduce la cantidad de opiáceos de forma progresiva. Para la retirada gradual de los ansiolíticos, la estrategia consiste en reducir las dosis de benzodiazepinas en un 25-50% de la dosis diaria durante 1-3 días. La *risperidona,* hasta una dosis de 2,5 mg/día, está usándose en niños con quemaduras graves.

En los pacientes con ventilación asistida, el control del dolor se consigue con sulfato de morfina de modo intermitente en forma de bolo i.v. de 0,05-0,1 mg/kg cada 2 horas. Puede ser necesario incrementar las dosis de modo gradual, y algunos niños pueden requerir una perfusión continua; se administra una dosis inicial de infusión a 0,05 mg/kg/h que se incrementa paulatinamente a medida que cambian las necesidades del paciente. Rara vez es necesario administrar naloxona, aunque debe estar disponible de modo inmediato para revertir el efecto de la morfina si fuera necesario; si hace falta, en caso de depresión respiratoria, se debe administrar a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un total de 2 mg, bien por vía intramuscular o intravenosa. En los pacientes con respiración asistida que requieren tratamiento para la ansiedad se utiliza midazolam en bolo i.v. intermitente (0,04 mg/kg en inyección lenta cada 4-6 horas) o en perfusión continua. No es necesario interrumpir la administración de opiáceos en los pacientes intubados que van a ser desconectados del respirador. La dosis de benzodiazepinas debe reducirse a alrededor de la mitad 24-72 horas antes de la extubación, ya que la supresión demasiado brusca puede producir convulsiones.

Se ha generalizado la utilización de *medicación psicotrópica* en el tratamiento de los niños con quemaduras, como la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como antidepresivos, el uso de haloperidol como neuroléptico en el entorno de los cuidados intensivos y el tratamiento del TEPT con benzodiazepinas. Otro campo en expansión es el uso de la sedación consciente con ketamina o propofol para realizar los cambios de los apósitos.

Reconstrucción y rehabilitación

Para asegurar el mejor resultado estético y funcional, se debe comenzar la terapia ocupacional y física el mismo día del ingreso y mantenerla durante toda la hospitalización y, en algunos pacientes, incluso tras el alta. La rehabilitación física incluye la adopción de posturas adecuadas del cuerpo y las extremidades, inmovilización y ejercicios (movimientos activos y pasivos), ayuda para realizar las actividades de la vida diaria y una deambulación progresiva. Estas medidas mantienen una actividad articular y muscular con una amplitud de movimientos tan normal como sea posible tras la curación o la reconstrucción. Es necesario realizar **presoterapia** para disminuir la formación de cicatrices hipertróficas. Existen prendas de ropa prefabricadas y a medida que pueden usarse en las distintas zonas que están cicatrizando. Estas prendas a medida producen una compresión homogénea sobre las zonas en proceso de cicatrización y reducen el tiempo que tardan en madurar las cicatrices, disminuyen su grosor y el enrojecimiento y prurito asociados. Es preciso un ajuste constante de los recursos terapéuticos en las zonas de formación de cicatrices (liberación de la cicatriz, injertos, reconfiguración), así como numerosas intervenciones menores de cirugía estética para mejorar el aspecto y optimizar la capacidad funcional a largo plazo. Se han conseguido repoblar las zonas alopécicas y las cicatrices mediante técnicas de expansión tisular. El uso del láser de ultrapulsos para reducir las cicatrices constituye un complemento para su tratamiento.

Reincorporación al colegio y pronóstico a largo plazo

Es mejor para el niño volver al colegio de inmediato después del alta. En algunos casos es posible que tenga que asistir media jornada durante algunos días (debido a la rehabilitación). Sin embargo, es importante que retome su rutina normal de asistencia al colegio y convivencia con sus compañeros. La planificación del retorno a casa y al colegio a menudo requiere un **programa escolar de reincorporación** individualizado. En el caso de los niños en edad escolar, la planificación del regreso al colegio ocurre de forma simultánea con la planificación del alta. El profesor del hospital debe contactar con el colegio del niño para establecer el programa junto con el profesorado, el personal de enfermería, los asistentes sociales, los terapeutas infantiles (de actividades habituales y de ocio) y los rehabilitadores. Este equipo debe trabajar con los estudiantes y el personal del colegio para tratar la ansiedad, responder a las preguntas que puedan plantearse y proporcionar información. Las quemaduras y cicatrices asustan a quienes no están familiarizados con este tipo de lesiones, y pueden condicionar una tendencia al distanciamiento o al rechazo del quemado. El programa de reincorporación al colegio debe estar adaptado al desarrollo del niño y a las necesidades educativas cambiantes.

Los adelantos médicos han hecho posible que se salve la vida a niños con quemaduras masivas; mientras que algunos niños presentan dificultades físicas persistentes, la mayoría tiene una calidad de vida satisfactoria. El cuidado integral de las quemaduras, que incluye un cuidado posterior multidisciplinar experimentado, desempeña un papel importante en la recuperación. Las complicaciones a largo plazo de las quemaduras se enumeran en la tabla 92.8.

QUEMADURAS ELÉCTRICAS

Existen tres tipos de quemaduras eléctricas. Las **quemaduras eléctricas menores** suelen producirse al morder el cable de un alargador. Estas lesiones producen quemaduras localizadas en la boca, que suelen afectar a partes de los labios superior e inferior, es decir, a los puntos que han entrado en contacto con el cable, y, en ocasiones, a las comisuras bucales. La hospitalización no es necesaria, porque son lesiones no conductoras (no se extienden más allá del lugar de la lesión) y el tratamiento se centra en el área dañada visible en la boca. El tratamiento local con cremas antibióticas es suficiente hasta que el paciente es atendido en la consulta externa de una unidad de quemados o por un cirujano plástico.

Un tipo de quemadura eléctrica más grave son las **quemaduras eléctricas por cables de alta tensión,** que obligan a ingresar al paciente para observación, con independencia de la extensión de la superficie quemada. Es típico que se produzca una lesión muscular profunda que no puede evaluarse inicialmente de modo preciso. Estas lesiones están causadas por un voltaje elevado (más de 1.000 V) y suelen producirse en instalaciones de alto voltaje, como estaciones de energía eléctrica o vías férreas; los jóvenes escalan los postes eléctricos llevados por la curiosidad y accidentalmente tocan un registro eléctrico o el cable de alta tensión. Estas lesiones son mortales en el 3-15% de los niños que llegan al hospital para recibir tratamiento. Los supervivientes tienen una elevada morbilidad, que incluye la amputación de un miembro. Los puntos de entrada y salida de la corriente a través de la piel muestran un aspecto característico que se relaciona con la densidad de la corriente y el calor que genera. La mayoría de las veces la lesión de entrada se encuentra en las extremidades superiores, y hay lesiones de salida pequeñas en las inferiores. El trayecto de la descarga sigue el camino más corto entre ambos puntos y puede afectar a cualquier órgano o tejido que la corriente encuentre en su camino. Algunos pacientes presentan heridas múltiples a la salida de la corriente que indican la posibilidad de que esta haya seguido distintos trayectos en el organismo, poniendo en peligro prácticamente cualquier estructura corporal (tabla 92.9).

Tabla 92.8 Complicaciones frecuentes a largo plazo y discapacidades en los pacientes con quemaduras

COMPLICACIONES QUE AFECTAN A LA PIEL Y A LAS PARTES BLANDAS Cicatrices hipertróficas Susceptibilidad a traumatismos menores Piel seca Contracturas Prurito y dolor neuropático Alopecia Heridas abiertas crónicas Neoplasias cutáneas DISCAPACIDADES ORTOPÉDICAS Amputaciones Contracturas Osificación heterotópica Reducción transitoria de la densidad ósea DISCAPACIDADES METABÓLICAS Sensibilidad al calor Obesidad	DISCAPACIDADES PSIQUIÁTRICAS Y NEUROLÓGICAS Trastornos del sueño Trastornos de la adaptación Trastorno de estrés postraumático Depresión Problemas de la imagen corporal Neuropatía y dolor neuropático Efectos neurológicos a largo plazo de la intoxicación con monóxido de carbono Lesión cerebral anóxica COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO INTENSIVO Trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa o venas varicosas Estenosis traqueal, trastornos de las cuerdas vocales o de la deglución Disfunción renal o suprarrenal Enfermedad hepatobiliar o pancreática Enfermedad cardiovascular Hiperreactividad de las vías respiratorias o poliposis bronquial DISCAPACIDADES PREVIAS QUE CONTRIBUYEN A LAS LESIONES Conducta de alto riesgo Trastorno psiquiátrico sin tratamiento o mal tratado

Modificada de Sheridan RL, Schultz JT, Ryan CM et al: Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: case 6-2004: a 35-year-old woman with extensive, deep burns from a nightclub fire, *N Engl J Med* 350:810–821, 2004.

Tabla 92.9 Lesión eléctrica: consideraciones clínicas

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Generales	—	Liberación del paciente; ABC de la reanimación; inmovilizar la columna Anamnesis: voltaje, tipo de corriente Hemograma completo con plaquetas, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa
Cardíacas	Arritmias: asistolia, fibrilación ventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, extrasístoles auriculares, alteraciones en la conducción, fibrilación auricular, cambios en el ST y en la onda T	Tratar las arritmias Monitorización cardíaca, electrocardiograma y radiografías en sospecha de lesión torácica Creatina fosfocinasa con determinaciones de isoenzimas si estuviese indicado
Pulmonares	Parada respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de aspiración	Proteger y mantener la permeabilidad de la vía aérea Ventilación mecánica si estuviese indicado, radiografía de tórax, gasometría arterial
Renales	Insuficiencia renal aguda, mioglobinuria	Fluidoterapia intensiva a menos que haya una lesión del sistema nervioso central Mantener una diuresis adecuada, >1 ml/kg/h Considerar la monitorización venosa central o la presión de la arteria pulmonar Medir la mioglobina en orina; análisis de orina; medir BUN y creatinina
Neurológicas	Inmediatas: pérdida de conocimiento, parálisis motora, alteraciones visuales, amnesia, agitación; hematoma intracraneal Secundarias: dolor, paraplejia, lesión del plexo braquial, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, trastornos autónomos, edema cerebral Tardías: parálisis, convulsiones, cefalea, neuropatía periférica	Tratar las convulsiones Restricción de líquidos si estuviese indicada Considerar la realización de radiografías de columna y RM, especialmente cervicales TC o RM cerebral, si estuviese indicada
Cutáneas/orales	Quemaduras de la comisura bucal, lesiones en lengua y dientes; quemaduras dérmicas por ignición de la ropa, quemaduras de entrada y salida y quemaduras por cortocircuitos Las quemaduras eléctricas en la boca podrían afectar a las comisuras bucales y los labios, quemaduras eléctricas de bajo voltaje secundarias a la capacidad de conducción de la saliva	Buscar herida de entrada y de salida Tratar las quemaduras cutáneas; determinar el estado de vacunación antitetánica Consulta con cirugía plástica o con otorrinolaringólogo, si estuviese indicado Verificar que no hay heridas de entrada y de salida, ni compromiso cardíaco. Confirmar la localización de todas las lesiones Tratamiento mediante observación hasta que desprende la escara y se rellena de tejido de granulación Evaluación por parte de un cirujano plástico tras la primera cura y una vez que se ha producido la cicatriz

Tabla 92.9 Lesión eléctrica: consideraciones clínicas *(cont.)*

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Abdominales	Perforación visceral y lesión de órganos sólidos; íleo; lesión abdominal rara sin quemaduras abdominales visibles	Colocar una sonda nasogástrica si hubiera compromiso de las vías respiratorias o íleo Medición de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, amilasa, BUN y creatinina y TC si estuviese indicada
Musculoesqueléticas	Síndrome compartimental por necrosis subcutánea, edema de miembros y quemaduras profundas Fracturas de huesos largos, lesiones de la columna	Monitorización ante posibilidad de síndrome compartimental Radiografías y consulta con cirugía ortopédica o general, si estuviese indicado
Oculares	Cambios visuales, neuritis óptica, cataratas, parálisis de la musculatura extraocular	Consulta con oftalmología, si estuviese indicado

Modificada de Hall ML, Sills RM: Electrical and lightning injuries. En Barkin RM, editor: *Pediatric emergency medicine*, St. Louis, 1997, Mosby, p 484.

La lesión de vísceras abdominales, de estructuras torácicas y del sistema nervioso en áreas alejadas de la lesión evidente en la extremidad ocurre y debe buscarse, sobre todo en la lesión con varios trayectos o en los casos en los que la víctima cae de un poste. En algunas ocasiones se producen *cortocircuitos* que originan quemaduras por llama que también pueden prender la ropa. Las **alteraciones cardíacas** que se manifiestan por fibrilación ventricular o parada cardíaca son frecuentes; los pacientes que sufren descargas eléctricas de alta tensión requieren monitorización cardíaca hasta que se estabilicen y se hayan evaluado de forma completa. Los pacientes con alto riesgo tienen un electrocardiograma alterado y una historia con pérdida de conocimiento previa. Otra posible complicación es la lesión renal causada por **necrosis muscular profunda** y la posterior mioglobinuria; estos pacientes requieren una diuresis forzada alcalina para reducir al mínimo esta lesión. Las lesiones de partes blandas (músculo) de una extremidad pueden dar lugar a un **síndrome compartimental.** La eliminación drástica de todos los tejidos muertos y desvitalizados, incluso con riesgo de pérdida funcional, sigue siendo la clave para el tratamiento eficaz de la extremidad lesionada por la electricidad. El desbridamiento precoz facilita el cierre de la herida. Los vasos grandes dañados deben aislarse y enterrarse en el seno de un músculo viable para evitar su exposición. La supervivencia depende de los cuidados intensivos inmediatos, mientras que el resultado funcional depende del tratamiento a largo plazo y de la cirugía reparadora posterior.

Las **quemaduras por fulguración** se producen cuando una corriente de alto voltaje descarga directamente sobre una persona (lo más peligroso) o cuando lo hace sobre el terreno o un objeto cercano (en contacto con la víctima). Se observa una quemadura por *voltaje escalonado* cuando la descarga se produce en el suelo, asciende por una pierna y desciende por la otra (la vía de menor resistencia). Las quemaduras por fulguración dependen del camino seguido por la corriente, el tipo de ropa, la existencia de objetos metálicos y la humedad de la piel. Puede haber lesiones a la entrada, a la salida y en el trayecto de la descarga; las de peor pronóstico son las lesiones que se producen en la cabeza o las piernas. Es frecuente el daño de los órganos internos atravesados por la corriente, y su gravedad no está relacionada con la de las quemaduras cutáneas. En los sitios en los que existe sudoración se observan quemaduras lineales, que suelen ser de primer o segundo grado. El patrón *en forma de plumas* o arborescente es característico de las lesiones por fulguración. Los rayos pueden prender la ropa o producir quemaduras cutáneas graves por el calentamiento de las piezas de metal de la ropa. Entre las complicaciones internas de las quemaduras por fulguración se encuentran la parada cardíaca por asistolia, la hipertensión transitoria, las extrasístoles ventriculares, la fibrilación ventricular y la isquemia miocárdica. La mayoría de las complicaciones cardíacas se resuelve si se proporciona soporte vital al paciente mediante reanimación cardiopulmonar (v. cap. 67). Las complicaciones que afectan al SNC consisten en edema cerebral, hemorragia, convulsiones, cambios de humor, depresión y parálisis de las extremidades inferiores. También se producen rabdomiólisis y mioglobinuria (con posible insuficiencia renal). Entre las manifestaciones oculares están la hemorragia vítrea, la iridociclitis, los desgarros retinianos y el desprendimiento de retina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **93**

Lesiones por frío

Alia Y. Antoon

La participación de los niños y jóvenes en actividades de ocio con motos de nieve, montañismo, senderismo en invierno, escalada y esquí ha tenido como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir lesiones por frío. Estas pueden afectar localmente a los tejidos; en este caso, el tipo de lesión depende de si hubo exposición a frío húmedo (congelación mínima, pie de inmersión o de trinchera) o a frío seco (que produce congelación local). La lesión por frío también puede producir efectos sistémicos (hipotermia).

FISIOPATOLOGÍA

Entre las células o en su interior se pueden formar cristales de hielo, que interfieren en la bomba de sodio y pueden dar lugar a la ruptura de las membranas celulares. Además pueden producirse otras lesiones derivadas de la acumulación de hematíes o plaquetas que causan microembolias o trombosis. Es posible que la sangre de la zona afectada se desvíe debido a respuestas vasculonerviosas secundarias a la lesión por frío, lo que aumenta la lesión de la parte afectada, a la vez que mejora la perfusión de otros tejidos. El espectro de las lesiones producidas es variable, desde leves hasta graves, y refleja los trastornos estructurales y funcionales que experimentan los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y la piel.

ETIOLOGÍA

En general, el calor corporal puede perderse por *conducción* mediante ropa mojada, contacto con metales u objetos sólidos conductores, por *convección* mediante viento frío, por *evaporación* y por *irradiación*. La susceptibilidad a la lesión por frío puede aumentar a causa de la deshidratación, el alcoholismo o la drogadicción, el deterioro del nivel de consciencia, el agotamiento físico, el hambre, la anemia, el déficit circulatorio por enfermedades cardiovasculares y por la sepsis; las personas muy jóvenes o de edad avanzada también son más susceptibles. Ciertos fármacos pueden contribuir a la hipotermia, mientras que otros disminuyen el metabolismo o la eliminación durante la hipotermia (tabla 93.1).

La **hipotermia** aparece cuando el organismo no puede mantener por más tiempo la temperatura central normal mediante mecanismos fisiológicos como la vasoconstricción, los escalofríos, la contracción muscular y la termogénesis sin escalofríos. Cuando cesan los escalofríos, el cuerpo es incapaz de mantener su temperatura central, y cuando esta desciende por debajo de 35 °C aparece el síndrome de hipotermia. El viento frío, la ropa mojada o inadecuada y otros factores aumentan la lesión local y pueden causar una hipotermia peligrosa, incluso en presencia de una temperatura ambiente no inferior a 17-20 °C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Congelación mínima

Este trastorno produce zonas pálidas, firmes y frías en la cara, las orejas o las extremidades. En las siguientes 24-72 horas pueden formarse ampollas

Tabla 93.1 Fármacos que muestran una reducción en su metabolismo o su excreción en la hipotermia

Atropina	Procaína
Digoxina	Propranolol
Fenobarbital	Sulfanilamida (crema AVC)
Fentanilo	Succinilcolina
Gentamicina	D-tubocurarina
Lidocaína	

Adaptada de Bope ET, Kellerman RD, editors, *Conn's current therapy* 2014, Philadelphia, 2014, Elsevier/Saunders (Box 3, p 1135).

y producirse descamación que, en ocasiones, deja un ligero aumento de la sensibilidad al frío que dura unos días o semanas. El tratamiento consiste en calentar la zona con una mano caliente o un objeto templado antes de que la lesión llegue a la fase en la que aparecen pinchazos o dolor y antes de que se produzca entumecimiento. El recalentamiento en una bañera de agua (40-42,2 °C) es una medida eficaz.

Pie de inmersión (pie de trinchera)

El pie de inmersión se produce en épocas frías cuando los pies permanecen en botas húmedas o mojadas y mal ventiladas. Los pies se vuelven fríos, entumecidos, pálidos, edematosos y húmedos. Es probable que se produzcan maceración tisular e infección, y también es frecuente que existan trastornos autonómicos prolongados. Estos últimos causan una intensa sudoración, dolor e hipersensibilidad a los cambios de temperatura que pueden persistir durante años. El tratamiento consiste en secar el pie, un recalentamiento suave y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para mitigar el dolor. La prevención consiste en el uso de calzado que se ajuste de modo adecuado, aislante, impermeable y que no oprima. Una vez que la lesión se ha producido, los pacientes deben elegir ropas y calzado más apropiados, secos y que se ajusten bien. Las alteraciones de la integridad cutánea se tratan manteniendo la zona afectada seca y bien ventilada, y previniendo o tratando la infección. Para controlar los síntomas vegetativos solo se pueden aplicar medidas de soporte.

Congelación

Con la congelación, los pinchazos y el dolor cutáneo iniciales empeoran hasta originar zonas frías, blancas, duras, insensibles y entumecidas. Sobre las zonas expuestas pueden aparecer vesículas claras o hemorrágicas. Cuando la zona afectada se calienta, aparecen manchas y prurito, y a menudo se enrojece, se inflama y duele. La lesión puede abarcar desde una completa normalidad hasta un daño tisular extenso, incluso gangrena, si no se instaura el tratamiento oportuno.

El tratamiento consiste en el calentamiento de la zona dañada. Es importante no causar nuevas lesiones al frotar la zona con nieve o hielo. Puede calentarse la zona con una mano templada o colocándola en el abdomen o la axila mientras se traslada al paciente a un centro donde pueda realizarse un calentamiento más rápido con un baño de agua tibia (no caliente), si es posible. Si la piel se vuelve dolorosa e insensible, la administración de AINE es útil, y es necesario un analgésico. Es muy probable que los ciclos de congelación y descongelación sucesivos causen una lesión tisular permanente y es posible que se deba retrasar el calentamiento definitivo, y aplicar solo remedios suaves, si es necesario que el paciente camine sobre los pies lesionados hasta llegar al lugar donde se pueda realizar un tratamiento definitivo. En el hospital se debe sumergir la zona afectada en agua caliente (alrededor de 42 °C), con cuidado de no quemar la piel anestesiada. Las ampollas rotas pueden desbridarse, pero no deben romperse las que estén intactas. Puede ser útil emplear vasodilatadores, como prazosina y fenoxibenzamina. Los anticoagulantes (p. ej., heparina, dextrano) han tenido resultados contradictorios, al igual que la simpatectomía química y quirúrgica. El oxígeno es útil solo en las grandes alturas. Las medidas que tienen mejores resultados son los cuidados locales meticulosos, la profilaxis de la infección y el mantenimiento de la zona recalentada seca, al descubierto y en un ambiente estéril. La recuperación puede ser completa, y está justificada la observación prolongada con tratamiento conservador antes de plantearse cualquier extirpación o amputación de tejidos. Es preciso administrar analgesia y mantener un estado nutricional adecuado durante el periodo de espera prolongado.

Hipotermia

La hipotermia puede observarse en los deportes de invierno cuando una lesión, el equipamiento insuficiente o el agotamiento disminuyen la intensidad del ejercicio físico, sobre todo si no se presta suficiente atención al viento frío. Las inmersiones en agua helada y el viento húmedo y frío producen hipotermia con rapidez. A medida que desciende la temperatura corporal central, poco a poco aparecen de modo insidioso letargo extremo, fatiga, descoordinación y apatía, seguidos de confusión mental, torpeza de movimientos, irritabilidad, alucinaciones y, por último, bradicardia. En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta diversas enfermedades como cardiopatías, diabetes *mellitus,* hipoglucemia, sepsis, sobredosis de β-bloqueantes y abuso de drogas. El descenso de la temperatura rectal por debajo de 34 °C es el dato diagnóstico más útil. La hipotermia asociada a ahogamiento se analiza en el capítulo 91.

En estos casos la prioridad es la prevención. Es de suma importancia para quienes practican deportes de invierno llevar varias capas de ropa de abrigo, guantes y calcetines con botas aislantes, pero que no impidan la circulación, además de una prenda de abrigo para la cabeza. También es importante protegerse de forma adecuada del agua y del viento. El 30% de las pérdidas de calor se produce por la cabeza. Durante el ejercicio es importante el aporte de líquido y comida abundantes. Quienes realizan deporte deben vigilar la aparición de entumecimiento o frialdad en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la nariz, las orejas y las extremidades, deben disponer de métodos para generar calor local y ser conscientes de que han de buscar un refugio si detectan síntomas de una lesión local por frío. La aplicación de vaselina en la nariz y en las orejas ayuda a proteger frente a la congelación.

El tratamiento en el lugar del suceso tiene como objetivo prevenir nuevas pérdidas de calor y transportar al paciente con rapidez a un refugio adecuado (tabla 93.2). Se debe proporcionar ropa seca lo antes posible, y el traslado debe realizarse siempre que el paciente tenga pulso. Si no se detecta pulso en la evaluación inicial, está indicada la reanimación cardiopulmonar (fig. 93.1) (v. cap. 81). Durante el traslado se deben evitar los movimientos bruscos y las sacudidas por el riesgo de causar arritmias ventriculares. Durante la hipotermia suele ser difícil obtener un ritmo sinusal normal.

Si el paciente está consciente, hay que estimular el ejercicio muscular suave y administrar una bebida caliente; si está inconsciente, debe iniciarse el calentamiento de inmediato con mantas y un saco de dormir, con un compañero que aporte calor para aumentar la eficacia del calentamiento. Al llegar a un centro donde se pueda proporcionar un tratamiento definitivo, mientras se prepara un baño caliente a 45-48 °C de temperatura, el paciente

Tabla 93.2 Tratamiento de la hipotermia

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA
Manipulación suave del paciente para evitar arritmias
ABCDE: reanimación cardiopulmonar para la fibrilación ventricular y la asistolia
Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de base
Constantes vitales, pulsioximetría, electrocardiograma
Quitar las ropas húmedas o frías y colocar al paciente en un entorno caliente
PRUEBAS DE LABORATORIO
Gasometría arterial corregida para la temperatura
Electrólitos, BUN, creatinina, Ca, Mg, P
Hemograma completo con fórmula, TP/TTP, fibrinógeno
Glucosa, amilasa/lipasa
Pruebas funcionales hepáticas
Pruebas adicionales, si se consideran convenientes, como panel de toxicología
RECALENTAMIENTO PASIVO
≥32 °C en pacientes que tienen capacidad termogénica espontánea
RECALENTAMIENTO ACTIVO
<32 °C, inestabilidad cardiovascular, pacientes con riesgo de desarrollar hipotermia
Monitorización estrecha de los descensos de la temperatura central
Aguda: recalentamiento externo e interno, o ambos
Crónica (<32 °C durante más de 24 h): recalentamiento interno
Oxigenación con membrana extracorpórea
Disponibilidad de despliegue rápido

ABCDE, vías respiratorias y posiblemente antibióticos, respiración, circulación, discapacidad o deterioro neurológico y posiblemente glucosa, circulación extracorpórea si fracasa todo lo anterior; BUN, urea nitrogenada en sangre; Ca, calcio; Mg, magnesio; P, fósforo; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

Adaptada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editors: *Current pediatric therapy,* ed 18, Philadelphia, 2006, Saunders/Elsevier (Table 4, p 174).

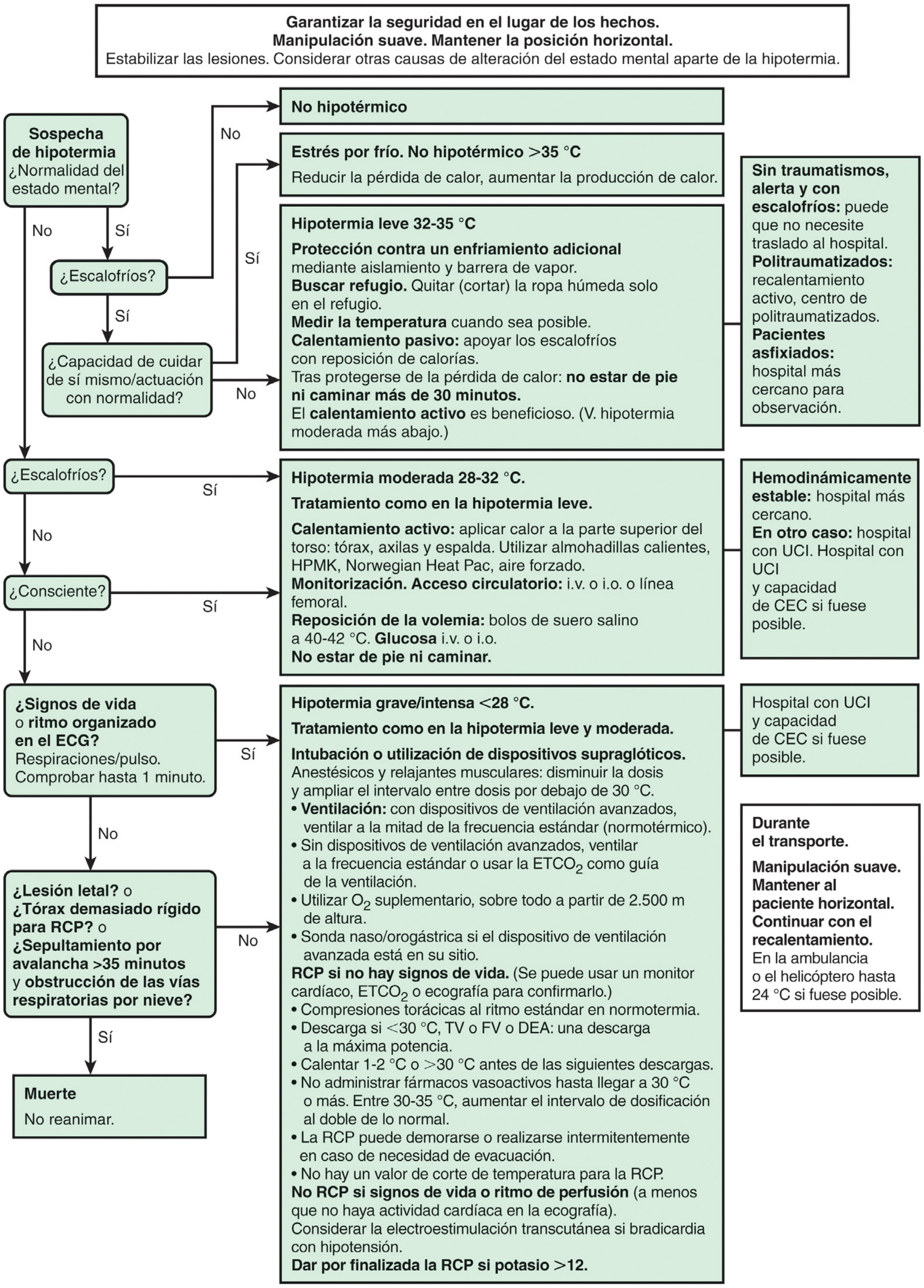

Fig. 93.1 **Recomendaciones para la evaluación extrahospitalaria y el tratamiento de la hipotermia accidental.** CEC, circulación extracorpórea; DEA, desfibrilador externo automático; ECG, electrocardiograma; $ETCO_2$, dióxido de carbono teleespiratorio; FV, fibrilación ventricular; HPMK, maletín de tratamiento de prevención de la hipotermia *(Hypothermia Prevention Management Kit)*; i.o., vía intraósea; i.v., vía intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; TV, taquicardia ventricular; UCI, unidad de cuidados intensivos. *(Tomada de Zafren K, Giesbrecht GG, Danzl DF et al: Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2014 Update,* Wilderness Environ Med *25:S66-S85, 2014, Fig. 2.)*

debe calentarse mediante inhalación de aire u oxígeno húmedo y caliente o con edredones calientes o mantas térmicas. Es necesario vigilar los parámetros bioquímicos en suero y el electrocardiograma hasta que la temperatura central supere los 35 °C y pueda estabilizarse. En las primeras fases del periodo de calentamiento y reanimación es necesario controlar los líquidos, el pH, la presión arterial y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2). En la hipotermia grave puede haber una combinación de acidosis metabólica y respiratoria. La hipotermia puede elevar falsamente el pH; no obstante, la mayoría de los expertos recomienda calentar la muestra de gases arteriales hasta 37 °C antes de analizarla y considerar los resultados como en un paciente normotermo. En los pacientes con alteraciones intensas deben plantearse otras medidas de calentamiento, como la irrigación del estómago y el colon con suero salino templado o la diálisis peritoneal, aunque se desconoce la eficacia de estas medidas en el tratamiento de la hipotermia. En la hipotermia profunda accidental (temperatura central de 28 °C) con parada cardiocirculatoria, el recalentamiento con circulación extracorpórea puede salvar la vida de los pacientes jóvenes previamente sanos. Si el recalentamiento no tiene éxito a pesar de la instauración de las medidas convenientes, debe sospecharse la posibilidad de infección, sobredosis farmacológica, trastornos endocrinos o una reanimación ineficaz.

Sabañones (eritema pernio)

El sabañón (eritema pernio) es una forma de lesión por frío que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas, ampollosas o ulcerativas. Se supone que las lesiones tienen un origen vascular o por vasoconstricción. A menudo son pruriginosas y pueden resultar dolorosas y producir inflamación y costras. Son más frecuentes en las orejas, las puntas de los dedos de las manos y los pies, y en las zonas expuestas de las piernas. Las lesiones duran 1-2 semanas, pero pueden persistir más tiempo. El tratamiento consiste en profilaxis, evitando la exposición prolongada al frío y protegiendo las áreas potencialmente susceptibles con gorros, guantes y calcetines. La prazosina y la fenoxibenzamina pueden ayudar a mejorar la circulación si se trata de un problema recurrente. Cuando hay prurito significativo, pueden ser de utilidad las preparaciones con corticoides para uso local.

La **perniosis lúpica familiar,** una variante autosómica dominante del lupus, se debe a mutaciones en los genes *TREX1, SAMHD1* y *STING*. Los pacientes desarrollan lesiones cutáneas periféricas eritematosas inducidas por el frío y también manifiestan la enfermedad sistémica típica del lupus (cap. 183). También pueden manifestar fiebre y artralgias. Los que presentan la mutación *STING* pueden desarrollar vasculitis acral necrosante.

NECROSIS GRASA INDUCIDA POR FRÍO (PANICULITIS)

Esta lesión frecuente, por lo general benigna, aparece por exposición al aire frío, la nieve o el hielo y se manifiesta en superficies expuestas (o con menos frecuencia en zonas cubiertas) en forma de lesiones maculoeritematosas (en algunos casos violáceas o azuladas), papulosas o nodulares. El tratamiento consiste en la administración de AINE. Las lesiones pueden durar entre 10 días y 3 semanas, aunque pueden persistir más tiempo. Hay una posibilidad de coagulopatía grave asociada a mal pronóstico en algunas lesiones por frío graves, que justifica un tratamiento anticoagulante (v. cap. 680.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Genética humana

PARTE IX

Capítulo 94

Integración de la genética en la práctica pediátrica

Brendan Lee

Las pruebas genéticas consisten en el análisis del material genético para obtener información relacionada con el estado de salud de una persona utilizando el análisis cromosómico (citogenético) (v. cap. 98) o pruebas basadas en el ADN.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas genéticas diagnósticas ayudan a explicar una serie de signos y síntomas de una enfermedad. La lista de trastornos para los que se dispone de pruebas genéticas específicas es amplia. La página de internet http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/ proporciona una base de datos de las pruebas disponibles que recoge la información de los fabricantes, por lo que las afirmaciones no están validadas por los responsables de la página, los National Institutes of Health (NIH).

Las enfermedades monogénicas pueden analizarse según tres estrategias distintas: análisis de ligamiento (aunque en la actualidad se utiliza muy poco), hibridación genómica comparativa sobre matrices (aCGH, de *array comparative genomic hybridization*) y análisis directo de mutaciones, generalmente por secuenciación de ADN (tabla 94.1). El primero se emplea si el gen responsable se ha mapeado pero aún no se ha identificado, o si es poco práctico encontrar mutaciones específicas, por lo general debido al gran tamaño y al mayor número de mutaciones diferentes en algunos genes. La matriz CGH puede usarse para detectar grandes deleciones o multigénicas o duplicaciones **(variaciones del número de copias).** Además, debido al incremento de la resolución, mediante aCGH pueden detectarse deleciones o duplicaciones monogénicas o intragénicas menores, aunque es importante tener en cuenta que el alcance en cada gen puede variar de un proveedor a otro. *El análisis directo de la mutación es la opción preferida y es posible gracias a la disponibilidad de la secuencia completa del genoma humano.* Una característica novedosa es la identificación cada vez con más frecuencia de enfermedades oligogénicas en las que hay más de un gen patológico que contribuye a un fenotipo complejo o combinado. La capacidad de secuenciar de cientos a miles de genes a la vez ha aportado nueva información a esta capa adicional de complejidad en la patogenia de las enfermedades.

El **análisis de ligamiento** implica rastrear un rasgo genético en una familia utilizando marcadores polimórficos estrechamente ligados como sustituto del rasgo (fig. 94.1). Requiere analizar una familia extensa y es vulnerable a varios errores, como la recombinación genética, la heterogeneidad genética y el diagnóstico incorrecto del probando. La **recombinación genética** se produce entre cualquier par de loci, de modo que la frecuencia es proporcional a la distancia entre ellos. Este problema puede mejorarse por el uso de marcadores muy estrechamente ligados y, si es posible, empleando marcadores que flanquean el gen específico. La **heterogeneidad genética** puede ser problemática para un análisis basado en el ligamiento si existen múltiples loci genómicos distintos que puedan provocar el mismo fenotipo, lo que conlleva el riesgo de que el locus estudiado no sea el responsable de la enfermedad en la familia. Un **diagnóstico incorrecto** del probando también lleva a rastrear el gen equivocado. El análisis de ligamiento sigue siendo útil para varias enfermedades genéticas, pero se está sustituyendo cada vez más por la disponibilidad de la secuenciación directa del ADN de un solo gen o de toda la colección de genes que codifican todas las proteínas. Es fundamental ofrecer consejo genético a la familia para explicar las complejidades de interpretación de los resultados del análisis.

La **hibridación genómica comparativa de matrices** puede detectar una variación del número de copias en el ADN de un paciente mediante su comparación con un ADN de control estándar (v. cap. 98). De este modo, aCGH proporciona un nivel de resolución genética entre el que está disponible con la secuenciación de ADN y el posible mediante análisis cromosómico. Mientras que las primeras tecnologías solo podían identificar deleciones grandes o duplicaciones que podrían englobar múltiples genes, la aCGH puede resolver deleciones o duplicaciones de varias kilobases en un gen. En teoría, este método puede detectar mutaciones de tipo deleción y duplicación que se habrían pasado por alto por el análisis cromosómico o el análisis directo de mutaciones mediante secuenciación de ADN. Sin embargo, debido a que la resolución específica y la cobertura de las distintas plataformas de aCGH pueden variar en gran medida para las diferentes regiones génicas, la sensibilidad para detectar las deleciones y duplicaciones puede variar según las distintas enfermedades y laboratorios. La resolución más alta sería la detección de una deleción o duplicación promedio en un exón único.

El **análisis directo de la mutación basado en ADN** evita los errores de los análisis de ligamiento mediante la detección de la mutación específica del gen (es decir, cambio de secuencia). La estrategia concreta utilizada se adapta a la biología del gen que se está analizando. En algunas enfermedades se producen una o varias mutaciones distintas en todas las personas afectadas. Esto es lo que sucede en la drepanocitosis, en la que la misma sustitución individual de una base se produce en todas las personas que tienen la enfermedad. En otras enfermedades existen muchas mutaciones posibles que explican el trastorno en distintas personas. La fibrosis quística, por ejemplo, >1.000 mutaciones distintas del gen *CFTR*. El análisis de mutaciones sería difícil, porque ninguna técnica individual detectará todas las mutaciones posibles. Sin embargo, una vez completada la secuencia del genoma humano, y gracias a la tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento, el método de elección consiste en secuenciar directamente el ADN que se produce mediante amplificación por **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** del ADN aislado de leucocitos de sangre periférica. La limitación de esta estrategia consiste en que solo se secuencia el ADN que se amplifica, y este suele limitarse a las regiones codificantes o *exónicas* de un gen. Debido a que las mutaciones en ocasiones se producen en las regiones no codificantes o *intrónicas,* el hecho de no detectar una mutación no descarta el diagnóstico. La secuenciación del genoma completo debería identificar las mutaciones en las regiones no codificantes. Además, los genes en una región delecionada no se detectarán. Aunque la secuenciación del ADN puede ser muy específica, no es del todo sensible debido a las limitaciones prácticas de las técnicas comercializadas. Las técnicas de secuenciación de genes pueden no ser capaces de identificar enfermedades causadas por secuencias de repetición de tripletes; se necesitan pruebas específicas.

El avance más útil en el diagnóstico clínico basado en ADN es la aplicación de la tecnología de **secuenciación de última generación** para analizar paneles de genes dirigidos a los síntomas de la enfermedad (p. ej., convulsiones, síndromes de ataxia) o el **exoma completo (secuenciación del exoma completo [WES, de *whole exome sequencing*]).** Dentro de poco, la secuenciación del genoma completo (SGC), en la que se identifican secuencias codificadoras y no codificadoras, proporcionará aún más información, aunque la interpretación clínica inicial seguirá limitándose a las secuencias codificadoras de los aproximadamente 20.000 genes humanos, el llamado exoma digital, ya que se extrae electrónicamente de los datos del genoma completo. La dificultad no radica tanto en la generación de la secuencia de ADN, sino en la interpretación de la enorme variación genética dentro de una única muestra. La secuenciación directa de decenas a cientos de genes en los paneles de secuenciación de última generación ofrece una sensibilidad potencialmente mayor puesto que la «profundidad» de lectura es mayor sin que se vea complicada por una alta tasa de descubrimiento de variantes de secuencias desconocidas **(VUS, de *variants of unknown sequences*).** La WES y la SGC también permiten la identificación de nuevas asociaciones entre enfermedades y genes, así como de los fenotipos causados por más de un gen patológico (es decir, fenotipos oligogénicos). Una consideración ética importante es la notificación de hallazgos casuales en un paciente, susceptibles de una actuación médica o no médica. La WES y la SGC pueden identificar mutaciones que causan hipoacusia sensible a aminoglucósidos, lo que sería susceptible de una actuación médica. Asimismo, el descubrimiento de variantes de la apolipoproteína E en un niño que aumentan el riesgo de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer tal vez no sería susceptible de actuación médica. Por tanto, el asesoramiento de los pacientes en quienes se van a utilizar estos tests es importante para que solo se les notifiquen los resultados deseados. En la actualidad, el American College of Medical Genetics (www.acmg.net) está desarrollando directrices para la notificación de los hallazgos casuales de la WES. La práctica varía

Tabla 94.1 Estrategias para las pruebas genéticas

TIPO DE ANÁLISIS DE MUTACIONES	RESOLUCIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES	REQUISITOS DE LA MUESTRA
Análisis de enlaces	Depende de la localización de marcadores polimórficos cerca del supuesto gen enfermo	Posible cuando la mutación genética causante de la enfermedad específica no es identificable o no se encuentra	Puede que solo proporcione una probabilidad diagnóstica basada en la posibilidad de la recombinación genética entre la supuesta mutación del ADN y los marcadores polimórficos	Requiere múltiples familiares con un patrón documentado de herencia mendeliana en la familia
Hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH)	Varios cientos de pares de bases a varios cientos de kilobases	Puede detectar pequeñas deleciones o duplicaciones en uno o más genes	Puede pasar por alto pequeñas deleciones o inserciones, dependiendo de la resolución de la matriz usada	Basta con una muestra en un único paciente, pero contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación
Análisis directo basado en el ADN (p. ej., secuenciación del ADN)	Cambios únicos de pares de bases	Alta especificidad si se encuentra una mutación perjudicial descrita previamente	Puede pasar por alto la deleción o duplicación de un segmento de un gen	Basta con una muestra en un único paciente, pero contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación

Tabla 94.2 Las variantes que son hallazgos casuales se asignan a una de las siguientes cuatro categorías

Inicio en la infancia	Susceptible de actuación médica*
Inicio en la infancia	No susceptible de actuación médica†
Inicio en la edad adulta	Susceptible de actuación médica*
Inicio en la edad adulta	No susceptible de actuación médica†

*«Susceptible de actuación médica» se refiere a una variante de un gen en la que el conocimiento de la variante en particular influirá en la toma de decisiones, como el inicio de un tratamiento o la planificación familiar.

†«No susceptible de actuación médica» se refiere a variantes que incrementan el riesgo del individuo de desarrollar una enfermedad en la que ningún tratamiento ha demostrado modificar significativamente la toma de decisiones médicas.

De Bick D, Dimmock D: Whole exome and whole genome sequencing. *Curr Opin Pediatr* 23:594–600, 2011.

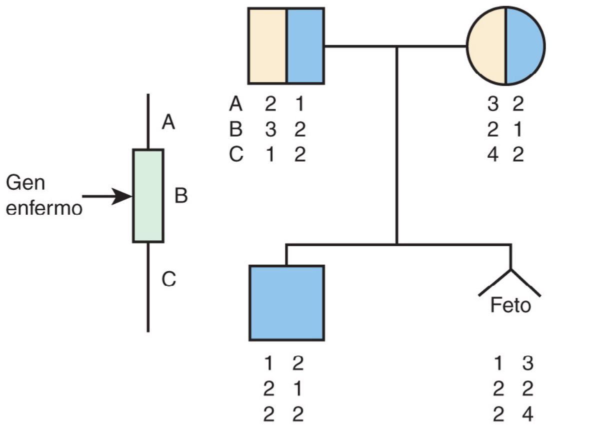

Fig. 94.1 **Utilización del análisis de ligamiento en el diagnóstico prenatal de una enfermedad autosómica recesiva.** Ambos progenitores son portadores y tienen un hijo afectado. Los números que aparecen bajo los símbolos indican los alelos en 3 loci polimórficos: A, B y C. El locus B se encuentra en el gen enfermo. El hijo afectado heredó el cromosoma 1-2-2 de su padre y el 2-1-2 de su madre. El feto ha heredado el mismo cromosoma del padre, pero el cromosoma 3-2-4 de la madre, por lo que lo más probable es que sea un portador.

entre las distintas instituciones y las recomendaciones difieren entre las organizaciones genéticas internacionales en lo referente a revelar hallazgos casuales de WES/SCG a los pacientes; muchas dejan la decisión al paciente y la familia. La mayoría requiere revelar al paciente y/o familia las enfermedades importantes (susceptibles de actuación) que tengan una estrategia específica y satisfactoria de tratamiento o prevención (tabla 94.2).

Las pruebas genéticas se interpretan a la luz de tres factores: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. La **validez analítica** es la precisión de la prueba: ¿detecta la prueba correctamente la presencia o ausencia de la mutación? La mayoría de las pruebas genéticas tiene una validez analítica muy elevada, suponiendo que no se haya producido un error humano, como una mezcla de la muestra. Los errores humanos son posibles y, a diferencia de la mayoría de las pruebas médicas, es improbable que una prueba genética se repita, puesto que se asume que el resultado no variará a lo largo del tiempo. Por tanto, los errores humanos pueden pasarse por alto durante periodos prolongados. Sin embargo, puede ser reinterpretado con el tiempo a medida que nuestro conocimiento sobre las mutaciones y genes causantes de las enfermedades aumenta.

La **validez clínica** es el grado en el que la prueba predice correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad. Pueden producirse resultados de la prueba tanto falsos positivos como falsos negativos. Los **resultados falsos positivos** son más probables en las pruebas predictivas que en las de tipo diagnóstico. Un factor contributivo destacado es la **no penetrancia:** una persona con un genotipo de riesgo puede que no exprese la enfermedad. Otro factor es el hallazgo de una **variante genética de significado desconocido** (VSI). La detección de una variación de la secuencia de bases en una persona afectada no demuestra que sea la causa de su enfermedad. En la WES, puede haber más de 30.000 VUS; en la SGC, puede haber más de 3.000.000 VUS. Se emplean varias líneas de evidencia para establecer la patogenicidad. Entre ellas pueden citarse: encontrar la variante solo en las personas afectadas, inferir que la variante altera la función del producto génico, determinar si el aminoácido alterado por la mutación se conserva en la evolución y establecer si la mutación se segrega con la enfermedad en la familia. En algunos casos, es posible determinar si la variante es patógena o accidental, pero en otros casos puede que aún sea imposible asignar la causalidad con un 100% de confianza.

Los **resultados falsos negativos** reflejan la incapacidad de detectar una mutación en una persona afectada. Esto se produce sobre todo en las enfermedades donde la heterogeneidad genética (heterogeneidad **alélica** [distintas mutaciones se producen en un gen causal] o del **locus** génico [>1 gen puede producir una enfermedad]) es la norma. Es difícil detectar todas las mutaciones posibles en el seno de un gen, puesto que estas pueden variar tanto en localización dentro del gen como en el tipo de mutación. La secuenciación directa puede pasar por alto las deleciones o reorganizaciones de los genes (es decir, variantes estructurales), y las mutaciones pueden encontrarse en secuencias no codificantes, como intrones o en el promotor; una prueba negativa de ADN no excluye necesariamente un diagnóstico.

La **utilidad clínica** es el grado en el que los resultados de una prueba guían el tratamiento clínico. Para las pruebas genéticas, la utilidad clínica consiste en establecer un diagnóstico que obvie la necesidad de una investigación adicional o que guíe la vigilancia o el tratamiento. Los resultados de las pruebas también pueden utilizarse como base para el consejo genético. Existen algunas enfermedades en las que es posible realizar pruebas genéticas, pero en las que su resultado no añade nada a la valoración clínica. Si el diagnóstico y las implicaciones genéticas ya están claras puede que no sea necesario continuar las pruebas genéticas.

PRUEBAS PREDICTIVAS

Las pruebas genéticas predictivas consisten en la realización de pruebas en una persona que esté en situación de riesgo de desarrollar una enfermedad genética **(presintomática),** por lo general basándose en los antecedentes familiares, aunque no manifieste signos ni síntomas. Esto suele realizarse en enfermedades que muestran una penetrancia dependiente de la edad; la probabilidad de manifestar signos y síntomas se incrementa con la edad, como en el cáncer o en la enfermedad de Huntington.

Hay que tener una precaución especial con las pruebas predictivas, porque la presencia de una mutación génica no significa necesariamente que se desarrollará la enfermedad. Muchas de las enfermedades con penetrancia dependiente de la edad presentan una *penetrancia incompleta.* Una persona que herede una mutación puede que nunca desarrolle signos de la enfermedad. Han surgido preocupaciones porque una prueba de ADN positiva puede provocar la estigmatización de una persona y tal vez no proporcione información que oriente el tratamiento médico. La estigmatización podría causar estrés psicológico, pero también discriminación, consistente en la negación de seguros de salud, de vida o de discapacidad, o bien de un empleo (v. cap. 95).

Suele aceptarse que las pruebas genéticas predictivas deberían realizarse en los niños solo si los resultados beneficiasen a su tratamiento médico. De lo contrario, la prueba debería diferirse hasta que el niño haya crecido y sea capaz de comprender los riesgos y beneficios de la prueba y pueda conceder su consentimiento informado. Cada estado y cada país ofrecen grados variables de protección contra la discriminación basada en las pruebas genéticas. En Estados Unidos, la aprobación de la ley GINA **(Genetic Information Nondiscrimination Act)** en 2008 supuso un hito crucial en la prevención de la discriminación genética. Se trata de una ley federal que prohíbe la discriminación en la cobertura sanitaria o en el trabajo basada en la información genética; no protege contra la denegación de los seguros de vida.

PRUEBAS DE PREDISPOSICIÓN

Es de esperar que pueda disponerse de pruebas genéticas que predecirán el riesgo de enfermedad. Las enfermedades comunes tienen una etiología multifactorial; muchos genes distintos pueden contribuir al riesgo de cualquier enfermedad específica (v. cap. 99). La mayoría de las variantes genéticas en las que se ha encontrado una correlación con el riesgo de una enfermedad común añaden pequeños incrementos de riesgo relativo, que probablemente en la mayoría de los casos sea demasiado pequeño para orientar el tratamiento. Sin embargo, es posible que a medida que se descubran más genes que contribuyen a las enfermedades comunes se pongan de manifiesto ejemplos de variantes que confieren niveles más significativos de riesgo. También es posible que, si se analizan varios genes juntos, se obtenga más información sobre el riesgo de lo que cualquier variante de un gen individual ofrecería. Los fundamentos de las pruebas de predisposición consisten en que los resultados llevarían a estrategias orientadas a la reducción del riesgo como parte de una *estrategia personalizada* para el mantenimiento de la asistencia sanitaria. Esto podría incluir la evitación de las exposiciones ambientales que incrementarían el riesgo de enfermedad (tabaquismo y deficiencia de α_1-antitripsina), la vigilancia médica (cáncer de mama familiar y mamografía) o, en algunos casos, un tratamiento farmacológico (estatinas e hipercolesterolemia). La utilidad de las pruebas de predisposición deberá valorarse de forma crítica mediante estudios pronósticos a medida que se desarrollen estas pruebas.

PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

Los polimorfismos de los genes del metabolismo de fármacos pueden dar lugar a patrones característicos de absorción, metabolismo, excreción o eficacia de fármacos (v. caps. 72 y 99). El conocimiento de los genotipos individuales orientará el tratamiento farmacológico, lo que permitirá personalizar la elección del fármaco y la posología para evitar la toxicidad y ofrecer una respuesta terapéutica. Un ejemplo son las pruebas para detectar los polimorfismos en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa *(MTHFR)* para evaluar la susceptibilidad de una toxicidad potencialmente mayor al tratamiento con el antimetabolito metotrexato en la terapia de la leucemia linfoblástica aguda.

94.1 Consejo genético

Brendan Lee y Pilar L. Magoulas

El consejo genético es un proceso de comunicación en el que se explica la contribución genética a la salud, los riesgos específicos de transmisión de un rasgo, y las opciones para tratar la enfermedad son explicadas a los individuos y sus miembros familiares (tabla 94.3). Los consejeros genéticos son profesionales de la salud especializados y capacitados en los aspectos psicosociales del asesoramiento y la ciencia de la genética médica que pueden servir como miembros de equipos médicos en muchas especialidades diferentes. Es de esperar que quien ofrece el consejo presente la información de un modo neutro y no directivo, y que ofrezca recursos de apoyo psicosocial a la persona o familia para afrontar las decisiones que deben adoptarse.

Tabla 94.3 Indicaciones de consejo genético

Edad paterna avanzada • Edad materna ≥35 años • Edad paterna ≥40 años Hijo previo o antecedentes familiares de: • Anomalía congénita • Dismorfología • Discapacidad intelectual • Defecto congénito aislado • Trastorno metabólico • Anomalía cromosómica • Trastorno de un solo gen Enfermedad genética de inicio en adultos (pruebas presintomáticas) • Cáncer • Enfermedad de Huntington Farmacogenómica Consanguinidad Exposición teratogénica (ocupacional, abuso) Abortos repetidos o infertilidad Anomalías en la evaluación del embarazo • Suero materno α-fetoproteína	Examen de la madre en el primer trimestre • Prueba de detección materna triple o cuádruple o variante de esta prueba • Ecografía fetal Pruebas prenatales no invasivas (NIPT) • Cariotipo fetal Detección de heterocigotos basada en el riesgo étnico • Anemia drepanocítica • Enfermedades de Tay-Sachs, Canavan y Gaucher • Talasemias Paneles de cribado de soportes universales Seguimiento de pruebas genéticas neonatales anormales Antes de la secuenciación del genoma o exoma completo Antes de la prueba genética previa a la implantación

El consejo genético ha evolucionado a partir de un modelo de atención que se desarrolló en el contexto del diagnóstico prenatal y la pediatría hacia un enfoque multidisciplinario de la medicina que tenga en cuenta todos los aspectos de la atención sanitaria (v. tabla 94.3). En el ámbito prenatal, una indicación común para la asesoría genética es evaluar el riesgo de ocurrencia o recurrencia de tener un hijo con una afección genética y discutir las opciones de manejo o tratamiento que podrían estar disponibles antes, durante o después del embarazo, como el diagnóstico genético preimplantacional, el diagnóstico prenatal o la intervención fetal, y el manejo perinatal. En pediatría y genética de adultos, los objetivos de la asesoría genética son ayudar a establecer un diagnóstico en un individuo, brindar atención longitudinal y apoyo psicosocial a la familia, y discutir la base genética y la herencia de la afección en lo que se refiere a los miembros de la familia inmediatos y distantes.

El papel del asesoramiento genético se ha expandido, particularmente con los avances en la comprensión de la genética de las terapias de enfermedades raras y comunes de inicio en la edad adulta. En el primer contexto, la asesoría genética tiene un papel importante en la evaluación del riesgo de cáncer, especialmente de mama, ovario o colon, para el cual existen modelos de riesgo bien definidos y pruebas genéticas disponibles para evaluar el riesgo para un individuo. En este último, el asesor genético puede discutir los desarrollos en la terapéutica de las enfermedades raras y hacer las referencias apropiadas para las terapias médicas.

COMUNICACIÓN CON LAS FAMILIAS

El tipo de información que se proporciona a una familia depende de la urgencia de la situación, de la necesidad de tomar decisiones y de la necesidad de recopilar información adicional. Existen cuatro situaciones en las que el consejo genético juega particularmente un rol importante en este proceso.

La primera es en el **diagnóstico prenatal** de una anomalía congénita o enfermedad genética. La necesidad de información es imperiosa porque una familia a menudo debe tomar decisiones delicadas sobre el tratamiento y las opciones de manejo, como la intervención fetal o la continuación de un embarazo en el contexto de anomalías fetales. También se deben considerar los riesgos para la madre. El segundo tipo de situación ocurre cuando un niño nace con una **anomalía congénita** que pone en peligro su vida o con una sospecha de **enfermedad genética.** Las decisiones deben tomarse inmediatamente con respecto a la cantidad de apoyo que se debe proporcionar al niño y si se deben intentar algunos tratamientos. La tercera situación surge cuando hay preocupación por una **condición genética** que afectará a una persona más adelante en la vida. Por ejemplo, esto puede ocurrir en un adolescente o adulto joven con antecedentes familiares de un trastorno genético de inicio en el adulto (p. ej., enfermedad de Huntington, cáncer hereditario de mama/ovario), en una persona con una sospecha de

condición genética todavía no diagnosticada, o si una pareja con antecedentes personales o familiares de una condición genética (o un portador) está pensando en tener hijos. En estas situaciones, a menudo es necesario tener varias reuniones con una familia para discutir las posibles opciones de pruebas, detección y manejo. La urgencia no es un problema tan preocupante como asegurarse de que tendrán toda la información y las opciones de las que se disponga. La cuarta situación es el consejo previo a la secuenciación del genoma, donde se ofrece a la familia las opciones de lo que quiere que se les comunique sobre los resultados de las pruebas (hallazgos casuales susceptibles o no de actuación frente a un diagnóstico específico).

CONSEJO GENÉTICO

Proporcionar la información precisa a las familias requiere lo siguiente:

- Recopilar una historia familiar cuidadosa y elaborar un árbol genealógico que recoja los familiares del paciente (incluidos los abortos espontáneos, abortos, mortinatos y personas fallecidas) con su sexo, edad, etnia y estado de salud, hasta los parientes de tercer grado incluidos.
- Obtener información de las historias clínicas sobre la persona afectada (en algunos casos también sobre otros familiares).
- Documentar los antecedentes prenatales, del embarazo y del parto.
- Revisar la última información médica, de laboratorio y genética disponible respecto a la enfermedad.
- Realizar una exploración física cuidadosa de la persona afectada (fotografías, determinaciones) y de las personas aparentemente no afectadas de la familia (esto generalmente lo realiza un médico en lugar de un asesor genético).
- Establecer o confirmar el diagnóstico mediante las pruebas diagnósticas disponibles.
- Ofrecer a la familia información sobre grupos de ayuda y recursos locales y nacionales.
- Proporcionar nueva información a la familia a medida que se disponga de ella (es necesario establecer un mecanismo de actualización).

Las sesiones de consejo genético deben englobar la enfermedad específica, conocer el diagnóstico de la enfermedad concreta, su historia natural, los aspectos genéticos de la enfermedad y el riesgo de recidiva, el diagnóstico prenatal y las opciones de reproducción, los tratamientos y la derivación, los grupos de ayuda, así como un consejo no directivo.

Enfermedad o enfermedades específicas

Si se establece y se confirma un diagnóstico específico, esto debería discutirse con la familia y ofrecerle información por escrito. Sin embargo, el diagnóstico a menudo corresponde a un espectro (p. ej., uno de muchos tipos de artrogriposis) o es clínico en lugar de basado en pruebas de laboratorio. En estas situaciones la familia debe comprender los límites de los conocimientos actuales y qué investigaciones adicionales probablemente ofrecerán una información mejor en el futuro.

Conocimiento del diagnóstico de la enfermedad concreta

Aunque no siempre es posible establecer un diagnóstico exacto, lograr la mayor precisión posible es esencial. Las estimaciones del riesgo de recurrencia para varios familiares dependen de un diagnóstico preciso, que considera la probabilidad de que un hallazgo particular sea aislado, asociado con un síndrome, o no sindrómico (p. ej., labio leporino y paladar hendido aislado). Cuando no puede establecerse este (como sucede con muchos casos de anomalías congénitas múltiples), deberían discutirse los diversos diagnósticos diferenciales con la familia y ofrecer una información empírica. Si están disponibles, las pruebas diagnósticas específicas deberían comentarse. A menudo, los riesgos empíricos de recurrencia pueden ofrecerse incluso sin un diagnóstico específico basado en pruebas de laboratorio. De forma simultánea, incluso las pruebas de laboratorio negativas pueden modificar aún más este riesgo.

Historia natural de la enfermedad

Es fundamental comentar la historia natural de la enfermedad genética concreta en la familia. Las personas afectadas y sus familias tendrán preguntas sobre el pronóstico y el posible manejo o tratamiento que pueden responderse solo si se conoce la historia natural. Si existen otros posibles diagnósticos diferenciales también debe discutirse su historia natural. Si la enfermedad se asocia a un espectro de pronósticos clínicos o complicaciones, se deben comentar los diferentes escenarios y la variabilidad de la enfermedad, así como el tratamiento y la derivación al especialista apropiado.

Aspectos genéticos de la enfermedad y riesgo de recurrencia

Esta información es relevante para la familia porque todos sus miembros deben ser informados de sus opciones reproductivas. La base genética del trastorno puede explicarse con ayudas visuales (p. ej., imágenes de cromosomas y patrones de herencia). Se debe proporcionar una estimación precisa de los riesgos de incidencia y recurrencia para distintos miembros de la familia, incluidas las personas no afectadas. Si no puede establecerse un diagnóstico definitivo es necesario utilizar riesgos de recurrencia empíricos. El consejo genético debería ofrecer a las personas la información necesaria para comprender las distintas opciones y dejar a los pacientes que tomen sus propias decisiones informadas sobre el embarazo, la adopción, la inseminación artificial, el diagnóstico prenatal, la detección selectiva, la detección de portadores y la interrupción del embarazo. Puede ser necesario realizar más de una sesión de consejo genético.

Diagnóstico prenatal y prevención

Se dispone de muchos métodos distintos de diagnóstico prenatal, que dependen del trastorno genético específico (v. cap. 115). El uso de la ecografía permite el *screening* prenatal de anomalías anatómicas como las cardiopatías congénitas. La amniocentesis y la toma de muestras de vellosidades coriónicas se utilizan para obtener tejido fetal destinado al análisis de anomalías cromosómicas, trastornos bioquímicos y estudios de ADN. El muestreo de sangre materna o de suero se utiliza para algunos tipos de cribado, incluyendo el cribado prenatal no invasivo mediante el análisis directo de fragmentos de ADN fetal encontrados en la sangre materna. Su uso se ha generalizado para el cribado de afecciones como la trisomía 21. Además, esta fuente de ADN fetal libre de células también se ha utilizado clínicamente para la secuenciación del ADN para las condiciones de novo dominantes en el feto que pueden ocurrir con mayor frecuencia con el aumento de la edad paterna. En el ámbito de la investigación, las células fetales intactas también se pueden recuperar de la sangre materna (aunque todavía no están disponibles en comparación con el ADN fetal libre) para su análisis, y esto puede ofrecer potencialmente pruebas de mayor resolución, incluidas las pruebas del exoma completo o del genoma completo. Es importante destacar que las pruebas actuales de ADN fetal de la sangre materna deben considerarse pruebas de detección, y las pruebas invasivas como la amniocentesis o el muestreo de las vellosidades coriónicas deben considerarse pruebas diagnósticas confirmatorias.

Tratamientos y derivación

Varias enfermedades genéticas requieren el cuidado de múltiples especialistas. Muchas condiciones genéticas ahora tienen pautas de diagnóstico y manejo para ayudar en el tratamiento y manejo de estos pacientes complejos. La prevención de complicaciones conocidas es una prioridad, por lo que es esencial un seguimiento cercano con los especialistas necesarios que participan en el cuidado del niño para identificar cualquier problema potencialmente preocupante en una etapa temprana. El ajuste psicológico de la familia también puede requerir una intervención específica. Algunos retos pueden involucrar cuándo discutir el diagnóstico de una enfermedad crónica con el paciente, sus hermanos y otros miembros de la familia o amigos. La decisión de hacerlo siempre debe involucrar a los padres y una evaluación de la madurez y capacidad del niño o adolescente.

Los progenitores suelen dirigir la atención a medicinas alternativas o las terapias no tradicionales después de una búsqueda exhaustiva en internet. Estos tratamientos no tienen que dejarse de lado necesariamente porque el médico y el asesor genético deberían actuar como un recurso básico para ayudar a los progenitores a navegar entre el laberinto de tratamientos no convencionales. En su lugar, los méritos relativos de los tratamientos deberían enmarcarse en el contexto del coste y el beneficio, el fundamento científico, la evidencia de estudios controlados y/o de tipo observacional, el efecto placebo, la seguridad del tratamiento y las lagunas en nuestra base de conocimiento científico.

Grupos de ayuda

Se han constituido numerosos grupos de autoapoyo para proporcionar información y para sufragar la investigación sobre enfermedades genéticas y no genéticas específicas. Una parte significativa del consejo genético consiste en informar sobre estos grupos a los pacientes y en sugerir una persona de contacto para las familias. Muchos grupos han abierto páginas de internet con información muy útil. Con el auge de las redes sociales y su capacidad para conectar a las familias con síndromes raros de todo el mundo, es importante recalcar a las familias que el curso de su enfermedad individual será único.

Seguimiento

Se debería alentar a las familias para continuar haciendo preguntas y para mantenerse informados con las novedades sobre la enfermedad específica. Los nuevos descubrimientos suelen influir en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas específicas. Los grupos de autoapoyo son una fuente adecuada de nueva información.

Consejo no directivo

El consejo genético suele ser no directivo; las opciones sobre la reproducción se dejan a criterio de las familias para que decidan lo que es adecuado para ellas. El papel del consejero (médico, asesor genético, enfermera, genetista médico) consiste en informar en términos comprensibles y subrayar el abanico de las opciones disponibles.

94.2 Tratamiento de las enfermedades genéticas

Brendan Lee y Nicola Brunetti-Pierri

Las enfermedades genéticas suelen ser de tipo crónico; pocas son susceptibles de tratamientos curativos, aunque ha habido un aumento rápido de los mismos en los últimos años. Sin embargo, se dispone de muchas opciones terapéuticas. Todas las personas/familias deberían recibir información sobre la enfermedad, consejo genético, orientación anticipativa y un seguimiento médico adecuado. Se dispone de tratamiento quirúrgico para muchas enfermedades que se asocian a anomalías congénitas o a predisposición a tumores.

Entre los recursos disponibles pueden citarse la National Organization of Rare Disorders (www.rarediseases.org), Genetic Alliance (www.geneticalliance.org), National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html) y un gran número de páginas de internet sobre enfermedades específicas. Un listado actualizado de ensayos clínicos financiados con fondos federales y privados, incluidos muchos para las enfermedades genéticas, está disponible en la página de internet www.clinicaltrials.gov.

Los tratamientos médicos específicos para los trastornos genéticos pueden clasificarse en tratamientos fisiológicos y tratamientos sustitutivos. Otro enfoque corrige los errores de plegado de las proteínas inducidos por mutaciones mediante el uso de pequeñas moléculas que se unen específicamente a las proteínas mutantes, estabilizando su conformación, previniendo así la degradación temprana y permitiendo el tráfico celular y la localización adecuados. Esta estrategia ha encontrado aplicaciones exitosas para el tratamiento de la fibrosis quística causada por mutaciones específicas de *CFTR,* incluyendo el F508del (v. cap. 432).

TRATAMIENTOS FISIOLÓGICOS

Los tratamientos fisiológicos intentan mejorar el fenotipo de una enfermedad genética mediante la modificación de la fisiología de la persona afectada. El propio defecto subyacente no se altera por el tratamiento. Los tratamientos fisiológicos se emplean en los **errores innatos del metabolismo** (v. cap. 102). Consisten, entre otros, en las modificaciones de la dieta como la evitación de la fenilalanina en las personas con fenilcetonuria; suplementación con coenzimas para algunos pacientes con acidemia metilmalónica y enfermedades mitocondriales; estimulación de vías alternativas para excretar amoníaco en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea; fototerapia para aumentar la excreción de bilirrubina no conjugada neurotóxica en el síndrome de Crigler-Najjar; tratamiento con bifosfonatos para los que tienen osteogénesis imperfecta con el fin de reducir las fracturas óseas; y evitar el consumo de cigarrillos en las personas con déficit de α_1-antitripsina o alimentos y medicamentos específicos por personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o porfiria aguda intermitente. Los tratamientos fisiológicos pueden ser muy eficaces, pero suele ser necesario mantenerlos de por vida puesto que no afectan al trastorno genético subyacente. Muchos de estos tratamientos son más eficaces cuando se inician a una edad temprana, antes de que se haya producido un daño irreversible, lo que constituye el fundamento de la detección selectiva neonatal para los errores innatos del metabolismo.

Muchos tratamientos fisiológicos utilizan fármacos de pequeña molécula (p. ej., para eliminar el amoníaco en pacientes con trastornos del ciclo de la urea). Los **tratamientos farmacológicos** se destinan directamente a una vía celular defectuosa que se ve alterada por un producto génico anómalo o defectivo. Sin embargo, existen relativamente pocos tratamientos de este tipo. Un ejemplo es la inhibición de una reacción enzimática que se encuentre por encima de la enzima deficiente, para prevenir la acumulación de metabolitos tóxicos, como la nitisinona (NTBC) para el tratamiento de la tirosinemia tipo I. Un enfoque similar es la reducción parcial de la síntesis del sustrato de la enzima mutante o de sus precursores en los trastornos por almacenamiento lisosómico (v. cap. 104.4).

TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS

Los tratamientos sustitutivos consisten en la reposición de un metabolito, una enzima, un órgano o incluso un gen específico ausente.

Reposición enzimática

La **terapia de reposición enzimática** es un componente del tratamiento de la fibrosis quística para controlar la malabsorción intestinal. Las enzimas pancreáticas se administran fácilmente por vía oral puesto que deben llegar al tubo digestivo. La asfotasa alfa (fosfatasa alcalina recombinante unida a una fracción constante de IgG1 que aumenta su afinidad por el hueso) está disponible para el tratamiento intravenoso de la hipofosfatosia, un trastorno esquelético causado por la deficiencia de la fosfatasa alcalina.

Las estrategias de reposición enzimática son eficaces para muchas enfermedades por depósito lisosómico. Las enzimas actúan sobre el lisosoma mediante la modificación con manosa-6-fosfato, que se une a un receptor específico. Este receptor también está presente en la superficie celular, de modo que las enzimas lisosómicas con residuos manosa-6- fosfato expuestos pueden infundirse en la sangre, de donde pasan a las células y se transportan a los lisosomas. Se dispone de tratamientos sustitutivos enzimáticos para las enfermedades de Gaucher y de Fabry, algunas mucopolisacaridosis (MPS I, II, IVA, VI), deficiencia de lipasa ácida y enfermedad de Pompe, y se están realizando pruebas para la MPS IIIA, MPS VII, leucodistrofia metacromática, α-mannosidosis, enfermedad de Niemann-Pick tipo B, y lipofuscinosis ceroide neuronal, infantil tardía (CLN2). Otros ejemplos incluyen la terapia de reemplazo de enzimas para la hipofosfatosis.

Una complicación de esta terapia es la respuesta de anticuerpos contra la enzima recombinante infundida. La magnitud de esta respuesta no siempre es predecible y varía dependiendo del preparado enzimático y de la enfermedad. En la mayoría de los casos la respuesta de anticuerpos del paciente no afecta a la eficacia del tratamiento (p. ej., enfermedad de Gaucher), pero en otras situaciones puede ser un obstáculo significativo (p. ej., en la enfermedad de Pompe y fenilcetonuria).

Trasplante

El **trasplante de células y órganos** es una estrategia potencialmente eficaz para sustituir un gen defectivo. Además de realizar el trasplante para sustituir los tejidos dañados, el trasplante de células progenitoras, hepático o de médula ósea también se emplea en varias enfermedades, sobre todo en errores innatos del metabolismo, y trastornos hematológicos o inmunitarios. Un trasplante con éxito es esencialmente curativo, aunque puede conllevar riesgos y efectos secundarios significativos (v. caps. 161-165). Los trasplantes celular y de tejidos son eficaces en muchos contextos clínicos, pero siempre hay morbilidad a corto plazo, a menudo asociada con cualquiera de los regímenes quirúrgicos (hígado) o preparatorios (médula ósea), y morbilidad a largo plazo relacionada con la inmunosupresión crónica y el fracaso del injerto. El trasplante de médula ósea es el mejor ejemplo de la terapia con células progenitoras, pero muchos esfuerzos se centran en identificar, caracterizar, expandir y emplear otras células progenitoras de tejidos para terapias regenerativas.

Por otra parte, la investigación se ha centrado en la sustitución de un gen defectivo **(terapia génica).** En teoría, si es posible dirigirse al tejido específico que tiene una deficiencia en el gen o producto génico, esto puede ofrecer un medio menos invasivo de lograr la curación de una enfermedad genética. En última instancia, la terapia génica depende de la interacción única entre la fisiopatología de la enfermedad, que es específica para el paciente, y el vehículo de transporte del gen.

Los vehículos de transferencia génica incluyen vectores virales y no virales administrados a través de enfoques ex vivo o in vivo. En los abordajes ex vivo se extraen las células del paciente y después de la corrección genética se infunden en el paciente. Un ejemplo de esto es la terapia celular CAR-T aprobada por la FDA para el linfoma no Hodgkin. En los enfoques in vivo, el vector de la terapia génica se inyecta directamente en el cuerpo mediante inyecciones sistémicas (p. ej., intravenosas) o localizadas (p. ej., intramusculares, intracerebrales, intraoculares). La mayoría de los ensayos clínicos en humanos han utilizado vectores virales debido a su eficacia en la transducción de tejidos. En algunas enfermedades, como la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y la deficiencia de adenosina deaminasa, la enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de Wiskott-Aldrich, la terapia génica clínica es una opción viable y eficaz (v. cap. 152.1). La transferencia de genes ex vivo de células madre hematopoyéticas puede considerarse actualmente tan efectiva como el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas en pacientes presintomáticos con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y leucodistrofia metacromática. La terapia génica in vivo también es prometedora para la amaurosis congénita de Leber por vía intraocular, la deficiencia de lipoproteína lipasa por inyecciones intramusculares y la hemofilia B por inyección intravenosa sistémica. La FDA aprobó recientemente en Estados Unidos la primera terapia génica humana in vivo para el tratamiento de una forma específica de retinitis pigmentosa con deficiencia de RPE65 mediante la expresión mediada por el virus adenoasociado (AAV) del gen RPE65 normal a través de una inyección intrarretinal.

La **edición de genes** con corrección directa de una mutación patológica es un posible enfoque de la terapia genética. La **CRISPR/Cas9** (agrupaciones de repeticiones palandrómicas cortas y espaciadas regularmente/Sistema asociado a la CRISPR) es un mecanismo que permite la modificación genética permanente de genes en las células. Los genes CRISPR son secuencias de ADN bacteriano que se utilizan como mecanismo de defensa para destruir el ADN de infecciones virales. Combinado con las proteínas relacionadas de Cas nuclease, el ARN o ADN extraño es reconocido, extirpado y digerido. En la edición de genes, un complejo de la enzima nucleasa y una secuencia complementaria de ARN reconocen la secuencia base en el gen mutado. Una vez ligada a la secuencia objetivo, la nucleasa estimula ambas hebras e inserta la secuencia corregida (no mutada). El sistema CRISPR ha corregido el defecto genético en un modelo de ratón de distrofia muscular Duchenne y ha reducido la carga tumoral en células de cáncer de próstata humanas explantadas en ratones. Las células T editadas por CRISPR pueden modificarse para atacar y destruir las células tumorales. CRISPR/Cas9 se ha empleado para corregir la mutación en *MYBPC3* (cardiomiopatía hipertrófica) en un modelo experimental de embrión humano. Se están llevando a cabo ahora ensayos clínicos que aplican este enfoque en el tejido somático. Actualmente, no se han aprobado estudios de edición de genes embrionarios y/o de línea germinal en humanos.

La prevención de las enfermedades genéticas se ha logrado mediante el **diagnóstico genético previo a la implantación.** Este procedimiento requiere la fertilización in vitro y pruebas genéticas de células de un solo embrión de la mutación de las familias conocidas y se realiza con amplificación por PCR del gen afectado. Para evitar enfermedades recurrentes, solo se utilizan los embriones no afectados para la implantación.

Además, las mutaciones del ADN mitocondrial pueden evitarse mediante el uso de **terapias de reemplazo mitocondrial.** En una técnica, el ADN nuclear de la madre portadora de la mutación se extrae del ovocito no fertilizado y se transfiere al ovocito donante mitocondrial no afectado (menos el ADN nuclear de esa célula). En otro enfoque, el pronúcleo del ovocito fecundado de la madre portadora de la mutación se transfiere al ovocito fecundado de la donante mitocondrial no afectada (menos el pronúcleo).

Estas diferentes y prometedoras metodologías tienen muchas consideraciones técnicas y éticas que están siendo discutidas por organizaciones médicas, éticas, legales y de formulación de políticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 95
Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica

Daryl A. Scott y Brendan Lee

Desde que se finalizó el Proyecto Genoma Humano, hemos asistido a una expansión sin precedentes en nuestra comprensión de las influencias que las variaciones de la secuencia genómica y los cambios epigenéticos (no basados en la secuencia) que afectan a la expresión génica tienen sobre la salud del ser humano. Esta época también ha sido testigo del desarrollo e implementación de nuevas pruebas clínicas que han facilitado a los médicos detectar tales cambios. Además, se ha asistido a un aumento espectacular de la disponibilidad de información sobre los aspectos genéticos de los trastornos pediátricos, en especial en internet (tabla 95.1).

RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS EN LA INFANCIA

Los problemas médicos asociados con enfermedades genéticas pueden presentarse a cualquier edad. Los más evidentes y graves suelen manifestarse en la infancia. Se estima que 53/1.000 niños y adultos jóvenes tendrán enfermedades con un componente genético significativo. Si se incluyen las anomalías congénitas la tasa aumenta a 79/1.000. En 1978, se estimó que alrededor de la mitad de los ingresos en hospitales pediátricos se debió a enfermedades genéticas. En 1996, debido a los cambios en la provisión de la asistencia sanitaria y a la mayor comprensión de la base genética de muchas enfermedades, este porcentaje aumentó al 71% en un gran hospital pediátrico estadounidense, y el 96% de los trastornos crónicos causantes de hospitalización tenían un componente genético evidente o estaban influidos por susceptibilidad genética. Las categorías principales de los trastornos genéticos son las enfermedades monogénicas, genómicas, cromosómicas y multifactoriales.

De forma individual, cada **enfermedad monogénica** es infrecuente, pero colectivamente representan una contribución significativa a la patología pediátrica. El signo distintivo de una enfermedad monogénica es que el fenotipo está determinado en su inmensa mayoría por cambios que afectan a un único gen. Los fenotipos asociados con los trastornos monogénicos pueden variar entre los distintos pacientes dependiendo de la gravedad del cambio que afecta al gen y de modificaciones adicionales causadas por factores genéticos, ambientales y estocásticos. Esta característica de la enfermedad genética se denomina **expresividad variable.** Algunos trastornos monogénicos comunes son la anemia drepanocítica y la fibrosis quística. Algunos síndromes y enfermedades identificables pueden ser causados por más de un gen (por ejemplo, el síndrome de Noonan *por RAF1, NF1, NRAS, PTPN11, SOS1, SOS2, KRAS, BRAF, SOC2, LZTR1* y *RIT1*). Además, las mutaciones que afectan a un solo gen pueden producir fenotipos diferentes (por ejemplo, síndrome de *SCN5A* y Brugada, síndrome de QT largo 3, miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular familiar y síndrome del seno enfermo congénito).

Los trastornos monogénicos tienden a producirse cuando los cambios en un gen tienen un efecto profundo sobre la cantidad del producto génico sintetizado (demasiado o demasiado poco) o sobre la función del producto génico (una pérdida de función o una ganancia perjudicial de función). Los trastornos monogénicos pueden producirse por cambios secuenciales de novo que no están presentes en los progenitores no afectados del individuo afectado o pueden deberse a cambios hereditarios. Cuando se sabe que un trastorno monogénico está causado por cambios en un único gen o en un pequeño número de genes individuales, la búsqueda de los cambios perjudiciales se realiza en la mayoría de los casos mediante la secuenciación directa de ese gen y, en ocasiones, con la búsqueda de pequeñas deleciones y/o duplicaciones. Cuando múltiples genes pueden causar un trastorno en particular, en ocasiones es más eficaz y coste-efectivo buscar un gran número de genes causantes de la enfermedad utilizando un panel específico de la enfermedad que use tecnología de secuenciación de última generación, en lugar de buscar los genes de forma individual. Cuando no se dispone de estos paneles, o cuando el diagnóstico es dudoso, los médicos pueden optar por la búsqueda de las regiones codificantes de proteínas de todos los genes mediante **secuenciación del exoma completo (SEC)** basándose en los datos clínicos. De hecho, en muchos casos, la SEC es más barata que la secuenciación de múltiples genes individuales. En el futuro, la secuenciación del genoma completo (en la que se secuencia todo el genoma de un individuo) puede que se convierta en una opción clínica válida a medida que el coste de estas pruebas disminuya y nuestra capacidad de interpretar las consecuencias clínicas de los miles de cambios que se identifican en estas pruebas mejore (v. cap. 94).

El riesgo de tener un hijo con un trastorno monogénico específico varía según las distintas poblaciones. En algunos casos esto se debe al **efecto fundador,** en el que una mutación específica que afecta a un gen causante de una enfermedad se vuelve relativamente frecuente en una población derivada de un pequeño número de fundadores. Esta alta frecuencia se mantiene cuando existe un intercambio genético relativamente escaso con personas ajenas a la población debido a barreras sociales, religiosas o físicas. Esto es lo que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos askenazíes y en la población canadiense francófona. Otras mutaciones pueden deberse a una **selección positiva** del estado de portador heterocigoto. En este caso, los individuos que tienen una sola copia de una mutación genética **(heterocigotos)** tienen una ventaja de supervivencia sobre los no portadores. Esto puede producirse incluso cuando los individuos que heredan 2 copias del cambio **(homocigotos)** tienen problemas médicos graves. Este tipo de selección positiva es evidente en individuos de África subsahariana que son portadores de una sola copia de la mutación de la hemoglobina que confiere una resistencia relativa al paludismo, pero que causa anemia drepanocítica en homocigotos.

Los **trastornos genómicos** son un grupo de enfermedades causadas por alteraciones del genoma, como deleciones (pérdida del número de copias), **duplicaciones** (ganancia del número de copias), **inversiones** (alteración de la orientación de una región genómica) **y reordenamientos cromosómicos** (alteración de la localización de una región genómica). Los **trastornos génicos contiguos** se deben a cambios que afectan a 2 o más genes que contribuyen al fenotipo clínico y que se localizan próximos entre sí en un cromosoma. El síndrome de DiGeorge, que se debe a deleciones de genes localizados en el cromosoma 22q11, es un ejemplo común. Algunos trastornos genómicos se asocian con fenotipos específicos cuyo patrón puede reconocerse clínicamente. Otros trastornos genómicos no tienen un patrón específico de anomalías, pero pueden causar retraso del desarrollo,

Tabla 95.1 Páginas de internet útiles como referencia en temas genéticos

RECURSO	DIRECCIÓN DE INTERNET
National Center for Biotechnology Information. Referencia general mantenida por la National Library of Medicine	www.ncbi.nlm.nih.gov
Online Mendelian Inheritance in Man. Un recurso muy útil para los médicos que contiene información sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y >12.000 genes. La información se centra en la relación entre fenotipo y genotipo	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
Genetic Testing Registry. Recurso que proporciona información sobre genes individuales, pruebas genéticas, laboratorios clínicos y enfermedades médicas. Este recurso también permite acceder a GeneReviews, una recopilación de revisiones realizadas por expertos sobre diversos trastornos genéticos	www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/
Genetics Home Reference. Recurso que proporciona información fácilmente comprensible sobre los efectos de las variaciones genéticas en la salud del ser humano.	www.ghr.nlm.nih.gov
National Human Genome Research Institute. Recurso de información sobre genética humana y aspectos éticos.	www.genome.gov
Human Gene Mutation Database. Índice de todas las mutaciones descritas en genes humanos donde se pueden hacer búsquedas, con fenotipos y referencias	www.hgmd.cf.ac.uk
DECIPHER. Base de datos diseñada para ayudar a los médicos a determinar las posibles consecuencias de deleciones y duplicaciones cromosómicas	http://decipher.sanger.ac.uk
Database of Genomic Variants. Base de datos de alteraciones cromosómicas observadas en controles sanos	http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home
Gene Letter. Revista online de genética	www.geneletter.com
American Society of Human Genetics	www.ashg.org
American College of Medical Genetics	www.acmg.net

deterioro cognitivo, malformaciones congénitas estructurales, anomalías de los patrones del crecimiento y cambios del aspecto físico. **La hibridación in situ fluorescente (FISH)** puede proporcionar información sobre el número de copias y la localización de una región genómica específica. Los **análisis de detección del número de copias basados en matrices** pueden utilizarse para detectar las deleciones cromosómicas (grandes y pequeñas) y las duplicaciones en todo el genoma, pero no proporcionan información sobre la orientación o localización de las regiones genómicas. Los **análisis cromosómicos (cariotipado)** pueden detectar deleciones y duplicaciones cromosómicas relativamente grandes y también pueden ser útiles para identificar inversiones y reordenamientos cromosómicos, incluso cuando son cambios neutros respecto al número de copias que no provocan una deleción o duplicación de material genómico.

Las deleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos que afectan a cromosomas completos, o a grandes porciones de un cromosoma, suelen denominarse típicamente **trastornos cromosómicos.** Uno de los trastornos cromosómicos más habituales es el síndrome de Down, que se asocia en la mayoría de los casos con una copia adicional **(trisomía)** de un cromosoma 21 completo. Cuando falta todo o una parte de un cromosoma, el trastorno se denomina **monosomía.** Las translocaciones son un tipo de reordenamiento cromosómico, en el que una región genómica de un cromosoma se transfiere a una localización diferente en el mismo cromosoma o en un cromosoma no homólogo. Las translocaciones pueden ser equilibradas, lo que significa que no se ha perdido ni ganado material genético, o pueden ser desequilibradas, cuando se ha delecionado o duplicado parte del material genético.

En algunos casos, solo una porción de las células que constituyen el cuerpo de una persona están afectadas por un solo defecto monogénico, un trastorno genómico o un defecto cromosómico. Esta situación se denomina **mosaicismo** e indica que el cuerpo del individuo está constituido por dos o más poblaciones celulares diferentes.

Los trastornos **poligénicos** están causados por los efectos acumulados de cambios o variaciones de más de un gen. Los trastornos **multifactoriales** se deben a los efectos acumulados de cambios o variaciones de múltiples genes y/o a los efectos combinados de factores genéticos y ambientales. La espina bífida y el labio leporino/fisura palatina aislados son malformaciones congénitas comunes que presentan patrones de herencia multifactorial. La herencia multifactorial se observa en muchos trastornos pediátricos frecuentes, como el asma y la diabetes mellitus. Estos rasgos pueden agruparse en las familias, pero no tienen un patrón mendeliano de herencia (v. cap. 97). En estos casos, los cambios genéticos o variaciones que contribuyen a una condición en particular se desconocen en su mayoría y el consejo genético se basa en datos empíricos.

EL PARADIGMA CAMBIANTE DE LA GENÉTICA EN MEDICINA

Cada vez se dispone de un mayor número de análisis genéticos para una amplia variedad de trastornos, tanto infrecuentes como relativamente habituales. Estos análisis suelen utilizarse en pediatría para resolver la incertidumbre sobre la etiología subyacente de los problemas médicos de un niño y proporcionan una base para mejorar el consejo genético y posiblemente para proporcionar un tratamiento específico. Incluso cuando no se dispone de un tratamiento específico, identificar una causa genética puede ayudar a los médicos a proporcionar a los individuos y a las familias una información precisa sobre el pronóstico y el riesgo de recidiva, y suele ayudar a aliviar los sentimientos infundados de culpa y a refrenar la culpa mal dirigida.

En última instancia, las pruebas genéticas llegarán a sustentar una proporción elevada de todas las decisiones médicas y se incorporarán sin fisuras a la asistencia médica rutinaria. Aunque la mayoría de las pruebas genéticas tienen como finalidad actualmente identificar o confirmar un diagnóstico, en el futuro, puede que las pruebas genéticas tengan una aplicación más amplia como método de determinar si un individuo presenta una predisposición a desarrollar una enfermedad particular. Una de las áreas en las que estas pruebas probablemente tengan un impacto significativo es el tratamiento farmacológico individualizado. Se sabe desde hace mucho tiempo que la variación genética de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos justifica las diferencias del efecto terapéutico y la toxicidad de ciertos fármacos. A medida que se identifican los cambios genéticos que subyacen a estas variaciones, se están desarrollando nuevas pruebas genéticas que permitan a los médicos ajustar los tratamientos basándose en las variaciones individuales en el metabolismo de los fármacos, la respuesta a los mismos y la susceptibilidad a la toxicidad (v. cap. 72). Es probable que la expansión de estas pruebas dependa, al menos en parte, del grado en el que puedan vincularse con estrategias para prevenir la enfermedad o mejorar el pronóstico (v. cap. 94). A medida que se establezcan estos vínculos, entraremos en una nueva era de tratamiento médico personalizado.

Existen programas de cribado de portadores que llevan implantados mucho tiempo con un éxito considerable, como los de la enfermedad de Tay-Sachs y de muchos otros trastornos monogénicos infrecuentes que tienen una alta prevalencia en poblaciones específicas. A las parejas se les suele ofrecer la realización del cribado de diversas enfermedades, en parte basado en sus antecedentes familiares (enfermedad de Tay-Sachs, hemoglobinopatías, fibrosis quística). En las parejas de riesgo se puede ofrecer la realización de pruebas previas al embarazo o prenatales, que se basan en análisis genéticos dirigidos a detectar mutaciones específicas causantes del trastorno.

Se suele ofrecer la realización de pruebas de cribado prenatal para detectar enfermedades cromosómicas, como la trisomía 13, trisomía 18 y síndrome de Down. Cada vez se detectan más embarazos afectados por estos y otros trastornos genéticos mediante pruebas de cribado no invasivas dirigidas al ADN libre de las células fetales en la sangre materna y por ecografía fetal. Cuando se sospecha la presencia de trastornos genéticos, la biopsia de vellosidades coriónicas a las 10-12 semanas de gestación o la amniocentesis a las 16-18 semanas de gestación puede proporcionar material para el análisis genético. En las parejas con riesgo de tener un defecto genético específico, el **diagnóstico genético preimplantación** puede usarse en ocasiones para seleccionar embriones iniciales no afectados para su implantación como parte de un procedimiento de fecundación in vitro.

Aunque el material genético obtenido en la etapa prenatal se puede utilizar para identificar trastornos monogénicos, trastornos genómicos y anomalías cromosómicas, la información obtenida en cualquier embarazo depende de las pruebas que se solicitan. Es importante que los médicos seleccionen las pruebas prenatales más apropiadas y que las parejas comprendan tanto las limitaciones de estas pruebas como que ningún número determinado de pruebas genéticas puede garantizar el nacimiento de un niño sano.

Aunque no se dispone de tratamientos específicos para la mayoría de los trastornos genéticos, hay algunas excepciones significativas (v. cap. 94). Los **errores congénitos del metabolismo** fueron los primeros trastornos genéticos que se identificaron; muchos pueden tratarse mediante variación de la dieta (v. cap. 102). Estas enfermedades se deben al déficit determinado genéticamente de enzimas específicas, lo que ocasiona la acumulación de sustratos tóxicos y/o la deficiencia de productos finales fundamentales.

Los trastornos metabólicos individuales tienden a ser muy infrecuentes, pero su impacto combinado sobre la población pediátrica es considerable. La espectrometría de masas en tándem ha abaratado relativamente el cribado de gran número de estos trastornos en el periodo neonatal. El uso de esta tecnología no solo aumenta drásticamente el número de los trastornos metabólicos identificados en una población, sino que también permite iniciar el tratamiento en un estadio mucho más precoz del desarrollo.

Otra área donde se han realizado progresos en lo referente a las terapias genéticas es el tratamiento de los **trastornos de almacenamiento lisosómico** (v. cap. 104.4). Estas enfermedades metabólicas están causadas por defectos de la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos celulares que contienen enzimas digestivas específicas. Algunos de estos trastornos que se caracterizaban por ser enfermedades rápidamente letales, crónicas o intratables se pueden tratar en la actualidad con enzimas especialmente modificadas que se administran por infusión intravenosa. Estas enzimas después se absorben por las células y se incorporan en los lisosomas. Trastornos como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry suelen tratarse mediante **reposición enzimática,** y se están desarrollando terapias similares para otras enfermedades lisosómicas.

Los avances terapéuticos se están extendiendo también a otras enfermedades genéticas no metabólicas. Las mejoras en el tratamiento quirúrgico y en la medicina de cuidados intensivos están aumentando la supervivencia de niños con malformaciones congénitas potencialmente mortales como la hernia diafragmática congénita y las malformaciones cardiacas graves. En muchos casos, la esperanza de vida de los niños con enfermedades genéticas debilitantes también está aumentando. Por ejemplo, en la fibrosis quística, las mejoras en la nutrición y el tratamiento de las enfermedades pulmonares crónicas permiten que un porcentaje cada vez mayor de pacientes afectados sobreviva hasta la edad adulta, lo que crea una necesidad de transición de la atención pediátrica a la atención de adultos.

Las terapias de reemplazo genético se han anticipado desde hace mucho tiempo y están comenzando a mostrar algún beneficio (v. cap. 94). Las terapias basadas en células madre también han sido proclamadas como un tratamiento potencial para una serie de trastornos intratables, pero aún no se ha materializado una evidencia clara de que dichas terapias sean efectivas.

ASPECTOS ÉTICOS

Como con toda la asistencia médica, las pruebas, el diagnóstico y el tratamiento genéticos deben realizarse con confidencialidad. No hay nada tan personal como la propia información genética y debe hacerse todo lo posible para evitar cualquier estigma al paciente. Muchas personas temen que los resultados de las pruebas genéticas les supongan a ellos o a sus hijos un riesgo de **discriminación genética.** Este tipo de discriminación se produce cuando las personas son tratadas de forma injusta debido a diferencias en su ADN que sugieren que pueden tener un trastorno genético o que tienen mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. En Estados Unidos, la ley GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) de 2008 protege a las personas de la discriminación genética por parte de aseguradoras sanitarias y empresarios, pero no extiende la protección contra la discriminación por los proveedores de seguros de vida, discapacidad o cuidados crónicos.

Las decisiones sobre las pruebas genéticas deben basarse en una evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos, como en todas las decisiones en medicina. En el contexto pediátrico, estas decisiones pueden ser más difíciles porque los médicos y los progenitores a menudo deben tomarlas en nombre de un niño que no puede participar directamente en las conversaciones sobre las pruebas. Los análisis de diagnóstico molecular suelen usarse para diagnosticar los síndromes malformativos, el retraso cognitivo u otras discapacidades cuando existe un beneficio claro para el niño. En otros casos, como las pruebas genéticas para la susceptibilidad a las enfermedades de inicio en la edad adulta, es adecuado esperar hasta que el niño o adolescente sea lo bastante maduro para sopesar los riesgos potenciales y beneficios, y tomar sus propias decisiones sobre las pruebas genéticas.

Las políticas referentes a los análisis genéticos en niños han sido desarrolladas de forma colaborativa por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; *Pediatrics*;131[3]:620–622, 2013). Estas recomendaciones se resumen a continuación:

Recomendaciones generales

1. Las decisiones sobre si se deben ofrecer las pruebas y el cribado genéticos deberían tomarse en función de los mejores intereses del niño.
2. Lo mejor es ofrecer las pruebas genéticas en el contexto del consejo genético, que pueden realizarlo genetistas clínicos, asesores genéticos o cualquier otro profesional sanitario con una formación y experiencia apropiadas. La AAP y el ACMG apoyan la expansión de las oportunidades educativas en genómica y genética humana para estudiantes de medicina, residentes y pediatras de atención primaria en ejercicio.

Pruebas diagnósticas

3. En los niños con síntomas de una enfermedad genética, el fundamento de las pruebas genéticas es similar al de otras evaluaciones diagnósticas médicas. Se debería informar a los progenitores o tutores sobre los riesgos y beneficios de las pruebas, y se debería obtener su permiso. Idealmente, y siempre que sea apropiado, se debería obtener el consentimiento del niño.
4. La realización de análisis farmacogenéticos es aceptable si se efectúa con fines terapéuticos, con el permiso de los progenitores o tutores y, cuando sea apropiado, con el consentimiento del niño. Si el resultado de un análisis farmacogenético conlleva implicaciones que van más allá de la utilización selectiva de fármacos o de la sensibilidad a la dosis, dichas implicaciones más amplias deberían comentarse antes de realizar el análisis.

Cribado neonatal

5. La AAP y el ACMG respaldan que se ofrezca de forma obligatoria el cribado neonatal a todos los niños. Después de informar y asesorar sobre los beneficios sustanciales del cribado neonatal, sus riesgos remotos y los siguientes pasos cuando se obtiene un resultado positivo del cribado, los progenitores deberían tener la posibilidad de rechazar el procedimiento, y un rechazo informado debería respetarse.

Análisis de portadores

6. La AAP y el ACMG no respaldan el análisis de portadores sistemático cuando estas pruebas no proporcionen beneficios para la salud en los niños. La AAP y el ACMG desaconsejan los programas de análisis o de cribado realizados a nivel escolar porque no es probable que el entorno escolar permita una participación voluntaria, un consentimiento reflexivo, privacidad, confidencialidad o un asesoramiento apropiado sobre los resultados de las pruebas.
7. Se debería ofrecer las pruebas genéticas y el cribado a las adolescentes embarazadas o que estén planteándose tener descendencia, según las indicaciones clínicas, y los riesgos y beneficios deberían explicarse con claridad.

Pruebas genéticas predictivas

8. Los progenitores o tutores pueden autorizar la realización de pruebas genéticas predictivas para niños asintomáticos con riesgo de desarrollar enfermedades de inicio en la infancia. Lo ideal es obtener el consentimiento del niño.
9. Las pruebas genéticas predictivas para enfermedades que se inician en la edad adulta deberían diferirse a menos que una intervención iniciada en la infancia pueda reducir la morbilidad o mortalidad. Se podría realizar una excepción para familias en quienes la incertidumbre diagnóstica causase una carga psicosocial significativa, en particular cuando un adolescente y sus progenitores coincidieran en su interés por las pruebas predictivas.
10. Por motivos éticos y legales, los profesionales sanitarios deberían mostrarse cautelosos a la hora de ofrecer las pruebas genéticas predictivas a menores sin la participación de sus progenitores o tutores, aunque el menor sea maduro. Los resultados de esas pruebas pueden tener

implicaciones médicas, psicológicas y sociales significativas, no solo para el menor, sino también para otros familiares.

Pruebas de histocompatibilidad

11. Las pruebas de compatibilidad tisular en los menores de cualquier edad están permitidas para beneficiar a los familiares inmediatos, pero solo deberían realizarse después de una evaluación exhaustiva de las implicaciones psicosociales, emocionales y físicas del menor que vaya a actuar como donante potencial de células progenitoras. Se debería instaurar un defensor del donante u otro mecanismo similar desde el principio para evitar la coerción y para salvaguardar los intereses del niño.

Adopción

12. La justificación de la realización de pruebas genéticas de niños en las familias biológicas debería aplicarse a los niños adoptados y a aquellos en espera de adopción. Si un niño tiene un riesgo genético conocido, los futuros progenitores adoptivos deben ser conscientes de esta posibilidad. En casos infrecuentes, la realización de pruebas genéticas predictivas de un riesgo conocido antes de la adopción puede ir a favor de los mayores intereses del niño para asegurar su asignación a una familia capaz y dispuesta a aceptar las posibles dificultades médicas y de desarrollo del niño. Cuando no existen estas indicaciones, las pruebas genéticas no se deben realizar como condición para la adopción.

Revelación de la información

13. Cuando se realicen las pruebas genéticas, se debe alentar a los progenitores o tutores a que informen a sus hijos de los resultados de las mismas a una edad apropiada. Se debe advertir a los progenitores o tutores de que, en la mayoría de los casos, cuando un adolescente maduro solicita que se le informe de los resultados de las pruebas, se le deben comunicar.
14. Los resultados de las pruebas genéticas de un niño pueden tener implicaciones para los progenitores y otros familiares. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de informar a los progenitores y al niño, cuando sea apropiado, sobre estas posibles implicaciones. Los profesionales sanitarios deben alentar a los pacientes y las familias a compartir esta información y ofrecerse a ayudar a explicar los resultados a la familia ampliada o remitirlos para recibir consejo genético.
15. Siempre que se realizan pruebas genéticas, pueden descubrirse «por casualidad» paternidades mal atribuidas, el uso de gametos de donante, adopción u otras cuestiones sobre las relaciones familiares, sobre todo cuando se realizan pruebas a múltiples familiares. Este riesgo debería comentarse y se debería instaurar un plan sobre la revelación o no de esta información antes de realizar las pruebas.

Pruebas directas al consumidor

16. La AAP y el ACMG desaconsejan encarecidamente el uso de pruebas genéticas directas al consumidor y basadas en kits domiciliarios en niños debido a la falta de supervisión del contenido, precisión e interpretación de las pruebas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 96

El genoma humano

Daryl A. Scott y Brendan Lee

El genoma humano consta de unos 20.000 genes, que codifican la amplia variedad de proteínas presentes en el cuerpo humano. Las células reproductivas o de la línea germinal contienen una copia (N) de este complemento genético y son **haploides,** mientras que las células somáticas (de la línea no germinal) contienen dos copias completas (2N) y son **diploides.** Los genes se organizan en largos segmentos de ácido desoxirribonucleico (**ADN**) que, durante la división celular, se compactan en estructuras intrincadas junto con proteínas para formar los cromosomas. Cada célula somática tiene 46 cromosomas (22 pares de autosomas, o cromosomas no sexuales, y 1 par de cromosomas sexuales [XY en el varón, XX en la mujer]). Las células germinales (óvulo o espermatozoide) contienen 22 autosomas y 1 cromosoma sexual, lo que suma un total de 23. En la fecundación se reconstituye el complemento cromosómico diploide completo de 46 en el embrión.

La mayor parte del material genético está contenido en el núcleo celular. Las mitocondrias (los orgánulos celulares productores de energía) contienen su propio genoma específico. El **cromosoma mitocondrial** consiste en una porción circular de ADN bicatenario, que contiene 16.568 pares de bases (pb) de ADN y está presente en múltiples copias en cada célula. Las proteínas que se encuentran en la mitocondria se sintetizan en la misma mitocondria (usando la información contenida en el genoma mitocondrial) o se producen fuera de la mitocondria (usando la información contenida en el genoma nuclear) y después, se transportan al orgánulo. El espermatozoide no suele aportar mitocondrias al embrión en desarrollo, por lo que todas las mitocondrias proceden de la madre y la dotación genética mitocondrial de un niño deriva exclusivamente de su madre biológica (v. cap. 106).

FUNDAMENTOS DE GENÉTICA MOLECULAR

El ADN consiste en un par de cadenas de un esqueleto de monosacárido-fosfato unidas por bases púricas y pirimidínicas para formar una **doble hélice** (fig. 96.1). El monosacárido del ADN es la desoxirribosa. Las pirimidinas son la citosina (C) y la timina (T), mientras que las purinas son la guanina (G) y la adenina (A). Las bases están unidas por puentes de hidrógeno, de modo que la A siempre se empareja con la T y la G con la C. Cada hebra de la doble hélice tiene polaridad, con un fosfato libre en un extremo (5′) y un grupo hidroxilo no unido en el monosacárido situado en el otro extremo (3′). Las dos hebras están orientadas con una polaridad opuesta entre sí en la doble hélice.

La replicación del ADN sigue el emparejamiento de bases de la hebra paterna de ADN. Las dos hebras originales se desdoblan mediante la rotura de los puentes de hidrógeno existentes entre los pb. Los nucleótidos libres, consistentes en una base unida a una cadena monosacárido-fosfato, forman nuevos puentes de hidrógeno con sus bases complementarias en la hebra paterna; las enzimas llamadas **ADN polimerasas** crean nuevos enlaces fosfodiéster. La replicación de los cromosomas comienza simultáneamente en múltiples sitios, formando burbujas de replicación que se expanden en ambas direcciones hasta que toda la molécula de ADN (cromosoma) se replica. Los errores en la replicación del ADN, o mutaciones inducidas por mutágenos ambientales, como la radiación o las sustancias químicas, se detectan y pueden corregirse por los sistemas de reparación del ADN.

El principio central de la genética molecular es que la información codificada en el ADN, localizada predominantemente en el núcleo celular, se transcribe en el ácido ribonucleico mensajero **(ARNm),** que luego se transporta al citoplasma, donde se traduce en proteínas. Un gen prototípico consta de una región reguladora, segmentos denominados **exones** que codifican

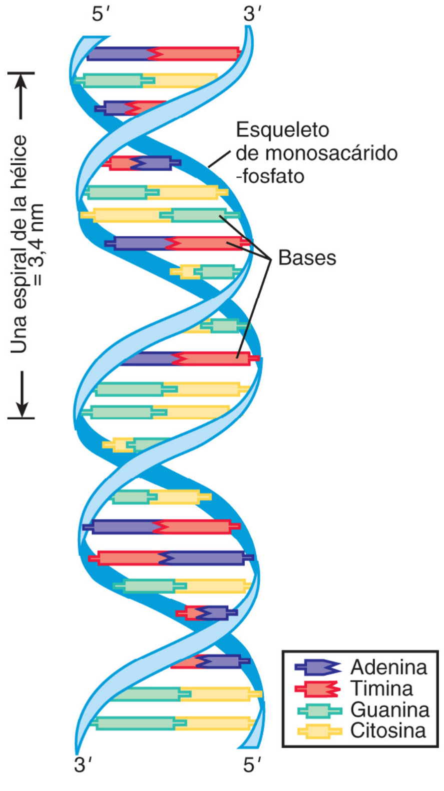

Fig. 96.1 Doble hélice del ADN con el esqueleto de monosacárido-fosfato y las bases nitrogenadas. *(De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al, editors: Medical genetics, ed 2, St. Louis, 1999, Mosby, p 8.)*

la secuencia de aminoácidos de una proteína y segmentos interpuestos denominados **intrones** (fig. 96.2).

La transcripción se inicia con la unión de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa a la región promotora 5′ al comienzo de la secuencia codificante. Varias proteínas específicas se unen a la región para reprimir o activar la transcripción mediante el despliegue de la cromatina, que es un complejo de ADN y proteínas histónicas. La acción de estas proteínas reguladoras **(factores de transcripción)** es lo que determina en gran medida cuándo un gen se encuentra activado o desactivado. Algunos genes también se activan o desactivan mediante metilación de las bases citosina que están adyacentes a las bases guaninas (bases **CpGs** [citosina-fosfato-guanina]). La metilación es un ejemplo de cambio **epigenético,** es decir, una modificación que afecta a la expresión génica y posiblemente a las características de una célula u organismo, pero que no implica una variación de la secuencia genética subyacente. La regulación génica es flexible y sensible, de modo que los genes se activan o desactivan durante el desarrollo o en respuesta a condiciones ambientales y estímulos internos y externos.

La transcripción se produce a lo largo de toda la longitud del gen, sintetizando el ARNm en dirección 5′ a 3′ para formar una transcripción de ARNm cuya secuencia sea complementaria a la de una de las cadenas de ADN. El ARN, al igual que el ADN, es una cadena de monosacárido-fosfato con pirimidinas y purinas. En el ARN, el monosacárido es la ribosa y el uracilo sustituye a la timina que está presente en el ADN. En el extremo 5′ del ARN se añade una «capucha» consistente en una molécula de 7-metilguanosina, con un enlace 5′-5′, y en la mayoría de los transcritos se añaden de forma enzimática varios cientos de bases adenina en el extremo 3′ después de la transcripción.

El **procesamiento** del ARNm tiene lugar en el núcleo y consiste en la escisión de los intrones y el empalme de los exones entre sí. Unas secuencias específicas en el inicio y el final de los intrones marcan los sitios donde la maquinaria de empalme actuará sobre el transcrito. En algunos casos puede haber patrones con especificidad tisular para el empalme, de modo que el mismo transcrito primario puede producir múltiples proteínas diferentes.

El transcrito procesado se exporta a continuación al citoplasma, donde se une a los ribosomas, que son complejos de ARN **ribosomal (ARNr)** y proteínas. El código genético se lee a continuación en tripletes de bases, de modo que cada triplete corresponde a un aminoácido específico o proporciona una señal que termina la **traducción.** Los codones tripletes son reconocidos por los ARN de transferencia **(ARNt)** que contienen un anticodón complementario y se unen al aminoácido correspondiente, tras lo que lo llevan al péptido en crecimiento. Los aminoácidos nuevos se unen mediante enzimas al péptido y, cada vez que esto sucede, el ribosoma avanza un paso de un codón triplete a lo largo del ARNm. Al final se alcanza un codón de terminación, punto en el que la traducción finaliza y el péptido se libera. En algunas proteínas puede haber **modificaciones postraduccionales,** como la unión de glúcidos (glucosilación); a continuación, la proteína se transporta a su destino intra o extracelular mediante mecanismos de transporte que reconocen distintas porciones del péptido.

Otro mecanismo de regulación genética son los ARNs **no codificantes,** que son ARNs transcritos del ADN pero no traducidos a proteínas. Los ARN no codificantes funcionan como mediadores en el empalme, el procesamiento de los ARN codificantes en el núcleo y la traducción de los ARNm codificantes en los ribosomas. Los papeles de los ARN no codificantes grandes (>200 pb) y de los ARN no codificantes cortos (<200 pb) van más allá de estos procesos e influyen en varias funciones biológicas, como la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, **los microARN (miARN)** son una clase de pequeños ARN que controlan la expresión génica en la célula al actuar directamente sobre conjuntos específicos de ARN codificantes mediante unión directa ARN-ARN. Esta interacción ARN-ARN puede dar lugar a la degradación del ARN codificante diana o a la inhibición de la traducción de la proteína especificada por ese ARN codificante. Los miARN, en general, regulan y actúan sobre varios cientos de ARNm.

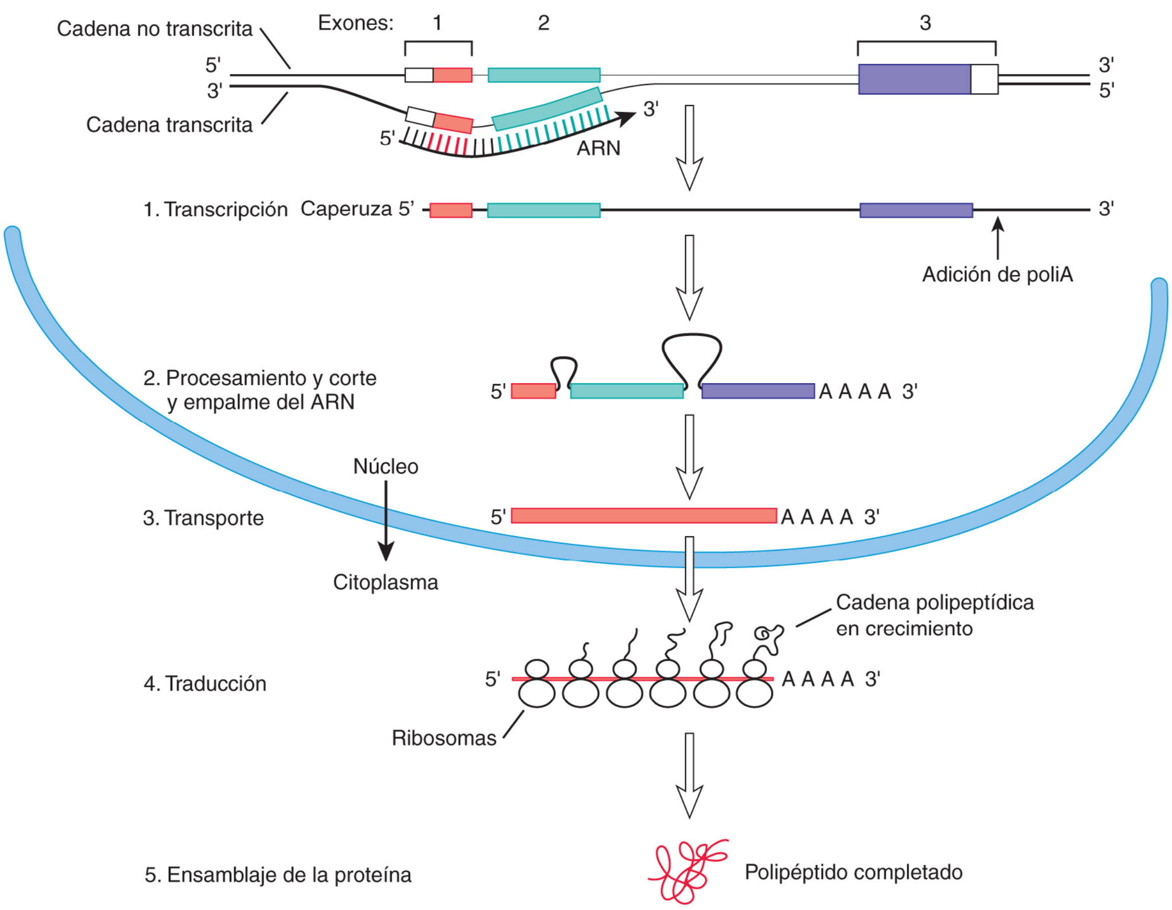

Fig. 96.2 **Flujo de información del ADN al ARN y a las proteínas para un gen hipotético con 3 exones y 2 intrones.** En los exones, las regiones coloreadas indican las secuencias codificantes. Los pasos son la transcripción, procesamiento y corte y empalme del ARN, transporte del ARN del núcleo al citoplasma, traducción y ensamblaje de proteínas. *(De Nussbaum RL, McInnis RR, Willard HF, Hamosh A, editors:* Thompson & Thompson genetics in medicine, *ed 7, Philadelphia, 2007, Saunders/Elsevier, p 31.)*

VARIACIÓN GENÉTICA

El proceso de síntesis proteica a partir de un gen está sujeto a perturbaciones en múltiples niveles debido a alteraciones de la secuencia codificante (fig. 96.3). Los cambios en la región reguladora pueden alterar la expresión génica, como un aumento o disminución de la tasa de transcripción, una incapacidad de activar el gen o una activación del mismo en un momento inadecuado o en las células incorrectas. Los cambios en la secuencia codificante pueden provocar una **sustitución** de un aminoácido por otro (**variante de error** o **no sinónima**) o dar lugar a un codón de terminación en lugar del codón de un aminoácido. En general, las variantes con falta de sentido o sin sentido son las más comunes (56% de las variantes); las pequeñas deleciones o inserciones representan aproximadamente el 24% de las variantes (tabla 96.1). Algunos cambios de una sola base no afectan al **aminoácido (variantes silenciosas, tambaleantes o sinónimas),** porque puede haber varios codones trillizos que correspondan a un solo aminoácido. Las sustituciones de aminoácidos pueden tener un grave efecto sobre la función de la proteína si las propiedades químicas del aminoácido que sustituye son muy distintas a las del habitual, o bien pueden tener un efecto sutil o nulo sobre dicha función, sobre todo si el aminoácido sustituido presenta una similitud química con el original.

Los cambios genéticos también pueden consistir en **inserciones** o **deleciones.** Cuando estas alteraciones afectan a un múltiplo no íntegro de tres

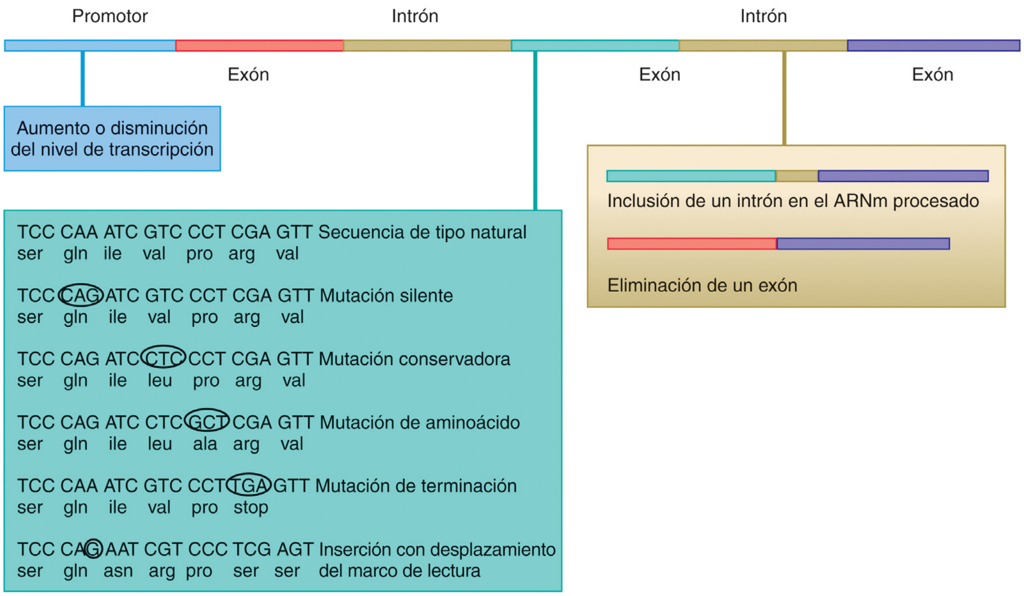

Fig. 96.3 **Varios tipos de variantes de secuencias intragénicas.** Las mutaciones del promotor alteran la velocidad de transcripción o la regulación génica. Los cambios de bases en los exones pueden tener varios efectos, como se muestra en la figura. Las variantes en los intrones pueden motivar la inclusión de algunas secuencias intrónicas en el ARNm procesado final o pueden provocar que se elimine algún exón.

Tabla 96.1 Principales clases, grupos y tipos de variantes de secuencia, y sus efectos sobre los productos proteicos

CLASE	GRUPO	TIPO	EFECTO SOBRE EL PRODUCTO PROTEICO
Sustitución	Sinónima	Silente*	Mismo aminoácido
	No sinónima	De aminoácido*	Distinto aminoácido; puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
		De terminación*	Codón de terminación; pérdida de función o expresión debido a la degradación del ARNm
		Sitio de corte y empalme	Corte y empalme aberrante; salto de exón o retención de intrón
		Promotor	Alteración de la expresión génica
Deleción	Múltiplo de 3 (codón)		Deleción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
	No múltiplo de 3	Del marco de lectura	Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
	Deleción grande	Deleción parcial de un gen	Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
		Deleción del gen completo	Pérdida de expresión
Inserción	Múltiplo de 3 (codón)		Inserción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína
	No múltiplo de 3	Del marco de lectura	Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
	Inserción grande	Duplicación parcial de un gen	Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión
		Duplicación del gen completo	Puede tener un efecto debido al aumento de la dosis génica
	Expansión de repetición de trinucleótidos	Mutación dinámica	Alteración de la expresión génica o alteración de la estabilidad o función de la proteína

*Se ha demostrado que algunas provocan un corte y empalme aberrante.
De Turnpenny P, Ellard S (Editors): *Emery's elements of medical genetics*, ed 14, Philadelphia, 2012, Elsevier/Churchill Livingstone, p 23.

bases en la secuencia codificante, se produce un **desplazamiento del marco de lectura,** lo que modifica el agrupamiento de las bases en tripletes. Esto da lugar a que se traduzca una secuencia incorrecta de aminoácidos y a menudo a una interrupción prematura de la traducción. La inserción o deleción de un múltiplo íntegro de tres bases en la secuencia codificante insertará o provocará la deleción del número correspondiente de aminoácidos en la proteína, de modo que se producirán alteraciones en el marco que mantienen la secuencia de aminoácidos aparte de los aminoácidos eliminados o duplicados. Las inserciones o deleciones a mayor escala pueden alterar una secuencia codificante o provocar la deleción completa de todo un gen o grupo de genes.

Las variantes patogénicas suelen clasificarse en dos grupos: las que producen un aumento de la función o las que causan una pérdida de la misma. Las **variantes con pérdida de función** causan una reducción del nivel de función de la proteína debido a la menor expresión o producción de una proteína, que no trabaja de un modo tan eficaz. En algunos casos, la pérdida de la función de la proteína de un gen basta para producir una enfermedad. La **haploinsuficiencia** es la situación en la que el mantenimiento de un fenotipo normal requiere la producción de proteínas por ambas copias de un gen, de modo que una reducción del 50% de la función del mismo provoca un fenotipo patológico. Por tanto, los fenotipos haploinsuficientes se heredan, por definición, de forma dominante. Las variantes con pérdida de función pueden tener un efecto negativo dominante cuando el producto proteico anómalo interfiere con la función del producto proteico normal. Ambas situaciones causan enfermedades heredadas de forma dominante. En otros casos, las variantes con pérdida de función deben estar presentes en ambas copias de un gen antes de que aparezca un fenotipo anómalo. Esta situación suele producir enfermedades que se heredan de forma recesiva (v. cap. 97).

Una **variante con ganancia de función** suele causar enfermedades heredadas de forma dominante. Estas variantes pueden dar lugar a la síntesis de una molécula proteica con una mayor capacidad para realizar una función normal o pueden conferir una nueva propiedad a la proteína. La variante con ganancia de función que se produce en la **acondroplasia,** la forma más frecuente de las displasias con talla baja y extremidades cortas, ejemplifica el aumento de la función de una proteína normal. La acondroplasia se debe a una mutación del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico *(FGFR3),* que produce la activación del receptor, incluso en ausencia del factor de crecimiento fibroblástico. En la **drepanocitosis,** un aminoácido se sustituye en la molécula de hemoglobina y con una mínima modificación de la capacidad de la proteína para transportar oxígeno. Sin embargo, las cadenas de hemoglobina patológica tienen una nueva propiedad. A diferencia de las cadenas de hemoglobina normal, las de la patológica se agregan en condiciones de desoxigenación, formando fibras que deforman los eritrocitos.

Otra categoría de mutaciones con ganancia de función da lugar a la sobreexpresión o expresión inapropiada de un producto génico. Muchos genes causantes de cáncer (**oncogenes**) son reguladores normales de la proliferación celular durante el desarrollo. Sin embargo, cuando se expresan en la vida adulta y/o en células en las que no suelen expresarse pueden dar lugar a una neoplasia.

En algunos casos, los cambios en la expresión génica se deben a **variaciones del número de copias** (VNC) de un gen que está presente en el genoma (fig. 96.4). Aunque algunas VNC son frecuentes y no parecen causar enfermedades ni predisponer a ellas, otras son claramente patógenas. La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A** (la forma más frecuente de neuropatía periférica crónica infantil hereditaria) se debe a duplicaciones del gen de la proteína de la mielina periférica 22, que dan lugar a una sobreexpresión, debido a la existencia de 3 copias activas de este gen (v. cap. 631.1). Las deleciones de este mismo gen (que dejan una sola copia) provocan un trastorno distinto, la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión.

Las deleciones y duplicaciones pueden tener una extensión variable e, incluso cuando no son visibles con un análisis cromosómico tradicional, pueden afectar a varios genes. Estos cambios suelen denominarse **microdeleciones** y **microduplicaciones.** Cuando la deleción o duplicación de dos o más genes en la misma región cromosómica desempeñan funciones distintas en las características clínicas resultantes, el cuadro final puede denominarse también **trastorno de genes contiguos.**

En algunos casos, la identificación de una serie específica de características hace sospechar al clínico un síndrome de microdeleción o microduplicación específico. Algunos ejemplos de estos trastornos son los síndromes de Smith-Magenis, DiGeorge y Williams. En otros casos, el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad cuando se presenta una serie inusualmente diversa de características clínicas en un paciente o ante la presencia de características adicionales a un proceso conocido. Por ejemplo, debido a la íntima proximidad física de una serie de genes, distintas deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X pueden producir individuos con diferentes combinaciones de las siguientes características: ictiosis, síndrome de Kallmann, albinismo ocular, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada y talla baja.

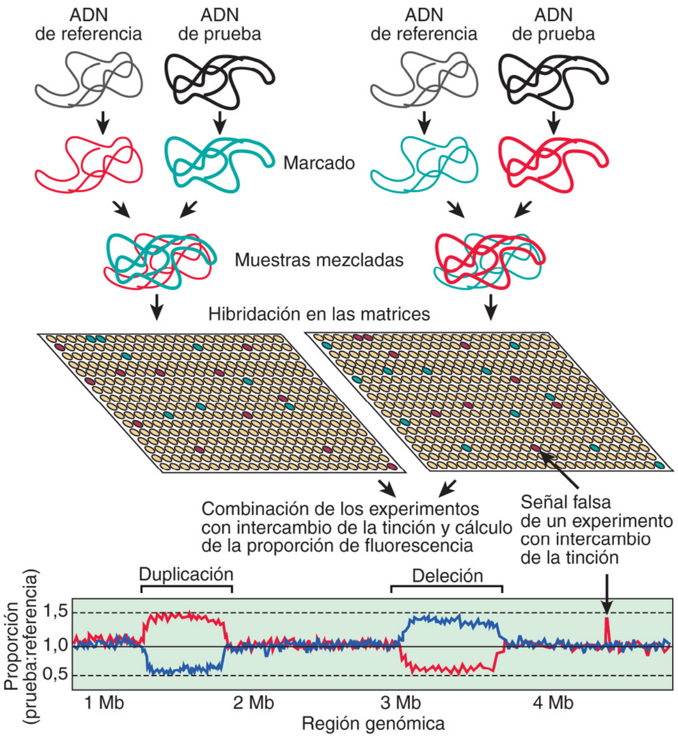

Fig. 96.4 Hibridación genómica comparativa basada en micromatriz. Las muestras de ADN de prueba y de referencia se marcan de forma distinta y se pasan por una matriz diana de sondas (p. ej., clones de cromosoma artificial bacteriano u oligonucleótidos) que contienen fragmentos de ADN de todo el genoma humano. El experimento suele repetirse intercambiando las tinciones de prueba y de referencia para detectar los efectos de la tinción o para identificar señales falsas. Las muestras de ADN se hibridan con su sonda correspondiente y la proporción de fluorescencia de cada sonda (prueba:referencia) se usa para detectar las regiones que varían en el número de copias entre la muestra de prueba y la de referencia (*línea roja:* hibridación original; *línea azul:* hibridación con cambio de la tinción). La igualdad en el número de copias de los ADN de prueba y de referencia se identifica por una unión igual, que da lugar a una proporción 1:1. La duplicación en una región genómica de la muestra de prueba se identifica por una proporción mayor, mientras que una deleción se detecta por una reducción de la proporción, pero una deleción en la muestra de prueba es indistinguible de una duplicación en la muestra de referencia. Estas proporciones suelen convertirse en una escala $\log_2$ para su análisis posterior. *(Adaptada de Feuk L, Carson AR, Scherer SW: Structural variation in the human genome,* Nat Rev Genet *7:85–97, 2006, con autorización de* Nature Reviews Genetics.*)*

Las reorganizaciones del ADN también se producen en las **células somáticas** (células que no producen óvulos ni espermatozoides). Las reorganizaciones que tienen lugar en las células **linfoides** son necesarias para la formación de inmunoglobulina funcional en los linfocitos B y los receptores para el reconocimiento de antígenos en los linfocitos T. Unos segmentos de gran tamaño de ADN, que codifican las regiones variables y constantes de las inmunoglobulinas o del receptor del linfocito T (TCR), se encuentran físicamente unidos en un estadio específico durante el desarrollo del linfocito inmunocompetente. Las reorganizaciones tienen lugar durante el desarrollo de la estirpe celular linfoide en el ser humano y dan lugar a la gran diversidad de moléculas de inmunoglobulina y de TCR. Debido a esta reorganización del ADN posterior a la línea germinal, no hay dos personas, ni siquiera gemelos monocigóticos, que sean verdaderamente idénticas porque los linfocitos maduros de cada uno habrán experimentado reordenaciones aleatorias del ADN en estos loci.

Los estudios de la secuencia del genoma humano revelan que dos personas cualesquiera difieren en alrededor de una de cada 1.000 bases. Algunas de estas diferencias son silentes; otras dan lugar a los cambios que explican diferencias fenotípicas (color del pelo o de los ojos, aspecto físico); algunas tienen relevancia médica, al causar trastornos monogénicos como la drepanocitosis o al explicar la susceptibilidad a enfermedades

pediátricas habituales como el asma. Las variantes genéticas en un solo gen que se producen con una frecuencia mayor al 1% en la población se suelen denominar **polimorfismos.** Pueden ser silentes o sutiles, o bien causar efectos fenotípicos significativos.

CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO EN LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

El **genotipo** es la información heredable, codificada internamente, de una persona y se refiere a qué versión alternativa concreta **(alelo)** de un gen está presente en una localización específica **(locus)** en un cromosoma. El **fenotipo** es el conjunto de características estructurales, bioquímicas y fisiológicas observadas en una persona, determinas por el genotipo, y se refiere también a los efectos estructurales y funcionales observados de una variante alélica en un locus específico. Muchas variantes provocan fenotipos predecibles. En estos casos, los médicos pueden predecir la evolución clínica y planificar las estrategias terapéuticas apropiadas basándose en el genotipo del paciente.

Cada vez más, existe una expansión fenotípica en la que múltiples alelos (variantes) dentro de un gen pueden estar asociados con presentaciones clínicas diversas y distintas.

El **síndrome del QT largo** ejemplifica un trastorno con unas correlaciones genotipo-fenotipo predecibles (v. cap. 462.5). Este síndrome presenta una heterogeneidad genética, lo que significa que las variantes patogénicas de distintos genes pueden causar el mismo trastorno. El riesgo de complicaciones cardiacas (síncope, parada cardiaca abortada o muerte súbita) es mayor en pacientes con el gen *KCNQ1* (63%) o al gen *KCNH2* afectados (46%) que entre los pacientes con variantes patogénicas en el gen *SCN5A* (18%). Además, los pacientes con variantes del gen *KCNQ1* padecen la mayoría de sus episodios durante el ejercicio y pocas veces durante el reposo o el sueño. Por el contrario, los que tienen variantes patogénicas de *KCNH2* y *SCN5A* son más propensos a presentar episodios durante el sueño o el reposo, y pocas veces durante el ejercicio. Por tanto, las variantes en genes específicos (genotipo) se correlacionan con manifestaciones concretas (fenotipo) del síndrome del QT largo. Estos tipos de relaciones suelen denominarse *correlaciones genotipo-fenotipo.*

Las variantes patogénicas del gen de la fibrilina 1 asociadas al **síndrome de Marfan** representan otro ejemplo de correlaciones predecibles entre genotipo y fenotipo (v. cap. 722). Este síndrome se caracteriza por la combinación de manifestaciones esqueléticas, oculares y aórticas. La forma más grave de su evolución consiste en la disección de la raíz aórtica y muerte súbita. El gen de la fibrilina 1 está compuesto por 65 exones y se han encontrado mutaciones en casi todos ellos. La localización de la mutación en el seno del gen (genotipo) puede desempeñar un papel significativo a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad (fenotipo). El síndrome de Marfan neonatal está causado por mutaciones en los exones 24-27 y 31-32, mientras que las formas más leves se deben a mutaciones de los exones 59-65 y 37 y 41.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se han observado también en algunas complicaciones de la **fibrosis quística** (FQ) (v. cap. 432). Aunque la enfermedad pulmonar es la causa principal de morbimortalidad, la FQ es una enfermedad multisistémica que afecta no solo a los epitelios del aparato respiratorio, sino también al páncreas exocrino, intestino, aparato reproductor masculino, sistema hepatobiliar y glándulas sudoríparas exocrinas. La FQ está causada por variantes patogénicas en el gen del regulador de la conductancia transmembrana *(CFTR)* de la FQ. Se han identificado >1.600 mutaciones distintas. La más frecuente es una deleción de tres nucleótidos que elimina el aminoácido fenilalanina (F) en la posición 508 en la proteína (variante ΔF508), que supone alrededor del 70% de todas las variantes patogénicas y se asocia a un cuadro de enfermedad grave. Las mejores correlaciones genotipo-fenotipo en la FQ se observan en el contexto de la función pancreática, de modo que las mutaciones más frecuentes se clasifican como con suficiencia o insuficiencia pancreática. Las personas con suficiencia pancreática suelen tener 1 o 2 alelos de suficiencia pancreática, lo que indica que dichos alelos son dominantes. Por el contrario, la correlación genotipo-fenotipo en la enfermedad pulmonar es mucho más débil y las personas con genotipos idénticos tienen grandes variaciones en la gravedad de su enfermedad pulmonar. Este hallazgo puede explicarse en parte por modificadores genéticos o factores ambientales.

Hay muchos trastornos en los que los efectos de las variantes sobre el fenotipo pueden modificarse por cambios en el otro alelo del mismo gen, por modificaciones en **genes modificadores** específicos y/o por variaciones de un número de genes no especificados **(trasfondo genético).** Cuando la anemia drepanocítica se cohereda con el gen de la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, la expresión fenotípica de la drepanocitosis es menos grave. Los genes modificadores de la FQ pueden influir en el desarrollo del íleo meconial congénito o en la colonización por *Pseudomonas aeruginosa.* Los genes modificadores también pueden afectar a las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung, la neurofibromatosis de tipo 2, la craneosinostosis y la hiperplasia suprarrenal congénita. La combinación de variantes genéticas que producen un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y versiones más largas del elemento TATAA en el promotor del gen de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa agravan la hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal.

PROYECTO GENOMA HUMANO

Se puede realizar un mapeo génico rudimentario mediante análisis de ligamiento, que se basa en el principio de que los alelos situados en dos loci genéticos localizados próximos entre sí se segregarán juntos en una familia a menos que se separen por **recombinación** genética. La frecuencia de recombinación entre los loci puede usarse para estimar la distancia física entre dos puntos. Algunos de los primeros mapas del genoma humano fueron mapas de ligamiento basados en un conjunto de loci genéticos polimórficos, que se encuentran a lo largo de todo el genoma humano. El análisis de ligamiento aún se emplea para mapear la localización de los cambios genéticos responsables de rasgos fenotípicos y trastornos genéticos que se heredan de forma mendeliana.

A diferencia de los mapas de ligamiento, que se basan en frecuencias de recombinación, los mapas físicos aprovechan fragmentos solapantes de ADN para determinar la localización de los loci entre sí. Se pueden usar varias estrategias para crear mapas físicos de una región cromosómica. En una estrategia, los segmentos de la región de interés, con longitudes que van de cientos o miles hasta unos cuantos millones de pares de bases, se aíslan y se insertan en microorganismos como bacterias o levaduras. Las regiones comunes contenidas en distintos microorganismos se pueden identificar y esta información se puede usar para componer un mapa constituido por fragmentos solapantes de ADN, cada uno contenido en un microorganismo diferente. Los fragmentos contenidos en cada microorganismo se pueden secuenciar a continuación para obtener la secuencia de ADN de toda la región. Una estrategia alternativa consiste en fragmentar todo el genoma en porciones aleatorias, secuenciar los fragmentos y después utilizar un ordenador para clasificarlos en función de los segmentos solapantes. Esta estrategia de «genoma completo», combinada con las tecnologías de secuenciación de «última generación», ha permitido una reducción drástica del coste de la secuenciación del genoma completo de un individuo.

El análisis del genoma humano ha producido también varios hallazgos sorprendentes. El número de genes aún no se conoce con precisión, pero parece estar alrededor de los 20.000. Esto es menor de lo esperado y está en el mismo rango de muchos organismos más simples. Sin embargo, el número de proteínas codificadas por el genoma es mucho mayor debido a la presencia de regiones promotoras alternativas en algunos genes, al corte y empalme alternativo, y a las modificaciones postraducción, lo que permite que un único gen codifique varios productos proteicos.

También resulta evidente que la mayor parte del genoma humano no codifica proteínas (menos del 5% se transcribe y se traduce, aunque un porcentaje mucho mayor puede transcribirse sin traducción). Muchas secuencias transcritas no se traducen, sino que representan genes que codifican ARN dotados de un papel regulador. Una elevada proporción del genoma consiste en secuencias repetidas que se intercalan entre los genes. Algunas de ellas son elementos genéticos transponibles que tienen la capacidad de moverse de un sitio a otro del genoma. Otros son elementos estáticos que se expandieron y dispersaron en el pasado durante la evolución humana. Otras secuencias repetidas pueden desempeñar un papel estructural. También hay regiones de duplicaciones genómicas. Estas duplicaciones son sustratos para la evolución y permiten que los motivos genéticos se copien y modifiquen para que desempeñen nuevas funciones en la célula. Las duplicaciones también pueden intervenir en la reorganización cromosómica al permitir que los segmentos de los cromosomas no homólogos se emparejen durante la meiosis e intercambien material. Esta es otra fuente de cambio evolutivo y un origen potencial de inestabilidad cromosómica, dando lugar a anomalías congénitas o a cáncer. Las repeticiones de bajo número de copias también desempeñan un papel destacado como causa de trastornos genómicos. Cuando estas repeticiones de bajo número de copias flanquean segmentos genómicos únicos, estas regiones pueden duplicarse o sufrir deleción mediante un proceso denominado *recombinación homóloga no alélica.*

La disponibilidad de la secuencia de todo el genoma humano permite el estudio de grandes grupos de genes, así como la búsqueda de patrones de expresión génica o de alteración del genoma. Las micromatrices permiten el análisis de la expresión de miles de genes en un pequeño fragmento de vidrio. Cada vez se realizan más estudios de expresión génica con técnicas de secuenciación de última generación para obtener información sobre

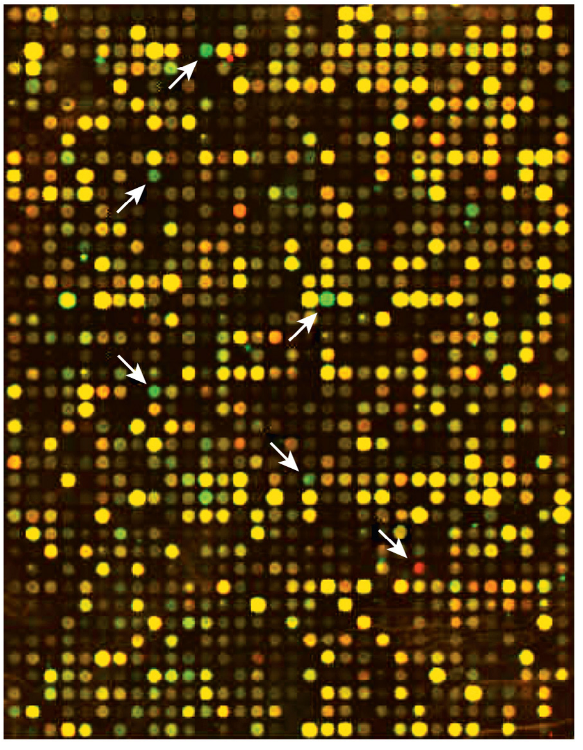

Fig. 96.5 Micromatriz con 36.000 oligonucleótidos. La micromatriz se expuso al ARN de fibroblastos normales (marcados en *rojo*; v. *flechas*) y de fibroblastos de un paciente con una enfermedad de Niemann-Pick tipo C (marcados en *verde*). Las *flechas* indican las regiones en las que existía una intensa señal de hibridación con ARN normal o patológico. Esta micromatriz se empleó para buscar genes con una elevada expresión en los fibroblastos de los pacientes. *(De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al, editors:* Medical genetics, *ed 3, St. Louis, 2006, Mosby, p 116.)*

todos los transcritos de ARN en una muestra tisular. En algunos casos, los patrones de expresión génica proporcionan el rasgo característico de estados patológicos especiales, como el cáncer, o de respuesta a un tratamiento (fig. 96.5).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 97

Patrones de herencia genética

Daryl A. Scott y Brendan Lee

HISTORIA FAMILIAR Y NOTACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

La historia familiar sigue siendo la herramienta fundamental de cribado para los pediatras a la hora de identificar el riesgo que presenta un paciente de desarrollar un amplio rango de enfermedades, desde trastornos multifactoriales, como la diabetes y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, a afecciones monogénicas, como la anemia drepanocítica y la fibrosis quística. Mediante una historia familiar detallada el médico puede a menudo determinar el modo de transmisión genética y los riesgos de los miembros de la familia. Dado que no todo el agrupamiento familiar de la enfermedad se debe a factores genéticos, la historia familiar también puede identificar factores ambientales y conductuales comunes que influyan en la aparición de la enfermedad. El objetivo principal de la historia familiar es identificar la susceptibilidad genética y la piedra angular de dicha historia es un árbol genealógico sistemático y estandarizado.

Un **árbol genealógico** proporciona una representación gráfica de la estructura y los antecedentes médicos de una familia. Cuando se recoge la información se debe ser sistemático y utilizar símbolos y configuraciones estándar (figs. 97.1 a 97.4), de modo que cualquier persona pueda leer y comprender la información. En el contexto pediátrico, el **probando** suele ser el niño o adolescente que se está evaluando y se indica en el árbol genealógico con una flecha.

Se debería obtener un árbol genealógico de 3-4 generaciones en cada nuevo paciente como método de cribado inicial para los posibles trastornos genéticos que se segregan en el seno de la familia. Este árbol puede aportar pistas sobre el patrón de herencia de estos trastornos y ayudar al clínico a determinar el riesgo para el probando y otros familiares. Cuanto más cercana sea la relación del probando con la persona de la familia que presenta el trastorno genético, mayor será el complemento genético compartido. Los familiares de **primer grado,** como un progenitor, un hermano por parte de ambos padres o un hijo, comparten de media la mitad de su información genética; los primos hermanos comparten un octavo. En ocasiones, la persona que proporciona la historia familiar puede mencionar un pariente lejano que está afectado por un trastorno genético. En estos casos puede ser necesario establecer un árbol genealógico más extenso para identificar el riesgo de otros familiares. Por ejemplo, unos antecedentes de un primo materno lejano con discapacidad intelectual por un síndrome del X frágil pueden significar que un niño varón presenta un riesgo elevado de sufrir dicho síndrome.

HERENCIA MENDELIANA

Existen tres formas clásicas de herencia genética: **autosómica dominante, autosómica recesiva** y **ligada al X.** Estas variedades se denominan *formas de herencia mendeliana* debido a Gregor Mendel, el monje del siglo XIX cuyos experimentos llevaron a establecer las leyes de **segregación de las características, dominancia** y **mezcla independiente.** Estas leyes siguen siendo los fundamentos de la herencia monogénica.

Herencia autosómica dominante

La herencia autosómica dominante está determinada por la presencia de un gen anómalo en uno de los autosomas (cromosomas 1-22). Los genes autosómicos aparecen en parejas, y cada padre aporta una copia. En un rasgo autosómico dominante, un cambio en uno de los genes emparejados afecta el fenotipo de un individuo, aunque la otra copia del gen esté funcionando correctamente. Un **fenotipo** puede referirse a una manifestación física, una característica de comportamiento o una diferencia detectable solo a través de pruebas de laboratorio.

El árbol genealógico de los trastornos autosómicos dominantes presenta varias características. Estos trastornos se transmiten según un **patrón vertical** (de progenitores a hijos) y aparece en múltiples generaciones. En la fig. 97.5, esto se ilustra por el individuo I.1 que transmite el gen mutado a II.2 y II.5. Un individuo afectado tiene un 50% (1/2) de posibilidades de transmitir los genes perjudiciales en *cada* gestación y, por tanto, de tener un hijo afectado por el trastorno. Esto se denomina **riesgo de recurrencia** del trastorno. Los individuos no afectados (familiares que no manifiestan el rasgo y no albergan una copia del gen deletéreo) no transmiten la enfermedad a sus hijos. Los varones y las mujeres se ven afectados por igual.

Aunque no es una característica en sí misma, el hallazgo de una transmisión de varón a varón confirma esencialmente la herencia autosómica dominante. La transmisión vertical también puede observarse en los rasgos ligados al X. Sin embargo, dado que un padre transmite su cromosoma Y a su hijo varón, la transmisión de varón a varón no puede observarse en los rasgos ligados al X. Por tanto, la transmisión de varón a varón descarta una herencia ligada al X como explicación posible. Aunque la transmisión de varón a varón también puede producirse en los genes ligados al Y, existen muy pocos trastornos de este tipo en comparación con los miles de ellos que tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

Aunque la transmisión de los progenitores a los hijos es característica de la herencia autosómica dominante, en muchos pacientes con un trastorno autosómico dominante no hay antecedentes de afectación en miembros de la familia. Esto tiene varias posibles razones: en primer lugar, el paciente puede tener el trastorno debido a una **mutación de novo (nueva)** producida en el ADN del óvulo o espermatozoide que se han unido para formar al nuevo individuo. En segundo lugar, muchas enfermedades autosómicas dominantes tienen una **penetrancia incompleta,** lo que significa que no todas las personas que portan la mutación tienen manifestaciones fenotípicas. En un árbol genealógico esto puede aparecer como el **salto de una generación,** en la que el individuo no afectado vincula a dos personas afectadas (fig. 97.6). Existen muchas posibles razones por las que un

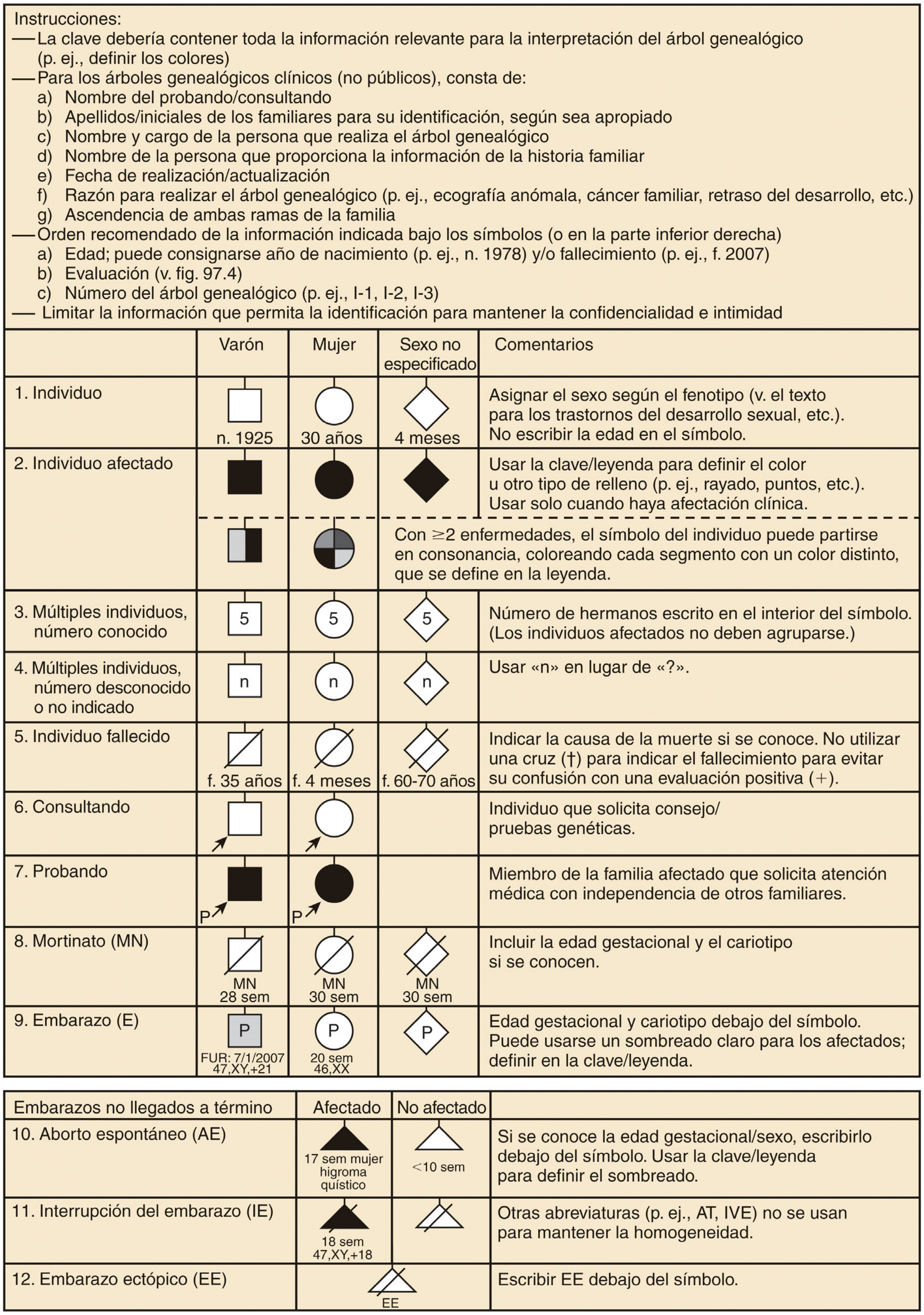

Fig. 97.1 Símbolos, definiciones y abreviaturas habituales de los árboles genealógicos. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *17:424–433, 2008.)*

trastorno puede mostrar una penetrancia incompleta, como el efecto de genes modificadores, factores ambientales, el sexo y la edad. En tercer lugar, las personas con la misma variante autosómica dominante manifestarán el trastorno en distintos grados. Esto se denomina **expresión variable** y es una característica de muchas enfermedades autosómicas dominantes. En cuarto lugar, algunas mutaciones genéticas espontáneas no se producen en el óvulo o el espermatozoide que forman el cigoto, sino en una célula del embrión en desarrollo. Estos fenómenos se denominan **mutaciones somáticas,** y como no todas las células están afectadas, el cambio se denomina **mosaico.** El fenotipo resultante provocado por una mutación somática puede variar,

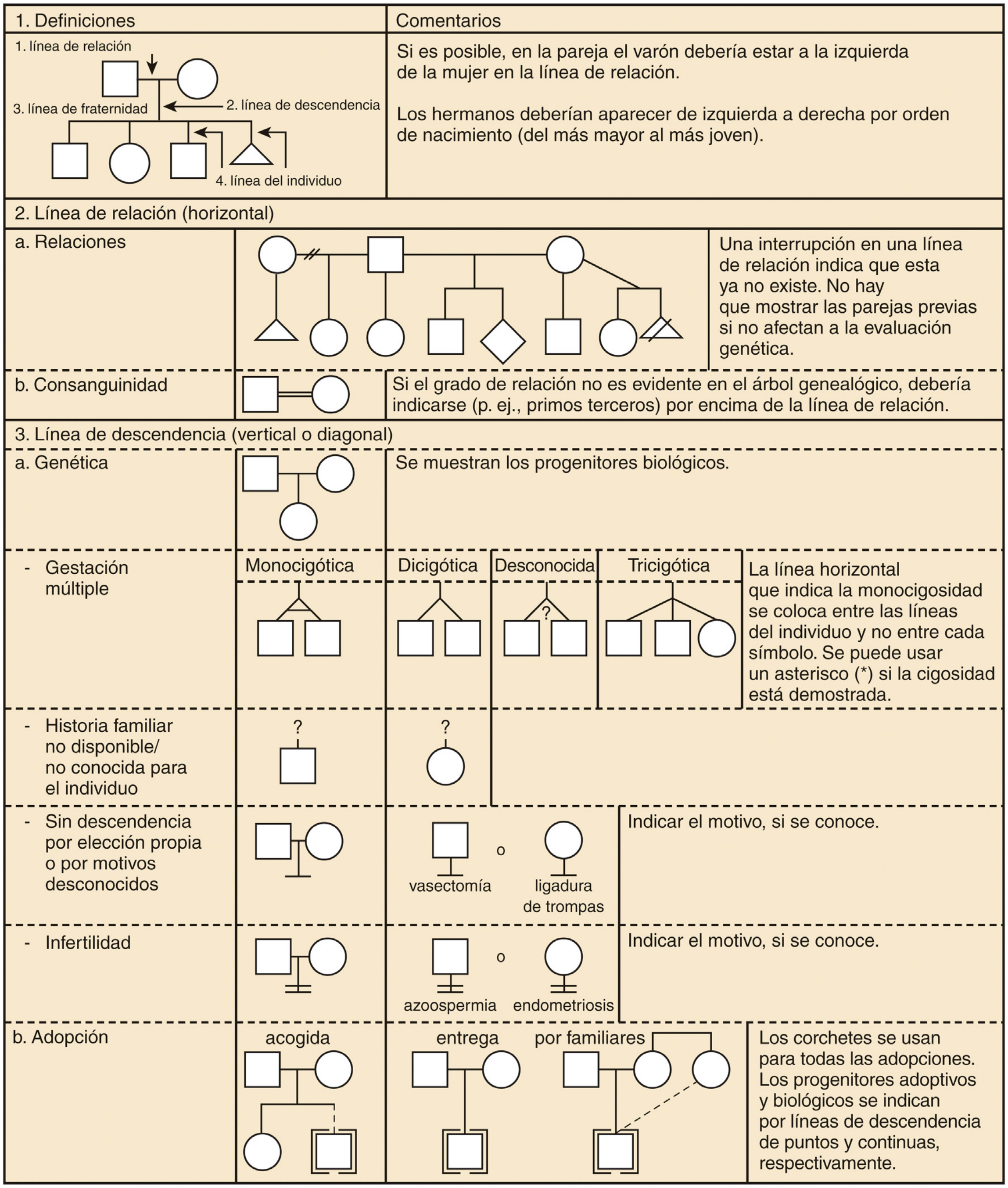

Fig. 97.2 Definiciones de las líneas del árbol genealógico. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *17:424–433, 2008.)*

pero suele ser más leve que si todas las células contuviesen la mutación. En el **mosaicismo de la línea germinal** la mutación se produce en las células que componen la línea germinal que produce los óvulos o espermatozoides. Un mosaico de la línea germinal puede no tener manifestaciones de la enfermedad pero sí producir múltiples óvulos o espermatozoides que porten la mutación.

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva requiere variantes deletéreas en ambas copias de un gen para causar enfermedad. Algunos ejemplos son la fibrosis quística y la anemia drepanocítica. Los trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la **transmisión horizontal,** es decir, la observación de múltiples miembros afectados de un mismo pariente en la misma generación, pero ningún miembro de la familia afectado en otras generaciones (fig. 97.7). Se asocian con un riesgo de recurrencia del 25% para los padres portadores que han tenido un hijo afectado anteriormente. Los hijos y las hijas tienen la misma probabilidad de resultar afectados, aunque algunos rasgos muestran una expresión diferencial entre los sexos. Los hijos de padres consanguíneos tienen un mayor riesgo de rasgos recesivos autosómicos raros debido a la mayor probabilidad de que ambos padres puedan portar un gen afectado por una mutación deletérea que heredaron de un antepasado común. La **consanguinidad** entre los padres de un niño con un presunto trastorno genético implica, pero no demuestra, una herencia autosómica recesiva. Aunque las uniones consanguíneas son poco comunes en la sociedad occidental, en otras partes del mundo (sur de la India, Japón y Oriente Medio) hasta el 50% de todos los niños pueden ser concebidos en uniones consanguíneas. El riesgo de un trastorno genético para la descendencia de una unión de primos (6-8%) es aproximadamente el doble del riesgo en la población general (3-4%).

Es probable que todas las personas tengan varias variantes deletéreas, recesivas y perjudiciales infrecuentes. Debido a que la mayoría de las variantes que porta la población general se producen con una frecuencia muy baja, no

Instrucciones:

— D representa un donante de óvulos o esperma
— S representa una madre sustituta (portadora de la gestación)
— Si la madre es tanto donante del óvulo como madre sustituta, por el interés de la evaluación genética, solo se la denominará donante (p. ej., 4 y 5); el símbolo del embarazo y su línea de descendencia se colocan debajo de la mujer portadora del embarazo
— La historia familiar disponible debería indicarse en el donante de gameto y/o en la portadora de la gestación

Posibles situaciones reproductivas		Comentarios
1. Donante de esperma	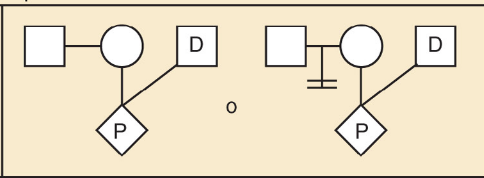	Pareja en la que la mujer está embarazada con esperma de donante. No se muestra la línea de relación entre ella y el donante de esperma.
2. Donante de óvulo	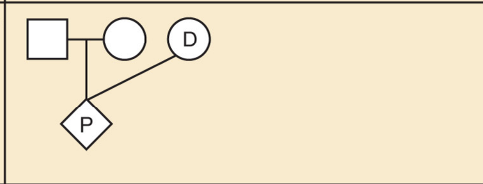	Pareja en la que la mujer está embarazada con un óvulo de donante y el esperma de la pareja. La línea de descendencia de la madre gestante es continua porque hay una relación biológica que puede afectar al feto (p. ej., teratógenos).
3. Solo madre sustituta	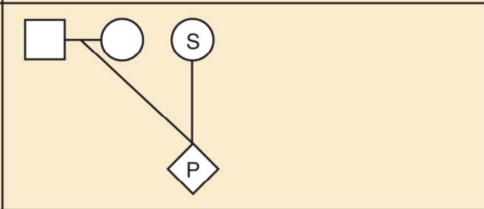	Pareja cuyos gametos se usan para implantarlos en una mujer (sustituta) que gesta el embarazo. La línea de descendencia de la madre sustituta es continua porque hay una relación biológica que puede afectar al feto (p. ej., teratógenos).
4. Madre sustituta donante de óvulo	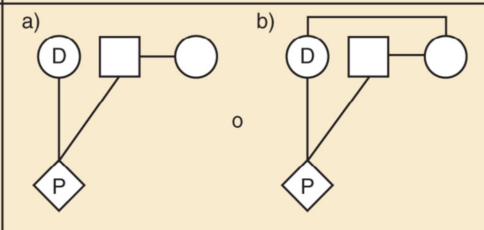	Pareja en la que el esperma del varón se usa para inseminar a a) una mujer sin relación o b) a una hermana que gesta el embarazo para la pareja.
5. Adopción planificada	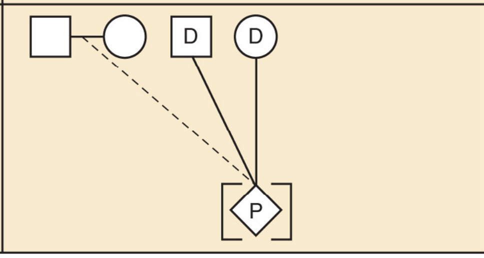	Pareja que contrata a una mujer para gestar un embarazo usando un óvulo de la mujer gestante y esperma de donante.

Fig. 97.3 Símbolos y definiciones correspondientes a las técnicas de reproducción asistida. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *17:424–433, 2008.)*

tiene sentido desde el punto de vista económico realizar un cribado de toda la población para identificar el pequeño número de personas que portan estas variantes. Como resultado, estas variantes suelen permanecer sin detectar, a menos que una pareja cuyos dos miembros portan variantes patogénicas que afectan al mismo gen tenga un hijo afectado.

Sin embargo, en algunas poblaciones genéticamente aisladas (pequeñas poblaciones aisladas por la geografía, motivos religiosos, culturales o del idioma) determinadas variantes patogénicas recesivas son mucho más habituales que en la población general. Incluso aunque puede que no haya una consanguinidad mayor, las parejas de estas poblaciones genéticamente aisladas tienen una mayor probabilidad de compartir alelos patogénicos heredados de un antepasado común. Se han desarrollado programas de cribado en algunos de estos grupos para detectar a las personas portadoras de variantes frecuentes causantes de enfermedad y, por tanto, con mayor riesgo de tener hijos afectados. Diversas enfermedades autosómicas recesivas son más frecuentes entre los judíos askenazíes que en la población general. A las parejas con antepasados judíos askenazíes se les debería ofrecer el cribado prenatal o preconcepcional para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (tasa de portadores 1:14), fibrosis quística (1:25), enfermedad de Tay-Sachs (1:25), disautonomía familiar (1:30), enfermedad de Canavan (1:40), glucogenosis tipo 1A (1:71), enfermedad de la orina del jarabe de arce (1:81), anemia de Fanconi tipo C (1:89), enfermedad de Niemann-Pick tipo A (1:90), síndrome de Bloom (1:100), mucolipidosis IV (1:120) y posiblemente la hipoglucemia hiperinsulinémica familiar neonatal.

La prevalencia de portadores de algunas variantes autosómicas recesivas en ciertas poblaciones más amplias es inusualmente elevada. En tales casos se supone la existencia de una **ventaja del heterocigoto.** La frecuencia de portadores de la drepanocitosis en la población africana y de fibrosis quística en la población de Europa del norte es mucho más elevada de lo que sería de esperar por mutaciones de novo. En estas poblaciones, es posible que los portadores heterocigotos hayan tenido una ventaja en términos de supervivencia y de reproducción sobre los no portadores. En la drepanocitosis se piensa que el estado de portador puede conferir cierta resistencia al paludismo; en la fibrosis quística sucede algo similar frente al cólera o a las infecciones por *Escherichia coli* enteropatógena. Se recomienda realizar el **cribado del estado de portador** basado en la población para la fibrosis quística en las

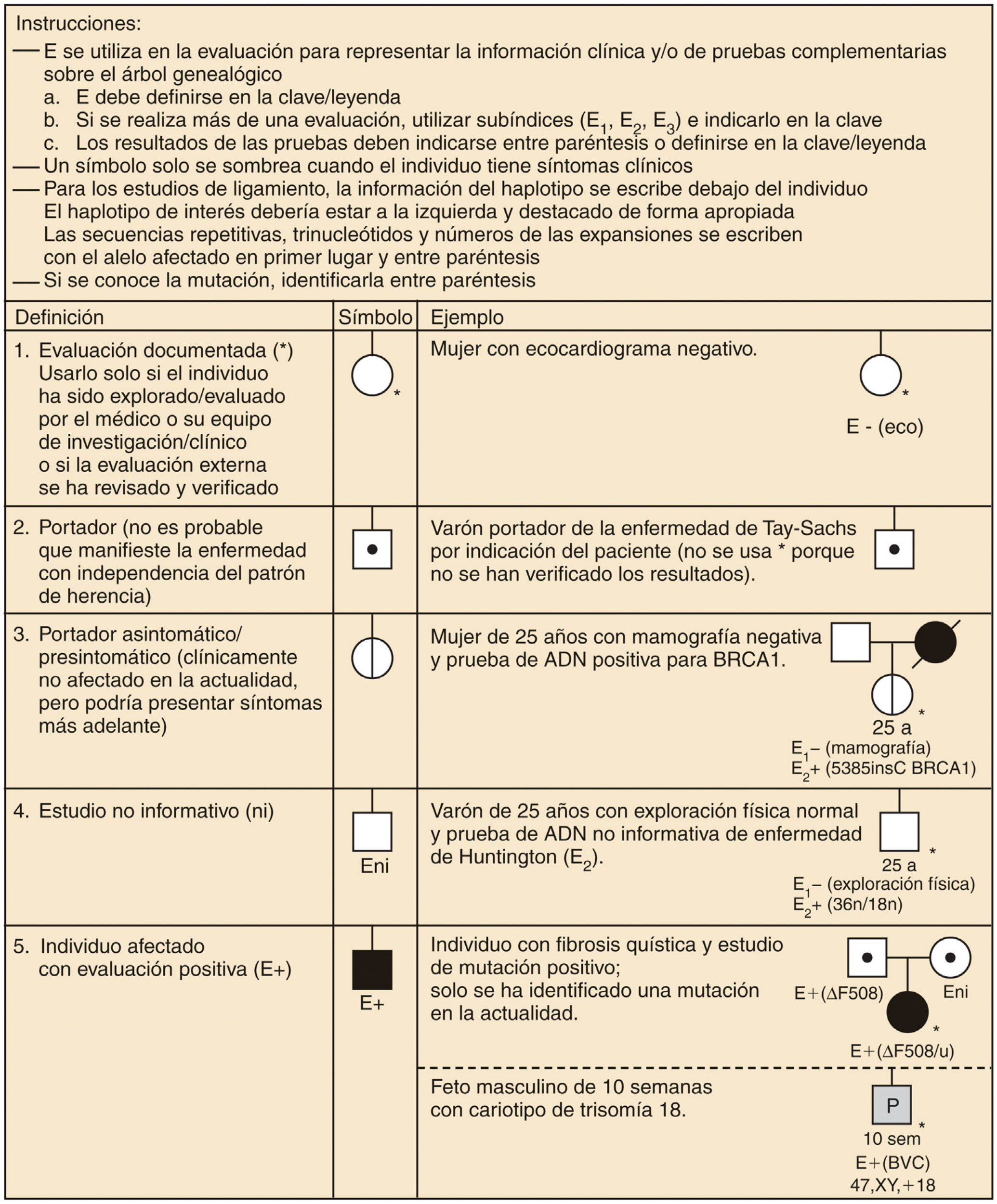

Fig. 97.4 Símbolos del árbol genealógico para la evaluación genética e información de las pruebas complementarias. *(De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors,* J Genet Couns *17:424–433, 2008.)*

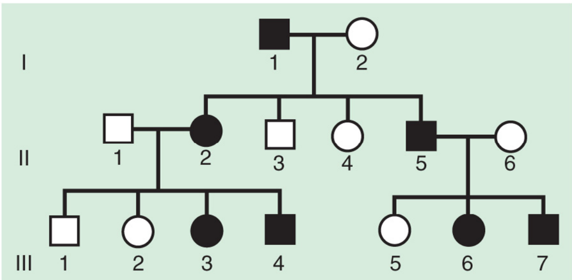

Fig. 97.5 Árbol genealógico de la herencia autosómica dominante, donde se muestra la herencia típica de una forma de acondroplasia (gen *FGFR3*) que sigue este patrón. En *negro* se muestran los pacientes afectados.

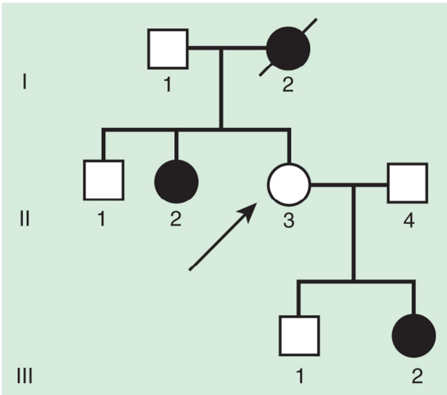

Fig. 97.6 Penetrancia incompleta. Esta familia segrega un síndrome de cáncer familiar, la poliposis adenomatosa familiar. El individuo II.3 es un portador obligado, pero no hay signos que sugieran la enfermedad. Se denomina no penetrante. En *negro* se muestran los pacientes afectados.

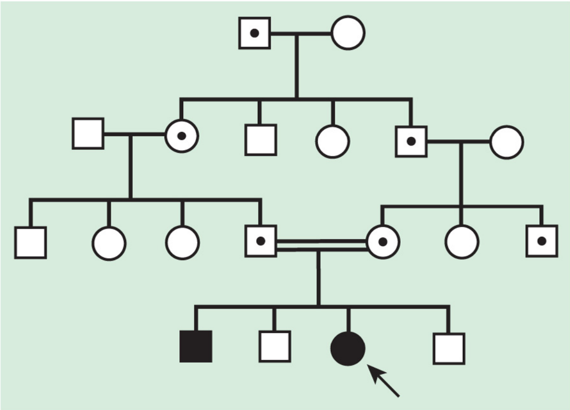

Fig. 97.7 **Árbol genealógico de la herencia autosómica recesiva con consanguinidad parental.** El *punto central* indica los portadores; en color *negro* aparecen los pacientes afectados.

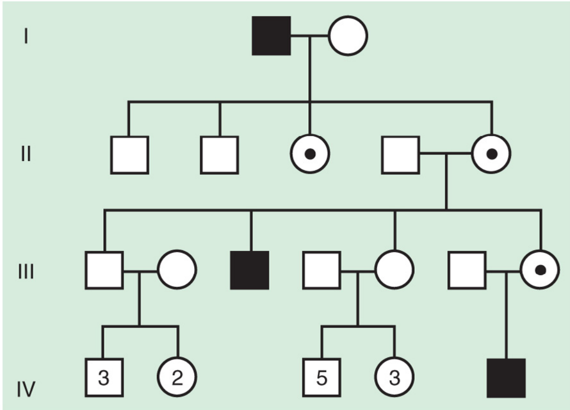

Fig. 97.9 **Árbol genealógico que muestra una herencia recesiva ligada al X.** El *punto central* indica los portadores; en color *negro* aparecen los pacientes afectados.

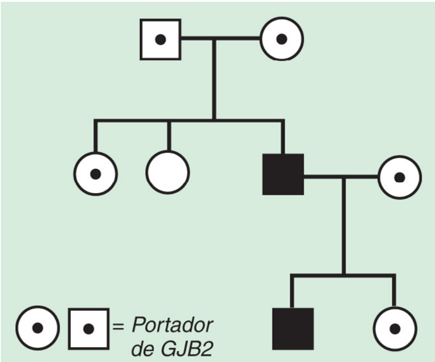

Fig. 97.8 **Herencia seudodominante.** Los pacientes afectados se representan en *negro* (hipoacusia). El *punto central* indica el portador asintomático (no afectado).

personas del norte de Europa y con ascendencia judía askenazí, así como la de la drepanocitosis en aquellas con ascendencia africana.

Si se conoce la frecuencia de una enfermedad autosómica recesiva, la frecuencia del estado heterocigoto o portador puede calcularse a partir de la **fórmula de Hardy-Weinberg:**

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

donde *p* es la frecuencia de un alelo del par y *q* es la frecuencia del otro. Por ejemplo, si la frecuencia de la fibrosis quística en los estadounidenses de raza blanca es de 1/2.500 (p^2), entonces puede calcularse la frecuencia del heterocigoto (2pq): si p^2 = 1/2.500, entonces p = 1/50 y q = 49/50; 2pq = 2 × 1/50 × 49/50 = 98/2.500, es decir, un 3,92%.

Herencia seudodominante

La **herencia seudodominante** se refiere a la observación de una transmisión aparentemente dominante (de un progenitor a un hijo) de un trastorno autosómico recesivo conocido (fig. 97.8). Esto sucede cuando una persona homocigota afectada tiene una pareja que es un portador heterocigoto. Esto es más probable que ocurra para rasgos recesivos relativamente comunes dentro de una población, como la anemia drepanocítica o la pérdida de audición autosómica recesiva no sindrómica causada por mutaciones deletéreas en el *GJB2,* el gen que codifica la conexina 26.

Herencia ligada al X

La herencia ligada al cromosoma X describe el patrón de herencia de la mayoría de los trastornos causados por cambios deletéreos en los genes localizados en el cromosoma X (fig. 97.9). En los trastornos de tipo X, los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres. Las mujeres portadoras de estos trastornos generalmente no se ven afectadas o, si se ven afectadas, se ven afectadas de manera más leve que los hombres. En cada embarazo, las mujeres portadoras tienen un 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 25% de probabilidades de tener una hija portadora y un 50% de probabilidades de tener un hijo que no herede el gen vinculado al cromosoma X mutado. Dado que los hombres afectados transmiten su cromosoma X a todas sus hijas y su cromosoma Y a todos sus hijos, tienen un 50% de probabilidades de tener un hijo no afectado que no sea portador del gen de la enfermedad y un 50% de probabilidades de tener una hija portadora. La transmisión entre hombres no incluye la herencia ligada al cromosoma X, pero sí se observa con la herencia autosómica dominante y la ligada al cromosoma Y.

Una mujer puede presentar en ocasiones signos de un rasgo ligado al X de forma similar a los varones. Esto puede suceder por la homocigosidad de un rasgo ligado al X, por la presencia de una anomalía de un cromosoma sexual (mujer 45,X o 46,XY), o por una inactivación no aleatoria del cromosoma X. La **inactivación del cromosoma X** se produce en una fase precoz del desarrollo e implica la inactivación aleatoria e irreversible de la mayoría de los genes presentes en un cromosoma X de las células femeninas (fig. 97.10). En algunos casos, un número predominante de células inactiva el mismo cromosoma X, lo que da lugar a la expresión fenotípica de una variante patogénica ligada al X si esta reside en el cromosoma activo. Esto puede suceder debido al azar o a la selección contra las células que hayan inactivado el cromosoma X que tiene el gen normal, o por anomalías del cromosoma X que resultan en la inactivación del cromosoma X que porta el gen normal.

En algunos trastornos ligados al cromosoma X, tanto los hombres **hemocigotos** como las mujeres heterocigotas que portan un gen afectado ligado al cromosoma X tienen manifestaciones fenotípicas similares. En estos casos, un hombre afectado tendrá un 50% de probabilidad de tener una hija afectada y un 50% de probabilidad de tener un hijo no afectado en cada embarazo, mientras que en el caso de la mujer la mitad de la descendencia masculina y femenina se verá afectada (fig. 97.11). Algunos trastornos ligados al cromosoma X son letales en un alto porcentaje de hombres, como la **incontinencia pigmentaria** (v. cap. 614.7). En tales casos, el pedigrí típicamente muestra solo mujeres afectadas y una proporción total de mujeres/hombres de 2:1, con un mayor número de abortos espontáneos (fig. 97.12).

HERENCIA LIGADA AL Y

Existen pocos rasgos ligados al Y, que presentan *solo* una transmisión de varón a varón y únicamente se ven afectados los varones (fig. 97.13). La mayoría de los genes ligados al Y están relacionados con la determinación del sexo masculino y la reproducción, y se asocian a infertilidad. Por tanto, es infrecuente observar una transmisión familiar de un trastorno ligado al Y. Sin embargo, los avances en las tecnologías de reproducción asistida pueden permitir la transmisión familiar de la infertilidad masculina.

HERENCIA ASOCIADA A LAS REGIONES SEUDOAUTOSÓMICAS

Hay que destacar las regiones seudoautosómicas de los cromosomas X e Y. Debido a que estas regiones están formadas por secuencias homólogas de nucleótidos, los genes que se encuentran en estas regiones están presentes en igual número tanto en hombres como en mujeres. *SHOX* es uno de los genes mejor caracterizados localizado en estas regiones. Las mutaciones heterocigotas del gen *SHOX* provocan la **discondrosteosis de Leri-Weil,** una displasia esquelética infrecuente que implica el arqueamiento bilateral de los antebrazos con luxaciones del cúbito en la muñeca y talla baja generalizada. Las mutaciones homocigotas de *SHOX* provocan un cuadro mucho más grave, el **enanismo mesomélico de Langer.**

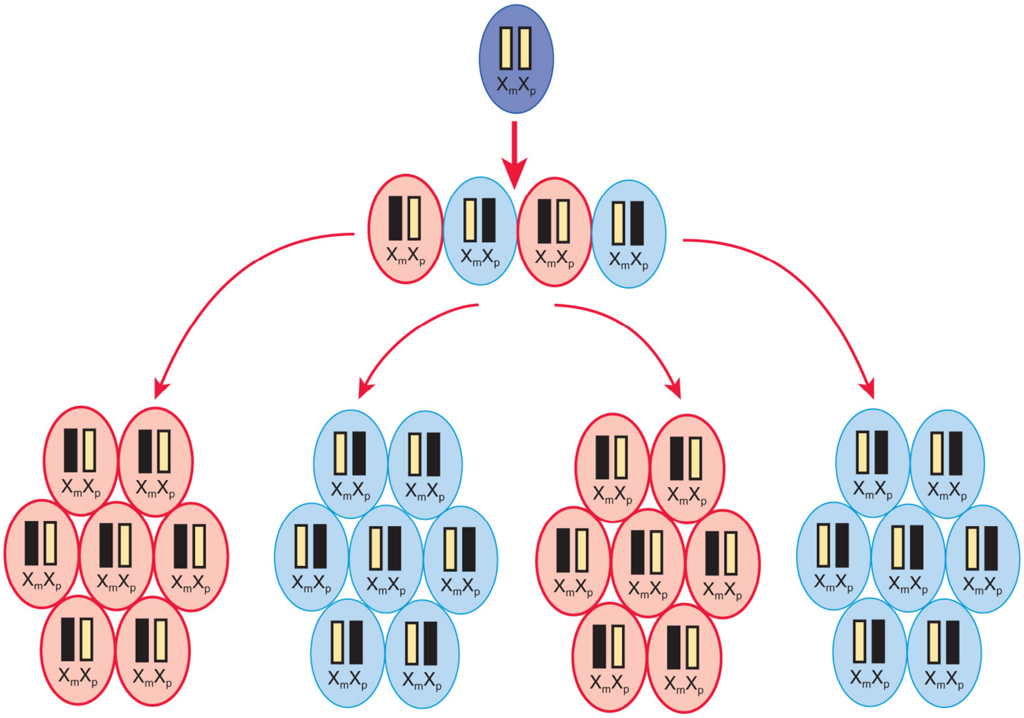

Fig. 97.10 **Inactivación del cromosoma X.** En *negro* se marca el cromosoma X activo. El color de la célula representa que su cromosoma X activo deriva del padre (X_p, *azul*) o de la madre (X_m, *rosa*).

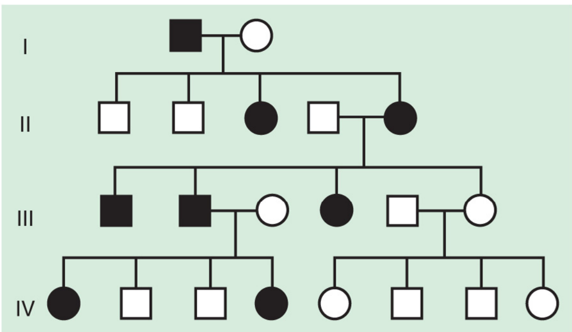

Fig. 97.11 **Árbol genealógico con un patrón que demuestra una herencia dominante ligada al X.** En color *negro* aparecen los pacientes afectados. Obsérvese que no hay transmisión de padre a hijo varón en esta situación, y la hemicigosidad (es decir, gen ligado al X en un varón) no es mortal. En algunas enfermedades dominantes ligadas al X, los varones ligados al X tienen un fenotipo más grave y puede que no sobrevivan. En este caso, solo las mujeres manifiestan la enfermedad (v. fig. 97.12).

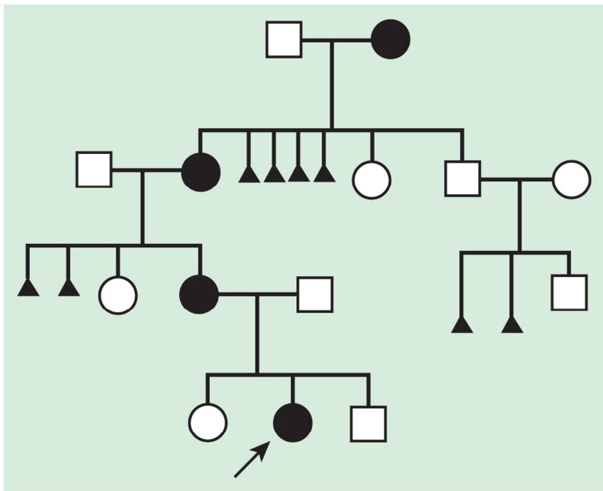

Fig. 97.12 **Árbol genealógico de una enfermedad dominante ligada al X con letalidad masculina, como la incontinencia de pigmento.** En color *negro* aparecen los pacientes afectados.

HERENCIA DIGÉNICA

Este tipo de herencia explica la aparición de **retinitis pigmentaria (RP)** en los hijos de progenitores que portan una variante patogénica cada uno en un gen distinto asociado a la RP (fig. 97.14). Ambos progenitores tienen una visión normal, como sería de esperar, pero los hijos que sean **dobles heterocigotos** (que han heredado ambas mutaciones) desarrollan RP. Los árboles genealógicos digénicos presentan características de herencia tanto autosómica dominante (transmisión vertical) como autosómica recesiva (riesgo de recurrencia del 25%). Una pareja en la que ambos progenitores sanos sean portadores de la mutación en dos genes distintos asociados a RP que presenten herencia digénica tienen un riesgo del 25% de tener hijos afectados, a semejanza de lo que sucede en la herencia autosómica recesiva. Sin embargo, sus hijos afectados y los hijos afectados de las generaciones posteriores tienen un riesgo del 25% de transmitir ambas mutaciones a su descendencia, que estaría afectada (transmisión vertical).

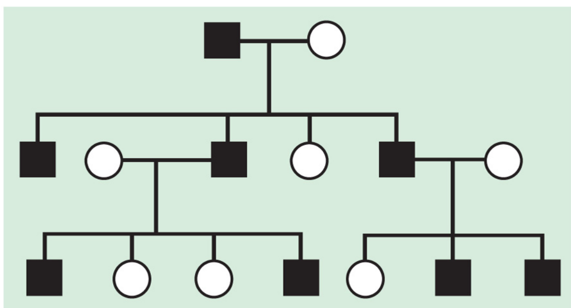

Fig. 97.13 **Herencia ligada al Y.** En color *negro* aparecen los pacientes afectados.

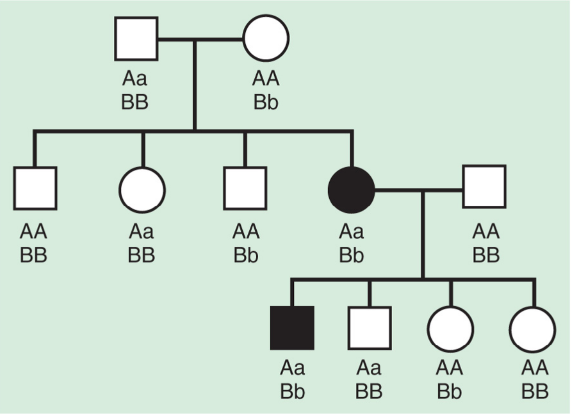

Fig. 97.14 **Árbol genealógico digénico.** En este caso, los alelos de la enfermedad son *a* y *b,* que residen en loci genéticos o genes distintos. Para que una persona desarrolle la enfermedad se requiere la heterocigosidad de los alelos mutantes en ambos genes (A/a;B/b). En color *negro* aparecen los pacientes afectados.

HERENCIA SEUDOGENÉTICA Y AGRUPAMIENTO FAMILIAR

En ocasiones, hay razones no genéticas para la aparición de una enfermedad concreta en varios miembros de una familia, lo que puede simular una transmisión genética. Entre los factores no genéticos se encuentran los de tipo ambiental identificables, la exposición a teratógenos o la existencia de factores aún no determinados e indefinidos. Como ejemplo de factores identificables, puede que varios hermanos de una familia tengan asma debido a la exposición al humo de cigarrillos de sus progenitores, o bien talla baja, retraso del desarrollo y un aspecto facial anómalo debido al consumo de alcohol durante la gestación.

En otros casos, la enfermedad es lo bastante frecuente en la población general como para que un cierto agrupamiento familiar pueda producirse simplemente por azar. El cáncer de mama afecta al 11% de todas las mujeres y puede que varias mujeres de una misma familia desarrollen cáncer de mama incluso sin predisposición genética. Sin embargo, el cáncer de mama hereditario asociado con mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* debería sospecharse en cualquier mujer con antecedentes personales de cáncer de mama aparecido antes de los 50 años, cáncer de mama y ovario de inicio precoz a cualquier edad, cáncer de mama bilateral o multifocal, antecedentes familiares de cáncer de mama, o cáncer de mama y ovario compatible con una herencia autosómica dominante, así como en casos de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama en el varón.

Sin embargo, esta agrupación dentro de las familias puede estar causada por factores genéticos aún no definidos o variantes de secuencias patógenas no identificadas (nucleares o mitocondriales).

HERENCIA NO TRADICIONAL

Algunas enfermedades genéticas se heredan de un modo que no sigue los patrones mendelianos clásicos. Este patrón no tradicional de herencia aparece en las enfermedades mitocondriales, las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes y los defectos por impronta.

Herencia mitocondrial

El genoma mitocondrial de una persona deriva por completo de su madre porque el espermatozoide contiene relativamente pocas mitocondrias, que se degradan después de la fecundación. Por tanto, las **enfermedades mitocondriales** presentan esencialmente una **herencia materna.** Una mujer con una enfermedad mitocondrial solo tendrá hijos afectados de ambos sexos, mientras que un varón afectado no tendrá descendencia con la enfermedad (fig. 97.15). Las mutaciones del ADN mitocondrial suelen ser deleciones o mutaciones puntuales; de forma global, 1 de cada 400 personas tiene una mutación heredada y patógena del ADN mitocondrial (v. cap. 106). En familias concretas la herencia mitocondrial puede ser difícil de distinguir de una herencia autosómica dominante o ligada al X, pero en muchos casos, si se presta atención al sexo de los progenitores que transmiten y que no transmiten la enfermedad, se puede sospechar una base mitocondrial (tabla 97.1).

Las mitocondrias son la fuente celular de energía, de modo que los órganos más afectados por la presencia de mitocondrias anómalas son los que

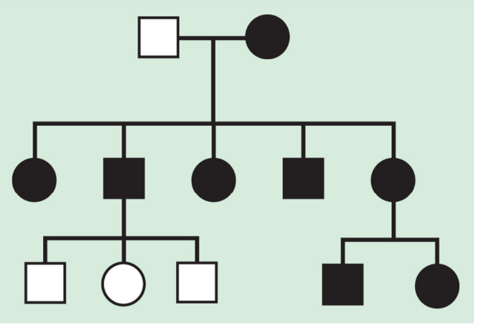

Fig. 97.15 **Árbol genealógico de una enfermedad mitocondrial que muestra una herencia materna.** En color *negro* aparecen los pacientes afectados.

tienen mayores necesidades energéticas, como el cerebro, el músculo, el corazón y el hígado (v. caps. 105.4, 388, 616.2 y 629.4) (fig. 97.16). Las manifestaciones más frecuentes son el retraso en el desarrollo, convulsiones, disfunción cardiaca, disminución de la fuerza y el tono muscular, y problemas de audición y visión.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales pueden ser muy variables, debido en parte a que las células pueden contener múltiples mitocondrias, de las que cada una tiene varias copias del genoma mitocondrial. Por tanto, una célula puede tener una mezcla de genomas sanos y patológicos, lo que se denomina **heteroplasmia.** Por el contrario, la **homoplasmia** se refiere a un estado en el que todas las copias del genoma mitocondrial llevan la misma variante de secuencia. La segregación desigual de mitocondrias mutantes y normales y la ventaja replicativa pueden producir grados variables de heteroplasmia en las células de una persona afectada, incluido cada óvulo individual de la mujer afectada. Debido a esto, la madre puede ser asintomática y aun así tener niños con una afectación grave. El nivel de heteroplasmia en el que suelen aparecer los síntomas de la enfermedad también puede variar dependiendo del tipo de variante mitocondrial. La detección de variantes del genoma mitocondrial puede requerir tomar muestras del tejido afectado para analizar el ADN. Las pruebas para detectar las variantes del ADN mitocondrial pueden ser inadecuadas en algunos tejidos, como la sangre, porque la variante puede encontrarse sobre todo en los tejidos afectados, como el músculo (fig. 97.17).

El factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF-15) y los niveles de lactato en sangre son pruebas de detección de trastornos mitocondriales.

Enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes

Estas enfermedades se distinguen por la naturaleza dinámica especial de la variante causante de la enfermedad. Algunas de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes son el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, las ataxias espinocerebelosas y algunas otras (tabla 97.2 y fig. 97.18). Estas enfermedades se deben a la expansión del número de repeticiones de tres pares de bases. El **gen del X frágil,** *FMR1,* tiene normalmente entre 5 y 40 tripletes CGG. Un error en la replicación puede dar lugar a la expansión de este número hasta un nivel en la zona gris de 41-58 repeticiones, o a un nivel denominado **premutación,** que consta de 59-200 repeticiones. Algunos portadores de la premutación, más frecuentemente varones, desarrollan un síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) en la edad adulta. Las mujeres portadoras de la premutación tienen un riesgo de sufrir una insuficiencia ovárica primaria asociada con el X frágil *(FXPO1).* Las personas con una premutación también tienen un riesgo de presentar una mayor expansión del gen en las meiosis posteriores, de modo que se entra en el rango de **mutación completa** (>200 repeticiones) en la descendencia. Cuando se alcanza este valor, el gen *FMR1* se hipermetila y se pierde la producción de la proteína que codifica.

Algunas expansiones de tripletes asociadas con otros genes pueden producir enfermedad mediante un mecanismo distinto a la disminución de producción proteica. En la enfermedad de Huntington la expansión provoca que el producto génico tenga un efecto nuevo y tóxico sobre las neuronas de los ganglios basales. En la mayoría de los trastornos de repetición de tripletes existe una correlación clínica con el tamaño de la expansión, de modo que una expansión más extensa provoca una mayor gravedad y que la enfermedad aparezca a una edad más temprana. La observación de una mayor gravedad del trastorno y de una edad más temprana de inicio en

Tabla 97.1 Ejemplos representativos de enfermedades debidas a mutaciones del ADN mitocondrial y su herencia

ENFERMEDAD	FENOTIPO	MUTACIÓN MÁS FRECUENTE DE LA MOLÉCULA DEL ADNmt	HOMOPLASMIA FRENTE A HETEROPLASMIA	HERENCIA
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Atrofia rápida del nervio óptico que provoca ceguera en adultos jóvenes; sesgo sexual, aproximadamente 50% hombres con pérdida de la visión y solo 10% mujeres	Sustitución p.Arg340His en el gen *ND1* del complejo I de la cadena de transporte de electrones; otras mutaciones de aminoácidos del complejo I	Homoplásmica (generalmente)	Materna
NARP, enfermedad de Leigh	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, acidosis láctica	Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa	Heteroplásmica	Materna
MELAS	Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, seudoictus; puede manifestarse solo como diabetes mellitus o sordera	Mutación puntual en el $ARNt^{Leu}$	Heteroplásmica	Materna
MERRF	Epilepsia mioclónica, fibras rojas rasgadas en el músculo, ataxia, hipoacusia neurosensorial	Mutación puntual en el $ARNt^{Lys}$	Heteroplásmica	Materna
Hipoacusia	Hipoacusia neurosensorial progresiva, a menudo inducida por antibióticos aminoglucósidos	m. 1555A > G Mutación en el ARNr 12S	Homoplásmica	Materna
	Hipoacusia neurosensorial no sindrómica	M. A7445A > G en el ARNr 12S	Homoplásmica	Materna
Oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC)	Debilidad progresiva de los músculos extraoculares, cardiomiopatía, ptosis, bloqueo cardiaco ataxia, pigmentación retiniana, diabetes	Mutación puntual común MELAS en el $ARNt^{Lys}$; amplias deleciones similares al SKS	Heteroplásmica	Materna si mutaciones puntuales
Síndrome de Pearson	Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica	Deleciones amplias	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas
Síndrome de Kearns-Sayre (SKS)	OEP de inicio precoz con bloqueo cardiaco, pigmentación retiniana	Gran deleción de 5 kb	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas

ADNmt, ADN mitocondrial; ARNr, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia.
De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors: *Thompson & Thompson genetics in medicine*, ed 6, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 246.

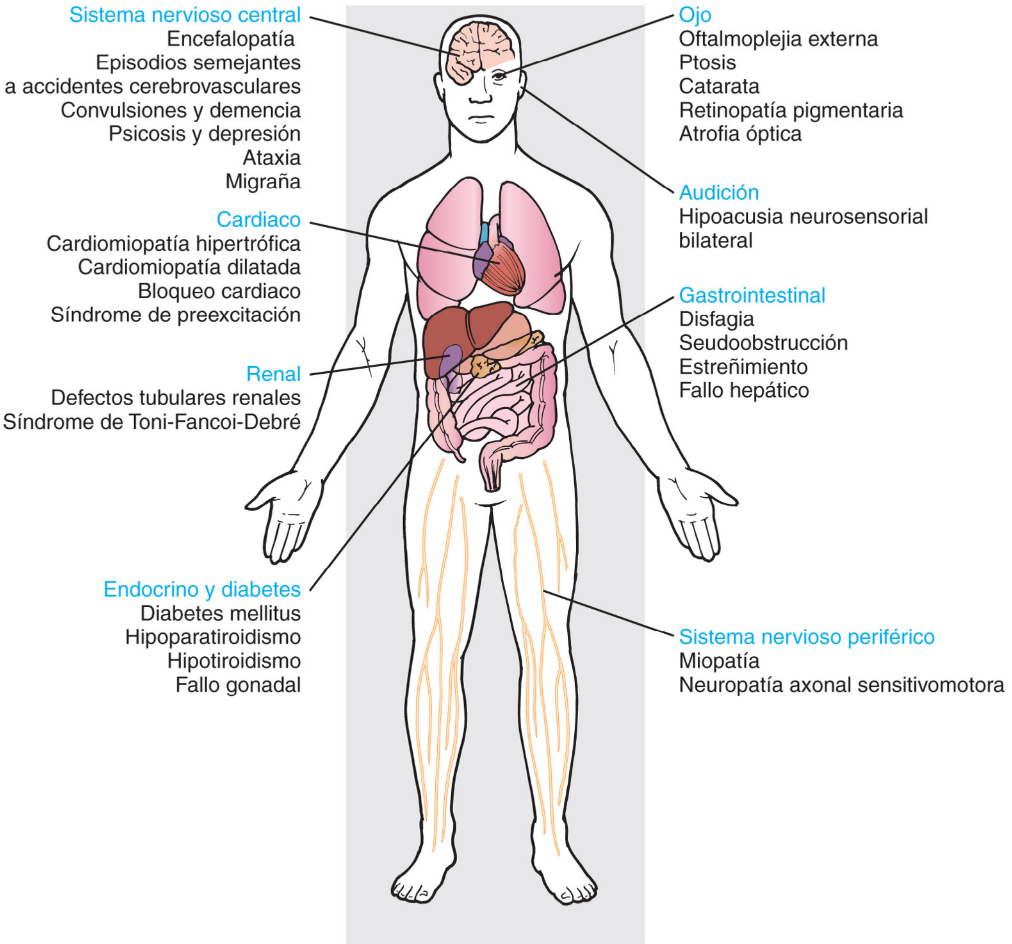

Fig. 97.16 La gama de tejidos afectados y fenotipos clínicos asociados con mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt). *(Modificada de Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease,* Lancet *345: SI17–SI21, 1999.)*

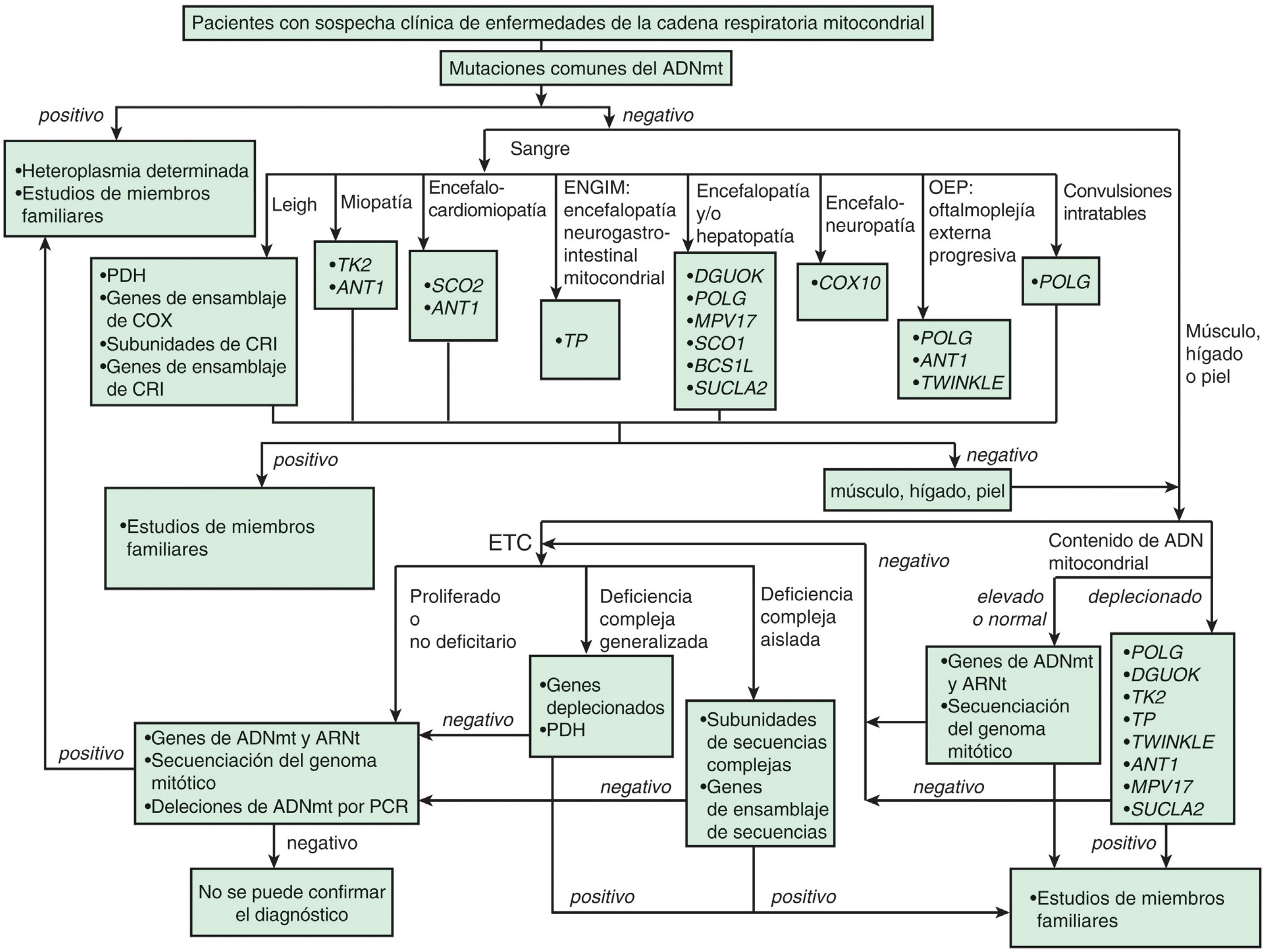

Fig. 97.17 Algoritmo clínico para pruebas de diagnóstico genético de ADN mitocondrial (ADNmt) y ADN nuclear (ADNn) en pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales (Baylor College of Medicine, Mitochondrial Diagnostics Laboratory). CR, cadena respiratoria; CRI, complejo respiratorio I; CTE, cadena de transporte de electrones; ENGIM, encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial; OEP, oftalmoplejia externa progresiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PDH, piruvato deshidrogenasa. *(De Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al: The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease,* Mol Genet Metab *94:16–37, 2008.)*

las generaciones posteriores se denomina **anticipación genética** y es una característica definitoria de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes (fig. 97.19).

Impronta genética

Las dos copias de la mayoría de los genes autosómicos son equivalentes desde el punto de vista funcional. Sin embargo, en un pequeño número, solo una de ellas se transcribe y la otra se silencia. Este silenciamiento génico suele asociarse a la metilación del ADN, que es una **modificación epigenética,** es decir, sin modificación de la secuencia de nucleótidos del ADN (fig. 97.20). En la **impronta,** la expresión génica depende del progenitor del que proviene el cromosoma (v. cap. 98.8). Las enfermedades por impronta se deben a un desequilibrio de las copias activas de un gen determinado, lo que puede ocurrir por varios motivos. Los **síndromes de Prader-Willi** y de **Angelman,** que son dos enfermedades distintas asociadas a una alteración del desarrollo, son ilustrativos. Ambos se asocian a microdeleciones del cromosoma 15q11-12. La microdeleción que se produce en el síndrome de Prader-Willi siempre se encuentra en el cromosoma 15 de origen paterno, mientras que en el síndrome de Angelman se trata de la copia materna. El gen *UBE3A* es el gen responsable del síndrome de Angelman. La copia paterna del gen *UBE3A* se silencia por mecanismos transcripcionales en el cerebro, mientras que la copia materna se sigue transcribiendo. Si una persona tiene una deleción materna se produce una cantidad insuficiente de proteína UBE3A en el cerebro, lo que provoca los déficits neurológicos observados en este síndrome.

La **disomía uniparental (DUP),** un fenómeno infrecuente en el que un niño hereda ambas copias de un cromosoma del mismo progenitor, es otro mecanismo genético que puede provocar los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. La herencia de ambos cromosomas 15 de la madre es una situación funcionalmente idéntica a la deleción de la región 15q12 paterna y producirá un síndrome de Prader-Willi. Alrededor del 30% de los casos de Prader-Willi se deben a una mutación DUP15 materna, mientras que la DUP15 paterna supone solo el 3% de los casos de síndrome de Angelman (v. cap. 98.8).

Una mutación en un gen con impronta es otra causa. Las variantes patogénicas del gen *UBE3A* suponen casi el 11% de los pacientes con síndrome de Angelman y también dan lugar a una transmisión familiar. La causa más infrecuente es una mutación en el centro de impronta, que origina una incapacidad para establecer la impronta. En una mujer la incapacidad de restablecer la impronta del cromosoma 15 paterno dará lugar a un riesgo del 50% de transmisión de una copia metilada de forma incorrecta del gen *UBE3A* a un niño que presentará un síndrome de Angelman.

Aparte de la región 15q12, otras regiones con impronta de interés clínico son las del brazo corto del cromosoma 11 (donde se encuentran los genes del síndrome de Beckwith-Wiedemann y de la nesidioblastosis) y el brazo largo del cromosoma 7 con DUP materna de la región 7q, que se ha asociado a algunos casos de talla baja idiopática y de síndrome de Russell-Silver.

La impronta de un gen puede producirse durante la gametogénesis o en la fase inicial del desarrollo embrionario (reprogramación). Los genes

Tabla 97.2 Enfermedades asociadas a las expansiones de repeticiones de polinucleótidos

ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA REPETIDA	RANGO NORMAL	RANGO ANÓMALO	PROGENITOR EN EL QUE SUELE PRODUCIRSE LA EXPANSIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA EXPANSIÓN
CATEGORÍA 1						
Enfermedad de Huntington	Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo	CAG	6-34	36-100 o más	Más a menudo a través del padre	Exón
Atrofia muscular espinal y bulbar	Enfermedad de la motoneurona de inicio adulto asociada a insensibilidad a los andrógenos	CAG	11-34	40-62	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 1	Ataxia, disartria y dismetría progresivas	CAG	6-39	41-81	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 2	Ataxia y disartria progresivas	CAG	15-29	35-59	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	Distonía, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa	CAG	13-36	68-79	Más a menudo a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 6	Ataxia, disartria y nistagmo progresivos	CAG	4-16	21-27	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	Ataxia, disartria y degeneración retiniana progresivas	CAG	7-35	38-200	Más a menudo a través del padre	—
Ataxia espinocerebelosa tipo 17	Ataxia, demencia, bradicinesia y dismetría progresivas	CAG	29-42	47-55	—	Exón
Atrofia dentadorubral-palidoluysiana/síndrome de Haw-River	Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia	CAG	7-25	49-88	Más a menudo a través del padre	Exón
CATEGORÍA 2						
Seudoacondroplasia/displasia epifisaria multiple	Talla baja, laxitud articular, artropatía degenerativa	GAC	5	6-7	—	Exón
Distrofia muscular oculofaríngea	Debilidad proximal de las extremidades, disfagia, ptosis	GCG	6	7-13	—	Exón
Displasia cleidocraneal	Talla baja, suturas craneales abiertas con cráneo prominente, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales	GCG, GCT, GCA	17	27 (expansión observada en 1 familia)	—	Exón
Simpolidactilia	Polidactilia y sindactilia	GCG, GCT, GCA	15	22-25	—	Exón
CATEGORÍA 3						
Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19)	Atrofia muscular, arritmia cardiaca, cataratas, alopecia frontal	CTG	5-37	100 a varios miles	Cualquiera de los progenitores, pero la expansión a la forma congénita a través de la madre	Región no traducida 3′
Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3)	Atrofia muscular, arritmia cardiaca, cataratas, alopecia frontal	CCTG	<75	80-11.000	—	Región no traducida 3′
Ataxia de Friedreich	Ataxia progresiva de las extremidades, disartria, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas	GAA	7-2	200-900 o más	Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores	Intrón
Síndrome del X frágil (FRAXA)	Discapacidad intelectual, orejas y mandíbula grandes, macroorquidia en los varones	CGG	6-52	200-2.000 o más	Exclusivamente a través de la madre	Región no traducida 5′
Sitio frágil (FRAXE)	Discapacidad intelectual leve	GCC	6-35	>200	Más a menudo a través de la madre	Región no traducida 5′
Ataxia espinocerebelosa tipo 8	Ataxia de inicio adulto, disartria, nistagmo	CTG	16-37	107-127	Más a menudo a través de la madre	Región no traducida 3′
Ataxia espinocerebelosa tipo 10	Ataxia y crisis comiciales	ATTCT	12-16	800-4.500	Más a menudo a través del padre	Intrón
Ataxia espinocerebelosa tipo 12	Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad variable en el momento del inicio	CAG	7-28	66-78	—	Región no traducida 5′
Epilepsia mioclónica progresiva tipo 1	Convulsiones de inicio en la juventud, mioclonía, demencia	Motivo repetido de 12 pb	2-3	30-75	Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores	Región no traducida 5′

De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al: *Medical genetics*, ed 3, St Louis, 2006, Mosby, p 82.

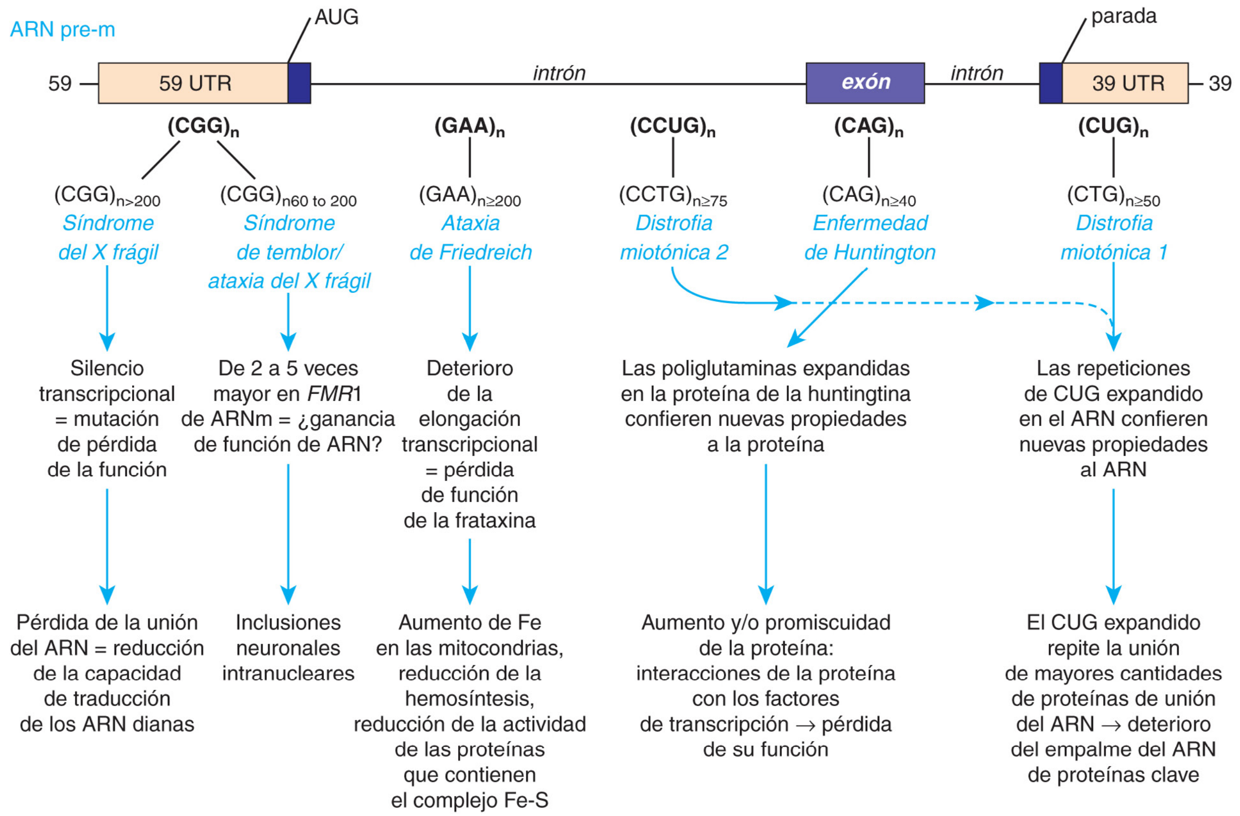

Fig. 97.18 La ubicación de las expansiones de repetición de trinucleótidos y la secuencia de cada trinucleótido en 5 enfermedades representativas de repetición de trinucleótidos, mostradas en un esquema de un ARN genérico pre-mensajero (ARNm). También se indica el número mínimo de repeticiones en la secuencia de ADN del gen afectado asociado con la enfermedad, así como el efecto de la expansión sobre el ARN o la proteína mutante. *(De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors:* Thompson & Thompson genetics in medicine, *ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier; basado en parte en una figura inédita de John A. Phillips III, Vanderbilt University.)*

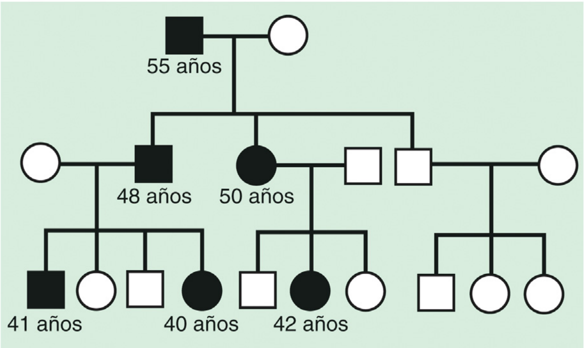

Fig. 97.19 Árbol genealógico de la distrofia miotónica que ilustra el fenómeno genético de anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados de la familia con una enfermedad autosómica dominante es menor en las generaciones más recientes. En *negro,* los pacientes afectados.

pueden inactivarse o activarse por varios mecanismos, como la metilación o desmetilación del ADN (o la acetilación o desacetilación de las histonas) con distintos patrones de (des)metilación observados en las regiones cromosómicas paternas o maternas susceptibles de impronta. Algunos genes muestran una impronta con especificidad tisular (v. fig. 97.20). Varios estudios sugieren que puede haber una incidencia pequeña, pero significativamente aumentada, de trastornos por impronta (en concreto, los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Angelman) asociados a las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides. Sin embargo, es probable que la incidencia global de estos trastornos en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida sea menor del 1%.

HERENCIA MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA

La herencia multifactorial implica a los rasgos que se deben a una combinación de factores heredados, ambientales y estocásticos (fig. 97.21). Los rasgos multifactoriales difieren de la **herencia poligénica,** que se aplica a los rasgos resultantes de los efectos aditivos de múltiples genes. Los rasgos multifactoriales se segregan en el seno de las familias, pero no presentan un patrón de herencia constante o reconocible. Sus características son las siguientes:

- Existe una tasa similar de recurrencia entre todos los familiares de primer grado (progenitores, hermanos, hijos del niño afectado). Es infrecuente encontrar un incremento sustancial del riesgo en los familiares más lejanos que el segundo grado respecto al caso índice.
- El riesgo de recurrencia se relaciona con la incidencia de la enfermedad.
- Algunos trastornos tienen una predilección por uno de los sexos, como lo indica una incidencia desigual entre varones y mujeres. La estenosis pilórica es más habitual en varones, mientras que la luxación congénita de cadera es más frecuente en mujeres. Con una alteración de la proporción entre sexos, el riesgo es mayor en los familiares de un caso índice cuyo sexo se ve afectado con menos frecuencia que los familiares de un caso índice del sexo afectado con más frecuencia. Por ejemplo, el riesgo de un hijo varón de una mujer afectada con estenosis pilórica del lactante es del 18%, en comparación con un valor del 5% en los hijos varones de un varón afectado. Se supone que la mujer tiene una mayor susceptibilidad genética que puede transmitir a su descendencia.
- La probabilidad de que ambos gemelos monocigóticos estén afectados por la misma malformación es menor del 100%, pero es mucho mayor que la posibilidad de que ambos miembros de una pareja de gemelos dicigóticos estén afectados. Esto contrasta con el patrón de la herencia mendeliana, en la que los gemelos monocigóticos casi siempre comparten los trastornos genéticos con penetrancia completa.
- El riesgo de recurrencia aumenta cuando están afectados varios miembros de la familia. Un ejemplo sencillo es que el riesgo de recurrencia de labio leporino y paladar hendido unilaterales para una pareja con un hijo afectado es del 4%, que aumenta al 9% si tiene dos hijos afectados.

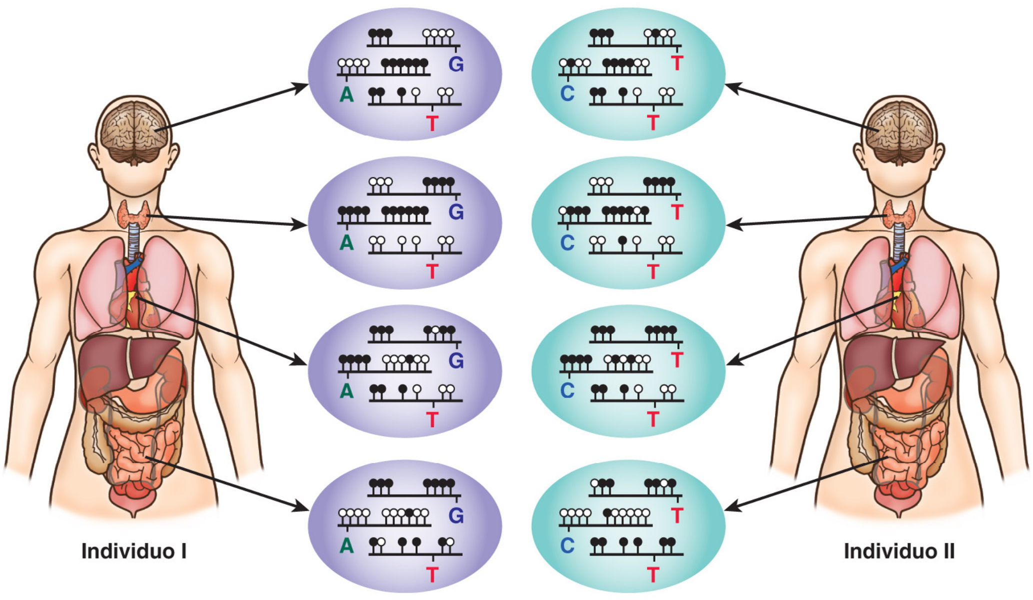

Fig. 97.20 **Metilación del ADN con especificidad tisular y heterogeneidad epigenética entre los individuos.** Un subgrupo de los patrones de metilación del ADN en una célula es característico de ese tipo celular. La metilación del ADN con especificidad del tipo celular y tisular se ilustra por las variaciones entre los distintos órganos en los grupos de CpGs metilados en el mismo individuo. A pesar de la homogeneidad global en cuanto a los patrones de metilación del ADN específicos de cada tejido, existen variaciones de dichos patrones entre las distintas personas. Los CpGs metilados se indican con *círculos negros* y los no metilados, con *círculos blancos*. Los SNP se indican por la base correspondiente. *(Reproducida de Brena RM, Huang THM, Plass C: Toward a human epigenome,* Nat Genet *38:1359–1360, 2006.)*

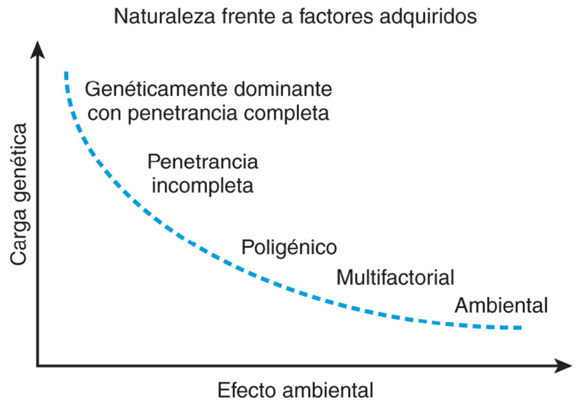

Fig. 97.21 La disminución progresiva de la carga genética que contribuye al desarrollo de una enfermedad crea una transición suave en la distribución de las enfermedades en un diagrama etiológico. En teoría, ninguna enfermedad está completamente libre de la influencia de los factores genéticos y ambientales. *(De Bomprezzi R, Kovanen PE, Martin R: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits,* J Med Genet *40:553–559, 2003. Reproducida con autorización del BMJ Publishing Group.)*

En ocasiones es difícil distinguir entre una etiología multifactorial y mendeliana en las familias con múltiples personas afectadas.

- El riesgo de recurrencia puede ser mayor cuando la enfermedad es más grave. Por ejemplo, un lactante que tenga una enfermedad de Hirschsprung de segmento largo tiene mayor probabilidad de tener un hermano afectado que el que tiene una forma de la enfermedad de segmento corto.

Existen dos tipos de rasgos multifactoriales. Uno muestra una variación continua en la que las personas «normales» están dentro de un rasgo estadístico (definido a menudo como el rango comprendido entre 2 desviaciones estándar (DS) por encima y por debajo de la media) y las personas que quedan fuera de dicho rango se consideran «anómalas». Algunos ejemplos son la inteligencia, presión arterial, talla y el perímetro craneal. Para muchos de estos rangos, los valores de la descendencia pueden estimarse en función de una media modificada de los valores de los progenitores, y los factores nutricionales y ambientales desempeñan una función significativa.

En el caso de otros rasgos multifactoriales, la distinción entre lo normal y lo anómalo se basa en la presencia o ausencia de un rasgo concreto, como en la estenosis pilórica, defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas y labio leporino-paladar hendido. Tales rasgos siguen un **modelo de umbral** (v. fig. 97.15). Se ha propuesto la existencia de una distribución de predisposición debida a factores genéticos y no genéticos en la población. Las personas que exceden una predisposición umbral se ven afectadas por el rasgo, mientras que las que están por debajo no.

El balance entre factores genéticos y ambientales se demuestra en los defectos del tubo neural. Los factores genéticos están implicados por el mayor riesgo de recurrencia que tienen los progenitores de un hijo afectado en comparación con la población general. Este riesgo es del 3%, menor del que sería de esperar si el rasgo estuviese causado por un único gen con penetrancia completa. El papel de los factores ambientales no genéticos se ve aún más respaldado por el hecho de que el riesgo de recurrencia puede disminuirse hasta un 87% si la futura madre ingiere 4 mg/día de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción.

Muchas enfermedades que aparecen en la edad adulta se comportan como si estuviesen causadas por herencia multifactorial. La diabetes, la arteriopatía coronaria y la esquizofrenia son ejemplos de ello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 98

Citogenética

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

La citogenética clínica es el estudio de los cromosomas: su estructura, función, herencia y anomalías. Las anomalías cromosómicas son muy frecuentes y se encuentran en alrededor del 1-2% de los nacidos vivos, el 5% de los mortinatos y alrededor del 50% de los abortos precoces en el primer trimestre del embarazo (tabla 98.1). Las anomalías cromosómicas son más frecuentes en las personas con discapacidad intelectual y desempeñan un papel significativo en el desarrollo de algunas neoplasias.

El análisis cromosómico está indicado en personas con anomalías congénitas múltiples, rasgos dismórficos y/o discapacidad intelectual. Las indicaciones específicas para estos estudios engloban la edad materna avanzada

Tabla 98.1 Incidencia de anomalías cromosómicas en estudios neonatales

TIPO DE ANOMALÍA	NÚMERO	INCIDENCIA APROXIMADA
ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES		
Varones (43.612 recién nacidos)		
47,XXY	45	1/1.000*
47,XYY	45	1/1.000
Otra aneuploidía X o Y	32	1/1.350
Total	**122**	**1/360 varones nacidos**
Mujeres (24.547 recién nacidas)		
45,X	6	1/4.000
47,XXX	27	1/900
Otra aneuploidía X	9	1/2.700
Total	**42**	**1/580 mujeres nacidas**
ANEUPLOIDÍA AUTOSÓMICA (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Trisomía 21	82	1/830
Trisomía 18	9	1/7.500
Trisomía 13	3	1/22.700
Otra aneuploidía	2	1/34.000
Total	**96**	**1/700 nacidos vivos**
ANOMALÍAS ESTRUCTURALES (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Reordenaciones equilibradas		
Robertsonianas	62	1/1.100
Otras	77	1/885
Reordenaciones no equilibradas		
Robertsonianas	5	1/13.600
Otras	38	1/1.800
Total	**182**	**1/375 nacidos vivos**
Todas las anomalías cromosómicas	**442**	**1/154 nacidos vivos**

*Estudios recientes muestran que la prevalencia es actualmente de 1:580.
Datos de Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En Milunsky A, editor: *Genetic disorders and the fetus*, ed 4, Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, pp 179–248.

(>35 años), la presencia de múltiples anomalías en la ecografía fetal (pruebas prenatales), anomalías congénitas múltiples, retraso del crecimiento inexplicado en el feto, problemas posnatales de crecimiento y desarrollo, genitales ambiguos, discapacidad intelectual inexplicada con o sin anomalías anatómicas asociadas, amenorrea primaria o infertilidad, abortos de repetición (≥3) o antecedentes de mortinatos y muertes neonatales, un familiar de primer grado con una anomalía cromosómica estructural conocida o sospechada, hallazgos clínicos compatibles con una anomalía conocida, algunas neoplasias malignas, así como síndromes de rotura cromosómica (p. ej., síndrome de Bloom, anemia de Fanconi).

98.1 Métodos de análisis cromosómico

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los estudios citogenéticos suelen realizarse en linfocitos de la sangre periférica, aunque también pueden utilizarse los fibroblastos cultivados. Los estudios cromosómicos prenatales (fetales) se efectúan con células obtenidas del líquido amniótico, del tejido de las vellosidades coriónicas y de la sangre fetal, o bien mediante diagnóstico preimplantación, con el análisis de un blastómero. Los estudios citogenéticos de la médula ósea tienen un papel significativo en el control de los tumores, sobre todo en los pacientes con leucemia. Son útiles para determinar la inducción de la remisión y el éxito del tratamiento o, en algunos casos, la aparición de recidivas.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y se deben a errores en la división celular. Existen dos tipos de división celular: mitosis, que se produce en la mayoría de las células somáticas, y meiosis, que se limita a la producción de células germinales. En la **mitosis** se producen dos células hijas genéticamente idénticas a partir de una única célula progenitora. La duplicación del ADN ya se ha producido durante la **interfase** en la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN), por lo que al comienzo de la mitosis el cromosoma consta de dos hebras de ADN unidas por el centrómero, denominadas *cromátidas hermanas*. La mitosis tiene cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase. La **profase** se caracteriza por la condensación del ADN. También durante la profase la membrana nuclear y el nucléolo desaparecen, y se forma el huso mitótico. En la **metafase** los cromosomas están compactados al máximo y son claramente visibles como estructuras diferenciadas. Los cromosomas se alinean en el centro de la célula y las fibras del huso conectan los centrómeros de cada cromosoma y se extienden hasta los centriolos situados en ambos polos del huso mitótico. En la **anafase** los cromosomas se dividen a lo largo de sus ejes longitudinales para formar dos cromátidas hijas, que a continuación migran a los polos opuestos de la célula. La **telofase** se caracteriza por la formación de las dos nuevas membranas nucleares y los nucléolos, la duplicación de los centriolos y la división citoplásmica para formar las dos células hijas.

La **meiosis** comienza en el ovocito femenino durante la vida fetal y se completa años o décadas después. En los varones comienza en una célula espermatogónica concreta en algún momento entre la adolescencia y la vida adulta, y se completa en unos pocos días. La meiosis está precedida por la replicación del ADN, de modo que al final cada uno de los 46 cromosomas consta de dos cromátidas. En la meiosis, una **célula diploide** (2n = 46 cromosomas) se divide para formar **4 células haploides** (n = 23 cromosomas). La meiosis consiste en dos ciclos principales de división celular. En la meiosis I cada uno de los pares de cromosomas homólogos se empareja con precisión, de modo que puede producirse una **recombinación genética,** que implica un intercambio entre dos hebras de ADN **(entrecruzamiento).** Esto da lugar a una redistribución de la información genética contenida en los cromosomas recombinados y permite la existencia de una mayor diversidad genética. A continuación, cada célula hija recibe uno de cada uno de los 23 cromosomas homólogos. En la ovogénesis una de las células hijas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el óvulo, mientras que la otra célula más pequeña se convierte en el primer corpúsculo polar. La **meiosis II** es similar a una división mitótica, pero sin la fase previa de duplicación del ADN (replicación). Cada uno de los 23 cromosomas se divide en sentido longitudinal y las cromátidas homólogas migran a los polos opuestos de la célula. Esto origina cuatro espermatogonias en los varones, o un óvulo y un segundo corpúsculo polar en las mujeres, cada uno de ellos con una dotación haploide (n = 23 cromosomas). Por consiguiente, la meiosis cumple dos funciones cruciales: reduce el número de cromosomas de diploide (46) a haploide (23), de modo que tras la fertilización se recupera un número diploide y permite que se produzca la recombinación genética.

Durante la meiosis o la mitosis suelen producirse dos errores de la división celular, que pueden dar lugar a un número anómalo de cromosomas. El primero es la **no disyunción,** en el que dos cromosomas no se separan durante la meiosis, por lo que migran juntos a una de las nuevas células, lo que da lugar a una célula con dos copias del cromosoma y a otra sin ninguna copia. El segundo es el **retraso de la anafase,** en el que una cromátida o cromosoma se pierde porque no logra moverse con la suficiente rapidez durante la anafase para incorporarse a una de las nuevas células hijas (fig. 98.1).

Para el análisis cromosómico las células se cultivan (durante periodos variables según el tipo celular), con o sin estimulación, se detienen artificialmente en mitosis durante la metafase (o prometafase), se exponen a una solución hipotónica para permitir la rotura de la membrana nuclear y una dispersión adecuada de los cromosomas con el fin de analizarlos, se fijan, se induce el bandeo y por último se tiñen. El método más frecuente de bandeo y tinción es el **GTG** (bandas G con tripsina-Giemsa) denominado también **bandeo G**, que produce una combinación específica de bandas oscuras (G-positivas) y claras (G-negativas), lo que permite identificar los 23 pares de cromosomas individuales para su análisis.

Las extensiones de cromosomas metafásicos se evalúan en primer lugar mediante el microscopio y a continuación sus imágenes se fotografían o capturan mediante una cámara de vídeo y se almacenan en un ordenador para su análisis posterior. El ser humano tiene 46 cromosomas o 23 pares, que se clasifican como autosomas (pares 1-22) y los *cromosomas sexuales,* denominados a menudo *complemento sexual:* XX para las mujeres y XY para los varones. Los cromosomas homólogos de una extensión metafásica pueden emparejarse y ordenarse de forma sistemática en un cariotipo, según convenciones estándar bien definidas, como las establecidas por el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN), de modo que el cromosoma 1 es el más grande y el 22 el más pequeño. Según la nomenclatura, la descripción del cariotipo consta del número de cromosomas seguido de la dotación de los cromosomas sexuales. Un cariotipo normal es 46,XX para las mujeres y 46,XY para los varones (fig. 98.2). Las anomalías se anotan después de la dotación de los cromosomas sexuales.

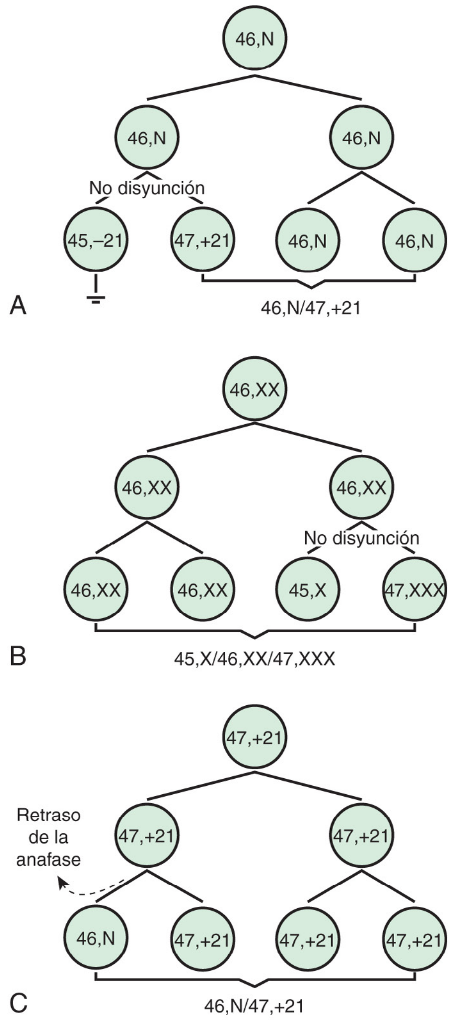

Fig. 98.1 **Generación de mosaicismo. A,** No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente normal. En este ejemplo, 1 línea celular (con monosomía 21) se pierde más adelante, de modo que el cariotipo final es 46,N/47, + 21. **B,** No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente 46,XX, lo que da lugar a un mosaicismo 45,X/46,XX/47,XXX. **C,** Retraso de la anafase poscigótico en una concepción inicialmente 47, + 21. *(De Gardner RJM, Sutherland GR.* Chromosome abnormalities and genetic counseling, *ed 3, New York, 2003, Oxford University Press, p 33, Fig. 43.1. Con autorización de Oxford University Press, Inc, www.oup.com.)*

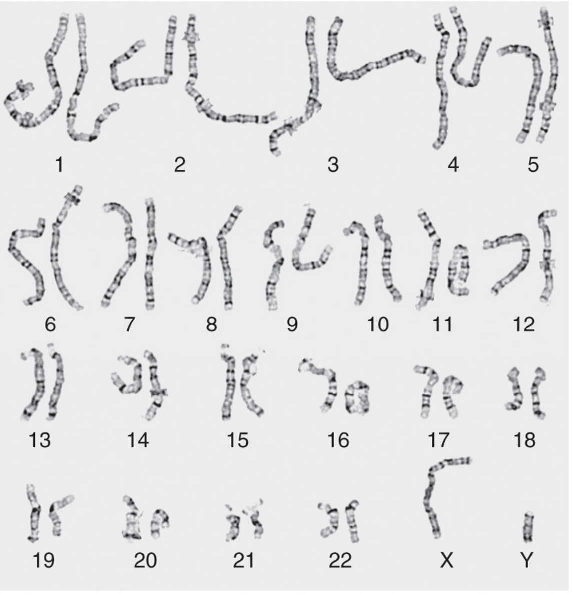

Fig. 98.2 **Cariotipo de un varón normal a nivel de 550-600 bandas.** Cuanto mayores son los cromosomas cuando se capturan en metafase o en ocasiones en prometafase, más bandas pueden visualizarse.

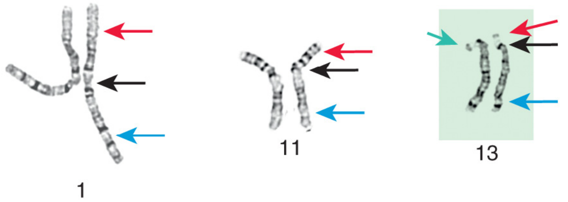

Fig. 98.3 **Ejemplo de distintos tipos de cromosomas según la posición del centrómero.** A la *izquierda* está un par del cromosoma 1 con el centrómero equidistante entre los brazos corto y largo (metacéntrico). En el *centro* está un par del cromosoma 11, que es submetacéntrico. A la *derecha* se muestra un par del cromosoma 13, que es un ejemplo de cromosoma acrocéntrico. Los cromosomas acrocéntricos contienen un brazo corto muy pequeño, tallos y ADN satélite. La *flecha negra* indica la posición del centrómero. La *flecha azul* muestra el brazo largo de un cromosoma. La *flecha roja* muestra el brazo corto de un cromosoma. La *flecha verde* destaca la región satélite, que está constituida por repeticiones de ADN. El *área clara* entre el brazo corto y el satélite se denomina tallo.

Aunque el sistema aceptado a nivel internacional para la clasificación de los cromosomas humanos se basa en gran medida en la longitud y el patrón de bandas de cada cromosoma, la posición del centrómero respecto a los extremos del cromosoma también es una característica distintiva útil (fig. 98.3). El centrómero divide el cromosoma en dos, de modo que el brazo corto se denomina **brazo p** y el largo, **brazo q.** Un signo más o menos antes del número de un cromosoma indica que existe un cromosoma extra o ausente, respectivamente. En la tabla 98.2 se muestran algunas de las abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías. Una extensión cromosómica en metafase suele mostrar 450-550 bandas. Los cromosomas en profase y prometafase son más largos, están menos condensados y suelen mostrar 550-850 bandas. El análisis de alta resolución es útil para detectar anomalías cromosómicas sutiles que de otra forma podrían no reconocerse, sin embargo, han sido reemplazadas en su mayoría por los estudios cromosómicos con micromatrices (array CGH o aCGH).

Las técnicas moleculares (p. ej., FISH, CMA, aCGH) han llenado un vacío significativo para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas crípticas. Estas técnicas identifican anomalías sutiles que suelen estar por debajo de la resolución de los estudios citogenéticos estándar. La **FISH** se usa para identificar la presencia, ausencia o reordenación de segmentos de ADN *específicos* y se realiza con sondas de ADN específicas de genes o de regiones. En el contexto clínico se utilizan varias sondas de FISH: sondas de secuencia única o de copia sencilla, sondas de secuencia repetitiva (satélites alfa en las regiones pericentroméricas) y sondas de copias múltiples (específicas de cromosoma o pintura cromosómica) (fig. 98.4*A* y *B*). La FISH consiste en el uso de una única secuencia de ADN marcada con un colorante fluorescente, que es complementaria de la región estudiada de interés patológico. La sonda marcada se expone a un ADN en un portaobjetos de microscopio, por lo general, ADN cromosómico de metafase o interfase. Cuando la sonda se empareja con su secuencia complementaria de ADN puede visualizarse mediante microscopia de fluorescencia (fig. 98.5). En las extensiones de cromosomas en metafase puede documentarse la localización cromosómica exacta de cada copia de la sonda y a menudo también el *número de copias* (deleciones, duplicaciones) de la secuencia de ADN. Cuando los segmentos analizados (como sucede en las duplicaciones genómicas) están próximos, solo las células en interfase pueden determinar con precisión la presencia de dos o más copias o señales puesto que, en las células en metafase, algunas duplicaciones podrían aparecer de forma falsa como una señal única.

Las deleciones menores de 5 millones de pares de bases (5 Mpb) no se pueden detectar con las técnicas citogenéticas convencionales; la FISH fue inicialmente utilizada para detectar deleciones de tan solo 50-200 kb de ADN y facilitó la precoz caracterización clínica de varios **síndromes**

Tabla 98.2 Algunas abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías

ABREV.	SIGNIFICADO	EJEMPLO	ENTIDAD
XX	Mujer	46,XX	Cariotipo femenino normal
XY	Varón	46,XY	Cariotipo masculino normal
[##]	Número [#] de células	46,XY[12]/47,XXY[10]	Número de células en cada clon, suele indicarse entre corchetes Mosaicismo en el síndrome de Klinefelter con 12 células normales y 10 células con un cromosoma X extra
cen	Centrómero		
del	Deleción	46,XY,del(5p)	Varón con deleción de una parte del brazo corto del cromosoma 5
der	Derivado	46,XX,der(2),t(2p12;7q13)	Mujer con reordenación estructural del cromosoma 2 secundaria a una translocación entre los cromosomas 2 (brazo corto) y 7 (brazo largo)
dup	Duplicación	46,XY,dup(15)(q11-q13)	Varón con duplicación intersticial en el brazo largo del cromosoma 15 en la región de los síndromes de Prader-Willi/Angelman
ins	Inserción	46,XY,ins(3)(p13q21q26)	Varón con una inserción en el cromosoma 3
			Un fragmento entre q21q26 se ha reinsertado en p13
inv	Inversión	46,XY,inv(2)(p21q31)	Varón con inversión pericéntrica del cromosoma 2 con puntos de rotura en las bandas p21 y q31
ish	FISH en metafase	46,XX.ish del(7)(q11.23q11.23)	Mujer con deleción en la región del síndrome de Williams detectado por hibridación in situ
nuc ish	FISH en interfase	nuc ish(DXZ1 × 3)	Hibridación in situ en interfase que muestra 3 señales de la región centromérica del cromosoma X
mar	Marcador	47,XY, + mar	Varón con material cromosómico extra, no identificado
mos	Mosaico	mos 45,X[14]/46,XX[16]	Mosaicismo del síndrome de Turner (el análisis de 30 células demostró que 14 células eran 45,X y 16 células eran 46,XX)
p	Brazo corto	46,XY,del(5)(p12)	Varón con una deleción en el brazo corto del cromosoma 5, banda p12 (nomenclatura corta)
q	Brazo largo	46,XY,del(5)(q14)	Varón con una deleción en el brazo largo del cromosoma 5, banda p14
r	Cromosoma en anillo	46,X,r(X)(p21q27)	Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo
t	Translocación	t(2;8)(q33;q24.1)	Intercambio de material entre los cromosomas 2 y 8 con puntos de rotura en las bandas 2q33 y 8q24.1
ter	Terminal	46,XY,del(5)(p12-pter)	Varón con una deleción en el cromosoma 5, entre p12 y el final del brazo corto (nomenclatura larga)
/	Separación	45,X/46,XY	Líneas o clones distintos Mosaicismo para la monosomía X y una línea celular masculina
+	Ganancia	47,XX, + 21	Mujer con trisomía 21
–	Pérdida	45,XY, – 21	Varón con monosomía 21

de microdeleción. Algunas sondas se hibridan con secuencias repetitivas localizadas en las regiones pericentroméricas. Las sondas pericentroméricas se utilizan todavía de forma generalizada para la identificación rápida de algunas trisomías en células en interfase o frotis de sangre, o incluso en el análisis rápido de muestras prenatales de células obtenidas mediante amniocentesis. Dichas sondas están disponibles para los cromosomas 13, 18 y 21, así como para el par sexual X e Y (v. fig. 98.4*C* y *D*). En lo que respecta a la detección de trastornos genómicos, la FISH ya no es la prueba de primera línea y ha pasado a ser, en gran medida, una técnica de confirmación de los hallazgos obtenidos mediante micromatrices. En resumen, FISH se reserva para 1) estudios de confirmación de anormalidades detectadas por la CMA, 2) cribado prenatal rápido en células del líquido amniótico interfase, y 3) frotis de sangre interfase para la asignación de sexo de recién nacidos que presentan genitales ambiguos.

La hibridación genómica comparativa (aCGH) y **el microarray cromosómico (CMA)** son métodos basados en técnicas moleculares que implican en marcar de forma diferencial el ADN de un paciente con una tinción fluorescente (verde) y el ADN normal de referencia con otra tinción fluorescente (rojo; fig. 98.6). Los oligonucleótidos (segmentos cortos de ADN) que abarcan todo el genoma se detectan en un portaobjetos o en una cuadrícula de microarrays. Se mezclan cantidades iguales de las muestras de ADN de dos etiquetas, y la proporción verde-rojo fluorescente se mide a lo largo del área analizada. Las regiones de amplificación del ADN del paciente muestran un exceso de fluorescencia verde, y las regiones de pérdida muestran un exceso de fluorescencia roja. Si el ADN del paciente y el control están representados por igual, la relación verde:rojo será de 1:1 y los cromosomas tendrán un aspecto amarillo (v. cap. 96, fig. 96.5). La detección es actualmente posible en el nivel de resolución de un solo exón, dependiendo de las matrices utilizadas. En un futuro próximo, las detecciones de número de copias pueden evolucionar aún más para ser detectadas por la secuenciación de próxima generación (SPG) en el contexto de la secuenciación del *genoma* completo.

Las muchas ventajas de la aCGH incluyen su capacidad de analizar todas las regiones críticas causantes de enfermedades en el genoma a la vez, detectar duplicaciones y deleciones que no se identifican en la actualidad como las regiones causantes de enfermedades recidivantes detectadas por FISH, y detectar síndromes de supresión de genes de un solo gen y contiguos. Además, la aCGH no requiere siempre un cultivo celular para generar suficiente ADN, algo que puede ser esencial en el contexto del diagnóstico prenatal debido a las exigencias de tiempo. Las limitaciones de la aCGH son que no detecta translocaciones o inversiones equilibradas y puede no detectar niveles bajos de mosaicismo cromosómico. Entre los diferentes tipos de aCGH, algunos son más específicos que otros. La **aCGH dirigida** puede ser una forma eficaz de detectar aberraciones cromosómicas crípticas clínicamente conocidas, que se asocian típicamente con fenotipos de enfermedades conocidas. Las **matrices de genoma completas** se dirigen a

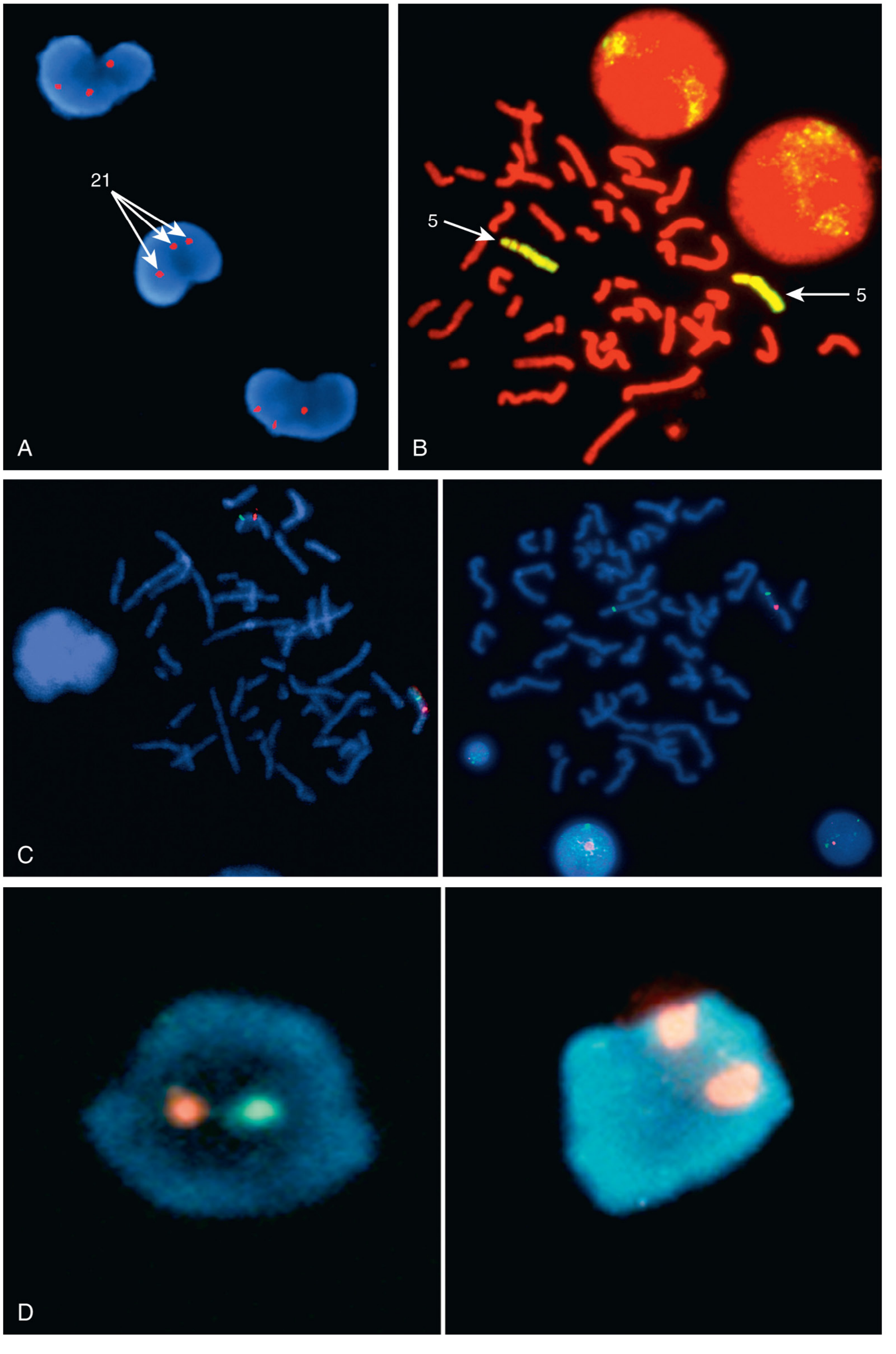

Fig. 98.4 **A,** Análisis mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de células de sangre periférica en interfase procedentes de un paciente con síndrome de Down, utilizando una sonda específica del cromosoma 21. Las tres señales rojas marcan la presencia de 3 cromosomas 21. **B,** Análisis mediante FISH de una extensión de cromosomas metafásicos de una persona clínicamente normal utilizando una pintura cromosómica total específica para el cromosoma 5. Ambos cromosomas 5 aparecen totalmente marcados *(amarillo)* en toda su longitud. **C,** FISH de células en metafase utilizando una sonda de secuencia única que se hibrida con el gen de la elastina en el cromosoma 7q11.23 en el interior de las regiones críticas del síndrome de Williams. La sonda de la elastina está marcada en *rojo* y una sonda de control para el cromosoma 7 está marcada en *verde*. La imagen de la *izquierda* muestra la hibridación normal con el cromosoma 7, con 2 señales de la región de la elastina y 2 para la sonda control. La imagen de la *derecha* muestra un cromosoma normal a la *derecha* con las señales control y de la elastina, y un cromosoma 7 con deleción a la *izquierda*, puesto de manifiesto por una única señal para la sonda control. Esta imagen corresponde a un paciente con deleción de la región del síndrome de Williams. **D,** FISH en células en interfase usando sondas de ADN que se hibridan con secuencias satélites α repetitivas en la región pericentromérica para los cromosomas sexuales. *Izquierda*, células en interfase con 2 señales, una marcada en *rojo* para el cromosoma X y otra en *verde* para el cromosoma Y, lo que es compatible con un complemento cromosómico masculino normal. *Derecha*, células en interfase que muestran 2 señales *rojas* para el cromosoma X, compatible con un complemento cromosómico femenino normal.

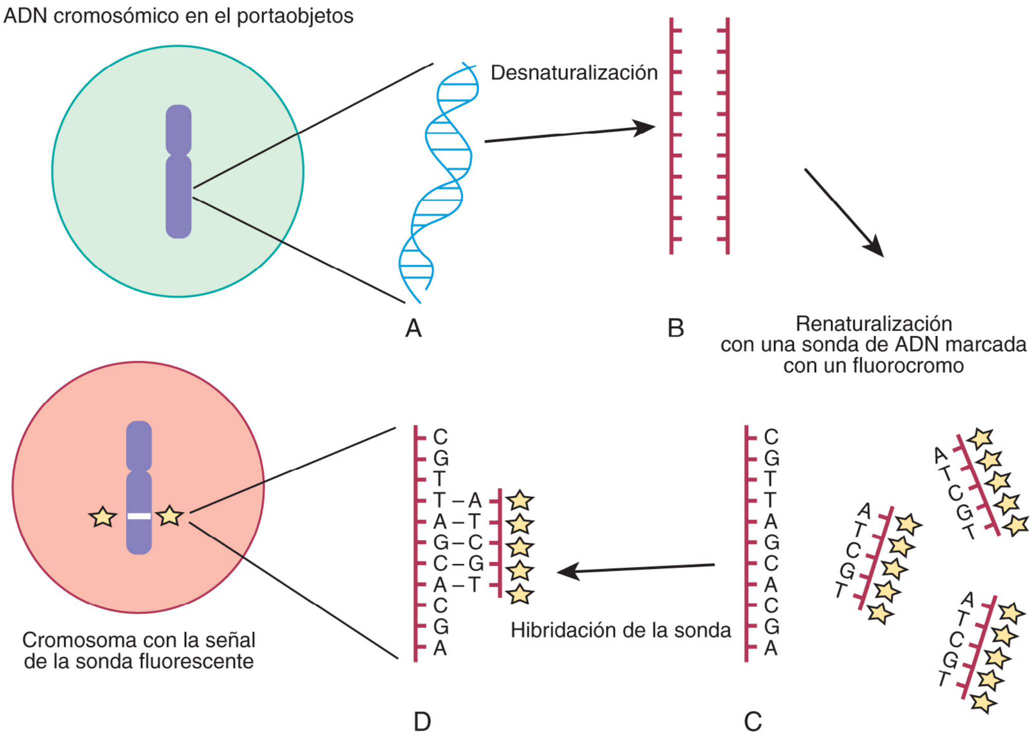

Fig. 98.5 La FISH consiste en la desnaturalización del ADN bicatenario que se encuentra en los cromosomas en metafase o en los núcleos en interfase en preparaciones citogenéticas situadas en portaobjetos **(A)** para dar lugar a ADN monocatenario **(B).** El ADN unido al portaobjetos (in situ) se renaturaliza o se vuelve a unir a continuación en presencia de un exceso de copias de una secuencia o sonda monocatenaria de pares de bases de ADN marcadas con un fluorocromo **(C).** La sonda se une o se «hibrida» a los sitios donde existe una secuencia de ADN complementario **(D)** en el genoma cromosómico. La señal de la sonda se visualiza y se obtiene su imagen en el cromosoma mediante microscopia de fluorescencia. *(De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, et al: FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greydanus D, editors:* Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews. Adolescent medicine, *Philadelphia, 2002, Hanley and Belfus, pp. 305–313.)*

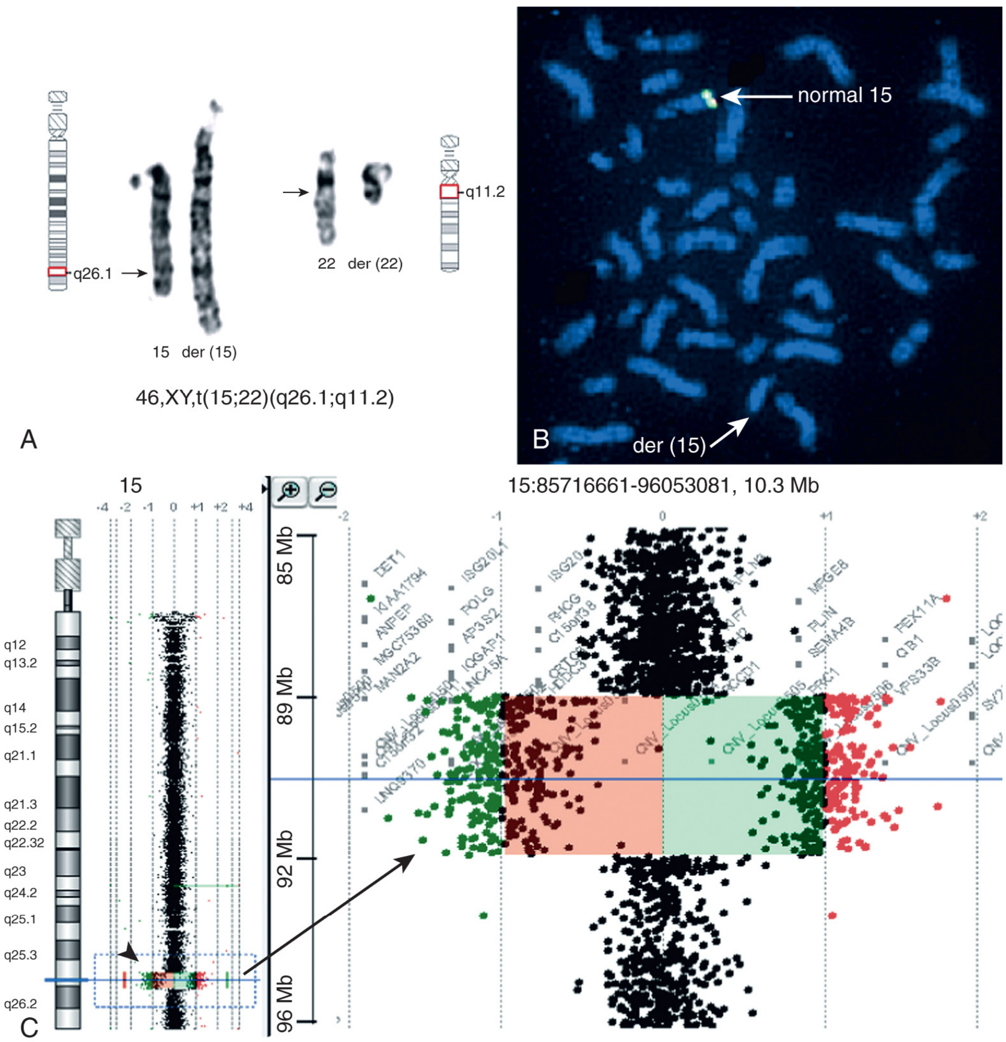

Fig. 98.6 Ejemplo de una microdeleción críptica en un punto de rotura de translocación de una translocación aparentemente equilibrada, en un paciente con retraso del desarrollo (DD) y defecto de crecimiento. A, Cariotipo parcial que muestra t(15;22)(q26.1;q11.2). **B,** FISH con clones 2O19 *(verde)* y 354M14 *(rojo)* en 15q26.1; las *flechas* indican las señales que solo están presentes en el cromosoma 15 normal, lo que sugiere una deleción en der(15). **C,** aCGH con dos colores con intercambio de la tinción con sondas de oligonucleótidos 244 K; la *punta de flecha* indica una deleción de 3,3 Mpb en el cromosoma 15q26.1-q26.2, la *flecha* señala una imagen más cercana de la deleción. *(De Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine,* J Pediatr *155:311–317, 2009, con autorización del autor y el editor.)*

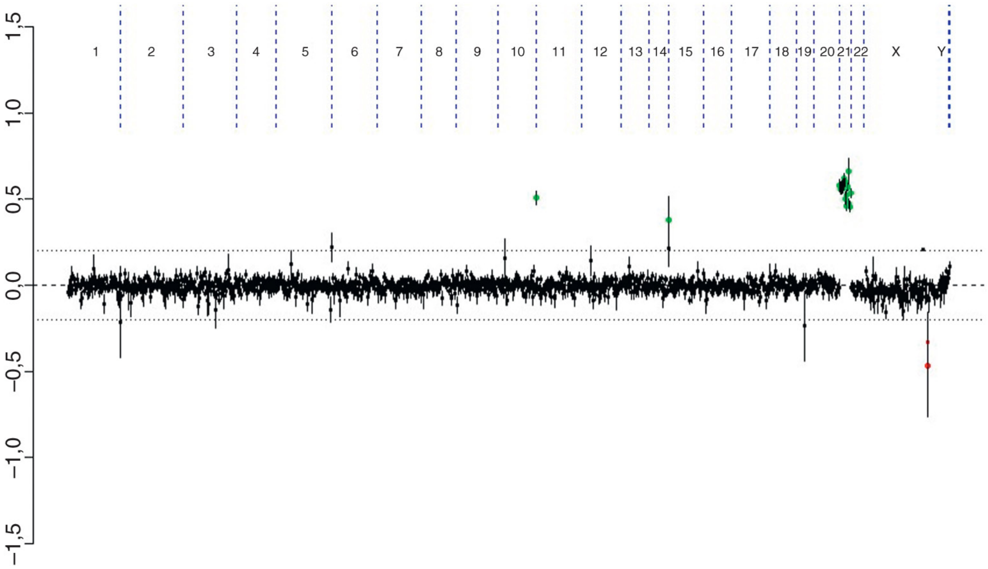

Fig. 98.7 aCGH en una paciente con síndrome de Down. Cada *punto negro* representa un fragmento de segmento de ADN específico para una localización cromosómica diferente. La mayoría de los puntos que se muestran en el eje entre 0,0 y 0,2 se consideran dentro del rango normal. Las excepciones suelen deberse a las variaciones polimórficas. Un grupo de puntos de color *verde* se agrupan en el cromosoma 21 y por encima de 0,5. Representan una *ganancia* del número de copias de segmentos de ADN para el cromosoma 21, como se ve en el síndrome de Down, y concuerda con una trisomía 21.

todo el genoma y permiten una cobertura mejor y más densa en regiones genómicas espaciadas uniformemente. Su desventaja es que la interpretación de las deleciones o duplicaciones puede ser difícil si se trata de áreas que antes no se sabía que estaban implicadas en la enfermedad.

Una matriz utilizada con frecuencia en el ámbito clínico es el **polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).** Los SNP son variaciones polimórficas entre 2 nucleótidos, y cuando se analizan en forma paralela masiva, pueden proporcionar información clínica valiosa. Varios millones de SNP normalmente ocurren en el genoma humano. Las matrices de SNP pueden ayudar a detectar **disomías uniparentales** (es decir, información genética derivada de un solo progenitor), así como la consanguinidad en la familia. Muchas matrices que se utilizan actualmente en la práctica clínica combinan el uso de oligonucleótidos para la detección de variaciones del número de copias junto con SNP. Hay muchas **variaciones del número de copias** que causan deleción o duplicación en el genoma humano. Por tanto, la mayoría de las anomalías genéticas detectadas, a menos que estén asociadas con fenotipos clínicos bien conocidos, requieren investigaciones parentales porque una variación detectada en el número de copias que se hereda podría ser benigna o una variante polimórfica incidental. Una anomalía **de novo** (es decir, que solo se observe en el niño y no en los progenitores) suele ser más significativa si se asocia con un fenotipo anómalo observado solo en el niño y si engloba genes con funciones relevantes. La aCGH es una tecnología muy útil sola o cuando se combina con la FISH o con estudios cromosómicos convencionales (fig. 98.7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

98.2 Síndrome de Down y otras anomalías del número cromosómico

Brendan Lee

ANEUPLOIDÍA Y POLIPLOIDÍA

Las células humanas contienen un múltiplo de 23 cromosomas (n = 23). Una célula haploide (n) tiene 23 cromosomas (óvulo o espermatozoide). Si los cromosomas de una célula son un múltiplo exacto de 23 (46, 69, 92 en el ser humano), la célula se denomina **euploide.** Las células **poliploides** son células euploides con una cantidad superior al número **diploide** de 46 (2n) cromosomas: 3n, 4n. Aunque las concepciones poliploides no suelen ser viables, la presencia de mosaicismo con una línea celular normal desde el punto de vista cariotípico puede permitir la supervivencia. El mosaicismo es una anomalía definida como la presencia de dos o más líneas celulares en un mismo individuo. La **poliploidía** es una anomalía frecuente que se observa en abortos del primer trimestre. Las **células triploides,** que cuentan con tres juegos de cromosomas (3n), son viables solo en forma de mosaico. Los lactantes triploides pueden nacer vivos, pero no sobreviven mucho tiempo. La triploidía suele deberse a la fertilización por dos espermatozoides (dispermia). El fallo de una de las divisiones meióticas, que da lugar a un óvulo o espermatozoide diploide, también puede producir una triploidía. El fenotipo de una concepción triploide depende del origen del juego extra de cromosomas. Si es de origen **paterno** dará lugar a una *mola hidatiforme* parcial (crecimiento placentario excesivo) con un escaso desarrollo embrionario, pero las concepciones que tienen un juego extra de cromosomas **maternos** dan lugar a una restricción embrionaria grave, con una placenta fibrosa pequeña (desarrollo insuficiente de la placenta), lo que suele culminar en un aborto espontáneo.

Las células anómalas que no contienen un múltiplo de un número haploide de cromosomas se denominan células **aneuploides.** La **aneuploidía** es la anomalía cromosómica humana más frecuente y más relevante desde el punto de vista clínico y aparece en al menos el 3-4% de todos los embarazos reconocidos con medios clínicos. Las **monosomías** tienen lugar cuando solo está presente uno en vez de los dos cromosomas normales en una célula que, por lo demás, es diploide. En el ser humano, la mayoría de las monosomías autosómicas parecen ser letales al principio del desarrollo; la supervivencia es posible en las **formas mosaico** o mediante rescate cromosómico (restauración del número normal por duplicación del cromosoma monosómico único). Una excepción es la monosomía del cromosoma X (45,X), que se observa en el síndrome de Turner; se cree que la mayoría de las concepciones 45,X acaban en abortos espontáneos por motivos aún no explicados.

La causa más frecuente de aneuploidía es la **no disyunción,** es decir, la incapacidad de los cromosomas para separarse normalmente durante la meiosis (v. fig. 98.1). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o II, o durante la mitosis, aunque la meiosis materna I es la no disyunción más común en las aneuploidías (p. ej., síndrome de Down, trisomía 18). Después de una no disyunción meiótica, el gameto resultante carece de un cromosoma o bien tiene 2 copias en lugar de 1 copia normal, lo que da lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

La **trisomía** se caracteriza por la presencia de 3 copias de un cromosoma concreto en lugar de las 2 normales y es la forma más frecuente de aneuploidía. La trisomía puede presentarse en todas las células o aparecer en forma de mosaico. La mayoría de las personas con trisomía muestra un fenotipo constante y específico, que depende del cromosoma implicado.

La FISH es una técnica que puede utilizarse para el diagnóstico rápido en la detección prenatal de las aneuploidías fetales comunes, incluidos los cromosomas 13, 18 y 21, así como los cromosomas sexuales (v. fig. 98.4*C* y *D*). La detección directa del ADN libre de células fetales a partir del plasma materno para la trisomía fetal es una prueba de cribado segura y altamente

eficaz para la aneuploidía fetal. Las anomalías numéricas más frecuentes en los niños nacidos vivos son las trisomías 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau), así como las aneuploidías de los cromosomas sexuales: síndrome de Turner (generalmente 45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), 47,XXX y 47,XYY. El tipo más frecuente con gran diferencia de trisomía en nacidos vivos es la trisomía 21 (47,XX, + 21 o 47,XY, + 21) (v. tabla 98.1). Las trisomías 18 y 13 son relativamente menos frecuentes y se asocian a una serie característica de anomalías congénitas y discapacidad intelectual grave (tabla 98.3). La aparición de la trisomía 21 y de otras trisomías aumenta a medida que avanza la edad materna (≥35 años). Debido a este incremento del riesgo, a las mujeres ≥35 años en el momento del parto se les debería ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal (incluido el cribado sérico (test de cribado combinado del primer trimestre), la ecografía y test de ADN libre fetal en plasma materno, la amniocentesis, o la toma de muestras de vellosidades coriónicas; v. cap. 115).

SÍNDROME DE DOWN

La trisomía 21 es la causa genética más común de discapacidad intelectual moderada. La incidencia de síndrome de Down en nacidos vivos es de alrededor de 1/733; la incidencia en la concepción es más del doble de esa cifra; la diferencia se explica por los abortos precoces. Además del deterioro cognitivo, el síndrome de Down se asocia a anomalías congénitas y rasgos dismórficos característicos (figs. 98.8 y 98-9y tabla 98.4). Aunque las características clínicas son variables, el conjunto de características fenotípicas es bastante homogéneo y permite la identificación clínica de la trisomía 21. Las personas afectadas son más propensas a tener cardiopatías congénitas (50%), como comunicación auriculoventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular aislada de tipo ostium secundum, conducto arterioso permeable y tetralogía de Fallot. Las complicaciones pulmonares incluyen infecciones respiratorias recurrentes, trastornos respiratorios del sueño, laringe y traqueobroncomalacia, bronquios traqueales, hipertensión pulmonar y asma. Las anomalías gastrointestinales congénitas y adquiridas (enfermedad celíaca), y el hipotiroidismo son comunes (tabla 98.5). Otras anomalías son la leucemia megacarioblástica, disfunción inmunitaria, diabetes mellitus, convulsiones, alopecia, artritis idiopática juvenil, y los problemas auditivos y visuales. La demencia de tipo Alzheimer es una complicación conocida que se produce ya en la cuarta década y tiene una incidencia 2-3 veces mayor que la enfermedad de Alzheimer esporádica. La mayoría de los varones con síndrome de Down son estériles, pero algunas mujeres han sido capaces de procrear, con una probabilidad del 50% de tener embarazos con trisomía 21. Dos genes *(DYRK1A, DSCR1)* de la supuesta región crítica del cromosoma 21 pueden ser dianas terapéuticas.

El retraso del desarrollo es universal (tablas 98.6 y 98.7 y fig. 98.10). La alteración cognitiva no afecta por igual a todas las áreas del desarrollo. El desarrollo social suele estar preservado, pero se puede presentar el trastorno del espectro autista. Los niños con síndrome de Down tienen dificultades

Tabla 98.3 Trisomías cromosómicas y sus signos clínicos

SÍNDROME	INCIDENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trisomía 13, síndrome de Patau	1/10.000 nacimientos	Labio leporino a menudo en la línea media; dedos flexionados con polidactilia postaxial; hipertelorismo ocular, nariz bulbosa; orejas malformadas de implantación baja; microcefalia; malformaciones cerebrales, sobre todo holoprosencefalia; microftalmía, malformaciones cardiacas; defectos del cuero cabelludo; hipoplasia o ausencia de las costillas; anomalías viscerales y genitales Letalidad temprana en la mayoría de los casos, con una mediana de supervivencia de 12 días; ~80% muere al año; supervivencia a 10 años ~13%. Los sobrevivientes tienen un retraso significativo en el desarrollo neurológico
Trisomía 18, síndrome de Edwards	1/6.000 nacimientos	Bajo peso al nacer, puños cerrados con el dedo índice solapado sobre el 3.er dedo y el 5.° solapado sobre el 4.°, caderas estrechas con limitación de la abducción, esternón corto, pies en mecedora, microcefalia, occipucio prominente, micrognatia, malformaciones cardiacas y renales, discapacidad intelectual ~88% de los niños mueren en el primer año; supervivencia a los 10 años ~10%. Los sobrevivientes tienen un retraso significativo en el desarrollo neurológico
Trisomía 8, mosaicismo	1/20.000 nacimientos	Cara larga, frente alta y prominente, nariz ancha respingona, labio inferior grueso y evertido, microrretrognatia, orejas de implantación baja, paladar ojival y en ocasiones hendido; anomalías osteoarticulares frecuentes (camptodactilia de los dedos 2.°-5.° de la mano, rótula pequeña); pliegues plantares y palmares profundos; discapacidad intelectual moderada

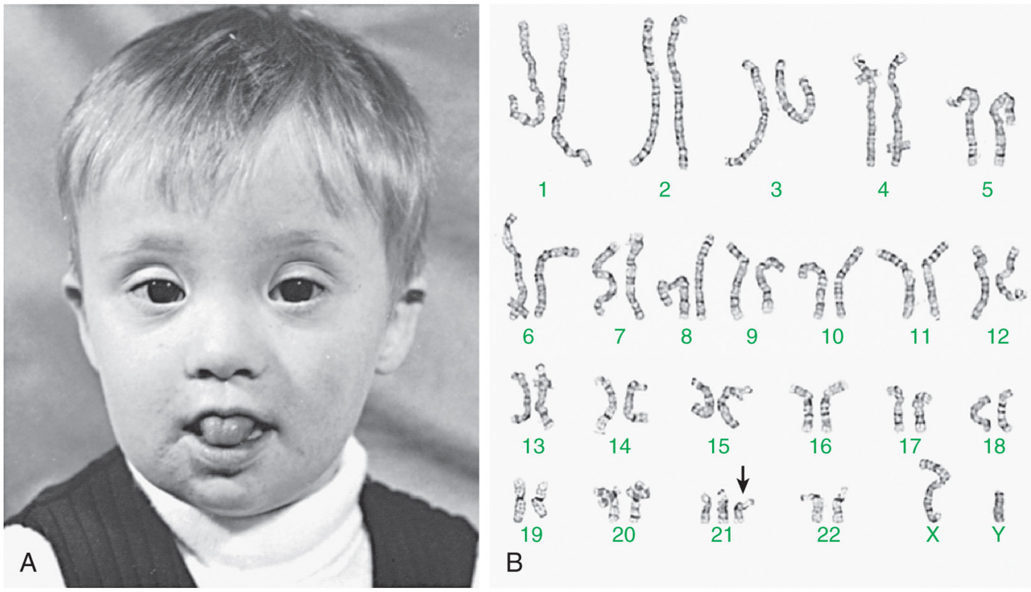

Fig. 98.8 **A,** Niño con síndrome de Down. **B,** Cariotipo de un varón con trisomía 21, como la que se observa en el síndrome de Down. Este cariotipo muestra 47 cromosomas en lugar de 46, con un cromosoma extra en el par 21.

considerables para usar el lenguaje expresivo. Es necesario comprender los puntos fuertes y los desafíos del desarrollo individual para maximizar su proceso educativo. Las personas con este síndrome suelen beneficiarse de los programas dirigidos al entrenamiento cognitivo, la estimulación, el desarrollo y la educación. Los niños con síndrome de Down también se benefician de la orientación anticipadora, que establece el protocolo para el cribado, la evaluación y asistencia de los pacientes con síndromes genéticos y trastornos crónicos (tabla 98.8). Hasta el 15% de los niños con síndrome de Down presentan un alineamiento incorrecto de la primera vértebra cervical (C1), lo que conlleva un riesgo de lesión de la médula espinal con la hiperextensión o flexión extrema del cuello. La organización Special Olympics recomienda la participación en deportes y el entrenamiento, pero requiere una exploración radiológica (proyecciones de extensión y flexión completas) del cuello antes de la participación en deportes que puedan conllevar la hiperextensión o flexión radical, o una presión sobre el cuello o la columna cervical. Estos deportes son las salidas con salto en natación, nadar a estilo mariposa, buceo, pentatlón, salto de altura, equitación, gimnasia, fútbol americano, fútbol, esquí alpino y ejercicios de calentamiento que causen tensión en la cabeza y el cuello. Si se diagnostica una inestabilidad atlantoaxoidea, Special Olympics permitirá la participación si los progenitores o tutores lo solicitan y solo después de obtener una certificación por escrito de un médico y el reconocimiento de los riesgos por el progenitor o tutor.

En comparación con la población general, los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de tener problemas conductuales; la comorbilidad psiquiátrica se estima entre un 18-38% de los casos. Los niños con este síndrome suelen presentar dificultades conductuales, como falta de atención y testarudez, y necesidad de rutinas y monotonía. La agresión y la conducta autolesiva son menos frecuentes en esta población que en otros niños con

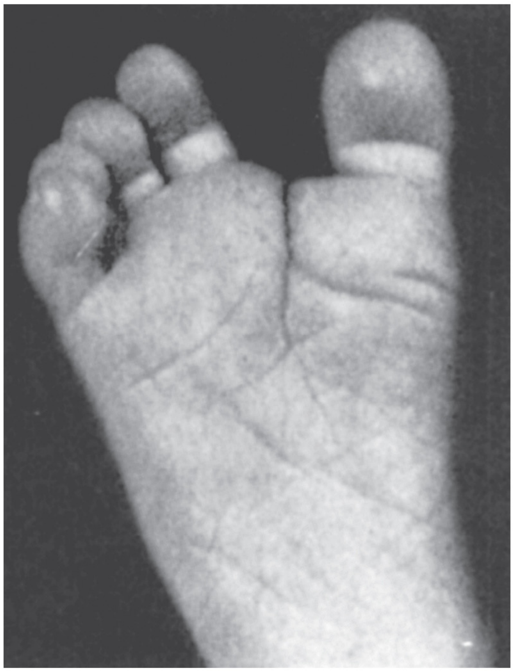

Fig. 98.9 **Pie prensil en un niño de 1 mes con síndrome de Down.** *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)*

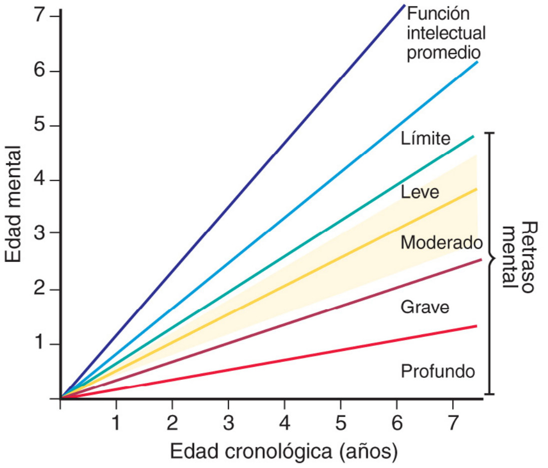

Fig. 98.10 El área sombreada en amarillo indica el rango de función intelectual de la mayoría de los niños con síndrome de Down. *(De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors:* Developmental-behavioral pediatrics, *ed 2, Philadephia, 1992, Saunders, p 226.)*

Tabla 98.4 Características clínicas del síndrome de Down en el periodo neonatal

DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	**MUSCULOESQUELÉTICAS**
Hipotonía*	Hiperflexibilidad de las articulaciones*
Retraso en el desarrollo	Cuello corto, piel redundante*
Pobre reflejo del Moro*	Metacarpos y falanges cortos
CRANEOFACIALES	5.° dedo corto con clinodactilia*
Braquicefalia con occipucio plano	Pliegues palmares transversales simples*
Cara plana*	Amplio espacio entre el 1.er y 2.° dedo del pie
Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba*	Displasia pélvica*
Pliegues epicánticos	Esternón corto
Lirios moteados (manchas de Brushfield)	Dos centros de osificación del manubrio esternal
Tres fontanelas	**GASTROINTESTINALES**
Retraso en el cierre de la fontanela	Atresia duodenal
Seno frontal e hipoplasia mediofacial	Páncreas anular
Microcefalia leve	Fístula traqueoesofágica
Paladar corto y duro	Enfermedad de Hirschsprung
Nariz pequeña, puente nasal plano	Ano imperforado
Lengua protuberante, boca abierta	Colestasis neonatal
Pequeñas orejas displásicas*	**CUTÁNEAS**
CARDIOVASCULARES	Cutis marmorata
Defectos de tipo Cushing en el endocardio	
Defecto del tabique ventricular	
Comunicación interauricular	
Ductus arterioso persistente	
Arteria subclavia aberrante	
Hipertensión pulmonar	

*Criterios de Hall para ayudar en el diagnóstico.

Tabla 98.5 Características adicionales del síndrome de Down que pueden desarrollarse o volverse sintomáticas con el tiempo

NEUROPSIQUIÁTRICAS Retraso en el desarrollo Convulsiones Trastornos del espectro autista Trastornos de la conducta (perturbadores) Depresión Enfermedad de Alzheimer	ENDOCRINAS Hipotiroidismo congénito o adquirido Diabetes mellitus Infertilidad Obesidad Hipertiroidismo
SENSORIALES Pérdida de audición congénita o adquirida Otitis media serosa Defectos de refracción (miopía) Cataratas congénitas o adquiridas Nistagmo Estrabismo Glaucoma Obstrucción de los conductos lagrimales	HEMATOLÓGICAS Síndrome mieloproliferativo transitorio Leucemia linfocítica aguda Leucemia mielógena aguda
CARDIOPULMONARES Regurgitación de la válvula mitral, tricúspide o aórtica adquirida Endocarditis Apnea obstructiva del sueño	GASTROINTESTINALES Enfermedad celíaca Retraso en la erupción de los dientes Respiratorio Apnea obstruida del sueño Infecciones frecuentes (sinusitis, nasofaringitis, neumonía)
MUSCULOESQUELÉTICAS Inestabilidad atlanto-axial Displasia de cadera Deslizamiento de la epífisis femoral Necrosis avascular de cadera Dislocaciones articulares recurrentes (hombro, rodilla, codo, pulgar)	CUTÁNEAS Hiperqueratosis Seborrea Xerosis Foliculitis perigenital

Tabla 98.6 Hitos del desarrollo

	NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN		NIÑOS SANOS	
Hito	**Media (meses)**	**Rango (meses)**	**Media (meses)**	**Rango (meses)**
Sonrisa social	2	1,5-3	1	1,5-3
Darse la vuelta	6	2-12	5	2-10
Sedestación	9	6-18	7	5-9
Gateo	11	7-21	8	6-11
Reptación	13	8-25	10	7-13
Bipedestación	10	10-32	11	8-16
Caminar	20	12-45	13	8-18
Hablar, palabras	14	9-30	10	6-14
Hablar, frases	24	18-46	21	14-32

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors: *Developmental-behavioral pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1992, Saunders.

Tabla 98.7 Habilidades de autoayuda

	NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN		NIÑOS SANOS	
Habilidad	**Media (meses)**	**Rango (meses)**	**Media (meses)**	**Rango (meses)**
COMER				
Con los dedos	12	8-28	8	6-16
Con cuchara/ tenedor	20	12-40	13	8-20
CONTROL DE ESFÍNTERES				
Vesical	48	20-95	32	18-60
Intestinal	42	28-90	29	16-48
VESTIRSE				
Desvestirse	40	29-72	32	22-42
Vestirse	58	38-98	47	34-58

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors: *Developmental-behavioral pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1992, Saunders.

grados similares de discapacidad intelectual de otras etiologías. Todas estas conductas pueden responder a intervenciones educativas, conductuales o farmacológicas.

La esperanza de vida de los niños con síndrome de Down es menor, por lo general de unos 50-55 años. Hay poca información prospectiva sobre los problemas médicos secundarios de los adultos con síndrome de Down. Los estudios retrospectivos han demostrado un envejecimiento prematuro y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down. Estos estudios también han demostrado asociaciones negativas inesperadas (protectoras) entre el síndrome de Down y comorbilidades. Las personas con síndrome de Down tienen una mortalidad menor de la esperada por tumores sólidos y cardiopatía isquémica. En este mismo estudio se ha observado un mayor riesgo de muertes de adultos debido a cardiopatía congénita, crisis comiciales y leucemia. En un estudio a gran escala, las leucemias representaron el 60% de todos los cánceres en personas con síndrome de Down y el 97% de todos los cánceres en niños con este síndrome. Hubo menor riesgo de tumores sólidos en todos los grupos de edad con síndrome de Down, incluidos los neuroblastomas y nefroblastomas en niños y los tumores epiteliales en adultos.

La mayoría de los adultos con síndrome de Down puede realizar actividades de la vida diaria. Sin embargo, la mayor parte tiene dificultades con las decisiones económicas, legales o médicas difíciles, y se puede nombrar a un tutor.

El riesgo de tener un hijo con trisomía 21 es máximo en mujeres que conciben por encima de los 35 años. Incluso aunque las mujeres más jóvenes tienen un riesgo menor, representan la mitad de todas las madres con bebés afectados por el síndrome debido a su mayor natalidad global. *A todas las mujeres se les debería ofrecer el cribado del síndrome de Down* en su segundo trimestre mediante 4 análisis séricos maternos (gonadotropina coriónica humana-β [β-hCG] libre, estriol no conjugado, inhibina y α-fetoproteína). Esto se denomina *cuádruple cribado,* que puede detectar hasta el 80% de los embarazos con síndrome de Down, frente al 70% con el triple cribado. Ambas pruebas tienen una tasa del 5% de falsos positivos. Hay un método de cribado durante el primer trimestre que utiliza el grosor de la translucencia nucal (TN) del feto, que puede efectuarse por separado o junto con la β-hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). En el primer trimestre, la TN por sí sola puede detectar ≤70% de los embarazos con síndrome de Down, pero con la β-hCG y la PAPP-A la detección aumenta al 87%. Si

Tabla 98.8 Controles de salud para los niños con síndrome de Down

AFECCIÓN	MOMENTO PARA REALIZAR EL CRIBADO	COMENTARIOS
Cardiopatía congénita	Al nacer; por un cardiólogo pediátrico En la edad adulta joven para las valvulopatías adquiridas	Riesgo del 50% de cardiopatía congénita; mayor riesgo de hipertensión pulmonar
Estrabismo, cataratas, nistagmo	Al nacer o a los 6 meses; por un oftalmólogo pediátrico **Comprobar la visión anualmente**	Las cataratas aparecen en el 15% de los pacientes; errores de refracción en el 50%
Hipoacusia	Al nacer o a los 3 meses con potenciales evocados del tronco del encéfalo u otoemisiones acústicas; comprobar la audición cada 6 meses hasta los 3 años si no se visualiza la membrana timpánica; **después anualmente**	Riesgo de hipoacusia congénita más riesgo del 50-70% de otitis media serosa
Estreñimiento	Al nacer	Mayor riesgo de enfermedad de Hirschsprung
Enfermedad celíaca	A los 2 años o si hay síntomas	Cribado con IgA y anticuerpos anti-transglutaminasa tisular
Enfermedades hematológicas	Al nacer y en la adolescencia o si aparecen síntomas	Mayor riesgo de policitemia neonatal (18%), reacción leucemoide, leucemia (<1%)
Hipotiroidismo	Al nacer; repetir a los 6-12 meses y **anualmente**	Congénito (1%) y adquirido (5%)
Crecimiento y desarrollo	En cada visita Utilizar las curvas de crecimiento para el síndrome de Down	Comentar las opciones de ubicación en la escuela Dieta adecuada para evitar la obesidad
Apnea obstructiva del sueño	Comenzar al año y en cada visita	Monitorizar la presencia de ronquido o sueño inquieto
Subluxación o inestabilidad atlantoaxoidea (incidencia, 10-30%)	En cada visita mediante anamnesis y exploración física Radiografías a los 3-5 años o cuando se prevea participar en deportes de contacto Las radiografías están indicadas siempre que haya síntomas neurológicos incluso aunque sean transitorios (dolor cervical, tortícolis, trastornos de la marcha, debilidad) Muchos están asintomáticos	Las recomendaciones de Special Olympics están destinadas a detectar los deportes de alto riesgo, como buceo, la natación o los deportes de contacto
Atención ginecológica	Mujeres adolescentes	Aspectos relativos a la menstruación y anticoncepción
Infecciones recidivantes	Cuando aparezcan	Comprobar las concentraciones de subclases de IgG y de IgA
Trastornos psiquiátricos y conductuales	En cada visita	Depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia en el 10-17% Trastornos del espectro autista en el 5-10% Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G.
Datos de Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics* 107:442-9, 2001; y Baum RA, Spader M, Nash PL, et al: Primary care of children and adolescents with Down syndrome: an update, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:235–268, 2008.

ambos cribados del primer y segundo trimestres se combinan utilizando TN y perfiles bioquímicos (cribado integrado), la tasa de detección llega al 95%. Si solo se realiza el cribado cuádruple del primer trimestre se recomienda la α-fetoproteína en suero materno (que aparece disminuida en los embarazos afectados) como método de seguimiento en el segundo trimestre.

La detección del ADN libre fetal en el plasma materno también es diagnóstica y está reemplazando los cribados convencionales del primer y segundo trimestre. La detección no invasiva de la trisomía 21 fetal mediante el análisis del ADN libre fetal en el suero materno es un avance importante en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. La secuenciación de ADN de última generación ha reducido el coste de este procedimiento, que tiene una precisión y aplicabilidad elevadas (tasa de detección del 98%). Los cribados neonatales también son útiles para otras trisomías, aunque las tasas de detección pueden ser distintas a las del síndrome de Down. Las pruebas actuales pueden detectar microdeleciones incluyendo el síndrome de deleción 22q11.2, el síndrome de Angleman, el síndrome de Prader Willi, el síndrome de cri du chat, el síndrome de Williams y el síndrome de deleción 1p36.3. Es importante destacar que, especialmente en el caso de las microdeleciones, deben considerarse principalmente para el cribado las pruebas prenatales no invasivas de ADN fetal libre (NIPT, por sus siglas en inglés) seguido de pruebas invasivas (p. ej., amniocentesis) para el diagnóstico definitivo.

En alrededor del 95% de los casos de síndrome de Down hay 3 copias del cromosoma 21. El origen del cromosoma supernumerario es materno en el 97% de los casos debido a errores en la meiosis. La mayoría de ellos se produce en la meiosis I materna (90%). Alrededor del 1% de las personas son mosaicos, en los que algunas células tienen 46 cromosomas, mientras que otro 4% de personas tiene una **translocación** que implica al cromosoma 21. La mayoría de las translocaciones en el síndrome de Down son fusiones en el centrómero entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, denominadas *translocaciones robertsonianas.* Las translocaciones pueden ser de novo o heredadas. De forma excepcional se han diagnosticado casos de síndrome de Down en pacientes con solo una parte del brazo largo del cromosoma 21 triplicada **(trisomía parcial).** Los isocromosomas y los cromosomas en anillo son otras causas menos frecuentes de trisomía 21. Los pacientes con síndrome de Down sin anomalías cromosómicas visibles son los menos frecuentes. No es posible distinguir los fenotipos de personas con trisomía 21 completa de las que tienen una translocación. La tabla 98.9 recoge genes representativos en la trisomía 21 y sus efectos potenciales sobre el desarrollo. Los pacientes que son mosaicos tienden a presentar un fenotipo más leve.

El análisis cromosómico está indicado en todas las personas en quienes se sospeche un síndrome de Down. Si se identifica una translocación deben realizarse estudios cromosómicos en los progenitores para determinar cuál de ellos es el portador de la translocación, que conlleva un riesgo elevado de recurrencia de tener otro hijo afectado. Este progenitor también puede tener otros familiares en riesgo. Los portadores de la translocación (21;21) presentan un riesgo de recurrencia del 100% de tener un niño con anomalías cromosómicas y otras translocaciones robertsonianas, así como t(14;21) tienen un riesgo de recurrencia del 5-7% cuando las transmiten las mujeres. Un desequilibrio de la dotación genómica contribuye de forma directa e indirecta al fenotipo del síndrome de Down y a su variación fenotípica.

Las tablas 98.10 y 98.11 ofrecen más información sobre otras aneuploidías y aneuploidías autosómicas parciales (figs. 98.11 a 98.14).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 98.9 Genes localizados en el cromosoma 21 que pueden causar alteraciones del desarrollo cerebral, pérdida neuronal y neuropatología de tipo Alzheimer

SÍMBOLO	NOMBRE	POSIBLE EFECTO EN EL SÍNDROME DE DOWN	FUNCIÓN
SIM2	Homólogo 2 de la proteína *single-minded*	Desarrollo cerebral	Necesario para la división celular sincronizada y el establecimiento de una estirpe celular adecuada
DYRK1A	Cinasa 1A de doble especificidad regulada por fosforilación en tirosina-(Y)	Desarrollo cerebral	Se expresa durante la proliferación neuroblástica Se cree que es un homólogo relevante para regular la cinética del ciclo celular durante la división celular
GART	Fosforribosilglicinamida formiltransferasa Fosforribosilglicinamida sintetasa Fosforribosilaminoimidazol sintetasa	Desarrollo cerebral	Se expresa durante el desarrollo prenatal del cerebelo
PCP4	Proteína 4 de la célula de Purkinje	Desarrollo cerebral	Función desconocida, pero se encuentra solo en el cerebro y es más abundante en el cerebelo
DSCAM	Molécula de adhesión celular del síndrome de Down	Desarrollo cerebral y posible gen candidato para la cardiopatía congénita	Se expresa en todas las regiones moleculares del cerebro y se cree que interviene en el crecimiento axonal durante el desarrollo del sistema nervioso
GRIK1	Receptor de glutamato, kainato 1 ionotrópico	Pérdida neuronal	Función desconocida en la corteza cerebral en la vida fetal y posnatal precoz, así como en primates adultos, se concentra sobre todo en las células piramidales en la corteza
APP	Proteína precursora del amiloide beta (A4) (proteasa nexina-II, enfermedad de Alzheimer)	Neuropatía de tipo Alzheimer	Parece participar en la plasticidad, crecimiento de neuritas y neuroprotección
S100B	Proteína β de unión al calcio S100 (neural)	Neuropatía de tipo Alzheimer	Estimula la formación glial
SOD1	Superóxido dismutasa 1, soluble (esclerosis lateral amiotrófica, adultos)	¿Envejecimiento acelerado?	Elimina las moléculas superóxido libres en la célula y podría acelerar el envejecimiento al producir peróxido de hidrógeno y oxígeno

Tabla 98.10 Otras aneuploidías infrecuentes y aneuploidías autosómicas parciales

TRASTORNO	CARIOTIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trisomía 8	47,XX/XY, + 8	Los retrasos del crecimiento y mental son variables La mayoría de los pacientes son mosaicos La presencia de pliegues plantares y palmares profundos es característica Contracturas articulares
Trisomía 9	47,XX/XY, + 9	La mayoría de los pacientes son mosaicos Las características clínicas consisten en malformaciones craneofaciales (frente alta, microftalmía, orejas malformadas y de implantación baja, nariz bulbosa) y esqueléticas (contracturas articulares) y defectos cardiacos (60%)
Trisomía 16	47,XX/XY, + 16	Es la aneuploidía autosómica observada con más frecuencia en abortos espontáneos; el riesgo de recurrencia es inapreciable
Tetrasomía 12p	46,XX[12]/46,XX, + i(12p) [8] (mosaicismo para un isocromosoma 12p)	Denominada síndrome de Pallister-Killian Pelo escaso en la parte anterior del cuero cabelludo (más acentuado en la región temporal), las cejas y las pestañas, frente prominente, mejillas rechonchas, filtro largo con labio superior fino y configuración en arco de Cupido, polidactilia y bandas de hiper/hipopigmentación

Tabla 98.11 Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18

TRISOMÍA 13	TRISOMÍA 18
CRANEOFACIALES	
Defectos del cuero cabelludo (p. ej., aplasia del cutis) Microftalmía, anomalías corneales Labio leporino y paladar hendido en el 60-80% de los casos Microcefalia Microftalmía Frente inclinada hacia atrás Holoprosencefalia (arrinencefalia) Hemangiomas capilares Hipoacusia	Aspecto pequeño y prematuro Fisuras palpebrales muy juntas Nariz estrecha y alas nasales hipoplásicas Diámetro bifrontal estrecho Occipucio prominente Micrognatia Labio leporino o paladar hendido Microcefalia
TÓRAX	
Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA) en el 80% de los casos Costillas posteriores delgadas (ausencia de costillas)	Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, PDA y CIA) Esternón corto, pezones pequeños

(Continúa)

Tabla 98.11 Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18 *(cont.)*

TRISOMÍA 13	TRISOMÍA 18
EXTREMIDADES	
Solapamiento de los dedos de las manos y de los pies (clinodactilia) Polidactilia Hipoplasia ungueal, uñas hiperconvexas	Abducción limitada de las caderas Clinodactilia y solapamiento de los dedos de la mano; índice sobre el 3.° y 5.° sobre el 4.°; puño cerrado Pie en mecedora Hipoplasia ungueal
GENERAL	
Retraso del desarrollo grave y retraso del crecimiento pre y posnatal Anomalías renales Supervivencia (tabla 98.3)	Retraso grave del desarrollo y retraso del crecimiento pre y posnatal Parto prematuro, polihidramnios Hernias inguinal o abdominal Supervivencia (tabla 98.3)

CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; PDA, presencia del ductus arterioso.
De Behrman RE, Kliegman RM: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 4, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 142.

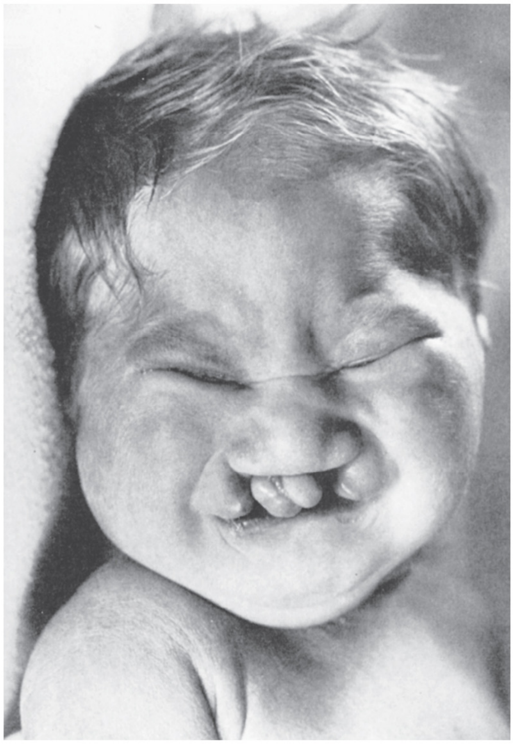

Fig. 98.11 Aspecto facial de un niño con trisomía 13. *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)*

Fig. 98.12 Trisomía 18: solapamiento de los dedos de las manos e hipoplasia ungueal. *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)*

Fig. 98.13 Trisomía 18: pie en mecedora (protrusión de los calcáneos). *(De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H:* Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, *ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)*

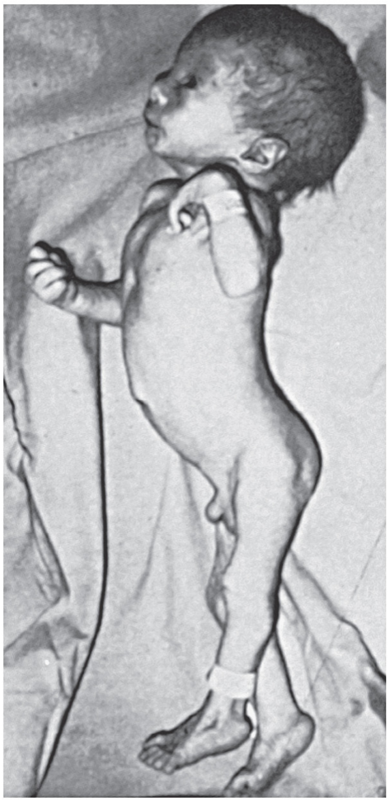

Fig. 98.14 Lactante varón con trisomía 18 a los 4 días de edad. Obsérvese el occipucio prominente, la micrognatia, las orejas de implantación baja, el esternón corto, la pelvis estrecha, el calcáneo prominente y las anomalías en flexión de los dedos de las manos.

98.3 Anomalías de la estructura cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

TRANSLOCACIONES

Las translocaciones, que consisten en la transferencia de material de un cromosoma a otro, se producen con una frecuencia de 1/500 lactantes humanos nacidos vivos. Pueden heredarse de un progenitor portador o aparecer de novo, sin que existan otros familiares afectados. Las translocaciones normalmente son recíprocas o robertsonianas, en las que participan 2 cromosomas (fig. 98.15).

Las **translocaciones recíprocas** se deben a roturas de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos rotos. Los portadores de una translocación recíproca suelen tener un fenotipo normal, pero presentan un mayor riesgo de aborto debido a la transmisión de una translocación recíproca no equilibrada y de tener descendencia con anomalías cromosómicas. Las translocaciones no equilibradas se deben a anomalías de la segregación/entrecruzamiento de los cromosomas portadores de la translocación en las células germinales.

Las **translocaciones robertsonianas** implican a dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) que se fusionan cerca de la región centromérica, con la pérdida subsiguiente de los brazos cortos. Debido a que los brazos cortos de los 5 pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes que codifican el ARN ribosómico, la pérdida del brazo corto de 2 cromosomas acrocéntricos no tiene efectos perjudiciales. El cariotipo resultante tiene solo 45 cromosomas, incluido el cromosoma translocado, que consiste en los brazos largos de los dos cromosomas fusionados. Los portadores de translocaciones robertsonianas suelen presentar un fenotipo normal. Sin embargo, tienen un mayor riesgo de aborto y de tener translocaciones no equilibradas en una descendencia con anomalías fenotípicas.

De forma infrecuente, las translocaciones pueden implicar a 3 o más cromosomas, como se observa en las reorganizaciones complejas. Otro tipo menos frecuente es la **translocación de inserción,** que se debe al desprendimiento de un fragmento de material cromosómico, con su reinserción posterior en el mismo cromosoma, pero en un sitio diferente, o en otro cromosoma.

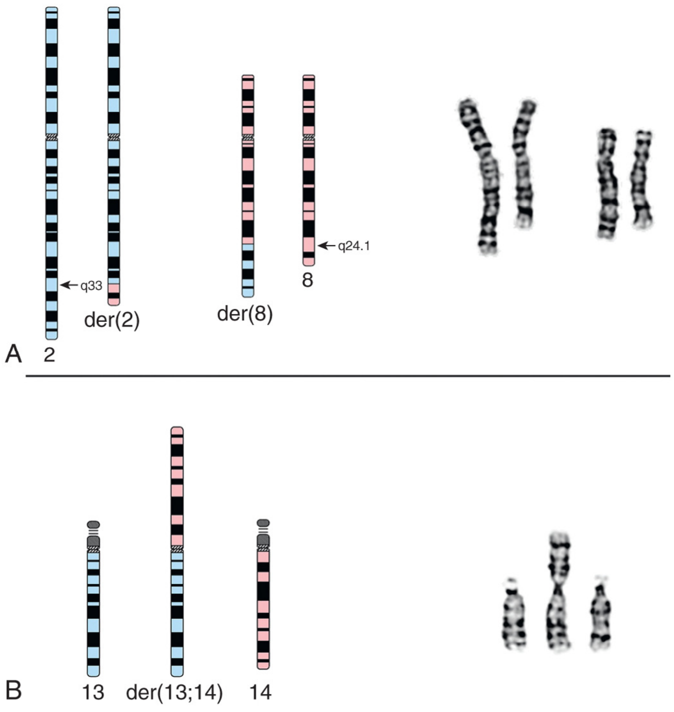

Fig. 98.15 **A,** Diagrama esquemático *(izquierda)* y cariotipo parcial con bandeo G *(derecha)* de una translocación recíproca entre el cromosoma 2 *(azul)* y el cromosoma 8 *(rosa).* Los puntos de rotura se encuentran en el brazo largo (q) de ambos cromosomas, en las bandas 2q33 y 8q24.1 con el intercambio recíproco de material entre los cromosomas derivados (der) 2 y 8. Esta translocación se encuentra equilibrada, sin ganancia ni pérdida netas de material. La nomenclatura de este intercambio es t(2;8)(q33:q24.1). **B,** Diagrama esquemático *(izquierda)* y cariotipo parcial con bandeo G *(derecha)* de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 *(azul)* y 14 *(rosa).* Los puntos de rotura se encuentran en el centrómero (banda q10) de ambos cromosomas con fusión de los brazos largos en un único cromosoma derivado y pérdida del material del brazo corto (p). La nomenclatura de este intercambio es der(13;14)(q10;q10).

INVERSIONES

Una inversión requiere que un único cromosoma se rompa en dos puntos; a continuación, el fragmento roto se invierte y se une en el mismo cromosoma. Las inversiones se producen en 1 de cada 100 nacidos vivos. Existen dos tipos de inversiones: pericéntricas y paracéntricas. En las **inversiones pericéntricas** las roturas se encuentran en los dos brazos opuestos del cromosoma e incluyen al centrómero. Suelen descubrirse porque modifican la posición del centrómero. Las roturas en las **inversiones paracéntricas** solo se producen en un brazo. Los portadores de inversiones suelen mostrar un fenotipo normal, pero tienen un mayor riesgo de aborto (por lo general en las inversiones paracéntricas) y de descendencia con anomalías cromosómicas (en las inversiones pericéntricas).

DELECIONES Y DUPLICACIONES

Las deleciones implican la pérdida de material cromosómico y, dependiendo de su localización, pueden clasificarse como **terminales** (en el extremo de los cromosomas) o **intersticiales** (en los brazos de un cromosoma). Pueden aparecer de forma aislada o junto con una duplicación de otro segmento del cromosoma, lo que da lugar a una translocación cromosómica recíproca no equilibrada, que suele deberse a una anomalía del entrecruzamiento o de la segregación en un portador de una translocación o inversión.

Un portador de una deleción es monosómico para la información genética del segmento perdido. Las deleciones suelen asociarse a discapacidad intelectual y malformaciones. Las deleciones más frecuentes en las preparaciones cromosómicas habituales son 1p-, 4p-, 5p-, 9p-, 11p-, 13q-, 18p-, 18q- y 21q- (tabla 98.12 y fig. 98.16), que son todas ellas deleciones distales o proximales de los brazos corto o largo de los cromosomas. Las deleciones pueden observarse en las preparaciones cromosómicas habituales; las deleciones y translocaciones mayores de 5-10 Mpb suelen visualizarse al microscopio.

Las técnicas de bandeo de alta resolución, la FISH y los estudios moleculares, como la aCGH, pueden revelar deleciones que son demasiado pequeñas para observarse en las extensiones cromosómicas rutinarias (fig. 98.7). Las **microdeleciones** implican la pérdida de pequeñas regiones cromosómicas, de las que la mayor solo puede detectarse con estudios cromosómicos en profase y con métodos moleculares. En las deleciones submicroscópicas el fragmento perdido solo puede detectarse utilizando métodos moleculares, como estudios de ADN (p. ej., aCGH o FISH). La presencia de material genético extra del mismo cromosoma se denomina **duplicación.** Las duplicaciones también pueden ser esporádicas o deberse a una segregación anómala en portadores de translocación o de inversión.

Las microdeleciones y microduplicaciones suelen afectar a regiones que incluyen varios genes, de forma que las personas afectadas tienen un fenotipo característico dependiendo del número de genes implicados. Cuando una deleción de este tipo afecta a más de un único gen el trastorno se denomina **síndrome de deleción del gen contiguo** (tabla 98.13). Con la aparición de la aCGH como técnica disponible en clínica se ha descubierto un gran número de duplicaciones, la mayoría de ellas microduplicaciones. La mayor parte de estos **síndromes de microduplicación** son las duplicaciones recíprocas de sus contrapartidas de deleción o microdeleción y tienen características clínicas específicas (tabla 98.14).

Las **regiones subteloméricas** suelen estar implicadas en reorganizaciones cromosómicas que no pueden visualizarse con técnicas habituales de citogenética. Los telómeros, que son los extremos distales de los cromosomas, son regiones con una gran cantidad de genes. La estructura distal de los telómeros es básicamente igual en todos los cromosomas, pero en la porción proximal a ellos hay regiones específicas denominadas subtelómeros, que suelen verse implicadas en deleciones y en otras reorganizaciones cromosómicas. Las pequeñas deleciones, duplicaciones o reorganizaciones (translocaciones, inversiones) subteloméricas pueden ser relativamente comunes en niños con discapacidad intelectual inespecífica asociada a anomalías leves. Las reorganizaciones subteloméricas se han encontrado en el 3-7% de los niños con discapacidad intelectual moderada-grave y en el 0,5% de los niños con discapacidad intelectual leve y pueden ser detectadas por estudios de aCGH.

Tabla 98.12 Deleciones frecuentes y sus manifestaciones clínicas

DELECIÓN	ANOMALÍAS CLÍNICAS
4p-	Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Las características principales son una cara típica de «casco griego», con hipertelorismo ocular, glabela prominente y prominencia frontal; microcefalia, dolicocefalia, hipoplasia orbitaria, ptosis, estrabismo, nistagmo, pliegues epicánticos bilaterales, labio leporino y paladar hendido, nariz picuda con puente prominente, hipospadias, malformaciones cardiacas y discapacidad intelectual
5p-	Síndrome del maullido de gato. Las principales características son hipotonía, talla baja, llanto típico en las primeras semanas de vida (también llamado síndrome del maullido de gato), microcefalia con protrusión de la sutura metópica, hipertelorismo, pliegues epicánticos bilaterales, paladar ojival, puente nasal ancho y plano, y discapacidad intelectual
9p-	Las características principales son dismorfia craneofacial con trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas, exoftalmos discreto debido a hipoplasia orbitaria, cejas arqueadas, puente nasal plano y ancho, cuello corto con implantación baja del pelo, anomalías genitales, dedos de las manos y de los pies largos con pliegues de flexión adicionales, malformaciones cardiacas y discapacidad intelectual
13q-	Las características principales son peso bajo al nacer, retraso del crecimiento, microcefalia y discapacidad intelectual grave. Las características faciales son puente nasal plano y ancho, hipertelorismo, ptosis y micrognatia. Las malformaciones oculares son frecuentes (retinoblastoma). Las manos tienen pulgares hipoplásicos o ausentes y sindactilia
18p-	Algunos pacientes (15%) tienen una afectación grave y presentan malformaciones cefálicas y oculares: holoprosencefalia, labio leporino y paladar hendido, ptosis, pliegues epicánticos, así como grados variables de discapacidad intelectual. La mayoría (80%) solo tiene malformaciones menores y discapacidad intelectual leve
18q-	Las principales características son deficiencia del crecimiento, hipotonía con posición «de rana», con las piernas flexionadas, en rotación lateral y en hiperabducción. La cara es típica, con depresión de su tercio medio y protrusión aparente de la mandíbula, ojos en situación profunda, labio superior corto, y labio inferior evertido (boca de «carpa»); el antihélix de las orejas es muy prominente. Grados variables de discapacidad intelectual y personalidad beligerante. Anomalías de la mielinización en el sistema nervioso central

Tabla 98.13 Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas

DELECIÓN	SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
1p36	Deleción 1p	Retraso del crecimiento, rasgos dismórficos con hipoplasia del tercio medio facial, cejas finas rectas, barbilla puntiaguda, hipoacusia neurosensorial, miocardiopatía progresiva, hipotiroidismo, crisis comiciales, discapacidad intelectual
5q35	Sotos (el 50% son deleciones del gen *NSD1* en asiáticos, pero solo un 6% en personas de raza blanca)	Hipercrecimiento, macrocefalia, frente prominente, prominencia de los espacios líquidos extraaxiales en las pruebas de imagen cerebrales, manos y pies grandes, hipotonía, bradipsiquia, discapacidades mentales
6p25	Axenfeld-Rieger	Malformación de Axenfeld-Rieger, hipoacusia, cardiopatías congénitas, anomalías dentales, retraso del desarrollo, dismorfia facial
7q11.23	Williams	Cara redonda con mejillas y labios rellenos, filtro largo, iris estrellado, estrabismo, estenosis aórtica supravalvular y otras malformaciones cardiacas, grados variables de discapacidad intelectual, personalidad amigable
8p11	8p11	Síndrome de Kallmann tipo 2 (hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia), esferocitosis (deleciones de anquirina 1), anomalías congénitas múltiples, discapacidad intelectual
8q24.1-q24.13	Langer-Giedion o tricorrinofalángico tipo II	Pelo escaso, epífisis cónicas múltiples, exostosis cartilaginosas múltiples, punta de la nariz bulbosa, cartílago alar engrosado, nariz respingona, filtro prominente, orejas grandes protruyentes, discapacidad intelectual leve
9q22	Gorlin	Carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes odontogénicos, punteado palmoplantar, calcificación de la hoz del cerebro
9q34	Deleción 9q34	Cara típica con sinofris, narinas antevertidas, labio superior en tienda, protrusión lingual, hipoplasia mediofacial, defectos cardiacos del troncocono, discapacidad intelectual
10p12-p13	DiGeorge 2	Muchas de las características de los síndromes de DiGeorge 1 y velocardiofacial 1 (defectos del troncocono, inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo, rasgos dismórficos)
11p11.2	Potocki-Shaffer	Exostosis múltiples, agujeros parietales agrandados, craneosinostosis, dismorfia facial, sindactilia, discapacidad intelectual
11p13	WAGR	Hipernefroma (tumor de Wilms), aniridia, hipoplasia genital masculina de grados variables, gonadoblastoma, cara larga, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ptosis, nariz picuda, orejas escasamente formadas y de implantación baja, discapacidad intelectual
11q24.1-11qter	Jacobsen	Retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías cardiacas y digitales, trombocitopenia
15q11-q13 (paterno)	Prader-Willi	Hipotonía grave y dificultades de alimentación al nacer, obesidad y voracidad en la lactancia, talla baja (sensible a la hormona del crecimiento), manos y pies pequeños, hipogonadismo, discapacidad intelectual
15q11-q13 (materno)	Angelman	Hipotonía, dificultades de alimentación, reflujo gastroesofágico, pelo y piel claros, hipoplasia mediofacial, prognatismo, crisis comiciales, temblores, ataxia, trastornos del sueño, risa inadecuada, habla escasa o ausente, discapacidad intelectual grave

Tabla 98.13	Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas *(cont.)*	
DELECIÓN	**SÍNDROME**	**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
16p13.3	Rubinstein-Taybi	Microcefalia, ptosis, nariz picuda con filtro bajo, pulgares anchos y dedos de los pies grandes, discapacidad intelectual
17p11.2	Smith-Magenis	Braquicefalia, hipoplasia mediofacial, prognatismo, miopía, paladar hendido, talla baja, problemas conductuales graves, discapacidad intelectual
17p13.3	Miller-Dieker	Microcefalia, lisencefalia, paquigiria, frente estrecha, genitales externos masculinos hipoplásicos, retraso del crecimiento, crisis comiciales, discapacidad intelectual profunda
20p12	Alagille	Escasez de conductos biliares con colestasis; defectos cardiacos, en especial estenosis de la arteria pulmonar; anomalías oculares (embriotoxón posterior); defectos esqueléticos, como vértebras en mariposa; nariz larga
22q11.2	Velocardiofacial-DiGeorge	Anomalías cardiacas del troncocono, paladar hendido, incompetencia velofaríngea, hipoplasia o agenesia del timo y las glándulas paratiroides, hipocalcemia, hipoplasia de la oreja, discapacidades del aprendizaje, trastornos psiquiátricos
22q13.3 deleción		Hipotonía, retraso del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, déficits graves del lenguaje expresivo, conducta autista
Xp21.2-p21.3		Distrofia muscular de Duchenne, retinitis pigmentaria, hipoplasia suprarrenal, discapacidad intelectual, déficit de glicerol cinasa
Xp22.2-p22.3		Ictiosis, síndrome de Kallmann, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada
Xp22.3	Microftalmía con defectos lineales (MLS)	Microftalmía, defectos cutáneos lineales, poiquilodermia, cardiopatías congénitas, crisis comiciales, discapacidad intelectual

Tabla 98.14	Microduplicaciones y sus manifestaciones clínicas	
REGIÓN DE DUPLICACIÓN CROMOSÓMICA	**REGIÓN PATOLÓGICA**	**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**
1q21.1		Macrocefalia, RD, discapacidades del aprendizaje
3q29		DI leve o moderada, microcefalia
7q11.23	Síndrome de Williams	RD y trastorno grave del lenguaje expresivo, características autistas, dismorfias sutiles
15q13.3	Síndrome de Prader-Willi/ Angelman	RD, DI, características autistas en las duplicaciones de origen materno
15q24		RC, RD, microcefalia, anomalías digitales, hipospadias, anomalías del tejido conjuntivo
16p11.2		RC, RD grave, talla baja, deficiencia de GH, características dismórficas
17p11.2	Síndrome de Potocki-Lupski	Hipotonía, anomalías cardiovasculares, RC, RD, apraxia verbal, autismo, ansiedad
17q21.31		RD grave, microcefalia, dedos de las manos cortos y anchos, características dismórficas
22q11.2	Síndrome velocardiofacial-DiGeorge	Defectos cardiovasculares, insuficiencia velofaríngea
Xq28	Región del gen *MECP2* (síndrome de Rett)	En varones: hipotonía del lactante, inmunodeficiencia, características dismórficas, RD, retraso del habla, conducta autista, regresión en la infancia

DI, discapacidad intelectual; GH, hormona del crecimiento; RC, retraso del crecimiento; RD, retraso del desarrollo.

Las mutaciones teloméricas y las anomalías de longitud se han asociado también a disqueratosis congénita a otros síndromes de anemia aplásica, así como a fibrosis pulmonar o hepática. Tanto las reorganizaciones subteloméricas como los síndromes de microdeleción y microduplicación se suelen diagnosticar mediante técnicas moleculares como aCGH y estudios de amplificación de cebador dependiente de ligasa de múltiples sondas. Estudios recientes demuestran que el aCGH puede detectar un 14-18% de las anomalías en pacientes en los que sus estudios cromosómicos previos habían sido normales.

INSERCIONES

Las inserciones se producen cuando un fragmento de un cromosoma roto en dos puntos se incorpora a una rotura en otra parte de un cromosoma. Por tanto, se requiere un total de tres roturas, que pueden producirse entre dos cromosomas distintos o en el mismo. Las inserciones, que son una forma de translocación no recíproca, son infrecuentes. Los portadores de una inserción tienen un riesgo de que su descendencia presente deleciones o duplicaciones del segmento insertado.

ISOCROMOSOMAS

Los isocromosomas consisten en dos copias del mismo brazo cromosómico unidas mediante un único centrómero y que forman una imagen especular entre sí. Los isocromosomas autosómicos descritos con más frecuencia tienden a implicar a cromosomas con brazos cortos. Algunos de los brazos cromosómicos más frecuentes implicados en esta formación son 5p, 8p, 9p, 12p, 18p y 18q. También hay una anomalía frecuente de tipo isocromosoma que se observa en el brazo largo del cromosoma X y que se asocia con el síndrome de Turner. Las personas con 46 cromosomas de los que uno es un isocromosoma X son monosómicas para los genes situados en el brazo corto perdido y trisómicas para los que se encuentran en el brazo largo del cromosoma X.

CROMOSOMAS MARCADORES Y EN ANILLO

Los cromosomas marcadores son infrecuentes y suelen consistir en fragmentos cromosómicos que son demasiado pequeños para poder identificarse con citogenética convencional; suelen asociarse a los 46 cromosomas normales. La mayoría son esporádicos (70%); a menudo se observa mosaicismo (50%)

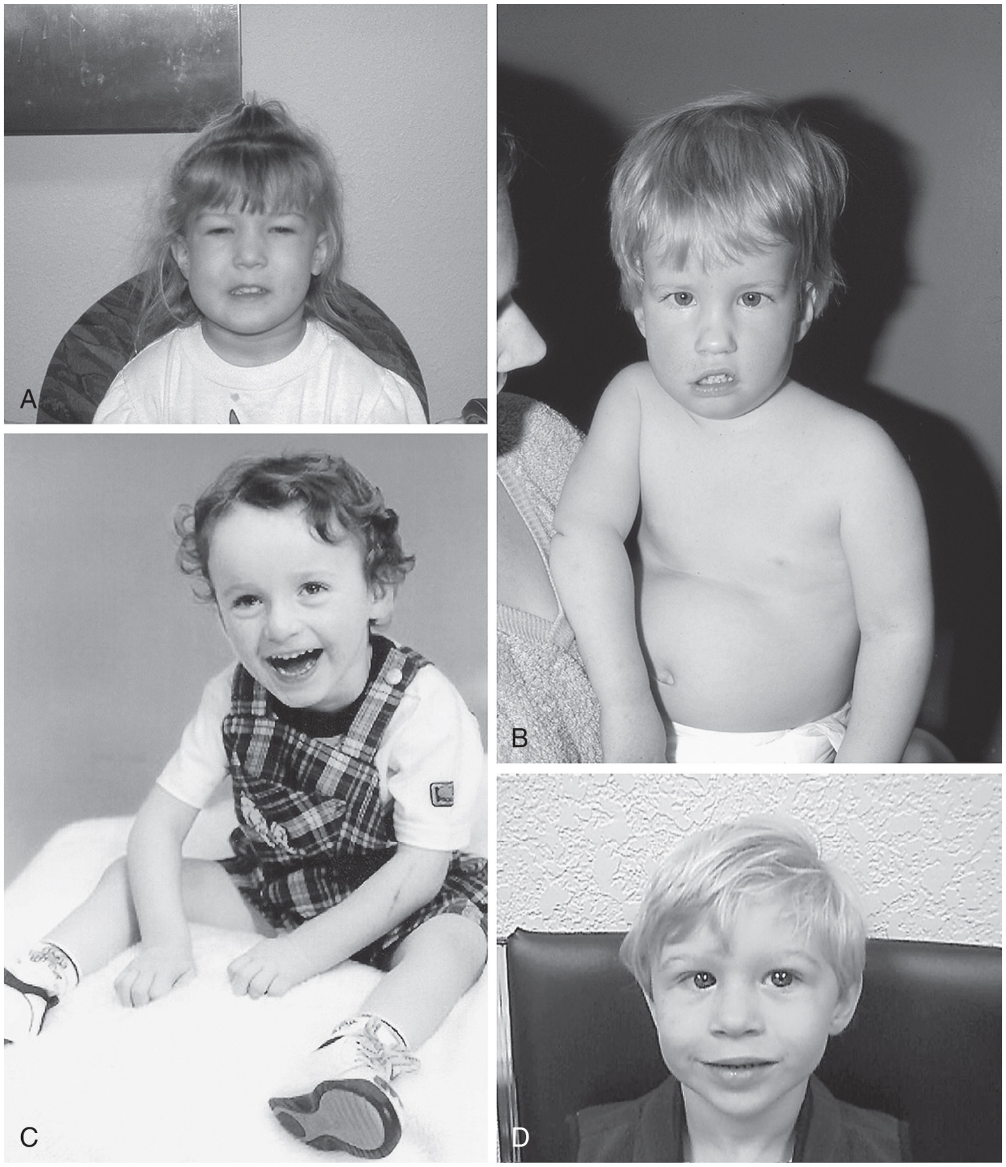

Fig. 98.16 **A,** Niña con síndrome velocardiofacial (deleción 22q11.2). **B,** Niño con síndrome de Prader-Willi (deleción 15q11-13). **C,** Niño con síndrome de Angelman (deleción 15q11-13). **D**, Niño con síndrome de Williams (deleción 7q11.23). *(De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, et al: FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greydanus D, editors:* Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews. Adolescent medicine, *Philadelphia, 2002, Hanley and Belfus, pp 305–313.)*

debido a la inestabilidad mitótica del cromosoma marcador. La incidencia en lactantes recién nacidos es de 1/3.300 y en personas con discapacidad intelectual de 1/300. Su fenotipo varía de la normalidad a la presencia de anomalías graves, dependiendo de la cantidad de material cromosómico y del número de genes incluidos en el fragmento.

Los **cromosomas en anillo,** que se encuentran para todos los cromosomas humanos, son infrecuentes. Un cromosoma en anillo se forma cuando ambos extremos del cromosoma sufren una deleción y los extremos restantes se unen para formar un anillo. En función de la cantidad de material cromosómico que falta o que sobra (si el anillo se añade a los cromosomas normales), un paciente con un cromosoma en anillo puede tener un fenotipo normal o casi normal, o bien presentar discapacidad intelectual y múltiples anomalías congénitas.

Los cromosomas marcadores y en anillo pueden estar presentes en las células de tumores sólidos de niños, en quienes las células de sus órganos no contienen este material cromosómico adicional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

98.4 Aneuploidía de los cromosomas sexuales

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Alrededor de 1/400 varones y 1/650 mujeres tienen alguna forma de anomalía de los cromosomas sexuales. Consideradas en conjunto, estas son las anomalías cromosómicas sexuales más frecuentes que se observan en lactantes nacidos vivos, niños y adultos. Pueden ser tanto estructurales como numéricas y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico. Las personas afectadas con estas anomalías pueden tener pocos o ningún problema físico o del desarrollo (tabla 98.15).

SÍNDROME DE TURNER

El síndrome de Turner es un trastorno consistente en la monosomía completa o parcial del segundo cromosoma X y se define por una combinación de características fenotípicas (tabla 98.16). La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. La otra mitad

Tabla 98.15 Anomalías de los cromosomas sexuales

TRASTORNO	CARIOTIPO	INCIDENCIA APROXIMADA
Síndrome de Klinefelter	47,XXY 48,XXXY Otros (48,XXYY; 49,XXXXY; mosaicos)	1/580 varones 1/50.000-1/80.000 varones nacidos
Síndrome XYY	47,XYY	1/800-1.000 varones
Otras anomalías del cromosoma X o Y		1/1.500 varones
Varones XX	46,XX	1/20.000 varones
Síndrome de Turner	45,X Variantes y mosaicos	1/2.500-1/5.000 mujeres
Trisomía X	47,XXX 48,XXXX y 49,XXXXX	1/1.000 mujeres Infrecuente
Otras anomalías del cromosoma X		1/3.000 mujeres
Mujeres XY	46,XY	1/20.000 mujeres

Tabla 98.16 Signos asociados con el síndrome de Turner

Baja estatura
Linfedema congénito
Riñones de herradura
Dislocación de la rótula
Aumento del ángulo de transporte del codo (cubitus valgus)
Deformidad de Madelung (condrodisplasia de epífisis radial distal)
Dislocación congénita de cadera
Escoliosis
Pezones anchos
Tórax con escudo
Piel de nuca redundante (higroma quístico en el útero)
Implantación de la línea de pelo posterior baja
Coartación de la aorta
Válvula aórtica bicúspide
Anomalías en la conducción cardiaca
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y otras anomalías cardiacas del lado izquierdo
Disgénesis gonadal (infertilidad, amenorrea primaria)
Gonadoblastoma (mayor riesgo si hay material del cromosoma Y presente)
Discapacidades de aprendizaje (habilidades motoras perceptivas no verbales y visuoespaciales) (en un 70%)
Retraso en el desarrollo (en 10%)
Incomodidad social
Hipotiroidismo (adquirido en un 15-30%)
Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina)
Estrabismo
Cataratas
Daltonismo rojo-verde (como en los hombres)
Otitis media recurrente
Pérdida de audición neurosensorial
Enfermedad intestinal inflamatoria
Enfermedad celíaca (mayor incidencia)

presenta mosaicismo y anomalías estructurales diversas de los cromosomas X o Y. La edad materna no es un factor predisponente en la aparición de la anomalía 45,X. El síndrome de Turner aparece en alrededor de 1/5.000 mujeres nacidas vivas. En el 75% de las pacientes el cromosoma sexual perdido es de origen paterno (ya sea X o Y). La anomalía 45,X es una de las alteraciones cromosómicas asociadas con más frecuencia a aborto espontáneo. Se ha estimado que el 95-99% de las concepciones 45,X sufre un aborto.

El fenotipo de la recién nacida puede consistir en talla baja para la edad gestacional, *pterygium colli,* orejas prominentes y linfedema de las manos y los pies, pero muchas recién nacidas tienen un fenotipo normal (fig. 98.17). Las niñas mayores y las mujeres adultas tienen talla baja y presentan varios rasgos dismórficos. Es frecuente que existan cardiopatías (40%) y anomalías renales estructurales (60%). Las cardiopatías más habituales son la válvula aórtica bicúspide, la coartación aórtica, la estenosis aórtica y el prolapso de la válvula mitral. Las gónadas suelen ser cintillas de tejido fibroso **(disgenesia gonadal).** Existe una amenorrea primaria y una ausencia de características sexuales secundarias. Estas niñas deberían someterse a análisis endocrinológicos periódicos (v. cap. 604). La mayoría de las pacientes tiende a presentar una inteligencia normal, pero hasta el 6% de las niñas afectadas tiene discapacidad intelectual. También cuentan con un mayor riesgo de tener problemas conductuales y déficits de la percepción espacial y motora. La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha publicado directrices para la supervisión sanitaria de las niñas con síndrome de Turner, que incluyen la inducción de la pubertad y el tratamiento con hormona del crecimiento y oxandrolona.

Las pacientes con **mosaicismo 45,X/46,XY** pueden tener síndrome de Turner, aunque esta forma de mosaicismo también se puede asociar a seudohermafroditismo masculino, genitales masculinos o femeninos asociados a disgenesia gonadal mixta, o un fenotipo masculino normal. Se estima que esta variante representa alrededor del 6% de las pacientes con síndrome de Turner mosaico. Algunas de las pacientes con fenotipo de síndrome de Turner y una línea celular Y presentarán masculinización. Las mujeres fenotípicas con mosaicismo 45,X/46,XY tienen un 15-30% de riesgo de desarrollar un **gonadoblastoma.** El riesgo de los pacientes con fenotipo masculino y testículos externos no es tan elevado, pero se recomienda seguir una vigilancia de la aparición de tumores. La AAP ha recomendado el uso de análisis mediante FISH para buscar un mosaicismo del cromosoma Y en todas las pacientes 45,X. Si se identifica material del cromosoma Y se recomienda realizar una gonadectomía laparoscópica.

El síndrome de Noonan comparte muchas características clínicas con el síndrome de Turner y fue antes denominado *seudosíndrome de Turner,* aunque es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en varios genes que intervienen en la vía RAS-MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). El más frecuente de ellos es el gen *PTPN11* (50%), que codifica una proteína-tirosina fosfatasa (SHP-2) en el cromosoma 12q24.1. Otros genes son *SOS1* en el 10-13%, *RAF1* en el 3-17%, *RIT1* en el 5%, *KRAS* en menos del 5%, *BRAF* en menos del 2%, *MAP2K* en menos del 2% y *NRAS* (únicamente unas pocas familias reportadas). Se observan fenotipos solapados en el síndrome LEOPARD (lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías de los genitales, retraso del crecimiento, sordera), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y el síndrome de Costello, que son trastornos relacionados con el síndrome de Noonan. Las características comunes con el síndrome de Noonan son talla baja, implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza, tórax en escudo, cardiopatía congénita y cuello corto y *pterygium colli* (tabla 98.17). A diferencia del síndrome de Turner, el de Noonan afecta a ambos sexos y tiene un patrón distinto de cardiopatías congénitas que suele implicar lesiones derechas.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Las personas con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo masculino; este síndrome es la causa más habitual de hipogonadismo e infertilidad en varones, así como la aneuploidía de los cromosomas sexuales más frecuente en el ser humano (v. cap. 601). El 80% de los niños con síndrome de Klinefelter tiene un cariotipo masculino con un cromosoma X extra (47,XXY). El 20% restante tiene un grado mayor de aneuploidía sexual cromosómica (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY), mosaicismo (46,XY/47,XXY) o cromosomas X con anomalías estructurales. Cuanto mayor sea la aneuploidía, más grave será la alteración mental y la dismorfia. Los primeros estudios mostraron que una prevalencia en el nacimiento de aproximadamente 1/1.000 varones, pero estudios más recientes sugieren que la prevalencia de 47,XXY parece haber aumentado a alrededor de 1/580 varones nacidos vivos; las razones de este incremento aún se ignoran, pero se hipotetiza que es el resultado de factores ambientales que actúan en la espermatogénesis. Los errores de no disyunción paterna en la meiosis I suponen el 50% de los casos.

La pubertad se produce a la edad normal, pero los testículos mantienen un tamaño pequeño. Los pacientes desarrollan tarde las características sexuales secundarias y el 50% desarrollará ginecomastia. Tienen una talla más alta. Debido a que muchos pacientes con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo normal hasta la pubertad, no suelen diagnosticarse hasta la edad adulta, cuando su infertilidad ayuda a realizar la identificación clínica. Las personas con una dotación 46,XY/47,XXY tienen un mejor pronóstico de función testicular. Su inteligencia es variable y oscila de niveles por encima o por debajo de la media. Las personas con síndrome de Klinefelter pueden

Fig. 98.17 **Manifestaciones físicas asociadas con el síndrome de Turner. A,** Este recién nacido muestra un *pterygium colli* con una línea de implantación del cabello baja, pecho protegido con pezones muy extendidos, orejas anormales y micrognatia. **B,** La línea de implantación del cabello posterior baja puede apreciarse mejor en este niño mayor, que también tiene orejas prominentes. **C,** En esta vista frontal, son evidentes unas suaves correas en el cuello y pezones pequeños y ampliamente espaciados, junto con una cicatriz en la línea media de una cirugía cardiaca previa. Las orejas son bajas y prominentes, sobresaliendo hacia adelante. **D y E,** El recién nacido mostrado en **A** también tiene linfedema prominente de las manos y los pies *(De Madan-Khetarpal S, Arnold G: Genetic disorders and dysmorphic conditions. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 1.25.)*

Tabla 98.17 Signos asociados con el síndrome de Noonan

Baja estatura	Tórax con escudo
Retraso en el desarrollo (es mejor usar la curva de crecimiento de Noonan)	Pectus carinatum superior
Frente alta	Escoliosis
Pliegues epicánticos	Sinovitis villonodular pigmentada (poliarticular)
Ptosis	Cúbito valgo
Iris azul-verde	Estenosis de la válvula pulmonar (válvula displásica)
Hipertelorismo	Miocardiopatía hipertrófica
Puente nasal bajo, nariz respingona	Comunicación interauricular, comunicación interventricular
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	Linfedema
Miopía	Nevus, léntigo, manchas café con leche
Nistagmo	Criptorquidia
Aurículas de implantación baja y de rotación posterior	Pene pequeño
Maloclusión dental	Retraso de la pubertad
Líneas de pelo posteriores bajas	Trastornos hemorrágicos, incluyendo trombocitopenia y deficiencias del factor de coagulación
Cuello corto y *pterygium colli* (exceso de piel de la nuca), higroma quístico	Leucemia, trastornos mieloproliferativos, otras malignidades
	Retraso cognitivo (mutación *KRAS*)

presentar problemas conductuales, dificultades del aprendizaje y déficits del lenguaje. Suelen tener problemas de autoestima en la adolescencia y la edad adulta. El consumo de sustancias, depresión y ansiedad se han descrito en adolescentes con este síndrome. Los que tienen un mayor número de cromosomas X presentan alteraciones cognitivas. Se ha estimado que cada cromosoma X adicional reduce el CI en 10-15 puntos, al comparar a estas personas con hermanos sanos. El principal efecto se produce sobre las habilidades lingüísticas y en el ámbito social.

47,XYY

La incidencia de 47,XYY es de alrededor de 1/800-1.000 varones. Muchos casos quedan sin diagnosticar, pues la mayoría de las personas afectadas tiene un aspecto y una fertilidad normales. El cromosoma Y extra se debe a una no disyunción en la meiosis II paterna. Las personas con esta anomalía tienen una inteligencia normal, pero presentan un riesgo de padecer dificultades del aprendizaje. Se han descrito anomalías conductuales, como una conducta hiperactiva, trastorno generalizado del desarrollo y conducta agresiva. Las primeras descripciones que asignaron un estigma de criminalidad a este trastorno se han refutado hace mucho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

98.5 Sitios cromosómicos frágiles

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los sitios frágiles son regiones de los cromosomas que muestran una tendencia a la separación, rotura o atenuación bajo condiciones de crecimiento concretas. Su aspecto en la tinción es el de una discontinuidad en los estudios cromosómicos. Se han identificado al menos 120 loci cromosómicos, muchos de ellos heredables, como sitios frágiles en el genoma humano (v. tabla 97.2).

Un sitio frágil clínicamente significativo es el que se encuentra en el brazo largo del cromosoma Xq27.3, asociado al **síndrome del X frágil.** Este síndrome supone el 3% de los casos de varones con discapacidad intelectual. Existe otro sitio frágil en el cromosoma X (FRAXE en Xq28) que también se ha implicado en casos de discapacidad intelectual leve. Los puntos de rotura del FRA11B (11q23.3) se asocian al **síndrome de Jacobsen** (afección debida a la deleción del brazo largo distal del cromosoma 11). Los sitios frágiles también pueden estar implicados en la oncogénesis. En el síndrome del X frágil, la expansión de repetición de CGG silencia el gen que produce la **proteína del retraso mental del X frágil (FMRP)** que regula la traducción de múltiples ARNm en proteínas específicas, lo que afecta a la función sináptica. La deficiencia de FMRP estimula la vía del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) 5 y también altera la expresión de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 9.

Las principales **manifestaciones clínicas** del síndrome del X frágil en los varones afectados son la discapacidad intelectual, conducta autista, macroorquidia pospuberal, hiperextensibilidad de las articulaciones interfalángicas y rasgos faciales característicos (tabla 98.18). Los rasgos faciales, que consisten en cara y orejas alargadas y prognatismo, se hacen más evidentes con la edad. Las mujeres afectadas con X frágil presentan grados variables de discapacidad intelectual y/o problemas de aprendizaje. El síndrome del X frágil puede diagnosticarse mediante análisis de ADN que muestra una expansión de tripletes de ADN en el gen *FMR1* en el cromosoma X >200 repeticiones. La expansión afecta a un área del gen que contiene un número variable de repeticiones de nucleótidos (CGG), normalmente <50 en individuos no afectados. Cuanto mayor sea la expansión de repetición de tripletes, más grave será la discapacidad intelectual. Cuando la expansión es grande, las mujeres también pueden presentar grados diversos de discapacidad intelectual. Los varones con expansiones de repetición de tripletes en el rango de la premutación (55-200 repeticiones) presentan un trastorno neurodegenerativo progresivo de inicio tardío en la edad adulta, denominado **síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil.** Las mujeres con expansiones de triple repetición de premutación tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura (FOP).

La tabla 98.19 describe la terapia de las diversas manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con el síndrome del X frágil. Los inhibidores de mGluR (sobreexpresado en el X frágil) se están evaluando en ensayos clínicos. En ensayos preliminares, la minociclina (que disminuye el MMP-9) ha producido mejoras a corto plazo de la ansiedad, el estado de ánimo y la puntuación en la Escala de Impresión Global clínica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 98.18 Características clínicas de la mutación completa y la premutación de los alelos de *FMR1*

	FENOTIPO			
TRASTORNO	**Cognitivo o conductual**	**Signos clínicos y de las pruebas de imagen**	**INICIO**	**PENETRANCIA**
MUTACIÓN COMPLETA (MÁS DE 200 REPETICIONES)				
SXF	Retraso del desarrollo: CI media = 42 en V; el CI es mayor si se produce una proteína FMRP residual significativa (p. ej., mujeres y varones mosaicos o mutaciones completas no metiladas) Autismo, 20-30% TDAH, 80% Ansiedad, 70-100%	Disfunción hipotalámica: macroorquidia, 40%* Características faciales, 60%*, orejas en taza grandes, cara elongada, paladar ojival Anomalías del tejido conjuntivo: prolapso de la válvula mitral, escoliosis, laxitud articular, pies planos Otras: crisis comiciales (20%), otitis media recidivante (60%), estrabismo (8-30%)	Neonatal	V 100%
PREMUTACIÓN (55-200 REPETICIONES)				
Síntomas reproductivos femeninos		IOP (<40 años)	Edad adulta/ infancia	M 20%†
		Menopausia precoz (<45 años)		M 30%†
STAXF	Deterioro cognitivo, demencia, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión	Ataxia de la marcha, temblor intencional, parkinsonismo, neuropatía, disfunción neurovegetativa	>50 años	V 33%‡ M desconocida
Trastorno del neurodesarrollo	TDAH, autismo o retraso del desarrollo	Características leves de SXF	Infancia	8% (1/13)*

*Frecuencia de estos signos en varones prepuberales; un tercio de los varones con SXF no presenta las características faciales clásicas. La macroorquidia está presente en el 90% de los varones.

†Máxima penetrancia descrita para un tamaño del alelo de alrededor de 80-90 repeticiones CGG.

‡La penetrancia se correlaciona con la edad y el tamaño de la repetición.

FMRP, proteína del retraso mental X frágil; IOP, insuficiencia ovárica prematura; M, mujer; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; V, varón.

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, *Lancet Neurol* 6:45–55, 2007, Table 1.

Tabla 98.19 Tratamiento para los trastornos asociados al gen *FMR1*

TRASTORNO	SÍNTOMA	TRATAMIENTO E INTERVENCIONES	POSIBLES TRATAMIENTOS FUTUROS
MUTACIÓN COMPLETA			
SXF*	TDAH	Estimulantes	Antagonistas de mGluR5
	Ansiedad, hiperexcitación, ataques agresivos	ISRS, antipsicóticos atípicos, terapia ocupacional, terapia conductual, asesoramiento	Antagonistas de mGluR5
	Crisis comiciales	Carbamazepina, ácido valproico	Antagonistas de mGluR5
	Déficit cognitivo	Terapia ocupacional, logopedia, soporte educativo especial	Antagonistas de mGluR5
PREMUTACIÓN			
IOP	Insuficiencia ovárica prematura	Asesoramiento reproductivo, donación de óvulos Tratamiento hormonal sustitutivo	Criopreservación de tejido ovárico
STAXF†	Temblor intencional	β-bloqueantes	
	Parkinsonismo	Carbidopa/levodopa	
	Deterioro cognitivo, demencia	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	
	Ansiedad, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión	Venlafaxina, ISRS	
	Dolor neuropático	Gabapentina	

*Estos datos se basan en un estudio realizado en 2 grandes centros de referencia. Los fármacos para la ansiedad se prescribieron con más frecuencia que los dirigidos a los signos neurológicos.

†No se han realizado estudios controlados para evaluar los fármacos en el STAXF. Estos datos se recopilaron mediante un estudio basado en cuestionarios (n = 56).

IOP, insuficiencia ovárica prematura; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, *Lancet Neurol* 2006:45–55, 2007, Table 2.

98.6 Mosaicismo

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

El mosaicismo describe a una persona que tiene dos o más líneas celulares distintas derivadas de un único cigoto y suele deberse a una no disyunción mitótica (v. fig. 98.1). El estudio del tejido placentario procedente de muestras de vellosidades coriónicas tomadas la 10.ª semana de gestación o antes ha demostrado que el más de 2% o más de todas las concepciones son mosaicos para una anomalía cromosómica. Con excepción de los cromosomas 13, 18 y 21, las trisomías autosómicas completas suelen ser inviables; la presencia de una línea celular normal puede permitir que estas otras concepciones trisómicas sobrevivan hasta el parto. Dependiendo del punto en el que surge la nueva línea celular durante la fase inicial de la embriogénesis, el mosaicismo puede estar presente en algunos tejidos, pero no en otros. El **mosaicismo de la línea germinal,** que consiste en la presencia de mosaicismo en las líneas germinales de la gónada, se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de tener hijos afectados si las células germinales presentan una anomalía cromosómica o una mutación génica específica.

SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN

Este trastorno se caracteriza por cara tosca (mejillas llenas y prominentes), anomalías de los lóbulos de la oreja, alopecia localizada (vello escaso en las regiones temporales), anomalías de la pigmentación cutánea, hernia diafragmática, anomalías cardiovasculares, politelia, crisis comiciales y discapacidad intelectual profunda. El síndrome se debe al mosaicismo del isocromosoma 12p. La presencia del isocromosoma 12p en las células da lugar a la existencia de 4 copias del brazo corto del cromosoma 12 en las células afectadas. El isocromosoma 12p se cultiva preferentemente en fibroblastos (que pueden obtenerse con facilidad mediante una biopsia cutánea en sacabocados) y pocas veces se encuentra en los linfocitos. Las anomalías observadas en las personas afectadas reflejan probablemente la presencia de células anómalas durante la fase precoz de la embriogénesis.

HIPOMELANOSIS DE ITO

Esta entidad se caracteriza por la presencia de lesiones hipopigmentadas maculares uni o bilaterales en forma de remolinos, franjas y parches (v. cap. 672). En ocasiones, estos defectos pigmentarios siguen las líneas de Blaschko. Las anomalías del pelo y de los dientes son habituales. También puede haber anomalías oculares, del sistema musculoesquelético (asimetría del crecimiento, sindactilia, polidactilia, clinodactilia) y del sistema nervioso central (microcefalia, crisis comiciales, discapacidad intelectual). Los pacientes con hipomelanosis de Ito pueden tener dos líneas celulares distintas desde el punto de vista genético. Las anomalías cromosómicas en mosaico que se han observado afectan tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales y se han demostrado en alrededor del 50% de los pacientes clínicamente afectados. Puede que el mosaicismo no sea visible en los estudios cromosómicos derivados de linfocitos; es más probable encontrarlos cuando los cromosomas se analizan a partir de fibroblastos cutáneos. Es posible que las distintas líneas celulares no siempre se deban a anomalías cromosómicas observables, sino a mutaciones monogénicas o a otros mecanismos.

98.7 Síndromes de inestabilidad cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Estos síndromes, que antes se denominaban síndromes de rotura cromosómica, se caracterizan por un mayor riesgo de neoplasias malignas y de fenotipos específicos. Muestran una herencia autosómica recesiva y tienen una mayor frecuencia de rotura y/o reorganización cromosómicas, tanto espontánea como inducida. Los síndromes de inestabilidad cromosómica se deben a defectos específicos de la reparación del ADN, del control del ciclo celular y de la apoptosis. La inestabilidad cromosómica resultante da lugar a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias. Los síndromes clásicos de inestabilidad cromosómica son la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Nijmegen, el síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad del centrómero, anomalías faciales) y los síndromes de Roberts, de Werner y de Bloom.

98.8 Disomía uniparental e impronta

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

DISOMÍA UNIPARENTAL

La disomía uniparental (DUP) se produce cuando ambos cromosomas de un par o áreas de un cromosoma de una persona diploide normal se han heredado de un único progenitor. La DUP puede ser de dos tipos: isodisomía uniparental o heterodisomía uniparental. La **isodisomía uniparental** significa que los dos cromosomas son idénticos (por lo general,

debido a un rescate de la monosomía por duplicación), mientras que en la **heterodisomía uniparental** los dos cromosomas son distintos miembros de un par, heredados ambos de un progenitor. Esto se debe a una trisomía que después se reduce a disomía, dejando dos copias de un progenitor. El resultado fenotípico de la DUP varía según el cromosoma implicado, el progenitor que contribuya a los cromosomas y si se trata de una isodisomía o de una heterodisomía. En la DUP se observan tres tipos de efectos fenotípicos: los relacionados con los genes que tienen impronta (es decir, la ausencia de un gen que se expresa solo cuando se hereda de un progenitor de un sexo concreto), los relacionados con enfermedades autosómicas recesivas y los relacionados con una aneuploidía vestigial que produce mosaicismo (v. cap. 97).

En la isodisomía uniparental ambos cromosomas o regiones (y, por tanto, los genes) del par son idénticos. Esto es especialmente relevante cuando el progenitor es portador de una enfermedad autosómica recesiva. Si la descendencia de un progenitor portador tiene una DUP con isodisomía para un cromosoma que porta un gen anómalo, habrá dos copias de este gen y el fenotipo corresponderá al de la enfermedad autosómica recesiva; el niño tiene una enfermedad autosómica recesiva incluso aunque solo un progenitor sea portador de dicha enfermedad. Se estima que todos los seres humanos son portadores de unos 20 genes autosómicos recesivos anómalos. Se han descrito casos de varias enfermedades autosómicas recesivas debidas a DUP, como atrofia muscular espinal, fibrosis quística, hipoplasia del cartílago y el pelo, α y β-talasemias y síndrome de Bloom. La posibilidad de isodisomía uniparental también debería considerarse cuando una persona esté afectada por más de una enfermedad recesiva porque los genes anómalos de ambas enfermedades podrían portarse en el mismo cromosoma isodisómico. La isodisomía uniparental es una causa *infrecuente* de trastornos con herencia recesiva. Los casos de isodisomía uniparental también pueden detectarse mediante micromatrices de SNP.

La **DUP materna** que afecta a los cromosomas 2, 7, 14 y 15, así como la **DUP paterna** que afecta a los cromosomas 6, 11, 15 y 20 se asocian a anomalías fenotípicas del crecimiento y la conducta. La DUP del cromosoma 7 materno se asocia a un fenotipo similar al síndrome de Russell-Silver con crecimiento intrauterino retardado. Estos efectos fenotípicos pueden estar relacionados con la impronta (v. más adelante) (fig. 98.18).

La DUP del cromosoma 15 se encuentra en algunos casos de síndrome de Prader-Willi y de síndrome de Angelman. En el **síndrome de Prader-Willi** alrededor del 25-29% de los casos tiene una DUP materna (pérdida del cromosoma 15 paterno) (fig. 98.19). En cerca del 5% de las personas con **síndrome de Angelman** se observa una DUP del cromosoma 15 paterno (falta el cromosoma 15 materno). Se piensa que el fenotipo de ambos síndromes (Prader-Willi y Angelman) en los casos de DUP se debe a la falta de la contribución funcional del cromosoma 15 de un progenitor concreto. En el síndrome de Prader-Willi la contribución paterna está ausente, como sucede con la contribución materna en el síndrome de Angelman. El síndrome de Prader-Willi puede deberse a la deficiencia paterna de HB11-85 ARN nucleolares pequeños (snoRNAs). Estos hallazgos sugieren que existen diferencias en la función de algunas regiones del cromosoma 15, dependiendo de si se heredan de la madre o del padre. El síndrome de Angelman es causado por la ausencia de un gen aportado por la madre conocido como *UBE3A* y puede ser el resultado de la deleción materna, la mutación materna de *UBE3A*, la UPD paterna y las anomalías en el centro de impresión materna en la región del cromosoma 15q11-13.

Lo más común es que la DUP se produzca cuando un embarazo se inicia como una **concepción trisómica seguida de rescate de la trisomía.** La mayoría de las trisomías son mortales, y el feto solo sobrevive si una línea celular pierde uno de los cromosomas extra para revertirse al estado disómico. En el 33% de las ocasiones la línea celular disómica es uniparental. Este es el mecanismo típico para el síndrome de Prader-Willi y suele asociarse a una edad materna avanzada. El embrión comienza como una trisomía 15 debido a una no disyunción materna en meiosis I, seguida por una pérdida aleatoria del cromosoma paterno. En este caso la línea celular disómica se convierte en la más viable y crece más que la línea celular trisómica. Cuando la trisomía mosaico se encuentra en el diagnóstico prenatal, debe tenerse cuidado para determinar si se ha producido una DUP y si el cromosoma implicado es una de las disomías en las que se conoce la asociación con anomalías fenotípicas. Siempre hay que recordar que algunas células residuales trisómicas estarán presentes en algunos tejidos, dando lugar a malformaciones o a disfunción. La presencia de agregados de células trisómicas puede justificar el espectro de anomalías que se observan en las personas con DUP.

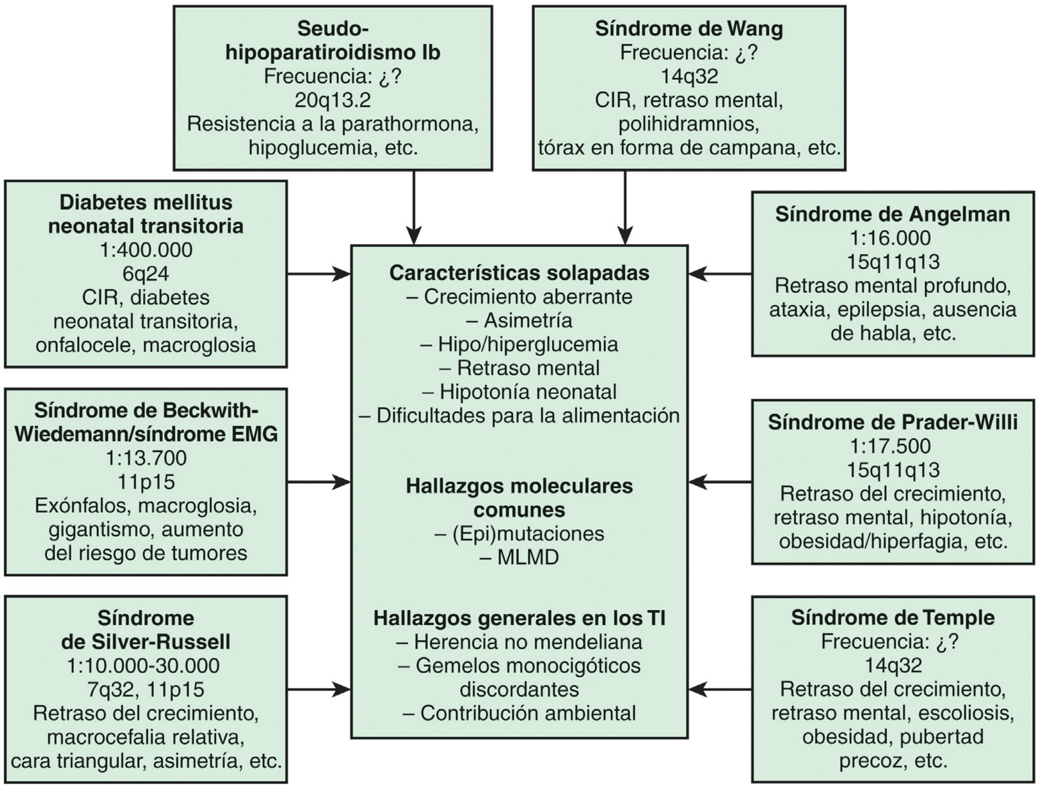

Fig. 98.18 Esquema de los hallazgos clínicos y moleculares frecuentes en los 8 trastornos por impronta (TI) conocidos, incluidas las características específicas, frecuencias y localización cromosómica principal. 6q24, Cromosoma 6q24; EMG, exónfalos-macroglosia-gigantismo; CIR, crecimiento intrauterino retardado; ID, discapacidad intelectual, MLMD, defectos de metilación multi-locus. *(De Eggermann T, Elbracht M, Schröder C, et al: Congenital imprinting disorders: a novel mechanism linking seemingly unrelated disorders.* J Pediatr *163:1204, 2013.)*

Fig. 98.19 Fenotipo Prader-Willi. **A** y **B,** Paciente con obesidad mórbida con características faciales típicas. **C,** Las extremidades superiores destacan por unas manos pequeñas en relación con el tamaño del cuerpo. **D,** Genitales externos tras una orquidopexia laparoscópica a los 13 meses. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, según lo aprobado por el Baylor College of Medicine Institutional Review Board, para la publicación de las fotografías. *(De Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al: Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster,* Nat Genet *40:719–721, 2008.)*

IMPRONTA

La genética tradicional ha sugerido durante muchos años que la mayoría de los genes se expresan por igual con independencia de que se hereden de estirpes maternas o paternas. La única excepción a esta regla eran los genes del cromosoma X, que están sujetos a inactivación, y los de las inmunoglobulinas, sometidos a exclusión alélica (fenómeno que da lugar a la expresión monoalélica de una cadena concreta de inmunoglobulina al activar y desactivar la expresión de los alelos parentales). La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de algunos genes o, en algunos casos, de regiones cromosómicas completas. La expresión del material genético depende del sexo del progenitor del que se deriva. La impronta genómica se sospecha en ocasiones a partir de un árbol genealógico. En estos árboles, la enfermedad se transmite siempre a partir de uno de los sexos y puede ser transmitida de forma silente durante varias generaciones por el sexo contrario (figs. 98.20 y 98.21). Es probable que la impronta se produzca en muchas partes distintas del genoma humano, pero se piensa que es especialmente relevante en la expresión de los genes relacionados con el desarrollo, el crecimiento, el cáncer e incluso la conducta; se han clasificado >60 genes como susceptibles de impronta. Los trastornos por impronta pueden surgir por DUP, deleciones o duplicaciones, patrones de metilación epigenética aberrantes, o mutaciones puntuales en un gen específico.

Un ejemplo clásico de trastorno por impronta se observa en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, que son dos trastornos clínicos muy diferentes. Estos síndromes se suelen asociar a la deleción de la misma región del brazo largo proximal del cromosoma 15. Una deleción del cromosoma derivado del padre provoca el síndrome de Prader-Willi, en el que la copia materna está intacta, pero algunos de los genes con impronta de esa región normalmente permanecen silentes. El síndrome de Prader-Willi puede diagnosticarse clínicamente (tabla 98.20) y confirmarse con pruebas genéticas. Las características clínicas adicionales y los problemas de aumento de peso se anotan en la tabla 98.21. El aumento de peso es difícil de controlar, pero el tratamiento con hormona de crecimiento ha mejorado la estatura, masa corporal magra, disminuido el tejido adiposo y mejorado la función cognitiva.

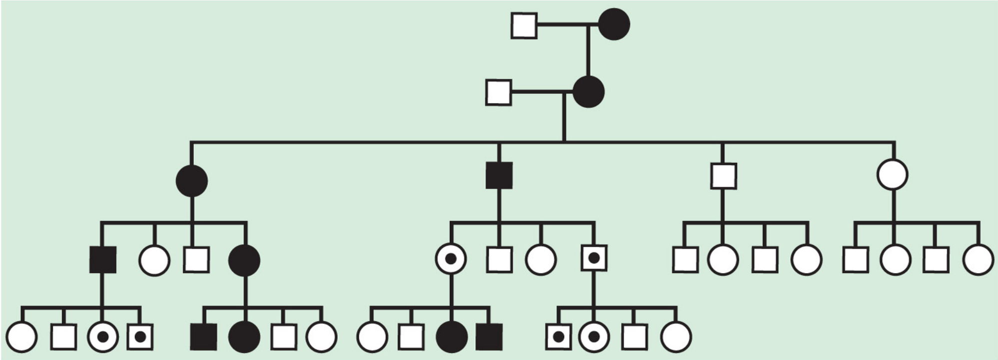

Fig. 98.20 En este árbol genealógico hipotético sugerente de impronta, los efectos fenotípicos se producen solo cuando el gen mutante se transmite por la madre, pero no si se transmite por el padre, es decir, deficiencia materna. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. Un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en los trastornos con deficiencia materna (denominados también impronta paterna) se «saltan» mujeres que no manifiestan el rasgo. Esto es teórico porque en la mayoría de los casos clínicos de deficiencia materna, como el síndrome de Angelman, las personas afectadas no se reproducen.

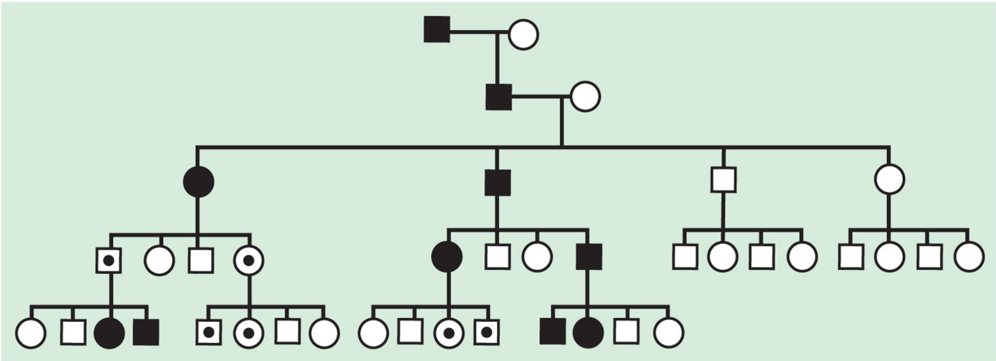

Fig. 98.21 En este árbol genealógico hipotético sugerente de deficiencia paterna (impronta materna), los efectos fenotípicos se producen solo cuando el gen mutante se transmite por el padre, pero no si se transmite por la madre. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. En una situación teórica, un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en la deficiencia paterna (impronta materna) se «saltan» varones que no manifiestan el rasgo. En la vida real, en los casos clínicos de síndrome de Prader-Willi, las personas afectadas no se reproducen.

Tabla 98.20 Criterios diagnóstico de consenso para el síndrome de Prader-Willi

	CRITERIOS MAYORES (1 punto por cada uno)	CRITERIOS MENORES (1/2 punto por cada uno)
1	Hipotonía neonatal/infantil	Disminución del movimiento fetal y letargo infantil
2	Problemas de alimentación y retraso en el desarrollo de un bebé	Problemas de comportamiento típicos
3	Aumento de peso de 1 a 6 años; obesidad; hiperfagia	Apnea del sueño
4	Rasgos faciales característicos dismórficos	Baja estatura para la familia a los 15 años
5	Genitales pequeños; retraso e insuficiencia puberal	Hipopigmentación para la familia
6	Retraso en el desarrollo/ discapacidad intelectual	Manos y pies pequeños para la altura
7		Manos estrechas, borde cubital recto
8		Esotropía, miopía
9		Saliva espesa y viscosa
10		Defectos en la articulación de las palabras
11		Raspado de la piel

Datos de Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ: Prader-Willi syndrome, *Genet Med* 14(1):15, 2012, Table 2.

Tabla 98.21 Fases nutricionales del síndrome de Prader-Willi

FASE	EDAD MEDIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
0	Desde la etapa prenatal hasta el nacimiento	Disminución de los movimientos fetales y menor peso al nacer que los hermanos
1a	0-9 meses	Hipotonía con dificultad para alimentarse y disminución del apetito
1b	9-25 meses	Mejora la alimentación y el apetito y el crecimiento adecuado
2a	2,1-4,5 años	Aumento de peso sin aumento del apetito ni exceso de calorías
2b	4,5-8 años	Aumento del apetito y de las calorías, pero puede sentirse lleno
3	8 años hasta adulto	Hiperfágico, rara vez se siente lleno
4	Adulto	El apetito ya no es insaciable

Modificada de Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 155A:1040–1049, 2011.

Tabla 98.22 Mecanismos moleculares que causan los síndromes de Prader-Willi y Angelman

	SÍNDROME DE PRADER-WILLI	SÍNDROME DE ANGELMAN
Deleción 15q11-q13	~70% (paterna)	~70% (materna)
Disomía uniparental	~30% (materna)	~5% (paterna)
Mutación monogénica	Ninguna detectada	E6-AP ubiquitina-proteína ligasa (11% del total, pero fundamentalmente solo se ve en casos familiares)
Mutación del centro de impronta	5%	5%
No identificado	<1%	10-15%

Datos de Nicholls RD, Knepper JL: Genome organization, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:153–175, 2001; y Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human cromosome 15, *Cytogenet Genome Res* 113:292–299, 2006.

La deleción materna de la misma región del síndrome de Prader-Willi provoca el síndrome de Angelman, en el que queda intacta la copia paterna, que tiene genes normalmente silentes. En otras situaciones, la UPD puede dar lugar al mismo diagnóstico (tabla 98.22). Otros muchos trastornos se asocian con este tipo de efecto dependiente del progenitor de origen, como en algunos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Russell-Silver y diabetes neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **99**

La genética en las enfermedades comunes

Bret L. Bostwick y Brendan Lee

Las enfermedades pediátricas comunes suelen ser multifactoriales. La combinación de muchos genes y factores ambientales desencadena una secuencia compleja de acontecimientos que desemboca en la enfermedad. La complejidad de la combinación de los factores contribuyentes incrementa la dificultad de encontrar las variantes que provocan la enfermedad. Las herramientas genéticas disponibles son la secuencia completa del genoma humano, las bases de datos públicas de las variantes genéticas y el mapa del haplotipo humano. Además de las bases de datos genéticas públicas, la reducción drástica del coste de la genotipificación y secuenciación del ADN ha permitido que se analicen cantidades muy grandes de variantes genéticas en un gran número de pacientes. La mayoría de estos estudios se centran en variantes frecuentes (con frecuencias mayores del 5%). Las tecnologías para secuenciar el ADN permiten una secuenciación del exoma completo en muchas personas a un coste muy bajo. Esta tecnología se está usando para investigar el papel de las variantes raras de secuencias codificantes en enfermedades frecuentes. La incorporación de estas herramientas a estudios de población amplios y bien diseñados constituye el campo de la **epidemiología genética.** Se han desarrollado muchos métodos nuevos para analizar los datos genéticos, lo que ha estimulado un resurgir de la genética de poblaciones aplicada.

99.1 Enfoques genéticos principales para el estudio de los trastornos pediátricos más comunes

Bret L. Bostwick y Brendan Lee

Hay millones de variantes genéticas presentes en cada persona. Muchas de estas variantes no tienen ningún impacto en la salud, mientras que otras tienen una gran influencia. Algunas veces, las mutaciones en un solo gen causan sistemáticamente enfermedad, como en la fibrosis quística y la anemia drepanocítica y, sin embargo, otro tipo de variaciones genéticas contribuyen en menor medida a la aparición de afecciones médicas específicas, y estas se conceptualizan mejor bajo el nombre de modificadores del riesgo de enfermedad. La figura 99.1 muestra la relación entre la frecuencia de las variantes y el impacto médico relativo del alelo. El espectro del impacto de las variantes es logarítmico, y va desde un riesgo ligeramente mayor de enfermedad hasta una enfermedad predeterminada totalmente expresada. Los estudios dirigidos a descubrir variantes raras con efectos sobre la salud de gran tamaño solo requieren poblaciones de muestra pequeñas para lograr significación estadística, mientras que los que estudian variantes comunes requieren tamaños de muestra mucho mayores debido al pequeño impacto anticipado de cada variante.

El riesgo acumulativo de muchas variantes comunes determina la susceptibilidad genética. Para enfermedades comunes, la predisposición genética por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad. Cada persona hereda un grado diferente de vulnerabilidad a la enfermedad, que luego aumenta con la exposición a ciertos factores ambientales. La figura 99.2 muestra un modelo de la contribución de las variantes genéticas comunes a la salud individual. Uno de los objetivos de la genética médica es identificar los genes que contribuyen a la susceptibilidad genética inicial y ayudar a prevenir la aparición de enfermedades, ya sea evitando los factores ambientales o estableciendo intervenciones que reduzcan el riesgo. Para las personas que cruzan el umbral de la enfermedad, el objetivo es comprender mejor la patogénesis con la esperanza de que surjan mejores enfoques para el tratamiento. La variación genética común también puede influir en la respuesta a los medicamentos y en el riesgo de reacciones adversas a los mismos (v. cap. 72) y aumentar el impacto en la salud de las toxinas ambientales.

Los rasgos complejos pueden presentar dificultades intrínsecas para su estudio si existen problemas con la precisión del diagnóstico clínico (fenotipo), como suele ocurrir con los rasgos conductuales. Un punto de partida en el análisis genético de un rasgo complejo es obtener evidencias que respalden una contribución genética y estimar el peso relativo de los factores genéticos y ambientales. Los rasgos complejos suelen presentar un agrupamiento familiar, pero no se transmiten según un patrón regular, como la herencia autosómica dominante o recesiva. Los rasgos complejos suelen mostrar variación entre los distintos grupos étnicos o raciales, lo que posiblemente refleje las diferencias en las variantes génicas entre estos grupos.

La evaluación de la posible contribución genética comienza con la determinación de si el rasgo se observa entre individuos emparentados con más frecuencia que en la población general. Una medida habitual de la **familiaridad** es el riesgo de los familiares de primer grado (que suele designarse con el símbolo λ_s), que es igual a la proporción entre la prevalencia en hermanos y/o progenitores y la tasa de prevalencia en la población general. La λ_s para la diabetes tipo 1 es de alrededor de 15. La fuerza relativa de los factores de riesgo genéticos y no genéticos puede estimarse por el análisis de los componentes de la varianza, y la **heredabilidad** de un rasgo es la estimación de la fracción de la varianza total a la que contribuyen los factores genéticos (fig. 99.3).

No es infrecuente que una minoría de casos de enfermedades frecuentes como la diabetes estén causados por mutaciones monogénicas (herencia mendeliana), trastornos cromosómicos y otros trastornos genómicos. A menudo, estas causas *menos frecuentes* de la enfermedad suelen proporcionar una información relevante acerca de las principales vías moleculares implicadas. Las regiones cromosómicas con genes que podrían contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad podrían en teoría localizarse mediante **mapeo de ligamiento** que localiza las regiones del ADN que se heredan en las familias con la enfermedad específica. No obstante, en la práctica, esto ha resultado ser bastante difícil para los rasgos más complejos, ya sea por una escasez de familias o porque el efecto de los loci genéticos individuales es débil.

Los **estudios de asociación** genética tienen una mayor potencia a la hora de identificar variantes génicas habituales (>5% de la población) que confieren un mayor riesgo de enfermedad, pero no logran su objetivo si las variantes génicas causantes de enfermedad son relativamente infrecuentes. La detección del efecto modesto de cada variante y las interacciones con los

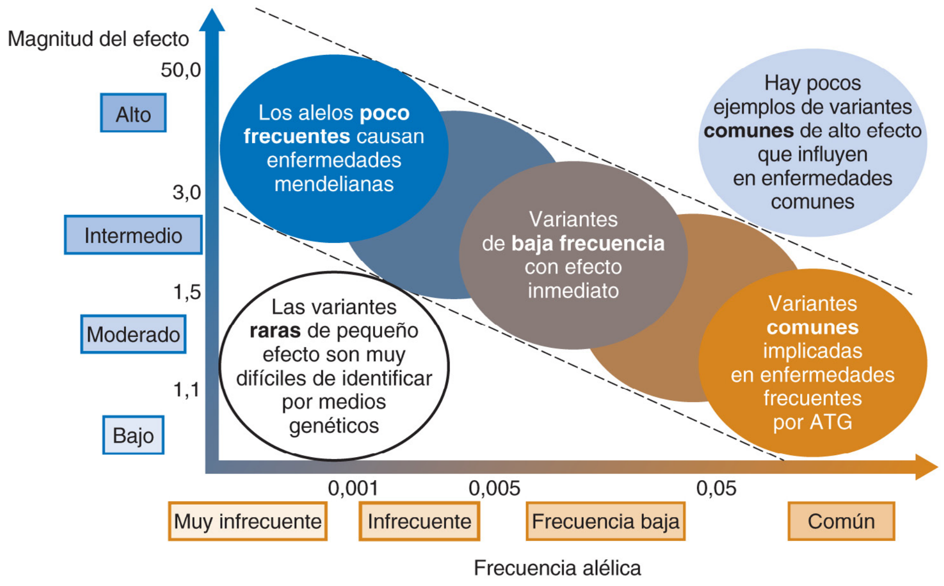

Fig. 99.1 Relación entre la frecuencia de alelos y la fuerza relativa del efecto genético. Los alelos con gran efecto tienden a ser muy raros pero pueden ser estudiados con una muestra pequeña debido a la relativa facilidad de detección de alelos cuando el impacto médico es alto. Las variantes más comunes tienden a tener un efecto modesto o bajo sobre la salud, requiriendo grandes conjuntos de datos para visualizar efectos estadísticamente pequeños. La gran mayoría de los alelos asociados a la enfermedad identificados hasta la fecha tienen las características que se muestran dentro de las *líneas diagonales punteadas*. ATG, asociación de todo el genoma. *(Adaptada de McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al: Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges,* Nat Rev Genet *9:356–369, 2008.)*

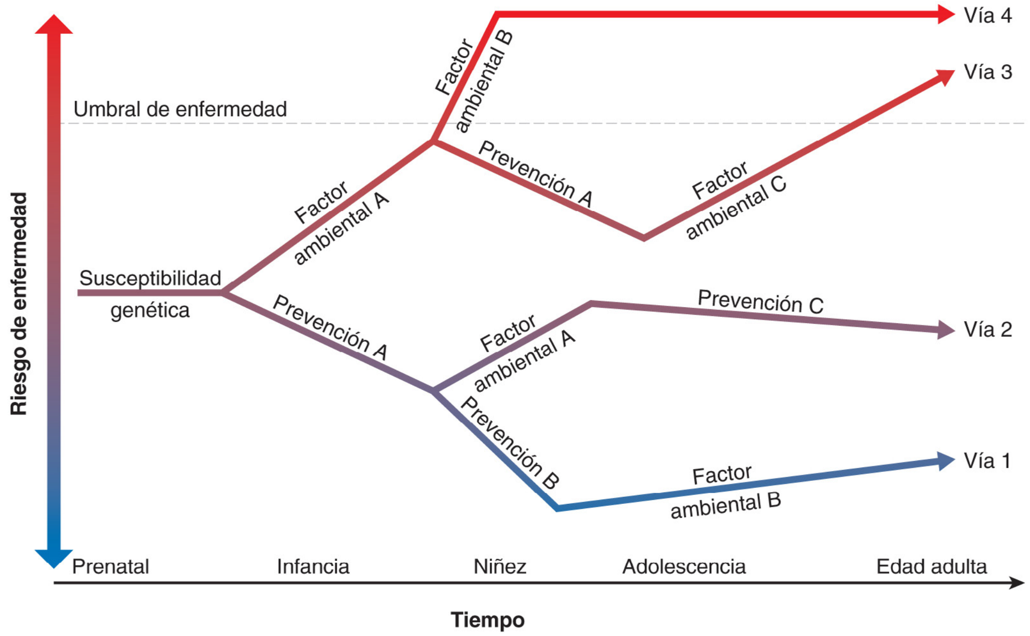

Fig. 99.2 Modelo para la influencia de la interacción entre genes y medio ambiente en la susceptibilidad genética a enfermedades comunes. Todos heredamos variantes frecuentes que establecen la carga genética inicial que determina el riesgo de padecer una enfermedad. Para los trastornos multifactoriales, la susceptibilidad genética inicial es insuficiente para producir la enfermedad por sí sola. Con el tiempo, la exposición a factores ambientales aumenta la probabilidad de tener la enfermedad. Identificar las variantes genéticas responsables del riesgo puede conducir a estrategias de prevención o tratamientos.

factores ambientales requiere estudios de un poder estadístico adecuado, que suelen incluir miles de personas. También se han desarrollado varios métodos paralelos para analizar los efectos conjuntos de las variantes raras de genes. Estos métodos de asociación de variantes raras también parecen requerir grandes tamaños muestrales porque los efectos génicos han demostrado ser relativamente débiles.

Tanto el mapeo de ligamiento como los estudios de asociación requieren marcadores a lo largo del ADN que puedan determinarse o **genotipificarse** con técnicas de laboratorio a gran escala y de alto rendimiento. Los marcadores que suelen usarse son los microsatélites y los **polimorfismos de nucleótidos únicos** (SNP, de *single-nucleotide polymorphisms;* fig. 99.4). Una muestra de la misma región del genoma de 50 personas revelará que alrededor de 1 de cada 200 bases varía respecto de la forma más común. Aunque la mayoría de los SNP carecen de una función evidente, algunos alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína o afectan a la regulación de la expresión génica. Algunas de estas alteraciones funcionales afectan directamente a la susceptibilidad a la enfermedad. Un **fenotipo** clínico complejo puede definirse por la presencia o ausencia de una enfermedad como **rasgo dicotómico,** o por la selección de una variable con relevancia clínica, como la glucemia en la diabetes tipo 2, que es un **rasgo cuantitativo** o continuo.

Aunque tal vez sea imposible definir subgrupos de pacientes de antemano basándose en mecanismos patológicos comunes, cuanto más uniforme sea el fenotipo, más probable es que un estudio genético sea satisfactorio. La **heterogeneidad de locus** es la situación en la que un rasgo se debe a la acción independiente de más de un gen. La **heterogeneidad alélica** indica que más de una variante en un gen particular puede contribuir al riesgo de enfermedad. El desarrollo de un rasgo o de una enfermedad a partir de un mecanismo no genético da lugar a una **fenocopia.** Estos tres factores suelen contribuir a la dificultad a la hora de identificar genes individuales de susceptibilidad a la enfermedad porque reducen el tamaño efectivo de la población del estudio.

Una persona portadora de cualquier variante o **alelo** (unidad heredada, segmento de ADN o cromosoma) en un gen tiene una cierta probabilidad de estar afectada con una enfermedad asociada a una variante génica específica. Esto se denomina **penetrancia.** Algunas enfermedades manifiestan sus signos solo en una etapa avanzada de la vida (penetrancia relacionada con la edad), lo que podría hacer que se clasificase de forma errónea a los niños que en realidad tienen el gen causante de la enfermedad como no afectados. Los trastornos monogénicos suelen estar ocasionados por mutaciones con una penetrancia relativamente alta, pero algunas variantes comunes tienen una penetrancia muy baja porque su contribución global a la enfermedad es pequeña. Muchas de estas variantes comunes pueden contribuir al riesgo de padecer una enfermedad para un rasgo complejo. Hay más de 400 genes que influyen en la estatura humana normal.

De forma ideal, las exposiciones ambientales relevantes deberían medirse y contabilizarse en una población porque puede haber una interacción de dependencia entre el factor ambiental y la variante genética específica. Un ejemplo de ello es la probable necesidad de que una infección viral preceda al inicio de la diabetes tipo 1. Aunque se sospecha con fuerza que las **interacciones entre un gen y el ambiente** desempeñan un papel destacado en las enfermedades comunes, es difícil identificarlas y medirlas. Los estudios muy extensos con una recopilación uniforme de información sobre las exposiciones ambientales son infrecuentes. Existen métodos, como el análisis a nivel de todo el genoma de la metilación del ADN, que pueden mostrar datos de los efectos ambientales (la denominada **programación del desarrollo**) (v. cap. 100). Esta información podría utilizarse para descubrir y validar las interacciones entre genes y ambiente.

Varianza fenotípica		Varianza genética		Varianza ambiental		Varianza de medición
V_F	=	V_G	+	V_A	+	V_M

$$h^2 = V_G / V_F$$

Heredabilidad

Fig. 99.3 **Concepto de heredabilidad.** La varianza fenotípica de un rasgo concreto puede subdividirse en las contribuciones de la varianza genética, varianza ambiental y la varianza de la medición. Esto suele determinarse de forma empírica. La heredabilidad se define como la proporción de varianza fenotípica explicada por la varianza genética. Se puede estimar la heredabilidad a partir de la correlación de un rasgo cuantitativo entre familiares.

MAPEO DE LIGAMIENTO

Los estudios de ligamiento se usaron en el pasado para aislar los genes que provocan síndromes genéticos infrecuentes; se han utilizado métodos modificados para identificar las regiones cromosómicas ligadas a enfermedades más comunes. Los estudios de ligamiento consisten en marcar segmentos del genoma de una persona con marcadores que permitan la identificación de segmentos que se han heredado en la familia junto con una enfermedad. Los marcadores suelen ser **microsatélites** o SNP que definen y ayudan a distinguir cuál es el tipo de alelo que porta cualquier persona. El **genotipo** se refiere a la combinación de alelos en un locus en un organismo diploide. Los análisis de ligamiento de las enfermedades comunes han mostrado resultados desiguales. Los factores como la heterogeneidad, la pleiotropía, la expresividad variable y una penetrancia reducida, además de la variabilidad de la exposición ambiental, debilitan la potencia de los estudios de ligamiento en los rasgos complejos.

ASOCIACIÓN GENÉTICA

En las enfermedades comunes multifactoriales los análisis de asociación pueden utilizarse para identificar los genes con un papel causal relevante. Hay dos tipos de estudios de asociación: **asociación directa,** en los que la propia variante causal se analiza para ver si su presencia se correlaciona con la enfermedad, y la **asociación indirecta,** en la que se utilizan marcadores que tienen una proximidad física a la variante con relevancia biológica a modo de sustitutos. La correlación de los marcadores con otras variantes genéticas en pequeñas regiones del genoma se denomina **desequilibrio de ligamiento.** La asociación indirecta es posible gracias a la construcción de un mapa genético detallado en tres poblaciones de referencia (europeos, asiáticos, personas de África occidental) mediante el International HapMap Project. Se han identificado SNP que marcan la mayor parte del genoma y pueden genotipificarse a bajo coste utilizando micromatrices especialmente diseñadas.

Se emplean tres diseños básicos para el análisis de la asociación: un diseño de casos-controles, donde se compara la frecuencia de un alelo en el grupo de personas afectadas con su frecuencia en el grupo de personas no afectadas, un estudio de controles basado en familias, en el que los progenitores o hermanos de un individuo afectado se usan como controles, así como un diseño de cohortes, en el que un gran número de personas se evalúan y después se siguen para detectar el inicio de varias enfermedades. El análisis de cohortes es muy caro y hay pocos estudios de cohortes verdaderos.

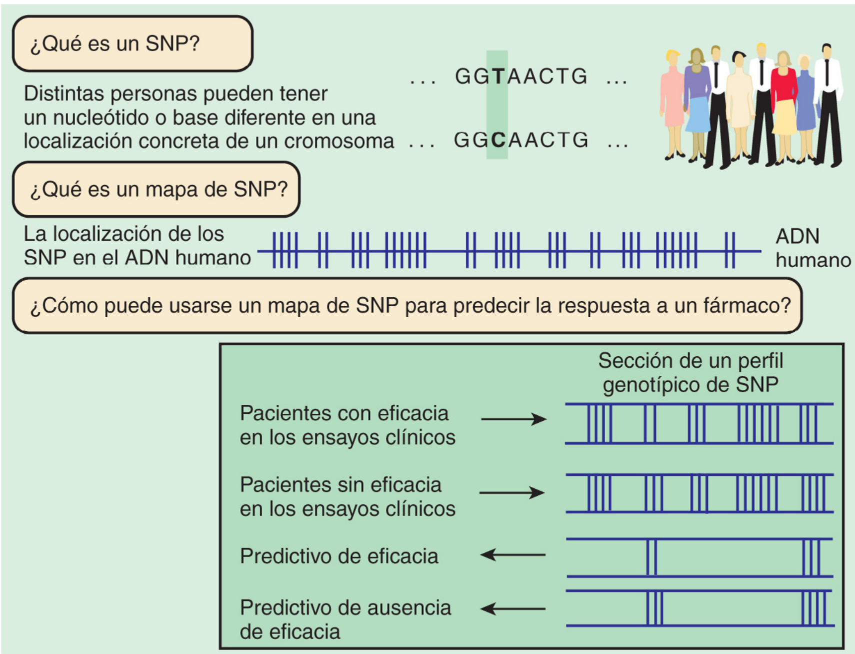

Fig. 99.4 **Distintas combinaciones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) se encuentran en diferentes personas.** Las localizaciones de estos SNP pueden precisarse en mapas de genes humanos. Después se pueden utilizar para crear perfiles que se asocian con diferencias de la respuesta a un fármaco, como la eficacia y la ausencia de eficacia. *(Adaptada de Roses A: Pharmacogenetics and the practice of medicine,* Nature *405:857–865, 2000. Copyright 2000. Reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)*

Los estudios de controles basados en familias tienen cierto atractivo para las enfermedades pediátricas porque suele ser posible incluir a los progenitores. Estos estudios resuelven un problema fundamental a la hora de evaluar la asociación porque los progenitores tienen una correspondencia perfecta en cuanto a su trasfondo genético. Cuando se incluye a los progenitores, la prueba estadística usada para estos estudios se denomina **análisis de desequilibrio de transmisión** (TDT, de *transmission disequilibrium test*). El TDT compara el genotipo transmitido con el genotipo no transmitido que se deduce. El éxito de todos los análisis de asociación depende del diseño de un estudio dotado de una potencia estadística adecuada, con el número suficiente de personas, y con la medición precisa de un rasgo para evitar una clasificación fenotípica errónea. En los estudios amplios basados en la población, la confusión debida al origen étnico o a la **estratificación de la población** podría distorsionar los resultados. Algunas variantes genéticas son más frecuentes en personas de un grupo étnico concreto, lo que puede provocar una asociación aparente de una variante con una enfermedad cuando la tasa de la enfermedad resulta ser superior en ese grupo. Esta asociación no sería una auténtica asociación entre un alelo y la enfermedad, pues la asociación se confundiría por el trasfondo genético. Los análisis basados en la familia que emplean el TDT son inmunes a la estratificación de la población. Sin embargo, el TDT y los diseños relacionados de los estudios tienen una eficacia intrínsecamente menor que los estudios de casos y controles. Los métodos más novedosos para medir un desajuste sutil entre los casos y controles que utilizan muchos miles de marcadores genotipificados de forma rutinaria en estudios de asociación del genoma completo permiten explicar este efecto.

Los estudios de asociación deberían convertirse en una herramienta potente para encontrar la variación genética que confiere el riesgo a una persona; el efecto de cualquier variante genética será una contribución muy pequeña a la compleja vía de la enfermedad. Se han encontrado variantes genéticas que implican a un gen nuevo en un proceso, lo que ha motivado investigaciones más profundas sobre los sistemas que afectarán a la evolución de la enfermedad. Muchos estudios han señalado asociaciones, como la de la variante *APOEε4,* con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Muchos resultados publicados de asociación no son reproducibles; puede que los datos incoherentes se deban a una potencia estadística y a una estratificación insuficientes. A finales de 2016, se habían catalogado 2.650 estudios y 29.954 asociaciones de rasgos únicos de SNP (https://www.ebi.ac.uk/gwas/).

Los métodos de bajo coste para secuenciar exomas y genomas completos de personas permitirán en breve una evaluación más exhaustiva de todo el rango de variantes genéticas implicadas en enfermedades comunes. El objetivo de que un genoma cueste 1.000 dólares parecía lejano hace tiempo, pero puede que se alcance pronto. Las variantes genéticas raras, incluidas pequeñas inserciones o deleciones, podrían resultar fundamentales para explicar el impacto de los factores genéticos en enfermedades pediátricas relevantes, como el autismo, malformaciones cardiovasculares y otros defectos congénitos. Otros rasgos comunes, como la obesidad, diabetes y enfermedades autoinmunitarias, también podrían afectarse por variantes raras. En las enfermedades graves frecuentes, como la discapacidad intelectual y las malformaciones cardiacas complejas, se sabe que las mutaciones de novo (es decir, las que no están presentes en ninguno de los progenitores) desempeñan un papel importante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **100**

Estudios y enfermedades de la asociación epigenómica general

John M. Greally

A los pediatras se les pide que consideren la posibilidad de que algunas enfermedades puedan estar causadas por mecanismos epigenéticos. Se supone que los procesos **epigenéticos,** generalmente definidos como un control regulador de la expresión génica, son capaces de anular la información codificada en la secuencia de ADN para aumentar o disminuir el riesgo de una enfermedad. A pesar de los poderosos ensayos genómicos para probar estos reguladores de la expresión génica, ha resultado difícil proporcionar respuestas claras sobre cómo los conocimientos mecánicos epigenéticos podrían mejorar la atención al paciente. Aclarar los conceptos y definiciones fundamentales que subyacen a las contribuciones epigenéticas propuestas a los fenotipos debería llevar a una valiosa comprensión de su papel en la salud humana.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD: MODELO DE RATÓN AMARILLO VIABLE

El significado de **epigenética** (*epi,* arriba, sobre; *genética,* secuencia de ADN) implica que la información codificada en la secuencia de ADN puede ser modificada de alguna manera por información de orden superior que regula los niveles de actividad de genes específicos. Este concepto resulta atractivo cuando tratamos de entender por qué los gemelos monocigóticos, que tienen secuencias idénticas de ADN, son a veces discordantes para ciertas enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus tipo 1. La predisposición genética que no tiene en cuenta plenamente el desarrollo de una enfermedad (u otro fenotipo) se ha denominado «herencia perdida», un vacío que se ha propuesto llenar con procesos de regulación epigenética. Además, debido a que el medio ambiente influye en el riesgo de ciertos trastornos al modificar una predisposición genética subyacente, los estímulos ambientales pueden actuar a través de procesos de regulación epigenética de la expresión génica.

La evidencia más convincente para la regulación epigenética y de alto nivel de los genes y la predisposición a la enfermedad fue el modelo de ratón amarillo viable (fig. 100.1). Se vio que este ratón tiene una mutación que involucra un retrovirus endógeno, un componente del genoma que puede replicarse por sí mismo y trasladarse a una nueva ubicación. En el caso del ratón amarillo viable, el retrovirus endógeno era de tipo **partícula intracisternal A (PIA),** que se insertó previo a un gen llamado *a* (*no agouti*). El gen *no agouti* codifica el precursor de la proteína de señalización de agouti, que se une y tiene un efecto negativo sobre los receptores de la melanocortina. Cuando estimula los melanocitos en los folículos pilosos, induce la producción del pigmento de feomelanina amarilla en lugar de la eumelanina negra. Sin el elemento PIA previo, el *no agouti* estaría activo durante un periodo corto de tiempo y produciría una cantidad limitada de pigmento amarillo. Se descubrió que la presencia del elemento PIA activo creaba un nuevo sitio de inicio constitutivamente activo para el gen *no agouti,* lo que hacía que el pelo se produjera con feomelanina a lo largo de toda su longitud, y tuviera un fenotipo distinto de pelaje amarillo. Debido a que el precursor de la proteína señalizadora de agouti también se expresa en otros tipos de células, la actividad adicional del gen *no agouti* impulsado por el elemento PIA provocó que los ratones amarillos se volvieran obesos (debido a la acción sobre los adipocitos), creando un síndrome comparable a la diabetes mellitus tipo 2 humana en estos animales.

Estos ratones se convirtieron en un modelo para estudiar el rol de la epigenética en el riesgo a padecer una enfermedad. Se observó que, de forma inesperada, las crías de la misma camada, todos ellas con la misma mutación de inserción PIA, diferían notablemente en la cantidad de pelo amarillo y la obesidad adulta asociada. Algunos de los ratones tenían tan poco pelo amarillo que no tenían evidencia visible de tener una mutación en absoluto. El elemento PIA en estos compañeros de camada estaba activo en las células de los ratones amarillos, como se esperaba, pero había sido **silenciado** en los ratones con el pelo marrón. El elemento PIA inactivo se diferenciaba por haber adquirido la **metilación del ADN,** la modificación de citosinas localizadas inmediatamente antes de las guaninas (dinucleótidos CG o CpG) a 5-metilcitosina. La metilación de citosinas en los dinucleótidos CG es el estado por defecto en todo el genoma, pero generalmente está ausente en los sitios que regulan la expresión de los genes cercanos, por lo que su adquisición en estos sitios indica que el gen ha sido silenciado. Esto sugirió que una influencia en la forma en que se expresan los genes invadió la susceptibilidad genética innata, modificando el riesgo de adquirir una enfermedad. Además, los investigadores modificaron las dietas de las madres embarazadas con una camada de crías con la inserción de la PIA suplementando **ácido fólico,** un donante de un solo carbono que aumentó la disponibilidad de un cofactor necesario para la metilación del ADN. El resultado fue una mayor proporción de crías nacidas con metilación del ADN e inactivación de la mutación PIA (fig. 100.2).

Por tanto, una explicación a la variabilidad de que los ratones desarrollaran pelo amarillo y la obesidad podría ser las influencias durante el embarazo, como la dieta materna. Esto apoyó las creencias de que el estrés intrauterino se asociaba con mayores riesgos de ciertas afecciones en los adultos, como las enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. Este campo de

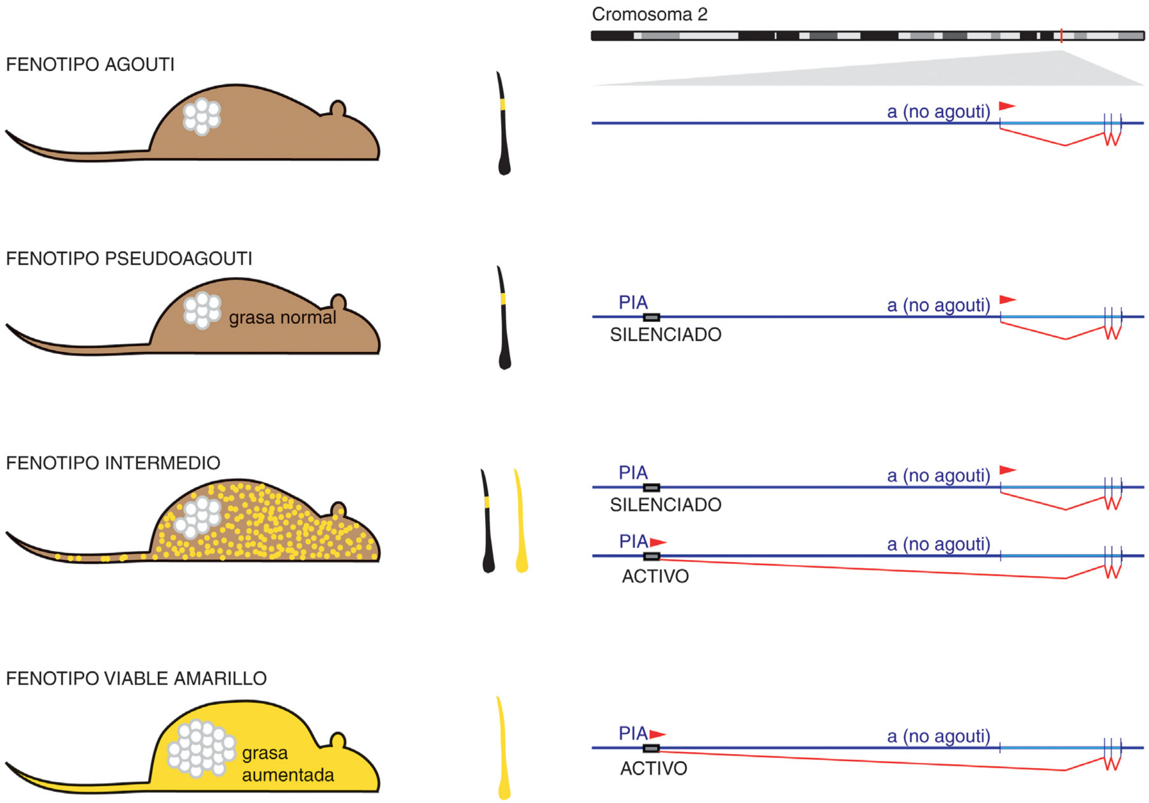

Fig. 100.1 Modelo viable del ratón amarillo de modificación epigenética del riesgo de enfermedad. La cepa de tipo salvaje se representa en la parte superior; el color marrón del manto es causado por la presencia de una banda de feomelanina amarilla dentro del tallo del pelo, que de otro modo sería negro, como resultado de un pulso de expresión durante el crecimiento del pelo a partir del gen a *(no agouti)* en el cromosoma 2. Los ejemplos inferiores representan lo que sucede cuando el elemento transponible de la partícula A intracisternal (PIA) se inserta justo antes del gen *no agouti.* Estos ratones pueden ser indistinguibles de los ratones de tipo salvaje cuando el elemento PIA está completamente silenciado (fenotipo pseudoagouti), o el elemento PIA puede estar activo en cada célula *(inferior),* impulsando la transcripción continua del gen *no agouti* y provocando que la feomelanina se exprese a lo largo del crecimiento del pelo, provocando el color amarillo del pelaje (fenotipo amarillo viable). Estos ratones también son obesos debido al efecto de la proteína de señalización de agouti sobre los adipocitos. Cuando algunas células expresan y otras silencian el elemento IAP, se genera un fenotipo intermedio de piel, a menudo descrito como «moteado», acompañado de una obesidad menos pronunciada. Esto demuestra cómo la misma mutación genética (la inserción de la PIA) es variable en su asociación con un fenotipo, dependiendo de las diferencias en la regulación transcripcional en un lugar específico del genoma.

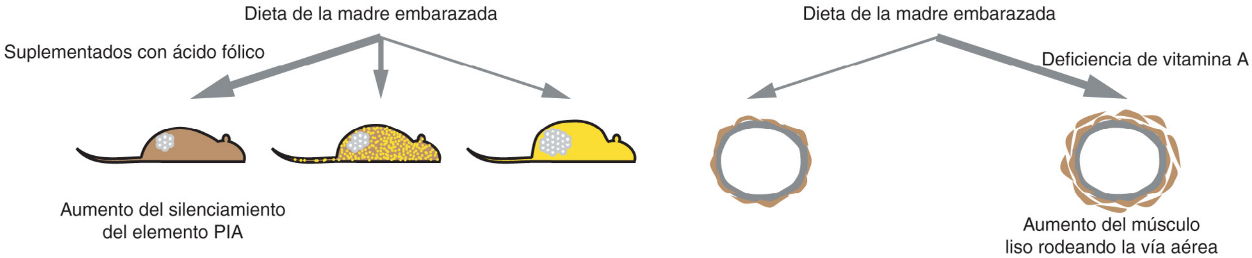

Fig. 100.2 Modificación del riesgo de enfermedad de los adultos por la dieta materna durante el embarazo. A la *izquierda* se encuentran los fenotipos pseudoagouti, el intermedio y el amarillo viable asociados a las diferencias en el silenciamiento del elemento PIA insertado previo al gen *no agouti.* El aumento de la cantidad de ácido fólico en la dieta de la madre durante el embarazo está asociado con una mayor proporción de crías nacidas con fenotipos pseudoagouti e intermedios, así como con una menor obesidad durante la edad adulta. A la *derecha* está el efecto de la deficiencia de vitamina A en la dieta de la madre embarazada durante la formación de los pulmones en la descendencia. La falta de vitamina A durante el desarrollo está asociada con la acumulación de músculo liso (marrón) alrededor de las vías respiratorias y una mayor resistencia de las vías respiratorias durante la edad adulta. La deficiencia de vitamina A provoca una falta de ácido retinoico en los embriones en desarrollo, lo que provoca cambios en la regulación de la expresión génica que alteran el destino de las células y hacen que se formen más células musculares lisas. Ambos ejemplos representan cómo las influencias de la dieta durante el embarazo alteran las decisiones tomadas por las células durante el desarrollo, actuando a través de la regulación de la expresión génica y predisponiéndose a las enfermedades de los adultos.

estudio se conoce a menudo como los **Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (ODSE)** que pregunta cómo las células de una persona recuerdan un estrés intrauterino años o décadas después. El modelo viable del ratón amarillo sugería que dicha memoria podría estar mediada por reguladores de la expresión génica e influenciada por factores ambientales como la dieta materna durante el embarazo.

EPIGENÉTICA Y REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Hay dos ejemplos de regulación génica que proporcionan un modelo para bloquear un patrón regulatorio en una fase temprana de desarrollo y mantenerlo indefinidamente a partir de entonces. El primero es la **inactivación del cromosoma X.** Debido a que los hombres solo tienen un cromosoma X,

este no se somete a inactivación. Sin embargo, una persona con 2 cromosomas X inactivará uno, una persona con trisomía para el cromosoma X inactivará dos, y así sucesivamente. El resultado es que los hombres y las mujeres tienen un cromosoma X activo por célula, a pesar de comenzar con números diferentes de cromosomas X, un proceso conocido como **compensación de dosis.**

La inactivación del cromosoma X es generalmente un evento aleatorio, eligiendo el X materno para la inactivación en la mitad de las células del cuerpo y el X paterno en la otra mitad. La inactivación ocurre muy temprano durante el desarrollo, cuando el blastocisto se está implantando en la pared uterina. Sin embargo, una vez establecida en este pequeño número de células pluripotentes, la inactivación persiste en todas las células del individuo a lo largo de la vida.

El otro modelo relevante de regulación génica es la **impronta genómica** (v. cap. 97). La activación génica en un tipo específico de célula suele activar las copias presentes tanto en el cromosoma paterno como en el cromosoma materno. Sin embargo, un **locus improntado** se caracteriza porque solo la copia en el cromosoma *paterno* está activada para algunos genes improntados, mientras que otros genes improntados solo activan la copia materna. El momento de este evento de inactivación es incluso anterior a la inactivación del cromosoma X, que ocurre durante la formación de los gametos masculinos o femeninos. Una vez más, estos patrones de inactivación persisten a lo largo de toda la vida hasta la vejez.

Evolución del término «epigenética»

Debido a que los dos ejemplos anteriores se referían a un evento de regulación génica (silenciamiento) que ocurrió al principio del desarrollo y se mantuvo en la edad adulta, se describieron como «epigenéticos», enfatizando cómo una célula retiene la memoria de los procesos de regulación del pasado. Esto pone de relieve que se ha considerado durante mucho tiempo que la epigenética tiene una segunda propiedad, la de mediar la memoria celular.

En la década de 1950, Nanney interpretó el paisaje epigenético para definir la epigenética como la propiedad de una célula para recordar eventos pasados. En la década de 1970, Riggs y Holliday señalaron que los patrones de metilación del ADN podían propagarse de las células madre a las hijas, proporcionando potencialmente un mecanismo molecular de la memoria celular, y describieron esto como una «propiedad epigenética». Cuando se descubrió que la metilación del ADN era una característica de los alelos silenciados durante la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica, esto pareció confirmar la idea de que una «marca molecular hereditaria» estaba implicada en el recuerdo de un evento silenciador pasado durante el desarrollo, lo que llevó a que la metilación del ADN fuera descrita como un «regulador epigenético». Cuando los alelos activos y silenciados en los loci inactivados o improntados en el X fueron estudiados más a fondo, se encontraron diferencias en los estados de cromatina y ARN largos no codificantes para distinguir los cromosomas, sugiriendo que ayudaban a mediar el silenciamiento a largo plazo en estos loci.

Se han realizado intentos para probar si los estados de cromatina son hereditarios a través de la división celular de la misma manera que la metilación del ADN. A pesar de que la evidencia de su herencia es menos convincente, el campo ha tendido a ser más *inclusivo* que exclusivo en el etiquetado de los reguladores transcripcionales como epigenéticos, pero ha necesitado redefinir la epigenética como *epi* (arriba, sobre) y la *genética* (secuencia de ADN). Esta definición no solo se disocia de las ideas originales del destino de las células y de la memoria celular, sino que ahora también abarca todos los procesos de regulación transcripcional. Debido a la definición ampliada de epigenética, un experimento que prueba las diferencias en la memoria celular no tiene un diseño diferente al de un experimento que prueba las diferencias en la regulación transcripcional, que puede o no mediar en la memoria celular.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS QUE INVOLUCRAN PROCESOS EPIGENÉTICOS

Los mejores ejemplos de epigenética son aquellos que involucran loci improntados, como los síndromes de Prader-Willi y Angelman (v. cap. 97). Cada uno de estos síndromes puede ser causado por la misma deleción en el cromosoma 15, que se distingue por la deleción que ocurre en el cromosoma 15 *paterno* y que causa el **síndrome de Prader-Willi** y el cromosoma 15 *materno* que causa el **síndrome de Angelman.** Hay genes improntados localizados dentro de la región 15q11-q13, algunos de los cuales se expresan solo en el cromosoma paterno, y otros solo en el cromosoma materno. Cuando a un individuo le falta la región del cromosoma heredado por parte paterna, la persona todavía tiene una copia del gen en el cromosoma materno restante, pero si se silencia mediante la impronta, el individuo efectivamente *no tiene una copia funcional* del gen, lo que lleva al fenotipo de Prader-Willi. Lo contrario sucede con el síndrome de Angelman; una supresión del cromosoma materno deja una copia silenciada del gen en el cromosoma paterno.

Aunque las deleciones causan estos síndromes en la mayoría de los individuos afectados, un subconjunto resulta de la **disomía uniparental (DUP),** en la cual hay 2 cromosomas 15 intactos, pero ambos se heredan de uno de los padres. La DUP materna tiene el mismo efecto que la deleción paterna en el sentido de que no hay contribución de un cromosoma heredado paternalmente, causando el síndrome de Prader-Willi, mientras que la DUP paterna causa el síndrome de Angelman. Se cree que la DUP comienza con la trisomía de ese cromosoma, con un segundo evento que ocurre temprano en el desarrollo en el que se pierde 1 de los 3 cromosomas, dejando ocasionalmente 2 cromosomas derivados del mismo padre. En otra proporción muy pequeña de individuos, las mutaciones dentro de la región 15q11-q13 parecen afectar al dominio impreso en su conjunto.

Los síndromes de Prader-Willi y Angelman ocurren debido a **mutaciones genéticas:** deleciones grandes, eventos sin disyunción que llevan a ganancias o pérdidas cromosómicas completas, o mutaciones de ADN más pequeñas. Estas mutaciones revelan el patrón subyacente de la impronta genómica, una organización caracterizada por la regulación génica en el cromosoma 15q11-q13 que refleja una memoria del gameto de origen de cada cromosoma, descrito como epigenético. Lo que *no* está ocurriendo en estos individuos es una alteración de la regulación epigenética normal del locus, como lo ejemplifican los ratones agouti amarillos. Para encontrar ejemplos de alteración de la regulación epigenética asociada con la enfermedad, los investigadores aprovechan los ensayos que estudiaron los patrones de metilación del ADN en todo el genoma. Si nunca hubiéramos sabido de la inserción del elemento PIA en los ratones agouti amarillos, por ejemplo, el locus se habría revelado al tener una metilación distintiva del ADN en los animales obesos amarillos en comparación con los animales de camada marrones, magros y genéticamente idénticos. Este enfoque, conocido como **estudio de asociación epigenómica (EAE),** se aplicó inicialmente para estudiar a individuos que tenían trastornos intrauterinos, exposiciones ambientales o varios tipos de cáncer, para buscar eventos de reprogramación celular.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EPIGENÓMICA: METILACIÓN DEL ADN

Debido a la disponibilidad de ensayos a nivel de todo el genoma y su herencia demostrada a través de la mitosis, la metilación del ADN ha sido el foco principal de los estudios que intentan relacionar la alteración de la regulación epigenética con los fenotipos de la enfermedad. La plantilla del *estudio de asociación del genoma* (EAG) se utilizó para el EAE, pero en lugar de asociar la variabilidad en las secuencias de ADN, el EAE asocia la variabilidad en la metilación del ADN con la presencia de un fenotipo.

La interpretación del EAE es más compleja de lo previsto, en parte porque la metilación del ADN en una muestra de células refleja no solo su reprogramación en estas células sino también otras influencias. Por ejemplo, si una muestra de células contiene más de un subtipo (cada subtipo de células en el cuerpo tiene patrones característicos de metilación del ADN), un cambio en la proporción de *subtipos celulares* entre individuos causará un cambio en el patrón de metilación del ADN, en los loci donde las diferencias en la metilación del ADN distinguen los subtipos celulares. De esta manera, los cambios de metilación del ADN se pueden encontrar en un EAE sin que ninguna célula individual haya alterado su metilación del ADN.

Otra influencia importante, que representa alrededor del 22-80% de la variación de la metilación del ADN entre individuos, es la variabilidad de la secuencia del ADN. La regulación epigenética se define como un nivel de información superior al de la secuencia de ADN, pero la influencia recíproca de la variación de la secuencia de ADN en la metilación del ADN es considerable. El EAE típico hasta la fecha no ha tenido en cuenta la variación genética a la hora de interpretar sus resultados, sugiriendo de nuevo una interpretación errónea de los cambios en la metilación del ADN como reflejo de la reprogramación de las células, cuando en realidad las diferencias en la metilación del ADN pueden reflejar *diferencias en la secuencia* de los individuos estudiados.

El diseño típico de un EAE es transversal: comparando un grupo de individuos con una condición frente a un grupo sin la condición; para el momento en que estas personas son estudiadas, ya han desarrollado el trastorno de interés. Esto hace que el estudio sea vulnerable a los efectos de *la causalidad inversa,* en la cual la condición estudiada altera la metilación del ADN, en lugar de reprogramar la metilación del ADN que causa la condición. Se ha demostrado que esto ocurre en los leucocitos de la sangre periférica en individuos con un alto índice de masa corporal. Por tanto, los resultados de todas las EAE hasta la fecha deben interpretarse con cautela.

VARIABILIDAD DEL DESTINO CELULAR COMO MODELO PARA LA EPIGENÉTICA Y LA ENFERMEDAD

Una creencia universalmente aceptada es que uno o más tipos de células en el cuerpo sufren un cambio en la regulación de la expresión génica, un tipo de reprogramación celular que altera las propiedades de la célula para contribuir a la enfermedad. Sin embargo, otro modelo a considerar es una reprogramación que ocurre antes, durante la toma de decisiones sobre el destino celular, y que cambia el repertorio de células en el órgano de tal manera que predispone a la enfermedad.

Los estudios son guiados por un modelo de ratón caracterizado por la **deficiencia de vitamina A** materna durante el embarazo. La vitamina A es el precursor dietético del **ácido retinoico,** que se une a un receptor de ácido retinoico que luego encuentra su camino a lugares específicos en el genoma para regular la expresión de grupos de genes. Cuando la vitamina A fue restringida en la dieta de ratones hembras embarazadas a partir de los días embrionarios 9.5-14.5, el periodo en el que se produce la mayor parte de la formación pulmonar, los ratones nacieron con mayores cantidades de músculo liso alrededor de las vías respiratorias, y más tarde se demostró que estaban asociados con una mayor resistencia de las vías respiratorias. Los ratones mostraban así un componente del fenotipo de la enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma) causada únicamente por una deficiencia de micronutrientes durante la vida fetal (fig. 100.2). El cambio en una decisión de destino celular para alterar la proporción de uno o más tipos de células en el órgano maduro es un mecanismo sorprendentemente atractivo para el ODSE y altamente consistente con la definición original de eventos epigenéticos basada en decisiones de destino celular, pero no se considera el resultado de interés en el EAE actual.

El mismo modelo puede considerarse para la respuesta epigenética a las toxinas, en particular a los **disruptores endocrinos,** definidos por su interacción con el sistema endocrino, para lo cual se han buscado frecuentemente vínculos con los procesos de regulación epigenética. Una clase interesante de productos químicos que alteran el sistema endocrino son los *organoestánnicos,* biocidas utilizados en diferentes tipos de fabricación. Se encontró que el tributilestaño organoestánnico causa obesidad y dirige las células madre de los tejidos preferentemente hacia la producción de adipocitos, señalando a través de una vía transcripcional que involucra a los PPAR gamma. Una vez más, este no es un resultado generalmente buscado en un EAE típico en la actualidad, pero representa una perturbación que actúa para cambiar el destino celular a través de mecanismos de regulación transcripcional y que conduce a un repertorio alterado de células en el individuo expuesto.

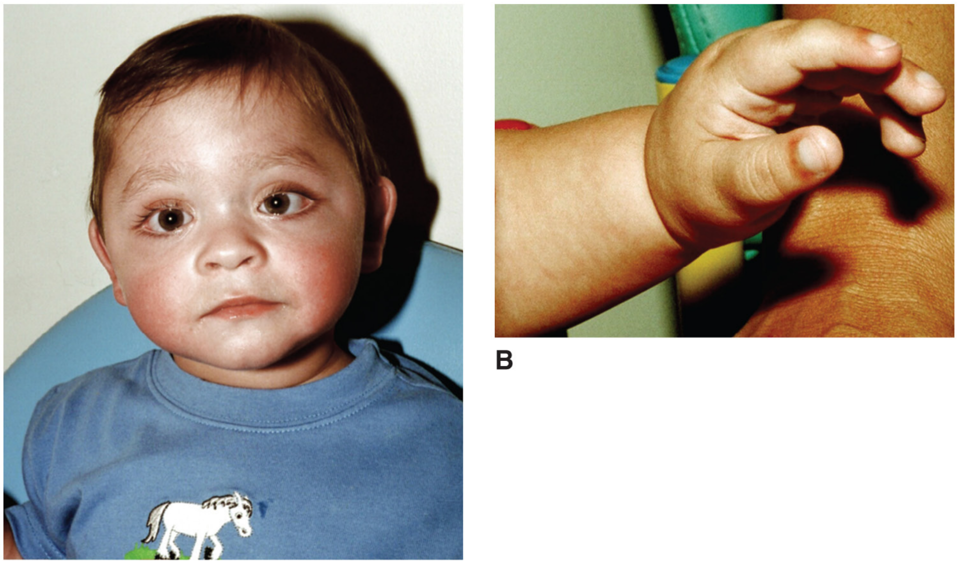

A B

Fig. 100.3 **Síndrome de Kabuki en un niño de 18 meses. A,** Fisuras palpebrales largas y eversión de la porción lateral de los párpados inferiores. **B,** Almohadillas prominentes en la punta de los dedos. *(De Jones, KL, Jones MC, Del Campo, M, editors:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, p 158.)*

Tabla 100.1 Manifestaciones clínicas del síndrome de Kabuki

FACIALES	DE LAS EXTREMIDADES/ESQUELETO
Tejidos palpebrales largos y eversiones del tercio lateral de los párpados inferiores	5.° dedo corto y curvado
Ptosis	Braquidactilia
Cejas anchas y arqueadas con vello escaso en el tercio lateral	Cifosis
Pestañas largas	Hiperextensión articular
Esclerótica azul	Almohadillas fetales persistentes en la punta de los dedos
Orejas protuberantes	Uñas hipoplásicas
Columna nasal corta (punta nasal deprimida)	CARDIOVASCULARES
DEL NEURODESARROLLO	Múltiples formas de cardiopatía congénita
Hipotonía	OTRAS
Retraso en el desarrollo (CI alrededor de 60; >80 en 10%)	Hidropesía no inmune
Bajo peso al nacer	Hipotiroidismo
Deficiencia de crecimiento posnatal	Pubertad precoz
Microcefalia	Retraso de la pubertad
Convulsiones	Malformaciones linfáticas
Autismo	Dificultades de alimentación

ENFERMEDADES EPIGENÉTICAS E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Se plantea la cuestión de si las intervenciones pueden mejorar o revertir el fenotipo de una enfermedad cuando es causada por procesos epigenéticos. En el cáncer, que implica mutaciones somáticas que pueden dirigirse a varios mediadores de la regulación transcripcional, han surgido numerosas vías terapéuticas que son prometedoras. Un ejemplo interesante de no cáncer es la condición genética llamada **síndrome de Kabuki,** que es causada por mutaciones en un gen de histona metiltransferasa *(KMT2D)* o de histona demetilasa *(KDM6A),* cada uno de los cuales tiene un papel en la creación de cromatina accesible para permitir que los genes se expresen apropiadamente (fig. 100.3 y tabla 100.1). Con la idea de que el aumento de la cantidad de acetilación de la histona podría ayudar a compensar la metilación inadecuada de la histona, los ratones con síndrome de Kabuki fueron asignados a una dieta cetogénica, lo que aumenta la cantidad de β-hidroxibutirato, un inhibidor endógeno de las deacetilasas de histona. Los ratones que siguieron esta dieta mostraron una mejoría en la neurogénesis y la memoria, lo que sugiere que tal intervención en niños con síndrome de Kabuki también puede tener efectos beneficiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 101 Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

William A. Gahl, David R. Adams, Thomas C. Markello, Camilo Toro y Cynthia J. Tifft

Las enfermedades raras y novedosas a menudo comienzan en la infancia y plantean dificultades diagnósticas que pueden abordarse mediante técnicas genéticas avanzadas. En Estados Unidos, las **enfermedades raras** se definen como aquellas que afectan a más de 200.000 personas (1 por cada 1.500 personas), pero no se ha acordado una definición única a nivel internacional.

ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se estima que se conocen unas 8.000 enfermedades raras y la existencia de alrededor de 23.000 genes humanos sugiere que se descubrirán muchas más enfermedades genéticas en el futuro. Entre las posibles razones por las que los pacientes pueden permanecer sin diagnosticar a pesar de una investigación previa exhaustiva se incluyen:

- La variante genética no se había asociado previamente con el fenotipo de la enfermedad.
- Hay *pleiotropía* genética (el mismo gen, pero una variante diferente que produce un fenotipo diferente).
- Existe *heterogeneidad* genética (diferentes genes que producen fenotipos similares).
- La presentación es conocida, pero son características atípicas de una enfermedad conocida.
- Múltiples enfermedades están contribuyendo a la presentación del conjunto de características de la enfermedad.
- Mosaicismo somático.

Programa de enfermedades no diagnosticadas del NIH

El Programa de Enfermedades No Diagnosticadas (PEND) de los Institutos Nacionales de Salud (INS), que se amplió a una Red Nacional de Enfermedades No Diagnosticadas (RNEND), adoptó un enfoque para investigar las enfermedades no diagnosticadas. Para las más de 4.000 solicitudes de pacientes en el UDP, las investigaciones previas se describen en una carta resumen del médico remitente y se documentan con las historias clínicas que incluyen fotografías, vídeos, pruebas de imagen y preparaciones histológicas de material de biopsia. Unos consultores especializados revisan las historias clínicas y los directores del UDP determinan los siguientes pasos. Los pacientes que son aceptados acuden al Centro Clínico, donde están ingresados una semana. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades no diagnosticadas tiene una enfermedad neurológica; los problemas cardiovasculares, reumatológicos, inmunológicos y pulmonares son también frecuentes. Alrededor del 40% de los pacientes aceptados son niños, que presentan con frecuencia anomalías congénitas múltiples desconocidas y trastornos neurológicos.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Los pacientes permanecen sin un diagnóstico definitivo después de un extenso estudio, en parte porque cada individuo tiene un trasfondo genético y ambiental único, y las enfermedades tienen una expresión variable. Las afecciones no diagnosticadas engloban aquellas que nunca se han visto, las presentaciones inusuales de enfermedades por lo demás reconocibles y las combinaciones de enfermedades que modifican las características de cada una. Una investigación clínica minuciosa le permite al médico ampliar el diagnóstico diferencial mediante la investigación, las consultas y las pruebas clínicas. La determinación del fenotipo, así como las pruebas de imagen y de otro tipo permiten documentar mejor la presentación y hacer que el caso esté disponible para la asociación con futuras enfermedades todavía no descubiertas, variantes genéticas y cohortes de pacientes.

Una anamnesis completa permite organizar los datos y engloba los hallazgos prenatales y neonatales, los hitos del desarrollo, el patrón de crecimiento, la aparición y progresión de los síntomas y signos, las influencias precipitantes, la respuesta a los fármacos y un árbol genealógico para determinar qué familiares están posiblemente afectados. Entre los hallazgos pertinentes de la exploración física se incluyen las dismorfias, organomegalia, alteraciones neurológicas, afectación ósea y hallazgos dermatológicos. Debido a que muchas enfermedades raras y novedosas son multisistémicas, los consultores desempeñan un papel fundamental en todas las evaluaciones diagnósticas. Los estudios típicos realizados para abordar los posibles diagnósticos se enumeran en la tabla 101.1; los fenotipos del neurodesarrollo o neurodegenerativos requieren estudios aún más extensos (tabla 101.2).

El ingreso hospitalario permite una interacción estrecha entre expertos de diferentes campos, hace posible la evaluación de los casos complejos y, a menudo, permite centrar el caso en el descubrimiento de una nueva enfermedad. En esta última situación se debe evaluar a otros familiares para determinar definitivamente si están afectados con la enfermedad que se está estudiando.

Estudios genéticos de laboratorio disponibles a nivel comercial

Una vez completado el **fenotipado,** se puede compilar una lista de trastornos genéticos candidatos. Se dispone de pruebas de laboratorio para un número cada vez mayor de trastornos moleculares. Ejemplos de paneles genéticos incluyen aquellos para el deterioro cognitivo ligado al cromosoma X, paraplejía espástica hereditaria, paraplejía espástica y trastornos de la marcha, ataxias espinocerebelares, distonías y trastornos mitocondriales. Algunos de ellos son caros y pueden exceder el coste de la **secuenciación del exoma.** Por otro lado, la secuenciación del exoma y el genoma no son útiles para detectar enfermedades causadas por muchos tipos de trastornos genéticos, incluyendo las repeticiones de ADN. Además, la secuenciación del exoma puede proporcionar menos certeza para excluir enfermedades genéticas que un panel de pruebas específicas de la enfermedad.

MATRICES DE POLIMORFISMO DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO

Las matrices de polimorfismo de nucleótido único **(PNU)** y la secuenciación de próxima generación (SPG) proporcionan información estructural valiosa para todo el genoma. Las 3.200 millones de bases del genoma humano incluyen muchas que son **polimórficas,** habitualmente definidas como aquellas que difieren entre 2 personas >1% del tiempo. En la mayoría de las poblaciones humanas, existen alrededor de 4 millones de diferencias entre dos individuos no relacionados (alrededor de 1 polimorfismo por cada 1.000 bases en el genoma en promedio). Dentro de una sola población étnica, ocurre aproximadamente 1 PNU común por cada 3.000-7.000 bases, donde *común* significa una probabilidad de >10% de que la base difiera entre 2 personas sin parentesco. Aproximadamente 1 millón de estos PNU comunes

Tabla 101.1 Estudios iniciales para elaborar nuevas hipótesis diagnósticas

PRUEBA	TRASTORNOS O GRUPOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS
Electrólitos, lactato, piruvato	Defectos del metabolismo energético, incluidas las enfermedades mitocondriales
Aminoácidos plasmáticos	Enfermedades renales, enfermedades de los aminoácidos
Ácidos orgánicos urinarios	Enfermedades renales, enfermedades del metabolismo energético, deficiencias vitamínicas
Aldolasa, creatina fosfocinasa	Miopatías
Carnitina (libre, total, acil, panel)	Enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos, enfermedades del metabolismo de la carnitina
Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR)	Enfermedades de los neurotransmisores, errores congénitos del metabolismo, enfermedades específicas que pueden presentarse solo en el LCR
RM/espectroscopia por resonancia magnética cerebral	Pistas estructurales y morfológicas que informen de enfermedades que afectan al sistema nervioso central
Espectrometría de masas para detectar anomalías de proteoglucanos con enlaces *N*- y *O*-	Enfermedades congénitas de la glucosilación
Análisis de enzimas lisosómicas	Enfermedades por almacenamiento lisosómico
Microscopia electrónica de leucocitos y de la piel	Enfermedades por almacenamiento lisosómico; lipofuscinosis neuronales
Evaluación anatomopatológica de los tejidos afectados con tinciones especiales, hibridación del ADN	Cualquiera
Ecocardiograma, electrocardiograma	Anomalías cardiacas estructurales y funcionales
Velocidad de conducción nerviosa/electromiograma	Disfunción de las células del cuerno anterior, nervios, unión neuromuscular o músculo
Línea celular fibroblástica	Cualquiera
Polimorfismo de un único nucleótido/exoma/genoma/cariotipo	Cualquiera
Velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva	Enfermedades inflamatorias

pueden ser incluidos en una matriz de hibridación de ADN y examinados simultáneamente, revelando variantes de número de copias, mosaicismo y regiones de identidad por descendencia. Estos resultados complementan los resultados de SPG; un ejemplo es el emparejamiento de variantes de secuencia detectadas por la secuenciación del exoma o del genoma con las deleciones trans-orientadas detectadas por el ensayo PNU.

SECUENCIACIÓN EXÓMICA

Los avances técnicos han permitido la secuenciación masiva y económica del ADN, haciendo factible la determinación de la secuencia de las regiones codificantes de casi todos los genes humanos. Debido a que esto implica el 1,9% de los 3.200 millones de bases del genoma humano, las secuencias de exomas comprenden aproximadamente 60.000.000 de bases. Utilizando la tecnología actual, la secuenciación del exoma clínico permite secuenciar adecuadamente más del 80% de los genes conocidos y más del 90% de los genes que se han asociado con la enfermedad humana. La secuenciación media del exoma produce unas 35.000 bases (0,06%) que difieren de la secuencia de «referencia» y de cualquier otra secuencia humana no relacionada del mismo grupo étnico. Estas variantes incluyen algunos errores de laboratorio e informáticos. En la práctica, la mayoría de las variantes son polimorfismos inconsecuentes y repeticiones menores de polinucleótidos que ocurren cerca de los límites intrón/exón. Sin embargo, cada una de las 35.000 variantes de importancia desconocida es una *potencial* variante causante de la enfermedad, pero solo 1 (o 2 para los casos recesivos heterocigóticos compuestos) es la mutación causante de la enfermedad para un trastorno monogénico (con quizás 2 o 3 loci adicionales que modifican la gravedad). El médico y el bioinformático deben reducir el número de variantes candidatas a un número manejable, lo cual es un reto. Por ejemplo, una variante que causa una enfermedad de inicio en la edad adulta puede parecer tan dañina como otra variante que causa una enfermedad cuyo inicio se desconoce. Sin embargo, la probabilidad de la presencia de las enfermedades asociadas es muy diferente en un adulto y en un niño.

Se utilizan ciertas reglas para separar las variantes *probablemente interesantes* de las que no lo son. Por ejemplo, las variantes que se segregan en una familia de acuerdo con un determinado modelo de herencia (por ejemplo, dominante o recesivo) se mantienen, mientras que las que se segregan de manera inconsistente se dejan de lado. Este filtro de segregación requiere una cuidadosa recopilación de datos clínicos y diseño experimental, ya que depende de la correcta asignación de los estados afectados vs. no afectados en la familia y de la recopilación de datos de secuenciación para los miembros de la familia además del probando.

Una segunda técnica utilizada para evaluar las variantes de secuencia es la **evaluación de la patogenicidad.** Los bioinformáticos estiman la probabilidad de que una determinada variante de la secuencia de ADN tenga consecuencias biológicas (por ejemplo, cambios en la función de las proteínas o en la expresión de los genes). Algunos factores como la conservación de los nucleótidos y las diferencias en los aminoácidos codificados se utilizan para crear una estimación o puntuación de la patogenicidad. Los distintos programas de software adoptan enfoques diferentes, a menudo superpuestos. PolyPhen-2, SIFT y MutationTaster clasifican la patogenicidad de los cambios de aminoácidos. Los programas de modelado por ordenador como CADD, Eigen y M-CAP, capacitados en cambios genéticos de modelos que ya están validados, predicen los efectos sobre la expresión génica de variantes no codificantes. Estos filtros son muy potentes debido a los grandes conjuntos de datos de población que están disponibles públicamente, incluyendo el proyecto 1000Genomes, ExAC, y el proyecto de genoma 10K del Reino Unido. En los próximos uno o dos años, los conjuntos de datos con poblaciones de genoma en el rango de 100.000 a 1 millón (por ejemplo, la base de datos GnomAD) mejorarán aún más estos filtros y proporcionarán mejores frecuencias de subpoblación. En última instancia, una alineación multiétnica, basada en la teoría de gráficos, debería permitir filtrar con éxito las variantes en regiones genómicas actualmente incompletas, como la región HLA. En general, la evaluación de la patogenicidad computacional tiene tasas de falsos positivos y falsos negativos del 10-20%.

Algunos filtros comparan variantes con bases de datos que contienen propiedades previamente medidas o afirmadas de variantes encontradas en poblaciones humanas, como, por ejemplo, información de frecuencia de población (como ExAC), o evidencia comprobada para la asociación con enfermedades humanas (como CLINVAR). Este último, aunque potencialmente útil, es bastante incompleto para muchos genes, pero está mejorando. Una trampa común de los filtros derivados de bases de datos es la designación inexacta de ciertas variantes como raras. Esto suele ocurrir cuando la base de datos carece de información de poblaciones humanas en las que la variante se ve más a menudo que en las poblaciones incluidas.

Es necesario tener en cuenta varios puntos a la hora de emplear la secuenciación a escala del genoma para el diagnóstico clínico. El **valor predictivo positivo** indica la probabilidad de que una prueba positiva sea realmente positiva. Esto es más alto en una población en la que la enfermedad es común y más bajo en una población en la que la enfermedad es rara. Una persona que se somete a la prueba de secuenciación del exoma no mostrará signos clínicos ni síntomas de la mayoría de las enfermedades genéticas para las que la prueba de secuenciación del exoma se realiza. Por tanto, muchos hallazgos aparentemente positivos serán falsos positivos, variantes asociadas con fenotipos que no coinciden con la persona que se somete a la prueba.

La elección entre **estudios individuales o familiares** es relevante, pues los datos de la familia permiten filtrar sustancialmente las variantes. Esta ventaja debe sopesarse frente a los costes económicos de estudiar a las familias frente a los individuos. Además, los estudios familiares carecen de utilidad si una persona afectada se clasifica como no afectada o viceversa. Por tanto, *es fundamental determinar el fenotipo de los miembros de la familia.* Para las enfermedades de aparición más tardía, puede que no sea adecuado incluir a los hermanos menores en una secuenciación del exoma, a menos que su estatus de afectados

Tabla 101.2 Evaluación diagnóstica de niños con alteraciones neurológicas

CONSULTAS
Genética/consejo genético
Neurología
Endocrinología
Inmunología
Reumatología
Dermatología
Cardiología
Neuropsicología
Nutrición
Medicina de rehabilitación
  Fisioterapia
  Terapia ocupacional
  Logopedia

PROCEDIMIENTOS
Estudio de la deglución para evaluar la aspiración
Ecografía abdominal (hepatoesplenomegalia)
Estudio esquelético (disostosis)
Densitometría ósea (pacientes no ambulatorios o con retraso del crecimiento)
Edad ósea
Electroencefalograma, respuestas evocadas, electrorretinograma (ERG)
Biopsia muscular para la función de la cadena de transporte de electrones, histología, inmunohistoquímica
Pruebas neuropsicométricas
Biopsia nerviosa

PRUEBAS DE LABORATORIO
Hemograma completo con fórmula leucocitaria y frotis periférico
Panel metabólico exhaustivo
Tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial (para la sedación-anestesia)
Tirotropina, tiroxina
Vitaminas A, E, 1,25-dihidroxivitamina D
Lactato/piruvato
Amoníaco
Aminoácidos (plasma y orina)
Ácidos orgánicos (orina)
Perfil de acilcarnitina
Carnitina total y libre
Análisis de enzimas lisosómicas en leucocitos y/o fibroblastos
Coenzima Q leucocitaria
Purinas y pirimidinas (orina)
α-glucosidasa (plasma y orina)
Panel peroxisómico
Oxisteroles
Ácido metilmalónico y homocistina (plasma)
Cobre/ceruloplasmina
Vitaminas A y E
Isoelectroenfoque de transferrina
N- y *O*-glucanos (plasma)
Oligosacáridos y glucanos libres (orina)
Glucosaminoglucanos (orina)

PRUEBAS ADICIONALES SI HAY INDICACIONES CLÍNICAS
Microscopia electrónica de la capa leucocitaria para buscar cuerpos de inclusión
Microscopia electrónica de una biopsia cutánea para buscar signos de enfermedades de depósito
Heces para buscar huevos y parásitos, sangre oculta, grasa fecal o calprotectina fecal
Anticuerpos antiinmunitarios
Títulos de respuesta a vacunas
C3/C4
Inmunoglobulinas cuantitativas
Subtipos de linfocitos T
Biopsia de glándula conjuntival o salival

MUESTRAS PARA ESTUDIO
Líquido cefalorraquídeo
Suero
Plasma
Biopsia cutánea para el estudio de fibroblastos y/o melanocitos
ADN/ARN aislado
Orina

ESTUDIOS REALIZADOS CON SEDACIÓN
RM 3T/espectroscopia por resonancia magnética cerebral (y de la columna vertebral si está indicado)
Biopsia cutánea
Exploración oftalmológica
Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo
Electrorretinograma
Punción lumbar en busca de biopterina, neopterina, neurotransmisores, folato y marcadores inflamatorios
Exploración dental
Grandes muestras de sangre
Sondaje para obtener orina
Cualquier parte de la exploración física difícil de realizar en un niño despierto incluidas las determinaciones de la dismorfología y la exploración genital y rectal
Electromiografía y estudios de conducción nerviosa

se pueda determinar de forma inequívoca. Los conjuntos de datos con un gran número de individuos jóvenes pueden tener muchas variantes patológicas que causan enfermedad en personas de edad avanzada. Por tanto, son inapropiados para filtrar variantes en enfermedades adultas de inicio tardío o para la asesoría prenatal sobre los riesgos de herencia de la enfermedad de inicio tardío.

Se deben establecer **políticas de revisión de datos.** La secuenciación a escala del genoma genera datos para muchos genes, además de los que están involucrados en el esfuerzo diagnóstico actual, que pueden ser útiles en el cuidado futuro del paciente. Algunos genes mutados no reportados, que no están actualmente asociados con la enfermedad, pueden estar implicados en el futuro como factores de riesgo de la enfermedad o incluso como factores protectores. En el entorno de pruebas actual, las políticas de reutilización de datos limitadas en el tiempo y las tarifas de almacenamiento y reutilización son cada vez más comunes. De hecho, el almacenamiento de datos es cada vez más caro que lo que cuesta regenerar los datos.

Una conversación temprana con un especialista en genética es fundamental. Se debe buscar asesoría genética antes de enviar un estudio de secuenciación del exoma. El consentimiento adecuado para los estudios de secuenciación del exoma es un proceso complicado, que incluye discusiones sobre los factores de riesgo de la enfermedad, las afecciones médicas no relacionadas, los estados portadores y la susceptibilidad al cáncer. Se debe preguntar a las personas que han dado su consentimiento qué tipo de resultados les gustaría recibir.

Prever los hallazgos que son difíciles de utilizar clínicamente es una parte importante del asesoramiento. Las variantes de significado incierto (VSI) son problemáticas, y la secuenciación a escala del genoma amplifica el problema al incluir números variables de resultados que son difíciles de usar para la toma de decisiones médicas. Discutir estas variantes con las familias puede ser difícil; aconsejar a las familias sobre la probabilidad de recibir este tipo de resultados antes de que se realice la prueba puede ayudar a la familia a sobrellevar la situación cuando el informe sea devuelto (v. cap. 94).

Cuando se usa como un panel de genes, la secuenciación del exoma permite *confirmar*, pero no *descartar*. Estudiar el exoma es una manera coste-efectiva de examinar muchos genes simultáneamente, pero la cobertura que se puede realizar de cada exón varía. Por tanto, los estudios exóticos no siempre pueden excluir **variantes** en un panel de genes. Con un análisis cuidadoso que involucra la validación de laboratorio realizada en muchos individuos procesados de manera similar, se puede evaluar la cobertura del exoma de cualquier gen dado. Sin embargo, las instalaciones de pruebas comerciales/clínicas pueden no estar dispuestas a realizar este tipo de análisis cuando sea necesario considerar un gran conjunto de genes. Por tanto, un panel de genes puede ser útil cuando el índice de sospecha es alto para un trastorno causado por un grupo grande de genes. La ataxia cerebelosa y la paraplejía espástica hereditaria son ejemplos (v. cap. 615.1 y 631).

Proporcionar información al centro donde se realiza el análisis mejora la posibilidad de lograr un diagnóstico. La interpretación de la secuencia del exoma se beneficiará en gran medida de la incorporación de una información clínica precisa y detallada sobre el fenotipo de presentación. Cuanta más información clínica se proporcione al laboratorio de análisis, más específico y útil será el informe clínico.

La función de la secuenciación del *genoma* completo (SGC) aún no está definida en la práctica clínica, pero sigue siendo una consideración a tener en cuenta cuando la secuenciación del exoma no da lugar a un diagnóstico.

La cuestión fundamental es si los hallazgos de la VSI en un exoma serán más significativos que cualquier variante adicional descubierta por la SGC, en lugar de una conclusión clínica de que no existe una causa genética/molecular en la línea germinal para el paciente no diagnosticado. Las herramientas SGC tienen menos fiabilidad debido a la menor cobertura neta, tardan más tiempo en procesarse y generan variantes en regiones no codificantes del genoma que son mucho más difíciles de filtrar e interpretar.

ESTUDIOS DE FUNCIÓN GÉNICA

A pesar de realizar un filtrado en función de la frecuencia y la nocividad, una variante identificada por secuenciación genómica o exómica no se puede interpretar como la causa de la enfermedad de un individuo a menos que se haya demostrado previamente que cause una enfermedad con un fenotipo similar. Para demostrar la causalidad, la genética médica se basa en la asociación (la recurrencia de mutaciones en un gen entre los individuos con un fenotipo similar). Para probar la causalidad, la genética médica se basa en la asociación (la recurrencia de mutaciones dentro de un gen entre individuos con un fenotipo similar). Para las enfermedades raras, puede haber muy pocos pacientes afectados para demostrar una asociación estadísticamente significativa, y puede ser necesaria otra evidencia de ontologías fenotípicas, metabolómica, glicómica, proteómica y lipidómica. Además, se pueden desarrollar modelos (por ejemplo, ratones, peces cebra, moscas de la fruta, levaduras, células cultivadas) para recapitular la enfermedad. La variante en cuestión puede relacionarse con un proceso biológico o vía que se sabe que causa un fenotipo similar cuando se altera. Por último, los datos fenotípicos y genómicos estandarizados y correlacionados se depositan en una base de datos para identificar a otros individuos con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen.

Los médicos pueden proyectar sus prejuicios a un grupo de variantes que podrían ser causantes de enfermedades, pero esto es a menudo motivo de error. Sería preferible un método informático estandarizado. Por ejemplo, la organización Human Phenotype Ontology estandariza la descripción de una enfermedad y, debido a que los elementos descriptivos se han asignado a otras enfermedades humanas y a organismos modelo mutantes, identifica los posibles genes candidatos y redes genéticas causantes de la enfermedad. De forma similar, las pruebas de cribado de laboratorio no dirigidas permiten realizar un estudio no sesgado de la biología celular y la fisiología del paciente y una priorización más informada de las variantes candidatas.

La prueba definitiva de la causalidad consiste en mejorar el proceso patológico mediante la corrección del defecto genético, y esto a veces se puede demostrar en un sistema modelo donde se desarrolle la enfermedad humana. Como alternativa, se puede realizar una búsqueda de otros pacientes con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen utilizando bases de datos públicas establecidas utilizando estándares estadísticos y biológicos estrictos.

ASPECTOS PEDIÁTRICOS

De las primeras 500 aplicaciones pediátricas del UDP, más del 10% tenía más de un miembro de la familia (generalmente un hermano) afectado de manera similar. La distribución por edades tuvo picos a los 4-5 años (reflejando pacientes con trastornos congénitos) y de a los 16-18 años (representando trastornos con inicio de síntomas en edad escolar temprana). De los 200 casos pediátricos aceptados, el 25% recibieron un diagnóstico; la mitad se obtuvieron utilizando métodos de diagnóstico convencionales, incluyendo sospecha clínica, pruebas bioquímicas con confirmación molecular o interpretación radiográfica. Por lo demás, el análisis de PNU y SPG dieron como resultado el diagnóstico; todos tenían que ver con enfermedades raras.

Los registros médicos pediátricos requieren prestar atención a lo que se ha hecho y lo que no se ha hecho anteriormente. La historia clínica electrónica es una herramienta importante, pero las funciones de «copia y pega» pueden perpetuar errores, como los informes de pruebas normales cuando en realidad la prueba fue recomendada u ordenada, pero no realizada. La copia repetitiva también fomenta la negligencia en el pensamiento crítico, la falta de una historia adecuada y la ausencia de los matices de la progresión de los síntomas. Se debe realizar una nueva historia clínica y un examen físico y todos los resultados de las pruebas anteriores deben confirmarse mediante copias de los informes originales del laboratorio.

Los procedimientos prolongados y dolorosos deben realizarse bajo sedación, pero los riesgos asociados con la sedación deben sopesarse con el valor de la información y las muestras obtenidas.

Consideraciones para las familias de niños sin diagnosticar

Cuando un niño llega a una clínica genética para ser evaluado, los padres hacen estas preguntas:

- ¿Qué tiene mi hijo? (diagnóstico)
- ¿Por qué sucedió? (etiología/herencia)
- ¿Qué pasará en el futuro? (historia natural; pronóstico)
- ¿Existe algún tratamiento? (terapia)
- ¿Podría pasarles lo mismo a otros miembros de la familia? (riesgo de recurrencia)

Todas las respuestas requieren un diagnóstico preciso. La falta de un diagnóstico hace que tanto la familia como el médico se sientan incómodos, suscita sospechas entre familiares y conocidos y crea sentimientos de culpa por no haber trabajado lo suficiente para obtener un diagnóstico. Las familias a menudo consultan a más y más especialistas, frustrándose por la falta de coordinación entre los proveedores. Las familias deben guardar copias de cada prueba y de cada visita de cada institución en una carpeta para los viajes entre instituciones. Una narrativa de 2 a 3 páginas que resuma la historia del niño, los medicamentos, la lista de proveedores de atención médica con información de contacto, los principales problemas médicos, el nivel de funcionamiento en los días de recuperación y los días de enfermedad, y las intervenciones que funcionaron en el pasado pueden ser invaluables en una sala de emergencias. Una copia electrónica se actualiza fácilmente. Los padres siempre pueden ser los mejores defensores de sus hijos, especialmente de los niños sin diagnosticar.

Las recomendaciones para los padres de un niño sin diagnosticar son similares a las que se aplican a cualquier niño con una enfermedad crónica:

- Organice copias de todos los registros, especialmente los informes originales de los laboratorios «enviados».
- Lleve consigo una carta de emergencia actualizada.
- Establezca un hogar médico, aunque obtenga muchas segundas opiniones.
- Busque un fisiatra (médico de medicina de rehabilitación) para que coordine la atención de rehabilitación.
- Abogue enérgicamente con el sistema escolar por los servicios necesarios (v. cap. 48), utilizando un defensor legal si es necesario.
- Explore grupos de apoyo para padres sobre trastornos desconocidos (Syndromes Without a Name, National Organization for Rare Disorders).
- Revise periódicamente con los proveedores (especialmente con los genetistas) para ver si hay nuevos diagnósticos reportados en la literatura médica.
- Tómense un tiempo para ustedes como cuidadores contratando a miembros de la familia extendida o servicios de cuidado de relevo.
- Trabaje para apoyar y estar atento a los niños sanos en la familia.
- Para el niño moribundo, considere realizar una autopsia para establecer un diagnóstico, especialmente cuando existe la posibilidad de futuros embarazos.

ESPECTRO DIAGNÓSTICO

Los trastornos genéticos raros y nuevos pueden presentarse a cualquier edad; las mutaciones «severas» de un gen pueden manifestarse en una etapa temprana de la vida, mientras que las mutaciones «leves» se presentan más tarde. Los diagnósticos de trastornos conocidos pueden tener bases muy diferentes, como el grado de reconocimiento de una entidad clínica, una confirmación molecular o evidencia bioquímica. Algunas variantes identificadas por los análisis de secuenciación de PNU y exomas pueden representar nuevas enfermedades.

Un ejemplo del uso de estas tecnologías para descubrir un nuevo diagnóstico es el de dos hermanos cuyos padres eran primos hermanos. Los hermanos tenían un síndrome de aparición temprana de ataxia-neuropatía espástica, con espasticidad de las extremidades inferiores, neuropatía periférica, ptosis, apraxia oculomotora, distonía, atrofia cerebelosa y epilepsia mioclónica progresiva. Una mutación homocigótica errónea (c.1847G > A; p.Y616C) en AFG3L2, que codifica una subunidad de una proteasa mitocondrial, fue identificada por la secuenciación del exoma. La proteína AFG3L2 puede unirse a otra molécula AFG3L2 o a la paraplegina. Los colaboradores de PEND en Alemania utilizaron un sistema modelo de levadura para demostrar que la mutación de los pacientes afecta al aminoácido específico involucrado en la formación de ambos complejos. Como resultado, los hermanos exhibieron los signos y síntomas de un defecto conocido de AFG3L2, ataxia espinocerebelosa autosómica dominante tipo 28 (SCA28), y también déficits atribuibles a un defecto de paraplejía, paraplejía espástica hereditaria tipo 7 (SPG7). Otras características de un trastorno mitocondrial (apraxia oculomotora, disfunción extrapiramidal, epilepsia mioclónica) también estaban presentes. Los dos hermanos representan el primer caso de este tipo en el mundo y amplían el fenotipo de la enfermedad AFG3L2.

Un segundo ejemplo involucra a dos hermanos de 5 y 10 años de edad con hipotonía, retrasos en el desarrollo, dismorfismos faciales, pérdida de audición, nistagmo, convulsiones y atrofia en la resonancia magnética cerebral. En este caso, la clave principal era la naturaleza bioquímica, y el análisis genético confirmó el diagnóstico. La cromatografía de orina en capa delgada para oligosacáridos identificó una banda fuerte determinada por espectrometría de masas que consiste en un tetrasacárido que contiene 3 glucosas y 1 manosa.

Esto sugirió un defecto de la glucosidasa I, la primera enzima involucrada en el recorte del retículo endoplásmico de las glicoproteínas ligadas a la N, de una forma alta en manosa a una forma compleja. El análisis de mutaciones confirmó variantes heterocigotas compuestas en el gen de la glucosidasa I, estableciendo el diagnóstico de trastorno congénito de glicosilación IIb. Los dos hermanos fueron el segundo y tercer pacientes en el mundo con este trastorno.

Ocasionalmente, un trastorno autosómico dominante, que se presenta típicamente en la edad adulta, puede manifestarse como un trastorno completamente diferente y más grave cuando se heredan variantes patológicas en el mismo gen de cada uno de los padres; el hijo es un *heterocigoto compuesto.* Este fue el caso en un niño de 3 años de edad que heredó dos variantes de *GARS,* el gen causante de la enfermedad autosómica dominante Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2D. El niño tenía retraso grave del crecimiento intrauterino y posnatal, microcefalia, retraso del desarrollo, atrofia del nervio óptico y cambios en la pigmentación de la retina, así como una comunicación interauricular. Ninguno de los padres tenía síntomas en el momento en que se evaluó al niño; los padres tenían estudios normales de electromiografía y conducción nerviosa. Este caso enfatiza la necesidad de pedir consentimiento a las familias antes de realizar cualquier prueba genética debido a la posibilidad de recibir resultados inesperados en otros miembros de la familia. En este caso, la asesoría genética se amplió para incluir una posible CMT2D en los padres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos metabólicos

PARTE X

Capítulo 102
Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

Muchas enfermedades de la infancia están causadas por mutaciones en genes individuales que codifican proteínas específicas. Estas mutaciones pueden modificar la estructura primaria de la proteína o de la cantidad de proteína sintetizada. La función de la proteína, tanto si es una enzima, un receptor, un medio de transporte, un componente de la membrana, un corregulador transcripcional o un elemento estructural, puede encontrarse afectada o ausente. Las enfermedades hereditarias que alteran los procesos bioquímicos normales se denominan **errores congénitos del metabolismo** o **enfermedades metabólicas hereditarias.**

La mayoría de los cambios genéticos no tienen consecuencias clínicas y representan variantes *benignas*. Sin embargo, las variantes patogénicas dan lugar a enfermedades de gran variabilidad en la gravedad y en el momento de la presentación. Los trastornos metabólicos graves suelen manifestarse clínicamente en el periodo neonatal o poco tiempo después, mientras que las variantes más leves pueden manifestarse más tarde en la infancia, e incluso en la edad adulta. Con algunas excepciones, los síntomas de presentación de la mayoría de los procesos metabólicos carecen de especificidad para permitir establecer un diagnóstico definitivo sin una evaluación adicional. La combinación de *especificidad baja* de los síntomas de presentación con una *prevalencia baja* de los trastornos metabólicos dificulta el establecimiento del diagnóstico. La progresividad de los síntomas, la ausencia de diagnósticos no genéticos plausibles, los antecedentes de solapamiento sintomatológico en parientes del paciente o la consanguinidad deben alertar al pediatra para solicitar una consulta genética y para considerar con prontitud la realización de pruebas metabólicas para el estudio.

El diagnóstico correcto suele ser a menudo una larga odisea médica para la mayoría de las familias afectadas por procesos metabólicos (v. cap. 95). Aunque cada trastorno metabólico hereditario es individualmente raro, los avances en el diagnóstico y la creciente supervivencia de los pacientes con afecciones metabólicas prácticamente garantizan que el pediatra llegará al diagnóstico y tratará a los pacientes afectados. Los pediatras pueden desempeñar un papel protagonista para establecer la continuidad asistencial, para controlar algunos aspectos del tratamiento, potenciar el cumplimiento terapéutico y llevar a cabo intervenciones pediátricas rutinarias, como las vacunaciones, las interconsultas a otros especialistas y aspectos del consejo genético (v. cap. 94.1).

La creciente conciencia de los procesos metabólicos, la mayor disponibilidad de laboratorios bioquímicos, de análisis metabolómicos globales y la aplicación sistemática de la secuenciación del exoma han aumentado de manera espectacular la tasa de detección de trastornos conocidos y han contribuido al descubrimiento de trastornos metabólicos nuevos. No obstante, la recopilación y el análisis de los antecedentes familiares sigue siendo una prueba de cribado (detección selectiva) crucial que el profesional sanitario puede usar para identificar a un lactante o un niño con riesgo de sufrir un trastorno metabólico. La identificación de la consanguinidad o de los antecedentes de una minoría étnica concreta con una incidencia de errores innatos del metabolismo inusualmente alta puede ser importante para dirigir los estudios futuros. Por ejemplo, la tirosinemia de tipo 1 es más frecuente entre los canadienses francófonos de Quebec, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce se detecta con más frecuencia en la población Amish estadounidense, y la enfermedad de Canavan en pacientes descendientes de judíos askenazíes.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN LOS RECIÉN NACIDOS

La rareza individual de los errores congénitos del metabolismo, la importancia del diagnóstico y las consiguientes ramificaciones del consejo genético son argumentos poderosos que justifican las pruebas de detección selectiva universales en todos los lactantes recién nacidos. La **espectrometría de masas en tándem** de los metabolitos y el **análisis microfluídico digital** de actividades enzimáticas constituyen la piedra angular del cribado actual del recién nacido. En ambos métodos se necesitan unas pocas gotas de sangre que se depositan sobre un papel de filtro que se envía a un laboratorio central para su procesamiento. Estos métodos permiten identificar un gran número de enfermedades genéticas y la lista de trastornos sigue creciendo (tablas 102.1 y 102.2). Los pediatras deben conocer el procedimiento de detección selectiva general y sus limitaciones. Como método de cribado, un resultado positivo puede obligar a repetirlo o a realizar una prueba de confirmación con el fin de garantizar el diagnóstico. El tiempo que tardan los resultados varían de un país a otro, e incluso entre Estados distintos del mismo país. Algunos cuadros metabólicos pueden ser lo suficientemente graves como para desencadenar manifestaciones clínicas antes de disponer de los resultados de las pruebas de detección selectiva en el recién nacido. Por el contrario, es posible que metabolitos diagnósticos en las variantes más leves de los trastornos sometidos a cribado no alcancen un umbral establecido para obligar a realizar otros estudios, lo que condiciona la aparición de resultados negativos de las pruebas y retrasos en el diagnóstico. *Por lo tanto, un cribado negativo en recién nacidos en un paciente con síntomas sugestivos de un trastorno metabólico justifica una consulta a un centro de genética para un estudio adicional.*

Las pruebas de detección selectiva de los recién nacidos pueden identificar también formas leves de los trastornos metabólicos hereditarios, algunas de las cuales puede que nunca produzcan manifestaciones clínicas a lo largo de la vida del paciente. Por ejemplo, el déficit de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta ha sido identificado inesperadamente con una elevada frecuencia en los programas de detección selectiva mediante espectrometría de masas en tándem, pero la mayoría de estos niños han permanecido asintomáticos. Esto resalta la necesidad de una evaluación continuada de los valores de corte metabólicos para maximizar el rendimiento diagnóstico y minimizar las implicaciones psicosociales y económicas de dichos hallazgos. Los lactantes prematuros representan a una población de pacientes en los que la incidencia de resultados falsos positivos o falsos negativos puede ser especialmente alta.

El descubrimiento de la terapia genética para la atrofia muscular espinal (AME) y la terapia enzimática sustitutiva para algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal (p. ej., enfermedad de Pompe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y mucopolisacaridosis de tipo 1), los programas de detección selectiva del recién nacido pilotos han demostrado el éxito inicial para la identificación de la AME o de trastornos del almacenamiento lisosomal, a menudo antes de que se desarrollen síntomas graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Los médicos y otros profesionales sanitarios que cuidan a los niños deben estar familiarizados con las manifestaciones precoces de los trastornos metabólicos hereditarios, porque: 1) las formas graves de algunas de estas enfermedades pueden producir síntomas antes de disponer del resultado de las pruebas de detección selectiva, y 2) los métodos de detección selectiva actuales, aunque son bastante exhaustivos, identifican un número reducido de todos los trastornos metabólicos hereditarios. En los recién nacidos, los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos y parecidos a los observados en los lactantes con septicemia. Los errores congénitos del metabolismo deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en los lactantes con estados graves y, cuando el índice de sospecha es elevado, se deben efectuar estudios especiales (fig. 102.1).

Los síntomas y los signos como letargo, hipotonía, hipotermia, convulsiones, dificultad de alimentación y vómitos pueden aparecer incluso a las pocas horas de nacer. En ocasiones, los vómitos pueden ser lo suficientemente intensos para sugerir el diagnóstico de estenosis pilórica, que habitualmente no está presente, aunque puede surgir de forma simultánea en estos lactantes. En los lactantes con hipoglucemia (v. caps. 111 y 127), hipocalcemia (v. caps. 64 y 589) o hiperamoniemia (tabla 102.5) (cap. 103) también se puede observar la existencia de letargo, dificultad de alimentación, convulsiones y coma. La determinación de la glucemia y la calcemia y la respuesta a la inyección intravenosa de glucosa o calcio ayudan a establecer estos diagnósticos. Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por trastornos metabólicos,

Tabla 102.1 Trastornos recomendados por el American College of Medical Genetics Task Force para ser incluidos en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido («trastornos primarios»)*

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS	TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS
Acidemia isovalérica	Fenilcetonuria
Aciduria glutárica de tipo I	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	Homocistinuria
Déficit múltiple de carboxilasas	Citrulinemia de tipo 1
Acidemia metilmalónica (deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa)	Acidemia argininosuccínica
Acidemia metilmalónica (defectos *cbl*A y *cbl*B)	Tirosinemia de tipo I
Acidemia propiónica	**HEMOGLOBINOPATÍAS**
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Drepanocitosis (enfermedad de la hemoglobina SS)
Deficiencia de β-cetotiolasa	Hemoglobina S/β-talasemia
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS	Enfermedad por hemoglobina S/C
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media	**OTROS TRASTORNOS**
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga	Hipotiroidismo congénito
Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga	Déficit de biotinidasa
Deficiencia de la proteína trifuncional	Hiperplasia suprarrenal congénita
Defecto en la captación de carnitina	Galactosemia
	Déficit auditivo
	Fibrosis quística
	Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)†
	Cardiopatía congénita crítica†

*A fecha de noviembre de 2014, existen variaciones en las pruebas para la detección selectiva que se realizan en cada estado; en la dirección http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf existe un listado de las enfermedades de las que se realiza la detección selectiva en cada estado.
†La inclusión de la inmunodeficiencia combinada grave y de la cardiopatía congénita crítica recibió el aval del American College of Medical Genetics and Genomics.
*cbl*A, defecto de cobalamina A; *cbl*B, defecto de cobalamina B; CoA, coenzima A.

Tabla 102.2 Trastornos secundarios recomendados por el American College of Medical Genetics* Task Force para ser incluidos en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS	TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS
Acidemia metilmalónica (defectos *cbl*C y *cbl*D)	Hiperfenilalaninemia, benigna (no fenilcetonuria clásica)
Acidemia malónica	Tirosinemia de tipo II
Aciduria 2-metil 3-hidroxibutírica	Tirosinemia de tipo III
Déficit de isobutiril-CoA deshidrogenasa	Defectos en la biosíntesis del cofactor biopterina
Déficit de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa	Defectos en la regeneración del cofactor biopterina
Aciduria 3-metilglutacónica	Argininemia
TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS	Hipermetioninemia
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta	Citrulinemia de tipo II (déficit de citrina)
Acidemia glutárica tipo 2	**HEMOGLOBINOPATÍAS**
Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media/corta	Variantes de hemoglobina (incluida la hemoglobina E)
Déficit de cetoacil-CoA tiolasa de ácidos grasos de cadena media	**OTROS**
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa IA	Déficit de galactosa epimerasa
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II	Déficit de galactocinasa
Déficit de carnitina acilcarnitina translocasa	
Déficit de dienoil-CoA reductasa	

*El American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group (mayo de 2006) recomendó declarar, además de los trastornos primarios, 25 trastornos («dianas secundarias») que pueden detectarse por medio de las pruebas de detección selectiva pero que no cumplen los criterios para los trastornos primarios (https://www.acmg.net/resources/policies/nbs/NBS_Main_Report_01.pdf).
*cbl*C, defecto de cobalamina C; *cbl*D, defecto de cobalamina D; CoA, coenzima A.

Tabla 102.3 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a manifestaciones neurológicas y analíticas en los recién nacidos

DETERIORO DE LA CONSCIENCIA	
Acidosis metabólica	Trastornos de la cetogénesis
Acidemias orgánicas	Acidemias orgánicas
Trastornos del metabolismo del piruvato	Hipoglucemias hiperinsulinémicas
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos	Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
Déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa	Colestasis intrahepática neonatal por déficit de citrina
Glucogenosis	Déficit de piruvato carboxilasa
Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial	Déficit de anhidrasa carbónica VA
Trastornos del metabolismo de las cetonas	***Hiperamoniemia*****
Hipoglucemia*	Trastornos del ciclo de la urea
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos	Acidemias orgánicas
Trastornos de la gluconeogénesis	Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos
Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa	Trastornos del metabolismo del piruvato
Glucogenosis	Hipoglucemia hiperinsulinémica asociada al *GLUD1*
	Déficit de anhidrasa carbónica VA

(Continúa)

Tabla 102.3 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a manifestaciones neurológicas y analíticas en los recién nacidos *(cont.)*

CONVULSIONES E HIPOTONÍA Déficit de antiquitina (epilepsia dependiente de piridoxina) Déficit de piridoxamina 5′-fosfato (PNPO) (epilepsia sensible al fosfato de piridoxal) Trastornos del metabolismo del folato Déficit de carboxilasa múltiple (déficit de holocarboxilasa sintetasa y de biotinidasa) Trastornos del ciclo de urea Acidemias orgánicas Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos Trastornos de la biosíntesis y el transporte de la creatina Trastornos del metabolismo de neurotransmisores Déficit del cofactor molibdeno y déficit de sulfito oxidasa Trastornos de déficit de serina Encefalopatía por glicina	Déficit de asparagina sintetasa Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos congénitos de la glucosilación Defectos del metabolismo de la purina y la pirimidina APNEA NEONATAL Encefalopatía por glicina Déficit de asparagina sintetasa Trastornos del ciclo de la urea Acidemias orgánicas Trastornos del metabolismo del piruvato Defectos de la oxidación de los ácidos grasos Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial

*Véanse más detalles en la tabla 102.4 sobre los trastornos metabólicos asociados a hipoglucemia neonatal.
**Véanse más detalles en la tabla 102.5 sobre el diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia neonatal e infantil.
Modificada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, *Clin Perinatol* 42:413-439, 2015 (Box 1, p 415).

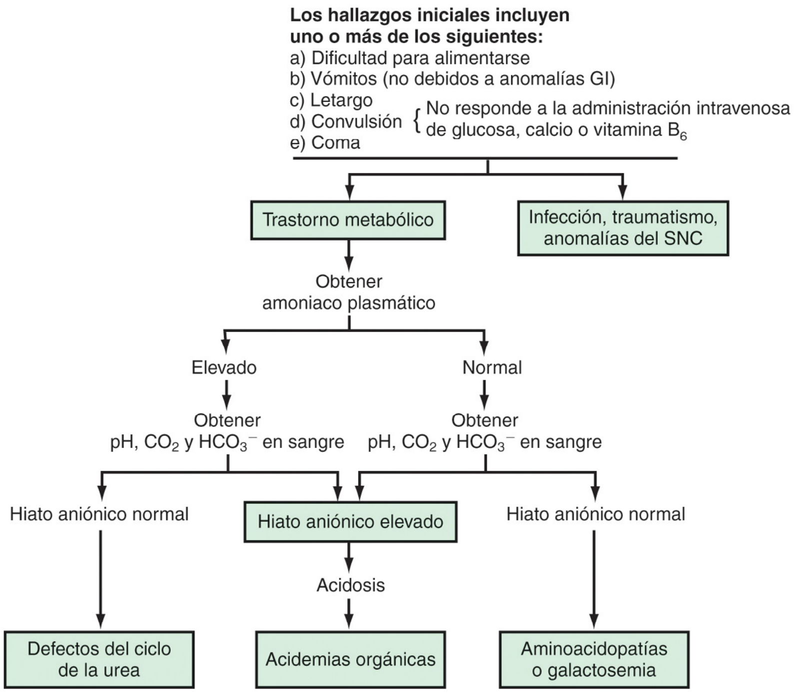

Fig. 102.1 Abordaje clínico de un recién nacido a término con sospecha de padecer un trastorno metabólico genético. Este esquema es una guía para aclarar algunos de los trastornos metabólicos neonatales. Aunque existen algunas excepciones, resulta apropiado para la mayoría de los casos afectados por trastornos del metabolismo intermedio. GI, gastrointestinal; HCO_3^-, bicarbonato; SNC, sistema nervioso central.

Sin embargo, la *exploración física* suele revelar hallazgos inespecíficos; la mayoría de los signos se relaciona con el sistema nervioso central, como opistótonos en el caso de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA). La hepatomegalia es un hallazgo frecuente en una serie de errores congénitos del metabolismo (tabla 102.6). La miocardiopatía (tabla 102.7), la dismorfología (tabla 102.8) y la hidropesía fetal (tabla 102.9) son manifestaciones potenciales adicionales de un trastorno metabólico (tabla 102.10). En ocasiones, un olor peculiar puede ser de una ayuda sumamente valiosa para el diagnóstico (tabla 102.11).

En un número creciente de pacientes, un trastorno del metabolismo puede identificarse meses o años después del nacimiento. Esto es más frecuente en pacientes portadores de variantes patogénicas autosómicas recesivas más levas, en trastornos mitocondriales, en mujeres afectadas por cuadros recesivos ligados al cromosoma X y en procesos metabólicos específicos que suelen empezar más tarde en la vida. Las *manifestaciones clínicas,* tales como discapacidad intelectual, déficit motor, síntomas regresivos, convulsiones, psicosis, miocardiopatía, miopatía, organomegalia y vómitos recurrentes en pacientes más allá del periodo neonatal sugieren un error hereditario del metabolismo (tabla 102.12). Puede existir un patrón episódico o intermitente, con episodios de manifestaciones clínicas agudas separados por otros en los que parece que no existe enfermedad alguna. Generalmente, los episodios se desencadenan por estrés o por una afección catabólica inespecífica, como una infección. El niño puede morir durante uno de estos episodios agudos. En cualquier niño con una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas se debe considerar la presencia de un error congénito del metabolismo: retraso del desarrollo sin causa aparente, discapacidad intelectual, regresión en el desarrollo, déficits motores o movimientos inesperados (p. ej., distonía, coreoatetosis, ataxia), convulsiones, catatonia, olor inusual (especialmente durante una enfermedad aguda), episodios intermitentes de vómitos sin causa aparente, acidosis, deterioro mental, psicosis o coma, hepatomegalia, litiasis renal, disfunción renal, especialmente síndrome de Fanconi o acidosis tubular renal, debilidad muscular y miocardiopatía (tabla 102.12).

El diagnóstico suele precisar diversos *estudios analíticos* específicos. Los análisis plasmáticos de aminoácidos, el perfil de acilcarnitina plas-

Tabla 102.4 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a hipoglucemia neonatal

CATEGORÍA DE TRASTORNOS	TRASTORNOS
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa Ia Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa
Trastornos de la gluconeogénesis	Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa
Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa	Intolerancia hereditaria a la fructosa Galactosemia clásica
Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD)	GSD de tipo Ia (déficit de glucosa-6-fosfatasa) GSD de tipo Ib (deterioro del intercambiador de glucosa-6-fosfato) GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) GSD de tipo VI (déficit de glucógeno fosforilasa hepática) GSD de tipo IX (deficiencias de fosforilasa cinasa)
Trastornos de la cetogénesis	Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetasa mitocondrial
Acidemias orgánicas	Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica Acidemia isovalérica Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxalasa sintetasa y déficit de biotinidasa)
Hipoglucemia hiperinsulinémica	Trastorno asociado al *HADH* (déficit de 3-alfa-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) Trastorno asociado al *GLUD1* (síndrome de hiperamoniemia-hiperinsulinismo, HIHA)
Otros	Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Colestasis intrahepática neonatal por déficit de citrina Déficit de piruvato carboxilasa Déficit de anhidrasa carbónica VA

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant,* ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.17, p 1605).

Tabla 102.5 Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO ***Defectos enzimáticos del ciclo de la urea*** Déficit de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) Déficit de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1) Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC) Déficit de argininosuccinato sintetasa (ASS) (citrulinemia de tipo 1) Déficit de argininosuccinato liasa (ASL) (aciduria argininosuccínica) Déficit de arginasa 1 ***Defectos del transporte y la síntesis de intermediarios del ciclo de la urea*** Hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (síndrome HHH) Citrulinemia de tipo 2 por déficit de citrina Intolerancia proteica lisinúrica Déficit de ornitina aminotransferasa Déficit de anhidrasa carbónica VA ***Acidemias orgánicas*** Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica asociada al *MUT* y trastornos del metabolismo de la cobalamina Acidemia isovalérica ***Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos*** Defectos de la oxidación de los ácidos orgánicos de cadena larga Déficit de carnitina primaria sistémica ***Otros*** Déficit de piruvato carboxilasa Hipoglucemia hiperinsulinémica asociada al *GLUD1* Trastornos neonatales de sobrecarga de hierro (p. ej., hemocromatosis hereditaria)	TRASTORNOS ADQUIRIDOS ***Hiperamoniemia transitoria del recién nacido*** ***Enfermedades del hígado y los conductos biliares*** Insuficiencia hepática Atresia biliar ***Enfermedades neonatales sistémicas graves*** Sepsis neonatal Insuficiencia cardiaca ***Medicación*** Ácido valproico Ciclofosfamida Ácido 5-pentanoico Asparaginasa ***Otros*** Síndrome de Reye VARIANTES ANATÓMICAS Derivación vascular del hígado (p. ej., anastomosis portosistémica) TÉCNICAS Recogida inapropiada de la muestra (p. ej., sangre capilar o colocación prolongada de un torniquete) Muestra no analizada inmediatamente

Modificada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, *Clin Perinatol* 42:413-439, 2015 (Box 8, p 428).

mática, el perfil de carnitina libre y total, y el análisis en orina de ácidos orgánicos, si bien no son exhaustivos en su alcance diagnóstico, son pruebas de detección selectiva iniciales de utilidad para evaluar la sospecha de un error congénito del metabolismo. Las determinaciones de las concentraciones séricas de amoniaco, lactato, bicarbonato y pH están disponibles en los hospitales y son sumamente útiles inicialmente para diferenciar las principales causas de trastornos metabólicos genéticos (tabla 102.13; v. fig. 102.1). La elevación del amoniaco en sangre suele estar causada por errores de las enzimas del ciclo de la urea, acidemias orgánicas y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Los lactantes con concentraciones sanguíneas elevadas de amoniaco por defectos en el ciclo de la urea suelen tener valores séricos de pH y bicarbonato norma-

Tabla 102.6 Trastornos metabólicos seleccionados asociados a disfunción hepática

CATEGORÍA DE TRASTORNOS	TRASTORNOS
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos	Tirosinemia de tipo I Citrulinemia de tipo II por déficit de citrina Trastornos del metabolismo de la metionina Trastornos del ciclo de la urea
Trastornos del conducto biliar y de la síntesis de los ácidos biliares	Véase capítulo 383
Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa	Intolerancia hereditaria a la fructosa Galactosemia clásica Galactosemia por déficit de epimerasa
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiples tipos
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa Ia Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa
Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD)	GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) GSD de tipo IV (déficit de enzima ramificadora del glucógeno) GSD de tipo VI (déficit de glucógeno fosforilasa hepática)
Trastornos de los peroxisomas	Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos de la β-oxidación peroxisomal
Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial	*Defectos del ADN mitocondrial (mtADN) o del ADN nuclear (nADN)* Variantes patogénicos de nucleótidos únicos específicos en el mtADN Reordenaciones a gran escala del mtADN (síndrome de Pearson) Trastornos de la translación mitocondrial (p. ej., tARN^{Glu}) Trastornos de la síntesis proteica de complejos de la CR Trastornos que afectan al ensamblaje y la estabilización de los complejos de la CR (p. ej., *BCS1L*) Trastornos de la biosíntesis de cofactores (p. ej., coenzima Q10) Trastornos del transporte y la dinámica mitocondrial y síndromes de depleción del mtADN (p. ej., *DGUOK, MPV17, POLG, SUCLG1*)
Trastornos del almacenamiento lisosomal	Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C
Otros	Déficit de α_1-antitripsina

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant,* ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.5, p 1579).

les; si no se determina la concentración de amoniaco en sangre pueden continuar sin ser diagnosticados y sucumbir a su enfermedad. En las acidemias orgánicas, la elevación plasmática de amoniaco se acompaña de una acidosis grave secundaria a la acumulación de ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos y lactato en los líquidos corporales.

Cuando los valores sanguíneos de amoniaco, pH y bicarbonato son normales, se debe tener en cuenta la presencia de otras aminoacidopatías (p. ej., hiperglicinemia) o galactosemia. Los lactantes con galactosemia pueden manifestar también cataratas, hepatomegalia, ascitis e ictericia.

Tabla 102.7 Trastornos metabólicos seleccionados asociados a miocardiopatía

CATEGORÍA DE TRASTORNOS	TRASTORNOS
Acidemias orgánicas	Acidemia propiónica Déficit de cobalamina C Acidurias 3-metilglutacónicas (p. ej., síndrome de Barth y síndrome DCMA)
Trastornos del almacenamiento lisosomal	Esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Fabry) Oligosacaridosis y mucolipidosis (p. ej., enfermedad de la célula I) Mucopolisacaridosis
Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD)	GSD de tipo II (enfermedad de Pompe) GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) Trastornos asociados al *PRKAG2* (incluye la glucogenosis congénita letal del corazón)
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiples tipos
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Trastornos asociado al *ACAD9* (déficit de acil-CoA deshidrogenasa mitocondrial Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (incluye a la aciduria glutárica de tipo 2) Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit de carnitina primaria sistémica
Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial	*Defectos del ADN mitocondrial (mtADN) o del ADN nuclear (nADN)* Variantes patogénicos de nucleótidos únicos específicos en el mtADN Deleciones a gran escala del mtADN Trastornos de la translación mitocondrial (p. ej., tARN^{Glu}) Trastornos de la síntesis proteica de complejos de la CR (p. ej., *MT-ATP6, MT-ATP8, NDUFS2, NDUFV2, SDHA, SCO2, COX10, COX15*) Trastornos que afectan al ensamblaje y la estabilización de los complejos de la CR (p. ej., *TMEM70*) Trastornos de la biosíntesis de cofactores (p. ej., coenzima Q10) Trastornos del transporte y la dinámica mitocondrial (p. ej., *SLC25A3*) Síndromes de depleción del mtADN (p. ej., *SUCLG1*)
Otros	Enfermedad de Danon

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant,* ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.4, p 1576).

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con errores congénitos del metabolismo responden a una o más de todas las siguientes modalidades terapéuticas:

1. Las dietas especiales desempeñan un papel importante en el tratamiento de los niños afectados. Los cambios dietéticos deben individualizarse a la fisiopatología de la enfermedad y varían mucho entre los diversos trastornos.
2. Hemodiálisis para la rápida eliminación de los compuestos nocivos acumulados. Se trata de una modalidad muy efectiva para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad.
3. Los estados catabólicos en pacientes con riesgo de crisis metabólicas pueden tratarse con líquidos que contengan glucosa y electrolitos.
4. Administración del metabolito deficitario.

Tabla 102.8 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a rasgos dismórficos

CATEGORÍA DE TRASTORNOS	TRASTORNOS
Trastornos congénitos de la glucosilación	Trastornos de la N-glucosilación (p. ej., PMM2-CDG y ALG3-CDG) Trastornos de la O-glucosilación (p. ej., síndrome de Walker-Warburg)
Trastornos de la biosíntesis del colesterol	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Desmosterolosis Latosterolosis Trastorno asociado al *EBP* (incluye el síndrome de Conradi-Hunermann)
Trastornos del almacenamiento lisosomal	Esfingolipidosis Oligosacaridosis y mucolipidosis Mucopolisacaridosis
Acidurias orgánicas	Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (incluye a la aciduria glutárica de tipo 2) Aciduria mevalónica*
Trastornos peroxisomales	Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos de la β-oxidación peroxisomal
Otros	Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa

*La aciduria mevalónica se ha encuadrado en la categoría de acidemia orgánica basándose en el método para su diagnóstico, pero también puede encuadrarse como un trastorno de una sola enzima peroxisomal o como un defecto en la biosíntesis del colesterol debido a su localización y a su función intracelular, respectivamente.

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant,* ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.8, p 1583).

Tabla 102.9 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a hidropesía fetal

- Trastornos del almacenamiento lisosomal
  - Mucopolisacaridosis de los tipos I, IVA y VII
  - Esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Gaucher, enfermedad de Farber, enfermedad de Niemann-Pick A, gangliosidosis GM$_1$, déficit múltiple de sulfatasa)
  - Enfermedades del almacenamiento lipídico (enfermedad de Wolman y Niemann-Pick de tipo C)
  - Oligosacaridosis (p. ej., sialidosis de tipo I)
  - Mucolipidosis (p. ej., enfermedad de la célula I)
- Trastornos del espectro del síndrome Zellweger
- Glucogenosis de tipo IV
- Trastornos congénitos de la glucosilación
- Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
- Déficit de transaldolasa

Modificada y adaptada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, *Clin Perinatol* 42:413-439, 2015 (Box 6, p 417).

Tabla 102.10 Hallazgos clínicos patognomónicos asociados a errores congénitos del metabolismo (ejemplos seleccionados)

HALLAZGOS	TRASTORNOS
Hepatomegalia	Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa (p. ej., galactosemia clásica e intolerancia hereditaria a la fructosa) Glucogenosis Trastornos de la gluconeogénesis Trastornos de la oxidación y el transporte de los ácidos grasos Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Tirosinemia de tipo 1 Trastornos del ciclo de la urea Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C Trastornos congénitos de la glucosilación
Hepatoesplenomegalia	Mucopolisacaridosis Enfermedad de Niemann-Pick de los tipos A, B y C Esfingolipidosis (p. ej., gangliosidosis GM$_1$ o enfermedad de Gaucher) Enfermedad de Wolman Enfermedad de Farber (déficit de ceramidasa ácida)
Macrocefalia	Acidemia glutárica de tipo 1 Enfermedad de Canavan
Microcefalia	Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos del metabolismo de la cianocobalamina intracelular (p. ej., déficit de *cbl*C)
Rasgos faciales toscos	Mucopolisacaridosis Oligosacaridosis y mucolipidosis (p. ej., α-manosidosis) Esfingolipidosis (p. ej., gangliosidosis GM$_1$) Galactosialidosis
Macroglosia	Glucogenosis de tipo II (enfermedad de Pompe) Mucopolisacaridosis Oligosacaridosis y mucolipidosis Esfingolipidosis Galactosialidosis
Distonía o signos extrapiramidales	Enfermedad de Gaucher de tipo 2 Acidemia glutárica de tipo 1 Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Enfermedad de Krabbe Síndrome de Crigler-Najjar Trastornos del metabolismo del neurotransmisor Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa
«Mancha rojo cereza» macular	Gangliosidosis GM$_1$ Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM$_2$) Enfermedad de Farber (déficit de ceramidasa ácida) Galactosialidosis Enfermedad de Niemann-Pick de tipo A Sialidosis Déficit múltiple de sulfatasa
Maculopatía en «ojo de buey»	Déficit de *cbl*C (acidemia metilmalónica combinada y homocistinuria, tipo C)
Retinitis pigmentosa	Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Abetalipoproteinemia
Atrofia o hipoplasia del nervio óptico	Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica asociada al *MUT* y trastornos del metabolismo de la cobalamina
Turbidez u opacidades corneales	Mucolipidosis Mucopolisacaridosis Déficit de sulfatasa esteroidea Tirosinemia de tipo II Cistinosis

Tabla 102.10 Hallazgos clínicos patognomónicos asociados a errores congénitos del metabolismo (ejemplos seleccionados) *(cont.)*

HALLAZGOS	TRASTORNOS
Cataratas	Trastornos del metabolismo de la galactosa (p. ej., galactosemia clásica) Trastornos congénitos de la glucosilación Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe
Luxación del cristalino	Déficit de cistationina β-sintetasa Déficit del cofactor de molibdeno y déficit de sulfito oxidasa
Displasias esqueléticas y disostosis múltiple	Oligosacaridosis y mucolipidosis Mucopolisacaridosis Esfingolipidosis Galactosialidosis Trastornos de los peroxisomas Trastornos de la biosíntesis del colesterol Trastornos congénitos de la glucosilación
Piel gruesa	Oligosacaridosis y mucolipidosis Mucopolisacaridosis Esfingolipidosis
Lesiones cutáneas descamativas, eccematosas y vesiculoampollosas	Acrodermatitis enteropática Carencias de aminoácidos esenciales en acidemias orgánicas Trastorno de Hartnup Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxilasa sintetasa y déficit de biotinidasa) Porfirias
Ictiosis	Enfermedad de Gaucher de tipo 2 Déficit de sulfatasa esteroidea Enfermedad de Refsum Trastorno relacionado con el *ELOVL4* Trastornos por déficit de serina
Alopecia	Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxilasa sintetasa y déficit de biotinidasa)
Pelo duro y retorcido	Enfermedad de Menkes
Tricorrexis nudosa	Aciduria argininosuccínica (déficit de ASL)
Diarrea persistente	Malabsorción de glucosa-galactosa Déficit congénito de lactasa Diarrea de cloruro congénita Déficit de sacarosa-isomaltasa Acrodermatitis enteropática Abetalipoproteinemia Malabsorción congénita de folato Enfermedad de Wolman Intolerancia proteica lisinúrica Galactosemia clásica

Modificada de Cederbaum S: Introduction to metabolic and biochemical genetic diseases. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 21.1, p 227).

Tabla 102.11 Errores congénitos del metabolismo de aminoácidos asociados a un olor peculiar

ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO	OLOR DE LA ORINA
Acidemia isovalérica Acidemia glutárica (tipo II)	Pies sudorosos, acre
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Jarabe de arce, azúcar quemada
Déficit múltiple de carboxilasa Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	Orina de gato
Fenilcetonuria	Ratonera o mohosa
Trimetilaminuria Déficit de dimetilglicina deshidrogenasa	Pescado podrido
Tirosinemia de tipo 1	Col hervida, mantequilla rancia
Hipermetioninemia	Col hervida
Cistinuria Tirosinemia de tipo I	Azufre
Hawkinsinuria	«Piscina»
Enfermedad de la orina de Oasthouse	Como lúpulo

Tabla 102.12 Hallazgos clínicos que deben promover un estudio metabólico

Antecedentes familiares	Hermanos que fallecen por causas inexplicadas o que muestran solapamiento de síntomas Grupos étnicos con una prevalencia elevada de trastornos metabólicos Consanguinidad
Historial perinatal	Retraso del crecimiento intrauterino, presentación parecida a la sepsis en el periodo neonatal, hidropesía fetal no inmunitaria
Crecimiento	Fallo de medro posnatal, microcefalia, macrocefalia, talla baja
Sistema nervioso central y periférico	Encefalopatía progresiva, letargia, coma, convulsiones intratables, retraso del desarrollo, regresión del desarrollo, discapacidad intelectual, trastorno del espectro del autismo, hipotonía, espasticidad, distonía, ictus, ataxia, psicosis, calcificaciones intracraneales, enfermedad de la sustancia blanca, neuropatía periférica
Sistema respiratorio	Hiperventilación, apnea
Sistema cardiovascular	Insuficiencia cardiaca con o sin miocardiopatía, arritmias
Sistema osteomuscular	Rabdomiólisis, miopatía Osteopenia, osteoporosis de inicio precoz, displasia esquelética, anomalías epifisarias, crisis óseas
Ojos	Retinitis pigmentosa, distrofia macular, cataratas, opacidades corneales, nistagmo, manchas rojo cereza
Audición	Hipoacusia neurosensitiva
Sistema gastrointestinal	Hepatomegalia, esplenomegalia, insuficiencia hepática, síndrome de Reye, colestasis, cirrosis, diarrea crónica, vómitos, pancreatitis aguda
Riñón	Disfunción renal, litiasis renal
Sistema hematológico	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, síndrome hemolítico-urémico
Piel	Anomalías del pelo, alopecia, lipodistrofia, eccema recalcitrante

Tabla 102.13 Hallazgos de laboratorio que deberían dar lugar a un tratamiento metabólico

Hiperamonemia Acidosis metabólica Acidosis láctica Cetosis	Hipoglucemia Disfunción hepática Pancitopenia

5. Administración del cofactor o de la coenzima para maximizar la actividad enzimática residual.
6. Activación de vías alternativas para reducir los compuestos nocivos acumulados debido a la mutación genética.
7. Administración de la enzima deficitaria.
8. Trasplante de médula ósea.
9. Trasplante hepático y renal.

Las modalidades de trasplantes de órganos pueden ser la mejor modalidad terapéutica para estabilizar al paciente metabólico y mejorar su calidad de vida. Hasta la fecha, la sustitución del gen mutante por una copia normal mediante terapia génica solamente ha sido satisfactoria en unas pocas enfermedades.

El tratamiento de los errores congénitos del metabolismo es complejo y requiere conocimientos técnicos y médicos. El régimen terapéutico a menudo debe ser individualizado para cada paciente debido a las importantes variaciones fenotípicas en la gravedad de la enfermedad, incluso dentro de una misma familia. Para lograr el éxito terapéutico a largo plazo es fundamental la educación y el apoyo de la familia. Incluso en los pacientes con mal pronóstico, se deben realizar todos los esfuerzos para establecer un diagnóstico correcto antes del fallecimiento. La mejor forma de lograr un tratamiento eficaz es por medio de un equipo de especialistas, como médicos especialistas en genética del metabolismo, nutricionistas, neurólogos y psicólogos en un centro médico importante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **103**

Defectos en el metabolismo de los aminoácidos

103.1 Fenilalanina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La fenilalanina es un aminoácido esencial. La fenilalanina de la dieta que no se utiliza para la síntesis de proteínas se degrada normalmente mediante la vía metabólica de la tirosina (fig. 103.1). El déficit de la enzima **fenilalanina hidroxilasa (FAH)** o de su cofactor **tetrahidrobiopterina (BH_4)** causa una acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y el cerebro.

Las elevaciones de la fenilalanina en el plasma dependen del grado de déficit de la enzima. En los pacientes con una **deficiencia grave de la FAH** (llamada antiguamente *fenilcetonuria clásica*), los valores plasmáticos de fenilalanina con una dieta sin restricciones suelen superar los 20 mg/dl (más de 1.200 µmol/l). Los pacientes con variantes patogénicas de la FAH más leves tienen valores plasmáticos de fenilalanina entre 10 mg/dl (600 µmol/l) y 20 mg/dl (1.200 µmol/l). En la **hiperfenilalaninemia leve** se observan valores de 2-10 mg/dl (120-600 µmol/l) con una dieta sin restricciones. En los lactantes afectados con cifras plasmáticas >20 mg/dl, el exceso de fenilalanina se metaboliza y origina fenilcetonas (fenilpiruvato y fenilacetato; v. fig. 103.1), que se excretan por la orina y dan origen al término *fenilcetonuria* (FCU).

Estos metabolitos no desempeñan ningún papel conocido en la patogenia de la lesión del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con FCU; su presencia en los líquidos corporales implica simplemente la gravedad del cuadro. El **cerebro** es el órgano que más se daña en la FCU, pero aún sigue sin esclarecerse el mecanismo exacto de la lesión. Tanto los valores tóxicos de fenilalanina como la insuficiencia de tirosina pueden desempeñar algún papel. La fenilalanina hidroxilasa convierte a la fenilalanina en **tirosina**, la cual es necesaria para la producción de neurotransmisores como adrenalina, noradrenalina y dopamina (fig. 103.2). Cuando el grado de bloqueo enzimático es grave, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial y puede haber una carencia cuando la ingesta no es la adecuada. Por otra parte, las observaciones de que la concentración más baja de fenilalanina en el plasma y en el tejido cerebral se asocian a una mejoría del pronóstico neuroconductual avalan la visión de que los niveles tóxicos de fenilalanina son cruciales en los mecanismos de la enfermedad. La concentración elevada de fenilalanina puede saturar el sistema de transporte a través de la barrera hematoencefálica e inhibe la captación cerebral de otros aminoácidos neutros de gran tamaño, como los aminoácidos de cadena ramificada tirosina y triptófano, alterando la síntesis proteica cerebral.

DÉFICIT DE FENILALANINA HIDROXILASA GRAVE (FENILCETONURIA CLÁSICA)

Cuando no se tratan las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de fenilalanina por encima de 20 mg/dl (1.200 µmol/l), esto se traduce invariablemente en la aparición de signos y síntomas de la FCU clásica, excepto en casos infrecuentes e imprevisibles.

Manifestaciones clínicas

El lactante afectado parece normal en el momento del nacimiento. La discapacidad intelectual profunda se desarrolla gradualmente si el lactante no recibe tratamiento. El retraso cognitivo puede no ser evidente durante los primeros meses de vida. El cociente intelectual (CI) será inferior a 35 en el 50-70% de los pacientes no tratados, e inferior a 65 en el 88-90% de los casos. Tan solo un 2-5% de los pacientes no tratados puede tener una inteligencia normal. En ocasiones, la presencia de vómitos graves que conducen al diagnóstico erróneo de estenosis pilórica es un síntoma inicial. Los niños más mayores que no han sido tratados se vuelven hiperactivos y presentan conductas autistas, como son los movimientos de las manos sin propósito alguno, el balanceo rítmico y la atetosis.

Los lactantes no tratados, o tratados de forma insuficiente, tienen la tez más clara que los hermanos sanos. Algunos manifiestan un exantema seborreico o eccematoso que suele ser leve y desaparece al crecer el niño. Estos niños tienen un olor desagradable a ácido fenilacético que se ha descrito como a «ratones» o moho. Entre los signos neurológicos se encuentran las convulsiones (aproximadamente el 25%), la espasticidad, la hiperreflexia y los temblores; más del 50% presenta alteraciones en el electroencefalograma (EEG). Otros hallazgos frecuentes en los niños no tratados son microcefalia, maxilares prominentes con espaciamiento amplio de los dientes, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento. Se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea y osteopenia en individuos afectados de cualquier edad. Aunque el principal culpable parece ser la ingesta inadecuada de proteínas naturales, sigue sin estar clara la patogenia exacta de estas secuelas. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con FCU se consigue mejor mediante un equipo de profesionales con experiencia (especialistas metabólicos, nutricionistas y psicólogos) en un centro de tratamiento regional. Las manifestaciones clínicas de la FCU clásica se observan en muy pocas ocasiones en los países que cuentan con programas de cribado neonatal de FCU.

Hiperfenilalaninemias sin fenilcetonuria

En cualquier programa de cribado de FCU se identificarán lactantes en los que la concentración plasmática inicial de fenilalanina es superior a la normal (es decir, >2 mg/dl o 120 µmol/l) pero menor de 20 mg/dl (1.200 µmol/l). Estos lactantes no excretan normalmente fenilcetonas. Los pacientes con hiperfenilalaninemia sin FCU pueden seguir precisando tratamiento dietético en función de su concentración plasmática de fenilalanina no tratada. Se han realizado diferentes intentos para clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos dependiendo del grado de hiperfenilalaninemia, aunque este sistema tiene pocas ventajas clínicas o terapéuticas. La posibilidad de un déficit de BH_4 se debe investigar en todos los lactantes con formas leves de hiperfenilalaninemia.

Diagnóstico

Debido a la aparición gradual y al carácter inespecífico de los síntomas clínicos tempranos, como los vómitos, el retraso del desarrollo o los exantemas eczematoides, la hiperfenilalaninemia suele diagnosticarse mediante programas de cribado aplicados a los recién nacidos en todos los países desarrollados. En los lactantes con resultado positivo en el cribado, el diagnóstico se debe confirmar mediante la determinación cuantitativa de la concentración

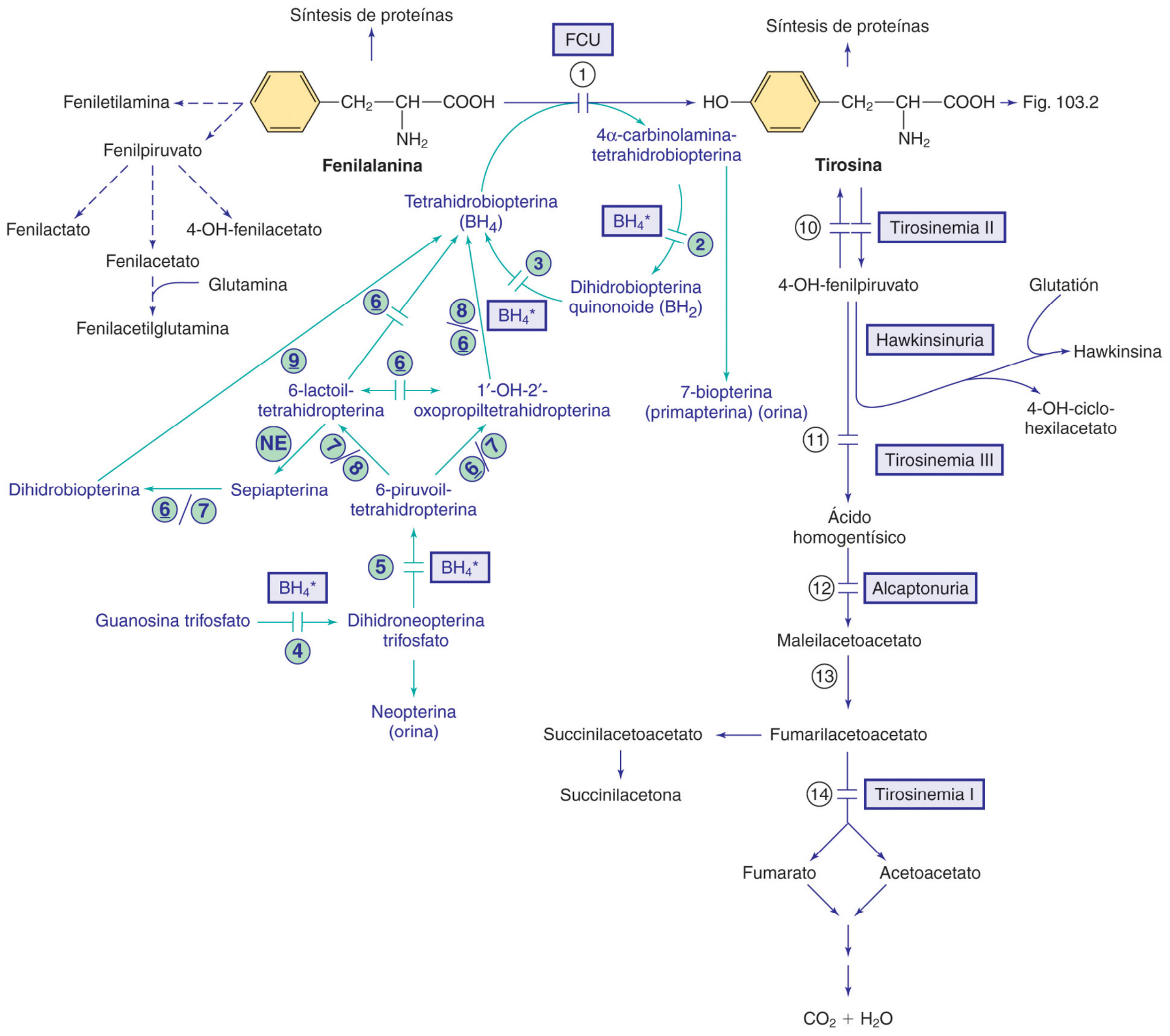

Fig. 103.1 Vías metabólicas de la fenilalanina y la tirosina. Los defectos enzimáticos que causan errores congénitos se representan mediante líneas horizontales que cruzan la(s) flecha(s) de la reacción. Las vías metabólicas de la síntesis del cofactor BH_4 se representan en color violeta. BH_4* se refiere a los errores del metabolismo de BH_4 que afectan a la fenilalanina, la tirosina y la triptófano hidroxilasa (v. figs. 103.2 y 103.5). FCU, fenilcetonuria; NE, no enzimática. **Enzimas:** *(1)* fenilalanina hidroxilasa, *(2)* pterina-carbinolamina deshidratasa, *(3)* dihidrobiopteridina reductasa, *(4)* guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa, *(5)* 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa (6-PTS), *(6)* sepiapterina reductasa, *(7)* carbonil reductasa, *(8)* aldolasa reductasa, *(9)* dihidrofolato reductasa, *(10)* tirosina aminotransferasa, *(11)* 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, *(12)* dioxigenasa del ácido homogentísico, *(13)* maleilacetoacetato isomerasa, *(14)* fumarilacetoacetato hidrolasa.

de fenilalanina en plasma. La identificación y la determinación de fenilcetonas en orina no tienen cabida en ningún programa de cribado. En los países y lugares en los que no se desarrollan estos programas, la identificación de fenilcetonas en la orina mediante el uso de cloruro férrico es un método sencillo para diagnosticar a los lactantes con alteraciones neurológicas y del desarrollo. Una vez que el diagnóstico de hiperfenilalaninemia se ha establecido, se deben realizar estudios adicionales sobre el metabolismo de la BH_4 para descartar el déficit de BH_4 como la causa de la hiperfenilalaninemia.

Cribado neonatal de hiperfenilalaninemia

En EE.UU. y en muchos otros países se han desarrollado métodos eficaces y relativamente baratos para efectuar programas masivos de cribado de hiperfenilalaninemia en los recién nacidos. Para su análisis se requieren unas pocas gotas de sangre que se colocan en un papel de filtro y se envían a un laboratorio central para su análisis. El método de cribado de elección es la **espectrometría de masas en tándem**, que identifica todas las formas de hiperfenilalaninemia con una baja tasa de falsos positivos y una exactitud y precisión excelentes. La determinación de la proporción fenilalanina/tirosina molar ha reducido aún más la tasa de resultados falsos positivos. El diagnóstico debe confirmarse mediante la medición de la concentración plasmática de fenilalanina. La fenilalanina sanguínea en los lactantes afectados por FCU puede alcanzar concentraciones diagnósticas al cabo de solamente 4 horas después de nacer, incluso en ausencia de ingestión de proteínas. Se recomienda que la sangre para la prueba de detección se obtenga durante las primeras 24-48 horas de vida tras el consumo de proteínas para reducir la posibilidad de falsos negativos, especialmente en las formas más leves del cuadro.

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la FCU es una dieta baja en fenilalanina. El consenso general es comenzar el tratamiento dietético de modo inmediato en los pacientes con concentraciones séricas de fenilalanina superiores a 10 mg/dl (600 µmol/l). Generalmente, se acepta que los lactantes con concentraciones plasmáticas de fenilalanina persistentes (más de unos pocos días) ≥6 mg/dl (360 µmol/l) deben ser tratados mediante una dieta con restricción de fenilalanina, igual que los que presentan FCU clásica. El objetivo del tratamiento consiste en reducir la concentración de fenilalanina en el plasma y en el cerebro. Existen en el mercado formulaciones con un contenido bajo o nulo de este aminoácido. La dieta se debe empezar tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Dado que la fenilalanina

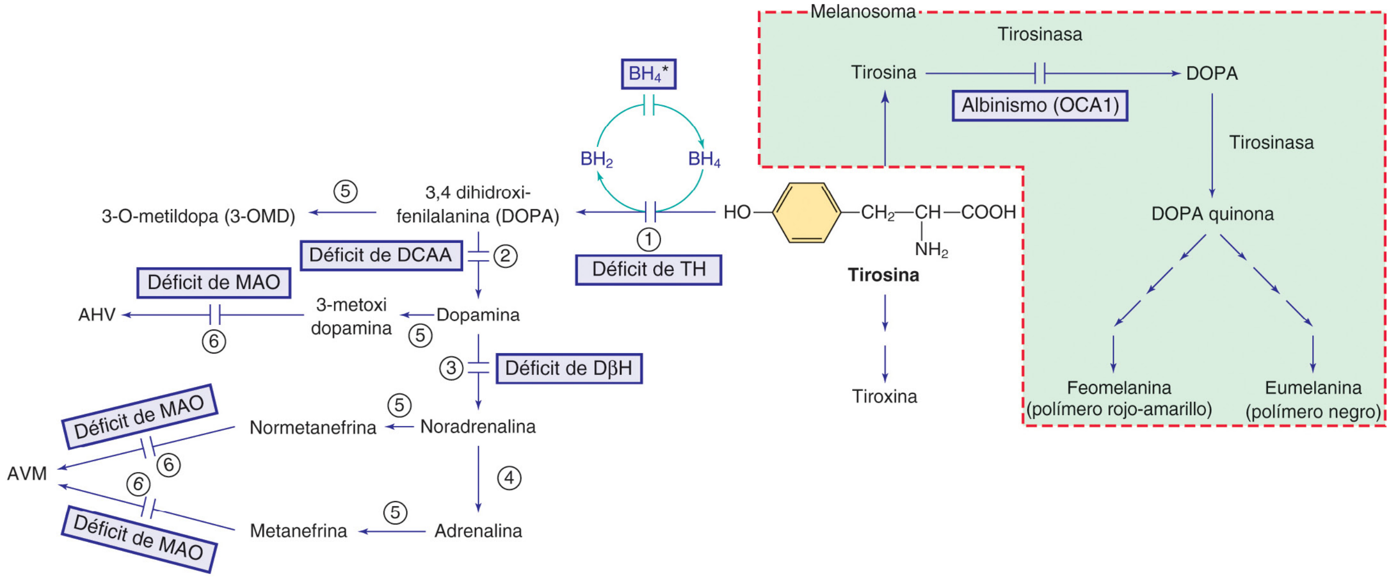

Fig. 103.2 **Otras vías metabólicas en las que interviene el metabolismo de la tirosina.** BH_4* indica hiperfenilalaninemia por un déficit de tetrahidrobiopterina (BH_4) (v. fig. 103.1). AHV, ácido homovanílico; AVM, ácido vanilmandélico. **Enzimas:** *(1)* tirosina hidroxilasa (TH), *(2)* descarboxilasa de l-aminoácido aromático (DCAA), *(3)* dopamina β-hidroxilasa (DβH), *(4)* feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT), *(5)* catecol O-metiltransferasa (COMT), *(6)* monoamino oxidasa (MAO).

no se sintetiza endógenamente, se deben añadir pequeñas cantidades de fenilalanina a la dieta para evitar el déficit de fenilalanina. La tolerancia a la fenilalanina de la dieta se determina en función de la edad y de la gravedad del déficit de FAH. El **déficit de fenilalanina** se manifiesta con letargo, fallo de medro, anorexia, anemia, exantema, diarrea e incluso la muerte. Además, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial en esta alteración y se debe asegurar su aporte adecuado. En la actualidad se dispone en el mercado de alimentos especiales bajos en fenilalanina para el tratamiento dietético de los niños y adultos afectados.

No existe un acuerdo firme respecto a la concentración óptima de fenilalanina plasmática en los pacientes afectados en diferentes países o entre los centros de tratamiento en EE.UU. La recomendación actual es que las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se deben mantener entre 2 y 6 mg/dl (120-360 µmol/l) a lo largo de toda la vida. La suspensión del tratamiento, incluso en la edad adulta, puede causar un deterioro del CI y de la función cognitiva. El cumplimiento de por vida de una dieta baja en fenilalanina es sumamente difícil. Los pacientes que mantienen un buen control en la infancia pero que abandonan la dieta baja en fenilalanina durante la adolescencia o la vida adulta pueden sufrir grandes dificultades con la función ejecutiva, la concentración, depresión y labilidad emocional. La disfunción ejecutiva también puede presentarse en los niños tratados de modo precoz, a pesar del tratamiento dietético.

Debido a la dificultad para mantener de modo estricto una dieta baja en fenilalanina, se siguen investigando otras modalidades terapéuticas para estos pacientes. La administración de **aminoácidos neutros de gran tamaño** (AANGT) es otro método de tratamiento dietético. Los AANGT (tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, valina, metionina, histidina y fenilalanina) comparten la misma proteína transportadora (AANGT de tipo 1, TAG-1) para su tránsito a través de la membrana de las células intestinales y la barrera hematoencefálica (BHE). La unión de los AANGT a la proteína transportadora es un proceso competitivo. El motivo por el que se usan los AANGT es que estas moléculas compiten con la fenilalanina por el transporte a través de la BHE; por lo tanto, las concentraciones elevadas de otros AANGT en la luz intestinal y en sangre reducen la captación de fenilalanina en el torrente sanguíneo y en el cerebro. Se necesitan ensayos clínicos a gran escala para establecer la eficacia de este tratamiento.

La administración oral de BH_4, el cofactor de la FAH, puede lograr la reducción de la concentración plasmática de fenilalanina en algunos pacientes con déficit de FAH. La concentración plasmática de fenilalanina puede disminuir lo suficiente en estos pacientes como para permitir modificaciones considerables en la restricción dietética. La dieta puede abandonarse en los muy raros casos en los que la concentración de fenilalanina permanezca por debajo de los 6 mg/dl (360 µmol/l). La respuesta a la BH_4 no puede predecirse de manera consistente solamente en función del genotipo, en especial en los pacientes heterocigotos compuestos. El **dihidrocloruro de sapropterina**, una forma sintética de la BH_4 que actúa como cofactor en los pacientes con actividad residual de la FAH, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para reducir la concentración de fenilalanina en la FCU. Un descenso mantenido de la fenilalanina plasmática de al menos un 30% es compatible con una buena respuesta a la sapropterina. Está en fase de desarrollo una fenilalanina amoniaco liasa recombinante pegilada inyectable.

Embarazo en mujeres con déficit de FAH (fenilcetonuria materna)

Las mujeres embarazadas con déficit de FAH que no siguen una dieta con restricción de fenilalanina presentan un riesgo elevado de tener hijos con discapacidad intelectual, microcefalia, retraso del crecimiento, malformaciones congénitas y cardiopatías congénitas. Estas complicaciones se relacionan directamente con las elevadas concentraciones plasmáticas de fenilalanina en la madre durante el embarazo. Las madres que han sido tratadas con anterioridad por déficit de FAH deben mantener la restricción dietética de fenilalanina antes del embarazo y durante este. Los resultados más favorables se observan cuando se inicia el control estricto de la concentración plasmática de fenilalanina en la madre antes del embarazo. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina mayores de 6 mg/dl (360 µmol/l) después de la concepción se asocian a un aumento de la incidencia de restricción del crecimiento y de malformaciones congénitas, así como a un CI más bajo. Sin embargo, hay pruebas sólidas de que el control de la fenilalanina instaurado tras la concepción mejora el pronóstico. La concentración de fenilalanina recomendada en la actualidad es de 2-6 mg/dl (120-360 µmol/l) durante toda la gestación, aunque algunos grupos de expertos aconsejan reducirla a menos de 4 mg/dl (menos de 240 µmol/l). A todas las mujeres con déficit de FAH en edad de procrear se les debe asesorar adecuadamente acerca de los riesgos de anomalías congénitas en sus hijos.

HIPERFENILALANINEMIA POR DÉFICIT DEL COFACTOR TETRAHIDROBIOPTERINA

En el 1-3% de los lactantes con hiperfenilalaninemia el defecto reside en una de las enzimas necesarias para la síntesis o el reciclado del cofactor BH_4 (v. fig. 103.1). Si estos lactantes con FCU no se diagnostican correctamente, pueden sufrir un deterioro neurológico a pesar de un control adecuado de la fenilalanina plasmática. La BH_4 se sintetiza a partir de la guanosina trifosfato (GTP) a través de varias reacciones enzimáticas (v. fig. 103.1). Además de actuar como cofactor para la FAH, la BH_4 es también un cofactor de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, enzimas implicadas en la biosíntesis de la dopamina (v. fig. 103.2) y la

serotonina (v. fig. 103.5), respectivamente. Por tanto, los pacientes con hiperfenilalaninemia secundaria a un déficit de BH_4 también presentan hallazgos neurológicos relacionados con deficiencias de estos neurotransmisores. El déficit de cuatro enzimas que conlleva un déficit de formación de BH_4 produce hiperfenilalaninemia y déficits asociados de dopamina y serotonina: déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I autosómico recesivo, déficit 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa, déficit de dihidropteridina reductasa y déficit de pterina-4-α-carbinolamina deshidratasa. Más de la mitad de los pacientes descritos tienen un déficit de 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa. La forma autosómica dominante del déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I y el déficit de sepiapterina reductasa dan lugar a déficits de neurotransmisores sin hiperfenilalaninemia (v. cap. 103.11).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con déficit de cofactor BH_4 se diagnostican durante los programas de cribado de FCU debido a la existencia de hiperfenilalaninemia. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina pueden ser tan altas como las observadas en la FCU clásica o estar dentro del intervalo de las formas más leves. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de los trastornos de los neurotransmisores son muy diferentes a las de la FCU. Los síntomas neurológicos de los trastornos de los neurotransmisores a menudo se manifiestan en los primeros pocos meses de vida e incluyen signos extrapiramidales (movimientos de las extremidades coreoatetósicos o distónicos, hipotonía axial y del tronco, hipocinesia), dificultades para la alimentación y problemas autónomos. También pueden cursar con discapacidad intelectual, convulsiones, hipersalivación y dificultades de deglución. Los síntomas suelen ser progresivos y a menudo presentan una importante fluctuación diurna. El pronóstico y el resultado dependen en gran parte de la edad a la que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento, pero también de la naturaleza específica de la variante patogénica y del defecto enzimático resultante.

Diagnóstico

A pesar de la baja incidencia de defectos de la síntesis del BH_4, *se debe* realizar un cribado de defectos de la síntesis del BH_4 en todos los recién nacidos en los que se haya detectado hiperfenilalaninemia en las pruebas de cribado del recién nacido. El déficit de BH_4 y el error enzimático responsable pueden diagnosticarse mediante varios estudios:

Determinación de neopterina y biopterina. La neopterina (producto de la oxidación de la dihidroneopterina trifosfato) y la biopterina (producto de la oxidación de la dihidrobiopterina y la BH_4) se miden en los líquidos corporales, especialmente en la orina (v. fig. 103.1). En los pacientes con déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I, la excreción urinaria de ambos productos es muy baja. En los pacientes con déficit de 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa existe una notable elevación de la excreción de neopterina y una disminución de la de biopterina. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa, la excreción de la neopterina y de la biopterina está elevada. La excreción de biopterina está aumentada en el déficit de esta enzima, ya que la quinonoide dihidrobiopterina no puede ser reciclada de vuelta a BH_4. Los pacientes con déficit de pterina-4-α-carbinolamina deshidratasa excretan 7-biopterina (un isómero poco frecuente de la biopterina) en la orina.

Estudios en el líquido cefalorraquídeo. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede revelar una disminución de los niveles de dopamina y la serotonina y de sus metabolitos (v. cap. 103.11).

Prueba de sobrecarga de BH_4. Una dosis oral de BH_4 (20 mg/kg) normaliza la fenilalanina plasmática y la proporción fenilalanina/tirosina en los pacientes con déficit de BH_4 al cabo de 4-12 horas. La fenilalanina plasmática debe estar elevada (>400 μmol/l) para poder interpretar estos resultados. Esto se puede lograr mediante la suspensión del tratamiento dietético durante los 2 días anteriores a la prueba o la administración de una sobrecarga de fenilalanina (100 mg/kg) 3 horas antes de realizarla. En la FCU sensible a BH_4 debida a déficit de FAH, la concentración de fenilalanina plasmática puede disminuir durante la prueba de sobrecarga de BH_4, pero aumenta después incluso con suplementos de BH_4. Los pacientes con concentraciones de fenilalanina en niveles normales durante al menos una semana sin seguir una dieta con restricción en fenilalanina pueden seguir recibiendo el suplemento de BH_4 como único tratamiento de la hiperfenilalaninemia. Sin embargo, resulta fundamental determinar la concentración plasmática de fenilalanina de modo prospectivo para asegurar que permanece dentro de los valores normales.

Pruebas moleculares. Existen en la clínica análisis de duplicación/deleción que cada vez desempeñan un papel más importante para confirmar el diagnóstico bioquímico.

Análisis enzimático. La actividad de la dihidropterina reductasa se puede medir en las manchas de sangre seca presentes en el papel de filtro utilizado para el cribado. La actividad de la 6-piruvoiltetrahidropterina sintetasa se puede medir en el hígado, los fibroblastos y los hematíes. La actividad de la pterina-4-α-carbinolamina deshidratasa se puede determinar en el hígado y los fibroblastos. La actividad de la GTP ciclohidrolasa I puede medirse en el hígado y en las células mononucleares estimuladas con citocinas (interferón γ) o los fibroblastos (la actividad de la enzima suele ser muy baja en las células no estimuladas).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento consisten en corregir la hiperfenilalaninemia y restaurar el déficit de neurotransmisores en el SNC. El control de la hiperfenilalaninemia es importante en los pacientes con déficit de cofactor, ya que las concentraciones elevadas de fenilalanina producen discapacidad intelectual y también interfieren en el transporte de los precursores (tirosina y triptófano) de los neurotransmisores al cerebro. La cifra de fenilalanina plasmática se debe mantener lo más cerca posible de los valores normales (<6 mg/dl o <360 μmol/l). Esto se puede lograr mediante la administración oral de BH_4 (5-20 mg/kg/día). El dihidrocloruro de sapropterina, una forma sintética de BH_4, está comercializado, aunque es costoso.

La administración de por vida de suplementos de precursores de neurotransmisores como la L-dopa y el 5-hidroxitriptófano, junto con carbidopa para inhibir la degradación de la L-dopa antes de que penetre al SNC, es necesaria en la mayoría de estos pacientes, incluso cuando el tratamiento con BH_4 normaliza la concentración plasmática de fenilalanina. La BH_4 no penetra fácilmente en el cerebro para restaurar la síntesis de neurotransmisores. Para minimizar los efectos adversos indeseados (especialmente la discinesia inducida por la L-dopa), el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de L-dopa/carbidopa y 5-hidroxitriptófano y se debe ajustar gradualmente en función de la respuesta al tratamiento y la mejoría clínica de cada paciente concreto. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa se recomienda también la administración de ácido folínico. Desafortunadamente, los intentos por normalizar las concentraciones de neurotransmisores utilizando sus precursores generalmente no elimina por completo los síntomas neurológicos debido a la incapacidad para lograr concentraciones normales de BH_4 en el cerebro. Los pacientes a menudo presentan discapacidad intelectual, alteraciones del tono fluctuantes, alteraciones en los movimientos oculares, trastornos del equilibrio y de la coordinación, disminución de la capacidad para deambular y convulsiones, a pesar del aporte de precursores de los neurotransmisores.

En los pacientes con déficit de BH_4 se observa **hiperprolactinemia,** que puede deberse al déficit de dopamina en el hipotálamo. La determinación de las concentraciones séricas de prolactina es un método adecuado para controlar la adecuada reposición de los neurotransmisores en los pacientes afectados.

Algunos fármacos, como la trimetoprima-sulfametoxazol, el metotrexato y otros fármacos antileucémicos, son inhibidores de la actividad enzimática de la dihidropteridina y se deben utilizar con gran precaución en los pacientes con déficit de BH_4.

Genética y prevalencia

Todos los déficits que causan hiperfenilalaninemia son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico recesivo. La prevalencia de FCU en EE.UU. está comprendida entre 1:14.000 y 1:20.000 nacidos vivos. La prevalencia de hiperfenilalaninemia sin FCU se estima que es de 1:50.000 recién nacidos vivos. La enfermedad es más frecuente en la raza blanca y los nativos norteamericanos, y es menos prevalente en la raza negra, los hispanoamericanos y los asiáticos.

El gen de la FAH está localizado en el cromosoma 12q23.2 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para 2 alelos mutados diferentes. El gen de la 6-piruvoil tetrahidropterina sintetasa *(PTS),* la causa más frecuente de déficit de BH_4, reside en el cromosoma 11q23.1, el de la dihidropteridina reductasa *(QDPR)* en el cromosoma 4p15.32 y los de la carbinolamina deshidratasa *(PCBD1)* y GTP ciclohidrolasa I *(GCH1)* en los cromosomas 10q22.1 y 14q22.2, respectivamente. El diagnóstico prenatal es posible si se conocen las mutaciones etiológicas.

DEFECTOS DE TETRAHIDROBIOPTERINA SIN HIPERFENILALANINEMIA

Véase el capítulo 103.11.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.2 Tirosina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La tirosina deriva de las proteínas ingeridas o se sintetiza endógenamente a partir de la fenilalanina. Se usa para la síntesis proteica y es un precursor de la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la melanina y la tiroxina. El exceso de tirosina se metaboliza a dióxido de carbono y agua (v. fig. 103.1). Entre las causas hereditarias de hipertirosinemia se encuentran el déficit de las enzimas fumaril-acetoacetato hidrolasa **(FAAH)**, tirosina aminotransferasa y 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa **(4-HPPD)**. La **hipertirosinemia adquirida** puede aparecer en la disfunción hepatocelular grave (insuficiencia hepática), el escorbuto (la vitamina C es el cofactor de la 4-HPPD) y el hipertiroidismo. La hipertirosinemia es frecuente en las muestras sanguíneas obtenidas en el periodo posprandial precoz y en los lactantes prematuros.

TIROSINEMIA DE TIPO I (DÉFICIT DE FUMARILACETOACETATO HIDROLASA, TIROSINEMIA HEPATORRENAL)

La tirosinemia de tipo I es una enfermedad multisistémica grave causada por el déficit de la FAAH. La afectación hepática renal y nerviosa probablemente se deba a los metabolitos de la degradación de la tirosina, especialmente el fumarilacetoacetato y la succinilacetona.

Manifestaciones clínicas y evolución natural

Sin tratamiento, el lactante afectado parece normal al nacer y desarrolla síntomas en el primer año de vida. La mayoría de los pacientes debutan entre los 2 y los 6 meses de vida, pero rara vez desarrollan síntomas en el primer mes o parecen sanos más allá del primer año de vida. Cuanto más precoz es la aparición de los síntomas, peor es el pronóstico. La mortalidad en el primer año de los niños no tratados, que es aproximadamente del 60% en los lactantes que desarrollan síntomas antes de los 2 primeros meses de edad, disminuye al 4% en los que presentan síntomas tras los 6 primeros meses de vida.

Una **crisis hepática** aguda presagia típicamente el inicio de la enfermedad y su desencadenante habitual es una enfermedad intercurrente que produce un estado catabólico. Es frecuente observar fiebre, irritabilidad, vómitos, hemorragia, hepatomegalia, ictericia, concentraciones séricas elevadas de transaminasas, hipoglucemia y neuropatía. También puede existir un olor que recuerda a la col cocida, debido al aumento de los metabolitos de la metionina. Las crisis hepáticas pueden progresar a insuficiencia hepática y muerte. Entre las crisis, con frecuencia persisten diferentes grados de fallo de medro, hepatomegalia y alteraciones de la coagulación. La cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular aparecen con el paso del tiempo.

Los episodios de **neuropatía periférica** aguda semejantes a la porfiria aguda se aprecian en alrededor del 40% de los niños afectados. Estas crisis, desencadenadas generalmente por una infección leve, se caracterizan por dolor intenso, a menudo en las piernas, asociado a hipertonía extensora del cuello y el tronco, vómitos, íleo paralítico y, ocasionalmente, lesiones autoinducidas en la lengua o la mucosa bucal. La debilidad intensa aparece en cerca del 30% de los episodios y pueden conducir a una insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica. Estas crisis suelen durar 1-7 días, pero la recuperación de las crisis paralíticas puede tardar semanas o meses.

La **afectación renal** se manifiesta por un síndrome similar al de Fanconi con hiperfosfaturia, hipofosfatemia, acidosis metabólica con hiato aniónico normal y raquitismo resistente a la vitamina D. En el estudio ecográfico puede observarse nefromegalia y nefrocalcinosis. Los adolescentes y los pacientes de edad avanzada pueden sufrir insuficiencia glomerular.

En algunos lactantes se observa la existencia de miocardiopatía hipertrófica e hiperinsulinismo.

Datos analíticos

La presencia de una elevación de la concentración de succinilacetona en suero y orina es diagnóstica de tirosinemia de tipo I (v. fig. 103.1). Los valores de succinilacetona pueden disminuir por debajo del umbral diagnóstico en los pacientes tratados con nitisinona. En los pacientes no tratados, la concentración plasmática de α-fetoproteína se encuentra elevada, a menudo de manera importante, y los factores de coagulación sintetizados en el hígado se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes. El aumento de la concentración de α-fetoproteína sérica que se observa en la sangre del cordón umbilical de los lactantes afectados indica una lesión intrauterina del hígado. La concentración plasmática de transaminasas a menudo se encuentra elevada, y son posibles las elevaciones importantes durante los episodios hepáticos agudos. La concentración de bilirrubina sérica suele ser normal, pero puede aumentar en la insuficiencia hepática. La concentración plasmática de tirosina suele encontrarse elevada en el momento del diagnóstico, pero es un hallazgo inespecífico y depende de la dieta. En los pacientes con daño hepático también pueden encontrarse elevadas las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos, en especial la metionina. Puede existir hiperfosfaturia, hipofosfatemia y aminoaciduria generalizada. La concentración de ácido 5-aminolevulínico (conocido también como ácido delta aminolevulínico) en orina puede encontrarse elevada debido a la inhibición de la 5-aminolevulinato hidratasa por la succinilacetona (v. fig. 110.1).

El **diagnóstico** suele establecerse mediante la demostración del aumento de la concentración de succinilacetona en orina o sangre. Los métodos de detección selectiva para la hipertirosinemia neonatal usando solamente la tirosina detectan solo una minoría del porcentaje de pacientes con tirosinemia de tipo I. La succinilacetona, que en la actualidad se detecta en muchos programas de detección selectiva neonatal, posee una mayor sensibilidad y especificidad que la tirosina y es el metabolito que se prefiere evaluar para la detección selectiva. La tirosinemia de tipo I debe diferenciarse de otras causas de hepatitis e insuficiencia hepática en lactantes, tales como galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad neonatal por depósito de hierro, hepatitis de células gigantes y citrulinemia de tipo II (v. cap. 103.12).

Tratamiento y pronóstico

La dieta baja en fenilalanina y tirosina puede retrasar la progresión de la enfermedad, pero no la detiene. El tratamiento de elección es la **nitisinona** (NTBC), que inhibe a la 4-HPPD y disminuye el flujo de metabolitos de la tirosina a la FAAH, reduciendo de este modo la producción de los compuestos tóxicos, fumarilacetoacetato y succinilacetona (v. fig. 103.1). La dosis de nitisinona se ajusta hasta la más baja eficaz (generalmente usando como diana el intervalo de 20-40 µmol/l) para suprimir la producción de succinilacetona, manteniendo a la vez la concentración plasmática de tirosina por debajo de 400 µmol/l (7,2 mg/dl). Este tratamiento evita las crisis hepáticas y neurológicas. Aunque la nitisinona detiene o enlentece la progresión de la enfermedad, parte del daño hepático previo al tratamiento no es reversible. Por tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar la aparición de *cirrosis* o un *carcinoma hepatocelular.* En las pruebas de imagen, la presencia de un único nódulo hepático suele indicar una cirrosis subyacente. La mayoría de los nódulos hepáticos en los pacientes tirosinémicos son benignos, pero las técnicas de imagen actuales no diferencian de modo preciso todos los nódulos malignos. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz en los pacientes con insuficiencia hepática grave que no responde a la administración de nitisinona, y también puede mitigar el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular. El impacto del tratamiento con nitisinona sobre la necesidad de realizar un trasplante hepático todavía es motivo de estudio, aunque el mayor efecto se produce en pacientes tratados precozmente, como en los niños detectados mediante las técnicas de detección selectiva neonatales, antes de la aparición de los síntomas clínicos. En los pacientes tratados precozmente, la nitisinona ha reducido de manera importante la necesidad de realizar un trasplante hepático. Como el tratamiento con nitisinona eleva la concentración plasmática de tirosina, se debe instaurar una dieta pobre en tirosina y fenilalanina. Raramente, en los pacientes tratados con nitisinona aparecen cristales corneales, supuestamente de tirosina, que son reversibles si se sigue una dieta estricta. Este hallazgo, junto con la observación de retraso del desarrollo en algunos pacientes con tirosinemia de tipo II que presentan elevación crónica de la tirosina, sugiere que los pacientes tratados con nitisinona deben mantener una dieta baja en tirosina y fenilalanina. El tratamiento dietético de los pacientes con restricción de tirosina y fenilalanina necesita una vigilancia del crecimiento y el desarrollo, garantizando una ingesta adecuada de otros nutrientes y aminoácidos.

Genética y prevalencia

La tirosinemia de tipo I es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen *FAH* se ha localizado en el cromosoma 15q25.1. El análisis del ADN resulta útil para el diagnóstico molecular prenatal si se conocen las variantes patogénicas familiares y para el estudio de portador en los grupos de riesgo de sufrir mutaciones específicas, como los francocanadienses de la región de Saguenay-Lac Saint Jean de la provincia de Quebec. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 1/1.846 nacidos vivos en la región de Saguenay-Lac Saint Jean. Se calcula que la prevalencia mundial es de aproximadamente 1/100.000. La detección selectiva prenatal puede realizarse midiendo la succinilacetona en el líquido amniótico. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis del ADN en amniocitos o vellosidades coriónicas cuando se conocen las variantes patogénicas familiares.

TIROSINEMIA DE TIPO II (DÉFICIT DE TIROSINA AMINOTRANSFERASA, SÍNDROME DE RICHNER-HANHART, TIROSINEMIA OCULOCUTÁNEA)

La tirosinemia de tipo II es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por el déficit de la tirosina aminotransferasa citoplásmica y se traduce en hiperqueratosis palmoplantar, úlceras corneales herpetiformes y discapacidad intelectual (v. fig. 103.1). Las *manifestaciones oculares,* que pueden aparecer ya a los 6 meses de vida, consisten en lagrimeo excesivo, enrojecimiento, dolor y fotofobia. Las lesiones corneales se supone que se deben al depósito de tirosina. A diferencia de las úlceras herpéticas, las lesiones corneales de la tirosinemia de tipo II se tiñen poco con fluoresceína y a menudo son bilaterales. Las *lesiones cutáneas,* que aparecen más tardíamente a lo largo de la vida, incluyen placas hiperqueratósicas dolorosas y no pruriginosas en las plantas de los pies y las palmas de las manos y en las yemas de los dedos. La discapacidad intelectual se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes y suele oscilar entre leve y moderada. La contribución de la consanguinidad en este trastorno inusual no se conoce con detalle.

El principal **hallazgo de las pruebas analíticas** en los pacientes no tratados es la hipertirosinemia importante, mayor de 500 µmol/l, que puede alcanzar valores de 1.100-2.750 µmol/l. Sorprendentemente, el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos también se encuentran aumentados en orina a pesar de encontrarse más distalmente al bloqueo metabólico (v. fig. 103.1). Se cree que ello es debido a la acción de otras transaminasas cuando existe una elevación de la concentración de tirosina, lo que produce ácido 4-hidroxifenilpirúvico en las mitocondrias, donde no sufre más degradación. En contraste con la tirosinemia de tipo I, las funciones hepática y renal, así como las concentraciones séricas de otros aminoácidos y de succinilacetona, son normales. La tirosinemia de tipo II se debe a variantes patogénicas del gen de la tirosina aminotransferasa (*TAT*), que causa un déficit de la actividad de la TAT citosólica en el hígado. El *TAT* se sitúa en el cromosoma 16q22.

El **diagnóstico** de la tirosinemia de tipo II se establece mediante el análisis de la concentración de tirosina plasmática en los pacientes con hallazgos sugestivos. Es posible realizar un diagnóstico molecular. El estudio de la actividad de la TAT hepática requiere una biopsia hepática y raramente está indicado.

El **tratamiento** con dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina dirigido a lograr concentraciones plasmáticas de tirosina menores de 500 µmol/l mejora las manifestaciones cutáneas y oculares. La creencia de que la discapacidad intelectual puede evitarse con el tratamiento dietético precoz es razonable y es apoyada por algunos casos clínicos.

TIROSINEMIA DE TIPO III (DÉFICIT PRIMARIO DE 4-HIDROXIFENILPIRUVATO DIOXIGENASA)

Solo se han notificado unos pocos casos de pacientes con tirosinemia de tipo III. La mayoría fueron detectados mediante cromatografía de aminoácidos realizada por presentar diversos signos neurológicos; por lo tanto, los sesgos de la certidumbre probablemente compliquen nuestros conocimientos sobre este trastorno. Aparentemente se han identificado lactantes asintomáticos con déficit de 4-HPPD mediante programas de detección selectiva neonatal de hipertirosinemia. La edad de presentación ha sido desde el mes hasta los 17 meses. En los pacientes sintomáticos se ha observado retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia intermitente y conducta autolesiva. No hay anomalías hepáticas y renales.

El papel del déficit de 4-HPPD en los mecanismos de la enfermedad necesita un estudio más detallado. El **diagnóstico** se sospecha en niños con aumento moderado de forma mantenida de las concentraciones plasmáticas de tirosina (típicamente 350-700 µmol/l siguiendo una dieta normal) y la presencia en orina de ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos, ácido 4-hidroxifeniláctico y ácido 4-hidroxifenilacético. El diagnóstico puede refinarse demostrando la presencia de variantes patogénicas en el gen *HPD* que codifica a la 4-HPPD o, raramente, demostrando la baja actividad de la enzima 4-HPPD en la biopsia hepática, que por lo general no está indicada.

Dada la posible asociación con anomalías neurológicas, la reducción de la concentración plasmática de tirosina mediante restricciones dietéticas es una medida prudente. También resulta lógico administrar vitamina C, el cofactor de la 4-HPPD. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

HAWKINSINURIA

Una variante con sentido alterado c.722A > G (p.Asn241Ser) en el *HPD* que codifica a la 4-HPPD da lugar al desacoplamiento del 4-hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico y a la liberación prematura de ácido quinolacético. La enzima anormal, incapaz de oxidar con normalidad al 4-hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico, forma un producto intermedio que reacciona con el glutatión para formar **hawkinsina** ([ácido 2-L-cisteína-*S*-il-1-4-dihidroxiciclohex-5-en-1-il-acético]), un ácido orgánico poco frecuente, que recibe el nombre de la primera familia afectada (v. fig. 103.1). Como consecuencia, puede aparecer un déficit de glutatión secundario. La hawkinsinuria se hereda con carácter autosómico dominante. En un paciente, la heterocigosidad compuesta para la hawkinsuria y para alelos de la tirosinemia III solamente produjeron rasgos bioquímicos de hawkinsuria.

La evolución clínica de este trastorno raro no se conoce con detalle. Los pacientes con hawkinsinuria pueden estar sintomáticos solo durante la infancia. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida, típicamente después del destete con la introducción de una dieta con alto contenido proteico. Las manifestaciones descritas de este trastorno consisten en acidosis metabólica grave, cetosis, fallo de medro, anemia, hepatomegalia leve, acidosis tubular renal y un olor inusual. El desarrollo neurocognitivo suele ser normal.

Los lactantes sintomáticos y los niños y los adultos asintomáticos afectados excretan en la orina hawkinsina, ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifeniláctico y ácido 4-hidroxifenilacético), ácido 4-hidroxiciclohexilacético y 5-oxoprolina (por el déficit de glutatión secundario). La concentración de tirosina plasmática, que se encuentra moderadamente elevada en los lactantes sintomáticos, puede ser normal en los pacientes asintomáticos.

El **tratamiento** consiste en una dieta con bajo contenido proteico durante la lactancia. Se recomienda la lactancia materna. Es importante evitar una restricción excesiva de las proteínas, ya que algunos pacientes pueden presentar fallo de medro. También se ha mencionado la utilización a largo plazo satisfactoria de *N*-acetil-L-cisteína para tratar la deficiencia de glutatión secundaria. Se recomienda un ciclo de vitamina C. La enzima anormal puede ser inhibida por la nitisinona. En la actualidad no se dispone de estudios clínicos que demuestren la eficacia de este fármaco en los lactantes asintomáticos, por lo que no se han establecido las indicaciones para su uso.

TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

En un pequeño número de neonatos, la tirosina plasmática alcanza concentraciones elevadas de hasta 3.300 µmol/l durante las 2 primeras semanas de vida. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y reciben dietas con alto contenido proteico. Se cree que la tirosinemia transitoria se debe al retraso en la maduración de la 4-HPPD (v. fig. 103.1). En algunos pacientes aparece letargo, dificultad para la alimentación y disminución de la actividad motriz. La mayoría se encuentran asintomáticos y son identificados por la detección de una concentración sanguínea elevada de fenilalanina o tirosina durante el proceso de cribado rutinario. Los resultados de las pruebas analíticas incluyen una elevación notable de la tirosina plasmática con un aumento moderado de la fenilalanina plasmática. La presencia de hipertirosinemia diferencia esta enfermedad de la FCU. El ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos están presentes en la orina. La hipertirosinemia suele resolverse espontáneamente en los dos primeros meses de vida. Puede corregirse mediante la reducción de la cantidad de proteínas en la dieta a menos de 2 g/kg/24 h y la administración de vitamina C. Se han notificado casos de déficit intelectual leve en algunos lactantes con esta enfermedad, pero no se ha comprobado una relación causal concluyente con la hipertirosinemia.

ALCAPTONURIA

La alcaptonuria es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (incidencia aproximada de 1/250.000 nacidos vivos) causado por un déficit de la homogentisato 1,2- dioxigenasa. Se forman grandes cantidades de ácido homogentísico (v. fig. 103.1), que se excretan en la orina o se depositan en los tejidos.

Las **manifestaciones clínicas** principales de la alcaptonuria son ocronosis y artritis en la edad adulta. El único signo en los niños es el ennegrecimiento de la orina en bipedestación por la oxidación y polimerización del ácido homogentísico. El hallazgo de manchas negras o grises en los pañales debe hacer sospechar el diagnóstico. Puede que este signo no se observe nunca; así pues, el diagnóstico a menudo se retrasa hasta la edad adulta. La *ocronosis* se manifiesta clínicamente en forma de manchas oscuras en la esclerótica o el cartílago auricular y se debe a la acumulación del polímero negro del ácido homogentísico. La *artritis* también se debe a este depósito y puede ser discapacitante con el paso de los años. Afecta a la columna y a articulaciones grandes (hombro, caderas y rodillas) y generalmente es más grave en los varones. Al igual que en la artritis reumatoide, la artritis alcaptonúrica presenta exacerbaciones agudas, pero los hallazgos radiológicos son típicos de la artrosis, con estrechamiento característico de los espacios intervertebrales y calcificación de los discos intervertebrales. Se ha mencionado una elevada incidencia de cardiopatías (valvulitis mitral y aórtica, calcificación de las válvulas cardiacas e infarto de miocardio).

El **diagnóstico** se confirma mediante el hallazgo de una excreción masiva de ácido homogentísico al estudiar los ácidos orgánicos en la orina. La concentración de tirosina es normal. La enzima se expresa solo en el hígado y los riñones.

El **tratamiento** de la artritis es sintomático. La nitisinona reduce de manera eficaz la síntesis de ácido homogentísico en la alcaptonuria. Si se detectan pacientes antes de que aparezcan los síntomas, parece razonable tratarlos con nitisinona combinada con una dieta con restricción de fenilalanina y tirosina, aunque su eficacia a largo plazo se desconoce.

El gen para la homogentisato 1,2-dioxigenasa *(HGD)* se ha localizado en el cromosoma 3q13.3. La alcaptonuria es más frecuente en la República Dominicana y en Eslovaquia.

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA

Véase el capítulo 103.11.

ALBINISMO

Véanse también los capítulos 640 y 672

El albinismo está causado por déficit de **melanina,** el principal pigmento de la piel y el ojo (tabla 103.1). La melanina se sintetiza en los melanocitos a partir de la tirosina en el melanosoma, que es una organela intracelular rodeada de membrana. Los melanocitos proceden de la cresta neural embrionaria y migran a la piel, los ojos (coroides e iris), los folículos pilosos y el oído interno. La melanina del ojo se localiza en el estroma iridiano y el epitelio pigmentario retiniano, mientras que en la piel y los folículos pilosos se secreta hacia la epidermis y el tallo piloso. El albinismo puede deberse a déficit en la síntesis de melanina, a algunos defectos hereditarios de los melanosomas o a trastornos en la migración de los melanocitos. No se conocen con exactitud la vía biosintética de la melanina ni muchos de los aspectos de la biología celular de los melanocitos (v. fig. 103.2). Los productos finales son dos pigmentos: la *feomelanina,* que es un pigmento amarillo rojizo, y la *eumelanina,* que es un pigmento marrón negruzco.

Desde el punto de vista clínico, el albinismo primario puede ser *generalizado* o *localizado*. El albinismo generalizado primario puede ser *ocular* u *oculocutáneo*. Algunos síndromes cursan con albinismo asociado con disfunción plaquetaria, inmunitaria o neurológica. En el albinismo oculocutáneo generalizado la hipopigmentación puede ser completa o parcial. Los pacientes con albinismo completo no presentan pigmentación cutánea, bien sea generalizada (bronceado) o localizada (nevos pigmentados).

El **diagnóstico** de albinismo suele ser evidente, pero en el caso de algunos niños blancos cuyas familias tengan la piel especialmente clara, se debe considerar en el diagnóstico que se trate de una variante normal. A diferencia de los pacientes con albinismo, los niños normales de piel clara desarrollan pigmentación con el paso del tiempo, no presentan manifestaciones oculares de albinismo y pueden presentar un desarrollo pigmentario similar al de otros familiares. El diagnóstico clínico de albinismo oculocutáneo, a diferencia de otros tipos de hipopigmentación cutánea, requiere la presencia de los hallazgos oculares característicos.

Entre las **manifestaciones oculares** del albinismo se encuentran la hipopigmentación del iris y la retina con hipoplasia foveal, junto con disminución de la agudeza visual, defectos refractivos, nistagmo, estrabismo alternante y transiluminación del iris (tonalidad rojiza difusa del iris producida durante la exploración ocular con la lámpara de hendidura o el oftalmoscopio). También existe una alteración en el trayecto de las fibras ópticas en el quiasma. A diferencia de las personas con una pigmentación normal, la mayoría de las fibras nerviosas del lado temporal de la retina en los pacientes con albinismo cruzan al hemisferio cerebral contralateral. Esto provoca la pérdida de la visión binocular (estereoscópica) y de la percepción de la profundidad, y cambios repetidos de la visión de un ojo a otro, lo que causa un estrabismo alternante. Este defecto también causa un patrón característico de potenciales visuales evocados. Estos hallazgos son muy específicos de albinismo y pueden utilizarse para establecer formalmente el diagnóstico clínico. A los pacientes con albinismo oculocutáneo se les recomiendan revisiones oftalmológicas periódicas. La corrección de los defectos refractivos puede maximizar la función visual. Normalmente, el estrabismo alternante no da lugar a ambliopía y no precisa cirugía.

Se debe recomendar a los pacientes con albinismo que eviten la radiación ultravioleta (UV) llevando prendas protectoras de manga larga y cremas protectoras solares con factor de protección solar (FPS) mayor de 30. La melanina también está presente en la cóclea. Los sujetos albinos pueden ser más sensibles a los fármacos ototóxicos tales como la gentamicina.

El albinismo oculocutáneo se hereda con carácter autosómico recesivo. Se han identificado numerosas formas clínicas de albinismo. Algunas de las formas clínicas aparentemente diferentes están causadas por variantes patogénicas distintas del mismo gen. Se han identificado varios genes localizados en diferentes cromosomas que participan en la melanogenia (v. tabla 103.1). Los intentos para diferenciar los tipos de albinismo basándose en la forma de herencia, la actividad de la tirosinasa y la extensión de la hipopigmentación han fracasado para crear una clasificación integral. La clasificación que se describe a continuación se basa en la distribución del albinismo en el organismo y en los genes afectados.

Existen análisis genéticos en la clínica para la mayoría de los genes asociados con el albinismo (v. tabla 103.1). El diagnóstico molecular posee poca importancia terapéutica en el albinismo aislado, pero puede resultar útil para proporcionar un consejo genético preciso a las familias.

Tabla 103.1 Clasificación de los principales tipos de albinismo

TIPO	GEN	CROMOSOMA
ALBINISMO OCULOCUTÁNEO (AOC)		
AOC1 (déficit de tirosinasa)	*TYR*	11q14-q21
AOC1A (déficit grave)	*TYR*	11q14-q21
AOC1B (déficit leve)*	*TYR*	11q14-q21
AOC2 (tirosinasa positivo)†	*OCA2*	15q12-q13
AOC3 (AOC rojizo)	*TYRP1*‡	9p23
AOC4	*SLC45A2*	5p13.3
Síndrome de Hermansky-Pudlak	*HPS1-9*	Diferentes cromosomas
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	1q42.1
ALBINISMO OCULAR (AO)		
AO1 (tipo cascadas de Nettleship)	OA	Xp22.3
ALBINISMO LOCALIZADO		
Piebaldismo	*KIT*	4q12
Síndrome de Waardenburg (SW1-SW4)	Véase el texto	Véase el texto

*Incluye variantes amish, con mínima cantidad de pigmento, albinismo amarillo, platino y sensible a la temperatura.
†Incluye AOC marrón.
‡Proteína 1 relacionada con la tirosinasa.

Albinismo oculocutáneo (generalizado)

La ausencia de pigmento es generalizada, de modo que afecta a la piel, el cabello y los ojos. Se han identificado al menos 4 formas genéticamente distintas de albinismo oculocutáneo (AOC): AOC_1, AOC_2, AOC_3 y AOC_4. La falta de pigmento es completa en los pacientes con AOC_1 A; los otros tipos pueden ser indistinguibles entre sí. Todos los pacientes afectados presentan manifestaciones oculares de albinismo. Todos se heredan con carácter autosómico recesivo.

AOC_1 (albinismo por déficit de tirosinasa)

El defecto en los pacientes con AOC_1 reside en el gen de la tirosinasa, *TYR,* localizado en el cromosoma 11q14.3. Se han identificado múltiples alelos mutados. La mayoría de los sujetos afectados son heterocigotos compuestos. Una pista clínica que ayuda al diagnóstico del AOC_1 es la ausencia completa de pigmento al nacer. La enfermedad se subdivide en AOC_1 A y AOC_1 B en función de la actividad enzimática y las diferentes manifestaciones clínicas en función de la edad.

AOC_1 A (AOC tirosinasa negativo)

En los pacientes con AOC_1 A, la forma más grave de AOC, ambos alelos *TYR* sufren variantes patogénicas que inactivan la tirosinasa completamente. Clínicamente, la ausencia de pigmento en la piel (blanco lechosa), el cabello (blanco) y los ojos (iris rojo grisáceo) es evidente en el momento del nacimiento y permanece inalterable durante toda la vida. No se broncean y no aparecen nevos pigmentados ni pecas.

AOC_1 B

Los pacientes con AOC_1 B tienen variantes patogénicas del gen *TYR* que preservan cierta actividad residual. Clínicamente, estos pacientes carecen por completo de pigmento en el momento de nacer, pero con la edad se vuelven rubios claros, con ojos azul pálido o avellana. Desarrollan nevos pigmentados y pecas, y se pueden broncear. Antiguamente, los pacientes con AOC_1 B se subdividieron en diferentes grupos, según el grado de pigmentación, y se creía que eran genéticamente diferentes.

AOC_2 (AOC tirosinasa positivo)

La AOC_2 es la *forma más frecuente de AOC generalizado*, especialmente en individuos de origen africano. Clínicamente el fenotipo es muy variable; la mayoría de los pacientes muestran alguna pigmentación de la piel y los ojos en el momento del nacimiento y continúan acumulando pigmento durante

toda su vida. El cabello es amarillo al nacer y puede oscurecerse con la edad. Tienen nevos pigmentados y pecas, y algunos pacientes se broncean. Desde el punto de vista clínico, pueden ser indistinguibles de los pacientes con AOC_1 B. Sin embargo, los pacientes con AOC_2 tienen una actividad de la tirosinasa normal en los folículos pilosos. El defecto está localizado en el gen OCA_2, que es un ortólogo del gen *p* (ojo rosa diluido) en el ratón. Este gen produce la proteína P, que es una proteína de la membrana del melanosoma. Los pacientes con los **síndromes de Prader-Willi** y **Angelman** causados por una microdeleción del cromosoma 15q12 que incluye el gen OCA_2 presentan un déficit pigmentario leve (v. cap. 98.8).

AOC_3 (albinismo rojizo)

Esta forma se ha identificado predominantemente en africanos, afroamericanos y nativos de Nueva Guinea. Los pacientes con AOC_3 pueden sintetizar feomelanina, pero no eumelanina. Tienen el cabello rojizo y la piel marrón rojiza al llegar a la edad adulta. El color de la piel es peculiar de esta forma. En la juventud, el color se puede confundir con el que aparece en el AOC_2. La variante patogénica está en el gen de la proteína relacionada con la tirosinasa-1 *(TYRP1)* (localizado en el cromosoma 9p23), cuya función todavía no se conoce bien.

AOC_4

En los pacientes con AOC4 (mayoritariamente en Japón) con variantes patogénicas en el gen *SLC45A2* (denominado previamente *MATP*), localizado en el cromosoma 5p13.2, se han observado manifestaciones similares al AOC_2 (tanto en la piel como en los ojos).

Albinismo ocular

Los pacientes con albinismo ocular (AO) debutan en los primeros meses de vida con nistagmo, hipopigmentación del iris y el fondo de ojo, hipoplasia de la fóvea y disminución de la agudeza visual. La microscopia electrónica demuestra macromelanosomas característicos en las biopsias cutáneas o en las muestras de la raíz del pelo. La mayoría de los pacientes afectados por albinismo ocular tienen albinismo ocular de tipo 1 (**AO_1**), un trastorno ligado al cromosoma X causado por variantes patogénicas en el gen *GPR143*. También se ha mencionado una forma rara de AO con sordera neurosensitiva de inicio tardío y una herencia aparentemente autosómica dominante.

Albinismo ocular de tipo 1 (albinismo ocular de tipo cascadas de Nettleship)

El AO_1 es un trastorno ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmo congénito, disminución de la pigmentación de estructuras oculares y deterioro visual en los varones afectados. Las mujeres heterocigotas pueden debutar con segmentos de pigmentaciones retinianas anómalas. Con poca frecuencia, y dependiendo del patrón de inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas también pueden debutar con manifestaciones graves, como nistagmo, hipopigmentación del iris y la fóvea, hipoplasia de la fóvea y disminución de la agudeza visual. En las familias de tez más oscura puede apreciarse una hipopigmentación leve de la piel. El diagnóstico de AO_1 se sospecha en los varones que presentan características del albinismo ocular, pigmentación cutánea normal o levemente reducida y antecedentes familiares sugestivos de una transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Se trata de un trastorno no progresivo y los hallazgos oculares suelen mejorar con la edad. En los primeros pacientes afectados en una familia, el análisis genético del gen *GPR143* (Xp22.2) ayuda a confirmar el diagnóstico.

Formas sindrómicas de albinismo generalizado

Síndrome de Hermansky-Pudlak

Este grupo de trastornos autosómicos recesivos se debe a variantes patogénicas de 1 de 9 genes diferentes localizados en diferentes cromosomas, de *HPS1* a *HPS9*. El síndrome de Hermansky-Pudlak **(SHP)** se sospecha en los pacientes con albinismo y diátesis hemorrágica con enfermedad intestinal inflamatoria (EII) o fibrosis pulmonar. Los estudios moleculares diferencian subtipos de la enfermedad (v. cap. 511).

Los genes *HPS* son necesarios para la normalidad de la estructura y la función de las organelas derivadas de los lisosomas, como los melanosomas y los cuerpos densos plaquetarios. Los pacientes presentan un AOC tirosinasa positivo de gravedad variable asociado a disfunción plaquetaria (causada por la ausencia de cuerpos densos plaquetarios). En los tejidos se acumula material de tipo ceroide. El SHP es más panétnico. Sin embargo, puede desarrollarse una estrategia de pruebas rentable teniendo en cuenta los ancestros de los pacientes. El SHP es prevalente en dos regiones de Puerto Rico (**tipo 1** en el noroeste y **tipo 3** en la región central, debido a efectos fundadores diferentes). El síndrome cursa con síntomas de albinismo ocular y cutáneo. Los pacientes pueden desarrollar epistaxis, hemorragias posquirúrgicas o menstruaciones abundantes. El tiempo de hemorragia está prolongado pero el recuento plaquetario es normal. Las complicaciones más graves son la fibrosis pulmonar progresiva en los adultos jóvenes y una enfermedad intestinal inflamatoria parecida a la enfermedad de Crohn en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Se han descrito casos de insuficiencia renal y miocardiopatía. En el tipo SHP2 se ha descrito neutropenia. El tratamiento es sintomático.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (v. cap. 156) presentan un AOC de gravedad variable y predisposición a infecciones. Las infecciones bacterianas cutáneas y de las vías respiratorias superiores son frecuentes. En los frotis sanguíneos pueden observarse gránulos lisosómicos gigantes peroxidasa positivo en el interior de los granulocitos. Estos pacientes tienen un número reducido de melanosomas que son anormalmente grandes (macromelanosomas). La tendencia hemorrágica suele ser leve. Cuando el tratamiento es infructuoso, los niños pueden alcanzar una etapa de la enfermedad conocida como **fase acelerada**, que es una complicación más grave y potencialmente mortal de este síndrome, y las manifestaciones sistémicas consisten en fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenia y elevación de la concentración plasmática de ferritina. Los pacientes que sobreviven a la infancia pueden desarrollar atrofia cerebelosa, neuropatía periférica y retraso cognitivo. Las variantes patogénicas en el gen *LYST,* localizado en el cromosoma 1q42.3, son la única causa conocida de este síndrome. El trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece una estrategia eficaz para controlar la inmunodeficiencia y las anomalías hematológicas, además de prevenir el desarrollo de la fase acelerada.

Otros trastornos que muestran albinismo generalizado

La hipopigmentación es una característica de otros síndromes, algunos de los cuales cursan con alteraciones de la biogénesis de los lisosomas o de la biología de los melanosomas. Los pacientes con **síndrome de Griscelli** tienen el pelo gris plateado, dilución pigmentaria cutánea y acumulación de melanosomas en el tallo de los cabellos y en el centro de los melanocitos, con discapacidad intelectual o activación de macrófagos con hemofagocitosis en diferentes subtipos. Los pacientes con **síndrome de Vici** padecen una inmunodeficiencia combinada, discapacidad intelectual, agenesia del cuerpo calloso, cataratas, labio leporino y hendidura palatina. Los pacientes con **deficiencia de MAPBPIP** tienen talla baja, infecciones recurrentes y neutropenia.

Albinismo localizado

El albinismo localizado hace referencia a la presencia de áreas localizadas de hipopigmentación de la piel y el cabello, que pueden estar presentes en el momento del nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida. Estos trastornos se deben a la migración anormal de los melanocitos durante el desarrollo embrionario.

Piebaldismo

El piebaldismo es una enfermedad hereditaria autosómica dominante en la que el paciente suele nacer con un mechón de pelo blanco. La piel subyacente está despigmentada y está desprovista de melanocitos. Además, generalmente existen máculas blancas en la cara, el tronco y las extremidades. En los pacientes afectados se ha observado la presencia de variantes patogénicas en los genes *KIT y SNAI2*.

Síndrome de Waardenburg

En el síndrome de Waardenburg, un mechón de pelo blanco suele asociarse a la presencia de un desplazamiento lateral de los cantos internos de los ojos, un puente nasal ancho, heterocromía del iris y una sordera neurosensorial. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante; se han descrito cuatro tipos principales de este síndrome. Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 1 (**SW1**, el tipo más frecuente) cursan con todas las características clínicas mencionadas anteriormente, incluyendo el desplazamiento lateral de los cantos internos de los ojos. La enfermedad está causada por variantes patogénicas (>90%) en el gen *PAX3*. Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 2 **(SW2)** presentan todas las características clínicas del SW1, excepto el desplazamiento lateral de los cantos internos. Genéticamente, se trata de una enfermedad heterogénea causada por variantes patogénicas en varios genes, como *MITF, SOX10 y SNAI2.* Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 3 **(SW3)** manifiestan todos los hallazgos que se observan en el SW1, junto con hipo-

plasia y contracturas de las extremidades superiores. Se debe a variantes patogénicas heterocigotas u homocigotas del gen *PAX3*. El síndrome de Waardenburg de tipo 4 **(SW4)** se asocia a la **enfermedad de Hirschsprung** y es heterogéneo; se han identificado variantes patogénicas en diferentes genes (*EDN3, EDNRB* o *SOX10*).

Otras causas de **hipopigmentación localizada** son el vitíligo y la hipomelanosis de Ito (v. cap. 672).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.3 Metionina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El catabolismo normal del aminoácido esencial metionina genera *S-adenosilmetionina* (que actúa como donante de grupos metilo para la metilación de diferentes compuestos en el organismo) y *cisteína*, que se forma a través de una serie de reacciones denominadas en conjunto *transulfuración* (fig. 103.3).

HOMOCISTINURIA (HOMOCISTINEMIA)

Normalmente, la mayor parte de la *homocisteína*, un compuesto intermedio de la degradación de la metionina, se metila de nuevo para originar metionina. Esta reacción de ahorro de metionina está catalizada por la enzima metionina sintetasa, que requiere un metabolito del ácido fólico (5-metiltetrahidrofolato) como donante de grupos metilo y un metabolito de la vitamina B_{12} (metilcobalamina) como cofactor (v. fig. 103.3). En los individuos sanos, la mayor parte de la homocisteína plasmática está unida a proteínas o está en forma de disulfuros. Se han identificado tres formas principales de homocistinemia y homocistinuria.

Homocistinuria debida al déficit de cistationina β-sintetasa (homocistinuria clásica)

Es la alteración congénita más frecuente del metabolismo de la metionina. Aproximadamente el 40% de los pacientes responde al tratamiento con dosis elevadas de vitamina B_6 y suele tener manifestaciones clínicas más leves que los que no responden a este tratamiento. Estos pacientes poseen una cierta actividad enzimática residual.

Los lactantes con homocistinuria clásica son normales en el momento del nacimiento. Las **manifestaciones clínicas** durante la lactancia son

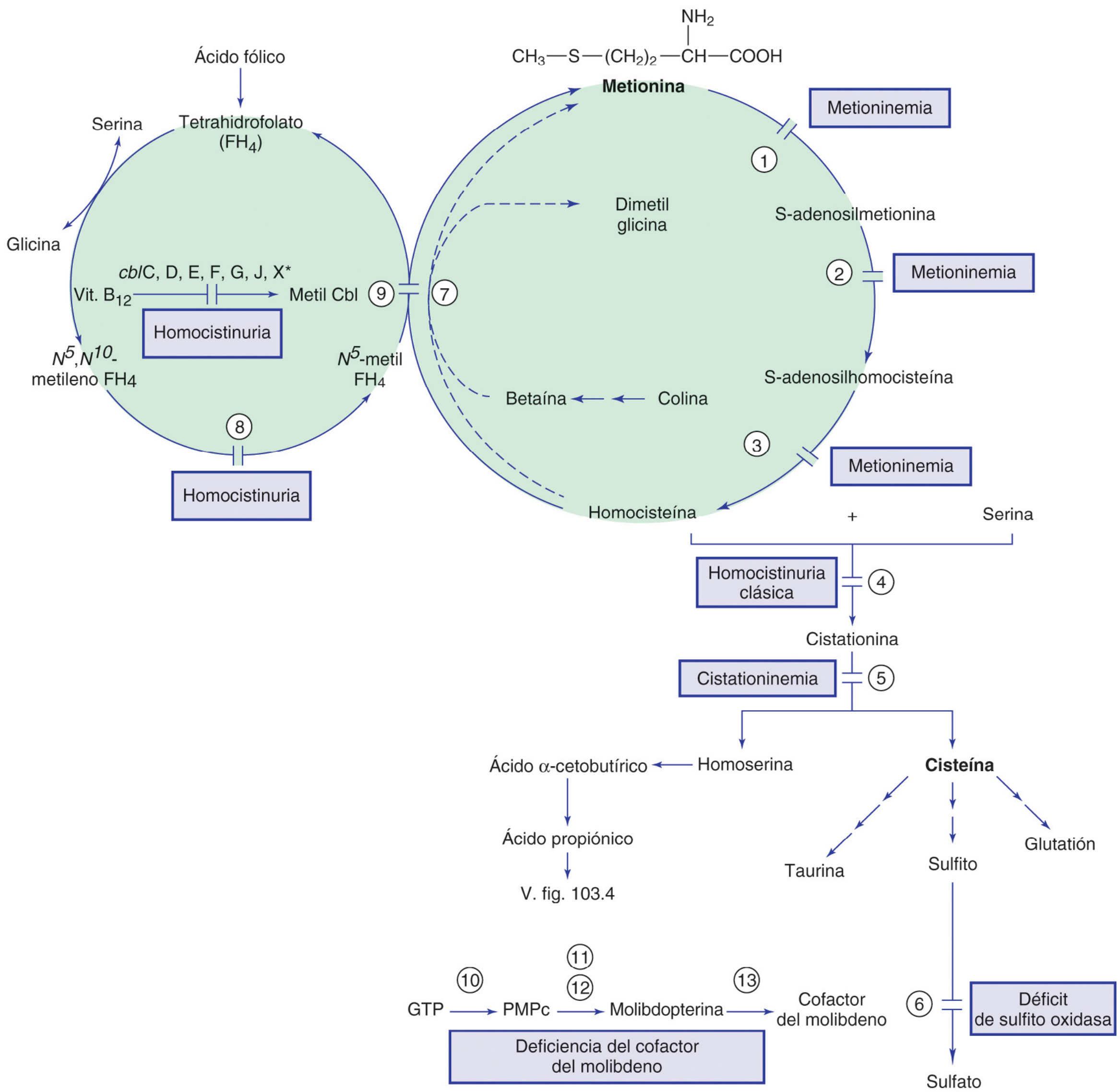

Fig. 103.3 Vías metabólicas de los aminoácidos que contienen azufre. **Enzimas:** *(1)* metionina adenosiltransferasa (MAT I/III), *(2)* glicina-N-metiltransferasa, *(3)* S-adenosilhomocisteína hidrolasa, *(4)* cistationina sintetasa, *(5)* cistationasa, *(6)* sulfito oxidasa, *(7)* betaína homocisteína metiltransferasa, *(8)* metilenotetrahidrofolato reductasa, *(9)* metionina sintetasa (*cbl*G), *(10)* proteína 1 para la biosíntesis del cofactor del molibdeno, *(11)* molibdopterina sintetasa, *(12)* adenililtransferasa y sulfurtransferasa (*MOCS3*), *(13)* gefirina. GTP, guanosina trifosfato; PMPc, piranopterina monofosfato cíclico. *Los defectos en *cbl*C, D, F, J, X dan lugar a acidemia metilmalónica y homocistinuria.

inespecíficas e incluyen fallo de medro y retraso del desarrollo. Sin un cribado del recién nacido, el diagnóstico puede retrasarse y suele establecerse después del tercer año de vida, cuando se produce la subluxación del cristalino *(ectopia del cristalino).* Esto causa una miopía grave e iridodonesis (temblor del iris). Posteriormente aparecen astigmatismo, glaucoma, estafiloma, cataratas, desprendimiento de retina y atrofia óptica. La discapacidad intelectual progresiva es frecuente. Se han notificado casos con inteligencia normal. En un estudio internacional en el que participaron más de 600 pacientes, los valores del CI oscilaron entre 10 y 135. Los valores de CI más altos se observaron en los pacientes sensibles a la vitamina B_6. En más del 50% de los casos se constató la presencia de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento. Las convulsiones están presentes en alrededor del 20% de los pacientes no tratados. Los pacientes con homocistinuria presentan alteraciones esqueléticas que recuerdan a las del síndrome de Marfan (v. cap. 722): generalmente son altos y con extremidades alargadas y aracnodactilia. Es típico encontrar escoliosis, *pectus excavatum* o *carinatum*, *genu valgo*, pie cavo, arco del paladar elevado y apiñamiento de los dientes. A menudo, estos niños tienen una tez blanquecina, ojos azules y un rubor peculiar en la zona malar. La osteoporosis generalizada, especialmente de la columna vertebral, constituye el principal hallazgo radiográfico. Es frecuente la aparición de episodios tromboembólicos que afectan a los vasos tanto pequeños como grandes, en especial a los vasos cerebrales, y suceden a cualquier edad. La atrofia óptica, la parálisis, el *cor pulmonale* y la hipertensión grave (debida a los infartos renales) se encuentran entre las consecuencias graves de la tromboembolia, que está causada probablemente por la elevación de las concentraciones de homocisteína que conducen a una angiogénesis anormal y a la inhibición de la actividad fibrinolítica. El riesgo de tromboembolia aumenta tras las intervenciones quirúrgicas. El neumotórax espontáneo y la pancreatitis aguda son complicaciones raras.

La elevación tanto de metionina como de homocistina (u homocisteína) en los líquidos corporales constituye el **hallazgo analítico** diagnóstico. Se debe estudiar la orina recientemente excretada para detectar la presencia de homocistina, ya que esta sustancia es inestable y puede desaparecer después de un almacenamiento prolongado. La concentración de cisteína es baja o ausente en el plasma. La homocisteína plasmática total es el analito de elección para controlar la homocistinuria clásica. La homocisteína plasmática libre puede normalizarse o mantener normal cuando disminuye la homocisteína plasmática total. El diagnóstico puede establecerse mediante análisis molecular de la cistationina β-sintetasa (*CBS*) o mediante el análisis de enzimas en cultivos de fibroblastos, linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, o en muestras de biopsia hepática.

El **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B_6 (100-500 mg/24 h) produce una mejoría espectacular en la mayoría de los pacientes que responde a este tratamiento. El grado de respuesta a la vitamina B_6 puede ser diferente en las distintas familias afectadas. Algunos pacientes no responden debido a la depleción de folato; no se debe considerar que un paciente no es sensible al tratamiento con vitamina B_6 hasta que se ha añadido ácido fólico (1-5 mg/24 h) al régimen terapéutico. En los sujetos que no responden a la vitamina B_6 se recomienda la restricción del aporte de metionina, junto con la administración de cisteína. La necesidad de una dieta restrictiva y la duración de esta en los pacientes con la forma sensible a la vitamina B_6 actualmente sigue siendo tema de debate. En algunos casos de esta variante, la adición de betaína evita la necesidad de una dieta restrictiva. La *betaína* (trimetilglicina, 6-9 g/24 h para adultos y 200-250 mg/kg/día en niños) disminuye la concentración de homocisteína en los líquidos corporales al remetilar la homocisteína a metionina (v. fig. 103.3), lo que puede resultar en una mayor elevación de la concentración de metionina plasmática. Este tratamiento consigue una mejoría clínica (evita los episodios vasculares) en pacientes insensibles a la vitamina B_6. Se ha descrito un caso de edema cerebral en un paciente con homocistinuria insensible a vitamina B_6 que no siguió las recomendaciones dietéticas durante el tratamiento con betaína.

Se han notificado más de 100 embarazos en mujeres con la forma clásica de homocistinuria con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. La mayoría de los niños nacieron a término y normales. En un número reducido de madres se produjeron episodios tromboembólicos posparto.

El cribado neonatal de la homocistinuria clásica se realiza a nivel mundial y se ha estimado una prevalencia que oscila entre 1/200.000 y 1/350.000 nacidos vivos, aunque puede ser más frecuente en algunas partes del mundo (p. ej., 1/1.800 en Qatar). El tratamiento precoz de los pacientes identificados en el programa de cribado ha producido resultados favorables. La media del CI de los pacientes con la forma que no responde a la vitamina B_6 pero que fueron tratados precozmente en la infancia estaba en el intervalo normal. La luxación del cristalino pudo evitarse en algunos pacientes.

La homocistinuria clásica se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la cistationina β-sintetasa *(CBS)* está localizado en el cromosoma 21q22.3. Es factible realizar el diagnóstico prenatal mediante un análisis de ADN o mediante un análisis enzimático en cultivos de células amnióticas. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos para dos alelos diferentes. Los portadores heterocigotos son asintomáticos.

Homocistinuria por defectos en la formación de metilcobalamina

La metilcobalamina es el cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la remetilación de homocisteína a metionina. Existen al menos 7 errores distintos en el metabolismo intracelular de la cobalamina que interfieren en la formación de metilcobalamina. (Para comprender mejor el metabolismo de la cobalamina se recomienda revisar la acidemia metilmalónica en el cap. 103.6 y las figs. 103.3 y 103.4). Los 7 defectos se denominan *cbl*C, *cbl*D (que incluye la variante 1 de la *cbl*D), *cbl*E (metionina sintetasa reductasa), *cbl*G (metionina sintetasa), *cbl*F, *cbl*J y *cbl*X. Los pacientes con los errores *cbl*C, *cbl*D (excluyendo los pacientes con la variante 1 o 2 de la *cbl*D), *cbl*F, *cbl*J y *cbl*X tienen, además de homocistinuria, **acidemia metilmalónica**, debido a que la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina está alterada.

Los pacientes con los defectos *cbl*D variante 1, *cbl*E y *cbl*G son incapaces de sintetizar metilcobalamina y desarrollan homocistinuria sin acidemia metilmalónica (v. fig. 103.4). Las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes que presentan estos tres defectos. En los primeros pocos meses de vida pueden aparecer síntomas inespecíficos, como vómitos, dificultad para alimentarse, fallo de medro, letargo, hipotonía, convulsiones y retraso del desarrollo. Las formas tardías de estos trastornos pueden presentarse con defectos neurocognitivos, psicosis y neuropatía periférica. Los resultados de las **pruebas analíticas** muestran anemia megaloblástica, hiperhomocisteinemia, homocistinuria e hipometioninemia. La ausencia de hipermetioninemia permite diferenciar ambos procesos del déficit de cistationina β-sintetasa (v. antes). En algunos pacientes con estos defectos se ha descrito trombosis renal, síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar y atrofia del nervio óptico.

El **diagnóstico** se establece mediante pruebas de ADN o mediante estudios complementarios en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se efectúa mediante estudios en cultivos de células amnióticas. Las deficiencias *cbl*D variante 1, *cbl*E y *cbl*G se heredan con un patrón autosómico recesivo. El gen de la *cbl*E es el gen *MTRR,* que codifica la metionina sintetasa reductasa (localizado en el cromosoma 5p15.31). El gen para la *cbl*G es el *MTR,* que codifica la metionina sintetasa (localizado en el cromosoma 1q43). La deficiencia de la *cbl*D variante 1 se debe a variantes patogénicas que afectan al extremo C-terminal del gen *MMADHC* (localizado en el cromosoma 2q23.2).

El **tratamiento** con vitamina B_{12} mediante dosis altas de hidroxicobalamina ayuda a mejorar los hallazgos clínicos y bioquímicos. Los resultados varían entre ambas enfermedades y entre hermanos.

Homocistinuria debida al déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (déficit de MTHFR)

Esta enzima reduce el 5,10-metilenotetrahidrofolato a la forma de 5-metilenohidrofolato que proporciona el grupo metilo necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina (v. fig. 103.3). La intensidad del déficit enzimático y las manifestaciones clínicas varían ampliamente entre las diferentes familias afectadas. Los **hallazgos clínicos** varían desde apnea, crisis convulsivas, microcefalia, coma y muerte hasta retraso del desarrollo, ataxia, alteraciones motoras, neuropatía periférica y manifestaciones psiquiátricas. También se han observado casos de tromboembolia. La exposición al anestésico óxido nitroso (que inhibe la metionina sintetasa) puede resultar en deterioro neurológico y muerte en los pacientes con déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen homocistinemia moderada y homocistinuria. La concentración de metionina es baja o inferior al límite normal. Este hallazgo ayuda a diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria clásica causada por el déficit de cistationina β-sintetasa. El diagnóstico se puede confirmar mediante el análisis molecular del *MTHFR* o mediante el análisis enzimático en cultivos de fibroblastos o leucocitos.

La deficiencia de MTHFR debe distinguirse de la **hiperhomocisteinemia leve** debida a dos polimorfismos comunes en el gen *MTHR.* Dos polimorfismos «termolábiles» se han estudiado extensamente, c665C > T (p.Ala222Val,

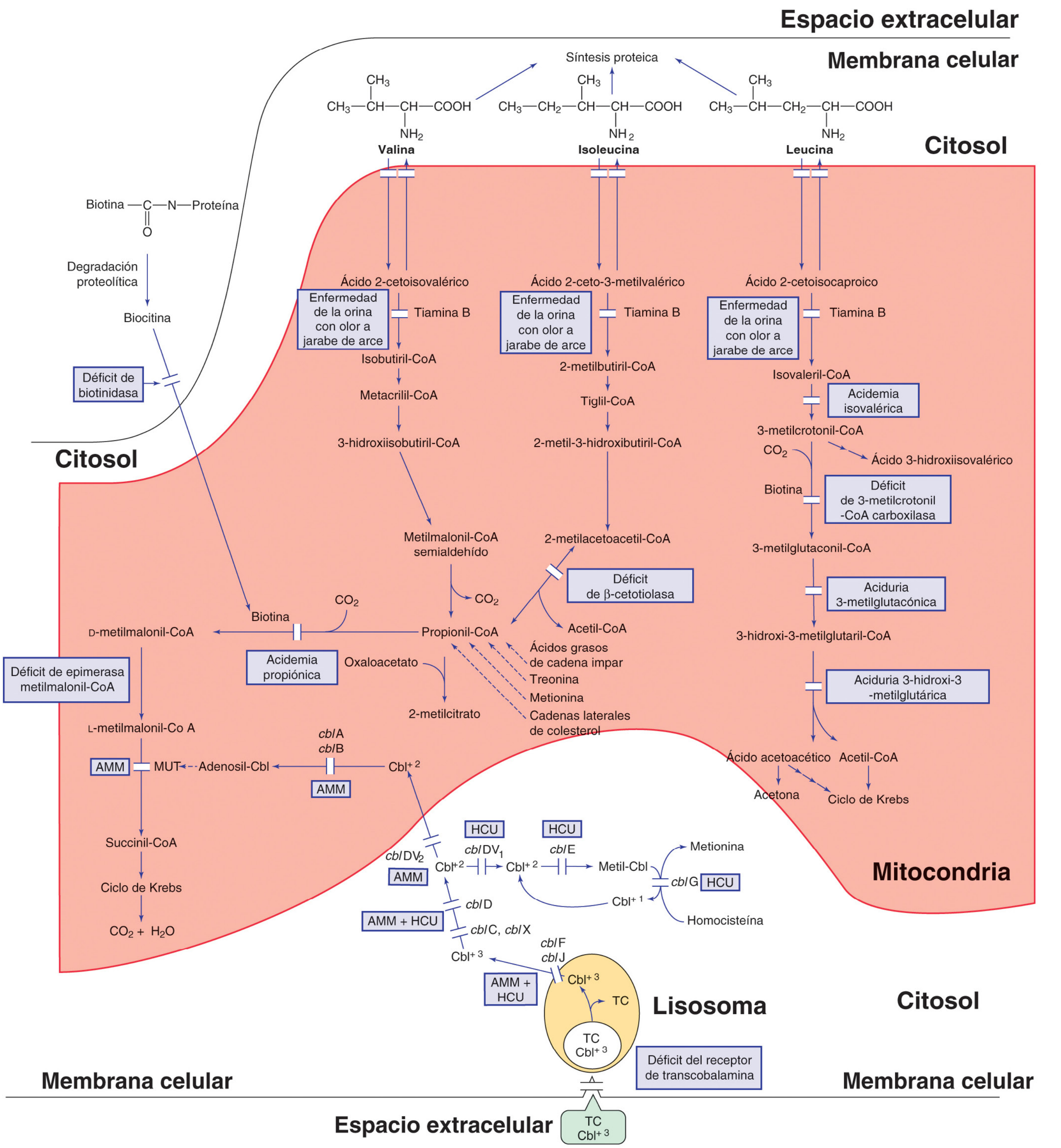

Fig. 103.4 Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada, biotina y vitamina B_{12} (cobalamina). Adenosil-Cbl, adenosilcobalamina; AMM, acidemia metilmalónica; Cbl, cobalamina; *cbl,* defecto en el metabolismo de la cobalamina; cblDV$_1$, variante 1 de *cbl*D; *cbl*DV$_2$, variante 2 de *cbl*D; HCU, homocistinuria; metil-Cbl, metilcobalamina; MUT, mutasa; OHCbl, hidroxicobalamina; RTC, receptor de transcobalamina; TC, transcobalamina. Consúltese el texto para ver el nombre de las enzimas.

llamado antiguamente c.677C > T) y c.1286A > C (llamado antiguamente c.1298A > C). Estos polimorfismos pueden afectar mínimamente a la concentración plasmática total de homocisteína en algunos pacientes y a menudo se han confundido con un déficit de folato en la dieta. Ambos polimorfismos se han estudiado como posibles factores de riesgo para una gran variedad de trastornos médicos, desde defectos congénitos, autismo, enfermedad vascular, ictus, abortos, cáncer y respuesta a la quimioterapia.

Los estudios de población revelaron una prevalencia sorprendentemente alta de homocigosidad para estos polimorfismos en la población general: hasta el 10-15% de los individuos de raza blanca norteamericanos y más del 25% en algunos hispanos. Se ha formulado la hipótesis de que el enriquecimiento del flúor con folato puede haber disminuido la potencia de las asociaciones observadas en el pasado. Hasta la fecha, los mejores datos apoyan el papel para el polimorfismo c.665C > T (conocido antiguamente como c.677C > T)

como un factor de riesgo de sufrir defectos del tubo neural. Aunque se dispone de una prueba clínica para la detección del polimorfismo, los metaanálisis recientes no han respaldado la asociación entre el polimorfismo *MTHFR* y el riesgo de tromboembolia venosa o entre la hiperhomocisteinemia leve y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria.

El cuadro se hereda con un patrón autosómico recesivo. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante un análisis del gen *MTHFR*. El diagnóstico prenatal puede lograrse mediante el análisis molecular del *MTHFR* de las variantes patogénicas familiares conocidas o midiendo la actividad enzimática de MTHFR en cultivos de células de las vellosidades coriónicas o de amniocitos.

Se ha intentado el **tratamiento** del déficit grave de MTHFR con una combinación de ácido fólico, vitamina B_6, vitamina B_{12}, suplementos de metionina y betaína. De todos ellos, el tratamiento precoz con betaína parece ser el más beneficioso.

HIPERMETIONINEMIA

Hipermetioninemia primaria (congénita)

La elevación de la concentración plasmática de metionina se produce en varias enfermedades congénitas:

Homocistinuria clásica. Véase antes.

Déficit de metionina adenosiltransferasa hepática (MAT I/MAT III) (enfermedad de Mudd). Esta enzima, que posee 2 isoformas, MAT I (tetramérica) y MAT III (dimérica), está codificada por un solo gen *(MAT 1A* en el cromosoma 10q22.3*)* y participa en el primer paso del catabolismo de la metionina (v. fig. 103.3). Otra enzima estructuralmente parecida, la MAT II, es codificada por un gen diferente (*MAT 2A* en el cromosoma 2p11.2) y se expresa de modo predominante en tejidos no hepáticos (riñón, cerebro, linfocitos). El déficit de MAT I/MAT III produce hipermetioninemia. En el déficit grave también puede estar elevada la homocisteína plasmática total. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados en el periodo neonatal a través de las pruebas de cribado de homocistinuria. La mayor parte de los individuos afectados poseen una actividad enzimática residual y se encuentran asintomáticos a lo largo de la vida a pesar de presentar una hipermetioninemia persistente. Algunos se quejan de un olor inusual de su aliento, probablemente por la acumulación de dimetilsulfuro. Unos pocos pacientes con déficit enzimático completo presentan alteraciones neurológicas relacionadas con desmielinización (discapacidad intelectual, distonía, dispraxia).

Las pruebas de laboratorio revelan la elevación importante de la concentración de metionina plasmática con concentraciones bajas o normales de *S*-adenosilmetionina y concentraciones normales de *S*-adenosilhomocisteína y homocisteína. Estos hallazgos ayudan a diferenciar el déficit de MAT I/MAT III de otras causas de hipermetioninemia.

Todavía no existe una pauta terapéutica aceptada universalmente. Aunque no se emplea un tratamiento específico en la mayoría de los pacientes, debe considerarse un seguimiento a largo plazo para vigilar las anomalías neurológicas y hepáticas. Las dietas pobres en metionina logran una disminución de la metionina plasmática, pero su administración ha sido cuestionada, ya que la disminución de la concentración de metionina plasmática produce una mayor disminución de la *S*-adenosilmetionina corporal. La administración de suplementos de *S*-adenosilmetionina junto a una dieta baja en metionina parece prudente, pero todavía no se dispone de una amplia experiencia clínica. Se han descrito embarazos normales con hijos normales en madres con déficit de MAT I/MAT III (*MAT1A*). El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo, aunque la variante patogénica p.R264H en el *MAT1A* parece alterar la dimerización proteica y puede dar lugar a una hipermetioninemia leve, incluso en pacientes heterocigotos.

Déficit de glicina *N*-metiltransferasa. La glicina *N*-metiltransferasa actúa de intermediaria en el catabolismo de la *S*-adenosilmetionina en *S*-adenosilhomocisteína (v. fig. 103.3). Hasta la fecha se han descrito unos pocos pacientes con déficit de esta enzima. Desde el punto de vista clínico, los pacientes se encontraban asintomáticos y únicamente presentaban una hepatomegalia leve y elevación de la concentración plasmática de transaminasas. Otros hallazgos analíticos fueron la hipermetioninemia y la elevación importante de la concentración plasmática de *S*-adenosilmetionina. Todavía no se ha identificado un tratamiento específico. Parece que la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la enzima *(GNMT)* se localiza en el cromosoma 6p21.1.

Déficit de S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH). El déficit de SAHH (v. fig. 103.3) se ha descrito en pocas ocasiones. La discapacidad intelectual, la hipotonía grave y la disfunción hepática progresiva eran hallazgos clínicos frecuentes. Las pruebas analíticas revelaron elevación de la concentración plasmática de creatinina cinasa, hipoalbuminemia (asociada a hidropesía fetal en una familia), hipoprotrombinemia y elevación importante de la concentración sérica de *S*-adenosilhomocisteína con elevación moderada de la concentración plasmática de metionina y *S*-adenosilmetionina. Se cree que la elevación importante en la concentración de *S*-adenosilhomocisteína produce inhibición de las metiltransferasas, incluidas las que participan en la síntesis de creatina (v. fig. 103.10) y colina, lo que resulta en sus déficits. La RM cerebral puede poner de relieve un retraso de la mielinización de la sustancia blanca. El diagnóstico puede establecerse mediante un análisis del gen *AHCY* (cromosoma 20q11.22) o mediante análisis bioquímico de hematíes, cultivo de fibroblastos cutáneos o en muestras de biopsia hepática. Se ha usado un tratamiento con una dieta baja en metionina, pero no se ha establecido su eficacia a largo plazo.

Tirosinemia de tipo I. Véase capítulo 103.2.

Déficit de citrina. Véase capítulo 103.12.

Hipermetioninemia adquirida (no congénita)

Se observa hipermetioninemia en niños prematuros y en algunos lactantes a término que reciben dietas con alto contenido proteico, en los que puede representar un retraso en la maduración de la enzima MAT. La disminución de la ingesta proteica suele resolver la alteración. También se observa con frecuencia en pacientes con diversos tipos de hepatopatía.

CISTATIONINEMIA PRIMARIA (CISTATIONINURIA)

El déficit de cistationasa (cistatión γ-liasa) se traduce en cistationinuria masiva y cistationinemia leve o moderada. El déficit de esta enzima se transmite con carácter autosómico recesivo y se estima que su prevalencia afecta a alrededor de 1/14.000 recién nacidos vivos. Se ha mencionado la presencia de una amplia gama de manifestaciones clínicas. La ausencia de un cuadro clínico constante y la existencia de cistationinuria en un determinado número de personas sin hallazgos clínicos indican que el déficit de cistationasa puede carecer de significado clínico. Muchos casos comunicados responden a la administración oral de vitamina B_6 (≥100 mg/24 h). Cuando se detecta cistationinuria en un paciente, puede probarse con un tratamiento a base de vitamina B_6, aunque todavía no se ha establecido su efecto beneficioso. El gen que codifica la cistationasa *(CTH)* se localiza en el cromosoma 1p31.1. El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo.

La cistationinuria primaria debe distinguirse de la cistationinuria secundaria, la cual puede aparecer en pacientes con déficit de vitamina B_6 y B_{12}, hepatopatía (sobre todo lesión causada por galactosemia), tirotoxicosis, hepatoblastoma, neuroblastoma, ganglioblastoma o defectos en la remetilación de la homocisteína.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.4 Cisteína y cistina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La *cisteína* es un aminoácido que contiene azufre y se sintetiza a partir de la metionina (v. fig. 103.3). La oxidación de la cisteína forma cistina, un dímero escasamente soluble. Los trastornos congénitos más frecuentes del metabolismo de la cisteína y la cistina son la cistinuria (v. cap. 562) y la cistinosis (v. cap. 547.3).

DÉFICIT DE SULFITO OXIDASA Y DÉFICIT DE COFACTOR DEL MOLIBDENO

En el último paso del metabolismo de la cisteína, el sulfito se oxida a sulfato mediante la sulfito oxidasa y el sulfato se excreta en la orina (v. fig. 103.3). La sulfito oxidasa está codificada por el *SUOX* (localizado en el cromosoma 12q13.2). Esta enzima requiere un complejo molibdenopterina denominado *cofactor del molibdeno*. Este cofactor también es necesario para la función de otras 2 enzimas humanas, la xantina deshidrogenasa (que oxida la xantina y la hipoxantina a ácido úrico) y la aldehído oxidasa (que participa en la oxidación de diversos fármacos y compuestos naturales). En la síntesis del cofactor participan 3 enzimas, codificadas por 3 genes diferentes *(MOCS1, MOCS2* y *GPHN*, situados en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente). El déficit de cualquiera de las 3 enzimas produce un déficit del cofactor con fenotipos idénticos. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes diagnosticados de **déficit de sulfito oxidasa** padecía realmente un

déficit del cofactor de molibdeno. Tanto el déficit de sulfito oxidasa como del cofactor del molibdeno se heredan con carácter autosómico recesivo.

Tanto el déficit de la enzima como el del cofactor producen **manifestaciones clínicas** solapadas. A las pocas semanas del nacimiento aparecen rechazo del alimento, vómitos, reacciones de sobresalto exageradas, crisis convulsivas graves intratables (tónicas, clónicas, mioclónicas), atrofia cortical con lesiones multiquísticas subcorticales y retraso importante del desarrollo. El diagnóstico bioquímico debe considerarse en los lactantes que manifiesten convulsiones neonatales y en los recién nacidos con síntomas reminiscentes de encefalopatía hipóxica-isquémica. La luxación bilateral del cristalino es un hallazgo frecuente en los pacientes que sobreviven al periodo neonatal. Las convulsiones intratables que se observan en esta enfermedad son en gran parte consecuencia de la dependencia secundaria de la vitamina B_6. La acumulación de sulfitos en los líquidos corporales en esta enfermedad inhibe la enzima *antiquitina*, que es necesaria para la conversión de semialdehído α-aminoadípico a ácido α-aminoadípico; la acumulación resultante de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica, P6C, produce la inactivación de piridoxal-5-fosfato (forma activa de la vitamina B_6) y, por tanto, la epilepsia dependiente de vitamina B_6 (v. también cap. 103.14).

Los niños afectados excretan en la orina grandes cantidades de sulfito, tiosulfato, *S*-sulfocisteína, xantina e hipoxantina. Las concentraciones urinaria y sérica de ácido úrico y la urinaria de sulfato están disminuidas. Se debe usar orina fresca con fines diagnósticos y para la determinación cuantitativa de sulfito, ya que la oxidación de sulfito a sulfato a temperatura ambiente puede dar lugar a resultados falsos negativos. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), el plasma y la orina se observa una elevación de la concentración de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica, P6C.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la sulfito oxidasa y del cofactor del molibdeno en fibroblastos y biopsias hepáticas, respectivamente, o mediante estudios de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la realización de un análisis de la actividad de la sulfito oxidasa en cultivos de células amnióticas y en muestras de vellosidades coriónicas o mediante estudios de ADN. No se conoce la prevalencia de estas deficiencias en la población general, pero probablemente sea muy baja.

No existe ningún tratamiento eficaz. La administración de dosis elevadas de vitamina B_6 (5-100 mg/kg) logra una mejoría de las convulsiones, pero no parece alterar el pronóstico neurológico devastador. La mayoría de los niños muere durante los 2 primeros años de vida. Los pacientes con déficit del cofactor del molibdeno secundario a variantes patogénicas en el *MOCS1* se han beneficiado de la administración de suplementos con **piranopterina cíclica monofosfato** (PMPc), cuyo uso está estudiándose en un ensayo clínico multicéntrico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.5 Triptófano

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El triptófano es un aminoácido esencial y un precursor del ácido nicotínico (niacina) y la serotonina (fig. 103.5). Los trastornos genéticos del metabolismo de la serotonina, uno de los principales neurotransmisores, se abordan en el cap. 103.11.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

En esta enfermedad autosómica recesiva, denominada según el apellido de la primera familia afectada, existe un defecto en el transporte de los aminoácidos monoamino-monocarboxílicos (aminoácidos neutros), incluido el triptófano, a través de la mucosa intestinal y los túbulos renales. La proteína transportadora de estos aminoácidos (**B^0AT1**) está codificada por el gen *SLC6A19*, localizado en el cromosoma 5p15.33. La mayoría de los niños con defecto de Hartnup permanecen asintomáticos. Los pacientes muestran una variabilidad de presentación significativa, relacionada probablemente con factores nutricionales, el entorno y heterogeneidad genética (p. ej., 2 proteínas, TMEM27 y ACE2, que interaccionan con el B^0AT1). Se cree que la disminución de la absorción intestinal de triptófano junto con el aumento de las pérdidas renales puede disminuir la disponibilidad de triptófano para la síntesis de niacina. El **déficit de triptófano** puede empeorar por la malabsorción, como en la enfermedad celiaca. La **fotosensibilidad cutánea** es la principal manifestación clínica en los casos sintomáticos inusuales. La piel se torna áspera y rojiza después de la exposición moderada al sol y, cuando la exposición es más prolongada, surge un *exantema similar al de la pelagra*. El exantema es pruriginoso y parece un eccema crónico. Estos cambios de la piel se han observado en lactantes muy pequeños, de tan solo 10 días de edad. Algunos pacientes presentan una ataxia intermitente que se manifiesta como desequilibrio y deambulación con una base de sustentación amplia. La ataxia dura unos pocos días y generalmente responde a los suplementos de niacina. El desarrollo cognitivo suele ser normal. Sin embargo, dos pacientes de la familia diagnosticada originalmente de esta enfermedad tenían alteraciones cognitivas. Se ha observado la presencia de manifestaciones psiquiátricas episódicas tales como irritabilidad, inestabilidad emocional, depresión y tendencias suicidas; estos cambios suelen asociarse a los brotes de ataxia. En algunos casos se han observado talla baja y glositis atrófica.

La mayor parte de los niños diagnosticados de enfermedad de Hartnup como consecuencia del programa de cribado neonatal han permanecido asintomáticos. Esto indica que existen otros factores que intervienen en la patogenia de esta enfermedad.

El principal hallazgo analítico es la **aminoaciduria**, que está limitada a los aminoácidos neutros (alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina). La excreción urinaria de prolina, hidroxiprolina y arginina permanece normal. Este hallazgo ayuda a diferenciar la enfermedad de Hartnup de otras causas de aminoaciduria

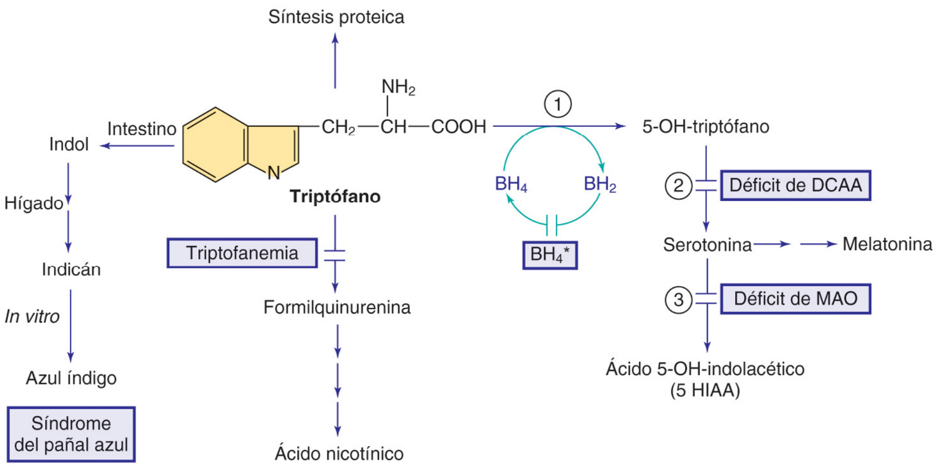

Fig. 103.5 Vías metabólicas del triptófano. BH_4* indica hiperfenilalaninemia debida a déficit de tetrahidrobiopterina (v. fig. 103.1). **Enzimas:** *(1)* triptófano hidrolasa, *(2)* descarboxilasa de l-aminoácidos aromáticos (DCAA), *(3)* monoamino oxidasa (MAO).

generalizada, como el síndrome de Fanconi. Generalmente, la concentración plasmática de los aminoácidos neutros es normal o levemente disminuida. Este hallazgo aparentemente inesperado refleja los mecanismos compensadores necesarios para mantener el transporte y la utilización normal de los aminoácidos. En algunos pacientes se pueden encontrar grandes cantidades de derivados del indol (especialmente, de indicán) por la descomposición del triptófano no absorbido por las bacterias intestinales.

El **diagnóstico** del trastorno de Hartnup se establece mediante la naturaleza intermitente de los síntomas y los hallazgos característicos en el análisis urinario de los aminoácidos. En caso de necesidad, el diagnóstico puede confirmarse molecularmente mediante en el análisis del gen *SLC6A19*.

El **tratamiento** con ácido nicotínico o nicotinamida (50-300 mg/24 h) y una dieta rica en proteínas produce una respuesta favorable en los pacientes con trastorno de Hartnup. Debido a la naturaleza intermitente de las manifestaciones clínicas, la eficacia de estos tratamientos es difícil de evaluar. La prevalencia del trastorno de Hartnup se estima entre 1/20.000 y 1/55.000 nacidos vivos. El pronóstico maternofetal ha sido normal en varias mujeres afectadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.6 Isoleucina, leucina, valina y acidemias orgánicas relacionadas

Oleg A. Shchelochkov, Irini Manoli y Charles P. Venditti

Los primeros pasos de la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR), isoleucina, leucina y valina son similares (v. fig. 103.4). En condiciones catabólicas, los AACR en el tejido muscular sufren una reacción reversible de transaminación catalizada por la transaminasa de los AACR. Los α-cetoácidos formados por esta reacción sufren entonces una descarboxilación oxidativa mediada por el complejo de la deshidrogenasa de los α-cetoácidos de cadena ramificada **(BCKDH)**. El déficit de BCKDH da lugar a la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, mientras que el déficit de enzimas que actúan como mediadoras en pasos más distales provoca la acumulación de ácidos orgánicos específicos de la enzima en la orina, lo que condiciona que los errores congénitos del metabolismo tengan los epónimos **acidemias orgánicas** y **acidurias orgánicas**. Estas alteraciones causan normalmente una acidosis metabólica, que generalmente aparece en los primeros días de vida. Aunque la mayoría de los hallazgos clínicos son inespecíficos, algunas manifestaciones clínicas proporcionan importantes pistas sobre la naturaleza del déficit enzimático. En la figura 103.6 se muestra la forma de abordar el diagnóstico de estos trastornos en los lactantes con sospecha de acidemia orgánica. El diagnóstico se establece habitualmente mediante la identificación y determinación de los ácidos orgánicos específicos en los líquidos corporales (sangre, orina), la identificación de las variantes patogénicas en un gen concreto y mediante análisis enzimático.

Las acidemias orgánicas no se limitan solo a los errores de las vías catabólicas de los AACR. Entre los trastornos que causan acumulación de otros ácidos orgánicos figuran los derivados de la lisina (v. cap. 103.14), los trastornos del ciclo del γ-glutamil (v. cap. 103.11), los asociados al ácido láctico (v. cap. 105) y las acidemias dicarboxílicas asociadas a una degradación defectuosa de los ácidos grasos (v. cap. 104.1).

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

La descarboxilación de la leucina, la isoleucina y la valina se lleva a cabo por un sistema enzimático complejo (deshidrogenasa de los α-cetoácidos de cadena ramificada [BCKDH]) que utiliza la tiamina pirofosfato (vitamina B_1) como coenzima. Esta enzima mitocondrial está formada por cuatro subunidades: $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 y E_3. La subunidad E_3 se comparte con otras 2 deshidrogenasas del organismo, la piruvato deshidrogenasa y la α-cetoglutarato deshidrogenasa. El déficit de cualquiera de estas subunidades causa la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce **(EOOJA)** (v. fig. 103.4), denominada así por el olor dulce a jarabe de arce que desprenden los líquidos corporales, especialmente la orina. Los trastornos clínicos causados por defectos en $E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$, E_2 y E_3 se denominan EOOJA de tipo IA, tipo IB, tipo 2 y tipo 3, respectivamente. Sin embargo, esta clasificación no es muy útil desde el punto de vista clínico, ya que la gravedad de las manifestaciones clínicas no se correlaciona ni se corresponde específicamente con una única subunidad enzimática. Un lactante afectado con un defecto de tipo 1A puede presentar manifestaciones clínicas que oscilan de relativamente leves a muy graves. Una clasificación más útil, basada en los hallazgos clínicos y la respuesta a la administración de tiamina, ha identificado 5 fenotipos de EOOJA.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce clásica

La EOOJA clásica es la que presenta las manifestaciones clínicas **más graves**. La actividad del complejo de la BCKDH en este grupo oscila entre el 0-2% de los controles. Los pacientes con una enfermedad descontrolada o con un control mínimo desarrollan signos de encefalopatía aguda. Los mecanismos subyacentes de esta complicación potencialmente mortal son complejos, pero la leucina y su derivado, el ácido α-cetoisocaproico, parecen ser los factores clave en los que radica la encefalopatía aguda. La elevación de la leucina inhibe competitivamente la captación de otros aminoácidos por el transportador del aminoácido neutro grande (TAANG). La leucina, una vez captada por el tejido cerebral, es metabolizada por la aminotransferasa de los AACR hasta ácido α-cetoisocaproico, lo que conduce a una alteración del metabolismo de neurotransmisores y aminoácidos (glutamato, GABA, glutamina, alanina y aspartato). El ácido α-cetoisocaproico puede inhibir de forma reversible la fosforilación oxidativa y desencadenar acidosis láctica cerebral. En conjunto, estos procesos son nocivos para la función normal de

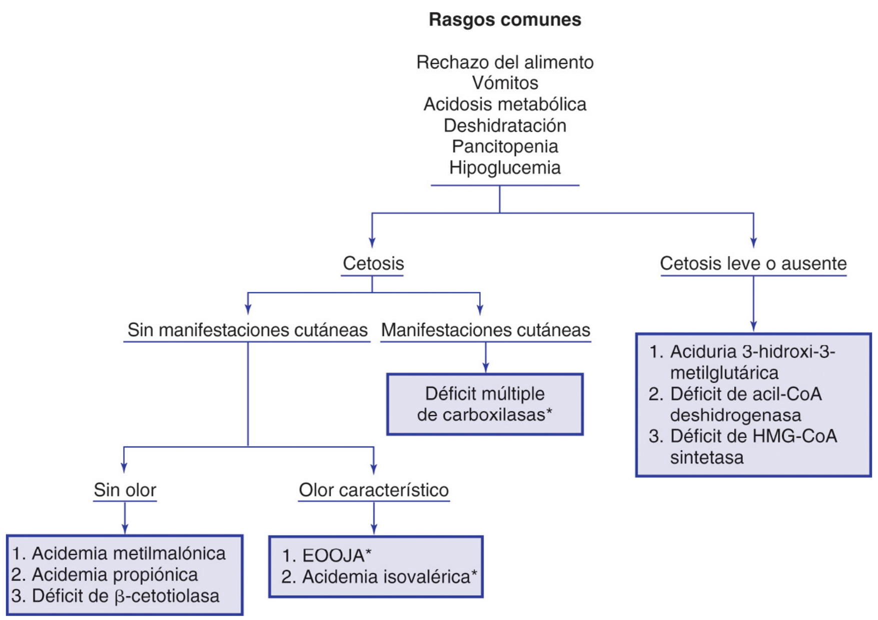

Fig. 103.6 Abordaje clínico de los lactantes con acidemia orgánica. Los *asteriscos* indican enfermedades en las que los pacientes tienen un olor característico (v. texto y tabla 103.2). EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

las neuronas y las células gliales, lo cual se manifiesta clínicamente en forma de encefalopatía y edema cerebral, en un cuadro llamado **leucinosis**. Los lactantes afectados, que parecen estar sanos al nacer, desarrollan trastornos de alimentación y vómitos en los primeros días de vida. Al cabo de unos días presentan letargo y coma. La exploración física revela hipertonicidad y rigidez muscular con opistótonos grave. Los periodos de hipertonicidad alternan con momentos de flacidez, que se manifiestan como movimientos repetitivos de las extremidades («boxeo» y «montar en bicicleta»). Los síntomas neurológicos se confunden generalmente con sepsis generalizada y meningitis. Puede producirse edema cerebral; la mayoría de los lactantes tiene convulsiones y la hipoglucemia es frecuente. A diferencia de la mayoría de los estados hipoglucémicos, la corrección de la glucemia no mejora el cuadro clínico. Aparte de la glucosa sérica, las pruebas analíticas sistemáticas no suelen ser reveladoras, excepto por una cetoacidosis de grado variable. En los pacientes no tratados puede sobrevenir la muerte durante las primeras semanas o meses de vida.

El **diagnóstico** se sospecha a menudo por el peculiar olor a jarabe de arce que se nota en la orina, el sudor y el cerumen. Generalmente, se confirma mediante el análisis de aminoácidos que muestra una notable elevación de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (un estereoisómero de la isoleucina que normalmente no se encuentra en sangre) y una disminución de la alanina. La cifra de leucina suele ser mayor que la de los otros 3 aminoácidos. La orina contiene concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos cetoácidos. Estos cetoácidos se pueden detectar cualitativamente al añadir a la orina unas gotas del reactivo 2,4-dinitrofenilhidracina (al 0,1% en HCl 0,1 N); en los casos positivos se forma un precipitado amarillo de 2,4-dinitrofenilhidrazona. Las pruebas de neuroimagen durante el estado agudo pueden mostrar la presencia de edema cerebral, que es más prominente en el cerebelo, el tronco del encéfalo dorsal, el pedúnculo cerebral y la cápsula interna. Tras la recuperación del estado agudo y con el paso de los años, en las pruebas de neuroimagen se aprecia hipomielinización y atrofia cerebral.

El **tratamiento** del estado agudo está orientado a la hidratación y la eliminación rápida de los AACR y de sus metabolitos de los tejidos y líquidos del organismo. La captación de la leucina por el cerebro y la acumulación del metabolito distalmente, el ácido α-cetoisocaproico, parecen ser los fenómenos metabólicos claves de la encefalopatía de la EOOJA. Por lo tanto, las estrategias del tratamiento de la EOOJA se centran en disminuir la concentración plasmática de leucina para controlar las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

Como el aclaramiento renal de la leucina es escaso, la hidratación por sí sola no produce una mejoría rápida. La *hemodiálisis* es el tratamiento más eficaz en los lactantes graves y se deben instaurar lo más precozmente posible; al cabo de 24 horas se suele observar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina. Se deben administrar calorías y nutrientes suficientes por vía intravenosa u oral tan pronto como sea posible para corregir el estado catabólico del paciente. El edema cerebral, en caso de existir, puede precisar tratamiento con manitol, diuréticos (p. ej., furosemida) o solución salina hipertónica. Contrariamente a lo que dicta la lógica, también se necesitan suplementos de isoleucina y valina para controlar la concentración plasmática de leucina en los pacientes con EOOJA. La administración prudente de isoleucina y valina compite con la leucina por el TAANG en la barrera hematoencefálica y de este modo disminuye la entrada de leucina al sistema nervioso central (SNC) y ayuda a prevenir y tratar la encefalopatía por leucina.

El tratamiento tras la recuperación del proceso agudo requiere la administración de una dieta con bajo contenido en AACR. En el mercado pueden adquirirse fórmulas sintéticas desprovistas de leucina, isoleucina y valina. Debido a que estos aminoácidos no se pueden sintetizar endógenamente, se deben añadir a la dieta cantidades apropiadas para la edad de AACR en forma de proteínas completas. Con el fin de evitar carencias de aminoácidos esenciales, se debe calibrar cuidadosamente la cantidad administrada mediante la realización de análisis de su concentración plasmática, prestando atención a los valores plasmáticos de isoleucina, leucina y valina. En los lactantes afectados cuya concentración plasmática de isoleucina o de valina resulta muy baja aparece un cuadro clínico que recuerda a la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691); la adición de isoleucina o valina a la dieta, respectivamente, acelerará la recuperación del exantema cutáneo. Los pacientes con EOOJA deben seguir la dieta durante toda su vida. El trasplante hepático se ha realizado en algunos casos de EOOJA clásica con resultados prometedores.

El pronóstico a largo plazo de los afectados sigue siendo reservado. En cualquier situación estresante, tal como una infección o una intervención quirúrgica, especialmente en la mitad de la infancia, puede aparecer una cetoacidosis grave, un edema cerebral y la muerte. Los déficits cognitivos y neurológicos de otro tipo constituyen secuelas frecuentes.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermedia (leve)

Los niños con EOOJA intermedia manifiestan una enfermedad más leve tras el periodo neonatal. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y se limitan al SNC. Los pacientes tienen discapacidad intelectual leve o moderada, con o sin crisis convulsivas. Presentan el olor típico a jarabe de arce y excretan en la orina pequeñas cantidades de AACR y sus derivados cetoácidos. Las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina están moderadamente aumentadas, mientras que las de lactato y piruvato suelen ser normales. El diagnóstico se suele realizar durante una enfermedad intercurrente, cuando pueden aparecer los signos y síntomas de la EOOJA clásica. La actividad de la deshidrogenasa es del 3-40% de los controles. Dado que los pacientes con EOOJA sensible a la tiamina suelen tener manifestaciones similares a las que se observan en la variante leve, se recomienda probar con tiamina. Es necesario administrar una dieta semejante a la que se aplica en la EOOJA clásica.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermitente

En la EOOJA intermitente, los niños aparentemente normales desarrollan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargo y coma durante cualquier situación de estrés o catabólica, tal como una infección o una intervención quirúrgica. Durante estas crisis, las pruebas complementarias no se pueden diferenciar de las observadas en la forma clásica y el niño puede morir. El tratamiento de la crisis aguda de EOOJA intermitente es similar al de la forma clásica. Tras la recuperación, aunque la dieta normal se tolera perfectamente, se recomienda administrar una dieta con bajo contenido en AACR. La actividad de la BCKDH en los pacientes con la forma intermitente es mayor que en la variante clásica y puede alcanzar el 40% de la activad de control.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce sensible a la tiamina

Algunos niños con formas leves o intermedias de EOOJA tratados con dosis elevadas de tiamina presentan una mejoría espectacular, tanto clínica como bioquímica. Aunque algunos responden al tratamiento con tiamina a dosis de 10 mg/24 h, otros requieren dosis más elevadas, de hasta 100 mg/24 h, durante al menos 3 semanas antes de presentar una respuesta favorable. Estos pacientes también precisan la administración de dietas con bajo contenido en AACR. La actividad enzimática en estos casos puede ser del 40% de la normal.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce debida al déficit de la subunidad E_3 (EOOJA de tipo 3)

Aunque a veces se denomina «enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce de tipo 3», este trastorno muy poco frecuente conduce a anomalías clínicas y bioquímicas que abarcan a una amplia gama de reacciones mitocondriales. La subunidad E_3, dihidrolipoamida deshidrogenasa, es un componente del complejo de la BCKDH, el complejo de la piruvato deshidrogenasa y el complejo de la α-cetoglutarato deshidrogenasa. Las variantes patogénicas en la dihidrolipoamida deshidrogenasa causan acidosis láctica, elevación del piruvato, así como signos y síntomas parecidos a los de la EOOJA intermedia. Después de los 2 meses de edad se observa la aparición de deterioro neurológico progresivo manifestado por hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anormales progresan a ataxia o a síndrome de Leigh. La muerte puede ocurrir durante la primera infancia.

Los resultados de las pruebas analíticas incluyen acidosis láctica persistente con concentraciones plasmáticas elevadas de piruvato y alanina. Las concentraciones plasmáticas de los AACR están moderadamente aumentadas. Los pacientes excretan en la orina grandes cantidades de lactato, piruvato, α-glutarato, así como de los 3 cetoácidos de cadena ramificada.

No existe ningún tratamiento eficaz. La restricción en la dieta de los AACR y los tratamientos con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han demostrado ser ineficaces.

Genética y prevalencia de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Todas las formas de la EOOJA se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de cada subunidad reside en diferentes cromosomas. El gen de la subunidad $E_{1\alpha}$ *(BCKDHA)* se localiza en el cromosoma 19q13.1-q13.2, el de la subunidad $E_{1\beta}$ *(BCKDHB)* en el cromosoma 6q14.1, el de la subunidad E_2 *(DBT)* en el cromosoma 1p21.2 y el de la subunidad E_3 *(DLD)* en el cromosoma 7q31.1. Es difícil establecer correlaciones entre los genotipos y los fenotipos, y suelen ser imprecisas. La excepción es la EOOJA sensible a tiamina, que se debe a variantes patogénicas en el *DBT*. La mayoría de los afectados son heterocigotos compuestos y heredan 2 alelos patógenos

diferentes. Las variantes patogénicas en el *BCKDHA* (45%) y el *BCKDHB* (35%) representan aproximadamente el 80% de los casos. Las variantes patogénicas en el *DBT* son responsables del 20% de los casos de la EOOJA.

La prevalencia se estima en 1/185.000 nacidos vivos. La forma clásica de la EOOJA es más prevalente en los menonitas del Viejo Orden en EE.UU. y se calcula que la prevalencia es de 1/380 nacidos vivos. Los pacientes afectados de esta población son homocigotos para una variante patogénica determinada (c.1312T > A) en el gen *BCKDHA* que codifica a la subunidad $E_{1\alpha}$.

La detección precoz de la EOOJA es posible mediante métodos de cribado neonatal universales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, y especialmente en aquellos con la forma clásica de EOOJA, el lactante puede encontrarse muy enfermo cuando se reciben los resultados de la prueba de cribado (v. cap. 102). El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis enzimático en cultivos de amniocitos, los cultivos de vellosidades coriónicas, el análisis directo de las vellosidades coriónicas y la identificación de las variantes patogénicas conocidas en el gen mutado.

En mujeres con diferentes formas de EOOJA se han dado casos de embarazos satisfactorios. Se desconoce el potencial teratogénico de la leucina durante la gestación. Es importante controlar estrechamente los valores de isoleucina, leucina y valina antes y durante el embarazo con el fin de minimizar el riesgo de descompensación metabólica y para optimizar la nutrición fetal. Las madres afectadas por EOOJA necesitan una monitorización estrecha y un control meticuloso de la nutrición, los electrolitos y los líquidos durante el posparto.

DÉFICIT DE LA DESHIDROGENASA CINASA DE LOS α-CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Un defecto en la regulación de la deshidrogenasa cinasa de los α-cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH) por la BCKDH cinasa (BCKDK), la enzima responsable de la inactivación del complejo de la BCKDH mediada por la fosforilación, da lugar al fenotipo bioquímico *inverso* de la EOOJA. Las variantes patogénicas en el *BCKDK* disminuyen la regulación negativa por la cinasa, con la consiguiente degradación descontrolada y el agotamiento de isoleucina, leucina y valina en el plasma y el cerebro. Los pacientes con déficit de la BCKDK presentan concentraciones plasmáticas bajas de isoleucina, leucina y valina asociadas a autismo, deterioro intelectual, problemas de la coordinación motora fina y convulsiones.

DÉFICIT DEL TRANSPORTADOR DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

La isoleucina, la leucina y la valina son transportadas a través de la BHE principalmente por el transportador de TAANG LAT1 codificado por el *SLC7A5*. Un defecto en el LAT1 secundario a variantes patogénicas en el *SLC7A5* da lugar a concentraciones bajas de isoleucina, leucina y valina en el cerebro. Los pacientes con este defecto pueden desarrollar síntomas similares a aquellos que tienen déficit de BCKDK, con autismo, microcefalia, retrasos motores groseros y, en algunos casos, convulsiones.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

La acidemia isovalérica (**AIV**) se debe al déficit de la enzima isovaleril coenzima A (CoA) deshidrogenasa (v. fig. 103.4). La disminución o la pérdida de actividad de la isovaleril-CoA deshidrogenasa provoca un deterioro de la degradación de la leucina. La acumulación de derivados del ácido valérico, isovalerilcarnitina, isovalerilglicina y ácido 3-hidroxiisovalérico puede detectarse en líquidos corporales, lo que permite el diagnóstico bioquímico y la detección selectiva. Clínicamente, la evolución de la AIV es sumamente variable, desde prácticamente asintomática hasta casos graves. La introducción del cribado neonatal y del control proactivo de la AIV cambió su perspectiva y su evolución clínica. Los hermanos mayores de recién nacidos sintomáticos muestran un genotipo y anomalías bioquímicas idénticas, pero sin manifestaciones clínicas, lo que sugiere que la detección presintomática de los pacientes afectados en el cribado neonatal puede mejorar los resultados clínicos.

Los pacientes con AIV grave pueden manifestar vómitos, acidosis grave, hiperamoniemia, hipoglucemia, hipocalcemia y supresión de la médula ósea en el periodo infantil, que puede seguirse de letargo, convulsiones y coma, e incluso de muerte si no se instaura el tratamiento adecuado. Lo vómitos pueden llegar a ser tan intensos que sugieren una estenosis pilórica. El característico olor a *pies sudados o queso rancio* puede estar presente. Los lactantes que sobreviven a este episodio agudo corren riesgo de desarrollar episodios de descompensación metabólica en etapas posteriores de la vida. En la forma leve sin tratamiento es posible que no aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de la AIV grave (vómitos, letargo, acidosis o coma) hasta que el niño tiene unos cuantos meses o años. Los episodios agudos de descompensación metabólica pueden aparecer durante un estado catabólico, como infecciones, deshidratación, cirugías o una ingesta hiperproteica. Los episodios agudos pueden confundirse con un cuadro de cetoacidosis diabética. Algunos pacientes pueden experimentar episodios agudos y recurrentes de pancreatitis.

Las **pruebas analíticas** durante las crisis agudas revelan cetoacidosis, neutropenia, trombocitopenia y, en ocasiones, pancitopenia. Algunos pacientes pueden presentar hipocalcemia, hipoglucemia e hiperamoniemia moderada o grave. El aumento de la concentración plasmática de amoniaco puede sugerir una alteración en el ciclo de la urea (v. cap. 103.12). Sin embargo, en los defectos del ciclo de la urea, el lactante no suele mostrar una cetoacidosis significativa (v. fig. 103.6).

El **diagnóstico** se confirma al poner de manifiesto una notable elevación del ácido isovalérico y de sus metabolitos (isovalerilglicina, ácido 3-hidroxiisovalérico) en los líquidos corporales, especialmente la orina. La isovalerilcarnitina (C5-carnitina) es la principal sustancia en plasma. La C5-carnitina se puede medir en gotas de sangre seca, lo que permite el cribado neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem. El diagnóstico puede confirmarse mediante un análisis molecular del gen *IVD*. En algunos pacientes con resultados contradictorios puede ser necesario medir la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos cutáneos.

El **tratamiento** de la crisis aguda tiene como objetivo hidratar al paciente, corregir el estado catabólico (proporcionando la cantidad adecuada de calorías por vía oral o intravenosa), corregir la acidosis metabólica y facilitar la excreción del ácido isovalérico. La L-carnitina (100 mg/kg/24 h, v.o.) también incrementa la eliminación de ácido isovalérico mediante la generación de isovalerilcarnitina, que se excreta por la orina. Debido a que la isovalerilglicina tiene un aclaramiento renal elevado, algunos centros recomiendan administrar glicina (250 mg/kg/24 h) para aumentar la formación de isovalerilglicina. La restricción transitoria de la ingesta proteica (menos de 24 horas) pueden resultar beneficiosa en algunos casos. En los pacientes con hiperamoniemia significativa (amoniaco en sangre >200 µmol/l) se deben usar métodos de eliminación del amoniaco sanguíneo (v. cap. 103.12). La terapia renal sustitutiva puede ser necesaria cuando fracasan las medidas descritas previamente para lograr una mejoría clínica y bioquímica significativa. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con AIV exige la restricción proteica, ajustando la ingesta a la edad (raciones dietéticas de proteínas recomendadas). Los pacientes se benefician de suplementos de carnitina, con o sin glicina. La administración precoz del tratamiento adecuado permite un desarrollo normal del paciente.

El **diagnóstico prenatal** puede lograrse mediante análisis enzimáticos en cultivo de amniocitos o, si se conocen las mutaciones etiológicas, mediante el análisis del gen *IVD*. Se han descrito casos de embarazo con resultados favorables. En EE.UU., así como en otros países, se usan métodos de cribado neonatal universal para detectar la AIV (v. cap. 102). La AIV se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el *IVD*. La prevalencia de la AIV se calcula entre 1/62.500 (en regiones de Alemania) y 1/250.000 nacidos vivos (en EE.UU.).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS (DEFECTOS DEL CICLO DE LA BIOTINA)

La **biotina** es una vitamina hidrosoluble que actúa como un cofactor para las 4 enzimas carboxilasas en los seres humanos: piruvato carboxilasa, acetil-CoA carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa. Estas 2 últimas participan en las vías catabólicas de la leucina, la isoleucina y la valina (v. fig. 103.4).

La mayor parte de la biotina de la dieta está unida a las proteínas. La biotina libre se genera en el intestino por la acción de las enzimas digestivas, mediante las bacterias intestinales y quizá mediante la biotinidasa. La **biotinidasa**, que se encuentra en el suero y la mayoría de los tejidos del organismo, también es esencial para el reciclaje de la biotina en el organismo al liberarla de las apoenzimas (carboxilasas; v. fig. 103.4). La biotina libre debe formar un enlace peptídico covalente con la apocarboxilasas para formar la enzima activada (holocarboxilasa). Esta unión está catalizada por la holocarboxilasa sintetasa. El déficit de esta actividad enzimática o de la biotinidasa se traduce en un funcionamiento inadecuado de todas las carboxilasas y en acidemias orgánicas.

Déficit de holocarboxilasa sintetasa

Los lactantes con esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, desarrollan síntomas en las primeras semanas de vida. Estos síntomas pueden aparecer en un periodo que oscila desde unas pocas horas después del nacimiento hasta los 8 años vida. Clínicamente, los lactantes afectados, que parecen normales poco después de nacer, desarrollan dificultades respiratorias (taquipnea y apnea). También suelen presentar

problemas de alimentación, vómitos e hipotonía. Cuando la enfermedad no se trata, se observa un *exantema eritematoso generalizado con exfoliación y alopecia*, fallo de medro, irritabilidad, crisis convulsivas, letargo e incluso coma. El retraso del desarrollo es frecuente. La inmunodeficiencia se pone de manifiesto como una predisposición a infecciones. La orina puede tener un olor peculiar, que se ha descrito como similar al de la «orina de gato». El exantema, cuando está presente, ayuda a diferenciar esta enfermedad de otras acidemias orgánicas (v. fig. 103.6).

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen acidosis metabólica, cetosis, hiperamoniemia y la presencia en los líquidos corporales de diversos ácidos orgánicos (ácido láctico, ácido 3-metilcrotónico, 3-metilcrotonglicina, tigliglicina, ácido 3-OH-propiónico, ácido metilcítrico y ácido 3-hidroxiisovalérico). El **diagnóstico** se confirma identificando a las variantes patogénicas en el gen *HLCS* o mediante el análisis enzimático en linfocitos y cultivos de fibroblastos. La mayor parte de las variantes patogénicas hacen que la enzima tenga un valor de K_m (constante de disociación de Michaelis-Menten) elevado para la biotina; la actividad enzimática se restablece en estos pacientes mediante la administración de dosis altas de biotina. El cribado neonatal puede identificar a los lactantes con déficit de holocarboxilasa sintetasa mediante la detección de una elevación de la C5-OH-carnitina en la espectrometría de masas en tándem. El análisis enzimático de la biotinidasa es normal en estos lactantes.

El **tratamiento** con biotina (10 mg/día, por vía oral) se suele traducir en una mejoría de las manifestaciones clínicas y puede normalizar las alteraciones bioquímicas. El diagnóstico y el tratamiento precoces son cruciales para prevenir la lesión neurológica irreversible. Sin embargo, en algunos casos no se logra la resolución completa ni siquiera con dosis elevadas de biotina (hasta 60 mg/día).

El gen de la holocarboxilasa sintetasa *(HLCS)* se localiza en el cromosoma 21q22.13. El **diagnóstico prenatal** puede lograrse mediante un análisis molecular prenatal de las variantes patogénicas conocidas del *HLCS* o analizando la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas. Las mujeres embarazadas que habían tenido previamente hijos con déficit de holocarboxilasa sintetasa recibieron tratamiento con biotina al final del embarazo. Sus hijos fueron normales al nacer, pero todavía no se conoce con seguridad la eficacia del tratamiento prenatal.

Déficit de biotinidasa

El deterioro de la actividad de la biotinidasa se traduce en un déficit de biotina. Los lactantes afectados pueden desarrollar manifestaciones clínicas semejantes a las observadas en caso de déficit de holocarboxilasa sintetasa. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en este último caso, los síntomas suelen aparecer más tarde, cuando el niño tiene varios meses o años de vida. El retraso en el inicio de los síntomas se debe probablemente a la presencia de biotina libre procedente de la madre o la dieta. Las manifestaciones clínicas se limitan principalmente a la piel y al sistema nervioso central. Pueden observarse dermatitis atópica o seborreica, candidiasis, alopecia, ataxia, crisis convulsivas (generalmente mioclónicas), hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia del nervio óptico, sordera neurosensorial e inmunodeficiencia por anomalías de la función de los linfocitos T. Se ha descrito un pequeño número de niños con *dermatitis seborreica intratable y déficit de biotinidasa parcial* (15-30% de actividad) en los que la dermatitis se resolvió con la administración de biotina; por lo demás se trataba de niños asintomáticos. En los programas de cribado se han identificado niños y adultos asintomáticos con este déficit enzimático. En la mayoría de los casos se ha puesto de manifiesto un déficit de biotinidasa parcial. Con la instauración del cribado neonatal universal y la identificación y el tratamiento precoces de los pacientes afectados, es previsible que desaparezca esta enfermedad clínica.

Las **pruebas analíticas** y el patrón de ácidos orgánicos en los líquidos corporales recuerdan a los asociados al déficit de holocarboxilasa sintetasa (v. antes). El **diagnóstico** se puede establecer midiendo la actividad enzimática en suero o identificando al gen mutado. El **tratamiento** con biotina libre (5-20 mg/día) logra una mejoría clínica y bioquímica espectacular. También se recomienda la administración de biotina en los casos de déficit parcial de biotinidasa. Se estima que la prevalencia de esta enfermedad autosómica recesiva es de 1/60.000 nacidos vivos. El gen de la biotinidasa *(BTD)* está localizado en el cromosoma 3p25.1. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la identificación de las variantes patogénicas en el *BTD* o, con menos frecuencia, midiendo la actividad de la enzima en las células amnióticas, aunque en la práctica rara vez se utiliza una estrategia prenatal.

Déficit múltiple de carboxilasas debido a un déficit de biotina adquirido

El déficit adquirido de biotina puede surgir en lactantes que reciben nutrición parenteral total sin biotina añadida, en pacientes que reciben antiepilépticos de forma prolongada (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina) y en niños con síndrome de intestino corto o diarrea crónica que están recibiendo fórmulas con bajo contenido en biotina. La ingestión excesiva de huevos crudos también puede causar un déficit de biotina, ya que la proteína avidina de la clara del huevo fija la biotina, disminuyendo su absorción. Los lactantes con déficit de biotina pueden desarrollar dermatitis, alopecia e infecciones cutáneas por *Candida*. Este cuadro suele responder al tratamiento con biotina oral.

DÉFICIT DE 3-METILCROTONIL-CoA CARBOXILASA

Esta enzima es 1 de las 4 carboxilasas que requieren biotina como cofactor (v. fig. 103.4). Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit aislado de esta enzima y las alteraciones del metabolismo de la biotina (déficit múltiple de carboxilasas) que causan una disminución de la actividad de las 4 carboxilasas (v. antes). La 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC) en una enzima heteromérica compuesta por las subunidades α (contiene biotina) y β, codificadas por los genes *MCCC1* y *MCCC2*, respectivamente. El déficit de 3-MCC puede detectarse durante el periodo neonatal identificando una elevación de la 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5-OH) en gotas de sangre seca. El cribado neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem ha identificado a un número inesperadamente elevado de lactantes con déficit de 3-MCC, cuya prevalencia oscila entre 1/2.400 y 1/68.000.

Las **manifestaciones clínicas** son muy variables, y oscilan desde adultos completamente asintomáticos (incluyendo a las madres de los lactantes afectados) a niños que debutan con retraso del desarrollo sin episodios de descompensación metabólica, a pacientes con convulsiones hiperamoniemia y acidosis metabólica. En el déficit grave de 3-MCC, los lactantes afectados que han presentado una evolución normal desarrollan un episodio agudo de vómitos, hipotonía, letargo y convulsiones tras una infección leve, progresando en algunas ocasiones a complicaciones potencialmente mortales (p. ej., síndrome de Reye, coma). En los pacientes propensos a estos síntomas, el inicio suele situarse entre las 3 semanas y los 3 años de vida. El 85-90% de los lactantes identificados mediante cribado neonatal permanecen aparentemente asintomáticos. No se sabe el motivo de las diferencias en los resultados. Ninguno de los síntomas mencionados hasta ahora pueden atribuirse claramente al grado de déficit enzimático.

Los resultados de las **pruebas analíticas** durante el episodio agudo comprenden acidosis metabólica leve o moderada, cetosis, hipoglucemia, hiperamoniemia y concentraciones séricas elevadas de transaminasas hepáticas. En la orina se encuentran grandes cantidades de ácido 3-hidroxiisovalérico y 3-metilcrotonilglicina. La excreción urinaria del ácido 3-metilcrotónico no suele estar aumentada en esta enfermedad debido a que el 3-metilcrotonil-CoA se transforma en ácido 3-hidroxivalérico. El perfil plasmático de acilcarnitina muestra una elevación de la 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5-OH). Es frecuente hallar un déficit secundario grave de carnitina. Desde el punto de vista bioquímico, se debe diferenciar el déficit de 3-MCC del déficit múltiple de carboxilasas (v. antes), en la que, aparte del ácido 3-hidroxiisovalérico, también están presentes en ácido láctico y los metabolitos del ácido propiónico. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante el análisis molecular o a través de la determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos. Para descartar el déficit de múltiples carboxilasas es preciso documentar las actividades normales de otras carboxilasas.

El **tratamiento** de los episodios agudos es similar al de la acidemia isovalérica (v. antes). La hidratación y las medidas para corregir la hipoglucemia y la acidosis metabólica grave mediante la infusión de bicarbonato sódico y glucosa deben iniciarse con rapidez. El déficit de carnitina secundario, observado hasta en el 50% de los pacientes, puede corregirse mediante suplementos de L-carnitina. En los pacientes sintomáticos, algunos centros recomiendan mantener la ingesta proteica en las raciones dietéticas recomendadas junto a la administración oral de L-carnitina y el control proactivo de situaciones catabólicas. En la mayoría de estos pacientes se espera un crecimiento y un desarrollo normales.

El déficit de 3-MCC se hereda con un carácter autosómico recesivo. El gen de la subunidad α *(MCCC1)* se encuentra en el cromosoma 3q27.1 y el de la subunidad β *(MCCC2)* en el cromosoma 5q13.2. Las variantes patogénicas en cualquiera de estos genes ocasionan un déficit enzimático con características clínicas solapadas.

ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS

Las acidurias 3-metilglutacónicas son un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos caracterizados por una excreción excesiva de ácido 3-metilglutacónico en la orina (tabla 103.2). Otros metabolitos detectados en

Tabla 103.2 Acidurias 3-metilglutacónicas

GRUPO	TRASTORNO	GEN (CROMOSOMA)	CLASIFICACIÓN PREVIA	MECANISMO DE LA ENFERMEDAD	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
Aciduria 3-metilglutacónica primaria	Déficit de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	*AUH* (9q22.31)	Tipo I	Déficit enzimático en la vía de degradación de la leucina	Dependiendo de la edad, la presentación es variable, desde pacientes más jóvenes asintomáticos a pacientes de más edad con leucoencefalopatía progresiva
Aciduria 3-metilglutacónica secundaria	Síndrome de Barth	*TAZ* (Xq28)	Tipo II	Remodelación defectuosa de fosfolípidos	Herencia ligada al cromosoma X, miocardiopatía, fibroelastosis endocárdica, miopatía proximal, fallo de medro, neutropenia, rasgos dismórficos
	Síndrome de Costeff	*OPA3* (19q13.32)	Tipo III	Disfunción de la membrana mitocondrial	Atrofia progresiva del nervio óptico, corea, paraparesia espástica, deterioro cognitivo
	Síndrome MEGDEL	*SERAC1* (6q25.3)	Tipo IV	Remodelación defectuosa de los fosfolípidos	Sordera progresiva, distonía, espasticidad, cambios de los ganglios basales
	Trastorno asociado a *TMEM70*	*TMEM70* (8q21.11)	Tipo IV	Disfunción de la membrana mitocondrial	Retraso del desarrollo fallo de medro, descompensaciones metabólicas, microcefalia, miocardiopatía, rasgos dismórficos
	Aciduria 3-metilglutacónica, sin otra especificación	Desconocido	Tipo IV	Desconocido	Presentación variable
	Síndrome DCMA	*DNAJC19* (3q26.33)	Tipo V	Disfunción de la membrana mitocondrial	Miocardiopatía, ataxia, atrofia del nervio óptico, fallo de medro

pacientes con aciduria 3-metilglutacónica son el ácido 3-metilglutárico y el ácido 3-hidroxivalérico. La clasificación actual distingue una variante primaria y otra secundaria. La aciduria 3-metilglutacónica **primaria** se debe al déficit de la 3-metilglutaconil-CoA hidratasa mitocondrial (v. fig. 103.4), conocida antiguamente como *aciduria 3-metilglutacónica de tipo I*. La aciduria 3-metilglutacónica **secundaria** puede subdividirse en función del mecanismo subyacente (p. ej., remodelación deficiente de los fosfolípidos frente a disfunción de la membrana mitocondrial) o en la causa molecular conocida. La aciduria 3-metilglutacónica secundaria conocida abarca al síndrome asociado al *TAZ* **(síndrome de Barth),** la aciduria 3-metilglutacónica asociada al *OPA3* **(síndrome de Costeff),** el síndrome asociado al *SERAC1* **(síndrome MEGDEL),** el síndrome asociado al *TMEM70*, y el síndrome asociado al *DNAJC19* **(síndrome DCMA)**.

Una aciduria 3-metilglutacónica significativa y persistente con una evaluación molecular negativa para causas genéticas conocidas representa a un grupo heterogéneo llamado aciduria 3-metilglutacónica **sin otras especificaciones** a la espera de su caracterización molecular. La aciduria 3-metilglutacónica primaria y secundaria debe diferenciarse de las elevaciones urinarias leves y transitorias del ácido 3-metilglutacónico observadas en pacientes afectados por otros procesos metabólicos, como trastornos mitocondriales de diversas etiologías.

Aciduria 3-metilglutaconil-CoA hidratasa

Se han descrito dos formas clínicas principales del déficit de la 3-metilglutaconil-CoA hidratasa (v. fig. 103.4). La forma **infantil** puede cursar con hallazgos inespecíficos del neurodesarrollo, como retraso o regresión del habla, movimientos coreoatetoides, atrofia del nervio óptico y retraso psicomotriz leve. Durante un estado catabólico puede aparecer acidosis metabólica. En la forma del **adulto**, los individuos afectados pueden permanecer asintomáticos hasta la segunda o tercera décadas de la vida, cuando aparece un cuadro clínico de *leucoencefalopatía lentamente progresiva* con atrofia del nervio óptico, disartria, ataxia, espasticidad y demencia. En la RM cerebral se observan típicamente alteraciones de la sustancia blanca que pueden aparecer varios años antes que los síntomas clínicos. También se ha descrito la existencia de niños y adultos afectados asintomáticos. Los pacientes excretan grandes cantidades de ácido 3-metilglutacónico y cantidades moderadas de ácido 3-hidroxiisovalérico y ácido 3-metilglutárico en la orina. El tratamiento con L-carnitina puede ser de ayuda en algunos pacientes. No se ha determinado la eficacia de una dieta con bajo contenido en leucina. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima hidratasa *(AUH)* se localiza en el cromosoma 9q22.31.

Síndrome de Barth (trastorno asociado al *TAZ*)

Esta enfermedad ligada al cromosoma X se debe al déficit de *tafazina*, una proteína mitocondrial codificada por el gen *TAZ*. Esta enzima es necesaria para remodelar la cardiolipina inmadura hacia su forma madura. La cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, es crucial para la integridad de la membrana mitocondrial interna. Las **manifestaciones clínicas** del síndrome de Barth, que generalmente aparecen en el primer año de vida en un lactante varón, incluyen miocardiopatía, hipotonía, retraso del crecimiento, hipoglucemia y neutropenia leve a grave. El comienzo de las manifestaciones clínicas puede ser tan tardío y retrasarse hasta la edad adulta, pero la mayoría de los individuos afectados se vuelven sintomáticos durante la adolescencia. Cuando el paciente sobrevive a la infancia, puede ocurrir una cierta mejoría con la edad. El desarrollo cognoscitivo suele ser normal, aunque es posible un retraso en la función motriz y discapacidades del aprendizaje.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen un aumento leve o moderado de la excreción urinaria de los ácidos 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 2-etilhidracrílico. A diferencia de lo que sucede en la aciduria 3-metilglutacónica primaria (de tipo I), la excreción urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico no está aumentada. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil-CoA hidratasa es normal. La *neutropenia es un hallazgo frecuente.* En algunos casos se observa acidosis láctica, hipoglucemia, hipocolesterolemia, un valor bajo de prealbúmina y una ultraestructura mitocondrial anormal. La cardiolipina total y las subclases de cardiolipina se encuentran muy reducidas en los cultivos de los fibroblastos cutáneos de estos pacientes. El cociente monolisocardiolipina/cardiolipina en los cultivos de fibroblastos puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico en los pacientes con resultados moleculares negativos o contradictorios. Dada la inespecificidad de la presentación, es posible que el cuadro no se diagnostique ni se declare con la frecuencia que debería.

Esta enfermedad se transmite *ligada al cromosoma X* con carácter recesivo. El gen *(TAZ)* se ha localizado en el cromosoma Xq28. Se cree que la modesta aciduria 3-metilglutacónica observada en el síndrome de Barth está relacio-

nada con el defecto de la membrana mitocondrial causante de la pérdida de este ácido orgánico. *No existe ningún tratamiento específico*. Los pacientes con una respuesta insatisfactoria al tratamiento médico de la miocardiopatía pueden beneficiarse de un trasplante cardiaco. Una dosis diaria de ácido acetilsalicílico parece disminuir el riesgo de ictus.

Aciduria 3-metilglutacónica asociada al *OPA3* (síndrome de Costeff)

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con síndrome de Costeff consisten en atrofia del nervio óptico de comienzo precoz y posterior aparición de movimientos coreoatetoides, espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo. Los pacientes excretan cantidades moderadas de ácido 3-metilglutacónico y ácido 3-metilglutárico. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil-CoA hidratasa es normal. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enfermedad *(OPA3)* se halla en el cromosoma 19q13.32. Se cree que las variantes patogénicas del *OPA3* provocan una disfunción de la cadena de transporte de los electrones. El tratamiento es sintomático.

Trastornos descritos antiguamente como aciduria 3-metilglutacónica de tipo IV

La aciduria 3-metilglutacónica de tipo IV representa a un grupo de trastornos con una etiología genética diversa. Dos trastornos de este grupo se han vinculado con una etiología molecular específica, mientras en otros cuadros se sigue a la espera de descubrir su defecto molecular subyacente.

El **síndrome MEGDEL** (aciduria 3-*me*til*g*lutacónica con sordera (*d*eafness), *e*ncefalopatía y un cuadro de tipo *L*eigh) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones nocivas en el *SERAC1* en el cromosoma 6q25.3. Los pacientes afectados experimentan sordera progresiva, distonía, espasticidad y lesión de los ganglios basales, de forma parecida a los pacientes con síndrome de Leigh. El tratamiento es sintomático.

El **trastorno asociado al *TMEM70*** también se hereda con un carácter autosómico recesivo, Las variantes patogénicas en el *TMEM70* dan lugar a una deficiencia del complejo V mitocondrial, aunque se desconoce el mecanismo exacto de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas consisten en retraso del desarrollo, regresión del desarrollo, episodios parecidos al síndrome de Reye, discapacidad intelectual, fallo de medro, miocardiopatía y hallazgos dismórficos. Los pacientes son propensos a sufrir descompensación metabólica, caracterizada por hiperamoniemia (hasta 900 μmol/l) y acidosis láctica, frecuente en el primer año de vida. Los episodios **hiperamoniémicos agudos** se tratan con glucosa intravenosa, emulsión de lípidos, fármacos que eliminan el amoniaco y en ocasiones con hemodiálisis. El tratamiento a largo plazo que se ha descrito consiste en L-carnitina, coenzima Q_{10} y sustitución con bicarbonato (p. ej., ácido cítrico/citrato sódico). Los pacientes necesitan un intervalo de monitorización ecocardiográfica y electrocardiográfica (ECG) para poder establecer el diagnóstico con celeridad y tratar la miocardiopatía.

Síndrome DCMA (síndrome asociado al *DNAJC19*, aciduria 3-metilglutacónica de tipo V)

El síndrome DCMA (miocardiopatía dilatada con ataxia) es un trastorno autosómico recesivo novedoso identificado en descendientes de las colonias huteritas de Dariusleut canadienses que habitan las grandes llanuras de Norteamérica. Tal y como sugiere la denominación abreviada de este trastorno, los individuos afectados desarrollan miocardiopatía dilatada, intervalo QTc largo y afectación del SNC. Los síntomas neurológicos consisten en discapacidad intelectual, afectación cerebelosa y atrofia óptica. El crecimiento está afectado en todos los pacientes. La restricción del crecimiento intrauterino se observa hasta en el 50% de los pacientes. En los niños es frecuente observar criptorquidia e hipospadias. El análisis de ácidos orgánicos en la orina revela una elevación de los ácidos 3-metilglutacónico y 3-metilglutárico. Las variantes patogénicas en el DNAJC19 (3q26.33) son la etiología subyacente del síndrome DCMA. El tratamiento es sintomático. Una monitorización mediante ecocardiografía y ECG repetida puede identificar de forma prospectiva a los pacientes que necesitan tratamiento de la miocardiopatía y del intervalo QTc largo.

DÉFICIT DE β-CETOTIOLASA (3-OXOTIOLASA) (DÉFICIT DE ACETOACETIL-CoA TIOLASA [T_2] MITOCONDRIAL)

Esta enzima mitocondrial reversible participa en los pasos finales del catabolismo de la isoleucina y en la cetólisis. En la vía catabólica de la isoleucina, la enzima escinde la 2-metilacetoacetil-CoA a propionil-CoA y acetil-CoA (v. fig. 103.4). En la vía oxidativa de los ácidos grasos, la enzima genera 2 moles de acetil-CoA a partir de 1 mol de acetoacetil-CoA (fig. 103.7). La misma enzima sintetiza 2-metilacetoacetato-CoA y acetoacetil-CoA en la dirección inversa. El sello distintivo de este trastorno es la **cetoacidosis**, desencadenada a menudo por infecciones, ayuno prolongado y una sobrecarga proteica grande. No se conoce con detalle el mecanismo de la cetosis en este cuadro, ya que en esta deficiencia enzimática cabría esperar un deterioro en la formación de cetonas (fig. 103.7). Se postula que el exceso de acetoacetil-CoA producido por otras fuentes puede usarse como sustrato para la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA en el hígado.

Las **manifestaciones clínicas** son bastante variables y oscilan desde casos leves con un desarrollo normal hasta episodios graves de acidosis que empiezan en el primer año de vida y que provocan un deterioro cognitivo grave. A menos que se identifique en el cribado neonatal, los niños afectados debutan con episodios intermitentes de cetoacidosis sin causa aparente. Estos episodios suelen aparecer tras infecciones intercurrentes y responden típicamente al tratamiento con líquidos y bicarbonato administrados por vía intravenosa. Durante las crisis es posible observar una hiperamoniemia leve o moderada. En casos aislados, se ha notificado la presencia de hipoglucemia o hiperglucemia. Entre los episodios, el niño puede estar completamente asintomático y tolera bien una dieta con contenido proteico normal. En la mayoría de los niños el desarrollo cognitivo es normal. Los episodios pueden ser diagnosticados erróneamente como una intoxicación por salicilatos debido a la similitud de los hallazgos clínicos y la interferencia de las concentraciones elevadas en sangre de acetoacetato con el análisis colorimétrico de salicilatos.

Las **pruebas analíticas** durante la crisis aguda revelan cetoacidosis e hiperamoniemia. La detección de cetonas en la orina y la hiperglucemia puede interpretarse como una cetoacidosis diabética y es preciso mantener un índice de sospecha elevado para identificar este trastorno metabólico. El análisis de ácidos orgánicos en la orina puede aportar pistas para establecer un diagnóstico correcto. La orina contiene grandes cantidades de 2-metilacetoacetato y de su producto de descarboxilación, butanona, 2-metil-3-hidroxibutirato y tigliglicina. Unas concentraciones más bajas de estos metabolitos urinarios pueden verse cuando los pacientes están estables. También puede haber una hiperglucemia leve. El perfil plasmático de acilcarnitina muestra elevaciones de las carnitinas C5:1 y C5-OH, aunque estos metabolitos pueden normalizarse entre los episodios catabólicos. Las elevaciones mínimas de las carnitinas C5:1 y C5-OH pueden dar lugar a resultados falsos negativos en el cribado neonatal de los lactantes afectados que se encontraban clínicamente bien en el momento de obtener la muestra de sangre. Se deben diferenciar los hallazgos clínicos y bioquímicos de los observados en las acidemias propiónica y metilmalónica (v. más adelante).

El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en hidratación. Una acidosis metabólica recalcitrante puede ser lo suficientemente grave como para precisar la perfusión de bicarbonato. Una solución de glucosa al 10% con los electrolitos apropiados se usa para suprimir el catabolismo proteico, la lipólisis y la cetogénesis. Se recomienda la restricción de la ingestión de proteínas en la dieta hasta las necesidades fisiológicas apropiadas para la edad como tratamiento a largo plazo. También se recomienda la administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) para prevenir el posible déficit de carnitina secundario. El pronóstico a largo plazo para alcanzar una vida normal parece muy favorable. Se han comunicado embarazos y partos normales.

El déficit de β-cetiolasa es hereditario y se transmite con carácter autosómico recesivo y puede ser más prevalente de lo que se ha apreciado hasta este momento. El gen *(ACAT1)* de esta enzima se localiza en el cromosoma 11q22.3. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis molecular del gen *ACAT1* o mediante análisis enzimático de leucocitos o cultivos de fibroblastos.

DÉFICIT DE ACETOACETIL-CoA TIOLASA CITOSÓLICA

Esta enzima cataliza la síntesis citosólica de acetoacetil-CoA a partir de dos moles de acetil-CoA (v. fig. 103.7). La acetoacetil-CoA citosólica es el precursor de la síntesis hepática del colesterol. La acetoacetil-CoA tiolasa debe diferenciarse de la tiolasa mitocondrial (v. anteriormente y fig. 103.4). Las manifestaciones clínicas en los pacientes con este déficit enzimático tan poco frecuente están completamente caracterizadas. Los pacientes pueden desarrollar un retraso grave y progresivo del desarrollo, hipotonía y movimientos coreoatetoides en los primeros meses de vida. Las pruebas analíticas son inespecíficas; se pueden apreciar concentraciones elevadas de lactato, piruvato, acetoacetato y 3-hidroxibutirato en sangre y orina. Un paciente presentaba concentraciones normales de acetoacetato y 3-hidroxibutirato. El diagnóstico puede facilitarse al demostrar el déficit de la actividad de la tiolasa citosólica en una biopsia hepática o cultivos de fibroblastos, o por el

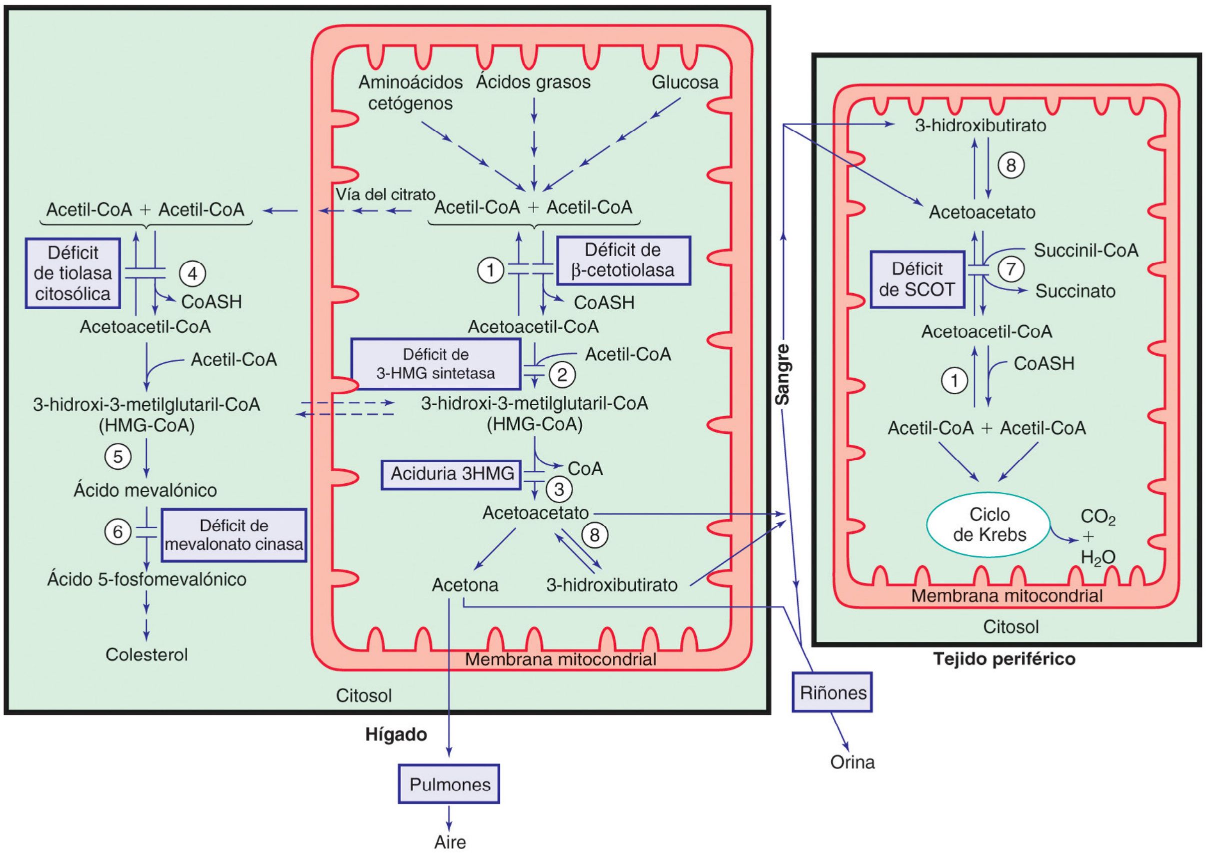

Fig. 103.7 **Síntesis (hígado) y metabolismo (tejidos periféricos) de los cuerpos cetónicos y el colesterol. Enzimas:** *(1)* acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial, *(2)* HMG-CoA sintetasa, *(3)* HMG-CoA liasa, *(4)* acetoacetil-CoA tiolasa citosólica, *(5)* HMG-CoA reductasa, *(6)* mevalónico cinasa, *(7)* succinil-CoA:3-cetoácido CoA transferasa (SCOT), *(8)* 3-hidroxibutirato deshidrogenasa.

análisis del ADN. No se ha descrito ningún tratamiento eficaz, aunque una dieta pobre en grasas ayudó a disminuir la cetosis en un paciente.

DÉFICIT DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-CoA SINTETASA MITOCONDRIAL

Esta enzima cataliza la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA a partir de acetoacetil-CoA y acetil-CoA en la mitocondria. Este paso es de crucial importancia en la síntesis de los cuerpos cetónicos en el hígado (v. fig. 103.7). Se han descrito unos pocos pacientes con este déficit. El síndrome clínico principal es una hipoglucemia hipocetósica desencadenada por estrés fisiológico, como infecciones o ayuno. La edad en el momento de presentación osciló entre la lactancia y los 6 años. Los niños suelen estar asintomáticos antes de los episodios y pueden mantenerse estables con un tratamiento apropiado después de la recuperación (excepto por una leve hepatomegalia con infiltración grasa). Los episodios futuros pueden prevenirse evitando el ayuno prolongado durante las enfermedades intercurrentes subsiguientes. La hepatomegalia fue un hallazgo físico observado en estos pacientes. Las **pruebas analíticas** consisten en hipoglucemia, acidosis con cetosis leve o sin cetosis, elevación de las pruebas de función hepática y aciduria dicarboxílica masiva. Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con los observados en pacientes con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos (v. cap. 104.1). A diferencia de esta última enfermedad, en los pacientes con déficit de HMG-CoA sintetasa, las concentraciones sanguíneas de conjugados de acilcarnitina son negativos para los hallazgos de acilcarnitina característicos de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. El tratamiento del déficit de carnitina secundario mediante suplementos de L-carnitina puede elevar la concentración plasmática de acetilcarnitina (C2-carnitina), reflejando probablemente la acumulación intracelular de acetil-CoA. Un estudio de ayuno controlado puede producir las alteraciones bioquímicas y clínicas.

El **tratamiento** consiste en aportar las calorías adecuadas y evitar los periodos de ayuno prolongados. No se necesita restringir la ingestión de proteínas en la dieta.

Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(HMGCS2)* está localizado en el cromosoma 1p12. Se debe considerar esta enfermedad en cualquier niño con hipoglucemia hipocetósica en ayunas y quizá sea más frecuente de lo que se creía hasta ahora.

DÉFICIT DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-CoA LIASA (ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA)

La 3-HMG-CoA liasa (v. fig. 103.4) cataliza la conversión de la 3-HMG-CoA en acetoacetato y es una enzima que limita la cetogenia (v. fig. 103.7). La deficiencia de esta enzima es un trastorno raro que se observa con una frecuencia creciente en Arabia Saudí, la península ibérica y en Brasil en pacientes con ancestros portugueses. Clínicamente, alrededor del 30% de los pacientes desarrolla síntomas en los primeros días de vida y más del 60% de los pacientes se vuelven sintomáticos entre los 3 y los 11 meses de edad. En contadas ocasiones, los pacientes se mantienen asintomáticos hasta la adolescencia. Al haber añadido la deficiencia de la 3-HMG-CoA liasa al cribado neonatal usando C5-OH-carnitina, muchos lactantes se identifican antes de desarrollar síntomas en el periodo neonatal. Al igual que sucede en el déficit de 3-HMG-CoA sintetasa, los pacientes afectados por una deficiencia de la 3-HMG-CoA liasa pueden manifestar hipoglucemia hipocetósica. Los episodios de vómitos, hipoglucemia grave, hipotonía, acidosis con cetosis leve o sin ella y deshidratación conducen rápidamente a letargo, ataxia y coma. Estos episodios aparecen a menudo durante un estado catabólico, tal como el ayuno prolongado o una infección intercurrente. La hepatomegalia es frecuente. Estas manifestaciones pueden confundirse con el síndrome de Reye o con defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media. Las complicaciones a largo plazo pueden consistir en miocardiopatía dilatada, esteatosis hepática y pancreatitis. Generalmente, el desarrollo es normal, aunque en los pacientes con episodios prolongados de hipoglucemia se observa después discapacidad intelectual y crisis convulsivas con alteraciones de la sustancia blanca en la RM.

Los resultados de las **pruebas analíticas** comprenden hipoglucemia, hiperamoniemia moderada o grave y acidosis. La cetosis es leve o nula (v. fig. 103.7). La excreción urinaria de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y otros metabolitos intermedios del catabolismo de la leucina (ácidos 3-metilglutárico, 3-metilglutacónico y 3-hidroxiisovalérico) está muy aumentada, lo que confiere a la orina un *olor a orina de gato*. Los ácidos glutárico y dicarboxílico también se encuentran elevados en la orina durante las crisis agudas. El déficit de carnitina secundario es frecuente. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo. El déficit de 3-HMG-CoA liasa está codificado por el gen *HMGCL*. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis molecular del *HMGCL* o mediante un análisis enzimático en cultivos de fibroblastos, leucocitos o muestras hepáticas. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis molecular del ADN si se conocen las variantes patogénicas familiares o mediante análisis de enzimas en cultivos de amniocitos y biopsias de vellosidades coriónicas.

El **tratamiento** de los episodios agudos incluye hidratación, perfusión de glucosa para controlar la hipoglucemia, aportación de la cantidad adecuada de calorías y administración de bicarbonato para corregir la acidosis. La hiperamoniemia se debe tratar precozmente (v. cap. 103.12). En pacientes con hiperamoniemia recalcitrante puede necesitarse un tratamiento renal sustitutivo. Se recomienda reducir la ingestión de proteínas y grasa para el tratamiento a largo plazo. La administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) previene el déficit secundario de carnitina. Se debe evitar el ayuno prolongado.

DÉFICIT DE SUCCINIL-CoA:3-OXOÁCIDO-CoA TRANSFERASA

El déficit de succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT) y de β-cetotiolasa se conoce en conjunto como **trastornos de la utilización de las cetonas**. La SCOT participa en la conversión de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxibutirato) generados en las mitocondrias hepáticas en los tejidos periféricos a *acetoacetil-CoA en tejidos no hepáticos* (v. fig. 103.7). El déficit de esta enzima se traduce en una acumulación de cuerpos cetónicos, cetoacidosis, aumento de la utilización de glucosa e hipoglucemia. Durante el ayuno, los pacientes muestran una elevación proporcional de ácidos grasos libres en el plasma. Hasta la fecha solo se ha notificado más de 30 pacientes con déficit de SCOT. Es posible que el cuadro no sea raro, ya que muchos casos pueden ser leves o no diagnosticarse. El déficit de SCOT puede diferenciarse del déficit de β-cetotiolasa por la ausencia de 2-metilacetoacetato, 2-metil-3-hidroxibutirato y tigliglicina, característico del último trastorno. El perfil de acilcarnitina en plasma no suele mostrar anomalías específicas.

Una presentación clínica frecuente consiste en un episodio agudo de cetoacidosis grave, sin causa aparente, en un lactante que había tenido hasta ese momento un crecimiento y desarrollo normales. Aproximadamente la mitad de los pacientes se vuelven sintomáticos en la primera semana de vida y prácticamente todos desarrollan síntomas antes de los 2 años. El episodio agudo está desencadenado generalmente por un estado catabólico debido a infecciones o un ayuno prolongado. El episodio cetoacidótico puede resultar mortal sin tratamiento. Entre las crisis puede persistir una cetosis subclínica crónica. El desarrollo suele ser normal, aunque los episodios graves y recurrentes de cetoacidosis e hipoglucemia pueden predisponer a los pacientes al desarrollo de deterioro neurocognitivo.

Las **pruebas analíticas** durante el episodio agudo son inespecíficas e incluyen acidosis metabólica y cetonuria con concentraciones elevadas de acetoacetato 3-hidroxibutirato en sangre y orina. Ni en la sangre ni en la orina se detectan otros ácidos orgánicos. La glucemia suele ser normal, aunque en algunos recién nacidos afectados con cetoacidosis grave se describió la existencia de hipoglucemia. Los aminoácidos plasmáticos y el perfil de acilcarnitina en plasma suelen ser normales. El déficit grave de SCOT puede acompañarse de cetosis, incluso cuando los pacientes están clínicamente estables. Este cuadro debe considerarse en cualquier lactante con brotes inexplicados de cetoacidosis. El **diagnóstico** puede establecerse mediante análisis molecular del *OXCT1* o mediante la demostración del déficit de la actividad de la enzima en cultivo de fibroblastos. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo.

El **tratamiento** de los episodios agudos se basa en la rehidratación mediante soluciones con glucosa, la corrección de la acidosis y la administración de una dieta con un contenido adecuado de calorías. El tratamiento a largo plazo debe constar de una dieta con alto contenido en hidratos de carbono y evitar un ayuno prolongado, así como en la administración de glucosa antes de que se produzcan estados catabólicos o durante su establecimiento.

DÉFICIT DE MEVALONATO CINASA

El ácido mevalónico, un metabolito intermedio de la síntesis del colesterol, se convierte en ácido 5-fosfomevalónico por la acción de la enzima mevalonato cinasa (MVK) (v. fig. 103.7). Basándose en las manifestaciones clínicas y el grado del déficit enzimático se han identificado 2 cuadros: la aciduria mevalónica y el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D. Ambos trastornos se acompañan de fiebre recurrente, síntomas gastrointestinales, manifestaciones mucocutáneas y linfadenopatía. Los pacientes con aciduria mevalónica también muestran retraso del crecimiento y afectación del sistema nervioso. En la práctica, los dos trastornos representan los dos extremos del espectro.

Aciduria mevalónica

Las manifestaciones clínicas consisten en fallo de medro, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, hipotonía, ataxia, miopatía, hepatoesplenomegalia, cataratas y dismorfia facial (dolicocefalia, protuberancia frontal, pabellones auriculares caídos, inclinación descendente de los ojos y pestañas largas). La mayoría de los pacientes experimentan crisis recurrentes caracterizadas por fiebre, vómitos, diarrea, hepatoesplenomegalia, artralgias, edema, linfadenopatía y exantema morbiliforme. Estos episodios duran típicamente 2-7 días y recurren hasta 25 veces al año. Durante estas crisis el paciente puede morir.

Las **pruebas analíticas** deparan una elevación notable del ácido mevalónico en la orina, cuya concentración puede oscilar entre 500-56.000 mmol/mol de creatinina (normal <0,3 mmol/mol de creatinina). La concentración plasmática de ácido mevalónico también está aumentada (hasta 540 μmol/l; normal <0,04 μmol/l). La concentración de ácido mevalónico tiende a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y aumenta durante las crisis. La cifra sérica de colesterol es normal o ligeramente baja. La concentración en suero de creatina cinasa puede estar muy aumentada. Los marcadores inflamatorios están elevados durante las crisis. La RM cerebral puede revelar una atrofia progresiva del cerebelo.

El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis de ADN o mediante análisis de la actividad de la MVK en linfocitos y cultivos de fibroblastos. La actividad enzimática en esta forma de la enfermedad se encuentra por debajo del nivel de detección. El **tratamiento** con dosis elevadas de prednisona es de utilidad en las crisis agudas, pero debido a sus efectos secundarios, no suelen administrarse sistemáticamente a largo plazo. El *etanercept* (inhibidor del factor de necrosis tumoral) y la *anakinra* (antagonista del receptor de la interleucina-1) han demostrado efectos beneficiosos logrando mejorías clínicas. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la identificación de las variantes patogénicas en el *MVK*, mediante la determinación del ácido mevalónico en el líquido amniótico o por el análisis de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas. El gen de la enzima *(MVK)* se encuentra en el cromosoma 12q24.11.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y de fiebre periódica)

Algunas variantes patogénicas del gen de la mevalónico cinasa (*MVK*) producen deficiencias más leves de la enzima y dan lugar al cuadro clínico de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D. Estos pacientes sufren brotes periódicos de fiebre asociada a dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, artritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y exantema morbiliforme (incluso petequias y púrpura) que suelen comenzar antes del primer año de vida. Las crisis pueden desencadenarse tras vacunaciones, traumatismos menores o estrés y pueden aparecer cada 1-2 meses y duran 2-7 días. Los pacientes se encuentran asintomáticos entre las crisis agudas. Las pruebas analíticas diagnósticas revelan la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina D (IgD). La IgA también se encuentra elevada en el 80% de los pacientes. Durante las crisis agudas puede observarse leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y aciduria mevalónica leve. La elevación de la concentración sérica de IgD ayuda a diferenciar esta enfermedad de la fiebre mediterránea familiar. Véanse las recomendaciones para el tratamiento en el capítulo 188.

ACIDEMIA PROPIÓNICA (DÉFICIT DE PROPIONIL-CoA CARBOXILASA)

El ácido propiónico es un metabolito intermedio de la isoleucina, valina, treonina, metionina, ácidos grasos de cadena impar y de las cadenas laterales del colesterol. Normalmente, el ácido propiónico en la forma de propionil-CoA sufre carboxilación a D-metilmalonil-CoA, catalizada por la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa. Esta enzima necesita a la biotina como cofactor; así pues, los trastornos en el metabolismo de la biotina,

entre otros hallazgos, pueden provocar la elevación de los metabolitos del ácido propiónico (v. fig. 103.4). La propionil-CoA carboxilasa es una enzima multimérica compuesta de dos subunidades diferentes, α y β, codificadas por dos genes, *PCCA* y *PCCB*, respectivamente. Las variantes patogénicas de la propionil-CoA carboxilasa dan lugar a un trastorno conocido como acidemia propiónica.

Los **hallazgos clínicos** de la acidemia propiónica son inespecíficos solamente para este trastorno. En la forma grave de la enfermedad, los pacientes presentan síntomas en los primeros días de vida. La dificultad para alimentarse, los vómitos, la hipotonía, el letargo, la deshidratación, un cuadro seudoséptico y los signos clínicos de cetoacidosis grave progresan rápidamente hacia el coma y la muerte. Las crisis ocurren aproximadamente en el 30% de los lactantes afectados. Cuando sobreviven a la primera crisis, pueden surgir episodios similares de descompensación metabólica durante una infección intercurrente, traumatismos, cirugías, ayuno prolongado, estreñimiento intenso o tras la ingestión de una dieta con alto contenido proteico. La discapacidad intelectual moderada o grave y las manifestaciones neurológicas indicativas de disfunción extrapiramidal (distonía, coreoatetosis, temblor) y piramidal (paraplejía) son secuelas frecuentes en los supervivientes de más edad. Las técnicas de neuroimagen demuestran que estos trastornos, que a menudo ocurren tras un episodio de descompensación metabólica, se deben a la destrucción de los ganglios basales, especialmente el globo pálido. Este fenómeno se conoce en las publicaciones médicas como **accidente cerebrovascular (ictus) metabólico.** Esta es la causa principal de las secuelas neurológicas observadas en los niños afectados supervivientes. Las complicaciones a largo plazo consisten en fallo de medro, atrofia del nervio óptico, pancreatitis, miocardiopatía y osteopenia.

En las formas *más leves*, los episodios de descompensación metabólica son menos frecuentes, pero estos niños siguen corriendo riesgo de discapacidad intelectual, convulsiones, intervalo QTc largo y miocardiopatía grave. El cribado neonatal universal puede identificar a la acidemia propiónica detectando una elevación de propionilcarnitina (C3) en gotas de sangre seca. Sin embargo, en los pacientes con la forma leve de la acidemia propiónica, la propionilcarnitina puede mantenerse por debajo del valor de corte establecido por el laboratorio de cribado, con el consiguiente resultado falso negativo. Por lo tanto, los médicos deben mantener un índice de sospecha alto para este trastorno y realizar un seguimiento mediante la evaluación de los lactantes y los niños que acuden con una cetosis o una acidosis metabólica inexplicadas.

Las **pruebas analíticas** durante la crisis aguda revelan grados variables de acidosis metabólica, a menudo con aumento del hiato aniónico, cetosis, cetonuria, hipoglucemia, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La hiperamoniemia moderada o grave es frecuente; la concentración plasmática de amoniaco se suele correlacionar con la gravedad de la enfermedad. A diferencia de otras causas de hiperamoniemia, la concentración plasmática de glutamina suele estar dentro de los límites normales, o incluso disminuida. La presencia de acidosis metabólica grave y de una disminución de la glutamina en el plasma ayuda a diferenciar la acidemia propiónica de la hiperamoniemia causada por defectos en el ciclo de la urea. La determinación del amoniaco en plasma es especialmente útil para determinar la estrategia terapéutica durante los episodios de exacerbación en los pacientes con diagnóstico establecido. Los mecanismos de la hiperamoniemia en la acidemia propiónica no se conocen bien, pero probablemente estén relacionados con una perturbación bioquímica y del pH circundante de la matriz mitocondrial, donde tiene lugar la parte proximal del ciclo de la urea. La concentración de **glicina** puede estar elevada en todos los fluidos corporales (sangre, orina y LCR) y posiblemente se deba a la inhibición del sistema de escisión de la glicina en la mitocondria hepática (fig. 103.8). La hiperglicinemia también se observa en caso de acidemia metilmalónica. Antes de que se descubriera el déficit enzimático específico, esta enfermedad se denominaba en conjunto *hiperglicinemia cetósica*. En estos pacientes también puede encontrarse una elevación leve o moderada de la concentración plasmática de lactato y lisina. Las concentraciones de propionilcarnitina, ácido 3-hidroxipropiónico y ácido metilcítrico (presumiblemente sintetizados a partir de la condensación del propionil-CoA con ácido oxalacético) están notablemente elevadas en el plasma y la orina de los lactantes con acidemia propiónica. En la orina puede detectar la propionilglicina y otros metabolitos intermedios del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, como la tigliclicina. Generalmente, entre las crisis agudas puede persistir una elevación moderada de las concentraciones sanguíneas de glicina y los ácidos orgánicos mencionados anteriormente. Las modalidades de imagen cerebral pueden revelar la presencia de atrofia cerebral, desmielinización tardía y anomalías en el globo pálido y otras regiones de los ganglios basales.

El **diagnóstico** de la acidemia propiónica se debe diferenciar del déficit múltiple de carboxilasas (v. anteriormente y fig. 103.6). Aparte de los metabolitos del ácido propiónico, los lactantes con esta última enfermedad excretan grandes cantidades de ácido láctico, ácido 3-metilcrotonilglicina y ácido 3-hidroxiisovalérico. La hiperamoniemia puede sugerir un defecto genético en el ciclo de la urea. Los lactantes con trastornos en el ciclo de la urea no suelen estar acidóticos (v. fig. 103.1) y presentan elevación de la concentración plasmática de glutamina. El diagnóstico definitivo de la acidemia propiónica puede establecerse a través del análisis molecular del *PCCA* y el *PCCB* o mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos.

El **tratamiento** de los episodios de descompensación metabólica incluye la hidratación con soluciones que tengan glucosa, la corrección de la acidosis y la disminución de los estados catabólicos mediante la aportación de la cantidad adecuada de calorías a través de hiperalimentación enteral o parenteral. A menudo es necesaria una restricción breve de la ingesta proteica, no mayor de 24 horas. Se recomienda reintroducir las proteínas en función del estado clínico. Si la alimentación enteral no puede tolerarse después de una restricción proteica de 48 horas, debe instaurarse la nutrición parenteral para lograr la ingesta proteica dietética recomendada para la edad. Los pacientes incapaces de tolerar la ración proteica dietética recomendada pueden recibir alimentos médicos especializados libres de isoleucina, valina, treonina y metionina. La composición y la cantidad de las proteínas varía de un individuo a otro. La composición de la dieta metabólica puede ajustarse mediante la monitorización del crecimiento y los aminoácidos plasmáticos extraídos 3-4 horas después de la alimentación típica. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la supresión de la microflora intestinal propiogénica. Esto puede lograrse con antibióticos orales como neomicina o metronidazol oral. La administración prolongada de metronidazol debe evitarse, ya que se ha asociado a una neuropatía periférica irreversible y a un aumento del intervalo QTc. El riesgo de prolongación del QTc puede resultar problemático en los pacientes con acidemia propiónica, que están en riesgo de miocardiopatía y de un intervalo QT largo. Se recomienda obtener un electrocardiograma (ECG) basal y a intervalos regulares antes y después de iniciar al tratamiento con metronidazol. Los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento del estreñimiento.

Los pacientes con acidemia propiónica desarrollan a menudo un déficit de carnitina secundario, presumiblemente como consecuencia de las pérdidas urinarias de propionilcarnitina, formada a partir del ácido orgánico acumulado. La administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h v.o. o i.v.) ayuda a restablecer la carnitina libre en la sangre. En los casos con hiperamoniemia concomitante se deben usar medidas terapéuticas para reducir el amoniaco en sangre (v. cap. 103.12). Los pacientes graves con acidosis e hiperamoniemia intensas requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis para eliminar el amoniaco y otras sustancias tóxicas de un modo rápido y eficaz. El *N*-carbamoil glutamato (ácido carglúmico) y los neutralizantes del nitrógeno (benzoato sódico, fenilacetato sódico, fenilbutirato sódico) pueden ayudar a tratar la hiperamoniemia aguda. Aunque los lactantes con acidemia propiónica verdadera no suelen responder al tratamiento con biotina, debe administrarse (10 mg/24 h, v.o.) a todos los lactantes durante la primera crisis y hasta que se establezca el diagnóstico definitivo y se descarte una deficiencia múltiple de carboxilasas.

El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con bajo contenido en proteínas que satisfaga las raciones dietéticas recomendadas específicas para la edad y en la administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Algunos centros controlan los casos leves de acidemia propiónica sin alimentos médicos, optando únicamente por restringir la ingesta proteica hasta las raciones dietéticas recomendadas. Los pacientes que no pueden tolerar la ingesta proteica diaria recomendada pueden necesitar alimentos médicos libres de precursores del propionato (isoleucina, valina, metionina y treonina). La administración excesiva de alimentos médicos restringiendo a la vez las proteínas de fuentes naturales puede causar un déficit de aminoácidos esenciales, especialmente isoleucina y valina, lo que puede causar un cuadro parecido a la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691). Una restricción excesiva de metionina, especialmente en los primeros años de vida, puede contribuir a reducir al crecimiento cerebral y al desarrollo de microcefalia. Para evitar este problema, las proteínas naturales deben conformar la mayor parte de las proteínas de la dieta. Algunos pacientes pueden requerir una sustitución de bicarbonato (p. ej., ácido cítrico/citrato sódico) para corregir la acidosis crónica. La concentración de amoniaco en plasma se suele normalizar entre las crisis, aunque algunos pacientes pueden experimentar una hiperamoniemia crónica leve. Las crisis agudas desencadenadas por infecciones, ayuno, traumatismos, estrés, estreñimiento o indiscreciones dietéticas deben tratarse de forma precoz e intensiva. Se necesita una monitorización estrecha del amoniaco en plasma, los aminoácidos obtenidos 3-4 horas después de la última comida típica (especialmente isoleucina, leucina, valina, treonina y metionina) y de los parámetros del crecimiento para asegurar que la dieta es apropiada. El trasplante hepático ortotópico se utiliza en los pacientes clínicamente inestables que experimentan hiperamoniemia recurrente,

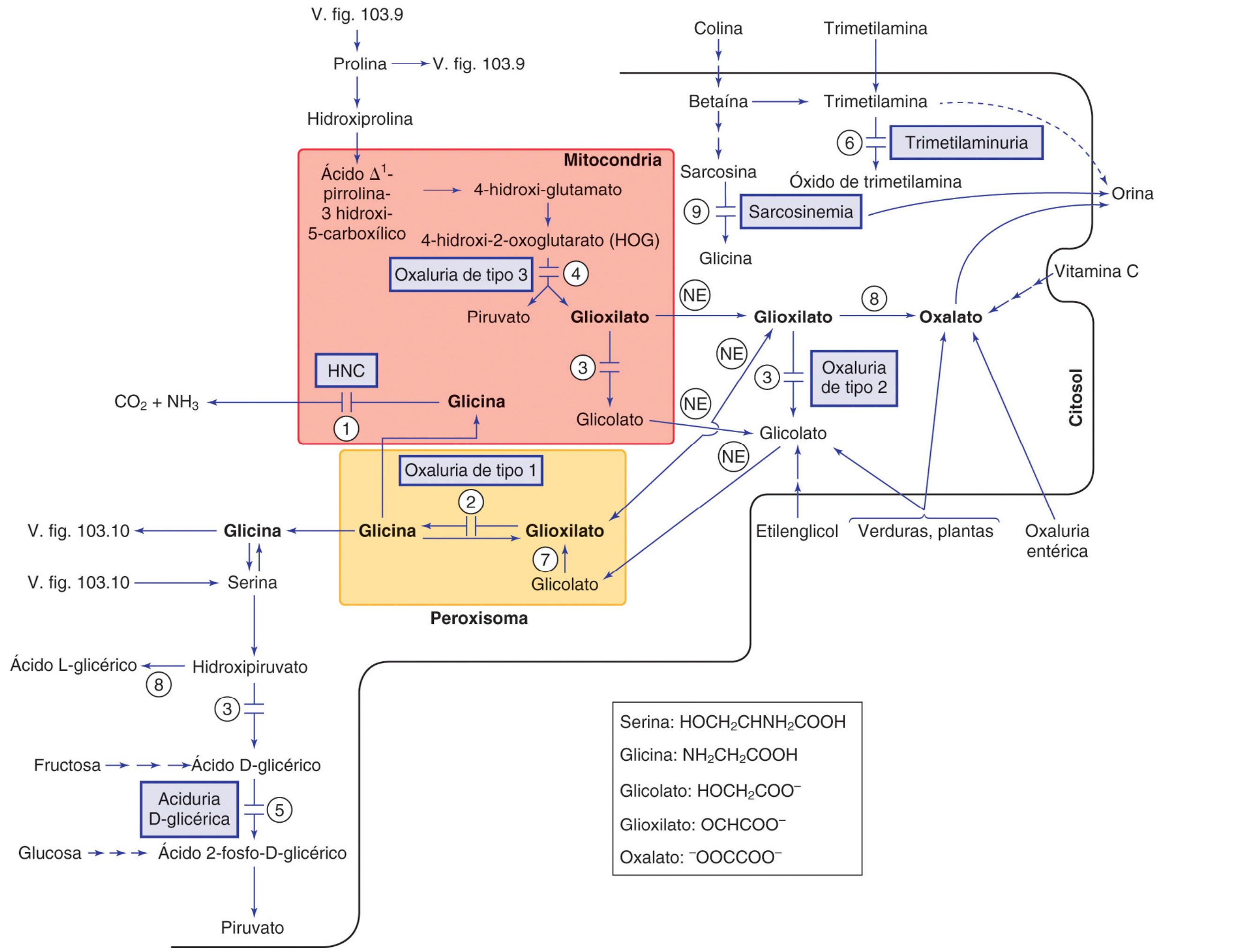

Fig. 103.8 **Vías metabólicas de la glicina y el ácido glioxílico. Enzimas:** *(1)* enzima que escinde la glicina, *(2)* alanina:glioxilato aminotransferasa, *(3)* glioxílico reductasa/hidroxipiruvato reductasa (GR/HRP), *(4)* hidroxioxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), *(5)* glicerato cinasa, *(6)* trimetilamina oxidasa, *(7)* glicolato oxidasa (D-aminoácido oxidasa), *(8)* lactato deshidrogenasa, *(9)* sarcosina deshidrogenasa. HNC, hiperglicinemia no cetósica; NE, no enzimática.

descompensaciones metabólicas frecuentes y retraso del crecimiento. El trasplante hepático no cura la acidemia propiónica, por lo que se recomienda un control dietético de por vida y un control proactivo durante los periodos de estrés metabólico significativo.

El **pronóstico** a largo plazo es reservado. La muerte puede sobrevenir durante la crisis aguda. El desarrollo psicomotriz normal es posible, en especial en las formas leves identificadas por medio de los programas de detección selectiva neonatal. Los niños identificados clínicamente pueden presentar cierto grado de déficit de desarrollo neurológico permanente, como temblor, distonía, corea y espasticidad, a pesar del tratamiento adecuado. Estos hallazgos neurológicos pueden ser secuelas de un accidente cerebrovascular metabólico acaecido durante la descompensación aguda. Los niños mayores afectados pueden desarrollar un intervalo QTc largo y miocardiopatía progresión potencial a insuficiencia cardiaca, arritmias mortales y la muerte a pesar de un control metabólico adecuado. La pancreatitis aguda es una complicación grave y frecuente en la acidemia propiónica. La osteoporosis puede predisponer a la aparición de fracturas, las cuales pueden ocurrir después de un estrés mecánico mínimo.

El **diagnóstico prenatal** puede lograrse identificando las variantes patogénicas familiares conocidas en el *PCCA* o el *PCCB* o mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o en muestras de vellosidades coriónicas no cultivadas.

La acidemia propiónica se hereda con carácter autosómico recesivo y su prevalencia mundial es de 1:105.000 a 1:250.000 nacidos vivos. Es más prevalente en los inuits de Groenlandia (1:1.000) y en algunas tribus de Arabia Saudí (1:2.000-1:5.000 nacidos vivos). El gen de la subunidad α *(PCCA)* se localiza en el cromosoma 13q32.3 y el de la subunidad β *(PCCB)* en el cromosoma 3q22.3. Las variantes patogénicas en cualquiera de los genes da lugar a manifestaciones clínicas y bioquímicas similares. Aunque se han descrito embarazos con resultados normales, el periodo perinatal platea una serie de riesgos especiales para las mujeres con acidemia propiónica por la hiperemesis gravídica, el empeoramiento de la miocardiopatía, los cambios en las necesidades proteicas y el riesgo de descompensación metabólica.

ACIDEMIAS METILMALÓNICAS AISLADAS

Las acidemias metilmalónicas son un grupo de trastornos metabólicos de etiología diversa caracterizadas por el deterioro de la conversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA. La propionil-CoA derivada del catabolismo de la isoleucina, la valina, la treonina, la metionina, la cadena lateral del colesterol y los ácidos grasos de cadena impar está catalizada por la propionil-CoA carboxilasa para formar D-metilmalonil-CoA. La metilmalonil-CoA epimerasa convierte entonces a la D-metilmalonil-CoA en su enantiómero L-metilmalonil-CoA. El **déficit de metilmalonil-CoA epimerasa** es un trastorno infrecuente asociada a elevaciones persistentes de metabolitos asociados al propionato y de ácido metilmalónico. Puede manifestarse con acidosis metabólica, cetosis, pero los pacientes parecen estar más estables clínicamente que aquellos con formas graves de la acidemia metilmalónica.

En el paso bioquímico siguiente, la L-metilmalonil-CoA se convierte a succinil-CoA por la metilmalonil-CoA mutasa (v. fig. 103.4). Esta última enzima requiere adenosilcobalamina, un metabolito de la vitamina B_{12}, como coenzima. El déficit tanto de la mutasa como de su coenzima origina la acumulación de ácido metilmalónico y sus precursores en los

líquidos corporales. Se han identificado dos formas bioquímicas del déficit de metilmalonil-CoA mutasa que se designan como mut^0, que significa sin actividad enzimática detectable, y mut^-, que indica una actividad residual, aunque insuficiente de la mutasa. Los pacientes con acidemia metilmalónica por deficiencia de la apoenzima mutasa (mut^0 o mut^-) no responden al tratamiento con hidroxicobalamina.

En el resto de los pacientes con acidemia metilmalónica, el defecto reside en la formación de adenosilcobalamina a partir de la vitamina B_{12} de la dieta. La absorción de la vitamina B_{12} en íleon terminal requiere factor intrínseco, una glucoproteína secretada por las células parietales gástricas. En la sangre es transportada por la haptocorina y la transcobalamina II. El complejo transcobalamina II-cobalamina (TCII-Cbl) es reconocido por un receptor específico de la membrana celular (receptor de la transcobalamina codificado por el *CD320*) y penetra en la célula por endocitosis. En el lisosoma, el complejo TCII-Cbl se hidroliza y, con la participación del LMBRD1 (*cbl*F) y el ABCD4 (*cbl*J), se libera cobalamina libre en el interior del citosol (v. fig. 103.4). Las variantes patogénicas en los genes *LMBRD1* o *ABCD4* genera un deterioro de la liberación de cobalamina desde los lisosomas. En el citoplasma, la cobalamina se une a la proteína MMACHC (v. *cbl*C más adelante), que elimina una molécula unida al cobalto en la molécula de cobalamina y reduce al cobalto del estado de oxidación +3 (cob[III]alamina) a +2 (cob[II]alamina). Posteriormente penetra en la mitocondria, donde es catalizada por la MMAB (*cbl*B) y la MMAA (*cbl*A) para generar adenosilcobalamina, una coenzima de la metilmalonil-CoA mutasa. El otro brazo de la vía dirige a la cobalamina citosólica hacia la metionina sintetasa reductasa, la cual forma metilcobalamina, que actúa de coenzima de la metionina sintetasa (*cbl*G, v. fig. 103.3). La proteína MMADHC (v. *cbl*D) parece influir en la introducción de la cobalamina en la mitocondria o en su permanencia en el citoplasma.

La captación del TCII-Cbl por las células se encuentra alterada en los individuos con variantes patogénicas del receptor de transcobalamina (*CD320*), que se localiza en la superficie celular. Los individuos homocigotos para variantes patogénicas del gen *CD320,* que codifica el receptor de transcobalamina, pueden tener elevaciones leves de la concentración de ácido metilmalónico en sangre y orina. Estos pacientes pueden identificarse mediante un cribado neonatal basado en la elevación de la propionilcarnitina (C3). En el **déficit del receptor de la transcobalamina**, los valores de ácido metilmalónico y de propionilcarnitina plasmática suelen normalizarse en el primer año. No está claro si hay un fenotipo clínico a largo plazo asociado con este defecto.

Se han identificado nueve defectos diferentes en el metabolismo intracelular de la cobalamina. Se designan desde *cbl*A hasta *cbl*G, *cbl*J y *cbl*X, donde *cbl* representa un defecto en cualquier paso del metabolismo de la cobalamina. Los defectos *cbl*A, *cbl*B y la variante 2 de *cbl*D originan solamente acidemia metilmalónica. En los pacientes con defectos *cbl*C, la variante clásica de *cbl*D, *cbl*F, *cbl*J y *cbl*K está alterada la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina, lo que origina homocistinuria y acidemia metilmalónica *combinada*. Los defectos de la variante 1 de *cbl*D, *cbl*E y *cbl*G afectan solo a la síntesis de metilcobalamina y producen homocistinuria sin aciduria metilmalónica (v. cap. 103.3).

Las manifestaciones bioquímicas de los pacientes con acidemia metilmalónica aislada debida a mut^0, mut^-, *cbl*A, *cbl*B y la variante 2 de *cbl*D se solapan. Existe una amplia variedad en la gravedad de la evolución clínica, que oscila desde recién nacidos muy graves hasta adultos aparentemente asintomáticos. En las formas **graves** aparece letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, un cuadro de seudosepsis, taquipnea (debida a cetoacidosis metabólica) e hipotonía en los primeros días de vida, que puede progresar a encefalopatía hiperamoniémica, coma y muerte si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Los lactantes que sobreviven a la primera crisis continúan presentando episodios metabólicos similares durante estados catabólicos como infecciones o ayunos prolongados, o después de la ingestión de dietas con alto contenido en proteínas. En ciertas situaciones, estos episodios agudos pueden ocasionar una lesión súbita de los ganglios basales (centros del movimiento en el SNC), un ictus metabólico, con el consiguiente trastorno debilitante del movimiento. Entre las crisis agudas, el paciente suele seguir presentando hipotonía y dificultad para la alimentación con fallo de medro, mientras que otras complicaciones aparecen con los años, como episodios recurrentes de pancreatitis, supresión de la médula ósea, osteopenia y atrofia del nervio óptico. La insuficiencia renal crónica y la nefritis intersticial que obligue a un trasplante renal se han mencionado en los pacientes de más edad. Las complicaciones renales son más graves en los pacientes con mut^0 y las formas *cbl*B grave de la acidemia metilmalónica. En las formas más leves, los pacientes pueden cursar más tardíamente con hipotonía, fallo de medro y retraso del desarrollo. El desarrollo neurocognitivo de los pacientes con acidemia metilmalónica leve puede permanecer dentro del intervalo de la normalidad.

La naturaleza episódica de la enfermedad y sus alteraciones bioquímicas en algunos pacientes pueden confundirse con las de la ingestión de etilenglicol (anticongelante). El valor máximo del propionato en una muestra de sangre de un lactante con acidemia metilmalónica se ha confundido con el del *etilenglicol* cuando la muestra fue analizada mediante cromatografía de gases sin espectrometría de masas.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen cetosis, acidosis metabólica, hiperglicinemia, hiperamoniemia, hipoglucemia, anemia, neutropenia, trombocitopenia y la presencia de grandes cantidades de ácido metilmalónico en los líquidos corporales (v. fig. 103.6). Los metabolitos del ácido propiónico (3-hidroxipropionato y metilcitrato) también se encuentran en la orina. El perfil de la acilcarnitina en plasma revela una elevación de la propionilcarnitina (C3) y de la metilmalonilcarnitina (C4DC). La hiperamoniemia en la acidemia metilmalónica puede confundirse con un trastorno del ciclo de la urea. Sin embargo, los pacientes que sufren defectos en las enzimas del ciclo de la urea no suelen presentar típicamente acidosis y suelen tener una concentración de glutamina en plasma alta (v. fig. 103.12). La patogenia de la hiperamoniemia no se conoce bien, pero probablemente esté relacionada con la inhibición del ciclo de la urea proximal en la matriz mitocondrial.

El diagnóstico puede confirmarse identificando las variantes patogénicas en el gen etiológico, mediante la determinación de la incorporación de propionato con un análisis de complementación en cultivos de fibroblastos y mediante mediciones de la actividad específica de la enzima mutasa en biopsias o en extractos celulares.

El **tratamiento** de las crisis agudas es semejante al que se usa para las crisis de los pacientes con acidemia propiónica. El tratamiento a largo plazo consiste en la administración de una dieta con bajo contenido en proteínas limitada a las raciones dietéticas recomendadas y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Los pacientes con formas graves de acidemia metilmalónica pueden necesitar modificaciones de la dieta proteica parecidas a las prescritas para los pacientes con acidemia propiónica. Los pacientes con acidemia metilmalónica aislada causada por defectos en el metabolismo intracelular de la cobalamina (*cbl*A, *cbl*D variante 2 y algunos pacientes con *cbl*B) responden a la hidroxicobalamina parenteral. Normalmente suele necesitarse la terapia sustitutiva con bicarbonato para corregir la acidosis crónica. El amoniaco en el plasma suele normalizarse entre las crisis y en muy pocas ocasiones se precisa administrar tratamiento de la hiperamoniemia de forma crónica. Las situaciones de estrés que pueden desencadenar crisis agudas (p. ej., infecciones, ayuno prolongado, cirugías, comidas hiperproteicas) deben tratarse precozmente.

La inadecuada ingestión oral secundaria a la falta de apetito, a una restricción proteica excesiva, a carencias de aminoácidos esenciales son complicaciones frecuentes en el tratamiento a largo plazo de estos pacientes. Por tanto, en el inicio del tratamiento suele recomendarse una alimentación entérica mediante gastrostomía. Es necesario controlar estrechamente el pH de la sangre, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos esenciales, las cifras plasmáticas y urinarias de metilmalonato y los parámetros de crecimiento para asegurar que la prescripción nutricional satisface las demandas metabólicas del paciente. Además, también se necesita una monitorización frecuente de la función renal, la visión, la audición y la densidad mineral ósea para detectar y tratar precozmente las complicaciones crónicas. Se ha descrito un déficit de glutatión que responde al tratamiento con ascorbato.

El trasplante de hígado, de riñón y el combinado de hígado y riñón se han intentado en un número creciente de pacientes afectados. El trasplante hepático y el trasplante combinado hepático y renal puede aliviar, pero no eliminar, las alteraciones metabólicas, y no proporcionan una protección completa frente a la aparición de accidentes cerebrovasculares metabólicos. El trasplante renal aislado puede restablecer la función renal, pero solo consigue una mejoría menor de la estabilidad clínica de los pacientes.

El **pronóstico** depende de la gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones. En general, los pacientes con déficit completo de apoenzima mutasa (mut^0) y las formas graves del déficit de *clb*B tienen el pronóstico menos favorable, y aquellos con defectos mut^- y de *cbl*A tienen mejor evolución.

La acidemia metilmalónica puede identificarse en el cribado neonatal universal midiendo la propionilcarnitina (C3) mediante la espectrometría de masas en tándem. La prevalencia de todas las formas de aciduria metilmalónica se estima en 1/50.000-1:100.000 nacidos vivos. Todos los defectos que causan acidemia metilmalónica aislada se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de la mutasa *(MUT)* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6p12.3. Se han mencionado neonatos con acidemia metilmalónica y diabetes grave debidas a la agenesia de células β, junto con

una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6. En los pacientes afectados se han identificado variantes patogénicas en el gen *cbl*A (*MMAA,* localizado en el cromosoma 4q31.21), en el gen *cbl*B (*MMAB,* localizado en el cromosoma 12q24.11) y en todas las formas de *cbl*D (*MMADHC,* localizado en el cromosoma 2q23.2). El grupo descrito previamente como *cbl*H es idéntico a la variante 2 de *cbl*D.

ACIDURIA METILMALÓNICA COMBINADA Y HOMOCISTINURIA (DEFECTOS *cbl*C, *cbl*D, *cbl*F, *cbl*J Y *cbl*X)

La acidemia metilmalónica combinada y la homocistinuria por déficit de *cbl*C es el tipo más frecuente de defectos de la biosíntesis de cobalamina (vitamina B_{12}) intracelular. La deficiencia del *cbl*C puede ser tan frecuente como el déficit de metilmalonil-CoA mutasa. Los otros defectos (*cbl*D, *cbl*F, *cbl*J y *cbl*X) son mucho más raros (v. figs. 103.3 y 103.4). Los hallazgos neurológicos son notorios en los pacientes con defectos *cbl*C, *cbl*D y *cbl*X. La mayoría de los pacientes con defecto *cbl*C presenta síntomas en el primer mes de vida, tales como fallo de medro, letargo, dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, nistagmo y crisis convulsivas. La hiperamoniemia es inusual, mientras que no hay hiperglicinemia, a diferencia de lo que sucede en la acidemia metilmalónica de tipo *mut*. La disminución del crecimiento intrauterino y la microcefalia sugieren que el *cbl*C puede manifestarse prenatalmente en algunos lactantes afectados. Se han notificado casos con inicio tardío y desarrollo súbito de demencia y mielopatía, incluso con presentación en adultos. En los sujetos con defecto *cbl*C es frecuente la anemia megaloblástica. En la sangre puede apreciarse una elevación leve a moderada de las concentraciones de ácido metilmalónico y elevaciones significativas de la homocisteína en el plasma total. A diferencia de los pacientes con homocistinuria clásica, la concentración plasmática de metionina es baja o normal en los pacientes con *cbl*C no tratada. Las anomalías retinianas (p. ej., maculopatía en ojo de buey), que provocan pérdida de visión progresiva grave son frecuentes y pueden diagnosticarse ya a los 3 meses de vida, incluso en los pacientes bien tratados e identificados prospectivamente. La **microangiopatía trombótica** puede manifestarse como un síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. En pacientes con defecto *cbl*C se han descrito como complicaciones la aparición de hidrocefalia y una miocardiopatía no compactada.

Al igual que los pacientes *cbl*C, los varones con *cbl*X muestran elevaciones de la homocisteína plasmática total y del ácido metilmalónico, pero suelen tener elevaciones más leves de estos metabolitos. A diferencia de los pacientes *cbl*C, que tienden a responder al tratamiento, los pacientes con deficiencia de *cbl*X experimentan fallo de medro, retraso grave del desarrollo y crisis epilépticas intratables a pesar de un tratamiento intensivo.

Los **hallazgos clínicos** en el déficit *cbl*F son bastante variables. Los pacientes pueden manifestar dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento y del desarrollo y estomatitis persistente que aparece en el primer mes de vida. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acompañarse de hiperpigmentación de la piel, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y talla baja. En los pacientes con defectos *cbl*F se ha observado malabsorción de vitamina B_{12} y valores plasmáticos bajos de esta vitamina. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con defectos *cbl*J muestran un solapamiento con los de la deficiencia de *cbl*F. En pacientes con defectos *cbl*F y *cbl*J se han observado rasgos dismórficos y cardiopatía congénita.

La experiencia en el **tratamiento** de pacientes con defectos *cbl*C, *cbl*D, *cbl*F, *cbl*J y *cbl*X es limitada. La administración de dosis altas de hidroxicobalamina (hasta 0,3 mg/kg/día) junto con betaína (hasta 250 mg/kg/día) consigue una mejoría bioquímica, pero con un efecto clínico variable. Los pacientes con deficiencia de *cbl*F y *cbl*J muestran típicamente una respuesta bioquímica y clínica favorable con dosis de hidroxicobalamina menores (1 mg una vez a la semana a 1 mg al día por vía parenteral). Se recomienda administrar suplementos de ácido fólico y folínico. Debe evitarse el déficit dietético de metionina.

El defecto *cbl*C se debe a variantes patogénicas en el gen *MMACHC* (localizado en el cromosoma 1p34.1). Hasta en el 40% de los alelos del *MMACHC* se aprecia una variante de la pauta de lectura (c.271dupA) que se asocia a una evolución clínica menos favorable. El defecto *cbl*D se debe a variante patogénicas en el gen *MMADHC* (en el cromosoma 2q23.2). Las variantes patogénicas que producen la variante 1 *cbl*D (que solo causa homocistinuria) afectan al dominio C-terminal del producto del gen; las que producen la variante 2 *cbl*D (que solo causa aciduria metilmalónica) afectan al extremo N-terminal. Los pacientes con la forma clásica de *cbl*D con homocistinuria y acidemia metilmalónica, presentan variantes patogénicas que dan lugar a la disminución de la expresión de proteínas. El defecto *cbl*F es debido a variantes patogénicas en el gen *LMBRD1* (localizado en el cromosoma 6p13), que codifica una proteína de la membrana lisosomal. El trastorno *cbl*J se asocia a variantes patogénicas en el gen *ABCD4* (localizado en el cromosoma 14q24.3), que codifica una proteína casete fijadora de adenosina trifosfato localizada en la membrana lisosomal. El trastorno *cbl*X se debe a variantes patogénicas en el gen *HCFC1,* localizado en el cromosoma X (Xq28), que codifica un factor de transcripción que parece ser esencial para la expresión del gen *MMACHC.* Este es el único trastorno asociado al cromosoma X en la vía del metabolismo intracelular de la B_{12}.

HOMOCISTINURIA AISLADA

Los pacientes con defectos *cbl*D variante 1, *cbl*E y *cbl*G se manifiestan con homocistinuria aislada sin acidemia metilmalónica (v. cap. 103.3, homocistinuria causada por defectos en la formación de metilcobalamina).

ACIDURIA MALÓNICA Y METILMALÓNICA COMBINADA (TRASTORNO ASOCIADO AL *ACSF3*)

La aciduria malónica y metilmalónica combinada **(AMAMMC)** es un trastorno autosómico recesivo inusual secundario a variantes patogénicas en el gen *ACSF3*. El ACSF3 es una acil-CoA sintetasa putativa necesaria para convertir los ácidos malónico y metilmalónico a sus derivados CoA en la matriz mitocondrial. El trastorno se puede sospechar basándose en la presencia de elevación de estos dos ácidos en la orina y el plasma. Se distingue de la malonil-CoA descarboxilasa, ya que el ácido metilmalónico es 5 veces mayor que el ácido malónico en la orina. La propionilcarnitina plasmática (C3-carnitina) en los pacientes con AMAMMC es normal, por lo que los programas de cribado neonatal universal que utilizan gotas de sangre para el cribado de la acidemia metilmalónica no detectan este cuadro. No se conoce con detalle su fenotipo clínico. Los pacientes jóvenes identificados prospectivamente en la lactancia mediante un cribado neonatal basado en la orina estaban asintomáticos, pero el pronóstico a largo plazo en esta cohorte está a la espera de una caracterización adicional. Los pacientes de más edad detectados clínicamente muestran presentaciones sumamente variables, con crisis metabólicas, fallo de medro, crisis convulsivas, problemas de memoria, atrofia del nervio óptico y de la médula espinal, así como neurodegeneración progresiva. El tratamiento de la AMAMMC es sintomático y consiste en evitar una dieta hiperproteica excesiva. Los suplementos de vitamina B12 no parece que reduzcan los valores de los metabolitos malónico y metilmalónico en los líquidos corporales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.7 Glicina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La glicina es un aminoácido no esencial que se sintetiza principalmente a partir de la serina y la treonina. Estructuralmente es el aminoácido más sencillo. Participa en muchas reacciones corporales, especialmente en el sistema nervioso, donde actúa como neurotransmisor (excitatorio en la corteza e inhibitorio en el tronco del encéfalo y en la médula espinal; v. cap. 103.11). Su principal vía catabólica requiere al *sistema de escisión de la glicina*, dependiente del fosfato de piridoxal, un complejo enzimático mitocondrial que convierte a la glicina en dióxido de carbono y amoniaco y transfiere carbono α al tetrahidrofolato (v. fig. 103.8). El sistema de escisión de la glicina está compuesto por 4 proteínas: proteína P (glicina descarboxilasa), proteína H, proteína T y proteína L, codificadas por 4 genes diferentes.

HIPOGLICINEMIA

Los defectos en la vía de la biosíntesis de la serina (v. cap. 103.8) causan deficiencia de glicina además del déficit de serina en los líquidos corporales, especialmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). No se ha descrito el déficit primario aislado de glicina.

HIPERGLICINEMIA

La elevación de la concentración de glicina en los líquidos corporales se observa en las acidemias propiónica y metilmalónica, la acidemia isovalérica y el déficit de β-cetotiolasa, y en conjunto se denomina *hiperglicinemia cetósica* debido a la coexistencia de acidosis y cetosis. La patogenia de la

hiperglicinemia en estas alteraciones no se conoce por completo, aunque en algunos de estos pacientes se ha comprobado que el sistema enzimático que desdobla la glicina está inhibido por diversos ácidos orgánicos. El término **hiperglicinemia no cetósica (HNC)** se reserva para la enfermedad causada por el déficit congénito del sistema enzimático que desdobla la glicina (v. fig. 103.8). En este trastorno existe hiperglicinemia sin cetosis.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA, ENCEFALOPATÍA POR GLICINA

Se han identificado cuatro formas de HNC: neonatal, infantil, de inicio tardío y transitoria.

Hiperglicinemia no cetósica neonatal

Se trata de la forma más frecuente de HNC. Las manifestaciones clínicas aparecen durante los primeros días de vida (entre 6 horas y 8 días después del nacimiento). La dificultad para alimentarse, la incapacidad de succión, el letargo y la hipotonía profunda progresan rápidamente a coma profundo, apnea y muerte. Las convulsiones, especialmente las crisis mioclónicas y el hipo, son frecuentes.

Las pruebas analíticas revelan una hiperglicinemia moderada o grave (hasta 8 veces el valor normal) e hiperglicinuria. La inequívoca elevación de la concentración de glicina en el LCR (15-30 veces su valor normal) y la alta proporción de glicina en el LCR con respecto a su cifra plasmática (valor $>0{,}08$, normal $<0{,}002$) son diagnósticos de HNC. El pH de la sangre de los pacientes afectados suele ser normal y el análisis de la orina es negativo para ácidos orgánicos. Los valores de serina en el LCR pueden ser bajos.

Aproximadamente el 30% de los lactantes afectados de HNC muere a pesar del tratamiento de apoyo que se les administra. Los que sobreviven presentan un retraso psicomotriz profundo y crisis convulsivas incurables (mioclónicas o tonicoclónicas generalizadas). En algunos supervivientes se ha observado hidrocefalia, que precisó derivación, e hipertensión pulmonar. En algunos pacientes la hiperglicinemia es transitoria.

Hiperglicinemia no cetósica infantil

Estos lactantes previamente normales manifiestan signos y síntomas de HNC neonatal después de los 6 meses de edad. Las crisis convulsivas y la hipotonía son a menudo el signo de presentación de la enfermedad. La HNC infantil parece ser una forma más leve de HNC neonatal; los lactantes suelen sobrevivir y la discapacidad intelectual no es tan profunda como en la variante neonatal.

Las pruebas analíticas en los pacientes con HNC infantil son idénticas a los de la HNC neonatal.

Hiperglicinemia no cetósica de inicio tardío

Las manifestaciones clínicas de esta variante atípica de la HNC consisten en diplejía espástica progresiva, atrofia del nervio óptico y movimientos coreoatetósicos. La edad de inicio oscila entre los 2 y los 33 años. En algunos pacientes pueden aparecer de forma episódica durante una infección intercurrente síntomas de delirio, corea y parálisis de la mirada vertical. El desarrollo mental suele ser normal, aunque en algunos pacientes se ha notificado un defecto cognitivo leve y convulsiones infrecuentes.

Los resultados de las pruebas analíticas son similares a los de la HNC neonatal, pero menos pronunciados.

Todas las formas de HNC deben distinguirse de la hiperglicinemia *cetósica*, del déficit de piridoxamina fosfato oxidasa (PNPO), la ingestión de ácido valproico y la encefalopatía por glicina transitoria. El ácido valproico puede aumentar moderadamente las concentraciones de glicina en sangre, LCR y orina. Los análisis repetidos tras la suspensión del fármaco ayudan a establecer el diagnóstico.

Hiperglicinemia no cetósica transitoria

La mayoría de las manifestaciones clínicas y analíticas de la HNC transitoria son indistinguibles de las que aparecen en la forma neonatal. Sin embargo, entre la 2.ª y la 8.ª semanas de vida puede producirse una recuperación clínica completa y se normalizan las concentraciones elevadas de glicina en el plasma y el LCR después de que el paciente deja de tomar medicación para reducir la glicina. Algunos de estos pacientes se desarrollan normalmente sin alteraciones neurológicas, pero en otros puede existir discapacidad intelectual. No se conoce la etiología de la enfermedad, aunque se cree que es debida a la inmadurez del sistema enzimático.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de HNC puede sospecharse basándose en el hallazgo de una elevación de la glicina en el plasma o en el LCR y en un cociente de glicina en LCR/plasma anormal. El diagnóstico se confirma mediante análisis molecular de los genes asociados a la HNC. En raras ocasiones es preciso el análisis de la enzima en muestras hepáticas o cerebrales para establecer el diagnóstico. La actividad enzimática está próxima a cero en la variante neonatal, mientras que en las otras formas existe una cierta actividad residual. En la mayoría de los pacientes con HNC neonatal, el defecto de la enzima reside en la proteína P (75%); los defectos en la proteína T son responsables de cerca del 20% de los casos, mientras que menos del 1% se deben a variantes patogénicas en la proteína H.

No se conoce ningún tratamiento eficaz. La exanguinotransfusión, la restricción de glicina en la dieta y la administración de benzoato o folato sódico no han modificado el resultado neurológico en las formas graves de HNC. Los pacientes con HNC atenuada pueden experimentar mejoría clínica con benzoato sódico enteral. Los fármacos que neutralizan el efecto de la glicina sobre las células neuronales, tales como el dextrometorfano y el felbamato, solo han mostrado algún efecto beneficioso en casos de formas leves de la enfermedad.

La HNC se hereda con carácter autosómico recesivo. La prevalencia no se conoce, pero la enfermedad es bastante frecuente en el norte de Finlandia (1/12.000 nacidos vivos), lo que sugiere que este trastorno probablemente esté infradiagnosticado. El gen de la proteína P *(GLDC)* está localizado en el cromosoma 9p24.1. El gen que codifica a la proteína T *(AMT)* está en el cromosoma 3p21.31 y el de la proteína H *(GCSH)* en el cromosoma 16q23.2. El gen de la proteína L *(DLD)* en el cromosoma 7q31.7 codifica a la dihidrolipoamida deshidrogenasa, el componente E3 de los complejos de deshidrogenasa de los α-cetoácidos y se describe en el capítulo 103.6 (valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas). El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la identificación de las variantes patogénicas familiares conocidas en el gen afectado o mediante el análisis de la actividad de la enzima en muestras procedentes de la biopsia de vellosidades coriónicas.

SARCOSINEMIA

Se han observado concentraciones aumentadas de sarcosina (*N*-metilglicina) tanto en sangre como en orina, pero no se ha atribuido un cuadro clínico constante a la sarcosinemia. Este trastorno metabólico autosómico recesivo se debe a un defecto de la sarcosina deshidrogenasa, la enzima que transforma la sarcosina en glicina (v. fig. 103.8). El gen de esta enzima *(SARDH)* se localiza en el cromosoma 9q34.2.

TRIMETILAMINURIA PRIMARIA

La trimetilamina se genera normalmente en el intestino a partir de la descomposición de la colina y el óxido de trimetilamina ingeridos en la dieta por las bacterias intestinales. Las yemas de los huevos y el hígado son las principales fuentes de colina y el pescado es la principal fuente de óxido de trimetilamina. La trimetilamina se absorbe y oxida en el hígado por la acción de la trimetilamina oxidasa (monooxigenasas que contienen flavina), transformándose en óxido de trimetilamina, que es inodoro y se excreta por la orina (v. fig. 103.8). El déficit de esta enzima se traduce en la excreción masiva de trimetilamina en la orina. Existe un olor corporal insoportable que recuerda al pescado podrido y que tiene importantes implicaciones sociales y psicosociales. Puede observarse una trimetilaminuria sintomática transitoria en individuos normales tras la ingesta de los alimentos mencionados anteriormente. El **tratamiento** con carbón activado por vía oral, ciclos cortos por vía oral de metronidazol, neomicina o lactulosa causa una reducción temporal del olor corporal. La restricción de pescado, huevos, hígado y otras fuentes de colina (p. ej., frutos secos, cereales) en la dieta reduce notablemente el olor. La utilización tópica de jabones ácidos (pH 5,5,) también puede ayudar a controlar el olor. El gen de la trimetilamina oxidasa *(FMO3)* reside en el cromosoma 1q24.3.

HIPEROXALURIA Y OXALOSIS

Normalmente, el ácido oxálico procede, en su mayor parte, de la oxidación del ácido glioxílico y, en menor medida, de la oxidación del ácido ascórbico (v. fig. 103.8). El ácido glioxílico se genera a partir de la oxidación del ácido glicólico y la glicina en los peroxisomas y del catabolismo de la **hidroxiprolina** en la mitocondria (fig. 103.9). Las verduras y los alimentos que contienen ácido oxálico, tales como la espinaca, el ruibarbo y la leche de almendras son las principales fuentes *exógenas* de ácido glicólico y ácido oxálico. La mayor parte de los ácidos glioxílico y oxálico son de producción endógena. Normalmente, una parte importante del glioxilato producido en el cuerpo se transporta a los peroxisomas, donde se convierte en glicina por acción de la enzima alanina-glioxilato transaminasa. El déficit de esta enzima produce la hiperoxaluria de **tipo 1.** La mayor parte del glioxilato restante se reduce

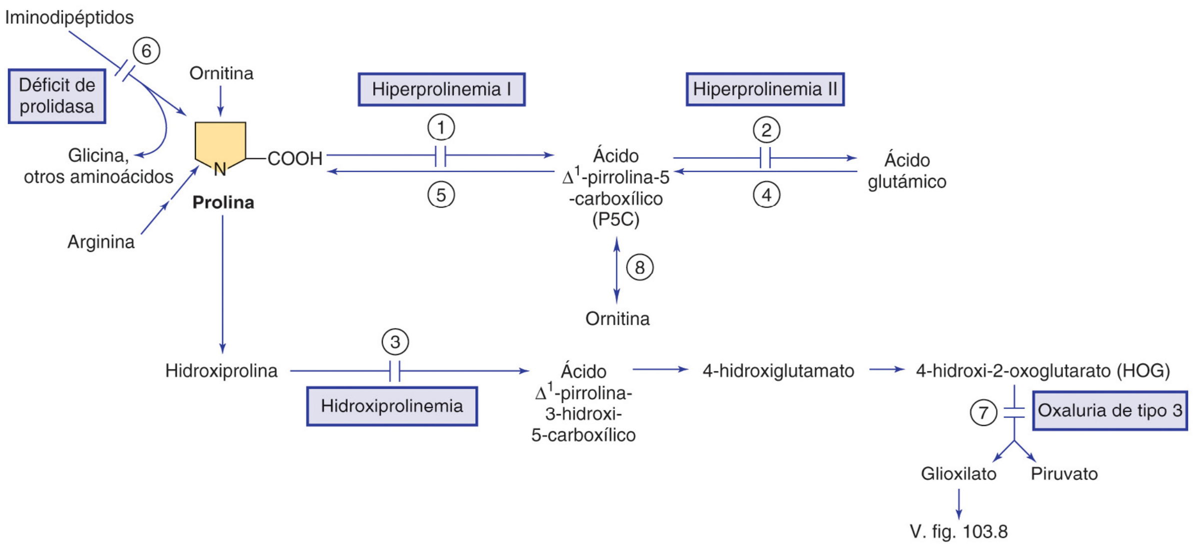

Fig. 103.9 Vías metabólicas de la prolina. **Enzimas:** *(1)* prolina oxidasa (deshidrogenasa), *(2)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) deshidrogenasa, *(3)* hidroxiprolina oxidasa, *(4)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) sintetasa, *(5)* ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) reductasa, *(6)* prolidasa, *(7)* 4-hidroxioxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), *(8)* ornitina aminotransferasa.

en el citoplasma a glicolato por acción de la enzima glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa. El déficit de esta enzima produce la hiperoxaluria de **tipo 2.** Estas dos vías protegen el organismo de una producción excesiva de ácido oxálico (v. fig. 103.8). El glioxilato que no puede ser eliminado por estas vías se convierte con rapidez en ácido oxálico por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). El ácido oxálico no puede sufrir un mayor grado de metabolización en el ser humano y se elimina en la orina en forma de oxalatos. El oxalato cálcico es relativamente insoluble en agua y precipita en los tejidos (riñones y articulaciones) cuando su concentración aumenta en el organismo.

Se ha observado una **hiperoxaluria secundaria** en los casos de déficit de piridoxina (cofactor para la alanino-glioxilato transaminasa), en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, tras resecciones extensas de intestino delgado o derivaciones yeyunoileales *(hiperoxaluria entérica),* tras la ingestión de etilenglicol o de dosis elevadas de vitamina C y tras la administración del anestésico metoxifluorano (que se oxida directamente a ácido oxálico). Una hiperoxaluria aguda mortal puede surgir tras la ingestión de plantas con alto contenido en ácido oxálico, (p. ej., acedera), o tras la ingesta intencional de ácido oxálico. La precipitación del oxalato cálcico en los tejidos causa hipocalcemia, necrosis hepática, insuficiencia renal, arritmias cardiacas y muerte. La dosis mortal de ácido oxálico se calcula que está comprendida entre 5 y 30 gramos.

La **hiperoxaluria primaria** es un grupo de trastornos en el que se acumulan grandes cantidades de oxalatos en el organismo. Hasta la fecha se han identificado tres tipos de hiperoxaluria primaria. El término **oxalosis** se refiere al depósito de oxalato cálcico en el tejido parenquimatoso.

Hiperoxaluria primaria de tipo 1

Esta enfermedad poco común (prevalencia de 1/120.000 nacidos vivos en Europa) es la hiperoxaluria primaria más frecuente. Está causada por un déficit de la enzima alanino-glioxilato transaminasa peroxisómica, que se expresa solo en los peroxisomas hepáticos y requiere piridoxina (vitamina B_6) como un cofactor. En ausencia de esta enzima, el ácido glioxílico, que no puede ser transformado en glicina, se transfiere al citosol, en donde se transforma en ácido oxálico por un proceso de oxidación (v. anteriormente y fig. 103.8).

La edad de presentación es muy variable, desde el periodo neonatal hasta la edad adulta tardía. La mayoría de los pacientes se vuelve sintomática en los últimos años de la infancia o al comienzo de la adolescencia. En cerca del 20% de los casos, los síntomas surgen antes del primer año. Las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas con la litiasis renal y la nefrocalcinosis. El cólico renal y la hematuria asintomática conducen a un deterioro gradual de la función renal, que se manifiesta por retraso del crecimiento y uremia. Cuando la enfermedad no recibe tratamiento, la mayoría de los pacientes muere antes de los 20 años por insuficiencia renal. Otras manifestaciones frecuentes de la enfermedad son fallo de medro, talla baja, calcificaciones arteriales, arritmias, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo y nódulos cutáneos. La artritis aguda es una manifestación muy poco frecuente y se puede realizar el diagnóstico erróneo de gota, ya que el ácido úrico suele estar elevado en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 1. En algunos pacientes se produce pérdida visual por el desarrollo de retinopatía cristalina y neuropatía óptica.

El hallazgo analítico más importante es un aumento de la excreción urinaria de oxalato (excreción normal 10-50 mg/24 h). La presencia de cristales de oxalato en el sedimento urinario es de muy poca ayuda para el diagnóstico, ya que estos cristales también pueden observarse con frecuencia en sujetos normales. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico está incrementada en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. El diagnóstico puede confirmarse mediante la identificación de variantes patogénicas en el gen *AGXT* o por el análisis enzimático en muestras hepáticas.

El **tratamiento** se centra en la reducción de la producción de ácido oxálico y en aumentar la eliminación de oxalato cálcico. Los pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1 deben recibir un ciclo de tres meses de piridoxina para establecer la respuesta a este tratamiento. Hasta en el 30% de los pacientes (p. ej., homocigotos para la variante patogénica c.508G > A en el *AGXT*), la administración de dosis elevadas de piridoxina reduce la concentración plasmática y la excreción urinaria de oxalato. Para aumentar la eliminación de oxalato cálcico y evitar la nefrolitiasis se recomienda una ingesta de líquidos alta por vía oral (2-3 l/m^2/día, controlando el equilibrio hídrico), alcalinización de la orina, suplementos de fosfato, monitorización de la ingesta de vitamina C y D, y evitar fármacos que aumenten la excreción urinaria de calcio (p. ej., diuréticos de asa). Los cálculos urinarios deben ser tratados por urólogos experimentados, ya que los traumatismos quirúrgicos excesivos pueden contribuir a la disfunción renal. Las estrategias de sustitución de la función renal (p. ej., hemodiálisis) se emplean en algunos pacientes (p. ej., como puente hasta el trasplante o cuando el trasplante no es una opción viable).

El **trasplante** de órganos se ha convertido en el tratamiento más definitivo. La decisión de someterse a un trasplante de riñón, hígado o hepático y renal combinado, es compleja y puede variar de un centro a otro. Salvo en los pacientes de más edad con la variante de la enfermedad sensible a piridoxina, el trasplante renal para los pacientes en insuficiencia renal puede mejorar el pronóstico, ya que la oxalosis vuelve a aparecer en el riñón trasplantado. El trasplante combinado de hígado y riñón se ha traducido en una disminución significativa del oxalato en sangre y orina, de modo que puede ser la estrategia terapéutica más eficaz de esta enfermedad, especialmente en la infancia.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima *(AGXT)* reside en el cromosoma 2q37.3. La variante patogénica más frecuente en los pacientes con una actividad enzimática residual alta

(c.508G > A, p.Gly170Arg) condiciona que la enzima tenga como objetivo la mitocondria en lugar del peroxisoma y la pérdida de la función *in vivo*. El **diagnóstico prenatal** se ha logrado mediante análisis del ADN de muestras de las vellosidades coriónicas o midiendo la actividad enzimática hepática fetal obtenida mediante biopsia con aguja.

Hiperoxaluria primaria de tipo 2 (aciduria L-glicérica)

Esta enfermedad se debe al déficit del complejo enzimático de la glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (v. fig. 103.8). La falta de actividad de este complejo se traduce en la acumulación de dos metabolitos intermedios, el hidroxipiruvato (cetoácido derivado de la serina) y el ácido glioxílico. Ambas sustancias experimentan una metabolización posterior por la acción de la enzima LDH, transformándose en ácido L-glicérico y ácido oxálico, respectivamente. Una prevalencia elevada de este trastorno existe en indios saulteaux-ojibway de Manitoba.

La hiperoxaluria primaria de tipo 2 da lugar al depósito de oxalato cálcico en el parénquima renal y en las vías urinarias. La litiasis renal, que cursa con cólicos renales y hematuria, puede aparecer antes de los 2 años. La insuficiencia renal es menos frecuente en esta enfermedad que en la hiperoxaluria primaria de tipo 1.

Las pruebas urinarias revelan grandes cantidades de ácido L-glicérico, además de concentraciones elevadas de oxalato. El ácido L-glicérico urinario es considera el hallazgo patognomónico de la hiperoxaluria primaria de tipo 2. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico no está aumentada. La presencia de ácido L-glicérico sin aumento de las concentraciones de ácido glicólico y glioxílico en orina diferencia a este tipo de la hiperoxaluria de tipo 1. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis molecular del gen *GRHPR* (9p13.2) o mediante el análisis enzimático en la biopsia hepática.

Los fundamentos del tratamiento son similares a los de la hiperoxaluria primaria de tipo 1. El trasplante renal se emplea en algunos pacientes; hasta la fecha no hay experiencia con el trasplante de hígado y riñón.

Hiperoxaluria primaria de tipo 3

Aproximadamente el 10% de los pacientes con hiperoxaluria primaria muestran una deficiencia de la 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), la causa subyacente de la hiperoxaluria de tipo 3. La enzima está codificada por el *HOGA1* (cromosoma 10q24.2). Esta enzima mitocondrial cataliza el paso final en la vía metabólica de la hidroxiprolina que genera piruvato y glioxilato a partir de 4-hidroxi-2-oxoglutarato (HOG; v. figs. 103.8 y 103.9).

Los estudios *in vitro* muestran inhibición de la actividad de la enzima glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa por la concentración elevada de HOG, que se acumula en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 3. Esta inhibición resulta en un fenotipo bioquímico similar al de la hiperoxaluria de tipo 2 (v. fig. 103.8).

Los pacientes con hiperoxaluria de tipo 3 suelen manifestar litiasis renal de oxalato cálcico en los primeros años de la infancia, pero también se identificaron hermanos mayores asintomáticos. La función renal puede disminuir de forma gradual, progresando en contadas ocasiones hacia una nefropatía terminal. Las concentraciones elevadas de HOG en la orina, el plasma y las biopsias hepáticas de estos pacientes representan la característica distintiva de este trastorno. El **tratamiento** consiste en una ingesta de líquidos alta por vía oral, el control del citrato oral o de la ingesta de fosfato para evitar la formación de cálculos renales de oxalato cálcico y evitar la deshidratación con el fin de prevenir la lesión renal aguda. En las variantes graves de este trastorno puede ser precisa la diálisis y el trasplante para abordar la nefropatía terminal.

Trastornos con déficit de creatina

La creatina se sintetiza principalmente en el hígado, el páncreas y los riñones y en menor cuantía en el cerebro a partir de la arginina y la glicina, y se transporta a los músculos y el cerebro, en los que existe una actividad elevada de la enzima creatina cinasa (fig. 103.10). La fosforilación y desfosforilación de la creatina, junto con la adenosina trifosfato y difosfato, proporcionan reacciones fosfato de gran transferencia de energía en estos órganos. La creatina se transforma, sin participación de enzimas, en creatinina a una velocidad diaria constante, y se excreta por la orina. Se conocen tres enfermedades genéticas causantes de déficit de creatina en el cerebro y en otros tejidos. Dos se deben al déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de creatina. Estas enzimas son la arginina-glicina amidinotransferasa **(AGAT)** y la guanidina-acetato metiltransferasa (**GAMT**; fig. 103.10), implicadas en la biosíntesis de la creatina. Ambas enfermedades pueden responder bien a la administración de suplementos de creatina, especialmente cuando el tratamiento se instaura a una edad temprana. La tercera enfermedad, un defecto hereditario ligado al cromosoma X, está producida por el defecto en la proteína transportadora de la creatinina (CRTR), que actúa como mediadora de la captación de creatina por el cerebro y el músculo.

Las manifestaciones clínicas de los 3 defectos se solapan, están relacionadas con el cerebro y los músculos y pueden aparecer en las primeras semanas o meses de vida. El retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual, el retra-

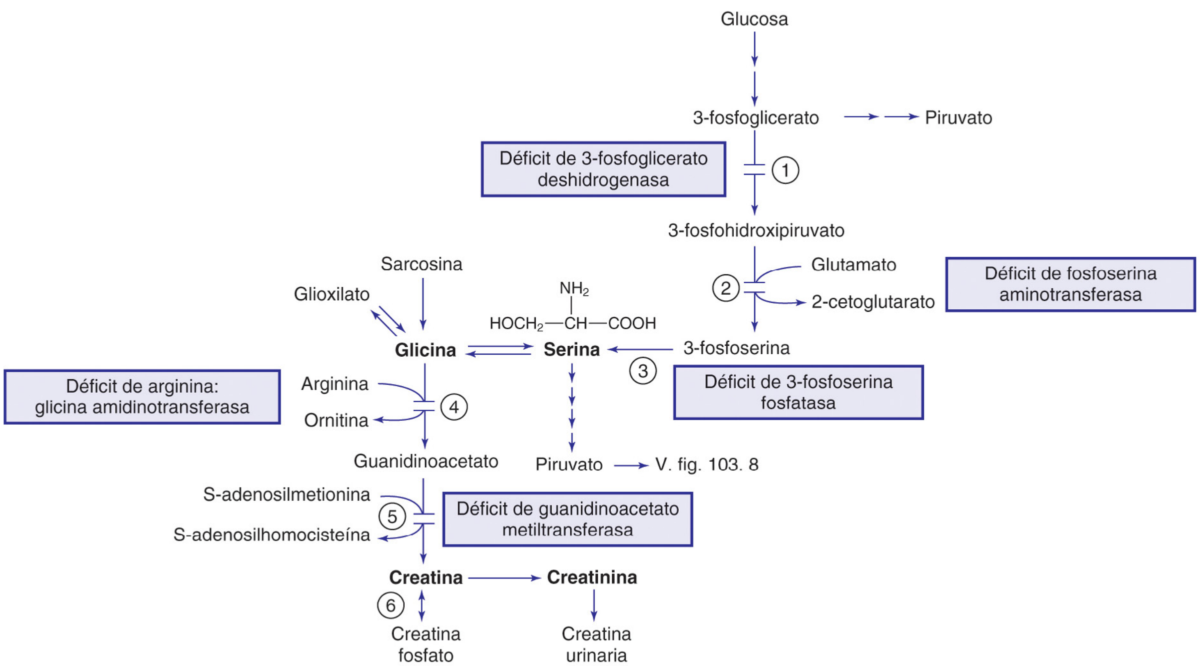

Fig. 103.10 Biosíntesis de la síntesis de serina y creatina. **Enzimas:** *(1)* 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, *(2)* fosfoserina aminotransferasa, *(3)* fosfoserina fosfatasa, *(4)* arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT), *(5)* guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT), *(6)* creatina cinasa.

so en el habla, los síntomas psiquiátricos (autismo y psicosis), la hipotonía, la ataxia y las crisis convulsivas son hallazgos comunes. En el déficit de GAMT y CRTR se han documentado movimientos distónicos.

Los resultados de las pruebas analíticas incluyen una disminución de la creatina y la creatinina en plasma en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. El valor aislado de la creatinina plasmática no es suficiente para diagnosticar estos trastornos. El cociente urinario de creatina/creatinina está aumentado en los pacientes con defectos de la CRTR por el deterioro en la reabsorción de la creatina en los riñones, pero también puede estar levemente elevado en las portadoras femeninas. La elevación notable de guanidinoacetato en sangre, en orina y, especialmente, en el LCR, es un dato diagnóstico del déficit de GAMT. Por el contrario, en los pacientes con déficit de AGAT puede observarse una disminución de la concentración de guanidinoacetato en los líquidos corporales. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) puede demostrar la ausencia de creatina y de creatina fosfato (en los 3 trastornos) y la presencia de altas concentraciones de guanidinoacetato en el cerebro (en el déficit de GAMT). La RM cerebral puede revelar una señal de hiperintensidad en el globo pálido. El diagnóstico del déficit de AGAT o del déficit de GAMT puede confirmarse mediante análisis de ADN o a través de determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos (GAMT) o linfoblastos (AGAT). El diagnóstico del déficit de CRTR puede confirmarse mediante análisis de ADN o estudio de la captación de creatina por los fibroblastos.

Los resultados del **tratamiento** dependen de la edad y son mejores cuando se instaura en el periodo neonatal o antes de que aparezcan los síntomas. En los pacientes con déficit de AGAT, el monohidrato de creatina por vía oral (hasta 400-800 mg/kg/día) puede mejorar la debilidad muscular en la mayoría y los resultados neurocognitivos en algunos pacientes. En los pacientes con déficit de GAMT, los suplementos con monohidrato de creatina oral (hasta 400-800 mg/kg/día), ornitina (hasta 400-800 mg/kg/día) y la restricción dietética de arginina puede mejorar el tono muscular y el desarrollo neurocognitivo y puede mitigar las convulsiones, En los pacientes con déficit de CRTR, la administración de creatina y de sus precursores (arginina y glicina) no restablece la creatina en el cerebro, pero algunos pacientes experimentan mejoría de las crisis convulsivas y del estado neurocognitivo.

Los déficits de AGAT y GAMT se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de la AGAT *(GATM)* se localiza en el cromosoma 15q21.1 y el de la GAMT *(GAMT)* en el cromosoma 19p13.3. El déficit de CRTR se transmite ligado al cromosoma X y el gen *(SLC6A8)* se localiza en el cromosoma Xq28. El déficit de CRTR es la causa más común de déficit de creatina, y representa hasta el 1-2% de los varones con discapacidad intelectual de causa desconocida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.8 Trastornos por déficit de serina (defectos en la biosíntesis y el transporte de la serina)

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La serina es un aminoácido no esencial que se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis endógena a partir de la glucosa y la glicina. La producción endógena de serina proporciona una parte importante de las necesidades diarias de este aminoácido, especialmente en las uniones sinápticas, donde contribuye el metabolismo de los fosfolípidos y de la D-serina y la glicina, ambos implicados en la neurotransmisión (v. cap. 103.11). Por tanto, el déficit de cualquiera de las enzimas implicadas en la biosíntesis de serina o de su transporte produce manifestaciones neurológicas. El espectro clínico de los trastornos del déficit de serina es amplio y oscila desde el síndrome de Neu-Laxova en el extremo grave del espectro hasta la epilepsia y retrasos del desarrollo en el extremo benigno. Los pacientes afectados responden favorablemente al suplemento oral con serina y glicina, siempre que el tratamiento se inicie en etapas muy tempranas de la vida. En las figuras 103.8 y 103.10 se muestra la vía metabólica para la síntesis y el catabolismo de la serina.

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

El déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa **(PHGDH)** abarca a una amplia gama de síntomas y de edades de presentación. El **síndrome de Neu-Laxova de tipo 1** es la manifestación más grave y se presenta prenatalmente con restricción del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas, con características faciales dismórficas, microcefalia, malformaciones del SNC, deformidades de las extremidades e ictiosis. La mayoría de los pacientes con esta variante nacen muertos o muestran una mortalidad neonatal precoz elevada. El déficit de PHGDH de inicio infantil se manifiesta con problemas de alimentación, fallo de medro, vómitos, irritabilidad, convulsiones intratables, retraso grave del desarrollo e hipertonía con progresión a tetraplejía espástica. En algunos lactantes afectados se ha observado nistagmo, cataratas, hipogonadismo y anemia megaloblástica. Los pacientes con una forma más leve del trastorno experimentan deterioro cognitivo, problemas de conducta, polineuropatía neurosensitiva y convulsiones de inicio en la infancia.

Las **pruebas analíticas** revelan unas concentraciones de serina y glicina bajas en el plasma en ayunas y muy bajas en el LCR. En la orina no se encuentra ningún metabolito anormal de un ácido orgánico. La RM cerebral muestra atrofia cerebral con aumento de tamaño de los ventrículos, atenuación importante de la sustancia blanca y deterioro de la mielinización. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis del ADN o a través de la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos. El **tratamiento** con dosis elevadas de serina (200-700 mg/kg/24 h, v.o.) y con glicina (200-300 mg/kg/24 h) normaliza las concentraciones de serina en sangre y LCR. Este tratamiento produce una mejoría importante de las crisis convulsivas, mejora la espasticidad y la mielinización del cerebro cuando se instaura en el periodo posnatal. Un caso clínico sugiere que el retraso del desarrollo puede prevenirse si se instaura el tratamiento en los primeros días de vida o prenatalmente.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima 3-fosfoglicerato deshidrogenasa *(PHGDH)* se halla en el cromosoma 1p12. El **diagnóstico prenatal** molecular es factible si se conocen las variantes patogénicas. La administración de serina a las madres portadoras de un feto afectado se asoció a la estabilización del perímetro craneal fetal, demostrado por ecografía. El tratamiento con suplementos de serina se continuó en la vida posnatal; el paciente mantuvo la normalidad desde el punto de vista neurológico a los 4 años de vida. La respuesta favorable de esta enfermedad a un tratamiento relativamente directo hace que se deba tener en consideración en cualquier niño con microcefalia y alteraciones neurológicas tales como retraso psicomotor o trastorno convulsivo. La determinación de la concentración de serina y glicina en el LCR es fundamental para establecer el diagnóstico, ya que es fácil pasar por alto la disminución moderada de estos aminoácidos en el plasma.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

La fosfoserina aminotransferasa 1 **(PSAT1)** cataliza la conversión del 3-fosfohidroxipiruvato a 3-fosfoserina (v. fig. 103.10). El déficit de esta enzima puede manifestarse en el periodo neonatal con problemas de alimentación, episodios cianóticos e irritabilidad y puede progresar hacia un cuadro convulsivo intratable y microcefalia. Las imágenes cerebrales pueden revelar atrofia cerebral y cerebelosa generalizada. Las pruebas analíticas realizadas en muestras de plasma posprandial pueden revelar valores normales o ligeramente disminuidos de serina y glicina. Las concentraciones de serina y glicina suelen estar más disminuidas en el análisis de aminoácidos del LCR. El **tratamiento** con serina y glicina, como ya se ha señalado, puede mejorar la clínica. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y el gen de la enzima *(PSAT1)* se localiza en el cromosoma 9q21.2.

DÉFICIT DE 3-FOSFOSERINA FOSFATASA

La 3-fosfoserina fosfatasa cataliza el paso final de la síntesis de la L-serina convirtiendo a la 3-fosfoserina en L-serina. El déficit de esta enzima da lugar a un trastorno raro con hallazgos clínicos y bioquímicos indistinguibles de las deficiencias de PGGDH y PSAT1. El trastorno se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el *PSPH* situado en el cromosoma 7p.11.2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.9 Prolina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La prolina es un aminoácido no esencial que se sintetiza endógenamente a partir del ácido glutámico, la ornitina y la arginina (v. fig. 103.9). La prolina y la hidroxiprolina se encuentran en concentraciones elevadas en el colágeno. Normalmente, ninguno de estos dos aminoácidos se detecta en grandes cantidades en la orina. La excreción de prolina e hidroxiprolina como *iminopéptidos* (dipéptidos y tripéptidos que contienen prolina o hidroxiprolina)

está aumentada en las enfermedades en que existe un recambio acelerado, tales como el raquitismo o el hiperparatiroidismo. La prolina también se encuentra en las uniones sinápticas, donde interacciona con los receptores de la glicina y el glutamato (v. cap. 103.11). La vía catabólica de la prolina y la hidroxiprolina produce ácido glioxílico, que puede seguir metabolizándose hasta glicina o ácido oxálico (v. fig. 103.8).

La acumulación de prolina en los tejidos se asocia a la hiperprolinemia de tipo 1 y 2. La disminución de la síntesis *de novo* de la prolina causa síndromes que se manifiestan con **cutis laxa** (v. fig. 678.8) con **rasgos progeroides** o **paraplejia espástica**. Se han descrito dos tipos de hiperprolinemia primaria.

HIPERPROLINEMIA DE TIPO I

Esta rara enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo se debe al déficit de prolina oxidasa (prolina deshidrogenasa; v. fig. 103.9). La mayoría de los pacientes con hiperprolinemia de tipo 1 parecen asintomáticos, aunque algunos pueden manifestar discapacidad intelectual, convulsiones y problemas de conducta. La hiperprolinemia puede ser un factor de riesgo para trastornos del espectro del autismo y esquizofrenia. La naturaleza de esta amplia variabilidad fenotípica de este cuadro bioquímico no se ha esclarecido. El gen que codifica a la prolina deshidrogenasa *(PRODH)* está en el cromosoma 22q11.2 y se localiza en el interior de la región crítica para el **síndrome velocardiofacial.** Las pruebas analíticas revelan un aumento de la concentración de prolina en el plasma, la orina y el LCR. También existe un aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina y glicina, que podría estar asociado a la saturación del mecanismo de reabsorción tubular compartida debido a la prolinuria masiva.

Todavía no existe un tratamiento efectivo. La restricción de la prolina en la dieta causa una mejoría modesta de la concentración de prolina plasmática sin beneficio clínico demostrado.

HIPERPROLINEMIA DE TIPO II

Esta rara enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y está causada por el déficit de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato deshidrogenasa (aldehído deshidrogenasa 4; v. fig. 103.9). La discapacidad intelectual y las convulsiones (generalmente precipitadas por una infección intercurrente) se han mencionado en los niños afectados, aunque también se han descrito pacientes asintomáticos. La causa de estos resultados clínicos tan dispares no se conoce con detalle. El gen que codifica a la P5C deshidrogenasa (*ALDH4A1*) se localiza en el cromosoma 1p36.13.

En las pruebas analíticas se observa un aumento de las concentraciones de prolina y ácido Δ^1-pirrolina-5-carboxílico (P5C) en sangre, orina y LCR. La presencia de P5C diferencia esta enfermedad de la hiperprolinemia de tipo I. El aumento de la concentración de P5C en los líquidos corporales, especialmente en el SNC, parece antagonizar a la vitamina B_6 y conduce a un estado de dependencia de vitamina B_6 (v. cap. 103.14). La dependencia de la vitamina B_6 puede ser la principal causa de las convulsiones y los hallazgos neurológicos de esta enfermedad y puede explicar la variabilidad en las manifestaciones clínicas entre los diferentes pacientes. Se recomienda un **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B_6.

DÉFICIT DE PROLIDASA

Durante la degradación del colágeno se liberan imidodipéptidos que son escindidos por la acción de la prolidasa tisular. El déficit de prolidasa, que se hereda con carácter autosómico recesivo, se traduce en la acumulación de imidodipéptidos en los líquidos del organismo. La edad del inicio oscila entre los 6 meses y la tercera década de la vida.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad y la edad de comienzo también son muy variables e incluyen úlceras cutáneas dolorosas, recurrentes y graves que generalmente se localizan en las manos y las piernas. Otras lesiones cutáneas que pueden preceder en varios años a las úlceras consisten en un exantema maculopapular eritematoso y descamativo, púrpura y telangiectasias. La mayoría de las úlceras se infectan. La curación de las úlceras puede durar meses. Otros hallazgos consisten en retrasos del desarrollo, discapacidad intelectual, organomegalia, anemia, trombocitopenia y disfunción inmunitaria que conduce a una mayor predisposición a infecciones (otitis media recurrente, sinusitis, infección respiratoria, esplenomegalia). Algunos pacientes pueden tener alteraciones craneofaciales, tales como ptosis, proptosis ocular, hipertelorismo, nariz pequeña picuda y suturas craneales prominentes. También se han descrito casos de pacientes asintomáticos. En los niños se ha observado una incidencia creciente de lupus eritematoso sistémico. Las altas concentraciones de imidodipéptidos excretados por la orina son diagnósticas. El gen para la prolidasa *(PEPD)* se ha localizado en el cromosoma 19q13.11. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis de ADN. Puede realizarse un análisis enzimático en eritrocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos.

El tratamiento del déficit de prolidasa es sintomático. Las complicaciones infecciosas pueden ser mortales y justifican un tratamiento antibiótico estrecho y proactivo. No se ha demostrado de manera consistente el beneficio de los suplementos de prolina, ácido ascórbico y manganeso por vía oral y de prolina y glicina por vía tópica en todos los pacientes.

TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS *DE NOVO* DE PROLINA

La síntesis *de novo* de la prolina y la ornitina a partir del glutamato parece ser crucial en la biología normal del tejido conectivo y para mantener el ciclo de la urea en un estado satisfecho. Como consecuencia, las manifestaciones clínicas de estos trastornos abarcan a anomalías del tejido conectivo, anomalías del sistema nervioso y anomalías bioquímicas variables que reflejan una disfunción del ciclo de la urea. En esta sección se resumen los hallazgos clínicos y analíticos asociados al déficit funcional de la Δ^1-pirrolina-5-carboxilato (P5C) sintetasa (v. fig. 103.9), codificada por el *ALDH18A1* (localizado en el cromosoma 10q24.1) y de la PSC reductasa codificada por el *PYCR1* (localizado en el cromosoma 17q25.3).

La disminución de la actividad de la P5C sintetasa se ha asociado a varios fenotipos, como el **síndrome de Barsy**, caracterizado por cataratas, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, un aspecto envejecido prematuro (rasgos progeroides) y cutis laxa. Algunos pacientes manifiestan signos piramidales. La biopsia cutánea puede revelar una disminución del tamaño de las fibras elásticas y anomalías del colágeno. Los estudios de imagen cerebrales muestran atrofia cortical, ventriculomegalia y disminución de la creatina. Los resultados analíticos consisten en una disminución de las concentraciones de prolina, ornitina, citrulina y arginina, así como una hiperamoniemia leve en ayunas. Los pacientes pueden mostrar solamente anomalías intermitentes de los aminoácidos plasmáticos, probablemente relacionadas con el momento de obtención de la muestra sanguínea en relación con la última comida. Es interesante que se hayan descrito variantes autosómicas recesivas y autosómicas dominantes. El diagnóstico puede sospecharse en un paciente con cutis laxa, retraso del desarrollo, hiperamoniemia leve y anomalías de los aminoácidos. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis molecular del ADN o usando la prueba de sobrecarga de glutamina en fibroblastos cutáneos. El tratamiento es sintomático, aunque se ha propuesto la administración de suplementos de citrulina y arginina para solucionar la hiperamoniemia y el agotamiento de la creatina cerebral.

Las mutaciones nocivas en el *PYCR1* alteran la función de la Δ^1-pirrolina-5-carboxilato reductasa mitocondrial, que cataliza el último paso en la síntesis de la prolina desde el P5C. Los hallazgos más consistentes en los pacientes portadores de las variantes patogénicas demostradas en el *PYCR1* consisten en facies triangular, cutis laxa **(síndrome de tipo de Barsy)**, hipermovilidad articular, piel arrugada, gerodermia osteodisplásica y rasgos progeroides. La biopsia cutánea revela una reducción de las fibras elásticas e infiltración con células inflamatorias. Algunos pacientes pueden presentar epilepsia, retrasos del desarrollo, discapacidad intelectual, cataratas, osteopenia y fallo de medro. Sin embargo, muchas de las familias afectadas tienen consanguinidad, lo que confunde el fenotipo. Merece la pena destacar que el análisis de los aminoácidos plasmáticos no revela anomalías específicas. El diagnóstico depende del reconocimiento de los hallazgos cutáneos y puede confirmarse mediante análisis molecular del ADN. Los árboles genealógicos de las familias afectadas por el trastorno asociado al *PYCR1* avalan el modo de herencia autosómico recesivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.10 Ácido glutámico

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El ácido glutámico y su derivado amida glutamina ejercen una gran variedad de funciones en el organismo. El *glutamato* desempeña numerosos cometidos biológicos, actuando como neurotransmisor, compuesto intermedio en numerosas reacciones bioquímicas fundamentales y como precursor de un neurotransmisor inhibidor del ácido γ-aminobutírico (GABA) (v. cap. 103.11). Otro producto importante del glutamato es el *glutatión* (γ-glutamilcisteinilglicina). Este tripéptido ubicuo, que actúa como el principal antioxidante del organismo, se sintetiza y se degrada mediante un ciclo complejo denominado ciclo γ-glutamílico (fig. 103.11). Debido a su radical sulfhidrilo libre (-SH) y a su abundancia en la célula, el glutatión prote-

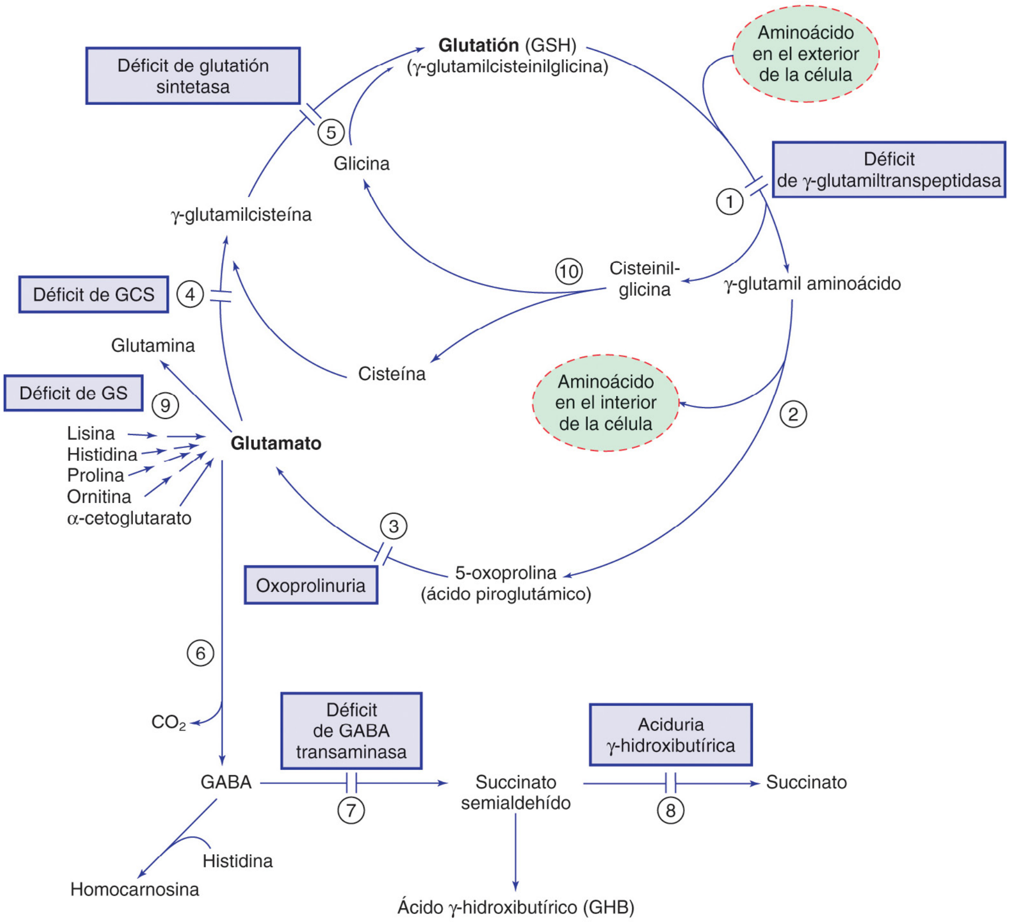

Fig. 103.11 **El ciclo γ-glutamílico y vías relacionadas.** Se presentan los defectos de la síntesis y la degradación del glutatión (GSH). **Enzimas:** *(1)* γ-glutamil transpeptidasa (GGT), *(2)* γ-glutamil ciclotransferasa, *(3)* 5-oxiprolinasa, *(4)* γ-glutamilcisteína sintetasa, *(5)* glutatión sintetasa, *(6)* glutamato descarboxilasa, *(7)* ácido γ-aminobutírico (GABA) transaminasa, *(8)* succinato-semialdehído deshidrogenasa, *(9)* glutamina sintetasa, *(10)* dipeptidasa.

ge a otras sustancias que contienen radicales sulfhidrilos (p. ej., enzimas, coenzima A) de la oxidación. También interviene en la desintoxicación de los peróxidos, incluido el peróxido de hidrógeno, así como en mantener el medio intracelular en un estado de reducción. Además, el glutatión participa en el transporte de aminoácidos a través de la membrana celular mediante el ciclo γ-glutamílico.

Una de las manifestaciones bioquímicas de la deficiencia del ciclo γ-glutamílico es el aumento de la excreción urinaria de 5-oxoprolina, que puede ser consecuencia de causas genéticas y no genéticas. La 5-oxoprolinemia debe considerarse sistemáticamente en el diagnóstico diferencial de la **acidosis metabólica con hiato aniónico alto** (AMHAA). Dos trastornos metabólicos pueden manifestarse con una 5-oxoprolinuria masiva: el **déficit de glutatión sintetasa y el déficit de 5-oxoprolinasa** (fig. 103.11). Sin embargo, un escenario clínico común es una elevación leve y transitoria de la 5-oxoprolina en la orina, que puede apreciarse en numerosas situaciones metabólicas y adquiridas, como la exposición a paracetamol y en algunas fórmulas con proteínas hidrolizadas, en quemaduras graves, el síndrome de Stevens-Johnson, la homocistinuria, defectos del ciclo de la urea y la tirosinemia de tipo I.

DÉFICIT DE GLUTATIÓN SINTETASA

Se han detectado tres variantes de esta enfermedad. En la **forma leve,** el déficit de la enzima solo causa una carencia de glutatión en los hematíes. Estos pacientes manifiestan anemia hemolítica sin acidosis metabólica crónica y muestran una actividad residual alta de la glutatión sintetasa en las pruebas enzimáticas. También puede presentarse una **forma moderada** en la que la anemia hemolítica se asocia con grados variables de acidosis metabólica y 5-oxoprolinuria. Su **forma grave** se distingue por la presencia de anemia hemolítica acompañada de acidosis grave, 5-oxoprolinuria masiva y manifestaciones neurológicas.

Déficit de glutatión sintetasa, formas grave y moderada

Los lactantes afectados con esta rara enfermedad generalmente presentan síntomas agudos, como acidosis metabólica, ictericia y anemia hemolítica leve o moderada en los primeros días de vida. La acidosis crónica continúa tras la recuperación. Aparecen episodios similares de acidosis potencialmente mortal durante infecciones (p. ej., gastroenteritis) o tras intervenciones quirúrgicas. Con la edad aparecen lesiones neurológicas progresivas que se manifiestan como discapacidad intelectual, tetraparesia espástica, ataxia, temblores, disartria y crisis convulsivas. En algunos pacientes se observa una predisposición a la infección debido probablemente a una disfunción de los granulocitos. Los pacientes con la forma moderada de la deficiencia de glutatión sintetasa presentan una acidosis más leve y menos 5-oxoprolinuria que los pacientes afectados por la forma grave y sin manifestaciones neurológicas.

Los resultados de las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto acidosis, anemia hemolítica leve o moderada y 5-oxoprolinuria. También se encuentra una alta concentración de 5-oxoprolina en sangre. La concentración urinaria y plasmática de 5-oxoprolina es menos pronunciada en los pacientes con la forma moderada de la enfermedad. El contenido de glutatión de los hematíes está disminuido de forma notable. Se cree que el aumento de la síntesis de 5-oxoprolina en esta enfermedad se debe a la conversión de la γ-glutamilcisteína en 5-oxoprolina por la acción de la enzima γ-glutamil ciclotransferasa (v. fig. 103.11). La síntesis de γ-glutamilcisteína está incrementada porque ha desaparecido el efecto inhibidor del glutatión sobre la enzima γ-glutamilcisteína sintetasa.

El **tratamiento** de la crisis aguda consiste en hidratación, corrección de la acidosis (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y medidas correctoras de la anemia y la hiperbilirrubinemia. La administración crónica de sustancias alcalinas suele ser necesaria por tiempo indefinido. Se ha recomendado

la administración de suplementos de vitaminas C y E, así como de selenio. Se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que producen hemólisis y estados catabólicos estresantes. La administración oral de análogos del glutatión ha tenido una respuesta variable.

El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la determinación de la 5-oxoprolina en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o muestras de vellosidades coriónicas o mediante el análisis del ADN. Se ha notificado un caso de embarazo de una mujer afectada (forma moderada) con resultado favorable tanto para la madre como para el niño.

Déficit de glutatión sintetasa, forma leve

La forma leve se ha observado únicamente en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica leve o moderada constituye la única manifestación clínica. En algunos casos se ha notificado esplenomegalia. El desarrollo cognitivo es normal. Típicamente no se observa acidosis metabólica. Algunos pacientes pueden presentar un aumento de la concentración de 5-oxoprolina en la orina. Las variantes patogénicas en el gen para esta enzima (*GSSD*) parece que disminuyen la semivida de la enzima, lo que causa un aumento de la tasa de recambio de la proteína, pero no afectan a su función catalítica. La tasa acelerada de recambio de la enzima causada por estas variantes patogénicas tiene consecuencias escasas o nulas para todos los tejidos con capacidad de síntesis proteica. Sin embargo, la incapacidad de los hematíes maduros de sintetizar proteínas se traduce en un déficit de glutatión en los hematíes. El **tratamiento** es el propio de la anemia hemolítica y se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico.

Todas las variantes de la deficiencia de glutatión sintetasa se transmiten con carácter autosómico recesivo. El *GSSD* está localizado en el cromosoma 20q11.22. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis del ADN o de la actividad enzimática en los eritrocitos o los fibroblastos cutáneos.

Déficit de 5-oxoprolinasa (5-oxoprolinuria)

Se ha identificado más de 20 pacientes con 5-oxoprolinuria (4-10 g/día) debida al déficit de 5-oxoprolinasa (v. fig. 103.11). Todavía no se ha identificado un cuadro clínico específico para esta enfermedad; también se han identificado sujetos afectados completamente asintomáticos. Por consiguiente, no está claro si el déficit de 5-oxoprolinasa tiene alguna consecuencia clínica. *No se recomienda actualmente ningún tratamiento*. El gen de la enzima *(OPLAH)* se localiza en el cromosoma 8q24.3

Déficit de γ-glutamilcisteína sintetasa (déficit de glutamato-cisteína ligasa)

El déficit de esta enzima solo se ha comprobado en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica crónica leve es la manifestación clínica más constante. Las crisis agudas de hemólisis aparecen tras la exposición a sulfamidas. En dos hermanos se diagnosticó en la edad adulta la presencia de neuropatía periférica y degeneración espinocerebelosa progresiva. Los datos analíticos de anemia hemolítica están presentes en todos los casos. También puede existir aminoaciduria generalizada debido a que el ciclo γ-glutamílico participa en el transporte de los aminoácidos al interior de las células (v. fig. 103.11). El **tratamiento** debe centrarse en la anemia hemolítica, así como evitar fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen *(GCLC)* se localiza en el cromosoma 6p12.1.

DÉFICIT DE γ-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GLUTATIONEMIA)

La γ-glutamil transpeptidasa (GGT) está presente en todas las células que poseen funciones de excreción y absorción. Es especialmente abundante en los riñones, el páncreas, el intestino y el hígado, y también se halla en la bilis. La medición de la GGT en sangre es una práctica frecuente para evaluar las enfermedades hepáticas y biliares.

El déficit de GGT causa una elevación de la concentración de glutatión en los líquidos del organismo, pero la cifra intracelular permanece normal (v. fig. 103.11). Como este déficit de GGT se ha notificado solo en un pequeño número de pacientes, el alcance de las manifestaciones clínicas todavía no está bien definido. En tres casos se observó discapacidad intelectual leve y moderada y alteraciones graves del comportamiento. Sin embargo, una de dos hermanas con esta enfermedad tenía la inteligencia normal de adulta y la otra, sin embargo, presentaba un síndrome de Prader-Willi.

Los resultados de las **pruebas analíticas** comprenden una elevación notable de la concentración urinaria de glutatión (hasta 1 g/día), γ-glutamilcisteína y cisteína. Ninguno de los pacientes presentó aminoaciduria generalizada, tal y como cabría esperar en el déficit de esta enzima (v. fig. 103.11).

El **diagnóstico** puede confirmarse mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos cutáneos. *No se ha propuesto ningún tratamiento eficaz.* La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. La enzima GGT (γ-glutamil transpeptidasa) representa a una amplia familia de enzimas codificadas, al menos, por 7 genes.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO

Véase el capítulo 103.11.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.11 Enfermedades genéticas de los neurotransmisores

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

Los *neurotransmisores* son sustancias químicas liberadas de la terminación axonal de las neuronas excitadas a las uniones sinápticas. Median el inicio y la amplificación o la inhibición de los impulsos neurales. Diversos aminoácidos y sus metabolitos constituyen la mayor parte de los neurotransmisores. Las variantes patogénicas de los genes responsables de la síntesis, el transporte o la degradación de estas sustancias pueden causar enfermedades que suelen manifestarse con alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas (tabla 103.3). Antiguamente, los niños afectados por trastornos de los neurotransmisores eran diagnosticados de diagnósticos sindrómicos como parálisis cerebral, epilepsia, parkinsonismo, distonía o autismo. El diagnóstico requiere estudios de laboratorio especializados del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la mayoría de los casos porque algunos de los neurotransmisores generados en el sistema nervioso cen-

Tabla 103.3 Trastornos genéticos de los neurotransmisores en los niños

TRANSMISOR	DEFECTOS DE LA SÍNTESIS	DEFECTOS DE LA DEGRADACIÓN
MONOAMINAS		
Dopamina	Déficit de TH	Déficit de MAO
Serotonina y dopamina	Déficit de DCAA Déficit de BH_4 Con hiperfenilalaninemia Sin hiperfenilalaninemia	Déficit de MAO
Noradrenalina	Déficit de DβH	Déficit de MAO
GABA	¿?	Déficit de GABA transaminasa Aciduria GHB
Histamina	Déficit de HDC	¿?
PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS		
Transportador de dopamina	Déficit de TD	¿?
Transportador vesicular de monoaminas	Déficit de VMAT2	¿?
AMINOÁCIDOS		
Prolina	¿?	Hiperprolinemia
Serina	Déficit de 3-FGD, FSAT, FSF	¿?
Glicina	Déficit de 3-FGD, FSAT	HNC

3-FGD, 3-fosfoglicerato deshidrogenasa; BH_4, tetrahidrobiopterina; DCAA, descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos; DβH, dopamina β-hidroxilasa; FSAT, fosfoserina aminotransferasa; FSF, déficit de 3-fosfoserina fosfatasa; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, γ-hidroxibutírico; HDC, histidina descarboxilasa; HNC, hiperglicinemia no cetósica; MAO, monoamino oxidasa; TD, transportador de dopamina; TH, tirosina hidroxilasa; VMAT2, transportador vesicular de monoaminas de tipo 2.

tral (SNC), como la dopamina y la serotonina, no atraviesan la barrera hematoencefálica y sus concentraciones anormales no se detectan en el plasma o la orina. Cada vez se está identificando un mayor número de estas enfermedades; los trastornos que anteriormente se consideraban muy raros, en la actualidad se diagnostican con una frecuencia cada vez mayor.

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA (PARKINSONISMO INFANTIL, DISTONÍA AUTOSÓMICA RECESIVA SENSIBLE A DOPA, SÍNDROME AUTOSÓMICO RECESIVO DE SEGAWA)

La tirosina hidroxilasa cataliza la formación de L-dopa a partir de la tirosina. El déficit de esta enzima, descrito en un pequeño número de niños, resulta en déficits de dopamina y noradrenalina (v. fig. 103.2). El diagnóstico diferencial abarca a una amplia gama de distonías congénitas, como la distonía autosómica dominante debida al déficit de GTP ciclohidrolasa 1.

Las **manifestaciones clínicas** van de leves a muy graves. En general se han reconocido dos fenotipos. En la forma **leve** (distonía sensible a dopa o de **tipo A**), los síntomas de distonía unilateral de la extremidad causante de incoordinación de la marcha y temblor postural ocurren en la infancia y empeoran con la edad si el paciente no recibe tratamiento. Puede existir variación diurna de los síntomas (empeoramiento al final del día). El desarrollo cognitivo suele ser normal.

En la forma **grave** del déficit de tirosina hidroxilasa (parkinsonismo infantil, encefalopatía infantil o **tipo B**) las manifestaciones clínicas se presentan al nacer o poco tiempo después y consisten en microcefalia, retraso del desarrollo, movimientos involuntarios de las extremidades con espasticidad, distonía, ptosis, cara inexpresiva, crisis oculógiras (movimientos oculares en sacudida en dirección superior) y disfunción autónoma (temperatura inestable, sudoración excesiva, hipoglucemia, salivación, temblor, reflujo gastrointestinal, estreñimiento). Puede cursar con reflejos enérgicos, mioclonos, atetosis y corea distal. El paciente con la variante grave suele mostrar una respuesta incompleta al tratamiento con L-dopa y es propenso a desarrollar discinesia inducida por la L-dopa como efecto secundario.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen una reducción de la concentración de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico (AHV), y concentraciones normales de tetrahidrobiopterina (BH_4), neopterina y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, un metabolito de la serotonina) en el LCR. Las concentraciones séricas de prolactina suelen estar elevadas. Estos hallazgos no son diagnósticos de la enfermedad; el diagnóstico debe establecerse mediante análisis molecular génico.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa se acompaña de una mejoría muy importante en la mayoría de los pacientes, pero las variantes graves se acompañan de modo invariable de discinesias inducidas por L-dopa. Para minimizar los efectos secundarios del tratamiento, el mismo debe comenzarse con dosis bajas, que pueden aumentarse muy lentamente en caso necesario. Otras alternativas terapéuticas son la administración de fármacos anticolinérgicos, serotoninérgicos e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) B, como la amantadina, el biperideno y la selegilina. La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico ha demostrado eficacia clínica en un caso. La deficiencia de la tirosina hidroxilasa se hereda con carácter autosómico recesivo. Existen pruebas moleculares para las variantes patogénicas en el gen *TH*.

DÉFICIT DE DESCARBOXILASA DE L-AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS

La descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (DCAA) es una enzima dependiente de la vitamina B_6 que cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano para formar serotonina (v. fig. 103.5) y L-dopa para generar dopamina (v. fig. 103.2). Las **manifestaciones clínicas** se deben a la menor disponibilidad de dopamina y serotonina. En los neonatos afectados se han observado dificultades para la alimentación, letargo, hipotensión, hipotermia, crisis oculógiras y ptosis. Entre las manifestaciones clínicas en los lactantes y en los niños mayores se encuentran retraso del desarrollo, hipotonía del tronco con hipertonía de las extremidades, crisis oculógiras, movimientos extrapiramidales (coreoatetosis, distonía, mioclonos) y alteraciones autónomas (sudoración, salivación, irritabilidad, inestabilidad de la temperatura, hipotensión). Los síntomas pueden presentar una variación diurna, empeorando al final del día.

Las **pruebas analíticas** revelan la disminución de la concentración de dopamina, serotonina y sus metabolitos (AHV, 5-HIAA, noradrenalina, ácido vanilmandélico [AVM]) y el aumento de la concentración de 5-hidroxitriptófano, L-dopa y su metabolito (3-*O*-metildopa) en los líquidos corporales, especialmente en el LCR. También se ha observado la elevación de las concentraciones séricas de prolactina (debido al déficit de dopamina). La RM cerebral revela atrofia cerebral y cambios degenerativos en la sustancia blanca. Un programa de cribado en orina que estudiaba la concentración de 3-*O*-metildopa y AVM ha demostrado ser útil con fines diagnósticos en poblaciones en las que la prevalencia de la enfermedad sea alta.

El **tratamiento** con precursores de los neurotransmisores produce una mejoría clínica limitada. La dopamina y la serotonina carecen de valor terapéutico debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se han utilizado agonistas dopaminérgicos (L-dopa/carbidopa, bromocriptina), inhibidores de la MAO (tranilcipromina), fármacos serotoninérgicos y dosis elevadas de piridoxina, un cofactor de la enzima DCAA. Los suplementos de piridoxina en pacientes con la variante S250F de la DCAA pueden ser beneficiosos. La demostración reciente de la terapia génica dirigida al SNC con un vector vírico asociado a adenovirus ha logrado beneficios en algunos pacientes. En la población taiwanesa de alta prevalencia se ha logrado el diagnóstico genético preimplantación tras la fertilización *in vitro*. El gen que codifica la DCAA *(DDC)* se localiza en el cromosoma 7p12.1. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

DÉFICIT DE TETRAHIDROBIOPTERINA

Véase el capítulo 103.1.

La BH_4 es el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (v. fig. 103.1), la tirosina hidroxilasa (v. fig. 103.2), la triptófano hidroxilasa (v. fig. 103.5) y la óxido nítrico sintetasa. Se sintetiza a partir de GTP en muchos tejidos (v. fig. 103.1). El déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de BH_4 resulta en la producción inadecuada de este cofactor, lo que produce déficit de los neurotransmisores monoaminas con o sin hiperfenilalaninemia concomitante.

Déficit de tetrahidrobiopterina con hiperfenilalaninemia

Véase el capítulo 103.1.

Déficit de tetrahidrobiopterina sin hiperfenilalaninemia

Déficit de GTP ciclohidrolasa 1 (distonía progresiva hereditaria, distonía autosómica dominante sensible a dopa, síndrome autosómico dominante de Segawa)

Esta forma de distonía está causada por un déficit de la guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa 1 y se hereda con carácter autosómico dominante, siendo más frecuente en las mujeres que en los varones (4:1) (v. cap. 615.4). Las **manifestaciones clínicas** suelen comenzar en los primeros años de la infancia con temblor y distonía de las extremidades inferiores **(marcha de puntillas)**, que se puede extender al resto de miembros en el transcurso de unos pocos años. La distonía de las extremidades inferiores se precede de tortícolis, distonía de los brazos y alteración de la coordinación. Generalmente, el desarrollo del paciente es normal al inicio. Los síntomas tienen una importante variación diurna, ya que empeoran al final del día y mejoran con el sueño. La presencia de inestabilidad autónoma no es infrecuente. Los signos de Parkinson pueden estar presentes o surgir posteriormente al avanzar la edad. En algunos casos se ha notificado una aparición tardía de la enfermedad en la edad adulta, asociada con **distonía de acción** («calambre del escritor»), tortícolis o hipertonía rígida generalizada con temblor, pero sin distonía postural. Además, los escasos datos sobre adultos sugieren la presencia de síntomas relacionados con el déficit de serotonina (alteraciones del sueño, defectos cognitivos e impulsividad).

En las **pruebas analíticas** se encuentran concentraciones reducidas de BH_4 y neopterina en el LCR sin hiperfenilalaninemia (v. cap. 103.1). La dopamina y su metabolito (AHV) también están reducidos en el LCR. La vía serotoninérgica se encuentra menos afectada por este déficit enzimático; por tanto, las concentraciones de serotonina y sus metabolitos suelen ser normales. La fenilalanina sérica es normal, pero la prueba de sobrecarga oral de fenilalanina (100 mg/kg) produce una concentración de fenilalanina sérica anormalmente alta, con una proporción de fenilalanina/tirosina elevada. La proporción, obtenida a las 2-3 horas de la sobrecarga, junto con la concentración de neopterina en orina, poseen una sensibilidad y especificidad diagnóstica óptima. La existencia de portadores asintomáticos indica que otros factores o genes desempeñan un papel importante en la patogenia. El portador asintomático puede ser identificado mediante la prueba de sobrecarga de fenilalanina. El **diagnóstico** puede confirmarse por la presencia de concentraciones reducidas de BH_4 y neopterina en el LCR, la determinación de la actividad de la enzima y el análisis genético molecular (v. cap. 103.1). Clínicamente, se debe realizar el diagnóstico diferencial de

esta enfermedad con otras causas de distonía y parkinsonismo en la infancia, especialmente con los déficits de tirosina hidroxilasa, sepiapterina reductasa y descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa suele lograr una mejoría clínica espectacular. La administración oral de BH_4 también resulta efectiva, pero se utiliza raramente. El gen de la GTP ciclohidroxilasa I *(GCH1)* se localiza en el cromosoma 14q22.2.

Déficit de sepiapterina reductasa

La sepiapterina reductasa participa en la conversión de la 6-piruvoil-tetrahidropterina a BH_4 y también participa en la vía de rescate de la síntesis de BH_4 (v. fig. 103.1). El déficit de sepiapterina reductasa resulta en la acumulación de 6-lactoil-tetrahidrobiopterina, que puede convertirse a sepiapterina no enzimáticamente. La mayor parte de la sepiapterina es metabolizada a BH_4 por medio de la vía de rescate en los tejidos periféricos (v. fig. 103.1), pero debido a la baja actividad de la dihidrofolato reductasa en el cerebro, la cantidad de BH_4 sigue siendo insuficiente para la síntesis correcta de dopamina y serotonina. Esto explica la ausencia de hiperfenilalaninemia, así como el hecho de que con frecuencia el diagnóstico es tardío.

Las **manifestaciones clínicas** generalmente aparecen a los pocos meses de vida. Las manifestaciones principales son la rigidez paroxística, las crisis oculógiras y la hipotonía. Entre los hallazgos adicionales se encuentran retraso motor y del habla, debilidad, hipertonía de las extremidades, distonía, hiperreflexia y parkinsonismo de comienzo precoz. Los síntomas suelen sufrir variación diurna. Es frecuente que el trastorno se diagnostique erróneamente como parálisis cerebral y se ha mencionado una amplia variabilidad sintomática. El **diagnóstico** se alcanza midiendo la concentración de neurotransmisores y los metabolitos de la pterina en el LCR, lo que revela una disminución de las concentraciones de dopamina, AHV, noradrenalina, 5-HIAA y elevaciones muy importantes de sepiapterina y dihidrobiopterina. La concentración sérica de prolactina puede estar elevada. La prueba de sobrecarga de fenilalanina puede tener utilidad diagnóstica. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis genético molecular o análisis enzimático en fibroblastos. El **tratamiento** con una pauta lentamente ascendente de la dosis de L-dopa/carbidopa y de 5-hidroxitriptófano suele producir una mejoría clínica espectacular. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen *SPR* codifica a la sepiapterina reductasa y se localiza en el cromosoma 2p13.2.

DÉFICIT DE DOPAMINA β-HIDROXILASA

La dopamina β-hidroxilasa cataliza la conversión de la dopamina a noradrenalina (v. fig. 103.2). El déficit de esta enzima produce una disminución o la ausencia de la síntesis de noradrenalina, lo que conduce a una desregulación de la función simpática. Los lactantes y los niños pueden manifestar dificultades para abrir los ojos, ptosis, hipotensión, hipotermia, hipoglucemia y congestión nasal. Los pacientes adultos pueden manifestar defectos intensos de la regulación autónoma, con hipotensión ortostática intensa y disfunción sexual en los varones. Entre la sintomatología presincopal se encuentran los mareos, la visión borrosa, la disnea, las molestias nucales y el dolor torácico; la función olfatoria se mantiene relativamente intacta. El **diagnóstico** puede verse facilitado mediante una prueba de función autónoma (medición del cociente de arritmia sinusal, estudios de presión arterial durante la hiperventilación controlada, maniobra de Valsalva, criopresión, ejercicio de prensión manual). Las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto la disminución o la ausencia de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos con concentraciones elevadas de dopamina y su metabolito (AHV) en el plasma, el LCR y la orina. La elevación de la concentración plasmática de dopamina puede ser patognomónica de esta enfermedad. La RM cerebral muestra una disminución del volumen cerebral, consistente con el papel neurotrófico de la noradrenalina. El **tratamiento** con L-dihidroxifenilserina, que es convertida a noradrenalina directamente *in vivo* por acción de la DCAA, consigue una mejoría importante de la hipotensión ortostática y normaliza la noradrenalina y sus metabolitos. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la enzima *(DBH)* codifica a la dopamina β-hidroxilasa y se localiza en el cromosoma 9q34.2.

DÉFICIT DE MONOAMINO OXIDASA

El genoma humano codifica a dos isoenzimas de la monoamino oxidasa (MAO): MAO A y MAO B. Ambas enzimas catalizan la desaminación oxidativa de la mayor parte de las aminas biogénicas del organismo, entre las que se encuentran la serotonina (v. fig. 103.5), la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina (v. fig. 103.2). Los genes de ambas isoenzimas se localizan en el cromosoma X (Xp11.3), en íntima proximidad. Una deleción de ambos genes puede abarcar a un gen cercano, el *NDP*, con el consiguiente síndrome de deleción de genes contiguos que puede manifestarse como la **enfermedad de Norrie** atípica (v. cap. 640). Los varones con déficit aislado de MAO A presentan una discapacidad intelectual limítrofe y un deterioro del control de los impulsos. Las consecuencias de la deficiencia aislada de MAO B no se conocen con detalle. La deficiencia combinada de MAO A y B provoca una discapacidad intelectual grave y problemas conductuales y puede asociarse a anomalías analíticas importantes (p. ej., concentración de serotonina en los líquidos fisiológicos 4-6 veces más elevada, elevación de la concentración de metabolitos amina *O*-metilados y disminución de productos desaminados [AVM, AHV]). El tratamiento dietético (ingesta reducida de tiramina, feniletilamina y L-dopa/dopamina) no mejoró la concentración plasmática de serotonina de los pacientes. La herencia de la deficiencia de MAO está ligada al cromosoma X. El **tratamiento** de la deficiencia de MAO A es sintomático.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio. Se sintetiza en las sinapsis por medio de la descarboxilación del ácido glutámico por acción de la glutamato descarboxilasa (GAD). La misma vía es responsable de la producción de GABA en otros órganos, especialmente en los riñones y las células β del páncreas. La enzima GAD requiere piridoxina (vitamina B_6) como cofactor. Se han identificado dos enzimas GAD, GAD1 (GAD_{67}) y GAD2 (GAD_{65}). La **GAD1** es la enzima principal en el cerebro y la **GAD2** lo es en las células β del páncreas. Los anticuerpos contra GAD_{65} y GAD_{67} se han visto implicados en el desarrollo de la diabetes de tipo 1 y en el **síndrome de la persona rígida**, respectivamente. El GABA se cataboliza a ácido succínico por acción de 2 enzimas, la GABA transaminasa y la succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH) (v. fig. 103.11).

Déficit de ácido γ-aminobutírico transaminasa

Las manifestaciones clínicas en los dos hermanos lactantes de la familia índice comprenden retraso psicomotriz grave, hipotonía, hiperreflexia, letargo, crisis convulsivas refractarias y aumento del crecimiento lineal, probablemente relacionadas con un aumento de la secreción de la hormona del crecimiento mediada por el GABA. En el LCR se observó un incremento de las concentraciones de GABA y β-alanina (v. fig. 103.11). En la autopsia del cerebro se observó leucodistrofia. En un tercer paciente se ha observado retraso psicomotor grave, letargo episódico recurrente y convulsiones intratables con alteraciones metabólicas en el LCR parecidas a las de los probandos de la familia índice. Se demostró la existencia de un déficit de GABA transaminasa tanto en el cerebro como en los linfocitos. El **tratamiento** es sintomático. El tratamiento con vitamina B_6, el cofactor de la enzima, ha sido ineficaz. El gen que codifica esta enzima *(ABAT)* se localiza en el cromosoma 16p13.2; la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo.

Déficit de succínico semialdehído deshidrogenasa (aciduria γ-hidroxibutírica)

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de SSADH suelen comenzar al inicio de la lactancia con retrasos del desarrollo y un déficit desproporcionado en el lenguaje expresivo, hipotonía y ataxia; aproximadamente el 50% de los pacientes sufren convulsiones (v. fig. 103.11). Muchos pacientes tienen también el diagnóstico de **trastorno del espectro autista**. La comorbilidad neuropsiquiátrica (especialmente el trastorno oposicional desafiante, el trastorno obsesivo compulsivo y la hiperactividad) puede ser discapacitante, en especial en los adolescentes y los adultos. Entre los hallazgos observados en el EEG se encuentran el enlentecimiento del trazado base y los paroxismos de ondas-pico generalizados, con lateralización variable en el comienzo hemisférico y predominancia de voltaje. Se ha descrito fotosensibilidad y estado epiléptico del sueño junto a dificultades en el mantenimiento del sueño y somnolencia diurna excesiva. En la RM cerebral se observa un aumento de la señal T2 en el globo pálido, el núcleo dentado cerebeloso y el núcleo subtalámico, generalmente con una distribución simétrica bilateralmente.

El hallazgo analítico fundamental es la elevación de la concentración de ácido γ-hidroxibutírico (GHB) en los líquidos fisiológicos (LCR, plasma, orina) en todos los pacientes. En el LCR también se observa aumento de la concentración de GABA. El trastorno se debe sospechar ante la documentación de una concentración urinaria elevada de GBH y la confirmación se logra mediante pruebas genéticas moleculares.

El **tratamiento** sigue siendo impreciso; la administración de vigabatrina (un inhibidor de la GABA-transaminasa) se ha empleado de modo empí-

rico, con resultados variables, y existen dudas sobre su uso, ya que eleva aún más la concentración de GABA en el SNC en un trastorno en el que ya existe un estado hiper-GABAérgico. Por otro lado, la vigabatrina puede producir constricción del campo visual, por lo que su uso prolongado está contraindicado.

El gen de la SSADH *(ALDH5A1)* se localiza en el cromosoma 6p22 y la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la determinación de GHB en el líquido amniótico y el análisis de la actividad de la enzima en los amniocitos o en muestras de vellosidades coriónicas, o mediante análisis de ADN.

DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE NEUROTRANSMISORES

En el transporte de los diferentes neurotransmisores a través de las membranas neuronales participan más de 20 proteínas diferentes. La función principal de la mayoría de estos transportadores es retirar el exceso de neurotransmisores de la unión sináptica (hendidura) y devolverlos a las neuronas presinápticas (recaptación). Este proceso de reciclado no solo regula el efecto preciso de los neurotransmisores en la unión sináptica sino que también reabastece a las neuronas presinápticas con neurotransmisores para su uso futuro. En el proceso de transporte de los neurotransmisores desde el citoplasma neuronal a través de la membrana de las vesículas sinápticas para su almacenamiento (transportadores vesiculares) participan diversas proteínas. Tras la estimulación neuronal, estas vesículas liberan una embolada de neurotransmisores a través de un proceso de exocitosis. Como cabe esperar, las variantes patogénicas en las proteínas transportadoras interfieren con la recaptación y el almacenamiento correctos de los neurotransmisores y pueden resultar en manifestaciones clínicas similares a las observadas en las alteraciones del metabolismo de los propios neurotransmisores. Se han descrito varios trastornos causados por variantes patogénicas de las proteínas transportadoras de neurotransmisores, como la deficiencia de la proteína transportadora de la dopamina y la enfermedad del transportador vesicular de dopamina-serotonina.

Déficit de proteína transportadora de dopamina

Esta proteína transportadora participa en la recaptación de dopamina por las neuronas presinápticas y su déficit causa depleción de dopamina, y por tanto un estado de déficit de dopamina. La proteína transportadora de dopamina (DAT) es codificada por el gen *SLC6A3,* localizado en el cromosoma 5p15.33. Las variantes patogénicas de este gen se han observado en 13 niños. Estos niños presentaban síntomas de **síndrome de distonía-parkinsonismo** infantil. Los síntomas de irritabilidad y trastornos de la alimentación comenzaron poco después del nacimiento y progresaron a hipotonía, falta de control cefálico, parkinsonismo, distonía y retraso global del desarrollo en los primeros años de vida. La RM cerebral no suele mostrar anomalías.

El análisis del LCR reveló concentraciones muy elevadas de AHV y una concentración normal de 5-HIAA. La concentración urinaria de AHV, así como las concentraciones séricas de prolactina, se encontraban elevadas. El diagnóstico se estableció demostrando la mutación de pérdida de función en el gen *SLC6A3. No se ha identificado ningún tratamiento efectivo*; la L-dopa/carbidopa no logró ninguna mejoría en los parámetros clínicos o bioquímicos.

Enfermedad del transportador vesicular de dopamina-serotonina (déficit del transportador vesicular de monoamina)

Este trastorno autosómico recesivo se ha descrito en 8 niños de una familia consanguínea de Arabia Saudí. Está causada por una variante patogénica en el gen *SLC18A2.* Este gen codifica el transportador vesicular de monoaminas de tipo 2 *(VMAT2),* que participa en el transporte de dopamina y serotonina desde el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento sináptico localizadas en los terminales axonales de las neuronas presinápticas. La mayoría de los niños afectados debutaban en el primer año de vida con síntomas consistentes con déficits de dopamina (hipotonía progresiva a distonía, parkinsonismo, crisis oculógiras), serotonina (alteraciones psiquiátricas y del sueño) y noradrenalina-adrenalina (sudoración excesiva, temblores, inestabilidad de la temperatura, hipotensión postural y ptosis). El retraso cognitivo se evidenciaba en el primer año de vida. No se observaron variaciones diurnas de los síntomas. Los estudios de imagen cerebrales estaban dentro de los límites de la normalidad. Los cambios en los valores de neurotransmisores del SNC y de sus metabolitos no han sido consistentes.

Los fenotipos se parecían a los observados en los déficits de DCAA y BH_4 (v. antes). El diagnóstico correcto requiere el análisis de mutaciones del gen *SLC18A2* (localizado en el cromosoma 10q25.3). El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa produjo el empeoramiento de los síntomas, mientras que el tratamiento con pramipexol, un agonista de los receptores de dopamina, se acompañó de una respuesta clínica prometedora.

DÉFICIT DE HISTIDINA DESCARBOXILASA

La descarboxilación de la histidina mediante la histidina descarboxilasa produce histamina, que funciona como neurotransmisor en el cerebro. El déficit de esta enzima (expresada principalmente en el hipotálamo posterior) resulta en deficiencia de histamina en el SNC y en una familia produjo una forma autosómica dominante de síndrome de Tourette (v. cap. 103.13).

HIPERPROLINEMIA

La discapacidad intelectual y las convulsiones son hallazgos frecuentes en la mayoría de los pacientes con hiperprolinemia de tipo I y de tipo II. Los pacientes con hiperprolinemia de **tipo I** muestran típicamente una evolución clínica benigna, pero podrían tener un riesgo superior de desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, la contribución del aumento de la concentración de prolina a los mecanismos de la esquizofrenia sigue siendo desconocida. Las anomalías neurológicas observadas en la hiperprolinemia de **tipo II** son debidas principalmente al desarrollo de dependencia a la vitamina B_6 en esta enfermedad (v. cap. 103.9). La intervención dietética en las hiperprolinemias de tipo I y II ya no es factible ni recomendable.

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

Véase el capítulo 103.8.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

Véase el capítulo 103.8.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

Véase el capítulo 103.7.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.12 Ciclo de la urea e hiperamoniemia (arginina, citrulina, ornitina)

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El catabolismo de los aminoácidos resulta en la producción de amoniaco libre, que a concentraciones elevadas es tóxico para el SNC. En los mamíferos el amoniaco es detoxificado a urea a través de una serie de reacciones conocidas como **ciclo de la urea** (fig. 103.12), en el que participan 5 enzimas: carbamoil fosfato sintetasa 1 **(CPS1)**, ornitina transcarbamilasa **(OTC)**, argininosuccinato sintetasa **(ASS)**, argininosuccinato liasa **(ASL)** y arginasa 1. Una sexta enzima, la *N*-acetilglutamato sintetasa **(NAGS)** cataliza la síntesis de NAG, que es el activador (efector) obligado de la enzima CPS1. Se ha observado la existencia de déficits individuales de estas enzimas. Tienen una prevalencia global estimada de 1/35.000 nacidos vivos y son la causa genética más frecuente de hiperamoniemia neonatal.

CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERAMONIEMIA

La hiperamoniemia, en ocasiones grave, se presenta en otros defectos congénitos del metabolismo además de en los defectos del ciclo de la urea (tabla 103.4; v. también tabla 102.5). Los mecanismos de la hiperamoniemia en algunas de estas enfermedades son diversos y engloban la acumulación de metabolitos tóxicos (p. ej., ácidos orgánicos), un deterioro del transporte de intermediarios del ciclo de la urea (p. ej., síndrome HHH) o el agotamiento de intermediarios del ciclo de la urea (p. ej., intolerancia proteica lisinúrica), que comprometen el funcionamiento del ciclo de la urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERAMONIEMIA

En el **periodo neonatal,** los síntomas y signos están relacionados principalmente con la disfunción cerebral y son similares independientemente de la causa de la hiperamoniemia. El lactante afectado parece normal en el

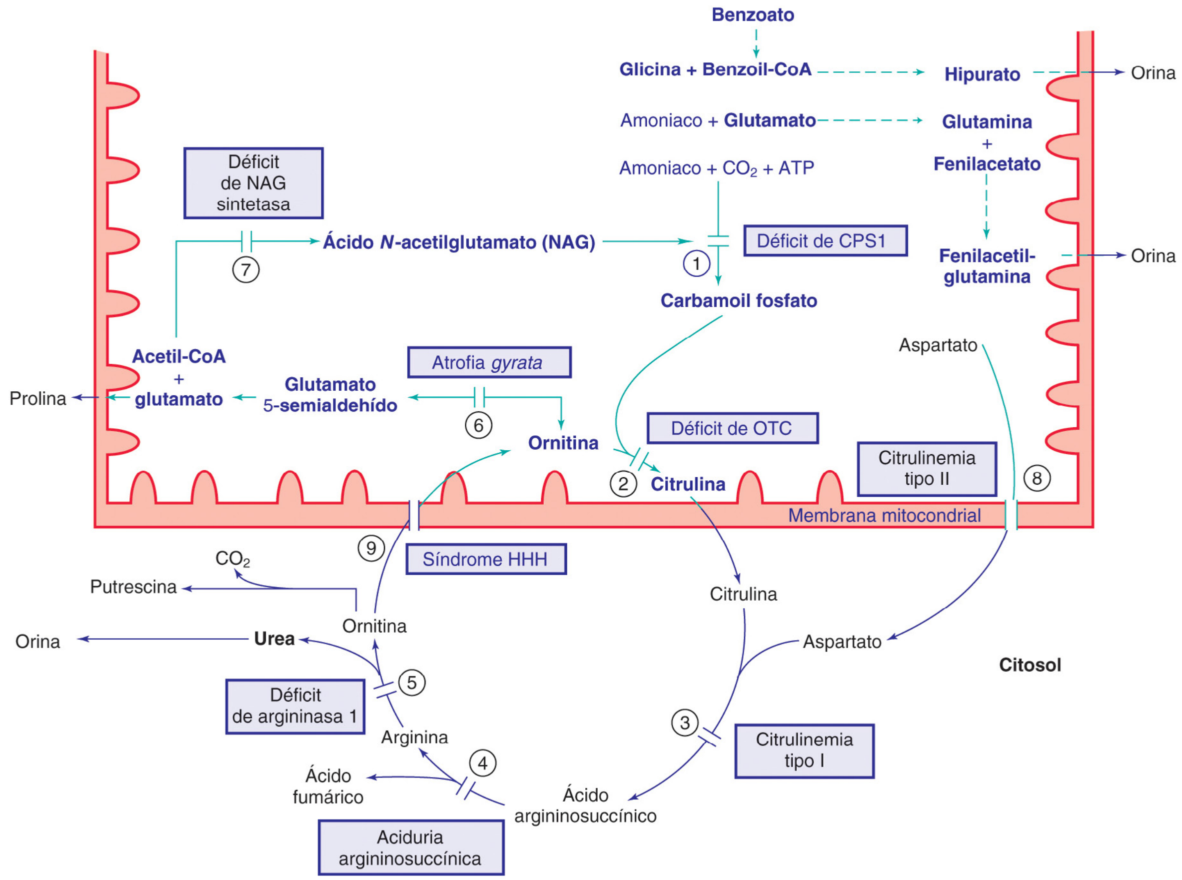

Fig. 103.12 **Ciclo de la urea: vías metabólicas para la eliminación de amoniaco y metabolismo de la ornitina.** Las reacciones que tienen lugar en la mitocondria se señalan en *violeta*. Las reacciones que se muestran con *flechas intermitentes* son las vías metabólicas alternativas para la eliminación del amoniaco. **Enzimas:** *(1)* carbamoil fosfato sintetasa de tipo 1 (CPS1), *(2)* ornitina transcarbamilasa (OTC), *(3)* argininosuccinato sintetasa (ASS), *(4)* argininosuccinato liasa (ASL), *(5)* arginasa 1, *(6)* ornitina 5-aminotransferasa, *(7)* N-acetilglutamato (NAG) sintetasa, *(8)* citrina, *(9)* transportador de la ornitina (ORNT1). Síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia- homocitrulinemia.

Tabla 103.4	Errores congénitos del metabolismo que causan hiperamoniemia
Déficit de enzimas del ciclo de la urea	
Carbamoil fosfato sintetasa 1	
Ornitina transcarbamilasa	
Argininosuccinato sintetasa	
Argininosuccinato liasa	
Arginasa 1	
N-acetilglutamato sintetasa	
Acidemias orgánicas	
Acidemia propiónica	
Acidemia metilmalónica	
Acidemia isovalérica	
Déficit de β-cetotiolasa	
Déficit múltiple de carboxilasas	
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media	
Acidemia glutárica tipo I	
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	
Intolerancia a la proteína lisinúrica	
Síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia	
Hiperamoniemia transitoria del recién nacido	
Hiperinsulinismo congénito con hiperamoniemia	

momento de nacer, pero se vuelve sintomático tras la introducción de proteínas en la dieta. Los síntomas de rechazo del alimento, vómitos, taquipnea y letargo progresan rápidamente hacia el coma profundo. Las convulsiones son frecuentes. La exploración física pone de manifiesto la presencia de hepatomegalia además de obnubilación. La hiperamoniemia puede desencadenar un cuadro de elevación de la presión intracraneal, que puede manifestarse por un abultamiento de las fontanelas y dilatación pupilar.

En **lactantes y niños más mayores,** la hiperamoniemia aguda se manifiesta con vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión mental, agitación, irritabilidad, tendencia a la lucha y psicosis. Estas manifestaciones alternan con periodos de letargo y somnolencia que pueden progresar a coma.

Los estudios analíticos habituales no muestran ningún hallazgo específico cuando la hiperamoniemia se debe a un déficit de las enzimas del ciclo de la urea. El nitrógeno ureico en sangre suele ser bajo en estos pacientes. Algunos pacientes pueden presentar inicialmente una elevación inexplicada de la alanina transaminasa (ALT) y de la aspartato transaminasa (AST), e incluso cumplen los criterios de insuficiencia hepática aguda. En los lactantes con acidemias orgánicas, la hiperamoniemia se suele asociar a *acidosis* grave y *cetonuria*. Los recién nacidos con hiperamoniemia suelen diagnosticarse erróneamente de sepsis; pueden fallecer sin que se les haya diagnosticado correctamente. En las pruebas de neuroimagen puede observarse edema cerebral. La autopsia puede revelar esteatosis microvesicular, colestasis leve y fibrosis hepática. Así pues, dada la presentación inespecífica de los trastornos del ciclo de la urea, es imprescindible medir las concentraciones plasmáticas de amoniaco en todo lactante enfermo con sepsis grave, disfunción hepática inexplicada, vómitos recurrentes o encefalopatía progresiva.

DIAGNÓSTICO

La hiperamoniemia es el principal criterio diagnóstico. Cada laboratorio clínico debe establecer sus propios valores normales de amoniaco en sangre. Los valores normales en los recién nacidos son más elevados que en los niños mayores y en los adultos. Pueden observarse valores de hasta 100 µmol/l en lactantes sanos nacidos a término. Un lactante enfermo por lo general presenta concentraciones séricas de amoniaco >150 µmol/l. En la figura 103.13 se muestra un abordaje del diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia en los recién nacidos. La evaluación detallada de los aminoácidos plasmáticos de modo individual suele revelar con frecuencia anomalías que pueden ayudar al diagnóstico. Los pacientes con

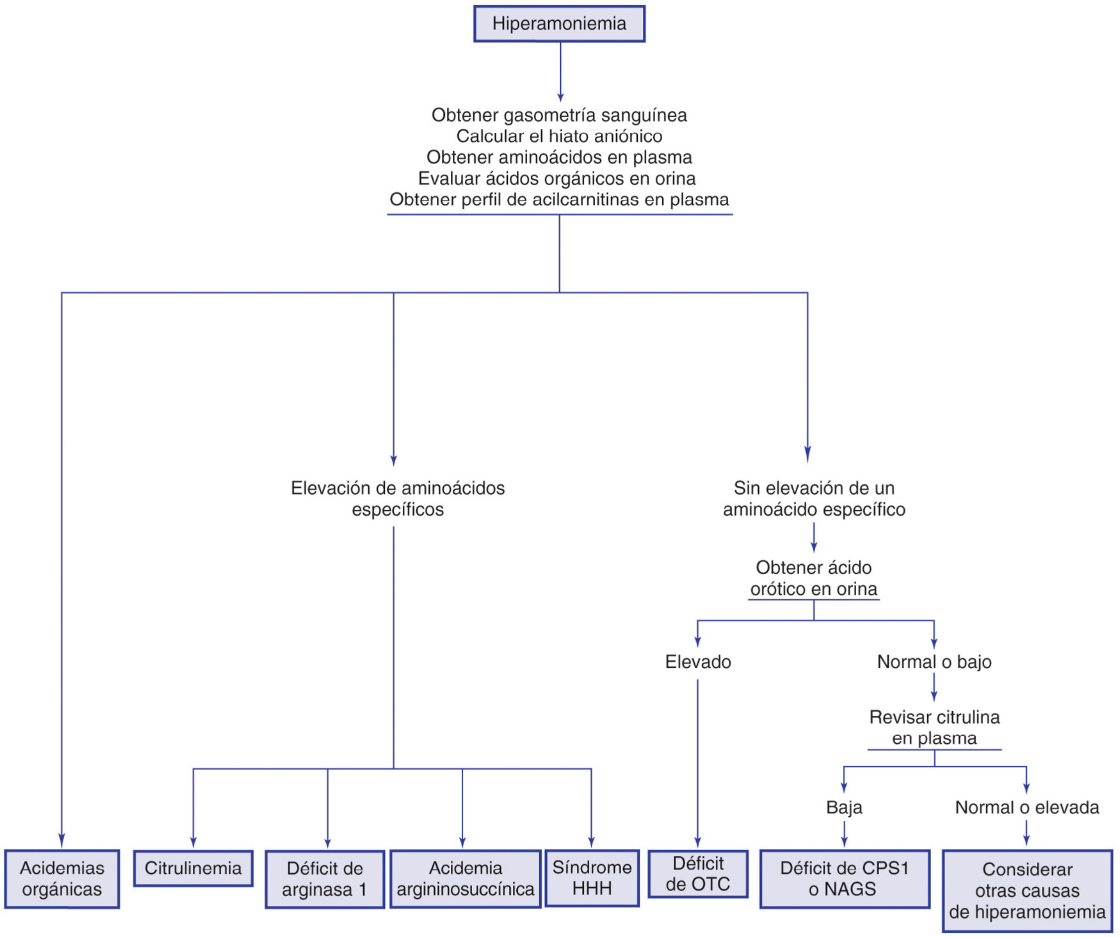

Fig. 103.13 **Abordaje clínico de un recién nacido con hiperamoniemia sintomática.** CPS1, carbamoil fosfato sintetasa 1; NAGS, *N*-acetilglutamato sintetasa; OTC, ornitina carbamoil transferasa; síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

déficit de CPS1, OTC o NAGS con frecuencia presentan elevaciones de las concentraciones de glutamina y alanina con disminución concurrente de las concentraciones de citrulina y arginina. Estas enfermedades no pueden diferenciarse entre sí únicamente por las concentraciones plasmáticas de aminoácidos. El incremento importante de la concentración en orina del ácido orótico en los pacientes con déficit de OTC ayuda a diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS1. Para establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit de CPS1 y el de NAGS es necesario realizar un análisis de las respectivas enzimas o un análisis molecular de los genes relevantes. Sin embargo, la mejoría clínica que se aprecia tras la administración de carbamoil glutamato por vía oral señala un déficit de NAGS. Los pacientes con déficit de ASS, ASL o arginasa 1 presentan un aumento significativo de las concentraciones de citrulina, ácido argininosuccínico u ornitina, respectivamente. De hecho, la combinación de hiperamoniemia e hipercitrulinemia o acidemia argininosuccínica marcada es prácticamente patognomónica de estas enfermedades. Los niños con defectos del ciclo de la urea a menudo eligen ellos mismos una dieta baja en proteínas y rica en hidratos de carbono, en especial aquellos con enfermedad de aparición tardía o las mujeres sintomáticas con déficit parcial de OTC.

El cribado masivo de los lactantes recién nacidos identifica a los pacientes con déficit de ASS, ASL y arginasa 1.

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA AGUDA

El pronóstico clínico depende principalmente de la gravedad y la duración de la hiperamoniemia. Las secuelas neurológicas graves son probables en los recién nacidos con elevaciones importantes de la concentración sérica de amoniaco (>300 µmol/l) durante más de 12 horas. Por tanto, la hiperamoniemia aguda debe ser tratada de modo precoz y enérgicamente. El objetivo del tratamiento consiste en disminuir la concentración de amoniaco. Esto se logra: 1) eliminando el amoniaco del organismo en una forma distinta a la urea, y 2) minimizando la degradación endógena de proteínas y favoreciendo la síntesis endógena de proteínas proporcionando una cantidad de calorías y aminoácidos esenciales adecuada (tabla 103.5). La administración de líquidos, electrólitos, glucosa (10-15%) y lípidos (1-2 g/kg/24 h) se debe realizar por vía intravenosa junto con una cantidad mínima de proteínas (0,25 g/kg/24 h), incluyendo preferentemente aminoácidos esenciales. Tan pronto como se produzca una mejoría suficiente en la condición clínica, se debe iniciar la alimentación oral con formulaciones con bajo contenido en proteínas (0,5-1 g/kg/24 h) a través de una sonda nasogástrica.

Como los riñones eliminan mal el amoniaco, su eliminación del organismo debe ser acelerada por la formación de compuestos con un aclaramiento renal elevado. Un avance importante en el tratamiento de la hiperamoniemia ha sido la introducción de la **terapia mediante acilación**, que emplea un ácido orgánico exógeno que es acetilado endógenamente con aminoácidos no esenciales para formar un compuesto no tóxico con aclaramiento renal elevado. Los principales ácidos orgánicos utilizados para este propósito son sales de sodio del ácido benzoico y el ácido fenilacético. El **benzoato** forma hipurato a partir de la glicina endógena en el hígado (v. fig. 103.12). Cada mol de benzoato elimina 1 mol de amoniaco en forma de glicina. El **fenilacetato** se conjuga con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, que se excreta rápidamente por la orina. Un mol de fenilacetato elimina del organismo 2 moles de amoniaco como glutamina (v. fig. 103.12). Se ha comercializado una combinación de benzoato y fenilacetato (Ammonul) para su administración intravenosa (i.v.).

La administración i.v. de **arginina** es otro tratamiento valioso y eficaz en todos los pacientes (excepto en aquellos con déficit de arginasa). La administración de arginina proporciona ornitina al ciclo de la urea (v. fig. 103.12). En los pacientes con citrulinemia, 1 mol de arginina reacciona con 1 mol de amoniaco (como carbamoil fosfato) para formar citrulina. En los sujetos con acidemia argininosuccínica, 2 moles de amoniaco (como carbamoil fosfato y aspartato) reaccionan con la arginina para generar ácido argininosuccínico. La citrulina y el argininosuccinato son menos tóxicos que el amoniaco y se excretan más fácilmente por el riñón. La administración de arginina está indicada en los pacientes con déficit de CPS1 u OTC, ya que este aminoácido no se produce en cantidades

Tabla 103.5 Tratamiento de la hiperamoniemia aguda en el lactante

1. Aportar por vía intravenosa las calorías, los líquidos y los electrólitos apropiados (glucosa al 10%, NaCl* y lípidos intravenosos 1 g/kg/24 h). Añadir una cantidad mínima de proteínas, preferentemente en forma de una mezcla de aminoácidos esenciales (0,25 g/kg/24 h) durante las primeras 24 horas de tratamiento
2. Administrar dosis de cebado de las siguientes sustancias: (Para añadir a 20 ml/kg de glucosa al 10% en goteo durante 1-2 horas)
   - 250 mg/kg de benzoato sódico†
   - 250 mg/kg de fenilacetato sódico†
   - 200-600 mg/kg de clorhidrato de arginina en solución al 10%
3. Perfusión continua de benzoato sódico† (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato sódico† (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-600 mg/kg/24 h‡) tras la dosis de cebado. Estas sustancias se deben añadir al líquido intravenoso diario
4. Iniciar diálisis peritoneal o hemodiálisis si el tratamiento anterior no produce una disminución apreciable de la concentración de amoniaco en plasma

*La concentración de cloruro sódico debe ser calculada de modo que sea 0,45-0,9% incluida la cantidad de sodio presente en los fármacos.
†El sodio administrado de esta manera se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio.
‡Se recomienda la dosis más elevada en el tratamiento de los pacientes con citrulinemia y aciduria argininosuccínica. La arginina no está recomendada en los pacientes con déficit de arginasa ni en aquellos cuya hiperamoniemia es secundaria a una acidemia orgánica.

suficientes para permitir la síntesis endógena de proteínas. Para la terapia enteral, los pacientes con déficit de OTC se benefician de la administración de *citrulina* (200 mg/kg/24 h), dado que 1 mol de citrulina reacciona con 1 mol de amoniaco (a través del ácido aspártico) para formar arginina. La administración de arginina o citrulina está contraindicada en los pacientes con **déficit de arginasa**, una enfermedad poco frecuente en la que el cuadro clínico de presentación es la diplejía espástica en vez de la hiperamoniemia. El tratamiento con arginina no es beneficioso si la hiperamoniemia es secundaria a acidemias orgánicas. En un recién nacido con un primer episodio de hiperamoniemia se debe usar arginina hasta que se establezca el diagnóstico (v. tabla 103.5).

El benzoato, el fenilacetato y la arginina se pueden administrar conjuntamente para lograr el máximo efecto terapéutico. Después de una dosis de cebado se sigue con una perfusión continua hasta que el paciente se recupere del estado agudo. Tanto el benzoato como el fenilacetato suelen comercializarse en forma de soluciones concentradas y que se deben diluir apropiadamente (solución al 1-2%) para administrarlos por vía i.v. Las dosis terapéuticas recomendadas de ambas sustancias aportan al paciente una cantidad importante de sodio, esta cantidad se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio. El benzoato y el fenilacetato (o la formulación combinada Ammonul) se deben usar con precaución en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, ya que pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina; sin embargo, no se ha documentado ningún caso de encefalopatía bilirrubínica (v. cap. 123.4) en los neonatos con hiperamoniemia que han recibido dichos tratamientos. En los lactantes de riesgo es aconsejable reducir la bilirrubina a una concentración segura mientras se considera la administración i.v. de benzoato o fenilacetato.

La **hemodiálisis** debe usarse si la concentración inicial de amoniaco es <500 μmol/l y las terapias siguientes no consiguen un cambio apreciable en dicha concentración en un periodo de 4-6 horas. La detoxificación extracorpórea es el método inicial para eliminar el amoniaco cuando los pacientes presentan un valor de amoniaco >500 μmol/l. La exanguinotransfusión tiene poco efecto en la reducción del amoniaco total del organismo. Solo se debe usar cuando no se puede emplear precozmente la diálisis o cuando el paciente es un recién nacido con hiperbilirrubinemia (v. antes). La hemodiálisis reduce la concentración de amoniaco en sangre de modo espectacular en cuestión de pocas horas, pero si no está disponible o si es técnicamente difícil de llevar a cabo, puede emplearse la diálisis peritoneal como alternativa. En los pacientes en los que la hiperamoniemia se debe a una acidemia orgánica y no se dispone de hemodiálisis, puede usarse la diálisis peritoneal para eliminar tanto el ácido orgánico como el amoniaco.

La administración oral de **neomicina** limita el crecimiento de las bacterias intestinales que pueden producir amoniaco. Sin embargo, esta modalidad es de uso limitado en los pacientes (p. ej., recién nacidos afectados) en los que la reducción de la hiperamoniemia sea una urgencia. La **lactulosa** oral acidifica la luz intestinal, por lo que reduce la difusión de amoniaco a través del epitelio intestinal. El empleo de este compuesto se ve limitado en los recién nacidos por el alto riesgo de acidemia y deshidratación.

Existe interés en el uso del **frío** como medida terapéutica complementaria en los lactantes recién nacidos con encefalopatía metabólica, como la causada por la hiperamoniemia. Se están realizando estudios clínicos para evaluar la eficacia de esta modalidad terapéutica. Entre la normalización de la concentración de amoniaco y la mejoría del estado neurológico del paciente puede transcurrir un intervalo considerable de tiempo. Pueden ser necesarios varios días hasta que el lactante alcance un estado de alerta completo.

Tratamiento a largo plazo

Una vez que el niño se encuentra alerta, el tratamiento se debe ajustar según la causa subyacente de la hiperamoniemia. En general, todos los pacientes requieren un cierto grado de restricción proteica limitada a la ración dietética recomendada (RDR) ajustada a la edad. En los pacientes pediátricos con defectos en el ciclo de la urea, la administración crónica de benzoato sódico (250-500 mg/kg/24 h), fenilbutirato sódico (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-400 mg/kg/24 h) o citrulina (en pacientes con déficit de OTC, 200-400 mg/kg/24 h) es eficaz para mantener las concentraciones de amoniaco en sangre dentro de los valores normales (las dosis mencionadas son para pacientes que pesan menos de 20 kg). La arginina y la citrulina están contraindicadas en los pacientes con argininemia. Los pacientes con dificultades para tomar fenilbutirato sódico pueden recibir un ciclo de glicerol fenilbutirato. Este compuesto disfraza el mal olor del fenilbutirato sódico y puede ayudar al cumplimiento terapéutico. El glicerol fenilbutirato no está aprobado aún para ser administrado a niños menores de 2 meses de vida. El benzoato y el fenilacetato pueden disminuir la concentración de carnitina, pero los signos clínicos de déficit de carnitina o el beneficio de administrar suplementos de carnitina todavía no se han demostrado. Estos compuestos se han utilizado durante el embarazo sin que se hayan observado efectos teratogénicos evidentes. Sin embargo, la experiencia es todavía muy escasa, por lo que se debe proceder con precaución.

Los parámetros del crecimiento, en especial el perímetro cefálico y los índices nutricionales (albúmina, prealbúmina, pH, electrólitos, aminoácidos, zinc y selenio séricos) deben ser controlados estrechamente. La mejor forma de proporcionar el mejor tratamiento a largo plazo a estos pacientes es a través de un equipo de profesionales con experiencia (pediatras, nutricionistas, neurólogos pediátricos y genetistas del metabolismo). En unos pocos pacientes con diferentes tipos de defectos del ciclo de la urea se han observado lesiones cutáneas similares a las de la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691). Se cree que estas lesiones son debidas al déficit de aminoácidos esenciales debido a una restricción excesiva de proteínas en la dieta. Las situaciones catabólicas que desencadenan hiperamoniemia (infecciones, ayuno) se deben evitar. Deben tratarse intensivamente en caso de que aparezcan. Es importante evitar el uso de ácido valproico en los niños con defectos del ciclo de la urea, ya que este fármaco puede elevar el amoniaco sérico, incluso en algunas personas sanas. En pacientes con déficits de CPS1, OTC y ASS, las crisis de hiperamoniemia aguda pueden ser precipitadas por la administración de valproato.

DÉFICIT DE CARBAMOIL FOSFATO SINTETASA 1 Y *N*-ACETILGLUTAMATO SINTETASA

El déficit de estas dos enzimas origina manifestaciones clínicas y bioquímicas similares (v. figs. 103.12 y 103.13). La edad de presentación, así como la gravedad de los síntomas, es muy variable. En los déficits enzimáticos casi completos, los síntomas aparecen en las primeras horas o en los primeros días de vida, con signos y síntomas de hiperamoniemia (rechazo del alimento, vómitos, letargo, convulsiones y coma). La elevación de la presión intracraneal es frecuente. Las formas tardías (hasta la cuarta década de la vida) pueden aparecer como un episodio agudo de hiperamoniemia (letargo, cefalea, convulsiones, psicosis) en un sujeto aparentemente normal. Durante estos episodios puede sobrevenir el coma y la muerte del paciente (una paciente de 26 años previamente asintomática falleció por hiperamoniemia durante el parto). Es frecuente confundir el diagnóstico con un cuadro de migraña. También se ha observado la existencia de formas intermedias con discapacidad intelectual e hiperamoniemia crónica subclínica intercaladas entre los episodios agudos de hiperamoniemia.

Las **pruebas analíticas** revelan hiperamoniemia. El análisis de aminoácidos plasmáticos sérico pone de manifiesto típicamente una elevación

notable de la concentración de glutamina y alanina, con concentraciones relativamente bajas de citrulina y arginina. Estos cambios no son diagnósticos y se observan en hiperamoniemias de causas diversas. El ácido orótico urinario suele ser bajo o no estar presente (v. fig. 103.13).

El **tratamiento** de los episodios agudos de hiperamoniemia y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han descrito anteriormente (v. tabla 103.5). La administración oral de carbamoil glutamato resulta beneficiosa en los pacientes con déficit de NAGS. Por tanto, es importante establecer la diferencia entre las deficiencias de CPS1 y NAGS mediante secuenciación genética. El déficit de NAGS es raro en EE.UU.

Las deficiencias de CPS1 y NAGS se transmiten con carácter autosómico recesivo; la enzima CPS1 se encuentra presente normalmente en el hígado y el intestino. El gen *(CPS1)* se ha localizado en el cromosoma 2q34. En las diferentes familias afectadas, se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. La prevalencia de esta enfermedad es aproximadamente de 1/1.300.000. El gen de la NAG sintetasa *(NAGS)* se localiza en el cromosoma 17q21.31. Ninguno de estos trastornos se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

En esta enfermedad ligada al cromosoma X, los varones homocigotos presentan una forma de afectación más grave que las mujeres heterocigotas (v. figs. 103.12 y 103.13). Las mujeres heterocigotas pueden tener una forma leve de la enfermedad, pero la mayoría (aproximadamente el 75%) se mantienen asintomáticas, aunque las pruebas muestran defectos neurológicos sutiles en las mujeres sin que existan antecedentes claros de hiperamoniemia. La deficiencia de la ornitina transcarbamilasa (OTC) es el defecto del ciclo de la urea más frecuente, representando aproximadamente al 40% de los casos de los trastornos de este ciclo.

Las **manifestaciones clínicas** en un varón recién nacido suelen ser similares a las de la hiperamoniemia grave (v. antes) que se presentan en los primeros días de vida. Las formas leves, como las que se observan a menudo en algunas mujeres heterocigotas, cursan característicamente con manifestaciones episódicas que pueden aparecer a cualquier edad (generalmente después de la lactancia). Los episodios de hiperamoniemia, manifestados por vómitos y alteraciones neurológicas (p. ej., ataxia, confusión mental, agitación, tendencia a la lucha y psicosis franca) están separados por periodos de bienestar. Estos episodios suelen aparecer tras la ingestión de una dieta con alto contenido en proteínas y en estados catabólicos tales como infecciones. Durante estas crisis puede surgir un coma hiperamoniémico, edema cerebral y la muerte del paciente. El desarrollo cognitivo puede seguir su curso normal. Sin embargo, es frecuente encontrar una discapacidad intelectual leve o moderada. En los supervivientes se ha observado litiasis biliar; el mecanismo sigue sin estar claro.

La hiperamoniemia es el principal **dato analítico** durante la crisis aguda, acompañada de elevaciones importantes de la concentración plasmática de glutamina y alanina y niveles bajos de citrulina y arginina. La concentración sérica de urea suele ser baja. El incremento significativo de la excreción urinaria de ácido orótico permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS1 (v. fig. 103.13). Los orotatos pueden precipitar en la orina como arenillas o cálculos de color rosado. En la **forma leve**, las alteraciones analíticas pueden volver a la normalidad entre las crisis. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y todas las que cursan con crisis agudas durante la infancia. En particular, los pacientes con intolerancia a la proteína lisinúrica (v. cap. 103.14) pueden presentar algunas características del déficit de OTC, pero la primera entidad se diferencia de la segunda por el aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina y la elevación de las concentraciones de citrulina en sangre.

El **diagnóstico** se confirma más convenientemente mediante análisis génico. Hasta el 20% de los pacientes afectados presentan una secuencia normal, debido quizás a que la variante patogénica afecta a variantes en el número de copias y a variantes patogénicas que afectan a los intrones o a una región promotora. Las variantes en el número de copias pueden evaluarse mediante micromatrices cromosómicas, y en caso de ser positivas, debe considerarse una deleción génica contigua. Si el abordaje diagnóstico molecular es negativo puede estar indicada una biopsia hepática. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis del ADN procedente de amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas. Para detectar a las portadoras también se ha utilizado la prueba de la sobrecarga de alopurinol, que determina un ascenso significativo de la excreción urinaria de orotidina. Las mujeres portadoras asintomáticas pueden presentar una disfunción cerebral leve. Se debe destacar la importancia de obtener los antecedentes familiares de modo detallado. Los antecedentes de migraña o de aversión a las proteínas son comunes en los familiares maternos de sexo femenino del caso índice. De hecho, el estudio cuidadoso de los antecedentes familiares puede poner de manifiesto un patrón de muertes inexplicadas en los recién nacidos varones del linaje materno.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se expusieron anteriormente. Para la vía enteral se utiliza la citrulina en lugar de la arginina en la deficiencia de OTC. El trasplante de hígado es un tratamiento satisfactorio para los pacientes con déficit de OTC grave.

El gen de la OTC se ha localizado en el cromosoma X (Xp21.1). Se han identificado muchas variantes patogénicas (>300) que producen la enfermedad. La prevalencia del déficit de OTC es de 1/56.000-1/77.000 nacidos vivos. El genotipo y el grado resultante de déficit de la enzima determinan la gravedad del fenotipo en la mayoría de los casos. Las madres de los lactantes afectados son portadoras del gen mutado a no ser que se haya producido una nueva variante patogénica. Una madre de dos varones afectados poseía un genotipo normal, lo que sugiere que en algunas familias puede haber un mosaicismo gonadal. Esta enfermedad no se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

CITRULINEMIA

Se han identificado dos variantes de citrulinemia con diferencias clínicas y genéticas. La forma clásica (**tipo I**) se debe al déficit de la enzima ASS. La citrulinemia de **tipo II** está causada por el déficit de una proteína de transporte mitocondrial, denominada citrina (v. figs. 103.12 y 103.13).

Citrulinemia de tipo I (déficit de argininosuccinato sintetasa, citrulinemia clásica)

Esta enfermedad está producida por el déficit de ASS (v. fig. 103.12) y sus manifestaciones clínicas son variables en función del grado de déficit enzimático. Se han identificado dos formas principales de la enfermedad. La **forma neonatal o grave,** que es la más frecuente, aparece en los primeros días de vida con signos y síntomas de hiperamoniemia (v. antes). En la **forma leve o subaguda** los hallazgos clínicos, como retraso del crecimiento, vómitos frecuentes, retraso del desarrollo y pelo seco o quebradizo, aparecen gradualmente después del primer año de vida. La hiperamoniemia aguda, desencadenada por un estado catabólico intercurrente, puede facilitar el diagnóstico.

Los resultados de las **pruebas analíticas** son similares a los que se observan en los pacientes con déficit de OTC, y se diferencian únicamente en que la concentración plasmática de citrulina está notablemente elevada (50-100 veces sobre el valor normal) (v. fig. 103.13). La excreción urinaria de ácido orótico se encuentra moderadamente aumentada; también puede haber cristaluria por la precipitación de orotatos. El diagnóstico se confirma mediante análisis de ADN o con menos frecuencia, por el análisis de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis de la enzima en cultivos de células amnióticas o mediante análisis del ADN en células obtenidas de biopsias de vellosidades coriónicas.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto con anterioridad (tabla 103.5). La concentración plasmática de citrulina permanece elevada en todo momento y puede aumentar aún más tras la administración de arginina. Los pacientes suelen reaccionar bien ante una dieta con bajo contenido en proteínas junto al tratamiento con benzoato sódico, fenilbutirato y arginina. El deterioro cognitivo leve o moderado es una secuela frecuente, incluso en los casos bien tratados.

La citrulinemia se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen *(ASS1)* se localiza en el cromosoma 9q34.11. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para dos alelos diferentes. La prevalencia de la enfermedad es de 1/250.000 nacidos vivos. La reciente introducción de las técnicas de detección selectiva neonatales para los defectos del ciclo de la urea ha demostrado que algunos pacientes afectados están ostensiblemente asintomáticos, incluso tras la ingesta de una dieta normal. Se necesitan revisiones a largo plazo para asegurar que estos pacientes no sufren secuelas neurológicas.

Déficit de citrina (citrulinemia de tipo II)

La citrina (la proteína transportadora de aspartato-glutamato) es un transportador mitocondrial codificado por un gen *(SCL25A13)* localizado en el cromosoma 7q21.3. Una de las funciones principales de esta proteína es el transporte de aspartato desde la mitocondria hasta el citoplasma y reponer la reserva de aspartato citosólica necesaria para convertir la citrulina en ácido argininosuccínico (v. fig. 103.12). Si no se dispone de aspartato para el componente citoplasmático del ciclo de la urea, no se formará urea a la tasa normal y la citrulina se acumulará. La actividad de la ASS está disminuida en el hígado de estos pacientes, pero no se han encontrado variantes patogénicas en el gen *ASS1*. Se postula que el déficit de citrina o su gen mutado interfieren con la traducción del ARN mensajero de la enzima ASS

en el hígado. La mutación del gen de la citrina produce dos patologías distintas. La enfermedad fue descrita inicialmente en pacientes japoneses, pero también se han identificado algunos pacientes no japoneses. Se han descrito dos formas clínicas de déficit de citrina.

Colestasis intrahepática neonatal (citrulinemia de tipo II: forma neonatal)

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones analíticas, que suelen presentarse antes del año de vida, consisten en ictericia colestásica con hiperbilirrubinemia directa (conjugada) leve o moderada, hipoproteinemia grave, alteraciones de la coagulación (elevación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial), elevación de la actividad de la γ-glutamiltransferasa y la fosfatasa alcalina séricas; las transaminasas hepáticas suelen encontrarse normales. Las concentraciones plasmáticas de amoniaco y citrulina suelen encontrarse normales, pero se han descrito elevaciones moderadas. Pueden observarse elevaciones en las concentraciones plasmáticas de metionina, tirosina, alanina y treonina. La elevación de la concentración sérica de galactosa es un hallazgo posible, pero las enzimas que participan en el metabolismo de la galactosa son normales. La etiología de la hipergalactosemia es desconocida. La concentración sérica de α-fetoproteína también se encuentra muy elevada. Estos hallazgos son similares a los observados en la tirosinemia de tipo I, pero a diferencia de esta última enfermedad, la excreción urinaria de succinilacetona no se encuentra elevada (v. cap. 103.2). La biopsia hepática revela infiltración grasa, colestasis con dilatación de los canalículos y un grado moderado de fibrosis. La enfermedad por lo general es autolimitada, y la mayoría de los lactantes se recupera de modo espontáneo al cumplir el año de vida únicamente con tratamiento sintomático y de soporte. En algunos casos se ha producido un cuadro de insuficiencia hepática que ha precisado trasplante hepático. Aunque la enfermedad es frecuente en Japón, el diagnóstico debe tenerse en cuenta en cualquier hepatitis neonatal inexplicada que curse con colestasis. Los datos sobre el pronóstico a largo plazo y la evolución natural de la enfermedad son limitados; se ha observado la evolución hacia la forma del adulto tras un periodo de varios años aparentemente asintomáticos.

Citrulinemia de tipo II, forma adulta (citrulinemia de aparición en el adulto, citrulinemia de tipo II: forma leve)

Esta forma de citrulinemia de tipo II se inicia de forma aguda en un paciente aparentemente sano, y se manifiesta con síntomas neuropsiquiátricos como desorientación, delirio, conducta aberrante, temblor y psicosis franca. La enfermedad cursa con un grado moderado de hiperamoniemia e hipercitrulinemia. La edad de aparición es por lo general entre los 20 y los 40 años (rango de 11 a más de 100 años). Los pacientes que se recuperan del primer episodio sufrirán episodios recurrentes. Las principales complicaciones entre los supervivientes son la pancreatitis, la hiperlipidemia y el hepatoma. El **tratamiento** médico para la prevención de crisis futuras ha sido prácticamente ineficaz. Una dieta enriquecida con proteínas y lípidos restablece las reservas de aspartato citoplásmicas y estimula la ureagénesis. De hecho, hay quien ha lanzado la hipótesis de que la administración de glucosa en grandes cantidades podría ser incluso nociva, ya que el transportador citrina es importante para la vía glicolítica. Aunque el trasplante hepático parece ser una terapia eficaz para la prevención de episodios futuros de hiperamoniemia, pueden probarse antes los suplementos enterales de arginina, piruvato y triglicéridos de cadena media para mejorar los episodios de hiperamoniemia y el crecimiento.

Se han identificado diversas mutaciones causantes de la enfermedad en las familias japonesas y no japonesas afectadas. Aunque la frecuencia de homocigosidad es relativamente alta en Japón (1:20.000 personas), la enfermedad clínica presenta una frecuencia de solo 1:100.000-1:230.000. Esto indica que un número elevado de pacientes homocigotos permanece asintomático.

DÉFICIT DE ARGININOSUCCINATO LIASA (ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA)

La gravedad de las manifestaciones clínicas y bioquímicas varía considerablemente (v. figs. 103.12 y 103.13). En la forma grave de la deficiencia de ASL, los signos y síntomas de hiperamoniemia grave (v. antes) se desarrollan en los primeros días de vida y la mortalidad puede ser elevada sin tratamiento. La evolución clínica de la deficiencia de ASL en los pacientes que sobreviven al episodio agudo inicial puede caracterizarse por discapacidad intelectual, fallo de medro, hipertensión, litiasis biliar, fibrosis hepática y hepatomegalia. La sequedad y fragilidad capilar **(tricorrexis nodosa)** es un hallazgo frecuente en los pacientes no tratados. Las crisis agudas de hiperamoniemia grave pueden presentarse durante estados catabólicos.

Las pruebas analíticas revelan hiperamoniemia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento inespecífico de las concentraciones plasmáticas de glutamina y alanina, incremento moderado de la cifra plasmática de citrulina (inferior al observado en los cuadros de citrulinemia) y elevación notable de la concentración de ácido argininosuccínico en plasma, orina y LCR. La concentración en el LCR suele ser más alta que la plasmática. Normalmente, la enzima está presente en los hematíes, en el hígado y en cultivos de fibroblastos. El **diagnóstico prenatal** se basa en la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de células amnióticas o en la identificación de las variantes patogénicas en el gen *ASL*. El ácido argininosuccínico también está elevado en el líquido amniótico de los fetos afectados.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto anteriormente en este capítulo. La discapacidad intelectual, la hepatomegalia persistente con elevaciones leves de las enzimas hepáticas y la tendencia hemorrágica debida a las alteraciones de los factores de la coagulación son secuelas frecuentes. Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo, con una prevalencia de alrededor de 1/220.000 nacidos vivos. El gen *(ASL)* se localiza en el cromosoma 7q11.21. La detección precoz se consigue mediante el cribado masivo en los recién nacidos.

DÉFICIT DE ARGINASA 1 (HIPERARGININEMIA)

Este trastorno se transmite con carácter autosómico recesivo (v. figs. 103.12 y 103.13). En el ser humano existen dos arginasas genéticamente diferentes. Una es citosólica (ARG1) y se expresa en el hígado y los hematíes y la otra (ARG2) se encuentra en las mitocondrias renales y cerebrales. El gen de la ARG1, que es la enzima deficitaria en los pacientes con déficit de arginasa 1, se localiza en el cromosoma 6q23.2. El papel de la enzima mitocondrial no es bien conocido; su actividad se encuentra elevada en los pacientes con argininemia, pero carece de efecto protector.

Las **manifestaciones clínicas** de este trastorno infrecuente del ciclo de la urea distal son en cierto modo diferentes a las observadas en otras deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, aunque también se ha señalado la existencia de una forma neonatal aguda con convulsiones intratables, edema cerebral y muerte. El inicio de la deficiencia de arginasa 1 suele ser insidioso; el lactante puede permanecer asintomático durante los primeros meses o el primer año de vida. La presencia de una **diplejía espástica progresiva** con entrecruzamiento de las extremidades inferiores, movimientos coreoatetósicos, pérdida de los hitos claves del desarrollo del niño y fallo de medro en un lactante previamente normal indican una enfermedad degenerativa del SNC. Algunos niños fueron tratados durante años como si sufrieran parálisis cerebral hasta que se confirmó el diagnóstico de déficit de arginasa 1. La discapacidad intelectual es progresiva; las crisis convulsivas son frecuentes, pero los episodios de hiperamoniemia graves no son tan frecuentes como en otros defectos proximales del ciclo de la urea. Puede haber hepatomegalia.

Las **pruebas analíticas** deparan una elevación notable de la arginina en plasma y LCR (v. fig. 103.13). La concentración de ácido orótico en orina puede estar elevada. La determinación de los aminoácidos en plasma es un paso crucial en el diagnóstico de la argininemia. Los compuestos guanidínicos (ácido α-ceto-guanidinovalérico y ácido α-ceto-argininíco) están muy elevados en la orina. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la actividad de la arginasa en los hematíes o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** consiste en dieta baja en proteínas que proporcione la RDR. La composición de la dieta y el aporte diario de proteínas se deben controlar mediante determinaciones frecuentes de la concentración plasmática de los aminoácidos. El benzoato sódico y el fenilbutirato sódico también son eficaces para controlar la hiperamoniemia y disminuir la concentración de arginina plasmática. La discapacidad intelectual es una secuela frecuente de la enfermedad. Un paciente presentó diabetes de tipo I a la edad de 9 años mientras la argininemia estaba bajo control. El trasplante hepático ha logrado resultados prometedores, pero no se dispone de experiencia a largo plazo. La detección precoz es posible por medio del cribado masivo de los recién nacidos.

HIPERAMONIEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

La concentración plasmática de amoniaco en los recién nacidos a término puede ser tan alta como de 100 μmol/l, o 2-3 veces más elevada que la de los niños mayores o los adultos. Los niveles séricos se acercan a los valores normales del adulto pocas semanas después de nacer (v. fig. 103.13).

En algunos recién nacidos se han observado casos de hiperamoniemia transitoria grave. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y tienen síndrome de dificultad respiratoria leve. El coma hiperamoniémico

puede surgir en los 2-3 primeros días de vida y ocasionar la muerte del lactante si no se inicia el tratamiento inmediatamente. Las **pruebas analíticas** revelan una hiperamoniemia notable (concentración plasmática de amoniaco de hasta 4.000 μmol/l) con aumento moderado de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina. La concentración plasmática de los aminoácidos que son productos intermedios del ciclo de la urea suele ser normal, excepto la de la citrulina, que puede encontrarse moderadamente elevada. Se desconoce la etiología de esta enfermedad. La actividad de las enzimas del ciclo de la urea es normal. El **tratamiento** de la hiperamoniemia se debe iniciar de forma precoz y se debe continuar enérgicamente. Es frecuente la recuperación sin secuelas, y la hiperamoniemia no recurre ni siquiera con una dieta con un contenido proteico normal.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA ORNITINA

La ornitina, uno de los metabolitos intermedios fundamentales del ciclo de la urea, no se incorpora a las proteínas naturales. Más bien, se forma en el citosol a partir de la arginina y debe ser transportada al interior de la mitocondria, donde se convierte en un sustrato para la reacción catalizada por la OTC para generar citrulina. Dos enzimas catabolizan el exceso de ornitina, la ornitina aminotransferasa, que es una enzima mitocondrial que convierte la ornitina en un precursor de la prolina, y la ornitina descarboxilasa, que reside en el citosol y transforma la ornitina en putrescina (v. fig. 103.12). Dos trastornos genéticos se traducen en **hiperornitinemia**: la atrofia *gyrata* de la retina y el síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

Atrofia *gyrata* coroidorretiniana

Es una enfermedad rara que se transmite con carácter autosómico recesivo y está causada por un déficit de ornitina aminotransferasa (v. fig. 103.12). Cerca del 30% de los casos descritos proceden de Finlandia. Las **manifestaciones clínicas** pueden consistir en hiperamoniemia en el primer mes de vida en algunos pacientes. Los hallazgos que definen el fenotipo de la deficiencia de ornitina aminotransferasa son ceguera nocturna, miopía, pérdida de la visión periférica y cataratas subcapsulares posteriores. Estos cambios oculares comienzan entre los 5 y los 10 años y progresan hasta la ceguera completa en la cuarta década de la vida. Las lesiones atróficas de la retina recuerdan a las circunvoluciones cerebrales. Estos pacientes suelen tener una inteligencia normal. Aparte del aumento de 10-20 veces su valor normal característico en las concentraciones de ornitina (400-1.400 μmol/l), las concentraciones plasmáticas de glutamato, glutamina, lisina, creatina y creatinina pueden estar disminuidas moderadamente. Algunos pacientes responden parcialmente a la administración de dosis altas de piridoxina. La dieta con bajo contenido en arginina, junto con la administración de lisina, prolina y creatina, reduce la concentración plasmática de ornitina y produce una cierta mejoría clínica. El gen de la ornitina aminotransferasa *(OAT)* se halla en el cromosoma 10q26.13. En diferentes familias afectadas se han identificado numerosas variantes patogénicas (al menos 60) que causan la enfermedad.

Síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia

Esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, está causada por una alteración del sistema de transporte de la ornitina desde el citosol hasta el interior de la mitocondria, lo que origina una acumulación de ornitina en el citosol y un déficit de este aminoácido en el interior de la mitocondria. La primera da lugar a hiperornitinemia y la última a una interrupción del ciclo de la urea e hiperamoniemia (v. fig. 103.12). Probablemente, la homocitrulina se forma a partir de la reacción de la carbamoil fosfato mitocondrial con la lisina, que puede ser sustrato de la OTC cuando existe déficit de ornitina. Las **manifestaciones clínicas** de hiperamoniemia aparecen poco después del nacimiento o se retrasan hasta la edad adulta. Los episodios agudos de hiperamoniemia se manifiestan por rechazo del alimento, vómitos y letargo; durante la lactancia puede producirse coma. Cuando no se diagnostica la enfermedad aparecen signos neurológicos progresivos, tales como debilidad de las extremidades inferiores, aumento de los reflejos tendinosos profundos, espasticidad, clono, crisis convulsivas y retraso psicomotor de diferentes grados. En estos pacientes no se han observado hallazgos clínicos oculares. Las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto unas concentraciones plasmáticas de ornitina y homocitrulina aumentadas, además de hiperamoniemia (v. fig. 103.13). Los episodios agudos de hiperamoniemia deben ser tratados con rapidez (v. antes). La restricción de la ingestión de proteínas mejora la hiperamoniemia. La administración de ornitina y arginina (o citrulina) por vía oral ha logrado una mejoría clínica en algunos casos. El gen de esta enfermedad *(SLC25A15)* se localiza en el cromosoma 13q14.11.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE GLUTAMINA

La glutamina se sintetiza endógenamente a partir de glutamato y amoniaco por una enzima ubicua, la glutamina sintetasa (v. fig. 103.11). Se sabe que la glutamina está implicada en varias funciones importantes, como la detoxificación del amoniaco. La deficiencia de esta enzima, con la consiguiente deficiencia de glutamina, se ha observado en tres lactantes de tres familias sin relación entre ellas. Todos los lactantes afectados manifestaban afectación multiorgánica, con malformaciones cerebrales significativas (circunvoluciones anormales, hipomielinización), anomalías faciales (raíz nasal ancha, orejas de implantación baja), hipotonía y convulsiones al nacer. Dos de los pacientes fallecieron por fracaso multiorgánico (insuficiencia respiratoria y cardiaca) y en el periodo neonatal. Un niño estaba vivo a la edad de 3 años con un retraso grave del desarrollo. La glutamina estaba ausente en el plasma, la orina y el LCR, pero las concentraciones plasmáticas de ácido glutámico eran normales. Los defectos genéticos de esta enzima subrayan el papel crucial de la glutamina en la embriogénesis, y especialmente en el desarrollo del cerebro. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen para la glutamina sintetasa *(GLUL)* se localiza en el cromosoma 1q25.3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.13 Histidina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La histidina se degrada a ácido glutámico a través de la vía del ácido urocánico. Se han descrito diversas aberraciones bioquímicas genéticas relacionados con la vía catabólica de la histidina, pero no se ha establecido la relevancia clínica de la elevación de los valores de histidina.

La descarboxilación de la histidina por la histidina descarboxilasa produce histamina. La deficiencia de esta enzima se ha implicado en la forma familiar del **síndrome de Tourette** (v. cap. 103.11).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.14 Lisina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La lisina se cataboliza por medio de dos vías. La primera vía supone la condensación de la lisina con ácido α-cetoglutárico para formar sacaropina. A continuación, la sacaropina se cataboliza a semialdehído de ácido α-aminoadípico y ácido glutárico. Estos dos primeros pasos están catalizados por la enzima α-aminoadípico semialdehído sintetasa, que tiene dos actividades: lisina-cetoglutarato reductasa y sacaropina deshidrogenasa (v. fig. 103.14). En la segunda vía, la lisina se transamina en primer lugar y posteriormente se condensa en sus formas cíclicas, el ácido pipecólico y el ácido piperideina-6-carboxílico **(P6C)**. El P6C y su forma lineal, el semialdehído de ácido α-aminoadípico, son oxidados a ácido α-aminoadípico por medio de la enzima **antiquitina**. Esta es la principal vía metabólica para la D-lisina en el organismo y para la L-lisina en el cerebro.

La **hiperlisinemia-sacaropinuria,** y la **acidemia α-aminoadípica-α-cetoadípica** son enfermedades bioquímicas debidas a alteraciones congénitas de la degradación de la lisina. Las personas con estos trastornos suelen encontrarse asintomáticas.

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

El piridoxal-5′-fostato **(P5P)**, la forma activa de la piridoxina, es el cofactor de muchas enzimas, incluidas las que participan en el metabolismo de los neurotransmisores. El déficit intracelular de P5P en el cerebro puede resultar en un trastorno convulsivo que es resistente a los fármacos anticonvulsivantes comunes pero responde a dosis elevadas de piridoxina. La epilepsia sensible a la piridoxina se observa en las siguientes enfermedades metabólicas genéticas:

Déficit de antiquitina (α-aminoadípico semialdehído deshidrogenasa)

Esta es la causa más frecuente de epilepsia dependiente de piridoxina. El déficit de antiquitina resulta en la acumulación de P6C en el parénquima

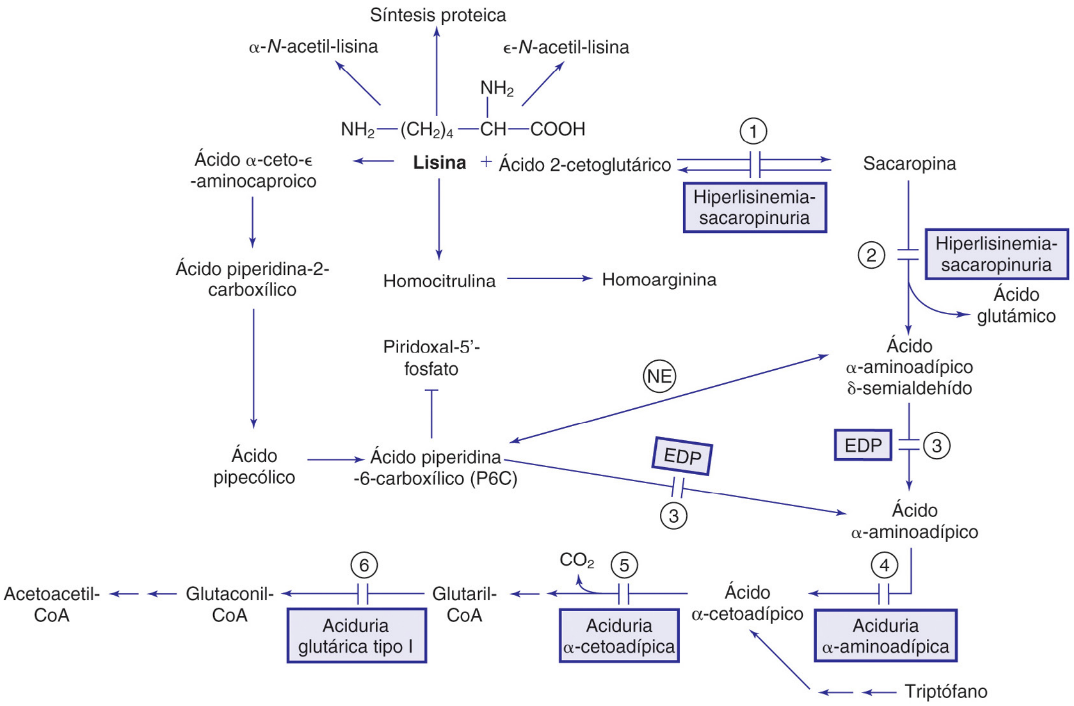

Fig. 103.14 Rutas del metabolismo de la lisina. **Enzimas:** *(1)* lisina cetoglutarato reductasa, *(2)* sacaropina deshidrogenasa, *(3)* α-aminoadípico semialdehído/ácido piperidina-6-carboxílico (P6C) deshidrogenasa (antiquitina), *(4)* ácido α-aminoadípico transferasa, *(5)* ácido α-cetoadípico deshidrogenasa, *(6)* glutaril-CoA deshidrogenasa. EDP, epilepsia dependiente de piridoxina; NE, no enzimático.

cerebral (v. fig. 103.14); el P6C reacciona con el P5P y lo inactiva. Por tanto, se necesitan dosis elevadas de piridoxina para superar esta inactivación. Este cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la antiquitina (*ALDH7A1*) se localiza en el cromosoma 5q31.

Déficit de piridoxamina 5′-fosfato oxidasa (PNPO)

El déficit de PNPO se solapa clínicamente con el déficit de antiquitina. Los pacientes con esta deficiencia suelen debutar con convulsiones en el periodo neonatal, retrasos del desarrollo, tetraplejia espástica y hallazgos inespecíficos en las pruebas de imagen cerebral (retraso de la mielinización, atrofia cerebral y señales anormales en los ganglios basales). La regresión del desarrollo, la palidez de la papila óptica y la retinopatía se han mencionado de forma infrecuente. El análisis de aminoácidos en plasma y LCR puede revelar una elevación de los valores de glicina, impulsando el estudio de una hiperglicinemia no cetósica (v. cap. 103.7) y conduciendo a la instauración del tratamiento con P5P. El análisis de neurotransmisores del LCR revelaba la presencia de cambios inconstantes en las concentraciones de 3-O-metildopa, ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindolacético. En un paciente se mencionó una concentración normal de P5P en el LCR, lo que sugiere que una estrategia prudente en algunos pacientes podría ser el ensayo terapéutico con P5P y un análisis molecular, independientemente de los estudios del LCR. Debe usarse la dosis eficaz más baja de P5P para evitar su toxicidad. El trastorno se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el PNPO.

Déficit de sulfito oxidasa y déficit del cofactor del molibdeno

En esta rara enfermedad (v. cap. 103.4) la acumulación de sulfitos produce inhibición de la actividad enzimática de la antiquitina y acumulación de P6C, lo que a su vez causa la inactivación de P5P y dependencia de la vitamina B_6.

Hiperprolinemia de tipo II

En esta enfermedad, la acumulación de Δ1-pirrolina-5-carboxilato (P5C) en el tejido cerebral causa inactivación del P5P, conduciendo a una dependencia de piridoxina (v. cap. 103.9 y fig. 103.9).

Hipofosfatasia

El piridoxal-5′-fosfato es la principal forma circulante de la piridoxina. La fosfatasa alcalina (ALP) es necesaria para la desfosforilación del P5P y generar así piridoxina libre, que es la única forma de vitamina B_6 que puede atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en las células cerebrales. La piridoxina es refosforilada intracelularmente para formar P5P. En la forma infantil de hipofosfatasia, el P5P no puede desfosforilarse a piridoxina libre debido al déficit importante de ALP inespecífica de tejido. Esto causa déficit de piridoxina en el cerebro y epilepsia dependiente de piridoxina (v. caps. 611 y 724).

La principal **manifestación clínica** de la epilepsia dependiente de piridoxina debida al déficit de antiquitina es la aparición de convulsiones generalizadas, que suelen presentarse en los primeros días de vida y no responden al tratamiento anticonvulsivante convencional. Algunas madres de fetos afectados relatan la presencia de movimientos uterinos anormales de tipo palpitación. Las convulsiones suelen ser de carácter tónico-clónico, pero pueden ser de casi cualquier tipo. Pueden aparecer otras manifestaciones, como distonía, dificultad respiratoria y distensión abdominal con vómitos, hepatomegalia, hipoglucemia e hipotermia. Los problemas del aprendizaje y los retrasos del habla son secuelas frecuentes. Se han descrito formas de aparición tardía de la enfermedad (tan tarde como los 5 años de vida). Por tanto, en todo lactante con convulsiones intratables se recomienda instaurar un tratamiento de prueba con vitamina B_6 (v. caps. 611.4 y 611.6).

En las **pruebas analíticas** se observa un aumento de las concentraciones de semialdehído de ácido α-aminoadípico y ácido pipecólico en el LCR, el plasma y la orina. Las anomalías EEG se pueden normalizar tras el tratamiento. Las pruebas de neuroimagen pueden ser normales, pero puede observarse atrofia cerebelosa y cerebral, hiperintensidad periventricular, hemorragia intracerebral e hidrocefalia.

El **tratamiento** con vitamina B_6 (50-100 mg/día) suele lograr una mejoría espectacular de las convulsiones y de las alteraciones del EEG. Las dosis altas de piridoxina pueden provocar neuropatía periférica, por lo que deberían evitarse dosis mayores de 500 mg/día. La dependencia de la piridoxina y por tanto el tratamiento son de por vida. Todavía se está evaluando el beneficio terapéutico de una dieta baja en lisina.

ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO I (DÉFICIT DE GLUTARIL-CoA DESHIDROGENASA)

El ácido glutárico es un producto intermedio en la degradación de la lisina (v. fig. 103.14), la hidroxilisina y el triptófano. La aciduria glutárica de **tipo 1**, causada por un déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa, se debe diferenciar de la aciduria glutárica de **tipo 2**, que es una enfermedad clínica

y bioquímicamente diferente originada por alteraciones en la cadena de transporte de los electrones mitocondriales (v. cap. 104.1).

Manifestaciones clínicas

La macrocefalia es un hallazgo frecuente, pero inespecífico, en los pacientes con aciduria glutárica de tipo 1. Puede desarrollarse en el primer año de vida, pero también puede manifestarse en el momento del nacimiento y preceder al inicio de las manifestaciones neurológicas. Algunos lactantes afectados también pueden presentar síntomas neurológicos sutiles, como retraso en el inicio de los hitos del desarrollo motor, irritabilidad y problemas para la alimentación durante este periodo aparentemente asintomático. El comienzo de la enfermedad suele estar precedido por signos de **encefalopatía aguda** como pérdida de los hitos normales del desarrollo (control de la cabeza, darse la vuelta, sedestación), crisis convulsivas, rigidez generalizada, opistótonos, coreoatetosis y distonía por una lesión estriada aguda. Estos síntomas pueden aparecer súbitamente en lactantes aparentemente normales tras una infección leve. Las imágenes cerebrales muestran un aumento de líquido intraaxial (particularmente frontal) con venas comunicantes estiradas, lesiones estriadas, dilatación de los ventrículos laterales, atrofia cortical (principalmente de la región frontotemporal) y fibrosis. Generalmente, la recuperación tras esta primera crisis es lenta, pero pueden persistir algunas anomalías neurológicas residuales, especialmente distonía y coreoatetosis. Sin tratamiento, pueden aparecer otras crisis agudas similares a la primera durante los episodios posteriores de infecciones intercurrentes o en estados catabólicos. En algunos casos, estos signos y síntomas pueden desarrollarse progresivamente durante el primer año de vida. La hipotonía y la coreoatetosis pueden progresar de forma gradual a rigidez y distonía **(forma insidiosa)**. En esta forma suele haber episodios agudos de descompensación metabólica con vómitos, cetosis, crisis convulsivas y coma tras procesos infecciosos u otros estados catabólicos. Sin tratamiento, la muerte sobreviene normalmente en la primera década de la vida durante uno de estos episodios. Los lactantes afectados son propensos al desarrollo de hematomas subdurales y hemorragias retinianas tras caídas o traumatismos craneoencefálicos menores. Estas manifestaciones pueden diagnosticarse erróneamente como malos tratos infantiles. En la mayoría de los pacientes la capacidad intelectual suele permanecer relativamente normal.

Pruebas analíticas

Durante los episodios agudos aparece acidosis metabólica leve o moderada y cetosis. En algunos casos se ha observado hipoglucemia, hiperamoniemia y elevación de las transaminasas séricas. En la orina, la sangre y el LCR se suelen detectar concentraciones elevadas de ácido glutárico. En los líquidos corporales también puede existir ácido 3-hidroxiglutárico. El perfil de acilcarnitina muestra una elevación de glutarilcarnitina (C5-DC) en sangre y orina. Las cifras plasmáticas de aminoácidos suelen estar dentro de los valores normales. Los hallazgos de laboratorio pueden ser insignificantes durante el periodo comprendido entre las crisis agudas. La aciduria glutárica de tipo 1 puede identificarse en el cribado neonatal midiendo los valores de glutarilcarnitina en gotas de sangre. La sensibilidad de este método de cribado depende del valor de corte usado en el programa de cribado neonatal y algunos pacientes pueden pasarse por alto. Por ejemplo, en un subgrupo de pacientes con aciduria glutárica de tipo 1 puede haber cifras normales de ácido glutárico en plasma y orina y un valor plasmático de glutarilcarnitina con elevación variable. Este tipo de aciduria glutárica de tipo 1, conocida como fenotipo de «excretores bajos», conlleva el mismo riesgo de desarrollar lesión cerebral que el fenotipo de «excretores altos». En algunos pacientes excretores bajos, el ácido glutárico solo está elevado en el LCR. La glutarilcarnitina en orina parece ser un método de cribado más sensible para identificar a los pacientes excretores bajos. En todo niño con distonía progresiva y discinesia se debe medir la actividad de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa y realizar un análisis molecular del *GCDH*.

Tratamiento

Los pacientes necesitan una dieta con restricción de lisina y triptófano, pero que proporcione las necesidades fisiológicas de proteínas micronutrientes y vitaminas. El incremento de arginina en la dieta puede reducir la captación celular de lisina y reducir la formación endógena de glutaril-CoA. Los pacientes deben someterse a evaluaciones sistemáticas del déficit de lisina y triptófano monitorizando las concentraciones plasmáticas de aminoácidos y el crecimiento. En todos los casos se recomiendan suplementos de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). El tratamiento de urgencia durante la enfermedad aguda, incluida la suspensión transitoria de la ingesta proteica durante 24 horas, la reposición de las calorías perdidas mediante hidratos de carbono o lípidos, L-carnitina i.v., glucosa i.v., un tratamiento precoz de las infecciones y el control de la fiebre son elementos cruciales para disminuir el riesgo de lesión estriada. A todos los pacientes se les debe proporcionar una carta de urgencia en la que se describa el diagnóstico de base, la evaluación recomendada y el tratamiento. El diagnóstico precoz a través de las técnicas de detección selectiva neonatal, junto con la prevención y el tratamiento agresivo de los estados catabólicos intercurrentes (infecciones), puede ayudar a minimizar la lesión del núcleo estriado y consigue un pronóstico más favorable. Los pacientes con trastornos del movimiento y espasticidad pueden necesitar tratamiento con baclofeno, diazepam, trihexifenidilo y toxina botulínica A inyectable.

La aciduria glutárica de tipo 1 se transmite con carácter autosómico recesivo. Su prevalencia se estima en 1:100.000 nacidos vivos en todo el mundo. La enfermedad es más frecuente en algunos grupos étnicos (nativos canadienses Oji-Cree, viajeros irlandeses, negros sudafricanos, suecos y entre la población de la antigua orden de los amish en EE.UU.). El gen de la glutaril-CoA deshidrogenasa *(GCDH)* está localizado en el cromosoma 19p13.2. El análisis molecular del *GCDH* puede ayudar a identificar a los pacientes con el fenotipo excretor bajo asociado a variantes patogénicas concretas (p. ej., p.M405V, p.V400M, p.R227P). La elevada prevalencia de variantes patogénicas conocidas en grupos étnicos concretos puede permitir una evaluación molecular y un consejo genético rentables.

El **diagnóstico prenatal** puede realizarse mediante la demostración de unas concentraciones altas de ácido glutárico en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en los amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas, o la identificación de las variantes patogénicas conocidas en el *GCDH*.

INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA LISINÚRICA (INTOLERANCIA PROTEICA FAMILIAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva rara se debe a un defecto del transporte de los aminoácidos catiónicos lisina, ornitina y arginina, tanto en el intestino como en el riñón. El déficit de la proteína transportadora (transportador 1 de aminoácidos Y + L) en este trastorno causa manifestaciones en múltiples sistemas, que comienzan inicialmente con síntomas gastrointestinales (GI). El defecto del transporte en este cuadro reside en la membrana basolateral (antiluminal) de los eritrocitos y el epitelio tubular renal. Esto explica el hecho de que los aminoácidos catiónicos sean incapaces de atravesar estas células, incluso cuando se administran como dipéptidos. La lisina en forma de dipéptido cruza la membrana luminal de los eritrocitos, pero hidroliza a las moléculas de lisina libre en el citoplasma. La lisina libre, incapaz de atravesar la membrana basolateral de las células, difunde de vuelta a la luz. El rechazo del alimento, las náuseas, la aversión a las proteínas, los vómitos y la diarrea leve, que se pueden traducir en fallo de medro, la emaciación y la hipotonía pueden observarse poco tiempo después de nacer. Los niños alimentados con leche materna suelen permanecer asintomáticos hasta poco después del destete, posiblemente por el bajo contenido proteico de la leche materna. Los episodios de hiperamoniemia pueden aparecer tras la ingestión de una dieta rica en proteínas. La hepatoesplenomegalia leve o moderada, la osteoporosis, la fragilidad del pelo, las extremidades delgadas con adiposidad central moderada y el retraso del crecimiento son hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes todavía no diagnosticados. El estado neurocognitivo suele ser normal, pero en algunos pacientes se ha observado una discapacidad intelectual moderada.

En estos pacientes con frecuencia se observa a menudo una **neumonitis intersticial progresiva** con crisis de exacerbación aguda. El cuadro con frecuencia progresa a una proteinosis alveolar grave. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la disnea de esfuerzo progresiva, la fatiga, la tos, la disminución de los sonidos respiratorios y las crepitaciones inspiratorias; en los pacientes de más edad puede existir cianosis. Algunos pacientes no han sido diagnosticados hasta que aparecieron las manifestaciones pulmonares. En el 65% de los sujetos sin manifestaciones clínicas de afectación pulmonar se observan signos de fibrosis pulmonar en la radiografía torácica.

La **afectación renal** se manifiesta inicialmente por proteinuria, hematuria y elevación de la creatinina sérica, que pueden progresar a la insuficiencia renal terminal. También puede cursar con afectación renal tubular con hallazgos analíticos compatibles con síndrome de Fanconi. En la biopsia renal se observan hallazgos anatomopatológicos consistentes con glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial. También puede presentar hallazgos hematológicos como anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de la ferritina. También se ha descrito un cuadro que recuerda al síndrome de activación de macrófagos/linfohistiocitosis hemofagocítica. Otras características frecuentes de la intolerancia a la proteína lisinúrica son alteraciones inmunológicas (defectos en la función de los linfocitos, alteraciones en las inmunoglobulinas, hipocomplementemia) y pancreatitis aguda.

Las **pruebas analíticas** pueden poner de manifiesto la presencia de hiperamoniemia y elevación de la concentración urinaria de ácido orótico, que surgen después de una ingestión elevada de proteínas. Las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina suelen estar ligeramente disminuidas, pero las cifras urinarias de estos aminoácidos, especialmente de la lisina, están muy aumentadas. No se conoce con exactitud la patogenia de la hiperamoniemia, pero probablemente esté relacionada con el agotamiento de productos intermediarios del ciclo de la urea secundario a una absorción deficiente y al aumento de las pérdidas renales de arginina y ornitina. Las concentraciones plasmáticas de alanina, glutamina, serina, glicina y prolina suelen estar aumentadas. En estos pacientes también se ha constatado anemia, elevación de las concentraciones séricas de ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina transportadora de tiroxina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y la hiperamoniemia causada por defectos del ciclo de la urea (v. cap. 103.12), especialmente en las mujeres heterocigotas con déficit de OTC, en los que no se observa un aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina.

El **tratamiento** con una dieta con bajo contenido en proteínas que aporte la RDR y los suplementos de citrulina (50-100 mg/kg/día) puede lograr una mejoría bioquímica y clínica. Los episodios de hiperamoniemia se deben tratar lo antes posible (v. cap. 103.12). Los suplementos de lisina (10-30 mg/kg/día) administrados en dosis pequeñas y frecuentes ayudan a mejorar los valores plasmáticos. La dosis de lisina debe ajustarse a la baja si los pacientes desarrollan diarrea y dolor abdominal. El tratamiento con dosis elevadas de prednisona resulta eficaz en el tratamiento de las complicaciones pulmonares agudas en algunos pacientes. El **lavado broncopulmonar** es el tratamiento de elección en los pacientes con proteinosis alveolar. La enfermedad es más prevalente en Finlandia y Japón, donde se calcula una prevalencia de 1/60.000 y 1:57.000 nacidos vivos, respectivamente.

El gen de la intolerancia a la proteína lisinúrica *(SLC7A7)* se localiza en el cromosoma 14q11.2. Los embarazos de mujeres afectadas se han complicado con anemia, trombocitopenia, toxemia y hemorragias, pero su descendencia ha sido normal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.15 Ácido *N*-acetilaspártico (enfermedad de Canavan)

Reuben K. Matalon y Joseph M. Trapasso

El ácido *N*-acetilaspártico (**NAA**) es un derivado del ácido aspártico y se sintetiza en el cerebro, en donde se encuentra en concentraciones elevadas, de forma similar al ácido glutámico. Los estudios sugieren que el NAA desempeña varias funciones, como servir de reservorio de acetato para la síntesis de mielina y ser un osmolito orgánico que ayuda a regular la osmolaridad cerebral. Sin embargo, no se conoce con todo detalle la función completa del NAA. La **aspartoacilasa** separa el radical *N*-acetilo del NAA. El déficit de la aspartoacilasa produce la **enfermedad de Canavan**, una **leucodistrofia** grave caracterizada por una excreción excesiva de NAA y degeneración espongiforme de la sustancia blanca del cerebro. La enfermedad de Canavan se transmite con carácter autosómico recesivo y es más prevalente en los descendientes de judíos askenazíes que en otros grupos étnicos. El gen defectuoso para la enfermedad de Canavan (*ASPA*) se localiza en el cromosoma 17 y es posible ofertar pruebas genéticas a los pacientes, los familiares y las poblaciones de riesgo.

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El déficit de la enzima aspartoacilasa causa una acumulación de NAA en el cerebro, especialmente en la sustancia blanca, y excreción urinaria masiva de este compuesto. En la sangre y el LCR también se hallan cantidades excesivas de NAA. En la biopsia cerebral de los pacientes con enfermedad de Canavan se observa degeneración espongiforme de las fibras de mielina, tumefacción de los astrocitos y elongación de las mitocondrias. En la sustancia blanca se aprecia una notable vacuolización e inflamación de los astrocitos. La microscopia electrónica pone de manifiesto la presencia de mitocondrias deformadas. Conforme progresa la enfermedad, los ventrículos se dilatan como consecuencia de la atrofia cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad de Canavan abarca un amplio espectro. Los lactantes suelen parecer normales al nacer y es posible que los síntomas de la enfermedad no se manifiesten hasta los 3-6 meses de edad, cuando surge **macrocefalia progresiva,** hipotonía grave, ausencia del control de la cabeza y retraso en la aparición de los hitos del desarrollo. A medida que la enfermedad progresa, aparece espasticidad, rigidez articular y contracturas. Puede cursar con atrofia óptica y crisis convulsivas. En el primer año de vida surgen dificultades para tomar el alimento, escaso aumento de peso y reflujo gastroesofágico; aparece dificultad para la deglución y puede ser necesario administrar el alimento por sonda nasogástrica o incluso practicar una gastrostomía permanente. Antiguamente, la mayoría de los pacientes fallecían en la primera década de vida, pero los adelantos en la tecnología médica y la mejoría del tratamiento sintomático han mejorado la supervivencia hasta la segunda o la tercera décadas de la vida.

ENFERMEDAD DE CANAVAN ATÍPICA

La enfermedad de Canavan con **formas juveniles** o **leves** es menos frecuente que la enfermedad de Canavan infantil y es más prevalente en etnias diferentes a los judíos askenazíes. Los pacientes afectados de la enfermedad de Canavan juvenil suelen presentar un retraso motor y del habla leve y pueden desarrollar **retinitis pigmentosa**. El resto de las características típicas de la enfermedad de Canavan no suelen estar presentes. Estos niños presentan una excreción urinaria de NAA moderadamente aumentada, lo que suscita la sospecha de que se trate de la enfermedad de Canavan. En la RM cerebral se observa un aumento de la intensidad de las señales en los ganglios basales y no una enfermedad difusa de la sustancia blanca, lo que en ocasiones puede confundirse con una enfermedad mitocondrial.

DIAGNÓSTICO

En un paciente típico con enfermedad de Canavan, tanto la TC como la RM revelan una degeneración de la sustancia blanca, principalmente en los hemisferios cerebrales, con menor afectación del cerebelo y el tronco del encéfalo (fig. 103.15). Puede ser necesario realizar evaluaciones repetidas. La ERM realizada al mismo tiempo que la RM puede poner de manifiesto un valor máximo de NAA, lo que sugiere la existencia de esta enfermedad. El diagnóstico también puede establecerse mediante el hallazgo de cantidades aumentadas de NAA en la orina o la sangre. La concentración de NAA en la orina normal es mínima (24 ± 16 µmol/mmol de creatinina), mientras que en los pacientes con enfermedad de Canavan oscila en torno a 1.440 ± 873 µmol/mmol de creatinina. También se pueden detectar cifras altas de NAA en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. La aspartoacilasa en los fibroblastos suele usarse para confirmar el diagnóstico, pero no es necesaria. La actividad de la aspartoacilasa en los fibroblastos de los portadores obligados es la mitad o menos de la actividad observada en la

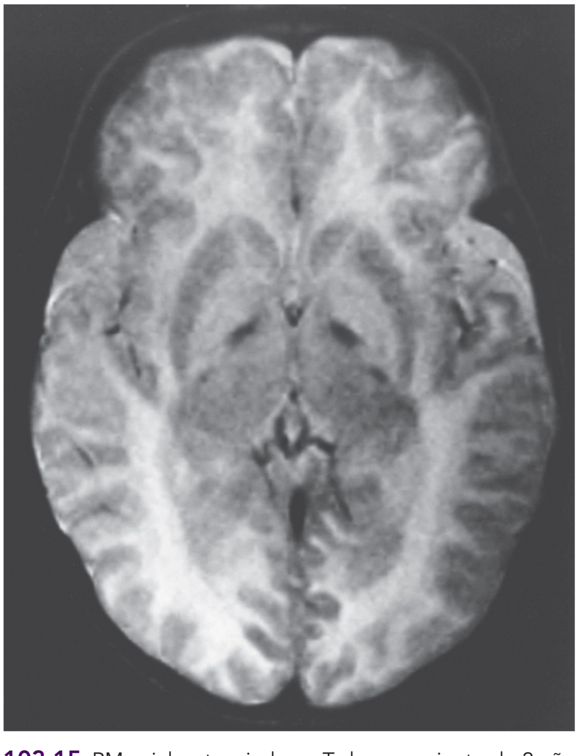

Fig. 103.15 RM axial potenciada en T de un paciente de 2 años con enfermedad de Canavan. Se observa un engrosamiento extenso de la sustancia blanca.

población sana. Siempre debe obtenerse el genotipo de los pacientes con enfermedad de Canavan, el cual mostrará mutaciones del *ASPA*. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Canavan debe incluir la **enfermedad de Alexander**, que es otra leucodistrofia asociada con macrocefalia. La enfermedad de Alexander se debe a un defecto de la síntesis de proteína ácida fibrilar glial y el diagnóstico puede descartarse mediante diagnóstico molecular en los linfocitos sanguíneos.

Se han identificado dos variantes patogénicas predominantes que producen la enfermedad de Canavan en la población judía askenazí. La primera es la sustitución de un aminoácido (E285A) en la que el ácido glutámico se sustituye por alanina. Esta mutación es la más frecuente y comprende el 83% de los 100 alelos mutados examinados en los pacientes judíos askenazíes. La segunda variante patogénica más frecuente consiste en el cambio de tirosina por una mutación antisentido que origina una detención de la secuencia de codificación (Y231X). Esta mutación comprende el 13% de los 100 alelos mutados. En las poblaciones no judías se han observado variantes patogénicas más diversas y las dos variantes que afectan a los judíos son poco frecuentes. La sustitución de alanina por ácido glutámico (A305E), una mutación diferente, supone el 40% de los 62 alelos mutados en los pacientes no judíos. Se han descrito más de 50 variantes patogénicas en la población no judía. En la enfermedad de Canavan es importante obtener el diagnóstico molecular, ya que permitirá un asesoramiento adecuado de la familia y el diagnóstico prenatal. Cuando no se conocen las mutaciones, el **diagnóstico prenatal** se basa en la concentración de NAA en el líquido amniótico. En los judíos askenazíes, la frecuencia de portadores puede ser alta, de hasta 1 por cada 40, un valor muy próximo al de la enfermedad de Tay-Sachs. Existen pruebas de detección selectiva para el diagnóstico de los portadores de la enfermedad de Canavan en la población judía. La correlación entre genotipo y fenotipo y la expresión de la aspartoacilasa muestra que los estudios de expresión pueden ayudar al conocimiento de la enfermedad.

Los pacientes con formas juveniles o leves de la enfermedad de Canavan son heterocigotos compuestos con una variante patogénica leve en un alelo y una variante grave en el otro alelo. Entre las variantes leves se encuentran p.Tyr288Cys y p.Arg71His.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe actualmente ningún tratamiento específico disponible. Estudios recientes de terapia génica empleando virus asociados a adenovirus recombinantes **(rAAV)** han logrado algunos resultados positivos para rescatar a ratones con genes inactivados (*knockout*), pero aún no se han probado en seres humanos. Los problemas para la alimentación y las crisis convulsivas se deben tratar de forma individualizada. El consejo genético, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal son los únicos métodos de prevención. El tratamiento genético de los niños con enfermedad de Canavan se acompaña de ausencia de efectos adversos a largo plazo, cierta reducción de la elevación de ácido *N*-acetilaspártico cerebral, disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas y estabilización del estado clínico general.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 104
Defectos del metabolismo de los lípidos

104.1 Trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Charles A. Stanley y Michael J. Bennett

La β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía metabólica esencial en la producción de energía. Es una vía especialmente importante durante las épocas prolongadas de ayuno durante los periodos de menor ingesta calórica debido a enfermedades gastrointestinales o de mayor gasto energético, como ocurre durante las enfermedades febriles. Bajo estas condiciones, el organismo usa predominantemente la *grasa* como fuente de energía en lugar de los *hidratos de carbono*. Los ácidos grasos también son una fuente de energía importante en el ejercicio del músculo esquelético y son el sustrato preferido para el metabolismo cardiaco normal. En estos tejidos, los ácidos grasos se oxidan completamente a dióxido de carbono y agua. Los cuerpos cetónicos *β-hidroxibutirato* y *acetoacetato* son los productos finales de la oxidación hepática de los ácidos grasos, los cuales no se pueden oxidar en el hígado, pero son exportados y sirven como importante sustrato energético en los tejidos periféricos, especialmente en el cerebro, donde los cuerpos cetónicos pueden sustituir parcialmente los cuerpos cetónicos por glucosa durante los periodos de ayuno.

Se han identificado alteraciones genéticas en casi todos los pasos conocidos de la oxidación de los ácidos grasos y todas ellas se transmiten con carácter recesivo (tabla 104.1).

Las manifestaciones clínicas afectan característicamente a los tejidos con un nivel elevado de β-oxidación, como el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardiaco. La presentación más frecuente es en forma de un episodio agudo de coma, encefalopatía hepática e hipoglucemia potencialmente mortales inducidas por un periodo de ayuno debido a una cetogénesis hepática defectuosa. Otras manifestaciones son: miocardiopatía crónica, debilidad muscular o rabdomiólisis aguda inducida por el ejercicio. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos con frecuencia pueden ser asintomáticos durante los periodos no asociados al ayuno o cuando no está aumentada la demanda energética. Los cuadros que se presentan de forma aguda pueden diagnosticarse erróneamente como un **síndrome de Reye** o, en los casos mortales, como un **síndrome de muerte súbita del lactante.** Las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos se pueden pasar por alto, ya que la única clave específica para el diagnóstico puede ser el hallazgo de unas concentraciones impropiamente bajas de cetonas en la orina o el plasma de lactantes con hipoglucemia, a menos que se realicen pruebas metabólicas especializadas. Los defectos genéticos de la utilización corporal de la cetona también pueden pasar desapercibidos, dado que la cetonemia es un hallazgo esperado en la hipoglucemia en ayunas. En algunas circunstancias, las manifestaciones clínicas parecen estar originadas por los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos más que por una producción inadecuada de energía. Entre estas circunstancias figuran ciertos trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga (déficits de 3-hidroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga **[LCHAD],** carnitina palmitoiltransferasa-IA **[CPT-IA]** o proteína trifuncional mitocondrial [**MTP**, también conocida como TFP]) en las que la presencia de afectación fetal homocigota aumenta el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal en la madre heterocigota, lo que da lugar a un **hígado graso agudo del embarazo** (HGAE) o una **preeclampsia con síndrome HELLP** (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia). El mecanismo de estas complicaciones obstétricas probablemente se deba a la acumulación de intermediarios tóxicos. Las malformaciones cerebrales y renales se han descrito en deficiencias graves de flavoproteína de transferencia de electrones **(ETF),** ETF deshidrogenasa **(ETF-DH)** y carnitina palmitoiltransferasa-II **(CPT-II),** las cuales pueden reflejar la toxicidad intrauterina de los metabolitos de los ácidos grasos o un papel de estas enzimas en el desarrollo. El déficit de LCHAD y MTP puede cursar con degeneración retiniana progresiva, neuropatía periférica y hepatopatía crónica progresiva. Los programas de cribado neonatal que utilizan espectrometría de masas en tándem detectan los perfiles de acilcarnitina plasmáticos característicos en la mayoría de estos trastornos, lo que permite el diagnóstico precoz y presintomático. Los programas de cribado han demostrado que todas las alteraciones combinadas de la oxidación de los ácidos grasos están entre los errores congénitos del metabolismo más frecuentes, al menos en poblaciones predominantemente de raza blanca.

Las figuras 104.1 y 104.2 muestran los pasos de la oxidación de un ácido graso de cadena larga típico. En el *ciclo de la carnitina,* los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la barrera de la membrana mitocondrial interna como ésteres de acilcarnitina. (Los ácidos grasos de cadena media, aportados normalmente en forma de suplementos de triglicéridos de cadena media en los lactantes con fallo de medro, pueden evitar el ciclo de la carnitina y acceder directamente al ciclo de la β-oxidación mitocondrial.) En el interior de la mitocondria, sucesivos pases por el ciclo de 4 pasos de la *β-oxidación* transforman los ácidos grasos activados-coenzima A (CoA) en unidades de acetil-CoA. En cada uno de estos pasos de la β-oxidación se necesitan dos o tres isoenzimas específicas diferentes para acomodar los diferentes tipos de ácidos grasos acil-CoA con una longitud de la cadena diferente. Los electrones generados en el primer paso de la β-oxidación (acil-CoA deshidrogenasa) son transportados por la *vía de transferencia de electrones* a la *cadena de transporte de electrones* a la altura de la coenzima Q para la formación de adenosina trifosfato; mientras tanto, los electrones generados en el tercer paso (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) entran en la *cadena de transporte de electrones* a la altura del complejo 1. La mayoría de los acetil-CoA formados en la β-oxidación de los ácidos grasos en el hígado fluyen por la *vía de la cetogénesis* para formar β-hidroxibutirato y

Tabla 104.1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas

DÉFICIT ENZIMÁTICO	GEN	FENOTIPO CLÍNICO	PRUEBAS DE LABORATORIO
Transportador de carnitina	*OCTN2* *SLC22A5*	Miocardiopatía, miopatía esquelética, hepatopatía, muerte súbita, fibroelastosis endocárdica, diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido	↓ Carnitina total y libre, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales
Transportador de ácidos grasos de cadena larga	*FATP1-6*	Rara, insuficiencia hepática aguda en la infancia que requiere trasplante hepático	Ácidos grasos C_{14}-C_{18} intracelulares disminuidos, oxidación de ácidos grasos reducida
Carnitina palmitoil transferasa-I	*CPT-IA*	Insuficiencia hepática, tubulopatía renal y muerte súbita. Diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado en algunos pacientes con síndrome HELLP	Carnitina libre normal o ↑, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales
Carnitina acilcarnitina translocasa	*CACT* *SLC25A20*	Insuficiencia hepática crónica progresiva, ↑ persistente de NH_3, miocardiopatía hipertrófica. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal
Carnitina palmitoil transferasa-II	*CPT-II*	Tipos de inicio precoz y tardío. Insuficiencia hepática, encefalopatía, miopatía esquelética, miocardiopatía, cambios quísticos renales, diagnóstico mediante cribado en el recién nacido. Forma en adultos con rabdomiólisis aguda, mioglobinuria	Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal
Acil-Coa deshidrogenasa de cadena corta	*SCAD* *ACADS*	El fenotipo clínico no está claro. Muchos pacientes parecen ser normales; otros presentan diversos signos y síntomas variables. Los subtipos pueden presentar manifestaciones graves de relación confusa con los defectos bioquímicos. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido; se cuestiona su importancia	Carnitina libre normal o ↓, elevación de ácido etilmalónico en orina, perfil de acilcarnitina con alteraciones variables
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	*MCAD* *ACADM*	Hipoglucemia, encefalopatía hepática, muerte súbita. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado raramente con síndrome HELLP, posible intervalo QT largo	Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilglicina y ácidos grasos libres C_6-C_{10} plasmáticos, ↑ acilcarnitina C_8-C_{10}
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	*VLCAD* *ACADVL*	Miocardiopatía dilatada, arritmias, hipoglucemia y esteatosis hepática. Inicio tardío, rabdomiólisis inducida por estrés, miopatía episódica. Diagnóstico posible mediante cribado prenatal y en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilcarnitina $C_{14:1}$, C_{14}, ↑ ácidos grasos libres C_{10}-C_{16} plasmáticos
ETF deshidrogenasa*	*ETF-DH*	Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética leves. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
ETF-α*	*α-ETF*	Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
ETF-β*	*β-ETF*	Hipoglucemia en ayuno, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	*SCHAD* *HAD1*	Hipoglucemia hiperinsulinémica, miocardiopatía, miopatía. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido	Carnitina libre normal o ↓, elevación de los ácidos grasos libres, ácidos orgánicos urinarios con alteraciones variables, ↑ 3-OH glutarato, ↑ C_4-OH acilcarnitina plasmática
L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	*LCHAD* *HADH-A*	Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, síndrome HELLP y asociación frecuente con HGAE. Véase también MTP a continuación para las manifestaciones clínicas	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C_{16}-OH y C_{18}-OH
MTP	*HADH-A* *HADH-B*	Miopatía cardiaca y esquelética grave, hipoglucemia, acidosis, hiper NH_3, muerte súbita, elevación de las enzimas hepáticas, retinopatía. Con frecuencia se asocia con preeclampsia materna, síndrome HELLP y HGAE	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C_{16}-OH y C_{18}-OH
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga	*LKAT* *HADH-B*	Presentación neonatal grave, hipoglucemia, acidosis, aumento de la creatina cinasa, miocardiopatía, neuropatía y muerte precoz	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ 2-*trans*, 4-*cis*-decadienoilcarnitina
2,3-enoil-CoA hidratasa de cadena corta	*ECHS1*	Enfermedad de Leigh, acidosis láctica, convulsiones, degeneración quística de la sustancia blanca, microcefalia, acidosis metabólica, distonía extrapiramidal, miocardiopatía dilatada	Anormalidad de ácidos orgánicos, 2-metacrilglicina, 2-metil-2,3-dihidroxibutirato, también S-(2-carboxipropil)cisteína, S-(2-carboxietil) cisteamina. La acilcarnitina muestra un aumento de C4OH (inconstante)
2,4-dienoil-CoA reductasa	*DECR1*	Un único paciente descrito, hipotonía en el recién nacido, principalmente miopatía esquelética grave e insuficiencia respiratoria. Hipoglucemia rara	Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre; acilglicina y ácidos orgánicos urinarios normales

Tabla 104.1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas *(cont.)*

DÉFICIT ENZIMÁTICO	GEN	FENOTIPO CLÍNICO	PRUEBAS DE LABORATORIO
HMG-CoA sintasa	*HMGCS2*	Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía	Aumento de los ácidos grasos plasmáticos totales; los estudios enzimáticos en biopsias hepáticas pueden ser diagnósticos; es preferible realizar estudios genéticos
HMG-CoA liasa	*HMGCL*	Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía	Carnitina libre normal, ↑ C_5-OH y metilglutaril-carnitina; los estudios enzimáticos en fibroblastos pueden ser diagnósticos
Transportador 1 de monocarboxilato (MCT1)	*SLC16A1*	Cetoacidosis inducida por ayuno intenso, rara vez hipoglucemia	Cetoacidosis intensa; aún no se han identificado biomarcadores específicos

CoA, coenzima A; ETF, flavoproteína de transferencia de electrones; HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia; HGAE, hígado graso agudo del embarazo; MTP, proteína trifuncional mitocondrial; NH_3, amoniaco.
*Conocida también como acidemia glutárica de tipo II o déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (DMAD).
De Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management, *Pediatr Res* 57:78R–84R, 2005.

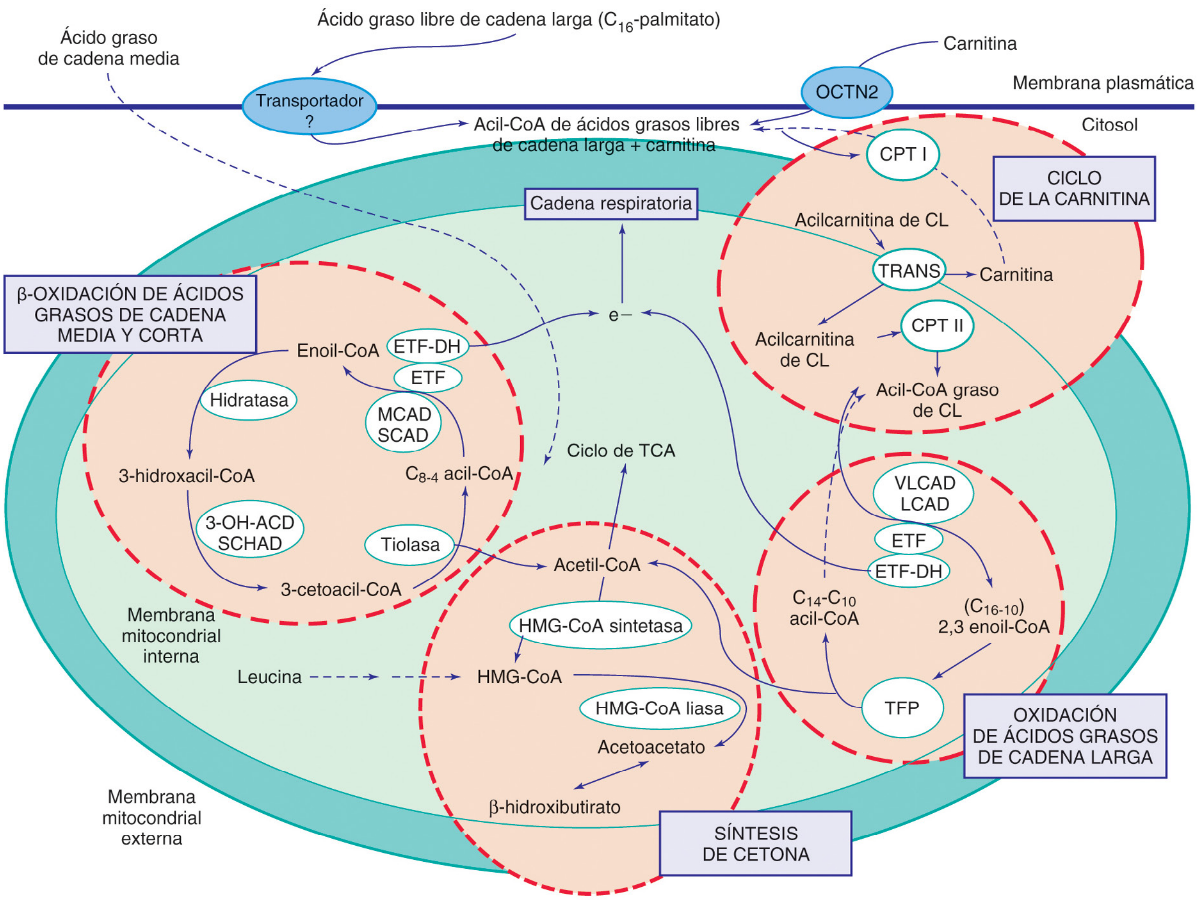

Fig. 104.1 **Oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.** La carnitina penetra en la célula mediante la acción del transportador de catión orgánico/carnitina (OCTN2). El palmitato, un ácido graso de cadena larga típico con 16 átomos de carbono, se transporta a través de la membrana plasmática y puede activarse para formar acil-CoA graso de cadena larga (CL). Posteriormente, se incorpora al ciclo de la carnitina, donde se transesterifica por la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I), se transloca a través de la membrana mitocondrial interna mediante la carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS) y se reconvierte en acil-CoA graso de cadena larga por la carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II) para la β-oxidación. La acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD/LCAD) dirige la formación de (C_{16}-C_{10}) 2,3 enoil-CoA. La proteína trifuncional mitocondrial (MTP) contiene las actividades enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-OH-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD) y β-cetotiolasa (tiolasa). Se producen acetil-CoA, la forma reducida de la flavina adenina dinucleótido (FADH) y la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Los ácidos grasos de cadena media y corta (C_{8-4}) pueden penetrar en la matriz mitocondrial independientemente del ciclo de la carnitina. Se necesita la presencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) e hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD). Posteriormente, el acetil-CoA puede incorporarse al ciclo de Krebs (TCA). Los electrones son transportados desde FADH hasta la cadena respiratoria mediante la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (ETF-DH). El NADH se incorpora a la cadena de transporte de electrones mediante el complejo I. El acetil-CoA se puede transformar en el hígado en hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA sintasa (HMG-CoA sintasa) y posteriormente en el cuerpo cetónico acetoacetato mediante la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa).

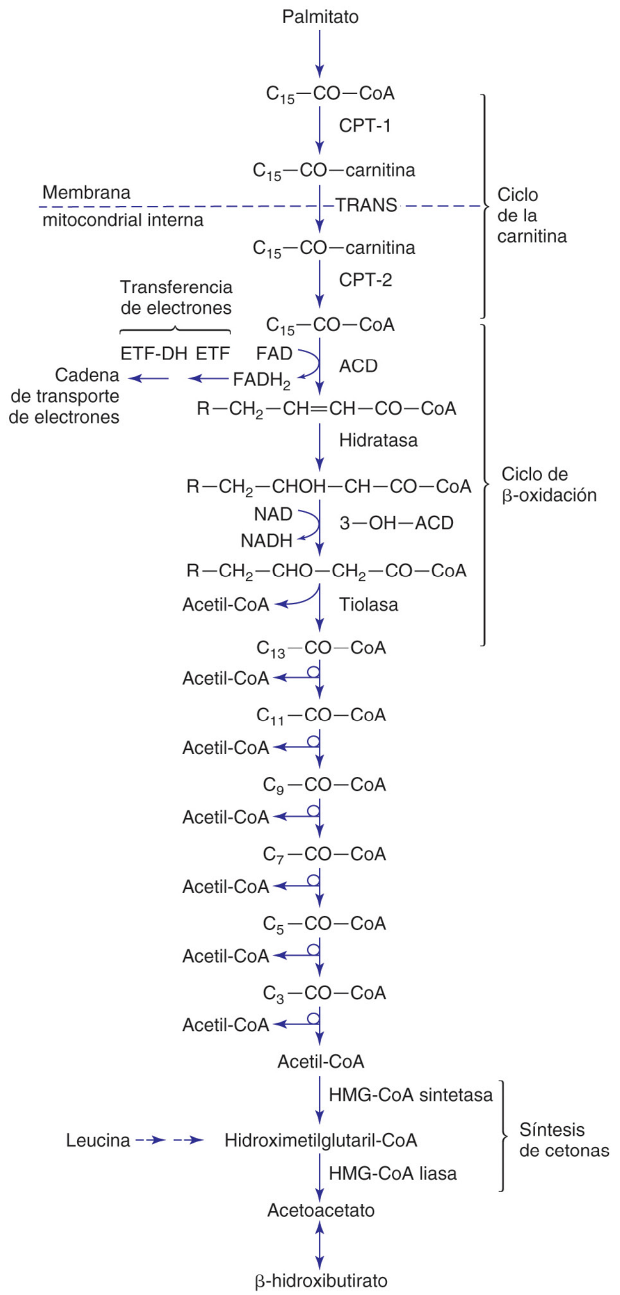

Fig. 104.2 **Vía metabólica de la oxidación mitocondrial del palmitato, ácido graso de cadena larga típico de 16 átomos de carbono.** Las enzimas incluidas en este proceso son: carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 y 2, carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS), flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (ETF-DH), acil-CoA deshidrogenasa (ACD), enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD), β-cetotiolasa (tiolasa), β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasa y liasa.

acetoacetato, mientras en el músculo y el corazón, los ácidos grasos se oxidan por completo a CO_2 y agua.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA β-OXIDACIÓN

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media **(MCAD)** es la alteración más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos. Esta enfermedad presenta un notable efecto «fundador»; la mayoría de los pacientes tienen ancestros de Europa noroccidental y la mayor parte de estos pacientes son heterocigotos con respecto a una única mutación antisentido común de la MCAD, una transición A-G en la posición 985 de la cadena de ADNc (c.985[a] > G) que cambia una lisina por ácido glutámico en la posición 329 (p.K329E).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes no diagnosticados previamente suelen presentar entre los tres primeros meses y el quinto año de vida episodios de enfermedad aguda desencadenados por el ayuno prolongado (de más de 12-16 horas). Entre los signos y síntomas se incluyen vómitos y letargo, que progresan rápidamente a coma, crisis epilépticas y parada cardiorrespiratoria. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El hígado puede encontrarse ligeramente aumentado de tamaño con depósito de grasa. Las crisis son poco frecuentes durante los primeros meses de vida, debido posiblemente al mayor número de tomas en los lactantes de menor edad. Los niños de más edad afectados tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, ya que empiezan a ayunar durante la noche o están expuestos a situaciones de estrés por ayuno durante las enfermedades infantiles intercurrentes. Se han notificado casos de inicio de la enfermedad con hipoglucemia neonatal en los primeros días de vida en recién nacidos que inadvertidamente estaban en ayunas o con lactancia materna. En ocasiones, el diagnóstico de MCAD se ha realizado en adolescentes y adultos previamente sanos, lo que indica que incluso los pacientes asintomáticos durante el periodo neonatal tienen riesgo de manifestar una descompensación metabólica si se exponen a periodos de ayuno suficientemente prolongados. Un número desconocido de pacientes puede permanecer asintomático. Antes de instaurar las pruebas de cribado masivo en los recién nacidos, hasta el 25% de los pacientes con déficit de MCAD fallecían o sufrían daño cerebral grave tras presentar el primer episodio. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la actualidad en el periodo neonatal mediante **cribado de acilcarnitina en mancha de sangre**, lo que permite iniciar medidas preventivas y terapéuticas de modo precoz de muchos de los signos y síntomas graves. En algunos artículos, los recién nacidos con deficiencia de MCAD iniciaban de forma aguda antes de que llegasen los resultados del cribado neonatal; los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva presentaban un riesgo más alto, dado que la ingesta calórica precoz era deficiente.

Pruebas analíticas

Durante los episodios agudos suele haber hipoglucemia. Las concentraciones plasmática y urinaria de cetona son inapropiadamente bajas **(hipoglucemia hipocetósica).** Debido a la hipocetonemia, no hay acidosis metabólica o es muy leve, la cual cabría esperarse en muchos niños con hipoglucemia. Las pruebas de función hepática (PFH) son anormales, con elevación de las enzimas hepáticas (alanina transaminasa, aspartato transaminasa), elevación de los niveles plasmáticos de amoniaco y prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial. La biopsia hepática durante la enfermedad aguda muestra esteatosis microvesicular o macrovesicular debido al acúmulo de triglicéridos. Durante el ayuno o los periodos de enfermedad aguda, los perfiles de ácidos orgánicos en la orina detectados mediante cromatografía/espectrometría de masas revelan unas concentraciones inapropiadamente bajas de cetonas y una elevación de la cifra de los ácidos dicarboxílicos de cadena media (ácidos adípico, subérico y sebácico) que proceden de la oxidación omega microsómica y peroxisómica de los ácidos grasos de cadena media acumulados. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina total están reducidas entre el 25 y el 50% con respecto a sus valores normales, mientras que la fracción de carnitina total esterificada está aumentada. Este patrón de **déficit secundario de carnitina** se observa en la mayoría de las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y refleja la competición por el transporte en la membrana plasmática tubular renal entre las concentraciones elevadas de acilcarnitina y carnitina libre. Los déficits de transportador de membrana plasmática de carnitina, CPT-IA y β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa constituyen excepciones significativas a esta regla que no manifiestan déficit secundario de carnitina.

Entre los datos metabólicos diagnósticos para la deficiencia de MCAD se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos $C_{6:0}$, $C_{8:0}$, $C_{10:0}$ y $C_{10:1}$ de acilcarnitina y el aumento de los niveles de acilglicinas, incluyendo a la hexanoilglicina, la suberilglicina y la 3-fenilpropionilglicina en orina. Los programas de cribado metabólico neonatal con espectrometría de masas en tándem, que se realizan a casi todos los recién nacidos en EE.UU., pueden detectar el déficit de MCAD presintomático basándose en estas acilcarnitinas anómalas en gotas de sangre en papel de filtro. El diagnóstico puede confirmarse mediante el hallazgo de la frecuente mutación A985G o mediante la secuenciación del gen *MCAD*. Se ha detectado una segunda variante frecuente, T199C, en lactantes identificados mediante cribado neonatal. Curiosamente, este alelo no se ha observado hasta la fecha en pacientes con MCAD sintomáticos, por lo que puede representar una mutación más leve.

Tratamiento

La enfermedad aguda se debe tratar precozmente con líquidos intravenosos (i.v.) con glucosa al 10% para corregir o prevenir la hipoglucemia y suprimir la lipólisis lo más rápidamente posible (v. cap. 111). El tratamiento crónico consiste en evitar el ayuno. Esto suele requerir simplemente ajustes de la dieta para asegurar que los periodos de ayuno nocturnos están limitados a $<$10-12 horas. La restricción de la grasa en la dieta y la administración de carnitina son objeto de controversia. Todavía no se ha establecido si los pacientes con la variante T199C necesitan una intervención terapéutica activa.

Pronóstico

Hasta el 25% de los pacientes no diagnosticados mueren durante la primera crisis de la enfermedad. Con frecuencia existen antecedentes de un hermano fallecido, en el que se sospecha un déficit de MCAD no diagnosticado. Algunos pacientes pueden sufrir una lesión cerebral permanente durante la crisis de hipoglucemia grave. El pronóstico de los supervivientes sin daño cerebral es excelente, ya que en el déficit de MCAD no se producen alteraciones cognitivas progresivas ni miocardiopatía. La intolerancia al ayuno mejora con la edad y disminuye el riesgo de enfermar. Como hasta el 35% de las personas afectadas nunca han sufrido episodios, es importante estudiar a los hermanos de los pacientes para detectar a familiares asintomáticos.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (**VLCAD**) es el segundo trastorno más frecuentemente diagnosticado de la oxidación de los ácidos grasos. Se denominó originariamente «déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga» antes de que se conociera la existencia de la VLCAD unida a la membrana mitocondrial interna. *Todos los pacientes diagnosticados previamente de déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga presentan un déficit genético de VLCAD.* Los pacientes con déficit de VLCAD son incapaces de oxidar los ácidos grasos de cadena larga fisiológicos y suelen estar más afectados que aquellos con déficit de MCAD, que presentan un defecto oxidativo más leve. El déficit de VLCAD se inicia más precozmente en la lactancia y cursa con más problemas crónicos, con debilidad muscular y episodios de dolor muscular y rabdomiólisis. La miocardiopatía puede estar presente durante las crisis agudas provocadas por el ayuno. El ventrículo izquierdo puede estar hipertrofiado o dilatado y mostrar escasa contractilidad en la ecocardiografía. Se han producido casos de muerte súbita en algunos pacientes, pero la mayoría de los que sobreviven al episodio inicial muestran mejoría, y llegan incluso a la normalización de la función cardiaca. Otras características físicas y analíticas son similares a las del déficit de MCAD, incluido el déficit secundario de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios muestra la existencia de aciduria dicarboxílica no cetósica con aumento de las concentraciones de ácidos dicarboxílicos C_{6-12}. El diagnóstico se sospecha por la demostración de un perfil anormal de acilcarnitina con $C_{14:0,14:1,14:2}$ en plasma o gotas de sangre. Sin embargo, el diagnóstico específico requiere el análisis de la mutación del gen *VLCAD*. El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno de más de 10-12 horas de duración. En algunos pacientes resulta útil la alimentación intragástrica continua.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Se ha descrito un pequeño número de pacientes con dos mutaciones nulas del gen de la acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD) y fenotipo variable. La mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de SCAD presentan realmente cambios polimórficos de ADN en el gen *SCAD*; por ejemplo, los dos polimorfismos más frecuentes son G185S y R147W, que se encuentran presentes de modo homocigoto en el 7% de la población. Algunos investigadores argumentan que estas variantes pueden ser factores de susceptibilidad que requieren una segunda mutación genética, todavía desconocida, para expresar un fenotipo clínico; otros muchos investigadores creen que el déficit de SCAD es un trastorno bioquímico inocuo. Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se presenta con hipoglucemia neonatal y puede cursar con concentraciones normales de cuerpos cetónicos. El diagnóstico se establece por los niveles elevados de butirilcarnitina (C4-carnitina) en las gotas en sangre o plasma del recién nacido y el aumento de la excreción urinaria de ácido etilmalónico y butirilglicina. Estas anomalías metabólicas son más notorias en los pacientes con mutaciones nulas y se presentan de modo variable en los pacientes homocigotos para los polimorfismos comunes.

La necesidad de tratamiento en el déficit de SCAD no se ha establecido todavía. Se ha propuesto que la evaluación a largo plazo de los pacientes asintomáticos es necesaria para determinar si este cuadro es o no una enfermedad real. La mayoría de los pacientes con déficit de SCAD permanecen asintomáticos a lo largo de la vida, pero puede haber un subgrupo de pacientes con déficit de SCAD con **manifestaciones graves**, como rasgos faciales dismórficos, dificultades para la alimentación/fallo de medro, acidosis metabólica, hipoglucemia cetósica, letargo, retraso del desarrollo, convulsiones, hipotonía, distonía y miopatía.

Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga/déficit de proteína trifuncional mitocondrial

La enzima LCHAD forma parte de la proteína trifuncional mitocondrial (MTP), que también contiene otras dos enzimas de la β-oxidación, la 2,3-enoil-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena larga y la β-cetotiolasa de ácidos grasos de cadena larga. La MTP es una proteína heterooctamérica formada por 4 cadenas α y 4 β que proceden de genes distantes que comparten una región promotora común. En algunos pacientes solo está afectada la actividad LCHAD de la MTP **(déficit de LCHAD)**, mientras que en otros se observa un déficit de las 3 actividades **(déficit de MTP)**.

Las **manifestaciones clínicas** comprenden crisis de hipoglucemia hipocetósica aguda similar a las del déficit de MCAD; sin embargo, los pacientes presentan con frecuencia signos de enfermedad más grave, como miocardiopatía, calambres, debilidad muscular y función hepática anormal (colestasis). Los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos pueden producir retinopatía pigmentaria (que puede conducir a la ceguera), insuficiencia hepática progresiva, neuropatía periférica y rabdomiólisis. En las madres heterocigotas portadoras de fetos homocigotos afectados por un déficit de LCHAD/MTP se han constatado complicaciones obstétricas que ponen en peligro la vida de la madre (HGAE, síndrome HELLP). Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El **diagnóstico** se establece por la elevación de 3-hidroxi acilcarnitinas de ácidos de longitudes de cadena C_{16-18} en gotas de sangre o plasma. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en estos pacientes revela una elevación de las concentraciones de ácidos 3-hidroxi dicarboxílicos de longitudes de cadena C_{6-14}. Es frecuente hallar un déficit secundario de carnitina en estos pacientes. En más del 60% de los casos con déficit de LCHAD se detecta la frecuente mutación E474Q en la subunidad α. En el feto, esta mutación se asocia de forma significativa con complicaciones obstétricas, pero otras mutaciones en cualquiera de las subunidades también pueden asociarse con enfermedad materna.

El **tratamiento** es equiparable al de los déficits de MCAD y VLCAD; es decir, evitar el estado de estrés producido por el ayuno. Algunos investigadores han sugerido que la administración de suplementos de aceite con triglicéridos de cadena media, para evitar el defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y ácido docosahexaenoico (para evitar los cambios retinianos), puede resultar eficaz. El trasplante hepático se ha intentado en pacientes con insuficiencia hepática grave, pero no mejora las anomalías metabólicas ni evita las complicaciones retinianas o musculares.

Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Solo se han comunicado 14 pacientes con mutaciones demostradas de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta **(SCHAD)**. La mayoría de los pacientes con mutaciones recesivas del gen de la SCHAD se presentaron con episodios de hipoglucemia hipocetósica debida a hiperinsulinismo. A diferencia de aquellos con otras formas de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, estos pacientes requirieron tratamiento específico del hiperinsulinismo con diazóxido para evitar la hipoglucemia recurrente. Un único paciente con mutaciones heterocigotas compuestas presentó una insuficiencia hepática fulminante a los 10 meses de edad. La proteína SCHAD posee una función no enzimática, ya que interactúa directamente con la glutamato deshidrogenasa (GDH) para inhibir su actividad. En ausencia de la proteína SCHAD, esta inhibición no se produce, lo que da lugar a una mayor actividad de la enzima GDH, una causa conocida de hiperinsulinismo, debido por lo general a mutaciones activadoras del gen *GDH*. Este déficit grave de proteína SCHAD a menudo se presenta de modo predominante como hipoglucemia sensible a proteína en vez de como hipoglucemia en ayuno. Parece que si existe proteína SCHAD, la inhibición de GDH se mantiene incluso aunque no exista actividad enzimática de la SCHAD. Estos pacientes pueden presentar un defecto más tradicional de la oxidación de los ácidos grasos. Entre los marcadores metabólicos específicos del déficit de SCHAD se encuentra la elevación de la C4-hidroxi acilcarnitina en plasma y de ácido 3-hidroxiglutárico en orina. Se ha registrado un cribado neonatal satisfactorio de déficit de SCHAD, aunque aún no se ha establecido la sensibilidad del proceso.

El **tratamiento** de los pacientes con déficit de SCHAD e hiperinsulinismo consiste en la administración de diazóxido. En la actualidad no existe suficiente experiencia con la forma no hiperinsulinémica del déficit de

SCHAD como para recomendar alguna modalidad terapéutica, pero parece aconsejable evitar el ayuno.

Déficit de 2,3-enoil-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena corta

Este trastorno, derivado de mutaciones en el gen *ECHS1*, se ha definido muy recientemente. Muchos pacientes se identificaron mediante la secuenciación del exoma, y actualmente hay publicados aproximadamente 20 casos. El trastorno afecta a una vía compartida del metabolismo de la valina y de los ácidos grasos de cadena corta. Los fenotipos clínicos son más característicos de trastornos mitocondriales del metabolismo del piruvato, con predominio de una enfermedad de tipo Leigh (v. cap. 616.2), con una acidosis láctica intensa y a menudo mortal. En la actualidad no se han establecido modalidades terapéuticas ni biomarcadores específicos. En varios pacientes se observó un aumento de la excreción de metacrililglicina, un intermediario sumamente reactivo y potencialmente tóxico, 2-metil-2.3 dihidroxibutirato, *S*-(2-carboxipropil) cisteína y *S*-(2-carboxipropil) cisteamina.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA CARNITINA

Defecto del transporte de la carnitina en la membrana plasmática (déficit primario de carnitina)

El déficit primario de carnitina es la única enfermedad en que el déficit de carnitina es la causa, en lugar de la consecuencia, de una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. La **miocardiopatía** progresiva con o sin **debilidad de los músculos esqueléticos** es la forma de presentación más frecuente y tiene su inicio entre el año y los 4 años de vida. Un pequeño número de pacientes inicia con hipoglucemia hipocetósica en ayunas en el primer año de vida antes de que la miocardiopatía se vuelva sintomática. El defecto subyacente afecta al transportador de carnitina dependiente del gradiente de sodio de la membrana plasmática que está presente en el corazón, el músculo y los riñones. Este transportador es responsable de mantener la concentración intracelular de carnitina en valores entre 20 y 50 veces superiores a los plasmáticos y también de conservar la carnitina renal.

La presencia de unas concentraciones extremadamente bajas de carnitina en plasma y músculo (1-2% del valor normal) ayuda a establecer el **diagnóstico** de este trastorno. En los padres heterocigotos, la cifra plasmática de carnitina es aproximadamente un 50% de la normal. La cetogénesis en ayunas puede ser normal porque el transporte de carnitina en el hígado también lo es, pero puede alterarse si se interrumpe el aporte de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios puede revelar un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica cuando la oxidación hepática de los ácidos grasos está alterada, pero por lo demás es normal. El defecto del transporte de carnitina se puede demostrar clínicamente mediante la intensa reducción del umbral renal de carnitina o *in vitro* mediante el análisis del consumo de carnitina en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Mutaciones del transportador de catión orgánico/carnitina *(OCTN2)* son la causa de esta enfermedad. El **tratamiento** con dosis farmacológicas de carnitina (100-200 mg/kg/día v.o.) es muy eficaz para corregir la miocardiopatía y la debilidad muscular, así como cualquier trastorno de la cetogénesis en ayunas. Con el tratamiento, la concentración de carnitina total en el músculo continúa siendo <5% de la cifra normal.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-IA

Se han descrito varias docenas de lactantes y niños con déficit de la isoenzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT-I) hepática y renal (CPT-IA). Las **manifestaciones clínicas** engloban hipoglucemia hipocetósica inducida por ayuno y, en ocasiones, PFH extremadamente alteradas, y rara vez puede cursar con acidosis tubular renal. Ni el corazón ni los músculos esqueléticos están afectados, ya que la isoenzima muscular no está alterada. Los perfiles de ácidos orgánicos urinarios en ayunas en ocasiones muestran una aciduria dicarboxílica C_{6-12} hipocetósica, pero puede ser normal. En el análisis de la acilcarnitina plasmática se observa principalmente carnitina libre con poca cantidad de carnitina acilada. Esta observación se utiliza para identificar la deficiencia de CPT-IA en las pruebas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem. El déficit de CPT-IA es el único trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en que la concentración de carnitina total en plasma puede estar elevada, a menudo hasta un 150-200% de su valor normal. Este fenómeno se puede explicar por la ausencia de los efectos inhibidores de las acilcarnitinas de cadena larga sobre el transportador de carnitina en el túbulo renal en el déficit de CPT-IA. El defecto enzimático se puede demostrar en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. En un único caso publicado, el déficit de CPT-IA en el feto se ha asociado a HGAE en la madre. Una variante común del gen *CPT-IA* (c.1436C > t, p.P479L) se ha identificado en pacientes de ascendencia inuit en EE.UU., Canadá y Groenlandia. Esta variante se asocia a un riesgo mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) en la población inuit. La variante puede detectarse mediante unas pruebas de detección selectiva; la actividad enzimática se encuentra reducida en un 80% y la regulación por malonil-CoA se encuentra ausente. No se ha establecido si el CPT-IA (c.1436C > t. p.P479L) es una variante enzimática patológica o una adaptación a las dietas ricas en grasa de los antiguos inuit. El **tratamiento** de la forma grave de déficit de CPT-IA detectado en poblaciones diferentes a los inuit es similar al usado en el déficit de MCAD, evitando situaciones donde sea necesaria la cetogénesis por ayuno. Aún no se ha determinado la necesidad de tratamiento de la variante inuit.

Déficit de carnitina:acilcarnitina translocasa

Este defecto del transportador de proteínas de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas de cadena larga bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria para su oxidación. El fenotipo clínico de esta enfermedad se caracteriza por un defecto grave y generalizado de la oxidación de los ácidos grasos. La mayoría de los recién nacidos presentan crisis de hipoglucemia inducida por el ayuno, hiperamoniemia y colapso cardiorrespiratorio. Todos los neonatos sintomáticos presentan miocardiopatía y debilidad muscular. También se han notificado algunos casos con déficit parcial de translocasa y una enfermedad más leve sin afectación cardiaca. Ni en la orina ni en la sangre se observa ningún ácido orgánico específico, aunque se han publicado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de acilcarnitinas de cadena larga C_{16}-C_{18}. El **diagnóstico** se confirma mediante análisis genético. La actividad funcional de la carnitina:acilcarnitina translocasa puede medirse en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. El **tratamiento** es semejante al de otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-II

Se han descrito tres formas de déficit de CPT-II. La presentación **neonatal grave mortal** se asocia a un déficit grave de la enzima y se ha observado muerte neonatal temprana en varios casos de neonatos asociada a riñones displásicos, malformaciones cerebrales y anomalías faciales leves. Un segundo defecto más leve se asocia a la **presentación en el adulto,** que cursa con rabdomiólisis episódica. El primer episodio no suele aparecer hasta los últimos años de la infancia o los primeros de la edad adulta. El ejercicio prolongado desencadena con frecuencia estas crisis. Estos pacientes presentan dolor muscular y mioglobinuria que puede ser lo bastante intensa como para causar insuficiencia renal. Las concentraciones séricas de creatina cinasa están elevadas hasta 5.000-100.000 U/l. No se ha descrito hipoglucemia, aunque el ayuno puede contribuir a las crisis de mioglobinuria. La biopsia muscular muestra un aumento del depósito de grasa neutra. Esta presentación miopática del adulto del déficit de CPT-II se asocia a una mutación frecuente, c.338C > T, p.S113L. Esta mutación produce una proteína termolábil que es inestable cuando aumenta la temperatura muscular debido al ejercicio, lo que resulta en una presentación miopática. Durante la lactancia o la primera infancia se presenta una **tercera forma intermedia** de déficit de CPT-II con un cuadro de insuficiencia hepática inducida por el ayuno, miocardiopatía y miopatía esquelética con hipoglucemia hipocetósica, pero no se asocia a las graves alteraciones del desarrollo existentes en la forma de presentación neonatal mortal. Este patrón de la enfermedad es parecido al observado en el déficit de VLCAD y el tratamiento es idéntico.

El **diagnóstico** de todas las formas de déficit de CPT-II puede establecerse mediante la combinación del análisis genético molecular y demostrando la actividad enzimática deficiente en músculo u otros tejidos y en cultivos de fibroblastos.

DEFECTOS EN LA VÍA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

Déficit de flavoproteína de transferencia de electrones y flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (acidemia glutárica de tipo 2, déficit múltiple de deshidrogenación de acil-CoA)

La ETF y la ETF-DH tienen como función la transferencia de electrones a la cadena de transporte de electrones mitocondrial a partir de reacciones de deshidrogenación catalizadas por VLCAD, MCAD y SCAD, así como por la glutaril-CoA deshidrogenasa y 4 enzimas involucradas en la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR). Los déficits de ETF y ETF-DH ocasionan una enfermedad que combina las características de la alteración de la oxidación de los ácidos grasos y el trastorno de la oxidación de varios aminoácidos. El déficit completo de cualquiera de estas proteínas se asocia a una enfermedad grave en el recién nacido caracterizada por acidosis, hipoglucemia hipocetósica, coma, hipotonía, miocardiopatía y un olor inusual a pies sudados debido a la inhibición de la isovaleril-CoA deshidrogenasa. Algunos neonatos

afectados presentan dismorfia facial congénita y riñones poliquísticos, similares a los observados en el déficit grave de CPT-II, lo que indica que los efectos tóxicos de la acumulación de metabolitos pueden tener lugar en el útero.

El **diagnóstico** se puede realizar a partir del perfil de acilcarnitina en gotas de sangre del recién nacido y de ácidos orgánicos urinarios; ambas pruebas muestran las anomalías correspondientes al bloqueo de la oxidación de ácidos grasos (ácido etilmalonato y ácidos dicarboxílicos C_{6-10}), lisina (glutarato) y AACR (isovaleril, isobutiril y α-metilbutiril glicina). El diagnóstico se puede confirmar mediante pruebas genéticas para la ETF (2 genes, A y B) y la ETF deshidrogenasa. Los lactantes con afectación grave no sobreviven más allá del periodo neonatal.

Los déficits parciales de ETF y ETF-DH producen una enfermedad parecida al déficit de MCAD u otros trastornos más leves de la oxidación de los ácidos grasos. Estos pacientes tienen crisis de coma hipocetósico en ayunas. El perfil de ácidos orgánicos urinarios revela principalmente una elevación de los ácidos dicarboxílico y etilmalonato, que proceden de los metabolitos intermedios de los ácidos grasos de cadena corta. También se encuentran presentes déficits secundarios de carnitina. Algunos pacientes con formas leves de déficit de ETF y ETF-DH pueden beneficiarse con el tratamiento con dosis elevadas de *riboflavina*, un precursor de diferentes flavoproteínas implicadas en la transferencia de electrones.

DEFECTOS EN LA VÍA DE SÍNTESIS DE LAS CETONAS

Los pasos finales en la producción de cetonas a partir de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos convierte al acetil-CoA a acetoacetato a través de dos enzimas de la vía de la HMG-CoA (fig. 104.2)

Déficit de β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA sintetasa

Véase el capítulo 103.6.

La HMG-CoA sintetasa es la enzima que limita la conversión en cetonas del acetil-CoA, procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Recientemente se han identificado varios casos de esta alteración. Se manifiesta con hipoglucemia hipocetósica en estados de ayuno sin signos de afectación cardiaca ni de la función del músculo esquelético. El perfil de ácidos orgánicos urinarios solo muestra la presencia de aciduria dicarboxílica hipocetósica inespecífica. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina son normales, a diferencia de lo que sucede en el resto de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Otra sintasa presente en el citosol para la biosíntesis de colesterol no está afectada. El déficit de HMG-CoA sintasa se expresa solo en el hígado (y el riñón) y no se puede demostrar en los cultivos de fibroblastos. El **diagnóstico** puede establecerse mediante el análisis de mutaciones genéticas. *Evitar el ayuno suele ser el tratamiento adecuado.*

Déficit de β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA liasa (aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica)

Véase el capítulo 103.6.

DEFECTOS EN LA UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos β-hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos y son importantes como sustrato energético para el cerebro durante estados de ayuno. Tres defectos en la utilización de cetonas en el cerebro y otros tejidos periféricos se presentan como episodios de **coma hipercetósico,** con o sin hipoglucemia.

Déficit del transportador 1 de monocarboxilato

Se han descrito unos 10 pacientes con episodios recurrentes de cetoacidosis potencialmente mortal, con o sin hipoglucemia, secundaria a la deficiencia del transportador 1 del monocarboxilato (MCT1), un transportador de la membrana plasmática codificado por el *SLC16A1,* imprescindible para transportar las cetonas desde el plasma a los tejidos. Aunque los primeros casos identificados eran homocigotos para mutaciones inactivadoras del *MCT1,* también pueden verse afectados portadores heterocigotos. Todos los pacientes afectados desarrollaban cetoacidosis grave precipitada por el ayuno o por infecciones en sus primeros años de vida; nunca había hipoglucemia. El diagnóstico diferencial abarca a la hipoglucemia cetósica asociada a las formas más leves de las glucogenosis, como la deficiencia de fosforilasa y fosforilasa cinasa (v. cap. 105). El **tratamiento** para los episodios agudos consiste en la administración i.v. de glucosa para suprimir la lipólisis e inhibir la cetogénesis en marcha. El **diagnóstico** puede sospecharse por una cetosis inusualmente grave y retraso en la supresión de las cetonas después de haber iniciado el tratamiento con glucosa. No hay marcadores metabólicos específicos ni métodos de cribado neonatales. El diagnóstico puede establecerse mediante la secuenciación genética del *SLC16A1.*

Déficit de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferasa

Véase el capítulo 103.6.

Se han notificado varios casos de pacientes con déficit de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferasa (SCOT). La presentación característica consiste en la aparición de episodios recurrentes de cetoacidosis grave en un lactante inducidos por el ayuno. Los niveles de acilcarnitina plasmática y las alteraciones de los ácidos orgánicos urinarios no distinguen el déficit de SCOT de otras causas de cetoacidosis. El **tratamiento** de los episodios requiere perfusión de glucosa y elevadas cantidades de bicarbonato hasta alcanzar la estabilidad metabólica. Los pacientes por lo general presentan hipercetonemia, incluso entre los episodios de la enfermedad. La SCOT es responsable de la activación del acetoacetato en los tejidos periféricos usando la succinil-CoA como donante para formar acetoacetil-CoA. El déficit de actividad enzimática se puede demostrar en el cerebro, el músculo y los fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han identificado numerosas mutaciones.

Déficit de β-cetotiolasa

Véase el capítulo 103.6.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

104.2 Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga y otras funciones de los peroxisomas

Michael F. Wangler y Gerald V. Raymond

TRASTORNOS PEROXISÓMICOS

Los trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLFA) se encuadran dentro de un grupo más amplio de enfermedades peroxisómicas. Las **enfermedades peroxisómicas** son alteraciones genéticamente determinadas causadas por la incapacidad para formar o mantener el peroxisoma o por el déficit de la función de una proteína que normalmente se localiza en este orgánulo. Estas enfermedades causan una discapacidad grave en la infancia y se producen más a menudo y presentan un abanico de fenotipos más amplio de lo que se había reconocido en el pasado. Muchos trastornos peroxisómicos, aunque no todos, se asocian a elevaciones de los VLFA. En este capítulo abordamos el grupo más amplio de trastornos peroxisómicos, centrándonos en las presentaciones pediátricas.

Etiología

Las enfermedades peroxisómicas se subdividen en dos categorías principales (tabla 104.2). En **los trastornos de la biogénesis peroxisómica (TBP),** el defecto básico radica en la incapacidad para importar una o más proteínas al interior del peroxisoma. En el otro grupo, los defectos afectan a una sola proteína peroxisómica **(defectos monoenzimáticos)**. El peroxisoma está presente en todas las células, excepto en los hematíes maduros, y es un orgánulo subcelular rodeado de una membrana simple; se han identificado más de 50 de las enzimas presentes en él. Algunas enzimas participan en la formación y descomposición del peróxido de hidrógeno, mientras que otras están relacionadas con el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos. La mayoría de las enzimas peroxisómicas se sintetizan primero en su forma madura en los polirribosomas libres y penetran en el citoplasma. Las proteínas que están destinadas al peroxisoma contienen unas **secuencias**

Tabla 104.2 Clasificación de los trastornos peroxisómicos

TRASTORNOS DE LA BIOGÉNESIS DE LOS PEROXISOMAS	DEFECTOS DE ENZIMAS PEROXISÓMICAS AISLADAS
Trastorno del espectro del síndrome de Zellweger	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
Síndrome de Zellweger	Déficit de acil-CoA oxidasa
Adrenoleucodistrofia (ALD) neonatal	Déficit enzimático bifuncional
Enfermedad de Refsum infantil	Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa
Condrodisplasia rizomiélica punteada (CPRP) y otros cuadros del *PEX7*	Déficit de DHAP aciltransferasa
	Déficit de alquil-DHAP sintasa
	Enfermedad de Refsum del adulto

específicas para fijarse al peroxisoma (PTS). La mayoría de las proteínas de la matriz peroxisómica contienen **PTS1**, una secuencia de 3 aminoácidos en el extremo carboxílico. **PTS2** es la secuencia amino-terminal, que es crucial para importar las enzimas que intervienen en el metabolismo del plasmalógeno y los ácidos grasos de cadena ramificada. La importación de proteínas conlleva una serie de complejas reacciones en las que participan al menos 23 proteínas diferentes. Estas proteínas se denominan peroxinas y son codificadas por los genes *PEX*.

Epidemiología

Excepto la **adrenoleucodistrofia** (ALD) ligada al cromosoma X, todas las enfermedades peroxisómicas mostradas en la tabla 104.2 son **autosómicas recesivas.** La ALD es el trastorno más frecuente; su incidencia se estima en 1/17.000 nacidos vivos. La incidencia combinada del resto de alteraciones peroxisómicas se calcula en 1/50.000 nacidos vivos, aunque con un cribado neonatal más amplio cabría esperar una mayor exactitud en las incidencias reales de todos los trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga.

Anatomía patológica

La ausencia o reducción del número de peroxisomas es patognomónica de las alteraciones de la biogénesis del peroxisoma. En la mayoría de las enfermedades existen sacos membranosos que contienen proteínas integrales de la membrana peroxisómica que carecen del complemento normal de las proteínas de la matriz. Son los peroxisomas «fantasmas». Las alteraciones anatomopatológicas se observan en la mayoría de los órganos y entre ellas se incluyen anomalías profundas y características de la migración neuronal, cirrosis micronodular del hígado, quistes renales, condrodisplasia punteada, hipoacusia neurosensorial, retinopatía, cardiopatías congénitas y rasgos dismórficos.

Patogenia

Es probable que todos los cambios patológicos sean secundarios a las alteraciones del peroxisoma. Muchas enzimas peroxisómicas no cumplen su función en los TBP (tabla 104.3). Las enzimas que están disminuidas o ausentes se sintetizan, pero se degradan de forma anormalmente rápida, ya que están desprotegidas fuera del peroxisoma. Todavía no se conoce con exactitud cómo las funciones defectuosas del peroxisoma conducen a las manifestaciones anatomopatológicas generalizadas.

En los TBP se han identificado mutaciones en 12 genes *PEX* diferentes. El patrón y la gravedad de los rasgos anatomopatológicos varían con la naturaleza de las alteraciones de la importación y el grado en que está afectada la importación. Estos defectos génicos provocan enfermedades que fueron denominadas antes de que se conociera su relación con el peroxisoma, a saber, síndrome de Zellweger, ALD neonatal, enfermedad de Refsum infantil y condrodisplasia rizomiélica punteada **(CDRP).** Se considera que las 3 primeras forman un *espectro clínico continuo*, siendo el síndrome de Zellweger la forma más grave, la enfermedad de Refsum infantil la menos grave y la ALD neonatal una forma intermedia. Pueden estar causadas por mutaciones en cualquiera de los 11 genes que participan en el ensamblaje del peroxisoma. El defecto genético específico no puede diferenciarse a partir de las características clínicas. La gravedad clínica varía con el grado de afectación de la importación de la proteína. Las mutaciones que eliminan por completo la importación de proteínas se asocian a menudo al fenotipo síndrome de Zellweger, mientras que la mutación antisentido, en la que se conserva cierto grado de importación, origina alguno de los fenotipos más leves. La alteración de *PEX7,* que afecta a la importación de las proteínas que utiliza PTS2, se asocia a CDRP. Los defectos de *PEX7* que afectan parcialmente a la importación se asocian a fenotipos más leves, algunos de los cuales se parecen a la enfermedad de Refsum clásica (del adulto).

Tabla 104.3 Datos analíticos anormales frecuentes en los trastornos del espectro del síndrome de Zellweger
Ausencia de peroxisomas o reducción de su número
Catalasa en el citosol
Déficit de síntesis y disminución de la concentración tisular de plasmalógenos
Déficit de oxidación y acumulación anormal de ácidos grasos de cadena muy larga
Déficit de oxidación y acumulación dependiente de la edad de ácido fitánico
Defectos en algunos pasos de la formación de ácidos biliares y acumulación de los productos intermedios de los ácidos biliares
Defectos en la oxidación y acumulación del ácido L-pipecólico
Aumento de la excreción urinaria de ácidos dicarboxílicos

Las enfermedades genéticas en las que se ven afectadas enzimas peroxisómicas aisladas suelen tener manifestaciones clínicas más restringidas y se relacionan con el defecto bioquímico aislado. La insuficiencia suprarrenal primaria de la ALD está causada por una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en la corteza suprarrenal, y la neuropatía periférica de la enfermedad de Refsum del adulto se debe a la acumulación de ácido fitánico en las células de Schwann y la mielina.

Trastornos del espectro del síndrome de Zellweger

Los recién nacidos con **síndrome de Zellweger** muestran invariablemente notables alteraciones que son fácilmente reconocibles. El aspecto facial típico (frente elevada, ausencia de inclinación de las hendiduras palpebrales, arcos supraorbitarios hipoplásicos y pliegues epicánticos; fig. 104.3), la debilidad e hipotonía graves, las crisis epilépticas neonatales y las alteraciones oculares son manifestaciones clínicas de capital importancia para el diagnóstico. Debido a la hipotonía y al aspecto craneofacial se puede sospechar la presencia de un síndrome de Down. Los lactantes con síndrome de Zellweger rara vez viven más que unos pocos meses. Más del 90% presentan fracaso del crecimiento posnatal. En la tabla 104.4 se muestra una lista de las principales anomalías.

Los pacientes con **ALD neonatal** muestran menos alteraciones craneofaciales y menos prominentes. Las crisis epilépticas neonatales son frecuentes. También está presente un cierto grado de retraso del desarrollo psicomotriz; el aspecto funcional se mantiene en el rango de una discapacidad intelectual grave y el desarrollo puede regresar después de los 3-5 años, probablemente debido a una leucodistrofia progresiva. La hepatomegalia y la alteración de la función hepática, la degeneración pigmentaria de la retina y la afectación grave de la audición siempre están presentes. La función corticosuprarrenal suele estar deteriorada y puede ser necesario administrar tratamiento hormonal suprarrenal sustitutivo. No existe condrodisplasia punteada ni quistes renales.

Fig. 104.3 Síndrome de Zellweger. Tres recién nacidos afectados. Obsérvese la hipotonía, la frente alta con crestas supraorbitarias superficiales, narinas en anteversión y una leve micrognatia, así como pie equinovaro y contracturas de las rodillas. *(De Shaheen R, Al-Dirbashi OY, Al-Hassnan ZN, et al.: Clinical, biochemical and molecular characterization of peroxisomal diseases in Arabs,* Clin Genet *79(1):60–70, 2011.)*

Tabla 104.4 Principales anomalías clínicas en el síndrome de Zellweger

ANOMALÍA	PACIENTES EN LOS QUE ESTÁ PRESENTE LA ANOMALÍA	
	N.°	%
Frente elevada	58	97
Occipucio plano	13	81
Fontanelas anchas, suturas amplias	55	96
Reborde orbitario superficial	33	100
Puente nasal bajo/ancho	23	100
Epicanto	33	92
Arco palatino elevado	35	95
Deformidad del oído externo	39	97
Micrognatia	18	100
Pliegues cutáneos redundantes en el cuello	13	100
Manchas de Brushfield	5	83
Catarata/opacificación corneal	30	86
Glaucoma	7	58
Pigmentación anómala de la retina	6	40
Palidez de la papila óptica	17	74
Hipotonía grave	94	99
Respuesta de Moro anómala	26	100
Hiporreflexia o arreflexia	56	98
Dificultad para succionar	74	96
Alimentación por sonda	26	100
Crisis epilépticas	56	92
Retraso psicomotriz	45	100
Deterioro de la audición	9	40
Nistagmo	30	81

De Heymans HAS: Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome: clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunctions. Tesis, Universidad de Ámsterdam, 1984.

Los pacientes con **enfermedad de Refsum infantil** han sobrevivido hasta la vida adulta. Son capaces de caminar, aunque la marcha puede ser atáxica y de base amplia. La función cognoscitiva generalmente está deteriorada, pero la valoración aguda está limitada, normalmente por la presencia de deterioro de la visión y la audición. Casi todos los pacientes tienen cierto grado de hipoacusia neurosensorial y degeneración pigmentaria de la retina. También presentan rasgos dismórficos moderados, como pliegues epicánticos, puente de la nariz plano y pabellones auriculares de implantación baja. La hipotonía precoz y la hepatomegalia con alteración de la función hepática son frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas de alta y baja densidad suelen estar moderadamente reducidas. La condrodisplasia punteada y los quistes corticales renales no están presentes. La autopsia revela la presencia de cirrosis micronodular y unas glándulas suprarrenales hipoplásicas pequeñas. En el cerebro se observa una hipoplasia grave de la capa granular cerebelosa y la localización ectópica de células de Purkinje en la capa molecular. Se transmite con carácter autosómico recesivo.

Algunos pacientes con TBP tienen fenotipos más leves y atípicos. En estos casos, la enfermedad se manifiesta con neuropatía periférica o retinopatía, alteración de la visión y cataratas en la infancia, adolescencia o edad adulta, y los pacientes pueden haber sido diagnosticados de **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** o **síndrome de Usher.** Algunos pacientes han sobrevivido hasta la quinta década de la vida. Los defectos en *PEX7,* que con mayor frecuencia producen el fenotipo CDRP, también pueden causar un fenotipo más leve con manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Refsum del adulto.

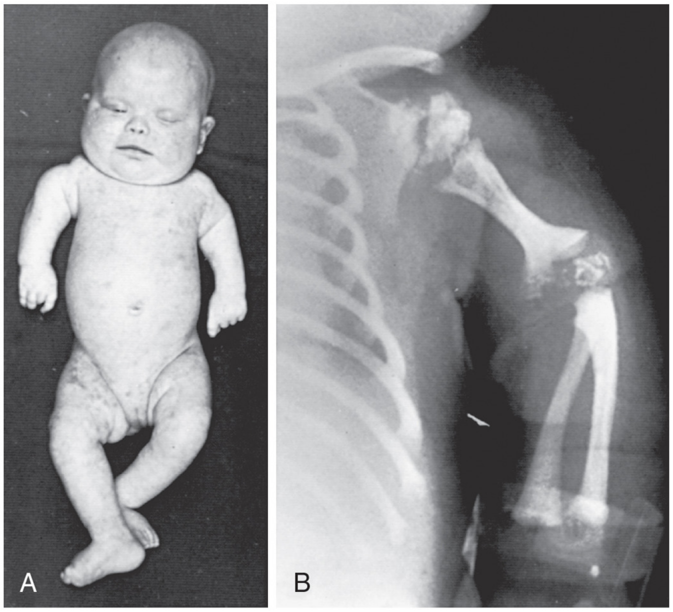

Fig. 104.4 **A,** Recién nacido con condrodisplasia rizomiélica punteada. Obsérvese el notable acortamiento de las extremidades proximales, la depresión del puente de la nariz, el hipertelorismo y las extensas lesiones cutáneas descamativas. **B,** Obsérvese el llamativo acortamiento del húmero y el punteado epifisario en las articulaciones del hombro y el codo. *(Por cortesía del Dr. John P. Dorst.)*

Condrodisplasia rizomiélica punteada

La CDRP se caracteriza por focos dispersos de calcificación en el interior del cartílago hialino y se asocia a sordera, cataratas (72%) y malformaciones múltiples debidas a las contracturas. Los cuerpos vertebrales tienen una hendidura coronal rellena de cartílago como consecuencia de una detención embrionaria. La estatura desproporcionadamente corta afecta a las regiones proximales de las extremidades (fig. 104.4*A*). Las alteraciones radiológicas consisten en acortamiento de los huesos proximales de las extremidades, metáfisis en forma de copa y trastornos de la osificación (fig. 104.4*B*). Los valores de longitud, peso y perímetro cefálico están por debajo del percentil 3; estos niños tienen una discapacidad intelectual grave. En aproximadamente el 25% de los casos también se observan alteraciones cutáneas como las que aparecen en la **eritrodermia ictiosiforme**.

Defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos

En el grupo de los defectos monoenzimáticos, el déficit de la acil-CoA oxidasa y la **deficiencia enzimática bifuncional** implican a un único paso enzimático en la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Los defectos de una enzima bifuncional son frecuentes y se encuentran en alrededor del 15% de los pacientes con enfermedades del espectro Zellweger. Los pacientes con **déficit aislado de acil-CoA oxidasa** presentan un fenotipo más leve, parecido al de la leucodistrofia infantil de inicio precoz.

Defectos aislados de la síntesis de plasmalógeno

Los *plasmalógenos* son lípidos en los que el primer carbono del glicerol está unido a un alcohol en lugar de a un ácido graso. Se sintetizan a través de una compleja serie de reacciones, cuyos dos primeros pasos están catalizados por las enzimas peroxisómicas dihidroxiacetona fosfato alquil transferasa (DHAPT) y sintetasa. El déficit de cualquiera de estas dos enzimas da lugar a un fenotipo que clínicamente no se puede diferenciar del trastorno de la importación peroxisómica de proteínas denominado CDRP. Esta última alteración está causada por un defecto de *PEX7,* el receptor de PTS2. La CDRP comparte el déficit grave de plasmalógenos con estos trastornos monoenzimáticos, pero también presenta una alteración de la oxidación fitánica. El hecho de que estos trastornos genéticos aislados se asocien al fenotipo completo de CDRP sugiere que el déficit de plasmalógenos es suficiente para provocarlo.

Enfermedad de Refsum del adulto (clásica)

La enzima defectuosa (fitanoil-CoA hidroxilasa) se localiza en el peroxisoma. Las manifestaciones de la enfermedad de Refsum clásica del adulto comprenden alteraciones de la visión por retinitis pigmentaria, anosmia, ictiosis, neuropatía periférica, ataxia y, en ocasiones, arritmias cardiacas. A diferencia de la enfermedad de Refsum infantil, la función cognoscitiva es normal y no existen malformaciones congénitas. La enfermedad de Refsum clásica no se suele manifestar hasta los primeros años de la edad adulta, aunque anomalías visuales como la ceguera nocturna, la ictiosis y la neuropatía periférica pueden estar presente ya en la infancia y la adolescencia. Es importante realizar el diagnóstico precozmente, ya que la instauración de una dieta con bajo contenido en ácido fitánico puede corregir la neuropatía periférica y prevenir la progresión de las manifestaciones visuales y del sistema nervioso central (SNC). El fenotipo de la enfermedad de Refsum del adulto también puede deberse a defectos en *PEX7*.

Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa (AMACR)

Esta alteración está causada por el déficit de una enzima que origina una acumulación de ácidos grasos de cadena ramificada (ácidos fitánico y pristánico) y ácidos biliares. Los pacientes presentan típicamente una neuropatía periférica de inicio en la edad adulta y también, en ocasiones, una degeneración pigmentaria de la retina.

Pruebas analíticas

El diagnóstico de un trastorno peroxisómico se plantea a menudo después de realizar una determinación bioquímica de una anomalía, confirmada posteriormente mediante pruebas genéticas adicionales.

La caracterización bioquímica de los trastornos peroxisómicos se realiza normalmente mediante las pruebas disponibles enumeradas en la tabla 104.5. La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA es la prueba más utilizada. Es preciso hacer hincapié en el hecho de que, aunque sus cifras suelen estar elevadas en muchos pacientes con alteraciones peroxisómicas, no siempre es así. La excepción más importante es la CDRP, en la cual las concentraciones de VLCFA son normales, mientras que el valor plasmático de ácido fitánico está aumentado y la concentración eritrocitaria de plasmalógeno está disminuida. En otras enfermedades peroxisómicas, las alteraciones bioquímicas son todavía más restringidas. Por tanto, se recomienda realizar una serie de pruebas que incluyan las concentraciones plasmáticas de VLCFA y ácidos fitánico, pristánico y pipecólico, y eritrocitarias de plasmalógenos. Las técnicas de espectrometría de masas en tándem también permiten realizar una determinación cuantitativa adecuada de los ácidos biliares en plasma y orina. Esta serie de pruebas se puede efectuar en cantidades muy pequeñas de sangre venosa y permite detectar la mayoría de los defectos peroxisómicos. Además, cuando los resultados de estas pruebas son normales es muy poco probable que exista una alteración peroxisómica típica. Los hallazgos bioquímicos, combinados con la presentación clínica, suelen bastar para llegar a un diagnóstico clínico. *Se han desarrollado métodos con gotas de sangre seca sobre filtros de papel que se están incorporando a los análisis de cribado neonatales.*

El paso siguiente del paciente consiste normalmente en realizar un diagnóstico molecular de ADN y numerosos laboratorios clínicos proporcionan un panel peroxisómico con tecnología de última generación. En algunas circunstancias, el diagnóstico se ha establecido mediante la secuenciación del exoma completo, confirmando posteriormente la naturaleza patogénica de la alteración por medios bioquímicos.

La definición del defecto molecular en el probando, disponible en la actualidad en algunos laboratorios, es esencial para detectar a los portadores y acelera el **diagnóstico prenatal**. La caracterización de la mutación tiene valor pronóstico en los pacientes con defectos de *PEX1*. Este defecto está presente en aproximadamente el 60% de los pacientes con TBP, y aproximadamente la mitad de los defectos de *PEX1* tienen el alelo G843D, que se asocia a un fenotipo mucho más leve que el que se halla en otras mutaciones.

Diagnóstico

Existen varias pruebas analíticas no invasivas que permiten el diagnóstico preciso y precoz de las enfermedades peroxisómicas (v. tabla 104.5). El desafío en los TBP radica en establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden causar hipotonía, crisis epilépticas, fallo de medro o rasgos dismórficos. Los médicos con experiencia reconocen fácilmente el síndrome de Zellweger clásico por sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, los pacientes con TBP con afectación más leve no suelen mostrar el espectro clínico completo de la enfermedad y quizá solo se identifiquen por las pruebas analíticas. Entre las características clínicas que justifican la realización de estas pruebas diagnósticas se incluyen discapacidad intelectual grave, debilidad muscular e hipotonía, rasgos dismórficos, crisis epilépticas neonatales, retinopatía, glaucoma y cataratas, déficit auditivo, hepatomegalia y alteración de la función hepática y condrodisplasia punteada. La presencia de una o más de estas alteraciones aumenta la posibilidad de este diagnóstico. También se han descrito formas atípicas más leves que cursan con neuropatía periférica.

Algunos pacientes con defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos se asemejan a los del trastorno del espectro del síndrome de Zellweger y se pueden detectar mediante la determinación de unas concentraciones elevadas de VLCFA.

Los pacientes con CDRP deben distinguirse de aquellos con otras causas de condrodisplasia punteada. La sospecha clínica de CDRP se basa en la presencia de acortamiento de las extremidades, retraso del desarrollo e ictiosis. Las concentraciones de plasmalógenos anormalmente bajas en los hematíes y la alteración en el *PEX7* constituyen las pruebas analíticas más decisivas.

Complicaciones

Los pacientes con síndrome de Zellweger tienen múltiples discapacidades que afectan al tono muscular y la deglución, anomalías cardiacas, hepatopatía y crisis epilépticas. Estas alteraciones se tratan sintomáticamente, pero el pronóstico es malo, y la mayoría de los pacientes mueren en el primer año de vida. Asimismo, los pacientes con CDRP pueden presentar numerosos problemas neurológicos y sistémicos. Además, pueden desarrollar tetraparesia por compresión de la base del cerebro.

Tratamiento

La dieta con bajo contenido en ácido fitánico constituye el tratamiento más eficaz de la enfermedad de Refsum del adulto. Sin embargo, esto solamente se aplica a este cuadro concreto.

La intervención multidisciplinar y precoz, con terapia ocupacional y fisioterapia, prótesis auditivas o implantes cocleares, comunicación alternativa y de aumento, nutrición y apoyo para las familias, ha mostrado tener éxito en los casos con formas más leves de trastornos de la importación peroxisómica. Aunque la mayoría de los pacientes mantienen su funcionalidad en un estado de deterioro, algunos mejoran notablemente en sus capacidades de

Tabla 104.5 Anomalías bioquímicas diagnósticas en los trastornos peroxisómicos

TRASTORNO	VLCAD	ÁCIDO FITÁNICO	ÁCIDO PRISTÁNICO	PLASMALÓGENOS
TEZ	↑↑	↑*	↑*	↓
CDRP	Nl	↑	Nl	↓↓
ALD	↑	Nl	Nl	Nl
ACoX	↑	Nl	Nl	Nl
Déficit enzimático bifuncional	↑	↑	↑	Nl
DMCR	Nl	↑	↑	Nl
Enfermedad de Refsum	Nl	↑	↑	Nl

*La acumulación de ácido fitánico y ácido pristánico depende de la edad, y pueden verse valores normales (N1) en lactantes y niños pequeños.

ACoX, déficit de acil-CoA oxidasa; ALD, adrenoleucodistrofia; CDRP, condrodisplasia rizomélica puntata; DMCR, déficit de 2-metilacil-CoA racemasa; TEZ, trastorno del espectro del síndrome de Zellweger; VLCAD, ácidos grasos de cadena muy larga.

autoayuda y otros permanecen en una situación estable en la adolescencia o incluso al comienzo de la tercera década de la vida.

Para mitigar algunas de las anomalías bioquímicas secundarias se puede administrar ácido docosahexaenoico (DHA) por vía oral. La concentración de DHA está muy reducida en los pacientes con trastornos de la biogénesis de los peroxisomas y este tratamiento normaliza las concentraciones plasmáticas de DHA. Aunque se han notificado casos aislados de mejoría clínica con DHA, un estudio aleatorizado controlado con placebo no ha encontrado beneficio alguno.

Consejo genético

Todas las enfermedades peroxisómicas descritas se pueden diagnosticar prenatalmente. Las pruebas prenatales con muestras de vellosidades coriónicas o mediante amniocentesis se basan normalmente en las pruebas genéticas cuando se conoce la alteración, pero puede usarse las determinaciones bioquímicas usando las mismas pruebas que las descritas para el diagnóstico posnatal (v. tabla 104.5). Dado el riesgo de recurrencia del 25%, las parejas con un niño afectado deben ser asesoradas sobre la disponibilidad del diagnóstico prenatal.

ADRENOLEUCODISTROFIA

La ALD es un trastorno ligado al cromosoma X asociada a la acumulación de VLCFA saturados y una disfunción progresiva de la corteza suprarrenal y del sistema nervioso. Es el trastorno peroxisómico más frecuente.

Etiología

La anomalía bioquímica clave en la ALD es la acumulación en los tejidos de VLCFA saturados con una longitud de 24 carbonos o más. El exceso de ácido hexacosanoico ($C_{26:0}$) es la manifestación más notable y característica. Esta acumulación de ácidos grasos está causada por el déficit congénito de la degradación peroxisómica de los ácidos grasos. El gen defectuoso *(ABCD1)* codifica una proteína de membrana peroxisómica (ALDP o proteína ALD). Numerosas alteraciones en el *ABCD1* son patogénicas y más de la mitad son privativas o exclusivas de individuos emparentados. Existe una base de datos de mutaciones (www.x-ald.nl). Se cree que el mecanismo por el que el defecto de ALDP origina la acumulación de VLCFA es la alteración del transporte de ácidos grasos saturados al peroxisoma, lo que resulta en la elongación continuada de ácidos grasos progresivamente más largos.

Epidemiología

La mínima incidencia de ALD en varones es de 1:21.000 y se ha estimado que la incidencia combinada de ALD en varones y mujeres heterocigotas es de 1:17.000. Todas las razas están afectadas. A menudo, en los miembros de una misma familia hay diferentes fenotipos. Es de prever que la creciente implantación de cribados neonatales en EE. UU. y otros países mejore la precisión de estos cálculos de incidencia.

Anatomía patológica

Mediante microscopia electrónica se pone de manifiesto la presencia de las características inclusiones citoplásmicas laminares en las células corticosuprarrenales, las células de Leydig de los testículos y los macrófagos del sistema nervioso. Estas inclusiones probablemente consisten en colesterol esterificado con VLCFA. Son más numerosas en las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, que al principio está distendida por la presencia de lípidos y más tarde se atrofia.

El sistema nervioso muestra dos tipos de lesiones de ALD. En la forma cerebral infantil grave, la desmielinización se asocia a una respuesta inflamatoria, que se expresa por la acumulación de linfocitos perivasculares y es más intensa en la región afectada. En la forma adulta de progresión lenta, la **adrenomieloneuropatía,** la axonopatía distal que afecta a las vías largas de la médula espinal constituye el principal hallazgo. En este forma, la respuesta inflamatoria es leve o está ausente.

Patogenia

La disfunción suprarrenal es, posiblemente, una consecuencia directa de la acumulación de VLCFA. Las células de la zona fasciculada suprarrenal están distendidas con lípidos anormales. El colesterol esterificado con VLCFA es relativamente resistente a las éster hidrolasas del colesterol estimuladas por la corticotropina (ACTH) y esto limita la capacidad para convertir el colesterol en esteroides activos. Además, el exceso de $C_{26:0}$ aumenta la viscosidad de la membrana citoplásmica, lo que interfiere en los receptores y otras funciones celulares.

No existe correlación entre el fenotipo neurológico y la naturaleza de la mutación o la gravedad de la anomalía bioquímica determinada por las concentraciones plasmáticas de VLCFA, ni tampoco entre el grado de afectación suprarrenal y del sistema nervioso. La gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión están relacionadas con la intensidad de la **respuesta inflamatoria**. Esta puede estar mediada parcialmente por citocinas y puede suponer una respuesta autoinmunitaria desencadenada de forma desconocida por el exceso de VLCFA. El daño mitocondrial y el estrés oxidativo también pueden contribuir a la patogenia. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan respuesta inflamatoria; para esta diferencia no se ha encontrado explicación.

Manifestaciones clínicas

Existen 5 fenotipos relativamente distintos de la ALD, tres de los cuales aparecen en la infancia con síntomas y signos. En todos ellos, el desarrollo suele ser normal durante los tres o cuatro primeros años de vida.

En la **forma cerebral infantil** de ALD, los síntomas se detectan más a menudo entre los 4 y los 8 años. Las manifestaciones más frecuentes son hiperactividad, déficit de atención, y empeoramiento del rendimiento escolar en un niño que hasta ese momento había sido buen estudiante. La *discriminación auditiva* suele estar afectada, aunque la percepción de tonos está conservada. Esto se pone de manifiesto mediante la dificultad para utilizar el teléfono y el mal resultado en las pruebas de inteligencia en las que los datos se presentan verbalmente. La orientación espacial suele estar alterada. Otros síntomas iniciales consisten en alteraciones de la visión, ataxia, dificultad para escribir, crisis epilépticas y estrabismo. A menudo, las anomalías visuales están causadas por una afectación de la corteza parietooccipital más que por anomalías del tracto óptico, lo que determina una capacidad visual variable y aparentemente inconstante. Las crisis epilépticas se producen en casi todos los pacientes y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Algunos pacientes presentan hipertensión intracraneal o masas unilaterales. En el 85% de los pacientes, la respuesta del cortisol al estímulo de ACTH está alterada y se observa hiperpigmentación. En la mayoría de los casos con este fenotipo, la disfunción suprarrenal solo se reconoce después de que la enfermedad se ha diagnosticado por los síntomas cerebrales. La ALD cerebral infantil tiende a progresar rápidamente, con aumento de la espasticidad y parálisis, pérdida de la visión y la audición, y pérdida de la capacidad para hablar y deglutir. El intervalo medio que transcurre entre el primer síntoma neurológico y el estado vegetativo es de 1,9 años. Los pacientes pueden continuar en este estado vegetativo durante 10 años o más.

Con el término **ALD del adolescente** se designa a pacientes que presentan síntomas neurológicos entre los 10 y los 21 años. Las manifestaciones recuerdan a las de la ALD cerebral infantil, excepto en que la progresión es más lenta. En aproximadamente el 10% de los pacientes, la enfermedad inicia de forma aguda con estado epiléptico, crisis suprarrenales, encefalopatía aguda o coma.

La **adrenomieloneuropatía** se manifiesta al final de la adolescencia o la edad adulta en forma de paraparesia progresiva causada por la degeneración de las vías largas de la médula espinal. Aproximadamente la mitad de los varones afectados presentan afectación de la sustancia blanca cerebral.

El fenotipo de **«solo Addison»** es una enfermedad importante. El 25% de todos los varones con enfermedad de Addison presentan el defecto bioquímico de ALD. Muchos de estos pacientes tienen el sistema neurológico intacto, mientras que otros manifiestan signos neurológicos sutiles. Muchos adquieren la adrenomieloneuropatía en la edad adulta.

El término **ALD asintomática** se aplica a personas con el defecto bioquímico de ALD pero sin trastornos neurológicos o endocrinos. Casi todos los afectados por esta alteración génica terminan presentando síntomas neurológicos.

Aproximadamente el 50% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome semejante a la adrenomieloneuropatía, pero es más leve y de inicio más tardío. La insuficiencia suprarrenal y las patologías cerebrales son poco frecuentes.

Se han producido casos de ALD típica en familiares de pacientes con adrenomieloneuropatía. Uno de los problemas más difíciles en el tratamiento de la ALD ligada al cromosoma X es la observación común de que los sujetos afectados en la misma familia pueden presentar cursos clínicos bastante diferentes. Por ejemplo, en una familia, un niño afectado puede tener una ALD clásica grave que culmina en un desenlace fatal a la edad de 10 años y otro hermano puede tener una adrenomieloneuropatía de comienzo tardío.

Pruebas analíticas y radiográficas

El hallazgo analítico más específico e importante es la presencia de unas concentraciones elevadas de VLCFA en plasma, hematíes y cultivos de fibroblastos cutáneos. La prueba se debe realizar en un laboratorio con experiencia

en este procedimiento. En todos los varones con ALD y aproximadamente en el 85% de las mujeres portadoras se obtiene un resultado positivo. El análisis de la mutación es el método más fiable para la identificación de las personas portadoras. La mera detección de una variación en el *ABCD1* no es adecuada para establecer el diagnóstico de ALD. Debe demostrarse su independencia con cifras elevadas de VLCFA.

Pruebas de neuroimagen

Los pacientes con ALD cerebral infantil y del adolescente muestran lesiones características en la sustancia blanca cerebral en la RM. En el 80% de los casos, las lesiones afectan al esplenio del cuerpo calloso y a la sustancia blanca periventricular en los lóbulos parietal posterior y occipital. Muchos muestran una guirnalda de material de refuerzo de contraste en situación adyacente y anterior con respecto a las lesiones hipodensas posteriores (fig. 104.5). Esta zona corresponde a las áreas de intensa infiltración linfocítica perivascular en las que la barrera hematoencefálica se rompe. En el 10-15% de los pacientes, las lesiones iniciales son frontales. También pueden existir lesiones unilaterales con efecto masa que indican la presencia de un tumor cerebral, pero son raras. La RM proporciona una delimitación más clara entre la sustancia blanca normal y anormal que la que ofrece la TC y constituye la modalidad de imagen de elección.

Deterioro de la función suprarrenal

Más del 85% de los pacientes con la forma de ALD cerebral infantil tienen concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH y un aumento por debajo de lo normal de la cortisolemia tras la inyección i.v. de 250 µg de ACTH.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de los varones asintomáticos se ha podido realizar mediante cribados neonatales a los que se ha añadido el panel de detección selectiva uniforme recomendado. Tras el diagnóstico deben realizarse pruebas de confirmación y consejo genético. Los varones acceden entonces al programa de vigilancia de insuficiencia suprarrenal y de detección precoz de una patología cerebral potencial. Las mujeres identificadas mediante estos programas deben someterse también a pruebas de confirmación, consejo genético para la familia y cribado de otros varones de riesgo. Las mujeres no suelen precisar otra monitorización en la infancia.

Las manifestaciones más tempranas de la ALD cerebral infantil son difíciles de diferenciar de los trastornos de la atención y las discapacidades del aprendizaje más frecuentes de los niños en edad escolar. La progresión rápida, los signos de demencia y la dificultad en la discriminación auditiva indican una ALD. Incluso en los estadios precoces, las pruebas de neuroimagen muestran cambios anormales. Otras leucodistrofias y la esclerosis múltiple presentan a veces hallazgos radiográficos similares, aunque en las fases iniciales de la ALD se observa una mayor predilección por la zona cerebral posterior que en las enfermedades parecidas. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del exceso de VLCFA, que se observa en la ALD y en las otras alteraciones peroxisómicas.

Las formas cerebrales de ALD, especialmente si son asimétricas, pueden confundirse erróneamente como gliomas u otras masas ocupantes de espacio. Los individuos se han sometido a biopsia cerebral y rara vez a otras terapias antes de poder establecer el diagnóstico correcto. La prueba más fiable para establecer el diagnóstico diferencial es la medición de los VLCFA.

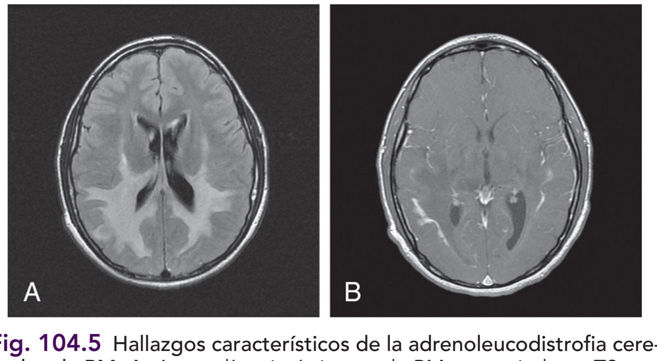

Fig. 104.5 Hallazgos característicos de la adrenoleucodistrofia cerebral en la RM. **A,** Anomalías simétricas en la RM potenciada en T2 que afectan a la sustancia blanca posterior, incluido el cuerpo calloso. **B,** La administración de contraste revela una guirnalda de refuerzo.

La ALD cerebral del adolescente o el adulto se puede confundir con trastornos psiquiátricos, cuadros de demencia, esclerosis múltiple o epilepsia. La demostración de las lesiones de la sustancia blanca mediante pruebas de neuroimagen es la primera pista para el diagnóstico de la ALD. Los análisis de VLCFA son confirmatorios.

Clínicamente *no* se puede diferenciar la ALD de otras formas de enfermedad de Addison, por lo que se recomiendan análisis de la concentración de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. Los pacientes con ALD *no* suelen tener anticuerpos frente al tejido suprarrenal en el plasma.

Complicaciones

La **insuficiencia suprarrenal** es una complicación evitable. Los problemas neurológicos más difíciles son los relacionados con el reposo en cama, las contracturas, el coma y las alteraciones de la deglución. Otras complicaciones consisten en trastornos del comportamiento y lesiones asociadas a defectos de la orientación espacial, el deterioro de la visión y la audición y las crisis epilépticas.

Tratamiento

La administración de corticoides para la insuficiencia suprarrenal es eficaz. Puede salvar la vida del paciente y puede aumentar la fuerza global y el bienestar general, pero no modifica el curso de la discapacidad neurológica.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO), o la terapia con células madre hematopoyéticas, resulta beneficioso en los pacientes con signos precoces de la desmielinización inflamatoria que es característica de la discapacidad neurológica de rápida evolución en niños y adolescentes con fenotipo de ALD. El TMO es una técnica de riesgo y se debe evaluar y seleccionar a los pacientes con mucho cuidado. No se conoce el mecanismo por el que produce el efecto beneficioso. Las células procedentes de la médula ósea expresan ALDP, la proteína que es deficitaria en la ALD, y alrededor del 50% de las células microgliales del cerebro proceden de la médula ósea. El efecto favorable puede estar causado por la modificación de la respuesta inflamatoria del cerebro. El seguimiento de los niños y adolescentes con afectación cerebral precoz ha puesto de manifiesto una estabilización. Por otra parte, el TMO no detiene la evolución en aquellos que ya tienen afectación cerebral grave e incluso puede acelerar la progresión de la enfermedad en estas circunstancias. La puntuación por RM en la ALD y la aplicación de parámetros de rendimiento con pruebas de coeficiente intelectual (CI) han demostrado tener cierta capacidad predictiva para los niños que probablemente se beneficien de este procedimiento. El trasplante no se recomienda en caso de un CI no verbal inferior a 80. Desafortunadamente, en más de la mitad de los pacientes diagnosticados por síntomas neurológicos, la enfermedad está tan avanzada en el momento del diagnóstico que no son candidatos para el trasplante.

Es mejor tener en cuenta el TMO en los pacientes neurológicamente asintomáticos o con afectación leve. El cribado de los familiares en riesgo de pacientes sintomáticos es más eficaz para detectar a estos pacientes. La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA en los pacientes con enfermedad de Addison también puede identificar a los candidatos a recibir un TMO. El TMO no está recomendado en sujetos sin afectación cerebral demostrable en la RM debido a su elevado riesgo (mortalidad del 10-20%) y al hecho de que hasta el 50% de los pacientes con ALD no tratados no desarrollan desmielinización inflamatoria cerebral. La RM es también de vital importancia para tomar la decisión de si se lleva a cabo o no el trasplante. Las anomalías observadas en la RM preceden a las alteraciones neurológicas o neuropsicológicas clínicamente relevantes. La RM del cerebro se debe efectuar a intervalos de 6 meses en los niños y adolescentes asintomáticos entre los 3 y los 15 años. Cuando la RM es normal, el TMO no está indicado. Cuando se observan anomalías en la RM, se deberá evaluar al niño en un centro familiarizado con los trasplantes para los casos de ALD. Esta evaluación debe constar de una RM y una evaluación neurológica y neuropsicológica. No se sabe si el TMO tiene un efecto favorable sobre la afectación no inflamatoria de la médula espinal en los adultos con fenotipo de adrenomieloneuropatía.

Tratamiento con aceite de Lorenzo

El aceite de Lorenzo (una mezcla de gliceril trioleato y gliceril trierucato en proporción 4:1) junto con un régimen dietético está bajo estudio para prevenir el desarrollo de varios aspectos de la ALD. El compuesto reduce los valores plasmáticos de los VLCFA, pero a pesar del entusiasmo inicial, los ensayos clínicos han arrojado resultados contradictorios. No se ha obser-

vado que el aceite de Lorenzo altere la progresión de la enfermedad en los varones que ya presentan afectación cerebral. Todavía no hay certeza de que este compuesto u otro que reduzca los valores de VLCFA tenga efectos modificadores de la enfermedad.

Tratamiento de soporte

Los trastornos neurológicos y conductuales progresivos asociados a la forma infantil de ALD son un problema muy difícil de sobrellevar para la familia. Los pacientes con ALD requieren el establecimiento de un programa de control de la situación y de cooperación entre la familia, el médico, las enfermeras a domicilio, la dirección del colegio y los psicopedagogos. Además, los grupos de apoyo de padres (p. ej., la United Leukodystrophy Foundation) suelen ser de gran utilidad. La comunicación con la dirección del colegio es importante, ya que, según la ley pública 94-142 de EE.UU., los niños con ALD se consideran aptos para recibir servicios especiales al igual que «otros sujetos con alteraciones de la salud» o con «discapacidad múltiple». Según el ritmo de progresión de la enfermedad, las necesidades especiales pueden variar desde servicios de nivel relativamente bajo dentro de un programa escolar normal a la enseñanza en el hogar y el hospital para los niños que no se pueden desplazar.

Los retos terapéuticos varían según el estadio de la enfermedad. Los estadios precoces se caracterizan por cambios sutiles en el afecto, el comportamiento y la atención. La comunicación y el asesoramiento con la dirección del colegio son de vital importancia. Los cambios en el ciclo de sueño-vigilia pueden solucionarse con el uso prudente de fármacos favorecedores del sueño durante la noche.

Conforme progresa la leucodistrofia, la modulación del tono muscular y el apoyo de la función muscular bulbar son los principales hechos que hay que tener en cuenta. El **baclofeno** es un fármaco eficaz para el tratamiento de los episodios agudos de espasmos musculares dolorosos. Se administra a dosis que se aumentan gradualmente (de 5 mg/12 h a 25 mg/6 h). También se pueden usar otros fármacos con la precaución de controlar los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. El control muscular bulbar se pierde al progresar la leucodistrofia. Aunque esto se trata inicialmente mediante el cambio a una dieta blanda y purés, la mayoría de los pacientes requieren finalmente una sonda de gastrostomía. Al menos el 30% de los casos tienen crisis epilépticas focales o generalizadas que generalmente responden al tratamiento antiepiléptico convencional.

Consejo genético y prevención

El consejo genético y la monitorización apropiada de la ALD son de vital importancia. Se debe ofrecer un cribado familiar ampliado a todos los familiares en situación de riesgo; un programa condujo a la identificación de más de 250 varones asintomáticos afectados y de 1.200 mujeres heterocigotas para ALD. El análisis de plasma permite una identificación exacta de los varones afectados en los que las concentraciones plasmáticas de VLCFA ya están aumentadas en el día de su nacimiento. La identificación de los varones asintomáticos permite la instauración del tratamiento con corticoides cuando sea necesario y evita la aparición de crisis suprarrenales, que pueden ser mortales. El control con RM cerebral permite también la identificación de los pacientes que son candidatos al TMO en un estadio en el que este procedimiento tiene las mayores posibilidades de éxito. Se recomienda realizar el análisis plasmático de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. La ALD es la causa de insuficiencia suprarrenal en más del 25% de los niños con enfermedad de Addison de etiología desconocida. La identificación de las mujeres heterocigotas para ALD es más difícil que la de los varones afectados. Las concentraciones plasmáticas de VLCFA son normales en el 15-20% de las mujeres heterocigotas y el hecho de no percatarse de esto conduce a errores graves en el consejo genético. El análisis del ADN permite la identificación precisa de los portadores siempre que la mutación haya sido identificada en un miembro de la familia, y es la técnica recomendada para la identificación de las mujeres heterocigotas.

El diagnóstico prenatal de los fetos masculinos afectados se puede conseguir mediante la determinación de la mutación conocida y de las concentraciones de VLCFA en cultivos de amniocitos y células de vellosidades coriónicas y el análisis de la mutación. Cuando se identifica a un nuevo paciente con ALD, se debe construir un árbol genealógico detallado y se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar a las mujeres portadoras y los varones afectados. Estas investigaciones deben ir acompañadas de una cuidadosa y comprensiva atención de los aspectos sociales, emocionales y éticos durante el asesoramiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

104.3 Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Lee A. Pyles y William A. Neal

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe una asociación estrecha entre la ingesta de grasas saturadas, el colesterol plasmático y la mortalidad debida a cardiopatías coronarias (CC). De todas las enfermedades crónicas más frecuentes, ninguna está tan claramente influenciada por factores genéticos *y* ambientales como la CC. Esta enfermedad multifactorial se asocia estrechamente con la edad avanzada y el sexo masculino, aunque cada vez es más aparente que las cardiopatías se encuentran infravaloradas entre las mujeres. El tabaquismo duplica el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida. El sedentarismo y la ingesta elevada de azúcares procesados, con la obesidad consiguiente, aumentan el riesgo a través de diferencias en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas aterogénicas. Los antecedentes familiares reflejan la influencia combinada del estilo de vida y de la predisposición genética a padecer una cardiopatía precoz. El riesgo de cardiopatía prematura asociado con antecedentes familiares positivos es 1,7 veces más elevado que en las familias sin dichos antecedentes.

La **aterosclerosis** comienza durante la infancia. El Johns Hopkins Precursors Study demostró que los estudiantes de medicina varones de raza blanca con concentraciones plasmáticas de colesterol en el cuartil más bajo presentaban una incidencia de CC 3 décadas después de tan solo el 10%, mientras que la incidencia en los que presentaban concentraciones en el cuartil más alto era del 40%. El Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study demostró una relación significativa entre el peso del paquete graso abdominal y la extensión de la aterosclerosis encontrada en la autopsia de individuos de 15-34 años de vida. El Bogalusa Heart Study, que evaluó a más de 3.000 niños y adolescentes de raza blanca y negra, ha proporcionado el estudio longitudinal más completo que relaciona la presencia y la gravedad de los factores de riesgo de CC con la gravedad de la aterosclerosis de forma semicuantificable. En el 8,5% de las autopsias a militares fallecidos en combate o por lesiones accidentales se observó la presencia de aterosclerosis coronaria.

La *hipótesis del origen fetal* se basa en la observación de que los lactantes nacidos con bajo peso poseen una mayor incidencia de cardiopatías en la edad adulta. Los estudios epidemiológicos apoyan la teoría de que las enfermedades prenatales y posnatales precoces pueden afectar al estado de salud en la vida adulta. Los niños que en el momento del parto son grandes para su edad gestacional y aquellos expuestos durante la gestación a un cuadro de diabetes u obesidad materna poseen un riesgo superior de desarrollar con el tiempo el **síndrome metabólico** (resistencia a la insulina, diabetes tipo II, obesidad, CC). La lactancia materna confiere a los lactantes prematuros un beneficio cardioprotector a largo plazo en los 13-16 años posteriores. Los adolescentes criados con lactancia materna presentaban concentraciones más bajas de proteína C reactiva (PCR) y una relación entre lipoproteínas de densidad baja (LDL) y lipoproteínas de densidad alta (HDL) un 14% inferior que los lactantes alimentados con fórmulas artificiales. El impacto de la nutrición de los primeros años y otras variables del estilo de vida sobre la expresión genética, conocido como *epigenética*, es un mecanismo importante por el que puede determinarse el metabolismo y la composición corporal del adulto.

Además, entre las causas secundarias de hiperlipidemia pueden encontrarse el uso de ciertos fármacos (ciclosporina, corticoides, isotretinoína, inhibidores de proteasas, alcohol, diuréticos tiazídicos, β-bloqueantes, valproato) o ciertas enfermedades (síndrome nefrótico, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anorexia nerviosa, ictericia obstructiva). La medicación psicotrópica, incluidos los antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina, se asocian a dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina.

LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y ATEROGÉNESIS

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la hipercolesterolemia, definida como la elevación del nivel plasmático de colesterol total y de las LDL, y la enfermedad aterosclerótica. La capacidad de medir los subcomponentes de las diferentes clases de partículas lipídicas, así como los marcadores de la inflamación, han contribuido al mejor conocimiento del proceso de aterogénesis y de rotura de las placas que da lugar a los síndromes coronarios agudos. La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias coronarias, pero puede afectar a la aorta, las arterias de las extremidades inferiores y las arterias carótidas.

Se cree que las fases iniciales del desarrollo de la aterosclerosis comienzan por la disfunción del endotelio vascular y del grosor de las túnicas íntima y

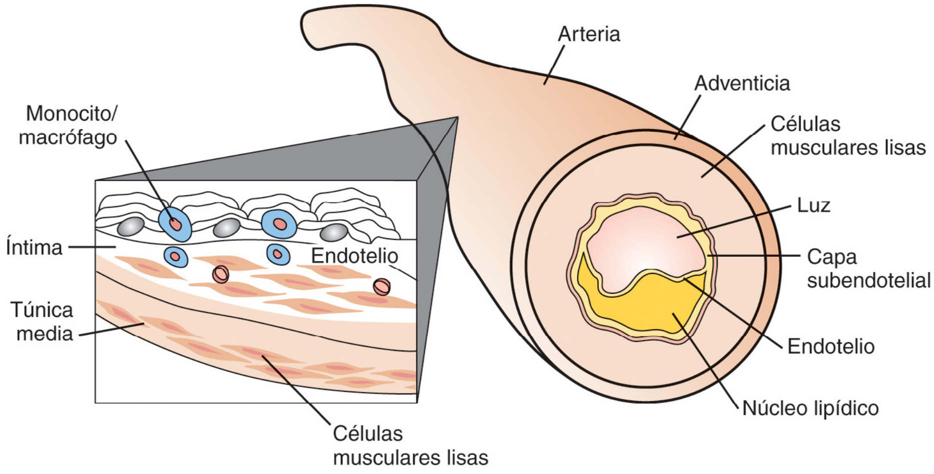

Fig. 104.6 La etapa inicial del desarrollo de la aterosclerosis comienza con la penetración del revestimiento de la túnica íntima del vaso por células inflamatorias. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial termina por producir interrupciones de las células musculares lisas y da lugar a un núcleo lipídico ateromatoso que obstruye la luz. La inflamación crónica produce inestabilidad en la placa, que conduce a su rotura y a la oclusión completa de la luz del vaso por la formación del coágulo.

Tabla 104.6 Características de las principales lipoproteínas

				COMPOSICIÓN		
LIPOPROTEÍNA	ORIGEN	TAMAÑO (nm)	DENSIDAD (g/ml)	Proteínas (%)	Lípidos (%)	Apolipoproteínas
Quilomicrones	Intestino	80-1.200	<0,95	1-2	98-99	C-I, C-II, C-III, E, A-I, A-II, A-IV, B-48
Quilomicrones residuales	Quilomicrones	40-150	<1,0006	6-8	92-94	B-48, E
VLDL	Hígado, intestino	30-80	0,95-1,006	7-10	90-93	B-100, C-I, C-II, C-III
IDL	VLDL	25-35	1,006-1,019	11	89	B-100, E
LDL	VLDL	18-25	1,019-1,063	21	79	B-100
HDL	Hígado, intestino VLDL, quilomicrones	5-20	1,125-1,210	32-57	43-68	A-I, A-II, A-IV C-I, C-II, C-III D, E

HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

media, que tiene lugar en los niños preadolescentes con factores de riesgo como obesidad o hipercolesterolemia familiar. El complejo proceso de penetración de la túnica íntima que tapiza la luz vascular puede deberse a una variedad de lesiones, entre las que se encuentra la presencia de partículas LDL oxidantes y de elevada toxicidad. Los linfocitos y los monocitos penetran el revestimiento endotelial lesionado, donde se transforman primero en macrófagos cargados con partículas de LDL y, por último, en células espumosas. Dicha acumulación es compensada por las partículas HDL capaces de eliminar los depósitos lipídicos de la pared vascular. Para la formación de la placa resulta fundamental un proceso inflamatorio (elevación de la PCR) que afecta a los macrófagos y a la pared arterial. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial se observa microscópicamente como un veteado de grasa, que puede ser en cierto grado reversible. Un estadio posterior del desarrollo de la placa consiste en la interrupción de las células musculares lisas arteriales estimulada por la liberación de citocinas tisulares y factores de crecimiento. El ateroma se compone de un núcleo de sustancia grasa separado de la luz por colágeno y músculo liso (fig. 104.6). El crecimiento de la placa aterosclerótica puede resultar en isquemia del tejido irrigado por la arteria. La inflamación crónica en el interior del ateroma da lugar a la inestabilidad de la placa y a su rotura posterior. La adherencia plaquetaria se sigue de la formación de un coágulo en el sitio de rotura, lo que produce un infarto de miocardio (IM) o un accidente cerebrovascular (ACV), dependiendo de la localización de la trombosis o la tromboembolia.

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas se asocian con diabetes mellitus y aterosclerosis prematura. Las *lipoproteínas* son complejos solubles de lípidos y proteínas que efectúan el transporte de la grasa absorbida de la dieta o la síntesis hepática de tejido adiposo para su utilización y almacenamiento. La grasa de la dieta es transportada desde el intestino delgado como quilomicrones. Los lípidos sintetizados por el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son catabolizados a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Las HDL participan principalmente en el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, así como en el transporte del colesterol. Los ácidos grasos libres no esterificados son lípidos metabólicamente activos derivados de la lipólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo unidos a la albúmina para circular en el plasma (fig. 104.7).

Las lipoproteínas se componen de un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesteril rodeados por fosfolípidos, colesterol y proteínas (fig. 104.8). La densidad de las diferentes clases de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre el componente lipídico y proteico (fig. 104.9), que generalmente es más densa.

Las proteínas constituyentes se conocen como *apolipoproteínas* (tabla 104.6). Son responsables de diversas funciones metabólicas, además de poseer un papel estructural, y ser cofactores de inhibidores de vías enzimáticas y mediadores de lipoproteínas de unión a receptores de la superficie celular. La **apoA** es la principal apolipoproteína (apo) de las HDL. La **apoB** se encuentra presente en las LDL, las VLDL, las IDL y los quilomicrones. La apoB-100 deriva del hígado, mientras que la apoB-48 lo hace del intestino delgado. Las apoC-I, C-II y C-III son pequeños péptidos importantes en el metabolismo de los triglicéridos. Las mutaciones disruptivas y las que conllevan la pérdida funcional del gen *APOC3* se asocian con concentraciones bajas de triglicéridos y un riesgo reducido de CC isquémica. Asimismo, la apoE, que se encuentra presente en las VLDL, las HDL y los quilomicrones residuales, desempeña un papel importante en la eliminación de triglicéridos.

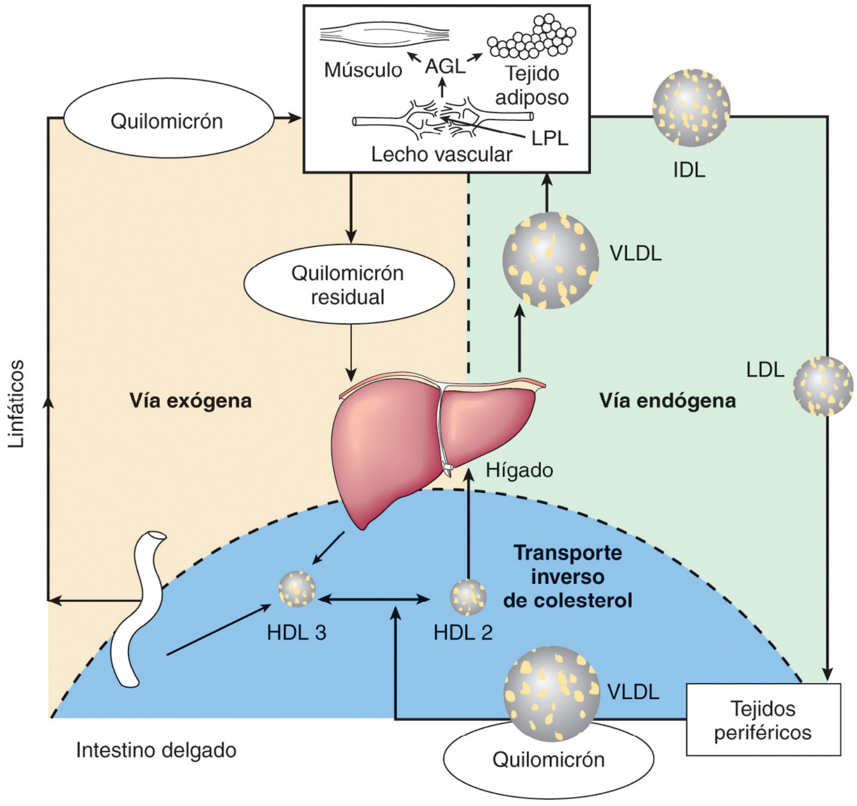

Fig. 104.7 **Vías exógena, endógena e inversa del colesterol.** La vía exógena transporta la grasa de la dieta en forma de quilomicrones desde el intestino delgado hasta el hígado y los tejidos periféricos. La vía endógena consiste en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado y su catabolismo hacia lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). Los triglicéridos son hidrolizados a partir de las partículas de VLDL por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) en el lecho vascular, lo que produce ácidos grasos libres (AGL) que serán utilizados y almacenados en los tejidos muscular y adiposo. El metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es responsable del transporte del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para ser excretados en la bilis. Las partículas de HDL-3 nacientes derivadas del hígado y del intestino delgado son esterificadas en partículas de HDL-2 más maduras mediante el movimiento mediado por enzimas de quilomicrones y VLDL en el núcleo de las HDL, que es eliminado de la circulación mediante endocitosis.

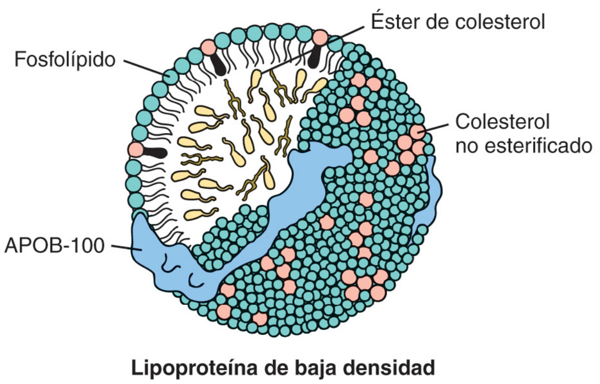

Fig. 104.8 Modelo esquemático de una lipoproteína de baja densidad. La lipoproteína se compone de un núcleo central de ésteres de colesteril rodeado de fosfolípidos, colesterol y proteínas.

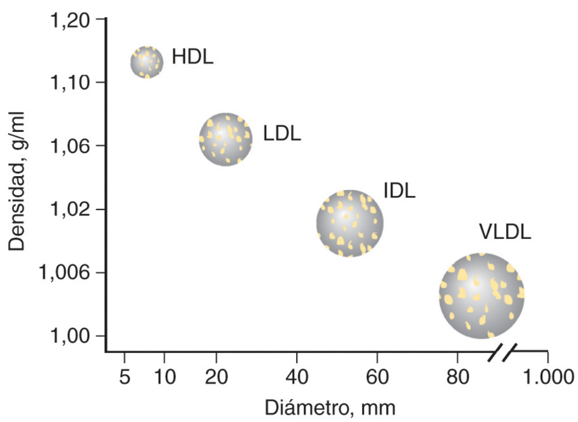

Fig. 104.9 La densidad de los distintos tipos de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre lípidos y proteínas. Como el lípido es menos denso que la proteína, cuanto más lípido contenga la partícula, más grande y menos densa será. HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

Transporte de los lípidos exógenos (de la dieta)

Toda la grasa de la dieta, salvo los triglicéridos de cadena media, es transportada eficientemente hacia la circulación a través del drenaje linfático desde la mucosa intestinal. Los triglicéridos y los ésteres de colesteril se combinan con apoA y apoB-48 en la mucosa intestinal para formar quilomicrones, que son transportados a la circulación periférica a través del sistema linfático. Las partículas de HDL aportan apoC-II a los quilomicrones, necesarias para la activación de la *lipoproteína lipasa* (LPL) del endotelio capilar del tejido adiposo, cardiaco y muscular esquelético. Los ácidos grasos libres son oxidados, reesterificados para su almacenamiento como triglicéridos o liberados a la circulación unidos a albúmina para su transporte hacia el hígado. Tras la hidrólisis del núcleo de triglicéridos del quilomicrón, las partículas de apoC vuelven a las HDL. La contribución posterior de la apoE de las HDL al resto del quilomicrón facilita la unión de la partícula al receptor hepático de LDL (LDL-R). En el interior del hepatocito, el resto del quilomicrón puede incorporarse a las membranas, puede ser secretado de nuevo como lipoproteína a la circulación o puede secretarse como ácido biliar. Normalmente, toda la grasa de la dieta desaparece en las 8 horas de la última ingesta, excepto en los pacientes con alteraciones del metabolismo de los quilomicrones. La **hiperlipidemia posprandial** es un factor de riesgo de sufrir aterosclerosis. Las alteraciones del transporte de quilomicrones y de quilomicrones residuales pueden resultar en su absorción por las paredes de los vasos sanguíneos y dar lugar a células espumosas, debido a la ingestión de los ésteres de colesteril por los macrófagos, lo que constituye la etapa más precoz en el desarrollo del veteado graso.

Transporte de los lípidos endógenos desde el hígado

La vía de las lipoproteínas endógenas pasa por la síntesis y la secreción hepática de VLDL y su catabolismo a IDL y LDL. Los ácidos grasos utilizados en la síntesis hepática de VLDL derivan principalmente de la captación a partir

de la circulación. Parece que las VLDL son transportadas desde el hígado tan pronto como son sintetizadas, y se componen de triglicéridos, ésteres de colesterol, fosfolípidos y apoB-100. Las partículas nacientes de VLDL secretadas a la circulación se combinan con apoC y apoE. El tamaño de la partícula de VLDL está determinado por la cantidad de triglicérido presente, y disminuye progresivamente de tamaño a medida que los triglicéridos son hidrolizados por la acción de la LPL, lo que produce ácidos grasos libres que son utilizados o almacenados en el músculo y en el tejido adiposo. La hidrólisis de alrededor del 80% de los triglicéridos presentes en las partículas de VLDL produce partículas de IDL que contienen una misma cantidad de colesterol y triglicéridos. Las IDL residuales restantes son convertidas a LDL para ser repartidas a los tejidos periféricos o al hígado. La apoE se une a la partícula de IDL residual para permitir la unión a la célula y la posterior incorporación al lisosoma. Los pacientes con déficit de apoE2 o de lipasa hepática de triglicéridos acumulan IDL en el plasma.

Las partículas de LDL representan aproximadamente el 70% del colesterol plasmático en la población normal. Los receptores de LDL se encuentran presentes sobre la superficie de casi todas las células. La mayor parte de las LDL son captadas por el hígado; el resto son transportadas a los tejidos periféricos, como las glándulas suprarrenales y las gónadas, para la síntesis de esteroides. La dislipidemia se ve influida de modo importante por la actividad de los LDL-R. La eficacia con la que las VLDL son convertidas en LDL también resulta importante para la homeostasis lipídica. La concentración normal en el recién nacido de las LDL de 50 mg/dl probablemente sea adecuada para la síntesis de corticoides a lo largo de todo el ciclo vital.

Transporte de lipoproteínas de alta densidad y transporte inverso de colesterol

Como la secreción hepática de partículas lipídicas en la bilis es el único mecanismo por el que el colesterol puede ser eliminado del cuerpo, el transporte del exceso de colesterol desde las células periféricas es una función de las HDL de importancia capital. Las HDL poseen una gran carga de apoA-I que contiene lipoproteínas, que no es aterogénica, a diferencia de las lipoproteínas B. Las partículas nacientes de HDL, pobres en colesterol, secretadas por el hígado y el intestino delgado son esterificadas a partículas HDL-2 más maduras por la acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (**LCAT**), que facilita el movimiento de los quilomicrones y las VLDL en el núcleo de las HDL. Las HDL-2 pueden transferir ésteres de colesteril hacia las lipoproteínas apoB, un proceso mediado por las proteínas transportadoras de ésteres de colesteril (CETP); o la partícula rica en colesterol puede ser eliminada del plasma por endocitosis, completando el transporte inverso de colesterol. El déficit de HDL puede ser genético (déficit de apoA-I) o secundario a la elevación de los triglicéridos plasmáticos.

El **déficit de LCAT** resulta en una disminución de la maduración de las partículas de HDL, lo que afecta a su capacidad para participar en el transporte inverso de colesterol y reduce su efecto protector sobre la aterosclerosis. Sin embargo, existen casos raros de aterosclerosis de una gravedad menor de la esperada a pesar de existir una concentración baja de HDL secundaria al déficit de LCAT, lo que sugiere que la relación, por motivos desconocidos, puede ser variable.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Hipercolesterolemia

Véase la tabla 104.7.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno autosómico codominante monogénico que se caracteriza por una importante elevación de la concentración del colesterol LDL (C-LDL), enfermedades cardiovasculares (ECV) prematuras y xantomas tendinosos. En el pasado, la HF hacía referencia a defectos de la actividad del LDL-R. La etiología de esta anomalía de las lipoproteínas incluye también a defectos en los genes de la apoB (así como de la PCSK-9). De las casi 1.200 mutaciones descritas, algunas producen una síntesis defectuosa del LDL-R (sin receptor) y otras causan una unión o liberación inadecuadas entre el receptor y la lipoproteína. Las mutaciones sin receptor producen fenotipos más graves que las mutaciones con receptores defectuosos.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Los pacientes con HF homocigota heredan 2 genes anormales de los receptores de LDL, lo que se traduce en una elevación marcada de los niveles de colesterol plasmático, con valores entre los 500 y los 1.200 mg/dl. La concentración de triglicéridos es normal o está ligeramente elevada, y los niveles de HDL pueden encontrarse ligeramente reducidos. El trastorno afecta a 1/500.000 personas. Los pacientes sin receptores poseen una actividad del LDL-R menor del 2% de lo normal, mientras que los pacientes con receptores defectuosos pueden presentar una actividad de hasta el 25% de lo normal y un mejor pronóstico.

El pronóstico es malo con independencia del tipo de aberración específica del LDL-R. La aterosclerosis grave con afectación de la raíz aórtica y de las arterias coronarias se presenta al inicio o en la mitad de la infancia. Estos niños suelen presentar **xantomas**, que pueden engrosar el tendón de Aquiles o los tendones extensores de las manos, o lesiones subcutáneas en las manos, los codos, las rodillas o las nalgas (figs. 104.10 a 104.12). Puede existir arco senil. Interesa conocer la existencia de antecedentes familiares, ya que las cardiopatías prematuras son muy prevalentes entre los parientes de ambos progenitores. El diagnóstico puede confirmarse genéticamente o midiendo la actividad del LDL-R en los cultivos de fibroblastos cutáneos. La expresión fenotípica de la enfermedad puede valorarse midiendo la actividad del receptor en la superficie de los linfocitos utilizando técnicas de clasificación celular.

Los pacientes homocigotos no tratados raramente sobreviven a la edad adulta. Pueden presentarse síntomas de insuficiencia coronaria y la muerte súbita es frecuente. En muchos niños se recomienda la aféresis de LDL

Tabla 104.7 Hiperlipoproteinemias

ENFERMEDAD	LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS	HALLAZGOS CLÍNICOS	GENÉTICA	INCIDENCIA ESTIMADA
Hipercolesterolemia familiar	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AD	1/500
Déficit familiar de apoB-100	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AD	1/1.000
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AR	<1/1.000.000
Sitosterolemia	LDL	Xantomas tendinosos, CC	AR	<1/1.000.000
Hipercolesterolemia poligénica	LDL	CC		¿1/30?
Hiperlipidemia combinada familiar	LDL, TG	CC	AD	1/200
Disbetalipoproteinemia familiar	LDL, TG	Xantomas tuberoeruptivos, vasculopatía periférica	AD	1/10.000
Quilomicronemia familiar (Frederickson tipo I)	TG↑↑	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	1/1.000.000
Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo IV)	TG↑	±CC	AD	1/500
Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo V)	TG↑↑	Xantomas ± CC	AD	
Déficit familiar de lipasa hepática	VLDL	CC	AR	<1/1.000.000

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CC, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

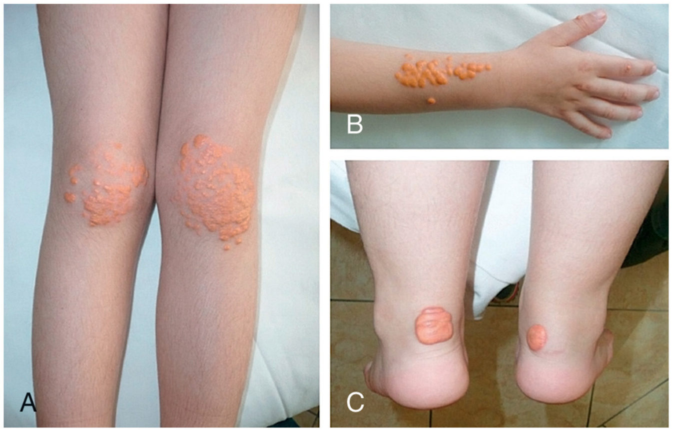

Fig. 104.10 **Hipercolesterolemia familiar homocigota.** Xantomas tendinosos en la rodilla **(A),** la muñeca **(B)** y el tendón de Aquiles **(C)** de un niño de 5 años con HF homocigota. *(Modificada de Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al.: Homozygous familial hypercholesterolaemia,* Lancet *379:1330, 2012.)*

Fig. 104.11 Xantomas palmares estriados. *(De Durrington P: Dyslipidaemia,* Lancet *362:717-731, 2003.)*

para eliminar selectivamente las partículas de LDL de la circulación porque enlentece la progresión de la aterosclerosis. El trasplante hepático también ha resultado útil para reducir los niveles de C-LDL, pero las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión son frecuentes. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa presentan una eficacia moderada, en función del tipo de defecto del LDL-R presente. El tratamiento combinado con *ezetimiba*, que bloquea selectivamente la absorción intestinal de colesterol, suele producir una mayor disminución de los niveles de LDL y ha sustituido en gran parte al uso de secuestradores de ácidos biliares. Los resultados iniciales de ensayos clínicos que estudiaron la inhibición de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales con *lomitapida* (fármaco oral) mostraron una reducción importante de todas las lipoproteínas apoB, incluyendo las LDL, pero el depósito de grasa hepática como efecto secundario limita en la actualidad su uso terapéutico. El *mipomersén* (inyección subcutánea), un oligonucleótido antisentido que se fija a la secuencia que codifica la apolipoproteína B, reduce la síntesis de apoB y, por tanto, también de VLDL y LDL. La concentración de colesterol LDL puede disminuir aproximadamente un 25% con este tratamiento. Entre los efectos adversos se encuentran síntomas seudogripales, esteatosis hepática y cirrosis.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

La HF heterocigota es una de las mutaciones de un único gen más frecuentes asociadas con síndromes coronarios agudos y CC aterosclerótica en adultos. Su prevalencia en la población mundial es de alrededor de 1/250 individuos, pero su frecuencia puede ser mayor en poblaciones concretas, como entre los francocanadienses, los afrikáners y los libaneses cristianos, debido al efecto fundador de nuevas mutaciones únicas. El efecto fundador observado en los judíos askenazíes puede rastrearse a través de un análisis de desequilibrio génico hasta una mutación inicial en Lituania en el siglo XV.

Las cardiopatías son las responsables de más de la mitad de todas las muertes en la sociedad occidental. La patogenia de la CC es tanto ambiental

Fig. 104.12 Xantomas eruptivos en la superficie extensora del antebrazo. *(De Durrington P: Dyslipidaemia,* Lancet *362:717–731, 2003.)*

como genética, y las complejas interrelaciones existentes determinan la expresión fenotípica de la enfermedad.

Como la HF heterocigota es una enfermedad codominante con una penetrancia casi completa, el 50% de los parientes de primer grado de los individuos afectados presentarán la enfermedad, así como el 25% de los parientes de segundo grado. Se estima que la HF afecta a 20 millones de personas en todo el mundo. Los síntomas de CC pueden presentarse a una edad media de 45-48 años en los varones y una década después en las mujeres. Las pruebas genéticas en los sujetos que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de HF son positivas de forma variable en función de la población de estudio, incluyendo a participantes pediátricos o adultos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha fijado como objetivo la búsqueda de estrategias de intervención individualizada para la HF debido al gran efecto conseguido sobre la morbilidad y la mortalidad. Un porcentaje de población relativamente pequeño representa un porcentaje desproporcionadamente alto del total de las ECV. La expresión clínica de la enfermedad es clara y el tratamiento es eficaz.

No se puede dejar de hacer hincapié en la importancia de los antecedentes familiares a la hora de sospechar la posibilidad de HF, especialmente por la tasa del 3% del cribado de colesterol para los niños en las consultas de atención primaria. Las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) aconsejan un cribado universal para el colesterol durante la infancia, aunque con poca aceptación y un gran desacuerdo. Cada vez hay más interés por las pruebas genéticas en personas con sospecha de HF, dada la variabilidad de los fenotipos basada en los genotipos. De hecho, el riesgo de CC en los pacientes con HF puede ser hasta 20 veces más alto que el de la población general.

Los niveles plasmáticos de C-LDL no permiten el diagnóstico inequívoco de HF heterocigota, pero los valores suelen ser el doble de los normales para la edad debido a la existencia de un alelo ausente o disfuncional. El programa estadounidense MED-PED (*Make Early Diagnosis-Prevent Early Death,* el diagnóstico precoz evita muertes prematuras), con base en Utah, ha formulado criterios diagnósticos. En Reino Unido (criterios de Simon Broome) y Holanda (criterios de la Dutch Lipid Clinic Network) existen criterios similares con variaciones menores. El diagnóstico en las familias con HF bien definida es previsible en función de los valores de corte de las LDL. Para diagnosticar a familias sin diagnóstico previo se deben utilizar criterios más estrictos y exigir pruebas sólidas de un patrón de herencia autosómica y valores de corte de LDL más elevados. Para una concentración

de colesterol total de 310 mg/dl, tan solo el 4% de los sujetos en la población general presentarán HF, mientras que el 95% de los adultos de primer grado de casos conocidos padecerán la enfermedad. La probabilidad matemática de padecer HF en el MED-PED, verificada por técnicas de genética molecular, se obtuvo de una cohorte de población estadounidense, y puede no ser aplicable a otros países.

La detección de unos niveles de colesterol muy elevados en un niño debe motivar el estudio de los familiares adultos de primer y segundo grado (cribado de colesterol en «cascada inversa»). En la población general, un niño menor de 18 años con una concentración de colesterol plasmático total de 270 mg/dl y/o C-LDL de 200 mg/dl posee un 88% de probabilidades de padecer HF (tabla 104.8). *El diagnóstico clínico formal de HF se basa en la presencia de dos o más familiares con elevación de la concentración de C-LDL* (los valores de corte del C-LDL del percentil 95 para los niños varían con la edad y son más bajos que en los adultos; v. tabla 104.9). Así pues, los criterios de una HF probable en un niño cuyos familiares de primer grado poseen HF conocida exigen solo una elevación moderada del colesterol total hasta cifras de 220 mg/dl (C-LDL, 160 mg/dl; tabla 104.8). El reto del diagnóstico de la HF infantil aumenta por la ausencia de estigmas clínicos, como los xantomas, que se emplean en los esquemas de Simon Broome y de la Dutch Lipid Clinic Network y resalta la tendencia hacia el diagnóstico genético.

El **tratamiento** de los niños con HF debe comenzarse con una dieta rigurosa baja en grasas (v. más adelante). La dieta como medida única no suele ser suficiente para reducir los niveles de colesterol plasmático a niveles aceptables (C-LDL <130 mg/dl). La ezetimiba bloquea la absorción de colesterol en el aparato gastrointestinal (GI) y sus efectos secundarios son leves. Los datos sugieren que la ezetimiba reduce el colesterol total 20-30 mg/dl. *Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son el tratamiento de elección de la HF debido a su eficacia elevada y al riesgo aceptable de sus efectos secundarios.* Existe la suficiente experiencia clínica con el uso de este tipo de fármacos en niños mayores de 10 años para documentar que son igual de eficaces tanto en los niños como en los adultos y que el riesgo de presentar elevación de las enzimas hepáticas y miositis no es superior al de los adultos. Otra clase de fármacos, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK-9), son anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de la PCSK-9 para regular a la baja al LDL-R. Estos fármacos estimulan los valores de LDL-R y dan lugar a un descenso notorio de las cifras plasmáticas de C-LDL. Los inhibidores de la PCSK-9 desempeñan cierto papel en los adultos con intolerancia a las estatinas y en aquellos en los que las estatinas logran efectos subterapéuticos. Su uso en niños aún está en fase experimental.

Déficit familiar de apoB-100

El déficit familiar de apoB-100 es una enfermedad autosómica dominante indistinguible de la HF heterocigota. Los niveles de colesterol LDL se encuentran elevados y los triglicéridos presentan valores normales. Los adultos a menudo presentan xantomas tendinosos y CC prematura. El déficit familiar de apoB-100 está causado por mutaciones en la región de unión del receptor de la apoB-100, el ligando del receptor de LDL, con una frecuencia estimada de 1/700 habitantes en las culturas occidentales. Suele deberse a la sustitución de glutamina por arginina en la posición 3500 de la apoB-100, lo que se traduce en una disminución de la capacidad del LDL-R para fijar C-LDL y, por tanto, afecta a su eliminación de la circulación. Las pruebas de laboratorio especializadas pueden distinguir el déficit familiar de apoB-100 de la HF, pero esta distinción no es necesaria, excepto con fines de investigación, ya que el tratamiento es el mismo.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

Esta rara enfermedad, producida por un defecto en la endocitosis hepática mediada por el LDL-R, se manifiesta clínicamente con hipercolesterolemia grave, con niveles intermedios entre los observados en la HF homocigota y heterocigota. Su frecuencia es desproporcionadamente superior en los sardos, y responde moderadamente al tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Sitosterolemia

Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la absorción intestinal excesiva de esteroles vegetales. La sitosterolemia está producida por mutaciones en el sistema transportador con *cassette* de unión a la adenosina trifosfato (ATP) (*ABCG5* o *ABCG8*), que es responsable de limitar la absorción de esteroles vegetales en el intestino delgado y estimular la excreción biliar de las pequeñas cantidades absorbidas. La concentración plasmática de colesterol puede encontrase muy elevada, lo que da lugar a xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura. Otras características son anemia hemolítica, macrotrombocitopenia (plaquetas grandes en número escaso) y hemorragias. El diagnóstico puede confirmarse comprobando la elevación de la concentración plasmática de sitosterol. El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no resulta eficaz, pero los inhibidores

Tabla 104.8 Porcentaje de jóvenes menores de 18 años que es de esperar que padezcan hipercolesterolemia familiar (HF) en función de la concentración de colesterol y la existencia de familiares próximos con HF

		PORCENTAJE CON HF A DICHO NIVEL			
		Grado de parentesco			
COL. TOTAL (mg/dl)	COL. LDL (mg/dl)	Primero	Segundo	Tercero	Población general
180	122	7,2	2,4	0,9	0,01
190	130	13,5	5,0	2,2	0,03
200	138	26,4	10,7	4,9	0,07
210	147	48,1	23,6	11,7	0,19
220	155	73,1	47,5	27,9	0,54
230	164	90,0	75,0	56,2	1,8
240	172	97,1	93,7	82,8	6,3
250	181	99,3	97,6	95,3	22,2
260	190	99,9	99,5	99,0	57,6
270	200	100,0	99,9	99,8	88,0
280	210	100,0	100,0	100,0	97,8
290	220	100,0	100,0	100,0	99,6
300	230	100,0	100,0	100,0	99,9
310	210	100,0	100,0	100,0	100,0

Col., colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad.

De Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics, *Am J Cardiol* 72:171–176, 1993.

Tabla 104.9 Concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos en la infancia y la adolescencia: medias y percentiles

	TRIGLICÉRIDOS TOTALES (mg/dl)					COLESTEROL TOTAL (mg/dl)					COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (mg/dl)					COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (mg/dl)*				
	5.°	media	75.°	90.°	95.°	5.°	media	75.°	90.°	95.°	5.°	media	75.°	90.°	95.°	5.°	10.°	25.°	media	95.°
Cordón umbilical	14	34	—	—	84	42	68	—	—	103	17	29	—	—	50	13	—	—	35	60
1-4 AÑOS																				
Niños	29	56	68	85	99	114	155	170	190	203	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Niñas	34	64	74	95	112	112	156	173	188	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5-9 AÑOS																				
Niños	28	52	58	70	85	125	155	168	183	189	63	93	103	117	129	38	42	49	56	74
Niñas	32	64	74	103	126	131	164	176	190	197	68	100	115	125	140	36	38	47	53	73
10-14 AÑOS																				
Niños	33	63	74	94	111	124	160	173	188	202	64	97	109	122	132	37	40	46	55	74
Niñas	39	72	85	104	120	125	160	171	191	205	68	97	110	126	136	37	40	45	52	70
15-19 AÑOS																				
Niños	38	78	88	125	143	118	153	168	183	191	62	94	109	123	130	30	34	39	46	63
Niñas	36	73	85	112	126	118	159	176	198	207	59	96	111	29	137	35	38	43	52	74

*Obsérvese que se usan percentiles diferentes para el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Los datos de sangre del cordón umbilical proceden de Strong W: Atherosclerosis: its pediatric roots. En Kaplan N, Stamler J, editors: *Prevention of coronary heart disease*, Philadelphia, 1983, WB Saunders. Los datos para los niños de 1-4 años de las tablas 6, 7, 20 y 2 y el resto de datos de las tablas 24, 25, 32, 33, 36, 3 en *Lipid research clinics population studies data book*, Vol. 1, "The prevalence study", NIH publication No. 86-1527. Washington, DC, 1980, National Institutes of Health.

de la absorción de colesterol, como la ezetimiba, y los secuestradores de ácidos biliares sí lo son.

Hipercolesterolemia poligénica

La elevación primaria del C-LDL entre los niños y los adultos suele ser poligénica. Los pequeños efectos de numerosos genes se ven afectados por influencias ambientales (dieta). La concentración de colesterol plasmático se encuentra ligeramente elevada y la concentración de triglicéridos es normal. La hipercolesterolemia poligénica aparece en familias que comparten un mismo estilo de vida, pero no sigue patrones hereditarios predecibles, como en los defectos de lipoproteínas debidos a alteraciones de un único gen. El tratamiento de los niños con hipercolesterolemia poligénica se dirige a la adopción de un estilo de vida saludable: reducir el consumo de grasas saturadas y totales y practicar al menos 1 hora diaria de alguna actividad física. Las medicaciones reductoras del colesterol raramente son necesarias.

Hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia

Hiperlipidemia combinada familiar

Se trata de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la elevación moderada del C-LDL plasmático y los triglicéridos y la disminución del C-HDL. La hiperlipidemia combinada familiar (HLCF) es el trastorno lipídico primario más frecuente y afecta a alrededor de 1/200 individuos. Los antecedentes familiares de cardiopatía prematura son generalmente positivos. Para realizar un diagnóstico formal se requiere que al menos dos familiares de primer grado posean signos de una de las tres variantes de dislipidemia: 1) percentil de C-LDL >90, 2) percentil de C-LDL y triglicéridos >90 y 3) percentil de triglicéridos >90. Los pacientes pueden cambiar de un fenotipo a otro. Los xantomas no son una característica de la HLCF. La elevación de los niveles plasmáticos de apoB y de partículas LDL densas pequeñas apoya el diagnóstico.

Los niños y los adultos con HLCF presentan adiposidad, hipertensión e hiperinsulinemia, signos indicativos de la presencia de un **síndrome metabólico**. El diagnóstico formal de este síndrome en los adultos, definido por el National Cholesterol Education Program (NCEP)'s Adult Treatment Panel III (ATP III), identifica 6 componentes principales: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin defectos en la tolerancia a la glucosa, signos de inflamación vascular y un estado protrombótico. Se estima que el 30% de los adultos con sobrepeso cumplen los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, incluido un 65% de pacientes con HLCF. Los hispanos y los habitantes del sudeste asiático del subcontinente indio son especialmente susceptibles. *En los niños no existe una definición oficial de síndrome metabólico.* Los valores de corte absolutos diagnósticos en los niños no tienen en cuenta variables continuas como la edad, la maduración sexual y la raza/etnia.

La HLCF y la diabetes tipo 2 comparten muchas de las características del síndrome metabólico, lo que sugiere que son dos entidades menos distintas de lo que se pensaba inicialmente. Los estudios de asociación genética revelan datos sobre un origen genético común. El solapamiento metabólico resultante se asocia con acumulación de grasa ectópica y resistencia a insulina. Los mecanismos que asocian la adiposidad visceral con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 no se conocen bien. Una posible explicación es que la carga del retículo endoplasmático debida a la obesidad conduce a la supresión de las señales del receptor insulínico y, por tanto, a la resistencia a la insulina y al aumento de la respuesta inflamatoria. Se desconoce la relación existente entre este proceso y la aterogénesis. Se asume que la hipercolesterolemia y, con menos seguridad, la hipertrigliceridemia confieren un riesgo de sufrir ECV a los pacientes con HLCF. Cuando se incluyen las características del síndrome metabólico en modelos logísticos, las características etiológicas compartidas se vuelven aparentes. La adiposidad visceral aumenta con la edad y su importancia en los niños como factor de riesgo de sufrir cardiopatías y diabetes es limitada por la relativa escasez de datos. Aunque con fines de investigación se realiza la medición longitudinal de la circunferencia de la cintura y de la grasa abdominal mediante RM, el índice de masa corporal (IMC) sigue siendo el método para evaluar la adiposidad en la práctica pediátrica.

El síndrome metabólico ilustra perfectamente la interacción entre la genética y los factores ambientales. La susceptibilidad genética resulta esencial para explicar la cardiopatía prematura en los pacientes con HLCF. Un estilo de vida poco sano, una dieta de mala calidad y la inactividad física contribuyen a la obesidad y a las características acompañantes del síndrome metabólico.

El pilar fundamental del tratamiento es la modificación del estilo de vida. Entre estas medidas se incluye una dieta baja en grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol, así como la reducción del consumo de azúcares procesados. El aumento del consumo diario de frutas y verduras resulta importante, al igual que realizar diariamente 1 hora de una actividad física moderada. El cumplimiento a menudo es un problema entre los niños y sus padres, pero los pequeños pasos graduales tienen más posibilidades de éxito que las estrategias agresivas para perder peso. Es muy importante que las personas al cuidado del niño participen en el proceso. Los niveles de triglicéridos plasmáticos suelen responder de modo considerable a la restricción dietética, en especial a la reducción en la cantidad de bebidas edulcoradas consumidas. Los niveles de colesterol plasmático pueden reducirse un 10-15%, pero si los niveles de C-LDL siguen siendo >160 mg/dl se debe considerar iniciar tratamiento farmacológico.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo III)

La disbetalipoproteinemia familiar (DBLF) está producida por mutaciones en el gen de la apoE, que, cuando se asocia a influencias ambientales (p. ej., dietas hipercalóricas, con alto contenido en grasas, o a una ingesta de alcohol elevada) resulta en un tipo de hiperlipidemia mixto. Los pacientes suelen presentar elevaciones de grado parecido del colesterol y los triglicéridos. El C-LDL suele encontrarse normal, a diferencia de otros cuadros con hipertrigliceridemia asociados con niveles reducidos de HDL. Esta rara enfermedad afecta aproximadamente a 1/10.000 personas. La apoE media la eliminación de los quilomicrones y las VLDL residuales de la circulación al unirse a los receptores de la superficie hepática. El gen polimórfico *APOE* se expresa en 3 isoformas: *apoE3, apoE2* y *apoE4. E4* es el alelo «normal» presente en la mayoría de la población. La isoforma *apoE2* posee una menor afinidad por el receptor LDL y su frecuencia es de alrededor de un 7%. Aproximadamente el 1% de la población es homocigota para *apoE2/E2,* la mutación más frecuente asociada con la DBLF, pero solo una minoría expresa la enfermedad. La expresión requiere enfermedades precipitantes, como diabetes, obesidad, nefropatías o hipotiroidismo. Los pacientes homocigotos para *apoE4/E4* corren más riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y demencia secundaria a traumatismos cefálicos relacionados con deportes.

La mayoría de los pacientes con DBLF presentan en la vida adulta xantomas característicos. Los xantomas tuberoeruptivos parecen racimos de uvas pequeñas sobre las rodillas, las nalgas y los codos. También es típico observar una importante descoloración amarillenta de los pliegues de las manos (xantomas palmares). La aterosclerosis, que a menudo se presenta como vasculopatía periférica, suele manifestarse en la cuarta o quinta década. Los niños pueden presentar una erupción menos característica, que suele ocurrir tras una enfermedad precipitante.

El diagnóstico de DBLF se establece mediante electroforesis de lipoproteínas, que muestra una banda beta ancha que contiene lipoproteínas residuales. La medición directa de las VLDL mediante ultracentrifugación puede realizarse en laboratorios especializados en lípidos. Una relación VLDL/triglicéridos totales >0,3 apoya el diagnóstico. Puede efectuarse el tipado del gen *APOE* para evaluar la homocigosidad *apoE2,* lo que confirma el diagnóstico en presencia de los hallazgos físicos característicos. Un resultado negativo no descarta necesariamente la enfermedad, ya que otras mutaciones del gen *APOE* pueden producir manifestaciones incluso más graves.

El tratamiento farmacológico de la DBLF es necesario para reducir la probabilidad de padecer aterosclerosis sintomática en los adultos. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el ácido nicotínico y los fibratos resultan eficaces. La DBLF responde bien a las restricciones dietéticas recomendadas.

Hipertrigliceridemias

Las enfermedades familiares de las lipoproteínas ricas en triglicéridos comprenden variantes tanto frecuentes como raras del sistema de **clasificación de Frederickson**. Entre estas enfermedades se encuentran la quilomicronemia familiar (tipo I), la hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) y la más grave hipertrigliceridemia y quilomicronemia combinada (tipo V). El déficit de lipasa hepática también produce una hiperlipidemia combinada similar.

Quilomicronemia familiar (hiperlipidemia de tipo I)

Este raro defecto de un único gen, al igual que la HF, se debe a mutaciones que afectan a la eliminación de lipoproteínas apoB. El déficit o la ausencia de LPL o su cofactor apoC-II, que facilita la lipólisis por la LPL, produce una elevación importante de los quilomicrones plasmáticos ricos en triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL se encuentran disminuidos. Como la eliminación de estas partículas se encuentra muy reducida, el plasma presenta un aspecto turbio incluso después de periodos de ayuno prolongado (fig. 104.13). La quilomicronemia debida al déficit de LPL se asocia con una elevación leve de los triglicéridos, lo que no ocurre cuando

Fig. 104.13 Plasma con aspecto lechoso de un paciente con dolor abdominal agudo. *(De Durrington P: Dyslipidaemia*, Lancet *362:717–731, 2003.)*

la causa es el déficit o la ausencia de apoC-II. Ambas son enfermedades autosómicas recesivas y su frecuencia es de aproximadamente 1/1.000.000. La enfermedad suele manifestarse en la infancia con pancreatitis aguda. Pueden aparecer xantomas eruptivos en los brazos, las rodillas y las nalgas y puede cursar con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se establece midiendo la actividad lipolítica de triglicéridos. El **tratamiento** de la quilomicronemia consiste en la restricción total de la grasa de la dieta y en la administración de suplementos de vitaminas liposolubles. Los triglicéridos de cadena media que son absorbidos por el sistema venoso portal pueden aumentar la ingesta de grasa total, y la administración de aceites de pescado puede resultar beneficiosa.

Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipidemia de tipo IV)

La hipertrigliceridemia familiar (HTGF) es una enfermedad autosómica dominante de etiología desconocida que se presenta en aproximadamente 1/500 personas. Se caracteriza por una elevación de los triglicéridos plasmáticos superior al percentil 90 (250-1.000 mg/dl). A menudo se acompaña de una ligera elevación del colesterol plasmático y una disminución de las HDL. La HTGF no suele manifestarse hasta la edad adulta, aunque se expresa en alrededor del 20% de los niños afectados. A diferencia de la HLCF, se cree que la HTGF no es muy aterogénica. Lo más probable es que esté causada por un catabolismo defectuoso de las VLDL o, menos a menudo, por la producción excesiva de este tipo de lipoproteínas.

Para establecer el diagnóstico se debe contar con al menos un familiar de primer grado afectado de hipertrigliceridemia. La HTGF debe distinguirse de la HLCF y de la DBLF, ya que requieren un tratamiento más enérgico para evitar la enfermedad coronaria o la vasculopatía periférica. La diferenciación suele ser posible por la clínica, ya que la HTGF se acompaña de niveles de C-LDL más bajos, pero la medición de unos niveles normales de apoB puede resultar útil en las situaciones ambiguas.

En ocasiones puede observarse una hipertrigliceridemia más grave caracterizada por niveles elevados de quilomicrones y de partículas VLDL (**tipo V** de Frederickson). La concentración de triglicéridos a menudo es >1.000 mg/dl. La enfermedad no suele encontrarse en los niños. A diferencia de la quilomicronemia (**tipo I** de Frederickson), no existe déficit de apoC-II o LPL. A diferencia de los pacientes con hipertrigliceridemia de **tipo IV**, estos pacientes a menudo desarrollan xantomas eruptivos en

Tabla 104.10 Causas secundarias de hiperlipidemia
HIPERCOLESTEROLEMIA
Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Colestasis
Anorexia nerviosa
Fármacos: progesterona, tiazidas, carbamazepina, ciclosporina
HIPERTRIGLICERIDEMIA
Obesidad
Diabetes tipo 2
Alcohol
Insuficiencia renal
Sepsis
Estrés
Síndrome de Cushing
Embarazo
Hepatitis
SIDA, inhibidores de proteasas
Fármacos: esteroides anabolizantes, β-bloqueantes, estrógenos, tiazidas
LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD DISMINUIDAS
Tabaquismo
Obesidad
Diabetes tipo 2
Malnutrición
Fármacos: β-bloqueantes, esteroides anabolizantes

la edad adulta. La primera manifestación de la enfermedad puede ser una pancreatitis aguda. Al igual que ocurre con otras hipertrigliceridemias, la ingesta excesiva de alcohol y el tratamiento estrogénico pueden agravar la enfermedad.

Las causas secundarias de *hipertrigliceridemia transitoria* deben descartarse antes de establecer el diagnóstico de HTGF. La hipertrigliceridemia puede empeorar con dietas ricas en azúcares e hidratos de carbono simples, por una ingesta excesiva de alcohol y por tratamientos estrogénicos. En los adultos y en los adolescentes se debe descartar un consumo excesivo de bebidas gaseosas y edulcoradas, ya que es frecuente encontrar a personas que toman diariamente bebidas extragrandes o muchas latas de refresco. Cuando cesa esta práctica, muchas veces se observa una espectacular reducción de los niveles de triglicéridos, así como una pérdida de peso entre los que padecían obesidad. Los niveles de C-HDL tienden a aumentar a medida que el IMC se estabiliza.

Entre las enfermedades pediátricas asociadas con hiperlipidemia se encuentran el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la atresia biliar, las enfermedades por depósito de glucógeno, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Tay-Sachs, el lupus eritematoso diseminado, la hepatitis y la anorexia nerviosa (tabla 104.10). Ciertos fármacos empeoran la hiperlipidemia, como la isotretinoína, los diuréticos tiazídicos, los antipsicóticos de segunda generación, los anticonceptivos orales, los corticoides, los β-bloqueantes, los inmunosupresores y los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia infantil raramente requiere medicación, a no ser que persistan niveles >1.000 mg/dl aun después de reducir las grasas, los azúcares y los hidratos de carbono de la dieta y realizar mayor actividad física. En estos pacientes, el objetivo es evitar los episodios de pancreatitis. La utilización de fibratos (ácido fenofíbrico) y niacina, habitual en los adultos con hipertrigliceridemia, no se recomienda en los niños. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestran una eficacia variable para reducir los niveles de triglicéridos, y existe bastante más experiencia que documenta la seguridad y la eficacia de este tipo de fármacos hipolipemiantes en los niños. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado en adultos el uso de aceites de pescado con y sin receta médica como tratamiento complementario de la dieta en el tratamiento de las hipertrigliceridemias graves.

Déficit de lipasa hepática

El déficit de lipasa hepática es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente que produce una elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. La lipasa hepática hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos en VLDL residuales e IDL, lo que evita su conversión en LDL. Las concentraciones de C-HDL suelen estar elevadas en vez de reducidas, lo que sugiere el diagnóstico. La confirmación de laboratorio se establece midiendo la actividad de la lipasa hepática en plasma heparinizado.

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad

Hipoalfalipoproteinemia primaria

La disminución aislada del C-HDL es una enfermedad familiar que a menudo sigue un patrón que sugiere una herencia autosómica dominante, pero puede presentarse sin que existan antecedentes familiares. Es la enfermedad más frecuente del metabolismo de las HDL. Se define como una concentración de C-HDL inferior al percentil 10 según sexo y edad, con cifras plasmáticas normales de C-LDL y triglicéridos. La relación entre esta enfermedad y el desarrollo más rápido de aterosclerosis es incierta. La hipoalfalipoproteinemia primaria parece relacionarse con la reducción de la síntesis de apoA-I y el aumento del catabolismo de las HDL. Se deben descartar causas secundarias de reducción del C-HDL, como el síndrome metabólico, y enfermedades raras como el déficit de LCAT y la enfermedad de Tangier.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

Se trata de una enfermedad rara que confiere una reducción del riesgo para CC a los miembros de la familia. La concentración plasmática de C-HDL supera los 80 mg/dl.

Déficit familiar de apolipoproteína A-I

Las mutaciones del gen *apoA-I* pueden resultar en la ausencia completa de HDL plasmática. Las HDL nacientes se producen en el hígado y en el intestino delgado. El colesterol libre de las células periféricas es esterificado por la LCAT, lo que permite la formación de partículas de HDL maduras. La apoA-I es necesaria para la función enzimática normal de la LCAT. El acúmulo resultante de colesterol libre en la circulación da lugar con el tiempo a la formación de opacidades corneales, xantomas planos y aterosclerosis prematura. Algunos pacientes, sin embargo, pueden presentar mutaciones de *apoA-I* que resultan en un catabolismo muy rápido de las proteínas, no asociado con aterogénesis, a pesar de presentar niveles de C-HDL de 15-30 mg/dl.

Enfermedad de Tangier

Se trata de una enfermedad autosómica codominante asociada con niveles de C-HDL <5 mg/dl. Está producida por mutaciones de la ABCA1, una proteína que facilita la unión del colesterol celular a apoA-I. El resultado es la acumulación de colesterol libre en el sistema reticuloendotelial, que produce hepatoesplenomegalia y unas amígdalas hipertróficas y anaranjadas características. La neuropatía periférica intermitente puede producirse por el acúmulo de colesterol en las células de Schwann. El diagnóstico debe sospecharse en los niños con amígdalas hipertróficas de color anaranjado y niveles de C-HDL extremadamente reducidos.

Déficit familiar de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)

Las mutaciones que afectan a la LCAT interfieren en la esterificación del colesterol, lo que impide la formación de partículas HDL maduras. Este trastorno se asocia con el catabolismo rápido de apoA-I. El colesterol libre circulante en plasma se encuentra muy elevado, lo que se traduce en la formación de opacidades corneales y unos niveles de C-HDL <10 mg/dl. El déficit parcial de LCAT se conoce como enfermedad «con ojo de pez». El déficit completo cursa con anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva al inicio de la vida adulta. Se cree que esta rara enfermedad no produce aterosclerosis prematura. La confirmación mediante pruebas de laboratorio se basa en la demostración de la disminución de la esterificación plasmática de colesterol.

Déficit de proteína transportadora de ésteres de colesteril

Las mutaciones que afectan al gen *CETP* se localizan en el cromosoma 16y21. La proteína transportadora de ésteres de colesteril (CETP) facilita la transferencia de lipoproteínas entre las HDL maduras y las VLDL y los quilomicrones, regulando de ese modo la cantidad de colesterol que va a transportarse al hígado para ser excretado con la bilis. Alrededor de la mitad de las partículas de HDL maduras son eliminadas de la circulación por los receptores de HDL presentes en la superficie hepática. La otra mitad de los ésteres de colesteril del núcleo de las HDL se intercambia con triglicéridos en el núcleo de las lipoproteínas apoB (VLDL, IDL, LDL) para su transporte al hígado. El déficit homocigoto de CETP se ha observado en grupos de poblaciones japonesas con niveles de C-HDL muy elevados (>150 mg/dl).

Trastornos asociados a concentraciones bajas de colesterol

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB y del colesterol intracelular se asocian con hipocolesterolemia.

Abetalipoproteinemia

Esta enfermedad autosómica recesiva infrecuente está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína microsómica de transporte de triglicéridos, necesaria para el transporte de lípidos a los quilomicrones nacientes en el intestino delgado y a las VLDL en el hígado. El resultado es la ausencia de quilomicrones, VLDL, LDL y apoB, y niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos plasmáticos. La malabsorción de grasa, la diarrea y las alteraciones del crecimiento se presentan al inicio de la edad infantil. La degeneración espinocerebelosa, secundaria al déficit de vitamina E, se manifiesta con pérdida de los reflejos tendinosos profundos que progresa a ataxia y espasticidad de las extremidades inferiores en la vida adulta. Los pacientes con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentaria progresiva asociada con una reducción de la visión nocturna y de la visión de colores, que con el tiempo progresa a ceguera. Los síntomas neurológicos y la retinopatía pueden confundirse con la **ataxia de Friedreich**. La diferenciación entre estas entidades se realiza por la presencia de malabsorción y acantocitosis en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con abetalipoproteinemia. Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado de la malabsorción de las vitaminas liposolubles, como las vitaminas E, A y K. *El tratamiento precoz con suplementos vitamínicos, en especial de vitamina E, puede enlentecer el desarrollo de secuelas neurológicas*. La vitamina E es transportada normalmente desde el intestino delgado hacia el hígado a través de los quilomicrones, donde depende de la vía endógena de las VLDL para ser repartida a la circulación y a los tejidos periféricos. Los padres de los niños con abetalipoproteinemia poseen niveles plasmáticos normales de apoB y lípidos.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia familiar homocigota cursa con síntomas muy parecidos a los de la abetalipoproteinemia, pero el patrón hereditario es autosómico codominante. La enfermedad está producida por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de apoB-100. Se distingue de la abetalipoproteinemia en que los padres heterocigotos de los probandos poseen concentraciones plasmáticas de C-LDL y apoB inferiores a la mitad de los valores normales. Los pacientes heterocigotos no presentan síntomas ni secuelas.

La incapacidad selectiva de secretar apoB-48 del intestino delgado produce un trastorno similar a la abetalipoproteinemia o a la hipobetalipoproteinemia homocigota. En este trastorno, que en ocasiones se denomina **enfermedad de Anderson**, la deficiente absorción de quilomicrones produce esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. La concentración plasmática de apoB-100 se encuentra en valores normales en esta enfermedad, gracias a la secreción hepática normal.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Los pacientes con síndrome de Smith-Lemli-Opitz (**SSLO**) a menudo presentan anomalías congénitas múltiples y retraso del desarrollo causado por la disminución de la concentración de colesterol y de precursores acumulados (tablas 104.11 y 104.12) (v. cap. 606.2). El análisis genealógico familiar revela un patrón hereditario autosómico recesivo. Las mutaciones del gen *DHCR7* (7-deshidrocolesterol-Δ7 reductasa) producen un déficit de la enzima microsomal DHCR7, que es necesaria para completar el último paso de la síntesis del colesterol. Se desconoce por qué los defectos en la síntesis del colesterol producen malformaciones congénitas, pero, como el colesterol es un componente fundamental de la mielina y un colaborador para la transducción de la señal en el sistema nervioso en desarrollo, el desarrollo neurológico se encuentra gravemente alterado. La incidencia del SSLO se estima en 1/20.000-60.000 nacimientos en la población blanca, con cifras algo más elevadas en hispanos y más reducidas en los pacientes de ascendencia africana.

Pueden producirse abortos espontáneos de los fetos con SSLO. Los pacientes con SSLO de **tipo II** a menudo fallecen al final del periodo neonatal. La supervivencia es poco probable cuando la concentración de colesterol plasmático es <20 mg/dl. Las mediciones de laboratorio deben realizarse mediante cromatografía de gases, ya que las técnicas estándar para el análisis de las lipoproteínas miden los precursores del colesterol, lo que puede arrojar un resultado falso positivo. Los casos más leves pueden no manifestarse hasta la infancia tardía. Las características fenotípicas varían desde la microcefalia, las malformaciones cardiacas y cerebrales y los fallos multiorgánicos hasta las manifestaciones dismórficas más sutiles y el retraso leve del desarrollo. El **tratamiento** consiste en los suplementos de colesterol (yema de huevo) y los

Tabla 104.11 Principales características clínicas del síndrome de Smith-Lemli-Opitz: anomalías frecuentes (>50% de los pacientes)

CRANEOFACIALES
Microcefalia
Blefaroptosis
Anteversión de las narinas
Retromicrognatia
Implantación baja y rotación posterior de los pabellones auriculares
Hendidura palatina en la línea media
Crestas alveolomaxilares amplias
Cataratas (<50%)
ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS
Sindactilia de los dedos de los pies II/III
Polidactilia postaxial (<50%)
Deformidad en equinovaro (<50%)
ANOMALÍAS GENITALES
Hipospadias
Criptorquidia
Ambigüedad sexual (<50%)
DESARROLLO
Retraso del crecimiento prenatal y posnatal
Problemas de alimentación
Deterioro mental
Trastornos del comportamiento

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, *Neuropediatrics* 32:113–122, 2001.

Tabla 104.12 Malformaciones características de los órganos internos en pacientes con afectación grave por síndrome de Smith-Lemli-Opitz

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hipoplasia del lóbulo frontal
Dilatación de los ventrículos
Agenesia del cuerpo calloso
Hipoplasia cerebelosa
Holoprosencefalia
CARDIOVASCULARES
Canal auriculoventricular
Comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*
Conducto arterioso permeable
Comunicación interventricular membranosa
APARATO URINARIO
Hipoplasia o aplasia renal
Quistes renales corticales
Hidronefrosis
Duplicación ureteral
GASTROINTESTINALES
Enfermedad de Hirschsprung
Estenosis pilórica
Dismotilidad refractaria
Hepatopatía colestásica y no colestásica progresiva
PULMONARES
Hipoplasia pulmonar
Lobulación anormal
ENDOCRINAS
Insuficiencia suprarrenal

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, *Neuropediatrics* 32:113–122, 2001.

inhibidores de la HMG-CoA reductasa para evitar la síntesis de precursores tóxicos proximales al bloqueo enzimático.

Trastornos del metabolismo intracelular del colesterol

Xantomatosis cerebrotendinosa

Esta enfermedad autosómica recesiva se presenta clínicamente al final de la adolescencia con xantomas tendinosos, cataratas y neurodegeneración progresiva. Está producida por la acumulación tisular de ácidos biliares intermedios que son derivados hacia colestanol debido a mutaciones en el gen de la esterol 27-hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis mitocondrial normal de ácidos biliares en el hígado. El tratamiento precoz con ácido quenodesoxicólico reduce los niveles de colesterol y evita el desarrollo de síntomas.

Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol y enfermedad de Wolman

Estas enfermedades autosómicas recesivas se deben a la ausencia de lipasa ácida lisosómica. Una vez que el colesterol LDL es incorporado al interior celular mediante endocitosis, se transfiere a los lisosomas, donde es hidrolizado por la lipasa lisosómica. La falta de hidrólisis por la ausencia total de la enzima produce la acumulación intracelular de ésteres de colesteril. La hepatoesplenomegalia, la esteatorrea y el retraso del crecimiento aparecen al inicio de la infancia, y la muerte suele tener lugar al año de vida. En la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, una variante menos grave de la enfermedad de Wolman, existe actividad baja, pero detectable, de la lipasa ácida (v. cap. 104.4).

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Este trastorno del transporte intracelular de colesterol se caracteriza por el acúmulo de colesterol y esfingomielina en el SNC y el sistema reticuloendotelial. La muerte debida a esta enfermedad neurológica autosómica recesiva suele tener lugar en la adolescencia (v. cap. 104.4).

Patrones de lipoproteínas en niños y adolescentes

En la tabla 104.9, adaptada principalmente de los Lipid Research Clinics Population Studies, se expone la distribución de las concentraciones de lipoproteínas en los jóvenes estadounidenses de varias edades. La concentración plasmática de colesterol total aumenta rápidamente desde los 68 mg/dl al nacer hasta una concentración prácticamente del doble al finalizar el periodo neonatal. Hasta llegar a la pubertad tiene lugar una elevación muy gradual de la concentración de colesterol total, hasta alcanzar una concentración media de 160 mg/dl. Durante la pubertad, la concentración de colesterol total disminuye. En los varones, este descenso se debe a una pequeña reducción del C-HDL, y en las mujeres es secundario a la ligera disminución del C-LDL. Los niveles plasmáticos de colesterol pueden analizarse razonablemente bien a medida que crece el paciente.

La elevación de los niveles de colesterol tiende a agruparse en familias, lo que refleja las influencias genéticas y ambientales.

Entre los niños y los adolescentes se considera aceptable una concentración de colesterol total <170 mg/dl, limítrofe de 170-199 mg/dl y elevada si es >200 mg/dl. La concentración de C-LDL se considera normal para valores <110 mg/dl, limítrofe de 110-129 mg/dl y elevada si es >130 mg/dl. Los niveles de C-HDL deben ser >40 mg/dl.

Cribado del colesterol plasmático

En 2011, la AAP comenzó recomendando un abordaje universal para el cribado del colesterol en todos los niños. Recomendaron obtener un perfil lipídico en todos los niños entre los 9 y los 11 años de vida y posteriormente otro entre los 17 y los 21 años, ya que la concentración de colesterol puede variar después de la pubertad. Sin embargo, si un niño hubiese cumplido los criterios selectivos de las recomendaciones anteriores basadas en el riesgo (arteriopatía coronaria prematura en uno de los progenitores o de los abuelos, progenitor con una concentración de colesterol >240 mg/dl), el cribado se habría realizado tan pronto como a los 2 años de vida. Los datos también indican que la obtención de un perfil lipídico sin ayunas puede ser igual de útil para detectar dislipidemias genéticas graves como un perfil lipídico en ayunas y, por tanto, esto se puede emplear como la primera prueba de cribado en los niños. Los perfiles lipídicos en ayunas también pueden emplearse dependiendo de las preferencias de los padres, los niños o los médicos, en especial si se sospecha hipertrigliceridemia, ya que los triglicéridos se ven más afectados por el ayuno. Los perfiles lipídicos anómalos deben repetirse, y especialmente cuando preocupan los triglicéridos, el segundo perfil debe obtenerse a las dos semanas o más y en ayunas. No se instaurará

un tratamiento diferente a la modificación del estilo de vida basándose en una sola determinación del perfil lipídico.

Valoración del riesgo y tratamiento de la hiperlipidemia

El NCEP recomienda un abordaje basado en la población para adoptar un estilo de vida saludable aplicable a todos los niños y un abordaje individualizado dirigido a los niños con factores de riesgo elevado (fig. 104.14). La AAP hace hincapié en el mantenimiento de un estilo de vida saludable más que en la disminución intensiva del peso.

Todos los niños con dislipidemias deben clasificarse en función de la presencia de factores de riesgo alto o moderado para determinar el tratamiento definitivo. Los **factores de riesgo alto** son los siguientes: hipertensión que precise tratamiento farmacológico (presión arterial ≥ percentil 99 + 5 mmHg), tabaquismo en la actualidad, IMC ≥ percentil 97, presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2, nefropatía crónica, trasplante cardiaco ortotópico y/o enfermedad de Kawasaki con aneurismas presentes. Entre los **factores de riesgo moderado** se encuentran los siguientes: hipertensión arterial que no precise tratamiento farmacológico, IMC ≥ percentil 95 pero ≤ percentil 97, C-HDL <40 mg/dl, enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios en remisión, enfermedad inflamatoria crónica, infección por VIH y/o presencia de síndrome nefrótico.

El tratamiento inicial de la dislipidemia en un niño siempre comienza con modificaciones del estilo de vida durante un periodo de 6 meses, concretamente cambios en la dieta y en los patrones de actividad física. El sobrepeso supone un riesgo especial de ECV debido a la estrecha asociación con el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Aunque no existe una definición estandarizada del síndrome metabólico en la juventud, es probable que la mitad de los niños con obesidad grave sufran resistencia a la insulina. Los datos del proyecto CARDIAC revelaron que el 49% de los niños de quinto grado con exantema hiperpigmentado de acantosis *nigricans* presentaban 3 o más factores del sín-

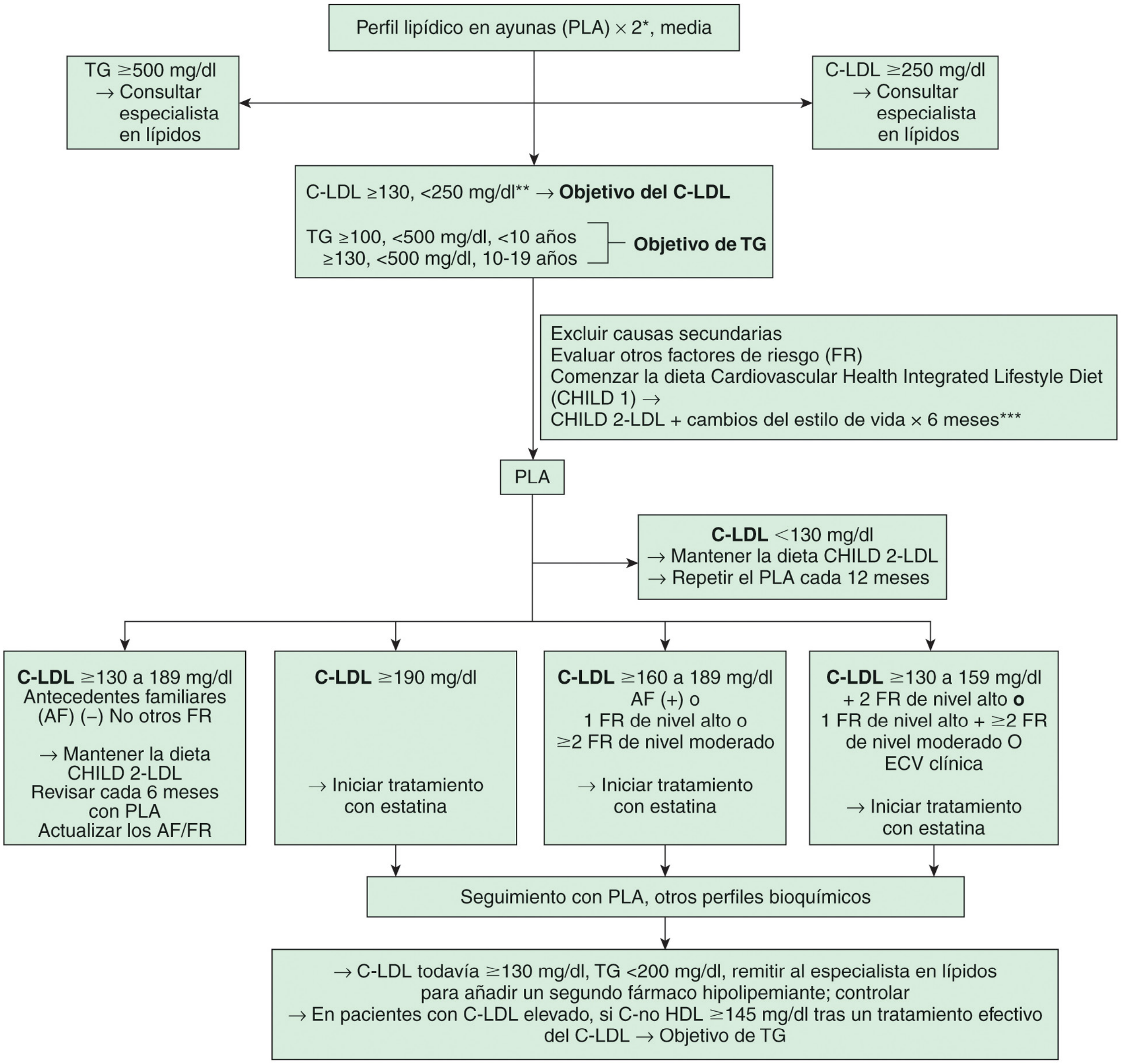

* Obtener PLA separados al menos 2 semanas, pero no más de 3 meses.
** El uso de tratamiento farmacológico se limita a los niños ≥10 años con perfiles de riesgo definidos.
*** En un niño con concentración de C-LDL >190 mg/dl y otros FR, se puede acortar el tiempo de prueba de la dieta CHILD 2-LDL.

Fig. 104.14 Algoritmo para el tratamiento de la dislipidemia: objetivo del C-LDL (colesterol de lipoproteína de baja densidad). Nota: los valores están en mg/dl. Para la conversión a unidades del SI, dividir los resultados por el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el colesterol no HDL por 38,6; para los triglicéridos (TG), dividir por 88,6. *(Del US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. NIH Publication No. 12-7486A, Oct 2012, Fig 9-1.)*

Tabla 104.13 Fármacos empleados en el tratamiento de la hiperlipidemia

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	DOSIS INICIAL
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	↓ síntesis de colesterol y VLDL ↑ receptores hepáticos de LDL	Elevación de las LDL	5-80 mg/24 h, antes de acostarse
Secuestradores de ácidos biliares:	↑ bilis y excreción	Elevación de las LDL	
Colestiramina			4-32 g/día
Colestipol			5-40 g/día
Ácido nicotínico	↓ síntesis hepática de VLDL	Elevación de las LDL Elevación de los TG	100-2.000 mg/8 h
Derivados del ácido fíbrico: Gemfibrozilo	↑ LPL ↓ VLDL	Elevación de los TG	600 mg/12 h
Aceites de pescado	↓ producción de VLDL	Elevación de los TG	3-10 g/día
Inhibidores de la absorción de colesterol: Ezetimiba	↓ absorción intestinal de colesterol	Elevación de las LDL	10 mg/día

LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

drome de resistencia a la insulina cuando se empleaba la definición usada clásicamente en los adultos, que incluye signos de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, C-HDL <40 mg/dl y triglicéridos >150 mg/dl, además de obesidad.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-1 **(CHILD-1)** es el primer nivel de cambio dietético recomendado para todos los niños con dislipidemia. La dieta CHILD-1 está diseñada especialmente para niños con factores de riesgo de cardiopatía coronaria y se centra en limitar el colesterol de la dieta a no más de 300 mg/día, limitar el consumo de bebidas azucaradas, consumir leche desnatada o semidesnatada, evitar alimentos con alto contenido en grasa de tipo *trans,* limitar el consumo de alimentos con alto contenido en sodio y fomentar el consumo de alimentos ricos en fibra. Las recomendaciones específicas dependen de la edad del niño.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-2 **(CHILD-2)** se recomienda cuando fracasa la dieta CHILD-1. Aunque es parecida en muchos aspectos a la dieta CHILD-1, la dieta CHILD-2 se centra en un tipo de dislipidemia específico; la dieta **CHILD-2 LDL** se recomienda para niños con elevación de la concentración de LDL y la dieta **CHILD-2 TG** está indicada para niños con elevación de los triglicéridos. Las recomendaciones básicas de consumo de calorías de la dieta CHILD-2 son las siguientes: solo el 25-30% de las calorías deben provenir de las grasas, las grasas saturadas deben suponer ≤7% de las calorías, las grasas monoinsaturadas deben suponer alrededor del 10% de las calorías y se debe consumir menos de 200 mg/día de colesterol. Cuando se recomienda la dieta CHILD-2 LDL, se hace hincapié en el consumo de esteroles vegetales y fibra hidrosoluble. Si se recomienda la dieta CHILD-2 TG, se hace hincapié en aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3 y de hidratos de carbono complejos en lugar de simples.

Si se siguen estas recomendaciones dietéticas, se consumen las calorías suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo óptimos sin favorecer la obesidad. El cumplimiento por parte del niño o de sus cuidadores supone un desafío. Los niños aprenden los hábitos alimentarios de sus padres. La adopción con éxito de un estilo de vida más saludable es mucho más probable si las comidas y los aperitivos servidos en casa se preparan para toda la familia en vez de para un único hijo. En ocasiones se debe recordar a los abuelos y a otros familiares distintos a los padres que no consientan caprichos a los niños que deben seguir una dieta restringida. Además, el incremento de la obesidad está haciendo que algunos distritos escolares limiten la disponibilidad de bebidas edulcoradas y ofrezcan en sus cafeterías ofertas más nutritivas.

Los cambios en los hábitos de actividad física también son una parte importante de la modificación inicial del estilo de vida. La National Association for Sport and Physical Education (NASPE) recomienda que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física apropiada para su edad durante la mayoría de los días de la semana. Se desaconsejan los periodos de inactividad prolongada (de 2 horas o más) durante el día, como, por ejemplo, ver televisión u otras actividades con pantallas durante más de 2 horas.

Tratamiento farmacológico. Véanse las tablas 104.13 y 104.14.

El tratamiento farmacológico con fármacos que reducen el colesterol sigue siendo el pilar del tratamiento de los niños que no responden a un periodo de 6 meses de cambio riguroso del estilo de vida. Se debe considerar el tratamiento farmacológico cuando se cumpla una de las siguientes condiciones (v. también fig. 104.14):

- La concentración de colesterol LDL es >190 mg/dl.
- La concentración de colesterol LDL es >160 mg/dl *y* existe 1 factor de riesgo elevado *y/o* al menos 2 factores de riesgo moderado.
- La concentración de LDL colesterol es >130 mg/dl *y* existen al menos 2 factores de riesgo elevado *o* 1 factor de riesgo elevado y al menos 2 factores de riesgo moderado o signos de arteriopatía coronaria (APC).

Los **inhibidores de la HMG-CoA reductasa,** conocidos también como «estatinas», son muy eficaces para reducir la concentración de colesterol LDL y reducir la inflamación de la placa, y disminuyen, por tanto, la probabilidad de sufrir un episodio coronario agudo en un adulto con factores de riesgo

Tabla 104.14 Efectos adversos de los fármacos hipolipidemiantes

ESTATINAS Mialgia, miositis, elevaciones de transaminasas, disfunción hepática, aumento del riesgo de diabetes mellitus **Raros:** rabdomiólisis, ictus hemorrágico
EZETIMIBA Diarrea, artralgia, rabdomiólisis, hepatitis, pancreatitis, trombocitopenia
INHIBIDORES DE LA PCSK9 Nasofaringitis, infecciones de vías respiratorias altas, gripe, lumbalgia, reacciones en el punto de inyección, exantema, reacciones alérgicas cutáneas, efectos cognitivos, anticuerpos antifármacos
SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES Estreñimiento, pirosis, náuseas, eructos, distensión abdominal Los efectos adversos son más frecuentes con colestipol y colestiramina y pueden disminuir con el paso del tiempo.
DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO Trastornos gastrointestinales (GI), colelitiasis, hepatitis, miositis
NIACINA Rubefacción cutánea, trastornos GI, visión borrosa, cansancio, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, toxicidad hepática, exacerbación de úlceras pépticas Los efectos adversos, en especial la rubefacción, aparecen con más frecuencia con productos de liberación inmediata. **Raros:** sequedad de ojos, hiperpigmentación
ACEITE DE PESCADO Eructos, dispepsia, regusto desagradable

De *The Medical Letter:* Lipid-lowering drugs, *Med Lett* 58:133-140, 2016 (Table 2, p 136).

a las pocas semanas de iniciar la medicación. En conjunto, su mecanismo de acción es el bloqueo de la biosíntesis intrahepática de colesterol, lo que estimula la producción de más receptores de LDL en la superficie celular y facilita la captación de C-LDL del torrente sanguíneo. El Adult Treatment Panel del NCEP aconseja reducir de modo agresivo las LDL hasta valores inferiores a 70 mg/dl en los pacientes con APC conocida. Esta información es importante porque los niños que cumplen criterios para iniciar medicación reductora del colesterol casi siempre habrán heredado la enfermedad de un padre. No resulta infrecuente que durante el cuidado del niño surja la posibilidad de realizar un cribado y tratamiento en los padres y abuelos. Las estatinas son igual de eficaces en los niños, en los que pueden reducir a la mitad la concentración de C-LDL cuando sea necesario. Se considera que son el tratamiento de primera elección en los niños que cumplen criterios para recibir tratamiento farmacológico. También producen una disminución moderada de los triglicéridos y una elevación desigual del C-HDL. Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta sus efectos secundarios, principalmente la disfunción hepática y más raramente la rabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos que indiquen que las complicaciones sean más frecuentes en los niños que en los adultos, y las molestias en los músculos esqueléticos no parecen ser un problema importante. Pueden producirse interacciones medicamentosas, por lo que se debe prestar especial atención a los fármacos que toma el niño para evitar la potenciación de los efectos secundarios mencionados anteriormente. Las enzimas hepáticas deben controlarse periódicamente en los niños y se debe medir la creatina fosfocinasa si se presenta dolor o debilidad muscular. El tratamiento debe interrumpirse si las enzimas hepáticas se elevan tres veces respecto a los valores normales. Se ha sugerido una relación entre el uso de estatinas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en adultos, pero estos resultados no se han observado en niños. Se ha medido las hormonas sexuales en niños tratados con estatinas y han permanecido invariables. Se debe volver a hacer hincapié en que los niños que presenten elevaciones moderadas del colesterol, como las observadas en la hipercolesterolemia poligénica, no son candidatos por lo general al tratamiento con estatinas, debido a sus efectos secundarios y a la respuesta infantil a las modificaciones en el estilo de vida. Las estatinas deben comenzarse con la dosis eficaz más baja y tardan al menos 8 semanas en alcanzar su efecto máximo. Si no se logra la concentración objetivo de LDL, que en los niños tratados suele establecerse en <130 mg, puede aumentarse la dosis del fármaco vigilando cuidadosamente la aparición de efectos secundarios.

Otras medicaciones reductoras del colesterol, como el ácido nicotínico y los fibratos, son mucho menos empleadas en los niños que los secuestradores de ácidos biliares y las estatinas. El ácido nicotínico y los fibratos se han utilizado de modo selectivo en niños con hipertrigliceridemia marcada (>500 mg/dl) con riesgo de pancreatitis aguda, aunque la restricción de azúcares (fomentando la eliminación de bebidas edulcoradas y azucaradas) e hidratos de carbono complejos de la dieta suele resultar en una reducción importante de la concentración de triglicéridos. Las directrices actuales recomiendan tratar el C-LDL como la prioridad inicial después de que la concentración de LDL esté en los valores objetivo; posteriormente, está indicado el tratamiento para reducir los triglicéridos si la concentración de estos permanece entre 200 y 499 mg/dl y la de colesterol no HDL es ≥145. El tratamiento con ácidos grasos omega-3, disponibles con y sin receta médica, es seguro y útil para reducir la concentración de triglicéridos al disminuir su síntesis hepática. Las cifras de C-LDL en adultos por encima de 70 mg/dl se asociaron recientemente a una reducción de la placa ateromatosa de la arteria coronaria y a la reversión de la APC. Los conocimientos en este campo siguen en marcha.

La ezetimiba ha demostrado ser útil en la población pediátrica por su eficacia y sus escasos efectos secundarios. La ezetimiba reduce el colesterol LDL plasmático al bloquear la absorción de esterol en los enterocitos. El fármaco se comercializa como tratamiento adjunto a las estatinas cuando los adultos no consiguen reducir suficientemente los niveles de lípidos plasmáticos solamente con estatinas. Existen suficientes publicaciones que documentan la eficacia de esta medicación sin que aparezcan efectos secundarios preocupantes, de modo que el pediatra puede sentirse seguro a la hora de recomendar este fármaco en vez de una estatina en un paciente con hipercolesterolemia moderada o cuando el temor de los padres sobre el uso de una estatina dificulta su uso.

Bibliografía

Austin MA, Hutter CH, Zimmern RL, et al: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a huge association review, *Am J Epidemiol* 160:421-429, 2004.

Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN: Hypercholesterolaemia and its management, *BMJ* 337:503-508, 2008.

Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH: Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome, *Pediatrics* 129:557-570, 2012.

Brunzell JD, Hypertriglyceridemia: *N Engl J Med* 357:1009-1016, 2007.

Buonuomo PS, Malamisura M, Macchiaiolo M, et al: Eruptive xanthomas in pipoprotein lipase deficiency, *J Pediatr* 187:330, 2017.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of abnormal lipid levels among youths—United States, 1999-2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:29-33, 2010.

Chan YM, Merkens LS, Connor WB, et al: Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 65: 681-685, 2009.

Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study, *Lancet* 381:40-46, 2013.

Daniels SR, Greer FR, et al: Lipid screening and cardiovascular health in childhood, *Pediatrics* 122:198-208, 2008.

Expert Panel on Integrated Guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, Pediatrics 128:S1-S44, 2011.

Ford ES, Li C, Zhao G, et al: Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol among children and adolescents in the United States, *Circulation* 119:1108-1115, 2009.

Gillman MW, Daniels SR: Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA* 307:259-260, 2012.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute/ American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, *Circulation* 109:551-556, 2004.

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al: Loss-of-function mutations in *APOC3* and risk of ischemic vascular disease, *N Engl J Med* 371:32-40, 2014.

Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, et al: Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet* 385:2153-2160, 2015.

Kavey REW, Mietus-Snyder M: Beyond cholesterol: the atherogenic consequences of combined dyslipidemia, *J Pediatr* 161:977-979, 2012.

Khera AV, et al: Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol* 67(22):2578-2589, 2016.

Klancar G, et al: Universal screening for familial hypercholesterolemia in children, *J Am Coll Cardiol* 66(11):1250-1257, 2015.

Kumanyika SK, Obarzanek E: Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive practices of healthful eating, physical activity and energy balance. A scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, *Circulation* 118:428-464, 2008.

Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al: Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia, *J Pediatr* 166:1377-1384, 2015.

Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, et al: Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence-based? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Dis Child* 95:673-680, 2010.

Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al: Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force, *JAMA* 316(6):645-655, 2016.

Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, et al: Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force, *JAMA* 316(6):634-644, 2016.

Lufti R, Huang J, Wong HR: Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis, *Pediatrics* 129:e195-e198, 2012.

Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al: Homozygous familial hypercholesterolaemia, *Lancet* 379:1330, 2012.

Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, et al: Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood, *Circulation* 117:32-42, 2008.

Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky R, et al: Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice, *Pediatrics* 123:458-465, 2009.

Marks D, et al: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia, *Atherosclerosis* 168(1):1-14, 2003.

McCrindle BW, Gidding SS: What should be the screening strategy for familial hypercholesterolemia? *N Engl J Med* 375(17):1685-1686, 2016.

The Medical Letter: Lipid-lowering drugs, *Med Lett Drugs Ther* 58:133-140, 2016.

The Medical Letter: Fenofibric acid (Trilipix), *Med Lett Drugs Ther* 51:33-34, 2009.

The Medical Letter: Icosapent ethyl (Vascepa) for severe hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:33-34, 2013.

The Medical Letter: Drugs for hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55: 17-20, 2013.

The Medical Letter: Two new drugs for homozygous familial hypercholesterolemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:25-26, 2013.

Merkens LS, Connor WE, Linck LM, et al: Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 56:726-732, 2004.

Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al: Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia, *J Pediatr* 166: 125-131, 2015.

Psaty BM, Rivara FP: Universal screening and drug treatment of dyslipidemia in children and adolescents, *JAMA* 307:257-258, 2012.
Raal FJ: Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia, *Lancet* 381: 7-8, 2013.
Raitakari OT: Arterial abnormalities in children with familial hypercholesteremia, *Lancet* 363:342-343, 2004.
Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al: Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 367:1891-1900, 2012.
Silverstein J, Haller M: Coronary artery disease in youth: present markers, future hope? *J Pediatr* 157(4):523-524, 2010.
Stein EA, Raal FJ: Polygenic familial hypercholesterolaemia: does it matter? *Lancet* 381:1255-1258, 2013.
Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM: Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study, *Pediatrics* 128(3): 463-470, 2011.
The: SEARCH Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.
The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute: Loss-of-function mutations in APOC3 triglycerides, and coronary disease, *N Engl J Med* 371:22-30, 2014.
Urbina EM, de Ferranti SD: Lipid screening in children and adolescents, *JAMA* 316(6):589-591, 2016.
US Preventive Services Task Force: Screening for lipid disorders in children and adolescents, *JAMA* 316(6):625-632, 2016.
Vinci S, et al: Cholesterol testing among children and adolescents during health visits, *JAMA* 311(17):1804-1806, 2014.
Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al: Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care, *N Engl J Med* 375(17):1628-1636, 2016.
Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al: Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia, *J Pediatr* 159:865-867, 2011.
Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al: Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, *JAMA* 308: 2577-2582, 2012.

104.4 Lipidosis (enfermedades por depósito lisosómico)

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos constituyen diversos trastornos debidos al déficit hereditario de una hidrolasa lisosómica específica que conduce a la acumulación intralisosómica del sustrato específico de cada enzima (tablas 104.15 y 104.16). Salvo la enfermedad de Wolman y la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, los sustratos lipídicos comparten una estructura común que incluye un núcleo de ceramida (2-*N*-acil-esfingosina) a partir del cual se derivan los diferentes esfingolípidos mediante sustitución de hexosas, fosforilcolina o uno o más de los residuos de ácido siálico en el grupo hidroxilo terminal de la molécula de ceramida. Se conoce la vía metabólica de los esfingolípidos en el tejido nervioso (fig. 104.15) y los órganos viscerales (fig. 104.16). Cada paso catabólico, excepto el catabolismo de la lactosilceramida, tiene un defecto genéticamente determinado y una enfermedad resultante. Dado que los **esfingolípidos** son componentes esenciales de todas las membranas

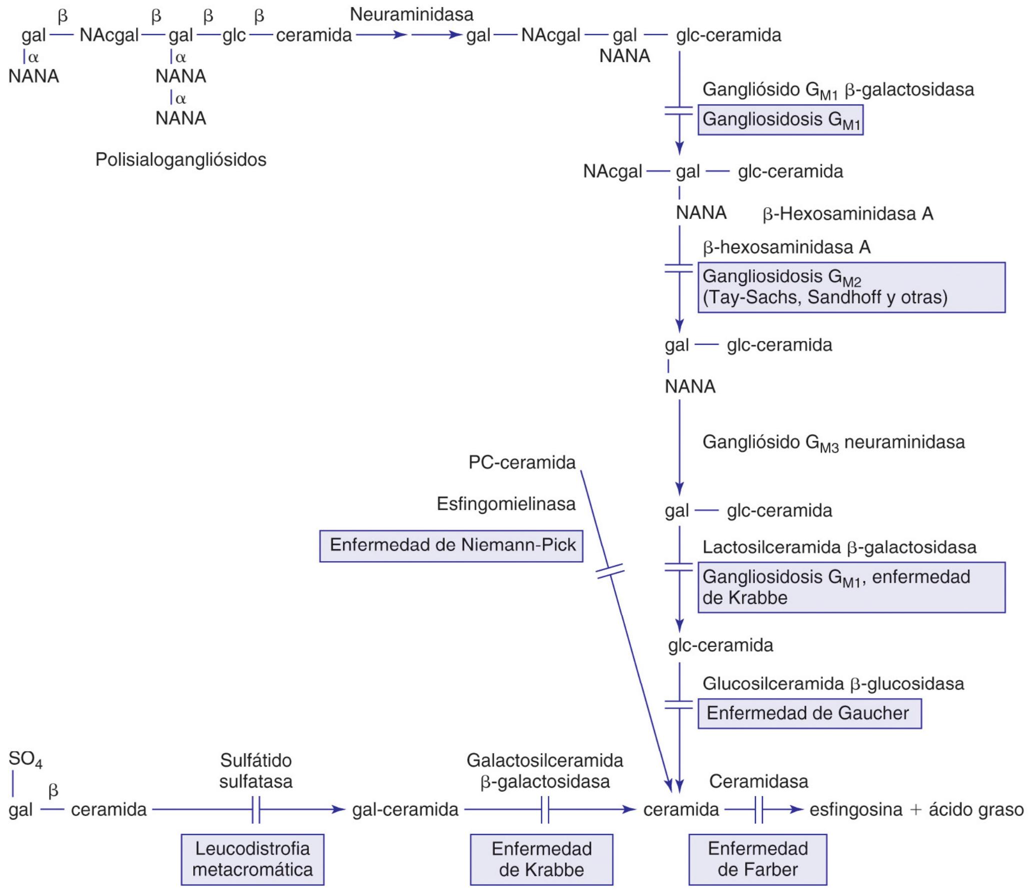

Fig. 104.15 **Vías metabólicas de los esfingolípidos en el tejido nervioso.** Se presenta el nombre de la enzima que cataliza cada reacción junto con el nombre del sustrato que hidroliza. Los errores congénitos se muestran en forma de *barras* que cruzan las reacciones, *flechas*, y el nombre del defecto o defectos asociados se muestra en el interior del *recuadro* más próximo. Los gangliósidos se denominan según la nomenclatura de Svennerholm. La configuración anomérica se da solo al inicio de la molécula más grande. Gal, galactosa; glc, glucosa; NAcgal, N-acetilgalactosamina; NANA, ácido N-acetilneuramínico; PC, fosforilcolina.

Tabla 104.15 Hallazgos clínicos en las enfermedades por depósito lisosómico

NOMENCLATURA	DEFECTO ENZIMÁTICO	HIDROPESÍA FETAL	RASGOS FACIALES TOSCOS, DISOSTOSIS MÚLTIPLE	HEPATOESPLENOMEGALIA
MUCOLIPIDOSIS				
Mucolipidosis II, enfermedad de células I	*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa	(+)	++	+
Mucolipidosis III, seudo-Hurler	*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa	–	+	(+)
Mucolipidosis IV	Desconocido	–	–	+
ESFINGOLIPIDOSIS				
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa	–	–	–
Enfermedad de Farber	Ceramidasa ácida	–	–	(+)
Galactosialidosis	β-galactosidasa y sialidasa	(+)	++	++
Gangliosidosis G_{M1}	β-galactosidasa	(+)	++	+
Gangliosidosis G_{M2} (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff)	β-hexosaminidasas A y B	–	–	(+)
Gaucher tipo I	Glucocerebrosidasa	–	–	++
Gaucher tipo II	Glucocerebrosidasa	(+)	–	++
Gaucher tipo III	Glucocerebrosidasa	(+)	–	+
Niemann-Pick tipo A	Esfingomielinasa ácida	(+)	–	++
Niemann-Pick tipo B	Esfingomielinasa ácida	–	–	++
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	–	–	–
Enfermedad de Krabbe	β-galactocerebrosidasa	–	–	–
TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO DE LOS LÍPIDOS				
Niemann-Pick tipo C	Transporte intracelular del colesterol	–	–	(+)
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida lisosómica	(+)	–	+
Lipofuscinosis ceroide, infantil (Santavuori-Haltia)	Palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1)	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, infantil tardía (Jansky-Bielschowsky)	Peptidasa insensible a pepstatina (CLN2). Variantes en Finlandia (CLN5), Turquía (CLN7) e Italia (CLN6)	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, juvenil (Spielmeyer-Vogt)	CLN3, proteína de membrana	–	–	–
Lipofuscinosis ceroide, del adulto (Kufs, Parry)	CLN4, probablemente heterogénea	(+)	–	–
OLIGOSACARIDOSIS				
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosilaminasa	–	+	(+)
Fucosidosis	α-fucosidasa	–	++	(+)
α-manosidosis	α-manosidasa	–	++	+
β-manosidosis	β-manosidasa	–	+	(+)
Enfermedad de Schindler	α-*N*-acetilgalactosaminidasa	–	–	–
Sialidosis I	Sialidasa	(+)	–	–
Sialidosis II	Sialidasa	(+)	++	+

++, notable; +, suele estar presente; (+), inconstante o aparece tardíamente en el curso de la enfermedad; –, ausente; GAG, glucosaminoglucanos.
Modificada de Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschoke J, et al: *Storage disorders in inherited metabolic diseases*, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, pp 346-351.

AFECTACIÓN CARDIACA, INSUFICIENCIA CARDIACA	DETERIORO MENTAL	MIOCLONÍA	ESPASTICIDAD	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	MANCHA ROJO CEREZA	OPACIFICACIÓN CORNEAL	ANGIOQUERATOMA
++	++	–	–	–	–	(+)	–
–	(+)	–	–	–	–	+	–
–	(+)	–	–	–	–	–	–
+	–	–	–	–	–	+	++
++	+	–	–	+	(+)	–	–
+	++	(+)	+	–	+	+	+
(+)	++	–	(+)	–	(+)	+	+
–	++	+	+	–	++	–	–
–	–	–	–	–	–	–	–
–	++	+	+	–	–	–	–
–	+	(+)	(+)	–	–	–	–
–	+	(+)	–	(+)	(++)	–	–
–	–	–	–	(+)	(+)	–	–
–	++	–	+	++	(+)	–	–
–	++	–	+	++	(+)	–	–
–	+	–	–	–	(+)	–	–
(+)	–	–	–	–	(+)	–	–
–	+	+	+	–	–	–	–
–	+	+	+	–	–	–	–
–	+	–	(+)	–	–	–	–
–	+	–	–	–	–	–	–
(+)	+	–	–	–	–	(+)	(+)
+	++	+	+	–	–	–	(+)
–	++	–	(+)	–	–	++	(+)
–	+	–	+	+	–	–	(+)
–	+	+	+	–	–	–	–
–	–	++	+	+	++	(+)	–
+	++	(+)	–	–	++	–	+

Tabla 104.16 Trastornos de depósito lisosómico en el periodo neonatal: características clínicas y genéticas de la presentación neonatal

TRASTORNO	INICIO	CARA	HALLAZGOS NEUROLÓGICOS	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS	HALLAZGOS OCULARES	DEFECTO	LOCALIZACIÓN GÉNICA / HALLAZGOS MOLECULARES	PREDILECCIÓN ÉTNICA
Enfermedad de Niemann-Pick A	Lactancia precoz	Abombamiento frontal	Dificultades de alimentación, apatía, sordera, ceguera, hipotonía	Piel amarillenta-marronácea, xantomas	Manchas rojo cereza (50%)	Déficit de esfingomielinasa	Gen *SMPD1* en 11p15.4; tres de 18 mutaciones son responsables de aproximadamente el 92% de los alelos mutantes en la población askenazí	1:40.000 en judíos askenazíes con una frecuencia de portadores de 1:60
Enfermedad de Niemann-Pick C	Nacimiento-3 meses	Normal	Retraso del desarrollo mental, parálisis de la mirada vertical, hipotonía, espasticidad tardía	-	-	Esterificación anormal del colesterol	El gen *NPC1* en 18q11 es responsable de más del 95% de los casos; las mutaciones del gen *HE1* son responsables de los casos restantes	Aumentada en las poblaciones francófona de Canadá de Nueva Escocia e hispanoamericanos en los Estados del sudeste de EE.UU.
Enfermedad de Gaucher de tipo 2	Intraútero-6 meses	Normal	Defectos de succión y deglución, llanto débil, estrabismo, bizquera, opsoclono, hipertonía, flacidez tardía	Ictiosis congénita, piel en colodión	-	Déficit de glucocerebrosidasa	1q21; gran número de mutaciones conocidas; cinco mutaciones son responsables de aproximadamente el 97% de los alelos mutantes en la población askenazí, pero aproximadamente el 75% en la población no judía	Panétnico
Enfermedad de Krabbe	3-6 meses	Normal	Irritabilidad, espasmos tónicos con estimulación lumínica o de ruidos, convulsiones, hipertonía, flacidez tardía	Elevación de la concentración de proteínas en el LCR	Atrofia óptica	Déficit de galactocerebrosidasa	14q 24.3-q32.1; más de 60 mutaciones con algunas mutaciones frecuentes en poblaciones concretas	Aumentada en países escandinavos y en una amplia familia drusa en Israel
Gangliosidosis GM1	Nacimiento	Tosca	Defecto de succión, llanto débil, letargo, respuesta de sobresalto exagerada, ceguera, hipotonía, espasticidad tardía	Hipertrofia gingival, edema, exantemas	Manchas rojo cereza (50%)	Déficit de β-galactosidasa	3pter-3p21; mutaciones heterogéneas; mutaciones frecuentes en poblaciones concretas	Panétnico
Enfermedad de Farber de tipo I	2 semanas a 4 meses	Normal	Deterioro psicomotriz progresivo, convulsiones, disminución de reflejos, hipotonía	Edema articular con nódulos, ronquera, neumopatía, contracturas, fiebre, granulomas, disfagia, vómitos, aumento de la concentración de proteínas en el LCR	Opacificación grisácea que rodea a la retina en algunos pacientes, manchas rojo cereza sutiles	Ceramidasa ácida lisosómica	8p21.3-22; se han identificado nueve mutaciones causantes de la enfermedad	Panétnico

Enfermedad de Farber de los tipos II y III	Nacimiento-9 meses (≤20 meses)	Normal	—	Edema articular con nódulos, ronquera	Mácula normal, opacificaciones corneales	—	8p21.3-p22	Panétnico
Enfermedad de Farber de tipo IV (neonatal)	Nacimiento	Normal	Hallazgos de nódulos inconstantes	Opacificaciones corneales (1/3)	—	—	Desconocido	Panétnico
Sialidosis congénita	Intraútero-nacimiento	Cognitiva, edema	Deterioro intelectual, hipotonía	Ascitis neonatal, hernias inguinales, patología renal	Turbidez corneal	Déficit de neuraminidasa	Gen *NEU 1* (sialidasa) en 6p21	Panétnico
Galactosialidosis	Intraútero-nacimiento	Tosca	Deterioro intelectual, sordera ocasional, hipotonía	Ascitis, edema, hernias inguinales, patología renal, telangiectasias	Manchas rojo cereza, turbidez corneal	Ausencia de proteína protectora que resguarde a la neuraminidasa y la β-galactosidasa de una degradación prematura	20q13.1	Panétnico
Enfermedad de Wolman	Primeras semanas de vida	Normal	Deterioro cognitivo	Vómitos, diarrea, esteatorrea, distensión abdominal, fallo de medro, anemia, calcificaciones suprarrenales	—	Déficit de lipasa ácida lisosómica	10q23.2-q23.3; se ha identificado una amplia gama de mutaciones	Aumentada en los judíos iraníes y en no judíos y en la población árabe de Galilea
Enfermedad por depósito de ácido siálico infantil	Intraútero-nacimiento	Tosca, dismórfica	Deterioro intelectual, hipotonía	Ascitis, anemia, diarrea, fallo de medro	—	Defectos en el transporte del ácido siálico fuera del lisosoma	Gen *SLC17A5* en 6q	Panétnico
Enfermedad de las células I	Intraútero-nacimiento	Tosca	Deterioro intelectual, sordera	Hiperplasia gingival, limitación de la movilidad articular, hernias	Turbidez corneal	Falta de enzimas lisosómicas del reconocimiento del marcador de la manosa 6-fosfato e incapacidad para entrar en el lisosoma (déficit de fosfotransferasa, complejo de 3 subunidades [$\alpha2\ \beta2\ \gamma2$])	Enzima codificada por dos genes; las subunidades α y β están codificadas por el gen en 12p; la subunidad γ está codificada por el gen en 16p	Panétnico
Mucolipidosis de tipo IV	Nacimiento-3 meses	Normal	Deterioro intelectual, hipotonía	—	Turbidez corneal intensa, degeneración retiniana, ceguera	Desconocido; algunos pacientes con déficit parcial de gangliósido sialidasa	Gen *MCOLN1* en 19p13.2-13.3 que codifica a la mucolipina 1; dos mutaciones fundadoras son responsables del 95% de los alelos mutantes en la población askenazí	Aumentada en judíos askenazíes
Mucopolisacaridosis de tipo VII	Intraútero-niñez	Tosca variable	Deterioro intelectual leve a moderado	Hernias	Turbidez corneal variable	Déficit de β-glucuronidasa	Gen *GUSB* en 7q21.2-q22; mutaciones heterogéneas	Panétnico

Modificada de Thomas JA, Lam C, Berry GT: Lysosomal storage, peroxisomal, and glycosylation disorders and Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting in the neonate. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 23.1.

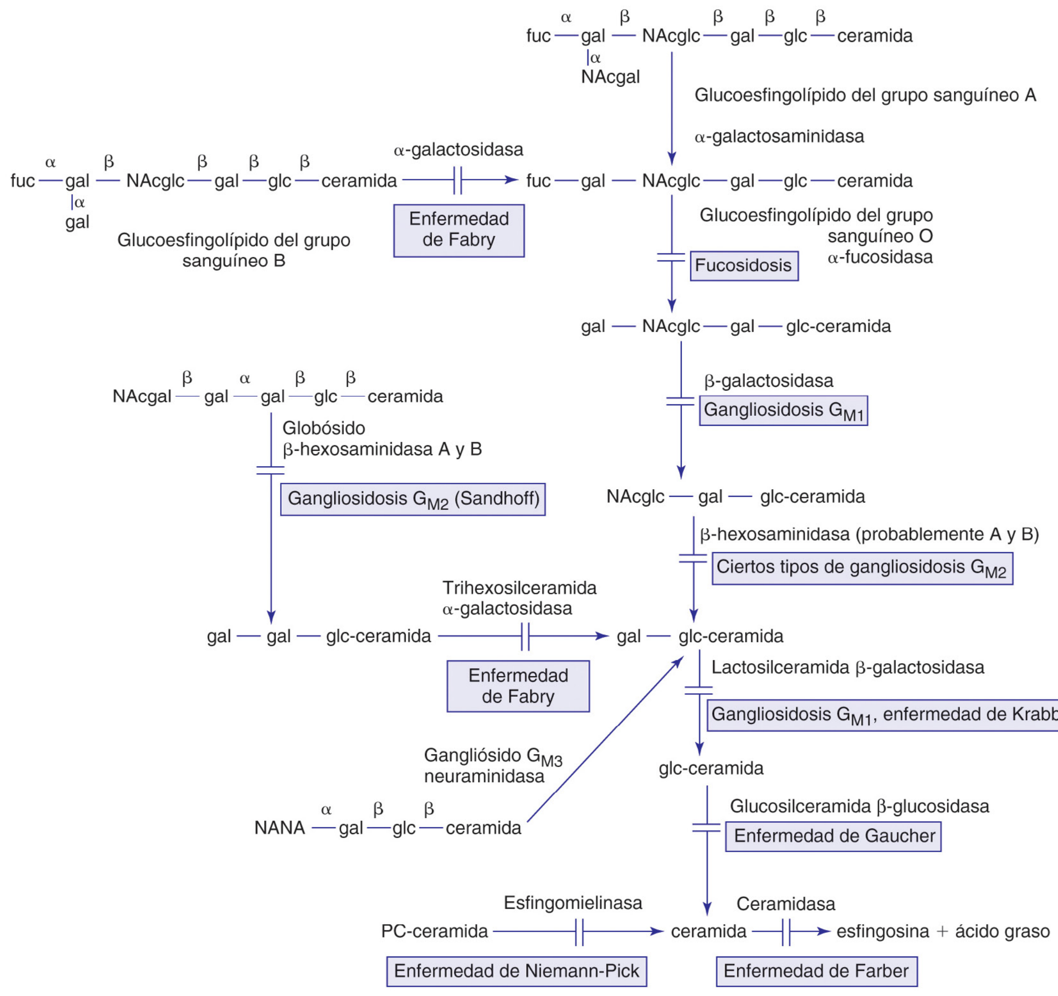

Fig. 104.16 **Vías metabólicas en la degradación de los esfingolípidos presentes en las vísceras y los hematíes y leucocitos.** Véase también el texto de la figura 104.15. Fuc, fucosa; NAcglc, N-acetilglucosamina.

celulares, la incapacidad para degradarlos y su posterior acumulación originan alteraciones fisiológicas y morfológicas, así como manifestaciones clínicas características de las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos (v. tabla 104.15). La acumulación lisosómica progresiva de glucoesfingolípidos en el SNC da lugar a degeneración neurológica, mientras que la acumulación en las células viscerales ocasiona organomegalias, trastornos del esqueleto, infiltración pulmonar y otras manifestaciones. La acumulación de un sustrato en un tejido específico depende de su distribución normal en el organismo.

Las pruebas diagnósticas para identificar a las personas afectadas se basan en la determinación de la actividad de las enzimas específicas, típicamente en leucocitos aislados. En la figura 104.17 se expone un abordaje para diferenciar estas enfermedades. En la mayoría de las enfermedades, es posible realizar una identificación de los portadores y un diagnóstico prenatal. El diagnóstico específico es esencial para prestar consejo genético a la familia. Se están realizando estudios piloto para el cribado neonatal de las enfermedades de Gaucher, Pompe, Fabry y Niemann-Pick mediante gotas de sangre seca y análisis enzimáticos y de mutaciones y la FDA ha aprobado el *Seeker System* para la detección de las enfermedades de Gaucher y Fabry. La caracterización de los genes que codifican las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de los esfingolípidos permite el desarrollo de opciones terapéuticas, como el tratamiento de sustitución con enzima recombinante y la terapia génica o celular. La identificación de las mutaciones que causan una enfermedad determinada mejora el diagnóstico, la detección prenatal y la identificación de los portadores. En algunos trastornos (Gaucher, Fabry o Niemann-Pick de tipo A y B) ha sido posible establecer correlaciones genotipo-fenotipo que predicen su gravedad y permiten un consejo genético más preciso. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la enfermedad de Fabry ligada al cromosoma X.

GANGLIOSIDOSIS GM_1

La gangliosidosis GM_1 suele aparecer en la primera infancia, aunque se han descrito subtipos de inicio juvenil y en adultos. Estas enfermedades se heredan con carácter autosómico recesivo y cada subtipo se debe a una mutación genética diferente que produce el déficit de actividad de la β-galactosidasa, una enzima lisosómica codificada por un gen situado en el cromosoma 3 (3p21.33). Aunque la enfermedad se caracteriza por una acumulación patológica de gangliósidos GM_1 en los lisosomas de las células nerviosas y viscerales, tal acumulación es más pronunciada en el cerebro. Además, el queratán sulfato, un mucopolisacárido, se acumula en el hígado y es excretado por la orina de los pacientes con gangliosidosis GM_1. El gen de la β-galactosidasa ha sido aislado y secuenciado y se han identificado las mutaciones que causan los subtipos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la forma **infantil** de gangliosidosis GM_1 pueden ser evidentes en el recién nacido en forma de hepatoesplenomegalia, edema y erupciones cutáneas **(angioqueratoma).** Se suele presentar durante los 6 primeros meses de vida con retraso del desarrollo seguido de retraso psicomotor progresivo y el inicio de crisis epilépticas tónico-clónicas. La cara típica se caracteriza por con implantación baja de los pabellones auriculares, abombamiento frontal, depresión del puente nasal y surco nasolabial anormalmente largo. Hasta el 50% de los afectados presentan una mancha macular de color rojo cereza. También se observa hepatoesplenomegalia y trastornos esqueléticos como los de la mucopolisacaridosis, incluyendo la prominencia anterior de las vértebras, aumento del tamaño de la silla turca y engrosamiento del cráneo. Hacia el final del primer año de vida, la mayoría de los pacientes están sordos y ciegos y tienen una afectación neurológica grave caracterizada por rigidez de descerebración. La muerte suele sobrevenir durante el tercer o cuarto año de

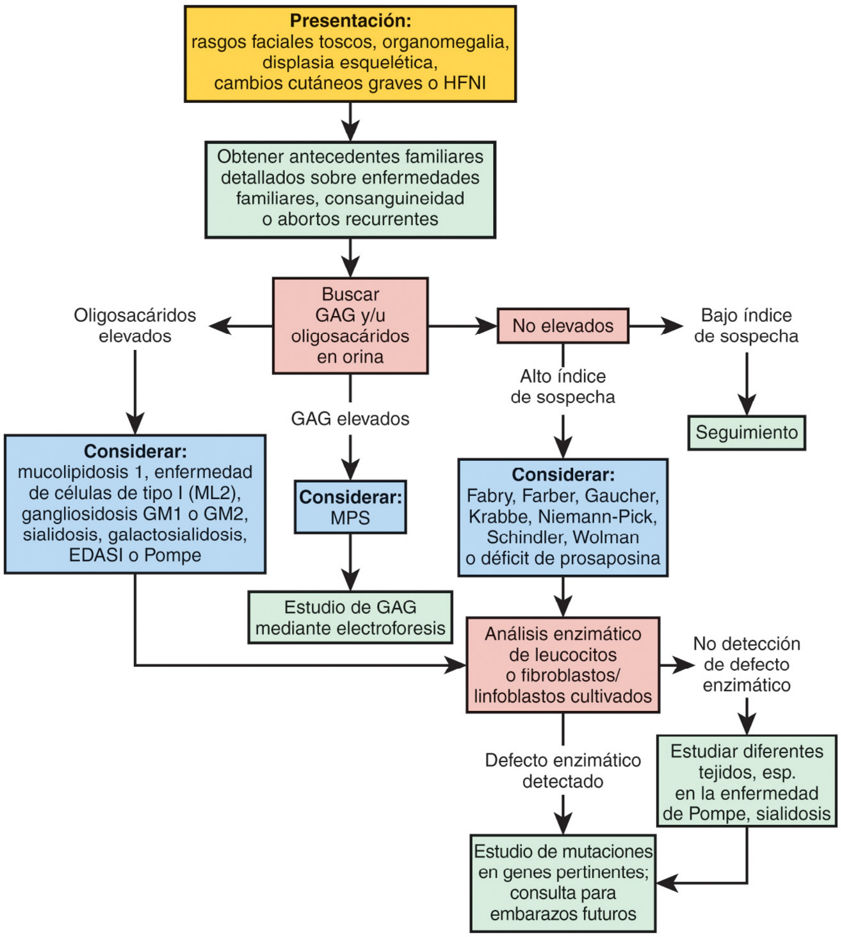

Fig. 104.17 Algoritmo recomendado para la evaluación clínica de un lactante en el que se sospecha una enfermedad por depósito lisosómico. EDASI, enfermedad de depósito de ácido siálico infantil; GAG, glucosaminoglucanos; HFNI, hidropesía fetal no inmunitaria. *(De Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al.: Lysosomal storage disorders in the newborn,* Pediatrics *123:1191–1207, 2009.)*

vida. La **forma de inicio juvenil** de gangliosidosis GM_1 es clínicamente diferente, con una edad de inicio variable. Los síntomas neurológicos, como ataxia, disartria, discapacidad intelectual y espasticidad, suelen ser la forma de presentación en los pacientes afectados. El deterioro es de evolución lenta; los sujetos pueden sobrevivir hasta la cuarta década de la vida. Estos pacientes no tienen afectación visceral, trastornos faciales ni esqueléticos como los observados en el tipo 1. Se han descrito casos de inicio en la vida adulta que se presentan con alteraciones de la marcha y el habla, distonía y alteraciones esqueléticas leves. *No existe tratamiento específico* para ninguna de las dos formas de gangliosidosis GM_1.

En los niños con las características clínicas típicas anteriormente comentadas se debe sospechar esta enfermedad, y el diagnóstico se confirma mediante la demostración del déficit de actividad de la β-galactosidasa en leucocitos de sangre periférica. Otras enfermedades que comparten algunas de las características de la gangliosidosis GM_1, como la de Hurler (mucopolisacaridosis de tipo I), la de células I y la de Niemann-Pick de tipo A pueden diferenciarse mediante la demostración de sus deficiencias enzimáticas específicas. Los portadores de la enfermedad se detectan mediante la determinación de la actividad enzimática en leucocitos periféricos o identificando las mutaciones genéticas específicas; el diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de amniocitos o de vellosidades coriónicas o mediante la identificación de las mutaciones que causan la enfermedad específica. El único tratamiento disponible para los pacientes con gangliosidosis GM_1 es de soporte. Sin embargo, estudios realizados en ratones con gangliosidosis GM_1 han demostrado que la administración por vía oral de *N*-octil-4-epi-β-valienamina (NOEV), que estabiliza la proteína enzimática mutada producida por los animales afectados, atraviesa el cerebro y mejora el deterioro neurológico, lo que indica que puede resultar útil estudiar este abordaje en el ser humano.

GANGLIOSIDOSIS GM_2

La gangliosidosis GM_2 incluye la enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff; las dos se deben al déficit de actividad de β-hexosaminidasa y la acumulación lisosómica de gangliósidos GM_2, especialmente en el SNC. Ambas enfermedades se han clasificado en las formas de inicio infantil, juvenil y en la edad adulta según la edad de inicio y las características clínicas. La β-hexosaminidasa se presenta bajo la forma de 2 isoenzimas: la β-hexosaminidasa A, que está compuesta por dos subunidades, α y β, y la β-hexosaminidasa B, que tiene dos subunidades β. El déficit de β-hexosaminidasa A es consecuencia de mutaciones en el gen de la subunidad α y causa la enfermedad de Tay-Sachs, mientras que las mutaciones en el gen de la subunidad β originan un déficit de las β-hexosaminidasas A y B y provocan la enfermedad de Sandhoff. Ambas enfermedades son autosómicas recesivas. La enfermedad de Tay-Sachs es más frecuente en la población judía asquenazí, donde la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/25.

Se han identificado más de 50 mutaciones y la mayoría se asocia a las formas infantiles de la enfermedad. En los portadores judíos asquenazíes de la enfermedad de Tay-Sachs, tres mutaciones representan >98% de los alelos mutantes, incluido un alelo asociado a la forma de inicio en la edad adulta. Las mutaciones que causan las formas subagudas o de comienzo en la edad adulta determinan la formación de proteínas enzimáticas con actividad enzimática residual, cuyas concentraciones se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los pacientes con la variante infantil de la **enfermedad de Tay-Sachs** presentan manifestaciones clínicas en la lactancia, como pérdida de las habilidades motoras, reacción de sobresalto aumentada, palidez macular y manchas retinianas de color rojo cereza (v. tabla 104.15). Los lactantes afectados suelen desarrollarse con normalidad hasta los 4-5 meses de edad, cuando se percibe una disminución del contacto ocular y la aparición de una respuesta de sobresalto exagerada al ruido **(hiperacusia).** Puede aparecer

macrocefalia, no asociada a hidrocefalia. En el segundo año de vida aparecen crisis epilépticas que pueden ser resistentes al tratamiento anticomicial. La degeneración neurológica es imparable y la muerte sobreviene hacia el cuarto o quinto año de vida. La forma de inicio juvenil y la forma de aparición más tardía cursan inicialmente con ataxia y disartria y pueden no asociarse a la mancha macular de color rojo cereza.

Las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de Sandhoff** son semejantes a las de la enfermedad de Tay-Sachs. Los lactantes con enfermedad de Sandhoff tienen hepatoesplenomegalia, afectación cardiaca y trastornos óseos leves. La **forma juvenil** cursa con ataxia, disartria y deterioro mental, pero sin organomegalias ni mancha macular de color rojo cereza. *No existe tratamiento disponible* para ninguna de estas dos enfermedades, aunque se están probando tratamientos experimentales.

El diagnóstico de la **forma infantil** de la enfermedad de Tay-Sachs se suele sospechar en lactantes con síntomas neurológicos y mancha macular de color rojo cereza. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad de la β-hexosaminidasa A y B en leucocitos periféricos. Ambas enfermedades se pueden diferenciar mediante pruebas enzimáticas, ya que en la de Tay-Sachs solo hay un déficit de la isoenzima β-hexosaminidasa A, mientras que en la de Sandhoff existe un déficit de β-hexosaminidasas A y B. Los embarazos con riesgo de ambas enfermedades se pueden controlar mediante el diagnóstico prenatal determinando las concentraciones enzimáticas en las células fetales obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. También es posible identificar a los portadores de la enfermedad mediante la determinación de las β-hexosaminidasas A y B. De hecho, en la enfermedad de Tay-Sachs se recomienda realizar un cribado antes del embarazo en todas las parejas en las que al menos un miembro tiene ascendencia asquenazí para identificar a las parejas con riesgo. Estos estudios pueden efectuarse mediante la determinación del grado de actividad de la β-hexosaminidasa A en leucocitos de sangre periférica o plasma. También se deben realizar estudios moleculares para identificar de forma más selectiva a los portadores y llevar a cabo el diagnóstico prenatal en las parejas con riesgo mediante la determinación enzimática y el genotipo. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs se ha reducido notablemente desde la introducción del programa de cribado de portadores en la población judía asquenazí. El cribado en los recién nacidos es posible mediante la determinación de marcadores específicos de glucoesfingolípidos o de las actividades enzimáticas relevantes en manchas de sangre seca.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es una lipidosis multisistémica caracterizada por alteraciones hematológicas, organomegalias y afectación del esqueleto; esta última se suele manifestar en forma de dolor óseo y fracturas patológicas (v. tabla 104.15). Es una de las enfermedades por depósito lisosómico más frecuente y la alteración genética más prevalente entre los judíos asquenazíes. Existen 3 subtipos clínicos definidos por la ausencia o presencia y progresión de las manifestaciones neurológicas: **tipo 1**, forma del adulto o no neuropática; **tipo 2**, forma infantil o neuropática aguda, y **tipo 3**, forma juvenil o neuropática subaguda. Todos son autosómicos recesivos. El tipo 1, que representa el 99% de los casos, tiene una sorprendente predilección por los judíos asquenazíes, con una incidencia aproximada de 1/1.000 nacidos vivos y una frecuencia de portadores de cerca de 1/18 adultos.

La enfermedad de Gaucher se debe al déficit de actividad de una hidrolasa lisosómica, la ácido β-glucosidasa, que es codificada por un gen localizado en el cromosoma 1q21-q31. El déficit enzimático conlleva una acumulación de sustratos glucolipídicos no degradados, especialmente glucosilceramida, en las células del sistema reticuloendotelial (SRE). Este depósito progresivo se traduce en infiltración de la médula ósea, hepatoesplenomegalia progresiva y complicaciones esqueléticas. Cuatro mutaciones, N370S, L444P, 84insG e IVS2 + 2, representan cerca del 95% de los alelos mutados en los pacientes de la población judía asquenazí, lo que permite el cribado de esta enfermedad. Se han observado correlaciones entre el genotipo y el fenotipo, lo que determina la base molecular de la heterogeneidad clínica observada en la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los pacientes homocigotos con respecto a la mutación N370S tienen un inicio más tardío de las manifestaciones clínicas, con un curso más lento que los pacientes con una copia del N370S y otro alelo común.

La edad en la que surgen por primera vez las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de Gaucher de tipo 1** es muy variable, ya que pueden aparecer en la primera infancia o en la edad adulta tardía, aunque los síntomas se inician en la adolescencia en la mayoría de los casos. En el momento de presentación, los pacientes pueden manifestar hematomas debido a trombocitopenia, astenia crónica secundaria a anemia, hepatomegalia con o sin elevación de la PFH, esplenomegalia y dolor óseo. En ocasiones, los pacientes presentan afectación pulmonar en el momento de inicio de la enfermedad. Los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en la primera década de la vida no suelen ser judíos y tienen retraso del crecimiento y un curso más maligno. Algunos casos se detectan fortuitamente durante la evaluación de otras enfermedades o como parte de exploraciones sistemáticas; en estos casos, la enfermedad tiene un curso más leve o incluso benigno. En los pacientes sintomáticos, la esplenomegalia es progresiva y puede transformarse en masiva. La mayoría de los sujetos presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como deformación de la región distal del fémur en forma de matraz de Erlenmeyer. La afectación ósea es clínicamente evidente en la mayoría de los pacientes y cursa con dolor óseo, un cuadro de seudoosteomielitis o fracturas patológicas. Las lesiones líticas pueden surgir en los huesos largos, como el fémur, las costillas y la pelvis. La osteoesclerosis puede ser evidente en edades tempranas. También se pueden producir crisis óseas con dolor intenso e inflamación. La hemorragia secundaria a trombocitopenia se manifiesta con epistaxis o hematomas y a menudo se pasa por alto hasta que aparecen otros síntomas. Con excepción del niño con retraso intenso del crecimiento que presenta un retraso del desarrollo secundario a los efectos de la enfermedad crónica, el desarrollo y la inteligencia suelen ser normales.

El rasgo anatomopatológico característico de la enfermedad de Gaucher es la célula de Gaucher en el SRE, especialmente en la médula ósea (fig. 104.18). Estas células, que tienen entre 20 y 100 µm de diámetro, presentan un aspecto característico de papel arrugado, debido a las inclusiones intracitoplásmicas de sustrato. El citoplasma de la célula de Gaucher reacciona intensamente con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). La presencia de esta célula en la médula ósea y las muestras tisulares suele indicar una enfermedad de Gaucher, aunque también se detecta en casos de leucemia granulocítica y mieloma.

La **enfermedad de Gaucher de tipo 2** es rara y no presenta predilección étnica. Se caracteriza por una degeneración neurológica de evolución rápida, con afectación visceral extensa y muerte precoz. Se manifiesta en la infancia con aumento del tono muscular, estrabismo y organomegalias. El retraso del crecimiento y el estridor causado por el laringoespasmo son síntomas típicos de esta enfermedad. Tras un periodo de varios años de regresión psicomotriz, la muerte obedece típicamente a la afectación respiratoria. La **enfermedad de Gaucher de tipo 3** cursa con manifestaciones clínicas intermedias entre las observadas en los tipos 1 y 2. El inicio tiene lugar en la infancia y la muerte a la edad de 10-15 años. Tiene predilección por la población norrbottniana de Suecia, donde la incidencia es de alrededor de 1/50.000. También cursa con afectación neurológica. El tipo 3 se clasifica a su vez en dos subtipos, 3a y 3b, según la extensión de la afectación neurológica y la presencia de miotonía y demencia **(tipo 3a)** o parálisis supranuclear aislada de la mirada **(tipo 3b)**.

La enfermedad de Gaucher se debe tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de los pacientes con organomegalias sin causa aparente que presentan hematomas fácilmente, dolor óseo o una combinación de estas manifestaciones. Generalmente, la exploración de la médula ósea revela la presencia de células de Gaucher. Todos los posibles diagnósticos se deben confirmar mediante la determinación de la actividad de β-glucosidasa en leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos, así como mediante la identificación de las mutaciones genéticas específicas de la ácido β-glucosidasa.

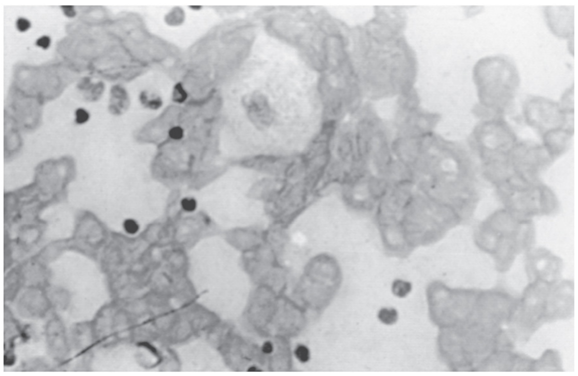

Fig. 104.18 Células esplénicas de un paciente con enfermedad de Gaucher. Se muestra una célula esplénica característica repleta de glucocerebrósido.

En los judíos asquenazíes, la mejor forma de identificar a los portadores es mediante pruebas moleculares para las mutaciones comunes en asquenazíes. El cribado se debe ofrecer a todos los miembros de la familia, teniendo en cuenta que la heterogeneidad es tan importante, incluso entre los hermanos, que permite el diagnóstico de sujetos afectados asintomáticos. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la determinación de la actividad enzimática y/o las mutaciones familiares específicas en vellosidades coriónicas o cultivos de células del líquido amniótico.

El **tratamiento** de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 incluye el tratamiento de sustitución enzimática (TSE). La eficacia del TSE con ácido β-glucosidasa recombinante humana (*imiglucerasa* [Cerezyme, Genzyme]), *velaglucerasa alfa* [VPRIV, Shire HGT]), o *taliglucerasa alfa* (Uplyso, Protalix Biotherapeutics) representa el estándar asistencial para el tratamiento de los pacientes con el tipo 1 de la enfermedad. La mayoría de los síntomas (organomegalia, índices hematológicos, dolor óseo) son reversibles tras el TSE (60 UI/kg) administrado a semanas alternas mediante perfusión i.v., y la afectación ósea puede estabilizarse o mejorar. Aunque el TSE no altera la progresión neurológica de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2 y 3, se ha utilizado en pacientes seleccionados a modo de tratamiento paliativo, en especial en pacientes con enfermedad de tipo 3 con afectación visceral grave. También se dispone de tratamientos alternativos por vía oral con fármacos para la reducción de sustratos diseñados para disminuir la síntesis de glucosilceramida mediante la inhibición química de la glucosilceramida sintasa, como *miglustat*, aunque su eficacia sobre los parámetros hematológicos no es tan grande como con el TSE. Un segundo inhibidor de sustrato más eficaz, el *eliglustat*, ha demostrado una eficacia significativa frente al placebo y no es inferior a la imiglucerasa, convirtiendo a esta alternativa en un tratamiento de primera línea para los pacientes con enfermedad de tipo 1. Un pequeño número de pacientes se ha sometido a trasplante de médula ósea (TMO), que es curativo, pero la morbimortalidad relacionada con la intervención limita la selección de los candidatos apropiados.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

La descripción original de la enfermedad de Niemann-Pick (ENP) se conoce en la actualidad como **ENP de tipo A.** Es una enfermedad mortal de la infancia que se caracteriza por fallo de medro, hepatoesplenomegalia y degeneración neurológica rápidamente progresiva que conduce a la muerte a los 2-3 años de vida. El **tipo B** es una forma no neuropática que se observa en niños y adultos. La enfermedad de **tipo C** es una variante neuropática debida a la alteración del transporte del colesterol. Todos los tipos se heredan con carácter autosómico recesivo y muestran diferentes síntomas clínicos (v. tabla 104.15).

Los tipos A y B son consecuencia del déficit de actividad de la **esfingomielinasa ácida (ASM)**, una enzima lisosómica codificada por un gen localizado en el cromosoma 11 (11p15.1-p15.4). El defecto enzimático se traduce en la acumulación de esfingomielina, un fosfolípido ceramídico, y otros lípidos en el sistema monocito-macrófago, la principal localización patológica. El depósito progresivo de esfingomielina en el SNC conduce a la degeneración neurológica observada en el tipo A y la acumulación en otros tejidos da lugar a las manifestaciones de enfermedad sistémica presentes en el tipo B, como una enfermedad pulmonar progresiva en algunos casos. Se han identificado diversas mutaciones en el gen de la esfingomielinasa ácida que causan los tipos A y B de la ENP.

Las **manifestaciones clínicas** y el curso del tipo A son uniformes y se caracterizan por un aspecto normal en el momento de nacer seguida de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías moderadas y retraso psicomotriz que son evidentes hacia los 6 meses de vida. Con el tiempo, la pérdida de la función motora y el deterioro de las capacidades intelectuales son progresivamente debilitantes, aparecen espasticidad y rigidez, y la muerte se produce hacia los 3 años de vida. A diferencia del estereotipo del fenotipo A, la presentación y el curso del tipo B son más variables. La mayoría de los casos se diagnostican durante la lactancia o la infancia al detectar hepatomegalia o esplenomegalia en el transcurso de una exploración física sistemática. En el momento del diagnóstico, los pacientes con el tipo B presentan generalmente signos de afectación pulmonar en forma de una infiltración reticular difusa o nodular fina en la radiografía torácica. Los síntomas respiratorios pueden manifestarse en la edad adulta. En la mayoría de los casos, la hepatoesplenomegalia es especialmente notable en la infancia, pero con el crecimiento la protuberancia abdominal disminuye y se hace menos evidente. En los pacientes con afectación leve, la esplenomegalia quizá no se detecte hasta la edad adulta, y estos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas mínimas.

Los pacientes con afectación grave también muestran afectación hepática que conduce a una cirrosis con peligro vital, hipertensión portal y ascitis. La pancitopenia clínicamente significativa por **hiperesplenismo** secundario puede requerir una esplenectomía parcial o completa; si es posible, hay que evitarla, ya que suele causar una progresión de la enfermedad pulmonar con riesgo para la vida del paciente. En general, los casos de tipo B no tienen afectación neurológica y presentan un CI normal. Algunos pacientes con el tipo B tienen una mancha macular o halos de color rojo cereza y síntomas neurológicos sutiles (neuropatía periférica). En algunos pacientes con el tipo B, la disminución de la difusión pulmonar causada por la infiltración alveolar se torna evidente al final de la infancia o al inicio de la edad adulta y progresa con la edad. Las personas con afectación grave presentan un compromiso pulmonar significativo a los 15 o 20 años de vida. Estos pacientes tienen valores de tensión de oxígeno (PO_2) bajos y disnea de esfuerzo. También se han descrito casos de bronconeumonías potencialmente mortales y *cor pulmonale*.

Los pacientes con ENP de tipo C suelen iniciar con ictericia neonatal prolongada, pero el paciente suele parecer normal hasta el primer o segundo año de vida, para posteriormente presentar una degeneración neurológica de progresión lenta. La hepatoesplenomegalia es menos grave que en los tipos A y B, y pueden sobrevivir hasta la edad adulta. En el tipo C, la alteración bioquímica subyacente es un trastorno del transporte del colesterol que conduce a la acumulación de esfingomielina y colesterol en sus lisosomas y una reducción parcial de la actividad de la ASM (v. cap. 104.3).

En los pacientes con ENP de tipo B, la esplenomegalia suele ser la primera manifestación detectada. El aumento de tamaño del bazo se detecta al principio de la infancia; sin embargo, en los casos de enfermedad muy leve, la esplenomegalia puede ser muy sutil y pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. La presencia de las características células de ENP en los aspirados de médula ósea apoya el diagnóstico del tipo B de la ENP. No obstante, los pacientes con el tipo C también tienen extensos infiltrados de células de ENP en la médula ósea, por lo que todos los casos sospechosos se deben evaluar enzimáticamente para confirmar el diagnóstico clínico mediante la determinación de la actividad de la ASM en leucocitos de sangre periférica. Los pacientes con los tipos A y B tienen concentraciones de ASM muy bajas (1-10%), mientras que aquellos con el tipo C presentan una actividad de la ASM normal o algo reducida. La identificación enzimática de los portadores de ENP es problemática. Sin embargo, en las familias en las que se ha identificado la anomalía molecular específica, se puede realizar un análisis específico de su estado de heterocigosidad mediante análisis del ADN. El **diagnóstico prenatal** de los tipos A y B se realiza de forma segura mediante la determinación de la actividad de la ASM en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas; el análisis molecular de las células fetales para identificar las mutaciones específicas de *ASM* puede proporcionar el diagnóstico concreto o servir como prueba confirmatoria. El diagnóstico clínico del tipo C se ve respaldado por la tinción filipina positiva en cultivos de fibroblastos y la identificación de una mutación específica en el gen *NPC 1* o *NPC2*.

No existe tratamiento específico para la ENP. El trasplante ortotópico de hígado en lactantes con el tipo A y el trasplante de sangre de cordón umbilical en la forma grave del tipo B se han practicado con un éxito escaso o nulo. El TMO en un pequeño número de pacientes con el tipo B fue eficaz al reducir el volumen del bazo y el hígado, el contenido de esfingomielina en el hígado, el número de células de Niemann-Pick en la médula ósea y la infiltración pulmonar detectada en la radiografía. En un paciente, en las biopsias hepáticas obtenidas 33 meses después del trasplante se observó únicamente la reducción moderada del depósito de esfingomielina. El TSE con ASM humana recombinante está actualmente en la fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la ENP de tipo B. Un estudio en fase 1b de 26 semanas en pacientes adultos con ENP de tipo B estableció la prueba inicial del concepto en este grupo de pacientes, y están en marcha un ensayo clínico en la fase intermedia en pacientes pediátricos y un ensayo clínico en la fase de 2/3 en pacientes adultos con deficiencia de ASM. Se han realizado ensayos clínicos con miglustat y este fármaco ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la enfermedad de tipo C. El tratamiento de la enfermedad de tipo A mediante TMO no ha sido fructífero, debido probablemente a la grave afectación neurológica.

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es un error congénito del metabolismo de los glucoesfingolípidos ligado al cromosoma X causado por la actividad muy deficitaria o ausente de la α-galactosidasa A (α-gal A). Cursa con 2 fenotipos principales. Los varones afectados por el fenotipo clásico inician en la infancia con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacificación corneal y del cristalino y acroparestesias dolorosas. Con el paso de los años desarrollan insuficiencia renal, cardiopatía e ictus (v. tabla 104.15). Este fenotipo clásico se debe a la

ausencia de actividad de la α-gal A y tiene una prevalencia de aproximadamente 1/40.000 varones. Los fenotipos de las formas de **inicio tardío** se presentan en varones con actividad residual de la α-gal y de la 4.ª a la 8.ª década de la vida con cardiopatía y/o insuficiencia renal. La prevalencia de este fenotipo es superior a la del fenotipo clásico. Las mujeres heterocigotas para el fenotipo clásico pueden encontrarse asintomáticas o tan gravemente afectadas como los varones. Dicha variabilidad se debe a la inactivación aleatoria del cromosoma X. El déficit enzimático está causado por mutaciones en el gen de la α-gal A, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22). La alteración enzimática provoca una acumulación sistémica de glucoesfingolípidos neutrales, sobre todo globotriaosilceramida, especialmente en el plasma y los lisosomas del endotelio vascular, las células musculares lisas, los miocitos cardiacos y los podocitos renales. En los varones afectados clásicamente, la progresión del depósito vascular de glucoesfingolípidos se traduce en oclusión de los vasos de pequeño calibre e isquemia, lo que origina las principales manifestaciones de la enfermedad. El ADN complementario (ADNc) y las secuencias genómicas que codifican la α-gal A han sido caracterizados, y más de 900 mutaciones diferentes en el gen de la α-gal A son responsables de esta enfermedad por depósito lisosómico.

Los **angioqueratomas** generalmente aparecen en la infancia y pueden llevar al diagnóstico precoz (fig. 104.19). Aumentan de tamaño y número con la edad y oscilan entre escasamente visibles y de varios milímetros de diámetro. Las lesiones son punteadas, de color rojo oscuro o negro azulado y planas o ligeramente elevadas. No se blanquean con la presión y las mayores muestran una ligera hiperqueratosis. Las lesiones tienen la característica de ser más densas entre el ombligo y las rodillas, en el área «del bañador», si bien pueden estar presentes en cualquier zona, incluso en la mucosa oral. Se localizan a menudo en las caderas, los muslos, los glúteos, el ombligo, el abdomen inferior, el escroto y el glande, con una tendencia hacia la simetría. Se han descrito formas sin lesiones cutáneas. La sudoración normalmente disminuye o cesa por completo. Las opacidades corneales y las lesiones características del cristalino, que se observan en la exploración física con la lámpara de hendidura, están presentes en los varones afectados y en aproximadamente el 90% de los sujetos heterocigotos de familias con el fenotipo clásico. La tortuosidad vascular conjuntival y retiniana es frecuente y se debe a la afectación vascular sistémica.

El dolor es el síntoma más debilitante en la infancia y la adolescencia. Las **crisis de Fabry,** con una duración de horas a varios días, consisten en dolor lancinante y ardiente en las manos, los pies y la parte proximal de las extremidades y suelen estar asociadas a ejercicio, astenia o fiebre o a una combinación de estos factores. Habitualmente, estas acroparestesias se tornan menos habituales en la tercera y la cuarta década de la vida, aunque en algunos varones se vuelven más frecuentes y graves. Los episodios de dolor abdominal y en los flancos remedan una apendicitis o un cólico renal. El dolor puede sugerir otros diagnósticos (tabla 104.17).

Los principales síntomas en los varones afectados clásicamente se deben a la afectación progresiva del sistema vascular. Al principio de la enfermedad con el fenotipo clásico se observan cilindros, hematíes e inclusiones lipídicas con características «cruces de Malta» birrefringentes en el sedimento urinario. En el fenotipo clásico entre la segunda y la cuarta década de la vida aparece proteinuria, isostenuria y deterioro gradual de la función renal con azoemia, mientras que en la forma de comienzo tardío sucede entre la cuarta a la octava década. Los hallazgos cardiovasculares comprenden arritmias, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardiaca. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más frecuente. Las manifestaciones cerebrovasculares, como los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los accidentes cerebrovasculares (ACV) obedecen a arritmias cardiacas y a la afectación multifocal de pequeños vasos. Otros síntomas son bronquitis crónica y disnea, linfedema en las piernas sin hipoproteinemia, diarrea episódica, osteoporosis, deterioro del crecimiento y retraso de la pubertad. La muerte suele suceder por insuficiencia renal, cardiopatía o ictus. Antes de que existiera la posibilidad de realizar el tratamiento con hemodiálisis o trasplante renal, la edad media de muerte de los varones afectados era de 40 años. Los pacientes con el fenotipo de inicio tardío con actividad residual de α-gal A cursan con cardiopatía y/o nefropatía. Las manifestaciones cardiacas consisten en hipertrofia de la pared ventricular izquierda y el tabique interventricular y anomalías electrocardiográficas propias de miocardiopatía. La miocardiopatía hipertrófica puede conducir a taquicardia ventricular y ser la causa de la muerte.

El **diagnóstico** de la enfermedad de Fabry en los varones con la forma clásica se realiza más fácilmente a partir de los antecedentes clínicos de acroparestesias dolorosas, hipohidrosis, presencia de lesiones cutáneas características y detección de opacidades corneales y lesiones del cristalino. Esta enfermedad se suele diagnosticar erróneamente como fiebre reumática, eritromelalgia o neurosis. Las lesiones cutáneas se deben diferenciar de los angioqueratomas benignos del escroto **(enfermedad de Fordyce)** o los angioqueratomas circunscritos. Se han notificado angioqueratomas idénticos a los que se hallan en la enfermedad de Fabry en la fucosidosis, la aspartilglucosaminuria, la gangliosidosis GM_1, la galactosialidosis, el déficit de α-*N*-acetilgalactosaminidasa y la sialidosis. Los pacientes con variantes de inicio tardío se han identificado entre los pacientes sometidos a hemodiálisis y los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o aquellos que han sufrido accidentes cardiovasculares criptogénicos. Los pacientes con variantes de inicio tardío no cursan con las manifestaciones clásicas precoces previamente descritas. El diagnóstico de la variante clásica y de la variante de inicio tardío se confirma bioquímicamente mediante la demostración del notable descenso de la actividad de la α-gal A en plasma, leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Mediante secuenciación génica puede determinarse la mutación de α-gal A específica.

Las mujeres heterocigotas procedentes de familias con la variedad clásica pueden tener opacificaciones corneales, lesiones cutáneas aisladas y actividad intermedia de la α-gal A en plasma o células. Pocas mujeres heterocigotas tienen manifestaciones tan graves como las que presentan los varones afectados. Sin embargo, las mujeres asintomáticas con riesgo en familias con enfermedad de Fabry clásica o de inicio tardío se deben

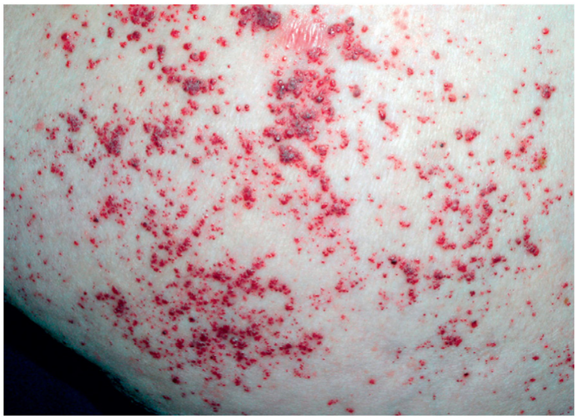

Fig. 104.19 **Angioqueratomas típicos.** Los angioqueratomas son muy extensos y fáciles de reconocer, pero si solo existen unas pocas lesiones o si se limitan únicamente a la región genital o umbilical, pueden pasarse por alto fácilmente. *(De Zarate VA, Hopkin RJ: Fabry's disease,* Lancet *372:1427, 2008.)*

Tabla 104.17 Diagnósticos erróneos más habituales en pacientes con enfermedad de Fabry

Algias del crecimiento	Polifiria	Eritromelalgia
Síndrome de dolor solapado crónico	Síndrome de Guillain-Barre	Enfermedad de Ménière
Síndrome de intestino irritable	Neuropatía hereditaria	Cardiopatía coronaria
Fingirse enfermo	Neuropatía urémica	Síndromes de dolor regional complejo
Lupus eritematoso sistémico	Neuropatía diabética	Esclerosis múltiple
Fiebre reumática	Polineuropatía	Enfermedad de Osler
Fibromialgia	Déficit de C1 esterasa	Apendicitis
Dermatomiositis	Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)	Enfermedad ósea metabólica (raquitismo, uremia, escorbuto)
Fenómeno de Raynaud	Síndromes articular y de fiebre recurrente (artritis idiopática juvenil, fiebre mediterránea familiar)	
Síndrome de Raynaud		

Adaptada de Sivley MD: Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optometry Vision Sci* 90(2)e63-e78, 2013 (Table 2, p e71).

diagnosticar mediante el análisis directo de la mutación específica de su familia. La detección prenatal de los varones afectados se consigue poniendo de manifiesto el déficit de actividad de la α-gal A y/o la mutación específica de la familia en las vellosidades coriónicas o en cultivos de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis en el segundo trimestre de embarazo. La enfermedad de Fabry puede detectarse mediante los estudios de cribado neonatales y se han realizado estudios piloto en Europa, Asia y Norteamérica.

El **tratamiento** de la enfermedad de Fabry consiste en la administración de fenitoína y/o carbamazepina para disminuir la frecuencia y la gravedad de las acroparestesias crónicas y las crisis periódicas de dolor agudo. La hemodiálisis y el trasplante renal son procedimientos terapéuticos que salvan la vida del sujeto en caso de insuficiencia renal.

El tratamiento de sustitución enzimática (TSE) de los pacientes con enfermedad de Fabry con preparaciones de α-gal A humana recombinante producida en células de ovario de hámster chino (agalsidasa beta, Fabrazyme, Genzyme) y en células de fibrosarcoma humano (agalsidasa alfa, Replagal, Shire HGT) ya está disponible. Tanto Fabrazyme como Replagal fueron aprobados por la European Medicines Agency en la Unión Europea, pero la FDA solo ha aprobado en EE.UU. el uso de Fabrazyme. La eficacia del TSE con Fabrazyme se ha demostrado mediante la estabilización de la nefropatía, la regresión de la miocardiopatía hipertrófica, la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida. Como la mayoría de los pacientes varones afectados con la forma clásica de la enfermedad no producen proteína enzimática, estos pacientes pueden producir anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) en respuesta a la enzima administrada mediante infusión, lo que no reduce la eficacia del aclaramiento del sustrato a menos que el título de anticuerpos sea muy alto. El tratamiento de los varones afectados con la forma clásica de la enfermedad debe comenzar en la infancia.

FUCOSIDOSIS

La fucosidosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente causada por el déficit de actividad de la α-fucosidasa y la acumulación de glucoesfingolípidos, glucoproteínas y oligosacáridos que contienen fucosa en los lisosomas del hígado, el cerebro y otros órganos (v. tabla 104.15). El gen de la α-fucosidasa está en el cromosoma 1 (1p24) y se conocen mutaciones específicas. Aunque este trastorno afecta a todas las razas, la mayoría de los pacientes son italianos o de EE.UU. Existe una gran variedad en el fenotipo clínico y los pacientes más afectados manifiestan retraso del desarrollo y características somáticas similares a las de la mucopolisacaridosis en el primer año de vida. Entre estas características figuran abombamiento frontal, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos y macroglosia. La acumulación en el SNC ocasiona una degeneración neurológica inexorable y los pacientes mueren durante la infancia. Los sujetos con formas más leves tienen angioqueratomas y una mayor supervivencia. No existe ningún tratamiento específico para la fucosidosis. El trastorno se diagnostica mediante la demostración del déficit de actividad de la α-fucosidasa en leucocitos de sangre periférica y cultivos de fibroblastos. Es posible identificar a los portadores y realizar el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones familiares específicas.

ENFERMEDAD DE SCHINDLER

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por el déficit de actividad de la α-*N*-acetilgalactosaminidasa y una acumulación de asialoglucopéptidos y sialiloligosacáridos (v. tabla 104.15). El gen de esta enzima se ha localizado en el cromosoma 22 (22q11). La enfermedad de Schindler es clínicamente heterogénea y se han identificado dos fenotipos principales. El **tipo I** es una distrofia neuroaxonal de inicio en la lactancia. Los lactantes afectados se desarrollan normalmente durante los 9-15 primeros meses de vida, pero a continuación presentan una degeneración neurológica de evolución rápida que provoca retraso psicomotriz grave, ceguera cortical y frecuentes crisis epilépticas mioclónicas. El **tipo II** se caracteriza por edad de inicio variable, discapacidad intelectual leve y angioqueratomas. *No existe tratamiento específico* para ninguna de las dos formas. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit enzimático en leucocitos o cultivo de fibroblastos cutáneos o la identificación de las mutaciones genéticas específicas.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la sustancia blanca y se debe al déficit de **arilsulfatasa A (ASA)**, una enzima necesaria para la hidrólisis de los glucoesfingolípidos fosfatados. Otra forma de leucodistrofia metacromática **(LMC)** está causada por el déficit de la proteína activadora de los esfingolípidos (SAP1), que es necesaria para la formación del complejo sustrato-enzima. El déficit de esta actividad enzimática se traduce en un almacenamiento de glucoesfingolípidos sulfatados en la sustancia blanca, lo que produce desmielinización y degeneración neurológica. El gen *ASA* se localiza en el cromosoma 22 (22q13.31qter) y se sabe que aparecen mutaciones específicas en 2 grupos que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Las **manifestaciones clínicas de la forma infantil tardía** de la LMC, que es la más frecuente, suelen aparecer entre los 12 y los 18 meses de edad y consisten en irritabilidad, incapacidad para caminar e hiperextensión de las rodillas con *genu recurvatum*. La progresión clínica de la enfermedad se relaciona con la afectación patológica del sistema nervioso central y periférico, que confiere una mezcla de signos de motoneuronas superiores e inferiores, cognitivos y psiquiátricos. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El adelgazamiento muscular, la debilidad y la hipotonía se vuelven evidentes y conducen a un estado de suma debilidad. Conforme la enfermedad progresa, aparecen nistagmo, crisis epilépticas mioclónicas, atrofia óptica y tetraparesia, y se produce la muerte en la primera década de la vida (v. tabla 104.15). La forma **juvenil** de la LMC presenta un curso más lento y el inicio tiene lugar tardíamente, incluso a los 20 años. Esta forma cursa con trastornos de la marcha, deterioro mental, incontinencia urinaria y dificultades emocionales. La variante **adulta,** que surge después de la segunda década de la vida, tiene manifestaciones clínicas similares a las de la forma juvenil, aunque las dificultades emocionales y la psicosis son las características más destacadas. Tanto en la forma juvenil como en la adulta también se observa demencia, crisis epilépticas, disminución de los reflejos y atrofia óptica. El signo anatomopatológico característico de la LMC es el *depósito de cuerpos metacromáticos* en la sustancia blanca del cerebro, que se tiñen notablemente con PAS y azul alcián. Las inclusiones neuronales se pueden observar en el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo, la retina y la médula espinal, y la desmielinización afecta al sistema nervioso periférico. El **diagnóstico** de LMC se debe sospechar en los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de leucodistrofia. El descenso de la velocidad de conducción nerviosa, el aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, los depósitos metacromáticos en las muestras procedentes del nervio sural y los gránulos metacromáticos en el sedimento urinario son factores que indican una LMC. La confirmación del diagnóstico se basa en la demostración de la reducción de la actividad de ASA en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El déficit de SAP se diagnostica mediante la determinación de la concentración de SAP1 en cultivos de fibroblastos con anticuerpos específicos frente a esta proteína. El diagnóstico, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se llevan a cabo en todas las formas de la LMC mediante la detección de las mutaciones causales en los genes ASA o SAP.

En algunos pacientes pediátricos con LMC se ha utilizado el trasplante de sangre del cordón umbilical de donante no relacionado. En un estudio longitudinal de 6 pacientes con forma infantil tardía y 14 pacientes con la forma de comienzo juvenil se observó que los déficits motores presentes en el momento del trasplante no mejoraban y que los síntomas neurológicos siguieron progresando en aquellos pacientes con la forma infantil tardía. Por el contrario, en los pacientes con la forma juvenil, las respuestas auditivas evocadas del tronco encefálico, los potenciales evocados visuales, el electroencefalograma y/o la velocidad de conducción de los nervios periféricos se estabilizaron o mejoraron. Por tanto, el trasplante de sangre de cordón umbilical puede estar indicado en los niños con forma infantil tardía presintomática de LMC o con la forma juvenil mínimamente sintomática de LMC. Los ensayos clínicos de la enzima arilsulfatasa humana recombinante (rhARSA) (Metazym, Shire HGT) demostraron su seguridad en los niños con LMC infantil tardía, pero una carencia de eficacia terapéutica. Está en marcha un ensayo clínico multicéntrico en fase I/II para evaluar la seguridad y la eficacia de la rhARSA por vía intratecal.

DÉFICIT MÚLTIPLE DE SULFATASA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit enzimático de al menos 9 sulfatasas, entre las que se encuentran las arilsulfatasas A, B y C y la iduronato-2-sulfatasa. El defecto específico se localiza en una enzima del sistema generador de C-α-formilglicina (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p26), que introduce una modificación postraduccional común en todas las sulfatasas afectadas y explica la aparición de estos defectos enzimáticos múltiples. Debido al déficit de estas enzimas, se observa la acumulación de sulfátidos, mucopolisacáridos, sulfatos esteroideos y gangliósidos en la corteza cerebral y los tejidos viscerales, lo que ocasiona un fenotipo clínico con las características de la **leucodis-**

trofia y la **mucopolisacaridosis.** También puede aparecer ictiosis grave. La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se pueden realizar midiendo las actividades enzimáticas o los defectos génicos específicos. *No existe tratamiento específico para el déficit múltiple de sulfatasa* y solo se usa el tratamiento de soporte.

ENFERMEDAD DE KRABBE

La enfermedad de Krabbe es un trastorno autosómico recesivo infantil mortal, conocido también como *leucodistrofia de células en forma de globo*. Se debe a la actividad deficiente de la **galactocerebrosidasa** y a la acumulación de **galactosilceramida** en la sustancia blanca, que en condiciones normales se encuentra casi exclusivamente en la vaina de mielina. La afectación de la mielina es central y periférica y da lugar a espasticidad y alteraciones cognitivas, junto con reflejos tendinosos profundos aparentemente normales o ausentes. El gen de la galactocerebrosidasa se encuentra en el cromosoma 14 (14q31) y se conocen las mutaciones específicas que causan la enfermedad. La forma **infantil** de la enfermedad de Krabbe es rápidamente progresiva y se presenta precozmente en la lactancia precoz con irritabilidad, crisis epilépticas e hipertonía (v. tabla 104.15). La atrofia óptica es evidente en el primer año de vida y el desarrollo mental está gravemente afectado. Al progresar la enfermedad, tanto la atrofia óptica como el retraso del desarrollo mental se hacen evidentes; los niños afectados presentan opistótonos y mueren antes del tercer año de vida. Una segunda forma **infantil tardía** de la enfermedad de Krabbe se presenta después del segundo año de vida. Los sujetos afectados tienen una evolución similar a la de la forma infantil precoz.

El **diagnóstico** de la enfermedad de Krabbe se basa en la demostración del déficit enzimático específico en leucocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado las mutaciones genéticas causantes. Las pruebas para realizar la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles. El desarrollo de métodos para medir la actividad de la galactocerebrosidasa en gotas de sangre seca ha llevado a la inclusión de la enfermedad de Krabbe en los programas de cribado neonatal de algunos Estados. El **tratamiento** de los lactantes con enfermedad de Krabbe con trasplante de sangre del cordón umbilical se ha descrito en recién nacidos asintomáticos identificados prenatalmente y en lactantes sintomáticos. Los lactantes trasplantados sufren manifestaciones neurológicas a una velocidad más lenta, pero terminan falleciendo por complicaciones neurológicas.

ENFERMEDAD DE FARBER

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de ácido ceramidasa, una enzima lisosómica, y una acumulación de ceramida en diferentes tejidos, especialmente en las articulaciones. Los síntomas pueden aparecer en el primer año de vida, y se observa una inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos (fig. 104.20), que en ocasiones se diagnostica como **artritis reumatoide**. Al progresar la enfermedad, la formación de nódulos o granulomas en las cuerdas vocales puede conducir a ronquera y dificultades respiratorias; el fallo de medro es frecuente. En algunos pacientes se aprecia una disfunción moderada del SNC (v. tabla 104.15). Los pacientes pueden morir en la adolescencia por neumonías recurrentes. *Actualmente no existe tratamiento específico para esta enfermedad.* El **diagnóstico** de la enfermedad de Farber se debe sospechar en pacientes con nódulos sobre las articulaciones sin otros hallazgos propios de la artritis reumatoide. En estos pacientes se debe determinar la actividad de la ceramidasa en cultivos de fibroblastos cutáneos o en leucocitos periféricos. Se han identificado diferentes mutaciones causantes de enfermedades en el gen de la ácido ceramidasa. Las pruebas para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles.

Fig. 104.20 Antebrazo de una niña de 18 meses con enfermedad de Farber. Obsérvese la presencia de inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos. Se sospechaba que la niña padecía una artritis reumatoide.

ENFERMEDAD DE WOLMAN Y ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE ÉSTERES DE COLESTEROL

Estas enfermedades de almacenamiento lisosomal autosómicas recesivas se deben al déficit de **lipasa ácida lisosómica (LAL)** y a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en las células espumosas histiocíticas de la mayoría de los órganos viscerales. El gen *LAL* se encuentra en el cromosoma 10 (10q24-q25). La **enfermedad de Wolman** es el fenotipo clínico más grave y es un trastorno mortal durante la lactancia. Las características clínicas de la enfermedad se hacen evidentes en las primeras semanas de vida y entre ellas cabe citar fallo de medro, vómitos incoercibles, distensión abdominal, esteatorrea y hepatoesplenomegalia (v. tabla 104.15). Generalmente, existe hiperlipidemia. También puede aparecer disfunción hepática y fibrosis. La **calcificación de las glándulas suprarrenales** ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. La muerte suele sobrevenir en los 6 primeros meses de vida.

La **enfermedad por depósito de ésteres de colesterol** es menos grave que la enfermedad de Wolman y puede que no se diagnostique hasta la edad adulta. La hepatomegalia puede ser la única alteración detectable, pero los individuos afectados tienen un elevado riesgo de cirrosis y aterosclerosis prematura. La calcificación de las glándulas suprarrenales puede presentarse en los pacientes con cuadros graves de inicio temprano.

El **diagnóstico** y la identificación de los portadores se basan en la determinación de la actividad de la LAL en leucocitos periféricos o cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *LAL*. El diagnóstico prenatal depende de la determinación de las concentraciones disminuidas de la enzima o de la identificación de mutaciones específicas en cultivos de vellosidades coriónicas o amniocitos. Se han usado fármacos para suprimir la síntesis del colesterol, junto con colestiramina y modificación de la dieta, pero el beneficio clínico es escaso o nulo. La *sebelipasa alfa* (Kauma, Alexion) es una forma recombinante de la LAL aprobada por la FDA en el año 2015. En un estudio clínico, el 67% de los lactantes con déficit de LAL sobrevivió más allá de 12 meses de vida, frente al 0% en los lactantes no tratados en una cohorte histórica, falleciendo todos ellos a los 8 meses. En un estudio de 66 pacientes pediátricos y adultos con enfermedad por depósito de ésteres del colesterol, los tratados con Kanuma lograban reducciones significativas de las concentraciones séricas de alanina transaminasa (ALT) y de la grasa hepática, así como mejorías en el C-LDL, los triglicéridos y el C-HDL, comparados con los pacientes tratados con placebo (v. cap. 104.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

104.5 Mucolipidosis

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

La **enfermedad de las células I (mucolipidosis II [ML-II])** y la **seudopolidistrofia de Hurler (mucolipidosis III [ML-III])** son trastornos autosómicos recesivos infrecuentes que comparten algunas de las características clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 107). Ambas se deben a la pérdida del objetivo normal de las enzimas lisosómicas recién sintetizadas que, en condiciones normales, poseen restos de manosa fosforilados que se unen a los receptores de manosa-6-fosfato que transportan las enzimas a los lisosomas. Estos restos de manosa-6- fosfato se sintetizan en una reacción de 2 pasos en el aparato de Golgi que está mediada por 2 enzimas. Tanto en la ML-II como en la ML-III hay un déficit de la enzima que cataliza el primer paso, la *N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa lisosómica. Estas enfermedades son trastornos alélicos debidos a mutaciones de las sub-

unidades α/β del gen precursor de la GlcNAc-fosfotransferasa *(GNPTAB)*. Este déficit enzimático se traduce en un objetivo anormal de las enzimas lisosómicas que se secretan a la matriz extracelular. Debido a que las enzimas lisosómicas precisan el medio ácido del lisosoma para actuar, los pacientes con este déficit presentan una acumulación de diferentes sustratos debido al déficit intracelular de la mayor parte de las enzimas lisosómicas. El **diagnóstico** de ML-II y ML-III se establece mediante la determinación de las actividades de las enzimas lisosómicas en suero, donde están muy elevadas, o al demostrar la disminución de los niveles de actividad enzimática en cultivos de fibroblastos cutáneos. También es posible realizar una determinación directa de la actividad de la fosfotransferasa. El **diagnóstico prenatal** está disponible para ambas enfermedades mediante la determinación de la actividad de las enzimas lisosómicas en amniocitos o en células de las vellosidades coriónicas. También es posible realizar estudios para la detección de portadores de ambas enfermedades midiendo las actividades enzimáticas en cultivos de fibroblastos cutáneos o mediante análisis de mutaciones en el gen causante. El estudio de cribado neonatal mediante espectroscopia de masas en tándem puede detectar la enfermedad de las células I.

ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS I

La enfermedad de las células I, o ML-II, comparte muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 107), aunque no existe mucopolisacariduria y el inicio de la enfermedad es más precoz (v. tabla 104.15). Algunos pacientes tienen síntomas clínicos evidentes en el momento del nacimiento, como rasgos faciales toscos, alteraciones craneofaciales, limitación de los movimientos articulares e hipotonía. En el feto se puede hallar una hidropesía no inmunitaria. En el resto de los pacientes, la enfermedad inicia en el primer año de vida con retraso psicomotriz grave, rasgos faciales toscos y manifestaciones esqueléticas como cifoescoliosis y cifosis lumbar. Los pacientes también pueden presentar una luxación congénita de la cadera, hernias inguinales e hipertrofia gingival. El deterioro psicomotriz grave y progresivo conduce a la muerte en la primera infancia. *No existe ningún tratamiento disponible para la enfermedad de las células I.*

SEUDOPOLIDISTROFIA DE HURLER

La seudopolidistrofia de Hurler, o ML-III, es una enfermedad menos grave que la enfermedad de las células I, de inicio más tardío y en la que se han notificado casos de supervivencia hasta la edad adulta. Los niños afectados manifiestan a los 4-5 años rigidez articular y talla baja. La destrucción progresiva de la articulación de la cadera y la disostosis múltiple moderada son evidentes. Los hallazgos radiológicos característicos son: alas ilíacas bajas, aplanamiento de la epífisis femoral proximal con deformidad de la cabeza femoral (valgo) e hipoplasia del tercio anterior de las vértebras lumbares. Los hallazgos oftalmológicos comprenden opacificación corneal, retinopatía y astigmatismo, pero las enfermedades visuales son poco frecuentes (v. tabla 104.15). Algunos pacientes tienen problemas de aprendizaje o discapacidad intelectual. El **tratamiento**, que debe incluir medidas ortopédicas, es sintomático.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 105

Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La síntesis y la degradación de los hidratos de carbono proporcionan la energía que necesitan la mayoría de los procesos metabólicos. Tres monosacáridos, glucosa, galactosa y fructosa, y un polisacárido, glucógeno, son los hidratos de carbono más importantes. En la figura 105.1 se muestran las vías bioquímicas más importantes de estos hidratos de carbono. La **glucosa** es el principal sustrato del metabolismo energético, con una disponibilidad continua a partir del aporte de la dieta, la gluconeogénesis (glucosa fabricada *de novo* a partir de aminoácidos, y fundamentalmente de alanina) y la glucogenólisis (degradación del glucógeno). El metabolismo de la glucosa genera adenosina trifosfato (ATP) mediante la glucólisis (conversión de la glucosa o el glucógeno en piruvato) o la fosforilación oxidativa mitocondrial (conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua) o ambas. Las fuentes dietéticas de glucosa proceden de la ingestión de polisacáridos, principalmente almidón, y disacáridos, como lactosa, maltosa y sacarosa. Sin embargo, el aporte oral de glucosa es intermitente y poco fiable. La gluconeogénesis contribuye a mantener el estado euglucémico (valores normales de glucosa en la sangre), pero este proceso requiere tiempo. La glucogenólisis hepática proporciona una rápida liberación de glucosa y es el factor más significativo para el mantenimiento de la euglucemia. El **glucógeno** también es la principal fuente de energía almacenada en el músculo, de modo que proporciona glucosa para la actividad muscular durante el ejercicio. La galactosa y la fructosa son monosacáridos que aportan energía para el metabolismo celular, aunque su papel es menos importante que el de la glucosa. La galactosa procede de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en la leche y sus derivados. La galactosa constituye una importante fuente de energía en los lactantes, aunque primero se metaboliza a glucosa. La **galactosa** (sintetizada exógena o endógenamente a partir de la glucosa) también es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Las dos fuentes dietéticas de **fructosa** son la sacarosa (fructosa + glucosa, sorbitol) y la propia fructosa, presente en las frutas, las verduras y la miel.

Los trastornos del metabolismo del glucógeno suelen causar su acumulación, de ahí el nombre de **enfermedades por depósito de glucógeno** (tabla 105.1). Los trastornos de la gluconeogénesis o de la vía glucolítica, incluido el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no se traducen en una acumulación de glucógeno (tabla 105.1). Los trastornos del metabolismo del piruvato en el proceso de conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial suelen asociarse a **acidosis láctica** y cierta acumulación de glucógeno en los tejidos.

105.1 Enfermedades por depósito de glucógeno

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Los trastornos del metabolismo del glucógeno, las enfermedades por depósito de glucógeno **(EDG),** se deben al déficit de varias enzimas o proteínas transportadoras de las vías del metabolismo del glucógeno (v. fig. 105.1). El glucógeno que se encuentra en estas enfermedades es anormal en cuanto a cantidad, calidad, o ambas. Las EDG se clasifican en tipos numéricos de acuerdo con el orden cronológico en que fueron identificadas. Esta clasificación numérica todavía se usa ampliamente, al menos hasta el número VII. Las EDG se pueden clasificar también según el órgano afectado y las manifestaciones clínicas en glucogenosis hepáticas y musculares (v. tabla 105.1).

Existen más de 12 formas de EDG. Los déficit de glucosa-6- fosfatasa (tipo I), α-glucosidasa ácida lisosómica (tipo II), enzima desramificadora (tipo III) y fosforilasa cinasa hepática (tipo IX) son los más frecuentes en la infancia, mientras que el de miofosforilasa (tipo V, enfermedad de McArdle) es el más habitual en los adolescentes y los adultos. La frecuencia acumulada de todas las formas de glucogenosis es de aproximadamente 1/20.000 nacidos vivos.

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Las glucogenosis que afectan principalmente al hígado comprenden los déficits de glucosa-6-fosfatasa **(tipo I),** enzima desramificadora **(tipo III),** enzima ramificadora **(tipo IV),** fosforilasa hepática **(tipo VI),** fosforilasa cinasa **(tipo IX,** anteriormente tipo VIa), glucógeno sintetasa **(tipo 0)** y transportador 2 de la glucosa. Dado que el metabolismo hepático de los hidratos de carbono es responsable de la homeostasis plasmática de la glucosa, este grupo de enfermedades suele causar hipoglucemia en ayunas y hepatomegalia. Algunas formas (tipos III, IV y IX) pueden asociarse a cirrosis hepática. Otros órganos también se encuentran afectados y pueden manifestarse con disfunción renal en el tipo I, miopatía (esquelética y/o miocardiopatía) en los tipos III y IV, así como en algunas formas raras de déficit de fosforilasa cinasa, y afectación neurológica en los tipos III (nervios periféricos) y IV (disfunción difusa del sistema nervioso central y periférico).

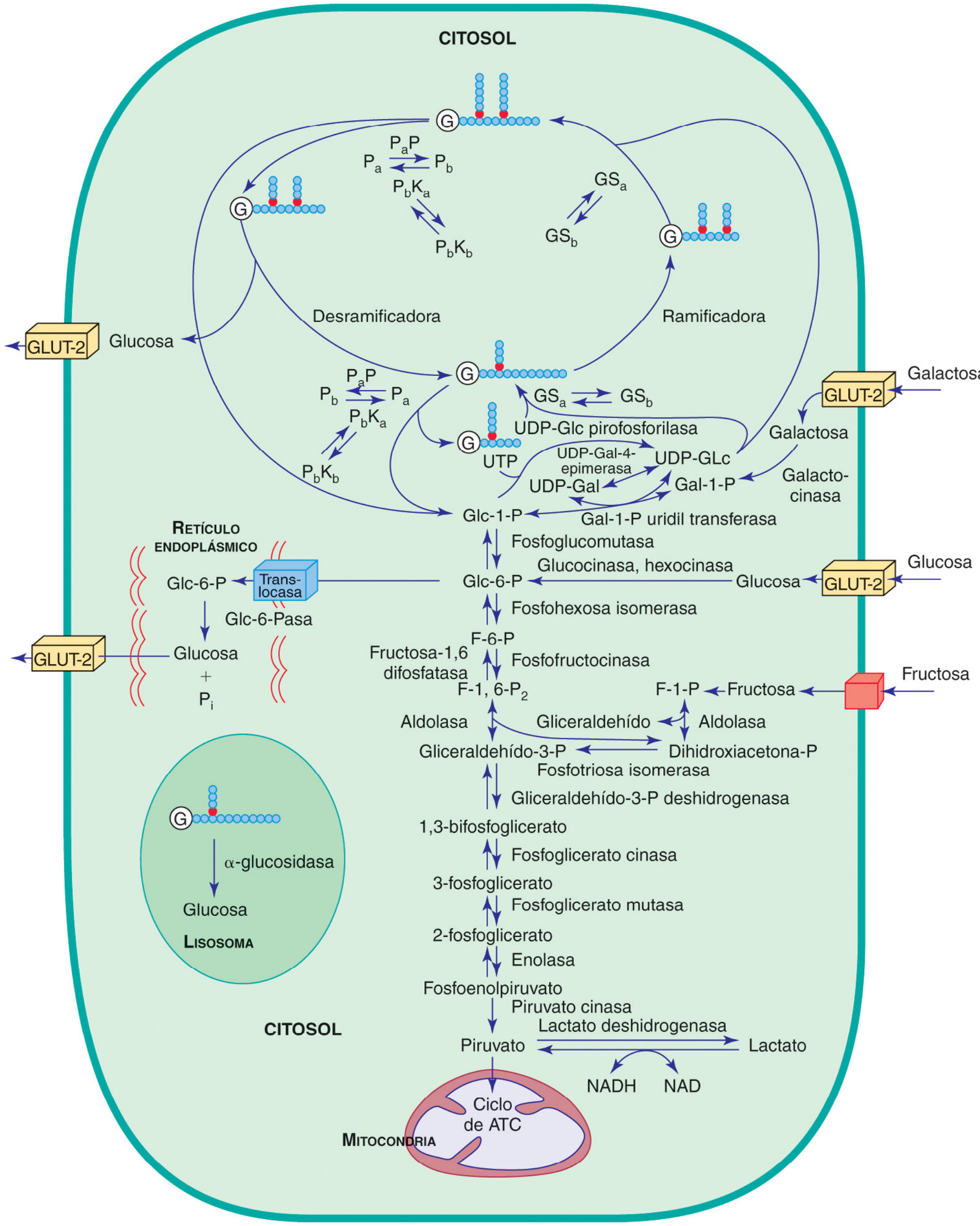

Fig. 105.1 Vías metabólicas relacionadas con las glucogenosis y los trastornos de galactosa y fructosa. G, glucógeno, el cebador de la síntesis de glucógeno; GLUT-2, transportador 2 de glucosa; GS_a, glucógeno sintetasa activa; GS_b, glucógeno sintetasa inactiva; NAD/NADH, nicotinamida-adenina dinucleótido; P_a, fosforilasa activa; P_aP, fosforilasa a fosfatasa; P_b, fosforilasa inactiva; P_bK_a, fosforilasa b cinasa activa; P_bK_b, fosforilasa b cinasa inactiva; UDP, uridina difosfato. *(Modificada de Beaudet AR: Glycogen storage disease. En Harrison TR, Isselbacher KJ, editors:* Harrison's Principles of Internal Medicine, *ed 13, New York, 1994, McGraw-Hill. Reproducida con autorización de The Mc-Graw-Hill Companies.)*

Glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke)

La EDG de tipo I está causada por la ausencia o el déficit de actividad de la **glucosa-6-fosfatasa** en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal. Hay dos subtipos: **tipo Ia**, en el que la enzima deficiente es la glucosa-6-fosfatasa, y **tipo Ib**, en el que la enzima deficiente es una **translocasa** que transporta la glucosa-6-fosfatasa a través de la membrana microsómica. La deficiencia enzimática en ambos tipos (Ia y Ib) generan una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfatasa en glucosa a través de una glucogenólisis y gluconeogénesis normales, condicionando una hipoglucemia en ayunas.

La EDG de tipo I es autosómica recesiva. El gen de la glucosa-6-fosfatasa (*G6PC*) se localiza en el cromosoma 17q21 y el de la translocasa (*SLC37A4*) está en el cromosoma 11q23. Se han identificado variantes patogénicas frecuentes. Es posible realizar la detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante metodologías basadas en el ADN.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con EDG de tipo I pueden iniciar en el periodo neonatal con hipoglucemia y acidosis láctica, pero es más frecuente que los hagan a los 3-4 meses de edad con hepatomegalia, crisis hipoglucémicas, o ambas. Los niños afectados suelen tener una **cara que recuerda a la de una muñeca,** con mejillas redondeadas, extremidades delgadas, talla baja y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia masiva. Los riñones también están aumentados de tamaño, mientras que el bazo y el corazón no están afectados.

Las características bioquímicas de la EDG de tipo I son *hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia.* La hipoglucemia y la acidosis láctica pueden surgir tras un corto periodo de ayuno. La hiperuricemia está presente en niños pequeños; sin embargo, es raro que progrese a un cuadro

Tabla 105.1 Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

TRASTORNOS	DEFECTOS BÁSICOS	CUADRO CLÍNICO	COMENTARIOS
GLUCOGENOSIS HEPÁTICA			
Tipo/nombre común			
Ia/Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia; concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico	Frecuente, hipoglucemia grave Edad adulta: adenomas y carcinomas hepáticos, osteoporosis, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Igual que el tipo Ia, con hallazgos adicionales de neutropenia, patología periodontal, enfermedad intestinal inflamatoria	10% de tipo Ia
IIIa/Cori o Forbes	Déficit de enzima desramificadora hepática y muscular (amilo-1,6-glucosidasa)	Infancia: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, concentraciones de transaminasas elevadas Forma del adulto: atrofia y debilidad muscular, neuropatía periférica, cirrosis e insuficiencia hepática, riesgo de carcinoma hepatocelular	Frecuente, hipoglucemia de gravedad intermedia Debilidad muscular que puede progresar hasta necesitar ayudas para la deambulación, como sillas de ruedas
IIIb	Déficit de enzima desramificadora hepática, actividad enzimática muscular normal	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIa; sin síntomas musculares	15% de tipo III
IV/Andersen	Enzima ramificadora	Infancia: fallo de medro, hipotonía, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis progresiva (la muerte se produce generalmente antes de los 5 años), concentraciones de transaminasas elevadas; en un subgrupo no hay progresión de la hepatopatía Forma del adulto: miopatía aislada, afectación del sistema nervioso central y periférico	Existen formas neuromusculares poco frecuentes
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia típicamente leve, hiperlipidemia y cetosis	A menudo infradiagnosticada, también se conocen formas graves
Déficit de IX/fosforilasa cinasa (PhK)			Frecuente, ligada al cromosoma X, típicamente menos grave que las formas autosómicas; variabilidad clínica entre los diferentes subtipos y dentro de ellos; hay casos graves identificados entre los diferentes subtipos
IX (variante *PHKA2*)	PhK hepática	Hipoglucemia, hipercetosis, hepatomegalia, hepatopatía crónica, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas, retraso del crecimiento	Ligada el cromosoma X
IX (variante *PHKB*)	PhK hepática y muscular	Hepatomegalia, retraso del crecimiento	Autosómica recesiva
IX (variante *PHKG2*)	PhK hepática	Más grave que la IXa; hepatomegalia notoria, hipoglucemia recurrente, cirrosis hepática	Autosómica recesiva
Déficit de glucógeno sintetasa	Glucógeno sintetasa	Somnolencia y cansancio al principio de la mañana, hipoglucemia en ayunas y cetosis, ausencia de hepatomegalia	Disminución del almacenamiento del glucógeno hepático
XI/Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador 2 de glucosa (GLUT-2)	Fallo de medro, raquitismo, hepatomegalia y nefromegalia, disfunción tubular renal proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Expresión de GLUT-2 en el hígado, el riñón, el páncreas y el intestino
GLUCOGENOSIS MUSCULAR			
Tipo/nombre común			
IX (variante *PHKA1*)	PhK muscular	Intolerancia al ejercicio, calambres, mialgias, mioglobinuria; no hay hepatomegalia	Ligada al cromosoma X o autosómica recesiva
II/Pompe infantil	α-glucosidasa ácida (maltasa ácida)	Cardiomegalia, hipotonía, hepatomegalia; comienzo: del nacimiento a los 6 meses	Frecuente, insuficiencia cardiorrespiratoria que lleva a la muerte a la edad de 1-2 años; actividad enzimática residual mínima o ausente
II/Pompe de comienzo tardío (juvenil y del adulto)	α-glucosidasa ácida (maltasa ácida)	Miopatía, miocardiopatía variable, insuficiencia respiratoria; comienzo: infancia a edad adulta	Actividad enzimática residual
Enfermedad de Danon	Proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2)	Miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardiaca	Poco frecuente, ligada al cromosoma X
Déficit de PRKAG2	Proteína cinasa activada por adenosina monofosfato-γ (AMP)	Miocardiopatía hipertrófica La forma fetal congénita es rápidamente mortal; miopatía, mialgias, convulsiones	Autosómica dominante
V/McArdle	Miofosforilasa	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, mioglobinuria, fenómeno del «segundo impulso»	Frecuente, predominancia masculina

(Continúa)

Tabla 105.1 Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono *(cont.)*

TRASTORNOS	DEFECTOS BÁSICOS	CUADRO CLÍNICO	COMENTARIOS
VII/Tarui	Fosfofructocinasa	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, anemia hemolítica compensadora, mioglobinuria	Prevalente en japoneses y judíos asquenazíes
Miopatía de los cuerpos de poliglucanos de inicio tardío	Glucogenina-1	Debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta, afectación infrecuente del sistema nervioso	Autosómica recesiva, poco frecuente
Déficit de fosfoglicerato cinasa	Fosfoglicerato cinasa	Como el tipo V	Poco frecuente, ligada al cromosoma X
Déficit de fosfoglicerato mutasa	Subunidad M de la fosfoglicerato mutasa	Como el tipo V	Poco frecuente, la mayoría de los pacientes son afroamericanos
Déficit de lactato deshidrogenasa	Subunidad M de la lactato deshidrogenasa	Como el tipo V	Poco frecuente
TRASTORNOS DE LA GALACTOSA			
Galactosemia con déficit de transferasa	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Vómitos, hepatomegalia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Los pacientes de raza negra tienden a presentar síntomas más leves
Déficit de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Déficit generalizado de uridina difosfato galactosa-4-epimerasa	Uridina difosfato galactosa-4-epimerasa	Similar al déficit de transferasa con hipotonía y sordera nerviosa	También existen formas benignas
TRASTORNOS DE LA FRUCTOSA			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Sustancia reductora en orina	Benigna
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Fructosa-1-fosfato aldolasa	Aguda: vómitos, sudores, letargo Crónica: fallo de medro, insuficiencia hepática	Buen pronóstico con restricción de fructosa
TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS			
Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa	Fructosa-1,6-difosfatasa	Hipoglucemia episódica, apnea, acidosis	Buen pronóstico, evitar el ayuno
Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa	Fosfoenolpiruvato carboxicinasa	Hipoglucemia, hepatomegalia, hipotonía, retraso del crecimiento	Poco frecuente
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO			
Defecto del complejo de la piruvato deshidrogenasa	Piruvato deshidrogenasa	Desde inicio neonatal grave y mortal hasta inicio tardío leve, acidosis láctica, retraso psicomotor y retraso del crecimiento	Generalmente se debe a alteración de la subunidad $E_{1\alpha}$ ligada al cromosoma X
Déficit de piruvato carboxilasa	Piruvato carboxilasa	Igual que el anterior	Poco frecuente, autosómica recesiva
Trastornos de la cadena respiratoria (enfermedad de la fosforilación oxidativa)	Complejos I a V, muchas mutaciones del ADN mitocondrial	Heterogénea con afectación multisistémica	Herencia mitocondrial
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS			
Pentosuria	l-xilulosa reductasa	Sustancia reductora en orina	Benigna
Déficit de transaldolasa	Transaldolasa	Cirrosis e insuficiencia hepática, miocardiopatía	Autosómica recesiva
Déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa	Ribosa-5-fosfato isomerasa	Leucoencefalopatía progresiva y neuropatía periférica	

de gota sintomática antes de la pubertad. A pesar de la notable hepatomegalia, las concentraciones de transaminasas hepáticas suelen ser normales o estar ligeramente aumentadas. Los pacientes con EDG de tipo I pueden sufrir diarrea. En los pacientes con EDG de tipo Ib, la pérdida de la función de barrera de la mucosa debida a la inflamación, que probablemente se deba a la alteración de la función de los neutrófilos, parece ser la causa principal de la diarrea. Los hematomas y la epistaxis son frecuentes y se asocian a un **tiempo de hemorragia prolongado** como consecuencia de la alteración de la agregación y la adhesión plaquetarias.

El plasma tiene un aspecto «lechoso» como consecuencia de la increíble elevación de las concentraciones de triglicéridos. El colesterol y los fosfolípidos también están aumentados, pero de una forma no tan llamativa. La alteración lipídica recuerda a la hiperlipidemia de tipo IV y se caracteriza por un aumento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad y baja densidad y por un perfil apolipoproteico único que consta de un incremento de las concentraciones de apolipoproteínas B, C y E con valores normales o reducidos de apolipoproteínas A y D. El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por el glucógeno y la grasa. Las vacuolas lipídicas son particularmente grandes y prominentes. No hay fibrosis hepática asociada.

Aunque la EDG de tipo I afecta principalmente al hígado, suelen estar involucrados múltiples sistemas orgánicos. Suele haber un **retraso de la pubertad**. Las mujeres pueden presentar signos ecográficos compatibles con **ovarios poliquísticos,** aunque no se observan otros síntomas del síndrome del ovario poliquístico (acné e hirsutismo). Sin embargo, la fertilidad parece ser normal, como se desprende de varios casos de embarazos exitosos en mujeres con EDG de tipo I. Se ha observado que los ciclos menstruales cursan con hemorragias más abundantes, incluso con menorragias que pueden ser mortales, lo que puede estar relacionado con alteraciones de la agregación plaquetaria. Los síntomas de gota suelen comenzar alrededor de la pubertad debido a la hiperuricemia de larga duración. Existe un mayor riesgo de **pancreatitis** secundaria a trastornos lipídicos. La dislipidemia, junto con el aumento de la agregación eritrocítica, podría predisponer a padecer aterosclerosis, pero la aterosclerosis prematura no ha sido claramente documentada, salvo en casos muy excepcionales. La alteración de la agregación plaquetaria y el aumento de las defensas antioxidantes para evitar la peroxidación lipídica pueden actuar como mecanismos protectores y ayudan a reducir el riesgo de aterosclerosis. Las fracturas frecuentes y los signos radiológicos de **osteopenia** son frecuentes; el contenido mineral óseo está reducido incluso en los pacientes prepuberales.

Hacia la segunda o tercera década de la vida, algunos pacientes con EDG de tipo I desarrollan **adenomas hepáticos** que pueden sangrar y en algunos casos se transforman en neoplasias malignas. En algunos supervivientes de la enfermedad a largo plazo puede producirse **hipertensión pulmonar.**

También se ha observado anemia resistente al tratamiento con hierro y una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias.

La **nefropatía** es otra complicación tardía y la mayoría de los pacientes con EDG de tipo I mayores de 20 años tienen proteinuria. Muchos presentan también hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y alteración del aclaramiento de creatinina. En los estadios iniciales de la disfunción renal se suele detectar hiperfiltración glomerular, aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria; estos signos pueden surgir incluso antes del inicio de la proteinuria. En los pacientes más jóvenes, la hiperfiltración y la hiperperfusión pueden ser los únicos signos de afectación renal. Al avanzar la nefropatía, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y la fibrosis intersticial se tornan evidentes. En algunos casos, la función renal se deteriora y progresa a insuficiencia renal, que requiere diálisis y trasplante renal. Otras alteraciones renales son: amiloidosis, síndrome de tipo Fanconi, hipocitraturia, hipercalciuria y defecto de la acidificación tubular renal distal.

Los pacientes con EDG de tipo Ib pueden manifestar características adicionales de infecciones bacterianas recurrentes debido a la **neutropenia** y la disfunción de los neutrófilos. En el tipo Ib puede haber afectación bucal con ulceración recurrente de la mucosa, gingivitis y patología periodontal rápidamente progresiva. El tipo Ib también se asocia a un cuadro parecido al de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) crónica con afectación del colon que podría asociarse a neutropenia, disfunción de neutrófilos, o a ambas; puede imitar a la colitis ulcerosa o a la enfermedad de Crohn.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EDG de tipo I se sospecha por la forma de presentación clínica y las alteraciones de las pruebas analíticas, como hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. La neutropenia se presenta en los pacientes con EDG de tipo Ib, típicamente antes del primer año de vida. También se ha observado en algunos pacientes con EDG de tipo Ia, especialmente en aquellos con la variante p.G188A. La administración de glucagón o epinefrina da lugar a un aumento, despreciable en el mejor de los casos, de la glucemia, mientras que la concentración de lactato se eleva considerablemente. Antes de la disponibilidad de las pruebas genéticas, para el diagnóstico definitivo se requería la práctica de una biopsia hepática. El análisis de las variantes de los genes mediante secuenciación de un solo gen o de paneles génicos ofrece un método diagnóstico no invasivo para la mayoría de los pacientes con EDG de los tipos Ia y Ib.

Tratamiento

El tratamiento se centra en mantener normal la glucemia, lo que se consigue mediante la perfusión nasogástrica (NG) continua de glucosa o la administración oral de almidón de maíz crudo. La alimentación por mediante un gotero NG por la noche se puede introducir en la lactancia para intentar mantener la normoglucemia. Las tomas NG pueden consistir en una fórmula enteral elemental o contener solamente glucosa o polímero de glucosa con el fin de proporcionar la glucosa suficiente para mantener la normoglucemia. Durante el día suelen ser suficiente las tomas frecuentes con alto contenido en hidratos de carbono.

El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se puede introducir a dosis de 1,6 g/kg cada 4 horas en los niños menores de 2 años. La respuesta de los niños pequeños es variable. En niños mayores, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 horas a dosis de 1,6-2,5 g/kg de peso corporal y puede administrarse por vía oral en forma líquida. En la actualidad se están desarrollando nuevos productos del almidón, como el almidón de maíz glutinoso de liberación extendida de duración más prolongada, mejor tolerancia y más apetecibles. Los suplementos de triglicéridos de cadena media (TCM) mejoran el control metabólico, mejorando el crecimiento de los niños. Debido a que la fructosa y la galactosa no se pueden convertir directamente en glucosa en la EDG de tipo I, se deben restringir estos azúcares de la dieta. La sacarosa (azúcar de mesa, azúcar en caña, otros ingredientes), la fructosa (fruta, zumos, jarabe de maíz rico en fructosa), la lactosa (productos lácteos) y el sorbitol deben reducirse o limitarse. Debido a estas restricciones dietéticas, las vitaminas y los minerales como el calcio y la vitamina D pueden ser deficitarios, por lo que se deben administrar suplementos para evitar déficits nutricionales.

El tratamiento dietético mejora la hiperuricemia, la hiperlipidemia y la función renal, retrasando el desarrollo de la insuficiencia renal. Sin embargo, este tratamiento no es eficaz para normalizar completamente las concentraciones de ácido úrico y lípidos en sangre en algunos pacientes a pesar de un buen control metabólico, especialmente después de la pubertad. El control de la hiperuricemia se mejora con el uso de alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa. La hiperlipidemia se puede reducir con hipolipemiantes como los inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y fibrato (v. cap. 104). La **microalbuminuria**, un indicador precoz de la disfunción renal en la enfermedad de tipo I, se trata con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Los suplementos de citrato son beneficiosos en los pacientes con hipocitraturia para prevenir o mejorar la nefrocalcinosis y el desarrollo de cálculos renales. Los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción renal del calcio filtrado y disminuyen la excreción urinaria de calcio, impidiendo de este modo la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. La administración de hormona del crecimiento (GH) debe realizarse con sumo cuidado y limitarse únicamente a aquellos casos en los que exista un déficit demostrado de dicha hormona. Incluso en estos pacientes, los parámetros metabólicos se deben controlar estrechamente, así como la presencia de adenomas.

En el tratamiento de los pacientes con EDG de tipo Ib, los factores estimuladores de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son eficaces para corregir la neutropenia, ya que disminuyen el número y la gravedad de las infecciones bacterianas y mejoran la EII crónica. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja, ya que estos fármacos se acompañan de efectos secundarios, como esplenomegalia, hiperesplenismo y dolor óseo. Se ha mencionado el trasplante de médula ósea para corregir la neutropenia de la EDG de tipo Ib.

El trasplante hepático ortotópico es un posible tratamiento curativo de la EDG de tipo I, especialmente en pacientes con cáncer hepático, adenomas hepáticos múltiples, alteraciones metabólicas resistentes al tratamiento médico e insuficiencia hepática. Sin embargo, este tratamiento debe considerarse como el último recurso, dadas las complicaciones inherentes a corto y largo plazo. Los adenomas de gran tamaño (>2 cm) que aumentan rápidamente de tamaño y/o número pueden requerir resecciones hepáticas parciales. Los adenomas de menor tamaño (<2 cm) se pueden tratar con inyecciones percutáneas de etanol o mediante embolización arterial transcatéter. La recurrencia de los adenomas hepáticos es un problema importante y puede potenciar la transformación maligna en estos pacientes y terminar por precisar un trasplante hepático.

Antes de aplicar cualquier procedimiento quirúrgico, se debe evaluar el estado de la coagulación y establecer un buen control metabólico. El tiempo de hemorragia prolongado se puede normalizar mediante el uso de una perfusión intravenosa (i.v.) intensiva de glucosa en las 24-48 horas previas a la operación. La DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) puede reducir las complicaciones hemorrágicas, pero debe usarse con precaución por el riesgo de sobrecarga hídrica y de hiponatremia cuando se administra mediante infusión i.v. Se debe evitar la administración de la solución de Ringer lactato, ya que contiene lactato y no glucosa. La concentración de glucosa se debe mantener dentro de los valores normales durante toda la intervención quirúrgica mediante el uso de suero glucosado al 10%. En general, el control metabólico se valora mediante el crecimiento y la mejoría y la corrección de las alteraciones metabólicas, como la elevación de las concentraciones de lactato, glucosa, triglicéridos, colesterol y ácido úrico.

Pronóstico

Anteriormente, la EDG de tipo I se asociaba a una mortalidad alta en edad jóvenes, e incluso en los que sobrevivían el pronóstico era reservado. Un control metabólico inadecuado durante la infancia puede conducir a complicaciones a largo plazo en los adultos. Los resultados clínicos han mejorado espectacularmente con un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz. Sin embargo, persiste la aparición de complicaciones graves, como nefropatía y formación de adenomas hepáticos con riesgo potencial de transformación maligna. La capacidad para identificar la transformación de los adenomas hepáticos en carcinomas hepatocelulares sigue siendo un desafío: las concentraciones de α-fetoproteína (AFP) y antígeno carcinoembrionario (CEA) a menudo son normales en presencia de un carcinoma hepatocelular.

Glucogenosis de tipo III (déficit de enzima desramificadora, dextrinosis límite)

La EDG de tipo III está causada por una actividad deficiente de la **enzima desramificadora del glucógeno**. La enzima desramificadora, junto con la fosforilasa, es responsable de la degradación completa del glucógeno. Cuando existe un déficit de esta enzima, la escisión del glucógeno es incompleta y se produce una acumulación de un glucógeno anormal con cadenas ramificadas externas cortas que recuerdan a acumulaciones de *dextrina límite*. Los síntomas del déficit de la enzima desramificadora del glucógeno son hepatomegalia, hipoglucemia, talla baja, miopatía esquelética variable y miocardiopatía variable. La EDG de **tipo IIIa** suele afectar al hígado y los músculos, mientras que el **tipo IIIb**, presente en aproximadamente el 15% de los pacientes, la enfermedad parece afectar solo al hígado.

La EDG de tipo III es una enfermedad autosómica recesiva que se ha notificado en diferentes grupos étnicos. Su frecuencia es relativamente elevada en los judíos sefarditas de origen norteafricano, los habitantes de las Islas Feroe y en los inuits. El gen de la enzima desramificadora (*AGL*) está localizado en el cromosoma 1p21. Se han identificado más de 130 variantes patogénicas; 2 variantes patogénicas en el exón 3, c.18_19delGA (conocida previamente como c.17_18delAG) y p.Gln6X, se han asociado específicamente a la EDG de tipo IIIb. Es posible realizar una detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante metodologías basadas en el ADN.

Manifestaciones clínicas

Durante la lactancia y la infancia, la EDG de tipo III puede ser indistinguible de la EDG de tipo I por el solapamiento de características como la hepatomegalia, la hipoglucemia, la hiperlipidemia y el retraso del crecimiento (fig. 105.2). La esplenomegalia puede estar presente, pero los riñones normalmente no están afectados. En la mayoría de los pacientes con EDG de tipo III, la hepatomegalia mejora con la edad; no obstante, en adultos de edad avanzada puede aparecer fibrosis hepática, cirrosis con progresión a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). Los adenomas hepáticos aparecen con menos frecuencia en los pacientes con EDG de tipo III es que en los pacientes con el tipo I. La relación entre los adenomas hepáticos y la transformación maligna en la EDG de tipo III sigue sin estar clara. La concentración AFP y de CEA no son factores predictivos de la presencia de adenomas hepatocelulares o de transformación maligna. Solo se ha descrito un único caso de malignización de un adenoma.

En los casos de EDG tipo IIIa, la **debilidad muscular** progresa lentamente y se asocia a atrofia. La debilidad es menos notable durante la infancia, si bien llega a ser grave después de la tercera o cuarta década de vida. La densidad mineral ósea en los pacientes con EDG de tipo III puede ponerlos en un riesgo mayor de sufrir fracturas. La miopatía no sigue ningún patrón particular de afectación, por lo que pueden afectarse tanto los músculos proximales como los distales. La electromiografía revela una miopatía ampliamente extendida; las pruebas de conducción nerviosa con frecuencia son anormales.

La hipertrofia ventricular es un hallazgo frecuente, pero la disfunción cardiaca evidente es poco habitual. Los **estudios anatomopatológicos cardiacos** han revelado la afectación difusa de diversas estructuras del corazón, como vacuolización de miocitos, conducción auriculoventricular e hiperplasia de músculos lisos. En algunos pacientes con EDG de tipo III se han descrito casos de arritmias mortales y la necesidad de un trasplante cardiaco. Los síntomas hepáticos en algunos pacientes son tan leves que el diagnóstico no se realiza hasta la edad adulta, cuando muestran síntomas y signos de enfermedad neuromuscular.

El diagnóstico inicial se ha confundido con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (v. cap. 631.1). Puede haber ovarios poliquísticos; algunas pacientes pueden presentar ciclos menstruales irregulares y otras características del síndrome del ovario poliquístico. La fertilidad no parece estar reducida; se han descrito embarazos exitosos.

La hipoglucemia y la hiperlipidemia son habituales. A diferencia de la glucogenosis de tipo I, la elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas y la cetosis en ayunas son notorias, mientras que las cifras de lactato y ácido úrico en sangre suelen ser normales. La administración de glucagón 2 horas después de la ingestión de hidratos de carbono provoca un aumento normal de la glucemia; sin embargo, tras una noche en ayunas es posible que el glucagón no modifique la cifra de glucemia. La concentración sérica de creatina cinasa puede resultar útil para identificar a los pacientes con afectación muscular, aunque las concentraciones normales no descartan déficit de la enzima muscular.

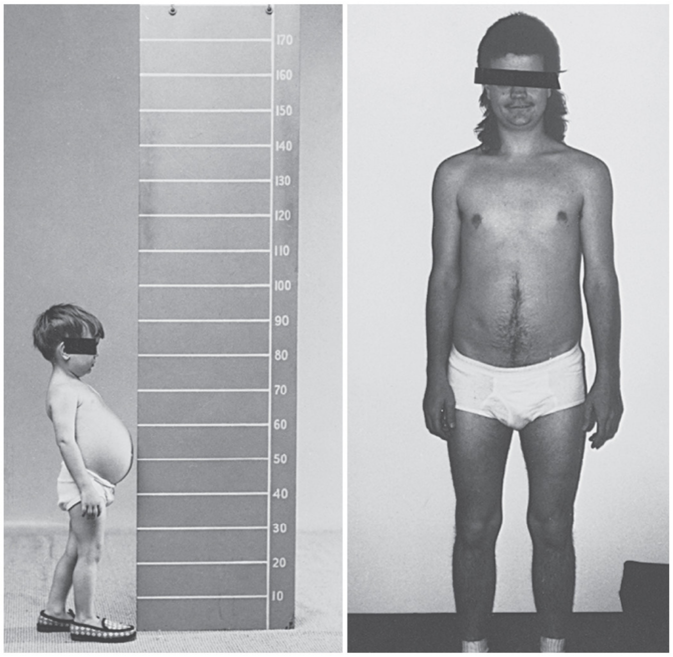

Fig. 105.2 Crecimiento y desarrollo en un paciente con glucogenosis de tipo IIIb. El paciente tiene un déficit de la enzima desramificadora en el hígado, pero la actividad enzimática en el músculo es normal. En la infancia presentaba hepatomegalia, hipoglucemia y retraso del crecimiento. Después de la pubertad ya no presentó hepatomegalia ni hipoglucemia y su altura final fue normal. No presentaba debilidad muscular ni atrofia, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con el tipo IIIa, en los que se observa una miopatía progresiva en la edad adulta.

Diagnóstico

El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por la presencia de glucógeno y de tabiques fibrosos. La fibrosis y la escasez de grasa permiten diferenciar la glucogenosis de tipo III del tipo I. La fibrosis, que varía desde fibrosis periportal mínima hasta cirrosis micronodular, parece ser no progresiva en la mayoría de los casos. En algunos pacientes con glucogenosis de tipo III es posible encontrar cirrosis franca.

Los pacientes con miopatía y síntomas hepáticos tienen un déficit generalizado de la enzima (tipo IIIa). El déficit de actividad de la enzima se pone de manifiesto no solo en el hígado y el músculo, sino también en otros tejidos, como el corazón, los hematíes y los cultivos de fibroblastos. Los pacientes con síntomas hepáticos sin signos clínicos o analíticos de miopatía presentan un déficit de la enzima desramificadora solo en el hígado y conservan la actividad de la enzima en el músculo (tipo IIIb). Antes de la disponibilidad de las pruebas genéticas, para poder establecer el diagnóstico definitivo se necesitaba el análisis de la enzima en el hígado, el músculo, o en ambos. La secuenciación génica permite establecer ahora el diagnóstico y asignar el subtipo en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento

Al igual que en la EDG de tipo I, el pilar de la terapia de la EDG de tipo III es el tratamiento dietético, aunque es menos estricto. Los pacientes no necesitan restringir la ingesta de fructosa o galactosa, si bien deberían evitarse los azúcares simples para prevenir los incrementos bruscos de los valores de glucemia. La hipoglucemia se trata con comidas frecuentes y en pequeña cantidad ricas en hidratos de carbono complejos, como los suplementos de almidón de maíz o la alimentación por sonda nasogástrica durante la noche. Además, la dieta rica en proteínas durante el día, junto con la perfusión enteral de proteínas durante la noche, también es eficaz para prevenir la hipoglucemia. Las proteínas exógenas pueden usarse como sustrato para la gluconeogénesis, lo cual ayuda a satisfacer las necesidades metabólicas y a prevenir el catabolismo de las proteínas endógenas. Las proteínas de la dieta también reducen las necesidades totales de almidón. Hay que evitar un tratamiento excesivo con maíz, ya que podría aumentar las reservas de glucógeno, lo cual es nocivo, y puede conducir a una ganancia de peso excesiva. Los suplementos de TCM están considerándose como una fuente de energía alternativa. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la miopatía progresiva aparte de seguir dietas ricas en proteínas y un programa de ejercicio submáximo. Se necesita una monitorización estrecha con RM para detectar la progresión de la fibrosis hepática a la cirrosis y al CHC más adelante. El trasplante hepático se ha realizado en pacientes con glucogenosis de tipo III y cirrosis progresiva y/o carcinoma hepático. Se han publicado casos de trasplante cardiaco en pacientes con glucogenosis de tipo III y cardiopatía terminal.

Glucogenosis de tipo IV (déficit de enzima ramificadora, amilopectinosis, enfermedad de poliglucosanos o enfermedad de Andersen)

La EDG de tipo IV se debe al déficit de actividad de la **enzima ramificadora**, lo que causa una acumulación de glucógeno anormal con escasa solubilidad. La enfermedad también se conoce como *amilopectinosis*, ya que el glucógeno anormal tiene pocos puntos de ramificación, más unidades de glucosa con enlaces α 1-4 y cadenas externas más largas, lo que determina

una estructura semejante a la amilopectina. La acumulación de poliglucosano, que es positivo con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) y parcialmente resistente a la digestión por diastasa, se observa en todos los pacientes, pero con grados diferentes.

La EDG de tipo IV se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima ramificadora del glucógeno *(GBE)* está localizado en el cromosoma 3p21. Se han identificado más de 20 variantes patogénicas responsables de la glucogenosis de tipo IV y su caracterización en pacientes concretos resulta útil para predecir el resultado clínico. La ausencia casi completa de actividad de la GBE con variantes anuladoras se ha asociado con muerte perinatal e hipotonía neonatal mortal. La presencia de actividad enzimática residual superior al 5% y al menos una variante de sentido erróneo se asocian a una cirrosis hepática no letal y, en algunos casos, no cursan con hepatopatía progresiva.

Manifestaciones clínicas

La variabilidad clínica de la EDG de tipo IV es muy elevada. La forma más frecuente y clásica se caracteriza por una cirrosis hepática progresiva y se manifiesta durante los primeros 18 meses de vida con hepatoesplenomegalia y fallo de medro. La cirrosis puede manifestarse con hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas, y puede progresar a insuficiencia hepática, lo que suele conducir a la muerte hacia los 5 años de vida. Pocos pacientes sobreviven sin progresión de la hepatopatía; son pacientes que presentan formas hepáticas más leves y no precisan un trasplante hepático. La afectación extrahepática en algunos pacientes con EDG de tipo IV se centra en el sistema osteomuscular, y en particular en los músculos cardiaco y esquelético, así como en afectación del sistema nervioso central (SNC).

Se ha mencionado una **variante neuromuscular** de la EDG de tipo IV y en función de la edad de presentación se reconocen 4 variantes principales. La forma **perinatal** se caracteriza por una *secuencia de deformación acinética fetal* (SDAF) y muerte en el periodo perinatal. La forma **congénita** se manifiesta en el momento del nacimiento con hipotonía grave, atrofia muscular y afectación neurológica, con muerte en el periodo neonatal; algunos pacientes pueden presentar miopatía o miocardiopatía. La forma **infantil** se manifiesta principalmente con miopatía y miocardiopatía. La forma **adulta**, *enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto* (ECPGA), cursa con una miopatía aislada o con disfunción difusa del SNC y periférico acompañada por la acumulación de poliglucosano en el sistema nervioso. Los síntomas de afectación neuronal consisten en neuropatía periférica, vejiga neurógena y leucodistrofia, así como un declive cognitivo leve en algunos pacientes. Para la ECPGA se debe realizar una biopsia de nervio o analizar los leucocitos para confirmar el diagnóstico, ya que el déficit de la enzima ramificadora está limitado a estos tejidos.

Diagnóstico

El depósito de materiales similares a la amilopectina se puede demostrar en el hígado, el corazón, los músculos, la piel, el intestino, el cerebro, la médula espinal y el nervio periférico en la EDG de tipo IV. La histología hepática demuestra cirrosis micronodular e inclusiones basófilas, teñidas débilmente, en los hepatocitos. Estas inclusiones están formadas por material almacenado y agrupado toscamente, que es positivo con la tinción PAS y parcialmente resistente a la digestión por diastasa. El microscopio electrónico (ME) muestra, además de las partículas convencionales de glucógeno α y β, una acumulación de agregados fibrilares que son típicos de la amilopectina. Las diferentes propiedades de tinción de las inclusiones citoplásmicas y los hallazgos del ME son diagnósticos. Sin embargo, se han observado polisacaridosis con características anatomopatológicas que recuerdan a la enfermedad de tipo IV, pero sin correlación enzimática. El diagnóstico definitivo se efectúa mediante la demostración del déficit de actividad de la enzima ramificadora en el hígado, el músculo, los cultivos de fibroblastos cutáneos o leucocitos, o mediante la identificación de las variantes patogénicas causantes de la enfermedad en el gen *GBE*. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos, vellosidades coriónicas o mediante metodologías basadas en el ADN.

Tratamiento

No existe tratamiento específico para la EDG de tipo IV. La afectación del sistema nervioso, como los problemas de la marcha y la afectación vesical, requieren un tratamiento sintomático y de soporte. A diferencia de las otras EDG hepáticas (I, III, VI, IX), los pacientes con EDG de tipo IV no presentan hipoglucemia, que solo aparece cuando existe cirrosis hepática manifiesta. En caso de insuficiencia hepática progresiva se ha realizado trasplante hepático, pero la selección de los pacientes debe ser meticulosa, ya que se trata de una enfermedad multisistémica, y en algunos pacientes pueden aparecer lesiones extrahepáticas después del trasplante. Se desconoce la eficacia del trasplante hepático a largo plazo. Los pacientes con afectación reticuloendotelial difusa presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, lo que puede afectar a la tasa de éxito de los trasplantes hepáticos.

Glucogenosis de tipo VI (déficit de fosforilasa hepática, enfermedad de Hers)

La EDG de tipo VI se debe al déficit de **glucógeno fosforilasa hepática**. Se han documentado relativamente pocos pacientes, probablemente porque no se comunican todos los casos. Los pacientes suelen manifestar hepatomegalia y retraso del crecimiento al comienzo de la infancia. La hipoglucemia, la hiperlipidemia y la hipercetosis son de gravedad variable. La hipoglucemia cetósica puede manifestarse por la mañana o después de un ayuno prolongado. Las concentraciones de ácido láctico y ácido úrico son normales. La EDG de tipo VI se manifiesta con una afectación de grado variable, y en algunos es más grave. Se han mencionado pacientes con hepatomegalia grave, hipoglucemia grave recurrente, hipercetosis y acidosis láctica posprandial. En otros casos se ha mencionado una hiperplasia nodular hepática focal y adenoma hepatocelular con transformación maligna hacia carcinoma en algunos casos. Aunque antiguamente se creía que el músculo cardiaco estaba sano, recientemente se ha mencionado una miocardiopatía leve en un paciente con EDG de tipo VI.

El **tratamiento** es sintomático y está dirigido a prevenir la hipoglucemia, asegurando a la vez una nutrición adecuada. La dieta rica en hidratos de carbono y proteínas y la alimentación frecuente son eficaces para prevenir la hipoglucemia. Se debe controlar la concentración de glucosa y cetonas en sangre de modo rutinario, en especial durante los periodos de mayor actividad/enfermedad. Es preciso realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para ampliar nuestros conocimientos sobre la evolución natural de este trastorno.

La glucogenosis de tipo VI es una enfermedad autosómica recesiva. El **diagnóstico** puede confirmarse a través de pruebas moleculares del gen de la fosforilasa hepática *(PYGL)*, que se localiza en el cromosoma 14q21-22 y posee 20 exones. Se conocen muchas variantes patogénicas en este gen. En los menonitas se ha identificado una variante en la zona de empalme en el intrón 13. Para establecer el diagnóstico también puede emplearse la biopsia hepática, en la que se observa una elevación del contenido de glucógeno y una disminución de la actividad de la enzima fosforilasa hepática. No obstante, gracias a la disponibilidad del análisis del ADN y a los paneles de secuenciación de última generación, las biopsias hepáticas han dejado de considerarse imprescindibles.

Glucogenosis de tipo IX (déficit de fosforilasa cinasa)

La EDG de tipo X representa un grupo heterogéneo de glucogenosis. Se debe al déficit de la enzima **fosforilasa cinasa** (PhK), que está implicada en el paso limitador de la glucogenólisis. Esta enzima tiene 4 subunidades (α, β, γ, δ), cada una de ellas codificada por genes diferentes situados en distintos cromosomas y expresados de forma diversa en los distintos tejidos. Las variantes patogénicas en el gen *PHKA1* producen deficiencia de PhK muscular; las variantes patogénicas en los genes *PHKA2* y *PKHG2* causan déficit de PhK hepática; las variantes patogénicas en el gen *PHKB* producen déficit de PhK hepática y muscular. No se han identificado variantes patogénicas en el gen *PHKG1*. Los defectos en las subunidades α, β y γ son responsables de la presentación hepática.

Las **manifestaciones clínicas** del déficit de PhK hepática suelen ser reconocibles en los primeros 2 años de vida y consisten en estatura baja y distensión abdominal debido a hepatomegalia moderada a grave. La gravedad clínica del déficit de PhK hepática varía considerablemente. La hipoglucemia hipercetósica, cuando está presente, suele ser leve, pero puede ser grave en algunos casos. La cetosis puede presentarse incluso cuando la concentración de glucosa es normal. En algunos niños puede existir retraso leve en el desarrollo motor grosero e hipotonía. Cada vez está más claro que la EDG de tipo X no es un cuadro benigno. Se han documentado fenotipos graves, con una fibrosis hepática que progresa a cirrosis y CHC, especialmente en pacientes con mutaciones *PHKG2*. La cirrosis puede conducir a esplenomegalia e hipertensión portal progresivas. En un paciente con EDG de tipo X (*variante PHKB*) se ha documentado una miocardiopatía leve. Se han descrito retrasos cognitivos y del habla en pocos pacientes, pero no está claro si estos retrasos se deben al déficit de PhK o si se trata de una coincidencia. A diferencia de la EDG de tipo I, en esta entidad no es frecuente observar acidosis láctica, tendencia hemorrágica y movimientos intestinales disminuidos. Aunque el crecimiento está retrasado durante la infancia, finalmente se alcanza una estatura normal y un desarrollo sexual completo. Al igual que ocurre con el déficit de enzima desramificadora, la

distensión abdominal y la hepatomegalia suelen disminuir con el paso de los años y pueden desaparecer al llegar la adolescencia. La mayoría de los adultos con déficit de PhK hepática se encuentran asintomáticos, aunque se necesitan más estudios a largo plazo para valorar por completo el impacto de esta enfermedad en los adultos.

La disponibilidad de estudios moleculares está permitiendo descubrir la variabilidad fenotípica dentro de cada subtipo. La incidencia de todos los subtipos de déficit de PhK es de aproximadamente 1:100.000 nacidos vivos.

Déficit de fosforilasa cinasa hepática ligado al cromosoma X (a partir de las variantes *PHKA2*)

El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X es una de las formas más frecuentes de glucogenosis hepática en los varones. Además de en el hígado, la actividad de la enzima puede estar disminuida en los hematíes, los leucocitos y los fibroblastos, pero es normal en el músculo. Generalmente, se manifiesta en varones entre el primer y el quinto año de vida con retraso del crecimiento, el hallazgo accidental de hepatomegalia y retraso leve en el desarrollo motor. El colesterol, los triglicéridos y las enzimas hepáticas están ligeramente aumentados. Puede aparecer cetosis tras el ayuno. Las concentraciones de lactato y ácido úrico son normales. La hipoglucemia es leve en caso de presentarse, pero puede ser grave. La respuesta de la glucemia al glucagón es normal. La hepatomegalia y las anomalías bioquímicas sanguíneas mejoran y pueden normalizarse con la edad. La mayoría de los adultos alcanzan finalmente una talla normal y suelen estar asintomáticos a pesar del déficit persistente de PhK. Cada vez está más claro que este trastorno no es benigno, como se pensaba antiguamente, y hay pacientes con cuadros graves y con secuelas hepáticas a largo plazo. En raras ocasiones puede producirse fibrosis hepática que evoluciona a cirrosis. El aspecto anatomopatológico del hígado muestra unos hepatocitos distendidos por la presencia de glucógeno, esteatosis y fibrosis periportal leve. La acumulación de glucógeno (partículas β, forma de roseta) tiene un aspecto deshilachado o roto y es menos compacta que el glucógeno de la EDG de tipo I o III. También se puede observar la formación de tabiques fibrosos y cambios inflamatorios de bajo grado.

El gen estructural de la isoforma hepática común de la subunidad α de la PhK, *PHKA2,* está localizado en el cromosoma X (αL, en Xp22.2). Las mutaciones del gen *PHKA2* representan el 75% de todos los casos de déficit de PhK. El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X se subdivide en 2 subtipos bioquímicos: XLG1, con déficit medible de la actividad de la PhK en células sanguíneas y hepáticas, y XLG2, con actividad normal de la PhK *in vitro* en las células sanguíneas y actividad variable en el hígado. Se sospecha que el tipo XLG2 puede deberse a variantes de sentido erróneo que afectan a la regulación enzimática, mientras que el tipo XLG1 se debe a variantes sin sentido que afectan a la cantidad de proteína. Las mujeres portadoras están sanas.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática y muscular (a partir de las variantes *PHKB*)

Se han publicado varios casos de déficit de PhK en el hígado y las células sanguíneas que se transmiten con carácter autosómico recesivo. Al igual que en la forma ligada al cromosoma X, los síntomas más importantes en los primeros años de la infancia son la hepatomegalia y el retraso del crecimiento son los síntomas predominantes en los primeros años de la infancia. Algunos pacientes también presentan hipotonía muscular. En unos pocos casos en los que se ha medido la actividad enzimática, se ha demostrado la presencia de una actividad reducida de la PhK en el músculo. En el gen *PHKB* (cromosoma 16q12-q13), que codifica la subunidad β, se han detectado mutaciones que causan un déficit de PhK hepática y muscular. Se han identificado algunas variantes sin sentido, una inserción de base única, una mutación del sitio de empalme y una mutación intragénica de gran tamaño. Además, se ha identificado una variante de sentido erróneo en un paciente atípico con actividad normal de la PhK en las células sanguíneas.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática (a partir de variantes *PHKG2*)

Esta variante de déficit de PhK se debe a variantes patogénicas en el gen de la isoforma testicular/hepática (TL) de la subunidad γ (*PHKG2*). A diferencia de la forma ligada al cromosoma X, los pacientes con variantes en el gen *PHKG2* suelen tener fenotipos más graves con hipoglucemia recurrente, hepatomegalia notoria, fibrosis hepática significativa y cirrosis hepática progresiva. La afectación hepática puede manifestarse con colestasis, proliferación de los conductos biliares, varices esofágicas y esplenomegalia. Otras manifestaciones mencionadas consisten en retrasos de los hitos motores, debilidad muscular y afectación tubular renal. El espectro del cuadro sigue evolucionando a medida que van diagnosticándose más casos. El gen *PHKG2* se localiza en el cromosoma 16p12.1-p11.2, y se han identificado numerosas variantes patogénicas para este gen.

Déficit de fosforilasa cinasa limitado al corazón

Estos pacientes cursan con **miocardiopatía** en la infancia que progresa rápidamente a insuficiencia cardiaca y muerte. Estudios recientes han demostrado que no se trata de un déficit primario de PhK específica del corazón, como se sospechaba antiguamente, sino que más bien está asociada a la subunidad γ2 de la adenosina monofosfato (AMP)-proteína cinasa activada (v. más adelante) La subunidad γ2 está codificada por el gen *PRKAG2.*

Diagnóstico

El déficit de PhK puede diagnosticarse mediante la demostración del defecto enzimático en los tejidos afectados. La PhK se puede cuantificar en los leucocitos y los hematíes, pero, como la enzima tiene múltiples isoformas, el diagnóstico se puede pasar por alto fácilmente si no se realizan pruebas en el hígado, el músculo o el corazón. Los pacientes con déficit de PhK hepática por lo general también presentan elevación de las transaminasas, elevación leve del colesterol y los triglicéridos, concentraciones normales de ácido úrico y ácido láctico y respuestas normales al glucagón. La secuenciación génica se utiliza para confirmar el diagnóstico y los subtipos de la EDG de tipo IX.

El gen *PHKA2,* que codifica la subunidad α, es el afectado con mayor frecuencia, seguido por el gen *PHKB,* que codifica la subunidad β, con independencia de la presencia de déficit en los hematíes. Las variantes del gen *PHKG2,* presentes en el déficit de la subunidad γ, suelen asociarse con afectación hepática grave, hipoglucemia recurrente y fibrosis hepática.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del déficit de PhK hepática es sintomático. Consiste en una dieta rica en hidratos de carbono complejos y proteínas, con comidas en pequeña cantidad y frecuentes para prevenir la hipoglucemia. Se puede administrar almidón de maíz con dosis y pautas dependientes de los síntomas (0,6-2,5 g/kg cada 6 horas). Para tratar la hipoglucemia se debe utilizar la administración de glucosa por vía oral, en caso de tolerarse. En caso contrario, la vía de administración será i.v.

El pronóstico de la forma ligada al cromosoma X y de ciertas formas autosómicas suele ser bueno; sin embargo, se han detectado complicaciones a largo plazo. Los pacientes con mutaciones en la subunidad γ suelen presentar un curso clínico más grave con hepatopatía progresiva. La afectación hepática debe monitorizarse en todos los pacientes con EDG de tipo IX mediante pruebas de imagen periódicas (ecografía o RM abdominal cada 6-12 meses) y mediante pruebas funcionales hepáticas seriadas.

Déficit de glucógeno sintetasa hepática

El déficit de glucógeno sintetasa hepática de tipo 0 (**EDG 0**) se debe al déficit de actividad de la **glucógeno sintetasa hepática** (GYS2), que origina una disminución pronunciada del glucógeno almacenado en el hígado. El gen *GYS2* se localiza en el cromosoma 12p12.2. Se han identificado varias variantes patogénicas de este gen en los pacientes con glucogenosis de tipo 0. La enfermedad parece ser rara en el ser humano y, en sentido estricto, no se trata de un tipo de EDG, porque el déficit enzimático produce una disminución de los depósitos de glucógeno. La enfermedad aparece en la infancia con somnolencia al principio de la mañana (antes de tomar el desayuno), palidez, vómitos y astenia y, en ocasiones, convulsiones asociadas a hipoglucemia e hipercetonemia. Las concentraciones de lactato y alanina en sangre son bajas y no existe hiperlipidemia ni hepatomegalia. La *hiperglucemia* prolongada, la glucosuria, la acidosis láctica y la hiperalalanimenia, con una concentración normal de insulina tras la administración de glucosa o tras una comida, sugiere la presencia de un déficit de glucógeno sintetasa. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la realización de una biopsia hepática para medir la actividad de la enzima o la identificación de variantes patogénicas en *GYS2.*

El **tratamiento** consiste en comidas frecuentes, ricas en proteínas, y suplementos de almidón de maíz crudo durante la noche para evitar la hipoglucemia y la hipercetonemia. La mayoría de los niños con EDG de tipo 0 presentan funciones cognitivas y un desarrollo normal. Es frecuente que presenten osteopenia y baja estatura. El **pronóstico** parece bueno en los pacientes que alcanzan la edad adulta y la hipoglucemia se resuelve, excepto durante los embarazos.

Glucogenosis hepática con síndrome renal de Fanconi (síndrome de Fanconi-Bickel)

El síndrome de Fanconi-Bickel es una enfermedad autosómica recesiva es poco frecuente y está causada por defectos del transportador 2 de la glucosa

(GLUT-2), que transporta la glucosa hacia el interior y el exterior de los hepatocitos, las células β pancreáticas y las membranas basolaterales de las células epiteliales del intestino y el riñón. La enfermedad se caracteriza por una disfunción tubular renal proximal, un deterioro de la utilización de la glucosa y la galactosa y una acumulación de glucógeno en el hígado y el riñón.

Los niños afectados suelen presentar en el primer año de vida fallo de medro, raquitismo y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia y la nefromegalia. La enfermedad puede confundirse con EDG de tipo I porque estos pacientes también pueden presentar un síndrome parecido al de Fanconi. Los adultos presentan normalmente talla baja, enanismo y exceso de grasa en el abdomen y los hombros. Los pacientes son más propensos a sufrir fracturas debido a la osteopenia de aparición precoz. También puede aparecer malabsorción intestinal y diarrea.

Los hallazgos analíticos incluyen glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada, disminución de bicarbonato, hipofosfatemia, aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y signos radiológicos de raquitismo. Puede haber hipoglucemia leve en ayunas e hiperlipidemia. Las concentraciones de transaminasas hepáticas, lactato plasmático y ácido úrico suelen ser normales. Las pruebas de tolerancia oral a la galactosa o la glucosa muestran intolerancia, que podría explicarse por la pérdida funcional de GLUT-2 que impide la captación de estos azúcares. La biopsia tisular muestra una acumulación llamativa de glucógeno en los hepatocitos y las células del túbulo renal proximal, debido probablemente a la alteración del transporte de la glucosa en estos órganos. Se ha descrito la presencia de expansión mesangial glomerular difusa junto con hiperfiltración glomerular y microalbuminuria similar a la nefropatía de la EDG de tipo Ia y diabetes.

El cuadro es raro y el 70% de los pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel tienen padres consanguíneos. La mayoría de los pacientes son homocigotos para las variantes patogénicas; algunos pacientes son heterocigotos compuestos. La mayor parte de las variantes detectadas hasta la fecha predicen una terminación prematura de la traducción. La pérdida resultante del extremo C-terminal de la proteína GLUT-2 resulta en un transportador de glucosa no funcionante con un sitio de unión al sustrato interiorizado.

No existe un tratamiento específico. El tratamiento dependiente de los síntomas con fosfato y bicarbonato puede resultar en mejoría del crecimiento. El crecimiento puede mejorar mediante la reposición sintomática de agua, electrólitos y vitamina D, restricción de la ingestión de galactosa y una dieta similar a la usada en la diabetes mellitus, con comidas frecuentes pero pequeñas y un aporte calórico adecuado.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

El papel del glucógeno en el músculo consiste en proporcionar sustratos para generar ATP para la contracción muscular. Las EDG musculares se dividen en líneas generales en 2 grupos. El primer grupo se caracteriza por miocardiopatía hipertrófica, debilidad y atrofia progresivas de los músculos esqueléticos, o ambas, y en él se encuentran el déficit de **α-glucosidasa ácida** (una enzima lisosómica que degrada el glucógeno [EDG de **tipo II**]), proteína de la membrana lisosómica-2 **(LAMP2)** y proteína cinasa activada por AMP-γ2 **(PRKAG2)**. El segundo grupo engloba trastornos de la energía muscular caracterizados por dolor muscular, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y predisposición al cansancio. Este grupo incluye el déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle, EDG de tipo V) y los de fosfofructocinasa **(tipo VII),** fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa y fosforilasa cinasa específica del músculo. Algunos de estos últimos pueden asociarse también a una *hemólisis compensada*, lo que indica un trastorno más generalizado del metabolismo de la glucosa.

Glucogenosis de tipo II (déficit de α-1,4-glucosidasa ácida lisosómica, enfermedad de Pompe)

La enfermedad de Pompe, conocida también como EDG de tipo II o **déficit de maltasa ácida**, está causada por un déficit de actividad de la α-1,4-glucosidasa (maltasa ácida), una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. El déficit de esta enzima produce acúmulo de glucógeno en los lisosomas en múltiples tejidos y tipos celulares, afectando principalmente a las células del músculo liso, esquelético y cardiaco. En la enfermedad de Pompe, el glucógeno se acumula típicamente en los lisosomas, en contraste con su acumulación en el citoplasma en otras glucogenosis. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, la rotura lisosómica y las fugas conducen también a la presencia de glucógeno citoplásmico.

La enfermedad de Pompe se transmite con carácter autosómico recesivo. Antiguamente se pensaba que la incidencia era aproximadamente 1/40.000 nacidos vivos en la población caucásica y de 1/18.000 nacidos vivos entre los chinos del grupo étnico Han. El cribado neonatal para la enfermedad de Pompe en EE.UU. sugiere que la prevalencia es mucho mayor de lo que se pensaba (entre 1/9.132 y 1/24.188). El gen de la α-glucosidasa ácida (*GAA*) se localiza en el cromosoma 17q25.2. Se han identificado más de 500 variantes patogénicas mutaciones patogénicas que pueden resultar útiles para delimitar los fenotipos. Un ejemplo es la variante en la zona de empalme (IVS1-13T→G; c.-32-13T > G), que se observa a menudo en los pacientes de ascendencia caucásica con la forma de inicio tardío.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Pompe se clasifica a grandes rasgos en formas de inicio infantil y de inicio tardío. La **enfermedad de Pompe infantil** (EPI) es mortal en todos los casos si no se instaura el tratamiento de sustitución enzimática (TSE) con *alglucosidasa alfa*. Los lactantes afectados presentan en los primeros días a semanas de vida hipotonía, debilidad muscular generalizada con aspecto de *bebé hipotónico*, debilidad bulbar neuropática, dificultad para alimentarse, macroglosia, hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica, que si no se trata conduce a la muerte a la edad de 1 año por insuficiencia cardiorrespiratoria o infecciones respiratorias.

La **enfermedad de Pompe de inicio tardío** (EPIT; enfermedad de inicio juvenil, la infancia y en el adulto) se caracteriza por la debilidad de la cintura musculatura proximal y afectación precoz de la musculatura respiratoria, y en especial del diafragma. La afectación cardiaca va desde trastornos del ritmo cardiaco hasta miocardiopatía y un pronóstico a corto plazo menos grave. Los síntomas relacionados con la disfunción progresiva de los músculos esqueléticos pueden presentarse tan pronto como en el primer año de vida o tan tarde como en la sexta década de la vida. El cuadro clínico está dominado por una debilidad lentamente progresiva de los músculos proximales, con afectación del tronco y mayor alteración de los miembros inferiores que de los superiores. Los músculos de la cintura pélvica, los paravertebrales y el diafragma son los grupos musculares más afectados en los pacientes con EPIT. También pueden observarse otros síntomas, como debilidad lingual, ptosis y dilatación de vasos sanguíneos (p. ej., arteria basilar, aorta ascendente). Al progresar la enfermedad, el paciente queda postrado en silla de ruedas y precisa ventilación artificial. En algunos casos, el síntoma inicial es la insuficiencia respiratoria manifestada por somnolencia, cefalea matinal, ortopnea y disnea de esfuerzo, que finalmente provocan una alteración de la respiración durante el sueño e insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbimortalidad en la EPIT. Algunos pacientes con EPIT han desarrollado neuropatía de fibras pequeñas en forma de parestesias dolorosas. También se han mencionado alteraciones gastrointestinales, como distensión abdominal posprandial, disfagia, saciedad precoz, diarrea, estreñimiento crónico y enfermedad de intestino irritable. La afectación genitourinaria no es infrecuente y puede manifestarse en forma de incontinencia vesical e intestinal, chorro urinario débil o goteo. Si no se trata, la muerte puede producirse desde la primera infancia hasta avanzada la edad adulta, en función de la velocidad de progresión de la enfermedad y del grado de afectación de los músculos respiratorios. Gracias al TSE, está surgiendo una evolución natural nueva para los supervivientes de la forma infantil y de la EPIT.

Pruebas analíticas

Las concentraciones séricas de creatina cinasa (CK), aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH) se encuentran elevadas. La concentración en orina de los tetrasacáridos de glucosa, uno de los metabolitos de la degradación del glucógeno, es un biomarcador fiable de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. En la forma infantil, el primer síntoma detectado suele ser la presencia de cardiomegalia masiva en la radiografía de tórax. En el **electrocardiograma** puede observarse un complejo QRS de gran voltaje, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) y un intervalo PR acortado. Los hallazgos electrocardiográficos revelan engrosamiento de ambos ventrículos y/o del tabique interventricular y/u obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. La biopsia muscular muestra vacuolas que se tiñen positivamente para el glucógeno; hay aumento de la fosfatasa ácida, debido probablemente a un incremento compensador de las enzimas lisosómicas. El ME revela una acumulación de glucógeno en el interior del saco membranoso y el citoplasma. La electromiografía pone de manifiesto las características alteraciones miopáticas con excesiva irritabilidad eléctrica de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La CK sérica no siempre está elevada en los pacientes adultos. Según cuál sea el músculo del que se toma la muestra o en el que

se realiza la prueba, el aspecto histológico muscular y la electromiografía pueden ser normales.

En algunos pacientes con la enfermedad de Pompe infantil sometidos a biopsias de nervios periféricos se ha observado acumulación de glucógeno en las neuronas y también en las células de Schwann.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe puede establecerse mediante análisis enzimático en manchas de sangre seca, leucocitos, células mononucleares sanguíneas, músculo o cultivos de fibroblastos cutáneos demostrando el déficit de actividad de la α-glucosidasa. La secuenciación genómica debe realizarse en un laboratorio con experiencia usando como sustrato maltosa, glucógeno o 4-metilumbeliferil-α-D-glucopiranósido (4MUG). La forma infantil tiene una deficiencia enzimática más grave que en la de inicio tardío. La detección del porcentaje de actividad enzimática residual se captura en fibroblastos cutáneos y músculo. Los análisis realizados en muestras de sangre, especialmente en manchas de sangre seca, poseen la ventaja de tener un tiempo de recambio más rápido y cada vez se usan más como tejido de primera elección para establecer el diagnóstico. La biopsia muscular se realiza a menudo ante la sospecha de patología muscular y un diagnóstico diferencial amplio; consigue resultados mucho más rápido y puede ofrecer información adicional acerca del contenido de glucógeno y de la zona de depósito en el interior o en el exterior de los lisosomas de las células musculares. Sin embargo, una biopsia muscular normal no excluye el diagnóstico de enfermedad de Pompe. Los pacientes con la variante de aparición tardía muestran la acumulación de glucógeno en diferentes músculos y en el interior de las fibras musculares; la histología muscular y el contenido de glucógeno pueden variar en función de la zona de donde se obtenga la biopsia muscular. También deben tenerse en cuenta los elevados riesgos anestésicos en los pacientes pediátricos. El electrocardiograma puede resultar útil para el diagnóstico cuando se sospeche la forma infantil y debe realizarse cuando se sospeche la enfermedad de Pompe antes de realizar cualquier estudio que precise el uso de anestesia, incluyendo la biopsia muscular. La concentración urinaria de tetrasacárido de glucosa puede estar elevada en los pacientes afectados, y está muy elevada en la forma infantil. La disponibilidad de los paneles de secuenciación de última generación y de secuenciación de la totalidad del exaoma permiten identificar a otros pacientes con enfermedad de Pompe, especialmente cuando el diagnóstico es ambiguo. El **diagnóstico prenatal** con amniocitos o vellosidades coriónicas está disponible.

Tratamiento

El tratamiento de sustitución enzimática (TSE) específico con α-glucosidasa ácida humana recombinante (alglucosidasa alfa) se encuentra disponible para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. La α-glucosidasa ácida recombinante es capaz de evitar el deterioro o mejorar las alteraciones de las funciones cardiacas y del músculo esquelético (fig. 105.3). El TSE debe iniciarse tan pronto como sea posible en las distintas formas de la enfermedad, especialmente en los bebés con la forma infantil, ya que la enfermedad progresa con mucha rapidez. Los lactantes que son negativos para material inmunológico de reactividad cruzada (CRIM) desarrollan un título alto de anticuerpos contra la enzima infundida y responden peor al TSE. El tratamiento con inmunomoduladores como metotrexato, rituximab e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha demostrado su eficacia para la prevención del desarrollo de una respuesta inmunitaria al TSE y tolerancia inmunitaria. El soporte ventilatorio nocturno debe emplearse en los casos indicados; mejora la calidad de vida y es especialmente beneficiosa durante los periodos de descompensación respiratoria.

Aparte del TSE, otras medidas complementarias han logrado efectos beneficiosos en la enfermedad de Pompe. Una dieta rica en proteínas puede ser beneficiosa en los pacientes con enfermedad de inicio tardío. El entrenamiento de fuerza muscular respiratoria ha logrado mejorías de los parámetros respiratorios cuando se combina con el TSE. Los regímenes de ejercicio submáximo mejoran la fuerza muscular, el dolor y la fatiga. Otras estrategias están en fase de estudio clínico para mejorar la eficacia y la seguridad del aporte enzimático a los tejidos afectados. Entre ellas están las moléculas chaperona para potenciar el aporte de rhGAAm y la neoGAA, que es un TSE de segunda generación con un número elevado de marcas de manosa-6-fosfato (M6P) que potencial a la diana del receptor M6P y la captación enzimática. Los estudios génicos para corregir las vías de producción enzimática endógena parecen prometedores.

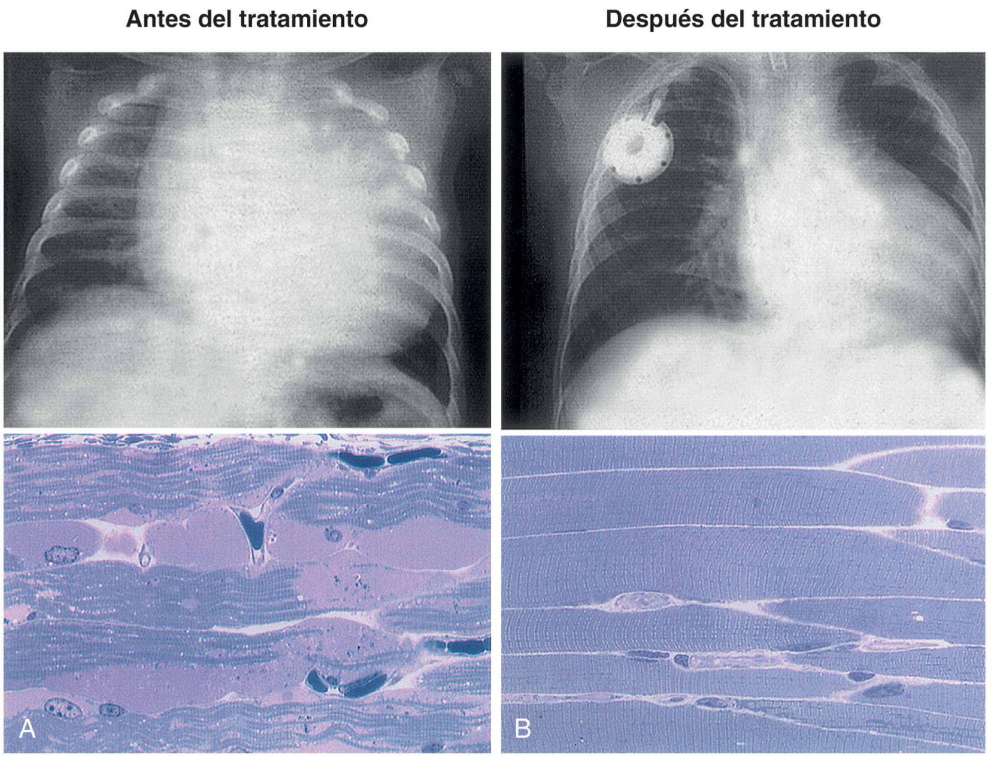

Fig. 105.3 Radiografía de tórax y estudio histológico muscular de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio infantil antes **(A)** y después **(B)** del tratamiento de sustitución enzimática. Obsérvese la disminución del tamaño cardiaco y del glucógeno muscular con el tratamiento. *(Modificada de Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial,* Genet Med *3:132-138, 2001.)*

El diagnóstico y el tratamiento precoz son necesarios para una evolución óptima. El cribado neonatal en Taiwán empleando pruebas que utilizan sangre ha dado lugar a la identificación precoz de casos de enfermedad de Pompe y, como resultado, ha mejorado el pronóstico de la enfermedad al permitir el inicio precoz del TSE.

Glucogenosis que simulan una miocardiopatía hipertrófica (enfermedad de Danon)

La enfermedad de Danon se debe a variantes patogénicas en el gen *LAMP2* que conducen a una deficiencia de la **proteína 2 de membrana asociada a los lisosomas** (LAMP2). Esto condiciona la acumulación de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético, manifestándose fundamentalmente con miocardiopatía hipertrófica y debilidad del músculo esquelético. La enfermedad de Danon puede diferenciarse de las miocardiopatías hipertróficas secundarias a causas habituales (debidas a defectos en los genes de las proteínas sarcoméricas) por sus alteraciones electrofisiológicas, en especial la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. Los pacientes inician con síntomas cardiacos, como dolor torácico, palpitaciones, síncope y parada cardiaca, normalmente entre los 8 y los 15 años. Otras manifestaciones clínicas en la enfermedad de Danon son retinopatía periférica, cambios del cristalino y electrorretinogramas anormales. Este trastorno se hereda con un patrón dominante ligado al cromosoma X. El diagnóstico puede establecerse mediante pruebas genéticas para el gen *LAMP2*. El pronóstico del déficit de LAMP2 es malo, por la insuficiencia cardiaca terminal progresiva al inicio de la vida adulta. El **tratamiento** va dirigido al control de los síntomas en los individuos afectados, incluyendo el tratamiento de la miocardiopatía, la corrección de las arritmias y la fisioterapia para la debilidad muscular. El trasplante cardiaco se ha probado con éxito en algunos pacientes.

Déficit de proteína cinasa γ_2 activada por monofosfato de adenosina (déficit de PRKAG2)

La proteína cinasa γ_2 activada por AMP (PRKAG2) se debe a variantes patogénicas en el gen *PRKAG2* localizado en el cromosoma 7q36. El *PRKAG2* es necesario para la síntesis de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), que regula a vías celulares implicadas en el metabolismo del ATP. Las manifestaciones frecuentes consisten en miocardiopatía hipertrófica y anomalías electrofisiológicas, como el síndrome de WPW, fibrilación auricular y bloqueo auriculoventricular progresivo. La afectación cardiaca es variable y está compuesta de taquicardia supraventricular, bradicardia sinusal, disfunción del ventrículo izquierdo e incluso muerte súbita cardiaca en algunos casos. Aparte de la afectación cardiaca, hay un amplio espectro de presentaciones fenotípicas con mialgia, miopatía y crisis comiciales. La miocardiopatía causada por las variantes del *PRKAG2* suelen permitir una supervivencia a largo plazo, aunque una forma rara de presentación en los primeros meses de la lactancia se asocia a una evolución rápidamente mortal. La miocardiopatía en el síndrome PRKAG2 suele imitar a la de otros cuadros, y en especial a la de la enfermedad de Pompe, y debería considerarse en el diagnóstico diferencial en lactantes que inician con una miocardiopatía hipertrófica grave. El **tratamiento** es principalmente sintomático, e incluye el control de la insuficiencia cardiaca y la corrección de los defectos de conducción.

Déficit de glucógeno sintetasa muscular

Esta EDG se debe al déficit de glucógeno sintetasa muscular (**glucógeno sintetasa I**, GYS1). El gen *GYS1* se ha localizado en el cromosoma 19q13.3. En un sentido verdadero, no es un tipo de EDG, ya que el déficit enzimático conduce a una disminución de los depósitos de glucógeno. La enfermedad es extremadamente rara y solamente se han publicado tres niños de padres consanguíneos de origen sirio. Las biopsias musculares mostraban ausencia de glucógeno, predominantemente de las fibras oxidativas, y proliferación mitocondrial. La tolerancia a la glucosa era normal. El estudio molecular revela una mutación de parada homozigota (R462→ter) en el gen de la glucógeno sintetasa muscular. El fenotipo era variable en los 3 hermanos e iba desde una parada cardiaca súbita, fatigabilidad muscular, miocardiopatía hipertrófica, una frecuencia cardiaca anormal e hipotensión con el ejercicio, hasta una función cardiaca deteriorada levemente en reposo.

Miopatía de cuerpos de poliglucosano de inicio tardío (derivadas de variantes del *GYG1*)

La miopatía de cuerpos de poliglucosano de inicio tardío es una miopatía esquelética autosómica recesiva de progresión lenta causada por variantes patogénicas en el gen *GYG1* que bloquea la biosíntesis de la **glucogenina-1**. Hay una ausencia completa o una disminución de la glucogenina-1, que es un precursor necesario para la formación de glucógeno. La acumulación de poliglucosanos en los músculos esqueléticos provoca una debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta que afecta sobre todo a las cinturas escapular y pelviana. No se observa afectación cardiaca. Comparada con la EDG de tipo IV-ECPGA, la afectación del sistema nervioso es infrecuente, aunque en ambos trastornos se observan depósitos de poliglucosanos. El *GYG1* se localiza en el cromosoma 3q24. Las biopsias musculares muestran material del PAS positivo en el 30-40% de las fibras musculares. El ME revela la típica estructura de los poliglucosanos, que consta de una forma ovoide compuesta de material parcialmente filamentoso.

Glucogenosis de tipo V (déficit de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle)

La EDG de tipo V se debe al defecto en la actividad de la **miofosforilasa**. La ausencia de esta enzima limita la formación de ATP muscular mediante glucogenólisis, lo que se traduce en una acumulación de glucógeno muscular, y es el prototipo de la alteración de la energía muscular. El déficit de miofosforilasa afecta a la división de las moléculas de glucosil de la cadena recta de glucógeno.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen presentarse en los últimos años de la infancia o en la segunda década de la vida. La heterogeneidad clínica es poco frecuente, pero se han documentado casos que sugieren lo contrario. Los estudios han demostrado que la enfermedad de McArdle puede manifestarse en pacientes de incluso 74 años, así como en lactantes, con una forma mortal de inicio precoz caracterizada por hipotonía, debilidad muscular generalizada y complicaciones respiratorias. Los síntomas suelen caracterizarse por intolerancia al ejercicio con calambres y dolor muscular. Los síntomas se precipitan por dos tipos de actividad: un ejercicio breve de gran intensidad, como hacer un *sprint* o portar cargas pesadas, y una actividad menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o cuestas. La mayoría de los pacientes pueden realizar ejercicio moderado, como caminar por una superficie plana, durante un tiempo prolongado. Muchos experimentan un fenómeno característico de «segundo impulso», con alivio del dolor muscular y de la fatiga después de un periodo de reposo breve. Debido a la miopatía subyacente, estos pacientes pueden presentar riesgo de miopatía inducida por estatinas y rabdomiólisis. Aunque los pacientes suelen sufrir calambres y dolor muscular episódicos debido al ejercicio, el 35% de los pacientes con enfermedad de McArdle presentan dolor permanente, que afecta de modo importante al sueño y otras actividades. Los estudios también indican una relación entre la EDG de tipo V y un deterioro cognitivo variable.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una orina de color burdeos tras el ejercicio como consecuencia de la **mioglobinuria** inducida por el ejercicio secundaria a la **rabdomiólisis**. La mioglobinuria intensa después del ejercicio vigoroso puede precipitar una insuficiencia renal aguda.

Los hallazgos analíticos muestran una elevación de la concentración de CK sérica en reposo que aumenta más tras el ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoniaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre, lo cual puede atribuirse al reciclaje acelerado de los nucleótidos purínicos musculares debido a la insuficiente formación de ATP. La EDG de tipo V es una enfermedad autosómica recesiva. El gen de la fosforilasa muscular *(PYGM)* se ha localizado en el cromosoma 11q13.

Diagnóstico

El diagnóstico estándar de la EDG de tipo V se realiza midiendo el contenido de glucógeno en una biopsia muscular y mediante la secuenciación del *PYGM*. La prueba de esfuerzo isquémico ofrece un método de diagnóstico rápido en los pacientes con miopatía metabólica. La ausencia de aumento de las concentraciones de lactato en sangre y la elevación exagerada de las cifras de amoniaco en sangre indican una glucogenosis muscular y una alteración de la conversión del glucógeno o la glucosa muscular en lactato. La respuesta anormal al ejercicio isquémico *no está limitada* a la EDG de tipo V. Otras anomalías de la glucogenólisis o glucólisis muscular producen resultados similares (déficit de fosfofructocinasa, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa). La prueba de esfuerzo isquémico se usaba antes como una prueba de cribado diagnóstico rápida en los pacientes sospechosos, pero se asociaba a complicaciones graves y a resultados falsos positivos. Una prueba de esfuerzo no isquémica en el antebrazo de gran sensibilidad y facilidad de realización y rentable parece ser indicativa de glucogenosis muscular. Sin embargo, al igual que sucede con la prueba de esfuerzo isquémico, no puede distinguir entre respuestas al esfuerzo anormales por una enfermedad de tipo V frente a otros defectos en la glucogenólisis

o de la enzima desramificadora (observada cuando la prueba se realiza después de un periodo de ayuno).

El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas moleculares del *PYGM*. Una común variante antisentido (p.R49X) en el exón 1 se encuentra en el 90% de los pacientes de raza blanca, y la deleción de un único codón en el exón 17 se observa en el 61% de los pacientes japoneses. La variante p.R49X representa el 55% de los alelos en los pacientes españoles, mientras que la variante p.W797R representa el 14% y la p.G204S representa el 9% de los alelos patogénicos en la población española. Parece existir una asociación entre la gravedad clínica de la EDG de tipo V y la presencia del alelo D del polimorfismo de inserción/deleción de la ECA. Esto puede ayudar a explicar el espectro de variabilidad fenotípica que se observa en esta enfermedad.

Tratamiento

Evitar el ejercicio enérgico previene la aparición de los síntomas; no obstante, se recomienda realizar ejercicio regular y moderado para mejorar la capacidad de ejercicio. La administración de glucosa o sacarosa antes del ejercicio o la inyección de glucagón pueden mejorar notablemente la tolerancia en estos pacientes. La dieta rica en proteínas puede incrementar la resistencia muscular y la administración de suplementos de creatina a dosis bajas mejora la función muscular en algunos casos. La respuesta clínica a la creatinina es dependiente de la dosis: el dolor muscular puede aumentar si se administran dosis elevadas de suplementos de creatina. Los suplementos de vitamina B_6 reducen la intolerancia al ejercicio y los calambres musculares. La longevidad no suele estar afectada.

Glucogenosis de tipo VII (déficit de fosfofructocinasa muscular, enfermedad de Tarui)

La EDG de tipo VII se debe a variantes patogénicas en el gen *PFMK* localizado en el cromosoma 12q13.1, causando un déficit de la enzima **fosfofructocinasa muscular**, que es una enzima reguladora clave de la glucólisis e imprescindible para la conversión dependiente de ATP de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato. La fosfofructocinasa está formada por 3 subunidades según el tipo de tejido y están codificadas por genes distintos: (*PFKM* [M: músculo], *PFKL* [L: hígado, en inglés *liver*] y *PFKP* [P: plaquetas]). El músculo esquelético contiene solo la subunidad M, mientras que los hematíes expresan un híbrido de las formas L y M. En la EDG de tipo VII hay un déficit de la isoenzima M, lo que causa un déficit completo de la actividad enzimática en el músculo y una deficiencia parcial en los hematíes.

La EDG de tipo VII es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia elevada entre la población con ancestros japoneses y en los judíos asquenazíes. Un defecto de ensamblaje y la deleción de un nucleótido en el *PFKM* es responsable del 95% de las variantes patogénicas de los judíos asquenazíes. El diagnóstico basado en pruebas moleculares para las variantes comunes es posible en esta población.

Manifestaciones clínicas

Aunque el cuadro clínico es parecido al de la EDG de tipo V, los rasgos siguientes de la EDG de tipo VII son distintivos:

1. La intolerancia al ejercicio, que generalmente comienza en la infancia, es más grave en la enfermedad de tipo V y puede asociarse a náuseas, vómitos y dolor muscular intenso; el ejercicio vigoroso causa calambres musculares intensos y mioglobinuria.
2. Hay una hemólisis compensadora, puesta de manifiesto por un aumento de la concentración sérica de bilirrubina y un recuento elevado de reticulocitos.
3. La hiperuricemia es frecuente y aumenta con el ejercicio muscular hasta alcanzar un grado más grave que el que se observa en la EDG de los tipos V o III.
4. La presencia de un polisacárido anormal en las fibras musculares; es positivo para la PAS, pero resistente a la digestión por diastasa.
5. La intolerancia al ejercicio es particularmente peor tras comidas ricas en hidratos de carbono, ya que la glucosa ingerida inhibe la lipólisis y, por tanto, priva al músculo de los sustratos de ácidos grasos y cetona. Esto no sucede en los pacientes con EDG de tipo V, quienes pueden metabolizar la glucosa presente en la sangre procedente de la glucogenólisis hepática endógena y de la glucosa exógena; en realidad, la perfusión de glucosa mejora la tolerancia al ejercicio en los sujetos con el tipo V.
6. La ausencia del fenómeno espontáneo del «segundo impulso» debido a la incapacidad para metabolizar la glucosa sanguínea.

Existen otras variantes raras del tipo VII. Una de ellas aparece en la infancia con hipotonía y debilidad de las extremidades y evolución a una miopatía rápidamente progresiva que provoca la muerte hacia los 4 años de vida. Existe una segunda variante que ocurre durante la lactancia y que provoca miopatía congénita y artrogriposis con un desenlace mortal. Una tercera variante se manifiesta durante la lactancia con hipotonía, retraso leve del desarrollo y convulsiones. Una presentación adicional es un cuadro de *anemia hemolítica no esferocítica hereditaria*. Aunque estos pacientes no presentan síntomas musculares, sigue sin conocerse si estos síntomas aparecerán en etapas posteriores de la vida. Una variante afecta a los adultos y se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva más que por calambres musculares y mioglobinuria. La acumulación de glucógeno también puede causar engrosamiento de la válvula mitral.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se debe demostrar el déficit bioquímico o histoquímico enzimático en el músculo. La ausencia de la isoenzima M de la fosfofructocinasa también se puede demostrar en músculo, células sanguíneas y fibroblastos. La secuenciación génica puede identificar a las variantes patogénicas para el gen de la fosfofructocinasa.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Se debe evitar el ejercicio extenuante para prevenir los episodios agudos de calambres musculares y mioglobinuria. El consumo de hidratos de carbono simples antes de un ejercicio extenuante puede ser beneficioso, ya que mejora la tolerancia al esfuerzo. En un niño con una forma infantil grave de EDG de tipo VII se observó que la administración de una dieta cetogénica resultó en una mejoría clínica importante. Se debe evitar la administración de estatinas y se deben adoptar medidas preventivas para evitar la hipertermia durante las anestesias. Los alimentos ricos en hidratos de carbono y las infusiones de glucosa empeoran los síntomas debido a la incapacidad del organismo para utilizar la glucosa. La glucosa administrada tiende a disminuir la concentración de ácidos grasos en la sangre, una fuente fundamental de energía para el músculo.

Déficit de fosforilasa específica del músculo (por variantes del *PHKA1*)

Se conocen unos pocos casos de déficit de PhK restringida al músculo. Los pacientes, tanto masculinos como femeninos, manifiestan calambres musculares y mioglobinuria con el ejercicio o debilidad muscular progresiva y atrofia. La actividad de la PhK está disminuida en el músculo, pero es normal en el hígado y los hematíes. No hay hepatomegalia ni cardiomegalia. Se hereda ligada al cromosoma X o con carácter autosómico recesivo. El gen para la subunidad α de la forma específica del músculo (αM) se localiza en el cromosoma Xq12. Se han identificado variantes patogénicas del gen en pacientes varones con este trastorno. El gen para la subunidad γ muscular (γM, *PHKG1*) se localiza en el cromosoma 7p12. Hasta ahora no se han identificado variantes patogénicas en este gen.

Otras glucogenosis musculares con alteración de la energía muscular

Seis déficits enzimáticos adicionales, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa, fructosa-1,6-bifosfato aldolasa A, piruvato cinasa muscular y β-enolasa en la vía de la glucólisis terminal, causan síntomas y signos de alteración de la energía muscular similares a los de las EDG de los tipos V y VII. La incapacidad del lactato sanguíneo para aumentar en respuesta al ejercicio es una prueba diagnóstica útil y se puede usar para hacer el diagnóstico diferencial entre las glucogenosis musculares y los trastornos del metabolismo de los lípidos, como el déficit de carnitina palmitoiltransferasa II y el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, que también provoca calambres musculares y mioglobinuria. Las concentraciones de glucógeno muscular pueden ser normales en las enfermedades que afectan a la glucólisis terminal, por lo que es necesario el análisis de la actividad enzimática muscular para establecer el diagnóstico definitivo. No hay tratamiento específico (v. la sección de tratamiento previa).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.2 Trastornos del metabolismo de la galactosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La leche y los productos lácteos contienen lactosa, que es la principal fuente de galactosa. El metabolismo de la galactosa produce energía para el metabolismo celular mediante su conversión en glucosa-1-fosfato (v. tabla 105.1).

La galactosa también desempeña un papel importante en la formación de galactósidos, entre los que se incluyen glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglucanos. La **galactosemia** denota una concentración elevada de galactosa en la sangre y se halla en 3 trastornos congénitos del metabolismo de la galactosa diferentes producidos por el déficit de 1 de las siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato uridil transferasa, galactocinasa y uridina difosfato galactosa-4-epimerasa. El término *galactosemia,* aunque adecuado para cualquiera de estas enfermedades, designa generalmente el déficit de transferasa.

GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDIL TRANSFERASA

Se conocen dos tipos de déficit: los lactantes con déficit enzimático total o casi total (galactosemia clásica) y los que padecen un déficit parcial de transferasa. La **galactosemia clásica** es una enfermedad grave cuyos primeros síntomas aparecen típicamente en la segunda mitad de la primera semana de vida. Su incidencia estimada es de 1/60.000 nacidos vivos. El recién nacido recibe elevadas cantidades de lactosa (hasta el 40% en la leche materna y en ciertas leches preparadas), que está formada por glucosa y galactosa a partes iguales. Sin la enzima de transferencia, el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa-1-fosfato, cuya acumulación causa lesiones en los riñones, el hígado y el cerebro. Estas lesiones pueden empezar prenatalmente en el feto afectado por la galactosa transplacentaria procedente de la dieta de las madres heterocigotas o por la formación endógena de galactosa en el feto.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico del déficit de uridil transferasa se debe tener en cuenta en los recién nacidos o lactantes con cualquiera de los síntomas siguientes en los pocos días o semanas después de nacer: ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglucemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultades para alimentarse, escasa ganancia de peso o dificultad para recuperar el peso al nacimiento y aminoaciduria. Los niños no tratados pueden manifestar cataratas nucleares, hemorragia vítrea, insuficiencia hepática, cirrosis, ascitis, esplenomegalia o discapacidad intelectual. Los pacientes con galactosemia tienen un mayor riesgo de sepsis neonatal por *Escherichia coli;* el inicio de la sepsis suele preceder al diagnóstico de galactosemia. Puede presentarse un cuadro de seudotumor cerebral que produce el abombamiento de las fontanelas. La retirada completa de la lactosa de la dieta logra mejorar los síntomas agudos. Si no se trata, la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis puede producirse en cuestión de días. Cuando el diagnóstico no se realiza en el momento del nacimiento, las lesiones del hígado (cirrosis) y el cerebro (discapacidad intelectual) se vuelven cada vez más graves e irreversibles.

El **déficit parcial de transferasa** suele ser asintomático. Es más frecuente que la galactosemia clásica y se diagnostica mediante el cribado neonatal debido a la elevación moderada de la concentración sérica de galactosa y/o a la menor actividad de la transferasa. La galactosemia se debe tener en cuenta en todos los recién nacidos o lactantes que presentan retraso del crecimiento o alguno de los síntomas anteriormente mencionados. La microscopia óptica y electrónica del tejido hepático revela infiltración grasa, formación de seudoacinos y, finalmente, cirrosis macronodular. Estos cambios son propios de una enfermedad metabólica, pero no indican el déficit enzimático exacto.

Diagnóstico

El diagnóstico *inicial* de galactosemia se realiza mediante la demostración de una **sustancia reductora** en varias muestras de orina recogidas mientras el paciente está recibiendo una dieta con leche humana, leche de vaca u otra fórmula con lactosa. La sustancia reductora encontrada en la orina con Clinitest (p. ej., glucosa, galactosa) se puede identificar por cromatografía o una prueba enzimática específica para la galactosa. La galactosa puede detectarse en la orina si la última toma de leche se remonta a menos de unas pocas horas y el niño no vomita en exceso. Los resultados de la prueba Clinistix suelen ser negativos porque los materiales de la prueba dependen de la acción de la glucosa oxidasa, que es específica de la glucosa, pero no reacciona con la galactosa. Puede detectarse aminoácidos en la orina, ya que se excretan junto a la glucosa debido a un síndrome tubular renal proximal. Dado que la galactosa es lesiva para los pacientes con galactosemia, no se deben usar pruebas diagnósticas de provocación dependientes de la administración oral o intravenosa de galactosa. El *análisis enzimático directo empleando eritrocitos establece el diagnóstico*. El médico debe confirmar que el paciente no recibió una transfusión sanguínea antes de obtener la muestra de sangre, ya que podría pasarse por alto el diagnóstico. Un método novedoso utiliza luz ultravioleta (UV) no radioactiva y cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para detectar con exactitud la concentración de galactosa-1-fosfato uridil transferasa en los eritrocitos.

Genética

El déficit de transferasa es una enfermedad autosómica recesiva. La frecuencia aproximada de la enfermedad en función de las pruebas de cribado neonatal en EE.UU. es de 1/47.000 nacidos vivos. Existen varias variantes enzimáticas de galactosemia. La *variante Duarte,* una sustitución de un único aminoácido (p.N314D), presenta una disminución de la actividad enzimática en los hematíes (50% de la normal), pero no suele tener importancia clínica. Esta variante es la más frecuente, con una frecuencia de portadores del 12% en la población general. Los heterocigotos para la variante Duarte de galactosemia suelen presentar un 25% de la actividad normal de la enzima, pocos síntomas, elevación de los metabolitos y no precisan tratamiento. Otras variantes similares con poca actividad enzimática tampoco suelen precisar tratamiento. Algunos pacientes de raza negra tienen síntomas más leves a pesar de la ausencia de actividad mensurable de la transferasa en los hematíes; estos sujetos mantienen el 10% de la actividad de la enzima en el hígado y la mucosa intestinal, mientras que la mayoría de los pacientes de raza blanca no tienen actividad detectable en ninguno de estos tejidos. Más de 230 variantes patogénicas identificables se asocian con déficit de transferasa. En la población de raza negra la variante p.S135L representa el 62% de los alelos y esta mutación es responsable de una enfermedad de curso más leve. En la población de raza blanca, las variantes sin sentido p.Q188R y p.K285N representan el 70% de los alelos y se asocian a enfermedad grave. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal se pueden efectuar por análisis enzimático directo en amniocitos y vellosidades coriónicas; también pueden realizarse pruebas basadas en el ADN.

Tratamiento y pronóstico

Gracias a la disponibilidad de cribado neonatal para la galactosemia, es posible identificar y tratar a los pacientes antes de lo que se hacía antiguamente. Ante la sospecha inicial de galactosemia deben eliminarse de la dieta todos los alimentos que contengan galactosa. Existen disponibles varios sustitutos de la leche sin lactosa (hidrolizados de caseína, preparaciones basadas en semillas de soja). La eliminación de la galactosa en la dieta, junto con suplementos adecuados de calcio, corrige el retraso del crecimiento y la disfunción renal y hepática. Las cataratas remiten y la mayoría de los pacientes no tienen defectos de la visión. El diagnóstico y el tratamiento precoces han mejorado el pronóstico de la galactosemia, sin embargo, el seguimiento a largo plazo ha puesto de manifiesto que los pacientes presentan insuficiencia ovárica con amenorrea primaria o secundaria, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje, cuya gravedad aumenta con la edad. Del 80 a más del 90% de las pacientes con galactosemia clásica presentan *hipogonadismo hipergonadotrópico*. Aunque la mayor parte de las mujeres con galactosemia clásica son infértiles cuando alcanzan la edad de concebir, un pequeño número han sido madres. La mayoría de los pacientes manifiestan trastornos del habla, pero un grupo reducido presenta crecimiento escaso y alteración de la función motora y del equilibrio (con o sin ataxia evidente). El control relativo de las concentraciones de galactosa-1-fosfato no siempre se correlaciona con el resultado a largo plazo, lo que indica que otros factores, como la presencia de galactitol elevado, la disminución de uridina difosfato galactosa (un donante para los galactolípidos y las proteínas) y la formación endógena de galactosa, pueden ser también responsables.

DÉFICIT DE GALACTOCINASA

La enzima deficitaria es la **galactocinasa**, que normalmente cataliza la fosforilación de la galactosa. En esta enfermedad, los principales metabolitos acumulados son la galactosa y el galactitol. Se han descrito dos genes que codifican la galactocinasa: el *GK1* en el cromosoma 17q24 y el *GK2* en el cromosoma 15. Las **cataratas** suelen ser la única manifestación del déficit de galactocinasa; el seudotumor cerebral es una complicación infrecuente. Por lo demás, el lactante afectado es asintomático. Los portadores heterocigotos pueden tener riesgo de desarrollar cataratas preseniles. Los resultados analíticos pueden tener concentraciones sanguíneas aumentadas de galactosa siempre que los lactantes hayan sido alimentados con preparaciones que contengan lactosa. El diagnóstico se realiza demostrando la ausencia de actividad de la galactocinasa en los hematíes o los fibroblastos. La actividad de la transferasa es normal. El tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta.

DÉFICIT DE URIDINA DIFOSFATO GALACTOSA-4-EPIMERASA

Existen dos formas distintas de déficit de epimerasa. La primera es la variante **benigna**, que se diagnostica accidentalmente a través de programas de cribado neonatal. Las personas afectadas están asintomáticas porque el déficit enzimático está limitado a los leucocitos y los hematíes. Esta forma no precisa tratamiento. La segunda variante es **grave**, ya que la deficiencia de epimerasa es más generalizada. Las manifestaciones clínicas imitan a las del déficit de transferasa, con síntomas añadidos de hipotonía y sordera nerviosa. Los síntomas clínicos mejoran con la restricción de la galactosa en la dieta. Aunque esta forma de galactosemia grave es poco frecuente, se debe tener en cuenta en los pacientes sintomáticos con concentraciones de galactosa-1-fosfato detectables y que tienen una actividad normal de la transferasa. Los metabolitos acumulados anormalmente son similares a los de la deficiencia de la transferasa; sin embargo, también hay un aumento anormal de la uridina difosfato (UDP) galactosa celular. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la epimerasa en los eritrocitos.

Los pacientes con la variante grave de déficit de epimerasa no pueden sintetizar UDP galactosa a partir de la UDP glucosa y son dependientes de la galactosa. Dado que la galactosa es un componente esencial de muchas de las proteínas estructurales del sistema nervioso, los pacientes siguen una dieta con restricción de galactosa, en vez de supresión absoluta.

Los lactantes con la variante leve de déficit de epimerasa no precisan tratamiento. Se aconseja realizar análisis de orina para detectar sustancias reductoras y excluir una aminoaciduria a las pocas semanas del diagnóstico mientras el lactante sigue todavía alimentándose con preparaciones que contienen lactosa.

El gen de la UDP galactosa-4-epimerasa (*GALE*) está localizado en el cromosoma 1 en 1p36. La detección de los portadores es posible mediante la determinación de la actividad de la epimerasa en los hematíes. El **diagnóstico prenatal** de la forma grave del déficit de epimerasa se puede realizar mediante un análisis enzimático en cultivos de células del líquido amniótico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.3 Defectos del metabolismo de la fructosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Se conocen dos errores congénitos en la vía especializada del metabolismo de la fructosa: la fructosuria benigna o esencial y la intolerancia hereditaria a la fructosa. El déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa, aunque en sentido estricto no se considera un defecto de la vía especializada de la fructosa, se describe en el capítulo 105.4.

DÉFICIT DE FRUCTOCINASA (FRUCTOSURIA BENIGNA O ESENCIAL)

El déficit de fructocinasa no se asocia a ninguna manifestación clínica. La **fructosuria** es un hallazgo accidental que se suele hacer porque la orina de los pacientes asintomáticos contiene una sustancia reductora. No precisa tratamiento y el pronóstico es excelente. Se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de 1/120.000 nacidos vivos. El gen que codifica la fructocinasa *(KHK)* se localiza en el cromosoma 2p23.3.

La fructocinasa cataliza el primer paso del metabolismo de la fructosa de la dieta: conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato (v. fig. 105.1). Sin esta enzima, la fructosa ingerida no se metaboliza; su concentración aumenta en la sangre y se excreta por la orina, ya que prácticamente no existe umbral renal para la fructosa. Los resultados del Clinitest revelan la sustancia reductora en la orina, que mediante cromatografía puede identificarse como fructosa.

DÉFICIT DE FRUCTOSA-1,6-BIFOSFATO ALDOLASA (ALDOLASA B, INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA)

El déficit de fructosa-1,6-bifosfato aldolasa **(aldolasa-B)** es una enfermedad grave de los lactantes que por el déficit de actividad de la aldolasa B en el hígado, el riñón y el intestino. Esta enzima cataliza la hidrólisis de la fructosa-1,6-bifosfato en triosa fosfato y gliceraldehído fosfato. Esta misma enzima hidroliza también la fructosa-1-fosfato. En ausencia de actividad enzimática, se produce una acumulación rápida de fructosa-1-fosfato, que se manifiesta con síntomas graves cuando el sujeto ingiere alimentos que contienen fructosa.

Epidemiología y genética

Se desconoce la incidencia real de la **intolerancia hereditaria a la fructosa** (IHF), pero se calcula que puede ser tan elevada como 1/26.000 nacidos vivos. La IHF se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen *ALDOB* se encuentra en el cromosoma 9q22.3. Se conocen al menos 40 variantes patogénicas que originan una IHF. La variante patogénica identificada con más frecuencia en los noreuropeos es una variante antisentido única, la transversión G→C en el exón 5, lo que conlleva la sustitución de la alanina de la posición 149 por prolina. Esta variante, junto con otras dos variantes sin sentido (p.A174D y p.N334K), representa el 80-85% de los casos de IHF en Europa y EE.UU. El diagnóstico de IHF se puede hacer por análisis directo del ADN para las variantes comunes y espectroscopia por resonancia magnética con fósforo.

Manifestaciones clínicas

Los individuos afectados se mantienen asintomáticos hasta que se introduce fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) en la dieta (generalmente fruta, zumo de fruta o cereal azucarado). Los signos y síntomas se manifiestan normalmente en la lactancia cuando se introducen alimentos o fórmulas que contienen estos azúcares. Ciertos pacientes son muy sensibles a la fructosa, mientras que otros pueden tolerar cantidades moderadas (de hasta 250 mg/kg/día). La ingesta media de fructosa en las sociedades occidentales es de 1-2 g/kg/día. Las manifestaciones clínicas precoces recuerdan a la galactosemia y entre ellas se incluyen ictericia, hepatomegalia, vómitos, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los pacientes con IHF también pueden presentar una incidencia superior de *enfermedad celiaca* (>10%) con respecto a la población general (1-3%). Al crecer, los pacientes suelen desarrollar una aversión a los alimentos que contienen fructosa porque desarrollan náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los hallazgos analíticos consisten en acidosis láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia e hipermagnesemia. También puede observarse un tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de las concentraciones de bilirrubina y transaminasa y disfunción tubular proximal. La ingestión aguda de fructosa produce hipoglucemia sintomática; el cuadro clínico es más grave cuanto mayor sea la ingesta. El consumo crónico provoca fallo de medro y hepatopatía. Si la ingestión de fructosa continúa, los episodios hipoglucémicos recurren, conduciendo a insuficiencia hepática y renal progresiva, y a la larga a la muerte.

Diagnóstico

La presencia de una sustancia reductora en la orina durante un episodio agudo hace sospechar la posibilidad de IHF. La prueba de tolerancia a la fructosa *ha dejado de realizarse* como estrategia diagnóstica por el riesgo elevado de que el paciente enferme de forma aguda después de la prueba. El diagnóstico definitivo se establece demostrando las dos variantes patogénicas en el *ALDOB* en las pruebas genéticas moleculares. Una variante patogénica frecuente (sustitución de *Pro* por *Ala* en la posición 149) representa el 53% de los alelos de la IHF en todo el mundo. Una alternativa consiste en demostrar una actividad deficiente de la fructosa 1-fosfato aldolasa (aldolasa B) en la biopsia hepática.

Tratamiento

Los episodios agudos se tratan sintomáticamente corrigiendo la hipoglucemia con glucosa i.v., proporcionando un tratamiento de soporte de la insuficiencia hepática y corrigiendo la acidosis metabólica. La eliminación completa de la fructosa suele resolver rápidamente los síntomas y consigue normalizar los trastornos metabólicos relacionados. El pilar del tratamiento a largo plazo es la restricción completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Esto puede ser difícil de llevar a cabo, ya que estos azúcares se usan ampliamente como aditivos, incluso en la mayoría de las preparaciones farmacéuticas. Con tratamiento, las disfunciones hepática y renal mejoran y es frecuente alcanzar el grado de crecimiento correspondiente. El desarrollo intelectual suele ser normal. Conforme el paciente madura, los síntomas se vuelven más leves, incluso tras la ingestión de fructosa; el pronóstico a largo plazo es bueno. Como los pacientes evitan de forma voluntaria la ingestión de sacarosa, presentan pocas caries dentales. Hay que intentar evitar los líquidos i.v. que contengan fructosa durante los ingresos hospitalarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.4 Trastornos del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono asociados a acidosis láctica

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La acidosis láctica (tipo B3) aparece en caso de defectos del metabolismo de los hidratos de carbono que interfieren en la conversión de piruvato en glucosa a través de la vía de la gluconeogénesis o en dióxido de carbono y agua a través de las enzimas mitocondriales del ciclo de Krebs. La figura 105.4 muestra las principales vías metabólicas. La EDG de tipo I, el déficit de fructosa-1,6-difosfatasa y el déficit de fosfoenolpiruvato carboxilasa son trastornos de la gluconeogénesis asociados a acidosis láctica. El déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, los defectos de la cadena respiratoria y el déficit de piruvato carboxilasa son trastornos de la vía metabólica del piruvato que causan acidosis láctica. La acidosis láctica (tipo B3) también puede producirse en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidurias orgánicas (v. caps. 103.6, 103.10 y 104.1) o las enfermedades de la utilización de la biotina (tipo B3) (tabla 105.2). Estos trastornos se diferencian fácilmente por unos perfiles anormales de acilcarnitina y aminoácidos en la sangre y la presencia inusual de ácidos orgánicos en la orina. En los lactantes y niños con acidosis sin causa aparente se deben determinar los perfiles sanguíneos de lactato y acilcarnitina y la existencia en la orina de estos ácidos orgánicos inusuales, especialmente si existe un aumento del hiato aniónico.

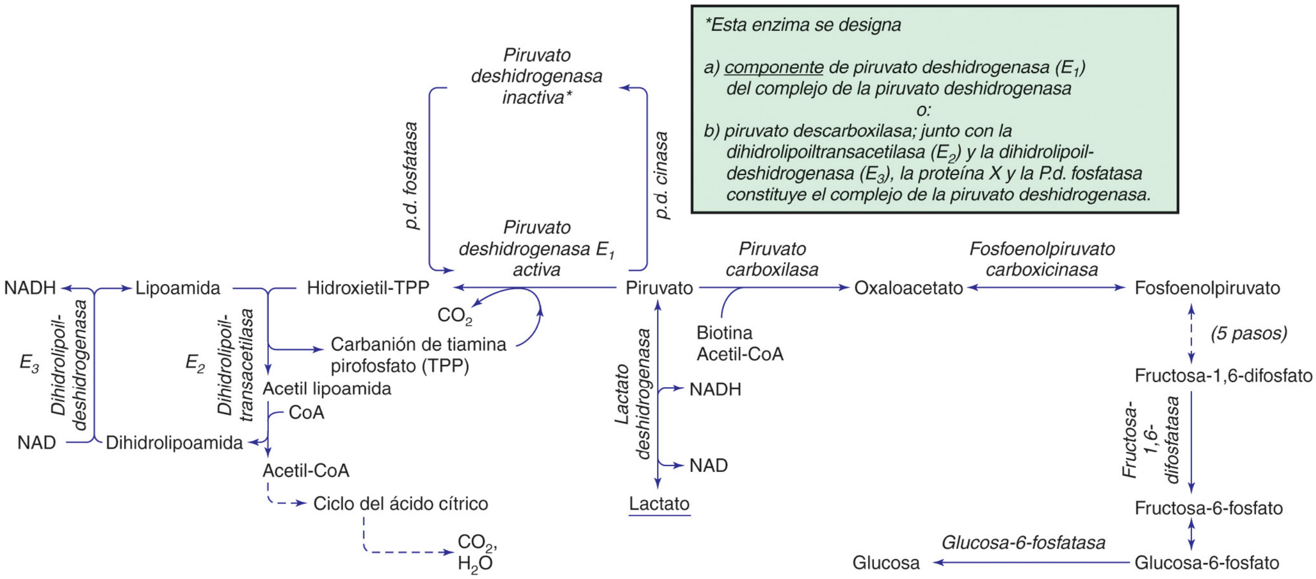

Fig. 105.4 Reacciones enzimáticas del metabolismo de los hidratos de carbono, cuyos trastornos pueden originar acidosis láctica, elevación del piruvato e hipoglucemia. El complejo de la piruvato deshidrogenasa comprende, además de E_1, E_2 y E_3, una proteína extra que contiene lipoato (no mostrada), denominada proteína X, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

Tabla 105.2 Causeas de acidosis láctica de tipo B

TIPO B1: ENFERMEDADES SUBYACENTES Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Diabetes mellitus Neoplasias malignas Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica Virus de la inmunodeficiencia humana **TIPO B2: FÁRMACOS Y TOXINAS** Ácido nalidíxico Ácido valproico Agonistas betaadrenérgicos: adrenalina, ritodrina y terbutalina Alcoholes: etanol, metanol, dietilenglicol, isopropanol y propilenglicol Análogos de nucleósidos antirretrovirales: zidovudina, didanosina y lamivudina Azúcares y alcoholes azucarados: fructosa, sorbitol y xilitol Biguanidas: fenformina y metformina Carencias vitamínicas: tiamina y biotina Cocaína, metanfetamina Compuestos cianogénicos: cianuro, nitrilos alifáticos y nitroprusiato Dietil éter Estricnina Fluorouracilo Halotano Hierro Isoniazida	Linezolid Niacina Nutrición parenteral total Paracetamol Propofol Salicilatos Sulfasalazina **TIPO B3: ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO** Déficit de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke) Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa Déficit de piruvato carboxilasa Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDHC) Defectos del ciclo de Krebs Aciduria metilmalónica y otras acidemias orgánicas Síndrome de Kearns-Sayre Síndrome de Pearson Síndrome de Barth Síndromes de agotamiento de ADN mitocondrial Defectos de la cadena respiratoria del ADN nuclear Defectos respiratorios del ADN mitocondrial Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus (MELAS) Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)

Adaptada de Vernon C, LeTourneau JL: Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis, *Crit Care Clin* 26:255–283, 2010 (Box 1, p 264).

La acidosis láctica no relacionada con una alteración enzimática aparece en casos de hipoxemia (acidosis láctica de **tipo A**). En este caso, así como en los defectos de la cadena respiratoria, la concentración sérica de piruvato puede permanecer normal (<1,0 mg/dl con aumento del cociente lactato:piruvato), mientras que suele estar aumentada cuando la acidosis láctica se debe a un déficit enzimático en la gluconeogénesis o el complejo piruvato deshidrogenasa (tanto el lactato como el piruvato están elevados y el cociente es normal). El lactato y el piruvato se deben medir en la misma y en múltiples muestras de sangre cuando el paciente es sintomático, ya que la acidosis láctica puede ser intermitente. En la figura 105.5 se muestra un algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica. La acidosis láctica también se observa con diferentes enfermedades subyacentes **(tipo B1)** y con fármacos o toxinas **(tipo B2)** (tabla 105.2).

TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

La EDG de tipo I es la única asociada a una acidosis láctica significativa. La acidosis metabólica crónica predispone a estos pacientes a padecer osteopenia; tras un ayuno prolongado, la acidosis asociada a hipoglucemia es un trastorno potencialmente mortal (v. cap. 105.1).

Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

El déficit de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a la formación de glucosa a partir de todos los precursores gluconeogénicos, incluida la fructosa de la dieta. La hipoglucemia se produce cuando las reservas de glucógeno son limitadas o se agotan. Las **manifestaciones clínicas** se caracterizan por episodios de acidosis potencialmente mortal, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma. En alrededor de la mitad de los casos, el déficit se presenta en la primera semana de vida. En los lactantes y los niños pequeños, los episodios están desencadenados por infecciones febriles y gastroenteritis si disminuye la ingestión oral de alimentos. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad. Los hallazgos analíticos incluyen una glucemia baja, unas concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. A diferencia de la IHF, no suele existir aversión a los dulces; las funciones tubular renal y hepática son normales.

El **diagnóstico** se establece mediante la demostración del déficit en una biopsia hepática o intestinal. En algunos casos, el déficit de la enzima se puede demostrar también en los leucocitos. El gen que codifica a la fructosa-1,6-difosfatasa (*FBP1*) está localizado en el cromosoma 9q22. Es posible realizar una detección de portadores y un diagnóstico prenatal, ya que se han caracterizado las variantes patogénicas. El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en corregir la hipoglucemia y la acidosis mediante una perfusión i.v. de glucosa; la respuesta es generalmente rápida. Evitar el ayuno, el tratamiento agresivo de las infecciones y la restricción de fructosa y sacarosa en la dieta pueden prevenir la aparición de más episodios. Los hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, son útiles para la prevención a largo plazo de la hipoglucemia. Los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan normalmente.

Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

La fosfoenolpiruvato carboxicinasa **(PEPCK)** es una enzima clave en la gluconeogénesis. Cataliza la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (v. fig. 105.4). El déficit de PEPCK es un déficit enzimático tanto mitocondrial como citosólico, codificado por dos genes diferentes.

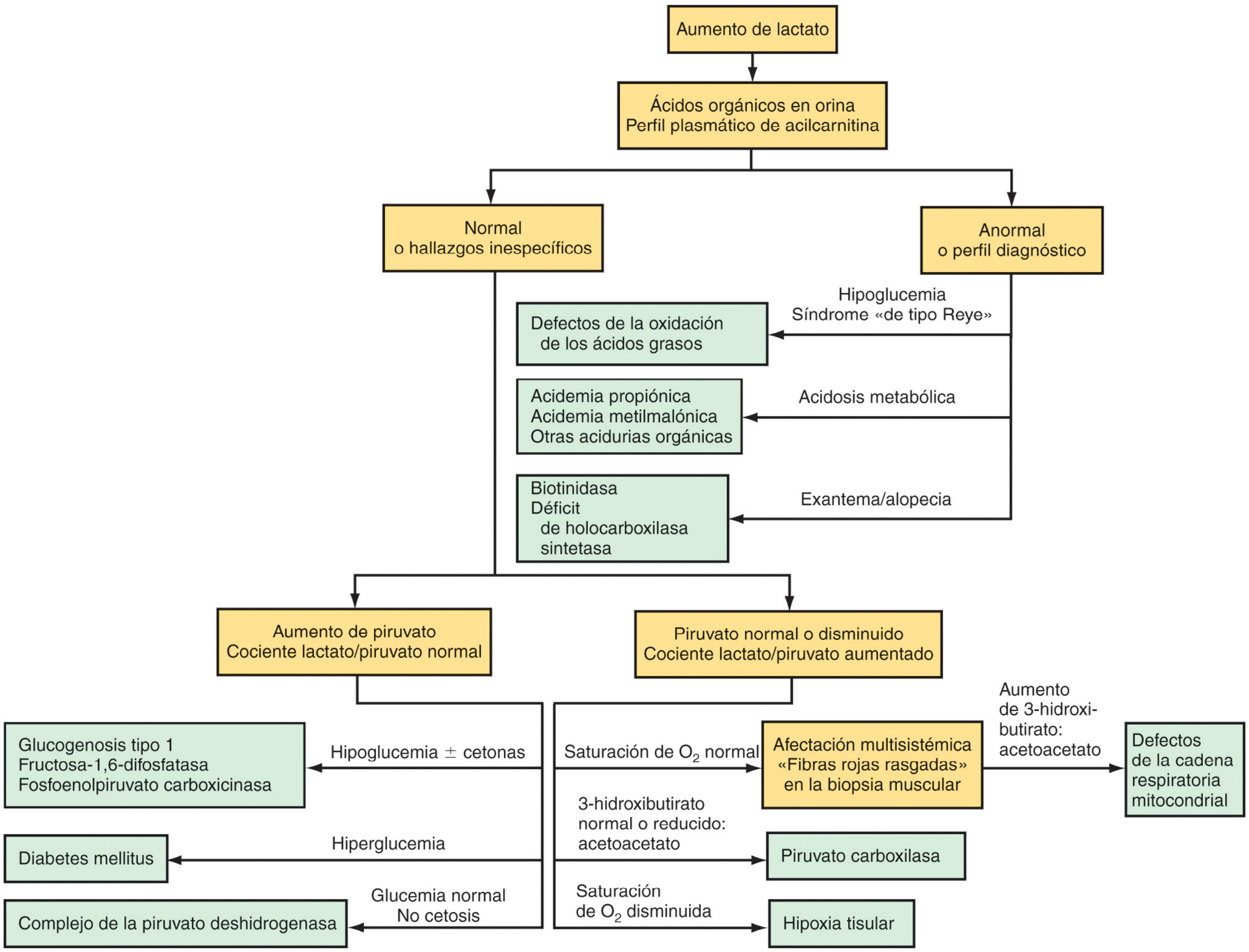

Fig. 105.5 Algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

Se han notificado solo unos pocos casos de déficit de PEPCK. Las características clínicas son heterogéneas y las principales manifestaciones consisten en hipoglucemia, acidemia láctica, hepatomegalia, hipotonía, retraso del desarrollo y retraso del crecimiento. La afectación puede ser multisistémica, con déficit neuromuscular, daño hepatocelular, disfunción renal y miocardiopatía. El **diagnóstico** se basa en la reducción de la actividad de PEPCK en el hígado, los fibroblastos y los linfocitos. Los fibroblastos y los linfocitos no son adecuados para el diagnóstico de la forma con déficit de PEPCK citosólica porque estos tejidos solo poseen PEPCK mitocondrial. Para evitar la hipoglucemia, los pacientes deben ser **tratados** con hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, y debe evitarse el ayuno.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO

El piruvato se origina a partir de la glucosa y de otros monosacáridos, del lactato y de la alanina. Es metabolizado a través de 4 sistemas enzimáticos: lactato deshidrogenasa, alanina transaminasa, piruvato carboxilasa y complejo de la piruvato deshidrogenasa. El déficit de la subunidad M de la LDH causa una intolerancia al ejercicio y mioglobinuria (v. cap. 105.1).

Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa

En el interior de la mitocondria, el piruvato es convertido en acetil-CoA por el complejo de la piruvato deshidrogenasa **(PDHC),** que cataliza la oxidación de piruvato a acetil-CoA, que entra después en el ciclo del ácido tricarboxílico para generar ATP. El complejo consta de 5 componentes: E_1, descarboxilasa α-cetoácida; E_2, dihidrolipoil transciclasa; E_3, dihidrolipoil deshidrogenasa; **proteína X**, una proteína extra que contiene lipoato; y piruvato deshidrogenasa fosfatasa. El déficit más frecuente es el de la E_1 (v. fig. 105.4).

El déficit del PDHC es el más frecuente de los trastornos que producen acidemia láctica y disfunción del SNC. Esta última aparece porque el cerebro obtiene su energía principalmente a partir de la oxidación de la glucosa. La acetil-CoA cerebral se sintetiza casi exclusivamente a partir de piruvato.

Los defectos de la E_1 se deben a variantes patogénicas en el gen que codifica la subunidad α de la E_1, la cual está ligada al cromosoma X de forma dominante. Aunque esté ligada al cromosoma X, su déficit es un problema tanto en varones como en mujeres, incluso aunque en las mujeres portadoras solo hay un alelo α E_1 lleva la variante.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de PDHC tiene un amplio espectro de manifestaciones, desde una forma neonatal más grave hasta otra de inicio tardío más leve. El **inicio neonatal** se asocia a acidosis láctica mortal, lesiones quísticas de la sustancia blanca, agenesia del cuerpo calloso y un déficit enzimático más grave. El **inicio infantil** puede ser mortal o asociarse a retraso psicomotor y acidosis láctica crónica, lesiones quísticas en el tronco encefálico y alteraciones patológicas de los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante y cap. 616.2). Los síntomas neurológicos en trastornos del PDHC pueden clasificarse en 2 grupos: el primero se caracteriza por un desarrollo cerebral anormal en los varones y las mujeres y el segundo cursa con lesiones cerebrales y epilepsia únicamente en los varones. Los niños más mayores, generalmente varones, presentan menos acidosis, poseen una mayor actividad enzimática y manifiestan ataxia con dietas ricas en hidratos de carbono. La inteligencia puede ser normal. Los pacientes de todas las edades pueden presentar rasgos faciales dismórficos similares a los del síndrome alcohólico fetal.

Los trastornos de E_2 y de **proteína X-lipoato** son poco frecuentes y producen un retraso psicomotor grave. La alteración de **E_3 lipoamida deshidrogenasa** origina un déficit no solo de la actividad del PDHC, sino también de los complejos de α-cetoglutarato y deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada. Este déficit es más frecuente en la población de judíos asquenazíes. Estudios recientes postulan que las especies de oxígeno reactivas generadas por las variantes patogénicas responsables del déficit de lipoamida deshidrogenasa pueden explicar ciertas características de la enfermedad y sugieren la utilidad del tratamiento antioxidante. También se ha notificado un déficit de **piruvato deshidrogenasa fosfatasa**. Estos otros trastornos del PDHC tienen manifestaciones clínicas comprendidas en el espectro asociado al déficit de PDHC causado por la ausencia de E_1.

Tratamiento

En general, el pronóstico es malo, excepto en los pocos pacientes en los que las variantes se asocian a una alteración de la afinidad por la tiamina pirofosfato, que puede responder a los suplementos de tiamina. Dado que los hidratos de carbono pueden agravar la acidosis láctica, se recomienda administrar una dieta cetógena. Se ha encontrado que la dieta disminuye la concentración de lactato en sangre, pero no se conoce el beneficio a largo plazo sobre el pronóstico del paciente. Una posible estrategia terapéutica consiste en mantener cualquier PDHC residual en su forma activa mediante la administración por vía oral de **dicloroacetato,** un inhibidor de la E_1 cinasa. En algunos pacientes se ha visto un efecto beneficioso por el control de la acidosis láctica posprandial. Los niños pequeños con acidosis congénita suelen tolerar bien el dicloroacetato oral, pero la administración continuada se asocia con neuropatía periférica, un trastorno que puede ser atribuible al fármaco o a la enfermedad.

Déficit de piruvato carboxilasa

La **piruvato carboxilasa** es una enzima mitocondrial que contiene biotina y resulta esencial para la gluconeogénesis. Cataliza la transformación de piruvato en oxaloacetato. La enzima también es fundamental para el funcionamiento del ciclo de Krebs como proveedora de oxaloacetato y participa en la lipogénesis y en la formación de aminoácidos no esenciales. Las **manifestaciones clínicas** de este déficit varían desde la acidosis láctica neonatal grave acompañada de hiperamoniemia, citrulinemia e hiperlisinemia **(tipo B)** hasta la acidosis láctica moderada o leve de inicio tardío con retraso del desarrollo **(tipo A)**. En ambos tipos, los pacientes que sobreviven suelen tener un retraso psicomotor grave con crisis epilépticas, espasticidad y microcefalia. Algunos presentan cambios patológicos en el tronco del encéfalo y los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh**. La gravedad clínica parece estar relacionada con el grado de actividad residual de la enzima. También se ha descrito una forma «benigna» de déficit de piruvato carboxilasa caracterizada por episodios recurrentes de acidosis láctica y déficit neurológico leve **(tipo C)**. Los hallazgos analíticos se caracterizan por unas concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, piruvato, alanina y cetonuria. En el tipo B, las cifras de amoniaco, citrulina y lisina en sangre también están elevadas, lo que puede indicar una alteración primaria del ciclo de la urea. El mecanismo está causado probablemente por una depleción de oxaloacetato, que origina una reducción de las concentraciones de aspartato, un sustrato de la argininosuccinato sintetasa en el ciclo de la urea (v. cap. 103.12). El gen de la piruvato carboxilasa (*PC*) se localiza en el cromosoma 11q13.4-q13.5 y se han identificado aproximadamente 15 variantes patogénicas.

El **tratamiento** consiste en evitar el ayuno y realizar una comida con hidratos de carbono antes de acostarse. Durante los episodios agudos de acidosis láctica, los pacientes deben recibir glucosa en infusión i.v. continua. Los suplementos de aspartato y citrato restauran las anomalías metabólicas, pero no se sabe si este tratamiento previene el déficit neurológico. Se han realizado trasplantes hepáticos, pero su beneficio es desconocido. El **diagnóstico** del déficit de piruvato carboxilasa se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima en el hígado o en cultivos de fibroblastos cutáneos y debe diferenciarse del déficit de holocarboxilasa sintetasa o de biotinidasa.

Déficit de piruvato carboxilasa secundario a déficit de holocarboxilasa sintetasa o biotinidasa

El déficit de holocarboxilasa sintetasa **(HCS)** o biotinidasa, que son enzimas del metabolismo de la biotina, causa una deficiencia múltiple de carboxilasas (piruvato carboxilasa y otras carboxilasas y reacciones metabólicas que necesitan biotina) y **manifestaciones clínicas** asociadas al correspondiente déficit, así como exantema, acidosis láctica y alopecia (v. cap. 103.6). El curso del déficit de HCS o biotinidasa puede ser prolongado, con exacerbaciones intermitentes de acidosis láctica crónica, retraso del crecimiento, crisis epilépticas e hipotonía que conducen a espasticidad, letargo, coma y muerte. La disfunción del nervio auditivo y del nervio óptico puede dar lugar a sordera y ceguera, respectivamente. También se han notificado formas de inicio tardío más leves. Los hallazgos analíticos incluyen acidosis metabólica y ácidos orgánicos anormales en orina. En el déficit de HCS, las concentraciones plasmática y urinaria de biotina son normales. El **diagnóstico** se puede hacer en fibroblastos cutáneos y linfocitos mediante el análisis de la actividad de la HCS y, en el caso de la biotinidasa, en el suero mediante el análisis con una tira reactiva.

El **tratamiento** consiste en administrar biotina, 5-20 mg/día, que generalmente es eficaz si el tratamiento se inicia antes del desarrollo de la lesión cerebral. Los pacientes identificados mediante cribado neonatal y tratados con biotina permanecen asintomáticos.

Los déficits de las dos enzimas son trastornos autosómicos recesivos. La incidencia de los defectos de la HCS es de 1/87.000 nacidos vivos. Los genes

de la HCS y la biotinidasa (*BTD*) están localizados en los cromosomas 21q22 y 3p25, respectivamente. Se han identificado variantes patogénicas específicas de etnias en el gen de la HCS. Dos variantes patogénicas frecuentes (del7/ins3 y p.R538C) en el *BTD* explican el 52% de los alelos patogénicos en los pacientes sintomáticos con déficit de biotinidasa.

Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (enfermedad de la fosforilación oxidativa)

La cadena respiratoria mitocondrial cataliza la oxidación de las moléculas energéticas y transfiere los electrones al oxígeno molecular con una transducción concomitante de energía en trifosfato de adenosina **(fosforilación oxidativa)** (v. cap. 106). La cadena respiratoria forma ATP a partir de adenosina difosfato y fosfato inorgánico empleando la energía de los electrones transferidos por la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) o la flavina adenina dinucleótido e incluye cinco complejos específicos (I: NADH-coenzima Q reductasa; II: succinato-coenzima Q reductasa; III: coenzima QH_2 citocromo C reductasa; IV: citocromo C oxidasa; V: ATP sintetasa). Cada complejo está formado por 4-35 proteínas y, a excepción del complejo II (que es codificado únicamente por genes nucleares), están codificados por ADN nuclear o mitocondrial (heredado solo de la madre a través de herencia mitocondrial). Los defectos de cualquiera de los complejos o el sistema de ensamblaje producen una acidosis láctica crónica, debida probablemente a un cambio en el estado de oxidorreducción con aumento de las concentraciones de NADH (v. tabla 105.3).

A diferencia de lo que sucede en el déficit de PDHC o de piruvato carboxilasa, el músculo esquelético y el corazón suelen estar afectados en los trastornos de la cadena respiratoria. La presencia de **fibras rojas rasgadas** en la biopsia muscular es muy sugestiva, en caso de estar presente, e indica proliferación mitocondrial (v. fig. 105.5). Debido a la naturaleza ubicua de la fosforilación oxidativa, la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial representa un amplio conjunto de manifestaciones clínicas y se debe tener en cuenta en los pacientes de cualquier edad con afectación multisistémica. Algunos déficits recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante), mientras que otros causan miopatías infantiles, como **MELAS** (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), **MERRF** (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía externa, acidosis, degeneración retiniana, bloqueo cardiaco, miopatía e hiperproteinorraquia) (tabla 105.3) (v. caps. 616.2 y 629.4). La incidencia de enfermedades psiquiátricas en los adultos con un trastorno primario de la fosforilación oxidativa es superior a la observada en la población general. La elevación del factor de crecimiento y de diferenciación (GDF)-15 ayuda a realizar el cribado de los trastornos mitocondriales.

El **diagnóstico** requiere la demostración de alteraciones en la actividad del complejo enzimático de la fosforilación oxidativa en los tejidos o del ADN mitocondrial o de las funciones de un gen nuclear que codifica funciones mitocondriales, o ambas (fig. 105.6). La histología muscular, incluido el ME, puede detectar fibras rojas rasgadas y otras alteraciones típicas de las miopatías mitocondriales. El análisis de los complejos de la

Tabla 105.3 Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial*

SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS	DELECIONES GIGANTES EN EL ADN MITOCONDRIAL			MUTACIÓN EN EL ARN DE TRANSFERENCIA		MUTACIÓN EN EL ARN RIBOSÓMICO	MUTACIÓN EN EL ARN MENSAJERO		
	SKS	OEP	SP	MERRF	MELAS	SIA	NARP	MILS	LHON
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL									
Crisis epilépticas	–	–	–	**+++**	+	–	–	+	–
Ataxia	+	–	–	+	+		+	±	–
Mioclonía	–	–	–	+	±	–	–	–	–
Retraso psicomotor	–	–	–	–	–	–	–	+	–
Regresión psicomotora	+	–	–	±	+	–	–	–	–
Hemiparesia y hemianopsia	–	–	–	–	**+++**	–	–	–	–
Ceguera cortical	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Cefalea tipo migraña	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Distonía	–	–	–	–	+	–	–	+	±
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO									
Neuropatía periférica	±	–	–	±	±	–	**+**	–	–
MÚSCULO									
Debilidad e intolerancia al ejercicio	+	**+++**	–	+	+	–	+	+	–
Oftalmoplejía	+	+	±	–	–	–	–	–	–
Ptosis		+	–	–	–	–	–	–	–
OJO									
Retinopatía pigmentaria	**+**	–	–	–	–	–	**+**	±	–
Atrofia óptica	–	–	–	–	–	–	±	±	+
Sangre									
Anemia sideroblástica	±	–	+	–	–	–	–	–	–
SANGRE									
Anemia sideroblástica	±	–	+	–	–	–	–	–	–
SISTEMA ENDOCRINO									
Diabetes mellitus	±	–	–	–	±	–	–	–	–
Estatura baja	+	–	–	+	+	–	–	–	–
Hipoparatiroidismo	±	–	–	–	–	–	–	–	–
CORAZÓN									
Trastornos de conducción	**+**	–	–	–	±	–	–	–	±
Miocardiopatía	±	–	–	–	±	**+**	–	±	–
SISTEMA GASTROINTESTINAL									
Disfunción pancreática exocrina	±	–	**+**	–	–	–	–	–	–
Seudoobstrucción intestinal	–	–	–	–	+	–	–	–	–

Tabla 105.3 Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial* *(cont.)*

SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS	DELECIONES GIGANTES EN EL ADN MITOCONDRIAL			MUTACIÓN EN EL ARN DE TRANSFERENCIA		MUTACIÓN EN EL ARN RIBOSÓMICO	MUTACIÓN EN EL ARN MENSAJERO		
	SKS	OEP	SP	MERRF	MELAS	SIA	NARP	MILS	LHON
OÍDO, NARIZ Y GARGANTA									
Sordera neurosensorial	±	–	–	+	+	**+**	±	–	–
RIÑÓN									
Síndrome de Fanconi		–	±	–	±	–	–	–	–
PRUEBAS DE LABORATORIO									
Acidosis láctica	+	±	+	+	+	–	–	±	–
Fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular	+	+	±	+	+	–	–	–	–
HERENCIA									
Materna	–	–	–	+	+	–	+	+	+
Esporádica	+	+	+	–	–	–	–	–	–

*Las constelaciones características de síntomas y signos se encuentran en **negrita**.

+, presencia de un síntoma, signo o hallazgo; –, ausencia de un síntoma, signo o hallazgo; ±, posible presencia de un síntoma, signo o hallazgo; ADNmt, ADN mitocondrial; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; SIA, sordera inducida por aminoglucósidos; SKS, síndrome de Kearns-Sayre; SP, síndrome de Pearson.

De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases, *N Engl J Med* 348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Tabla 105.4 Criterios de enfermedad mitocondrial (versión simplificada para usar a pie de cama)*

I. SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS, 1 PUNTO/SÍNTOMA (máx. 4 puntos)				
A. Presentación muscular (máx. 2 puntos)	**B. Presentación del SNC (máx. 2 puntos)**	**C. Enfermedad multisistémica (máx. 3 puntos)**	**II. Estudios metabólicos/ de imagen (máx. 4 puntos)**	**III. Morfología (máx. 4 puntos)**
Oftalmoplejia[†]	Retraso del desarrollo	Hematología	Lactato elevado[†]	Fibras rasgadas rojo/azul[‡]
Facies miopática	Pérdida de habilidades	Aparato GI	Cociente L/P elevado	Fibras COX-negativas[‡]
Intolerancia al ejercicio	Episodio de tipo ictal	Endocrino/crecimiento	Alanina elevada[†]	Tinción COX disminuida[‡]
Debilidad muscular	Migraña	Corazón	Lactato en LCR elevado[†]	Tinción SDH disminuida
Rabdomiólisis	Convulsiones	Riñón	Proteínas en LCR elevadas	Vasos sanguíneos con SDH positiva[†]
EMG anormal	Mioclono	Visión	Alanina en LCR elevada[†]	Mitocondria anormal/ME[†]
	Ceguera cortical	Audición	Excreción urinaria de AT[†]	
	Signos piramidales	Neuropatía	Aciduria etilmalónica	
	Signos extrapiramidales	Recurrente/familiar	Cuadro de tipo ictal/RM	
	Afectación del tronco encefálico		Síndrome de Leigh /RM[†]	
			Elevación de lactato /ERM	

*Puntuación 1: trastorno mitocondrial improbable; puntuación de 2 a 4: trastorno mitocondrial posible; puntuación de 5 a 7: trastorno mitocondrial probable; puntuación de 8 a 12: trastorno mitocondrial definido.

[†]Este síntoma específico puntúa 2 puntos.

[‡]Este síntoma en un porcentaje mayor puntúa 4 puntos.

COX, citocromo C oxidasa; EMG, electromiografía; ERM, espectroscopia de resonancia magnética; GI, gastrointestinal; L/P, lactato/piruvato; ME, microscopio electrónico; SDH, succinato deshidrogenasa; TA, ácido tricarbono.

De Morava E, van den Heuvel L, Hol F, et al: Mitochondrial disease criteria – diagnostic applications in children. *Neurology* 67:1823-1826, 2006, p 1824.

fosforilación oxidativa I-IV en mitocondrias intactas aisladas de células musculares esqueléticas en fresco es el método más sensible para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales; sin embargo, el estudio de la cadena de transporte de electrones en músculo sometido a congelación rápida es un método alternativo cuando no se dispone de estudio de músculo en fresco. Las nuevas técnicas de secuenciación del ADN mitocondrial y los paneles de genes nucleares proporcionan una alternativa diagnóstica no invasiva, aunque menos sensible. Los criterios específicos pueden ayudar a realizar el diagnóstico (tabla 105.4). En la tabla 105.5 se enumeran postas para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales.

La mayoría de los trastornos mitocondriales se deben a genes nucleares implicados en la función mitocondrial, y se han incluido más de 300 genes en los paneles de genes nucleares para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales. Sin embargo, pueden identificarse variantes patogénicas en el 50% o menos de los pacientes diagnosticados clínicamente con un trastorno mitocondrial. Una consideración importante es que numerosos procesos genéticos y multifactoriales se han asociado a defectos en uno o más de los cuatro complejos analizados en las pruebas de fosforilación oxidativa mitocondrial. Estos últimos cuadros se caracterizan por la denominada disfunción mitocondrial secundaria, ya que estos procesos no se consideran en sí mismos trastornos mitocondriales.

El **tratamiento** sigue siendo en su mayor parte sintomático y no modifica de forma significativa el resultado de la enfermedad. Algunos pacientes responden a la administración de cofactores, como la coenzima Q_{10}+ L-carnitina a dosis farmacológicas. La administración de suplementos de monohidrato de creatinina y de ácido α-lipoico puede añadir mayores beneficios. El EPI-743 es una sustancia de tipo parobenzoquinona que posee una actividad protectora frente a la lesión oxidativa; es un producto prometedor para el tratamiento de los trastornos mitocondriales, incluido el síndrome de Leigh.

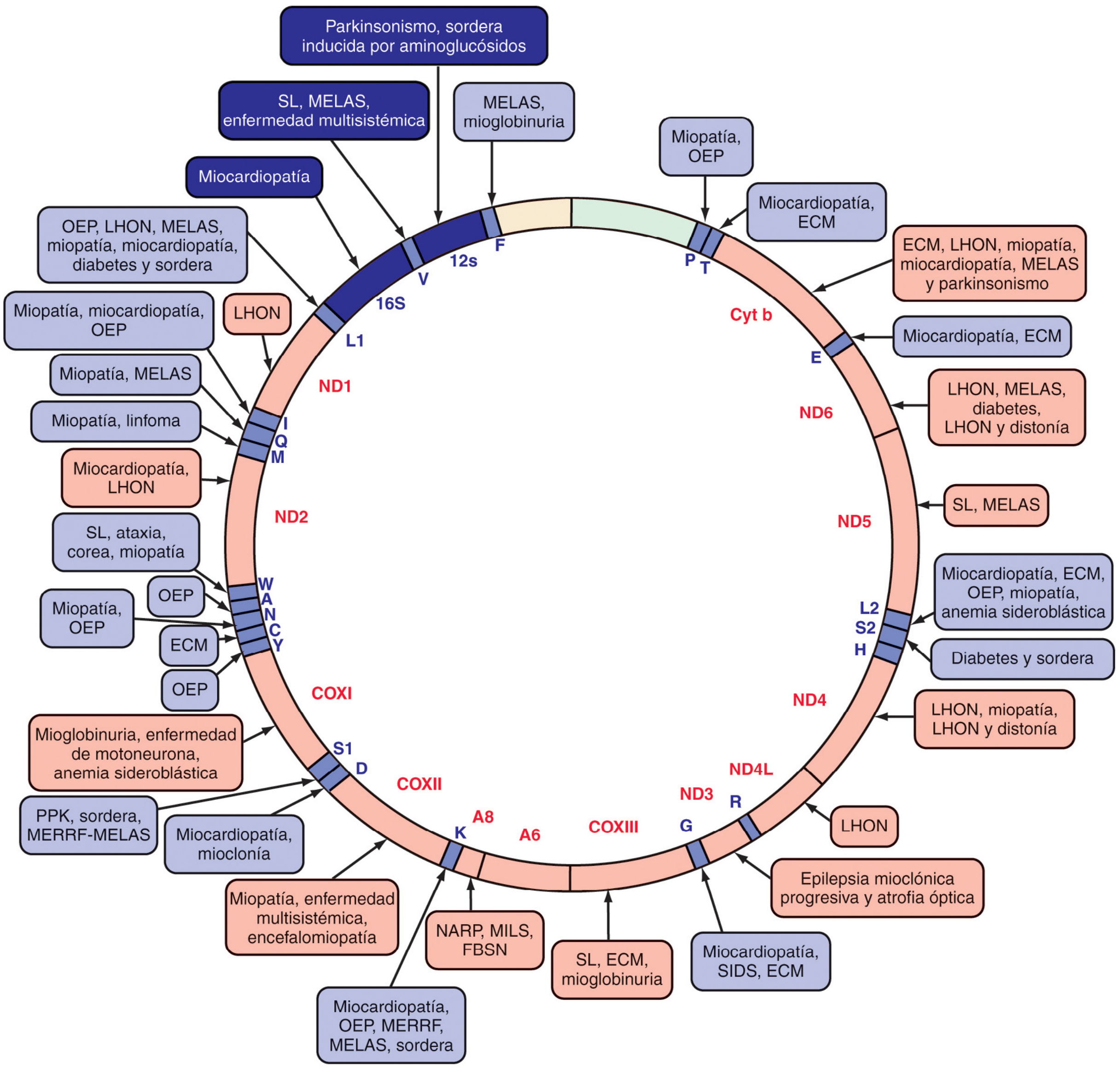

Fig. 105.6 **Mutaciones del genoma mitocondrial humano causantes de enfermedad.** Los trastornos que se asocian con frecuencia o de modo importante con mutaciones de un gen particular se muestran con *fondo azul oscuro.* Los trastornos debidos a mutaciones que afectan a la síntesis de las proteínas mitocondriales se muestran en *azul.* Las enfermedades producidas por mutaciones en los genes que codifican proteínas se muestran en *rojo.* ECM, encefalomiopatía; FBSN, necrosis estriada bilateral familiar; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; PPK, queratoderma palmoplantar; SIDS, síndrome de muerte súbita del lactante; SL, síndrome de Leigh. *(De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases.* N Engl J Med *348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

Enfermedad de Leigh (encefalomielopatía necrosante subaguda)

La enfermedad de Leigh es una enfermedad neurológica heterogénea caracterizada por desmielinización, gliosis, necrosis, escasez neuronal relativa y proliferación capilar en áreas específicas del cerebro (v. cap. 616.2). Los pacientes con enfermedad de Leigh manifiestan con frecuencia problemas de alimentación y deglución, fallo de medro y retraso del desarrollo. La presentación clínica es muy variable y puede consistir en crisis comiciales, alteración de la consciencia, derrame pericárdico y miocardiopatía dilatada. El **diagnóstico** suele confirmarse por las lesiones anatomopatológicas o los signos radiológicos simétricos que afectan a los ganglios basales, el tronco encefálico y los núcleos subtalámicos. Los pacientes con enfermedad de Leigh tienen una alteración de varios complejos enzimáticos. La disfunción de la citocromo-*c* oxidasa (complejo IV) es la más frecuente, seguida de las de NADH-coenzima Q reductasa (complejo I), PDHC y piruvato carboxilasa (v. cap. 106). Se han identificado variantes patogénicas del gen nuclear *SURF1,* que codifica un factor involucrado en la biogénesis de la citocromo-*c* oxidasa, y las variantes del ADN mitocondrial en la región 6 que codifica la adenosinatrifosfatasa, en pacientes con enfermedad de Leigh asociadas a déficit del complejo IV. La variante de ADN mitocondrial más frecuente en la enfermedad de Leigh es la variante T8993G en el *MT-ATP6.* El **pronóstico** del síndrome de Leigh es malo. En un estudio de 14 casos, 7 de los pacientes fallecieron antes de cumplir un año y medio de vida.

Los pacientes con déficit de transportador de tiamina y con epilepsia sensible a piridoxina también pueden presentar acidosis láctica, hipoglucemia y encefalopatía. Ambas enfermedades mejoran tras la administración de tiamina y piridoxina, respectivamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 105.5 Pistas para el diagnóstico de enfermedad mitocondrial

NEUROLÓGICAS
Lesiones cerebrales de tipo ictal con un patrón no vascular
Enfermedad de los ganglios basales
Encefalopatía: recurrente o con dosis bajas/moderadas de valproato
Neurodegeneración
Epilepsia parcial continua
Mioclono
Ataxia
Hallazgos en la RM compatibles con enfermedad de Leigh
Picos característicos en la ERM
Pico de lactato en 1,3 ppm TE (tiempo hasta el eco) en 35 y 135
Pico de succinato en 2,4 ppm

CARDIOVASCULARES
Miocardiopatía hipertrófica con trastornos del ritmo
Bloque cardiaco inexplicado en un niño
Miocardiopatía con acidosis láctica (>5 mM)
Miocardiopatía dilatada con debilidad muscular
Arritmia de Wolff-Parkinson-White

OFTALMOLÓGICAS
Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna, déficit de visión de los colores, disminución de la agudeza o retinopatía pigmentaria
Oftalmoplejia/paresia
Movimientos oculares fluctuantes y desconjugados
Ptosis
Neuropatía/atrofia óptica de inicio súbito o insidioso

GASTROENTEROLÓGICAS
Insuficiencia hepática inexplicada o inducida por valproato
Dismotilidad grave
Episodios de seudoobstrucción

OTRAS
Un recién nacido, un lactante o un niño pequeño con hipotonía inexplicada, fallo de medro y acidosis metabólica (en particular acidosis láctica)
Intolerancia al ejercicio desproporcionada con la debilidad
Hipersensibilidad a la anestesia general
Episodios de rabdomiólisis aguda
Elevación del GDF-15

EMR, espectroscopia de resonancia magnética; GDF, factor de crecimiento y diferenciación; RM, resonancia magnética.

De Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al: Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians, *Pediatrics* 120:1326-1333, 2007 (Table 1, p 1327).

105.5 Defectos del metabolismo de las pentosas

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Alrededor del 90% del metabolismo de la glucosa en el cuerpo se realiza por la vía glucolítica; el 10% restante, a través de la vía de la hexosa monofosfato. La vía de la hexosa monofosfato lleva a la formación de pentosas, a la vez que proporciona NADH. Uno de los metabolitos es la ribosa-5-fosfato, que se utiliza en la biosíntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos. A través de reacciones mediadas por la transcetolasa y la transaldolasa, las pentosas fosfato pueden convertirse de nuevo en fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato.

PENTOSURIA ESENCIAL

La pentosuria esencial es un trastorno benigno observado principalmente en judíos asquenazíes que se transmite de modo autosómico recesivo. La orina contiene **L-xilulosa**, que es excretada en cantidades elevadas por un bloqueo en la conversión de L-xilulosa a **xilitol** debido al **déficit de xilitol deshidrogenasa**. La enfermedad suele descubrirse accidentalmente en un análisis de orina para sustancias reductoras. No precisa tratamiento.

DÉFICIT DE TRANSALDOLASA

Pocos pacientes han presentado síntomas, entre los que se encuentran cirrosis hepática, hepatoesplenomegalia, hepatopatía neonatal grave y miocardiopatía. Las alteraciones bioquímicas revelaron concentraciones elevadas de arabitol, ribitol y eitritol en orina. Más recientemente se ha identificado mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear en orina que el ácido eritrónico es otro metabolito clave. El análisis enzimático en los linfoblastos y los fibroblastos reveló la disminución de la actividad de la transaldolasa, que fue confirmada por variantes patogénicas en el gen de la transaldolasa. Para confirmar el diagnóstico también se utiliza la determinación de la actividad de la transaldolasa en fibroblastos, linfoblastos o tejido hepático, así como la valoración de la concentración urinaria de polioles.

DÉFICIT DE RIBOSA-5-FOSFATO ISOMERASA

Solo se ha notificado un caso de esta enfermedad. El varón afectado sufría retraso psicomotor temprano y desarrolló epilepsia a la edad de 4 años. A partir de entonces cursó con una lenta regresión neurológica, ataxia cerebelosa importante, cierta espasticidad, atrofia óptica y neuropatía sensitivomotora leve. Las RM cerebrales realizadas a los 11 y a los 14 años mostraron la existencia de alteraciones extensas en la sustancia blanca cerebral. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) de protón reveló concentraciones elevadas de ribitol y D-arabitol. Estos pentitoles también se encontraron aumentados en la orina y el plasma, de forma similar a lo observado en el paciente con déficit de transaldolasa. En los análisis enzimáticos en fibroblastos cultivados se observó actividad deficiente de la **ribosa-5-fostato isomerasa**, lo que se confirmó mediante estudio molecular. Estos resultados, combinados con un estudio en ratones con déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa, demuestran que el emparejamiento genético específico de un alelo nulo con un alelo que codifica una forma de la enzima parcialmente activa y que permite la expresión de déficits dependiente del tipo celular es un factor contribuyente a la rareza de la enfermedad. El déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa es un ejemplo de una enfermedad de un único gen que se observa raramente debido a su compleja etiología molecular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.6 Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

En las enfermedades de la estructura y la degradación de las glucoproteínas se incluyen varias enfermedades por depósito lisosómico que se deben a defectos en la degradación de las glucoproteínas y las enfermedades congénitas de la glucosilación (v. cap. 105.7). Las *glucoproteínas* son macromoléculas compuestas de cadenas de oligosacáridos unidos a un núcleo peptídico. Son sintetizadas a través de dos vías: la vía de la glucosiltransferasa, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces *O*-glucosídicos a serina o treonina; y la vía del dolicol, relacionada con los lípidos, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces *N*-glucosídicos a asparagina.

Las **enfermedades por depósito lisosómico de glucoproteínas** obedecen a un déficit de las enzimas que normalmente participan en la degradación de los oligosacáridos e incluyen sialidosis, galactosialidosis, aspartilglucosaminuria y α-manosidosis. En algunos casos, la alteración subyacente que conduce a la acumulación de glucoproteína también se traduce en una degradación anormal de otras clases de macromoléculas que contienen uniones similares a las de los oligosacáridos, como ciertos glucolípidos y proteoglucanos. En estos casos, el déficit enzimático subyacente provoca una acumulación de glucoproteínas y *glucolípidos*. La clasificación de estos tipos de trastornos como *lipidosis* o *glucoproteinosis* depende de la naturaleza de la sustancia almacenada de forma predominante. Los trastornos de las glucoproteínas se caracterizan en general por transmitirse con un carácter autosómico recesivo y tener un curso progresivo que recuerda al observado en las mucopolisacaridosis.

SIALIDOSIS Y GALACTOSIALIDOSIS

La **sialidosis** es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit primario de neuraminidasa debido a mutaciones en el gen (*NEU1*) que codifica esta proteína, que se localiza en el cromosoma 6p21.33. Por otro

lado, la **galactosialidosis** se debe al déficit de 2 enzimas lisosómicas, la neuraminidasa y la β-galactosidasa. La pérdida de estas actividades enzimáticas se debe a mutaciones en un solo gen, el *CTSA*, localizado en el cromosoma 20q13.12 que codifica la proteína protectora/catepsina A, que estabiliza estas actividades enzimáticas. La neuraminidasa rompe normalmente las uniones siálicas terminales de diferentes oligosacáridos y glucoproteínas. Su déficit origina una acumulación de oligosacáridos y la excreción urinaria de oligosacáridos con ácido siálico terminal y sialilglucopéptidos. Se observa un almacenamiento patológico de este sustrato en muchos tejidos de los pacientes afectados, como el hígado, la médula ósea y el cerebro.

El fenotipo clínico asociado al déficit de neuraminidasa es variable e incluye la sialidosis de **tipo I**, que generalmente se presenta en la segunda década de la vida con mioclonía y la presencia de manchas de color rojo cereza en la mácula. Estos pacientes suelen manifestar trastornos de la marcha, mioclonía o trastornos visuales. Por otro lado, la sialidosis de **tipo II** se presenta a edades diferentes (congénita, infantil y juvenil) en función de la gravedad de la mutación génica. Las formas **congénita e infantil y juvenil** se deben al déficit aislado de neuraminidasa, mientras que la forma juvenil está causada por el déficit de neuraminidasa y de β-galactosidasa. Durante la lactancia, la enfermedad de tipo II congénita se caracteriza por hidropesía fetal, ascitis neonatal, hepatoesplenomegalia, punteado de las epífisis, manguito perióstico y mortinatalidad o muerte neonatal. La forma de tipo II infantil se presenta en el primer año de vida con disostosis múltiple, retrasos moderados del desarrollo global, visceromegalias, opacificación corneal, mancha de color rojo cereza en las máculas y crisis epilépticas. La forma de tipo II juvenil, que en ocasiones se denomina *galactosialidosis,* tiene una edad de inicio variable, comprendida entre la lactancia y la edad adulta. En la lactancia, el fenotipo es similar al de la gangliosidosis GM_1, con edema, ascitis, displasia esquelética y mancha de color rojo cereza. Los pacientes con la variante de inicio más tardío tienen disostosis múltiple, visceromegalias, discapacidad intelectual, dismorfia, opacificación corneal, deterioro neurológico progresivo y manchas de color rojo cereza.

No existe tratamiento específico para ninguna de las formas de la enfermedad, aunque los estudios en modelos animales han demostrado una mejoría fenotípica tras el trasplante de médula ósea. El **diagnóstico** de la sialidosis y la galactosialidosis se realiza mediante la demostración del déficit enzimático específico o por las mutaciones en el gen responsable. El **diagnóstico prenatal** también es posible mediante el uso de cultivos de células amnióticas o de vellosidades coriónicas, demostrando el defecto enzimático, las mutaciones génicas concretas, o ambas.

ASPARTILGLUCOSAMINURIA

Se trata de una enfermedad por depósito lisosómico autosómica recesiva y rara, excepto en Finlandia, donde la frecuencia de portadores es de 1/36 adultos y la frecuencia alta se debe a un gen *fundador*. Está causada por el déficit de actividad de **aspartilglucosaminidasa** y la posterior acumulación de aspartilglucosamina, especialmente en el hígado, el bazo y el tiroides. El gen de esta enzima (*AGA*) se ha localizado en el cromosoma 4q32-33 y se ha aislado y secuenciado el gen y el ADN. En la población finlandesa, una única mutación del *AGA* que codifica al *p.C163S* se encuentra presente en la mayoría de los alelos mutantes, mientras que fuera de Finlandia se han descrito un gran número de mutaciones.

En los afectados con aspartilglucosaminuria, la enfermedad suele aparecer en el primer año de vida con infecciones recurrentes, diarrea y hernias umbilicales. Posteriormente, se suelen observar rasgos faciales toscos y talla corta. Otros síntomas son laxitud articular, macroglosia, voz ronca, opacificaciones del cristalino similares a cristal, hipotonía y espasticidad. Generalmente, el desarrollo psicomotor es normal hasta los 5 años de vida, cuando se observa una disminución. Los trastornos del comportamiento son típicos y los valores del CI en los adultos afectados suele ser <40 (discapacidad intelectual grave). Es común la supervivencia hasta la edad adulta, y la mayoría de las muertes prematuras se deben a neumonía y otras causas pulmonares. El **diagnóstico** definitivo requiere la demostración de una deficiencia notable de la aspartilglucosaminidasa en leucocitos de sangre periférica, y/o de la mutación o mutaciones del *AGA* específicas. Algunos pacientes han recibido un trasplante de médula alogénico, pero este tratamiento no ha demostrado ser eficaz y no *existe ningún tratamiento específico disponible*. Se ha descrito el **diagnóstico prenatal** mediante la determinación de la deficiencia de aspartilglucosaminidasa y/o de las mutaciones específicas del *AGA* en cultivos de amniocitos y de vellosidades coriónicas.

α-MANOSIDOSIS

Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por un déficit de actividad de la **α-manosidasa** y una acumulación de las moléculas ricas en manosa. El gen *MAN2B1* que codifica esta enzima se ha localizado en el cromosoma 19p13.2-q12 y también se ha establecido el ADN complementario y la secuencia génica. Hasta la fecha se han identificado más de 140 mutaciones génicas. Los individuos afectados tienen un cuadro clínico heterogéneo. Existe una forma infantil grave, conocida como enfermedad de **tipo I**, y otra variante juvenil más leve o enfermedad de **tipo II**. Todos los pacientes presentan retraso psicomotor, rasgos faciales toscos y disostosis múltiple. La variante **infantil** se caracteriza, sin embargo, por un deterioro cognitivo más rápido, y la muerte suele producirse entre los 3 y los 10 años. Los pacientes con la forma infantil también tienen una mayor afectación del aparato locomotor y hepatoesplenomegalia. La variante **juvenil** se caracteriza por que los síntomas aparecen en la primera infancia o la adolescencia con rasgos somáticos más leves y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. En los pacientes con enfermedad de tipo II se ha observado hipoacusia, sinovitis destructiva, pancitopenia y paraplejía espástica. El **diagnóstico** se realiza mediante la demostración del déficit notable de actividad de α-manosidasa en leucocitos y cultivos de fibroblastos. Están realizándose ensayos clínicos de TSE con α-manosidasa humana recombinante. El **diagnóstico** prenatal puede establecerse demostrando el defecto enzimático y/o las mutaciones génicas específicas en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.7 Trastornos congénitos de la glucosilación

Eva Morava y Peter Witters

La **glucosilación** es el proceso metabólico complejo de múltiples pasos que consiste en añadir (oligo)sacáridos a las proteínas y los lípidos. La clasificación de los **trastornos de la hipoglucosilación** se basa en las estructuras bioquímicas: 1) defectos en la *N*-glucosilación, 2) defectos en la *O*-glucosilación, 3) defectos en la glucosilación de los glucoesfingolípidos y del glucosilfosfatifdilinositol de anclaje, y 4) defectos en las vías de glucosilación múltiple y en otras vías (fig. 105.7). No se conocen trastornos que se deban a una *C*-glucosilación anormal. Los trastornos congénitos de la glucosilación se etiquetan en función de su defecto genético *(CDG).*

La **glucosilación proteica** es una vía esencial. La mayoría de las proteínas funcionales están glucosiladas, incluyendo proteínas séricas (p. ej., transferrina, ceruloplasmina, TBG), hormonas (p. ej., TSH, FSH, FH, ACTH, IGFBP3) y factores de la coagulación y de la anticoagulación (p. ej., factores IX y XI, antitrombina). Las proteínas de membrana también están sumamente glucosiladas. Algunas glucoproteínas intracelulares importantes son enzimas, como las glucosiltransferasas o enzimas lisosómicas.

Los ***N*-glucanos** están unidos al grupo amida de la asparaginasa. Se sintetizan en un proceso complicado en el citoplasma, el retículo endoplásmico (RE) y el complejo de Golgi, que comienza con la activación de azúcares y la síntesis de nucleótidos azucarados, seguido del acoplamiento de los oligosacáridos y finalmente del procesamiento de los glucanos (fig. 105.8). La mayoría de los trastornos pediátricos son trastornos de la *N*-glucosilación. Los ***O*-glucanos** están unidos al grupo hidroxilo de la serina o la treonina. Estas diferentes glucoproteínas se forman principalmente en el complejo de Golgi; sus defectos pueden afectar a la xilosilación, la fucosilación, la manosilación o a otras modificaciones. Uno de los defectos importantes son los de la *O*-manosilación, dada su relevancia para las distroglucanopatías.

La **glucosilación de los lípidos** es un proceso esencial para la síntesis de ceramida y de gangliósidos. Los **glucosilfosfatidilinositoles** (GPI) son glucolípidos muy especiales que unen diferentes proteínas a la membrana plasmática en forma de anclajes complejos de lípidos y azúcares (GPI de anclaje, v. fig. 105.7).

Los **trastornos congénitos de la glucosilación (CDG)** son sobre todo enfermedades multisistémicas causadas por más de 140 defectos genéticos distintos en la síntesis de las glucoproteínas y de los glucanos glucolipídicos. Este grupo de interés creciente es uno de los grupos de trastornos metabólicos más novedoso y amplio. La mayoría de los pacientes descritos con un CDG tienen defectos de la *N*-glucosilación, seguidos del grupo de crecimiento más rápido de los CDG con afectación de las vías múltiples de la glucosilación y de la síntesis de dolicolfosfato. Otros grupos más pequeños son los trastornos de la *O*-glucosilación y los del glucosilfosfatidilinositol. El CDG «más antiguo» es el PMM2-CDG, en el cual el defecto genético conduce a la pérdida de **fosfomanomutasa 2** (PMM2), la enzima que cataliza

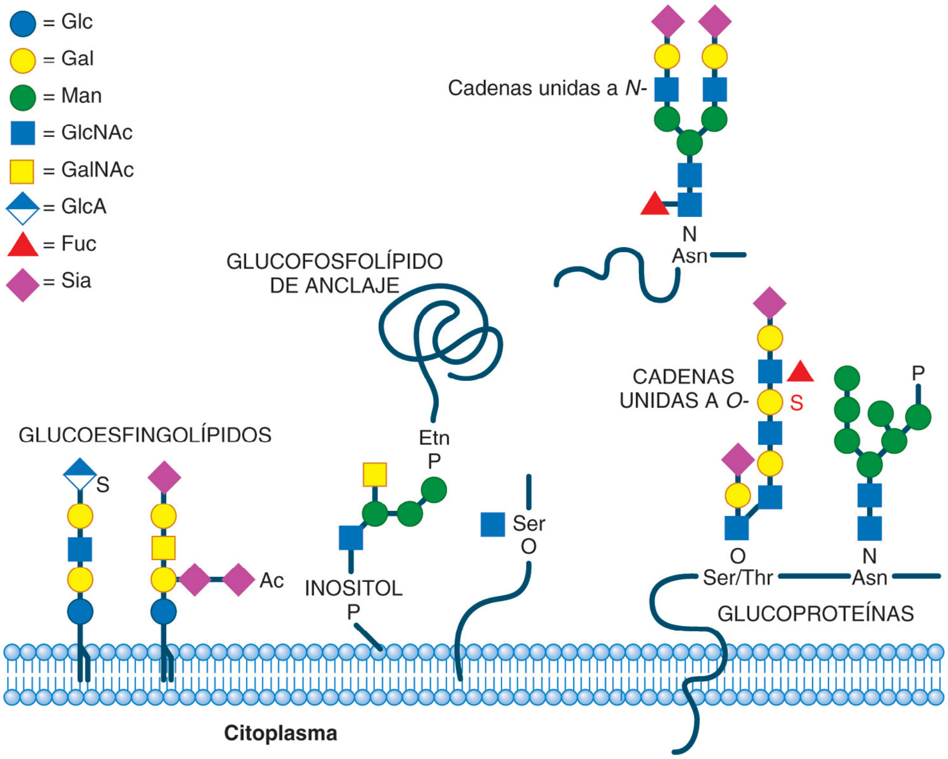

Fig. 105.7 Esquema de los diferentes tipos de glucosilación. *De izquierda a derecha*, glucoesfingolípidos, glucofosfolípido de anclaje (GPI de anclaje), *O*-glucosilación de la proteína de membrana, *N*-glucosilación de la membrana y *N*-glucano secretor.

la conversión de la manosa-6-fosfato en manosa-1-fosfato. La mayoría de los CDG muestran una herencia autosómica recesiva. Solamente dos CDG de *N*-glucosilación son autosómicos dominantes, GANAB-CDG y PRKCSH-CDG. Los CDG de *O*-glucosilación con herencia dominante son EXT1/EXT2-CDG, POFUT1-CDG y POGLUT1-CDG. Los CDG unidos al cromosoma X son ALG13-CDG, SSR4-CDG, PIGA-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6AP2-CDG y ATP6AP1-CDG.

Algunos CDG son mortales; el 20% de los pacientes con PMM2-CDG fallece en los dos primeros años de vida. Sin embargo, algunos pacientes se estabilizan hasta llegar a los primeros años de la edad adulta. En un paciente con CDG puede apreciarse prácticamente cualquier fenotipo clínico. Puede afectar a cualquier órgano o sistema y en la mayoría de los casos afecta al sistema nervioso central (SNC). Las características clínicas más frecuentes consisten en retrasos del desarrollo y del habla, convulsiones, ataxia, espasticidad, neuropatía periférica, hipotonía, estrabismo, distribución anormal de la grasa, pérdida visual, miocardiopatía, dificultades de alimentación, disfunción hepática, anomalías endocrinas, diátesis hemorrágica y trombosis (fig. 105.9 y tabla 105.6). Las presentaciones en un solo órgano son raras en los CDG (p. ej., TUSC3-CDG y ST3GAL3-CDG cerebro; DHDDS-CDG: retina; ALG14-CDG: unión neuromuscular; POFUT1-CDG y POGLUT1-CDG: piel; SEC23B-CDG: estirpe de hematíes; EXT1/EXT2-CDG: cartílago; TMEM199-CDG: hígado). Muchos CDG son síndromes reconocibles. Los CDG deben considerarse en cualquier paciente con discapacidad del desarrollo o un cuadro clínico inexplicado, especialmente cuando hay una enfermedad multisistémica con afectación neurológica.

También hay **trastornos congénitos de la desglucosilación**, como trastornos lisosómicos conocidos y un cuadro neurológico grave causado por la función defectuosa de la *N*-glucanasa (defecto del *NGLY1*).

Los estudios de laboratorio en la mayoría de los CDG de *N*-glucosilación se basan en un método de cribado primario llamado **enfoque isoeléctrico de la transferrina** (**TIEF**, por sus siglas en inglés). Las isoformas de la transferrina, que están hiposialiladas (pérdida de residuos de ácido siálico terminales), muestran desplazamientos catódicos diferentes en función de las cadenas de glucanos perdidas o de los glucanos truncados. Un **patrón de tipo 1** sugiere un defecto metabólico precoz en la síntesis y el acoplamiento de los glucanos en relación con el citoplasma y el RE. Un **patrón de tipo 2** sugiere defectos del procesamiento de los glucanos asociados al Golgi (fig. 105.10).

El enfoque isoeléctrico de la apolipoproteína C-III **(IEF apoC-III),** una proteína de tipo *O*-glucosilada de mucina sérica, puede detectar algunos trastornos de *O*-glucosilación (defectos de *N*-glucosilación y *O*-glucosilación). La espectrometría de masas en el suero para los defectos de tipo 1 es sumamente sensible para las anomalías de glucosilación leves. La glucómica mediante desorción/ionización láser asistida por matriz/tiempo de vuelo **(MALDI-TOF)** puede ser diagnóstica en CDG específicos (relacionado sobre todo con el Golgi con un patrón de tipo 2). El análisis del glucano unido al dolicol o del oligosacárido unido a lípidos (LLO) es un método sensible, pero complicado, para detectar defectos en el acoplamiento del *N*-glucano asociado al RE (CDG de tipo 1) en los fibroblastos de los pacientes. Otros defectos de anclaje de los GPI pueden sospecharse basándose en la *elevación recurrente de los valores de fosfatasa alcalina* en la sangre.

Las **distroglucanopatías** pueden confirmarse mediante una inmunohistoquímica anormal en la biopsia muscular. El análisis de clasificación celular activado por fluorescencia **(FACS)** de los marcadores anclados a la membrana CD16 en los leucocitos es sumamente sensible para una anomalía del anclaje de los GPI, especialmente cuando la fosfatasa alcalina en sangre está notablemente elevada. El análisis enzimático en sangre solo está disponible para los pocos CDG más frecuentes (PMM2-CDG, MPI-CDG, PGM1-CDG); es más fiable en los fibroblastos.

Cuando hay un patrón de TIEF anormal o ante la sospecha clínica de cualquier tipo de CDG, la mayoría de los centros metabólicos utilizan un análisis de panel génico de *CDG* directo o la secuenciación de última generación (NGS, secuenciación de la totalidad del exoma) (v. fig. 105.10).

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA *N*-GLUCOSILACIÓN PROTEICA

Déficit de fosfomanomutasa-2 (PMM2-CDG)

Manifestaciones clínicas

El PMM2-CDG es el CDG más frecuente y más fácilmente reconocible. La mayoría de los pacientes presentan estrabismo alternante, rasgos faciales característicos (nariz corta, surco nasolabial largo, orejas grandes) (fig. 105.9E), pezones invertidos y/o almohadillas grasas anómalas (fig. 105.9a-C), dificultades para alimentarse, hipotonía axial y disminución de reflejos, ya desde el primer mes de vida. El nistagmo (causado por hipo-

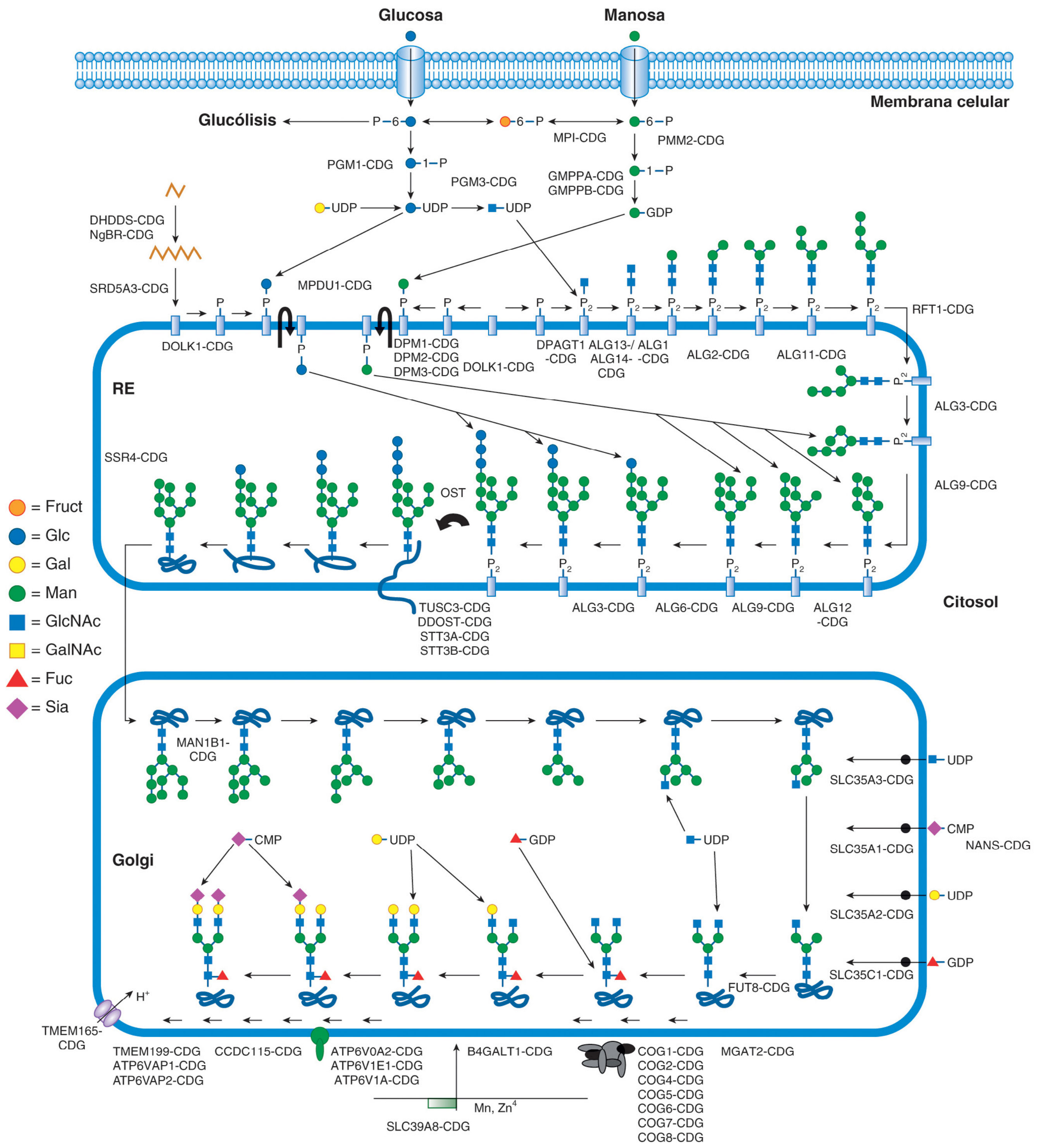

Fig. 105.8 **Visión general de los diferentes compartimentos celulares implicados en la *N*-glucosilación proteica.** La activación de los nucleótidos azucarados en el citoplasma va seguida de la síntesis de los glucanos unidos al dolicol paso por paso, asociada al retículo endoplásmico. La transferencia del glucano desde el brazo lipídico al proteico se sigue del transporte hasta el aparato de Golgi para modificaciones adicionales.

plasia pontinocerebelosa e hipoplasia del vermis; fig. 105.9F) también es frecuente. La mayoría de los pacientes manifiesta discapacidad psicomotriz, pero en unos pocos pacientes se ha mencionado un desarrollo intelectual normal. La mayoría desarrolla una enfermedad multisistémica y menos del 25% muestran un fenotipo neurológico aislado sin la afectación de otros órganos, una regulación endocrina normal y sin coagulopatías. La afectación neurológica es bastante diversa, con ataxia, convulsiones, espasticidad y neuropatía periférica (fig. 105.9D). También puede aparecer distonía, episodios seudoictales y miopatía proximal. El PMM2-CDG no es una enfermedad progresiva, pero cuando están presentes ciertas características, lo hace a diferentes edades durante la enfermedad. Desde el momento del nacimiento puede haber una colección de líquido pericárdico, miocardiopatía o cronicidad de vómitos/diarrea; después de los 7 años puede aparecer retinitis pigmentosa y cataratas; y después de la pubertad se manifiesta con

Fig. 105.9 **Pacientes con déficit de fosfomanomutasa-2 (PMM2-CDG) y rasgos clínicos reconocibles.** **A,** Pezones invertidos. **B** y **C,** Distribución anormal de la grasa. **D,** atrofia muscular causada por neuropatía periférica tras la pubertad. **E,** Rasgos faciales característicos con estrabismo, nariz corta, surco nasolabial largo y orejas grandes. **F,** RM del cerebro con imagen sagital potenciada en T1 que muestra hipoplasia del vermis cerebeloso *(flecha)* y atrofia cerebral.

escoliosis, neuropatía y episodios trombóticos recurrentes. Las anomalías funcionales hepáticas son leves, y solo unos pocos pacientes desarrollan colestasis o fibrosis hepática. La mayoría de los pacientes tienen hipogonadismo hipergonadotrópico; no se han mencionado embarazos que hayan llegado a término. La discapacidad intelectual puede ser leve o grave; el desarrollo del habla suele estar retrasado e incluso puede estar ausente. Es frecuente observar una conducta autista, aunque los pacientes suelen tener una personalidad alegre.

Fisiopatología

La fosfomanomutasa 2 cataliza la conversión de la manosa-6-fosfato a manosa-1-fosfato, esencial para la formación de unidades de manosa activadas usadas en la síntesis de la cadena de glucano creciente en el RE. La hipoglucosilación conduce a una función anormal que afecta a muchas glucoproteínas esenciales, como factores de la coagulación y de la anticoagulación, la regulación endocrina, proteínas de transporte, función hepática y proteínas inmunitarias, de membrana y de receptores.

Diagnóstico

El método de cribado más importante para el PMM2-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica, que en la mayoría de los casos se realiza mediante TIEF. La transferrina intacta tiene 4 residuos de ácido siálico cargados negativamente (tetrasialotransferrina). Las glucoformas de transferrina, que pierden los residuos de ácido siálico terminales, muestran desviaciones catódicas diferentes, una tetrasialotransferrina menos abundante, un aumento de la disialotransferrina y algo de a-sialotransferrina (v. fig. 105.10). Este es el denominado patrón de tipo 1, sugestivo de un defecto en el acoplamiento de los glucanos en el citosol-RE. Las isoformas de la transferrina también pueden detectarse mediante espectrometría de masas. Otras enfermedades pueden causar un patrón de isoforma de transferrina *falso positivo*, como la galactosemia, la intolerancia hereditaria a la fructosa y un consumo de alcohol excesivo. El análisis de la enzima PMM está disponible en leucocitos y fibroblastos.

La presencia de elevaciones de las transaminasas séricas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX y XI y de la actividad antitrombina, o una cifra baja de ceruloplasmina o de globulina de unión a la tiroxina (TBG) es sumamente sugestiva de CDG, incluyendo al tipo más frecuente, el PMM2-CDG.

El PMM2-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas suelen realizarse mediante secuenciación directa. La variante patogénica más frecuente (c.422G > A; R141H) está presente en el 75% de los pacientes de origen caucásico. Se desconoce la incidencia exacta del PMM2-CDG, pero se calcula que puede llegar a 1/40.000-80.000 en Europa. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas.

Tratamiento

El tratamiento del PMM2-CDG se basa en medidas de soporte. Incluso con el mejor tratamiento, la tasa de mortalidad se acerca al 20% en los dos primeros años de vida, sobre todo por patología cardiaca, renal y por infecciones graves. La terapia actual recomendada consiste en una nutrición adecuada, dieta a través de sonda nasogástrica en caso de necesidad, soporte cardiaco, suplementos hormonales, terapia física y ocupacional, logopedia, tratamiento

Tabla 105.6 Datos clínicos y de laboratorio en los trastornos congénitos de la glucosilación (CDG) frecuentes, con un fenotipo clínicamente reconocible y una glucosilación anormal, detectable mediante análisis de la isoforma de la transferrina sérica (TIEF)

GEN DEFECTUOSO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MÁS FRECUENTES	CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS	ANOMALÍAS DE LABORATORIO	OTRAS ANOMALÍAS BIOQUÍMICAS
PMM2	Estrabismo, nistagmo, surco nasolabial liso, orejas grandes, vómitos, diarrea, FDM, hipotonía axial, hipoplasia del vermis cerebeloso, ataxia, discapacidad psicomotriz, convulsiones, espasticidad, neuropatía, retinitis pigmentaria	Pezones invertidos y/o almohadillas grasas anormales, episodios de tipo ictal	Elevación de transaminasas séricas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX, XI y de la actividad de AT, ceruloplasmina sérica baja y de los valores de TBG	TIEF sérico de tipo 1, disminución de la actividad de los PMM en los leucocitos y los fibroblastos
PMI	Colestasis, hepatomegalia, dificultades de alimentación, vómitos recurrentes, diarrea crónica, ascitis, trombosis recurrente, hemorragia gastrointestinal	Hiperinsulinismo, enteropatía pierde proteínas Inteligencia normal y ausencia de características neurológicas	Elevación de transaminasas, hipoalbuminemia, hipoglucemia, disminución de los factores IX, XI y de la actividad de la AT-III	TIEF de tipo 1, disminución de la actividad de la PMI en los leucocitos y los fibroblastos
ALG6	Hipotonía, debilidad muscular, convulsiones, ataxia, discapacidad intelectual, anomalías conductistas	(Malformaciones distales de las extremidades)	Elevación de las transaminasas séricas; hipoalbuminemia; disminución de los factores IX, XI y de la actividad de la AT; concentración sérica baja de IgG	TIEF sérico de tipo 1, resultados anormales de los LLO en los fibroblastos
DPAGT1	Microcefalia, malformaciones cerebrales, hipotonía, discapacidad psicomotriz grave, convulsiones, espasticidad, debilidad proximal, FDM, contracturas articulares	Fenotipo de miastenia congénita En el fenotipo multisistémico: cataratas	Disminución de la actividad de la AT y de las proteínas C y S; aumento de la creatina cinasa; hipoalbuminemia; creatina cinasa normal en la miastenia	TIEF sérico de tipo 1
SRD5A3	Retraso del desarrollo, hipotonía, ataxia, hipoplasia del vermis cerebeloso, discapacidad intelectual, retraso del habla, pérdida visual	Cataratas congénitas, coloboma retiniano y del iris, glaucoma, displasia del nervio óptico, ictiosis	Concentraciones bajas de los factores de la anticoagulación (actividad de la AT y de las proteínas C y S), aumento de las transaminasas séricas	TIEF sérico de tipo 1, *pero se han publicado TIEF falsos negativos*
ATP6V0A2	*Cutis laxa* generalizada, hipotonía, estrabismo, rasgos faciales característicos, laxitud articular, convulsiones, retraso del desarrollo motor y del lenguaje, mejoría espontanea de la *cutis laxa* al envejecer	Disgenesia cerebral en empedrado	Anomalías leves de la coagulación, aumento de las concentraciones séricas de transaminasas	TIEF sérico de tipo 2, pero se *han publicado TIEF* ApoC-III IEF anormal, perfil de MALDI-TOF característico (Obsérvese la histología anormal de la piel)
ATP6V1A y ATP6V1E1		Anomalías cardiovasculares	Anomalías leves de la coagulación y aumento de la concentración de transaminasas séricas, hipercolesterolemia	
PGM1	Secuencia de Pierre Robin, colestasis, talla baja, miocardiopatía dilatada	Paladar hendido, hiperinsulinismo, inteligencia normal	Hipoglucemia, aumento de la concentración sérica de transaminasas, disminución de la AT	TIEF mixto de tipo 1/tipo 2, disminución de la actividad del PGM1 en los fibroblastos
MAN1B1	Retraso del desarrollo, retraso del habla, discapacidad intelectual, debilidad muscular	Obesidad, rasgos autistas, pezones invertidos, cara característica	Aumento de la concentración sérica de transaminasas, AT baja	TIEF sérico de tipo 2, apoC-III IEF anormal, perfil MALDI-TOF diagnóstico
TMEM199	Colestasis, hepatomegalia, esteatosis hepática, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, hemorragias espontáneas, retraso del desarrollo motor	Inteligencia normal	Disminución de la ceruloplasmina sérica, aumento de la concentración sérica de transaminasas, hipercolesterolemia, AP alta	TIEF sérico de tipo 2, apoC-III IEF anormal, perfil MALDI-TOF característico
CCDC115		Hepatomegalia		
ATP6AP1 y ATP6AP2		Inmunodeficiencia		
SLC39A8	Convulsiones, hipsarritmia, hipotonía, retraso del desarrollo y del habla, FDM	Enanismo, craneosinostosis, rizomelia, enfermedad de Leigh	Disminución del manganeso sérico, concentración sérica alta de las transaminasas, coagulación anormal	TIEF sérico de tipo 2, apoC-III anormal, perfil MALDI TOF característico

AP, fosfatasa alcalina; apoC-III, apolipoproteína C-III; AT, antitrombina; FDM, fallo de medro; LLO, oligosacáridos unidos a lípidos; MALDI-TOF, desorción/ionización por láser asistido por matrices y tiempo de vuelo; TBG, globulina de unión a tiroxina; TIEF, enfoque isoeléctrico de la transferrina.

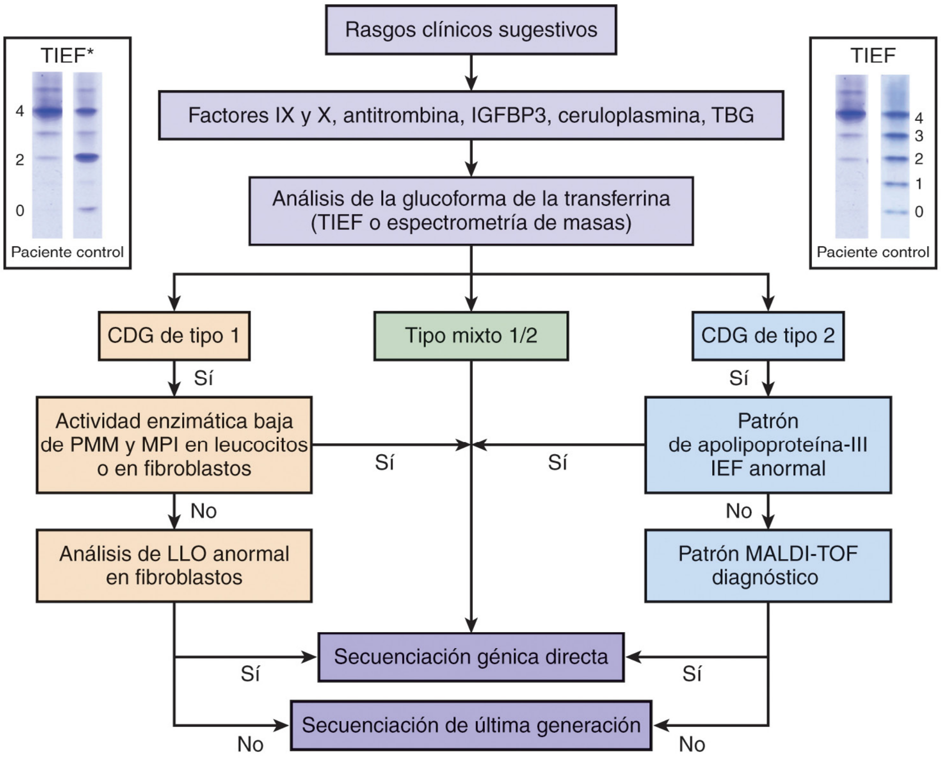

Fig. 105.10 Algoritmo diagnóstico de los trastornos de la glucosilación que afectan a la *N*-glucosilación. *En lugar del TIEF, pueden emplearse también métodos de espectrometría de masas. CDG, trastornos congénitos de la glucosilación; IEF, enfoque isoeléctrico; IGFBP3, proteína 3 de unión al factor de crecimiento seudoinsulínico; LLO, oligosacáridos unidos a lípidos; MALDI-TOF, desorción/ionización con láser asistido por matrices y tiempo de vuelo; MPI, manosafosfoisomerasa, PMM, fosfomanomutasa; TBG, globulina de unión a la tiroxina; TIEF, enfoque isoeléctrico de la transferrina.

de las crisis comiciales y cirugía para el estrabismo. Los avances terapéuticos incluyen el tratamiento dirigido de manosa-fosfato y la terapia de chaperona, si bien solamente están en fase de ensayos preclínicos.

Déficit de manosafosfoisomerasa (MPI-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de MPI es un CDG reconocible y tratable. La mayoría de los pacientes muestran síntomas precoces de hepatopatía (colestasis, elevación de transaminasas) y dificultades de alimentación, con vómitos recurrentes y diarrea crónica, más frecuente sobre todo con enteropatía pierde proteínas. Los episodios de riesgo vital pueden aparecer ya en el primer mes de vida con trombosis recurrentes y hemorragias digestivas graves por anomalías graves de la coagulación. La hipoglucemia suele deberse a hiperinsulinismo. La hipoalbuminemia puede ser grave; los pacientes pueden desarrollar una distensión abdominal visible por una combinación de ascitis y hepatomegalia. Los afectados por MPI-CDG no tienen afectados otros órganos y el SNC está sano. No presentan rasgos dismórficos. La hepatopatía progresa con frecuencia a fibrosis o cirrosis.

Fisiopatología

La manosafosfoisomerasa (MPI) cataliza la conversión de la fructosa-6-fosfato a manosa-6-fosfato, el primer paso previo al PMM2, por lo que bloquea la formación de unidades de manosa activadas (GDP manosa) para la síntesis de los oligosacáridos. La hipoglucosilación conduce a la misma función glucoproteica anormal que en el PMM2-CDG, en especial de los factores de la coagulación y la anticoagulación, de la función hepática y de los receptores hormonales.

Diagnóstico

El método de cribado principal ante la sospecha de un paciente con MPI-CDG es el análisis de la isoforma de la transferrina sérica mediante TIEF (v. fig. 105.10) o mediante análisis de EM. El déficit de MPI conduce a un patrón de tipo 1, similar al que se observa en el déficit de PMM2. Existe un análisis enzimático para la MPI en leucocitos y fibroblastos. La presencia de concentraciones séricas elevadas de transaminasas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX y XI y de la actividad de la antitrombina, hiperinsulinismo e hipoglucemia no cetósica es sumamente sugestiva de MPI-CDG.

El MPI-CDG es autosómico recesivo. Las pruebas genéticas suelen realizarse mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta del MPI-CDG, pero se cifra en 1/800.000 individuos en Europa. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Aunque es un CDG raro, es imperativo su diagnóstico, ya que se trata de un cuadro tratable.

Tratamiento

El MPI-CDG es el primer tipo de CDG tratable mediante terapia dietética. El tratamiento con manosa es eficaz desde el punto de vista clínico, mediante suplementos por vía oral o i.v. de 1 g/kg/día divididos en 3-4 dosis. Uno de los efectos secundarios conocidos es la hemólisis. El tratamiento utiliza una vía alternativa: la manosa puede fosforilarse por hexocinasas a manosa 6-fosfato, evitando el defecto de MPI. Los síntomas clínicos mejoran rápidamente, aunque la función hepática podría deteriorarse aún más. La fibrosis hepática o la cirrosis pueden obligar a realizar un trasplante hepático, el cual resuelve la enfermedad metabólica. El paciente de mayor edad conocido con un MPI-CDG ha sobrevivido hasta casi los 40 años.

Déficit de glucosiltransferasa-1 (ALG6-CDG)

Manifestaciones clínicas

El ALG6-CDG es el segundo CDG más frecuente. La mayoría de los pacientes manifiestan hipotonía, debilidad muscular, convulsiones y ataxia. Hasta la fecha, ningún paciente con ALG6-CDG tiene una inteligencia normal. Algunos signos neurológicos frecuentes son los retrasos del habla y el nistagmo. También se ha observado braquidactilia, anomalías esqueléticas y defectos de las extremidades transversas. El estrabismo y el dismorfismo facial característico es inusual (hipertelorismo, cara oval, nariz corta). Los pezones invertidos y las almohadillas grasas anormales son excepcionales en el ALG6-CDG.

Los pacientes con la forma más grave de ALG6-CDG muestran un fenotipo multisistémico en el primer mes de vida, incluyendo infecciones graves, enteropatía pierde proteína, hipoalbuminemia, anemia y fallo de medro. En varios pacientes se ha observado un comportamiento autista y cambios en el estado de ánimo. El paciente de mayor edad hasta la fecha casi tiene 45 años.

Fisiopatología

El problema metabólico se debe a la unión defectuosa de las tres primeras glucosas al oligosacárido de unión a lípidos en el RE. Este enlace de la glucosa es esencial para el acoplamiento del complejo enzimático de la oligosacaril-

transferasa a la nueva cadena de oligosacárido en crecimiento y para la capacidad de transferirla a la proteína. Esto conduce a hipoglucosilación proteica y a un funcionamiento anormal de las glucoproteínas parecido al PMM2-CDG y el MPI-CDG. Las anomalías analíticas también son parecidas, con defectos de factores de la coagulación y la anticoagulación, de la función hepática, las hormonas tiroideas y las inmunoglobulinas (IgG).

Diagnóstico

El método de cribado principal ante un paciente con sospecha de ALG6-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica mediante TIEF o análisis de EM. El déficit de ALG6 conduce a un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), al igual que en el déficit de PMM2 y MPI. No existen análisis enzimáticos, aunque los oligosacáridos unidos a lípidos pueden evaluarse en los fibroblastos del paciente.

El ALG6-CDG se hereda con un carácter autosómico recesivo. Las mutaciones más frecuentes son p.A333V y p.I299Del. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Se desconoce la incidencia exacta del ALG6-CDG.

Tratamiento

La terapia actual del ALG6-CDG se basa en medidas de soporte. La mortalidad es aproximadamente del 10% en los primeros años de vida, sobre todo por enteropatía pierde proteínas e infecciones graves.

Déficit de UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferasa (DPAGT1-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de DPAGT1 es un CDG reconocible y potencialmente tratable. Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran el fenotipo de **miastenia congénita**, indistinguible del de otras miastenias congénitas genéticas. Los valores de creatina cinasa (CK) son normales. Estos pacientes tienen un pronóstico relativamente bueno, especialmente con un tratamiento precoz para la miastenia. El resto de los pacientes muestran un fenotipo multisistémico con microcefalia, malformaciones cerebrales, hipotonía, discapacidad psicomotriz grave, convulsiones, espasticidad, fallo de medro, contracturas articulares y cataratas.

Fisiopatología

El déficit de DPAGT1 conduce a una parada sumamente precoz de la síntesis de glucanos fuera de la membrana del RE al ralentizarse la adición del segundo azúcar GlcNAc al brazo dolicol fosforilado. La anormalidad del receptor de la glucosilación en la *unión neuromuscular* conduce a miastenia. La hipoglucosilación en el tipo multisistémico da lugar a una anormalidad funcional de las glucoproteínas parecida a la que ocurre en el PMM2-CDG, afectando especialmente a los factores de la anticoagulación, y es interesante que dé lugar a una elevación de la CK sérica (a diferencia del fenotipo de la miastenia congénita) y a hipoalbuminemia.

Diagnóstico

El método de cribado principal es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o mediante análisis de EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), pero los pacientes con fenotipo de miastenia congénita pueden mostrar un cribado normal. No se dispone de un análisis enzimático clínico.

El DPAGT1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan sobre todo mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Dados los resultados falsos negativos en la TIEF en varios pacientes con fenotipo miasténico, se sugiere realizar un panel de miastenia congénita en los casos sospechosos, y en especial para determinar la terapia potencial.

Tratamiento

El fenotipo de la miastenia congénita se trata a menudo con dosis altas de piridostigmina, potenciada en ocasiones con salbutamol. En el fenotipo multisistémico del DPAGT1-CDG, el tratamiento es de soporte.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA *O*-GLUCOSILACIÓN PROTEICA

Espectro de enfermedad de displasia oculocerebral-distrofia muscular (POMT1-CDG, POMT2-CDG, POMGNT1-CDG)

Desde la distrofia muscular aislada al **síndrome de Walker Warburg**, este grupo de trastornos de la *O*-glucosilación se manifiesta con debilidad muscular intensa, malformaciones oculares congénitas y defectos de la migración neuronal. La presencia de paquigiria, disgenesia en adoquín, hidrocefalia, polimicrogiria, heterotopias y agenesia del cuerpo calloso es variable. Las malformaciones oculares consisten en anoftalmia, microftalmia, cataratas congénitas o colobomas. La **distrofia muscular congénita** se asocia a elevaciones significativas de la concentración de CK. Hay una discapacidad psicomotriz intensa.

El defecto metabólico subyacente es la síntesis anormal del núcleo de *O*-manosilglucano, que es esencial para la glucosilación adecuada del α-distroglucano. El α-distroglucano está intensamente *O*-glucosilado con residuos de manosa y se expresa tanto en el músculo como en el cerebro. La deficiencia de la manosilación del α-distroglucano conduce a degeneración muscular y a defectos de la migración. La biopsia muscular muestra una tinción anormal del α-distroglucano en pruebas inmunohistoquímicas.

El enfoque isoeléctrico de la transferrina es normal en los pacientes con defectos aislados de la *O*-manosilación. No se dispone de un análisis enzimático en la clínica. El **diagnóstico** se basa en la histología (biopsia muscular) y en el análisis genético.

Las α-distroglucanopatías autosómico recesivas más frecuentes son POMT1-CDG, POMT2-CDG, POMGNT1-CDG. En la vía se producen otros defectos génicos adicionales; se han descrito *POMK, FKTN, FKRP, LARGE, B4GAT1, TMEM5* e *ISPD* asociados a enfermedades humanas. Se desconoce la incidencia exacta de las α-distroglucanopatías.

El **tratamiento** en las α-distroglucanopatías es de soporte.

DEFECTOS EN LA GLUCOSILACIÓN LIPÍDICA Y EN LA BIOSÍNTESIS DEL GLUCOSILFOSFATIDILINOSITOL DE ANCLAJE

Síndromes de hiperfosfatasia–discapacidad intelectual: déficit de PIGA (PIGA-CDG)

Este síndrome clínicamente reconocible es un síndrome comicial con discapacidad intelectual, hipotonía, rasgos faciales dismórficos, anomalías cutáneas, malformaciones cerebrales congénitas y anomalías de conducta, incluyendo el autismo. También se han mencionado otras malformaciones orgánicas, como defectos cardiacos y renales. (Obsérvese que las mutaciones *somáticas* con defecto *PIGA* también pueden dar lugar a hemoglobinuria nocturna paroxística.)

La *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) no puede transferirse eficazmente al fosfatidilinositol para la síntesis de glucofosfatidilinositol. El anclaje anormal de la fosfatasa alcalina da lugar a hiperfosfatemia en la sangre y a la pérdida de antígenos de superficie específicos en las células sanguíneas.

El análisis de la isoforma de la transferrina es normal en los defectos del anclaje del GPI. El análisis FACS en los marcadores anclados a la membrana CD16 y CD24 en los leucocitos es sumamente sugestivo de una anomalía del anclaje del GPI, especialmente en asociación a elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica. El análisis de mutación confirma el defecto.

El PIGA-CDG se hereda ligado al cromosoma X. Se desconoce la incidencia exacta. Se ha descrito un fenotipo parecido en los defectos *PIGO, PIGV, PIGY, PIG, PGAP2* y *PGAP3*.

El **tratamiento** en el PIGA-CDG es de soporte.

DEFECTOS EN LAS VÍAS DE GLUCOSILACIÓN MÚLTIPLE Y EN OTRAS VÍAS, INCLUYENDO LOS DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL DOLICOLFOSFATO

Déficit de esteroide 5α-reductasa (SRD5A3-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de SRD5A3 es un CDG reconocible clínicamente, descrito originalmente como un síndrome de malformación congénita múltiple. Se han diagnosticado aproximadamente 20 pacientes a edades diferentes, incluyendo a uno con 45 años. Los pacientes presentan hipotonía, ataxia y malformaciones oculares, incluyendo cataratas congénitas, colobomas retinianos y del iris, glaucoma, displasia del nervio óptico y pérdida visual. La hipoplasia del vermis cerebeloso puede ser variable. Hasta ahora se ha descrito discapacidad intelectual en todos los pacientes afectados. Cerca de un tercio de los pacientes presentan *ictiosis congénita* grave. Otras características frecuentes son hipertricosis y rasgos faciales dismórficos, como una cara cuadrada, una frente alta, orejas grandes y facciones toscas. Algunos niños con SRD5A3-CDG padecen un trastorno grave del espectro del autismo. Las anomalías esqueléticas (escoliosis) y cardiacas son menos frecuentes.

Fisiopatología
El déficit de SRD5A3 da lugar a una anomalía de la síntesis de dolicol que afecta a la síntesis precoz de los glucanos fuera de la membrana del RE y que afecta a la *O*-manosilación y a la síntesis del GPI de anclaje. La hipoglucosilación afecta a los factores de la anticoagulación y conduce a un aumento de las transaminasas séricas.

Diagnóstico
El método de cribado principal en un paciente con sospecha de SRD5A3-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis de EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), aunque se han descrito varios casos falsos negativos. No se dispone de un análisis enzimático en la clínica.

El SRD5A3-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan sobre todo mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta.

Tratamiento
El tratamiento del SRD5A3-CDG es de soporte.

Cutis laxa autosómica recesiva del tipo 2 (ARCL-2A o ATP6V0A2-CDG, ATP6V1A-CDG y ATP6V1E1-CDG)
Manifestaciones clínicas
El **ATP6V02-CDG** es un síndrome de malformación múltiple descrito originalmente como *síndrome de cutis laxa* y descubierto recientemente como un trastorno combinado de la *N*-glucosilación y la *O*-glucosilación. Los pacientes muestran una *cutis laxa* generalizada con piel holgada carente de elasticidad en el momento del nacimiento, hipotonía, estrabismo, rasgos faciales característicos y laxitud articular. Los rasgos faciales consisten en hipertelorismo, nariz corta, surco nasolabial largo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo con párpados y mejillas hundidas. La afectación cardiovascular es infrecuente, y la afectación del SNC es variable. Las convulsiones y la discapacidad motriz y del desarrollo del lenguaje es frecuente, pero también se ha descrito una inteligencia normal. A veces se observa hipoacusia neurosensitiva. Algunos pacientes muestran hipoplasia del vermis y se han descrito varios niños con disgenesia de tipo empedrado y paquigiria parcial en la RM cerebral. Las anomalías esqueléticas y la talla baja son frecuentes, así como fontanelas cerradas precozmente y/o braquidactilia y escoliosis. Es frecuente la displasia del esmalte. Los rasgos cutáneos mejoran espontáneamente con la edad. El **ATP6V1A-CDG** y el **ATP6V1E1-CDG** muestran un fenotipo sumamente solapados, con síntomas cardiovasculares asociados e hipercolesterolemia.

Fisiopatología
El ATP6V0A2 es una subunidad de membrana de la bomba de protones del complejo de trifosfato de adenosina vesicular (V-ATPasa). La anomalía funcional del complejo V-ATPasa modifica el gradiente de pH en la vía secretora y afecta a la maduración y al transporte de varias glucosiltransferasas y fibras elásticas (p. ej., elastina). El ATP6V1A y el ATP6V1E1 son otras subunidades del complejo que afectan a la función del ATP6V0A2 y provocan una deficiencia secundaria de la ATPasa. Está afectada la *N*-glucosilación y la *O*-glucosilación. Hay anomalías leves de la coagulación y algunos pacientes presentan valores elevados de transaminasas séricas.

Diagnóstico
El método de cribado principal en un paciente con sospecha de ATP6V0A2-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis con EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10), pero se han descrito casos falsos negativos antes de las 6 semanas de vida. La apolipoproteína III-C (apoC-III) es una glucoproteína secretora de tipo mucina que solamente está *O*-glucosilada. La apoC-III IEF muestra un patrón de hipoglucosilación en los pacientes, incluso cuando el TIEF es falsamente negativo. La biopsia cutánea muestra cambios histológicos clásicos de *cutis laxa* con fibras elásticas disminuidas, cortas, anormales y encrespadas.

El ATP6V0A2-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan fundamentalmente mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta, recientemente se han descrito también defectos *ATP6V1A* y *ATP6V1E1*.

Tratamiento
En la *cutis laxa* de tipo 2 autosómica recesiva, el tratamiento es de soporte. Hay una mejoría continua y espontánea de los síntomas cutáneos a lo largo de todo el transcurso de la enfermedad, especialmente en el ATP6V0A2-CDG.

Déficit de $\alpha_{1\text{-}2}$ manosidasa-1 del Golgi (MAN1B1-CDG)
Manifestaciones clínicas
El defecto del *MAN1B1* se describió originalmente como un síndrome de discapacidad intelectual asociado a rasgos dismórficos. También se identificaron otros pacientes con discapacidad psicomotriz, hipotonía muscular y pezones invertidos junto a obesidad del tronco. El grado de discapacidad intelectual es sumamente variable. Otras características frecuentes son conductas autistas, trastornos de la alimentación y un comportamiento agresivo. Se han identificado más de 30 pacientes.

Fisiopatología
La MAN1B1 codifica una manosidasa del Golgi, esencial para el «recorte» final de las unidades de manosa durante el procesamiento del glucano en el Golgi. La hipermanosilación da lugar a glucanos truncados anormales y a CDG-II. La anomalía de la glucosilación en el suero es relativamente leve. Es infrecuente la elevación de las transaminasas séricas y las anomalías de la coagulación.

Diagnóstico
La mayoría de los pacientes muestra un patrón de tipo 2 en el TIEF, aunque se han descrito casos falsos negativos. El análisis MALDI-TOF demuestra glucanos híbridos característicos en el suero. En los casos sospechosos se recomienda un análisis directo de la secuencia, incluso aunque el TIEF sea normal.

El MAN1B1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Se desconoce la incidencia exacta; se sabe de la existencia de varios pacientes adultos.

Tratamiento
Solamente se dispone de un tratamiento de soporte.

Déficit de fosfoglucomutasa-1 (PGM1-CDG)
Manifestaciones clínicas
El PGM1-CDG es un trastorno que se manifiesta con malformaciones en la línea media (paladar hendido, secuencia de Pierre Robin, úvula bífida), disfunción hepática, hipoglucemia y talla baja en casi todos los pacientes. La *hipoglucemia* suele deberse a hiperinsulinismo en los primeros años de vida. Puede resolverse con la edad; también se ha observado hipoglucemia cetósica. En unos pocos pacientes se ha descrito colestasis, fibrosis hepática e incluso cirrosis. Cerca de un tercio de los pacientes muestran además debilidad de la musculatura proximal y miocardiopatía dilatada; está última produjo la muerte de al menos 7 casos publicados. También se han descrito otras malformaciones, como anomalías cardiacas y esqueléticas. La cicatrización de las heridas suele ser anormal, y existe un riesgo muy alto de sangrado durante la cirugía. La inteligencia es normal.

Fisiopatología
La fosfoglucomutasa 1 (PGM1) es una enzima esencial para la glucogenólisis y la glucólisis. También proporciona sustratos para los nucleótidos azucarados necesarios para la glucosilación normal. La PGM1 regula la conversión bidireccional de la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato. Durante el ayuno da lugar a un fenotipo de tipo glucogenosis (llamado también EDG XIV, MIM 614921). El PGM1-CDG afecta a la glucosilación del RE y del aparato de Golgi y causa un patrón de hipoglucosilación de tipo 1/tipo 2. Las proteínas séricas anormales abarcan a factores de la coagulación y la anticoagulación, a la proteína 3 de unión al factor de crecimiento seudoinsulínico (IGFBP3), la TBG y la hormona estimulante del tiroides (TSH), además de a transaminasas séricas, hipoglucemia y elevación de la CK.

Diagnóstico
El método de cribado principal en un paciente con sospecha de PGM1-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. Los pacientes muestran un patrón de tipo 1/tipo 2.

El PGM1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Es de los CDG más frecuentes; se han descrito más de 40 pacientes. Es posible realizar pruebas enzimáticas en la sangre, pero es más fiable en los fibroblastos. Existe la posibilidad de realizar una secuenciación directa.

Tratamiento
El PGM1-CDG parece ser el segundo CDG tratable, aparte del MPI-CDG. Se ha propuesto que la D-galactosa restablece el equilibrio en la biodisponibilidad de diferentes nucleótidos azucarados. La glucosilación mejora

de forma espectacular al añadir 1 g/kg/día de D-galactosa a la dieta durante unas pocas semanas, aunque el patrón del TIEF no se normaliza por completo. Este tratamiento mejora los valores de transaminasas hepáticas y de antitrombina, y en algunos pacientes el estado hormonal. Aún no está claro el efecto de la D-galactosa sobre los episodios hipoglucémicos y la miopatía. Están en marcha estudios dietéticos a largo plazo y a gran escala.

Trastornos de la homeostasis del Golgi: TMEM199-, CCDC115-, ATP6AP2-CDG y ATP6AP1-CDG

Manifestaciones clínicas

Estos cuatro trastornos son indistinguibles desde el punto de vista clínico y bioquímico. Se han descrito con anomalías funcionales hepáticas, colestasis, fibrosis y cirrosis con insuficiencia hepática, obligando a realizar un trasplante hepático en unos pocos pacientes. El fenotipo se parece al de la **enfermedad de Wilson**, especialmente por la disminución de las concentraciones de ceruloplasmina sérica y de cobre, pero no presentan anillo de Kayser-Fleischer. En el CCDC115-CDG también hay con frecuencia rasgos neurológicos. El pronóstico intelectual es variable. Otras anomalías son hipercolesterolemia y elevación de la fosfatasa alcalina. En el ATP6AP1-CDG también hay afectación inmunológica.

Fisiopatología

El TMEM199-, CCDC115-, ATP6AP1-CDG y el ATP6AP2-CDG son importantes para la homeostasis del Golgi. Se desconoce el mecanismo anatomopatológico exacto, pero se plantea la hipótesis de que la disfunción secundaria del Golgi afecta al proceso de glucosilación normal y lo retrasa.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de PGM1-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. Los pacientes muestran un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10). La apoC-III IEF es anormal. Los resultados de la glucómica mediante análisis con MALDI-TOF son característicos, pero no pueden discriminar entre los tres defectos. El diagnóstico final requiere un análisis de la mutación.

El TMEM199-CDG y el CCDC115-CDG se heredan con carácter autosómico recesivo, mientras que el ATP6AP1-CDG y el ATP6AP2-CDG están ligados al cromosoma X.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte; dos pacientes se sometieron con éxito a un trasplante de hígado.

Déficit del transportador del manganeso: SLC39A8-CDG

Manifestaciones clínicas

Este trastorno intrigante fue descrito originalmente como una enfermedad neurológica con hipotonía, convulsiones (hipsarritmia) y discapacidad del desarrollo. Algunos de los pacientes descritos más tarde tenían una *displasia esquelética* grave con condrodisplasia rizomélica, craneosinostosis y enanismo. También puede haber disfunción mitocondrial (enfermedad de Leigh, acidosis láctica cerebral, distonía).

Fisiopatología

El SLC39A8 es un transportador de membrana, responsable del transporte transmembrana del manganeso (Mn). El déficit de SLC39A8 afecta a todas las enzimas dependientes del Mn y, por lo tanto, a diferentes partes del metabolismo. Como varias glucosiltransferasas (p. ej., β-1,4-galactosiltransferasa) dependen del Mn, se produce una glucosilación secundaria en el Golgi con un defecto de glucosilación de tipo 2. Las concentraciones séricas de Mn bajas son sugestivas, pero no están presentes siempre en los pacientes.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de SLC39A8-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. El paciente muestra un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10). El análisis MALDI-TOF es sugestivo, pero no discriminativo. Para el diagnóstico final se requiere un análisis de la mutación.

El SLC39A8-CDG es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo. Se desconoce su incidencia.

Tratamiento

Aparte del tratamiento de soporte, unos pocos pacientes mostraban mejoría bioquímica y clínica (una mejoría del control de las convulsiones) con la administración por vía oral de D-galactosa (1-3 g/kg/día).

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA DESGLUCOSILACIÓN

Déficit de *N*-glucanasa 1 (defecto de *NGLY1*)

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de NGLY1 muestran un trastorno de la glucosilación, pero no por un defecto de la síntesis, más bien se debe a una degradación deficiente de las glucoproteínas. El fenotipo consiste en una afectación grave del SNC, microcefalia, discapacidad intelectual, convulsiones, neuropatía, trastornos del movimiento e hipotonía. La presencia de *alacrimia*, hipolacrimia o chalación es sumamente sugestiva del diagnóstico, aunque no todos los pacientes presentan problemas de lagrimeo. Otros rasgos son fallo de medro, restricción del crecimiento intrauterino y afectación hepática. Algunos pacientes presentan una cara oval reconocible con una nariz corta, un perfil plano e hipertelorismo. Pueden tener una cara en máscara, imitando el fenotipo de los trastornos mitocondriales, especialmente cuando también están elevados los valores séricos de ácido láctico.

Fisiopatología

La *N*-glucanasa es responsable de la desglucosilación de las *N*-glucoproteínas no desplegadas. La enzima es esencial para el corte de los glucanos antes de que las proteínas sean degradadas en el RE. El incremento de la abundancia de *N*-glucanos no desdoblados aumenta el estrés del RE, razón que se ha argumentado como posible causa de la elevación del lactato en varios pacientes. También suelen estar elevadas los valores de transaminasas séricas y de α-fetoproteína.

Diagnóstico

El análisis de la isoforma de la transferrina sérica muestra un patrón normal. Para el diagnóstico final se necesita un análisis de la mutación.

El NGLY1-CDG es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo. La mutación más frecuente es c.1201A > T/p.R401X. Se desconoce la incidencia exacta del proceso, pero se han identificado más de 20 pacientes en unos pocos años desde el descubrimiento de la enfermedad.

Tratamiento

Solamente se dispone de medidas de soporte para los pacientes con déficit de NGLY1.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO

La mayoría de los CDG solo pueden tratarse con medidas de soporte. El descubrimiento inicial de la administración de manosa por vía oral en el MPI-CDG (1 g/kg/día) ha demostrado su eficacia para los problemas de la coagulación y para la enteropatía pierde proteínas, pero no puede prevenir la fibrosis hepática en todos los pacientes. El trasplante hepático en el MPI-CDG ha sido fructífero en unos pocos pacientes. La administración por vía oral de D-galactosa en el PGM1-CDG (1g/kg/día) mejora las transaminasas séricas y la coagulación, y tiene un efecto positivo sobre la función endocrina, pero no restablece por completo la glucosilación. La frecuencia de las convulsiones mejora en los pacientes con SLC39A8-CDG que reciben D-galactosa por vía oral (1 g/kg/día) y Mn por la misma vía. El síndrome de miastenia congénita en el DPAGT1-CDG, GFPT1-CDG y el GMPPB-CDG se ha tratado satisfactoriamente con dosis altas de inhibidores de la colinesterasa. Varios CDG se han controlado positivamente con trasplante, como el DOLK-CDG (DK1-CDG; trasplante cardiaco), el PGM3-CDG (trasplante de células madre hematopoyéticas) y el CCDC155-CDG (trasplante hepático).

Existen otras opciones terapéuticas para trastornos no descritos en este capítulo. Los pacientes con CAD-CDG muestran una mejoría clínica significativa al recibir uridina por vía oral, especialmente en el control de las convulsiones. Dos niños con función inmunitaria defectuosa y SLC35C1-CDG mejoraron al administrarles fucosa por vía oral. Los pacientes con GNE-CDG mostraron una mejoría significativa de la fuerza muscular al recibir tratamiento con *N*-acetilmanosamina. Están en marcha varios ensayos dietéticos para diferentes CDG.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 106

Diagnóstico de la enfermedad mitocondrial

Marni J. Falk

Véase también capítulo 105.4.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales son estados de fracaso energético multisistémicos con una amplia heterogeneidad clínica y genética. Sus pilares comunes se comprenden mejor reconociendo que las mitocondrias funcionan como «células de combustible» o «baterías» biológicas, generando energía química en forma de trifosfato de adenosina (ATP) mediante el metabolismo aerobio de equivalentes reductores derivados de nutrientes a través de la función integrada de los 5 complejos mitocondriales de la **cadena respiratoria (CR)** (fig. 106.1). La mitocondria desempeña además otros papeles esenciales que se alteran de forma variable en los estados patológicos, como la regulación de la homeostasis del calcio, aspectos diversos del metabolismo de nutrientes intermedios, metabolismo de nucleótidos y estrés oxidativo. La enfermedad mitocondrial primaria se debe a una función deficiente de la CR que puede ser secundaria a mutaciones en genes que codifican a subunidades de dicha cadena, factores o cofactores de acoplamiento, componentes del metabolismo y del mantenimiento del ADN mitocondrial (ADNmt) o procesos metabólicos básicos del huésped o de otro tipo dentro de la mitocondria. Dentro del proteoma mitocondrial de los diferentes tejidos existen aproximadamente 1.500 proteínas, con variantes en más de 350 genes exclusivos a través de los genomas nuclear y mitocondrial que están implicados en la etiología de la enfermedad mitocondrial en el ser humano.

La enfermedad mitocondrial **primaria** (de base genética), reconocida en conjunto como el grupo de enfermedades metabólicas congénitas más frecuente, presenta una prevalencia mínima combinada de 1/4.300 individuos en todos los grupos etarios. Además, la disfunción mitocondrial **secundaria** está ampliamente implicada en la patogenia de una serie de enfermedades complejas, desde el síndrome metabólico hasta la lesión por isquemia y reperfusión después de un ictus, llegando a las enfermedades neurodegenerativas. La incapacidad para satisfacer las demandas de alta energía de los órganos en las enfermedades mitocondriales puede manifestarse clínicamente en forma de discapacidades graves del neurodesarrollo, cardiacas, miopáticas, renales, hepáticas, endocrinas, inmunitarias, gastrointestinales, auditivas y de la visión, así como una inestabilidad metabólica global con acidosis láctica (fig. 106.2) (v. tablas 105.2 y 105.3). El fenotipo puede variar en la mayoría de los trastornos mitocondriales en función de la edad del paciente o del gen o la variante génica concreta. Algunos de los

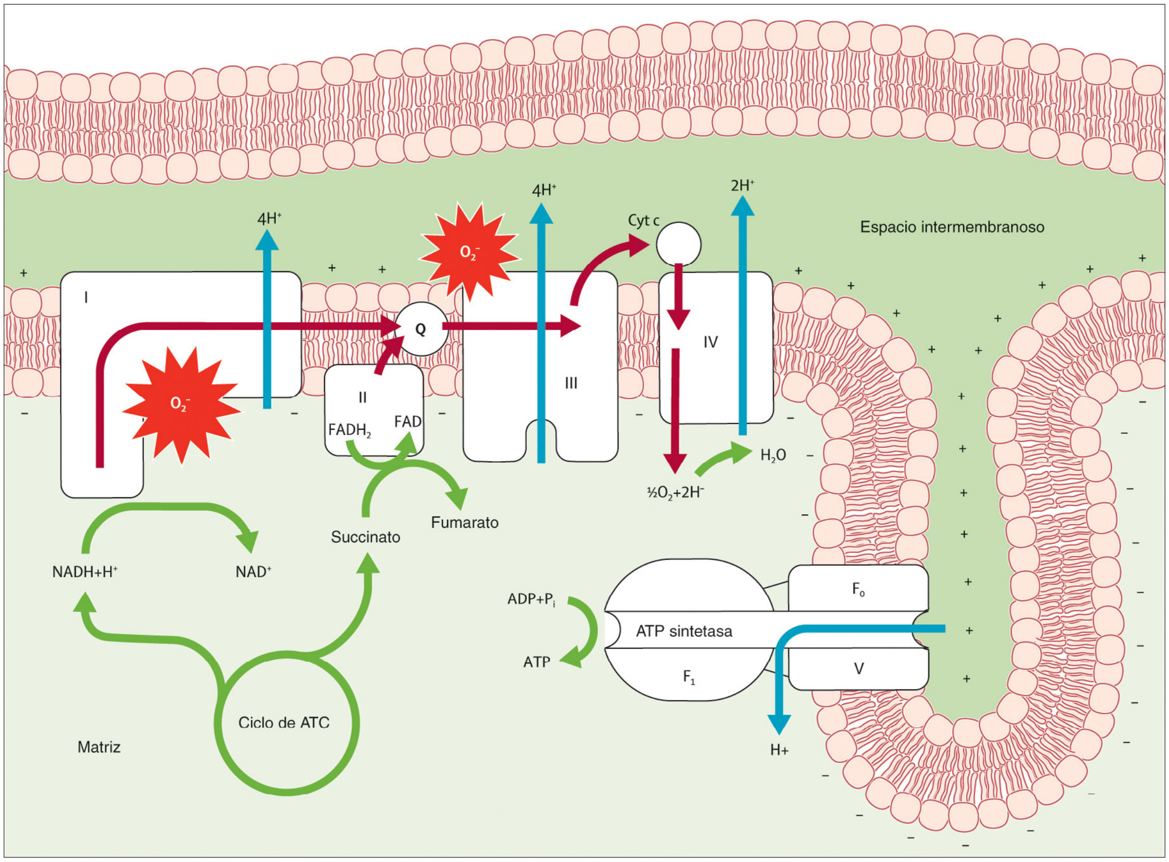

Fig. 106.1 **Cadena de transporte de los electrones.** La cadena de transporte de los electrones consta de 4 complejos proteicos (I-IV) acoplados a un quinto complejo (V), no relacionado, la sintetasa de ATP. En conjunto, estos cinco complejos se conocen como cadena respiratoria y son la localización donde se produce la fosforilación oxidativa (OXPHOS) para generar energía. La cadena de transporte acepta electrones desde el NADH (complejo I) o el $FADH_2$ (complejo II) que se han producido por glucólisis, la formación del acetil-coenzima A y el ciclo de los ATC *(flechas verdes)*. Los electrones fluyen de un complejo a otro *(flechas rojas)* gracias al potencial redox de cada complejo y a la pérdida de una pequeña cantidad de energía al moverse a través de la cadena. Tres de los cuatro complejos actúan como bombas impulsadas por el flujo de electrones, desplazando a los iones H^+ desde la matriz al espacio intermembranoso *(flechas azules)*. Este bombeo aumenta el gradiente de concentración y genera una fuerza electroquímica que utiliza la ATP sintetasa para producir ATP. En condiciones normales, esta maquinaria proporciona casi todo el ATP (90%) de la célula. Sin embargo, una pequeña proporción de electrones escapa de la cadena de transporte de electrones, incluso en condiciones normales, y puede reaccionar con oxígeno y con los complejos I y III para formar superóxido (O_2^-). ADP, difosfato de adenosina; ATC, ciclo de los ácidos tricarboxílicos; ATP, trifosfato de adenosina; Cyt c, citocromo c; FADH2, 1,5-dihidro-flavina adenina dinucleótido; NADH, nicotinamida dinucleótido; Pi, fosfato inorgánico; Q, coenzima Q. *(Adaptada de Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, Thornton C: Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain,* Lancet Neurol *13(2):217-232, 2014.)*

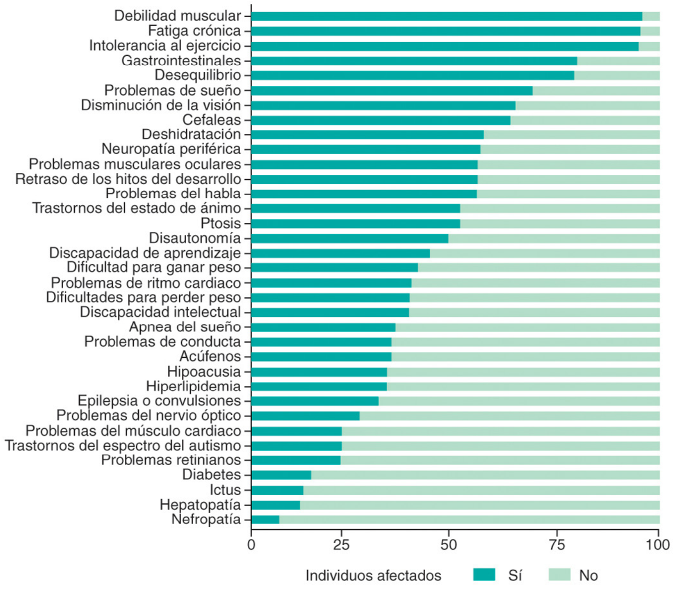

Fig. 106.2 **Síntomas experimentados por una cohorte de individuos con enfermedad mitocondrial.** La frecuencia de los síntomas experimentados, referida por el autoinforme RDCRN de la cohorte, revelaba debilidad muscular, fatiga crónica, intolerancia al ejercicio, desequilibrio y problemas gastrointestinales entre los cinco más frecuentes. *(Modificada de Zolkipli-Cunningham Z, Xiao R, Stoddart A, et al: Mitochondrial disease patient motivations and barriers to participate in clinical trials.* PLoS ONE *13(5):e0197513 [fig. 2].)*

síndromes clínicos de enfermedad mitocondrial particularmente frecuentes que se manifiestan en los niños son el síndrome de Leigh (para el que hay más de 90 genes causales), el síndrome de agotamiento del ADNmt (MDS, para el que hay docenas de genes causales), los síndromes de deleción del ADNmt (Pearson, Kearns Sayre), la acidosis láctica primaria y el déficit de piruvato deshidrogenasa. Aproximadamente el 90% de los niños presentan características clínicas comunes que consisten en fatiga, intolerancia al ejercicio, debilidad, problemas gastrointestinales, ataxia y retraso del desarrollo. Así pues, las enfermedades mitocondriales se manifiestan en todas las especialidades médicas y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial pueden experimentar con frecuencia una *odisea diagnóstica*, tanto desde el punto de vista clínico como genético. Su amplia heterogeneidad fenotípica, sin un biomarcador común (el GDF-15 puede servir para la detección selectiva al estar elevado en algunas miopatías mitocondriales, afectando en particular a deleciones o agotamiento del ADNmt, junto con acidosis láctica), plantea un reto para alcanzar con facilidad y exactitud un **diagnóstico clínico** de los trastornos mitocondriales en numerosos ámbitos médicos. Del mismo modo, su extensa heterogeneidad genética, que implica a etiologías conocidas en más de 300 genes nucleares y en los 37 genes del AND mitocondrial (ADNmt), probablemente con docenas a cientos de genes patológicos nucleares a la espera de ser descubiertos, puede condicionar que el **diagnóstico genético** preciso de un individuo concreto sea sumamente difícil. La incertidumbre diagnóstica puede complicarse aún más por la escasa correlación entre genotipo y fenotipo y por la variabilidad de las presentaciones clínicas de los trastornos génicos individuales, la elevada heterogeneidad del locus (es decir, múltiples genes diferentes causantes de enfermedad) para fenotipos clínicos similares, la penetrancia incompleta para algunos trastornos génicos, la variabilidad de los factores estresantes vitales o de las exposiciones ambientales que pueden agravar la enfermedad del niño, y los aspectos biológicos singulares de la herencia materna para el subgrupo de enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones del ADNmt.

¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE UNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL?

Dada la incapacidad para generar energía celular, las enfermedades mitocondriales pueden afectar a cualquier sistema orgánico a cualquier edad (v. fig. 106.2). La enfermedad mitocondrial debe sospecharse ante la presencia de síntomas clásicos o si aparecen síntomas inexplicados en tres o más órganos no relacionados. Los individuos pueden debutar con una amplia gama de síntomas, como fatiga, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, ictus metabólicos, convulsiones, miocardiopatía, arritmias, discapacidades del desarrollo o cognitivas, autismo, diabetes mellitus, otras endocrinopatías (suprarrenales, tiroideas), disautonomía y trastornos autoinmunitarios, así como deterioros auditivos, visuales, del crecimiento, hepáticos, gastrointestinales (GI) o funcionales renales. Aunque los pacientes pueden tener uno o algunos de estos síntomas y una evolución fluctuante de la enfermedad en términos de gravedad de la sintomatología, la mayoría de los que padecen una enfermedad mitocondrial primaria suelen desarrollar síntomas *progresivos*. Un estudio de pacientes con enfermedades mitocondriales demostraba un promedio de 16 síntomas significativos clínicamente diferentes por paciente, con un intervalo de 7-35. Para poder establecer el diagnóstico es sumamente útil reconocer que la mayoría de los síntomas de la enfermedad mitocondrial implican problemas *funcionales,* más que estructurales.

Al considerar a la enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial, resulta de gran ayuda realizar varios estudios de **cribado analíticos** de características bioquímicas comunes de la enfermedad mitocondrial y de otros trastornos solapados, tanto de base como si se manifiestan durante una enfermedad aguda o durante un periodo de descompensación. Los estudios de cribado metabólicos sanguíneos constan de un panel bioquímico completo, un hemograma completo con fórmula diferencial, un análisis cuantitativo de aminoácidos en plasma, un análisis de carnitina (perfil de acilcarnitina total, libre), amoniaco, creatina cinasa y pruebas para manifestaciones secundarias frecuentes de enfermedad mitocondrial (p. ej., cribado tiroideo, perfil de lipoproteínas, hemoglobina A_{1c}). Los estudios de cribado metabólicos en orina abarcan los análisis de orina, el análisis cuantitativo de ácidos orgánicos en orina y el análisis cuantitativo de aminoácidos en orina. También debe tenerse en cuenta el cribado de trastornos congénitos de la glucosilación o de carencias vitamínicas, las cuales pueden tener características clínicas solapadas con la enfermedad mitocondrial en algunos casos. La acidemia láctica no es ni sensible ni específica para una enfermedad mitocondrial primaria, pero los hallazgos analíticos sugestivos de enfermedad mitocondrial primaria incluyen elevaciones de las concentraciones sanguíneas de lactato, piruvato, del cociente lactato:piruvato, alanina, cociente de alanina:lisina (>3) y de alanina a la suma de fenilalanina y tirosina (>4), y del hiato aniónico. Otras alteraciones bioquímicas sugestivas de enfermedad mitocondrial pueden ser el deterioro secundario de la oxidación de los ácidos grasos con elevación de ácidos dicarboxílicos en el perfil de la acilcarnitina, el aumento de aminoácidos de cadena ramificada y de prolina en el análisis de aminoácidos en plasma, el aumento de los intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico y de la excreción de lactato en el análisis de ácidos orgánicos en orina, y la aminoaciduria generalizada en el análisis de aminoácidos en orina. El factor 15 de crecimiento y diferenciación **(GDF-15)** puede ser una prueba de cribado útil en los casos de miopatías por un agotamiento mitocondrial.

De forma parecida, cuando se plantea una enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial, es importante realizar otras **evaluaciones clínicas** para establecer con minuciosidad el fenotipo del paciente para los rasgos prevalentes o sumamente mórbidos y potencialmente modificables de la enfermedad mitocondrial. Dado que numerosos individuos con enfermedad mitocondrial desarrollan problemas con su *visión* (disminución de la agudeza visual que no puede corregirse con gafas, fotofobia o nictalopía con disminución de la visión periférica asociada a patología retiniana o atrofia óptica, oftalmoplejía, ptosis), *audición* (hipoacusia neurosensitiva para frecuencias altas) y su *corazón* (arritmias, bloqueos de conducción, miocardiopatía), está indicada una evaluación meticulosa de la afectación de estos sistemas de alta energía. La valoración **neurológica** es esencial, ya que numerosos pacientes con enfermedad mitocondrial experimentan una amplia disfunción del sistema nervioso *central* (ictus metabólico cortical o en la sustancia gris profunda, incluyendo a los ganglios basales, el mesencéfalo y/o el tronco encefálico, cambios en la sustancia blanca, convulsiones, ataxia, trastornos del movimiento, migrañas, cambios cognitivos), *periférico* (neuropatía axonal sensitivomotriz) o *autónomo*; las pruebas de imagen cerebral (RM), la espectroscopia de resonancia magnética (ERM) y en ocasiones el electromiograma o los estudios de la velocidad de conducción nerviosa (EMG/VCN) pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Una valoración formal de la **fisiología del ejercicio** puede resultar de utilidad para cuantificar y asesorar a los pacientes sobre su capacidad para realizar un ejercicio y su seguridad, ya que algunas características concretas (p. ej., disminución de la capacidad máxima del Vo_2) sugieren una disfunción mitocondrial cuantificable. El estudio del **sueño** puede ser de utilidad en individuos con disfunción del sueño, ya que sus trastornos pueden imitar a síntomas de una enfermedad mitocondrial y los problemas del sueño son frecuentes y potencialmente tratables en la enfermedad mitocondrial. Los síntomas **gastrointestinales** son frecuentes y a menudo infradetectados en los pacientes con enfermedad mitocondrial, y normalmente consisten en un fallo de la motilidad de cualquier porción del aparato GI con reflujo, disfunción de

la deglución, retraso del vaciamiento gástrico, problemas de alimentación y/o de crecimiento, seudoobstrucción, malabsorción y estreñimiento. Las anomalías **endocrinas** también son frecuentes, pero poco apreciadas en muchos pacientes, e incluyen disfunción hipofisaria, suprarrenal, tiroidea y pancreática. El análisis meticuloso del fenotipo de los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial puede aportar cierta tranquilidad de que no están presentes aspectos clínicos frecuentes, y potencialmente tratables, de la enfermedad mitocondrial, aunque puedan aparecer con el tiempo o, por el contrario, si se detectan, aumentar la sospecha diagnóstica y dirigir la evaluación diagnóstica posterior.

HERENCIA DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

La enfermedad mitocondrial primaria puede deberse a variantes en los genes nucleares o en los genes del ADNmt que pueden heredarse desde uno de los progenitores o aparecer *de novo* en un individuo afectado. Así pues, todos los patrones de herencia *mendeliana* (autosómica recesiva, autosómica dominante, ligadas al cromosoma X) o *materna* (ADNmt) pueden observarse en las enfermedades mitocondriales (tabla 106.1). Es importante obtener un árbol genealógico de tres generaciones para subrayar el patrón de herencia específico potencial en una familia concreta. Los individuos con trastornos heredados del ADNmt pueden referir la existencia de familiares de su linaje materno (pueden estar afectados tanto personas del sexo femenino como del masculino, pero solamente los individuos afectados estarán conectados a través de la línea germinal femenina), con un amplio abanico de problemas funcionales en diferentes órganos, como migrañas, fatiga, intolerancia al ejercicio, ictus, diabetes mellitus, disfunción tiroidea, espectro del intestino irritable, trastornos del estado de ánimo o problemas de visión y audición. Los trastornos ligados al cromosoma X se presentan normalmente con síntomas solo en los varones, o son más graves, a través de mujeres sanas o mínimamente afectadas. Los trastornos **autosómicos recesivos** son frecuentes en la enfermedad mitocondrial pediátrica, y en particular en familias con consanguinidad, en las que una variante infrecuente en la población general se enriquece y se transmite por los linajes materno y paterno hasta convertirse en homocigotos en el probando afectado y afecta también a numerosos individuos en una generación concreta sin tener individuos afectados en las generaciones previas. Las variantes **autosómicas dominantes** pueden aparecer *de novo* o se transmiten desde uno de los padres al niño, aunque muchos trastornos pueden tener una penetrancia reducida, lo que puede condicionar que el trastorno genético se salte una generación. La identificación del patrón de herencia probable a través del análisis del árbol genealógico puede aportar información precisa de las evaluaciones diagnósticas genéticas a gran escala, como la secuenciación multigénica y los paneles de análisis de deleción/duplicación y de secuenciación del exoma o del genoma. El establecimiento de un diagnóstico genético correcto para la enfermedad mitocondrial en un individuo afectado es esencial para poder establecer un riesgo de recurrencia fiable y las opciones de estudio en una familia concreta, independientemente de que se haga en un embarazo futuro mediante muestras de vellosidades coriónicas (MVC, realizado normalmente a las 10-12 semanas de gestación) o mediante amniocentesis (realizada normalmente a las 16-20 semanas de gestación) o en el contexto de una fecundación *in vitro* (FIV) con un diagnóstico genético preimplantación (DGP) para una variante específica causante de la enfermedad.

Merecen una mención especial los aspectos singulares de la *herencia materna* que tipifican los trastornos del ADNmt. Se han identificado más de 300 variantes del ADNmt causantes de enfermedad, con una extensa variación en las manifestaciones y las características de la sintomatología. La mayoría de las variantes causantes de enfermedad solamente están presentes en un porcentaje de genomas del ADNmt de un individuo y el nivel de la mutación precisa (porcentaje) puede variar entre los diferentes tejidos del paciente y puede modificarse con el paso del tiempo, de modo que la gravedad se corresponde con los niveles de la mutación umbral que pueden ser difíciles de definir y que normalmente varían de un órgano a otro. El **haplogrupo**, una serie fija de variantes de secuencia en el genoma del ADNmt de cada individuo, también puede influir en la penetrancia o en la gravedad de la enfermedad del ADNmt. Cuando se identifica una variante de ADNmt novedosa o inusual en un paciente concreto, puede ser de gran ayuda emplear métodos de secuenciación de alta sensibilidad para comprobar los niveles de dicha mutación (cuya precisión de detección puede alcanzar niveles de mutación del 1%), en sus diferentes tejidos (sangre, orina, boca, células cutáneas, músculo), así como en tejidos de la madre o de parientes maternos con el fin de determinar con exactitud si puede ser la causa de la enfermedad en dicha familia. Las pruebas funcionales experimentales también pueden ser necesarias para caracterizar a fondo los efectos de una variante de ADNmt reconocida recientemente. Cuando no se sabe si una variante del ADNmt se ha heredado por vía materna o si ha aparecido *de novo*, el riesgo de recurrencia para la descendencia futura de su progenitor asintomático se estima en 1 de cada 25 (4%), aunque el riesgo de recurrencia empírico aumenta hasta 1 de cada 2 (50%) cuando la madre presenta síntomas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

El diagnóstico de la enfermedad mitocondrial se basa fundamentalmente en pruebas genéticas (análisis genómico), mientras que los cribados bioquímicos en sangre y orina y las pruebas tisulares invasivas suelen considerarse secundarias, o a veces no se necesitan en absoluto (fig. 106.3).

Cuando la evaluación clínica mediante anamnesis, como una revisión detallada de los sistemas; exploraciones físicas, neurológicas y dismórficas meticulosas; estudios de cribado bioquímicos basados en el árbol

Tabla 106.1 Categorías moleculares principales de los genes mitocondriales

COMPONENTE	GENOMA CAUSAL	EFECTOS DE LA MUTACIÓN GÉNICA	EJEMPLOS DE ENFERMEDAD
Subunidades enzimáticas de la cadena de transporte de electrones	Nuclear o ADNmt	Disminución del funcionamiento del complejo de la cadena de transporte de electrones	Déficit del complejo I Déficit del complejo II
Factores de acoplamiento de la cadena de transporte de electrones	Nuclear	Disminución del acoplamiento del complejo enzimático de la cadena de transporte de electrones	Déficit del complejo III Déficit del complejo IV Déficit del complejo V
Cofactores de la cadena de transporte de electrones	Nuclear	Disminución del funcionamiento de la cadena de transporte de electrones	Déficit de coenzima Q10 Defectos de grupos de sulfuro de hierro Déficit de lipoiltransferasa
Translación del ADNmt	Nuclear o ADNmt	Disminución de la translación de genes de ADN mitocondriales codificadores de proteína que conduce a una disminución del funcionamiento de enzimas de la cadena de transporte de electrones	Déficit de complejos de la fosforilación oxidativa combinada
Mantenimiento del ADNmt	Nuclear	Aumento en el número de errores en el ADN mitocondrial que conduce a una mayor presencia de mutaciones y deleciones puntuales, con la consiguiente disminución en la translación de subunidades de la cadena de transporte de electrones	Síndromes de agotamiento de ADN mitocondrial Trastornos de deleción múltiple del ADN mitocondrial
Fisión y fusión de la membrana mitocondrial	Nuclear	Aumento de mutaciones y deleciones puntuales del ADNmt; mitocondrias agrupadas y fragmentadas	Procesos asociados a *OPA1* Procesos asociados a *MFN2*

De McCormick EM, Muraresku CC, Falk MJ: Mitochondrial genomics: a complex field now coming of age. *Curr Genet Med Rep* 6:52–61, 2018 (Table 1, p. 57).

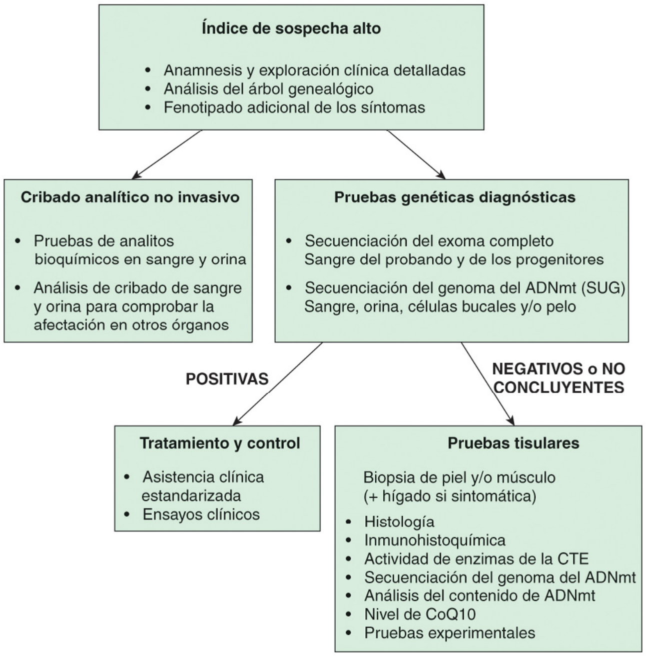

Fig. 106.3 Algoritmo diagnóstico para la sospecha de una enfermedad mitocondrial. *(De Muraresku CC, McCormick EM, Flak MJ: Mitochondrial disease: advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies.* Curr Genet Med Rep *6:62-72, 2018.)*

genealógico, la sangre o la orina; y evaluaciones clínicas de los fenotipos adicionales sugieren una enfermedad mitocondrial, pueden plantearse una serie de pruebas diagnósticas clínicas adicionales. Ante la ausencia de una etiología molecular conocida en un familiar afectado, las pruebas diagnósticas genéticas de primera línea pueden consistir en un panel centrado en cientos o miles de genes nucleares y en el genoma del ADNmt empleando metodologías de **secuenciación de última generación** (SUG) que detectan variantes de un único nucleótido y deleciones y duplicaciones génicas a mayor escala. Cuando dichas pruebas no sean reveladoras, puede plantearse una **secuenciación de la totalidad del exoma** (STE). El estándar asistencial radica inicialmente en la STE, que es más completa para los genes conocidos, no solo los que provocan enfermedad, sino que también puedan causar todas las enfermedades genéticas humanas. Los fundamentos de esta evolución en el enfoque de las pruebas diagnósticas incluyen a los factores siguientes:

1. Costes y tiempos de cambio completo crecientemente similares para los estudios de SUG masivamente paralelos basados en los paneles y en la STE.
2. La práctica habitual de los laboratorios diagnósticos genéticos de generar datos de STE para todas las pruebas solicitadas, pero evaluando y notificando solamente variantes en subgrupos de genes concretos cuando se solicitan pruebas basadas en paneles, dejando sin interpretar al resto de genes.
3. La secuencia del genoma del ADNmt no suele conllevar un coste adicional cuando se solicita una STE en sangre, pero puede tener que repetirse en el tejido sintomático (p. ej., músculo, hígado) para detectar variantes de ADNmt heteroplásmico que puedan no estar presentes en la sangre.
4. La utilidad de realizar la secuenciación simultánea de muestras del probando y de ambos progenitores *(pruebas en trio),* perseguidas normalmente con la STE, pero no con las pruebas basadas en paneles, permitiendo de este modo un análisis de segregación concurrente de variantes patogénicas sospechosas, así como la identificación rápida de variantes dominantes *de novo* en el probando.
5. La mejoría en el rendimiento de las pruebas del exoma comparadas con las de los paneles notificada cada vez con más frecuencia por los laboratorios diagnósticos clínicos, dada la naturaleza sumamente heterogénea de la enfermedad mitocondrial, el ritmo de cambio rápido en el reconocimiento de diagnósticos génicos *nuevos* antes de los paneles génicos establecidos obsoletos, y el elevado solapamiento fenotípico con enfermedades no mitocondriales.
6. La posibilidad de utilizar los datos en bruto de la STE (ya sea con fines experimentales o para un nuevo análisis en una fecha posterior por parte del laboratorio de diagnóstico clínico) para subrayar y/o identificar trastornos génicos «novedosos» que no hubieran sido identificados previamente o que estuvieran asociados a enfermedad en seres humanos.

La página de internet www.mseqdr.org es una fuente comunitaria de enfermedad mitocondrial accesible al público con el fin de centralizar el tratamiento de todas las enfermedades mitocondriales y ampliar los conocimientos de los genes y las variantes a través de ambos genomas. La secuenciación del exoma, incluyendo al ADNmt, puede llegar a identificar la etiología genética definitiva de una enfermedad mitocondrial, al menos en el 60% de los pacientes con sospecha alta, reduciendo la odisea diagnóstica a la que se someten muchos pacientes, desde décadas o años a meses.

Las pruebas diagnósticas basadas en tejidos han disminuido su frecuencia como estudio de primera línea en los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial, aunque mantienen su utilidad clínica en algunos casos, como: 1) en el contexto de un deterioro rápido de la situación clínica cuando no se dispone de pruebas genéticas en el momento oportuno; 2) cuando una variante de relevancia incierta identificada en las pruebas genómicas tenga consecuencias bioquímicas poco claras, y 3) cuando la secuenciación genómica no informativa en la sangre en un individuo con miopatía o síntomas musculares susciten la posibilidad de otros procesos patológicos que puedan evidenciarse mediante estudios histológicos, microscopia electrónica, inmunohistoquímica o pruebas tisulares enzimáticas. Además, algunas enfermedades mitocondriales solo se evidencian mediante pruebas diagnósticas basadas en tejidos. Entre ellas destacan los trastornos de deleción del ADNmt (que afectan típicamente a varios miles de nucleótidos) no presentes en la sangre y que causan **oftalmoplejía externa progresiva** (OPEP) o un trastorno del espectro del **síndrome de Kearns-Sayre** (SKS), así como trastornos de deleción del ADNmt específicos de tejidos concretos (músculo o hígado) (p. ej., disminución del contenido tisular de ADNmt) que confirman una fisiopatología mitocondrial en un paciente en concreto y subrayan la probabilidad de un gen nuclear de base causante de dicha enfermedad, ya que el mantenimiento del ADNmt exige la presencia de proteínas codificadas por genes nucleares. El análisis muscular para valorar la capacidad de fosforilación oxidativa de la CR integrada exige el análisis de una biopsia de músculo fresca, que solamente está disponible en un número muy limitado de laboratorios en todo el mundo, mientras que los análisis de la actividad **enzimática de la cadena de transporte de electrones** constituyen la referencia estándar para evaluar una disfunción mitocondrial en una muestra de tejido previamente congelada, enviada a menudo a otros lugares para su análisis diagnóstico. Las biopsias cutáneas son útiles para establecer líneas celulares de fibroblastos en los que pueden realizarse clínicamente estos mismos estudios de la función mitocondrial. En caso de detectarse, las anomalías pueden ser reveladoras de un tipo concreto de trastorno mitocondrial, aunque no todas las enfermedades mitocondriales pueden expresarse o detectarse mediante análisis cutáneos. Así pues, cuando las pruebas en fibroblastos no sean reveladoras, es posible que se necesiten estudios tisulares invasivos. Las líneas celulares de los fibroblastos, y en ocasiones las líneas celulares linfoblastoides en sangre, también proporcionan una fuente mínimamente invasiva para poder realizar otros análisis enzimáticos clínicos, así como la validación génica de enfermedades novedosas y modelos terapéuticos experimentales.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

No existen terapias eficaces para las enfermedades mitocondriales primarias y secundarias, ya que se sabe bastante poco acerca de las anomalías bioquímicas y fisiológicas que contribuyen a la diversidad de sus manifestaciones clínicas. La complejidad clínica y la imprecisión de la definición o de los conocimientos de los fenotipos bioquímicos de los diferentes subtipos de enfermedades mitocondriales han dificultado a los médicos la aplicación o la monitorización de terapias dirigidas para la enfermedad de la CR. Existen *cócteles mitocondriales* de vitaminas y suplementos que constan de vitaminas (B_1, B_2, C), antioxidantes (CoQ_{10}, ácido lipoico, vitamina E) y modificadores metabólicos (creatina, L-carnitina, L-arginina, ácido folínico). Aunque se desconoce la eficacia, la toxicidad y la dosis óptima de estos fármacos y todavía no se han evaluado objetivamente en pacientes con enfermedades de la CR, siguen prescribiéndose empíricamente con la esperanza de que potencien la función enzimática residual de la CR o que extingan a los metabolitos tóxicos que supuestamente se acumulan en la disfunción de la CR, aparte de la mejoría del bienestar mencionada por los propios pacientes. Sin embargo, la prestación de estas terapias ha adoptado a menudo una estrategia universal de adaptación a cualquier objetivo, ignorando la variación inherente en los subtipos de enfermedad mitocondrial primaria, las manifestaciones de los tejidos concretos y los factores patogénicos principales, como las alteraciones metabólicas y de señalización predominantes que ocurren en las diferentes subclases de enfermedad.

Aunque la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado aún una terapia para cualquier enfermedad mitocondrial, los adelantos moleculares han permitido diseñar terapias seleccionadas para avanzar desde una etapa fundamentalmente teórica, empírica y en gran medida ineficaz, a un horizonte prometedor de intervenciones racionales, personalizadas y eficaces. En un número creciente de enfermedades mitocondriales diagnosticadas hay intervenciones que suponen la instauración o la evitación de medicaciones concretas (corticosteroides, ácido valproico, fenitoína, barbitúricos, propofol en infusión prolongada más allá de 30-60 minutos, ciertos anestésicos, estatinas, betabloqueantes, amiodarona, inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos), así como la administración de cofactores o dietas y regímenes de cribado para la mejoría clínica progresiva de manifestaciones modificables. Las terapias generales para el **síndrome de Leigh,** como la L-arginina y la citrulina, pueden evitar o revertir las secuelas de un ictus metabólico. Las terapias nutricionales en estos trastornos están adaptadas a genes concretos de la enfermedad, como la tiamina y la biotina para la enfermedad del *SLC19A3*, el ubiquinol para la enfermedad del *PDSS2* (déficit de CoQ_{10}) y la tiamina y la dieta cetogénica para el déficit de *PDHA1* (piruvato deshidrogenasa). El establecimiento del diagnóstico molecular preciso puede salvar la vida al evitar el ayuno y medicamentos tóxicos para las mitocondrias, o anestésicos generales en subgrupos de enfermedades mitocondriales concretas, mejorando el riesgo de recurrencia mediante asesoramiento y prevención, permitiendo un cribado dirigido de las complicaciones médicas comunicadas y, en algunos casos, proporcionando los cofactores o las vitaminas necesarias que, de otra manera, no se habrían tenido en cuenta. Asimismo, las metodologías reproductivas que están surgiendo en algunos países para la prevención de la enfermedad mitocondrial, como las **tecnologías de sustitución mitocondrial** (TSM), solo deben tenerse en cuenta en el contexto de variantes patogénicas heredadas del ADNmt. Finalmente, la capacidad para identificar molecularmente a los pacientes con enfermedad mitocondrial primaria ha permitido diseñar un número creciente de ensayos terapéuticos clínicos que actualmente están en fase de planificación o en marcha para una amplia gama de síntomas que aparecen en las enfermedades mitocondriales primarias (v. www.clinicaltrials.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 107

Mucopolisacaridosis

Jürgen W. Spranger

Las mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias progresivas causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos ácidos). Los *glucosaminoglucanos* (GAG) son hidratos de carbono complejos de cadena larga, compuestos por ácidos urónicos, aminoazúcares y azúcares neutros. Los GAG más importantes son el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato, el heparán sulfato, el dermatán sulfato, el queratán sulfato y el hialuronano. Estas sustancias son sintetizadas y, con la excepción del hialuronano, se unen a proteínas para formar *proteoglucanos,* elementos fundamentales de la base del tejido conectivo y de las membranas celulares y nucleares. La degradación de los proteoglucanos comienza con la eliminación proteolítica del núcleo de proteínas seguida de la degradación por pasos de la molécula de GAG. Los defectos en esta degradación debidos a la ausencia o a la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas mutadas resultan en la acumulación intralisosómica de fragmentos de GAG (fig. 107.1). En la célula se acumulan lisosomas distendidos, que interfieren en la función celular y producen el patrón característico de alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas (tabla 107.1 y fig. 107.2). Dentro de estos patrones pueden reconocerse enfermedades que se desarrollan a partir de la acumulación intracelular de diferentes productos de degradación (tabla 107.2). En general, los defectos en la degradación del heparán sulfato se asocian más estrechamente con **defectos mentales**, y las alteraciones de la degradación del dermatán sulfato, los condroitín sulfatos y el queratán sulfato con **anomalías mesenquimales**. La expresión variable de una entidad concreta se debe a las mutaciones alélicas y a la diferente actividad residual de las enzimas mutadas. Por ejemplo, las mutaciones alélicas del gen que codifica la L-iduronidasa pueden dar lugar a una **enfermedad de Hurler** grave (síndrome de Hurler) con mortalidad precoz o a una **enfermedad de Scheie** leve (síndrome de Scheie) que únicamente se manifiesta con limitaciones en la motilidad articular, alteraciones esqueléticas leves y opacidades corneales.

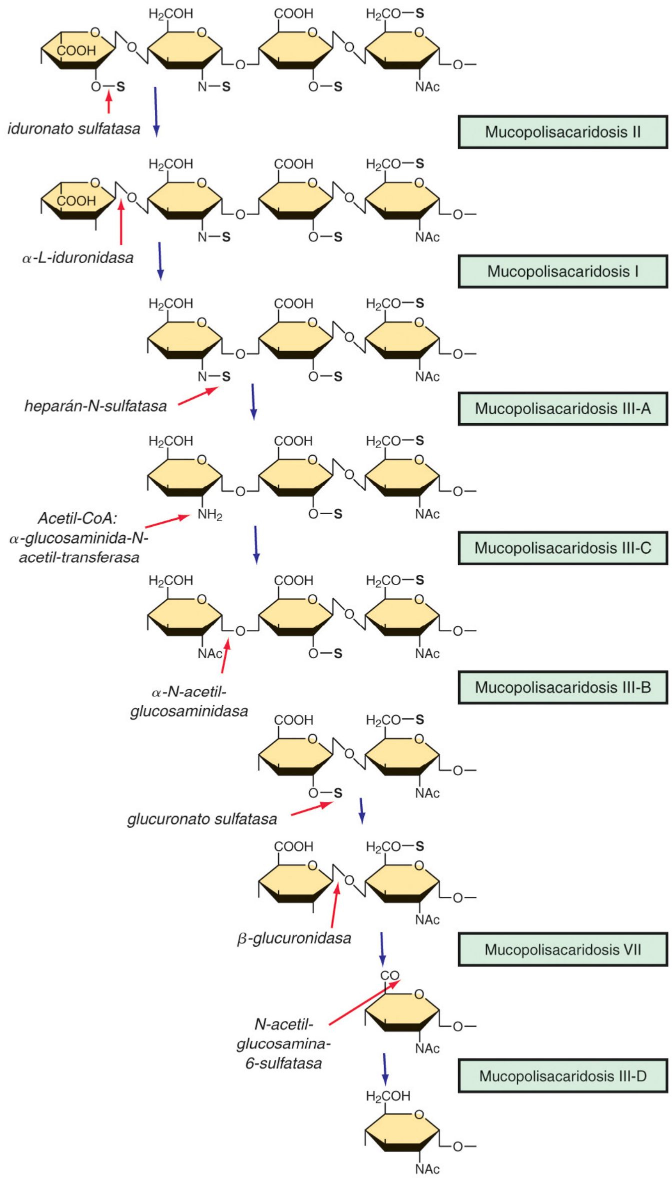

Fig. 107.1 **Degradación del heparán sulfato y mucopolisacaridosis resultantes del déficit de enzimas individuales.** Algunas de las enzimas también participan en la degradación de otros glucosaminoglucanos (no se muestra).

Las mucopolisacaridosis son enfermedades autosómicas recesivas, con la excepción de la **enfermedad de Hunter**, que es recesiva ligada al cromosoma X. Su prevalencia al nacer varía entre 1,2/100.000 nacimientos (EE.UU.) y 16,9/100.000 nacimientos (Arabia Saudí). El subtipo más frecuente en EE.UU. es la MPS-III, seguida de la MPS-I y la MPS-II.

ENTIDADES CLÍNICAS

Mucopolisacaridosis I

La mucopolisacaridosis I (MPS-I) se debe a mutaciones del gen *IUA* localizado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la α-L-iduronidasa. El análisis de mutaciones ha revelado 2 alelos principales, W402X y Q70X, que representan más de la mitad de los alelos de la MPS-I en la población de raza blanca. Las mutaciones que introducen codones de parada con la consiguiente ausencia de enzima funcional (alelos nulos), y en la homocigosidad o la heterocigosidad compuesta, dan lugar al síndrome de Hurler. Otras mutaciones se presentan en un solo paciente o en unos pocos.

El déficit de α-L-iduronidasa produce una gran cantidad de cuadros clínicos, desde el síndrome de Hurler grave hasta el síndrome de Scheie leve, que

representan los extremos de un espectro clínico amplio. Las mutaciones sin sentido homocigotas producen MPS-I graves, mientras que en las mutaciones con cambio de sentido es más probable que se conserve cierta actividad enzimática residual, lo que da lugar a formas más leves del síndrome.

Síndrome de Hurler

La forma de Hurler de la MPS-I (**MPS I-H**) es una enfermedad progresiva grave con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de vida. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer, pero a menudo presenta hernias inguinales y los defectos en las pruebas auditivas neonatales pueden ser los primeros signos. El diagnóstico suele establecerse entre los 6 y los 24 meses con signos de hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, aumento del perímetro craneal, rigidez articular, talla baja y displasia esquelética. La miocardiopatía aguda se observa en algunos lactantes menores de 1 año. La mayoría de los pacientes tienen infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores y los oídos, respiración ruidosa y secreción nasal abundante y persistente. La valvulopatía cardiaca, especialmente con incompetencia de las válvulas mitral y aórtica, aparece regularmente, al igual que el estrechamiento de las arterias coronarias. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, especialmente durante el sueño, puede precisar traqueostomía. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, la infección respiratoria y las complicaciones cardiacas son las causas más habituales de muerte (tabla 107.3).

La mayoría de los niños con síndrome de Hurler desarrollan habilidades lingüísticas muy limitadas debido a la discapacidad intelectual, la hipoacusia combinada, neurosensorial y conductiva, y la macroglosia. También presentan dilatación ventricular progresiva con hipertensión intracraneal causada por hidrocefalia comunicante. La opacificación corneal, el glaucoma y la degeneración retiniana son frecuentes. En las radiografías se observa la displasia esquelética característica, conocida como **disostosis múltiple** (figs. 107.3 y 107.4). Los cambios radiológicos más precoces consisten en el engrosamiento de las costillas y los cuerpos vertebrales ovoides. Entre las alteraciones esqueléticas (aparte de las que se exponen en las figuras) se encuentra la trabeculación irregular de las diáfisis de los huesos largos con metáfisis y epífisis irregulares. Al progresar la enfermedad, aparece macrocefalia, con engrosamiento de la bóveda craneal, cierre prematuro de las suturas lambdoidea y sagital, órbitas poco profundas, ensanchamiento con forma de J de la silla turca y espaciamiento anómalo de los dientes con quistes dentígeros.

Tabla 107.1 Patrón de reconocimiento de las mucopolisacaridosis

	TIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS						
MANIFESTACIONES	**I-H**	**I-S**	**II**	**III**	**IV**	**VI**	**VII**
Discapacidad intelectual	+	–	±	+	–	–	±
Rasgos faciales toscos	+	(+)	+	+	–	+	±
Opacidades corneales	+	+	–	–	(+)	+	±
Visceromegalia	+	(+)	+	(+)	–	+	+
Estatura baja	+	(+)	+	–	+	+	+
Contracturas articulares	+	+	+	–	–	+	+
Disostosis múltiple	+	(+)	+	(+)	+	+	+
Inclusiones leucocitarias	+	(+)	+	+	–	+	+
Mucopolisacariduria	+	+	+	+	+	+	+

I-H, síndrome de Hurler; I-S, síndrome de Scheie; II, síndrome de Hunter; III, síndrome de Sanfilippo; IV, síndrome de Morquio; VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; VII, síndrome de Sly.

+, presencia de manifestaciones; –, ausencia de manifestaciones; ±, presencia posible de manifestaciones; (+), manifestación leve.

Síndrome de Hurler-Scheie

El fenotipo clínico de la forma de Hurler-Scheie de la MPS-I (**MPS I-H/S**) es *intermedio* entre los síndromes de Hurler y Scheie y se caracteriza por afectación somática progresiva, que comprende disostosis múltiples con escasa o nula disfunción intelectual. El inicio de los síntomas se suele producir entre los 3 y los 8 años. Es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta. La afectación cardiaca y la obstrucción de las vías respiratorias superiores contribuyen a la morbilidad clínica. Algunos pacientes tienen espondilolistesis, que puede causar una compresión de la médula espinal.

Síndrome de Scheie

La forma de Scheie de la MPS-I (**MPS I-S**) es un trastorno comparativamente más leve caracterizado por rigidez articular, valvulopatía aórtica, opacificación corneal y disostosis múltiple leve. El inicio de los síntomas significativos suele tener lugar después de los 5 años y el diagnóstico se realiza entre los 10 y los 20 años. Los pacientes con síndrome de Scheie tienen una inteligencia y una estatura normales, pero padecen una afectación articular y ocular significativa. A menudo aparece un síndrome del túnel carpiano. Entre los síntomas oftalmológicos se incluyen opacificación corneal, glaucoma y degeneración retiniana. En algunos casos surge una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias que causa apnea del sueño y requiere traqueostomía.

Fig. 107.2 **Pacientes con varios tipos de mucopolisacaridosis.** MPS-I: síndrome de Hurler, paciente de 3 años; MPS-II: síndrome de Hunter, paciente de 12 años; MPS-III: síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años; MPS-IV: síndrome de Morquio, paciente de 10 años; MPS-VI: síndrome de Maroteaux-Lamy, paciente de 15 años.

Tabla 107.2 Mucopolisacaridosis: aspectos bioquímicos, moleculares y clínicos

TIPO DE MPS	EPÓNIMO	HERENCIA	GEN CROMOSOMA	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DÉFICIT ENZIMÁTICO	ANÁLISIS	CÓDIGO MIM
I-H	Pfaundler-Hurler	AR	*IDUA* 4p16.3	Fenotipo Hurler grave, retraso mental, opacidad corneal, muerte generalmente antes de los 14 años	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	252800 607014
I-S	Scheie	AR	*IDUA* 4p16.4	Rigidez articular, opacidad corneal, valvulopatía aórtica, inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	607016
I-HS	Hurler-Scheie	AR	*IDUA* 4p16.4	Fenotipo intermedio entre I-H y I-S	α-L-iduronidasa	L,F,Ca,Vc	607015
II	Hunter	RLX	*IDS* Xq27.3-28	Curso grave similar a I-H pero con córneas transparentes. Curso leve: características menos pronunciadas, manifestación tardía, supervivencia hasta la edad adulta con retraso mental leve o ausente	Iduronato sulfato sulfatasa	S,F,LA,Ca,Vc	309900
IIIA	Sanfilippo A	AR	*SGSH* 17q25.3	Problemas de conducta, trastornos del sueño, agresividad, demencia progresiva, dismorfismo leve, pelo tosco, córneas transparentes Supervivencia posible hasta la edad adulta	Heparán-S-sulfamidasa	L,F,Ca,Vc	252900 605270
IIIB	Sanfilippo B	AR	*NAGLU* 17q21		*N*-acetil-α-D-glucosaminidasa	S,F,Ca,Vc	252920
IIIC	Sanfilippo C	AR	*HGSNAT* 8p11.21		Acetil-CoA: glucosaminida *N*-acetiltransferasa	F,Ca	252930
IIID	Sanfilippo D	AR	*GNS* 12q14		*N*-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa	F,Ca	252940 607664
IVA	Morquio A	AR	*GALNS* 16q24.3	Enanismo con tronco corto, opacidades corneales tenues, displasia ósea característica; altura final <125 cm	*N*-acetil-galactosamina-6-sulfato sulfatasa	L,F,Ca	253000
IVB	Morquio B	AR	*GLB1* 3p21.33	Igual que IVA, pero más leve; altura en adultos >120 cm	β-galactosidasa	L,F,Ca,Vc	253010 230500
VI	Maroteaux-Lamy	AR	*ARSB* 5q11-q13	Fenotipo de Hurler con opacidad corneal importante, pero inteligencia normal; expresión leve, moderada o grave en diferentes familias	*N*-acetil-galactosamina-α-4-sulfato sulfatasa (arilsulfatasa B)	L,F,Ca	253200
VII	Sly	AR	*GUSB* 7q21.11	Variable, desde hidropesía fetal hasta dismorfismo leve; inclusiones granulocitarias densas	β-glucuronidasa	S,F,Ca,Vc	253220
IX	Déficit de hialuronidasa	AR	*HYAL1* 3p21.3	Masas periarticulares, sin fenotipo de Hurler	Hialuronidasa 1	S	601492
MPSMS	MPS más síndrome	AR	*VPS33A*	Fenotipo de Hurler leve, déficit cognitivo, organomegalia, displasia, pancitopenia, insuficiencia renal, atrofia óptica, muerte precoz	Sin déficit de enzimas lisosómicas		617303

AR, autosómica recesiva; Ca, células amnióticas cultivadas; F, fibroblastos cultivados; L, leucocitos; LA, líquido amniótico; MIM, Mendelian Inheritance in Man Catalogue; RLX, recesiva ligada al X; S, suero; Vc, vellosidades coriónicas.

La valvulopatía aórtica es frecuente y en algunos pacientes es preciso sustituir esta válvula.

Mucopolisacaridosis II

El **síndrome de Hunter (MPS-II)** es un trastorno que se transmite ligado al cromosoma X y se debe al déficit de iduronato-2-sulfatasa. El gen *IDS* está localizado en el cromosoma Xq28. Se han identificado mutaciones puntuales del gen *IDS* en alrededor del 80% de los pacientes con MPS-II. En el resto de los pacientes se han encontrado deleciones o reordenaciones importantes del gen *IDS*, que suelen asociarse con un fenotipo clínico más grave. Como las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, el síndrome de Hunter se manifiesta casi exclusivamente en varones. Sin embargo, se ha observado en algunas mujeres, lo que se explica por la inactivación sesgada del cromosoma X que porta el gen normal.

La importante heterogeneidad molecular explica el extenso espectro clínico del síndrome de Hunter. Los pacientes con MPS-II grave cursan con síntomas similares a los del síndrome de Hurler, excepto por la ausencia de opacificación corneal y la progresión algo más lenta del deterioro somático y del sistema nervioso central (SNC). Los rasgos faciales toscos, la talla baja, la disostosis múltiple, la rigidez articular y la discapacidad intelectual

Tabla 107.3 Análisis de la frecuencia de los síntomas en pacientes con MPS-I de 2 o menos años de vida

SÍNTOMAS/COMPLICACIONES	PORCENTAJE DE PACIENTES CON SÍNTOMAS
Rasgos faciales toscos	98
Valvulopatía	95
Opacidades corneales	90
Hepatomegalia	84
Obstrucción de las vías respiratorias altas → AOS	82
Cifosis en giba	75
Contracturas articulares	72
Hernia	70
Disostosis múltiple	70
Deterioro cognitivo	60
Macroglosia	60
Esplenomegalia	60
Obstrucción de la trompa de Eustaquio → otitis media	55
Displasia de cadera	42
Genu valgo	38
Hiperreactividad de las vías respiratorias	37
Escoliosis	35
Síndrome del túnel del carpo	25
Pie cavo	18
Glaucoma	10
Insuficiencia cardiaca	3
Cor pulmonale	2

AOS, apnea obstructiva del sueño.

De Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al: Mucopolysaccharidosis type I newborn screening: best practices for diagnosis and management, *J Pediatr* 182:363-370, 2017 (Table 1, p 364).

se manifiestan entre los 2 y los 4 años de vida. En algunos pacientes se observan pápulas cutáneas agrupadas. Los pacientes asiáticos y africanos pueden presentar manchas mongólicas extensas desde el nacimiento, lo que puede ser un marcador precoz de la enfermedad. El depósito en las células gastrointestinales (GI) puede originar diarrea crónica. La hidrocefalia comunicante y la paraplejía espástica pueden deberse al engrosamiento meníngeo. En los pacientes con afectación grave, la afectación neurológica extensa y de progresión lenta suele preceder a la muerte, que generalmente sobreviene entre los 10 y los 15 años de vida.

Los pacientes con la forma leve poseen una esperanza de vida normal o casi normal, mínima afectación del SNC y una progresión más lenta del deterioro somático, con conservación de la función cognitiva en la edad adulta. Se han descrito supervivencias hasta los 65 y los 87 años de vida, y algunos pacientes han tenido descendencia. Las características somáticas son semejantes a las del síndrome de Hurler, pero más leves, con una velocidad de progresión mucho más reducida. La altura de los adultos puede superar los 150 cm. La afectación de las vías respiratorias, la valvulopatía cardiaca, la alteración de la audición, el síndrome del túnel carpiano y la rigidez articular son habituales y pueden causar una pérdida funcional significativa, tanto en la variante leve como en la grave.

Mucopolisacaridosis III

El **síndrome de Sanfilippo (MPS-III)** comprende 4 tipos reconocidos (IIIA-IIID) clínicamente similares, pero con heterogeneidad genética. Cada tipo se debe al déficit de una enzima diferente implicada en la degradación del heparán sulfato (v. fig. 107.1). En la tabla 107.2 se enumeran los genes que codifican a estas enzimas.

El síndrome de Sanfilippo se caracteriza por una degeneración grave y de progresión lenta del SNC, con enfermedad somática leve. El inicio de los síntomas clínicos suele producirse entre los 2 y los 6 años en un niño que previamente parecía normal. Los síntomas iniciales consisten en retraso del desarrollo cognitivo, hiperactividad con comportamiento agresivo, pelo áspero, hirsutismo, trastornos del sueño y hepatoesplenomegalia leve. El retraso en el diagnóstico de la MPS-III es frecuente por los síntomas físicos leves, la hiperactividad y la enfermedad neurológica de progresión lenta. En la mayoría de los casos, el deterioro neurológico grave aparece entre los 6 y los 10 años, acompañado de un deterioro rápido de las habilidades sociales y de adaptación. Los problemas graves del comportamiento, como alteraciones del sueño, hiperactividad descontrolada, rabietas, comportamiento destructivo y agresión física son frecuentes. La discapacidad intelectual profunda y los problemas del comportamiento suelen apreciarse en pacientes con una fuerza física normal, lo que dificulta especialmente su tratamiento.

Mucopolisacaridosis IV

El **síndrome de Morquio (MPS-IV)** está causada por el déficit de la *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa **(MPS-IVA)** o de la β-galactosidasa **(MPS-IVB)**. Ambas producen un defecto de la degradación del queratán sulfato. El gen que codifica la *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa es el *GALNS* y está localizado en el cromosoma 16q24.3 y el gen que codifica la β-galactosidasa, *GLB1,* se localiza en el cromosoma 3p21.33. Además de la endohidrólisis del queratán sulfato, la β-galactosidasa cataliza la hidrólisis del gangliósido G_{M1}, y la mayoría de las mutaciones del gen *GLB1* producen **gangliosidosis** generalizada, un conjunto de trastornos neurodegenerativos asociados con disostosis múltiple. La mutación W273L del gen *GLB1,* ya sea en estado homocigoto o heterocigoto compuesto, suele producir con frecuencia el síndrome de Morquio B.

Los dos tipos del síndrome de Morquio se caracterizan por enanismo con tronco corto, depósitos finos en la córnea, displasia esquelética diferente de la observada en otras mucopolisacaridosis y conservación de la inteligencia. La MPS-IVA suele ser más grave que la MPS-IVB. La altura de los adultos es menor de 125 cm en la primera enfermedad y mayor de 150 cm en la segunda. Sin embargo, la variabilidad en la expresión de ambos subtipos es elevada. La aparición de genu valgo, cifosis, retraso del crecimiento con tronco y cuello cortos y marcha de pato con tendencia a caerse constituyen los síntomas precoces de la MPS-IV. Otras manifestaciones extraesqueléticas son opacificación corneal leve, dientes pequeños con un esmalte anormalmente fino, formación frecuente de caries y, ocasionalmente, hepatomegalia y lesiones valvulares cardiacas. La inestabilidad de la apófisis odontoides y la laxitud ligamentosa están invariablemente presentes y pueden causar inestabilidad y subluxación atloaxoidea potencialmente mortal. El engrosamiento del tejido extradural anterior contribuye a la compresión medular. Es imperativa una valoración neurológica regular y de pruebas de imagen. El tratamiento quirúrgico de la columna vertebral cervical superior, generalmente mediante una fusión vertebral posterior antes del desarrollo de la mielopatía cervical, puede salvar la vida del paciente.

Mucopolisacaridosis VI

El **síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS-VI)** se debe a mutaciones del gen *ARSB,* localizado en el cromosoma 5q11-13, que codifica la *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B). Se caracteriza por una afectación somática de leve a grave, como se observa en la MPS-I, pero con una inteligencia conservada. La afectación somática de la forma grave de MPS-VI se caracteriza por opacificación corneal, rasgos faciales toscos, rigidez articular, cardiopatía valvular, hidrocefalia comunicante y disostosis múltiples. En la variante grave, el crecimiento puede ser normal durante los primeros años de vida, pero finalmente se detiene después de los 6-8 años. Las formas leves e intermedias del síndrome de Maroteaux-Lamy se confunden fácilmente con el síndrome de Scheie. La compresión medular por el engrosamiento de la duramadre en el canal cervical superior con la consiguiente mielopatía es frecuente en los pacientes con MPS-VI.

Mucopolisacaridosis VII

El **síndrome de Sly (MPS-VII)** se debe a mutaciones del gen *GUSB,* localizado en el cromosoma 7q21.11. Las mutaciones producen déficit de β-glucuronidasa, acumulación intracelular de fragmentos de GAG y un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas. La forma más grave se presenta como una **hidropesía fetal no inmunitaria** mortal y puede detectarse intraútero mediante ecografía. Algunos recién nacidos con afectación grave pueden sobrevivir algunos meses y presentar, o desarrollar, signos de enfermedad de depósito lisosomal, como engrosamiento cutáneo, visceromegalia y disostosis múltiple. Las formas menos graves de MPS-VII se presentan en los primeros años de vida con características de la MPS-I, pero una progresión más lenta. Las opacidades corneales son variables. Los pacientes en los que el trastorno se manifiesta después del cuarto año de vida presentan alteraciones esqueléticas o disostosis múltiple, pero su inteligencia es normal

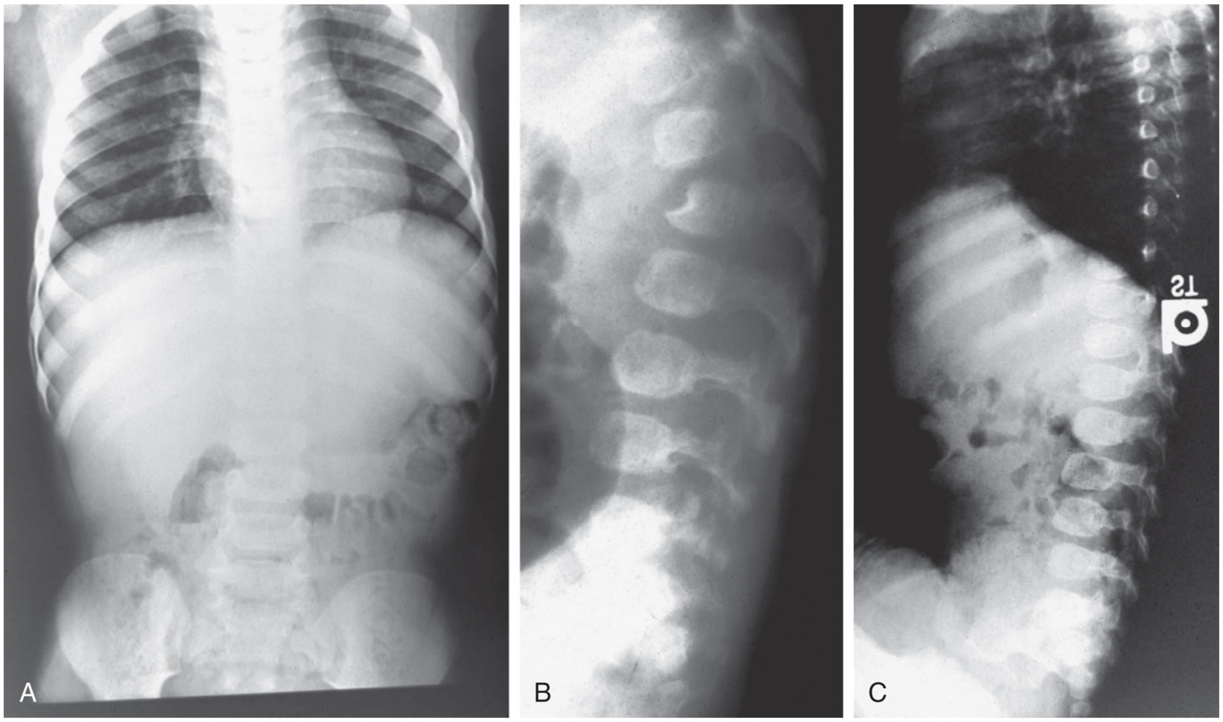

Fig. 107.3 Disostosis múltiple. **A,** Síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años: las costillas están ensanchadas. **B,** Síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años: cuerpos vertebrales de configuración ovoide, inmadura. **C,** Síndrome de Hurler, paciente de 18 meses: hipoplasia anterosuperior de la primera vértebra lumbar (L1) que confiere un aspecto en anzuelo.

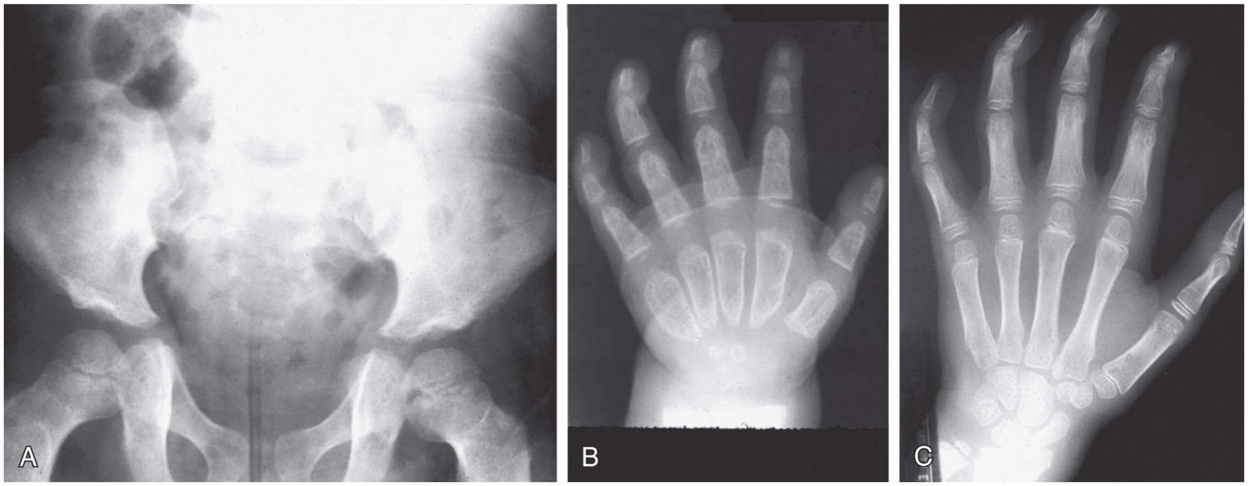

Fig. 107.4 Disostosis múltiple. **A,** Mucopolisacaridosis I-H, paciente de 10 años. Las porciones inferiores de los huesos ilíacos son hipoplásicas, lo que da lugar a rotación ilíaca y aplanamiento de la fosa acetabular. Los cuellos femorales se encuentran en posición de valgo. **B,** MPS I-H, paciente de 4 años. Los metacarpianos y las falanges son anormalmente cortos, anchos y deformados, con afilamiento proximal de los metacarpianos y falanges en forma de bala. La trabeculación ósea es tosca y las corticales se encuentran adelgazadas. **C,** MPS I-S, paciente de 13 años. Los huesos del carpo son pequeños y dan lugar a una configuración de los dedos en V. Los huesos tubulares cortos se encuentran bien formados. La flexión de las falanges media y distal II-V se debe a contracturas articulares.

y sus córneas suelen ser transparentes. Pueden diagnosticarse casualmente si en un frotis sanguíneo se observan inclusiones granulocíticas toscas.

Mucopolisacaridosis IX

La **MPS-IX** se debe a una mutación del gen *HYAL1,* localizado en el cromosoma 3p21.2-21.2, que codifica una de las 3 hialuronidasas. Los hallazgos clínicos en la única paciente conocida, una niña de 14 años, consistieron en nódulos periarticulares de tejido blando bilaterales, almacenamiento lisosómico de GAG en los histiocitos, signos de dismorfia craneofacial leve, talla baja, movimiento articular normal e inteligencia normal. Las únicas alteraciones radiográficas fueron la presencia de pequeñas erosiones en ambos acetábulos.

Síndrome de mucopolisacaridosis plus

En 13 niños del noreste de Siberia y en 2 niños turcos se observaron rasgos faciales toscos, organomegalia, disostosis múltiple, déficit cognitivo, aumento de mucopolisacariduria y una acumulación intracelular masiva de heparán sulfato. Otros hallazgos fueron atrofia óptica, calcificaciones intracerebrales, pancitopenia e insuficiencia renal. La mayoría falleció en los dos primeros años de vida por insuficiencia cardiorrespiratoria.

Las actividades de las enzimas lisosómicas fueron normales en los niños con MPS más síndrome. Este trastorno multisistémico autosómico recesivo se debe a mutaciones homocigotas del *VPS33A* que codifica a una proteína implicada en los procesos de fusión lisosomal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sospecha clínica de una MPS justifica un estudio radiológico. Las radiografías de tórax, columna vertebral, pelvis y manos pueden detectar signos de disostosis múltiple. La siguiente prueba diagnóstica es el estudio de la excreción urinaria de GAG. Las tiras reactivas semicuantitativas para la detección de un aumento de la excreción urinaria de GAG son rápidas y baratas, y son útiles para una evaluación inicial, pero están sujetas a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. El análisis cuantitativo de un solo GAG y/o de oligosacáridos mediante pruebas de detección con espectrometría de masas revela perfiles específicos de cada tipo en orina, suero, plasma y gotas de sangre seca.

En cualquier paciente con sospecha de una MPS debida a síntomas clínicos, resultados radiológicos y pruebas de detección de GAG en la orina, se debe confirmar el diagnóstico definitivo mediante un **análisis enzimático**. El suero, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos se usan como fuente de tejidos para medir las enzimas lisosómicas (v. tabla 107.2).

El análisis molecular suele realizarse mediante los paneles génicos apropiados. En muchas ocasiones, el tipo y la localización de la mutación están relacionadas con la evolución futura de la enfermedad y de este modo, tienen valor predictivo. La mutación específica también es necesaria si se considera un **diagnóstico prenatal** en células fetales para embarazos posteriores. La identificación de los portadores en el síndrome de Hunter, una enfermedad ligada al cromosoma X, requiere el análisis del gen *IDS* una vez que se conozca la mutación específica o la disposición cromosómica en la familia que se está estudiando. El análisis molecular prenatal se debe ofrecer a toda mujer portadora en la que se haya demostrado la presencia del gen *IDS* y que esté embarazada de un feto de sexo masculino. El riesgo de que se encuentre afectado es del 50%. Si el feto fuese de sexo femenino, su riesgo sería muy pequeño, pero no cero, como resultado de la inactivación sesgada del cromosoma X materno.

Existe un **cribado neonatal** para mucopolisacaridosis en gotas de sangre seca que es esencial para su detección precoz y su intervención terapéutica.

Las **mucolipidosis** y las **oligosacaridosis** se manifiestan con las mismas características clínicas y radiográficas que las mucopolisacaridosis. En estas enfermedades, la excreción urinaria de GAG no se encuentra elevada. Los rasgos faciales tipo Hurler, las contracturas articulares, la disostosis múltiple y el aumento de la excreción urinaria de GAG diferencian las mucopolisacaridosis de los trastornos congénitos de la glucosilación y de otras enfermedades neurodegenerativas o que cursen con enanismo.

TRATAMIENTO

El **trasplante de células madre hematopoyéticas** ha logrado una mejoría clínica significativa de la enfermedad somática en los pacientes con MPS I, II y VI (tabla 107.4). Entre sus efectos clínicos se encuentran el aumento de la supervivencia con resolución o mejoría del retraso del crecimiento, la hepatoesplenomegalia, la rigidez articular, el aspecto de la cara, los cambios cutáneos, la apnea obstructiva del sueño, la cardiopatía, la hidrocefalia comunicante y la hipoacusia. La actividad enzimática en el suero y la excreción urinaria de GAG se normalizan. Esto es cierto para la MPS I-H, II y III. Los pacientes con MPS-I trasplantados antes de los 9 meses de vida pueden mostrar un desarrollo cognitivo normal. El trasplante antes de los 24 meses y con un índice de desarrollo mental basal superior a 70 presentan un mejor pronóstico a largo plazo. El trasplante no mejora significativamente los resultados neuropsicológicos de los pacientes con MPS y deterioro cognitivo en el momento del trasplante. El trasplante temprano en los niños con MPS-II puede acompañarse del mismo efecto. El trasplante en la MPS-VI estabiliza o mejora las manifestaciones cardiacas, la postura y la movilidad articular. El trasplante de células madre no corrige las alteraciones oculares y esqueléticas.

La **terapia de sustitución enzimática** (TSE) con α-L-iduronidasa recombinante es un método aprobado para el tratamiento de los pacientes con MPS-I (tabla 107.4). Reduce la organomegalia, mejora el ritmo de crecimiento y la motilidad articular, y disminuye el número de episodios de apnea del sueño y la excreción urinaria de GAG. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no evita el deterioro de la función neurocognitiva. Por tanto, la TSE es adecuada para pacientes con afectación leve del SNC o para estabilizar las manifestaciones extraneurales en pacientes jóvenes antes del trasplante de células madre. La iduronato-2-sulfatasa recombinante es el tratamiento de elección para la MPS-II para mejorar las manifestaciones no nerviosas. La TSE con *GALNS* humano recombinante mejora la resistencia física, la función respiratoria y la actividad de la vida diaria de los pacientes con MPS-IV. Los mismos efectos se consiguen con la *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa recombinante en pacientes con MPS-VI.

La **terapia sintomática** se centra en las complicaciones respiratorias y cardiovasculares, la hipoacusia, el síndrome del túnel carpiano, la compresión medular, la hidrocefalia y otros problemas (tabla 107.5). La afectación multisistémica y la naturaleza progresiva de los síndromes de MPS suele obligar a una asistencia compleja en centros médicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 107.4 Tratamientos dirigidos a las causas inmediatas de las mucopolisacaridosis

TIPO DE MPS	TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA	COMENTARIOS
I	Sí	Laronidasa	La trayectoria del desarrollo depende del momento del trasplante. Efecto escaso sobre las manifestaciones del tejido conectivo. Sustitución enzimática inmediatamente después del diagnóstico
II	Sí	Idursulfasa	
III	No	No	Aplicación intratecal experimental de heparina-*N*-sulfatasa recombinante en la MPS-IIIS; reducción de sustratos por flavonoides
IV	Sí	Elosulfasa	Mejoría de las actividades diarias, Sin efecto sobre el crecimiento o la displasia esquelética
VI	Sí	Galsulfasa	Mejoría de las actividades diarias. Mejoría del crecimiento. Sin efecto sobre la displasia esquelética
VII	Sí	rhGUS	Estudio en fase 3 de Ultragenyx, 2016. Experiencia limitada por lo inusual del cuadro

Tabla 107.5 Tratamiento sintomático de las mucopolisacaridosis

PROBLEMA	PREDOMINANTEMENTE EN	TRATAMIENTO
NEUROLÓGICO		
Hidrocefalia	MPS I, II, VI, VII	Exploración del fondo de ojo, TC
Cefaleas crónicas	Todas	Derivación ventriculoperitoneal
Alteraciones de conducta	MPS-III	Tratamiento farmacológico conductual, en ocasiones TC, derivación ventriculoperitoneal
Alteraciones del ciclo sueño/vigilia	MPS-III	Melatonina
Crisis epilépticas	MPS I, II, III	Electroencefalograma, anticonvulsivantes
Inestabilidad atloidoaxoidea	MPS-IV	EEG, antiepilépticos
Compresión de la médula espinal	Todas	Laminectomía, escisión dural

Tabla 107.5 Tratamiento sintomático de las mucopolisacaridosis *(cont.)*

PROBLEMA	PREDOMINANTEMENTE EN	TRATAMIENTO
OFTALMOLÓGICO		
Opacidad corneal	MPS I, VI, VII	Trasplante corneal
Glaucoma	MPS I, VI, VII	Medicación, cirugía
Degeneración retiniana	MPS I, II	Luz nocturna
OÍDO, VÍAS RESPIRATORIAS		
Otitis media recurrente	MPS I, II, VI, VII	Tubos de ventilación
Alteraciones de la audición	Todas menos MPS-IV	Audiometría, ayudas auditivas
Obstrucción	Todas menos MPS-III	Adenoidectomía, amigdalectomía, tratamiento broncodilatador, CPAP, escisión con láser de las lesiones traqueales, traqueostomía
CARDIACO		
Valvulopatía cardiaca	MPS I, II, VI, VII	Profilaxis de endocarditis, recambio valvular
Insuficiencia coronaria	MPS I, II, VI, VII	Tratamiento médico
Arritmias	MPS I, II, VI, VII	Fármacos antiarrítmicos, marcapasos
ORAL, GASTROINTESTINAL		
Hipertrofia gingival, alteraciones dentarias	MPS I, II, VI, VII	Cuidado dental
Diarrea crónica	MPS-II	Modificación de la dieta, loperamida
MUSCULOESQUELÉTICO		
Rigidez articular	Todas menos MPS-IV	Fisioterapia
Debilidad	Todas	Fisioterapia, silla de ruedas
Falta de alineación grosera de huesos largos	Todas	Osteotomías correctoras
Síndrome del túnel carpiano	MPS I, II, VI, VII	Electromiografía, descompresión quirúrgica
ANESTESIA	Todas menos MPS-III	Evitar la luxación atloaxoidea, emplear videointubación laringoscópica angulada y tubos endotraqueales pequeños

EEG, electroencefalograma; CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Capítulo 108

Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

James C. Harris

Los trastornos hereditarios del metabolismo de purinas y pirimidinas engloban un amplio espectro de enfermedades con diferentes manifestaciones, entre las que figuran hiperuricemia, insuficiencia renal aguda, litiasis renal, gota, déficit neurológico inexplicable (crisis epilépticas, debilidad muscular, movimientos coreoatetoides y distónicos), discapacidad intelectual y del desarrollo, disostosis acrofacial, autolesiones compulsivas y agresión, comportamiento de tipo autista, anemia inexplicable, retraso del crecimiento, predisposición a infecciones recurrentes (inmunodeficiencia) y sordera. Cuando se diagnostique alguna de estas enfermedades, todos los miembros de la familia deben someterse a pruebas de cribado.

Las purinas y las pirimidinas forman la base de los *nucleótidos* y los *ácidos nucleicos* (ADN y ARN), por lo que participan en todos los procesos biológicos. Los nucleótidos metabólicamente activos están formados por bases purínicas que contienen nitrógeno heterocíclico (guanina y adenina) y pirimidínicas (citosina, uridina y timina): todas las células requieren un aporte equilibrado de purinas para su crecimiento y supervivencia. Las purinas constituyen la principal fuente de energía celular a través de la adenosina trifosfato (ATP) y las coenzimas básicas (nicotina adenina dinucleótido y su forma reducida) para la regulación metabólica y desempeñan un papel destacado en la transducción de señales (guanosina trifosfato [GTP], adenosina monofosfato cíclico, guanosina monofosfato cíclico). En la figura 108.1 se muestran los pasos iniciales de la biosíntesis del anillo de las purinas. Estas se forman principalmente a partir de fuentes endógenas y, en condiciones normales, las purinas de la dieta suelen desempeñar una función pequeña. El producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos es el ácido úrico (2,6,8-trioxipurina).

El *ácido úrico* no es un marcador específico de enfermedad, por lo que se debe determinar la causa de su elevación. La concentración sérica de ácido úrico en cualquier momento depende de la reserva de nucleótidos purínicos, que procede de la síntesis *de novo* de purinas, el catabolismo de los ácidos nucleicos tisulares y el aumento del recambio de las purinas preformadas. El ácido úrico es poco soluble y se debe excretar continuamente para evitar su acumulación tóxica en el organismo. El ácido úrico sérico de base se establece mediante el equilibrio de la actividad entre los transportadores secretores y de absorción de urato tanto en el riñón como en el intestino. La secreción y la absorción de urato están mediadas por grupos de transportadores diferentes y opuestos. La mayoría de los genes implicados en la variación de los valores sanguíneos de ácido úrico codifican a transportadores de urato o a proteínas reguladoras asociadas.

Así pues, la fracción de ácido úrico excretada por el riñón es el resultado de una interrelación compleja entre la secreción y la reabsorción por parte de transportadores específicos e inespecíficos del ácido úrico en el túbulo proximal, y esto determina la concentración de ácido úrico en el plasma. Como la excreción tubular renal es mayor en los niños que en los adultos, la concentración sérica de ácido úrico es menos fiable como indicador de su síntesis en los niños que en los adultos y, por lo tanto, puede ser necesario medir la concentración en orina para determinar una producción excesiva en ellos. El aclaramiento de una pequeña porción de ácido úrico se realiza por el aparato gastrointestinal (GI) (secreción biliar e intestinal). Debido a su escasa solubilidad en condiciones normales, el ácido úrico se halla cerca de los límites máximos tolerables y las pequeñas alteraciones en su producción o solubilidad o los cambios en la secreción pueden dar lugar a hiperuricemia y a la precipitación de cristales de urato monosódico en las extremidades (p. ej., dedos de las manos o de los pies), lo que define la **gota clínica**. En la insuficiencia renal, la excreción de urato está aumentada en las nefronas residuales y aparato GI. Una mayor síntesis de ácido úrico se observa en procesos malignos, el síndrome de Reye, el síndrome de Down, la psoriasis, la anemia drepanocítica, la cardiopatía cianótica congénita, la reposición de enzima pancreática, las glucogenosis (tipos I, III, IV y V), la intolerancia hereditaria a la fructosa y el déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa.

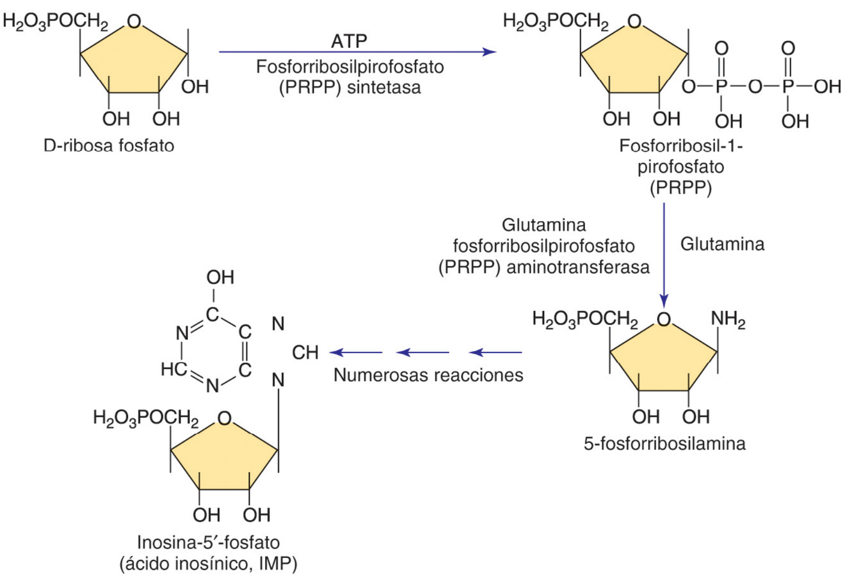

Fig. 108.1 Pasos iniciales en la biosíntesis del anillo de purina.

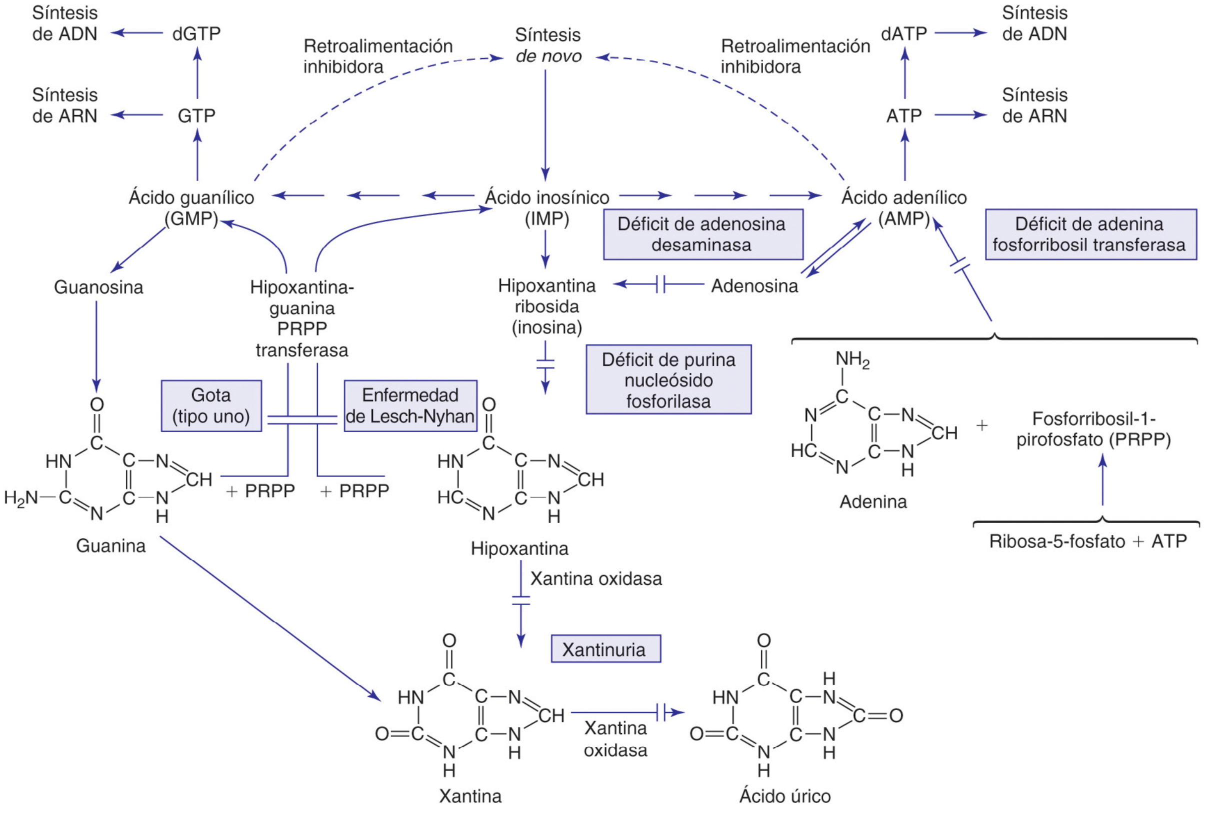

Fig. 108.2 Vías del metabolismo y la recuperación de purinas.

El metabolismo de las purinas y las pirimidinas se puede dividir en las vías biosintética, de recuperación y catabólica. La primera, o vía *de novo*, comprende una biosíntesis en múltiples pasos de estructuras de anillo fosforilado a partir de precursores como el CO_2, la glicina y la glutamina. Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos son producidos a partir de ribosa-5-fosfato y carbamil fosfato, respectivamente. La segunda, una vía de recuperación en un único paso, recupera bases purínicas y nucleósidos pirimidínicos procedentes de la ingestión o el catabolismo (figs. 108.2 y 108.3). En la síntesis *de novo*, los nucleósidos guanosina, adenosina, citidina, uridina y timidina se forman por la adición de ribosa-1-fosfato a las bases purínicas guanina y adenina y las pirimidínicas citosina, uracilo y timina, respectivamente. La fosforilación de estos nucleósidos da lugar a nucleótidos monofosfato, difosfato y trifosfato, así como a desoxinucleótidos, que se utilizan para la formación de ADN. En condiciones normales, la vía metabólica de recuperación predomina sobre la de biosíntesis, ya que la recuperación de nucleótidos ahorra energía a las células. Solo una pequeña fracción de los nucleótidos reciclados por el organismo cada día es degradada y excretada. La síntesis de nucleótidos es más activa en los tejidos con una velocidad elevada de recambio celular, como el epitelio intestinal, la piel y la médula ósea. La tercera vía es el catabolismo. En el ser humano, el ácido úrico es el producto

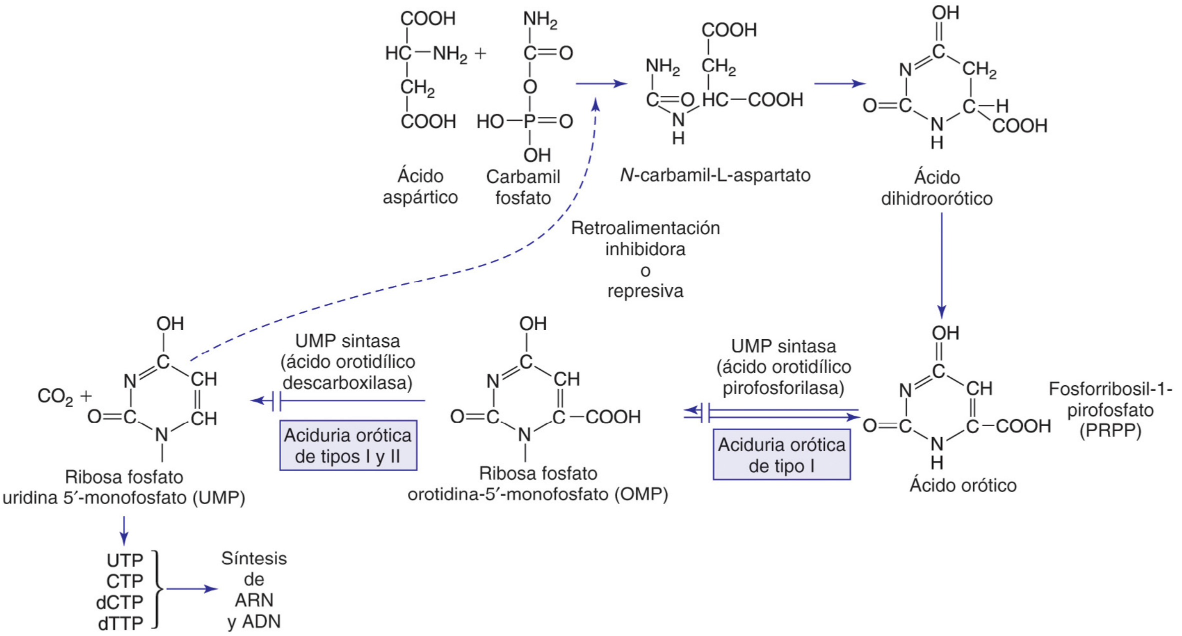

Fig. 108.3 Vías de biosíntesis de las pirimidinas.

final del catabolismo de las purinas, mientras que el de las pirimidinas origina productos intermedios del ciclo del ácido cítrico.

Los errores congénitos de la **síntesis de nucleótidos purínicos** comprenden un espectro de enfermedades de la fosforribosilpirofosfato sintetasa, entre las que se incluyen el déficit y la hiperactividad, el déficit de adenilosuccinato liasa y el déficit de 5-amino-4-imidazolcarboxamida (AICA) ribósido (AICA-ribosiduria). Las enfermedades por alteraciones del **catabolismo de purinas** comprenden el déficit de adenosina monofosfato (AMP) desaminasa muscular, el déficit de adenosina desaminasa, el déficit de purina nucleósido fosforilasa y el déficit de xantina oxidorreductasa. Los trastornos secundarios a anomalías en la vía de **recuperación de purinas** incluyen el déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y el déficit de adenina fosforribosiltransferasa (APRT).

La aciduria orótica hereditaria (déficit de uridina monofosfato sintetasa) es un error congénito de la **síntesis de pirimidina** que conduce a una excreción excesiva de ácido orótico en la orina. El déficit de dihidrorotato deshidrogenasa (síndrome de Miller), otro trastorno de la síntesis *de novo* de las pirimidinas, conduce paradójicamente a aciduria orótica. Otros trastornos de las pirimidinas dan lugar a anomalías del **catabolismo de pirimidina**, como el déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), el déficit de dihidropirimidinasa (DPH), el déficit de β-ureidopropionasa, el déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa y el déficit de timidina fosforilasa mitocondrial. El déficit de timidina cinasa 2 es un trastorno de la **vía de recuperación de pirimidina.**

GOTA

La gota se manifiesta con hiperuricemia, nefrolitiasis de ácido úrico y artritis inflamatoria aguda. La **artritis gotosa** se debe al depósito de cristales de urato monosódico que causan inflamación en las articulaciones y los tejidos periarticulares. La presentación más frecuente es la afectación monoarticular, de forma característica en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie. Los depósitos de cristales de urato monosódico se denominan *tofos* y pueden observarse en los puntos de inserción de los tendones en los codos, las rodillas y los pies o en el hélix del pabellón auricular. La **gota primaria** suele aparecer en varones de mediana edad y obedece principalmente a una disminución de la excreción renal de ácido úrico, a un consumo excesivo de purinas, alcohol o fructosa, o a una combinación de estos factores. La gota acompaña a cualquier enfermedad que cursa con una reducción del aclaramiento del ácido úrico: durante el tratamiento de procesos cancerosos o en casos de deshidratación, acidosis láctica, cetoacidosis, inanición, tratamiento diurético e insuficiencia renal. El exceso de purinas, el alcohol y la ingestión de fructosa aumentan la concentración de ácido úrico. En la mayoría de los casos se desconoce su etiología bioquímica y parece que se basa en polimorfismos genéticos, sobre todo de los transportadores de ácido úrico. La hiperproducción de purinas es una causa rara de gota primaria y se asocia con varios trastornos genéticos que se exponen más adelante. La **gota secundaria** es el resultado de otra enfermedad en la que existe una rápida destrucción tisular o recambio celular que conduce a un aumento de la formación o una disminución de la excreción de ácido úrico, o bien se asocia al uso de algunas clases de fármacos; por ejemplo, los diuréticos causan una disminución del volumen plasmático y pueden precipitar un cuadro de gota.

La gota debida a la **hiperproducción endógena de purinas** se relaciona con enfermedades hereditarias de 3 enzimas diferentes que causan hiperuricemia. Abarcan al espectro del déficit de HPRT (que comprende desde el déficit grave o síndrome de Lesch-Nyhan hasta el déficit parcial de HPRT), dos formas de hiperactividad de PP-ribosa-P sintetasa y la glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa). En los dos primeros trastornos, la base de la hiperuricemia es la hiperproducción de nucleótidos purínicos y ácido úrico, mientras que en el tercero es la síntesis excesiva de ácido úrico y la disminución de la excreción renal de urato. Las glucogenosis de los tipos III, V y VII se asocian a hiperuricemia inducida por el ejercicio debido a una utilización rápida del ATP y a la imposibilidad de regenerarlo de forma eficaz durante el ejercicio (v. cap. 105.1).

La **gota juvenil** se debe a la disminución de la excreción de purinas. La antigua terminología nefropatía hiperuricémica juvenil ha sido sustituida por el término más moderno (autosómico dominante) *enfermedad renal tubulointersticial* (ERTI). El término **ERTI-ERAU** (*enfermedad renal asociada a la uromodulina)* se emplea para la nefropatía quística medular de tipo 2 y se localiza en el cromosoma 16p11.2. Se debe a mutaciones de la uromodulina. Otros genes clasificados como formas de nefropatía hiperuricémica juvenil familiar son los de la renina y el factor nuclear hepático-1β. A diferencia de los tres trastornos hereditarios del metabolismo de las purinas ligados al cromosoma X y de la glucogenosis de herencia autosómica recesiva, estas enfermedades se heredan con un patrón autosómico dominante. La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar se asocia a una disminución de la fraccionada de ácido úrico. Aunque suele manifestarse normalmente entre la pubertad y la tercera década de la vida, se han notificado casos en la primera infancia. Se caracteriza por su inicio precoz, hiperuricemia, gota, nefropatía familiar y bajo aclaramiento de urato con respecto a la tasa de filtración glomerular. Afecta tanto a varones como a mujeres y se asocia a menudo a una disminución rápida de la función renal, que conduce a la muerte a menos que se diagnostique y se trate precozmente. Una vez identificada la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar, es de suma importancia su detección antes de que aparezcan los síntomas para identificar a los familiares asintomáticos con hiperuricemia y empezar el tratamiento para prevenir la nefropatía cuando esté indicado.

Genética

La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar-2 (HNFJ2; 613092) está causada por mutaciones en el gen de la renina (*REN;* 179820) localizado en el cromosoma 1q32. La HNFJ3 (614227) se localiza en el cromosoma 2p22.1-p21. La ERTI implica mutaciones del gen de la mucina (*MUC1*). La mutación de la uromodulina se sitúa en el cromosoma 16.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperuricemia se realiza con alopurinol o febuxostat (inhibidores de la xantina oxidasa) para disminuir la formación de ácido úrico y probenecid para aumentar el aclaramiento de ácido úrico en los pacientes con función renal normal y aumento de la ingestión de líquidos para disminuir la concentración de ácido úrico. Se recomienda también una dieta con bajo contenido en purinas y una reducción del peso y el consumo de alcohol y fructosa (ya que la fructosa reduce el aclaramiento de uratos y acelera la degradación de ATP en ácido úrico).

ANOMALÍAS DE LA RECUPERACIÓN DE PURINAS

Déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)

La **enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN)** es una enfermedad poco frecuente del metabolismo de las purinas ligada al cromosoma X que está causada por el déficit de HPRT. Normalmente, esta enzima está presente en todas las células del organismo, pero su concentración más elevada se halla en el cerebro, especialmente en los ganglios basales. La ELN se caracteriza por hiperuricemia, discapacidad intelectual, trastorno distónico del movimiento que puede acompañarse de coreoatetosis y espasticidad, habla disártrica y automordeduras compulsivas, que comienzan generalmente con la erupción de los dientes.

El espectro de la gravedad de las presentaciones clínicas es variable. La mayoría de las personas con ELN clásica tienen concentraciones bajas o indetectables de la enzima HPRT. El déficit parcial de esta enzima **(síndrome de Kelley-Seegmiller)** con más de un 1,5-2% de enzima se asocia a hiperproducción de purinas y disfunción neurológica variable (déficit neurológico de HPRT). El déficit de HPRT con actividad >8% muestra una hiperproducción de purina (y ácido úrico) pero con un funcionamiento cerebral aparentemente normal (hiperuricemia relacionada con HPRT), aunque pueden aparecer déficits cognoscitivos. Se han notificado casos de déficits cognoscitivos cualitativamente similares en casos de ELN y otras variantes de la enfermedad. Estas variantes tienen valores intermedios entre los observados en los pacientes con ELN y los controles en casi todas las determinaciones neuropsicológicas realizadas.

Genética

El gen *HPRT* se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (q26-q27). Se conoce la secuencia de aminoácidos completa de HPRT y está codificada por el gen *HPRT1* (aproximadamente 44 kb, 9 exones). La enfermedad afecta a varones; la aparición en mujeres es muy poco frecuente y se atribuye a una desactivación no aleatoria del cromosoma X normal. La ausencia de actividad de la HPRT conduce a un fracaso de la recuperación de la hipoxantina, la cual se degrada a ácido úrico. La incapacidad para consumir fosforribosilpirofosfato en la reacción de recuperación da lugar a un aumento de este metabolito, la cual impulsa la síntesis de purina *de novo*, condicionando una hiperproducción de ácido úrico. La producción excesiva de ácido úrico se manifiesta en forma de gota, que precisa tratamiento farmacológico (alopurinol). El déficit enzimático produce una acumulación de hipoxantina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero no de ácido úrico; el ácido úrico no se forma en el cerebro y no cruza la barrera hematoencefálica. La hiperuricemia o el exceso de hipoxantina no causan alteraciones del comportamiento, ya que los pacientes con déficit parcial de HPRT, las variantes con hiperuricemia, no se autolesionan y los lactantes con hiperuricemia aislada desde el nacimiento no presentan un comportamiento autolesivo.

Se calcula que la prevalencia de la enfermedad de Lesch-Nyhan clásica es de 1/100.000 a 1/380.000 habitantes en función del número de casos conocidos en EE.UU. No se conoce la incidencia de las otras variantes. Los pacientes con la forma clásica del síndrome no suelen sobrevivir más allá de la tercera década de vida por el compromiso renal o respiratorio. La duración media de la vida puede ser normal en caso de déficit parcial de HPRT sin afectación renal grave.

Anatomía patológica

En los estudios detallados mediante técnicas anatomopatológicas y microscopia electrónica de las regiones cerebrales afectadas no se han documentado anomalías cerebrales específicas. La RM pone de manifiesto una reducción de volumen de los ganglios basales. En 3 casos en los que se realizó la autopsia se detectaron anomalías en el metabolismo de los neurotransmisores. En los 3 casos, las concentraciones de HPRT eran muy bajas (<1% en tejido del núcleo estriado y 1-2% respecto a controles en el tálamo y la corteza cerebral). Existía una pérdida funcional del 65-90% de los terminales dopamínicos nigroestriados y mesolímbicos, aunque las células de la sustancia negra no mostraban una reducción de dopamina. Las principales regiones del cerebro afectadas son: núcleo caudado, putamen y núcleo *accumbens*. Se ha propuesto que los cambios neuroquímicos pueden acompañarse de alteraciones funcionales, debido posiblemente a una disminución de la arborización o ramificación de las dendritas más que a una pérdida de células. Una anomalía de los neurotransmisores se demuestra por las variaciones en ellos y sus metabolitos en el LCR y se confirma mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la función dopamínica. Se han documentado reducciones *in vivo* del transportador presináptico de dopamina en el núcleo caudado y el putamen de 6 pacientes.

Se desconoce el mecanismo por el cual la HPRT produce síntomas neurológicos y conductuales. Sin embargo, el metabolismo tanto de la hipoxantina como de la guanina está afectado y la adenosina y la GTP ejercen efectos importantes en los tejidos nerviosos. La relación funcional entre los nucleótidos purínicos y el sistema dopamínico se establece por medio de la recuperación de guanina por la HPRT para formar GTP; esto es fundamental para la actividad de la GTP ciclohidrolasa, el primer paso en la síntesis de pterinas y dopamina. En un estudio controlado que buscaba correlaciones entre la HPRT y la GPRT y la conducta, la GPRT mostraba una correlación mucho mayor que la HPRT en 13 de 14 parámetros del fenotipo clínico; entre ellas estaban la gravedad de la distonía, el deterioro cognitivo y anomalías de conducta. Estos hallazgos sugieren que la pérdida del reciclado de la guanina podría estar íntimamente relacionado con el fenotipo ELN/VLN que la pérdida del reciclado de la hipoxantina. Además, los pacientes con déficit hereditario de GTP ciclohidrolasa presentan características clínicas comunes con la ELN.

La reducción de dopamina en el cerebro se ha puesto de manifiesto en cepas de ratones mutantes con déficit de HPRT. La unión de la dopamina a su receptor causa activación (receptor D_1) o inhibición (receptor D_2) de la adenilciclasa. Ambos efectos sobre los receptores están mediados por las proteínas G (proteínas que fijan GTP) dependientes de la guanina difosfato en el intercambio guanina difosfato/GTP para la activación celular. Los sistemas de la dopamina y la adenosina también están relacionados a través del papel de la adenosina como factor neuroprotector en la prevención de la neurotoxicidad. La adenosina deriva del AMP, que depende de la recuperación de hipoxantina en el cerebro por la HPRT. Los agonistas de la adenosina simulan las acciones bioquímicas y conductuales de los antagonistas de la dopamina, mientras que los antagonistas del receptor de adenosina actúan como agonistas funcionales de la dopamina. Por tanto, se puede considerar que la ELN se origina en último término por la depleción de nucleótidos específicamente en el cerebro, que depende de la vía de recuperación de HPRT, y da lugar a depleción de dopamina y adenosina.

Manifestaciones clínicas

En el momento del nacimiento, los lactantes con ELN no tienen una disfunción neurológica evidente. Al cabo de varios meses, el retraso del desarrollo y los signos neurológicos se hacen manifiestos. Antes de los 4 meses de edad se aprecia hipotonía, vómitos recurrentes y dificultad con las secreciones. Hacia los 8-12 meses aparecen signos extrapiramidales, principalmente movimientos distónicos. En algunos pacientes, la espasticidad puede resultar evidente en este momento; en otros se manifiesta más adelante.

Generalmente, la función cognoscitiva suele presentar valores comprendidos en el intervalo leve a moderado de discapacidad intelectual, aunque algunos casos se encuentran en el límite bajo normal. La inteligencia global puede estar infraestimada debido a que los valores de las pruebas están influidos por la dificultad para realizarlas por las alteraciones del movimiento y el habla disártrica.

La edad de inicio de la autolesión oscila entre el primer año de vida y, en ocasiones, la adolescencia. Esta autolesión ocurre, aunque todas las funciones sensoriales, incluido el dolor, están intactas. Generalmente, el **comportamiento autolesivo** (CAL) comienza con el hecho de morderse a uno mismo, aunque con el tiempo surgen otros patrones de CAL. De forma característica, los dedos, la boca y la mucosa bucal están mutilados. Las mordeduras son intensas, causan lesiones tisulares y pueden provocar la amputación de los dedos y la pérdida importante de tejido alrededor de los labios. En ocasiones se debe realizar una extracción de los dientes primarios. El patrón de mordeduras puede ser asimétrico, con una lesión

más importante en la región izquierda o derecha del organismo. El tipo de comportamiento es diferente del observado en otras discapacidades intelectuales con autolesión. Pegarse y golpearse la cabeza son las manifestaciones iniciales más frecuentes en otros síndromes. La intensidad del CAL suele requerir la sujeción del paciente. Cuando se retiran las sujeciones, las personas con ELN pueden parecer aterrorizadas y suelen meterse el dedo en la boca. El paciente puede solicitar que se le apliquen las sujeciones para evitar los movimientos del codo; cuando se colocan o reemplazan las sujeciones, el paciente parece relajado y jovial. El habla disártrica causa problemas de comunicación interpersonal; sin embargo, los niños con mayor funcionalidad se pueden expresar por sí solos y participan en el tratamiento verbal.

La autolesión se presenta como un comportamiento compulsivo que el niño intenta controlar, pero que a menudo no puede resistir. Los niños más mayores pueden solicitar la ayuda de otras personas y avisarlas cuando se encuentran suficientemente bien para que les retiren las sujeciones. En algunos casos, este comportamiento se sigue de autolesiones deliberadas. Las personas con ELN también pueden mostrar un comportamiento agresivo compulsivo y lesionar a otras personas mediante pellizcos, agarres o golpes o mediante formas verbales de agresión. Después de esto, el paciente se disculpa explicando que este comportamiento está fuera de su control. Otras alteraciones del comportamiento consisten en golpearse la cabeza o las extremidades, meterse los dedos en los ojos y vómitos psicógenos.

Diagnóstico

La presencia de **distonía** junto con autolesión de la boca y los dedos indica una ELN. En los casos de déficit parcial de HPRT, el diagnóstico se fundamenta en una hiperuricemia aislada o en hiperuricemia y alteración distónica del movimiento. Las concentraciones séricas de ácido úrico que sobrepasan los valores de 4-5 mg/dl y un cociente de ácido úrico:creatinina en orina de 3:4 o mayor son muy sugestivos de déficit de HPRT, especialmente cuando se asocian a síntomas neurológicos. El diagnóstico definitivo requiere la realización de un análisis de la enzima HPRT en lisados de hematíes. Los pacientes con la variante clásica de la ELN tienen aproximadamente un 0% de actividad enzimática, mientras que los casos con las formas parciales muestran una actividad de entre el 1,5 y el 60%. El análisis de HPRT en fibroblastos cutáneos intactos ofrece una buena correlación entre la actividad enzimática y la gravedad de la enfermedad. Las técnicas moleculares se usan para secuenciar el gen e identificar a los portadores.

El diagnóstico diferencial engloba otras causas de hipotonía y distonía infantil. En un primer momento, los niños con ELN suelen ser diagnosticados erróneamente de una parálisis cerebral atetoide. Cuando se sospecha una parálisis cerebral en un niño con una evolución prenatal, perinatal y posnatal normal, se debe tener en cuenta la posibilidad de la ELN. El déficit parcial de HPRT se asocia a insuficiencia renal aguda en la infancia, por lo que el conocimiento de la posibilidad de este déficit parcial es de vital importancia. La prueba más sencilla para excluir la ELN o el déficit parcial es la determinación del cociente ácido úrico:creatinina en orina.

La comprensión de la alteración molecular ha conducido a un tratamiento farmacológico eficaz para la acumulación del ácido úrico y los tofos artríticos, la litiasis renal y la neuropatía. Sin embargo, la reducción del ácido úrico no influye por sí sola en los aspectos neurológicos y del comportamiento de la ELN. A pesar de recibir tratamiento para el aumento del ácido úrico desde el nacimiento, el comportamiento y los síntomas neurológicos no se modifican. La insuficiencia renal y la autolesión son las complicaciones más importantes de la ELN.

Tratamiento

El tratamiento médico de la ELN se centra en la prevención de la insuficiencia renal mediante farmacoterapia de la hiperuricemia con aumento de la ingesta de líquidos, alcalinización y alopurinol (o más a menudo, febuxostat). Se debe mantener una dieta baja en purinas y fructosa.

El tratamiento con **alopurinol** debe ser controlado porque la excreción urinaria de oxipurinas, como en todos los trastornos con hiperproducción, es sensible al alopurinol, lo que produce un aumento de la concentración urinaria de xantina, que es extremadamente insoluble. La automutilación puede reducirse a través de terapias del comportamiento y el uso de sujeción y/o la extracción de los dientes. El uso de fármacos para reducir la ansiedad y la espasticidad presenta resultados variables. El tratamiento farmacológico es sintomático y se centra en el control de la ansiedad, la estabilización del estado de ánimo y la reducción del comportamiento autolesivo. Aunque no existe un tratamiento farmacológico estandarizado, el diazepam puede ser útil para los síntomas de ansiedad, la risperidona para la conducta agresiva y la carbamazepina o la gabapentina para la estabilización del estado de ánimo. Cada una de estas medicaciones disminuye el CAL al ayudar a reducir la ansiedad y estabilizar el estado de ánimo. Se ha descrito que la *S*-adenosilmetionina **(SAMe),** que se cree que actúa contrarrestando la depleción de nucleótidos en el cerebro, reduce específicamente los episodios de autolesiones en algunos casos. Los estudios en animales han sugerido que los antagonistas del receptor de la D_1-dopamina, como el ecopipam, pueden suprimir la CAL. A pesar de la limitación de los datos, parece que el fármaco reduce la CAL en la mayoría de los pacientes, lo cual sugiere la necesidad de más estudios para establecer un régimen de dosificación adecuado y evaluar la toxicidad.

Varios pacientes han recibido un **trasplante de médula ósea** (TMO) basándose en la hipótesis de que la lesión del sistema nervioso central (SNC) obedece a una toxina circulante. En la actualidad no existen pruebas de que el TMO sea un tratamiento beneficioso; sigue siendo un tratamiento experimental y potencialmente peligroso. Dos pacientes recibieron exanguinotransfusiones parciales cada dos meses durante 3-4 años. La actividad de la HPRT eritrocitaria fue un 10-70% de la normal durante este periodo, pero no se observó una reducción de los síntomas neurológicos o conductuales. Se ha descrito el nacimiento de un varón normal tras un diagnóstico genético preimplantación satisfactorio y una fecundación *in vitro* para evitar la ELN.

En los programas terapéuticos se debe tratar tanto la motivación para la autolesión como sus bases biológicas. Sin embargo, las técnicas conductistas por sí solas, usando métodos de condicionamiento operante, no han demostrado ser adecuadas como tratamiento general. Aunque las **técnicas conductistas** han tenido algunos éxitos en la reducción de la autolesión, la dificultad de su generalización fuera de los límites experimentales limita esta estrategia y los pacientes pueden volver a su CAL previo en condiciones de estrés. Los métodos conductistas también se pueden centrar en la reducción del CAL mediante el tratamiento de la ansiedad fóbica asociada al hecho de estar sin sujeciones. Las técnicas más comunes son la desensibilización sistemática, la extinción y el reforzamiento diferencial de otros comportamientos (competitivos). Se ha recomendado tratar el estrés para ayudar a los pacientes a desarrollar mecanismos de afrontamiento más eficaces. Los pacientes con ELN no responden a electroshock ni a técnicas conductistas aversivas similares. Cuando se usan estos métodos aversivos se puede observar un aumento del comportamiento autolesivo.

La **sujeción** (día y noche) y las técnicas dentales son métodos empleados con frecuencia para prevenir la autolesión. El tiempo durante el que se aplica la sujeción se relaciona con la edad de inicio del comportamiento autolesivo. Los niños con ELN pueden participar en la toma de decisiones con respecto al uso y el tipo de sujeciones. El tiempo de aplicación de las sujeciones puede disminuirse con programas sistemáticos de tratamiento del comportamiento. A muchos pacientes se les extraen los dientes para evitar la autolesión. Otros usan protectores bucales diseñados por un dentista. La mayoría de los padres señalan que la reducción del estrés y el conocimiento de las necesidades del paciente son los factores más eficaces para disminuir el CAL. Las técnicas conductistas positivas de refuerzo del comportamiento apropiado son consideradas eficaces por casi la mitad de las familias.

La **estimulación cerebral profunda** del globo pálido interno anteroventral es una técnica que ha tratado con éxito la conducta autolesiva y ha conseguido mejorar la distonía en varios casos.

Déficit de adenina fosforribosiltransferasa (dihidroxiadeninuria)

La APRT, una enzima que participa en la recuperación de purinas, cataliza la síntesis de AMP a partir de adenina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PP-ribosa-P). La ausencia de esta enzima se traduce en la acumulación celular de adenina y en su oxidación como sustrato alternativo por medio de la xantina deshidrogenasa para formar **2,8-dihidroxiadenina**, que es extremadamente insoluble. El déficit de APRT está presente desde el nacimiento y se hace patente a partir de los 5 meses o de forma tardía hasta en la séptima década de la vida.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y presenta una notable heterogeneidad clínica. El gen *APRT* está localizado en el cromosoma 16q (16q24.3) y abarca 2,8 kb de ADN genómico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comprenden la formación de cálculos renales con cristaluria, infecciones urinarias, hematuria, cólicos renales, disuria e insuficiencia renal aguda. La presencia de manchas marrones en los pañales de los lactantes o de cristales de color marrón amarillento en la orina sugiere el diagnóstico. La 2,8-dihidroxiadenina es eliminada de manera eficaz por los

riñones, por lo que no se acumula en el plasma, pero precipita con rapidez en la luz renal.

Pruebas analíticas

Las concentraciones urinarias de adenina, 8-hidroxiadenina y 2,8-hidroxiadenina están elevadas, mientras que el ácido úrico plasmático es normal. El déficit puede ser completo **(tipo I)** o parcial **(tipo II);** este último se ha descrito en Japón. El diagnóstico se basa en la concentración de enzima residual en lisados eritrocíticos. Los cálculos renales, compuestos de 2,8-dihidroxiadenina, son radiotransparentes, blandos y se aplastan fácilmente. Estos cálculos no son distinguibles de los de ácido úrico mediante las pruebas rutinarias, por lo que es precisa la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), la luz ultravioleta (UV), la luz infrarroja, la espectrometría de masas, la cristalografía de rayos X o la electroforesis capilar para su diagnóstico, en especial para distinguirlos de los cálculos del déficit de HPRT.

Tratamiento

El tratamiento consiste en ingestión elevada de líquidos, restricción de las purinas en la dieta y alopurinol, que inhibe la conversión de adenina en sus metabolitos y previene la formación de más cálculos. Se debe evitar la alcalinización de la orina porque, a diferencia de lo que sucede con el ácido úrico, la solubilidad de la 2,8-hidroxiadenina no aumenta hasta que el pH es de 9. La **litotricia con ondas de choque** puede ser eficaz. El **pronóstico** depende de la función renal en el momento del diagnóstico. El tratamiento precoz es crítico para la prevención de los cálculos, ya que la insuficiencia renal grave acompaña a su reconocimiento tardío.

TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE LOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

Hiperactividad y déficit de la fosforribosilpirofosfato sintetasa

El fosforribosilpirofosfato **(PRPP)** es un sustrato que interviene esencialmente en la síntesis de todos los nucleótidos y es importante en la regulación de la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos. La enzima sintetasa **(PRPS)** produce PRPP a partir de ribosa-5-fosfato y ATP (figs. 108.1 y 108.2). El PRPP es el primer producto intermedio de la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos que conduce a la formación de inosina monofosfato y posteriormente de ATP y GTP.

Los trastornos genéticos de esta enzima afectan únicamente a la isoforma PRPS-1; no se han descrito mutaciones de la isoforma PRPS-2. Todos los trastornos de la PRPS-1 están ligados al cromosoma X y se dividen en defectos por «hiperactividad», que se presentan con 2 fenotipos (inicio infantil o juvenil temprano y una forma más leve con inicio juvenil tardío o al inicio de la vida adulta), y defectos por «déficit», un espectro de enfermedades que se diferencian clínicamente en función de su gravedad: síndrome de Arts, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5 y la sordera ligada al cromosoma X-2.

La hiperactividad de la enzima causa un aumento de la formación de PRPP en las células que se dividen. Dado que la PRPP aminotransferasa, la primera enzima de la síntesis *de novo* de purinas, no se satura fisiológicamente por el PRPP, aumenta la síntesis de los nucleótidos purínicos y, consecuentemente, la formación de ácido úrico. La hiperactividad de la PRPP sintetasa es uno de los pocos trastornos hereditarios en los que está aumentada la actividad enzimática. El defecto por hiperactividad de PRPS-1 de inicio en la lactancia o infantil temprano tiene consecuencias neurológicas graves acompañadas de hiperproducción de ácido úrico, mientras que los pacientes con la forma juvenil tardía o de aparición al inicio de la vida adulta no presentan clínica neurológica pero sí hiperproducción de ácido úrico.

El déficit de PRPS-1 produce una disminución de la síntesis de nucleótidos purínicos en los tejidos dependientes de la PRPS-1, como el cerebro, otros tejidos neurales y los pulmones.

Genética

Se han clonado y secuenciado tres ADN complementarios de PRPS diferentes. Dos formas, la PRPS-1 y la PRPS-2, están ligadas al cromosoma X, Xq22-q24 y Xp22.2-p22.3 (escapa a la inactivación del cromosoma X), respectivamente, y están expresadas ampliamente. El tercer locus se localiza en el cromosoma 7 humano y parece que solo se transcribe en los testículos. Por tanto, los defectos de la PRPS-1 se heredan ligados al cromosoma X y se presentan con cuadros de gravedad diferente. El trastorno por hiperactividad de **aparición tardía** se debe a una mayor transcripción del ARN mensajero normal, no habiéndose descubierto la causa de dicho aumento. El trastorno por hiperactividad de aparición temprana se debe a mutaciones que afectan a la regulación alostérica de la proteína que controla la inhibición por retroalimentación por fosfato inorgánico y dinucleótidos. Al mismo tiempo, estas mutaciones desestabilizan la proteína, por lo que en las células que no se dividen o que lo hacen lentamente, como las neuronas y los hematíes, la enzima se vuelve inactiva. Por el contrario, los fenotipos con déficit de PRPS-1 se deben a mutaciones que afectan directamente a la función enzimática, generalmente en el sitio de fijación del sustrato. Aunque el defecto está ligado al cromosoma X, debe descartarse en un niño o en un adulto joven de cualquier sexo con hiperuricemia y/o hiperuricosuria y con actividad de HPRT normal en eritrocitos lisados.

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas en los varones homocigotos afectados con la forma de hiperactividad de inicio temprano se incluyen signos de hiperproducción de ácido úrico que son evidentes en la lactancia o la primera infancia, así como retraso del desarrollo psicomotriz y sordera neurosensorial. Se ha descrito hipotonía, retraso de los principales acontecimientos del desarrollo motor, ataxia y comportamiento de tipo autista. Las mujeres portadoras heterocigotas también presentan gota y alteración de la audición. El tipo de inicio tardío se encuentra en varones que solo presentan hiperuricemia e hiperuricosuria, pero sin signos neurológicos. La forma más leve del déficit de PRPS-1 se manifiesta como hipoacusia poslingual progresiva en la **sordera ligada al cromosoma X-2** (DFN2). Las mutaciones más graves dan lugar al fenotipo de la enfermedad de **Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5**, que cursa con neuropatía periférica, problemas auditivos y atrofia óptica. Las mutaciones más graves de la PRPS-1 se observan en el **síndrome de Arts**, que también presenta neuropatía periférica y alteraciones del sistema inmunitario. Las mujeres no se encuentran afectadas, pero los varones homocigotos por lo general no han sobrevivido más allá de la primera década (fallecen típicamente por enfermedades pulmonares). El tratamiento con SAMe ha prolongado la supervivencia, aunque las patologías neurológicas, incluida la sordera, parecen no responder.

Aún se desconoce el mecanismo de los síntomas neurológicos, pero se cree que existe depleción de nucleótidos en los tejidos neurales, incluido el cerebro. Las alteraciones de la audición y la visión son típicas del déficit de PRPS-1, ya que la ausencia de esta enzima presumiblemente compromete estas funciones neurales tan dependientes de energía. El elevado nivel de transcripción de la PRPS-1 en los pulmones y la médula ósea también sugiere que su ausencia puede causar las infecciones pulmonares recurrentes que caracterizan el síndrome de Arts.

Pruebas analíticas

En la «hiperactividad» de la PRPS-1 (tanto en la presentación juvenil como en la de la edad adulta), la concentración sanguínea de ácido úrico puede estar muy elevada y la excreción de ácido úrico se encuentra aumentada. En el «déficit» de PRPS, la concentración de ácido úrico es normal y no se encuentra disminuida, probablemente porque la PRPS-2 proporciona la mayor actividad de síntesis de ácido úrico en el hígado y en otros órganos principales. El diagnóstico requiere medir la actividad de la PRPS-1 en hematíes y cultivos de fibroblastos. La forma con hiperactividad del adulto se debe diferenciar del déficit parcial de HPRT que afecta a la vía metabólica de recuperación, que también cursa con déficit neurológico leve o ausente acompañado de hiperuricemia.

Tratamiento

El tratamiento del déficit de PRPS, específicamente del síndrome de Arts, se ha realizado principalmente de modo experimental con SAMe, como suplemento dietético para corregir la depleción de purinas. Las purinas de la dieta generalmente no son absorbidas por el organismo, sino que son degradadas en ácido úrico en el intestino. Los suplementos con SAMe (comenzando con 20 mg/kg/día v.o.) han resultado eficaces para reducir de manera importante los episodios de hospitalización aguda de 2 hermanos con síndrome de Arts a lo largo de un periodo de 10 años. El tratamiento de la hiperactividad de la PRPS consiste en el control de la hiperuricemia con alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa, la última enzima de la vía catabólica de las purinas. La síntesis de ácido úrico está reducida y se reemplaza por hipoxantina, que es más soluble, y xantina. La dosis inicial de alopurinol en niños es de 10-20 mg/kg/24 horas y se debe ajustar para mantener las concentraciones normales de ácido úrico en plasma. El riesgo de formación de cálculos de xantina es similar al descrito en la ELN. Es necesario administrar una dieta con bajo contenido en purinas (sin vísceras, judías secas ni sardinas), un aporte elevado de líquido y alcalinizar la orina para establecer un pH urinario de 6-6,5. Estas medidas controlan la hiperuricemia y la nefropatía por urato, pero no modifican los síntomas neurológicos. No existe tratamiento conocido para las complicaciones neurológicas.

Déficit de adenilsuccinasa liasa (succinilpurinuria)

El déficit de adenilsuccinasa liasa es un déficit hereditario de la síntesis *de novo* de purinas en humanos. La adenilsuccinasa liasa es una enzima que cataliza 2 vías en la síntesis *de novo* y el reciclaje de los nucleótidos purínicos. Estas vías son la transformación de succinilaminoimidazol carboxamida ribótido (SAICAr) en aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR), en la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos, y la transformación de adenilsuccinato (S-AMP) en AMP, el segundo paso de la conversión de inosina monofosfato (IMP) en AMP en el ciclo de los nucleótidos purínicos. El déficit de adenilsuccinasa liasa causa una acumulación en orina, LCR y, en menor medida, en plasma de SAICAr y succiniladenosina (S-Ado), los derivados desfosforilados de la SAICAr y la S-AMP, respectivamente.

Genética

La succinilpurinuria se transmite con carácter autosómico recesivo; el gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.1-q13.2 y se han identificado aproximadamente 50 mutaciones génicas. En las pruebas analíticas se observa una elevación importante de succinilpurinas en la orina y el LCR, que normalmente son indetectables.

Manifestaciones clínicas

La variante **neonatal** mortal se presenta con una encefalopatía mortal. Las manifestaciones clínicas comprenden diferentes grados de retraso mental, acompañados generalmente por crisis epilépticas o comportamientos de tipo autista (escaso contacto ocular y conductas repetitivas). A menudo, las primeras manifestaciones de esta enfermedad son las crisis epilépticas neonatales y la encefalopatía epiléptica infantil grave. Otros pacientes muestran una discapacidad intelectual moderada o grave, asociada en ocasiones a retraso del crecimiento e hipotonía muscular. Una niña presentaba una discapacidad intelectual leve. La variante del déficit de adenilsuccinasa liasa con retraso mental profundo se denomina **tipo I** y la variante con discapacidad intelectual leve es la de **tipo II**. Otros pacientes tienen un patrón de síntomas clínicos intermedio con retraso moderado del desarrollo psicomotor, crisis epilépticas, estereotipos y agitación.

Anatomía patológica

La TC y la RM del cerebro revelan hipotrofia o hipoplasia del cerebelo, especialmente del vermis. Se ha propuesto que los síntomas, más que al déficit de nucleótidos de purina, pueden deberse a los efectos neurotóxicos de la acumulación de succinilpurinas. La proporción de S-Ado/SAICAr se ha relacionado con la gravedad del fenotipo, lo que indica que la SAICAr es la sustancia más tóxica y que la S-Ado podría ser neuroprotectora.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la presencia en la orina y el LCR de SAICAr y S-Ado, que suelen ser indetectables en condiciones normales.

Tratamiento

Ningún tratamiento ha resultado eficaz para el déficit de adenilsuccinasa liasa. El tratamiento con suplementos de SAMe fue probado durante 6 meses en un lactante diagnosticado en el periodo posnatal temprano, pero no se observó una mejoría de los síntomas, lo que apoya aún más la teoría de que la enfermedad se debe más a la toxicidad de los nucleótidos que a su depleción. Es posible realizar el diagnóstico prenatal. En lactantes y niños con retraso psicomotor o crisis epilépticas inexplicables se recomienda un cribado sistemático.

Déficit de aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR) transformilasa/inosina monofosfato (IMP) ciclohidrolasa

La AICA ribosida es el producto desfosforilado de la AICAR, también denominado ZMP. En el déficit hereditario de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC), que cataliza la conversión de AICAR en formil-AICAR, se acumula ZMP, junto con sus difosfatos y trifosfatos, en los hematíes y en los fibrocitos.

Genética

Se trata de un error hereditario de la biosíntesis de purinas debido a la mutación del gen *ATIC* que controla la actividad de la AICAR transformilasa. En un único caso notificado existía un déficit importante de AICAR transformilasa, mientras que el nivel de IMP ciclohidrolasa era un 40% del normal.

Características clínicas

La enfermedad se ha descrito en una lactante con discapacidad intelectual grave, epilepsia, rasgos dismórficos (frente prominente y sutura metópica, braquicefalia, boca grande con labio superior fino, orejas de implantación baja, clítoris prominente debido a la fusión de los labios menores) y ceguera congénita.

Pruebas analíticas

El cribado en la orina con la prueba de Bratton-Marshall para detectar AICA resultó en la identificación de este trastorno. Hay una deficiencia de transformilasa en los fibroblastos, lo que confirma el diagnóstico de déficit de ATIC.

Tratamiento

No se ha descrito ningún tratamiento eficaz.

TRASTORNOS POR ANOMALÍAS DEL CATABOLISMO DE LAS PURINAS

Déficit de mioadenilato desaminasa (déficit de adenosina monofosfato desaminasa muscular)

La mioadenilato desaminasa es una isoenzima de la AMP desaminasa específica del músculo que está activa en el músculo esquelético. Durante el ejercicio, la desaminación del AMP origina un aumento de las concentraciones de IMP y amoniaco en proporción con el trabajo realizado por el músculo. Se conocen dos formas de déficit de mioadenilato desaminasa: una hereditaria **(primaria)** que puede ser asintomática o cursar con calambres o mialgias con el ejercicio, y una forma **secundaria** asociada a otras enfermedades neuromusculares o reumatológicas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas consisten normalmente en debilidad muscular aislada, cansancio, mialgias tras ejercicio moderado o vigoroso y calambres. Las mialgias se relacionan con un aumento de la concentración sérica de creatina cinasa y alteraciones electromiográficas detectables. No se observa atrofia muscular ni cambios histológicos en la biopsia. La edad de inicio puede ser muy temprana, a los 8 meses de vida, pero en alrededor del 25% de los casos la aparición de la enfermedad se produce entre los 2 y los 12 años. En familiares asintomáticos se ha identificado el defecto de esta enzima. Se han detectado formas secundarias del déficit de AMP desaminasa en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, el síndrome de Kugelberg-Welander, las polineuropatías y la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 630.2). La alteración metabólica afecta al ciclo de los nucleótidos purínicos. Las enzimas que participan en este ciclo son la AMP desaminasa, la S-AMP sintetasa y la S-AMP liasa (v. fig. 108.2). Se ha propuesto que la disfunción muscular en el déficit de AMP desaminasa se debe a la alteración de la producción de energía durante la contracción muscular. No se sabe con exactitud cómo los sujetos pueden ser portadores del déficit y estar asintomáticos. Además de la disfunción muscular, como causa de gota primaria se ha propuesto una mutación de la AMP desaminasa hepática, que conduciría a una hiperproducción de ácido úrico.

Genética

La variante hereditaria de esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen responsable de la codificación de la AMP desaminasa muscular, *AMPD1,* está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13-21). Los estudios poblacionales revelan que este alelo mutante se encuentra con elevada frecuencia en la población caucásica, pero el ensamblaje alternativo del gen puede resultar en la pérdida de la mutación y la normalidad de la función enzimática. Se puede realizar un cribado de la enfermedad mediante una prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. La elevación del amoniaco en el plasma venoso tras el ejercicio que se observa en los individuos sanos no se aprecia en los que padecen un déficit de AMP desaminasa.

Pruebas analíticas

El diagnóstico final se hace mediante análisis histoquímicos o bioquímicos de una biopsia muscular. La forma primaria se distingue por el hallazgo de una concentración de enzima menor al 2%, con una cantidad escasa o nula de enzima inmunoprecipitable. A los afectados se les recomienda hacer ejercicio con precaución para prevenir la rabdomiólisis y la mioglobinuria.

Tratamiento

Aunque no se ha documentado ningún tratamiento completamente eficaz para el déficit de mioadenilato desaminasa, se ha propuesto que el aumento de la velocidad de reposición de la reserva de ATP podría ser beneficioso.

Se ha descrito que el tratamiento con **ribosa** (2-60 g/24 h v.o., en dosis divididas) o **xilitol**, que se transforma en ribosa, mejora la resistencia y la fuerza muscular en algunos pacientes, pero resulta ineficaz en otros. En el futuro, el abordaje genético podrá ser posible para tratar los casos hereditarios, mientras que el control de la enfermedad subyacente es esencial en los secundarios.

Déficit de adenosina desaminasa

Véase el capítulo 152.1.

Déficit de purina nucleósido fosforilasa

Véase el capítulo 152.2.

Déficit de xantina oxidorreductasa (déficit del cofactor molibdeno/xantinuria hereditaria)

La xantina oxidorreductasa (XOR) es la enzima catalítica en el paso final del catabolismo de las purinas y oxida la hipoxantina en xantina y la xantina en ácido úrico. Dado que la XOR existe en 2 formas, xantina deshidrogenasa y xantina oxidasa, su déficit se denomina también déficit de **xantina deshidrogenasa/xantina oxidasa**. La xantina, el precursor inmediato del ácido úrico, es menos soluble que el ácido úrico en orina y el déficit de la enzima causa xantinuria. El déficit de XOR aparece de forma aislada **(xantinuria de tipo I),** combinado con un déficit de aldehído oxidasa **(xantinuria de tipo II)** o en combinación con un déficit de aldehído oxidasa y sulfito oxidasa **(déficit del cofactor molibdeno)**. Las 3 formas determinan el reemplazo casi total del ácido úrico en la orina por hipoxantina y xantina, mientras que la concentración plasmática de ácido úrico es muy baja o indetectable.

Los pacientes con la forma aislada pueden encontrarse asintomáticos o presentar síntomas leves; sin embargo, los cálculos renales, que no suelen ser visibles en las radiografías, constituyen un riesgo de lesión renal y pueden aparecer a cualquier edad, presentándose como cuadros de dolor en el flanco o insuficiencia renal. En la xantinuria de tipo II, la presentación clínica es similar a la del tipo I, pero los pacientes también presentan déficit de la aldehído oxidasa, de la que no se conocen atributos clínicos. El déficit del cofactor molibdeno se debe al déficit hereditario de la cofactor molibdeno sintasa, que afecta a las 3 molibdenzimas; al igual que el déficit aislado de sulfito oxidasa, generalmente se presenta con problemas de alimentación en el periodo neonatal, crisis epilépticas neonatales, aumento o disminución del tono muscular, subluxación del cristalino, discapacidad intelectual grave y muerte en la primera infancia. Se han presentado casos más leves únicamente con luxación cristaliniana.

Genética

La herencia de los 3 tipos de xantinuria es compleja y autosómica recesiva. El tipo I se debe a mutaciones del gen humano *XDH,* localizado en el cromosoma 2p22. La xantinuria de tipo II se debe a mutaciones del gen del cofactor molibdeno sulfurasa sintasa localizado en el cromosoma 18q12.2; esta enzima completa la síntesis del cofactor molibdeno, que resulta esencial para la actividad de la XOR y la aldehído oxidasa. La xantinuria de tipo III (déficits de XOR, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa) puede deberse a mutaciones funcionales en cualquiera de estos 3 genes: *MOCS1* (codifica 2 enzimas para la síntesis del precursor a través de una transcripción bicistrónica), *MOCS2* (codifica la molibdopterina sintasa) o *GPHN* (codifica la gefrina), localizados en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente.

Pruebas analíticas

El diagnóstico se establece inicialmente mediante la determinación de la concentración plasmática y/o urinaria de ácido úrico. El ácido úrico plasmático es muy bajo (<1 mg/dl) o está ausente. El ácido úrico urinario se encuentra reducido y es reemplazado por xantina e hipoxantina. El tipo II puede diferenciarse por la ausencia en orina de metil-2-piridona-carboxamida, el producto de degradación de la nicotinamida (niacina) por la aldehído oxidasa. Por otro lado, el tipo II puede diferenciarse del tipo I por su incapacidad para oxidar una dosis de prueba de alopurinol a oxipurinol por medio de la aldehído oxidasa. El déficit del cofactor molibdeno se diferencia por la excreción urinaria excesiva de sulfito y otros metabolitos que contienen azufre, como la sulfocisteína.

El análisis enzimático de la XOR no suele realizarse porque exige realizar una biopsia yeyunal o hepática, ya que son los únicos tejidos que contienen cantidades apreciables de la enzima en el ser humano. La sulfito oxidasa y el cofactor molibdeno sintasa se pueden medir en el hígado y los fibroblastos. El análisis genético molecular puede emplearse para confirmar el diagnóstico si se identifican mutaciones funcionales entre los tres grupos de genes.

Tratamiento

Aunque el déficit aislado es generalmente benigno, se recomienda el tratamiento con una dieta con bajo contenido en purina y fructosa (que reduce la degradación de ATP en xantina) y aumento de la ingestión de líquidos. No se recomienda el uso de alopurinol. El pronóstico del déficit del cofactor molibdeno era muy malo, pero los ensayos con piranopterina monofosfato cíclico están obteniendo resultados prometedores en pacientes con un defecto en el gen *MOCS1*.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Las pirimidinas son los componentes básicos del ADN y el ARN y participan en la formación de intermediarios activos en el metabolismo de los hidratos de carbono y los fosfolípidos (p. ej., uridina difosfato glucosa, citidina difosfato colina), la glucuronidación en los procesos de detoxificación (uridina difosfato) y la glucosilación de proteínas y lípidos.

El precursor esencial de la biosíntesis de pirimidinas es el carbamilfosfato, compartido con el ciclo de la urea. Por tanto, el bloqueo proximal del ciclo de la urea resulta en un exceso de carbamil-fosfato en la vía de las pirimidinas. La síntesis de pirimidina difiere de la de purinas en que el anillo simple de pirimidina se sintetiza primero para formar ácido orótico y luego se une a la ribosa fosfato para formar el nucleótido pirimidínico central, *uridina monofosfato* (UMP). Las bases pirimidínicas uracilo y timidina son catabolizadas en 4 pasos (v. fig. 108.3). Se revisan ocho enfermedades del metabolismo de las pirimidinas. El punto final del catabolismo de las purinas, el ácido úrico, puede medirse con facilidad; sin embargo, no existe un compuesto equivalente en el catabolismo de las pirimidinas. Los trastornos de la síntesis *de novo* de pirimidina son la **aciduria orótica** hereditaria y el déficit de dihidroorotato deshidrogenasa **(síndrome de Miller)**. El **déficit de timidina cinasa** es parte de la vía de recuperación de pirimidinas y el resto de las enfermedades suponen una hiperactividad (en 1 síndrome) o defectos en la vía catabólica de las pirimidinas. Los trastornos de las pirimidinas pueden presentarse con anemia, alteraciones neurológicas, disostosis craneofacial o trastornos mitocondriales multisistémicos. Los primeros tres pasos de la degradación de la timidina y el uracilo, respectivamente, usan las mismas enzimas (DPD, DPH y UP). Estos 3 pasos producen la transformación del uracilo en β-alanina. Cada vez hay más datos que apuntan a que las pirimidinas desempeñan un papel importante en la regulación del sistema nervioso. Se piensa que los síntomas clínicos se deben a la reducción de la función neurotransmisora de la β-alanina. Clínicamente, las enfermedades de las pirimidinas pueden pasar desapercibidas porque son poco comunes y porque los síntomas no son muy específicos; sin embargo, se deben considerar como posibles causas de anemia y enfermedad neurológica y constituyen una contraindicación del tratamiento de los pacientes cancerosos con algunos análogos de pirimidinas.

Déficit de tipo 1 de uridina monofosfato sintasa (aciduria orótica hereditaria)

La aciduria orótica hereditaria es un trastorno de la síntesis de pirimidinas asociada a un déficit de actividad de los 2 últimos pasos de la síntesis *de novo* de las pirimidinas: orotato fosforribosiltransferasa y orotidina-5′-monofosfato descarboxilasa (ODC). Las actividades de estos 2 pasos residen en dominios separados de una proteína bifuncional, la UMP sintetasa, que cataliza los 2 pasos de la transformación de ácido orótico en UMP, pasando por orotidina monofosfato. La aciduria orótica hereditaria (déficit de UMP sintasa) produce una acumulación excesiva de ácido orótico.

Genética

El déficit de UMP sintasa se transmite con carácter autosómico recesivo, con dominios funcionales codificados en un único gen, *UMPS*, localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q13). Teóricamente, las mutaciones aleatorias en el gen deberían tener la misma probabilidad de producir déficit de orotato fosforribosiltransferasa o de ODC, pero solo se ha descrito un único caso de déficit de ODC. Las alteraciones genéticas del metabolismo relacionadas con 4 de las 6 enzimas asociadas al ciclo de la urea también ocasionan una aciduria orótica secundaria a la depleción de PPRP debido a un aumento importante del flujo a través de la vía de síntesis de pirimidinas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con aciduria orótica hereditaria (déficit de UMP sintetasa de tipo 1) tienen una anemia megaloblástica hipocrómica y macrocítica

que no responde al tratamiento habitual (hierro, ácido fólico y vitamina B_{12}) y pueden desarrollar leucopenia. La enfermedad suele manifestarse en los primeros meses de vida. Si no se trata, esta enfermedad origina retrasos del desarrollo y el crecimiento, discapacidad intelectual, cardiopatía, estrabismo, cristaluria y, ocasionalmente, obstrucción ureteral. La función renal suele ser normal. Los heterocigotos presentan una aciduria orótica leve, pero por lo demás no están afectados. Se cree que los síntomas clínicos están relacionados con la depleción de los nucleótidos pirimidínicos. Los metabolitos procedentes de varios fármacos (5-azauridina, alopurinol) producen una aciduria orótica secundaria y orotidinuria mediante la inhibición específica del paso de la ODC de la UMP sintasa. La aciduria orótica también surge asociada a nutrición parenteral, déficit de aminoácidos esenciales y síndrome de Reye.

Pruebas analíticas

El defecto enzimático se puede demostrar en el hígado, los linfoblastos, los hematíes, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos cutáneos. Existen pruebas disponibles para el diagnóstico prenatal y la detección de portadores.

Tratamiento

La administración de uridina, a dosis de 50-300 mg/kg/día ha logrado una mejoría clínica y una reducción de la excreción de ácido orótico en el déficit de la UMO sintetasa de tipo 1. El tratamiento se debe administrar de por vida. El uracilo es ineficaz, ya que, a diferencia de las purinas, la recuperación de las pirimidinas tiene lugar a nivel de los nucleósidos (uridina). En los casos sin complicaciones, el pronóstico a largo plazo es bueno. Sin embargo, las malformaciones congénitas y otras alteraciones asociadas influyen de forma negativa en el resultado.

Déficit de dihidroorotato deshidrogenasa (síndrome de Miller)

El síndrome de Miller fue el primer trastorno mendeliano cuya base molecular se identificó mediante la secuenciación de la totalidad del exoma y mostraba una correlación con mutaciones en las dihidroorotato deshidrogenasa *(DHODH)*. La enzima DHODH se asocia con la cadena de transporte de electrones mitocondrial y es necesaria para la síntesis *de novo* de pirimidinas, catalizando la oxidación del DHO a ácido orótico.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Miller es un **síndrome de disostosis acrofacial** reconocible con una combinación de anomalías craneofaciales y de las extremidades. Se caracteriza por micrognatia, hendiduras orofaciales, hipoplasia malar, aplasia de la parte medial de las pestañas del párpado inferior, labio leporino/paladar hendido, coloboma en el párpado inferior y orejas con forma de copa, junto con deformidades de extremidades postaxiales, hipoplasia de las extremidades, con o sin hipoplasia cubital y peronea, y pezones supernumerarios. Muchas de estas características son parecidas a las del **síndrome de Treacher Collins** (v. cap. 337).

Pruebas analíticas

Los análisis de los alelos *DHODH* asociados a enfermedad predicen a los individuos afectados por una deficiencia de la síntesis *de novo* de pirimidina, pero con una función residual significativa.

Tratamiento

Teóricamente, los suplementos dietéticos con ácido orótico o uridina deben evitar el bloqueo metabólico. Sin embargo, como los efectos principales suceden dentro del útero, es poco probable que pueda corregirse la anomalía fenotípica.

Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (timina-uraciluria, pirimidinuria)

La DPD cataliza el paso inicial y limitante de la degradación de las bases pirimidínicas uracilo y timina. La DPD se ha identificado en la mayoría de los tejidos, y son los linfocitos los que presentan una mayor actividad de esta enzima.

Genética

El déficit de DPD se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen de esta enzima, *DPYD,* está localizado en el cromosoma 1p22. Se conocen al menos 32 polimorfismos. Se estima que la frecuencia de heterocigotos alcanza hasta el 3%.

Manifestaciones clínicas

Los niños pueden presentar crisis epilépticas, discapacidad intelectual y retraso motor. Otras características menos frecuentes son retraso del crecimiento, microcefalia, comportamiento de tipo autista y alteraciones oftalmológicas. Otros pueden manifestar síntomas neurológicos más leves y trastornos del lenguaje. Se han descrito individuos sanos, lo que plantea la posibilidad de efectos genéticos secundarios. En la mayoría de los pacientes existe un periodo inicial de desarrollo psicomotor normal seguido por retraso del desarrollo. Los síntomas se relacionan con la alteración de la homeostasis de uracilo, timidina o β-alanina. Como la β-alanina es un análogo estructural del ácido γ-aminobutírico, se ha propuesto que puede afectar la neurotransmisión inhibidora. La DPD es la enzima inicial y limitante de la velocidad de la inactivación del fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo (5-FU), por lo que es responsable del 80% de su catabolismo. Los pacientes con déficit parcial de DPD tienen riesgo de presentar una toxicidad grave asociada al 5-FU. En los pacientes adultos, la neurotoxicidad (cefalea, somnolencia, ilusiones visuales y deterioro de la memoria) vinculada con la pirimidinemia que se produce tras el tratamiento de los procesos cancerosos con 5-FU se ha descrito en sujetos previamente sanos.

Pruebas analíticas

El déficit de DPD se caracteriza por un fenotipo variable con acumulación de timina y uracilo en orina **(timina-uraciluria),** plasma y LCR. Las concentraciones de ácido úrico son normales. El diagnóstico prenatal es posible.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento establecido para esta enfermedad, aunque los pacientes con crisis epilépticas responden a la medicación anticomicial. Las variantes genéticas del *DPYD* asociadas a una actividad parcial o completa de DPD, y que aparecen con una frecuencia relativamente alta en ciertas poblaciones, son marcadores potencialmente útiles de la respuesta del paciente a la quimioterapia con 5-FU.

Déficit de dihidropirimidinasa (dihidropirimidinuria)

La DPH es la segunda enzima en la degradación en 3 pasos del uracilo y la timina. El déficit de DPH se caracteriza por una mayor excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina **(dihidropirimidinuria),** así como de uracilo y timina. Al igual que ocurre en el déficit de DPD, el fenotipo clínico es variable.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen *DPYS* se ha localizado en el cromosoma 8q22. Un estudio no encontró una diferencia significativa en la actividad residual entre las diferentes mutaciones observadas en los sujetos sintomáticos y asintomáticos, rasgo similar de nuevo al déficit de DPD. La prevalencia en una muestra de población japonesa fue del 0,1%.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son parecidas a las del déficit de DPD, lo que prueba que los defectos en estos pasos secuenciales producen un trastorno común. Los síntomas en 3 casos no relacionados incluyeron crisis epilépticas con rasgos dismórficos y retraso del crecimiento en 2 pacientes. Sin embargo, en un programa de cribado de trastornos de la degradación de las pirimidinas realizado en Japón, se identificaron tres lactantes no relacionados entre sí y dos adultos que permanecieron asintomáticos a pesar de la acumulación de los productos de degradación de las pirimidinas en los líquidos corporales.

Pruebas analíticas

El cribado de ácidos orgánicos puede identificar cantidades aumentadas de uracilo y timina en la orina. Las pruebas de sobrecarga oral con uracilo, dihidrouracilo, timina y dihidrotimina se han usado para detectar portadores de déficit de DPH. En los casos sintomáticos se ha intentado el tratamiento con β-alanina con resultados variables. Se ha descrito un único caso de mayor sensibilidad al 5-FU.

Déficit de β-ureidopropionasa (N-carbamil-β-aminoaciduria)

Las bases pirimidínicas uracilo y timina se degradan a β-alanina y ácido β-aminoisobutírico, respectivamente, por la acción consecutiva de 3 enzimas. La **ureidopropionasa** (UP) es la tercera enzima en esta vía metabólica y su déficit origina *N*-carbamil-β-aminoaciduria. El ácido 3-ureidopropiónico (3-UPA) actúa como una neurotoxina endógena a través de la inhibición

del metabolismo energético mitocondrial, lo que desencadena mecanismos excitotóxicos secundarios dependientes de la energía.

Genética

El gen de la β-ureidopropionasa, *UPB1,* se ha localizado en el cromosoma 22q11.2 mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

Manifestaciones clínicas

Consisten en hipotonía muscular, movimientos distónicos, convulsiones y retraso grave del desarrollo. Se han mencionado algunos individuos con déficit de UP y sin problemas neurológicos.

Pruebas analíticas

La neurohistopatología afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris. El déficit de UP determina la acumulación patológica de 3-UPA en los líquidos corporales. En un caso notificado, el análisis de la orina mostró concentraciones elevadas de *N*-carbamil-β-alanina y de ácido *N*-carbamil-β-aminoisobutírico (ácido ureidoisobutírico). La enzima se expresa únicamente en el hígado, y en una biopsia hepática no se pudo detectar actividad alguna de la β-ureidopropionasa.

Tratamiento

No hay tratamiento conocido para el déficit de UP.

Déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa

La maduración eritrocítica se acompaña de la degradación del ARN y la liberación de mononucleótidos. La pirimidina 5′-nucleotidasa es la primera enzima de la degradación del ciclo de recuperación de las pirimidinas y cataliza la hidrólisis de los 5′-nucleótidos de las pirimidinas para transformarlos en sus correspondientes nucleósidos. El déficit enzimático produce una acumulación de concentraciones elevadas de nucleótidos de citidina y uridina en los hematíes, lo que a su vez produce hemólisis. El déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa *in vivo* es compensado, al menos parcialmente, por otras nucleotidasas o quizá por otras vías metabólicas de nucleótidos.

Genética

Es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo con la implicación del gen *NT5C3A* localizado en el cromosoma 7 (7p15).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa se presentan clínicamente con un defecto limitado a los hematíes que se caracteriza por anemia hemolítica no esferocítica con punteado basófilo. Otras manifestaciones características son esplenomegalia, aumento de la bilirrubina indirecta y hemoglobinuria. El **plomo** es un potente inhibidor de la pirimidina 5′-nucleotidasa, por lo que la concentración de plomo debe estudiarse siempre que se observe a la vez un cuadro de anemia hemolítica, déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa y punteado basófilo.

Pruebas analíticas

El diagnóstico precisa el análisis de la hidrólisis eritrocitaria de UMP para formar uridina y fosfato inorgánico. El déficit de esta enzima se debe sospechar en los pacientes con anemia hemolítica no esferocítica y punteado basófilo. La anemia suele ser moderada y las transfusiones raramente son necesarias.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. La esplenectomía no ha demostrado ser un tratamiento eficaz. A diferencia del déficit congénito, el déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa adquirido inducido por plomo es tratable.

Hiperactividad de 5′-nucleotidasa citosólica (depleción de nucleótidos pirimidínicos)

La depleción de nucleótidos pirimidínicos y la hiperactividad de la 5′-nucleotidasa citosólica pueden provocar trastornos del neurodesarrollo. Cuatro pacientes no relacionados entre sí mostraron una actividad de la pirimidina 5′-nucleotidasa fibroblástica entre 6 y 10 veces superior a su valor normal con sustratos purínicos y pirimidínicos. Los estudios en los cultivos de fibroblastos obtenidos de estos pacientes revelaron una incorporación normal de las bases purínicas a los nucleótidos, así como una disminución de la incorporación de uridina y ácido orótico.

Manifestaciones clínicas

Consisten en retraso del desarrollo, crisis epilépticas, ataxia, infecciones recurrentes, déficit grave del lenguaje, hiperactividad, tiempo de atención corto y conducta agresiva, que aparecen en los primeros años de vida. Los pacientes presentan alteraciones electroencefalográficas. El análisis metabólico es normal excepto por una hipouricosuria persistente. Se ha propuesto que el aumento de la actividad catabólica y la disminución de la recuperación de las pirimidinas causan un déficit de nucleótidos pirimidínicos.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con uridina por vía oral, para compensar el aumento del catabolismo de los nucleótidos. En todos los pacientes tratados con uridina se observó mejora en el lenguaje y el comportamiento, disminución de la actividad epiléptica al suspender el tratamiento antiepiléptico y disminución de infecciones.

Déficit de timidina fosforilasa (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial)

La timidina fosforilasa cataliza el catabolismo de timidina en timina. Esta enzima se conoce también como *factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas* por sus propiedades angiogénicas, o gliostatina, lo que indica sus efectos inhibidores sobre la proliferación de las células gliales. Se ha implicado en el metabolismo de los nucleósidos mitocondriales. En los pacientes, las concentraciones plasmáticas de timidina son superiores a 20 veces su valor en los controles. La ausencia de función de la timidina fosforilasa causa **encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)**, una enfermedad autosómica recesiva que causa depleción e inestabilidad del ADN mitocondrial. En la MNGIE, la pérdida de actividad de la timidina fosforilasa causa la acumulación tóxica de los nucleósidos timidina y desoxiuridina, que se fosforilan al nucleósido trifosfato correspondiente en la mitocondria, dando lugar a desequilibrios en las reservas de desoxinucleósidos trifosfato y a una replicación aberrante del ADN mitocondrial.

Genética

El gen *TYMP* que codifica la timidina fosforilasa, identificado como gen *MNGIE*, está localizado en el cromosoma 22q13.32-qter, pero la proteína es importada en la mitocondria.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la MNGIE suelen iniciar en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta y consisten en ptosis, oftalmoparesia externa progresiva, dismotilidad (seudoobstrucción) y malabsorción GI, caquexia, neuropatía periférica, miopatía muscular esquelética y leucoencefalopatía.

Pruebas analíticas

En las biopsias musculares suelen observarse alteraciones en las mitocondrias. El cribado se realiza mediante la detección de la elevación de la concentración urinaria y plasmática de timidina y desoxiuridina, que normalmente se encuentran ausentes. La confirmación del diagnóstico puede establecerse por el análisis de la actividad de la timidina fosforilasa en leucocitos de sangre periférica. En el análisis genético molecular se observan mutaciones funcionales en el gen *TYMP*. El aumento de nucleótidos timidina y/o desoxiuridina puede producir desequilibrios en el conjunto de nucleótidos mitocondriales, lo que se traduce en alteraciones del ADN mitocondrial, en particular depleción de ADN.

Tratamiento

El tratamiento de soporte está indicado. No existe un tratamiento establecido para la MNGIE; en varios pacientes se ha realizado un trasplante de médula ósea, pero no se ha descrito mejoría de los síntomas o de la progresión de la enfermedad. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para restaurar la actividad de la timidina fosforilasa y eliminar los metabolitos tóxicos es un tratamiento potencial de la MNGIE.

Déficit de timidina cinasa 2

La timidina cinasa 2 (TK2) es una enzima fundamental en la vía de recuperación de pirimidinas para proporcionar nucleótidos precursores del ADN mitocondrial. El déficit de TK2 produce depleción de ADN mitocondrial específica de tejidos. La TK2 normalmente fosforila la timidina y la desoxicitidina.

Genética

El gen *TK2* se localiza en el cromosoma 16q22. El déficit se hereda con carácter autosómico recesivo.

Manifestaciones clínicas

Los individuos afectados por un déficit de TK2 presentan miopatía grave y depleción del ADN mitocondrial muscular en la infancia.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. El tratamiento de soporte está indicado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 109

Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria)

Leslie B. Gordon

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, o progeria, es una enfermedad mortal rara, autosómica dominante, caracterizada por el envejecimiento prematuro segmentario. Con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 4 millones de nacidos vivos y una prevalencia de 1/20 millones de individuos vivos, se calcula que en 2018 hay un total de 400 niños con progeria vivos en todo el mundo. No se observan preferencias étnicas, regionales o por sexo.

La progeria se debe a la mutación de una única base en el gen *LMNA*, que resulta en la producción de una proteína lámina A mutante denominada progerina. La lámina A es un filamento intermedio de proteína de la membrana nuclear interna presente en la mayoría de las células diferenciadas del cuerpo. Sin un tratamiento específico de progerina, los niños afectados de progeria desarrollan una **ateroesclerosis progresiva prematura** y fallecen de insuficiencia cardiaca, normalmente entre los 5-20 años de vida. La progerina se encuentra en concentraciones aumentadas en la piel y la pared vascular de individuos normales de más edad en comparación con individuos más jóvenes, lo que sugiere que desempeña un papel en el envejecimiento normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños presentan un cuadro de envejecimiento acelerado, pero los solapamientos clínicos y biológicos con el envejecimiento son segmentarios, o parciales. El aspecto físico cambia espectacularmente cada año a medida que crece el niño (fig. 109.1). Las descripciones que se comentan a continuación están dispuestas según el orden aproximado de aparición clínica.

Cambios dermatológicos

Los hallazgos cutáneos son a menudo los signos iniciales de progeria. Son de gravedad variable y consisten en zonas de descoloración, pigmentación moteada, áreas tirantes que pueden limitar el movimiento y abultamientos cutáneos, blandos y pequeños (1-2 cm) en el tronco y las piernas. Aunque suelen nacer con un pelo normal, los pacientes pierden el pelo de la cabeza en los primeros años, que es sustituido por un pelo inmaduro, escaso, suave en el cuero cabelludo de tipo pelusa, las cejas desaparecen y las pestañas son escasas. La distrofia ungueal aparece más tardíamente.

Fallo de medro

Los niños con progeria presentan un desarrollo fetal y posnatal temprano aparentemente normal. Entre los primeros meses y el primer año de vida, las alteraciones del crecimiento y la composición corporal son muy aparentes. Aparece un fallo de medro grave que precede a una lipoatrofia generalizada con atrofia aparente de las extremidades, cianosis circumoral y venas prominentes en el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. El percentil del peso medio suele ser normal al nacer, pero disminuye por debajo del tercer percentil a pesar de una ingesta calórica adecuada para el crecimiento normal y un gasto de energía en reposo normal. En una revisión de 35 niños se observó una ganancia media de peso de solo 0,44 kg/año a partir de los 24 meses de edad y durante el resto de la vida. Entre los pacientes existe variación en cuanto a la ganancia de peso, pero la ganancia de peso proyectada a lo largo del tiempo en un paciente individual es constante, lineal y muy predecible; esto contrasta notablemente con el patrón de crecimiento parabólico para niños equiparable en edad y sexo. Los niños con progeria alcanzan una estatura final de aproximadamente 1 metro y un peso de alrededor de 15 kg. El perímetro cefálico es normal. El déficit de peso es más notorio que el déficit de la talla y esto, asociado con la pérdida de grasa subcutánea, resulta en el aspecto emaciado característico de los niños con progeria. Los problemas clínicos causados por la falta de grasa subcutánea comprenden la resistencia a la insulina, la sensibilidad a las temperaturas frías y las molestias en los pies debido a la falta de almohadilla grasa. La diabetes florida es muy rara en la progeria, pero aproximadamente el 30-40% de los niños presentan resistencia a la insulina.

Alteraciones oculares

Los signos y síntomas oftálmicos se deben, al menos en parte, a tensión cutánea y la escasa grasa subcutánea alrededor de los ojos. Los niños suelen experimentar hiperopia y signos de patología de la superficie ocular secundaria a lagoftalmos nocturno y queratopatía por exposición, lo que a su vez puede dar lugar a úlceras y cicatrices corneales. Es frecuente que exista cierto grado de fotofobia. La agudeza visual es buena en la mayoría de los pacientes; sin embargo, una patología oftálmica avanzada puede asociarse a una reducción de la agudeza visual. *Los niños con progeria deben someterse a una evaluación oftalmológica en el momento del diagnóstico y, al menos, una vez al año a continuación.* Se recomienda una lubrificación intensiva de la superficie ocular, incluyendo la utilización de tarsorrafia con esparadrapo por la noche.

Fenotipos craneofaciales y dentales

Los niños desarrollan una desproporción craneofacial, con micrognatia y retrognatia secundarias a hipoplasia mandibular. Entre las manifestaciones bucales y dentales típicas destacan hipodontia, retrasos en la erupción de los dientes, apiñamiento intenso de los dientes, arco palatino ojival, anquiloglosia, presencia de fisura palatina sagital media y recesión gingival generalizada. La erupción puede encontrarse retrasada muchos meses y los dientes primarios pueden persistir toda la vida. Existen dientes secundarios, pero pueden salir o no. En ocasiones erupcionan de las superficies linguales y palatinas de las crestas alveolares maxilar y mandibular, en vez de en el lugar de los incisivos primarios. En algunos casos, pero no en todos, la extracción de los dientes primarios favorece el movimiento de los dientes secundarios a su localización.

Alteraciones óseas y cartilaginosas

El desarrollo de las estructuras óseas y la densidad ósea representa una displasia esquelética característica que no está relacionada con la malnutrición. La acroosteólisis de las falanges distales, la reabsorción clavicular distal y las costillas delgadas y afiladas son signos precoces de progeria (aparecen tan pronto como a los 3 meses de edad). *La desproporción facial, un puente nasal estrecho y la retrognatia dificultan mucho la intubación, por lo que se recomienda proceder a la intubación fibróptica.* La estructura torácica piriforme y las clavículas pequeñas pueden dar lugar a inestabilidad articular glenohumeral. El crecimiento de la columna y la pelvis ósea es normal. Sin embargo, el crecimiento displásico de la cabeza y el cuello femoral produce un cuadro de *coxa valga* (es decir, rectificación del eje entre la cabeza y el cuello femoral a más de 125 grados) y *coxa magna*, en la que el diámetro de la cabeza femoral es desproporcionadamente mayor para el acetábulo, causando inestabilidad de la cadera. La displasia de cadera resultante puede ser progresiva y dar lugar a artrosis, necrosis avascular, luxación de cadera e inestabilidad al soportar peso. Otros cambios del esqueleto apendicular son el ensanchamiento de las metáfisis humeral y femoral y el estrechamiento del cuello radial. La morfología de la placa de crecimiento suele ser normal, aunque puede haber lecturas variables en una misma radiografía. El aspecto de los centros de osificación empleado para definir la edad ósea es normal. En la valoración de la estructura ósea mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica (TCCp) del radio se observan anomalías graves y características de la geometría estructural ósea compatible con progeria, representando una displasia esquelética. Los valores Z de densidad mineral ósea por unidad de área (DMOa) determinados mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) ajustada para la edad, y la DMO verdadera (volumétrica) valorada mediante TCCp son normales o ligeramente reducidos, refutando la suposición de que los pacientes con progeria están osteoporóticos. La incidencia de fracturas en los pacientes con progeria es normal y no se asocia a fracturas de fragilidad observadas en otras osteopatías metabólicas, como la osteogénesis imperfecta.

Fig. 109.1 Rasgos clínicos distintivos y hallazgos radiográficos en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. **A,** Alopecia, venas prominentes en el cuero cabelludo, puente nasal estrechado, retrognatia. **B,** La lipoatrofia generalizada deja a la vista una prominencia muscular. **C,** Tirantez y moteado de la piel. **D,** Ombligo plano con aspecto sobre tejido cicatricial. **E,** Abultamiento cutáneo. **F,** Contracturas articulares digitales. **G,** Distrofia ungueal con acucharamiento. **H,** Contracturas articulares en la rodilla, lipodistrofia. **I,** *Coxa valga* de la cadera. **J,** Osteólisis clavicular. **K,** Acroosteólisis en un pulgar. *(Fotografías por cortesía de The Progeria Research Foundation and Boston Children's Hospital.)*

Las contracturas en múltiples articulaciones (p. ej., dedos de las manos, codos, caderas, rodillas, tobillos) pueden estar presentes al nacer y pueden progresar con la edad por los cambios en la laxitud de las partes blandas circundantes (cápsula articular, ligamentos, piel). Aparte de las irregularidades en la congruencia de las superficies de la articulación, estos cambios sirven para limitar la movilidad articular y afectan al patrón de la marcha. Se recomienda la fisioterapia de modo rutinario y a lo largo de la vida para maximizar la función articular.

Audición

La hipoacusia conductiva de tonos bajos es común en los niños con progeria, y es indicativa de la rigidez de la membrana timpánica y/o de déficits en las estructuras óseas y ligamentosas del oído medio. En general, su capacidad de oír los tonos habituales del lenguaje hablado no se encuentra afectada, pero se recomienda que se les reserven asientos de preferencia en las aulas y exploraciones auditivas anuales.

Enfermedad cardiovascular

Aproximadamente el 80% de las muertes por progeria se deben a insuficiencia cardiaca, posiblemente precipitada por fenómenos como una infección respiratoria superpuesta o una intervención quirúrgica. La progeria es una **vasculopatía primaria** caracterizada por el endurecimiento vascular acelerado y global, seguido por una enfermedad oclusiva de vasos de pequeño diámetro como resultado de la formación de placas ateroscleróticas, con insuficiencia valvular y cardiaca con el paso de los años. En las etapas terminales se observa hipertensión, angina de pecho, cardiomegalia, síndrome metabólico e insuficiencia cardiaca congestiva.

Un estudio de ecocardiografía transtorácica en pacientes no tratados reveló una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo asociada a un declive, relacionado con la edad, de los valores *z* de la velocidad Doppler tisular protodiastólica lateral y septal (É) y por un aumento en cociente entre el flujo mitral (E) y los valores *z* de la velocidad É lateral y septal. Otros hallazgos ecocardiográficos son hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y valvulopatía mitral o aórtica. Estos signos suelen aparecer más tarde en la vida. Se recomienda realizar estudios ecográficos carotídeos rutinarios para controlar las placas, medir la velocidad de las ondas del pulso carotídeo-femoral (PWVcf) para controlar el aumento de la rigidez vascular y realizar ecocardiogramas.

Arteriopatía y accidentes cerebrovasculares

Los infartos cerebrales pueden producirse, aunque el niño presente un electrocardiograma normal. La edad más temprana a la que se ha descrito un accidente cerebrovascular ha sido a los 4 meses de vida. Son más frecuentes en niños con años de vida. En el 60% de los pacientes con progeria se observan signos radiográficos de infarto en la RM a lo largo de la vida, de los que el 50% son asintomáticos. Se observa enfermedad de vasos de pequeño y de gran diámetro; la formación de vasos colaterales es extensa. Se han documentado oclusiones de las arterias carótidas, pero incluso pueden producirse infartos en su ausencia. La propensión a sufrir accidentes cerebrovasculares y la rigidez subyacente de los vasos sanguíneos convierten al mantenimiento de una presión arterial adecuada por medio de la hidratación (es decir, beber adecuadamente de modo habitual) en una prioridad en los pacientes con progeria; se debe prestar una atención especial al considerar el mantenimiento de una presión arterial consistente durante una anestesia general, viajes en avión y días calurosos. Además, el 15% de los fallecimientos en los niños con progeria ocurre por lesiones o traumatismos craneoencefálicos, incluido el hematoma subdural. Esto implica una susceptibilidad subyacente a desarrollar hematomas subdurales.

Desarrollo sexual

Las niñas con progeria pueden desarrollar los caracteres sexuales secundarias de la etapa de Tanner II, incluyendo signos de desarrollo mamario precoz y vello púbico escaso. No alcanzan la etapa III de Tanner. A pesar de que los signos físicos de desarrollo puberal son escasos o nulos y de que la grasa corporal es mínima, más de la mitad de las niñas experimentan menarquia espontánea, por término medio a los 14 años. Las niñas que experimentan menarquia tienen un índice de masa corporal, un porcentaje de grasa

corporal y valores séricos de leptina parecidos a las que no experimentan menarquia, aunque todas estas características están bastante por debajo de las presentes en las adolescentes sanas. En caso de que el sangrado aumente de intensidad, pueden descender los valores del hemograma y pueden administrarse anticonceptivos orales para reducir la intensidad del sangrado. No se han estudiado los caracteres sexuales secundarios en los chicos. No se han documentado casos de capacidad reproductiva en las chicas y chicos con progeria.

Sistemas con un funcionamiento normal

El hígado, los riñones, la glándula tiroides, el sistema gastrointestinal y el sistema neurológico (sin tener en cuenta los accidentes cerebrovasculares) no se encuentran afectados. El intelecto es normal para la edad, en parte por la regulación a la baja de la expresión de la progerina en el cerebro por un micro-ARN específico del cerebro, el miARN-9.

PRUEBAS ANALÍTICAS

Las pruebas de laboratorio más constantes son la disminución de la concentración sérica de leptina por debajo de valores detectables (>90%) y la resistencia a la insulina (60%). El recuento plaquetario a menudo se encuentra moderadamente elevado. Las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de adiponectina disminuyen con la edad hasta valores notablemente inferiores a los normales. Por lo demás, los perfiles lipídicos, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la bioquímica en sangre, las pruebas funcionales hepáticas y renales, las pruebas endocrinas y las de coagulación suelen ser normales.

PATOGENIA MOLECULAR

La progeria se debe a mutaciones en el gen *LMNA*. El gen *LMNA/C* normal codifica las proteínas láminas A y C, de las que solo la lámina A se asocia con enfermedades en el ser humano. Las proteínas láminas son las principales proteínas de la lámina nuclear, una interfaz molecular compleja localizada entre la membrana interna de la envoltura nuclear y la cromatina. La integridad de la lámina es fundamental para muchas funciones celulares; crea y mantiene la integridad estructural del armazón nuclear, la replicación del ADN, la transcripción del ARN, la organización del núcleo, el ensamblaje del poro nuclear, la función de la cromatina, el ciclo celular, la senescencia y la apoptosis.

La progeria casi siempre es una enfermedad esporádica autosómica dominante. Hay dos casos documentados de hermanos, procedentes presumiblemente de un mosaicismo de los progenitores en el que un progenitor fenotípicamente normal presenta mosaicismo de la línea germinal. La progeria se debe al uso acelerado de un sitio de empalme interno que resulta en la deleción de 150 pares de bases en la porción 3' del exón 11 del gen *LMNA*. En aproximadamente el 90% de los casos, esto se debe a una única transición de C a T en el nucleótido 1824, que es silente (Gly608Gly), pero optimiza un sitio de empalme interno en el exón 11. El 10% restante de casos suponen varias mutaciones de 1 única base del sitio donante de empalme del intrón 11, lo que reduce la especificidad por este sitio y altera el equilibrio de ensamblaje a favor del sitio de empalme interno. Debido a todas estas mutaciones, la traducción seguida del procesamiento postraduccional del ARNm alterado produce progerina, una proteína lámina A anormal acortada con una deleción de 50 aminoácidos cerca de su extremo C-terminal. El conocimiento de la vía de procesamiento postraduccional y de cómo se altera para crear la progerina ha dado lugar a diversas posibilidades terapéuticas para la enfermedad (fig. 109.2).

Tanto la lámina A como la progerina poseen un grupo farnesilo metilado unido durante el procesamiento postraduccional. Se trata de un resto lipofílico que facilita la intercalación de proteínas en la membrana nuclear interna donde se realizan la mayor parte de las funciones de la lámina y la progerina. En la lámina A normal, la pérdida del anclaje farnesilo metilado libera prelámina de la membrana nuclear, volviéndola soluble para la degradación autofágica. Sin embargo, la progerina conserva su resto farnesilo. Permanece anclado a la membrana, fijando otras proteínas, causando vesiculación del núcleo y alterando la mitosis y la expresión génica. La progerina también retiene una molécula metil.

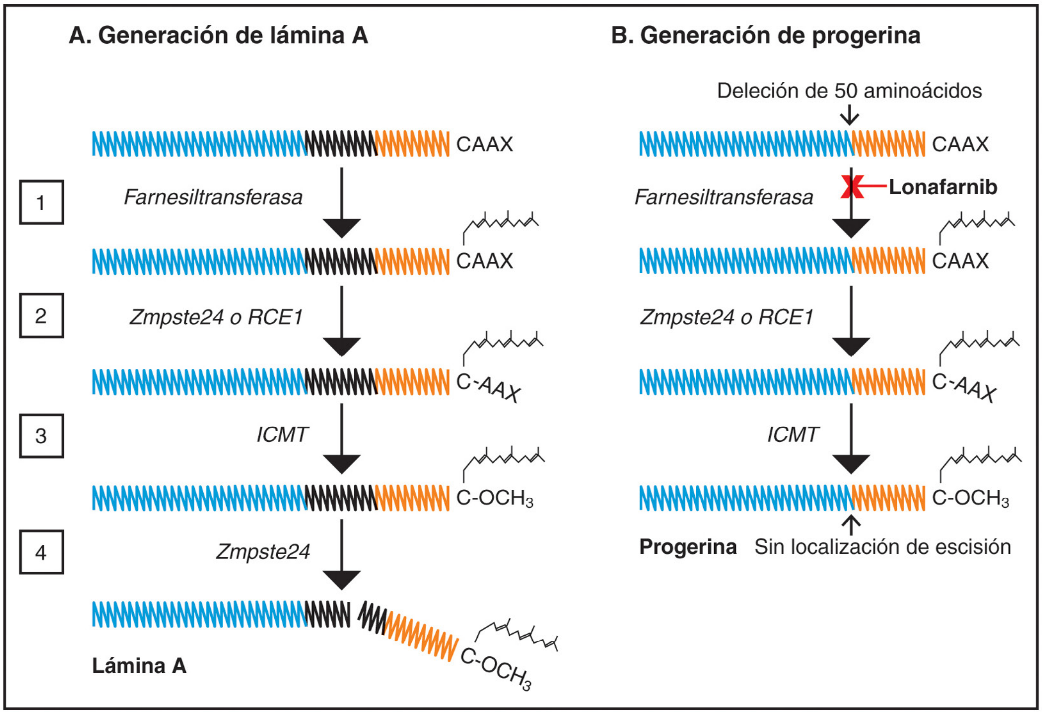

Fig. 109.2 Vías de procesamiento postraduccional de la producción de lámina A y progerina, incluyendo la localización para el lonafarnib. **A,** Cadena polipeptídica de la prelámina A, mostrando su dominio en varilla central helicoidal α y el cuadro CAAX C-terminal, que representa a la cisteína (C), aminoácidos alifáticos (AA) y a cualquier aminoácido (X). El dominio en varilla central helicoidal α está dividido en segmentos que facilitan la exposición del defecto de la progerina. El procesamiento postraduccional consta de 4 pasos: *1,* un grupo farnesilo se une al residuo de cisteína del cuadro CAAX por la farnesiltransferasa; *2,* los tres últimos residuos se escinden proteolíticamente por la metaloproteasa del zinc Zmpste24 o la enzima conversiva Ras (RCE1); *3,* carboximetilación por isoprenil-cisteína carboxil metiltransferasa (ICMT); y *4,* los residuos terminales 15 C, incluidas la cisteína farnesilada y carboximetilada son escindidos por la Zmpste24. **B,** Una deleción de 50 aminoácidos en la prelámina A (representada por el segmento negro de la varilla de la lámina A) es el resultado de una mutación que activa a una localización de corte y ensamblaje críptica dentro del exón 11 del gen *LMNA*. Esta deleción deja a la progerina sin un lugar de unión para el último paso del procesamiento, la escisión de los residuos de aminoácidos 15 terminales farnesilados y carboximetilados. De este modo, la progerina sigue farnesilada e intercalada en el interior de la membrana nuclear interna, donde provoca la mayor parte de su daño celular.

La enfermedad en la progeria se debe a un mecanismo dominante negativo; el fenotipo de la enfermedad se debe a la *acción de la progerina* y no a la disminución de lámina A. La gravedad de la enfermedad viene determinada en parte por la concentración de progerina, que es regulada por la mutación particular, el tipo de tejido u otros factores que afectan al uso del sitio de empalme interno.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, la constelación de hábito corporal pequeño y cambios óseos, cutáneos, en el pelo y la grasa subcutánea da lugar al gran parecido físico entre los pacientes con progeria (fig. 109.3). Por este motivo, el diagnóstico clínico puede alcanzarse o descartarse con relativa seguridad incluso a edades tempranas, incluso aunque se han descrito algunos casos de pacientes con expresión baja de progerina con signos sumamente leves. La sospecha clínica debe seguirse de una prueba de secuencia genética del gen *LMNA*. Los trastornos que se parecen a la progeria son los síndromes de tipo senil, entre los que se encuentran el síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, el síndrome de Werner, el síndrome de Cockayne, el síndrome de Rothmund-Thomson, la dermatopatía restrictiva y el síndrome de progeria de Néstor-Guillermo (tabla 109.1). Los pacientes a menudo no encajan en ninguno de estos diagnósticos y representan laminopatías progeroides sin nombre sumamente raras que se deben a mutaciones en el *LMNA* de la lámina o de la enzima asociada a la lámina (*ZMPSTE24*) no productoras de progerina o a síndromes progeroides sin mutaciones asociadas a la lámina.

Fig. 109.3 Niña de 7 años y niño de 10 años, sin relación entre ellos, con progeria. El aspecto es notablemente parecido entre ambos. *(Fotografía por cortesía de The Progeria Research Foundation.)*

Tabla 109.1 Características del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y de otras enfermedades con características solapadas

	SÍNDROME DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD	SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH	SÍNDROME DE WERNER	SÍNDROME DE COCKAYNE	SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMPSON	DERMOPATÍA RESTRICTIVA
Gen causante	*LMNA*	Desconocido	*WRN, LMNA*	*CSA (ERCC8)* *CSB (ERCC6)*	*RECQL4*	*ZMPSTE24, LMNA*
Herencia	Autosómica dominante	Desconocida, probablemente recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Recesiva
Comienzo	Lactancia	Recién nacido	Adulto joven	Recién nacido/ lactancia	Lactancia	Recién nacido
Retraso del crecimiento	Posnatal	Intrauterino	Inicio después de la pubertad	Posnatal	Posnatal	Intrauterino
Alopecia	+ Total	+ Parches del cuero cabelludo	+ Cuero cabelludo, escasa, grisácea	–	+ Difusa	+ Difusa
Anomalías cutáneas	+	+	+	+	+	+
Pérdida de grasa subcutánea	+	+	+	+	–	–
Calcificación cutánea	Rara vez	–	+	–	–	–
Talla baja	+	+	+	+	+	+
Coxa valga	+	–	–	–	–	–
Acroosteólisis	+	+	+	–	–	–
Displasia mandibular	+	+	–	–	–	+
Osteopenia	+ Leve	+	+	+	+	+
Vasculopatía	+	–	+	+	–	–
Insuficiencia cardiaca	+	–	+	–	–	–
Ictus	+	–	–	–	–	–
Resistencia a la insulina	+	–	+ Rara vez	–	–	–
Diabetes	–	+	+	–	–	–
Hipogonadismo	+	–	+	+	+	–
Alteraciones dentales	+	+	+	+	+	+
Anomalías de la voz	+	–	+	–	–	–
Hipoacusia	+	–	–	+	–	–

Tabla 109.1 Características del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y de otras enfermedades con características solapadas *(cont.)*

	SÍNDROME DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD	SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH	SÍNDROME DE WERNER	SÍNDROME DE COCKAYNE	SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMPSON	DERMOPATÍA RESTRICTIVA
Contracturas articulares	+	–	–	–	–	+
Hiperqueratosis	–	–	+	–	+	–
Cataratas	–	–	+	+	+	–
Predisposición tumoral	–	–	+	–	+	–
Discapacidad intelectual	–	+	–	+	–	–
Trastorno neurológico	–	+	+ Leve	+	–	–

Adaptada de Hegele RA: Drawing the line in progeria syndromes, *Lancet* 362;416-417, 2003.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los niños con progeria sufren una forma prematura grave de aterosclerosis. Antes de fallecer se produce una cardiopatía con hipertrofia cardiaca izquierda, insuficiencia valvular y edema pulmonar; el declive neurovascular, con ataques isquémicos transitorios (AIT), accidentes cerebrovasculares y en ocasiones cuadros convulsivos, produce una morbilidad elevada. La muerte suele tener lugar entre los 5 y los 20 años, con una esperanza media de vida de 14,5 años, y suele deberse a insuficiencia cardiaca, a veces con una infección respiratoria superpuesta (aproximadamente el 80%); por lesiones o traumatismos craneoencefálicos, incluido el hematoma subdural (aproximadamente el 15%); y en raras ocasiones, por ictus (1-3%) o complicaciones anestésicas durante la cirugía (1-3%).

La **hormona del crecimiento** a una dosis de 0,05 mg/kg/día por vía subcutánea ha logrado una mayor velocidad de ganancia de peso y estatura, pero bastante por debajo del observado en los niños sanos. Se recomienda tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico a 2 mg/kg de peso corporal/día por sus efectos conocidos de disminución del riesgo cardiovascular en la población adulta general con factores de riesgo. Se desconoce si la hormona del crecimiento o la aspirina a dosis bajas ejercen algún efecto sobre la morbilidad o la mortalidad.

Varios ensayos terapéuticos clínicos se han basado en fármacos dirigidos a la vía postraduccional de la progerina (v. fig. 109.2). La inhibición de la farnesilación postraduccional de la progerina trataba de impedir que esta proteína causante de la enfermedad se fijara a la membrana nuclear, donde produce gran parte de sus efectos nocivos. Se realizó un ensayo clínico prospectivo sin grupo control con el inhibidor de la farnesiltransferasa **lonafarnib** (NCT00425607). El lonafarnib se toleraba bien y los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, náuseas y pérdida de apetito, que por lo general mejoraban con el tiempo. En algunos subgrupos de pacientes mejoraba la velocidad de ganancia de peso, disminuía la rigidez vascular determinada mediante una disminución de PWVcf y la ecodensidad de la arteria carótida, mejoraba la función diastólica del ventrículo izquierdo, aumentaba la rigidez estructural del radio, mejoraba la hipoacusia neurosensorial y disminuían las tasas de cefaleas, AIT y accidentes cerebrovasculares. El tratamiento farmacológico no afectaba a las alteraciones dermatológicas y dentales, las contracturas articulares, la resistencia a la insulina, la lipodistrofia, la DMO y las contracturas articulares. Se inició un estudio de extensión del lonafarnib en el que se añadieron otros 30 niños al estudio. Los niños tratados con lonafarnib mostraban una mejoría de la supervivencia estimada comparados con los niños con progeria no tratados.

Un ensayo clínico que añade *pravastatina* (aprobada por la FDA como hipolipidemiante) y *zoledronato* (aprobado por la FDA para la osteoporosis) a la pauta de lonafarnib, estaba dirigido igualmente a inhibir la farnesilación de la progerina (NCT00916747), pero los resultados no detectaron mejorías en la situación clínica en comparación con la monoterapia con lonafarnib. Un estudio clínico en marcha añade everolimús (aprobado por la FDA como inhibidor del mTOR) al régimen de lonafarnib intenta acelerar la autofagia de la progerina, reduciendo teóricamente su acumulación y la afectación celular (NCT02579044). Estamos a la espera de sus resultados.

RECURSOS PARA LOS PACIENTES

La **Progeria Research Foundation** (www.progeriaresearch.org) mantiene un registro internacional de progeria, proporciona un programa diagnóstico y un manual para la atención completa del paciente y coordina ensayos clínicos terapéuticos. Financia proyectos de investigación preclínicos y clínicos para definir las bases moleculares del trastorno y descubrir tratamientos y una cura. La página web de esta fundación constituye una fuente excelente de información actualizada sobre la progeria para las familias de niños con este trastorno, para sus médicos y para los científicos interesados. Otros recursos son el National Human Genome Research Institute (www.genome.gov/11007255/), el National Center for Biotechnology Information Genereviews (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/) y el National Center for Advancing Translational Sciences (www.rarediseases.info.nih.gov/diseases/7467/progeria).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 110
Porfirias

Manisha Balwani, Robert J. Desnick y Karl E. Anderson

Las porfirias son enfermedades metabólicas producidas por alteraciones de la actividad de enzimas específicas de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Estas enzimas son más activas en la médula ósea y el hígado. Las **porfirias eritropoyéticas,** en las que la sobreproducción de productos intermedios de la vía del hemo se produce principalmente en las células eritroides de la médula ósea, se presentan generalmente al nacimiento o en la primera infancia con fotosensibilidad cutánea, o en el caso de la porfiria eritropoyética congénita, incluso intraútero, en forma de hidropesía no inmunitaria. La protoporfiria eritropoyética es la porfiria más frecuente en los niños y es una patología de gran interés para los pediatras. La mayor parte de las porfirias son hepáticas; la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirinas o de porfirinas ocurre en el hígado. La activación de las porfirias hepáticas es muy rara durante la infancia, lo que refleja que los diferentes mecanismos reguladores hepáticos de la biosíntesis del hemo están influidos por el desarrollo puberal. Las formas homocigotas de las porfirias hepáticas pueden manifestarse clínicamente antes de la pubertad. Los niños con porfirias hepáticas hereditarias heterocigotas pueden presentar síntomas inespecíficos no relacionados. Los padres con frecuencia solicitan información acerca del pronóstico a largo plazo y muestran preocupación por los fármacos que pueden empeorar estas enfermedades.

Las secuencias de ADN y las localizaciones cromosómicas están establecidas para los genes humanos de las enzimas implicadas en esta vía, y se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con la enfermedad para cada porfiria. Sin embargo, las variantes benignas identificadas mediante secuenciación génica pueden ser engañosas. Las porfirias hereditarias presentan una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Aunque el diagnóstico inicial de las porfirias mediante métodos bioquímicos sigue siendo esencial, resulta especialmente importan-

te confirmar el diagnóstico demostrando la mutación o mutaciones génicas patogénicas específicas.

VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo es necesario para una variedad de hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos respiratorios y las enzimas citocromo P450 (CYP). Se cree que las 8 enzimas que participan en la vía de la biosíntesis del grupo hemo son activas en todos los tejidos. La síntesis de la hemoglobina en las células precursoras eritroides representa alrededor del 85% de la síntesis diaria de grupo hemo en el ser humano. En los hepatocitos tiene lugar el resto de la síntesis, principalmente para la obtención de CYP, que son especialmente abundantes en el retículo endoplásmico hepático, y son recambiadas más rápidamente que muchas otras hemoproteínas, como los citocromos respiratorios mitocondriales. Los productos intermedios de las vías son los precursores de las porfirinas, el **ácido δ-aminolevulínico (ALA**, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) y el **porfobilinógeno (PBG)**, así como las porfirinas (principalmente en forma reducida, conocidas como **porfirinógenos**) (fig. 110.1). Estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en condiciones normales o tienen funciones fisiológicas importantes.

La actividad alterada de cada enzima de la vía se ha asociado con un tipo de porfiria diferente (tabla 110.1). La primera enzima, la ALA sintasa (ALAS), presenta dos formas. Una forma específica de las células eritroides, denominada ALAS2, es deficiente en la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, debido a mutaciones del gen *ALAS2* en el cromosoma Xp11.2. Las mutaciones de la ALAS2 que implican un aumento de su función debidas a deleciones en el último exón, causan la protoporfiria ligada al cromosoma X **(PLX),** una porfiria cutánea que presenta un fenotipo idéntico a la protoporfiria eritropoyética.

La regulación de la síntesis del grupo hemo es diferente en los dos tejidos principales en los que tiene lugar dicha síntesis. La biosíntesis hepática del grupo hemo está controlada principalmente por la forma ubicua de la ALAS (ALAS1). La síntesis de ALAS1 hepática está regulada por una reserva de grupo hemo «libre» (v. fig. 110.1), que puede verse aumentada por el grupo hemo de nueva síntesis o por el liberado de las hemoproteínas, destinado al catabolismo de la biliverdina por la hemooxigenasa.

En el eritrón, los mecanismos reguladores permiten la producción de cantidades muy importantes de grupo hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta al estímulo para la síntesis de la hemoglobina se produce durante la diferenciación celular, dando lugar al aumento del número de células. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, el grupo hemo también posee un papel estimulante para la síntesis de hemoglobina, y la estimulación de la síntesis del grupo hemo en las células eritroides se acompaña de un aumento no solo de la ALAS2, sino también de la inducción secuencial de otras enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Se conocen diferentes transcripciones eritroides-específicas y no eritroides o «de gestión interna» *(housekeeping)* para las primeras 4 enzimas de la vía. Las diferentes formas de la ALAS son codificadas por genes localizados en cromosomas distintos, pero, para cada una de las otras tres, las transcripciones eritroides y no eritroides se transcriben mediante promotores alternativos del mismo gen. El grupo hemo también regula la velocidad de su síntesis en las células eritroides mediante el control del transporte de hierro en los reticulocitos.

Los productos intermedios de la vía biosintética del grupo hemo son convertidos en grupo hemo de manera eficiente, y solo se excreta una pequeña cantidad de dichos productos. Algunos pueden sufrir modificaciones químicas antes de ser excretados. Mientras que los precursores de porfirinas ALA y PBG son incoloros, no fluorescentes y se excretan por la orina sin modificar en gran parte, el PBG puede degradarse en productos coloreados como la *porfobilina*, un pigmento marronáceo, o puede polimerizarse espontáneamente a uroporfirinas. Las porfirinas son de color rojo y muestran una fluorescencia roja brillante cuando son expuestas a luz ultravioleta (UV) de longitud de onda larga. Los porfirinógenos, que son incoloros y no fluorescentes, son la forma reducida de las porfirinas, que, cuando se acumulan o están fuera de la célula, se autooxidan fácilmente dando lugar a las porfirinas correspondientes. Solo los isómeros de coproporfirinógeno y uroporfirinógeno de tipo III son convertidos a grupo hemo (v. fig. 110.1).

El ALA y el PBG son excretados por la orina. La excreción de porfirinas y porfirinógenos en la orina o la bilis está determinada por el número de grupos carboxilo. Las que poseen muchos grupos carboxilo, como la *uroporfirina* (octacarboxil porfirina) y la *heptacarboxil porfirina*, son hidrosolubles y se excretan por la orina con facilidad. Las que poseen menor número de grupos carboxilo, como la *protoporfirina* (dicarboxil porfirina), no son hidrosolubles y se excretan a través de la bilis y las heces. La *coproporfirina* (tetracarboxil porfirina) se excreta repartida entre la bilis y la orina. Como la coproporfirina I se excreta más fácilmente por la bilis que la coproporfirina III, las alteraciones de la función hepatobiliar pueden aumentar la excreción total de coproporfirina urinaria y la proporción entre estos isómeros.

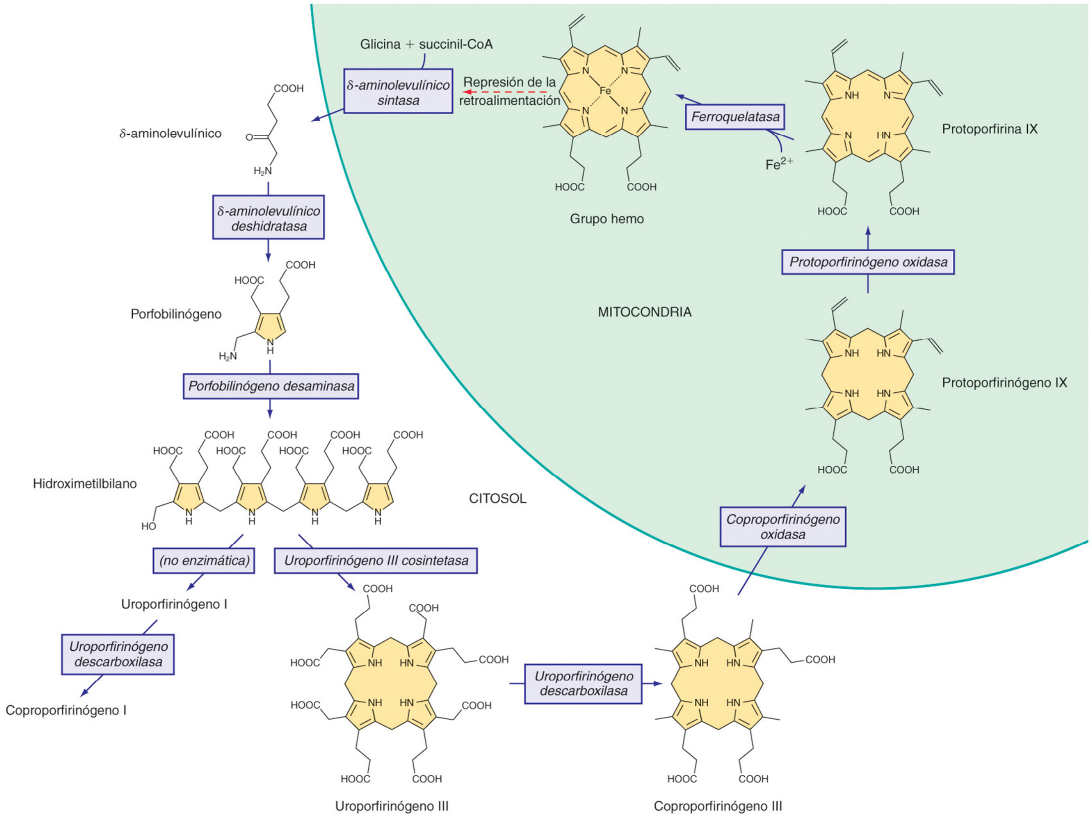

Fig. 110.1 Enzimas y productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo. La vía está regulada en el hígado por el producto final, el grupo hemo, principalmente por represión de la retroalimentación *(flecha discontinua)*.

Tabla 110.1 Las porfirias humanas: mutaciones, momento de presentación y clasificaciones basadas en los síntomas y los tejidos

ENFERMEDAD	ENZIMA	HERENCIA	PRESENTACIÓN	Clasificación*			
				H	E	A/N	C
Protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX)	*δ-aminolevulinato sintasa (ALAS2)*	Ligada al cromosoma X	Infancia		X		X
Porfiria por déficit de ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (PAD)	*Ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (ALAD)*	Autosómica recesiva	Principalmente tras la pubertad	X	X*	X	
Porfiria aguda intermitente (PAI)	*Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	
PAI homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	
Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	*Uroporfirinógeno III sintasa (UROS)*	Autosómica recesiva	Intraútero o lactantes		X		X
Porfiria cutánea tarda (PCT) de tipo 1	*Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)*	Esporádica	Adultos	X			X
PCT de tipo 2†		Autosómica dominante	Adultos	X			X
PCT de tipo 3		Desconocida	Adultos	X			X
Porfiria hepatoeritropoyética (PHE)		Homocigota dominante	Infancia	X	X*		X
Coproporfiria hereditaria (CPH)	*Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	X
CPH homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	X
Porfiria *variegata* (PV)	*Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)*	Autosómica dominante	Tras la pubertad	X		X	X
PV homocigota		Homocigota dominante	Infancia	X	X	X	X
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	*Ferroquelatasa (FECH)*	Autosómica recesiva (con mayor frecuencia heteroalélica con alelo hipomórfico)	Infancia		X		X

La PAD y la PHE se consideran principalmente porfirias hepáticas, pero la elevación marcada de la zinc protoporfirina eritrocitaria sugiere un componente eritropoyético.
*Abreviaturas de la clasificación: H, hepática; E, eritropoyética; A/N, aguda/ neurológica; C, cutánea.
†La PCT se debe a la inhibición de la UROD hepática. La herencia autosómica dominante del déficit parcial de UROD es un factor predisponente en casos clasificados como PCT familiar (tipo 2).

Tabla 110.2 Las tres porfirias humanas más frecuentes y sus características principales

	SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN	FACTORES AGRAVANTES	PRUEBAS DE CRIBADO MÁS IMPORTANTES	TRATAMIENTO
Porfiria aguda intermitente	Neurológicos, comienzo en la edad adulta	Fármacos (principalmente inductores de P450), progesterona, restricción dietética	Porfobilinógeno urinario	Hemina, glucosa
Porfiria cutánea tarda	Ampollas cutáneas y fragilidad (crónica), comienzo en la edad adulta	Hierro, alcohol, tabaquismo, estrógenos, hepatitis C, VIH, hidrocarbonos halogenados	Porfirinas plasmáticas (o urinarias)	Flebotomía, hidroxicloroquina a dosis bajas
Protoporfiria eritropoyética	Dolor fototóxico y tumefacción (principalmente aguda), comienzo en la infancia		Protoporfirinas eritrocitarias totales con protoporfirina libre de metal y de zinc	Protección solar

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Existen dos sistemas de clasificación útiles que reflejan la fisiopatología subyacente o las características clínicas de las porfirias (v. tabla 110.1). En las **porfirias eritropoyéticas** y las **porfirias hepáticas,** la fuente del exceso de producción de porfirinas y de sus precursores son la médula ósea y el hígado, respectivamente. Las **porfirias agudas** producen síntomas neurológicos que se asocian al aumento de precursores de las porfirinas, ALA o PBG. En las **porfirias cutáneas,** la fotosensibilidad se debe al transporte de las porfirinas en sangre desde el hígado o la médula ósea hasta la piel. La muy poco frecuente **porfiria dual** hace referencia a los casos de porfiria con dos déficits enzimáticos diferentes de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

La porfiria cutánea tarda **(PCT),** la porfiria aguda intermitente **(PAI)** y la protoporfiria eritropoyética **(PPE)** son las tres porfirias más frecuentes, en este orden, teniendo en cuenta todos los grupos de edad y tienen una presentación clínica, factores precipitantes, métodos diagnósticos y tratamientos eficaces sumamente diferentes (tabla 110.2). Dos porfirias agudas menos frecuentes, la coproporfirina hereditaria **(CPH)** y la porfiria *variegata* **(PV),** también pueden producir fotosensibilidad ampollosa (v. tabla 110.1). La porfiria eritropoyética congénita **(PEC)** produce más lesiones ampollosas, a menudo con infección secundaria y mutilación. La PPE y la PLX poseen el mismo fenotipo y se diferencian del resto de porfirias cutáneas por cursar de forma aguda con fotosensibilidad sin formación de ampollas tras la exposición a la luz solar. La PPE también es la porfiria más frecuente que se manifiesta antes de la pubertad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio de primera línea

Si los síntomas o los signos sugieren el diagnóstico de porfiria deben emplearse unas pocas pruebas de laboratorio específicas y sensibles de pri-

mera línea. Si una prueba de cribado o de primera línea es significativamente anormal, se deben realizar pruebas más exhaustivas para establecer el tipo de porfiria. El uso excesivo de pruebas de laboratorio para el cribado puede dar lugar a gastos innecesarios e incluso a retrasos diagnósticos. En los pacientes con antecedentes de porfiria, las pruebas de laboratorio que eran la base del diagnóstico original deben revisarse, y si se consideran inadecuadas, se deben realizar pruebas adicionales.

La porfiria aguda debe sospecharse en los pacientes con síntomas neuroviscerales, como el dolor abdominal pospuberal, cuando la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa. Deben medirse *en orina* el *PBG y las porfirinas totales.* Los niveles de PBG urinario se encuentran aumentados prácticamente siempre durante las crisis agudas de porfiria aguda intermitente (PAI), CPH y PV, y no aumentan sustancialmente en ninguna otra patología médica. Por tanto, esta medición es sensible y específica. Los resultados en las muestras de orina **(micción única)** son muy informativos, ya que durante las crisis agudas de porfiria son de esperar elevaciones muy importantes. La recogida de orina de 24 horas puede retrasar el diagnóstico de modo innecesario. La misma muestra de orina debe conservarse para la determinación cuantitativa de PBG y porfirinas totales (ambas expresadas con respecto a la creatinina) para confirmar los resultados cualitativos de PBG. También suele medirse el ALA, aunque está menos elevada que el PBG en la PAI, la CPH y la PV. En la porfiria ALA deshidratasa, el ALA y las porfirinas urinarias están notablemente aumentadas, pero no el PBG. Las porfirinas urinarias pueden permanecer aumentadas más tiempo que los precursores de las porfirinas en algunos casos de CPH y PV. Sin embargo, con fines de cribado debe evitarse medir únicamente las porfirinas urinarias, ya que a menudo pueden verse aumentadas en muchos trastornos además de en las porfirias, como en hepatopatías, y el diagnóstico equivocado de porfiria puede deberse a elevaciones mínimas de las porfirinas urinarias, que carecen de valor diagnóstico.

Porfirias cutáneas ampollosas

Las lesiones cutáneas ampollosas debidas a las porfirias casi siempre se acompañan de elevaciones de las *porfirinas urinarias y séricas totales.* Las porfirinas séricas en la PV se encuentran en su mayor parte unidas de modo covalente a proteínas plasmáticas y se detectan mediante un pico diagnóstico en el método de barrido fluorométrico. Los límites normales de porfirinas plasmáticas se encuentran algo aumentados en los pacientes con enfermedades renales terminales.

Porfirias cutáneas no ampollosas

La medición de la protoporfirina eritrocitaria total y, si la cantidad total está elevada, el fraccionamiento de la protoporfirina en sus formas libre de metal y quelada con zinc, son esenciales para el diagnóstico de la PPE y la PLX. Desafortunadamente, esto no lo ofrecen algunos de los laboratorios comerciales principales. Los resultados de las determinaciones de zinc protoporfirina se registran a menudo (incluso en el mismo informe) tanto como *protoporfirina* como *protoporfirina eritrocitaria libre,* cada una calculada de forma diferente basándose en las prácticas para el cribado de la intoxicación por plomo (en la que solo aumenta la zinc protoporfirina). De este modo, el término obsoleto *protoporfirina libre* no implica una protoporfirina libre de metal, ya que define a la protoporfirina libre de hierro, y es anterior a que se conociese que (salvo en las protoporfirias), la protoporfirina en los eritrocitos está fundamentalmente quelada por zinc. Esta confusión innecesaria dificulta el diagnóstico y el descarte fiable de las protoporfirias. Las porfirinas plasmáticas totales están elevadas en la mayoría de los casos de protoporfiria, pero no en todos, por lo que un valor normal no debería usarse para descartar una protoporfiria cuando la protoporfirina eritrocitaria está elevada.

El aumento de la protoporfirina eritrocitaria total y quelada con zinc puede ocurrir en otras situaciones, como en el déficit de hierro, la intoxicación por plomo, la hemólisis, la anemia de enfermedades crónicas y otros trastornos eritrocitarios. Por lo tanto, el diagnóstico de PPE debe confirmarse demostrando un aumento predominante de protoporfirina libre de metal. En la PLX está elevada la protoporfirina libre y la unida al zinc.

Pruebas diagnósticas de segunda línea

Cuando una prueba de primera línea es positiva está justificado realizar pruebas adicionales. Por ejemplo, una elevación marcada de los niveles de PBG puede deberse a PAI, CPH o PV y estas porfirias pueden diferenciarse midiendo la porfobilinógeno desaminasa eritrocitaria, las porfirinas urinarias (empleando la misma muestra de orina), las porfirinas fecales y las porfirinas séricas. Las diferentes porfirias causantes de lesiones cutáneas ampollosas se diferencian midiendo las porfirinas en orina, heces y plasma. Una vez que se establece el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas, es importante confirmarlo a nivel génico.

Pruebas para las porfirias subclínicas

A menudo resulta complicado diagnosticar o «descartar» una porfiria en los pacientes que presentaron síntomas sugestivos meses o años atrás o en los familiares de pacientes con porfirias agudas, en los que las porfirinas y sus precursores pueden encontrarse en valores normales. En estos casos puede ser necesario realizar pruebas más exhaustivas y derivar al paciente a un especialista y a un laboratorio especializado en la materia. Antes de evaluar a los familiares, se debe haber realizado un diagnóstico de certeza en el caso inicial, y se deben revisar los resultados de las pruebas analíticas para elegir las que se deben realizar en los miembros de la familia. En caso necesario se deben repetir las pruebas en el caso inicial o en otro miembro de la familia. La identificación en el caso inicial de una mutación causante de la enfermedad facilita enormemente la detección de otros portadores del gen, ya que las pruebas bioquímicas pueden ser normales en los portadores latentes.

PORFIRIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO δ-AMINOLEVULÍNICO DESHIDRATASA

La porfiria por déficit de ALA deshidratasa **(PAD)** en ocasiones se denomina *porfiria de Doss,* en honor del investigador que describió los 2 primeros casos. El término *plumboporfiria* resalta la semejanza entre esta enfermedad y el saturnismo, pero implica incorrectamente que está causada por la exposición al plomo.

Etiología

Esta porfiria se debe al déficit de ALA deshidratasa (ALAD) y se hereda de modo autosómico recesivo. Solo se han confirmado seis casos mediante análisis de mutaciones. La prevalencia del déficit heterocigoto de ALAD se ha estimado en <1% en Alemania y en aproximadamente un 2% en Suecia.

Patología y patogenia

La ALAD cataliza la condensación de 2 moléculas de ALA para formar el pirrol PBG (v. fig. 110.1). La enzima es inhibida por varias sustancias químicas endógenas y exógenas. La ALAD es la principal proteína fijadora de plomo en los hematíes, y el plomo puede desplazar a los átomos de zinc de la enzima. La inhibición de la actividad de la ALAD eritrocitaria también es un índice sensible de exposición al plomo.

Se han identificado 11 alelos anormales de la ALAD, principalmente mutaciones puntuales, en las que algunas expresan actividad parcial, como el mantenimiento parcial de la síntesis del grupo hemo. La cantidad de actividad enzimática residual puede predecir la gravedad fenotípica de esta enfermedad.

La PAD a menudo se clasifica como una porfiria hepática, aunque no se ha establecido el sitio de hiperproducción del ALA. Un paciente con enfermedad grave de aparición reciente recibió un trasplante hepático que no produjo una mejoría bioquímica o clínica significativa, lo que podría indicar que el origen del exceso de productos intermedios no era hepático. El exceso de coproporfirina III urinaria en la PAD podría originarse por el metabolismo del ALA en porfirinógenos, en un tejido distinto del tejido en el que tiene lugar la hiperproducción de ALA. La administración de dosis elevadas de ALA a individuos normales también se acompaña de coproporfirinuria importante. El aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser explicado, al igual que en todas las otras porfirias homocigotas, por la acumulación en las células eritroides de la médula ósea de productos intermedios del comienzo de la vía durante la síntesis de hemoglobina, seguida por su transformación en protoporfirina una vez finalizada la síntesis de hemoglobina. Los síntomas neurológicos se atribuyen a los efectos neurotóxicos del ALA, pero esta hipótesis no se ha demostrado.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, los síntomas son parecidos a los de otras porfirias agudas, como las crisis de dolor abdominal y la neuropatía periférica. Los factores precipitantes, como la exposición a sustancias nocivas, no son evidentes en la mayor parte de los casos. Cuatro de los casos descritos eran varones adolescentes. Un lactante sueco presentó una enfermedad más grave con alteraciones neurológicas y retraso del crecimiento. Un varón belga de 63 años desarrolló una neuropatía motora aguda al mismo tiempo que sufría un trastorno mieloproliferativo.

Pruebas analíticas

Las concentraciones urinarias de ALA, coproporfirina III y zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran notablemente elevadas. La concentración urinaria de PBG se encuentra dentro de los valores normales o ligeramente aumentada. La actividad de ALAD en los hematíes se encuentra muy reducida y ambos progenitores presentan un descenso de la actividad

de esta enzima de aproximadamente el 50% y una concentración normal de ALA en orina.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las otras tres porfirias agudas se caracterizan por el aumento notable de ALA y PBG. Por el contrario, en la PAD el ALA se encuentra muy aumentado, no así el PBG. El déficit importante de ALAD eritrocitaria y un descenso de la actividad enzimática del 50% en los padres apoyan el diagnóstico. Se deben excluir otras causas de déficit de ALAD, como el **saturnismo (intoxicación por plomo).** La succinilacetona, similar estructuralmente al ALA, se acumula en la tirosinemia hereditaria de tipo 1, inhibe la ALAD y puede producir un aumento de la excreción urinaria de ALA y manifestaciones clínicas parecidas a las de la porfiria aguda. Se ha descrito el déficit adquirido idiopático de ALAD. A diferencia del saturnismo, la actividad deficiente de la ALAD en la PAD no vuelve a la normalidad mediante la adición *in vitro* de reactivos sulfhidrilos, como el ditiotreitol. Aunque no se encuentre otra causa del déficit de ALAD, resulta esencial confirmar el diagnóstico de PAD mediante estudios moleculares.

Tratamiento

La experiencia terapéutica con la PAD es limitada, pero similar a otras porfirias agudas. La glucosa parece tener una eficacia mínima, pero puede probarse para los síntomas leves. El tratamiento con hemina ha sido aparentemente efectivo en las crisis agudas en los varones adolescentes y las infusiones semanales evitaron las crisis en 2 de estos pacientes. El **tratamiento con hemina** no fue eficaz ni desde el punto de vista clínico ni bioquímico en los niños suecos con enfermedad grave y produjo respuesta bioquímica, pero no mejoría clínica, en el varón belga con la forma de presentación tardía, que presentaba neuropatía periférica, pero no crisis agudas. La hemina también es eficaz para tratar los síntomas parecidos a los de la porfiria que se presentan en la tirosinemia hereditaria, y puede reducir de modo importante los niveles de ALA y coproporfirina urinarios en el saturnismo. Se aconseja evitar fármacos que resulten perjudiciales en otras porfirias agudas. El trasplante hepático no resultó eficaz en el niño con la forma grave de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico generalmente es bueno en los casos de PAD típicos, aunque pueden producirse crisis recurrentes. La evolución fue desfavorable en el niño sueco con la forma más grave de la enfermedad, y es variable en los adultos que presentan la forma de aparición tardía asociada a trastornos mieloproliferativos.

Prevención y consejo genético

Los padres heterocigotos deben conocer el riesgo que presentan los hijos posteriores de padecer la PAD, al igual que en cualquier otra enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico prenatal es posible, pero no se ha notificado.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

La PAI también se denomina *pirroloporfiria, porfiria sueca* o *porfiria intermitente aguda* y es el tipo más frecuente de porfiria aguda en la mayoría de los países.

Etiología

La PAI se debe al déficit de actividad enzimática de la forma de gestión interna *(housekeeping)* de la **porfobilinógeno desaminasa (PBGD)**. Esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano (HMB) sintetasa (el término antiguo uroporfirinógeno I sintasa se considera obsoleto). La PBGD cataliza la desaminación y la condensación de 4 moléculas de PBG para formar un tetrapirrol lineal, el HMB (también conocido como preuroporfirinógeno; v. fig. 110.1). Un cofactor dipirrometano único fija los productos pirrólicos intermedios en la zona catalítica hasta que se unen 6 pirroles (incluyendo el cofactor dipirrólico) de manera lineal, tras lo que se libera el tetrapirrol HMB. La apodesaminasa genera el cofactor dipirrólico para formar la holodesaminasa, y esto ocurre más fácilmente a partir de HMB que de PBG. De hecho, las concentraciones elevadas de PBG pueden inhibir la formación de holodesaminasa. El producto HMB puede transformarse en un compuesto cíclico de modo no enzimático para formar uroporfirinógeno I no fisiológico, pero, en presencia de la siguiente enzima de la vía, se transforma más rápidamente para originar uroporfirinógeno III.

Las formas eritroide y de gestión interna *(housekeeping)* de la enzima son codificadas por un solo gen, localizado en el cromosoma 11 (11q24.1→q24.2), que contiene 15 exones. Las 2 isoenzimas son proteínas monoméricas y difieren solo en una leve diferencia de peso molecular (aproximadamente 40 y 42 kDa); resultan de la unión alternativa de distintos transcritos de ARN mensajero (ARNm) originados de 2 promotores. El promotor de gestión interna funciona en todos los tipos celulares, incluidas las células eritroides.

El patrón hereditario de la PAI es autosómico dominante; existen casos homocigotos muy raros que se presentan en la infancia. En numerosos grupos de población con PAI, incluyendo la población de raza negra, se han identificado más de 400 mutaciones *PBGD,* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, inserciones y deleciones. La mayoría de las mutaciones se encuentran en una o en pocas familias. Sin embargo, debido a los efectos de fundación, algunas son más frecuentes en ciertas zonas geográficas, como el norte de Suecia (W198X), Holanda (R116W), Argentina (G116R), Nueva Escocia (R173W) y Suiza (W283X). En aproximadamente el 3% de los casos pueden encontrarse mutaciones *de novo*. La naturaleza de la mutación *PBGD* no justifica la gravedad de la presentación clínica, que varía enormemente entre diferentes familias. La **porfiria de Chester** se describió inicialmente como una variante de porfiria aguda en una familia numerosa inglesa, pero se descubrió que se debía a una mutación *PBGD*.

La mayoría de las mutaciones dan lugar a que la actividad de las isoenzimas eritroides y de gestión interna sea aproximadamente la mitad de la normal y a una cantidad de sus respectivas proteínas enzimáticas del 50% de la normal en todos los tejidos de los pacientes heterocigotos. En alrededor del 5% de los pacientes con PAI sin relación de parentesco existe un déficit de la isoenzima de gestión interna, pero la isoenzima específica de las células eritroides es normal. Las mutaciones que producen esta variante suelen encontrarse en el exón 1 o su sitio donante 5′ de unión o en el codón de inicio de traducción.

Patología y patogenia

Se cree que la inducción de la enzima hepática limitante de velocidad ALAS1 se encuentra en la base de las exacerbaciones agudas de esta y de las demás porfirias agudas. La PAI permanece latente (o asintomática) en la gran mayoría de los portadores heterocigotos de mutaciones *PBGD,* lo que suele ser casi siempre el caso antes de la pubertad. Cuando no existen antecedentes de síntomas agudos, la excreción de precursores de porfirinas suele ser normal, lo que sugiere que la mitad de la actividad normal de la PBGD hepática es suficiente, a menos que la actividad de la ALAS1 hepática esté aumentada. Los pacientes también pueden estar asintomáticos con valores elevados de precursores de la porfirina y se clasifican como *excretores altos asintomáticos*. Estos pacientes pueden tener antecedentes remotos de síntomas. Muchos factores no genéticos que resultan en la expresión clínica de la PAI, como ciertos fármacos y hormonas esteroideas, poseen la capacidad de inducir ALAS1 y CYP hepáticos. Cuando existe un aumento de la síntesis hepática del grupo hemo, la actividad de la PBGD del 50% puede resultar limitante, y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios de la vía de la síntesis del grupo hemo. Además, la síntesis del grupo hemo se ve afectada y la represión de la ALAS1 hepática mediada por el grupo hemo es menos eficaz.

Sin embargo, no se ha demostrado que la actividad de la PBGD hepática permanezca constante en valores de alrededor del 50% del valor normal durante las crisis y remisiones de PAI, como sí ocurre en los eritrocitos. Un estudio previo indicaba que durante el ataque agudo la actividad enzimática en el hígado es considerablemente inferior al 50% de la actividad normal. La actividad de la PBGD hepática puede verse aún más reducida una vez activada la PAI si, como se ha sugerido, el exceso de PBG interfiere en la unión del cofactor dipirrometano para esta enzima. También parece probable que factores genéticos desconocidos en la actualidad desempeñen un papel patogénico en, por ejemplo, pacientes que siguen sufriendo crisis incluso cuando evitan los factores precipitantes.

La PAI cursa casi siempre de manera latente antes de la pubertad y se vuelve activa sobre todo en las mujeres adultas, lo sugiere que los factores endocrinos, y especialmente los niveles adultos de hormonas esteroideas femeninas, son importantes para la expresión clínica. Los síntomas son más frecuentes en las mujeres, lo que apunta al papel de las hormonas femeninas. Las crisis premenstruales probablemente se deben a la progesterona endógena. Las porfirias agudas en ocasiones son agravadas por esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestinas. De manera sorprendente, el embarazo suele tolerarse bien, lo que sugiere que los cambios metabólicos beneficiosos pueden mejorar los efectos de las concentraciones elevadas de progesterona.

Los **fármacos** que resultan poco seguros en las porfirias agudas (tabla 110.3) son los que poseen la capacidad de inducir ALAS1 hepática, lo que se asocia estrechamente con la inducción de CYP. Algunos productos químicos (p. ej., la griseofulvina) pueden aumentar el recambio del grupo hemo al estimular la destrucción de CYP específicas para formar un inhibidor (p. ej., la *N*-metil protoporfirina) de ferroquelatasas (FECH, la última enzima de la vía). Los antibióticos de la familia de las sulfamidas son nocivos, pero aparentemente no inducen la síntesis hepática del grupo hemo. El etanol y otros alcoholes son inductores de la ALAS1 y algunas CYP.

Tabla 110.3 Fármacos considerados seguros o no seguros en las porfirias agudas

INSEGUROS	SEGUROS
Barbitúricos (todos)	Analgésicos opioides
Sulfamidas*	Ácido acetilsalicílico
Meprobamato* (también mebutamato*, tibutamato*)	Paracetamol
Carisoprodol*	Fenotiazinas
Glutetimida*	Penicilina y derivados
Metiprilón	Estreptomicina
Etclorvinol*	Glucocorticoides
Mefenitoína	Bromuros
Fenitoína*	Insulina
Succinimidas	Atropina
Carbamazepina*	Cimetidina
Clonazepam‡	Ranitidina†
Primidona*	Acetazolamida
Ácido valproico*	Alopurinol
Pirazolonas (aminopirina, antipirina)	Amilorida
Griseofulvina*	Betanidina
Ergóticos	Bumetanida
Metoclopramida*,‡	Cumarínicos
Rifampicina*	Fluoxetina
Pirazinamida*,‡	Gabapentina
Diclofenaco*,‡	Gentamicina
Fluconazol*	Guanetidina
Anticonceptivos orales	Ofloxacino
Progesterona y progestinas sintéticas*	Propranolol
Danazol*	Succinilcolina
Alcohol	Tetraciclina
IECA (especialmente enalaprilo)‡	
Espirinolactona	
ACC (especialmente nifedipino)‡	
Ketoconazol	
Ketamina*	

Este listado parcial no incluye toda la información disponible acerca de la seguridad de los fármacos en las porfirias agudas. Se deben consultar otras fuentes para obtener información de los fármacos que no aparecen en la tabla.

*En las fichas técnicas de estos fármacos en EE.UU. las porfirias aparecen como contraindicaciones, precauciones, advertencias o efectos adversos. Los estrógenos también se consideran perjudiciales en las porfirias, pero su efecto negativo en las porfirias agudas se ha basado principalmente en la experiencia con el uso de combinaciones estrógenos-progestina. Aunque los estrógenos pueden agravar la porfiria cutánea tarda, existen pocos indicios de que resulten perjudiciales en las porfirias agudas.

†En EE.UU., su uso en pacientes con porfiria debe hacerse con precaución, según aparece en la ficha del fármaco. Sin embargo, este fármaco es considerado seguro por otras fuentes.

‡Estos fármacos se han clasificado como probablemente seguros por algunas fuentes, pero este aspecto es controvertido, por lo que deben evitarse.

ACC, antagonistas de los canales del calcio; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Los **factores nutricionales,** principalmente la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, como puede ocurrir en ciertas enfermedades o en los regímenes de adelgazamiento, pueden aumentar la excreción de precursores de porfirinas e inducir crisis de porfiria. El aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede reducir las crisis. La ALAS1 hepática se encuentra regulada por el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas γ coactivador-1α, lo que puede representar una conexión importante entre el estado nutricional y las exacerbaciones de las porfirias agudas.

Existen otros factores implicados. Los compuestos químicos del humo de los cigarrillos, como los hidrocarbonos aromáticos policíclicos, pueden inducir CYP hepáticas y la síntesis del grupo hemo. Una encuesta realizada a pacientes con PAI encontró una asociación entre el **tabaquismo** y las crisis repetidas de porfiria. Las crisis pueden deberse al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales asociadas a enfermedades graves, infección o cirugía. Las observaciones clínicas sugieren un efecto aditivo de múltiples factores predisponentes, como fármacos, hormonas endógenas, factores nutricionales y tabaquismo.

Mecanismos neurológicos

El mecanismo de la lesión neural en las porfirias agudas no se conoce bien. La hipótesis más apoyada en la actualidad es que uno o más de los precursores del grupo hemo, o quizá algún producto derivado, son neurotóxicos. El aumento de la concentración de ALA en la PAI, la CPH, la PV, la PAD, el saturnismo y la tirosinemia hereditaria de tipo 1, que presentan manifestaciones neurológicas similares, sugiere que esta sustancia o algún derivado puede ser neuropático. Las porfirinas derivadas del ALA, una vez que es captado por las células, pueden ser potencialmente tóxicas. El ALA también puede reaccionar con receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA). La PAI grave mejora notablemente tras un trasplante hepático alogénico. Esta experiencia y la demostración de que los receptores de hígados con PAI desarrollan porfiria apoya la hipótesis de que los precursores hepáticos del grupo hemo son los causantes de las manifestaciones neurológicas.

Epidemiología

La PAI afecta a todas las razas y constituye la porfiria aguda más frecuente, con una prevalencia estimada de 5/100.000 en la mayoría de los países. En Suecia se ha estimado una prevalencia de 7,7/100.000, incluyendo los casos latentes con precursores de porfirinas normales. La prevalencia mucho mayor en el norte de Suecia (60-100/100.000) se debe al efecto fundador. La prevalencia conjunta de PAI y PV en Finlandia es de alrededor de 3,4/100.000. Un estudio entre pacientes psiquiátricos crónicos estadounidenses empleando la determinación de PBGD en hematíes encontró una prevalencia elevada (210/100.000) de déficit de PBGD, pero un estudio en México observó una prevalencia similar en pacientes psiquiátricos y en controles. El cribado de la población mediante la determinación de la PBGD sintetasa eritrocitaria o el análisis de ADN reveló una prevalencia de aproximadamente 200 heterocigotos/100.000 habitantes en Finlandia y 1 de cada 1.675 (60/100.000 habitantes) en Francia. Los estudios con bases de datos exómicos/genómicos demuestran que la frecuencia estimada de mutaciones patogénicas de este trastorno puede ser baja, como del 1%, y que los portadores de mutaciones *PBGD* que pueden producir PAI son mucho más frecuentes de los que se pensaba antiguamente.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones neuroviscerales de las porfirias agudas pueden presentarse en cualquier momento tras la pubertad, pero raramente antes (tabla 110.4). Se han mencionado casos infantiles sintomáticos, pero la mayoría no estaban adecuadamente documentados bioquímicamente ni confirmados por pruebas genéticas. El dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente en la mayoría de los casos, pero también son frecuentes las convulsiones y pueden preceder al diagnóstico de PAI. Otras manifestaciones mencionadas en los niños son neuropatía periférica, mialgias, hipertensión, irritabilidad, letargo y anomalías de comportamiento. Un estudio sueco poblacional señalaba que los síntomas sugestivos de porfiria pueden aparecer en los heterocigotos durante la infancia, incluso al contrario de los que sucede en los adultos, cuando no están elevados los precursores de la porfiria urinaria. En este estudio no se comparó la frecuencia de dichos síntomas inespecíficos en un grupo control de niños. Casos sumamente raros de PAI homocigota se manifiestan de forma diferente, con síntomas neurológicos graves en la infancia.

Las crisis agudas en los adultos se caracterizan por una constelación de síntomas inespecíficos que pueden volverse graves y potencialmente mortales. El **dolor abdominal** ocurre en el 91-95% de los pacientes con PAI; suele ser intenso, continuo, mal localizado, en ocasiones de tipo cólico y acompañado de signos de íleo, como distensión abdominal y disminución de los borborigmos. Las náuseas, los vómitos y el estreñimiento son frecuentes, y puede producirse un aumento de los borborigmos y diarrea. La disfunción vesical puede producir polaquiuria y disuria. La **taquicardia,** el signo más frecuente, se presenta hasta en el 80% de las crisis. A menudo se acompaña de **hipertensión**, agitación, temblor fino o grosero e hipersudoración, que se atribuyen a la hiperactividad simpática y al aumento de las catecolaminas. Otras manifestaciones frecuentes son los síntomas mentales; el dolor en las extremidades, la cabeza, el cuello o el tórax; la debilidad muscular, y las alteraciones sensitivas. Como todas estas manifestaciones son más

Tabla 110.4 Síntomas y signos de presentación frecuentes de la porfiria aguda

SÍNTOMAS Y SIGNOS	FRECUENCIA (%)	COMENTARIO
GASTROINTESTINALES		
Dolor abdominal	85-95	Normalmente no remite (durante horas o más) y poco localizado, pero puede ser espasmódico
Vómitos	43-88	De origen neurológico y rara vez se acompaña de signos peritoneales, fiebre o leucocitosis
Estreñimiento	48-84	Las náuseas y vómitos se acompañan a menudo de dolor abdominal. Puede acompañarse de paresia vesical
Diarrea	5-12	
NEUROLÓGICOS		
Dolor en extremidades, espalda	50-70	El dolor puede empezar en el tórax o la espalda y desplazarse al abdomen. Dolor extremo en tórax, cuello o cabeza indica afectación de nervios sensitivos; en el 10-40% de los casos hay una pérdida sensitiva objetiva
Paresia	42-68	Puede tener una aparición precoz o tardía durante una crisis grave. La debilidad muscular suele empezar más proximal que distalmente, y más a menudo en las extremidades superiores que en las inferiores
Parálisis respiratoria	9-20	Precedida de neuropatía motora periférica y paresia
Síntomas mentales	40-58	Pueden oscilar desde cambios de conducta menores hasta agitación, confusión, alucinaciones y depresión
Convulsiones	10-20	Una manifestación neurológica central de la porfiria o secundarias a hiponatremia, lo cual se debe a menudo a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o a una depleción de sodio
CARDIOVASCULARES		
Taquicardia	64-85	Puede justificar un tratamiento para controlar el ritmo en caso de ser sintomática
Hipertensión arterial sistémica	36-55	Puede precisar tratamiento durante las crisis agudas, y a veces se vuelve crónica

De Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al: Desnick recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias, *Ann Intern Med* 142(6): 439-450, 2005.

neurológicas que inflamatorias, el dolor abdominal a la palpación, la fiebre o la leucocitosis son mínimos o inexistentes.

La **neuropatía porfírica** es principalmente motora y parece deberse a degeneración axonal más que a desmielinización. La afectación sensitiva se traduce en dolor en las extremidades, que puede describirse como muscular u óseo, y entumecimiento, parestesias y disestesias. La paresia puede producirse al principio de la crisis, pero con mayor frecuencia se trata de una manifestación tardía de esta, que no es reconocida ni tratada adecuadamente. Más raramente puede presentarse una neuropatía grave cuando el dolor abdominal es leve o inexistente. La debilidad motora comienza con mayor frecuencia en los músculos proximales de las extremidades superiores y progresa a la periferia de las extremidades inferiores. Suele ser simétrica, pero en ocasiones puede ser asimétrica o focal. Inicialmente, los reflejos tendinosos pueden encontrarse poco afectados o ser hiperactivos y con el tiempo disminuyen o desaparecen. Los pares craneales, sobre todo el VII y el X, pueden verse afectados, y se han descrito casos de ceguera por afectación de los nervios ópticos y los lóbulos occipitales. Las manifestaciones más frecuentes de afectación del sistema nervioso central (SNC) son las crisis epilépticas, la ansiedad, el insomnio, la depresión, la desorientación, las alucinaciones y la paranoia. Las crisis epilépticas pueden deberse a hiponatremia, a la misma porfiria o a otra causa no relacionada. La depresión crónica y otros síntomas mentales se presentan en algunos pacientes, pero a menudo su atribución a la porfiria es difícil.

La **hiponatremia** es frecuente durante las crisis agudas. El mecanismo más probable es la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), pero la depleción de sal por la pérdida renal excesiva de sodio, las pérdidas gastrointestinales (GI) y la ingesta deficitaria se han señalado como las causas de hiponatremia en algunos pacientes. En ocasiones se encontraron reducciones inexplicables del volumen sanguíneo total y del volumen de hematíes; en estos casos, el aumento de la secreción de ADH podría ser entonces una respuesta fisiológica adecuada. Otras alteraciones electrolíticas pueden ser la hipomagnesemia y la hipercalcemia.

La crisis suele resolverse en varios días, a no ser que el tratamiento se retrase. El dolor abdominal puede desaparecer en pocas horas y la paresia en pocos días. Incluso la neuropatía motora grave puede mejorar a lo largo de meses o varios años, pero puede dejar cierta debilidad residual. La progresión de la neuropatía a un cuadro de parálisis respiratoria y muerte es poco común si se instaura el tratamiento adecuado y se eliminan los fármacos nocivos. Las arritmias cardiacas pueden dar lugar a un cuadro de muerte súbita.

Pruebas analíticas

Las concentraciones de ALA y PBG se encuentran muy aumentadas durante la crisis aguda. Estas concentraciones pueden disminuir tras la crisis, aunque generalmente permanecen elevadas a menos que la enfermedad se vuelva asintomática durante un periodo prolongado.

Las porfirinas también se encuentran muy elevadas, lo que explica la orina rojiza de los pacientes con PAI. Se trata principalmente de uroporfirinas, que pueden formarse no enzimáticamente a partir de PBG. Sin embargo, como las porfirinas urinarias que se encuentran elevadas en la PAI son predominantemente isómeros III, es probable que su formación sea en gran parte enzimática, lo que podría producirse si el exceso de ALA de síntesis hepática entra en células de otros tejidos y es convertido a continuación en porfirinas a través de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Se cree que la coloración marronácea de la orina se debe a la porfobilina, un producto de degradación del PBG, y a los dipirrilmetanos. En la PAI, las porfirinas fecales totales y las porfirinas séricas se encuentran en valores normales o levemente aumentados. La protoporfirina eritrocitaria puede encontrarse levemente aumentada en los pacientes con PAI manifiesta.

La actividad de la PBGD eritrocitaria es de aproximadamente la mitad de lo normal en la mayor parte de los pacientes con PAI. Los límites normales son amplios y se superponen parcialmente con los límites de los pacientes heterocigotos. Algunas mutaciones del gen de la PBGD hacen que la enzima sea deficitaria tan solo en tejidos no eritroides. La actividad de la PBGD también es muy dependiente del envejecimiento del eritrocito, y un aumento en la eritropoyesis debido a una enfermedad concurrente en un paciente con PAI puede aumentar la actividad hasta valores normales. Así pues, la actividad de la PBGD, por sí sola, no es suficiente para establecer el diagnóstico de PAI.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La elevación del PBG urinario establece que un paciente presenta 1 de las 3 porfirias agudas más frecuentes (v. tabla 110.2). Se prefiere medir el PBG sérico cuando coexiste una nefropatía grave, pero es menos sensible cuando la función renal es normal. La medición del ALA en orina es menos sensible que la de PBG y también menos específica, pero detectará la PAD, el cuarto tipo de porfiria aguda. En la mayoría de los pacientes existe una disminución de la actividad de PBGD en los hematíes, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico en un paciente con PBG elevado. La normalidad de la actividad enzimática en los hematíes no excluye la PAI.

El conocimiento de la mutación *PBGD* en una familia permite la identificación fiable de otros portadores del gen. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante amniocentesis o en muestras de vellosidades coriónicas (VC) en un feto con una mutación del *PBGD* conocida en la familia. El diagnóstico prenatal no suele realizarse de forma sistemática por la escasa penetrancia del trastorno y el pronóstico favorable con el tratamiento.

Complicaciones

La PAI y otras porfirias agudas se asocian típicamente a alteraciones leves de las pruebas de función hepática; algunos pacientes desarrollan hepatopatía crónica. El riesgo de carcinoma hepatocelular también aumenta durante la vida adulta, quizá 60-70 veces a partir de los 50 años, incluso en los pacientes asintomáticos con elevación de las porfirinas o de sus precursores. Un reducido número de pacientes que sufrieron esta neoplasia presentaban elevaciones de la α-fetoproteína sérica. Se recomienda realizar pruebas de cribado, al menos anualmente, mediante ecografía u otra técnica de imagen a los pacientes con porfirias agudas, en especial si superan los 50 años.

El riesgo de hipertensión crónica y alteración de la función renal está aumentado en estos pacientes, sobre todo con signos de nefritis intersticial. El efecto nefrotóxico del ALA puede ser un factor patogénico. El cuadro puede progresar a insuficiencia renal grave y requerir un trasplante renal.

Los pacientes con crisis recurrentes pueden desarrollar **dolor neuropático crónico**, aunque no está caracterizado por completo. Se recomienda remitir al neurólogo a cualquier paciente con síntomas neurológicos en marcha o residuales. Además, en estos pacientes son frecuentes la depresión y la ansiedad.

Tratamiento

Hemina

La hemina intravenosa (i.v.) es el tratamiento de elección de la mayoría de las crisis agudas de porfiria. El tratamiento precoz con hemina se acompaña de una respuesta clínica y bioquímica favorable, que es menos rápida cuando el tratamiento se retrasa. Ya no se recomienda comenzar el tratamiento con hemina en una crisis grave únicamente después de que fracase el tratamiento con glucosa i.v. durante varios días. Las crisis leves sin manifestaciones graves, como paresia, convulsiones, hiponatremia o dolor que precise opiáceos pueden tratarse inicialmente con glucosa i.v. Tras su administración i.v., la hemina se une a la hemopexina y a la albúmina sérica y es captada principalmente en los hepatocitos, donde aumenta la reserva reguladora de grupo hemo, inhibe la síntesis de ALAS1 hepática y reduce de manera importante la sobreproducción de precursores porfirínicos.

La hemina[1] se encuentra disponible para su administración i.v. como una preparación de *hematina liofilizada* (Panhematin, Recordati). Los productos de degradación comienzan a formarse tan pronto como el producto liofilizado es reconstituido con agua estéril, y son los responsables de la flebitis del punto de infusión y del efecto anticoagulante transitorio. La pérdida del acceso venoso debido a la flebitis es común tras administraciones repetidas. La estabilización de la hematina liofilizada mediante reconstitución con albúmina humana al 30% puede evitar estos efectos adversos; esto se recomienda especialmente cuando se utiliza una vena periférica para la infusión. Entre los efectos secundarios poco frecuentes de la hemina se encuentran la fiebre, el dolor, el malestar general, la hemólisis, la anafilaxia y el colapso circulatorio. El arginato de hemina, una preparación de hemina más estable, se encuentra disponible en Europa y Sudáfrica.

El tratamiento con hemina debe iniciarse solo después de haber confirmado inicialmente el diagnóstico de porfiria aguda por la elevación importante de la concentración de PBG en orina. Cuando se cuenta con informes diagnósticos previos, no es preciso confirmar el aumento de PBG en cada crisis recurrente, siempre que por el cuadro clínico se excluyan otros trastornos que puedan causar los síntomas. La dosis estándar de hemina para el tratamiento de las crisis de porfiria aguda es de 3-4 mg/kg/día durante 4 días. Las dosis inferiores tienen menos efecto sobre la excreción de precursores de porfirinas y probablemente su beneficio clínico sea inferior.

Medidas generales y de soporte

Los fármacos que pueden agravar las porfirias (v. tabla 110.3) deben interrumpirse siempre que sea posible, y deben identificarse otros factores precipitantes. La hospitalización está justificada, excepto si la crisis es leve; para el tratamiento del dolor grave, las náuseas y los vómitos, para la administración de hemina y fluidos; y para el control de la capacidad vital, el estado nutricional, la función neurológica y los electrólitos. El dolor suele precisar un opiáceo; el riesgo de adicción tras la recuperación de la crisis aguda es bajo. El ondansetrón o una fenotiazina, como la clorpromazina, se emplean para el tratamiento de las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. Dosis bajas de benzodiazepinas de acción corta pueden administrarse para tratar la agitación o el insomnio. Los fármacos bloqueantes β-adrenérgicos pueden resultar útiles durante las crisis agudas para controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia e insuficiencia cardiaca incipiente.

Sobrecarga de hidratos de carbono

Los efectos de los hidratos de carbono sobre la inhibición de la ALAS1 hepática y la reducción de la excreción de precursores de porfirinas son escasos en comparación con los de la hemina. Por tanto, las sobrecargas de hidratos de carbono rara vez son beneficiosas en las crisis leves. En ocasiones se toleran las soluciones de polímeros de glucosa por vía oral. La dosis recomendada de glucosa i.v. en los adultos hospitalizados por crisis de porfiria es de 300 g, generalmente en solución al 10%. Las cantidades de hasta 500 g al día pueden ser más eficaces, pero el mayor volumen puede favorecer la hiponatremia.

Otros tratamientos

El trasplante hepático resultó eficaz en varios pacientes con PAI grave. Un grupo de Reino Unido publicó su experiencia con el trasplante hepático en 10 pacientes con PAI con una calidad de vida muy deteriorada y crisis recurrentes resistentes al tratamiento médico. Los pacientes lograron una resolución completa de las alteraciones bioquímicas y los síntomas después del trasplante; sin embargo, 2 pacientes de esta serie fallecieron por fracaso multiorgánico. El trasplante hepático también resultó satisfactorio en un paciente estadounidense con PAI y síntomas intratables que desarrolló insensibilidad al tratamiento con hemina; el trasplante hepático normalizó la excreción de precursores de porfirina y resolvió los síntomas. Sin embargo, el trasplante hepático es una intervención de alto riesgo y debe considerarse solo como último recurso. La terapia mediante interferencia del ARN dirigida al hepatocito **(ARNi)** está desarrollándose para revertir directamente la elevación extrema del ARNm de la ALAS1 hepática en esta enfermedad. Los resultados preliminares de estos ensayos clínicos parecen alentadores.

Crisis epilépticas y otras complicaciones

Las crisis epilépticas debidas a hiponatremia u otros desequilibrios electrolíticos pueden no precisar tratamiento prolongado con fármacos anticomiciales, la mayor parte de los cuales poseen cierta capacidad para agravar las porfirias agudas. Los bromuros, la gabapentina y posiblemente la vigabatrina son fármacos seguros. El clonazepam puede resultar menos perjudicial que la fenitoína o los barbitúricos. El control de la hipertensión es importante y puede ayudar a la prevención de la insuficiencia renal crónica, que puede progresar y hacer necesario el trasplante renal.

Fármacos seguros y poco seguros

Los pacientes suelen controlar bien los fármacos que no deben utilizar. En la tabla 110.3 se enumeran algunos fármacos de los que se conoce o se sospecha firmemente su seguridad o peligrosidad en las porfirias agudas. La **European Porphyria Network** (www.porphyria-europe.com) y la **American Porphyria Foundation** (www.porphyriafoundation.com) proporcionan listados más extensos en sus páginas web, pero algunos listados son controvertidos. Se carece de información relativa a la seguridad de numerosos fármacos, en especial de los de reciente introducción.

Las progestinas exógenas, generalmente combinadas con estrógenos, pueden inducir crisis de porfiria. Los estrógenos no suelen ser perjudiciales cuando se administran de modo aislado. Los corticoides sintéticos con un sustituto etinil pueden destruir las CYP hepáticas, por lo que probablemente deban evitarse en los pacientes con porfiria aguda. El danazol está especialmente contraindicado.

Otras consideraciones

La cirugía mayor puede realizarse con seguridad en los pacientes con porfiria aguda, en especial si se evitan los barbitúricos. Se recomienda utilizar halotano como anestésico por inhalación y propofol y midazolam como fármacos para la inducción i.v.

El embarazo suele tolerarse bien, lo que es sorprendente, ya que la concentración de progesterona, un inductor potente de la ALAS1 hepática, se encuentra muy elevada durante la gestación. Algunas mujeres sufren crisis durante el embarazo. A veces se relacionan con el descenso de calorías de la dieta o con la toma de metoclopramida, un fármaco que en ocasiones se utiliza para tratar la hiperemesis gravídica y que se considera nocivo en los pacientes con porfirias agudas.

La diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas no son factores desencadenantes conocidos de las crisis porfíricas. De hecho, la aparición de un cuadro de diabetes mellitus, con la hiperglucemia resultante, puede reducir la frecuencia de las crisis y disminuir la concentración de precursores de porfirinas en los pacientes con PAI.

---

*Hemina es el nombre genérico de todas las preparaciones hemo utilizadas para su administración intravenosa. Hemina también es un término químico que hace referencia a la forma oxidada (férrica) de hemo (hierro protoporfirina IX), y suele aislarse como cloruro de hemina. En solución alcalina, el cloruro es sustituido por el ion hidroxilo, formando hidroxihemo, o hematina.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con porfirias agudas ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En Finlandia, por ejemplo, el 74% de los pacientes con PAI o PV consideraban disfrutar de una vida normal y menos del 30% sufrieron crisis recurrentes durante varios años de seguimiento. En los pacientes con síntomas agudos, las crisis recurrentes se presentaron con mayor frecuencia en los 3 años siguientes. Además, solo el 6% de los portadores de genes que nunca habían sufrido crisis comenzaron a presentar síntomas. El mejor pronóstico puede ser el resultado de la detección más temprana, el mejor tratamiento de las crisis agudas y la sustitución de los fármacos perjudiciales, como los barbitúricos y las sulfamidas, por fármacos más seguros. Sin embargo, algunos pacientes pueden seguir sufriendo crisis recurrentes, dolor crónico y otros síntomas, incluso aunque eviten los factores precipitantes conocidos.

Prevención

Para prevenir las crisis resulta importante identificar los múltiples factores incitantes y evitarlos lo máximo posible. Se deben revisar los fármacos utilizados para tratar las enfermedades concurrentes. Como los factores dietéticos a menudo no son aparentes, puede resultar útil consultar con un médico especialista en dietética. Se recomienda seguir una dieta bien equilibrada, con alto contenido en hidratos de carbono (60-70% de las calorías totales) y suficiente para mantener el peso corporal. Existen pocas pruebas que apoyen que el aporte adicional de hidratos de carbono en la dieta ayuda a evitar las crisis, y pueden hacer que el paciente gane peso. Los pacientes que deseen perder peso deberían hacerlo gradualmente y cuando se encuentren clínicamente estables. La pérdida de peso rápida tras la cirugía bariátrica puede agravar las porfirias agudas. El déficit de hierro, que puede detectarse por la concentración baja de ferritina sérica, debe corregirse.

Los análogos de la *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH), que suprimen la ovulación de forma reversible, pueden ser espectacularmente eficaces para evitar las frecuentes crisis recurrentes de la fase luteínica, pero es importante realizar evaluaciones ginecológicas basales y de seguimiento, así como mediciones de la densidad mineral ósea; para evitar la desmineralización ósea pueden utilizarse estrógenos transdérmicos o un bisfosfonato. La administración de hemina una o dos veces a la semana puede evitar las crisis frecuentes no cíclicas de porfiria en algunos pacientes. Como alternativa, puede administrarse «a demanda» una sola dosis de hemina en un centro ambulatorio para abortar una crisis y evitar el ingreso hospitalario, si el paciente puede reconocer precozmente los síntomas «prodrómicos». Sin embargo, el tratamiento con ingreso hospitalario está justificado cuando hayan desarrollado síntomas más avanzados, como vómitos, paresia u otros síntomas neuropsiquiátricos.

Consejo genético

La mutación identificada en el probando debe buscarse en el niño. El asesoramiento debe recalcar que la gran mayoría de los pacientes que heredan una mutación *PBGD* nunca desarrollan síntomas, y que el pronóstico de los que sí los presentan es favorable. Por tanto, es de esperar una vida normal, con buena salud, en especial si se evitan los fármacos y factores perjudiciales y si los síntomas, en caso de presentarse, se diagnostican y tratan con rapidez. Dado el pronóstico favorable en la mayoría de los portadores de mutaciones, incluso durante la gestación, el embarazo no se desaconseja, y el diagnóstico prenatal de las porfirias agudas es menos importante que el de muchas otras enfermedades hereditarias.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Esta rara enfermedad, conocida también como *enfermedad de Günther,* suele manifestarse con fotosensibilidad poco después del nacimiento, o intraútero, como un cuadro de hidropesía no inmunitaria.

Etiología

La PEC es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit marcado de uroporfirinógeno III sintasa (UROS). Se han identificado numerosas mutaciones del *UROS* entre las familias con PEC. La enfermedad de aparición tardía en adultos probablemente se asocie con enfermedades mieloproliferativas y la expansión de un clon de eritroblastos portador de una mutación del *UROS*.

Patología y patogenia

La UROS, cuya concentración se encuentra sumamente reducida en la PEC, cataliza la inversión del anillo pirrólico D del HMB y la rápida transformación cíclica del tetrapirrol lineal para formar uroporfirinógeno III. Esta enzima también se conoce como *uroporfirinógeno III cosintetasa*. La enzima humana es un monómero. El gen de la enzima se localiza en el cromosoma 10q25.3→q26.3 y contiene 10 exones. Los transcritos eritroides y de gestión interna son generados por promotores alternativos, pero codifican la misma enzima.

En la PEC se acumula HMB en las células eritroides durante la síntesis de hemoglobina y sufre transformación cíclica no enzimática originando uroporfirinógeno I, que se autooxida para dar lugar a uroporfirina I. Parte del uroporfirinógeno I que se acumula es metabolizado a coproporfirinógeno I, que también es acumulado al no ser un sustrato de la coproporfirinógeno oxidasa. Por tanto, la uroporfirina I y la coproporfirina I se acumulan en la médula ósea y después se encuentran en los hematíes circulantes, el plasma, la orina y las heces.

En la PEC se han identificado distintas mutaciones del *UROS,* como mutaciones sin sentido o de sentido equivocado, deleciones e inserciones grandes o pequeñas, defectos de unión y mutaciones puntuales de rama intrónica. En el promotor específico de células eritroides se han identificado al menos 4 mutaciones. Muchos pacientes heredan una mutación diferente de cada progenitor y la mayoría de las mutaciones se han detectado en una o en pocas familias. Una excepción la constituye una mutación frecuente, la C73R, que se localiza en un punto caliente *(hotspot)* mutacional y se encontró en aproximadamente el 33% de los alelos. Un niño con PEC sufría una mutación *GATA1,* sin mutación del *UROS*. El fenotipo PEC puede modularse por mutaciones de ganancia de función de la *ALA2,* que fueron identificadas en primer lugar como causantes de PLX.

Las correlaciones fenotipo-genotipo se han basado en la expresión *in vitro* de las distintas mutaciones de la PEC y la gravedad de las manifestaciones fenotípicas asociadas. El alelo C73R se asocia con un fenotipo grave en los homocigotos o en los pacientes heteroalélicos para C73R y otra mutación que expresa una reducida actividad residual, con <1% de la actividad enzimática normal. Los pacientes con el alelo C73R y heteroalélicos para otras mutaciones que expresan más actividad residual presentan formas más leves de la enfermedad.

La **hemólisis** es una manifestación frecuente de la PEC. El exceso de porfirinas en los hematíes circulantes produce daño celular, quizá por un mecanismo fototóxico, que da lugar a hemólisis intravascular y a un mayor aclaramiento esplénico de hematíes. La eritropoyesis ineficaz, con destrucción intramedular de los hematíes cargados de porfirinas y el catabolismo del grupo hemo, también es importante. La expansión de la médula ósea debido a la hiperplasia eritroide puede contribuir, junto al déficit de vitamina D, a la pérdida ósea. El déficit de nutrientes en ocasiones produce hipoplasia eritroide. A pesar del déficit marcado de UROS, la producción de grupo hemo en la médula ósea se encuentra incrementada debido a la hemólisis y al aumento compensador de la producción de hemoglobina. Sin embargo, esto se produce a costa de la acumulación de cantidades importantes de HMB, que son convertidas en porfirinógenos y porfirinas.

Manifestaciones clínicas

En los casos graves, la PEC puede producir la muerte del feto o puede diagnosticarse intraútero por un cuadro de anemia hemolítica intrauterina e **hidropesía fetal no inmunitaria.** La PEC puede asociarse con hiperbilirrubinemia neonatal y *la fototerapia puede inducir reacciones cicatriciales y fotosensibilidad grave de modo no intencionado*.

Los hallazgos más característicos son la presencia de orina rojiza o la coloración rosada de la orina de los pañales o del meconio poco tiempo después de nacer (fig. 110.2). Tras la exposición a la luz solar aparecen lesiones ampollosas graves en las zonas de piel fotoexpuestas, como la cara o las manos, cuadro denominado *hidroa estivale,* por ser más grave durante el verano, cuando la exposición a la luz solar es mayor (fig. 110.3). Las vesículas, las bullas, la fragilidad, la hipertricosis, la cicatrización, el engrosamiento y las áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación son muy parecidas a las observadas en la PCT, pero generalmente mucho más graves. Las infecciones y las cicatrices en ocasiones producen pérdidas de los rasgos faciales y los dedos, así como daños en la córnea, las orejas y las uñas. Las porfirinas se depositan en la dentina y el hueso durante la vida intrauterina. Bajo luz normal, los dientes presentan una coloración rojiza-marronácea, un aspecto denominado **eritrodontia,** y bajo luz UV de longitud de onda larga, muestran fluorescencia rojiza (fig. 110.4). Los niños no afectados cuyas madres padezcan PEC pueden presentar eritrodontia. La hemólisis y la esplenomegalia son comunes en la PEC. La respuesta compensadora de la médula ósea puede ser adecuada, en especial en los casos más leves. Sin embargo, los pacientes con fenotipos graves a menudo precisan transfusiones. La esplenomegalia puede contribuir a la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia, que puede dar lugar

Fig. 110.2 Porfiria eritropoyética congénita (PEC). En el pañal de un lactante afectado por PEC puede observarse orina de color rojo. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 3, Philadelfia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)*

Fig. 110.3 Porfiria eritropoyética congénita. Vesículas, ampollas y costras en áreas expuestas al sol. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 3, Philadelfia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)*

Fig. 110.4 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes marronáceos que presentan fluorescencia en la exploración con la lámpara de Wood. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 3, Philadelfia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)*

a cuadros hemorrágicos importantes. No existen síntomas neuropáticos ni sensibilidad a fármacos, hormonas o a la restricción de hidratos de carbono. El hígado puede lesionarse por la sobrecarga de hierro o la hepatitis vírica postransfusional.

Los casos más leves de PEC sin eritrodontia en los que los síntomas aparecen en la vida adulta pueden parecerse a la PCT. Estos casos de inicio tardío probablemente se asocian con trastornos mieloproliferativos y expansión de un clon celular portador de una mutación del *UROS*.

Pruebas analíticas

La excreción de porfirinas urinarias y la concentración de porfirinas circulantes se encuentran mucho más elevadas que en el resto de las porfirias. La excreción de porfirinas en orina, principalmente uroporfirina I y coproporfirina I, puede ser de hasta 50-100 mg/día. El ALA y el PBG son normales. Las porfirinas fecales se encuentran muy aumentadas, fundamentalmente la coproporfirina I.

En la PEC, el aumento notable de las porfirinas eritrocitarias es a costa principalmente de la uroporfirina I y la coproporfirina I. Estas porfirinas también se encuentran incrementadas en la médula ósea, el bazo, el plasma y, en menor grado, el hígado. El patrón de las porfirinas en los hematíes está influido por el estado de la eritropoyesis y la maduración eritroide. En algunos pacientes con PEC predomina la protoporfirina, y en uno de dichos pacientes se produjo un aumento de los niveles de uroporfirina y coproporfirina cuando la eritropoyesis fue estimulada por la extracción de sangre.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PEC debe documentarse mediante la caracterización completa del patrón de porfirinas y la identificación de las mutaciones subyacentes. En los casos de inicio tardío se debe sospechar y estudiar en detalle la posibilidad de que exista un trastorno mieloproliferativo y una mutación somática del *UROS*.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE), pero el patrón de porfirinas en la orina y las heces de los pacientes con PHE recuerda al de la PCT. En la PEC es raro encontrar como rasgo predominante la elevación de protoporfirina en los hematíes, que es un hallazgo característico de la PHE, así como los raros casos homocigotos de PAI, CPH y PV. La PPE y la PLX también se diferencian por la normalidad de las porfirinas en orina y el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre de metales, mientras que en otras enfermedades la protoporfirina que se encuentra aumentada forma fundamentalmente complejos con el zinc.

La PEC debe sospecharse en los cuadros de hidropesía no inmunitaria o anemia hemolítica intrauterina. Si la enfermedad se diagnostica en esta etapa, pueden considerarse las transfusiones intrauterinas, que ayudan a evitar los cuadros cicatriciales graves por fotosensibilidad secundarios a la fototerapia suministrada después de nacer para tratar la hiperbilirrubinemia. El diagnóstico prenatal es posible si se observa una coloración rojiza-marronácea y un aumento de las porfirinas en el líquido amniótico, midiendo las porfirinas en los hematíes y el plasma fetal, midiendo la actividad de la UROS en cultivos de células del líquido amniótico o identificando las mutaciones del gen *UROS* en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico.

Tratamiento

La protección de la luz del sol, evitar los traumatismos cutáneos y el tratamiento precoz de cualquier infección cutánea son esenciales en el tratamiento de la PEC. Los filtros solares tópicos y los β-carotenos en ocasiones resultan beneficiosos. Las transfusiones para lograr una concentración de hemoglobina suficiente que suprima la eritropoyesis de manera significativa pueden ser bastante eficaces para reducir la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad. El tratamiento simultáneo con deferoxamina para disminuir la sobrecarga de hierro e hidroxiurea para suprimir aún más la eritropoyesis puede proporcionar un beneficio adicional. La esplenectomía produce una reducción de la hemólisis y disminuye la necesidad de realizar transfusiones en algunos casos. El tratamiento con carbón vegetal por vía oral puede aumentar la pérdida de porfirinas fecales, pero contribuye poco en los casos más graves. La administración de hemina i.v. puede ser parcialmente eficaz, pero no se ha estudiado en profundidad y parece poco probable que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo.

El tratamiento más efectivo es el trasplante de médula ósea o de células madre en la infancia precoz, que reduce de modo notable la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad y aumenta la supervivencia a largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico es favorable en los casos más leves y en los pacientes con formas más graves de la enfermedad, especialmente en los tratados de modo exitoso con trasplante de médula ósea o de células madre. Por lo demás, el pronóstico depende del cumplimiento sobre la evitación de la luz solar.

Prevención y consejo genético

El consejo genético es importante en las familias afectadas, ya que la PEC puede diagnosticarse antes del nacimiento y los fenotipos graves pueden identificarse a menudo mediante el estudio de las mutaciones de la UROS.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

La porfiria cutánea tarda es la porfiria humana más frecuente y de más fácil tratamiento (v. tabla 110.2). Se manifiesta en la mitad de la vida adulta o más adelante y es rara en niños. Antiguamente se conocía como *porfiria sintomática, PCT sintomática* o *porfiria idiosincrásica.* La causa subyacente es el déficit adquirido de uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) específica del hígado con contribuciones de varios tipos de factores de susceptibilidad adquiridos y genéticos, incluidas las mutaciones heterocigotas *UROD* en la PCT familiar. La forma homocigota de PCT familiar es la PHE, que suele cursar con una presentación más grave en la infancia, asemejándose clínicamente a la PEC.

Etiología

La PCT se debe al déficit de actividad de la UROD hepática de aproximadamente un 20% o menos de la actividad normal. Se ha caracterizado un inhibidor de la UROD hepática, el uroporfometano, que deriva de la oxidación parcial del sustrato enzimático, el uroporfirinógeno. Las CYP, como la CYP1A2, así como el hierro, participan en su formación (v. fig. 110.5). Aunque la actividad enzimática se encuentra inhibida, la cantidad de proteína enzimática hepática medida por métodos inmunoquímicos se encuentra en su nivel determinado genéticamente.

La UROD cataliza la descarboxilación de las 4 cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno (un octacarboxil porfirinógeno) para formar coproporfirinógeno (un tetracarboxil porfirinógeno). La reacción enzimática tiene lugar de modo secuencial, en el sentido de las agujas del reloj, con la formación intermedia de hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinógenos. El uroporfirinógeno III, en comparación con otros isómeros de uroporfirinógenos, es el sustrato preferido. La UROD humana es un dímero que presenta los dos sitios activos yuxtapuestos. El gen de la UROD se localiza en el cromosoma 1p34 y contiene 10 exones y 1 solo promotor. Por tanto, el gen se transcribe como un único ARNm en todos los tejidos.

La mayoría de los pacientes con PCT (80%) carecen de mutaciones *UROD* y tienen una forma esporádica de la enfermedad **(tipo 1)**. Los pacientes heterocigotos con mutaciones *UROD* presentan una PCT familiar **(tipo 2)**. Entre las mutaciones descritas existen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, diversas deleciones pequeñas o grandes, e inserciones pequeñas, con solo unas pocas identificadas en más de una familia. Un reducido número de estas mutaciones pueden localizarse cerca del sitio activo, pero la mayoría parece afectar a regiones con papeles estructurales importantes. La heterocigosidad para una mutación *UROD* no es suficiente para producir PCT. Los individuos con PCT de tipo 2 nacen con un 50% menos de actividad de la UROD, y más adelante en la vida, otros factores de susceptibilidad (como en el tipo 1) conducen a la producción del inhibidor uroporfometeno y a una mayor reducción de la actividad de la UROD hepática hasta menos del 20% de la normal. Como la penetrancia del rasgo genético es baja, muchos pacientes con PCT familiar carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

La inducción de ALAS1 hepática no es una característica importante de la PCT, aunque el alcohol puede aumentar levemente dicha enzima. El hierro y los estrógenos tampoco son inductores potentes de la ALAS1 y los fármacos que inducen la ALAS1 y las CYP están implicados con mucha menos frecuencia en la PCT que en las porfirias agudas.

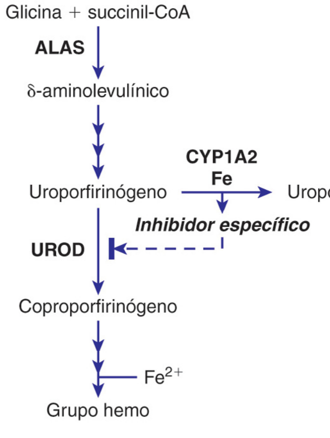

Fig. 110.5 Formación de un inhibidor específico de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado de pacientes con porfiria cutánea tarda. ALAS, ácido δ-aminolevulínico sintetasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; UROD, uroporfirinógeno descarboxilasa.

Las lesiones cutáneas ampollosas se deben a las porfirinas liberadas del hígado. Tras la exposición a la luz solar se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) en la piel, se activa el sistema de complemento y se lesionan los lisosomas.

Epidemiología

Las diferentes prevalencias probablemente se relacionen con variaciones geográficas de los factores predisponentes, como la hepatitis C y el consumo de etanol. La incidencia anual en Reino Unido se estimó en 2-5/1 millón en la población general y la prevalencia en EE.UU. y la antigua Checoslovaquia se estimó en aproximadamente 1/25.000 y 1/5.000 en la población general, respectivamente. La enfermedad es prevalente en los bantúes de Sudáfrica asociada a la sobrecarga de hierro. La PCT es más frecuente en varones, posiblemente debido al mayor consumo de alcohol, mientras que en las mujeres suele asociarse con frecuencia al uso de estrógenos.

En 1950 se produjo un brote masivo de PCT en las regiones del este de Turquía. El trigo destinado a la siembra, tratado con hexaclorobenceno como fungicida, fue consumido por la población durante una época de escasez de alimentos. Se han notificado otros casos y brotes pequeños de PCT tras la exposición a otros compuestos químicos, como di- y triclorofenoles y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxina). En la mayoría de los casos, las manifestaciones mejoraron cuando cesó la exposición. Se han notificado casos en los que las manifestaciones se presentaron muchos años después de la exposición a los compuestos químicos.

Patología y patogenia

La porfiria cutánea tarda se clasifica actualmente en 3 tipos parecidos clínicamente. La síntesis hepática de un inhibidor de la UROD desempeña un papel importante en los 3 tipos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con PCT de tipo 1 **(esporádica)** carecen de mutaciones UROD y la actividad de la UROD es normal en los tejidos extrahepáticos, como los eritrocitos. En la PCT de tipo 2 **(familiar),** una mutación *UROD* heterocigota resulta en un déficit parcial (de alrededor del 50%) de la UROD en todos los tejidos desde el nacimiento, y la enfermedad se vuelve activa en algunos heterocigotos tras la disminución de la actividad de la UROD a un 20% o menos de lo normal. La PHE se produce tras heredar una mutación *UROD* de cada progenitor y suele causar fotosensibilidad grave, parecida a la PEC, que comienza en la infancia precoz. Algunos heterocigotos compuestos han desarrollado síntomas en la infancia más típicos de la PCT. El **tipo 3** es raro y consiste en una PCT sin una mutación de la UROD en más de un miembro de la familia. En el tipo 3 puede identificarse otra base genética, como mutaciones *HFE.*

Las CYP, especialmente la CYP1A2, pueden catalizar la oxidación del uroporfirinógeno a uroporfirina. La actividad de la uroporfirinógeno oxidasa aumenta con hierro y conduce a la formación de un inhibidor de la UROD (v. fig. 110.5). La CYP1a2 parece esencial para el desarrollo de uroporfiria en roedores, ya que los ratones en los que se ha eliminado el gen *CYP1a2 (knockout)* no sufren uroporfiria experimental.

Factores de susceptibilidad

Los siguientes factores se han implicado en el desarrollo de la PCT y pueden aparecer en diversas combinaciones en pacientes concretos.

Hierro

Para sufrir una PCT resulta fundamental que la cantidad de hierro en el hígado sea normal o se encuentre aumentada, y el tratamiento mediante flebotomías para reducir la carga hepática de hierro produce remisiones. La concentración sérica de ferritina suele encontrarse en el límite alto de la normalidad o moderadamente aumentada, y la histología hepática suele mostrar una tinción de hierro aumentada. La prevalencia de la mutación C282Y del gen *HFE,* que es la principal causa de hemocromatosis en la población de ascendencia noreuropea, se encuentra aumentada en la PCT de los tipos 1 y 2, y alrededor del 10% de los pacientes son homocigotos para la mutación C282Y. La mutación H63D es más prevalente en el sur de Europa. La PCT puede ocurrir en pacientes con sobrecarga secundaria de hierro. En la hemocromatosis y en la PCT se produce una menor expresión hepática de la hormona hepcidina, con independencia del genotipo *HFE*, lo que puede explicar la siderosis hepática de esta enfermedad.

Hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es muy prevalente en los pacientes con PCT en la mayoría de las zonas geográficas; en EE.UU., por ejemplo, el VHC está presente en el 56-74% de los casos, una prevalencia similar a la del sur de Europa. La prevalencia de la hepatitis C en los pacientes

con PCT es inferior en el norte de Europa (<20%). La esteatosis y el estrés oxidativo asociados a la hepatitis C pueden favorecer la generación mediada por hierro de ROS y de un inhibidor de la UROD. La alteración en la regulación de la hepcidina que ocurre en la hepatitis C puede dar lugar al aumento de la absorción de hierro.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Muchas publicaciones sugieren que la infección por VIH puede contribuir al desarrollo de PCT, aunque con menor frecuencia que el VHC.

Etanol

Desde hace tiempo se reconoce la asociación entre el alcohol y la PCT, que puede ser explicada por la generación de ROS, que pueden producir daño oxidativo, lesiones mitocondriales, depleción de glutatión reducido y de otras defensas antioxidantes, aumento de la producción de endotoxinas y activación de las células de Kupffer. Además, el alcohol puede contribuir a la sobrecarga de hierro al alterar la producción de hepcidina.

Tabaquismo y enzimas citocromo P450

El tabaquismo no ha sido estudiado en profundidad como factor de susceptibilidad, pero suele asociarse con el consumo de alcohol en los pacientes con PCT. Puede inducir las CYP hepáticas y estrés oxidativo. Se cree que las CYP hepáticas son importantes para oxidar el uroporfirinógeno y generar un inhibidor de la UROD (v. fig. 110.5). En la PCT humana se han implicado polimorfismos genéticos de *CYP1A2* y *CYP1A1*. En varios estudios se observó que la frecuencia de un genotipo *CYP1A2* inducible fue más frecuente en los pacientes con PCT que en los controles.

Estado antioxidante

El **déficit de ácido ascórbico** contribuye al desarrollo de uroporfiria en modelos de laboratorio y quizás en pacientes con PCT. En una serie, la concentración plasmática de ascorbato se encontraba reducida de modo importante en el 84% de los pacientes con PCT. También se ha descrito una disminución de la concentración sérica de carotenoides, lo que sugiere aún más que el estrés oxidativo de los hepatocitos desempeña un papel importante en la PCT.

Estrógenos

El uso de anticonceptivos orales (AO) que contengan estrógenos o el tratamiento de sustitución estrogénica posmenopáusico se asocian con frecuencia con la PCT (tipo 1 y 2) en las mujeres. La PCT en ocasiones se presenta durante el embarazo, aunque no se conoce si el riesgo es superior.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutáneas

La PCT se reconoce fácilmente por las lesiones cutáneas ampollosas y costrosas en el dorso de las manos, que son las partes más expuestas a la luz solar de todo el cuerpo, y algo menos frecuente en los antebrazos, la cara, las orejas, el cuello, las piernas y los pies (fig. 110.6). Las ampollas llenas de líquido suelen romperse y quedar denudadas o pueden volverse costrosas, cicatrizar lentamente e infectarse. Característicamente, la piel del dorso de las manos es friable, y los traumatismos leves pueden producir ampollas o denudar la piel. La formación de vesículas puede verse precedida o seguirse de la aparición de placas blancas pequeñas denominadas *milio.* La hipertricosis y la hiperpigmentación facial también son frecuentes. La cicatrización grave y el engrosamiento de la piel expuesta a la luz solar pueden parecerse a la esclerodermia. En la biopsia cutánea se observa formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) alrededor de los vasos sanguíneos y material fibrilar fino en la unión dermoepidérmica, que puede relacionarse con la excesiva fragilidad cutánea. También se producen depósitos de IgG, otras inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos. Las lesiones cutáneas y los cambios histológicos no son específicos de la PCT. Los mismos hallazgos se observan en la PV y la CPH, y se parecen a los de la PEC y la PHE, pero suelen ser menos graves. La PCT generalmente se presenta en adultos de edad mediana o avanzada. Se ha observado un comienzo más temprano en la vida adulta en pacientes con mutaciones *UROD* o *HFE*. El inicio de la enfermedad en la infancia es raro y puede asociarse a quimioterapia antineoplásica y a mutaciones *UROD*.

Alteraciones hepáticas

La PCT casi siempre se asocia con alteraciones hepáticas inespecíficas, especialmente la elevación sérica de las transaminasas y la γ-glutamiltranspeptidasa, incluso en ausencia de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis C. La mayoría de los hallazgos histológicos, como la necrosis, la inflamación, el aumento del hierro y de la grasa, son inespecíficos. Entre los hallazgos específicos se encuentran la fluorescencia roja del tejido hepático y las inclusiones aciculares, fluorescentes y birrefringentes que supuestamente son depósitos de porfirinas. En la microscopia electrónica, estas inclusiones se localizan en los lisosomas, y en las mitocondrias se observan inclusiones paracristalinas. La distorsión de la arquitectura lobular y la cirrosis son más frecuentes en los casos de enfermedad de larga evolución.

El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular está aumentado, con incidencias publicadas en la PCT del 4-47%. Estos tumores raramente contienen gran cantidad de porfirinas.

Fig. 110.6 Porfiria cutánea tarda (PCT). **A,** Mano derecha de un paciente con PCT que revela numerosas erosiones y parches eritematosos. **B,** Visión de cerca de la mano derecha. *(De Horner ME, Alikhan A, Tintle S, et al: Cutaneous porphyrias. Part 1. Epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology,* Int J Dermatol *52:1464-1480, 2013, Fig 2, p 1470.)*

Otras características y asociaciones

La eritrocitosis leve o moderada que se observa en algunos pacientes adultos no se conoce bien, aunque la enfermedad pulmonar crónica debida al tabaquismo puede influir. En los pacientes con factores genéticos predisponentes, como el déficit hereditario parcial de UROD o el genotipo *HFE* C282Y/C282Y, el inicio de los síntomas puede comenzar antes. La sobrecarga de hierro secundaria a enfermedades como la mielofibrosis y las nefropatías terminales (NPT) puede asociarse a la PCT. La enfermedad puede ser especialmente grave en pacientes con NPT, porque la falta de excreción urinaria da lugar a que la concentración plasmática de porfirinas sea mucho más elevada, y el exceso de porfirinas es difícil de eliminar por diálisis. La PCT es más frecuente de lo que cabría esperar en los pacientes con lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades inmunológicas.

Pruebas analíticas

En la PCT, las porfirinas se acumulan en el hígado, principalmente en forma oxidada más que como porfirinógenos, lo que se traduce en la *fluorescencia roja* inmediata que se observa en el parénquima hepático. La acumulación tiene lugar a lo largo de semanas o meses, antes de que las porfirinas aparezcan en plasma y sean transportadas a la piel, produciendo fotosensibilidad. A diferencia de las porfirias hepáticas agudas, solo se requiere un pequeño incremento en la síntesis de productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo y poco o ningún aumento de la ALAS1 hepática para explicar el aumento de la excreción de porfirinas en la PCT.

El déficit de UROD hepática produce un patrón complejo de exceso de porfirinas, que inicialmente se acumulan como porfirinógenos y a continuación son oxidadas no enzimáticamente para producir las porfirinas correspondientes (uro-, hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinas e isocoproporfirinas). La uroporfirina y la heptacarboxil porfirina predominan en la orina, con cantidades menores de coproporfirina y penta- y hexacarboxil porfirina. Una vía que normalmente es menos importante se ve acentuada por el déficit de UROD; en ella, el pentacarboxil porfirinógeno es oxidado por la coproporfirinógeno oxidasa (CPOX, la siguiente enzima de la vía) para formar isocoproporfirinógeno, un tetracarboxil porfirinógeno atípico.

En comparación con los valores normales, las porfirinas urinarias se encuentran más aumentadas que las porfirinas fecales. Sin embargo, en la PCT, la cantidad total de porfirinas excretadas en las heces supera a las eliminadas por la orina, y la excreción total de isómeros de tipo III (incluyendo isocoproporfirinas, que derivan principalmente de los isómeros de tipo III) es superior a la de isómeros de tipo I. Quizá por ser el uroporfirinógeno III el sustrato preferido de la UROD, en la PCT se acumula más uroporfirinógeno I que III y se excreta como uroporfirina I. La hepta- y la hexacarboxil porfirina son en su mayor parte isómeros III; y la pentacarboxil porfirina y la coproporfirina son mezclas aproximadamente iguales de isómeros I y III.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las porfirinas se encuentran siempre aumentadas en el plasma de pacientes con manifestaciones clínicas de PCT, por lo que la determinación de porfirinas totales en plasma es muy útil con fines de cribado. Un valor normal descarta la PCT y otras porfirias que producen lesiones cutáneas ampollosas. Si se encuentran aumentadas, resulta útil determinar la máxima emisión de fluorescencia del plasma a pH neutro, porque un máximo próximo a los 619 nm es característico de la PCT (así como de la PEC y la CPH) y, lo que es más importante, excluye a la PV, que presenta una fluorescencia máxima muy diferente. El aumento de las porfirinas en orina o plasma, con predominio de la uroporfirina y de la heptacarboxil porfirina, es un signo confirmatorio. La determinación de las porfirinas urinarias resulta menos útil con fines de cribado inicial porque en las hepatopatías y en otras enfermedades se producen elevaciones inespecíficas, especialmente de coproporfirina. El ALA urinario puede encontrarse ligeramente aumentado y el PBG es normal. Los casos leves de PEC puede imitar a la PCT desde el punto de vista clínico, y esta posibilidad se descarta al detectar valores normales o muy levemente aumentados de porfirinas eritrocitarias.

La PCT familiar (tipo 2) puede diferenciarse de la forma esporádica (tipo 1) por la disminución de la actividad de la UROD eritrocitaria (en el tipo 2) o, de modo más fiable, si se encuentra la mutación *UROD* relacionada con la enfermedad. El tipo 3 se diferencia del tipo 1 únicamente por la existencia de PCT en un familiar. Los hallazgos bioquímicos de la PHE son similares a los de la PCT, pero con un incremento marcado adicional de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

La **seudoporfiria** (también conocida como seudo-PCT) se presenta con lesiones cutáneas que se parecen mucho a las de la PCT, pero no se acompaña de elevaciones importantes de las porfirinas en plasma. En ocasiones se ven implicados fármacos fotosensibilizantes, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La PCT y la seudoporfiria pueden presentarse en pacientes con NPT.

Complicaciones

Las ampollas cutáneas pueden romperse e infectarse, dando lugar a una celulitis. En los casos más graves en pacientes con NPT, las infecciones repetidas pueden ser lesivas, como en la PEC. La **seudoesclerodermia**, con cicatrización, contracción y calcificación de la piel y el tejido subcutáneo, es una complicación rara. Otras complicaciones son la hepatopatía grave y el carcinoma hepatocelular.

Tratamiento

La flebotomía y las dosis bajas de hidroxicloroquina son dos formas de tratamiento eficaces y específicas. Los factores de susceptibilidad deben eliminarse cuando sea posible. El diagnóstico de PCT debe ser firme, porque las enfermedades que producen lesiones cutáneas idénticas no responden a estos tratamientos. El tratamiento puede iniciarse generalmente tras demostrar el aumento de las porfirinas totales en plasma y una vez excluida la PV mediante el análisis del espectro de fluorescencia a pH neutro, mientras se esperan los resultados de los estudios urinarios y fecales. El consumo de alcohol, de estrógenos (en las mujeres) y de tabaco deben interrumpirse y se deben hacer análisis para diagnosticar la existencia de VHC, VIH o mutaciones *HFE.* Algunos factores de susceptibilidad y el grado de sobrecarga de hierro, valorado por la concentración de ferritina sérica, pueden influir en la elección del tratamiento.

La **flebotomía** se considera el tratamiento estándar, y es efectiva tanto en niños como en adultos con PCT por reducir el contenido de hierro hepático. El tratamiento es guiado por la concentración de ferritina plasmática (o sérica) y la concentración de porfirina. Para evitar una anemia sintomática se deben controlar la hemoglobina y el hematocrito. En los adultos se extrae una unidad de sangre (alrededor de 450 ml) a intervalos de aproximadamente 2 semanas hasta alcanzar el objetivo de conseguir una concentración de ferritina sérica próxima al límite bajo de la normalidad (alrededor de 15 ng/ml). A menudo es suficiente con un total de 6-8 flebotomías en los adultos. Después de alcanzar este objetivo, la concentración de porfirinas plasmáticas sigue disminuyendo desde los niveles previos al tratamiento (generalmente 10-25 µg/dl) hasta niveles inferiores al límite superior de la normalidad (aproximadamente 1 µg/dl), por lo general tras varias semanas más. El tratamiento se sigue de la desaparición gradual de las lesiones cutáneas, en ocasiones hasta de la esclerodermia. Las alteraciones de la función hepática pueden mejorar, y la siderosis hepática, las inclusiones aciculares y la fluorescencia roja del parénquima hepático desaparecerán. Aunque la remisión suele durar incluso aunque la concentración de ferritina recupere con el tiempo los valores normales, es aconsejable controlar los niveles de porfirinas y volver a realizar flebotomías si empiezan a aumentar las porfirinas. Las infusiones de deferoxamina, un quelante del hierro, pueden emplearse cuando las flebotomías estén contraindicadas.

Cuando las flebotomías están contraindicadas o se toleran mal, puede administrarse como alternativa **hidroxicloroquina** (o cloroquina) a dosis bajas. Las dosis normales de estas 4-aminoquinolinas antipalúdicas en la PCT aumentan la concentración de porfirinas urinarias y aumentan la fotosensibilidad, lo cual refleja la eliminación de porfirinas hepáticas. Esta respuesta se acompaña de lesión hepatocelular aguda, con fiebre, malestar general, náuseas y aumento de las transaminasas séricas, pero se sigue de la remisión completa de la porfiria. Estos efectos adversos de las dosis normales se evitan en gran parte con la administración de dosis bajas (en los adultos, 100 mg de hidroxicloroquina o 125 mg de cloroquina, es decir, la mitad de un comprimido normal, dos veces a la semana), que puede mantenerse hasta que se normalicen las porfirinas urinarias o plasmáticas. En los niños pequeños se recomienda la mitad de la dosis del adulto. Existe cierto riesgo de retinopatía, que puede minimizarse con la hidroxicloroquina. El mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas en la PCT es desconocido, pero es bastante específico, ya que estos fármacos no resultan útiles en otras porfirias. Estudios recientes indican que la hidroxicloroquina a dosis bajas es un tratamiento tan seguro y eficaz como las flebotomías en los adultos con PCT.

En los pacientes con PCT y hepatitis C, la PCT debe tratarse en primer lugar, ya que esta enfermedad es más sintomática y puede tratarse de un modo más rápido y eficaz. El tratamiento de la PCT mediante flebotomía puede no ser posible una vez que el tratamiento con interferón-ribavirina se ve complicado por la aparición de anemia. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede ser más eficaz una vez que se ha reducido el hierro. Está investigándose si deben usarse los antivirales de acción directa para tratar tanto la hepatitis C como la PCT.

La PCT a menudo es más grave y difícil de tratar en los pacientes con NPT. Sin embargo, la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia, movilizar el hierro y permitir las flebotomías en muchos casos. La mejoría tras el trasplante renal puede deberse en parte a la reanudación de la producción de eritropoyetina endógena.

Para la detección temprana del carcinoma hepatocelular se aconseja realizar pruebas de diagnóstico por imagen hepáticas y determinaciones de la α-fetoproteína sérica, quizás cada 6-12 meses, en todos los pacientes con PCT. El hallazgo de una actividad reducida de la UROD eritrocitaria o de una mutación *UROD* identifica a los pacientes con predisposición genética, lo que no altera el tratamiento, pero resulta útil para proporcionar consejo genético.

Pronóstico

La porfiria cutánea tarda es la porfiria de más fácil tratamiento, y la remisión completa se consigue mediante flebotomías o dosis bajas de hidroxicloroquina. Existe poca información acerca del índice de recurrencias y el pronóstico a largo plazo. Existe un mayor riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, y algunos factores de susceptibilidad, como la hepatitis C, pueden dar lugar a complicaciones, incluso una vez que la PCT se encuentre en remisión.

Prevención y consejo genético

Las mutaciones *UROD* hereditarias suelen ser detectables o pueden ser excluidas midiendo la actividad de la UROD eritrocitaria, aunque los estudios de ADN son más sensibles. Los parientes de enfermos con mutaciones *UROD* poseen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad, y pueden estar más motivados para abandonar conductas perjudiciales, como el consumo de alcohol y tabaco o las prácticas asociadas al contagio del VHC y el VIH (aunque estos consejos deben darse a cualquier persona). El hallazgo de mutaciones *HFE,* y especialmente la C282Y, debe dar lugar a la práctica de estudios de cribado en los familiares, algunos de los cuales pueden ser homocigotos para C282Y, lo que justificaría realizar controles de por vida de la concentración de ferritina sérica.

PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

La PHE es la forma homocigota de la PCT familiar (tipo 2); se parece clínicamente a la PEC. El exceso de porfirinas se origina principalmente en

el hígado, con un patrón compatible con déficit grave de UROD. Esta rara enfermedad no presenta predilección por ninguna raza en particular.

Etiología

La PHE es un trastorno autosómico recesivo y la mayoría de los pacientes han heredado una mutación diferente de progenitores no emparentados. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las mutaciones en la PCT familiar, la mayoría de las que producen PHE se asocian con la expresión de cierta actividad enzimática residual. Al menos un genotipo se asocia con la excreción predominante de pentacarboxil porfirina.

Patología y patogenia

En la PHE, el exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, aunque el incremento sustancial de la zinc protoporfirina eritrocitaria indica que la vía de la biosíntesis del grupo hemo también se encuentra alterada en las células eritroides de la médula ósea. Aparentemente, los porfirinógenos se acumulan en la médula ósea mientras la síntesis de hemoglobina es más activa y son metabolizados a protoporfirina una vez que dicha síntesis se ha completado. Las lesiones cutáneas se deben a la fotoactivación de las porfirinas en la piel, al igual que en otras porfirias cutáneas.

Manifestaciones clínicas

Al igual que la PEC, esta enfermedad suele manifestarse con lesiones cutáneas ampollosas, hipertricosis, cicatrización y orina de color rojo en la lactancia o durante la infancia. Los cambios cutáneos esclerodermoides en ocasiones son notorios. Se han descrito casos leves poco frecuentes. Las enfermedades concurrentes que afecten a la función hepática pueden modificar la gravedad de la enfermedad; la hepatitis A hizo que la enfermedad se manifestase en un niño de 2 años, y el cuadro mejoró al recuperarse la función hepática.

Pruebas analíticas

Los hallazgos bioquímicos se asemejan a los de la PCT, con acumulación y excreción de uroporfirina, heptacarboxil porfirina e isocoproporfirina. Además, se observa un aumento importante de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PHE se diferencia de la PEC por el aumento tanto de la uroporfirina y la heptacarboxil porfirina como de las isocoproporfirinas. En la PEC, el exceso de porfirinas eritrocitarias es fundamentalmente a costa de uroporfirina y coproporfirina en vez de protoporfirina. En la PPE, las lesiones cutáneas ampollosas son raras, el exceso de protoporfirina eritrocitaria es de la forma libre de metal y no de la que forma complejos con el zinc, y las porfirinas urinarias son normales.

Tratamiento y pronóstico

Evitar la exposición a la luz solar es muy importante en la PHE, al igual que en la PEC. La administración de carbón vegetal por vía oral resultó útil en un caso grave asociado con diseritropoyesis. Las flebotomías son de escaso o ningún beneficio. El pronóstico depende de la gravedad del déficit enzimático y puede ser favorable si puede evitarse la luz solar.

Prevención y consejo genético

Como parte del consejo genético a las familias afectadas, es posible diagnosticar la PHE intraútero, ya sea mediante el análisis de porfirinas en el líquido amniótico o mediante estudios de ADN.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Esta porfiria hepática autosómica dominante se debe al déficit de coproporfirinógeno oxidasa (CPOX). La enfermedad cursa con crisis agudas, al igual que la PAI. Puede existir fotosensibilidad cutánea, pero es mucho menos frecuente que en la PV. En la infancia pueden presentarse casos homocigotos, poco frecuentes.

Etiología

En todas las células estudiadas de pacientes con CPH se encuentra un déficit parcial (50%) de la actividad de la CPOX. El déficit es mucho más intenso en los casos homocigotos. La CPOX humana es un dímero compuesto por subunidades de 39 kDa y no contiene metales ni grupos prostéticos. La enzima requiere oxígeno molecular y se localiza en el espacio intermembranoso mitocondrial. Un único sitio activo de la enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de 2 de los 4 grupos de ácido propiónico del coproporfirinógeno III para formar los 2 grupos vinilos en las posiciones 2 y 4 de los anillos A y B, respectivamente, del protoporfirinógeno IX. La mayor parte del tricarboxil porfirinógeno intermedio, denominado *harderoporfirinógeno,* no es liberado antes de sufrir la segunda descarboxilación y producir protoporfirinógeno IX. El coproporfirinógeno I no es un sustrato de esta enzima.

El gen *CPOX* humano contiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 3q12.1. Un solo promotor contiene elementos para la expresión de formas específicas de células eritroides y de gestión interna. En la CPH se han descrito diferentes mutaciones *CPOX,* con predominio de las mutaciones de sentido equivocado y ausencia de correlación entre fenotipo y genotipo. La **harderoporfiria**, una variante bioquímica autosómica recesiva de la CPH, se debe a mutaciones de *CPOX* que alteran la unión del sustrato, dando lugar a la liberación prematura de harderoporfirinógeno.

Epidemiología

La CPH es menos frecuente que la PAI y la PV, pero su prevalencia no se ha estimado en profundidad. La enfermedad no posee predilección por ninguna raza en particular. La CPH homocigota es poco frecuente y se manifiesta durante la infancia. La harderoporfiria, una variante de CPH distinguible bioquímicamente, se ha observado tanto en formas homoalélicas como heteroalélicas.

Patología y patogenia

El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse por la inducción de la ALAS1 y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD en el hígado. La ALAS1 hepática se encuentra aumentada durante las crisis agudas, pero se normaliza cuando la enfermedad se encuentra latente y la excreción de precursores de porfirinas es normal. Como la concentración hepática de coproporfirinógeno III es probablemente menor que la K_m de la CPOX, es probable que la velocidad de la reacción esté determinada en parte por la concentración del sustrato. El sustrato coproporfirinógeno parece perderse más fácilmente del hepatocito que, por ejemplo, el uroporfirinógeno, en especial cuando la síntesis del grupo hemo es estimulada. En la CPH, la coproporfirina y el coproporfirinógeno son transportados a la bilis y se excretan por la orina, y no parecen acumularse en el hígado.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son idénticos a los de la PAI, excepto porque las crisis son generalmente más leves y ocasionalmente aparecen lesiones cutáneas que recuerdan a las de la PCT. Puede cursar con neuropatía motora grave y parálisis respiratoria. Al igual que otras porfirias agudas, la CPH casi siempre es latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en mujeres adultas. Las crisis son precipitadas por los mismos factores que producen las crisis de PAI, como el ayuno, los AO esteroideos y las elevaciones hormonales durante la fase luteínica del ciclo menstrual. Las hepatopatías concomitantes pueden aumentar la retención de porfirinas y la fotosensibilidad. El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentra aumentado, como en otras porfirias agudas.

Las características clínicas de la CPH homocigota o harderoporfiria comienzan al inicio de la infancia y pueden consistir en ictericia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia y fotosensibilidad cutánea. Estos síntomas suelen ser bastante diferentes de los observados en los heterocigotos. Los rasgos hematológicos son particularmente característicos en la harderoporfiria.

Pruebas analíticas

Los precursores porfirínicos ALA y PBG se encuentran aumentados durante las crisis agudas en la CPH, pero pueden disminuir más rápidamente que en la PAI. Los aumentos importantes de coproporfirina III en orina y heces son más persistentes en la CPH. En los casos homocigotos, la excreción de porfirinas puede encontrarse aumentada de manera más importante y se acompaña de elevaciones notables de la zinc protoporfirina eritrocitaria. La harderoporfiria se caracteriza por un aumento marcado de la excreción fecal de harderoporfirina (tricarboxil porfirina) y coproporfirina. La concentración de porfirinas plasmáticas suele ser normal o estar ligeramente aumentada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de CPH se establece fácilmente en los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, aunque la concentración urinaria de ALA, PBG y uroporfirina puede normalizarse más rápidamente que en la PAI. La coproporfirina III urinaria se encuentra aumentada. Las porfirinas urinarias, en especial la coproporfirina, pueden encontrarse elevadas en muchas enfermedades (p. ej., hepatopatías), por lo que los incrementos

leves que no son significativos desde el punto de vista diagnóstico pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de CPH. En la CPH, las porfirinas fecales son principalmente coproporfirina (isómero III), mientras que en la PV la coproporfirina III y la protoporfirina a menudo se encuentran aumentadas aproximadamente en igual proporción. Las porfirinas plasmáticas suelen encontrarse en valores normales en la CPH y aumentadas en la PV.

La proporción entre coproporfirina III y coproporfirina I en heces es muy sensible para detectar heterocigotos latentes (especialmente adultos). Los análisis para la CPOX, una enzima mitocondrial, requieren células como los linfocitos, y no se encuentran fácilmente disponibles. La identificación de una mutación *CPOX* en un caso índice facilita mucho los estudios de cribado en los miembros de la familia.

Tratamiento y pronóstico

Las crisis agudas de CPH se tratan como las de la PAI, con hemina i.v. y se deben identificar y evitar los factores precipitantes. La colestiramina puede poseer cierto valor para el tratamiento de la fotosensibilidad asociada a disfunción hepática. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Los análogos de la GnRH pueden ser efectivos para prevenir las crisis cíclicas. El pronóstico suele ser más favorable que el de la PAI.

La prevención y el consejo genético son los mismos que para el resto de las porfirias agudas.

PORFIRIA *VARIEGATA*

Esta porfiria hepática se debe al déficit de protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) y se hereda de modo autosómico dominante. La enfermedad se denomina *variegata* porque puede presentar manifestaciones neurológicas, cutáneas, o ambas. También se conoce como *protocoproporfiria* **y** *porfiria genética sudafricana***.** En la infancia existen casos raros sintomáticos de PV homocigota.

Etiología

La PPOX se encuentra reducida a la mitad de los valores normales en todas las células estudiadas de pacientes con PV. La enzima se encuentra mucho más reducida en los casos raros de PV homocigota, en la que los progenitores presentan una actividad enzimática de aproximadamente la mitad de la normal.

La PPOX humana es un homodímero que contiene flavina adenina dinucleótido y se localiza en el lado citosólico de la membrana mitocondrial interna. Los dominios de unión a la membrana pueden acoplarse a la FECH humana, la siguiente enzima de la vía, que se localiza en el lado opuesto de la membrana. La PPOX cataliza la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX por la eliminación de 6 átomos de hidrógeno. La enzima requiere oxígeno molecular. El sustrato se oxida con facilidad no enzimáticamente a protoporfirina en condiciones aeróbicas, o si se exporta al citosol. La PPOX es muy específica para el protoporfirinógeno IX, y es inhibida por tetrapirroles, como el grupo hemo, la biliverdina y la bilirrubina, y ciertos herbicidas que causan acumulación de protoporfirina e inducen fototoxicidad en las plantas. La inhibición por la bilirrubina puede explicar la disminución de la actividad de la PPOX en la enfermedad de Gilbert.

El gen *PPOX* humano se localiza en el cromosoma 1q22-q23 y está formado por 12 exones codificantes y 1 no codificante. En diferentes tejidos se produce un solo transcrito de la PPOX, pero las secuencias de unión de elementos transcripcionales putativos pueden permitir la expresión específica de células eritroides. En las familias con PV se han descrito numerosas mutaciones del gen *PPOX*. La mutación de sentido equivocado R59W es prevalente en Sudáfrica. No se han identificado correlaciones convincentes entre genotipo y fenotipo. Es más probable que las mutaciones de los casos homocigotos de PV codifiquen proteínas enzimáticas con actividad residual.

Epidemiología

En la mayoría de los países, la PV es menos frecuente que la PAI. La mutación R59W es muy prevalente en la población blanca sudafricana (aproximadamente 3/1.000 en esta población). Este ejemplo de deriva genética o «efecto fundador» se ha localizado en un varón o en su esposa, que emigraron desde Holanda a Sudáfrica en 1688. En Finlandia, la prevalencia es de alrededor de 1,3/100.000 habitantes, casi tan frecuente como la PAI.

Patología y patogenia

Las crisis agudas se presentan en una minoría (alrededor del 25%) de los pacientes con déficit heterocigoto de PPOX, y a menudo pueden deberse al uso de fármacos, corticoides y factores nutricionales que desempeñan un papel patogénico en otras porfirias agudas. El protoporfirinógeno IX se acumula y se autooxida a protoporfirina IX. El coproporfirinógeno III se acumula, quizás debido a la asociación funcional estrecha entre la PPOX de la membrana mitocondrial interna y la CPOX del espacio intermembranoso. El contenido de porfirinas hepático no se encuentra incrementado. El aumento de las porfirinas plasmáticas consiste en conjugados porfirinas-péptidos, que pueden formarse a partir de protoporfirinógeno. El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse, al igual que en la CPH, por la inducción de la ALAS1 por factores precipitantes y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. Además, la PBGD es inhibida por el protoporfirinógeno, el sustrato de la PPOX.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se manifiestan en algunos heterocigotos después de la pubertad. Los síntomas neuroviscerales se presentan como crisis agudas idénticas a las de la PAI, pero generalmente más leves, y a menudo su desenlace no suele ser mortal. Los fármacos, los corticoides y las alteraciones nutricionales, como el ayuno, que son nocivas en la PAI, también pueden inducir crisis de PV. Las crisis se presentan por igual en varones y mujeres, al menos en Sudáfrica. La fragilidad cutánea, las vesículas, las ampollas, la hiperpigmentación y la hipertricosis en las zonas expuestas al sol son mucho más frecuentes que en la CPH. Pueden presentarse con independencia de los síntomas neuroviscerales, y su duración puede ser mayor. Los AO pueden precipitar las manifestaciones cutáneas. Las crisis agudas se han vuelto menos comunes y las manifestaciones cutáneas son con más frecuencia la forma de presentación inicial; esto puede deberse al asesoramiento y diagnóstico más precoz. El riesgo de carcinoma hepatocelular está incrementado.

Los síntomas de la PV homocigota comienzan en la lactancia o en la infancia. Estos niños suelen sufrir fotosensibilidad grave, síntomas neurológicos, convulsiones, alteraciones del desarrollo y, en ocasiones, retraso del crecimiento, pero no sufren crisis agudas.

Pruebas analíticas

El ALA, el PBG y la uroporfirina urinarios se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero a menudo en valores inferiores a los de la PAI, y se encuentran en valores normales o solo ligeramente aumentados durante la fase de remisión. Las porfirinas plasmáticas, la coproporfirina III urinaria y la coproporfirina III y la protoporfirina fecal se encuentran aumentadas de modo más persistente durante las crisis. Los niveles de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran muy aumentados en la PV homocigota y pueden encontrarse ligeramente aumentados en los casos heterocigotos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PV es fácilmente distinguible bioquímicamente de la PAI y de la CPH, que también cursan con crisis agudas y elevaciones del PBG. El análisis de las porfirinas plasmáticas resulta especialmente útil, porque en la PV las porfirinas plasmáticas se encuentran estrechamente unidas a proteínas, lo que produce un espectro de emisión de fluorescencia característico a pH neutro. Las porfirinas fecales se encuentran elevadas, con cantidades aproximadamente iguales de coproporfirina III y protoporfirina. En los casos de PV asintomáticos, la detección fluorométrica de porfirinas plasmáticas es más sensible que el análisis de porfirinas en heces. El análisis de la PPOX en células que contengan mitocondrias, como los linfocitos, es sensible para identificar portadores asintomáticos, pero no está disponible en todos los centros. El conocimiento de la mutación *PPOX* en un caso índice permite la identificación de los parientes que son portadores de la misma mutación.

Tratamiento

Las crisis agudas se tratan como las de la PAI. La hemina es beneficiosa en las crisis agudas, pero no para los síntomas cutáneos. La protección de la luz solar es importante en los pacientes con síntomas cutáneos, y se recomiendan prendas de vestir de manga larga, guantes, sombreros de ala ancha y filtros de protección solar opacos. La exposición a la luz UV de longitud de onda corta, que no excita las porfirinas, puede aumentar la pigmentación cutánea y proporcionar cierta protección. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Resultan sorprendentes los casos notificados en los que el carbón vegetal activado administrado por vía oral aumentó los niveles de porfirinas y empeoró las manifestaciones cutáneas.

Pronóstico y prevención

El mejor pronóstico de los pacientes con PV puede atribuirse a las mejoras terapéuticas, al diagnóstico más temprano y a la detección de los casos latentes. Al igual que en la PAI, las crisis agudas cíclicas en las mujeres

pueden evitarse con análogos de GnRH. El diagnóstico de PV o de cualquier otra porfiria aguda no debería dificultar la obtención de seguros, porque el pronóstico suele ser favorable tras el diagnóstico.

El consejo genético es igual que para el resto de las porfirias agudas.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA Y PROTOPORFIRIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Estas variantes de protoporfiria son genéticamente diferentes, pero en esencia tienen el mismo fenotipo. En la PPE, una enfermedad autosómica recesiva, se acumula protoporfirina como resultado del déficit notable de FECH, la última enzima de la vía de la síntesis del grupo hemo, debido a mutaciones del gen *FECH*. La PPE se denomina en ocasiones *protoporfiria* o *protoporfiria eritrohepática,* aunque el hígado no contribuye sustancialmente a la producción del exceso de protoporfirina en los casos no complicados. La PLX es la porfiria descrita más recientemente, en la que mutaciones de ganancia de función del gen *ALAS2* conducen a la sobreproducción de ALA en la médula ósea, donde se metabolizan las cantidades excesivas de protoporfirina.

Etiología

La ferroquelatasa (FECH), la enzima deficitaria en la PPE, cataliza el último paso de la síntesis del grupo hemo, que consiste en la inserción de iones ferrosos (Fe^{2+}) en la protoporfirina IX (v. fig. 110.1). La enzima también se conoce como *hemo sintetasa* o *protohemo ferroliasa*. La enzima humana es un dímero, y cada homodímero contiene un grupo [2Fe-2S], que puede poseer un papel en la conexión entre los homodímeros. La FECH se encuentra en la membrana mitocondrial interna, y su sitio activo está expuesto a la matriz mitocondrial. Puede asociarse con el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y el sustrato de hierro ferroso puede producirse en la oxidación por la nicotinamida adenina dinucleótido. La FECH es específica de la forma reducida del hierro, pero puede catalizar otros metales, como el Zn^{2+} y el Co^{2+}, y otras dicarboxil porfirinas. En la PPE, la acumulación de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina indica que la síntesis de la última depende de la actividad *in vivo* de la FECH.

El gen *FECH* humano se localiza en el cromosoma 18q21.3, posee una sola secuencia promotora y contiene 11 exones. Se han descrito dos ARNm de 1,6 y 2,5 kb, lo que puede explicarse por el uso de 2 señales de poliadenilación alternativas. El transcrito de mayor tamaño es más abundante en las células eritroides murinas, lo que sugiere la regulación específica de la FECH por las células eritroides. En la PPE se han descrito distintas mutaciones de *FECH,* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión; deleciones grandes y pequeñas; y una inserción.

Para que la enfermedad se exprese, se requiere la herencia de 2 alelos asociados con la disminución de la actividad de la FECH, lo que es compatible con actividades de FECH tan bajas como del 15-25% de la actividad normal en los pacientes con PPE. En la mayoría de los pacientes, una mutación patogénica de 1 alelo *FECH* se combina con una variante común que afecta al otro alelo. Esta variante común (IVS3-48T > C) produce cantidades de la enzima menores de las normales porque expresa un ARNm de unión aberrante que es degradado por un mecanismo de desintegración del ARN mediado por una mutación sin sentido. La variante IVS3-48T > C de *FECH* por sí misma no produce la enfermedad, ni siquiera en los casos homocigotos. En unas pocas familias se han encontrado 2 mutaciones graves de la *FECH* sin el alelo IVS3-48T > C.

La PPE con herencia autosómica recesiva ocurre de modo natural en modelos bovinos y murinos.

La PLX se asocia con deleciones de ganancia de función en el último exón de *ALAS2*. Estas lesiones delecionan los últimos 10-20 aminoácidos del polipéptido ALAS2 y aparentemente vuelven a la enzima más estable. La protoporfirina libre de metal predomina en los eritrocitos en estos casos, pero, como la actividad de la FECH es normal, la proporción de zinc protoporfirina es mayor que en la PPE clásica. La PLX representa aproximadamente el 2% de los casos de los casos del fenotipo PPE en Europa y aproximadamente el 10% de los casos en Norteamérica.

La PPE se asocia en ocasiones con **síndromes mielodisplásicos** y la expansión de un clon de células hematopoyéticas con deleción de 1 alelo *FECH* o con otras mutaciones *FECH.* En estos casos, la enfermedad se manifiesta tardíamente.

Epidemiología

La PPE es la porfiria que produce síntomas con mayor frecuencia en la población pediátrica, pero a menudo no se diagnostica hasta la vida adulta. En conjunto es la tercera porfiria más frecuente, aunque su prevalencia no se conoce con exactitud (v. tabla 110.2). La enfermedad se ha descrito principalmente en la población blanca, pero se presenta también en otras razas. La variante de unión IVS3-48T > C es frecuente en los blancos y los japoneses, pero es rara en los africanos, lo que explica la prevalencia más baja de la enfermedad en los pacientes de origen africano.

Patología y patogenia

En los pacientes con PPE, el déficit de FECH afecta a todos los tejidos, pero se cree que el origen del exceso de porfirinas se encuentra en los reticulocitos de la médula ósea. Una parte de las porfirinas alcanza la circulación y llega a la piel. Los eritrocitos circulantes ya no sintetizan grupo hemo o hemoglobina, pero contienen un exceso de protoporfirina libre, que también contribuye. En la PLX debida a deleciones terminales en el exón 11 de la ALAS2 existe hiperproducción de todos los intermediarios del grupo hemo que terminan acumulándose en los eritroblastos de la médula ósea como protoporfirina. La FECH no es deficiente en la PLX, por lo que esta enzima quela parte del exceso de protoporfirina con zinc. En la PLX también se ha descrito un transcrito de mitoferrina unido de modo aberrante, que limita el transporte de hierro hacia el interior de la mitocondria. El hígado funciona como un órgano excretor del exceso de porfirinas más que como una fuente importante de estas. Sin embargo, el déficit de FECH en la piel y el hígado puede ser importante, ya que los estudios de trasplante de tejido en los ratones sugieren que la fotosensibilidad cutánea y la lesión hepática solo se producen cuando existe déficit de FECH en estos tejidos.

Los pacientes con PPE y PLX presentan una sensibilidad máxima a la luz de 400 nm, lo que se corresponde con la denominada banda de Soret, el pico estrecho de absorción máxima característico de la protoporfirina y otras porfirinas. Al absorber la luz, las porfirinas alcanzan un estado de energía excitada y liberan energía en forma de fluorescencia, oxígeno singlete y otras ROS. El daño tisular resultante se acompaña de peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas en las membranas celulares y lesión de las células endoteliales de los capilares. Dicho daño puede estar mediado por la fotoactivación del sistema del complemento y la liberación de histamina, cininas y factores quimiotácticos. El daño agudo repetido produce engrosamiento de las paredes vasculares y depósitos perivasculares por la acumulación de componentes séricos. El depósito de material amorfo que contiene inmunoglobulinas, componentes del complemento, glucoproteínas, glucosaminoglucanos ácidos y lípidos alrededor de los vasos sanguíneos se produce en la dermis superior.

Existen pocos indicios de que en la PPE exista hemólisis o alteraciones de la eritropoyesis. Sin embargo, con frecuencia existe anemia leve con microcitosis, hipocromía y reticulocitosis. En la médula ósea de algunos pacientes se ha observado acumulación de hierro en los eritroblastos y los sideroblastos en anillo. La disminución de la saturación de la transferrina y una concentración sérica de ferritina disminuida o en el límite bajo de la normalidad sugieren un déficit de hierro. El estado del hierro debe determinarse detalladamente en los pacientes con PPE, teniendo en cuenta que el déficit de hierro puede producir un mayor aumento de la protoporfirina y eleva el riesgo de colestasis. Los suplementos de hierro por vía oral a menudo no consiguen una buena respuesta en la PPE por causas que se desconocen. Algunos pacientes refieren una mayor fotosensibilidad cuando se les administran suplementos de hierro, pero se desconoce si se debe a un aumento transitorio de las porfirinas tras la corrección del déficit de hierro y a una mayor eritropoyesis. Casos clínicos sugieren que los suplementos de hierro disminuyen la protoporfirina y mejoran la anemia, especialmente en los pacientes con PLX.

La lesión hepática se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con PPE y PLX y se atribuye al exceso de protoporfirina, que es colestásica, no es hidrosoluble y se excreta solo mediante captación hepática y la excreción biliar es colestásica. Parte puede ser reabsorbida por el intestino y alcanzar la circulación enterohepática. En la colestasis, el exceso de protoporfirina que se acumula en el hígado puede formar estructuras cristalinas en los hepatocitos y alterar la función mitocondrial.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de fotosensibilidad cutánea comienzan en la infancia y consisten en dolor agudo y prurito, que se manifiestan a menudo minutos después de la exposición a la luz solar, seguido de enrojecimiento y tumefacción al prolongarse la exposición (fig. 110.7). Pueden apreciarse petequias y lesiones purpúricas, pero las ampollas son raras. La tumefacción puede parecerse al edema angioneurótico y a la *urticaria solar.* Los síntomas suelen empeorar en la primavera y el verano. Pueden presentarse petequias y lesiones purpúricas, pero no suelen aparecer ampollas. Los cambios crónicos pueden consistir en liquenificación, seudovesículas coriáceas, estriación labial y cambios

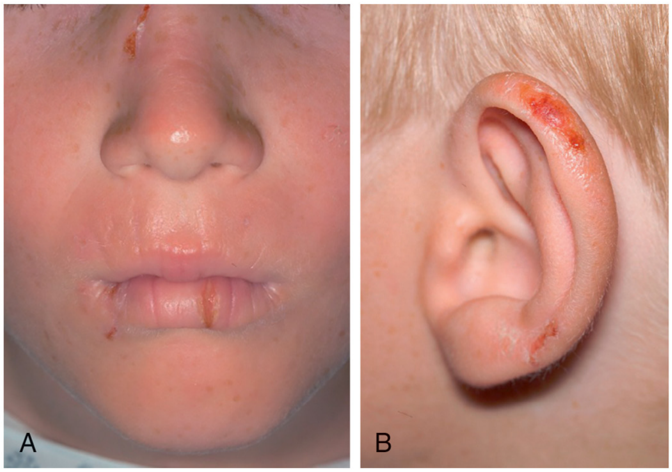

Fig. 110.7 Protoporfiria eritropoyética (PPE). A, Erosiones lineales del puente nasal lateral y el labio inferior en un paciente con PPE. **B,** Erosiones con costras del hélix izquierdo en un paciente con PPE. *(De Horner ME, Alikhan A, Tintle S, et al: Cutaneous porphyrias. Part 1. epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology,* Int J Dermatol *52:1464-1480, 2013, Figs 7 y 8, p 1473.)*

ungueales, pero los cambios de pigmentación y la cicatrización pronunciada son poco frecuentes. Aunque los hallazgos físicos de la PPE y la PLX no sean graves, los síntomas afectan de manera importante a la calidad de vida, más que en la PCT o la PV. La asociación entre la PPE causada por mutaciones que afectan a ambos alelos de la FECH y la queratodermia palmar estacional carece de explicación. La neuropatía se presenta solo en algunos pacientes con descompensación hepática grave. Los varones con PLX muestran un fenotipo más grave, con niveles de protoporfirina más altos que la mayoría de los pacientes con PPE. Las mujeres con PLX tienen una presentación clínica variable, algunas sin síntomas o con síntomas leves, y otras con síntomas graves parecidos a los de los varones con PLX. Esta variabilidad en las mujeres probablemente se deba a una inactivación aleatoria del cromosoma X.

A menos que se produzcan complicaciones hepáticas o de otro tipo, la concentración de protoporfirina y los síntomas de fotosensibilidad se mantienen muy estables durante muchos años en la mayoría de los pacientes. En la PPE o en la PLX, los factores que empeoran las porfirias hepáticas tienen poca o ninguna importancia. La concentración de protoporfirina eritrocitaria puede disminuir y la tolerancia a la luz solar puede mejorar en el embarazo, lo que carece de explicación.

Pruebas analíticas

La concentración de protoporfirina, principalmente en su forma libre, se encuentra muy aumentada en los eritrocitos circulantes de los pacientes con PPE. En la PLX existe un aumento de la zinc protoporfirina y de la protoporfirina libre, aunque la forma libre sigue siendo la que predomina. La protoporfirina también se encuentra aumentada en la médula ósea, el plasma, la bilis y las heces. En los casos de PPE no complicados y en la PLX, las otras porfirinas y sus precursores se encuentran normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PPE se confirma bioquímicamente por el hallazgo de una concentración notablemente aumentada de protoporfirina eritrocitaria total, predominantemente (al menos el 85%) no unida a metales y sin formar complejos con zinc. En la PLX se observa un aumento tanto de las protoporfirinas no unidas a metales como de las que forman complejos con zinc. La concentración de protoporfirina total eritrocitaria se encuentra de media más elevada en la PLX y hay mayor variabilidad en los individuos con PPE, lo que posiblemente refleje diferencias en la gravedad de las numerosas mutaciones de *FECH*. La concentración de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentra aumentada, con poca elevación de la protoporfirina libre de metal en algunas porfirias homocigotas (salvo la PEC), en los déficits de hierro, el saturnismo, la anemia de las enfermedades crónicas, los trastornos hemolíticos y muchos otros trastornos eritrocitarios. Para medir la actividad de la FECH se necesitan células que contengan mitocondrias y su disponibilidad no está generalizada.

En la PPE, la concentración plasmática de porfirina total a menudo se encuentra menos aumentada que en otras porfirias cutáneas y puede ser normal. Se debe tener mucho cuidado para evitar la exposición a la luz solar durante el procesamiento de la muestra, porque en la PPE las porfirinas plasmáticas son particularmente sensibles a la fotodegradación. La concentración de porfirinas urinarias y de sus precursores no se encuentra elevada.

Se recomiendan con fuerza los estudios de ADN para confirmar las mutaciones *FECH* o *ALAS2* y con fines de consejo genético.

La **hepatopatía protoporfírica** potencialmente mortal se caracteriza por incrementos mayores en las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria y en el plasma, una mayor fotosensibilidad y anormalidad de las pruebas funcionales hepáticas o una insuficiencia hepática rápidamente progresiva. Presumiblemente, este hecho viene presagiado por incrementos superiores a los valores basales de protoporfirina eritrocitaria y plasmática del paciente, si bien este hecho no se ha documentado, ya que en la mayoría de los pacientes no se han realizado adecuadamente las determinaciones basales de los valores de porfirina. En este contexto, el aumento de porfirinas urinarias, coproporfirina especialmente, puede deberse a la disfunción hepática.

Complicaciones

Hay un riesgo más elevado de cálculos biliares, que contienen protoporfirina y a veces son sintomáticos, obligando a realizar una colecistectomía. La hepatopatía protoporfírica se presenta en menos del 5% de los pacientes con protoporfiria, incluidos niños, y puede volverse crónica o progresar rápidamente a la muerte por insuficiencia hepática. Esta enfermedad hepática es en ocasiones la principal forma de presentación de la PPE. En la PLX, la hepatopatía puede ser más frecuente, y en un conjunto de 8 familias, el 17% de los pacientes presentaban una disfunción hepática franca. La hepatopatía protoporfírica puede causar dolor en la región abdominal superior sugestivo de obstrucción biliar, y una laparotomía para excluir esta posibilidad puede ser innecesaria y perjudicial. Las condiciones concurrentes que afectan a la función hepática, como la hepatitis vírica, la hepatopatía inducida por el consumo de alcohol o fármacos, o los AO, pueden contribuir. No está claro si el déficit de hierro puede contribuir. En la histología hepática puede observarse un depósito marcado de protoporfirina en forma de inclusiones en los hepatocitos y los canalículos biliares. Los pacientes con insuficiencia hepática protoporfírica poseen con mayor frecuencia «mutaciones nulas» del gen *FECH* y el alelo de hipoexpresión IVS3-48T > C, pero algunos pueden poseer 2 alelos *FECH* mutados o PLX causada por deleciones del exón 11 del gen *ALAS2*. La médula ósea es probablemente la principal fuente de protoporfirina, incluso en los pacientes con PPE e insuficiencia hepática.

Tratamiento

La exposición a la luz solar debe evitarse, lo que se ve facilitado por el uso de prendas de tejido tupido. Una revisión sistemática de las opciones terapéuticas, incluidos los betacarotenos, la cisteína oral y la vitamina C, demostró la ineficacia de estos tratamientos. En un artículo se sugería que las dosis altas de cimetidina reducían eficazmente los síntomas en tres niños con PPE, pero no se presentaba una prueba clínica objetiva acerca de la eficacia.

Las medidas para oscurecer la piel también pueden resultar de utilidad. Esto puede lograrse mediante fototerapia con UV-B de banda estrecha. En estudios con doble enmascaramiento y control de placebo en EE.UU. y Europa sobre el **afamelanótido**, un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos, se demostraba un aumento de la exposición al sol libre de dolor y una mejoría de la calidad de vida en los pacientes con protoporfiria. Este fármaco está aprobado para su administración de adultos en Europa, pero está pendiente de la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, y se prevén estudios en niños.

Se deben evitar los fármacos o preparaciones hormonales que alteren la función excretora hepática, particularmente en pacientes con disfunción hepática, y el déficit de hierro debe corregirse en caso de existir, especialmente en la PLX. Se recomienda administrar suplementos de vitamina D y vacunar frente a la hepatitis A y B.

El tratamiento de la hepatopatía protoporfírica debe individualizarse y los resultados no son predecibles. El ácido ursodesoxicólico puede ser de cierta utilidad en las fases iniciales. La colestiramina o el carbón vegetal activado pueden interrumpir la circulación enterohepática de protoporfirina, estimular su excreción fecal y reducir el contenido hepático de protoporfirina. La resolución espontánea puede ocurrir, en especial si intervienen otras causas de hepatopatía reversible, como hepatitis vírica o consumo excesivo de alcohol. En los pacientes con descompensación hepática grave, el tratamiento combinado con plasmaféresis, transfusiones para corregir la anemia y suprimir la eritropoyesis, hemina i.v. para suprimir la producción de protoporfirina eritroide y posiblemente la hepática, ácido ursodesoxicólico, vitamina E y colestiramina puede resultar beneficio y sirve como puente hasta el trasplante hepático.

Los pacientes con protoporfiria y hepatopatía, antes o después de recibir transfusiones o un trasplante hepático, desarrollan una neuropatía motora

parecida a la observada en las porfirias agudas, que en ocasiones es reversible. Las luces artificiales, como las luces del quirófano utilizadas durante el trasplante hepático u otra cirugía, pueden producir fotosensibilidad grave, con quemaduras cutáneas y peritoneales extensas y daños a los eritrocitos circulantes.

El trasplante hepático puede considerarse si la hepatopatía continúa progresando. Aunque la hepatopatía puede recurrir en el hígado trasplantado debido a la producción continuada de un exceso de protoporfirina por parte de la médula ósea, los resultados son comparables a los del trasplante en otros tipos de hepatopatías. Tras el trasplante hepático también debe considerarse el trasplante de médula ósea si existe un donante compatible.

Pronóstico

Los pacientes con PPE típica sufren fotosensibilidad a lo largo de toda la vida, pero, por lo demás, su esperanza de vida es normal. La hepatopatía protoporfírica a menudo es mortal; sin embargo, su incidencia es baja.

Prevención y consejo genético

Los síntomas pueden prevenirse evitando la luz solar. Evitar los agentes que puedan producir daño hepático puede contribuir a prevenir las complicaciones hepáticas. Hay variabilidad de opiniones sobre el valor de la reposición de hierro y actualmente está en fase de estudio.

Los estudios de ADN para identificar las mutaciones *FECH,* el frecuente alelo hipoexpresante *FECH* IVS3-48T > C o las deleciones del exón 11 de la ALAS2 son cada vez más importantes para el consejo genético. Cuando la PPE se debe a una mutación grave del *FECH* y el alelo común IVS3-48T > C *FECH*, los estudios del ADN en el cónyuge para determinar la presencia, o más probablemente la ausencia, del alelo de hipoexpresión, puede predecir si la descendencia corre riesgo de PPE. La PPE puede mejorar durante la gestación.

PORFIRIA DUAL

Un patrón poco común de porfirinas y de sus precursores puede sugerir la presencia de mutaciones de 2 enzimas de la vía del hemo, tal y como se ha documentado en 2 pacientes. Uno se presentó con un cuadro de porfiria aguda y presentaba mutaciones heterocigotas en los genes *CPOX* y *ALAD*. El otro presentaba síntomas de PAI y PCT y se encontraron mutaciones *PBGD* y *UROD*. En otros casos descritos, el déficit de una o ambas enzimas se determinó mediante mediciones enzimáticas.

PORFIRIA DE ORIGEN TUMORAL

En muy raras ocasiones, los tumores hepatocelulares contienen, y se cree que producen, cantidades elevadas de porfirinas, pero son casos que no se han estudiado en profundidad. Los carcinomas hepatocelulares que complican la PCT y las porfirias hepáticas agudas generalmente no son tumores que contengan cantidades elevadas de porfirinas. En pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos pueden desarrollarse porfirias eritropoyéticas con el paso del tiempo debido a la expansión clonal de células eritroides con un déficit enzimático específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 111
Hipoglucemia

Mark A. Sperling

La glucosa desempeña un papel fundamental en la economía energética y es una fuente de almacenamiento de energía en forma de glucógeno, grasa y proteína (v. cap. 105). La glucosa es una fuente de energía inmediata y proporciona 38 mol de adenosina trifosfato (ATP) por mol de glucosa oxidada. Es esencial para el metabolismo energético cerebral porque suele ser el sustrato preferido y su uso justifica prácticamente el consumo total de oxígeno en el cerebro. El transporte cerebral de glucosa es un proceso de difusión facilitada mediado por un transportador GLUT-1, que depende de la glucemia y no está regulado por la insulina. Por tanto, las glucemias bajas resultan en glucopenia cerebral. El déficit de transportadores de glucosa cerebral ocasiona crisis epilépticas debido a las bajas concentraciones de glucosa en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (hipoglucorraquia) a pesar de una glucemia normal. Para mantener la glucemia e impedir que disminuya a valores que alteren la función cerebral se ha desarrollado un elaborado sistema regulador.

La defensa frente a la hipoglucemia está integrada por el sistema nervioso autónomo y por hormonas que actúan conjuntamente para aumentar la formación de glucosa a través de la modulación enzimática de la glucogenólisis y la gluconeogénesis al mismo tiempo que limitan el uso de glucosa en la periferia, lo que conserva glucosa para el metabolismo cerebral. La hipoglucemia representa una alteración en una o varias de las complejas interacciones que normalmente integran la homeostasis de la glucosa durante la alimentación y el ayuno. Este proceso resulta especialmente importante en los neonatos, en los que existe una brusca transición desde la vida intrauterina, caracterizada por la dependencia del aporte transplacentario de glucosa, hacia la extrauterina, caracterizada por la capacidad autónoma para mantener la euglucemia. Debido a que la prematuridad o la insuficiencia placentaria limitan los depósitos de nutrientes en los tejidos y a que las anomalías genéticas de las enzimas u hormonas pueden ser evidentes en el neonato, la hipoglucemia es frecuente en el periodo neonatal.

DEFINICIÓN

En los neonatos no siempre existe una clara correlación entre la glucemia y las manifestaciones clínicas clásicas de hipoglucemia. La ausencia de síntomas no indica que la concentración de glucosa sea normal y no haya descendido a valores inferiores a los óptimos para mantener el metabolismo cerebral. Existen pruebas de que la hipoxemia y la isquemia pueden potenciar el papel de la hipoglucemia en la producción de secuelas cerebrales permanentes. Por tanto, no se ha determinado todavía cuál es el límite inferior aceptable de glucemia en los recién nacidos con una enfermedad concomitante que ya dificulte el metabolismo cerebral (v. cap. 127). Dada la preocupación por las posibles secuelas neurológicas, intelectuales y psicológicas más adelante en la vida, la mayoría de los médicos recomiendan que cualquier valor de glucemia <55 mg/dl en neonatos debe considerarse sospechoso y debe estudiarse y tratarse enérgicamente cuando haya síntomas o si persiste o recidiva después de una comida. Esto es especialmente aplicable tras las 2-3 primeras horas de vida, cuando la glucosa ha alcanzado su valor más bajo; posteriormente, la glucemia empieza a aumentar y alcanza valores de 55-65 mg/dl o superiores tras 12-24 horas. En los recién nacidos a término normales, la media de la glucemia en el tercer día de vida es de aproximadamente 65 mg/dl (intervalo, 65-100). Por tanto, en lactantes a término, por lo demás normales después del tercer día de vida y en lactantes mayores y en niños, una glucemia <55 mg/dl (10-15% mayor en plasma o suero) representa hipoglucemia, ya que los mecanismos contrarreguladores se activan con esas concentraciones de glucosa. En los niños mayores, una definición ideal de hipoglucemia se basa en la «tríada de Whipple»: una concentración plasmática de glucosa menor de 60 mg/dl, junto con síntomas del SNC o catecolaminérgicos, y la resolución de los síntomas cuando se restablece la normalidad de la glucemia mediante un tratamiento con glucosa.

IMPORTANCIA Y SECUELAS

En lactantes y niños pequeños, la mayoría de la síntesis de glucosa hepática endógena, que tiene lugar varias horas después de la ingesta y durante el ayuno, se dedica al metabolismo cerebral.

Debido a que el cerebro crece más rápidamente en el primer año de vida y a que la mayor proporción del recambio de glucosa se utiliza para el metabolismo cerebral, la hipoglucemia mantenida o repetida en lactantes y niños puede retrasar el desarrollo y la función cerebrales. *La hipoglucemia aislada, asintomática y transitoria de corta duración no parece asociarse con estas graves secuelas*. En el cerebro en fase de crecimiento rápido, la glucosa también constituye una fuente de lípidos de membrana y, junto con la síntesis de proteínas, puede proporcionar proteínas estructurales y la mielinización, que son importantes para la maduración normal del cerebro. En condiciones de hipoglucemia intensa y mantenida, estos sustratos estructurales cerebrales pueden ser degradados hasta productos intermedios utilizables para obtener energía, como lactato, piruvato, aminoácidos y cetoácidos, que pueden mantener el metabolismo cerebral a expensas del crecimiento del cerebro. La capacidad del cerebro del recién nacido para captar y oxidar los cuerpos cetónicos es, aproximadamente, 5 veces superior a la del adulto. Sin embargo, la capacidad del hígado para producir cuerpos cetónicos se encuentra limitada en el periodo neonatal inmediato, especialmente en presencia de **hiperinsulinismo**, lo que inhibe de forma aguda la salida hepática de glucosa, la lipólisis y la cetogénesis, de manera que se priva al cerebro de fuentes alternativas de energía. Aunque el cerebro puede metabolizar las cetonas, estas fuentes de energía alternativas no pueden sustituir por completo a la glucosa como fuente de energía esencial del

sistema nervioso central (SNC). El hecho de privar al cerebro de su principal fuente de energía durante la hipoglucemia y en particular, la limitada disponibilidad de fuentes alternativas de energía durante el hiperinsulinismo, tienen consecuencias adversas predecibles sobre el metabolismo y el crecimiento del cerebro: menor consumo de oxígeno cerebral y mayor degradación de los componentes estructurales endógenos con destrucción de la integridad funcional de la membrana.

Las alteraciones cognitivas, las crisis epilépticas recurrentes, la parálisis cerebral y las alteraciones de la regulación autónoma son las secuelas más importantes a largo plazo de la **hipoglucemia grave y prolongada**. Los efectos sutiles sobre la personalidad también son posibles, pero todavía no han sido definidos claramente. Las secuelas neurológicas permanentes están presentes en el 25-50% de los pacientes con hipoglucemia sintomática recurrente grave menores de 6 meses. Estas secuelas se traducen en cambios anatomopatológicos caracterizados por mielinización reducida de la sustancia blanca cerebral y atrofia de la corteza cerebral, lo que se refleja en el aumento de los surcos y el adelgazamiento de las circunvoluciones cerebrales. Estas secuelas también son más probables cuando las fuentes alternativas de energía están limitadas, como sucede con el hiperinsulinismo, cuando los episodios de hipoglucemia son repetidos o prolongados y cuando se acompañan de hipoxia. No existe un conocimiento preciso de la relación entre la duración o la gravedad de la hipoglucemia y el desarrollo neurológico posterior del niño. Aunque menos frecuente, la hipoglucemia en niños mayores también provoca alteraciones neurológicas a largo plazo por muerte neuronal, debido en parte a excitotoxinas cerebrales liberadas durante la hipoglucemia.

SUSTRATOS, ENZIMAS E INTEGRACIÓN HORMONAL EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

En el recién nacido

En condiciones no estresantes, la glucosa fetal procede totalmente de la madre a través de la circulación placentaria. Por tanto, la concentración de glucosa fetal suele reflejar la materna, aunque es ligeramente más baja. La liberación de catecolaminas, que ocurre en las situaciones de estrés fetal, como hipoxia, moviliza la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL) fetales mediante mecanismos β-adrenérgicos, lo que refleja la actividad β-adrenérgica en el hígado y el tejido adiposo fetales. Las catecolaminas inhiben también la insulina fetal y estimulan la liberación de glucagón.

La interrupción brusca de la transferencia de glucosa materna al feto en el momento del parto impone una necesidad inmediata de movilizar la glucosa endógena. Tres acontecimientos relacionados facilitan esta transición: cambios en las hormonas, cambios en sus receptores y cambios en la actividad de las enzimas esenciales. Al cabo de unos minutos u horas del nacimiento tiene lugar un aumento brusco de la concentración de glucagón, de 3 a 5 veces con respecto a su valor previo. La concentración de insulina suele disminuir inicialmente y permanece dentro del intervalo basal durante varios días sin mostrar la respuesta rápida habitual a estímulos fisiológicos como la glucosa. También es característico un llamativo incremento de la secreción espontánea de catecolaminas. La adrenalina también puede aumentar la secreción de hormona del crecimiento (GH) por mecanismos α-adrenérgicos; la concentración de GH está notablemente elevada al nacer. Además, las concentraciones de cortisol son mayores en el periodo neonatal en los lactantes nacidos por vía vaginal que por cesárea, reflejando en parte el estrés del alumbramiento sobre la secreción de cortisol fetal. Actuando conjuntamente, estos cambios hormonales del nacimiento movilizan la glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, activan la lipólisis y promueven la cetogénesis. Como resultado de estos procesos, la glucemia se estabiliza tras el descenso transitorio que se produce inmediatamente después del nacimiento; los depósitos hepáticos de glucógeno se vacían rápidamente a las pocas horas de nacer; y la gluconeogénesis a partir de la alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, representa alrededor del 10% del recambio de glucosa en el recién nacido durante las primeras horas de vida. Las concentraciones de AGL también se incrementan bruscamente en relación con los aumentos de glucagón y adrenalina, lo que se sigue más adelante de una elevación de los cuerpos cetónicos. De este modo, la glucosa se reserva parcialmente para su utilización en el cerebro, mientras que los AGL y los cuerpos cetónicos proporcionan fuentes alternativas de energía para los músculos, así como los factores gluconeogénicos esenciales, como la acetil-coenzima A (CoA) y la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido procedente de la oxidación hepática de los ácidos grasos, que es necesaria para llevar a cabo la gluconeogénesis.

Al principio del periodo posnatal, la respuesta del páncreas endocrino favorece la secreción de glucagón para que se mantenga la concentración de glucosa. Estos cambios adaptativos en la secreción hormonal se corresponden con otros similares en los receptores hormonales. Las enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de glucosa también sufren notables cambios en el periodo perinatal. De este modo, hay una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa y un rápido aumento de la actividad de la fosforilasa tras el parto. De modo similar, la actividad de la enzima limitante de la gluconeogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, se eleva notablemente después del nacimiento, activada en parte por el aumento de glucagón y la disminución de insulina. Este marco puede explicar varias de las causas de hipoglucemia neonatal basadas en modificaciones inapropiadas de la secreción hormonal y la falta de disponibilidad de reservas adecuadas de **sustratos** en forma de glucógeno hepático, **muscular** como fuente de aminoácidos para la gluconeogénesis, así como de depósitos de **lípidos** para la liberación de ácidos grasos. Además, también es necesario que las enzimas clave que gobiernan la homeostasis de la glucosa tengan una actividad apropiada (v. fig. 105.1).

En lactantes mayores y niños

La hipoglucemia en lactantes mayores y niños es análoga a la que se observa en el adulto, en el que la homeostasis de la glucosa se mantiene por la glucogenólisis en el periodo posprandial inmediato y por la gluconeogénesis varias horas después de las comidas. El hígado de un niño de 10 kg de peso contiene aproximadamente 20-25 g de glucógeno, una cantidad suficiente para afrontar las necesidades normales de glucosa de 4-6 mg/kg/min durante 6-12 horas. Más allá de este periodo debe activarse la gluconeogénesis hepática. Tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis dependen de la vía metabólica que se resume en la figura 105.1. Los defectos de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis a veces no se manifiestan en los lactantes hasta que se suspende la toma de alimento cada 3-4 horas y los lactantes duermen durante la noche, una situación a la que se llega hacia los 3-6 meses de vida. La fuente de precursores gluconeogénicos procede principalmente de las proteínas musculares. La masa muscular de los lactantes y los niños pequeños es considerablemente más pequeña en relación con la masa corporal que la de los adultos, mientras que las necesidades de glucosa por unidad de masa corporal son mayores en los niños. Por tanto, la capacidad para compensar la ausencia de glucosa mediante la gluconeogénesis es más limitada en los lactantes y niños pequeños, al igual que su capacidad para resistir el ayuno durante periodos prolongados. La capacidad del músculo para generar alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, también puede estar limitada. De este modo, en niños pequeños normales, la glucemia disminuye tras 24 horas de ayuno, la concentración de insulina disminuye de forma apropiada a valores <5 µU/ml, la lipólisis y la cetogénesis se activan y las cetonas pueden aparecer en la orina.

El cambio desde la síntesis de glucógeno durante e inmediatamente después de las comidas hasta la degradación del glucógeno y la posterior gluconeogénesis está gobernado por hormonas, de las cuales la insulina es la de mayor importancia. Después de una comida, la insulinemia aumenta hasta unos valores máximos de 5-10 veces mayores que sus valores basales normales de aproximadamente 5-10 µU/ml tras las comidas, lo que sirve para disminuir la glucemia mediante la activación de la síntesis de glucógeno, el aumento de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la producción de glucosa. Además, se produce una estimulación de la lipogénesis, mientras que se inhiben la lipólisis y la cetogénesis. Durante el ayuno, la insulinemia desciende a valores iguales o <5 µU/ml y, junto con el aumento de hormonas contrarreguladoras, la disminución de la insulina provoca la activación de las vías gluconeogénicas (v. fig. 105.1). La concentración de glucosa en ayunas se mantiene mediante la activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno y la activación de la lipólisis y la cetogénesis. Se debe hacer hincapié en que una insulinemia >5 µU/ml, junto con una glucemia igual o <55 mg/dl (2,8-3,0 mM), es anormal e indica la existencia de un estado de acción excesiva de la insulina, denominado *hiperinsulinismo*, debido al fracaso de los mecanismos que normalmente producen la supresión de la secreción de insulina durante el ayuno o la hipoglucemia.

Los efectos hipoglucémicos de la insulina son contrarrestados por la acción de varias hormonas cuya concentración en plasma aumenta a medida que desciende la glucemia. Estas hormonas contrarreguladoras, glucagón, hormona del crecimiento, cortisol y adrenalina, actúan sinérgica y conjuntamente para incrementar la glucemia mediante la activación de las enzimas glucogenolíticas (glucagón, adrenalina), la inducción de las enzimas gluconeogénicas (glucagón, cortisol), la inhibición de la captación de glucosa por el músculo (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol), la movili-

zación de los aminoácidos musculares para la gluconeogénesis (cortisol), la activación de la lipólisis que suministra glicerol para la gluconeogénesis y ácidos grasos para la cetogénesis (adrenalina, cortisol, GH, glucagón) y la inhibición de la liberación de insulina y la estimulación de la secreción de GH y glucagón (adrenalina).

Los déficits adquiridos o congénitos de cualquiera de estas hormonas son raros, pero causarán hipoglucemia, lo que sucede cuando la síntesis de glucosa endógena no puede ser movilizada para hacer frente a las necesidades energéticas en el estado postabsortivo, es decir, 4-6 en el recién nacido y 8-12 horas después de las comidas o durante el ayuno en un lactante o un niño. El déficit concurrente de varias hormonas **(hipopituitarismo-déficit de ACTH-cortisol combinado con déficit de GH)** provoca una hipoglucemia que es más grave o aparece más precozmente durante el ayuno que la observada en el déficit aislado de una hormona. La mayoría de las causas de hipoglucemia en neonatos, lactantes y niños reflejan una adaptación inapropiada al ayuno como resultado de: 1) una acción excesiva de la insulina, 2) una respuesta inadecuada de las hormonas contrarreguladoras, principalmente el cortisol, y 3) la GH, o defectos enzimáticos en los mecanismos de almacenamiento y liberación del glucógeno, o 4) defectos en la gluconeogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Véase el capítulo 127.

Las características clínicas de la hipoglucemia se encuadran en 2 categorías: 1) síntomas asociados a la activación del sistema nervioso autónomo y la liberación de adrenalina, generalmente unidos a una rápida disminución de la glucemia, y 2) síntomas debidos a la disminución de la utilización de glucosa cerebral **(glucopenia cerebral),** asociados generalmente a un descenso lento de la glucemia o una hipoglucemia prolongada (tabla 111.1). Aunque estos síntomas clásicos aparecen en niños más mayores, los síntomas de hipoglucemia en los recién nacidos y los lactantes pueden ser más sutiles e incluyen cianosis, apnea, hipotermia, hipotonía, alimentación escasa, letargo y crisis epilépticas, y todos reflejan la privación de la glucosa para la actividad normal del cerebro. Algunos de estos síntomas son tan leves que pasan desapercibidos. En ocasiones, la hipoglucemia es asintomática en el periodo neonatal inmediato. Los recién nacidos con hiperinsulinismo suelen ser grandes para su edad gestacional (GEG), imitando las características del lactante nacido de una madre con una diabetes mal controlada. Los lactantes más mayores con hiperinsulinismo pueden comer en exceso debido a la hipoglucemia crónica y se vuelven obesos. En la infancia, la hipoglucemia se manifiesta con trastornos del comportamiento, falta de atención, apetito voraz o crisis epilépticas. Se puede diagnosticar erróneamente como epilepsia, embriaguez, alteraciones de la personalidad, cefalea, histeria y retraso del desarrollo. En los neonatos enfermos se debe realizar siempre una determinación de glucemia y, si la concentración es <55 mg/dl, instaurar tratamiento inmediatamente. En cualquier edad, la hipoglucemia se debe considerar una causa de un episodio inicial de convulsiones o de deterioro súbito de la función psicológica y conductual o del nivel de consciencia.

Muchos neonatos presentan hipoglucemia asintomática (química). La incidencia de la hipoglucemia sintomática es más elevada en los lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG) (fig. 111.1). La incidencia exacta de la hipoglucemia sintomática ha sido difícil de establecer porque muchos de los síntomas en los recién nacidos se presentan junto con otras enfermedades, como infecciones, en especial sepsis y meningitis; trastornos del SNC, hemorragia o edema; hipocalcemia e hipomagnesemia; asfixia; síndrome por retirada de fármacos; apnea de la prematuridad; cardiopatía congénita, o policitemia.

El inicio de los síntomas en los neonatos varía desde pocas horas hasta semanas después del parto. En orden de frecuencia, los síntomas comprenden nerviosismo o temblor, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis de llanto apneico o de taquipnea intermitentes, llanto débil o tono alto, flojedad o letargo, dificultades de alimentación (cierran la boca) y supraversión ocular. También se presentan episodios de sudoración, palidez repentina, hipotermia y paro cardiaco o insuficiencia cardiaca. Con frecuencia puede presentarse un conjunto de síntomas episódicos. Como las manifestaciones clínicas pueden deberse a varias causas, resulta crítico medir la glucemia y determinar si los síntomas desaparecen con la administración de una cantidad de glucosa suficiente para elevar la glucemia a valores normales; si no desaparece, se deben considerar otros diagnósticos.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA EN LACTANTES Y NIÑOS

La clasificación se basa en el conocimiento del control de la homeostasis de la glucosa en lactantes y niños (tabla 111.2).

Tabla 111.1	Manifestaciones de la hipoglucemia en la infancia
SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y LA LIBERACIÓN DE ADRENALINA*	
Ansiedad†	
Sudoración†	
Palpitaciones (taquicardia)†	
Palidez‡	
Temblores‡	
Debilidad	
Hambre	
Náuseas	
Vómitos	
SÍNTOMAS ASOCIADOS A GLUCOPENIA CEREBRAL	
Cefalea†	
Confusión mental†	
Alteraciones visuales (↓ agudeza visual, diplopía)†	
Cambios orgánicos de la personalidad†	
Incapacidad para concentrarse†	
Disartria	
Mirada fija	
Parestesias	
Vértigo	
Amnesia	
Ataxia, falta de coordinación	
Rechazo a los alimentos‡	
Somnolencia, letargo‡	
Crisis epilépticas‡	
Coma	
Accidente cerebrovascular, hemiplejía, afasia	
Postura de descerebración o descorticación	

*Algunos de estos síntomas están atenuados cuando el paciente recibe β-bloqueantes.
†Frecuente.
‡Manifestaciones más frecuentes en el recién nacido.

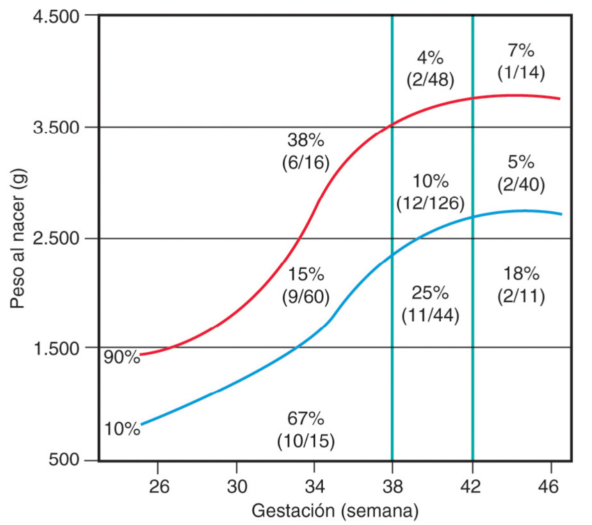

Fig. 111.1 Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento intrauterino. *(De Lubchenco LO, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birthweight and gestational age,* Pediatrics *47:831-838, 1971.)*

Neonatal, transitoria, recién nacidos prematuros y pequeños para su edad gestacional

La incidencia estimada de la hipoglucemia sintomática en recién nacidos es de 1-3/1.000 nacidos vivos. Esta incidencia aumenta varias veces en ciertos grupos de neonatos de alto riesgo (v. tabla 111.2 y fig. 111.1). Los lactantes prematuros y PEG son vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. Los factores responsables de la elevada frecuencia de hipoglucemia en este grupo, así como en otros grupos enumerados en la tabla 111.2, están relacionados con unos depósitos inadecuados de glucógeno hepático, proteínas musculares y

Tabla 111.2 Clasificación de la hipoglucemia en lactantes y niños

HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL (ADAPTATIVA)

Asociada a sustrato inadecuado o función enzimática inmadura en neonatos por lo demás normales

Prematuridad
Pequeño para la edad gestacional
Recién nacido normal

Hiperinsulinismo neonatal transitorio

Hijo de madre diabética
Pequeño para la edad gestacional
Gemelos discordantes
Asfixia perinatal
Hijo de madre toxémica

HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL, DEL LACTANTE O INFANTIL

Hiperinsulinismo

HI con canal K_{ATP} recesivo
HI con mutación recesiva de la HADH (hidroxil acil-CoA deshidrogenasa)
HI con mutación recesiva de la UCP2 (proteína mitocondrial de desacoplamiento 2)
HI con canal K_{ATP} focal
HI con canal K_{ATP} dominante
Hiperinsulinemia congénita atípica (sin mutaciones en los genes *ABCC8* o *KCN11*)
HI con glucocinasa dominante
HI con glutamato deshidrogenasa dominante (síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia)
HI con mutaciones dominantes en el HNF-4A y el HNF-1A (factores nucleares hepáticos 4α y 1α) con diabetes monogénica de la juventud en etapas más tardías de la vida
Mutación dominante en el SLC16A1 (el transportador de piruvato)-hipoglucemia inducida por el ejercicio
Mutaciones activadoras en el canal de calcio CACNA1D (permiten el flujo de entrada de calcio y de este modo, desregulan la secreción de insulina)
Adenoma de los islotes adquirido o familiar asociado a mutaciones en el gen *MEN1*
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Administración de insulina (síndrome de Munchausen por poderes)
Sulfonilureas orales
Trastornos congénitos de la glucosilación

Déficit de hormonas contrarreguladoras

Panhipopituitarismo
Déficit aislado de hormona del crecimiento
Déficit de corticotropina
Enfermedad de Addison (incluyendo la hipoplasia suprarrenal congénita, la leucodistrofia suprarrenal, el síndrome de triple A, el déficit de receptor de ACTH y el complejo de enfermedad autoinmunitaria)
Déficit de adrenalina

Alteraciones de la gluconeogénesis y la glucogenólisis

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (EDG Ia)
Déficit de glucosa-6-fosfato translocasa (EDG Ib)
Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificadora) (EDG III)
Déficit de fosforilasa hepática (EDG VI)
Déficit de fosforilasa cinasa (EDG IX)
Déficit de glucógeno sintetasa (EDG 0)
Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa
Déficit de piruvato carboxilasa
Galactosemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa

Alteraciones de la lipólisis

Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos

Déficit del transportador de carnitina (déficit primario de carnitina)
Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 1
Déficit de carnitina translocasa
Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 2
Déficit de carnitina secundario
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, larga, media y corta

OTRAS ETIOLOGÍAS

Sustrato limitado

Hipoglucemia cetósica
Intoxicación-fármacos
Salicilatos
Alcohol
Hipoglucemiantes orales
Insulina
Propranolol
Pentamidina
Quinina
Disopiramida
Fruta ackee (no madura)-hipoglicina
Litchi: toxina asociada (síndrome hipoglucémico tóxico)
Vacor (veneno para ratas)
Trimetoprima-sulfametoxazol (con insuficiencia renal)
L-asparaginasa y otros fármacos antileucémicos

Hepatopatía

Síndrome de Reye
Hepatitis
Cirrosis
Hepatoma

ALTERACIONES DE LOS AMINOÁCIDOS Y LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Acidemia propiónica
Acidemia metilmalónica
Tirosinosis
Aciduria glutárica
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Sepsis
Carcinoma/sarcoma (secretor de factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo II)
Insuficiencia cardiaca
Malnutrición
Malabsorción
Anticuerpos antirreceptor de insulina
Anticuerpos antiinsulina
Hiperviscosidad neonatal
Insuficiencia renal
Diarrea
Quemaduras
Shock
Malformación de Chiari
Complicación posquirúrgica
Seudohipoglucemia (leucocitosis, policitemia)
Tratamiento excesivo con insulina de diabetes mellitus insulinodependiente
Facticia
Funduplicatura de Nissen (síndrome de vaciamiento gástrico rápido)
Paludismo *falciparum*

EDG, enfermedad por depósito de glucógeno (glucogenosis); HI, hiperinsulinemia; K_{ATP}, canal de potasio regulado.

grasa corporal necesarios para mantener los sustratos que se precisan para hacer frente a las necesidades energéticas. Estos lactantes son pequeños debido a la prematuridad o el deterioro de la transferencia de nutrientes a través de la placenta. Sus sistemas enzimáticos para la gluconeogénesis no están completamente desarrollados. El **hiperinsulinismo transitorio** sensible a diazóxido también se ha descrito como un factor que contribuye a la hipoglucemia en asfixiados, PEG y lactantes nacidos prematuramente. Esta forma de hiperinsulinismo, asociado con asfixia perinatal, retraso del crecimiento intrauterino, toxemia materna y otros estresantes perinatales, es probablemente la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica en los neonatos y puede ser bastante grave. En la mayoría de los casos, este trastorno desaparece con rapidez, pero puede persistir hasta los 7 meses de vida o más tiempo.

En contraste con el déficit de sustratos o enzimas, el sistema hormonal parece funcionar normalmente en el momento del nacimiento en la mayoría de los neonatos de bajo riesgo. A pesar de la hipoglucemia, las concentraciones plasmáticas de alanina, lactato y piruvato están elevadas, lo que supone que su utilización como sustratos para la gluconeogénesis se encuentra dis-

minuida. La perfusión de alanina provoca una secreción de glucagón, pero no causa aumentos significativos de glucosa. Durante las 24 horas iniciales de vida, las concentraciones plasmáticas de acetoacetato y β-hidroxibutirato son inferiores en los lactantes PEG que en los nacidos a término, lo que implica una disminución de los depósitos de lípidos, una reducción de la movilización de ácidos grasos o una alteración de la cetogénesis o una combinación de estas anomalías. La disminución de los depósitos de lípidos es más probable porque la grasa (triglicéridos) que se toma con el alimento en los recién nacidos produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, de cetonas como el β-hidroxibutirato y de AGL. En los lactantes con asfixia perinatal y algunos recién nacidos PEG que presentan hiperinsulinismo transitorio, la combinación de hipoglucemia junto con la disminución de las concentraciones de β-hidroxibutirato y AGL son los marcadores diagnósticos del hiperinsulinismo.

El papel de los AGL y su oxidación en la estimulación de la gluconeogénesis neonatal es esencial. La provisión de AGL en forma de triglicéridos procedentes de la leche materna o de leches preparadas junto con los precursores gluconeogénicos previene la hipoglucemia que, generalmente, aparece después del ayuno en los neonatos. Por estas y otras razones, los alimentos lácteos se introducen pronto (al nacer o en el plazo de 2-4 horas) después del parto. En el medio hospitalario, cuando la alimentación está imposibilitada por la presencia de dificultad respiratoria o de otras enfermedades, o cuando los alimentos no pueden mantener por sí solos la glucemia en valores >55 mg/dl, se debe iniciar la administración de glucosa intravenosa (i.v.) a una velocidad de 4-8 mg/kg/min. Los lactantes con hipoglucemia neonatal transitoria generalmente pueden mantener la glucemia de forma espontánea al cabo de 2-3 días de vida, pero algunos requieren periodos más largos con medidas de soporte. En estos últimos lactantes, si la hipoglucemia se acompaña de una concentración de insulina >5 μU/ml, se debe iniciar tratamiento con diazóxido.

Recién nacidos de madres diabéticas

Véase el capítulo 127.1

De los estados hiperinsulinémicos transitorios, los recién nacidos de madres diabéticas son los casos más frecuentes. La diabetes gestacional afecta aproximadamente al 2% de las embarazadas y aproximadamente 1/1.000 tiene diabetes insulinodependiente. Al nacer, los recién nacidos de estas madres son grandes y pletóricos y sus depósitos corporales de glucógeno, proteínas y grasa se encuentran repletos.

La hipoglucemia en los lactantes de madres diabéticas está relacionada principalmente con la hiperinsulinemia y parcialmente con una disminución de la secreción de glucagón. La hipertrofia y la hiperplasia de los islotes están presentes, ya que es una respuesta rápida, bifásica y típicamente madura de la insulina a la glucosa; esta respuesta rápida de la insulina no existe en los niños normales. Los recién nacidos de madres diabéticas también presentan un aumento del glucagón plasmático inmediatamente después del nacimiento inferior al normal, una secreción de glucagón en respuesta a los estímulos inferior a la normal e, inicialmente, una actividad simpaticomimética excesiva que conduce al agotamiento de la médula suprarrenal, lo que se refleja en una disminución de la excreción urinaria de adrenalina. El patrón hormonal plasmático normal de insulina baja, glucagón elevado y catecolaminas altas se transforma en uno de insulina elevada, glucagón bajo y adrenalina disminuida. Como consecuencia de este perfil hormonal anormal, la síntesis de glucosa endógena está inhibida de forma notable en comparación con los lactantes normales, lo que les predispone a la hipoglucemia.

Las madres cuya diabetes ha sido bien controlada durante el embarazo y el parto suelen tener hijos de un tamaño casi normal con menos probabilidades de presentar una hipoglucemia neonatal y otras complicaciones anteriormente consideradas típicas de estos neonatos. Al administrar glucosa exógena a estos lactantes hipoglucémicos es importante evitar la hiperglucemia, que provoca una rápida y abundante liberación de insulina, lo que puede producir una **hipoglucemia de rebote**. Cuando es necesario, la glucosa se administra en perfusión continua a una velocidad de 4-8 mg/kg/min, si bien la dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. Durante el trabajo de parto y el alumbramiento se debe evitar la hiperglucemia materna porque origina hiperglucemia fetal, que predispone a la hipoglucemia cuando se interrumpe el aporte de glucosa al nacer. La hipoglucemia que persiste más allá de los 3 días de vida o que aparece inicialmente al cabo de la primera semana de vida requiere una evaluación de las causas que se muestran en la tabla 111.2.

Los recién nacidos con **eritroblastosis fetal** también manifiestan hiperinsulinemia y comparten muchos de los rasgos físicos con los hijos de madres diabéticas, como un tamaño corporal grande. No se conoce con exactitud la causa de la hiperinsulinemia en los neonatos con eritroblastosis.

Hipoglucemia persistente o recurrente en lactantes y niños

Hiperinsulinismo

La mayoría de los niños con hiperinsulinismo que causa hipoglucemia manifiestan síntomas en el periodo neonatal o más tarde, durante la lactancia. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la primera infancia. Los lactantes con hiperinsulinismo son macrosómicos al nacer, lo que refleja los efectos anabólicos de la insulina en el útero. No existen antecedentes clínicos ni pruebas bioquímicas de diabetes en la madre. El inicio de los síntomas se produce desde el nacimiento hasta los 18 meses de vida, aunque en ocasiones se manifiesta por primera vez en niños más mayores.

Las concentraciones de insulina son inapropiadamente elevadas en el momento en que se documenta la hipoglucemia; en la hipoglucemia no hiperinsulinémica, la concentración plasmática de insulina debe ser <5 μU/ml. En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipoglucemia suele ser >5 μU/ml. Algunos autores fijan unos criterios más restrictivos, argumentando que cualquier valor >2 μU/ml con hipoglucemia es anormal. El cociente insulina (μU/ml):glucosa (mg/dl) es típicamente >0,4; las concentraciones plasmáticas de proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGFBP-1), β-hidroxibutirato y AGL son bajas en el hiperinsulinismo. Se han descrito casos raros de mutaciones activadoras en la vía de señales del receptor de insulina que presentan características clínicas y bioquímicas similares a los estados de secreción excesiva de insulina, aunque la concentración de insulina es baja, hasta el punto de ser indetectable. Por tanto, el término preferido para describir el estado en el que existe un aumento de acción de la insulina es *hiperinsulinismo*. Los lactantes macrosómicos pueden presentar hipoglucemia desde los primeros días de vida. Los lactantes con grados menores de hiperinsulinismo manifiestan hipoglucemia solo entre las primeras semanas y los primeros meses de vida, cuando la frecuencia de tomas de alimento ha disminuido para permitir al niño dormir durante toda la noche, y el hiperinsulinismo evita la movilización de la glucosa endógena. El aumento del apetito y de la demanda de alimentos, los episodios de decaimiento, el nerviosismo y las crisis epilépticas claras son los síntomas de presentación más frecuentes.

Otros síntomas consisten en una rápida aparición de hipoglucemia en ayunas al cabo de 4-8 horas tras la privación de alimentos en comparación con otras causas de hipoglucemia (tablas 111.3 y 111.4); la necesidad de velocidades elevadas de infusión de glucosa exógena, a menudo >10-15 mg/kg/min, para evitar la hipoglucemia; la ausencia de cetonemia o acidosis y unas concentraciones elevadas de péptido C o proinsulina durante la hipoglucemia. Los últimos productos relacionados con la insulina están ausentes en la **hipoglucemia facticia,** debida a la administración de insulina exógena como forma de maltrato infantil (v. cap. 16.2). La interrupción de la administración de alimentos durante varias horas provoca invariablemente hipoglucemia, lo que permite una determinación simultánea de glucosa, insulina, cetonas y AGL en la misma muestra en el momento en que la hipoglucemia se manifiesta clínicamente. Es la denominada *muestra crítica.* La respuesta glucémica al glucagón durante la hipoglucemia revela un aumento rápido de la concentración de glucosa de al menos 40 mg/dl, lo que implica que la movilización de la glucosa se ha contenido por la acción de la insulina, pero que los mecanismos glucogenolíticos están intactos (tablas 111.5 a 111.7).

La determinación de la concentración sérica de IGFBP-1 ayuda a realizar el diagnóstico del hiperinsulinismo. La insulina inhibe notablemente la secreción de IGFBP-1; las concentraciones de IGFBP-1 son bajas durante la hipoglucemia inducida por hiperinsulinismo. En los pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por el ayuno con una concentración baja de insulina (hipoglucemia cetósica, ayuno normal), las cifras de IGFBP-1 son significativamente mayores.

El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la **hiperplasia difusa de células β** y el **microadenoma focal de células β.** La distinción entre estas 2 importantes entidades resulta fundamental porque la hiperplasia difusa, si no responde al tratamiento médico, requiere una pancreatectomía casi total, a pesar de la cual puede persistir la hipoglucemia o puede aparecer una diabetes mellitus con el tiempo. Algunos lactantes afectados, aunque no todos, pueden responder al tratamiento con sirolimús. Por el contrario, los adenomas focales diagnosticados antes de la cirugía o de modo intraoperatorio permiten realizar una resección localizada curativa acompañada de un metabolismo de la glucosa normal. Alrededor del 50% de las formas esporádicas o autosómicas recesivas de hiperinsulinismo infantil/neonatal se deben a microadenomas focales, que pueden diferenciarse de la forma difusa por el patrón de respuesta de insulina a la infusión de secretagogos de insulina de modo específico en una rama arterial que irrigue el páncreas, seguido de la obtención de muestras de sangre de la vena hepática.

Tabla 111.3 Hipoglucemia en lactantes y niños: características clínicas y analíticas

GRUPO	EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (meses)	GLUCOSA* (mg/dl)	INSULINA (μU/ml)	TIEMPO EN AYUNAS HASTA LA HIPOGLUCEMIA (h)
HIPERINSULINEMIA (*N* = 12)				
Media	7,4	23,1	22,4	2,1†
EEM	2,0	2,7	3,2	0,6
SIN HIPERINSULINEMIA (*N* = 16)				
Media	41,8	36,1	5,8	18,2
EEM	7,3	2,4	0,9	2,9

*En la hipoglucemia causada por hiperinsulinismo, la concentración de β-hidroxibutirato y ácidos grasos libres se encuentra reducida en comparación con personas sanas con ayuno de la misma duración.

†Las formas más leves de hiperinsulinismo pueden precisar hasta 18 horas de ayuno para inducir hipoglucemia.

EEM, error estándar de la media.

Adaptada de Antunes JD, Geffner ME, Lippe BM, et al.: Childhood hypoglycemia: differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes, *J Pediatr* 116:105-108, 1990.

Sin embargo, estos procedimientos invasivos y técnicamente difíciles han sido abandonados en gran medida a favor de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-L-dopa. Esta técnica puede diferenciar la forma difusa (fluorescencia uniforme por todo el páncreas) de la forma focal (captación focal de 18-fluoro-L-dopa y fluorescencia localizada) con gran fiabilidad, éxito, especificidad y sensibilidad (v. fig. 111.3).

Los **macroadenomas** secretores de insulina son raros en la infancia y pueden diagnosticarse preoperatoriamente mediante TC o RM. Las concentraciones plasmáticas de insulina no sirven por sí solas para establecer la diferencia entre las enfermedades mencionadas. Las formas difusas o microadenomatosas de hiperplasia de células de los islotes representan una variedad de defectos genéticos responsables de alteraciones en el páncreas endocrino caracterizadas por la secreción autónoma de insulina que no se reduce de forma apropiada cuando la glucemia disminuye espontáneamente o en respuesta a maniobras provocadoras, como el ayuno (v. tablas 111.4, 111.7 y 111.8). Los abordajes clínico, bioquímico y genético molecular actuales permiten clasificar el hiperinsulinismo congénito, anteriormente denominado *nesidioblastosis*, en diferentes entidades.

La **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL)** es una enfermedad grave que puede ser esporádica o hereditaria, y está causada por mutaciones que afectan a la regulación de los canales del potasio que participan íntimamente en la secreción de insulina por las células β del páncreas (fig. 111.2). Normalmente, la entrada de la glucosa en la célula β se lleva a cabo por el transportador de glucosa no sensible a la insulina GLUT-2. Al entrar, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucocinasa, lo que capacita al metabolismo de la glucosa para generar ATP. El aumento de la proporción molar de ATP en relación con la adenosina difosfato (ADP) cierra los canales de potasio sensibles al ATP de la membrana celular (canales K_{ATP}). Estos canales están compuestos por dos subunidades, el canal K_{IR} 6.2, un miembro de la familia de los canales de potasio de rectificación interna, y un componente regulador asociado íntimamente a K_{IR} 6.2 conocido como *receptor de sulfonilurea* (SUR1). Juntos, K_{IR} 6.2 y SUR1, constituyen el canal de potasio sensible a ATP o K_{ATP}. Normalmente, el K_{ATP} está abierto, pero, con el aumento de ATP y el cierre del canal, el potasio se acumula intracelularmente, lo que causa una despolarización de la membrana, la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, la penetración de calcio en el citoplasma y la secreción de insulina por exocitosis. Los genes de SUR1 y K_{IR} 6.2 se encuentran localizados muy próximos entre sí en el brazo corto del cromosoma 11, la localización del gen de la insulina.

Las mutaciones **inactivadoras** en el gen de SUR1 o, menos a menudo, del gen de K_{IR} 6.2, impiden la apertura de los canales de potasio; permanecen cerrados de modo variable con una despolarización constante y, por consiguiente, con un flujo constante de calcio hacia el interior. Así pues, la secreción de insulina es continua y no depende de la concentración de glucosa. Se ha notificado la existencia de una forma autosómica dominante más leve de estas alteraciones. De forma parecida, la mutación **activadora** en el gen para la actividad de la glucocinasa o la glutamato deshidrogenasa aumenta el metabolito del sustrato y produce el cierre de los canales de potasio mediante una hiperproducción de ATP, lo que causa hiperinsulinismo. Los defectos genéticos en el metabolismo de los ácidos grasos, en los factores de transcripción HNF-4α y HNF-1α de la insulina y en la proteína desacopladora UCP-2 del complejo de genes mitocondriales también han sido implicados en la hipoglucemia hiperinsulinémica. Más recientemente se ha demostrado que una mutación activadora en el canal del calcio permite la entrada de calcio en la célula β, provocando una secreción desregulada y excesiva de insulina e hipoglucemia que responde a diazóxido. Las mutaciones **inactivadoras** del gen de la glucocinasa o las mutaciones **activadoras** del canal de potasio regulado por ATP que impiden o limitan el cierre del canal son responsables de una secreción inadecuada de la insulina y constituyen la base de algunos tipos de diabetes juvenil de inicio en la edad adulta y de diabetes mellitus neonatal (v. cap. 607).

Las formas familiares de HHPL son más frecuentes en ciertas poblaciones, especialmente en las comunidades árabes y de judíos askenazíes, donde pueden alcanzar una incidencia de 1/2.500, en comparación con las tasas esporádicas que se observan en la población general de 1/50.000. Estas **formas autosómicas recesivas** de HHPL se manifiestan típicamente en el periodo neonatal inmediato en forma de recién nacidos macrosómicos con un peso con frecuencia >4 kg e hipoglucemia recurrente o persistente grave que se manifiesta en las primeras horas o días de vida. Las perfusiones de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min y la alimentación frecuente no consiguen mantener la euglucemia. El **diazóxido**, que actúa mediante la apertura de los canales K_{ATP}, no consigue controlar la hipoglucemia de forma adecuada. La somatostatina **(octreotida)**, que también abre los canales K_{ATP} e inhibe el flujo de calcio, resulta parcialmente eficaz en alrededor del 50% de los pacientes (v. fig. 111.2). Los efectos de los antagonistas de los canales del calcio son variables. Cuando los pacientes afectados no responden a estas medidas, se recomienda practicar una **pancreatectomía** para evitar las secuelas neurológicas a largo plazo de la hipoglucemia. Cuando se va a realizar el procedimiento quirúrgico, la TC o la RM preoperatorias pueden poner de manifiesto adenomas aislados, lo que permitiría su resección local. La ecografía intraoperatoria puede identificar pequeños adenomas no detectables a la palpación y permitir la resección local. Los adenomas suelen aparecer al final de la lactancia o en el inicio de la infancia.

La diferenciación entre los casos **focales** y los **difusos** de **hiperinsulinismo persistente** se ha intentado con diversos métodos. El cateterismo transhepático preoperatorio de la vena porta y la obtención de muestras de sangre venosa pancreática para medir las concentraciones de insulina pueden localizar una lesión focal a través de la detección del incremento de la concentración de insulina en un punto específico. La cateterización selectiva de las ramas arteriales que irrigan el páncreas, seguida de la infusión de un secretagogo, como el calcio, y la obtención de muestras de sangre de la vena porta para determinar la concentración de insulina (estimulación arterial-muestreo venoso) pueden localizar la lesión. Ambas técnicas son muy invasivas, solo pueden realizarse en centros especializados y el índice de éxito a la hora de diferenciar las formas difusas de las focales no es uniforme. Por dicho motivo no se recomienda su práctica y en su mayoría se ha abandonado. La PET con L-dopa marcada con flúor 18 (^{18}F) es una técnica muy prometedora para diferenciar las lesiones focales o difusas causantes de hiperinsulinismo que no responde al tratamiento médico (fig. 111.3). El método de referencia sigue siendo el estudio **histológico** intraoperatorio. El hiperinsulinismo difuso se caracteriza por unas células β grandes con núcleos anormalmente prominentes, mientras que las lesiones adenomatosas focales muestran células β con núcleos pequeños y normales. Aunque las mutaciones *SUR1* están presentes en los dos tipos, las lesiones focales aparecen por una pérdida aleatoria de un gen inhibidor del crecimiento de inscripción materna en el cromosoma 11p materno asociada a la transmisión paterna de un gen *SUR1* o K_{IR} 6.2 mutado situado en el cromosoma 11p paterno, que expresa el gen del factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo 2 *(IGF2)*. Por tanto, la forma focal precisa tanto la pérdida de un inhibidor materno como la transmisión de una mutación paterna que contiene un gen favorecedor del crecimiento. Esto se parece a lo que ocurre en los niños con la hipoglucemia

Tabla 111.4 Correlación de los síntomas clínicos con los defectos moleculares en la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia

TIPO	MACROSOMÍA	HIPOGLUCEMIA/ HIPERINSULINEMIA	ANTECEDENTES FAMILIARES	DEFECTOS MOLECULARES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS O MOLECULARES ASOCIADAS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECOMENDADO	PRONÓSTICO
Esporádico	Presente al nacer	Moderada/grave en los primeros días o semanas de vida	Negativos	? *SUR1*/K_{IR} 6.2 En la hiperplasia difusa no siempre se identifican mutaciones	Ausencia de heterocigosidad en tejidos microadenomatosos	Generalmente escasa; responde mejor a somatostatina que a diazóxido	Pancreatectomía parcial si la sección congelada muestra agrupamiento de células β con núcleos pequeños; sugiere microadenoma Pancreatectomía subtotal >95% si la sección congelada muestra núcleos gigantes en las células β; sugiere hiperplasia difusa	Excelente si se elimina el adenoma focal, ya que se resuelve la hipoglucemia y se conserva páncreas suficiente para evitar la diabetes Reservado si se realiza una pancreatectomía subtotal (>95%) porque aparece diabetes y la hipoglucemia persiste
Autosómico recesivo	Presente al nacer	Grave en los primeros días o semanas de vida	Positivos	*SUR*/K_{IR} 6.2	La consanguinidad es una característica en algunas poblaciones	Escasa	Pancreatectomía subtotal	Reservado
Autosómico dominante	Poco frecuente	Inicio moderado generalmente después del sexto mes de vida	Positivos	Glucocinasa (activadora) En algunos casos se desconoce el gen	Ninguna	Muy buena o excelente	Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario Pancreatectomía parcial solo si el tratamiento médico fracasa	Excelente
Autosómico dominante	Poco frecuente	Inicio moderado generalmente después del sexto mes de vida	Positivos	Glutamato deshidrogenasa (activadora)	Hiperamoniemia moderada	Muy buena o excelente	Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario	Excelente
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Presente al nacer	Moderada, se resuelve espontáneamente después de los 6 meses de vida	Negativos	Duplicación/ impresión en el cromosoma 11p15.1	Macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia	Buena	No recomendado	Excelente para la hipoglucemia; reservado por la posibilidad de aparición de tumores embrionarios (hepatoblastoma de Wilms)
Trastornos congénitos de la glucosilación	Poco frecuente	Moderada/inicio tras el tercer mes de vida	Negativos	Déficit de fosfomanosa isomerasa	Hepatomegalia, vómitos, diarrea intratable	Buena con administración de manosa	No recomendado	Bueno

hiperinsulinémica observada en el síndrome de Beckwoth-Wiedemann, que se comenta más adelante.

La escisión local de la hiperplasia adenomatosa focal de islotes celulares determina la curación con escasas recurrencias. En la forma difusa se recomienda una resección casi total del 85-90% del páncreas. Sin embargo, en el caso de las lesiones hiperplásicas difusas, la pancreatectomía casi total se asocia a menudo a hipoglucemia persistente y desarrollo posterior de hiperglucemia o una diabetes mellitus insulinodependiente.

En ocasiones, resulta necesario practicar resecciones adicionales del páncreas si la hipoglucemia recurre y no puede ser controlada con tratamiento médico, como la administración de octreotida o diazóxido.

La intervención quirúrgica debe ser realizada por cirujanos pediátricos con experiencia en centros médicos equipados para proporcionar la asistencia preoperatoria y postoperatoria necesaria, realizar la evaluación diagnóstica y administrar el tratamiento apropiado. En algunos pacientes que han sido tratados médicamente, el hiperinsulinismo y la hipoglucemia reaparecen

Tabla 111.5	Análisis de muestras sanguíneas críticas durante la hipoglucemia y 30 minutos después de la administración de glucagón*
SUSTRATOS	
Glucosa	
Ácidos grasos libres	
Cetonas	
Lactato	
Ácido úrico	
Amoniaco	
HORMONAS	
Insulina	
Cortisol	
Hormona del crecimiento	
Tiroxina, tirotropina	
Proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1†	

*Glucagón 0,5 mg hasta un máximo de 1 mg i.v. o i.m.

†Determinada una sola vez antes o después de la administración de glucagón. El aumento de glucosa ≥40 mg/dl tras la administración de glucagón durante la hipoglucemia sugiere con fuerza la presencia de un estado hiperinsulinémico con depósitos de glucógeno hepático adecuados y enzimas glucogenolíticas intactas. Si el amoniaco se eleva hasta 100-200 µM, hay que considerar la existencia de una mutación activadora de la glutamato deshidrogenasa.

Tabla 111.6	Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo basados en muestras «críticas» (obtenidas en un momento de hipoglucemia en ayunas: glucemia <50 mg/dl)
1.	Hiperinsulinemia (insulina plasmática >2 µU/ml)*
2.	Acidosis con concentración plasmática baja de ácidos grasos (ácidos grasos libres en plasma <1,5 mmol/l)
3.	Hipocetonemia (β-hidroxibutirato en plasma <2,0 mmol/l)
4.	Respuesta glucémica inapropiada al glucagón, 1 mg i.v. (cambio de glucemia >40 mg/dl)

*Depende de la sensibilidad del análisis de insulina.

De Stanley CA, Thomson PS, Finegold DN, et al.: Hypoglycemia in Infants and Neonates. En Sperling MA, editor: *Pediatric Endocrinology*, ed 2, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 135-159.

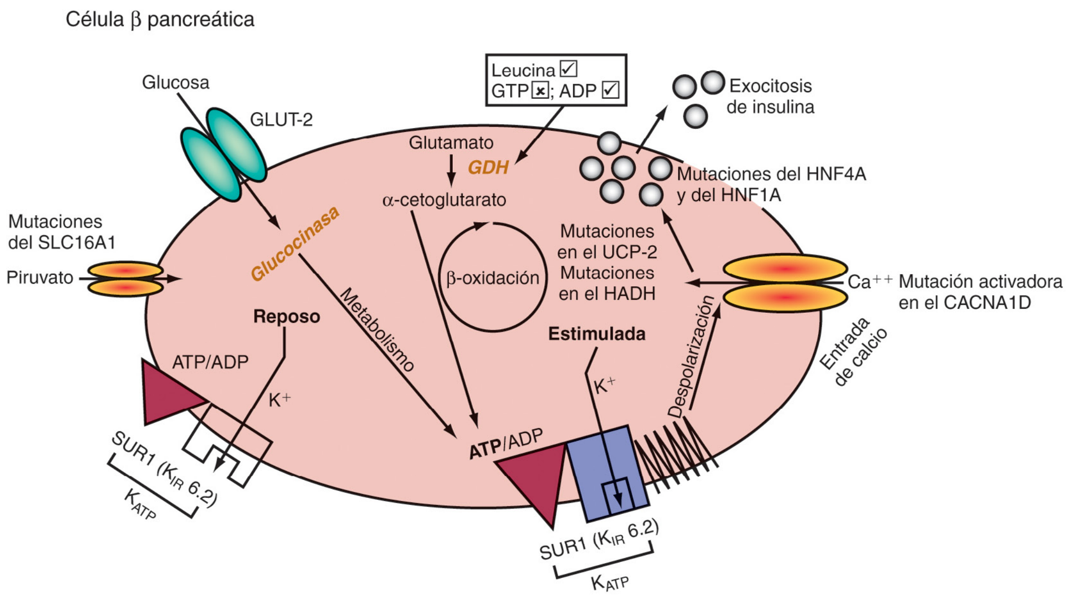

Fig. 111.2 Representación esquemática de la célula pancreática con algunos pasos importantes en la secreción de insulina. El canal de potasio (K^+) sensible a adenosina trifosfato (ATP) (K_{ATP}) de la membrana celular está formado por dos subunidades: el receptor de sulfonilurea (SUR) y el canal de K de rectificación interna (K_{IR} 6.2). En estado de reposo, el cociente ATP/ADP (adenosina difosfato) mantiene el K_{ATP} abierto, permitiendo la salida de K^+ intracelular. Cuando la glucemia aumenta, su entrada en la célula β se ve facilitada por el transportador de glucosa GLUT-2, un proceso que no está regulado por la insulina. En el interior de la célula β, la glucosa se transforma en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima glucocinasa y posteriormente se metaboliza para generar energía. El aumento de ATP en relación con la cantidad de ADP cierra el K_{ATP} e impide la salida de K^+, y el aumento de K^+ intracelular despolariza la membrana celular y abre los canales de calcio (Ca^{2+}). El incremento de Ca^{2+} intracelular desencadena la secreción de insulina mediante exocitosis. Las sulfonilureas desencadenan la secreción de insulina al reaccionar con su receptor (SUR) y cerrar el K_{ATP}; el diazóxido inhibe este proceso, mientras que la somatostatina, o su análogo octreotida, inhibe la secreción de insulina al interferir en el flujo de entrada del calcio. Las mutaciones genéticas de SUR1 y K_{IR} 6.2, que impiden la apertura de K_{ATP}, mantienen tónicamente una secreción inapropiada de insulina y son responsables de las formas autosómicas recesivas de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL). Una forma autosómica dominante de HHPL se debe a una mutación activadora de la glucocinasa. El aminoácido leucina también desencadena la secreción de insulina al cerrar el K_{ATP}. El metabolismo de la leucina se encuentra facilitado por la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), y el exceso de actividad de esta enzima en el páncreas produce hiperinsulinemia con hipoglucemia asociada a hiperamoniemia debido al exceso de actividad de la GDH en el hígado. Las mutaciones del canal de piruvato SLC16A1 pueden producir expresión ectópica en la célula β y permitir que el piruvato, acumulado durante el ejercicio, induzca la secreción de insulina y, por tanto, hipoglucemia inducida por el ejercicio. Las mutaciones de la proteína mitocondrial de desacoplamiento 2 (UCP2) y de la hidroxil acil-CoA deshidrogenasa (HADH) se asocian con hiperinsulinismo (HI) por mecanismos todavía no bien definidos. Las mutaciones de los factores de transcripción, factores nucleares de hepatocitos (HNF) 4α y 1α, pueden asociarse con macrosomía neonatal e HI, pero en etapas más avanzadas de la vida progresan a un cuadro de diabetes monogénica de la juventud (MODY). Las mutaciones activadoras en el canal del calcio CACNA1D permiten el flujo de entrada de calcio y de este modo, desregulan la secreción de insulina a voltajes de membrana que normalmente excluyen al flujo de calcio. √, estimulación; GTP, guanosina trifosfato; X, inhibición.

Tabla 111.7 Diagnóstico de la hipoglucemia aguda en lactantes y niños

SÍNTOMAS AGUDOS PRESENTES

1. Obtener una muestra de sangre antes y 30 minutos después de la administración de glucagón
2. Obtener una muestra de orina lo antes posible. Analizar la presencia de cetonas; si no están presentes y se confirma la hipoglucemia, hay que sospechar hiperinsulinemia o un defecto de la oxidación de los ácidos grasos; si están presentes, hay que sospechar cetosis, déficit hormonal, error congénito del metabolismo del glucógeno o gluconeogénesis defectuosa
3. Determinación de glucosa en la muestra de sangre original. Si se confirma la hipoglucemia, hay que realizar una determinación de sustrato-hormona como en la tabla 111.5
4. Si el aumento de la glucemia tras la administración de glucagón supera 40 mg/dl con respecto al valor basal, se debe sospechar hiperinsulinemia
5. Si la concentración de insulina en el momento de confirmación de la hipoglucemia es >5 µU/ml, hay que sospechar una hiperinsulinemia endógena; si es >100 µU/ml, hay que sospechar hiperinsulinemia facticia (inyección de insulina exógena). Ingreso en hospital para un ayuno supervisado
6. Si el cortisol es <10 µg/dl y/o la hormona del crecimiento es <5 ng/ml, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal y/o una enfermedad hipofisaria. Ingreso en hospital para análisis hormonal y pruebas de neuroimagen

ANTECEDENTES SUGESTIVOS: SÍNTOMAS AGUDOS AUSENTES

1. Anamnesis detallada para relacionar los síntomas con el tiempo y el tipo de alimentos ingeridos, teniendo en cuenta la edad del paciente. Excluir la posibilidad de ingestión de alcohol o fármacos. Valorar la posibilidad de inyección de insulina, consumo compulsivo de sal, velocidad de crecimiento y procesos intracraneales
2. Exploración detenida para detectar hepatomegalia (glucogenosis; defecto de la gluconeogénesis), pigmentación (insuficiencia suprarrenal), estatura y estado neurológico (patología hipofisaria)
3. Ingreso en hospital para realizar pruebas de provocación:
   a. 24 horas en ayunas bajo observación cuidadosa; cuando aparezcan los síntomas provocados, proceder con los pasos 1-4 como cuando existen síntomas agudos
   b. Función hipofisario-suprarrenal usando la prueba de estimulación con arginina-insulina si está indicada
4. Considerar realizar pruebas de diagnóstico molecular antes de proceder a la biopsia hepática para determinación histológica y enzimática
5. Prueba de tolerancia oral a glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g) si se sospecha la existencia de hipoglucemia reactiva (síndrome de vaciamiento gástrico rápido)

al cabo de varios meses. Cuando la primera manifestación de hipoglucemia tiene lugar entre los 3 y los 6 meses de edad o más tarde, se puede intentar el tratamiento médico con diazóxido, octreotida y tomas de alimento frecuentes durante 2-4 semanas. El fracaso para mantener la euglucemia sin efectos secundarios indeseables de estos fármacos puede conllevar la necesidad de un tratamiento quirúrgico. Se han notificado algunos casos en los que el uso de octreotida, un análogo de la somatostatina de acción prolongada ha conseguido suprimir la liberación de insulina y corregir la hipoglucemia en pacientes con HHPL. La mayoría de los casos de HHPL neonatal son esporádicos; las formas familiares permiten el consejo genético basándose en la herencia autosómica recesiva prevista.

Una segunda variante de HHPL familiar sugiere una **herencia autosómica dominante.** Los síntomas clínicos tienden a ser menos graves y es más probable, aunque no sucede en todos los casos, que el inicio de la hipoglucemia se produzca después del periodo neonatal y habitualmente tras el destete, aproximadamente hacia el primer año de vida. Al nacer, no se suele observar macrosomía y la respuesta al diazóxido es casi uniforme. La presentación inicial se puede retrasar y rara vez aparece tan tardíamente como a los 30 años, a no ser que sea provocada por el ayuno. Todavía no se conoce con exactitud la base genética de esta forma autosómica dominante, que no siempre está ligada a K_{IR} 6.2/*SUR1*. La mutación activadora de la glucocinasa se transmite con carácter autosómico dominante. Cuando existen antecedentes familiares, se puede aportar consejo genético, teniendo en cuenta una tasa de recurrencia del 50% en la futura descendencia.

Una tercera forma de HHPL persistente se asocia a **hiperamoniemia** leve y asintomática, generalmente de aparición esporádica, aunque también se observa una transmisión dominante. La presentación autosómica dominante es más habitual que la recesiva. La dieta y el diazóxido controlan los síntomas, pero en algunos casos es necesario practicar una pancreatectomía. La asociación de hiperinsulinismo e hiperamoniemia está causada por una mutación hereditaria o por una mutación *de novo* con ganancia de función de la enzima glutamato deshidrogenasa. El aumento resultante de la oxidación del glutamato en las células β pancreáticas incrementa la concentración de ATP, y por tanto el cociente ATP/ADP, lo que cierra el K_{ATP} y produce una despolarización de la membrana, entrada de calcio y secreción de insulina (v. fig. 111.2). En el hígado, la oxidación excesiva de glutamato a β-cetoglutarato puede generar amoniaco y evitar que el glutamato sea procesado a *N*-acetilglutamato, un factor esencial para la eliminación del amoniaco a través del ciclo de la urea mediante la activación de la enzima carbamoil fosfato sintetasa. La hiperamoniemia es leve, con concentraciones de 100-200 µM/l, y no ocasiona síntomas ni consecuencias sobre el SNC, como se observa en otros estados de hiperamoniemia. La leucina, un aminoácido potente para estimular la secreción de insulina e implicado en la hipoglucemia sensible a la leucina, actúa alostéricamente estimulando la glutamato deshidrogenasa. De este modo, la **hipoglucemia sensible a la leucina** es una forma del síndrome de hiperinsulinemia-hiperamoniemia o una potenciación de una alteración leve del canal K_{ATP}; no siempre tiene que asociarse con una elevación leve del amoniaco sérico.

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinemia también se detecta en alrededor del 50% de los pacientes con **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (v. cap. 576). Este síndrome se debe a un trastorno de impronta (v. cap. 98.8) y se caracteriza por onfalocele, gigantismo, macroglosia, microcefalia y visceromegalia (fig. 111.4). Pueden presentarse *nevus flammeus* faciales y fisuras laterales distintivas en el lóbulo auricular; en muchos de estos niños hay hemihipertrofia. En los lactantes con hipoglucemia existe una hiperplasia difusa de las células de los islotes. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los expuestos anteriormente, aunque la microcefalia y el retraso del desarrollo cerebral pueden ocurrir independientemente de la hipoglucemia. Los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann presentan tumores, como tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma suprarrenal, gonadoblastoma y rabdomiosarcoma. Este síndrome de hipercrecimiento está causado por una mutación en el cromosoma 11p15.5, una región que está próxima a los genes de la insulina, *SUR1*, K_{IR} 6.2 e *IGF2*. Las duplicaciones en esta región y la impresión genética a partir de una copia defectuosa o ausente de un gen de origen materno están implicadas en los síntomas variables y los patrones de transmisión. La hipoglucemia se puede resolver con tratamiento médico en varias semanas o meses. Raramente puede precisarse una resección pancreática.

El **síndrome de Kabuki**, causado por mutaciones en la metiltransferasa o la desmetilasa, es la segunda variante sindrómica más frecuente de la hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia (HHI) después del síndrome de Beckwith-Wiedemann. La hipoglucemia neonatal con hiperinsulinismo congénito ocurre en cerca del 70% de los niños con este síndrome; la mayoría responde a la administración de diazóxido. También se ha mencionado la aparición de hiperinsulinemia congénita en el **síndrome de Turner**. Se ha mencionado la asociación de mutaciones activadoras en *AKT2* y en la PI3-cinasa de la cascada de señalización de la insulina a la hipoglucemia hipocetósica y a otros rasgos metabólicos indicativos de una acción excesiva de la insulina, pero las concentraciones de insulina son inferiores a las normales por la retroalimentación negativa desde la señal del receptor de insulina activado.

La HHI se ha descrito como una manifestación de una forma de **trastorno congénito de la glucosilación.** Las alteraciones de la glucosilación de las proteínas cursan generalmente con síntomas neurológicos, aunque también puede existir disfunción hepática con hepatomegalia, diarrea resistente al tratamiento, enteropatía con pérdida de proteínas e hipoglucemia (v. cap. 105.6). Habitualmente no se diagnostican todos los casos. Una entidad asociada a la HHI obedece al déficit de fosfomanosa isomerasa, y se observa una mejoría clínica tras la administración de manosa por vía oral, a dosis de 0,17 g/kg 6 veces al día.

Después de los primeros 12 meses de vida, los estados hiperinsulinémicos son poco frecuentes hasta que reaparecen los adenomas de células de los islotes como causa una vez que el paciente ha cumplido unos años de vida. La hiperinsulinemia por **adenomas de células de los islotes** se debe tener en cuenta en todos los niños ≥5 años que presenten hipoglucemia. Los adenomas de células de los islotes no presentan «captación» durante el estudio con 18-fluoro-L-dopa. La presencia de un adenoma de células de los islotes en un niño debe suscitar la sospecha de que presenta una **neoplasia endocrina múltiple** de tipo I (síndrome de Wermer), debida a mutaciones en el gen de la menina y puede asociarse con hiperparatiroi-

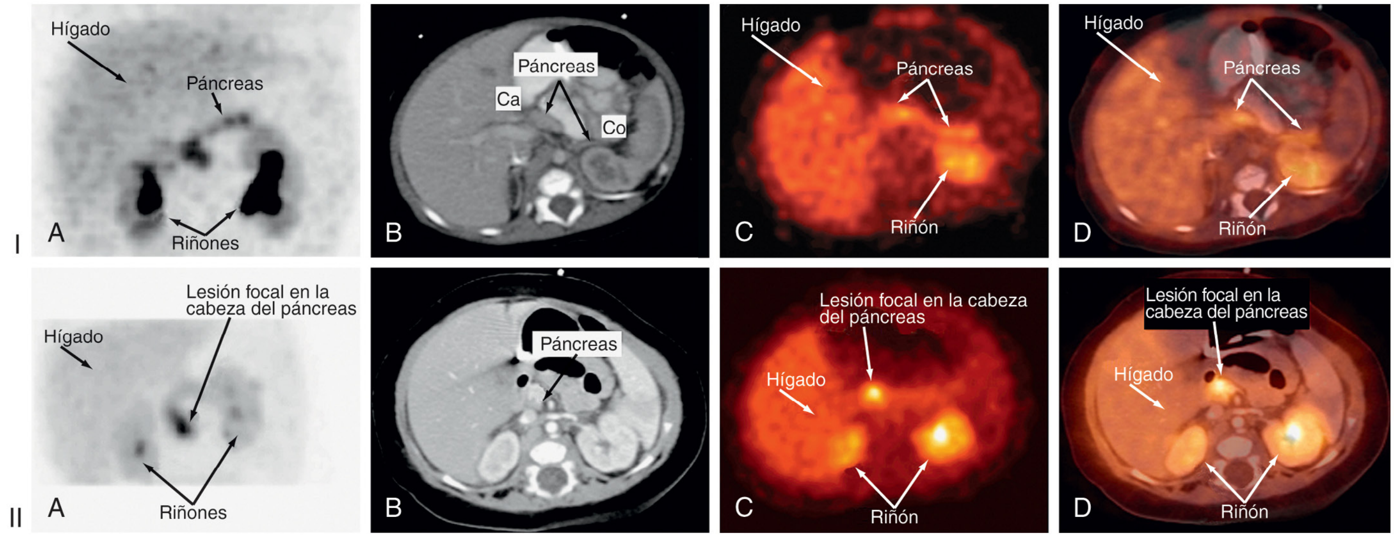

Fig. 111.3 **Hiperinsulinismo congénito. I** Patrón difuso: tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor 18 [^{18}F]-L-dopa de un paciente con la forma difusa de hiperinsulinismo congénito. **A,** Se observa captación difusa de ^{18}F-L-dopa en todo el páncreas. En las secciones transversales de TC abdominal **(B)** puede observarse un tejido pancreático normal; **(C)** captación difusa de ^{18}F-L-dopa en el páncreas; y **(D)** confirmación mediante doble registro de la captación pancreática de ^{18}F-L-dopa. Ca, cabeza del páncreas; Co, cola del páncreas. **II** Patrón focal: PET con ^{18}F-L-dopa de un paciente con la forma focal de hiperinsulinismo congénito. **A,** Se observa un área focal de mayor captación de ^{18}F-L-dopa en la cabeza del páncreas. La intensidad de esta zona es superior a la observada en el hígado y en el resto de tejido pancreático normal. En las secciones transversales de TC abdominal **(B)** puede observarse tejido pancreático normal; **(C)** captación focal de ^{18}F-L-dopa en la cabeza del páncreas; y **(D)** confirmación mediante doble registro de mayor captación de ^{18}F-L-dopa. *(Por cortesía de la Dra. Olga Hardy, Children's Hospital of Philadelpfia.)*

Fig. 111.4 **Síndrome de Beckwith-Wiedemann.** *(Por cortesía del Dr. Michael Cohen, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia. De Jones KL:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders.)*

dismo y tumores hipofisarios. El abordaje diagnóstico se muestra en las tablas 111.7 y 111.8. En el recién nacido, puede bastar con un periodo de ayuno de 6-8 horas (una toma pasada por alto cuando se dan cada 3-4 horas) para provocar hipoglucemia, y esta maniobra debe realizarse para descartar las variantes persistentes de la hipoglucemia antes del alta de la unidad neonatal. En lactantes mayores y en niños, el ayuno durante 24-36 horas suele provocar hipoglucemia; la coexistencia de hiperinsulinemia confirma el diagnóstico siempre que se haya excluido la administración facticia de insulina por los padres. En ocasiones, es necesario realizar pruebas de provocación. La insulina administrada exógenamente se puede diferenciar de la insulina endógena mediante la determinación simultánea de la concentración de péptido C. Si las cifras de péptido C están elevadas, la secreción de insulina endógena es la responsable de la hipoglucemia; si son bajas pero los valores de insulina son altos, se ha administrado insulina exógena, quizá como una forma de maltrato infantil (v. cap. 16.2). Los adenomas de células de los islotes en esta edad se tratan mediante escisión quirúrgica. Los anticuerpos frente a la insulina o los receptores de insulina **(acción similar a la insulina)** se asocian muy pocas veces a hipoglucemia. Algunos **tumores** producen IGF, lo que provoca hipoglucemia al interactuar con el receptor de insulina. El médico sagaz también debe sospechar la posibilidad de una ingesta deliberada o accidental de fármacos como una sulfonilurea o un compuesto relacionado que estimule la secreción de insulina. En dichos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C se encontrarán aumentadas. La sustitución involuntaria de un secretagogo insulínico por un error del farmacéutico se debe considerar en aquellos pacientes que siguen un tratamiento médico y que de forma súbita desarrollan una hipoglucemia documentada.

Se ha descrito una forma poco frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica tras el ejercicio. Mientras que la glucosa y la insulina persisten sin cambios en la mayoría de las personas después de un ejercicio moderado de corta duración, en algunos pacientes aparece hipoglucemia con hiperinsulinemia tras 15-50 minutos de ejercicio estandarizado. Se cree que esta forma de **hiperinsulinismo inducido por el ejercicio** está causada por una sensibilidad anormal de la liberación de insulina por las células β en respuesta al piruvato generado durante el ejercicio. El gen responsable de este síndrome, *SLC16A1,* regula un transportador (MCT1R) que controla la entrada de piruvato al interior de las células. Las mutaciones dominantes en el gen *SLC16A1* que aumentan la expresión ectópica del transportador MCTR1 en las células β pancreáticas permiten la entrada excesiva de piruvato en las células β y actúan aumentando la secreción de insulina, lo que resulta en hipoglucemia durante el ejercicio.

La hipoglucemia del cuadro conocido como nesidioblastosis también se ha descrito raramente tras **cirugía bariátrica** por obesidad. El mecanismo de esta forma de hipoglucemia hiperinsulinémica todavía no ha sido definido.

Los lactantes y los niños con **funduplicatura de Nissen,** una técnica quirúrgica relativamente frecuente usada para mejorar el reflujo gastroesofágico, presentan a menudo un síndrome de «vaciamiento» gástrico rápido con hipoglucemia. Los síntomas característicos incluyen hiperglucemia notable

Tabla 111.8 Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia

SITUACIÓN	HIPOGLUCEMIA	CETONAS URINARIAS O AZÚCARES REDUCTORES	HEPATOMEGALIA	SUERO		EFECTO EN EL PLASMA DE AYUNO DE 24-36 HORAS					RESPUESTA GLUCÉMICA AL GLUCAGÓN		RESPUESTA GLUCÉMICA A LA PERFUSIÓN DE	
				Lípidos	Ácido úrico	Glucosa	Insulina	Cetonas	Alanina	Lactato	Con alimento	En ayunas	Alanina	Glicerol
Normal	0	0	0	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	↓		No indicado
Hiperinsulinemia	Grave recurrente	0	0	Normal o ↑	Normal	↓↓	↑↑	↓↓	Normal	Normal	↑	↑		No indicado
Hipoglucemia cetósica	Grave en ausencia de comidas	Cetonuria +++	0	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓		No indicado
Alteración de la oxidación de los ácidos grasos	Grave en ausencia de comidas	Ausente	0 a + resultados anormales de las pruebas de función hepática	Anormal	↑		Contraindicado				↑	↓		No indicado
Hipopituitarismo	Moderada en ausencia de comidas	Cetonuria ++		Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓	↑	↑
Insuficiencia suprarrenal	Grave en ausencia de comidas	Cetonuria ++	0	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	↓↓	↑	↑
Glucogenosis de tipo I[1]	Grave en ausencia de comidas	Cetonuria +++[2]	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	0	0-↓↓	0	0
Desramificadora de glucógeno	Moderada con el ayuno	++	++	Normal	Normal	↓↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑
Glucógeno fosforilasa	Leve- moderada	Cetonuria ++	+	Normal	Normal	↓	↓	↑↑	↓↓	Normal	0-↑	0-↓↓	↑	↑
Fructosa-1,6-difosfatasa	Grave con el ayuno	Cetonuria +++	+++	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑	0-↓↓	↓	↓
Galactosemia	Después de leche o productos lácteos	0 cetonas;(s) +	+++	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑
Intolerancia a la fructosa	Después de fructosa	0 cetonas;(s) +	+++	Normal	Normal	↓	↓	↑	↓	Normal	↑	0-↓↓	↑	↑

Los detalles de cada enfermedad se tratan en el texto.

0, ausencia de cetonuria o hepatomegalia; +, cetonuria o hepatomegalia leve detectada; ++, aumentada moderadamente; +++, aumentada notablemente; 0, ausencia; ↑ o ↓ indican respectivamente aumento o descenso pequeño; ↑↑ o ↓↓ indican respectivamente aumento o descenso notable.

[1]Déficit de glucosa-6-fosfatasa.

[2]La hepatomegalia puede estar ausente en el recién nacido.

de 200 hasta 500 mg/dl a los 30 minutos de haber ingerido el alimento e hipoglucemia grave (media de 32 mg/dl en una serie) después de 1,5-3 horas. La fase de hiperglucemia precoz se asocia a una liberación rápida y excesiva de insulina que causa la hipoglucemia de rebote. En algunos pacientes, la respuesta del glucagón es inapropiadamente baja y se ha propuesto un papel para la secreción exagerada de GLP1. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos no siempre se conocen completamente y los tratamientos empleados no son siempre eficaces; en una pequeña serie de pacientes se observó que la administración de **acarbosa,** un inhibidor de la absorción de glucosa, es eficaz.

Déficit endocrino

La hipoglucemia asociada a un déficit endocrino generalmente está causada por una insuficiencia de cortisol suprarrenal, con o sin déficit asociado de hormona del crecimiento (v. caps. 573 y 593). En el **panhipopituitarismo**, el déficit aislado de corticotropina (ACTH) o de GH o el combinado de ACTH y GH, determina una incidencia de hipoglucemia de hasta el 20%. En el periodo neonatal, la hipoglucemia puede ser el síntoma de presentación de hipopituitarismo; en los varones, la microcefalia proporciona la clave de la coexistencia de un déficit de gonadotropina. Los recién nacidos con hipopituitarismo suelen tener una forma de «hepatitis» asociada con **ictericia colestásica** e hipoglucemia. La combinación de hipoglucemia e ictericia colestásica requiere la exclusión de hipopituitarismo como etiología, ya que la ictericia se soluciona con el tratamiento sustitutivo con GH, cortisol y hormonas tiroideas, según sea necesario. Esta constelación a menudo se asocia con el síndrome de **displasia septo-óptica.** Cuando la enfermedad suprarrenal es grave, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita por defectos en las enzimas de la síntesis del cortisol, la hemorragia suprarrenal o la hipoplasia congénita de glándulas suprarrenales, las anomalías de los electrólitos séricos con hiponatremia e hiperpotasemia y los trastornos del desarrollo de los genitales son claves diagnósticas (v. cap. 576). En los niños mayores, el retraso del crecimiento suele indicar un déficit de GH. La hiperpigmentación, la debilidad o el deseo imperioso de ingerir sal es un indicio de enfermedad de insuficiencia suprarrenal primaria **(enfermedad de Addison)**, caracterizada por concentraciones de ACTH muy aumentadas y falta de respuesta suprarrenal a la ACTH exógena debido a un defecto de su receptor suprarrenal, hipoplasia suprarrenal congénita, leucodistrofia suprarrenal o el síndrome de Allgrove de triple A. Se debe tener en consideración la frecuente asociación de la enfermedad de Addison en la infancia con el hipoparatiroidismo (hipocalcemia), la candidiasis mucocutánea crónica y otras endocrinopatías que forman el síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1. La leucodistrofia suprarrenal y la hipoplasia suprarrenal congénita son trastornos ligados al cromosoma X que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Addison primaria en los niños varones (v. cap. 104.2).

La hipoglucemia en el déficit de GH-cortisol obedece a un descenso de las enzimas gluconeogénicas con déficit de cortisol, un aumento de la utilización de glucosa debido a la ausencia de los efectos antagonistas de la GH sobre la acción de la insulina o la imposibilidad de aportar el sustrato gluconeogénico endógeno en forma de alanina y lactato con degradación compensadora de la grasa y generación de cetonas. El déficit de estas hormonas origina una reducción del sustrato gluconeogénico, lo que recuerda al síndrome de hipoglucemia cetósica. Por tanto, el estudio de un niño con hipoglucemia requiere la exclusión del déficit de GH o de ACTH-cortisol y, cuando se diagnostica, se precisa administrar cortisol y GH.

El déficit de adrenalina podría, en teoría, ser responsable de la hipoglucemia. En algunos pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por insulina en los que también se apreció ausencia de palidez y taquicardia se constató una disminución de la excreción de adrenalina. Esto sugiere que no se produce liberación de catecolaminas debido a una alteración en cualquier parte del eje hipotálamo-autónomo-médula suprarrenal, lo que podría justificar la hipoglucemia. Sin embargo, esta posibilidad ha sido discutida, dada la escasa frecuencia de hipoglucemia en los pacientes con suprarrenalectomía bilateral, siempre que reciban un tratamiento de reposición glucocorticoide adecuado, y también porque la excreción disminuida de adrenalina se encuentra en los pacientes normales con hipoglucemia inducida por insulina repetida. Muchos de los sujetos que se consideraba que padecían hipoglucemia con ausencia de excreción de adrenalina reúnen los criterios de hipoglucemia cetósica (v. texto). Del mismo modo, la hipoglucemia repetitiva da lugar a la disminución de las respuestas a cortisol más adrenalina, como se observa con mayor frecuencia en la diabetes mellitus tratada con insulina y en el síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia asociado a la insuficiencia autónoma.

En teoría, el déficit de glucagón en lactantes o niños puede asociarse a hipoglucemia, pero nunca se ha documentado.

Etiologías con limitación de sustrato

Hipoglucemia cetósica

La hipoglucemia cetósica idiopática es la forma más frecuente de hipoglucemia en la *infancia*. Esta enfermedad se suele presentar entre los 18 meses y los 5 años de vida y con frecuencia remite espontáneamente a los 8-9 años. Los episodios hipoglucémicos suelen surgir durante periodos de enfermedad intercurrente cuando la ingestión de alimento está limitada. La historia clásica es la de un niño que come poco o evita por completo la cena, tiene dificultades para despertarse a la mañana siguiente y, por tanto, come mal de nuevo, y puede presentar crisis epilépticas o está comatoso a media mañana. Otra manifestación habitual tiene lugar cuando los padres duermen hasta tarde y el niño afectado no puede tomar el desayuno, lo que prolonga de esta manera el ayuno nocturno.

En el momento en que se documenta la hipoglucemia, existe una notable cetonuria y cetonemia; la concentración plasmática de insulina es apropiadamente baja, de 5 μU/ml o menos, lo que excluye la hiperinsulinemia. Una dieta de provocación cetógena, usada antes como prueba diagnóstica, ya no se utiliza para establecer el diagnóstico porque el ayuno por sí mismo provoca un episodio de hipoglucemia con cetonemia y cetonuria en las 12-18 horas siguientes en los sujetos susceptibles. Los niños normales de edad similar pueden resistir el ayuno sin hipoglucemia durante el mismo periodo, aunque incluso los niños normales manifiestan estos síntomas tras 36 horas de ayuno.

Los niños con hipoglucemia cetósica tienen concentraciones plasmáticas de alanina notablemente reducidas en el estado basal tras un ayuno nocturno, que disminuyen todavía más con el ayuno prolongado. La **alanina**, sintetizada en el músculo, es el principal precursor gluconeogénico. Es el único aminoácido con unos valores significativamente bajos en estos niños, y la perfusión de alanina (250 mg/kg) produce un rápido aumento de la glucemia sin causar cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de lactato o piruvato, lo que indica que la vía gluconeogénica desde el nivel de piruvato está intacta, pero que existe un déficit de sustrato. Las vías glucogenolíticas también se encuentran intactas porque el glucagón induce una respuesta glucémica en los niños afectados cuando han recibido alimento. Las concentraciones de las hormonas que contrarrestan la hipoglucemia están elevadas y la insulina está baja en consonancia.

La etiología de la hipoglucemia cetósica radica en un defecto en cualquiera de los complejos pasos implicados en el catabolismo de las proteínas, la desaminación oxidativa de los aminoácidos, la transaminación, la síntesis de alanina o la salida de alanina del músculo. Los niños con hipoglucemia cetósica tienen a menudo una menor estatura que los de su misma edad y suelen presentar antecedentes clínicos de hipoglucemia neonatal transitoria. Cualquier disminución de la masa muscular puede comprometer el aporte de sustrato gluconeogénico en un momento en el que la demanda de glucosa por unidad de peso corporal ya está relativamente elevada, lo que predispone a la rápida aparición de hipoglucemia, con cetosis que representa el intento de cambiar a un aporte alternativo de energía. Los niños con hipoglucemia cetósica representan el extremo más bajo del espectro de la capacidad de los niños para tolerar el ayuno. Una intolerancia relativa al ayuno similar está presente en los niños normales que no pueden mantener la glucemia después de 30-36 horas de ayuno, en comparación con la capacidad del adulto para tolerar periodos prolongados de ayuno. Aunque la alteración puede estar presente en el momento del nacimiento, puede no hacerse evidente hasta que el niño se estresa por periodos más prolongados de restricción calórica. Además, la remisión espontánea que se observa en los niños a los 8-9 años podría explicarse por el aumento de la masa muscular con su correspondiente incremento del aporte de sustrato endógeno y el descenso relativo del requerimiento de glucosa por unidad de masa corporal al avanzar la edad.

Antes de la resolución espontánea de este síndrome, el **tratamiento** de la hipoglucemia cetósica consiste en tomas frecuentes de una dieta con un alto contenido en proteínas e hidratos de carbono. Durante las enfermedades intercurrentes, se debe enseñar a los padres a que examinen la orina del niño para detectar cetonas, cuya presencia precede a la hipoglucemia en varias horas. Cuando existe cetonuria, se deben administrar líquidos con alto contenido en hidratos de carbono. Si el niño no los tolera, se le debe ingresar en el hospital para recibir glucosa por vía i.v.

Cetonuria de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce)

Véase el capítulo 103.6.

Los episodios hipoglucémicos se atribuyeron con anterioridad a las concentraciones elevadas de leucina, pero hay pruebas que indican que

la interferencia en la producción de alanina y su disponibilidad como sustrato gluconeogénico durante la privación calórica es la responsable de la hipoglucemia.

Glucogenosis

Véase el capítulo 105.1.

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

Los niños afectados suelen mostrar una notable tolerancia a su hipoglucemia crónica. Los valores de glucemia comprendidos en el intervalo de 20-50 mg/dl no se asocian a los síntomas clásicos de hipoglucemia, lo que refleja posiblemente la adaptación del SNC a los cuerpos cetónicos y al lactato como energía alternativa. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento son signos constantes. La hipoglucemia se asocia con acidosis (HCO_3 <18 mEq/l) y elevación de β-hidroxibutirato y lactato; la hiperuricemia también es frecuente. El tratamiento se expone en detalle en el capítulo 105.1.

Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (déficit de enzima desramificadora; glucogenosis de tipo III)

Véase el capítulo 105.1.

Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis de tipo VI)

La baja actividad de la fosforilasa hepática puede estar causada por una alteración en cualquiera de los pasos de la activación; se han descrito diferentes defectos. Se observa hepatomegalia, depósito excesivo de glucógeno en el hígado, retraso del crecimiento y, en ocasiones, hipoglucemia sintomática. La dieta rica en proteínas y con bajo contenido en hidratos de carbono suele evitar la hipoglucemia.

Déficit de glucógeno sintetasa

La incapacidad para sintetizar glucógeno es poco frecuente. Tras el ayuno aparece hipoglucemia e hipercetonemia debido a que las reservas de glucógeno se encuentran muy reducidas o ausentes. Sin embargo, tras recibir alimentos, puede constatarse hiperglucemia con glucosuria debido a la incapacidad para transformar en glucógeno parte de la carga de glucosa. Durante la hipoglucemia en ayunas, las concentraciones de hormonas contrarreguladoras, incluidas las catecolaminas, están adecuadamente aumentadas o normales y las de insulina se encuentran adecuadamente disminuidas. No hay hepatomegalia. La alimentación rica en proteínas a intervalos frecuentes produce una mejoría clínica notable, incluida la velocidad de crecimiento. El déficit de glucógeno sintetasa recuerda al síndrome de hipoglucemia cetósica y se debe tener en cuenta en su diagnóstico diferencial.

Trastornos de la gluconeogénesis

Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

Véase el capítulo 105.3.

El déficit de esta enzima se traduce en un bloqueo de la gluconeogénesis a partir de todos los posibles precursores por debajo del nivel de la fructosa-1,6-difosfatasa. La perfusión de estos precursores gluconeogénicos ocasiona una acidosis láctica sin aumento de la glucosa; la hipoglucemia aguda obedece a la inhibición de la glucogenólisis. La glucogenólisis permanece intacta y el glucagón provoca una respuesta glucémica normal cuando el paciente ha recibido alimento, pero no en estado de ayunas. Por tanto, los sujetos afectados tienen hipoglucemia solo durante la privación calórica, como en el ayuno, o durante una enfermedad intercurrente. Mientras los depósitos de glucógeno permanecen normales, no aparece hipoglucemia. En las familias afectadas, puede haber antecedentes de hermanos con hepatomegalia conocida que murieron durante la lactancia por una acidosis metabólica inexplicada.

Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos

Véase el capítulo 104.1.

El importante papel de la oxidación de los ácidos grasos en el mantenimiento de la gluconeogénesis es subrayado por los ejemplos de alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, congénitas o inducidas por fármacos, que se asocian a hipoglucemia en ayunas.

Existen diferentes déficits enzimáticos que causan un metabolismo defectuoso de carnitina o ácidos grasos. Una forma grave y relativamente frecuente de hipoglucemia en ayunas con hepatomegalia, miocardiopatía e hipotonía aparece en el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena larga y media. Las concentraciones plasmáticas de carnitina son bajas, no hay cetonas en la orina, pero existe aciduria dicarboxílica. Clínicamente, los pacientes con **déficit de acil-CoA deshidrogenasa** presentan un síndrome similar al de Reye (v. cap. 388), episodios recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas y parada cardiorrespiratoria (acontecimientos similares a los observados en el síndrome de muerte súbita del lactante). La hipoglucemia grave y la acidosis metabólica sin cetosis también surgen en pacientes con múltiples trastornos de la acil-CoA deshidrogenasa. Otras claves clínicas son la hipotonía, las crisis epilépticas y el olor acre. La supervivencia depende de si las alteraciones son graves o leves; el diagnóstico se confirma a partir de los estudios de actividad enzimática en una biopsia de tejido hepático o en cultivos de fibroblastos procedentes de pacientes afectados. La espectrometría de masas en tándem se utiliza en muestras de sangre, incluso en las situadas en papel de filtro, para el cribado de trastornos congénitos. También se dispone de pruebas moleculares para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos. La frecuencia del déficit de acil-CoA deshidrogenasa es de al menos 1/10.000-15.000 nacimientos. Evitar el ayuno y administrar carnitina puede salvar la vida de estos pacientes que, generalmente, muestran síntomas en la lactancia.

La interferencia en el metabolismo de los ácidos grasos también subyace en la hipoglucemia en ayunas asociada a la enfermedad de los vómitos de Jamaica, a atractilósido y a valproato. En la **enfermedad de los vómitos de Jamaica,** la fruta ackee no madura contiene una toxina hidrosoluble, la *hipoglicina,* que produce vómitos, depresión del SNC e hipoglucemia grave. La actividad hipoglucémica de la hipoglicina obedece a una inhibición de la gluconeogénesis secundaria a la interferencia con el metabolismo de la carnitina y la acil-CoA, que es esencial para la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La enfermedad está confinada casi exclusivamente a Jamaica, donde el ackee constituye el elemento principal de la dieta de los más pobres. La fruta madura no contiene la toxina.

El **atractilósido** es un reactivo que inhibe la fosforilación oxidativa en la mitocondria al impedir la translocación de los nucleótidos de adenina, como el ATP, a través de la membrana mitocondrial. El atractilósido es un glucósido perhidrofenantrénico procedente de *Atractylis gummifera*. Esta planta se encuentra en la cuenca mediterránea y la ingestión de este «cardo» se asocia a hipoglucemia y un síndrome similar a la enfermedad de los vómitos de Jamaica. Una enfermedad parecida identificada en India, el **síndrome de encefalopatía tóxica aguda hipoglucémica,** puede deberse al consumo de litchi. El litchi contiene hipoglicina A y/o metilenociclopropilglicina, que puede inhibir la oxidación de los ácidos grasos o la gluconeogénesis.

El anticomicial **valproato** se relaciona con diferentes efectos secundarios, predominantemente en niños pequeños, entre los que figuran un síndrome similar al de Reye, concentraciones séricas bajas de carnitina y la posibilidad de hipoglucemia en ayunas.

En todas estas enfermedades, la hipoglucemia *no se asocia a cetonemia ni a cetonuria.*

Intoxicación etílica aguda

El hígado metaboliza el alcohol como uno de sus elementos energéticos preferidos y la formación de equivalentes reductores durante la oxidación del etanol altera la proporción forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido/nicotinamida adenina dinucleótido, que es esencial para ciertos pasos de la gluconeogénesis. Como consecuencia, la gluconeogénesis se deteriora y la hipoglucemia aparece cuando los depósitos de glucógeno están vacíos por el ayuno o por alteraciones preexistentes del metabolismo del glucógeno. En los niños pequeños que no han recibido alimento durante algún tiempo, incluso el consumo de pequeñas cantidades de alcohol puede desencadenar estos acontecimientos. La hipoglucemia responde muy pronto a la glucosa i.v., lo que se debe considerar siempre en los niños que presentan inicialmente coma o crisis epilépticas, después de tomar una muestra de sangre para determinar la concentración de glucosa. La posibilidad de que el niño haya ingerido bebidas alcohólicas hay que tenerla en cuenta cuando hubo una fiesta de adultos la noche anterior. La anamnesis detallada permite hacer el diagnóstico y evita hospitalizaciones y pruebas costosas e innecesarias.

Intoxicación por salicilatos

Véase el capítulo 77.

Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia aparecen en los niños con intoxicación por salicilatos. La utilización acelerada de la glucosa, debida al aumento de la secreción de insulina por los salicilatos, y la posible interferencia en la gluconeogénesis contribuyen a la hipoglucemia. Los lactantes son más susceptibles que los niños mayores. El control de la glucemia con perfusión de glucosa cuando surge hipoglucemia debe formar parte del tratamiento de la intoxicación por salicilatos en la infancia. Se puede producir cetosis.

Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

El déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa, una enzima limitante de la gluconeogénesis se asocia a una hipoglucemia en ayunas grave de comienzo variable después del nacimiento. La hipoglucemia aparece en las primeras 24 horas después de nacer, de modo que puede documentarse *in vivo* una gluconeogénesis defectuosa a partir de la alanina. El hígado, el riñón y el miocardio muestran infiltración grasa, y también se observa atrofia del nervio óptico y la corteza visual. La hipoglucemia también puede ser grave. Las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato son normales, pero existe una acidosis metabólica leve. La infiltración grasa de varios órganos está causada por un aumento de la formación de acetil-CoA, que está disponible para la síntesis de ácidos grasos. El diagnóstico de esta enfermedad poco frecuente solo se confirma con certeza mediante la determinación enzimática apropiada en el material procedente de una biopsia hepática o bien mediante diagnóstico molecular. Evitar los periodos de ayuno mediante tomas frecuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono resulta útil, ya que la síntesis y la degradación del glucógeno están intactas.

Déficit de piruvato carboxilasa

Véase el capítulo 105.4.

Otros defectos enzimáticos

Galactosemia (déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa)

Véase el capítulo 105.2.

Intolerancia a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa)

Véase el capítulo 105.3.

La hipoglucemia aguda se debe a la inhibición de la fructosa-1-fosfato aldolasa, que inhibe la glucogenólisis a través del sistema de la fosforilasa y de la gluconeogénesis a nivel de la fructosa-1,6-difosfato aldolasa. Los sujetos afectados generalmente aprenden a eliminar la fructosa de la dieta de forma espontánea.

Defectos de los transportadores de glucosa

Déficit de GLUT-1

En raras ocasiones, en los lactantes con epilepsia se detectan concentraciones bajas de glucosa en el LCR a pesar de una glucemia normal. Las concentraciones de lactato en el LCR son bajas, lo que indica una disminución de la glucólisis más que una infección bacteriana, lo que causa una baja concentración de glucosa en el LCR con una cifra alta de lactato. El transportador de glucosa eritrocítico (GLUT-1) es defectuoso, lo que sugiere un déficit similar en el transportador de glucosa cerebral responsable de los síntomas clínicos. Una dieta cetógena reduce la gravedad de las crisis epilépticas al aportar una fuente alternativa de energía para el cerebro que evita el defecto del transportador de glucosa.

Déficit de GLUT-2

Los niños con hepatomegalia, intolerancia a la galactosa y disfunción tubular renal **(síndrome de Fanconi-Bickel)** tienen un déficit del GLUT-2 de las membranas plasmáticas. Además de en el hígado y los túbulos renales, el GLUT-2 también se expresa en las células β pancreáticas. Por tanto, las manifestaciones clínicas reflejan una alteración de la liberación de glucosa del hígado y una disminución de la reabsorción tubular de glucosa, junto con fosfaturia y aminoaciduria.

Enfermedades sistémicas

Diferentes enfermedades sistémicas se asocian a hipoglucemia en lactantes y niños. La **sepsis neonatal** cursa a menudo con hipoglucemia, posiblemente como consecuencia de la disminución de la ingestión calórica con un deterioro de la gluconeogénesis. Un mecanismo similar se aplica a la hipoglucemia que se encuentra en los lactantes con desnutrición o malabsorción grave. La **hiperviscosidad** con un hematocrito central del 65% o más se asocia a hipoglucemia en al menos el 10-15% de los lactantes afectados. El **paludismo *falciparum*** se ha relacionado con hiperinsulinemia e hipoglucemia. La insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal se han asociado también a hipoglucemia, pero el mecanismo no está claro.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tabla 111.8 y la figura 111.5 muestran los hallazgos clínicos y bioquímicos pertinentes en las enfermedades infantiles frecuentes asociadas a hipoglucemia. Una anamnesis cuidadosa y detallada resulta esencial en cada caso sospechado o notificado (v. tabla 111.7). Los puntos específicos que hay que tener en cuenta son la edad en el momento de inicio de la enfermedad, la relación temporal con las comidas o la privación calórica y los antecedentes familiares de casos conocidos de lactantes con hipoglucemia o muerte inexplicada.

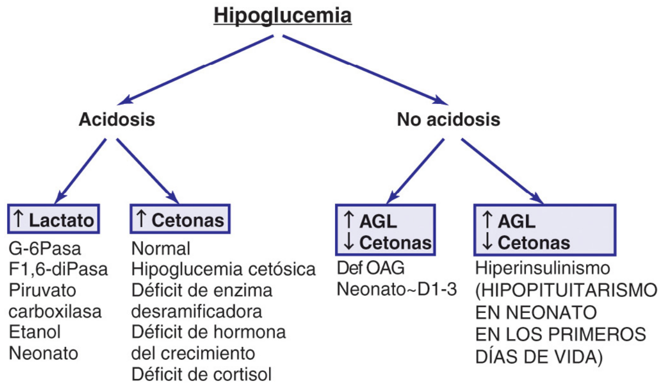

Fig. 111.5 **Algoritmo para el diagnóstico de la hipoglucemia en función de las respuestas energéticas al ayuno.** AGL, ácido graso libre; D1-3, días 1-3 de vida; def OAG, defectos de la oxidación de los ácidos grasos; EDG, enfermedad por depósito de glucógeno; F1,6-diPasa, fructosa-1,6-difosfatasa; G-6Pasa, glucosa-6-fosfatasa.

En la primera semana de vida, la mayoría de los lactantes presentan la forma transitoria de hipoglucemia neonatal, como resultado de prematuridad/retraso del crecimiento intrauterino o de haber nacido de una madre diabética. La ausencia de antecedentes de diabetes materna, pero la presencia de macrosomía y el característico aspecto grande y pletórico de hijo de madre diabética, debe hacer sospechar una hipoglucemia hiperinsulinémica del lactante, debida probablemente a un defecto del canal K_{ATP} que es familiar (autosómico recesivo) o esporádico. La disminución de β-hidroxibutirato, las concentraciones reducidas de AGL y las concentraciones plasmáticas de insulina >5 µU/ml o de péptido C >0,5 ng/ml en presencia de hipoglucemia documentada confirman este diagnóstico. La hepatomegalia debe hacer sospechar un déficit enzimático, como de glucosa-6-fosfatasa en la glucogenosis (EDG) de tipo I u otras EDG; cuando existe un azúcar reductor diferente a la glucosa en orina (p. ej., Clinitest positivo pero Clinistix negativo), lo más probable es una galactosemia. En los varones, un micropene indica la posibilidad de hipopituitarismo, que también se puede asociar a ictericia colestásica en ambos sexos; los defectos mediofaciales, como el paladar hendido, también sugieren la posibilidad de hipopituitarismo como la causa de la hipoglucemia debida al déficit de GH y/o cortisol. Ante la sospecha de que la hipoglucemia puede ser la causa de la conducta inusual en cualquier recién nacido enfermo se debe proceder a la **determinación de la glucosa a la cabecera del paciente.** Sin embargo, como la fiabilidad de los medidores de glucosa es de ±20%, toda glucemia <60 mg/dl *debe confirmarse* a través de una determinación formal en el laboratorio realizada sin retraso en una muestra de sangre conservada en un tubo que evite la glucólisis, que podría arrojar valores falsamente disminuidos.

Tras el periodo neonatal, la anamnesis detallada, la exploración física y los hallazgos analíticos aportan las pruebas suficientes para determinar las causas de la hipoglucemia persistente o recurrente. La relación temporal de la hipoglucemia con la ingestión de alimentos puede indicar que el defecto radica en la gluconeogénesis si los síntomas surgen 6 o más horas después de las comidas. Cuando la hipoglucemia aparece poco después de las comidas, se debe sospechar un cuadro de **hiperinsulinismo**, que debe confirmarse o excluirse determinando la concentración de β-hidroxibutirato, insulina, péptico-C y AGL en una muestra en la que la glucemia sea <55 mg/dl. Las formas autosómicas dominantes de hipoglucemia hiperinsulinémica se deben tener en cuenta, midiendo las concentraciones de glucosa, insulina y amoniaco, y realizando una cuidadosa anamnesis para detectar a otros familiares afectados de cualquier edad. La determinación de IGFBP-1 resulta útil; es baja en los estados de hiperinsulinismo y alta en otras formas de hipoglucemia. La hepatomegalia sugiere un **déficit de alguna de las enzimas** de la degradación del glucógeno o de la gluconeogénesis, como se muestra en la tabla 111.8. La ausencia de cetonemia o cetonuria en el momento de presentación inicial señala firmemente un hiperinsulinismo o un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos. En la mayoría de las otras causas de hipoglucemia, a excepción de la galactosemia o la intolerancia a la fructosa, la cetonemia y la cetonuria están presentes durante la hipoglucemia en ayunas. Durante la hipoglucemia se debe obtener suero para determinar sustratos, especialmente glucosa, β-hidroxibutirato, lactato y AGL, así como

hormonas, especialmente insulina, péptido-C, cortisol, ACTH y GH, seguido de determinaciones repetidas de glucosa tras la inyección muscular o i.v. de glucagón, como se muestra en la tabla 111.7. En la tabla 111.8 se resume la interpretación de los hallazgos. La hipoglucemia con cetonuria en niños con edades comprendidas entre los 18 meses y los 5 años es más probable que sea una **hipoglucemia cetósica**, especialmente si no hay hepatomegalia. Generalmente, la ingestión de toxinas, como alcohol y salicilatos, se puede excluir rápidamente mediante la anamnesis. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de una ingesta de fármacos involuntaria o deliberada o de un error a la hora de despachar los fármacos. Se debe sospechar un trastorno facticio (Munchausen) por poderes cuando los padres u otros cuidadores tengan acceso a insulina o a secretagogos de insulina; las concentraciones elevadas de insulina en la muestra junto con concentraciones reducidas de péptido C confirman la administración exógena de insulina. La ingestión intencional o accidental de fármacos que estimulan la secreción endógena de insulina produce elevación de las concentraciones de insulina y péptido C, y para identificar la sustancia implicada puede ser necesario efectuar pruebas complementarias especializadas.

Cuando la historia es indicativa pero no hay síntomas agudos, un ayuno supervisado durante 24 horas provoca generalmente hipoglucemia y resuelve la cuestión de si se trata de hiperinsulinismo o de otras enfermedades (v. tabla 111.8). En raras ocasiones es preciso prolongar el ayuno hasta 36 horas, y únicamente en niños mayores. Este tipo de ayuno está contraindicado cuando se sospecha una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. También se debe tener en cuenta la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos, como la espectrometría de masas en tándem o el diagnóstico molecular. Dado que la insuficiencia suprarrenal simula una hipoglucemia cetósica, las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH se deben determinar en el momento en que se documenta la hipoglucemia; el aumento de la pigmentación bucal o cutánea proporciona la clave de la insuficiencia suprarrenal primaria con aumento de la actividad de ACTH (hormona estimulante de los melanocitos). La talla baja o la disminución de la velocidad de crecimiento constituyen pistas para el diagnóstico de una insuficiencia hipofisaria con afectación de la GH y la ACTH. Pueden ser necesarias pruebas definitivas de función hipofisario-suprarrenal, como la estimulación con arginina-insulina de la liberación de GH, IGF-1, IGFBP-1 y cortisol.

En presencia de hepatomegalia e hipoglucemia, el diagnóstico de presunción del déficit enzimático se realiza a menudo a partir de las manifestaciones clínicas, presencia de hiperlipidemia, acidosis, hiperuricemia, respuesta al glucagón con alimentos y en ayunas y la respuesta a la perfusión de diferentes precursores apropiados (v. tabla 111.7). En la tabla 111.8 se muestra un resumen de estos hallazgos clínicos y de las exploraciones que se deben realizar. El diagnóstico definitivo de una EDG precisa pruebas de diagnóstico molecular (v. cap. 105.1). Algunos pacientes con todas las manifestaciones de una EDG tienen una actividad enzimática normal. Estos estudios definitivos requieren un nivel de especialización que solo se encuentra en determinadas instituciones.

TRATAMIENTO

La prevención de la hipoglucemia y sus efectos sobre el desarrollo del SNC es muy importante en el periodo neonatal. En los neonatos con hiperinsulinismo no asociado a diabetes materna se puede requerir una pancreatectomía subtotal o focal, a no ser que la hipoglucemia se controle fácilmente con diazóxido, con análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida) o sirolimús a largo plazo. Se están investigando otros abordajes novedosos para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinémica.

El tratamiento de la hipoglucemia **sintomática aguda** de un recién nacido o lactante incluye la administración i.v. de 2 ml/kg de suero glucosado al 10%, seguido de una perfusión continua de glucosa a 6-8 mg/kg/min, ajustando la velocidad para mantener la glucemia dentro de los valores normales. Si existen convulsiones por la hipoglucemia, algunos autores recomiendan la inyección en bolo de 4 ml/kg de suero glucosado al 10%.

El tratamiento de la hipoglucemia asintomática en los lactantes de riesgo consiste en la alimentación enteral en vez de la administración de glucosa parenteral. La administración de glucosa i.v. está indicada si aparecen síntomas o si la hipoglucemia persiste a pesar de la alimentación enteral. La administración de gel de dextrosa (al 40%, 400 mg/kg) por vía oral puede ser una alternativa a la alimentación enteral si no se dispone de leche materna o de fórmulas artificiales.

El tratamiento de la hipoglucemia neonatal o infantil **persistente** comprende un aumento de la velocidad de perfusión i.v. de glucosa a 10-15 mg/kg/min o más, siempre que sea necesario. Esto puede precisar el uso de un catéter venoso central o venoso umbilical para administrar una solución de glucosa hipertónica al 15-25%. Cuando existe hiperinsulinismo, inicialmente se debe tratar con diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina. Si la hipoglucemia no responde a la glucosa i.v. más diazóxido (dosis máxima de 15 mg/kg/día) y a los análogos de la somatostatina, se debe considerar la pancreatectomía parcial o casi total. Dicha cirugía debe realizarse en centros con el material necesario y personal formado con experiencia en las intervenciones quirúrgicas. Cuando sea posible, la cirugía debe realizarse tras obtener una gammagrafía con ^{18}F-L-dopa para localizar la lesión, lo que posteriormente puede proporcionar una guía al cirujano para proceder a la resección curativa antes de realizar la intervención quirúrgica.

El **diazóxido** por vía oral, 5-15 mg/kg/24 horas, en dosis divididas cada 12 horas, puede corregir la hipoglucemia hiperinsulinémica, pero también puede originar hirsutismo, edema, náuseas, hiperuricemia, alteraciones electrolíticas, edad ósea avanzada, déficit de IgG y, en raras ocasiones, hipertensión con el uso prolongado. El análogo de la somatostatina de larga duración **octreotida** puede ser útil para controlar el hiperinsulinismo causante de hipoglucemia en los pacientes con trastornos de las células de los islotes, incluyendo mutaciones del canal K_{ATP} y adenomas de estas células. En los neonatos y los lactantes pequeños, la administración de **glucagón** mediante infusión i.v. continua a un ritmo de 5 µg/kg/hora, junto con octreotida por vía subcutánea cada 6-12 horas a una dosis de 20-50 µg/kg/día, puede mantener la glucemia, pero estos fármacos generalmente se utilizan como una medida temporal antes de la pancreatectomía parcial o más completa. Las posibles aunque infrecuentes complicaciones de la octreotida consisten en retraso del crecimiento por la inhibición de la liberación de GH, dolor en el lugar de inyección, vómitos, diarrea, disfunción hepática (hepatitis, colelitiasis) y enterocolitis necrosante; la taquifilaxia a los efectos del fármaco es más frecuente. La octreotida resulta especialmente útil para el tratamiento de la hipoglucemia refractaria a pesar de la pancreatectomía subtotal.

La pancreatectomía total no es el tratamiento óptimo, debido a los riesgos inherentes de esta intervención quirúrgica, la diabetes mellitus permanente y la insuficiencia pancreática exocrina. Cuando se consigue controlar la hipoglucemia, es aconsejable el tratamiento médico prolongado y continuo sin resección pancreática, ya que algunos niños presentan con el paso del tiempo una resolución espontánea de la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo. Este hecho se debe valorar frente al riesgo de lesión del SNC inducida por la hipoglucemia y la toxicidad de los fármacos.

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en los neonatos asintomáticos con hipoglucemia de corta duración. La hipoglucemia recurre en el 10-15% de los lactantes después de recibir el tratamiento apropiado. La recurrencia es más frecuente si los líquidos i.v. se extravasan o se interrumpen demasiado pronto antes de que se tolere la alimentación por vía oral. Los niños que sufrieron hipoglucemia neonatal transitoria con el tiempo presentan una mayor incidencia de hipoglucemia cetósica.

El pronóstico respecto a las funciones intelectuales debe ser reservado, ya que la hipoglucemia sintomática, grave, recurrente y prolongada se asocia con secuelas neurológicas. Los lactantes con hipoglucemia sintomática, en especial los lactantes con bajo peso al nacer, los que presentan hipoglucemia hiperinsulinémica persistente y los recién nacidos con hipoglucemia grave de madres con diabetes mal controlada tienen un peor pronóstico para lograr un desarrollo intelectual normal que los lactantes asintomáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

El feto y el recién nacido

PARTE XI

Capítulo 112

Visión global sobre mortalidad y morbilidad

James M. Greenberg

MORTALIDAD INFANTIL

La **mortalidad infantil** es una tasa utilizada por las agencias de salud pública, los legisladores y los gobiernos para evaluar la calidad global de la salud pediátrica en una población determinada que reside dentro de unos límites geográficamente definidos. La tasa se define como el número de muertes de niños menores de 1 año o lactantes por 1.000 nacidos vivos. Cada variable tiene sus propias definiciones específicas. En Estados Unidos, la *muerte de un lactante* se define como la mortalidad que se produce desde el momento posterior al parto a cualquier edad gestacional hasta la edad de 1 año. No se realiza ninguna corrección para tener en cuenta los partos prematuros. Cada muerte de un lactante se asigna a una entidad geográfica (p. ej., condado, estado, país) en función del domicilio de la madre en el momento de su muerte. La definición de un *nacido vivo* se basa típicamente en la expulsión completa del útero de los productos de la concepción y en uno de estos tres criterios: detección de actividad cardiaca (por auscultación o palpación del cordón umbilical), movimiento evidente producido por contracción muscular voluntaria o cualquier esfuerzo respiratorio. Es importante señalar que esta definición no incluye ningún valor de corte por edad gestacional.

El riesgo de mortalidad y de morbilidad grave es particularmente alto en torno al momento del parto (fig. 112.1). Por tanto, dentro del espectro de la mortalidad infantil, en la práctica médica maternoinfantil se utilizan algunas subcategorías que se centran en periodos específicos de alto riesgo. El **periodo perinatal** suele definirse como el momento que va desde la 28.ª semana de gestación hasta el 7.° día de posparto. El **periodo neonatal** abarca los primeros 28 días de vida y puede subdividirse en *neonatal precoz* (primeros 7 días) y *neonatal tardío* (días 8-28) (fig. 112.2). Las causas principales de mortalidad varían con la edad: durante los periodos perinatal y neonatal predominan el **parto prematuro** (fig. 112.3) y las **malformaciones congénitas**, mientras que las **prácticas inseguras durante el sueño** suponen la mayoría de las muertes durante el resto de la vida del lactante. En los países en vías de desarrollo con recursos limitados, el parto prematuro sigue siendo un problema, pero otras causas, como las infecciones, la asfixia durante el parto, así como las complicaciones del trabajo de parto y del alumbramiento suponen una carga adicional (v. fig. 112.2).

Clasificaciones y tendencias

En el siglo pasado, la mortalidad infantil disminuyó en Estados Unidos y en la mayor parte del mundo. Sin embargo, continúan existiendo diferencias entre los distintos países (fig. 112.4). Por lo general, las tasas más elevadas se observan en los países en vías de desarrollo con pocos recursos. Sin embargo, Estados Unidos sigue siendo una anomalía entre las naciones del mundo desarrollado. En la tabla 112.1 se muestra la mortalidad infantil de una muestra representativa de países desarrollados. Las tasas están ajustadas para excluir las muertes antes de las 24 semanas de gestación para tener en cuenta la posible variación en las diferentes definiciones de nacidos vivos que podría producirse en el umbral de la viabilidad, a fin de asegurar la comparabilidad. A partir de la década de 1980, las tasas en EE.UU. comenzaron a superar de forma constante las de otros países desarrollados; en 2015, la mortalidad infantil en EE.UU. era más del doble de la de muchos países desarrollados. También se observa un amplio rango en las tasas de mortalidad infantil. Las tasas más altas se producen en el sudeste de Estados Unidos y las más bajas en el alto medio oeste, el noreste y la costa oeste.

CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE EN LACTANTES

En Estados Unidos y Europa, la mayoría de las muertes de lactantes se incluyen en una de estas tres principales categorías etiológicas: parto prematuro, malformaciones congénitas y relacionadas con el sueño (p. ej., SMSL). Las infecciones, los traumatismos, la asfixia durante el parto y las lesiones constituyen el resto. El patrón difiere en los países en vías de desarrollo, donde predominan las infecciones y la asfixia. Cuando se evalúa la causa del fallecimiento del lactante en función de la *Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión*, las malformaciones congénitas son la causa principal, seguidas de los trastornos relacionados con la prematuridad y el bajo peso al nacer. Sin embargo, los partos prematuros, más que las malformaciones congénitas, son responsables de la mayoría de las muertes de lactantes en Estados Unidos, cuando se incluyen los fallecimientos por complicaciones solo específicas de la prematuridad.

La tasa de nacimientos prematuros en Estados Unidos es sustancialmente mayor que en otros países desarrollados y es la mejor explicación para la elevada mortalidad infantil en dicho país. A nivel mundial, la tasa de partos prematuros tiene una estrecha correlación con la mortalidad infantil, lo que proporciona una evidencia adicional de la importancia de esta asociación (fig. 112.5). En la era de los cuidados intensivos neonatales modernos, la mayoría de las muertes por parto prematuro se producen en las edades gestacionales más tempranas (<28 semanas) y en los primeros días de vida por importante inmadurez pulmonar e insuficiencia respiratoria. El resto de las muertes por parto prematuro se deben a morbilidades asociadas con la prematuridad. Un parto prematuro tardío (35-36 semanas de gestación) no contribuye de forma significativa a la mortalidad infantil.

La variación internacional de las prácticas de registro de los nacidos vivos puede explicar la elevada mortalidad infantil en Estados Unidos. Aunque estas explicaciones técnicas requieren más investigaciones, no deberían utilizarse para justificar la elevada mortalidad infantil en dicho país. Dentro de Estados Unidos, donde las prácticas de registro de los nacidos vivos son homogéneas, las variaciones sustanciales de la mortalidad infantil y de las tasas de partos prematuros sugieren que son necesarias explicaciones *relacionadas con el sistema* más que de tipo técnico.

Disparidad racial y mortalidad infantil

Existe una disparidad significativa entre la mortalidad en lactantes de raza blanca y afroamericanos. Esta diferencia persiste incluso cuando se tienen en cuenta el estatus socioeconómico (ESE) y los niveles educativos. La disparidad se limita a los afroamericanos; la población hispana en Estados Unidos tiende a tener una mortalidad infantil similar a la de la población de raza blanca. Comprender la *paradoja hispana* puede proporcionar información sobre los mecanismos que determinan la disparidad afroamericana. Curiosamente, las poblaciones del sur de Asia (de India) en Estados Unidos también tienen una mortalidad infantil elevada debida a nacimientos de bajo peso. Los partos prematuros y el bajo peso al nacer son los determinantes clave de la disparidad observada en la mortalidad infantil en afroamericanos. Las tasas de partos prematuros en afroamericanos duplican a las de otros grupos raciales y étnicos estadounidenses (fig. 112.6), diferencia que ha persistido durante décadas. Esto es especialmente cierto para las tasas de parto prematuro a edades gestacionales muy bajas (<28 semanas), donde los riesgos de mortalidad son elevados, incluso con la disponibilidad de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) modernas. Las disparidades raciales de mortalidad no se observan en los que reciben asistencia en UCIN. Sigue sin encontrarse la explicación causal para esta disparidad. Las teorías basadas en conceptos de estrés por experiencias de racismo o por eventos vitales adversos son convincentes (v. cap. 2.1). Sin embargo, los estudios que se centran en el estrés y los resultados del embarazo no han logrado demostrar relaciones causales claras.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son la segunda causa principal de muerte en lactantes después del parto prematuro. Muchos trastornos se incluyen en esta categoría, dentro de los cuales las **cardiopatías congénitas** son la etiología principal. Desde una perspectiva de salud pública, ciertas intervenciones específicas pueden reducir la posibilidad de algunas malformaciones congénitas, sobre todo la ingesta periconcepcional de ácido fólico y los

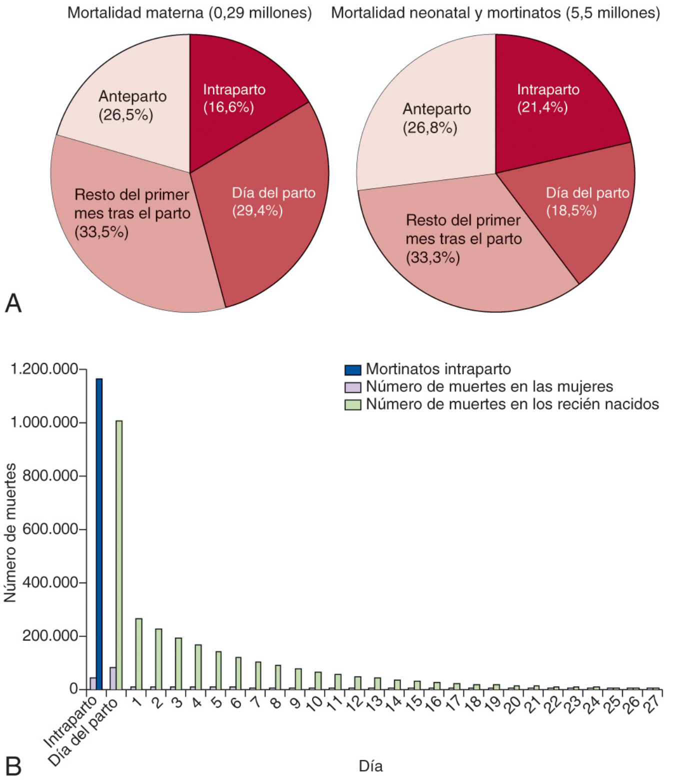

Fig. 112.1 **A,** Momento de la muerte en mujeres y sus bebés (mortinatos en el tercer trimestre y muertes neonatales) durante el embarazo, el nacimiento y el periodo posnatal. Se incluyen las muertes de madres y sus bebés desde las 28 semanas de gestación hasta los 28 días de vida. **B,** Número de muertes durante el parto y el primer mes después del nacimiento de mujeres y sus bebés (mortinatos intraparto y recién nacidos). Se disponía de datos insuficientes para asignar con precisión el día de la muerte para los 1,4 millones de mortinatos anteparto y las 63.000 muertes maternas que se produjeron durante el último trimestre del embarazo (antes del inicio del parto). *(De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival.* Lancet *384:189-202, 2014, Fig 5.)*

Tabla 112.1 Mortalidad infantil (MI) por 1.000 nacidos vivos en varios países desarrollados, 2010	
PAÍS	**MI**
Finlandia	2,3
Japón	2,3
Grecia	3,8
Reino Unido	4,2
Estados Unidos	6,1

Datos tomados del National Center for Health Statistics: *Natl Vital Stat Rep* 63(5):1, 2014 (Fig 1). https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_05.pdf.

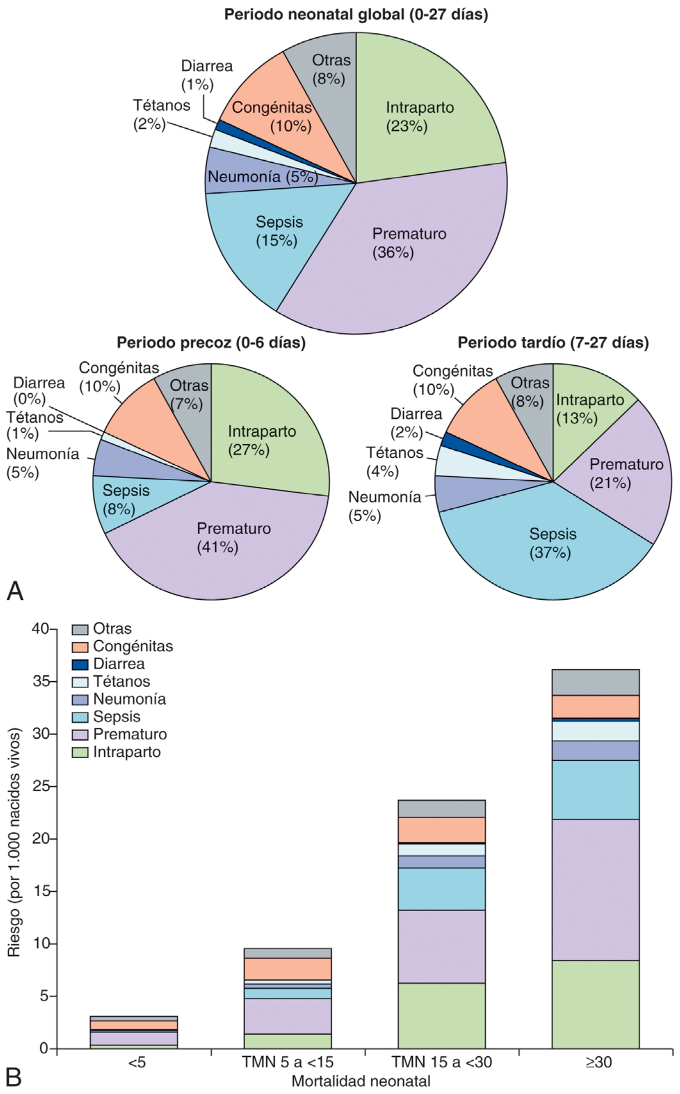

Fig. 112.2 **A,** Distribución de la causa de muerte en el periodo neonatal y en los periodos neonatales precoz (<7 días) y tardío (7-28 días), para 194 países en 2012. **B,** Variación de la tasa de mortalidad neonatal (TMN) por causas específicas en función del nivel de TMN en 2012, que muestra una diferencia de riesgo según la causa de muerte en comparación con el grupo de mínima mortalidad (TMN <5). Datos del Child Health Epidemiology Reference Group y estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 194 países para 2012. Las estimaciones se basan en modelos estadísticos multicausales. En 2012, se produjeron 196.000 muertes estimadas adicionales en el periodo posneonatal por problemas neonatales (parto prematuro, relacionados con el intraparto) y un número estimado adicional de 309.000 muertes de niños a término pequeños para la edad gestacional. *(De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival,* Lancet *384:189-202, 2014, Fig 6.)*

programas de vacunación apropiados para evitar enfermedades como la rubéola durante el embarazo. Sin embargo, el mecanismo de la mayoría de las malformaciones congénitas no se conoce en detalle, por lo que no es susceptible de estrategias de prevención poblacionales. A diferencia del parto prematuro, no se han observado disparidades raciales en la mortalidad causada por malformaciones congénitas en Estados Unidos.

Muertes relacionadas con el sueño (MSIL, SMSL)

La **muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL)** es el fallecimiento repentino e imprevisto durante el primer año de vida. Después de una investigación exhaustiva de la muerte, la MSIL puede explicarse por mecanismos como el colecho y la asfixia, o la obstrucción de la vía aérea causada por objetos blandos o una ropa de cama excesiva. El **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)** es una subcategoría de la MSIL en la que el fallecimiento no se puede explicar después de una investigación exhaustiva, incluido el estudio *post mortem* (v. cap. 402). El SMSL supone un pequeño porcentaje de todas las muertes relacionadas con el sueño. Con la aparición de los mensajes de salud pública eficaces, las tasas de muertes relacionadas con el sueño en Estados Unidos han disminuido. Sin embargo, aún se observa una amplia variación de las tasas entre los distintos ámbitos geográficos. Las tasas de MSIL también muestran una disparidad racial. La causa principal de muerte del lactante después del periodo neonatal corresponde a las **prácticas de sueño inseguras**.

REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD INFANTIL

La reducción de la mortalidad infantil en Estados Unidos es un objetivo difícil, pero alcanzable. La disminución de la tasa de partos prematuros, sobre todo la prematuridad extrema antes de las 28 semanas de gestación, es imprescindible. Es clave mejorar nuestros conocimientos de los factores biológicos que controlan la duración de la gestación y el inicio del trabajo de parto y

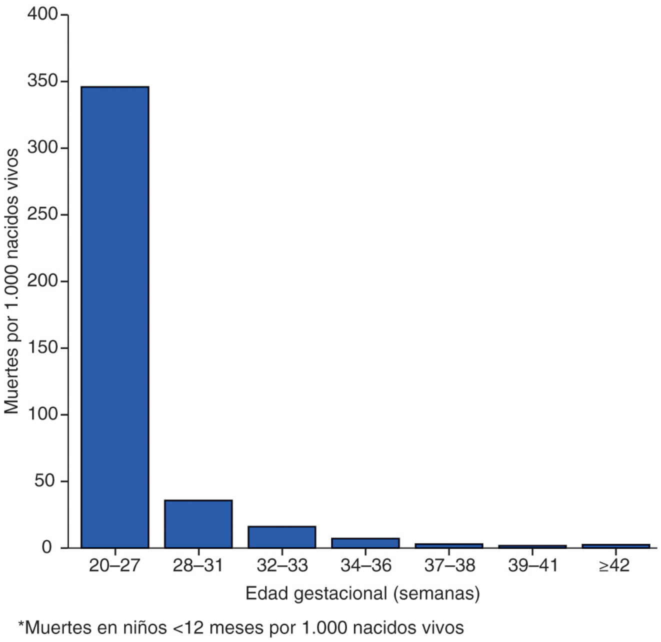

Fig. 112.3 Mortalidad infantil por edad gestacional, Estados Unidos, 2013. Muertes en niños menores de 12 meses por 1.000 nacidos vivos. *(De Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, et al: CDC Grand Rounds: Public health strategies to prevent preterm birth,* MMWR *65(32):826-830, 2016, p. 827.)*

el alumbramiento. Los estudios sobre el tratamiento con progesterona por vía intramuscular (pero no vaginal) durante el embarazo en mujeres con un riesgo elevado conocido de parto prematuro han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce con detalle y el impacto sobre la salud pública parece limitado, excepto quizá para mujeres con un parto prematuro previo. La mejora de nuestros conocimientos sobre el modo en el que los determinantes de la salud y de la conducta relacionada con la salud influyen en los resultados del parto también es importante. Se sabe que el **tabaquismo** durante el embarazo provoca bajo peso al nacer, parto prematuro y una mortalidad elevada. La mejora de las intervenciones para eliminar el tabaquismo durante el embarazo debería reducir la mortalidad infantil. Es imprescindible entender la relación causal entre la biología del parto y los determinantes sociales y conductuales de la salud.

Parto prematuro

El parto prematuro se define como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación. Los métodos utilizados para calcular la edad gestacional pueden dificultar la comparación de los partos prematuros entre los países o entre ámbitos geográficos. En la actualidad, se utilizan tres estrategias: **fecha de la última regla** (FUR), **estimación obstétrica** (EO) y **estimación combinada.** En esta última prima la FUR *a menos* que el valor no esté indicado en la historia clínica o que sea muy discordante con el peso al nacer medido. En esta circunstancia (0,4% de las historias en 2013), en el método combinado prima el valor de EO. Desde un punto de vista de salud pública, la EO tiene una validez mayor. Las publicaciones de las agencias federales estadounidenses y de las organizaciones interesadas (p. ej., March of Dimes) utilizan la EO desde 2014 para calcular las tasas de parto prematuro. La EO suele proporcionar una tasa de partos prematuros un 1-2% menor que la FUR o el método combinado. En 2016, la tasa de parto prematuro en Estados Unidos basada en la EO fue del 9,84%, frente al 11,40% cuando se usó el método combinado.

Los riesgos de mortalidad y morbilidad a los que se enfrenta un recién nacido cuyo parto se produce a las 36 semanas difieren en gravedad de los de uno nacido a las 25 semanas. El parto prematuro se subclasifica en tardío (35-36 semanas), moderado (32-34 semanas) y precoz (<32 semanas). Estas subcategorías conllevan diferencias importantes de riesgos de morbilidad y mortalidad. Desde el punto de vista de la mortalidad infantil, tiene una importancia considerable una subcategoría adicional en los partos prematuros precoces, los partos *prematuros extremos* (<28 semanas), porque más del 50% de todas las muertes en lactantes se producen en este grupo de población.

Además de los factores socioeconómicos y raciales, hay diversas variables genéticas que pueden asociarse con la duración del embarazo y con el riesgo de parto prematuro. Se ha descrito que las variantes de los genes *EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5* y *RAP2C* se asocian con la duración del embarazo, mientras que las variantes de los loci *EBF1, EEFSEC* y *AGTR2* se asocian con el parto prematuro. Además, se ha observado que 7 transcritos de ARN libre no relacionados en las células sanguíneas maternas predicen un parto prematuro. Estos resultados son preliminares, pero pueden añadir dianas específicas para la prevención de la prematuridad.

El recién nacido prematuro tardío

Hay que hacer una puntualización importante sobre la relevancia del parto prematuro tardío. A menudo, estos lactantes se parecen a sus homólogos a término, pero los datos epidemiológicos demuestran que tienen un riesgo significativamente mayor de episodios de apnea, trastornos de la termorregulación (p. ej., hipotermia), hipoglucemia, dificultad respiratoria, dificultades para la alimentación, deshidratación y sospecha de sepsis. Son más propensos a requerir ingreso en la UCIN y hospitalización prolongada. Los recién nacidos prematuros tardíos también parecen tener un riesgo mayor de problemas neurológicos a largo plazo, como trastornos por déficit de atención y trastornos del aprendizaje.

Los partos prematuros tardíos pueden deberse a complicaciones en la gestación (p. ej., corioamnionitis, rotura prematura de membranas) o a problemas maternos (p. ej., preeclampsia). Muchos se deben a un parto programado por inducción del parto o por cesárea programada durante el periodo prematuro tardío. A medida que se han conocido los datos de un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros tardíos, ha surgido con fuerza un movimiento para eliminar los partos programados antes de las 39 semanas. El Ohio Perinatal Quality Collaborative puso en marcha una iniciativa de mejora de la calidad a nivel estatal para eliminar los partos programados antes de las 39 semanas de gestación mediante la creación de una red de aprendizaje multihospitalaria. Esta red dio lugar a una reducción importante y sostenida de los partos programados, con disminuciones asociadas de la morbilidad neonatal y de la duración de la hospitalización.

El recién nacido prematuro moderado y precoz

A medida que la edad gestacional en el momento del parto disminuye, los riesgos de morbilidad y mortalidad aumentan. Con los cuidados intensivos neonatales modernos, la posibilidad de supervivencia a una determinada edad gestacional ha aumentado. De ahí que la edad gestacional *límite* para proporcionar cuidados intensivos neonatales completos haya bajado paralelamente. Sin embargo, establecer una edad gestacional específica para el umbral de viabilidad sigue siendo un problema complejo. Los datos publicados actuales sugieren que los cuidados intensivos neonatales aplicados antes de las 22-23 semanas de gestación tienen un impacto mínimo para mantener con vida al recién nacido. Sin embargo, hay que tener en cuenta otras covariables, como el peso al nacer y, tal vez, la exposición prenatal a los corticoides. Los recién nacidos de una edad gestacional extremadamente precoz tienen un riesgo muy alto de morbilidades que conllevan consecuencias de por vida. Las morbilidades mayores de la prematuridad contribuyen a la mortalidad después del periodo neonatal precoz (p. ej., displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, conducto arterioso persistente). Todas son más frecuentes en prematuros extremos y, cuando están presentes, cada una de ellas puede prolongar la duración de la estancia en la UCIN o puede ser una causa inmediata de la muerte. Por tanto, es esencial una toma de decisiones multidisciplinar con la participación directa de la familia.

Los recién nacidos prematuros de edades gestacionales moderadas y precoces tienen un riesgo mayor de presentar las complicaciones que se dan en la prematuridad tardía. Otras morbilidades que están ausentes o son excepcionales en prematuros tardíos o nacidos a término son también mucho más frecuentes a edades gestacionales más precoces (tabla 112.2). Entre ellas, se incluyen las secuelas en el **neurodesarrollo**, como la parálisis cerebral, la leucomalacia periventricular, la hemorragia intraventricular, la hidrocefalia, las alteraciones visuales y los trastornos de la audición. Los problemas que afectan a otros órganos mayores son la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante y el conducto arterioso persistente. Los lactantes prematuros precoces tienen un riesgo alto de sufrir estas complicaciones, que también tienden a ser más graves.

La **hemorragia intraventricular** (HIV) se produce cuando los capilares muy frágiles de la sustancia blanca periventricular y de los plexos coroideos se rompen. Fisiopatológicamente se produce la acumulación de sangre en los ventrículos laterales, lo que puede causar la obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo y, en última instancia, hidrocefalia.

La **displasia broncopulmonar** (DBP) es una complicación del síndrome de dificultad respiratoria y de la prematuridad que provoca una enfermedad reactiva de las vías respiratorias, insuficiencia alveolar y, en los casos graves, hipertensión pulmonar y el fallecimiento. La DBP sigue siendo la morbilidad

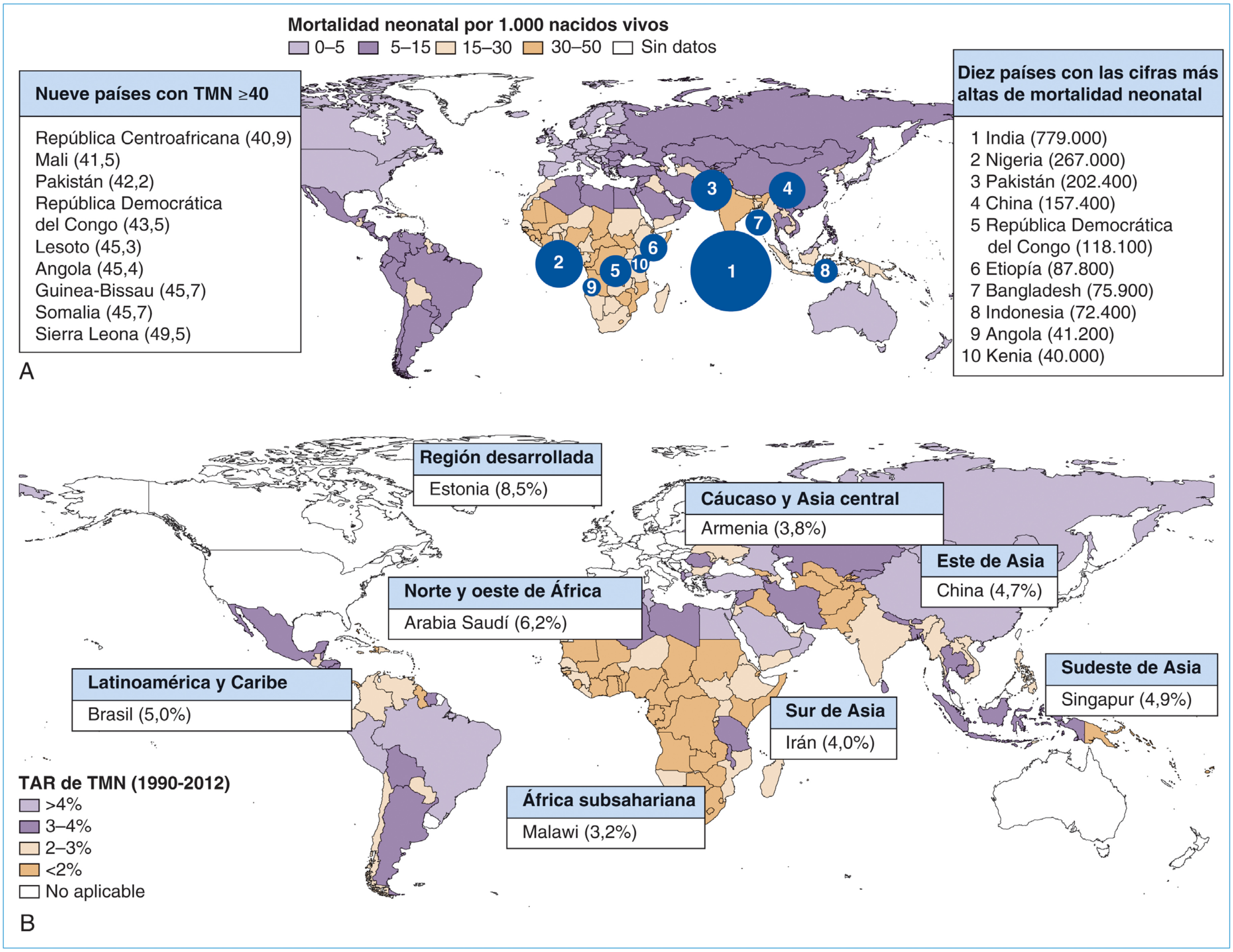

Fig. 112.4 **A,** Variación entre los países de la tasa de mortalidad neonatal por 1.000 nacidos vivos (TMN) en 2012. **B,** Variación del promedio de las tasas anuales de reducción (TAR) de TMN para todas las regiones salvo las desarrolladas, 1990-2012, donde se muestra el país de progresión más rápida según los Objetivos de Desarrollo del Milenio a Nivel Regional. Datos tomados de las estimaciones del UN Interagency Group for Child Mortality Estimation para la TMN en 1990-2012. *(De Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al: Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival,* Lancet *384:189-202, 2014, Fig 2.)*

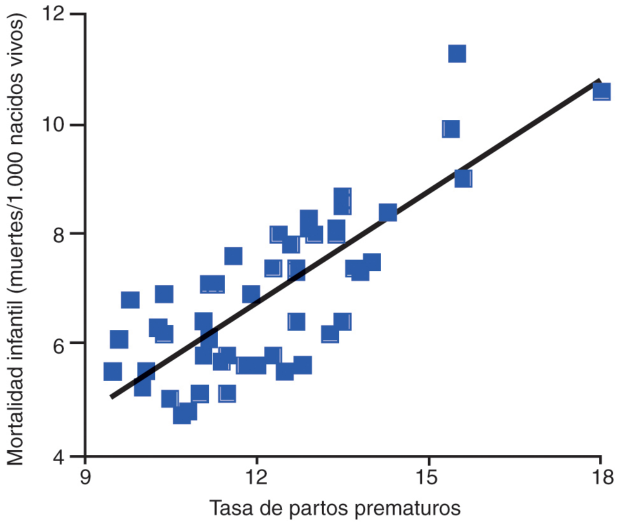

Fig. 112.5 Nacimientos prematuros en función de la mortalidad infantil en 40 países. *(Datos por cortesía de L. Muglia, MD, PhD, Cincinnati Children's Research Foundation.)*

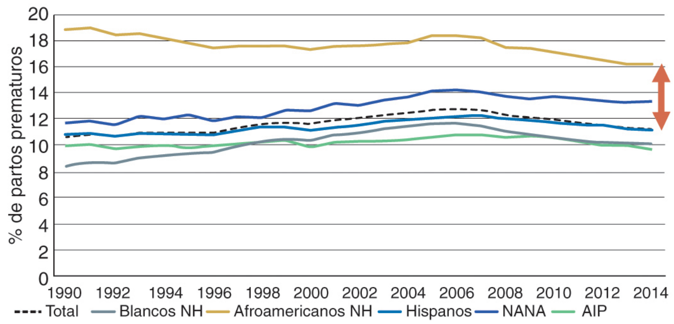

Fig. 112.6 La diferencia entre las tasas de partos prematuros en Estados Unidos entre la población blanca y afroamericana ha persistido durante más de 3 décadas. AIP, asiáticos/de las islas del Pacífico; NANA, nativos americanos/nativos de Alaska; NH, no hispanos. *(Datos tomados del National Center for Health Statistics.)*

Tabla 112.2 Principales morbilidades del recién nacido y cuadros etiológicos asociados

MORBILIDADES	EJEMPLOS DE ETIOLOGÍA
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Parálisis cerebral espástica dipléjica/cuadripléjica	EHI, leucomalacia periventricular, factores indeterminados
Parálisis cerebral coreoatetósica	Kernícterus/encefalopatía por bilirrubina
Microcefalia	Infecciones intrauterinas
Hidrocefalia	HIV, EHI, meningitis
Crisis comiciales	EHI, encefalopatías, hipoglucemia
Trastornos del aprendizaje, retraso del desarrollo	Prematuridad, EHI, hipoglucemia, HIV
SENSIBILIDAD, NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS	
Alteraciones visuales	Retinopatía de la prematuridad, infección viral congénita
Estrabismo	Exposición a opioides, indeterminada
Trastornos de la audición	EHI, toxicidad por bilirrubina, toxicidad por fármacos (diuréticos de asa, aminoglucósidos)
Retraso del habla	Prematuridad, intubación endotraqueal prolongada, hipoacusia
Parálisis, paresia	Traumatismo obstétrico (afectación habitual: nervio frénico, plexo braquial, médula espinal)
SISTEMA RESPIRATORIO	
Displasia broncopulmonar	Prematuridad, ventilación con presión positiva, exposición al oxígeno
Estenosis subglótica	Intubación endotraqueal prolongada
Muerte súbita e inesperada del lactante	Prematuridad, condiciones inseguras del sueño
Estenosis de coanas, lesión del tabique nasal	Intubación nasotraqueal prolongada, CPAP nasal
SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Cianosis	Hipertensión pulmonar, cor pulmonale, DBP grave
Insuficiencia cardiaca	CAP, malformaciones cardiacas congénitas con cortocircuito izquierda-derecha
SISTEMA GASTROINTESTINAL	
Síndrome del intestino corto	ECN, malrotación con vólvulo del intestino medio, atresia intestinal
Enfermedad hepática colestásica	Lesión por nutrición parenteral prolongada, sepsis, síndrome del intestino corto
Fallo de medro	Síndrome del intestino corto, DBP, cardiopatía cianótica
Hernia inguinal	Parto prematuro, sexo masculino, ventilación con presión positiva
VARIOS	
Cicatrices cutáneas	Aplasia cutánea, colocación de tubo de tórax
Hipertensión	Trombos renales, cateterismo prolongado de la arteria umbilical, desconocido

CAP, conducto arterioso persistente; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; EHI, encefalopatía hipóxica-isquémica; HIV, hemorragia intraventricular.

derivada de la prematuridad más frecuente en los supervivientes de la UCIN. El factor predictivo más potente de DBP es la edad gestacional: a medida que esta disminuye, el riesgo de DBP aumenta. La exposición al oxígeno y el tratamiento mediante ventilación con presión positiva también incrementan el riesgo de desarrollar DBP a cualquier edad gestacional.

La **enterocolitis necrotizante** (ECN) es un proceso inflamatorio devastador que puede producirse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal distal. Es más frecuente en el íleon distal y el colon ascendente. En alrededor del 40% de los pacientes, se requiere una exploración quirúrgica y la resección del intestino necrótico, lo que aumenta la posibilidad de fallo de medro, malabsorción y síndrome del intestino corto. El máximo riesgo se produce en los lactantes con las edades gestacionales más precoces. Curiosamente, los lactantes prematuros con las edades gestacionales más precoces tienden a desarrollar ECN más tarde durante su estancia hospitalaria que los lactantes prematuros moderados o tardíos, lo que sugiere la existencia de una ventana de susceptibilidad del desarrollo.

El **conducto arterioso persistente** (CAP) es un hallazgo frecuente en los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 28 semanas. El conducto arterioso debe estar permeable durante la vida intrauterina para permitir la circulación fetal. En condiciones fisiológicas normales, el conducto experimenta un cierre funcional en los minutos posteriores al parto. Sin embargo, en condiciones de oxigenación y ventilación marginales, el cierre ductal en los lactantes prematuros puede diferirse. Si la permeabilidad ductal persiste, puede fomentar una hipercirculación pulmonar, complicando el manejo de la enfermedad respiratoria.

Bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado y pequeño para la edad gestacional

Cualquier nacido vivo de menos de 2.500 g se considera de **bajo peso al nacer (BPN).** La subcategoría de **muy bajo peso al nacer (MBPN)** corresponde a menos de 1.500 g. Por lo general, los lactantes de BPN y de MBPN también son prematuros, aunque otras anomalías intrauterinas que se describen a continuación también contribuyen. El crecimiento intrauterino retardado (CIR) corresponde a una deficiencia y evolución anormal del crecimiento fetal. Entre las etiologías de CIR, se incluyen ciertas infecciones congénitas (p. ej., rubéola, citomegalovirus), insuficiencia placentaria, factores ambientales (p. ej., tabaquismo materno) y ciertas anomalías congénitas (p. ej., aneuploidía). En cambio, los recién nacidos **pequeños para la edad gestacional (PEG)** tienen una constitución normal, sin anomalías genéticas ni cuadros patológicos conocidos. Los cuadros de PEG y CIR pueden producirse a cualquier edad gestacional. El peso al nacer y la edad gestacional se combinan para predecir el riesgo de mortalidad y morbilidad a cualquier edad gestacional. Los profesionales sanitarios pueden utilizar la calculadora de mortalidad desarrollada por la Neonatal Research Network del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), que incorpora la edad gestacional y el peso al nacer para ayudar en el asesoramiento prenatal a las familias en quienes se prevea un parto prematuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 113
El recién nacido

Neera K. Goyal

Véase también el capítulo 21.

Aunque el periodo neonatal es una etapa muy vulnerable mientras los recién nacidos completan los numerosos ajustes fisiológicos necesarios para la vida extrauterina, esta transición se realiza sin problemas en la mayoría de los lactantes nacidos a término. El tratamiento del recién nacido debería centrarse en una orientación previa a los padres y en la detección precoz de los cuadros o complicaciones que suponen riesgo de morbilidad e incluso de muerte.

113.1 Anamnesis en pediatría neonatal

Neera K. Goyal

La evaluación del recién nacido debería comenzar con una revisión de los antecedentes maternos y familiares, el embarazo y el parto. Los detalles de estos antecedentes deberían incluir la información siguiente, que guiará la evaluación y el tratamiento adicionales en el periodo neonatal:

- Datos demográficos y sociales (nivel socioeconómico, edad, raza, uso de los cuidados prenatales, consumo de sustancias). Los recién nacidos de madres jóvenes (<18 años) o con problemas de vivienda, de inseguridad y de acceso a la comida o a la asistencia sanitaria pueden requerir evaluación por un trabajador social. En los recién nacidos con exposición intrauterina a sustancias como alcohol, cocaína, nicotina, cafeína y opioides, se debería evaluar la presencia de síntomas asociados (v. cap. 126).
- Enfermedades médicas maternas (trastornos cardiopulmonares, enfermedades infecciosas, trastornos genéticos, ictericia, anemia, diabetes mellitus, medicaciones actuales). Los recién nacidos de madres diabéticas requieren un cribado de la hipoglucemia en las primeras 24 h de vida (v. cap. 127.1).
- Enfermedades médicas previas en la madre y la familia, incluidos hermanos con antecedentes de ictericia (v. cap. 123.3).
- Problemas reproductivos previos de la madre: muerte fetal, prematuridad, sensibilización de grupo sanguíneo (v. cap. 124).
- Problemas del embarazo actual (resultados de las pruebas de laboratorio y de imagen prenatales, trabajo de parto prematuro, valoraciones fetales, hemorragia vaginal, enfermedad aguda, duración de la rotura de las membranas). Esta información puede motivar la realización de pruebas adicionales al recién nacido, como análisis de reagina plasmática rápida (RPR) en el caso de un cribado positivo de sífilis materna, o ecografía renal si se ha detectado una ectasia piélica en el periodo prenatal.
- Descripción del trabajo de parto (duración, presentación fetal, sufrimiento fetal, fiebre) y del alumbramiento (cesárea, anestesia o sedación, uso de fórceps, índice de Apgar, necesidad de reanimación). Esta información, combinada con la evaluación clínica del recién nacido, determinará el riesgo de deterioro clínico y la necesidad de una monitorización e intervención adicionales.

113.2 Exploración física del recién nacido

Neera K. Goyal

En el capítulo 21 se describen muchas de las características físicas y del comportamiento del recién nacido normal.

La **exploración inicial** del recién nacido debe realizarse lo antes posible tras el parto. La temperatura, el pulso, la frecuencia respiratoria, el color, la presencia de signos de dificultad respiratoria, el tono, la actividad y el nivel de conciencia de los lactantes deben monitorizarse con frecuencia hasta que los valores se estabilicen. En los partos de alto riesgo, esta exploración debe hacerse en el paritorio y se debe centrar en las malformaciones congénitas, en la maduración y el crecimiento, y en los problemas fisiopatológicos que puedan interferir en la adaptación cardiopulmonar y metabólica normal a la vida extrauterina. El 3-5% de los recién nacidos puede presentar malformaciones congénitas de gravedad variable. Tras la estabilización en el paritorio se debe realizar una segunda exploración, más detallada, durante las 24 h siguientes.

Si el recién nacido permanece en el hospital durante más de 48 h, se deberían repetir las evaluaciones durante toda la hospitalización, incluida una exploración en las 24 h posteriores al alta hospitalaria. La madre debe estar presente en la exploración si el niño está sano y hay que explicarle cualquier variación anatómica por muy pequeña y aparentemente insignificante que sea, ya que puede llegar a preocupar a la familia. Las explicaciones han de hacerse con tacto y habilidad para no sembrar una alarma injustificada en unos padres que no estaban preocupados. No se debe dar de alta a ningún niño sin una exploración final, ya que algunas alteraciones, sobre todo los soplos cardiacos y la cianosis, suelen aparecer o desaparecer en el periodo neonatal inmediato o pueden apreciarse signos de enfermedades que el niño acaba de contraer. Deben controlarse el pulso (normal: 120-160 latidos/minuto), la frecuencia respiratoria (normal: 30-60 respiraciones/minuto), la temperatura, el peso, la talla, el perímetro cefálico y las dimensiones de cualquier anomalía estructural visible o palpable. Si el neonato parece enfermo o presenta un soplo cardiaco audible, se tomará la presión arterial. Se debería realizar una lectura de pulsioximetría con el fin de realizar un cribado de cardiopatía congénita crítica como parte del cribado sistemático de los recién nacidos.

El procedimiento de la exploración del recién nacido requiere paciencia, delicadeza y flexibilidad. Por tanto, si el niño está tranquilo y relajado cuando se inicia la exploración, se debe empezar por la palpación del abdomen o por la auscultación cardiaca, para pasar después a otras manipulaciones más molestas.

ASPECTO GENERAL

La actividad física puede estar disminuida a causa de enfermedades o de fármacos; el recién nacido puede estar o bien tumbado con las extremidades inmóviles, conservando su energía para el esfuerzo que le supone una respiración dificultosa, o bien puede llorar enérgicamente acompañándose del movimiento de brazos y piernas. Hay que observar tanto el tono muscular activo como el pasivo y cualquier postura inusual. Los movimientos temblorosos y bruscos con **mioclonías** en los tobillos o en la mandíbula son más frecuentes y menos significativos en los recién nacidos que a cualquier otra edad. Tales movimientos suelen producirse durante los periodos de actividad del niño, mientras que las sacudidas convulsivas aparecen cuando está tranquilo. El **edema** puede confundirse con aspecto de bien nutrido. La presión puede o no dejar fóvea, pero cuando la piel de los dedos de las manos y los pies está distendida por el líquido pierde los pliegues normales. El edema de los párpados suele deberse a la irritación provocada por la administración de nitrato de plata. El edema generalizado puede asociarse a prematuridad, hipoproteinemia secundaria a eritroblastosis fetal grave, anasarca de origen no inmune, nefrosis congénita o síndrome de Hurler, o puede ser de etiología desconocida. El edema localizado sugiere una malformación congénita del sistema linfático; si está limitado a una o varias extremidades de una niña recién nacida, puede ser la primera manifestación de un síndrome de Turner (v. caps. 98 y 604).

PIEL

El color rojo oscuro o violáceo del niño que llora, cuyo color se oscurece mucho con el cierre de la glotis antes del llanto enérgico, y la cianosis inocua **(acrocianosis)** de manos y pies, sobre todo cuando las extremidades están frías, ponen de manifiesto una inestabilidad vasomotora y una circulación periférica lenta. La piel moteada es otro signo de inestabilidad circulatoria generalizada que puede asociarse a enfermedades graves o deberse a una fluctuación transitoria de la temperatura cutánea. La división extraordinaria del color del cuerpo desde la frente hasta el pubis en una mitad roja y otra pálida se conoce como *fenómeno arlequín,* un cuadro transitorio e inocuo. La palidez de la insuficiencia circulatoria o de la anemia puede enmascarar una **cianosis** significativa; por otro lado, la concentración relativamente alta de hemoglobina de los primeros días de vida y la delgadez de la piel pueden combinarse y producir un aspecto cianótico con una presión arterial parcial de oxígeno (PaO_2) más elevada que en niños mayores. La cianosis localizada se distingue de la *equimosis* por la palidez momentánea (con cianosis) que aparece tras la presión. La misma maniobra permite demostrar la presencia de ictericia. La **palidez** puede ser debida a asfixia, anemia, shock o edema. El reconocimiento precoz de la anemia puede llevar a un diagnóstico de eritroblastosis fetal, hematoma subcapsular del hígado o del bazo, hemorragia subdural o transfusión fetomaterna o feto-fetal. Los lactantes posmaduros y no anémicos suelen mostrar una piel más pálida y gruesa que la de los lactantes prematuros o nacidos a término. El aspecto rubicundo de la plétora se asocia a policitemia.

En el capítulo 669 se describen el vérnix y los hemangiomas capilares maculares transitorios frecuentes de los párpados y del cuello. Los hemangiomas cavernosos son masas más profundas de color azul que, si son grandes, pueden atrapar plaquetas y dar lugar a coagulación intravascular diseminada o alterar la función de los órganos vecinos. Después de un parto difícil se pueden observar petequias diseminadas en la zona de presentación (sobre todo en el cuero cabelludo o en la cara). En más del 50% de los niños de raza negra, nativos americanos o de origen asiático y, en ocasiones también en los de raza blanca, se observan áreas bien delimitadas de pigmentación azul pizarra en las nalgas, la espalda y otras regiones del cuerpo denominadas **manchas mongólicas.** Estas manchas son benignas, no tienen ningún significado antropológico a pesar de su nombre y suelen desaparecer durante el primer año de vida. El vérnix, la piel y sobre todo el cordón pueden aparecer teñidos de un color amarillento parduzco si el líquido amniótico se ha coloreado por la eliminación de meconio antes del parto o durante el mismo.

La piel de los recién nacidos prematuros es fina y delicada y suele ser de un color rojo oscuro; en los prematuros extremos la piel es casi gelatinosa y

Fig. 113.1 Neonato con crecimiento intrauterino retardado debido a insuficiencia placentaria. Obsérvense el aspecto largo y delgado, la piel seca, descamativa y apergaminada, la expresión de alerta, la tinción meconial de la piel y las uñas largas. *(De Clifford S:* Advances in pediatrics, *vol 9, Chicago, 1962, Year Book.)*

Tabla 113.1	Trastornos asociados a una fontanela anterior grande
Hipotiroidismo	
Acondroplasia	
Síndrome de Apert	
Disostosis cleidocraneal	
Síndrome de rubéola congénita	
Síndrome de Hallermann-Streiff	
Hidrocefalia	
Hipofosfatasia	
Crecimiento intrauterino retardado	
Síndrome de Kenny	
Osteogénesis imperfecta	
Prematuridad	
Picnodisostosis	
Síndrome de Russell-Silver	
Trisomías 13, 18 y 21	
Raquitismo por deficiencia de vitamina D	

translúcida. En los prematuros el cráneo y las cejas suelen estar cubiertos de un pelo fino, blando e inmaduro denominado **lanugo,** que también puede cubrir la cara. En muchos recién nacidos a término, el vello infantil ya ha sustituido al lanugo o este se ha perdido. Un **mechón de pelo** sobre la columna lumbosacra debe hacer pensar en una anomalía subyacente, como espina bífida oculta, una fístula pilonidal o un tumor. En los niños muy prematuros, las uñas son rudimentarias, pero pueden sobresalir de las puntas de los dedos en los posmaduros. Estos pueden mostrar una piel descamada con aspecto de pergamino (fig. 113.1) que, si es muy importante, debería hacer pensar en una **ictiosis congénita** (v. cap. 677).

Muchos recién nacidos desarrollan pápulas pequeñas y blancas sobre una base eritematosa en los 3 primeros días de vida. Esta erupción benigna denominada **eritema tóxico** persiste hasta 1 semana, contiene eosinófilos y suele distribuirse por la cara, el tronco y las extremidades (v. cap. 666). La **melanosis pustulosa** es una lesión benigna que aparece sobre todo en los neonatos de raza negra, contiene neutrófilos y se manifiesta en el nacimiento como una erupción vesiculopustulosa alrededor de la barbilla, el cuello, la espalda, las extremidades y las palmas o las plantas; suele persistir durante 2-3 días. Es necesario distinguir estas dos lesiones de otras erupciones vesiculosas más peligrosas como el herpes simple (v. cap. 279) y la enfermedad estafilocócica cutánea (v. cap. 208.1).

Las **bandas amnióticas** pueden afectar a la piel, a las extremidades (amputación, anillos de constricción, sindactilia), a la cara (hendiduras) o al tronco (defectos de la pared torácica o abdominal). Su etiología no está clara, pero puede estar relacionada con una rotura de las membranas amnióticas o un compromiso vascular con formación de bandas fibrosas. La fragilidad y la flexibilidad excesivas de la piel asociadas a hipermovilidad articular hacen pensar en el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679), el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la aracnodactilia contractural congénita u otros trastornos de la síntesis del colágeno.

CRÁNEO

El cráneo puede estar moldeado, sobre todo si el lactante es el primogénito y la cabeza ha estado encajada durante bastante tiempo en el canal pélvico. El **caput succedaneum,** causado por la presión del cuello uterino sobre el cuero cabelludo, se manifiesta por un área de edema circular blando con bordes difusos y a menudo con equimosis suprayacente. Un **cefalohematoma** se presenta como una masa bien circunscrita rellena de líquido que no traspasa las líneas de sutura. A diferencia del caput succedaneum, el cefalohematoma no suele estar presente en el parto, sino que se desarrolla a lo largo de las primeras horas de vida. Tanto el cefalohematoma como el caput succedaneum se deben distinguir de la **hemorragia subgaleal**, que no queda restringida por los límites de las suturas, por lo que es más grande y más difusa. La hemorragia subgaleal requiere un diagnóstico precoz, porque una hemorragia extensa puede causar un shock hipovolémico, con una mortalidad estimada de hasta el 20%. El perímetro cefálico de todos los recién nacidos debería valorarse en una gráfica de crecimiento para identificar una cabeza excesivamente pequeña **(microcefalia)** o excesivamente grande **(macrocefalia)**. El diagnóstico diferencial de la microcefalia es amplio e incluye la presencia de trastornos genéticos subyacentes, infecciones congénitas y exposición intrauterina a fármacos y drogas (v. cap. 609). La macrocefalia puede sugerir la presencia de hidrocefalia, enfermedad de depósito, acondroplasia, gigantismo cerebral, síndromes neurocutáneos, o errores congénitos del metabolismo, o bien puede ser familiar. Se deben determinar mediante palpación las líneas de las suturas y el tamaño y la turgencia de las fontanelas anterior y posterior. Los huesos parietales tienden a presentar un cabalgamiento sobre los huesos occipital y frontales. La fusión prematura de las suturas **(sinostosis craneal)** provoca un reborde duro inamovible sobre la sutura y un cráneo con una forma anómala. El tamaño de las **fontanelas** es sumamente variable al nacer; si son pequeñas, la anterior suele aumentar de tamaño durante los primeros meses de vida. La persistencia de unas fontanelas anterior (normal: 20 ± 10 mm) y posterior excesivamente grandes se ha relacionado con distintos trastornos (tabla 113.1). Unas fontanelas persistentemente pequeñas sugieren microcefalia, craneosinostosis, hipertiroidismo congénito o huesos wormianos; la existencia de una tercera fontanela, aunque puede verse en niños prematuros, hace pensar en una trisomía del cromosoma 21. En el vértex, cerca de la sutura sagital pueden encontrarse áreas blandas **(craneotabes)** que son más frecuentes en los prematuros y en los recién nacidos que han estado expuestos a compresión uterina. Aunque no suelen tener mayor importancia, si persisten estas áreas blandas, debe investigarse una posible causa patológica. Las áreas blandas en la región occipital hacen pensar en la calcificación irregular y formación de huesos wormianos asociados a osteogénesis imperfecta, disostosis cleidocraneal, cráneo lacunar, cretinismo y, a veces, síndrome de Down.

Las zonas de cuero cabelludo atrófico o con alopecia pueden ser un signo de **aplasia cutis congénita,** esporádica o autosómica dominante, o asociada a trisomía del cromosoma 13, una deleción del cromosoma 4 o un síndrome de Johanson-Blizzard. La **deformación plagiocefálica** puede ser secundaria a la presión intrauterina ejercida sobre el cráneo y se pone de manifiesto por la existencia de un cráneo asimétrico y una cara con orejas mal alineadas (v. cap. 610). Se asocia con tortícolis y presentación cefálica. La depresión del cráneo (indentación, fractura, deformidad en pelota de ping-pong) suele deberse a la presión focal prolongada de los huesos de la pelvis materna en el periodo prenatal.

CARA

Se debe observar su aspecto general, con especial atención a las **características dismórficas,** como la presencia de pliegues epicánticos, ojos excesivamente separados o excesivamente juntos, microftalmía, asimetría, surco nasolabial grande y orejas de implantación baja, que se suelen asociar a diversos síndromes congénitos. La asimetría de la cara puede deberse a parálisis del VII par craneal, hipoplasia del músculo depresor en el ángulo de la boca o una postura fetal anómala (v. cap. 128); cuando la mandíbula se ha mantenido apoyada contra el hombro o contra una extremidad durante el periodo intrauterino, puede presentar una desviación llamativa con respecto

a la línea media. La parálisis facial simétrica sugiere ausencia o hipoplasia del núcleo del VII par **(síndrome de Moebius).**

Ojos
Si se levanta al niño y se le inclina suavemente hacia delante y atrás, los párpados suelen abrirse de forma espontánea. Esta maniobra, una combinación de reflejos del laberinto y el cuello, permite una mejor inspección de los ojos que la separación forzada de los párpados. Las hemorragias conjuntivales y retinianas suelen ser benignas. Las retinianas son más frecuentes en los partos con ventosa o con fórceps que en los partos por vía vaginal, y menos frecuentes con el parto por cesárea. Suelen ser bilaterales, intrarretinianas y se localizan en el polo posterior. En la mayoría de los recién nacidos (85%) desaparecen hacia la segunda semana de vida, y en todos los casos ya no se encuentran en la cuarta semana. A partir de las 28-30 semanas de gestación aparecen los **reflejos pupilares.** Hay que inspeccionar el iris para descartar la presencia de colobomas y heterocromía. Una córnea de un diámetro superior a 1 cm en un recién nacido a término (que presenta además fotofobia y lagrimeo) o la turbidez corneal deben hacer pensar en un glaucoma congénito y obliga a una consulta oftalmológica inmediata. La presencia de reflejos rojos bilaterales sugiere la ausencia de cataratas o de patología intraocular (v. cap. 637). La **leucocoria** (reflejo pupilar blanco) sugiere cataratas, tumor, coriorretinitis, retinopatía de la prematuridad o persistencia de un vítreo primario hiperplásico, y justifica una consulta oftalmológica inmediata (v. cap. 640).

Oídos
En ocasiones se observan deformidades del pabellón auricular. Los apéndices cutáneos preauriculares uni- o bilaterales son frecuentes; cuando son pediculados, pueden ligarse firmemente por su base, lo que provoca una gangrena seca que acaba por desprenderlos. La membrana timpánica se ve con facilidad con el otoscopio a través del conducto auditivo externo corto y recto, y suele ser de color gris mate.

Nariz
La nariz puede estar ligeramente obstruida por moco acumulado en las estrechas narinas. Los orificios nasales deben ser simétricos y permeables. El cartílago nasal puede estar luxado del surco vomeriano, lo que provoca asimetría de las narinas. La obstrucción anatómica de las vías nasales debida a atresia de coanas, unilateral o bilateral, produce dificultad respiratoria.

Boca
Una boca normal rara vez presenta una dentición precoz formada por dientes congénitos (presentes al nacer) o neonatales (erupción después del nacimiento) en la posición de los incisivos inferiores o en localizaciones aberrantes; estos dientes se caen antes de la erupción de los de leche (v. cap. 333). Otras veces, este tipo de dientes aparece en los síndromes de Ellis-van Creveld, de Hallermann-Streiff y otros. No suele estar indicada su extracción. La erupción prematura de los dientes de leche es aún más rara. Hay que inspeccionar el paladar duro y el blando para descartar una hendidura completa o submucosa, y comprobar el contorno para ver si el arco es excesivamente alto o si la úvula es bífida. A cada lado del rafe del paladar duro puede encontrarse una acumulación de células epiteliales llamadas **perlas de Epstein.** En las encías pueden aparecer también quistes de retención de un aspecto similar. Ambos desaparecen de forma espontánea, por lo general a las pocas semanas del nacimiento. En los pilares amigdalinos anteriores pueden encontrarse, sobre todo en el segundo o tercer día de vida, acumulaciones de pequeños folículos blancos o amarillos o úlceras sobre una base eritematosa. Su etiología es desconocida y desaparecen sin tratamiento en 2-4 días.

Los recién nacidos no presentan salivación activa. La lengua es relativamente grande; el frenillo puede ser corto **(anquiloglosia o lengua anclada),** pero esto rara vez es un motivo para cortarlo. Si se observan problemas a la hora de alimentarlo (leche materna o biberón) y el frenillo es corto, puede estar indicada su resección **(frenulotomía o frenectomía).** La frenectomía puede mitigar el dolor del pezón materno y mejorar los índices de amamantamiento más rápidamente que sin tratamiento, pero con el tiempo, los recién nacidos no tratados con frenectomía también consiguen alimentarse de manera satisfactoria. En ocasiones, la mucosa sublingual forma un pliegue sobresaliente. Las mejillas aparecen llenas tanto en su lado bucal como en el externo por una acumulación de grasa en las almohadillas de succión. Estas, así como el tubérculo labial del labio superior **(callo de succión),** desaparecen cuando acaba el proceso de succión. Una tumoración bucal del tamaño de una canica suele deberse a necrosis grasa benigna idiopática.

La garganta del recién nacido es difícil de ver porque el arco del paladar está bajo; hay que observarla con claridad, puesto que es fácil pasar por alto una hendidura palatina posterior o de la úvula. Las amígdalas son pequeñas.

CUELLO
El cuello es relativamente corto. Las anomalías no son frecuentes, pero incluyen bocios, higromas quísticos, quistes de las hendiduras branquiales, teratomas, hemangiomas y lesiones del músculo esternocleidomastoideo que se deben probablemente a traumatismos o a una postura fija dentro del útero, que dan lugar, respectivamente, a un hematoma o a fibrosis. En el **tortícolis** congénito, la cabeza gira hacia el lado afectado mientras la cara lo hace hacia el lado opuesto (v. cap. 700.1). Si no se trata, pueden aparecer plagiocefalia, asimetría facial y hemihipoplasia (v. cap. 610). La piel redundante o las membranas en las niñas recién nacidas sugieren linfedema intrauterino y síndrome de Turner (v. caps. 98 y 604). Hay que palpar ambas clavículas para descartar posibles fracturas.

TÓRAX
La hipertrofia mamaria es frecuente y puede aparecer secreción láctea, aunque no se debe exprimir. La asimetría, el eritema, la induración y el dolor a la palpación deben hacer pensar en una mastitis o en un absceso mamario. Hay que buscar la existencia de pezones supernumerarios, invertidos o excesivamente separados con un tórax en escudo; esta última condición sugiere un síndrome de Turner.

PULMONES
La observación de la respiración proporciona mucha información. Las variaciones normales de la frecuencia y del ritmo son características y lo hacen de acuerdo con la actividad física, el estado de vigilia o el llanto. Como estas fluctuaciones son rápidas, la **frecuencia respiratoria** debe medirse durante un minuto completo con el niño en reposo, a ser posible dormido. En estas circunstancias, la frecuencia habitual del recién nacido a término es de 30-60 respiraciones/minuto; en los prematuros es mayor y sus fluctuaciones más amplias. Una frecuencia constante superior a 60 respiraciones/minuto durante periodos de respiración regular que persiste más de una hora después del nacimiento obliga a descartar una enfermedad cardiaca, pulmonar o metabólica (acidosis). El niño prematuro puede respirar con un ritmo de Cheyne-Stokes, conocido como **respiración periódica,** o con una irregularidad total. El jadeo irregular, acompañado algunas veces de movimientos espasmódicos de la boca y la barbilla, es un signo importante de deterioro de los centros respiratorios.

La respiración de los recién nacidos es casi por completo *diafragmática*; durante la inspiración, la parte anterior blanda del tórax normalmente se deprime mientras el abdomen protruye. Si el niño está tranquilo, relajado y tiene un buen color, este «movimiento paradójico» no significa necesariamente insuficiencia respiratoria. Por otra parte, la respiración dificultosa con retracciones es una clara evidencia de un síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, anomalías o trastornos mecánicos pulmonares. Un llanto débil, quejoso de forma persistente o intermitente, con gemidos o un **quejido** durante la espiración hacen pensar en una posible enfermedad cardiopulmonar grave o una sepsis, y obligan a una atención inmediata. Si es benigno, el quejido desaparece a los 30-60 minutos tras el nacimiento. El aleteo nasal y las retracciones de los músculos intercostales y del esternón son signos frecuentes de afectación pulmonar.

Normalmente, los ruidos respiratorios suelen ser *broncovesiculares*. La sospecha de patología pulmonar ante la disminución de los ruidos respiratorios, la aparición de roncus, retracciones o cianosis obliga a solicitar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico.

CORAZÓN
Es difícil determinar el tamaño cardiaco debido a las variaciones normales de la forma y el tamaño del tórax. Hay que localizar el corazón para descartar una **dextrocardia.** La frecuencia cardiaca suele ser de 110-140 latidos/minuto en reposo, pero lo habitual es que oscile desde los 90 latidos/minuto durante el sueño relajado hasta los 180 latidos/minuto en los periodos de actividad. La frecuencia aún mayor de la taquicardia supraventricular (>220 latidos/minuto) se determina mejor con el electrocardiograma (ECG) o la monitorización cardiaca que con la auscultación. Los niños prematuros suelen tener una frecuencia cardiaca en reposo mayor, de hasta 160 latidos/minuto, pero pueden presentar una bradicardia sinusal de aparición brusca secundaria a apnea. Se deben palpar los pulsos en las extremidades superiores e inferiores, tanto al ingreso como antes del alta del nido, para descartar una posible **coartación aórtica.** Los soplos transitorios suelen indicar un conducto arterioso que se está cerrando. Aunque las cardiopatías congénitas (CC) pueden no ir acompañadas

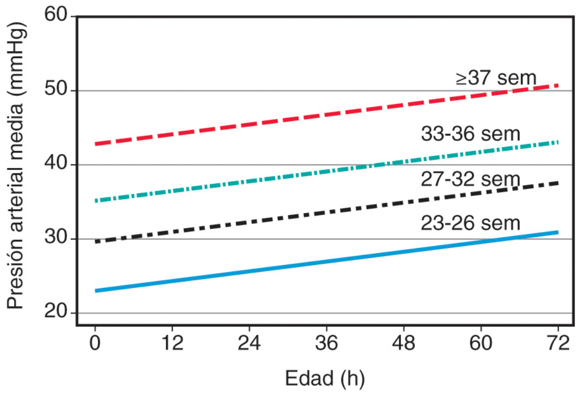

Fig. 113.2 **Nomograma de la presión arterial media (PAM) en neonatos de 23 a 43 semanas de edad gestacional.** Obtenido mediante la medición continua de la presión arterial en 103 recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales. El gráfico refleja la PAM predecible en los neonatos de diferente edad gestacional durante las primeras 72 h de vida. Cada línea representa el límite inferior del 80% del intervalo de confianza (dos colas) de la PAM para cada grupo de edad de gestación; es de esperar que el 90% de los niños de cada grupo de edad de gestación tenga un valor de PAM igual o superior al valor señalado por la línea correspondiente, que es el límite inferior del intervalo de confianza. *(De Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey SB: Blood pressure measurements in the newborn,* ClinPerinatol *26:976-996, 1999.)*

inicialmente de un soplo, una parte importante de los lactantes con soplos persistentes detectados durante la exploración neonatal rutinaria presenta una malformación subyacente. El cribado rutinario para las CC críticas mediante pulsioximetría se realiza entre las 24 y las 48 h de vida, lo que tiene una sensibilidad cercana al 80% y una especificidad mayor del 99%. Un cribado mediante pulsioximetría con una So_2 ≥95% en la mano derecha o cualquier pie y una diferencia <3% entre la mano derecha y el pie se considera una prueba de cribado normal. Los niños con una So_2 <95% deberían derivarse para su evaluación y la posible realización de un ecocardiograma (v. cap. 452). Las mediciones de presión arterial (PA) están indicadas en la evaluación de los recién nacidos de aspecto enfermo en quienes se sospeche una CC. El método oscilométrico es el más sencillo y preciso de los métodos no invasivos disponibles. Los valores promedio de PA varían según la edad gestacional, aunque en todos los recién nacidos es previsible que la PA aumente en las primeras 72 h tras el parto (fig. 113.2).

ABDOMEN

El hígado se suele palpar, a veces hasta 2 cm por debajo del reborde costal. Es menos frecuente palpar la punta del bazo. En general, con la palpación profunda se puede determinar el tamaño aproximado y la localización de cada riñón. En ningún otro momento de la vida varía tanto la cantidad de aire del aparato gastrointestinal, ni es tan grande en circunstancias normales. En el momento de nacer el aparato gastrointestinal carece de aire, ya que el gas empieza a tragarse poco después de nacer, por lo que en las radiografías tomadas a las 24 h de vida debe encontrarse normalmente aire en el recto. La pared abdominal suele ser débil (sobre todo en los prematuros) y es frecuente encontrar diástasis de los rectos y hernia umbilical, sobre todo en lactantes de raza negra.

Cualquier masa inusual se debe estudiar de inmediato con ecografía. Las alteraciones renales son la causa más frecuente de masas abdominales en los neonatos. Las **masas quísticas abdominales** incluyen hidronefrosis, riñones displásicos poliquísticos, hemorragias suprarrenales, hidrometrocolpos, duplicación intestinal o quistes del colédoco, del ovario, del epiplón o del páncreas. Las **masas sólidas** pueden corresponder a neuroblastomas, nefromas mesoblásticos congénitos, hepatoblastomas o teratomas. Una masa sólida en el flanco puede deberse a una **trombosis de la vena renal,** que se manifiesta clínicamente por hematuria, hipertensión y trombocitopenia. La trombosis de la vena renal del recién nacido se asocia con policitemia, deshidratación, diabetes materna, asfixia, sepsis, nefrosis y estados de hipercoagulabilidad, tales como los secundarios a los déficits de antitrombina III y proteína C.

La **distensión abdominal** al nacer o inmediatamente después hace pensar en una obstrucción o una perforación del aparato gastrointestinal, que suele deberse a un íleo meconial; cuando aparece más tarde sugiere una obstrucción de la porción inferior del intestino, sepsis o peritonitis. Un abdomen excavado en un recién nacido apunta hacia una hernia diafragmática. Cuando los defectos de la pared abdominal ocurren a través del ombligo se producen **onfaloceles** y si son laterales a la línea media dan lugar a gastrosquisis (v. cap. 125). Los onfaloceles se asocian a otras anomalías y síndromes, como el de Beckwith-Wiedemann, los siameses, la trisomía 18, el mielomeningocele y el ano imperforado. La **onfalitis** es una inflamación aguda local del tejido periumbilical que puede extenderse hacia la pared abdominal, el peritoneo, la vena umbilical o los vasos portales y el hígado, con hipertensión portal posterior. El cordón umbilical debería tener dos arterias y una vena. La presencia de una arteria umbilical alta se asocia con un riesgo aumentado de malformación renal oculta.

GENITALES

Los genitales y las glándulas mamarias responden normalmente a las hormonas maternas que atraviesan la placenta y que provocan un aumento del tamaño y secreción de las mamas en ambos sexos y prominencia de los genitales femeninos, a veces con un considerable flujo no purulento. Estas manifestaciones transitorias no requieren ninguna intervención.

La imperforación del himen u otras causas de obstrucción vaginal pueden dar lugar a **hidrometrocolpos** y una masa en el hemiabdomen inferior. El escroto normal en caso de nacimiento a término es relativamente grande y su tamaño puede aumentar por los traumatismos en los partos de nalgas o por un **hidrocele** transitorio, que hay que diferenciar de una hernia mediante palpación y transiluminación. Los testículos deben localizarse en el escroto o palparse en los conductos inguinales en los recién nacidos a término. Los recién nacidos de raza negra suelen presentar una pigmentación oscura en el escroto antes que el resto de la piel adquiera su coloración permanente. El escroto puede presentar equimosis secundaria a la presentación de nalgas o por hemorragia retroperitoneal; puede contener partículas de meconio asociada a peritonitis meconial.

El prepucio del recién nacido suele estar tenso y adherido al glande al nacer y no se puede retraer. El prepucio debería separarse de forma natural después de varios meses. Un **hipospadias** o un **epispadias** grave debe sugerir siempre una anomalía de los cromosomas sexuales (v. cap. 98), o que se trata en realidad de una niña masculinizada con un clítoris aumentado de tamaño, ya que esto puede ser la primera manifestación de un síndrome adrenogenital (v. cap. 594). La erección del pene es frecuente y no tiene relevancia. Durante el parto o inmediatamente después, suele haber una micción, seguida normalmente por un periodo sin diuresis. La mayoría de los recién nacidos orina a las 12 h de vida, y alrededor del 95% de los recién nacidos prematuros y a término lo hace durante las primeras 24 h.

ANO

Durante las primeras 12 h después del parto, el niño suele expulsar una cierta cantidad de **meconio;** el 99% de los recién nacidos a término y el 95% de los prematuros lo hace en las primeras 48 h. La exploración física suele ser suficiente para el diagnóstico del **ano imperforado** si la abertura anal está ausente o en una posición ectópica. Sin embargo, si existe una fístula cutánea, uretral o vaginal, el recién nacido puede expulsar meconio; en estos casos, a menos que se realice una exploración cuidadosa, puede que no se sospeche el ano imperforado. Las radiografías abdominales se utilizan para confirmar la obstrucción distal y para determinar hasta dónde llega en sentido distal del recto. En las niñas con ano imperforado, se debe realizar una exploración cuidadosa del vestíbulo para comprobar que los orificios de la uretra y de la vagina están separados. Todos los recién nacidos con malformaciones anorrectales requieren una evaluación de posibles anomalías cardiacas, renales y vertebrales asociadas.

La fosita o una irregularidad en el pliegue cutáneo que a menudo existe en la línea media sacrococcígea pueden confundirse con un trayecto fistuloso neurocutáneo real o potencial.

EXTREMIDADES

Durante la exploración de las extremidades se deben observar los posibles efectos de la postura fetal (v. cap. 692) para poder explicar a la madre su causa y su naturaleza habitualmente transitoria, sobre todo tras un parto de nalgas. La observación de la actividad espontánea o tras estímulo de las extremidades puede hacer sospechar una fractura o una lesión nerviosa asociada al parto. Hay que examinar con detalle las manos y los pies para descartar polidactilias, sindactilias o patrones anormales de dermatoglifos, como el pliegue simiesco.

También hay que evaluar con maniobras específicas las caderas de todos los recién nacidos para descartar una luxación congénita (v. cap. 698.1).

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Véase el capítulo 21.

Intraútero, las enfermedades neuromusculares se asocian con una limitación de los movimientos fetales que provoca un conjunto de signos y síntomas que son independientes de la enfermedad específica. Las deformaciones posturales graves y las contracturas dan lugar a **artrogriposis.** Otras manifestaciones de enfermedad neuromuscular fetal son la presentación de nalgas, el polihidramnios, la incapacidad para respirar al nacer, la hipoplasia pulmonar, la luxación de las caderas, los testículos no descendidos, las costillas finas y el pie equinovaro. Muchos trastornos congénitos se manifiestan en forma de hipotonía, hipertonía o convulsiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

113.3 Atención neonatal de rutina

Neera K. Goyal

Los pasos iniciales del tratamiento de todos los recién nacidos después del parto consisten en proporcionar calor, secado y estimulación táctil, mientras se evalúan de forma simultánea el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardiaca y el color. Los lactantes a término y vigorosos pueden colocarse inicialmente sobre el abdomen de la madre tras el alumbramiento. Durante este momento, se recomienda el **pinzamiento diferido** del cordón umbilical (30-60 s) para mejorar la circulación transicional y aumentar el volumen eritrocitario neonatal. La limpieza de secreciones de la boca mediante una aspiración suave con una jeringa o una sonda de goma blanda puede ser de ayuda en caso de que haya una gran cantidad de líquido en la boca o las fosas nasales. En países de recursos escasos, la limpieza de la cara, la nariz y la boca con un paño suave puede ser tan eficaz como el método de jeringa. Los recién nacidos que respiran de forma espontánea sin dificultades no necesitan que se les asista para limpiar sus vías respiratorias.

La **puntuación de Apgar** es un método práctico para evaluar de manera sistemática a los recién nacidos justo después del parto. Se determina al minuto y a los cinco minutos de vida (tabla 113.2). La mayoría de los recién nacidos que parecen tener un estado satisfactorio pueden mantenerse en contacto piel con piel con sus madres para fomentar un vínculo y una lactancia inmediatos. Sin embargo, los lactantes que no logran iniciar o mantener un esfuerzo respiratorio después de la estimulación, los que tienen una frecuencia cardiaca menor de 100 latidos/min y los que presentan una cianosis central persistente deberían colocarse bajo calentadores para una reanimación y monitorización precoces (v. cap. 121). La puntuación de Apgar no debería utilizarse para determinar la necesidad de reanimación ni para guiar los pasos de esta. Sin embargo, las variaciones de las puntuaciones de Apgar en momentos secuenciales después del parto pueden reflejar el grado de respuesta del recién nacido a la reanimación. Si la puntuación a los 5 minutos sigue siendo menor de 7, se deberían determinar puntuaciones adicionales cada 5 minutos durante un máximo de 20 minutos. Además del sufrimiento fetal, otros factores, como la prematuridad y los fármacos administrados a la madre durante el parto, pueden causar unas puntuaciones de Apgar bajas (tabla 113.3).

MANTENIMIENTO DEL CALOR CORPORAL

Los recién nacidos corren el riesgo de perder calor y de desarrollar hipotermia por varios motivos. En relación con el peso corporal, la superficie corporal (SC) de los recién nacidos es unas tres veces mayor que la del adulto. La generación de calor corporal depende en gran medida del peso corporal, pero la pérdida de calor depende de la SC. En los niños con bajo peso al nacer y en los lactantes prematuros, la capa aislante de tejido subcutáneo es más fina. Se calcula que el porcentaje de pérdida de calor es unas cuatro veces mayor en el recién nacido que en el adulto. En las condiciones habituales del paritorio (20-25 °C), la temperatura cutánea del recién nacido disminuye alrededor de 0,3 °C/minuto, y la temperatura corporal central lo hace a razón de 0,1 °C/minuto en el periodo neonatal inmediato; como consecuencia, se observa una pérdida acumulada de calor de 2-3 °C en la temperatura corporal central (correspondiente a una pérdida de calor de unas 200 kcal/kg). Esta pérdida de calor se produce por cuatro mecanismos: **convección** de la energía calórica hacia el aire más frío de alrededor, **conducción** del calor a los materiales más fríos sobre los que reposa el niño, **radiación del calor** desde el niño a otros objetos próximos más fríos y **evaporación** desde la piel y los pulmones.

Los recién nacidos a término expuestos al frío después del nacimiento pueden desarrollar acidosis metabólica, hipoxemia, hipoglucemia y aumento de la excreción renal de agua y solutos debido a sus esfuerzos para

Tabla 113.3 Factores que influyen sobre el índice de Apgar*

RESULTADO FALSO POSITIVO†
Prematuridad
Analgésicos, opiáceos, sedantes
Sulfato de magnesio
Traumatismo cerebral agudo
Parto precipitado
Miopatía congénita
Neuropatía congénita
Traumatismos de la médula espinal
Anomalías del sistema nervioso central
Anomalías pulmonares (hernia diafragmática)
Obstrucción de las vías respiratorias (atresia de coanas)
Neumonía congénita y sepsis
Episodios previos de asfixia fetal (recuperada)
Hemorragia-hipovolemia
RESULTADO FALSO NEGATIVO‡
Acidosis materna
Valores altos de catecolaminas fetales
Algunos recién nacidos a término

*Independientemente de la etiología, un índice de Apgar bajo por asfixia fetal, inmadurez, depresión del sistema nervioso central u obstrucción de las vías respiratorias identifica a los neonatos que necesitan una reanimación inmediata.
†Sin acidosis ni hipoxia fetales; Apgar bajo.
‡Acidosis; Apgar normal.

Tabla 113.2 Índice de Apgar del recién nacido*

SIGNO	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	Menor de 100	Mayor de 100
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Bueno, llanto
Tono muscular	Flácido	Cierto grado de flexión de las extremidades	Movimiento activo
Respuesta a la sonda nasal (comprobada después de limpiar la orofaringe)	Ausente	Gesticula	Tos o estornudo
Color	Azul, pálido	Cuerpo rosado, extremidades azuladas	Completamente rosado

*Los cinco signos enumerados se evalúan una vez transcurridos sesenta segundos completos desde el nacimiento del niño (independientemente del estado de la placenta y del cordón umbilical), y a cada uno se le asigna un valor de 0, 1 o 2. Una puntuación total de 10 indica el mejor estado posible de un recién nacido. Un lactante con una puntuación de 0-3 necesita una reanimación inmediata.
Adaptada de Apgar V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant, *Curr Res Anesth Analg* 32:260-267, 1953.

compensar la pérdida de calor. La producción de calor se incrementa al aumentar el índice metabólico y el consumo de oxígeno en parte mediante la liberación de **noradrenalina**, que induce termogénesis sin temblor por oxidación de las grasas, sobre todo de la grasa parda. Además, la actividad muscular puede aumentar. Los recién nacidos hipoglucémicos o hipóxicos no pueden elevar su consumo de oxígeno cuando se exponen a ambientes fríos, por lo que disminuye su temperatura central. Después del trabajo de parto y del parto vaginal, muchos recién nacidos presentan una acidosis metabólica leve o moderada que intentan compensar con hiperventilación, pero este recurso resulta más difícil para los niños con depresión del sistema nervioso central (SNC) (asfixia, fármacos) o en los expuestos al estrés del frío en el paritorio. Por tanto, para reducir la pérdida de calor se debe secar al neonato y cubrirlo con mantas o ponerlo bajo un calentador radiante. El **contacto piel con piel** con su madre es el método óptimo para mantener la temperatura corporal en el recién nacido estable. Como es difícil realizar las medidas de reanimación en un niño tapado o metido en una incubadora, se debe utilizar una fuente de calor radiante para calentar al niño durante la reanimación.

ASEPSIA DE LA PIEL Y EL CORDÓN

El personal de enfermería debería utilizar soluciones basadas en alcohol o clorhexidina, o jabones antisépticos que contengan un yodóforo para el lavado rutinario de las manos antes de los cuidados de cada recién nacido. La aplicación estricta del lavado de las manos hasta el codo durante 2 minutos en el lavado inicial y durante 15-30 s en los lavados posteriores es esencial para el personal y los visitantes que entren en la unidad de neonatología. Una limpieza cuidadosa de la sangre y el líquido amniótico presentes en la superficie cutánea tras el nacimiento puede reducir el riesgo de infecciones por microorganismos de transmisión hemática. Para el primer baño del recién nacido, se debe limpiar la totalidad de la piel y del cordón umbilical con agua tibia o una solución de jabón neutro, aclarándolo con agua para reducir la incidencia de colonización de la piel y la región periumbilical por bacterias patógenas y las consiguientes complicaciones infecciosas. Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esto debería diferirse hasta las 24 h de vida para permitir la transición completa a la vida extrauterina, haciendo hincapié en el vínculo maternoinfantil y la lactancia precoz. Después, se debe secar y cubrir al recién nacido con mantas limpias para evitar la pérdida de calor.

Staphylococcus aureus sigue siendo la bacteria patógena más frecuente de las que colonizan el cordón umbilical, aunque otros patógenos habituales son los estreptococos del grupo A y B, así como los bacilos gramnegativos. Las bacterias patógenas pueden proceder del canal del parto de la madre o de diversas fuentes bacterianas, incluidas las manos no estériles del personal que atiende el parto. Se recomienda la aplicación de clorhexidina tópica en el cordón umbilical en los niños nacidos fuera de las maternidades o de contextos hospitalarios, así como en los nacidos en comunidades con bajos recursos que tengan una mortalidad neonatal alta. Sin embargo, en los países con altos recursos, la incidencia de onfalitis es muy baja y es leve, por lo que se recomienda el **cuidado seco del cordón** sin la aplicación de sustancias tópicas como alcohol o clorhexidina. El cuidado seco del cordón consiste en dejar el cordón umbilical expuesto al aire o cubierto ligeramente, limpiándolo con jabón y agua si se mancha. La colonización y la infección de los recién nacidos por microorganismos potencialmente patógenos también se puede reducir mediante una habitación compartida con su madre, que crea un ambiente favorecedor de la colonización por bacterias menos patógenas adquiridas de la flora de la madre.

El vérnix se descama espontáneamente al cabo de 2-3 días y gran parte se adhiere a la ropa, por lo que se debe cambiar a diario. Los pañales deben comprobarse antes y después de cada toma y siempre que el niño llore, y se deben cambiar si están mojados o sucios. La zona perineal puede limpiarse con toallitas especiales para lactantes o con jabón neutro y agua tibia. El meconio y las heces deben limpiarse de las nalgas con un algodón estéril humedecido con agua estéril. No debe retirarse el prepucio de los niños varones.

PROFILAXIS Y CRIBADO NEONATALES

La evaluación del recién nacido y la monitorización de los signos vitales pueden variar en función de los hospitales, pero su frecuencia suele disminuir después de 1-2 h tras el parto. En los lactantes con aspecto sano, un intervalo razonable entre las evaluaciones es de 4 h durante los primeros 2-3 días de vida y de 8 h después. La temperatura del lactante debería medirse en la axila, con un rango normal de 36,5-37,4 °C. Pesar al niño al nacer y luego una vez al día es suficiente.

Hay que proteger los ojos de todos los lactantes, incluidos los nacidos mediante cesárea, contra la **oftalmía gonocócica neonatal** mediante la aplicación de una banda de 1 cm de pomada oftálmica estéril de eritromicina al 0,5% o de tetraciclina al 1% en cada saco conjuntival inferior. El procedimiento puede retrasarse durante el corto periodo inicial de alerta tras el parto para facilitar el vínculo, pero cuando se aplican, las gotas no deben enjuagarse (v. caps. 219 y 253.3). La solución de nitrato de plata al 1% es una alternativa aceptable, pero condiciona la aparición de una conjuntivitis química transitoria en el 10-20% de los casos.

Aunque la hemorragia del recién nacido puede deberse a factores distintos del déficit de vitamina K, se recomienda administrar una inyección intramuscular (i.m.) de 0,5-1 mg de vitamina K1 hidrosoluble (fitonadiona) a todos los neonatos justo después del parto con el fin de evitar la **enfermedad hemorrágica del recién nacido** (v. cap. 124.4). La vitamina K por vía oral no es tan eficaz como la dosificación parenteral.

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B antes del alta del nido a todos los recién nacidos con un peso >2 kg, independientemente del estado de hepatitis materno.

Existen pruebas de detección selectiva neonatal de diversas enfermedades genéticas, metabólicas, hematológicas y endocrinas. Todos los estados de EE.UU. han adoptado las recomendaciones del Comité asesor sobre enfermedades hereditarias en lactantes y recién nacidos, pero las pruebas exigidas varían de uno a otro en función de la prevalencia de la enfermedad, las tasas de detección y los costes (v. cap. 102). Los trastornos (y sus tasas) que se diagnostican con más frecuencia son hipotiroidismo (52/100.000 recién nacidos), fibrosis quística (30/100.000), hemoglobinopatías (26/100.000), déficit de la acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (6/100.000), galactosemia (5/100.000), fenilcetonuria (5/100.000) e hiperplasia suprarrenal (5/100.000). Para ser eficaces en identificar precozmente y tratar con rapidez las enfermedades tratables, los programas de detección no solo deben incluir pruebas de laboratorio de alta calidad, sino también el seguimiento de los lactantes con resultados anómalos, la educación, el asesoramiento y el apoyo psicológico a las familias, y la derivación rápida del neonato para un diagnóstico preciso y su tratamiento.

Los **trastornos de la audición,** una morbilidad grave que afecta al desarrollo del habla y del lenguaje, pueden ser graves en 2 de cada 1.000 nacimientos, y afectan de forma global a 5 de cada 1.000 recién nacidos. Se debe hacer un cribado universal de la hipoacusia en todos los neonatos para asegurar una intervención adecuada y rápida. Los progenitores de los niños que no pasen el cribado deberían recibir asesoramiento sobre la importancia de los resultados del cribado, insistiendo en la necesidad de una confirmación audiológica precoz y haciendo hincapié en la posibilidad de un desarrollo normal del lenguaje con una intervención temprana.

El cribado universal mediante pulsioximetría permite detectar precozmente una cardiopatía congénita cianótica dependiente del conducto arterioso (v. cap. 452).

El cribado universal de la hiperbilirrubinemia debe abarcar la valoración del riesgo en todos los lactantes con una determinación de los valores séricos o transcutáneos de bilirrubina antes del alta hospitalaria (v. cap. 123.4, Kernícterus).

Se recomienda el cribado universal para la displasia de cadera congénita mediante la exploración física con las **maniobras de Ortolani** (sensación de que se reduce la cadera luxada) y de **Barlow** (luxación de cadera inestable desde el acetábulo), pero no está indicada la ecografía de cadera sistemática.

El cribado de la hipoglucemia se basa en el riesgo y debería realizarse en los lactantes que sean pequeños o grandes para la edad gestacional, que hayan nacido de madres diabéticas o que presenten síntomas (v. cap. 127.1).

En los lactantes con sospecha de corioamnionitis materna, las guías clínicas actuales recomiendan el cribado de laboratorio para la sepsis, incluido un hemocultivo, así como un tratamiento antibiótico de amplio espectro durante al menos 48 h. Sin embargo, la evidencia sugiere que la incidencia de sepsis es baja en los recién nacidos a término con buen aspecto y que la observación frecuente y fiable para detectar los signos precoces de sepsis, con o sin pruebas de laboratorio, puede ser apropiada. (v. cap. 129).

En la tabla 113.4 se enumeran los criterios mínimos que deben cumplirse antes del alta del recién nacido. Una estancia hospitalaria acortada (<48 h tras el parto) puede ser razonable para los recién nacidos a término sanos, pero no siempre es apropiada. El alta precoz requiere un seguimiento ambulatorio cuidadoso en el domicilio (por un profesional de enfermería) o en la consulta en las primeras 48 h tras el parto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 113.4 Criterios de alta de recién nacidos a término sanos*

GENERALES
Signos vitales normales, incluida una frecuencia respiratoria <60 rpm; temperatura axilar 36,5-37,4 °C en cuna abierta
La exploración física no muestra anomalías que requieran hospitalización continuada
Micción frecuente; heces × 1
Al menos dos tomas satisfactorias sin problemas
Ausencia de hemorragia excesiva 2 h tras la circuncisión
PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS CRIBADOS
Sífilis, antígeno de superficie de la hepatitis B y estatus del VIH maternos
Administración de la vacuna de la hepatitis B en el recién nacido o confirmación de la cita para la vacunación
Vacunación materna con toxoide tetánico materno, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular, adsorbida (Tdap)
Vacunación materna antigripal durante la temporada de gripe
Evaluación y monitorización de la sepsis en función de los factores de riesgo maternos, incluida la colonización por SGB
Prueba de Coombs directa umbilical o neonatal y grupo sanguíneo si hubiese indicación clínica
Cribado metabólico neonatal ampliado
Cribado auditivo
Cribado de hipercalcemia en función de los factores de riesgo del lactante
Cribado con pulsioximetría
Cribado de hiperbilirrubinemia con tratamiento y seguimiento según las recomendaciones en función del nivel de ictericia
SOCIALES
Seguridad de que los progenitores tienen conocimientos, capacidad y confianza para cuidar del niño en casa:
Alimentación
Producción normal de heces y de orina
Cuidados del cordón umbilical, la piel y los genitales
Reconocimiento de enfermedades (ictericia, alimentación escasa, letargo, fiebre, etc.)
Seguridad del bebé (asiento para el coche, sueño en decúbito supino, etc.)
Disponibilidad de apoyo por parte de la familia y del médico (seguimiento médico)
Evaluación de los factores de riesgo de la familia, ambientales y sociales:
Consumo de sustancias
Antecedentes de maltrato infantil
Violencia doméstica
Enfermedad mental
Madre adolescente
Carencia de hogar
Obstáculos para el seguimiento
Identificación del responsable del seguimiento médico posterior

*Se refiere a los recién nacidos entre las 37 y las 42 semanas de gestación después de un embarazo, trabajo de parto y alumbramiento sin complicaciones.

De la American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Hospital stay for healthy term newborn infants, *Pediatrics* 135:948-953, 2015.

113.4 Circuncisión

Neera K. Goyal

La circuncisión masculina consiste en la resección quirúrgica de parte o de todo el prepucio del pene y es uno de los procedimientos más frecuentes que se realizan en todo el mundo. La circuncisión realizada durante el periodo neonatal tiene unas tasas de complicaciones muy inferiores a las de la que se efectúa más adelante. El procedimiento solo debería llevarse a cabo en recién nacidos sanos con una situación estable. Quienes realicen la circuncisión deberían tener una formación adecuada tanto sobre técnicas estériles como sobre la analgesia eficaz para reducir el riesgo de complicaciones. La cirugía consiste en la dilatación del orificio prepucial para visualizar el glande, la liberación del epitelio prepucial del glande, la colocación del dispositivo de circuncisión (pinza de Gomco, Plastibell, o pinza de Mogen) para aumentar la hemostasia y la resección del prepucio. Para la analgesia, la lidocaína tópica al 4%, un bloqueo de los nervios dorsales del pene y un bloqueo anular subcutáneo son opciones eficaces. Las cremas anestésicas tópicas pueden causar una incidencia mayor de irritación cutánea en los lactantes de bajo peso al nacer; por tanto, en este grupo deberían escogerse las técnicas de bloqueo de los nervios dorsales del pene. Por lo general, el bloqueo de los nervios dorsales del pene consiste en inyecciones de 0,4 ml de lidocaína al 1% *sin* adrenalina a ambos lados de la base del pene. El **bloqueo anular circunferencial** subcutáneo consiste en la inyección de 0,8 ml de lidocaína al 1% *sin* adrenalina en la base o la zona media del cuerpo del pene y puede proporcionar la analgesia más eficaz en comparación con otras técnicas. Las técnicas no farmacológicas, como la colocación en un entorno almohadillado y el uso de chupetes con sacarosa, son complementos útiles para mejorar el bienestar del niño durante el procedimiento, pero son insuficientes como únicos tratamientos para evitar el dolor durante y después del procedimiento.

Entre las contraindicaciones para este procedimiento, se incluyen los lactantes en estado crítico, los que presentan discrasias sanguíneas, los que tienen antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos y los que presentan anomalías congénitas (p. ej., hipospadias), incurvación peneana congénita, o una piel deficiente en el cuerpo de pene (p. ej., fusión penoescrotal, pene enterrado congénito). Además, antes del procedimiento se debe comprobar que el recién nacido haya recibido vitamina K i.m. según la práctica estándar de los cuidados neonatales. En los lactantes prematuros, puede realizarse la circuncisión antes del alta.

Los beneficios preventivos sobre la salud de la circuncisión programada para los recién nacidos masculinos consisten en una reducción significativa del riesgo de infección del tracto urinario en el primer año de vida, de adquisición heterosexual del VIH y de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual (virus del papiloma humano, virus herpes simple tipo 2 y sífilis), así como de cáncer de pene. Las complicaciones agudas de la circuncisión en Estados Unidos y en otros países de altos recursos son infrecuentes, incluyen la hemorragia (0,08-0,18%), la infección (0,06%) y la lesión del pene (0,04%). Las lesiones más catastróficas, como la amputación del glande o del pene, son excepcionales y solo se han publicado casos aislados. Las complicaciones más tardías pueden consistir en un exceso de piel residual (circuncisión incompleta), resección excesiva de piel, adherencias (puentes cutáneos naturales y vascularizados), estenosis del meato urinario, fimosis y quistes de inclusión epiteliales.

La evidencia actual indica que, aunque los beneficios para la salud superan a los riesgos de la circuncisión masculina, dichos beneficios no son lo bastante grandes para recomendar la circuncisión rutinaria en todos los recién nacidos masculinos. Por tanto, los médicos que aconsejen a las familias sobre esta decisión deberían explicar los posibles beneficios y riesgos potenciales de forma objetiva y asegurarse de que los progenitores comprenden que se trata de un procedimiento electivo. En última instancia, los progenitores deberían decidir si la circuncisión es lo mejor para su hijo, sopesando la información médica en el contexto de sus propias creencias y prácticas religiosas, éticas y culturales.

Con independencia de si el recién nacido se circuncida o no, se debería instruir a los progenitores sobre los cuidados del pene al alta de la hospitalización neonatal. El pene circuncidado debería lavarse suavemente a diario con jabón y agua. En la cicatrización normal, el glande puede tener un color crudo o amarillento durante 7-10 días. Se puede utilizar gasa con vaselina para cubrir el área y debería cambiarse después de cada micción y defecación hasta la cicatrización del glande.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

113.5 Vínculo entre el lactante y sus progenitores

Neera K. Goyal

Véase también el capítulo 21.

El desarrollo de los neonatos normales depende en parte de una serie de respuestas afectivas que se intercambian entre la madre y su recién nacido y que los unen psicológica y fisiológicamente. El apoyo emocional de una familia cariñosa facilita y refuerza este vínculo. El proceso de unión puede ser importante para que algunas madres proporcionen cuidados amorosos durante el periodo neonatal y durante toda la infancia. La fuerza de este vínculo es tan grande que da fuerzas a la madre y al padre para realizar sacrificios inusuales en el cuidado diario del lactante, para atenderle noche tras noche, para alimentarlo durante las 24 h del día, atenderle cuando llora, etc. Estos sacrificios continúan durante muchos años, ya que los progenitores dedican gran parte de su vida a sus hijos.

El vínculo se inicia antes del nacimiento con la planificación y confirmación del embarazo y con la aceptación del desarrollo del feto como individuo, empezando habitualmente por un hecho incomparable como es la sensación de los movimientos fetales. Después del parto, y durante las semanas siguientes, el contacto sensitivo (visual, auditivo, olfatorio) y físico entre la madre y el niño desencadena diversas interacciones mutuamente reconfortantes y placenteras, como cuando la madre toca las extremidades y la cara del niño con las yemas de sus dedos, lo toma en brazos o acaricia su espalda. El tacto con las mejillas del niño despierta una respuesta de giro hacia la cara de la madre o hacia el pecho, frotando el pezón con los labios y la lengua, lo que constituye un potente estímulo para la secreción de prolactina. El estado inicial de alerta tranquila del niño proporciona una buena oportunidad para el contacto ocular, que es muy importante para estimular los sentimientos amorosos y posesivos de muchos padres hacia sus hijos. El llanto del niño despierta una respuesta maternal de tocarle y de hablarle con una voz suave, tranquilizadora y de tono más alto.

El contacto inicial entre la madre y el niño debe establecerse en el paritorio, y durante las primeras horas deben proporcionarse oportunidades para ampliar este contacto íntimo y establecer la lactancia. Un vínculo maternofilial anormal o tardío debido a prematuridad, enfermedades maternas o del niño, malformaciones o estrés familiar, puede poner en peligro el desarrollo del niño y la capacidad de la madre para cuidarlo. Han de diseñarse políticas hospitalarias que estimulen este contacto maternofilial. Las habitaciones compartidas con espacio para la cuna, el cuidado por parte de los progenitores y el tratamiento centrado en la familia aumentan las oportunidades para mejorar la interacción entre los progenitores y el recién nacido.

HABITACIONES COMPARTIDAS Y LACTANCIA MATERNA

En el capítulo 56 se aborda con detalle el tema de la lactancia materna y artificial.

Existen numerosas pruebas que demuestran los beneficios de la lactancia materna, tanto para el lactante como para la madre. Una práctica hospitalaria importante para fomentar una lactancia materna satisfactoria consiste en que el recién nacido y la madre compartan la misma habitación. Por tanto, debería fomentarse que los recién nacidos a término sanos permanezcan de forma continua en la habitación de la madre siempre que sea posible. Para reducir el riesgo de **síndrome de muerte súbita del lactante**, los recién nacidos deberían colocarse para dormir en decúbito supino en una cuna, preferiblemente de plástico transparente para permitir una visibilidad y cuidados fáciles. Todos los cuidados profesionales deberían administrarse al recién nacido en la cuna, incluida la exploración física, los cambios de ropa, la medición de la temperatura y otros procedimientos que, si se realizasen en otro lugar, supondrían que hubiese un punto común de contacto y, posiblemente, proporcionarían una vía de infección cruzada. La ropa del lactante y de la cama debe ser mínima, solo la suficiente que se requiera para la comodidad del lactante; la temperatura de la habitación debería mantenerse a alrededor de 22-26 °C.

Otras prácticas que estimulan una lactancia materna satisfactoria son la educación y el estímulo prenatal, el contacto maternofilial inmediato después del parto con succión, una alimentación a demanda, la inclusión de la pareja de la madre en la educación prenatal sobre la lactancia materna y el apoyo de mujeres experimentadas. Es razonable que el niño mame al menos 5 minutos de cada pecho, con lo que puede obtener la mayor parte del contenido existente a la vez que estimula el aumento de la secreción láctea. Más tarde puede ampliarse el tiempo de cada toma en función de la comodidad y el deseo de la madre y del hijo. Una madre confiada y relajada, apoyada por un entorno domiciliario y hospitalario estimulante, tiene muchas probabilidades de llevar a cabo una buena lactancia. La iniciativa Hospital Amigo de los Niños (Baby-Friendly Hospital Initiative) supone un esfuerzo global (apoyado por la OMS y el Fondo de la ONU para la Infancia [UNICEF]) para promover la lactancia materna, y recomienda diez pasos para que esta sea satisfactoria (tabla 113.5). Cuando estas prácticas se instauran de forma conjunta, pueden mejorar múltiples resultados, como el inicio de la lactancia, la duración de la lactancia materna exclusiva y la duración de la lactancia materna global. Sin embargo, En Estados Unidos, la amplia mayoría de los recién nacidos aún no nacen en hospitales Amigos de los Niños que hayan implementado los 10 pasos. Educar a las madres durante el embarazo y enseñarlas a realizar la lactancia materna son las estrategias más aplicadas, mientras que establecer unas políticas por escrito sobre la lactancia materna, la restricción del acceso a la leche artificial y establecer grupos de apoyo de la lactancia materna después del alta son de las más difíciles de implementar.

Fármacos y lactancia materna

Lo ideal sería que los fármacos de cualquier tipo se evitasen en las mujeres lactantes, a menos que se prescriban para problemas médicos específicos.

Tabla 113.5 Diez pasos para una lactancia materna exitosa

Las instituciones que ofrezcan servicios de maternidad y cuidados para el recién nacido deben cumplir lo siguiente:

1. Tener por escrito un protocolo de lactancia materna que sea comunicado, de manera rutinaria, al personal sanitario y los pacientes, cumplir con las restricciones de la OMS sobre comercialización de sustitutos de la leche materna y establecer una monitorización continua y sistemas de manejo de datos
2. Garantizar que el personal tiene conocimientos, competencia y habilidades suficientes para apoyar la lactancia materna
3. Comentar la importancia y el manejo de la lactancia materna con las mujeres embarazadas y sus familias
4. Facilitar el contacto piel con piel inmediato e ininterrumpido y ayudar a comenzar la lactancia materna lo antes posible tras el parto
5. Ayudar a que las madres inicien y mantengan la lactancia materna y a que resuelvan las dificultades habituales
6. No ofrecer a los neonatos alimentos sólidos ni líquidos distintos a la leche materna, a menos que sea por indicación médica.
7. Permitir que la madre y el recién nacido permanezcan juntos las 24 h (habitación compartida)
8. Ayudar a las madres a reconocer y responder a los indicios de que sus lactantes quieren mamar
9. Aconsejar a las madres sobre el uso y riesgos de los biberones, tetinas y chupetes
10. Coordinar el alta para garantizar un acceso oportuno a un apoyo y cuidados continuos

Adaptada de la guía: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Ginebra, 2017, Organización Mundial de la Salud.

A muchas madres se les aconseja que interrumpan la lactancia materna o que eviten tomar fármacos esenciales debido al miedo sobre los efectos adversos en los lactantes. Sin embargo, esta estrategia puede ser inadecuada en muchos casos, pues solo una pequeña proporción de fármacos están contraindicados durante la lactancia materna. Cuando se sopesan los riesgos y beneficios, los profesionales sanitarios deberían tener en cuenta los siguientes factores para comentarlos con la familia: necesidad materna de la medicación, posibles efectos sobre la lactancia, cantidad de excreción en la leche materna, cantidad de absorción oral por el lactante al tomar leche materna, posibles efectos adversos sobre el lactante, proporción de tomas que incluyen lactancia materna y edad del lactante. Aunque en las ediciones previas de este libro se trató de enumerar los fármacos con posibilidad de ser usados durante la lactancia y de describir su potencial de dañar al lactante, las revisiones de este texto ya no siguen el ritmo de la información rápidamente cambiante disponible en internet, los estudios publicados y las nuevas aprobaciones de fármacos. Para obtener una información actualizada sobre la concentración de fármacos en la leche materna y el suero del lactante, los posibles efectos adversos sobre la salud del lactante y las recomendaciones de posibles alternativas farmacológicas, se remite a los profesionales a LactMed (http://toxnet.nlm.nih.gov).

El consumo de drogas ilegales, así como el consumo o abuso de sustancias legales es frecuente en las mujeres estadounidenses en edad fértil. Más del 5% de las mujeres embarazadas refieren un consumo activo de drogas ilegales, más del 9% un consumo de alcohol y más del 15% refiere fumar cigarrillos. El consumo de varias drogas también es frecuente. En las madres que quieran recurrir a la lactancia materna y que tengan antecedentes actuales o previos de consumo de drogas ilegales o de consumo o abuso de drogas legales, los profesionales sanitarios deberían sopesar de forma cuidadosa y concienzuda los beneficios documentados de la leche y la lactancia maternas frente a los riesgos asociados con la sustancia a la que el lactante pueda estar expuesto durante la lactancia. La mayoría de las drogas ilegales se encuentran en la leche materna con grados variables de biodisponibilidad y la lactancia materna suele estar contraindicada (tabla 113.6). Sin embargo, se debería recomendar a las madres con trastornos por consumo de sustancias que recurran a la lactancia materna en las siguientes circunstancias: compromiso establecido con un tratamiento para el abuso de sustancias (p. ej., tratamiento de mantenimiento con metadona o buprenorfina) que incluya asesoramiento y apoyo social; abstinencia del consumo de la droga durante 90 días previos al parto, con negatividad de los análisis toxicológicos de la orina materna en el momento del parto, salvo para las sustancias prescritas, capacidad demostrada de mantener la sobriedad en un entorno ambulatorio, así como compromiso y cumplimiento con la asistencia.

Tabla 113.6 Efectos adversos de diversos fármacos y drogas en los lactantes

CONTRAINDICADOS	Aspirina (salicilatos)
Anfetaminas	Atropina
Fármacos antineoplásicos	Bloqueantes β-adrenérgicos
Bromocriptina	Benzodiazepinas
Cloranfenicol	Píldoras anticonceptivas
Clozapina	Bromuros
Cocaína	Cáscara sagrada
Ciclofosfamida	Codeína
Doxorubicina	Dicumarol
Éxtasis (MDMA)	Dihidrotaquisterol
Ergotamínicos	Domperidona
Sales de oro	Estrógenos
Heroína	Hidrocodona
Inmunosupresores	Litio
Metanfetamina	Marihuana
Fenciclidina (PCP)	Metoclopramida
Radiofármacos	Meperidina
Tiouracilo	Oxicodona
USO CON PRECAUCIÓN	Fenobarbital*
Alcohol	Primidona
Amiodarona	Reserpina
Antraquinonas (laxantes)	Salicilazosulfapiridina (sulfasalazina)

*Vigilar la aparición de sedación.

Contraindicaciones para la lactancia materna

Las contraindicaciones médicas a la lactancia materna en EE.UU. son la galactosemia, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la fenilcetonuria. Entre las enfermedades maternas que contraindican la lactancia están la infección por el virus linfotrópico T humano tipos 1 y 2, la tuberculosis activa (hasta que reciban tratamiento apropiado durante 2 semanas o más y no se consideren contagiosos), la infección de la mama por virus del herpes, el consumo o la dependencia de ciertas drogas ilegales, así como el tratamiento materno con algunos compuestos radiactivos (tabla 113.7). Debido a que en Estados Unidos se dispone de agua potable y de leche artificial asequible, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den lactancia materna a sus hijos con independencia de la carga viral y del tratamiento antirretroviral maternos. Sin embargo, en los países con recursos limitados, donde la diarrea y la neumonía son causas significativas de mortalidad infantil, la lactancia materna puede no estar contraindicada en las madres VIH-positivas que reciban tratamiento antirretroviral. La leche humana donada, y en particular la adquirida en línea, puede estar contaminada por potenciales patógenos. Esta contaminación preocupa mucho menos en el caso de la leche humana pasteurizada obtenida a partir de bancos de leche.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 113.7 Resumen de microorganismos infecciosos detectados en la leche materna y enfermedades del recién nacido

MICROORGANISMO INFECCIOSO	¿SE DETECTA EN LA LECHE MATERNA?	¿HAY ALGÚN CASO DESCRITO DE ENFERMEDAD EN EL NEONATO POR LACTANCIA MATERNA?	¿ES LA INFECCIÓN MATERNA UNA CONTRAINDICACIÓN PARA LA LACTANCIA?
BACTERIAS			
Mastitis/*Staphylococcus aureus*	Sí	No	No, a menos que haya un absceso mamario presente
Mycobacterium tuberculosis:			
Enfermedad activa	Sí	No	Sí, por diseminación aérea o mastitis tuberculosa
Resultado positivo de la prueba cutánea con derivado proteico purificado, resultados negativos en la radiografía de tórax	No	No	No
Escherichia coli, otros bacilos gramnegativos	Sí, almacenada	Sí, almacenada	—
Estreptococos del grupo B	Sí	Sí	No*
Listeria monocytogenes	Sí	Sí	No*
Coxiella burnetii	Sí	Sí	No*
Sífilis	No	No	No†
VIRUS			
VIH	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
Citomegalovirus:			
Lactante a término	Sí	Sí	No
Lactante prematuro	Sí	Sí	Evaluar individualmente
Virus de la hepatitis B	Sí, antígeno de superficie	No	No, países desarrollados‡
Virus de la hepatitis C	Sí	No	No§
Virus de la hepatitis E	Sí	No	No
Virus linfotrópico T humano (HTLV)-1	Sí	Sí	Sí, países desarrollados
HTLV-2	Sí	Incierto	Sí, países desarrollados
Virus herpes simple	Sí	Sí	No, a menos que haya vesículas presentes en las mamas
Rubéola			
Tipo salvaje	Sí	Sí, infrecuente	No
Vacunación	Sí	No	No
Virus varicela-zóster	Sí	No	No, cubriendo las lesiones activas¶
Virus de Epstein-Barr	Sí	No	No
Virus herpes humano (VHH)-6	No	No	No
VHH-7	Sí	No	No
Virus del Nilo occidental	Posible	Posible	Desconocido
Virus Zika	Sí	No	No
PARÁSITOS			
Toxoplasma gondii	Sí	Sí, un caso	No

*Siempre que la madre y el niño tomen los antibióticos adecuados.
†Tratar a la madre y al niño en caso de enfermedad activa.
‡Vacunación e inmunoglobulina al nacer.
§Siempre y cuando la madre sea seronegativa para el VIH. Debe advertirse a las madres que existe un riesgo teórico de transmisión del virus de la hepatitis C a través de la leche materna, aunque no se haya demostrado.
¶Tratar adecuadamente la varicela o administrar la profilaxis al recién nacido.
Adaptada de Jones CA: Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk, *J Paediatr Child Health* 37:576-582, 2001.

Capítulo 114

Embarazos de alto riesgo

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

La asistencia de los embarazos de alto riesgo debería coordinarse con un especialista en medicina maternofetal experimentado.

Por lo general, los embarazos de alto riesgo son aquellos que aumentan las probabilidades de complicaciones maternas, aborto, muerte fetal, parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado (CIR), dificultad en la transición cardiopulmonar o metabólica al nacer, enfermedad fetal o neonatal, malformaciones congénitas, discapacidad intelectual y otras minusvalías (tabla 114.1). No existe una definición exhaustiva aceptada de lo que constituye un *embarazo de alto riesgo*, por lo que no pueden ofrecerse unos datos epidemiológicos específicos de incidencia/prevalencia. Algunos factores, como la ingestión de un fármaco teratogénico en el primer trimestre, presentan una relación causal con el riesgo, mientras que otros, como el polihidramnios, son asociaciones que ponen sobre aviso al clínico para determinar la etiología y evitar los riesgos inherentes relacionados con un exceso de líquido amniótico. Aunque la valoración del riesgo anteparto es importante para reducir la morbimortalidad perinatal, algunos embarazos se hacen de riesgo solo durante la dilatación y el expulsivo: por tanto, es esencial la vigilancia cuidadosa durante todo el parto.

Es importante identificar los embarazos de alto riesgo, no solo porque constituye el primer paso para la prevención, sino también porque, si el médico conoce la situación específica en una etapa precoz del embarazo, puede adoptar medidas cruciales que permitan disminuir los riesgos para el feto y el neonato.

FACTORES GENÉTICOS

Las anomalías cromosómicas, las malformaciones congénitas, los errores congénitos del metabolismo, el retraso cognitivo o cualquier enfermedad familiar en parientes consanguíneos aumentan el riesgo de que el recién nacido presente el mismo cuadro. Se debe interrogar de forma específica sobre cualquier enfermedad que afecte a uno o varios parientes consanguíneos, ya que muchos padres solo reconocen las manifestaciones clínicas obvias de las enfermedades genéticas. Se debe mantener un alto índice de sospecha ante la posibilidad de trastornos autosómicos recesivos en la descendencia de parejas que tengan un parentesco estrecho (es decir, consanguinidad).

FACTORES MATERNOS

Los hijos de madres que han recibido una atención prenatal correcta y que tienen 20-30 años son los que presentan la mortalidad neonatal más baja. Los embarazos de las adolescentes y los de las mujeres mayores de 40 años, sobre todo si son primíparas, conllevan un riesgo mayor de CIR, sufrimiento fetal, preeclampsia y muerte intrauterina. La edad avanzada de la madre aumenta el riesgo de malformaciones fetales cromosómicas y no cromosómicas (fig. 114.1).

Las enfermedades maternas (tabla 114.2), los embarazos múltiples (sobre todo los de gemelos monocoriónicos), las infecciones (tabla 114.3) y algunos fármacos (v. cap. 115.4) aumentan los riesgos para el feto. El uso de técnicas de reproducción asistida (p. ej., estimulación de la ovulación, fecundación in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoide) incrementa el riesgo de prematuridad, mortalidad perinatal, morbilidad del recién nacido, nacimientos de bajo y muy bajo peso, trastornos por impronta y parálisis cerebral. Estos riesgos se deben en su mayor parte al aumento de *gestaciones múltiples* con dichas tecnologías y a la asociación con la *prematuridad*. Los riesgos de *malformaciones congénitas* también están aumentados con las técnicas de reproducción asistida, en parte por los efectos epigenéticos sobre la expresión génica.

Los **partos prematuros** son frecuentes en los embarazos de alto riesgo (v. cap. 117). Entre los factores que se asocian a la prematuridad (v. tabla 114.1) se incluyen los embarazos múltiples, así como los marcadores biológicos, como el acortamiento del cuello uterino, la infección genital, la presencia de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales, la α-fetoproteína (AFP) sérica y la rotura prematura de membranas (RPM). Esta última se produce en el 3% de todos los embarazos en Estados Unidos y es una de las primeras causas identificables de prematuridad.

La presencia de **polihidramnios** o de **oligohidramnios** indica que el embarazo es de alto riesgo. El volumen de líquido amniótico es variable durante el embarazo y aumenta de forma progresiva desde la semana 10.ª hasta la 30.ª de gestación. En promedio, el volumen suele ser menor de 10 ml a las 8 semanas y aumenta a 630 ml y 770 ml a las 22 y 28 semanas, respectivamente. Después de las 30 semanas, el ritmo de aumento se frena y el volumen se mantiene bastante constante hasta las 36-38 semanas de gestación, tras lo que se produce una disminución progresiva, con un volumen de 515 ml en promedio a las 41 semanas de gestación. El polihidramnios complica el 1-3% de los embarazos y el oligohidramnios el 1-5%; aunque la verdadera

Tabla 114.1	Factores asociados a embarazo de alto riesgo
ECONÓMICOS	Pobreza Desempleo Carencia de seguro de enfermedad, seguro sanitario insuficiente Dificultad de acceso a la atención prenatal
CULTURALES Y DE COMPORTAMIENTO	Escaso nivel educativo Actitudes inadecuadas hacia la atención sanitaria Asistencia prenatal inadecuada o ausente Tabaquismo, alcohol, drogadicción Edad inferior a 20 años o superior a 40 Madre soltera Intervalo breve entre embarazos (<18 meses) Carencia de grupo de apoyo (esposo, familia, religión) Estrés (físico, psicológico) Raza negra (las tasas de nacimiento prematuro son un 48% superiores a las de otras mujeres)
BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS	Hijos previos prematuros o con bajo peso al nacer Peso bajo para la talla Escasa ganancia de peso durante el embarazo Talla baja Nutrición insuficiente Consanguinidad Efectos intergeneracionales Bajo peso de la madre al nacer Obesidad materna Enfermedades hereditarias (errores congénitos del metabolismo)
REPRODUCTIVOS	Cesárea anterior Infertilidad previa Concepción mediante técnicas de reproducción asistida Gestación prolongada (>40 semanas) Trabajo de parto prolongado Hijo anterior con parálisis cerebral, discapacidad intelectual, traumatismo obstétrico o malformación congénita Presentación anómala (nalgas) Gestaciones múltiples Rotura prematura de membranas Infecciones (sistémicas, amnióticas, extraamnióticas, del cuello uterino) Preeclampsia o eclampsia Metrorragia (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa) Paridad (0 o más de 5 partos previos) Alteraciones del útero o del cuello uterino Enfermedades fetales Crecimiento fetal anómalo Trabajo de parto prematuro idiopático Prematuridad iatrogénica Valores séricos de α-fetoproteína materna altos o bajos
MÉDICOS	Diabetes mellitus Hipertensión Cardiopatía congénita Enfermedad autoinmune Drepanocitosis Cirugía/traumatismo intercurrente Infección de transmisión sexual Estados de hipercoagulabilidad de la madre Exposición a fármacos Infección TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple)

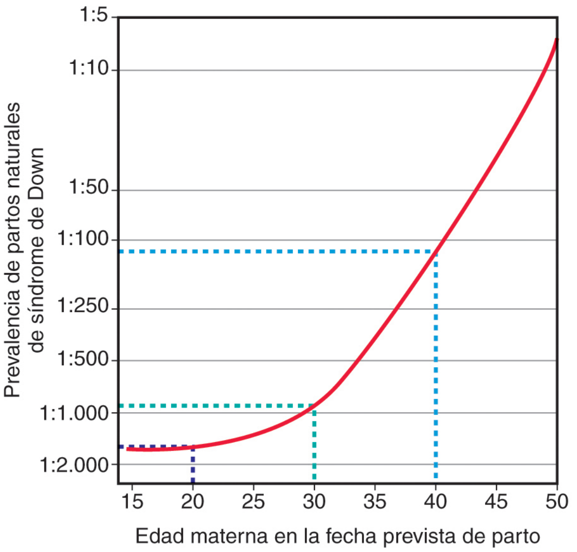

Fig. 114.1 Prevalencia de parto natural de síndrome de Down en función de la edad de la madre. *(De Wald NJ, Leck I:* Antenatal and neonatal screening, *ed 2, Oxford, 2000, Oxford University Press.)*

incidencia de trastornos del líquido amniótico no puede determinarse por la falta de un diagnóstico uniforme. Los criterios ecográficos para estos diagnósticos se basan en el *índice del líquido amniótico* (ILA), o en la *máxima columna vertical* (MCV). El ILA se calcula midiendo la dimensión vertical de las columnas de líquido amniótico en cuatro cuadrantes y proporcionando la suma de estos valores. Un índice >24 cm sugiere polihidramnios y uno <5 cm, oligohidramnios. El método de la MCV describe la columna de líquido más profunda identificada. Un valor de 2-8 cm se considera normal.

El polihidramnios se asocia a parto prematuro, desprendimiento prematuro de placenta, diabetes materna, múltiples malformaciones congénitas, aneuploidía, alteraciones neuromusculares fetales u obstrucción del tracto gastrointestinal que afecta a la reabsorción del líquido amniótico deglutido normalmente por el feto (tabla 114.4). El aumento de la diuresis fetal, como en el síndrome nefrótico, o la formación de edema, como en la anasarca fetal, también se relacionan con el exceso de líquido amniótico. La ecografía demuestra una mayor cantidad de líquido alrededor del feto y permite detectar malformaciones fetales, anasarca, derrames pleurales o ascitis. El polihidramnios **idiopático** es la causa más frecuente y afecta a alrededor del 40% de los pacientes. Alrededor del 25% de estos casos presentarán alguna anomalía en el periodo posnatal. Por lo demás, alrededor del 33% de los casos detectados en la etapa prenatal tienen una anomalía asociada, y el 25% se relacionan con la diabetes materna. El polihidramnios grave y sintomático puede tratarse con repetidas amniocentesis de evacuación. El tratamiento está indicado en caso de dificultad respiratoria aguda materna, amenaza de parto prematuro o para dar tiempo a la administración de corticoides para facilitar la maduración pulmonar fetal.

Tabla 114.2 Enfermedades maternas que afectan al feto o al recién nacido

ENFERMEDAD	EFECTO(S)	MECANISMO(S)
Autoanticuerpos contra los receptores del folato	Defectos del tubo neural	Bloqueo de la captación celular de folato
Bocio endémico	Hipotiroidismo	Déficit de yodo
Cardiopatía cianótica	CIR	Aporte de oxígeno fetal bajo
Colestasis	Parto prematuro, muerte fetal intrauterina	Desconocido, posiblemente arritmia fetal inducida por ácidos biliares
Diabetes mellitus:		
Grave	Restricción del crecimiento	Vasculopatías, insuficiencia placentaria
Leve	PEEG, hipoglucemia	Hiperglucemia fetal: produce hiperinsulinemia; la insulina promueve el crecimiento
Distrofia miotónica	Distrofia miotónica neonatal, contracturas congénitas, insuficiencia respiratoria	Anticipación genética
Drepanocitosis	Parto prematuro, CIR, mortinato	Insuficiencia placentaria por drepanocitosis materna, que produce hipoxia fetal
Drogadicción	CIR, síndrome de abstinencia neonatal	Efecto directo de la droga más nutrición deficiente
Encefalitis por anticuerpos NMDAR	Displasia cortical	Anticuerpos transplacentarios
Enfermedad de Graves	Tirotoxicosis neonatal transitoria	Paso transplacentario de anticuerpo IgG estimulante del tiroides
Fenilcetonuria	Microcefalia, retraso	Valores elevados de fenilalanina fetal
Herpes gestacional (no infeccioso)	Exantema ampolloso, muerte fetal intrauterina	Autoanticuerpo similar al del pénfigo ampolloso
Hiperparatiroidismo	Hipocalcemia neonatal	El calcio materno pasa al feto y suprime la glándula paratiroides fetal
Hipertensión	CIR, muerte fetal intrauterina	Insuficiencia placentaria, hipoxia fetal
Lupus eritematoso sistémico	Bloqueo cardiaco congénito, exantema, anemia, trombocitopenia, neutropenia	Anticuerpos dirigidos contra el corazón fetal, eritrocitos y leucocitos, y plaquetas
Melanoma maligno	Tumor fetal o de la placenta	Metástasis placentaria
Miastenia grave	Miastenia neonatal transitoria	El anticuerpo IgG contra el receptor de la acetilcolina atraviesa la placenta
Neoplasia del cuello uterino	Rotura prematura de membranas, parto prematuro	Asociado a resección electroquirúrgica con asa o a conización
Neutropenia o trombocitopenia isoinmunitarias	Neutropenia o trombocitopenia	Los anticuerpos específicos contra los neutrófilos o las plaquetas del recién nacido cruzan la placenta cuando la madre está sensibilizada
Nutrición insuficiente	CIR, resistencia a la insulina en la edad adulta	Reducción de los nutrientes del feto, programación nutricional
Obesidad	PEEG o CIR, hipoglucemia	Desconocido, similitudes con la diabetes
Preeclampsia, eclampsia	CIR, trombocitopenia, neutropenia, muerte fetal	Insuficiencia uteroplacentaria, hipoxia fetal, vasoconstricción

Tabla 114.2 Enfermedades maternas que afectan al feto o al recién nacido *(cont.)*

ENFERMEDAD	EFECTO(S)	MECANISMO(S)
Púrpura trombocitopénica idiopática	Trombocitopenia	Paso a través de la placenta de anticuerpos plaquetarios maternos inespecíficos
Sensibilización Rh o de otros grupos sanguíneos	Anemia fetal, hipoalbuminemia, anasarca, ictericia neonatal	La IgG atraviesa la placenta y se dirige contra las células fetales con antígenos
Técnicas de reproducción asistida	Síndromes de Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel y Angelman	Trastornos de la impronta
Trasplante renal	CIR	Insuficiencia uteroplacentaria

CIR, crecimiento intrauterino retardado; IgG, inmunoglobulina G; NMDAR, anticuerpo contra el receptor de *N*-metil-d-aspartato; PEEG, peso elevado para la edad gestacional.

Tabla 114.3 Infecciones maternas que afectan al feto o al recién nacido

INFECCIÓN	MODO(S) DE TRANSMISIÓN	CONSECUENCIAS NEONATALES
BACTERIAS		
Estreptococo del grupo B	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
Escherichia coli	Cervical ascendente	Sepsis, neumonía
Listeria monocytogenes	Transplacentario	Sepsis, neumonía
Mycoplasma hominis	Cervical ascendente	Neumonía
Chlamydia trachomatis	Canal del parto	Conjuntivitis, neumonía
Sífilis	Transplacentario, canal del parto	Sífilis congénita
Neisseria gonorrhoeae	Canal del parto	Oftalmía (conjuntivitis), sepsis, meningitis
Mycobacterium tuberculosis	Transplacentario	Prematuridad, muerte fetal, tuberculosis congénita
VIRUS		
Rubéola	Transplacentario	Rubéola congénita
Citomegalovirus	Transplacentario, leche materna (rara)	Citomegalovirus congénito o asintomático
VIH	Transplacentario, canal del parto, leche materna	Síndrome de inmunodeficiencia congénita o adquirida
Hepatitis B	Canal del parto, transplacentario, leche materna	Hepatitis neonatal, estado de portador crónico del antígeno de superficie de la hepatitis B
Hepatitis C	Transplacentario y canal del parto	Raramente hepatitis neonatal, estado de portador crónico posible ~5%
Herpes simple tipo 2 o 1	Exposición intraparto	Virus herpes simple neonatal Encefalitis neonatal, viremia diseminada o infección cutánea
Varicela-zóster	Transplacentario:	
	Precoz	Anomalías congénitas
	Tardío	Varicela neonatal
Parvovirus	Transplacentario	Anemia fetal, anasarca
Coxsackie B	Fecal-oral	Miocarditis, meningitis, hepatitis
Sarampión	Transplacentario	Aborto, sarampión fetal
Del Nilo occidental	Transplacentario (raro) Posible perinatal	Incierto, posible exantema, encefalitis
Zika	Transplacentario	Microcefalia congénita, calcificaciones intracraneales, anomalías cerebrales, lesiones retinianas
Chikungunya	Transplacentario (raro), perinatal	Encefalitis neonatal
Dengue	Transplacentario, perinatal	Síntomas similares a sepsis neonatal
PARÁSITOS		
Toxoplasmosis	Transplacentario	Toxoplasmosis congénita
Paludismo	Transplacentario	Aborto, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado
HONGOS		
Candida	Cervical, ascendente	Sepsis, neumonía, exantema

El **oligohidramnios** se asocia a malformaciones congénitas, CIR, malformaciones renales, vesicales o uretrales graves, y a fármacos que interfieren en la diuresis fetal (v. tabla 114.4). El oligohidramnios se hace más evidente a partir de las 16-20 semanas de gestación, cuando la orina fetal se convierte en la principal fuente de líquido amniótico. La RPM es una causa frecuente de oligohidramnios y debe descartarse si este está presente, sobre todo si se ha visto en la ecografía fetal una vejiga y unos riñones de tamaño normal. El oligohidramnios provoca deformaciones fetales por compresión, como sufrimiento fetal/mortinato por compresión del cordón umbilical, pie equinovaro, manos en forma de pala y aplanamiento del puente nasal. La complicación más grave del oligohidramnios crónico es la **hipoplasia pulmonar**, sobre todo si está presente durante la etapa canalicular de desarrollo del pulmón fetal, que se produce entre las 16 y las 24 semanas de gestación. El riesgo de compresión del cordón umbilical durante el trabajo de parto y el periodo expulsivo es mayor en los embarazos complicados con oligohidramnios y puede aminorarse mediante la infusión de suero salino en el líquido amniótico a través de un catéter de presión intrauterina transcervical, que ha demostrado reducir la necesidad de cesárea y mejora las puntuaciones del índice Apgar.

Una gestación debería considerarse de alto riesgo cuando el útero es demasiado grande o excesivamente pequeño. Un útero grande para la fase del embarazo calculada hace pensar en la existencia de un embarazo múltiple, polihidramnios o un feto excesivamente grande. Un útero de un tamaño inapropiadamente pequeño sugiere oligohidramnios o un crecimiento fetal escaso.

El **modo del parto** se ve influido por una interrelación compleja entre factores maternofetales. El parto vaginal espontáneo siempre es la opción preferida cuando no hay contraindicaciones. El parto vaginal instrumental con ventosa o fórceps es una alternativa segura a la cesárea en pacientes seleccionadas de forma adecuada. La tasa absoluta de lesiones neonatales significativas por estos procedimientos es baja, con cifras de 1/650-850 para la **hemorragia intracraneal** y de 1/220-385 para las **complicaciones neurológicas.** En algunas de estas lesiones es más probable que la lesión esté asociada más con la *indicación* para el parto vaginal instrumental que con el propio procedimiento y tal vez no se hubiese evitado con una cesárea.

La **cesárea** está indicada para una gran variedad de circunstancias. Los lactantes nacidos por cesárea presentan problemas que suelen estar relacionados con la circunstancia obstétrica desfavorable que hizo necesaria la intervención. En los embarazos normales a término, en ausencia de signos de sufrimiento fetal, el parto por cesárea tiene mayor riesgo que el vaginal. Incluso cuando se tienen en cuenta la edad gestacional, las malformaciones, el peso al nacer y las gestaciones múltiples, los lactantes nacidos a partir de las 34 semanas de gestación por cesárea programada tienen el doble de mortalidad que los nacidos por parto vaginal programado, aunque al final se requiriese una cesárea. También son 1,4 veces más propensos a requerir su ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y 1,8 veces más propensos a requerir soporte respiratorio durante más de 30 minutos después del parto. Los lactantes nacidos por cesárea también tienen un riesgo mayor de **hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**. Una cesárea programada debería diferirse hasta las 39 semanas de gestación como mínimo, suponiendo que no hay una indicación para el parto antes.

La anestesia obstétrica es un componente vital de la asistencia en la sala de dilatación y el paritorio. La forma más frecuente de anestesia en esta población de pacientes es *regional* (es decir, epidural o raquídea). Desde el punto de vista fetal/neonatal, la complicación más importante que se observa con este procedimiento es la hipotensión materna aguda, que puede alterar de forma significativa la perfusión uteroplacentaria. Las anomalías de la frecuencia cardiaca fetal son frecuentes en esta circunstancia y en raras ocasiones requieren una cesárea urgente si no responden a las medidas estándares de reanimación intrauterina. La *analgesia con opioides* se utiliza en ocasiones en las mujeres que no son candidatas para la anestesia regional. Es mejor evitar esta forma de analgesia a medida que se acerca el parto, para minimizar el riesgo de depresión neonatal. Con este fin, cuando el uso de opioides es necesario, es mejor prescribir regímenes que tengan una semivida muy corta. Es esencial que el equipo pediátrico esté presente en el parto de las mujeres que reciban analgesia con opioides. Además, se debe alertar a los pediatras del tipo específico de opioide utilizado, porque todos estos fármacos cruzan la placenta y tienen una farmacocinética neonatal variable. Algunos de los regímenes habituales que se utilizan y su respectiva semivida neonatal se enumeran en el boletín de práctica sobre anestesia obstétrica del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) que se cita en la bibliografía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 114.4 Enfermedades asociadas a trastornos del volumen del líquido amniótico

OLIGOHIDRAMNIOS
Perdidas de líquido amniótico/rotura de membranas
Crecimiento intrauterino retardado
Malformaciones fetales (sobre todo anomalías GU)
Transfusión entre gemelos (donante)
Síndrome de acinesia fetal
Síndrome de abdomen en ciruela pasa
Hipoplasia pulmonar
Amnios nudoso
Indometacina
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina
POLIHIDRAMNIOS
Malformaciones congénitas
Malformaciones del SNC
Fístula traqueoesofágica
Atresia intestinal
Espina bífida
Labio leporino o paladar hendido
Malformación adenomatoide quística del pulmón
Hernia diafragmática
Síndromes
Acondroplasia
Klippel-Feil
Trisomía 18
Trisomía 21
TORCH*
Anasarca fetal
Múltiples anomalías congénitas
Bartter
Otros
Diabetes mellitus
Transfusión entre gemelos (receptor)
Anemia fetal
Insuficiencia cardiaca fetal
Enfermedad renal poliúrica (síndrome nefrótico congénito)
Enfermedades neuromusculares
Anasarca de origen no inmune
Quilotórax
Teratoma
Idiopático

*Toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple.
GU, genitourinario; SNC, sistema nervioso central.

Capítulo 115
El feto

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Las objetivos principales de la medicina fetal son: 1) la valoración del crecimiento y la madurez fetales, 2) la evaluación del bienestar o del sufrimiento del feto, 3) la valoración de los efectos de las enfermedades maternas sobre el feto, 4) la evaluación de los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto y 5) la identificación y, cuando es posible, el tratamiento de las enfermedades y anomalías fetales.

Una de las herramientas más importantes de las que se utilizan para evaluar el bienestar fetal es la ecografía (ECO), que es segura y razonablemente precisa. Entre las indicaciones de la ECO prenatal están el cálculo de la edad gestacional (fechas inciertas, discordancia entre el tamaño del útero y las fechas o sospecha de retraso del crecimiento), la determinación del volumen de líquido amniótico, el cálculo del peso y del crecimiento fetales, la localización de la placenta y el número y la posición de los fetos, y la detección de malformaciones congénitas. La RM fetal es un método de imagen más avanzado que se considera seguro para el feto y el recién nacido. Se utiliza para el diagnóstico más avanzado y la planificación del tratamiento (fig. 115.1).

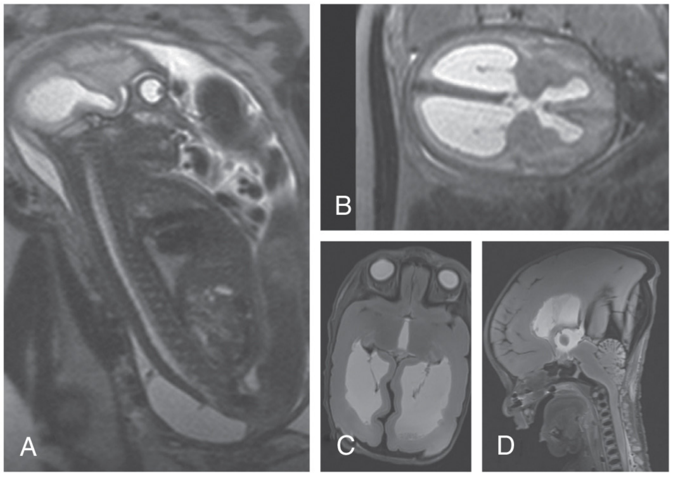

Fig. 115.1 RM de patología fetal. **A,** Feto con un mielomeningocele a las 30 semanas de gestación. **B,** Ventriculomegalia en el mismo feto de **A. C,** La RM también se puede utilizar para el estudio post mortem, en este caso, en un feto de 33 semanas, que muestra ventriculomegalia con focos heterotópicos en las paredes ventriculares. **D,** Malformación de Chiari II del tronco del encéfalo. *(Por cortesía de Filip Claus, Aalst, Belgium.)*

115.1 Crecimiento y madurez fetales

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

El **crecimiento fetal** se puede evaluar mediante ECO ya a las 6-8 semanas de gestación por la medición de la longitud craneocaudal. La edad gestacional se puede determinar con precisión durante la primera mitad de la gestación; sin embargo, la evaluación en el primer trimestre mediante la medición de la longitud craneocaudal es el método más eficaz para determinar la edad gestacional. En el segundo trimestre y posteriormente se utiliza una combinación de parámetros biométricos (diámetro biparietal, perímetro cefálico y abdominal, longitud de la diáfisis femoral) para evaluar la edad gestacional y el crecimiento (fig. 115.2). Si se realiza una única exploración ecográfica, la mayor parte de la información se obtiene cuando la ecografía se hace entre las semanas 18 y 20, ya que se puede valorar tanto la edad gestacional como la anatomía fetal. Las ecografías seriadas se realizan en presencia de factores de riesgo de **crecimiento intrauterino retardado (CIR)**. Se han identificado dos patrones de CIR: CIR *simétrico*, que suele estar presente en una etapa precoz del embarazo, y CIR *asimétrico*, que suele producirse más adelante en la gestación. La definición más aceptada de CIR en Estados Unidos es un **peso fetal estimado (PFE)** menor que el percentil 10 (fig. 115.3). Algunos aspectos del crecimiento y del desarrollo fetales humanos se resumen en el capítulo 20.

La **madurez y la determinación de la edad fetales** suelen evaluarse por la fecha de la última regla (FUR), la edad gestacional derivada de las técnicas de reproducción asistida (TRA) o las evaluaciones ecográficas. La determinación de la edad fetal mediante la FUR supone que se recuerda con precisión el primer día de la FUR, un ciclo menstrual de 28 días de duración y una ovulación que tuvo lugar el 14.° día del ciclo, lo que situaría la **fecha prevista de parto (FPP)** 280 días tras la FUR. Las imprecisiones de cualquiera de estos parámetros pueden dar lugar a una asignación incorrecta de la edad gestacional si se utiliza la FUR para la determinación de la edad fetal. La determinación de la edad fetal mediante las TRA es el método más preciso para asignar la edad gestacional. En este caso, la FPP se asigna 266 días después de la concepción (cuando el óvulo es fecundado por el espermatozoide). Cuando se utiliza la ECO para la determinación de la edad fetal, la evaluación más precisa de la edad gestacional se obtiene mediante la medición con ECO en el primer trimestre (≤13 6/7 semanas) de la longitud craneocaudal, que tiene una precisión de 5-7 días. En cambio, la determinación de la edad fetal con ECO en el segundo trimestre tiene una precisión de 10-14 días y en el tercero, de tan solo 21-30 días. La determinación de la edad fetal en un embarazo es crucial para decidir cuándo debería tener lugar el parto si el crecimiento es apropiado durante la gestación, y cuándo deberían realizarse pruebas e intervenciones. Se debería utilizar la determinación de la edad gestacional más precoz durante todo el embarazo, a menos que las metodologías empleadas más adelante en la gestación sean significativamente diferentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.2 Sufrimiento fetal

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

El feto puede verse comprometido durante el periodo previo al parto o durante el propio parto. Puede ser asintomático en el periodo prenatal, pero suele sospecharse porque la madre percibe una disminución de los movimientos fetales. La **vigilancia fetal antes del parto** está justificada en todas las mujeres que tengan mayor riesgo de muerte fetal, como aquellas con antecedentes de fetos muertos, crecimiento intrauterino retardado (CIR), oligohidramnios o polihidramnios, embarazo múltiple, sensibilización Rh, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus u otras enfermedades maternas crónicas, disminución de los movimientos fetales, parto prematuro, rotura prematura de membranas (RPM) y embarazo postérmino. La causa más frecuente de sufrimiento fetal prenatal es la insuficiencia uteroplacentaria, la cual puede manifestarse clínicamente por CIR, hipoxia fetal, aumento de la resistencia vascular en los vasos sanguíneos del feto (figs. 115.4 y 115.5) y, en los casos graves, por una acidosis mixta metabólica (láctica) y respiratoria. El objetivo de la vigilancia fetal prenatal es identificar al feto con riesgo de muerte intrauterina, de modo que se puedan aplicar las intervenciones apro-

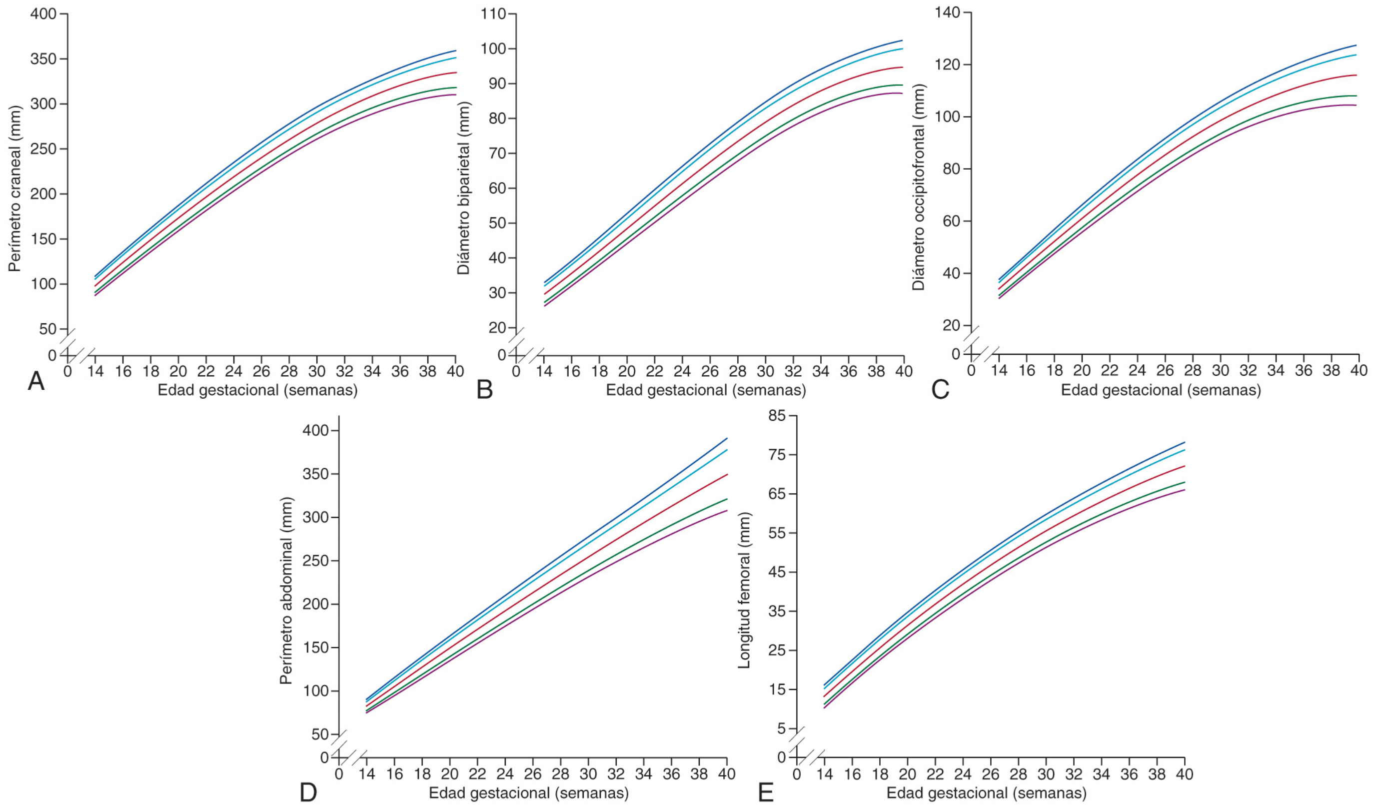

Fig. 115.2 Mediciones fetales: Curvas suavizadas de los percentiles 3, 10, 50, 90 y 100. **A,** Perímetro cefálico fetal; **B,** diámetro biparietal fetal; **C,** diámetro occipitofrontal fetal; **D,** perímetro abdominal fetal, y **E,** longitud femoral fetal medida mediante ecografía según la edad gestacional. *(De Papageorghiou AT, Ohyma EO, Altman DG, et al: International standards for fetal growth based on serial US measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project,* Lancet 384:869-878, 2014, *Fig 3.)*

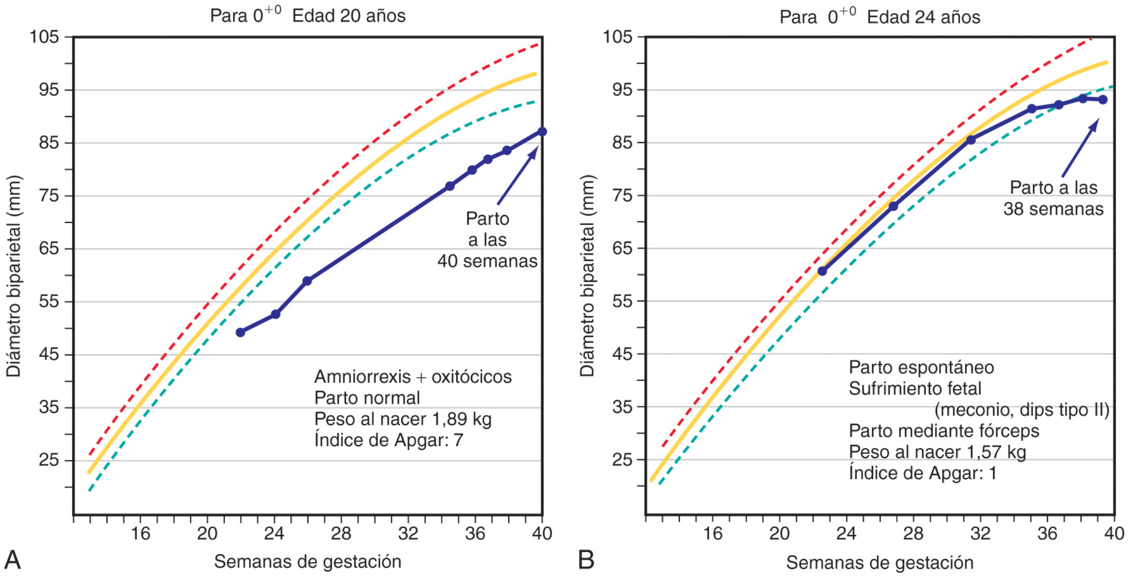

Fig. 115.3 **A,** Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento de «perfil bajo» en un embarazo y parto sin complicaciones. El niño lloró al minuto y no presentó hipoglucemia. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. **B,** Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento con «aplanamiento tardío». La madre tenía una historia típica de preeclampsia y el neonato tuvo sufrimiento fetal intraparto, un índice de Apgar bajo e hipoglucemia posnatal. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. *(De Campbell S: Fetal growth,* Clin Obstet Gynecol *1:41-65, 1974.)*

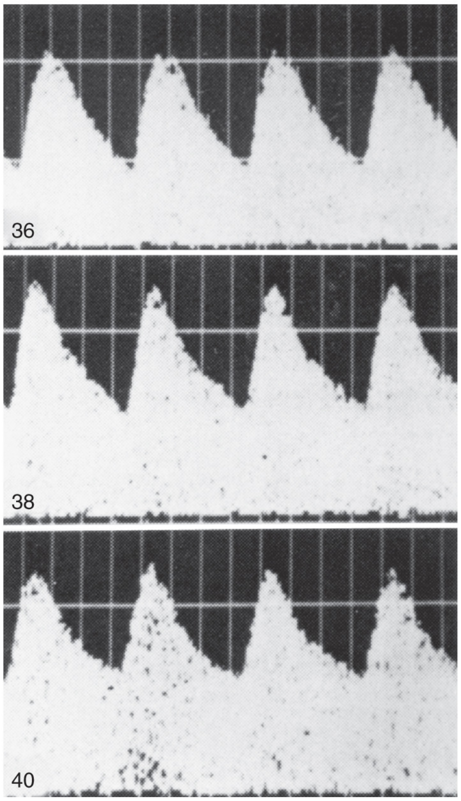

Fig. 115.4 **Doppler normal en estudios secuenciales de las ondas de velocidad del flujo en la arteria umbilical del feto de un embarazo normal.** Obsérvese el flujo sistólico máximo con un flujo cardiaco menor pero constante durante la diástole. La relación entre sístole y diástole puede medirse, y en los embarazos normales es inferior a 3 a partir de la semana 30 de gestación. Los números indican la semana de gestación. *(De Trudinger B: Doppler US assessment of blood flow. En Creasy RK, Resnik R, editors:* Maternal-fetal medicine: principles and practice, *ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.)*

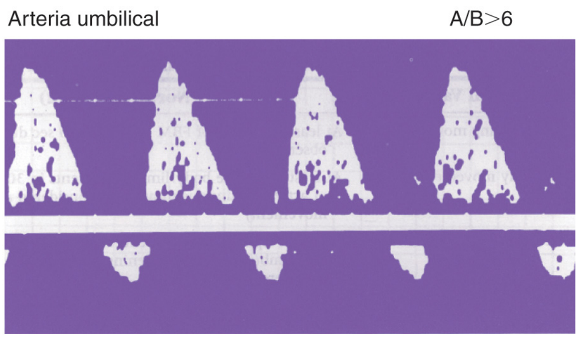

Fig. 115.5 Doppler anormal de la arteria umbilical en el que el componente diastólico muestra un flujo reverso. Este hallazgo aparece en la hipoxia intrauterina grave y en el crecimiento intrauterino retardado. *(De Trudinger B: Doppler US assessment of blood flow. En Creasy RK, Resnik R, editors:* Maternal-fetal medicine: principles and practice, *ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.)*

piadas (parto frente a optimización del estado médico materno subyacente) a fin de permitir el nacimiento de un niño vivo y sano. En la tabla 115.1 se enumeran los métodos para valorar el bienestar fetal.

Los métodos no invasivos más frecuentes son la cardiotocografía en reposo **(CTGR)** y el perfil biofísico **(PBF)**. La CTGR registra la presencia de aceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal **(FCF)** en respuesta a los movimientos del feto. Una CTGR reactiva (normal) muestra dos aceleraciones de la FCF de al menos 15 lpm por encima del valor basal y de 15 segundos de duración durante 20 minutos de monitorización. Una CTGR arreactiva sugiere un posible compromiso fetal y obliga a realizar un estudio más detallado mediante un PBF. Aunque la CTGR tiene una tasa baja de falsos negativos, su tasa de falsos positivos es elevada, lo que suele remediarse mediante el PBF. El PBF completo evalúa la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono, la CTGR y el volumen de líquido amniótico. Combina de forma eficaz los indicadores agudos y crónicos de bienestar fetal, lo que mejora el valor predictivo de un resultado anormal (tabla 115.2). Cada observación recibe 2 o 0 puntos. Una puntuación total de 8-10 es tranquilizadora; un resultado de 6 es ambiguo y se debe repetir la prueba a las 12-24 horas; y un resultado de 4 o menos puntos obliga a una evaluación inmediata y a considerar la inducción del parto. El PBF tiene un valor predictivo negativo aceptable. En el PBF modificado se combina el cálculo ecográfico del volumen de líquido amniótico (índice de líquido amniótico) y la CTGR. Cuando los resultados de ambos son normales, es poco probable que haya sufrimiento

Tabla 115.1 Diagnóstico y evaluación del feto

MÉTODO	COMENTARIOS E INDICACIONES
PRUEBAS DE IMAGEN	
Ecografía (tiempo real)	Biometría (crecimiento), detección de malformaciones, número de fetos, sitios de calcificación Perfil biofísico Volumen de líquido amniótico, anasarca
Ecografía (Doppler)	Velocimetría (velocidad del flujo sanguíneo) Detección del aumento de las resistencias vasculares en la arteria umbilical secundario a insuficiencia placentaria Detección de anemia fetal (Doppler de la ACM)
RM	Definición de lesiones antes de la cirugía fetal Mejor delineación de la anatomía del SNC fetal
ANÁLISIS DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO	
Amniocentesis	Cariotipo o microarrays (citogenética), análisis bioquímico de enzimas, diagnóstico genético molecular del ADN o determinación de α-fetoproteína Cultivo bacteriano, antígenos de patógenos o detección de genoma (PCR)
Cordocentesis (muestras de sangre umbilical por vía percutánea)	Detección de grupo sanguíneo, anemia, hemoglobinopatías, trombocitopenia, policitemia, acidosis, hipoxia, respuesta de anticuerpos IgM a la infección Cariotipo rápido con diagnóstico genético molecular del ADN Tratamiento fetal (v. tabla 115.2)
ANÁLISIS DE TEJIDO FETAL	
Biopsia de vellosidades coriónicas	Análisis citogenético y molecular del ADN, análisis enzimático
ADN fetal circulante	Análisis genético molecular no invasivo del ADN, como análisis de microarrays y número de cromosomas (método de cribado)
α-FETOPROTEÍNA SÉRICA MATERNA	
Elevada	Gemelos, defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida), atresia intestinal, hepatitis, nefrosis, muerte fetal, edad de gestación incorrecta
Disminuida	Trisomías, aneuploidía
CUELLO UTERINO MATERNO	
Fibronectina fetal	Indica un posible riesgo de parto prematuro
Longitud del cuello uterino transvaginal	Una longitud corta sugiere un posible riesgo de parto prematuro
Cultivo bacteriano	Identifica el riesgo de infección neonatal (estreptococos del grupo B, *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis*)
Líquido amniótico	Determinación de rotura prematura de membranas (RPM)
MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA PRENATAL	
Cardiotocografía de reposo	Sufrimiento fetal, hipoxia
Perfil biofísico y perfil biofísico modificado	Sufrimiento fetal, hipoxia
Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal intraparto	V. fig. 115.6

Tabla 115.2 Puntuación del perfil biofísico: técnica e interpretación

VARIABLE BIOFÍSICA	PUNTUACIÓN NORMAL (2)	PUNTUACIÓN ANORMAL (0)
Movimientos de respiración fetal (MRF)	Al menos 1 episodio de MRF de no menos de 30 segundos de duración en un periodo de observación de 30 minutos	MRF ausentes o ningún episodio ≥30 segundos en 30 minutos
Movimiento corporal manifiesto	Al menos 3 movimientos discretos del cuerpo/extremidades en 30 minutos (los episodios de movimiento activo continuo se consideran como un solo movimiento)	Dos episodios o menos de movimiento del cuerpo/extremidades en 30 minutos
Tono fetal	Al menos 1 episodio de extensión activa con recuperación de la flexión de uno o más miembros o del tronco La abertura y cierre de la mano se considera un signo de tono normal	Extensión lenta con recuperación de flexión parcial, o movimiento de la extremidad en extensión completa, o ausencia de movimiento fetal con la mano fetal en desviación total o parcial
Frecuencia cardiaca fetal (FCF) reactiva	Al menos 2 episodios de aceleración de la FCF de ≥15 lpm de al menos 15 segundos de duración asociados a movimiento fetal en 30 minutos	Menos de 2 episodios de aceleración de la FCF o aceleración <15 lpm en 30 minutos
Volumen cuantitativo del líquido amniótico (LA)*	Al menos 1 bolsa de LA que mide por lo menos 2 cm en dos planos perpendiculares	Ausencia de bolsas de LA o una bolsa <2 cm en dos planos perpendiculares

*Parecería razonable modificar los criterios para la disminución de líquido amniótico desde <1 cm a <2 cm. La ecografía se utiliza para la evaluación biofísica fetal.
De Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors: *Maternal-fetal medicine: principles and practice*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.

fetal. Una disminución, ausencia o inversión de la velocidad de flujo diastólico en la aorta fetal o en la arteria umbilical en la eco-Doppler son signos de compromiso fetal progresivo (v. fig. 115.5 y tabla 115.1). Las ondas de la vena umbilical y del conducto venoso también se utilizan para evaluar el grado de compromiso fetal. En los fetos de riesgo más alto de muerte intrauterina suelen encontrarse anomalías combinadas, como retraso del crecimiento, oligohidramnios, velocidad del flujo sanguíneo diastólico en la arteria umbilical medida con Doppler reverso y un PBF bajo.

El sufrimiento fetal *durante el trabajo de parto* puede detectarse monitorizando la FCF, la presión uterina y con determinaciones del pH en la sangre del cuero cabelludo del feto (fig. 115.6). La **monitorización continua de la frecuencia cardiaca fetal** detecta los patrones cardiacos anormales mediante

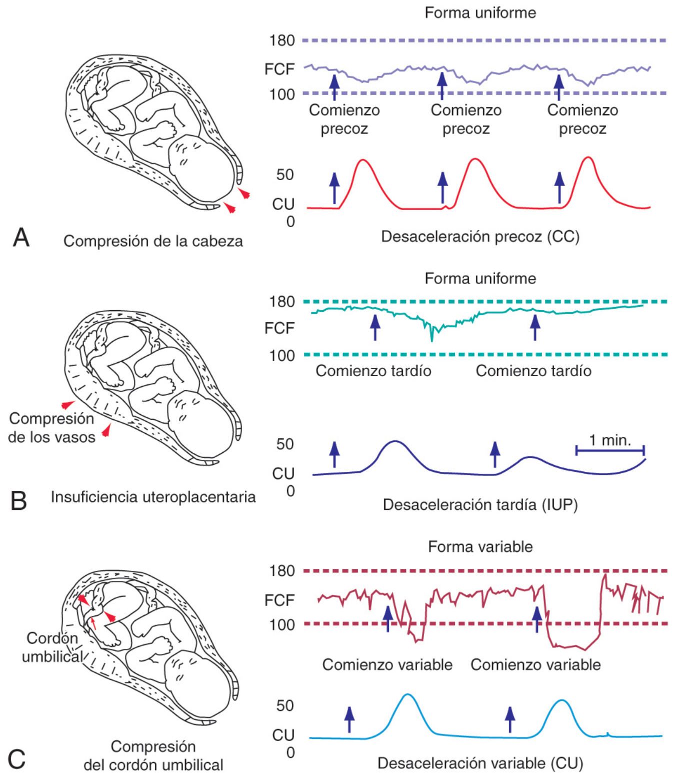

Fig. 115.6 Patrones de las desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardiaca fetal (FCF). **A,** Trazado que muestra una desaceleración precoz que se produce durante el punto máximo de la contracción uterina y que se debe a la presión que recibe la cabeza fetal. **B,** Trazado que muestra una desaceleración tardía debida a insuficiencia uteroplacentaria. **C,** Trazado que muestra una desaceleración variable secundaria a compresión del cordón umbilical. Las *flechas* señalan la relación temporal entre el comienzo de los cambios de la FCF y las contracciones uterinas. *(De Hon EH:* An atlas of fetal heart rate patterns, *New Haven, CT, 1968, Harty Press.)*

instrumentos que traducen la FCF latido a latido a partir de la señal del electrocardiograma fetal. Las señales proceden de un electrodo colocado en la zona de presentación fetal, de un transductor ecográfico colocado en la pared abdominal de la madre para detectar las ondas ultrasónicas continuas que se reflejan a partir de las contracciones cardiacas o de un fonotransductor sobre el abdomen de la madre. Las contracciones uterinas se registran con un catéter de presión intrauterina o con un tocotransductor externo aplicado a la pared abdominal de la madre sobre el útero. Los patrones de FCF muestran diversas características y algunas de ellas sugieren sufrimiento fetal. La FCF basal se determina durante 10 minutos en los que no haya aceleraciones ni desaceleraciones. Durante la gestación, la FCF basal normal disminuye progresivamente desde unos 155 lpm al comienzo del embarazo hasta 135 lpm a término. El rango normal durante el embarazo es de 110-160 lpm. La **taquicardia** (>160 lpm) se asocia a hipoxia fetal precoz, fiebre materna, hipertiroidismo materno, administración de β-simpaticomiméticos o atropina a la madre, anemia fetal y algunas arritmias fetales. Las arritmias no suelen aparecer en las cardiopatías congénitas y pueden desaparecer de forma espontánea al nacer. La **bradicardia fetal** (<110 lpm) puede ser normal (p. ej., 105-110 lpm), pero puede asociarse a hipoxia fetal, paso transplacentario de anestésicos locales y de antagonistas β-adrenérgicos y, en ocasiones, a bloqueo cardiaco con o sin cardiopatía congénita.

En condiciones normales, la FCF basal es variable, debido a la estimulación opuesta de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático fetales. La **variabilidad** se clasifica de la manera siguiente: *ausencia de variabilidad,* si la amplitud del cambio es indetectable; variabilidad *mínima*, si el intervalo de amplitud es ≤5 lpm; variabilidad *moderada*, si el intervalo de amplitud es de 6-25 lpm y variabilidad *notable*, si el intervalo es >25 lpm. Esta variabilidad puede disminuir o desaparecer con la hipoxemia fetal o debido al paso transplacentario de fármacos, como la atropina, el diazepam, la prometacina, el sulfato de magnesio y la mayoría de los sedantes y opiáceos. La prematuridad, el estadio del sueño y la taquicardia fetal también pueden reducir la variabilidad latido a latido.

Tabla 115.3	Características de las desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF)

DESACELERACIÓN TARDÍA
- Descenso *gradual*, normalmente simétrico y visualmente evidente, y regreso de la FCF asociado a una contracción uterina
- Un descenso *gradual* de la FCF se define como una duración ≥30 segundos desde el inicio al punto más bajo de la FCF
- El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración
- La desaceleración está retrasada cronológicamente, de modo que el punto más bajo de la desaceleración aparece después del punto máximo de la contracción
- En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración ocurren tras el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente

DESACELERACIÓN PRECOZ
- Descenso *gradual*, normalmente simétrico y visualmente evidente, y regreso de la FCF asociado a una contracción uterina
- Un descenso *gradual* de la FCF se define como una duración ≥30 segundos desde el inicio al punto más bajo de la FCF
- El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración
- El punto más bajo de la desaceleración se produce al mismo tiempo que el punto máximo de la contracción
- En la mayoría de los casos, el inicio, el punto más bajo y la recuperación de la desaceleración coinciden con el inicio, el punto máximo y la finalización de la contracción, respectivamente

DESACELERACIÓN VARIABLE
- Descenso *brusco*, visualmente evidente de la FCF
- Un descenso *brusco* de la FCF se define como una duración <30 segundos desde el inicio de la desaceleración hasta el inicio del punto más bajo de la FCF
- El descenso en la FCF se calcula desde el inicio hasta el punto más bajo de la desaceleración
- El descenso de la FCF es ≥15 lpm, se mantiene ≥15 segundos y dura <2 minutos
- Cuando las desaceleraciones variables se asocian a contracciones uterinas, su comienzo, su profundidad y su duración varían con las contracciones uterinas sucesivas

De Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol* 112:661-666, 2008.

También se pueden observar aceleraciones o desaceleraciones de la FCF en respuesta a las contracciones uterinas o independientes de ellas (v. fig. 115.6). Una **aceleración** es un incremento brusco de la FCF ≥15 lpm durante ≥15 segundos. La presencia de aceleraciones o de una variabilidad moderada predice de un modo fiable la ausencia de acidemia metabólica fetal. Sin embargo, su ausencia no predice con garantías una acidemia o una hipoxemia fetal. Las **desaceleraciones precoces** son una respuesta vagal fisiológica a las contracciones uterinas, que producen compresión de la cabeza del feto, y corresponden a un patrón repetitivo de enlentecimiento y recuperación gradual de la FCF que coincide con las contracciones uterinas (tabla 115.3). Las **desaceleraciones variables** se asocian con la compresión del cordón umbilical y se caracterizan por un patrón en forma de V o de U, de inicio y resolución abruptos y que se pueden producir con o sin contracción uterina.

Las **desaceleraciones tardías** se asocian a hipoxemia fetal, se caracterizan por un inicio después de que la contracción uterina esté bien establecida y persisten durante el intervalo que sigue a la contracción. El patrón de desaceleración tardía suele asociarse a hipotensión materna o a una actividad uterina excesiva, pero también puede deberse a cualquier factor materno, placentario, del cordón umbilical o del feto que limite la oxigenación eficaz de este. La relevancia de las desaceleraciones tardías varía según el contexto clínico subyacente. Es más probable que se asocien con una hipoxemia/acidemia fetal verdadera cuando son recurrentes y se producen junto con una disminución o ausencia de la variabilidad. Las desaceleraciones tardías representan una respuesta compensadora mediada por quimiorreceptores a la hipoxemia fetal. La disminución transitoria de la FCF sirve para aumentar la precarga ventricular durante la máxima hipoxemia (es decir, en la cresta de una contracción uterina). Si la acidemia fetal progresa, las desaceleraciones

Tabla 115.4 Sistema de interpretación en tres escalones de la frecuencia cardiaca fetal (FCF)

CATEGORÍA I

Los trazados de la FCF de la categoría I abarcan los siguientes:
- Frecuencia de base: 110-160 lpm
- Variabilidad de la FCF de base: moderada
- Desaceleraciones tardías o variables: ausentes
- Desaceleraciones precoces: presentes o ausentes
- Aceleraciones: presentes o ausentes

CATEGORÍA II

Los trazados de la FCF de la categoría II abarcan todos los trazados de la FCF que no estén encuadrados en las categorías I o III. Los trazados de la categoría II pueden suponer un porcentaje considerable de los observados en la práctica clínica. Algunos ejemplos de trazados de FCF de la categoría II abarcan los siguientes:

Frecuencia de base
- Bradicardia no acompañada de ausencia de variabilidad de base
- Taquicardia

Variabilidad de la FCF de base
- Variabilidad de base mínima
- Ausencia de variabilidad de base no acompañada de desaceleraciones recurrentes
- Variabilidad de base notable

Aceleraciones
- Ausencia de aceleraciones inducidas tras la estimulación fetal

Desaceleraciones periódicas o episódicas
- Desaceleraciones variables recurrentes acompañadas de una variabilidad de base mínima o moderada
- Desaceleración prolongada, ≥2 minutos pero <10 minutos
- Desaceleraciones tardías recurrentes con una variabilidad de base moderada
- Desaceleraciones variables con otras características, como retorno lento al valor de base, «excesos» y «hombros»

CATEGORÍA III

Los trazados de la FCF de la categoría III abarcan los siguientes:
- Ausencia de variabilidad de la FCF de base

o

Cualquiera de las siguientes:
- Desaceleraciones tardías recurrentes
- Desaceleraciones variables recurrentes
- Bradicardia
- Patrón sinusoidal

Adaptada de Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, et al: The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines, *Obstet Gynecol* 112:661-666, 2008.

tardías pueden atenuarse o desaparecer, lo que indica una depresión hipóxica profunda de la función miocárdica. Está indicada la finalización rápida del parto si las desaceleraciones tardías no responden a oxigenoterapia, hidratación, interrupción de la estimulación del trabajo de parto y a cambios de posición. Alrededor del 10-15% de los fetos tienen unas desaceleraciones *terminales* (justo antes del parto) de la FCF, que suelen ser benignas si duran menos de 10 minutos.

Un panel de expertos ha elaborado un sistema de tres escalones para interpretar los trazados de la FCF (tabla 115.4). Los **trazados de categoría I** son normales y son fuertes predictores un estado ácido-básico normal del feto en el momento de su observación. Los **trazados de categoría II** no pronostican un estado fetal anormal, pero hay evidencia insuficiente para encuadrarlos en la categoría I o III, por lo que está justificada una evaluación adicional, con vigilancia y reevaluación. Los **trazados de categoría III** son anormales y pronostican un estado ácido-básico anormal del feto en el momento de la observación. Requieren una evaluación inmediata y la instauración de medidas para resolver de inmediato la anomalía de la FCF, como ya se ha descrito para las desaceleraciones tardías.

Las muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas durante el parto permiten determinar el estado ácido-básico del feto. Aunque se desconocen los valores exactos del pH en la sangre del cordón que definen un estado de acidemia significativa, un pH menor de 7 en la arteria umbilical se ha asociado a una mayor necesidad de reanimación y a una incidencia más alta de complicaciones respiratorias, gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Sin embargo, en muchos casos, aunque se detecte un pH bajo, los recién nacidos serán neurológicamente normales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.3 Enfermedades maternas y feto

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Véase una lista de enfermedades infecciosas maternas frecuentes que afectan al feto y al recién nacido en la tabla 114.3.

Casi todas las infecciones maternas que se acompañan de manifestaciones sistémicas graves pueden provocar abortos, muertes fetales o partos prematuros. Se desconoce si estas consecuencias se deben a la infección del feto o a la enfermedad de la madre. Otro factor importante que debe tenerse en cuenta al tratar las enfermedades infecciosas en el embarazo es el momento en el que se producen. Por lo general, las infecciones que tienen lugar en etapas más precoces de la gestación (primer o segundo trimestre) son más propensas a causar un aborto o problemas con la organogénesis, como las anomalías de la migración neural que se observan en los recién nacidos con infecciones congénitas por CMV.

El **citomegalovirus** (CMV) es la infección congénita más frecuente y afecta al 0,2-2,2% de todos los recién nacidos (v. cap. 282). La transmisión perinatal se puede producir en cualquier momento durante el embarazo; sin embargo, las secuelas más devastadoras se producen con la infección en el primer trimestre. Después de la primoinfección, el 12-18% de los recién nacidos tendrán signos y síntomas al nacer y hasta el 25% pueden desarrollar complicaciones a largo plazo. La complicación más frecuente es la **hipoacusia congénita.** Los lactantes con una afectación grave tienen una mortalidad asociada del 30% y el 65-80% de los supervivientes desarrollan una morbilidad neurológica grave. Una madre con antecedentes de CMV puede sufrir una reactivación de la enfermedad o puede infectarse con una cepa distinta del virus y transmitir la infección al feto. En la actualidad no hay tratamientos prenatales bien estudiados ni validados dirigidos a disminuir la gravedad de la enfermedad o a evitar la infección congénita en el contexto de la primoinfección materna por el CMV. Los datos preliminares de algunos estudios han sido prometedores, con fármacos como el valganciclovir y la globulina hiperinmune específica del CMV, pero no se dispone de datos de confirmación. Por este motivo, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) no recomienda el tratamiento prenatal de la infección congénita por CMV fuera de un protocolo de investigación establecido.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS (v. tabla 114.2)

La **diabetes materna** aumenta el riesgo de que el recién nacido presente hipoglucemia, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria y otros problemas respiratorios, dificultades para la alimentación, policitemia, macrosomía, retraso del crecimiento, disfunción miocárdica, ictericia y malformaciones congénitas (v. 127.1). Hay un riesgo más alto de insuficiencia uteroplacentaria, polihidramnios y muerte fetal en las madres diabéticas mal controladas. La **preeclampsia-eclampsia**, la **hipertensión arterial crónica** y la **enfermedad renal crónica** dan lugar a CIR, prematuridad y muerte fetal, y la causa probable es una disminución de la perfusión uteroplacentaria.

El **hipotiroidismo** o el **hipertiroidismo** maternos no controlados provocan infertilidad relativa, aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal. El hipotiroidismo en una mujer embarazada (aunque sea leve o asintomático) puede afectar al desarrollo neurológico del niño, sobre todo si el recién nacido tiene hipotiroidismo congénito.

Las **enfermedades inmunitarias** de la madre, como la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la enfermedad de Graves, todas ellas mediadas por autoanticuerpos IgG que cruzan la placenta, suelen producir enfermedad transitoria en el recién nacido. Los autoanticuerpos maternos frente al receptor del folato se asocian con defectos del tubo neural (**DTN**), mientras que la sensibilización inmunológica materna frente a antígenos fetales puede asociarse a hepatitis aloinmune neonatal y trombocitopenia aloinmune neonatal (**TAIN**).

Las enfermedades metabólicas no tratadas, como la **fenilcetonuria** materna, provocan abortos, malformaciones cardiacas congénitas y lesiones del encéfalo de los fetos heterocigóticos no fenilcetonúricos. Las mujeres con una fenilcetonuria bien controlada antes de la concepción pueden evitar estas complicaciones y tener un recién nacido sano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.4 Exposición a fármacos y teratógenos

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Cuando un lactante o un niño tiene una malformación congénita o presenta un retraso del desarrollo, los progenitores suelen autoculparse erróneamente y atribuyen los problemas del niño a eventos que sucedieron durante el embarazo. Debido a que durante muchos embarazos se producen infecciones benignas y suelen tomarse varios fármacos no teratogénicos, el pediatra debe evaluar las supuestas infecciones virales y los fármacos ingeridos para ayudar a los progenitores a comprender la malformación congénita de su hijo. Las causas de alrededor del 40% de las malformaciones congénitas se desconocen. Aunque solo se ha identificado un número relativamente pequeño de agentes que son teratogénicos en el ser humano, se siguen identificando nuevos agentes. Un recurso excelente de internet es **Reprotox** (reprotox.org), que proporciona resúmenes exhaustivos y actualizados con frecuencia sobre fármacos y otros agentes potencialmente teratogénicos en el embarazo. De forma global, solo el 10% de las anomalías se deben a teratógenos identificables (v. cap. 128). El momento de la exposición con más probabilidades de causar lesiones suele ser durante la organogénesis en los primeros 60 días de gestación. Los agentes específicos producen lesiones predecibles. Algunos agentes tienen un efecto dosis o *umbral*, por debajo del cual no se producen alteraciones del crecimiento, de la función o de la estructura. Ciertas variantes genéticas, como la presencia de enzimas específicas, pueden metabolizar un agente benigno en una forma teratogénica más tóxica (p. ej., la conversión de la difenilhidantoína en su epóxido). En muchas circunstancias, puede que el mismo agente y la misma dosis no produzcan siempre la lesión.

Una reducción de la actividad enzimática de la vía de metilación del folato, sobre todo la formación de 5-metiltetrahidrofolato, puede causar DTN u otras malformaciones congénitas. La mutación termolábil habitual de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa puede ser una de las enzimas responsables. La suplementación de folato en todas las mujeres embarazadas (por enriquecimiento directo de los cereales, que es obligatorio en Estados Unidos) y con comprimidos orales de ácido fólico tomados durante la organogénesis puede superar este defecto enzimático genético, lo que reduce la incidencia de DTN y, quizá, de otras malformaciones congénitas.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense clasifica los fármacos en 5 categorías de riesgo para el embarazo. Los fármacos de la **categoría A** no plantean riesgo según la evidencia obtenida en estudios controlados en seres humanos. Para los **fármacos de categoría B**, o bien no se ha demostrado un riesgo en estudios animales, pero no se han realizado estudios adecuados en seres humanos, *o bien* se ha demostrado un cierto riesgo en estudios animales, pero estos resultados no se han confirmado en estudios en seres humanos. Para los **fármacos de categoría C**, o bien se ha demostrado un riesgo claro en estudios animales, pero no se han realizado estudios adecuados en seres humanos, *o bien* no se dispone de datos de estudios en animales o en seres humanos. La **categoría D** incluye fármacos con un cierto riesgo, pero con un beneficio que puede superar dicho riesgo para la enfermedad potencialmente mortal que se está tratando, como la estreptomicina para la tuberculosis. La **categoría X** corresponde a los fármacos que están contraindicados en el embarazo en función de evidencia en animales y en seres humanos y para los que el riesgo supera a los beneficios.

El uso de fármacos o productos de fitoterapia durante el embarazo puede ser nocivo para el feto. El consumo de medicamentos durante el embarazo es frecuente. La media de fármacos consumidos durante el embarazo es de cuatro, además de las vitaminas y el hierro. Casi el 40% de las mujeres embarazadas toma un fármaco cuya seguridad para el consumo humano durante el embarazo no ha sido establecida (riesgo de categoría C). Además, muchas mujeres se exponen a toxinas potenciales, como son determinadas sustancias químicas profesionales, medioambientales o domésticas, como disolventes, pesticidas y productos capilares. Los efectos de los fármacos administrados a la madre varían considerablemente en función, sobre todo, del momento de la gestación en que se administren y del genotipo fetal para las enzimas que metabolizan los fármacos.

La ingestión materna de teratógenos durante el periodo de organogénesis produce **abortos** o **malformaciones congénitas**. Los fármacos que se toman más tarde, en especial en las últimas semanas del embarazo o durante el trabajo de parto, suelen afectar a la función de órganos o sistemas enzimáticos específicos y, por lo general, más al recién nacido que al feto (tablas 115.5 y 115.6). Los efectos de los fármacos pueden manifestarse inmediatamente en el paritorio, en el periodo neonatal o retrasarse aún más. La adminis-

Tabla 115.5 Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido

FÁRMACO	EFECTO SOBRE EL FETO
Alcohol	Cardiopatía congénita, anomalías del SNC y las extremidades, CIR, retrasos del desarrollo, déficit de atención, autismo
Aminopterina	Aborto, malformaciones
Anfetaminas	Cardiopatía congénita, CIR, abstinencia
Azatioprina	Aborto
Bifenilos policlorados	Descoloración, engrosamiento de la piel, descamación, PBN, acné, retrasos del desarrollo
Biopsia de vellosidades coriónicas	Probablemente sin efectos, posible reducción de las extremidades
Busulfán	Hipodesarrollo, opacidades corneales, paladar hendido, hipoplasia de ovarios, tiroides y paratiroides
Carbamazepina	Espina bífida, posible retraso del neurodesarrollo
Carbimazol	Defectos del cuero cabelludo, atresia de coanas, atresia esofágica, retraso del desarrollo
Ciclofosfamida	Malformaciones múltiples
Cloroquina	Sordera
Cocaína/crack	Microcefalia, PBN, CIR, trastornos del comportamiento
Danazol	Virilización
Difenilhidantoína	Anomalías congénitas, CIR, neuroblastoma, hemorragias (déficit de vitamina K)
Estatinas	CIR, defectos de las extremidades, VACTERAL
Estilbestrol (dietilestilbestrol [DES])	Adenocarcinoma vaginal en la adolescencia
Estreptomicina	Sordera
17α-etinil testosterona	Masculinización del feto femenino

Tabla 115.5 Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos sobre la función del feto y el recién nacido *(cont.)*

FÁRMACO	EFECTO SOBRE EL FETO
Hipertermia	Espina bífida
IECA y antagonistas del receptor de la angiotensina	Oligohidramnios, CIR, insuficiencia renal, síndrome Potter-like
Infliximab	Posible aumento del riesgo de enfermedad en el lactante asociada a vacuna de virus vivos; neutropenia
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Incremento pequeño del riesgo de anomalías congénitas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Isotretinoína	Anomalías faciales-auditivas, cardiopatías, anomalías del SNC
Litio	Anomalía de Ebstein, macrosomía
Lopinavir-ritonavir	Disfunción suprarrenal transitoria
6-mercaptopurina	Aborto
Metil mercurio	Enfermedad de Minamata, microcefalia, sordera, ceguera, retraso mental
Metiltestosterona	Masculinización del feto femenino
Misoprostol	Artrogriposis, neuropatías craneales (síndrome de Möbius), equinovaro
Mofetil micofenolato	Anomalías craneofaciales, de extremidades, cardiovasculares y del SNC
Monóxido de carbono	Atrofia cerebral, microcefalia, convulsiones
Noretindrona	Masculinización del feto femenino
Penicilamina	Síndrome de cutis laxa
Prednisona	Hendiduras orales
Progesterona	Masculinización del feto femenino
Quinina	Aborto, trombocitopenia, sordera
Tabaquismo	PBN para la edad gestacional
Talidomida	Focomelia, sordera, otras malformaciones
Tetraciclina	Retraso del crecimiento esquelético, pigmentación de los dientes, hipoplasia del esmalte, cataratas, malformaciones de las extremidades
Tolueno (abuso de disolventes)	Anomalías craneofaciales, prematuridad, síntomas de abstinencia, hipertonía
Topiramato	Labio leporino
Trimetadiona y parametadiona	Aborto, malformaciones múltiples, retraso mental
Valproato	Anomalías del SNC (espina bífida), faciales y cardiacas, defectos de las extremidades, deterioro de la función neurológica, trastorno del espectro del autismo
Vitamina D	Estenosis aórtica supravalvular, hipercalcemia
Warfarina	Hemorragia fetal y muerte, estructuras nasales hipoplásicas

CIR, crecimiento intrauterino retrasado; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PBN, peso bajo al nacer; SNC, sistema nervioso central; VACTERAL, vertebral, anal, cardiaco, fístula traqueoesofágica, renal, arterial, extremidades.

tración de dietilestilbestrol durante el embarazo, por ejemplo, se traduce en un aumento del riesgo de adenocarcinoma vaginal en la descendencia femenina en sus décadas 2.ª y 3.ª de vida.

A menudo se debe sopesar el riesgo de controlar la enfermedad materna frente al de las posibles complicaciones fetales. La mayoría de las mujeres con epilepsia tienen fetos normales. No obstante, varios de los **fármacos antiepilépticos** usados con frecuencia se asocian a malformaciones congénitas. Los lactantes expuestos a ácido valproico pueden presentar múltiples malformaciones, como DTN, hipospadias, malformaciones faciales, malformaciones cardiacas y defectos de las extremidades. Además, tienen índices de desarrollo menores que los lactantes no expuestos o aquellos expuestos a otros antiepilépticos habituales.

Un consumo de alcohol moderado o alto (≥7 copas por semana o ≥3 copas en varias ocasiones) constituye un riesgo para el desarrollo de **síndrome alcohólico fetal.** Los fetos expuestos corren el riesgo de desarrollar retraso del crecimiento, anomalías del sistema nervioso central, defectos cognitivos y problemas de conducta. Sin embargo, hay que insistir en que no existe un umbral de dosis-respuesta para la exposición fetal al alcohol, por lo que se debe aconsejar a las mujeres embarazadas que se abstengan por completo. El **consumo de tabaco** durante el embarazo se asocia a CIR y hendiduras faciales.

El consumo crónico de **heroína (opioide)** durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de crecimiento intrauterino retardado, desprendimiento prematuro de placenta, muerte intrauterina, parto prematuro y expulsión intrauterina de meconio. Los opiáceos cruzan con facilidad la placenta, por lo que se ha propuesto que estos efectos se relacionan con una abstinencia fetal cíclica de opiáceos. Además, los aspectos del estilo de vida que rodean el consumo de opioides, como la ausencia o el retraso a la hora de recibir asistencia prenatal, conllevan un riesgo mayor de un resultado adverso del embarazo para la madre. Por tanto, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con opioides (con metadona o con buprenorfina) en las mujeres embarazadas con dependencia de opioides para evitar las complicaciones del consumo de opioides ilegales y de la abstinencia de estas sustancias, fomentar la asistencia prenatal y el tratamiento farmacológico, reducir la actividad criminal y evitar a la paciente los riesgos que se asocian con una cultura de drogas.

El **síndrome de abstinencia neonatal (SAN)** se produce en los contextos del tratamiento de mantenimiento con opioides o del consumo de drogas ilegales; por tanto, el tratamiento de mantenimientos con opiáceos no es preventivo a este respecto. La **metadona** se considera el tratamiento de primera línea para la dependencia de opioides en el embarazo; la **buprenorfina** es una alternativa aceptable en las pacientes adecuadamente seleccionadas.

Tabla 115.6	Fármacos que actúan sobre las mujeres embarazadas y pueden provocar efectos adversos en el recién nacido*

Acebutolol: CIR, hipotensión, bradicardia
Acetazolamida: acidosis metabólica
Ácido acetilsalicílico: hemorragias neonatales, embarazo prolongado
Agentes anestésicos (volátiles): depresión del SNC
Amiodarona: bradicardia, hipotiroidismo
Anestesia caudal-paracervical con mepivacaína (introducción accidental del anestésico en el cuero cabelludo del feto): bradipnea, apnea, bradicardia, convulsiones
Antagonistas del factor de necrosis tumoral: neutropenia, posible aumento del riesgo de infección durante el primer año de vida
Atenolol: CIR, hipoglucemia
Baclofeno: síndrome de abstinencia
Bromuro de hexametonio: íleo paralítico
Bromuros: erupción cutánea, depresión del SNC, CIR
Captopril, enalapril: insuficiencia renal anúrica transitoria, oligohidramnios
Cefalotina: reacción positiva en la prueba de Coombs directa
Cloruro amónico: acidosis (clínicamente encubierta)
Colinérgicos (edrofonio, piridostigmina): debilidad muscular transitoria
Corticoides suprarrenales: insuficiencia suprarrenal (rara)
Depresores del SNC (narcóticos, barbitúricos, benzodiacepinas) durante el trabajo de parto: depresión del SNC, hipotonía
Dexametasona: leucomalacia periventricular
Fenobarbital: diátesis hemorrágica (déficit de vitamina K), posible reducción a largo plazo del CI, sedación
Fluoxetina y otros ISRS: posible síndrome de abstinencia neonatal transitorio, hipertonía, alteraciones menores, parto prematuro, intervalo QT prolongado
Haloperidol: abstinencia
Ibuprofeno: oligohidramnios, hipertensión pulmonar
Imipramina: abstinencia
Indometacina: oliguria, oligohidramnios, perforación intestinal, hipertensión pulmonar
Líquidos intravenosos durante el trabajo de parto (p. ej., soluciones sin sal): alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hipoglucemia
Metimazol: bocio, hipotiroidismo
Morfina y sus derivados (adicción): síntomas de abstinencia (rechazo del alimento, vómitos, diarrea, inquietud, bostezos y desperezamientos, disnea y cianosis, fiebre y sudoración, palidez, temblores, convulsiones)
Naftalina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Nitrofurantoína: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Oxitocina: hiperbilirrubinemia, hiponatremia
Piridoxina: convulsiones
Plomo: reducción de la función intelectual
Primaquina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G6PD)
Propiltiouracilo: bocio, hipotiroidismo
Propranolol: hipoglucemia, bradicardia, apnea
Reserpina: somnolencia, congestión nasal, inestabilidad térmica
Simpaticomiméticos (tocolíticos β-agonistas): taquicardia
Sulfato de magnesio: depresión respiratoria, tapón de meconio, hipotonía
Sulfonamidas: interfieren en la unión de la bilirrubina con las proteínas; encefalopatía bilirrubínica con niveles bajos de bilirrubina sérica, hemólisis con déficit de G6PD
Sulfonilureas: hipoglucemia refractaria
Té de hierbas de *Caulophyllum thalictroides*: insuficiencia cardiaca neonatal
Tiazidas: trombocitopenia neonatal (rara)
Valproato: retraso del desarrollo
Yodo (radiactivo): bocio
Yoduros: bocio
Zolpidem: bajo peso al nacer

*Véase también la tabla 115.5.
CIR, crecimiento intrauterino retrasado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNC, sistema nervioso central.

No existe una relación dosis-respuesta establecida entre la metadona o la buprenorfina y el riesgo o gravedad del SAN, por lo que se recomienda la mínima dosis eficaz para eliminar la ansiedad/abstinencia maternas. La metadona se asocia con un peso al nacer menor que la buprenorfina. Ambos fármacos tienen una tasa similar de SAN que requiere tratamiento (alrededor del 50%), aunque el uso de buprenorfina prenatal se ha asociado con una posología mucho menor de morfina para tratar el SAN y con una hospitalización significativamente más corta en relación con el SAN que la metadona. Por estos motivos, la buprenorfina puede ser la alternativa de elección bajo ciertas circunstancias.

Son muy pocos los teratógenos cuyo mecanismo de acción específico se conozca o se haya propuesto. La **warfarina**, un antagonista de la vitamina K utilizado para la anticoagulación, evita la carboxilación del ácido γ-carboxiglutámico, que es un componente de la osteocalcina y de otras proteínas óseas dependientes de la vitamina K. El efecto teratogénico de la warfarina sobre el cartílago en desarrollo, sobre todo el cartílago nasal, parece evitarse si el tratamiento anticoagulante de la mujer se cambia de warfarina a heparina durante el periodo entre las 6 y las 12 semanas de gestación. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneal se mantiene con la exposición durante todo el embarazo. Por estos motivos, la **heparina de bajo peso molecular** es el anticoagulante de elección en el tratamiento de las mujeres gestantes.

El **hipotiroidismo** fetal puede deberse a la ingestión materna de una cantidad excesiva de yoduro o de propiltiouracilo; ambos interfieren con la conversión de los yoduros inorgánicos en orgánicos. Además, existe una interacción entre los factores genéticos y la susceptibilidad a ciertos fármacos o toxinas ambientales. La teratogénesis de la difenilhidantoína, por ejemplo, puede estar mediada por diferencias genéticas en la producción enzimática de metabolitos epóxidos. Los polimorfismos de genes que codifican enzimas que metabolizan los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo de los cigarrillos influyen en los efectos de restricción del crecimiento que tiene el tabaquismo sobre el feto.

La identificación del potencial teratogénico de diversas fuentes permite prevenir las malformaciones congénitas relacionadas. Si se informa a una mujer embarazada de los efectos potencialmente perjudiciales del alcohol, el tabaco y las drogas ilegales sobre su feto en desarrollo, puede que se motive para evitar el consumo de estas sustancias durante la gestación. Una mujer con diabetes mellitus insulinodependiente puede disminuir de forma significativa su riesgo de tener un niño con malformaciones congénitas si logra un control adecuado de su enfermedad antes de la concepción. Por último, a la vista de las actuales limitaciones del conocimiento de los efectos que los fármacos maternos tienen sobre el feto, solo deberían prescribirse medicamentos o productos de fitoterapia durante el embarazo después de

sopesar cuidadosamente los posibles beneficios para la madre frente a los riesgos de daño fetal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.5 Radiación

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Véase también el capítulo 736.

La exposición accidental de la mujer embarazada a la radiación es una causa frecuente de ansiedad, ante la posibilidad de que el feto pueda presentar anomalías genéticas o malformaciones congénitas. Es poco probable que la radiación diagnóstica provoque mutaciones génicas y, de hecho, en los fetos que sufrieron exposición a las explosiones de las bombas atómicas en Japón en 1945 no se ha demostrado un aumento de anomalías genéticas.

Un temor más realista se refiere a la posibilidad de que los fetos humanos expuestos puedan presentar defectos congénitos o una mayor incidencia de tumores malignos. La exposición del feto a la radiación de fondo en un embarazo determinado es de alrededor de 0,1 rad. La dosis de radiación calculada para la mayoría de las radiografías es menor de 0,1 rad y en la mayoría de las TC, de menos de 5 rad (máxima exposición a radiación recomendada en el embarazo). Las pruebas de imagen con una alta exposición a la radiación (p. ej., TC) pueden modificarse para garantizar que la dosis de radiación se mantiene lo más baja posible. Así pues, los estudios diagnósticos simples no suponen una dosis de radiación lo suficientemente alta como para afectar al embrión o al feto. La interrupción del embarazo no debería recomendarse solo por una exposición a radiación diagnóstica. En la mayoría de los estudios se sugiere que la exposición del feto a la radiación habitual no aumenta el riesgo de leucemia infantil y de otros cánceres, aunque algunas fuentes sugieren que una exposición fetal a una radiación de 1-2 rad puede conferir un riesgo 1,5-2 veces mayor de leucemia infantil, que tiene un riesgo de 1/3.000 en la población general. Antes de la implantación (0-2 semanas posconcepcionales), las dosis de radiación de 5-10 rad pueden causar un aborto. A las 2-8 semanas de gestación, las dosis superiores a 20 rad se han asociado con anomalías congénitas y con crecimiento intrauterino retardado. Se pueden producir discapacidades intelectuales graves con exposiciones a partir de 25 rad antes de las 25 semanas de gestación. Los datos disponibles sugieren que la RM o la ecografía diagnóstica no tienen efectos perjudiciales, pues estas pruebas no conllevan radiación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.6 Diagnóstico intrauterino de enfermedad fetal

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Véanse la tabla 115.1 y el capítulo 115.2.

Los procedimientos diagnósticos que permiten identificar enfermedades del feto se emplean cuando es posible tratar directamente al feto, para dirigir mejor la asistencia neonatal, cuando se ha decidido extraer un niño prematuro pero viable para evitar la muerte intrauterina, o cuando se está planteando la interrupción del embarazo. También está indicada la valoración fetal cuando los antecedentes familiares, médicos o reproductivos de la madre sugieren la presencia de un embarazo de alto riesgo o de un feto de alto riesgo (v. caps. 114 y 115.3).

Hay varios métodos que se utilizan para identificar las enfermedades fetales (v. tabla 115.1). La ECO del feto puede detectar alteraciones del crecimiento fetal (mediante las determinaciones biométricas citadas previamente) o malformaciones congénitas (fig. 115.7). Las determinaciones seriadas de la velocidad del crecimiento y de la relación entre los perímetros cefálico y abdominal facilitan la detección del CIR. La ECO en tiempo real permite identificar alteraciones placentarias (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa) y fetales, como hidrocefalia, DTN, atresia duodenal, hernia diafragmática, agenesia renal, obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria, cardiopatías congénitas, anomalías de las extremidades, teratoma sacrococcígeo, higroma quístico, onfalocele, gastrosquisis y anasarca (tabla 115.7).

Además, la ECO en tiempo real facilita la realización de procedimientos guiados con aguja (cordocentesis) y del PBF mediante el registro de imagen de la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono del feto y el volumen del líquido amniótico (v. fig. 115.2). La velocimetría Doppler valora el flujo sanguíneo arterial fetal (resistencia vascular) (v. figs. 115.4 y 115.5). La RM fetal se utiliza para definir mejor las anomalías detectadas en la ECO y para ayudar con el pronóstico (v. fig. 115.1).

La **amniocentesis**, es decir, la extracción transabdominal de una muestra de líquido amniótico durante el embarazo con fines diagnósticos (v. tabla 115.1) es un procedimiento obstétrico habitual. Se realiza con frecuencia para evaluar la presencia de infección. También se lleva a cabo por indicaciones genéticas y se suele realizar entre las semanas 15 y 20 de la gestación, con resultados disponibles en el plazo de 24-48 h para las pruebas de hibridación fluorescente in situ (FISH) y en 2-3 semanas para los análisis de microarrays. La indicación más frecuente para la amniocentesis genética es la **edad materna avanzada**; el riesgo de anomalías cromosómicas a término

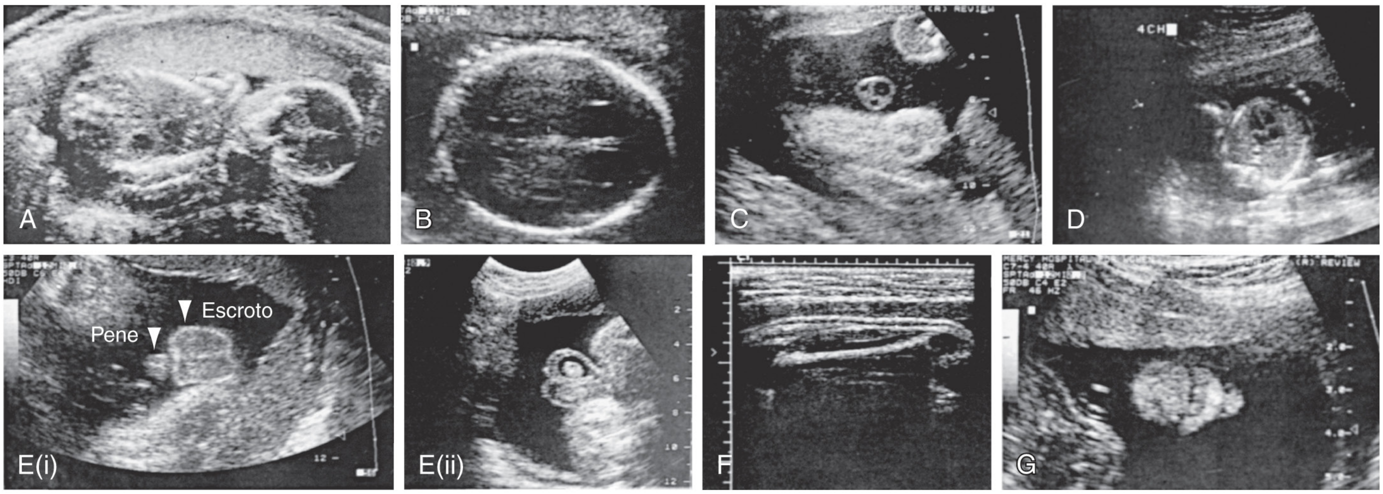

Fig. 115.7 **Evaluación de la anatomía fetal. A,** Panorámica de un útero a las 24 semanas que muestra un corte longitudinal del feto y una placenta anterior. **B,** Corte transversal a la altura del ventrículo lateral en la semana 18 que revela *(derecha)* unas astas frontales prominentes de los ventrículos laterales a ambos lados de la línea media ecogénica de la hoz del encéfalo. **C,** Corte transversal del cordón umbilical que muestra que la luz de la vena umbilical es mucho más ancha que la de las dos arterias umbilicales. **D,** Visión de cuatro cavidades del corazón en la semana 18 con aurículas del mismo tamaño. **E(i),** Genitales masculinos normales próximos a término. **E(ii),** Hidrocele que delimita el testículo dentro del escroto proyectándose en una bolsa de tamaño normal de líquido amniótico en la semana 38. Alrededor del 2% de los neonatos varones presenta signos físicos de hidrocele tras el nacimiento, que a menudo es bilateral, y que no debe confundirse con el edema subcutáneo que ocurre durante el parto vaginal de nalgas. **F,** Corte del muslo próximo a término que muestra un tejido subcutáneo grueso (4,6 mm entre las *marcas*) sobre el fémur de un feto con macrosomía. **G,** Cara del feto vista desde abajo que muestra (de derecha a izquierda) la nariz, el arco alveolar y la barbilla a las 20 semanas. *(De Special investigative procedures. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB, editors:* Obstetrics and the newborn, *ed 3, Philadelphia, 1997, Saunders.)*

Tabla 115.7 Importancia de los hallazgos anatómicos ecográficos fetales

OBSERVACIÓN PRENATAL	DEFINICIÓN	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	IMPORTANCIA	EVALUACIÓN POSNATAL
Ventrículos cerebrales dilatados	Ventriculomegalia ≥10 mm	Hidrocefalia Hidranencefalia Quiste de Dandy-Walker Agenesia del cuerpo calloso Pérdida de volumen	Ventriculomegalia transitoria aislada: frecuente y benigna La ventriculomegalia persistente o progresiva es más preocupante Buscar anomalías intracraneales o extracraneales asociadas	Ecografía o RM craneales seriadas Evaluar anomalías extracraneales
Quistes del plexo coroideo	Tamaño ~10 mm: unilateral o bilateral Incidencia del 1-3%	Cariotipo anormal (trisomías 18, 21) Aumento del riesgo si edad materna avanzada	A menudo aislado, benigno; se resuelve a la semana 24-28 Examinar otras alteraciones de órganos en el feto; si existen anomalías adicionales, se debería realizar amniocentesis para cariotipo	Ecografía craneal Examinar anomalías extracraneales; cariotipo si está indicado
Engrosamiento del pliegue nucal	≥6 mm en la semana 15-20	Higroma quístico en trisomías 21 y 18 Síndrome de Turner (X0) Otros síndromes genéticos Normal (~25%)	~50% de los fetos afectados tienen anomalías cromosómicas Es preciso realizar amniocentesis para el cariotipo	Evaluar malformaciones de múltiples órganos; cariotipo si está indicado
Dilatación de la pelvis renal	Ectasia piélica ≥4 a 10 mm Incidencia del 0,6-1%	Variante normal Obstrucción de la unión pieloureteral Reflujo vesicoureteral Válvulas uretrales posteriores Ureterocele ectópico Gran volumen no obstructivo	A menudo «fisiológica» y transitoria El reflujo es frecuente Si dilatación >10 mm o asociada a caliectasia, considerar una causa patológica Con vejiga grande considerar válvulas uretrales posteriores, síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo	Repetir la ecografía el día 5 y al mes de vida; cistouretrografía miccional, antibioterapia profiláctica
Intestino ecogénico	Incidencia del 0,6%	FQ, peritonitis meconial, trisomía 21 o 18; otras anomalías cromosómicas, citomegalovirus, toxoplasmosis, obstrucción GI, hemorragia intrauterina (deglución fetal de sangre)	A menudo normal Considerar FQ, aneuploidía y TORCH	Concentración de cloro en el sudor y ADN Cariotipo Cirugía si obstrucción Evaluación de TORCH
Aspecto del estómago	Pequeño o ausente o con doble burbuja	Obstrucción GI alta (atresia esofágica) La doble burbuja significa atresia duodenal Aneuploidía Polihidramnios Estómago en el tórax significa hernia diafragmática	Deben considerarse también trastornos neurológicos que disminuyen la deglución Más del 30% de los que tienen doble burbuja tienen trisomía 21	Cromosomas. Si está indicado, radiografía de riñón, uréter y vejiga, tránsito baritado, evaluación neurológica

CMV, citomegalovirus; ECO, ecografía; FQ, fibrosis quística; GI, gastrointestinal; TORCH, síndrome de toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple.

a los 21 años es de 1:525 frente a 1:6 a los 49 años. El ACOG recomienda que se ofrezca la amniocentesis a todas las mujeres embarazadas para una evaluación adicional de un trastorno genético subyacente, como el síndrome de Down. El análisis del líquido amniótico también ayuda a identificar DTN (elevación de la α-fetoproteína [AFP] y presencia de acetilcolinesterasa). Además, a las familias con un síndrome genético conocido, se les pueden ofrecer pruebas genéticas prenatales en el líquido amniótico o en los amniocitos obtenidos por amniocentesis o **biopsia de vellosidades coriónicas (BVC)**.

La BVC se realiza en el primer trimestre, por vía transvaginal o transabdominal. La muestra obtenida es de origen placentario, lo que en ocasiones puede ser problemático, porque la aneuploidía puede estar presente en la placenta, pero no en el feto, situación que se denomina **mosaicismo placentario confinado** y que puede dar una tasa de falsos positivos de hasta el 3%. Además, la BVC puede asociarse con un riesgo ligeramente mayor de aborto que la amniocentesis.

La amniocentesis puede realizarse con escasas molestias para la madre. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento son relativamente infrecuentes y muchas se pueden evitar mediante una técnica guiada por ECO. Estos riesgos incluyen la lesión directa del feto, la punción de la placenta y la hemorragia con una lesión secundaria del feto, la estimulación de la contracción uterina y un parto prematuro, la corioamnionitis, la sensibilización materna a la sangre fetal y el aborto. Los mejores datos disponibles indican que la tasa de aborto asociada con la amniocentesis es de 1: 500-900 procedimientos. La amniocentesis no se recomienda antes de las 14 semanas de gestación porque antes de esa fecha se ha asociado con un riesgo mayor de aborto, rotura de membranas y pie equinovaro.

La **cordocentesis**, o toma de una muestra de sangre umbilical percutánea, se utiliza para diagnosticar alteraciones hematológicas fetales, trastornos genéticos, infecciones y acidosis fetal (v. tabla 115.1). Mediante visualización ecográfica directa se introduce una aguja larga en la vena umbilical en su punto de entrada a la placenta o en un asa libre del cordón. Se pueden hacer transfusiones o administrar fármacos a través de la vena umbilical (tabla 115.8). La indicación predominante para este procedimiento es la confirmación de la anemia fetal (en la isoinmunización Rh) o la trombocitopenia (TAIN), con la transfusión subsiguiente de concentrados de eritrocitos o de plaquetas en la circulación venosa umbilical.

El **cribado de aneuploidías** se ofrece a las mujeres embarazadas en el primer o segundo trimestre de la gestación para valorar el riesgo de aneuploidías como el síndrome de Down (trisomía 21) y de trisomías 18 y 13, así como de malformaciones congénitas (p. ej., defectos de la pared abdominal o del tubo neural) que causan elevaciones de determinados marcadores. Al combinar estos marcadores bioquímicos (AFP, inhibina A, estriol, proteína A plasmática asociada al embarazo y gonadotropina coriónica humana-β [β-HCG]) con la ECO, se aumenta el valor predictivo positivo (VPP) de estas pruebas de detección selectiva. El ADN libre en

Tabla 115.8 Tratamientos fetales

TRASTORNO	TRATAMIENTO POSIBLE
HEMATOLÓGICO	
Anemia con anasarca (eritroblastosis fetal)	Cordocentesis de la vena umbilical con transfusión de concentrado de eritrocitos
Trombocitopenia isoinmune	Transfusión de plaquetas en la vena umbilical, IGIV materna
Trombocitopenia autoinmune (TPI)	Corticoides e IGIV materna
METABÓLICO-ENDOCRINO	
Fenilcetonuria materna (PKU)	Restricción de fenilalanina
Galactosemia fetal	Dieta sin galactosa (?)
Déficit múltiple de carboxilasas	Biotina si sensible
Acidemia metilmalónica	Vitamina B_{12} si sensible
Déficit de 21-hidroxilasa	Dexametasona en el feto femenino
Diabetes mellitus materna	Control estricto de la insulina durante el embarazo, el periodo de dilatación y el parto
Bocio fetal	Hipertiroidismo materno: propiltiouracilo a la madre Hipotiroidismo fetal: tiroxina intraamniótica
Síndrome de Bartter	La administración de indometacina a la madre puede prevenir la nefrocalcinosis y las pérdidas posnatales de sodio
SUFRIMIENTO FETAL	
Hipoxia	Oxígeno materno, cambios posturales
Crecimiento intrauterino retardado	Mejorar los macro- y micronutrientes en caso de deficiencia, dejar de fumar, tratamiento de la enfermedad materna, vigilancia fetal prenatal
Oligohidramnios, rotura prematura de membranas con desaceleración variable	Vigilancia fetal prenatal Estrategia dependiente de la etiología Amnioinfusión (intraparto)
Polihidramnios	Vigilancia fetal prenatal Estrategia dependiente de la etiología Amniorreducción si está indicada
Taquicardia supraventricular	Tratamiento materno* con digoxina, flecainida, procainamida, amiodarona, quinidina
Anticoagulante lúpico	Ácido acetilsalicílico y heparina a la madre
Líquido amniótico teñido de meconio	Amnioinfusión
Bloqueo cardiaco congénito	Dexametasona, marcapasos (con anasarca)
Trabajo de parto prematuro	Sulfato de magnesio, nifedipino, indometacina con corticoides prenatales (betametasona)
RESPIRATORIO	
Inmadurez pulmonar	Betametasona
Quilotórax bilateral: derrames pleurales	Toracocentesis, derivación pleuroamniótica
ANOMALÍAS CONGÉNITAS†	
Defectos del tubo neural	Folato, vitaminas (prevención), cirugía fetal‡
Válvulas uretrales posteriores, atresia uretral (obstrucción de vías urinarias inferiores)	Derivación vesicoamniótica percutánea
Malformación adenomatoidea quística (con anasarca)	Derivación pleuroamniótica o resección‡
Masas en el cuello del feto	Asegurar la vía aérea con procedimiento EXIT‡
ENFERMEDAD INFECCIOSA	
Colonización por estreptococos del grupo B	Ampicilina, penicilina
Corioamnionitis	Antibióticos y parto
Toxoplasmosis	Espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico
Sífilis	Penicilina
Tuberculosis	Fármacos antituberculosos
Enfermedad de Lyme	Penicilina, ceftriaxona
Parvovirus	Transfusión intrauterina de concentrados de eritrocitos para anasarca, anemia grave
Chlamydia trachomatis	Azitromicina
VIH-SIDA	Antirretrovirales a la madre y al recién nacido (v. cap. 302)
Citomegalovirus	No hay tratamientos prenatales aprobados
OTROS	
Anasarca de origen no inmune (anemia)	Transfusión de concentrados de eritrocitos en la vena umbilical
Abstinencia de opiáceos	Mantenimiento materno con metadona
Teratoma sacrococcígeo (con anasarca)	Resección intraútero u obliteración vascular con catéter
Rabdomioma cardiaco	Sirolimus materno
Teratoma intrapericárdico	Cirugía fetal
Edición génica con CRISPR-Cas9	Demostración conceptual en embriones humanos fecundados in vitro previables
Síndrome de transfusión intergemelar	Amniocentesis repetidas, fotocoagulación con láser de itrio-aluminio granate (YAG) de los vasos compartidos
Síndrome de perfusión arterial inversa gemelar (TRAP)	Oclusión del cordón, ablación por radiofrecuencia
Gestación múltiple	Reducción selectiva
Hemocromatosis neonatal	IGIV materna
Estenosis aórtica	Valvuloplastia intraútero

*Fármaco de elección (puede requerir muestreo percutáneo del cordón umbilical y administración por vena umbilical si hay anasarca). La mayoría de los fármacos se administran a la madre, con el consiguiente paso al feto.

†Se necesita una ecografía fetal detallada para detectar otras anomalías; también está indicado un cariotipo.

‡EXIT permite cirugía y otros procedimientos.

EXIT, tratamiento intraparto extrauterino; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; (?), eficacia posible, pero no comprobada.

el plasma materno y las células fetales circulantes en la sangre materna son posibles fuentes no invasivas de material para las pruebas genéticas prenatales. Sin embargo, estas pruebas no son diagnósticas y un resultado positivo requiere que el diagnóstico se confirme mediante amniocentesis o con un análisis posnatal. No obstante, la realización del cariotipo fetal mediante el análisis de ADN del feto en el plasma materno es otro método de cribado, que es muy sensible, para la detección del síndrome de Down, con un VPP mayor que ninguna otra prueba de cribado prenatal para dicho síndrome. Ahora bien, en la actualidad, el uso de esta tecnología solo se recomienda en embarazos considerados de alto riesgo de aneuploidía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

115.7 Tratamiento y prevención de las enfermedades fetales

Kristen R. Suhrie y Sammy M. Tabbah

Véase también el capítulo 116.

El tratamiento de las enfermedades fetales depende del progreso coordinado de la precisión diagnóstica y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad, del conocimiento de la nutrición, la farmacología, la inmunología y la fisiopatología fetales, de la disponibilidad de fármacos activos específicos que atraviesen la placenta y de los procedimientos terapéuticos. La aparición de la ecografía en tiempo real, de la amniocentesis y de la cordocentesis ha permitido aplicar tratamientos específicos para enfermedades con un diagnóstico preciso (v. tablas. 115.1 y 115.8).

La administración profiláctica de inmunoglobulinas Rh(D) a las madres al inicio del embarazo y después de cada parto o aborto ha disminuido la incidencia de sensibilización de las mujeres Rh negativas por fetos Rh positivos, y gracias a esto se ha reducido la frecuencia de la enfermedad hemolítica en los hijos siguientes. En la actualidad se puede hacer un diagnóstico exacto de **eritroblastosis fetal** (v. cap. 124.2) mediante la evaluación con Doppler de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media y tratarla con transfusiones intrauterinas de concentrados de eritrocitos Rh negativos a través de un abordaje intraperitoneal o, con más frecuencia, de la vena umbilical.

Los enfoques **farmacológicos** de la inmadurez fetal consisten sobre todo en la administración prenatal de corticoides a la madre para acelerar la producción fetal de surfactante, con la consiguiente disminución de la incidencia del **síndrome de dificultad respiratoria** (v. cap. 122.3). Se ha demostrado que los agentes tocolíticos prolongan el embarazo para permitir la administración de corticoides prenatales (48 h); sin embargo, no se ha constatado un beneficio más allá de este plazo. La administración materna de sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal/neonatal se recomienda en los embarazos considerados de riesgo de parto inminente antes de las 32 semanas de gestación, debido a la evidencia que demuestra una reducción de la frecuencia de parálisis cerebral en comparación con quienes no recibieron este tratamiento.

El tratamiento de las enfermedades genéticas fetales en las que se hace un diagnóstico definitivo o de malformaciones congénitas consiste en el consejo parental multidisciplinar. En ocasiones excepcionales está indicado un **tratamiento vitamínico** en dosis altas en un error innato del metabolismo (p. ej., trastornos dependientes de la biotina) o una transfusión fetal (con concentrados de eritrocitos o de plaquetas). La **cirugía fetal** es un tratamiento bien establecido para ciertos cuadros, pero sigue siendo en gran parte experimental para otros problemas y solo se puede realizar en unos pocos centros perinatales altamente especializados (v. tabla 115.8 y cap. 116). En estos casos hay que tener en cuenta el tipo de defecto y sus consecuencias, así como las implicaciones éticas para el feto y los progenitores. La **interrupción del embarazo** también es una opción que se debe comentar durante las fases iniciales del asesoramiento.

La **suplementación con ácido fólico** disminuye la incidencia y recurrencia de los DTN. Como el tubo neural se cierra durante los primeros 28 días desde la concepción, se necesitan suplementos en el momento alrededor de la fecha de la concepción para la prevención. Se recomienda que las mujeres sin antecedentes previos de DTN ingieran 400 µg/día de ácido fólico durante sus años fértiles. Las mujeres con antecedentes de embarazo complicado por un DTN o un familiar de primer grado con DTN deberían recibir asesoramiento antes de la concepción e ingerir 4 mg/día de ácido fólico, empezando al menos 1 mes antes de la concepción. El enriquecimiento de los cereales con ácido fólico es una medida establecida en EE.UU. y en otros países. No está clara la concentración óptima de ácido fólico en los cereales enriquecidos. La incidencia de DTN en EE.UU. y otros países ha disminuido significativamente desde que se aplicaron estas medidas de salud pública. El uso de fármacos antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina) durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de DTN. Las mujeres que toman estos fármacos deberían ingerir 1-5 mg de ácido fólico al día durante el periodo previo a la concepción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 116

Intervenciones y cirugía fetales

Paul S. Kingma

La posibilidad de realizar intervenciones fetales se ha considerado en muchos diagnósticos (tablas 116.1 y 116.2). Algunas han demostrado ser beneficiosas para el feto, otras se han abandonado y algunas siguen en fase de investigación.

ÉTICA DEL TRATAMIENTO FETAL

El desarrollo de la ecografía (ECO), la RM y la ecocardiografía fetales avanzadas ha mejorado sustancialmente la capacidad de diagnosticar las enfermedades fetales en las tres últimas décadas. También se han producido avances en anestesia materna y tocólisis, una reducción de la morbilidad materna y el desarrollo de la cirugía fetal (equipamiento específico, mejor experiencia clínica del equipo de asistencia fetal y construcción de centros de tratamiento fetal modernos). Sin embargo, la cirugía fetal sigue siendo controvertida y cada vez que se trata este tema hay que prestar una especial atención a los conflictos éticos inherentes a estos procedimientos.

A diferencia de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, la cirugía fetal debe tener en cuenta dos pacientes de forma simultánea y se deben sopesar los posibles riesgos y beneficios para el feto con los de la madre durante los embarazos actual y futuros. La **International Fetal Medicine and Surgery Society** (IFMSS) ha publicado una declaración de consenso sobre la cirugía fetal que indica lo siguiente:

1. Un candidato a cirugía fetal debe ser un feto único sin otras anomalías observadas en una ecografía de nivel II, en el cariotipo (por amniocentesis), en la concentración de α-fetoproteína (AFP) ni en los cultivos virales.
2. El proceso de enfermedad no debe ser tan grave que el feto no se pueda salvar ni tan leve que el niño pueda mejorar con tratamiento posnatal.
3. Se debe ofrecer un asesoramiento completo a la familia, que ha de comprender los riesgos y beneficios de la cirugía fetal y ha de aceptar un seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia de la intervención fetal.
4. Un equipo multidisciplinar debe estar de acuerdo en que el proceso patológico es mortal si no se interviene, que la familia comprende los riesgos y beneficios, y que la intervención fetal es apropiada.

UROPATÍA OBSTRUCTIVA

La uropatía obstructiva se debe en la mayoría de los casos a unas **válvulas de la uretra posterior** (VUP), pero puede deberse a otros defectos, como atresia uretral, cloaca persistente, regresión caudal y síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal (v. caps. 555 y 556). La uropatía obstructiva suele manifestarse en la ECO con una dilatación vesical, hidroureteronefrosis bilateral y oligohidramnios. Las formas leves de uropatía obstructiva pueden causar secuelas clínicas mínimas a corto o largo plazo. Sin embargo, la falta de diuresis fetal y el consiguiente oligohidramnios o anhidramnios en las formas más graves puede causar una **hipoplasia pulmonar** significativa, que se asocia con el fallecimiento poco después del parto en más del 80% de los recién nacidos. Los supervivientes al problema pulmonar aún presentan una mortalidad y morbilidad crónica elevadas debidas a displasia renal, insuficiencia renal y a la necesitad de tratamiento sustitutivo crónico de la función renal.

Tabla 116.1 Diagnósticos fetales evaluados y tratados en centros fetales

Agenesia pulmonar	Linfangioma
Aneurisma de la vena de Galeno	Malformación congénita de la vía aérea pulmonar (MCVAP)
Ano imperforado	Malformación de Dandy-Walker
Anomalías en gemelos monocoriónicos	Mielomeningocele, espina bífida
Atresia duodenal	Neuroblastoma
Atresia esofágica	Obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria
Atresia intestinal con duplicación	Onfalocele
Atresia pulmonar con tabique ventricular intacto	Pentalogía de Cantrell
Bloqueo cardiaco completo	Quiste aracnoideo
Cloaca	Quiste intraabdominal
Derrames pleurales	Secuencia de perfusión arterial inversa gemelar
Encefalocele	Secuestro broncopulmonar (SBP)
Estenosis aórtica	Síndrome de bandas amnióticas (SBA)
EXIT para procedimiento sobre la vía aérea para SOCVAS	Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH)
Extrofia de cloaca	Síndrome de obstrucción congénita de las vías aéreas superiores (SOCVAS)
Extrofia vesical	Síndrome de transfusión intergemelar
Gastrosquisis	Teratoma cervical
Gemelos siameses	Teratoma mediastínico
Hernia diafragmática congénita (HDC)	Teratoma pericárdico
Hidrocefalia	Teratoma sacrococcígeo
Hidronefrosis	Uropatía obstructiva

EXIT, tratamiento extrauterino intraparto.

Tabla 116.2 Indicaciones y fundamentos para la cirugía intrauterina en el feto, la placenta, el cordón o las membranas

CIRUGÍA FETAL	FISIOPATOLOGÍA	FUNDAMENTO PARA LA INTERVENCIÓN INTRAUTERINA
CIRUGÍA SOBRE EL FETO		
1. Hernia diafragmática congénita	Hipoplasia pulmonar y sustrato anatómico para la hipertensión pulmonar	Reversión de la hipoplasia pulmonar y reducción del grado de hipertensión pulmonar; la reparación del defecto real se difiere hasta después del parto
2. Obstrucción del tracto urinario inferior	Lesión renal progresiva debido a uropatía obstructiva Hipoplasia pulmonar secundaria a oligohidramnios	Prevención de insuficiencia renal y de hipoplasia pulmonar mediante corrección anatómica o desviación urinaria
3. Teratoma sacrococcígeo	Insuficiencia cardiaca de alto gasto debida a cortocircuito AV y/o hemorragia Efectos anatómicos directos de la masa tumoral Trabajo de parto prematuro relacionado con polihidramnios	Reducción del impacto funcional del tumor por resección de todo o parte del tumor o de su vasculatura Reducción de los efectos anatómicos por drenaje de quistes o de la vejiga Amniorreducción que evita complicaciones obstétricas
4. Lesiones torácicas ocupantes de espacio	Hipoplasia pulmonar (masa ocupante de espacio) Anasarca debido a alteración del retorno venoso (compresión mediastínica)	Creación de espacio para el desarrollo pulmonar Reversión del proceso de insuficiencia cardiaca
5. Defectos del tubo neural	Lesión del tubo neural expuesto Fístula de LCR crónica, causante de malformación de Arnold Chiari y de hidrocefalia	Prevención de la exposición de la médula espinal al líquido amniótico; restauración de la presión del LCR que corrige la malformación de Arnold Chiari
6. Malformaciones cardiacas	Lesiones críticas causantes de hipoplasia o lesión irreversible al corazón en desarrollo	Reversión del proceso por corrección anatómica de la patología restrictiva
CIRUGÍA DE LA PLACENTA, EL CORDÓN O LAS MEMBRANAS		
7. Corioangioma	Insuficiencia cardiaca de alto gasto debida a cortocircuito AV Efectos del polihidramnios	Reversión del proceso de insuficiencia cardiaca y anasarca fetoplacentario mediante la resección o la reducción del flujo
8. Bandas amnióticas	Constricciones progresivas causantes de lesión neurológica o vascular irreversible	Prevención del síndrome de bandas amnióticas causante de deformidades y pérdida de la función
9. Gemelaridad monocoriónica anormal; transfusión intergemelar; feto acárdico y anomalías discordantes	Transfusión intergemelar causante de secuencia de oligopolihidramnios, cambios hemodinámicos; trabajo de parto y rotura de membranas prematuros; lesión intrauterina del cerebro, el corazón u otros órganos La muerte fetal intrauterina puede lesionar al cogemelo Insuficiencia cardiaca del gemelo «bomba» y consecuencias del polihidramnios Anomalía grave que suscita la cuestión de la interrupción del embarazo Fetocidio selectivo	Interrupción de la transfusión intergemelar; prevención/reversión de la insuficiencia cardíaca y/o de la lesión neurológica, incluida la muerte intrauterina; prolongación de la gestación Fetocidio selectivo para interrumpir la relación parásita, evitar las consecuencias de la muerte fetal intrauterina e impedir la interrupción de toda la gestación

AV, arteriovenoso; LCR, líquido cefalorraquídeo.
De Deprest J, Hodges R, Gratacos E, Lewi L: Invasive fetal therapy. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors: *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine*, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Table 35-1).

El objetivo principal de la intervención fetal en caso de uropatía obstructiva es la *restauración del volumen de líquido amniótico para evitar la hipoplasia pulmonar.* Aunque la prevención de la lesión renal progresiva también es un objetivo deseable, la eficacia de la intervención fetal a la hora de lograrla no está clara. Varios estudios han tratado de utilizar la evaluación de la orina fetal para predecir los resultados renales en estos pacientes, pero la fiabilidad de estos marcadores ha sido decepcionante, debido a la influencia de la edad gestacional en muchos de ellos. Por tanto, la intervención fetal para la uropatía obstructiva se limita en la actualidad a los fetos con una obstrucción suficiente para causar oligohidramnios o anhidramnios.

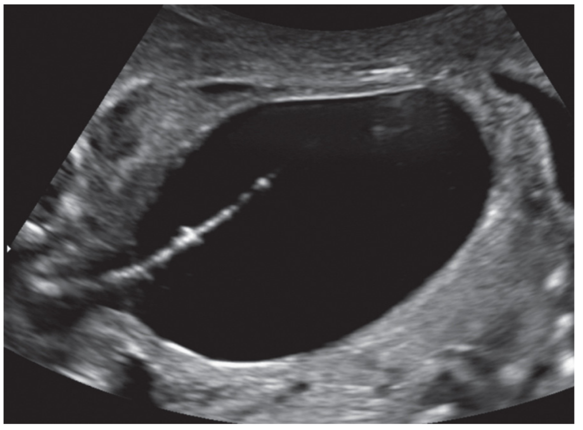

Fig. 116.1 Imagen ecográfica que muestra la colocación fetoscópica de una derivación vesicoamniótica transuretral en un paciente con válvulas de la uretra posterior. *(Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)*

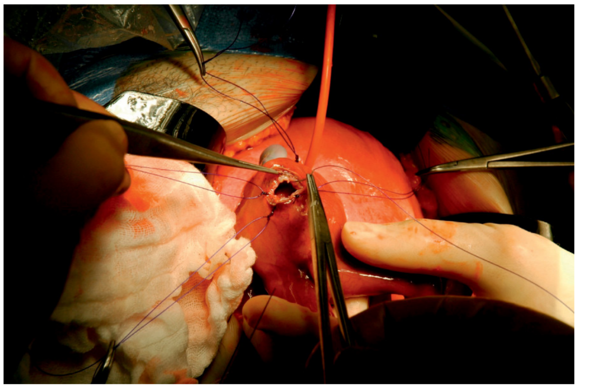

Fig. 116.2 **Creación de una vesicostomía fetal. La abertura uterina se cierra con grapas para evitar la hemorragia.** Se inserta un catéter para reponer el líquido y mantener el volumen uterino. El feto se coloca con las piernas en la parte inferior del campo y el cordón umbilical hacia la parte superior del campo. Se crea una vesicostomía a través de la vejiga y la pared abdominal para permitir el drenaje de la vejiga obstruida y la restauración del volumen de líquido amniótico. *(Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)*

En los fetos que aún tienen una función renal adecuada y que pueden producir orina, las opciones terapéuticas consisten en la derivación vesicoamniótica, la ablación de las válvulas por cistoscopia y la vesicostomía. La **derivación vesicoamniótica** es la alternativa más frecuente y consiste en la colocación percutánea, guiada por ECO, de una derivación de tipo doble *pigtail* desde la vejiga fetal al espacio amniótico, lo que permite descomprimir la vejiga obstruida y restaurar el volumen de líquido amniótico (fig. 116.1). Aunque el concepto de la descompresión vesical es simple, puede que no siempre se logre, y muchos catéteres se desplazan a medida que el feto se desarrolla; suelen requerirse 3 cambios de catéter antes de finalizar el embarazo. La derivación vesicoamniótica puede mejorar la supervivencia perinatal, pero a costa de una insuficiencia renal a largo plazo.

La **cistoscopia fetal** es más difícil desde el punto de vista técnico que la colocación de una derivación vesicoamniótica, más invasiva, y requiere más sedación, pero tiene algunas ventajas importantes. La cistoscopia permite la visualización directa de la obstrucción y no requiere amnioinfusión. Además, cuando se visualiza la obstrucción y se confirma el diagnóstico de VUP, se pueden tratar las válvulas, lo que restaura el flujo de orina al espacio amniótico y elimina la necesidad de intervenciones fetales repetidas en la mayoría de los casos. La creación de una **vesicostomía** (abertura directa de la vejiga a través de la pared abdominal del feto) mediante cirugía fetal abierta ha mejorado la supervivencia perinatal (fig. 116.2). Sin embargo, aún se dispone de pocos datos que evalúen esta técnica y las comparaciones directas con la derivación no sugieren que existan diferencias significativas entre estas intervenciones.

ENFERMEDAD RENAL NO OBSTRUCTIVA

La enfermedad renal fetal no obstructiva puede deberse a hipoplasia/aplasia renal y a enfermedades genéticas como la poliquistosis renal autosómica recesiva. A semejanza de la uropatía obstructiva, el tratamiento fetal se centra en restaurar el volumen del líquido amniótico en pacientes con oligohidramnios o anhidramnios. Sin embargo, la restauración del volumen de líquido amniótico en la enfermedad renal no obstructiva requiere fuentes externas de líquido amniótico. Las opciones terapéuticas actuales consisten en la amnioinfusión percutánea seriada y la infusión de líquido por un *amnioport*. Las **amnioinfusiones seriadas** son menos invasivas como procedimiento individual, pero en la mayoría de los embarazos se requerirán infusiones semanales para mantener un volumen adecuado de líquido amniótico. La amnioinfusión por un ***amnioport*** consiste en la colocación quirúrgica abierta de un catéter en el espacio amniótico que se conecta a un puerto subcutáneo extrauterino. Esto permite la infusión repetida de líquido en el espacio amniótico. El ***amnioport*** es más complejo e invasivo como procedimiento individual, pero proporciona un acceso más fiable al espacio amniótico durante todo el embarazo. Varios estudios a pequeña escala han sugerido que ambos procedimientos mejoran los resultados pulmonares y la supervivencia perinatal en niños con enfermedad renal, pero estos lactantes requerirán diálisis y, después, un trasplante renal cuando tengan un edad suficiente (2-3 años).

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

La hernia diafragmática congénita **(HDC)** es un defecto del diafragma fetal que provoca la herniación del contenido abdominal en el tórax y la inhibición del crecimiento pulmonar fetal (v. cap. 122.10). La HDC se produce en 1/3.000 nacimientos y puede oscilar de leve a grave. En los casos leves de HDC, la reparación quirúrgica del diafragma suele realizarse en los primeros días de vida. Los pulmones de esos recién nacidos son menores de lo normal al nacer, pero a medida que crecen, estos pacientes pueden llevar unas vidas normales y activas. En los casos graves de HDC, los lactantes presentan una hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar intensas que requieren oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el periodo perinatal. La mortalidad es elevada en los pacientes con formas graves y los supervivientes suelen tener problemas respiratorios, de alimentación y del neurodesarrollo a largo plazo.

Los primeros intentos de intervención fetal para la HDC consistieron en la corrección quirúrgica **intrauterina** del defecto diafragmático en los fetos con HDC grave. Las tasas de supervivencia eran bajas y la mayoría de los niños fallecían durante o poco después de la cirugía fetal. Dado que las complicaciones significativas durante este procedimiento se relacionaban con la reducción del hígado incarcerado, un estudio de seguimiento comparó la reparación **posnatal** con la reparación intrauterina que se limitaba a los lactantes sin herniación torácica del hígado. El grupo de reparación fetal tenía una incidencia de parto prematuro mayor (32 frente a 38 semanas de gestación) sin una mejora de la supervivencia (75% con la reparación fetal frente al 86% con la reparación posnatal). Por tanto, los intentos de reparación intrauterina de la HDC se han abandonado.

La **oclusión** de la tráquea fetal causa crecimiento pulmonar y este método era capaz de mejorar drásticamente el crecimiento pulmonar en modelos animales de hipoplasia pulmonar. Varios grupos analizaron el uso de la oclusión traqueal fetal en la HDC. El equipo de cirugía fetal de Filadelfia evaluó tanto la ligadura traqueal fetal abierta como la oclusión traqueal endoscópica con un balón inflable. La ligadura traqueal fetal abierta se abandonó enseguida, pues la mayoría de los pacientes fallecían por complicaciones asociadas con el procedimiento o poco después del parto por insuficiencia respiratoria debida a la ausencia de maduración de las células alveolares tipo II y de producción de surfactante en los pulmones hiperinsuflados. La oclusión traqueal endoscópica con balón se evaluó después en un ensayo más amplio. La supervivencia era mejor que con la ligadura traqueal abierta, pero aún no superaba a la de los pacientes del grupo control. El desarrollo de la **oclusión traqueal fetoscópica con balón** en la HDC motivó la realización del estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth (**TOTAL**). En este ensayo, el balón se insertaba a las 27-30 semanas y se retiraba a las 34 semanas. Esta cronología se basa en la hipótesis de que la oclusión traqueal estimulará la expansión pulmonar, mientras que la retirada del balón antes del parto fomentará la maduración de las células alveolares tipo II. Los datos iniciales sugieren que esta estrategia se asocia con una incidencia elevada de parto prematuro, pero con un incremento significativo de la supervivencia. La popularidad

del uso de la oclusión traqueal fetoscópica en el tratamiento de la HDC está aumentando, pero este método en la HDC grave y moderada aún está en fase de investigación.

MALFORMACIÓN CONGÉNITA DE LA VÍA AÉREA PULMONAR

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar **(MCVAP),** denominada previamente *malformación adenomatoidea quística congénita* (MAQC), se debe a una ramificación anómala y un crecimiento hamartomatoso de las estructuras respiratorias terminales, lo que da lugar a malformaciones quísticas y adenomatoideas (v. cap. 423). Aunque es infrecuente, sigue siendo la lesión pulmonar congénita más frecuente. Las MCVAP suelen producirse entre las 5 y las 22 semanas de gestación y continúan aumentando de tamaño hasta alrededor de las 26 semanas del embarazo. Si la MCVAP es lo bastante grande, puede causar una hipoplasia pulmonar significativa y, en los casos graves, anasarca fetal. El tamaño de la MCVAP se determina mediante la razón de volumen de la MCVAP **(RVM),** un índice que compara el volumen de la MCVAP con el perímetro de la cabeza fetal. La mayoría de los estudios indican una supervivencia >95% en los pacientes con MCVAP que no tienen anasarca y cuya RVM es <1,6, mientras que la supervivencia es mucho menor y el riesgo de anasarca es mayor en pacientes con una RVM >1,6. Si no se realiza una intervención, la MCVAP con anasarca siempre es mortal.

La **resección** fetal abierta de la MCVAP se consideró una de las primeras cirugías fetales claramente beneficiosas. Una opción menos invasiva en los pacientes fetales con MCVAP constituida por un gran quiste dominante es la inserción de una derivación toracoamniótica en dicho quiste dominante. Esto disminuye el tamaño de la MCVAP, lo que permite el crecimiento pulmonar y reduce el riesgo de anasarca. Una estrategia quirúrgica alternativa, consistente en la resección de la MCVAP en el parto mientras el niño mantiene el soporte placentario mediante un **tratamiento intraparto extrauterino (EXIT)**, también ha demostrado mejorar la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes.

Los fetos que reciben corticoides tienen una supervivencia mejor que aquellos en quienes se realiza una resección fetal abierta. La supervivencia se acerca al 100% en la MCVAP de alto riesgo (RVM >1,6) tratada con corticoides antes del inicio del anasarca y del 50% en los que han desarrollado anasarca. Por tanto, la estrategia terapéutica actual de la MCVAP se ha modificado de la resección fetal abierta a la administración de uno o varios ciclos de corticoides prenatales en los fetos con una RVM >1,6.

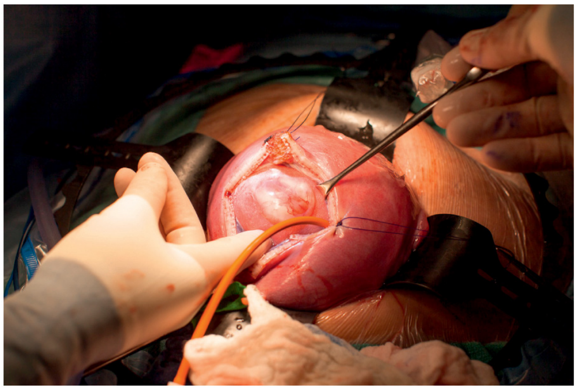

Fig. 116.3 Feto durante la reparación abierta de un mielomeningocele. La abertura uterina se cierra con grapas para evitar la hemorragia. Se inserta un catéter para reponer el líquido y mantener el volumen uterino. El mielomeningocele se expone a través de la abertura uterina y se repara. *(Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)*

MIELOMENINGOCELE

Antes de la introducción de la reparación fetal del **mielomeningocele (MMC),** la cirugía fetal se limitaba a los diagnósticos que se consideraban mortales para el feto o el recién nacido si no se intervenía. Sin embargo, cada vez hay más datos sugestivos de que el pronóstico neurológico en el MMC se relaciona directamente con la lesión progresiva por el daño continuo que sufre la médula espinal expuesta durante el embarazo (v. cap. 609.3). Sigue existiendo controversia sobre si los riesgos maternos y fetales de la reparación fetal deberían aceptarse cuando el objetivo sea reducir la morbilidad posnatal en lugar de mejorar la supervivencia.

En los estudios iniciales, se observó que los pacientes en quienes se realizaba una reparación fetal abierta del MMC eran menos propensos a requerir una derivación **ventriculoperitoneal (VP)**, lo que motivó la realización del ensayo aleatorizado prospectivo de tratamiento prenatal frente a posnatal del MMC (MOMS) (fig. 116.3). El estudio finalizó el reclutamiento en 2010, después de que 183 pacientes se asignasen de forma aleatoria y que el panel de monitorización de los datos de seguridad determinase que la cirugía prenatal tenía una ventaja clara. El ensayo MOMS demostró una reducción significativa de la necesidad de derivación VP en el grupo de reparación fetal (40% frente al 82% en el grupo de reparación posnatal). El grupo de reparación fetal tuvo una puntuación compuesta mejor de desarrollo mental y función motora a los 30 meses, pero también un riesgo mayor de parto prematuro y de dehiscencia uterina. La edad gestacional promedio en el momento del parto en el grupo de reparación fetal fue de 34 semanas, con un 10% de partos antes de las 30 semanas, frente a las 37 semanas en promedio y ningún niño nacido antes de las 30 semanas en el grupo de reparación posnatal.

La reparación abierta del MMC ha sido un avance importante, pero el riesgo de prematuridad disminuye significativamente el beneficio de este procedimiento. En teoría, la reparación fetoscópica menos invasiva del MMC, que se está desarrollando en un número limitado de centros, debería reducir la morbilidad materna y las tasas de prematuridad asociadas con la reparación fetal abierta del MMC (vídeo 116.1).

OTRAS INDICACIONES

Las intervenciones prenatales por defectos cardiacos, como la estenosis aórtica, la estenosis pulmonar y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH), se han utilizado para dilatar, mediante valvuloplastia con balón, las válvulas estenóticas (estenosis aórtica) con el fin de evitar un desarrollo mayor del SCIH (y crear una fisiología biventricular) (fig. 116.4) (v. cap. 458.10).

El **tratamiento con láser** se ha utilizado para tratar el síndrome de transfusión intergemelar (cap. 117.1) y las bandas amnióticas (fig. 116.5).

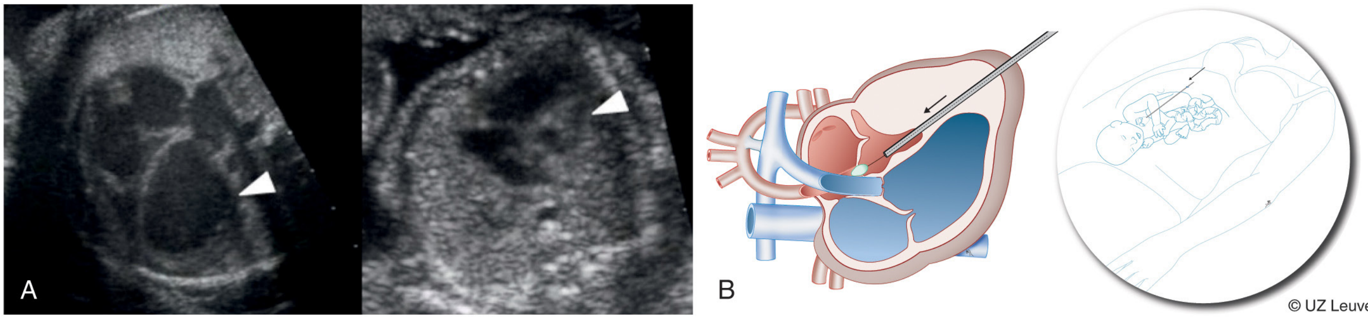

Fig. 116.4 **A,** Esta imagen ecográfica *(derecha)* es una sección transversal a nivel del tórax fetal, que muestra la proyección de cuatro cámaras en un feto con estenosis aórtica. Obsérvese que el ventrículo izquierdo *(punta de flecha)* está dilatado. La dilatación se produce antes del desarrollo de hipoplasia, que se puede observar *(punta de flecha)* en otro feto *(izquierda)*. **B,** Representación esquemática de una valvuloplastia percutánea, en este caso, del tracto de salida del ventrículo izquierdo. (***A,*** *De van Mieghem T, Baud D, Devlieger R, et al: Minimally invasive fetal therapy,* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol *26:711-725, 2012;* ***B,*** *copyright © UZ Leuven, Leuven, Belgium.)*

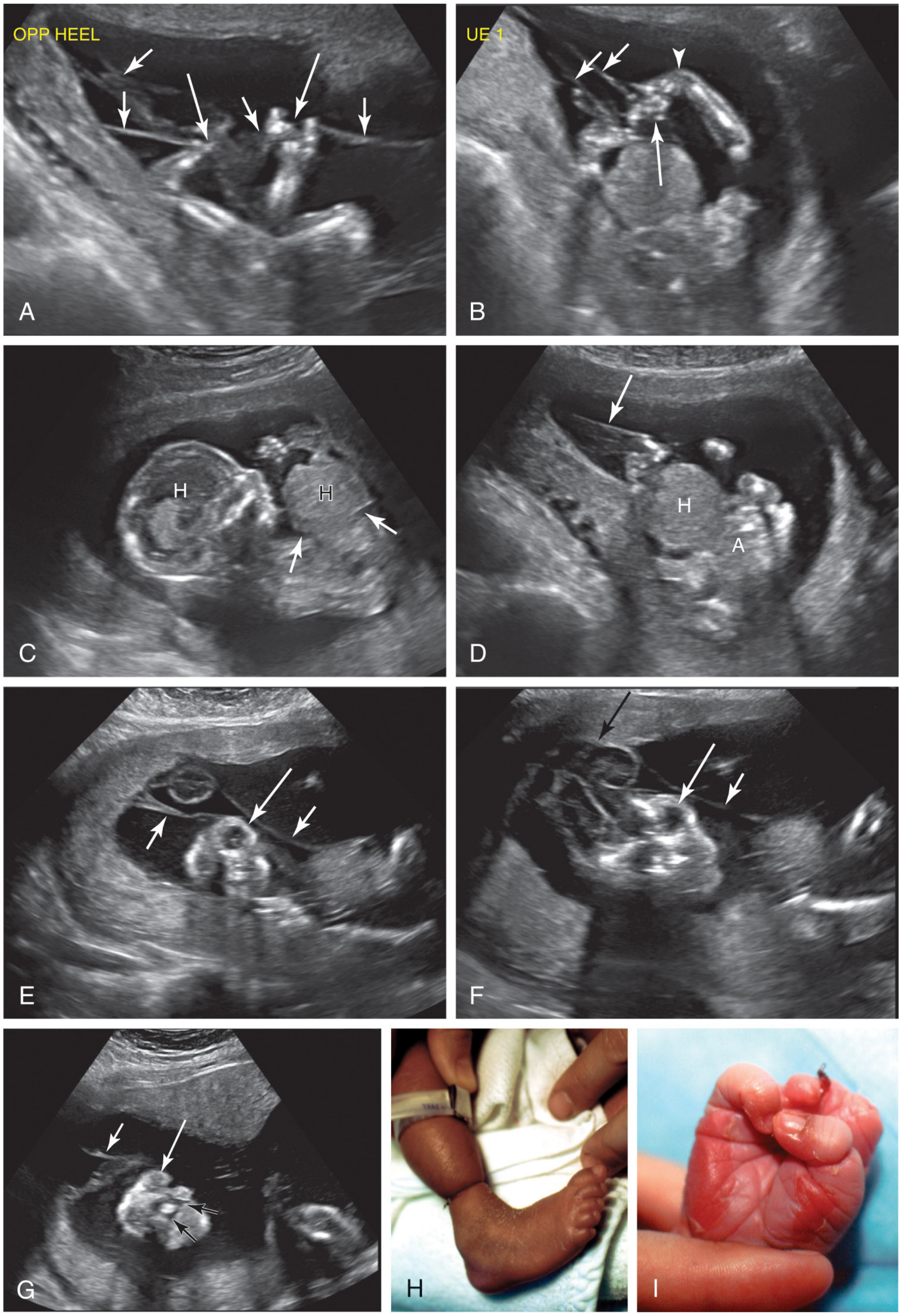

Fig. 116.5 **Secuencia de bandas amnióticas en dos fetos diferentes. A** y **B,** Efectos sobre las extremidades. Las imágenes de las extremidades de un feto con secuencia de bandas amnióticas muestran varias bandas amnióticas (*flechas cortas*, **A** y **B**), la amputación de los dedos de las manos y de los pies (*flechas largas*, **A** y **B**), así como una deformidad fija de la mano en la muñeca (*punta de flecha*, **B**). **C** y **D,** Efectos sobre el tórax y el abdomen del mismo feto que en **A** y **B.** La imagen sagital **(C)** muestra un defecto de la pared toracoabdominal *(flechas)* con una herniación de gran parte del contenido abdominal y torácico *(H negra)* fuera del cuerpo. *H blanca*, cabeza. **D,** Imagen axial del abdomen fetal *(A)* que confirma la presencia de una gran hernia abdominal ventral **(H),** en el contexto de bandas amnióticas *(flecha).* **E** a **G,** Efectos sobre las estructuras craneofaciales en un feto distinto. **E,** Imagen coronal de la cara que muestra varias bandas amnióticas *(flechas cortas)* y la ausencia de visualización de la bóveda craneal. Esto provoca un aspecto craneofacial que se parece a la anencefalia *(flecha larga).* **F,** Se observa un gran encefalocele *(flecha negra)* por encima del nivel de las órbitas *(flecha blanca larga)* en un plano ecográfico diferente. También se observa una banda amniótica *(flecha blanca corta).* **G,** Imagen coronal de la porción anterior de la cara que muestra hendiduras faciales *(flechas negras)* debidas a bandas amnióticas. *Flecha blanca corta*, banda amniótica; *flecha blanca larga*, órbitas. **H,** Banda que constriñe el tobillo y que causa defectos deformativos. **I,** Seudosindactilia, amputación y disrupción de la morfogénesis de los dedos de la mano. *(**A-G,** De Hertzberg BS, Middleton WD:* Ultrasound: the requisites, *ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 19-22;* ***H*** *e* ***I,*** *De Jones KL, Smith DW, Hall BD, et al. A pattern of craniofacial and limb defects secondary to aberrant tissue bands.* J Pediatr *84:90-95:1974.)*

Tabla 116.3 Selección de los pacientes para reparación fetal

NIVEL DE CERTEZA	DIAGNÓSTICO
CERTEZA DIAGNÓSTICA/CERTEZA PRONÓSTICA	
Problemas genéticos	Trisomías 13, 15 o 18 Triploidía
Anomalías del sistema nervioso central	Anencefalia/acrania Holoprosencefalia Encefaloceles grandes
Problemas cardiacos	Acardia Anomalías cardiacas inoperables
Problemas renales	Síndrome de Potter/agenesia renal Riñones multiquísticos/displásicos Poliquistosis renal
INCERTIDUMBRE DIAGNÓSTICA/CERTEZA PRONÓSTICA	
Problemas genéticos	Enanismo tanatofórico o formas mortales de osteogénesis imperfecta
Oligo/anhidramnios precoz e hipoplasia pulmonar	Síndrome de Potter con etiología desconocida
Anomalías del sistema nervioso central	Hidranencefalia Hidrocefalia grave congénita con crecimiento cerebral ausente o mínimo
Prematuridad	<23 semanas de gestación
INCERTIDUMBRE PRONÓSTICA/MEJOR INTERÉS	
Problemas genéticos	Errores del metabolismo que se prevén mortales incluso con el tratamiento disponible
Oligohidramnios moderado/anhidramnios	Insuficiencia renal que requiere diálisis
Anomalías del sistema nervioso central	Casos complejos o graves de mielomeningocele Enfermedades neurodegenerativas, como atrofia muscular espinal
Problemas cardiacos	Algunos casos de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico Pentalogía de Cantrell (ectopia cardiaca)
Otras anomalías estructurales	Algunos casos de onfalocele gigante Hernia diafragmática congénita grave con hipoplasia pulmonar Anasarca no inmunitario idiopático Gemelos siameses inoperables Múltiples anomalías graves
Prematuridad	23-24 semanas de gestación

De Leuthner SR: Fetal palliative care, *Clin Perinatol* 31:649-665, 2004 (Table 1, p 652).

CENTROS DE MEDICINA FETAL

La utilidad de los centros de medicina fetal va más allá de la cirugía fetal. A menudo, las familias acuden a un centro fetal con un diagnóstico recién descubierto y con pocos conocimientos de lo que supone para su bebé. El **asesoramiento prenatal** por el equipo fetal puede tranquilizar a la familia ayudándola a comprender el diagnóstico y las opciones terapéuticas y desarrollando un plan terapéutico que puede incluir cirugía fetal. Algunos planes pueden requerir una monitorización más exhaustiva del feto y de la madre, seguida de partos complejos en los que participan equipos obstétricos multidisciplinares que utilizan medios materiales complejos, como los necesarios para el EXIT con ECMO, EXIT para el control de la vía aérea, EXIT para resección tumoral, parto con cateterismo cardiaco y procedimientos de soporte placentario. Otros planes pueden centrarse en el tratamiento posnatal.

No se dispone de tratamientos intrauterinos o posnatales para todos los fetos con afectación grave. En estas situaciones mortales, la planificación del tratamiento fetal proporcionará apoyo a la familia y un plan para el paritorio o cuidados paliativos en la unidad de neonatología (tabla 116.3) (v. cap. 7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **117**

El lactante de alto riesgo

Jennifer M. Brady, Maria E. Barnes-Davis y Brenda B. Poindexter

El término *lactante de alto riesgo* se aplica a los niños que presentan un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad neonatal; muchos factores contribuyen a que un lactante sea de alto riesgo (tabla 117.1). Los lactantes de alto riesgo se clasifican en cuatro grupos principales: lactantes prematuros, lactantes con necesidades especiales de asistencia sanitaria o con dependencia de tecnología, lactantes de riesgo debido a problemas familiares y lactantes con previsión de muerte precoz.

Todos los lactantes de alto riesgo requieren una evaluación más estrecha y/o tratamiento por médicos y profesionales de enfermería experimentados. Esto suele comenzar en el parto y continúa durante la estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (v. cap. 121). Los cuidados regionalizados de los lactantes se basan en la precisión de los cuidados que se pueden proporcionar en hospitales de distintos niveles asistenciales y en si se debería realizar su traslado (v. cap. 118). Se debe señalar que los cuidados adicionales no se interrumpen en el momento del alta de la UCIN y que muchos lactantes de alto riesgo también se benefician de recursos y del seguimiento adicionales después del alta del hospital (v. cap. 117.5).

Alrededor de 15 millones de lactantes nacen prematuros (antes de las 37 semanas de edad gestacional) cada año en el mundo, lo que supone alrededor de uno de cada diez bebés nacidos y la inmensa mayoría de los lactantes de alto riesgo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como *lactantes extremadamente prematuros* a los nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional, como lactantes *muy prematuros* a los nacidos entre las 28 y las 31 6/7 semanas, y como lactantes *prematuros moderados a tardíos* a los nacidos entre las 32 y las 36 6/7 semanas. El riesgo tanto de morbilidad como de mortalidad aumenta con la menor edad gestacional. La edad gestacional, el peso al nacer y el sexo son factores importantes que influyen en la mortalidad neonatal (fig. 117.1). El **máximo riesgo** de mortalidad neonatal y del lactante se produce cuando el peso al nacer es menor de 1.000 g y/o la edad gestacional es menor de 28 semanas. El **mínimo riesgo** de mortalidad neonatal se produce cuando el peso al nacer es de 3.000-4.000 g y/o la edad gestacional es de 39-41 semanas. A medida que el peso al nacer aumenta de 400 a 3.000 g y la edad gestacional se incrementa de 23 a 39 semanas, se produce una reducción logarítmica de la mortalidad neonatal. Cuando el peso al nacer supera los 4.000 g y/o la edad gestacional es mayor de 42 semanas, la incidencia de morbilidad y mortalidad neonatal aumenta.

117.1 Embarazos múltiples

Maria E. Barnes-Davis, Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

GEMELOS MONOCIGÓTICOS FRENTE A DICIGÓTICOS

Resulta útil distinguir entre gemelos **monocigóticos** y **dicigóticos** a la hora de determinar la influencia relativa de la genética y del ambiente sobre la enfermedad y el desarrollo humanos. La suposición previa de que los gemelos que no son del mismo sexo son dicigóticos ya no puede considerarse cierta. La discordancia sexual, la placentación y la determinación de la amnionicidad y de la corionicidad no son formas fiables de determinar la cigosidad. La determinación detallada del grupo sanguíneo, el análisis genético o la tipificación tisular (antígeno leucocitario humano) se pueden usar para el análisis de la cigosidad (una excepción es la determinación del grupo sanguíneo en casos de gemelos **quiméricos**, donde uno o ambos gemelos contienen líneas celulares distintas de múltiples cigotos). Aún pueden existir diferencias físicas y cognitivas entre los gemelos monocigóticos debido a otros factores. El ambiente intrauterino puede haber sido diferente. Además, puede haber diferencias en el genoma mitocondrial, en la modificación del producto del gen después de la traducción y en la modificación epigenética de los genes del núcleo en respuesta a factores ambientales.

Examen de la placenta

Si las placentas están separadas, los gemelos son **bicoriónicos**, pero no necesariamente dicigóticos. Un tercio de los gemelos monocigóticos es **bicoriónico**

Tabla 117.1 Factores que se deben tener en cuenta a la hora de considerar si los lactantes tienen un riesgo alto de morbilidad o mortalidad en el periodo neonatal

FACTORES MATERNOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES
Edad materna <16 o >40 años
Consumo de drogas, alcohol o tabaco
Pobreza
Madre soltera
Estrés emocional o físico
ANTECEDENTES MÉDICOS MATERNOS
Enfermedades genéticas
Diabetes mellitus
Hipertensión
Bacteriuria asintomática
Enfermedad reumatológica (lupus eritematoso sistémico)
Enfermedades autoinmunitarias (la inmunoglobulina G cruza la placenta)
Medicación crónica (v. caps. 115.4 y 115.5)
EMBARAZOS PREVIOS
Muerte fetal intrauterina
Muerte neonatal
Prematuridad
Crecimiento intrauterino retardado
Malformaciones congénitas
Incompetencia cervical
Incompatibilidad con sensibilización fetomaterna, ictericia neonatal
Trombocitopenia neonatal
Anasarca
Errores congénitos del metabolismo
EMBARAZO ACTUAL
Hemorragia vaginal (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)
Enfermedades de transmisión sexual (colonización: herpes simple, estreptococos del grupo B, clamidias, sífilis, hepatitis B, VIH)
Gestación múltiple
Preeclampsia
Rotura prematura de membranas
Intervalo breve entre gestaciones
Polihidramnios u oligohidramnios
Enfermedad médica o quirúrgica aguda
Atención prenatal inadecuada
Estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos
Ecografía fetal anómala
Tratamiento de infertilidad
DILATACIÓN Y EXPULSIVO
Trabajo de parto prematuro (<37 semanas)
Posmaduros (≥42 semanas)
Sufrimiento fetal
Relación lecitina:esfingomielina inmadura; ausencia de fosfatidilglicerol
Presentación de nalgas
Líquido teñido de meconio
Vuelta del cordón
Cesárea
Parto con fórceps
Índice de Apgar <4 a los 5 minutos
NEONATOS
Peso en el nacimiento <2.500 g o >4.000 g
Nacido antes de la semana 37 o a partir de la semana 42 de gestación
Pequeños o grandes para la edad gestacional
Dificultad respiratoria, cianosis
Malformaciones congénitas
Palidez, plétora, petequias

y **biamniótico**. Una placenta aparentemente única puede estar presente en gemelos tanto monocigóticos como dicigóticos, pero la inspección de la placenta dicigótica suele mostrar un corión distinto para cada gemelo, que cruza la placenta entre las inserciones de los cordones y los dos amnios. Las placentas bicoriónicas separadas o fusionadas pueden tener distinto tamaño. El feto unido a la placenta o porción placentaria de menor tamaño suele ser más pequeño que el otro gemelo o puede presentar malformaciones. Es de esperar que los gemelos **monocoriónicos** sean **biamnióticos,** y la placenta suele ser una masa única.

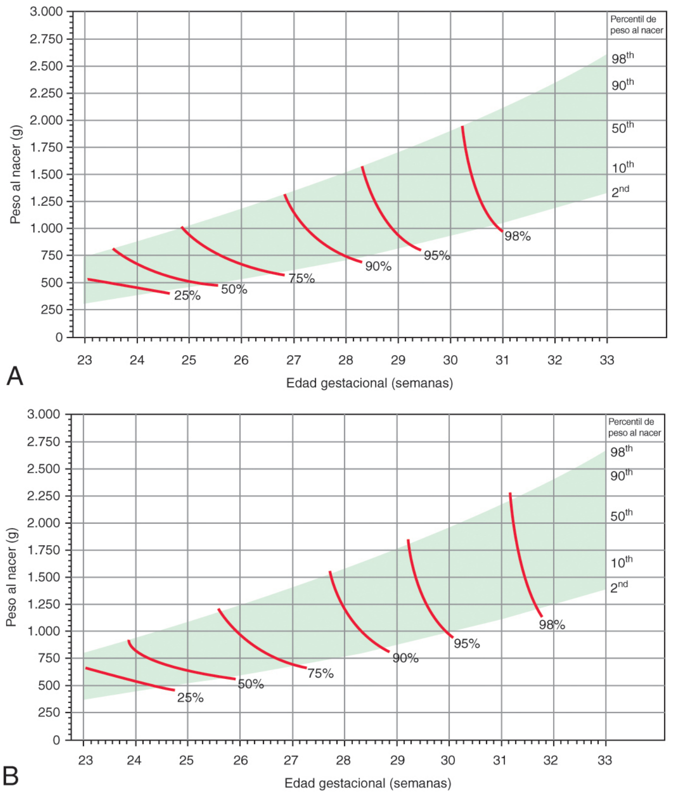

Fig. 117.1 **Gráfica de contorno de la supervivencia prevista según la edad gestacional, el peso al nacer y el sexo. A,** Femenino. **B,** Masculino. Las líneas de contorno unen las combinaciones de edad gestacional y peso al nacer que tienen la misma probabilidad estimada de supervivencia. Se muestran los percentiles de peso al nacer a título informativo. Datos basados en neonatos de embarazos únicos nacidos en Reino Unido entre enero de 2008 y diciembre de 2010 que sobrevivieron al ingreso en la UCIN. *(De Manktelow BN, Seaton SE, Fields DJ, et al: Population-based estimates of in-unit survival for very preterm infants,* Pediatrics *131:e425-e432, 2013, Fig 2.)*

INCIDENCIA

La incidencia de **gemelos espontáneos** es máxima en la raza negra y en los habitantes del este de la India, seguidos de los de raza blanca del norte de Europa, y es mínima en las razas asiáticas. Las diferencias en la incidencia de gemelos a nivel mundial implican sobre todo a los gemelos dicigóticos. La incidencia de gemelos monocigóticos (3-5/1.000) no se afecta por factores raciales ni familiares. Hasta hace poco, las tasas de gemelos monocigóticos se mantenían estables entre los distintos continentes y culturas. En 2014, el informe final sobre natalidad en EE.UU. indicó una tasa de gemelaridad de 33,9 por 1.000 nacidos vivos, lo que supuso un nuevo máximo para ese país. Los aumentos de gemelos mono- y dicigóticos se han asociado con la edad materna avanzada (EMA) y el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA). La tasa de trillizos y de nacimientos múltiples de orden superior es de 113,5 por 100.000 nacidos vivos en Estados Unidos y sigue disminuyendo. El uso de la transferencia de un único embrión en las TRA ha disminuido el número de nacimientos de trillizos y de partos múltiples de orden superior. Sin embargo, se ha descrito una duplicación de los gemelos **monocigóticos** y un aumento de gemelaridad atípica. La incidencia de gestaciones multifetales **dicigóticas** también está aumentando, lo que se atribuye al tratamiento de la infertilidad con estimulantes ováricos (clomifeno, gonadotropinas).

ETIOLOGÍA

Los embarazos poliovulares son más frecuentes a partir de la segunda gestación, en mujeres de edad avanzada y en familias con antecedentes de gemelos dicigóticos. Pueden deberse a la maduración simultánea de varios folículos ováricos, pero también se han descrito folículos que contienen dos óvulos como un rasgo genético que da lugar a embarazos gemelares. Las mujeres propensas a embarazos gemelares poseen concentraciones de gonadotropinas más altos. Los embarazos poliovulares son frecuentes en mujeres tratadas por infertilidad.

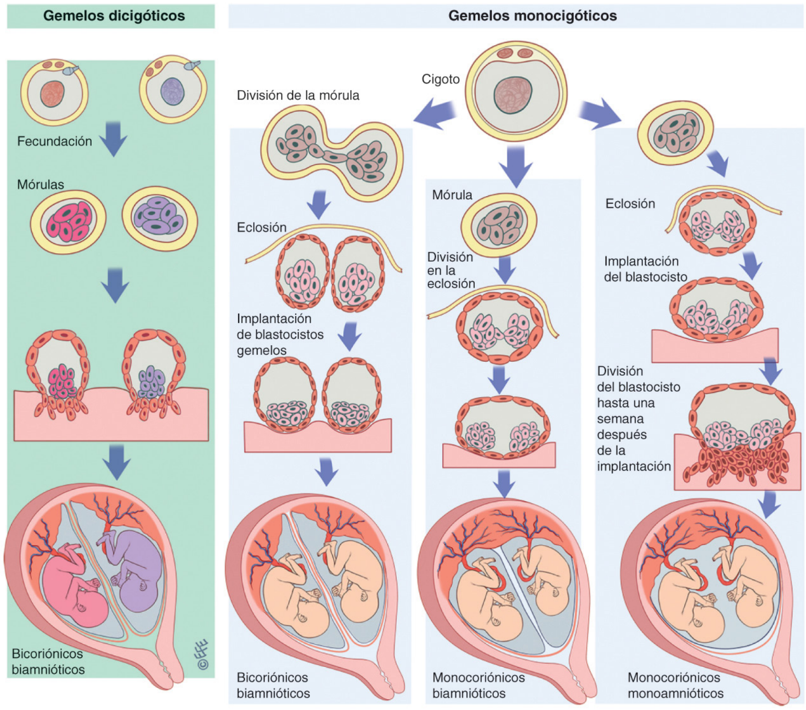

Fig. 117.2 **Teoría de la fisión clásica de la gemelaridad.** Los *gemelos dicigóticos* se deben a dos fecundaciones distintas, con gemelos bicoriónicos biamnióticos que se desarrollan por separado para convertirse en individuos genéticamente diferentes. Los *gemelos monocigóticos* se deben a la división poscigótica del producto de una única fecundación. La división en los días 1-3 (hasta el estadio de mórula) produce gemelos biamnióticos bicoriónicos, en los días 3-8 (durante los que se produce la eclosión del blastocisto), gemelos biamnióticos monocoriónicos, y en los días 8-13, gemelos monocoriónicos monoamnióticos. *(Copyright de la ilustración © LeventEfe, CMI. www.leventefe.com.au.)*

La aparición de gemelos monocigóticos parece ser independiente de factores hereditarios. La etiología de los gemelos monocigóticos se desconoce, pero hay dos teorías predominantes. En la **teoría de la fisión** clásica, los gemelos se deben a la separación de un único conceptus. El momento de la división da lugar a una amnionicidad y corionicidad distintas (es decir, cuanto antes se produce la fisión, más probable es que los gemelos sean bicoriónicos biamnióticos) (fig. 117.2). Sin embargo, esta teoría no explica varias formas de gemelaridad atípica, incluida la aparición de gemelos **monocigóticos bicoriónicos biamnióticos** después de la transferencia de un único embrión en la etapa de blastocisto tardío, los gemelos monocigóticos con fenotipo discordante y los gemelos siameses con unión asimétrica. Se ha propuesto una **teoría de la fusión** alternativa de la gemelaridad para explicar esta discrepancia, en la que las masas celulares internas del trofoectodermo se fusionan después de la etapa inicial de división en dos células (fig. 117.3).

GEMELOS ATÍPICOS

Los **gemelos unidos** (gemelos siameses, 1/50.000 embarazos y 1/250.000 nacidos vivos) son **monocigóticos** obligatorios. En teoría, se deben a la fisión posterior de un único cigoto (10-14 días) o a la fusión de dos cigotos (según se ha propuesto para los gemelos siameses unidos de forma asimétrica). La mayoría de los gemelos unidos son mujeres. El pronóstico de los gemelos unidos de forma simétrica depende de la posibilidad de separación quirúrgica, que depende a su vez del grado en el que se comparten los órganos vitales. La localización de la conexión varía: toracoonfalópagos (28% de los gemelos unidos), toracópagos (18%), onfalópagos (10%), craneópagos (6%) y duplicación incompleta (10%). El término *gemelo parásito* se ha usado históricamente para describir al miembro más pequeño y con un desarrollo menos completo de un par de gemelos unidos; este gemelo *parásito* suele fallecer en la etapa embrionaria, pero sigue estando vascularizado por el gemelo *independiente* superviviente (el **autocito**). En los gemelos siameses unidos de forma asimétrica en los que un gemelo es dependiente del sistema cardiovascular del autocito intacto (gemelos exoparásitos, 1 por millón de nacidos vivos), la supervivencia del autocito depende de la posibilidad de resecar al gemelo exoparásito. En los **gemelos endoparásitos** (*fetus in feto*, 1 de cada 500.000 nacidos vivos) en los que un feto (o más) está presente como una masa benigna en el autocito, la supervivencia de este último no se ve afectada.

La **superfecundación**, o fecundación de un óvulo mediante inseminación después de que otro óvulo ya haya sido fecundado, y la **superfetación**, o fecundación y posterior desarrollo de un embrión cuando existe ya un feto en el útero, intentan explicar las diferencias de tamaño y aspecto que algunos gemelos presentan al nacer.

COMPLICACIONES

Entre los problemas de la gestación gemelar están el polihidramnios, la hiperemesis gravídica, la preeclampsia, la rotura prematura de membranas (RPM), los vasos previos, la inserción velamentosa del cordón umbilical, la presentación anormal (nalgas) y el parto prematuro. Los gemelos **monoamnióticos** presentan una mortalidad elevada debido a la obstrucción circulatoria secundaria al entrecruzamiento de los cordones umbilicales.

Cuando se compara con el gemelo nacido en primer lugar, el segundo corre un riesgo mayor de síndrome de dificultad respiratoria y asfixia. Los gemelos están expuestos al riesgo de desarrollar crecimiento intrauterino retardado, síndrome de transfusión intergemelar y malformaciones congénitas que afectan sobre todo a los gemelos **monocigóticos**. Las anomalías se deben a *deformación* por compresión del útero debida al hacinamiento (luxación de cadera), a la comunicación vascular con embolias (atresia ileal, porencefalia, aplasia cutánea) o sin embolias (gemelo acárdico) y a factores desconocidos (gemelos unidos, anencefalia, mielomeningocele).

SÍNDROMES GEMELARES (TRAP, STIG)

Las anastomosis vasculares placentarias son muy frecuentes en los gemelos **monocoriónicos**. En las placentas monocoriónicas, la vascularización fetal suele estar comunicada, a veces de forma muy compleja. Suelen estar equilibradas para que ninguno de los gemelos sufra. Las comunicaciones arterioarteriales cruzan sobre las venas placentarias y, cuando hay anastomosis, la sangre puede ir fácilmente de un lecho vascular fetal al otro. También se reconocen con facilidad las comunicaciones venovenosas, aunque son menos frecuentes. La combinación de anastomosis arterioarteriales y venovenosas

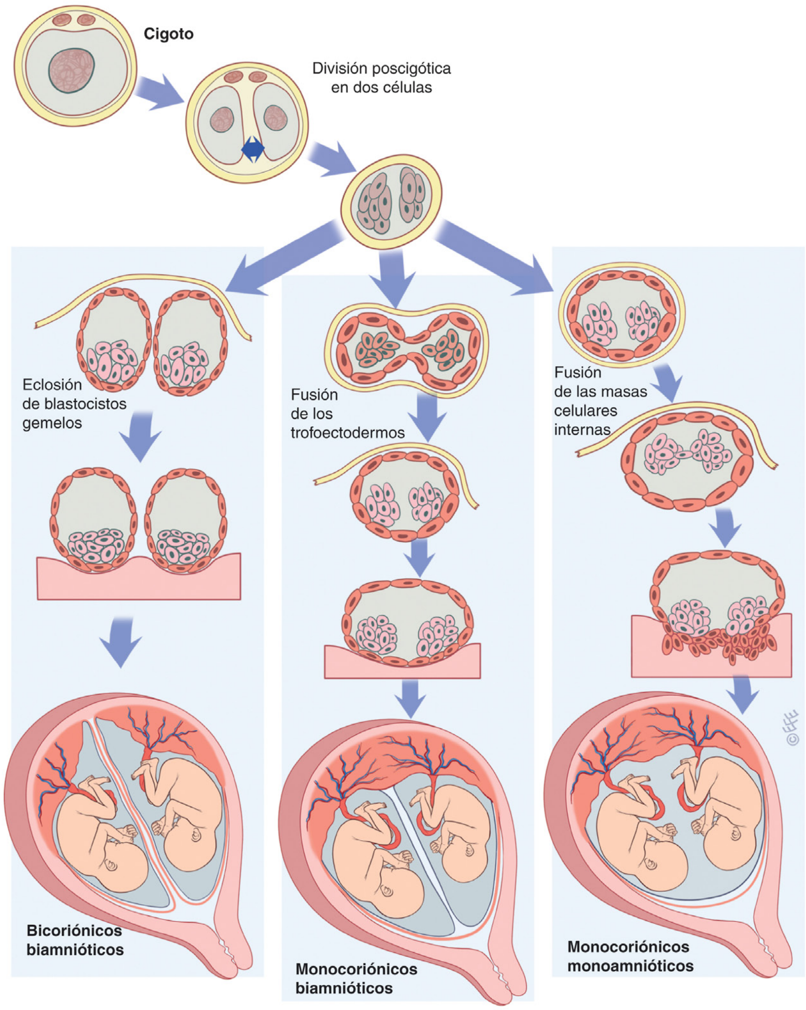

Fig. 117.3 Teoría de la fusión de los gemelos monocigóticos. La división se produce en la etapa poscigótica de dos células, de las que cada una formará un individuo distinto. Si los blastocistos gemelos eclosionan juntos de la zona pelúcida, se desarrollarán gemelos bicoriónicos biamnióticos. Si los dos trofoectodermos se fusionan antes de la eclosión y las masas celulares internas están separadas en el interior del trofoectodermo compartido, se producirán gemelos monocoriónicos biamnióticos. Si las masas celulares internas se fusionan y se separan después, se producirán gemelos monocoriónicos monoamnióticos. (*Copyright de la ilustración © LeventEfe, CMI. www.leventefe.com.au.*)

se observa en los **gemelos acárdicos**. Esta rara malformación letal (1/35.000) es secundaria al **síndrome de perfusión arterial inversa gemelar** (**TRAP**, *twin reversed arterial perfusion*). Se puede usar la ablación intrauterina de las anastomosis con radiofrecuencia o con láser, o la oclusión del cordón para tratar la insuficiencia cardiaca del gemelo superviviente. Sin embargo, se ha descrito la muerte del autocito hasta en el 75% de los casos. En algunos casos, un cordón umbilical puede originarse del otro después de abandonar la placenta, y el gemelo unido al cordón secundario suele presentar malformaciones o muere en el útero.

En el **síndrome de transfusión intergemelar (STIG)**, una arteria de uno de los gemelos lleva sangre que drena en la vena del otro de forma aguda o crónica. Este último feto desarrolla polihidramnios, se vuelve pletórico y adquiere un tamaño mayor para la edad gestacional, mientras que el primero tiene oligohidramnios, es anémico y pequeño (fig. 117.4). El STIG es más frecuente en gemelos monocigóticos y afecta hasta al 30% de los gemelos monocoriónicos. El polihidramnios materno en un embarazo gemelar sugiere un STIG. Se puede salvar la vida si se prevé esta posibilidad, preparándose para transfundir al gemelo donante o para extraer sangre del receptor. La muerte intrauterina del donante puede provocar la formación generalizada de trombos de fibrina en las pequeñas arteriolas del gemelo receptor, posiblemente secundaria a la transfusión de sangre rica en tromboplastina procedente del feto donante que se está macerando. El gemelo superviviente puede desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). En la tabla 117.2 se enumeran los cambios más frecuentes asociados con un cortocircuito amplio. El tratamiento de este problema que conlleva una alta mortalidad consiste en la administración materna de digoxina, amniorreducción radical

Tabla 117.2 Cambios característicos en los gemelos monocoriónicos con cortocircuitos arteriovenosos placentarios no compensados

GEMELO DEL LADO	
Arterial: donante	**Venoso: receptor**
Prematuridad	Prematuridad
Oligohidramnios	Polihidramnios
Prematuro pequeño	Anasarca
Malnutrido	Prematuro grande
Pálido	Bien nutrido
Anémico	Pletórico
Hipovolemia	Policitémico
Hipoglucemia	Hipervolémico
Microcardia	Hipertrofia cardiaca
Glomérulos pequeños o normales	Disfunción miocárdica
Arteriolas de pared fina	Insuficiencia tricuspídea
	Obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho
	Glomérulos grandes
	Arteriolas de pared gruesa

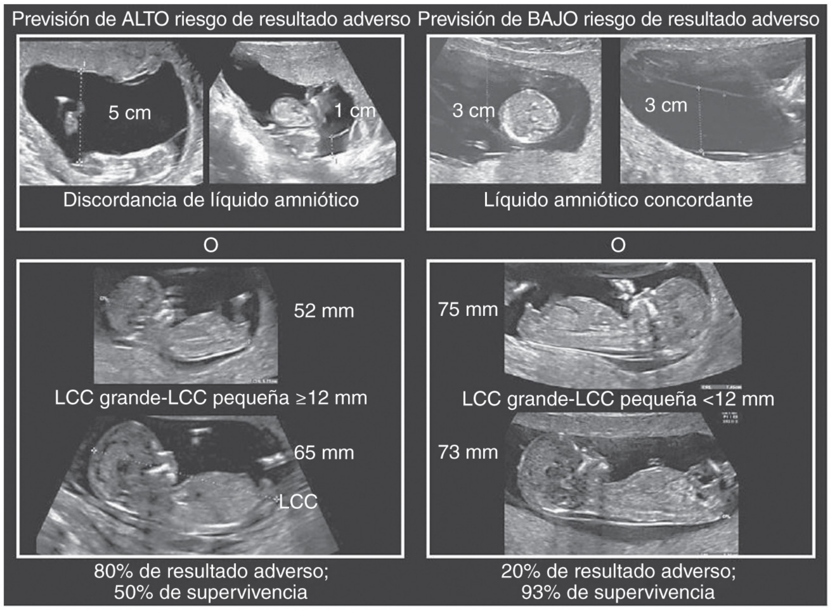

Fig. 117.4 **Representación de las evaluaciones del riesgo en el primer trimestre para el desarrollo de crecimiento discordante, síndrome de transfusión intergemelar (STIG) o muerte intrauterina.** La discordancia del líquido amniótico en el primer trimestre solía corresponder a una máxima profundidad de las bolsas verticales ≤3 cm en una bolsa y ≥6,5 cm en la otra. Existía una discordancia de la longitud craneocaudal (LCC) si la diferencia era ≥12 mm. *(De Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al: Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification,* Fetal Diagn Ther *27:121-133, 2010.)*

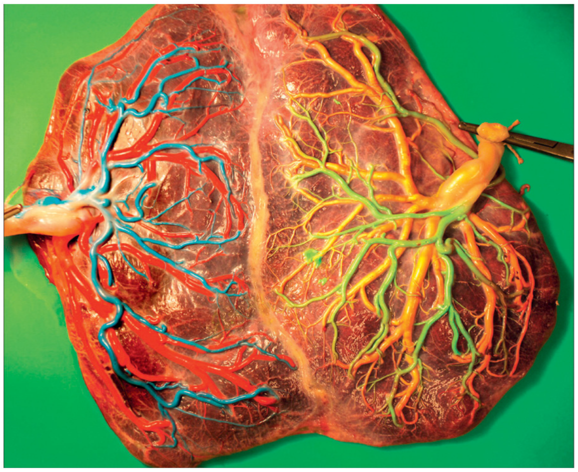

Fig. 117.5 **Placenta de un síndrome de transfusión intergemelar teñida con un colorante después de un tratamiento con la técnica de Solomon.** Se utilizó un colorante *azul* y *verde* para teñir las arterias, y uno *rosa* y *amarillo* para teñir las venas. Después de identificar y coagular cada anastomosis individual, todo el ecuador vascular se coagula desde un margen placentario al otro. *(De Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, et al: Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomized controlled trial,* Lancet *383:2144-2150, 2014, Fig 3.)*

del polihidramnios, terminación gemelar selectiva y, en la mayoría de los casos, ablación de la anastomosis con láser o fetoscópica (fig. 117.5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal de embarazo gemelar se sospecha cuando el tamaño del útero es mayor que el esperado para la edad de gestación, cuando se auscultan dos corazones fetales y los valores de α-fetoproteína (AFP) o de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el suero materno están muy elevados. El diagnóstico se confirma mediante ecografía. La exploración física de los gemelos es necesaria, pero no suficiente, para determinar la cigosidad de los gemelos. Cuando existen anomalías congénitas o si hay que plantear una transfusión o trasplante, se deberían realizar pruebas genéticas de cigosidad. Aunque las pruebas prenatales no invasivas cada vez son más frecuentes, los resultados deberían interpretarse con cautela en los embarazos múltiples hasta que se establezcan mejor otros hallazgos adicionales.

PRONÓSTICO

La mayoría de los gemelos son prematuros y las complicaciones maternas del embarazo son más frecuentes que en las gestaciones únicas. El riesgo de los gemelos suele asociarse a la transfusión intergemelar, a las TRA y al crecimiento discordante de comienzo precoz. Como la mayoría de los gemelos son prematuros, su mortalidad global es más elevada que la de los recién nacidos de embarazos únicos. La mortalidad perinatal de los gemelos es cuatro veces superior a la de los embarazos únicos y los gemelos **monocoriónicos** tienen un riesgo particularmente alto. La probabilidad de entrelazamiento de los cordones es mayor en los gemelos **monoamnióticos**, lo que puede provocar asfixia. Los gemelos tienen un riesgo mayor de malformaciones congénitas, y hasta el 25% de los gemelos monocigóticos están afectados. En teoría, el segundo gemelo corre mayor riesgo de anoxia que el primero, ya que la placenta puede separarse después del nacimiento del primer gemelo y antes de que nazca el segundo. Además, el expulsivo del segundo suele ser más difícil, ya que su presentación puede ser anómala (nalgas, enredados), el tono uterino puede haber disminuido o el cuello uterino puede empezar a cerrarse después del nacimiento del primero.

La mortalidad de los trillizos o de gestaciones múltiples de orden superior se asocia a un riesgo elevado de mortalidad o de deterioro del desarrollo neurológico cuando se compara con la de los embarazos únicos o gemelares con un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN), después de controlar por la edad gestacional. La mortalidad para las gestaciones múltiples de cuatro o más fetos es extraordinariamente alta para cada feto. Debido a este pronóstico sombrío, se ha propuesto como alternativa terapéutica una reducción fetal selectiva. Los gemelos **monocigóticos** tienen un riesgo mayor de muerte intrauterina de uno de los gemelos. El gemelo que sobrevive corre mayor riesgo de parálisis cerebral y de otras secuelas del desarrollo neurológico.

TRATAMIENTO

El diagnóstico prenatal permite al obstetra y al pediatra prever el nacimiento de niños de alto riesgo debido a la gemelaridad. El riesgo de gestaciones múltiples secundarias a la aplicación de TRA puede reducirse mediante transferencias de un solo embrión. Además, el parto programado de los gemelos a las 37 semanas (o antes para los gemelos **monocoriónicos monoamnióticos**) disminuye la tasa de complicaciones, tanto para los fetos como para la madre. Asimismo, en los embarazos gemelares de 32 a 39 semanas de gestación, se

prefiere el parto vaginal programado si el primer gemelo está en presentación cefálica. La observación estrecha y la asistencia por un equipo pediátrico están indicadas en el periodo neonatal inmediato, de modo que se pueda comenzar un tratamiento precoz de la asfixia o del síndrome de transfusión fetal. La decisión de llevar a cabo una transfusión sanguínea inmediata en un «gemelo donante» sumamente anémico o de una exanguinotransfusión parcial en un «gemelo receptor» debe basarse en el juicio clínico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.2 Lactantes extremadamente prematuros y muy prematuros

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

Tradicionalmente, la fecha probable de parto se establece 280 días después de la fecha de la última regla (FUR). Sin embargo, solo el 4% de las mujeres embarazadas dan a luz a los 280 días y solo el 70% lo hace con un margen de 10 días alrededor de dicha fecha.

La OMS define como *prematuros* a los neonatos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día de la FUR. Los que nacen antes de las 28 semanas de gestación son **extremadamente prematuros,** también se denominan **recién nacidos de edad gestacional extremadamente baja**, mientras que los nacidos entre las 28 y 31 6/7 son **muy prematuros**. Los recién nacidos prematuros moderados y tardíos (nacidos entre las 32 y las 36 6/7 semanas de gestación) se comentan en el capítulo 117.3.

Además de la clasificación por la edad gestacional, la clasificación también se basa en el peso al nacer. El **peso extremadamente bajo al nacer (PEBN)** corresponde a los lactantes con un peso al nacer menor de 1.000 g, el **peso muy bajo al nacer (PMBN)** describe a los lactantes menores de 1.500 g y el **peso bajo al nacer (PBN)** corresponde a los que pesan menos de 2.500 g al nacer. El peso al nacer suele ser un sustituto de la edad gestacional, pero en los casos de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y de lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG), el peso al nacer puede no corresponderse a veces con la edad gestacional real (v. cap. 117.4).

INCIDENCIA

El **parto prematuro**, es decir, antes de las 37 semanas de gestación, es bastante frecuente. En todo el mundo, se producen alrededor de 15 millones de partos prematuros al año. En Estados Unidos, alrededor del 10% de todos los partos son prematuros. Después de un periodo de incremento de las tasas de parto prematuro en Estados Unidos, se alcanzó un máximo del 10,44% en 2007. Desde 2007 hasta 2014, se ha producido una disminución lenta pero constante de los partos prematuros, hasta el 9,57% en 2014. Los datos preliminares muestran que los partos prematuros han aumentado ligeramente desde 2014, pues el 9,84% de todos los partos en EE.UU. en 2016 fueron prematuros, con un aumento desproporcionado de los partos prematuros tardíos (fig. 117.6). La mayoría de los partos prematuros en 2016 fueron de lactantes prematuros tardíos (alrededor del 72%) y el 28% restante correspondió a niños extremadamente prematuros o prematuros precoces.

ETIOLOGÍA

A pesar de la frecuencia de los partos prematuros, suele ser difícil determinar una causa específica. La etiología del parto prematuro es multifactorial y abarca una interacción compleja entre factores fetales, placentarios, uterinos y maternos. En el contexto de las anomalías maternas o fetales que favorecen un parto precoz, así como de las patologías placentarias y uterinas, en ocasiones se pueden identificar causas de parto prematuro (tabla 117.3)

Sin embargo, la mayoría de los partos prematuros son *espontáneos*, sin una causa identificable. La edad materna más avanzada, una salud materna peor, los antecedentes de parto prematuro, un intervalo corto entre embarazos y un nivel socioeconómico (NSE) más bajo se han asociado con parto prematuro. También existen disparidades raciales, que parecen persistir cuando se tiene en cuenta el NSE. En estudios poblacionales a gran escala, también se han observado asociaciones entre la genética materna y el parto prematuro. La duración de la gestación y el parto prematuro real se han asociado con variantes genéticas del genoma materno. Muchos de estos genes intervienen en la regulación del receptor de estrógenos, el desarrollo uterino, la nutrición materna o la reactividad vascular. Además, los transcritos de ARN libres en la sangre materna también pueden ser útiles para predecir el parto prematuro.

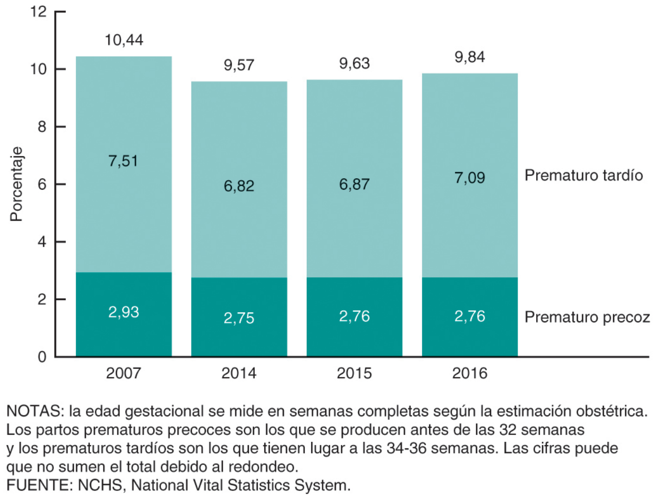

Fig. 117.6 **Tasas de partos prematuros en Estados Unidos en 2007, 2014, 2015 y 2016 (provisional).** Se produjo un aumento reciente de la tasa de partos prematuros de 2014 a 2016. La tasa de partos prematuros se subdivide en partos prematuros precoces (antes de 32 semanas) y partos prematuros tardíos (nacimiento a las 34-36 6/7 semanas). *(De Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, et al: Births: provisional data for 2016,* Vital Statistics Rapid Release *2017; 1-21, Fig 4.)*

Tabla 117.3 Factores de riesgo identificables de parto prematuro

FETALES
Sufrimiento fetal
Gestación múltiple
Eritroblastosis
Anasarca no inmunitario
PLACENTARIOS
Disfunción placentaria
Placenta previa
Desprendimiento de placenta
UTERINOS
Útero bicorne
Incompetencia del cuello uterino (dilatación prematura)
MATERNOS
Parto prematuro previo
Preeclampsia
Raza negra
Enfermedades médicas crónicas (cardiopatía cianótica, enfermedad renal, enfermedad tiroidea)
Intervalo breve entre gestaciones
Infección (*Listeria monocytogenes*, estreptococos del grupo B, infecciones urinarias, vaginosis bacteriana, corioamnionitis)
Obesidad
Drogadicción (cocaína)
Edad materna joven o avanzada
OTROS
Rotura prematura de las membranas
Polihidramnios
Iatrogénicas
Técnicas de reproducción asistida
Traumatismo

VALORACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

Cuando los cuidados prenatales han sido insuficientes o si existen discrepancias entre el peso al nacer y la edad gestacional prevista al nacer, suele ser útil valorar a los lactantes al nacer para determinar la edad gestacional estimada. La exploración y la valoración son necesarias para distinguir a los lactantes PEG y con CIR de los lactantes prematuros. Cuando se comparan con los recién nacidos prematuros de peso adecuado, los que presentan CIR tienen un peso menor al nacer y puede parecer que la cabeza es des-

Madurez física

	–1	0	1	2	3	4	5
Piel	Muy fina, friable, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Lisa, rosa, venas visibles	Descamación superficial y/o eritema, pocas venas	Grietas, áreas pálidas, venas aisladas	Parches, grietas profundas, no venas	Coriácea, grietas, arrugas
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Delgado	Áreas sin lanugo	La mayor parte sin lanugo	
Superficie plantar	Del talón a los dedos 40-50 mm: –1 <40 mm : –2	>50 mm, ausencia de pliegues	Marcas rojas débiles	Solo surco transverso anterior	Surcos en 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Aréola plana sin relieve	Aréola punteada, relieve de 1-2 mm	Aréola elevada, relieve de 3-4 mm	Aréola llena, relieve de 5-10 mm	
Ojos/oído	Párpados fusionados laxamente (–1), fuertemente (–2)	Párpados abiertos, pabellón auricular plano plegado	Pabellón ligeramente curvado; blando; recuperación lenta	Pabellón bien curvado, blando, fácil de plegar y de recuperar	Formado y firme, recuperación instantánea tras ser plegado	Cartílago grueso, pabellón auricular firme	
Genitales masculinos	Escroto plano, liso	Escroto vacío, arrugas	Testículos en la parte superior del conducto, arrugas muy escasas	Testículos en descenso, arrugas escasas	Testículos descendidos, arrugas abundantes	Testículos péndulos, arrugas profundas	
Genitales femeninos	Clítoris prominente, labios planos	Clítoris prominente, labios menores pequeños	Clítoris prominente, labios menores aumentados	Labios mayores y menores, ambos prominentes	Labios mayores grandes, menores pequeños	Los labios mayores cubren al clítoris y a los menores	

Fig. 117.7 **Criterios físicos de madurez.** La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417-423, 1991.)*

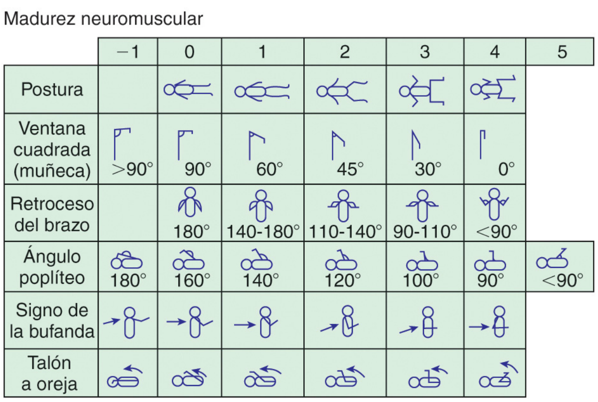

Fig. 117.8 **Criterios neuromusculares de madurez.** La puntuación New Ballard ampliada abarca a los lactantes extremadamente prematuros y se ha retocado para mejorar la precisión en los lactantes más maduros. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417-423, 1991.)*

proporcionadamente mayor en relación con el cuerpo; los niños de ambos grupos carecen de grasa subcutánea. En ausencia de asfixia, la madurez neurológica (velocidad de conducción nerviosa) se correlaciona con la edad gestacional, a pesar del peso reducido del feto. Los signos físicos permiten calcular la edad gestacional al nacer. El **sistema de puntuación de Ballard** se usa con frecuencia y tiene una exactitud de ±2 semanas respecto a la edad gestacional real (figs. 117.7 a 117.9).

CUIDADOS GENERALES

Al nacer, las medidas generales necesarias para limpiar las vías respiratorias, iniciar la respiración, cuidar el cordón umbilical y los ojos y administrar vitamina K son las mismas tanto para los recién nacidos prematuros como para los de peso y madurez normales (v. cap. 121). También hay que prestar atención 1) al control de la temperatura corporal, monitorización de la frecuencia cardiaca y de la respiración; 2) a la administración de oxígeno, y 3) de forma especial, a los detalles de los requisitos de fluidoterapia y alimentación. Nunca debe bajarse la guardia frente a la infección. Los procedimientos habituales aplicados a estos lactantes pueden desencadenar hipoxia. También es importante la necesidad de la participación activa y regular de los padres en el cuidado de sus hijos en el nido y la cuestión del pronóstico sobre el crecimiento y el desarrollo posteriores.

Clasificación de madurez

Puntuación	Semanas
– 10	20
– 5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Fig. 117.9 **Clasificación de la madurez.** Se han añadido las puntuaciones físicas y neurológicas para calcular la edad gestacional. *(De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants,* J Pediatr *119:417-423, 1991.)*

Control de la temperatura

La regulación de la temperatura neonatal disminuye el riesgo de morbilidad y de mortalidad en los lactantes con PEBN y PMBN. Los neonatos en general, y aquellos PEBN y PMBN en mayor medida, tienen un riesgo más elevado de pérdida de calor en comparación con los niños mayores debido a la mayor proporción entre la superficie corporal y el peso, el menor grosor de la epidermis y la dermis cutáneas, la mínima grasa subcutánea y la inmadurez del sistema nervioso.

Los neonatos prematuros deberían permanecer en un **ambiente térmico neutro.** Este ambiente consiste en un conjunto de condiciones térmicas, como la temperatura del aire y de las superficies radiantes, la humedad relativa y el flujo de aire, en las que la producción de calor (medida experimentalmente mediante el consumo de oxígeno) sea mínima y la temperatura del niño se mantenga dentro de los límites normales. El ambiente térmico neutro depende del tamaño y de la edad posnatal de los neonatos; así, los niños más grandes y mayores necesitan temperaturas ambientales más bajas que los neonatos más pequeños y de menor edad. Para mantener la temperatura corporal se usan cunas térmicas radiantes o incubadoras. El calor corporal se conserva si se crean un ambiente cálido y unas condiciones adecuadas de humedad. La temperatura ambiental óptima para que la pérdida de calor y el consumo de oxígeno de un niño desnudo sean mínimos es la que mantiene la temperatura central del niño a 36,5-37,0 °C. Cuanto menor y más inmaduro sea, más alta tendrá que ser la temperatura ambiente. El calor del niño se puede mantener si se calienta el aire hasta una temperatura deseada o mediante servocontrol. Se debe controlar de forma continua la temperatura del niño para mantener la temperatura corporal óptima. Se deben fomentar los **cuidados de canguro**, con contacto cutáneo directo entre el niño y el progenitor y cubriendo al neonato con un gorrito y una manta (no tienen efectos perjudiciales sobre la termorregulación).

Resulta más fácil estabilizar la temperatura corporal si se mantiene una humedad relativa del 40-60%, ya que se reduce la pérdida de calor incluso a temperaturas ambientales bajas, se evita la sequedad y la irritación de la mucosa de la vía respiratoria, sobre todo durante la administración de oxígeno y después o durante una intubación endotraqueal, se diluyen las secreciones viscosas y se reduce la pérdida insensible de agua. El niño debe permanecer caliente y solo se sacará de la incubadora o de la cuna térmica cuando el cambio gradual a la atmósfera de la sala no provoque una alteración importante de su temperatura, coloración, actividad o signos vitales.

Administración de oxígeno

La administración de oxígeno para disminuir el riesgo de lesión hipóxica y de insuficiencia circulatoria (riesgo de parálisis cerebral, muerte) debe sopesarse con los riesgos de hiperoxia ocular (**retinopatía de la prematuridad, RP**) y de lesión pulmonar por el oxígeno (**displasia broncopulmonar, DBP**). En los neonatos con PEBN, se deberían seguir las guías para determinar la necesidad de oxígeno durante la reanimación con el fin de mantener los límites recomendados de saturación de O_2 (v. cap. 121).

Después del periodo de reanimación ideal, los límites de saturación de O_2 ideales recomendados para los niños con PEBN deberían estar en un rango del 90-95% para la mayoría de los neonatos.

Nutrición para el lactante de alto riesgo

La prematuridad extrema debe considerarse una urgencia nutricional. En ausencia de un soporte nutricional parenteral y enteral precoz, los déficits de proteínas y de energía aumentan con rapidez, lo que conlleva un riesgo de resultados de crecimiento y neurodesarrollo inadecuados. Los objetivos del soporte nutricional precoz para los neonatos extremadamente prematuros consisten en acercarse al ritmo y características de crecimiento de un feto normal de la misma edad posmenstrual. Para lograr este objetivo, se requiere conocer el ritmo de crecimiento intrauterino que se debe alcanzar, así como los requerimientos específicos de nutrientes de los neonatos prematuros. Las estrategias para evitar un retraso del crecimiento consisten en un método combinado de nutrición parenteral y enteral precoz, refuerzo de la leche materna y el uso de guías de alimentación estandarizadas. Además, la monitorización cuidadosa no solo de la ganancia de peso, sino también de la longitud y del perímetro cefálico utilizando las curvas de crecimiento intrauterino apropiadas, así como la consulta con un dietista neonatal experimentado, son importantes para lograr unos resultados de crecimiento óptimos.

Nutrición parenteral precoz

Si no se administran aminoácidos intravenosos, los lactantes extremadamente prematuros pierden un 1-2% de las reservas corporales de proteínas al día. Los aminoácidos y la glucosa i.v. deben administrarse inmediatamente tras el parto. Muchas unidades emplean una solución *de inicio* o *de reserva* de aminoácidos y glucosa para lograr este objetivo en los lactantes de menos de 1.500 g. Se debería administrar un mínimo de 2 g/kg de aminoácidos en las primeras 24 h tras el parto, con el objetivo de suplementar al menos 3,5 g/kg en las 24-48 h posteriores al parto. Para cubrir los requisitos totales de energía, también se necesitarán lípidos i.v.

Beneficios de la leche materna

La leche materna es la fuente preferida de nutrición parenteral para los lactantes prematuros y se asocia con una menor morbilidad hospitalaria, incluidas unas tasas menores de **enterocolitis necrotizante (ECN)**, sepsis tardía, DBP y RP grave. La alimentación con leche materna también se asocia con unos resultados mejores del neurodesarrollo a los 18 y 30 meses de edad corregida en comparación con los lactantes alimentados con fórmula para prematuros. La leche materna de donante se utiliza cada vez más cuando no se dispone de leche materna, pero suele tener un contenido menor de proteínas y energía que la leche materna de prematuros y puede dar lugar a un crecimiento subóptimo a menos que se refuerce adecuadamente. Aunque la leche materna de donante se ha asociado con una reducción de la ECN, el impacto de la leche materna de donante sobre los resultados del neurodesarrollo sigue sin estar claro.

Nutrición enteral

Se recomienda la alimentación enteral precoz en los neonatos con PEBN y PMBN, comenzando por lo general entre las 6 y las 48 h, con algún periodo de volumen de alimentación enteral trófico/mínimo. La alimentación suele avanzarse despacio (15-30 ml/kg/día) con un objetivo de proporcionar alrededor de 110-135 kcal/kg/día y 3,5-4,5 g de proteínas/kg/día. Para lograr estos objetivos, la leche materna se debe reforzar o se puede administrar una fórmula para prematuros.

Guías de alimentación estandarizadas

Se deberían desarrollar guías de alimentación estandarizadas que incorporen estrategias basadas en la evidencia para proporcionar nutrición parenteral y enteral en los neonatos de PEBN y PMBN, incluido un plan para el manejo de la intolerancia a la alimentación. Con independencia del protocolo específico, el hecho de tener una guía de alimentación se asocia a mejores resultados (p. ej., tiempo hasta recuperar el peso al nacer, tiempo hasta lograr la nutrición enteral completa), disminuye las tasas de sepsis tardía y ECN, mejora el crecimiento a las 36 semanas de edad posmenstrual y reduce la duración de la hospitalización.

Transición a la nutrición para el alta

Cuanto más prematuro sea el parto de un niño, mayor será la probabilidad de que no todos los déficits nutricionales se hayan resuelto antes del alta hospitalaria. Con independencia de la ganancia de peso durante la hospitalización inicial, existe una evidencia sólida de que la mineralización ósea es mejor si se utilizan concentraciones mayores de calcio y fósforo después del alta. Tras el alta, suele recomendarse la leche materna o la fórmula para prematuros reforzadas con una mayor concentración de proteínas, minerales y oligoelementos. Se debe elaborar una estrategia individualizada para la nutrición posterior al alta cuando el niño sale de la UCIN.

Prevención de infecciones

Los niños extremadamente prematuros son más susceptibles a las infecciones, por lo que es necesaria una atención meticulosa para su control. Las medidas preventivas deben seguir rigurosamente las normas de lavado de manos y las precauciones universales, minimizar el riesgo de contaminación del catéter y su duración, el cuidado meticuloso de la piel, pasar a la alimentación enteral lo antes posible, la educación y formación continuada de la plantilla sanitaria, y la vigilancia del índice de infecciones nosocomiales en las unidades neonatales. Aunque no debe permitirse que nadie con una infección activa se acerque al niño, hay que sopesar los riesgos de infección y los inconvenientes de limitar los contactos entre el niño y sus familiares. Una participación precoz y frecuente de los padres en el cuidado del niño en el nido no aumenta significativamente el riesgo si se mantienen las medidas preventivas.

Es difícil prevenir la transmisión de infecciones de unos niños a otros porque, a menudo, ni los recién nacidos a término ni los prematuros manifiestan signos clínicos claros de infección al principio. Cuando se produce una epidemia en una unidad neonatal deben utilizarse salas de aislamiento, junto con las medidas habituales de antisepsia. La **higiene de las manos** es fundamental. Como los lactantes prematuros tienen una función inmunitaria inmadura, algunos desarrollarán infecciones nosocomiales aun cuando se sigan todas las precauciones.

Deben administrarse las **vacunas** habituales según el calendario vigente en función de la edad cronológica y en las dosis estandarizadas.

INMADUREZ DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Hay que tener mucho cuidado al prescribir y ajustar la posología de los fármacos para los recién nacidos prematuros (tabla 117.4). El aclaramiento renal de casi todas las sustancias excretadas por la orina está disminuido en los recién nacidos, pero todavía más en los prematuros. La tasa de filtración glomerular aumenta con el incremento de la edad gestacional, por lo que las recomendaciones en las dosis de los fármacos dependen de la edad. Para los fármacos que se excretan sobre todo por vía renal, suelen necesitarse intervalos más largos entre las dosis a medida que aumenta el grado de prematuridad. También han de administrarse con precaución y en dosis menores de las habituales los fármacos metabolizados por el hígado o que requieren una conjugación química antes de su excreción renal.

Muchos de los medicamentos aparentemente inocuos en los adultos según los estudios de toxicidad pueden ser peligrosos para los recién nacidos, sobre todo para los prematuros. Se ha demostrado que el oxígeno y varios fármacos son tóxicos para los prematuros en cantidades que no lo son para los recién nacidos a término. Por tanto, la administración (sobre todo en grandes dosis) de cualquier medicamento que no haya sido probado farmacológicamente en prematuros debe hacerse con gran cuidado y después de sopesar los riesgos y los beneficios.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La morbilidad y mortalidad neonatales son elevadas en los recién nacidos extremadamente prematuros y el riesgo aumenta con la menor edad gestacional y el peso al nacer más bajo (tabla 117.5). Los datos sobre los niños extremadamente prematuros nacidos entre 2003 y 2007 mostraron que el 42% de los neonatos con PMBN desarrolló DBP; el 12% desarrolló RP que requirió tratamiento; el 11%, ECN; el 36%, sepsis tardía; el 16%, **hemorragia intraventricular (HIV)** de grado III o IV, y el 3%, **leucomalacia periventricular (LPV)**. La mortalidad aumentaba con la menor edad gestacional, con una cifra del 94% en los recién nacidos a las 22 semanas y un 8% a las 28 semanas. En conjunto, el grupo de neonatos extremadamente prematuros tenía una mortalidad del 28%, y el 37% sobrevivió sin una morbilidad neonatal significativa.

Tabla 117.4 Reacciones adversas potenciales a fármacos administrados a lactantes prematuros

FÁRMACO	REACCIONES
Oxígeno	Retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar
Sulfisoxazol	Kernicterus (encefalopatía bilirrubínica)
Cloranfenicol	Síndrome del recién nacido gris: shock, supresión de la médula ósea
Análogos de la vitamina K	Ictericia
Novobiocina	Ictericia
Hexaclorofeno	Encefalopatía
Alcohol bencílico	Acidosis, shock, hemorragia intraventricular
Vitamina E intravenosa	Ascitis, shock
Detergentes fenólicos	Ictericia
$NaHCO_3$	Hemorragia intraventricular
Anfotericina	Insuficiencia renal anúrica, hipopotasemia, hipomagnesemia
Reserpina	Congestión nasal
Indometacina	Oliguria, hiponatremia, perforación intestinal
Cisaprida	Intervalo QTc prolongado
Tetraciclina	Hipoplasia del esmalte
Tolazolina	Hipotensión, hemorragia digestiva
Sales de calcio	Necrosis subcutánea
Aminoglucósidos	Hipoacusia, toxicidad renal
Gentamicina entérica	Resistencia bacteriana
Prostaglandinas	Convulsiones, diarrea, apnea, hiperostosis, estenosis pilórica
Fenobarbital	Modificación del estado, somnolencia
Morfina	Hipotensión, retención urinaria, abstinencia
Pancuronio	Edema, hipovolemia, hipotensión, taquicardia, contracciones por vecuronio, hipotonía prolongada
Antisépticos yodados	Hipotiroidismo, bocio
Fentanilo	Convulsiones, rigidez de la pared torácica, abstinencia
Dexametasona	Hemorragia digestiva, hipertensión, infección, hiperglucemia, miocardiopatía, crecimiento disminuido
Furosemida	Hipoacusia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, nefrocalcinosis, cálculos biliares
Heparina (*no* el uso profiláctico a dosis bajas)	Hemorragia, hemorragia intraventricular, trombocitopenia
Eritromicina	Estenosis pilórica

En otro estudio, se observó que la morbilidad y mortalidad en los neonatos de PMBN disminuyó entre 2000 y 2009. Este estudio se limitó a neonatos nacidos vivos con un peso al nacer de 500-1.500 g. Para los lactantes nacidos en 2009, en el estudio se observó una mortalidad del 12,4%; el 28% de los lactantes desarrolló DBP; el 7%, RP grave; el 5%, ECN; el 15%, sepsis tardía; el 6%, HIV grado III o IV, y el 3%, LPV. El 51% sobrevivió sin una morbilidad neonatal significativa.

Los resultados pueden que estén mejorando ligeramente con el tiempo; la supervivencia en los lactantes nacidos a las 22-24 semanas de gestación aumentó del 30% en 2000-2003 al 36% en 2008-2011. El porcentaje de supervivientes sin deterioro del desarrollo neurológico aumentó del 16 al 20% en este mismo periodo. Sin embargo, la prematuridad extrema aún se asocia con un riesgo significativo tanto de mortalidad como de morbilidades neonatales importantes. Para los neonatos que sobreviven al alta, la prematuridad, así como las morbilidades neonatales, conllevaban un riesgo mayor de retrasos del desarrollo neurológico a medida que crecen (v. cap. 117.5).

Tabla 117.5 Problemas neonatales asociados a la prematuridad

RESPIRATORIOS
Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina)
Displasia broncopulmonar*
Neumotórax, neumomediastino; enfisema intersticial
Neumonía congénita
Apnea
CARDIOVASCULARES
Conducto arterioso permeable
Hipotensión
Bradicardia (con apnea)
HEMATOLÓGICOS
Anemia (de comienzo precoz o tardío)
GASTROINTESTINALES
Disfunción gastrointestinal: motilidad deficiente
Enterocolitis necrotizante*
Hiperbilirrubinemia: directa e indirecta
Perforación gastrointestinal aislada espontánea
METABÓLICOS-ENDOCRINOS
Hipocalcemia
Hipoglucemia
Hiperglucemia
Acidosis metabólica
Hipotermia
Eutiroidismo con valores de tiroxina bajos
Osteopenia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Hemorragia intraventricular*
Leucomalacia periventricular*
Crisis comiciales
Retinopatía de la prematuridad*
Hipoacusia
Hipotonía
RENALES
Hiponatremia
Hipernatremia
Hiperpotasemia
Acidosis tubular renal
Glucosuria renal
Edema
OTROS
Infecciones* (congénitas, perinatales, nosocomiales: bacterianas, virales, micóticas, protozoarias)

*Morbilidades neonatales principales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.3 Lactantes prematuros moderados y tardíos

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

La OMS define el **parto prematuro moderado o tardío** como aquel que tiene lugar entre las 32 y las 36 6/7 semanas de edad posmenstrual (EPM). Además, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) define a los neonatos **prematuros tardíos** como aquellos nacidos entre las

34 y las 36 6/7 semanas de EPM. Por tanto, la mayoría de los autores definen a los neonatos prematuros moderados como los nacidos entre las 32 y las 33 6/7 semanas de EPM.

RECIÉN NACIDO PREMATURO MODERADO

Los neonatos prematuros moderados aún están en riesgo de presentar la mayoría de las morbilidades posnatales, aunque en menor medida que los neonatos muy prematuros. Entre estas morbilidades se incluyen, entre otras, los problemas de alimentación, la pérdida de peso, el síndrome de dificultad respiratoria, el riesgo de ECN y las dificultades de termorregulación. Se cree que los neonatos prematuros moderados con un peso al nacer >1.500 g y una evolución sin incidencias en la UCIN tienen un riesgo mínimo de HIV y no necesitan una ecografía craneal de forma rutinaria. Se han realizado pocas investigaciones sobre los neonatos prematuros moderados como grupo aislado; en la mayoría de los casos, estos neonatos se agrupan con los lactantes muy prematuros al evaluar las complicaciones y resultados. En una cohorte de alrededor de 7.000 neonatos nacidos entre las 29 y las 33 semanas de edad gestacional, se observó en un estudio reciente que el promedio de duración de la hospitalización era de 33,3 días. En comparación con sus homólogos a término, estos recién nacidos tenían una incidencia mayor de muchas morbilidades, como DBP, sepsis precoz y tardía, ECN y LPV.

RECIÉN NACIDO PREMATURO TARDÍO

Los neonatos prematuros tardíos suponen alrededor del 8-9% de todos los nacimientos y casi el 75% de todos los partos prematuros en Estados Unidos. Antiguamente, los neonatos prematuros tardíos se denominaban *recién nacidos casi a término* y el enfoque de su asistencia era similar al de los neonatos a término. Cada vez está más claro que los neonatos prematuros tardíos tienen una morbilidad y una mortalidad significativamente mayores, en comparación con sus homólogos a término. Los neonatos prematuros tienen una incidencia mayor de anomalías congénitas, pero incluso cuando se excluyen a estos recién nacidos, los neonatos prematuros tardíos siguen teniendo significativamente más morbilidades. Justo después del parto, los neonatos prematuros tardíos tienen un riesgo mayor de necesitar reanimación, así como una incidencia más elevada de hipoglucemia, dificultad respiratoria, apnea, dificultades de alimentación e ictericia. También tienen una tasa de rehospitalización mayor en comparación con sus homólogos a término.

Los corticoides prenatales solían recomendarse solo para las mujeres embarazadas de 24-34 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días, para reducir la incidencia de muerte y de síndrome de dificultad respiratoria. En un ensayo controlado aleatorizado de mujeres en la 34-36 6/7 semana de gestación con riesgo de parto prematuro, se observó una tasa menor de complicaciones respiratorias en los recién nacidos cuyas madres recibieron corticoides prenatales. También se observó un riesgo mayor de hipoglucemia neonatal en el grupo de corticoides, pero no se constataron otras diferencias significativas. En función de estos hallazgos, el ACOG recomienda un único ciclo de corticoides prenatales para las mujeres embarazadas entre las 34 y las 36 6/7 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días, que no hayan recibido un ciclo previo de corticoides prenatales.

El periodo entre la 34 y las 36 6/7 semanas de gestación se considera crítico para el crecimiento y el desarrollo. Previamente, solían realizarse partos programados sin indicaciones médicas incluso desde las 35 semanas. *El ACOG recomienda el parto programado sin indicaciones médicas solo después de las 39 semanas de gestación en embarazos con una edad gestacional bien determinada.* Algunos estudios sugieren que los neonatos prematuros tardíos tienen un riesgo más elevado de menor preparación escolar en la guardería y un riesgo mayor de dificultades académicas en la infancia en comparación con sus homólogos a término.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

117.4 Recién nacidos a término y postérmino

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

El ACOG subdivide a los recién nacidos a término en los subgrupos a término precoz (37-38 6/7 semanas), a término completo (39-40 6/7 semanas) y a término tardío (41-41 6/7 semanas). Muchos factores de riesgo de los neonatos a término les confieren un riesgo mayor de complicaciones, como el síndrome de aspiración de meconio (v. cap. 122.8), la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. cap. 124.2), los recién nacidos de madre diabética (v. cap. 127.1) y el síndrome de abstinencia neonatal (v. cap. 126.1). Tanto los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) como grandes para la edad gestacional (GEG) se asocian con un mayor número de morbilidades.

PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y CIR

Existe una diferencia importante entre los términos **pequeño para la edad gestacional (PEG)** y **crecimiento intrauterino retardado (CIR)**. El concepto de PEG se basa en la evaluación física de un lactante al nacer, habitualmente por un pediatra o neonatólogo. Si el peso del niño es menor del percentil 10, el neonato es PEG. El diagnóstico de PEG no diferencia entre un potencial de crecimiento biológico normal y un estado patológico o de restricción del crecimiento intrauterino. En cambio, el CIR es un diagnóstico prenatal que describe a los fetos que no alcanzan el potencial de crecimiento intrauterino. Suele diagnosticarlo un obstetra. Por tanto, no todos los neonatos con CIR son PEG y, de forma similar, no todos los lactantes que son PEG tienen CIR.

Aunque se debe conocer la diferencia entre PEG y CIR, muchos estudios evalúan los resultados posnatales en función del diagnóstico de PEG o CIR, debido a las dificultades para estandarizar una clasificación del CIR.

El CIR se asocia con problemas médicos que interfieren con la circulación y la eficacia de la placenta, con el desarrollo o el crecimiento del feto, o con la salud general y la nutrición de la madre (tabla 117.6). Muchos factores son comunes tanto a los neonatos prematuros como a los de PBN con CIR. El CIR se asocia con una disminución de la producción de insulina o de la acción del factor de crecimiento insulínico (IGF) a nivel del receptor. Los neonatos con defectos del receptor de IGF-1, hipoplasia pancreática o diabetes neonatal transitoria tienen CIR. Las mutaciones genéticas que afectan a los mecanismos de detección de la glucosa de las células de los islotes pancreáticos provocan una disminución de la liberación de insulina (pérdida de función del gen de glucocinasa sensora de glucosa) y dan lugar a CIR.

El CIR puede ser una respuesta fetal normal a la privación nutricional o de oxígeno, por lo que el problema no es el CIR, sino el riesgo continuo de desnutrición o hipoxia fetal. El CIR suele clasificarse como *crecimiento reducido* que es *simétrico* (afectación por igual del perímetro cefálico, de la longitud y del peso) o *asimétrico* (con respeto relativo del crecimiento cefálico). El **CIR simétrico** suele iniciarse antes, en el primer trimestre del embarazo, y se asocia con enfermedades que afectan gravemente al número de células fetales, como problemas con etiología cromosómica, genética, malformativa, teratogénica, infecciosa o hipertensiva materna grave. Se debe evaluar la edad gestacional cuidadosamente en los neonatos en quienes se sospeche que tienen un CIR simétrico, porque una sobreestimación incorrecta de la edad gestacional puede dar lugar al diagnóstico de un CIR simétrico. El **CIR asimétrico** suele tener un inicio tardío, en la

Tabla 117.6	Factores que suelen asociarse a crecimiento intrauterino retardado
FETALES	
Trastornos cromosómicos	
Infecciones fetales crónicas (enfermedad de inclusión citomegálica, rubéola congénita, sífilis)	
Anomalías congénitas: complejos sindrómicos	
Radiación	
Gestación múltiple	
Hipoplasia pancreática	
Déficit de insulina (producción o acción de la insulina)	
Déficit del factor de crecimiento insulínico de tipo I	
PLACENTARIOS	
Disminución del peso de la placenta, de la celularidad o de ambos	
Disminución del área de superficie	
Placentitis de las vellosidades (bacteriana, viral, parasitaria)	
Infarto	
Tumores (corioangioma, mola hidatiforme)	
Separación placentaria	
Síndrome de transfusión intergemelar	
MATERNOS/PATERNOS	
Toxemia	
Hipertensión o nefropatía, o ambas	
Hipoxemia (altitud elevada, cardiopatía cianótica o neumopatía)	
Malnutrición (déficit de micronutrientes o macronutrientes)	
Enfermedades crónicas	
Anemia drepanocítica	
Fármacos y tóxicos (opiáceos, alcohol, tabaco, cocaína, antimetabolitos)	
Mutación de *IGF2* (paterna)	

segunda mitad de la gestación, conserva la velocidad de las ondas Doppler en los vasos carotídeos y se asocia a una nutrición materna deficiente o a un inicio tardío o a una exacerbación de enfermedades vasculares de la madre (preeclampsia, hipertensión crónica).

En la tabla 117.7 se enumeran los problemas de los recién nacidos con CIR. Además, en los neonatos tanto prematuros como a término, se ha demostrado que los PEG se asocian con un riesgo mayor de deterioro del desarrollo neurológico.

RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL

Los neonatos con un peso al nacer mayor del percentil 90 para la edad gestacional se denominan **grandes para la edad gestacional (GEG)**. La mortalidad neonatal disminuye a medida que aumenta el peso en el nacimiento hasta que se alcanzan los 4.000 g; la mortalidad se incrementa de nuevo a partir de ese valor. Estos niños de tamaño excesivo suelen nacer a término, pero los niños prematuros con peso elevado para su edad de gestación tienen una mortalidad mayor que la de los niños del mismo tamaño nacidos a término; la diabetes y la obesidad maternas son factores predisponentes. Algunos lactantes son constitucionalmente grandes porque sus progenitores también lo son. Los neonatos GEG, con independencia de su edad de gestación, tienen una incidencia mayor de traumatismos de parto, como lesiones de los plexos cervical y braquial, del nervio frénico con parálisis del diafragma, fracturas de clavícula, cefalohematomas, hematomas subdurales y equimosis de la cabeza y la cara. También tienen más riesgo de hipoglucemia y policitemia.

La incidencia de anomalías congénitas, sobre todo cardiopatía congénita, también es mayor en los neonatos GEG que en los nacidos a término o con un peso normal.

RECIÉN NACIDOS POSTÉRMINO

Los recién nacidos postérmino son los que nacen después de 42 semanas de gestación, calculadas a partir de la FUR de la madre. Históricamente, cerca del 12% de las gestaciones culminaban en un parto después de las 42 semanas. Sin embargo, dado que la evidencia actual sugiere que tanto la morbilidad como la mortalidad aumentan significativamente después de las 42 semanas de gestación, se suelen realizar intervenciones obstétricas para inducir el parto antes de las 42 semanas, lo que ha disminuido la tasa de partos postérmino. La causa del parto postérmino o posmadurez se desconoce. Los neonatos postérmino suelen tener una longitud y un perímetro cefálico normales, pero pueden tener un peso más bajo si existe insuficiencia placentaria. Los neonatos nacidos postérmino en asociación con una posible insuficiencia placentaria pueden tener varios signos físicos. La presencia de descamación, uñas largas, pelo abundante, piel pálida, facies alerta y laxitud cutánea, sobre todo alrededor de los muslos y las nalgas, les confiere un aspecto de haber perdido peso recientemente; también puede observarse una tinción meconial de las uñas, la piel, el vérnix, el cordón umbilical y las membranas placentarias. Las complicaciones frecuentes de la posmadurez consisten en depresión perinatal, síndromes de aspiración meconial, hipertensión pulmonar persistente, hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia.

Los neonatos nacidos a partir de las 42 semanas de edad gestacional tienen una mortalidad unas tres veces mayor que la de los neonatos nacidos a término. La mortalidad se ha reducido en gran medida gracias al tratamiento obstétrico. Los datos sugieren que el parto programado durante la 39.ª semana de gestación para las mujeres tanto nulíparas como multíparas se asocia con menos complicaciones maternas y neonatales en comparación con las que se manejan de forma expectante.

La monitorización obstétrica cuidadosa, incluida la cardiotocografía de reposo (CTGR), el perfil biofísico (PBF), o la velocimetría Doppler, suele proporcionar una base racional para escoger entre tres posibles actitudes: no intervención, inducción del parto o cesárea. La inducción del parto o la cesárea pueden estar indicados en las primigrávidas mayores que han sobrepasado el término en más de 2 semanas, sobre todo si hay evidencia de sufrimiento fetal. Los problemas médicos del recién nacido se tratan cuando surjan.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 117.7 Problemas de los lactantes pequeños para la edad gestacional o con crecimiento intrauterino retardado*

PROBLEMA	PATOGENIA
Muerte fetal intrauterina	Hipoxia, acidosis, infección, anomalía mortal
Asfixia perinatal	↓ Perfusión uteroplacentaria durante la dilatación ± hipoxia-acidosis fetal crónica; síndrome de aspiración de meconio
Hipoglucemia	↓ Reservas tisulares de glucógeno, ↓ gluconeogénesis, hiperinsulinismo, ↑ necesidades de glucosa por hipoxia, hipotermia, cerebro grande
Policitemia-hiperviscosidad	Hipoxia fetal con ↑ producción de eritropoyetina
Disminución del consumo de oxígeno/hipotermia	Hipoxia, hipoglucemia, efecto de la inanición, déficit de las reservas de grasa subcutánea
Dismorfología	Anomalías sindrómicas, trastornos cromosómicos-genéticos, deformación inducida por oligohidramnios, TORCH†

*Otros problemas son la hemorragia pulmonar y aquellos comunes a los riesgos de prematuridad relacionados con la edad gestacional si nacen antes de las 37 semanas.
†Infección por toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus, infección por herpes simple.
↑, aumentado; ↓, disminuido.

117.5 Seguimiento de los lactantes de alto riesgo después del alta

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

ALTA HOSPITALARIA

Antes de que un lactante de alto riesgo esté listo para el alta hospitalaria, se deben cumplir muchos criterios (tabla 117.8). Antes del alta, la mayor parte o toda la alimentación del niño prematuro debe ser por vía oral, con lactancia materna o con biberón. Algunos lactantes frágiles desde el punto de vista médico pueden ser dados de alta con una alimentación por sonda gástrica una vez que los progenitores han recibido la formación y educación adecuadas. El crecimiento debe mostrar un aumento estable, con un objetivo de ganancia de peso de unos 30 g/día. La temperatura debería ser estable y normal cuando el niño está en una cuna abierta. Los lactantes no deben haber sufrido episodios recientes de apnea ni bradicardia que hayan requerido intervención durante al menos 5-7 días antes del alta. Se puede dar de alta a los niños estables que se recuperan de una DBP con oxígeno a través de una cánula nasal, siempre que se realice un seguimiento cuidadoso con monitorización frecuente mediante pulsioximetría domiciliaria y visitas ambulatorias. En todos los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g o una edad gestacional menor de 30 semanas al nacer debería realizarse una exploración ocular para descartar una RP. En los nacidos prematuros, debería determinarse la hemoglobina o el hematocrito para evaluar una posible anemia de la prematuridad En todos los neonatos debe realizarse una prueba de audición antes del alta. Se deben administrar las vacunaciones rutinarias según la edad cronológica antes del alta. Además, se debería administrar palivizumab a los lactantes elegibles durante la temporada de **virus respiratorio sincitial (VRS)** justo antes del alta para la profilaxis contra el VRS, con la administración continua de dosis mensuales de forma ambulatoria según se precise.

Si todos los problemas médicos importantes se han resuelto y el entorno domiciliario es adecuado, puede darse el alta a los niños prematuros cuando su peso alcance los 1.800-2.000 g, cuando tengan más de 34-35 semanas de EPM y cuando se cumplan todos los criterios previos. La educación parental, un seguimiento estrecho y la accesibilidad del médico son esenciales para los protocolos de alta precoz. Lo ideal es que los cuidadores principales del neonato tengan la oportunidad de proporcionar cuidados al niño en el hospital bajo supervisión y ayuda del personal de enfermería antes del alta al domicilio. Todos los lactantes de alto riesgo deberían realizar un seguimiento con su médico de atención primaria en los días posteriores al alta.

SEGUIMIENTO POSTERIOR AL ALTA

Seguimiento médico

Incluso después del alta hospitalaria, los lactantes de alto riesgo necesitan un seguimiento médico muy estrecho. Siguen teniendo un riesgo elevado de escasa ganancia de peso y de fallo de medro. En el contexto de las enferme-

Tabla 117.8 Criterios de preparación para el alta de los lactantes de alto riesgo
Resolución de las enfermedades agudas potencialmente mortales
Seguimiento continuo de problemas crónicos pero estables:
Displasia broncopulmonar
Hemorragia intraventricular
Enterocolitis necrotizante después de cirugía o recuperación
Comunicación intraventricular; otras lesiones cardiacas
Anemia
Retinopatía de la prematuridad
Problemas de audición
Apnea
Colestasis
Regulación de la temperatura estable
Ganancia de peso con la alimentación oral:
Lactancia materna
Lactancia con biberón
Sonda gástrica
Ausencia de apneas significativas
Vacunas adecuadas y planificación de la profilaxis del virus respiratorio sincitial si está indicada
Cribados auditivos
Examen oftalmológico si <30 semanas de gestación o <1.500 g al nacer
Conocimientos, destreza y confianza de la madre demostrados en:
Administración de medicamentos (diuréticos, metilxantinas, aerosoles, etc.)
Empleo de oxígeno, monitores de apnea, oxímetros
Soporte nutricional:
Horario
Volumen
Preparación de fórmulas concentradas
Identificación de enfermedad y de deterioro
Reanimación cardiopulmonar básica
Seguridad del niño
Programación de derivaciones a:
Atención primaria
Consulta de seguimiento de neonatos
Terapia ocupacional/fisioterapia
Pruebas de imagen (ecografía craneal)
Evaluación y solución de riesgos sociales

Datos de la American Academy of Pediatrics y del American College of Obstetricians: *Guidelines for perinatal care,* ed 7, Elk Grove Village, IL, 2013, American Academy of Pediatrics.

Tabla 117.9 Secuelas de la prematuridad

INMEDIATAS	TARDÍAS
Hipoxia, isquemia	Discapacidad intelectual, diplejía espástica, microcefalia, convulsiones, escaso rendimiento escolar
Hemorragia intraventricular	Discapacidad intelectual, espasticidad, convulsiones, hidrocefalia posthemorrágica
Lesión neurosensorial	Deterioro auditivo y visual, retinopatía de la prematuridad, estrabismo, miopía
Insuficiencia respiratoria	Displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar, broncoespasmo, desnutrición, estenosis subglótica
Enterocolitis necrotizante	Síndrome de intestino corto, malabsorción, desnutrición
Hepatopatía colestásica	Cirrosis, insuficiencia hepática, desnutrición
Déficit de nutrientes	Osteopenia, fracturas, anemia, fallo del crecimiento
Estrés social	Malos tratos o negligencia infantil, fallo de medro, divorcios
Otras secuelas	Síndrome de muerte súbita del lactante, infecciones, hernia inguinal, cicatrices cutáneas (tubo de tórax, ligadura de conducto arterioso permeable, infiltración intravenosa), reflujo gastroesofágico, hipertensión, craneosinostosis, colelitiasis, nefrocalcinosis, hemangiomas cutáneos

dades virales, los neonatos prematuros tienen un riesgo mayor de dificultad respiratoria significativa. Los lactantes que son dados de alta a su domicilio con oxígeno necesitan un seguimiento médico muy estrecho, con visitas y evaluaciones frecuentes, a menudo con un neumólogo. En la tabla 117.9 se enumeran secuelas frecuentes de la prematuridad.

Los lactantes con una situación médica compleja son dados de alta a su domicilio con numerosas citas con especialistas para ayudar a tratar las morbilidades existentes secundarias a la prematuridad. Por ejemplo, cardiología para el tratamiento de un conducto arterioso permeable o una hipertensión pulmonar, neumología para la DBP, nefrología para la hipertensión, oftalmología para la RP, neurocirugía para la hidrocefalia y neurología para las crisis comiciales. Estos exigentes requisitos de seguimiento pueden ser abrumadores y desalentadores para las familias. Es fundamental que estos neonatos tengan un médico de atención primaria que actúe como su «hogar médico» para ayudar a las familias a coordinar y asimilar los cuidados de todos estos especialistas.

Seguimiento del desarrollo

Es bien sabido que los lactantes prematuros tienen un riesgo mayor de **retrasos del desarrollo** que sus homólogos nacidos a término; cuanto más prematuros, mayor es el riesgo de retraso. Además, algunas morbilidades posnatales (DBP grave, hemorragia intraventricular grado III o IV, RP grave), se asocian con un riesgo significativamente mayor de retrasos del desarrollo. Es fundamental que los lactantes prematuros sean seguidos y valorados para detectar los posibles retrasos del desarrollo y poder instaurar las intervenciones de forma precoz si se observan dichos retrasos.

Se recomienda el seguimiento del desarrollo para los lactantes nacidos antes de las 32 semanas de EPM o, como mínimo, antes de las 28 semanas de EPM y/o con menos de 1 kg de peso al nacer. El seguimiento del desarrollo en Estados Unidos se realiza en la mayoría de los casos en un **programa de seguimiento neonatal** durante los primeros 2-3 años de vida y, en algunos casos, hasta la edad escolar. Las valoraciones se centran en 5 dominios principales del desarrollo: desarrollo cognitivo, desarrollo del lenguaje, habilidades motoras finas y gruesas, desarrollo social y desarrollo emocional. Aunque existen muchas valoraciones, la más utilizada en Estados Unidos es la *Escala Bayley de desarrollo del lactante y preescolar, tercera edición.*

Se debe señalar que, al menos durante los primeros 2 años de vida, se debería utilizar la **edad corregida** del niño a la hora de determinar si existe un retraso. La edad corregida se calcula restando a la edad cronológica del niño las semanas que ha nacido prematuro. De este modo, la edad corregida tiene en cuenta la prematuridad del niño. Existe un cierto debate acerca de si la edad corregida debería seguir utilizándose después de los 2 años.

Si se determina que existe un retraso, el niño debería remitirse para recibir el tratamiento adecuado que le ayude a minimizar el retraso a medida que crece. En Estados Unidos, la ley federal contemplada en la Individuals with Disabilities Act exige que los estados proporcionen servicios de intervención precoz a los niños menores de 3 años con retraso del desarrollo. Los estados varían ampliamente en la definición del retraso y en los servicios que ofertan. La intervención precoz se asocia con una mejora de los resultados cognitivos en el primer año y la edad preescolar, pero que no se mantienen en la edad escolar. Los resultados motores mejoran en el primer año en los niños que reciben una intervención precoz, pero no se ha demostrado que esto dure hasta la edad preescolar y escolar.

Los lactantes prematuros, sobre todo los que tienen antecedentes de hemorragia intraventricular grado III o IV o LPV observada en las pruebas de imagen cerebrales, también tienen un riesgo mayor de discapacidad motora. La **parálisis cerebral** es un trastorno *no progresivo*, pero *permanente*, del movimiento y la postura causado por una alteración del cerebro inmaduro en desarrollo. Desde un punto de vista histórico, la parálisis cerebral no se diagnosticaba hasta los 18-24 meses de edad, pero las pruebas actuales, como la **Evaluación general de los movimientos** y la **Exploración neurológica neonatal de Hammersmith** son útiles para identificar a los niños con riesgo alto de parálisis cerebral entre el primer mes y el primer año de vida. Esto permite que estos niños accedan a los servicios de intervención precoz y al tratamiento a una edad más precoz, así como a un seguimiento más frecuente según precisen.

Los niños con antecedentes de prematuridad que no muestran retrasos significativos del desarrollo en el primer año de vida aún presentan un riesgo de tener más adelante discapacidades del aprendizaje, problemas de atención y disminución del rendimiento escolar. Puede que se necesite un seguimiento continuo por parte del médico de atención primaria a medida que estos niños crecen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **118**

Transporte del recién nacido en estado crítico

Jennifer M. Brady y Brenda B. Poindexter

ASISTENCIA NEONATAL REGIONALIZADA

El concepto de asistencia regionalizada para los recién nacidos se introdujo por primera vez en el informe *Toward Improving the Outcome of Pregnancy* de 1976 de la organización March of Dimes. Este informe y sus revisiones posteriores hacen hincapié en la importancia de proporcionar una asistencia regionalizada para los neonatos en centros con un personal y equipamiento adecuados a la gravedad de su enfermedad. Lo ideal es que el parto se produzca en un centro con el nivel de experiencia y los recursos apropiados para atender el grado de prematuridad y de enfermedad del recién nacido. Muchos estudios han demostrado que los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) (menos de 1.500 g), tienen una morbilidad y mortalidad menores cuando su parto tiene lugar en un centro con un nivel apropiado de asistencia (hospitales de **nivel III**). En un metaanálisis, la mortalidad neonatal o previa al alta era del 38% en los lactantes con PMBN atendidos en un hospital que no era de nivel III y del 23% en los que recibieron asistencia en un hospital de nivel III. Un objetivo principal del programa *Healthy People 2020* aborda este tema, con el fin de aumentar hasta el 83,7% el porcentaje de los neonatos con PMBN nacidos en hospitales de nivel III o en centros con la especialidad de perinatología. Cuando esto no sea posible, el neonato debería ser trasladado a un hospital del nivel asistencial apropiado después del parto.

NIVELES DE ASISTENCIA NEONATAL

Aunque en Estados Unidos no existe una definición nacional formal de la asistencia neonatal, la American Academy of Pediatrics (AAP) y la organización March of Dimes han estandarizado las definiciones para los niveles I, II, III y IV. Hay que conocer los niveles asistenciales disponibles antes de poder organizar el transporte a un centro adecuado.

Un centro de **nivel I** debe ser capaz de proporcionar *asistencia neonatal básica.* Se debe disponer del equipamiento y el personal apropiados para realizar reanimación y asistencia neonatales a recién nacidos sanos a término y prematuros tardíos. Además, los centros de nivel I deben ser capaces de estabilizar a los neonatos enfermos o prematuros antes de su transporte a un nivel asistencial superior. Una unidad de neonatología de nivel I es el requisito mínimo para un hospital que proporcione asistencia de maternidad hospitalaria. Los profesionales de los centros de nivel I suelen ser pediatras, médicos de familia y profesionales de enfermería.

Además de la asistencia prestada en un centro de nivel I, las unidades de neonatología de **nivel II** también deben ser capaces de proporcionar asistencia a neonatos a término moderadamente enfermos con problemas que previsiblemente se solucionarán con rapidez. Los centros de nivel II también asisten a neonatos nacidos a partir de las 32 semanas de edad gestacional y con más de 1.500 g al nacer, por lo que deben estar acostumbrados a tratar problemas habituales en esta población, como dificultades con la alimentación oral, apnea de la prematuridad, dificultad respiratoria que requiera presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y regulación de la temperatura. Estos centros también deben ser capaces de estabilizar a lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación y con menos de 1.500 g hasta que puedan trasladarse a un centro de nivel superior, incluida la capacidad de intubar y proporcionar ventilación mecánica durante un periodo breve si es preciso. Además de los profesionales de los centros de nivel I, los de nivel II también suelen tener pediatras hospitalarios, neonatólogos y profesionales de enfermería neonatal.

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de **nivel III** están equipadas para atender a los neonatos extremadamente prematuros y con enfermedades críticas, además de los atendidos en las unidades de nivel I y II. Las unidades de nivel III deben disponer de forma continua de personal y equipamiento para tratar problemas habituales de esta población, como síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y necesidad de nutrición parenteral total. Se debería disponer de recursos para obtener e interpretar las pruebas de imagen urgentes necesarias (p. ej., TC, ecocardiografía). Debería disponerse de subespecialistas pediátricos y cirujanos pediátricos en el propio centro o mediante consultas concertadas de antemano.

Además de la asistencia disponible en las UCIN de nivel III, las UCIN de **nivel IV** también son capaces de disponer de consultas de subespecialidades pediátricas y de realizar intervenciones quirúrgicas pediátricas de forma continua. Muchos centros de nivel IV están localizados en hospitales pediátricos regionales y también proporcionan educación divulgativa.

TRANSPORTE DEL RECIÉN NACIDO EN ESTADO CRÍTICO

En el caso de que un neonato requiera un nivel superior de asistencia después del parto, se debe organizar su transporte a una unidad que disponga del nivel asistencial apropiado. Otras decisiones que deben tomarse antes del transporte son la composición del equipo de transporte, el equipamiento requerido para dicho transporte y el modo de transporte.

La composición del **equipo de transporte** varía según el personal disponible y las necesidades del neonato que se transporta. El equipo de transporte suele constar de al menos dos personas, que pueden ser dos profesionales de enfermería, un profesional de enfermería y un fisioterapeuta respiratorio o un profesional de enfermería y un paramédico. Además, en ocasiones, un neonatólogo, un residente de neonatología o un profesional de enfermería neonatal acompañará al equipo de transporte en el caso de neonatos en estado crítico. Un **facultativo de control médico** está disponible y en comunicación con el equipo de transporte durante todo el proceso, según se precise.

El **personal de transporte** debe ser competente en el tratamiento de problemas neonatales y complicaciones frecuentes, así como en los procedimientos neonatales. Muchos centros de nivel IV disponen de equipos especializados para el transporte neonatal. En una revisión Cochrane no se encontró evidencia que respaldase o refutase que el traslado con un equipo especializado mejorase la morbilidad o mortalidad del neonato. Dependiendo del volumen de transportes neonatales y de la composición del equipo, el personal puede tener una experiencia limitada con los transportes y procedimientos neonatales. La Section on Transport Medicine (SOTM) de la AAP recomienda el **aprendizaje basado en la simulación** como método para ayudar a lograr y mantener la competencia en los procedimientos más infrecuentes, así como para mejorar las interacciones entre los profesionales del equipo de transporte.

El **vehículo de transporte** debería estar equipado con fármacos adecuados, líquidos intravenosos (i.v.), bombonas de oxígeno, catéteres, tubos de tórax, tubos endotraqueales (TET), laringoscopios, mascarillas con bolsa y válvula, así como dispositivos de calentamiento del neonato. Debería tener una iluminación adecuada y disponer de suficiente sitio para los procedimientos urgentes, así como de equipo de monitorización. Se deben prever las necesidades adicionales para el transporte específico (p. ej., óxido nítrico).

Los modos de **transporte frecuentes** son el transporte terrestre en ambulancia y el transporte aéreo en helicóptero o en avión. La estabilidad del neonato, la distancia de viaje, el tráfico y la climatología deben tenerse en cuenta cuando se decida el modo más apropiado de transporte.

Se deben tomar medidas para **estabilizar a los neonatos** de forma oportuna antes del transporte, como asegurar la vía aérea, proporcionar oxígeno, ayudar con la ventilación del neonato, proporcionar tratamiento antimicrobiano, mantener la circulación, proporcionar un entorno cálido, comprobar la glucemia y colocar una vía i.v. o arterial, o tubos de tórax, si está indicado. La colocación adecuada de las vías y del TET debería evaluarse antes del transporte.

Los **riesgos** del transporte y el **consentimiento** para su realización deberían revisarse y hay que obtener este último de los progenitores antes del transporte. Aunque los equipos de transporte tratan de prever y prepararse para las posibles complicaciones que podrían suceder durante el transporte, existe un riesgo intrínseco de complicaciones, como el fallecimiento, si se produce una descompensación durante el transporte debido a que los recursos y el personal disponibles son limitados. Los progenitores deben ser conscientes de estos riesgos. Si el estado del neonato lo permite, se debe intentar que los progenitores vean a su hijo brevemente antes del transporte.

La **comunicación** con el equipo de transporte así como con el centro receptor es fundamental durante todo el proceso de transporte. Los ante-

cedentes neonatales disponibles, la información sobre la reanimación y la evolución hospitalaria del neonato, los datos de laboratorio y las imágenes radiológicas deberían enviarse con el equipo de transporte al hospital receptor para que sean de ayuda en la asistencia futura.

El **transporte inverso** del neonato de regreso a un centro de nivel asistencial menor se debería plantear cuando se haya logrado la estabilización después del transporte y ya no requiera el nivel de asistencia mayor disponible en el hospital receptor. El transporte de regreso al hospital de nacimiento ayuda a la utilización apropiada de los recursos, disminuye los costes asistenciales y puede fomentar más el vínculo progenitor-lactante debido a la proximidad al domicilio de la madre.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 119
Manifestaciones clínicas de las enfermedades en el periodo neonatal

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Varios trastornos que afectan al recién nacido se pueden originar en el útero, durante el nacimiento o en el periodo posnatal inmediato. Estos trastornos pueden deberse a prematuridad, malformaciones congénitas, alteración de la estructura cromosómica y enfermedades o lesiones adquiridas. El diagnóstico de las enfermedades en los recién nacidos requiere que se conozca la fisiopatología relevante y la evaluación de los signos y síntomas clínicos inespecíficos.

MOVIMIENTOS ANORMALES

Las **convulsiones neonatales** suelen apuntar a un trastorno del sistema nervioso central (SNC), como una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), hemorragia intracraneal, ictus, anomalías cerebrales, derrame subdural, o meningitis (v. cap. 611.7). En los neonatos, las convulsiones también pueden deberse a hipocalcemia, hipoglucemia, convulsiones familiares benignas y, en raras ocasiones, dependencia de la piridoxina, hiponatremia, hipernatremia, errores congénitos del metabolismo o síndrome de abstinencia de drogas.

Las convulsiones en los neonatos prematuros suelen ser sutiles y se asocian con movimientos anormales de los ojos (*flutter*, desviación horizontal tónica, abertura ocular sostenida con fijación ocular) o de la cara (masticación, protrusión lingual); el componente motor suele corresponder a la extensión tónica de las extremidades, el cuello y el tronco. Los fenómenos neurovegetativos consisten en hipertensión y taquicardia. Los lactantes a término pueden tener movimientos focales o multifocales, clónicos o mioclónicos, pero también pueden presentar manifestaciones más sutiles de actividad convulsiva. La **apnea** puede ser la primera manifestación de la actividad convulsiva, sobre todo en los prematuros. Las convulsiones pueden alterar el desarrollo neurológico subsiguiente e incluso predisponer a la aparición de convulsiones después del periodo neonatal. Pueden observarse signos electroencefalográficos de convulsiones sin que haya manifestaciones clínicas, sobre todo en los neonatos prematuros. Si se sospecha la presencia de convulsiones, un EEG integrado por amplitud (EEGa) continuo, o, de forma más precisa, una monitorización EEG en video a largo plazo, mejorará la detección de convulsiones tanto sutiles como electrográficas, pero clínicamente silentes. Muchos fármacos utilizados para tratar las convulsiones tienen unos efectos secundarios considerables y una eficacia limitada, pero la evidencia actual sugiere que los beneficios de tratar las convulsiones superan a los riesgos.

Las convulsiones deben distinguirse de las **temblores,** definidas como *temblores recurrentes,* que pueden estar presentes en los recién nacidos sanos, en neonatos de madres diabéticas, en los que han tenido asfixia al nacer o abstinencia de drogas, así como en los neonatos con policitemia. El médico puede interrumpir los temblores sujetando la extremidad del neonato; los temblores suelen depender de estímulos sensoriales y se producen cuando el neonato está activo. No se asocian con movimientos oculares anómalos. Los temblores suelen ser más rápidos, con una amplitud menor que la de las convulsiones tónico-clónicas.

Después de una asfixia al nacer grave, los neonatos pueden presentar **automatismos motores**, que se caracterizan por movimientos oro-buco-linguales recurrentes, actividades rotatorias de las extremidades (remo, pedaleo, natación), postura tónica, o mioclonías. Estas actividades motoras no suelen acompañarse de descargas simultáneas en el EEG, puede que no reflejen una actividad epiléptica cortical, responden mal al tratamiento anticonvulsivo y se asocian con un mal pronóstico. Estos automatismos pueden representar una depresión cortical que produce un fenómeno de liberación del tronco del encéfalo o convulsiones subcorticales.

La incapacidad de mover una extremidad **(seudoparálisis)** sugiere una fractura, luxación o lesión nerviosa, a menudo después de un traumatismo obstétrico. También se observa en la artritis séptica, la osteomielitis y otras infecciones que causan dolor al movilizar la parte afectada.

ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL

El **letargo** puede ser una manifestación de infecciones, asfixia, hipoglucemia, hipercapnia, sedación secundaria a analgesia o anestesia maternas, defectos cerebrales y, de hecho, a casi cualquier enfermedad grave, incluidos los errores congénitos del metabolismo. Poco después de nacer, la causa más probable del letargo es la medicación materna (opioides, magnesio, anestesia general), o una EHI grave. El letargo que aparece después del segundo día debe hacer pensar en una infección o un error congénito del metabolismo que se manifiesta por hiperamoniemia, acidosis o hipoglucemia. El letargo que se asocia a vómitos sugiere un aumento de la presión intracraneal o un error congénito del metabolismo.

La **irritabilidad** puede ser un signo de malestar que acompaña a cuadros intraabdominales, irritación meníngea, síndrome de abstinencia de drogas, infecciones, glaucoma congénito, traumatismo (obstétrico, maltrato), o a cualquier causa de dolor. Se debe distinguir de la conducta de llanto normal asociada con hambre o con estímulos ambientales benignos. La **hiperactividad**, sobre todo en los prematuros, puede ser un signo de hipoxia, neumotórax, enfisema, hipoglucemia, hipocalcemia, lesión del SNC, síndrome de abstinencia de drogas, tirotoxicosis neonatal, broncoespasmo, reflujo esofágico o malestar producido por un ambiente frío.

El **rechazo del alimento** es un signo importante de los recién nacidos enfermos y obliga a realizar una búsqueda meticulosa de una infección, trastornos del SNC (encéfalo o médula) o del sistema nervioso periférico, obstrucción intestinal y otras alteraciones.

APNEA

Los periodos de apnea, sobre todo en los neonatos prematuros, pueden relacionarse con distintas causas (v. cap. 122.2). Cuando la apnea recidiva, o cuando los intervalos duran más de 20 segundos, o se asocian a cianosis o bradicardia, es necesaria una evaluación diagnóstica inmediata de la causa subyacente.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas son una causa destacada de recién nacidos muertos y, en Estados Unidos y otros países desarrollados, son una de las causas principales de mortalidad neonatal. Además, las anomalías congénitas son una causa principal de enfermedad aguda y de morbilidad a largo plazo. Las anomalías se describen de forma general en los capítulos 98 y 128 y, de forma específica, en los capítulos de los diversos sistemas del organismo. La identificación precoz de las anomalías durante la vida fetal es importante para planificar el tratamiento en el paritorio y los cuidados neonatales posteriores. Algunas malformaciones, como las cardiopatías congénitas, la fístula traqueoesofágica, la hernia diafragmática, la atresia de coanas y la obstrucción intestinal, requieren un tratamiento médico/quirúrgico inmediato para la supervivencia posnatal (tabla 119.1). Es probable que los progenitores presenten ansiedad y culpabilidad al conocer la existencia de una malformación congénita y requieren un asesoramiento atento y sensible.

CIANOSIS

La **cianosis central** presenta un diagnóstico diferencial amplio que engloba etiologías respiratorias, cardiacas, del SNC, infecciosas y metabólicas (tabla 119.2). Por lo general, debe haber 5 g/dl de desoxihemoglobina en la sangre para que la cianosis central se manifieste clínicamente. Si la insuficiencia respiratoria se debe a problemas pulmonares, las respiraciones tienden a ser rápidas, con un aumento del trabajo respiratorio. Si se debe a depresión del SNC, la respiración suele ser irregular, débil y a menudo lenta. La cianosis que no se acompaña de signos evidentes de dificultad respiratoria debe hacer pensar en una cardiopatía congénita cianótica o en metahemoglobinemia. Sin embargo, es difícil distinguir clínicamente la cianosis de las cardiopatías congénitas de la producida por enfermedades respiratorias.

Tabla 119.1 Malformaciones congénitas frecuentes potencialmente mortales

MALFORMACIÓN	MANIFESTACIONES
Atresia de coanas	Dificultad respiratoria en el paritorio, no puede introducirse la sonda nasogástrica a través de las narinas Sospechar un síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalía cardiaca, atresia de coanas, retraso y anomalías genitales y del oído)
Síndrome de Pierre Robin, síndrome de Stickler	Micrognatia, paladar hendido, obstrucción de las vías respiratorias
Hernia diafragmática	Abdomen excavado, ruidos intestinales presentes en el tórax, dificultad respiratoria
Fístula traqueoesofágica	Polihidramnios, neumonía aspirativa, salivación excesiva, no puede colocarse la sonda nasogástrica en el estómago Sospechar un síndrome VATER (defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica y displasia radial y renal)
Obstrucción intestinal: vólvulo, atresia duodenal, atresia ileal	Polihidramnios, vómitos biliosos, distensión abdominal Sospechar trisomía 21, fibrosis quística, o consumo de cocaína.
Gastrosquisis, onfalocele	Polihidramnios, obstrucción intestinal
Agenesia renal, síndrome de Potter	Oligohidramnios, anuria, hipoplasia pulmonar, neumotórax
Defectos del tubo neural: anencefalia, mielomeningocele	Polihidramnios, α-fetoproteína elevada, disminución de la actividad fetal
Cardiopatía congénita dependiente del conducto	Cianosis, hipotensión, soplos

Tabla 119.2 Diagnóstico diferencial de la cianosis en el recién nacido

HIPOVENTILACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL O PERIFÉRICO
Asfixia al nacer
Hipertensión o hemorragia intracraneal
Sedación excesiva (directa o por vía materna)
Parálisis del diafragma
Enfermedades neuromusculares
Convulsiones

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Vías respiratorias
Atresia/estenosis de coanas
Síndrome de Pierre Robin
Obstrucción intrínseca de las vías respiratorias (estenosis laríngea, bronquial, traqueal)
Obstrucción extrínseca de las vías respiratorias (quiste broncógeno, duplicación quística, compresión vascular)
Pulmones
Síndrome de dificultad respiratoria
Taquipnea transitoria
Aspiración meconial
Neumonía (sepsis)
Neumotórax
Hernia diafragmática congénita
Hipoplasia pulmonar

CORTOCIRCUITO CARDIACO DERECHA-IZQUIERDA
Conexiones anómalas (flujo sanguíneo pulmonar normal o aumentado)
Transposición de los grandes vasos
Retorno venoso pulmonar anómalo total
Tronco arterioso
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico
Ventrículo único o atresia tricuspídea con comunicación interventricular grande, pero sin estenosis pulmonar
Flujo sanguíneo pulmonar obstruido (flujo sanguíneo pulmonar disminuido)
Atresia pulmonar con tabique ventricular intacto
Tetralogía de Fallot
Estenosis pulmonar crítica con agujero oval permeable o comunicación interauricular
Atresia tricuspídea
Ventrículo único con estenosis pulmonar
Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide
Persistencia de la circulación fetal (hipertensión pulmonar persistente del neonato)

METAHEMOGLOBINEMIA
Congénita (hemoglobina M, déficit de metahemoglobina reductasa)
Adquirida (nitratos, nitritos)
O_2 inadecuado en el ambiente o aporte de O_2 inferior al esperado (raro)
Desconexión del O_2 a la cánula nasal o a la carpa
Conexión de aire en lugar de O_2 a un respirador

DATO FALSO/ARTEFACTO
Artefacto de oxímetro (mal contacto entre el sensor y la piel, búsqueda de pulso inadecuada)
Artefacto de gasometría arterial (contaminación con sangre venosa)

OTRAS
Hipoglucemia
Síndrome adrenogenital
Policitemia
Pérdida de sangre

De Smith F: Cianosis. En Kliegman RM: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* Philadelphia, 1996, Saunders.

Los episodios de cianosis también pueden ser la primera manifestación de hipoglucemia, bacteriemia, meningitis, shock o hipertensión pulmonar. La **acrocianosis periférica** es frecuente en los neonatos y se atribuye a congestión venosa periférica asociada con una inmadurez del control del tono vascular periférico. No suele ser motivo de preocupación, a menos que se sospeche una hipoperfusión.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Los **vómitos** durante el primer día de vida pueden sugerir una obstrucción del aparato digestivo alto, una enfermedad metabólica o un aumento de la presión intracraneal. Se deben distinguir del reflujo benigno. La **distensión abdominal** con vómitos suele ser un signo de obstrucción intestinal o de una masa intraabdominal, pero también puede aparecer en niños con enteritis, enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal aislada, íleo asociado a sepsis, dificultad respiratoria, ascitis o hipopotasemia. Las pruebas de imagen están indicadas cuando se sospecha una obstrucción; en la obstrucción intestinal proximal, la exploración física suele ser normal, mientras que en la obstrucción distal es probable que haya distensión. Los vómitos pueden ser también síntomas inespecíficos de una enfermedad como la septicemia con distensión abdominal asociada e íleo. Son una manifestación frecuente de alimentación excesiva, de una técnica de alimentación deficiente o de reflujo normal y en raras ocasiones se deben a estenosis pilórica, alergia a la leche, úlcera duodenal, úlceras de estrés, errores congénitos del metabolismo (hiperamoniemia, acidosis metabólica) o insuficiencia suprarrenal.

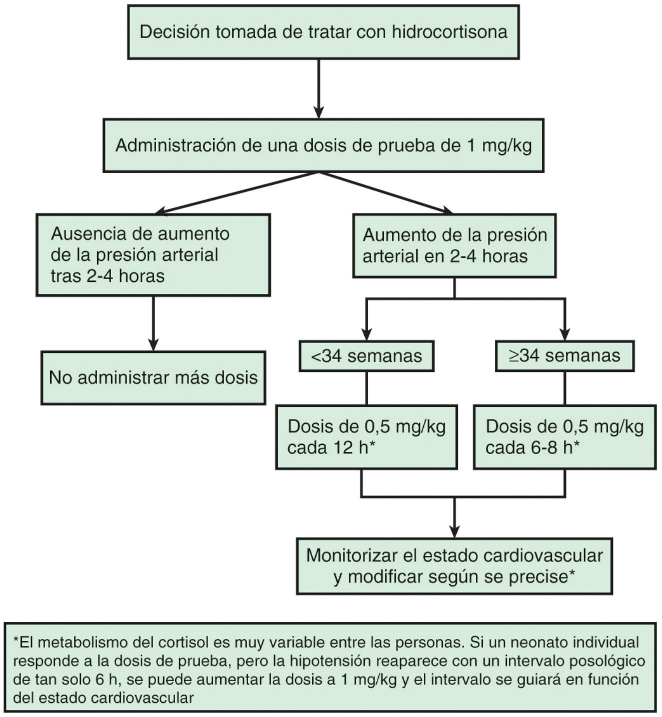

Fig. 119.1 Algoritmo terapéutico propuesto para la posología de la hidrocortisona en neonatos. *(De Watterberg KL: Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: less is more,* J Pediatr *174:23-26, 2016, p 26.e1.)*

Los vómitos que contienen sangre oscura suelen ser una manifestación de enfermedad grave, aunque también hay que tener en cuenta la posibilidad benigna de que sea sangre materna deglutida asociada con el proceso de parto. Las pruebas para detectar una hemoglobina fetal frente a materna pueden ayudar a diferenciar entre estas posibilidades. Los vómitos biliosos son muy sospechosos de obstrucción por debajo de la ampolla de Vater y obligan a realizar radiografías con contraste urgentes.

La **diarrea** puede deberse a una alimentación excesiva (sobre todo con fórmulas de alta densidad calórica), gastroenteritis aguda, síndromes de diarrea congénita, o malabsorción, pero también puede ser un síntoma inespecífico de infección. Debería diferenciarse de las heces normales blandas, granulosas y amarillentas que suelen observarse en los lactantes alimentados con leche materna. Puede acompañar a enfermedades con compromiso circulatorio de una parte del aparato digestivo o genital, como la trombosis mesentérica, la ECN, la hernia estrangulada, la invaginación intestinal y la torsión ovárica o testicular.

HIPOTENSIÓN

La hipotensión en los lactantes a término sugiere shock hipovolémico (hemorragia, deshidratación), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis bacteriana, infección intrauterina, ECN), disfunción cardiaca (lesiones obstructivas de las cavidades cardiacas izquierdas: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, miocarditis, «aturdimiento» miocárdico inducido por asfixia, arteria coronaria anómala), neumotórax, neumopericardio, derrame pericárdico o trastornos metabólicos (hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal).

La hipotensión es un problema frecuente en los lactantes prematuros enfermos y puede deberse a cualquiera de los problemas señalados en los lactantes a término. Algunos neonatos con una edad gestacional extremadamente baja no responden a los líquidos ni a los fármacos inotrópicos, pero pueden mejorar con la administración de hidrocortisona intravenosa (fig. 119.1). La hipotensión de inicio súbito en lactantes de peso muy bajo al nacer (PMBN) sugiere neumotórax, hemorragia intraventricular o hematoma subcapsular hepático. Entre las medidas empleadas para aumentar la presión arterial están la expansión de volumen (solución salina fisiológica o albúmina <5%), los fármacos vasopresores (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina o vasopresina) o los corticoides (hidrocortisona) (v. cap. 121).

ICTERICIA

La ictericia durante las primeras 24 horas de vida requiere una evaluación diagnóstica y debería considerarse una manifestación patológica mientras no se demuestre lo contrario. También se debe pensar en septicemia o en infecciones intrauterinas o perinatales como sífilis, citomegalovirus y toxoplasmosis, así como en hemocromatosis neonatal, sobre todo en lactantes con aumento de la concentración de bilirrubina *directa*. La evaluación inmediata consiste en determinar la bilirrubina total y directa, con confirmación posterior, pues una elevación anormal es una indicación para la determinación de la concentración de albúmina, del grupo sanguíneo del neonato y del estado de Coombs, así como la realización de un hemograma completo y del recuento de reticulocitos. En caso de hemólisis con prueba de Coombs positiva, se debería plantear seriamente la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) si no hay una respuesta a la fototerapia intensiva.

La ictericia después de las primeras 24 horas puede ser *fisiológica* o deberse a una amplia gama de anomalías, como septicemia, anemia hemolítica, galactosemia, hepatitis, atresia congénita de los conductos biliares, síndrome de bilis espesa tras eritroblastosis fetal, sífilis, herpes simple u otras infecciones congénitas, o a otros cuadros (v. cap. 123.3).

Tabla 119.3	Dolor en el recién nacido: consideraciones generales

- El dolor en los recién nacidos suele pasar desapercibido, no se trata lo suficiente o ambas cosas
- Si una técnica es dolorosa en los adultos, debe considerarse dolorosa en los recién nacidos
- Las instituciones sanitarias deben desarrollar y poner en práctica protocolos de atención para valorar, prevenir y tratar el dolor en los neonatos
- Deben usarse fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas y con eficacia demostrada en recién nacidos. Los fármacos que producen compromiso de la función cardiorrespiratoria solo deben administrarlos las personas con experiencia en el control de las vías respiratorias neonatales y en lugares con capacidad para realizar un seguimiento continuo
- Deben elaborarse programas educativos para mejorar la capacidad de los profesionales sanitarios en la valoración y el tratamiento del estrés y el dolor en los neonatos
- Es necesario seguir investigando para desarrollar y validar las herramientas de valoración del dolor neonatal que son útiles en los hospitales; para determinar las intervenciones conductuales y farmacológicas óptimas y para estudiar los efectos del dolor y de su tratamiento a largo plazo

Datos de la American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee: Prevention and management of pain and stress in the neonate, *Pediatrics* 105:454-461, 2000; y de Anand KJS; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn, *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:173-180, 2001.

DOLOR

El dolor en los recién nacidos puede pasar desapercibido y/o tratarse de forma insuficiente. El cuidado intensivo de los neonatos puede constar de varios procedimientos dolorosos, como la obtención de muestras de sangre (pinchazo en el talón, punción venosa o arterial), la intubación y el aspirado endotraqueales, la ventilación mecánica y la colocación de catéteres intravasculares o tubos de tórax. En los recién nacidos, el dolor provoca angustia evidente y respuestas fisiológicas agudas de estrés, que pueden llegar a tener implicaciones del desarrollo para el dolor en la vida futura. Además, el estrés de los progenitores puede aumentar cuando saben que los neonatos pueden sufrir dolor.

El dolor y las molestias son problemas potencialmente evitables durante el tratamiento de los recién nacidos enfermos. Entre las causas más frecuentes de los estímulos dolorosos, se pueden citar el dolor de la circuncisión y el asociado con la venopunción para las prueba de cribado metabólico. La mayoría de los neonatos toleran bien las **soluciones de sacarosa oral,** que tienen una eficacia probada para el dolor relacionado con los procedimientos. Para los lactantes de UCIN, los fármacos que más se usan son las dosis continuas o intermitentes de opiáceos (morfina, fentanilo) y las benzodiazepinas (midazolam, lorazepam). Aunque no están claros los efectos a largo plazo de los opiáceos y los sedantes, la primera preocupación debe ser tratar o prevenir el dolor agudo. Las infusiones continuas de opiáceos deben usarse con precaución. Las soluciones orales de sacarosa pueden usarse para realizar algunos procedimientos menores, pero dolorosos, en neonatos sanos (tabla 119.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

119.1 Hipertermia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Las infecciones graves (neumonía, bacteriemia, meningitis e infecciones virales, sobre todo herpes simple o enterovirus) pueden causar **fiebre** y deben tenerse en cuenta, aunque estas infecciones a menudo se producen sin que ocasionen una respuesta febril en los neonatos (v. caps. 201 y 202). Los médicos deberían plantear la evaluación de una infección bacteriana en lactantes menores de 28 días con una temperatura rectal a partir de ≥38 °C, mediante hemocultivos, urocultivos y punción lumbar (PL), aunque ahora se tiende más a realizar una estrategia escalonada para identificar a los pacientes de bajo riesgo y limitar la PL a un subgrupo de lactantes de riesgo más alto. La fiebre inmediatamente después del parto puede deberse a los calentadores radiantes, la fiebre materna o la analgesia epidural materna. La fiebre también puede deberse a temperaturas ambientales elevadas debido a la climatología, a una calefacción excesiva en las unidades de neonatología, a incubadoras o a calentadores radiantes, o a una ropa excesiva. También se ha atribuido a deshidratación, aunque la *fiebre por deshidratación* es un diagnóstico de exclusión en los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

119.2 Hipotermia y estrés por frío

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

Una **hipotermia** inexplicada puede asociarse a infecciones o a otras alteraciones graves de la circulación o del SNC. Un aumento repentino servocontrolado de la temperatura ambiente de la incubadora para mantener la temperatura corporal es un signo de inestabilidad térmica y puede asociarse con sepsis o con cualquiera de los cuadros ya mencionados.

El **estrés por frío** puede causar una descompensación profunda, con apnea, bradicardia, dificultad respiratoria, hipoglucemia y rechazo de la alimentación. Por esta razón, es fundamental que el neonato mantenga la normotermia en el paritorio y después, sobre todo los neonatos con peso bajo al nacer y prematuros. En los lactantes con PMBN, se puede utilizar una combinación de manta plástica oclusiva, calor radiante y colchones térmicos para mantener la temperatura en el estrés por frío.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

119.3 Edema

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

El edema generalizado en un neonato puede deberse a anasarca fetal secundario a varias causas subyacentes (v. cap. 124.2), una administración excesiva de líquidos, enfermedades respiratorias, sepsis, ECN y disfunción hepática, renal o cardiaca. Si se sospecha la presencia de anasarca intrauterino, el parto debe realizarse en un centro perinatal especializado con capacidad de intubación, toracocentesis, paracentesis y pericardiocentesis neonatales en el paritorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

119.4 Hipocalcemia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

La hipocalcemia neonatal puede manifestarse con irritabilidad, agitación, clono o convulsiones. La electrocardiografía puede mostrar una prolongación del intervalo QT. La causa puede ser simplemente una disminución fisiológica de la concentración sérica de calcio en las primeras 24 h de vida, o deberse a cuadros patológicos como trastornos genéticos (deleciones de 22q), prematuridad, retraso del crecimiento, hipoxia perinatal, hipomagnesemia o diabetes materna. La hipocalcemia es más frecuente en los neonatos a término que reciben fórmula que en los alimentados exclusivamente con lactancia materna. La mayoría de los neonatos están asintomáticos y pueden tratarse de forma conservadora con nutrición precoz y monitorización estrecha, mientras que los neonatos sintomáticos deberían recibir suplementación i.v. u oral con calcio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

119.5 Hipermagnesemia

Elizabeth Enlow y James M. Greenberg

La hipermagnesemia se debe en la mayoría de los casos a la administración materna de magnesio en el periodo perinatal para el tratamiento de situaciones como la preeclampsia y el parto prematuro, o como profilaxis para mitigar la lesión cerebral asociada con el parto prematuro. Los neonatos suelen presentar signos al nacer y mejoran en las siguientes 24-48 h. Los síntomas consisten en depresión respiratoria, hipotonía, letargo e intolerancia a la alimentación. El único tratamiento indicado son las medidas de soporte.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 120

Trastornos del sistema nervioso central

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son una causa importante de mortalidad neonatal y de morbilidad a corto y largo plazo. El daño del SNC puede deberse a asfixia, hemorragia, traumatismos, hipoglucemia o citotoxicidad directa. La etiología es con frecuencia multifactorial y abarca las complicaciones perinatales agudas, la inestabilidad hemodinámica posnatal y las anomalías del desarrollo, que pueden ser genéticas y medioambientales, o ambas. Son factores predisponentes para la lesión cerebral las enfermedades maternas agudas o crónicas que producen disfunción uteroplacentaria, las infecciones intrauterinas, la macrosomía y la distocia, una presentación anormal en el parto, la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado. Las urgencias, agudas y a menudo inevitables, que surgen durante el proceso del parto producen con frecuencia daño cerebral mecánico e hipóxico-isquémico.

120.1 El cráneo

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

Después de los partos normales o de los asistidos con la ayuda de fórceps o ventosas pueden aparecer eritema, abrasiones, equimosis y necrosis de la grasa subcutánea de los tejidos blandos de la cara o del cuero cabelludo. La localización depende del área de contacto con los huesos de la pelvis o de la aplicación del fórceps. La hemorragia traumática puede afectar a cualquier capa del cuero cabelludo y al contenido intracraneal (fig. 120.1).

El **caput succedaneum** consiste en una tumefacción edematosa difusa, a veces equimótica, de los tejidos blandos del cuero cabelludo que afecta a la zona de presentación en los partos de vértice. Puede extenderse y atravesar la línea media y las suturas. El edema desaparece en los primeros días de vida. El moldeamiento de la cabeza y el cabalgamiento de los huesos parietales suelen asociarse al caput succedaneum y se aprecian mejor una vez que el caput cede, pero desaparecen en las primeras semanas de vida. De forma excepcional, un caput hemorrágico puede desencadenar shock y obligar a una transfusión de sangre. En las presentaciones de cara puede encontrarse una tumefacción similar con alteraciones de la coloración y deformación del rostro. No es necesario un tratamiento específico, pero cuando aparecen equimosis extensas puede desarrollarse hiperbilirrubinemia.

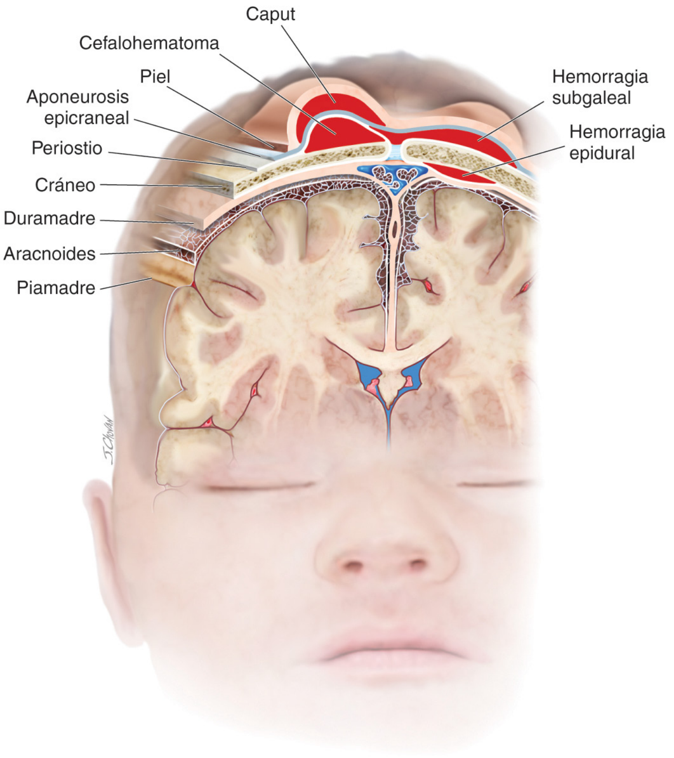

Fig. 120.1 **Localizaciones de hemorragias extracraneales (y extradurales) en el recién nacido.** Diagrama esquemático de planos tisulares importantes desde la piel hasta la duramadre. *(De Volpe JJ:* Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. *En* Volpe's neurology of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 36-1.)*

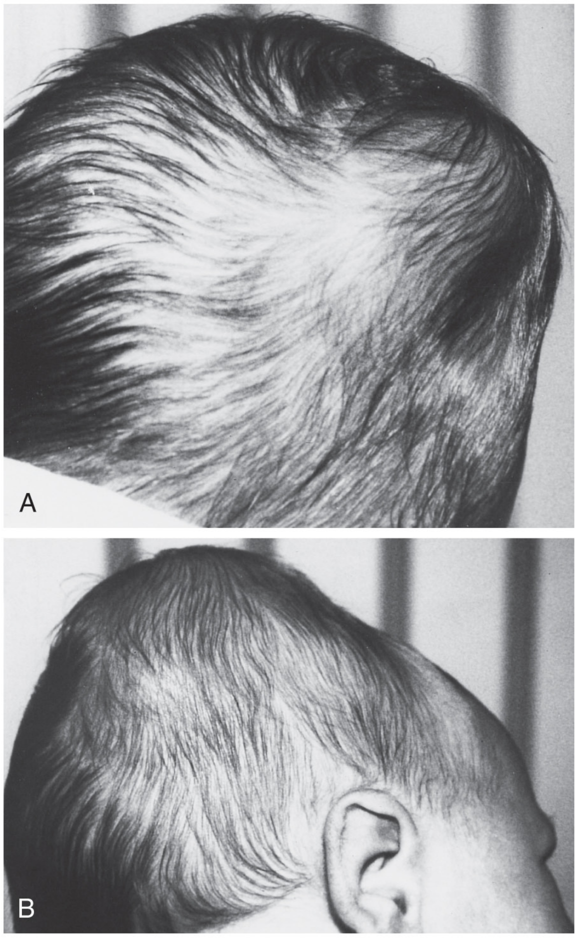

Fig. 120.2 **Cefalohematoma parietal.** Aspecto clínico de un neonato de 10 días nacido con ayuda de fórceps medio. **A,** Vista posterior. **B,** Vista lateral derecha. Obsérvese la tumefacción prominente que se extiende en sentido medial hasta la sutura sagital, en sentido posterior hasta la sutura lambdoidea y lateralmente hasta la sutura escamosa. *(De Volpe JJ: Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. En* Volpe's neurology of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 36-3.)*

El **cefalohematoma** es una hemorragia subperióstica y, por tanto, siempre queda limitada a la *superficie* de un único hueso craneal (fig. 120.2). Se produce en el 1-2% de los nacidos vivos. No se producen alteraciones de la coloración del cuero cabelludo que lo cubre y la tumefacción no suele apreciarse hasta pasadas varias horas de vida, ya que la hemorragia subperióstica es un proceso lento. La lesión se convierte en una masa tensa y dura con un borde palpable localizado sobre un área del cráneo. La mayoría de los cefalohematomas se reabsorben en un plazo que depende de su tamaño, pero que oscila entre 2 semanas y 3 meses. Hacia el final de la segunda semana puede empezar la calcificación. Algunos se mantienen durante años como protuberancias óseas que se detectan en las radiografías en forma de un ensanchamiento del espacio diploico; los defectos seudoquísticos pueden persistir durante meses o años. El cefalohematoma se asocia con una fractura craneal subyacente en un 10-25% de los casos, que suele ser lineal y no presenta depresión. Al palpar el borde organizado del cefalohematoma se suele tener la sensación de una depresión central que sugiere, pero no confirma, la presencia de fractura subyacente o defecto óseo. No es necesario tratar los cefalohematomas, aunque a veces hay que recurrir a la fototerapia para mejorar la hiperbilirrubinemia. La infección del hematoma es una complicación muy rara.

La **hemorragia subgaleal** es una colección de sangre por debajo de la aponeurosis que cubre el cuero cabelludo y que sirve de inserción para el músculo occipitofrontal (v. fig. 120.1). La hemorragia puede extenderse por todo este gran espacio potencial e incluso diseccionar y pasar al tejido subcutáneo del cuello. Suele asociarse a un parto con ventosa. Lo más probable es que el mecanismo de la lesión sea una rotura de las venas emisarias, que conectan los senos durales dentro del cráneo con las venas superficiales del cuero cabelludo. Las hemorragias subgaleales se asocian a veces a una fractura del cráneo, una diástasis de la sutura o una fragmentación del borde superior del hueso parietal. Una hemorragia subgaleal extensa puede deberse a una coagulopatía hereditaria (**hemofilia**). La hemorragia se manifiesta como una masa fluctuante que no está limitada por las suturas craneales o las fontanelas y que aumenta de tamaño después del nacimiento. Algunos pacientes desarrollan una coagulopatía de consumo por la gran pérdida de sangre. Se debe monitorizar a los niños para controlar la hipotensión, la anemia y la hiperbilirrubinemia. Estas lesiones suelen resolverse en un periodo de 2-3 semanas.

Las **fracturas del cráneo** pueden deberse a la presión ejercida por el fórceps, por la pelvis materna o por caídas accidentales después de nacer. Las *fracturas lineales* son las más frecuentes y no producen síntomas ni requieren tratamiento. Estas fracturas deberían seguirse para comprobar su consolidación y para detectar la posible complicación de un quiste leptomeníngeo. Las *fracturas deprimidas* suelen ser indentaciones de la bóveda craneal y se parecen a una abolladura en una pelota de ping-pong. Suelen deberse al parto con fórceps o a compresiones fetales. Pueden ser asintomáticas a menos que se asocien con lesiones intracraneales; cuando la depresión es importante, se aconseja elevar el hueso para evitar la lesión de la corteza por una presión mantenida. Aunque algunas se elevan de forma espontánea, otras requieren tratamiento. El uso de un extractor de leche o de una bomba de vacío puede evitar la necesidad de una intervención neuroquirúrgica. Cuando se sospechen fracturas craneales, deberían evaluarse con TC (la reconstrucción 3D puede ser útil) para confirmar la fractura y descartar lesiones intracraneales asociadas.

Las **hemorragias subconjuntivales** y **retinianas** son frecuentes, al igual que las petequias de la piel de la cabeza y el cuello. Lo más probable es que todas ellas se deban a un aumento brusco de la presión intratorácica durante el paso del tórax por el canal del parto. Hay que tranquilizar a los progenitores, informándoles de que son lesiones transitorias y que se deben a los acontecimientos normales del parto. Suelen resolverse rápidamente durante las 2 primeras semanas de vida.

120.2 Hemorragia epidural, subdural y subaracnoidea traumática

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

La hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea traumática es especialmente probable cuando hay una desproporción entre el tamaño de la cabeza fetal y el del estrecho inferior de la pelvis materna, cuando el trabajo de parto se prolonga, en las presentaciones de nalgas o en los expulsivos demasiado rápidos o cuando se producen ayudas mecánicas en el expulsivo. Las **hemorragias subdurales** masivas son raras, pero se observan sobre todo en recién nacidos a término, más que en prematuros, y suelen asociarse a desgarros de la tienda del cerebelo o, con menor frecuencia, de la hoz del cerebro. Los pacientes con hemorragia masiva causada por desgarros de la tienda del cerebelo o de la hoz del cerebro empeoran con rapidez y pueden morir poco después de nacer. La mayoría de las hemorragias subdurales y epidurales se resuelve sin necesidad de intervenir, aunque se recomienda la consulta con un neurocirujano. La hemorragia subdural asintomática puede diagnosticarse en las 48 h posteriores a un parto vaginal o por cesárea. Suelen ser hemorragias pequeñas, especialmente frecuentes en la fosa posterior, que se descubren de forma casual en neonatos a término en quienes se realizan pruebas de imagen en el periodo neonatal, y suelen carecer de relevancia clínica. El diagnóstico de una hemorragia subdural extensa puede retrasarse hasta que el volumen del líquido subdural crónico se expande y provoca macrocefalia, prominencia frontal, abombamiento de la fontanela, anemia y a veces convulsiones. La TC y la RM son pruebas de imagen útiles para confirmar el diagnóstico. La hemorragia subdural sintomática en los recién nacidos a término puede tratarse mediante la evacuación neuroquirúrgica del líquido subdural acumulado con una aguja introducida a través del borde lateral de la fontanela anterior. Además de un traumatismo del parto, en todos los niños con derrame subdural después del periodo neonatal inmediato debe sospecharse la posibilidad de **malos tratos**. La mayoría de las hemorragias subdurales asintomáticas tras el trabajo de parto suelen resolverse a las 4 semanas de vida.

La **hemorragia subaracnoidea** (HSA) suele ser clínicamente silente en los neonatos. Las anastomosis entre las arterias leptomeníngeas penetrantes o las venas que hacen de puente son el origen más probable de la hemorragia. La mayoría de los neonatos afectados no presenta síntomas clínicos, pero la HSA puede detectarse si se observa un aumento del número de eritrocitos en una muestra de punción lumbar. Algunos recién nacidos desarrollan convulsiones benignas breves que suelen producirse el segundo día de vida. En raras ocasiones, el neonato presenta una hemorragia catastrófica y fallece. No suelen observarse anomalías neurológicas durante el episodio agudo o durante el seguimiento. En caso de hallazgos neurológicos importantes debe pensarse en una malformación arteriovenosa que puede confirmarse mejor mediante TC o RM.

120.3 Hemorragia intracraneal-intraventricular y leucomalacia periventricular

Stephanie L. Merhar y Cameron W. Thomas

ETIOLOGÍA

La **hemorragia intracraneal** suele desarrollarse espontáneamente en neonatos prematuros. En menos casos puede deberse a traumatismos o asfixia y, en raras ocasiones, a trastornos primarios de la coagulación o a anomalías cerebrovasculares congénitas. La hemorragia intracraneal afecta a menudo a los ventrículos (**hemorragia intraventricular [HIV]**) de los lactantes prematuros nacidos espontáneamente sin traumatismos aparentes. La HIV en los neonatos prematuros no suele estar presente al nacer, pero se puede desarrollar durante las primeras semanas de vida. Los trastornos primarios de la coagulación y las malformaciones vasculares son raros y suelen provocar hemorragias subaracnoideas o intracerebrales. La hemorragia intrauterina asociada a trombocitopenia aloinmune materna o, más a menudo, fetal puede manifestarse como una hemorragia cerebral grave o un quiste porencefálico tras la resolución de una hemorragia cortical fetal. Las hemorragias intracraneales pueden asociarse a coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia isoinmunitaria y a un déficit neonatal de vitamina K, sobre todo en recién nacidos a término de madres tratadas con fenobarbital o difenilhidantoína.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de HIV ha disminuido durante las últimas décadas gracias a la mejora de los cuidados perinatales y al incremento en el uso de corticoides antes del nacimiento, a la administración de surfactante para tratar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y, posiblemente, a la administración de indometacina. Sigue siendo una causa importante de morbilidad en los lactantes prematuros, pues alrededor del 30% de los lactantes prematuros de <1.500 g presenta HIV. El riesgo está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer; el 7% de los lactantes que pesan entre 1.001 y 1.500 g padece una HIV grave (grado III o IV) en comparación con el 14% de los que pesan entre 751 g y 1.000 g y el 24% de los lactantes con un peso igual o inferior a 750 g. El 3% de los lactantes de menos de 1.000 g desarrolla **leucomalacia periventricular (LPV)**.

PATOGENIA

Las lesiones neurológicas principales en los lactantes de peso muy bajo al nacer (PMBN) son la HIV y la LPV. La HIV de los prematuros afecta a la **matriz germinal** subependimaria gelatinosa. Esta área periventricular es el foco de origen de las neuronas embrionarias y células gliales fetales que emigran hacia la corteza. En esta región muy vascularizada del cerebro, los vasos sanguíneos inmaduros, junto con el escaso tejido de soporte vascular existente, predisponen a la aparición de hemorragia en los prematuros. La matriz germinal involuciona a medida que el lactante se acerca a la gestación a término y mejora la integridad vascular de los tejidos, por lo que la HIV es mucho menos frecuente en el lactante nacido a término. El cerebelo también contiene una matriz germinal y es susceptible de una lesión hemorrágica. El **infarto hemorrágico periventricular**, denominado antes **hemorragia intraventricular de grado IV,** suele desarrollarse tras una HIV extensa secundaria a congestión venosa. Entre los factores que predisponen a la HIV se incluyen la prematuridad, el SDR, la hipoxia-isquemia, las fluctuaciones exageradas del flujo sanguíneo cerebral (lesión hipotensiva, hipervolemia, hipertensión), la lesión por reperfusión de los vasos lesionados, la disminución de la integridad vascular, el aumento de la presión venosa (neumotórax, trombo venoso) o la trombocitopenia.

Cada vez se comprende mejor la patogenia de la LPV y parece que en ella están implicados acontecimientos intrauterinos y posnatales. Existe una relación compleja entre el desarrollo de la vascularización cerebral y la regulación del flujo sanguíneo cerebral (ambos dependientes de la edad de gestación), los trastornos de los precursores oligodendrocíticos necesarios para la mielinización y la infección e inflamación materna o fetal, o ambas. La hipoxia o hipotensión posnatal, la enterocolitis necrotizante (ENC) con su inflamación resultante y las infecciones neonatales graves pueden causar una lesión de la sustancia blanca. La LPV se caracteriza por lesiones necróticas focales en la sustancia blanca periventricular y/o una lesión más difusa de la sustancia blanca. Las lesiones necróticas focales destructivas secundarias a la muerte celular masiva son menos frecuentes en la actualidad. En su lugar es más habitual observar una lesión difusa causante de la maduración anómala de las neuronas y la glía. El riesgo de LPV aumenta en los lactantes con HIV grave y/o ventriculomegalia. Los neonatos con LPV tienen un riesgo mayor de parálisis cerebral debido a la lesión de los tractos corticoespinales que descienden a través de la sustancia blanca periventricular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los neonatos con **HIV**, incluidos algunos con hemorragias moderadas o graves, no presentan signos clínicos iniciales (HIV **silente**). Algunos lactantes prematuros con HIV grave pueden presentar un deterioro agudo en el segundo o tercer día de vida (presentación **catastrófica**). Las primeras manifestaciones suelen consistir en hipotensión, apnea, palidez, estupor o coma, convulsiones, hipotonía, acidosis metabólica, shock y disminución del hematocrito (o imposibilidad de remontarlo después de una transfusión). Una progresión fluctuante puede evolucionar a lo largo de varias horas o días y manifestarse como alteraciones intermitentes o progresivas del nivel de consciencia, anomalías del tono y los movimientos, signos respiratorios y, al final, otras características de la HIV catastrófica aguda. En raras ocasiones, la HIV puede manifestarse al nacer o incluso en la etapa prenatal; el 50% de los casos se diagnostica durante el primer día de vida y hasta el 75% durante los 3 primeros días de vida. Un pequeño porcentaje de lactantes desarrollará una hemorragia tardía entre los días 14 y 30. La HIV es un hecho infrecuente después del primer mes de vida.

La **LPV** suele ser asintomática hasta que las secuelas neurológicas de la necrosis de la sustancia blanca se manifiestan al final de la lactancia en forma de espasticidad y/o déficits motores. La LPV puede estar presente al nacer, pero lo habitual es que se detecte más tarde cuando la fase ecodensa se observa en la ecografía (a los 3-10 días de vida) seguida de la típica fase hipoecoica/quística (a los 14-20 días de vida).

La gravedad de la hemorragia se define por la localización y el grado de hemorragia y de dilatación ventricular en las pruebas de imagen craneales. La hemorragia de **grado I** está confinada a la zona subependimaria. La hemorragia de **grado II** es una hemorragia dentro del ventrículo pero sin dilatación ventricular. La hemorragia de **grado III** es una HIV con dilatación del ventrículo. El **grado IV** representa una hemorragia intraventricular y parenquimatosa (fig. 120.3). Existe otro sistema de clasificación que describe 3 niveles de gravedad creciente de la HIV detectada por ecografía: en el **grado I** la hemorragia está confinada a la matriz germinal-región subependimaria o con afectación de menos del 10% del ventrículo (≈35% de los casos de HIV); el **grado II** es una hemorragia intraventricular que ocupa el 10-50% del ventrículo (40% de los casos), y el **grado III** es una afectación de más del 50% con ventrículos dilatados (v. fig. 120.3). La **ventriculomegalia** puede ser leve (0,5-1 cm de dilatación), moderada (1-1,5 cm de dilatación) o grave (>1,5 cm de dilatación).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hemorragia intracraneal se basa en los datos de la historia, las manifestaciones clínicas y en el conocimiento de los riesgos de **HIV** específicos del peso al nacer. Los signos clínicos asociados de la HIV suelen ser inespecíficos o están ausentes, por lo que se recomienda evaluar al prematuro de menos de 32 semanas de gestación con una ecografía (ECO) craneal a través de la fontanela anterior para descartar una posible HIV. Los lactantes de menos de 1.000 g presentan el máximo riesgo de HIV y deben ser estudiados mediante ECO craneal en los 3-7 primeros días de vida, cuando podrán detectarse alrededor del 75% de las lesiones. La ECO es la prueba de elección para la detección selectiva porque es no invasiva, portátil, reproducible, sensible y específica para detectar HIV. Todos los lactantes de alto riesgo deben someterse a una ECO de seguimiento cuando se cumplan las 36-40 semanas de edad posmenstrual, para evaluar la presencia de LPV, ya que los cambios quísticos relacionados con una lesión perinatal pueden no verse durante el primer mes. En un estudio, en el 29% de los recién nacidos con peso bajo al nacer (PBN) que desarrollaron posteriormente parálisis cerebral no se observaron signos radiológicos de LPV hasta pasados 28 días de vida. La ECO también detecta lesiones prequísticas y quísticas simétricas de LPV y las lesiones ecogénicas intraparenquimatosas asimétricas del infarto hemorrágico cortical (fig. 120.4). La ECO craneal puede ser útil para monitorizar el desarrollo tardío de atrofia cortical, porencefalia y la gravedad, progresión o regresión de la hidrocefalia posthemorrágica.

Alrededor del 3-5% de los niños con PMBN desarrollará **hidrocefalia posthemorrágica (HPH)**. Si los resultados de la ECO inicial son anormales, estaría indicada la realización de ECO seriadas para monitorizar el desa-

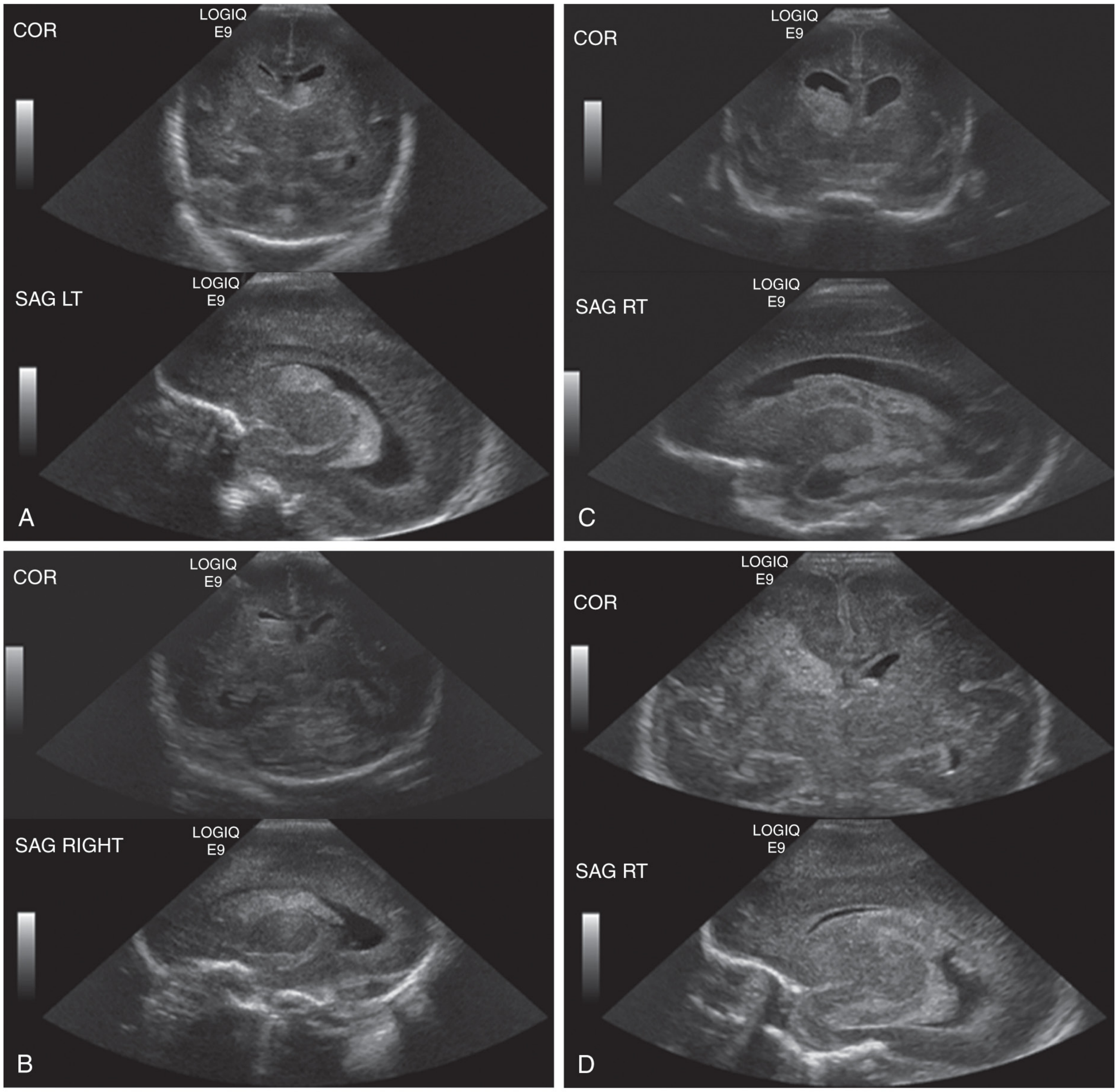

Fig. 120.3 Graduación de la gravedad de la hemorragia intraventricular (HIV) de la matriz germinal con ecografías coronal (cor) y parasagital (sag). **A,** Hemorragia de la matriz germinal, grado I. **B,** HIV (ocupación de <50% del área ventricular), grado II. **C,** HIV con dilatación ventricular, grado III. **D,** HIV extensa con ecogenicidad parenquimatosa asociada (infarto hemorrágico), grado IV. *(De Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En* Volpe's neurology of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 24-2.)*

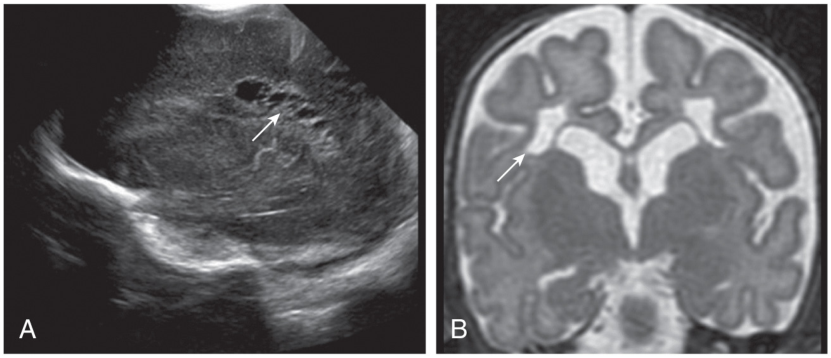

Fig. 120.4 **Leucomalacia periventricular quística grave. A,** Ecografía parasagital que muestra muchos quistes grandes superolaterales al ventrículo lateral *(flecha).* **B,** RM coronal potenciada en T_2 en la que se observan quistes superolaterales a los ventrículos laterales *(flecha). (De Neil JJ, Volpe JJ: Encephalopathy of prematurity: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En* Volpe's neurology of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 16-1.)*

Tabla 120.1 Pronóstico a corto plazo de la hemorragia de la matriz germinal-intraventricular en función de la gravedad de la hemorragia y del peso al nacer*

	FALLECIMIENTOS EN LOS PRIMEROS 14 DÍAS[c]		DVP (SUPERVIVIENTES >14 DÍAS)	
GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA	<750 g (*n* = 75)	751-1.500 g (*n* = 173)	<750 g (*n* = 56)	751-1.500 g (*n* = 165)
Grado I	3/24 (12)	0/80 (0)	1/21 (5)	3/80 (4)
Grado II	5/21 (24)	1/44 (2)	1/16 (6)	6/43 (14)
Grado III	6/19 (32)	2/26 (8)	10/13 (77)	18/24 (75)
Grado III e IHP aparente	5/11 (45)	5/23 (22)	5/6 (83)	12/18 (66)

*Los valores se ofrecen en *n* (%). Las muertes que se producen más tarde en el periodo neonatal no se muestran; la mortalidad total (precoz y tardía) es de alrededor de un 50-100% mayor para cada grado de hemorragia y de peso al nacer que la que se muestra en la tabla solo para las muertes precoces.

DVP, dilatación ventricular progresiva; IHP, infarto hemorrágico periventricular.

Datos de Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, et al: Posthemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F37-F41, 2002.

Adaptada de Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En *Volpe's neurology of the newborn,* ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 24-15).

rrollo de hidrocefalia y la posible necesidad de insertar una derivación ventriculoperitoneal.

La HIV representa solo un aspecto de la lesión cerebral en el lactante nacido a término o prematuro. La RM es más sensible para evaluar las anomalías de la sustancia blanca y la lesión cerebelosa, y puede predecir mejor una evolución negativa a largo plazo.

PRONÓSTICO

El grado de **HIV** y la presencia de **LPV** guardan una relación estrecha con la supervivencia y el deterioro del desarrollo neurológico (tablas 120.1 y 120.2). En los lactantes con un peso al nacer <1.000 g, la incidencia de deterioro neurológico grave (definido como un índice de desarrollo mental de la Bayley Scales of Infant Development II <70, un índice de desarrollo psicomotor <70, parálisis cerebral, ceguera o sordera) tras una HIV es máxima con una hemorragia de grado IV y el menor peso al nacer. La LPV, la LPV quística y la hidrocefalia progresiva con necesidad de una derivación se asocian por separado a un peor pronóstico (tabla 120.3). Los datos actuales sugieren que los resultados para los neonatos con HIV de grado III/IV pueden estar mejorando, con tasas de parálisis cerebral y de deterioro del desarrollo neurológico más cercanas al 30-40% a los 2 años.

La mayoría de los lactantes con HIV y distensión ventricular aguda no desarrolla **HPH**. Solo el 10-15% de los neonatos con PBN y HIV desarrollan HPH, que puede estar presente desde el principio, pero sin producir signos clínicos (aumento del perímetro cefálico, letargo, abombamiento de las fontanelas o gran dehiscencia de las suturas, apnea y bradicardia). En los lactantes con hidrocefalia sintomática, los signos clínicos pueden tardar 2-4 semanas en aparecer, a pesar de la dilatación ventricular progresiva y la compresión y el adelgazamiento de la corteza cerebral. Muchos niños con HPH presentan una regresión espontánea; solo el 3-5% de los niños con PMBN y HPH necesitará al final una derivación. Los niños que requieren la inserción de una derivación por una HPH tienen un menor rendimiento cognitivo y psicomotor a los 18-22 meses.

Tabla 120.2 Pronóstico a largo plazo: secuelas neurológicas en supervivientes con hemorragia de la matriz germinal/intraventricular en función de la gravedad de la hemorragia*

GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA[b]	INCIDENCIA DE SECUELAS NEUROLÓGICAS DEFINITIVAS[†] (%)
Grado I	15
Grado II	25
Grado III	50
Grado III e IHP aparente	75

*Los datos se han obtenido de artículos publicados desde 2002 e incluyen casos personales publicados y no publicados. Valores medios (redondeados al 5% más próximo); existía una variabilidad considerable entre los estudios, sobre todo para las lesiones graves.

[†]Las secuelas neurológicas definitivas eran sobre todo la parálisis cerebral y/o el retraso mental.

IHP, infarto hemorrágico periventricular.

Adaptada de Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ: Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. En *Volpe's neurology of the newborn,* ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 24-16).

PREVENCIÓN

La mejora de los cuidados perinatales es fundamental para reducir al máximo la lesión cerebral traumática y disminuir el riesgo de parto prematuro. La incidencia de hemorragias intracraneales traumáticas puede reducirse mediante un enfoque estratégico prudente de la desproporción pelvicocefálica y de los partos instrumentales (fórceps, ventosa). Las

Tabla 120.3 Diagnóstico ecográfico (ECO) de la leucomalacia periventricular

ASPECTO ECO	CARACTERÍSTICAS TEMPORALES	CORRELACIÓN NEUROPATOLÓGICA
Focos ecógenos, bilaterales, posteriores > anteriores	1.ª sem	Necrosis con congestión y/o hemorragia (tamaño >1 cm)
Focos hipoecoicos («quistes»)	1-3 sem	Formación de quiste secundaria a la disolución tisular (tamaño >3 mm)
Dilatación ventricular, a menudo con desaparición de los «quistes»	≥2-3 meses	Formación deficiente de la mielina; gliosis, a menudo con colapso del quiste

Tomada de Neil JJ, Volpe JJ: Encephalopathy of prematurity: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En *Volpe's neurology of the newborn*, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 16-6).

hemorragias fetales o neonatales que se deben a púrpura trombocitopénica idiopática o a trombocitopenia aloinmune maternas pueden prevenirse con la administración materna de corticoides, de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), con transfusiones plaquetarias al feto, o con cesárea. Es fundamental controlar de manera estrecha el estado respiratorio e hidroelectrolítico de los niños con PBN para evitar la aparición de acidosis, hipocapnia, hipoxia, hipotensión, grandes fluctuaciones de la presión arterial neonatal o de la P_{CO_2} (y secundariamente la fluctuación de la presión de perfusión cerebral) y de neumotórax, ya que aumentaría el riesgo de HIV y LPV.

Se recomienda la administración de un solo ciclo prenatal de corticoides en embarazos de 24-37 semanas con riesgo de parto prematuro, Los corticoides prenatales disminuyen el riesgo de muerte, de HIV de grados III y IV y de LPV en el neonato. La administración profiláctica de indometacina en dosis bajas (0,1 mg/kg/día durante 3 días) a los recién nacidos prematuros de PMBN disminuye la incidencia de HIV grave.

TRATAMIENTO

Aunque no hay tratamiento para la **HIV** que ya se ha producido, esta puede ir acompañada de complicaciones que sí lo necesitan. Las crisis comiciales deberían tratarse con fármacos anticomiciales. La anemia y la coagulopatía necesitan transfusiones de concentrados de eritrocitos o plasma fresco congelado. El shock y la acidosis se tratan con fluidoterapia.

La inserción de una **derivación ventriculoperitoneal** es el método de elección para tratar la **HPH** progresiva y sintomática. Algunos niños requieren una derivación transitoria del líquido cefalorraquídeo antes de insertar de forma segura una derivación definitiva. Los diuréticos y la acetazolamida no son eficaces. Las punciones o los reservorios ventriculares y los drenajes ventriculares externos son intervenciones potencialmente transitorias, pero que llevan asociado un riesgo de infección y de *porencefalia en el punto de punción* debido a la lesión del parénquima circundante. La inserción de una **derivación ventriculosubgaleal** desde el ventrículo hasta una bolsa subgaleal creada quirúrgicamente, crea un sistema cerrado para una descompresión ventricular constante sin estos factores de riesgo adicionales. La descompresión se regula mediante el gradiente de presión entre el ventrículo y la bolsa subgaleal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

120.4 Encefalopatía hipóxico-isquémica

Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

La **hipoxemia** es un descenso de la concentración arterial de oxígeno que suele causar **hipoxia** (una disminución de la oxigenación de las células u órganos). La **isquemia** es la situación en la que el flujo sanguíneo que llega a las células o a los órganos es inadecuado para mantener su función fisiológica. La **encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)** es una causa principal de lesión encefálica, morbilidad y mortalidad neonatales de forma global. En los países desarrollados, la incidencia se estima en 1-8/1.000 nacidos vivos y, en los países en vías de desarrollo, las estimaciones son de hasta 26/1.000.

Alrededor del 20-30% de los neonatos con EHI (dependiendo de la gravedad) muere en el periodo neonatal, y el 33-50% de los que sobreviven presenta anomalías permanentes del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, disminución del CI, déficit del aprendizaje/cognitivo). El mayor riesgo de pronóstico adverso se observa en neonatos con acidosis fetal grave (pH <6,7) (90% de muerte/deterioro) y un déficit de base >25 mmol/l (72% de mortalidad). Puede producirse fracaso multiorgánico (tabla 120.4).

Tabla 120.4 Efectos sistémicos multiorgánicos de la asfixia

SISTEMA	EFECTOS
Sistema nervioso central	Encefalopatía hipóxico-isquémica, infarto, hemorragia intracraneal, convulsiones, edema cerebral, hipotonía, hipertonía
Cardiovascular	Isquemia miocárdica, contractilidad escasa, aturdimiento cardiaco, insuficiencia tricuspídea, hipotensión
Respiratorio	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria
Renal	Necrosis tubular o cortical aguda
Suprarrenal	Hemorragia suprarrenal
Gastrointestinal	Perforación, úlcera con hemorragia, necrosis
Metabólico	Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, mioglobinuria
Tegumentario	Necrosis de la grasa subcutánea
Hematológico	Coagulación intravascular diseminada

ETIOLOGÍA

Si no existen malformaciones o síndromes metabólicos o genéticos congénitos graves, la mayoría de las encefalopatías y convulsiones se deben a eventos perinatales. La RM cerebral o los hallazgos de la autopsia de neonatos a término con encefalopatía demostraron que el 80% presentaba lesiones agudas, menos del 1% tenía lesiones prenatales y un 3% tenía un diagnóstico isquémico no hipóxico. La hipoxia fetal puede deberse a varios trastornos maternos entre los cuales se encuentra: 1) una oxigenación inadecuada de la sangre materna secundaria a hipoventilación durante la anestesia, cardiopatías cianóticas, insuficiencia respiratoria o intoxicación con monóxido de carbono; 2) un descenso de la presión arterial de la madre, secundario a una hemorragia aguda, a anestesia raquídea o a compresión de la vena cava y de la aorta por el útero grávido; 3) una relajación insuficiente del útero que no permite el llenado placentario debido a una tetania uterina secundaria a la administración excesiva de oxitocina; 4) un desprendimiento prematuro de la placenta; 5) la obstrucción de la circulación de sangre en el cordón umbilical debida a compresión o a la presencia de nudos verdaderos en el mismo, y 6) insuficiencia placentaria secundaria a infecciones maternas, diversas exposiciones, diabetes, toxemia o posmadurez.

La insuficiencia placentaria suele pasar inadvertida durante la evaluación clínica. Los fetos que sufren hipoxia crónica pueden presentar crecimiento intrauterino retardado, pero sin manifestar los signos tradicionales de sufrimiento fetal. La velocimetría de las ondas umbilicales con Doppler (que demuestra un aumento de la resistencia vascular en el feto) y la cordocentesis (que demuestra la hipoxia fetal y la acidosis láctica) permiten identificar a los fetos con hipoxia crónica (v. cap. 115). Las contracciones uterinas pueden disminuir aún más la oxigenación umbilical y deprimir el sistema cardiovas-

Tabla 120.5 Topografía de la lesión cerebral en los neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica y manifestaciones clínicas

ÁREA DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SECUELAS A LARGO PLAZO
Necrosis neuronal selectiva	Neuroeje completo, área cortical profunda, tronco del encéfalo y pontosubicular	Estupor o coma Convulsiones Hipotonía Anomalías oculomotoras Anomalías de la succión/deglución	Retraso cognitivo Parálisis cerebral Distonía Trastorno convulsivo Ataxia Parálisis bulbar y seudobulbar
Lesión parasagital	Sustancia blanca cortical y subcortical Regiones parasagitales, especialmente la posterior	Debilidad de las extremidades proximales Mayor afectación de las extremidades superiores que de las inferiores	Tetraparesia espástica Retraso cognitivo Dificultad del procesamiento visual y auditivo
Necrosis isquémica focal	Sustancia blanca cortical y subcortical Lesión vascular (habitualmente en la distribución de la arteria cerebral media)	Signos unilaterales Convulsiones frecuentes y normalmente focales	Hemiparesia Convulsiones Retrasos cognitivos
Lesión periventricular	Lesión de las vías motoras, sobre todo de la extremidad inferior	Debilidad bilateral y simétrica en las extremidades inferiores Más frecuente en neonatos prematuros	Diplejía espástica

Adaptada de Volpe JJ, editor: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, Saunders.

cular y el SNC del feto, lo que se traduce en un índice de Apgar bajo y en depresión respiratoria al nacer.

Después del nacimiento, la hipoxia puede deberse a: 1) fallo de la oxigenación secundario a formas graves de cardiopatía congénita cianótica o enfermedad pulmonar grave, 2) anemia (hemorragia grave, enfermedad hemolítica), 3) un shock lo suficientemente grave como para interferir con el transporte de oxígeno hacia los órganos vitales, secundario a una sepsis fulminante, pérdida masiva de sangre y hemorragia suprarrenal o intracraneal o 4) incapacidad de respirar después de nacer debida a una lesión intrauterina del SNC o a supresión inducida por fármacos.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La topografía de la lesión cerebral se correlaciona de forma característica con las áreas de disminución del flujo sanguíneo cerebral y con áreas de una demanda metabólica relativamente mayor, aunque las vulnerabilidades regionales se ven influidas por la edad gestacional y la gravedad de la lesión (tabla 120.5). Tras un episodio de hipoxia e isquemia se produce un metabolismo anaeróbico, lo que genera grandes cantidades de lactato y fosfatos inorgánicos. En el tejido lesionado se acumulan aminoácidos excitadores y tóxicos, sobre todo glutamato, lo que provoca la hiperactivación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), de amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol propionato (AMPA) y de kainato. Esta hiperactivación de receptores aumenta la permeabilidad celular a los iones sodio y calcio. Debido a que la energía intracelular es inadecuada, se pierde la homeostasis normal del sodio y del calcio, cuya acumulación intracelular provoca edema citotóxico y muerte neuronal. La acumulación intracelular de calcio también puede provocar la muerte celular por apoptosis. De forma simultánea a la cascada excitotóxica, también existe una mayor producción de radicales libres lesivos y de óxido nítrico en estos tejidos. La respuesta inicial de la circulación del feto consiste en aumentar los cortocircuitos a través de los conductos venoso y arterioso y del agujero oval, con lo que se mantiene de forma transitoria la perfusión del encéfalo, el corazón y las suprarrenales, a expensas de la de los pulmones, el hígado, los riñones y el intestino. Por tanto, en los casos más graves puede haber signos séricos en las pruebas de laboratorio de lesión de estos órganos.

La anatomía patológica de la hipoxia-isquemia fuera del SNC depende de los órganos afectados y de la gravedad de la lesión. La congestión inicial con extravasación de líquido por aumento de la permeabilidad capilar y tumefacción de las células endoteliales puede seguirse de la aparición de signos de necrosis por coagulación y muerte celular. En el pericardio, la pleura, el timo, el corazón, las suprarrenales y las meninges se observan petequias y congestión. La hipoxia intrauterina prolongada puede provocar una perfusión inadecuada de la sustancia blanca periventricular, lo que produce a su vez LPV. Puede aparecer hiperplasia del músculo liso de las arteriolas pulmonares y el neonato puede desarrollar hipertensión pulmonar (v. cap. 122.9). Si el sufrimiento fetal provoca respiración jadeante, se produce una aspiración del contenido del líquido amniótico (meconio, escamas, lanugo) hacia la tráquea o los pulmones, con complicaciones posteriores, como hipertensión pulmonar y neumotórax.

Tabla 120.6 Variables predictivas de mal pronóstico para muerte/discapacidad después de una encefalopatía hipóxico-isquémica

- Puntuación de Apgar baja a los 10 minutos (0-3)
- Necesidad de RCP en el paritorio
- Retraso (≥20min) de inicio de la respiración espontánea
- Signos neurológicos graves (coma, hipotonía, hipertonía)
- Inicio de las convulsiones en las primeras 12 h o dificultad para tratarlas
- Signos graves y prolongados (~7 días) en el EEG, incluido un patrón de ráfaga-supresión
- Lesiones prominentes de los ganglios basales/tálamo en la RM
- Oliguria/anuria >24 h
- Exploración neurológica con anomalías ≥14 días

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El crecimiento intrauterino retardado con aumento de la resistencia vascular puede ser la primera manifestación de la hipoxia fetal crónica antes del periodo perinatal. Durante el trabajo de parto, la frecuencia cardiaca se ralentiza y la variabilidad entre un latido y otro disminuye. El registro cardiotocográfico puede mostrar desaceleraciones variables o tardías (v. cap. 115, fig. 115.4). Cuando se observan estos signos, sobre todo en los fetos cercanos al término de la gestación, es necesario administrar oxígeno a la madre a concentraciones altas y acelerar el parto para evitar la muerte fetal o la lesión del SNC.

En el momento del parto, la presencia de líquido amniótico teñido de meconio es una prueba de sufrimiento fetal. Al nacer, los neonatos afectados pueden tener un deterioro neurológico y tal vez no sean capaces de respirar espontáneamente. La palidez, la cianosis, la apnea, una frecuencia cardiaca lenta y la falta de respuesta a los estímulos también son signos de posible EHI. En las horas siguientes, los neonatos pueden permanecer hipotónicos o pasar de hipotonía a hipertonía, aunque el tono puede permanecer normal (tablas 120.6 y 120.7). El edema cerebral puede desarrollarse en las 24 horas siguientes y provoca una profunda depresión del tronco del encéfalo. Durante este periodo pueden aparecer convulsiones intensas y refractarias a las dosis habituales de anticomiciales. Aunque lo más frecuente es que se deban a EHI, las convulsiones en los neonatos con asfixia también pueden deberse a eventos vasculares (hemorragia, ictus isquémico arterial o trombosis de senos venosos), alteraciones metabólicas (hipocalcemia, hipoglucemia), infección del SNC y disgenesia cerebral o trastornos genéticos

Tabla 120.7 Encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos a término

SIGNOS	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3
Nivel de consciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estuporoso, coma
Tomo muscular	Normal	Hipotónico	Flácido
Postura	Normal	Flexión	Descerebración
Reflejos tendinosos/clonus	Hiperactivo	Hiperactivo	Ausentes
Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejo de Moro	Fuerte	Débil	Ausente
Pupilas	Midriasis	Miosis	Desiguales, respuesta a la luz débil
Convulsiones	Ninguna	Frecuente	Descerebración
Hallazgos electroencefalográficos	Normales	Bajo voltaje pasando a actividad convulsiva	Ráfaga-supresión a isoeléctrico
Duración	<24 horas si progresa; de lo contrario puede permanecer normal	24 horas a 14 días	Días a semanas
Evolución	Buena	Variable	Muerte, déficits graves

Adaptada de Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study, *Arch Neurol* 33:696-705, 1976.

(hiperglucemia no cetósica, epilepsias dependientes de vitaminas, canalopatías). Los cuadros que provocan debilidad neuromuscular y un esfuerzo respiratorio insuficiente también pueden causar de forma secundaria una lesión encefálica hipóxica neonatal y convulsiones. Entre estos cuadros, pueden citarse las miopatías congénitas, la distrofia miotónica congénita o la atrofia muscular espinal.

Además de la disfunción del SNC, se observa una disfunción de órganos sistémicos hasta en el 80% de los neonatos afectados. La disfunción miocárdica y el shock cardiogénico, la hipertensión pulmonar persistente, el SDR, la perforación gastrointestinal y la lesión aguda hepática y renal se asocian con asfixia perinatal secundaria a hipoperfusión (v. tabla 120.4).

La gravedad de la encefalopatía neonatal depende de la duración y del momento de aparición de la lesión. Sarnat fue el primero en proponer un sistema de clasificación, que sigue siendo una herramienta útil. Los síntomas se desarrollan a lo largo de varios días, por lo que es importante realizar exploraciones neurológicas seriadas (v. tablas 120.6 y 120.7). Durante las primeras horas después de un cuadro de este tipo, los neonatos tienen una depresión del nivel de conciencia y presentan respiración periódica con apnea o bradicardia, pero las funciones de los pares craneales no suelen afectarse y la respuesta pupilar y los movimientos oculares espontáneos están intactos. Las convulsiones son frecuentes en caso de lesión extensa y la hipotonía también es frecuente como manifestación inicial de la EHI, pero debería distinguirse de otras causas mediante anamnesis y exploración seriada.

DIAGNÓSTICO

La RM es la prueba de imagen más sensible para detectar la lesión encefálica hipóxica en neonatos. Aunque esta lesión puede detectarse en varios momentos y con diversas secuencias de pulso, las secuencias potenciadas en difusión obtenidas en los primeros 3-5 días después de un supuesto evento centinela son óptimas para identificar una lesión aguda (figs. 120.5 a 120.8 y tabla 120.8). Cuando la RM no esté disponible o no pueda realizarse por la inestabilidad clínica, la TC puede ser útil para descartar lesiones hemorrágicas focales o grandes ictus isquémicos arteriales. Los radiólogos experimentados pueden detectar la pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca, así como la lesión de los ganglios basales en la EHI más grave en la TC, pero a menudo se pasan por alto formas más sutiles de lesión encefálica hipóxica. La ECO tiene una utilidad limitada en la evaluación de la lesión hipóxica en los neonatos a término, pero también puede ser útil para descartar lesiones hemorrágicas. Debido a los factores del tamaño y de la estabilidad clínica, la ECO es la modalidad inicial de elección (y en ocasiones la única disponible) en la evaluación del neonato prematuro.

La **electroencefalografía integrada por amplitud (EEGa)** puede ayudar a determinar qué neonatos tienen el máximo riesgo de secuelas del desarrollo por la lesión encefálica neonatal (tablas 120.9 y 120.10). Los rangos de voltaje de fondo de la EEGa, los patrones de señal y las tasas de normalización, evaluados en varios momentos en las primeras horas y días de vida, pueden proporcionar información pronóstica útil, con un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 91-96% para los neonatos que tendrán un resultado adverso del desarrollo neurológico. Por desgracia, incluso con los avances tecnológicos recientes, la EEGa aún tiene dificultades para detectar las convulsiones, sobre todo las que son breves o se originan lejos de los electrodos. La sensibilidad de la EEGa para la detección de convulsiones es menor del 50% cuando la interpreta un neurofisiólogo no especializado. Por este motivo, *para la monitorización de las convulsiones se requiere un montaje de EEG convencional con grabación simultánea en vídeo del paciente.*

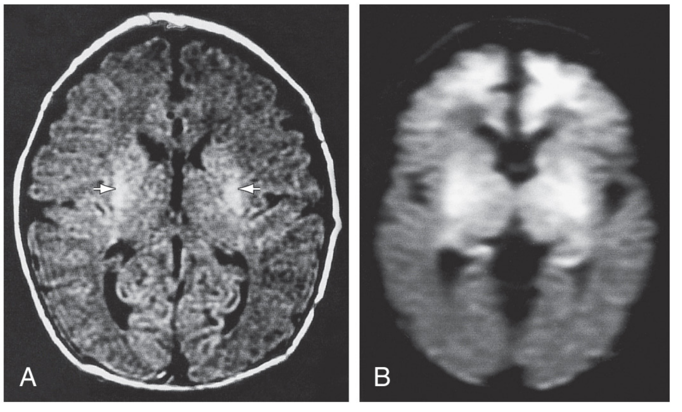

Fig. 120.5 **Imágenes de RM de una lesión neuronal selectiva.** El recién nacido experimentó asfixia intraparto y sufrió convulsiones el primer día de vida. La RM se realizó el quinto día de vida. **A,** Una imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado muestra un aumento de la señal en el putamen bilateralmente *(flechas)*, pero sin una anomalía definitiva en la corteza cerebral. **B,** Por el contrario, una imagen potenciada en difusión muestra un llamativo aumento de la intensidad de la señal (esto es, disminución de la difusión) en la corteza frontal (además de una anomalía más intensa en los ganglios basales). *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 420.)*

TRATAMIENTO

Se ha demostrado en varios ensayos que la **hipotermia terapéutica,** ya sea mediante enfriamiento de la cabeza o sistémico (mediante servocontrol para lograr una temperatura central rectal o esofágica de 33,5 °C en las primeras 6 h después de nacer, mantenida durante 72 h), reduce la mortalidad y el deterioro grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de vida. Los neonatos tratados con hipotermia sistémica tienen una incidencia menor de lesión neuronal cortical en la RM, lo que sugiere que la hipotermia sistémica puede permitir un enfriamiento más uniforme del encéfalo y de las estructuras más

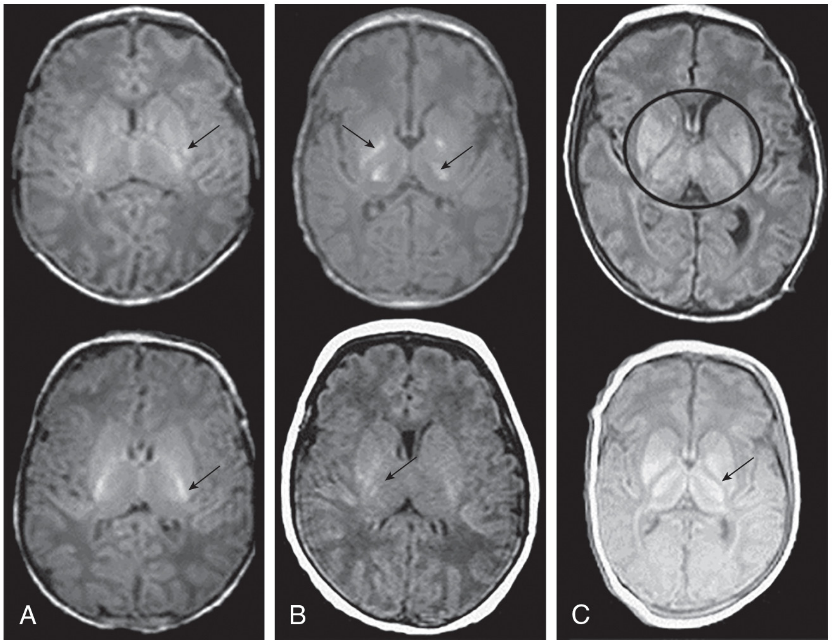

Fig. 120.6 **Imágenes de RM de una lesión e intensidad de señal de los ganglios basales y el tálamo (GB/T).** Fila superior, imágenes axiales de RM potenciadas en T1 que muestran **A,** lesiones leves en los GB/T *(flecha);* **B,** lesión moderada en los GB/T *(flechas),* y **C,** anomalías graves en los GB/T *(círculo).* Fila inferior, imágenes axiales de RM potenciadas en T1 que muestran **A,** intensidad de señal (IS) normal en la rama posterior de la cápsula interna (RPCI) *(flecha);* **B,** una IS equívoca, asimétrica y ligeramente reducida en la RPCI *(flecha),* y **C,** ausencia anormal de IS en la RPCI *(flecha). (De Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM: Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy,* Early Hum Dev *86:675-682, 2010.)*

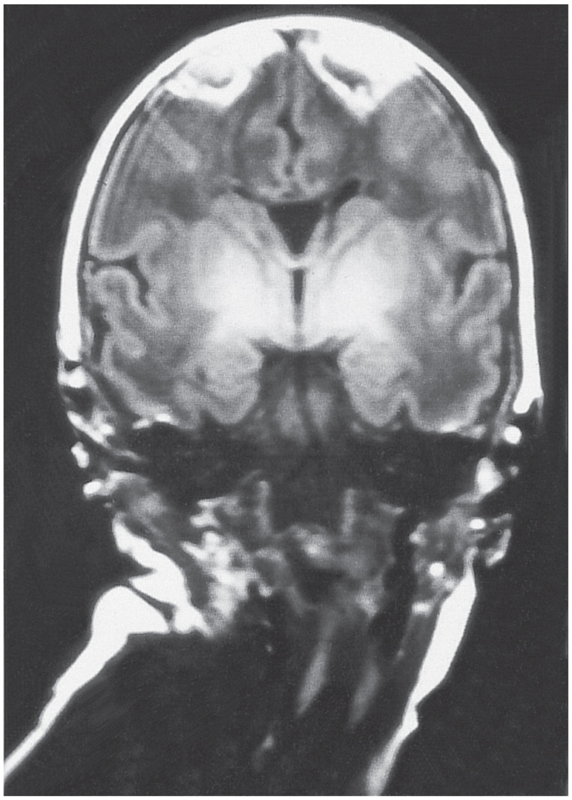

Fig. 120.7 **Imagen de RM de una lesión cerebral parasagital.** Una imagen coronal potenciada en T1, obtenida el quinto día de vida en un lactante a término con asfixia, muestra la presencia de lesiones triangulares llamativas en ambas zonas parasagitales; también se aprecia un aumento de intensidad bilateral de la señal en los ganglios basales y el tálamo. *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 421.)*

profundas del SNC que el enfriamiento selectivo de la cabeza. Es probable que el efecto terapéutico de la hipotermia se deba a la menor lesión neuronal secundaria que se logra al reducir las tasas de apoptosis y de producción de mediadores con un efecto neurotóxico conocido, como el glutamato extracelular, los radicales libres, el óxido nítrico y el lactato. Otro efecto beneficioso es la reducción de las convulsiones. El beneficio terapéutico de la hipotermia que se observa a los 18-22 meses de vida se mantiene más adelante en la infancia. Puede que la hipotermia no modifique los hallazgos pronósticos en la RM una vez establecidos.

Se han realizado muchos estudios para buscar formas de ampliar los beneficios de la hipotermia terapéutica. La evaluación de un enfriamiento más pronunciado o más prolongado no ha mostrado beneficios en los resultados a corto plazo, aunque los resultados del desarrollo a más largo plazo de este ensayo aún no se han publicado. Se está investigando la ampliación de la ventana de tiempo terapéutico del comienzo de la hipotermia después de las 6 h o el uso de la hipotermia en los lactantes prematuros.

Además de la ampliación del beneficio de la hipotermia terapéutica, existe un gran interés por aumentar su beneficio mediante otros medios. La administración de **eritropoyetina** en dosis altas como complemento de la hipotermia terapéutica ha mostrado resultados prometedores a la hora de reducir los indicadores de lesión encefálica en la RM y en lo que respecta a los resultados motores a corto plazo. Se requieren más estudios, así como

Tabla 120.8 Aspectos principales de la RM en el diagnóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en el lactante a término

HALLAZGOS CONVENCIONALES PRINCIPALES DE LA RM EN LA PRIMERA SEMANA
Pérdida de la distinción entre sustancia gris y sustancia blanca cortical (T1 o T2)
Hiperseñal cortical cerebral (T1 y FLAIR), sobre todo en la corteza perirrolándica parasagital
Hiperseñal de los ganglios basales y el tálamo (T1 y FLAIR), asociada habitualmente a cambios corticales cerebrales, pero posiblemente solo con aumento de la señal en el tegmento troncoencefálico en los casos de lesiones graves agudas
Hiperseñal en la corteza cerebral parasagital y la sustancia blanca subcortical (T1 y FLAIR)
Hiposeñal (T1) o hiperseñal (T2) en la sustancia blanca periventricular
Hiposeñal en la rama posterior de la cápsula interna (T1 o FLAIR)
Hiposeñal (T1) en la distribución vascular cerebral, pero una visualización mucho mejor a medida que disminuye la difusión (hiperseñal) en la RM potenciada en difusión
RM potenciada en difusión más sensible que la RM convencional, sobre todo en los primeros días tras el nacimiento, cuando la primera muestra una disminución de la difusión (hiperseñal) en las zonas lesionadas

FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; RM, resonancia magnética; T1 y T2, imágenes potenciadas en T1 y T2.

De Volpe JJ, editor: En *Volpe's neurology of the newborn,* ed 5, Philadelphia, 2008, Elsevier (Table 9-16).

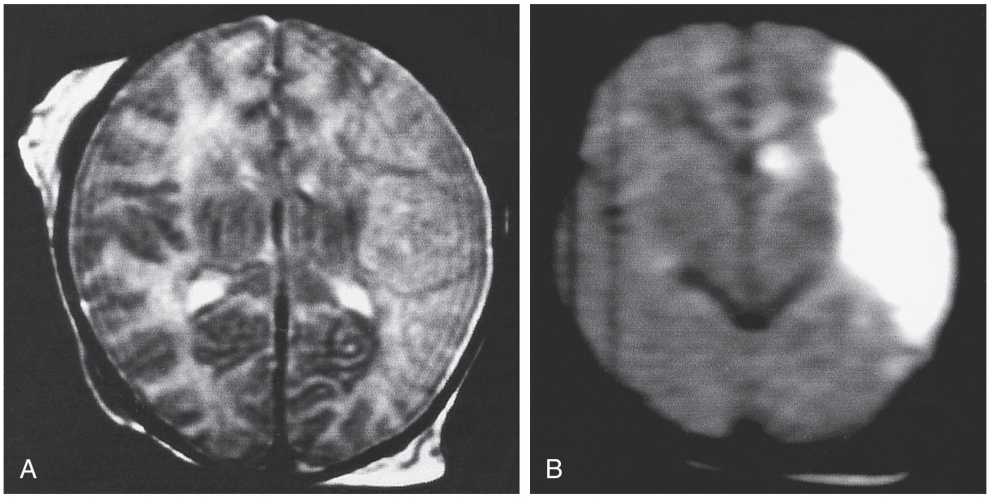

Fig. 120.8 **Imágenes de RM de una lesión cerebral isquémica focal.** La RM se obtuvo el tercer día de vida. **A,** Una imagen axial potenciada en T2 muestra una lesión en la distribución de la rama principal de la arteria cerebral media izquierda. **B,** Imagen potenciada en difusión que demuestra de forma más llamativa la lesión. *(De Volpe JJ, editor:* Neurology of the newborn, *ed 5, Philadelphia, 2008, Saunders/Elsevier, p 422.)*

Tabla 120.9	Utilidad de la electroencefalografía en la evaluación de los neonatos a término con asfixia

La detección de anomalías graves (BVC, TI, PBS) en las primeras horas de vida tiene un valor predictivo positivo del 80-90% para un pronóstico desfavorable.
Las anomalías graves pueden mejorar en 24 h (~50% de PBS y 10% de BVC/TI).
La recuperación rápida de las anomalías graves se asocia con un pronóstico favorable en el 60% de los casos.
La *combinación* de la exploración neurológica neonatal precoz y la EEGa precoz aumenta el valor predictivo positivo y la especificidad.

BVC, bajo voltaje continuo; EEGa, electroencefalografía integrada por amplitud; PBS, patrón de brote-supresión; TI, trazado isoeléctrico.
De Inder TE, Volpe JJ: Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En *Volpe's neurology of the newborn,* ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 20-28).

Tabla 120.10	Patrones electroencefalográficos de relevancia pronóstica en los neonatos a término con asfixia*

ASOCIADOS CON UN PRONÓSTICO FAVORABLE
Depresión leve (o menos) el día 1
Actividad de fondo normal el día 7

ASOCIADOS CON UN PRONÓSTICO DESFAVORABLE
Intervalo interbrotes predominante >20 s cualquier día
Patrón de brote-supresión cualquier día
Trazado isoeléctrico cualquier día
Depresión leve (o mayor) después del día 12

*Las asociaciones con un pronóstico favorable o desfavorable suelen ser ≥90%, pero se debe tener en cuenta el contexto clínico.
De Inder TE, Volpe JJ: Hypoxic-ischemic injury in the term infant: clinical-neurological features, diagnosis, imaging, prognosis, therapy. En *Volpe's neurology of the newborn,* ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 20-26).

un seguimiento longitudinal de la cohorte del estudio para confirmar estos hallazgos.

Entre las complicaciones de la hipotermia inducida están la trombocitopenia (normalmente sin hemorragia), la bradicardia y la necrosis de la grasa subcutánea (asociada a hipercalcemia en algunos casos), así como el potencial de un enfriamiento excesivo y de síndrome de lesión por frío. Este último suele evitarse mediante un sistema de enfriamiento con servocontrol. La hipotermia terapéutica podría, en teoría, modificar el metabolismo de los fármacos, prolongar el intervalo QT y alterar la interpretación de la gasometría. En la práctica clínica, ninguno de estos problemas se ha constatado.

El **fenobarbital**, que era el fármaco tradicional de primera línea para las convulsiones neonatales, se sigue usando en muchos casos para tratar las convulsiones asociadas a la EHI. Suele administrarse en una dosis intravenosa de carga (20 mg/kg). Puede que se necesiten dosis adicionales de 5-10 mg/kg (hasta 40-50 mg/kg en total). La concentración de fenobarbital debería monitorizarse 24 h después de la administración de la dosis de carga y de comenzar el tratamiento de mantenimiento (5 mg/kg/24 h). La concentración terapéutica de fenobarbital es de 20-40 µg/ml. Los modelos animales muestran un menor impacto sobre el desarrollo neurológico de la lesión encefálica hipóxica en animales que han recibido una inyección profiláctica de fenobarbital en dosis altas antes del inicio de la hipotermia terapéutica. Existe controversia acerca de si este beneficio se produce también en el ser humano.

Para las convulsiones refractarias, existe una gran variabilidad sobre la elección del fármaco de segunda línea. Por lo general se ha preferido la difenilhidantoína (20 mg/kg de dosis de carga) o el lorazepam (0,1 mg/kg), pero ahora se prefiere el **levetiracetam** como fármaco de segunda línea, e incluso a veces de primera. En las primeras publicaciones sobre la administración de levetiracetam en neonatos se usaban dosis bajas, pero los datos farmacocinéticos posteriores sugieren que el mayor volumen de distribución creado por el contenido relativamente mayor de agua corporal en los neonatos requiere unas dosis más elevadas que en los niños mayores o los adultos. Se han sugerido dosis de carga apropiadas más próximas a los 60 mg/kg. Además del levetiracetam y la difenilhidantoína, otros agentes de segunda o tercera línea usados habitualmente son el midazolam, el topiramato y la lidocaína. También debería utilizarse la pidiroxina, en particular en las convulsiones refractarias continuas con una actividad de fondo muy anormal en el EEG.

El estatus epiléptico, las convulsiones multifocales y el uso de varios fármacos anticonvulsivos durante la hipotermia terapéutica se asocian con un mal pronóstico.

Otros tratamientos para los lactantes con EHI son los cuidados de soporte dirigidos al tratamiento de la disfunción de los otros órganos. La hipertermia se ha asociado con un deterioro del desarrollo neurológico y debería evitarse, en particular en el intervalo entre la reanimación inicial y el inicio de la hipotermia. Es importante prestar una atención cuidadosa al estado ventilatorio y a una oxigenación adecuada, la presión arterial, el estado hemodinámico, el equilibrio ácido-básico y las posibles infecciones. De debe evitar la aparición secundaria de hipoxia o hipotensión por complicaciones de la EHI. El tratamiento enérgico de las convulsiones es crucial y puede requerir monitorización EEG continua. Además, la hiperoxia, la hipocapnia y la hipoglucemia se asocian con malos resultados, por lo que es esencial prestar una atención cuidadosa a la reanimación, la ventilación y la homeostasis de la glucemia.

PRONÓSTICO

El resultado de la EHI, que se correlaciona con la cronología y la gravedad del cuadro, oscila desde la recuperación completa al fallecimiento. El pronóstico varía en función de la gravedad del cuadro y del tratamiento. Los neonatos con un pH inicial del cordón menor de 6,7 tienen un riesgo del 90% de fallecimiento o de un deterioro grave del desarrollo neurológico a los 18 meses de vida. Además, los lactantes con puntuaciones de Apgar de 0-3 a los 5 minutos, un déficit de base elevado (>20-25 mmol/l), postura de descerebración, lesiones graves de los ganglios basales/tálamo (GB/T) (fig. 120.9; v. también fig. 120.6), persistencia de EHI grave en la exploración física a las 72 h y ausencia de actividad espontánea también tienen un riesgo mayor de mortalidad o de deterioro. Estas variables predictivas se pueden combinar para determinar una puntuación que ayude a determinar el pronóstico (v. tabla 120.6). Los lactantes con el riesgo más elevado probablemente fallezcan o tengan una discapacidad grave a pesar de un tratamiento agresivo, incluida la hipotermia. Los que tengan puntuaciones intermedias probablemente se beneficien del tratamiento. En general, la encefalopatía grave, caracterizada por coma flácido, apnea, ausencia de reflejos oculocefálicos y convulsiones refractarias, se asocia con un mal pronóstico (v. tabla 120.7). Las puntuaciones de Apgar por sí solas deben asociarse con el riesgo subsiguiente de deterioro del neurodesarrollo. A los 10 minutos, cada disminución de un punto de la puntuación de Apgar aumenta la probabilidad de fallecer o de discapacidad un 45%. El 76-82% de los neonatos con puntuaciones de Apgar de 0-2 a los 10 minutos fallecen o presentan discapacidad. La ausencia de respiraciones espontáneas a los 20 minutos de vida y la persistencia de signos neurológicos anormales a las 2 semanas de vida son factores que se asocian con la muerte o con el desarrollo de déficits motores y cognitivos graves.

El uso combinado de EEG convencional o de EEGa y de RM de forma precoz ofrece información adicional para predecir el pronóstico en los lactantes a término con EHI (v. tabla 120.10). Las características de la actividad de fondo en el EEG o el EEGa, como el patrón, el voltaje, la reactividad, el cambio de estado y la evolución después de una lesión aguda, son factores predictivos importantes del pronóstico. Los marcadores en la RM son la localización de la lesión, la identificación de la lesión mediante ciertas secuencias de pulso, la medición de la difusividad y/o de la anisotropía fraccional, así como la presencia de proporciones anormales de metabolitos en la espectroscopia de RM. Todos han demostrado correlacionarse con el pronóstico. También existe un interés creciente por las mediciones cuantitativas de la RM (análisis volumétrico, imagen de tensor de difusión) como posibles factores predictivos del pronóstico. Las lesiones graves de los GB/T con una señal anormal en la rama posterior de la cápsula interna son muy predictivas de un peor pronóstico cognitivo y motor (v. fig. 120.9). La normalidad de la RM y del EEG se asocia a una buena recuperación.

La microcefalia y un retraso del crecimiento de la cabeza durante el primer año de vida se correlacionan también con la lesión de los ganglios basales y de la sustancia blanca y con un pronóstico malo del desarrollo a los 12 meses. Se debe hacer un seguimiento exhaustivo médico y del desarrollo de los niños que sobreviven a una encefalopatía moderada o grave. La identificación precoz de los problemas de desarrollo neurológico permite una derivación precoz a los servicios de intervención temprana neurológica, de rehabilitación y del desarrollo para lograr los mejores resultados posibles.

La **muerte cerebral** secundaria a EHI neonatal se diagnostica mediante los signos clínicos de coma que no responde a estímulos dolorosos, auditivos o visuales, apnea con PCO_2 creciente que pasa de 40 a más de 60 mmHg sin soporte respiratorio y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo (pupilar, oculocefálico, oculovestibular, corneal, faríngeo, de succión) (v. cap. 86). Estos hallazgos deben estar presentes en ausencia de hipotermia, hipotensión o concentraciones elevadas de fármacos depresores (fenobarbital), que pueden tardar días o semanas en metabolizarse y eliminarse por completo de la sangre. La ausencia de flujo sanguíneo cerebral en la gammagrafía con isótopos y de actividad eléctrica en el EEG (silencio electrocerebral) es inconstante en los neonatos con muerte cerebral clínica. La persistencia de los criterios clínicos durante 24 h en los recién nacidos a término confirma la muerte cerebral en la mayoría de los neonatos con asfixia. No existe consenso sobre los criterios de muerte cerebral en los neonatos prematuros. Debido a las incongruencias y a las dificultades para aplicar criterios estándar, *no se ha alcanzado un acuerdo general sobre la definición de muerte cerebral neonatal.* Para tomar la decisión de retirada del soporte vital es necesario hablar con la familia y con el equipo sanitario y, en caso de desacuerdo, con el comité de ética. Hay que tener en cuenta los beneficios y los daños de mantener la terapia o de retirar el tratamiento fútil puesto en marcha para tomar una decisión que sea la mejor para el niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

120.5 Columna vertebral y médula espinal

Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

Véase también el capítulo 729.

La lesión de la columna vertebral o de la médula espinal es infrecuente, pero puede ser devastadora. Una tracción excesiva ejercida sobre la columna en hiperextensión o cuando la dirección de la tracción es lateral, o una tracción longitudinal vigorosa sobre el tronco mientras la cabeza permanece firmemente encajada en la pelvis, sobre todo si se combina con flexión y torsión del eje vertical, pueden originar fracturas y separaciones de las vértebras. Estas lesiones se producen con mayor frecuencia durante

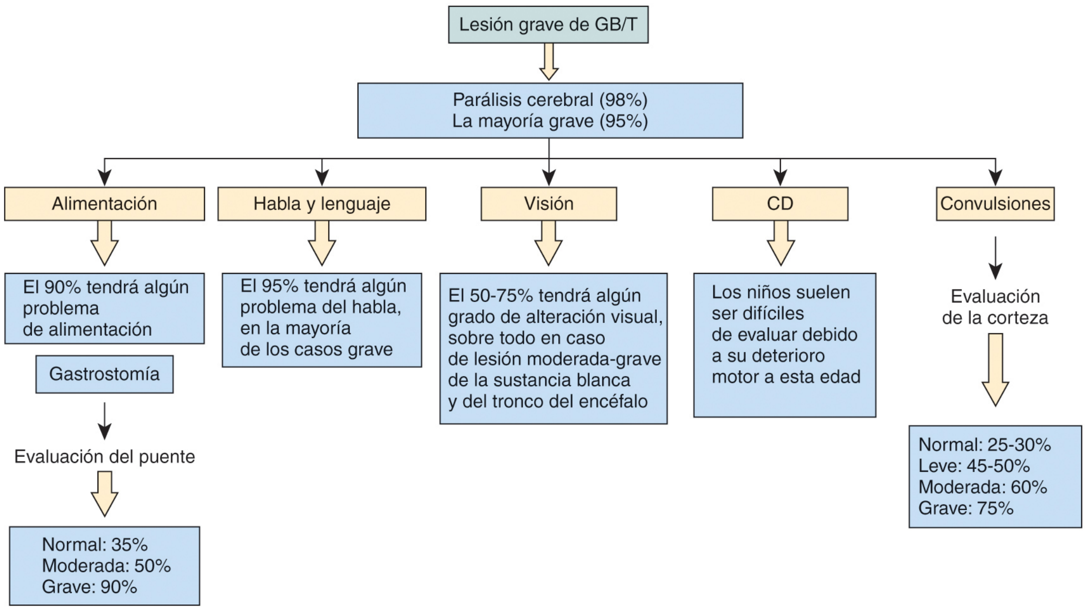

Fig. 120.9 Diagrama de flujo que muestra los patrones de resultados con una lesión grave de los ganglios basales/tálamo (GB/T). CD, cociente de desarrollo. *(De Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM: Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy,* Early Hum Dev *86:675-682, 2010.)*

la salida dificultosa de los hombros en los partos de presentaciones cefálicas y al salir la cabeza en los partos de nalgas. La lesión se suele localizar a la altura de la cuarta vértebra cervical en las presentaciones cefálicas, y en las vértebras cervicales bajas o dorsales altas en las presentaciones de nalgas. La sección completa de la médula *puede acompañarse o no* de fracturas vertebrales; la hemorragia y el edema pueden producir signos neurológicos indistinguibles de los de la sección medular, salvo por el hecho de que pueden no ser permanentes. El niño presenta arreflexia, pérdida de sensibilidad y parálisis completa de los movimientos voluntarios por debajo de la altura de la lesión, aunque la persistencia de un reflejo de retirada mediado por los centros medulares distales a la zona de la lesión puede malinterpretarse como movimientos voluntarios.

Si la lesión es grave, el niño, que desde su nacimiento puede estar en mala situación debido a la depresión respiratoria, al shock o a la hipotermia, puede empeorar rápidamente y morir al cabo de varias horas y antes de que se manifiesten los signos neurológicos. La evolución también puede prolongarse, y los signos y síntomas pueden aparecer en el nacimiento o durante la primera semana de vida; el síndrome de Horner, la inmovilidad, la flacidez y las lesiones asociadas del plexo braquial pueden pasar inadvertidas durante varios días. También puede haber estreñimiento. Algunos niños sobreviven durante periodos prolongados y, en estos casos, la flacidez, la inmovilidad y la arreflexia iniciales son sustituidas después de varias semanas o meses por una flexión rígida de las extremidades, aumento del tono muscular y espasmos. La apnea en el primer día y una mala recuperación motora después de 3 meses son signos de mal pronóstico.

El **diagnóstico diferencial** de las lesiones de la columna vertebral o medulares neonatales engloba la amiotonía congénita y la mielodisplasia asociadas a espina bífida oculta, la atrofia muscular espinal (tipo 0), las malformaciones vasculares medulares (p. ej., malformación arteriovenosa causante de hemorragia o ictus) y las anomalías estructurales congénitas (siringomielia, hemangioblastoma). La ECO o la RM confirman el diagnóstico. El tratamiento de todos los supervivientes es de soporte, incluida la ventilación domiciliaria; son frecuentes las secuelas permanentes. Cuando existe una compresión medular por fractura o luxación, el pronóstico se relaciona con el tiempo que transcurre hasta que se elimine dicha compresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

120.6 Lesiones de los nervios periféricos

Cameron W. Thomas y Stephanie L. Merhar

Véase también el capítulo 731.

PARÁLISIS BRAQUIAL

La lesión del plexo braquial es frecuente y tiene una incidencia de 0,6-4,6/1.000 recién nacidos vivos. Puede provocar parálisis del brazo, con o sin afectación del antebrazo y la mano, aunque la parálisis suele afectar a la totalidad de la extremidad. Estas lesiones aparecen en lactantes macrosómicos y cuando se ejerce una tracción lateral sobre la cabeza y el cuello durante la salida de los hombros en las presentaciones cefálicas, cuando los brazos están extendidos sobre la cabeza en las presentaciones de nalgas o cuando se hace una tracción excesiva sobre los hombros. Cerca del 45% de las lesiones del plexo braquial se asocia a distocias de hombros.

En la **parálisis de Erb-Duchenne**, la lesión solo afecta a los nervios cervicales V y VI. Los niños pierden la capacidad de abducción y rotación externa del brazo desde el hombro y la supinación del antebrazo. Adoptan una posición característica que consiste en aducción y rotación interna del brazo con pronación del antebrazo. Mantienen la capacidad de extensión del antebrazo, pero falta el reflejo del bíceps; el reflejo de Moro está ausente en el lado afectado (fig. 120.10). La sensibilidad de la parte externa

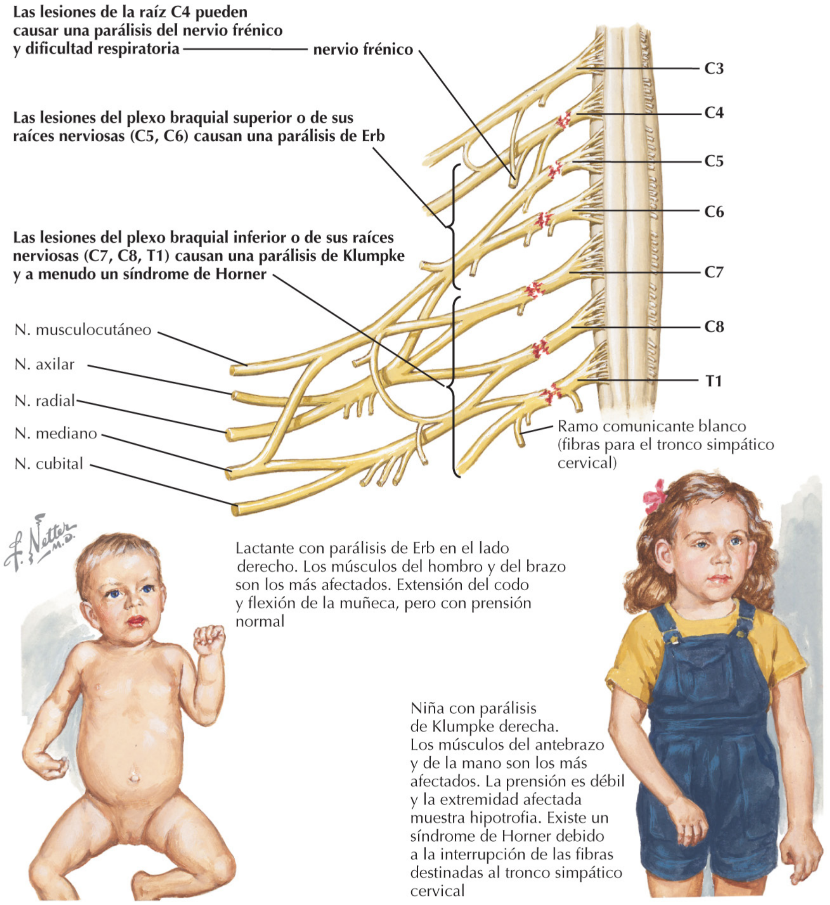

Fig. 120.10 Representación esquemática del plexo braquial con sus ramos terminales. Se muestran las localizaciones principales de lesión del plexo braquial. *(Por cortesía de Netter Images, Image ID 19943. www.netterimages.com.)*

del brazo puede estar alterada. Si existe una lesión asociada de la parte inferior del plexo, el niño pierde la fuerza en el antebrazo y la capacidad de prensión en la mano; si conserva la prensión en la mano, es un signo de buen pronóstico. Cuando la lesión afecta también al nervio frénico, la ECO y la radioscopia permiten observar la alteración de la excursión diafragmática, o puede apreciarse una elevación asimétrica del diafragma en la radiografía de tórax.

La **parálisis de Klumpke** es una forma rara de parálisis braquial en la que la lesión de los nervios cervicales 7.° y 8.° y del 1.° dorsal provoca parálisis de la mano, con ptosis y miosis homolateral **(síndrome de Horner)** cuando la lesión afecta también a las fibras simpáticas de la primera raíz dorsal. Los casos leves pueden pasar desapercibidos inmediatamente después del nacimiento. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con lesión cerebral, fracturas, luxaciones o epifisiólisis del húmero y con fracturas de la clavícula. La RM muestra la rotura o el arrancamiento de las raíces nerviosas.

La mayoría de los pacientes logra la recuperación completa. Si la parálisis era secundaria a edema y hemorragia alrededor de las fibras nerviosas, la función se recuperará en unos pocos meses; si se debió a una laceración de fibras nerviosas, el daño puede ser permanente. La afectación del deltoides suele ser el problema más grave, ya que puede provocar una **caída del hombro** por la atrofia muscular. En general, el pronóstico es mejor en la parálisis de la parte superior del brazo que en la de la parte inferior.

El tratamiento consiste inicialmente en medidas conservadoras con revisiones mensuales y la posibilidad de una intervención quirúrgica si no se ha mejorado la función al cabo de 3 meses de vida. Se aplica una inmovilización parcial en una posición adecuada para evitar el desarrollo de contracturas. En las parálisis del brazo, este debe mantenerse en abducción de 90 grados, con rotación externa en el hombro y supinación máxima del antebrazo, con ligera extensión de la muñeca y la palma dirigida hacia la cara. Esta posición se consigue con la ayuda de una férula o una ortesis que se coloca durante las semanas primera o segunda de vida. La inmovilización debe ser intermitente durante el día, mientras el niño duerme y entre tomas. En las parálisis del antebrazo o de la mano se inmoviliza la muñeca de modo que quede en una posición neutra y con una especie de almohadillado dentro del puño. Cuando la parálisis afecta a todo el brazo, debe aplicarse el mismo tratamiento. A los 7-10 días de edad pueden iniciarse masajes suaves y ejercicios pasivos dentro de la amplitud de movilidad de las articulaciones. Se debe hacer una vigilancia estrecha de los niños con ejercicios de corrección activos y pasivos. Si la parálisis persiste sin mejoría durante 3 meses, la neuroplastia, la neurólisis, la anastomosis término-terminal o el injerto nervioso ofrecen alguna posibilidad de recuperación parcial.

El tipo de tratamiento utilizado y el pronóstico dependen del mecanismo lesivo y del número de raíces nerviosas afectadas. La lesión más leve de un nervio periférico **(neuroapraxia)** se debe a edema y se resuelve espontáneamente en pocas semanas. La **axonotmesis** es más grave y está causada por la interrupción de la fibra nerviosa con una vaina de mielina intacta; la función suele recuperarse en algunos meses. La interrupción completa del nervio **(neurotmesis)** o el arrancamiento de la raíz es la lesión más grave del nervio periférico, sobre todo si afecta a las raíces C5-T1; la reparación por microcirugía puede estar indicada. Por fortuna, la mayoría de las lesiones (75%) se producen a la altura de la raíz C5-C6 y suelen consistir en neuroapraxia o axonotmesis, que suelen recuperarse de forma espontánea. Las cocontracciones bicipitales y tricipitales simultáneas se pueden tratar con toxina botulínica

PARÁLISIS DEL NERVIO FRÉNICO

Si aparece cianosis con respiraciones irregulares y disnea, se debe pensar en una lesión del nervio frénico (nervios cervicales 3.°, 4.° y 5.°) con parálisis diafragmática. Estas lesiones suelen ser unilaterales y se asocian a parálisis del plexo braquial superior ipsilateral en el 75% de los casos. Como la respiración es de tipo torácico, el abdomen no sobresale en la inspiración. Los ruidos respiratorios disminuyen en el lado afectado. El movimiento de empuje del diafragma, que se puede palpar con frecuencia justo debajo del reborde costal en el lado normal, está ausente en el lado afectado. El diagnóstico se establece mediante ECO o radioscopia, que reflejan la elevación del diafragma en el lado paralizado y movimientos de balancín de ambos lados del diafragma durante la respiración. También puede apreciarse en la radiografía de tórax o de abdomen.

Los neonatos con una lesión del nervio frénico deberían colocarse sobre el lado afectado y, si es necesario, se les administrará oxígeno. En algunos puede ser beneficiosa la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) para expandir el hemidiafragma paralizado. En los casos extremos, la ventilación mecánica puede ser inevitable. Es posible que al principio se deba recurrir a la alimentación intravenosa; después puede iniciarse poco a poco una alimentación por sonda o por vía oral, en función de la situación del niño. Las infecciones pulmonares constituyen una complicación grave. Si el niño no muestra una recuperación espontánea en 1-2 meses, puede estar indicada la plicatura quirúrgica del diafragma.

PARÁLISIS DEL NERVIO FACIAL

La parálisis facial suele ser periférica y se debe a la presión ejercida sobre el nervio facial dentro del útero, durante el parto, o por el fórceps en el periodo expulsivo. Es raro que se deba a la agenesia del núcleo del nervio facial.

La **parálisis facial periférica** es flácida y, cuando es completa, afecta a todo el lado correspondiente de la cara, incluida la frente. Cuando el niño llora solo se mueve el lado no paralizado de la cara, y la boca se desvía hacia ese lado. La frente es lisa en el lado afectado, el ojo no puede cerrarse, falta el pliegue nasolabial, y la comisura labial aparece caída. En la **parálisis facial central**, la frente está respetada (la frente aún se arruga en el lado afectado), ya que el núcleo que inerva la porción superior de la cara tiene una inervación doble solapada por fibras corticobulbares originadas en ambos hemisferios cerebrales. El niño con parálisis facial central suele presentar otras manifestaciones de lesión intracraneal, sobre todo una parálisis del VI par, debido a la proximidad de los núcleos de los nervios craneales VI y VII en el tronco del encéfalo. El pronóstico depende de si la lesión nerviosa fue debida a presión o si se desgarraron las fibras nerviosas. En el primer caso, la mejoría se aprecia al cabo de unas pocas semanas. Es esencial cuidar el ojo expuesto. Cuando la parálisis persiste, puede estar indicada una neuroplastia. La parálisis facial puede malinterpretarse como una ausencia de los músculos depresores de la boca, que es un cuadro benigno, o con variantes del síndrome de Moebius.

Las lesiones de otros nervios periféricos, tanto dentro del útero como durante el parto, son raras, salvo cuando se asocian a fracturas o hemorragias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 121
Reanimación neonatal y urgencias en el paritorio

Jennifer M. Brady y Beena D. Kamath-Rayne

La mayoría de los neonatos realizan la transición a la vida extrauterina sin dificultades, pero una pequeña proporción requiere reanimación tras el parto (fig. 121.1). En los neonatos, la necesidad de reanimación suele deberse a un problema con la respiración que causa una ventilación inadecuada. Esto contrasta con la parada cardiaca en los adultos, que suele deberse a una circulación inadecuada. Los objetivos de la reanimación neonatal consisten en restablecer una respiración espontánea adecuada, obtener un gasto cardiaco apropiado y evitar la morbilidad y mortalidad asociadas con la lesión tisular (encéfalo, corazón, riñón) isquémica. Las situaciones de alto riesgo deberían *anticiparse* a partir de la anamnesis gestacional y del parto. La mejora de los cuidados perinatales y el diagnóstico prenatal de las anomalías fetales permiten un transporte materno apropiado para los partos de alto riesgo. Los neonatos que nacen con flacidez, cianosis, apnea o sin pulso requieren una reanimación inmediata antes de determinar la escala de Apgar del primer minuto. Los esfuerzos de reanimación rápidos y apropiados mejoran la probabilidad de evitar la lesión encefálica y de lograr un resultado satisfactorio.

REANIMACIÓN NEONATAL

Véase también el capítulo 81.

Las guías para el **Programa de reanimación neonatal (PRN)** se basan en las recomendaciones del International Liaison Committee on Resuscitation Consensus on Treatment Recommendations. Estas recomendaciones proponen un enfoque de evaluación/respuesta *integrado* para la evaluación inicial del lactante, consistente en la evaluación simultánea del aspecto general y de

Fig. 121.1 Estimaciones de los neonatos que requieren reanimación al nacer. *(De Wall SN, Lee ACC, Niermeyer S, et al: Neonatal resuscitation in low-resource settings: what, who, and how to overcome challenges to scale up?* Int J Gynaecol Obstet *107:S47-S64, 2009, Fig 1.)*

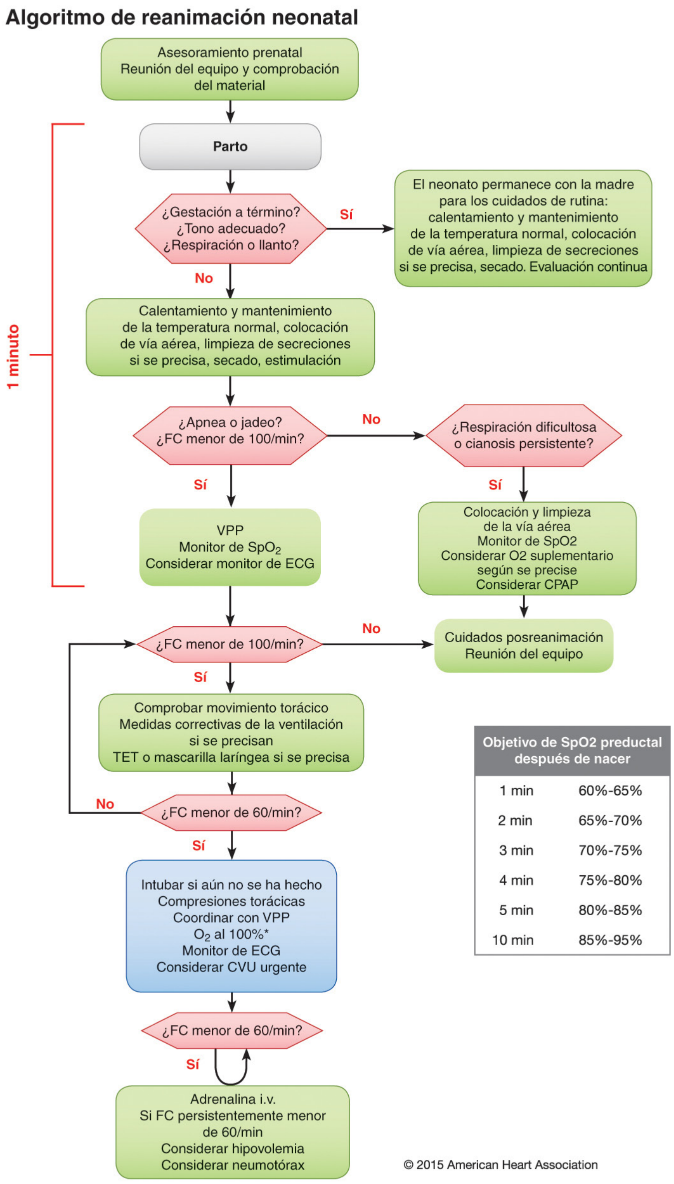

Fig. 121.2 Algoritmo de reanimación neonatal. CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; CVU, catéter venoso umbilical; FC, frecuencia cardiaca; i.v., intravenoso; TET, tubo endotraqueal; VPP, ventilación con presión positiva. *En este momento de la reanimación se administra oxígeno al 100%. *(De Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al: Part 13. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care,* Circulation *132[Suppl 2]:S542-S560, 2015, Fig 1.)*

los factores de riesgo del lactante. Los principios fundamentales consisten en la evaluación de la vía aérea y la instauración de una respiración eficaz y una circulación adecuada. Las guías también hacen hincapié en la evaluación y la respuesta a la frecuencia cardiaca neonatal.

Antes del nacimiento de un bebé, se debería preparar adecuadamente el parto. Debería estar presente al menos un profesional capaz de realizar reanimación neonatal en el parto. Si se prevé una reanimación avanzada, debería disponerse de más personas para ayudar. Se debería contar con el material necesario, que suele consistir en una cuna radiante, mantas, gorrito para lactantes, estetoscopio, pera para aspiración, catéter de aspiración con toma de vacío en pared, dispositivo de bolsa-mascarilla, fuente de oxígeno con mezclador, pulsioxímetro, laringoscopio con pala y tubos endotraqueales (TET). Puede que se requiera más material, en función de los detalles específicos del embarazo. Esto debería preverse y estar fácilmente disponible. El material se debe comprobar para verificar que funciona adecuadamente. Los miembros del equipo deberían presentarse a sí mismos, definir un líder del equipo, asignar los papeles para la reanimación y comentar qué acciones llevarán a cabo durante la reanimación. Para las reanimaciones complejas, puede que uno de los miembros tenga como única misión controlar el tiempo y registrar las intervenciones que se realizan, tanto para garantizar que se efectúan los pasos adecuados de la manera oportuna como para revisarlo en una reunión posterior.

Justo después de nacer, hay que secar, calentar y estimular a todos los neonatos a término. Si el neonato no necesita reanimación, estos pasos pueden realizarse en el abdomen materno mientras se realiza el pinzamiento diferido del cordón. De forma simultánea, se debería evaluar el tono, el esfuerzo respiratorio y la frecuencia cardiaca del neonato (fig. 121.2).

La incapacidad de iniciar o de mantener el esfuerzo respiratorio es bastante frecuente al nacer y en el 5-10% de los nacimientos se requiere alguna intervención. Los neonatos con **apnea primaria** responden a la estimulación estableciendo una respiración normal. Los neonatos con **apnea secundaria** requieren alguna ayuda ventilatoria para establecer un esfuerzo respiratorio espontáneo. La apnea secundaria suele originarse en el sistema nervioso central (SNC) debido a asfixia, o a nivel periférico por trastornos neuromusculares. Los pulmones de los neonatos afectados por anomalías como hipoplasia pulmonar y prematuridad puede que no sean distensibles y los esfuerzos iniciales de comenzar las respiraciones pueden ser inadecuados para iniciar una ventilación suficiente.

Los pasos de la reanimación neonatal deben seguir el ABC: **A,** anticipar y establecer una **vía Aérea** permeable colocando al bebé con una ligera extensión de la cabeza, en posición de olfateo y con aspiración si las secreciones bloquean la vía aérea; **B,** iniciar la **respiración *(Breathing)*** primero utilizando estimulación táctil, seguida de ventilación con ventilación positiva (VPP) mediante un dispositivo de bolsa-mascarilla y la inserción de un TET si el bebé sigue apneico o la VPP no logra una ventilación eficaz; y **C,** mantener la **Circulación** con compresiones torácicas y fármacos, si es preciso. En la figura 121.2 se muestran los pasos que deben seguirse para la evaluación y reanimación neonatales inmediatas.

En los neonatos a término después de la estimulación, si no se observan respiraciones, o la frecuencia cardiaca es <100 lpm, se debería aplicar VPP a través de un dispositivo de bolsa-mascarilla del tamaño apropiado y bien ajustado. La VPP debería iniciarse a presiones de alrededor de 20 cmH_2O a un ritmo de 40-60 respiraciones/min inicialmente, con una fracción del 21% de oxígeno inspiratorio (FIO_2) para los neonatos a término.

A la vez que se inicia la VPP, se debería colocar un pulsioxímetro en la mano derecha (preductal) y los electrodos cardiacos en el tórax. Previamente, se recomendaba que el gas inspirado usado en la reanimación neonatal fuese oxígeno al 100%. Sin embargo, la reanimación con aire ambiente en los *neonatos a término* es igual de eficaz y puede reducir los riesgos de hiperoxia, que se asocia con un flujo sanguíneo cerebral menor y la producción de radicales libres de oxígeno. El aire ambiente es el *gas*

inicial de elección para la reanimación neonatal en los neonatos a término. La concentración de O_2 administrada debería ajustarse a continuación a demanda para obtener las saturaciones de O_2 previstas en un neonato a término después del parto, según el rango de referencia normal por minuto de vida (v. fig. 121.2).

Una ventilación satisfactoria y eficaz se caracteriza por una elevación adecuada del tórax, unos ruidos respiratorios simétricos, una mejora de la coloración rosada, una frecuencia cardiaca >100 lpm, un incremento de la saturación de O_2, respiraciones espontáneas y una mejora del tono. *Si después de 30 s de aplicar VPP no hay signos de una ventilación eficaz, deberían aplicarse medidas correctivas para mejorar la ventilación.* Las seis medidas correctivas de la ventilación pueden recordarse con la regla mnemotécnica **MRSOPA**: reajuste de la *m*ascarilla, *r*ecolocación de la cabeza, *s*ucción de la boca y la nariz, abertura (*open*) de la boca, aumento de la *p*resión y vía aérea *a*lternativa).

En los neonatos con depresión respiratoria grave que no responden a la VPP con bolsa-mascarilla después de haber aplicado las medidas correctivas, se debería realizar una intubación endotraqueal. Para los neonatos con una vía aérea por lo demás normal que pesen <1.000 g, el tamaño del TET suele ser de 2,5 mm, para los de 1.000-2.000 g, de 3 mm y para los que pesen más de 2.000 g, de 3,5 mm. Una regla general para la profundidad de inserción desde el labio superior en centímetros es de 6 más el peso del niño en kilogramos. Una mala respuesta a la ventilación puede tener varias causas: mascarilla poco ajustada, colocación inadecuada del TET, intubación esofágica, obstrucción de la vía aérea, presión insuficiente, derrame pleural, neumotórax, exceso de aire en el estómago causante de resistencia abdominal, asistolia, hipovolemia, hernia diafragmática, o asfixia intrauterina prolongada. Se dispone de varios dispositivos para detectar el CO_2 espirado y para confirmar la colocación precisa del TET. Una mascarilla laríngea también puede ser una herramienta eficaz para establecer una vía aérea, sobre todo si la VPP es ineficaz y los intentos de intubación son infructuosos.

La etiología subyacente de la inmensa mayoría de los neonatos con bradicardia no es una causa cardiaca primaria, sino el resultado de una **ventilación ineficaz.** Por tanto, si la frecuencia cardiaca sigue siendo menor de 60 lpm después de 60 s de VPP con medidas correctivas MRSOPA, se debe intubar al neonato (si no se ha hecho ya) para lograr una ventilación eficaz. *Una vez que el niño está intubado, si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 60 lpm, se deberían iniciar las compresiones torácicas con ventilación continuada y con una* FIO_2 *aumentada al 100%.* Las compresiones torácicas deberían iniciarse a nivel del tercio inferior del esternón a un ritmo de 90/min. La relación de compresiones/ventilación es de 3:1 (90 compresiones:30 respiraciones). El profesional que realiza las compresiones torácicas debe ser distinto al encargado de la ventilación. Existen dos técnicas diferentes para realizar las compresiones torácicas: la técnica del pulgar y la de dos dedos. Para la *técnica del pulgar*, los extremos de ambos pulgares se utilizan para deprimir el esternón y los dedos de cada lado rodean el tórax; este es el método de elección para realizar las compresiones torácicas, porque se ha demostrado que logra una presión arterial mayor, aumenta la perfusión coronaria y causa menos fatiga. La técnica de los *dos dedos* consiste en deprimir el esternón con las puntas de los dedos medio e índice mientras se sujeta la espalda con la palma de la otra mano. En los neonatos, con independencia de si se ha asegurado una vía aérea alternativa, las compresiones torácicas siempre se coordinan con VPP. Las compresiones torácicas deberían continuar sin interrupción durante 45-60 s antes de reevaluar la frecuencia cardiaca para determinar los siguientes pasos.

Los fármacos pocas veces son necesarios, pero se debería administrar **adrenalina** cuando la frecuencia cardiaca sea menor de 60 lpm después de 60 s de ventilación y compresiones torácicas combinadas o durante la asistolia. La **bradicardia** permanente en los neonatos suele ser atribuible a la hipoxia secundaria a parada respiratoria y a menudo responde rápidamente a una ventilación eficaz por sí sola. La bradicardia persistente a pesar de una reanimación aparentemente adecuada sugiere una ventilación inapropiada o un compromiso cardiaco más grave.

Por lo general, la vena umbilical puede canularse con facilidad y es el método de elección para la administración de fármacos y de expansores de volumen durante la reanimación neonatal (fig. 121.3). El TET puede utilizarse para la administración de adrenalina si no se dispone aún de un acceso intravenoso. La adrenalina (solución 1:10.000 en dosis de 0,1-0,3 ml/kg por vía *intravenosa* o de 0,5-1 ml/kg por vía *intratraqueal*) se administra en la asistolia o si la frecuencia cardiaca es menor de 60 lpm de forma continuada después de 60 s de reanimación combinada. La dosis puede repetirse cada 3-5 min. Si después de una reanimación adecuada continua durante 10 min no se detecta la frecuencia cardiaca, es razonable interrumpir las medidas de reanimación.

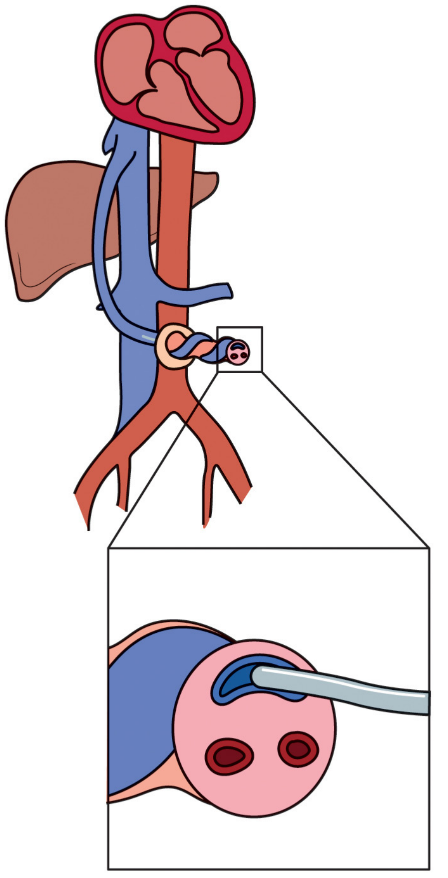

Fig. 121.3 Catéter venoso umbilical colocado de urgencia, adecuado para la reanimación neonatal.

REANIMACIÓN DEL NEONATO PREMATURO

La reanimación del neonato prematuro debería seguir los mismos pasos que la del neonato a término, con algunas consideraciones especiales. Mientras que la reanimación de los neonatos a término debería comenzar con aire ambiente, la de la mayoría de los lactantes prematuros puede iniciarse con una FIO_2 ligeramente mayor, del 21-30%. La pulsioximetría de la mano preductal (derecha) debería utilizarse para ajustar las concentraciones de O_2 con el fin de obtener las saturaciones indicadas según el algoritmo de PRN (v. fig. 121.2).

Se debería prestar una atención especial a *mantener al neonato prematuro caliente en el paritorio.* Los proyectos de mejora de la calidad han iniciado una serie de medidas para mejorar la temperatura al ingreso de los neonatos prematuros en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y han incluido intervenciones como unas temperaturas ambientales más elevadas en el paritorio, la colocación inmediata de los neonatos prematuros en una bolsa de plástico o bajo una envoltura de plástico, en lugar de secarlos, así como el uso de un colchón exotérmico para la reanimación y el transporte del neonato prematuro.

El **pinzamiento diferido del cordón** durante 1-3 minutos se puede realizar en los neonatos tanto prematuros como a término, pero se recomienda sobre todo en los prematuros. Entre los beneficios para los neonatos a término hay que citar una concentración mayor de hemoglobina al nacer, con unos depósitos de hierro mayores en los primeros meses de vida. Otros beneficios para los neonatos prematuros son una mejora de la estabilidad hemodinámica, una disminución de la necesidad de soporte inotrópico, la reducción de la necesidad de transfusiones y el menor riesgo de enterocolitis necrotizante y de hemorragia intraventricular. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda un pinzamiento diferido del cordón al menos 30-60 s tras el parto para los neonatos a término y prematuros vigorosos. Sin embargo, no está claro si el pinzamiento diferido del cordón debería continuarse cuando el neonato requiera reanimación. Los estudios están evaluando si el inicio de las respiraciones antes del pinzamiento diferido del cordón es beneficioso tanto para la estabilidad hemodinámica como para reducir la mortalidad neonatal.

Fig. 121.4 Procedimiento EXIT. Bebé con teratoma y síndrome de obstrucción crítica de la vía aérea. La tráquea está desplazada hacia la región cervical lateral. *(Por cortesía del Dr. Mark Wulkan, Pediatric Surgery, Emory University.)*

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES EN EL PARITORIO

Meconio

La tinción meconial del líquido amniótico puede ser un indicio de estrés fetal. Previamente, la presencia de líquido amniótico teñido de meconio en un neonato no vigoroso requería intubación traqueal para intentar aspirar el meconio por debajo de las cuerdas vocales; las recomendaciones del PRN (7.ª edición) ya no respaldan esta práctica. Si un neonato nace a través de un líquido amniótico teñido de meconio, no importa si está vigoroso o no; se le deberían aplicar las mismas medidas de reanimación básica y debería evaluarse como cualquier otro neonato. La intubación traqueal puede diferir el inicio de una VPP eficaz, que ayudaría al bebé a respirar y a lograr un intercambio gaseoso eficaz.

Desprendimiento de placenta

El desprendimiento de placenta *(abruptio placentae)* en el parto puede causar una pérdida de sangre fetal masiva y que el neonato esté hipovolémico y anémico al nacer. Los neonatos pueden estar pálidos y apneicos, con hipotonía, hipoperfusión y bradicardia. Además de realizar la reanimación neonatal rutinaria, cuando se sospeche que un neonato está sintomático por un desprendimiento de placenta, se debería colocar un catéter venoso umbilical (CVU) en una posición baja y obtener sangre urgente del grupo O Rh negativo. En caso de hemorragia aguda, la sangre debería administrarse tan rápido como sea posible en alícuotas de 10 ml/kg en el paritorio. Es crucial mantener una comunicación adecuada entre los obstetras y los pediatras sobre la sospecha de un desprendimiento para identificarlo y tratar al niño con rapidez.

Encefalopatía neonatal

Los neonatos con encefalopatía neonatal nacen con anomalías de la función neurológica, incluidos el nivel de consciencia, el tono muscular y los reflejos. Aunque existen muchas etiologías posibles, cuando los síntomas se acompañan de un evento perinatal definido, como un prolapso del cordón o un desprendimiento de placenta, la causa supuesta es una **lesión cerebral hipóxica-isquémica.** Estos neonatos suelen nacer con una alteración del impulso respiratorio. Además de la reanimación neonatal rutinaria, los neonatos a término en quienes se sospeche una encefalopatía neonatal deberían enfriarse de forma pasiva en el paritorio, para lo que no se debe encender la cuna radiante. Después de la reanimación y estabilización iniciales se puede realizar una exploración neurológica más exhaustiva para valorar si el neonato cumple los criterios formales de encefalopatía moderada o grave, con el fin de realizar un enfriamiento corporal total (v. cap. 120.4).

Obstrucción de la vía aérea

La hipoplasia de la mandíbula con desplazamiento posterior de la lengua puede causar una obstrucción de la vía aérea (síndromes de Pierre Robin, Stickler, DiGeorge y otros; v. cap. 337). Los síntomas pueden aliviarse temporalmente traccionando de la lengua o de la mandíbula hacia delante o colocando al niño en decúbito prono. Otras causas infrecuentes de obstrucción de la vía aérea al nacer son la atresia o estenosis laríngea, los teratomas, los higromas y los tumores orales. Una obstrucción crítica de la vía aérea fetal y luego neonatal es una urgencia en el paritorio. Los cuidados perinatales en embarazos de alto riesgo han permitido un diagnóstico prenatal más frecuente de estos trastornos. Cuando se realiza un diagnóstico prenatal, la planificación puede determinar dónde debe realizarse el parto y cuáles son las intervenciones disponibles en ese momento. El procedimiento de **tratamiento intraparto extrauterino (EXIT)** proporciona tiempo para asegurar la vía aérea en un neonato en quien se sabe desde la etapa prenatal que tiene una obstrucción crítica de la vía aérea, antes de separarlo de la placenta (fig. 121.4). El intercambio uteroplacentario de gases se mantiene durante todo el procedimiento.

Dificultad respiratoria

Tanto las anomalías congénitas como las causas iatrogénicas secundarias a la reanimación requerida pueden contribuir a la dificultad respiratoria en el neonato. Un **abdomen excavado** sugiere una hernia diafragmática, al igual que la asimetría del contorno o del movimiento torácico. Un neonato con una hernia diafragmática conocida debería ser intubado de inmediato en el paritorio y se debería colocar una sonda nasogástrica para evitar la distensión intestinal por gas por el llanto o la VPP. A continuación, el neonato debería trasladarse a un centro terciario de referencia para su evaluación y tratamiento quirúrgicos (v. cap. 122.1).

En los neonatos con diagnóstico prenatal de anasarca puede haber derrames pleurales al nacer, lo que impide una expansión pulmonar y un intercambio gaseoso adecuados. Asimismo, los neonatos que requieren VPP en el paritorio presentan un riesgo de desarrollar un **neumotórax**. La presencia de hipoplasia pulmonar o de líquido teñido de meconio conlleva un riesgo mayor de esta complicación. Desde el punto de vista clínico, los neonatos con derrame pleural o neumotórax presentan dificultad respiratoria e hipoxia, con disminución de los ruidos respiratorios del lado afectado. La transiluminación puede ser útil para confirmar el diagnóstico. Está indicado realizar la evacuación urgente de un neumotórax o de un derrame pleural sin confirmación radiológica en un neonato que no responda a las medidas de reanimación y que tenga ruidos respiratorios asimétricos, bradicardia y cianosis. Se debería utilizar un angiocatéter conectado a una llave de tres pasos y a una jeringa para la evacuación. En caso de neumotórax se debería insertar un angiocatéter perpendicular a la pared torácica por encima del borde superior de la costilla en el segundo espacio intercostal, en la línea medioclavicular, y evacuar el aire. En caso de derrame pleural, con el neonato en decúbito supino, el angiocatéter debería insertarse en el 4.° o 5.° espacio intercostal en la línea axilar anterior y dirigirlo en sentido posterior para evacuar el líquido (v. cap. 122).

Defectos de la pared abdominal y del tubo neural

El tratamiento adecuado de los pacientes con defectos de la pared abdominal (onfalocele, gastrosquisis) en el paritorio previene una pérdida excesiva de líquido y minimiza el riesgo de lesión de la víscera expuesta. La **gastrosquisis** es el defecto más frecuente y normalmente el intestino no está recubierto por una membrana. El intestino expuesto se debe colocar cuidadosamente en una bolsa de plástico transparente y estéril tras el parto. El **onfalocele** suele estar cubierto por una membrana y se debe tener cuidado de no romperla. Se debería colocar una sonda nasogástrica y los neonatos deben ser trasladados a un centro de referencia terciario para la consulta quirúrgica y la evaluación de las anomalías asociadas (v. cap. 125).

Asimismo, los neonatos nacidos con defectos del tubo neural, como un mielomeningocele, necesitan cuidados especiales en el parto para proteger el tejido del tubo neural expuesto frente a los traumatismos y las infecciones; los neonatos deberían colocarse en decúbito lateral o prono para la reanimación. La localización del defecto del tubo neural debería cubrirse con un apósito estéril húmedo para evitar la desecación y la infección. A continuación, el neonato debería trasladarse a un centro terciario de referencia para su evaluación y tratamiento quirúrgicos.

LESIONES OBSTÉTRICAS

Sistema nervioso central

En los neonatos se pueden observar lesiones tanto extracraneales como intracraneales después del parto. Entre las **lesiones extracraneales** se incluyen el cefalohematoma, el caput succedaneum y la hemorragia subgaleal. Entre las lesiones obstétricas intracraneales, se observan la hemorragia subdural, la hemorragia subaracnoidea y el hematoma epidural. La lesión intracraneal obstétrica más frecuente es la **hemorragia subdural**, cuya incidencia aumenta en los partos vaginales con ayuda instrumental (v. caps. 120.1 y 120.2).

Fracturas

La clavícula es el hueso que se fractura con más frecuencia durante el trabajo de parto y el expulsivo. Es particularmente vulnerable a la lesión en el expulsivo difícil del hombro en el contexto de la **distocia de hombros**, así como en los partos de nalgas con los brazos extendidos. En el tratamiento de la distocia de hombros, el obstetra puede fracturar intencionadamente la clavícula para que el parto pueda progresar. Los síntomas de fractura clavicular son la ausencia de movimientos libres del brazo en el lado afectado, una crepitación o irregularidad ósea palpable, así como la asimetría o ausencia del reflejo de Moro en el lado afectado. El pronóstico de esta fractura es excelente. A menudo, no se requiere un tratamiento específico, aunque en ocasiones el brazo y el hombro del lado afectado se inmovilizan para mayor comodidad.

Las fracturas de los huesos largos son bastante raras. Las lesiones suelen manifestarse con ausencia de los movimientos espontáneos de la extremidad. También puede haber una afectación nerviosa asociada. El tratamiento consiste en la inmovilización de la extremidad afectada con una férula y el seguimiento ortopédico.

Lesiones del plexo braquial

Las lesiones del plexo braquial se deben al estiramiento y desgarro de dicho plexo (raíces espinales C5-T1) durante el parto. Aunque la distocia de hombros se asocia con un riesgo mayor de lesión del plexo braquial, también se puede producir durante un parto rutinario (v. cap. 120.6).

CUIDADOS CONTINUOS TRAS LA REANIMACIÓN

En la «hora de oro» tras el parto de un neonato se debería hacer hincapié en la eficacia de la reanimación neonatal, los cuidados posreanimación, la prevención de la hipotermia, la lactancia materna inmediata si es posible, la prevención de la hipoglucemia y la hipotermia terapéutica para los casos de encefalopatía neonatal moderada o grave (asfixia al nacer). Después de que las medidas de soporte hayan estabilizado el estado del neonato, se debería realizar un diagnóstico específico e instaurar un tratamiento continuo apropiado.

Después de la reanimación y estabilización iniciales, un neonato con una acidosis metabólica significativa puede requerir más tratamiento con bicarbonato sódico y/o 10 ml/kg de expansor de volumen. Si se sospecha una infección, se debería comenzar a administrar los antibióticos apropiados lo antes posible. La encefalopatía neonatal grave también puede deprimir la función miocárdica y causar un shock cardiogénico a pesar de la recuperación de las frecuencias cardiaca y respiratoria. Los líquidos y la dopamina o la adrenalina en infusión continua deberían comenzarse después de las medidas de reanimación iniciales, para mejorar el gasto cardiaco en un neonato con hipoperfusión periférica, pulsos débiles, hipotensión, taquicardia u oliguria. Con independencia de la encefalopatía neonatal o de la respuesta a la reanimación, los neonatos con asfixia deberían monitorizarse estrechamente en busca de signos de lesión tisular hipóxico-isquémica multiorgánica (v. cap. 120.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 122

Enfermedades del aparato respiratorio

Shawn K. Ahlfeld

Los trastornos respiratorios son la causa más frecuente de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tanto de recién nacidos a término como prematuros. Los signos y síntomas de dificultad respiratoria consisten en cianosis, quejido espiratorio, aleteo nasal, tiraje, taquipnea, ruidos respiratorios disminuidos con estertores y roncus, o ambos, y palidez. Son muchas las lesiones anatomopatológicas que pueden ser responsables de las alteraciones respiratorias, y entre ellas están los trastornos pulmonares, de las vías respiratorias, cardiovasculares, del sistema nervioso central, infecciosas y de otra índole (fig. 122.1).

En ocasiones resulta difícil diferenciar las etiologías respiratorias de las no respiratorias basándose exclusivamente en los signos clínicos. Los signos de dificultad respiratoria constituyen una indicación para una exploración física y una evaluación diagnóstica que incluya la determinación de la ventilación mediante gasometría arterial y de la oxigenación mediante pulsioximetría, así como la evaluación de los campos pulmonares mediante una radiografía de tórax. El tratamiento adecuado y a tiempo es fundamental para mejorar el pronóstico.

122.1 Transición a la respiración pulmonar

Shawn K. Ahlfeld

El establecimiento satisfactorio de una función pulmonar adecuada en el momento del nacimiento depende de la permeabilidad de las vías respiratorias, del desarrollo funcional de los pulmones y de la madurez del control respiratorio. Se debe eliminar el *líquido que llena los pulmones del recién nacido* y reemplazarlo por gas. Este proceso comienza antes del nacimiento con un transporte activo de sodio a través del epitelio pulmonar que empuja el líquido desde la luz pulmonar hacia el intersticio y su posterior reabsorción en el sistema vascular. El aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes, vasopresina, prolactina y glucocorticoides activa la absorción de líquido pulmonar y desencadena el cambio del epitelio pulmonar que pasa de secretar cloruro a reabsorber sodio. Se debe establecer y mantener la **capacidad residual funcional (CRF)** para desarrollar una relación ventilación-perfusión que permita un intercambio óptimo de oxígeno y anhídrido carbónico entre los alveolos y la sangre.

LA PRIMERA RESPIRACIÓN

El inicio de la primera respiración se debe a una disminución de la tensión arterial de oxígeno ($Pa{O_2}$) y del pH, así como a una elevación de la tensión parcial de dióxido de carbono ($Pa{CO_2}$) debida a la interrupción de la circulación placentaria, la redistribución del gasto cardiaco, la disminución de la temperatura corporal y diversos estímulos táctiles y sensoriales. Las contribuciones relativas de estos estímulos al inicio de la respiración no están claras.

Aunque los recién nacidos que respiran espontáneamente no necesitan una presión de apertura para crear flujo aéreo, los neonatos que requieren **ventilación con presión positiva (VPP)** al nacer necesitan una presión de apertura de 13-32 cmH_2O y tienen más probabilidad de restablecer la CRF si generan una respiración espontánea con presión negativa. Las presiones esofágicas espiratorias asociadas con las primeras respiraciones espontáneas

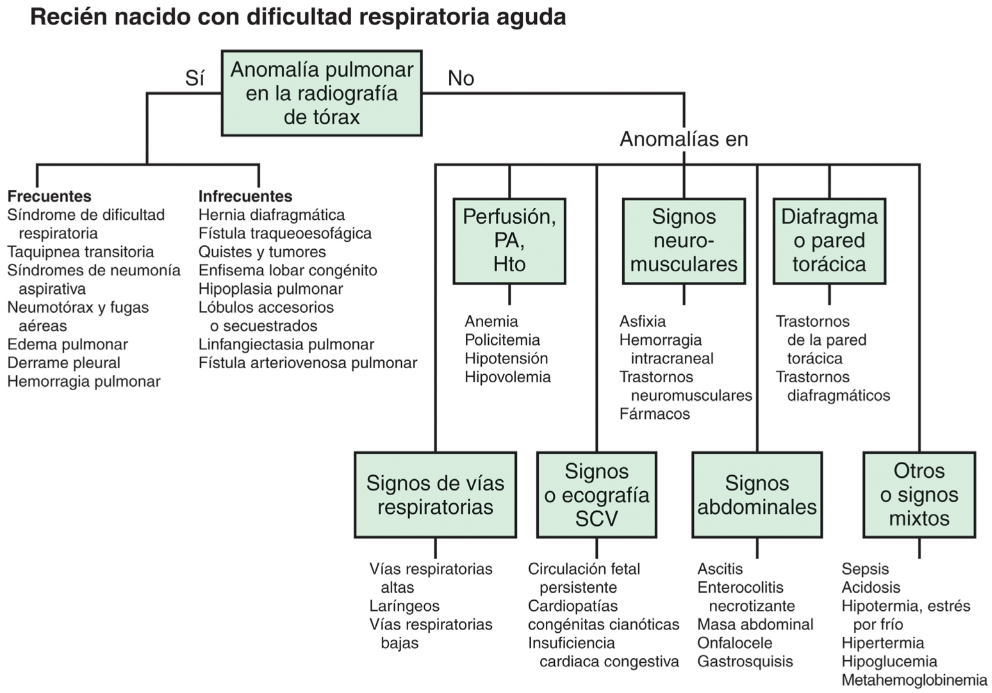

Fig. 122.1 Recién nacido con dificultad respiratoria aguda. Hto, hematocrito; PA, presión arterial, SCV, sistema cardiovascular. *(De Battista MA, Carlo WA: Differential diagnosis of acute respiratory distress in the neonate. En Frantz ID, editor:* Tufts University of School of Medicine and Floating Hospital for Children reports on neonatal respiratory diseases, *vol. 2, issue 3, Newtown, PA, 1992, Associates in Medical Marketing Co.)*

en los recién nacidos a término oscilan entre 45 y 90 cmH_2O. Esta presión elevada, secundaria a la espiración contra una glotis parcialmente cerrada, puede ayudar a establecer la CRF, pero es difícil de imitar con seguridad mediante la ventilación artificial. Esas presiones mayores para iniciar la respiración también son necesarias para vencer las fuerzas opuestas de la tensión superficial (sobre todo en las vías respiratorias de menor calibre) y la viscosidad del líquido que aún permanece en la vía respiratoria, así como para introducir alrededor de 50 ml/kg de aire en los pulmones, de los que 20-30 ml/kg permanecen en ellos después de la primera respiración para establecer la CRF. El **surfactante** que reviste los alveolos aumenta la aireación de los pulmones que no tienen gas al reducir la tensión superficial, lo que disminuye la presión necesaria para abrir los alveolos. La entrada de aire en los pulmones desplaza el líquido, disminuye la presión hidrostática en la vasculatura pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. A su vez, este incremento del flujo sanguíneo pulmonar aumenta el volumen de sangre del pulmón y la superficie vascular eficaz disponible para la captación de líquido. El resto del líquido drena a través de los linfáticos pulmonares, las vías respiratorias, el mediastino y el espacio pleural. La evacuación del líquido puede complicarse en los niños que nacen por cesárea o debido a un déficit de surfactante, cuando existe una lesión endotelial, hipoalbuminemia, una presión venosa pulmonar elevada o cuando el neonato está sedado.

Si se comparan con los recién nacidos a término, los lactantes prematuros tienen una pared torácica de gran distensibilidad y podrían estar en desventaja a la hora de establecer la CRF. Las anomalías de la relación ventilación-perfusión son mayores y persisten durante más tiempo en los lactantes prematuros, los cuales pueden presentar hipoxemia e hipercapnia como consecuencia de atelectasias, cortocircuitos intrapulmonares, hipoventilación y atrapamiento de gas. Los recién nacidos más pequeños e inmaduros son los que presentan los trastornos más intensos, que pueden confundirse con un **síndrome de dificultad respiratoria (SDR)**. Sin embargo, incluso en los recién nacidos a término sanos, la oxigenación se deteriora poco tiempo después de nacer y la saturación de oxígeno (So_2) solo aumenta gradualmente y supera el 90% después de unos 5 minutos. Además, debido a que la presión arterial pulmonar en el pulmón fetal es relativamente alta, es frecuente que exista un cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso poco después de nacer. Si se realiza una pulsioximetría poco después de nacer, se recomienda medir la So_2 preductal en la extremidad superior derecha.

PATRONES DE RESPIRACIÓN NEONATAL

Durante el sueño de los primeros meses de vida, los recién nacidos a término sanos (y con más frecuencia los prematuros) pueden presentar episodios en los que la respiración regular esté entrecortada por pausas cortas. Este patrón de **respiración periódica** se caracteriza por episodios breves de pausas respiratorias de 5-10 s, seguidos de una serie de respiraciones rápidas a un ritmo de 50-60 respiraciones/minuto durante 10-15 s. Las interrupciones respiratorias breves no se asocian a un cambio de coloración ni de la frecuencia cardiaca. La respiración periódica es una característica normal de la respiración neonatal y no tiene importancia pronóstica.

122.2 Apnea

Shawn K. Ahlfeld

La **apnea** es una interrupción prolongada de la respiración y debe distinguirse de la **respiración periódica,** porque la apnea suele asociarse con enfermedades graves. Aunque no existe un consenso generalizado, la apnea suele definirse como la interrupción de la respiración durante un periodo $\geq$20 s, o un periodo <20 s que se asocia a un cambio del tono, palidez, cianosis o bradicardia (<80-100 lpm). La apnea puede clasificarse como obstructiva, central o mixta, en función de la ausencia de esfuerzo respiratorio y/o de flujo aéreo. La **apnea obstructiva** (inestabilidad faríngea, flexión del cuello) se caracteriza por ausencia de flujo aéreo, con persistencia del movimiento de la pared torácica. La faringe puede colapsarse después de las presiones negativas en la vía respiratoria que se generan durante la inspiración o debido a la descoordinación de la lengua y del resto de músculos de las vías respiratorias superiores que intervienen en el mantenimiento de su permeabilidad. La **apnea central** obedece a una disminución de los estímulos que el sistema nervioso central (SNC) envía a los músculos respiratorios y causa una ausencia tanto del flujo aéreo como de los movimientos de la pared del tórax. El control de la respiración depende sobre todo de la edad gestacional; la frecuencia de la apnea es inversamente proporcional a dicha edad. La inmadurez de los centros respiratorios del tronco del encéfalo se traduce en una menor respuesta al CO_2 y en una respuesta paradójica a la hipoxia, que produce apnea en lugar de hiperventilación. La **apnea mixta** se observa sobre todo en la **apnea de la prematuridad** (50-75% de casos), con una apnea obstructiva que precede a una apnea central. Los episodios breves de apnea suelen ser centrales, mientras que los prolongados tienden a ser mixtos. La apnea depende del estadio del sueño, de modo que su frecuencia aumenta durante el sueño activo (movimientos oculares rápidos).

Aunque la apnea suele observarse en neonatos prematuros debido a una inmadurez del control respiratorio o a una enfermedad asociada, la apnea en los lactantes a término es infrecuente y a menudo se asocia con patología grave y requiere una evaluación diagnóstica precoz. La apnea se asocia a

Tabla 122.1	Causas potenciales de apnea y bradicardia neonatales
Sistema nervioso central	Hemorragia intraventricular, fármacos, convulsiones, lesión hipóxica, hernias, trastornos neuromusculares, síndrome de Leigh, infarto o anomalías del tronco del encéfalo (p. ej., atrofia olivopontocerebelosa), lesión medular después de anestesia general
Respiratorias	Neumonía, lesiones obstructivas de las vías respiratorias, cierre de las vías respiratorias altas, prematuridad extrema, reflejo laríngeo, parálisis del nervio frénico, neumotórax, hipoxia
Infecciosas	Sepsis, meningitis (bacteriana, micótica, viral), virus sincitial respiratorio, tos ferina
Gastrointestinales	Alimentación por vía oral, movimientos intestinales, enterocolitis necrosante, perforación intestinal
Metabólicas	↓ Glucosa, ↓ calcio, ↓/↑ sodio, ↑ amoníaco, ↑ ácidos orgánicos, ↑ temperatura ambiente, hipotermia
Cardiovasculares	Hipotensión, hipertensión, insuficiencia cardiaca, anemia, hipovolemia, tono vagal
Otras	Inmadurez del centro respiratorio, estado de sueño Colapso posnatal súbito inesperado

muchas enfermedades primarias neonatales (tabla 122.1). Estos trastornos producen apnea por depresión directa del control de la respiración por el SNC (hipoglucemia, meningitis, fármacos, hemorragia intracraneal, convulsiones), alteraciones del aporte de oxígeno (shock, sepsis, anemia) o defectos de la ventilación (obstrucción de la vía aérea, neumonía, debilidad muscular). *El neonato a término con apnea debería recibir monitorización cardiorrespiratoria continua mientras se evalúa la presencia de sepsis/meningitis bacteriana o vírica, de hemorragia intracraneal, de convulsiones o de inestabilidad de la vía aérea.* El tratamiento de soporte y la monitorización estrecha son esenciales mientras se determina la etiología subyacente y se trata de forma apropiada.

APNEA DE LA PREMATURIDAD

La apnea de la prematuridad se debe a una inmadurez del control respiratorio, se produce en la mayoría de los casos en neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional (EG) y aparece en ausencia de enfermedades predisponentes identificables. La incidencia de apnea idiopática de la prematuridad es inversamente proporcional a la EG. La apnea de la prematuridad es casi omnipresente en los neonatos nacidos con menos de 28 semanas de EG y la incidencia disminuye rápidamente desde el 85% de los lactantes nacidos con menos de 30 semanas de EG hasta el 20% de los nacidos con menos de 34 semanas de EG. La apnea de la prematuridad puede iniciarse durante los primeros días o semanas de vida, pero a menudo se retrasa si hay un SDR u otras causas de dificultad respiratoria. En los lactantes prematuros sin enfermedades respiratorias puede haber episodios apneicos durante la primera semana posnatal con igual frecuencia.

En los recién nacidos prematuros, la apnea se define como la interrupción de la respiración durante un mínimo de 20 s o la interrupción de cualquier duración si se acompaña de cianosis y bradicardia (<80-100 lpm). La incidencia de bradicardia asociada aumenta con la duración de la apnea precedente y es proporcional a la gravedad de la hipoxia. Los episodios breves de apnea (10 s) no se suelen asociar con bradicardia, mientras que su incidencia es mayor en los episodios más prolongados (>20 s). En más del 95% de los casos, la **bradicardia** aparece 1-2 segundos después de la apnea y en la mayoría es sinusal, aunque también puede ser nodal. La bradicardia *sin* apnea se debe a las respuestas vagales y, de forma excepcional, al bloqueo cardiaco. Los episodios breves y autorresolutivos de desaturación de oxígeno observados durante la monitorización continua son normales en los recién nacidos y no requieren tratamiento.

Los neonatos prematuros nacidos con menos de 35 semanas de EG tienen un riesgo de apnea de la prematuridad, por lo que deberían someterse a monitorización cardiorrespiratoria. La apnea que se produce sin otros signos clínicos de enfermedad en las primeras 2 semanas en un neonato prematuro probablemente sea una apnea de la prematuridad, por lo que no suele requerirse una evaluación adicional de otras etiologías. Sin embargo, el inicio de la apnea en un neonato prematuro previamente sano después de la segunda semana de vida (o, como se ha indicado previamente, en un neonato a término en cualquier momento) es un evento crítico que puede asociarse con una patología subyacente grave. Se debe realizar una evaluación precoz de los efectos secundarios de la medicación, las alteraciones metabólicas, las anomalías estructurales del SNC, la hemorragia intracraneal, las convulsiones o la sepsis/meningitis.

TRATAMIENTO

En los episodios leves e intermitentes, a veces basta con una estimulación táctil suave o con la administración de flujo y/o de oxígeno suplementario por una cánula nasal para corregir el cuadro. La **presión positiva continua en la vía aérea nasal** (CPAPn, 3-5 cmH_2O) y la **cánula nasal de alto flujo humidificado y caliente** (CNAFHC, 1-4 l/min) son tratamientos apropiados para la apnea mixta u obstructiva. La eficacia tanto de la CPAPn como de la CNAFHC se relaciona con su capacidad de evitar el colapso de la vía aérea superior para impedir su obstrucción. Ambas se usan ampliamente, pero puede que la CPAPn sea preferible en los neonatos extremadamente prematuros por su eficacia y seguridad demostradas.

La apnea recurrente o persistente de la prematuridad se trata de forma eficaz con **metilxantinas**, que aumentan el impulso respiratorio central al disminuir el umbral de respuesta a la hipercapnia y al aumentar la contractilidad del diafragma y evitar la fatiga diafragmática. La teofilina y la cafeína tienen una eficacia similar a la de las metilxantinas, pero se prefiere la cafeína por su semivida más prolongada y el menor potencial de efectos secundarios (menos taquicardia e intolerancia a las tomas). En neonatos prematuros, la cafeína reduce la incidencia y la gravedad de la apnea de la prematuridad, facilita el éxito de la extubación de la ventilación mecánica, reduce la tasa de **displasia broncopulmonar (DBP)** y mejora los resultados del neurodesarrollo. El tratamiento con cafeína se puede administrar con seguridad por vía oral (v.o.) o intravenosa (i.v.) con una dosis de carga inicial de 20 mg/kg de citrato de cafeína seguida 24 h después de dosis de mantenimiento una vez al día de 5 mg/kg (aumentada a 10 mg/kg/día si se precisa para la apnea persistente). Debido a que la ventana terapéutica es amplia (nivel terapéutico: 8-20 µg/ml) y los efectos secundarios graves asociados con la cafeína son raros, la monitorización de las concentraciones séricas del fármaco suelen ser innecesarias. La monitorización se realiza sobre todo mediante observación de los signos vitales (taquicardia) y de la respuesta clínica. Las dosis mayores de cafeína pueden ser más eficaces y carecer de efectos adversos graves, pero se necesitan más estudios para garantizar la seguridad. Los estudios de cohortes retrospectivos sugieren que el inicio de la cafeína en los primeros 3 días de vida en neonatos extremadamente prematuros (<28 semanas de EG) puede mejorar los resultados. Sin embargo, es razonable diferir el tratamiento con cafeína hasta que se produzca la apnea. El tratamiento con cafeína suele continuarse hasta que el neonato no presenta una apnea o bradicardia clínicamente significativa durante 5-7 días sin soporte respiratorio con presión positiva, o hasta las 34 semanas de edad posmenstrual (EPM).

En un neonato con una anemia significativa, la transfusión de concentrados de eritrocitos aumenta la capacidad de transporte de O_2 de la sangre, mejora la oxigenación tisular y se asocia con una reducción de la apnea a corto plazo. Sin embargo, parece improbable que tenga un beneficio a largo plazo sobre la apnea. El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es frecuente en neonatos, pero a pesar de que se ha asociado con la apnea de forma anecdótica, los datos *no* respaldan una relación causal entre el RGE y los eventos apneicos. En los neonatos prematuros, los fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico tienen efectos secundarios potencialmente perjudiciales (aumento de la incidencia de sepsis, enterocolitis necrotizante, muerte) y pueden en realidad aumentar la incidencia de apnea y bradicardia. Por tanto, el uso rutinario de fármacos que inhiben la síntesis de ácido gástrico o que estimulan la motilidad gastrointestinal para reducir la frecuencia de apnea en los neonatos prematuros debería desaconsejarse.

PRONÓSTICO

La apnea de la prematuridad se resuelve espontáneamente en el 92% de los neonatos a las 37 semanas de EPM y en el 98% a las 40 semanas de EPM. Sin embargo, los neonatos nacidos mucho antes de las 28 semanas de EG pueden tener eventos de apnea y bradicardia hasta las 44 semanas de EPM. Después de las 44 semanas de EPM, los eventos extremos (apnea >30 s y/o bradicardia <60 lpm durante >10 s) son muy raros. El periodo durante el que debe observarse a un neonato para garantizar la resolución de la apnea y de la bradicardia no se ha definido y es muy variable en función de los centros. Sin embargo, muchos expertos recomendarían que un neonato tuviese un periodo libre de eventos de 5-7 días antes del alta. Aunque la naturaleza y la gravedad de los eventos debería determinar la duración de la observación, los estudios de cohortes retrospectivos suficientemente amplios sugieren que un periodo

libre de eventos de 1-3 días (neonatos nacidos a partir de 30 semanas de EG), de 9-10 días (27-28 semanas de EG) o de 13-14 días (<26 semanas de EG) predice la resolución de la apnea hasta en el 95% de los neonatos de forma satisfactoria. Los episodios bradicárdicos breves y aislados asociados con la alimentación oral son frecuentes en los neonatos prematuros y no se suelen considerar significativos durante el periodo libre de eventos. Aunque no se recomienda de forma rutinaria para los neonatos prematuros con apnea de la prematuridad, en casos *raros* un neonato con apnea persistente y prolongada puede ser dado de alta con monitorización cardiorrespiratoria domiciliaria. Si no hay eventos significativos, la monitorización domiciliaria puede interrumpirse con seguridad a las 44 semanas de EPM. No hay evidencia de que la monitorización domiciliaria evite la muerte.

A pesar de su alta frecuencia en los neonatos prematuros, se desconocen los daños asociados con la apnea de la prematuridad. Sin embargo, la apnea de la prematuridad no parece alterar el pronóstico de un neonato a menos que sea grave, recidivante y refractaria al tratamiento. Un tratamiento eficaz y precoz, así como una monitorización cuidadosa, es vital para evitar una hipoxia prolongada y grave, que puede aumentar el riesgo de muerte y de deterioro del desarrollo neurológico.

APNEA DE LA PREMATURIDAD Y SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Aunque los recién nacidos prematuros tienen un riesgo mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), la apnea de la prematuridad no aumenta más el riesgo. La máxima incidencia de SMSL se produce antes en los neonatos nacidos a las 24-28 semanas de EG (47,1 semanas de EPM frente a las 53,5 semanas de EPM). La evidencia epidemiológica de que la colocación de los recién nacidos en decúbito supino reduce la tasa de SMSL en más del 50% sugiere que es la postura y no la prematuridad el principal factor que influye en la incidencia del SMSL. El decúbito supino sobre una superficie firme para dormir separada de la cama de los progenitores, el fomento de la lactancia materna y el uso del chupete durante el sueño reducen la incidencia de SMSL. Evitar la exposición al humo del tabaco y la ausencia de consumo de alcohol o de drogas ilegales por los progenitores durante el embarazo también son importantes para prevenir el SMSL.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.3 Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de la membrana hialina)

Shawn K. Ahlfeld

INCIDENCIA

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) afecta sobre todo a los prematuros; su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer. Se observa en el 60-80% de los niños con EG inferior a 28 semanas, en el 15-30% con una EG de 32-36 semanas y rara vez en los que nacen con más de 37 semanas de EG. El riesgo de desarrollar SDR aumenta con la diabetes materna, los embarazos múltiples, los partos por cesárea, los partos muy rápidos, la asfixia, el estrés por frío y cuando hay antecedentes de hermanos afectados previamente. El riesgo es menor en embarazos con hipertensión crónica o asociada al embarazo, madres adictas a la heroína, rotura prematura de membranas y con la profilaxis prenatal mediante corticoides.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La principal causa de SDR es el **déficit de surfactante** (disminución de la producción y secreción). En ausencia de surfactante pulmonar, el aumento significativo de la tensión superficial alveolar causa atelectasia y se altera la capacidad de lograr una CRF adecuada. Como consecuencia de la lesión progresiva de las células epiteliales y endoteliales por la atelectasia (atelectrauma), volutrauma, lesión isquémica y toxicidad por oxígeno, el derrame de material proteináceo y detritos celulares a los espacios alveolares (lo que constituye las clásicas *membranas hialinas*) altera aún más la oxigenación. La atelectasia alveolar, la formación de membrana hialina y el edema intersticial disminuyen la distensibilidad pulmonar en el SDR, por lo que se requiere más presión para expandir los alveolos y las vías aéreas de pequeño calibre. Además, en comparación con el neonato maduro, la pared torácica del neonato prematuro es muy distensible y ofrece menos resistencia a la tendencia natural de los pulmones al colapso. Por tanto, al final de la espiración, el volumen del tórax y de los pulmones tiende a aproximarse al volumen

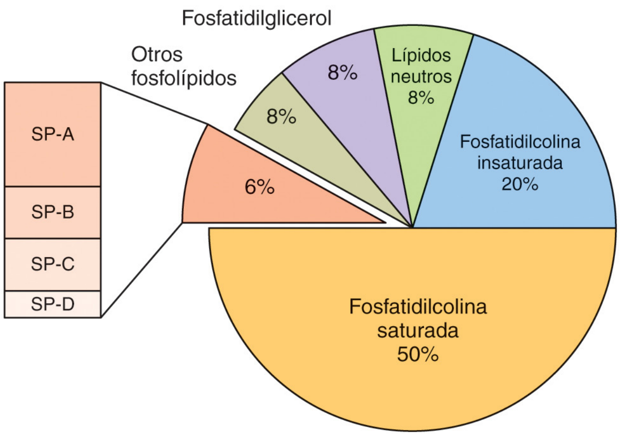

Fig. 122.2 Composición del surfactante. SP-A, proteína asociada al surfactante A; SP-B, proteína asociada al surfactante B; SP-C, proteína asociada al surfactante C; SP-D, proteína asociada al surfactante D. *(De Jobe AH, Ikegami M: Biology of surfactant,* Clin Perinatol *28:655-669, 2001.)*

residual. Aunque el surfactante está presente en concentraciones elevadas en homogenados de pulmón fetal hacia las 20 semanas de gestación, no llega a la superficie pulmonar hasta después. Aparece en el líquido amniótico entre las 28 y las 32 semanas. Los niveles maduros de surfactante pulmonar suelen observarse después de las 35 semanas de gestación.

Los componentes principales del surfactante son la dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina), el fosfatidilglicerol, las apoproteínas (proteínas del surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) y el colesterol (fig. 122.2). A medida que avanza la EG se sintetizan cada vez más fosfolípidos que se almacenan en las células alveolares tipo II (fig. 122.3). Estos surfactantes se liberan en los alveolos, donde reducen la tensión superficial y ayudan a mantener la estabilidad alveolar al final de la espiración. La síntesis de surfactante depende en parte de que el pH, la temperatura y la perfusión sean normales. La asfixia, la hipoxemia y la isquemia pulmonar, sobre todo si aparecen hipovolemia, hipotensión y estrés por frío, pueden inhibir dicha síntesis. Las altas concentraciones de O_2 y la ventilación mecánica pueden lesionar el revestimiento epitelial de los pulmones, lo que disminuye todavía más la secreción de surfactante.

La **atelectasia** hace que los alveolos estén perfundidos pero no ventilados, lo que origina hipoxia. La disminución de la distensibilidad pulmonar, los volúmenes corrientes pequeños, el incremento del espacio muerto fisiológico y la ventilación alveolar insuficiente producen al final hipercapnia. La combinación de hipercapnia, hipoxia y acidosis origina una vasoconstricción arterial pulmonar que incrementa el cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, del conducto arterioso e incluso en el interior del pulmón. La lesión progresiva de las células epiteliales y endoteliales, así como la formación de membranas hialinas, altera aún más la oxigenación, lo que da lugar a un círculo vicioso de reducción de la producción de surfactante, empeoramiento de la atelectasia, lesión pulmonar e hipoxia grave (fig. 122.4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del SDR suelen aparecer a los pocos minutos del nacimiento, aunque pueden pasarse por alto durante varias horas en los neonatos prematuros más grandes, cuando las respiraciones superficiales y rápidas son más notorias. Una taquipnea de comienzo tardío debe sugerir otras enfermedades. Algunos pacientes necesitan reanimación en el nacimiento a causa de una asfixia intraparto o de una dificultad respiratoria grave precoz (sobre todo cuando el peso al nacer es inferior a 1.000 g). Suele observarse taquipnea, quejido espiratorio intenso (a menudo audible), tiraje intercostal y subcostal, aleteo nasal y cianosis. Los ruidos respiratorios pueden ser normales o atenuados y presentan un soplo tubárico rudo; en las inspiraciones profundas pueden escucharse estertores finos. La evolución natural del SDR en tratamiento consiste en un empeoramiento progresivo de la cianosis y de la disnea. Si el tratamiento no es el adecuado, la presión arterial puede disminuir; a medida que el cuadro empeora, la cianosis y la palidez aumentan, y el quejido disminuye o acaba por desaparecer. *La respiración irregular y las pausas de apnea son signos ominosos que obligan a una intervención inmediata.* Los pacientes no tratados también pueden tener una acidosis mixta metabólica y respiratoria, edema, íleo y oliguria. La insuficiencia respiratoria se instaura cuando la enfermedad progresa con rapidez. En la mayoría de los casos las manifestaciones alcanzan un

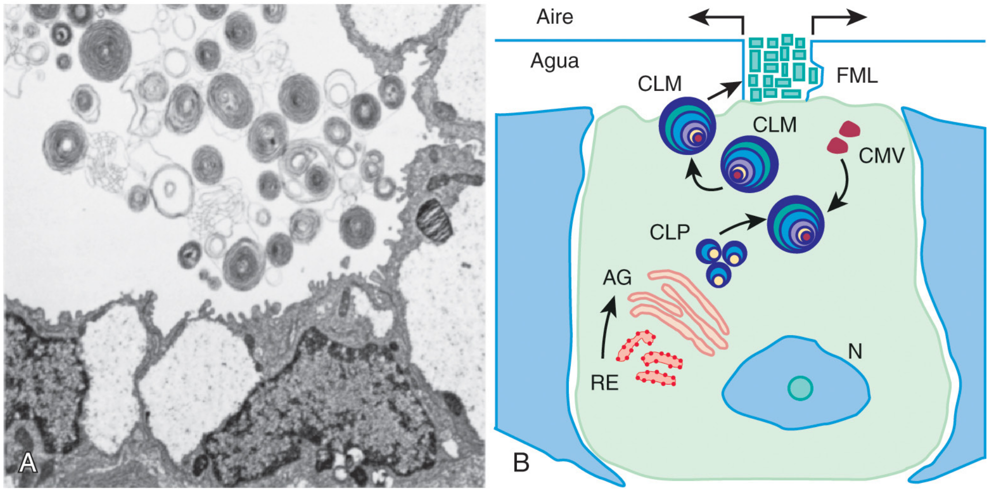

Fig. 122.3 **A,** Pulmón fetal de rata (bajo aumento), día 20 (término: día 22) que muestra células de tipo II en desarrollo, glucógeno almacenado *(áreas pálidas)*, cuerpos laminares secretados y mielina tubular. **B,** Posible vía para el transporte, la secreción y la recaptación de surfactante. AG, aparato de Golgi; CLM, cuerpo laminar maduro; CLP, cuerpo laminar pequeño; CMV, cuerpo multivesicular; FML, figura de entramado de mielina tubular; N, núcleo; RE, retículo endoplásmico. *(**A,** por cortesía de Mary Williams, MD, University of California, San Francisco; **B,** de Hansen T, Corbet A: Lung development and function. En Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA, editors:* Schaffer and Avery's diseases of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 1991, Saunders.)*

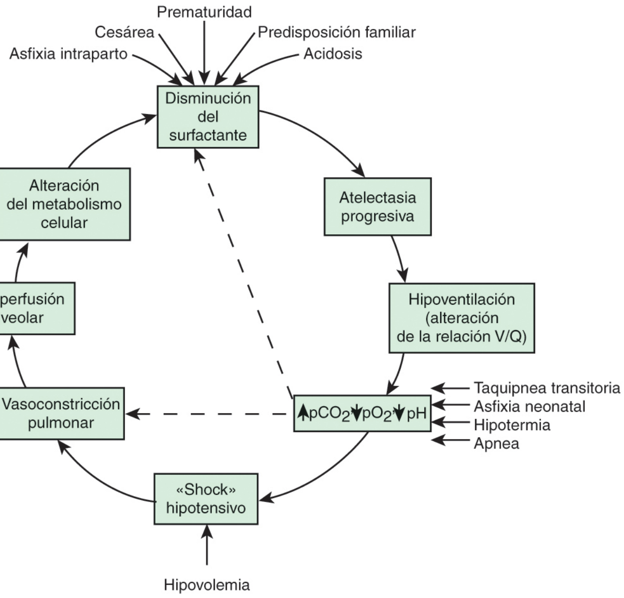

Fig. 122.4 **Factores que contribuyen a la patogenia de la enfermedad de la membrana hialina.** La posibilidad de un «círculo vicioso» perpetúa la hipoxia y la insuficiencia pulmonar. V/Q, relación ventilación-perfusión. *(De Farrell P, Zachman R: Pulmonary surfactant and the respiratory distress syndrome. En Quilligan EJ, Kretchmer N, editors:* Fetal and maternal medicine, *New York, 1980, Wiley. Reimpresa con autorización de John Wiley and Sons, Inc.)*

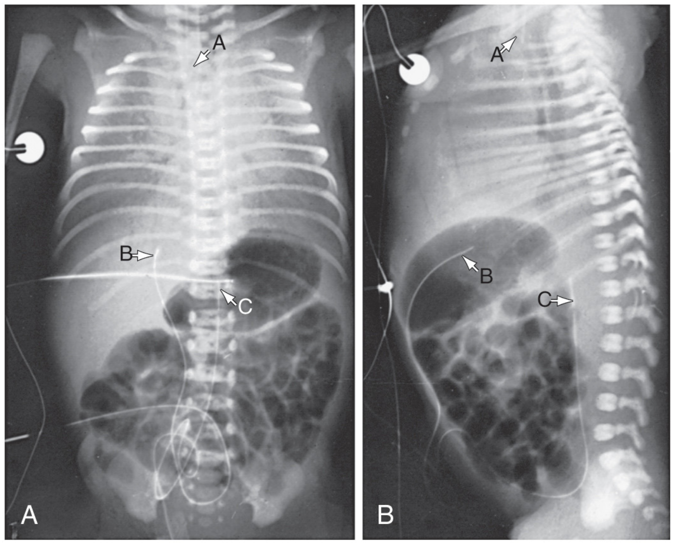

Fig. 122.5 **Lactante con síndrome de dificultad respiratoria.** Obsérvese los pulmones granulares, el broncograma aéreo y el esófago lleno de aire. Se necesitan radiografías **A,** anteroposterior, y **B,** lateral, para distinguir la arteria umbilical del catéter venoso y para determinar el nivel de inserción apropiado. La proyección lateral muestra con claridad que el catéter se ha insertado en una vena umbilical y que está situado en el sistema portal hepático. *A* indica el tubo endotraqueal; *B* indica el catéter venoso umbilical en la unión de la vena umbilical, el conducto venoso y la vena porta; *C* indica el catéter de la arteria umbilical que se ha introducido hasta la aorta a nivel de T12. *(Por cortesía de Walter E. Berdon, Babies Hospital, New York City.)*

máximo en 3 días y luego se observa una mejoría gradual. Esta mejoría suele ir precedida de la recuperación espontánea de la diuresis y, a su vez, de una mejoría de los valores de la gasometría con concentraciones menores de O_2 inspirado y/o menos soporte ventilatorio. La muerte puede deberse a un deterioro importante del intercambio gaseoso, a fugas de aire alveolar (enfisema intersticial pulmonar, neumotórax), a hemorragia pulmonar o a hemorragia intraventricular (HIV).

DIAGNÓSTICO

La evolución clínica, los hallazgos de las radiografías de tórax y los valores de la gasometría ayudan a establecer el diagnóstico clínico. En las radiografías de tórax, los pulmones pueden tener un aspecto característico, aunque no patognomónico, que consiste en un volumen pulmonar bajo, un parénquima con una granulación reticular fina difusa (aspecto en vidrio esmerilado) y broncogramas aéreos (fig. 122.5). La radiografía inicial a veces es normal, y el patrón típico se desarrolla en las primeras 24 horas. Los hallazgos radiológicos pueden ser muy variables, sobre todo en los neonatos que ya han recibido tratamiento sustitutivo con surfactante y/o soporte respiratorio con presión positiva; esta variación suele dar lugar a una correlación escasa entre los hallazgos radiológicos y la evolución clínica. Los hallazgos gasométricos se caracterizan inicialmente por hipoxemia y, más tarde, por hipoxemia progresiva, hipercapnia y una acidosis metabólica variable.

La sepsis precoz puede ser indistinguible del SDR en el diagnóstico diferencial. En los neonatos con neumonía, la radiografía de tórax puede ser idéntica a la del SDR. Ciertos factores clínicos, como la colonización materna por estreptococo del grupo B con una profilaxis antibiótica intraparto inadecuada, la fiebre materna (>38,6 °C), la corioamnionitis o la rotura

prolongada de membranas (>12 h), se asocian con un mayor riesgo de sepsis precoz. Aunque el hemograma completo no es ni sensible ni específico para el diagnóstico de sepsis precoz, la presencia de una neutropenia marcada se ha asociado con un riesgo mayor. Las cardiopatías congénitas cianóticas (en particular el retorno venoso pulmonar anómalo total) también pueden imitar las características clínicas y radiológicas de un SDR. La ecocardiografía de flujo en color debe realizarse en los recién nacidos que no respondan a la reposición de surfactante para descartar una cardiopatía congénita cianótica, así como para determinar la persistencia del conducto arterioso y valorar la resistencia vascular pulmonar (RVP). La hipertensión pulmonar persistente, los síndromes aspirativos (de meconio, líquido amniótico), el neumotórax espontáneo, los derrames pleurales y las malformaciones congénitas (malformaciones congénitas de las vías aéreas pulmonares, linfangiectasia pulmonar, hernia diafragmática o enfisema lobar) se deben tener en cuenta cuando la evolución clínica es atípica, pero suelen diferenciarse del SDR mediante un estudio radiológico y de otro tipo. La taquipnea transitoria puede distinguirse por su evolución clínica más breve y más leve y se caracteriza por una necesidad escasa o nula de O_2 suplementario.

Aunque los trastornos genéticos son infrecuentes, pueden contribuir a la dificultad respiratoria. Las anomalías de los genes de las proteínas surfactantes B y C, así como de un gen responsable de transportar el surfactante a través de las membranas, el transportador ABC 3 (*ABCA3*), se asocian con una enfermedad respiratoria familiar grave y a menudo mortal. La **proteinosis alveolar congénita** (déficit congénito de la proteína B del surfactante) es una rara enfermedad familiar que suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria grave y mortal, predominantemente en recién nacidos a término y casi a término (v. cap. 434). En los casos atípicos de SDR, para establecer el diagnóstico de déficit de surfactante puede ser útil realizar un perfil pulmonar (relación lecitina:esfingomielina y determinación de fosfatidilglicerol) en el aspirado traqueal. Otras causas familiares de dificultad respiratoria neonatal (no de SDR) son la mucopolisacaridosis, la displasia acinar, la linfangiectasia pulmonar y la displasia alveolocapilar.

PREVENCIÓN

Algunas medidas preventivas importantes son evitar las cesáreas innecesarias o intempestivas (<39 semanas EG) o la inducción del trabajo de parto, realizar los cuidados correctos de los embarazos y partos de alto riesgo (como la administración de corticoides antes del nacimiento) y la predicción de la inmadurez pulmonar y la posible aceleración de la maduración intrauterina (v. cap. 119). La monitorización fetal intrauterina prenatal e intraparto también puede reducir el riesgo de asfixia fetal, que se asocia con una mayor incidencia y gravedad del SDR.

La administración prenatal de corticoides a las mujeres antes de la semana 37 de gestación puede disminuir de forma significativa la incidencia y la mortalidad del SDR y la mortalidad neonatal global. Los corticoides prenatales también disminuyen 1) la mortalidad global, 2) el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la necesidad y la duración del soporte ventilatorio, así como 3) la incidencia de HIV grave, enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis de comienzo precoz y retrasos del desarrollo neurológico, todo ello sin afectar negativamente al crecimiento posnatal. Los corticoides prenatales no aumentan el riesgo de muerte materna, corioamnionitis o sepsis puerperal. La **betametasona** y la **dexametasona** se han usado prenatalmente. La administración prenatal de betametasona puede reducir la incidencia de mortalidad neonatal en mayor medida que la dexametasona.

Aunque los corticoides prenatales solían reservarse para los partos prematuros antes de las 34 semanas de gestación, la administración de betametasona antes de un parto prematuro tardío (34^{+0} a 36^{+6} semanas de gestación) reduce significativamente la necesidad de soporte respiratorio y la incidencia de complicaciones respiratorias graves. Por tanto, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda plantear la administración de corticoides prenatales en todas las mujeres entre las 24 y las 36 semanas de gestación que presenten un trabajo de parto prematuro y que probablemente den a luz en un plazo de 1 semana.

TRATAMIENTO

El defecto básico que necesita tratamiento en el SDR es el intercambio pulmonar inadecuado de O_2-CO_2. El tratamiento de soporte básico (termorregulador, circulatorio, fluidoterapia, electrólitos y respiratorio) es esencial mientras se establece y se mantiene la CRF. Es fundamental una monitorización cuidadosa y frecuente de las frecuencias cardiaca y respiratoria, la SaO_2, la PaO_2, la $PaCO_2$, el pH, los electrólitos, la glucosa, el hematocrito, la presión arterial y la temperatura. Suele ser necesario cateterizar la arteria umbilical. La mayoría de los casos de SDR se resuelve de forma espontánea, por lo que el objetivo del tratamiento es minimizar las variaciones fisiológicas anormales y los problemas iatrogénicos superpuestos. El mejor lugar para tratar a estos niños es una UCIN.

La monitorización periódica de la PaO_2, la $PaCO_2$ y el pH es un aspecto importante del tratamiento y se usa para proporcionar cuidados de soporte; esta monitorización es esencial si se utiliza ventilación asistida. La oxigenación (SO_2) debería evaluarse mediante pulsioximetría continua. Las muestras de sangre capilar tienen una utilidad limitada para determinar la PO_2, pero pueden ser útiles para monitorizar la PCO_2 y el pH. La monitorización de los parámetros gasométricos y de la presión arterial media a través de un catéter arterial umbilical o periférico es útil para tratar los estados similares al shock que se pueden producir durante las horas iniciales en los neonatos prematuros que han sufrido asfixia o que tienen un SDR grave (v. fig. 121.3). La posición de un catéter radiopaco debería comprobarse radiológicamente tras su inserción (v. fig. 122.5). La punta de un catéter arterial umbilical debería situarse a nivel de L3-L5 justo por encima de la bifurcación de la aorta o de T6-T10. La colocación y supervisión deberían llevarlas a cabo personal capacitado y experimentado. Los catéteres deberían retirarse cuando los pacientes ya no tengan indicaciones para su uso continuado, generalmente cuando el neonato está estable y la fracción inspiratoria de oxígeno (FIO_2) sea <40%.

Presión positiva continua en la vía aérea nasal

El oxígeno humidificado y caliente debería administrarse a una concentración suficiente para mantener la PaO_2 entre 50 y 70 mmHg (SaO_2 del 91-95%) con el fin de mantener una oxigenación tisular normal a la vez que se minimiza el riesgo de toxicidad por O_2. Si existe una dificultad respiratoria significativa (tiraje grave y quejido espiratorio) o si la SaO_2 no se puede mantener por encima del 90% con una FIO_2 ≥40-70%, está indicado aplicar CPAP a 5-10 cmH_2O y suele producir una mejoría rápida de la oxigenación. La CPAP nasal reduce el colapso de los alveolos con deficiencia de surfactante y mejora tanto la CRF como la relación ventilación-perfusión. *La aplicación precoz de CPAPn para estabilizar a los neonatos prematuros de riesgo desde una etapa temprana (en el paritorio) reduce la necesidad de ventilación mecánica.*

A la vista de los beneficios del tratamiento sustitutivo con surfactante, además de los posibles efectos protectores de la CPAPn, algunos expertos recomiendan la intubación para el tratamiento sustitutivo con surfactante profiláctico o de rescate precoz, seguida de la extubación para volver a usar la CPAPn inmediatamente después de que el niño esté estable (por lo general, en un plazo de minutos a menos de una hora). El método mencionado previamente suele denominarse **intubar, surfactante y extubar** (INSURE). Se ha desarrollado una variación del método INSURE denominada **terapia con surfactante mínimamente invasiva** (MIST, *minimally invasive surfactant therapy*) o **administración de surfactante mínimamente invasiva** (LISA, *less invasive surfactant administration*) en la que se usa una sonda de alimentación de pequeño calibre, en lugar de un tubo endotraqueal (TET), para administrar surfactante intratraqueal a un lactante que presenta respiración espontánea con CPAPn. La combinación de surfactante de rescate de forma precoz mediante los métodos INSURE, MIST o LISA con CPAPn se ha asociado con una menor necesidad de ventilación mecánica, y la evidencia reciente sugiere unos beneficios modestos a la hora de prevenir la DBP. La necesidad de CPAPn suele disminuir tras las 72 h de vida aproximadamente y en la mayoría de los neonatos puede retirarse la CPAPn poco después. *La ventilación asistida y el surfactante están indicados para los neonatos con SDR que no pueden mantener una saturación de oxígeno mayor del 90% cuando respiran oxígeno al 40-70% y reciben CPAPn.*

Se prefiere utilizar CPAPn como soporte respiratorio inicial para los neonatos extremadamente prematuros, con el fin de minimizar la lesión pulmonar asociada al respirador y evitar las complicaciones pulmonares a largo plazo. La menor necesidad de soporte respiratorio cuando se usa CPAPn puede permitir mantener la distensión pulmonar mientras se evita la lesión pulmonar. La CPAPn precoz es beneficiosa en comparación con la intubación y el surfactante profiláctico, porque evitar la ventilación mecánica se asocia con una reducción de la mortalidad y/o de la DBP. Los lactantes en los extremos de EG (<24 sem) y los que no se expusieron a corticoides prenatales aún pueden beneficiarse de la intubación y la profilaxis con surfactante.

Ventilación mecánica

Los neonatos con insuficiencia respiratoria o apnea persistente necesitan ventilación mecánica. No existe un consenso unánime sobre las definiciones estrictas de la insuficiencia respiratoria en los neonatos extremadamente prematuros con SDR, pero unos criterios razonables de dicha

insuficiencia son 1) un pH en sangre arterial inferior a 7,20, 2) una $Paco_2$ ≥60 mmHg, 3) una Sao_2 <90% con concentraciones de O_2 del 40-70% y una CPAPn de 5-10 cmH_2O y 4) una apnea persistente o grave. El objetivo de la ventilación mecánica es mejorar la oxigenación y la ventilación sin causar una lesión pulmonar ni toxicidad por oxígeno. Los rangos aceptables de valores de gasometría arterial varían considerablemente entre los centros, pero suelen ser: Pao_2 de 50-70 mmHg, $Paco_2$ de 45-65 mmHg (y mayor tras los primeros días de vida cuando el riesgo de HIV es menor) y pH de 7,20-7,35. Durante la ventilación mecánica, la oxigenación mejora al aumentar la Fio_2 o la presión media de las vías aéreas. La presión media de las vías aéreas puede aumentarse elevando la presión inspiratoria pico (PIP), el tiempo inspiratorio, la frecuencia del respirador o la presión positiva teleespiratoria (PEEP, *positive end-expiratory pressure*). El ajuste de la presión suele ser el más eficaz. Sin embargo, una PEEP excesiva puede impedir el retorno venoso, lo que reduce el gasto cardiaco y el aporte de O_2. La respiración asistida para los neonatos con SDR debería incluir siempre una PEEP apropiada (v. cap. 89.1). Los niveles de PEEP de 4-6 cmH_2O suelen ser seguros y eficaces. La eliminación del CO_2 está determinada por la ventilación minuto, que es un producto del volumen corriente (dependiente del tiempo inspiratorio y de la PIP) y de la frecuencia del respirador. Debido a la homogeneidad de la patología pulmonar asociada con el SDR, una estrategia de frecuencia alta (≥60 respiraciones/min) y volumen corriente bajo (4-6 ml/kg) suele ser eficaz. Los metaanálisis que han comparado las frecuencias altas (>60 respiraciones/min) y bajas (por lo general 30-40 respiraciones/min) (y supuestamente los volúmenes corrientes bajos frente a altos, respectivamente) han mostrado que una estrategia de frecuencia respiratoria alta produce menos fugas de aire y una tendencia hacia una mayor supervivencia. Cuando se usan frecuencias respiratorias altas, debería dejarse suficiente tiempo espiratorio para evitar el atrapamiento de aire y una PEEP inadvertida.

Modos de ventilación mecánica

La **ventilación mecánica intermitente sincronizada** (SIMV, *sychronized intermitent mechanical ventilation*) administrada mediante respiradores de flujo continuo ciclados por tiempo y limitados por presión es un método habitual de ventilación convencional para neonatos. Con la SIMV limitada por presión se aplica una PIP sincronizada con las propias respiraciones del paciente para una frecuencia por minuto especificada. Para las respiraciones por encima de la frecuencia establecida se proporcionan respiraciones con soporte de presión (8-10 cmH_2O por encima de la PEEP) para ayudar a superar la resistencia asociada con la respiración espontánea a través del TET. En la *ventilación limitada por presión*, el volumen corriente administrado es directamente proporcional a la distensibilidad respiratoria. El tratamiento sustitutivo con surfactante provoca cambios rápidos de distensibilidad, que requieren prestar una atención cuidadosa a los volúmenes corrientes y los ajustes apropiados de la PIP. Los avances técnicos de los respiradores han permitido la administración constante de respiraciones con un volumen corriente muy pequeño (<10 ml). En la *ventilación controlada por volumen* se selecciona un volumen corriente específico y la PIP necesaria para administrarlo varía inversamente con la distensibilidad respiratoria. Otros modos de ventilación controlada por volumen calculan la mínima PIP eficaz para administrar el volumen corriente seleccionado. La evidencia sugiere que la ventilación controlada por volumen produce menos fugas de aire y puede mejorar la supervivencia sin DBP.

La **ventilación de alta frecuencia** (VAF) consigue la ventilación minuto deseada usando volúmenes corrientes más pequeños y frecuencias más altas (300-1.200 respiraciones/min o 5-20 Hz). La VAF puede mejorar la eliminación del CO_2 y mejora la oxigenación de los pacientes que no responden a los respiradores convencionales y de los que tienen un SDR grave, enfisema intersticial, neumotórax recurrentes o neumonía por aspiración de meconio. La **ventilación de alta frecuencia oscilatoria** (VAFO) y **la VAF en chorro *(jet)*** (VAFJ) son los dos métodos más utilizados. La VAFO puede disminuir la DBP, pero la magnitud del efecto probablemente sea pequeña. En la insuficiencia respiratoria grave refractaria a la ventilación mecánica convencional, las estrategias de VAFO que promueven el reclutamiento pulmonar y el tratamiento con surfactante pueden mejorar el intercambio gaseoso. La VAFJ es particularmente útil para facilitar la resolución de las fugas de aire. Cuando se compara el uso optativo de cualquier método de VAF con la ventilación convencional, no se suelen observar ventajas si se usa como estrategia inicial para tratar el SDR neonatal.

Hipercapnia permisiva y evitación de la hiperoxia

La **hipercapnia permisiva** es una estrategia para el tratamiento de pacientes con soporte respiratorio en los que la prioridad se centra en la prevención de la lesión pulmonar asociada al respirador mediante la tolerancia de valores de $Paco_2$ relativamente altos (>60-70 mmHg). La hipercapnia permisiva puede aplicarse durante la CPAPn y la ventilación mecánica, pero no se ha demostrado que tenga un impacto significativo en el pronóstico. La **hiperoxia** también puede contribuir a la lesión pulmonar en los prematuros. Sin embargo, un rango de oxigenación menor (85-89%) comparado con uno más alto (91-95%) aumenta la mortalidad y no modifica las tasas de DBP, DBP/mortalidad, ceguera o deterioro del desarrollo neurológico. *Por tanto, actualmente se recomienda que el rango de saturación de oxígeno sea del 91-95%.*

Interrupción de la ventilación mecánica

Las estrategias para el destete de los respiradores varían mucho y dependen de la mecánica pulmonar y de la disponibilidad de modos de ventilación. El uso de CPAPn después de la extubación evita el desarrollo de atelectasias tras la extubación y reduce la necesidad de reintubación. La **ventilación nasal intermitente con presión positiva** (VNIPP) sincronizada también disminuye la necesidad de reintubación en los niños prematuros, pero se dispone de pocos respiradores capaces de sincronizarse con la ventilación nasal. La administración de oxígeno mediante CNAFHC (1-8 l/min) suele utilizarse para el soporte de neonatos a término y casi a término después de la extubación. No está claro si la CPAPn, la VNIPP o la CNAFHC es más eficaz para favorecer el desarrollo pulmonar normal y evitar la DBP, pero hay más evidencia relacionada con la CPAPn en neonatos extremadamente prematuros. La carga previa con metilxantinas aumenta el éxito de la extubación.

Tratamiento sustitutivo con surfactante

El **déficit de surfactante** es la fisiopatología fundamental del SDR. Los efectos inmediatos de la terapia sustitutiva con surfactante son la mejoría de los gradientes de oxígeno alveoloarteriales, la disminución del soporte respiratorio, el aumento de la distensibilidad pulmonar y la mejora del aspecto de la radiografía de tórax. Con anterioridad se demostró que el tratamiento sustitutivo con surfactante intratraqueal para los neonatos prematuros sintomáticos justo después de nacer (profiláctico) o durante las primeras horas de vida (rescate precoz) reducía la fuga de aire y la mortalidad por SDR. Sin embargo, numerosos datos respaldan la viabilidad y la eficacia de la CPAPn profiláctica como método *primario* de soporte respiratorio para los neonatos prematuros con SDR. La CPAP iniciada al nacer es tan eficaz como el surfactante profiláctico o precoz y se asocia con una reducción de la DBP. *Por tanto, la CPAPn es la estrategia de elección para el tratamiento en el paritorio de un neonato prematuro con riesgo de SDR.*

En los recién nacidos con SDR que no responden a la CPAPn y que requieren intubación y ventilación mecánica, el tratamiento con surfactante endotraqueal debería comenzarse de inmediato para evitar la lesión pulmonar. Se administran dosis repetidas cada 6-12 h hasta un total de 2-4 dosis, dependiendo de cada preparado. El surfactante exógeno debería administrarlo un médico experto en reanimación y manejo respiratorio neonatales. También se necesita personal de enfermería y fisioterapeutas respiratorios expertos en el tratamiento respiratorio de los lactantes prematuros. Asimismo, debe disponerse de equipos de monitorización adecuados (radiología, laboratorio de gasometría y pulsioxímetros). Las complicaciones del tratamiento sustitutivo con surfactante consisten en hipoxia transitoria, hipercapnia, bradicardia e hipotensión, bloqueo del TET y hemorragia pulmonar.

Se dispone de varios preparados de surfactante, tanto sintéticos como naturales, derivados de fuentes animales. No parece haber beneficios significativos constantes de un preparado respecto a otro. Los neonatos que necesitan soporte respiratorio después de la primera semana de vida pueden experimentar episodios transitorios de disfunción del surfactante asociada temporalmente con episodios de infección y de deterioro respiratorio. En estos niños, la administración de surfactante puede ser beneficiosa.

Otros tratamientos farmacológicos

Ningún tratamiento farmacológico tiene una eficacia mejor o igual a la de mantener la CRF (mediante un soporte respiratorio no invasivo y ventilación mecánica cuando sea necesario) y proporcionar un tratamiento sustitutivo con surfactante en el tratamiento del SDR. Aunque los corticoides sistémicos (sobre todo la dexametasona) son eficaces para mejorar la mecánica respiratoria y evitar la DBP y el fallecimiento, se asocian con un mayor riesgo de parálisis cerebral y de alteración del desarrollo neurológico cuando se usan de forma indiscriminada. Por tanto, el Consensus Group of the American Academy of Pediatrics y la Canadian Pediatric Society no recomiendan la utilización rutinaria de corticoides sistémicos para prevenir o tratar la DBP. La administración precoz (primeros 10 días de vida) de dosis bajas (1 mg/kg/día de hidrocortisona dos veces al día durante 7 días; 0,5 mg/kg/día durante 3 días) puede reducir el riesgo de DBP en

recién nacidos de menos de 28 semanas de EG. Por lo general, no se ha demostrado que la administración de corticoides inhalatorios a neonatos prematuros ventilados durante las primeras dos semanas después del parto ofrezca una ventaja consistente.

El **óxido nítrico inhalado (NOi)** se ha evaluado en niños prematuros después de observar su eficacia en los lactantes a término y en los nacidos casi a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica. Aunque el NOi mejora la oxigenación en los lactantes a término y casi a término con insuficiencia respiratoria hipoxémica o hipertensión pulmonar persistente neonatal, los ensayos en neonatos prematuros no han mostrado un beneficio significativo. Los datos más actuales no respaldan la administración sistemática de NOi en los lactantes prematuros con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

La hipotensión y un flujo bajo en la vena cava superior (VCS) se asocian con una mayor morbilidad del SNC y mortalidad y deben ser tratados mediante la administración prudente de cristaloides (si se sospecha una depleción de volumen debida a hemorragia o a pérdidas insensibles excesivas de líquidos) y el uso precoz de vasopresores. La dopamina es más eficaz para aumentar la presión arterial que la dobutamina. La hipotensión refractaria a los vasopresores, especialmente en neonatos con un peso inferior a 1.000 g, puede deberse a una insuficiencia suprarrenal transitoria. La administración de hidrocortisona endovenosa a 1-2 mg/kg/dosis cada 6-12 h puede mejorar la presión arterial y permitir interrumpir los vasopresores.

Como es difícil distinguir el SDR de las infecciones causadas por estreptococos del grupo B o por otras bacterias, puede estar indicada la antibioticoterapia empírica hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos. Se recomienda penicilina o ampicilina con aminoglucósidos, aunque la elección del antibiótico depende de los patrones recientes de sensibilidad bacteriana del hospital donde se esté tratando al niño (v. cap. 129).

COMPLICACIONES

La observación y los cuidados intensivos precoces de los neonatos de alto riesgo pueden reducir significativamente la morbimortalidad asociada con el SDR y con otras enfermedades neonatales agudas. Los corticoides prenatales, el uso posnatal de surfactante y los mejores modos de ventilación han permitido que la mortalidad del SDR sea baja (alrededor del 10%). La mortalidad aumenta con la menor edad gestacional. Los resultados óptimos dependen de la disponibilidad de un personal experto y capacitado, de unos cuidados en unidades hospitalarias especialmente designadas y organizadas, de un material adecuado y de la ausencia de complicaciones, como asfixia grave, hemorragia intracraneal, o malformaciones congénitas irremediables.

Las complicaciones más graves de la intubación endotraqueal son las **fugas pulmonares de aire**, la asfixia debida a la obstrucción o el desplazamiento del tubo, la bradicardia durante la intubación o la aspiración y el desarrollo posterior de una **estenosis subglótica**. Otras complicaciones son la hemorragia debida a traumatismos durante la intubación, los seudodivertículos faríngeos posteriores, la necesidad de traqueostomía, la ulceración de los orificios nasales por la presión del tubo, la estenosis permanente de las fosas nasales por la lesión y cicatrización del tejido, debidas a la irritación o a la infección alrededor del tubo, la erosión del paladar, el arrancamiento de una cuerda vocal, la úlcera laríngea, el papiloma de una cuerda vocal, la afonía persistente y el estridor o el edema laríngeos.

Para disminuir la incidencia de estas complicaciones se deben poner en práctica medidas como la intubación por personal cualificado, la fijación adecuada del tubo, el uso de TET de polivinilo, la utilización del tubo de tamaño más pequeño que consiga una ventilación eficaz para intentar disminuir la isquemia y la necrosis local por presión, evitar los cambios frecuentes y el movimiento del tubo una vez colocado, evitar aspiraciones demasiado frecuentes y enérgicas, y prevenir la infección mediante una limpieza meticulosa y la esterilización frecuente de todos los aparatos conectados o que pasen por el tubo. El personal que introduce el TET y cuida de su estado debe ser experto y capacitado.

Las **fugas extrapulmonares de aire** (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar) se observan en el 3-9% de los neonatos extremadamente prematuros con SDR (v. cap. 122.12). La VPP con presiones inspiratorias excesivas (y, por tanto, con volúmenes corrientes excesivos), bien durante la reanimación en el parto o en las horas iniciales de la ventilación mecánica, es un factor de riesgo frecuente, pero las fugas de aire también se pueden producir en neonatos con respiración espontánea. Aunque el riesgo de fuga de aire fue mayor en neonatos en quienes se usaba un nivel de CPAPn mayor (hasta 8 cmH_2O) en el ensayo COIN (CPAP o intubación al nacer), en ensayos posteriores no se ha demostrado un efecto similar.

Los riesgos asociados a la **cateterización de la arteria umbilical** consisten en embolias, espasmos, trombosis y perforaciones vasculares, necrosis isquémica o química de vísceras abdominales, infección, hemorragia accidental, hipertensión y deterioro de la circulación de las piernas con la gangrena consiguiente. La aortografía ha demostrado la presencia de coágulos en las puntas, o su alrededor, del 95% de los catéteres colocados en la arteria umbilical. La ecografía aórtica puede usarse también para comprobar la existencia de trombosis. Una pequeña proporción de neonatos pueden desarrollar **hipertensión renovascular** días o semanas después del cateterismo de la arteria umbilical. Durante la cateterización de una arteria umbilical, una pierna puede aparecer blanca de forma transitoria. Esto suele deberse a un espasmo arterial reflejo cuya incidencia disminuye si se utilizan los catéteres de menor diámetro, sobre todo en los recién nacidos muy pequeños. Se debe retirar de inmediato el catéter e intentar introducirlo en la otra arteria. La **cateterización de la vena umbilical** se asocia a muchos de los mismos riesgos que la cateterización de la arteria. Otros riesgos son la perforación cardiaca y el taponamiento pericárdico; la colocación incorrecta de catéteres en la vena porta puede causar trombosis. El riesgo de una complicación clínica grave debida al cateterismo umbilical es probablemente del 2-5%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.4 Displasia broncopulmonar

Shawn K. Ahlfeld

INCIDENCIA

La displasia broncopulmonar (**DBP**, denominada también **enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad**) es un síndrome pulmonar clínico que se desarrolla en la mayoría de los neonatos extremadamente prematuros y se define por una necesidad prolongada de soporte respiratorio y oxígeno suplementario. Casi el 60% de los neonatos nacidos ≤ 28 semanas de gestación desarrollarán DBP, cuya incidencia aumenta inversamente con la edad gestacional. De los lactantes nacidos en el extremo de la viabilidad (22-24 sem), casi el 100% desarrollará DBP, y la mayoría tendrá una afectación moderada o grave. A medida que la asistencia neonatal ha mejorado y el uso de corticoides prenatales se ha convertido en el estándar de asistencia, la supervivencia de los recién nacidos en el extremo de la viabilidad ha mejorado y la prevalencia de DBP es mayor. En Estados Unidos, se producen 10.000-15.000 nuevos casos adicionales cada año. A pesar de décadas de experiencia, la incidencia de DBP prácticamente no ha variado.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La DBP se desarrolla después del parto prematuro y las intervenciones de soporte vital necesarias (en particular, ventilación mecánica y oxígeno suplementario) que causan lesión pulmonar neonatal. A medida que el límite de la viabilidad ha disminuido gracias a los avances de los cuidados neonatales, el síndrome clínico asociado con la DBP ha evolucionado. Las características clínicas, radiológicas y de la histología pulmonar de la DBP clásica descritas en 1967, antes del uso generalizado de los corticoides prenatales y del surfactante posnatal, correspondían a una enfermedad de los neonatos prematuros que eran más maduros. Durante esa época, los neonatos nacidos con ≤30-32 semanas de gestación raramente sobrevivían. Los neonatos que desarrollaban DBP presentaban inicialmente un SDR clásico, pero la ventilación mecánica lesiva y el oxígeno suplementario excesivo necesarios para su soporte provocaban una enfermedad pulmonar fibroproliferativa grave. Las mejoras en los cuidados respiratorios, así como la introducción del surfactante y de los corticoides prenatales, han permitido unas estrategias de soporte respiratorio delicadas, de modo que la necesidad de un soporte respiratorio excesivo y de porcentajes elevados de oxígeno suplementario inspiratorio ha disminuido.

A pesar de la reducción de la enfermedad fibroproliferativa descrita previamente, los neonatos nacidos en la era moderna de los cuidados neonatales siguen requiriendo oxígeno suplementario durante periodos prolongados. La *nueva* DBP es una enfermedad sobre todo de neonatos con un peso al nacer menor de 1.000 g que nacieron antes de las 28 semanas de gestación y de los que algunos tenían una enfermedad pulmonar escasa o nula al nacer, pero que desarrollaron una insuficiencia respiratoria progresiva durante las primeras semanas de vida. Los neonatos con la nueva DBP nacen en un estadio más inmaduro de desarrollo pulmonar distal, y la histología pulmonar muestra una fibrosis sacular variable, una enfermedad mínima de la vía aérea, un desarrollo anormal de la microvasculatura pulmonar y

simplificación alveolar. Aunque la etiología sigue sin conocerse por completo, la histopatología de la DBP refleja una interferencia con la tabicación alveolar y la maduración microvascular normales.

Es probable que la patogenia de la DBP sea multifactorial, pero se observa inflamación pulmonar y lesión pulmonar de forma constante. El colapso alveolar **(atelectrauma)** secundario a un déficit de surfactante, junto con la sobredistensión pulmonar fásica **(volutrauma)** inducida por el respirador favorecen la inflamación y lesión pulmonares. El oxígeno suplementario produce radicales libres que no pueden ser metabolizados por los sistemas antioxidantes inmaduros de los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) y contribuye aún más a la lesión. La inflamación pulmonar, evidenciada por la infiltración de neutrófilos y macrófagos en el líquido alveolar, así como por varias citocinas proinflamatorias, contribuye a la progresión de la lesión pulmonar. La infección pre- y posnatal, el flujo sanguíneo pulmonar excesivo a través del ductus arterioso permeable (DAP), la administración excesiva de líquido i.v. y el retraso del crecimiento pre- y posnatal también se asocian de forma significativa con el desarrollo de DBP. Aunque los mecanismos no están claros, es probable que todos favorezcan la lesión pulmonar debido a la necesidad de un soporte respiratorio mayor o prolongado, o al interferir con la reparación pulmonar. En cualquier caso, la consecuencia es una interferencia con el desarrollo normal de la unidad alveolocapilar y con el intercambio gaseoso normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las primeras semanas de vida, los neonatos que desarrollan DBP presentan una dificultad respiratoria persistente y a menudo progresiva, así como la necesidad de soporte respiratorio y de oxígeno suplementario. En los neonatos con un peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) con riesgo de DBP, la necesidad de oxígeno suplementario durante las primeras dos semanas de vida puede tener tres patrones distintos. Los neonatos que siguen la evolución natural del SDR y que requieren una fracción mínima de oxígeno suplementario (FIO_2 <0,25) a los 3-4 días de vida tienen un riesgo bajo (<20%) de desarrollar DBP. Los neonatos que tienen inicialmente una necesidad baja de O_2 (FIO_2 <0,25) durante la primera semana, pero después presentan un deterioro pulmonar precoz y una mayor necesidad de O_2 (FIO_2 >0,25) durante la 2.ª semana, tienen un riesgo moderado (alrededor del 50%) de desarrollar DBP. Los neonatos que tienen una necesidad precoz y persistentemente alta (FIO_2 >0,25) de oxígeno suplementario presentan un riesgo significativamente alto (70%) de desarrollar DBP.

La dificultad respiratoria, que suele caracterizarse por taquipnea y tiraje, persiste o empeora y se asocia con hipercapnia, hipoxia y dependencia de oxígeno. La radiografía de tórax evoluciona desde un SDR a una hiperinsuflación relativa con opacidades intersticiales difusas y finas. Las atelectasias de localización cambiante son frecuentes. En los casos más graves, normalmente asociados con ventilación mecánica prolongada y necesidad alta de oxígeno suplementario de forma crónica, se observan cambios quísticos evidentes y/o neumatoceles (fig. 122.6). Los neonatos con DBP grave suelen presentar obstrucción de la vía aérea. Las etiologías propuestas son la producción excesiva de moco y el edema, la inestabilidad de la vía aérea debida a la traqueobroncomalacia adquirida y el broncoespasmo. La obstrucción aguda de la vía aérea se manifiesta clínicamente por una hipoxemia abrupta y bradicardia, que suele denominarse *crisis de DBP*. El cortocircuito agudo intermitente derecha-izquierda intracardiaco o intrapulmonar causado por las elevaciones abruptas de la presión de la arteria pulmonar también puede contribuir. Las crisis son muy difíciles de controlar, pero en ocasiones responderán a broncodilatadores y sedación de forma aguda.

Una complicación frecuente y cada vez más conocida de la DBP es la **hipertensión pulmonar**. El seguimiento prospectivo indica que, en alrededor del 15% de todos los neonatos nacidos con menos de 1.000 g y menos de 28 semanas de EG, aparecerán signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. La restricción del crecimiento prenatal, la duración prolongada de la ventilación mecánica y del oxígeno suplementario, así como la mayor gravedad de la DBP, se asocian con un riesgo mayor. Se ha descrito hipertensión pulmonar hasta en el 40% de los neonatos con la forma más grave de DBP, que puede progresar a insuficiencia cardiaca derecha. La hipertensión pulmonar que complica la DBP se ha asociado de forma constante con un aumento de la mortalidad.

DIAGNÓSTICO

La DBP se diagnostica cuando un neonato prematuro requiere oxígeno suplementario durante los primeros 28 días posnatales y se reclasifica a las 36 semanas de EPM según el grado de suplementación de O_2 (tabla 122.2). En los neonatos que reciben soporte de presión positiva o ≥30% de oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM o al alta (lo que ocurra primero) se diagnostica una DBP **grave;** en los que requieren un 22-29% de O_2 suplementario se diagnostica una DBP **moderada,** y en los que han requerido previamente O_2 suplementario durante al menos 28 días, pero ahora respiran aire ambiente, se diagnostica una DBP **leve**. En los neonatos que reciben <30% de O_2 suplementario debería realizarse una reducción escalonada del 2% del O_2 suplementario hasta que respiren aire ambiente bajo observación continua y una monitorización de la SO_2 para determinar si puede retirarse el oxígeno (definición fisiológica de la DBP). Esta prueba es muy fiable y se correlacionó con el alta al domicilio con oxígeno, la duración de la hospitalización y los reingresos hospitalarios en el 1.er año de vida. El riesgo de deterioro del desarrollo neurológico y de la morbilidad pulmonar, así como la gravedad de la DBP muestran una correlación directa.

A pesar de su sencillez, la definición actual de la DBP basada en la gravedad tiene limitaciones. Debido a que los datos relacionados con el traslado hospitalario o el alta precoz son incompletos o imprecisos, en un número significativo de neonatos el diagnóstico de DBP no está documentado o se aplica mal. Además, los neonatos que requieren soporte de O_2 a un flujo relativamente alto (>2 l/min) o muy bajo (<0,25 l/min) no están bien caracterizados. El cálculo del *oxígeno efectivo* puede ser útil, pero es laborioso y no está bien validado. Muchos ensayos clínicos se han basado simplemente en la necesidad de O_2 suplementario a las 36 semanas de EPM para definir la DBP. Aunque esta definición permite diagnosticar la DBP en el máximo porcentaje de los neonatos, no puede distinguir entre los que tienen las formas más leves y las más graves de DBP. Por lo general, cualquier definición de DBP que trate de identificar a los neonatos que se beneficien del seguimiento y tratamiento a largo plazo ha sido decepcionante. Por tanto, se requiere una definición mejor, aunque factible, de la DBP que evalúe con precisión la utilidad de los tratamientos de investigación, que prediga los resultados a largo plazo y que oriente el tratamiento clínico.

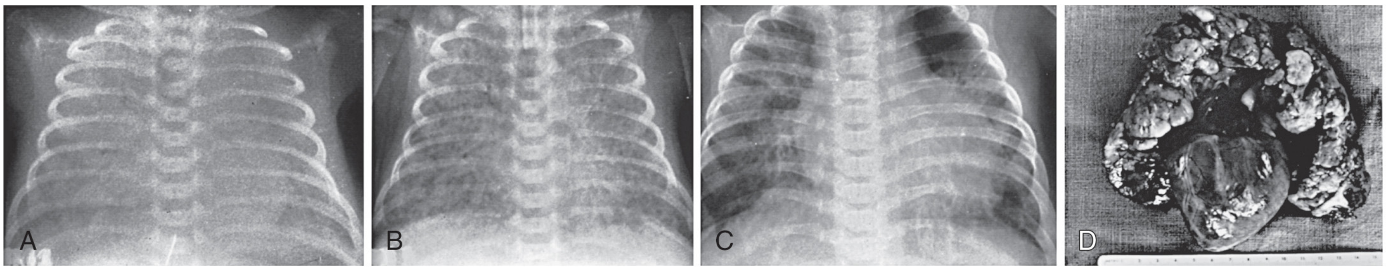

Fig. 122.6 Alteraciones pulmonares en neonatos tratados con ventilación con presión positiva intermitente con aire que contiene un 80-100% de oxígeno en el periodo posnatal inmediato para el síndrome clínico de la enfermedad de la membrana hialina. **A,** Neonato de 5 días con opacificación casi completa de los pulmones. **B,** Neonato de 13 días con «pulmones con burbujas» que simulan el aspecto radiológico del síndrome de Wilson-Mikity. **C,** Neonato de 7 meses con bandas densas e irregulares en ambos pulmones. **D,** Ventrículo derecho de gran tamaño y pulmón aireado de forma irregular, con patrón en empedrado en un lactante que falleció a los 11 meses de vida. Este lactante también tenía un conducto arterioso permeable. *(De Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease,* N Engl J Med *276:357-368, 1967.)*

Tabla 122.2 Definición de displasia broncopulmonar (DBP): criterios diagnósticos*

	EDAD GESTACIONAL	
	<32 sem	**≥32 sem**
Momento de la evaluación	36 semanas de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días más	Edad posnatal >28 días pero <56 días o al dar el alta, lo que suceda primero Tratamiento con oxígeno >21% durante al menos 28 días más
DBP leve	Respirando aire ambiente en la semana 36 de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Respirando aire ambiente a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP moderada	Necesidad† de oxígeno <30% a las 36 semanas de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad† de oxígeno <30% a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero
DBP grave	Necesidad† de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAPn) en la semana 36 de EPM o al dar el alta, lo que suceda primero	Necesidad† de oxígeno ≥30% y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal) a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que suceda primero

*La DBP suele aparecer en los neonatos tratados con oxígeno y VPP por insuficiencia respiratoria, sobre todo por síndrome de dificultad respiratoria (SDR). La persistencia de las características clínicas de enfermedad respiratoria (taquipnea, tiraje, crepitantes) se considera común a la definición amplia de la DBP y todavía no se ha incluido en los criterios diagnósticos que definen la gravedad de la DBP. Los neonatos que han recibido O_2 a una concentración >21% y/o VPP por un trastorno no respiratorio (p. ej., apnea central o parálisis del diafragma) no presentan DBP a menos que también desarrollen una enfermedad pulmonar parenquimatosa y características clínicas de dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con O_2 a concentraciones >21% significa que el neonato recibe oxígeno a una concentración >21% durante más de 12 horas ese día. El tratamiento con O_2 a concentraciones >21% y/o ventilación con presión positiva en la semana 36 de EPM o en el día 56 de edad posnatal o al dar el alta no debería ser algo «puntual», sino la terapia diaria habitual del neonato durante unos días antes y después de la semana 36 de EPM, o del día 56 de edad posnatal o al dar el alta.

†Prueba fisiológica que confirma que la necesidad de oxígeno en el momento de la evaluación está por definir. Esta evaluación puede incluir un intervalo de saturación por pulsioximetría.

CPAPn, presión positiva continua en la vía respiratoria nasal; DBP, displasia broncopulmonar; EPM, edad posmenstrual; VPP, ventilación con presión positiva.

De Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia, *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729, 2001.

PREVENCIÓN

Por lo general, sigue habiendo una falta de intervenciones eficaces que prevengan la DBP. La evitación de la ventilación mecánica con el uso precoz de la **CPAPn** y el tratamiento sustitutivo con **surfactante** selectivo y precoz con una extubación rápida disminuyen modestamente la incidencia de DBP. La evitación de la ventilación mecánica lograda por la combinación de surfactante de rescate precoz mediante el método INSURE, MIST o LISA con CPAPn se ha asociado con una reducción modesta de la DBP. Las estrategias de ventilación delicadas, como la ventilación controlada por volumen y la VAFO, también se han asociado con reducciones pequeñas e inconsistentes de la DBP. El tratamiento con **cafeína** para la apnea de la prematuridad también se ha asociado con un menor riesgo de DBP. Aunque los mecanismos se desconocen, es probable que la cafeína favorezca la respiración espontánea eficaz y disminuya la probabilidad de que un neonato necesite una ventilación mecánica invasiva.

Los modelos animales de DBP han demostrado de forma consistente que la suplementación con **vitamina A** favorece el desarrollo alveolar distal. Anteriormente se había demostrado que la administración de vitamina A intramuscular (i.m.) (5.000 UI 3 veces por semana durante 4 semanas) a neonatos con PMBN reduce el riesgo de DBP (1 caso evitado por cada 14-15 neonatos tratados). Sin embargo, con el uso generalizado de la CPAPn precoz no está claro si persiste un beneficio significativo, por lo que la vitamina A no se ha usado de forma sistemática. A pesar de unos datos preclínicos prometedores en modelos animales, el uso de NOi no evita sistemáticamente la DBP y su uso rutinario no se recomienda.

La administración de **corticoides sistémicos** (dexametasona) de forma precoz (<7 días de vida en neonatos ventilados con riesgo de DBP) o tardía (>7 días de vida en neonatos con enfermedad pulmonar progresiva) evita tanto la mortalidad como la DBP de forma significativa, pero debido al mayor riesgo de **parálisis cerebral (PC)** y de **deterioro del desarrollo neurológico** no se recomienda su uso rutinario. El riesgo de deterioro del desarrollo neurológico relacionado con el uso sistémico de corticoides puede verse contrarrestado por el riesgo asociado con la DBP. Una revisión sistemática ha sugerido que el tratamiento con corticoides sistémicos en neonatos con un riesgo ≥65% de desarrollar DBP puede reducir en realidad el deterioro del desarrollo neurológico y la PC. Aunque se han descrito modelos predictivos basados en las características clínicas y tienen una precisión prometedora, no se han realizado ensayos clínicos que los utilicen para guiar el tratamiento con corticoides. La administración precoz de hidrocortisona sistémica en neonatos extremadamente prematuros con riesgo de DBP, sobre todo a los expuestos a corioamnionitis, puede evitar la DBP sin que aparezca un deterioro del desarrollo neurológico. Sin embargo, en la actualidad, los datos sobre seguridad son insuficientes para respaldar su uso rutinario. La administración de **corticoides inhalatorios** en neonatos con PMBN que requieren ventilación mecánica a los 7-14 días de edad no evitó la DBP de forma significativa. Sin embargo, se ha demostrado que su administración precoz y prolongada en neonatos extremadamente prematuros con ventilación mecánica hasta que ya no requerían oxígeno o soporte de presión positiva reduce el riesgo de DBP, pero con una tendencia preocupante hacia una mayor mortalidad. Se está empezando a publicar la experiencia de la administración local de corticoides asociando el surfactante a la **budesonida** y los primeros datos sugieren que la administración **endotraqueal** de corticoides puede reducir la inflamación pulmonar y el riesgo de DBP y de muerte. Sin embargo, se necesita más evidencia antes de implementar su uso generalizado. No se ha demostrado que el uso rutinario de antibióticos, broncodilatadores inhalatorios o diuréticos evite la DBP.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DBP evolutiva y establecida es de soporte y no existen terapias basadas en la evidencia. Los principios básicos del tratamiento deberían consistir en el soporte apropiado de la ventilación y un soporte nutricional intensivo para optimizar el crecimiento lineal y fomentar la reparación y el desarrollo pulmonares normales. A pesar de la ausencia de respaldo de estudios de investigación en la era actual de la DBP, se utilizan muchas intervenciones médicas. La evidencia disponible sugiere que tienen beneficios a corto plazo (mejora de la mecánica pulmonar, reducciones modestas de los parámetros de soporte respiratorio) sin que haya indicios de que influyan en los resultados clínicamente relevantes (supervivencia, necesidad de soporte respiratorio a largo plazo, hospitalización recurrente). En la actualidad, la evidencia disponible no respalda el uso rutinario de ningún agente farmacológico en los neonatos con DBP evolutiva o establecida. Las decisiones terapéuticas deben sopesar los beneficios percibidos frente al posible daño, pues los datos sobre la eficacia y, lo que es más importante, sobre la seguridad siguen siendo insuficientes.

Diuréticos y restricción de líquidos

Los neonatos con DBP suelen tener un exceso de líquido intersticial pulmonar que compromete la función pulmonar y aumenta el trabajo respiratorio. El tratamiento diurético (por lo general, con furosemida o hidroclorotiazida) se ha asociado con mejoras temporales a corto plazo de la distensibilidad pulmonar y con la capacidad de retirar el soporte respiratorio. Se ha demostrado que la **furosemida** (1 mg/kg/dosis por vía i.v. 1-2 veces al día) disminuye el enfisema intersticial pulmonar y la RVP, mejora la función pulmonar y facilita el destete de la ventilación mecánica y del oxígeno. Los efectos adversos del tratamiento con furosemida a largo plazo son frecuentes y consisten en hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis, azoemia, hipocalcemia, hipercalciu-

ria, colelitiasis, urolitiasis, nefrocalcinosis y ototoxicidad. Suele ser necesaria una suplementación de cloruro potásico. Se han usado diuréticos tiazídicos (p. ej., hidroclorotiazida, 5-10 mg/kg/dosis cada 12 h) como alternativa para evitar la hipercalciuria, limitar la nefrocalcinosis y preservar el desarrollo óseo. Aunque la evitación de una administración excesiva de líquido en las primeras semanas de vida se asocia con un riesgo menor de DBP, no existe evidencia de que la restricción de líquido (130-140 ml/kg/día) tenga ningún impacto en la DBP establecida. Tanto si se usan diuréticos como restricción de líquidos es fundamental prestar una atención cuidadosa para mantener unas concentraciones apropiadas de electrólitos y para proporcionar una ingesta calórica adecuada (a menudo >120-130 kcal/kg/día) para no influir negativamente en la nutrición.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalatorios mejoran la mecánica pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias. El **albuterol** es un agonista β_2 específico usado para tratar el broncoespasmo en neonatos con DBP. Puede mejorar la distensibilidad pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias mediante la relajación de las células del músculo liso. Los cambios de la mecánica pulmonar pueden durar hasta 4-6 horas. La hipertensión y la taquicardia son efectos secundarios frecuentes. El **bromuro de ipratropio** es un antagonista muscarínico relacionado con la atropina, pero con efectos broncodilatadores más potentes. En la DBP, el uso de bromuro de ipratropio mejora la mecánica pulmonar. La combinación de albuterol y bromuro de ipratropio puede ser más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por separado. Se han descrito pocos efectos secundarios. Con las técnicas de administración de aerosoles actuales se desconoce la cantidad exacta de fármaco que se administra a las vías respiratorias y los pulmones de los neonatos con DBP, sobre todo si dependen de un respirador.

Corticoides

Además de su uso a una edad temprana (<7 días) para evitar la DBP, los **corticoides sistémicos** también se han empleado para tratar la DBP evolutiva y establecida. En los neonatos con ventilación mecánica, los corticoides sistémicos mejoran la mecánica pulmonar, permiten el destete del soporte respiratorio y del O_2 suplementario y facilitan la extubación. Cuando se administran después de los 7 días de vida, los beneficios a largo plazo consisten en una menor necesidad de O_2 a las 36 semanas de EPM, una mejor supervivencia y una menor necesidad de O_2 domiciliario. Entre los efectos secundarios a corto plazo se incluyen la hiperglucemia, la hipertensión y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Entre los efectos adversos a largo plazo hay que citar la osteopenia, la retinopatía de la prematuridad (RP) grave, las anomalías de la exploración neurológica, el escaso crecimiento cerebral, el deterioro del desarrollo neurológico y la PC. Aunque los metaanálisis sugieren que los efectos perjudiciales a largo plazo sobre el desarrollo neurológico podrían atenuarse por su uso posnatal más tardío, la utilización de corticoides sin enmascaramiento en los grupos control hace que el análisis de la seguridad no sea fiable. Una estrategia que utiliza una dosis acumulada baja (0,89 mg/kg administrada en una pauta descendente de 10 días) en neonatos prematuros que mantienen una dependencia del ventilador después de los 7 días de vida (por lo que tienen un riesgo elevado de desarrollar DBP) facilita el destete del ventilador y del soporte de oxígeno y favorece la extubación satisfactoria sin un impacto sobre los resultados a largo plazo, incluida la incidencia de DBP o el deterioro del desarrollo neurológico. Sin embargo, no se dispone de ensayos controlados aleatorizados (ECA) con una potencia adecuada para evaluar la seguridad. Aún existe controversia sobre el uso apropiado de los corticoides sistémicos para evitar y/o tratar la DBP. Hasta que no se disponga de evidencia adicional, su uso se limita a los neonatos con insuficiencia respiratoria grave (dependiente del ventilador después de 7-14 días de vida con unas necesidades de soporte respiratorio y de oxígeno significativas) que presentan un riesgo elevado de muerte inminente.

Para tratar de evitar los efectos perjudiciales de los corticoides sistémicos se han descrito los **corticoides inhalatorios** (budesonida, fluticasona y beclometasona) como tratamiento antiinflamatorio alternativo en la DBP evolutiva o establecida. Varios ECA a pequeña escala y publicaciones de casos aislados con DBP moderada-grave establecida no han demostrado un beneficio significativo sobre la mecánica pulmonar ni una reducción de la necesidad de soporte respiratorio ni de oxígeno.

Vasodilatadores pulmonares

Muchos niños con DBP moderada y grave evolutiva o establecida presentan una resistencia vascular pulmonar causada por el desarrollo inadecuado de la microvasculatura pulmonar y una reactividad vascular anómala. En neonatos con DBP e hipertensión pulmonar, la exposición aguda a niveles incluso moderados de hipoxemia puede causar un aumento abrupto de la presión de la arteria pulmonar (PAP). Mantener a los neonatos que presentan una DBP establecida e hipertensión pulmonar con objetivos de So_2 mayores (92-96%) puede ser eficaz para disminuir la PAP. En los neonatos en quienes el aporte adecuado de O_2 suplementario y el soporte respiratorio son ineficaces, el uso de **NO inhalatorio** en dosis bajas puede mejorar la oxigenación en algunos casos. A pesar de su uso frecuente, no hay evidencia que respalde el uso del NOi para mejorar la función pulmonar, la función cardiaca ni la oxigenación en la DBP evolutiva. Se han descrito varios casos de uso del **sildenafilo**, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, para tratar la hipertensión pulmonar en la DBP moderada o grave establecida. A pesar de su uso generalizado, ningún ECA está evaluando la seguridad y la eficacia del sildenafilo en neonatos prematuros con DBP. Sin embargo, muchos expertos recomendarían un tratamiento de prueba con sildenafilo en dosis bajas (1 mg/kg/dosis cada 8 h) en lactantes con signos de hipertensión pulmonar e inestabilidad respiratoria persistente a pesar de un soporte respiratorio y de oxígeno apropiados.

Soporte respiratorio crónico

No se dispone de evidencia para guiar el tratamiento respiratorio en la DBP evolutiva y establecida. La experiencia sugiere que mantener la CRF con un soporte de presión positiva apropiado (con soporte no invasivo siempre que sea posible) favorece un crecimiento y desarrollo pulmonares óptimos. La aplicación de CPAPn hasta que el estado respiratorio mejore y que la dependencia de oxígeno se resuelva, con una transición posterior directamente a aire ambiente, puede ser beneficiosa, pero no se basa en la evidencia. El mantenimiento del tratamiento con cafeína puede facilitar la respiración espontánea y la retirada del soporte. La DBP grave establecida con una enfermedad pulmonar quística y heterogénea requiere una ventilación mecánica prolongada. Se necesita un tiempo inspiratorio prolongado para ventilar de forma adecuada las unidades pulmonares patológicas, así como un tiempo espiratorio apropiado para permitir la espiración. Suele requerirse el uso de una estrategia de frecuencia baja (<20-30 respiraciones/min) y tiempo inspiratorio prolongado (≥0,6 s). Para lograr una ventilación minuto apropiada, se requieren volúmenes corrientes mayores (10-12 ml/kg). Puede que se requiera una PEEP mayor (a menudo >6-8 cmH_2O) para lograr una expansión adecuada y minimizar el atrapamiento gaseoso causado por el colapso dinámico de la vía aérea. Se debe intentar reducir de forma gradual los ajustes del respirador a medida que el neonato crece y la enfermedad pulmonar mejora, pero la incidencia de mortalidad o de necesidad de una traqueostomía para la ventilación crónica puede ser de hasta el 20%. A los 2-3 años de edad, en la mayoría de los lactantes en quienes se realiza una traqueostomía por una DBP grave se retira con éxito la ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

En comparación con los neonatos extremadamente prematuros sin DBP, los neonatos con DBP tienen tasas mayores de deterioro del desarrollo neurológico, de alteración de la difusión pulmonar, de sibilancias y obstrucción de la vía aérea, de rehospitalización y de mortalidad. El riesgo de estas complicaciones aumenta con la gravedad de la DBP. La ventilación mecánica prolongada, la HIV, la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale y la dependencia de oxígeno después de 1 año de vida son signos pronósticos desfavorables. La mortalidad en neonatos con DBP es del 10-25% y es máxima en los neonatos en quienes persiste la dependencia del ventilador durante más de 6 meses. La insuficiencia cardiorrespiratoria asociada con cor pulmonale e infección adquirida (virus respiratorio sincitial [VRS]) son causas frecuentes de mortalidad. Los neonatos presentan un riesgo de infecciones graves por VRS y deben recibir tratamiento profiláctico (v. cap. 287).

La función pulmonar mejora despacio en la mayoría de los supervivientes debido a la reparación pulmonar continua y al periodo natural de crecimiento y alveolarización pulmonares. La *rehospitalización* por un deterioro de la función pulmonar es más frecuente durante los primeros 3 años de vida y es mucho más habitual en los neonatos que requieren soporte respiratorio al alta. Existe una incidencia elevada de asma diagnosticada por un médico, uso de broncodilatadores y sibilancias. A pesar de una disminución gradual de la frecuencia de los síntomas, se puede observar la persistencia de los síntomas respiratorios y anomalías de las pruebas de función respiratoria en los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes. Aunque no siempre hay manifestaciones clínicas, las pruebas de función respiratoria muestran siempre una disminución de la capacidad de ejercicio, una menor capacidad de difusión pulmonar y una obstrucción persistente del flujo espiratorio. La TC torácica de alta resolución o la RM en niños y adultos con antecedentes de DBP muestra anomalías pulmonares que se correlacionan directamente con el grado de anomalías de la función pulmonar. La salud pulmonar definitiva a largo plazo de los supervivientes de DBP se desconoce. Dado que la evolución de la función del pulmón en desarrollo sigue siendo anormal en

los supervivientes de DBP, han surgido preocupaciones sobre la posibilidad de que se desarrolle enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular pulmonar causantes de una disfunción pulmonar precoz y debilitante.

Otras complicaciones de la DBP son un retraso del crecimiento, un deterioro del desarrollo neurológico y el estrés parental, así como las secuelas del tratamiento, como la nefrolitiasis, la osteopenia y el desequilibrio electrolítico. Los problemas de la vía aérea, como la parálisis de las cuerdas vocales, la estenosis subglótica y la traqueomalacia son frecuentes y pueden agravar o causar una hipertensión pulmonar. La estenosis subglótica puede requerir una traqueostomía o un procedimiento de división cricoidea anterior para aliviar la obstrucción de la vía aérea superior. Las complicaciones cardiacas de la DBP son la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale, la hipertensión sistémica, la hipertrofia ventricular izquierda y el desarrollo de vasos colaterales aortopulmonares que, si son grandes, pueden causar insuficiencia cardiaca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.5 Conducto arterioso permeable

Shawn K. Ahlfeld

INCIDENCIA Y FISIOPATOLOGÍA

Algunos neonatos con SDR pueden presentar un cortocircuito clínicamente significativo a través de un ductus arterioso permeable **(DAP)**. Aunque el cierre ductal se produce a las 72 h después del parto en casi todos los neonatos a término, a esa misma edad, en el 65% de los neonatos prematuros nacidos antes de las 30 semanas de EG, el conducto se mantiene permeable. Los factores de riesgo de cierre tardío del DAP son la hipoxia, la acidosis o el aumento de la presión pulmonar secundario a vasoconstricción, la hipotensión sistémica, la inmadurez y la liberación local de prostaglandinas (que dilatan el conducto). Al principio, el cortocircuito a través del DAP puede ser bidireccional o de derecha a izquierda. Cuando el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) desaparece, la resistencia vascular pulmonar (RVP) disminuye y puede haber un cortocircuito de izquierda a derecha que produzca sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo (VI) y edema pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del DAP pueden consistir en: 1) un precordio hiperdinámico, pulsos periféricos saltones, aumento de la presión diferencial (del pulso) y un soplo continuo o sistólico de tipo maquinaria, 2) signos radiológicos de cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar, 3) hepatomegalia, 4) aumento de la dependencia del oxígeno, 5) retención de dióxido de carbono y 6) insuficiencia renal. Los neonatos con un DAP hemodinámicamente significativo suelen requerir un aumento del soporte respiratorio y de oxígeno. La visualización ecocardiográfica del DAP mediante Doppler con la demostración del cortocircuito de izquierda a derecha o bidireccional confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del DAP es controvertido y la evidencia para guiarlo es limitada. El cierre profiláctico antes de signos del DAP, el cierre del DAP asintomático pero detectado en la clínica y el cierre del DAP sintomático son tres estrategias terapéuticas. Las medidas para estimular el cierre del ductus consisten en restricción de líquidos, administración de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX; indometacina o ibuprofeno) y el cierre quirúrgico. Deben sopesarse los beneficios a corto plazo de cualquier tratamiento frente a efectos secundarios como la disfunción renal transitoria y los desequilibrios de líquidos asociados con la indometacina.

El DAP se habrá cerrado espontáneamente en el momento del alta en la mayoría de los neonatos extremadamente prematuros (>90%). El cierre espontáneo del ductus puede facilitarse con medidas de soporte generales, como evitar en los primeros días (<7 días de vida) una administración excesiva de líquidos y el uso juicioso de diuréticos para tratar el edema pulmonar. Sin embargo, en la primera semana de vida, el DAP persiste en el 30% de los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g y en el 70% si es menor de 1.000 g. Aunque muchos neonatos prematuros con DAP se mantienen clínicamente estables mientras se espera un cierre espontáneo, alrededor del 60% de los neonatos menores de 1.000 g desarrollarán una inestabilidad clínica significativa (hipotensión, insuficiencia renal, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria secundaria a edema pulmonar). El cierre farmacológico y quirúrgico del ductus puede estar indicado en los neonatos prematuros con un DAP de moderado a grande hemodinámicamente significativo cuando exista un retraso de la mejoría clínica o un deterioro.

Cierre farmacológico

Se ha descrito el cierre farmacológico del DAP mediante inhibidores de la COX, que inhiben la producción de prostaglandinas. La eficacia y los perfiles de seguridad descritos para el ibuprofeno y la indometacina son similares. La eficacia del tratamiento farmacológico es inversamente proporcional a la edad gestacional y posnatal, y el cierre es más probable cuando la medicación se administra antes de los 14-21 días de vida. Sin embargo, se ha descrito el cierre satisfactorio hasta las 8 semanas de vida. Tanto si se usa la indometacina como el ibuprofeno, el 20-40% de los neonatos no responden al tratamiento y, de ellos, el 10-20% requiere al final una ligadura quirúrgica. Las tasas de recidiva después del cierre farmacológico satisfactorio suelen ser bajas (<15%). Ningún tratamiento influye significativamente en la tasa de ECN, de DBP ni de mortalidad. Las **contraindicaciones generales** tanto para la indometacina como para el ibuprofeno son la trombocitopenia (<50.000 plaquetas/mm^3), la hemorragia activa (incluida la HIV grave), la ECN o la perforación intestinal aislada, la elevación de la creatinina plasmática (>1,8 mg/dl) o la oliguria (diuresis <1,8 ml/kg/h). Hay que destacar que el uso concomitante de hidrocortisona e indometacina en neonatos extremadamente prematuros debe evitarse porque la combinación se asocia con un aumento drástico de perforación intestinal espontánea. A pesar de que la indometacina reduce el flujo sanguíneo mesentérico, cada vez hay más evidencia que sugiere que la alimentación enteral trófica con volúmenes bajos durante la administración es segura.

La **indometacina** profiláctica administrada durante las primeras 72 h de vida en los neonatos prematuros con un peso al nacer menor de 1.000 g reduce la incidencia de HIV grave (grado III/IV), de hemorragia pulmonar, de DAP sintomático y la necesidad de ligadura quirúrgica del DAP. Aunque a menudo se ha implicado en la perforación intestinal espontánea y la ECN, los ECA no han demostrado que la indometacina aumente el riesgo de forma significativa. Los efectos secundarios a corto plazo incluyen las reducciones del flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y renal. Es frecuente observar una oliguria refractaria al tratamiento con diuréticos. Las pautas posológicas para la indometacina son muy variables, pero suele administrarse mediante una infusión i.v. lenta (0,1-0,2 mg/kg/dosis durante 30 min) cada 12-24 h, con un total de 3 dosis. Se puede intentar un nuevo ciclo si el conducto no se cierra o se repermeabiliza, pero los ciclos adicionales (>2) no parecen ser eficaces. No se recomiendan los ciclos más prolongados (5-7 días) debido al mayor riesgo de ECN en un ensayo.

El **ibuprofeno** es tan eficaz como la indometacina para cerrar un DAP, pero se asocia con tasas menores de oliguria y con una reducción pequeña pero significativa de la duración de la ventilación mecánica. Aunque las dosis más altas pueden mejorar las tasas de cierre en la mayoría de los neonatos inmaduros, la pauta posológica i.v. o enteral típica del ibuprofeno es una dosis de 10 mg/kg, seguida de dos dosis de 5 mg/kg cada 24 h. Al igual que sucede con la indometacina, se puede plantear un nuevo ciclo, pero los ciclos adicionales de ibuprofeno no son eficaces y no se recomiendan. La indometacina no aumenta el riesgo de ECN, pero, en comparación, el ibuprofeno reduce el riesgo relativo de ECN. A diferencia de la indometacina no se ha demostrado que el ibuprofeno reduzca el riesgo de HIV grave. En comparación con la vía i.v., el ibuprofeno enteral puede ser más eficaz. Se desconoce si el ibuprofeno usado en combinación con hidrocortisona aumenta el riesgo de perforación intestinal espontánea.

Los estudios preliminares sugieren que el **paracetamol** puede ser eficaz para cerrar un DAP, con menos efectos secundarios que los fármacos existentes.

Ligadura quirúrgica

Los neonatos en los que el DAP sintomático no se cierra con intervenciones farmacológicas o que tienen contraindicaciones para los inhibidores de la COX son candidatos para el cierre quirúrgico. Aunque los beneficios a largo plazo no están claros, la ligadura quirúrgica en neonatos nacidos con menos de 28 semanas de EG y con menos de 1.250 g se asocia con una mayor supervivencia. La mortalidad quirúrgica es muy baja incluso en los neonatos con PEBN. Sin embargo, hasta el 50% de los neonatos con PBN presentan un **síndrome cardiaco posligadura**, consistente en una disminución significativa de la presión arterial 6-12 h después de la ligadura del conducto. La hipotensión se ha atribuido a un aumento de la resistencia vascular sistémica junto con una disminución del retorno venoso pulmonar, lo que provoca una reducción de la precarga y de la función del VI. La reanimación con líquidos, el soporte inotrópico (con dobutamina o milrinona) y la hidrocortisona suelen ser eficaces. Otras complicaciones de la cirugía son la hemorragia, el neumotórax, el quilotórax, el síndrome de Horner y la lesión del nervio laríngeo recurrente causante de disfunción de las cuerdas vocales. La ligadura

inadvertida de la arteria pulmonar izquierda o de la porción transversa del cayado aórtico se ha descrito en raras ocasiones. Se han comunicado unas tasas mayores de deterioro del desarrollo neurológico después de la ligadura quirúrgica, aunque la relación causal sigue sin estar clara.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.6 Taquipnea transitoria del recién nacido

Shawn K. Ahlfeld

La taquipnea transitoria del recién nacido **(TTRN)** es un síndrome clínico de taquipnea autolimitada asociada a un retraso de la eliminación del líquido pulmonar fetal. Aunque es probable que la incidencia real sea mayor que la descrita, se estima en 3-6 por 1.000 recién nacidos a término, por lo que la TTRN es la etiología más frecuente de taquipnea neonatal. La gestación gemelar, el asma materna, la prematuridad tardía, el parto precipitado, la diabetes gestacional y la cesárea sin trabajo de parto son factores de riesgo que se asocian con frecuencia. La eliminación del líquido pulmonar fetal se produce por un aumento de la expresión de los canales de sodio epiteliales (ENaC) y de la sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+,K^+-ATPasa) que dirige la reabsorción activa de sodio (y, por tanto, de líquido). Se cree que la TTRN se debe a la ineficacia de la expresión o de la actividad de ENaC y de la Na^+,K^+-ATPasa, lo que frena la absorción del líquido pulmonar fetal. Esto disminuye la distensibilidad pulmonar y dificulta el intercambio gaseoso.

La TTRN se caracteriza por el inicio precoz de taquipnea (>60 respiraciones/min), a veces con tiraje o quejido espiratorio y en ocasiones con cianosis que mejora con una suplementación mínima de O_2 (<40%). El tórax suele auscultarse limpio, sin crepitantes ni sibilancias, y la radiografía de tórax muestra una trama vascular pulmonar perihiliar prominente, líquido en las fisuras intralobares y raramente pequeños derrames pleurales. La hipercapnia y la acidosis son infrecuentes. La insuficiencia respiratoria que requiere soporte de presión positiva (con CPAPn o con ventilación mecánica) también es infrecuente, pero cuando sucede se resuelve con rapidez (<12-24 h). La mayoría de los lactantes se recuperan con medidas de soporte únicamente, y la taquipnea y las necesidades de O_2 se resuelven lentamente en las primeras 24-72 h. Puede resultar difícil diferenciar la TTRN del SDR y de otros trastornos respiratorios (p. ej., neumonía), y con frecuencia la taquipnea transitoria es un diagnóstico de exclusión. Las características distintivas de la TTRN son la recuperación rápida del recién nacido y la ausencia de hallazgos radiológicos de SDR (volúmenes pulmonares bajos, patrón reticulogranular, broncogramas aéreos) y de otros trastornos pulmonares.

El **tratamiento** de la TTRN es de soporte. No existe evidencia que respalde el uso de furosemida oral ni de adrenalina racémica nebulizada en este trastorno. Los β_2-agonistas inhalatorios, como el albuterol (salbutamol), aumentan la expresión y la activación del ENaC y de la Na^+,K^+-ATPasa, además de facilitar la eliminación de líquido. La evidencia reciente sugiere que, cuando el albuterol se administra precozmente en la evolución de la TTRN, puede mejorar la oxigenación, acortar la duración del tratamiento con O_2 suplementario y acelerar la recuperación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.7 Aspiración de material extraño (síndrome de aspiración fetal, neumonía aspirativa)

Shawn K. Ahlfeld

Durante el sufrimiento fetal se suelen iniciar movimientos respiratorios enérgicos dentro del útero porque el aporte de oxígeno a través de la placenta se ve dificultado. En estas circunstancias, el feto puede aspirar líquido amniótico que contiene vérnix caseoso, células epiteliales, meconio, sangre o material del canal del parto, con lo que se pueden bloquear las vías respiratorias más pequeñas y dificultar el intercambio alveolar de O_2 y CO_2. Las bacterias patógenas pueden acompañar al material aspirado y causar

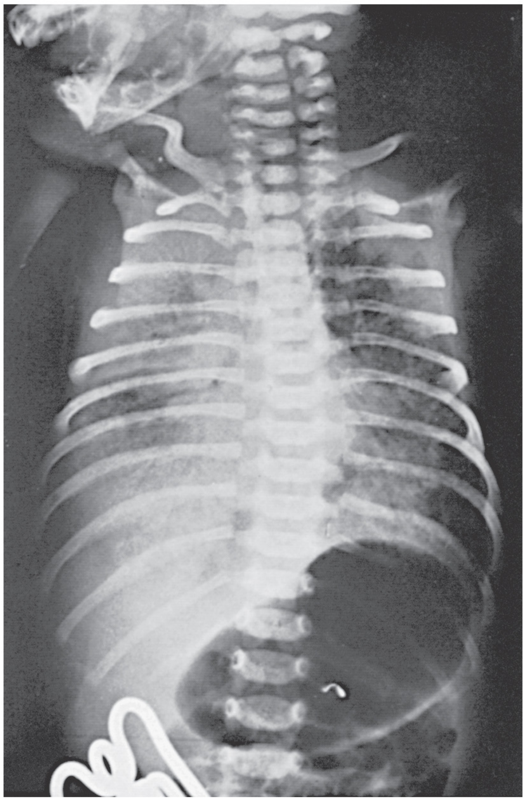

Fig. 122.7 Síndrome de aspiración fetal (neumonía por aspiración). Obsérvese el patrón granular grueso con una aireación irregular típica del sufrimiento fetal por aspiración de material contenido en el líquido amniótico, como vérnix caseosa, células epiteliales y meconio. *(De Goodwin SR, Grave SA, Haberkern CM: Aspiration in intubated premature infants,* Pediatrics *75:85-88, 1985.)*

una neumonía, pero incluso en los casos no infectados se observa dificultad respiratoria con signos radiográficos de aspiración (fig. 122.7).

En los recién nacidos, la aspiración pulmonar posnatal también puede deberse a prematuridad, fístulas traqueoesofágicas, obstrucciones esofágicas y duodenales, reflujo gastroesofágico, una técnica de alimentación inadecuada y a la administración de sedantes. Para evitar la aspiración del contenido gástrico debe aspirarse el estómago mediante una sonda blanda justo antes de la intervención o de otros procedimientos que necesiten anestesia o sedación consciente. El tratamiento de la **neumonía por aspiración** es sintomático y consiste en soporte respiratorio y antibióticos sistémicos. Suele producirse una mejoría gradual a lo largo de 3-4 días.

122.8 Aspiración meconial

Shawn K. Ahlfeld

En el 10-15% de los nacimientos puede encontrarse un líquido amniótico teñido de meconio y suele observarse en recién nacidos a término o postérmino. En un 5% de estos niños se desarrolla un **síndrome de aspiración meconial (SAM)** y, de ellos, el 30% requiere ventilación mecánica y un 3-5% fallece. Generalmente, aunque no siempre, el sufrimiento fetal e hipoxia provocan el paso de meconio al líquido amniótico. Estos niños nacen teñidos por meconio y pueden estar deprimidos y necesitar reanimación al nacer. En la figura 122.8 se muestra la fisiopatología de este cuadro. Los niños con SAM tienen más riesgo de desarrollar **hipertensión pulmonar persistente** (v. cap. 122.9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meconio espeso y con partículas pasa hacia los pulmones, sobre todo durante la primera respiración, aunque también dentro del útero. Se obstruyen las vías respiratorias más pequeñas, lo que puede provocar dificultad respiratoria en las primeras horas de vida, con taquipnea, tiraje, quejido y cianosis en los niños con afectación grave. La obstrucción parcial de

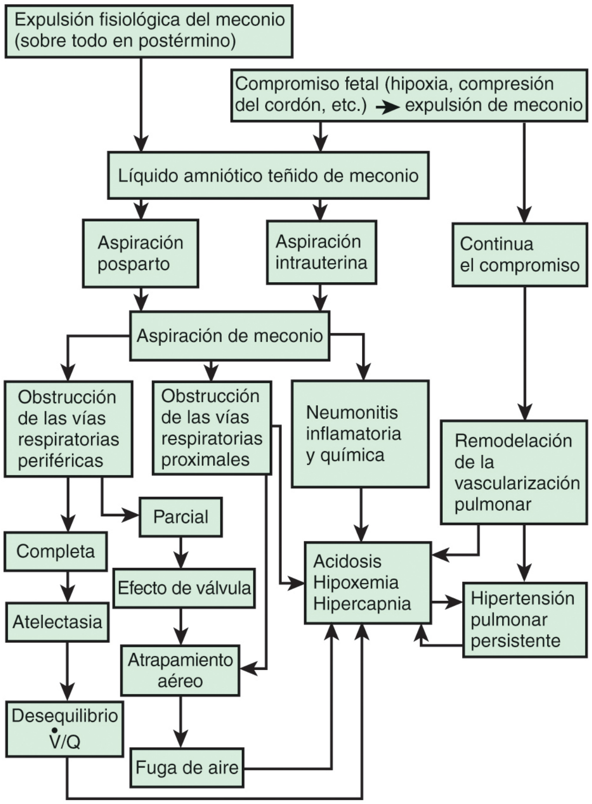

Fig. 122.8 Fisiopatología de la expulsión de meconio y del síndrome de aspiración meconial. V/Q, relación ventilación-perfusión. *(De Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: unresolved issues,* Pediatr Clin North Am *40:955-981, 1993.)*

algunas vías respiratorias puede provocar neumotórax, neumomediastino o ambos. La hiperdistensión del tórax puede ser muy evidente. El cuadro suele mejorar a las 72 horas, pero cuando su evolución requiere ventilación asistida puede ser grave y el riesgo de mortalidad es alto. La taquipnea puede persistir durante muchos días o incluso varias semanas. La radiografía de tórax típica muestra infiltrados parcheados, gruesas bandas en ambos campos pulmonares, aumento del diámetro anteroposterior y aplanamiento del diafragma. Una radiografía de tórax normal en un niño con hipoxia grave y sin cardiopatía congénita debe sugerir el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

PREVENCIÓN

El riesgo de aspiración de meconio disminuye si se identifica rápidamente la pérdida de bienestar fetal y se acelera el parto en presencia de una desaceleración tardía de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) o cuando hay escasa variabilidad de la FCF entre un latido y otro. A pesar del entusiasmo inicial por la amnioinfusión, esta no disminuye el riesgo de SAM, el número de cesáreas u otros indicadores de morbilidad materna o neonatal. La aspiración nasofaríngea de un lactante teñido de meconio justo después de la salida de la cabeza no reduce el riesgo de MAS. La intubación y aspiración sistemáticas de los neonatos deprimidos (con hipotonía, bradicardia o disminución del esfuerzo respiratorio) nacidos con un líquido teñido de meconio no es eficaz para reducir el SAM ni otros resultados adversos importantes y no se recomienda para la reanimación neonatal.

TRATAMIENTO

El SAM se trata con medidas generales y con el tratamiento habitual de la dificultad respiratoria. Debe sopesarse el beneficio de la presión media de las vías respiratorias sobre la oxigenación con el riesgo de neumotórax. La administración de surfactante exógeno y/o NOi a los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio e insuficiencia respiratoria hipóxica o hipertensión pulmonar que requieren ventilación mecánica disminuye la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), necesaria en los lactantes con una afectación más grave y que no responden al tratamiento. En los neonatos con SAM que no muestran otros signos de sepsis, el tratamiento antibiótico rutinario no está indicado. La aspiración meconial grave se puede complicar con hipertensión pulmonar persistente. Los pacientes con SAM refractario a la ventilación mecánica convencional pueden beneficiarse de la VAFO y la ECMO (v. cap. 122.9).

PRONÓSTICO

La mortalidad de los recién nacidos teñidos de meconio es bastante mayor que la de los lactantes no teñidos. La disminución de la mortalidad neonatal secundaria al SAM durante las últimas décadas se relaciona con las mejoras en los cuidados obstétricos y neonatales. Los problemas pulmonares residuales son infrecuentes, pero consisten en tos sintomática, sibilancias e hiperinsuflación persistente durante 5-10 años. El pronóstico final depende de la magnitud de la lesión del SNC secundaria a la asfixia y a la presencia de otros problemas asociados, como la hipertensión pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.9 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (persistencia de la circulación fetal)

Shawn K. Ahlfeld

La hipertensión pulmonar persistente neonatal **(HPPN)** se observa con más frecuencia en recién nacidos a término y postérmino. Son factores predisponentes la asfixia de parto, el SAM, la sepsis precoz, el SDR, la hipoglucemia, la policitemia, el consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos con estenosis intrauterina del conducto arterioso, la administración a la madre durante el último trimestre de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática, pérdida de líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales. Con frecuencia, la HPPN es idiopática. Algunos pacientes con HPPN tienen concentraciones plasmáticas bajas de arginina y del metabolito del NO, y polimorfismos del gen de la carbamilfosfato sintetasa, hallazgos que sugieren un posible defecto sutil en la producción de NO. Su incidencia es de 1:500 a 1:1.500 nacidos vivos, con una amplia variación entre los distintos centros. Con independencia de la etiología de la HPPN, existe una hipoxemia profunda por un cortocircuito derecha-izquierda y una $Paco_2$ normal o elevada (fig. 122.9).

FISIOPATOLOGÍA

La persistencia del patrón circulatorio fetal, con cortocircuito de derecha a izquierda a través del DAP y del agujero oval después del nacimiento, se debe a que la resistencia vascular pulmonar (RVP) es demasiado alta. La RVP en el feto se encuentra normalmente aumentada en relación con la presión sistémica fetal o pulmonar posnatal. Este estado fetal favorece normalmente el paso de sangre venosa umbilical oxigenada a la aurícula izquierda (y al encéfalo) a través del agujero oval, con lo que se evita el paso por los pulmones al derivarla a través del conducto arterioso que lleva la sangre a la aorta descendente. Después de nacer, la RVP suele disminuir con rapidez por la vasodilatación que produce el llenado aéreo de los pulmones, la elevación de la Pao_2 posnatal, la disminución de la $Paco_2$, el aumento del pH y la liberación de sustancias vasoactivas. La RVP neonatal elevada puede deberse a: 1) una **mala adaptación** por lesión aguda (ausencia de vasodilatación normal en respuesta al aumento de oxígeno y otros cambios que aparecen después del nacimiento), 2) un aumento del grosor del músculo de la capa media de las arterias pulmonares y la extensión de las capas del músculo liso hacia arteriolas pulmonares periféricas, por lo general no musculares, en respuesta a la hipoxia fetal crónica, 3) una **hipoplasia pulmonar** (hernia diafragmática, síndrome de Potter), o 4) una **obstrucción** debida a policitemia, a un retorno venoso anómalo pulmonar total (RVPAT) o a trastornos congénitos difusos del desarrollo acinar pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HPPN suele manifestarse en el paritorio o en las primeras 12 h de vida. La HPPN idiopática o la asociada a policitemia, hipoglucemia, hipotermia o asfixia puede producir cianosis intensa y dificultad respiratoria. Sin embargo, en algunos casos, los signos iniciales de dificultad respiratoria pueden ser mínimos. Los niños con HPPN secundaria a aspiración de meconio, neumonía por estreptococos del grupo B, hernia diafragmática o hipoplasia

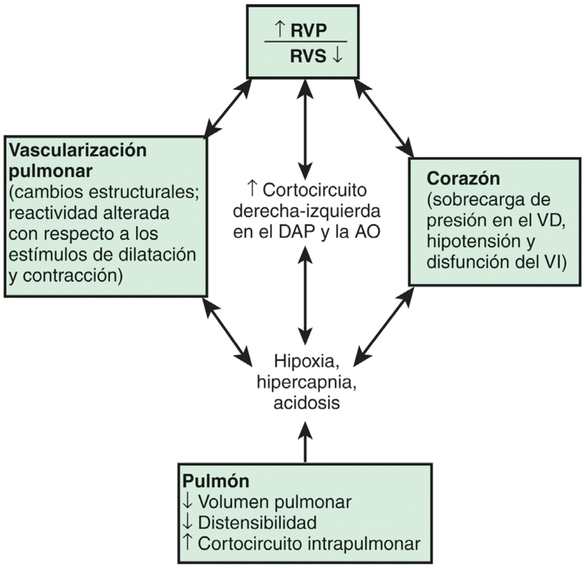

Fig. 122.9 Interacciones cardiopulmonares en la hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). AO, agujero oval; DAP, ductus arterioso persistente; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(De Kinsella JP, Abman SH: Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn,* J Pediatr *126:853.864, 1995.)*

pulmonar suelen manifestar cianosis, quejido, aleteo, tiraje, taquicardia y shock. Puede haber una afectación multiorgánica (v. tabla 119.2). La isquemia miocárdica, la alteración funcional de los músculos papilares con insuficiencia mitral o tricuspídea y la alteración biventricular originan shock cardiogénico con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, de la perfusión tisular y del aporte de O_2.

La hipoxia suele ser lábil y desproporcionada con respecto a los hallazgos de las radiografías de tórax. En la HPPN asociada a asfixia e idiopática, la radiografía de tórax suele ser normal, mientras que en la HPPN asociada a **neumonía** y a **hernia diafragmática** se observa una opacificación parenquimatosa y la presencia de asas intestinales/hígado en el tórax, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

Con independencia de los antecedentes prenatales debe sospecharse una HPPN en todos los recién nacidos a término con cianosis. La hipoxemia siempre está presente y es refractaria de forma intermitente al oxígeno al 100% administrado mediante una carpa. Puede haber una mejoría transitoria en respuesta a la hiperventilación hiperóxica administrada mediante ventilación con presión positiva. Un gradiente de Pao_2 o Sao_2 entre la sangre preductal (arteria radial derecha) y la posductal (arteria umbilical) sugiere la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso. La derivación intracardiaca a través del agujero oval permeable no causa dicho gradiente de Pao_2 o Sao_2.

La ecocardiografía en tiempo real combinada con los estudios del flujo con Doppler son de suma utilidad para evaluar una HPPN. En los casos de HPPN grave se aprecia un aplanamiento sistólico del tabique interventricular a medida que la presión de la aurícula derecha se acerca a la presión sistólica del ventrículo izquierdo, lo cual puede usarse para calcular el grado de hipertensión pulmonar. La velocidad máxima del chorro de regurgitación de la válvula tricuspídea, cuando está presente, proporciona una estimación cuantitativa de la presión sistólica del ventrículo derecho. Asimismo, la dirección y la velocidad de un cortocircuito a través del DAP proporciona una comparación cuantitativa entre las presiones aórtica y de la arteria pulmonar. En los casos avanzados puede apreciarse un cortocircuito bidireccional o de derecha a izquierda a través de un CAP o de un agujero oval permeable.

El diagnóstico diferencial de la HPPN abarca las cardiopatías congénitas cianóticas (sobre todo el RVPAT con obstrucción), la estenosis venosa pulmonar idiopática, los síndromes congénitos de deficiencia de surfactante, la trombosis de la arteria pulmonar y los trastornos congénitos difusos del desarrollo acinar pulmonar (displasia acinar, displasia alveolar congénita y displasia alveolar capilar con alineamiento anómalo de las venas pulmonares).

La **displasia alveolocapilar** (DAC) es un trastorno autosómico recesivo del desarrollo pulmonar distal con una mortalidad elevada. Se caracteriza por un desarrollo lobular inmaduro y una reducción de la densidad capilar. Los neonatos con DAC presentan una HPPN idiopática, con una enfermedad pulmonar parenquimatosa escasa o nula y una hipoxemia profunda. Más del 60% de los neonatos con DAC presentan hipoxemia e insuficiencia respiratoria en las primeras 48 h tras el parto, mientras que algunos tienen una forma más leve de la enfermedad que se manifiesta después de los 6 meses de edad. El diagnóstico se realiza en la autopsia en el 90% de los casos, donde se observa un engrosamiento de los tabiques alveolares, un aumento de la muscularización de las arteriolas pulmonares, una reducción del número de los capilares con aposición anormal de los capilares restantes respecto a la interfase aérea y una alineación anómala de las venas intrapulmonares. Hasta en el 80% de los casos existen malformaciones extrapulmonares de los sistemas genitourinario, gastrointestinal o cardiovascular. Se han identificado mutaciones del factor de transcripción *FOXFI* hasta en el 40% de los casos, pero el diagnóstico se sigue basando en las características clínicas e histopatológicas. La DAC siempre es mortal y debería sospecharse en los neonatos con HPPN idiopática que no respondan al tratamiento médico máximo, o cuando los síntomas reaparezcan tras la retirada satisfactoria de la ECMO. En una publicación británica sobre ECMO, al final se diagnosticó una DAC hasta en el 14% de los neonatos que no respondieron a la ECMO. Con independencia del momento de la presentación, la DAC siempre es mortal y el trasplante pulmonar sigue siendo el único tratamiento experimental.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HPPN pretende corregir cualquier enfermedad predisponente (hipoglucemia, policitemia) y mejorar la oxigenación deficiente de los tejidos. En ocasiones, la respuesta al tratamiento es imprevisible, transitoria y complicada por los efectos adversos de los fármacos o de la ventilación mecánica. El tratamiento inicial consiste en la administración de O_2 y la corrección de la acidosis, la hipotensión y la hipercapnia. La hipoxia persistente requiere intubación y ventilación mecánica.

Los neonatos con HPPN suelen tratarse sin hiperventilación ni alcalinización. Con la ventilación suave con hipercapnia permisiva o normocapnia y evitando la hipoxemia se obtienen excelentes resultados y una baja incidencia de neumopatía crónica y necesidad de ECMO.

Debido a su labilidad y a su capacidad para luchar contra el respirador, los recién nacidos con HPPN suelen necesitar **sedación**. La utilización de relajantes musculares es controvertida y se reservan para aquellos que no pueden ser tratados solo con sedantes. Pueden favorecer la aparición de atelectasias en zonas pulmonares declives y desequilibrios entre la ventilación y la perfusión, además de asociarse con un riesgo mayor de mortalidad.

Suele ser necesario el soporte de la presión arterial y de la perfusión con **inotrópicos**. Mientras que la dopamina suele usarse como fármaco de primera línea, otros fármacos como la dobutamina, la adrenalina y la milrinona son útiles cuando la contractibilidad miocárdica es deficiente. Algunos de los recién nacidos con una HPPN más grave desarrollan hipotensión que no responde al tratamiento con vasopresores. Esto se debe a la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas secundaria a la enfermedad devastadora y a una insuficiencia suprarrenal relativa. La hidrocortisona activa rápidamente la expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y sirve como sustituto hormonal en los casos de insuficiencia suprarrenal.

El **NO inhalado** es un marcador derivado de las células endoteliales que relaja la musculatura lisa vascular y puede ser administrado al pulmón mediante un dispositivo de inhalación. *El uso de NOi reduce la necesidad de soporte mediante ECMO en alrededor de un 40%.* La dosis inicial óptima es de 20 ppm. No se ha comprobado que las dosis mayores sean más eficaces y además se asocian con efectos secundarios como metahemoglobinemia y aumento de los valores de dióxido de nitrógeno, que es un irritante pulmonar. La mayoría de los recién nacidos solo requiere NOi durante menos de 5 días. Aunque el NO se ha utilizado en niños y adultos con hipertensión pulmonar primaria como terapia a largo plazo, la dependencia prolongada en recién nacidos es infrecuente y sugiere la presencia de hipoplasia pulmonar, cardiopatía congénita o DAC. Se desconoce la duración máxima segura de la terapia con NOi. La dosis puede reducirse hasta 5 ppm después de 6-24 horas de tratamiento y después disminuirse lentamente e interrumpirse cuando la Fio_2 sea menor de 0,6 y la dosis de NOi de 1 ppm. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento, ya que puede producir hipertensión pulmonar de rebote. El NOi solo debe usarse en centros que dispongan de soporte con ECMO o de un vehículo

con NOi para el traslado a un centro con ECMO en caso de necesidad. Algunos recién nacidos con HPPN no responden adecuadamente al NOi. Los neonatos con HPPN mejoran su oxigenación y su evolución con la inhalación o la administración i.v. continua de prostaciclina (prostaglandina I_2). Se está estudiando la seguridad y la eficacia del sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5) intravenoso en recién nacidos con HPPN y los primeros resultados parecen prometedores.

Un 5-10% de los pacientes con HPPN responde mal al O_2 al 100%, a la ventilación mecánica y a los fármacos. Muchos de estos neonatos se benefician de la ECMO. En estos pacientes, se han usado dos parámetros para predecir la mortalidad, el gradiente alveoloarterial de oxígeno ($PA-aO_2$) y el índice de oxigenación (IO), que se calcula mediante la fórmula FIO_2 (en %) × MAP/PaO_2. Un $PA-aO_2$ superior a 620 durante 8-12 horas y un IO superior a 40 que no responde al NOi predicen una mortalidad elevada (>80%) y son indicaciones de ECMO. En neonatos cuidadosamente seleccionados y gravemente enfermos con insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria a SDR, neumonía por aspiración meconial, hernia diafragmática congénita, HPPN o sepsis, la ECMO mejora en gran medida la supervivencia.

La **ECMO** es una forma de circulación extracorpórea que incrementa la perfusión sistémica y favorece el intercambio gaseoso. Casi toda la experiencia se ha basado en las *derivaciones venoarteriales*, en las que se colocan grandes catéteres en la vena yugular interna derecha y en la arteria carótida, con ligadura de la arteria carótida. Las *derivaciones venovenosas* no necesitan ligar ningún vaso y permiten el intercambio gaseoso, pero no apoyan el gasto cardiaco. La sangre es bombeada inicialmente a través del circuito de la ECMO a un ritmo próximo al 80% del gasto cardiaco estimado, 150-200 ml/kg/minuto. El retorno venoso circula a través de un oxigenador de membrana, se calienta de nuevo y regresa al cayado aórtico en la ECMO venoarterial y a la aurícula derecha en la ECMO venovenosa. Se utilizan los valores de la saturación de O_2 de la sangre venosa para controlar el O_2 entregado a los tejidos y su posterior extracción en la ECMO venoarterial, mientras que se usan los valores de la saturación de O_2 arterial para controlar la oxigenación en la ECMO venovenosa.

Dado que la ECMO requiere una heparinización completa para prevenir la formación de coágulos en el circuito, su uso suele evitarse en los pacientes que presentan una hemorragia intracraneal o que tienen un riesgo elevado de desarrollar HIV (peso <2 kg, <34 semanas de edad gestacional). Además, los niños en los que se plantea una ECMO deben tener una enfermedad pulmonar reversible, no presentar signos de hemorragias sistémicas, ni asfixia grave o malformaciones mortales y deben haber sido ventilados durante menos de 10 días. Las complicaciones de la ECMO consisten en tromboembolia, embolia gaseosa, hemorragia, accidente cerebrovascular, convulsiones, atelectasia, ictericia colestásica, trombocitopenia, neutropenia, hemólisis, infecciones por las transfusiones sanguíneas, edema e hipertensión sistémica.

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con HPPN depende del diagnóstico subyacente. El pronóstico a largo plazo de los niños con HPPN se relaciona con la **encefalopatía hipóxico-isquémica** asociada y con la capacidad para disminuir la RVP. El pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con HPPN que sobreviven al tratamiento con hiperventilación es similar al de los que sufren enfermedades subyacentes de gravedad equivalente (asfixia del parto, hipoglucemia, policitemia). Cuando el tratamiento consiste en ECMO, el pronóstico también es favorable; el 70-80% de los niños sobrevive y el 60-75% de los supervivientes son normales entre el año y los tres años y medio de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.10 Hernia diafragmática

Shawn K. Ahlfeld

La *hernia diafragmática* se define como una comunicación entre las cavidades abdominal y torácica, con o sin contenido abdominal en el tórax (fig. 122.10). La etiología suele ser congénita y raramente es traumática. Los síntomas y el pronóstico dependen de la localización del defecto y de las anomalías asociadas. El defecto puede estar en el hiato esofágico **(hernia de hiato)**, paraesofágico adyacente al hiato (**hernia paraesofágica**, cap. 122.12), retroesternal (**hernia del agujero de Morgagni**, cap. 122.11) o en la porción posterolateral del diafragma **(hernia de Bochdalek)**. En la **hernia diafragmática congénita (HDC)**, la hernia de Bochdalek supone hasta el 90% de las hernias observadas y el 80-90% se producen en el lado izquierdo. La hernia de Morgagni supone el 2-6% de las HDC. El tamaño del defecto es muy variable y oscila desde un pequeño orificio a la agenesia completa de esta área del diafragma. Estas lesiones pueden causar dificultad respiratoria importante al nacer, pueden asociarse a otras anomalías congénitas y tienen una importante mortalidad y morbilidad a largo plazo. La supervivencia global según el CDH Study Group es de alrededor del 70%, pero supera el 80% en muchos centros.

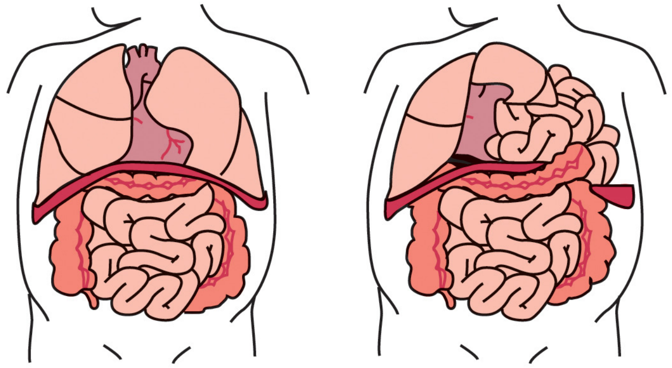

Fig. 122.10 **A,** Diafragma normal que separa las cavidades abdominal y torácica. **B,** Hernia diafragmática con un pulmón pequeño y el contenido abdominal en la cavidad torácica.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA (BOCHDALEK)

Anatomía patológica y etiología

Aunque la HDC se caracteriza por un defecto diafragmático estructural, el factor que limita la supervivencia es la **hipoplasia pulmonar** asociada. En un principio se pensaba que la hipoplasia pulmonar se debía exclusivamente a la compresión del pulmón por el contenido abdominal herniado, lo que impedía el crecimiento pulmonar. Sin embargo, los datos recientes indican que la hipoplasia pulmonar puede preceder al desarrollo del defecto diafragmático, al menos en algunos casos.

La hipoplasia pulmonar se caracteriza por una disminución de la masa pulmonar y del número de divisiones bronquiales, bronquiolos respiratorios y alveolos. La anatomía patológica de la hipoplasia pulmonar y de la HDC consiste en tabiques anormales en los sáculos terminales, engrosamiento de los alveolos y de las arteriolas pulmonares. Entre las anomalías bioquímicas se observa un déficit relativo de surfactante, un aumento del glucógeno en los alveolos con disminución de los niveles de fosfatidilcolina, del ADN total y de la proteína pulmonar total. Todos estos factores contribuyen a una limitación del intercambio gaseoso.

Epidemiología

La incidencia de HDC oscila entre 1/2.000 y 1/5.000 nacidos vivos y afecta dos veces más a las mujeres que a los varones. Los defectos son más frecuentes en el lado izquierdo (85%) y en ocasiones (<5%) son bilaterales. La hipoplasia pulmonar y la malrotación del intestino forman parte de la lesión y no son anomalías asociadas. La mayoría de los casos de HDC son esporádicos, pero también se han descrito casos familiares. Se han descrito anomalías asociadas hasta en un 30% de los casos, que consisten en lesiones del SNC, atresia esofágica, onfalocele y lesiones cardiovasculares. La HDC forma parte de varios síndromes cromosómicos: trisomías 21, 13 y 18, Fryns, Brachmann-de Lange, Pallister-Killian y Turner.

Diagnóstico y presentación clínica

La HDC puede diagnosticarse en la ecografía (ECO) prenatal (entre las semanas 16 y 24) en más del 50% de los casos. La RM de alta velocidad puede definir mejor la lesión. Los hallazgos en la ECO pueden incluir polihidramnios, masa torácica, desviación mediastínica, burbuja gástrica o la presencia del hígado en la cavidad torácica y anasarca fetal. Algunas

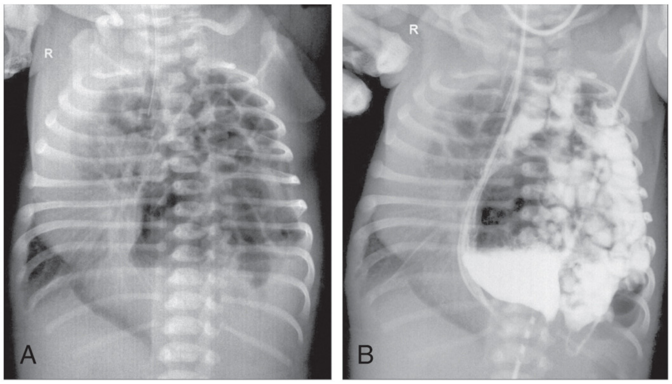

Fig. 122.11 Hernia de Bochdalek. **A,** Radiografía de tórax que muestra las asas intestinales herniadas en el hemitórax izquierdo, el desplazamiento del mediastino al lado contralateral, un espacio pulmonar muy reducido y unos campos pulmonares difusos de forma bilateral. **B,** Radiografía del aparato digestivo superior que muestra el estómago y las asas intestinales opacificadas con contraste en el hemitórax izquierdo. *(De Hu X, Liu B: Bochdalek hernia,* Lancet *392:60, 2018.)*

características de las imágenes pueden predecir la evolución: posición del hígado en el tórax, volumen pulmonar total (VPT) observado/esperado y relación pulmón/cabeza (RPC) observada/esperada. No obstante, ninguna característica predice de forma fiable la evolución. Después del parto se confirma el diagnóstico con una radiografía de tórax (fig. 122.11). En los casos donde hay presencia de una masa torácica ecogénica es necesario utilizar otras pruebas de imagen. El diagnóstico diferencial puede abarcar otros trastornos diafragmáticos, como eventración, o una lesión pulmonar quística (secuestro pulmonar, malformación adenomatosa quística).

Si se llega al diagnóstico en una fase temprana del embarazo, se puede realizar un asesoramiento prenatal, se pueden llevar a cabo intervenciones en el feto y se pueden planificar los cuidados posnatales. Se aconseja el traslado a un centro con un servicio de obstetricia para casos de alto riesgo, cirugía pediátrica y neonatología de cuidados terciarios. Para detectar otras posibles anomalías se debe realizar una ecocardiografía y una amniocentesis. Para evitar una finalización del embarazo innecesaria y esperanzas poco realistas es necesario que un grupo multidisciplinar con experiencia asesore a los padres de un niño diagnosticado de hernia diafragmática.

La dificultad respiratoria es un signo cardinal en los bebés con HDC. Puede presentarse inmediatamente o puede existir un periodo de «luna de miel» de hasta 48 horas durante el cual el bebé está relativamente estable. La dificultad respiratoria temprana en las 6 primeras horas de vida se considera un signo de mal pronóstico. La dificultad respiratoria se caracteriza clínicamente por taquipnea, quejidos, utilización de la musculatura accesoria y cianosis. Los niños con HDC también presentan un abdomen escafoideo y aumento del diámetro de la pared torácica. Los ruidos intestinales pueden escucharse en el tórax con atenuación bilateral de los sonidos respiratorios. El punto de impulso máximo cardiaco puede estar desplazado y alejado del lugar de la hernia si se ha producido desplazamiento mediastínico. Para confirmar el diagnóstico suele bastar con una radiografía de tórax y la introducción de una sonda nasogástrica.

En un pequeño grupo de pacientes, las manifestaciones se presentarán después del periodo neonatal. Estos pacientes pueden experimentar vómitos secundarios a obstrucción intestinal o síntomas respiratorios leves. En ocasiones, la incarceración del intestino acabará en isquemia con sepsis y shock. Una hernia diafragmática no diagnosticada es una causa rara de muerte súbita en lactantes y niños pequeños. La sepsis por estreptococos del grupo B se ha asociado a un inicio tardío de los síntomas y a HDC (a menudo del lado derecho).

Tratamiento

Tratamiento inicial

Se requiere que el parto tenga lugar en un hospital terciario con experiencia en el tratamiento de la HDC para proporcionar un soporte respiratorio adecuado y precoz. En el paritorio se debe estabilizar rápidamente a los neonatos con dificultad respiratoria mediante intubación endotraqueal. *Debe evitarse la ventilación prolongada con mascarilla, ya que distiende el estómago y el intestino delgado y dificulta todavía más la oxigenación. Se debe colocar de inmediato una sonda oro- o nasogástrica para la descompresión.* Se deben colocar vías arteriales (preductal y posductal) y una vía venosa central (umbilical), así como una sonda urinaria y una sonda nasogástrica. Se debe mantener la saturación arterial preductal de oxígeno (Spo_2) por encima del 85% El volutrauma es un problema importante. La *ventilación no agresiva con hipercapnia permisiva* reduce la lesión pulmonar, la necesidad de ECMO y la mortalidad. Deben evitarse los factores que contribuyen a la hipertensión pulmonar (hipoxia, acidosis, hipotermia). La ecocardiografía es una técnica de imagen sumamente importante que ayuda a tomar decisiones terapéuticas al medir las presiones pulmonar y del sistema vascular y al definir la presencia de disfunción cardiaca. La administración rutinaria de vasopresores está indicada en presencia de disfunción ventricular izquierda. Los neonatos con HDC pueden tener además déficit de surfactante. Aunque el surfactante se usa con frecuencia, ningún estudio ha demostrado su beneficio en el tratamiento de la HDC y puede precipitar una descompensación. En los neonatos con insuficiencia respiratoria grave e hipoxemia puede que se requiera sedación y relajación.

Estrategias de ventilación

Las tres técnicas principales para tratar la insuficiencia respiratoria en el recién nacido con HDC son la ventilación mecánica convencional, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) y la ECMO. El objetivo es mantener la oxigenación y la eliminación del CO_2 sin producir un volutrauma. Se recomienda una ventilación convencional con una estrategia no agresiva de protección pulmonar (PIP <25, PEEP 3-5 cmH_2O) que permita una hipercapnia permisiva ($Paco_2$ <65-70 mmHg). La hipercapnia permisiva (a diferencia de la hiperventilación con PIP elevada) ha reducido la lesión pulmonar y mejorado la supervivencia. La VAFO como tratamiento de rescate está indicada si se requiere una PIM mayor de 25 para mantener una ventilación apropiada o si persiste la hipoxemia.

El NO inhalado es un vasodilatador pulmonar selectivo. Reduce los cortocircuitos ductales y las presiones pulmonares y mejora la oxigenación. Aunque el NOi es útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, los ensayos aleatorios no han demostrado que mejore la supervivencia o que reduzca la necesidad de ECMO cuando se emplea en recién nacidos con HDC. No obstante, está empezando a usarse en pacientes con HDC como medida transitoria antes de la ECMO.

Oxigenación con membrana extracorpórea

La disponibilidad de la ECMO y la utilidad de la estabilización preoperatoria han mejorado la supervivencia de los recién nacidos con HDC. La ECMO es la opción terapéutica en niños que no responden a la ventilación convencional o cuando fracasa la VAFO. Se usa sobre todo antes de reparar el defecto. Se han descrito varios criterios objetivos para usar la ECMO. Los mejores factores pronósticos en pacientes tratados con ECMO son el peso al nacer y la puntuación Apgar a los 5 minutos. No existe un límite estricto inferior de peso para la ECMO, pero los vasos de los neonatos menores de 1.800-2.000 g suelen ser demasiado pequeños para canularlos.

La duración de la ECMO en los neonatos con hernia diafragmática es significativamente más larga (7-14 días) que en los neonatos con HPPN (circulación fetal persistente) o aspiración de meconio, y puede ser de hasta 2-4 semanas. El momento de la reparación del diafragma con ECMO es objeto de debate; algunos centros prefieren la reparación temprana para permitir una duración mayor de la ECMO después de la reparación, mientras que otros centros retrasan la reparación hasta que el recién nacido ha demostrado que puede tolerar la retirada de la ECMO. La recurrencia de la hipertensión pulmonar se asocia a una mortalidad alta y el destete del soporte con ECMO debe hacerse con cuidado. Si el paciente no puede destetarse de la ECMO después de la reparación de la HDC, las opciones consisten en la interrupción del soporte o, en casos excepcionales, en el trasplante pulmonar.

Estrategias novedosas para los lactantes con hernia diafragmática congénita

El factor predictivo prenatal más fiable del pronóstico de los niños con HDC, de los que se han estudiado, es la ECO fetal. En un estudio prospectivo en el que se utilizaba la ECO a las 24-26 semanas se comparó la RPC fetal con la mortalidad. Con una RPC inferior a 1 no hubo ningún superviviente, pero con una RPC mayor de 1,4 todos los bebés sobrevivieron. Un segundo factor importante era la presencia del hígado en la cavidad torácica, que se asociaba a mal pronóstico. Los estudios en seres humanos han demostrado que la reparación intrauterina de la HDC no aporta ningún beneficio. En otro

estudio monocéntrico, un VPT mayor de 40 ml medido por RM fetal en la gestación avanzada (32-34 sem) se asoció con una supervivencia mayor del 90% y solo el 10% requirió ECMO, mientras que un VPT menor de 20 ml se asoció con una supervivencia menor del 35% y una necesidad de ECMO mayor del 85%.

Un tratamiento experimental prometedor es la **oclusión traqueal intrauterina**, basada en la observación de que la presión hidrostática ejercida por el líquido pulmonar fetal desempeña un papel crucial en el crecimiento y la madurez pulmonares. Aunque los estudios iniciales en fetos afectados no han demostrado su éxito, las publicaciones preliminares en fetos con HDC grave (RPC <1 e hígado intratorácico) sugieren que la oclusión traqueal fetoscópica se asocia con una reducción significativa de la mortalidad y la necesidad de ECMO (v. cap. 116).

Reparación quirúrgica

El momento ideal para reparar el defecto diafragmático sigue siendo motivo de debate. La mayoría de los centros espera al menos 48 horas después de la estabilización y la resolución de la hipertensión pulmonar. La necesidad exclusiva de ventilación convencional, una presión inspiratoria pico (PIP) baja y una F_{IO_2} menor de 50 son buenos indicadores relativos de estabilidad. Si el recién nacido recibe ECMO, un requisito para la reparación quirúrgica debería ser la posibilidad de destete de la ECMO. En algunos centros, la reparación se realiza con las cánulas colocadas, mientras que en otros se retiran. Lo más frecuente es el acceso subcostal (fig. 122.12). De esta forma se consigue una buena visualización del defecto y, en el caso de que la cavidad abdominal no pueda acomodar el contenido herniado, se puede colocar un parche de malla torácica (Silastic). Se ha descrito la reparación tanto por vía laparoscópica como por vía toracoscópica, pero deberían reservarse solo para los neonatos más estables.

El tamaño del defecto y la cantidad de diafragma original presente pueden variar. Siempre que sea posible, debe realizarse una reparación primaria con tejido natural. Si el defecto es demasiado grande se utiliza un parche de politetrafluoroetileno poroso. La tasa de recidiva de la HDC es mayor en los niños con parches (el parche no crece a medida que lo hace el niño) que en las reparaciones con tejido natural. Se puede reducir la tasa de recidiva si el parche se coloca holgado.

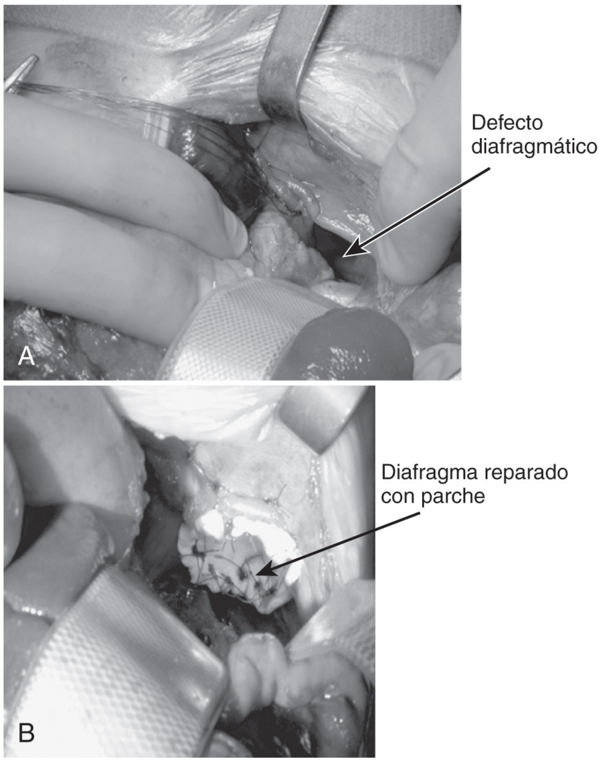

Fig. 122.12 **A,** Fotografía intraoperatoria de una hernia diafragmática congénita (HDC) antes de su reparación. **B,** Fotografía intraoperatoria de la reparación de una HDC con parche.

Después de la reparación quirúrgica, debe monitorizarse atentamente al neonato por si la hipertensión pulmonar empeora, y en algunos casos es necesario repetir el tratamiento con ECMO en el postoperatorio. Otras complicaciones descritas son hemorragia, el quilotórax y la obstrucción intestinal.

Evolución y supervivencia a largo plazo

La supervivencia global de los nacidos vivos con HDC es del 71%. Son factores relativos de mal pronóstico una anomalía importante asociada, la aparición de síntomas antes de las 24 horas de vida, la hipoplasia pulmonar grave, la hernia hacia el pulmón contralateral y la necesidad de ECMO. El tamaño del defecto parece ser el factor predictivo principal de morbilidad.

Los problemas pulmonares siguen siendo una fuente de morbilidad para los supervivientes de la HDC a largo plazo. El estudio de niños de 6-11 años sometidos a reparación de la HDC demuestra una disminución significativa del flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital y una disminución del flujo espiratorio máximo. Pueden observarse tanto patrones obstructivos como restrictivos. Tienen mejor pronóstico los pacientes sin hipertensión pulmonar grave y barotrauma. El grupo de mayor riesgo engloba a los niños que requieren ECMO y reparación con parche, pero los datos demuestran claramente que los supervivientes que no reciben ECMO también requieren controles frecuentes por problemas pulmonares. Al alta, hasta un 20% de los recién nacidos requiere oxígeno, pero solo el 1-2% lo necesita después del año de vida. La DBP se documenta con frecuencia en las radiografías, pero tiende a mejorar a medida que se desarrollan más alveolos y el niño crece.

En más de la mitad de los niños con HDC se detecta una **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**. Es más frecuente cuando el defecto diafragmático afecta al hiato esofágico. Hasta en un 20% de los niños se describe una **obstrucción intestinal**, posiblemente debida a un vólvulo intestinal, a adherencias o a una hernia recurrente que se incarcera. En la mayoría de las series se diagnostica una **hernia diafragmática recurrente** en el 5-20%. Los niños con reparaciones mediante parche son los que más riesgo presentan.

En los dos primeros años de vida, los niños con HDC suelen presentar retraso del crecimiento. Los factores que contribuyen a ello son una mala alimentación, la ERGE y una demanda calórica que puede ser mayor debido a la energía que necesitan para respirar. A la edad de 2 años muchos niños se normalizarán y alcanzarán la estatura normal.

Los **defectos neurocognitivos** son frecuentes y pueden deberse a la enfermedad o a las intervenciones. La incidencia de anomalías neurológicas es mayor en los neonatos que necesitan ECMO (67% frente al 24% en quienes no la necesitan). Las anomalías son similares a las observadas en los recién nacidos tratados con ECMO por otros diagnósticos y consisten en retraso del desarrollo transitorio y permanente, alteración de la audición o de la visión y convulsiones. La hipoacusia grave puede producirse hasta en un 28% de los niños que recibieron ECMO. La mayoría de las alteraciones neurológicas se clasifican como leves o moderadas.

Otros problemas a largo plazo son el pectus excavatum y la escoliosis. Los supervivientes de la reparación de la HDC, y en particular los que recibieron terapia con ECMO, presentan una amplia gama de anomalías a largo plazo que parecen mejorar con el paso del tiempo, pero requieren una estrecha vigilancia y cuidados multidisciplinares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.11 Orificio de la hernia de Morgagni

Shawn K. Ahlfeld

El orificio de la hernia de Morgagni se produce porque las porciones esternal y crural del diafragma no se fusionan. Suelen ser defectos pequeños, con un diámetro transverso mayor que el anteroposterior, y son más frecuentes en el lado derecho (90%), aunque pueden ser bilaterales. El saco de la hernia suele contener el colon transverso, el intestino delgado o el hígado. La mayoría de los niños con este defecto están asintomáticos y se diagnostican después del periodo neonatal, a menudo por una radiografía de tórax realizada para evaluar otro problema. La radiografía anterolateral muestra una estructura detrás del corazón y la proyección lateral localiza la masa en el área retroesternal. La TC o la RM confirman el diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, pueden consistir en infecciones respiratorias recurrentes, tos, vómitos o reflujo; en casos excepcionales se produce una incarceración. A

la vista del riesgo de estrangulación intestinal, se recomienda en todos los pacientes la reparación por vía laparoscópica. No suele ser necesario emplear material protésico.

122.12 Hernia paraesofágica

Shawn K. Ahlfeld

La hernia paraesofágica se diferencia de la hernia de hiato en que la unión gastroesofágica ocupa su posición normal. La hernia del estómago a lo largo de la unión gastroesofágica o pegada a ella tiende a la incarceración, con estrangulación y perforación. La fundoplicatura de Nissen previa y otros procedimientos diafragmáticos son factores de riesgo. Esta hernia diafragmática poco habitual debe repararse rápidamente tras su detección.

122.13 Eventración

Shawn K. Ahlfeld

La eventración del diafragma es una elevación anormal que consiste en un adelgazamiento del músculo diafragmático que genera elevación de todo el hemidiafragma o, de forma más frecuente, de la cara anterior del hemidiafragma. Dicha elevación produce un movimiento paradójico del hemidiafragma afectado. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La forma congénita se debe a un desarrollo incompleto de la porción muscular o tendinosa central o a un desarrollo anormal de los nervios frénicos. La eventración congénita puede afectar al desarrollo pulmonar, pero no se ha asociado a hipoplasia pulmonar. El diagnóstico diferencial abarca la parálisis diafragmática, la hernia diafragmática, la lesión por tracción y la lesión iatrogénica tras la cirugía cardiaca. La eventración también se asocia a secuestro pulmonar, cardiopatía congénita, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria y trisomías cromosómicas. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La cirugía está indicada cuando hay una necesidad continua de ventilación mecánica, cuando se producen infecciones recurrentes y cuando hay un fallo de medro. Las eventraciones grandes o sintomáticas pueden repararse mediante plicatura a través de un acceso abdominal o torácico mínimamente invasivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.14 Fugas de aire extrapulmonares: neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar, neumopericardio

Shawn K. Ahlfeld

Se calcula que el 1-2% de todos los recién nacidos presenta neumotórax asintomáticos, normalmente unilaterales; el neumotórax sintomático y el neumomediastino son menos frecuentes (v. cap. 113). La incidencia del neumotórax es mayor en los lactantes con enfermedades pulmonares, como aspiración de meconio y síndrome de dificultad respiratoria, en los que han recibido ventilación mecánica, sobre todo si han requerido ventilación de alta frecuencia (VAFO), así como en los niños con anomalías de las vías urinarias u oligohidramnios.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La causa principal del neumotórax es la hiperdistensión, que provoca rotura alveolar. La hiperdistensión alveolar puede producirse por la ventilación con presión positiva durante la reanimación neonatal, o se puede asociar al fenómeno de «válvula de bola» que se produce por la aspiración (generalmente de meconio) y la obstrucción bronquial/bronquiolar. Aunque se puede producir la **rotura espontánea** de una malformación pulmonar subyacente (p. ej., enfisema lobar, quiste pulmonar congénito, neumatocele), suele tener lugar en un pulmón por lo demás normal y no se identifica ninguna etiología.

El neumotórax asociado a **hipoplasia pulmonar** es frecuente, tiende a aparecer en las primeras horas de vida y se debe a la disminución de la superficie alveolar y a la escasa distensibilidad de los pulmones. Se asocia a trastornos con disminución del volumen del líquido amniótico (síndrome de Potter, agenesia renal, displasia renal, pérdidas crónicas de líquido amniótico), disminución de los movimientos respiratorios fetales (oligohidramnios, enfermedades neuromusculares), lesiones ocupantes del espacio pulmonar (hernia diafragmática, derrame pleural, quilotórax) y anomalías torácicas (distrofias torácicas).

Cuando se rompen los alveolos, el aire escapa hacia los espacios intersticiales del pulmón, donde discurre a lo largo de las vías aéreas de conducción de pequeño calibre y se diseca a lo largo de las vainas de tejido conectivo perivasculares y peribronquiales hacia el hilio pulmonar (enfisema intersticial pulmonar). Si la cantidad de aire que se escapa alcanza el volumen suficiente, puede acumularse en el espacio mediastínico **(neumomediastino)** o romperse en el espacio pleural **(neumotórax)**, en el tejido subcutáneo **(enfisema subcutáneo)**, en la cavidad peritoneal **(neumoperitoneo)** y/o en el saco pericárdico **(neumopericardio)**. En raras ocasiones, el aumento de la presión mediastínica puede comprimir las venas pulmonares en el hilio e interferir en el retorno venoso pulmonar al corazón y el gasto cardiaco. A veces, el aire puede embolizar hacia la circulación (embolia aérea pulmonar) y provocar un blanqueamiento cutáneo, la presencia de aire en los catéteres intravasculares, corazón y vasos llenos de aire, visibles en las radiografías de tórax, o la muerte.

Si la cantidad de aire acumulado en el interior de la cavidad pleural consigue elevar la presión intrapleural por encima de la atmosférica, se produce un **neumotórax a tensión**. El neumotórax a tensión unilateral provoca una alteración de la ventilación que no solo afecta al pulmón ipsilateral, sino también al contralateral, al desviarse el mediastino hacia ese lado. La compresión de la vena cava y la torsión de los grandes vasos pueden interferir con el retorno venoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración física, el neumotórax asintomático se caracteriza por hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios ipsilaterales, con o sin taquipnea. El neumotórax sintomático se manifiesta por dificultad respiratoria, que puede caracterizarse por una mera elevación de la frecuencia respiratoria o por disnea intensa, taquipnea y cianosis. Sus primeras manifestaciones pueden ser irritabilidad y agitación o apnea. El inicio suele ser brusco, pero puede ser gradual; un recién nacido puede ponerse gravemente enfermo de forma súbita. La exploración física muestra asimetría del tórax con aumento del diámetro anteroposterior, hiperresonancia y disminución o ausencia de los ruidos respiratorios. Se observa desplazamiento cardiaco hacia el lado contralateral, desplazamiento de la punta del corazón y del punto de impulso máximo. El diafragma se desplaza hacia abajo, al igual que el hígado en los neumotórax del lado derecho, y puede producirse distensión abdominal. Alrededor del 10% de los pacientes puede tener un neumotórax bilateral, por lo que la simetría de los hallazgos no descarta el neumotórax. En los neumotórax a tensión, los signos de shock son típicos.

Los pacientes con neumotórax pueden desarrollar neumomediastino, que suele ser asintomático. La cantidad de aire atrapado condiciona el grado de dificultad respiratoria; si es grande, se observa una prominencia de la zona media del tórax, distensión de las venas del cuello y disminución de la presión arterial. Estos dos últimos hallazgos se deben al taponamiento de las venas sistémicas y pulmonares. Aunque suele ser asintomático, el enfisema subcutáneo del recién nacido es casi patognomónico de neumomediastino.

El **enfisema intersticial pulmonar (EIP)** puede preceder al neumotórax o no tener relación alguna, y da lugar a dificultad respiratoria progresiva secundaria a la disminución de la distensibilidad, la hipercapnia y la hipoxemia. Esta última se debe al aumento del gradiente $P_{A\text{-}a}O_2$ y de los cortocircuitos intrapulmonares. El aumento de tamaño progresivo de las burbujas de aire puede originar dilataciones quísticas y un deterioro respiratorio parecido al del neumotórax. En los casos graves, el EIP precede a la DBP. La aparición de EIP se puede prevenir evitando las presiones ventilatorias medias altas o los picos inspiratorios elevados. El tratamiento puede consistir en broncoscopia cuando hay signos de taponamiento mucoso, intubación y ventilación selectivas de los bronquios no afectados, oxígeno, asistencia respiratoria general y VAFO.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la presencia de neumotórax y otras fugas de aire en los recién nacidos con signos de dificultad respiratoria que muestren agitación o irritabilidad o que sufran un cambio brusco de su estado. El diagnóstico

del **neumotórax** se establece en la radiografía de tórax, donde se observa el borde del pulmón colapsado contra el neumotórax (fig. 122.13). El **neumomediastino** se caracteriza por una zona de hiperclaridad alrededor del borde cardiaco y entre el esternón y el borde cardiaco (fig. 122.14). La transiluminación del tórax permite a veces un diagnóstico de urgencia del neumotórax, ya que en el lado afectado hay mayor cantidad de luz. La ECO detecta las anomalías renales asociadas. Los signos de compresión uterina (contracturas de las extremidades), un tórax pequeño en las radiografías, una hipoxia intensa con hipercapnia y los signos de enfermedad primaria (hipotonía, hernia diafragmática, síndrome de Potter) sugieren **hipoplasia pulmonar**.

El **neumopericardio** puede ser asintomático y precisar solo medidas generales, pero suele manifestarse como un shock brusco con taquicardia, atenuación de los ruidos cardiacos y pulsos débiles que sugieren taponamiento. El **neumoperitoneo** provocado por el aire que se diseca a través de los orificios diafragmáticos durante la ventilación mecánica puede confundirse con perforación intestinal. La paracentesis abdominal puede ayudar a diferenciar los dos cuadros. La presencia de microorganismos en la tinción de Gram del contenido intestinal sugiere perforación intestinal. En ocasiones, el neumoperitoneo puede dar lugar a un síndrome compartimental abdominal que requiere descompresión.

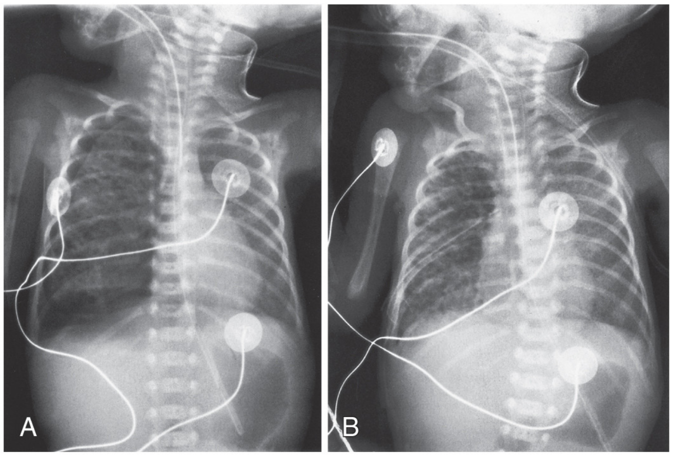

Fig. 122.13 **A,** Neumotórax a tensión derecho y enfisema intersticial pulmonar derecho generalizado en un neonato prematuro que recibe cuidados intensivos. **B,** Resolución del neumotórax con la colocación de un tubo de tórax. El enfisema intersticial pulmonar (EIP) persiste. *(De Meerstadt PWD, Gyll C:* Manual of neonatal emergency x-ray interpretation, *Philadelphia, 1994, Saunders, p 73.)*

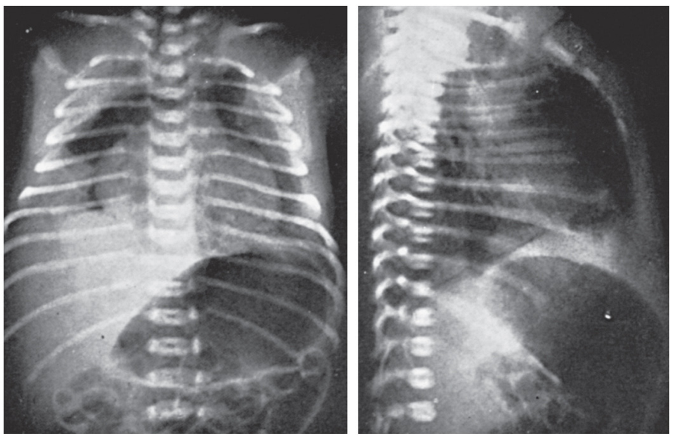

Fig. 122.14 **Neumomediastino en un neonato.** La proyección anteroposterior *(izquierda)* muestra la compresión de los pulmones, y la proyección lateral *(derecha)* muestra la prominencia del esternón. Ambos efectos se deben a la distensión del mediastino por el aire atrapado.

TRATAMIENTO

Si no hay fugas continuas de aire, los neumotórax pequeños asintomáticos o levemente sintomáticos solo requieren vigilancia estrecha. El tratamiento conservador del neumotórax es eficaz, incluso en lactantes seleccionados con necesidad de soporte ventilatorio. Las tomas frecuentes y en poca cantidad evitan la dilatación gástrica y minimizan el llanto, que puede comprometer aún más la ventilación y empeorar el neumotórax. La respiración con oxígeno al 100% en los lactantes a término acelera la reabsorción del aire pleural libre hacia la sangre, disminuye la tensión del nitrógeno en sangre y favorece un gradiente de presión del nitrógeno entre el aire atrapado y la sangre; sin embargo, no está demostrada su eficacia clínica y debe sopesarse este beneficio frente a los riesgos de la toxicidad por O_2. La descompresión de urgencia mediante *toracocentesis con aguja* usando un pequeño catéter blando está indicada en los casos de alteración respiratoria o circulatoria grave. Inmediatamente o después de dicha aspiración se debe introducir un **tubo de tórax** que se acopla a un drenaje con sello de agua (v. fig. 122.13). Si la fuga de aire continúa, debe realizarse aspiración (−5 a −20 cmH_2O) para vaciar completamente el neumotórax. El neumopericardio obliga a evacuar con rapidez el aire atrapado. El EIP localizado intenso puede responder a una intubación bronquial selectiva. El tratamiento con surfactante para el SDR reduce la incidencia de neumotórax.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

122.15 Hemorragia pulmonar

Shawn K. Ahlfeld

La hemorragia pulmonar masiva es una complicación relativamente infrecuente, pero catastrófica, con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. En cerca del 10% de los lactantes extremadamente prematuros aparece cierto grado de hemorragia pulmonar. Sin embargo, la hemorragia pulmonar masiva es menos frecuente, pero puede resultar mortal. Está presente en el 15% de las autopsias de neonatos fallecidos durante las 2 primeras semanas de vida. La incidencia descrita en las autopsias oscila entre 1 y 4/1.000 nacidos vivos. Alrededor del 75% de los pacientes afectados pesa menos de 2.500 g al nacer. La administración profiláctica de indometacina en los lactantes de PEBN disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar.

La mayoría de los niños que presentan una hemorragia pulmonar han tenido síntomas de dificultad respiratoria idénticos a los de un SDR. Estos síntomas pueden aparecer al nacer o después de varios días. En muchos casos, el **edema hemorrágico pulmonar** es la fuente de sangre y se asocia a un cortocircuito importante a través del conducto arterioso y un flujo sanguíneo pulmonar alto o a insuficiencia cardiaca izquierda grave secundaria a hipoxia. En los casos graves puede existir insuficiencia cardiovascular, distensibilidad pulmonar escasa, cianosis intensa e hipercapnia. Los hallazgos radiológicos varían, son inespecíficos y oscilan entre estrías o infiltrados parcheados mínimos y una consolidación masiva.

El riesgo de hemorragia pulmonar masiva aumenta en asociación con las infecciones pulmonares agudas, la asfixia grave, el SDR, la ventilación asistida, el DAP, las cardiopatías congénitas, la eritroblastosis fetal, la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la trombocitopenia, los errores congénitos del metabolismo del amonio y la lesión por frío. La hemorragia pulmonar es la única complicación grave cuya tasa *aumenta* con el tratamiento mediante surfactante. Se observa con todos los surfactantes y la incidencia oscila entre el 1% y el 5% de los recién nacidos tratados, y es mayor con el surfactante natural. La hemorragia suele ser alveolar en alrededor del 65% de los casos e intersticial en el resto. En otros órganos, la hemorragia se observa en las autopsias de los neonatos muy graves y sugiere una diátesis hemorrágica adicional, como la coagulación intravascular diseminada. La hemorragia pulmonar aguda puede aparecer de forma excepcional en los recién nacidos a término previamente sanos. Se desconoce la causa. Puede presentarse en forma de hemoptisis o de sangre en la nasofaringe o las vías respiratorias sin signos de hemorragia digestiva o de las vías respiratorias altas. Los pacientes manifiestan insuficiencia respiratoria aguda y grave que obliga a la instauración de ventilación mecánica. Las radiografías torácicas suelen mostrar infiltrados alveolares bilaterales. Los neonatos suelen responder a un tratamiento de soporte intensivo (v. cap. 436).

El **tratamiento** consiste en la reposición de la sangre perdida, la aspiración para mantener permeable la vía aérea, la administración

endotraqueal de adrenalina y el taponamiento mediante un aumento de la presión media en la vía aérea (que a menudo requiere VAFO). Aunque el tratamiento con surfactante se ha asociado con el desarrollo de hemorragia pulmonar, la administración de surfactante exógeno una vez producida la hemorragia puede mejorar la distensibilidad pulmonar, ya que la presencia de sangre y proteínas intraalveolares puede inactivar el surfactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 123

Trastornos del aparato digestivo

123.1 Íleo meconial, peritonitis y obstrucción intestinal

Juan P. Gurria y Rebeccah L. Brown

El *meconio* está compuesto por sales y ácidos biliares, así como por detritus desprendidos de la mucosa intestinal en el periodo intrauterino. Más del 90% de los nacidos a término y el 80% de los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN) expulsan meconio en las primeras 24 horas de vida. Se debe pensar en una posible obstrucción intestinal en todo neonato que no haya expulsado el meconio en las primeras 24-36 horas.

TAPONES DE MECONIO

El **síndrome de tapones de meconio** es una obstrucción intestinal causada por tapones de meconio, por lo general en el colon distal, el recto y el conducto anal (fig. 123.1). Los tapones de meconio se deben a una cantidad desproporcionadamente baja de agua en la luz intestinal y son una causa infrecuente de obstrucción intestinal intrauterina y de peritonitis meconial no relacionada con la fibrosis quística (FQ). Los **tapones anorrectales** pueden originar también ulceraciones mucosas por erosión de la pared intestinal, con la subsiguiente perforación intestinal. Los **tapones de meconio** se asocian con el síndrome de hemicolon izquierdo hipoplásico en hijos de madres diabéticas, la FQ (40%), la enfermedad de Hirschsprung (40%), el consumo de opiáceos por la madre, el tratamiento de la preeclampsia con sulfato magnésico y la tocólisis. Hasta el 30% de los pacientes pueden presentar una resolución espontánea. El tratamiento inicial puede consistir en la administración de supositorios de glicerina o en una irrigación rectal con suero salino isotónico. Hasta en el 95% de los pacientes, un enema de Gastrografin (una solución radiopaca hidrosoluble e hiperosmolar de diatrizoato de meglumina, que contiene polisorbato 80 al 0,1% [Tween 80] con contraste yodado unido orgánicamente al 37%) será diagnóstico y terapéutico, porque induce la expulsión del tapón, en teoría porque la elevada osmolaridad (1.900 mOsm/l) de la solución arrastra líquido con rapidez hacia la luz intestinal y reblandece el material compactado. Como esta pérdida brusca de líquido hacia el intestino puede provocar un desplazamiento agudo de líquido con deshidratación y shock, conviene diluir el medio de contraste con una cantidad equivalente de agua y administrar líquidos intravenosos (i.v.) durante el procedimiento y en las horas posteriores, suficiente para mantener la normalidad de los signos vitales, la diuresis y los electrólitos. Después de eliminar un tapón de meconio debe realizarse un seguimiento estrecho del niño y plantear la realización de pruebas diagnósticas para identificar una **enfermedad de Hirschsprung** (megacolon agangliónico congénito, v. cap. 358.4) y una FQ (v. cap. 432).

ÍLEO MECONIAL

El íleo meconial, o impactación del meconio condensado en el intestino delgado distal, supone hasta el 30% de los casos de obstrucción intestinal neonatal. Es frecuente en pacientes con FQ en quienes la ausencia de enzimas pancreáticas fetales inhibe los mecanismos digestivos y el

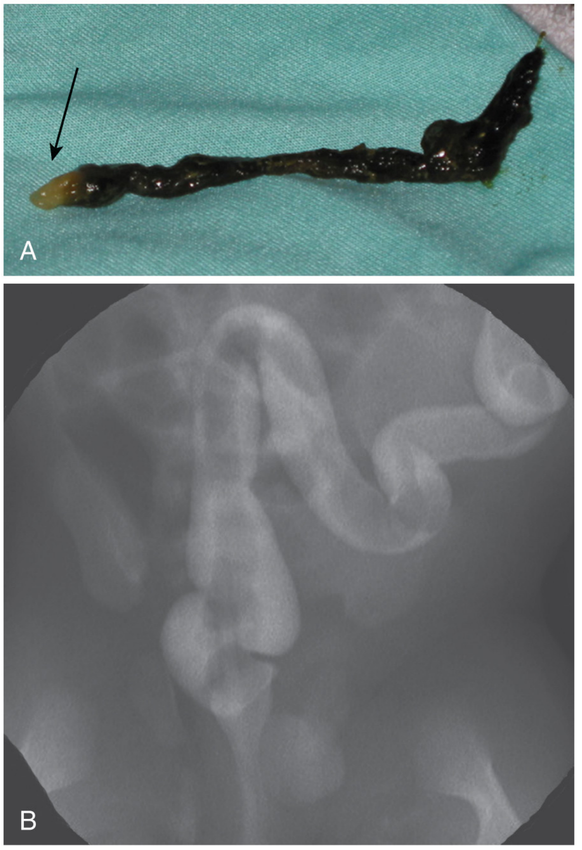

Fig. 123.1 Tapón de meconio. **A,** Tapón de meconio evacuado tras un enema de contraste diagnóstico. Se observa la punta blanquecina característica *(flecha).* **B,** Imagen de un enema de contraste en un neonato a término con vómitos y distensión intestinal. Se observa el largo defecto de repleción característico del síndrome de tapón de meconio. La obstrucción se resolvió tras la evacuación del tapón, sin recidiva de los síntomas. *(De Hernanz-Schulman M: Congenital and neonatal disorders. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig 106-14.)*

meconio adquiere una consistencia viscosa y mucilaginosa. El cuadro clínico corresponde a un neonato con obstrucción intestinal con o sin perforación. La distensión abdominal es prominente, y los vómitos, a menudo biliosos, se vuelven persistentes, aunque en ocasiones las heces meconiales condensadas se pueden expulsar poco después de nacer. El íleo meconial puede manifestarse ya en la etapa intrauterina, cuando el feto desarrolla una obstrucción intestinal aguda causante de un vólvulo o perforación, ascitis peritoneal, peritonitis meconial y anasarca; si no se trata, el feto puede morir.

El íleo meconial se asocia fundamentalmente a mutaciones F508del, G542X, W1282X, R553X y G551D del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Los pacientes con dos copias de la mutación F508del tienen un 25% de posibilidades de presentar íleo meconial. La mutación F508del junto a otra mutación de la FQ confiere un riesgo del 17%, mientras que otras dos mutaciones de la FQ confieren un riesgo de íleo meconial del 12%. Además, algunos genes modificadores genéticos no-CFTR influyen en el íleo meconial. En las familias que han tenido previamente un hijo con FQ complicada con íleo meconial, el riesgo en los hijos siguientes es del 39%, riesgo mayor que las tasas esperables con una herencia autosómica recesiva. En un estudio de gemelos, el 82% de los gemelos monocigóticos mostraban concordancia para íleo meconial, mientras que solo el 22% de los dicigóticos y el 24% de dos hermanos afectados mostraban concordancia. Un cribado neonatal positivo para FQ debería motivar que se realice una prueba del sudor cuando el neonato pese más de 2 kg y tenga al menos 36 semanas de edad gestacional corregida. Las pruebas genéticas confirman el diagnóstico de FQ (v. cap. 432).

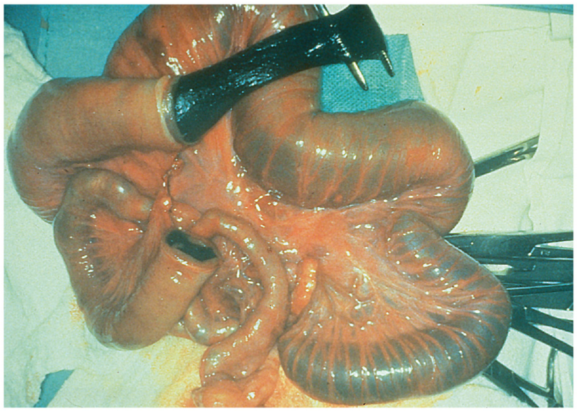

Fig. 123.2 **Íleo meconial.** Enterotomía del intestino proximal y características del meconio denso y adherente. Obsérvense las asas proximales dilatadas del intestino lleno de meconio y el diámetro progresivamente menor del intestino distal que da lugar a un microcolon. *(Por cortesía del Dr. Wallace W. Neblett III, Nashville, Ten.)*

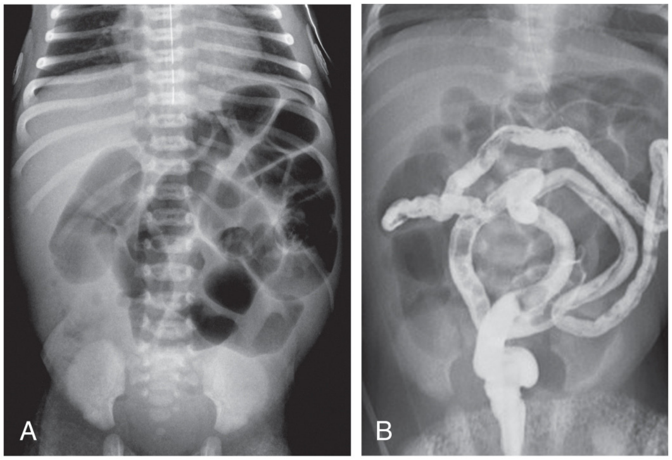

Fig. 123.3 **Íleo meconial no complicado. A,** Radiografía abdominal en un neonato de 3 días de vida con distensión abdominal y aspirados biliosos. Se observa la dilatación de varias asas del intestino. No se aprecian calcificaciones en la radiografía que sugieran un íleo meconial complicado. La sonda orogástrica situada cerca de la unión gastroesofágica se avanzó después. **B,** Enema de contraste que muestra un microcolon, con múltiples tapones de meconio, compatible con el diagnóstico de íleo meconial. *(De Hernanz-Schulman M: Congenital and neonatal disorders. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 102-36.)*

El diagnóstico diferencial abarca otras causas de obstrucción intestinal como la seudoobstrucción intestinal y otras causas de insuficiencia pancreática (v. cap. 377). El diagnóstico prenatal se realiza con facilidad mediante ecografía, con la identificación de asas intestinales dilatadas o de una masa con distensión del intestino delgado proximal. Desde el punto de vista clínico se puede establecer el diagnóstico por los antecedentes de FQ en un hermano, con la palpación de masas pastosas o en forma de cordón en el intestino a través de la pared abdominal y por la imagen radiológica. Las radiografías simples muestran una obstrucción del intestino delgado. Puede que no se observen niveles hidroaéreos debido al meconio condensado.

A diferencia de la distensión generalmente uniforme de las asas por encima de una atresia, las asas pueden variar en anchura y no están uniformemente rellenas de aire. En los puntos donde se concentra más meconio, el gas infiltrado puede crear un patrón granular con burbujas (figs. 123.2 y 123.3).

El tratamiento del íleo meconial simple es como el de los tapones meconiales, con enemas de Gastrografin de alta osmolaridad. Si fracasa este tratamiento o si se sospecha una posible perforación de la pared intestinal, se debe realizar una laparotomía y abrir el íleon por el punto donde el impacto meconial tiene mayor diámetro. Alrededor del 50% de los neonatos presenta atresia, estenosis o vólvulos intestinales asociados que requieren tratamiento quirúrgico. El meconio condensado se elimina mediante la irrigación suave y paciente con una solución isotónica caliente de cloruro sódico o de *N*-acetilcisteína a través de una sonda que se pueda hacer avanzar entre la impactación y la pared intestinal. Algunos pacientes requerirán una resección intestinal con una enterostomía temporal en cañón de escopeta, seguida de irrigaciones seriadas y realimentación distal, o una anastomosis primaria en la operación inicial. La mayoría de los neonatos con íleo meconial sobrevive al periodo neonatal. Si el íleo meconial se asocia a FQ, el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de la enfermedad subyacente (v. cap. 432).

PERITONITIS MECONIAL

La perforación intestinal puede producirse intraútero o poco después del nacimiento. Es frecuente que la perforación intestinal se cierre de forma natural con la salida de una cantidad relativamente pequeña de meconio a la cavidad peritoneal. Estas perforaciones suelen deberse a una complicación del íleo meconial en niños con FQ, aunque a veces aparecen tras un tapón meconial o una obstrucción intestinal intrauterina de otra etiología.

Los casos más graves pueden diagnosticarse mediante ecografía prenatal por la presencia de ascitis fetal, polihidramnios, dilatación intestinal, calcificaciones intraabdominales y anasarca fetal (fig. 123.4). En el otro extremo se sitúan los casos en los que se puede producir el cierre espontáneo de la perforación, y los pacientes están asintomáticos, excepto cuando el meconio se calcifica y se descubre después en radiografías. En otros casos, el cuadro clínico puede estar dominado por los signos de obstrucción intestinal (como en el íleo meconial) con distensión abdominal, vómitos y ausencia de heces o con una peritonitis química que se manifiesta con sepsis. El tratamiento consiste fundamentalmente en la eliminación de la obstrucción intestinal y el drenaje de la cavidad peritoneal con una intervención quirúrgica a tiempo, que ha demostrado asociarse a una supervivencia elevada y a una evolución favorable incluso en la peritonitis meconial complicada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

123.2 Enterocolitis necrotizante

Rebeccah L. Brown

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia vital digestiva más frecuente en el periodo neonatal. Se caracteriza por diversos grados de necrosis de la mucosa o de la pared intestinal. Su causa se desconoce, pero lo más probable es que sea multifactorial. La incidencia de ECN es del 5-10% en los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 g, con una mortalidad del 20-30% y próxima al 50% en los que requieren cirugía. La incidencia y la mortalidad aumentan a medida que disminuyen el peso al nacer y la edad gestacional.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Muchos factores contribuyen a la aparición de datos anatomopatológicos de la ECN, como la isquemia de la mucosa y la necrosis subsiguiente, la acumulación de gas en la submucosa de la pared intestinal (neumatosis intestinal) y la progresión de dicha necrosis hasta la perforación, la peritonitis, la sepsis y la muerte. El íleon distal y el colon proximal son los segmentos afectados con mayor frecuencia; en los casos mortales, la gangrena puede extenderse desde el estómago hasta el recto (ECN total). La patogenia de la ECN aún no se ha dilucidado por completo, pero se han implicado tres factores de riesgo principales: prematuridad, colonización bacteriana del intestino y lactancia artificial. La ECN se desarrolla sobre todo en neonatos prematuros con exposición al sustrato metabólico en el contexto de una inmunidad intestinal inmadura, disbiosis microbiana e isquemia de la mucosa. Se ha observado una predisposición genética

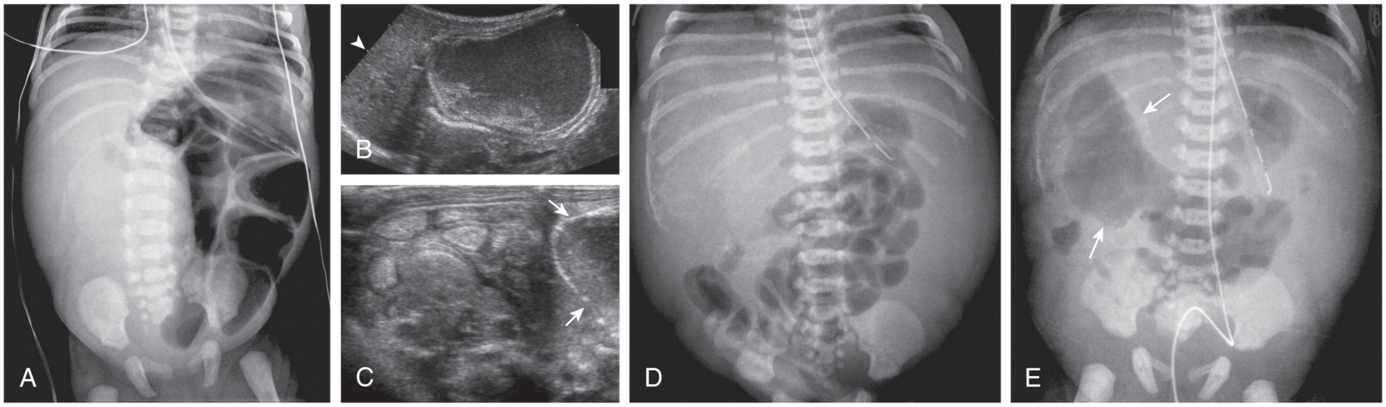

Fig. 123.4 **Íleo meconial complicado. A,** Radiografía abdominal en una niña de 2 días de vida con distensión abdominal y aspirados biliosos que muestra la ausencia de gas intestinal en el abdomen derecho con una masa parcialmente calcificada que desplaza las asas dilatadas y llenas de aire del intestino hacia la izquierda. **B,** Imagen ecográfica que muestra la masa subhepática, parcialmente calcificada, con detritus internos y un nivel líquido-líquido. **C,** Imagen ecográfica adicional que muestra una porción de la pared quística *(flechas)* y múltiples asas hiperecoicas y anómalas de intestino. **D,** Radiografía abdominal de otro neonato de 1 día de vida que muestra una masa calcificada en el hipocondrio derecho. La ecografía mostró que era una colección loculada y compleja de meconio. **E,** Radiografía realizada unas horas después del mismo neonato de **D**, que muestra una perforación persistente con entrada de gas en la colección del hipocondrio derecho. *(De Hernanz-Schulman M: Congenital and neonatal disorders. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 102-37.)*

subyacente, con variantes en genes que regulan la inmunomodulación y la inflamación (p. ej., receptor tipo Toll-4, IL-6), la apoptosis y la reparación celular (p. ej., factor activador plaquetario), así como el estrés oxidativo (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular, arginina, óxido nítrico). *El mayor factor de riesgo de ECN es la prematuridad.* En raras ocasiones, la ECN aparece antes de la instauración de la alimentación enteral y es mucho menos frecuente en los neonatos alimentados con leche materna. Una alimentación enteral intensiva puede predisponer al desarrollo de ECN.

Aunque cerca del 90% de los casos de ECN aparece en lactantes prematuros, también puede aparecer en neonatos a término. La ECN en estos últimos suele ser una enfermedad secundaria que se detecta sobre todo en lactantes con antecedentes de asfixia al nacer, síndrome de Down, cardiopatía congénita, infecciones por rotavirus, gastrosquisis y enfermedad de Hirschsprung.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos con ECN presentan signos y síntomas variados, y su comienzo puede ser tanto insidioso como repentino y catastrófico (tabla 123.1). Suele empezar durante las 2-3 primeras semanas de vida, pero puede hacerlo incluso a los 3 meses en los neonatos con PMBN. La edad de comienzo es inversamente proporcional a la edad gestacional. Las primeras manifestaciones de enfermedad latente pueden ser inespecíficas, como letargia y temperatura inestable, o relacionadas con la anatomía patológica gastrointestinal (GI), como distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y heces sanguinolentas. Como los signos son inespecíficos, se puede sospechar una sepsis antes de una ECN. El cuadro clínico es amplio y oscila desde formas leves, únicamente con resultado positivo en la prueba de sangre en heces, hasta graves, con peritonitis y perforación intestinal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock y muerte. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio pueden consistir en neutropenia, anemia, trombocitopenia, coagulopatía y acidosis metabólica. La hipotensión y la insuficiencia respiratoria son frecuentes. La progresión puede ser rápida, pero es raro que la enfermedad pase de leve a grave tras las primeras 72 horas.

DIAGNÓSTICO

Se debe mantener un índice de sospecha elevado al tratar a los neonatos prematuros de alto riesgo. Las radiografías simples de abdomen son cruciales para establecer el diagnóstico de ECN. La presencia de **neumatosis intestinal** (aire en la pared intestinal) confirma la sospecha clínica de ECN y es diagnóstica; el 50-75% de los pacientes presentan neumatosis al iniciar el tratamiento (fig. 123.5). La presencia de gas en la vena porta es un signo de gravedad y el **neumoperitoneo** refleja una perforación (figs. 123.6 y 123.7). La ecografía con evaluación del flujo mediante Doppler puede ser útil para evaluar la presencia de líquido libre o de abscesos, así como el grosor parietal, el peristaltismo y la perfusión.

El diagnóstico diferencial de la ECN abarca determinadas infecciones (sistémicas o intestinales), la obstrucción GI, el vólvulo y la perforación intestinal aislada. La **perforación intestinal focal idiopática** puede producirse de forma espontánea o tras la administración precoz de indometacina y corticoides en el periodo posnatal. Estos pacientes desarrollan neumoperitoneo, pero suelen estar menos afectados que los que padecen ECN.

Tabla 123.1 Signos y síntomas asociados a enterocolitis necrotizante

GASTROINTESTINALES
Distensión abdominal
Dolor a la palpación abdominal
Intolerancia a la alimentación
Vaciamiento gástrico retrasado
Vómitos
Sangre en heces (oculta/macroscópica)
Cambios en el patrón de las deposiciones/diarrea
Masa abdominal
Eritema en la pared abdominal
SISTÉMICOS
Letargo
Apnea/dificultad respiratoria
Inestabilidad térmica
Aspecto de enfermedad
Acidosis (metabólica y/o respiratoria)
Inestabilidad de las glucemias
Hipoperfusión/shock
Coagulopatía intravascular diseminada
Resultados positivos en los hemocultivos

De Kanto WP Jr, Hunter JE, Stoll BJ: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis, *Clin Perinatol* 21:335-346, 1994.

TRATAMIENTO

Se recomienda una instauración rápida del tratamiento, tanto en los casos sospechosos como en los confirmados. No existe un tratamiento definitivo para la ECN establecida y, por tanto, consiste en medidas de soporte y en la prevención de nuevas lesiones mediante la interrupción de la alimentación,

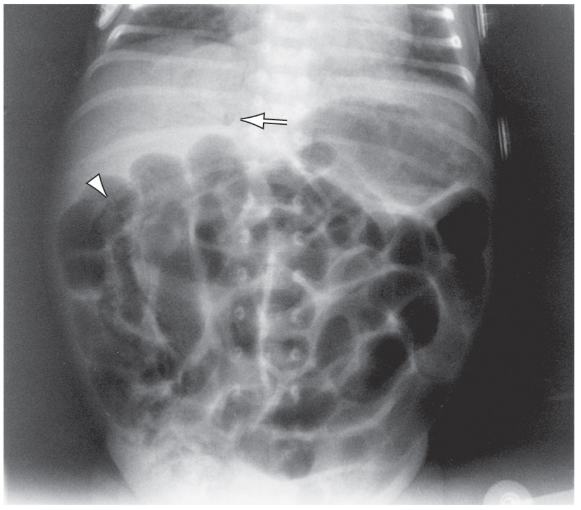

Fig. 123.5 **Enterocolitis necrotizante (ECN).** Radiografía de riñón-uréter-vejiga que muestra distensión abdominal, gas portal hepático *(flecha)* y el aspecto en burbujas de la neumatosis intestinal (*punta de flecha*; cuadrante inferior derecho). Los últimos dos signos se consideran patognomónicos de esta entidad.

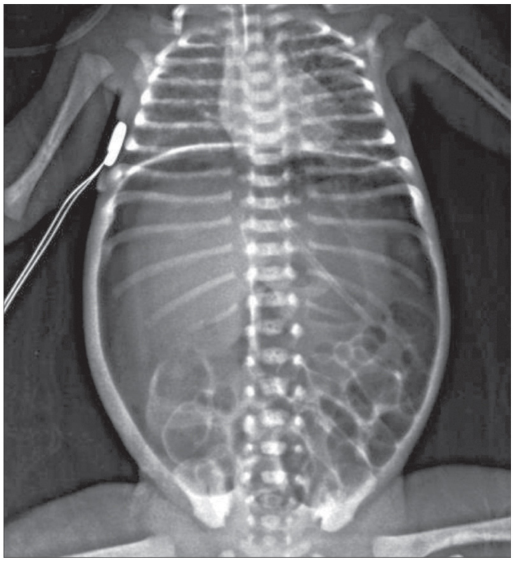

Fig. 123.7 **Enterocolitis necrotizante (ECN).** Radiografía simple de abdomen de un neonato con ECN perforada que muestra la presencia de neumoperitoneo. *(De Tam PKH, Chung PHY, St Peter SD, et al: Advances in paediatric gastroenterology.* Lancet *390:1072-1082, 2017, Fig 4.)*

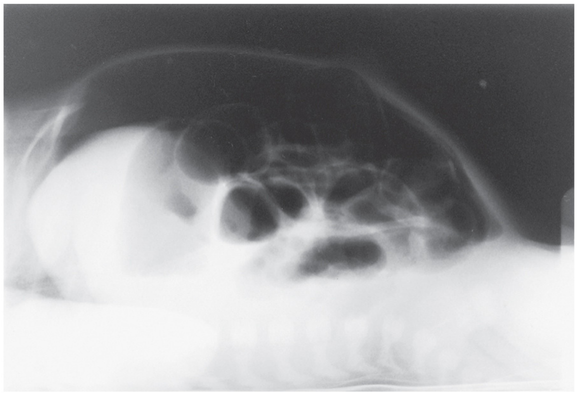

Fig. 123.6 **Perforación intestinal.** Radiografía abdominal en decúbito de un paciente con ECN neonatal que demuestra la notable distensión y el neumoperitoneo masivo, como se evidencia por la presencia de aire libre bajo la pared abdominal anterior.

la descompresión nasogástrica y la administración de líquidos i.v. Se debe prestar especial atención al estado respiratorio, al perfil de la coagulación y al equilibrio ácido-básico y electrolítico. Una vez que se han sacado muestras de sangre para hemocultivo, se debe empezar inmediatamente la antibioterapia sistémica (con antibióticos de amplio espectro en función de los patrones de sensibilidad de los microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios en cada UCIN). Se deben retirar los catéteres umbilicales si los hubiere, pero se debe mantener un buen acceso i.v. La ventilación asistida debe instaurarse en caso de apnea o si la distensión produce hipoxia e hipercapnia. Es fundamental proceder a la estabilización del lactante con ECN con reposición del volumen intravascular con cristaloides o hemoderivados, soporte cardiovascular con líquidos e inotrópicos, o ambos, y mediante la corrección de las anomalías hematológicas, metabólicas y electrolíticas.

La evolución del paciente debe monitorizarse mediante valoraciones físicas frecuentes, radiografías secuenciales anteroposteriores del abdomen en decúbito lateral, o laterales, para detectar posibles perforaciones intestinales y mediante la determinación seriada del perfil hematológico, electrolítico y del equilibrio ácido-básico. Para contener una epidemia se deben tomar medidas de aislamiento, usar batas y guantes, y agrupar a los niños de alto riesgo en salas separadas.

Al empezar con el tratamiento se debe consultar a un cirujano. La única indicación absoluta de cirugía es la evidencia de perforación en la radiografía de abdomen (neumoperitoneo), que está presente en menos de la mitad de los neonatos con perforación o necrosis en la exploración quirúrgica. El deterioro clínico progresivo a pesar de un tratamiento médico óptimo, una única asa intestinal fija en radiografías seriadas y el eritema de la pared abdominal son indicaciones relativas de una laparotomía exploradora. El momento óptimo para realizar la cirugía es cuando se ha desarrollado la necrosis intestinal, pero antes de que se produzcan la perforación y la peritonitis. Sin embargo, el abordaje quirúrgico óptimo sigue siendo motivo de controversia. Entre las opciones para el tratamiento quirúrgico, se incluyen el **drenaje peritoneal primario (DPP)** o la laparotomía exploradora con resección del intestino necrótico y habitualmente con la creación de un estoma. Dos ensayos aleatorizados realizados a mediados de la década de 2000 para comparar estas estrategias no demostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, los resultados nutricionales o la duración de la hospitalización. Un análisis Cochrane que combinó los resultados de ambos ensayos concluyó que el DPP no tenía beneficios ni perjuicios significativos respecto a la laparotomía exploradora. Un tercer ensayo aleatorizado (Necrotizing Enterocolitis Surgery Trial, NCT01029353) ha comparado los dos métodos quirúrgicos y el criterio de valoración primario ha sido la muerte o los resultados del neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad ajustada. Un gran estudio de cohortes multicéntrico de 8.935 pacientes demostró que la laparotomía era el tratamiento inicial en el 66% de los neonatos con PMBN con ECN quirúrgica, incluso en los de menos de 1.000 g. La mortalidad era de alrededor del 30% tanto en el grupo de laparotomía como en el de DPP convertido en laparotomía (el 46% del grupo de DPP al final requirió laparotomía). Se observó que el DPP es un factor de riesgo independiente de fallecimiento (mortalidad del 50%), probablemente por su uso preferente en los pacientes inestables y más enfermos; sin embargo, el 27% de los pacientes en quienes se realizó un DPP sobrevivieron sin cirugías adicionales. *El método quirúrgico depende de las preferencias del cirujano y del estado fisiológico del paciente.*

PRONÓSTICO

Alrededor del 20-40% de los pacientes que tiene neumatosis intestinal en el momento del diagnóstico no responde al tratamiento médico, y un 20-50% de ellos fallece. Las complicaciones postoperatorias precoces consisten en infección y dehiscencia de la herida y problemas con el estoma (prolapso, necrosis). Alrededor de un 10% de los pacientes

tratados, médica o quirúrgicamente, desarrolla complicaciones tardías como **estenosis intestinal**. Después de la resección intestinal masiva, las complicaciones de la ECN postoperatoria abarcan el **síndrome del intestino corto** (malabsorción, retraso del crecimiento, malnutrición), complicaciones relacionadas con el empleo de catéteres venosos centrales (sepsis, trombosis) e ictericia colestásica. Los recién nacidos prematuros con ECN que requieren intervención quirúrgica tienen más riesgo de trastornos del crecimiento y del desarrollo neurológico.

PREVENCIÓN

La estrategia preventiva más eficaz para la ECN es el uso de **lactancia materna.** Se ha documentado adecuadamente que los recién nacidos que solo se alimentan de leche materna tienen menos riesgo de ECN. Sin embargo, debido a que la leche materna no proporciona un soporte nutricional completo, su fortificación es esencial para los neonatos prematuros. En algunos estudios se ha sugerido que la «dieta con leche materna exclusiva» usando fortificadores humanos en lugar de bovinos puede reducir aún más el riesgo de ECN. A pesar de las preocupaciones por el riesgo de ECN con los regímenes de alimentación precoces e intensivos en los neonatos de PMBN, sigue sin conocerse cuál es el protocolo seguro. Aunque numerosos datos y metaanálisis respaldarían el uso de **probióticos** para evitar la ECN, no existe un consenso claro sobre cuáles son la formulación, el momento de administración o la duración del tratamiento más seguros y eficaces. También se han estudiado otras estrategias preventivas que han utilizado **prebióticos** y **simbióticos**, con resultados variables. Los inhibidores de la secreción ácida gástrica (antagonistas de los receptores H_2, inhibidores de la bomba de protones) o la antibioterapia empírica prolongada en el periodo neonatal precoz se han asociado a un mayor riesgo de ECN y deberían evitarse.

Debido a que la detección y el tratamiento precoces pueden evitar consecuencias tardías perjudiciales de la ECN, numerosas investigaciones se han centrado en la identificación de **biomarcadores** para el diagnóstico precoz de la ECN, como la proteína C-reactiva (CRP), la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP) en orina, la claudina-3 (una proteína de unión estrecha), la calprotectina fecal, la acilcarnitina, la IL-6, la IL-8 y el índice de características de la frecuencia cardiaca (CFC). La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) puede ser una modalidad diagnóstica predictiva prometedora para la ECN.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

123.3 Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido

Erin E. Shaughnessy y Neera K. Goyal

La **hiperbilirrubinemia** es un problema común de los neonatos, normalmente benigno. Alrededor del 60% de los niños nacidos a término y del 80% de los prematuros presenta **ictericia** durante la primera semana de vida. La coloración amarilla de la piel suele ser secundaria a la acumulación en la piel de pigmento bilirrubínico liposoluble, no conjugado y no polar. Esta bilirrubina no conjugada (denominada **indirecta** por la reacción de van den Bergh) es un producto final del catabolismo de la proteína del grupo hemo tras una serie de reacciones enzimáticas de la oxigenasa del grupo hemo, la biliverdina reductasa y agentes reductores no enzimáticos de las células del sistema reticuloendotelial. También puede deberse en parte al depósito de pigmento procedente de la bilirrubina conjugada, producto final de la bilirrubina indirecta no conjugada que se convierte en el éster glucurónido de bilirrubina **(bilirrubina directa)**, hidrosoluble y polar, por la acción de la glucuronil transferasa del ácido uridín-difosfoglucurónico de los microsomas de los hepatocitos durante el proceso de conjugación. Aunque la bilirrubina puede desempeñar un papel fisiológico como antioxidante, los valores elevados de bilirrubina indirecta no conjugada son potencialmente neurotóxicos. Aunque la forma conjugada no es neurotóxica, la hiperbilirrubinemia directa refleja la existencia de un trastorno hepático o sistémico potencialmente grave.

ETIOLOGÍA

Durante el periodo neonatal, el metabolismo de la bilirrubina del recién nacido se encuentra en una etapa de transición entre la *fase fetal*, en la que la placenta es la vía principal de eliminación de la bilirrubina no conjugada liposoluble, y la *fase adulta*, en la que la forma conjugada hidrosoluble es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al aparato digestivo. La **hiperbilirrubinemia no conjugada** puede aparecer o aumentar por cualquier factor que: 1) aumente la cantidad de bilirrubina que tiene que metabolizar el hígado (anemias hemolíticas, policitemia, hematomas o hemorragias internas, acortamiento de la vida de los hematíes por inmadurez o por transfusiones, aumento de la circulación enterohepática o infecciones); 2) altere o limite la actividad de la transferasa u otras enzimas relacionadas (déficit genético, hipoxia, infecciones, hipotiroidismo); 3) compita con la transferasa o la bloquee (fármacos y otras sustancias que necesitan conjugarse con el ácido glucurónico), o 4) provoque la ausencia de esa enzima o disminuya su cantidad, o reduzca la captación de bilirrubina por los hepatocitos (defectos genéticos, prematuridad). Los polimorfismos génicos en la isoenzima 1A1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasa *(UGT1A1)* y el transportador 1B1 de aniones orgánicos *(SLCO1B1)*, solos o combinados, influyen en la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal.

Los efectos tóxicos debidos al incremento de los valores séricos de bilirrubina indirecta aumentan con los factores que disminuyen la retención de la bilirrubina en la circulación (hipoproteinemia, desplazamiento de la bilirrubina de sus lugares de unión a la albúmina por fármacos competitivos como sulfisoxazol y moxalactam, acidosis, aumento de la concentración de ácidos grasos libres debido a hipoglucemia, ayuno o hipotermia). Los efectos neurotóxicos se relacionan directamente, no solo con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de las membranas de las células nerviosas a la bilirrubina, sino también con la susceptibilidad neuronal a la lesión, influida de modo negativo por la asfixia, la prematuridad, la hiperosmolalidad y las infecciones. Los valores séricos de bilirrubina disminuyen con la alimentación precoz y frecuente, mientras que la lactancia materna y la deshidratación los aumentan. El retraso de la expulsión de meconio, que contiene 1 mg de bilirrubina/dl, puede contribuir a la ictericia a través de la circulación enterohepática después de la desconjugación por la glucuronidasa intestinal (fig. 123.8). Algunos fármacos, como la oxitocina (en la madre), y productos químicos empleados en las salas de neonatología, como los detergentes fenólicos, también pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada.

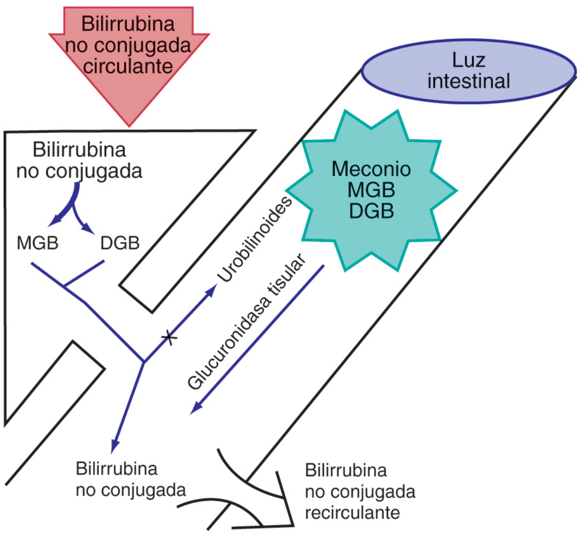

Fig. 123.8 Metabolismo de la bilirrubina en el periodo neonatal. El ritmo de producción de bilirrubina en el neonato es de 6-8 mg/kg/24 h (a diferencia del ritmo de los adultos que es de 3-4 mg/kg/24 h). La bilirrubina insoluble en agua se une a la albúmina. En la interfase entre el plasma y el hepatocito, una proteína transportadora de membrana del hígado (bilitraslocasa) transporta la bilirrubina hasta una proteína ligadora del citosol (ligandina o proteína Y, conocida en la actualidad como glutatión-S-transferasa), que evita el reflujo al plasma. La bilirrubina se transforma en monoglucurónido de bilirrubina (MGB). Los neonatos excretan más MGB que los adultos. En el feto, el MGB y el diglucurónido de bilirrubina (DGB) conjugados e insolubles en lípidos tienen que ser desconjugados por las β-glucuronidasas tisulares para facilitar el paso placentario de la bilirrubina no conjugada liposoluble a través de las membranas placentarias lipídicas. Tras el nacimiento, las glucuronidasas intestinales o las presentes en la leche contribuyen a la recirculación enterohepática de bilirrubina y posiblemente al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En función de la etiología, la ictericia puede aparecer al nacer o en cualquier momento del periodo neonatal. Mientras que la ictericia debida al depósito de bilirrubina indirecta en la piel tiende a tener un color amarillo brillante o naranja, la de tipo obstructivo (bilirrubina directa) tiene un tono verdoso o amarillento turbio. La ictericia suele tener una progresión cefalocaudal: comienza en la cara y, a medida que aumentan las concentraciones séricas, avanza hacia el abdomen y después hacia los pies. La presión dérmica puede mostrar la progresión anatómica de la ictericia (cara, alrededor de 5 mg/dl, abdomen, 15 mg/dl, plantas de los pies, 20 mg/dl), pero la exploración física no permite estimar con fiabilidad los valores séricos. Las técnicas no invasivas para la medición transcutánea de bilirrubina se correlacionan con los valores séricos, por lo que se pueden usar como métodos de *cribado* en neonatos, pero la determinación de la bilirrubinemia está indicada en los pacientes que presenten niveles transcutáneos elevados para la edad, ictericia progresiva o riesgo de hemólisis o sepsis. Los neonatos con hiperbilirrubinemia grave pueden presentar letargo y mala alimentación y, sin tratamiento, pueden evolucionar a encefalopatía bilirrubínica aguda (kernicterus) (v. cap. 123.4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La distinción entre ictericia *fisiológica* y *patológica* se relaciona con el momento, el ritmo de incremento y la magnitud de la hiperbilirrubinemia, porque algunas de las causas de ictericia fisiológica (p. ej., masa eritrocitaria grande, disminución de la capacidad de conjugación de la bilirrubina, aumento de la circulación enterohepática) también pueden causar ictericia patológica. La evaluación debe determinarse en función de los factores de riesgo, las características clínicas y la gravedad de la hiperbilirrubinemia (tablas 123.2 a 123.4). La ictericia presente al nacer o que aparece durante las primeras 24 horas de vida debería considerarse **patológica** y requiere una atención inmediata. El diagnóstico diferencial debería incluir la eritroblastosis fetal, una hemorragia interna, la sepsis o las infecciones congénitas, como sífilis, citomegalovirus (CMV), rubéola o toxoplasmosis. Se debe sospechar un cuadro de hemólisis si hay un aumento rápido de la bilirrubina sérica (>0,5 mg/dl/h), anemia, palidez, reticulocitosis, hepatoesplenomegalia y antecedentes familiares. Los niños que han recibido transfusiones intrauterinas por eritroblastosis fetal tienen una ictericia con una proporción anormalmente elevada de bilirrubina directa. La ictericia que aparece en el segundo o tercer día de vida suele ser **fisiológica**, aunque puede indicar una anomalía más grave. La ictericia no hemolítica familiar **(síndrome de Crigler-Najjar)** y la ictericia de la lactancia materna de comienzo precoz también aparecen por primera vez en el segundo o tercer día. Cuando la ictericia aparece después del tercer día y durante la primera semana, se debe sospechar una posible septicemia o infección urinaria; también puede deberse a otras infecciones, sobre todo sífilis, toxoplasmosis, CMV o enterovirus. La ictericia secundaria a equimosis o extravasación sanguínea importantes puede aparecer durante el primer día o más tarde, sobre todo en los prematuros. La policitemia también puede originar ictericia precoz.

El diagnóstico diferencial para la ictericia detectada *después* de la primera semana de vida es amplio y abarca la ictericia por leche materna, la septicemia, la atresia o escasez congénita de los conductos biliares, la hepatitis, la FQ, la galactosemia, el hipotiroidismo y la anemia hemolítica congénita relacionada con la morfología de los eritrocitos y los déficits enzimáticos (fig. 123.9). En el diagnóstico diferencial para la ictericia prolongada durante el primer mes de vida están la colestasis relacionada con hiperalimentación, la hepatitis, la enfermedad de inclusiones citomegálicas, la sífilis, la toxoplasmosis, la ictericia no hemolítica familiar, la atresia biliar congénita, la galactosemia o el síndrome de bilis espesa tras una enfermedad hemolítica del recién nacido. De forma excepcional, la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas, como en los niños hipotiroideos o con estenosis pilórica.

Con independencia de la edad de gestación o del momento de aparición de la ictericia, los pacientes con una hiperbilirrubinemia *significativa y* aquellos con síntomas o signos requieren una evaluación diagnóstica completa que incluya determinación de la bilirrubina directa e indirecta, hemoglobina, recuento de reticulocitos, grupo sanguíneo, prueba de Coombs y frotis de sangre periférica. La hiperbilirrubinemia indirecta, la reticulocitosis y los indicios de destrucción eritrocitaria en el frotis sanguíneo sugieren hemólisis (v. tabla 123.3). Si no existe incompatibilidad de grupos sanguíneos, hay que pensar en una hemólisis de tipo no inmunitario. Si el recuento de reticuloci-

Tabla 123.2 Factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave*

FACTORES DE RIESGO PRINCIPALES
Valor de BST o BTc antes del alta en la zona de alto riesgo (v. fig. 123.10)
Ictericia visible en el primer día de vida
Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba de antiglobulina directa positiva, otras enfermedades hemolíticas conocidas (déficit de G6PD), aumento de la concentración teleespiratoria de CO
35-36 semanas de edad gestacional
Hermano mayor que recibió fototerapia
Cefalohematoma o hematomas importantes
Lactancia materna exclusiva, sobre todo si la lactancia no va bien y hay una pérdida excesiva de peso
Raza de Asia oriental†
FACTORES DE RIESGO SECUNDARIOS
Valor de BST o BTc antes del alta en la parte alta de la zona de riesgo intermedio
37-38 semanas de edad gestacional
Ictericia visible antes del alta
Hermano mayor con ictericia
Recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética
Edad materna ≥ 25 años
Sexo masculino
RIESGO DISMINUIDO‡
Valor de BST o BTc antes del alta en la zona de riesgo bajo (v. fig. 123.10)
≥41 semanas de edad gestacional
Alimentación exclusiva con biberón
Raza negra
Alta del hospital después de 72 horas

*En neonatos ≥35 semanas de gestación; factores en orden aproximado de importancia.
†La raza se define según la descripción de la madre.
‡Estos factores se asocian con un riesgo menor de ictericia significativa, enumerados por orden de importancia decreciente.
BTc, bilirrubina transcutánea; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TSB, bilirrubina sérica total.
Adaptada de American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics* 114:297-316, 2004.

Tabla 123.3 Evaluación del neonato con ictericia significativa

CUADRO	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	PRUEBAS DE LABORATORIO INICIALES
Ictericia el día 1	Hemólisis++ TORCH/sepsis Síndromes de insuficiencia hepática* Hemorragia interna	HC, frotis Bilirrubina total y directa Grupo sanguíneo y prueba de Coombs
Ictericia que requiere fototerapia	Hemólisis++ TORCH/sepsis	Como el cuadro previo
Hiperbilirrubinemia directa/conjugada	TORCH/sepsis Atresia biliar Otras causas de colestasis+ Síndromes de insuficiencia hepática*	Enzimas hepáticas, INR, comprobar el cribado neonatal de enfermedades metabólicas, glucemia, amoníaco y lactato sanguíneos, urocultivos y hemocultivos, PCR del CMV y del VHS

+Véase el capítulo 383.
++La hemólisis puede ser inmunitaria o no inmunitaria (membrana del eritrocito o defectos enzimáticos).
CMV, citomegalovirus; HC, hemograma completo; INR, índice normalizado internacional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TORCH, toxoplasmosis, otros, rubéola, CMV, herpes; VHS, virus herpes simple.
*Síndromes de insuficiencia hepática: VHS, CMV, enfermedad hepática aloinmune gestacional, enfermedad hepática mitocondrial, síndrome hemofagocítico familiar.

Tabla 123.4 Características diagnósticas de diferentes tipos de ictericia neonatal

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DE LA REACCIÓN DE VAN DEN BERGH	ICTERICIA		CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE BILIRRUBINA		VELOCIDAD DE ACUMULACIÓN DE BILIRRUBINA (mg/dl/día)	OBSERVACIONES
		Aparece	Desaparece	mg/dl	Edad en días		
«Ictericia fisiológica»							Normalmente se relaciona con el grado de madurez
A término	Indirecta	2-3 días	4-5 días	10-12	2-3	<5	
Prematuro	Indirecta	3-4 días	7-9 días	15	6-8	<5	
Hiperbilirrubinemia secundaria a factores metabólicos							Factores metabólicos: hipoxia, dificultad respiratoria, déficit de carbohidratos
A término	Indirecta	2-3 días	Variable	>12	1.ª semana	<5	Influencia hormonal: cretinismo, síndrome de Gilbert
Prematuro	Indirecta	3-4 días	Variable	>15	1.ª semana	<5	Factores genéticos: síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert Fármacos: vitamina K, novobiocina
Cuadros hemolíticos y hematoma	Indirecta	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Eritroblastosis: Rh, ABO, Kell Cuadros hemolíticos congénitos: esferocíticos, no esferocíticos, picnocitosis infantil Fármacos: vitamina K Hemorragia encapsulada, hematoma
Factores hemolíticos y hepatotóxicos mixtos	Indirecta y directa	Puede aparecer en las primeras 24 h	Variable	Ilimitada	Variable	Normalmente >5	Infecciones: sepsis bacteriana, pielonefritis, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusión citomegálica, rubéola, sífilis Fármacos: vitamina K
Lesión hepatocelular	Indirecta y directa	Habitualmente 2-3 días; puede aparecer en la 2.ª semana	Variable	Ilimitada	Variable	Variable, puede ser >5	Atresia biliar; escasez de conductos biliares, colestasis familiar, galactosemia; hepatitis e infección

De Brown AK: Neonatal jaundice, *Pediatr Clin North Am* 9:575-603, 1962.

tos, la prueba de Coombs y la bilirrubina directa son normales puede tratarse de una hiperbilirrubinemia indirecta fisiológica o patológica (v. fig. 123.9). Si la hiperbilirrubinemia es de tipo directo, las posibilidades diagnósticas son hepatitis, anomalías congénitas de vías biliares (atresia, insuficiencia, enfermedad de Byler), colestasis, errores congénitos del metabolismo, FQ, hemosiderosis congénita y sepsis.

ICTERICIA FISIOLÓGICA (ICTERICIA NEONATAL)

En circunstancias normales, la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es de 1-3 mg/dl y aumenta a un ritmo inferior a 5 mg/dl/24 h; por tanto, la ictericia empieza a ser visible al segundo o tercer día, con un máximo de 5-6 mg/dl entre el segundo y el cuarto día, y luego empieza a disminuir por debajo de 2 mg/dl entre el quinto y el séptimo día de vida. La ictericia asociada a estos cambios se denomina *fisiológica* y parece deberse al aumento de la producción de bilirrubina por la destrucción de los hematíes fetales y a la limitación transitoria de su conjugación en el hígado neonatal inmaduro.

En conjunto, el 6-7% de los niños nacidos a término presenta una concentración de bilirrubina indirecta mayor de 13 mg/dl, y, en menos del 3%, los valores sobrepasan los 15 mg/dl. Los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta son la edad materna, la raza (chinos, japoneses, coreanos e indios norteamericanos), la diabetes materna, la prematuridad, algunos fármacos (vitamina K_3, novobiocina), la altitud, la policitemia, el sexo masculino, la trisomía 21, los hematomas cutáneos, la extravasación sanguínea (cefalohematoma), la inducción del parto con oxitocina, la lactancia materna, la pérdida de peso (deshidratación o privación calórica), la demora en la defecación y los antecedentes de ictericia fisiológica en familiares o hermanos (v. tabla 123.2). En los niños que no presentan estos factores, la concentración de bilirrubina indirecta no suele sobrepasar los 12 mg/dl, mientras que los que presentan varios factores de riesgo son más propensos a tener concentraciones de bilirrubina más altas. La combinación de lactancia materna, actividad de la glucuronosil transferasa variante (1A1) y alteraciones del gen transportador 2 de aniones orgánicos aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de bilirrubina con una *especificidad horaria* en las primeras 24-72 horas de vida pueden ayudar a predecir qué niños corren mayor riesgo de ictericia fisiológica exagerada (fig. 123.10). Las determinaciones transcutáneas de bilirrubina guardan una relación lineal con las concentraciones séricas y pueden usarse para el cribado. Los valores de bilirrubina indirecta de los recién nacidos a término descienden hasta aproximarse a los de los adultos (1 mg/dl) a los 10-14 días de vida. La hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 2 semanas debe hacer sospechar la posibilidad de hemólisis, déficit hereditario de glucuronil transferasa, ictericia por leche materna, hipotiroidismo u obstrucción intestinal. La ictericia que se asocia a estenosis pilórica puede deberse a la privación calórica, a un déficit de UDP-glucuronil transferasa hepática o a un aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina inducida por el íleo. En los prematuros, el aumento de la bilirrubina sérica suele ser igual o algo más lento que en los neonatos a término, pero dura

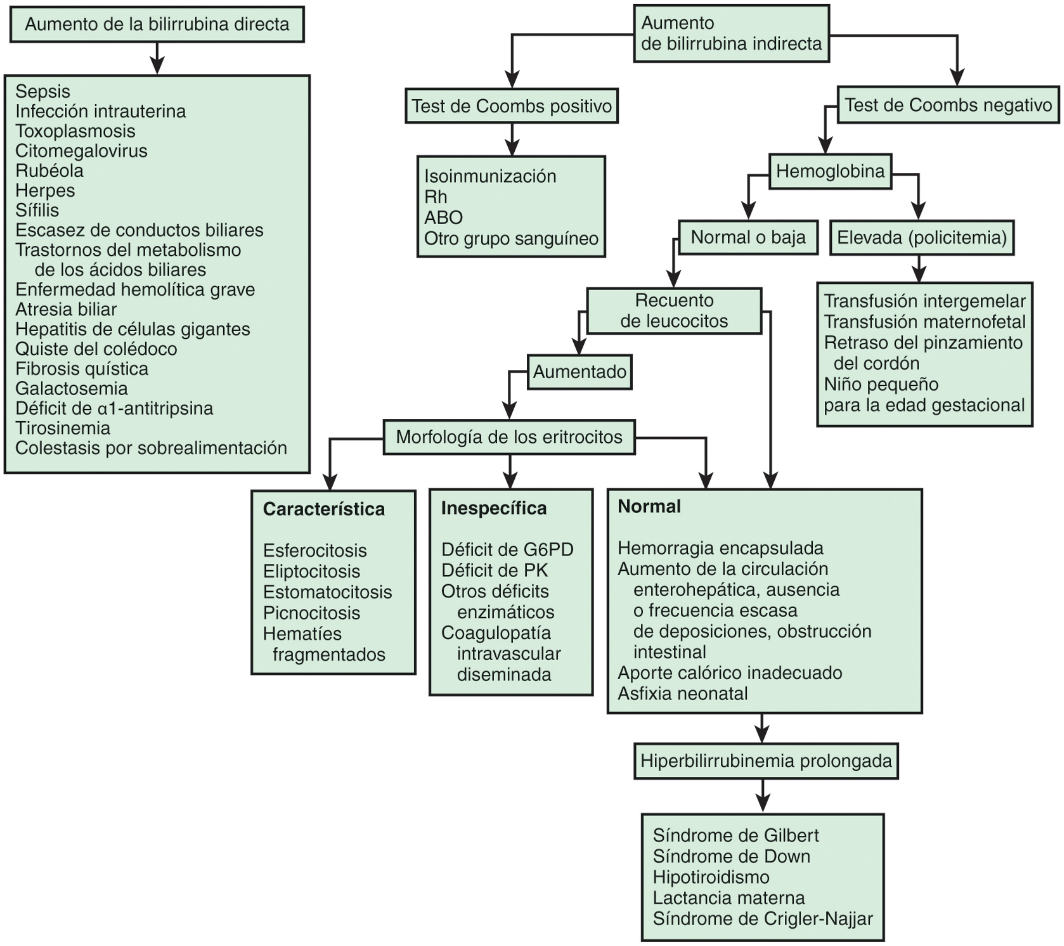

Fig. 123.9 **Algoritmo para el diagnóstico de ictericia neonatal.** G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PK, piruvato cinasa. *(De Oski FA: Differential diagnosis of jaundice. En Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA, editors:* Schaffer and Avery's diseases of the newborn, *ed 6, Philadelphia, 1991, Saunders.)*

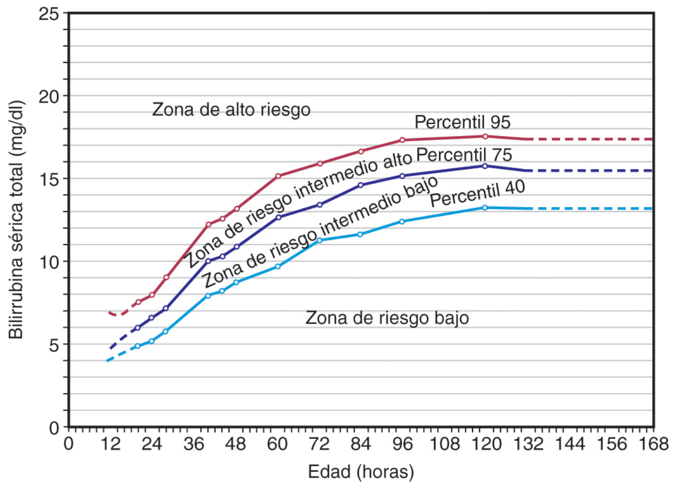

Fig. 123.10 **Riesgo de los neonatos sanos nacidos a término o casi a término según los valores de bilirrubina sérica específicos de cada hora.** La zona de alto riesgo está señalada por la línea del percentil 95. La zona de riesgo intermedio se subdivide en zonas de riesgo mayor y menor por la línea del percentil 75. La zona de bajo riesgo se define de manera particular y estadística por la línea del percentil 40. *(De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns,* Pediatrics *103:6-14, 1999.)*

más. Los valores máximos de 8-12 mg/dl no suelen alcanzarse hasta el día del cuarto al séptimo y es raro observar la ictericia después del décimo día, que se corresponde con la maduración de los mecanismos del metabolismo y la excreción de la bilirrubina.

El diagnóstico de ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como en los prematuros, solo se puede establecer cuando se han descartado otras causas conocidas de ictericia en función de los antecedentes, los signos clínicos y los datos de laboratorio (v. tabla 123.4). En general, se debe buscar la causa de la ictericia cuando: 1) aparezca durante las primeras 24-36 horas de vida; 2) la bilirrubina sérica aumente a un ritmo superior a 5 mg/dl/24 h; 3) la bilirrubina sérica supere los 12 mg/dl en los nacidos a término (sobre todo cuando no existen factores de riesgo) o los 10-14 mg/dl en los prematuros; 4) la ictericia persista después de 10-14 días, o 5) la bilirrubina directa sea superior a 2 mg/dl en cualquier momento. Otros factores que sugieren una causa patológica de la ictericia son los antecedentes familiares de enfermedades hemolíticas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fracaso de la fototerapia para disminuir la bilirrubina, vómitos, letargia, rechazo a la toma, pérdida excesiva de peso, apnea, bradicardia, anomalías en las constantes vitales (como hipotermia), heces acólicas, orina oscura con positividad para la bilirrubina, trastornos hemorrágicos y signos de encefalopatía bilirrubínica (v. cap. 123.4).

HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

La ictericia y su hiperbilirrubinemia subyacente se definen como patológicas cuando su momento de aparición, su duración o el patrón no se corresponden con lo observado en la ictericia fisiológica, o si la evolución es similar a la de esta última pero existen otras razones que sugieren que el neonato presenta un riesgo especial de neurotoxicidad. Puede que resulte difícil determinar con exactitud la etiología de un aumento anormal de la bilirrubina no conjugada, pero muchos de estos niños presentan otros factores de riesgo como raza oriental, prematuridad, lactancia materna o pérdida de peso. Con frecuencia se utilizan los términos *ictericia fisiológica exagerada* e *hiperbilirrubinemia del recién nacido* en aquellos niños en los que

el principal problema parece ser el déficit o la inactividad de la glucuronil transferasa de bilirrubina **(síndrome de Gilbert)**, en vez de una sobrecarga de bilirrubina para su excreción (v. tabla. 123.2). La combinación de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y una mutación de la región promotora de la UDP-glucuronil transferasa 1 provoca una hiperbilirrubinemia indirecta sin signos de hemólisis. La hiperbilirrubinemia no fisiológica también puede deberse a mutaciones en el gen de la UDP-glucuronil transferasa de bilirrubina.

El mayor riesgo de la hiperbilirrubinemia indirecta es la aparición de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina, que se produce de forma característica con valores altos de bilirrubina indirecta (v. cap. 123.4). El desarrollo de encefalopatía bilirrubínica (kernicterus) depende del valor de la bilirrubina indirecta, de la duración de la exposición a estos valores elevados, de la causa de la ictericia y del bienestar del neonato. La lesión neurológica, incluida la encefalopatía bilirrubínica, puede aparecer con valores más bajos de bilirrubina en los prematuros y en presencia de asfixia, hemorragia intraventricular, hemólisis o fármacos que desplazan la bilirrubina de la albúmina. No se sabe con seguridad el valor sérico exacto de bilirrubina indirecta perjudicial para los recién nacidos con PMBN.

ICTERICIA ASOCIADA A LA LACTANCIA MATERNA

Alrededor del 2% de los niños nacidos a término alimentados al pecho presenta aumentos significativos de los niveles de bilirrubina no conjugada **(ictericia por leche materna)** después del séptimo día de vida, y alcanza concentraciones máximas de hasta 10-30 mg/dl durante la segunda o tercera semana. Si se continúa con la lactancia materna, la bilirrubina desciende de forma gradual, pero puede persistir durante 3-10 semanas con valores más bajos. Si se interrumpe la lactancia, la bilirrubinemia desciende rápidamente y suele alcanzar los valores normales al cabo de unos días. Con la reanudación de la lactancia materna, los valores de bilirrubina rara vez vuelven a los valores altos previos. La fototerapia puede resultar beneficiosa (v. 123.4). Aunque es infrecuente, la encefalopatía bilirrubínica puede aparecer en pacientes con ictericia por lactancia materna. Se desconoce la causa exacta de la ictericia por lactancia materna, aunque se ha implicado a la β-glucuronidasa responsable de la desconjugación de la bilirrubina y el aumento de la circulación enterohepática y otros factores de la leche materna que podrían interferir con la conjugación de la bilirrubina (p. ej., pregnandiol, ácidos grasos libres).

La ictericia tardía asociada con la lactancia materna se debería distinguir de una hiperbilirrubinemia no conjugada, marcada, *de comienzo precoz* denominada **ictericia por lactancia materna**, que se produce en la primera semana tras el nacimiento en los neonatos alimentados al pecho, que suelen presentar valores mayores de bilirrubina que los alimentados con biberón (fig. 123.11). Una ingesta menor de leche antes de que se establezca la producción de leche materna puede causar deshidratación, que hemoconcentra la bilirrubina, además de disminuir los movimientos intestinales, lo que a su vez incrementa la circulación enterohepática de la bilirrubina. Los valores de bilirrubina aumentan si se administran suplementos de agua glucosada a los niños alimentados al pecho, en parte por la reducción de la ingestión de leche materna, que tiene una mayor densidad calórica, por lo que *no* están indicados. Se puede disminuir la incidencia de la ictericia precoz por lactancia materna si se aumenta la frecuencia de las tomas (más de 10 cada 24 horas), la estancia de la madre y el neonato en una habitación compartida con tomas nocturnas y el apoyo continuo de la lactancia. Además, los suplementos con fórmula o con leche materna extraída son más convenientes si la ingesta parece no ser la adecuada, si la pérdida de peso es excesiva o si el lactante tiene un aspecto deshidratado.

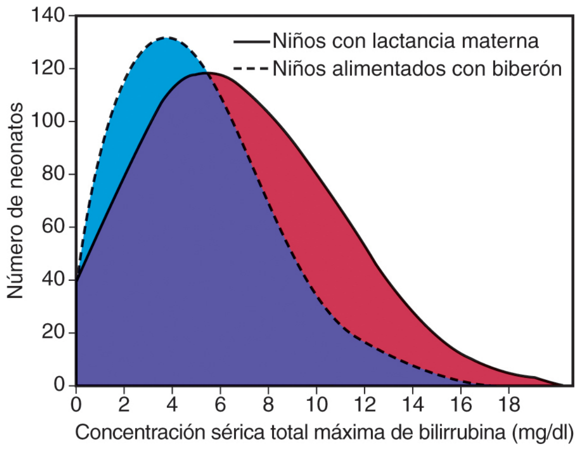

Fig. 123.11 Distribución de los valores máximos de bilirrubina durante la primera semana de vida en los lactantes de raza blanca de más de 2.500 g alimentados con lactancia materna o artificial. *(De Maisels MJ, Gifford K: Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding,* Pediatrics *78:837-843, 1986.)*

COLESTASIS NEONATAL

Véase el capítulo 383.1.

ATRESIA CONGÉNITA DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Véase el capítulo 383.1.

La ictericia que persiste más de 2 semanas o se asocia a heces acólicas y orina oscura sugiere atresia biliar. Debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata a todos estos neonatos, incluida una determinación de la bilirrubina directa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

123.4 Encefalopatía bilirrubínica (kernicterus)

Erin E. Shaughnessy y Neera K. Goyal

La **encefalopatía bilirrubínica,** o kernicterus, es un síndrome neurológico debido al depósito de bilirrubina no conjugada (indirecta) en los ganglios basales y en los núcleos del tronco del encéfalo. La patogenia es multifactorial y supone una interacción entre los valores de bilirrubina no conjugada, la unión a la albúmina y los valores de bilirrubina libre, el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y la susceptibilidad neuronal a la lesión. También contribuyen la rotura de la BHE por enfermedad, asfixia u otros factores, y los cambios de la permeabilidad de la BHE asociados a la maduración.

La concentración sanguínea exacta a partir de la cual la bilirrubina indirecta o libre tiene efectos tóxicos para un determinado niño es impredecible. Sin embargo, en una serie amplia, la encefalopatía bilirrubínica solo aparecía en lactantes con una bilirrubina >20 mg/dl, de los que el 90% eran neonatos previamente sanos a término y casi a término, alimentados sobre todo con lactancia materna. También se desconoce el tiempo de exposición a valores de bilirrubina altos necesario para producir efectos tóxicos; cuanto más inmaduro es el neonato, más susceptible es de desarrollar encefalopatía bilirrubínica. En el capítulo 123.3 se comentan los factores que facilitan el paso de bilirrubina a través de la BHE y al interior de las células cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la encefalopatía bilirrubínica suelen aparecer a los 2-5 días de vida en los niños a término y a los 7 días como muy tarde en los prematuros, pero la hiperbilirrubinemia puede causar encefalopatía en cualquier momento del periodo neonatal. Las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles y confundirse con las de la sepsis, la asfixia, la hipoglucemia, la hemorragia intracraneal y otras enfermedades sistémicas agudas del neonato. Los niños suelen manifestar al principio letargo, rechazo del alimento y pérdida del reflejo de Moro. Después, el neonato puede dar impresión de gravedad y abatimiento, con disminución de los reflejos tendinosos y dificultad respiratoria. Esto puede ir seguido de opistótonos, abombamiento de las fontanelas, contracturas faciales y de las extremidades y llanto agudo. En estados avanzados presentan espasmos y convulsiones, y adoptan una postura con los brazos extendidos y rígidos, en rotación interna, y con los puños cerrados (tabla 123.5). En esta fase tardía no suele haber rigidez.

Muchos de los niños que progresan hasta presentar estos graves signos neurológicos fallecen; los supervivientes suelen estar muy afectados, pero puede parecer que se recuperan y durante 2 o 3 meses presentan pocas anomalías. Después, durante el primer año de vida, suelen reaparecer el opistótonos, la rigidez muscular, los movimientos irregulares y las convulsiones. Durante el segundo año disminuyen el opistótonos y las convulsiones, pero los movimientos irregulares e involuntarios, la rigidez muscular o, en algunos casos, la hipotonía aumentan de forma paulatina. Hacia el tercer año de vida se suele manifestar el síndrome neurológico completo: coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios, signos extrapiramidales, convulsiones, retraso mental, disartria, hipoacusia para sonidos de alta frecuencia, estrabismo y defectos en los movimientos oculares hacia arriba. Algunos niños presentan síntomas piramidales, hipotonía y ataxia. En los casos con afectación leve, el síndrome se caracteriza por incoordinación neuromuscular leve o moderada, hipoacusia parcial o «disfunción cerebral

Tabla 123.5	Características clínicas de la encefalopatía hiperbilirrubínica (kernicterus)
FORMA AGUDA	
Fase 1 (primeras 24-48 horas): succión deficiente, estupor, hipotonía, convulsiones	
Fase 2 (mediados de la primera semana): hipertonía de los músculos extensores, opistótonos, retrocolis (tortícolis con la cabeza hacia atrás), fiebre	
Fase 3 (después de la primera semana): hipertonía	
FORMA CRÓNICA	
Primer año: hipotonía, reflejos tendinosos profundos exaltados, reflejos tónicos cervicales obligatorios, retraso en la adquisición de las habilidades motoras	
Tras el primer año: trastornos del movimiento (coreoatetosis, balismo, temblor), mirada hacia arriba, hipoacusia neurosensorial	

De Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia, *N Engl J Med* 344:581-590, 2001.

mínima», que aparece de forma aislada o en combinación; estos problemas pueden pasar inadvertidos hasta que el niño va al colegio (v. tabla 123.5).

INCIDENCIA Y PRONÓSTICO

Si se usan criterios anatomopatológicos, un tercio de los niños (con independencia de la edad gestacional) con enfermedad hemolítica no tratada y concentraciones de bilirrubina por encima de 25-30 mg/dl desarrollará encefalopatía bilirrubínica. En las autopsias, la incidencia de encefalopatía bilirrubínica en los prematuros con hiperbilirrubinemia es del 2-16% y se relaciona con los factores de riesgo comentados en el capítulo 123.3. No hay datos fiables sobre la frecuencia del síndrome clínico, ya que sus manifestaciones son muy variables. Los signos neurológicos manifiestos conllevan un pronóstico sombrío: más del 75% de estos niños muere, y el 80% de los supervivientes afectados presenta coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios. Son frecuentes el retraso del desarrollo, la hipoacusia y la tetraplejía espástica.

PREVENCIÓN

Aunque se pensaba que la encefalopatía bilirrubínica era una enfermedad del pasado, se han descrito algunos casos de efectos neurotóxicos de la bilirrubina en niños nacidos a término y próximos a término dados de alta como sanos. Para que la prevención sea eficaz es necesaria una vigilancia continua y un enfoque sistémico y práctico para distinguir los neonatos con ictericia neonatal benigna de aquellos con ictericia con una evolución menos predecible y potencialmente dañina. Los expertos recomiendan un cribado universal de la hiperbilirrubinemia antes del alta y la evaluación de los factores de riesgo clínicos de ictericia grave y de disfunción neurológica inducida por bilirrubina. Se recomienda la medición de la bilirrubina sérica total o la medición transcutánea de la bilirrubina (de forma indistinta) como cribado inicial, aunque los instrumentos transcutáneos pueden ser menos precisos con concentraciones mayores de bilirrubina (>15 mg/dl) o en los neonatos con piel más pigmentada. Si se documentan concentraciones transcutáneas a partir de 15 mg/dl o con un aumento rápido, se recomienda la confirmación con una determinación de la bilirrubina total. Los valores séricos también deberían medirse después de que los neonatos comiencen la fototerapia, porque la medición transcutánea puede subestimar falsamente la bilirrubina total en este contexto.

Los protocolos que utilizan el nomograma de bilirrubina específico por horas (v. fig. 123.10), la exploración física y los factores clínicos de riesgo han tenido éxito a la hora de identificar pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia y que son candidatos para un tratamiento individualizado. Las causas de encefalopatía bilirrubínica potencialmente evitables son: 1) alta precoz (<48 horas) sin seguimiento temprano (en las 48 horas siguientes al alta); este problema es sobre todo importante en los neonatos nacidos próximos a término (35-37 semanas de gestación); 2) no determinación del valor de bilirrubina en un neonato en el que se observa ictericia en las primeras 24 horas; 3) no reconocer si existen factores de riesgo de hiperbilirrubinemia; 4) subestimación de la gravedad de la ictericia mediante la valoración clínica (visual); 5) falta de preocupación por la presencia de ictericia; 6) retraso en la determinación de los valores de bilirrubina a pesar de una ictericia intensa o retraso en el inicio de la fototerapia con valores altos de bilirrubina, y 7) falta de respuesta ante la preocupación de los padres por la ictericia, el rechazo del alimento o el letargo. En la figura 123.12 se muestra un algoritmo de tratamiento para los lactantes basado en la evidencia. Además, se recomienda

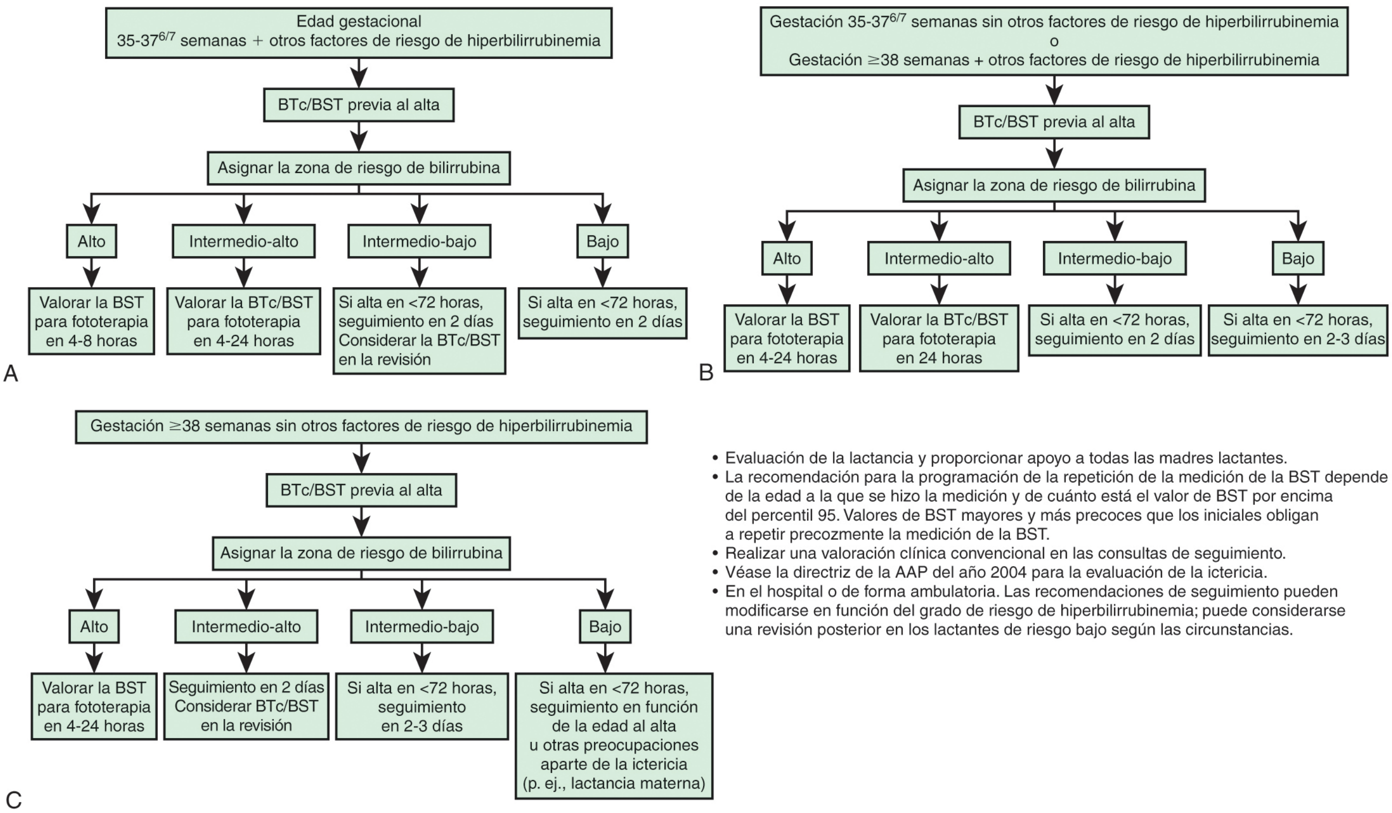

Fig. 123.12 Tratamiento de la hiperbilirrubinemia. Algoritmo con recomendaciones para el tratamiento y el seguimiento en función de los valores de bilirrubina previos al alta, la gestación y los factores de riesgo para una hiperbilirrubinemia posterior. BST, bilirrubina sérica total; BTc, bilirrubina transcutánea. *(Datos tomados de Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al: Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks' gestation: an update with clarifications,* Pediatrics *124:1193-1198, 2009.)*

determinar antes del alta los factores de riesgo para cada niño a partir de protocolos establecidos (v. tabla 123.2).

Se recomienda también lo siguiente: 1) en todo neonato con ictericia objetivable en las primeras 24 horas hay que determinar el valor de bilirrubina total *y* directa, y si está elevado hay que estudiar la posibilidad de un trastorno hemolítico, y 2) en todos los neonatos que fueron dados de alta antes de las 48 horas posparto se debe llevar a cabo un seguimiento a los 2-3 días del alta. El seguimiento precoz es especialmente importante en los neonatos de menos de 38 semanas de gestación. El momento de realizar el seguimiento depende de la edad al alta y de la presencia de factores de riesgo. En algunos casos es necesario el seguimiento a las 24 horas. Es esencial el seguimiento después del alta para detectar precozmente problemas relacionados con la hiperbilirrubinemia y la progresión de la enfermedad. La comunicación con los progenitores con respecto a sus preocupaciones sobre el color de la piel del niño y las actividades conductuales debe hacerse con rapidez y con frecuencia, y debería incluirse una educación sobre el riesgo potencial y la neurotoxicidad. Durante el periodo neonatal es fundamental promover la lactancia, la educación, el apoyo y los servicios de seguimiento. Se debe aconsejar a las madres que den de mamar a los niños cada 2-3 horas y eviten complementar con agua o agua glucosada, para garantizar una hidratación y un aporte calórico correctos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Con independencia de la etiología, el tratamiento está encaminado a prevenir la neurotoxicidad relacionada con la bilirrubina indirecta sin ocasionar daños indebidos. La fototerapia o, si esta fracasara, la exanguinotransfusión siguen siendo las modalidades terapéuticas fundamentales para mantener la bilirrubina total máxima por debajo de los valores patológicos (tabla 123.6 y figs. 123.13 y 123.14). Se debe sopesar el riesgo de lesión del sistema nervioso central con el posible riesgo del tratamiento. No existe un acuerdo unánime sobre el valor exacto de bilirrubina para iniciar la fototerapia. Como los efectos de la fototerapia tardan 6-12 horas en aparecer, se debe iniciar su aplicación antes de que las cifras alcancen el valor que recomienda el uso de la exanguinotransfusión. Cuando se identifican, deben tratarse las causas médicas de los valores altos de bilirrubina y los factores fisiológicos que contribuyen a la susceptibilidad neuronal, con antibióticos en caso de septicemia y corrección de la acidosis (tabla 123.7).

Fototerapia

La exposición a una alta intensidad de luz del espectro visible disminuye la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia indirecta. La bilirrubina absorbe el máximo de luz en el rango del azul (420-470 nm). También se pueden reducir los valores de bilirrubina con luces blancas de amplio espectro, luces azules, luces azules especiales de espectro estrecho (súper). La bilirrubina de la piel absorbe la energía lumínica ocasionando varias reacciones fotoquímicas. Uno de los productos principales de la fototerapia es un resultado de la reacción reversible de fotoisomerización que convierte la bilirrubina nativa 4Z, 15Z no conjugada y tóxica en el isómero de configuración no conjugado bilirrubina 4Z, 15E que se excreta por la bilis sin necesidad de conjugación. El otro producto importante de la fototerapia es la lumirrubina, un isómero estructural irreversible convertido a partir de la bilirrubina natural que puede excretarse por el riñón sin conjugar.

Tabla 123.6	Concentraciones séricas máximas sugeridas de la bilirrubina indirecta (mg/dl) en lactantes prematuros	
PESO AL NACER (g)	**SIN COMPLICACIONES***	**CON COMPLICACIONES***
<1.000	12-13	10-12
1.000-1.250	12-14	10-12
1.251-1.499	14-16	12-14
1.500-1.999	16-20	15-17
2.000-2.500	20-22	18-20

*Las complicaciones consisten en asfixia perinatal, acidosis, hipoxia, hipotermia, hipoalbuminemia, meningitis, hemorragia intraventricular, hemólisis, hipoglucemia o signos de encefalopatía bilirrubínica. La fototerapia suele comenzarse cuando se alcanza el 50-70% del nivel máximo de bilirrubina indirecta. Si el valor sobrepasa este nivel, si la fototerapia no consigue reducir el nivel máximo de bilirrubina o si hay signos de encefalopatía bilirrubínica, está indicada la exanguinotransfusión.

El efecto terapéutico de la fototerapia depende de la energía lumínica emitida en el intervalo eficaz de longitudes de onda, de la distancia entre la lámpara y el niño y de la superficie cutánea expuesta, así como del ritmo de la hemólisis y del metabolismo in vivo y de la excreción de la bilirrubina. Las unidades de fototerapia disponibles comercialmente difieren bastante en el espectro y la intensidad de la luz emitida; por tanto, la potencia en vatios solo se puede medir con exactitud sobre la superficie cutánea. La piel oscura no altera la eficacia de la fototerapia. La fototerapia intensiva máxima se debe emplear cuando las cifras de bilirrubina indirecta se aproximen a las indicadas en la figura 123.13 y en la tabla 123.7. Este tratamiento consiste en colocar tubos fluorescentes de «azul especial», situando las lámparas a 15-20 cm del niño, y una manta de fibra óptica de fototerapia bajo su espalda para aumentar la superficie expuesta.

El empleo de la fototerapia ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusiones en los neonatos a término y prematuros con ictericia hemolítica y no hemolítica. Si existen indicaciones para la exanguinotransfusión no debe ser sustituida por la fototerapia; no obstante, la fototerapia puede reducir la necesidad de repetir la exanguinotransfusión en los niños con hemólisis. La fototerapia convencional se aplica de forma continua y se debe cambiar con frecuencia la postura del niño para conseguir la máxima exposición cutánea. Se debe interrumpir en cuanto la concentración de bilirrubina indirecta haya descendido hasta cifras consideradas no peligrosas en función de la edad y el estado del

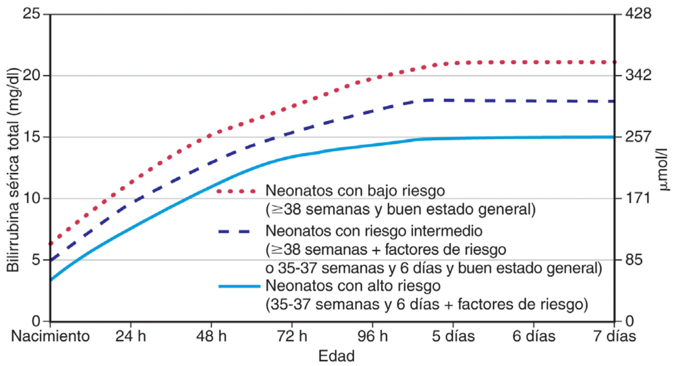

- Usar bilirrubina total. No restar la bilirrubina directa o conjugada.
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoinmune, déficit de G6PD, asfixia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina <3 g/dl (si se mide).
- Para los niños sanos de 35-37 semanas y 6 días se pueden ajustar los valores de BST para trabajar alrededor de la línea de riesgo intermedio. Es una opción actuar con valores de BST inferiores para neonatos cerca de las 35 semanas y con valores superiores para los que se acercan a las 37 semanas y 6 días.
- Se puede administrar la fototerapia convencional en el hospital o en casa con valores de BST 2-3 mg/dl (35-50 mmol/l) por debajo de los mostrados, pero la fototerapia no debe administrarse en casa si el niño presenta factores de riesgo.

Fig. 123.13 **Normas para la fototerapia en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más.** *Nota:* estas recomendaciones se basan en datos limitados y los valores mostrados son aproximaciones. Estas recomendaciones hacen referencia al uso de fototerapia intensiva que debería emplearse cuando la bilirrubina sérica total (BST) superara la línea indicada para cada categoría. Los niños se consideran de «alto riesgo» debido a los posibles efectos negativos de las enfermedades por unión de la albúmina a la bilirrubina, la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad de las células cerebrales a la lesión por bilirrubina. El término «fototerapia intensiva» implica la radiación en el espectro del azul-verde (longitudes de onda alrededor de 430-490 nm) de al menos 30 μW/cm^2/nm (medida en la piel del niño directamente por debajo del centro de la unidad de fototerapia) y administrada a la máxima extensión posible de piel del neonato. La radiación medida por debajo del centro de la fuente lumínica es mucho mayor que la medida en la periferia. Las mediciones deben realizarse con un radiómetro especificado por el fabricante del sistema de fototerapia. Si los valores de BST se acercan o superan la línea de exanguinotransfusión (v. fig. 123.14), los laterales de la incubadora, cuna o calentador deben revestirse con papel de aluminio o material blanco para aumentar la superficie expuesta del niño y la eficacia de la fototerapia. La presencia de hemólisis viene sugerida si el valor de BST no disminuye o sigue aumentando en un neonato que recibe fototerapia intensiva. Los niños con fototerapia y con un valor de bilirrubina conjugada o directa alto (ictericia colestásica) pueden desarrollar un síndrome del bebé bronceado. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *(De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation,* Pediatrics *114:297-316, 2004.)*

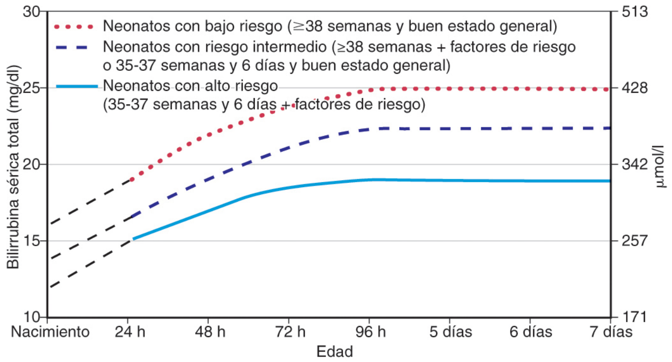

- Las líneas discontinuas para las primeras 24 horas indican incertidumbre, ya que pueden producirse numerosas circunstancias clínicas y muchas respuestas a la fototerapia.
- Se recomienda la exanguinotransfusión inmediata si el recién nacido muestra signos de encefalopatía bilirrubínica aguda (hipertonía, arqueamiento, retrocolis, opistótonos, fiebre, llanto de tono alto) o si el valor de BST es ≥5 mg/dl (85 μmol/l) por encima de estos valores.
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoinmune, déficit de G6PD, asfixia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis.
- Medición de la albúmina sérica y cálculo de la relación B/A (v. pie de figura).
- Usar la bilirrubina total. No restar la bilirrubina directa o conjugada.
- Si el neonato está bien y tiene 35-37 semanas y 6 días (riesgo intermedio) se pueden individualizar los niveles de BST en función de la edad gestacional real.

Fig. 123.14 **Normas para la exanguinotransfusión en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más.** *Nota:* los valores sugeridos representan un consenso de la mayoría del comité, pero se basan en datos limitados y son aproximaciones. Durante la hospitalización por el parto se recomienda la exanguinotransfusión si la bilirrubina sérica total (BST) aumenta a esos valores a pesar de la fototerapia intensiva. Para los niños que vuelven a ingresar, si el valor de BST supera el de exanguinotransfusión, hay que repetir la medición de bilirrubina cada 2-3 horas y considerar la exanguinotransfusión si los valores siguen por encima de los indicados tras una fototerapia intensiva durante 6 horas. Se pueden usar las relaciones bilirrubina/albúmina (B/A) junto con el nivel de BST, pero no sustituirlas por este, como factor adicional para determinar la necesidad de exanguinotransfusión. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *(De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation,* Pediatrics *114:297-316, 2004.)*

niño. Se deben controlar la bilirrubina sérica y el hematocrito cada 4-8 horas en los niños con enfermedad hemolítica o en los que tienen concentraciones de bilirrubina próximas a los valores considerados tóxicos para cada caso. En otros pacientes, sobre todo en los neonatos de más edad, se pueden realizar dichos controles con menos frecuencia. Esta vigilancia debe continuarse como mínimo 24 horas tras la interrupción de la fototerapia en los pacientes con enfermedad hemolítica, ya que a veces se producen aumentos imprevistos de la bilirrubina sérica que requieren un tratamiento adicional. No se puede utilizar el color de la piel como parámetro para valorar la eficacia de la fototerapia; puede parecer que la piel de los niños expuestos a la luz no presenta casi ictericia, aun cuando existe todavía una notable hiperbilirrubinemia. Aunque no es necesario para todos los niños afectados, puede ser beneficioso añadir suplementos de líquidos intravenosos a las tomas orales en los pacientes deshidratados o en aquellos con cifras altas de bilirrubina, próximas a las que señalan la necesidad de exanguinotransfusión.

Las **complicaciones** de la fototerapia consisten en deposiciones blandas, erupciones maculares eritematosas, exantema purpúrico asociado a porfirinemia transitoria, hipertermia y deshidratación (por aumento de las pérdidas insensibles, diarrea), enfriamiento por exposición y un cuadro benigno denominado «síndrome del niño bronceado», que aparece en presencia de hiperbilirrubinemia directa). La fototerapia está contraindicada en presencia de porfiria. Antes de iniciarla hay que cerrar y tapar adecuadamente los ojos del niño para evitar la exposición a la luz y el daño corneal. Conviene controlar la temperatura corporal y proteger al niño contra una posible rotura de la lámpara. La radiación debe medirse directamente. En el niño con enfermedad hemolítica hay que vigilar la posible aparición de anemia, que podría obligar a transfusiones de sangre. *La anemia puede desarrollarse a pesar del descenso de las cifras de bilirrubina.* La experiencia clínica sugiere que los efectos biológicos adversos a largo plazo de la fototerapia están ausentes, son mínimos o pasan inadvertidos.

El término **síndrome del niño bronceado** hace alusión a la coloración marrón grisácea oscura que a veces presenta la piel de los niños sometidos a fototerapia. Casi todos los niños que lo presentan habían tenido un aumento significativo de la bilirrubina directa y a veces otras manifestaciones de hepatopatía obstructiva. La discoloración puede obedecer a una modificación fotoinducida de porfirinas que suele aparecer durante la ictericia colestásica y que puede durar muchos meses. A pesar del síndrome se puede continuar con la fototerapia si es necesaria.

Tabla 123.7 Ejemplo de una vía clínica para el tratamiento del recién nacido reingresado para fototerapia o exanguinotransfusión

TRATAMIENTO
La fototerapia intensiva y/o la exanguinotransfusión debe usarse tal y como se indica en las figuras 123.13 y 123.14
PRUEBAS DE LABORATORIO
Valores de bilirrubina total y directa
Grupo sanguíneo (ABO, Rh)
Prueba de anticuerpos directa (Coombs)
Albúmina sérica
Hemograma completo con fórmula y frotis para analizar la morfología eritrocitaria
Recuento reticulocitario
$ETCO_c$, si es posible
G6PD si la raza o el origen geográfico lo sugieren o la respuesta a la fototerapia es débil
Orina para detectar sustancias reductoras
Si la anamnesis y/o la presentación sugieren sepsis, realizar hemocultivo, urinocultivo y análisis del líquido cefalorraquídeo para proteínas, glucosa, recuento celular y cultivo
INTERVENCIONES
Si la BST es ≥25 mg/dl (428 μmol/l) o ≥20 mg/dl (342 μmol/l) en un neonato enfermo o menor de 38 semanas de gestación, debe determinarse el grupo sanguíneo y solicitarse pruebas cruzadas, reservando sangre en caso de que sea necesario realizar una exanguinotransfusión
En neonatos con enfermedad hemolítica isoinmunitaria y un valor de BST que aumenta a pesar de fototerapia intensa o dentro del intervalo de 2-3 mg/dl (34-51 μmol/l) del valor de exanguinotransfusión (v. fig. 123.14), debe administrarse 0,5-1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa durante 2 h y repetir en 12 h en caso necesario
Si la pérdida de peso del neonato desde el nacimiento es >12% o hay pruebas clínicas o bioquímicas de deshidratación, deben recomendarse fórmulas o leche materna extraída y almacenada. Si existe dificultad para la ingesta oral deben administrarse líquidos intravenosos
PARA LACTANTES QUE RECIBEN FOTOTERAPIA INTENSIVA
Lactancia materna o biberón (fórmulas o leche materna almacenada) cada 2-3 h
Si la BST ≥25 mg/dl (428 μmol/l), repetir la medición a las 2-3 h
Si la BST es de 20-25 mg/dl (342-428 μmol/l), repetir a las 3-4 h. Si es <20 mg/dl (342 μmol/l), repetir a las 4-6 h. Si la BST sigue disminuyendo, repetir a las 8-12 h
Si la BST no desciende o se acerca cada vez más al valor de exanguinotransfusión o la relación BST/albúmina supera los valores de la figura 123.14, hay que considerar la exanguinotransfusión (v. fig. 123.14 para las recomendaciones de exanguinotransfusión)
Cuando la BST es <13-14 mg/dl (239 μmol/l), interrumpir la fototerapia
Según la causa de la hiperbilirrubinemia, es una opción medir la BST a las 24 h del alta para descartar un posible efecto rebote

BST, bilirrubina sérica total; ETCOc, concentración de monóxido de carbono teleespiratoria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics* 114:297-316, 2004.

Inmunoglobulina intravenosa

La administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un tratamiento complementario de la hiperbilirrubinemia secundaria a *enfermedad hemolítica isoinmune.* Se recomienda su uso cuando la bilirrubinemia alcanza valores de intercambio a pesar de la instauración de medidas máximas como la fototerapia. Se ha comprobado que la IGIV (0,5-1 g/kg/dosis; repetición cada

12 horas) reduce la necesidad de exanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica tanto ABO como Rh, probablemente por la disminución de la hemólisis.

Metaloporfirinas

Una posible terapia complementaria es el uso de metaloporfirinas para tratar la hiperbilirrubinemia. La metaloporfirina Sn-mesoporfirina (SnMP) es un fármaco prometedor. El mecanismo de acción propuesto es una inhibición enzimática competitiva de la conversión de hemoproteína a biliverdina (un metabolito intermedio de la producción de bilirrubina no conjugada) mediante la hemooxigenasa. Una única dosis intramuscular en el primer día de vida puede reducir la necesidad de fototerapia posterior. Este tipo de terapia puede ser beneficiosa cuando se prevé ictericia, sobre todo en los pacientes con incompatibilidad ABO o déficit de G6PD, o cuando se rechazan los hemoderivados, como en los pacientes que son testigos de Jehová. Entre las complicaciones derivadas del uso de metaloporfirinas está el eritema transitorio, si el paciente está recibiendo fototerapia. La administración de SnMP puede reducir los niveles de bilirrubina y disminuir la necesidad de fototerapia y la duración de la estancia hospitalaria. No obstante, sigue sin estar claro si el tratamiento con metaloporfirinas para la hiperbilirrubinemia indirecta también alterará el riesgo de encefalopatía bilirrubínica o el desarrollo neurológico a largo plazo. Aún se están evaluando los datos sobre eficacia, toxicidad y beneficios a largo plazo.

Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión con volumen doble se realiza cuando la fototerapia intensiva fracasa en el intento de reducir las cifras de bilirrubina hasta un valor seguro y cuando el riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor que el riesgo del procedimiento. Las posibles complicaciones de la exanguinotransfusión no son banales y consisten en acidosis metabólica, trastornos electrolíticos, hipoglucemia, hipocalcemia, trombocitopenia, sobrecarga de volumen, arritmias, ECN, infección, enfermedad injerto contra huésped y muerte. Este tratamiento, ampliamente aceptado, debe repetirse tantas veces como sea necesario para mantener la bilirrubina indirecta sérica en valores seguros (v. fig. 123.14 y tabla 123.7).

Varios factores pueden influir sobre la decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión con volumen doble en un paciente concreto. La aparición de signos clínicos de encefalopatía bilirrubínica es una indicación para la exanguinotransfusión, con independencia de la concentración de bilirrubina sérica. Un niño sano, nacido a término, con ictericia fisiológica o por lactancia materna puede tolerar concentraciones algo superiores a los 25 mg/dl sin efectos perjudiciales aparentes, mientras que un prematuro enfermo puede desarrollar encefalopatía bilirrubínica con cifras mucho menores. Un valor que se aproxima al considerado crítico para un niño determinado puede ser una indicación de exanguinotransfusión durante el primer o segundo día de vida si se prevé un aumento posterior, pero no durante el cuarto día en los nacidos a término, o durante el séptimo día en los prematuros, ya que se puede predecir un descenso inminente de los valores a medida que adquiere mayor eficacia el mecanismo hepático de conjugación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 124
Trastornos hematológicos

124.1 Anemia neonatal

Patrick T. McGann y Russell E. Ware

La anemia es un hallazgo de laboratorio y clínico frecuente en el periodo neonatal, y su diagnóstico diferencial es amplio. La anemia neonatal puede ser aguda o crónica y sus manifestaciones clínicas oscilan de un hallazgo de laboratorio asintomático a signos y síntomas potencialmente mortales. Por tanto, el diagnóstico y la interpretación de la anemia en el neonato son complejos y requieren analizar de forma cuidadosa la edad gestacional y la salud general del neonato, los detalles de la evolución perinatal y del parto, así como la información sobre la salud general de la madre tanto durante el embarazo como durante el parto y el periodo posparto.

Antes de interpretar los valores de hemoglobina y hematocrito para los neonatos, se debe conocer la fisiopatología de la unión entre la hemoglobina y el oxígeno, así como del aporte de este último, tanto antes como después de nacer. Debido al ambiente hipóxico existente en el útero y a la ausencia de un intercambio directo de gases con la atmósfera ambiental, la hemoglobina fetal (HbF) predomina durante la fase final de la gestación por su mayor afinidad para unirse y transportar oxígeno en comparación con la hemoglobina adulta de la madre. A pesar de este predominio de la HbF, el ambiente intrauterino sigue siendo hipóxico, por lo que la concentración de hemoglobina normal es relativamente alta al nacer.

VALORES NORMALES DE HEMATOCRITO Y DE CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA EN NEONATOS

El enfoque diagnóstico de la anemia en el neonato comienza con la comparación de los resultados de laboratorio respecto a los rangos correspondientes para la edad gestacional y la edad posnatal. Aunque existe una variabilidad significativa en cuanto a los rangos de referencia sugeridos, los datos recogidos de más de 25.000 neonatos prematuros y a término durante los primeros 28 días de vida han proporcionado unos rangos de referencia sólidos basados en datos. Estos valores, que se ilustran en la figura 124.1, muestran un aumento casi lineal de la hemoglobina y el hematocrito entre las 22 y las 40 semanas de gestación. Como dato destacable, el volumen corpuscular medio (VCM) en neonatos es muy superior al de los preescolares y niños mayores, con unos valores normales de alrededor de 100-115 fl al nacer. Un VCM menor de 100 fl obliga a valorar la presencia de un rasgo α-talasémico subyacente o de deficiencia materna de hierro.

En los primeros días y semanas de vida posnatal, el aumento de oxígeno en el ambiente reduce la estimulación eritropoyética. Este proceso normal de desarrollo y fisiológico produce una disminución lenta del hematocrito y de la concentración de hemoglobina. En la figura 124.2 se observa la disminución previsible del hematocrito y de la concentración de hemoglobina según la edad posnatal para neonatos tanto a término/postérmino (v. fig. 124.2*A* y *B*) como prematuros (29-34 semanas de gestación). Las *líneas de puntos inferiores* de la figura 124.2 representan el percentil 5, por debajo del cual debería establecerse el diagnóstico de anemia neonatal. Al final, el aporte de oxígeno se vuelve lo bastante limitante para estimular una nueva eritropoyesis activa y la concentración de hemoglobina empieza a aumentar. Este **nadir fisiológico** suele producirse a las 6-10 semanas de vida en los neonatos a término, con un valor de hemoglobina bajo habitual de 9-11 g/dl, mientras que los neonatos prematuros alcanzan su nadir antes, a las 4-8 semanas de vida con una concentración de hemoglobina de 7-9 g/dl.

CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Al igual que sucede con cualquier enfoque diagnóstico de la anemia, una concentración de hemoglobina baja en el periodo neonatal puede clasificarse en 3 categorías amplias: pérdida de sangre, destrucción de eritrocitos o producción insuficiente de eritrocitos. En la tabla 124.1 se resumen las causas más frecuentes de anemia neonatal según estas categorías.

Antes de las pruebas de laboratorio se debe realizar una anamnesis médica completa, que incluya una revisión cuidadosa del embarazo y de la evolución perinatal, así como una exploración física detallada, porque suelen sugerir un diagnóstico específico de forma más eficaz que unas pruebas de laboratorio extensas. Unas pruebas de laboratorio sencillas y eficaces son cruciales para el diagnóstico oportuno y el tratamiento asociado de la anemia neonatal. Además de un hemograma completo (HC), otras pruebas de laboratorio en el neonato son el recuento de reticulocitos, la prueba de antiglobulina directa, la bilirrubina sérica, el grupo ABO neonatal y materno, así como el grupo Rh. En la madre también debería realizarse una prueba indirecta (suero) en busca de aloanticuerpos contra los eritrocitos, y la prueba de Kleihauer-Betke puede identificar los eritrocitos fetales en la circulación materna (fig. 124.3). En la figura 124.4 se muestra un algoritmo diagnóstico para la anemia en los neonatos. La anemia hemolítica suele asociarse con una **hiperbilirrubinemia** difícil de tratar (fig. 124.5), mientras que las **anemias arregenerativas congénitas** (p. ej., anemia de Diamond-Blackfan) no suelen presentar ictericia, pero tienen otras características (tabla 124.2).

La revisión del frotis de sangre periférica es un componente esencial de la evaluación de la anemia neonatal. La presencia de reticulocitos y de eritrocitos nucleados indica una anemia crónica con eritropoyesis activa compensadora, mientras que las morfologías eritrocitarias específicas (p. ej., elipto-

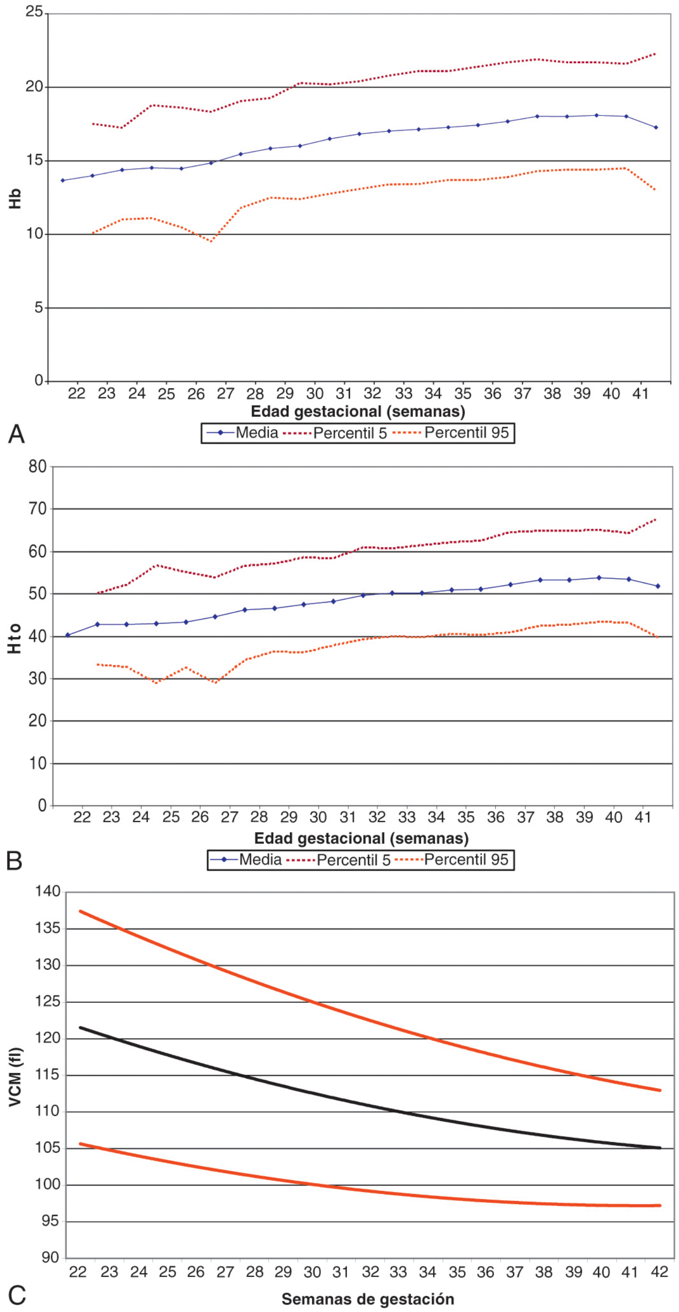

Fig. 124.1 **Rango de referencia para el hematocrito y la concentración de hemoglobina en función de la edad gestacional. A y B,** Se muestran los rangos de referencia (percentil 5, media y percentil 95) para la hemoglobina sanguínea (**A**) y el hematocrito (**B**). Las concentraciones se obtuvieron durante las primeras 6 h tras el parto, en pacientes de 22-42 semanas de gestación. Los valores se excluyeron si tenían un diagnóstico de desprendimiento de placenta, placenta previa o anemia fetal conocida, o si se administró una transfusión de sangre antes de la primera medición de hemoglobina. **C,** Rangos de referencia del volumen corpuscular medio (VCM) en neonatos el primer día tras el parto. La *línea inferior* muestra los valores del percentil 5, la *línea central* muestra los valores promedio y la *línea superior* muestra los valores del percentil 95. *(De Christensen RD, Jopling HE, Jopling J, Wiedemeir SE: The CBC: reference ranges for neonates,* Semin Perinatol *33(1):3-11, 2009.)*

citos, acantocitos) sugieren una anemia hemolítica intrínseca congénita. La presencia de esferocitos (a menudo **microesferocitos**) es compatible con una hemólisis de origen inmunológico, pero también puede indicar una **esferocitosis hereditaria**; la prueba de antiglobulina directa (PAD, denominada antes prueba de Coombs directa) se necesita para distinguir estos dos diagnósticos importantes (fig. 124.6). Los frotis sanguíneos neonatales suelen mostrar una morfología eritrocitaria atípica con macrocitosis, poiquilocitosis y anisocitosis que reflejan la eritropoyesis fetal normal. Puede que se requiera un hematólogo o patólogo experimentado para identificar una característica patológica (tabla 124.3) (v. cap. 474).

Pérdida de eritrocitos

La pérdida de sangre es la causa más frecuente de anemia neonatal. Las flebotomías repetidas o frecuentes para las pruebas de laboratorio rutinarias, sobre todo en los neonatos prematuros o con enfermedades agudas, son una de las causas más frecuentes de anemia. Varias publicaciones han documentado que en los niños de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se extraen grandes volúmenes de sangre para las pruebas de laboratorio, con unas cifras semanales del 15-30% del volumen sanguíneo total del neonato (11-22 ml/kg/sem). La mayoría de las demás causas de pérdida de sangre se producen justo antes o durante el parto, como el desprendimiento de placenta, y la hemorragia fetal es más frecuente en los partos urgentes o traumáticos (v. tabla 124.1).

La **hemorragia fetomaterna (HFM)** se debe al sangrado desde la circulación fetal a la materna, antes o después del parto. Esta hemorragia se produce en un cierto grado en la mayoría de los embarazos, aunque el volumen suele ser pequeño. Las estimaciones sugieren que se produce una HFM más voluminosa, definida como más de 30 ml de sangre fetal, en 3 de cada 1.000 partos, con una HFM *cuantiosa* (>80 ml) o *masiva* (>150 ml) en 0,9 y 0,2 de cada 1.000 embarazos, respectivamente. La pérdida de sangre durante la gestación puede ser lenta y ser bien compensada por el feto en términos de volumen de sangre y de aporte de oxígeno, pero las hemorragias más rápidas o cuantiosas no se compensarán por completo. Por tanto, la presentación de la HFM es variable, pero la *disminución o ausencia de movimientos fetales* es la presentación prenatal más frecuente y debería asociarse con un alto grado de sospecha clínica. Después del parto, la palidez, hipotensión e hipoperfusión del neonato indicarán una anemia grave. Para diagnosticar una HFM, la prueba de Kleihauer-Betke clásica, que identifica los eritrocitos fetales que contienen HbF resistente a la elución ácida, es técnicamente el patrón oro, pero es muy laboriosa, depende en gran medida de las habilidades del técnico y no suele estar disponible como prueba rápida o que ofrezca sus resultados en el mismo centro de realización (v. fig. 124.3). Algunos laboratorios avanzados ofrecen una prueba más precisa basada en la citometría de flujo para cuantificar las células fetales en la circulación materna.

Destrucción de eritrocitos

La destrucción de eritrocitos es una causa importante de anemia neonatal y en la mayoría de los casos refleja la eliminación de los eritrocitos por mecanismos inmunitarios, que se deben a incompatibilidades con los antígenos eritrocitarios entre el neonato y la madre. **Enfermedad hemolítica del feto y del neonato (EHFN)** es un término amplio usado para describir a cualquier feto o neonato que desarrolle una hemólisis aloinmunitaria causada por la presencia de anticuerpos maternos contra antígenos eritrocitarios en la circulación del niño (v. cap. 124.2). La EHFN causada por anticuerpos anti-RhD, presentes en neonatos RhD-positivos nacidos de madres RhD-negativas, es la forma más grave, debido a que el antígeno RhD es muy inmunógeno. La incompatibilidad ABO (en la mayoría de los casos se trata de una discordancia entre las madres de grupo O y sus neonatos de grupo no O) afecta a alrededor del 15% de los embarazos, pero suele ser menos grave que la enfermedad por Rh, y solo en el 4% de los embarazos incompatibles se produce una enfermedad hemolítica neonatal. A diferencia de la enfermedad por Rh, en la que la sensibilización suele producirse en el primer embarazo y la EHFN se produce en los embarazos siguientes, la incompatibilidad ABO puede aparecer en el primer embarazo de la mujer, porque las madres con grupo O tienen anticuerpos anti-A y anti-B de forma natural. Una PAD positiva en la sangre del neonato y la positividad de la prueba de antiglobulina indirecta (PAI, también denominada cribado de anticuerpos) en la madre aportan datos diagnósticos de EHFN.

Además de los mecanismos inmunitarios de destrucción de los eritrocitos, los **trastornos congénitos enzimáticos y de la membrana de los eritrocitos** también pueden causar anemia hemolítica e ictericia en el periodo neonatal. La membrana eritrocitaria es una estructura compleja con muchas proteínas y lípidos cruciales que le confieren su forma flexible y duradera de disco bicóncavo circulante. Las deficiencias o anomalías genéticas de las proteínas de la membrana eritrocitaria (p. ej., anquirina, banda 3, α-espectrina, β-espectrina, proteína 4.2) provocan la inestabilidad de dicha membrana, una menor deformabilidad celular y cambios de forma; los eritrocitos anómalos sufren atrapamiento esplénico y son eliminados por los macrófagos. La **esferocitosis hereditaria (EsfH)** es una enfermedad

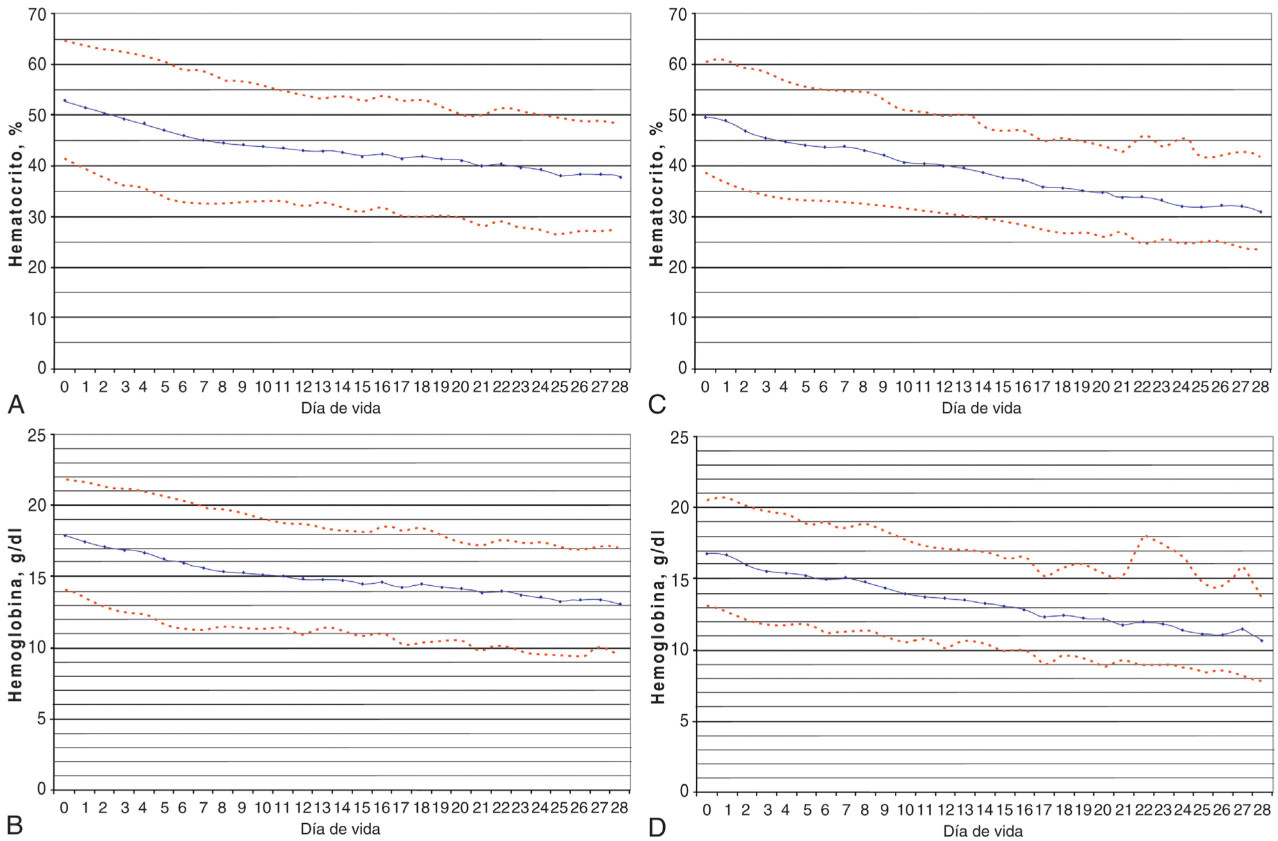

Fig. 124.2 Rango de referencia para el hematocrito y la concentración de hemoglobina durante los primeros 28 días de vida. **A** y **B,** Neonatos prematuros tardíos y a término (35-42 semanas de gestación). **C** y **D,** Neonatos prematuros (29-34 semanas de gestación). Se muestran los rangos de referencia del hematocrito (**A** y **C**) (41.957 pacientes) y la hemoglobina sanguínea (**B** y **D**) (39.559 pacientes) durante los 28 días posteriores al parto. Los valores se dividieron en dos grupos (**A/B** y **C/D**) basándose en la edad gestacional en el momento del parto. Los pacientes se excluyeron si tenían un diagnóstico de desprendimiento de placenta, placenta previa o anemia fetal, o si se administró una transfusión de sangre. El análisis no se pudo efectuar en pacientes con menos de 29 semanas de gestación porque en casi todos ellos se habían realizado varias flebotomías y transfusiones de eritrocitos. *(De Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD: Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system,* Pediatrics *123(2):e333-e337, 2009.)*

Tabla 124.1 Diagnóstico diferencial de la anemia neonatal

PÉRDIDA DE SANGRE	↑ DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS	↓ PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS
Pérdida de sangre iatrogénica (flebotomía)	**Hemólisis inmunitaria**	Anemia fisiológica y anemia de la prematuridad
Hemorragia placentaria	Incompatibilidad Rh	Infección (rubéola, CMV, parvovirus B19)
Placenta previa	Incompatibilidad ABO	Supresión de la médula ósea (estrés agudo en el periodo perinatal)
Lesión de los vasos umbilicales o placentarios	Incompatibilidad antigénica menor	Hemoglobinopatía (mutación de la γ-globina, β-hemoglobina inestable, α-talasemia mayor)
Transfusión fetomaterna	**Trastornos de la membrana eritrocitaria**	Supresión de la médula ósea (CMV, VEB)
Transfusión fetoplacentaria	Esferocitosis hereditaria	Anemia de Diamond-Blackfan
Transfusión intergemelar	Eliptocitosis hereditaria	Síndrome de Shwachman-Diamond
Hemorragia perinatal aguda (p. ej., cesárea, otro traumatismo obstétrico)	Piropoiquilocitosis hereditaria	Anemia diseritropoyética congénita
Pérdida de sangre intrauterina crónica	Estomatocitosis hereditaria	Anemia de Fanconi
	Trastornos enzimáticos eritrocitarios	Síndrome de Pearson
	Deficiencia de G6PD	Leucemia congénita
	Deficiencia de piruvato cinasa	

CMV, citomegalovirus; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VEB, virus de Epstein-Barr.

autosómica dominante caracterizada por eritrocitos esféricos. Es el trastorno más frecuente de la membrana eritrocitaria y afecta a 1/2.500-5.000 personas de ascendencia europea. Casi la mitad de los neonatos que nacen con EsfH desarrollarán ictericia en una etapa precoz del periodo neonatal.

La **eliptocitosis hereditaria (EliH)** es otra membranopatía eritrocitaria con herencia autosómica dominante, que se caracteriza por eritrocitos de forma elíptica. Se trata de un trastorno de la membrana eritrocitaria menos frecuente y menos grave. En cambio, la **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)** es una enfermedad autosómica recesiva de la membrana eritrocitaria que causa los cambios de forma llamativos (poiquilocitosis) observados en el frotis de sangre periférica, que a veces recuerdan los eritrocitos que han sufrido una lesión térmica. La PPH es más frecuente en neonatos de ascendencia africana y puede asociarse con anemia grave y hemólisis en el periodo neonatal. Existe un solapamiento clínico y genético considerable entre la PPH y la EliH, porque los neonatos con PPH suelen tener antecedentes familiares de EliH y muchos desarrollan un cuadro más leve parecido a la EliH en una fase posterior de la infancia. La sospecha clínica de una membranopatía eritrocitaria comienza con unos antecedentes familiares positivos

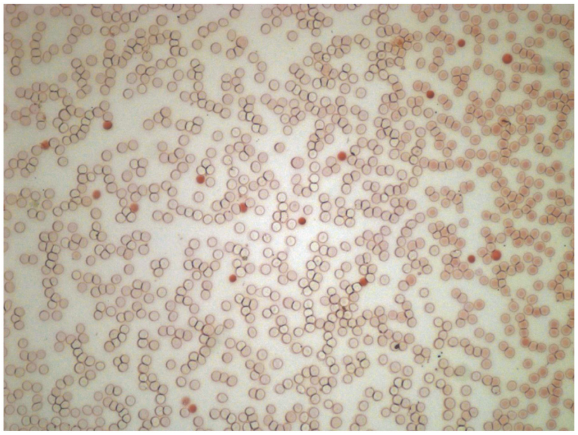

Fig. 124.3 **Técnica de elución ácida de Kleihauer (prueba de Kleihauer-Betke).** Los eritrocitos fetales se tiñen con eosina y se observan *oscuros.* Los eritrocitos adultos no se tiñen y se observan como «fantasmas». *(De Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V: Immune hemolytic disease. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors:* Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 3-2.)*

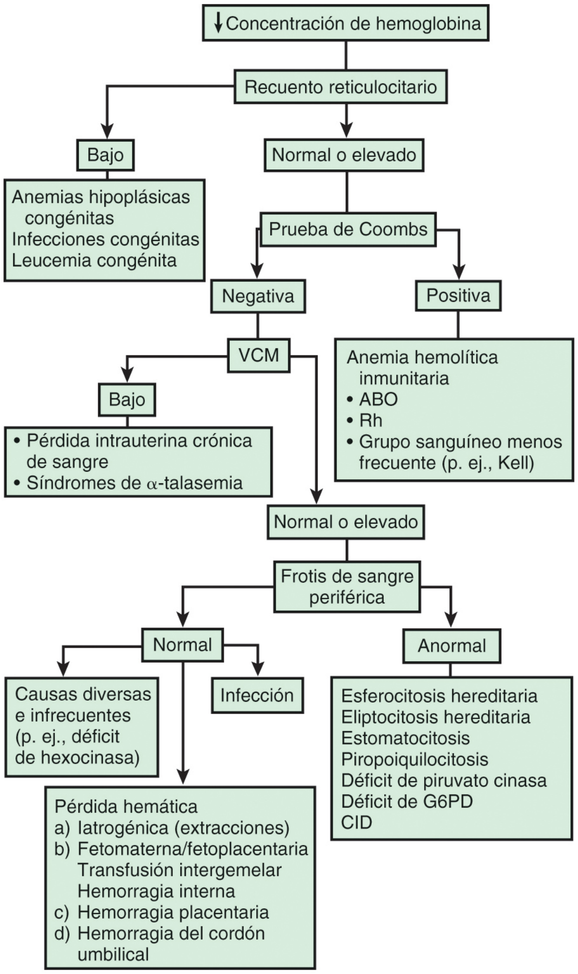

Fig. 124.4 **Algoritmo diagnóstico que muestra el enfoque de la anemia en los neonatos.** CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VCM, volumen corpuscular medio. *(Modificada de Blanchette VS, Zipursky A: Assessment of anemia in newborn infants,* Clin Perinatol *11:489-510, 1984.)*

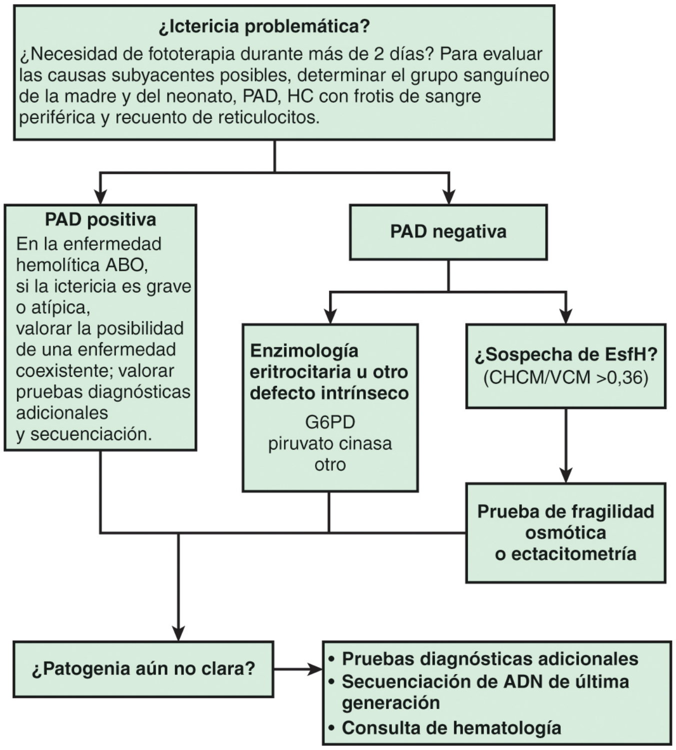

Fig. 124.5 **Evaluación de los neonatos con ictericia problemática de causa desconocida.** No todos los neonatos que reciben fototerapia durante 2 días o más tienen una ictericia hemolítica. Sin embargo, si se sospecha una ictericia hemolítica, este algoritmo para la evaluación secuencial de la causa podría ser útil. CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; EMA, eosina 5-maleimida; EsfH, esferocitosis hereditaria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HC, hemograma completo; PAD, prueba de antiglobulina directa; VCM, volumen corpuscular medio. *(De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors:* Avery's diseases of the newborn, *ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 81-15.)*

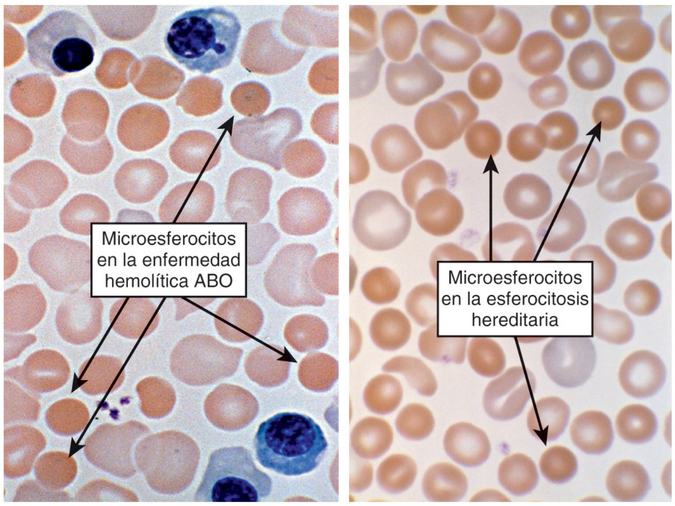

Fig. 124.6 **Microesferocitos.** *Izquierda*, neonato con enfermedad hemolítica ABO. *Derecha*, neonato con esferocitosis hereditaria. *(De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors:* Avery's diseases of the newborn, *ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 81-8.)*

Tabla 124.2 Síndromes asociados con anemia hiporregenerativa congénita

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS	CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS
Deficiencia de adenosina desaminasa	Anemia hemolítica autoinmune, reducción de la actividad adenosina desaminasa eritrocitaria	AR, 20q13.11
Anemias diseritropoyéticas congénitas	Tipo I (rara): hiperplasia eritroide megaloblastoide y puentes de cromatina nuclear entre los núcleos Tipo II (la más frecuente): multinuclearidad eritroblástica hereditaria con resultados positivos en la prueba de suero acidificado, aumento de la lisis con anticuerpos anti-i Tipo III: multinuclearidad eritroblástica («gigantoblastos»), macrocitosis	Tipo I: 15q15.1-q15.3 Tipo II: 20q11.2 Tipo III: 15q21
Síndrome de Diamond-Blackfan	Anemia hipoplásica sensible a corticoides, a menudo macrocítica después de los 5 meses de edad	AR; se han descrito mutaciones esporádicas y herencia AD; 19q13.2, 8p23.3-p22
Disqueratosis congénita	Anemia hipoproliferativa, con presentación a menudo entre los 5 y los 15 años de edad	Recesiva ligada al X, locus en Xq28; algunos casos con herencia AD
Síndrome de Fanconi	Anemia hipoplásica sensible a corticoides, reticulocitopenia, algunos eritrocitos macrocíticos, vida media de los eritrocitos acortada Las células son hipersensibles a los agentes que crean puentes cruzados en el ADN.	AR, múltiples genes: complementación; grupo A 16q24.3; grupo B Xp22.3; grupo C 9q22.3; grupo D2 3p25.3; grupo E 6p22-p21; grupo F 11p15; grupo G 9p13
Síndrome de telangiectasia hemorrágica de Osler	Anemia hemorrágica	AD, 9q34.1
Osteopetrosis	Anemia hipoplásica por compresión de la médula ósea; eritropoyesis extramedular	AR, 16p13, 11q13.4-q13.5; AD, 1p21; mortal, niveles reducidos de osteoclastos
Síndrome de Pearson	Anemia sideroblástica hipoplásica, vacuolización de las células de la médula ósea	Reordenamiento pleioplasmático del ADN mitocondrial; ligado al X o AR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Anemia ferropénica por pérdida de sangre crónica	AD, 19p13.3
Síndromes ATR-X y ATR-16	ART-X: anemia hipocrómica microcítica; forma leve de enfermedad de la hemoglobina H ATR-16: presencia de una enfermedad de la hemoglobina H y anemia más significativas	ATR-16, 16p13.3, deleciones del locus de la α-globina

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATR-16, α-talasemia/retraso mental relacionados con el cromosoma 16; ATR-X, α-talasemia/retraso mental ligados al X.
De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 81-2).

Tabla 124.3 Anomalías morfológicas de los eritrocitos en neonatos con ictericia

MORFOLOGÍA ERITROCITARIA ANÓMALA	CAUSAS MÁS PROBABLES	PRUEBAS DE LABORATORIO SUGERIDAS/HALLAZGOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS
Microesferocitos	Esferocitosis hereditaria	PAD (–) Flujo de EMA (+) Esferocitosis persistente Reticulocitosis	CHCM/VCM elevado (>36, probablemente >40)
	Enfermedad hemolítica ABO	PAD (+) Esferocitosis transitoria Reticulocitosis	CHCM/VCM normal (<36, probablemente <34)
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria	PAD (–)	CHCM normal VCM normal
Eritrocitos «mordidos» y «con ampollas»	Deficiencia de G6PD Hemoglobina inestable	Actividad enzimática G6PD Preparación para cuerpos de Heinz	Suele afectar a hombres, pero en raras ocasiones también afecta a mujeres Etnicidad de origen ecuatorial
Equinocitos	Deficiencia de PK Otras deficiencias de enzimas glucolíticas	Actividad enzimática PK Cuantificación de la actividad de otras enzimas glucolíticas	Autosómica recesiva, probablemente no haya antecedentes familiares
Esquistocitos	CID y/o asfixia perinatal AH con cuerpos de Heinz	Niveles bajos de FV y FVIII, niveles elevados de dímeros-D Resultado positivo de la preparación para cuerpos de Heinz	Recuento de plaquetas bajo o en descenso FPI normal o alta VPM normal o alto, CID, asfixia perinatal
	Deficiencia de ADAMTS-13 (PTT) Síndrome urémico hemolítico neonatal Deficiencia de proteína C homocigota Hemangioma gigante	Disminución intensa de actividad de ADAMTS-13 (<0,1 U/ml), niveles elevados de LDH Insuficiencia renal aguda Disminución intensa de actividad de proteína C (<1%) Puede ser interno o externo	Deficiencia de ADAMTS-13, SUH neonatal precoz y hemangiomas gigantes. Estos tres trastornos provocan un consumo de plaquetas por lesión endotelial y tienen una presentación neonatal similar

AH, anemia hemolítica; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; CID, coagulación intravascular diseminada; EMA, eosina 5-maleimida; FPI, fracción de plaquetas inmaduras; FV, factor V; FVIII, factor VIII; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; LDH, lactato deshidrogenasa; PAD, prueba de antiglobulina directa; PK, piruvato cinasa; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SUH, síndrome urémico hemolítico; VCM, volumen corpuscular medio; VPM, volumen plaquetario medio.
De Christensen RD, Yaish HM: Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia, *Clin Perinatol* 42:515-527, 2015 (Table 3).

de anemia hemolítica, sobre todo en un neonato que desarrolla ictericia precoz en las primeras 24 h de vida. La evaluación diagnóstica debería incluir una PAD negativa, hiperbilirrubinemia indirecta y la presencia de características típicas en el frotis de sangre periférica. El grado de anemia es variable y también puede haber reticulocitosis.

Las **enzimopatías eritrocitarias** son otra etiología importante, pero menos frecuente, de anemia neonatal. Los eritrocitos circulantes carecen de núcleo, mitocondrias u otros orgánulos esenciales, por lo que utilizan solo unas vías metabólicas cruciales para permitir su función en el transporte y aporte de oxígeno. Varias enzimas son especialmente importantes en el metabolismo de los eritrocitos y pueden causar anemia hemolítica en caso de deficiencia. La **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** es la más frecuente de estas enzimopatías eritrocitarias. La deficiencia de G6PD es una enfermedad ligada al X frecuente, que afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo. Hay varias clases de deficiencia de G6PD, con grados variables de gravedad clínica, pero la mayoría de las personas afectadas están asintomáticas. Sin embargo, en el contexto de un estrés oxidativo (fármacos, infección, algunos alimentos), algunas personas con deficiencia de G6PD pueden desarrollar una anemia aguda. Los neonatos con deficiencia de G6PD tienen una incidencia de ictericia neonatal varias veces más elevada y la ictericia suele producirse a los 2-3 días de vida. La anemia grave con reticulocitosis no es frecuente, pero la hiperbilirrubinemia en el contexto de la deficiencia de G6PD puede ser grave y prolongada. Se pueden realizar pruebas clínicas que miden la actividad de G6PD (<1-2% sugiere una deficiencia de G6PD), pero no serán fiables en el contexto de la hemólisis aguda o de un recuento de reticulocitos elevado, porque los reticulocitos tienen una actividad enzimática mayor. La **deficiencia de piruvato cinasa (PK)** es la segunda enzimopatía más frecuente de los eritrocitos y también se puede asociar con ictericia neonatal y una morfología anómala, en forma de acantocitos.

Producción de eritrocitos

Una producción insuficiente de eritrocitos también es frecuente en los neonatos, en particular en los prematuros. Debido a la policitemia relativa y al desplazamiento fisiológico hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, suele haber un aporte suficiente a los tejidos durante las primeras semanas de vida extrauterina. Por tanto, el estímulo eritropoyético es limitado y la eritropoyesis activa no comienza hasta el segundo mes de vida. Esta hipoproducción fisiológica de eritrocitos parece estar prolongada en los neonatos prematuros y provoca un nadir fisiológico más marcado, denominado **anemia de la prematuridad**. La anemia de la prematuridad se exacerba por la enfermedad aguda, las flebotomías frecuentes y otras enfermedades concurrentes observadas en los neonatos prematuros.

Además de la hipoproducción fisiológica de eritrocitos, varios cuadros adquiridos y congénitos pueden suprimir aún más la producción por la médula ósea (v. tabla 124.2). Las infecciones tanto bacterianas como víricas pueden causar la supresión de la eritropoyesis y contribuir a la anemia neonatal; hay muchas etiologías infecciosas, pero las infecciones por TORCH y por parvovirus B19 son las más frecuentes. En las tablas 124.1 y 124.2 se enumeran las causas congénitas de anemia neonatal, como la leucemia congénita, los síndromes de insuficiencia de la médula ósea (anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond-Blackfan) y las variantes de la γ-globina, β-globina o α-globina. En especial, las β-hemoglobinopatías frecuentes, como la drepanocitosis y la talasemia, no se presentan en el periodo neonatal, debido al efecto protector de los niveles elevados de la HbF en los primeros meses de vida.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ANEMIA NEONATAL

Transfusiones de concentrados de eritrocitos

El tratamiento de la anemia neonatal mediante transfusión de sangre depende de la gravedad de los síntomas, de la concentración de hemoglobina y de la presencia de enfermedades concurrentes (p. ej., displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita cianótica, síndrome de dificultad respiratoria) que interfieren con el aporte de oxígeno. Los beneficios de la transfusión de sangre deberían sopesarse frente a sus riesgos, entre los que se incluyen las reacciones hemolíticas y no hemolíticas, la exposición a conservantes y toxinas de los hemoderivados, la sobrecarga de volumen, un posible aumento del riesgo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrotizante, una reacción de injerto contra huésped y las infecciones adquiridas por transfusión, como el citomegalovirus (CMV), el VIH, el parvovirus y las hepatitis B y C (v. cap. 501). La frecuencia de la transfusión en los neonatos de UCIN es elevada, sobre todo en los prematuros y en los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN).

Tabla 124.4 Umbrales de transfusión sugeridos

EDAD POSNATAL	PRESENCIA DE SOPORTE RESPIRATORIO	AUSENCIA DE SOPORTE RESPIRATORIO
	Concentración de hemoglobina, g/dl (hematocrito %)	
Semana 1	11,5 (35%)	10,0 (30%)
Semana 2	10,0 (30%)	8,5 (25%)
Semana 3	8,5 (25%)	7,5 (23%)

Pocos estudios han evaluado la eficacia o la seguridad de umbrales específicos de hemoglobina/hematocrito, pero una revisión Cochrane resumió la evidencia disponible y propuso unas guías para la transfusión en los neonatos de PMBN. La revisión identificó 4 ensayos en los que se compararon umbrales de hemoglobina *restrictivos* (menores) frente a *amplios* (mayores). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad o la morbilidad grave, y los umbrales restrictivos redujeron de forma modesta la exposición a hemoderivados. Sin embargo, la evidencia no era concluyente respecto a la eficacia de cualquier umbral a la hora de optimizar los resultados neurocognitivos a largo plazo. La guía propuesta para la transfusión en neonatos se basaba sobre todo en la edad posnatal y en la presencia o ausencia de soporte respiratorio (tabla 124.4). Además de estos factores, la transfusión debería plantearse en neonatos con pérdida de sangre aguda (>20%) o con hemólisis significativa, así como antes de la cirugía. Dado que no existen guías similares basadas en la evidencia para los neonatos a término, la transfusión debería basarse en la estabilidad hemodinámica, el estado respiratorio, el estado clínico global y los valores de laboratorio.

Cuando se ha tomado la decisión de transfundir, se debería seleccionar el hemoderivado apropiado y debería transfundirse un volumen seguro de dicho hemoderivado a un ritmo seguro. A los neonatos siempre se deben transfundir concentrados de eritrocitos (CE) en forma de CE **leucorreducidos** o **CMV-seronegativos** para reducir el riesgo de transmisión del CMV. La **irradiación** de los CE elimina el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) asociada a la transfusión, *pero no elimina* el riesgo de transmisión del CMV. El volumen de transfusión debería lograr el objetivo terapéutico pretendido a la vez que limita la exposición al hemoderivado. Los protocolos de transfusión típicos escogen un volumen transfusional de 10-20 ml/kg. No hay datos claros para preferir una cantidad específica, pero los volúmenes menores exponen a los neonatos a riesgos de forma innecesaria, mientras que los volúmenes mayores pueden causar una sobrecarga de volumen. Un objetivo lógico es tratar de lograr un objetivo específico de concentración de hemoglobina (Hb). La siguiente ecuación abreviada que se usa habitualmente puede proporcionar una estimación adecuada del volumen de sangre requerido, que suele dar lugar a un volumen transfusional en el rango de 10-20 ml/kg.

$$\text{Volumen transfusional de CE} = (\text{Hb deseada [g/dl]} - \text{Hb actual}) \times \text{peso (kg)} \times 3$$

La transfusión de CE suele realizarse a un ritmo de 3-5 ml/kg/h. En los neonatos muy pequeños con enfermedades agudas y un estatus de fluidos más frágil se prefiere un ritmo más lento. Cada transfusión debería completarse en un plazo de 4 horas.

Eritropoyetina

Debido a que la concentración fisiológica de eritropoyetina en neonatos es baja, se ha investigado el papel de la eritropoyetina recombinante humana **(EPOrh)** para el tratamiento de la anemia en neonatos, en particular en aquellos con PMBN. Una revisión Cochrane documentó que la EPOrh se asocia con una reducción significativa del número de transfusiones de sangre por neonato, pero también con un riesgo significativamente mayor de retinopatía de la prematuridad. No había diferencias de mortalidad ni de otras morbilidades neonatales entre los neonatos que recibieron o no EPOrh. Debido a estos beneficios limitados y a los posibles riesgos graves del tratamiento precoz con EPOrh, en la actualidad no hay una indicación fuerte para el uso rutinario de EPOrh en neonatos con anemia, aunque debería considerarse en casos individuales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.2 Enfermedad hemolítica del feto y del neonato

Omar Niss y Russell E. Ware

La enfermedad hemolítica del feto y del neonato (EHFN), denominada también **eritroblastosis fetal,** se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos eritrocitarios derivados del padre, lo que causa una mayor destrucción de eritrocitos (hemólisis) en el neonato. La EHFN es una causa importante de anemia y de ictericia en neonatos y la identificación y el diagnóstico precoces son cruciales para un tratamiento adecuado. Aunque hay más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de suscitar una respuesta de anticuerpos materna, la enfermedad clínicamente significativa se asocia sobre todo con la incompatibilidad de los **grupos sanguíneos ABO** y del **antígeno RhD.** En menos ocasiones, la enfermedad hemolítica puede deberse a diferencias en otros antígenos del sistema Rh o a otros antígenos eritrocitarios, como C^W, C^X, D^U, K **(Kell),** M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego y Kidd. En particular, los anticuerpos maternos anti-Lewis raramente causan EHFN.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD Rh

Los determinantes antigénicos Rh se transmiten genéticamente a partir de cada progenitor y definen el grupo sanguíneo Rh al dirigir la producción de proteínas Rh (C, c, D, E y e) en la superficie de los eritrocitos. El grupo **RhD** es responsable del 90% de los casos de EHFN que implican al sistema antigénico Rh, pero otros antígenos Rh (sobre todo el E y el c) también pueden tener un papel etiológico.

Patogenia

La enfermedad hemolítica autoinmune debida a incompatibilidad del antígeno RhD es unas tres veces más frecuente en personas de raza blanca que en afroamericanos, debido a diferencias de la frecuencia alélica Rh. Alrededor del 85% de las personas de raza blanca expresan antígeno RhD **(Rh-positivas),** mientras que el 99% de las personas de África o Asia son Rh-positivas. Cuando la sangre Rh-positiva se infunde en una mujer Rh-negativa no sensibilizada, se induce la producción de anticuerpos contra el antígeno Rh no compatible en el receptor. Esto puede producirse por una transfusión, pero la situación típica es cuando pequeñas cantidades (generalmente >1 ml) de sangre fetal Rh-positiva, heredada de un padre Rh-positivo, entran en la circulación materna durante el embarazo, por un aborto espontáneo o inducido, o en el parto. Una vez que se ha producido la sensibilización, una cantidad considerablemente menor de antígeno puede estimular un aumento del título de anticuerpos. En un principio, se produce un aumento del anticuerpo inmunoglobulina (Ig) M, que después se sustituye por un anticuerpo IgG. A diferencia de los anticuerpos IgM, los IgG atraviesan con facilidad la placenta para causar manifestaciones hemolíticas.

La EHFN requiere una incompatibilidad de antígeno Rh entre el neonato y la madre, así como una exposición materna previa a eritrocitos que expresan el antígeno correspondiente. La enfermedad hemolítica pocas veces se produce en un primer embarazo, porque la transfusión de sangre fetal Rh-positiva en una madre Rh-negativa suele producirse cerca del parto, lo que es demasiado tarde para que la madre se sensibilice y transmita anticuerpos a ese neonato antes del parto. Sin embargo, se cree que la transfusión fetomaterna se produce solo en el 50% de los embarazos, por lo que la incompatibilidad Rh no siempre causa una sensibilización Rh. Otro factor importante es la frecuencia alélica del antígeno RhD, porque los padres Rh-positivos homocigotos transmiten siempre el antígeno al feto, mientras que los padres heterocigotos tienen solo una probabilidad del 50% de tener una descendencia Rh-positiva. Un tamaño familiar menor también reduce el riesgo de sensibilización.

El pronóstico de los fetos Rh-incompatibles varía en gran medida, dependiendo de las características tanto del antígeno eritrocitario como de los anticuerpos maternos. No toda la incompatibilidad antigénica maternofetal provoca aloinmunización y hemólisis. Entre los factores que influyen en el pronóstico de los fetos con positividad para los antígenos se incluyen la inmunogenicidad diferencial de los antígenos de los grupos sanguíneos (el más inmunógeno es el antígeno RhD), un efecto umbral de las transfusiones fetomaternas (se necesita una cierta cantidad de antígeno de la célula sanguínea inmunizante para inducir la respuesta inmunitaria materna), el tipo de respuesta de anticuerpos (los anticuerpos IgG se transfieren a través de la placenta con más eficiencia al feto) y las diferencias de la respuesta inmunitaria materna, relacionadas presumiblemente con diferencias en la eficacia de la presentación de los antígenos por loci del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) distintos.

En particular, cuando la madre y el feto también presentan incompatibilidad ABO, la madre Rh-negativa está parcialmente protegida contra la sensibilización debido a la eliminación rápida de las células Rh-positivas fetales por las isohemaglutininas maternas (anticuerpos IgM anti-A o anti-B preexistentes que no cruzan la placenta). Cuando una madre se ha sensibilizado, todos sus hijos posteriores que expresen el antígeno eritrocitario correspondiente presentarán un riesgo de EHFN. La gravedad de la enfermedad por Rh suele empeorar en los embarazos sucesivos, debido a la estimulación inmunitaria repetida. La probabilidad de que la sensibilización Rh afecte al potencial de tener hijos de una mujer requiere una prevención urgente de la sensibilización. La inyección de inmunoglobulina anti-Rh (RhoGAM) en la madre Rh-negativa, tanto durante el embarazo como justo después del parto de cada neonato Rh-positivo, reduce la EHFN causada por la aloinmunización RhD.

Manifestaciones clínicas

La gravedad de la EHFN es variable y oscila desde tan solo datos de laboratorio de hemólisis leve a una anemia grave con hiperplasia compensadora de los tejidos eritropoyéticos, que provoca una hepatoesplenomegalia masiva. Cuando la hemólisis supera la capacidad compensadora del sistema hematopoyético, se produce una anemia grave que causa palidez, signos de descompensación cardiaca (cardiomegalia, dificultad respiratoria), anasarca masiva y colapso circulatorio. El cuadro clínico de exceso anormal de líquido en dos o más compartimentos fetales (piel, pleura, pericardio, placenta, peritoneo, líquido amniótico), denominado **anasarca fetal,** a menudo provoca la muerte intrauterina o poco después de nacer.

La gravedad de la anasarca se relaciona con el nivel de anemia y el grado de edema causado por una reducción de la albúmina sérica (presión oncótica), que se debe en parte a la congestión y la disfunción hepáticas. De forma alternativa, la insuficiencia cardiaca puede aumentar la presión cardiaca derecha, con el desarrollo subsiguiente de edema y ascitis. La incapacidad de iniciar una respiración eficaz espontánea debido a edema pulmonar o a derrames pleurales bilaterales provoca asfixia al nacer. Después de una reanimación satisfactoria se puede desarrollar una dificultad respiratoria grave. En los casos graves, también pueden producirse petequias, púrpura y trombocitopenia, debido a una disminución de la producción de plaquetas o a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) concurrente. Por fortuna, el uso rutinario de RhoGAM para evitar la sensibilización Rh ha hecho que *la anasarca causada por la EHFN se haya vuelto rara y se observe con más frecuencia en cuadros no hemolíticos.*

La ictericia puede estar ausente al nacer debido a una eliminación eficaz de la bilirrubina no conjugada liposoluble por la placenta, pero en los casos graves, los pigmentos bilirrubínicos pueden teñir el líquido amniótico, el cordón y el vérnix caseoso. *La ictericia suele ser evidente en las primeras 24 h de vida, lo que siempre es patológico*, porque los sistemas de conjugación de la bilirrubina y excretor del neonato son incapaces de manejar la carga resultante de la hemólisis masiva. La bilirrubina indirecta se acumula en la etapa posnatal y puede alcanzar con rapidez niveles extremadamente altos y plantear un riesgo significativo de encefalopatía bilirrubínica (kernicterus). El riesgo de desarrollar esta encefalopatía debido a EHFN es mayor que el riesgo debido a una hiperbilirrubinemia no hemolítica comparable, aunque el riesgo en un paciente individual puede verse afectado por otras complicaciones, como la hipoxia o la acidosis. Los neonatos con EHFN grave también desarrollan **hipoglucemia,** que puede estar relacionada con hiperinsulinismo e hipertrofia de las células de los islotes pancreáticos en estos neonatos.

En los neonatos con signos de enfermedad grave en la etapa intrauterina (anasarca, anemia fetal grave), puede ser beneficiosa una **transfusión intrauterina,** administrada directamente en el peritoneo o a través del cordón umbilical. Estos neonatos suelen tener niveles muy altos (aunque muy variables) de bilirrubina en la sangre del cordón, lo que refleja la gravedad de la hemólisis y sus efectos sobre la función hepática. Los neonatos tratados con transfusiones intrauterinas también pueden tener una evaluación posnatal benigna si la anemia y la anasarca se resuelven antes del parto. La hemólisis continua puede verse enmascarada por la transfusión intrauterina previa.

Datos de laboratorio

Antes del tratamiento, la prueba de antiglobulina directa (PAD), o prueba de Coombs, es positiva y suele haber anemia. El contenido de hemoglobina en la sangre del cordón varía y suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad. En casos de anasarca fetal, la concentración de hemoglobina puede ser de tan solo 3-4 g/dl. De forma alternativa, a pesar de la hemólisis, la hemoglobina puede estar en el rango normal debido a una hematopoyesis compensadora en la médula ósea y extramedular. El *recuento reticulocitario* inicial está aumentado (otro hallazgo anómalo al nacer) y el frotis de la sangre periférica suele mostrar policromasia con un aumento marcado de

los eritrocitos nucleados. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero puede estar elevado. En los casos graves, se desarrolla trombocitopenia. La concentración de bilirrubina en sangre del cordón suele ser de 3-5 mg/dl; el contenido de *bilirrubina directa (conjugada)* también puede estar elevado (por colestasis), sobre todo si se ha realizado una transfusión intrauterina previa. El contenido de bilirrubina indirecta aumenta con rapidez a niveles elevados en las primeras 6-12 h de vida.

Después de las transfusiones intrauterinas, la sangre del cordón puede mostrar una concentración normal de hemoglobina, un resultado *negativo* de la PAD, eritrocitos adultos predominantemente Rh-negativos, un recuento de reticulocitos bajo/normal y unos hallazgos relativamente normales en el frotis sanguíneo.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de EHFN requiere la demostración de la incompatibilidad de grupo sanguíneo entre la madre y el neonato, así como de la unión del anticuerpo materno correspondiente a los eritrocitos del neonato.

Diagnóstico prenatal

Si no hay pruebas de que se ha realizado la profilaxis con inmunoglobulina, debería considerarse que todas las mujeres Rh-negativas con un embarazo o aborto previo, una exposición anterior a sangre transfundida, o que hayan recibido un trasplante de órgano tienen un riesgo de sensibilización Rh. Durante el embarazo se deberían realizar análisis de sangre a los futuros progenitores para identificar una incompatibilidad potencial, sobre todo para los antígenos ABO y Rh. En caso de incompatibilidad RhD, se debería medir el título materno de anticuerpos IgG contra el antígeno RhD en una etapa precoz del embarazo. La sangre paterna puede analizarse para determinar el riesgo fetal de heredar el antígeno correspondiente, por lo general, del 50 o del 100%, dependiendo de si el padre es heterocigoto u homocigoto para el antígeno. Sin embargo, el análisis serológico paterno por sí solo no es lo bastante preciso para predecir la cigosidad del antígeno RhD y se recomienda la genotipificación molecular de ambos progenitores en este contexto.

La genotipificación de los eritrocitos fetales permite una predicción precisa del desarrollo de EHFN en las madres sensibilizadas. El estatus Rh fetal puede determinarse aislando células fetales o ADN fetal (plasma) de la circulación materna, lo que está sustituyendo al análisis más invasivo y arriesgado de los amniocitos fetales mediante amniocentesis y biopsia de las vellosidades coriónicas. La presencia de títulos elevados o en aumento de anticuerpos incrementa el riesgo de que el niño desarrolle una EHFN.

Aunque los títulos de anticuerpos maternos suelen utilizarse para predecir el riesgo de EHFN, la correlación entre el título anti-D y la gravedad de la enfermedad es escasa, sobre todo en los embarazos posteriores. Si una madre Rh-negativa tiene unos títulos de anticuerpos anti-RhD a partir de 1:16 (15 UI/ml en Europa) en cualquier momento durante un embarazo posterior, la gravedad de la anemia fetal debería monitorizarse mediante ecografía (ECO) Doppler de la arteria cerebral media (ACM) y, después, con la extracción percutánea de sangre umbilical (PUBS, por sus siglas en inglés), si está indicado (fig. 124.7). Si la madre tiene antecedentes de un hijo previo afectado o de un mortinato, un niño Rh-positivo suele tener una afectación igual o más grave que el hijo previo, y la gravedad de la enfermedad en el feto debería monitorizarse a partir de las 16-24 semanas de gestación.

El control de los embarazos con riesgo de EHFN deberían llevarlo a cabo especialistas en medicina maternofetal. La evaluación del feto consta de ECO y PUBS. La ECO en tiempo real se utiliza para detectar signos de anasarca (edema cutáneo o del cuero cabelludo, derrame pleural o pericárdico y ascitis) y para monitorizar la frecuencia cardiaca fetal. Los signos ecográficos precoces de anasarca son la organomegalia (hígado, bazo, corazón), el signo de la doble pared intestinal (edema intestinal) y el engrosamiento placentario. El cuadro puede progresar a continuación a polihidramnios, ascitis, derrame pleural o pericárdico y edema cutáneo o del cuero cabelludo. La hematopoyesis extramedular y la congestión hepática comprimen los vasos intrahepáticos y producen ectasia venosa con hipertensión portal, disfunción hepatocelular y disminución de la síntesis de albúmina. *La anasarca suele producirse cuando la concentración de hemoglobina fetal es menor de 5 g/dl.* La anasarca también se observa con frecuencia con una concentración de hemoglobina fetal menor de 7 g/dl y, en ocasiones, de 7-9 g/dl.

La ECO Doppler evalúa el sufrimiento fetal al demostrar un aumento de la resistencia vascular en las arterias fetales, sobre todo en la ACM del feto (v. fig. 124.7). En fetos con anasarca, puede detectarse de forma no invasiva una anemia moderada o grave mediante la demostración de un aumento de la velocidad máxima del flujo sanguíneo sistólico en la ACM. La velocidad del flujo sanguíneo se correlaciona con la gravedad de la anemia y, por tanto, se puede utilizar como marcador sustituto no invasivo que se puede seguir. En embarazos con una anemia fetal moderada o grave (demostrada por velocidades cerebrales altas) o con signos ecográficos de hemólisis (hepatoesplenomegalia), anasarca precoz o tardía, o sufrimiento fetal se debería realizar una evaluación adicional y más directa de la hemólisis fetal.

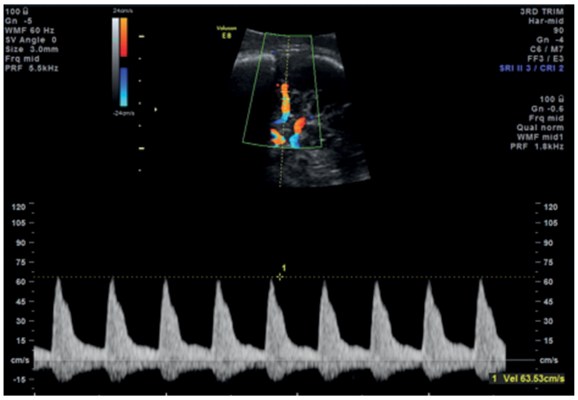

Fig. 124.7 **Estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM), con una velocidad sistólica máxima (VSM) elevada.** La VSM-ACM puede predecir la anemia fetal con suficiente precisión para determinar el tratamiento, incluida la necesidad de transfusión intrauterina o, a mediados o al final del tercer trimestre, de un parto precoz. La hemoglobina fetal suele medirse al comienzo y el final de una transfusión intravascular para validar la predicción de los resultados de la VSM-ACM. La fiabilidad de la VSM-ACM puede disminuir después de una transfusión intrauterina debido a la alteración de las características reostáticas de la sangre adulta transfundida. Este es el método de elección para detectar la anemia fetal. *(De Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V: Immune hemolytic disease. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors:* Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 3-6.)*

La amniocentesis era el método clásico para evaluar la hemólisis fetal mediante la medición de variaciones de la densidad óptica del líquido amniótico con la determinación seriada de los niveles de bilirrubina. Sin embargo, este es un procedimiento invasivo con riesgos tanto para el feto como para la madre, como muerte, hemorragia y bradicardia fetales, empeoramiento de la aloinmunización, ruptura prematura de membranas, parto prematuro y corioamnionitis. La medición Doppler de la velocidad máxima del flujo sistólico en la ACM ha sustituido casi por completo a las pruebas invasivas en el control de la EHFN.

La PUBS es el método estándar para la evaluación del feto si los hallazgos de la Doppler y de la ECO en tiempo real sugieren que el feto tiene una anemia moderada o grave. La PUBS se realiza para determinar los niveles de hemoglobina fetal y para transfundir concentrados de eritrocitos en fetos con anemia fetal grave (hematocrito <30%) que son inmaduros e inadecuados para el parto.

Diagnóstico posnatal

Justo después del nacimiento de un niño de una mujer Rh-negativa, o de cualquier neonato con aspecto de anasarca, la sangre del cordón umbilical o del neonato debería analizarse para determinar el grupo sanguíneo ABO, el grupo Rh, el hematocrito y la hemoglobina, el recuento reticulocitario, la bilirrubina sérica y la PAD. Una PAD positiva indica la presencia de anticuerpos maternos contra los eritrocitos del neonato y se debe identificar el antígeno eritrocitario incompatible. Las células del neonato pueden investigarse, pero el suero materno también debería analizarse para detectar anticuerpos antieritrocitos utilizando los paneles disponibles comercialmente. Estas pruebas no solo ayudan a establecer el diagnóstico, sino que también permiten la selección de sangre compatible para la exanguinotransfusión del neonato si es necesario. La PAD suele ser intensamente positiva en los neonatos con afectación clínica y puede seguir siéndolo durante semanas e incluso varios meses.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento para la EHFN son 1) evitar la muerte intra- o extrauterina por anemia grave e hipoxia, 2) evitar el deterioro del desarrollo neurológico en los niños afectados y 3) evitar la neurotoxicidad por la hiperbilirrubinemia.

Tratamiento del feto

La supervivencia de los fetos con afectación grave ha mejorado con la aparición de la ECO fetal para evaluar la necesidad de transfusión intrauterina. La transfusión intravascular (vena umbilical) de concentrados de eritrocitos (CE) es el tratamiento de elección para la anemia fetal, aunque la transfusión intrauterina en la cavidad peritoneal del feto también es eficaz. La anasarca o la anemia fetal (hematocrito <30%) es una indicación para una transfusión por la vena umbilical en neonatos con inmadurez pulmonar.

La **transfusión fetal** se facilita por la sedación materna y, por tanto, fetal. Los CE se infunden despacio después de realizar pruebas cruzadas frente al suero materno. Los eritrocitos deberían seleccionarse de un donante que sea del grupo O, negativo para el antígeno incompatible (p. ej., RhD-negativo) y CMV-negativo. La sangre también debería leucorreducirse para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas y no hemolíticas, e irradiarse para evitar la EICH asociada a la transfusión. Algunos centros utilizan una compatibilidad de grupo ampliada (p. ej., RhCE, Kell) para disminuir el riesgo de formación de anticuerpos maternos adicionales. Las transfusiones deberían lograr un hematocrito postransfusional del 45-55% y se pueden repetir cada 3-5 semanas.

Las **transfusiones intrauterinas** mejoran las complicaciones neurológicas en muchos fetos; sin embargo, los que tienen una anasarca grave presentan un riesgo de parálisis cerebral, retraso del desarrollo e hipoacusia. La supervivencia global después de las transfusiones intrauterinas es del 89% y la tasa de complicaciones es del 1-3%. En cambio, el pronóstico tras la cordocentesis y la realización más precoz de transfusiones, como en el segundo trimestre, es desfavorable. Entre las complicaciones se incluyen la ruptura de las membranas y el parto prematuro, la infección, el sufrimiento fetal que requiere una cesárea de urgencia y la muerte perinatal. La exanguinotransfusión materna y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se han utilizado como tratamientos complementarios en las mujeres con EHFN grave previa, pero la evidencia que respalda su uso rutinario es limitada. Las indicaciones para adelantar el parto son la madurez pulmonar, el sufrimiento fetal, las complicaciones de la PUBS y las 35-37 semanas de gestación. La asistencia prenatal cuidadosa, incluidas las transfusiones intrauterinas, ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusión tras el parto.

Tratamiento del neonato nacido vivo

El parto debería atenderlo un médico experimentado en reanimación neonatal. Debería disponerse inmediatamente de sangre fresca leucorreducida e irradiada, del grupo O y Rh-negativa, que se haya cruzado frente al suero materno. Si se observan signos clínicos de **anemia hemolítica grave** (palidez, hepatoesplenomegalia, edema, petequias, ascitis) al nacer, la reanimación inmediata y el tratamiento de soporte, la estabilización de la temperatura y la monitorización antes de realizar la exanguinotransfusión pueden salvar a los neonatos con afectación grave. Este tratamiento debería incluir una pequeña transfusión de CE compatibles para corregir la anemia, expansión de volumen para la hipotensión, sobre todo en los neonatos con anasarca, corrección de la acidosis con 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico y ventilación asistida para la insuficiencia respiratoria. Los neonatos con EHFN deberían monitorizarse con análisis frecuentes de la hemoglobina y la bilirrubina para determinar su necesidad de fototerapia, transfusión simple o exanguinotransfusión.

Exanguinotransfusión

La decisión de realizar una exanguinotransfusión inmediata total o parcial debería basarse en el estado clínico del neonato al nacer, valorando específicamente la probabilidad de que desarrolle con rapidez un grado peligroso de anemia o de hiperbilirrubinemia. Una cifra de hemoglobina del cordón umbilical menor o igual a 10 g/dl o una concentración de bilirrubina mayor o igual a 5 mg/dl sugiere una hemólisis grave, pero ninguna predice de forma consistente la necesidad de exanguinotransfusión. Algunos médicos consideran que un hermano previo con encefalopatía bilirrubínica o EHFN, un recuento de reticulocitos mayor del 15% y la prematuridad son factores adicionales que respaldan la decisión de efectuar una exanguinotransfusión precoz (v. caps. 123.3 y 123.4).

La concentración de hemoglobina y la de bilirrubina sérica deberían medirse a intervalos de 4-6 h inicialmente, prolongando los intervalos a medida que el ritmo de variación disminuya. La decisión de realizar una exanguinotransfusión suele basarse en la probabilidad de que los niveles de bilirrubina, que se pueden representar en función de las horas posnatales de vida, alcancen niveles peligrosos (v. fig. 123.14 y tabla 123.7). *Los neonatos a término con niveles de bilirrubina a partir de 20 mg/dl tienen un riesgo mayor de encefalopatía bilirrubínica.* Las transfusiones simples de eritrocitos ABO-compatibles, Rh-negativos, leucorreducidos e irradiados pueden ser necesarias para corregir la anemia hasta las 6-8 semanas de edad. Después de ese momento se puede esperar que la propia eritropoyesis del niño compense cualquier hemólisis persistente. Se deberían realizar determinaciones semanales de los valores de hemoglobina hasta que el nadir fisiológico haya pasado y que se haya constatado un aumento espontáneo.

La monitorización cuidadosa del nivel de bilirrubina sérica es esencial hasta que se haya documentado una disminución en ausencia de fototerapia (v. cap. 123.3). Incluso en ese momento, algún neonato, en particular si es prematuro, puede presentar un rebote significativo de la bilirrubina sérica hasta una fecha tan tardía como el 7.° día de vida. Se han descrito con frecuencia intentos de predecir unos niveles peligrosamente altos de la bilirrubina basados en niveles mayores de 6 mg/dl en las primeras 6 h de vida, de 10 mg/dl en las segundas 6 h de vida, o en ritmos de aumento superiores a 0,5-1,0 mg/dl/h, pero no siempre son fiables.

Procedimiento

La exanguinotransfusión propiamente dicha puede realizarse con más facilidad a través de un catéter de vena umbilical o a través de una vía arterial periférica (extracción) y una vía venosa (retorno). El intercambio debería realizarse en 45-60 minutos y consiste en la extracción seriada de alícuotas de 15-20 ml de sangre del neonato (a término), alternando con la infusión de un volumen equivalente de sangre del donante. Los neonatos enfermos o prematuros pueden tolerar mejor alícuotas menores, de 5-10 ml. El objetivo debería ser un intercambio isovolémico de alrededor de 2 volúmenes del neonato (2×100 ml/kg) para lograr la sustitución del 90% de los eritrocitos fetales y una eliminación del 50% de la bilirrubina.

La sangre para la exanguinotransfusión debería ser lo más fresca posible. Se pueden utilizar anticoagulantes y conservantes estándares, como la solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina. La selección de la sangre es similar a la de las transfusiones intrauterinas, por lo general eritrocitos leucorreducidos e irradiados de un donante del grupo O y Rh-negativo. Aunque la sangre debería ser negativa para el antígeno Rh no compatible, se deberían realizar pruebas cruzadas completas antes de la transfusión. Los concentrados de eritrocitos deberían reconstituirse con plasma fresco concentrado hasta un hematocrito de alrededor del 40% antes del procedimiento. La sangre debería calentarse gradualmente a una temperatura de 35-37 °C durante la exanguinotransfusión. Debería mantenerse mezclada adecuadamente mediante compresión o agitación suave de la bolsa para evitar la sedimentación. El estómago del neonato debería vaciarse antes de la transfusión para evitar la aspiración; la temperatura corporal debería mantenerse, y se deberían monitorizar los signos vitales. Un ayudante competente debería estar presente para colaborar en la monitorización, llevar la cuenta del volumen de sangre intercambiado y realizar procedimientos de urgencia.

Los neonatos con acidosis e hipoxia debidas a dificultad respiratoria, sepsis, o shock pueden presentar un compromiso adicional por la exposición significativa al citrato, que provoca tanto una carga aguda de ácido (pH 7,0-7,2) como una unión al calcio. El metabolismo subsiguiente del citrato puede provocar después alcalosis metabólica. La sangre fresca heparinizada evita este problema, pero no está fácilmente disponible en la mayoría de los contextos. Durante la exanguinotransfusión se debería monitorizar de forma seriada el pH sanguíneo y la Pao_2 para evitar la acidosis y la hipoxia. Se puede producir una hipoglucemia sintomática antes, durante o después de una exanguinotransfusión en neonatos con una afectación moderada o grave. Otras complicaciones agudas adicionales, que se observan en el 5-10% de los neonatos, son la bradicardia transitoria con o sin infusión de calcio, cianosis, vasoespasmo transitorio, trombosis, trombocitopenia, apnea con bradicardia que requiere resucitación y fallecimiento. Entre los riesgos infecciosos, hay que citar el CMV, el VIH y la hepatitis. La enterocolitis necrotizante es una complicación rara de la exanguinotransfusión para la EHFN.

La exanguinotransfusión conlleva un riesgo de mortalidad, incluso cuando la realiza un equipo médico experimentado, estimado en 3/1.000 procedimientos. Con la disminución de la necesidad de este procedimiento debido a la fototerapia y la prevención de la sensibilización, la experiencia con estas técnicas y la competencia de los médicos están disminuyendo, y la exanguinotransfusión solo debería realizarse en centros neonatales de referencia experimentados.

Después de una exanguinotransfusión se debe medir la concentración de bilirrubina a intervalos frecuentes (cada 4-8 h), porque el valor sérico puede rebotar un 40-50% debido a la reequilibración y a la producción continua. En ocasiones se requieren exanguinotransfusiones repetidas, con el objetivo principal de evitar que la fracción de bilirrubina indirecta supere los niveles peligrosos indicados en la tabla 123.7 (v. cap. 123) para los neonatos prematuros y los 20 mg/dl para los neonatos a término. Los signos y síntomas sugestivos de encefalopatía bilirrubínica son indicaciones obligatorias para la exanguinotransfusión en cualquier momento.

Inmunoglobulina intravenosa

Debido a que la administración precoz de IGIV puede interferir con la eliminación inmunológicamente mediada de los eritrocitos sensibilizados con anticuerpos, puede ser una intervención terapéutica eficaz para la EHFN. La IGIV puede evitar la hemólisis inmunológicamente mediada, disminuir la concentración sérica máxima de bilirrubina, acortar la duración de la fototerapia y reducir tanto la duración de la hospitalización como la necesidad de una exanguinotransfusión. Sin embargo, la IGIV no evita de forma eficaz la anemia, que se debe tanto a la destrucción inmune de eritrocitos como a una eritropoyesis inadecuada. Por consiguiente, suelen requerirse transfusiones simples como complemento del tratamiento con IGIV. Se suele utilizar una dosis de IGIV de 0,5-1,0 g/kg, pero no se ha establecido cuál es la dosis óptima. Los neonatos tratados que tengan un grupo sanguíneo A o B deberían ser monitorizados para detectar el agravamiento de la hemólisis debido a la presencia de anticuerpos anti-A o anti-B en la IGIV.

Complicaciones tardías

Los neonatos con EHFN, incluidos los que hayan recibido una exanguinotransfusión intrauterina o posnatal, deben observarse de forma cuidadosa para detectar la aparición de anemia tardía y colestasis.

La **anemia tardía,** que se define operativamente como la que se produce después de las primeras 4-6 semanas de vida, puede deberse a una hemólisis persistente causada por aloanticuerpos maternos circulantes o a los efectos sobre la médula ósea. La **anemia hiporregenerativa** tardía en la EHFN se debe a la supresión de la eritropoyesis, en parte por la mayor concentración de hemoglobina que se logra mediante una transfusión intrauterina o una exanguinotransfusión. La anemia hiporregenerativa tardía puede distinguirse de la anemia hemolítica por un recuento bajo o nulo de reticulocitos y una concentración de bilirrubina normal. Se debería monitorizar a los neonatos por si aparecen síntomas y signos de anemia, como rechazo de la alimentación, somnolencia y crecimiento escaso. Se deberían monitorizar la hemoglobina y los recuentos de reticulocitos para determinar la necesidad de transfusión, hasta que la médula ósea se recupere espontáneamente tras varias semanas o meses. También se puede observar una neutropenia durante la recuperación de la EHFN o asociada a la anemia hiporregenerativa tardía. Además de la transfusión, el tratamiento con hierro suplementario o con eritropoyetina puede ser útil para acelerar la recuperación de la médula ósea.

El **síndrome de la bilis espesa** es un cuadro infrecuente que corresponde a la presencia persistente de ictericia asociada a unas elevaciones significativas de la concentración de bilirrubina tanto directa como indirecta en neonatos con enfermedad hemolítica. La causa no está clara, pero la ictericia desaparece de forma espontánea en unas semanas o meses con tratamiento conservador. Los niños que han recibido una exanguinotransfusión en la etapa neonatal pueden desarrollar **trombosis de la vena porta** e hipertensión portal. Es probable que se asocie con un cateterismo prolongado, traumático o séptico de la vena umbilical.

Prevención de la sensibilización anti-Rh

El riesgo de la sensibilización inicial de las madres Rh-negativas se ha reducido a menos del 0,1% mediante la administración rutinaria de la inmunoglobulina anti-Rh (RhoGAM) a todas las madres con riesgo de aloinmunización anti-Rh. La inmunoglobulina anti-Rh se administra a las madres Rh-negativas en forma de inyección intramuscular de 300 µg (1 ml) de globulina anti-D humana en las 72 h posteriores al parto de un neonato Rh-positivo. Otras indicaciones clínicas para la administración de RhoGAM son un embarazo ectópico, un traumatismo abdominal durante el embarazo, la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas o un aborto. Esta cantidad de anticuerpos es suficiente para eliminar alrededor de 10 ml de células fetales Rh-positivas potencialmente antigénicas presentes en la circulación materna. Las transferencias fetomaternas de sangre más amplias requerirán una cantidad proporcionalmente mayor de globulina anti-D humana. La administración de RhoGAM a la 28-32 semanas de gestación y de nuevo al nacer es más eficaz que una única dosis.

También es crucial utilizar sangre con una compatibilidad adecuada para todas las transfusiones a niñas y mujeres jóvenes Rh-negativas en edad fértil, incluido el uso de sangre del grupo O Rh-negativa durante las urgencias, como medida primaria para evitar la exposición al antígeno Rh. Esta estrategia, asociada al uso de inmunoglobulina anti-D durante/después del embarazo, junto a los métodos mejorados de detectar la sensibilización materna y de medir el grado de transfusión fetomaterna, ha disminuido drásticamente la incidencia y la gravedad de la EHFN en los países desarrollados. Además, el uso de menos procedimientos obstétricos que aumentan el riesgo de hemorragia fetomaterna debería reducir aún más la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, debido a que las pruebas serológicas no siempre predicen el grupo RhD con precisión, dado que ahora se dispone de antígenos RhD débiles y parciales bien conocidos, el uso de la genotipificación RhD fetal guiará mejor el uso apropiado del tratamiento con inmunoglobulina anti-Rh en las mujeres Rh-negativas.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS A Y B

Aunque la incompatibilidad ABO es la causa más frecuente de EHFN, esta forma suele ser mucho más leve que la enfermedad por Rh y pocas veces requiere un manejo clínico o una intervención terapéutica agresiva. Alrededor del 20% de los nacidos vivos tienen un riesgo teórico de hemólisis mediada por un mecanismo inmune debido a incompatibilidad ABO, en la mayoría de los casos porque la madre es del grupo O y el neonato del grupo A o B. En menos ocasiones, la madre será del grupo A y el neonato del grupo B o viceversa.

Sin embargo, las manifestaciones clínicas de hemólisis se desarrollan solo en el 1-10% de los neonatos en situación de riesgo, debido sobre todo a que los anticuerpos maternos presentes de forma natural contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO son casi exclusivamente IgM, por lo que no cruzan la placenta. Algunas madres del grupo O producirán anticuerpos IgG contra antígenos del grupo sanguíneo A o B, que pueden cruzar la placenta y causan hemólisis mediada por mecanismo inmune. Por ejemplo, la incompatibilidad A-O puede causar hemólisis incluso en un neonato primogénito si la madre (grupo O) produce una cierta cantidad de anticuerpos IgG anti-A. Un segundo factor que explica que la incidencia de enfermedad hemolítica ABO grave sea menor de la prevista es la frecuencia y expresión antigénicas relativamente bajas en los eritrocitos del feto y del neonato. Cuando hay pocos sitios de unión fuerte disponibles para que se unan los anticuerpos maternos, se produce menos hemólisis.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de incompatibilidad ABO son leves y la ictericia es la única manifestación clínica. El neonato no suele estar afectado al nacer, pero desarrollará ictericia en las primeras 24 h, lo que siempre es anormal. No existe palidez ni hepatoesplenomegalia, y el desarrollo de anasarca fetal o de encefalopatía bilirrubínica es excepcional.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la presencia de incompatibilidad ABO serológica entre la madre y el neonato, así como en un resultado débil o moderadamente positivo en la PAD. La hiperbilirrubinemia suele ser la principal anomalía de laboratorio. En el 10-20% de los neonatos afectados, la concentración de bilirrubina sérica no conjugada puede llegar a los 20 mg/dl o más, a menos que se administre fototerapia. Por lo general, el neonato tiene una anemia leve y reticulocitosis; el frotis de sangre periférica puede mostrar policromasia, eritrocitos nucleados y esferocitos. Sin embargo, la persistencia de la anemia hemolítica o de la esferocitosis más allá de 2 semanas sugeriría un diagnóstico alternativo, como la esferocitosis hereditaria (congénita) (v. fig. 124.6).

Tratamiento

La fototerapia puede ser eficaz para disminuir la concentración sérica de bilirrubina (v. cap. 123.4). En los casos graves, la administración de IGIV puede ser útil al reducir el ritmo de la hemólisis y la necesidad de exanguinotransfusión. Puede que en ocasiones se requieran exanguinotransfusiones con sangre del grupo O y Rh-compatible para corregir grados peligrosos de anemia o de hiperbilirrubinemia. Las indicaciones para este procedimiento son similares a las descritas previamente para la enfermedad hemolítica causada por incompatibilidad Rh. Algunos neonatos con enfermedad hemolítica ABO pueden requerir la transfusión de CE a diversas semanas de edad debido a una anemia hiporregenerativa o lentamente progresiva. *La monitorización posterior al alta de la hemoglobina o del hematocrito es esencial en los neonatos con enfermedad hemolítica ABO.*

OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Las incompatibilidades de grupo sanguíneo, aparte del Rh o del sistema ABO, causan menos del 5% de los casos de EHFN. La patogenia de la enfermedad hemolítica en este contexto es similar, debido a la incompatibilidad de otros antígenos eritrocitarios entre la madre y el niño. La probabilidad de encontrar incompatibilidades para antígenos menores se relaciona con su frecuencia en la población, su densidad en la superficie de los eritrocitos, su inmunogenicidad en la madre y el índice de sospecha. La incompatibilidad de los antígenos menores eritrocitarios (sobre todo del grupo Kell) está apareciendo como una causa frecuente de EHFN en los países desarrollados en los que se usa la inmunoglobulina anti-D de forma rutinaria. En todos

Tabla 124.5 Enfermedad hemolítica del feto y el neonato

	Rh	ABO	KELL
GRUPOS SANGUÍNEOS			
Madre	Rh-negativa	O (en ocasiones B)	K1-negativa
Lactante	Rh-positivo (D es el más frecuente)	A (a veces B)	K1-positivo
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Presencia en primogénitos	5%	40-50%	Rara
Gravedad en embarazos posteriores:	Predecible	Difícil de predecir	Algo predecible
Mortinato/anasarca	Frecuente (menos con el uso de inmunoglobulina anti-Rh)	Raro	10%
Anemia grave	Frecuente	Rara	Frecuente
Ictericia	Prominente, grave	Leve-moderada	Leve
PRUEBAS DE LABORATORIO			
Prueba de antiglobulina directa (neonatos)	Positiva	Positiva o negativa	Positiva o negativa
Recuento reticulocitario	Elevado	Elevado	Variable
Anticuerpos antieritrocitos (madre)	Habitualmente detectables Los títulos de anticuerpos pueden ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad fetal	Puede que no sean detectables Los títulos de anticuerpos puede que no se correlacionen con la enfermedad fetal	Habitualmente detectables Los títulos de anticuerpos puede que no se correlacionen con la enfermedad fetal; el feto puede estar afectado con títulos menores que en la hemólisis mediada por Rh

los casos se deberían identificar aloanticuerpos contra los eritrocitos en el suero materno que reaccionen contra los eritrocitos del neonato (y paternos). Además, el resultado de la PAD en el neonato es siempre positivo y las técnicas de elución pueden identificar la especificidad antigénica.

Entre los antígenos eritrocitarios frecuentes que pueden causar una incompatibilidad clínicamente relevante se incluyen los de los grupos sanguíneos Kell, Duffy y MNS. En particular, los anticuerpos maternos anti-Lewis no causan EHFN porque son IgM y no atraviesan la placenta. Además, los antígenos Lewis presentan una expresión escasa en los eritrocitos fetales. El grupo **Kell** causa una incompatibilidad especialmente peligrosa, porque la gravedad de la anemia hemolítica es difícil de predecir en función de los antecedentes obstétricos, de la determinación de la bilirrubina en el líquido amniótico o del título de anticuerpos maternos. Los neonatos con aloinmunización Kell suelen tener una cantidad inapropiadamente baja de reticulocitos circulantes debido a la supresión eritroide, e incluso unos títulos maternos bajos de anticuerpos anti-Kell pueden causar una anemia hipoproliferativa significativa. En la tabla 124.5 se resumen las características clínicas de la enfermedad hemolítica causada por los sistemas antigénicos Rh, ABO y Kell. No se dispone de tratamientos farmacológicos específicos para evitar la sensibilización causada por cualquier grupo sanguíneo distinto al RhD. Al igual que sucede en los casos de incompatibilidad Rh y ABO, la exanguinotransfusión puede estar indicada para la hiperbilirrubinemia grave o la anemia grave en los neonatos con EHFN causada por una incompatibilidad antigénica menor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.3 Policitemia neonatal

Omar Niss y Russell E. Ware

La policitemia neonatal se define como una hemoglobina central o un hematocrito (Hto) de más de dos desviaciones estándar (DE) por encima del valor normal para la edad gestacional y posnatal. Por tanto, se considera que un neonato a término tiene policitemia cuando tiene una concentración de hemoglobina a partir de 22 g/dl o un Hto a partir del 65%. La medición de la *hemoglobina central* mediante un hemocitómetro automatizado es importante porque tanto el análisis de la sangre periférica (pinchazo del talón) como la microcentrifugación en tubo capilar proporcionan cifras de Hto hasta un 15% mayores que los valores centrales. La cronología también es importante porque, debido a los desplazamientos de líquido que se producen en el periodo neonatal, la Hto alcanza un máximo durante las primeras 2-3 h de vida. La frecuencia de la policitemia neonatal también aumenta en los partos que se producen a mayores altitudes (5% a gran altitud frente al 1-2% a nivel del mar). La policitemia predispone a **hiperviscosidad** (no medible clínicamente), que puede ser el problema principal. Cuando el Hto es mayor del 65%, la hiperviscosidad puede aumentar con rapidez.

La policitemia neonatal puede tener muchas causas, pero se pueden agrupar en dos grandes categorías en función de la transfusión pasiva de eritrocitos al feto y del aumento de la eritropoyesis intrauterina. Entre las causas de transfusión pasiva de eritrocitos se incluyen el pinzamiento tardío del cordón umbilical (causa más frecuente en neonatos a término), la transfusión intergemelar para el receptor y, en raras ocasiones, las transfusiones maternofetales. En cambio, la policitemia neonatal secundaria al aumento de la eritropoyesis fetal tiene muchas causas, como la posmadurez (3%) frente a los lactantes a término (1-2%), los neonatos pequeños para la edad gestacional (8%) o grandes para la edad gestacional (3%) frente al promedio para la edad gestacional (1-2%), los neonatos de madres diabéticas, la trisomía 13, 18 o 21, el síndrome adrenogenital, la enfermedad de Graves neonatal, el hipotiroidismo, los neonatos de madres hipertensas o de las que toman propranolol, así como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Aunque la patogenia del aumento de la eritropoyesis no siempre se conoce por completo, los neonatos de madres diabéticas o hipertensas y los que tienen retraso del crecimiento pueden haber estado expuestos a hipoxia fetal crónica, que estimula la producción de eritropoyetina y aumenta la producción de eritrocitos.

Los signos y síntomas de policitemia pueden deberse a hiperviscosidad (flujo de sangre lento causante de hipoperfusión tisular) y/o a trastornos metabólicos. La mayoría de los neonatos policitémicos están asintomáticos. Los síntomas suelen aparecer en la primera hora de vida, pero pueden retrasarse hasta 2-3 días y pueden consistir en irritabilidad, letargo, taquipnea, dificultad respiratoria, cianosis, trastornos de la alimentación, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia y trombocitopenia. Entre las complicaciones graves se incluyen las crisis comiciales, los ictus, la hipertensión pulmonar, la enterocolitis necrotizante (ECN), la trombosis de la vena renal y la insuficiencia renal. Debido a que la mayoría de los neonatos están asintomáticos y estos síntomas se solapan con muchas enfermedades neonatales, se deberían descartar otras enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neurológicas. La deshidratación también debería considerarse como causa. No se ha determinado si estos síntomas están realmente causados por la policitemia o si simplemente se asocian con ella. La hiperviscosidad en los neonatos puede acentuarse porque sus eritrocitos son grandes y tienen una menor deformabilidad, dos factores que, en conjunto, predisponen a la ectasia en la microcirculación.

El **tratamiento** de la policitemia varía entre los distintos centros y suele basarse sobre todo en la opinión experta de cada centro. Un Hto capilar mayor del 65% siempre se debería confirmar con una muestra venosa, y la deshidratación debería tratarse. En todos los neonatos policitémicos deberían monitorizarse las entradas y salidas, así como la glucemia y la concentración de bilirrubina. Los neonatos asintomáticos cuyo Hto central sea del 60-70% pueden monitorizarse estrechamente e hidratarse con unos aportes enterales adecuados o la administración de líquidos intravenosos (i.v.). El tratamiento de los neonatos con policitemia sintomática no está bien definido. Se puede utilizar una exanguinotransfusión parcial (con suero salino fisiológico) en los neonatos con policitemia grave y síntomas de hiperviscosidad, y debería plantearse con un Hto a partir del 70-75% y el

empeoramiento de los síntomas a pesar de una hidratación i.v. agresiva. La exanguinotransfusión parcial disminuye el Hto y la viscosidad con rapidez y mejora los síntomas agudos, pero puede que no modifique el pronóstico a largo plazo en los neonatos con policitemia.

Los neonatos con policitemia tratados mediante exanguinotransfusión parcial pueden tener un riesgo mayor de ECN y su pronóstico a largo plazo no está claro. Se han descrito resultados adversos, como déficits del lenguaje, anomalías del control motor fino, disminución del CI, problemas escolares y otras anomalías neurológicas. Es probable que la etiología subyacente **(hipoxia intrauterina crónica)** sea el factor determinante de estos resultados, en lugar de la propia policitemia. La mayoría de los neonatos asintomáticos tienen un desarrollo normal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.4 Hemorragia neonatal

Cristina Tarango y Russell E. Ware

Los neonatos tienen un sistema hemostático particular que les confiere un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, sobre todo en presencia de enfermedad o de otros factores de estrés. Las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C, proteína S) y de la antitrombina son bajas al nacer y no alcanzan los valores adultos hasta alrededor de los 6 meses de edad. La producción de trombina y la función plaquetaria también están alteradas en los neonatos sanos. Por consiguiente, en el periodo neonatal pueden manifestarse trastornos hemorrágicos tanto congénitos como adquiridos que afecten de forma primaria o secundaria a la hemostasia. Por lo general, una hemorragia en un neonato *sano* sugiere un defecto hereditario de la coagulación o una trombocitopenia inmunitaria, mientras que los síntomas hemorrágicos en un neonato *enfermo* lo más probable es que reflejen una hipoproducción o un consumo de factores de la coagulación y/o de plaquetas. *Los trastornos hemorrágicos congénitos, como la hemofilia, pueden presentarse con hemorragias en el periodo neonatal.* Entre los trastornos hemorrágicos adquiridos frecuentes se incluyen la hemorragia por deficiencia de vitamina K, la coagulación intravascular diseminada (v. cap. 510), así como la trombocitopenia de origen inmune (v. cap. 511.9).

HEMORRAGIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La hemorragia por deficiencia de vitamina K, denominada previamente **enfermedad hemorrágica del recién nacido**, se debe a deficiencias transitorias pero graves de los factores dependientes de la vitamina K y se caracteriza por una hemorragia en la mayoría de los casos digestiva, nasal, subgaleal, intracraneal o después de la circuncisión. Una hemorragia intracraneal grave puede ser precedida de síntomas prodrómicos o de alerta (hemorragia leve). Las pruebas de laboratorio muestran que tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial están prolongados y las concentraciones plasmáticas de protrombina (II) y de los factores VII, IX y X están muy disminuidas. La fisiopatología de este trastorno hemorrágico adquirido se debe a que la vitamina K facilita la carboxilación postranscripcional de los factores II, VII, IX y X, que es necesaria para sus efectos coagulantes completos. En ausencia de carboxilación, estos factores forman **PIVKA** (proteínas inducidas en caso de vitamina K ausente), que tienen una función muy reducida; estas proteínas pueden medirse y son un marcador sensible del estatus de la vitamina K. En cambio, los factores V y VIII, el fibrinógeno, el tiempo de hemorragia, la retracción del coágulo, así como el recuento y función plaquetarios son normales para el grado de madurez.

Por lo general, *la hemorragia por deficiencia de vitamina K se produce en una fase precoz del periodo neonatal*, habitualmente entre el 2.° y el 7.° día de vida, y con más frecuencia en neonatos alimentados con lactancia materna exclusiva que no recibieron profilaxis con vitamina K al nacer. La deficiencia grave de vitamina K también es más habitual en neonatos prematuros. Esta patogenia se debe a la falta de vitamina K libre de la madre, junto con la ausencia de la flora intestinal bacteriana que normalmente es responsable de la síntesis de vitamina K. La leche materna es una fuente inadecuada de vitamina K, lo que explica por qué las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en neonatos alimentados solo con lactancia materna que en los alimentados con lactancia mixta o solo con fórmula. Esta forma clásica de enfermedad hemorrágica del recién nacido, que responde (y se evita por completo) al tratamiento con vitamina K exógena, debería distinguirse de las deficiencias congénitas raras de factores de la coagulación que no responden a la vitamina K, que pueden producirse en neonatos por lo demás asintomáticos (v. cap. 503).

La hemorragia por deficiencia de vitamina K **de inicio precoz** (después de nacer, pero en las primeras 24 h) se produce si la madre ha recibido tratamiento crónico con ciertos fármacos (p. ej., el anticoagulante warfarina, los anticomiciales difenilhidantoína o fenobarbital, fármacos hipocolesterolemiantes) que interfieren con la absorción o la función de la vitamina K. Estos neonatos pueden tener una hemorragia grave, que suele corregirse con rapidez mediante la administración de vitamina K, aunque algunos tienen una respuesta escasa o diferida. Si se sabe que una madre está tomando estos fármacos en una fase avanzada de la gestación, debería medirse el TP del neonato en la sangre del cordón y *se le deberían administrar de inmediato 1-2 mg de vitamina K por vía intravenosa.* Si el TP está muy prolongado y no mejora, o en presencia de una hemorragia significativa, *se deberían administrar 10-15 ml de plasma fresco congelado.* En cambio, la hemorragia por deficiencia de vitamina K de **inicio tardío** (después de 2 semanas de vida) suele asociarse con cuadros que presentan una malabsorción de la vitamina K liposoluble, como la fibrosis quística, la hepatitis neonatal o la atresia biliar, y la hemorragia puede ser grave (tabla 124.6).

Tabla 124.6 Hemorragia por deficiencia de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido)

	ENFERMEDAD DE COMIENZO PRECOZ	ENFERMEDAD CLÁSICA	ENFERMEDAD DE COMIENZO TARDÍO
Edad	0-24 h	2-7 días	1-6 meses
Sitios potenciales de hemorragia	Cefalohematoma Subgaleal Intracraneal Digestiva Ombligo Intraabdominal	Digestiva Mucosas del área otorrinolaringológica Intracraneal Poscircuncisión Cutánea Sitios de inyección	Intracraneal Digestiva Cutánea Mucosas del área otorrinolaringológica Sitios de inyección Torácica
Etiología/factores de riesgo	Fármacos maternos (fenobarbital, difenilhidantoína, warfarina, rifampicina, isoniazida) que interfieren con la concentración o absorción de la vitamina K Coagulopatía hereditaria	Deficiencia de vitamina K Lactancia materna exclusiva	Colestasis: malabsorción de vitamina K (atresia biliar, fibrosis quística, hepatitis) Deficiencia de abetalipoproteína Idiopática en neonatos asiáticos alimentados con lactancia materna Ingestión de warfarina
Prevención	Evitación de fármacos de alto riesgo Posiblemente vitamina K prenatal para el tratamiento de la madre (20 mg) antes del parto y administración posnatal al neonato poco después del parto	Se previene con vitamina K parenteral en el parto Los regímenes con vitamina K oral requieren la administración repetida	Se previene con vitamina K parenteral y oral en dosis alta durante periodos de malabsorción o colestasis
Incidencia	Muy rara	~2% si el neonato no recibe vitamina K poco después de nacer	Dependiente de la enfermedad primaria

La administración intramuscular (i.m.) de 1 mg de vitamina K (por lo general, **fitonadiona**, o vitamina K_1, la única forma de vitamina K disponible en algunos países, como Estados Unidos) poco después de nacer evita la disminución patológica de los factores dependientes de vitamina K en los neonatos a término. Sin embargo, esta profilaxis con vitamina K no es siempre eficaz para prevenir todos los casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido, en particular en neonatos alimentados exclusivamente con lactancia materna y prematuros. Cuando un neonato presenta una hemorragia, una infusión i.v. lenta de 1-5 mg de vitamina K_1 es un tratamiento eficaz que mejora los defectos de la coagulación e interrumpe la hemorragia en unas horas. Una hemorragia grave, en particular en neonatos prematuros o en los que tienen una hepatopatía, puede requerir la transfusión de plasma fresco congelado o incluso de sangre completa. La mortalidad es baja con un diagnóstico y tratamiento precoces.

Varias décadas de experiencia han demostrado que el uso rutinario en Estados Unidos de vitamina K i.m. para la profilaxis es seguro y, en particular, *no* se asocia con un riesgo mayor de cáncer o leucemia infantiles. Aunque se ha sugerido que las dosis múltiples de vitamina K oral (1-2 mg al nacer, de nuevo al alta y otra vez a las 3-4 semanas de vida) son una alternativa, *la vitamina K oral es menos eficaz* para prevenir la hemorragia por deficiencia de vitamina K de inicio tardío, por lo que no puede recomendarse su uso rutinario. La profilaxis con vitamina K por vía i.m. sigue siendo el método de elección.

Otras formas de hemorragia neonatal pueden ser clínicamente indistinguibles de la enfermedad hemorrágica del recién nacido debida a deficiencia de vitamina K, pero no se evitan ni se tratan de forma eficaz con vitamina K. Por ejemplo, una presentación clínica idéntica puede deberse a cualquier defecto congénito de los factores de la coagulación sanguínea (v. caps. 503 y 504). Puede haber hematomas, melena y hemorragia poscircuncisión y del cordón umbilical; hasta el 70% de los casos de hemofilia (deficiencia de factor VIII o IX) se manifiestan clínicamente en el periodo neonatal. El tratamiento de estas deficiencias congénitas de factores de la coagulación requiere la reposición del factor específico o de plasma fresco congelado si no se dispone de concentrado del factor.

COAGULOPATÍA INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada **(CID)** en los neonatos se debe al consumo de los factores de la coagulación y plaquetas circulantes, por lo que puede manifestarse con hemorragia o trombosis y habitualmente con signos de lesión de órganos y un aumento de la mortalidad. Los neonatos afectados suelen ser prematuros; su evolución clínica se caracteriza a menudo por asfixia, hipoxia, acidosis, shock, hemangiomas, o infección. Dado que la CID es un evento secundario, el tratamiento más eficaz se dirige a corregir el problema clínico primario, como la infección, a interrumpir el consumo de los factores de la coagulación y a dar tiempo para reemplazarlos (v. cap. 510). *Los neonatos con CID que tienen una hemorragia del sistema nervioso central, u otras hemorragias que planteen una amenaza vital inmediata, deberían recibir plasma fresco congelado, vitamina K y sangre* si es necesario. Sin embargo, el tratamiento siempre debería precederse de análisis específicos para el estudio de la coagulación, así como de la medición del recuento de plaquetas.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Véase el capítulo 511.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.5 Anasarca de origen no inmune

Cristina Tarango y Russell E. Ware

Debido al éxito a la hora de prevenir la hemólisis fetal por aloinmunización Rh, la anasarca fetal de origen no inmune y, a menudo, no hematológico es la causa más frecuente de anasarca fetal. La **anasarca** se define por dos o más colecciones de líquido fetales, como ascitis o edemas pleural, pericárdico o cutáneo (>5 mm) (fig. 124.8). Además, puede haber de forma asociada edema placentario (>6 mm), polihidramnios (50%) y el cuadro raro del **síndrome del espejo**, en el que la madre desarrolla edemas.

La incidencia de la anasarca de origen no inmune es de alrededor de 1/3.000 nacimientos, muchos de los cuales son prematuros. Las etiologías son numerosas; los trastornos cardiacos (estructurales y TSV) y cromosómicos son las etiologías identificables más frecuentes (tabla 124.7). La etiología se

Tabla 124.7 Afecciones asociadas con anasarca no inmunitaria

CARDIOVASCULARES Malformaciones Hipoplasia cardiaca izquierda Defecto del canal auriculoventricular Hipoplasia cardiaca derecha Cierre del agujero oval Ventrículo único Transposición de los grandes vasos Comunicación interventricular Comunicación interauricular Tetralogía de Fallot Anomalía de Ebstein Cierre prematuro del conducto arterioso Tronco arterioso Taquiarritmia *Flutter* auricular Taquicardia auricular paroxística Síndrome de Wolff-Parkinson-White Taquicardia supraventricular Bradiarritmia Otras arritmias Insuficiencia cardiaca de alto gasto Neuroblastoma Teratoma sacrococcígeo Angioma fetal grande Corioangioma placentario Hemangioma del cordón umbilical Rabdomioma cardiaco Otras neoplasias cardiacas Miocardiopatía	**HEMATOLÓGICAS** α-talasemia Transfusión fetomaterna Infección por parvovirus B19 Hemorragia intrauterina Deficiencia de G6PD Deficiencias enzimáticas de los eritrocitos
	TORÁCICAS Malformación adenomatoide quística congénita del pulmón Hernia diafragmática Masa intratorácica Secuestro pulmonar Quilotórax Obstrucción de la vía aérea Linfangiectasia pulmonar Neoplasia pulmonar Quiste broncógeno
	INFECCIONES Citomegalovirus Toxoplasmosis Parvovirus B19 (quinta enfermedad) Sífilis Herpes Rubéola
	SECUENCIAS MALFORMATIVAS Síndrome de Noonan Artrogriposis Pterigyum múltiple Síndrome de Neu-Laxova Síndrome de Pena-Shokeir Distrofia miotónica Síndrome de Saldino-Noonan
CROMOSÓMICAS 45,X Trisomía 21 Trisomía 18 Trisomía 13 18q+ 13q− 45,X/46,XX Triploidía Otras	**METABÓLICAS** Enfermedad de Gaucher Gangliosidosis GM_1 Sialidosis Mucopolisacaridosis
	URINARIAS Estenosis o atresia uretral Válvulas de la uretra posterior Nefrosis congénita (finlandesa) Síndrome de abdomen en ciruela pasa
CONDRODISPLASIAS Enanismo tanatofórico Costillas cortas con polidactilia Hipofosfatasia Osteogénesis imperfecta Acondrogénesis	**DIGESTIVAS** Vólvulo del intestino medio Malrotación intestinal Duplicación del tracto intestinal Peritonitis meconial Fibrosis hepática Colestasis Atresia biliar Malformaciones vasculares hepáticas
EMBARAZO GEMELAR Síndrome de transfusión intergemelar Gemelo acárdico	
OTRAS Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar Síndromes de acinesia fetal Leucemia congénita Síndrome de calcificación arterial del lactante Diabetes materna Trastornos linfáticos IPEX Idiopáticas	

IPEX, síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X.

Adaptada de Wilkins I: Nonimmune hydrops. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors: *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine,* ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Box 37-1).

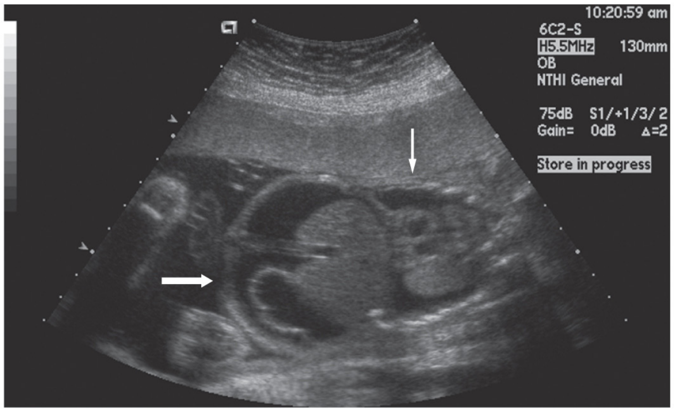

Fig. 124.8 Anasarca fetal. Imagen ecográfica longitudinal del feto, con líquido ascítico perfilando el hígado *(flecha grande)*. La *flecha pequeña* muestra un derrame pleural por encima del diafragma. *(De Wilkins I: Nonimmune hydrops. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors:* Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine, *ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 37-2.)*

desconoce en el 10-20% de los casos. Los mecanismos para el desarrollo de anasarca de origen no inmune no están bien establecidos (fig. 124.9).

El tratamiento intrauterino ha tenido éxito para la taquicardia supraventricular (TSV) fetal, el síndrome de transfusión intergemelar, las anemias no inmunitarias y algunos problemas fetales tratables con cirugía. El tratamiento posnatal incluye un enfoque en equipo del manejo en el paritorio, que suele requerir una intubación endotraqueal inmediata y la transfusión de concentrados de eritrocitos si hay anemia. En los neonatos prematuros está indicado el uso de surfactante endotraqueal; puede que también se requiera el drenaje de derrames pleurales o pericárdicos voluminosos. Cuando el neonato está estabilizado, las pruebas diagnósticas orientarán el tratamiento adicional basado en la etiología. Para los pacientes sin una etiología evidente se recomienda una linfangiografía, la secuenciación del exoma (o genoma) completo y estudios de duplicación/deleción mediante microarrays para establecer el diagnóstico.

La mortalidad es de alrededor del 50% y es más alta en los neonatos más prematuros, los que tienen aneuploidías y los que presentan anasarca fetal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

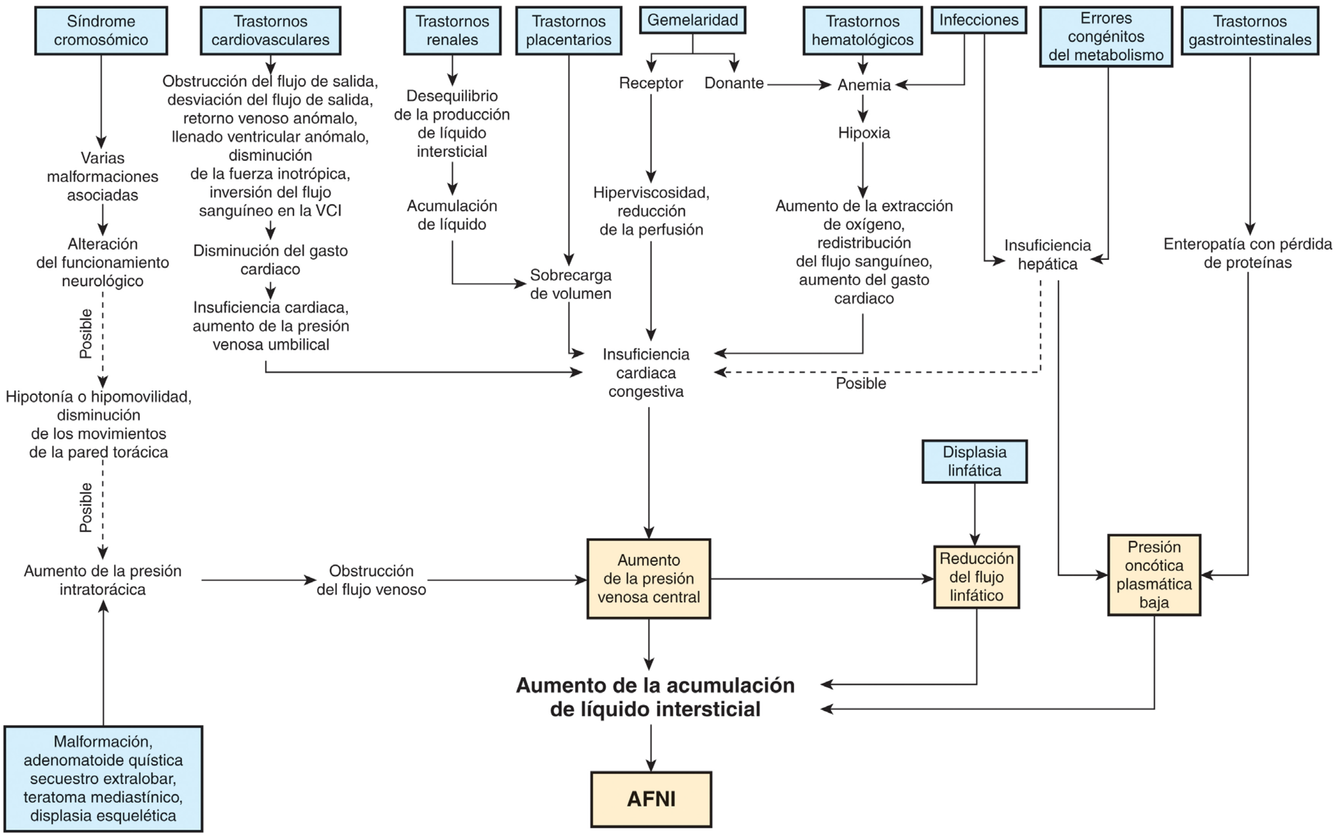

Fig. 124.9 Impacto de varias etiologías de anasarca de origen no inmune sobre la homeostasis de los líquidos. AFNI, anasarca fetal de origen no inmune; VCI, vena cava inferior. *(Adaptada de Bellini C, Hennekam RCM: Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology,* Am J Med Genet *158A:597-605, 2012.)*

Capítulo 125

El ombligo

Amy T. Nathan

CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical suele contener dos arterias umbilicales, la vena umbilical y una sustancia gelatinosa denominada gelatina de Wharton, todo ello recubierto por una vaina derivada del amnios y enrollado en una forma helicoidal. Las arterias umbilicales musculares llevan sangre desoxigenada desde el feto a la placenta y se anastomosan con las arterias ilíacas internas fetales. La vena umbilical lleva sangre oxigenada desde la placenta de vuelta al feto, donde fluye hacia la vena cava inferior a través del conducto venoso. El propio cordón umbilical contiene un volumen estimado de 20 ml/kg de sangre y actualmente se recomienda diferir el pinzamiento del cordón en el parto durante 30-60 segundos para facilitar la transfusión placentaria. En un feto a término, el cordón umbilical normal tiene una longitud de unos 55 cm. Los cordones anormalmente cortos se asocian con trastornos que disminuyen los movimientos fetales, como hipotonía fetal, oligohidramnios y restricción del espacio intrauterino, y aumentan el riesgo de complicaciones durante el trabajo de parto y el alumbramiento tanto para la madre como para el neonato. Los cordones largos (>70 cm) aumentan el riesgo de nudos auténticos, de circular de cordón alrededor del feto y/o de prolapso. Los cordones rectos no enrollados se asocian con anomalías, sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina.

Cuando se secciona el cordón después de nacer, ciertas partes de estas estructuras permanecen en la base, pero se obliteran de forma gradual. Los vasos sanguíneos se cierran funcionalmente, pero se mantienen permeables desde el punto de vista anatómico durante 10-20 días. Las arterias umbilicales se convierten en los ligamentos umbilicales laterales, la vena umbilical en el ligamento redondo y el conducto venoso en el ligamento venoso. El muñón del cordón umbilical suele desprenderse en un plazo de 2 semanas. La separación tardía del cordón, después de más de un mes, se ha asociado con defectos quimiotácticos de los neutrófilos y con una infección bacteriana descontrolada (v. cap. 153).

En alrededor de 5-10/1.000 nacimientos, solo hay una arteria umbilical; la frecuencia es mayor (35-70/1.000) en partos gemelares. Se estima que el 30% de los neonatos con una arteria umbilical única tienen otra anomalía estructural congénita (y a menudo varias). La presencia de múltiples anomalías sugiere un cariotipo anómalo, incluidas trisomías. No se considera que los neonatos con una arteria umbilical única de forma aislada tengan una anomalía cromosómica y no está indicado realizar una evaluación específica de estos neonatos aparte de una exploración física exhaustiva.

El **conducto onfalomesentérico (COM)** es una conexión embrionaria entre el intestino medio en desarrollo y el saco vitelino primitivo. Suele involucionar a las 8-9 semanas de gestación, pero si esto no se produce, puede quedar una conexión anómala entre el cordón umbilical y el tubo digestivo. El vestigio más frecuente del COM es un **divertículo de Meckel** (v. cap. 357), mientras que las anomalías que pueden ser sintomáticas en el periodo neonatal son un **seno** o **fístula** que podría drenar moco o contenido intestinal por el ombligo. Un **pólipo** umbilical es uno de los vestigios menos frecuentes y corresponde a mucosa digestiva expuesta en el muñón umbilical. El tejido del pólipo es rojo brillante y firme, con una secreción mucoide. El tratamiento de todos los vestigios del COM es la resección quirúrgica de la anomalía.

Un **uraco persistente** (quiste del uraco, uraco permeable o divertículo) se debe a la ausencia de cierre del conducto alantoideo y puede asociarse con una obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria. La permeabilidad debería sospecharse si drena un líquido amarillo claro transparente, similar a la orina, a través del ombligo. Los síntomas consisten en drenaje, una masa o quiste, dolor abdominal, eritema local e infección. Las anomalías del uraco deberían evaluarse mediante ecografía y un cistograma. El tratamiento del uraco persistente es la resección quirúrgica de la anomalía y la corrección de cualquier obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria existente.

HEMORRAGIA

La hemorragia por el cordón umbilical puede deberse a un traumatismo, a la ligadura inadecuada del cordón o a la ausencia de formación de un trombo normal. También puede indicar una enfermedad hemorrágica del recién nacido u otra coagulopatía (sobre todo una deficiencia del factor XIII), septicemia o infección local. El neonato debería observarse con frecuencia durante los primeros días de vida, para que, si se produce una hemorragia, se detecte de forma precoz.

GRANULOMA

El muñón del cordón umbilical suele secarse y desprenderse en 1-2 semanas tras el parto. La superficie cruenta es cubierta por una capa de piel; se forma tejido cicatricial y la herida suele curarse en 12-15 días. La presencia de microorganismos saprófitos retrasa la caída del cordón y aumenta las posibilidades de invasión por microorganismos patógenos. Las infecciones leves o la epitelización incompleta pueden provocar la formación de una zona húmeda de granulación en la base del cordón, con una secreción mucoide o mucopurulenta mínima. Se consiguen buenos resultados mediante la limpieza de la zona con alcohol varias veces al día.

En la base del cordón suele persistir un tejido de granulación, blando, de 3-10 mm de tamaño, vascular y granular, de color rojo pálido o rosado, y a veces con secreción seropurulenta. Este tejido se trata mediante la cauterización repetida con nitrato de plata a intervalos de varios días hasta que se seque la base.

INFECCIONES

El cordón umbilical desvitalizado constituye un medio ideal para el crecimiento bacteriano y una posible puerta de entrada para los microorganismos. El término **onfalitis** se refiere a la infección del muñón del cordón umbilical, del ombligo o de la pared abdominal circundante. La presencia de celulitis se asocia con una incidencia elevada de bacteriemia y la onfalitis complicada puede diseminarse al peritoneo, los vasos umbilicales o portales, o al hígado. La **fascitis necrotizante** (que suele ser polimicrobiana) se asocia con una mortalidad elevada. El tratamiento consiste en antibioticoterapia precoz con fármacos activos contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, por ejemplo con una penicilina antiestafilocócica o vancomicina en combinación con un aminoglucósido. Si se ha formado un absceso, puede requerirse una incisión quirúrgica y drenaje.

En los contextos comunitario y de atención primaria en los países en vías de desarrollo se ha demostrado que la aplicación tópica de clorhexidina en el cordón umbilical reduce la onfalitis y la mortalidad neonatal. Sin embargo, la estrategia ideal de los cuidados posnatales del cordón en el contexto hospitalario en los países desarrollados aún es motivo de debate. No existe una evidencia convincente de que la aplicación de antisépticos (incluida la triple tintura, el alcohol o la clorhexidina) sea superior a los cuidados secos del cordón a la hora de minimizar el riesgo de onfalitis en los neonatos en estos contextos, aunque estos tratamientos reducen la colonización bacteriana. La American Academy of Pediatrics no recomienda en la actualidad ningún método particular de cuidados del cordón para prevenir la infección.

HERNIA UMBILICAL

La hernia umbilical suele asociarse a **diástasis de los rectos** y se debe a un cierre incompleto o a una debilidad del anillo muscular umbilical. Los factores predisponentes son la raza negra y el bajo peso al nacer. La hernia aparece como una tumefacción blanda recubierta por piel que sobresale cuando el neonato llora, tose o hace fuerza, y que se puede reducir con facilidad a través del anillo fibroso del ombligo. La hernia está constituida por epiplón o pequeñas porciones de intestino delgado, con un tamaño que oscila entre menos de 1 cm y 5 cm de diámetro, pero las hernias grandes son infrecuentes. La mayoría de las hernias umbilicales que aparecen antes de los 6 primeros meses de vida desaparecen de forma espontánea hacia el año de vida. Incluso las hernias de gran tamaño (5-6 cm de diámetro máximo), también desaparecen de forma espontánea hacia los 5-6 años de edad. La **estrangulación** del contenido intestinal es excepcional. No se aconseja el tratamiento quirúrgico, a menos que la hernia persista a la edad de 4-5 años, provoque síntomas, se estrangule o siga creciendo después de la edad de 1-2 años. Las probabilidades de cierre espontáneo disminuyen en los defectos mayores de 2 cm.

ONFALOCELE CONGÉNITO

Un **onfalocele** es la herniación o protrusión del contenido abdominal por la base del cordón umbilical (fig. 125.1). A diferencia de la hernia umbilical, más frecuente, el saco está cubierto por peritoneo, pero sin piel que lo recubra, y la inserción del cordón umbilical distal en el propio saco diferencia esta anomalía de otros defectos de la pared abdominal, como la gastrosquisis. El saco que sobresale de la cavidad abdominal tiene un tamaño variable en función de su contenido. En 1 de cada 5.000 nacimientos se produce la

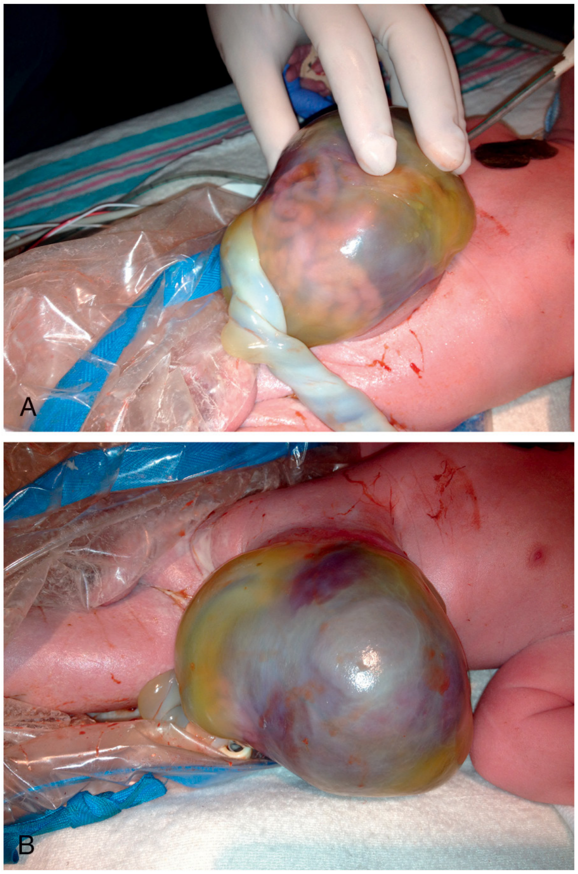

Fig. 125.1 **A,** Onfalocele con inserción del cordón umbilical en el saco e intestino visible. **B,** Onfalocele con el hígado contenido en el saco. *(Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)*

herniación de los intestinos por el cordón, y del hígado y los intestinos en 1 de cada 10.000 nacimientos. La cavidad abdominal es proporcionalmente pequeña debido a la falta de vísceras ocupantes de espacio. El tratamiento del onfalocele consiste en cubrir el saco con apósitos estériles empapados en solución salina, tras lo que se realiza la reparación quirúrgica precoz si el abdomen puede albergar los órganos eviscerados. Si el onfalocele es demasiado grande para permitir la reparación inmediata, el uso continuo de apósitos puede ser una medida transitoria que estimule la epitelización del saco. En ocasiones se puede utilizar una malla o material sintético similar para cubrir las vísceras si el saco se ha roto o si fuese necesaria una movilización excesiva de los tejidos para cubrir la masa y su saco intacto.

Muchos niños con onfalocele (50-70%) tienen malformaciones asociadas y alrededor del 30% tienen anomalías cromosómicas. La probabilidad de un cariotipo anómalo es mayor cuando el hígado es *intracorpóreo* (no situado en el saco). El onfalocele puede formar parte de síndromes bien definidos, como el **síndrome de Beckwith-Wiedemann,** que se caracteriza por onfalocele, macrosomía e hipoglucemia. La supervivencia de los neonatos afectados depende en gran medida de la presencia de malformaciones o anomalías cromosómicas asociadas. La supervivencia de los pacientes con onfalocele aislado es mayor del 90%.

TUMORES

Los tumores del ombligo son raros y consisten en angioma, enteroteratoma, quiste dermoide, mixosarcoma y quistes del uraco o vestigios del COM.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 126
Síndromes de abstinencia

126.1 Abstinencia neonatal

Scott L. Wexelblatt

El **síndrome de abstinencia neonatal (SAN)** es el diagnóstico clínico que reciben los neonatos que presentan signos de abstinencia después de la exposición intrauterina a opioides. El 55-94% de los neonatos expuestos a opioides desarrollan signos de abstinencia y el 30-65% de ellos requieren tratamiento farmacológico por una abstinencia grave. La incidencia de SAN ha aumentado cada año desde 2004 y era 5 veces más prevalente en 2013 que en 2004. El aumento del SAN se debe al mayor consumo de fármacos con receta por las embarazadas, al aumento del **tratamiento asistido con medicación (TAM)** para la adicción a opioides, al incremento del consumo ilícito de fármacos con receta y al mayor consumo de heroína. En 2001, el 1,1% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos presentaban un consumo abusivo de analgésicos y de heroína y hasta al 12,9-28% de las mujeres se les prescribía un opioide en algún momento de su embarazo. Muchos factores influyen en la gravedad y la duración de la abstinencia, como el consumo de tabaco durante el embarazo, la lactancia materna después del parto, la estancia en una habitación compartida por el neonato y la madre y la implicación parental, la constitución genética y el policonsumo de sustancias.

Los signos clínicos del SAN se deben a la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) y a la inestabilidad neurovegetativa (fig. 126.1). Los signos del SAN pueden comenzar en un plazo de 24 h después del parto tras la exposición a heroína, de 48 h tras los opioides de acción corta y de 72-96 h tras la exposición a opioides de acción larga, como la metadona y la buprenorfina. Los signos más destacados del SAN son los temblores, el rechazo de la alimentación, el llanto excesivo, el sueño inadecuado y la hiperirritabilidad. Otros signos son los estornudos, los bostezos, el hipo, las sacudidas mioclónicas, las úlceras y las abrasiones cutáneas, los vómitos, la diarrea, la congestión nasal y las crisis comiciales en los casos más graves.

La identificación de los neonatos con riesgo de SAN antes del alta es importante, debido al inicio tardío de los signos. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda el cribado materno universal para el consumo de drogas y se debería obtener el consentimiento materno si está indicado el análisis de drogas. Se ha demostrado que los análisis universales de drogas en la madre mejoran la identificación de los neonatos con riesgo de SAN, pero son más caros y puede que no sean de ayuda en estados con una legislación punitiva. Se prefieren los análisis maternos a los del neonato, porque los resultados están disponibles con rapidez, por lo general cuando el neonato nace. La realización de los análisis a las madres al ingresar en el hospital también puede descartar la exposición iatrogénica. También se utilizan los análisis en la orina, el meconio y el cordón umbilical del neonato para ayudar a identificar a los niños con riesgo de abstinencia e identificar el uso más antiguo por la madre. El momento en el que se dispone de estos resultados y los métodos especiales de recogida de la muestra hacen que el uso rutinario de estos análisis sea más difícil. La detectabilidad en la muestra de orina neonatal suele ser de 2-3 días para la metadona (hasta 6 días para sus metabolitos) y la buprenorfina, así como de 1-2 días para la heroína.

Se ha demostrado que el TAM es útil para las mujeres embarazadas con un trastorno por consumo de opioides. Las madres que reciben TAM tienen una mortalidad menor, un consumo de drogas ilícitas más bajo, una menor seroconversión del VIH y una actividad delictiva más limitada. Los fármacos más frecuentes en el TAM son la metadona o la buprenorfina. La metadona es un agonista μ-opioide completo, con una semivida de 24-36 h. Se administra una vez al día en clínicas de metadona debido al potencial de sobredosis. La buprenorfina es un agonista μ-opioide parcial con una semivida de 36-48 h. Se prescribe mensualmente como tratamiento domiciliario debido a que su efecto techo protege frente a la sobredosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea para todos los neonatos expuestos a opioides es el **soporte no farmacológico,** que consiste en envolver al neonato, colocarlo en un entorno oscuro y tranquilo (p. ej., luces tenues, televisión sin sonido), tenerlo en brazos y con cuidados de canguro, estimulación reducida y lactancia materna. El consumo de drogas ilegales (su continuación) es una contraindicación para la lactancia materna de los neonatos con SAN. El consumo materno de metadona o buprenorfina, así como la hepatitis C no son contraindicaciones

ESCALA DE ABSTINENCIA NEONATAL

Fecha:______________________ **Peso:**_______

Sistema	Signos y síntomas	Puntuación	Hora (a.m. / p.m.)	Comentarios
Trastornos del sistema nervioso central	Llanto agudo excesivo	2		
	Llanto agudo continuo	3		
	Duerme <1 h después de las tomas	3		
	Duerme <2 h después de las tomas	2		
	Duerme <3 h después de las tomas	1		
	Reflejo de Moro hiperactivo	2		
	Reflejo de Moro muy hiperactivo	3		
	Temblores leves, con estímulo	1		
	Temblores moderados-graves, con estimulo	2		
	Temblores leves, espontáneos	3		
	Temblores moderados-graves, espontáneos	4		
	Hipertonía muscular	2		
	Escoriación (área específica)	1		
	Sacudidas mioclónicas	3		
	Convulsiones generalizadas	5		
Trastornos metabólicos/ vasomotores/respiratorios	Diaforesis	1		
	Fiebre <37,2-38,2 °C	1		
	Fiebre ≥38,4 °C	2		
	Bostezos frecuentes (>3-4 veces/intervalo)	1		
	Cutis reticular	1		
	Congestión nasal	1		
	Estornudos (>3-4 veces/intervalo)	1		
	Aleteo nasal	2		
	Frecuencia respiratoria 60/min	1		
	Frecuencia respiratoria 60/min con tiraje	2		
Trastornos gastrointestinales	Succión excesiva	1		
	Rechazo del alimento	2		
	Regurgitación	2		
	Vómitos proyectivos	3		
	Heces blandas	2		
	Heces acuosas	3		
	PUNTUACIÓN TOTAL			
	Iniciales del evaluador			

Fig. 126.1 Escala de abstinencia neonatal utilizada para la evaluación de los neonatos que presentan un síndrome de abstinencia neonatal. El evaluador debería comprobar los signos o síntomas observados en varios intervalos de tiempo. Las puntuaciones se suman para obtener el total en cada evaluación. *(Adaptada de Finnegan LP, Kaltenbach K. The assessment and management of neonatal abstinence syndrome. En Hoekelman RA et al, editors:* Primary pediatric care, *ed 3, St. Louis, 1992, Mosby, p 1367.)*

para la lactancia materna. La estandarización del tratamiento no farmacológico haciendo más hincapié en la evaluación clínica (es decir, valoración de si el neonato se alimenta bien, duerme adecuadamente y se consuela con facilidad) que en las herramientas de valoración formales, que suelen requerir molestar al neonato, se ha asociado con un consumo significativamente menor de opioides en neonatos que tuvieron una exposición intrauterina a la metadona.

La decisión de usar un tratamiento farmacológico se ha basado tradicionalmente en las herramientas de evaluación mediante puntuaciones de enfermería. Las herramientas más utilizadas son las escalas de Finnegan y de Finnegan modificada (v. fig. 126.1). Otras herramientas de valoración son la de Lipsitz, el Índice de abstinencia neonatal a narcóticos, el Cuestionario de abstinencia neonatal y la escala MOTHER NAS. Los objetivos principales cuando se comienza el tratamiento farmacológico son mejorar los signos y el bienestar del neonato, así como evitar el empeoramiento de la abstinencia que podría causar crisis comiciales.

Cuando se requiere un tratamiento para el SAN, suele consistir en morfina o metadona (tabla 126.1). La **morfina** es un opioide de acción corta que se administra cada 3-4 h con una pauta basada en el peso o en los síntomas. La **metadona** es un opioide de acción larga que puede administrarse dos veces al día después de las dosis de carga y se dispone de un protocolo farmacocinético de interrupción de su uso basado en el peso. La **buprenorfina** sublingual se ha propuesto como tratamiento alternativo. La buprenorfina y algunas formulaciones de metadona contienen niveles elevados de etanol, que pueden ser perjudiciales para el neonato. Se ha demostrado que el empleo de un protocolo estricto para el SAN con guías sobre el inicio y la interrupción disminuye tanto la duración de la hospitalización como el número de días de tratamiento con opioides, y puede ser tan importante como el opioide principal que se utiliza para el tratamiento de primera línea.

El **tratamiento adyuvante** se inicia cuando el opioide principal no es eficaz para controlar los signos de SAN. Los dos fármacos más frecuentes que se utilizan como tratamiento adyuvante son el **fenobarbital** y la **clonidina**. Los neonatos con SAN también pueden tener un gasto energético adicional, por lo que se les debe pesar con frecuencia y se deben aplicar estrategias para aumentar la ingesta calórica si se produce una pérdida de peso mayor de lo esperado en la primera semana de vida.

El pronóstico a largo plazo de los neonatos con SAN es multifactorial y no se conoce por completo. Se debe comenzar un seguimiento estrecho para monitorizar el crecimiento y el desarrollo, los trastornos visuales y los problemas conductuales/del aprendizaje.

Se puede producir una **abstinencia del fenobarbital y de las benzodiazepinas** en neonatos de madres adictas a estos fármacos, pero los signos son autolimitados y no requieren tratamiento farmacológico. Los signos pueden ser de inicio tardío y comenzar a un promedio de edad de 7 días (rango: 2-14 días). Los neonatos pueden tener un estadio agudo breve consistente en irritabilidad, llanto constante, somnolencia, hipo y movimientos bucales, seguido de un estadio prolongado consistente en un aumento del apetito, babeo y arcadas frecuentes, irritabilidad, diaforesis y alteración del patrón de sueño. Todas estas anomalías pueden durar semanas.

Tabla 126.1 Fármacos usados en el tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia neonatal (SAN)

FÁRMACO	POSOLOGÍA INICIAL	AUMENTOS DE DOSIS	PAUTA DE INTERRUPCIÓN	AÑADIR TRATAMIENTO ADYUVANTE
Morfina	0,05 mg/kg/dosis cada 3 h	Aumento de la dosis un 10-20%	10% de la dosis de estabilización cada 24 h	>1 mg/kg/día de morfina Imposibilidad de suspender el fármaco durante 2 días
Metadona	0,1 mg/kg/dosis cada 6 h, 4 dosis	Aumentar a cada 4 h si no se puede lograr	0,7 mg/kg/dosis cada 12 h × 2 dosis, después 0,05 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,04 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,03 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,02 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,01 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,01 mg/kg/dosis cada 24 h × 1	Imposibilidad de suspender durante 2 días
Buprenorfina	4 µg/kg cada 8 h	2 µg/kg hasta un máximo de 15 µg/kg	3 µg/kg/dosis cada 8 h × 3 dosis; 2 µg/kg/dosis cada 8 h × 3; 2 µg/kg/dosis cada 8 h × 2; 2 µg/kg/dosis cada 24 h × 1	Imposibilidad de suspender durante 2 días
Fenobarbital	20 mg/kg	—	5 mg/kg/día	N/D
Clonidina	1,5 µg/kg/dosis cada 3 h	Aumento del 25% de la dosis cada 24 h	10% cada día	N/D

N/D, no disponible.

El **consumo de cocaína y metanfetamina** en mujeres embarazadas es menos frecuente que el de opioides y la abstinencia aguda en estos niños no es habitual. Sin embargo, las complicaciones del parto pueden ser graves con ambas drogas y pueden consistir en parto prematuro, desprendimiento de placenta, crecimiento intrauterino retardado y asfixia fetal. La cocaína puede detectarse durante 6-8 h en la orina neonatal y la metanfetamina durante 1-2 días. En una etapa precoz, los neonatos expuestos pueden tener patrones de sueño anómalos, rechazo de la alimentación, temblores e hipertonía. Las consecuencias a largo plazo consisten en deterioro del procesamiento de la información auditiva, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje. A los 4 años de edad, los niños expuestos a la cocaína en la etapa prenatal presentan deterioros cognitivos y son menos propensos a tener un CI por encima de la media.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

126.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina maternos y síndromes conductuales neonatales

Jennifer McAllister

Alrededor del 18% de las mujeres tienen depresión durante el embarazo. Cuando se requiere tratamiento farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) son los más prescritos. Además, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN; venlafaxina, duloxetina) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) se han usado para tratar a las mujeres embarazadas con trastornos depresivos o de ansiedad. Alrededor del 3,5% de todas las mujeres embarazadas en los países occidentales utilizan fármacos psicotrópicos durante su embarazo y todos ellos atraviesan la placenta. La exposición a estos fármacos en la etapa intrauterina puede conllevar un riesgo mayor de malformaciones congénitas, de **síndrome de mala adaptación neonatal** (SMAN) y de **hipertensión pulmonar persistente neonatal** (HPPN).

Los estudios son discordantes en cuanto al riesgo de malformaciones congénitas graves (en particular de malformaciones cardíacas) y el uso de antidepresivos en el embarazo. Se cree que el uso de paroxetina y fluoxetina conlleva el máximo riesgo de malformaciones congénitas. Algunas malformaciones descritas son la anencefalia, la comunicación interauricular, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, el onfalocele y la gastrosquisis. Aunque el riesgo relativo puede aumentar, la aparición de malformaciones congénitas es baja.

Los síntomas de **SMAN** suelen aparecer en las primeras 8 horas tras el parto y suelen persistir durante los primeros 2-6 días de vida. Si no se desarrollan síntomas en 48 h, no es probable que el neonato presente un SMAN. El SMAN afecta a los sistemas neurológico, autonómico, respiratorio y gastrointestinal. Los síntomas consisten en reflejo de succión débil, irritabilidad, temblores, hipertonía e hipotonía, hipertermia, llanto débil o ausente, trastornos del sueño, hipoglucemia, problemas respiratorios, vómitos y diarrea, así como convulsiones. La mayoría de los síntomas son leves y los síntomas graves son infrecuentes. No se han descrito fallecimientos. Muchos investigadores creen que la etiología del SMAN se debe tanto a la toxicidad como a la abstinencia de los fármacos antidepresivos y los síntomas de ambas son similares. Los síntomas relacionados con la toxicidad suelen producirse *inmediatamente después del parto* cuando las concentraciones de los fármacos en el lactante son elevadas, mientras que los síntomas relacionados con la abstinencia se producen *8-48 h después del parto* cuando las concentraciones del medicamento en los lactantes son bajas.

En la mayoría de los estudios, se ha descrito que la incidencia de SMAN con la exposición a ISRS es de alrededor del 30%. La exposición a IRSN tiene un riesgo similar al de los ISRS. Los neonatos expuestos a ATC tienen un riesgo de SMAN del 20-50%.

La **HPPN** suele observarse justo después del parto, pero los síntomas pueden tener una intensidad variable, desde una insuficiencia respiratoria leve hasta una grave. La exposición a ISRS en fases más tardías del embarazo se ha asociado a un riesgo mayor de HPPN.

El **tratamiento** consiste en medidas de soporte. La mayoría de los casos son leves, de corta duración y autolimitados. Las tomas pequeñas y frecuentes, a demanda, envolver al neonato y el contacto piel con piel son medidas de soporte beneficiosas para los niños durante este proceso. La lactancia materna protege frente al desarrollo de SMAN y debería fomentarse, porque muchos fármacos antidepresivos son seguros con esta forma de lactancia. Los neonatos se pueden observar en la planta de maternidad con sus madres a menos que haya síntomas específicos que requieran una evaluación y tratamiento adicionales. Los neonatos deberían observarse durante un mínimo de 48 h para garantizar que no desarrollan síntomas significativos de SMAN. No se han descrito diferencias de CI ni del desarrollo en los neonatos con SMAN. Se necesitan más investigaciones para evaluar los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a antidepresivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

126.3 Exposición fetal al alcohol

Carol Weitzman

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de una de cada diez mujeres embarazadas refiere haber consumido alcohol en los últimos 30 días y una de cada 33 refiere un consumo excesivo episódico. Entre estas últimas, el promedio de episodios de consumo excesivo episódico es de 4,6. De las mujeres no embarazadas que están en edad fértil, alrededor del 50% refieren haber consumido alcohol en los últimos 30 días

y alrededor del 20% refiere un consumo excesivo episódico de alcohol. Debido a que casi el 50% de los embarazos en Estados Unidos no son planificados, se puede producir una **exposición prenatal al alcohol (EPA)** antes de que una mujer sepa que está embarazada.

El alcohol es un teratógeno conocido que puede causar una lesión irreversible del SNC que lleve a una disfunción que puede oscilar de relativamente leve a grave. La EPA afecta a todos los estadios de desarrollo cerebral, desde la neurogénesis a la mielinización, a través de mecanismos que incluyen una alteración de las interacciones intercelulares y de la expresión génica, así como el estrés oxidativo responsable de anomalías como una reducción del volumen cerebral en el lóbulo frontal, los núcleos estriado y caudado, el tálamo y el cerebelo, el adelgazamiento del cuerpo calloso y anomalías de la función de la amígdala.

Los **trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)** son las causas más frecuentes de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual evitables. Las tasas de prevalencia varían por varios motivos. En primer lugar, el método de determinación y las definiciones diagnósticas específicas utilizadas pueden influir en las tasas. Además, suele ser difícil obtener una información precisa sobre la EPA, porque las madres suelen negar la cantidad de alcohol consumida debido al miedo a los servicios de protección de menores y a que su hijo sea alejado del hogar, la vergüenza y la culpa asociadas con el consumo del alcohol durante el embarazo, así como al miedo a ser juzgadas. Por último, no se suele preguntar en detalle a las madres durante o después del embarazo sobre el consumo de alcohol en la gestación para evaluar con precisión el grado de EPA. La red de vigilancia del síndrome alcohólico fetal (SAF) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses utilizó historias clínicas de varios estados e identificó a 0,3 casos por 1.000 niños de 7-9 años. Esta prevalencia es mucho menor que la obtenida mediante estudios de detección activa de casos en Estados Unidos y en Europa occidental, que han estimado una prevalencia del 2-5%. En otro estudio se describieron tasas similares, de 24-48 casos por 1.000 niños (2,4-4,8%) para todos los TEAF y de 6-9 casos por 1.000 (0,6-0,9%) para el SAF en particular. Los estudios en los que se ha evaluado la EPA mediante análisis anónimos del meconio han demostrado una identificación 4,26 veces mayor del consumo de alcohol durante el embarazo en comparación con los datos descritos por las madres. Se ha descrito que las tasas de TEAF son mayores en niños que viven en la pobreza, en poblaciones de nativos estadounidenses y en niños que viven en hogares de acogida. En estos niños suele no detectarse; y hasta el 86,5% de los jóvenes acogidos y adoptados con TEAF no se diagnostican o se diagnostican de forma incorrecta dentro del espectro del SAF.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las guías clínicas actualizadas para el diagnóstico de los TEAF en Estados Unidos se publicaron en 2016, al igual que las guías canadienses, que se solapan con las estadounidenses, pero también tienen diferencias importantes. La EPA puede hacer que un niño tenga uno de los TEAF, un término genérico no diagnóstico en Estados Unidos. Los diagnósticos se determinan en función de la presencia o ausencia de 1) las características faciales típicas, 2) el retraso del crecimiento pre/posnatal, 3) la deficiencia del crecimiento cerebral y las anomalías de la morfogénesis o de la neurofisiología, 4) el deterioro neuroconductual y 5) el consumo materno de alcohol durante el embarazo.

Los TEAF engloban el **síndrome alcohólico fetal** (SAF), el **síndrome alcohólico fetal parcial** (SAFp), el **trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol** (TNRA), la **malformación congénita relacionada con el alcohol** (MCRA) y el **trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol** (TN-EPA), un término introducido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5). En la tabla 126.2 se describen las características diagnósticas específicas de cada uno de los TEAF. El SAF y el SAFp son los únicos TEAF que pueden diagnosticarse en ausencia de unos antecedentes maternos confirmados de EPA. Las características dismorfológicas faciales clave son las hendiduras palpebrales cortas, un borde bermellón fino del labio superior y un philtrum liso (fig. 126.2). El diagnóstico diferencial del SAF engloba el síndrome de Williams, el síndrome de Dubowitz, el síndrome fetal por valproato, los efectos de la fenilcetonuria materna y otras exposiciones prenatales a toxinas. Cuando existe una EPA no confirmada, puede que se requiere una evaluación genética. El **TN-EPA** se incluye en el DSM-5 como un «cuadro que requiere estudios adicionales» y también se pone como ejemplo en el epígrafe de «Otros trastornos del neurodesarrollo especificados». Aunque el diagnóstico de TN-EPA se solapa con el de **TNRA,** el TN-EPA trata de describir los efectos conductuales y de salud mental que se producen en un niño con EPA. A diferencia del TNRA se puede diagnosticar un TN-EPA además de un SAF o SAFp. El TN-EPA ha

Fig. 126.2 Características del síndrome alcohólico fetal. Al nacer (**A**) y a los 4 años de edad (**B**). Obsérvense las hendiduras palpebrales cortas, el philtrum liso y largo con el borde bermellón, así como el hirsutismo en el neonato. *(De Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy,* Lancet *2:999-1001, 1973.)*

organizado los déficits en tres áreas: deterioro neurocognitivo, deterioro de la autorregulación y deterioro del funcionamiento adaptativo. En las guías canadienses actualizadas, el «trastorno del espectro alcohólico fetal» se considera un término diagnóstico con dos categorías: TEAF con características faciales centinela y TEAF sin características faciales centinela. Estas guías también han eliminado el *retraso del crecimiento* como un criterio diagnóstico y han incluido una categoría de riesgo para los niños con EPA confirmada que eran demasiado pequeños para cumplir los criterios de déficits del neurodesarrollo, o en quienes la evaluación era incompleta, así como para los niños con características faciales cardinales sin documentación o evidencia de deterioro grave en los ámbitos del neurodesarrollo.

No se ha identificado un umbral o patrón seguro de consumo de alcohol y se cree que cualquier EPA conlleva un riesgo para un feto en desarrollo. La exposición significativa al alcohol se ha definido cuidadosamente en las guías actualizadas. Se puede obtener información de diversas fuentes, además de la madre biológica: los familiares, los progenitores de acogida o adoptivos, los organismos de servicios sociales que observaron el consumo materno de alcohol durante el embarazo, o las historias clínicas que documentan la EPA, el tratamiento del consumo de alcohol, o los problemas sociales, legales o médicos relacionados con dicho consumo durante el embarazo. La EPA en el primer trimestre causa la *dismorfia facial* clásica asociada con el SAF y otros defectos estructurales. La EPA puede tener otros efectos perjudiciales (p. ej., aborto espontáneo, defecto del crecimiento) sobre el feto durante el embarazo. Se utilizan varias herramientas de cribado bien validadas para identificar el consumo de alcohol en las mujeres embarazadas y no embarazadas en edad fértil, como T-ACE (Tolerance, Annoyance, Cut down, Eye-opener), CAGE (Cut back, Annoyed, Guilty, Eye-Opener), CRAFFT, Audit-C (Alcohol Use Disorders Identification Test) y TWEAK (Tolerance, Worried, Eye opener, Amnesia, *K*ut Down). No se dispone de herramientas similares bien validadas para preguntar sobre el consumo de alcohol en el pasado. Los pediatras pueden plantear las siguientes dos preguntas para determinar la probabilidad de una EPA significativa: «En los tres meses previos a saber que estaba embarazada, ¿cuántas veces tomó cuatro o más bebidas alcohólicas al día?» y «Durante su embarazo, ¿cuántas veces tomó alcohol?». Si se obtiene una respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas, el médico puede continuar preguntando para determinar el nivel de EPA 1) «Durante su embarazo, de promedio, ¿cuántos días a la semana bebió alcohol»? 2) «Durante su embarazo, en un día típico en el que bebiese alcohol, ¿cuántas bebidas tomó?» y 3) «Durante su embarazo, ¿cuál fue el número máximo de bebidas que tomó al día?».

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación de las características neuroconductuales y neurocognitivas de los niños con TEAF es muy variable, debido a la cronología y la cuantía de la EPA, así como a las características particulares de la madre biológica y del niño. La presentación puede oscilar de retrasos del neurodesarrollo relativamente leves a una discapacidad intelectual grave, aunque alrededor

Tabla 126.2 Características diagnósticas de los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)

TIPO DE TEAF	DISMORFOLOGÍA FACIAL	CRECIMIENTO		CRECIMIENTO CEREBRAL DEFICIENTE, MORFOGÉNESIS ANÓMALA O NEUROFISIOLOGÍA ANÓMALA	CARACTERÍSTICAS NEUROCONDUCTUALES	EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL (EPA)*
Síndrome alcohólico fetal (SAF)	≥2 de los siguientes: Hendiduras palpebrales cortas (≤percentil 10) Borde bermellón fino del labio superior Philtrum liso	Talla y/o peso ≤percentil 10	*O*	Perímetro cefálico ≤percentil 10 Anomalías cerebrales estructurales Convulsiones no febriles recidivantes	*Con deterioro cognitivo:* Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general ≥1,5 DE por debajo de la media) *O* Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales ≥1,5 DE por debajo de la media *Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo:* Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios ≥1,5 DE por debajo de la media	No se requiere una EPA documentada
SAF parcial (SAFp)	≥2 de los siguientes: Hendiduras palpebrales cortas (≤percentil 10) Borde bermellón fino del labio superior Philtrum liso	Talla y/o peso ≤percentil 10	*O*	Perímetro cefálico ≤percentil 10 Anomalías cerebrales estructurales Convulsiones no febriles recidivantes	*Con deterioro cognitivo:* Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general ≥1,5 DE por debajo de la media) *O* Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales ≥1,5 DE por debajo de la media *Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo:* Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios ≥1,5 DE por debajo de la media	Si se confirma una EPA, solo se requieren la dismorfología facial y las características neuroconductuales
Trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol (TNRA)	—	—		—	*Con deterioro cognitivo:* Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general ≥1,5 DE por debajo de la media) *O* Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales ≥1,5 DE por debajo de la media *Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo:* Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios ≥1,5 DE por debajo de la media	Se requiere EPA confirmada
Defecto congénito relacionado con el alcohol (DCRA)	—	—		Una o más malformaciones específicas en modelos animales y estudios en seres humanos secundarias a exposición prenatal al alcohol	—	Se requiere EPA confirmada

Tabla 126.2 Características diagnósticas de los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) *(cont.)*

TIPO DE TEAF	DISMORFOLOGÍA FACIAL	CRECIMIENTO	CRECIMIENTO CEREBRAL DEFICIENTE, MORFOGÉNESIS ANÓMALA O NEUROFISIOLOGÍA ANÓMALA	CARACTERÍSTICAS NEUROCONDUCTUALES	EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL (EPA)*
Trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol (TN-EPA)	—	—	—	**Deterioro neurocognitivo (1)** Inteligencia global Funcionamiento ejecutivo Aprendizaje Memoria Razonamiento visuoespacial **Deterioro de la autorregulación (1)** Estado de ánimo o conducta Atención Control de impulsos **Deterioro del funcionamiento adaptativo (2)** Lenguaje Comunicación e interacción sociales Habilidades de la vida diaria Habilidades motoras	Si no hay características faciales dismórficas típicas, se requiere una EPA confirmada

*Exposición prenatal al alcohol documentada:
≥6 bebidas/sem durante ≥2 sem durante el embarazo.
≥3 bebidas por ocasión en ≥2 ocasiones durante el embarazo.
Documentación de problemas sociales o legales relacionados con el alcohol cerca (antes o durante) del embarazo índice (p. ej., conducir en estado de embriaguez o antecedentes de tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol).
Documentación de intoxicación durante el embarazo mediante análisis del contenido de alcohol en la sangre, el aliento o la orina.
Aumento del riesgo prenatal asociado con la ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo evaluado mediante una herramienta de cribado validada.

del 75% de las personas con TEAF no tienen discapacidad intelectual. En los neonatos, los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden consistir en irritabilidad, rechazo de la alimentación, dificultades para dormir, tendencia a la sobreestimulación con facilidad, o dificultades para establecer apego con los cuidadores. Los niños pequeños pueden presentar retrasos del desarrollo, inatención, impulsividad, problemas de interiorización y exteriorización, problemas sociales y dificultades con los compañeros, así como dificultades conductuales, como labilidad del estado de ánimo y rabietas o agresiones frecuentes. El perfil neurocognitivo de los niños con un TEAF que se manifiesta en la escuela primaria o secundaria incluye problemas con la velocidad de procesamiento, la memoria, el razonamiento visuoespacial, el razonamiento, las matemáticas, la comprensión auditiva, el uso del lenguaje pragmático y las habilidades del funcionamiento ejecutivo. Los puntos fuertes del aprendizaje suelen incluir la decodificación, la lectura y el habla. En los adolescentes pueden acrecentarse las dificultades con el razonamiento abstracto, la gestión del tiempo y del dinero, así como las habilidades sociales y adaptativas.

El problema concurrente de salud mental más habitual que se observa en los niños con TEAF es el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (v. cap. 49), que se produce en más del 50% de los niños. Las personas con TEAF pueden tener problemas de autorregulación, de control de los impulsos y del funcionamiento adaptativo. Otros trastornos de salud mental que suelen observarse en niños y adolescentes con TEAF son el trastorno negativista desafiante y trastorno de la conducta, el trastorno de ansiedad, el trastorno de ajuste, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión, trastorno bipolar) y el trastorno de relación social desinhibida. Los TEAF pueden aumentar la gravedad o complejidad de estos problemas.

INTERVENCIONES Y TRATAMIENTO

Debido a la heterogeneidad de los problemas asociados con los TEAF, las intervenciones deben adaptarse para hacer frente al perfil de puntos fuertes y dificultades de cada niño o adolescente. Aunque la base de evidencia que evalúa las intervenciones para los niños y adolescentes con un TEAF es limitada y la mayoría de los estudios tienen tamaños muestrales pequeños, se están publicando datos sobre programas y tratamientos eficaces diseñados específicamente para niños con un TEAF. Los estudios respaldan que las intervenciones más eficaces comienzan en una etapa precoz y continúan durante toda la vida, incluyen un enfoque preventivo, son intensivas e individualizadas, abarcan múltiples dominios de funcionamiento, incluyen educación y entrenamiento de los progenitores y se coordinan a través de los sistemas de asistencia. Los niños con un TEAF suelen necesitar apoyo e intervención en las áreas de aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, habilidades adaptativas, habilidades sociales y relaciones con los compañeros, así como salud mental. Para aumentar la generalización de las habilidades y para garantizar que se memorizan, los niños con un TEAF requieren intervenciones consistentes y predecibles, órdenes sencillas, instrucciones repetidas y un número reducido de distracciones. Muchos niños se tratan con fármacos psicotrópicos. En la mayoría de los casos se prescriben estimulantes. Los niños con un TEAF suelen tratarse con un número mayor de fármacos y en dosis más elevadas, debido probablemente a unas respuestas atípicas o menos favorables.

RESULTADOS

Los niños con un TEAF tienen un riesgo mayor de **victimización** y de **acoso,** debido a menudo a un criterio social deficiente. Los niños y adolescentes que no se identifican y no se tratan de forma enérgica en una etapa precoz son mucho más propensos a tener discapacidades secundarias, como enfrentamientos con el sistema de justicia juvenil y reclusión, problemas de consumo de sustancias, problemas graves de salud mental, promiscuidad sexual y otros comportamientos sexuales inadecuados, tasas elevadas de fracaso/abandono escolar, subempleo o desempleo, así como problemas de salud. Los niños y adolescentes con un TEAF tienen una probabilidad del 95% a lo largo de la vida de recibir un diagnóstico de salud mental y presentan un riesgo mayor de **suicidio.** Aunque un TEAF no se puede curar, los efectos negativos a largo plazo causados por la EPA pueden reducirse mediante el inicio precoz de una intervención enérgica y sostenida. El coste estimado a lo largo de la vida de la asistencia de un niño con SAF es de 1,4 millones de dólares, con unos gastos médicos 9 veces mayores en promedio respecto a los de un niño sin SAF. Estas cifras aumentan significativamente cuando se incluyen los costes del cuidado de todos los niños con TEAF.

PAPEL DEL PEDIATRA

Los pediatras desempeñan un papel importante a la hora de identificar a los niños y adolescentes con un TEAF, mediante las preguntas a los progenitores sobre la EPA y el asesoramiento a las madres para que no

consuman alcohol si están planeando tener otro niño. Los pediatras deben evaluar a todas las madres respecto a la EPA y reducir el estigma asociado con estas preguntas. Deben considerar un TEAF en los niños que presenten problemas complejos del neurodesarrollo y neuroconductuales, anomalías estructurales, déficits del crecimiento y dismorfología facial. Es importante que los pediatras recuerden que, a pesar del mayor riesgo en ciertos grupos, los TEAF se producen en todos los grupos económicos, raciales y étnicos. Los pediatras deben documentar los hallazgos relacionados con la EPA y establecer un **hogar médico** para el niño con un TEAF que incluya una red de profesionales capaces de ayudar y de apoyar al niño y a la familia. La American Academy of Pediatrics ha desarrollado varios instrumentos para los TEAF (www.aap.org/fasd), con el fin de ayudar a los médicos de atención primaria a identificar a los niños con TEAF y a manejar sus problemas para reducir las consecuencias adversas a lo largo de la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 127

El sistema endocrino

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

Las urgencias endocrinas en el periodo neonatal son infrecuentes, pero el diagnóstico y tratamiento precoces son vitales para reducir la morbimortalidad.

El **enanismo hipofisario (deficiencia de hormona del crecimiento)** no suele identificarse al nacer, aunque los neonatos varones con **panhipopituitarismo** pueden presentar hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y micropene. En cambio, el **enanismo constitucional** suele manifestarse como un retraso del crecimiento intrauterino que continúa en la etapa posnatal, con un peso y una talla sugestivos de prematuridad, aunque hayan nacido después de una gestación de duración normal; el aspecto físico es normal.

El **hipotiroidismo congénito** es una de las causas evitables de discapacidad más frecuentes. El cribado congénito, seguido del tratamiento hormonal sustitutivo instaurado en los primeros 30 días de vida puede normalizar el deterioro cognitivo en los niños con hipotiroidismo congénito. Se observa en alrededor de 1 de cada 2.000 nacimientos a nivel mundial (v. cap. 581). Como la mayoría de estos niños con enfermedad grave y tratable están asintomáticos al nacer, en todos los estados se realiza su cribado. Aunque dicho cribado constituye una práctica estándar en muchos países, millones de niños nacidos en todo el mundo no se someten a dichas pruebas. La insuficiencia tiroidea puede manifestarse en el nacimiento cuando se trata de un cretinismo genético y en hijos de madres con hipertiroidismo durante el embarazo tratadas con fármacos antitiroideos (PTU). Los neonatos con trisomía 21 tienen una incidencia mayor de hipotiroidismo congénito y en ellos se debería realizar el cribado en el periodo neonatal. La presencia de estreñimiento, ictericia prolongada, bocio, letargo, hernia umbilical, macroglosia, hipotonía con hiporreflexia, piel moteada o frialdad de las extremidades debería sugerir un hipotiroidismo crónico grave. La **levotiroxina** es el tratamiento de elección, con el objetivo de una normalización rápida de la tirotropina (TSH) y de la tiroxina libre (T_4), para lograr el mejor resultado. El tratamiento con hormonas tiroideas está encaminado a mantener los valores de tiroxina total y de tiroxina libre en la mitad superior del intervalo normal durante los 3 primeros años de vida. El diagnóstico y el tratamiento precoces del déficit congénito de hormona tiroidea mejoran el pronóstico del desarrollo intelectual gracias al cribado de este déficit en todos los recién nacidos. El cribado neonatal con una derivación rápida a un endocrinólogo pediátrico, si existen resultados anómalos, ha mejorado el diagnóstico precoz y el tratamiento del hipotiroidismo congénito, así como el pronóstico intelectual.

La **hipotiroxinemia transitoria** de la prematuridad es más frecuente en los neonatos enfermos y en los muy prematuros. Estos niños tienen cifras de tiroxina bajas, pero valores normales de tirotropina sérica y de otras determinaciones del eje hipofisario-hipotalámico, lo que parece indicar que estos niños son eutiroideos químicamente. En ensayos con tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo no se han demostrado diferencias en la evolución del desarrollo u otras morbilidades. La práctica habitual es realizar un seguimiento de los valores de tiroxina hasta que se normalicen. El **hipertiroidismo transitorio** puede aparecer al nacer en los hijos de madres con hipertiroidismo establecido o curado (p. ej., enfermedad de Graves con positividad para los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH). En el capítulo 584 se ofrecen detalles sobre el diagnóstico y el tratamiento.

El **hipoparatiroidismo transitorio** puede manifestarse en forma de tetania o convulsiones del neonato debido a hipocalcemia y se asocia con niveles bajos de hormona paratiroidea e hiperfosfatemia. Se debería valorar la realización de pruebas para el síndrome de DiGeorge (v. cap. 589).

La necrosis de la grasa subcutánea puede causar **hipercalcemia** y se puede producir después de un parto traumático. En la exploración pueden apreciarse nódulos púrpura firmes en el tronco o las extremidades. Un lactante con hipercalcemia presenta irritabilidad, vómitos, hipertonía, escasa ganancia de peso y estreñimiento. La hipercalcemia neonatal también puede deberse a causas iatrogénicas (exceso de calcio o de vitamina D), a hipoparatiroidismo materno, a síndrome de Williams, a hiperplasia paratiroidea, o puede ser idiopática.

Las glándulas suprarrenales pueden sufrir numerosos trastornos que pueden manifestarse durante el periodo neonatal y precisar un tratamiento de urgencia. La **hemorragia suprarrenal** aguda y la insuficiencia suprarrenal son infrecuentes en el periodo neonatal. Entre los factores de riesgo se incluyen el parto vaginal, la macrosomía y la acidemia fetal. La presentación clínica suele ser leve, con una regresión espontánea. En los neonatos con hemorragia suprarrenal bilateral se debe evaluar la producción de cortisol (prueba de estimulación con dosis altas de ACTH), y en caso de insuficiencia está indicado un tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides. Es importante diferenciar una hemorragia suprarrenal unilateral de un neuroblastoma. En todos los pacientes se debe realizar un seguimiento ecográfico y clínico para asegurar la resolución.

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** se sospecha por la presencia de vómitos, diarrea, deshidratación, hiperpotasemia, hiponatremia, shock, genitales ambiguos o hipertrofia de clítoris. Algunos neonatos tienen genitales ambiguos e hipertensión. En un neonato con genitales ambiguos se puede realizar una ecografía pélvica y suprarrenal como ayuda diagnóstica. Una ecografía suprarrenal que muestre un patrón enrollado o cerebriforme, con aumento de tamaño y bilateral es específica de HSC. El diagnóstico se confirma con una concentración elevada de 17-hidroxiprogesterona para la edad gestacional. Debido a que el cuadro está determinado genéticamente, los hermanos recién nacidos de pacientes con la variedad con pérdida de sal de la hiperplasia corticosuprarrenal deberían observarse estrechamente en busca de manifestaciones de hiperplasia suprarrenal. El cribado neonatal, así como el diagnóstico y tratamiento precoces de este trastorno, puede evitar una pérdida de sal grave y resultados adversos. La hipoplasia congénita de las glándulas suprarrenales también puede causar insuficiencia suprarrenal durante la primera semana de vida (mutación de *DAX1*).

Los **trastornos del desarrollo sexual** pueden presentarse en el periodo neonatal con genitales ambiguos o atípicos, como criptorquidia bilateral, hipospadias, micropene, hipoplasia del escroto o clitoromegalia. Más de 20 genes se han asociado con trastornos del desarrollo sexual. En el tratamiento inicial debería participar un equipo multidisciplinario (endocrinología, urología, genética y neonatología) y requiere una comunicación franca con la familia. La asignación del sexo y la elección del nombre para el neonato deberían diferirse hasta que se completen las pruebas adecuadas. En el capítulo 606 se ofrecen más detalles sobre los trastornos del desarrollo sexual.

En las niñas recién nacidas con cuello alado, linfedema, hipoplasia de los pezones, cutis laxa, línea de implantación del pelo baja en la nuca, orejas de implantación baja, paladar ojival, deformidades ungueales, cúbito valgo y otras anomalías debería sospecharse un **síndrome de Turner.** El linfedema de las manos o de las extremidades inferiores puede ser la única indicación en ocasiones. El cariotipo puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 604.1).

La **diabetes mellitus neonatal transitoria** (DMNT) es infrecuente y suele presentarse el primer día de vida (v. cap. 607). Suele manifestarse con poliuria, deshidratación, pérdida de peso o acidosis en neonatos que son pequeños para la edad gestacional. La causa más frecuente (70%) es una alteración del locus con impronta situado en el cromosoma 6q24. Un grupo selecto de pacientes con DMNT tiene un riesgo de recurrencia de la diabetes más adelante en la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

127.1 Neonatos de madres diabéticas

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

La diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional) en el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones y de resultados adversos en la madre y el niño. Las complicaciones relacionadas con la diabetes son más leves en la diabetes gestacional que en la pregestacional (tipo 1 o 2 preexistente). Los resultados del embarazo se correlacionan con el inicio, la duración y la gravedad de la hiperglucemia materna. La planificación previa al embarazo y un control glucémico estrecho (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] <6,5%) son cruciales en la **diabetes pregestacional** para lograr los mejores resultados para la madre y el neonato. El riesgo de **embriopatía diabética** (defectos del tubo neural, malformaciones cardiacas, síndrome de regresión caudal) y los abortos espontáneos son máximos en pacientes con diabetes pregestacional que tienen un control deficiente (HbA_{1c} >7%) en el primer trimestre. El riesgo de malformaciones congénitas en la **diabetes gestacional** solo está ligeramente aumentado en comparación con la población general, puesto que la duración de la diabetes es menor y la hiperglucemia se produce más adelante en la gestación (por lo general, después de las 25 semanas).

Las madres con diabetes pregestacional y gestacional tienen una incidencia elevada de complicaciones durante el embarazo. Las madres con diabetes tienen más frecuencia de polihidramnios, preeclampsia, parto prematuro (inducido y espontáneo) e hipertensión crónica. El crecimiento fetal acelerado también es frecuente y el 36-45% de los **neonatos de madres diabéticas (NMD)** nacen grandes para la edad gestacional (GEG). El retraso del crecimiento fetal se observa en madres con diabetes pregestacional y enfermedad vascular, pero es menos frecuente. La mortalidad fetal es mayor en madres con diabetes tanto pregestacional como gestacional que en madres no diabéticas, pero las tasas han disminuido drásticamente a lo largo de los años. La muerte del feto durante el embarazo se asocia con una diabetes materna mal controlada, en especial con **cetoacidosis diabética.** La mortalidad neonatal de los NMD es más de cinco veces superior a la de los neonatos de madres no diabéticas y es mayor en todas las edades gestacionales y con cualquier categoría de peso al nacer para la edad gestacional. La tasa es mayor en mujeres con diabetes pregestacional, tabaquismo, obesidad, hipertensión y cuidados prenatales deficientes.

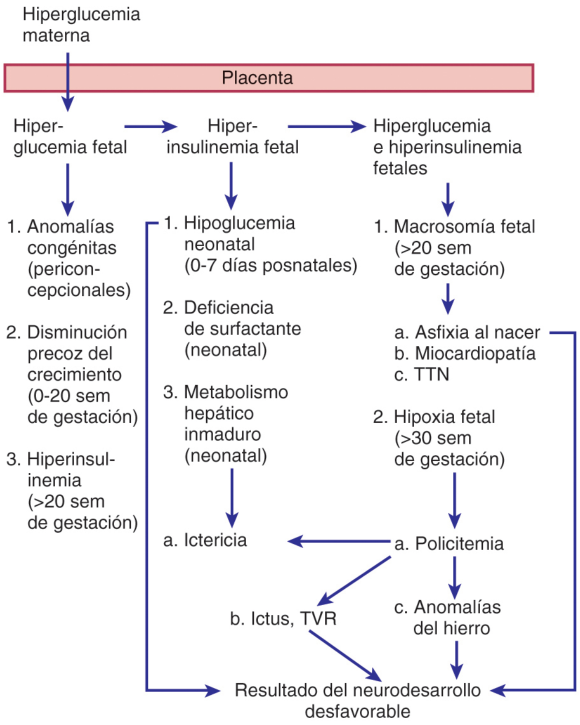

Fig. 127.1 Eventos fetales y neonatales atribuibles a la hiperglucemia fetal *(columna 1)*, a la hiperinsulinemia fetal *(columna 2)* o a ambas de forma sinérgica *(columna 3)*. El momento de riesgo se indica entre paréntesis. TTN, taquipnea transitoria del neonato; TVR, trombosis de la vena renal. *(De Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers,* Pediatr Clin North Am *51:619-637, 2004.)*

FISIOPATOLOGÍA

La secuencia patogénica probable consiste en que la hiperglucemia materna causa **hiperglucemia** fetal y la respuesta pancreática fetal provoca **hiperinsulinemia** o **hiperinsulinismo** fetal. Se debe saber que, aunque la glucosa materna atraviesa la placenta, la insulina materna y exógena no lo hace. A continuación, la hiperinsulinemia e hiperglucemia fetales aumentan en el hígado la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno, aceleran la lipogénesis y aumentan la síntesis de proteínas (fig. 127.1). Otros hallazgos patológicos relacionados son la hipertrofia e hiperplasia de las células β-pancreáticas, el aumento de peso de la placenta y de los órganos del neonato (salvo el cerebro), la hipertrofia miocárdica, el aumento de la cantidad de citoplasma en las células hepáticas y la hematopoyesis extracelular. El hiperinsulinismo y la hiperglucemia provocan acidosis fetal, que puede aumentar la tasa de mortalidad neonatal. La separación de la placenta al nacer interrumpe de forma repentina la infusión de glucosa en el neonato sin un efecto proporcional sobre el hiperinsulinismo, lo que provoca hipoglucemia durante la primera hora de vida. El riesgo de hipoglucemia de rebote puede disminuirse mediante un control estrecho de la glucemia durante el trabajo de parto y el expulsivo.

La hiperinsulinemia se ha documentado en neonatos de madres con diabetes pregestacional y gestacional. Los neonatos de madres con diabetes *pregestacional* tienen una concentración de insulina plasmática en ayuno mayor que los neonatos normales, a pesar de una glucemia similar, y responden a la glucosa con una elevación anormalmente precoz de la insulina plasmática. Después de la administración de arginina, también tienen una respuesta de insulina aumentada y unas tasas mayores de desaparición de la glucosa en comparación con los neonatos normales. En cambio, las tasas de producción y utilización de glucosa en ayunas están disminuidas en los neonatos de madres con diabetes *gestacional*. Aunque el hiperinsulinismo probablemente sea la causa principal de hipoglucemia, las respuestas menores a la adrenalina y al glucagón pueden ser factores contribuyentes. Los neonatos de madres con diabetes pregestacional y gestacional tienen un riesgo de hipoglucemia neonatal en las primeras horas de vida, con un riesgo mayor en los neonatos tanto grandes como pequeños para la edad gestacional. Como se indicará más adelante, se recomienda un cribado y tratamiento enérgicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos de madres con diabetes pregestacional y los de madres con diabetes gestacional suelen tener un parecido sorprendente entre sí (fig. 127.2). Tienden a ser grandes y obesos debido al aumento de la grasa corporal y al incremento del tamaño visceral, con una cara hinchada y pletórica similar a la de los pacientes que han recibido corticoides. Estos neonatos también pueden tener un peso normal al nacer si la diabetes está bien controlada, o un peso bajo al nacer si han nacido prematuros o si sus madres tienen una vasculopatía diabética asociada. Los neonatos que son macrosómicos o GEG tienen un riesgo elevado de traumatismo obstétrico (lesión del plexo braquial) y de asfixia al nacer debido no solo a su gran tamaño, sino también a su menor capacidad de tolerar el estrés, sobre todo si tienen una miocardiopatía y otros efectos de la hiperinsulinemia fetal (tabla 127.1).

La **hipoglucemia** se desarrolla en alrededor del 25-50% de los neonatos de madres con diabetes pregestacional y en el 15-25% de aquellos cuyas madres tienen diabetes gestacional, pero solo un pequeño porcentaje de estos neonatos desarrollan síntomas. La probabilidad de que estos neonatos desarrollen hipoglucemia aumenta con las cifras mayores de glucemia en el cordón umbilical o en la madre en ayunas. El nadir de glucemia en el neonato suele alcanzarse a las 1-3 h de vida. La hipoglucemia puede persistir 72 h y en raros casos dura hasta 7 días. Se pueden administrar tomas frecuentes para tratar la hipoglucemia, pero algunos neonatos requieren glucosa intravenosa (i.v.).

Los neonatos tienden a estar inquietos, temblorosos e hiperexcitables durante los primeros 3 días de vida, aunque también pueden presentar hipotonía, letargo y succión débil. Lo más probable es que la aparición precoz de estos signos se relacione con la hipoglucemia, pero también puede estar causada por hipocalcemia e hipomagnesemia, que también se producen en las primeras 24-72 h de vida, debido a una respuesta tardía del sistema de la parathormona. La asfixia perinatal se asocia con una mayor irritabilidad y también aumenta el riesgo de hipoglucemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Muchos NMD presentan **taquipnea** durante los 2 primeros días de vida y puede ser una manifestación de hipoglucemia, hipotermia, policitemia, insuficiencia cardiaca, taquipnea transitoria o edema cerebral por trau-

Fig. 127.2 **Neonato grande, obeso y pletórico, hijo de madre con diabetes gestacional.** El niño nació a las 38 semanas de gestación, pero pesó 4.408 g. Aparte de su aspecto, su único síntoma era una dificultad respiratoria leve.

Tabla 127.1	Morbilidad en los neonatos de madres diabéticas

- Anomalías congénitas
- Insuficiencia cardiaca e hipertrofia septal cardiaca
- Deficiencia de surfactante, síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, hipertensión pulmonar persistente
- Hiperbilirrubinemia
- Hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
- Macrosomía, lesión nerviosa relacionada con un traumatismo obstétrico
- Trombosis de la vena renal
- Hemicolon izquierdo hipoplásico
- Muerte intrauterina inexplicada
- Policitemia
- Visceromegalia
- Predisposición a obesidad, resistencia a la insulina y diabetes más adelante en la vida

De Devaskar SU, Garg M: Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine,* ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier (Box 95-3).

matismo o asfixia durante el parto. Los NMD presentan una incidencia de **síndrome de dificultad respiratoria** (SDR) mayor que los de madres no diabéticas nacidos con una edad gestacional similar. Parece que esta mayor incidencia pueda estar relacionada con el efecto antagónico de la insulina sobre la estimulación de la síntesis de surfactante por el cortisol, lo que retrasa la maduración pulmonar. La policitemia suele producirse en el SDR, pues ambos se deben al hiperinsulinismo fetal.

La **cardiomegalia** es frecuente (30%) y la insuficiencia cardiaca aparece en el 5-10% de los NMD. También puede haber una hipertrofia del tabique interventricular, que se puede manifestar como una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática transitoria. Se cree que esto se debe a hiperglucemia e hiperinsulinismo crónicos causantes de una carga de glucógeno en el corazón. Los inotrópicos empeoran la obstrucción, por lo que están contraindicados. Se ha demostrado que los bloqueantes β-adrenérgicos alivian la obstrucción, pero el cuadro se resuelve al final de forma espontánea con el tiempo.

Las **anomalías neurológicas agudas** (letargo, irritabilidad, rechazo de la alimentación) se pueden observar justo después de nacer y la causa puede determinarse por la cronología de los síntomas, como se ha indicado previamente (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, o asfixia al nacer). Los síntomas se resolverán con el tratamiento de la causa subyacente, pero pueden persistir durante semanas si se deben a asfixia al nacer. El desarrollo neurológico y los centros de osificación tienden a ser inmaduros y a correlacionarse con el tamaño cerebral (que no está aumentado) y la edad gestacional en lugar de con el peso corporal total en los neonatos de madres con diabetes gestacional y pregestacional. Además, los NMD tienen una incidencia mayor de hiperbilirrubinemia, policitemia, deficiencia de hierro y trombosis de la vena renal. Esta última debería sospecharse en neonatos con una masa en el flanco, hematuria y trombocitopenia.

Los neonatos de madres con diabetes pregestacional tienen un riesgo 4 veces mayor de **anomalías congénitas** y el riesgo varía con la HbA_{1c} durante el primer trimestre cuando se produce la organogénesis. El objetivo recomendado para la HbA_{1c} periconcepcional es menor del 6,5%. Aunque el riesgo de malformaciones congénitas aumenta a medida que se incrementan los niveles de HbA_{1c}, el riesgo puede estar aumentado incluso en el rango del objetivo terapéutico. Las anomalías congénitas del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular son más frecuentes, incluida la ausencia de cierre del tubo neural (encefalocele, mielomeningocele y anencefalia), la transposición de los grandes vasos, la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA), la hipoplasia del corazón izquierdo, la estenosis aórtica y la coartación aórtica. Otras anomalías menos frecuentes son el síndrome de regresión caudal, la atresia intestinal, la agenesia renal, la hidronefrosis y los riñones quísticos. El **síndrome del hemicolon izquierdo hipoplásico** es una anomalía rara que se desarrolla en los trimestres segundo y tercero debido a las fluctuaciones rápidas de la glucosa materna y, por tanto, fetal, que causan una alteración de la motilidad intestinal y del crecimiento intestinal subsiguiente. La ecografía prenatal y una exploración física exhaustiva del neonato identificarán la mayoría de estas anomalías. Una sospecha clínica elevada y una anamnesis prenatal adecuada ayudarán a identificar la necesidad de un cribado para las anomalías sutiles.

TRATAMIENTO

El tratamiento preventivo de los NMD debería iniciarse antes de nacer mediante evaluaciones preconcepcionales y prenatales frecuentes de todas las madres con diabetes preexistente y de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional. Esto incluye la evaluación de la madurez fetal, el perfil biofísico, la velocimetría Doppler y la planificación del parto de los NMD en hospitales que dispongan continuamente de asistencia obstétrica y pediátrica experta. El control glucémico preconcepcional reduce el riesgo de anomalías y de otros resultados adversos en mujeres con diabetes pregestacional y el control de la glucemia durante el parto disminuye la incidencia de hipoglucemia neonatal. Las mujeres con diabetes tipo 1 que tienen un control estrecho de la glucosa durante el embarazo (glucemia diaria promedio <95 mg/dl) dan a luz a neonatos con un peso al nacer y unas características antropométricas similares a las de los neonatos de madres no diabéticas. El tratamiento de la diabetes gestacional (dieta, monitorización de la glucosa, metformina e insulinoterapia a demanda) disminuye la tasa de resultados perinatales graves (muerte, distocia de hombros, fracturas óseas o parálisis nerviosas). Las mujeres con diabetes gestacional también pueden tratarse con éxito mediante **gliburida,** que puede no atravesar la placenta. En estas madres, la incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal es similar a la incidencia en las madres con diabetes gravídica tratada con insulina. Las mujeres con diabetes pueden comenzar a extraerse leche antes del nacimiento del niño (≥36 semanas de edad gestacional), lo que proporcionará un aporte inmediato de leche para evitar la hipoglucemia.

Se deben realizar una vigilancia y unos cuidados estrechos de todos los NMD, con independencia del tamaño del niño (fig. 127.3). Los lactantes deben realizar su primera toma en la primera hora de vida, y en los 30 minutos posteriores a la primera toma debe realizarse una prueba de glucemia. La **hipoglucemia** transitoria es frecuente durante las 2-3 primeras horas de vida y puede ser parte de la adaptación normal a la vida extrauterina. El objetivo es lograr una concentración plasmática de glucosa a partir de 40 mg/dl antes de las tomas en las primeras 48 h de vida. Los pediatras deben valorar el estado metabólico y fisiológico global, y tenerlo en cuenta para el control de la hipoglucemia. El tratamiento estaría indicado si la glucosa plasmática fuese <47 mg/dl. La alimentación es la medida terapéutica inicial para la hipoglucemia *asintomática.* Puede administrarse alimentación oral o por sonda, con leche materna o artificial. Una alternativa es el uso profiláctico de gel de **glucosa,** aunque las tomas precoces pueden ser igual de eficaces. La hipoglucemia recurrente puede tratarse con tomas repetidas o con glucosa i.v., en función de las necesidades. Los

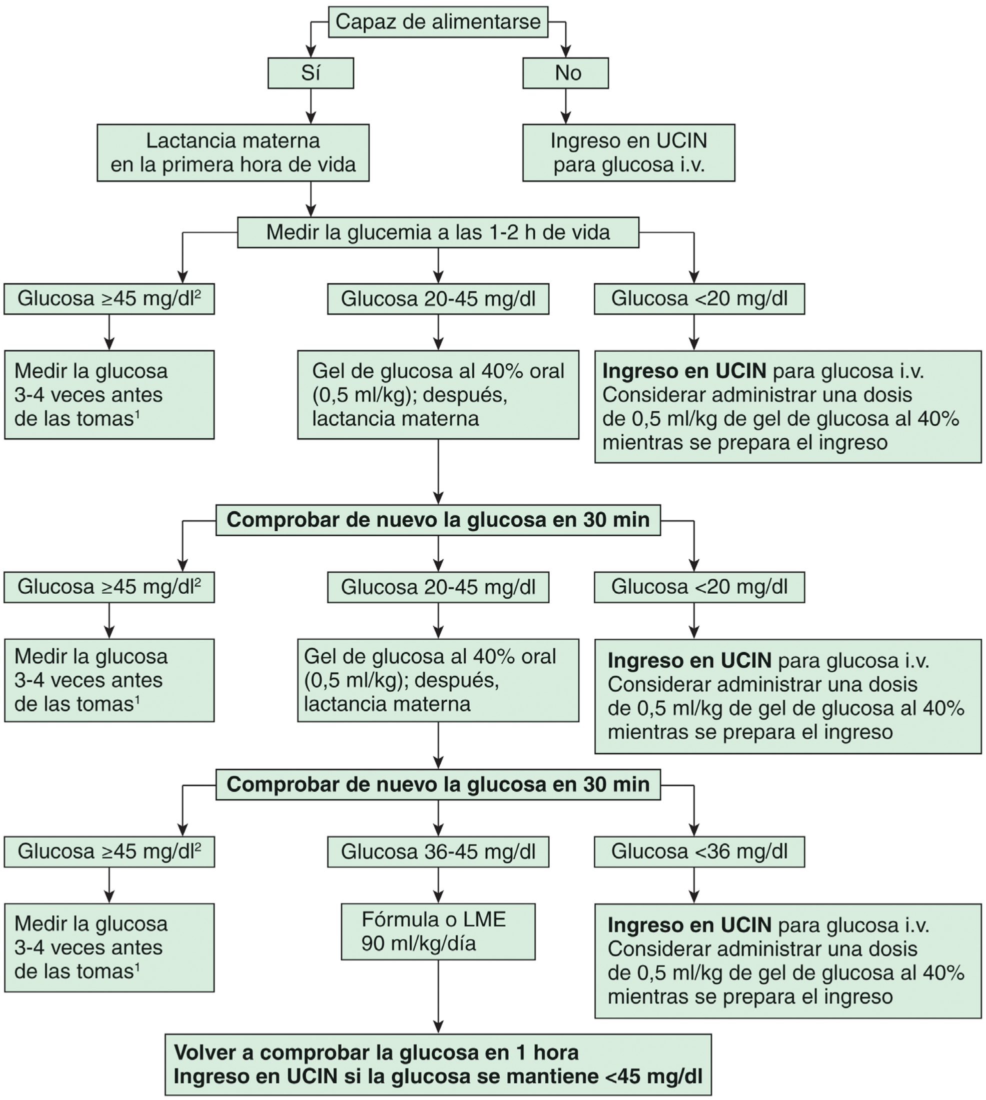

Fig. 127.3 Algoritmo de cribado para la hipoglucemia *asintomática* durante el primer día de vida en los neonatos en situación de riesgo. El cribado está indicado para los neonatos prematuros tardíos, los que son pequeños para la edad gestacional o que tienen crecimiento intrauterino retardado, así como para los neonatos de madres obesas o diabéticas. [1]Continuar la monitorización de la glucemia hasta que tres valores de glucemia consecutivos hayan sido ≥45-50 mg/dl. [2]No existe un consenso sobre una definición de un umbral para la hipoglucemia neonatal en el primer día de vida. Sin embargo, si la glucemia es menor de 45-50 mg/dl **Y** existen síntomas compatibles con hipoglucemia (v. el texto), el tratamiento debe iniciarse con un minibolo i.v. de glucosa al 10% en dosis de 200 mg/kg, **seguido** de una infusión continua de glucosa a un ritmo inicial de 5-8 mg/kg/min. i.v., intravenoso; LME, leche materna extraída. (*Modificada de Newborn Services Clinical Guidelines for the Management of Hypoglycaemia* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Nutrition/HypoglycaemiaManagement.htm.)

neonatos con cifras *persistentes* (y que no respondan al tratamiento oral) de glucosa <25 mg/dl durante las 4 primeras horas de vida y <35 mg/dl a las 4-24 h de vida deben tratarse mediante glucosa i.v., sobre todo si están sintomáticos. A los lactantes con cifras de glucemia por debajo de dichos límites, se les debería administrar un pequeño bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10%). El pequeño bolo puede seguirse de una infusión continua de glucosa i.v. para evitar la hipoglucemia. En caso de dudas sobre la capacidad del niño de tolerar las tomas por vía oral debe administrarse una infusión i.v. a un ritmo de 4-8 mg/kg/min. Los síntomas neurológicos de hipoglucemia *deben* tratarse con glucosa i.v. Deben evitarse las emboladas de glucosa hipertónica (25%), ya que pueden causar una hiperinsulinemia adicional y generar posiblemente una hipoglucemia de rebote (v. cap. 111). El tratamiento de la hipocalcemia y la hipomagnesemia se detalla en los capítulos 119.4 y 119.5, el del SDR en el capítulo 122.3 y el de la policitemia en el capítulo 124.3.

PRONÓSTICO

La incidencia posterior de diabetes mellitus en los NMD es mayor que en la población general, debido a la susceptibilidad genética en todos los tipos de diabetes. Los neonatos de madres con diabetes pregestacional o gestacional tienen un riesgo de obesidad y de alteración del metabolismo de la glucemia en etapas posteriores de la vida debido a la exposición intrauterina a la hiperglucemia. Todavía no está claro si estos niños corren un riesgo algo mayor de tener un deterioro del desarrollo intelectual debido a los numerosos factores de confusión (p. ej., educación parental, edad materna, complicaciones neonatales). Por lo general, los resultados han mejorado en las últimas décadas debido a la mayor concienciación, un cribado más amplio y a la mejora de la asistencia prenatal para las mujeres embarazadas con diabetes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 128

Dismorfología

Anne M. Slavotinek

La *dismorfología* es el estudio de las diferencias de la forma del ser humano y de los mecanismos que las causan. Se ha estimado que 1 de cada 40 recién nacidos, un 2,5%, presenta un defecto o un patrón de malformaciones reconocibles en el momento de nacer; alrededor de la mitad de estos neonatos tienen una única malformación aislada, mientras que la otra mitad tienen múltiples malformaciones. El 20-30% de las muertes neonatales y el 30-50% de las que se producen después del periodo neonatal se deben a anomalías congénitas (http://www.marchofdimes.com/peristats/). En 2001, 1 de cada 5 muertes neonatales en EE.UU. se debían a defectos al nacer, con una tasa de 137,6 por cada 100.000 nacimientos vivos, por lo que era una causa más frecuente de mortalidad que los nacimientos prematuros/con peso bajo (109,5/100.000), el síndrome de muerte súbita del lactante (55,5/100.000), las complicaciones maternas del embarazo (37,3/100.000) y el síndrome de dificultad respiratoria (25,3/100.000).

CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Los defectos congénitos pueden subdividirse en defectos aislados (únicos) o anomalías congénitas múltiples (defectos múltiples) en un individuo. Un defecto primario aislado puede clasificarse según la naturaleza de su presunta causa como malformación, displasia, deformación o disrupción (tabla 128.1 y fig. 128.1). La mayoría de los defectos congénitos son malformaciones. Una **malformación** es un defecto estructural causado por un error localizado en la morfogénesis y que conduce a la formación anómala de un tejido u órgano. La **displasia** es una organización celular anormal en los tejidos. Las malformaciones y displasias pueden afectar a la estructura intrínseca. En cambio, una **deformación** es una alteración de la forma o de la estructura de una parte u órgano que se ha desarrollado o diferenciado con normalidad. Una **disrupción** es un defecto secundario a la destrucción de una estructura que se había formado con normalidad antes de la agresión.

La mayoría de los trastornos hereditarios humanos con alteración de la morfogénesis presentan malformaciones múltiples en lugar de defectos congénitos aislados. Cuando se producen varias malformaciones en un

Tabla 128.1 Mecanismos, terminología y definiciones de dismorfología

TERMINOLOGÍA	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Secuencia	Error aislado en la morfogénesis que produce una serie de defectos subsiguientes	Secuencia de Pierre-Robin, en la que una micrognatia provoca glosoptosis y paladar hendido Secuencia de DiGeorge de defectos primarios de los arcos branquiales 4.° y 3.° y de la 4.ª bolsa faríngea, que causan aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, anomalías del cayado aórtico y micrognatia
Secuencia de deformación	Fuerza mecánica (uterina) que altera la estructura del tejido intrínsecamente normal	El oligohidramnios produce deformidades por compresión intrauterina de las extremidades (p. ej., luxación de cadera, deformidad del pie en equino varo), orejas arrugadas o tórax pequeño
Secuencia de disrupción	Destrucción tisular intrauterina tras un periodo de morfogénesis normal	Secuencia de la rotura por membrana amniótica que conduce a la amputación de dedos de la mano y del pie, fibrosis tisular y bandas tisulares
Secuencia de displasia	Organización celular atípica en tejidos u órganos	Secuencia de la melanosis neurocutánea con migración atípica de las células precursoras de los melanocitos desde la cresta neural hasta la periferia; se manifiesta como hamartomas melanocíticos de la piel y las meninges
Síndrome malformativo	Aparición de múltiples malformaciones en tejidos no relacionados que tienen una causa conocida común	Trisomía 21 Teratógenos Muchos síndromes de anomalías congénitas múltiples, como se ha descrito previamente

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders.

Fig. 128.1 Cuatro tipos principales de problemas en la morfogénesis: malformación, deformación, disrupción y displasia. **A,** Lactante con síndrome de displasia camptomélica, que da lugar a un síndrome de malformación múltiple secundario a una mutación en SOX9. **B,** Lactante con secuencia de deformación por oligohidramnios causada por la rotura prematura de membranas desde la 17.ª semana de gestación hasta la semana 36; el parto del lactante se produjo desde la presentación transversa mantenida. **C,** Feto con rotura precoz del amnios con unión de la placenta a la cabeza y disrupción resultante de estructuras craneofaciales con contracturas de la extremidades distales. **D,** Lactante con displasia diastrófica causada por mutaciones autosómicas recesivas en una proteína transportadora de sulfato. *(De Graham Jr JM:* Smith's recognizable patterns of human deformation, *ed 3, Philadelphia, 2007, Saunders, Fig 1-1, p 4.)*

único individuo, se clasifican como síndromes, secuencias o asociaciones. Un **síndrome** se define como un patrón de múltiples anomalías que se relacionan por la fisiopatología y se deben a una única etiología definida. La **secuencia** consiste en malformaciones múltiples que están causadas por un único evento, aunque la propia secuencia puede tener varias etiologías. Una **asociación** es una colección no aleatoria de malformaciones en la que existe una relación poco clara o desconocida entre ellas, por lo que no cumplen los criterios de una secuencia o un síndrome.

Malformaciones y displasias

Las malformaciones y displasias del ser humano pueden deberse a mutaciones génicas, aberraciones cromosómicas y variantes del número de copias, factores ambientales, o interacciones entre los factores genéticos y ambientales (tabla 128.2). Algunas malformaciones se deben a variantes de secuencia nocivas en genes únicos, mientras que otras se producen por variantes de secuencia nocivas en múltiples genes que actúan en combinación (herencia *digénica* u *oligogénica*). En 1996 se pensaba que las malformaciones se debían a defectos monogénicos en el 7,5% de los pacientes, a anomalías cromosómicas en el 6%, a defectos poligénicos en el 20% y a factores del entorno conocidos, como enfermedades maternas, infecciones y teratógenos, en el 6-7% (tabla 128.3). En el 60-70% restante de los pacientes, las malformaciones eran de causa desconocida. En la actualidad, los porcentajes han aumentado para todas las categorías de causas conocidas de malformaciones, gracias a la mejora de los métodos citogenéticos y de genética molecular de detección de pequeñas anomalías cromosómicas, así como a los estudios de secuenciación de última generación que pueden analizar múltiples genes simultáneamente e identificar nuevos genes y variantes de secuencia nocivas.

Muchas anomalías del desarrollo que se deben a variantes de secuencia nocivas (mutaciones) en un único gen presentan patrones hereditarios mendelianos característicos (autosómico dominante, autosómico recesivo y herencia ligada al X). Los genes que causan defectos congénitos o síndromes de anomalías congénitas múltiples suelen ser factores de transcripción, parte de vías de transducción de señales conservadas evolutivamente o proteínas reguladoras necesarias para algunos eventos clave del desarrollo (figs. 128.2 y 128.3). Algunos ejemplos son los síndromes de disostosis espondilocostal, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome de Rubinstein-Taybi y el síndrome de lisencefalia («cerebro liso») ligado al cromosoma X (v. tabla 128.2).

Los pacientes con **disostosis espondilocostal (DEC)** presentan un patrón característico de defectos de segmentación vertebral asociados con varias malformaciones adicionales, como defectos del tubo neural. Los **síndromes de DEC** tienen una etiología heterogénea y suelen deberse a mutaciones del gen que codifica la proteína 3 tipo delta *(DLL3)*, un ligando de los receptores Notch. La vía Notch/delta está conservada a lo largo de la evolución y regula una gran cantidad de acontecimientos del desarrollo. El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO)** se debe a mutaciones del gen delesterol-7-deshidrocolesterol reductasa *(DHCR7)*, una enzima

Tabla 128.2 Ejemplos de malformaciones con causas, manifestaciones clínicas y patogenia distintas

TRASTORNO	CAUSA/HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SELECCIONADAS	PATOGENIA
Síndrome de disostosis espondilocostal	Mendeliana autosómica recesiva	Segmentación vertebral y costal anormal	Variantes de secuencia nocivas de *DLL3* y de otros genes
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Autosómica dominante	Discapacidad intelectual Pulgares y primeros dedos de los pies anchos. Desviación en valgo de estos dedos Hipoplasia maxilar Nariz y columela prominentes Cardiopatía congénita	Variantes de secuencia nocivas de *CBP* y *EP300*
Lisencefalia ligada al X	Ligada al X	Varones: discapacidad intelectual grave, convulsiones Mujeres: variable	Variantes de secuencia nocivos en *DCX*
Aniridia	Autosómica dominante	Ausencia de iris/hipoplasia de la fóvea	Variantes de secuencia nocivos en *PAX6*
Síndrome de Waardenburg, tipo I	Autosómica dominante	Sordera Mechón blanco Hipertelorismo Heterocromía del iris y/o pigmentación cutánea pálida	Variantes de secuencia nocivos en *PAX3*
Holoprosencefalia	Pérdida de función o heterocigosidad de muchos genes	Microcefalia Ciclopía Incisivo central único	*SHH,* muchos otros genes
Síndrome velocardiofacial	Microdeleción 22q11.2	Cardiopatía congénita, incluidos defectos conotruncales Paladar hendido Defectos de los linfocitos T Anomalías faciales	Haploinsuficiencia/mutaciones de *TBX1*; la haploinsuficiencia de otros genes en el intervalo delecionado también contribuye al fenotipo
Síndrome de Down	Copia adicional del cromosoma 21 (trisomía 21)	Discapacidad intelectual Características dismórficas típicas Cardiopatía congénita Aumento del riesgo de leucemia Enfermedad de Alzheimer	Aumento de la dosis de unos 250 genes del cromosoma 21
Defectos del tubo neural	Multifactorial	Mielomeningocele	Defectos de las enzimas sensibles al folato o de la captación del ácido fólico
Síndrome alcohólico fetal	Teratogénico	Microcefalia Retraso del desarrollo Anomalías faciales Anomalías conductuales	Toxicidad del etanol sobre el cerebro en desarrollo
Embriopatía por ácido retinoico	Teratogénico	Microtia Cardiopatía congénita	Efectos de la isotretinoína sobre el desarrollo de la cresta neural y el arco branquial

Tabla 128.3	Causas de las malformaciones congénitas
MONOGÉNICAS	
Hidrocefalia ligada al X	
Acondroplasia	
Displasia ectodérmica	
Síndrome de Apert	
Síndrome de Treacher Collins	
ABERRACIONES CROMOSÓMICAS Y VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS	
Trisomía 21, 18 o 13	
XO, XXY	
Deleciones 4p − , 5p − , 7q − , 13q − , 18p − , 18q − , 22q−	
Síndrome de Prader-Willi (el 70% de los pacientes afectados tienen una deleción del cromosoma 15 q11.2-q13)	
INFECCIÓN MATERNA	
Infecciones intrauterinas (p. ej., virus herpes simple, citomegalovirus, virus varicela-zóster, virus de la rubéola, virus Zika y toxoplasmosis)	
ENFERMEDADES MATERNAS	
Diabetes mellitus	
Fenilcetonuria	
Hipertermia	
AMBIENTE UTERINO	
Deformación	
Presión uterina, oligohidramnios: pie zambo, tortícolis, luxación congénita de cadera, hipoplasia pulmonar, parálisis del 7.° par	
Disrupción	
Bandas amnióticas, amputaciones congénitas, gastrosquisis, porencefalia, atresia intestinal	
Gemelaridad	
SUSTANCIAS AMBIENTALES	
Bifenilos policlorados	
Herbicidas	
Mercurio	
Alcohol	
FÁRMACOS	
Talidomida	
Dietilestilbestrol	
Difenilhidantoína	
Warfarina	
Fármacos citotóxicos	
Paroxetina	
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	
Isotretinoína (vitamina A)	
d-penicilamina	
Ácido valproico	
Micofenolato mofetilo	
ETIOLOGÍAS DESCONOCIDAS	
Defectos del tubo neural, como anencefalia y espina bífida	
Labio leporino/paladar hendido	
Estenosis pilórica	
SECUENCIAS ESPORÁDICAS	
Secuencia VATER/VACTERL (defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, fístula traqueoesofágica con atresia esofágica, anomalías radiales y renales)	
Secuencia de Pierre-Robin	
NUTRICIONALES	
Defectos del tubo neural debidos a nivel bajo de ácido fólico	

De Behrman RE, Kliegman RM, editors: *Nelson's essentials of pediatrics,* ed 4, Philadelphia, 2002, Saunders.

crucial para la biosíntesis normal del colesterol. Los pacientes con SSLO (v. fig. 128.2) presentan sindactilia (fusión de los dedos de los pies y las manos) que afecta sobre todo a los dedos 2.° y 3.° del pie, polidactilia (dedos supernumerarios) postaxial, nariz en anteversión (respingona), ptosis, criptorquidia y holoprosencefalia (ausencia de separación entre los hemisferios cerebrales). Muchas de las características del SSLO son comunes a las que se deben a variantes de secuencia nocivas de los genes *SHH* y estas mutaciones relacionan desde el punto de vista patogénico la biosíntesis de colesterol con la vía de Sonic hedgehog (SHH), porque SHH se modifica por el colesterol después de la traducción (v. cap. 97). El **síndrome de Rubinstein-Taybi** (v. fig. 128.2) suele deberse a variantes de secuencia nocivas heterocigóticas de pérdida de función en un gen que codifica un coactivador de la transcripción con una amplia acción en el organismo, denominado *proteína de unión a CREB* (CBP), y a variantes de secuencia nocivas del gen *EP300*. El coactivador CBP regula la transcripción de varios genes, lo que explica por qué los pacientes con variaciones de secuencia nocivas de *CBP* tienen un fenotipo muy variado que consta de retrasos del desarrollo y discapacidad intelectual, pulgares y dedos gordos de los pies anchos y angulados, así como cardiopatía congénita. Uno de los factores de transcripción que se une al CBP es *GLI3*, un miembro de la vía de SHH (v. fig. 128.2) La **lisencefalia ligada al cromosoma X** es un defecto de la migración neuronal grave que causa un cerebro liso con una reducción o ausencia de surcos y circunvoluciones en los varones y que provoca un patrón variable de discapacidad intelectual y convulsiones en las mujeres. La lisencefalia ligada al cromosoma X está causada por variantes de secuencia nocivas del gen *DCX*. La proteína DCX regula la actividad de los motores de dineína que contribuyen al movimiento del núcleo celular durante la migración neuronal.

Los síndromes malformativos también pueden estar causados por aberraciones cromosómicas o por variantes del número de copias y por teratógenos (v. tablas 128.2 y 128.3). El **síndrome de Down** suele deberse a una copia adicional de todo el cromosoma 21 o, en menos casos, a una copia adicional de la región crítica del síndrome de Down en el cromosoma 21. El cromosoma 21 es un cromosoma pequeño que contiene una cifra estimada de 250 genes, por lo que las personas con síndrome de Down suelen tener una dosis mayor de los numerosos genes codificados por este cromosoma, lo que causa sus diferencias físicas (v. cap. 98.2).

Los **defectos del tubo neural (DTN)** son un ejemplo de defecto congénito con herencia multifactorial en la mayoría de los casos. Los DTN y otras malformaciones congénitas, como el labio leporino y el paladar hendido, son recurrentes en las familias, pero la herencia de la mayoría de las personas afectadas no sigue un patrón hereditario mendeliano simple y, en esta situación, es probable que múltiples genes y factores medioambientales contribuyan en conjunto a la patogenia (v. tabla 128.2). No se conocen muchos de los genes implicados en los DTN, de modo que no se puede predecir con certeza el modo de herencia o un riesgo de recurrencia preciso en cada caso individual. Pueden ofrecerse los riesgos de recurrencia empíricos en función de estudios poblacionales y de la presencia de la misma malformación en uno o varios familiares. No obstante, se ha identificado una importante interacción entre los genes y el ambiente en los DTN (v. cap. 609.1). La **deficiencia de ácido fólico** se asocia con los DTN y puede deberse a una combinación de factores dietéticos y de un aumento de la utilización durante el embarazo. Una variante frecuente en el gen de una enzima de la vía de recuperación del folato, la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), que disminuye la estabilidad de la enzima, también puede ser importante en el estatus del ácido fólico. Se han descrito varias causas teratogénicas de defectos congénitos (v. tablas 128.2 y 128.3). El **etanol** provoca un síndrome de malformación reconocible que recibe varios nombres, como síndrome alcohólico fetal (SAF), trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) o efecto fetal del alcohol (EFA) (v. cap. 126.3). Los niños que estuvieron expuestos al etanol durante el embarazo pueden presentar microcefalia, retrasos del desarrollo, hiperactividad y dismorfia facial. El etanol es tóxico para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y provoca la muerte de las neuronas en desarrollo.

Deformaciones

Muchas deformaciones afectan al aparato locomotor (fig. 128.4). El movimiento fetal es necesario para un correcto desarrollo de este aparato y cualquier restricción del movimiento fetal puede causar deformaciones musculoesqueléticas, como el pie zambo. Dos causas principales intrínsecas de deformaciones son los trastornos neuromusculares primarios y el **oligohidramnios,** o disminución del líquido amniótico, que puede ser secundario a defectos renales del feto. Las principales causas extrínsecas de deformación son las que causan una limitación del espacio para el feto con restricción de los movimientos fetales. Algunos ejemplos de causas extrínsecas son el oligohidramnios por pérdida crónica de líquido amniótico y la forma anómala de la cavidad amniótica. La incidencia de las deformidades se multiplica por diez cuando el feto está en la posición de nalgas (fig. 128.5). La forma de la cavidad amniótica tiene una gran influencia en la forma del feto y depende de muchos factores, como la forma del útero, el volumen de líquido amniótico, el tamaño y la forma del feto (fig. 128.6).

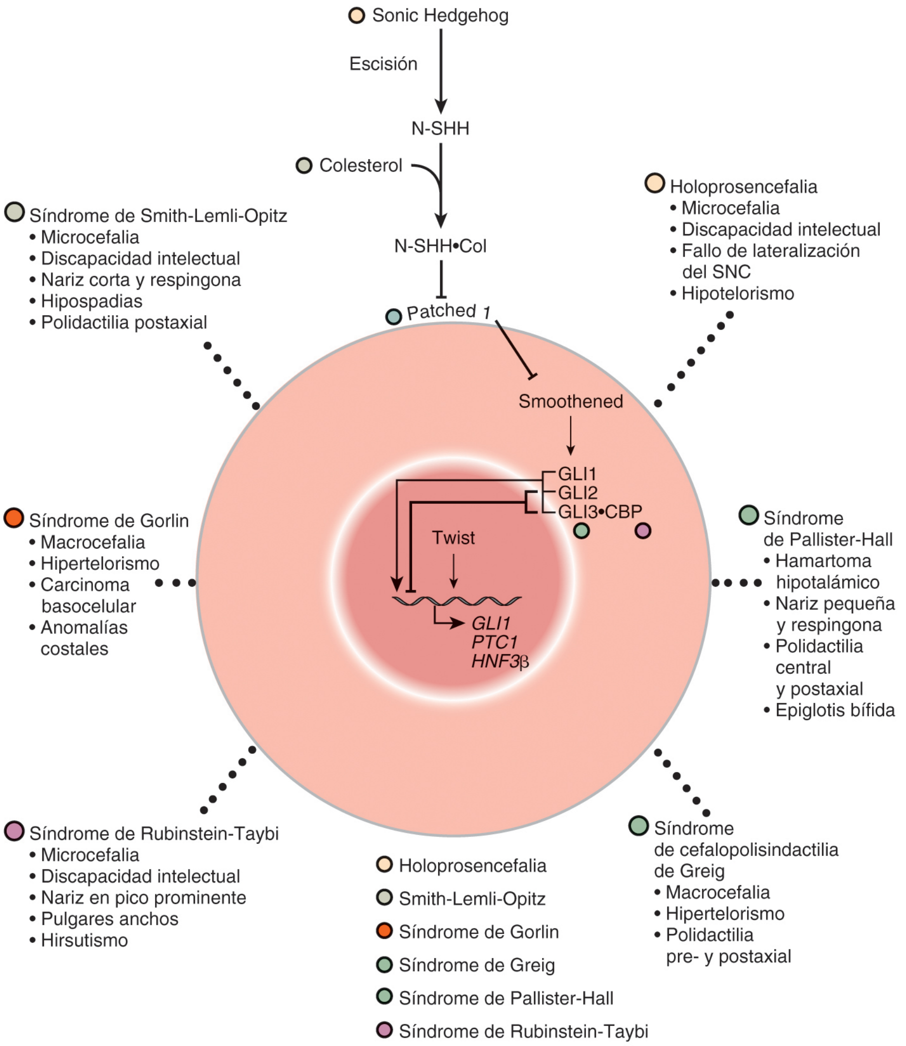

Fig. 128.2 **Las variantes de secuencia nocivas en los genes que actúan juntos en una vía genética del desarrollo suelen tener manifestaciones clínicas solapadas.** Se han identificado varios componentes de la vía de Sonic hedgehog (SHH) y se han aclarado sus relaciones (v. más detalles en el texto). Las mutaciones en varios elementos de esta vía causan fenotipos con dismorfismo facial, observado en la holoprosencefalia y en los síndromes de Smith-Lemli-Opitz, de Gorlin, de cefalopolisindactilia de Greig, de Pallister-Hall y de Rubinstein-Taybi. SNC, sistema nervioso central.

Es importante determinar si las deformaciones se deben a factores intrínsecos o extrínsecos. La mayoría de los niños con deformaciones por causas *extrínsecas* son por lo demás completamente normales y su pronóstico suele ser excelente. La corrección suele ser espontánea. Las deformaciones causadas por factores *intrínsecos*, como las contracturas múltiples de las articulaciones secundarias a defectos del SNC o del sistema nervioso periférico, tienen un pronóstico distinto y pueden ser mucho más importantes para el niño (fig. 128.7).

Disrupciones

Las disrupciones se deben a la destrucción de un órgano o de una parte corporal que se había formado con normalidad. Se conocen al menos dos mecanismos que causan disrupciones. Uno consiste en el estrangulamiento, seguido de la separación o amputación de una estructura desarrollada con normalidad, generalmente un dedo, un brazo o una pierna, provocado por una banda amniótica que flota en el líquido amniótico (brida amniótica) (fig. 128.8). El otro mecanismo implica la interrupción del aporte sanguíneo a una parte en desarrollo, con el infarto, la necrosis y la reabsorción subsiguientes de las zonas distales a la agresión. Si la interrupción del flujo sanguíneo tiene lugar en la primera parte de la gestación, el defecto disruptivo suele consistir en la **atresia** o ausencia de una parte corporal. Previamente, se consideraba que los factores genéticos desempeñan un papel menor en la patogenia de las disrupciones; la mayoría son eventos esporádicos en personas por lo demás sanas. El pronóstico de un defecto disruptivo depende totalmente de la magnitud y localización de la pérdida tisular.

Anomalías múltiples: síndromes y secuencias

La *secuencia* se define como el patrón de anomalías múltiples que surge cuando un defecto primario único en la fase precoz del desarrollo produce estas anomalías a través de una cascada de anomalías del desarrollo secundarias y terciarias (fig. 128.9). Cuando el médico evalúa a un niño con anomalías congénitas múltiples, debe diferenciar las que se deben a un solo error localizado de la morfogénesis (una secuencia) de los síndromes con malformaciones múltiples. En el primer caso, el asesoramiento sobre el riesgo de repetición de las anomalías múltiples depende del riesgo de repetición de la malformación localizada única. La **secuencia de Pierre-Robin** es un patrón de anomalías múltiples causadas por hipoplasia mandibular. Como la lengua es relativamente grande para la cavidad bucal, cae hacia atrás (glosoptosis) y bloquea el cierre de las apófisis palatinas posteriores, lo que provoca una hendidura palatina en forma de U. Existen numerosas causas de hipoplasia mandibular y todas se asocian a las características de la secuencia de Pierre-Robin.

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MALFORMACIONES

Errores congénitos del desarrollo

Los genes que causan síndromes malformativos (así como los genes cuya expresión está alterada por agentes medioambientales o teratógenos) pueden formar parte de muchos procesos celulares, como las vías de transducción de señales conservadas evolutivamente, factores de transcripción o proteínas reguladoras necesarias para algunos puntos clave del desarrollo. Cuando las malformaciones se consideran alteraciones debidas a alteraciones de vías del

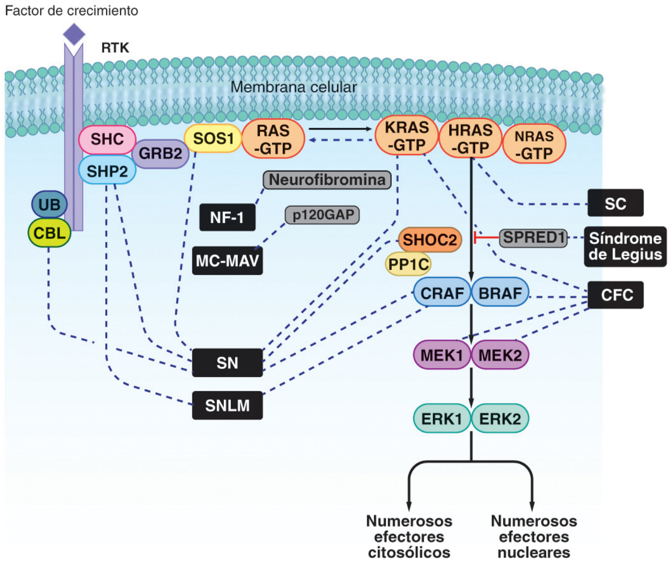

Fig. 128.3 Vía de transducción de señales RAS/MAPK. La vía de transducción de señales RAS/MAPK de proteína cinasas tiene una participación crucial en la proliferación, la diferenciación, la motilidad, la apoptosis y la senescencia celulares. Las rasopatías son síndromes genéticos médicos causados por las mutaciones de genes que codifican componentes reguladores de la vía RAS/MAPK (indicadas por las *líneas discontinuas*). Entre estos trastornos se incluyen la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Noonan (SN), el síndrome de Noonan con lentigos múltiples (SNLM), el síndrome de malformación capilar/malformación arteriovenosa (MC-MAV), el síndrome de Costello (SC), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y el síndrome de Legius. RAS/MAPK, familia de proteínas RAS/proteína cinasa activada por mitógeno. *(De Rauen KA: The RASopathies,* Annu Rev Genom Hum Genet *14: 355-369, 2013.)*

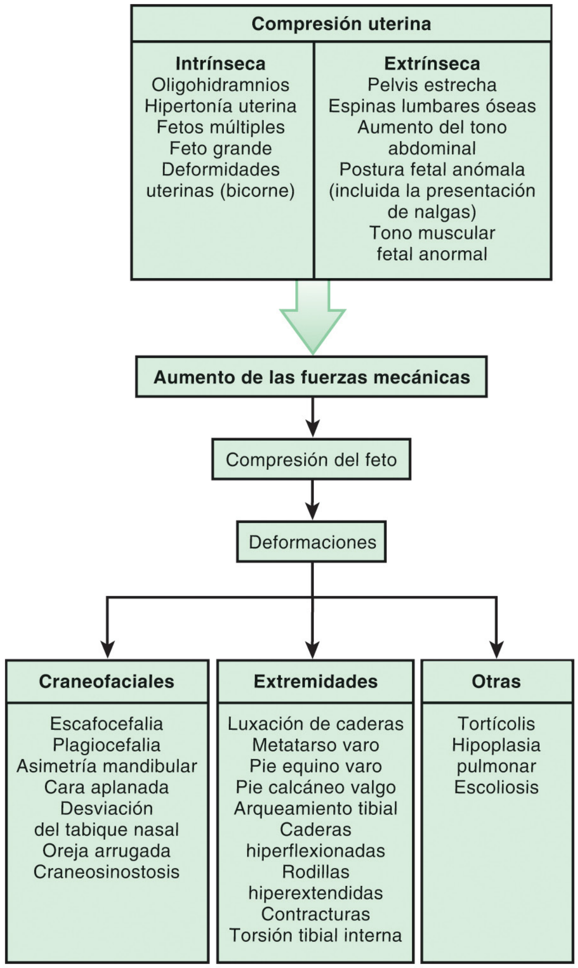

Fig. 128.4 Deformaciones causadas por compresión uterina. *(De Kliegman RM, Jenson HB, Marcdante KJ, et al, editors:* Nelson essentials of pediatrics, *ed 5, Philadelphia, 2005, Saunders.)*

Fig. 128.5 Secuencia de deformación por presentación de nalgas.

desarrollo importantes, se obtiene un marco molecular para comprender los defectos congénitos.

Modelo de la vía de Sonic hedgehog (SHH)

La vía de SHH es importante, en cuanto al desarrollo durante la embriogénesis, para inducir la proliferación controlada en la especificidad tisular; la desorganización de las etapas específicas de esta vía conduce a una variedad de trastornos del desarrollo y malformaciones relacionadas (v. fig. 128.2). La activación de esta vía en adultos produce una proliferación patológica y cáncer. La vía de SHH traduce una señal externa, en forma de *ligando,* a cambios en la transcripción génica mediante la unión del ligando a receptores celulares específicos. El SHH es un ligando que se expresa en el embrión en regiones importantes para el desarrollo del cerebro, la cara, las extremidades y el intestino.

Diversas variantes de secuencia nocivas del gen *SHH* pueden causar **holoprosencefalia** (v. fig. 128.2), un defecto grave y variable de la línea media asociado con efectos clínicos que oscilan desde la ciclopía a un incisivo maxilar único con hipotelorismo (distancia reducida entre las órbitas). Mediante escisión proteolítica, la proteína SHH se transforma en una forma activa N-terminal que después se modifica al añadir colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, sobre todo el gen del esterol delta-7-dehidrocolesterol reductasa, dan lugar a **SSLO,** que se asocia con holoprosencefalia. La forma activa y modificada de SHH se une a su receptor transmembrana, Patched (PTCH1). La unión de SHH a PTCH1 inhibe la actividad de la proteína transmembrana Smoothened (SMO), cuya acción es suprimir las dianas que le siguen en la vía de SHH, la familia GLI de factores de transcripción, por lo que la inhibición de SMO por PTCH1 activa GLI1, GLI2 y GLI3, lo que altera la transcripción de las dianas de GLI. *PTCH1* y su ortólogo, *PTCH2*, pueden actuar como supresores tumorales, y diversas variantes inactivadoras de secuencia somáticas se pueden asociar con la pérdida de la función supresora tumoral, mientras que las mutaciones activadoras de *SMO* también pueden ser oncogénicas, en particular en los carcinomas basocelulares y los meduloblastomas. Las mutaciones inhibidoras de la línea germinal de *PTCH1* dan lugar al **síndrome de Gorlin** (v. fig. 128.4), un trastorno autosómico dominante caracterizado por rasgos dismórficos (cara ancha, anomalías dentales, defectos costales y metacarpianos cortos), nevos de células basales que pueden sufrir transformación maligna y un mayor riesgo de cánceres, como meduloblastomas y rabdomiosarcomas. En varios tumores humanos, como el glioblastoma, el osteosarcoma, el rabdomiosarcoma y los linfomas B, se ha encontrado una amplificación de *GLI1*, mientras que en el **síndrome de cefalopolisindactilia de Greig** (SCPG), el **síndrome de Pallister-Hall** (SPH), en la polidactilia postaxial tipo A (y A/B) y en la polidactilia preaxial tipo IV (v. fig. 128.3) se han observado mutaciones o alteraciones en *GLI3*. El SCPG consiste en hipertelorismo (distancia amplia entre los ojos), sindactilia, polidactilia preaxial, así como pulgares y dedos gordos anchos. El SPH es un trastorno autosómico dominante caracterizado

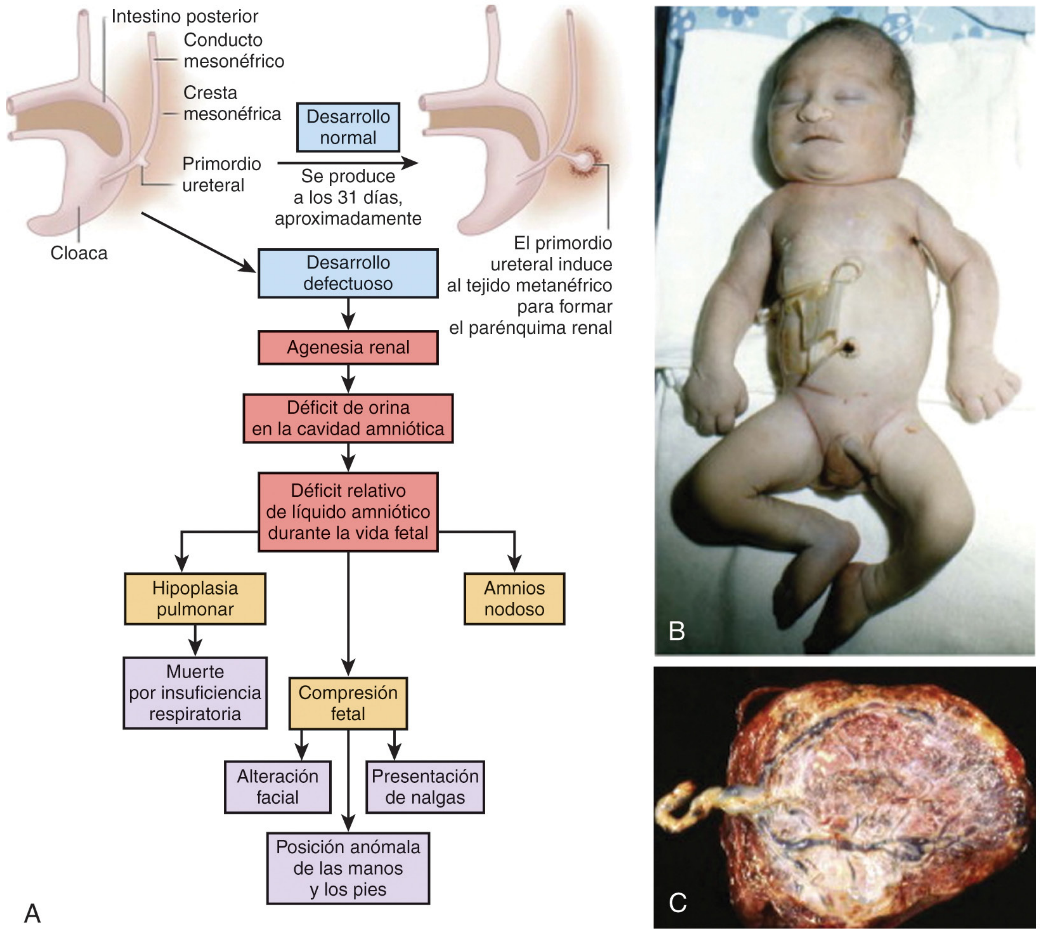

Fig. 128.6 **A,** Consecuencias de la agenesia renal. **B,** Defectos deformativos múltiples. **C,** Defectos del amnios nodoso; gránulos de color pardo-amarillento del vérnix que se ubican en defectos de la superficie amniótica. *(De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, p 821.)*

por polidactilia postaxial, sindactilia, hamartomas hipotalámicos, ano imperforado y, en ocasiones, holoprosencefalia. El GLI3 se une a la CBP, la proteína que es haploinsuficiente en el **síndrome de Rubinstein-Taybi.**

Los trastornos causados por mutaciones de genes que actúan juntos en una vía genética del desarrollo suelen tener manifestaciones clínicas solapadas. En este caso, las manifestaciones solapadas se deben a los dominios de expresión de SHH que son importantes para el desarrollo del encéfalo, la cara, las extremidades y el intestino. Se observan defectos cerebrales en la holoprosencefalia (fig. 128.9), el SSLO y el SPH. Las anomalías faciales se observan en la holoprosencefalia, el SSLO, el síndrome de Gorlin, el SCPG y el SPH. Los defectos de las extremidades se ven en el SSLO, el síndrome de Gorlin, el SCPG, el SPH y los síndromes con polidactilia. La sobreexpresión o las mutaciones activadoras de la vía de SHH causan cáncer, como carcinomas basocelulares, meduloblastomas, glioblastomas y rabdomiosarcomas.

La interacción de la vía de SHH con el cilio primario es crucial para transducir la señal extracelular de SHH a través de la maquinaria nuclear. Varios trastornos, como el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome orofacial-digital (OFD) de tipo 1 y el síndrome de Joubert se deben a mutaciones en genes que actúan en el cilio primario. Estos trastornos, denominados **ciliopatías,** tienen un solapamiento clínico con algunas de las características fenotípicas ya descritas, lo que confirma otra vez que las perturbaciones de las vías del desarrollo conservadas pueden causar presentaciones solapadas (tabla 128.4).

Aberraciones citogenéticas y desequilibrio cromosómico

Los desequilibrios citogenéticos que se deben a una copia adicional de un cromosoma humano completo pueden causar síndromes característicos y reconocibles. Una copia adicional del cromosoma 21 da origen al **síndrome de Down** (v. cap. 98.2); la pérdida de uno de los dos cromosomas X causa el **síndrome de Turner** (v. en el cap. 98 la descripción de los síndromes con desequilibrios de un cromosoma completo). Gracias a las técnicas citogenéticas de alta resolución, como la hibridación fluorescente in situ (FISH), el array de hibridación genómica comparada (array de CGH) y los arrays de polimorfismo de nucleótido único (SNP), ahora es posible identificar **deleciones y duplicaciones cromosómicas submicroscópicas.** Se han identificado varias deleciones y duplicaciones recurrentes que causan síndromes característicos y reconocibles, como el **síndrome de Williams** (deleción del cromosoma 7q11.23), el **síndrome de Miller-Dieker** (deleción del cromosoma 17p13.3), el **síndrome de Smith-Magenis** (deleción del cromosoma 17p11.2) y el síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (también denominado **síndrome velocardiofacial/DiGeorge**). El array de CGH y los arrays de SNP también han permitido el descubrimiento de microdeleciones y microduplicaciones más raras asociadas a varios defectos congénitos, discapacidad intelectual y trastornos neuropsiquiátricos. La sensibilidad y la especificidad de los microarrays cromosómicos han hecho que este método sea la técnica de elección para la evaluación inicial del niño con anomalías congénitas múltiples y/o discapacidad intelectual, aunque es importante señalar que todos los individuos pueden ser portadores de muchas microdeleciones y microduplicaciones pequeñas como variantes familiares de la normalidad. Por tanto, es importante comparar las variantes del número de copias de estos niños con defectos congénitos con los análisis cromosómicos de sus progenitores y con bases de datos de variantes normales detectadas en individuos sin esos defectos congénitos.

ESTUDIO DEL NIÑO DISMÓRFICO

Una manera de estudiar al niño dismórfico es el enfoque del *reconocimiento de patrones,* donde se comparan las manifestaciones del paciente frente a un conocimiento amplio y memorizado (o informatizado) de los trastornos pleiotrópicos del ser humano. Aunque este enfoque puede ser adecuado para

Tabla 128.4 Enfermedades y síndromes de la infancia asociados a ciliopatías motoras y sensitivas

CILIOPATÍA PEDIÁTRICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GEN(ES) SELECCIONADO(S)
MOTORAS		
Discinesia ciliar primaria	Bronquitis crónica, rinosinusitis, otitis media, defectos de lateralidad, infertilidad, CC	*DNAI1, DNAH5, DNAH11, DNAI2, KTU, TXNDC3, LRRC50, RSPH9, RSPH4A, CCDC40, CCDC39*
SENSITIVAS		
Poliquistosis renal autosómica recesiva	NFQ, FHC	*PKHD1*
Nefronoptisis	NFQ, nefritis intersticial, FHC, RP	*NPHP1-8, ALMS1, CEP290*
Síndrome de Bardet-Biedl	Obesidad, polidactilia, DI, RP, anomalías renales, anosmia, CC	*BBS1-12, MKS1, MKS3, CEP290*
Síndrome de Meckel-Gruber	NFQ, polidactilia, DI, anomalías del SNC, CC, labio leporino, paladar hendido	*MKS1-6, CC2D2A, CEP290, TMEM216*
Síndrome de Joubert	Anomalías del SNC, DI, ataxia, RP, polidactilia, labio leporino, paladar hendido	*NPHP1, JBTS1, JBTS3, JBTS4, CORS2, AHI1, CEP290, TMEM216*
Síndrome de Alström	Obesidad, RP, DM, hipotiroidismo, hipogonadismo, displasia esquelética, miocardiopatía, fibrosis pulmonar	*ALMS1*
Síndrome orofaciodigital tipo I	Polidactilia, sindactilia, labio leporino, paladar hendido, anomalías del SNC, DI, NFQ	*OFD1*
Síndrome de Ellis-van Creveld	Condrodistrofia, polidactilia, displasia ectodérmica, CC	*EVC, EVC2*
Distrofia torácica asfixiante de Jeune	Tórax estrecho, NFQ, RP, enanismo, polidactilia	*IFT80*
Síndrome de Sensenbrenner	Dolicocefalia, displasia ectodérmica, displasia dental, tórax estrecho, NFQ, CC	*IFT122, IFT43, WDR35*
Síndromes de costillas cortas-polidactilia	Tórax estrecho, enanismo de extremidades cortas, polidactilia, displasia renal	*WDR35, DYNC2H1, NEK1*

CC, cardiopatía congénita; DI, discapacidades intelectuales; DM, diabetes mellitus; FHC, fibrosis hepática congénita; NFQ, nefropatía fibroquística; RP, retinitis pigmentaria; SNC, sistema nervioso central.
De Ferkol TW, Leigh MW: Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders, *J Pediatr* 160:366-371, 2012.

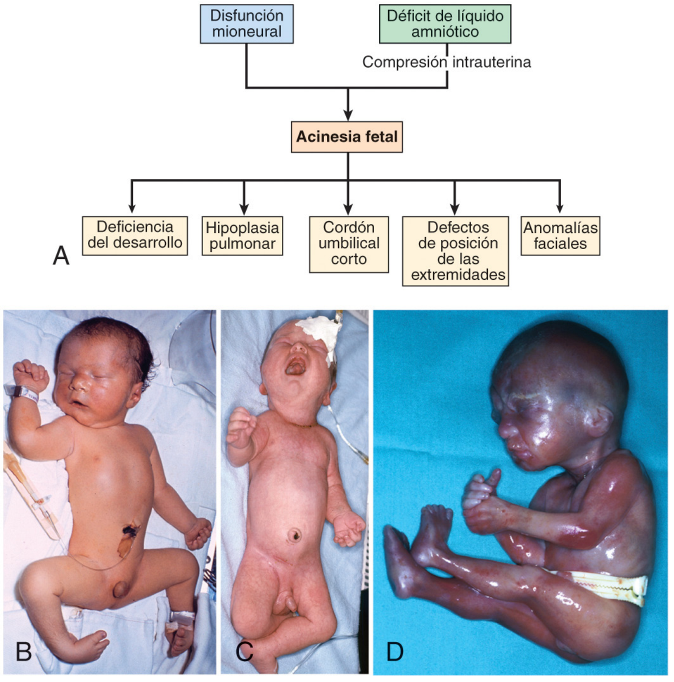

Fig. 128.7 **A,** Diagrama que muestra la heterogeneidad etiológica del fenotipo producido por la acinesia fetal. **B,** Neonato nacido con distrofia miotónica de una madre con el mismo cuadro. Tenía múltiples contracturas articulares con huesos delgados e insuficiencia respiratoria. **C,** Neonato inmovilizado en una postura transversa tras una ruptura amniótica a las 26 semanas. **D,** Feto con agenesia renal bilateral causante de oligohidramnios. *(De Graham JL. Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 3, Philadelphia, 2007, Elsevier, Fig 47-2.)*

un número pequeño de expertos en dismorfología, un enfoque sistemático del *mecanismo genético* también puede ser eficaz para los médicos que no son especialistas en este campo. Mediante la recogida y el análisis de los datos clínicos, el pediatra general puede diagnosticar al paciente en casos sencillos o iniciar la derivación a un experto adecuado.

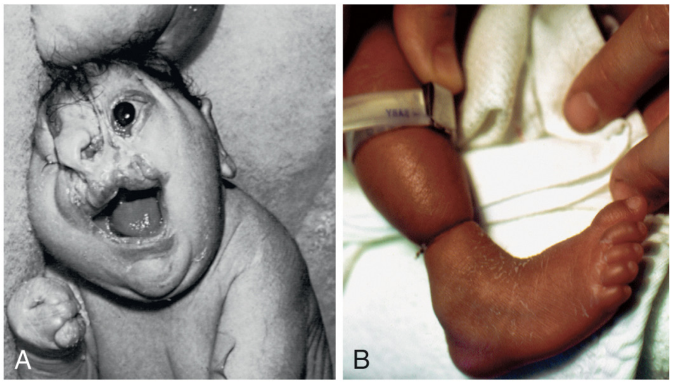

Fig. 128.8 **A,** Secuencia de disrupción por bridas amnióticas. **B,** Las bridas que comprimen el tobillo causan deformidades y amputaciones. *(De Jones KJ: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 6, Philadelphia, 2006, Saunders.)*

Anamnesis

La anamnesis de un paciente con defectos congénitos abarca varios elementos que se relacionan con los factores etiológicos. El *árbol genealógico* o los antecedentes familiares son necesarios para valorar el patrón hereditario del trastorno o su ausencia. Para los trastornos que tienen un patrón hereditario mendeliano simple, su reconocimiento puede ser fundamental para acotar el diagnóstico diferencial y, a continuación, priorizar los genes comunes con el patrón hereditario apropiado causantes de las características clínicas del paciente. Varios defectos congénitos frecuentes tienen una etiología genética compleja o multifactorial, como los casos aislados de paladar hendido y espina bífida. La detección de un familiar cercano afectado por un defecto congénito similar al del probando puede ser útil. Por lo general, basta con elaborar un árbol de tres generaciones para este fin (v. cap. 97).

La historia perinatal también es un componente esencial de la anamnesis. Incluye el historial reproductivo de la madre (útil para detectar abortos recurrentes que pueden indicar un trastorno cromosómico), factores que puedan relacionarse con deformidades o desestructuraciones (oligohidramnios) y exposición materna a fármacos o productos químicos teratógenos (la isotretinoína y el etanol son causas potenciales de microcefalia).

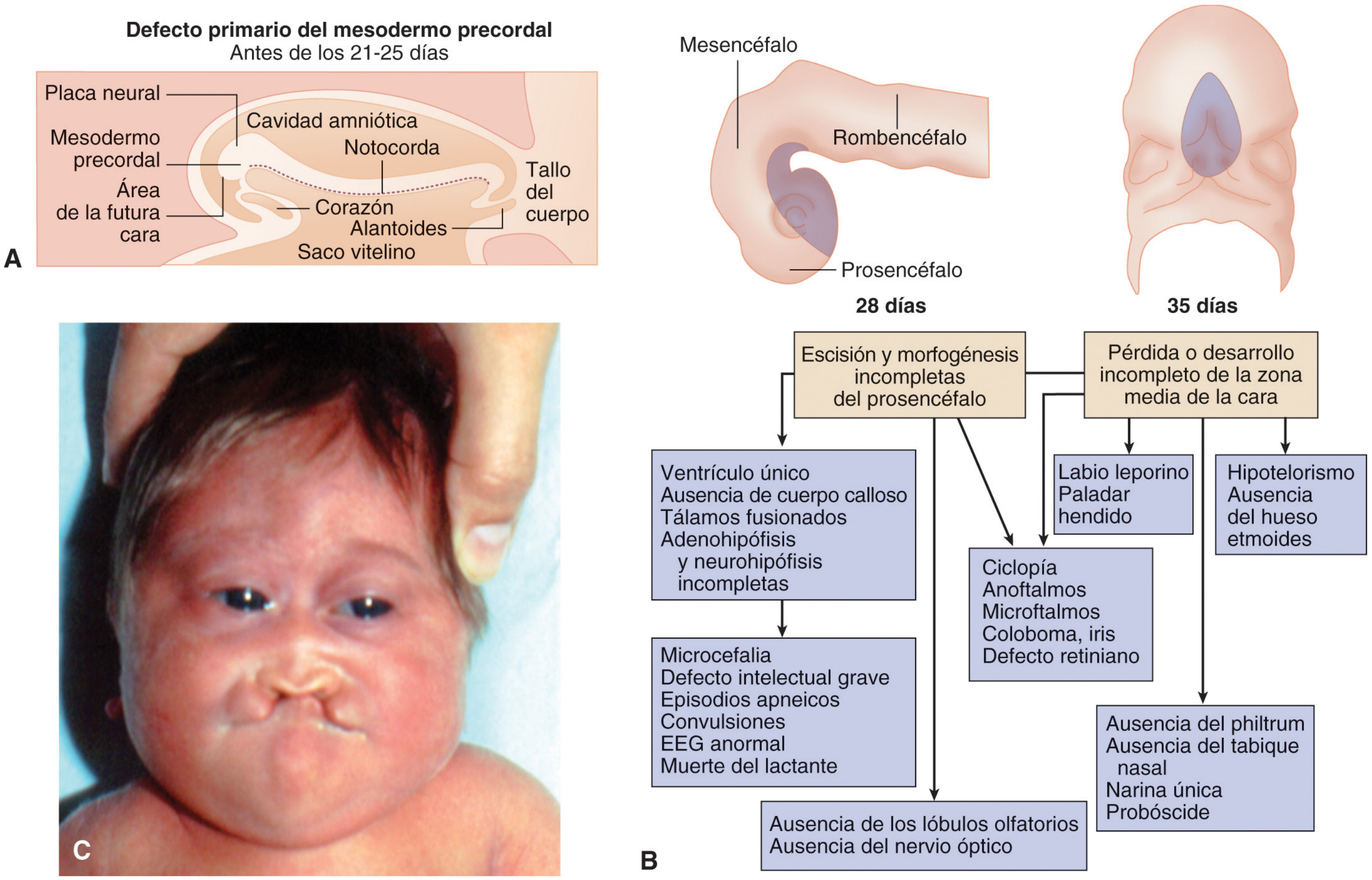

Fig. 128.9 Secuencia de holoprosencefalia. **A,** Corte longitudinal esquemático de un embrión de 21 días. **B,** Patogenia de la secuencia del desarrollo. **C,** individuo afectado. *(De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, pp 802-803.)*

Otro componente de la anamnesis que suele ser útil es la evolución natural del **fenotipo.** Los síndromes malformativos causados por aberraciones cromosómicas y los trastornos monogénicos suelen ser *estáticos,* lo que significa que, aunque los pacientes pueden presentar nuevas complicaciones con el tiempo, el fenotipo no suele ser progresivo. Por el contrario, los trastornos que causan características dismórficas secundarias a alteraciones metabólicas (síndrome de Hunter, o de Sanfilippo) pueden ser leves o pueden pasar desapercibidos al nacer el niño, pero pueden progresar implacablemente, produciendo un deterioro del estado del paciente con el tiempo.

Exploración física

La exploración física es fundamental para el diagnóstico de un síndrome dismórfico. El elemento esencial de la evaluación física es la valoración objetiva de los hallazgos clínicos en el paciente. El médico debe realizar una evaluación organizada del tamaño y la estructura de las diferentes partes del organismo. La familiaridad con la nomenclatura de los signos dismórficos es útil (tabla 128.5). El tamaño y la forma de la cabeza son importantes; por ejemplo, muchos niños con síndrome de Down presentan una microcefalia y una braquicefalia leves (acortamiento del diámetro anteroposterior del cráneo). La posición y forma de los ojos son signos útiles para muchos trastornos. Se dispone de normas de referencia para comparar las medidas físicas (p. ej., distancia interpupilar). También es útil clasificar las anomalías como defectos congénitos «mayores» y «menores». Los defectos mayores causan una disfunción significativa (p. ej., ausencia de un dedo) o requieren corrección quirúrgica (polidactilia), y los menores no causan una disfunción significativa ni requieren corrección quirúrgica (p. ej., clinodactilia leve) (tabla 128.6 y fig. 128.10). La catalogación de los parámetros físicos disponibles puede permitir al médico reconocer el diagnóstico.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen pueden resultar esenciales para el diagnóstico de una etiología subyacente. Si se observa una talla baja o desproporcionada

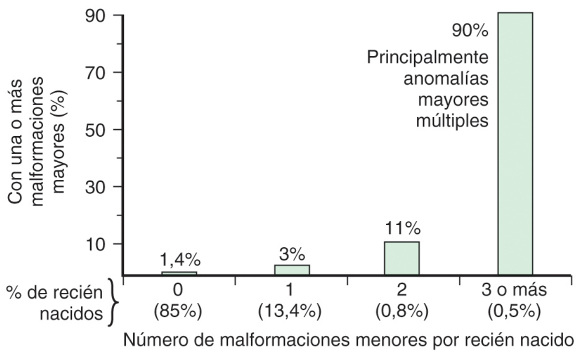

Fig. 128.10 Frecuencia de malformaciones mayores con respecto al número de anomalías menores detectadas en un recién nacido concreto. *(De Jones KJ:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 6, Philadelphia, 2006, Saunders.)*

(p. ej., tronco largo y extremidades cortas), debe realizarse una exploración radiológica de todo el esqueleto, que puede detectar anomalías del número o estructura de los huesos que permiten acotar el diagnóstico diferencial. Cuando se detectan signos o síntomas neurológicos patológicos, como microcefalia o hipotonía, puede que esté indicado un estudio con técnicas de imagen cerebrales. Otros estudios, como la ecocardiografía y la ecografía renal, a veces son útiles para identificar malformaciones mayores o menores adicionales que pueden ser pistas diagnósticas.

Diagnóstico

El médico que realiza la exploración debe recoger la información relativa al árbol genealógico y la anamnesis perinatal y pediátrica (en caso de niños

Tabla 128.5 Definiciones de signos clínicos frecuentes de síndromes dismórficos

SIGNO	DEFINICIÓN
Braquicefalia	Acortamiento de la forma de la cabeza de delante hacia atrás a lo largo del plano sagital; generalmente, la parte posterior del cráneo (occipucio) y la cara están más aplanadas de lo habitual
Braquidactilia	Dedos cortos
Camptodactilia	Flexión permanente de uno o más dedos de la mano que se puede asociar a falta del pliegue interfalángico
Clinodactilia	Curvamiento medial o lateral de los dedos de la mano o del pie; generalmente hace referencia al curvamiento del 5.° dedo de la mano
Escafocefalia	Alargamiento de la cabeza desde delante hacia atrás en el plano sagital; la mayor parte de los cráneos normales son escafocéfalos; también se denomina *dolicocefalia*
Escroto en «chal»	La piel del escroto se une alrededor de la cara superior del pene y representa un trastorno leve de la migración completa de los pliegues labioescrotales
Hendiduras palpebrales cortas	Acortamiento de la distancia horizontal del ojo medida desde el ángulo palpebral interno al externo
Hipertelorismo ocular (ojos muy separados)	Aumento de la distancia entre las pupilas de los ojos, también denominado *aumento de la distancia interpupilar* (DIP)
Hipoplasia ungueal	Uña pequeña en un dedo
Manchas de Brushfield	Manchas o anillos con puntos blancos situados a dos tercios de distancia de la periferia del iris
Melia	Sufijo que significa «miembro» (p. ej., amelia: falta de un miembro; braquimelia: miembro corto)
Orejas de implantación baja	Hace referencia a la situación en la que el hélix se une al cráneo por debajo de un plano horizontal que es una extensión de la línea que atraviesa los dos ángulos palpebrales internos del ojo
Pico de viuda	Proyección hacia delante del pelo del cuero cabelludo, en forma de V, en la línea media de la región frontal. Representa una intersección en la parte superior de la frente de los campos bilaterales en los que hay supresión de crecimiento de pelo periocular. Suele producirse porque los campos están muy separados, como en el hipertelorismo ocular
Plagiocefalia	Asimetría de la forma de la cabeza en los planos sagital o coronal; puede deberse a asimetría del cierre de las suturas craneales o del crecimiento del cerebro, o a una deformación del cráneo
Polidactilia postaxial	Dedo supernumerario en la cara lateral de la mano o el pie
Polidactilia preaxial	Dedo supernumerario en la cara medial de la mano o el pie
Rafes palatinos laterales prominentes	Crecimiento excesivo relativo de los rafes palatinos laterales que puede deberse a déficit del empuje lingual sobre el paladar duro
Remolino posterior de pelo	En el 95% de los casos, un único remolino se localiza hacia la derecha o izquierda de la línea media y a unos 2 cm por delante de la fontanela posterior
Sindactilia	Separación incompleta de los dedos de las manos o de los pies. Lo más frecuente es que ocurra entre los dedos 3.° y 4.° de la mano y entre los dedos 2.° y 3.° del pie
Sinofridia	Fusión de las cejas en la línea media
Telecanto	Desplazamiento externo del ángulo palpebral interno del ojo. La distancia entre los ángulos palpebrales internos está aumentada, pero la distancia interpupilar (DIP) es normal

mayores) y debe tener una visión de la evolución natural de los hallazgos clínicos. En ese punto, el médico ha explorado al niño, ha identificado las características físicas atípicas y ha obtenido las pruebas de imagen adecuadas.

A continuación debería tratar de organizar los hallazgos para dilucidar los posibles procesos del desarrollo. Una evaluación basada en la **especificidad** puede ser útil para este proceso. Si el niño tiene múltiples hallazgos, como un ductus arterioso permeable (DAP), un retraso del crecimiento leve, una microcefalia leve y holoprosencefalia, micropene y ptosis, se puede dar prioridad a una selección de los signos más raros o patognomónicos. El DAP, la ptosis, el retraso del crecimiento leve y la microcefalia leve se consideran en gran medida *signos inespecíficos* (están presentes en muchos trastornos y a menudo aparecen como características aisladas que no forman parte de un síndrome), mientras que la holoprosencefalia y el micropene están presentes en menos síndromes y no se consideran parte de la variación normal. Por tanto, el médico puede buscar trastornos que se acompañen de estos dos signos, bien manualmente, usando las características en el índice de un libro de texto como el *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, bien mediante una base de datos informatizada como Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). La búsqueda de la holoprosencefalia y el micropene proporciona una lista de posibilidades diagnósticas y el médico puede revisar al paciente de nuevo para explorarle y detectar características adicionales de los principales trastornos candidatos posibles. A continuación, se pueden realizar los análisis genéticos apropiados para confirmar la hipótesis del médico y verificar el diagnóstico.

Estudios de laboratorio y análisis genéticos

La evaluación con pruebas de laboratorio del niño dismórfico puede ser crucial para confirmar el diagnóstico correcto. Los estudios citogenéticos con análisis cromosómico mediante bandeo Giemsa (bandeo-G), o cariotipo, eran el patrón oro utilizado previamente en la evaluación de los pacientes dismórficos. El array de CGH y los arrays de SNP permiten la detección de variantes del número de copias y, en el caso de los segundos, la evaluación de la pérdida de heterocigosidad. Los síndromes de deleción cromosómica también se pueden identificar con un análisis de FISH específico y sensible (tabla 128.7). Estos análisis son los métodos más sensibles para la detección de las alteraciones citogenéticas asociadas con los defectos congénitos y las anomalías congénitas múltiples.

También se dispone de análisis moleculares de las variantes de secuencia nocivas que causan síndromes malformativos pleiotrópicos para muchos trastornos con fines clínicos o de investigación. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos análisis no deberían realizarse de forma indiscriminada, sino solicitarse después de haber valorado cuidadosamente el diagnóstico diferencial. La introducción de la **secuenciación de última generación** ha

Tabla 128.6 Anomalías menores y variantes fenotípicas*

CRANEOFACIALES Fontanela anterior grande Puente nasal plano o bajo Nariz en anteversión (respingona) Micrognatia leve Aplasia cutánea del cuero cabelludo	**MANOS** Pliegues palmares únicos Pliegues palmares interconectados Clinodactilia del 5.° dedo de las manos Hiperextensibilidad de los pulgares Sindactilia cutánea parcial leve Polidactilia Pulgar corto y ancho Uñas estrechas e hiperconvexas Uñas pequeñas Camptodactilia 4.° dedo corto
OCULARES Epicanto Telecanto Fisuras palpebrales diagonales Hipertelorismo (ojos ampliamente separados) Manchas de Brushfield	
OÍDO Ausencia del pliegue del hélix Pabellón auricular rotado hacia atrás Orejas pequeñas Seno auricular o preauricular Plegamiento atípico del hélix Oreja arrugada Asimetría del tamaño de las orejas Orejas de implantación baja	**PIE** Sindactilia parcial del 2.° y 3.° dedo Longitud asimétrica de los dedos Clinodactilia del 2.° dedo Dedos montados Uñas pequeñas Espacio amplio entre el dedo gordo y el 2.° dedo Pliegue plantar profundo entre el dedo gordo y el 2.° dedo
CUTÁNEAS Hoyuelos cutáneos sobre los huesos Hemangiomas capilares (cara, parte posterior del cuello) Melanosis dérmica (afroamericanos, asiáticos) Fosita sacra Nevos pigmentados Piel redundante Cutis marmorata	**OTRAS** Hidrocele Escroto en «chal» Hipospadias Hipoplasia de los labios mayores

*Alrededor del 15% de los recién nacidos tiene una anomalía menor, el 0,8% tiene dos anomalías menores y el 0,5% tiene tres. Si se observan dos anomalías menores, la probabilidad de un síndrome subyacente o de una anomalía mayor (cardiopatía congénita, renal, del sistema nervioso central, límbica) es cinco veces mayor que en la población general. Si existen tres anomalías menores, existe una probabilidad del 20-30% de que haya una anomalía mayor.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders.

Tabla 128.7 Síndromes de deleción cromosómica

CUADRO	DESCRIPCIÓN BREVE	SONDA
Síndrome de Williams	Talla baja proporcionada, discapacidad intelectual leve-moderada o grave, facilidad para iniciar conversaciones, patrón estrellado de la pigmentación del iris, estenosis aórtica supravalvular, puente nasal aplanado y boca ancha con labios carnosos	7q11
Síndrome WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y anomalías genitourinarias	11p13
Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Angelman	Síndromes distintos con áreas comunes o solapadas de deleción; el fenotipo depende del sexo del progenitor de origen de la deleción Síndrome de Prader-Willi: hipotonía en los lactantes, talla baja, obesidad, discapacidad intelectual leve-moderada y a veces grave, manos y pies pequeños (causado por la deleción paterna de 15q11-13 o disomía uniparental materna para el cromosoma 15) Síndrome de Angelman: discapacidad intelectual grave, ausencia de habla, ataxia, movimientos temblorosos, boca grande, babeo frecuente (causado por la deleción materna del cromosoma 15q11-13 o disomía uniparental paterna)	15q11
Síndrome de Smith-Magenis	Braquicefalia, prognatismo, conducta autodestructiva, mordeduras de las muñecas, arrancarse las uñas, darse cabezazos, indiferencia al dolor, discapacidad intelectual grave, hiperactividad, problemas de la conducta social	17p11.2
Síndrome de Miller-Dieker	Microcefalia, sienes estrechas, hipotonía/hipertonía, posturas anómalas, convulsiones, discapacidad intelectual grave-profunda, retraso del crecimiento, lisencefalia y otras anomalías cerebrales en la TC o RM	17p13
Síndrome velocardiofacial (VCF) (se solapa con el síndrome de DiGeorge)	VCF: paladar hendido, cardiopatía congénita, problemas del aprendizaje/conducta, cara larga, nariz prominente, hipotonía de los miembros, manos delgadas con dedos afilados Síndrome de DiGeorge: deficiencia de linfocitos T, deficiencias de inmunoglobulinas	22q11

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental.

De Kliegman RM, Lye PS, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 25-10).

permitido identificar muchos genes nuevos y ha revolucionado los análisis, que ahora están disponibles para pacientes y familias con discapacidad intelectual, defectos congénitos u otras enfermedades con sospecha de causa genética. Cuando hay una sospecha alta de un diagnóstico genético, se debe valorar la realización de pruebas para confirmar el diagnóstico, ofrecer tratamiento y guía anticipada al paciente, aclarar los riesgos de recurrencia y permitir el análisis de portadores para los patrones hereditarios relevantes. Las variantes de nucleótido único, los exones o los genes se analizan mediante *secuenciación de Sanger* dirigida a uno o varios exones. Sin embargo, para diagnósticos que tienen una heterogeneidad genética considerable

(p. ej., hipoacusia), un *análisis mediante panel*, en el que se pueden analizar múltiples genes relevantes para detectar variantes de nucleótido único, deleciones génicas y duplicaciones génicas, es más rápido que la secuenciación de Sanger. Los análisis de panel también suelen ofrecer la ventaja de una amplia cobertura de los genes incluidos en el panel, en comparación con la cobertura de los mismos genes obtenida mediante la secuenciación exómica. Sin embargo, en situaciones de incertidumbre diagnóstica, como la investigación de un niño con discapacidad intelectual y características dismórficas, para las que no existe un patrón clínicamente reconocible, la secuenciación exómica puede ser más útil como enfoque amplio de análisis. La **secuenciación del exoma completo** (WES, *whole-exome sequencing*) analiza alrededor de 200.000 exones, lo que supone el 1-2% del ADN que contiene las regiones codificantes del genoma. La WES suele realizarse con un enfoque de *trío*, en el que el paciente y ambos progenitores biológicos se analizan de forma simultánea, de modo que se puede determinar el patrón hereditario, o segregación, de las variantes de secuencia nocivas, lo que simplifica el análisis. La secuenciación de trío ha proporcionado rendimientos diagnósticos mayores que la secuenciación solo del probando y puede llegar al 30-40% para indicaciones como la discapacidad intelectual. En cambio, la **secuenciación del genoma completo** (WGS, *whole-genome sequencing*) analiza todo el contenido del ADN, incluidas las regiones no codificantes y engloba el análisis de reordenamientos citogenéticos, además de la pérdida o ganancia del número de copias. La WES y la WGS pueden aplicarse a una amplia gama de defectos congénitos y de enfermedades genéticas, y pueden descubrir las variantes causales en genes conocidos o nuevos asociados con un trastorno particular.

Tratamiento y asesoramiento

El tratamiento del paciente y el asesoramiento genético son aspectos esenciales del estudio del paciente dismórfico. Los niños con síndrome de Down tienen una incidencia alta de hipotiroidismo y los niños con acondroplasia la tienen de anomalías de la unión cervicomedular. Uno de los muchos beneficios de un diagnóstico precoz y preciso es que la **guía anticipada y la monitorización médica** de pacientes con riesgos médicos específicos de determinados síndromes pueden prolongar y mejorar su calidad de vida. Cuando se realiza un diagnóstico, los médicos responsables pueden consultar la información publicada acerca de la historia natural y el tratamiento del trastorno en artículos, libros de referencia de genética y bases de datos.

El segundo beneficio importante del diagnóstico preciso es que aporta información para estimar el **riesgo de recurrencia.** Los trastornos genéticos puedan tener efectos directos en un solo miembro de la familia, pero el diagnóstico de la enfermedad puede tener consecuencias para toda ella. Uno o ambos progenitores pueden ser portadores; los hermanos pueden ser portadores o pueden querer saber su estatus genético cuando lleguen a su edad fértil. La previsión del riesgo de recurrencia es un componente importante del consejo genético que debería formar parte de todas las evaluaciones de las familias afectadas por defectos congénitos u otros trastornos hereditarios (v. cap. 94).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 129

Epidemiología de las infecciones

David B. Haslam

Las infecciones del recién nacido suelen clasificarse por su momento de aparición respecto al parto, y pueden ser congénitas, perinatales, precoces y tardías. Estas denominaciones tienen utilidad clínica, porque los mecanismos de la infección, las etiologías y los resultados son distintos en cada etapa. Una **infección congénita** es aquella adquirida en el periodo intrauterino. Estas infecciones suelen estar causadas por virus u otros microorganismos no bacterianos y se suelen asociar con una lesión de los órganos en desarrollo (v. cap. 131). Una **infección perinatal** es aquella que se adquiere alrededor del momento del parto. Los microorganismos que se adquieren en la etapa perinatal son bacterias y virus. Algunos son los mismos que causan infecciones congénitas, pero dan lugar a cuadros diferentes. Una **infección precoz** es la que se produce en la primera semana de vida y suele deberse a microorganismos adquiridos durante el periodo perinatal. Una **infección tardía** se produce entre los 7 y los 30 días de vida y puede deberse a bacterias, virus u otros microorganismos que suelen adquirirse en el periodo posnatal. Las **infecciones nosocomiales** (adquiridas en el hospital) suelen producirse después de la primera semana de vida (v. cap. 130).

Los neonatos tienen una propensión especial a las enfermedades invasivas debido a que carecen de una inmunidad innata totalmente madura (fig. 129.1). Las respuestas inmunitarias atenuadas suelen hacer que las manifestaciones clínicas sean mínimas o inespecíficas y se debe prestar atención a los signos sutiles de infección para aplicar un tratamiento eficaz. En comparación con los lactantes mayores, los neonatos suelen tratarse de forma empírica a la espera de los resultados de las pruebas de laboratorio. Los lactantes prematuros tienen una susceptibilidad particular a la infección debido a una inmunidad innata y unas defensas de barrera menores, así como a su estancia prolongada en el hospital.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los adelantos asistenciales maternos y neonatales, las infecciones siguen siendo una causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad neonatal y del lactante. Hasta el 10% de los lactantes tienen infecciones en el primer mes de vida. Las infecciones neonatales son más frecuentes en áreas con un acceso limitado a la asistencia sanitaria que en aquellas que cuentan con una estructura sanitaria bien establecida. La incidencia global de la sepsis neonatal es de 1-5/1.000 nacidos vivos. La incidencia estimada varía según la definición de caso y la población estudiada. De forma global, la sepsis neonatal y otras infecciones causaron una cifra estimada de 430.000 muertes neonatales en 2013, lo que supone alrededor del 15% de todas las muertes neonatales.

Varios patógenos bacterianos y no bacterianos pueden infectar a los neonatos en el periodo intraparto o posparto (tabla 129.1). Aunque el virus herpes simple (VHS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB), el de la hepatitis C (VHC) y el bacilo de la tuberculosis (TB) pueden dar lugar a una infección transplacentaria, la forma más frecuente de transmisión de estos microorganismos es **intraparto**, durante el trabajo de parto y el alumbramiento, por el paso a través de un canal infectado (VIH, VHS, VHB), o **posparto**, por el contacto con una madre o con un cuidador infectado (TB) o con leche materna infectada (VIH) (fig. 129.2 y tabla 129.2) Cualquier microorganismo residente en las vías genitourinarias o en la parte baja del aparato digestivo puede causar una infección intraparto o posparto. Las bacterias más frecuentes son los estreptococos del grupo B (EGB), *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. son causas frecuentes de sepsis por gramnegativos en países en vías de desarrollo; otras causas menos frecuentes de infección bacteriana en Estados Unidos son *Citrobacter*, enterococos, gonococos, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En cuanto a los virus, los más habituales son el citomegalovirus (CMV), el VHS, los enterovirus y el VIH (v. tabla 129.2).

Los microorganismos causantes de una neumonía adquirida durante el trabajo de parto y el alumbramiento son los EGB, los aerobios intestinales gramnegativos, *L. monocytogenes, Mycoplasma* genitales, *Chlamydia trachomatis,* CMV, VHS y el género *Candida* (tabla 129.3).

Las causas bacterianas más frecuentes de **meningitis neonatal** son los EGB, *E. coli* y *L. monocytogenes. S. pneumoniae,* otros estreptococos, *H. influenzae* no tipable, estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos,

Tabla 129.1 Causas no bacterianas de infecciones neonatales sistémicas

VIRUS	MYCOPLASMA
Adenovirus	*Mycoplasma hominis*
Citomegalovirus (CMV)	*Ureaplasma urealyticum*
Enterovirus	**HONGOS**
Parechovirus	*Candida* spp.
Virus de la hepatitis B y C	*Malassezia* spp.
Virus herpes simple (VHS)	**PROTOZOOS**
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	*Plasmodium*
Parvovirus	*Toxoplasma gondii*
Virus de la rubéola	*Trypanosoma cruzi*
Virus varicela-zóster (VVZ)	

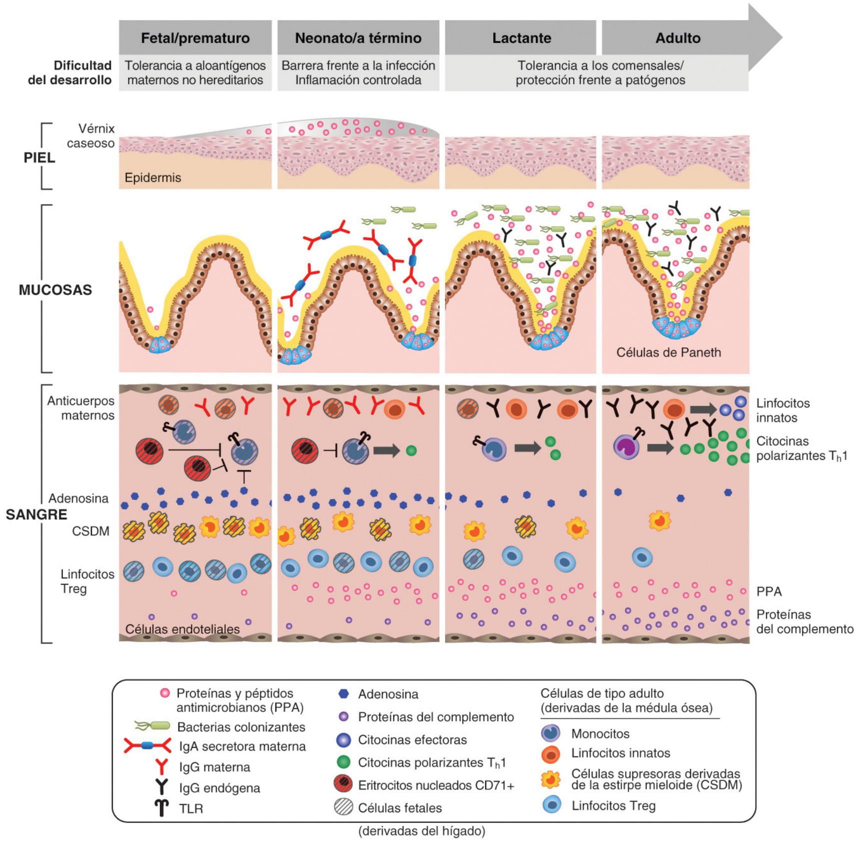

Fig. 129.1 **Ontogenia de los sistemas de defensa innatos de la piel, solubles y celulares.** Las funciones de barrera protectora del huésped engloban componentes físicos, químicos y funcionales de los epitelios de la piel y las mucosas del feto, del neonato (0-28 días de vida) y del lactante (1 mes a 1 año de edad). Piel: aunque las barreras físicas y químicas son deficientes en las etapas precoces de la vida, sobre todo en el neonato prematuro, el vérnix caseoso y el epitelio cutáneo de los neonatos a término expresan intensamente proteínas y péptidos antimicrobianos (PPA). Mucosas: en paralelo con una microbiota cada vez más compleja e inducido por ella, el epitelio de la mucosa intestinal neonatal sufre modificaciones estructurales rápidas, con un cambio de la población de las criptas y de las células de Paneth de dichas criptas, así como cambios funcionales, con una expresión creciente de PPA. Sangre: la composición de la sangre neonatal es particular, con unas concentraciones relativamente bajas de componentes del complemento y PPA y concentraciones altas del metabolito de las purinas adenosina, que es inmunosupresor. El plasma también contiene anticuerpos maternos que se transfieren desde el comienzo del segundo trimestre y se complementan con factores posnatales derivados de la leche materna. La inmunidad innata es detectable desde el final del primer mes de gestación, con cambios estimulados en su mayor parte por la exposición creciente a los microorganismos ambientales. Las células presentadoras de antígenos neonatales, como los monocitos sanguíneos, expresan receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores tipo Toll, TLR) con respuestas funcionales específicas, como una producción limitada de citocinas polarizantes hacia una respuesta Th1, a la mayoría de los estímulos. La inmunidad adaptativa se desarrolla a partir de las 4 semanas de gestación, con cambios dirigidos por un quimerismo evolutivo que refleja la presencia de linfocitos predominantemente de tipo T reguladores (Treg) (derivados del hígado, *células sombreadas*) y de linfocitos más similares a los adultos (derivados de la médula ósea, *células no sombreadas*) con programas funcionales distintos codificados epigenéticamente. Ig, inmunoglobulina. *(Modificada de Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, et al: Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny.* Immunity *46:350-363, 2007.)*

Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, T. pallidum y *Mycobacterium tuberculosis* también pueden producir meningitis cuando afectan al sistema nervioso central (SNC).

Infecciones neonatales precoces y tardías

Los términos *infección precoz* e *infección tardía* se refieren a la edad de inicio de la infección en el periodo neonatal. La **sepsis precoz** se define como el inicio de los síntomas antes de los 7 días de vida, aunque algunos expertos limitan la definición a las infecciones que se producen en las primeras 72 h de vida. La **sepsis tardía** suele definirse como el inicio de los síntomas a partir de los 7 días de vida. Al igual que sucede para la sepsis precoz, la definición es variable y oscila de un inicio después de 72 h de vida hasta a partir de los 7 días de vida. Las infecciones precoces se adquieren antes del parto o durante este (transmisión **vertical** de madre a hijo). Las infecciones tardías se contraen después del parto a partir de microorganismos intrahospitalarios o extrahospitalarios. La edad de comienzo depende del momento de la exposición y de la virulencia del microorganismo infectante. También pueden producirse **infecciones muy tardías** (inicio después del primer mes de vida), sobre todo en los recién nacidos prematuros de PMBN o en neonatos a término que requieren cuidados intensivos prolongados.

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal es de 1-4 casos por cada 1.000 nacidos vivos, con una fluctuación geográfica considerable, y varía con el tiempo. En los estudios se sugiere que los varones recién nacidos a término tienen una incidencia de sepsis mayor que las niñas. Esta diferencia por sexo resulta menos evidente en los prematuros de peso bajo al nacer (PBN). Las tasas de ataque de sepsis neonatal aumentan de forma considerable en los recién nacidos de PBN en presencia de corioamnionitis materna, defectos inmunitarios congénitos, mutaciones de genes implicados en el sistema inmunitario innato, asplenia, galactosemia *(E. coli)* y malformaciones que conduzcan a grandes inoculaciones de bacterias (p. ej., uropatía obstructiva).

En un estudio de la red de investigación neonatal del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) se documentaron las tasas de sepsis precoz en cerca de 400.000 recién nacidos en centros de esta red. La tasa global de sepsis precoz fue de 0,98 casos por cada 1.000 nacidos vivos, y las tasas guardaban una relación inversa con el peso al nacer: (401-1.500 g, 10,96/1.000; 1.501-2.500 g, 1,38/1.000; y >2.500 g, 0,57/1.000) (tabla 129.4).

La incidencia de meningitis en los recién nacidos es de 0,2-0,4 casos por cada 1.000 neonatos vivos y es más alta en los prematuros. La meningitis bacteriana puede asociarse a sepsis o cursar como una infección meníngea local. *Los hemocultivos son negativos hasta en un tercio de los recién nacidos*

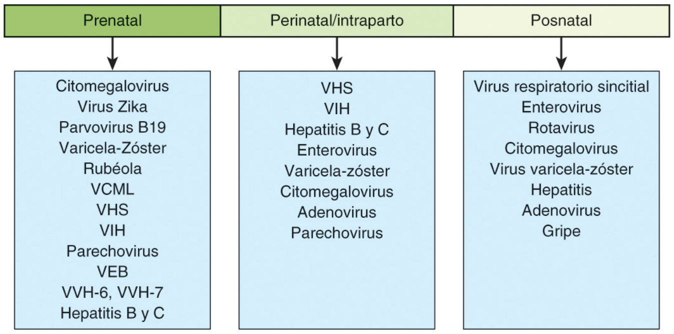

Fig. 129.2 Importancia relativa de las infecciones víricas neonatales en relación con el momento de su adquisición. Los virus se enumeran en orden descendente de importancia respecto a la cronología prenatal, perinatal (intraparto) y posnatal de las infecciones típicas. Algunas infecciones víricas neonatales (p. ej., citomegalovirus) pueden ser causas sustanciales de enfermedad si se adquieren durante la gestación o en el periodo posparto, mientras que otras (p. ej., virus respiratorio sincitial) suelen adquirirse en el periodo posnatal. VCML, virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. *(De Schleiss MR, Marsh KJ: Viral infections of the fetus and newborn. En Gleason CA, Juul SE, editors:* Avery's diseases of the newborn, *ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 37-1.)*

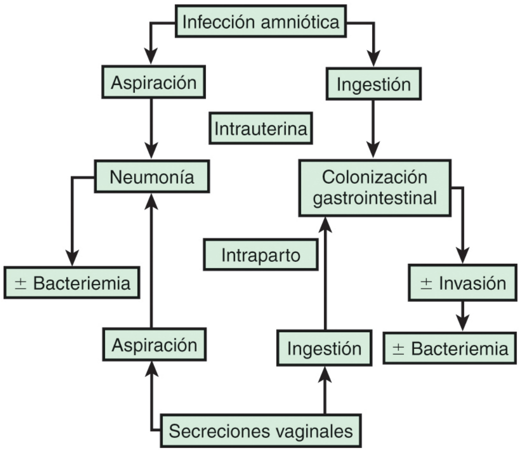

Fig. 129.3 Vías de infección ascendente o intraparto.

con PMBN y meningitis tardía. La discordancia entre los resultados de los hemocultivos y de los cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere que el diagnóstico de meningitis puede pasar desapercibido en recién nacidos con PMBN y recalca la necesidad de realizar cultivos de LCR en esos niños cuando se sospecha una *sepsis tardía* y en todos los niños con hemocultivos positivos. La mayoría de los neonatos con una sepsis que se manifiesta en el primer día de vida tienen un hemocultivo positivo; el análisis del LCR suele diferirse hasta que se ha estabilizado la inestabilidad cardiorrespiratoria (shock, insuficiencia respiratoria).

Tabla 129.2 Periodo de transmisión de virus seleccionados al feto o al neonato

VIRUS	CONGÉNITO	INTRAPARTO	POSNATAL
Adenovirus	+	+	+
Chikungunya	++	+	–
Citomegalovirus	++	++	++
Dengue	++	–	–
Encefalitis de San Luis	(+)	–	(+)
Encefalitis equina occidental	+	–	+
Epstein-Barr	+	–	+
Gripe	(+)	–	+
Hepatitis A	–	++	+
Hepatitis B	+	++	+
Hepatitis C	+	++	–
Herpes simple	+	++	+
Parechovirus	–	+	+
Parotiditis	+	–	–
Parvovirus humano B19	+	–	–
Rubéola	++	–	–
Sarampión	+	–	+
Vaccinia	+	+	+
Viruela	+	+	+
Virus Coxsackie tipo B	+	+	+
Virus de la coriomeningitis linfocítica	++	–	–
Virus de la inmunodeficiencia humana	+	++	+
Virus de la poliomielitis	+	+	+
Virus del Nilo occidental	+	–	+
Virus Ébola	++	+	+
Virus ECHO	+	+	+
Virus herpes-6	+	–	+
Virus varicela-zóster	++	+	+
Virus Zika	++	¿?	(+)

++, vía principal demostrada; +, vía secundaria demostrada; (+), vía sugerida, pocos datos que la respalden; –, vía no demostrada.

De Harrison GJ: Approach to infections in the fetus and newborn. En Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al, editors: *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases,* ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Table 66.1, p 878).

PATOGENIA

Infecciones precoces

En la mayoría de los casos, el feto o el recién nacido no se expone a una posible bacteria patógena hasta que se rompen las membranas y pasa a través del canal del parto y/o accede al ambiente extrauterino. El canal del parto humano está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden causar una infección amniótica ascendente y/o la colonización del recién nacido durante el parto. La transmisión vertical de los microorganismos bacterianos que infectan el líquido amniótico y el canal vaginal puede producirse en el interior del útero o, más a menudo, durante el trabajo de parto y el alumbramiento (fig. 129.3).

La **corioamnionitis** se debe a una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica. La infección amniótica también puede producirse cuando las membranas están aparentemente íntegras o llevan poco tiempo rotas. El término *corioamnionitis* se refiere al síndrome clínico de infección intrauterina que consiste en fiebre materna, con o sin signos locales o generales de corioamnionitis (dolor a la palpación uterina, secreción vaginal fétida/líquido amniótico fétido, leucocitosis materna, taquicardia materna y/o fetal). La corioamnionitis también puede ser asintomática y se diagnostica mediante análisis del líquido amniótico o examen anatomopatológico de la placenta. La tasa de corioamnionitis histológica se relaciona inversamente con la edad gestacional en el parto (fig. 129.4) y directamente con la duración de la rotura de membranas.

Se pensaba que la corioamnionitis se debía a la infección del líquido amniótico, pero ahora se define mejor mediante el término **inflamación o infección intrauterina al nacer (Triple I),** que consta de taquicardia fetal, leucocitosis materna (>15.000 células en ausencia de corticoides), salida de líquido purulento por el orificio cervical externo, alteraciones bioquímicas

Tabla 129.3 Agentes etiológicos de neumonía neonatal según el momento de adquisición

TRANSPLACENTARIOS Citomegalovirus (CMV) Virus herpes simple (VHS) *Mycobacterium tuberculosis* Virus de la rubéola *Treponema pallidum* Virus varicela-zóster (VVZ) *Listeria monocytogenes*	POSNATALES Adenovirus *Candida* spp.* Estafilococos coagulasa negativos CMV Bacterias entéricas* Enterovirus Virus de la gripe A, B Parainfluenza *Pseudomonas** Virus respiratorio sincitial (VRS) *Staphylococcus aureus* *Mycobacterium tuberculosis* *Legionella*
PERINATALES Bacterias anaerobias *Chlamydia* CMV Bacterias entéricas Estreptococos del grupo B *Haemophilus influenzae* VHS *Listeria monocytogenes* *Mycoplasma*	

*Más probable con ventilación mecánica o catéteres permanentes, o después de cirugía abdominal.

Tabla 129.4 Tasas de sepsis precoz por cada 1.000 nacidos vivos*

	PESO AL NACER (G)			
	401-1.500	1.501-2.500	>2.500	Todos
Todos	10,96	1,38	0,57	0,98
Estreptococos del grupo B	2,08	0,38	0,35	0,41
Escherichia coli	5,09	0,54	0,07	0,28

*NICHD Neonatal Research Network/CDC Surveillance Study of Early-Onset Sepsis.

Adaptada de Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues, *Pediatrics* 127(5):817-826, 2011.

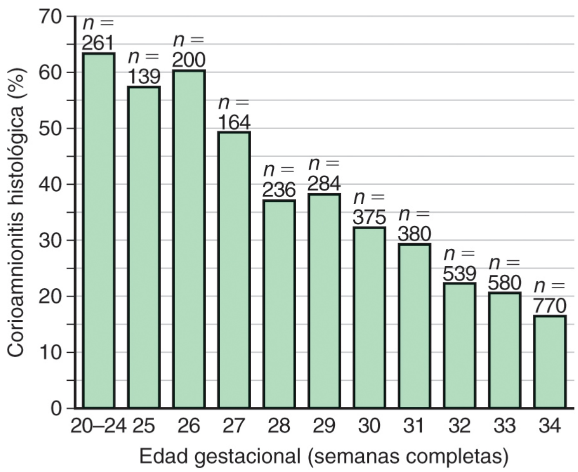

Fig. 129.4 Corioamnionitis histológica en neonatos prematuros nacidos vivos en función de la edad gestacional (*n* = 3.928 neonatos). *(De Lahra MM, Jeffery HE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth,* Am J Obstet Gynecol *190: 147-151, 2004.)*

o microbiológicas del líquido amniótico compatibles con infección y fiebre (≥39,0 °C) (v. cap. 131.2).

Antes se hablaba de rotura prolongada de membranas cuando superaba las 24 horas, ya que siempre hay signos microscópicos de inflamación de las membranas si se rebasa este plazo. Sin embargo, a las 18 horas de producirse

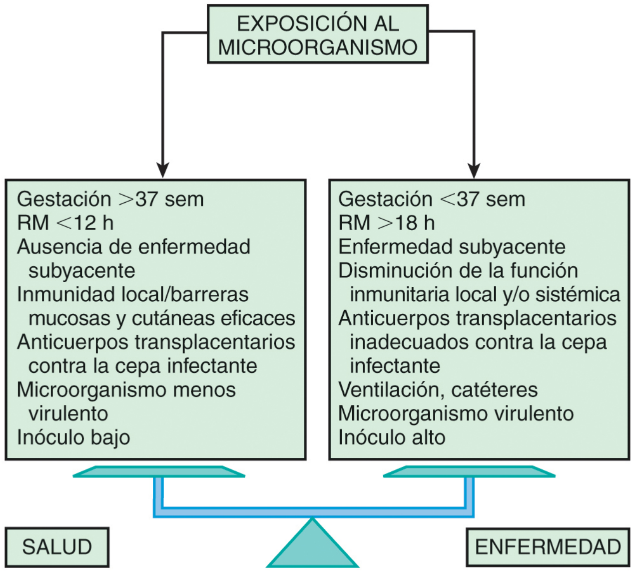

Fig. 129.5 Factores que influyen en el equilibrio entre la salud y la enfermedad en neonatos expuestos a un patógeno potencial. RM, rotura de membranas. *(Adaptada de Baker CJ: Group B streptococcal infections,* Clin Perinatol *24:59-70, 1997.)*

la rotura aumenta mucho la incidencia de una enfermedad precoz por estreptococos del grupo B (EGB). El punto de corte apropiado para un riesgo aumentado de infección neonatal es de 18 horas (v. cap. 211).

La colonización bacteriana no siempre causa una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen para que el recién nacido contraiga un cuadro patológico una vez colonizado, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del microorganismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios (fig. 129.5). La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede causar una neumonía o una infección sistémica congénita, con síntomas que se hacen patentes antes del parto (sufrimiento fetal, taquicardia), durante el parto (incapacidad para respirar, dificultad respiratoria, shock) o después de un periodo de latencia de varias horas (dificultad respiratoria, shock). Cuando esta aspiración o ingestión tienen lugar durante el parto puede traducirse en una infección en un plazo de 1-2 días.

La reanimación en el parto, sobre todo si conlleva intubación endotraqueal, la introducción de un catéter en los vasos umbilicales, o ambas maniobras, se asocia a un mayor riesgo de infección bacteriana. La explicación de este hecho radica bien en la presencia de una infección en el momento del parto o en su adquisición durante los procedimientos invasivos asociados a la reanimación.

Infecciones tardías

Tras el parto, los recién nacidos se ven expuestos a microorganismos infecciosos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en la unidad de neonatos o en su comunidad (incluida la familia). Las infecciones posnatales se pueden transmitir por contacto directo con el personal del hospital, con la madre o con otros miembros de la familia; también pueden provenir de la leche materna (VIH, CMV) o de fuentes inanimadas, como el material contaminado. La procedencia más frecuente de las infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados es la *contaminación por las manos* de los profesionales sanitarios, lo que recalca la importancia que tiene el lavado de las manos.

La mayoría de los casos de meningitis se deben a una diseminación hematógena. Con menor frecuencia se producen tras su propagación por contigüidad por la contaminación de un defecto abierto del tubo neural, de fístulas congénitas o heridas penetrantes producidas por tomas de muestras del cuero cabelludo fetal o por una monitorización electrocardiográfica fetal interna. La formación de abscesos cerebrales, la ventriculitis, los infartos sépticos, la hidrocefalia y los derrames subdurales son complicaciones de la meningitis que suceden más a menudo en los recién nacidos que en los niños mayores. Es probable que los factores metabólicos, incluida la hipoxia, la acidosis, la hipotermia y los trastornos metabólicos hereditarios (p. ej., galactosemia), contribuyan al riesgo y a la gravedad de la sepsis neonatal.

Tabla 129.5 Signos y síntomas iniciales de infección en los recién nacidos

GENERALES Fiebre, inestabilidad térmica «No evolucionan bien» Mala alimentación Edema	**APARATO CARDIOVASCULAR** Palidez; moteado; piel fría o pegajosa Taquicardia Hipotensión Bradicardia
APARATO DIGESTIVO Distensión abdominal Vómitos Diarrea Hepatomegalia	**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL** Irritabilidad, letargo Temblores, convulsiones Hiporreflexia, hipotonía Reflejo de Moro anormal Respiraciones irregulares Fontanela prominente Llanto de tono agudo
APARATO RESPIRATORIO Apnea, disnea Taquipnea, tiraje Aleteo nasal, quejido Cianosis	**SISTEMA HEMATOLÓGICO** Ictericia Esplenomegalia Palidez Petequias, púrpura Hemorragias
APARATO RENAL Oliguria	

Infección en los lactantes prematuros

El factor neonatal más importante de predisposición a la infección es la prematuridad o el PBN. Los recién nacidos prematuros de PBN tienen una incidencia de infección 3-10 veces mayor que los niños a término con un peso normal al nacer. Las posibles explicaciones son 1) que la infección en el aparato genital materno se considera una causa importante de inicio de trabajo de parto prematuro, con un mayor riesgo de transmisión vertical al recién nacido; 2) la frecuencia de infección intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional (v. figs. 129.1 y 129.2); 3) se ha demostrado una disfunción inmunitaria en los recién nacidos prematuros, y 4) los recién nacidos prematuros a menudo necesitan una vía de acceso intravenoso durante mucho tiempo, intubación endotraqueal u otros procedimientos invasivos que ofrecen una puerta de entrada a microorganismos infecciosos o perturban los mecanismos de barrera y depuración, lo que les convierte en más propensos a infecciones nosocomiales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los antecedentes maternos aportan información importante acerca de la exposición materna a una infección, su colonización bacteriana, su inmunidad (natural o adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis materna). Los signos y síntomas en el neonato suelen ser sutiles e inespecíficos. La inestabilidad térmica, la taquipnea, el letargo y el rechazo de la alimentación son signos iniciales frecuentes y deberían suscitar sospechas sobre una infección sistémica o focal (tabla 129.5).

Sepsis bacteriana

Los recién nacidos con una sepsis bacteriana pueden tener tanto manifestaciones inespecíficas como signos focales de infección (v. tabla 129.5), tales como inestabilidad térmica, hipotensión, hipoperfusión con palidez y cutis marmorata, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragias. En la tabla 129.6 se enumeran los *criterios internacionales* de la Organización Mundial de la Salud para la sepsis bacteriana. La primera manifestación puede consistir tan solo en síntomas limitados a un único aparato, como apnea o taquipnea con tiraje, o taquicardia, o puede ser una manifestación catastrófica aguda con disfunción multiorgánica y shock. Hay que volver a evaluar a los recién nacidos para determinar si los síntomas han progresado en el tiempo de leves a graves. Las complicaciones finales de la sepsis consisten en insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, insuficiencia y/o hemorragia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada (CID).

La infección neonatal puede acompañarse de otros procesos no infecciosos que compliquen más su diagnóstico. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) secundario a una deficiencia del surfactante puede coexistir con una neumonía bacteriana. Dado que la sepsis bacteriana puede progresar con rapidez, el médico ha de estar alerta ante los signos y síntomas de una posible infección e iniciar en el momento oportuno el estudio diagnóstico y un tratamiento empírico. El diagnóstico diferencial de muchos de los signos y síntomas que indican una infección es muy extenso; también hay que pensar en trastornos no infecciosos (tabla 129.7).

Tabla 129.6 Criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis en un contexto internacional

CRITERIOS IMCI Y DE LA OMS PARA INFECCIONES GRAVES EN LOS NIÑOS
Neurológicos: convulsiones, somnolencia o inconsciencia, disminución de actividad, fontanela prominente
Respiratorios: frecuencia respiratoria >60 respiraciones/minuto, quejido, tiraje torácico intenso, cianosis central
Cardiacos: hipoperfusión, pulso rápido y débil
Gastrointestinales: ictericia, alimentación deficiente, distensión abdominal
Dermatológicos: pústulas cutáneas, eritema periumbilical o purulento
Musculoesqueléticos: edema o eritema que recubre huesos y articulaciones
Otros: temperatura >37,7 °C (o se palpa caliente) o <35,5 °C (o se palpa frío)

IMCI, Integrated Management of Childhood Illness; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Adaptada de la OMS: *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses*, ed 2, Geneva, 2013, WHO, pp 45-69. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/.

Tabla 129.7 Enfermedades sistémicas graves en los recién nacidos: diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal

CARDIACAS Congénitas: síndrome de hipoplasia de cavidades cardiacas izquierdas, otras enfermedades estructurales, hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) Adquiridas: miocarditis, shock hipovolémico o cardiogénico, HPPN
GASTROINTESTINALES Enterocolitis necrotizante Perforación gastrointestinal espontánea Vólvulo del intestino medio Insuficiencia hepática (errores congénitos del metabolismo, hemocromatosis neonatal)
HEMATOLÓGICAS Púrpura fulminante neonatal Trombocitopenia inmunitaria Neutropenia inmunitaria Anemia grave Neoplasias malignas (leucemia congénita) Histiocitosis de células de Langerhans Trastornos de la coagulación hereditarios Síndrome de hemofagocitosis familiar
METABÓLICAS Hipoglucemia Trastornos suprarrenales: hemorragia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita Errores congénitos del metabolismo: acidurias orgánicas, acidosis láctica, trastornos del ciclo de la urea, galactosemia
NEUROLÓGICAS Hemorragia intracraneal: espontánea, secundaria a malos tratos infantiles Encefalopatía hipóxico-isquémica Convulsiones neonatales Botulismo del lactante
RESPIRATORIAS Síndrome de dificultad respiratoria Neumonía aspirativa: líquido amniótico, meconio o contenido gástrico Hipoplasia pulmonar Fístula traqueoesofágica Taquipnea transitoria del recién nacido

Tabla 129.8 Definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de sepsis en los pacientes pediátricos

SRIS, respuesta inflamatoria sistémica a diversas agresiones clínicas que se manifiesta por 2 o más de las siguientes condiciones:
Inestabilidad térmica <35 °C o >38,5 °C
Disfunción respiratoria:
Taquipnea >2 DE sobre la media para su edad
Hipoxemia (PaO_2 <70 mmHg respirando aire ambiente)
Disfunción cardiaca:
Taquicardia >2 DE sobre la media para su edad
Retraso del llenado capilar >3 s
Hipotensión >2 DE por debajo de la media para su edad
Anomalías de la perfusión:
Oliguria (diuresis <0,5 ml/kg/h)
Acidosis láctica (elevación del lactato plasmático y/o pH arterial <7,25)
Alteración del estado de conciencia
Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso

De Adams-Chapman I, Stoll BJ: Systemic inflammatory response syndrome, *Semin Pediatr Infect Dis* 12:5-16, 2001.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Las manifestaciones clínicas de infección dependen de la virulencia del microorganismo infectante y de la respuesta inflamatoria del organismo. El término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) es el que se emplea más a menudo para describir este proceso exclusivo de infección y su respuesta sistémica correspondiente (v. cap. 88). Además de la infección, el SRIS también puede deberse a un traumatismo, un shock hemorrágico, otras causas de isquemia, enterocolitis necrotizante y pancreatitis.

Los pacientes con SRIS tienen un espectro de síntomas clínicos que representan las fases progresivas del proceso patológico. En los adultos, el trastorno se define por la presencia de dos o más de las siguientes características: 1) fiebre o hipotermia, 2) taquicardia, 3) taquipnea y 4) recuento de leucocitos anormal o aumento de las formas inmaduras. En los recién nacidos y en los niños mayores, el SRIS se manifiesta por inestabilidad térmica, disfunción respiratoria (alteración del intercambio de gases, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda), disfunción cardiaca (taquicardia, retraso del llenado capilar, hipotensión) y anomalías de la perfusión (oliguria, acidosis metabólica) (tabla 129.8). El incremento de la permeabilidad vascular se traduce en una filtración desde los capilares hasta los tejidos periféricos y los pulmones, con el correspondiente edema periférico y pulmonar. En los casos más graves se produce CID. La cascada de lesiones tisulares cada vez más graves puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a la muerte.

Inestabilidad térmica

La fiebre o la hipotermia pueden ser la única manifestación inicial de una infección grave en los neonatos. Sin embargo, solo alrededor de un 50% de los recién nacidos infectados tiene una temperatura superior a 37,8 °C (axilar) (v. cap. 202). La presencia de fiebre en los neonatos no siempre significa infección; puede deberse a un aumento de la temperatura ambiental, a un mal funcionamiento de la cuna térmica o de la incubadora, así como a deshidratación, trastornos del SNC, hipertiroidismo, disautonomía familiar o displasia ectodérmica. Una elevación aislada de la temperatura pocas veces se asociará a una infección, pero si la fiebre dura más de 1 hora es más probable que se deba a dicha etiología. La mayoría de los recién nacidos infectados y con fiebre tiene otros signos compatibles con infección, aunque quizá no se aprecie un foco claro donde localizarla. Las enfermedades febriles agudas que se producen más tarde en el curso del periodo neonatal pueden originarse por infección de las vías urinarias, meningitis, neumonía, osteomielitis o gastroenteritis, además de la sepsis, recalcando de este modo la importancia de un estudio diagnóstico que abarque un hemocultivo, un urocultivo, una punción lumbar (PL) y el resto de pruebas que estén indicadas. Muchos patógenos pueden causar estas infecciones tardías, entre ellos el VHS, los enterovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS) y diversas bacterias. En los niños prematuros, la presencia de hipotermia o inestabilidad térmica que obligue a aumentar la temperatura ambiente (incubadora, calefactores) es más probable que se acompañe de infección.

Síntomas respiratorios y cardiovasculares

Los signos y síntomas iniciales de la **neumonía** pueden ser inespecíficos, como rechazo del alimento, letargo, irritabilidad, cianosis, inestabilidad térmica y la impresión general de que el neonato no está bien. Los síntomas respiratorios de gravedad creciente consisten en quejido, taquipnea, tiraje, aleteo nasal, cianosis, apnea e insuficiencia respiratoria progresiva. En los niños prematuros, estos signos de dificultad respiratoria progresiva pueden solaparse con un SDR o con una displasia broncopulmonar (DBP). En los neonatos con ventilación mecánica, la necesidad de incrementar el soporte ventilatorio puede indicar una infección. Aunque la taquicardia es un hallazgo frecuente en la sepsis neonatal, es inespecífica. También puede aparecer bradicardia. La hipoperfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero tienden a ser hallazgos tardíos. En un estudio prospectivo estadounidense, el 40% de los neonatos con sepsis requirieron expansión de volumen y el 29% requirió soporte vasopresor.

Los signos de neumonía en la exploración física, como matidez a la percusión, cambios en el murmullo vesicular y presencia de estertores o roncus, son muy difíciles de apreciar en un recién nacido. Las radiografías torácicas pueden revelar la presencia de nuevos infiltrados o un derrame, pero cuando el recién nacido también tiene un SDR o una DBP es muy difícil determinar si las alteraciones radiográficas representan un proceso nuevo o el agravamiento de la enfermedad subyacente.

La evolución de la neumonía neonatal puede ser variable. Lo más frecuente es que las infecciones fulminantes estén relacionadas con microorganismos piógenos como los EGB (v. cap. 211). Pueden empezar durante las primeras horas o días de vida, y el recién nacido suele manifestar insuficiencia circulatoria aguda de rápida evolución e insuficiencia respiratoria. En la neumonía de comienzo precoz en los neonatos prematuros, el curso clínico y las radiografías de tórax pueden ser indistinguibles de las del SDR grave.

A diferencia de la rápida progresión de la neumonía cuando se debe a microorganismos piógenos, en las infecciones no bacterianas puede apreciarse una evolución indolente. Su comienzo suele estar precedido por síntomas de las vías respiratorias altas o conjuntivitis. El lactante puede tener tos seca y el grado de afectación respiratoria es variable. No suele haber fiebre o se observa febrícula, y la exploración radiográfica del tórax muestra una neumonitis intersticial focal o difusa, o hiperinsuflación. Esta infección suele deberse a *C. trachomatis,* CMV, *Ureaplasma urealyticum* o alguno de los virus respiratorios. Se han publicado algunos casos de compromiso respiratorio grave por rinovirus en lactantes, sobre todo prematuros. Aunque en las descripciones previas de este síndrome se implicó a *Pneumocystis (carinii) jiroveci*, hoy se pone en duda su papel etiológico, excepto en recién nacidos infectados por el VIH.

Conjuntivitis

La infección conjuntival es relativamente frecuente y puede deberse a diversos microorganismos. La presentación consiste en tumefacción periorbitaria, inyección conjuntival y exudado conjuntival purulento. *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son causas frecuentes; otros microorganismos grampositivos y gramnegativos son etiologías ocasionales. *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno importante en neonatos hospitalizados de PMBN y puede ser un precursor de una enfermedad invasiva. Las infecciones virales (p. ej., VHS, adenovirus) se observan en ocasiones. El diagnóstico de la infección por VHS es importante para prevenir una lesión corneal y la diseminación a localizaciones sistémicas.

Infección de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones cutáneas se manifiestan por onfalitis, celulitis, mastitis y abscesos subcutáneos. Las pústulas probablemente indiquen la presencia de una infección estafilocócica, pero se deben distinguir del exantema vesiculoso de la infección por VHS. La pustulosis estafilocócica provoca unas lesiones llenas de pus, más grandes, de 1 mm de diámetro y que suelen estar dispersas alrededor del ombligo, mientras que la infección por VHS suele manifestarse por vesículas diminutas agrupadas, a menudo en el cuero cabelludo. El **ectima gangrenoso** es una infección por *Pseudomonas* spp. y es raro, salvo en neonatos con PMBN. La presencia de pequeñas pápulas de color rosa salmón sugiere una infección por *L. monocytogenes*. Las lesiones mucocutáneas sugieren una infección por *Candida* spp. (v. cap. 261.1). Las petequias y la púrpura pueden deberse a una infección sistémica vírica o bacteriana.

Onfalitis

La onfalitis es una infección neonatal secundaria a cuidados poco higiénicos del cordón umbilical y sigue siendo un problema, en particular en los países en vías de desarrollo. El muñón umbilical se coloniza por bacterias procedentes del aparato genital de la madre y del ambiente (v. cap. 125). El tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el crecimiento de

las bacterias. La onfalitis puede permanecer como una infección localizada o diseminarse por la pared abdominal, el peritoneo, los vasos umbilicales o portales y el hígado. En los recién nacidos afectados de onfalitis puede producirse una celulitis de la pared abdominal, o una **fascitis necrotizante** con sepsis asociada y una elevada tasa de mortalidad. Es necesario un diagnóstico y un tratamiento inmediatos para evitar las complicaciones graves. Entre los patógenos que suelen estar implicados hay que citar *Staphylococcus aureus* y los microorganismos gramnegativos.

Tétanos

El tétanos neonatal sigue siendo una infección grave en los países con recursos limitados (v. cap. 238). El recién nacido de una madre que no ha sido vacunada contra el tétanos puede contraerlo después de un parto y una manipulación del cordón umbilical en condiciones no higiénicas. La definición de caso en vigilancia epidemiológica requiere que el recién nacido sea capaz de mamar al nacer y durante los primeros días de vida, seguido de la incapacidad de hacerlo. El tétanos neonatal suele producirse en neonatos 5-7 días después de nacer (rango: 3-24 días), dificultades para deglutir, espasmos, rigidez, convulsiones y muerte. La **bronconeumonía**, probablemente debida a aspiración, es una complicación y una causa de muerte frecuente. El tétanos neonatal se puede prevenir vacunando a la madre antes de la gestación o durante la misma y si se asegura un parto limpio, una sección estéril del cordón umbilical y unos cuidados adecuados después del nacimiento.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los antecedentes maternos y los signos del neonato deberían guiar la evaluación diagnóstica (tabla 129.9). Además, los signos de infección sistémica en los neonatos pueden ser anodinos, por lo que las pruebas de laboratorio desempeñan un papel particularmente importante en el diagnóstico. Los cultivos y los recuentos celulares se obtienen de la sangre y la orina. Se debe remitir LCR para una tinción de Gram, un cultivo rutinario, recuento celular con fórmula leucocitaria y determinación de la concentración de proteínas/glucosa. Se suelen obtener un frotis superficial, así como muestras de sangre y de LCR para el análisis de VHS. A excepción de los cultivos y de los análisis dirigidos de ciertos patógenos, ninguna prueba de laboratorio es totalmente fiable para el diagnóstico de la infección invasiva en el neonato. El hemograma completo puede mostrar una elevación o disminución del recuento de leucocitos, a menudo con una desviación hacia formas más inmaduras. Se puede observar una trombocitopenia en las infecciones bacterianas o víricas. Puede haber hiponatremia, acidosis y otras anomalías electrolíticas. La hiperbilirrubinemia es inespecífica, pero puede indicar una infección sistémica. La elevación de las transaminasas séricas puede ser un indicio de una infección sistémica por VHS o enterovirus.

Se han investigado varios biomarcadores séricos por su capacidad de identificar a los neonatos con una **infección bacteriana grave** (IBG). Un recuento de fagocitos inmaduros/totales (proporción I/T) (≥0,2) es el índice neutrofílico con la máxima sensibilidad para predecir la sepsis neonatal. Después del periodo neonatal, la proteína C-reactiva (CRP) sérica y la procalcitonina han demostrado una sensibilidad y especificidad razonables para la IBG. La CRP puede monitorizarse en neonatos para evaluar la respuesta al tratamiento. Su utilidad en el diagnóstico inicial de sepsis en el periodo neonatal aún está por aclarar, al igual que la utilidad de estos biomarcadores a la hora de determinar la duración óptima del tratamiento empírico en los neonatos con cultivos negativos. Las citocinas (tanto las inflamatorias, como la interleucina-6 [IL-6] y el factor de necrosis tumoral-α, como las antiinflamatorias, como la IL-4 y la IL-10), las quimiocinas y otros biomarcadores presentan una concentración aumentada en los neonatos infectados. Las elevaciones del amiloide sérico A y del antígeno de la superficie celular CD64 también tienen una sensibilidad elevada para identificar a los neonatos con sepsis. La radiografía de tórax no suele estar indicada en los neonatos sin signos de infección respiratoria.

En la tabla 129.9 y 129.10 se enumeran las características clínicas y los parámetros de laboratorio que son útiles en el diagnóstico de la infección o sepsis neonatal.

Tabla 129.9 Evaluación de la infección o la sepsis en un recién nacido

ANAMNESIS (FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS)
Infección materna durante la gestación o en el momento del parto (tipo y duración del tratamiento antibiótico):
Infección urinaria
Corioamnionitis
Colonización materna por estreptococos del grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simple
Edad gestacional y peso al nacer bajos
Parto múltiple
Duración de la rotura de membranas
Parto complicado
Taquicardia fetal (sufrimiento)
Edad a su inicio (intrauterina, durante el parto, posnatal precoz, tardía)
Localización a su inicio (intrahospitalaria, extrahospitalaria)
Intervención médica:
Vía de acceso vascular
Intubación endotraqueal
Nutrición parenteral
Cirugía
EVIDENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES*
Malformaciones congénitas (cardiopatías, defectos del tubo neural)
Alteración de las vías respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, aspiración)
Enterocolitis necrotizante
Metabolopatía (p. ej., galactosemia)
SIGNOS DE ENFERMEDAD LOCAL O SISTÉMICA
Aspecto general, estado neurológico
Anomalías de los signos vitales
Enfermedad de sistemas orgánicos
Alimentación, heces, diuresis, movimiento de las extremidades
PRUEBAS DE LABORATORIO
Signos de infección
Cultivo a partir de una fuente normalmente estéril (sangre, LCR, otros)
Demostración de un microorganismo en un tejido o un líquido
Detección molecular (sangre, orina, LCR) mediante PCR específica y/o ADN ribosómico 16S
Serología materna o neonatal (sífilis, toxoplasmosis)
Signos de inflamación
Leucocitosis, aumento del cociente entre la cifra de neutrófilos inmaduros y totales
Reactantes de fase aguda: proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina
Citocinas: interleucina-6, interleucina-B, factor de necrosis tumoral
Pleocitosis en el LCR o en los líquidos sinovial o pleural
Coagulación intravascular diseminada: productos de degradación de la fibrina, dímero D
Datos de enfermedad sistémica multiorgánica
Acidosis metabólica: pH, P_{CO_2}
Función pulmonar: P_{O_2}, P_{CO_2}
Función renal: nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina
Función o lesión hepática: bilirrubina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, amoníaco, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial
Función de la médula ósea: neutropenia, anemia, trombocitopenia

*Enfermedades que aumentan el riesgo de infección o que pueden solaparse con signos de sepsis.
LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO

Dado que no existen signos específicos de infección focal, el tratamiento de una sospecha de infección en el neonato suele ser empírico y se inicia basándose en la presencia de fiebre o hipotermia, apatía, irritabilidad o episodios de apnea. Se escogen antibióticos que cubran los microorganismos que suelen causar sepsis neonatal, como EGB, microorganismos gramnegativos, *Listeria* y *Enterococcus*. Dado que los últimos dos microorganismos presentan una resistencia intrínseca a las cefalosporinas, se suele incluir la ampicilina en el tratamiento empírico de los neonatos con sospecha de infección neonatal (tabla 129.11).

Un régimen empírico para una sospecha de sepsis precoz en un neonato a término o prematuro tardío consiste en **ampicilina,** 150 mg/kg/dosis por vía intravenosa (i.v.) cada 12 h, y **gentamicina,** 4 mg/kg/dosis i.v. cada 24 h. Este ha sido un régimen estándar durante mucho tiempo para la sepsis precoz y cubre los organismos más prevalentes, sobre todo EGB y gramnegativos. La ampicilina más **cefotaxima** (si está disponible) o la **cefepima** pueden ser alternativas si el paciente presenta una infección después del alta de la unidad de neonatología, o cuando se sospecha una infección por *E. coli* resistente a ampicilina. Otra opción es la ceftriaxona en neonatos prematuros a partir

Tabla 129.10 Diagnóstico de sepsis neonatal basado o no en cultivos

CATEGORÍA	PARÁMETRO	MOMENTO ÓPTIMO, VOLUMEN DE LA MUESTRA, SISTEMÁTICO/INVESTIGACIÓN*	APLICABILIDAD PARA SEPSIS NEONATAL
BASADOS EN CULTIVO			
Sangre	Cultivo	>1 ml de sangre total, de dos localizaciones	Patrón oro para bacteriemia
LCR	Cultivo	Cuando es clínicamente factible	Optimiza el tratamiento antimicrobiano
Orina	Cultivo	>72 h de vida	No es de utilidad para SP; beneficios potenciales para ST
Aspirado traqueal	Cultivo	Neonatos con tubo endotraqueal colocado y signos de dificultad respiratoria progresiva	Suele reflejar colonización
NO BASADOS EN CULTIVO			
Función inmunitaria	MHC II TNF-α	Investigación Investigación	Ambos disminuyen en la corioamnionitis y la sepsis
Índices de neutrófilos	Neutropenia Recuento absoluto de neutrófilos Recuento absoluto de neutrófilos inmaduros	Tras 12 h de vida Considerar EG, tipo de alumbramiento, altitud, muestra arterial frente a venosa, tiempo desde el parto	La neutropenia predice mejor la sepsis que la leucocitosis
Marcadores de neutrófilos	CD64	Elevados durante 24 h tras la infección Requiere 50 μl de sangre Resultados en horas Investigación	Puntos de corte de sensibilidad, especificidad y VPN óptimos entre 2,38 y 3,62 para SP
Recuento de plaquetas	Trombocitopenia y trombocitosis	Hallazgos tardíos; respuesta lenta	Trombocitopenia asociada a infección micótica
Recuento de células en el LCR	Leucocitos en el LCR	Neonatos no infectados: media, 10 células/mm^3; rango hasta 20 células/mm^3	No predice una meningitis demostrada por cultivo
Bioquímica del LCR	Proteínas en LCR Glucosa en LCR	A término <100 mg/dl Prematuro mayor; 70-80% de glucosa sérica	Elevada en meningitis micótica Glucosa baja específica de meningitis bacteriana
Reactantes de fase aguda	PCR Procalcitonina	8-24 h tras la infección 2-12 h tras la infección	VPN adecuado Mejor sensibilidad pero menor especificidad que PCR
Paneles/escalas de sepsis		Tras 24 h de vida Investigación	Mayor utilidad para VPN y para interrumpir el tratamiento antimicrobiano

**Investigación* se refiere a un análisis o parámetro que está sometido a evaluación para su uso y aplicabilidad clínica.

EG, edad gestacional; LCR, líquido cefalorraquídeo; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad, clase II; PCR, proteína C-reactiva; SP, sepsis precoz; ST, sepsis tardía; TNF, factor de necrosis tumoral; VPN, valor predictivo negativo.

De Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis, *Am J Perinatol* 30(2):131-141, 2013.

de 41 semanas de edad posconcepcional; se puede utilizar en neonatos a término si no reciben calcio i.v. o si no tienen hiperbilirrubinemia. Existe la preocupación de que este régimen pueda asociarse con una mortalidad mayor en pacientes de UCIN en comparación con la ampicilina y la gentamicina. Puede ser apropiado modificar el tratamiento estándar en algunos casos, como ante la sospecha de infección por *S. aureus*, en la que la ampicilina puede sustituirse por **vancomicina**, así como en entornos donde las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos sean prevalentes.

La infección por virus herpes simple puede manifestarse sin signos cutáneos en ausencia de antecedentes maternos de infección, así como en madres que reciben un tratamiento antiviral supresor. Por tanto, el tratamiento del neonato enfermo requiere un índice de sospecha elevado de infección por VHS. Se obtienen frotis superficiales, sangre y LCR para un cultivo o PCR de VHS y suele recomendarse aciclovir empírico a la espera de los resultados de estos estudios (v. caps. 202 y 279).

La infección sistémica causada por *Candida* spp. es motivo de preocupación en neonatos hospitalizados, en particular en neonatos con PMBN con catéteres venosos centrales y con uso previo de antibióticos. El tratamiento empírico para la infección fúngica no suele recomendarse a menos que el paciente no responda al tratamiento antibiótico de amplio espectro.

El tratamiento definitivo se basa en la identificación y la sensibilidad del microorganismo causal. En casi todos los casos, se escoge el antibiótico *menos amplio* con actividad contra el microorganismo. La duración del tratamiento depende del microorganismo y del foco de infección. En los neonatos con sepsis demostrada por cultivo, el tratamiento suele durar 10 días. Puede que se requiera una duración mayor del tratamiento si se identifica un foco de infección específico (p. ej., meningitis, osteomielitis, artritis séptica). El tratamiento antimicrobiano suele modificarse en función del perfil de sensibilidad del patógeno aislado. En los neonatos con un hemocultivo negativo, pero con un estatus clínico que sigue suscitando sospechas de una infección sistémica, el tratamiento se puede prolongar durante un total de 5-10 días. La sepsis es improbable en estos neonatos si siguen mostrando un estado general satisfactorio y el hemocultivo es estéril a las 48 h. En ellos, el tratamiento antibiótico empírico debería suspenderse después de 48 h.

PREVENCIÓN

Los antibióticos intraparto se utilizan para reducir la transmisión vertical del EGB (tabla 129.12), así como para disminuir la mortalidad neonatal asociada con el parto prematuro y la rotura prematura de las membranas (v. figs. 211.1 y 211.3). Gracias a la introducción de la profilaxis antibiótica intraparto selectiva para evitar la transmisión perinatal del EGB, las tasas de infección neonatal precoz por EGB en Estados Unidos han disminuido de 1,7/1.000 nacidos vivos a 0,25/1.000. La quimioprofilaxis intraparto *no* reduce las tasas de enfermedad tardía por EGB y es ineficaz sobre las tasas de infección por patógenos no-EGB (v. cap. 211). El posible aumento de infecciones por gramnegativos (sobre todo *E. coli*) en los neonatos con PMBN y posiblemente a término, a pesar de una reducción de la sepsis precoz por EGB mediante antibióticos intraparto, es motivo de preocupación.

El tratamiento enérgico de una sospecha de corioamnionitis materna mediante tratamiento antibiótico durante el trabajo de parto, junto con un expulsivo rápido del neonato, reduce el riesgo de sepsis neonatal precoz. La transmisión vertical del EGB y la enfermedad precoz por EGB se han reducido de forma significativa mediante la quimioprofilaxis intraparto selectiva (v. fig. 211.4). En la actualidad se están estudiando varias vacunas candidatas contra el EGB. La infección neonatal por *Chlamydia* puede prevenirse mediante la identificación y tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas (v. cap. 253). La transmisión madre-hijo del VIH se ha reducido significativamente mediante el tratamiento materno antirretroviral durante el embarazo, el trabajo de parto y el expulsivo, mediante la cesárea antes de la rotura de membranas y mediante el tratamiento antirretroviral del neonato después del parto (v. cap. 302).

Tabla 129.11 Tratamiento y prevención de la sepsis neonatal

PROCESO	TRATAMIENTO	CONSIDERACIONES ADICIONALES
TRATAMIENTO EMPÍRICO		
Sepsis precoz	Ampicilina + aminoglucósido 10 días en caso de bacteriemia; 14 días para EGB y meningitis no complicada; ampliar hasta 21-28 días en infecciones complicadas	Considerar una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima de elección) o carbapenem en caso de meningitis Ajustar el tratamiento al patógeno Considerar la interrupción del tratamiento si no se aísla el patógeno
Sepsis tardía	Vancomicina + aminoglucósido La duración depende del patógeno y del foco	Pueden considerarse alternativas a la vancomicina en función de la epidemiología local y de la presentación clínica El régimen basado en aminoglucósidos es preferible al de las cefalosporinas dado el menor riesgo de resistencias Considerar cefalosporina si se sospecha meningitis Considerar la administración de carbapenem si ha recibido recientemente una cefalosporina de tercera generación Considerar anfotericina en etiologías micóticas Ajustar el tratamiento al patógeno. Considerar la interrupción del tratamiento si no se aísla el patógeno
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS NO ANTIMICROBIANAS		
G-CSF recombinante GM-CSF recombinante	Potencian el número y la función de los neutrófilos, pero no reducen la infección cuando se administran como profilaxis ni mejoran la supervivencia cuando se administran como tratamiento	Evidencia insuficiente que respalde el uso clínico de G-CSF y GM-CSF como tratamiento o como profilaxis para prevenir infecciones sistémicas
IGIV	Aumenta la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mejora la función de los neutrófilos, pero no hay pruebas de que la IGIV reduzca la mortalidad en la sepsis sospechada o confirmada	Evidencia insuficiente en 10 ECA o casi-ECA como para avalar el uso en recién nacidos con sepsis sospechada o confirmada
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN		
PAI	Administración de penicilina o ampicilina 4 h antes del parto	Reduce satisfactoriamente las tasas de SP secundaria a EGB Sin efectos sobre la ST por EGB
Profilaxis con fluconazol	Administración de dosis en función del peso a recién nacidos de menos de 1.500 g	Máximo beneficio en UCIN con tasas de base altas de candidiasis invasiva
Suplementos de LFB con un probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* (GG)	La LFB es una glucoproteína de la leche humana con un papel en la respuesta inmunitaria innata. LGG potencia la actividad de la lactoferrina	Los suplementos de LFB, con o sin LGG, redujeron la incidencia de la primera ST en 472 recién nacidos de PMBN en un estudio aleatorizado controlado a gran escala con doble enmascaramiento Se necesitan estudios de confirmación adicionales

ECA, ensayo controlado aleatorizado; EGB, estreptococo del grupo B; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LFB, lactoferrina bovina; LGG, *Lactobacillus rhamnosus*; PAI, profilaxis antimicrobiana intraparto; PMBN, peso muy bajo al nacer; SP, sepsis precoz; ST, sepsis tardía; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

Creada a partir de los datos de Carr R, Modi N, Doré C: G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections, *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003066, 2003; Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin, *N Engl J Med* 365:1201-1211, 2011; y Manzoni P, Decembrino L, Stolfi I, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology: Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates, *Early Hum Dev* 86(Suppl 1):59-61, 2010.

Utilizada con autorización de Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis, *Am J Perinatol* 30(2):131-141, 2013.

Tabla 129.12 Indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto para la prevención de la enfermedad por EGB precoz

PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB INDICADA	PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB NO INDICADA
Hijo previo con enfermedad invasiva por EGB	Colonización por EGB durante un embarazo previo (a menos que haya una indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Bacteriuria por EGB durante cualquier trimestre del embarazo actual	Bacteriuria por EGB durante un embarazo previo (a menos que haya otra indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Cultivo de cribado para EGB positivo durante el embarazo actual (a menos que se realice una cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas amnióticas)	Cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas amnióticas, con independencia del estado de colonización por EGB o de la edad gestacional
Estatus de EGB desconocido en el momento del inicio del trabajo de parto (cultivo no realizado, incompleto o resultados desconocidos) y cualquiera de los siguientes: Parto antes de las 37 semanas de gestación* Rotura de membranas ≥18 h Temperatura intraparto ≥38 °C† NAAT intraparto‡ positiva para EGB	Cultivo de cribado rectal y vaginal negativo para EGB al final de la gestación durante el embarazo actual, con independencia de los factores de riesgo intraparto

*En el capítulo 211 se detallan las recomendaciones para el uso de antibióticos durante el parto para la prevención de la enfermedad por EGB precoz en el contexto de una amenaza de parto prematuro.

†Si se sospecha una amnionitis, el tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un fármaco conocido con actividad contra EGB debería sustituir a la profilaxis contra EGB.

‡Si la NAAT durante el parto es negativa para EGB, pero existe cualquier otro factor de riesgo intraparto (parto <37 semanas de gestación, rotura de membranas amnióticas ≥18 horas o temperatura ≥38 °C) está indicada la profilaxis antibiótica intraparto.

EGB, estreptococo del grupo B; NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR-10):1-36, 2010.

La prevención de las infecciones congénitas y perinatales se centra predominantemente en la salud materna. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan realizar las siguientes pruebas de cribado y el tratamiento cuando esté indicado:

1. En la primera visita prenatal, en una etapa del embarazo lo más precoz posible, debería ofrecerse un examen voluntario y confidencial del VIH a todas las mujeres embarazadas. El cribado del VIH debería formar parte de las pruebas prenatales sistemáticas, a menos que no quiera la madre (cribado declinado). En las mujeres con alto riesgo de infección durante la gestación (múltiples compañeros sexuales o ITS en este periodo, consumo de drogas intravenosas, compañeros sexuales infectados por el VIH) se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre. El cribado rápido para el VIH estaría indicado en cualquier mujer que acudiese en trabajo de parto y sin una prueba documentada sobre su estado de VIH, a menos que la madre se niegue.
2. Habría que realizar una prueba serológica para sífilis a todas las embarazadas durante su primera visita prenatal. Se recomienda repetir el análisis al comienzo del tercer trimestre y una vez más en el momento del parto cuando la serología hubiera sido positiva en el primer trimestre y si el riesgo de infección durante la gestación fuera alto. Los neonatos no deberían ser dados de alta del hospital a menos que se haya comprobado el estado de sífilis de la madre al menos una vez durante el embarazo y preferiblemente de nuevo durante el alumbramiento.
3. Habría que efectuar una prueba serológica para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante la primera visita prenatal, incluso aunque la madre estuviese vacunada o se hubiera sometido a dicha prueba. Las mujeres que no se hubiesen sometido a la prueba prenatalmente, aquellas con un riesgo alto de infección (múltiples compañeros sexuales, drogadicción por vía parenteral, compañero sexual positivo para el HBsAg) y aquellas con hepatitis subclínica deberían volver a someterse a la prueba en el momento del alumbramiento.
4. Debería realizarse un cultivo genital materno para *C. trachomatis* en la primera visita prenatal. En las mujeres jóvenes (menores de 25 años), y cuando el peligro de infección sea elevado (nueva pareja o múltiples compañeros durante el embarazo), habría que repetirlo a lo largo del tercer trimestre.
5. También sería necesario un cultivo genital de la madre para *Neisseria gonorrhoeae* en la primera visita prenatal. Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre en caso de que el riesgo sea alto.
6. Todas las mujeres con riesgo alto de infección por virus de la hepatitis C (drogadicción por vía parenteral, receptoras de transfusiones sanguíneas o de trasplantes de órganos antes de 1992) deben someterse a una detección selectiva de anticuerpos para la hepatitis C en la primera visita prenatal.
7. La evidencia no respalda la realización de pruebas rutinarias para una vaginosis bacteriana durante el embarazo, pero sí podrían considerarse en las mujeres asintomáticas y con un riesgo elevado de parto prematuro. Las mujeres sintomáticas deberían someterse a estas pruebas y recibir el tratamiento oportuno.
8. Los CDC recomiendan el cribado universal de colonización rectovaginal por EGB en todas las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación, y una evaluación del cribado para aplicar una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto contra EGB (v. tabla 129.12) (v. figs. 211.2 y 211.3). La figura 211.4 muestra el enfoque del neonato nacido tras una profilaxis intraparto (v. cap. 211).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 130
Infecciones nosocomiales

David B. Haslam

Los neonatos prematuros y de peso muy bajo al nacer (PMBN) suelen tener hospitalizaciones prolongadas y son particularmente propensos a las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria **(IAAS)**, debido a la ineficacia de su inmunidad innata, la deficiencia de las barreras cutáneas, la presencia de catéteres permanentes y otros dispositivos, así como a una intubación endotraqueal prolongada (tabla 130.1). Las IAAS se asocian con una dura-

Tabla 130.1 Definiciones de infecciones nosocomiales para pacientes menores de 12 meses*

INFECCIONES NOSOCOMIALES DEL TORRENTE CIRCULATORIO *Infección del torrente circulatorio confirmada por pruebas de laboratorio (ITCCPL)* Debe cumplir una de las siguientes definiciones • Patógeno identificado en una o más muestras de sangre (métodos microbiológicos basados o no en cultivo), tomadas con fines de diagnóstico clínico o de tratamiento, *y* no relacionado con infección en otra localización • Microorganismo comensal (p. ej., estafilococos coagulasa negativos, difteroides, *Bacillus*, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*), identificado en dos o más muestras de sangre obtenidas en momentos distintos (métodos microbiológicos basados o no en cultivo), tomadas con fines de diagnóstico clínico o de tratamiento *y* no relacionado con infección en otra localización *y* al menos uno de los signos siguientes: 1) fiebre (temperatura >38,0 °C), 2) hipotermia (temperatura <36,0 °C) o 3) apnea o bradicardia
Infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central (ITCAVVC) • ITCCPL (según la descripción previa) • Vía central o catéter umbilical colocado durante más de 2 días • Vía central colocada el día del diagnóstico de ITCAVVC o un día antes
Neumonía • Dos o más radiografías de tórax seriadas con presencia nueva/progresiva y persistente de infiltrado, cavitación, consolidación o neumatocele en pacientes con enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente (síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, edema pulmonar) o una radiografía de tórax con las anomalías mencionadas previamente en pacientes sin enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente • Empeoramiento del intercambio gaseoso • Al menos tres de los siguientes hallazgos: 1) inestabilidad térmica, 2) recuento de leucocitos <4.000/µl o >15.000/µl con un 10% o más de bandas, 3) esputo purulento de reciente aparición, cambios de las características del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o incremento de las necesidades de aspiración, 4) hallazgos en la exploración física compatibles con un aumento del trabajo respiratorio o apnea, sibilancias, estertores o roncus, 5) tos, 6) bradicardia (<100 lpm) o 7) taquicardia (>170 lpm)
Neumonía asociada a ventilador • Neumonía (según la descripción previa) • Paciente conectado al ventilador durante más de 2 días • Ventilador conectado el día del diagnóstico de NAV o un día antes
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO *Infección del tracto urinario sintomática (ITUS)* • Al menos uno de los siguientes síntomas: 1) fiebre (temperatura >38,0 °C), 2) hipotermia (temperatura <36,0 °C), 3) apnea, 4) bradicardia, 5) letargo, 6) vómitos o 7) hipersensibilidad suprapúbica • Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con $>10^5$ UFC/ml
Infección del tracto urinario bacteriémica asintomática (ITUBA) • Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con $>10^5$ UFC/ml • Bacterias identificadas en la sangre (método microbiológico basado o no en cultivo) concordante con al menos una de las bacterias presentes con más de 10^5 UFC/ml en la orina
Infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria: • Infección del tracto urinario (según la definición previa, ITUS o ITUBA) • Sonda urinaria permanente durante más de 2 días • Sonda urinaria colocada el día del diagnóstico de infección del tracto urinario o un día antes

*Centers for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network.
UFC, unidades formadoras de colonias.
Adaptada de Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 36:309-332, 2008.

ción prolongada de la hospitalización, un incremento del coste asistencial y una morbimortalidad significativa.

INCIDENCIA

Las IAAS más frecuentes en la unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son las infecciones del torrente circulatorio, predominantemente las asociadas a vías venosas centrales. La neumonía asociada a ventilador (NAV) es la segunda en frecuencia, seguida de la infección de la herida quirúrgica y la infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria.

Alrededor del 11% de los pacientes de UCIN desarrollan una infección nosocomial durante su hospitalización, y hasta el 25% de los neonatos de PMBN tendrán una sepsis demostrada por hemocultivo durante su hospitalización. Las tasas de infección son máximas en los neonatos más prematuros. La neumonía asociada a ventilador supone alrededor del 25% de las IAAS.

EPIDEMIOLOGÍA

Las IAAS en la UCIN se deben sobre todo a microorganismos grampositivos. El porcentaje más elevado de **infecciones del torrente circulatorio (ITC)** en la UCIN está causado por estafilococos coagulasa negativos (tabla 130.2). Otros patógenos que suelen causar ITC en neonatos son *Staphylococcus aureus,* enterococos, bacilos gramnegativos *(Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) y *Candida.* Varios virus contribuyen a las ITC en los neonatos, como rotavirus, enterovirus, virus de la hepatitis A (VHA), adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, parainfluenza y virus herpes simple (VHS).

Entre las bacterias responsables de la mayoría de los casos de **neumonía** nosocomial se suelen incluir *Staphylococcus* spp., aerobios gramnegativos y, en ocasiones, *P. aeruginosa.* Los hongos son responsables de un número cada vez mayor de infecciones sistémicas, que suelen adquirirse durante la hospitalización prolongada de neonatos prematuros. Los virus respiratorios provocan casos aislados y brotes de neumonía nosocomial. Entre estos virus, que suelen ser endémicos durante los meses invernales y se adquieren del personal hospitalario o de los visitantes a la unidad de neonatología infectados, se incluyen el VRS, los virus parainfluenza, los virus de la gripe y los adenovirus.

Tabla 130.2 Distribución de los microorganismos responsables de sepsis tardía

MICROORGANISMO	NEONATOS DE PMBN: NICHD NRN (%) 1991-1993	1998-2000	2002-2008
Incidencia de sepsis tardía	25	21	25
GRAMPOSITIVOS			
Staphylococcus, coagulasa negativos	55	48	53
Staphylococcus aureus	9	8	11
Enterococcus/estreptococo del grupo D	5	3	4
Estreptococo del grupo B	2	2	2
Otros	2	9	7
GRAMNEGATIVOS			
Enterobacter	4	3	3
Escherichia coli	4	5	5
Klebsiella	4	4	4
Pseudomonas	2	3	2
Otros	4	1	2
Hongos			
Candida albicans	5	6	5
Candida parapsilosis			
Otros	2	2	1

NICHD NRN, National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network; PMBN, peso muy bajo al nacer (≤1.500 g).
Datos de (1) 1991-1993: Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the NICHD NRN, *J Pediatr* 129: 63-71, 1996; (2) 1998-2000: Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD NRN, *Pediatrics* 110:285–291, 2002; (3) 2002-2008: Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple gestation births, *J Pediatr* 162:1120-1120, 2015.
Adaptada de Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections, *Matern Health Neonatol Perinatol* 3(5), 2017.

PATOGENIA

La colonización de la piel, la orofaringe o el tracto gastrointestinal (GI) es un precursor importante de infecciones en neonatos hospitalizados. Los neonatos prematuros pueden exponerse por primera vez a microorganismos patógenos de un progenitor o, en la mayoría de los casos, del ambiente hospitalario. Los neonatos hospitalizados son más propensos a la colonización por *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas patógenas y *Candida* que los neonatos en el entorno extrahospitalario. Es probable que la exposición a antibióticos, los dispositivos permanentes y el contacto frecuente con equipo médico contaminado o profesionales sanitarios contribuyan a unas tasas elevadas de colonización por patógenos. Después de la colonización, los microorganismos pueden acceder al torrente sanguíneo directamente a través de la piel dañada o de catéteres venosos centrales. La evidencia reciente sugiere que el intestino es un reservorio importante para microorganismos invasivos, que pueden transitar directamente del intestino al torrente sanguíneo. Se cree que la colonización orofaríngea con la aspiración posterior a las vías respiratorias altas es la principal vía de infección en los neonatos con neumonía asociada al ventilador.

La edad gestacional y el peso al nacer son los factores de riesgo más importantes para las IAAS. El uso prolongado de catéteres venosos centrales o umbilicales, la exposición a antibióticos de amplio espectro, la nutrición parenteral y un número elevado de pacientes por enfermera suelen ser otros factores de riesgo documentados. Estos factores pueden modificar la comunidad microbiana endógena del paciente, lo que conlleva para el neonato un riesgo de colonización con microorganismos patógenos.

TIPOS DE INFECCIÓN

Infección del torrente sanguíneo asociada a vía venosa central

Los catéteres venosos centrales se han convertido en un componente esencial de los cuidados de neonatos en estado crítico. La presencia de un catéter percutáneo o umbilical conlleva un riesgo de infección y de trombosis. La infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central **(ITCAVVC)** es la IAAS más frecuente en las UCIN y conlleva una carga significativa para el neonato afectado y para los sistemas sanitarios. Cada episodio tiene una mortalidad aguda del 4-20%. Los neonatos con ITCAVVC tienen después una mayor necesidad de estancia en la UCIN y de ventilación mecánica, así como unas tasas más elevadas de displasia broncopulmonar y de enterocolitis necrotizante. El promedio del coste adicional estimado por episodio de ITCAVVC es de 42.609 dólares y la hospitalización se prolonga una mediana de 24 días.

Los **estafilococos coagulasa negativos (ECoN)** son la causa más habitual de ITCAVVC y suponen alrededor de la mitad de los casos. Los ECoN tienen muchas más probabilidades de causar una sepsis clínicamente evidente en neonatos de PMBN que en neonatos a término de edad posnatal comparable, a pesar del bajo potencial patógeno del microorganismo. El aislamiento del microorganismo en el hemocultivo puede representar una contaminación de la piel del neonato o del trabajador sanitario, y los hemocultivos deberían obtenerse de vías venosas periféricas y centrales. Si en ambas se obtienen ECoN, la probabilidad de que se trate de una verdadera infección es elevada, mientras que un único resultado positivo se considera cuestionable. En la práctica suele obtenerse un único cultivo y los antibióticos se comienzan antes de disponer de un segundo cultivo. En estos casos se utiliza el criterio clínico para evaluar la necesidad de un tratamiento dirigido. *S. aureus*, *Enterococcus* spp. y los bacilos gramnegativos suponen la mayoría de las demás ITCAVVC durante el primer mes de hospitalización. Después, la prevalencia de *Candida* spp. aumenta, debido al menos en parte a su mayor presencia después de la exposición a antibióticos de amplio espectro.

Se suele considerar que las ITCAVVC se deben a la contaminación del catéter venoso central, predominantemente en el conector o en el sitio de entrada cutáneo. Se ha demostrado una asociación entre la densidad de la colonización del conector y el riesgo de ITCAVVC. La prevención de las ITCAVVC se dirige a reducir la contaminación de estos sitios. La ITC también puede deberse al tránsito directo desde el tracto GI o desde otras superficies cutáneas o mucosas, a semejanza de las ITC **asociadas a la lesión de las barreras mucosas** descritas recientemente. La contribución de las localizaciones mucosas a la infección invasiva directa no está clara, pero tiene implicaciones para la prevención de las infecciones.

Neumonía asociada a la asistencia sanitaria

La **neumonía asociada a ventilador (NAV)** es la segunda IAAS más frecuente en las unidades de neonatología, aunque las tasas descritas de NAV son muy variables (0,2-1,6 por 1.000 días de ventilador). También existe variabilidad respecto al diagnóstico de NAV, que incluye criterios clínicos, radiográficos y de laboratorio. Algunos son subjetivos o pueden observarse

en circunstancias no infecciosas. La definición de NAV de la National Healthcare Safety Network y de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) requiere al menos 48 h de ventilación mecánica junto con la presencia de infiltrados radiográficos nuevos y persistentes después del inicio de dicha ventilación. Además de estos criterios, los neonatos menores de un año deben presentar un empeoramiento del intercambio gaseoso y al menos tres de los siguientes datos: 1) inestabilidad térmica sin otra causa reconocida, 2) leucopenia (recuento de leucocitos $<4.000/mm^3$), 3) cambio de las características del esputo o aumento de las secreciones respiratorias o de los requisitos de succión, 4) apnea, taquipnea, aleteo nasal o quejido, 5) sibilancias, estertores, roncus o tos, o 6) bradicardia (<100 lpm) o taquicardia (>170 lpm). En la práctica, el diagnóstico suele realizarse en función de la necesidad de aumentar el oxígeno suplementario o de la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax; cualquiera de estos hallazgos puede deberse a causas distintas a la infección. Otro elemento que complica más el diagnóstico de NAV es que en las secreciones aspiradas de las vías respiratorias de los niños con ventilación mecánica suelen cultivarse múltiples microorganismos, tanto si tienen signos de infección como si no. Los microorganismos descritos con más frecuencia en asociación con la NAV son los bacilos gramnegativos (incluida *Pseudomonas*), *S. aureus* y *Enterococcus*. Suele considerarse que la fuente de los microorganismos infectantes es la orofaringe del lactante, aunque en ocasiones se implica al equipo respiratorio contaminado y las sondas de aspiración traqueal.

Infección de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones cutáneas son relativamente frecuentes en los neonatos prematuros hospitalizados. Las abrasiones simples de su frágil piel, el acceso vascular frecuente y los procedimientos quirúrgicos predisponen la piel a la infección. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que se aísla con más frecuencia. ***S. aureus* sensible a meticilina (SASM)** predomina a pesar del aumento de las tasas de infección por ***S. aureus* resistente a meticilina (SARM)** en las dos últimas décadas. Los microorganismos gramnegativos y *Candida* spp. se observan en ocasiones, sobre todo después de la cirugía intraabdominal.

Infección micótica invasiva

Hasta el 3% de los neonatos con PMBN y el 20% de aquellos con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) desarrollarán una infección micótica invasiva, con una incidencia acumulada del 1-4% de todos los ingresos en la UCIN (v. cap. 261.1). La colonización (un requisito para la infección posterior) es frecuente después de la primera semana de hospitalización y se observa en más del 60% de los neonatos después de un mes en la UCIN. *Candida albicans* supone la mayoría de los casos de colonización y de infección, aunque *C. parapsilosis* y *C. glabrata* son prevalentes en algunas UCIN. Al igual que sucede con otras ITC, la candidiasis invasiva suele estar asociada a un catéter venoso central. Además de la edad gestacional y el peso al nacer, entre los factores de riesgo se incluyen la exposición a ≥2 antibióticos, el uso de bloqueantes H_2, la nutrición parenteral (sobre todo el uso de emulsificantes de lípidos), la ausencia de nutrición enteral y la cirugía digestiva. La candidiasis invasiva se asocia con una morbilidad y mortalidad mayores que la infección bacteriana invasiva: una mortalidad superior al 20% y la presencia de anomalías del desarrollo a largo plazo en más del 50% de los neonatos supervivientes.

Infección viral

Las infecciones virales nosocomiales reciben menos atención que las infecciones bacterianas o micóticas invasivas, pero pueden causar una morbilidad significativa. Alrededor del 10% de los episodios descritos en UCIN se deben a virus. Los virus más frecuentes son los **rotavirus,** seguidos del VRS, los enterovirus, el VHA, los adenovirus y el virus de la gripe. En consonancia con la etiología viral, las enfermedades GI son los cuadros asociados a virus descritos con más frecuencia. En la mayoría de los casos de infección viral en la UCIN no se puede identificar la fuente, lo que dificulta aplicar medidas preventivas. La respuesta a los brotes virales en la UCIN puede consistir en un aumento de la vigilancia de los pacientes, el agrupamiento de estos y, en ocasiones, el cierre del área asistencial del paciente afectado.

PREVENCIÓN

Higiene de las manos

La higiene de las manos es la medida individual más importante que ha demostrado prevenir las infecciones nosocomiales, mientras que la *ausencia* de higiene de las manos es uno de los factores con una mayor correlación con las IAAS. Se sabe que la colonización con microorganismos patógenos aumenta a medida que se incrementa el tiempo dedicado a interactuar con los pacientes. Los CDC y la Organización Mundial de la Salud han publicado guías sobre el momento y la elección de los productos desinfectantes durante la asistencia del paciente (tabla 130.3). Los productos desinfectantes de manos basados en alcohol tienen una eficacia al menos igual a la de los jabones que contienen clorhexidina a la hora de disminuir la carga bacteriana, pero su actividad es escasa contra ciertos patógenos importantes, como *Clostridium difficile*, VHA, rotavirus, enterovirus y adenovirus. Las limitaciones temporales y la carga de trabajo se consideran barreras importantes para la higiene de manos adecuada y la evidencia reciente sugiere que el acortamiento del tiempo de aplicación de los desinfectantes alcohólicos a 15 s puede mejorar la frecuencia de uso sin influir en la eficacia antimicrobiana. Los estudios observacionales sugieren que la monitorización con una retroalimentación personal o a nivel de grupo es uno de los medios más eficaces para mejorar el cumplimiento de la higiene de las manos.

Infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central

La higiene de las manos es la medida más importante para prevenir las ITCAVVC en la UCIN. Los «paquetes de medidas de cuidados» se han estudiado en muchas poblaciones neonatales, y se ha observado que reducen la infección asociada a catéter. Los **paquetes de medidas relacionadas con la inserción** constan de una combinación de precauciones de barrera, normas de higiene de las manos, desinfección cutánea, equipos y material específicos, evaluación del sitio del catéter, listas de comprobación y autonomía para interrumpir el procedimiento. Los **paquetes de medidas de mantenimiento** engloban recomendaciones para el uso de una técnica aséptica al acceder a la vía, protocolos de cambios de apósito y retirada precoz cuando la vía ya no es necesaria (tabla 130.4).

Neumonía asociada a ventilador

Los paquetes de medidas de prevención de la NAV se han aplicado en pacientes adultos, pero no son fáciles de adaptar a los neonatos prematuros. Hasta el momento, pocos estudios han demostrado la eficacia de las medidas de control de la infección a la hora de prevenir la NAV en las UCIN. Se cree que varias medidas son útiles, como la educación del cuidador, la higiene de las manos, el uso de guantes cuando se está en contacto con secreciones, minimizar el número de días de ventilación en la medida de lo posible, succión de la orofaringe y eliminación de la condensación del circuito del ventilador.

Alimentación precoz y leche materna

Varios estudios han demostrado los beneficios de alimentar a los neonatos con leche materna. La alimentación enteral con leche materna en los primeros 2-3 días de vida se asocia con una reducción de las tasas de enterocolitis necrotizante y de infecciones nosocomiales. La leche materna contiene varios factores que se cree que contribuyen a los efectos beneficiosos, como anticuerpos secretores, lactoferrina, fagocitos y oligosacáridos que modulan la comunidad microbiana neonatal. Curiosamente, los beneficios de la leche materna no son tan evidentes cuando procede de una donante distinta a la madre del neonato, lo que sugiere que la leche materna tiene diferencias importantes en su composición.

Profilaxis antimicótica

La administración profiláctica de **fluconazol** durante las primeras 6 semanas de vida reduce la colonización micótica y la infecciones micóticas invasivas en los neonatos de PEBN (<1.000 g). Además del beneficio individual proporcionado por la profilaxis para los neonatos con PEBN, la profilaxis con fluconazol puede tener un impacto comunitario al disminuir la carga micótica global en la UCIN. Los resultados de más de 14 ensayos en varios centros con 3.100 neonatos sugieren que la profilaxis con fluconazol disminuye la colonización de la orina, del tracto GI y de la piel, sin fomentar el desarrollo de resistencia y sin efectos adversos. Según los datos de una cohorte de nacimientos prematuros anuales en EE.UU de unos 30.000 neonatos con PMBN, la profilaxis con fluconazol podría evitar un número estimado de 2.000-3.000 casos de candidiasis invasiva, 200-300 muertes y los resultados adversos sobre el neurodesarrollo de la candidiasis invasiva en 400-500 neonatos al año. Es difícil ofrecer unas recomendaciones universales sobre la profilaxis, debido a las diferencias en las tasas basales de infecciones micóticas, las prácticas relacionadas con la retirada del catéter venoso central, la gravedad de la infección y las prácticas de administración de antibióticos de amplio espectro. En un metaanálisis en el que se utilizaron datos de pacientes se observó que la profilaxis con fluconazol era eficaz para prevenir la colonización y la infección invasiva por *Candida* y no se asociaba con reacciones farmacológicas adversas ni con un aumento de las tasas de resistencia al fluconazol.

Entre las prácticas neonatales que pueden reducir los riesgos de candidiasis invasiva se incluyen el uso limitado de antibióticos de amplio espectro, el uso de un aminoglucósido en lugar de una cefalosporina para el tratamiento

Tabla 130.3 Guías para la higiene de manos de los Centers for Disease Control and Prevention

- Cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con materia orgánica, o manchadas de sangre u otros fluidos corporales, lavarlas con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano (clasificación de la recomendación: IA)
- Si las manos no están visiblemente sucias, realizar una antisepsia por frotación con solución alcohólica para la descontaminación rutinaria de las manos en todas las demás situaciones clínicas descritas a continuación (clasificación de la recomendación: IA). De forma alternativa pueden lavarse con agua y jabón antimicrobiano en todas las situaciones clínicas descritas a continuación (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes del contacto directo con los pacientes (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes de ponerse los guantes estériles para insertar catéteres intravasculares (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes de insertar sondas vesicales permanentes, catéteres venosos periféricos y otros dispositivos invasivos que no requieren un procedimiento quirúrgico (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos tras el contacto directo con piel intacta del paciente (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos tras el contacto con fluidos corporales o excreciones, mucosas, piel no intacta y apósitos de herida, si las manos no están visiblemente sucias (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos cuando se pase de una zona corporal contaminada a una limpia durante la asistencia al paciente (clasificación de la recomendación: II)
- Descontaminar las manos tras el contacto con objetos inanimados (incluido equipamiento médico) en la proximidad del paciente (clasificación de la recomendación: II)
- Descontaminar las manos después de quitarse los guantes (clasificación de la recomendación: IB)
- Lavarse las manos con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano antes de comer y después de utilizar el aseo (clasificación de la recomendación: IB)
- Las toallitas impregnadas de soluciones antimicrobianas pueden considerarse una alternativa al lavado de manos con agua y jabón no antimicrobiano. Sin embargo, al no ser tan eficaces para reducir el número de colonias en las manos del personal sanitario como la frotación con solución alcohólica o el lavado con agua y jabón antimicrobiano, no se pueden considerar sustitutos de los mismos (clasificación de la recomendación: IB)
- Lavarse las manos con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano en caso de exposición sospechada o confirmada a *Bacillus anthracis* (clasificación de la recomendación: II)
- No se pueden hacer recomendaciones sobre el uso rutinario de líquidos no alcohólicos para el lavado de manos para la higiene de manos en contextos sanitarios. Cuestión sin resolver

Sistema de clasificación de las recomendaciones de los CDC/ Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee
Categoría IA: fuertemente recomendadas para su aplicación y avaladas por estudios bien diseñados de tipo experimental, clínico o epidemiológico
Categoría IB: fuertemente recomendadas para su aplicación y avaladas por ciertos estudios de tipo experimental, clínico o epidemiológico y por fundamentos teóricos sólidos
Categoría IC: necesaria su implantación por orden legal o normativo
Categoría II: se sugiere su aplicación avalada por estudios clínicos o epidemiológicos no definitivos o por un razonamiento teórico
No recomendación; cuestión sin resolver: prácticas para las que no existe suficiente evidencia ni consenso respecto a su eficacia

Adaptada de Boyce JM, Pittet D: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force, *Am J Infect Control* 30(8):S1-S46, 2002.

Tabla 130.4 Intervenciones para prevenir las infecciones relacionadas asociadas a catéter

- Realizar una higiene de manos eficaz antes y después de cualquier interacción con el catéter
- Utilizar batas, guantes, paños, gorra y mascarilla estériles durante la inserción del catéter
- Desinfectar la piel con un producto adecuado (la clorhexidina es el más frecuente en Estados Unidos; otros desinfectantes pueden ser igual de eficaces)
- Utilizar un apósito transparente semipermeable para cubrir la zona del catéter
- Cambiar el apósito cuando esté sucio o flojo
- Frotar el punto de acceso con clorhexidina alcohólica durante al menos 15 s
- Usar una técnica aséptica sin contacto para acceder al catéter
- Cambiar los equipos de administración con una frecuencia no inferior a 96 h a menos que lo requiera el producto de infusión
- Evitar el uso de antibióticos profilácticos sistémicos para la inserción del catéter
- Evaluar los catéteres venosos centrales a diario y retirarlos cuando ya no se necesiten
- Asegurarse de que todos los profesionales sanitarios que interactúan con el paciente tienen formación sobre el manejo de las vías centrales

Adaptada de Taylor JE, McDonald SJ, Tan K: Prevention of central venous catheter–related infection in the neonatal unit: a literature review, *J Matern Fetal Neonatal Med* 28(10):1224-1230, 2015.

empírico cuando no se sospecha una meningitis ni resistencia a antibióticos, la limitación del uso de corticoides posnatales en neonatos con MBPN, la alimentación enteral precoz y la constitución del microbioma digestivo neonatal mediante alimentación con leche materna.

Descolonización nasal

Staphylococcus aureus es la segunda causa más frecuente de IAAS en las unidades neonatales. SASM suele causar más infecciones invasivas que SARM, pero la mayoría de los esfuerzos preventivos se han centrado en SARM. Varios estudios han documentado la transmisión de SARM en la UCIN y han identificado la colonización nasal como un factor de riesgo importante para la infección invasiva posterior. Se han aplicado diversas medidas para tratar de disminuir la transmisión y la infección invasiva, como las precauciones de contacto, el agrupamiento y el aislamiento, así como la **descolonización nasal** con **mupirocina**. Las precauciones de contacto se han asociado con una disminución de las tasas de infección por SARM en los pacientes de UCIN. En los estudios de otras poblaciones de pacientes (predominantemente adultos sometidos a diálisis peritoneal) se han observado unas tasas mayores de infección por gramnegativos en los que recibieron tratamiento con mupirocina. Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente sobre el uso de mupirocina en la UCIN se observó una disminución del 64% de las infecciones por grampositivos, sin variación de las tasas de infección por gramnegativos, en 384 neonatos tratados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 131
Infecciones congénitas y perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Las infecciones son una causa frecuente e importante de morbimortalidad neonatal. Las infecciones **congénitas** o **intrauterinas** (transmitidas a través de la placenta) y las infecciones **perinatales** (transmitidas de la madre al feto o neonato durante el parto) representan dos vías principales de infección neonatal.

131.1 Infecciones congénitas

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Hasta el 2% de los fetos sufren una infección intrauterina, que puede adquirirse en la etapa prenatal a partir de una amplia variedad de agentes etiológicos, como bacterias, virus, hongos y protozoos. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde una enfermedad asintomática o subclínica hasta un cuadro potencialmente mortal. Los datos de la anamnesis y de la exploración física proporcionan información sobre el mejor enfoque para esta población inmunológicamente inmadura (v. fig. 129.2 y tabla 129.2).

ENFOQUE GENERAL

Los procesos infecciosos y no infecciosos, como las cardiopatías congénitas, los trastornos genéticos y los errores congénitos del metabolismo subyacentes, deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las infecciones congénitas y perinatales. Debido a que la infección materna es un prerrequisito para la infección del feto, es esencial realizar una anamnesis exhaustiva con el fin de evaluar los síntomas, los viajes, la dieta, el uso de fármacos, las exposiciones profesionales y cualquier **infección de transmisión sexual (ITS)** que se produzca durante el embarazo. Las manifestaciones clínicas son variadas y se solapan para muchos de los patógenos causantes de infecciones intrauterinas. Suelen requerirse pruebas de laboratorio y/o pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico. El tratamiento depende del patógeno específico y puede oscilar desde medidas sintomáticas con un seguimiento estrecho para detectar las secuelas a largo plazo hasta un tratamiento antimicrobiano dirigido.

PATOGENIA

La vía y la secuencia cronológica de la infección pueden proporcionar pistas útiles sobre la posible etiología infecciosa (fig. 131.1 y tabla 131.1). Una infección en el primer trimestre puede alterar la embriogénesis y causar malformaciones cardiacas y oculares, como sucede en el síndrome de rubéola

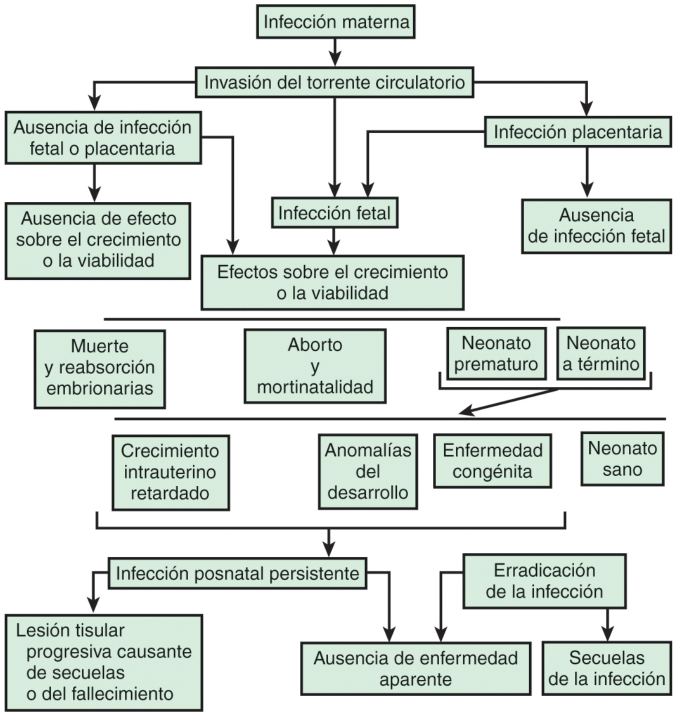

Fig. 131.1 Patogenia de las infecciones transplacentarias hematógenas. *(Adaptada de Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Remington JS, Klein JO, editors:* Infectious diseases of the fetus and newborn infant, *ed 5, Philadelphia, 2002, Saunders.)*

Tabla 131.1 Microorganismos específicos en los efectos de la infección fetal transplacentaria sobre el feto y el recién nacido

	ENFERMEDAD				
MICROORGANISMO	Prematuridad	Crecimiento intrauterino retardado/peso bajo al nacer	Anomalías del desarrollo	Enfermedad congénita	Infección posnatal persistente
Virus	CMV VHS Sarampión Viruela VHB VIH*	CMV Rubéola VVZ* VIH*	CMV Rubéola VVZ Virus Coxsackie B* VIH* Zika	CMV Rubéola VVZ VHS Parotiditis* Sarampión Vaccinia Viruela Virus Coxsackie B Poliovirus VHB VIH VCL Parvovirus	CMV Rubéola VVZ VHS VHB VIH Zika
Bacterias	*Treponema pallidum* *Mycobacterium tuberculosis* *Listeria monocytogenes* *Campylobacter fetus* *Salmonella typhi*			*T. pallidum* *M. tuberculosis* *L. monocytogenes* *C. fetus* *S. typhi* *Borrelia burgdorferi*	*T. pallidum* *M. tuberculosis*
Protozoos	*Toxoplasma gondii* *Plasmodium** *Trypanosoma cruzi*	*T. gondii* *Plasmodium* *T. cruzi*		*T. gondii* *Plasmodium* *T. cruzi*	*T. gondii* *Plasmodium*

*Se ha sugerido la asociación del efecto con la infección y se está valorando.

CMV, citomegalovirus; VCL, virus de la coriomeningitis humana; VHB, virus de la hepatitis B; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus varicela-zóster.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn,* ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-5).

Tabla 131.2 Manifestaciones clínicas de infecciones neonatales específicas adquiridas en la etapa intrauterina o en el parto

Virus de la rubéola	Citomegalovirus	*Toxoplasma gondii*	Virus herpes simple	*Treponema pallidum*	Enterovirus
Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia
Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia
Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis
Petequias *o* púrpura	Petequias *o* púrpura	Petequias *o* púrpura	Petequias *o* púrpura	Petequias *o* púrpura	Petequias o púrpura
Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis
Hidrocefalia	Hidrocefalia	Hidrocefalia*	Hidrocefalia	Adenopatías	Adenopatías
Adenopatías	Microcefalia*	Microcefalia	Microcefalia	Exantemas maculopapulares*	Exantemas maculopapulares
Hipoacusia	Calcificaciones intracraneales*	Exantemas maculopapulares	Exantemas maculopapulares	Lesiones óseas*	Parálisis*
Miocarditis	Hipoacusia	Calcificaciones intracraneales*	Vesículas*	Glaucoma	Miocarditis
Defectos congénitos*	Coriorretinitis *o* retinopatía	Miocarditis	Miocarditis	Coriorretinitis *o* retinopatía	Conjuntivitis *o* queratoconjuntivitis*
Lesiones óseas*	Atrofia óptica	Lesiones óseas	Coriorretinitis *o* retinopatía	Uveítis	
Glaucoma*		Coriorretinitis *o* retinopatía*	Cataratas		
Coriorretinitis *o* retinopatía*		Cataratas	Conjuntivitis *o* queratoconjuntivitis*		
Cataratas*		Atrofia óptica			
Microftalmos		Microftalmos			
		Uveítis			

*Tiene una relevancia diagnóstica especial para esta infección.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn,* ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-6).

congénita. Una infección en el tercer trimestre (p. ej., toxoplasmosis congénita) puede causar una infección activa con signos de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías generalizadas al nacer. Las infecciones que se producen a finales de la gestación (p. ej., sífilis congénita) pueden causar manifestaciones clínicas que se presentan de forma tardía, hasta semanas o años después de nacer.

La infección intrauterina por citomegalovirus (CMV), *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus varicela-zóster (VVZ) y parvovirus humano B19 puede causar síntomas mínimos o nulos en la madre, aunque puede transmitirse a través de la placenta al feto. La presencia de anticuerpos maternos contra la rubéola evita la infección, pero la transmisión del CMV puede producirse a pesar de los anticuerpos preexistentes. Con independencia del estatus inmunitario de la madre, la placenta puede actuar como una barrera, y el feto puede infectarse o no. Si se produce la infección, no siempre se observan síntomas en el feto durante el embarazo. La infección puede causar un aborto espontáneo, malformaciones congénitas, crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, mortinatalidad, enfermedades agudas o diferidas en el neonato, o una infección persistente asintomática con secuelas posteriores en la vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones intrauterinas pueden oscilar desde cuadros asintomáticos hasta complicaciones multiorgánicas graves. Algunos microorganismos (p. ej., CMV, *T. pallidum*), causan una lesión posnatal persistente responsable de secuelas tardías. Los signos clínicos específicos en el periodo neonatal suelen ser insuficientes para establecer un diagnóstico definitivo, pero son útiles para guiar unas pruebas de laboratorio más específicas. Las infecciones congénitas sintomáticas suelen afectar al sistema nervioso central (SNC, cerebro y ojos) y al sistema reticuloendotelial (SRE; médula ósea, hígado y bazo). En la tabla 131.2 se presentan las manifestaciones clínicas de algunas infecciones congénitas específicas. La infección congénita por el virus Zika tiene características que raras veces se observan con otras infecciones congénitas (tabla 131.3). En los neonatos con infección congénita por el virus Zika, no se ha documentado ninguna anomalía de laboratorio hematológica ni hepática. En la tabla 131.4 se recogen las secuelas tardías de algunas infecciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

Durante el embarazo

La presencia de CIR o de una anomalía física en una ecografía prenatal sugiere la presencia de una infección congénita. El acrónimo bien conocido **TORCH,** que corresponde a ***T****oxoplasma gondii*, **O**tros (*Treponema pallidum*, parvovirus humano B19, VIH, virus Zika, otros), **R**ubéola, **C**itomegalovirus, y virus **H**erpes simple (VHS), es una regla mnemotécnica útil. Sin embargo, *no* se recomienda solicitar de forma rutinaria un panel serológico de TORCH, porque la presencia de anticuerpos IgG de un microorganismo TORCH en la madre indica una infección previa, pero no determina si la infección se ha producido durante el embarazo. Los títulos maternos de IgM frente a patógenos *específicos* solo tienen una sensibilidad moderada, y un resultado negativo no se puede utilizar para descartar una infección.

Tabla 131.3 Síndromes neonatales causados por otras infecciones congénitas

MICROORGANISMO	SIGNOS
VVZ	Hipoplasia de las extremidades, lesiones cutáneas cicatriciales, anomalías oculares, atrofia cortical
Parvovirus B19	Anasarca fetal no inmunitario
VIH	Candidiasis oral grave, fallo de medro, infecciones bacterianas recidivantes, calcificación de los ganglios basales
Virus Zika	Microcefalia, lisencefalia, hipoplasia cerebelosa, síndrome de acinesia, cicatrices maculares, moteado retiniano, calcificaciones subcorticales, hipertonía

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus varicela-zóster.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn,* ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-7).

En algunos casos se puede obtener una muestra de sangre fetal mediante cordocentesis y analizarla con determinaciones de IgM total y específica de patógenos, análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivos. La concentración de IgM total es una prueba de cribado útil, porque la IgM total es menor de 5 mg/dl, de modo que cualquier elevación puede indicar una infección subyacente. Un análisis positivo de la IgM *específica de patógeno* sugiere con fuerza una infección, pero un análisis negativo no descarta que el microorganismo sea la causa de la fetopatía. También se puede obtener líquido amniótico y remitirlo para PCR o cultivo. La presencia de CMV, *T. gondii*, o parvovirus humano B19 en el líquido amniótico indica que el feto probablemente esté infectado, pero no permite determinar la gravedad de la enfermedad. Aunque el VHS está incluido en el acrónimo TORCH, pocas veces se aísla del líquido amniótico y raramente se transmite a través de la placenta de la madre al feto. Se puede obtener sangre fetal para el análisis de IgM y de PCR del parvovirus humano B19.

Recién nacido

Cuando se sospecha una infección congénita por la presencia de signos clínicos, suele realizarse un hemograma completo con fórmula diferencial y recuento de plaquetas, junto con determinaciones de transaminasas y de

Tabla 131.4 Secuelas tardías de las infecciones intrauterinas

SIGNO CLÍNICO	INFECCIÓN			
	Citomegalovirus	**Virus de la rubéola**	***Toxoplasma gondii***	***Treponema pallidum***
Hipoacusia	+	+	+	+
Problemas dentales/esqueléticos	+	+	(−)	+
Retraso mental	+	+	+	+
Convulsiones	+	+	+	+

+, presente; (−), raro o ausente.

la bilirrubina total y directa. Otras evaluaciones pueden consistir en una exploración del fondo de ojo con dilatación, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) para los niños que no han pasado el cribado auditivo neonatal y pruebas de imagen del SNC. Si es posible realizar un estudio patológico de la placenta, puede proporcionar información. Es útil consultar con un especialista de enfermedades infecciosas para guiar la evaluación.

Los títulos de anticuerpos neonatales para patógenos específicos suelen ser difíciles de interpretar, porque la IgG se adquiere de la madre por paso transplacentario y un resultado positivo puede que refleje una infección previa de la madre y no la infección del neonato. Los títulos neonatales de anticuerpos IgM frente a patógenos específicos solo tienen una sensibilidad moderada, y un resultado negativo no se puede utilizar para descartar una infección. Cuando la determinación simultánea de los títulos de anticuerpos IgG maternos y fetales muestra una cifra mayor o en aumento de los anticuerpos IgG del neonato, es posible diagnosticar algunas infecciones congénitas (p. ej., sífilis). La IgM y la IgA totales en sangre del cordón umbilical no se transportan a través de la placenta al feto y no son específicas de infección intrauterina.

Aunque el cultivo viral se ha considerado durante mucho tiempo el estándar para el CMV y otras infecciones virales, la PCR es sensible y específica, y se acepta ampliamente en la actualidad. El Toxoplasma Serology Laboratory de la Palo Alto Medical Foundation (PAMF-TSL; Palo Alto, California: www.pamf.org/serology/; teléfono: (650) 853-4828; e-mail: toxolab@pamf.org) ofrece pruebas especializadas y expertos médicos para ayudar en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. Si se sospecha una infección congénita por virus Zika, los profesionales sanitarios deberían consultar a los Centers for Disease Control and Prevention para consultar los laboratorios estadounidenses que realizan análisis de la infección por virus Zika (www.cdc.gov/zika/laboratorie/lab-guidance.html), a fin de ayudar a recoger las muestras y remitirlas para realizar las pruebas de laboratorio apropiadas en la madre, el neonato, la placenta y el cordón umbilical. En la actualidad se recomienda realizar análisis para el virus Zika con PCR y transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) y mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para IgM en muestras de orina y suero del neonato. Sin embargo, aún no se ha determinado cuál es el método de análisis más fiable. En áreas endémicas, estas pruebas deberían realizarse en los primeros dos días tras el parto porque es difícil distinguir la infección congénita de la posnatal si se realizan después.

AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

Los microorganismos TORCH no son los únicos responsables de infecciones congénitas importantes. A continuación se presenta una lista de patógenos que pueden transmitirse a través de la placenta y los capítulos respectivos en los que se describen con más detalle, incluido el tratamiento.

Bacterias

Listeria monocytogenes (v. cap. 215)
Sífilis (*Treponema pallidum*) (v. cap. 245)

Virus

Citomegalovirus (v. cap. 282)
Hepatitis B (v. cap. 385)
Hepatitis C (v. cap. 385)
Virus herpes simple (v. cap. 279)
Virus de la inmunodeficiencia humana (v. cap. 302)
Parvovirus humano B19 (v. cap. 278)
Virus de la coriomeningitis linfocítica (v. cap. 298)
Rubéola (v. cap. 274)
Virus varicela-zóster (v. cap. 280)
Virus Zika (v. cap. 294.12)

Parásitos

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) (v. cap. 316)

131.2 Infecciones perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Las infecciones *perinatales* se definen como aquellas que se transmiten de la madre al feto o al recién nacido durante el parto. A pesar del cribado universal recomendado de las mujeres embarazadas para *Chlamydia trachomatis* y la gonococia, se siguen produciendo casos de transmisión. Además de estas ITS, otras bacterias, virus y *Candida* spp. pueden causar infecciones perinatales. A semejanza de las infecciones congénitas, su presentación puede oscilar desde cuadros asintomáticos a un síndrome de tipo sepsis.

ENFOQUE GENERAL

El enfoque general es similar al de las infecciones congénitas e incluye una anamnesis materna detallada y una exploración cuidadosa del neonato (v. cap. 129). Muchos síndromes clínicos se solapan, por lo que suelen requerirse pruebas de laboratorio para determinar una etiología microbiológica específica y guiar las decisiones terapéuticas.

PATOGENIA

El canal del parto humano está colonizado por bacterias aerobias y anaerobias. Se puede producir una **infección amniótica ascendente** cuando las membranas están aparentemente íntegras o llevan poco tiempo rotas. Los agentes infecciosos también pueden adquirirse cuando el neonato pasa a través del canal vaginal. Esta adquisición puede dar lugar a colonización o a una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen para que los neonatos contraigan un cuadro patológico una vez colonizados, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del microorganismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios.

El término **corioamnionitis** se ha usado tradicionalmente para referirse a una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica durante más de 18 h. El término *corioamnionitis* es confuso, porque no transmite el espectro de enfermedades inflamatorias o infecciosas, excluye otros componentes intrauterinos que pueden estar afectados (p. ej., decidua) y da lugar a una variabilidad significativa en la práctica clínica, con la posibilidad de que muchos neonatos queden expuestos a agentes antimicrobianos. El término **inflamación o infección intrauterina al nacer,** abreviado como **Triple I,** ha ganado aceptación debido a la heterogeneidad de los cuadros que pueden afectar a la madre y al neonato (tabla 131.5). Con independencia de la definición usada, la prematuridad (<37 sem) se asocia con un riesgo mayor de sepsis precoz, sobre todo por *Streptococcus* del grupo B.

La aspiración o la ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede causar una neumonía o una infección sistémica congénita, con síntomas que se hacen patentes antes del parto (sufrimiento fetal, taquicardia), durante el parto (incapacidad para respirar, dificultad respiratoria, shock) o después de un periodo de latencia de varias horas (dificultad respiratoria, shock).

Tabla 131.5 Clasificación de la Triple I y de la fiebre materna aislada

TERMINOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
Fiebre materna aislada	Una temperatura materna oral ≥39 °C se considera «fiebre documentada». Si la temperatura oral es ≥38 °C pero <39 °C, se debe repetir la medición en 30 min Si el nuevo valor es ≥38 °C, se considera «fiebre documentada»
Sospecha de Triple I	Fiebre sin una fuente clara con *cualquiera* de los siguientes Taquicardia fetal basal (<160 lpm durante 10 min) Leucocitos maternos >15.000 mm^3 Líquido purulento procedente del orificio cervical externo
Triple I confirmada	Todo lo anterior (de la sospecha de Triple I) con *cualquiera* de los siguientes: Infección demostrada por amniocentesis mediante tinción de Gram positiva Glucosa baja en el líquido amniótico o cultivo positivo en el líquido amniótico Patología placentaria compatible con infección

Triple I, inflamación o infección intrauterina al nacer.

Adaptada de Higgins RD, Saade G; Chorioamnionitis Workshop participants: Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop, *Obstet Gynecol* 127(3):426-436, 2016.

Cuando esta aspiración o ingestión tiene lugar durante el parto, puede traducirse en una infección en un plazo de 1-2 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones perinatales se manifiestan clínicamente durante el primer mes de vida. Los signos y síntomas iniciales pueden ser inespecíficos o focales (v. cap. 129). En los capítulos que se indican a continuación se ofrece información adicional sobre los agentes infecciosos específicos y su tratamiento.

AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

Bacterias

Chlamydia trachomatis (v. cap. 253)
Escherichia coli (v. cap. 227)
Micoplasmas genitales (v. cap. 251)
Estreptococos del grupo B (v. cap. 211)
Neisseria gonorrhoeae (v. cap. 219)
Sífilis (*Treponema pallidum*) (v. cap. 245)

Virus

Citomegalovirus (v. cap. 282)
Enterovirus (v. cap. 277)
Hepatitis B (v. cap. 385)
Virus herpes simple (v. cap. 279)
Virus de la inmunodeficiencia humana (v. cap. 302)

Hongos

Candida spp. (v. cap. 261)

Tabla 131.6 Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de infecciones perinatales específicas

MICROORGANISMO INFECCIOSO	MUESTRA(S) ACEPTABLE(S) DEL NEONATO A MENOS QUE SE INDIQUE LO CONTRARIO	PRUEBAS DE LABORATORIO
Chlamydia trachomatis	Frotis de conjuntiva o nasofaríngeo, aspirado traqueal	Cultivo con medio de transporte especial Las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT) no están aprobadas por la FDA para las muestras neonatales*
Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*)	Aspirado traqueal, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR)	Cultivo utilizando medios de transporte especiales Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real
Neisseria gonorrhoeae	Conjuntiva, sangre, LCR o líquido sinovial	La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram es sugestiva El cultivo en medios especiales establece el diagnóstico
Sífilis (*Treponema pallidum*)	Suero (madre) Suero LCR	Reagina plasmática rápida (RPR) y, en caso de reactividad, prueba treponémica específica† RPR Venereal Disease Research Laboratories (VDRL)
Citomegalovirus	Orina, saliva, sangre o LCR	PCR para la detección de ADN del CMV Obtener en las 2-4 semanas posteriores al parto
Enterovirus	Sangre, frotis nasofaríngeo, frotis faríngeo, frotis conjuntival, aspirado traqueal, orina, heces, frotis rectal o LCR	PCR Cultivo celular (la sensibilidad depende del serotipo y de las líneas celulares utilizadas)
Hepatitis B	Suero (madre) Suero	Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) Si el HBsAG de la madre es positivo, a los 9 meses de edad analizar en el neonato el HBsAg y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B
Virus herpes simple tipo 1 y 2	Conjuntiva, raspado de vesícula cutánea, sangre completa o vesículas bucales LCR «Cultivos de superficie» (boca, nasofaringe, conjuntiva y ano)	PCR o cultivo celular PCR PCR o cultivo celular
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Suero (madre) Sangre completa	Análisis de antígeno/anticuerpo del VIH de cuarta generación PCR del ADN del VIH
Candida spp.	Sangre, biopsia cutánea, o LCR	Cultivo
Virus Zika	Sangre, orina, LCR	NAAT e IgM sérica La NAAT puede ser falsamente negativa Los anticuerpos IgG pueden reflejar la exposición materna Los anticuerpos pueden reaccionar de forma cruzada con otros flavivirus

*Las evaluaciones publicadas de las NAAT para estas indicaciones son limitadas, pero es previsible que la sensibilidad y especificidad sean al menos tan altas como las del cultivo. FDA, Food and Drug Administration estadounidense.

†Las pruebas treponémicas incluyen el análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum*, el inmunoanálisis enzimático de *T. pallidum*, el análisis quimioluminiscente de *T. pallidum* y el análisis de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes maternos aportan información importante acerca de la exposición materna a una infección, su colonización bacteriana, su inmunidad (natural o adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis). Las ITS adquiridas por una mujer embarazada, incluida la sífilis, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* pueden transmitirse en la etapa perinatal.

Los neonatos con infecciones perinatales suelen manifestarse con síntomas y signos inespecíficos, por lo que debe realizarse la evaluación diagnóstica general para el neonato enfermo que se describe en el capítulo 202. En la tabla 131.6 se muestra un resumen de las pruebas de laboratorio que son útiles para el diagnóstico de infecciones perinatales específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Medicina del adolescente

PARTE XII

Capítulo 132

Desarrollo físico y social en la adolescencia

Cynthia M. Holland-Hall

Véanse también la parte XV y los capítulos 577 y 578.

Durante la preadolescencia, la adolescencia y el comienzo de la vida adulta, las personas jóvenes experimentan cambios drásticos, no solo del aspecto físico, sino también del funcionamiento fisiológico, psicológico y social. Se producen unos cambios fisiológicos y un desarrollo neurológico constantes determinados por las hormonas, en el contexto de unas estructuras sociales que favorecen la transición de la infancia a la edad adulta. Este periodo de desarrollo comprende la **adolescencia**, que se divide en tres etapas (adolescencia inicial, media y final), cada una de las cuales se caracteriza por un conjunto de acontecimientos biológicos, cognitivos y sociales típicos (tabla 132.1). Aunque sin duda existe cierta variabilidad individual en lo que se refiere a la cronología y velocidad del desarrollo, estas modificaciones siguen un patrón de aparición bastante predecible. El género y la cultura afectan en gran medida al curso del desarrollo, al igual que las influencias físicas, sociales y ambientales. Debido a la interacción entre estos ámbitos, la perspectiva biopsicosocial es la más adecuada en el planteamiento de la asistencia sanitaria del adolescente.

DESARROLLO FÍSICO

La **pubertad** es la transición biológica entre la infancia y la edad adulta. Los cambios puberales engloban la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento en altura, los cambios en la composición corporal y el desarrollo de la capacidad reproductiva. La producción suprarrenal de andrógenos, sobre todo de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS]), puede ocurrir ya a los 6 años de edad, con el desarrollo del olor axilar y de un tenue vello genital **(adrenarquia)**. La maduración del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es uno de los primeros cambios neuroendocrinológicos asociados a la aparición de la pubertad. Bajo la influencia de la GnRH, la hipófisis secreta hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), inicialmente de forma pulsátil sobre todo durante el sueño, aunque esta variación diurna va disminuyendo durante la pubertad. La LH y la FSH estimulan los correspondientes aumentos de la secreción de andrógenos y estrógenos gonadales. Los desencadenantes de estos cambios no se conocen por completo, pero pueden ser mediados en parte por la leptina, una hormona que a concentraciones elevadas se asocia a un aumento de la grasa corporal y a una aparición más precoz de la pubertad. Son probables tanto contribuciones genéticas como ambientales (epigenéticas) a la regulación de la evolución de la pubertad.

Desarrollo sexual

La progresión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se puede describir mediante los **estadios de madurez sexual (EMS)** (que van desde el estadio 1 o prepuberal hasta el 5 o de madurez sexual) o **estadios de Tanner.** En las figuras 132.1 y 132.2 se muestran los datos físicos del desarrollo mamario y del vello púbico en cada fase de la escala EMS (tablas 132.2 y 132.3). Aunque las edades a las que los cambios puberales individuales se producen pueden variar, la distribución temporal y la secuencia de tales cambios uno respecto del otro son predecibles (figs. 132.3 y 132.4). El amplio rango de progreso normal a través del que se produce la maduración sexual está influido por la genética, el entorno psicosocial, la nutrición y el estado general de salud. También las exposiciones ambientales pueden tener cierto efecto.

En los varones, el primer signo visible de la pubertad y la característica que marca el EMS2 es el aumento del tamaño testicular, que comienza ya a los 9,5 años, seguido de la aparición de vello púbico. Después se produce el crecimiento del pene durante el EMS3. El máximo crecimiento se produce cuando los volúmenes testiculares alcanzan alrededor de 9-10 cm^3 durante el EMS4. Bajo la influencia de la LH y la testosterona, los túbulos seminíferos, los epidídimos, las vesículas seminales y la próstata aumentan de tamaño. En el EMS3 puede aparecer semen en la orina; también en esta fase pueden producirse emisiones nocturnas. En el 40-65% de los varones se produce un cierto grado de crecimiento de tejido mamario durante el EMS2-3, por lo general de forma bilateral, debido a un presunto exceso relativo de estimulación estrogénica. Este suele resolverse en el proceso de maduración.

En las mujeres, el primer signo visible de pubertad y el dato que marca el EMS2 es la aparición de los botones mamarios **(telarquia),** entre los 7 y los 12 años de edad. En una importante minoría de las mujeres se desarrolla el vello púbico **(pubarquia)** antes de la telarquia. Otros cambios menos obvios son el agrandamiento de los ovarios, el útero, los labios mayores y el clítoris, así como el engrosamiento del endometrio y de la mucosa vaginal. Antes de la menarquia suele aparecer un exudado vaginal claro (leucorrea fisiológica). La menstruación suele comenzar en los 3 años siguientes a la telarquia, durante el EMS 3-4 (edad media, 12,5 años; rango normal, 9-15 años) (v. fig. 132.4). La cronología de la **menarquia** parece estar determinada en gran medida por la genética; probablemente contribuyen otros factores, como la adiposidad, las enfermedades crónicas, el estado nutricional y el entorno físico y psicosocial. Es frecuente que los primeros ciclos menstruales sean anovulatorios y, por tanto, algo irregulares, pero suelen aparecer cada 21-45 días y el sangrado dura 3-7 días, incluso durante el primer año siguiente a la menarquia.

En EE.UU. parece que la **pubertad** y la menarquia comienzan a edades cada vez más tempranas. Varios estudios realizados desde 1948 a 1981 identificaron que el promedio de edad del inicio del desarrollo mamario oscilaba de los 10,6 a los 11,2 años. Desde 1997, muchas publicaciones han sugerido una edad media de inicio significativamente más precoz, que oscila entre los 8,9-9,5 años en mujeres de raza negra y los 10-10,4 en mujeres de raza blanca. Casi en el 25% de las mujeres de raza negra y en el 10% de las de raza blanca el desarrollo mamario comienza a los 7 años de edad. El desarrollo mamario precoz puede asociarse a un ritmo más lento de la pubertad (es decir, a un mayor tiempo hasta la menarquia). Parece haber también una tendencia hacia una reducción de la edad para el inicio del desarrollo del vello púbico y la menarquia. Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), un estudio longitudinal representativo a nivel nacional realizado en EE.UU., muestran una reducción de 4,9 meses en la edad media de la menarquia entre 1960 y 2002. No obstante, los cambios en la cronología de la menarquia dentro de cada grupo étnico son mucho menores. El mayor cambio observado en la población global puede explicarse en parte por los cambios producidos en la composición étnica de las muestras. Se han propuesto como razones para la mayor disminución de la edad para el desarrollo mamario la epidemia de obesidad infantil y la exposición a toxinas ambientales similares a estrógenos (disruptores endocrinos), aunque aún queda mucho por investigar en este campo.

A pesar de la menor cantidad de datos disponibles sobre el cambio en la cronología de la pubertad en varones, aparentemente siguen una tendencia semejante. Aunque el método para determinar el inicio de la pubertad (es decir, inspección frente a palpación de los testículos) varía en los distintos estudios, parece que el promedio de edad para el inicio del desarrollo del vello genital y púbico puede haberse reducido alrededor de 1-2 años a lo largo de las últimas décadas en muchos países industrializados. La evidencia de asociación entre la obesidad y el desarrollo cronológico de la pubertad en varones no ha resultado concluyente.

Crecimiento somático

La aceleración lineal del crecimiento comienza a principios de la adolescencia para ambos sexos, y se alcanza un 15-20% de la altura adulta durante la pubertad. Las mujeres alcanzan la **máxima velocidad de crecimiento** (8-9 cm/año) en el EMS2-3, unos 6 meses antes de la menarquia. En los varones, la aceleración del crecimiento suele comenzar en un EMS más tardío; alcanzan una velocidad de crecimiento máxima de 9-10 cm/año un poco más avanzada la pubertad (EMS3-4) y siguen su crecimiento lineal durante unos 2-3 años después de que las mujeres lo hayan interrumpido (fig. 132.5). El brote de crecimiento comienza a nivel distal, con el aumento de tamaño

Tabla 132.1 Aspectos centrales en las etapas inicial, media y final de la adolescencia

VARIABLE	ADOLESCENCIA INICIAL	ADOLESCENCIA MEDIA	ADOLESCENCIA FINAL
Rango de edad aproximado	10-13 años	14-17 años	18-21 años
Estadio de madurez sexual*	1-2	3-5	5
Físico	Mujeres: caracteres sexuales secundarios (mamas, vello púbico y axilar), comienzo del estirón Varones: aumento testicular, comienzo del crecimiento de los genitales	Mujeres: máxima velocidad de crecimiento, menarquia (si no se había producido aún) Varones: estirón, caracteres sexuales secundarios, emisiones nocturnas, vello facial y corporal, cambio de voz Cambio en la composición corporal Acné	La maduración física se ralentiza Aumento de la masa muscular magra en varones
Cognitivo y moral	Operaciones concretas Egocentrismo Incapaz de percibir el resultado a largo plazo de la toma de decisiones actuales Se obedecen las normas para evitar el castigo	Aparición del pensamiento abstracto (operaciones formales) Capaz de percibir las implicaciones futuras, pero puede que no las aplique en la toma de decisiones Las emociones intensas pueden conducir a tomar decisiones erróneas Sensación de invulnerabilidad Aumenta la capacidad de tener en cuenta el punto de vista de los demás	Orientado al futuro con sentido de perspectiva Idealismo Capaz de pensar en las cosas de forma independiente Mejora del control de impulsos Mejora la valoración de riesgos y beneficios Capacidad de distinguir la ley de la moralidad
Formación del autoconcepto/identidad	Preocupación por el cuerpo cambiante Autoconsciencia sobre el aspecto y el atractivo	Preocupación por el atractivo Aumento de la introspección	Imagen corporal más estable El atractivo aún puede ser una preocupación Consolidación de la identidad
Familia	Mayor necesidad de intimidad Exploración de los límites de la dependencia frente a la independencia	Conflictos por el control y la independencia Lucha por la aceptación de una mayor autonomía Mayor separación de los progenitores	Separación emocional y física de la familia Aumento de la autonomía Restablecimiento de una relación «adulta» con los progenitores
Compañeros	Afiliaciones con compañeros del mismo sexo	Intensa implicación con el grupo de compañeros Preocupación por la cultura de sus compañeros Conformidad	El grupo de compañeros y sus valores pierden relevancia
Sexual	Aumento del interés por la anatomía sexual Ansiedades y dudas sobre los cambios y el tamaño de los órganos sexuales Limitación de la intimidad	Se pone a prueba la capacidad de atraer a la pareja Inicio de las relaciones y de la actividad sexual Exploración de la identidad sexual	Consolidación de la identidad sexual Se centra en la intimidad y la formación de relaciones estables Planificación del futuro y compromiso

*Véanse el texto y las figs. 132.1 y 132.2.

Tabla 132.2 Estadios de madurez sexual (EMS) en las mujeres

EMS	VELLO PÚBICO	MAMAS
1	Preadolescente	Preadolescentes
2	Escaso, ligeramente pigmentado, recto, borde medial de los labios mayores	Mama y papila elevada como un pequeño montículo; aumento del diámetro de la areola
3	Más oscuro, comienza a rizarse, mayor cantidad	Aumento de la mama y la areola, sin separación de contorno
4	Grueso, rizado, abundante, pero menos que en la edad adulta	La areola y la papila forman un montículo secundario

De Tanner JM: *Growth at adolescence*, ed 2, Oxford, England, 1962, Blackwell Scientific.

Tabla 132.3 Estadios de madurez sexual en los varones

EMS	Vello púbico	Pene	Testículos
1	Ausente	Preadolescente	Preadolescentes
2	Escaso, largo, ligeramente pigmentado	Mínimo cambio/agrandamiento	Aumento del tamaño del escroto, rosado, alteración de la textura
3	Más oscuro, comienza a rizarse, pequeña cantidad	Se alarga	Más grandes
4	Se parece al tipo adulto, pero más escaso; grueso, rizado	Más grande; el glande y el cuerpo del pene aumentan de tamaño	Más grandes, el escroto se oscurece
5	Distribución adulta, se extiende a la superficie medial de los muslos	Tamaño adulto	Tamaño adulto

De Tanner JM: *Growth at adolescence*, ed 2, Oxford, England, 1962, Blackwell Scientific.

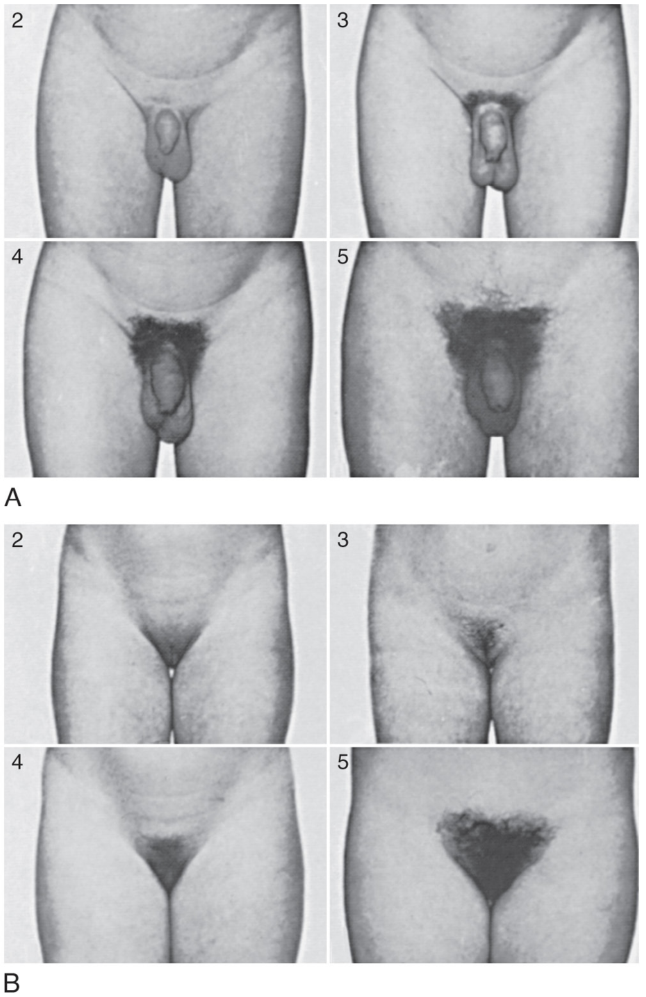

Fig. 132.1 Estadios de madurez sexual (de 2 a 5) de los cambios del vello púbico en niños **(A)** y niñas **(B)** adolescentes (v. tablas 132.2 y 132.3). *(Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)*

de las manos y los pies, seguidos de los brazos y las piernas y, por último, el tronco y el tórax. Este patrón de crecimiento hace que algunos sujetos adquieran un típico aspecto desgarbado al comienzo de la adolescencia. La composición corporal también varía tras alcanzar la máxima velocidad de crecimiento. Los varones sufren un aumento de la masa corporal magra (desarrollo de la musculatura), mientras que las mujeres desarrollan una proporción mayor de grasa corporal. En caso de existir una escoliosis previa, esta puede empeorar debido al rápido crecimiento del esqueleto axial (v. cap. 699.1). Entre el 50 y el 65% del calcio total del cuerpo se deposita durante la pubertad. El crecimiento óseo precede al aumento de la mineralización y de la densidad ósea, lo que puede incrementar el riesgo de fracturas en el adolescente en épocas de crecimiento rápido. Debido a que el crecimiento esquelético precede al muscular, en estas épocas también son habituales los esguinces y las distensiones musculares.

Entre los cambios cardiovasculares que acontecen en la adolescencia media se encuentran el aumento del tamaño cardiaco, de la presión arterial, del volumen sanguíneo y del hematocrito, sobre todo en los varones. En combinación con el aumento de la capacidad vital de los pulmones, estos cambios conducen a una mayor capacidad aeróbica. La estimulación androgénica de las glándulas sebáceas y apocrinas puede producir acné y olor corporal. El crecimiento rápido de la laringe, la faringe y los pulmones provoca cambios de la calidad vocal en los varones, precedidos generalmente por inestabilidad vocal (voz quebrada). La elongación del globo ocular puede dar lugar al desarrollo de miopía (v. cap. 638). Los cambios dentales consisten en crecimiento mandibular, pérdida de los últimos dientes permanentes y erupción de los caninos, los premolares y, por último, los molares permanentes (v. cap. 333). Puede que se necesiten aparatos ortodóncicos, debido a la exacerbación de los trastornos de la mordida debido al crecimiento. Se producen cambios

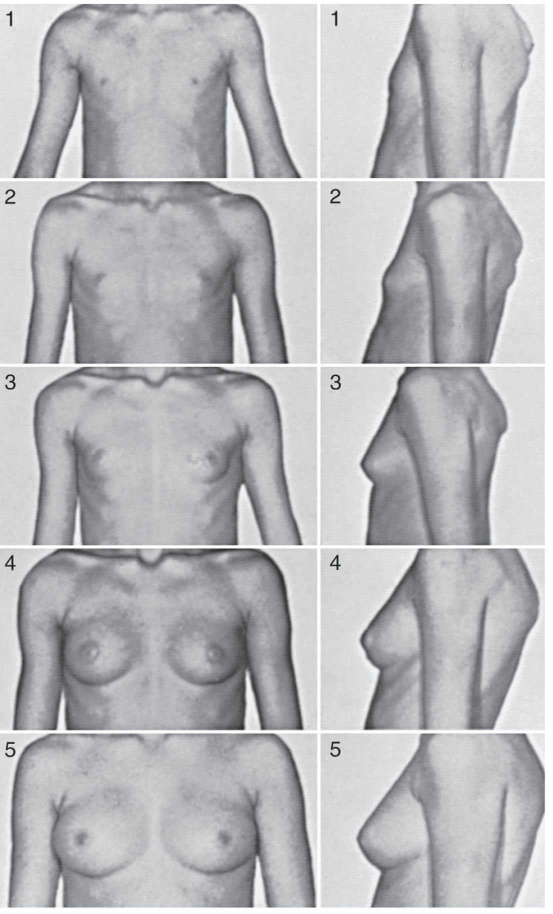

Fig. 132. 2 Estadios de madurez sexual (1 a 5) de los cambios mamarios en chicas adolescentes. *(Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)*

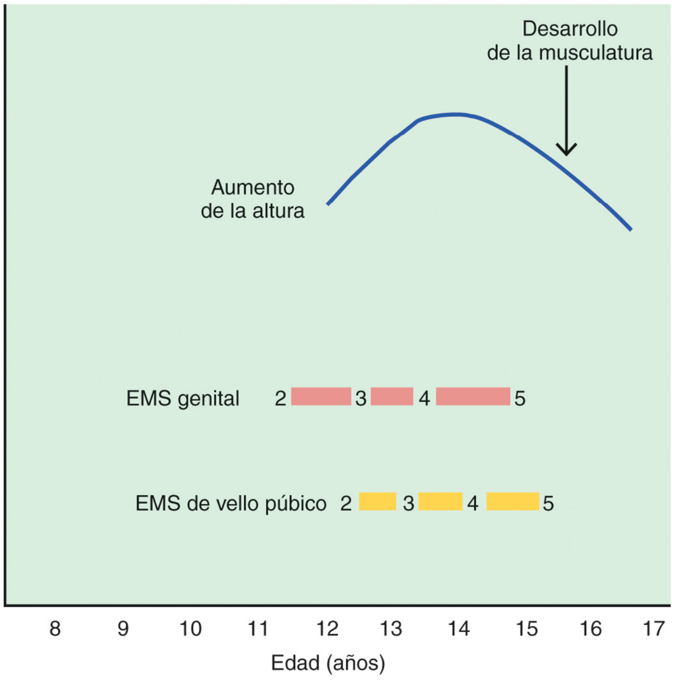

Fig. 132.3 Secuencia de acontecimientos puberales en los varones. Aunque la edad de inicio de la pubertad es variable, la secuencia de acontecimientos de unos con respecto a los otros es predecible. EMS, estadio de madurez sexual.

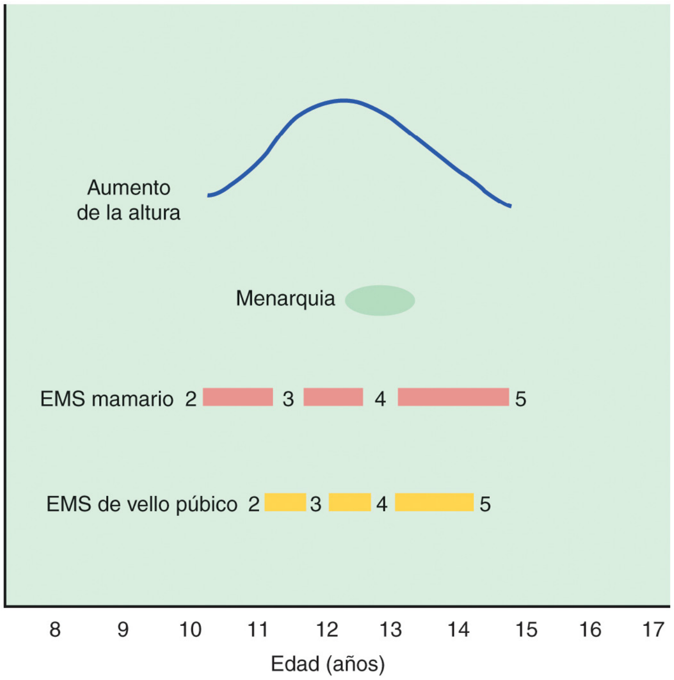

Fig. 132.4 Secuencia de acontecimientos puberales en las mujeres. Aunque la edad de inicio de la pubertad es variable, la secuencia de acontecimientos de unos con respecto a los otros es predecible. EMS, estadio de madurez sexual.

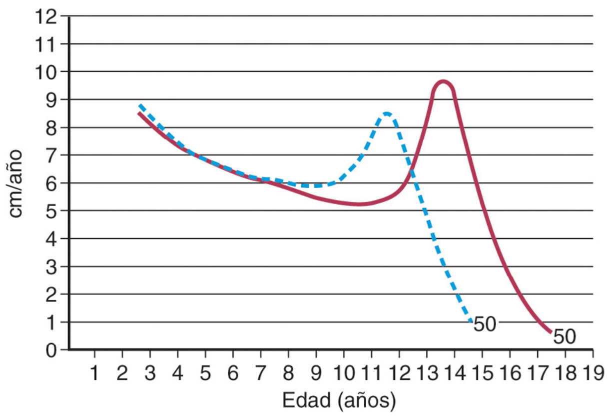

Fig. 132.5 Curvas de velocidad del crecimiento lineal para niños *(línea continua)* y niñas *(línea discontinua)* estadounidenses que alcanzan la velocidad máxima de crecimiento lineal a la edad promedio (es decir, ritmo de crecimiento promedio). *(De Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children,* J Pediatr *107:317, 1985.)*

fisiológicos en los patrones del sueño, con un aumento de la necesidad de sueño, lo que provoca que muchos adolescentes tarden más en conciliar el sueño y, por tanto, tengan dificultades para despertarse por la mañana temprano para ir al colegio (v. cap. 31).

DESARROLLO NEUROLÓGICO, COGNITIVO Y MORAL

A medida que los niños atraviesan la adolescencia, van desarrollando y refinando su capacidad para usar procesos formales de pensamiento operativo. El pensamiento abstracto, simbólico e hipotético sustituye la necesidad de manipular objetos concretos. En la adolescencia media y final se desarrolla la capacidad de considerar opciones múltiples y de valorar las consecuencias de los actos a largo plazo. También mejora la capacidad de expresión verbal. Ya que las decisiones tomadas y las conductas subsiguientes de los adolescentes son los principales determinantes de su mortalidad y morbilidad, la importancia de comprender estos procesos cognitivos es decisiva.

El desarrollo tanto estructural como funcional del cerebro continúa a lo largo de la adolescencia. El volumen de la materia gris alcanza un máximo en la preadolescencia y, a continuación, disminuye, debido a un «recorte» selectivo de las conexiones sinápticas que menos se utilizan. El volumen de la sustancia blanca cerebral aumenta hasta la fase intermedia-tardía de la adolescencia, reflejando un incremento de la mielinización, la ulterior facilitación de la actividad cerebral integrada y una transmisión más eficiente de la información entre las distintas regiones cerebrales, aumentando la relación «señal-ruido». Aunque los lóbulos frontales y la corteza prefrontal, regiones del cerebro asociadas a la función ejecutiva, se han considerado entre las últimas regiones en madurar, otras regiones corticales muestran trayectorias de maduración con una prolongación similar. Sin duda, los adolescentes son capaces de desarrollar los procesos cognitivos complejos atribuidos a la función de los lóbulos frontales. No obstante, el *control cognitivo* continúa mejorando en la evolución hacia la edad adulta, con maduración progresiva de los procesos componentes, tales como la memoria de trabajo, la inhibición y el control de los impulsos, el control del rendimiento y los circuitos motivacionales.

Las correlaciones conductuales del desarrollo neurológico de los adolescentes continúan siendo meramente especulativas, aunque son avaladas por un número de investigaciones en rápido crecimiento. Los adolescentes parecen mostrar una singular sensibilidad a los efectos de la dopamina en estructuras subcorticales relacionadas con los mecanismos de recompensa, como el estriado ventral, habiendo, de hecho, algunos estudios que demuestran un aumento de la activación en esta región cuando se reciben recompensas, tanto en niños como en adultos. Otros estudios ponen de manifiesto una reducción de la capacidad de respuesta a los estímulos aversivos en los adolescentes. Esta capacidad de respuesta alterada al riesgo en relación con la recompensa puede ser el mecanismo subyacente al incremento de la asunción de riesgos y de búsqueda de novedades que se observa en los adolescentes. La maduración temprana y los patrones diferenciados de reactividad neural de la amígdala y de otras estructuras límbicas podrían explicar el importante papel desempeñado por los estímulos sociales y emocionales, superando los sistemas frontales de función ejecutiva, que facilitan la regulación e interpretación de dichas experiencias sociales y emocionales. Ello podría explicar por qué los adolescentes son más propensos a tomar decisiones imprudentes en situaciones con un alto contenido emocional, en comparación con los adultos maduros. Estos procesos de «cognición cálida» pueden provocar que el adolescente, en el contexto de una experiencia afectiva intensa, tome una decisión distinta de la que tomaría en una situación menos emocional («cognición fría»). Es frecuente que estos dos tipos de procesos cognitivos no se desarrollen al mismo ritmo; puede que el adolescente sea capaz de utilizar las estructuras y funciones cerebrales superiores de una forma más eficaz en situaciones de menor excitación emocional.

Al inicio de la adolescencia, los sujetos suelen seguir empleando los procesos cognitivos operativos concretos de la infancia. A pesar del desarrollo de la cognición operativa formal, puede que esta se aplique de forma poco consistente en los distintos ámbitos. Puede que un adolescente sea capaz de utilizar el pensamiento abstracto al hacer los deberes, pero no al enfrentarse a un dilema personal. La adolescencia inicial también se caracteriza por el egocentrismo, es decir, la creencia por parte de algunos adolescentes de ser el centro de atención de todo el mundo. A pesar de ser mayormente imaginaria, esta percepción de estar siempre «en escena» puede estresar a los adolescentes y provocar en ellos la sensación de que los demás están continuamente juzgándolos o evaluándolos. Al inicio de la adolescencia se manifiesta una mayor necesidad de intimidad que en la infancia y se empieza a apreciar la privacidad de los propios pensamientos. Al progresar el desarrollo cognitivo, en la **adolescencia media** se es más capaz de tener en cuenta las necesidades y sentimientos de los demás. También mejoran la creatividad y las habilidades intelectuales. Como consecuencia de la mayor capacidad de pensamiento abstracto, combinada con una percepción constante de singularidad, los individuos que atraviesan la adolescencia media pueden sentirse inmortales e inmunes a las consecuencias de las conductas arriesgadas. Hacia el **final de la adolescencia** se potencia la orientación hacia el futuro y el aplazamiento de la gratificación. En esta fase, los adolescentes son capaces de pensar de forma más independiente, tener en cuenta el punto de vista de los demás y comprometerse; también logran un mayor sentido de identidad y tienen intereses más estables. En situaciones de estrés puede que regresen a los procesos cognitivos y estrategias de afrontamiento que utilizaban a edades más tempranas.

El **desarrollo moral** suele correr paralelo al desarrollo cognitivo. Los preadolescentes, en su pensamiento concreto e individualista, obedecen las normas para complacer a las figuras de autoridad y así evitar el castigo. A medida que se introducen en la adolescencia inicial desarrollan un mayor sentido de lo que está bien o mal, pero puede que lo perciban de forma absoluta e incuestionable. En la adolescencia media y final se establece un

sentido de la moralidad determinado por el deseo de ser considerado buena persona, de comportarse acorde al puesto que supuestamente se ocupa en la sociedad, o por el sentido de obligación de cuidar de los demás. No obstante, la toma de decisiones morales sigue siendo especialmente sensible a las emociones. Al final de la adolescencia se desarrolla la conciencia racional y un sistema independiente de valores, aunque es habitual que estos acaben siendo en buena medida coherentes con los valores de los progenitores. En este difícil proceso del desarrollo puede que los adolescentes se sientan atraídos por organizaciones religiosas o políticas que ofrezcan respuestas sencillas a cuestiones sociales o morales complejas.

DESARROLLO PSICOSOCIAL

A diferencia del desarrollo cognitivo, el desarrollo psicosocial se correlaciona más con la fase puberal y la maduración física que con la edad cronológica. Mientras que el desarrollo cognitivo tiene una mayor base biológica, el desarrollo psicosocial está más sujeto a influencias ambientales y culturales. Ciertamente, la variación cultural puede ser espectacular. Algunos adolescentes se casan, tienen hijos, trabajan y alcanzan una independencia económica nada más salir del instituto; otros siguen dependiendo de los padres durante varios años mientras continúan estudiando, periodo denominado a veces *adultez emergente.* El desarrollo psicosocial también puede seguir una trayectoria no lineal, de forma que las distintas esferas del crecimiento progresan a ritmos diferentes. Una cuestión primordial del desarrollo psicosocial es el concepto de formación y consolidación de la identidad, que se produce a partir de la desvinculación del adolescente de la protección y sustento de la familia, pasando a relacionarse más con grupos de compañeros, para acabar definiéndose como individuo.

La **separación de los progenitores** constituye un hito en el desarrollo del adolescente. Al comienzo de la adolescencia se busca más intimidad en el hogar y se pasa menos tiempo con los padres. Los adolescentes comienzan a ignorar los consejos de los progenitores y a implicarse en la toma de decisiones a medida que exploran los límites de su dependencia e independencia de los padres. Al desarrollar sus capacidades cognitivas, el adolescente puede concebir un progenitor ideal y compararlo con sus propios padres. Tal vez busquen modelos de conducta adulta alternativos, como profesores, entrenadores o padres de amigos. Los conflictos entre padres e hijos suelen alcanzar el punto máximo durante la adolescencia media, cuando surgen desavenencias sobre los privilegios, la independencia y otros límites impuestos por los progenitores. En ocasiones parece que los adolescentes buscan y rechazan intermitentemente la aprobación de los padres. Se ha planteado la teoría de que tal vez el adolescente necesita concebir a sus progenitores como «impropios», para aliviar el dolor sufrido al separarse de ellos. Sin embargo, en todo este tiempo los padres siguen siendo la fuente principal de cuidado y apoyo del adolescente, y siguen ejerciendo una influencia importante sobre las decisiones adoptadas por este. Paradójicamente, pueden coexistir las discusiones y conflictos frecuentes con unos fuertes lazos emocionales y acercamiento. Al final de la adolescencia, los individuos pueden restablecer una relación de igual a igual con los padres, volviendo a pedir y a tener en cuenta sus consejos y orientaciones al adentrarse en la edad adulta.

El **aumento de la importancia del grupo de compañeros** también puede amortiguar el trauma emocional producido al separarse de los padres. Los adolescentes jóvenes tienden a socializar sobre todo con compañeros de su mismo sexo, tanto en amistades individuales como en grupos más grandes. Los grupos de amigas suelen estar más orientados a las relaciones, mientras que los grupos de amigos suelen centrarse en un interés o una actividad concreta. En ambos casos, cobran una gran importancia la cohesión del grupo y el sentido de pertenencia. Los compañeros tienen más peso en la adolescencia media, durante la cual el adolescente experimenta formando parte de distintos grupos y «probando» identidades diferentes. Estos grupos suelen incluir miembros de ambos sexos. Los grupos de compañeros pueden surgir a partir de actividades organizadas, como deportes o clubes, o pueden formarse simplemente a partir de amistades. La pertenencia a bandas es otra forma de aceptación por parte de los iguales. La **conformidad** con los compañeros en la forma de vestir, hablar y comportarse constituye una parte normal de este proceso y no debe considerarse necesariamente negativa. Del mismo modo, existe la **presión por parte de los compañeros,** pero su influencia sobre las decisiones que tome el adolescente puede ser positiva, negativa o insignificante. La aceptación y la desenvoltura del adolescente en el grupo de compañeros pueden conferirle una mayor confianza para entrar y salir de otros grupos sociales, académicos y profesionales en el futuro. Los adolescentes más mayores son menos vulnerables a la influencia del grupo de compañeros, al estar más cerca de establecer una identidad propia estable. Sus capacidades cognitivas les permiten elegir de forma selectiva entre distintos grupos de compañeros, y así avalar y adoptar los valores y conductas individuales que mejor reflejen lo que quieren ser.

Al comienzo de la adolescencia aumenta el **interés por el sexo** y la **autoconsciencia sexual,** que se manifiestan en forma de conversaciones y cotilleos sobre sexo, que a menudo se centran en la anatomía sexual. La masturbación y otras formas de exploración sexual son habituales, con frecuencia con amigos del mismo sexo. La prevalencia de otras formas de conducta sexual varía en función de la cultura; en general, estos comportamientos son menos habituales en la adolescencia inicial. Las relaciones románticas, en caso de que existan, carecen de profundidad emocional. En la adolescencia media son más comunes la curiosidad, la experimentación y la actividad sexual. Es frecuente la atracción por personas del mismo sexo; algunos adolescentes pueden tener clara su orientación sexual, pero en otros aún se está desarrollando durante esta fase. A veces se producen citas, pero esto depende de la cultura y puede que no sea un constructo popular para todos los adolescentes. Es corriente que las relaciones individuales hagan más hincapié en la atracción sexual que en la intimidad emocional; esta última no aparece hasta el final de la adolescencia. En esta fase, las relaciones implican cada vez más el amor y el compromiso, al tiempo que muestran una mayor estabilidad.

La **imagen corporal** también puede afectar al desarrollo psicosocial del adolescente y a la vez puede verse afectada por este desarrollo. La adolescencia inicial y media suelen ser la edad en que aparecen la distorsión o el mal concepto de la propia imagen y los trastornos de la conducta alimentaria. El comienzo de la adolescencia conlleva unos rápidos cambios físicos que pueden hacer que se experimente incertidumbre sobre la normalidad de la progresión de estos cambios anatómicos y fisiológicos. Puede ser útil que los adultos les tranquilicen al respecto, incluidos los profesionales sanitarios. Al final de la pubertad se ralentizan estos cambios, y en la fase media de la adolescencia los jóvenes empiezan a preocuparse por si resultan atractivos para los demás. En esta etapa es normal conceder una gran importancia al aspecto físico. Aunque este énfasis en el aspecto físico puede prolongarse hasta la edad adulta, por lo general la adolescencia tardía se caracteriza por una inclinación de la balanza hacia la introspección, haciendo menos hincapié en las características externas.

La **cronología de los cambios puberales** también puede afectar al desarrollo y al bienestar psicosocial. Por lo general, la progresión de los cambios puberales en los varones se asocia con una autoimagen positiva. Las mujeres en un principio pueden percibir estos cambios en su aspecto físico de una forma más negativa, especialmente las que maduran precozmente, algunas de las cuales experimentan una mayor reducción de la autoestima, participan en conductas más problemáticas y tienen más conflictos con sus progenitores que las mujeres que maduran a una edad normal o más tardía. Tal vez por sentirse más cómodas con compañeros más mayores, las mujeres que maduran precozmente son propensas a tomar decisiones erróneas al exponerse a situaciones de alto riesgo, al no haber desarrollado aún las capacidades cognitivas necesarias para manejar estas situaciones con eficacia. Los varones que maduran precozmente tienden a tener una mayor autoestima y más éxitos sociales y académicos, mientras que los varones que maduran más tarde tienen un mayor riesgo de adoptar conductas internalizantes y de baja autoestima. Muchos otros factores pueden influir en la forma en que los adolescentes experimentan la pubertad; el apoyo por parte de compañeros y adultos puede tener un efecto positivo sobre el desarrollo psicosocial. Al avanzar con éxito por estos ámbitos, los adultos en ciernes se adentran en el mundo con un fuerte sentido de identidad personal y del puesto que ocupan en la sociedad. Estos sujetos serán capaces de labrarse una vocación y una independencia económica, así como de gestionar las responsabilidades inherentes a la vida adulta.

IMPLICACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS, LOS PROGENITORES Y LOS LEGISLADORES

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los progenitores a afrontar la adolescencia de sus hijos, redefiniendo algunos de los «retos» de la adolescencia como hitos normales del desarrollo que deben ser esperados y aceptados. La pubertad y la sexualidad emergente deben considerarse cambios vitales positivos y que corroboran un correcto estado de salud, en vez de centrar la discusión en los aspectos negativos relativos a los riesgos y consecuencias de la reproducción. Incluso las bromas de tono amistoso sobre los cambios corporales pueden perjudicar la autoimagen del adolescente. Las mujeres que maduran precozmente y los varones que maduran tardíamente deben recibir apoyo, dado que pueden tener un mayor riesgo de padecer problemas psicosociales. En todos los jóvenes se debe fomentar la aparición de estrategias de afrontamiento positivas, sobre todo en aquellos con enfermedades crónicas u otros problemas. Los profesionales sanitarios deben determinar el grado de desarrollo cognitivo del joven adolescente y su capacidad de pensamiento abstracto, y adaptar en consecuencia el estilo utilizado para comunicarse con él y asesorarlo. La exploración física debe realizarse en privado, en una habitación en la que no se encuentren los padres

(siempre que el adolescente se sienta cómodo con ello), lo que también ofrece al adolescente y al profesional sanitario la oportunidad de comentar temas confidenciales. Es conveniente tranquilizar al paciente acerca de la normalidad del desarrollo.

Cuando los adolescentes se vuelven más independientes y aumentan los conflictos con los padres, los profesionales deben recordar a los progenitores que esto es habitual y que las discusiones no indican que el adolescente no valore las aportaciones y los puntos de vista de sus padres. Aunque algunos se pueden rebelar al principio, la mayoría de los adolescentes acaban adoptando un sistema de valores muy semejante al de sus progenitores. Aunque los padres sientan que las discusiones no sirven de nada, deben seguir demostrando y dando ejemplo de estos valores a su hijo. De forma parecida, en vez de rechazar los intereses «negativos» que muestre su hijo, como jugar a videojuegos violentos, hay que animar a los progenitores a que aprovechen la ocasión para exponer un pensamiento crítico sobre el impacto de dicha actividad. Se puede gestionar la pertenencia a grupos de compañeros

Tabla 132.4 Grupos de acciones recomendados* para los problemas y riesgos de los adolescentes y los adultos jóvenes

PROBLEMA/ÁREA DE RIESGO	ESTRUCTURALES	MARKETING SOCIAL	INTERVENCIONES COMUNITARIAS Y FAMILIARES	SALUD ASOCIADA A MÓVILES Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS	CENTROS ESCOLARES	SERVICIOS SANITARIOS
Salud sexual y reproductiva, incluyendo el VIH	Legislación *18 años como edad mínima para contraer matrimonio* *Provisión de métodos anticonceptivos a menores legales* *Legalización del aborto*	*Promoción del apoyo de la comunidad a la salud sexual y reproductiva, y del acceso a la salud asociada al VIH para adolescentes*	Programas de transferencias de efectivo, con pagos vinculados al mantenimiento de la escolarización *Desarrollo positivo de los jóvenes* *Educación de los compañeros*	*Abordaje de los conocimientos, actitudes y comportamientos de riesgo*	Educación secundaria de calidad Educación integral sobre sexualidad Centros escolares seguros, con baños limpios y medios para la higiene menstrual Servicios sanitarios escolares, con preservativos y anticonceptivos modernos	Disposición de preservativos y anticonceptivos modernos asequibles, incluyendo anticonceptivos reversibles de acción prolongada Diagnóstico y tratamiento precoces de la infección por VIH Circuncisión masculina Cuidados en el parto, prenatales o y posnatales *Transición a la asistencia de la infección por VIH en adultos*
Desnutrición	Enriquecimiento de los alientos (p. ej., con hierro, folato)		Suplementos de micronutrientes (en particular en el embarazo) Suplementos de proteínas-energéticos Desparasitación *Programa de transferencia de efectivo* *Educación sobre nutrición*		Suplementos de micronutrientes Comidas escolares saludable	Cribado y suplementos de micronutrientes
Enfermedades infecciosas			*Desparasitación* *Distribución de mosquiteras*		Vacunación contra el VPH *Desparasitación*	Identificación y tratamiento precoces Vacunas a adolescentes (VPH, actualización de las vacunas infantiles) *Desparasitación* *Distribución de mosquiteras* *Quimioprevención de la malaria estacional*
Violencia	Control de las armas de fuego *Legalización de la homosexualidad* *Reformas en la justicia relativa a los jóvenes para fomentar las segundas oportunidades y evitar la custodia legal* *16 años como edad mínima de responsabilidad penal*	*Fomento del conocimiento sobre los efectos de la violencia y los servicios disponibles*	*Promoción de las capacidades de los progenitores y de la comunicación de estos con los hijos* *Desarrollo positivo de los jóvenes* *Fomento de la igualdad de género* *Empoderamiento económico* *Formación grupal sobre concienciación, conocimientos y capacidades*		Intervenciones de componentes múltiples que aborden el comportamiento violento y el consumo de drogas	Atención traumatológica
Lesión no intencionada	Permisos de conducción graduales para conductores noveles Uso obligatorio de casco Control de lesiones por accidentes de tráfico de componentes múltiples	*Fomento del conocimiento de los riesgos*	*Refuerzo de los cuerpos policiales encargados del control de los accidentes de tráfico*			Atención traumatológica, incluyendo los miembros de los servicios de intervención urgente (p. ej., personal de ambulancias)

(Continúa)

Tabla 132.4 Grupos de acciones recomendados* para los problemas y riesgos de los adolescentes y los adultos jóvenes *(cont.)*						
PROBLEMA/ ÁREA DE RIESGO	**ESTRUCTURALES**	**MARKETING SOCIAL**	**INTERVENCIONES COMUNITARIAS Y FAMILIARES**	**SALUD ASOCIADA A MÓVILES Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS**	**CENTROS ESCOLARES**	**SERVICIOS SANITARIOS**
Alcohol y drogas ilegales	**Control de la venta de alcohol a menores** **Impuestos a las bebidas alcohólicas** **Legislación sobre conducción bajo los efectos del alcohol** **Intervenciones en establecimientos con licencia para la venta de bebidas alcohólicas** **Evitación de procedimientos penales contra los jóvenes** *Bebida en envases graduados*	**Publicidad de las medidas de control** *Campañas de concienciación pública*	*Fomento de la comunicación entre padres e hijos y de las capacidades educativas de los padres* *Acceso a intercambio de jeringuillas* *Tutorías*	*Abordaje de los conocimientos, actitudes y comportamientos de riesgo*	*Directrices contra el consumo de bebidas alcohólicas*	*Valoración de riesgos y entrevistas motivacionales*
Tabaco	**Control del consumo de tabaco, incluyendo impuestos, políticas de precios y control de la publicidad** **Limitación del acceso a los jóvenes** **Legislación sobre lugares libres de humo**	**Campañas antitabaco**	*Intervenciones para promover las capacidades de los padres y la comunicación con sus hijos*	*Mensajes de texto que animen a dejar de fumar*	*Políticas antitabaco* *Abordajes de componentes múltiples*	*Evaluaciones sistemáticas y entrevistas motivacionales para promover el abandono del consumo*
Trastornos mentales y suicidio	**Restricción del acceso a los medios**	*Promoción de la información sobre salud mental de los adolecentes*	*Programas de prevención*	*Intervenciones de salud mental en medios electrónicos*	*Intervenciones educativas* *Programas de prevención* *Servicios escolares de salud mental*	**Formación de profesionales en el reconocimiento y el tratamiento de la depresión** *Valoración sistemática de la salud mental, incluyendo el riesgo de autolesión y suicidio*
Trastornos físicos crónicos			*Iniciativas de apoyo de los compañeros*		*Servicios de salud escolares*	*Fomento del autotratamiento* *Fomento de la transición a la asistencia sanitaria de los adultos*
Sobrepeso y obesidad	**Aumento de los impuestos a los alimentos con alto contenido en azúcar, sal y grasas** *Especificaciones nutricionales en los envases de los productos* *Restricción de la publicidad de productos de comida rápida*	*Fomento de la actividad física*	*Fomento del mantenimiento de la actividad física en la vida diaria*	*Intervenciones de retroalimentación interactivas o personalizadas*	*Intervenciones con múltiples componentes, que impliquen información sobre las dietas saludables y sobre las opciones de educación física*	**Abordaje de las enfermedades concomitantes de la obesidad**

Las acciones en **negrita** cuentan con una base de evidencias demostrada, mientras que las consignadas en *cursiva* son prometedoras, pero aún no cuentan con dicha base en adolescentes y adultos jóvenes.
ITS, infección de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia; VPH, virus del papiloma humano.
De Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, et al: Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing, *Lancet* 387:2458, 2016.

potencialmente negativos del mismo modo, al tiempo que se promueve el desarrollo de redes de compañeros positivas. El **modelo de paternidad autoritario,** en el cual se establecen unos límites claros y adecuadamente negociados en el contexto de una relación padre-hijo basada en el afecto y respeto mutuo, se asocia estrechamente con un desarrollo psicosocial positivo. La conexión con los padres y una estrecha supervisión o monitorización de las actividades del joven y de su grupo de compañeros pueden proteger frente a un inicio precoz de la actividad sexual y de la participación en otras conductas de riesgo, y pueden fomentar un desarrollo positivo del joven. Los progenitores también deberían adoptar un papel activo en la transición de su hijo adolescente a la edad adulta para asegurarse de que recibe los servicios sanitarios preventivos adecuados.

Tanto los progenitores como los profesionales sanitarios pueden trabajar con los adolescentes para fomentar una adopción acertada de decisiones. Además de ofrecer a los adolescentes una información precisa y completa sobre la salud, hay que tener en cuenta la capacidad del adolescente para utilizar dicha información en distintas situaciones. Puede que los adolescentes necesiten tomar decisiones importantes en situaciones con una elevada carga, en las que no sean capaces de gestionar sus emociones de forma eficaz ni de utilizar sus funciones cognitivas superiores para meditar sobre las consecuencias de su decisión. Por ejemplo, una pareja que se halla en una situación sexual de alta excitación emocional, tal vez tome la decisión de mantener relaciones sexuales sin protección. Si se anticipa esta situación con anterioridad, en condiciones de una menor excitación emocional, y se

planifica cómo tratar la situación, es posible que tomen una decisión distinta (p. ej., ceñirse a la decisión previa de no mantener nunca relaciones sexuales sin protección) llegado el momento. Los progenitores y los profesionales sanitarios se encuentran en una posición privilegiada para animar y fomentar esta anticipación y planificación en condiciones de «cognición fría».

Es posible que los profesionales sanitarios tengan que ayudar a los padres a distinguir el desarrollo normal del adolescente y las conductas arriesgadas de los posibles signos de un trastorno mental o de un problema de conducta más grave. Son normales los esfuerzos por lograr la **autonomía,** como evitar las actividades en familia, la demanda de privacidad y la tendencia a discutir por todo; un **retraimiento** o un **antagonismo** extremos pueden indicar una disfunción, revelando un eventual problema de salud mental o de consumo de drogas. La desorientación y la disforia al comenzar la enseñanza secundaria son corrientes, pero un fallo de adaptación tras varios meses puede implicar problemas más serios. Aunque es normal cierto grado de riesgo en las conductas, un aumento progresivo de las conductas arriesgadas puede acarrear problemas. En general, cuando el comportamiento del adolescente provoca una disfunción significativa en el ámbito del hogar, de la escuela o de las relaciones con los compañeros, debe ser tratado por parte de los progenitores y del profesional sanitario, y se considerará la derivación a un especialista en salud mental. En la mayoría de los casos se puede tranquilizar a los padres comunicándoles que, aunque la adolescencia plantea unos retos específicos, su hijo, al igual que los demás adolescentes, la superará para convertirse en un adulto feliz y con éxito.

A nivel tanto nacional como internacional, los adolescentes deben afrontar riesgos en los ámbitos medioambiental, sanitario, conductual y social. La tabla 132.4 ofrece una serie de sugerencias destinadas a abordar estas cuestiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 133

Género e identidad sexual

Walter O. Bockting

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Sexo e identidad sexual

El **sexo** es una noción con múltiples facetas, en el que se diferencian al menos 9 componentes: sexo cromosómico, sexo gonadal, sexo hormonal fetal (hormonas prenatales producidas por las gónadas), sexo morfológico interno (genitales internos), sexo morfológico externo (genitales externos), sexo hipotalámico (sexo del cerebro), sexo de asignación y crianza, sexo hormonal puberal e identidad y rol de género. La **identidad sexual** es una identificación autopercibida conformada a partir de cualquiera de los aspectos de la sexualidad, o de todos ellos, y consta al menos de cuatro componentes: sexo asignado al nacer, identidad de género, expresión de género y orientación sexual.

Sexo asignado al nacer

A un recién nacido se le asigna un sexo antes del nacimiento (generalmente por ecografía) o al nacer, tomando como referencia sus genitales externos (sexo natal). En caso de existencia de un *trastorno del desarrollo sexual (intersexo)*, estos genitales pueden aparecer ambiguos, valorándose los componentes adicionales del sexo (p. ej., sexo cromosómico, gonadal u hormonal). Consultando a especialistas, los padres asignan al niño o niña el sexo que consideran que es más probable que sea acorde con su identidad de género, que no puede valorarse hasta una etapa más tardía de la vida (v. cap. 606).

Términos relacionados con el género

El concepto de **identidad de género** se refiere a la percepción básica de una persona de ser un niño/hombre, una niña/mujer o de pertenecer a otro género (p. ej., transgénero, género no binario *(genderqueer)* o género fluido). El **rol de género** define el papel de una persona en la sociedad, habitualmente, el rol masculino o el femenino. La identidad de género debe diferenciarse de la **expresión de género**, que alude a las características de la personalidad, el aspecto y el comportamiento que, en una determinada cultura y una determinada época, se consideran masculinas o femeninas. El rol de género corresponde a la presentación de una persona como niño/hombre o niña/mujer, mientras que la expresión de género se refiere a las características masculinas y/o femeninas que se exhiben en un determinado rol de género. Tanto los niños/hombres, como las niñas/mujeres y las personas transgénero o de género no binario pueden ser masculinas y/o femeninas en grados variables. La identidad y la expresión de género no son necesariamente congruentes. Un niño o adolescente puede ser de **género no conforme** (también llamado disconforme o inconforme), es decir, un niño predominantemente femenino o una niña predominantemente masculina.

Orientación y comportamiento sexual

La **orientación sexual** comprende las atracciones, conductas, fantasías y vinculaciones emocionales que a una persona le inspiran los hombres, las mujeres o ambos. Por su parte, el **comportamiento sexual** hace referencia a cualquier actividad sensual destinada a proporcionar placer sexual a uno mismo o a otra persona.

Transgénero

Las personas **transgénero** conforman un diversificado grupo de individuos cuya identidad de género difiere del sexo asignado al nacer. Entre ellas se cuentan los **transexuales** (a los que se asigna de manera específica el término transgénero, o trans, y que suelen vivir con el otro rol de género y requerir intervenciones hormonales y/o quirúrgicas para modificar sus caracteres sexuales primarios o secundarios), los **travestidos** (que visten ropas y adoptan comportamientos asociados al otro sexo, por motivos de gratificación emocional o sexual y que pueden pasar parte del tiempo con el otro rol de género); ***drag queens*** y ***kings*** (transformistas que adoptan roles de personajes femeninos y masculinos), y personas que se identifican como ***genderqueer*** (de género diferente), de **género no binario** (ni masculino ni femenino, ambos o con rasgos de ambos) **género fluido** (de género no fijo, sino cambiante). Los individuos transgénero pueden sentirse atraídos por los hombres, las mujeres u otras personas transgénero.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Durante el desarrollo sexual prenatal, un gen localizado en el cromosoma Y (*XRY*) induce el desarrollo de testículos. Las hormonas producidas por ellos orientan la diferenciación sexual en la dirección masculina, dando lugar a desarrollo de genitales internos y externos masculinos. En ausencia de este gen con dotación cromosómica XX, se desarrollan ovarios, y la diferenciación sexual evoluciona en la dirección femenina, formándose genitales internos y externos femeninos. Estas hormonas también desempeñan una función en la diferenciación sexual del cerebro. En los trastornos del desarrollo sexual, el sexo cromosómico y el sexo hormonal prenatal varían con respecto a su patrón de desarrollo típico y pueden dar lugar a genitales ambiguos en el nacimiento.

La identidad de género se desarrolla en la etapa inicial de la vida, y suele quedar fijada hacia los 2-3 años de edad. Los niños aprenden primero a identificar su propio sexo y el de los demás **(etiquetado de género)**, después aprenden que el género es la mayoría de las veces estable en el tiempo **(constancia o estabilidad de género)** y, por último, comprenden que el sexo suele ser permanente **(consistencia de género)**. Aquello que determina la identidad de género continúa siendo en buena medida desconocido, aunque se piensa que se trata de una interacción entre factores biológicos, ambientales y socioculturales.

Determinadas evidencias muestran la repercusión de los factores biológicos y ambientales sobre la expresión de género, en tanto que el impacto sobre la identidad de género queda menos claro. La investigación en animales muestra la influencia de las hormonas prenatales en la diferenciación sexual del cerebro. En humanos, la exposición prenatal a concentraciones inusualmente elevadas de andrógenos en niñas con **hiperplasia suprarrenal congénita** se asocia a una expresión de género más masculina, a identidad transgénero y a orientación sexual hacia el mismo sexo, aunque no se considera la causa de toda la variación encontrada (v. cap. 594). La investigación de los factores ambientales se ha centrado en la influencia de la socialización tipificada por sexos. Los estereotipos basados en el género se desarrollan en una etapa temprana de la vida. Hasta una fase más tardía, en la adolescencia, es característico que niños y niñas sean segregados socialmente por género, reforzando las características tipificadas en función del sexo, como la asignación de los estereotipos de juego «a lo bruto» o «de pelea» y de dominancia asertiva a los niños, y los de comunicación verbal y relaciones creativas a las niñas. Los padres, los demás adultos, los profesores, los compañeros y los medios de comunicación sirven como modelos y agentes de socialización de género, que tratan a niños y niñas de modo diferente.

Para acceder a información sobre el desarrollo de la orientación sexual, véase el capítulo 134.

DISCONFORMIDAD CON LA EXPRESIÓN DE GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

La disconformidad con la expresión de género debe diferenciarse de la identidad transgénero. La primera opera a nivel de la personalidad, el aspecto y el comportamiento (masculinidad, feminidad), mientras que la segunda se relaciona con la identidad nuclear de género autopercibida. La disconformidad con la expresión de género es más habitual en niñas (7%) que en niños (5%), si bien los problemas relativos a la identidad y la expresión de género son referidos con más frecuencia por los niños. Ello se debe, probablemente, a que los padres, profesores y compañeros son menos tolerantes ante la disconformidad de género en niños que en niñas.

La no conformidad con la expresión de género, como componente de la exploración de la identidad y el rol de género de la persona, es parte del desarrollo sexual normal. La disconformidad de género en la infancia puede persistir o no en la adolescencia. La disconformidad de género pronunciada en la adolescencia a menudo persiste en la edad adulta. Solo una parte minoritaria de los disconformes con su género evolucionan a una identidad transgénero en la edad adulta. En su mayoría, desarrollan una identidad gay o lesbiana y, en ciertos casos, una identidad heterosexual.

Etiología del comportamiento disconforme con el género

Las hormonas prenatales están implicadas en el desarrollo de la disconformidad con la expresión de género, pero no puede asignárseles la responsabilidad completa del conjunto de la variación. También es probable que exista un componente hereditario del comportamiento disconforme con el género, aunque los estudios en gemelos indican que tampoco los factores genéticos son la causa exclusiva del total de la variación. La hipótesis de que los factores de origen familiar desempeñan un papel en el desarrollo de la disconformidad de género carece de soporte empírico. La psicopatología materna y la ausencia emocional del padre son los únicos posibles factores asociados a la disconformidad de género, aunque no está claro si dichos factores son causas o efectos.

Estigma, manejo del estigma y apoyo

Los niños con género no conforme están expuestos a **ostracismo** y **acoso *(bullying)*** (v. cap. 14.1) ejercido por sus compañeros, que pueden repercutir negativamente en su ajuste psicosocial, dando lugar a aislamiento social, soledad, baja autoestima, depresión, tendencias suicidas y problemas conductuales. Para ayudar a los niños y a sus familiares, pueden ofrecerse diversas estrategias específicas de manejo del estigma, así como intervenciones destinadas a modificar el entorno. El **manejo del estigma**, o de **la estigmatización,** requiere en ocasiones consulta con un profesional sanitario, para proporcionar apoyo y formación, normalización del comportamiento disconforme con el género y motivación del niño, y de su familia, para que consolide sus potencialidades e intereses, con objeto de reforzar su autoestima. Este manejo también implica a veces toma de decisiones sobre ciertas preferencias (p. ej., en el caso de un niño al que le gusta vestir ropa femenina), a fin de limitarlas a los momentos y entornos en los que sean más aceptables. *La mayoría de los profesionales sanitarios coinciden en señalar que un exceso de atención a la limitación del comportamiento asociado a la disconformidad de género hace aumentar el sentimiento de vergüenza y socava la autoestima del niño.*

El profesional sanitario y la familia también pueden ayudar a que el niño o adolescente se relacione con otras personas con intereses similares a los suyos (vinculados o no a los intereses de género), con objeto de fomentar el apoyo positivo entre iguales. Son, asimismo, importantes las intervenciones en los ámbitos escolar y social, para incrementar la concienciación y promover las actitudes positivas y de aceptación, para posicionarse en contra del acoso y el abuso y para poner en práctica políticas e iniciativas contrarias a ellos. *Los grupos de alianza de gais, lesbianas, bisexuales y personas transgénero son útiles para proporcionar un entorno seguro a los jóvenes con disconformidad de género, así como para reconocerlos como parte de una diversidad que debe ser respetada e integrada en el entorno escolar.* Los enfoques de los distintos niveles del sistema sanitario en este contexto se resumen en la tabla 133.1.

IDENTIDADES TRANSGÉNERO Y NO CONFORMES CON SU GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

Alrededor del 1% de los padres de niños de entre 4 y 11 años de edad refieren que su hijo desearía pertenecer al otro sexo, aumentando al 3,5% el porcentaje en el caso de las niñas del mismo intervalo de edades. Solo una parte minoritaria de los problemas de identidad de género en la infancia persisten en la adolescencia (un 20% según un estudio realizado en varones).

Tabla 133.1 Principios a nivel de sistemas inherentes a los servicios orientados a jóvenes lesbianas, gais, bisexuales, transgénero o que cuestionan su identidad (LGBTQ, por sus siglas en inglés)

PRINCIPIO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Disponibilidad	Presencia de personal sanitario con conocimientos, competencia y experiencia en el trabajo con jóvenes y con personas que tienen o que pueden desarrollar identidades, sentimientos o comportamientos asociados al colectivo LGBTQ	Profesionales de diversas disciplinas (p. ej., médicos, personal sanitario no médico) que prestan una asistencia sensible a las necesidades de los jóvenes LGBTQ El nivel de la calidad de la asistencia es alto, y los jóvenes LGBTQ (y, cuando proceda, los responsables de su cuidado) reciben los programas de cribado recomendados y el oportuno asesoramiento preventivo.
Accesibilidad	Facilidad relativa con la que los jóvenes LGBTQ pueden recibir asistencia de los profesionales disponibles	Los servicios clínicos se localizan cerca de donde los jóvenes LGBTQ viven, estudian, trabajan o, en cualquier caso, pasan periodos prolongados La prestación de los servicios clínicos se obtiene con facilidad, con horarios ampliados por las noches y los fines de semana, con reservas para consultas, con atención a visitas no programadas y con reservas para citas programadas La tecnología (p. ej., consultas *online* o por correo electrónico, servicios de telemedicina) se emplea de manera creciente para facilitar el acceso a los jóvenes
Aceptabilidad	Alcance dentro del cual los servicios clínicos son culturalmente competentes y apropiados, desde el punto de vista del desarrollo para los jóvenes LGBTQ, y dentro del cual la confidencialidad está asegurada y protegida	El centro presenta unas directrices específicas de afirmación de sus servicios inclusivos para la comunidad LGBTQ, y en el entorno clínico se ofrecen indicadores, carteles y otras muestras externas de la orientación dirigida a este colectivo Los folletos y demás material escrito están adecuados a las necesidades de los jóvenes LGBTQ La confidencialidad está garantizada y es protegida en todos los encuentros con los pacientes, y el personal sanitario dedica un tiempo, individualizado para cada paciente, a recabar la información sensible
Equidad	Grado en el cual la asistencia clínica está orientada a *todos* los jóvenes LGBTQ, con independencia de su raza, su etnia, su lengua, su capacidad económica y su situación de vivienda y seguro sanitario, entre otros factores	Una asistencia de alta calidad es proporcionada a todos los jóvenes, independientemente de que sean lesbianas, gais, bisexuales o transgénero Se presta una atención culturalmente competente a los jóvenes LGBTQ de color, y se dispone de servicios para pacientes que no sean nativos de habla inglesa Se prestan servicios gratuitos a jóvenes LGBTQ que carezcan de cobertura de seguro médico

Adaptada de Tylee A, Haller DM, Graham T, et al. Youth-friendly primary-care services: how are we doing and what more needs to be done? *Lancet* 369(9572):1565-1573, 2007; y Department of Maternal Newborn Child and Adolescent Health. Making health services adolescent friendly—developing national quality standards for adolescent friendly health services, Geneva, 2012, World Health Organization.

La persistencia de los problemas de identidad de género de la adolescencia en la edad adulta es mayor. En la edad adulta, la mayoría se identifica como transgénero y puede requerir **intervenciones médicas de afirmación del género** (p. ej., terapia hormonal, cirugía). Se estima que la prevalencia de los adultos transgénero en EE.UU. es del orden de 1:200.

Etiología de las identidades transgénero o no conformes con su género

La etiología de las identidades transgénero o no conformes con su género continúa sin conocerse. Se especula con la posibilidad de que en ella se vean implicados factores ambientales y biológicos. Los niños disconformes con su género parecen presentar más problemas que otros niños en lo que respecta a los conceptos cognitivos básicos referidos a su género. Algunos experimentan distanciamiento emocional en relación con el padre. El hecho de que estos factores sean causas o efectos tampoco está claro.

Las hormonas prenatales y perinatales pueden influir en la diferenciación sexual del cerebro. Algunas niñas con hiperplasia suprarrenal congénita desarrollan una identidad de género masculina, pero la mayoría no lo hacen. En mujeres transgénero, el tamaño de la parte central sexualmente dimórfica del núcleo del lecho de la estría terminal, en el hipotálamo, es menor que el de los hombres, pero es del mismo rango que el de las mujeres no transgénero, mientras que en los hombres transgénero sucede lo contrario. En animales, esta estructura es regulada por hormonas. Sin embargo, en humanos, no hay evidencias de que exista una relación directa entre las hormonas prenatales y perinatales y la naturaleza sexualmente dimórfica de este núcleo. Por otro lado, se han constatado diferencias entre hombres y mujeres y controles no transgénero en la microestructura de la sustancia blanca del cerebro.

Presentación clínica

Los niños y adolescentes con una identidad de género no conforme pueden experimentar dos fuentes de estrés: el estrés interno, inherente a la falta de congruencia entre el sexo asignado al nacer y la identidad de género (disforia de género), y el estrés asociado al estigma social. La primera de estas fuentes de estrés se manifiesta en el malestar que generan el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios y el rol de género asignado al nacer. La segunda fuente de estrés se relaciona con el hecho de sentirse diferente y de «no encajar», y con el ostracismo por parte de los iguales y el aislamiento social, y genera sentimientos de vergüenza, baja autoestima, ansiedad o depresión.

Los niños con una identidad de género no conforme pueden identificarse desde una temprana edad como niñas, esperar crecer como tales o expresar el deseo de hacerlo. En ocasiones experimentan malestar por ser un niño y/o tener un cuerpo masculino, prefieren orinar en posición sentada, expresan un particular desagrado por sus genitales masculinos e incluso sienten deseo de amputárselos. En ocasiones visten ropas femeninas, como parte de un juego o en secreto. Igualmente, las niñas pueden identificarse como niños y esperar crecer como tales. En ocasiones experimentan malestar por el hecho de ser una niña y/o de tener un cuerpo femenino, fingen tener un pene o esperan que les crezca uno. A veces muestran rechazo por las ropas o los cortes de pelo de estilo femenino. En su primera infancia, tanto los niños como las niñas pueden expresar abiertamente esos sentimientos y deseos, aunque, no obstante, en virtud de la respuesta de su entorno social, es probable que después tiendan a ocultarlos y a expresarlos solo en el entorno más privado. Este sentimiento de angustia se acentúa a veces hacia el inicio de la pubertad. Muchos adolescentes y adultos transgénero califican los cambios propios de la pubertad como «traumáticos». También es posible que los niños y niñas se identifiquen como situados fuera del binarismo o dualismo de género (p. ej., como niñoniña, niñaniño, género no binario o género fluido), y describan su identidad como ni masculina ni femenina, masculina y femenina, intermedia, o alguna otra alternativa distinta a la del sexo asignado al nacer. La adopción de una **identidad no binaria** puede ser parte de la exploración de la identidad, o bien constituir una identificación de género que persiste en el tiempo.

Los niños con disconformidad de género y los adolescentes transgénero han de afrontar toda una serie de problemas conductuales generales. La mayor parte de los niños y niñas predominantemente interiorizan (ansiosos y deprimidos) sus dificultades conductuales, en vez de exteriorizarlas. Los niños son más propensos a la ansiedad, experimentan más emociones negativas y una mayor respuesta al estrés y se consideran con niveles más bajos de autoestima, competencia social y bienestar psicológico. En los estudios clínicos, los niños con disconformidad de género experimentan, asimismo, más dificultades que los controles en lo que respecta a las relaciones con sus

Tabla 133.2 Resumen de los criterios diagnósticos del DSM-5 para la disforia de género

DISFORIA DE GÉNERO EN NIÑOS (302.6) (F64.2)

A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de seis de las características siguientes (una de las cuales debe ser el criterio A1):
   1. Un poderoso deseo de ser del otro sexo o una insistencia de que él o ella es del sexo opuesto (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
   2. En los chicos (sexo asignado), una fuerte preferencia por el travestismo o por simular el atuendo femenino; en las chicas (sexo asignado), una fuerte preferencia por vestir solamente ropas típicamente masculinas y una fuerte resistencia a vestir ropas típicamente femeninas
   3. Preferencias marcadas y persistentes por el papel del otro sexo o fantasías referentes a pertenecer al otro sexo
   4. Una marcada preferencia por los juguetes, juegos o actividades habitualmente utilizados o practicados por el sexo opuesto
   5. Una marcada preferencia por compañeros de juego del sexo opuesto
   6. En los chicos (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente masculinos, así como una marcada evitación de los juegos bruscos; en las chicas (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente femeninos
   7. Un marcado disgusto con la propia anatomía sexual
   8. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo que se siente

B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro en lo social, escolar u otras áreas importantes del funcionamiento

ESPECIFICAR SI CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

DISFORIA DE GÉNERO EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de dos de las características siguientes:
   1. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y sus caracteres sexuales primarios o secundarios (o en adolescentes jóvenes, los caracteres sexuales secundarios previstos)
   2. Un fuerte deseo por desprenderse de los caracteres sexuales propios primarios o secundarios, a causa de una marcada incongruencia con el sexo que se siente o se expresa (o en adolescentes jóvenes, un deseo de impedir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previstos)
   3. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo opuesto
   4. Un fuerte deseo de ser del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
   5. Un fuerte deseo de ser tratado como del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
   6. Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)

B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

ESPECIFICAR SI CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

ESPECIFICAR SI POSTRANSICIÓN: El individuo ha hecho la transición a una vida de tiempo completo con el sexo deseado (con o sin legalización del cambio de sexo) y se ha sometido (o se está preparando para someterse) por lo menos a una intervención o tratamiento médico de cambio de sexo, por ejemplo, un tratamiento continuo con hormonas del sexo opuesto o a una intervención quirúrgica de cambio de sexo para confirmar el sexo deseado (p. ej., penectomía, vaginoplastia en un individuo nacido hombre; mastectomía o faloplastia en una paciente nacida mujer)

Adaptada de American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 5, Washington, DC, 2013, American Psychiatric Publishing.

iguales. Tanto la feminidad en niños como la masculinidad en niñas están socialmente estigmatizadas, aunque el grado de estigmatización parece ser mayor en el primer caso. Las burlas son mayores en los niños que en las niñas y, en ellos, el nivel de esas burlas aumenta con la edad. Las *relaciones difíciles con los iguales* constituyen el principal factor predictivo de posibles problemas conductuales, tanto en niños como en niñas.

Los adolescentes transgénero han de afrontar numerosos problemas de ajuste, como consecuencia del estigma social y de la falta de acceso a asistencia sanitaria de afirmación de género. Los jóvenes transgénero, en especial los pertenecientes a minorías étnicas/raciales, son más vulnerables a malos tratos verbales o físicos, dificultades académicas, fracaso escolar, uso ilícito de hormonas y silicona, dificultad para encontrar empleo, indigencia, trabajo sexual, sexo forzado, encarcelamiento, infección por VIH/infecciones de transmisión sexual (ITS) y suicidio. El apoyo de los padres puede atenuar las tensiones psicológicas, si bien hay muchos padres que reaccionan de manera negativa a la disconformidad de género de sus hijos. En general, las madres tienden a prestar más apoyo que los padres en este contexto.

Diagnóstico de la disforia de género: criterios y críticas

Disforia de género (o **incongruencia de género**) está clasificada como trastorno mental en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, por sus siglas inglesas), y así se considera también en la *Clasificación internacional de enfermedades* (CIE), lo que, sobre todo en el caso de los niños, suscita notables controversias (tabla 133.2). Quienes se muestran críticos con esa postura han argumentado que la aflicción que los niños padecen es consecuencia sobre todo del estigma social, más que de la condición intrínseca de la disconformidad de género, por lo que no debería considerarse un trastorno mental. Los críticos han expresado, asimismo, su preocupación ante la eventualidad de que los a niños que presentan una variación normal del rol de género se les asigne la etiqueta del trastorno mental, perpetuando el estigma social. En cualquier caso, existe cierta tendencia entre los profesionales clínicos a infradiagnosticar, más que a sobrediagnosticar, a los niños cuya disconformidad de género va más allá del comportamiento y que refieren disforia de género. Estos niños pueden beneficiarse del diagnóstico concreto, para recibir el pertinente tratamiento en forma de apoyo, educación asesoramiento, y, en los casos en los que la afectación clínica sea significativa, cambios en el rol de género, **supresión (o bloqueo) de la pubertad y/o terapia hormonal feminizante o masculinizante en la adolescencia**.

Desarrollo de la identidad transgénero

Un modelo en etapas de la «salida del armario» es útil para comprender la experiencia y los potenciales desafíos que un o una joven transgénero puede afrontar. En la etapa **previa a la salida del armario**, el niño o adolescente es consciente de que su identidad de género es diferente de la de la mayoría de los demás niños y niñas. Aparte de tener una identidad de género que varía en relación con el sexo asignado al nacer, algunos de estos niños presentan disconformidad en cuanto a la expresión de género, mientras que otros no lo hacen. Los que presentan esta disconformidad en la expresión de género no pueden ocultar su identidad transgénero, son percibidos como lo que son y están expuestos a burlas, ridiculización, maltrato y rechazo. Se ven obligados a afrontar estas circunstancias desde una edad temprana y, en general, evolucionan rápidamente a la siguiente fase, la de la **salida del armario**. Los niños que no son visiblemente disconformes en cuanto a su expresión de género eluden a veces el estigma y el rechazo, ocultando sus sentimientos transgénero. Con frecuencia experimentan una diferenciación de su identidad de género, valorada en privado y expresada en la fantasía, y un falso yo, proyectado hacia el exterior para «encajar» y cumplir las expectativas de género. Estos niños y adolescentes a menudo pasan a la fase de salida del armario más adelante, en la adolescencia, o ya en la edad adulta.

Salir del armario implica reconocer la propia identidad transgénero y revelársela a uno mismo y a los demás (padres, otros cuidadores, profesionales sanitarios de confianza, compañeros). Una actitud abierta y de aceptación resulta esencial. El rechazo puede perpetuar el estigma y sus consecuencias emocionales negativas. Mediante el acceso a los recursos que ofrecen las comunidades transgénero, incluidos grupos de autoayuda (*online* o por otros medios), los jóvenes transgénero pasan a la fase de **exploración**. Este es un periodo en el que se aprende todo lo posible sobre la condición de transgénero, se conoce a otras personas en situación similar y se experimenta con las diversas opciones de expresión de género. Los cambios en el rol de género han de considerarse detenidamente, al igual que las intervenciones médicas destinadas a retrasar la pubertad y/o a feminizar o masculinizar el cuerpo, con objeto de atenuar la disforia. La resolución satisfactoria de esta fase da paso a un sentimiento de orgullo por ser transgénero y de bienestar con el propio rol y la propia expresión de género.

Una vez aliviada la disforia de género, los jóvenes están en disposición de pasar a ocuparse de otros componentes del desarrollo humano, que incluyan las citas y las relaciones, en la fase de **intimidad**. Debido a la estigmatización y el rechazo sociales, los jóvenes transgénero han de combatir con frecuencia la percepción de ser detestable para los demás. El desarrollo sexual se ve afectado a menudo por la disforia de género y genital. Una vez alcanzado el bienestar con las propias identidad y expresión de género, las citas y la intimidad sexual tienen mayores posibilidades de resultar satisfactorias. Por último, en la fase de **integración**, la condición de transgénero no es ya el significante más importante de la identidad, sino una más de las diversas partes importantes de la identidad global.

Intervenciones y tratamiento

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los niños con disconformidad de género, a los adolescentes transgénero y a sus familiares, prestándoles orientación sobre el acceso a los pertinentes recursos y ayudándoles a tomar decisiones debidamente informadas, sobre los cambios en el rol de género y sobre las intervenciones médicas disponibles para reducir la disforia de género intensa y persistente. Con objeto de aliviar el malestar inducido socialmente, las intervenciones se centran en el manejo y la reducción de la estigmatización. Puede ser beneficioso para el interés del niño el establecimiento de unos límites razonables para la expresión de género que contribuye a la burla y la ridiculización por parte de los demás. El principal objetivo de estas intervenciones no es modificar el comportamiento que manifiesta la disconformidad de género del niño, sino ayudar a las familias, a los centros escolares y a la comunidad, en un contexto más amplio, a crear un entorno de apoyo, en el que el niño se desarrolle y pueda explorar en condiciones seguras su identidad y su expresión de género. Las decisiones sobre el cambio de los roles de género, en particular en el entorno escolar, no deben tomarse a la ligera, y han de preverse y planificarse cuidadosamente, consultando a los padres, al niño o niña, a sus profesores, al orientador escolar y a otras partes implicadas en la asistencia a los adolescentes. Las intervenciones médicas pueden plantearse a partir del estadio 2 de Tanner. Este tratamiento se rige por las pautas de referencia establecidas por la **Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero** (WPATH, por sus siglas inglesas). Aunque aún existe cierta controversia sobre la idoneidad de la intervención médica precoz, estudios de seguimiento desarrollados en adolescentes tratados según estas pautas han demostrado su eficacia en el alivio de la disforia de género intensa y persistente.

La supresión (o bloqueo) puberal con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (generalmente iniciada al principio de la pubertad), que retrasa dicha pubertad, es útil antes de aplicar terapias hormonales de afirmación del género. Ciertos rasgos físicos de la pubertad (p. ej., facies masculina, desarrollo de la nuez), difíciles de revertir, son evitados por la supresión puberal, que también tiende a reducir la disforia de género. A continuación puede comenzarse la administración de hormonas de afirmación del género: testosterona para la masculinización y estrógenos, más un inhibidor de los andrógenos, para la feminización. La cirugía de afirmación del género (generalmente cirugía «superior»), para crear un tórax de aspecto masculino, suele retrasarse hasta la edad adulta.

Los pediatras que tratan a jóvenes transgénero en su consulta deben prestar atención a no hacer conjeturas sobre su género y su identidad sexual, sino que deben preguntarles cómo se describirían a sí mismos o a sí mismas. En este contexto se incluyen preguntas sobre si les gusta ser un chico o una chica, si se lo han planteado alguna vez, si desearían haber nacido con el otro sexo, si definirían su identidad de género como no binaria o de cualquier otro tipo o si tienen un apodo o un apelativo pronominal preferido (*él*, *ella*, *ellos/ellas*; si no hay seguridad, es conveniente evitar las formas pronominales). Asimismo, se les debe preguntar sobre cómo se sienten en lo que respecta a su cuerpo y sus caracteres sexuales en fase de maduración y en lo que cambiarían en ellos/ellas, si pudieran. Debe actuarse con especial precaución al realizar exploraciones físicas y genitales, dado que los jóvenes transgénero sienten a menudo cierta aversión por su anatomía. Cuando se consideren opciones anticonceptivas en jóvenes transgénero de mujer a hombre, deben explorarse las alternativas al uso de agentes feminizantes. *Para la realización de intervenciones médicas de afirmación del género, los y las jóvenes transgénero deben derivarse a especialistas en el tratamiento de la disforia de género* (véase www.wpath.org). Para el abordaje de otros problemas de salud, conviene asegurarse de que se deriva a los jóvenes a centros familiarizados con el trato con pacientes transgénero, o lesbianas, gais, bisexuales y transgénero, en especial en el caso de aquellos que ofrecen tratamientos segregados por géneros. En EE.UU. las organizaciones **Gender Spectrum** (www.genderspectrum.org), **Advocates for Youth** (www.advocatesforyouth.org) y **Parents, Families and Friends of Lesbians and Gays** (www.pflag.org) ofrecen excelentes recursos de apoyo para jóvenes transgénero y para sus familiares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 134

Adolescentes gais, lesbianas y bisexuales

Stewart L. Adelson y Mark A. Schuster

El conocimiento del desarrollo sexual y emocional del niño o adolescente es una parte esencial en cualquier evaluación pediátrica integral. Ante jóvenes que son o que pudieran ser gais, lesbianas o bisexuales (GLB), la comprensión de este aspecto resulta particularmente importante. Como grupo, los jóvenes GLB tienen las mismas necesidades de salud y desarrollo que el resto de jóvenes, y su orientación sexual forma parte del espectro de la sexualidad humana. Sin embargo, se enfrentan a retos del desarrollo distintos y pueden tener necesidades adicionales de salud física y mental, relacionadas con su orientación y con la reacción de los demás frente a esta. A menudo, su orientación sexual es diferente de la esperada por la familia, por las personas de su misma edad y entorno y por la sociedad (aunque la situación está cambiando en muchos contextos), de modo que, con más frecuencia que la mayoría de los jóvenes, deben enfrentarse al rechazo de sus equivalentes, al acoso escolar *(bullying)* o a la falta de aceptación por parte de la familia. Aunque la mayoría de los adolescentes GLB crecen física y mentalmente sanos, están sujetos a un mayor riesgo de ciertos problemas de salud por estos factores estresantes y por la epidemiología de riesgo de aspectos sanitarios, como el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Los pediatras son clave en el seguimiento de estas cuestiones, al servir de apoyo a un desarrollo saludable y al intervenir, cuando es necesario, para prevenir o tratar los problemas que los jóvenes GLB corren mayor riesgo de sufrir.

Por **orientación sexual** se entiende la atracción que siente un individuo por los demás en función del sexo o género. Engloba los deseos emocionales y eróticos, la excitación fisiológica, el comportamiento sexual, la identidad sexual y el rol social. A medida que se desarrolla la sexualidad, los jóvenes pueden orientarse por completo hacia un sexo o género en particular, o hacia más de uno, en grados distintos dentro de un espectro continuo. La **homosexualidad** implica orientación hacia personas del mismo sexo o género y la **bisexualidad** supone orientación hacia hombres y mujeres. El término **gay** es común para hombres y mujeres homosexuales, aunque se utiliza especialmente para el hombre, mientras que **lesbiana** se refiere a la mujer homosexual. Algunos jóvenes no encajan en estas categorías y emplean otros términos para definirse a sí mismos. Quienes no están seguros de su orientación muestran **curiosidad** o **cuestionamiento**. En los textos de investigación se utiliza, en ocasiones, la definición **hombres jóvenes que tienen sexo con hombres (HJSH)** en referencia a hombres jóvenes que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, independientemente de cómo se definan a sí mismos.

PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD Y BISEXUALIDAD EN LA JUVENTUD

Algunos estudiantes de enseñanza secundaria y de bachillerato se autoidentifican como gais, lesbianas o bisexuales. Entre los que no se identifican como GLB, hay jóvenes que refieren atracción por el mismo sexo, o fantasías o comportamiento en este sentido. Algunos no están seguros de su orientación sexual. La certeza sobre la orientación sexual tiende a aumentar durante la adolescencia con las experiencias sexuales, aunque una persona puede ser consciente de su orientación sin tener parejas sexuales. Las personas que tienen miedo a no ser aceptadas, pueden tratar de reprimir su orientación, o la niegan. En consecuencia, los diversos aspectos de la orientación sexual –atracción, comportamiento e identidad– pueden no mostrarse coherentes en un individuo y pueden cambiar durante el desarrollo. No todos los jóvenes con atracción o experiencias homosexuales se identifican como «gais», lo que responde en parte a la reticencia a tener o a revelar una identidad homosexual y subraya la diferencia entre atracción, comportamiento e identidad. En EE.UU., un informe de 2015 que ofrecía estimaciones nacionales del número de estudiantes de bachillerato con identidad GLB encontró que, en 25 estados y 19 grandes distritos escolares urbanos, un 2,7% decían que eran gais/lesbianas, un 6,4% referían ser bisexuales y un 4% decían no estar seguros de su orientación sexual.

DESARROLLO DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

El desarrollo de la orientación sexual parece comenzar en etapa prenatal y continuar durante la infancia y la adolescencia, hasta la edad adulta. Tanto el comportamiento de rol de género en la infancia como la orientación sexual en la pubertad y la adolescencia se encuentran parcialmente influenciados por factores neuroendocrinos y genéticos prenatales. Los factores socioculturales y psicológicos también influyen en el desarrollo sexual. Una orientación sexual gay o lesbiana aparece a menudo precedida, en el desarrollo durante la infancia, de una **expresión de disconformidad de género** o una variación respecto de la media de la población en lo referente a expresión de **comportamientos relacionados con el género**, como actividades, intereses, forma de vestir y otros aspectos reconocidos como masculinos o femeninos, por ejemplo, las preferencias por compañeros de juego de un determinado género y por juguetes tradicionalmente relacionados con niños o con niñas. Si bien no todas las personas gais o lesbianas experimentan disconformidad de género en la infancia y no todos los niños con un comportamiento de rol de género no conforme crecen hasta ser gais o lesbianas, la disconformidad de género no es infrecuente (especialmente entre los hombres) y hace que muchas personas gais o lesbianas se sientan diferentes de sus equivalentes en la infancia, incluso antes de que aparezca la identidad o el deseo sexual. Dependiendo del entorno, los niños disconformes con su género pueden experimentar ostracismo, acoso escolar o falta de aceptación familiar. Estas reacciones a la disconformidad de género pueden conducir a posteriores problemas de autoestima relacionados con el género y a trastornos de salud mental a largo plazo.

Con menor frecuencia, la orientación sexual gay o lesbiana en la adolescencia aparece precedida por una **identidad de género variante** en la infancia, un fenómeno en el que la identidad de género de un individuo a cualquier edad difiere del sexo fenotípico y del sexo asignado al nacer (v. cap. 135).

ESTIGMA, RIESGO Y RESILIENCIA

La homosexualidad ha quedado documentada en todas las culturas y periodos históricos. Sin embargo, su significado y aceptación varían enormemente según el contexto social. Aunque, en la actualidad, las personas homosexuales son, en general, más visibles y mejor aceptadas que antes, los jóvenes se encuentran a menudo expuestos a actitudes antihomosexuales u homófobas. Para muchos jóvenes GLB, revelar su orientación sexual («salir del armario») a la familia, los compañeros, los profesionales sanitarios, etc. es un paso difícil. Ciertos grupos raciales/étnicos, religiosos y otros conjuntos poblacionales experimentan diferentes factores estresantes del desarrollo. Por ejemplo, los jóvenes negros con identidad gay refieren sentirse menos cómodos al dar a conocer su identidad sexual que sus equivalentes blancos con identidad gay.

A algunos jóvenes GLB les resulta difícil afrontar el **estigma**. Un estudio longitudinal que analizó el **acoso escolar** y la **victimización** entre los jóvenes que cursaban entre quinto y décimo grado en centros escolares (de 11 a 16 años) puso de manifiesto que la probabilidad de que las chicas y los chicos que cursaban décimo grado y que se identificaban como GLB comunicaran que habían sido objeto de acoso escolar y victimización a lo largo de los cursos era más alta que entre sus compañeros. Los jóvenes GLB pueden ser percibidos por los demás como diferentes antes de que ellos mismos tengan ninguna atracción o experiencia GLB o se identifiquen como GLB. Incluso cuando no son objeto de una clara amenaza, los jóvenes GLB han de enfrentarse con frecuencia a actitudes negativas que les obligan a esconderse, en un momento en el que la aceptación tiene una gran importancia para el desarrollo. La falta de aceptación familiar, la sensación de inseguridad debido al hostigamiento en la escuela y al *bullying* relacionados con la orientación sexual elevan, entre los adolescentes GLB, el riesgo de depresión, ansiedad, consumo de drogas, pensamientos e intentos suicidas y problemas sociales como absentismo y fracaso escolar, huidas y falta de hogar. Los problemas de salud mental, las conductas sexuales de riesgo o el consumo de drogas pueden aumentar la exposición al VIH y otras ITS. Además, en algunas comunidades, el estigma dificulta el acceso a la atención médica. Por consiguiente, junto con los factores que influyen en la exposición y la susceptibilidad a los peligros para la salud, el estigma contribuye al elevado riesgo de problemas de salud física y mental en los jóvenes GLB.

No obstante, la mayoría de los jóvenes GLB son resilientes (tienen capacidad de adaptación) y disfrutan de una buena salud física y mental, a pesar del estrés omnipresente. La buenas relaciones con la familia y el apoyo y la seguridad en el centro escolar son factores protectores importantes frente a la depresión, los pensamientos e intentos suicidas y el consumo de drogas. Las políticas y organizaciones contra el acoso a GLB, como las **alianzas de géneros y sexualidades** (a veces también llamadas alianzas homosexuales-heterosexuales) y los programas contra el acoso escolar se asocian a una mayor seguridad en la escuela para los jóvenes GLB. Por lo tanto, es importante reducir el estigma, apoyar la aceptación y promover la resiliencia en el afrontamiento.

SALUD

Depresión y suicidio

En comparación con sus equivalentes heterosexuales, los jóvenes GLB y aquellos que no están seguros de su orientación sexual arrojan una mayor

prevalencia de tendencias suicidas. El rechazo familiar, el acoso escolar y otras victimizaciones motivadas por la homofobia explican estadísticamente el aumento de la depresión y de los pensamientos e intentos suicidas en los adolescentes GLB. Los pensamientos o intentos de suicidio alcanzan su máximo nivel durante el periodo posterior al reconocimiento de la atracción por el mismo sexo o a una experiencia sexual con una persona del mismo sexo, pero antes de la autoaceptación como homosexual.

Infecciones de transmisión sexual

La epidemiología de las ITS, relacionada con prácticas sexuales concretas, así como la prevalencia de ciertas ITS en las comunidades GLB, aporta datos de utilidad para las estrategias recomendadas de asesoramiento, detección sistemática y tratamiento. Se ha puesto de manifiesto que el coito anal es la vía más eficaz de infección por hepatitis B (v. cap. 385), citomegalovirus (v. cap. 282) y VIH (v. cap. 302). Las formas de contacto sexual oroanal y digitoanal pueden transmitir patógenos entéricos, como el de la hepatitis A. El sexo oral sin protección también causa enfermedades orofaríngeas en la pareja receptiva y a uretritis gonocócica y no gonocócica en la pareja insertiva. Ciertas ITS, en particular las enfermedades ulcerativas, como la sífilis y la infección por el virus del herpes simple, favorecen la propagación del VIH.

Entre los adolescentes y adultos jóvenes de EE. UU., los HJSH, y especialmente los HJSH negros, continúan enfrentándose a la mayor prevalencia de VIH/SIDA. Aunque posible, la transmisión sexual del VIH de mujer a mujer es ineficiente y las mujeres que mantienen relaciones sexuales solo con mujeres son menos propensas que otros jóvenes a contraer una ITS. Sin embargo, es posible que los chicos y las chicas que se identifican como gais o lesbianas participen en actividades sexuales con parejas del otro sexo, por lo que el asesoramiento y las pruebas de detección sistemática para todo tipo de ITS siguen siendo importantes.

Consumo de drogas

En comparación con sus equivalentes heterosexuales, los jóvenes GLB parecen consumir alcohol y otras sustancias en grado más alto, con un inicio más temprano del consumo, mayor número de borracheras y una evolución más rápida en el consumo de drogas. Este puede ser más alto en aquellos que no se identifican como GLB, pero que sienten atracción por el mismo sexo o tienen conductas sexuales con personas del mismo sexo.

Obesidad y trastornos alimentarios

En comparación con las heterosexuales, las chicas lesbianas y bisexuales son, en general, más propensas a la obesidad y al sobrepeso. En cambio, los hombres jóvenes gais y bisexuales son más propensos a tener problemas de imagen corporal y a restringir las comidas o a participar en estrategias compensatorias de pérdida de peso, en comparación con los chicos heterosexuales. Los atracones de comida también son más habituales a veces en jóvenes GLB.

Problemas psicosociales

El bajo rendimiento académico, el absentismo y el fracaso escolar se asocian con frecuencia a adolescentes GLB que son objeto de victimización homofóbica, hostigamiento, violencia y sensación de inseguridad en la escuela. Los estudios sugieren que los jóvenes que llegan a identificarse como GLB arrojan tasas más altas que otros jóvenes en cuanto a experiencias de malos tratos, huida del hogar familiar o expulsión de este. En EE.UU., los jóvenes GLB están sobrerrepresentados en las poblaciones de personas sin hogar y huidas, lo cual les expone al consumo de drogas, a los abusos sexuales y a otros riesgos para la salud.

RECOMENDACIONES DE ASISTENCIA

Evaluación

El objetivo de la atención pediátrica a GLB es la salud física, el bienestar social y emocional y el desarrollo saludable. Los médicos deben proporcionar atención a todos los adolescentes (sin juzgarlos), incluidos aquellos que son GLB o que se cuestionan su identidad sexual (v. cap. 133, tabla 133.1). Los jóvenes deben recibir atención apropiada para su edad, con objeto de recopilar antecedentes y realizar el pertinente examen de salud, así como la orientación anticipatoria recomendada para los adolescentes en general. Salvo algunas excepciones que analizaremos más adelante, la exploración física y las pruebas de laboratorio de adolescentes GLB y dudosos son las mismas que para cualquier adolescente. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben evaluar debidamente y detectar potenciales riesgos médicos y psicosociales especiales para la salud de los adolescentes GLB.

Es importante contar con un entorno de atención sanitaria que no juzgue al paciente, en el que reinen una comunicación abierta y una relación positiva con los jóvenes y las familias. En la sala de espera, el material impreso sobre orientación sexual, grupos de apoyo y recursos de la comunidad constituyen un signo de ambiente abierto para hablar sobre sexualidad. Los formularios de registro que reconocen la posibilidad de que haya padres del mismo sexo son una señal de entorno seguro (p. ej., los formularios pueden incluir los apartados padre/tutor n° 1, padre/tutor n.° 2). Las preguntas sobre antecedentes sexuales deben evitar suposiciones heterosexuales (p. ej., «¿Sales con alguien?» en lugar de «¿Tienes novio/novia?»). Esto es importante a todas las edades. Por ejemplo, preguntarle a un niño de 6 años si tiene novia puede transmitir un mensaje de que no va a recibir apoyo si, más tarde, descubre que le gustaría tener novio. Explicar que existe confidencialidad e incorporar a cada visita del adolescente un tiempo en privado, sin padres, en la sala de consulta (v. cap. 137) facilita la posibilidad de hablar sobre su orientación sexual, del mismo modo que también facilitan esta labor el uso de formularios apropiados para la recopilación de antecedentes de salud, como las directrices del cuestionario sobre servicios de prevención para adolescentes de la American Medical Association.

Los médicos deben recordar que cualquier joven puede ser GLB, aunque no se identifique o perciba como tal, razón por la cual no deben presuponer una orientación determinada. Para prestar una atención de alta calidad, son fundamentales buenas aptitudes para transmitir sensibilidad, aceptación y respeto, habilidades de comunicación eficaz y una atención adecuada a la intimidad y la confidencialidad (incluidas las prácticas relacionadas con la facturación y la solicitud de antecedentes). Al mismo tiempo que mantienen la sintonía con las preferencias de los jóvenes, explícitas o implícitas, para hablar de orientación sexual, los profesionales sanitarios, pueden, si es necesario, tomar con tacto la iniciativa en relación con cualquier área que consideren de acuciante interés clínico.

Salud médica y sexual

Las ITS se abordan en el capítulo 146, pero se incluyen aquí algunas cuestiones específicas relativas a los jóvenes GLB. Se debe hablar con los adolescentes acerca del uso de preservativos de látex para la felación y de barreras bucales y preservativos de látex abiertos para el *anilingus* y el *cunnilingus*. Las recomendaciones incluyen también el uso de preservativos de látex para juguetes sexuales. Además, es importante subrayar que las personas que han estado consumiendo alcohol u otras drogas presentan una mayor probabilidad de participar en actividades sexuales de alto riesgo. Es importante no presuponer que un chico gay o una chica lesbiana que no se identifica como bisexual no hayan tenido nunca relaciones sexuales con alguien de distinto sexo o género. Por ejemplo, es posible que una chica se presente con un embarazo no deseado. Por consiguiente, el asesoramiento preventivo sobre embarazos no deseados es importante para todos los adolescentes. Del mismo modo, es posible que jóvenes que se identifican como heterosexuales y que no sienten atracción por personas de su mismo sexo o género hayan mantenido, aun así, relaciones sexuales con una persona de su mismo sexo o género.

Aunque se recomienda la vacuna contra la hepatitis A y B para todos los niños, resulta especialmente importante que los adolescentes varones no vacunados que mantienen relaciones sexuales con hombres, o que es probable que las mantengan, reciban dicha vacunación. La misma recomendación es aplicable a la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en el hombre. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. recomiendan que los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres se sometan una vez al año a pruebas de detección de VIH, hepatitis A, hepatitis B, sífilis, gonorrea uretral y clamidia (si practican sexo anal u oral como pareja insertiva), gonorrea oral (si practican sexo oral como pareja receptiva) y gonorrea rectal y clamidia (si practican sexo anal como pareja receptiva).

Salud mental

La concienciación en torno a los problemas sociales y de salud mental es importante cuando se presta asistencia a jóvenes GLB, al igual que para el resto de los jóvenes. Los médicos deben vigilar atentamente la posibilidad de depresión, suicidio, ansiedad y consumo de drogas, y conocer los recursos de salud mental disponibles en su comunidad. Los problemas psicosociales menores pueden abordarse remitiendo al joven a un grupo de apoyo para pacientes (p. ej., GLSEN, antes conocida como Gay, Lesbian and Straight Education Network) y para padres u otros allegados (p. ej., Parents, Families and Friends of Lesbians and Gays). En algunas comunidades, las agencias y organizaciones que prestan servicio a la comunidad GLB ayudan en el terreno de las necesidades sociales, educativas, vocacionales, de vivienda, etc.

Es posible que personas o familias que muestran actitudes negativas pregunten por tratamientos de salud mental para evitar o cambiar una orientación homosexual o bisexual. Sin embargo, la orientación GLB no es una enfermedad y las principales organizaciones de salud, como la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Family Physicians, la Society for Adolescent Health and Medicine, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry y la American Medical Association, han llegado a la

conclusión de que ese cambio no es posible ni está justificado. Es importante distinguir entre una orientación GLB, que no es una enfermedad mental, y problemas de salud mental (p. ej., depresión), en relación con los cuales los jóvenes GLB corren un riesgo elevado. A través de la comprensión de los valores de las familias, los médicos deben identificar la morbilidad y mortalidad asociadas al estigma e intentar promover la salud física y emocional. Puede estar indicada la terapia individual o familiar.

Los médicos deben, asimismo, vigilar la posible existencia de factores estresantes específicos, como el acoso escolar y otras victimizaciones homofóbicas, la falta de aceptación familiar y los malos tratos. La falta de afrontamiento del hostigamiento y del maltrato constituye una aprobación tácita.

La orientación anticipatoria, la derivación y el tratamiento por consumo de drogas han de tenerse en cuenta en el subgrupo de jóvenes GLB que consumen alcohol, drogas o tabaco, algunos de los cuales pueden estar recurriendo a estos consumos para controlar sentimientos dolorosos relacionados con conflictos sobre su sexualidad.

Los adolescentes con síntomas psiquiátricos graves, como pensamientos de suicidio, depresión y los inducidos por el consumo de drogas, deben ser derivados a especialistas en salud mental con competencia en el tratamiento de adolescentes GLB. Es esencial saber identificar y abordar urgencias psiquiátricas, tales como pensamientos e intentos de suicidio (v. cap. 40).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 135

Atención transgénero

Walter O. Bockting

Las personas transgénero tienen una identidad de género que difiere significativamente del sexo asignado al nacer (v. cap. 133). Pueden experimentar **disforia de género**, que se define como una aflicción o discapacidad clínicamente importante en las áreas social, escolar/ocupacional u otras áreas fundamentales de actividad y que se presenta asociada a la discordancia entre el género sentido/expresado y el género asignado, durante al menos 6 meses. Se ha demostrado que la **atención de afirmación de género** alivia la disforia de género; puede incluir evaluación psicológica y terapia de apoyo, supresión de la pubertad, terapia hormonal feminizante o masculinizante y cirugía. Dicha atención se rige por los estándares de atención para personas **transexuales, transgénero** y **disconformes (o no conformes) con su género** que establece la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH, por sus siglas en inglés). Además, la Endocrine Society estadounidense ha publicado una guía práctica para el tratamiento endocrino orientado a aliviar la disforia de género.

Los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género son más vulnerables a los problemas de salud mental, debido al estigma social asociado a la disconformidad de género. Además, los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género pueden presentar problemas de salud general no relacionados con su identidad de género o expresión de género; sin embargo, han de enfrentarse a barreras en la atención para la salud, como falta de competencia cultural por parte de los profesionales o de los sistemas sanitarios. Por lo tanto, para atender debidamente a los jóvenes y a sus familias, es esencial reconocer la importancia tanto de la competencia cultural como clínica, que deben mejorar. La American Psychological Association y la American Association of Child and Adolescent Psychiatrists han publicado una guía práctica para promover el acceso a una atención realmente competente en este campo.

COMPETENCIA CULTURAL Y CLÍNICA

Se entiende por **competencia cultural** el conjunto de habilidades de comunicación eficaz con pacientes de contextos diversos. Requiere una adecuada evaluación previa, recopilación de documentación clínica sobre identidad de género (¿cuál es su identidad de género actual?) y sexo asignado al nacer (¿qué sexo se le asignó al nacer [en su certificado de nacimiento]?), uso de nombres y pronombres preferidos y disponibilidad de cuartos de baño para todos los géneros. También incluye el reconocimiento y el respeto de la diversidad de género: los niños y adolescentes pueden identificarse como niña, niño, niñoniña, niñaniño, transgénero, de género *queer*, o *queergender*, de género no binario, de género fluido, de género *questioning* o interrogante, término que se aplica a las personas que se cuestionan su identidad de género, o de cualquier otra forma en que puedan describir su identidad y expresión de género (v. cap. 133). En particular, en el caso de niños y adolescentes, es imperativo no etiquetar la identidad de género de una persona joven de manera prematura, sino que hay que concederles tiempo suficiente para explorar su identidad y expresión de género.

La **competencia clínica** en la atención a personas transgénero se refiere a la formación y la experiencia necesarias para la prestación de una atención de afirmación de género que permita el desarrollo de la identidad de género, alivie cualquier posible disforia de género y fomente la resiliencia (capacidad de adaptación) frente a la estigmatización. Lo ideal es que la atención corra a cargo de un equipo interdisciplinar o, de no ser así, se preste en colaboración con otros profesionales de la salud que intervienen en la atención del niño o adolescente. Ello puede incluir a profesionales de la atención primaria, endocrinólogos pediatras y profesionales de salud mental. Los estándares de atención de la WPATH recomiendan que los profesionales tengan capacidad y preparación para el trabajo con niños y adolescentes, sean capaces de detectar problemas de salud mental coexistentes, tengan un buen conocimiento de las identidades y expresiones de disconformidad de género, así como de la disforia de género, y participen en actividades de formación continuada para su evaluación y tratamiento.

FORMACIÓN EN MATERIA DE GÉNERO

Tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes (niños o adolescentes y familiares), el conocimiento actualizado de la diversidad de género es clave. Aún queda mucho por saber acerca del desarrollo de la identidad transgénero, pero sabemos que el género no es necesariamente *binario*, y que los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género pueden identificar y expresar su identidad de género dentro de un amplio espectro. Las implicaciones para la atención consisten en que no todos estos niños y adolescentes necesitan cambiar su rol de género de hombre a mujer o de mujer a hombre, ni requieren intervenciones médicas tempranas. Ciertamente, para algunos niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género, estas intervenciones son médicamente necesarias y vitales, y la evidencia hasta la fecha indica que para aquellos que cumplen con los criterios DSM-5 para un diagnóstico de disforia de género, el tratamiento es seguro y eficaz para reducir la disforia de género y optimizar la salud mental y el bienestar de la persona. Otros, sin embargo, no se identifican con un género binario (es decir, no se reconocen como hombre o mujer, sino como un género alternativo) y necesitan un abordaje más individualizado, que puede incluir o no cambios en el rol de género y/o cualquiera de las intervenciones médicas disponibles. Cuando se trata de jóvenes, es imperativo apoyarlos en el proceso de exploración de identidad y tolerar cualquier ambigüedad y duda, así como evaluar y tratar sus preocupaciones a la luz de su desarrollo global como niños y adolescentes.

EVALUACIÓN INICIAL

La quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) describe los criterios que se aplican en el diagnóstico de la disforia de género en niños, adolescentes y adultos (v. tabla 133.2). En los niños, estos criterios deben incluir un fuerte deseo o insistencia por ser del otro género (o de algún género alternativo que difiera del género asignado). En adolescentes, cabría incluir una marcada falta de correspondencia entre el género sentido/expresado y los caracteres sexuales primarios y/o secundarios (anticipatorios), un fuerte deseo por los caracteres sexuales del otro género (o de algún género alternativo que difiere del género asignado) y/o un fuerte deseo de ser tratado como persona de otro género.

Existe una variación considerable en cuanto a presentación clínica, gravedad y persistencia de la disforia de género en niños y adolescentes. Por consiguiente, es importante recopilar los antecedentes de identificación y expresión de género y realizar un seguimiento de la exploración de identidad y del desarrollo en curso. Los problemas concomitantes de salud mental, como ansiedad, depresión, autolesiones no suicidas, ideación suicida e intentos de suicidio, no son infrecuentes y deben valorarse convenientemente. Entre los niños y adolescentes que presentan disforia de género existe también una mayor prevalencia de trastornos del espectro autista.

TRATAMIENTO

Los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género se benefician enormemente de una actitud empática y libre de prejuicios, de la información ofrecida al paciente en materia de diversidad de género y de opciones disponibles para aliviar la disforia de género y afirmar la identidad de género, del acceso a recursos de la comunidad y del apoyo familiar. La atención a los problemas de comportamiento y la terapia para cualquier problema de salud mental causado por la disconformidad de género y el estigma social asociado deben incorporarse al plan de tratamiento.

El tratamiento de la disforia de género puede incluir psicoterapia para reducir la angustia relacionada con este trastorno o cualquier otra dificultad psicosocial. *La disconformidad de género no es en sí misma patológica*. Además, no es ético tratar de cambiar la identidad y la expresión de género para que la persona se corresponda en mayor medida con el sexo que le fue asignado al nacer y, además, se ha demostrado que no da resultado, sobre todo a largo plazo. En cambio, la psicoterapia (aplicada por un profesional especializado en salud transgénero) debe favorecer el proceso en marcha de exploración y desarrollo de identidad y ayudar al paciente y a su familia a abordar cualquier duda y motivo de ansiedad en relación con el resultado final. Las opciones para afirmar la identidad de género son cambios en el rol y la expresión de género, supresión de la pubertad, tratamiento con hormonas feminizantes o masculinizantes y cirugía. Los cambios en el rol de género pueden incluir cambio de nombre y en el uso de pronombres.

La **supresión, o bloqueo, de la pubertad** con análogos de la GnRH –una intervención médica temprana y reversible que reduce la disforia al inhibir el desarrollo de caracteres sexuales no deseados– está disponible desde una etapa temprana, en el estadio 2 de Tanner. La **terapia hormonal** feminizante o masculinizante, solo parcialmente reversible, está disponible y debe adaptarse al desarrollo somático, emocional y mental del adolescente. La **cirugía de masculinización de tórax** es irreversible y suele abordarse preferiblemente después de una amplia experiencia viviendo según un rol de género coherente con la identidad de género del adolescente. El **aumento de pecho** está disponible, particularmente después de que las hormonas feminizantes hayan alcanzado su efecto máximo sobre el crecimiento de las mamas. La terapia hormonal o la cirugía de tórax/mamas está indicada en pacientes con disforia de género persistente y bien documentada y con capacidad para tomar una decisión plenamente informada y dar su consentimiento para el tratamiento. La **cirugía genital** (faloplastia, metoidioplastia, vaginoplastia) es irreversible y está disponible después de vivir durante al menos 12 meses en un rol de género coherente con la identidad de género del adolescente y preferiblemente tras haber cumplido la mayoría de edad legal, para que el paciente pueda dar su consentimiento a los procedimientos médicos. En todas estas opciones, el consentimiento informado y el apoyo de la familia tienen una importancia esencial.

Las intervenciones médicas tempranas parecen ser muy prometedoras a la hora de reducir la disforia de género y optimizar la adaptación psicosocial y el bienestar, pero aún se desconocen muchos aspectos, en especial los efectos a largo plazo de la supresión de la pubertad. Además, la identidad y la expresión de género deben evaluarse dentro del contexto más amplio de la identidad y del desarrollo humano, especialmente durante los años formativos de la infancia y la adolescencia.

Muchas personas transgénero optan por la terapia hormonal y no se someten a cirugía de mamas/tórax o genitales. Antes de cualquier tratamiento hormonal o quirúrgico, deben considerarse y comentarse las implicaciones para la fertilidad y las opciones para preservarla. De hecho, hay personas transgénero que deciden tener hijos y amamantar al niño después del nacimiento. En lugar de utilizar el término *lactancia materna*, es ocasiones se prefiere hablar de *lactancia al pecho.* Cuando los adultos transgénero solicitan atención médica primaria, esta debe centrarse en la prevención mediante pruebas de detección sistemática específicas de género y sexo (p. ej., Papanicolaou, mamografía, examen de próstata).

FAMILIAS

El apoyo familiar es un recurso importante para los jóvenes transgénero y disconformes con su género y se ha demostrado que amortigua la repercusión negativa de la estigmatización sobre su salud mental. El apoyo familiar es también un requisito previo al inicio de la supresión de la pubertad, la terapia hormonal feminizante o masculinizante o cualquier intervención quirúrgica antes de alcanzar la mayoría de edad legal. Animamos a los profesionales de salud a incluir a la familia en todos los aspectos del tratamiento y a comprender que los familiares pueden hallarse en diferentes momentos dentro del proceso de aceptación de que un ser querido sea transgénero o disconforme con el género. Los miembros de la familia pueden beneficiarse de recursos de Internet y de la comunidad para informarse sobre la diversidad de género y contactar con otras personas en similares circunstancias. Animamos a niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género, así como a sus familias, a que se informen en la mayor medida posible, para que, asesorados por profesionales de la atención transgénero con formación clínica, puedan tomar decisiones plenamente informadas en relación con las opciones disponibles de tratamiento médico y conductual para afirmar la identidad de género.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 136

Epidemiología de los problemas de salud del adolescente

Gale R. Burstein

La adolescencia es la primera etapa de la vida en la que los principales determinantes de morbilidad y mortalidad son *conductuales*, en lugar de congénitos o infecciosos. A medida que los adolescentes llevan a cabo la transición de la infancia a la edad adulta, establecen **comportamientos** que afectan a su salud presente y futura. La adolescencia es una época de ingentes **cambios biológicos, psicológicos y sociales** (v. cap. 132). Muchos de los cambios psicológicos tienen un sustrato biológico en el desarrollo y posterior maduración del sistema nervioso central, concretamente en las áreas del lóbulo frontal responsables de las funciones ejecutivas (fig. 136.1). Además del desarrollo cognitivo, existen factores de riesgo y de protección en relación con comportamientos de los adolescentes adversos para la salud, que dependen del entorno social y de la salud mental del adolescente (tabla 136.1).

Muchos adolescentes se enfrentan continuamente a la tarea de tomar decisiones saludables al mismo tiempo que luchan contra su propia impulsividad, que en ocasiones tiene consecuencias no intencionadas, como lesiones, infecciones y enfermedades de transmisión sexual (ITS/ETS) o sobredosis de drogas. Los adolescentes se enfrentan, asimismo, al reto de adoptar comportamientos que afectarán a su salud futura de adultos, como comer de forma saludable, realizar ejercicio físico y optar por no fumar. Los factores ambientales, como la familia, los compañeros y amigos, el ámbito escolar, la comunidad y las creencias religiosas, también contribuyen a la salud y a la conducta de riesgo de los adolescentes. El estudio **Youth Risk Behaviour Surveillance Survey** llevado a cabo por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU., y en el que se realizó una encuesta en una muestra representativa a nivel nacional de estudiantes de educación secundaria y bachillerato estadounidenses, pone de manifiesto que, durante la adolescencia, los jóvenes comienzan a tener comportamientos que ponen en riesgo su salud (fig. 136.2).

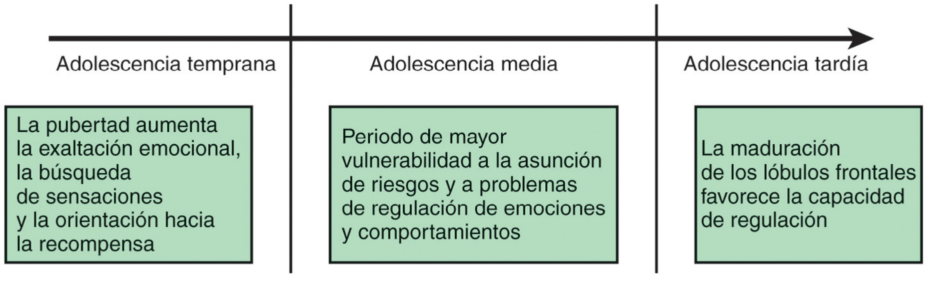

Fig. 136.1 Se baraja la hipótesis de que el impacto de la pubertad sobre la excitación y la motivación se produzca antes de haberse completado la maduración de los lóbulos frontales. Este intervalo podría suponer un periodo de mayor vulnerabilidad a problemas de regulación de las emociones y de la conducta, lo que explicaría en parte la mayor tendencia en la adolescencia a asumir riesgos, a la imprudencia y a la aparición de problemas emocionales y de comportamiento. *(De Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence,* Trends Cogn *Sci 9: 69–74, 2005.)*

Tabla 136.1 Conductas de los adolescentes relacionadas con la salud: factores de riesgo y factores protectores identificados

CONDUCTA	FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
Consumo de tabaco	Depresión y otros problemas de salud mental, consumo de alcohol, desconexión del entorno escolar o la familia, dificultad para hablar con los padres, pertenencia a una minoría étnica, bajo rendimiento escolar, consumo de tabaco entre compañeros y amigos	Comunicación con la familia, salud percibida, expectativas más altas de los padres, baja prevalencia de consumo de tabaco en el centro escolar
Consumo de alcohol y drogas	Depresión y otros problemas de salud mental, baja autoestima, fácil acceso al alcohol en el ámbito familiar, trabajo fuera de la escuela, dificultad para hablar con los padres, factores de riesgo de transición del consumo ocasional al consumo excesivo de alcohol y drogas (consumo de tabaco, disponibilidad de sustancias psicoactivas, consumo entre compañeros y otras conductas de riesgo)	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa
Embarazo adolescente	Pobreza, residencia en un entorno urbano, bajas expectativas educativas, falta de acceso a servicios de salud sexual, consumo de drogas y alcohol	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa
Infecciones de transmisión sexual	Problemas de salud mental, consumo de sustancias psicoactivas	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa

Adaptada de McIntiosh N, Helms P, Smyth R, editors. *Fofar and Arneil's textbook of pediatrics,* ed 6, Edinburgh, 2003, Churchill Livingstone, pp 1757–1768; y Viner R, Macfarlane A: Health promotion, *BMJ* 330:527–529, 2005.

Tabla 136.2 Principales causas de muerte en jóvenes de entre 15 y 19 años, por sexos, en EE.UU., 2014*

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE	HOMBRES		MUJERES	
	Causa de muerte	Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes	Causa de muerte	Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes
1	Accidentes (lesiones no intencionadas)	24,9	Accidentes (lesiones no intencionadas)	10,1
2	Autolesión intencionada (suicidio)	13	Autolesión intencionada (suicidio)	4,2
3	Agresión (homicidio)	11,2	Neoplasias malignas	2,5

*Basado en datos de Heron M: Deaths: leading causes for 2014, *Natl Vital Stat Rep* 65(5), 2016.

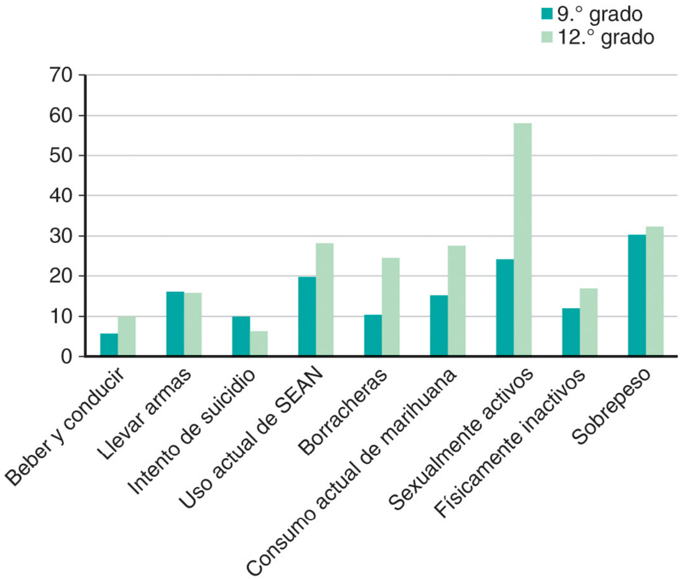

Fig. 136.2 Algunos comportamientos relacionados con la salud y observados en estudiantes de 9.° y 12.° grado en EE.UU. SEAN, sistemas electrónicos de administración de nicotina. *(Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: 1991-2015 High school youth risk behavior survey data.* http://nccd.cdc.gov/youthonline.*)*

Según las estimaciones de la encuesta National Health Interview Survey de los CDC de 2015 (https://www.cdc.gov/nchs/nhis/shs/tables.htm), un estudio de probabilidad realizado anualmente sobre una muestra, el 82% de los chicos y chicas de 12-17 años refirieron excelente o muy buena salud, el 11% refirieron cierta limitación en las actividades habituales debido a una o más afecciones crónicas, el 10% habían perdido 6-10 días lectivos en el último año, el 6% no tenían seguro sanitario, el 6% no contaban con un centro habitual de atención sanitaria, el 10% tenían asma, el 12% tenían alergias respiratorias, el 10% presentaban una discapacidad de aprendizaje, el 14% tenían un trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el 18% tomaban medicamentos con receta de forma habitual. En 2014, la tasa de mortalidad entre adolescentes de 15 a 19 años fue de 45 muertes por cada 100.000 habitantes. Si bien varían según el género, las principales **causas de muerte** global entre los adolescentes de 15 a 19 años de edad son 1) lesiones no intencionadas, 2) suicidio y 3) homicidio (tabla 136.2).

Dentro de la población adolescente, se producen **disparidades en la salud**. Los resultados y comportamientos de salud de los adolescentes varían entre las poblaciones y se pueden definir por raza o etnia, género, educación o ingresos, discapacidad, localización geográfica (p. ej., rural o urbana) u orientación sexual. Las disparidades en la salud son el resultado de múltiples factores, como la pobreza, los riesgos ambientales, el acceso inadecuado a la atención sanitaria, factores individuales y conductuales y las desigualdades en materia de educación (tabla 136.3).

Tabla 136.3 Resultados de salud en adolescentes, por raza/etnia, en EE.UU., 2010-2012

RESULTADO	BLANCOS	NEGROS	IA/NA	IAP	HISPANOS
Muertes*	43,5	62,3	49,7	23,1	38,1
Nacimientos†	17,3	34,9	27,3	7,7	38,0
Obesidad‡	12,4	16,8	15,9	5,5§	16,4
Asma‡	22,1	27,8	17,7	17,7§	22,5
Depresión‡	28,6	25,2	34,9	22,9§	35,3
Clamidiasis*	775,2	4.200,8	2.229,6	267,9§	1.067
Gonorrea*	94,4	1.218,5	393,8	37,6§	150,6
VIH*	1,8	36,2	4,9	2,8§	7

*Tasas por 100.000 habitantes de 15-19 años, por raza/etnia, 2015.
†Tasas de nacimientos por 1.000 mujeres de 15-19 años, por raza/etnia, 2014.
‡Porcentaje de estudiantes de secundaria que refirieron resultados de salud, 2015.
§Tasas de raza solo asiática.
IA/NA, indígenas norteamericanos o nativos de Alaska; IAP, nativos de islas asiáticas o del Pacífico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 136.4 Objetivos de salud para adolescentes *(Adolescent Health, AH) de Healthy People 2020*

- **AH-1:** aumentar la proporción de adolescentes que se han sometido a un chequeo de bienestar en los últimos 12 meses
- **AH-2:** aumentar la proporción de adolescentes que participan en actividades extracurriculares y extraescolares
- **AH-3:** aumentar la proporción de adolescentes que tienen buena comunicación con un padre o madre u otro cuidador adulto positivo
  - **AH-3.1:** aumentar la proporción de adolescentes que tienen un adulto con el que pueden hablar sobre problemas graves
  - **AH-3.2:** aumentar la proporción de padres que asisten a eventos y actividades en los que participan sus hijos adolescentes
- **AH-4:** (en desarrollo) aumentar la proporción de adolescentes y adultos jóvenes que realizan la transición a la autosuficiencia desde hogares de acogida
- **AH-5:** incrementar los logros educativos de adolescentes y adultos jóvenes.
  - **AH-5.1** (indicador principal de salud): aumentar la proporción de estudiantes que obtienen el diploma de graduación 4 años después de comenzar el noveno grado
  - **AH-5.2:** aumentar la proporción de estudiantes que, amparados por la Ley de educación para personas con discapacidades (Individuals with Disabilities Education Act), obtienen su diploma de graduación de educación preuniversitaria.
  - **AH-5.3:** aumentar la proporción de estudiantes cuyas aptitudes en lectura son iguales o superiores al nivel de competencia correspondiente a su curso
  - **AH-5.4:** aumentar la proporción de estudiantes cuyas aptitudes en matemáticas son iguales o superiores al nivel de competencia correspondiente a su curso
  - **AH-5.5:** aumentar la proporción de adolescentes que consideran que su trabajo escolar es importante y tiene significado
  - **AH-5.6:** disminuir entre los adolescentes el absentismo escolar debido a enfermedad o lesión
- **AH-6:** aumentar la proporción de centros educativos que cuentan con un programa de desayuno en la el centro escolar
- **AH-7:** reducir la proporción de adolescentes a quienes se les ha ofrecido, vendido o regalado una droga ilegal en el recinto escolar
- **AH-8:** aumentar la proporción de adolescentes cuyos padres consideran que sus hijos están seguros en el centro escolar
- **AH-9:** (en desarrollo) aumentar la proporción de centros de educación secundaria y bachillerato que persiguen el acoso a un estudiante por orientación sexual o identidad de género
- **AH-10:** disminuir la proporción de centros públicos en los que se registra un incidente violento grave
- **AH-11:** reducir la comisión de delitos y la victimización por parte de adolescentes y adultos jóvenes
  - **AH-11.1:** disminuir la tasa de comisión de delitos violentos por parte de menores y adultos jóvenes
  - **AH-11.2:** disminuir la tasa de comisión de delitos graves contra la propiedad por parte de menores y adultos jóvenes
  - **AH-11.3:** (en desarrollo) disminuir el porcentaje de condados y ciudades que comunican actividad de bandas de jóvenes delincuentes
  - **AH-11.4:** (en desarrollo) reducir la tasa de victimización de adolescentes y adultos jóvenes por delitos violentos

Del US Department of Health and Human Services: *Healthy People 2020,* disponible en: https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/Adolescent-Health/objectives.

ACCESO A LA ATENCIÓN SANITARIA

En EE.UU., los adolescentes realizan menos visitas a médicos para consultas ambulatorias que cualquier otro grupo de edad; entre los niños y adolescentes en edad escolar, la probabilidad de que sus necesidades de salud no se vean satisfechas y de que se demore su atención médica es más alta que entre los niños más pequeños. También es posible que los adolescentes que realmente reciben atención de prevención no tengan acceso a **un tiempo de consulta en privado con el profesional de salud** para hablar sobre cuestiones de salud confidenciales, como ETS, VIH o prevención del embarazo. A menos de la mitad (40%) de los adolescentes se les concede este tiempo de consulta a solas con su médico durante una visita de prevención sanitaria; los adolescentes que ya han mantenido relaciones sexuales refieren haber hablado de temas de salud sexual más a menudo que los adolescentes sin experiencia sexual, aunque la frecuencia sigue siendo de apenas un 64% y un 33,5%, respectivamente para chicas y chicos.

Desde la aprobación en 2010 de la Ley de protección al paciente y cuidado de salud asequible (Patient Protection and Affordable Care Act, **ACA**), es mayor la probabilidad de que los adultos jóvenes de entre 18 y 24 años dispongan de seguro sanitario. Actualmente, la ACA permite que los niños y jóvenes sean beneficiarios de los planes de salud de sus padres hasta los 26 años de edad. El programa *Healthy People* se propuso objetivos nacionales a 10 años para valorar y mejorar la salud de todos los estadounidenses sobre una base científica, estableciendo para ello referencias y realizando un seguimiento del progreso a lo largo del tiempo. La agenda de ***Healthy People 2020*** incluye 11 objetivos específicos para adolescentes, con el propósito de mejorar el desarrollo sanitario, la salud, la seguridad y el bienestar de adolescentes y adultos jóvenes a lo largo de los próximos 10 años (tabla 136.4). Esta iniciativa de base científica se centra en un marco de prioridades y actuaciones de prevención de salud pública, orientadas a mejorar el estado de salud de los jóvenes estadounidenses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 137
Atención sanitaria de los adolescentes

Gale R. Burstein

Los profesionales sanitarios desempeñan un papel destacado en el fomento de conductas saludables entre los adolescentes, porque las principales causas de mortalidad y discapacidad en este grupo de edad se pueden prevenir. La adolescencia ofrece una oportunidad única para prevenir o modificar las enfermedades producidas por conductas que se desarrollan en la segunda década de la vida y que pueden dar lugar a una morbilidad y mortalidad significativas, como traumatismos, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes tipo 2, enfermedades reproductivas y cáncer (v. cap. 132, tabla 132.4).

Es necesario disponer de sistemas sanitarios en cada comunidad para garantizar una atención global y de alta calidad a los adolescentes. Todos los adolescentes y adultos jóvenes deben disponer de una **cobertura sanitaria** asequible, continua, confidencial y no sujeta a la exclusión por afecciones preexistentes. Los **beneficios globales y coordinados** deben satisfacer las necesidades de desarrollo de los adolescentes, sobre todo los servicios de salud reproductiva, salud mental, salud dental y consumo de sustancias tóxicas. Se debe garantizar la financiación de los **proveedores y programas de la red de seguridad** que presten servicios confidenciales, como centros sanitarios de los colegios, centros sanitarios certificados a nivel federal, clínicas de planificación familiar y de infecciones de transmisión sexual que tratan a adolescentes y adultos jóvenes, para asegurar su viabilidad y sostenibilidad. Deben recogerse y analizarse los datos de la **calidad asistencial** en función de la edad para controlar las medidas de rendimiento para las necesidades de asistencia sanitaria de los adolescentes específicas de la edad. La **asequibilidad** es esencial para acceder a los servicios preventivos. Se debería alentar la implicación familiar, pero la **confidencialidad** y el consentimiento del adolescente son fundamentales. En todas las comunidades deben estar disponibles **proveedores de atención sanitaria, con formación y experiencia** en el tratamiento de adolescentes. Los planes y los proveedores sanitarios deben estar compensados adecuadamente para soportar la variedad y la intensidad de los servicios necesarios para satisfacer

Tabla 137.1 Recomendaciones de Bright Futures/American Academy of Pediatrics para la asistencia sanitaria preventiva en pacientes de 11-21 años de edad

	PERIODICIDAD E INDICACIONES
ANAMNESIS	Anual
MEDICIONES	
Índice de masa corporal	Anual
Presión arterial	Anual
CRIBADO SENSORIAL	
Vista	En las consultas de los 12, 15 y 18 años o si la evaluación del riesgo es positiva
Audición	Cribado con audiometría, que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz, 1 vez a los 11-14 años, 1 vez a los 15-17 años y 1 vez a los 18-21 años
EVALUACIÓN DEL DESARROLLO/CONDUCTUAL	
Vigilancia del desarrollo	Anual
Evaluación psicosocial/conductual	Anual
Cribado de la depresión	Anual para niños de 12 años o más
Evaluación del consumo de tabaco, alcohol y drogas	Si la evaluación del riesgo es positiva
EXPLORACIÓN FÍSICA	Anual
PROCEDIMIENTOS	
Vacunación*	Anual
Hematocrito o hemoglobina	Si la evaluación del riesgo es positiva
Prueba de Mantoux	Si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de dislipidemias	1 vez a los 9-11 años y 1 vez a los 17-21 años
Cribado de ETS	En adolescentes sexualmente activos
Cribado de VIH†	1 vez entre los 15 y los 18 años Comentar y ofrecer la prueba a una edad menor y, anualmente, si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de displasia cervical‡	Comenzar a los 21 años
SALUD BUCODENTAL	Anual: derivación al dentista
ORIENTACIÓN PREVENTIVA	Anual§

*Calendarios según el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, publicados anualmente en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/ncp/index.html y en http://redbook.solutions.aap.org/SS/Immunization_Schedules.aspx.

†Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La American Academy of Pediatrics recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. La US Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba

‡Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm.

§Remitirse a las orientaciones específicas según la edad que aparecen enumeradas en las directrices Bright Futures.

ETS, enfermedad de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia adquirida.

Adaptada de Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors. *Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 4. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2017.

las necesidades de desarrollo y sanitarias de los adolescentes. El contenido de la atención recomendada mejora con el desarrollo y divulgación de la formación de los profesionales sobre las directrices preventivas con respecto a la salud de los adolescentes (tabla 137.1). La facilidad de reconocimiento y las expectativas de que las necesidades de un adolescente se puedan abordar en un determinado ámbito se relacionan con la **visibilidad** y la **flexibilidad** de las instalaciones y los servicios. El personal de los servicios debe estar accesible y tener competencia lingüística y cultural. Los servicios sanitarios deben estar coordinados para responder a las necesidades sanitarias de los adolescentes a escala local, estatal y nacional. La coordinación debe contemplar la financiación y prestación de los servicios para reducir las disparidades de la atención.

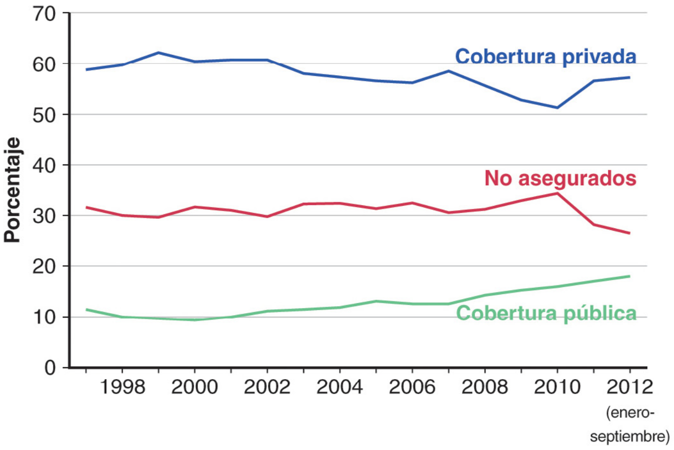

Fig. 137.1 Porcentaje de adultos de 19-25 años con seguro médico por tipo de cobertura y porcentaje de no asegurados en el momento de la entrevista: EE.UU., 1997-septiembre de 2012. *Nota:* las estimaciones de 2012 se basan en los datos recogidos entre enero y septiembre. Los datos están basados en entrevistas realizadas en hogares de una muestra poblacional civil no institucionalizada. *(Datos de los CDC/NCHS, National Health Interview Survey, 1997-2012, Family Core Component.)*

Aunque la mayor parte de los adolescentes estadounidenses han visitado a un profesional sanitario en el último año y refieren tener una fuente habitual de asistencia sanitaria, los adolescentes tienen menos tendencia a recibir **servicios asistenciales preventivos**. Según la National Health Interview Survey de 2011, se estima que el 90% de los adolescentes estadounidenses de 12-17 años habían tenido contacto con un profesional sanitario en el último año, el 98% identificaron una fuente asistencial habitual en una consulta o clínica médica y el 17% habían acudido al menos en una ocasión al servicio de urgencias en el último año. Los adolescentes no asegurados tienen menos probabilidades de recibir atención. Se estima que, en 2015, el 63% de las personas de menos de 19 años habían tenido en algún momento del año cobertura de seguro privado, mientras que el 43% de los niños tuvieron en algún momento de ese mismo año 2015 cobertura de seguro sanitario público. Sin embargo, tampoco la mayoría de los adolescentes que cuentan con una cobertura sanitaria completa y poseen una fuente asistencial habitual no recibieron servicios preventivos. Un análisis de los datos de las solicitudes de un importante plan sanitario de Minnesota que cuenta con aproximadamente 700.000 miembros descubrió que, entre los pacientes de 11-18 años afiliados durante al menos 4 años entre 1998 y 2007, muy pocos realizaron visitas preventivas. Un tercio de los adolescentes no realizaron visitas preventivas entre los 13 y los 17 años, y otro 40% solo realizaron una visita de estas características. Las consultas no preventivas fueron más comunes en todos los grupos de edad, con una media de una visita anual a los 11 años, que aumentó a 1,5 visitas anuales a los 17 años. Entre los adolescentes más mayores, las mujeres realizaron más visitas, tanto preventivas como no preventivas, que los varones.

La **Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible** (**ACA,** por sus siglas inglesas), promulgada en marzo de 2010, ha extendido el acceso de los jóvenes de 19-26 años tanto a los seguros sanitarios comerciales como al Medicaid (fig. 137.1). Entre junio de 2010 y junio de 2012, la proporción de adultos jóvenes asegurados aumentó del 65,7 al 73,8%. En la actualidad, las disposiciones de la ACA establecen que los seguros sanitarios comerciales: 1) mantengan la cobertura de dependientes hasta los 26 años, independientemente de la situación económica o de dependencia del adulto joven, de su estado civil o de si está o no estudiando; 2) adopten la obligatoriedad de que los seguros de salud para estudiantes universitarios mejoren la protección al consumidor; 3) ofrezcan facilidades financieras al cambiar de seguro sanitario entre los jóvenes con unos ingresos que oscilen entre el 133 y el 399% del índice federal de pobreza en los estados en los que se haya expandido el programa Medicaid, y 4) ofrezcan servicios preventivos libres de recargo, desgravables o por copago. En estados que han expandido el **programa Medicaid,** todos los adultos con unos ingresos por debajo del 133% del índice federal de pobreza pueden acceder a los servicios de dicho programa.

La complejidad e interacción de los **procesos de desarrollo** físico, cognitivo y psicosocial durante la adolescencia precisan sensibilidad y habilidad por parte del profesional sanitario (v. cap. 132). La educación y la promoción de la salud, así como la prevención de enfermedades, deben ser el centro de cada

Tabla 137.2 Recomendaciones de cribado en adolescentes

	CONSULTA A LOS 11-14 AÑOS	CONSULTA A LOS 15-17 AÑOS	CONSULTA A LOS 18-21 AÑOS
Cribado universal	**Acción**	**Acción**	**Acción**
Displasia cervical*	NA	NA	Citología de Papanicolaou a los 21 años de edad
Depresión	Cribado de la depresión en adolescentes comenzando en la visita a los 12 años	Cribado de la depresión en adolescentes	Cribado de la depresión en adolescentes
Dislipidemia	Cribado lipídico (una vez entre los 9 y los 11 años)	Cribado lipídico (una vez entre los 17 y los 21 años)	Cribado lipídico (una vez entre los 17-21 años)
Audición	Una vez a los 11-14 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz	Una vez a los 15-17 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz	Una vez a los 18-21 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz
VIH[†]	Cribado selectivo (v. más adelante)	Prueba del VIH una vez a los 15-18 años	Prueba del VIH una vez a los 15-18 años
Consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas
Visión	Consulta a los 12 años Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Consulta a los 15 años Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	NA

		CONSULTA A LOS 11-14 AÑOS	CONSULTA A LOS 15-17 AÑOS	CONSULTA A LOS 18-21 AÑOS
Cribado selectivo	**Evaluación del riesgo (ER)**	**Acción con ER+**	**Acción con ER+**	**Acción con ER+**
Anemia	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito
Dislipidemia (si no se procede a cribado universal en esta consulta)	+ en las preguntas de cribado del riesgo y si no se ha realizado un cribado previo con resultados normales	Lipidograma	Lipidograma	Lipidograma
VIH[†]	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba del VIH	Prueba del VIH (si no se procede a cribado universal en esta consulta)	Prueba del VIH (si no se procede a cribado universal en esta consulta)
Salud oral (hasta la consulta a los 16 años)	Fuente de agua principal deficiente en fluoruro	Fluoración oral complementaria	Fluoración oral complementaria	NA
ETS				
• *Chlamydia* • Gonorrea	Mujeres y varones sexualmente activos y + en las preguntas de cribado del riesgo	PAAN de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	PAAN de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	PAAN de *Chlamydia* y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)
• Sífilis	Sexualmente activo y + en las preguntas de cribado del riesgo	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis
Tuberculosis	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux
Visión a otras edades	+ en las preguntas de cribado del riesgo en las consultas a los 11, 13 y 14 años	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen

*Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm.
[†]Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La American Academy of Pediatrics recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. La U.S. Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba.
ETS, enfermedades de transmisión sexual; NA, no aplicable; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.
Adaptada de Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors. *Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 4. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2017; y Bright Futures/American Academy of Pediatrics: Recommendations for Pediatric Preventive Health Care (Periodicity Schedule), 2017. https://www.aap.org/en-us/Documents/periodicity_schedule.pdf.

consulta. En 2017, la American Academy of Pediatrics (AAP), en colaboración con el Department of Health and Human Services, la Health Resources and Services Administration y el Maternal and Child Health Bureau estadounidenses, publicó la 3.ª edición de *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, que ofrece a los profesionales una estrategia para la provisión de servicios sanitarios preventivos a los adolescentes, con recomendaciones para el cribado y el asesoramiento en las etapas inicial, media y final de la adolescencia (tabla 137.2). El programa *Bright Futures* se basa en la filosofía de la atención preventiva y refleja el concepto de cuidado de los niños en un «hogar médico». Estas directrices hacen hincapié en las alianzas efectivas con los padres y la comunidad para respaldar la salud y el desarrollo de los adolescentes.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas inglesas) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda en la actualidad que la administración universal de las **vacunas rutinarias en adolescentes** comience en la visita de los 11-12 años o lo antes posible; estas vacunas son: a) la vacuna del tétanos-difteria-tos ferina acelular (Tdap), b) la vacuna meningocócica conjugada (MCV4), con una dosis de refuerzo a los 16 años, y c) la serie de vacunas del virus del papiloma humano (VPH) (v. cap. 197). El ACIP recomienda la vacunación anual contra la gripe y la vacunación contra el virus de la hepatitis A (VHA) en los adolescentes y adultos jóvenes que quieran inmunizarse frente a dicho virus o en aquellos que tengan un mayor riesgo de infección, como viajeros, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), consumidores de drogas por vía intravenosa y personas con hepatopatías crónicas o trastornos de los factores de la coagulación, así como residentes en zonas en las que la inmunización de niños mayores frente a la hepatitis A figura en el calendario de vacunaciones.

El tiempo dedicado a los distintos elementos de cribado variará en función de las cuestiones que surjan durante la valoración. En **jóvenes homosexuales** (v. cap. 134), las cuestiones emocionales y psicológicas relacionadas con sus experiencias, desde el miedo hasta el trauma de la homofobia, pueden dirigir al clínico a dedicar más tiempo a la evaluación de los apoyos emocionales y psicológicos en el entorno del joven. En aquellos con **enfermedades crónicas o necesidades especiales,** la valoración de las conductas de riesgo no debe omitirse ni subestimarse al suponer que ellos no presentan las vulnerabilidades «normales» de los adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

137.1 Cuestiones legales

Gale R. Burstein

Los derechos de una persona, incluidos los de los adolescentes, son muy variables según los países. En EE.UU., el derecho de un menor a consentir un tratamiento sin el conocimiento de sus padres difiere según los estados y está regulado por **leyes estatales.** Algunas leyes sobre el consentimiento de menores se basan en el estado de estos, como estar emancipado, ser progenitor, estar casado, estar embarazada, servir en las fuerzas armadas o ser maduro. En algunos estados, los menores pueden considerarse *emancipados* si sirven o han servido en las fuerzas armadas y no viven con sus padres, y tienen independencia económica mediante un empleo productivo. Un *menor maduro* es aquel que cuenta con la madurez emocional e intelectual suficiente para otorgar el consentimiento informado y que vive bajo la supervisión de un progenitor o tutor. Los tribunales han sostenido que si un menor es maduro, un médico no es susceptible de sanción por proporcionar un tratamiento beneficioso. No existe un proceso formal para identificar a un menor maduro. El encargado de determinarlo es el profesional sanitario.

Algunas leyes de consentimiento de menores se basan en los servicios que busca el menor, como asistencia urgente, asistencia sanitaria sexual, asistencia por consumo de sustancias o cuidado de la salud mental (tabla 137.3). Los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten explícitamente a los menores que otorguen su consentimiento para sus propios servicios sanitarios en caso de **enfermedades de transmisión sexual (ETS)**. Alrededor del 25% de los estados requieren que los menores tengan una cierta edad (por lo general 12-14 años) antes de que puedan dar su consentimiento para ser atendidos por ETS. Ningún estado requiere el consentimiento de los padres para la asistencia de las ETS ni exige que los profesionales notifiquen a los padres que un hijo menor de edad adolescente ha recibido los servicios de ETS, excepto en circunstancias limitadas o poco comunes.

El derecho de los menores a otorgar su consentimiento para los **servicios de anticoncepción** varía según los estados. Casi el 50% de los estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia autorizan explícitamente a todos los menores de edad a otorgar el consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción, y el 50% de los estados permiten que los menores de edad otorguen su consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción en determinadas circunstancias, como estar casado, ser progenitor, estar o haber estado embarazada, ser mayores de cierta edad o haber finalizado la enseñanza secundaria, o bien se deja al criterio del médico.

El derecho de un menor de edad a otorgar el consentimiento para el **cuidado de la salud mental** y los **servicios de tratamiento del consumo de sustancias** varía según los estados y la edad del menor, dependiendo de si la atención es médica o no médica (p. ej., asesoramiento), y de si se presta la asistencia como paciente hospitalizado o de modo ambulatorio. Las leyes secundarias sobre consentimiento a menudo contienen disposiciones relativas a la confidencialidad y la revelación, aun cuando las leyes generales de consentimiento de cada estado no cuentan con tales disposiciones.

La **confidencialidad** de la información médica y de la historia clínica de un menor que haya dado su consentimiento para su propia *asistencia de salud reproductiva* se rige por numerosas leyes federales y estatales. Las leyes de algunos estados protegen explícitamente la confidencialidad de los servicios de ETS o de anticoncepción para los que los menores hayan dado su propio consentimiento y no permiten la divulgación de la información sin el consentimiento del menor. En otros estados, las leyes otorgan libertad a los médicos para divulgar información a los padres. El Título X y Medicaid proporcionan protección de la confidencialidad de los servicios de planificación familiar ofrecidos a los menores con la financiación de estos programas.

Las normas federales promulgadas bajo la Ley federal de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico de 1996, conocida como **regla de privacidad de la HIPAA,** se remiten al estado y a «otras leyes aplicables»

Tabla 137.3 Tipos de estatutos o leyes sobre el consentimiento que permiten el tratamiento médico de los menores sin el consentimiento de los progenitores

EXCEPCIONES LEGALES PARA SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO	CONTEXTO DE ATENCIÓN MÉDICA
Excepción en una «urgencia»	• El menor padece una urgencia médica que pone en peligro su vida • El tutor legal del menor no está disponible o no puede otorgar el consentimiento para tratar o trasladar al menor • No es seguro retrasar el tratamiento o el traslado hasta que se pueda obtener el consentimiento • El profesional solo administra el tratamiento para revertir la urgencia que supone un peligro inmediato para la vida del paciente
Excepción del «menor emancipado»	• Está casado • Económicamente independiente y no vive con sus padres • En situación activa en el servicio militar • En algunos estados, menores con hijos o embarazadas • En algunos estados se requiere una orden judicial para declarar la emancipación del menor
Excepción del «menor maduro»	La mayoría de los estados reconocen la figura del menor maduro, en la que un menor, normalmente ≥14 años, muestra la madurez e inteligencia suficientes como para comprender y valorar los beneficios, riesgos y alternativas del tratamiento propuesto y hacer una elección voluntaria y razonable basada en dicha información. Según el estado, puede ser o no necesaria una orden judicial
Excepciones basadas en enfermedades médicas específicas (las leyes estatales varían)	El menor solicita: • Servicios psiquiátricos • Servicios para el embarazo y la anticoncepción • Análisis o tratamiento para la infección por VIH o el SIDA • Análisis y tratamiento de infecciones de transmisión sexual • Tratamiento de la drogadicción y el alcoholismo

Datos de la American Academy of Pediatrics: Consent for emergency medical services for children and adolescents, *Pediatrics* 128:427–433, 2011.

con respecto a la cuestión de si los padres tienen acceso a la información sobre el cuidado para el que un menor de edad ha dado su consentimiento. Por ello, tanto las leyes estatales que prohíben o permiten la divulgación de información confidencial como las leyes federales del Título X y de Medicaid que protegen la confidencialidad de la atención de los adolescentes son importantes al abrigo de la Regla de Privacidad de la HIPAA para determinar cuándo la información confidencial sobre los servicios de salud para menores de edad puede ser revelada a los padres.

La facturación por servicios confidenciales es compleja. Los planes comerciales de salud envían a casa una **explicación de beneficios (EOB,** por sus siglas inglesas) asegurado o beneficiario principal, donde se enumeran los servicios proporcionados por el proveedor y reembolsados por el plan de salud. Un progenitor podría recibir documentación sobre servicios de salud confidenciales prestados a un adolescente que esté a su cargo. Además, los copagos generados automáticamente con ciertos códigos de facturación para las consultas médicas y los fármacos pueden ser una barrera para los adolescentes que reciben atención, incluido el tratamiento.

Los proveedores pueden optar por establecer una política de comentar con sus pacientes adolescentes cuándo se compartirán las historias clínicas y otra información, y de desarrollar un mecanismo para alertar al personal de la consulta sobre qué información de la historia es confidencial. Por razones legales y de otro tipo debe estar presente un acompañante siempre que una paciente adolescente sea explorada por un médico de sexo masculino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

137.2 Métodos de cribado

Gale R. Burstein

ENTREVISTA DEL ADOLESCENTE

La preparación para una entrevista satisfactoria con un paciente adolescente varía según la relación con él. Los pacientes (y sus progenitores) que pasan de la preadolescencia a la adolescencia con el mismo profesional deben ser guiados a través de esta transición. Aunque las normas de confidencialidad son las mismas para los nuevos pacientes y los ya conocidos, el cambio de la **relación médico-paciente,** que permite una mayor intimidad en la visita y más autonomía en el proceso de salud, puede resultar amenazador tanto para el progenitor como para el adolescente. En los nuevos pacientes, las fases iniciales de la entrevista son más difíciles, dada la necesidad de establecer con rapidez una relación de comunicación con el paciente para cumplir los objetivos del encuentro. Los aspectos de **confidencialidad e intimidad** deben ser expuestos explícitamente, junto con las condiciones en las que tal confidencialidad podría verse modificada, es decir, en situaciones que supongan un riesgo vital o de seguridad. En el caso de pacientes nuevos, los padres deben ser entrevistados con el adolescente o con anterioridad para asegurar que el adolescente no perciba una violación de la confidencialidad. El médico que dedica tiempo a escuchar, evita realizar juicios de valor y el uso de la jerga de la calle y muestra respeto por la madurez emergente del adolescente tendrá una mayor facilidad de comunicación con él. El empleo de preguntas abiertas, en lugar de preguntas cerradas, facilitará aún más la obtención de la anamnesis. (La pregunta cerrada «¿Te llevas bien con tu padre?» conduce a la respuesta «Sí» o «No», en comparación con «¿Qué te gustaría que fuese distinto en tu relación con tu madre?», que podría llevar a una respuesta como «Me gustaría que dejara de preocuparse siempre por mí».)

Los **objetivos** de la entrevista o del encuentro clínico son establecer una base de información, identificar problemas y aspectos desde la perspectiva del paciente, e identificar problemas y otras cuestiones desde la perspectiva del médico basada en el conocimiento de la salud y otros temas relevantes en el grupo de edad adolescente. Se debe dar al adolescente la oportunidad de expresar sus preocupaciones y las razones por las que solicita atención médica. Tanto al adolescente como a los padres también se les debe permitir que expresen las virtudes y éxitos del adolescente, además de comunicar sus problemas.

La eficacia de una entrevista puede peligrar cuando el entrevistador está distraído con otros sucesos o personas en el consultorio, cuando los límites de tiempo son obvios para cualquiera de las partes o cuando existe un malestar patente en el paciente o el entrevistador. La necesidad de un **intérprete** cuando el paciente tiene un problema de audición o si este y el entrevistador no hablan el mismo idioma plantea dificultades, aunque no necesariamente una barrera en la mayoría de las ocasiones (v. cap. 11). Algunas observaciones durante la entrevista resultan útiles en la valoración global de la madurez del paciente, la presencia o ausencia de depresión y la relación entre los padres y el adolescente. Dado el papel fundamental de una entrevista satisfactoria en el proceso de detección selectiva, los médicos que ofrezcan una atención completa a los adolescentes deben contar con una formación y una experiencia adecuadas.

VALORACIÓN PSICOSOCIAL

Deben formularse algunas preguntas para identificar a los adolescentes con dificultades en sus **relaciones con otros compañeros** (¿Tienes un buen amigo con el que puedas compartir los secretos más personales?), de **autoimagen** (¿Hay alguna cosa que te gustaría cambiar de ti mismo?), de **depresión** (¿Cómo te ves a ti mismo de aquí a 5 años?), **escolares** (¿Cómo son tus notas este año en comparación con las del año pasado?), de **decisiones personales** (¿Te sientes presionado a actuar de alguna manera para la que no te sientes preparado?) y **trastornos alimentarios** (¿Alguna vez sientes que la comida te controla en lugar de ser al revés?). Los materiales de Bright Futures proporcionan cuestiones y formularios de entrevista con el paciente para estructurar las valoraciones. La regla mnemotécnica (del inglés) **HEADS/SF/FIRST**, básica o extendida, puede resultar útil para ayudar en la entrevista si no se dispone de los formularios (tabla 137.4). Basándose en esas valoraciones, se recomienda el asesoramiento apropiado o derivaciones a especialistas para efectuar sondeos más minuciosos o entrevistas más detalladas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración de agudeza visual

El brote de crecimiento puberal puede afectar al globo ocular y dar lugar a su alargamiento y a miopía en personas con predisposición genética

Tabla 137.4 Valoración psicosocial del adolescente: regla mnemotécnica HEADS/SF/FIRST (en inglés)

Hogar: espacio, intimidad, frecuentes traslados, vecindario
Educación/escuela: frecuentes cambios de centro escolar, repetición de curso/asignatura, informes de los profesores, vocación, actividades educativas extraescolares (idiomas, conversación, matemáticas, etc.), discapacidades de aprendizaje
Abuso: malos tratos físicos, sexuales, emocionales, verbales; disciplina parental
Drogas: tabaco, cigarrillos electrónicos o dispositivos de «vapeo», marihuana, sustancias volátiles, «drogas de diseño», fiestas «rave», otros. Droga preferida, edad de inicio del consumo, frecuencia, modo de consumo, rituales, solo o en compañía, métodos para abandonar el consumo y número de intentos
Seguridad: cinturones de seguridad, cascos, medidas deportivas de seguridad, actividades peligrosas, conducción bajo el efecto del alcohol y otras drogas
Sexualidad/identidad sexual: salud reproductiva (uso de anticonceptivos, presencia de infecciones de transmisión sexual, sentimientos, embarazo)
Familia y amigos *(friends)*
Familia: núcleo familiar, genograma, familia monoparental/padres casados/separados/divorciados/familia mixta, trabajos y turnos de los padres; antecedentes de adicción en familiares de primer o segundo grado, actitud de los padres frente al alcohol y las drogas, reglas; padres con enfermedades crónicas o trastorno mental
Amigos: grupo de amigos y perfil («pijos», «deportistas», «raros», genios de la informática, animadoras), pertenencia a bandas o afinidad religiosa
Imagen: percepción de la altura y el peso, musculatura corporal y aspecto físico (incluidos vestimenta, complementos, tatuajes, *piercings*, como tendencias de la moda u otra afirmación personal)
Actividades recreativas: dormir, hacer ejercicio, practicar deportes organizados o por libre, actividades de tiempo libre (televisión, videojuegos, juegos de ordenador, internet y chats, actividades de la iglesia o del grupo de jóvenes de la comunidad [p.ej., boy/girl scouts; hermandades]). ¿Cuántas horas al día y días a la semana dedica a ello?
Espiritualidad *(spirituality)* y conexión: usar el acrónimo HOPE* o FIC†; adhesión, rituales, prácticas de ocultismo, servicio comunitario o participación en actividades comunitarias.
Amenazas *(threats)* y violencia: autolesiones o lesiones a los demás, actitud huidiza, crueldad con los animales, armas de fuego, peleas, detenciones, robos, incendios, peleas en el colegio.

*HOPE: esperanza (*hope)* o seguridad para el futuro; religión organizada; espiritualidad personal y prácticas espirituales; efectos en el tratamiento médico y cuestiones relacionadas con el fin de la vida.
†FIC: Fe (creencias), importancia e influencia de la fe, apoyo comunitario.
De Dias PJ: Adolescent substance abuse. Assessment in the office, *Pediatr Clin North Am* 49:269–300, 2002.

(v. cap. 636). Así pues, debe efectuarse una exploración de agudeza visual para detectar este problema antes de que influya en el rendimiento escolar.

Audiometría

La música muy amplificada del tipo que escuchan muchos adolescentes puede originar una hipoacusia o acúfenos (v. cap. 654). Las directrices Bright Futures recomiendan un cribado auditivo en los adolescentes expuestos a ruidos intensos con regularidad, que presentan infecciones de oído recidivantes o que refieren problemas auditivos.

Medición de la presión arterial

Los criterios para el diagnóstico de la hipertensión arterial se basan en nomogramas específicos para la edad que aumentan con la maduración puberal (v. cap. 449). Una persona cuya presión arterial (PA) supera el percentil 95 para su edad es sospechosa de presentar hipertensión, independientemente de la lectura absoluta. Los adolescentes con PA entre el percentil 90 y el 95 deben recibir consejos adecuados en relación con el peso y ser explorados nuevamente al cabo de 6 meses. En aquellos con una PA por encima del percentil 90 se debe medir la presión arterial en 3 ocasiones separadas para determinar la estabilidad de la elevación antes de pasar a una estrategia de intervención. La técnica es importante: pueden obtenerse resultados falsos positivos cuando el manguito cubre menos de dos tercios de la parte superior del brazo. El paciente debe estar sentado y debe realizarse el promedio de la segunda y la tercera lecturas consecutivas, utilizando el cambio en lugar de la desaparición del sonido para medir la presión diastólica. La mayoría de los adolescentes con elevación de la PA tienen una hipertensión lábil. Cuando la PA está por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, debe descartarse la anorexia nerviosa y la enfermedad de Addison.

Escoliosis

Véase el capítulo 699.

Alrededor del 5% de los chicos y el 10-14% de las chicas adolescentes presentan una curvatura leve de la columna. Esta cifra es 2-4 veces más alta que la tasa observada en niños más pequeños. La escoliosis se manifiesta habitualmente durante el pico de la curva de velocidad de crecimiento lineal, aproximadamente a los 12 años en las chicas y a los 14 en los chicos. Las curvas que miden >10 grados deben ser controladas por un ortopeda hasta que haya concluido el crecimiento.

Exploración mamaria

Véanse los capítulos 141 y 556.

La inspección visual de las mamas en las jóvenes que se hallan al inicio de la adolescencia o en la adolescencia intermedia se realiza para evaluar la progresión de la maduración sexual y proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo.

Exploración escrotal

La inspección visual de los testículos de los jóvenes que se hallan al inicio de la adolescencia o en la adolescencia intermedia se realiza para evaluar la progresión de la maduración sexual y proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo. La incidencia máxima de tumores de células germinales testiculares aparece al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. Por esta razón, la palpación de los testículos es una prueba inmediata y debe servir como modelo para enseñar la autoexploración. Dado que los varicoceles surgen a menudo en la pubertad, la exploración ofrece también la oportunidad de tranquilizar al paciente y explicarle esta entidad (v. cap. 560).

Exploración pélvica

Véase el capítulo 563.

Pruebas de laboratorio

La mayor incidencia de **anemia** ferropénica tras la menarquia indica la realización anual de un hematocrito en las mujeres con menstruaciones moderadas o abundantes. El estándar de referencia de esta prueba se modifica con la progresión de la pubertad, a medida que los estrógenos suprimen la eritropoyetina (v. cap. 474). También debe vigilarse el hematocrito en las poblaciones con riesgo nutricional. Los andrógenos tienen el efecto opuesto: elevan el hematocrito durante la pubertad masculina; los varones en el estadio de madurez sexual (EMS) 1 tienen un hematocrito medio del 39%, mientras que aquellos que han completado la pubertad (EMS 5; v. cap. 132) presentan un valor promedio del 43%. Se debe realizar la prueba de detección de la **tuberculosis (TB)** en los adolescentes con factores de riesgo, como infección por VIH, convivencia con alguien infectado por VIH, privación de libertad o carencia de hogar o existencia de otros factores de riesgo, ya que la pubertad activa la enfermedad en los que no han sido tratados previamente. El cribado de la **hepatitis C** debería ofrecerse a los adolescentes que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, recepción de hemoderivados o de trasplante de órganos antes de 1992 o hemodiálisis a largo plazo. Casi el 10% del total de los casos de infección por VHC notificados por los CDC en 2015 se registraron en pacientes de entre 15 y 24 años de edad. Los datos de los CDC sobre vigilancia de la infección por VHC indican que, entre 2006 y 2014, el número de infecciones por VHC en mujeres en edad reproductiva (15-44 años) se duplicó. Casi la mitad de los nuevos casos se registraron en mujeres de entre 15 y 30 años. Dos tercios (67%) de los pacientes que presentaban un factor de riesgo conocido referían consumo de drogas por vía intravenosa.

Los adolescentes sexualmente activos deberían someterse a pruebas de cribado de **ETS** con independencia de los síntomas, según las recomendaciones de los CDC (v. cap. 146). En mujeres de ≤24 años, deben realizarse pruebas de detección selectiva de infección por clamidias y de gonorrea, pero en los varones hay menos evidencias que apoyen las pruebas sistemáticas. No existen pruebas basadas en la viabilidad, eficacia y rentabilidad que justifiquen la recomendación del cribado en todos los varones jóvenes sexualmente activos de forma rutinaria; sin embargo, se valorará el cribado de estos sujetos en situaciones clínicas que se asocien a una elevada prevalencia de infección por clamidias (p. ej., clínicas de adolescentes, centros correccionales de menores, clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual), y también deberá ofrecerse a los varones jóvenes que practiquen sexo con hombres. El cribado del **VIH** debe comentarse y ofrecerse al menos 1 vez a todos los adolescentes de 15-18 años y a los menores y mayores de este intervalo de edad que presenten un riesgo elevado. No se recomienda el cribado habitual de adolescentes asintomáticos para ciertas ETS (p. ej., sífilis, tricomoniasis, virus del herpes simple y VPH). Sin embargo, puede ser preciso un estudio más exhaustivo de las enfermedades de transmisión sexual en los varones jóvenes que practican sexo con hombres y en las adolescentes embarazadas. La incidencia del cáncer de cuello uterino entre las adolescentes es baja y es probable que las complicaciones derivadas de los procedimientos de detección selectiva sean superiores a los beneficios obtenidos, por lo que este cribado no debe realizarse hasta los 21 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 138

Transición a la atención adulta

Cynthia M. Holland-Hall, Gale R. Burstein y Lisa K. Tuchman

La importancia de la transición con éxito de la atención del adolescente con **necesidades especiales de atención sanitaria (NEAS)** procedente de servicios pediátricos a servicios para adultos lleva reconociéndose desde hace más de 2 décadas. La transición con éxito se asocia a mejores resultados de salud y calidad de vida; una transición mal gestionada puede conducir a pérdida de atención en un centro de salud/hogar médico (*medical home*) y al empeoramiento del control de enfermedades crónicas y de cuidados asistenciales previos.

La American Academy of Pediatrics, junto con otras asociaciones profesionales clave, publicó unas directrices detalladas y completas para incorporar servicios de transición a los **centros de salud** *(medical home)* para todos los adolescentes, independientemente de la presencia o ausencia de NEAS. Estas directrices se basan en la opinión de expertos, ya que la evidencia de los resultados de la transición es limitada. Este informe clínico hace hincapié en que la **transición** abarca mucho más que simplemente el traslado de la atención a otro profesional sanitario. Las directrices van más allá de las recomendaciones del pediatra de atención primaria, al proporcionar orientación y recursos basados en la práctica y que representan elementos de apoyo a la transición en las consultas de medicina familiar y de medicina interna. Esto incluye proporcionar asistencia al paciente en la adaptación a un modelo adulto de prestación de atención sanitaria. En la tabla 138.1 aparecen los elementos clave de la transición en la atención sanitaria. Las herramientas para ayudar a los profesionales sanitarios a través de estos pasos pueden consultarse online en el National Center for Health Care Transition Improvement (www.gottransition.org).

Tabla 138.1	Elementos clave de la transición en el sistema de atención sanitaria

- **Política de transición por escrito**, que deberá compartirse con el joven, la familia, los profesionales sanitarios y el personal, explicando el sistema y las responsabilidades de todos los miembros del equipo
- **Transición del registro de jóvenes** para seguir el progreso de cada paciente a través del proceso de transición
- **Listas longitudinales de comprobación** del estado de preparación, que evalúan la capacidad del joven para la independencia, el autocontrol y la comunicación con el sistema de atención sanitaria para adultos, así como la preparación de la familia para ayudar al paciente a alcanzar estos objetivos
- **Plan de transición por escrito** que documenta los pasos a seguir para satisfacer las necesidades identificadas en la valoración del estado de preparación del joven, así como para identificar los recursos asistenciales de adultos más apropiados
- Para jóvenes con NEAS, servicios ampliados de transición, que incluyen atención a seguros, prestaciones, tutela y necesidades vocacionales, además de la atención de las subespecialidades para adultos
- Comunicación adecuada entre la unidad médica pediátrica y la de adultos y los subespecialistas, incluyendo un **resumen médico** y un plan de atención que se entregan al paciente y a los cuidadores
- Traslado de atención, dentro del rango de 18-21 años, a profesionales de atención sanitaria de adultos, con los que siguen colaborando los profesionales pediátricos como recurso hasta que se completa la transición

El proceso comienza con el desarrollo de una política de transición y con su difusión a todas las familias de adolescentes jóvenes, asegurándose de que las familias comprendan que la planificación de la transición será un elemento esencial para el mantenimiento de la salud y para el control de las visitas de atención crónica a lo largo de todos los años de la adolescencia. Hacia la mitad de la adolescencia, se debe desarrollar un plan de transición con el joven y los cuidadores familiares, que deberá luego actualizarse en posteriores visitas, hasta que el paciente esté listo para la aplicación del modelo de atención de adultos en la edad adulta temprana. Las **evaluaciones periódicas** para comprobar si el adolescente ya está listo son clave para planificar y anticipar los posibles retos. Es esencial para el proceso de transición la **preparación y formación** del adolescente en materia de comunicación, autodefensa y autocuidado. Algunos jóvenes con NEAS dependen de sus cuidadores para moverse por el sistema sanitario y no sería realista esperar una mayor independencia. Para estos jóvenes, es importante abordar la tutela, la planificación de la atención a largo plazo y las directrices avanzadas. Se ha llegado a la conclusión de que la coordinación de la atención favorece la movilidad y la participación dentro un sistema sanitario orientado a los adultos, especialmente en adolescentes con NEAS. El objetivo es ayudar a todos los jóvenes a potenciar al máximo sus capacidades a medida que se convierten en adultos jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 139
Conducta violenta

Michael N. Levas y Marlene D. Melzer-Lange

La violencia está reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema fundamental de salud pública en todo el mundo. La OMS define la **violencia** como «la amenaza o el uso intencionado real de la fuerza física o del poder contra uno mismo, contra otra persona o contra un grupo o una comunidad que provoca o tiene una gran probabilidad de provocar una lesión, una muerte, daños psicológicos, una alteración del desarrollo o discapacidades» (v. cap. 14). Los jóvenes pueden ser agresores, víctimas o testigos (o cualquier combinación de estas tres funciones), con grado variable de la gravedad del impacto sobre el individuo, la familia o una comunidad más amplia. Se han identificado numerosos factores de riesgo de violencia en los jóvenes, como la pobreza, la exclusión social relativa, la guerra, el consumo de sustancias, los trastornos psiquiátricos y una mala dinámica familiar.

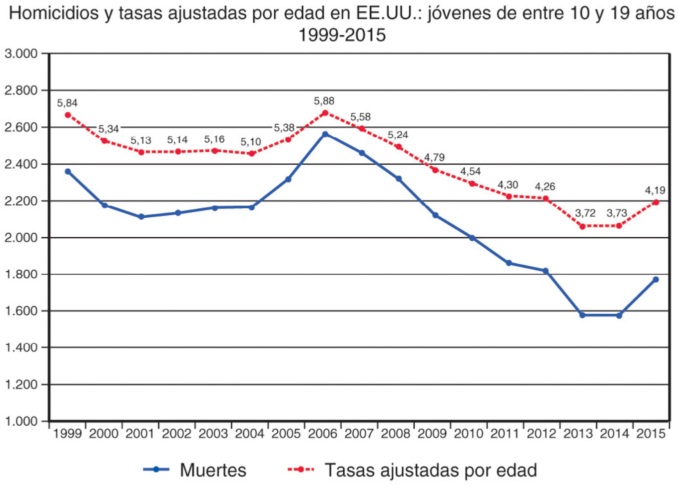

Fig. 139.1 Homicidios y tasas ajustadas por edad: edad de los jóvenes, 10-19 años, 1999-2015. *(Datos de los Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS), 1999–2015. http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars.)*

EPIDEMIOLOGÍA

En 2015, los **homicidios** constituyeron la segunda causa de mortalidad en EE.UU. en personas de 10-24 años, con un total de 4.979 fallecimientos, de los que la gran mayoría fueron varones (87%) asesinados por un arma de fuego (82,8%). En 2015, la tasa de homicidios entre adolescentes de 12-17 años fue de 3,1/100.000 jóvenes, reduciéndose en un 65% con respecto al 8,4/100.000 correspondiente a 1993. La OMS ha descrito que, aparte de en EE.UU., donde la tasa de homicidios en jóvenes y adultos jóvenes fue de 10 por 100.000, la mayoría de los países con las tasas de homicidio superiores a 10 por 100.000 son países en vías desarrollo o sujetos a cambios socioeconómicos rápidos. En EE.UU., la prevalencia de conductas que contribuyen a la violencia no ha disminuido desde 1999; las peleas y el uso de armas siguen siendo hechos frecuentes entre los jóvenes. Los homicidios relacionados con bandas o pandillas entre los jóvenes de cinco grandes ciudades estadounidenses tienen una mayor tendencia a implicar a varones jóvenes (15-19 años) pertenecientes a una minoría racial/étnica (73%) y a llevarse a cabo con un arma de fuego (90%), en comparación con los homicidios no asociados a bandas juveniles. Además, los homicidios relacionados con bandas tienden a suceder en lugares públicos, durante la tarde o la noche, y rara vez se asocian a consumo o tráfico de drogas. Por otra parte, la tasa de homicidios entre jóvenes ha venido disminuyendo, si bien, en 2015, se registró un repunte de la misma (fig. 139.1).

Los informes sobre **peleas físicas** entre adolescentes se redujeron de un 42% en 1991 al 23% en 2015. La violencia en las escuelas estadounidenses sigue siendo un problema significativo, y un 7,8% de los alumnos refirió haber participado una o varias veces en una pelea física en el entorno escolar en los últimos 12 meses. El Youth Risk Behavior Surveillance System de 2015 informó de que un 16,2% de los jóvenes habían llevado armas, como pistolas, navajas o porras, en los últimos 30 días, un 5,1% llevaba armas a la escuela y un 6% refirió haber sido amenazado o herido con algún tipo de arma en el recinto escolar. Los varones son más propensos que las mujeres a llevar una pistola o un arma, por lo que puede ser necesario un mayor control de ellos en el hogar y en la escuela. En conjunto, la **tenencia de armas** es mayor entre los varones blancos, en ocasiones ya desde los 14 años. Estas conductas relacionadas con la violencia en la escuela influyen en la percepción general de los estudiantes sobre la seguridad. Más del 5,6% de los estudiantes dejaron de acudir a clase 1 o más días en los últimos 30 días porque se sentían inseguros. Se ha comprobado que los programas de prevención a nivel escolar iniciados en la escuela primaria aminoran las conductas violentas en los estudiantes. La mejora de su seguridad a través del aumento de la vigilancia está justificada tanto en las dependencias escolares como en sus inmediaciones.

La **violencia de pareja** (o violencia en las relaciones afectivas) es la que sucede entre dos personas que mantienen una relación estrecha, y puede ser física (puñetazos, patadas, golpes, empujones), emocional (avergonzar a la pareja, amenazas, control excesivo, acoso) o sexual (forzar a la pareja a mantener relaciones sexuales sin su consentimiento). Son habituales los

incidentes de violencia de pareja en la adolescencia, entre los 11 y los 17 años. La mayor tasa de prevalencia se observa en los estudiantes de raza negra y en los de más edad. Puede comenzar con burlas, insultos o poniendo en evidencia a la pareja, aunque a menudo evoluciona a grados mayores por vía electrónica, como realizar llamadas o enviar mensajes de texto con excesiva frecuencia, o compartiendo en las redes sociales fotografías de la pareja en actitudes sexuales. Los factores de riesgo para convertirse en una víctima de la violencia de pareja son el consumo de alcohol, la idea de que la violencia de pareja es aceptable, la falta de supervisión por parte de los padres o tener un amigo implicado en una relación violenta. La mayoría de los adolescentes no denuncian esta conducta por miedo a las represalias de la pareja. Los adolescentes que sufren violencia de pareja son más propensos a experimentar un empeoramiento del rendimiento escolar, a consumir drogas y alcohol, a tener ideas suicidas y a desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria o a padecer depresión, además de tener mayor probabilidad de sufrir situaciones de acoso en la universidad. Los programas escolares orientados a prevenir las actitudes y conductas asociadas a la violencia de pareja, como **Safe Dates** y **Dating Matters**, ofrecen experiencias formativas para cambiar las normas sociales entre los adolescentes.

ETIOLOGÍA

La OMS sitúa la violencia juvenil en un modelo dentro del contexto de tres grandes tipos de violencia: autoinfligida, interpersonal y colectiva. La **violencia interpersonal** se subdivide en la que afecta a los miembros de la familia o a las parejas, e incluye el maltrato infantil. La **violencia comunitaria** se produce entre individuos que no están relacionados entre sí y la **violencia colectiva** incluye los actos de violencia por parte de miembros de un grupo identificado contra otro grupo de personas por motivos sociales, políticos o económicos. Los tipos de violencia de este modelo tienen relaciones conductuales, de modo que las víctimas de malos tratos infantiles son más susceptibles de tener comportamientos interpersonales violentos y agresivos cuando son adolescentes y adultos. Entre los factores de riesgo que coexisten en los distintos tipos de violencia se encuentran el acceso a las armas de fuego, el alcoholismo y las desigualdades socioeconómicas. La ventaja de identificar los factores de riesgo comunes de los tipos de violencia radica en la posibilidad de actuar con medidas de prevención y obtener resultados positivos para más de un tipo de conducta violenta. El modelo reconoce además cuatro categorías que analizan la posible naturaleza violenta en la que participan fuerzas físicas, sexuales o psicológicas y privaciones.

El modelo social-ecológico de salud pública se centra en los determinantes tanto poblacionales como individuales de la salud, y en sus respectivas intervenciones. En el plano individual, puede haber dos tipos de jóvenes antisociales: uno cuya conducta persiste durante toda la vida y otro en el que esa conducta es de duración limitada. Los **agresores con una evolución limitada** no presentan conductas anómalas en la infancia y el tipo de comportamiento que suelen realizar incluye vandalismo, escapadas u otro tipo de conductas con un significado simbólico en el ámbito de la lucha por conseguir la autonomía de sus padres. Los **pacientes con comportamientos violentos que persisten toda la vida** muestran trastornos de la conducta en la infancia, como problemas de temperamento, de desarrollo conductual y de capacidad cognitiva; durante la adolescencia, participan en más delitos con víctimas. La existencia de **acontecimientos adversos durante la infancia** hace prever posibles problemas de salud y posible violencia en etapas posteriores. Esta hipótesis plantea que algunos factores precursores, como los malos tratos o el abandono infantil, la contemplación de violencia durante la infancia, los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la adolescencia y la exposición a la violencia durante la misma, así como las agresiones violentas, predisponen a los jóvenes a la aparición de comportamientos y delitos violentos, delincuencia, agresiones, suicidios o muertes prematuras. Este modelo de salud pública también resalta el entorno comunitario y otras influencias externas. Otro paradigma común sobre el comportamiento con alto riesgo de violencia hace hincapié en el balance entre los factores de riesgo y los factores protectores a nivel individual, familiar y comunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los factores de riesgo identificados para la violencia juvenil comprenden pobreza, asociación con compañeros delincuentes, bajo rendimiento o bajo nivel educativo, desconexión respecto a modelos adultos o tutores, antecedentes de violencia o acoso, desavenencias familiares, maltrato infantil, el consumo de sustancias y ciertos trastornos psiquiátricos. Los trastornos más comunes asociados con la **conducta agresiva** en los adolescentes son el retraso mental, las discapacidades de aprendizaje, los trastornos del lenguaje moderadamente graves y trastornos mentales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y las alteraciones del estado de ánimo. La relación entre la enfermedad mental grave y las conductas violentas es más estrecha en las personas que asocian consumo o dependencia de alcohol y otras sustancias.

La incapacidad de dominar las habilidades prosociales, por ejemplo, estableciendo y manteniendo de relaciones positivas familiares/con compañeros, así como la mala resolución de conflictos, hacen que los adolescentes con estos trastornos tengan un mayor riesgo de usar la violencia física o de adoptar otras conductas de riesgo. Los **trastornos de la conducta** y el **trastorno de oposición desafiante** son diagnósticos psiquiátricos específicos cuyas definiciones incluyen una conducta violenta (tabla 139.1). Se asocian a otros trastornos, como el TDAH (v. cap. 49), y aumentan la vulnerabilidad del adolescente a la delincuencia juvenil, el consumo o abuso de sustancias tóxicas, la promiscuidad sexual, la conducta delictiva en la edad adulta, la privación de libertad o el trastorno de personalidad antisocial. Otros factores de riesgo concurrentes para la violencia juvenil son el uso de esteroides anabolizantes, los tatuajes de bandas juveniles, la creencia en la muerte prematura propia, el consumo de alcohol preadolescente y la reclusión en un centro de detención para jóvenes.

DIAGNÓSTICO

La valoración de un adolescente en riesgo o con antecedentes de presentar o padecer una conducta violenta debe ser parte de la visita de control de salud de todos los adolescentes. Las respuestas a las preguntas sobre la participación reciente en una pelea física, el hecho de llevar armas o la existencia de armas de fuego en el entorno familiar y la preocupación del adolescente por su seguridad pueden indicar que existe un problema que exige una valoración más profunda. La regla mnemotécnica **FISTS** ayuda a estructurar la valoración (tabla 139.2). Los factores adicionales de malos tratos físicos o abuso sexual, los problemas graves en la escuela, el rendimiento deficiente y el absentismo escolar, los múltiples episodios de traumatismos, el consumo de sustancias y los síntomas asociados a enfermedades psiquiátricas son indicaciones para que el adolescente sea valorado por un especialista en salud mental. En el caso de traumatismos agudos, las víctimas de agresiones no siempre son sinceras sobre las circunstancias que provocaron sus lesiones por temor a represalias o a la intervención de la policía. La prioridad terapéutica es la estabilización de las lesiones y la obtención de pruebas forenses en caso de agresiones sexuales. Sin embargo, después de cumplir esta prioridad se deberá valorar una serie de cuestiones más exhaustivas acerca de la agresión.

Tabla 139.1 Trastorno de oposición desafiante, trastorno de la conducta y delincuencia juvenil

CATEGORÍAS DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO		
Trastorno de oposición desafiante	**Trastorno de la conducta**	**Categoría legal de delincuencia juvenil**
Patrón recidivante de comportamiento de oposición, hostil, desafiante y desobediente frente a las figuras de autoridad que condiciona un efecto adverso considerable sobre el rendimiento (p. ej., social, académico, laboral)	Patrón persistente o repetido de comportamiento que viola los derechos básicos de los demás o las principales normas o reglas sociales clave aplicables a la edad del paciente	Infracciones ilegales para la edad; actos ilícitos
Ejemplos: perder los nervios, discutir con los adultos, desafiar o negarse a cumplir las normas o solicitudes de los adultos, comportamiento molesto, culpabilización de los demás, actitud irritable, resentida o rencorosa	Ejemplos: peleas físicas, engaños, robos, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico real a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución, violación (aunque no se considere así en el sistema legal)	Ejemplos: arrestos o juicios únicos o múltiples por cualquiera de las siguientes razones: robo, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución o violación
Diagnosticado por un psiquiatra	Diagnosticado por un psiquiatra	Adjudicado por el sistema legal

De Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR, et al.: The rebellious adolescent, *Pediatr Clin North Am* 44:1460, 1997.

TRATAMIENTO

Cuando el paciente sufre lesiones agudas secundarias a una agresión violenta, el plan terapéutico deberá seguir las pautas establecidas por el protocolo modelo de la American Academy of Pediatrics, que incluye la estabilización de las lesiones, su evaluación y tratamiento, la valoración de las circunstancias de la agresión, la evaluación y el apoyo psicológicos, la evaluación por los servicios sociales sobre las circunstancias que rodearon a la agresión y un plan terapéutico sobre el alta, que se diseña para proteger al adolescente de episodios posteriores de lesiones, prevenir las represalias y minimizar el desarrollo de discapacidad psicológica. Tanto las víctimas como los testigos de violencia están en situación de riesgo de sufrir un trastorno de estrés postraumático, así como una conducta futura agresiva o violenta. El uso de un enfoque da **atención informada sobre el trauma** permite a los profesionales ayudar a las víctimas y los testigos a desarrollar vínculos que favorezcan la recuperación y la capacidad de adaptación. Los **programas de intervención sobre la violencia de base hospitalaria** se han demostrado satisfactorios para prestar apoyo a los jóvenes que ha sufrido una lesión violenta en el servicio de urgencias, en el hospital o en el ámbito comunitario.

Se usan múltiples modalidades terapéuticas de forma simultánea para tratar a los adolescentes con conductas persistentes de violencia y agresividad. Se utilizan desde la terapia cognitiva-conductual, que implica a la persona y a la familia, hasta intervenciones familiares específicas (educación de los padres, tratamiento multisistémico) y farmacoterapia. El tratamiento de las enfermedades concurrentes, como el TDAH, la depresión, la ansiedad y el consumo de sustancias, parece reducir la conducta agresiva.

Tabla 139.2 Regla mnemotécnica FISTS para valorar el riesgo de violencia de un adolescente

F: Peleas *(Fighting)* (¿En cuántas peleas estuviste implicado/a el año pasado? ¿Cuál fue la última?)
I: Lesiones *(Injuries)* (¿Te has lesionado alguna vez? ¿Has lesionado a alguien alguna vez?)
S: Sexo (¿Te pega tu pareja? ¿Pegas a tu pareja? ¿Te han forzado alguna vez a tener relaciones sexuales?)
T: Amenazas *(Threats)* (¿Te ha amenazado alguien con un arma? ¿Qué ocurrió? ¿Ha cambiado algo para que te sientas más seguro/a?)
S: Defensa propia *(Self-defense)* (¿Qué haces si alguien intenta pelear contigo? ¿Has llevado alguna vez un arma como medio de defensa personal?)

La regla mnemotécnica FISTS se ha adaptado con la autorización de la Association of American Medical Colleges. Alpert EJ, Sege RD, Bradshaw YS. Interpersonal violence and the education of physicians. *Acad Med* 72:S41–S50, 1997.

PREVENCIÓN

La OMS establece un enfoque multifactorial para la prevención, con consideración de estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia, estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar, estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos, y estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales (tabla 139.3). Los enfoques de **educación parental y desarrollo en la primera infancia** se concentran en trabajar con las familias para favorecer un entorno de crianza no violento, a través de visitas a los domicilios y constitución de grupos de padres, así como en enseñarles a estos estrategias de afrontamiento y modos de resolución no violenta de conflictos para todos los niños y familiares. Las **estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar** se centran más en los familiares y en los compañeros de los estudiantes, especialmente en aquellos que pueden desencadenar respuestas agresivas o violentas. Las soluciones consisten en la mejora de las habilidades de afrontamiento o de solución de problemas en casos de acoso escolar, mediación de compañeros, prevención de la violencia de pareja y programas extracurriculares. Las **estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos** incluyen abordajes terapéuticos de salud mental, servicios de atención a víctimas de delitos, capacitación profesional, tutoría e intervenciones en pandillas o bandas. Estos jóvenes son los más expuestos a repetir un acto violento o a ser privados de libertad en el futuro. Las **estrategias comunitarias y sociales** incluyen acciones de defensa y legislativas más amplias, así como cambios en las normas culturales hacia las conductas violentas. Una estrategia de prevención concreta puede englobar varios enfoques, como las recomendaciones sobre prevención del uso de armas de fuego que incluyan mejores seguros en las armas, educación pública y defensa legislativa. Otros esfuerzos se dirigen hacia la creación de una base de datos nacional para seguir y definir el problema de la violencia juvenil. El **National Violent Death Reporting System** recopila y analiza los datos sobre muertes violentas procedentes de 40 estados y pretende mejorar la vigilancia de las tendencias actuales, compartir la información entre los distintos estados, establecer una colaboración entre organizaciones estatales y comunitarias, y desarrollar e implementar programas de prevención e intervención. Los Centers for Disease Control and Prevention describen algunos programas concretos que han tenido éxito y resumen el contenido de los mismos en su página web (www.cdc.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 139.3 Estrategias de la OMS de prevención de la violencia entre los jóvenes

ESTRATEGIAS	CONTEXTO/PROGRAMAS	EFICACIA
Estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia	Programas de visitas domiciliarias	?
	Programas de educación parental	+
	Programas de desarrollo en la primera infancia	+
Estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar	Desarrollo de capacidades vitales y sociales	+
	Prevención del acoso *(bullying)*	+
	Programas de enriquecimiento académico	+
	Programas de prevención de la violencia de pareja	?
	Incentivos económicos para adolescentes que asisten a clase	+/−
	Mediación de los compañeros	?
	Actividades extracurriculares y de tiempo de ocio estructuradas	
Estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos	Abordajes terapéuticos	+
	Capacitación profesional	?
	Tutoría	?
	Programas de prevención de la violencia de bandas y callejera	?
Estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales	Vigilancia policial en zonas críticas	+
	Vigilancia policial orientada a la comunidad y los problemas	+
	Reducción del acceso a las bebidas alcohólicas y a su consumo problemático	+
	Programas de control de drogas	+
	Reducción del acceso a las armas de fuego y a su uso ilícito	+
	Modificación espacial y rehabilitación urbana	+
	Desconcentración de la pobreza	+

+, Resultado prometedor (estrategias que incluyen 1 o más programas avalados por al menos 1 estudio que demuestre prevención de la comisión y/o padecimiento de actos de violencia juvenil, o al menos 2 estudios que demuestren cambios positivos en los riesgos o los factores de protección clave en lo relativo a la violencia juvenil).
?, Resultado dudoso por evidencias insuficientes (estrategias que incluyen 1 o más programas de estrategia dudosa).
+/ − , Dudoso por obtención de resultados variables (estrategias para las cuales la evidencia es variable; algunos programas tienen un significativo efecto positivo sobre la violencia juvenil, mientras que otros tienen un significativo efecto negativo).
De World Health Organization (WHO) Library Cataloguing-in Publication Data, Preventing youth violence: an overview of the evidence, 2015.

Capítulo 140

Abuso de sustancias

Cora Collette Breuner

Aunque existen variaciones en los porcentajes dependiendo del país y de la cultura, una proporción importante de los adolescentes consumirán sustancias, tales como alcohol, tabaco, marihuana natural y sintética, opiáceos y estimulantes. Sus reacciones al exponerse a estas sustancias y las consecuencias derivadas están influidas por una compleja interacción entre el desarrollo biológico y psicosocial, los mensajes ambientales, la legalidad y las actitudes sociales. La posibilidad de que se produzcan resultados adversos, incluso con el uso ocasional en adolescentes, como accidentes de tráfico y otras lesiones, es una justificación suficiente para considerar que cualquier consumo de drogas en los adolescentes comporta un riesgo considerable.

Las personas que inician el consumo de drogas a una edad temprana corren un mayor riesgo de volverse adictos que quienes prueban las drogas al principio de la edad adulta. El consumo de drogas en los adolescentes más jóvenes puede actuar como un sustituto para el desarrollo de estrategias de afrontamiento apropiadas para la edad y aumentar la vulnerabilidad para una toma de decisiones inadecuada. El primer consumo de la drogas más utilizada (el alcohol) se produce antes de los 18 años, con un 88% de las personas que refieren haber consumido alcohol por primera vez antes de los 21 años de edad, que es la edad legal para beber en EE.UU. Es interesante reseñar que los inhalantes se han identificado como una droga de inicio popular para los jóvenes de 8.° grado de secundaria (13-14 años).

Cuando el consumo de drogas comienza a alterar negativamente el funcionamiento de los adolescentes en la escuela y en casa, y se observan conductas de riesgo, la intervención está justificada. El consumo preocupante de drogas es un fenómeno generalizado, que infiltra todos los segmentos socioeconómicos y culturales de la población. Es uno de los problemas de salud pública más costosos y difíciles a los que se enfrentan todas las sociedades y culturas. El profesional clínico se enfrenta al reto de identificar a los jóvenes en situación de riesgo de consumo de sustancias y ofrecer una intervención temprana. El desafío para la comunidad y la sociedad es la creación de normas que disminuyan la probabilidad de que se produzcan resultados adversos para la salud de los adolescentes, así como promover y facilitar oportunidades a los adolescentes para elegir opciones más saludables y seguras. Identificar las drogas más *lesivas,* y en ocasiones centrar la atención en la *reducción del daño* con o sin abstinencia, es un enfoque moderno destacado en materia de consumo de sustancias en los adolescentes (figs. 140.1 y 140.2).

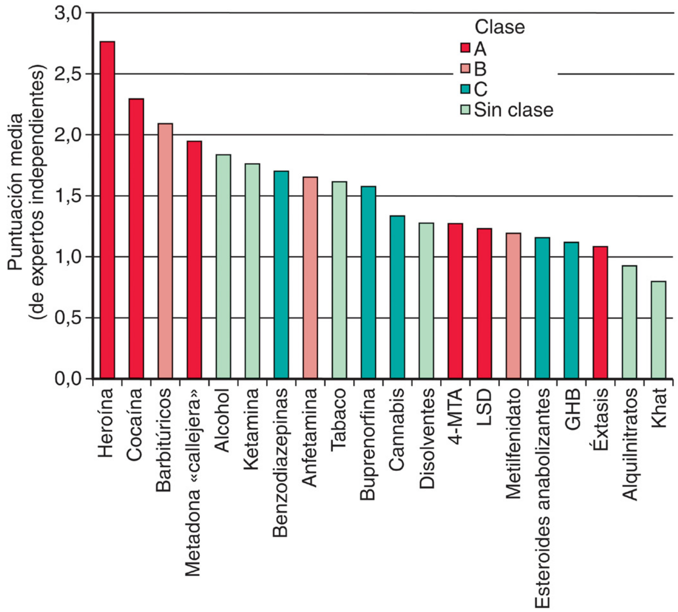

Fig. 140.1 Puntuaciones medias de efectos perjudiciales para 20 sustancias según un panel de expertos, basadas en 3 criterios: perjuicio físico al consumidor, potencial de dependencia y efecto sobre la familia, la comunidad y la sociedad. La clasificación según la Misuse of Drugs Act se muestra por el color de cada barra, cuando resulta apropiado. Las drogas de clase A se consideran potencialmente las más peligrosas y las de clase C, las menos peligrosas. *(De Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al: Development of a rational scale to access the harm of drugs of potential misuse,* Lancet *369:1047–1053, 2007.)*

ETIOLOGÍA

El consumo de sustancias tiene orígenes multifactoriales (fig. 140.3). Los factores biológicos, como la predisposición genética, están bien establecidos. Conductas como rebeldía, mal rendimiento escolar, delincuencia, actividad criminal y rasgos de la personalidad como baja autoestima, ansiedad y falta de autocontrol suelen asociarse con el inicio del consumo de drogas o suelen precederlo. Los trastornos psiquiátricos a menudo coexisten con el consumo de sustancias en la adolescencia. Los trastornos de la conducta y los trastornos de personalidad antisocial son los diagnósticos más frecuentes que coexisten con el consumo de sustancias, sobre todo en los varones. Los adolescentes con depresión (v. cap. 39), trastorno por déficit de atención (v. cap. 49), ansiedad (v. cap. 38) y trastornos alimentarios (v. cap. 41) presentan tasas elevadas de consumo de sustancias. Los factores determinantes del consumo y abuso de sustancias en la adolescencia se han explicado con varios modelos teóricos, que incluyen factores individuales, las relaciones importantes con otras personas y también factores comunitarios o del entorno. Los modelos incorporan el equilibrio entre los factores de

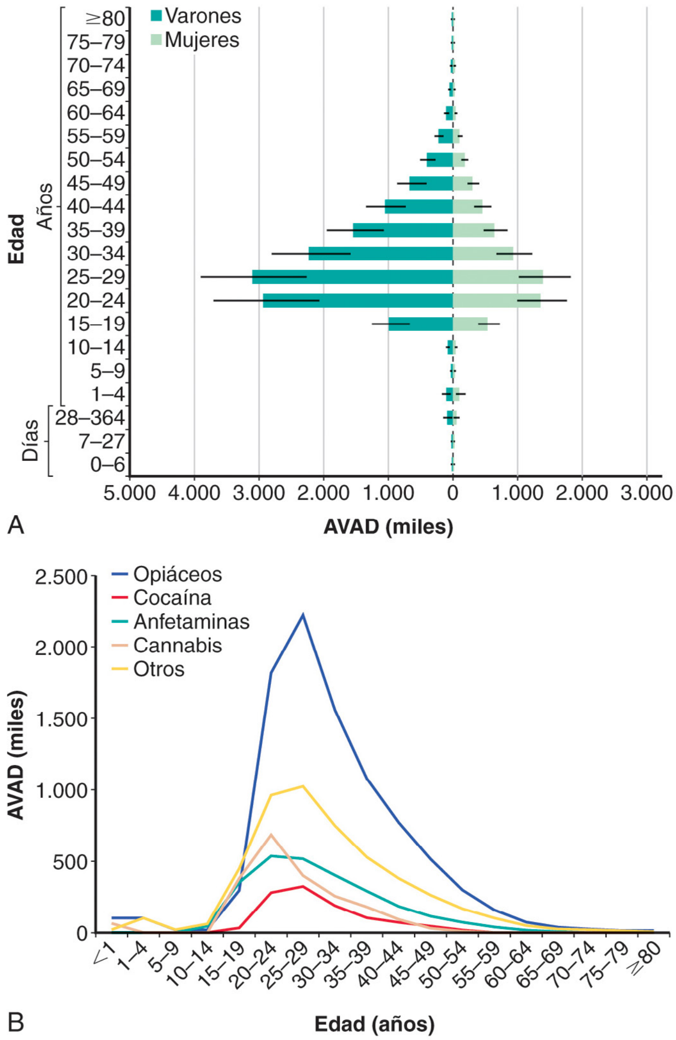

Fig. 140.2 Carga total (en AVAD) de la dependencia de las drogas por edad y sexo en 2010. **A,** AVAD atribuibles a la dependencia de las drogas, por edad y sexo. **B,** AVAD atribuibles a la dependencia de cada tipo de droga, por edad. AVAD, años de vida ajustados por discapacidad. *(De Degenhardt L, Whitford HA, Ferreri AJ, et al: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease study 2010.* Lancet *382:1569, 2013.)*

Tabla 140.1 Valoración de la gravedad del consumo de drogas en la adolescencia

VARIABLE	0	+1	+2
Edad (años)	>15 años	<15 años	
Sexo	Varón	Mujer	
Antecedentes familiares de abuso de sustancias		Sí	
Contexto de consumo	En grupo		Solo
Estado afectivo previo al consumo	Alegre	Siempre malo	Triste
Rendimiento escolar	Bueno, mejora		Recientemente deficiente
Consumo previo a la conducción	Ninguno		Sí
Antecedentes de accidentes	Ninguno		Sí
Momento de la semana	Fines de semana	Días de la semana	
Momento del día		Al salir de clase	Antes o durante la clase
Tipo de droga	Marihuana, cerveza, vino	Alucinógenos, anfetaminas	Whisky, opiáceos, cocaína, barbitúricos

Puntuación total: 0-3, poco preocupante; 3-8, grave; 8-18, muy grave.

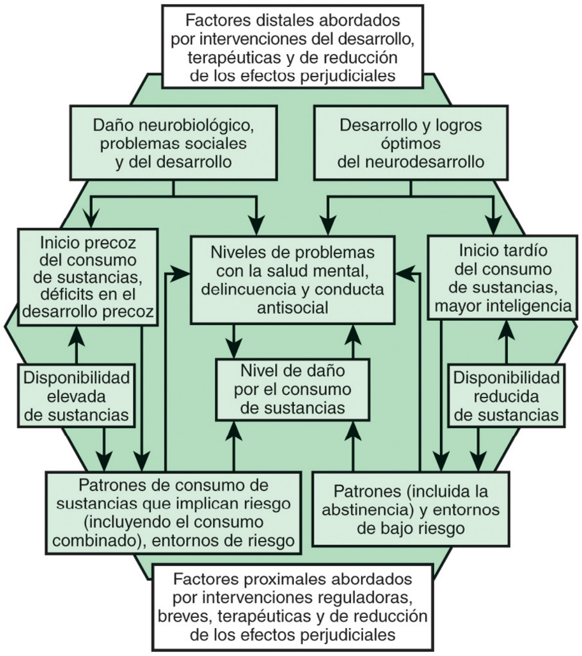

Fig. 140.3 Modelo de protección y riesgo de los determinantes distales y proximales del consumo peligroso de sustancias y efectos perjudiciales relacionados. *(De Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C, et al.: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use,* Lancet *369:1391–1401, 2007.)*

riesgo y los factores protectores o de afrontamiento que contribuyen a las diferencias individuales entre adolescentes con factores de riesgo similares que no sufren los efectos adversos.

Los factores de riesgo para el *consumo de drogas* en la adolescencia pueden diferir de los del *abuso de drogas* en dicha etapa. El *consumo* suele relacionarse más con factores sociales y de los compañeros, mientras que el *abuso* suele depender en mayor medida de factores psicológicos y biológicos. La probabilidad de que un adolescente por lo demás normal experimente con drogas puede depender de la facilidad para conseguirlas, del valor positivo o funcional percibido, del riesgo percibido que se asocia con el consumo y de la presencia o no de limitaciones para el consumo determinadas por su sistema de valores culturales o de otro tipo relevantes. El adolescente que abusa de las drogas puede tener factores genéticos o biológicos que coexisten con la dependencia de una droga determinada para poder afrontar las actividades cotidianas.

Varias preguntas de la anamnesis pueden ayudar a determinar la gravedad del problema con las drogas mediante un sistema de valoración (tabla 140.1). Como parte de la valoración de cualquier niño o adolescente que abusa de drogas, se debe determinar el tipo de sustancia empleada (marihuana frente a heroína), las circunstancias del consumo (solo o en grupo), la frecuencia y el momento del consumo (a diario antes de clase o de forma ocasional los fines

Tabla 140.2 Fases del abuso de sustancias en la adolescencia

FASE	DESCRIPCIÓN
1	Potencial de abuso • Menor control de los impulsos • Necesidad de gratificación inmediata • Disponibilidad de drogas, alcohol, inhalantes • Necesidad de aceptación por los compañeros
2	Experimentación: aprendizaje de la euforia • Uso de inhalantes, tabaco, marihuana y alcohol con amigos • Pocas o nulas consecuencias • Este consumo puede aumentar en los fines de semana • Escasos cambios de conducta
3	Uso habitual: búsqueda de la euforia • Consumo de otras drogas, como estimulantes, LSD, sedantes • Cambios de conducta y algunas consecuencias • Mayor frecuencia de uso; consumo en soledad • Compra o robo de drogas
4	Uso habitual: preocupación por el «subidón» • Consumo diario de drogas • Pérdida de control • Múltiples consecuencias y comportamientos de riesgo • Alejamiento de la familia y los amigos «honestos»
5	Agotamiento *(burnout)*: el consumo de drogas se percibe como algo normal • Adicción cruzada o consumo de varias sustancias • Culpa, retraimiento, vergüenza, remordimiento, depresión • Deterioro físico y mental • Aumento de los comportamientos de riesgo, autodestrucción, suicidio

de semana), el estado de salud mental actual y el estado funcional global, incluyendo hábitos de sueño y de uso de dispositivos de pantalla. También debe considerarse la fase del consumo/abuso de las drogas (tabla 140.2). Un adolescente puede pasar meses o años en la fase de experimentación, probando diversas sustancias ilegales, incluidas las drogas más frecuentes: cigarrillos, alcohol y marihuana. Hasta que el consumo con regularidad provoca consecuencias negativas (consumo problemático) no suele identificarse que el adolescente tiene un problema, ya sea por los progenitores, por los amigos, por los profesores o por un profesional sanitario. Determinados factores protectores amortiguan los factores de riesgo y ayudan a predecir el resultado a largo plazo de la experimentación. Unos padres que dan apoyo emocional y tienen una comunicación abierta con sus hijos, la participación en actividades escolares organizadas, contar con tutores o modelos a imitar fuera del hogar y el reconocimiento de la importancia de los logros académicos son ejemplos de los factores de protección destacados.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., las sustancias consumidas por adolescentes que más se notifican son el alcohol, el tabaco y la marihuana (tabla 140.3). La prevalencia del consumo de sustancias y las conductas de riesgo asociadas varían en función de la edad, el sexo, la raza/etnia y otros factores sociodemográficos. Los adolescentes más jóvenes suelen referir un menor consumo de drogas que los de mayor edad, excepto en el caso de los inhalantes (en 2016, el 4,4% a los 14 años, el 2,8% a los 16 años, el 1% a los 18 años). Los varones tienen tasas más elevadas de consumo de sustancias tanto legales como ilegales que las mujeres, y las diferencias más marcadas se observan en sus tasas superiores de consumo frecuente de tabaco sin humo, puros y esteroides anabolizantes. Durante muchos años, los jóvenes de 18 años de raza negra notificaron tasas de prevalencia de consumo de casi todas las drogas, a lo largo de su vida, anuales, mensuales y diarias, inferiores a las de sus coetáneos de raza blanca o hispanos. No obstante, este dato tiene menor vigencia en la actualidad, época en la que el consumo de drogas entre la población negra es similar al de otros grupos.

La distribución del consumo anual de marihuana por raza/etnia varía según las edades (grupos de 14, 16 y 18 años). En los tres grupos, la prevalencia es mayor entre estudiantes hispanos. Las diferencias en dicha prevalencia son proporcionalmente mayores en el grupo de 14 años de edad (13% para los hispanos, 7,8% para los blancos), algo menores en el de 16 años (27% para los hispanos y 24% para los blancos) y apenas significativas en el de 18 años (37% para los hispanos y 35% para los blancos). Los afroamericanos quedan comprendidos entre los hispanos y los blancos en los dos primeros grupos, mientras que quedan ligeramente por debajo de ellos en el de 18 años (35%).

El número de estudiantes de 18 años que refirieron haber consumido fármacos psicoterápicos dispensados con receta, incluidos anfetaminas, sedantes (barbitúricos), tranquilizantes y opiáceos distintos de la heroína, disminuyó en 2016 (tabla 140.4). Las prevalencias respectivas sobre el consumo durante toda la vida, anual o mensual fueron del 18, 12 y 5,4%, lo que indica que una sustancial proporción de los adolescentes aún hace uso no médico de estos fármacos dispensados con receta. Los adolescentes de entornos rurales son más propensos que los de entornos urbanos a consumir fármacos recetados sin motivos médicos; este consumo se asoció a un deterioro del estado de salud, con episodios de depresión mayor y con el consumo de otras drogas (marihuana, cocaína, alucinógenos e inhalantes) y alcohol. En un estudio a gran escala sobre las exposiciones a medicamentos recetados en 16.209 adolescentes, el 52,4% eran mujeres y la edad media era de 16,6 años. Los cinco fármacos de los que se abusaba o se hacía un mal uso con mayor frecuencia fueron hidrocodona (32%), anfetaminas (18%), oxicodona (15%), metilfenidato (14%) y tramadol (11%). Muchos de estos medicamentos los encuentran en casa de sus padres y algunos se venden sin receta (dextrometorfano, seudoefedrina), mientras que otros los compran a traficantes en la escuela o el instituto. Los adolescentes que consumen opiáceos sin motivos médicos suelen consumir otras sustancias al mismo tiempo. Las combinaciones más frecuentes de los opiáceos son con marihuana, alcohol, cocaína y tranquilizantes, por lo que corren el riesgo de sufrir graves complicaciones o sobredosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las manifestaciones dependen del tipo de sustancia, los adolescentes que consumen drogas suelen acudir a la consulta sin hallazgos físicos evidentes. El consumo se detecta con más frecuencia en adolescentes que han sufrido un traumatismo, como un accidente de tráfico, lesiones por caída de la bicicleta o violencia. En situaciones de urgencia se recomienda obtener una anamnesis detallada sobre el consumo de sustancias y realizar una prueba de detección de alcohol en sangre y orina; aunque cada vez son menos populares, las sustancias ilegales conocidas como «drogas de discoteca» se deben tener en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial de un adolescente con una alteración del nivel de consciencia (tabla 140.5). En un adolescente que acude a urgencias con una alteración del nivel de consciencia se debe descartar el consumo de drogas como parte del diagnóstico diferencial (tabla 140.6). Se recomienda el cribado del consumo de sustancias en pacientes con trastornos psiquiátricos y de la conducta. Otras manifestaciones clínicas del consumo de sustancias dependen de la vía utilizada, ya que la intravenosa se asocia a «trayectos» venosos o marcas por agujas y la inhalación nasal de drogas origina lesiones en las mucosas. Las crisis comiciales pueden ser consecuencia directa de ciertas drogas, como la cocaína, la marihuana sintética o las anfetaminas, o de un efecto de abstinencia en el caso de los barbitúricos o los tranquilizantes.

CRIBADO DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

En el contexto de la asistencia primaria, el examen de salud anual permite identificar a los adolescentes con problemas de consumo o abuso de sustancias. Las preguntas directas y la valoración del rendimiento escolar, de las relaciones familiares, así como de las actividades con los compañeros, pueden requerir entrevistas más profundas cuando se detecta algún problema en estas áreas. Además, se dispone de varios cuestionarios de autoevaluación con diversos niveles de estandarización, longitud y fiabilidad. La **regla mnemotécnica CRAFFT** (en inglés) está diseñada específicamente para el cribado del consumo de sustancias en adolescentes en asistencia primaria (tabla 140.7). Se deben establecer sólidos niveles de intimidad y confidencialidad al preguntar al adolescente sobre los aspectos específicos de su experimentación o consumo de sustancias. La entrevista de los progenitores puede ofrecer información adicional sobre los signos de alerta precoces que no se han apreciado o que el adolescente ha descartado. Algunos de estos signos de alerta precoces de consumo de sustancias por adolescentes son los cambios en el estado de ánimo, el apetito o el patrón de sueño, la disminución del interés por la escuela o del rendimiento escolar, la pérdida de peso, la conducta secretista sobre los planes sociales o la desaparición de bienes como dinero o joyas de la casa. El uso del cribado de drogas en orina se recomienda en determinadas circunstancias: 1) síntomas psiquiátricos para descartar una enfermedad concurrente o diagnósticos dobles, 2) alteraciones significativas del rendimiento escolar u otras conductas diarias, 3) accidentes frecuentes, 4) episodios frecuentes de problemas respiratorios, 5) valoración de accidentes de tráfico o lesiones graves y 6) procedimiento de control durante un programa de recuperación. La tabla 140.8 muestra los tipos de pruebas más frecuentes que se suelen emplear para detectar una sustancia, junto con el periodo de retención aproximado entre consumo e identificación de la sustancia en la orina. La mayoría de los métodos iniciales de cribado usan un inmunoanálisis, como las técnicas de inmunoanálisis con multiplicación enzimática, seguido de una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas o la cromatografía de gases, muy específicas y sensibles. Se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos por otras sustancias, sobre todo ante discrepancias entre los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas en orina. En 2007, la American Academy of Pediatrics (AAP) publicó unas directrices que desaconsejan firmemente el uso de pruebas de rutina en el hogar o en la escuela para detectar las drogas.

DIAGNÓSTICO

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* ya no identifica los trastornos por consumo de sustancias como trastornos *de abuso* o *dependencia*. Se define el trastorno por consumo de sustancias como un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican el consumo de una sustancia por parte de un adolescente aunque existan datos que indiquen que la sustancia está perjudicando al adolescente. Incluso tras la desintoxicación, el trastorno por uso de sustancias puede producir cambios permanentes en los circuitos cerebrales, con los consiguientes cambios conductuales. Existen 11 criterios para describir cuatro categorías de patrones de conducta asociados al consumo de la sustancia: *pérdida de control, deterioro social, riesgo aumentado y criterios farmacológicos.* La 1.ª categoría, la de **pérdida de control**, define a un sujeto que consume cantidades cada vez mayores de la sustancia y que manifiesta un deseo persistente de reducir el consumo, fracasando en el intento. El individuo puede dedicar una gran cantidad de tiempo a obtener la sustancia, a consumirla o a recuperarse de sus efectos, y expresa un intenso deseo por la droga, generalmente en contextos en los que la droga se encuentra disponible, como en un tipo concreto de situación social. El 2.º grupo de criterios (5-7) refleja un **deterioro social,** como la incapacidad de lograr el rendimiento esperado en la escuela, el hogar o el trabajo, el aumento de los problemas sociales y la separación de la familia. El 3.er grupo comprende dos criterios sobre la **mayor implicación en situaciones de riesgo** asociadas al consumo de la sustancia, y el 4.º grupo incluye dos criterios referentes a las **respuestas farmacológicas** (tolerancia y/o abstinencia). Según el número total de criterios presentes se clasifica el trastorno como leve, moderado o grave.

Estos criterios pueden tener limitaciones en cuanto a su aplicación en adolescentes, debido a los distintos patrones de consumo, las implicaciones para el desarrollo y otras consecuencias relacionadas con la edad. Los adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos deben ser remitidos a un programa de tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, salvo que el médico de atención primaria tenga una formación específica en medicina de las adicciones.

COMPLICACIONES

El consumo de sustancias en la adolescencia se asocia a enfermedades concurrentes y a actos de delincuencia juvenil. El joven puede participar en otras conductas de alto riesgo, como robos, asaltos, tráfico de drogas o prostitución, para conseguir el dinero necesario para adquirir drogas o alcohol. El consumo habitual de cualquier droga termina disminuyendo la capacidad de juicio y se asocia a actividades sexuales no protegidas,

El texto continúa en la página 1048

Tabla 140.3 Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados.

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Cualquier droga ilegal[c]	20,2	19,7	23,2	27,6	31,0	33,6	34,1	32,2	31,9	31,4	31,8	30,2	28,4	27,6	27,1
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana[c]	12,0	12,0	13,6	14,6	16,4	*17,0*	16,8	15,8	15,6	15,3‡	*16,3*	14,6	13,7	13,5	13,1
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes[c]	23,5	23,2	26,7	31,1	34,1	36,6	*36,7*	35,0	34,6	34,1	34,3	32,3	30,8	30,1	30,1
Marihuana/hachís	15,0	14,3	17,7	22,5	26,1	29,0	30,1	28,2	27,9	27,2	27,5	26,1	24,6	23,8	23,4
Marihuana sintética	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Inhalantes	7,6	7,8	8,9	9,6	**10,2**	9,9	9,1	8,5	7,9	7,7	6,9	6,1	6,2	6,7	7,0
Alucinógenos	3,8	4,1	4,8	5,2	6,6	*7,2*	6,9	6,3	6,1	5,4‡	**6,0**	4,5	4,1	4,0	3,9
LSD	3,4	3,8	4,3	4,7	5,9	**6,3**	6,0	5,3	5,3	4,5	4,1	2,4	1,6	1,6	1,5
Alucinógenos distintos del LSD	1,3	1,4	1,7	2,2	2,7	*3,2*	*3,2*	3,1	2,9	2,8‡	**4,0**	3,7	3,6	3,6	3,4
Éxtasis (MDMA),[d] original	–	–	–	–	–	3,1	3,4	2,9	3,7	5,3	6,0	4,9	3,1	2,6	2,4
MDMA, revisada	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Salvia (*Salvia divinorum*)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Cocaína	2,2	2,1	2,3	2,8	3,3	4,0	4,3	**4,5**	**4,5**	3,9	3,5	3,7	3,3	3,5	3,5
Crack	1,0	1,1	1,2	1,5	1,8	2,0	2,1	**2,4**	2,2	2,1	1,8	2,0	1,8	1,7	1,6
Otros tipos de cocaína	2,0	1,8	2,0	2,3	2,8	3,4	3,7	3,7	**4,0**	3,3	3,0	3,1	2,8	3,1	3,0
Heroína	0,5	0,6	0,6	0,9	1,2	**1,3**	**1,3**	1,2	**1,3**	**1,3**	0,9	1,0	0,8	0,9	0,8
Con aguja	–	–	–	–	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sin aguja	–	–	–	–	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	**1,1**	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
Oxicodona	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,7	3,2	3,3	3,4
Hidrocodona/paracetamol	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6,0	6,6	5,8	5,7
Anfetaminas[c]	7,5	7,3	8,4	9,1	10,0	10,4	10,1	9,3	9,0	9,2	9,6	8,9	8,0	7,6	7,0
Metilfenidato	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	**4,2**	3,8	3,5	3,6	3,3
Anfetaminas combinadas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Metanfetamina	–	–	–	–	–	–	–	–	**4,1**	3,5	3,4	3,2	3,0	2,6	2,4
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tranquilizantes	2,8	2,8	2,9	3,1	3,7	4,1	4,1	4,4	4,4	**4,5‡**	**5,5**	5,3	4,8	4,8	4,7
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Flunitrazepam	–	–	–	–	–	*1,1*	*1,1*	*1,1*	0,8	0,7	0,9‡	0,8	0,8	0,9	0,8
GHB[b]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	**1,4**	1,2	1,2	1,2	1,1	<u>0,8</u>
Ketamina[b]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	**2,0**	1,9	**2,0**	1,7	1,3	<u>1,0</u>
Alcohol	67,4	66,3‡	59,7	60,5	60,4	60,9	**61,4**	59,7	59,0	59,3	58,2	55,3	54,4	54,0	51,9
Borracheras	35,8	34,3	34,3	35,0	35,9	36,7	**36,9**	35,5	36,0	35,9	35,0	32,1	31,2	32,5	30,8
Bebidas alcohólicas saborizadas	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	**44,5**	43,9
Bebidas alcohólicas que contienen cafeína	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vapeo	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vapeo de nicotina	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vapeo de marihuana	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vapeo solo de saborizantes	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Productos solubles del tabaco	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Snus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Esteroides	1,2	1,1	1,0	1,2	1,3	1,1	1,2	1,3	1,7	1,9	**2,0**	**2,0**	1,7	1,6	1,3

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	CAMBIO 2016-2017	MÁXIMO CAMBIO EN EL AÑO 2017		MENOR CAMBIO EN EL AÑO 2017	
														Cambio absoluto	Cambio proporcional[a]	Cambio absoluto	Cambio proporcional[a]
Cualquier droga ilegal[c]	25,8	24,8	24,9	25,9	27,3	27,6	27,1	28,6‡	27,2	26,8	25,3	26,5	+1,2	-0,7	-2,6	+1,2	+4,6
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana[c]	12,7	12,4	11,9	11,6	11,8	11,3	10,8	11,4‡	10,9	10,5	9,7	9,4	-0,3	-1,5 ss	-14,2	–	–
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes[c]	28,7	27,6	27,6	28,5	29,7	29,8	29,0	30,5‡	28,5	28,4	26,3	28,3	+2,0 ss	-0,2	-0,6	+2,0 ss	+7,7
Marihuana/hachís	22,0	21,4	21,5	22,9	24,5	25,0	24,7	25,8	24,2	23,7	22,6	23,9	+1,3 s	-6,2 sss	-20,6	+2,5 sss	+11,8
Marihuana sintética	–	–	–	–	–	–	**8,0**	6,4	4,8	4,2	3,1	2,8	-0,4 s	-5,2 sss	-65,4	–	–
Inhalantes	6,9	6,4	6,4	6,1	6,0	5,0	4,5	3,8	3,6	3,2	2,6	2,9	+0,2	-7,3 sss	-71,9	+0,2	+8,1
Alucinógenos	3,6	3,8	3,8	3,5	3,8	3,7	3,2	3,1	2,8	2,8	2,8	2,7	0,0	-3,2 sss	-54,1	–	–
LSD	1,4	1,7	1,9	1,6	1,8	1,8	1,6	1,6	1,7	1,9	2,0	2,1	+0,1	-4,3 sss	-67,5	+0,6 ss	+46,1
Éxtasis (MDMA),[d] original	2,7	3,0	2,9	3,0	3,8	3,7	2,5	2,8	2,2	–	–	–	–	–	–	–	–
MDMA, revisada	–	–	–	–	–	–	–	–	**3,4**	2,4	1,8	1,7	-0,1	-1,6 sss	-48,9	–	–
Salvia *(Salvia divinorum)*	–	–	–	–	3,5	**3,6**	2,7	2,3	1,4	1,2	1,2	0,9	-0,3 ss	-2,7 sss	-74,2	–	–
Cocaína	3,5	3,4	2,9	2,5	2,2	2,0	1,9	1,8	1,6	1,7	1,4	1,6	+0,2	-2,9 sss	-64,5	+0,2	+12,2
Crack	1,5	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7	+0,1	-1,7 sss	-70,7	+0,1	+20,1
Otros tipos de cocaína	3,1	2,9	2,6	2,1	1,9	1,7	1,7	1,5	1,5	1,5	1,2	1,3	+0,1	-2,7 sss	-66,3	+0,1	+8,8
Heroína	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,0	-1,0 sss	-75,4	0,0	+8,9
Con aguja	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,0	-0,5 sss	-69,5	–	–
Sin aguja	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,0	-0,9 sss	-81,4	0,0	+6,5
Oxicodona	3,5	3,5	3,4	3,9	3,8	3,4	2,9	2,9	2,4	2,3	2,1	1,9	-0,2	-2,0 sss	-51,6	–	–
Hidrocodona/paracetamol	6,3	6,2	6,1	6,5	5,9	5,1	4,3	3,7	3,0	2,5	1,8	1,3	-0,5	-5,2 sss	-79,6	–	–
Anfetaminas[c]	6,8	6,5	5,8	5,9	6,2	5,9	5,6	7,0‡	**6,6**	6,2	5,4	5,0	-0,4	-1,6 sss	-24,1	–	–
Metilfenidato	3,5	2,8	2,6	2,5	2,2	2,1	1,7	1,7	1,5	1,4	1,1	0,8	-0,2	-3,4 sss	-80,5	–	–
Anfetaminas combinadas	–	–	–	4,3	**4,5**	4,1	4,4	4,4	4,1	4,5	3,9	3,5	-0,3	-0,5 s	-10,3	–	–
Metanfetamina	2,0	1,4	1,3	1,3	1,3	1,2	1,0	1,0	0,8	0,6	0,5	0,5	0,0	-3,6 sss	-88,2	–	–
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	–	–	–	–	–	–	0,9	**0,9**	0,8	0,7	0,8	0,5	-0,3 s	-0,4 s	-43,6	–	–
Tranquilizantes	4,6	4,5	4,3	4,5	4,4	3,9	3,7	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	+0,1	-1,9 sss	-35,1	+0,2	+7,5
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	5,4	5,0	4,7	5,2	4,8	4,4	4,4	4,0	3,2	3,1	3,2	3,0	-0,2	-2,4 sss	-44,4	–	–
Flunitrazepam	0,7	0,8	0,7	0,6	0,8	0,9	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,5	-0,2 s	-0,5 sss	-50,4	–	–
GHB[b]	0,9	0,7	0,9	0,9	0,8	0,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ketamina[b]	1,1	1,0	1,2	1,3	1,2	1,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

(Continúa)

Tabla 140.3 Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados. *(cont.)*

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	CAMBIO 2016-2017	MÁXIMO CAMBIO EN EL AÑO 2017		MENOR CAMBIO EN EL AÑO 2017	
														Cambio absoluto	Cambio proporcional[a]	Cambio absoluto	Cambio proporcional[a]
Alcohol	50,7	50,2	48,7	48,4	47,4	45,3	44,3	42,8	40,7	39,9	36,7	36,7	0,0	-24,7 sss	-40,2	0,0	+0,1
Borracheras	30,7	29,7	28,1	28,7	27,1	25,9	26,4	25,4	23,6	22,5	20,7	20,4	-0,3	-16,5 sss	-44,8	–	–
Bebidas alcohólicas saborizadas	42,4	40,8	39,0	37,8	35,9	33,7	32,5	31,3	29,4	28,8	25,3	25,9	+0,5	-18,6 sss	-41,9	+0,5	+2,1
Bebidas alcohólicas que contienen cafeína	–	–	–	–	–	**19,7**	18,6	16,6	14,3	13,0	11,2	10,6	-0,6	-9,1 sss	-46,1	–	–
Vapeo	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	21,5	–	–	–	–	–
Vapeo de nicotina	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	13,9	–	–	–	–	–
Vapeo de marihuana	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6,8	–	–	–	–	–
Vapeo solo de saborizantes	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	17,2	–	–	–	–	–
Productos solubles del tabaco	–	–	–	–	–	–	**1,4**	1,4	1,2	1,1	0,9	0,9	0,0	-0,5	-35,1	–	–
Snus	–	–	–	–	–	–	**5,6**	4,8	4,1	3,8	3,6	2,6	-1,0 sss	-3,0 sss	-53,9	–	–
Esteroides	1,3	1,1	1,1	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	0,8	0,8	0,0	-1,2 sss	-61,3	0,0	+2,9

Notas:«–» indica que no hay datos disponibles; «‡»indica un cambio en el texto de la pregunta. Cuando se produce un cambio en una pregunta, los valores máximos tras ese cambio se usan para calcular el valor del año máximo relacionado con la diferencia anual.

Los valores en **negrita** equivalen a los valores máximos desde 1991. Los valores en cursiva corresponden al valor máximo antes del cambio de redacción. Los valores subrayados corresponden al valor más bajo desde un valor máximo reciente.

Nivel de significación de la diferencia entre clases: s = 0,05, ss = 0,01, sss = 0,001.

Cualquier contradicción aparente entre la estimación de cambio y las estimaciones de prevalencia para los 2 años más recientes es debida al redondeo.

[a]El cambio proporcional es el porcentaje en el que el año más reciente se desvía del año máximo (o del año menor) para la droga en cuestión. Así pues, si una droga tenía una prevalencia del 20% en el año máximo y esa prevalencia disminuía al 10% en el año más reciente, ello reflejaba una disminución proporcional del 50%.

[b]La pregunta dejó de formularse a estudiantes de 14 y 16 años en 2012.

[c]En 2013, para las preguntas sobre el consumo de anfetaminas, el texto fue modificado en 2 de los formularios de preguntas para estudiantes de 14 y 16 años, y en 4 de los planteados a estudiantes de 18 años. Esos cambios repercutieron en los índices de consumo de cualquier droga ilegal. Los datos aquí presentados solo comprenden los formularios modificados a partir de 2013.

[d]En 2014, el texto fue modificado en 1 de los formularios de preguntas destinados a estudiantes de 14, 16 y 18 años, para incluir el término «molly» en la descripción. Los restantes formularios fueron modificados en 2015. Aquí se presentan datos de ambas versiones de la pregunta.

De Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al: Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2017. Overview, key findings on adolescent drug use. *Ann Arbor,* 2018, Institute for Social Research, University of Michigan. http://www.monitoringthefuture.org//pubs/monographs/mtf-overview2017.pdf.

Tabla 140.4 Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

NIDA
NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE

Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

Visite NIDA en www.drugabuse.gov

National Institutes of Health
U.S. Department of Health and Human Services

Sustancias: categoría y nombre	Ejemplos de nombres *comerciales* y en argot	Lista de la DEA*/modo de administración	*Efectos de la intoxicación*/efectos sobre la salud
Depresores			
Barbitúricos	*Amytal, Nembutal, Seconal, Luminal:* pilulas, tutis, barbis, fenis, pepas	II, III, IV/inyectados, deglutidos	*Sedación/somnolencia, reducción de la ansiedad, sensación de bienestar, reducción de las inhibiciones, habla arrastrada, deterioro de la concentración, confusión, mareo, deterioro de la coordinación y la memoria/*disminución de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, tolerancia, abstinencia, adicción; mayor riesgo de depresión respiratoria y muerte al combinarlos con el alcohol *Para los barbitúricos: euforia, entusiasmo inusual, fiebre, irritabilidad* /abstinencia con peligro de muerte en consumidores crónicos
Benzodiazepinas	*Ativan, Halcion, Librium, Valium, Xanax, Klonopin:* V, píldoras para dormir, somníferos, bombones, caramelos	IV/deglutidas	
Hipnóticos	*Ambien* (zolpidem), *Sonata* (zaleplón), *Lunesta* (eszopiclona)	IV/deglutidos	
Opiáceos y derivados de la morfina**			
Codeína	*Empirin con codeína, Fiorinal con codeína, Robitussin A-C, Tylenol con codeína:* Capitán Cody, Cody, schoolboy; (con glutetimida: tortitas con sirope)	II, III, IV/inyectada, deglutida	*Alivio del dolor, euforia, somnolencia, sedación, debilidad, mareo, náuseas, deterioro de la coordinación, confusión, sequedad de boca, picores, sudoración, piel pegajosa, estreñimiento/* depresión y parada respiratoria, disminución de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, tolerancia, adicción, pérdida de conocimiento, coma, muerte; el riesgo de muerte aumenta al mezclarlos con alcohol u otros depresores del SNC *Para el fentanilo:* analgésico 80-100 veces más potente que la morfina *Para la oxicodona:* relajación muscular/analgésico con el doble de potencia que la morfina; gran potencial de abuso *Para la codeína:* menos analgesia, sedación y depresión respiratoria que con la morfina *Para la metadona:* se usa para tratar la adicción a los opiáceos y el dolor; riesgo importante de sobredosis si se usa de forma incorrecta
Morfina	*Roxanol, Duramorph:* M, Miss Emma, mono	II, III/inyectada, deglutida, fumada	
Metadona	*Methadose, Dolophine:* adolfina, amidona (con MDMA: galletas de chocolate)	II/deglutida, inyectada	
Fentanilo y análogos	*Actiq, Duragesic, Sublimaze:* Apache, China girl, fiebre del baile, amigo, buen chico, bingo, murder 8, TNT, Tango y Cash	II/inyectado, fumado, esnifado	
Otros analgésicos opiáceos: Hidrocloruro de oxicodona Bitartrato de hidrocodona, hidromorfona Oximorfona Meperidina Propoxifeno	*Tylox, OxyContin, Percodan, Percocet:* oxy, oxycotton, oxycet, heroína de palurdos *Vicodin, Lortab, Lorcet:* vike, Watson-387 *Dilaudid:* zumo, smack, D *Opana, Numorphan, Numorphone:* bizcochos, cielo azul, blues, Sra. O, octágonos, señal de stop, bomba O *Demerol, hidrocloruro de meperidina:* demis, analgésicos *Darvon, Darvocet*	II, III, IV/masticados, deglutidos, esnifados, inyectados, en supositorio	
Estimulantes			
Anfetaminas	*Biphetamine, Dexedrine, Adderal:* anfetas, blanco y negro, bellezas negras, cruces, corazones, speed, camioneros	II/inyectadas, deglutidas, fumadas, esnifadas	*Sensación de excitación, de aumento de la energía y de alerta mental/*aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y del metabolismo, anorexia, pérdida de peso, nerviosismo, insomnio, convulsiones, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular *Para las anfetaminas: aumento de la frecuencia respiratoria, temblor, pérdida de coordinación, irritabilidad, ansiedad, excitabilidad/* delirio, pánico, paranoia, alucinaciones, conducta compulsiva, agresividad, tolerancia, adicción *Para el metilfenidato:* aumento o descenso de la presión arterial, problemas digestivos, anorexia, pérdida de peso
Metilfenidato	*Concerta, Ritalin:* JIF, MPH, R-ball, Skippy, la droga de la inteligencia, vitamina R	II/inyectada, deglutida, esnifada	
Otros compuestos			
Dextrometorfano (DXM)	*Se encuentra en algunos medicamentos para la tos y el resfriado:* Robotripping, Robo, Triple C	No incluido/deglutidos	*Euforia, habla arrastrada/* aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, mareo, náuseas, vómitos, confusión, paranoia, percepciones visuales distorsionadas, deterioro de la función motora

**Los fármacos de las listas I y II tienen un alto potencial para su abuso. Requieren un mayor nivel de seguridad para su almacenamiento y tienen una cuota de fabricación, entre otras restricciones. Los fármacos de la lista I solo están disponibles para investigación y no cuentan con un uso médico aprobado. Los fármacos de la lista II solo están disponibles por prescripción y requieren un formulario para su solicitud. Los fármacos de las listas III y IV están disponibles por prescripción, la receta sirve para cinco compras en 6 meses y se pueden solicitar de palabra. La mayoría de los fármacos de la lista V pueden obtenerse sin receta.*

***La toma de drogas inyectadas puede aumentar el riesgo de infección por contaminación de la aguja con estafilococos, VIH, hepatitis y otros microorganismos. La inyección es una práctica más habitual con los opiáceos, pero el riesgo existe con cualquier fármaco administrado mediante inyección.*

Por cortesía del National Institute on Drug Abuse, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, www.drugabuse.gov.

Tabla 140.5 Nombres frecuentes y características principales de las drogas de discoteca usadas con fines recreativos

	MDMA	EFEDRINA	γ-HIDROXIBUTIRATO	γ-BUTIROLACTONA	1,4-BUTANEDIOL	KETAMINA	FLUNITRAZEPAM	NITRITOS	SALES DE BAÑO
Nombre común	Éxtasis, XTC, E, X, Adán, droga del abrazo, Molly	Éxtasis verde, combustible verde, vigor	Éxtasis líquido, jabón, *Georgia homeboy*	Nitroglicerina azul, longevidad, revivarant, revitalizador de la GH, gamma G, nitro, insom-X, refuerzo, aguardiente, vigorizante	*Thunder nectar,* serenidad, extracto de pinocha, zen, alegría, revitalizador, gotas de limón	K, special K, vitamina K, ket, khat	Rufis, círculos, rofis, rib, roches, rocha, pastas, píldora del olvido, R2, valium mexicano	*Poppers,* afrodisíaco, bananas, TNT	Rayo blanco, ola de marfil, nube 9, zoom, fiebre blanca
Duración de la acción	4-6 h	4-6 h	1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1-3 h	6-12 h	Minutos	2-8 h
Semivida de eliminación	8-9 h	5-7 h	27 min	ND	ND	2 h	9-25 h	ND	Prolongada
Concentración plasmática máxima	1-3 h	2-3 h	20-60 min*	15-45 min	15-45 min	20 min	1 h	Segundos	Variable
Dependencia física	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Antídoto	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Benzodiazepinas
Lista de la DEA	I	Ninguna	III	Ninguna	Ninguna	III	IV	Ninguna	I
Detección con pruebas toxicológicas habituales	Sí[†]	Sí[†]	No	No	No	No[‡]	No[‡]	No	En proceso
Mejor método de detección (intervalo de tiempo)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1 día)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)

*Depende de la dosis.
[†]Concentraciones que son suficientemente altas para producir resultados positivos para anfetaminas debido a reacciones cruzadas.
[‡]El flunitrazepam puede dar resultados positivos para benzodiazepinas; la ketamina puede dar resultados positivos para fenciclidina.
CG/EM, cromatografía de gases/espectrometría de masas; DEA, Drug Enforcement Agency, actualmente revisa la posibilidad de incluir el flunitrazepam en la lista de la Controlled Substance Act estadounidense.
La duración, la semivida y la concentración plasmática máxima difieren probablemente después de dosis altas o seguidas debido a una cinética no lineal; ND, no determinado en seres humanos.
Modificada de Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use, *Lancet* 365:2137–2145, 2005.

Tabla 140.6 Síndromes tóxicos más frecuentes

SÍNDROMES ANTICOLINÉRGICOS	
Signos habituales	Estado confusional con habla farfullante, taquicardia, piel seca y con rubefacción, midriasis, mioclonía, ligera hipertermia, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales. Pueden producirse crisis comiciales y arritmias en casos graves
Causas frecuentes	Antihistamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, amantadina, antipsicóticos, antidepresivos, espasmolíticos, midriáticos, relajantes musculares y muchas plantas (sobre todo *Datura stramonium* y *Amanita muscaria*)
SÍNDROMES SIMPATICOMIMÉTICOS	
Signos habituales	Delirios, paranoia, taquicardia (o bradicardia si el fármaco es un agonista α-adrenérgico puro), hipertensión, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis e hiperreflexia. En casos graves se pueden observar crisis comiciales, hipotensión y arritmias
Causas frecuentes	Cocaína, anfetamina, metanfetamina (y sus derivados 3,4-metilendioxianfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, 3,4-metilendioxietanfetamina y 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina), algunas formas de marihuana sintética, y descongestionantes nasales de venta sin receta (fenilpropanolamina, efedrina y seudoefedrina). En las sobredosis de cafeína y teofilina se producen hallazgos similares, salvo los signos psiquiátricos orgánicos, por liberación de catecolaminas
INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS, SEDANTES O ETANOL	
Signos habituales	Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, disminución de los ruidos intestinales, hiporreflexia y marcas de punción. Se pueden producir crisis comiciales tras la sobredosis de algunos narcóticos, sobre todo el propoxifeno
Causas frecuentes	Narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, etoclorovinol, glutetimida, metiprilona, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina y guanabenz
SÍNDROMES COLINÉRGICOS	
Signos habituales	Confusión, depresión del sistema nervioso central, debilidad, salivación, lagrimeo, incontinencia fecal o urinaria, cólicos intestinales, vómitos, diaforesis, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, miosis, bradicardia o taquicardia y convulsiones
Causas frecuentes	Insecticidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunas setas

De Kulig K: Initial management of ingestions of toxic substances, *N Engl J Med* 326:1678, 1992.

Tabla 140.7 Regla mnemotécnica CRAFFT

- ¿Ha ido alguna vez en un **C**oche conducido por alguien (o usted mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
- ¿Ha utilizado alguna vez alcohol o drogas para **R**elajarse, sentirse mejor o ser aceptado?
- ¿Ha consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estaba solo (en inglés, **A***lone*)?
- ¿Se ha olvidado (en inglés, **F***orget*) alguna vez de las cosas que hizo mientras estaba bajo los efectos del alcohol o las drogas?
- ¿Le han dicho sus amigos (en inglés, **F***riends*) o su **F**amilia alguna vez que debería dejar de consumir drogas o de beber?
- ¿Ha tenido alguna vez problemas (en inglés, **T***roubles*) por consumir alcohol o drogas?

Del Center for Adolescent Substance Abuse Research (CeASAR). *The CRAFFT Screening Interview.*

Tabla 140.8 Pruebas de cribado en orina de las drogas de uso habitual en la adolescencia

DROGA	METABOLITO PRINCIPAL	INICIAL	PRIMERA CONFIRMACIÓN	SEGUNDA CONFIRMACIÓN	TIEMPO DE RETENCIÓN APROXIMADO
Alcohol (sangre)	Acetaldehído	CG	IA		7-10 h
Alcohol (orina)	Acetaldehído	CG	IA		10-13 h
Anfetaminas		CCF	IA	CG, CG/EM	48 h
Barbitúricos		IA	CCF	CG, CG/EM	Duración corta (24 h); duración larga (2-3 semanas)
Benzodiazepinas		IA	CCF	CG, CG/EM	3 días
Cannabinoides	Carboximetabolitos e hidroximetabolitos	IA	CCF	CG/EM	3-10 días (consumidor ocasional); 1-2 meses (consumidor crónico)
Cocaína	Benzoilecgonina	IA	CCF	CG/EM	2-4 días
Metacualona	Metabolitos hidroxilados	CCF	IA	CG/EM	2 semanas
Opiáceos					
Heroína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Morfina	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Codeína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Fenciclidina		CCF	IA	CG, CG/EM	2 días

CCF, cromatografía en capa fina; CG, cromatografía de gases; EM, espectrometría de masas; IA, inmunoanálisis.
Modificada de Drugs of abuse—urine screening [physician information sheet]. Los Angeles, Pacific Toxicology. De MacKenzie RG, Kipke MD: Substance use and abuse. En Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK, editors: *Comprehensive adolescent health care,* St Louis, 1998, Mosby.

con riesgo de embarazo o de adquisición de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH, además de aumentar el riesgo de violencia física y traumatismos. El consumo de alcohol y drogas se relaciona estrechamente con los traumatismos en la población adolescente. Varios estudios sobre las víctimas adolescentes de traumatismos han identificado cannabinoides y cocaína en muestras de sangre y orina en un porcentaje significativo de casos (40%), además de alcohol, que es más frecuente. Cualquier sustancia inyectada se asocia a riesgo de contraer hepatitis B y C, así como VIH (v. cap. 302).

TRATAMIENTO

El abuso de drogas entre los adolescentes es un problema complejo que requiere un enfoque multidisciplinar que atienda a las necesidades de la persona, no solamente al consumo de drogas. Los principios fundamentales para el tratamiento consisten en la accesibilidad del tratamiento, la utilización de un enfoque multidisciplinar, el empleo de asesoramiento individual o de grupo, la provisión de servicios de salud mental, el control del consumo de drogas durante el tratamiento y la comprensión de que la recuperación del abuso/adicción de drogas puede involucrar múltiples recaídas. Para la mayoría de los pacientes, permanecer en tratamiento durante un periodo mínimo de 3 meses se traducirá en una mejora significativa.

PRONÓSTICO

En los adolescentes consumidores de drogas que son remitidos a un programa terapéutico, los resultados dependen directamente de la asistencia regular a grupos postratamiento. En los varones con problemas del aprendizaje o trastornos de la conducta, estos resultados son peores que en los compañeros sin dichos trastornos. Los patrones de uso de los compañeros y el consumo de los padres tienen una gran influencia en la evolución de los varones, mientras que en las mujeres influyen otros factores, como la autoestima y la ansiedad. La cronicidad del consumo de sustancias obliga a tener en cuenta siempre el riesgo de **recaída** durante el control tras el tratamiento, y se debe buscar la ayuda de un profesional sanitario especializado en el tratamiento de las adicciones.

PREVENCIÓN

Prevenir el uso de drogas entre los niños y adolescentes requiere esfuerzos de profilaxis dirigidos a nivel individual, familiar, escolar y comunitario. El National Institute on Drug Abuse (NIDA), perteneciente a los U.S. National Institutes of Health, ha identificado los principios esenciales de los programas de prevención exitosos. Los programas deben mejorar los *factores de protección* (apoyo de los padres) y reducir los *factores de riesgo* (autocontrol deficiente), abordar todas las formas de abuso de drogas (legales e ilegales), ocuparse del tipo o tipos específicos de abuso de drogas en una comunidad identificada y ser culturalmente competentes para mejorar la eficacia (tabla 140.9). Los periodos de mayor riesgo para el consumo de sustancias en niños y adolescentes corresponden a las transiciones de la vida, como el paso de la escuela primaria a la intermedia o de la escuela intermedia a la secundaria. Los programas de prevención deben dirigirse a estas épocas de gran intensidad emocional y social para los adolescentes con el fin de anticipar adecuadamente el posible consumo o abuso de sustancias. Varios ejemplos de programas eficaces de prevención del abuso de drogas basados en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web del NIDA (www.drugabuse.gov) y del Center for Substance Abuse Prevention (www.prevention.samhsa.gov).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 140.9 Ámbitos de factores de riesgo y protectores para la prevención del abuso de sustancias

FACTORES DE RIESGO	ÁMBITO	FACTORES PROTECTORES
Conducta agresiva temprana	Individual	Autocontrol
Ausencia de supervisión de los padres	Familia	Vigilancia de los padres
Abuso de sustancias	Compañeros	Competencia académica
Disponibilidad de drogas	Colegio	Políticas antidroga
Pobreza	Comunidad	Estrecha relación con el vecindario

Del National Institute on Drug Abuse: *Preventing drug use among children and adolescents. A research based guide for parents, educators, and community leaders.* NIH Pub No 04-4212(B), ed 2, Bethesda, MD, 2003, NIDA.

140.1 Alcohol

Cora Collette Breuner

El alcohol es la sustancia de abuso más consumida por la juventud estadounidense, y una elevada proporción de los que consumen alcohol también fuman tabaco y utilizan otras drogas, si bien las cifras a este respecto parecen tender a la baja. Según el estudio de 2016 **Monitoring the Future (MTF)**, el 19,9% (porcentaje que antes era del 27,6%) de los jóvenes de 16 años admite haber consumido alcohol en los últimos 30 días. El inicio precoz del consumo de alcohol eleva el riesgo de padecer diversos problemas asociados al desarrollo durante la adolescencia y, con frecuencia, es un indicador de futuro uso de sustancias. El consumo de alcohol por parte de niños, adolescentes y adultos jóvenes tiene importantes consecuencias negativas para ellos, sus familias, la comunidad en la que viven y la sociedad en su conjunto. El consumo de alcohol a edad temprana provoca numerosos y gravosos problemas sanitarios y sociales, tales como accidentes de tráfico (la principal causa de mortalidad en jóvenes que beben), suicidio, violencia interpersonal (p. ej., homicidios, agresiones, violaciones), lesiones no intencionadas, como quemaduras, caídas y ahogamientos; deterioro cerebral; dependencia del alcohol; actividades sexuales de riesgo; problemas en el estudio, e intoxicación por alcohol o drogas. Como promedio, en EE.UU., el alcohol está implicado como factor causal en la muerte de unos 4.300 jóvenes al año, cuyas vidas se ven acortadas en una media de 60 años.

Según la encuesta del año 2015 sobre conductas de riesgo en los jóvenes (YRBS, por sus siglas inglesas), de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el 63,2% de los estudiantes tomaron al menos 1 bebida alcohólica al menos 1 día de su vida (es decir, que habían probado el alcohol). La prevalencia del hecho de haber bebido alcohol alguna vez entre las chicas estudiantes era mayor (65,3%) que entre los estudiantes varones (61,4%); en chicas estudiantes de raza negra (57,9%) e hispanas (68,6%) era mayor que en estudiantes varones de raza negra (51%) e hispanos (63,4%), respectivamente, y en chicas estudiantes de 15 años (53%) era mayor que en estudiantes varones (48,9%) de la misma edad.

La prevalencia de haber bebido alcohol alguna vez era mayor en estudiantes blancos (65,3%) e hispanos (65,9%) que en estudiantes de raza negra (54,4%), en las chicas estudiantes de raza blanca (66,7%) e hispanas (68.6%) era mayor que en las de raza negra (57,9%), y en los estudiantes varones blancos (64%) e hispanos (63,4%) era mayor que en los de raza negra (51%).

Por otra parte, dicha prevalencia fue superior en estudiantes de 16 (60,8%), 17 (70,3%) y 18 (73,3%) años que en los de 15 años (50,8%); en las chicas estudiantes de 17 (72,1%) y 18 (75,2%) años que en las de 15 años (53%), y en los estudiantes varones de 16 (58,8%), 17 (68,7%) y 18 (71,5%) que en los de 15 años (48,9%).

Existen múltiples factores que pueden afectar al riesgo de que el adolescente joven desarrolle un problema relacionado con la bebida a una edad temprana (tabla 140.10). La tercera parte de los estudiantes de los últimos cursos de enseñanza secundaria admiten combinar conductas de bebida con otras de riesgo, como conducir o consumir otras sustancias. La **ingesta**

Tabla 140.10 Factores de riesgo para el desarrollo de un problema de alcoholismo en adolescentes

FACTORES DE RIESGO FAMILIARES
- Escasa supervisión de los progenitores
- Escasa comunicación entre el adolescente y los progenitores
- Conflictos familiares
- Disciplina familiar severa o inconstante
- Progenitor con problemas con el alcohol o las drogas

FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES
- Mal control de los impulsos
- Inestabilidad emocional
- Conductas de búsqueda de emoción
- Problemas conductuales
- Percepción de que el riesgo de beber es bajo
- Inicio en la bebida antes de los 14 años

compulsiva de alcohol sigue siendo especialmente problemática entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. El 31% de los estudiantes de los últimos cursos de secundaria refieren haber tomado 5 o más bebidas seguidas en los últimos 30 días. El consumo es mayor entre los varones (23,8%) que entre las mujeres (19,8%), y es mayor también entre los blancos (24,0%) y los hispanos (24,2%) que entre los afroamericanos (12,4%). Los adolescentes con patrones de ingesta compulsiva de alcohol son más propensos a sufrir agresiones, implicarse en conductas sexuales de alto riesgo, tener problemas académicos y sufrir lesiones que los adolescentes sin dichos patrones.

El alcohol contribuye a más **muertes** de personas jóvenes en EE.UU. que todas las drogas ilegales juntas. En los estudios sobre víctimas adolescentes de traumatismos, el alcohol está presente en un 32-45% de los ingresos hospitalarios. Los accidentes de tráfico son el tipo de incidente más frecuente asociado con el consumo de alcohol, pero las lesiones pueden ser de muchos tipos, incluso las heridas autoinfligidas.

Es común mezclar el alcohol con bebidas energéticas (cafeína, taurina, azúcares), lo que puede dar lugar a una serie de conductas negativas asociadas al alcohol. La cafeína puede contrarrestar los efectos sedantes del alcohol, haciendo que se consuma más alcohol y que no se tenga la percepción de estar ebrio, lo que provoca conductas peligrosas como conducir bebido. También se pueden dar comportamientos agresivos, como violaciones, y lesiones producidas en accidentes de tráfico, entre otras. Se han descrito sobredosis tanto por alcohol como por cafeína.

FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El alcohol (alcohol etílico o etanol) se absorbe con rapidez en el estómago y es transportado al hígado, donde se metaboliza por dos vías. La principal vía metabólica contribuye a una síntesis excesiva de triglicéridos, un fenómeno responsable del **hígado graso,** incluso en personas bien nutridas. Cuando los hepatocitos se llenan de grasa se produce necrosis, lo que desencadena un proceso inflamatorio **(hepatitis alcohólica),** seguido de fibrosis, la característica fundamental de la **cirrosis.** La afectación inicial del hígado puede dar lugar a una elevación de la γ-glutamiltransferasa (GGT) transpeptidasa y de la glutámico-pirúvico transaminasa sérica (alanina transaminasa). La segunda vía metabólica, que se utiliza cuando la concentración de alcohol en suero es alta, supone la participación del sistema enzimático microsómico hepático, en el que el cofactor es la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducida. El efecto neto de la activación de esta vía consiste en disminuir el metabolismo de los fármacos que comparten este sistema y permitir su acumulación y potenciar el efecto y posiblemente su toxicidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol actúa principalmente como depresor del sistema nervioso central (SNC). Provoca euforia, inestabilidad, verborrea y trastornos de la memoria reciente, y eleva el umbral del dolor. La capacidad del alcohol de producir vasodilatación e hipotermia también es de mecanismo central. Con cifras séricas muy altas aparece depresión respiratoria. Su efecto inhibidor sobre la liberación de la hormona antidiurética hipofisaria justifica su efecto diurético. Las complicaciones gastrointestinales (GI) del consumo de alcohol pueden surgir tras una única ingesta de gran volumen. La más frecuente es la **gastritis erosiva** aguda, que cursa con dolor epigástrico, anorexia, vómitos y presencia de sangre oculta en heces. Con menos frecuencia, la causa de vómitos y de dolor en el mesogastrio medio es una **pancreatitis** aguda de origen alcohólico, un diagnóstico que se confirma al detectarse una elevación de la amilasa y la lipasa séricas.

DIAGNÓSTICO

Los contextos de asistencia primaria ofrecen la oportunidad de realizar el cribado del consumo de alcohol o de problemas de conducta por esta causa en adolescentes. Los instrumentos de cribado breve sobre el alcohol como las pruebas CRAFFT (v. tabla 140.7) o AUDIT (test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol, tabla 140.11) ofrecen un buen rendimiento en un contexto clínico como técnicas para identificar los trastornos por consumo de alcohol. Una puntuación a partir de 8 en el cuestionario AUDIT identifica a las personas que beben en exceso y que se beneficiarían de reducir o interrumpir la bebida. Los adolescentes que están en las primeras fases de consumo de alcohol presentan pocos signos físicos. El consumo reciente de alcohol puede reflejarse en una elevación de las concentraciones de la GGT y de la aspartato transaminasa.

En los contextos de atención primaria, el **síndrome de sobredosis alcohólica** debe sospecharse ante cualquier adolescente que parezca desorientado, letárgico o comatoso. Aunque el olor característico del alcohol ayuda a realizar el diagnóstico, se recomienda confirmarlo con un análisis de sangre. Cuando los valores de alcoholemia superan los 200 mg/dl, el adolescente puede morir, y los superiores a 500 mg/dl (dosis letal media) suelen ser letales. Cuando el grado de depresión parezca excesivo para la alcoholemia observada, se deben valorar posibles traumatismos

Tabla 140.11 Test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)

	PUNTUACIÓN (0-4)*
1. ¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a más de 4 veces a la semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente en un día típico?	Una o dos (0) a más de diez (4)
3. ¿Con qué frecuencia te tomas 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has necesitado beber en ayunas para recuperarte después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)
9. ¿Tú o alguna otra persona habéis resultado heridos porque habías bebido?	No (0) a sí, durante el último año (4)
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por tu consumo de alcohol o te ha sugerido que dejes de beber?	No (0) a sí, durante el último año (4)

*Puntuación ≥8 = problema con la bebida.
De Schuckit MA: Alcohol-use disorders, *Lancet* 373:492–500, 2009.

craneoencefálicos, hipoglucemia o ingesta de otras drogas como posibles factores de confusión.

TRATAMIENTO

El mecanismo habitual de fallecimiento por sobredosis de alcohol es la **depresión respiratoria,** por lo que se debe suministrar soporte ventilatorio artificial hasta que el hígado pueda eliminar una cantidad de alcohol suficiente del organismo. En un paciente sin alcoholismo se suelen tardar 20 horas para reducir la alcoholemia de 400 mg/dl a cero. Se debe plantear la diálisis cuando la alcoholemia sea mayor de 400 mg/dl. Como seguimiento del tratamiento agudo, está indicada la remisión a un centro para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. El asesoramiento en grupo o individualizado y la intervención educativa multifamiliar han resultado ser intervenciones bastante eficaces para los adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.2 Tabaco y dispositivos electrónicos liberadores de nicotina

Brian P. Jenssen

CIGARRILLOS

El consumo y la adicción al tabaco casi siempre empiezan en la infancia o la adolescencia, periodo en el que el cerebro presenta una sensibilidad aumentada a la adicción a la nicotina. Casi el 90% de los fumadores adultos empiezan a fumar antes de los 18 años. Los factores asociados con el consumo de tabaco en los jóvenes son la exposición a fumadores (amigos, progenitores),

la disponibilidad del tabaco, el bajo nivel socioeconómico, el bajo rendimiento escolar, la baja autoestima, la falta de percepción del riesgo de su consumo y la carencia de aptitudes para resistirse a las influencias del consumo de tabaco.

Entre 2011 y 2017, en el conjunto de estudiantes de enseñanza secundaria estadounidenses, el consumo continuado de cigarrillos descendió de un 15,8 a un 7,6%. No obstante, en el mismo periodo el uso de cigarrillos electrónicos y de narguile o *hookah* (pipa de agua para fumar tabaco) aumentó de forma significativa en estudiantes de enseñanza secundaria y bachillerato. Los puros (7,7%) y los cigarrillos (7,6%) fueron el segundo y el tercer producto más utilizados por los estudiantes de bachillerato, seguidos del tabaco sin humo (5,5%), la pipa de agua (3,3%) y el tabaco de pipa (0,8%).

El consumo de tabaco se asocia a otras conductas de alto riesgo. Los adolescentes que fuman tienen más probabilidades que los no fumadores de consumir alcohol y de participar en relaciones sexuales sin protección, son 8 veces más propensos a consumir marihuana y tienen 22 veces más probabilidades de consumir cocaína.

El tabaco es consumido por adolescentes de todas las regiones del mundo, aunque la forma de tabaco que se utiliza es diferente. En América y Europa, fumar cigarrillos es la forma predominante de consumo de tabaco, seguida de los puros y el tabaco sin humo; en el Mediterráneo Oriental, el uso del narguile es prevalente; en el sudeste de Asia se consumen productos de tabaco sin humo; en el Pacífico Occidental, la nuez de betel se masca con el tabaco; y en África se consume tabaco en pipa, esnifado y en hojas enrolladas. Entre los adolescentes de países con rentas bajas y medias está aumentando el consumo de cigarrillos.

FARMACOLOGÍA

La **nicotina** es el principal ingrediente activo de los cigarrillos y es adictiva. La nicotina se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos los pulmones, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral. La acción de la nicotina es mediada por los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados en zonas no colinérgicas presinápticas y postsinápticas del encéfalo y aumenta los niveles de dopamina. La nicotina también estimula las glándulas suprarrenales para liberar adrenalina, lo que provoca un aumento inmediato de la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardiaca. La dosis de nicotina que es liberada a quien fuma un cigarrillo depende de diversos factores, incluyendo las características de las caladas. Un fumador suele dar 10 caladas en un intervalo de 5 minutos y absorbe 1-2 mg de nicotina (rango de 0,5 a 3 mg). La **cotinina,** el principal metabolito de la nicotina, tiene una semivida biológica de 19-24 horas y se puede detectar en la orina, el suero y la saliva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cigarrillos están diseñados para ser adictivos y provocan enfermedades que acortan la vida en la mitad de sus consumidores a largo plazo. En EE.UU., se estima que unas 480.000 muertes al año son atribuibles al consumo de tabaco, responsable por lo demás de 1 de cada 5 muertes y de 1 de cada 3 muertes por cáncer. El consumo de cigarrillos tiene importantes consecuencias negativas para la salud de los adolescentes y los adultos jóvenes, tales como mayor prevalencia de tos crónica, la producción de esputo, las sibilancias y el agravamiento del asma. El consumo de tabaco durante la gestación se asocia a incremento de la morbimortalidad prenatal y perinatal, generando o agudizando los riesgos de parto prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, mortinatalidad y síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL). Los adolescentes que intentan dejar de fumar pueden tener síntomas de **abstinencia**, como irritabilidad, disminución de la concentración, aumento del apetito y deseo intenso de fumar.

CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Los cigarrillos electrónicos, también llamados **dispositivos electrónicos de liberación de nicotina (DELN)**, son dispositivos manuales que producen un aerosol creado a partir de una solución de nicotina, compuestos químicos saborizantes, propilenglicol y, a menudo, otros componentes desconocidos y no indicados en la publicidad del producto. Existe una amplia variabilidad en cuanto a la terminología, el diseño y las tecnologías usadas en su fabricación, con varias denominaciones alternativas, como e-cigs, puros electrónicos, narguiles electrónicos, vaporizadores personales, vapeadores o dispositivos de vapeo. La industria continúa desarrollando nuevos productos, como el dispositivo JUUL, que contiene nicotina pero que puede ser no reconocido como producto de tabaco por los adolescentes. Se ha constatado que los singulares sabores de las soluciones de este tipo de dispositivos, la mayoría de los cuales recuerdan a los de las golosinas y resultan atractivos para los niños, pueden conducir a los jóvenes a la experimentación, el consumo habitual y la adicción.

Entre sus efectos adversos se cuentan tos seca, irritación de garganta y neumonía lipoidea. Los usuarios «pasivos» pueden verse afectados de forma indirecta por el aerosol residual (debido a los restos de nicotina y de otros compuestos químicos que quedan en las superficies), en el que se han detectado restos de agentes tóxicos, como la propia nicotina, carcinógenos y partículas metálicas. Han aumentado las tasas de intoxicación aguda por nicotina, por exposición involuntaria de niños a la solución contenida en los cigarrillos electrónicos con alto contenido en nicotina. Estudios desarrollados en adolescentes apuntan a una firme asociación entre el uso inicial de cigarrillos electrónicos y la progresión al consumo de cigarrillos tradicionales. Los cigarrillos electrónicos pueden contribuir al ulterior consumo de tabaco, por la adicción a la nicotina y por la normalización de las conductas relacionadas con el hecho de fumar.

Los cigarrillos electrónicos no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), y no han demostrado que sean seguros ni eficaces como ayuda para dejar de fumar. Salvo que la calidad de la evidencia mejore, los fumadores adolescentes interesados en dejar el hábito debe recurrir y ser derivados a tratamientos basados en la evidencia. En agosto de 2016, la FDA concluyó una disposición, en virtud de la cual su autoridad reguladora se hacía extensiva a todos los productos de tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos, afectando a la forma en la que estos productos son fabricados, comercializados y vendidos. Dicha disposición exige que los fabricantes notifiquen los componentes del producto y los sometan a la supervisión de la agencia antes de su comercialización, para que dicha comercialización pueda ser autorizada. No obstante, en 2017, la FDA retrasó la entrada en vigor de esta disposición hasta 2022, permitiendo que los cigarrillos electrónicos continuaran comercializándose (a partir de abril de 2019), sin supervisión previa.

PIPA DE AGUA

Para fumar en pipa de agua (narguile o *hookah*) se utiliza un tabaco especialmente tratado, que presenta diferentes sabores. Crecientes evidencias indican que la pipa de agua puede conllevar riesgos para la salud comparables a los de los cigarrillos, incluyendo la dependencia de la nicotina. Estudios de estimulación con uso del narguile, realizados tanto en humanos como con máquinas, demostraron de manera sistemática que el contenido del humo y la exposición a agentes tóxicos, como monóxido de carbono, alquitrán y nicotina, son al menos comparables a los de los cigarrillos. La exposición pasiva al humo de la pipa de agua puede, por otro lado, suponer un riesgo para la salud de los no fumadores expuestos a él.

TRATAMIENTO

Las intervenciones de prevención del tabaquismo realizadas en entornos pediátricos, que incluyen encuentros individuales o conexión a materiales educativos, pueden reducir el riesgo de empezar a fumar de los niños en edad escolar y los adolescentes. Los mensajes transmitidos en estas intervenciones deben ser claros, pertinentes en el plano personal y apropiados a cada edad. Es posible que los adolescentes respondan mejor a los efectos del tabaco sobre la apariencia personal, la capacidad respiratoria o el rendimiento en los deportes, la ineficacia como medio de perder peso, el coste económico de la adicción al tabaco o los recursos comerciales engañosos manejados por la industria del tabaco.

La estrategia destinada a lograr que los adolescentes dejen de fumar comprende el método de las **5 Aes** (***Ask*** [preguntar], ***Advise*** [aconsejar], ***Assess*** [evaluar], ***Assist*** [ayudar] y ***Arrange*** [organizar]) y la terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) en los adictos con motivación suficiente para dejar de fumar. Los expertos recomiendan el método de las 5 Aes, aunque las pruebas de eficacia en los adolescentes son limitadas. Los estudios con parches de TRN en adolescentes sugieren un efecto positivo en la reducción de los síntomas de abstinencia. El tratamiento farmacológico debería combinarse con terapia conductual para conseguir tasas mayores de abandono y menores de recaída. En una serie limitada de estudios se ha descrito una tasa de abandono del 15% a los 3 y 6 meses. La TRN está también disponible en forma de chicles, inhaladores, aerosol nasal, comprimidos para disolver en la boca o microcomprimidos (tabla 140.12). Medicamentos como el bupropión y la vareniclina mejoran los índices de abandono del consumo de tabaco en adultos, pero no están aprobados por la FDA para adolescentes menores de 18 años. Estudios preliminares en adolescentes muestran la eficacia de dosis de 150 mg 2 veces/día de bupropión para dejar de fumar. En estudios de vigilancia posteriores a la comercialización realizados en pacientes que tomaban bupropión y vareniclina, se han notificado casos de ideas suicidas y suicidio.

Los profesionales clínicos pediatras pueden vincular a los pacientes a intervenciones conductuales eficaces, que incluyen atención telefónica, mensajes de texto, aplicaciones de móvil, internet y recursos de base comunitaria. Un servicio telefónico gratuito (1-800-QUIT-NOW) ha demostrado su eficacia en la mejora de las tasas de abandono del consumo de tabaco.

El servicio gratuito de mensajes de texto Smokefree TXT, ofrecido por el National Cancer Institute, va dirigido a los adolescentes con objeto de que comiencen a dejar de fumar, mediante mensajes de texto que reciben a diario. Los adolescentes pueden darse de alta por internet (teen.smokefree.gov) o mandando un mensaje de texto con la palabra QUIT a iQUIT (47848).

Tabla 140.12 Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar disponibles en EE.UU.

TIPO DE TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DISPONIBLES	DOSIS EN ADULTOS APROBADA POR LA FDA[†]	ACCESIBILIDAD	ESTUDIADO EN ADOLESCENTES	CUÁNDO DEJAR DE FUMAR
TERAPIA DE REEMPLAZO DE LA NICOTINA						
Chicle[‡]	Nicorette	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en pacientes que fumen ≥25 cigarrillos/día; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 pastilla cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 pastilla cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 pastilla cada 4-8 h	Sin receta	Sí	
Inhalador	Nicotrol Inhaler	4 mg	6-16 cartuchos/día hasta 12 semanas	Con receta	No	
Comprimidos	Commit, Nicorette mini	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en los pacientes que fuman en los primeros 30 min después de levantarse; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 comp. cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 comp. cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 comp. cada 4-8 h	Sin receta	No	Antes de comenzar con la terapia de reemplazo de la nicotina
Aerosol nasal	Nicotrol NS	0,5 mg por pulverización	1-2 pulverizaciones/h hasta un máximo de 80/día	Con receta	Sí	
Parche transdérmico[‡]	NicoDerm CQ	7, 14, 21 mg/24 h	Para pacientes que fuman >10 cigarrillos/día: Paso 1: un parche de 21 mg/día durante las semanas 1-6 Paso 2: un parche de 14 mg/día durante las semanas 7-8 Paso 3: un parche de 7 mg/día durante las semanas 9-10 Para pacientes que fuman <10 cigarrillos/día: comenzar con el parche de 14 mg/día durante 6 semanas, seguido del parche de 7 mg durante 2 semanas	Sin receta	Sí	
TRATAMIENTOS SIN NICOTINA						
Bupropión SR[‡]	Zyban	Comprimidos de liberación retardada de 150 mg	150 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 150 mg v.o. dos veces al día	Con receta	Sí	Una semana después de haber comenzado el tratamiento
Vareniclina	Chantix	Comprimidos de 0,5 y 1 mg	0,5 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 0,5 mg v.o. dos veces al día durante 4 días, y finalmente a 1 mg v.o. dos veces al día	Con receta	No	

[†]Ninguno está aprobado por la FDA para su uso en menores de 18 años.
[‡]Existen genéricos disponibles.
De JP Karpinski et al.: Smoking cessation treatment for adolescents, *J Pediatr Pharmacol Ther* 15 (4):249–260, 2010.
v.o., vía oral

Existe otra aplicación de telefonía móvil, QuitSTART, que funciona como una guía que ayuda a los adolescentes a controlar la ansiedad y el estado de ánimo, ofrece consejos y hace un seguimiento de los intentos de abandono del consumo. El programa **Not-On-Tobacco (NOT),** de la American Lung Association, es un modelo de recomendaciones reconocido a nivel nacional para que los adolescentes dejen de fumar (v. www.lung.org).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.3 Marihuana

Cora Collette Breuner

La marihuana (cannabis, «hierba», «hachís», «chocolate») deriva de la planta del cáñamo *Cannabis sativa* y es la droga ilícita consumida con más frecuencia. Su principal compuesto químico activo, el tetrahidrocannabinol **(THC),** es responsable de sus propiedades alucinógenas. El THC se absorbe con rapidez por vía nasal u oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora, respectivamente. La marihuana se suele fumar en forma de cigarrillo («porro» o «peta») o en pipa. Aunque el contenido varía notablemente, cada cigarrillo contiene un 8-10% de THC. Otra forma popular de fumar marihuana consiste en rellenar un cigarrillo vacío con esta sustancia. Los productos de la marihuana (aceite de hachís, hojas) también se usan en ciertos dispositivos de vapeo o con narguiles. El **hachís** es la resina de THC concentrada en un líquido o aceite negro pegajoso. Aunque el consumo de marihuana ha disminuido en la última década, el 23,1% de los escolares estadounidenses de secundaria refieren haberla consumido al menos una vez en los últimos 30 días, y el consumo habitual de marihuana es mayor entre los varones afroamericanos y los estudiantes de último curso de secundaria. El 8% de los estudiantes refieren haber probado la marihuana antes de los 13 años, con una variación de entre el 4,3% y el 18,5% según el estado, lo que indica la necesidad de implantar iniciativas de prevención precoz. Los pacientes que viven en estados en los que el uso médico de la marihuana es legal refieren un mayor uso de productos «comestibles» a base de cannabis. Es importante reconocer que, a medida que el potencial daño percibido disminuye, el consumo de marihuana aumenta (Fig. 140.4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los efectos «deseados» de euforia y ánimo, la marihuana puede alterar la memoria reciente, disminuir la capacidad para realizar tareas que precisan una atención dividida (p. ej., en la conducción) y causar una pérdida

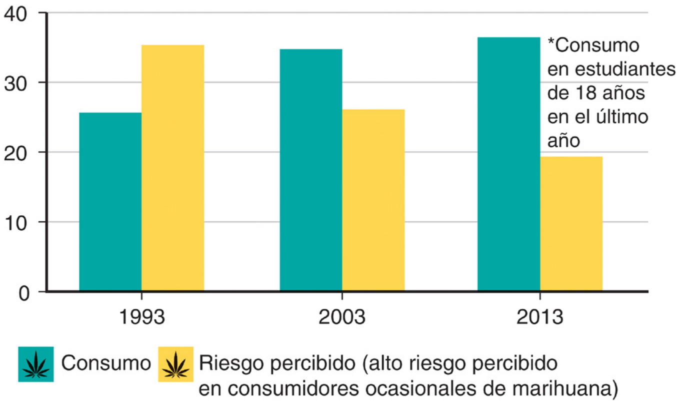

Fig. 140.4 A medida que el perjuicio percibido de la marihuana disminuye, su consumo aumenta. El 36,4% de consumidores registrado en 2013 equivale a unos 11 estudiantes en una clase promedio *(De NIH National Institute on Drug Abuse.)*

Tabla 140.13 Efectos adversos agudos y crónicos del consumo de cannabis

EFECTOS ADVERSOS AGUDOS • Ansiedad y pánico, sobre todo en los que consumen por primera vez • Síntomas psicóticos (en dosis altas) • Accidentes de tráfico si se conduce en estado de intoxicación
EFECTOS ADVERSOS CRÓNICOS • Síndrome de dependencia del cannabis (en 1 de cada 10 consumidores) • Bronquitis crónica y alteración de la función respiratoria en los fumadores habituales • Síntomas psicóticos y trastornos en los consumidores de grandes cantidades, sobre todo aquellos con antecedentes de síntomas psicóticos o con antecedentes familiares de estos trastornos • Fracaso escolar en los adolescentes que son consumidores habituales • Deterioro cognitivo sutil en los que consumen a diario durante 10 años o más

De Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use, *Lancet* 374:1383–1390, 2009.

de la capacidad de juicio crítico y una distorsión de la percepción del tiempo (tabla 140.13). En algunos casos poco frecuentes aparecen alucinaciones visuales y distorsiones corporales percibidas, aunque también pueden surgir *flashbacks* o recuerdos de alucinaciones aterradoras que se experimentaron bajo la influencia de la marihuana, que suelen asociarse a episodios de estrés o fiebre.

Fumar marihuana durante un mínimo de 4 días a la semana durante 6 meses parece provocar una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona plasmática y de la espermatogénesis, lo que originó preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales del consumo de marihuana antes del final del desarrollo y el crecimiento puberales. La marihuana fumada y el THC oral tienen un efecto antiemético, seguido a menudo de una estimulación del apetito, lo que justifica su uso en pacientes tratados con quimioterapia por un cáncer. Aunque se planteó un posible efecto teratógeno a partir de hallazgos en animales, no existen pruebas de estos efectos en el ser humano.

Se ha descrito un **síndrome amotivacional** en los consumidores crónicos de marihuana, que consiste en una pérdida de interés por las conductas habituales en personas de su edad; la relación causal no está clara. El consumo crónico se asocia a más ansiedad y depresión, problemas de aprendizaje, mal rendimiento laboral, hiperemesis y problemas respiratorios como faringitis, sinusitis, bronquitis y asma (v. tabla 140.13).

El **síndrome de hiperemesis cannabinoide** se caracteriza por episodios recurrentes de vómitos, asociados a dolor abdominal y náuseas; los pacientes que lo padecen a menudo sienten alivio tomando una ducha o un baño caliente. Se asocia a consumo de cannabis crónico (>1-2 años) y frecuente (varias veces por semana). El tratamiento comprende suspensión del consumo de marihuana, antieméticos y capsaicina tópica.

El incremento del contenido de THC en la marihuana en 5-15 veces más que en la década de 1970 justifica la observación de un **síndrome de abstinencia,** que se produce a las 24-48 horas de interrumpir el consumo. Los consumidores de grandes cantidades sufren malestar, irritabilidad, agitación, insomnio, ansia de droga, temblor, diaforesis, sudoración nocturna y trastornos GI. Los síntomas llegan a su máxima intensidad al cuarto día y se resuelven en 10-14 días. Determinadas drogas pueden interaccionar con la marihuana para potenciar la sedación (alcohol, diazepam) o la estimulación (cocaína, anfetaminas), o comportarse como antagonistas (propranolol, difenilhidantoína).

Las intervenciones conductuales, incluida la **terapia cognitivo-conductual** (TCC) y los incentivos motivacionales, han demostrado ser eficaces para tratar la dependencia de la marihuana.

MARIHUANA SINTÉTICA

Spice, K2, payaso loco, mamba negra, llamarada solar o *funky monkey* son algunos de los nombres en argot que recibe la marihuana sintética, que consiste en una mezcla de hierbas o plantas rociadas con sustancias químicas artificiales semejantes al THC, el ingrediente psicoactivo de la marihuana. Uno de los grupos de sustancias químicas activas es el de las **carboxamidas,** que no son detectables mediante los análisis estándar utilizados para detectar el THC. En EE.UU., las sustancias químicas del *spice* se clasifican en la lista I de sustancias controladas (como la marihuana), según la Drug Enforcement Administration (DEA), por lo que su compraventa y tenencia son ilegales. Sin embargo, la marihuana sintética es la segunda droga ilegal más consumida por los estudiantes de último curso de secundaria: más de 1 de cada 10 la han consumido en el último año.

La marihuana sintética se consume fumada, mezclada con marihuana o en infusión para beber. Las sustancias químicas de la marihuana sintética afectan a los mismos receptores que el THC y producen efectos semejantes a los del cannabis, como relajación, euforia y alteraciones sensoriales. Además, son bastante frecuentes los síntomas simpaticomiméticos, causantes de una toxicidad significativa. Entre los **síntomas de intoxicación** se encuentran vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia, confusión, ansiedad extrema, sudoración profusa, agitación, agresividad, disforia, alucinaciones, convulsiones, rabdomiólisis, distonía, estupor, confusión, catatonia, comportamientos zombis e isquemia miocárdica. En respuesta a la legislación que prohíbe las sustancias químicas de la marihuana sintética en los productos de venta sin receta, los fabricantes han alterado y sustituido dichas sustancias químicas para poder mantenerse en el mercado legal, lo que hace que los adolescentes sean especialmente vulnerables a sus posibles efectos sobre la salud.

La marihuana sintética no es detectada por las pruebas toxicológicas estándar, pero puede identificarse en laboratorios especializados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.4 Inhalantes

Cora Collette Breuner

Los inhalantes, que están presentes en muchos productos domésticos habituales, engloban un grupo diverso de sustancias volátiles cuyos vapores se pueden inhalar para producir efectos psicoactivos. La inhalación es frecuente entre los adolescentes más jóvenes y disminuye con la edad. Los adolescentes jóvenes se sienten atraídos por estas sustancias debido a su rápido efecto, fácil disponibilidad y bajo coste. Los productos de los que se abusa como inhalantes son disolventes volátiles (disolventes para pintura, pegamento, disolventes de cigarrillos electrónicos conocidos como de goteo [*dripping*], tolueno, acetona, refrigerantes, gasolina, líquidos de limpieza, corrector líquido), aerosoles (pintura en aerosol, óxido nitroso, aerosoles para el pelo), gases (tanques de propano, líquido de mecheros), nitritos (nitritos de amilo, butilo o isobutilo, o limpiadores de cabezales de vídeo) y propulsores como los que contienen los sifones de nata batida. Los inhalantes más populares en la población adolescente son el pegamento, los pulimentos para zapatos y la pintura en aerosol. Los diversos productos contienen un amplio rango de sustancias químicas con efectos adversos graves para la salud (tabla 140.14). La **inhalación** de los vapores puede realizarse utilizando una bolsa de papel que contiene un trapo impregnado de la sustancia química, aplicando el aerosol directamente en la nariz/boca o utilizando un globo, bolsa de plástico o lata de refresco rellena con los vapores. El porcentaje de adolescentes que usan inhalantes se mantiene estable. Un 5,8% de los estudiantes de secundaria refieren haber usado inhalantes alguna vez. El máximo consumo se detecta entre los estudiantes de 14-15 años, lo que sugiere orientar las estrategias preventivas hacia este grupo de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos de los inhalantes son psicoactivos (tabla 140.15). La intoxicación solo dura unos pocos minutos, por lo que un consumidor típico inhalará de forma repetida durante un periodo prolongado (horas)

Tabla 140.14 Peligros de los productos químicos encontrados en los inhalantes consumidos habitualmente

Benceno *(presente en la gasolina):* lesión de la médula ósea, alteración de la función inmunológica, aumento del riesgo de leucemia, toxicidad del sistema reproductor
Butano, propano *(líquido de los mecheros, aerosoles para el cabello y de pintura):* síndrome de muerte súbita por inhalación debido a efectos cardiacos, quemaduras graves (debido a la inflamabilidad)
Cloruro de metileno *(en disolventes de pinturas y quitamanchas, desengrasantes):* disminución de la cantidad de sangre oxigenada, cambios en la musculatura cardiaca y el ritmo cardiaco
Freón *(usado como refrigerante y propulsor de aerosoles):* síndrome de muerte súbita por inhalación, obstrucción respiratoria y muerte (enfriamiento súbito/lesión por frío de las vías respiratorias), daño hepático
Nitrito de amilo, nitrito de butilo *(«poppers», «limpiador de cabezal de vídeo»):* síndrome de muerte súbita por inhalación, función inmunológica deprimida, lesión eritrocitaria (que interfiere en el aporte de oxígeno a los tejidos vitales)
Óxido nitroso *(«gas de la risa»),* **hexano:** muerte por anoxia cerebral, alteración de la percepción y de la coordinación motora, pérdida de sensibilidad, espasmos de las extremidades, pérdidas de memoria por cambios de la presión arterial, depresión de la función de los músculos cardiacos
Tolueno *(presente en la gasolina, disolventes de pinturas y quitamanchas, líquido corrector):* daño cerebral (pérdida de la masa de tejido cerebral, alteración cognitiva, alteración de la marcha, pérdida de la coordinación, pérdida del equilibrio, espasmos de las extremidades, pérdida de audición y de visión), daño hepático y renal
Tricloroetileno *(en quitamanchas, desengrasantes):* síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones del sistema reproductor, daño de la audición y de la visión

Tabla 140.15 Estadios en el desarrollo de síntomas tras el consumo de inhalantes

ESTADIO	SÍNTOMAS
1. Excitatorio	Euforia, excitación, alegría intensa, mareo, alucinaciones, estornudos, tos, salivación excesiva, fotofobia, náuseas y vómitos, rubefacción cutánea y conducta extraña
2. Depresión precoz del SNC	Confusión, desorientación, aturdimiento, pérdida del autocontrol, acúfenos, visión doble o borrosa, calambres, cefalea, insensibilidad al dolor, palidez
3. Depresión media del SNC	Somnolencia, descoordinación muscular, disartria, hiporreflexia y nistagmo u oscilación involuntaria rápida de los globos oculares
4. Depresión tardía del SNC	Pérdida del conocimiento que puede acompañarse de sueños extraños, crisis comiciales epileptiformes y alteraciones del EEG

EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.
De Harris D: Volatile substance abuse, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 91:ep93-ep100, 2006.

para mantener el subidón. Los efectos inmediatos de los inhalantes son similares a los del alcohol: euforia, disartria, disminución de la coordinación y mareo. El **tolueno,** el principal ingrediente de la cola empleada en los aviones de aeromodelismo y algunos adhesivos de goma, produce relajación y alucinaciones placenteras durante hasta dos horas. La euforia se sigue de una excitación violenta; puede producirse un coma por la inhalación rápida o prolongada. Los **nitritos volátiles,** como el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y otros compuestos relacionados que se comercializan como ambientadores, se usan como euforizantes, potenciadores de la apreciación musical y afrodisíacos entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. Estas sustancias pueden ocasionar cefaleas, síncope y mareo, hipotensión profunda y enrojecimiento cutáneo seguido de vasoconstricción y taqui-

Tabla 140.16 Presentaciones clínicas documentadas del abuso de sustancias volátiles agudo y crónico

Fibrilación ventricular	Debilidad muscular
Parada cardiaca asistólica	Dolor abdominal
Infarto de miocardio	Tos
Ataxia	Neumonía por aspiración
Agitación	Neumonitis química
Descoordinación del tronco y las extremidades	Coma
Temblor	Alucinaciones visuales y auditivas
Pérdida de visión	Delirios agudos
Acúfenos	Náuseas y vómitos
Disartria	Edema pulmonar
Vértigo	Fotofobia
Hiperreflexia	Exantema
Estado confusional agudo	Ictericia
Conjuntivitis	Anorexia
Paranoia aguda	Disartria
Depresión	Diarrea
Ulceración de la mucosa oral y nasal	Pérdida de peso
Halitosis	Epistaxis
Crisis comiciales/convulsiones	Rinitis
Cefalea	Edema cerebral
Neuropatía periférica	Pérdida de visión
Metahemoglobinemia	Quemaduras
Traumatismo agudo	Acidosis tubular renal

cardia, inversión transitoria de las ondas T y descenso del segmento ST en el electrocardiograma, metahemoglobinemia, irritación bronquial e hipertensión intraocular. En ocasiones se observan signos dermatológicos, como dermatitis perianal/perioral, sabañones y dermatitis de contacto, junto con epistaxis, úlceras nasales y conjuntivitis.

COMPLICACIONES

El pegamento de aeromodelismo se ha relacionado con numerosas complicaciones, que dependen de la toxicidad química, el método de administración (dentro de bolsas de plástico, con el consiguiente riesgo de asfixia) o el entorno peligroso en el que tiene lugar la inhalación (tejados de las ciudades). Los cambios neuromusculares habituales descritos en las personas que abusan de forma crónica de los inhalantes consisten en dificultad para coordinar los movimientos, trastornos de la marcha, temblores musculares y espasticidad, sobre todo en las piernas (tabla 140.16). El uso crónico puede ocasionar hipertensión pulmonar, neumopatía restrictiva y disminuciones de la capacidad de difusión, neuropatía periférica, hematuria, acidosis tubular y posiblemente atrofia cerebral y cerebelosa. El uso crónico de inhalantes se ha asociado durante mucho tiempo con una lesión cerebral extensa y anomalías cognitivas que pueden oscilar desde una alteración leve (problemas de memoria, disminución de la capacidad de aprendizaje) hasta la demencia grave. Los consumidores habituales de inhalantes son significativamente más propensos a padecer las consecuencias adversas de la intoxicación por inhalantes, como problemas de la conducta, del lenguaje y de memoria. Ciertas conductas de riesgo y sus consecuencias, como mantener relaciones sexuales sin protección o participar en peleas bajo los efectos del subidón por inhalantes, son mucho más frecuentes entre los consumidores habituales que entre los que consumen con menos frecuencia. La muerte en la fase aguda puede deberse a edema cerebral o pulmonar, o a una afectación miocárdica (v. tabla 140.16).

DIAGNÓSTICO

La ubicuidad de los inhalantes y la escasa conciencia de los progenitores sobre sus peligros hacen difícil diagnosticar su consumo. En el contexto de la atención primaria, los profesionales deben preguntar a los padres si

han presenciado alguna conducta inusual en sus hijos adolescentes, si han encontrado productos de alto riesgo en su habitación, si les han visto pintura en las manos, la nariz o la boca, o si han observado trapos manchados de pintura o de productos químicos. Las complicaciones se pueden identificar mediante un hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática y renal. En las intoxicaciones muy graves, el consumidor puede presentar inquietud, debilidad muscular generalizada, disartria, nistagmo, conducta alterada y ocasionalmente alucinaciones. El tolueno se excreta con rapidez por vía urinaria en forma de ácido hipúrico y el residuo se puede detectar mediante cromatografía de gases en suero.

TRATAMIENTO

El tratamiento suele ser de soporte y trata de controlar las arritmias y estabilizar la respiración y la circulación. No suelen aparecer síntomas de abstinencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.5 Alucinógenos

Cora Collette Breuner

Los adolescentes usan varias sustancias naturales y sintéticas por sus propiedades alucinógenas. Tienen estructuras químicas similares a neurotransmisores, como la serotonina, pero su mecanismo de acción exacto sigue sin aclararse. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) son los alucinógenos cuyo consumo se describe con más frecuencia. La 251-NBOMe («bomba N») es una nueva droga de diseño que interactúa con el receptor de la 5HT-2a y tiene propiedades simpaticomiméticas y alucinógenas.

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El LSD (ácido, «tripi», «D») es un alucinógeno muy potente que se sintetiza a partir del ácido lisérgico presente en el cornezuelo del centeno (un hongo que crece en este y otros cereales). Su elevada potencia permite administrar dosis eficaces mediante papel secante, o puede ingerirse en líquido o en comprimidos. Su acción empieza a los 30-60 minutos y alcanza el valor máximo en 2-4 horas. El individuo vuelve al estado previo al consumo al cabo de 10-12 horas. El 4% de los alumnos estadounidenses de 18 años refieren haber probado LSD al menos una vez.

Manifestaciones clínicas

Los efectos del LSD se pueden clasificar en tres tipos: somáticos (efectos físicos), sobre la percepción (alteraciones visuales y auditivas) y psíquicos (cambios del nivel de consciencia). Los síntomas somáticos más frecuentes consisten en mareo, midriasis, náuseas, rubefacción, hipertermia y taquicardia. Se han descrito sensaciones de sinestesia («ver» olores y «escuchar» colores) con el consumo de LSD en dosis altas, así como distorsiones marcadas del tiempo y de la percepción de uno mismo. Los síntomas psíquicos más graves comprenden delirios, distorsión corporal y suspicacia, que llega a la psicosis por tóxicos. El LSD no se considera una droga adictiva, pues no suele producir una conducta de búsqueda de la droga.

Tratamiento

Se considera que un paciente tiene un «mal viaje» cuando las experiencias sensoriales hacen que se sienta aterrorizado o presente pánico. Estos episodios deben tratarse alejando al individuo de la situación agravante y ubicándolo en una habitación tranquila con un amigo que lo calme. En situaciones de agitación extrema o crisis comiciales, puede que se precise el uso de benzodiazepinas. Otras complicaciones de esta droga son los *flashbacks* o estados inducidos por LSD tras la desaparición del efecto de la droga y la tolerancia a sus efectos.

METILENDIOXIMETANFETAMINA

El MDMA («X», éxtasis, «pasti»), un alucinógeno fenilisopropilamínico, es un derivado sintético parecido a la mescalina y al estimulante metanfetamina. Se ha propuesto que esta droga interacciona con las neuronas serotoninérgicas del SNC, al igual que otros alucinógenos. Es la droga que más se consume en las fiestas «rave», en las que se baila toda la noche, por lo que también se conoce como una de las «drogas de discoteca», junto con el γ-hidroxibutirato (GHB) y la ketamina (v. tabla 140.5). Entre 2009 y 2010, el uso en el año previo de MDMA aumentó entre los estudiantes estadounidenses de 14-16 años, pero posteriormente se redujo en esas mismas edades. La prevalencia nacional de consumo de MDMA en alguna ocasión fue del 8,4% entre los estudiantes universitarios. En 2016, el consumo de MDMA por afroamericanos de 18 años (2,2%) fue inferior que el registrado en hispanos (2,8%) o blancos (3,3%).

Manifestaciones clínicas

Los efectos agudos consisten en euforia, mayor deseo sexual y aumento de la energía psíquica y emocional. Es menos probable que el MDMA produzca labilidad emocional, despersonalización y trastornos del pensamiento que otros alucinógenos. Aparecen náuseas, trismo, bruxismo y visión borrosa como síntomas somáticos, mientras que a nivel psíquico predominan la ansiedad, las crisis de angustia y las psicosis. Se han comunicado algunas muertes tras la ingesta de esta droga. En dosis altas, el MDMA puede interferir en la habilidad del cuerpo para regular la temperatura. La hipertermia resultante asociada a la intensa actividad de baile durante las «rave» ha causado insuficiencia hepática, renal y del sistema cardiovascular y muerte. No existen regímenes terapéuticos específicos recomendados en caso de toxicidad aguda. El uso crónico de MDMA puede provocar cambios de la función cerebral que afectan a las funciones cognitivas y a la memoria. Estos síntomas se producen porque el MDMA actúa sobre las neuronas que usan la serotonina como neurotransmisor. El sistema serotoninérgico desempeña un papel destacado en la regulación del estado de ánimo, la agresividad, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad del dolor. Se ha observado una tasa elevada de dependencia entre los consumidores de MDMA. La exposición a este puede asociarse a neurotoxicidad a largo plazo y a la lesión de las neuronas que contienen serotonina. Un estudio en primates no humanos demostró que la exposición al MDMA durante solo 4 días causaba lesiones de las terminaciones nerviosas de serotonina que eran evidentes 6-7 años después. No existe un tratamiento farmacológico específico para la adicción al MDMA. Se recomienda participar en grupos para la recuperación del abuso de sustancias.

FENCICLIDINA

La fenciclidina o PCP (polvo de ángel, píldora de la paz) es una arilciclohexalamina cuya popularidad depende, en parte, de la facilidad para su síntesis en laboratorios caseros. Uno de los productos intermedios de la síntesis casera provoca cólicos abdominales, diarrea y hematemesis. Se trata de una droga «disociativa» que produce sentimientos de desapego del entorno circundante y de uno mismo. Se piensa que la droga potencia los efectos adrenérgicos al inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas. La PCP está disponible en forma líquida, de comprimidos o en polvo, que se puede usar solo o mezclado con cigarrillos («porros»). Los polvos y los comprimidos contienen en general 2-6 mg de PCP, mientras que los porros contienen una media de 1 mg por cada 150 hojas de tabaco, lo que equivale a 30-50 mg por porro. La prevalencia del consumo de PCP (droga alucinógena) entre los estudiantes de último año de secundaria estadounidenses fue del 1,3%.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y consisten en alteraciones perceptivas, conductuales y neurovegetativas. Se observa euforia, nistagmo, ataxia y labilidad emocional a los 2-3 minutos de fumar 1-5 mg de PCP, y este efecto dura 4-6 horas. Con estas dosis bajas, el consumidor puede tener respiraciones superficiales, rubefacción, entumecimiento generalizado de las extremidades y pérdida de la coordinación motora. Las alucinaciones pueden corresponder a distorsiones anómalas de la imagen corporal, que suelen precipitar una reacción de pánico. Cuando se utilizan dosis de 5-15 mg se puede producir una psicosis tóxica, con desorientación, hipersalivación y lenguaje ofensivo, que puede durar más de una hora. Son frecuentes las crisis comiciales generalizadas, la hipotensión y las arritmias cardiacas con concentraciones plasmáticas de 40-200 mg/dl. Se han descrito casos de muerte en el contexto de un delirio psicótico, debido a hipertensión, hipotensión, hipotermia, crisis comiciales o traumatismos. El coma causado por la PCP se puede distinguir del ocasionado por los opiáceos por la ausencia de depresión respiratoria, por la presencia de rigidez muscular, nistagmo e hiperreflexia, y por la ausencia de respuesta a la naloxona. Resulta difícil distinguir la psicosis por PCP de la esquizofrenia. Si no se refieren antecedentes de consumo, el diagnóstico depende del análisis de orina.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes intoxicados por PCP consiste en trasladarlos a una habitación oscura y tranquila y colocarlos sobre una colchoneta en el suelo para protegerlos de posibles lesiones. También puede haber una intoxicación aguda por alcohol. En caso de una ingesta oral reciente, la absorción gástrica es escasa y resulta útil el lavado gástrico o la inducción del vómito. El diazepam, en dosis de 5-10 mg por vía oral o 2-5 mg por vía intravenosa, puede ser útil cuando el paciente está agitado y no comatoso.

La excreción rápida de la droga se puede acelerar acidificando la orina. Está indicado el tratamiento de soporte del paciente comatoso con especial atención a la hidratación, que se puede ver alterada por la diuresis inducida por la PCP. Los tratamientos con el paciente ingresado y/o conductuales pueden ser útiles para los consumidores crónicos de PCP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.6 Cocaína

Cora Collette Breuner

La cocaína, un alcaloide extraído de las hojas de la planta *Erythroxylum coca* de Sudamérica, se vende como sal clorhidrato en forma cristalina. Se absorbe con rapidez por la mucosa nasal tras **«esnifarla»**, se desintoxica en el hígado y se excreta por la orina en forma de benzoilecgonina. También se puede fumar el alcaloide de la cocaína **(«base libre»),** inhalando sus vapores en pipa o cigarrillos, mezclado con tabaco o marihuana. Una posible complicación de esta modalidad de consumo son las quemaduras accidentales. El consumidor de ***crack*** (la forma cristalizada de la cocaína) tiene un «subidón» en menos de 10 segundos. El riesgo de adicción con este método es más alto y más rápidamente progresivo que con la cocaína esnifada. Se desarrolla tolerancia y el consumidor se ve obligado a incrementar la dosis o modificar la vía de administración para conseguir los mismos efectos. Los vendedores de la droga suelen colocar la cocaína en bolsas de plástico o preservativos que degluten para su transporte. La rotura produce una crisis simpaticomimética (v. tabla 140.6). El consumo de cocaína entre los estudiantes de secundaria estadounidenses se ha reducido durante la última década, según los datos del estudio MTF de 2016, en el que se indicaba que el 3,7% de los estudiantes de 18 años habían probado la droga (por cualquier vía) al menos una vez.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cocaína es un potente estimulante del SNC que aumenta los niveles de dopamina al evitar su recaptación. Produce euforia, incremento de la actividad motora, disminución de la fatigabilidad y alerta mental. Sus propiedades simpaticomiméticas son las responsables de la midriasis, la taquicardia, la hipertensión y la hipertermia. Esnifar cocaína de forma crónica provoca anosmia, epistaxis y rinorrea crónica. La inyección de cocaína aumenta el riesgo de infección por VIH. Los consumidores crónicos presentan ansiedad, irritabilidad y, en ocasiones, psicosis paranoide. Puede tener efectos mortales, sobre todo cuando se combina con otras drogas, como heroína, en una forma inyectable denominada *speedball*. Cuando se combina con alcohol, se metaboliza en el hígado para producir cocaetileno, una sustancia que aumenta la euforia y se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita que la cocaína por separado. Las adolescentes gestantes que consumen cocaína presentan un mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y posibles trastornos del desarrollo.

TRATAMIENTO

La FDA no ha aprobado fármacos para el tratamiento de la adicción a la cocaína. La TCC ha demostrado ser eficaz cuando se combina con servicios adicionales y apoyo social. La dexanfetamina de liberación prolongada oral ha mostrado una eficacia parcial en el tratamiento de la dependencia de la cocaína en adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.7 Anfetaminas

Cora Collette Breuner

La metanfetamina, también conocida como «*ice*», es un estimulante del SNC incluido en la lista II de drogas con un elevado potencial para su abuso. La mayor parte de la metanfetamina que se consume en la actualidad se produce en laboratorios ilegales. Es un polvo blanco inodoro de sabor amargo que tiene especial popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes por su potencia y facilidad de absorción. Se puede ingerir por vía oral, fumar, inyectar o absorber por las mucosas. Las anfetaminas ejercen múltiples efectos sobre el SNC, entre ellos la liberación de neurotransmisores y un efecto agonista indirecto de las catecolaminas. En los últimos años se ha producido una reducción general del consumo de metanfetamina entre los estudiantes de secundaria. En el estudio MTF de 2012, el 1,1% de los estudiantes de 18 años refirieron haber consumido metanfetamina al menos una vez, lo que refleja un continuo descenso en su uso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La metanfetamina aumenta con rapidez la liberación y bloquea la recaptación de dopamina, un potente neurotransmisor que produce una sensación de bienestar (tabla 140.17). Sus efectos dependen de la dosis. En pequeñas cantidades, los efectos se parecen a los de otros estimulantes: aumento de la actividad física, taquicardia/arritmia cardiaca, hipertensión arterial y anorexia. Con dosis altas se produce un retraso de la conducción cardiaca con irritabilidad ventricular. Pueden aparecer episodios de hiperpirexia e hipertensión, así como crisis comiciales (v. tabla 140.6). Los efectos de un «atracón» se traducen en una ideación psicótica con riesgo de violencia súbita. El consumo crónico puede provocar lesiones cerebrovasculares y psicosis, retracción gingival marcada con caries dental, así como infección por VIH y virus de la hepatitis B y C. Se ha descrito un síndrome de abstinencia asociado al consumo de anfetaminas, que

Tabla 140.17 Signos y síntomas de intoxicación y abstinencia

	OPIÁCEOS	ANFETAMINAS/COCAÍNA	BENZODIAZEPINAS
INTOXICACIÓN			
Conducta	Apatía y sedación; desinhibición; retraso psicomotor; deterioro de la atención y el juicio	Euforia y sensación de mayor energía; hipervigilancia; grandiosidad, agresividad, discusiones; labilidad emocional; conductas repetitivas estereotipadas; alucinaciones, por lo general con la orientación intacta; ideación paranoide; interferencia en el funcionamiento personal	Euforia; apatía y sedación; abusos o agresiones; labilidad emocional; deterioro de la atención; amnesia anterógrada; disminución del rendimiento psicomotor; interferencia en el funcionamiento personal
Signos	Somnolencia; disartria; miosis (a excepción de anoxia debida a sobredosis intensa, en la que hay midriasis); disminución del nivel de consciencia	Midriasis; taquicardia (ocasionalmente bradicardia, arritmias cardiacas); hipertensión; náuseas/vómitos; sudoración y escalofríos; evidencia de pérdida de peso; dolor torácico; crisis comiciales	Marcha inestable; bipedestación difícil; disartria; nistagmo; disminución del nivel de consciencia; lesiones eritematosas en la piel o ampollas
Sobredosis	Depresión respiratoria; hipotermia	Síntomas simpaticomiméticos	Hipotensión; hipertermia; depresión del reflejo nauseoso; coma
ABSTINENCIA	Deseo intenso de consumir; lagrimeo; bostezos; rinorrea/estornudos; dolores o calambres musculares; retortijones abdominales; náuseas/vómitos/diarrea; sudoración; midriasis; anorexia; irritabilidad; temblores; piloerección/escalofríos; inquietud; trastornos del sueño	Disforia (tristeza/anhedonia); letargo y fatiga; retraso o agitación psicomotores; deseo intenso de consumir; aumento del apetito, insomnio o hipersomnia; sueños extraños o desagradables	Temblor de lengua, párpados y/o manos extendidas; náuseas o vómitos; taquicardia; hipotensión postural; agitación psicomotora; cefalea; insomnio; malestar general o debilidad; alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas transitorias; ideación paranoide; crisis tónico-clónica generalizada

De Haber PS, Demirkol A, Lange K, et al.: Management of injecting drug users admitted to hospital, *Lancet* 374:1284–1292, 2009.

se divide en las fases inicial, intermedia y tardía (v. tabla 140.17). La primera es una fase de «bajón», con depresión, agitación, fatiga y deseo de consumir más droga. La fase intermedia se caracteriza por pérdida de la energía mental y física, interés limitado por el entorno y anhedonia. En la fase final vuelve a aparecer el ansia por consumir droga, que con frecuencia se desencadena por una situación o un objeto determinado.

TRATAMIENTO

La agitación y el delirio se pueden tratar con haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una hipotensión rápida o actividad comicial. Otros tratamientos de soporte consisten en una manta de enfriamiento para la hipertermia y el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias, que pueden responder a la sedación con lorazepam o diazepam. En los consumidores crónicos, las intervenciones globales de TCC han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.8 Abuso y desvío *(diversion)* de fármacos estimulantes

Cora Collette Breuner

En el estudio MTF de 2016, el 6,4% de los estudiantes de último año de secundaria referían haber utilizado pastillas para adelgazar de venta sin receta alguna vez en su vida, mientras que el 2,1% refería haberlo hecho en los últimos 30 días. Se trataba de estimulantes de venta libre, de dos tipos generales: seudoanfetaminas, generalmente vendidas por internet/por correo, y estimulantes dispensados sin receta, sobre todo para adelgazar y para «mantenerse despierto». Estos fármacos suelen contener cafeína, efedrina y/o fenilpropanolamina. Las pastillas para mantenerse despierto fueron menos utilizadas en 2016. Los estudiantes de último año de secundaria notificaron su uso alguna vez en la vida en un 3,6% de los encuestados y, en los últimos 30 días, en un 1,7%. Aun menor fue el porcentaje de estudiantes que refirieron uso de productos similares (2,3% alguna vez en la vida y 0,9% en el último mes).

El *uso irregular* de medicamentos estimulantes, definido como el consumo de un estimulante no prescrito por un profesional sanitario o no siguiendo sus indicaciones, ha aumentado a lo largo de las dos últimas décadas, registrándose un especial incremento en los últimos 10 años de la prevalencia del uso de estimulantes dispensados sin receta entre adolescentes y adultos jóvenes. La prevalencia del uso metilfenidato (**MFD**) no acorde a la prescripción en 2000 era del 1,2%, registrándose un aumento de la misma de hasta el 2% en 2015, año en el que la prevalencia del uso irregular de las sales de anfetamina mixtas **(ANF)** ascendió al 7,5%.

La mayoría de los consumidores de estimulantes no acordes a la prescripción indican que los obtienen por **desvío**, proceso mediante el cual los fármacos son obtenidos de compañeros o conocidos a los que les han sido prescritos, para hacer de ellos un uso anómalo. El desvío de fármacos es relativamente frecuente, y puede producirse en la infancia, la adolescencia o el principio de la edad adulta. Las tasas de desvío de fármacos durante su vida son del orden del 16-29% de los estudiantes a los que se les han prescrito estimulantes. Una encuesta informó de que al 23,3% de los estudiantes de enseñanza secundaria media y bachillerato que tomaban estimulantes por prescripción, se les había solicitado que desviaran los medicamentos a otros, con una frecuencia que aumentaba a medida que los estudiantes eran mayores. Se ha constatado que el 54% de los estudiantes universitarios a los que se les habían prescrito estimulantes como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) habían sido abordados para que desviaran su medicación.

Entre los estudiantes universitarios estadounidenses, el uso de estimulantes no recetados es más prevalente en determinados subgrupos (varones, blancos, integrantes de hermandades universitarias masculinas y femeninas, con notas medias más bajas o con mayor probabilidad de consumir alcohol, cigarrillos, marihuana, MDMA o cocaína), y en ciertos tipos de universidades (las de la región nororiental, con pruebas de ingreso más exigentes). La prevalencia del uso irregular de estimulantes a lo largo de la vida era del 6,9% y la del uso en el último mes era del 2,1%. Según una encuesta planteada a 334 estudiantes universitarios diagnosticados de TDAH que tomaban estimulantes que les eran recetados, el 25% de ellos hacía un uso inapropiado de su medicación. Las presiones académicas, que incluían la obligación de alcanzar el éxito, junto con las persistentes demandas sociales y económicas, exponían a muchos de esos estudiantes al riesgo de hacer un uso inadecuado de los fármacos que les habían sido recetados, en especial en las etapas finales de los periodos lectivos. Una encuesta desarrollada en la web entre estudiantes de medicina y profesiones sanitarias concluyó que el motivo más habitual de hacer un uso de los estimulantes distinto de aquel para el que habían sido prescritos era fomentar la atención y la concentración durante el estudio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El uso inapropiado de estimulantes se asocia a psicosis, convulsiones, infarto de miocardio, miocardiopatía e incluso muerte súbita. El consumo irregular intencionado de MFD o ANF en combinación con otras sustancias tiene diversas consecuencias médicas adversas. Un estudio puso de manifiesto un incremento del número de visitas al servicio de urgencias (SU) relacionado con el uso inapropiado de ANF, de 862 en 2006 a 1.489 en 2011. Es importante reseñar que el 14% de las visitas al SU por uso de estimulantes se asociaban a episodios cardiovasculares (CV). La psicosis comprende alucinaciones visuales, delirios, anorexia, aplanamiento afectivo e insomnio, mediados por exceso dopaminérgico. Los efectos CV comprenden hipertensión, arritmias, taquicardias, miocardiopatía, trastornos del ritmo cardiaco, vasculitis necrosante y accidentes CV. Los informes de caso incluyen reacciones farmacológicas adversas (RFA) CV importantes, muerte súbita y trastornos psiquiátricos. Numerosos pacientes refieren dificultades para dormir (72%), irritabilidad (62%), mareo y aturdimiento (35%), cefalea (33%), dolor de estómago (33%) y tristeza (25%). Otros posibles riesgos para la salud son pérdida de apetito, pérdida de peso y nerviosismo. Muchos consumidores de estimulantes se ven implicados en el consumo episódico de alcohol mientras toman MFD o ANF. La mayoría de los que toman estos fármacos no son conscientes de sus efectos adversos y, predominantemente, «se sienten bien» al hacerlo.

A pesar de los informes que indican que el uso irregular de MFD es un problema sanitario, según un estudio, >82% de los médicos de atención primaria no sospechaban que la medicación para el TDAH que prescribían fuera utilizada de manera anómala, y <1% pensaban que sus pacientes desviaran dicha medicación a usos distintos de aquellos para los que habían sido prescritos. La mejora del control de la simulación de alteraciones y del uso irregular por parte de los pacientes puede contribuir a evitar el desvío de estos medicamentos. El diagnóstico de TDAH debe confirmarse en los pacientes que solicitan medicación para tratarlo y, en ellos, es necesario también indagar el posible uso de otros fármacos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis de estimulantes es similar al de la sobredosis de anfetaminas. Para la agitación aguda y las conductas delirantes se recomiendan haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una caída rápida de la presión arterial o actividad comicial. La hipertermia puede requerir uso de una manta de enfriamiento y la sedación con una benzodiazepina se recomienda para el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias. En los consumidores crónicos, las intervenciones de TCC para abordar el abuso de sustancias, hospitalario o extrahospitalario, han demostrado ser las opciones terapéuticas más eficaces. El control del desvío y el uso inadecuado de estimulantes farmacéuticos debe ser prioritario. Es necesario obtener más datos sobre la prevalencia, los patrones y los efectos perjudiciales en adolescentes y adultos jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.9 Opiáceos

Cora Collette Breuner

La **heroína** es una droga opiácea sintética muy adictiva elaborada a partir de una sustancia natural **(morfina)** presente en la amapola del opio o adormidera. Es un polvo blanco o marrón que se puede inyectar (por vía intravenosa o subcutánea), esnifar o fumar. La inyección intravenosa (i.v.) produce un efecto inmediato, mientras que los efectos de la vía subcutánea aparecen en minutos y, si se esnifa, en 30 minutos. Después de la inyección, la heroína atraviesa la barrera hematoencefálica, se convierte en morfina y se une a los receptores opiáceos. Aparece tolerancia al efecto euforizante y los consumidores crónicos deben aumentar su dosis para lograr la misma intensidad del efecto. El consumo de heroína entre los adolescentes estadounidenses alcanzó un máximo a mediados de la década de 1990, pero está reapareciendo en algunas comunidades de suburbios, al igual que el consumo de los **opiáceos con receta** que se tienen en el hogar. El 2,9% de todos los estudiantes de secundaria estadounidenses refieren haber probado la heroína al menos una vez. El máximo consumo se produce en varones afroamericanos, con una prevalencia en aumento entre los estudiantes de institutos de los suburbios; esta prevalencia oscila entre el 0,8 y el 5,3% entre los grandes distritos escolares urbanos, suburbanos y rurales. El **fentanilo**

es un opiáceo más potente, responsable de muchas de las sobredosis de este grupo de fármacos. *El uso ilegal de fármacos opiáceos dispensados con receta por vía oral o por inyección (disolviendo el comprimido) es una importante causa de adicción a dichos fármacos y de sobredosis de ellos.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la pureza de la heroína o sus adulterantes, además de por las condiciones y la vía de administración. Los efectos inmediatos consisten en euforia, disminución del dolor, rubefacción cutánea e intensa miosis (v. tabla 140.17). Se ha sugerido un posible efecto sobre el hipotálamo debido a la disminución de la temperatura corporal. Las lesiones dermatológicas más habituales son los «trayectos», unas cicatrices lineales hipertróficas que siguen el curso de las venas de gran calibre. Las cicatrices pequeñas periféricas, que recuerdan a picaduras de insecto curadas, pasan desapercibidas con facilidad. Los adolescentes que se inyectan heroína por vía subcutánea pueden sufrir necrosis grasa, lipodistrofia y atrofia en alguna región de las extremidades. Los intentos de ocultar estas marcas explican la realización de tatuajes no profesionales en lugares poco frecuentes. A menudo aparecen abscesos secundarios a una técnica no estéril de administración de la droga. También se observa una pérdida de la libido de mecanismo desconocido. El consumo crónico de heroína puede llevar a la prostitución con objeto de conseguir dinero para su consumo, lo que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual (incluido el VIH), de gestación y de otras enfermedades infecciosas. El estreñimiento se debe a la disminución de la motilidad propulsiva del músculo liso y al incremento del tono del esfínter anal. La ausencia de una técnica de inyección estéril puede causar microabscesos cerebrales o endocarditis, en general por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonasaeruginosa*. También son frecuentes las reacciones serológicas anómalas, como los falsos positivos en el Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) y las pruebas de fijación con látex. Los opiáceos orales no suelen producir complicaciones infecciosas, salvo que los comprimidos se disuelvan para inyectarlos.

ABSTINENCIA

Tras ≥8 horas sin consumir heroína, el adicto presenta una serie de trastornos fisiológicos que se denominan en conjunto **síndrome de abstinencia** o «mono» (v. tabla 140.17). El primer signo son los bostezos, seguidos de lagrimeo, midriasis, agitación, insomnio, «carne de gallina», calambres en los músculos voluntarios, dolores óseos, hiperactividad de ruidos intestinales y diarrea, taquicardia e hipertensión sistólica. Aunque la administración de metadona es la forma de desintoxicación más frecuente, para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la heroína y otros opiáceos se añade buprenorfina, un agonista-antagonista opiáceo. La **buprenorfina** tiene la ventaja de que conlleva menos riesgo de adicción, sobredosis y efectos de abstinencia, y que se dispensa en la intimidad de la consulta del médico. Si se combina con medidas conductuales, la tasa de desintoxicación aumenta. Se ha formulado un fármaco combinado (buprenorfina más naloxona) para minimizar el consumo durante la desintoxicación. La clonidina y el tramadol también se han utilizado en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos.

Entre los fármacos usados para tratar el **trastorno por consumo de opiáceos**, un cuadro recurrente crónico, tradicionalmente comprenden la metadona, como tratamiento de mantenimiento, y la buprenorfina. Las formulaciones disuasorias del abuso de opiáceos (cuando el control del dolor requiere un opiáceo) incluyen píldoras resistentes al aplastamiento, que forman un gel viscoso cuando se disuelven, o bien contienen un antagonista de los opiáceos (naltrexona).

SÍNDROME POR SOBREDOSIS

La sobredosis es una reacción aguda que surge tras la administración de un opiáceo. Se trata de la principal causa de muerte entre los consumidores de droga. Los signos clínicos comprenden estupor o coma, crisis comiciales, miosis (salvo en presencia de una anoxia grave), depresión respiratoria, cianosis y edema de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye los traumatismos craneoencefálicos, el coma diabético, la encefalopatía hepática (o de otras causas), el síndrome de Reye y la sobredosis de barbitúricos, alcohol, PCP o metadona. El diagnóstico de toxicidad por opiáceos se facilita administrando por vía i.v. intravenosa naloxona en dosis de 0,01 mg/kg (en adolescentes, la dosis inicial habitual es de 2 mg), que origina una dilatación de las pupilas mióticas por el opiáceo. Este diagnóstico se confirma identificando la morfina en el suero.

TRATAMIENTO

Consiste en mantener una oxigenación adecuada y en la administración continuada de naloxona (un agonista opiáceo puro). Se puede administrar por vía i.v., i.m. o s.c., por espray nasal o por tubo endotraqueal. La naloxona tiene un inicio de acción ultrarrápido (1 minuto) y una duración de acción de 20-60 minutos. La naloxona es a menudo administrada sobre el terreno por los servicio de atención urgente. También es posible hacer entrega de la naloxona a los consumidores de drogas, o a sus familiares o allegados, para que sea administrada en el domicilio. Este tipo de programas han resultado eficaces en el tratamiento de sobredosis. Si no hay respuesta, deben evaluarse otras etiologías de la depresión respiratoria. Puede ser necesario mantener la naloxona durante 24 horas cuando se ha tomado metadona, en lugar de la heroína de acción más corta. El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado para los pacientes que requieran la infusión continua de naloxona (coma de rebote, depresión respiratoria) y para los que tengan arritmias potencialmente mortales, shock y crisis comiciales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.10 «Sales de baño»

Cora Collette Breuner

El término «sales de baño» hace referencia a un grupo de sustancias, antes vendidas sin receta, pero que ahora son ilegales, que contienen uno o más principios químicos similares a la **catinona**, un estimulante parecido a la anfetamina que se obtiene a partir de una planta llamada khat. Las sales de baño, comercializadas bajo nombres como «ola lunar», «nube nueve» o «cielo de vainilla», se venden por internet o en tiendas de parafernalia asociada a las drogas en forma de polvo cristalino blanco o marrón, y pueden ingerirse, inhalarse o inyectarse. Los datos más recientes sobre el consumo de sales de baño entre los adolescentes son los obtenidos a partir de la encuesta de MTF de 2012, según la cual las tasas de consumo entre los estudiantes de 14, 16 y 18 años son de 0,9, 0,8% y 0,8%, respectivamente. Las catinonas sintéticas contenidas en las sales de baño incluyen metilona, mefedrona y 3,4-metilendioxipirovalerona (MDPV), todas ellas químicamente similares a las anfetaminas y a la MDMA (Éxtasis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sustancias químicas contenidas en las sales de baño elevan los niveles cerebrales de dopamina, provocando al consumidor un subidón de euforia, con mayor sociabilidad y deseo sexual. Además, el consumidor puede experimentar una elevación de la adrenalina, lo que da lugar a reacciones como aumento de la frecuencia cardiaca, dolor torácico, vasoconstricción, diaforesis, hipertermia, midriasis, convulsiones, arritmias e hipertensión arterial. También pueden aparecer síntomas psiquiátricos como conductas agresivas, ataques de pánico, paranoia, psicosis, delirios, automutilación y alucinaciones, causados por la elevación de las concentraciones de serotonina. La intoxicación por sales de baño puede provocar un síndrome de delirium agitado, con deshidratación, rabdomiólisis e insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis debe estar orientado a las complicaciones específicas, aunque a veces es necesario administrar benzodiazepinas o propofol para controlar la agitación y otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Las catinonas sintéticas de las sales de baño son altamente adictivas y desencadenan una intensa avidez en los que las consumen con frecuencia. Esto puede derivar en unos notables síntomas de dependencia, tolerancia y abstinencia, como sucede con otras sustancias altamente adictivas. La venta de dos catinonas sintéticas, mefedrona y MDPV, es ilegal en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 141 La mama

Cynthia M. Holland-Hall

El desarrollo mamario es a menudo uno de los primeros signos visibles de la pubertad en mujeres adolescentes. Los pediatras deben ser capaces de distinguir el desarrollo mamario normal, incluidas las variantes de la normalidad, de un trastorno patológico. La inspección visual del tejido mamario debe formar parte de la exploración física general en adolescentes. El desarrollo

mamario durante la pubertad se describe con una **escala de estadios de madurez sexual (EMS),** que va desde el EMS1 al EMS5 conforme maduran las mamas (v. cap. 132, Fig. 132.2).

TRASTORNOS EN LA MUJER

Véase el capítulo 566.

TRASTORNOS EN EL VARÓN

La **ginecomastia puberal** se produce en hasta un 65% de los varones adolescentes sanos (v. cap. 603). Aunque se trata de un signo atribuido a un desequilibrio transitorio de las concentraciones de estrógenos y andrógenos, este desequilibrio bioquímico no se ha constatado con claridad. Estudios recientes indican que las elevaciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-I puede presentar una importante implicación en el proceso. Su inicio suele producirse entre los 10 y los 13 años de edad, alcanzando su máxima expresión en el EMS3-4. Es esencial realizar una minuciosa exploración física para distinguir entre una **ginecomastia verdadera,** que se caracteriza por un disco bien definido de tejido glandular palpable bajo el complejo pezón-areola, y **seudoginecomastia,** en la que se observa una adiposidad más difusa en la pared torácica anterior. La ginecomastia fisiológica remite de manera espontánea en hasta el 90% de los adolescentes en 18-24 meses. En la mayoría de los casos se recomienda tranquilizar al paciente y observarlo de forma continua; la cirugía puede estar indicada en casos graves o persistentes. Ningún tratamiento médico ha sido autorizado para su uso en adolescentes por la Food and Drug Administration estadounidense. Algunos ensayos pequeños y no controlados con antiestrógenos, como el tamoxifeno, han tenido unos resultados prometedores, pero se necesitan más datos que respalden su utilización. Entre los trastornos asociados a ginecomastia no fisiológica se encuentran trastornos endocrinos, hepatopatías, neoplasias, enfermedades crónicas y traumatismos. Aunque se ha señalado a decenas de fármacos como posibles causas de ginecomastia, solo existen datos concluyentes sobre algunos de ellos, como varios antiandrógenos y otras hormonas de administración exógena, antirretrovirales e inhibidores del receptor H_2 de la histamina. Los bloqueantes de los canales del calcio, ciertos antipsicóticos, los inhibidores de la bomba de protones, la lavanda y el aceite del árbol del té tal vez sean factores causales. Entre las drogas de abuso, el alcohol, los opiáceos y los esteroides anabolizantes pueden estar asociados a la ginecomastia, mientras que son mínimos los datos que evidencian una asociación con la marihuana o las anfetaminas.

No es habitual encontrar otros tipos de trastornos mamarios patológicos en el varón. Se han descrito masas benignas como neurofibromas, lipomas y quistes dermoides. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (v. cap. 601), pero este problema es sumamente raro en adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **142**

Problemas menstruales

Krishna K. Upadhya y Gina S. Sucato

Véase también el capítulo 565.

El 75% de las adolescentes sufren algún tipo de trastorno menstrual, como retraso en el comienzo, irregularidad, flujo abundante y dolor, aunque se presentan de forma variable. En el caso de las adolescentes que padezcan variaciones leves de la normalidad (tabla 142.1), suele ser suficiente con explicarles los síntomas y tranquilizarlas. La dismenorrea grave o el sangrado menstrual prolongado no solo pueden asustar a la paciente, sino que pueden constituir un problema persistente que requiera un tratamiento más agresivo o incluso una derivación a un ginecólogo especializado en adolescentes.

MENSTRUACIÓN NORMAL

Datos de numerosos países, incluidos los EE.UU., indican que la edad media de la menarquia o primera menstruación varía según el origen étnico de la población y el estado socioeconómico. Con frecuencia se observa una estrecha concordancia entre la edad de la menarquia de madres e hijas, lo que sugiere que son determinantes los factores genéticos, además de factores individuales como el peso, el grado de actividad física y la presencia de enfermedades crónicas. La edad de la menarquia se ha reducido en aquellos países y poblaciones que han experimentado una mejora de los estándares nutricionales y de las condiciones de vida. En EE.UU., la edad promedio de la menarquia, 12,5 años, se ha mantenido relativamente estable durante las últimas décadas. Es ligeramente mayor en mujeres blancas no hispanas, y algo inferior en afroamericanas e hispanas.

Tabla 142.1 Características de la menstruación normal*

Duración del ciclo	21-35 días desde el primer día de un periodo hasta el primer día del siguiente (durante los 3 primeros años tras la menarquia puede ser de 21-45 días)
Duración de la menstruación	7 días o menos
Flujo de sangre	6 o menos compresas o tampones (empapados) al día

*Las adolescentes con 2 o más ciclos fuera de este rango o que no tienen menstruación durante 3 meses consecutivos requieren evaluación.

La menarquia suele producirse dentro de los 2 años siguientes a la aparición de los botones mamarios **(telarquia),** que constituye el primer signo de la pubertad en la mayoría de las mujeres. La menarquia normalmente aparece durante el **estadio de madurez sexual (EMS)** 4 de la escala de Tanner. Los periodos se van volviendo cada vez más regulares, inicialmente más largos, en ciclos que duran entre 21 y 45 días. Cuanto más tarde se produce la menarquia, más tiempo tardan en establecerse los ciclos ovulatorios de forma regular. No obstante, una vez transcurridos unos 3 años, los ciclos menstruales de las adolescentes son similares a los de las mujeres adultas: entre 21 y 35 días de duración.

IRREGULARIDADES MENSTRUALES

Muchas de las variaciones menstruales observadas en las adolescentes jóvenes pueden explicarse por la **anovulación** debida a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, encargado de dirigir los ciclos menstruales. Las desviaciones significativas con respecto a la pauta normal deben llevar a determinar una posible patología orgánica, de una manera lógica y rentable. La elaboración de una historia menstrual detallada es el primer paso hacia el diagnóstico, pero a menudo no es posible obtenerla. Hay que animar a todas las pacientes para que anoten la fecha de sus menstruaciones desde la menarquia; existen aplicaciones gratuitas para móviles y tabletas que facilitan este seguimiento.

Antiguamente se utilizaba una serie de términos para describir las anomalías de la hemorragia menstrual. Entre ellos está la «menorragia», que describe un sangrado regular pero excesivo en cuanto a su cantidad o duración, y la «metrorragia», que indica la presencia de sangrados irregulares entre periodos. Estos términos son poco precisos, confusos y no se asocian a ningún trastorno subyacente específico. En la actualidad se prefiere el término de **hemorragia uterina anormal (HUA)** para referirse a un sangrado uterino cuya regularidad, volumen, frecuencia o duración son anómalos. La HUA se especifica con más detalle añadiendo términos que la describen, como hemorragia menstrual abundante o hemorragia intermenstrual. Se añade una letra que indica la causa de la hemorragia anormal. Entre las 9 categorías etiológicas, las 3 más importantes entre las adolescentes son la **disfunción ovulatoria** (HUA-**O**), anteriormente denominada «hemorragia uterina disfuncional» tratada es el capítulo 142.2, la **coagulopatía** (HUA-**C**) y las que **aún no se encuentran clasificadas** (HUA-**N**).

Además de realizar una historia clínica normal con datos sobre ingresos hospitalarios, enfermedades crónicas y consumo de fármacos, al valorar a una paciente con irregularidades menstruales se debe incluir: la cronología de los momentos clave de la pubertad, como la aparición del vello púbico y axilar y el desarrollo mamario; una anamnesis detallada sobre las menstruaciones de la paciente; la edad de la menarquia y el patrón general de menstruaciones en la madre y las hermanas, y los antecedentes familiares de problemas ginecológicos. Al revisar los sistemas hay que indagar sobre posibles cambios en el ritmo de las cefaleas o en la visión, la presencia de galactorrea y cualquier cambio en la piel, el cabello o los hábitos intestinales. A la hora de hacer un diagnóstico diferencial es importante considerar factores como los cambios en la dieta, en el grado de actividad física y en la participación deportiva. Como en cualquier consulta con adolescentes, es necesario entrevistarse a solas con ella para recoger datos personales sobre consumo de sustancias, actividades sexuales consentidas, conductas sexuales forzadas, abusos y otros factores psicosociales estresantes.

Además de los parámetros básicos de crecimiento relativos al peso, la talla, la presión arterial, la frecuencia cardiaca y el índice de masa corporal,

también está indicada la valoración de la posición de la paciente en la curva de crecimiento. En la exploración física se debe documentar el EMS, los signos de exceso de andrógenos, como el hirsutismo o el acné grave, y los signos que sugieran un trastorno de la alimentación (v. cap. 41), como el lanugo o callos en los nudillos. Hay que practicar una exploración cuidadosa de los genitales externos, pero en ausencia de actividad sexual, no suele ser necesaria la exploración pélvica interna. En las adolescentes más jóvenes, la exploración interna debe realizarla un médico con experiencia en este grupo de edad, con un equipo y una técnica adecuados. La ecografía pélvica transabdominal puede ser muy útil para valorar alteraciones anatómicas en la adolescente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.1 Amenorrea

Krishna K. Upadhya y Gina S. Sucato

La **amenorrea,** o ausencia de menstruación, requiere evaluación a los 15 años de edad, en caso de que no haya habido menstruaciones en los 3 años posteriores al comienzo de la pubertad **(amenorrea primaria)** o si no ha habido menstruación en la duración equivalente a los 3 ciclos previos en una paciente posmenárquica **(amenorrea secundaria).** No obstante, hay que tener en cuenta algunas advertencias: se debe iniciar una valoración del retraso puberal ante la ausencia de cualquier signo puberal en una niña de 13 años; en las pacientes sexualmente activas o en las que presenten síntomas que sugieran algún trastorno, no se debe demorar el estudio aunque no haya transcurrido el tiempo equivalente a 3 ciclos sin menstruación; en pacientes cuyo desarrollo mamario empezó entre los 8 y los 9 años, puede estar justificada la observación durante > 3 años en algunos casos, ya que hay datos que indican que la edad de la telarquia ha disminuido, mientras que la de la menarquia no lo ha hecho. Por otra parte, se puede mantener una actitud expectante con una vigilancia estrecha en caso de que la anamnesis, la exploración física (en la que se evidencien algunos signos de desarrollo puberal) y los antecedentes familiares sugieran un retraso constitucional de la pubertad.

El diagnóstico diferencial de la amenorrea es muy extenso (tabla 142.2) y requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas que determinarán los estudios necesarios para el diagnóstico. En la valoración es fundamental comprender la cronología y el ritmo de aparición de los hitos puberales de la paciente. La evaluación de una paciente que presenta amenorrea debe iniciarse confirmando si ha tenido una hemorragia menstrual previa. Ciertos aspectos de la amenorrea primaria y de la secundaria son idénticos. Los trastornos que pueden interrumpir el ciclo menstrual pueden también impedir la menarquia. No obstante, en las pacientes con amenorrea primaria se deben considerar también los trastornos genéticos y anatómicos (tabla 142.3).

Tabla 142.2 Causas de amenorrea (primaria o secundaria)
Embarazo (independientemente de la anamnesis, puede provocar amenorrea primaria o secundaria)
Causas funcionales hipotalámicas (estrés, pérdida de peso, desnutrición, alto grado de ejercicio físico, deficiencia energética incluso con peso normal)
Tríada de la atleta (disponibilidad energética inadecuada, amenorrea y densidad ósea reducida)
Trastornos de la conducta alimentaria
Insuficiencia ovárica prematura (autoinmune, idiopática, por galactosemia o secundaria a radiación o quimioterapia)
Lesión hipotalámica y/o hipofisaria (p. ej., por radiación, tumor, traumatismo cerebral, cirugía, hemocromatosis, defectos de la línea media cerebral, tales como displasia septoóptica e hipofisitis autoinmune)
Enfermedades tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo; este último se suele asociar a hemorragias abundantes)
Prolactinoma
Enfermedad sistémica (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía congénita cianótica, anemia falciforme, fibrosis quística, enfermedad celíaca)
Hiperandrogenismo (síndrome del ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor o disfunción suprarrenal)
Drogas y fármacos (p. ej., drogas ilegales, antipsicóticos atípicos, hormonas)
Síndrome de Turner con mosaicismo

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Deben formar parte de la anamnesis elementos importantes como la ingesta alimentaria diaria, el grado de actividad física y una revisión exhaustiva de cualquier síntoma presente de forma continuada, como fiebre, cefalea, cambios en la visión, problemas respiratorios o gastrointestinales (GI) crónicos, cambios en los hábitos intestinales, galactorrea, cambios en el pelo o las uñas, exceso de vello corporal, acné grave, molestias musculoesqueléticas sin explicación y cambios en la secreción vaginal (que puede llegar a desaparecer en mujeres hipoestrogénicas por motivos como una ingesta calórica reducida). Se debe anotar cualquier enfermedad general presente y si está controlada, así como la existencia de anomalías renales o esqueléticas, algunas de las cuales pueden estar asociadas a alteraciones del sistema reproductor. Hay que documentar el consumo de fármacos, sobre todo los prescritos por trastornos psiquiátricos. Se obtendrán datos sobre los antecedentes familiares de edad de la menarquia, trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 41) y **síndrome del ovario poliquístico** (**SOPQ;** v. cap. 567). Es necesario realizar una anamnesis social detallada, sobre todo en lo referente a la presencia o ausencia de actividad o abusos sexuales (v. cap. 16.1).

La exploración física debe comenzar por la revisión cuidadosa de la trayectoria en la curva de crecimiento. Además de buscar una enfermedad general no diagnosticada, hay que buscar datos que orienten hacia un trastorno alimentario, una enfermedad tiroidea o un hiperandrogenismo. En la exploración se debe comprobar el índice de masa corporal, los pulsos ortostáticos, la presión arterial, la dentición, la presencia de anosmia o hiposmia (que podrían sugerir un síndrome de Kallmann; v. cap. 601.2), el agrandamiento de las parótidas, la palpación tiroidea, una posible hepatoesplenomegalia u otras masas abdominales, las adenopatías, la presencia o ausencia de tejido mamario (por palpación, no por inspección) y el **EMS** (v. cap. 132). Al explorar la piel se debe buscar la presencia de lanugo, piel seca o descamada, pérdida de pelo en el cuero cabelludo o en las cejas, estrías, acantosis *nigricans* o acné. En la exploración genital se observará el EMS y el aspecto de la vagina, que debe ser rosada y húmeda; una mucosa fina, seca y enrojecida sugiere una deficiencia estrogénica. El clítoris debe medir <1 cm. En las pacientes con amenorrea primaria se debe comprobar la permeabilidad de la vagina de una forma indolora, mediante una torunda fina humedecida con suero salino, poniendo cuidado para evitar el himen. Si la paciente no tolera la exploración del cuello uterino y del útero, se recomienda practicar una ecografía pélvica en caso de amenorrea primaria, seguida de una RM, si se requiere más detalle.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todas las pacientes que presenten amenorreas es razonable realizar una prueba de embarazo en orina y medir los niveles plasmáticos de prolactina, tirotropina y hormona foliculoestimulante (FSH) (fig. 142.1). La elevación de FSH (>30 mUI/ml) en una mujer con amenorrea sugiere insuficiencia ovárica y, si se confirma al repetir los análisis, se recomienda realizar una ecografía pélvica y un cariotipo y derivar a la paciente a un especialista. Las pruebas diagnósticas en la paciente que presenta amenorrea han de adecuarse a su anamnesis y su exploración física (tabla 142.4).

En pacientes con signos de hiperandrogenismo (p. ej., acné grave o hirsutismo), o que presenten estigmas físicos asociados a SOPQ (aumento rápido de peso durante la pubertad, acantosis *nigricans*), se valorará la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (en muestras recogidas aproximadamente a las 8 de la mañana), de testosterona libre y total, de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y de androstendiona. El SOPQ afecta hasta al 15% de las mujeres; los criterios diagnósticos en

Tabla 142.3 Otras causas de amenorrea primaria
Retraso psicológico/constitucional
Alteraciones anatómicas
Agenesia de los conductos de Müller
Himen imperforado
Tabique vaginal transverso
Trastornos genéticos
Trastornos del desarrollo sexual 46,XY (p. ej., síndrome de insensibilidad androgénica, deficiencia de 5α-reductasa y deficiencia de 17α-hidroxilasa)
Disgenesia gonadal mixta (asociada a una serie de patrones cromosómicos diferentes)
Síndrome de Turner (debido a 45,X o a una serie de mosaicismos u otros cariotipos anómalos)
Hipogonadismo hipogonadotropo genético (p. ej., síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X)

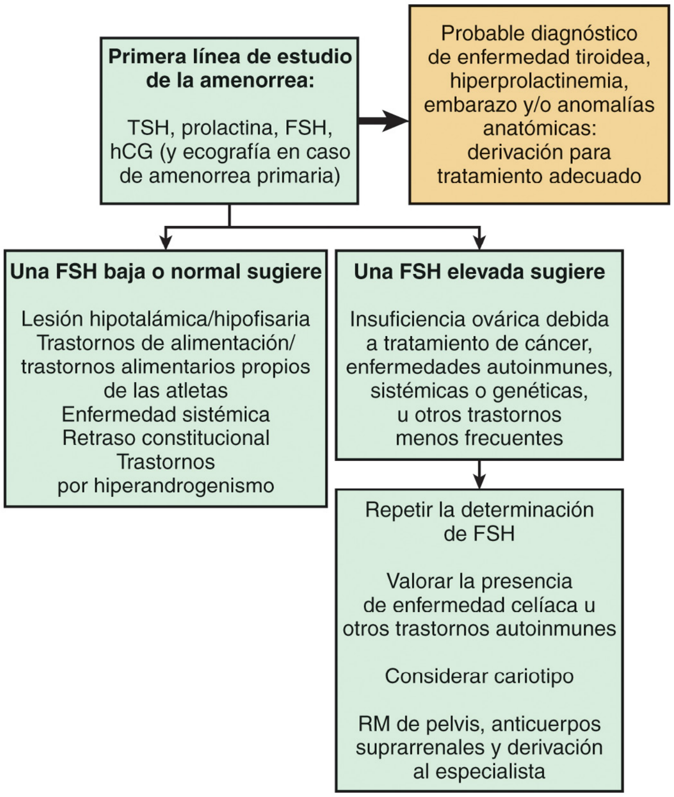

Fig. 142.1 Pruebas diagnósticas iniciales para evaluar la amenorrea. FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; RM, resonancia magnética.

Tabla 142.4	Pruebas de laboratorio indicadas para estudiar a las pacientes con hemorragia uterina anormal
Testosterona total y libre*	
Estudios de función hepática, renal y tiroidea	
Hemograma completo con recuento de plaquetas	
Prueba de embarazo en orina (independientemente de la anamnesis)	
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), u otras pruebas equivalentes, para clamidiasis, gonorrea y tricomoniasis	
Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial	
Ferritina	
Actividad del antígeno del factor de von Willebrand, del cofactor de la ristocetina y del factor VIII†	
Ecografía pélvica si persiste la hemorragia a pesar del tratamiento	

*En pacientes con signos o síntomas que sugieran SOPQ, como acné, hirsutismo, obesidad, acantosis *nigricans* y antecedentes de frecuencia menstrual escasa.
†Cualquier alteración hallada debe ir seguida de una agregación plaquetaria inducida por ristocetina y de la determinación de multímeros del factor de von Willebrand. La realización de la prueba en los 3 primeros días de la menstruación, y antes de instaurar un tratamiento con estrógenos, reduce la probabilidad de obtener resultados falsos negativos. Puede ser necesario repetir las pruebas en las pacientes en las que existe un alto grado de sospecha antes de realizarlas.

adolescentes son discutibles, aunque entre ellos se encuentran las variaciones de la irregularidad menstrual (desde la amenorrea hasta la HUA), y datos físicos o bioquímicos que indiquen un exceso de andrógenos. La interpretación de la morfología ovárica poliquística identificada en la ecografía en adolescentes puede resultar compleja y, en ellas, la prueba ecográfica no es necesaria para el diagnóstico.

A excepción del embarazo, el retraso constitucional y el himen imperforado, las demás enfermedades que pueden producir amenorrea primaria se asocian a disminución de la fertilidad; en consecuencia, el diagnóstico puede desencadenar una intensa respuesta emocional en la paciente y en su familia. Por este motivo, antes de solicitar ningún estudio para confirmar estos diagnósticos (p. ej., cariotipo, RM de los órganos reproductores), el médico debe considerar cuidadosamente las implicaciones y estar preparado para derivar a la paciente a especialistas con experiencia en el tratamiento a largo plazo de estos trastornos.

No es necesaria la realización de una RM cerebral en todas las pacientes en las que se sospeche una amenorrea hipotalámica, si esta suposición se basa en el hallazgo de niveles prepuberales de hormona luteinizante (LH) y niveles bajos de FSH, mediante métodos ultrasensibles, así como en una anamnesis y exploración física compatibles. Sin embargo, se considerará la RM en las pacientes que refieran cefaleas con un carácter distinto del estado inicial, vómitos persistentes, cambios en la sensación de sed, en el ritmo de micción o en la visión, aumento de prolactina o galactorrea, u otros síntomas neurológicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la amenorrea varía ampliamente dependiendo de la causa subyacente. Muchos diagnósticos precisan la derivación a especialistas en endocrinología, medicina del adolescente, ginecología y otros subespecialistas quirúrgicos; a menudo es necesario colaborar también con otros profesionales, como psicólogos o nutricionistas. En las pacientes con **SOPQ**, el pilar central del tratamiento consiste en suprimir los andrógenos ováricos (habitualmente mediante anticonceptivos hormonales combinados, es decir, con estrógenos y progestágenos) y en poner en práctica modificaciones del estilo de vida, a fin de reducir la obesidad y la resistencia a la insulina. Las pacientes con tolerancia a la glucosa anómala pueden beneficiarse de la adición de metformina. La espironolactona, un bloqueante de los receptores androgénicos, se usa asimismo para reducir los efectos androgénicos, incluido el hirsutismo. Dada la elevada prevalencia de **síndrome metabólico** en el SOPQ, es conveniente considerar la evaluación de la diabetes y la hiperlipidemia concomitantes, mediante pruebas periódicas de cribado lipídico y de tolerancia a la glucosa, en especial en pacientes obesas, en las que presentan factores de riesgo familiares y en las que manifiestan otros signos, como acantosis *nigricans* e hipertensión. En las pacientes que presenten trastornos de la conducta alimentaria u otras afecciones con desequilibrios energéticos que provocan un hipoestrogenismo, las claves del tratamiento son la normalización del peso y la mejora del estado nutricional. El inicio de la terapia hormonal no se recomienda de manera sistemática en estas pacientes. Sin embargo, para las que continúan siendo amenorreicas tras una prueba de modificación nutricional y de la actividad, es posible considerar el uso a corte plazo de **terapia estrogénica transdérmica** (E2), para proteger la salud ósea. En las mujeres con amenorrea por insuficiencia ovárica (o ausencia de ovarios) es necesario administrar hormonas exógenas durante todo el desarrollo puberal. Los expertos recomiendan comenzar a los 10-12 años de edad con un parche transdérmico de estrógenos a dosis bajas, para luego aumentar la dosis de estrógenos y de progestágenos cíclicos. El tratamiento de mantenimiento continuado puede aplicarse con productos combinados a dosis elevadas, como anticonceptivos hormonales combinados, en píldoras, parches o anillos.

En el caso de las pacientes con **amenorrea secundaria** no se recomienda el uso de hormonas para provocar la hemorragia mensual (p. ej., con anticonceptivos hormonales combinados) en ausencia de una clara indicación (SOPQ o anticoncepción), ya que así quedaría enmascarado el patrón menstrual que presentase la paciente con posterioridad. No obstante, en pacientes con unos niveles de estrógenos pospuberales normales puede ser útil la administración de progesterona para inducir la descamación del endometrio de forma periódica (cada 4-12 semanas), para que no se acumule y evitar así que las menstruaciones posteriores sean demasiado abundantes. Una pauta muy habitual consiste en 10 mg diarios de medroxiprogesterona durante los 12 primeros días del mes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.2 Hemorragia uterina anormal

Krishna K. Upadhya y Gina S. Sucato

La hemorragia uterina anormal **(HUA)** es un término amplio que utiliza para describir cualquier patrón de sangrado menstrual que se aleje de lo considerado fisiológico. Es recomendable que los médicos clasifiquen el patrón anómalo dentro de una categoría en función de los síntomas de la paciente; los más frecuentes son las menstruaciones irregulares (HUA/**SIM: sangrado intermenstrual**) o abundantes (HUA/**SMA: sangrado menstrual abundante**).

MENSTRUACIÓN IRREGULAR

La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda tratar la menstruación como una *constante vital* más en las visitas rutinarias. Aunque es habitual que la menstruación sea irregular en los primeros años tras la

menarquia, en caso de que los patrones menstruales se alejen demasiado de lo normal para la edad es necesario realizar un estudio. Incluso en el primer año tras la menarquia, la menstruación no debe tener una periodicidad inferior a los 45 días. Con la edad, la menstruación se va regularizando; al tercer año tras la menarquia, el periodo suele ser de 21-35 días, con una duración de la menstruación de 3-7 días. Normalmente, la duración del ciclo de una adolescente se establece a los 19-20 años de edad.

No es frecuente que las adolescentes refieran un periodo menstrual inusualmente corto o una menstruación demasiado escasa. No obstante, la menstruación infrecuente breve o escasa debe evaluarse de modo similar a la amenorrea secundaria. Son mucho más corrientes las consultas por HUA en mujeres con un sangrado menstrual excesivo.

En los primeros años tras la menarquia, la causa más común de HUA en adolescentes es la anovulación por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En ausencia de un pico de LH que estimule la ovulación a mitad del ciclo, no se producirá progesterona en el cuerpo lúteo. Sin los efectos estabilizadores de la progesterona sobre el endometrio, aumenta el riesgo de hemorragias irregulares. Las hemorragias irregulares debidas a anovulación, en ausencia de un trastorno anatómico, sistémico o endocrinológico, se clasifican como **HUA provocada por disfunción ovárica** (**HUA-O;** anteriormente denominada hemorragia uterina disfuncional). A pesar de ser la causa más frecuente de sangrado menstrual anormal entre las adolescentes, la HUA-O se diagnostica por exclusión. A la hora de hacer el diagnóstico diferencial es importante recordar que la mayoría de las alteraciones que provocan amenorrea pueden causar anovulación en primer lugar y que la anovulación es un factor de riesgo clave para la irregularidad menstrual. En la tabla 142.5 se enumeran las causas de HUA.

Es frecuente la hemorragia no prevista durante el uso de anticonceptivos hormonales, en especial cuando se usan métodos solo a base de progestágenos puros. Entre las causas habituales se cuentan el incumplimiento, las interacciones con otros medicamentos (ya sean con o sin receta) y el tabaquismo. Es importante indicar a las pacientes que este tipo de sangrados son benignos, y no constituyen un motivo para interrumpir un método anticonceptivo por lo demás satisfactorio.

MENSTRUACIÓN ABUNDANTE Y PROLONGADA

Las hemorragias irregulares, en concreto las provocadas por anovulación, pueden ser prolongadas y abundantes (v. tabla 142.5). Sin embargo, en las pacientes con una menstruación regular y cíclica que presenten un sangrado prolongado y/o abundante, hay que sospechar firmemente la existencia de una causa hematológica. La **enfermedad de von Willebrand** y los trastornos de la coagulación están presentes en hasta el 13 y el 44%, respectivamente, de las mujeres con sangrado menstrual lo suficientemente abundante como para justificar su hospitalización. Otros síntomas indicativos de trastornos hemorrágicos son empapamiento (tener que cambiar la compresa o tampón más de una vez por hora), expulsión de coágulos de más de 2,5 cm de diámetro, menstruaciones de más de 7 días, antecedentes de quistes ováricos hemorrágicos, sangrado excesivo tras las heridas o tras intervenciones quirúrgicas, y familiares de primer grado con menstruaciones abundantes o epistaxis que hayan requerido tratamiento médico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la tabla 142.4 se enumeran las pruebas de laboratorio que deben plantearse en las pacientes con hemorragias menstruales largas y/o abundantes. Las mujeres que presenten un sangrado abundante de forma persistente, a pesar de unos resultados negativos en estas pruebas, deben ser remitidas a un hematólogo para estudiar la presencia de trastornos de la función plaquetaria, deficiencias de factores de la coagulación y otros problemas menos frecuentes. En la evaluación inicial, la rapidez de la pérdida de sangre y el nivel de hemoglobina determinan la **gravedad de la hemorragia: leve** (hemoglobina >10 g/dl), **moderada** (hemoglobina: 8-10 g/dl) o **grave** (hemoglobina <8 g/dl).

Tabla 142.5 Causas de menstruación irregular/hemorragia uterina anormal

CAUSAS DE HUA	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HUA-O)	Paciente en los 2 primeros años tras la menarquia	Indolora; la paciente responde al tratamiento hormonal
Variaciones de peso, trastorno de la alimentación o exceso de ejercicio	Anorexia nerviosa, bulimia, aumento o pérdida de peso de más de 4,5 kg por cualquier causa	La pérdida de peso provoca más habitualmente menstruaciones más escasas y menos frecuentes
Causas endocrinológicas	Enfermedad tiroidea, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)	La hemorragia suele aumentar en el hipotiroidismo y reducirse en el SOPQ y en el hipertiroidismo
Complicaciones del embarazo	Amenaza de aborto, endometritis posparto o tras un aborto	Antecedentes de actividad sexual y/o embarazo
Infecciones	Cervicitis, condiloma, enfermedad pélvica inflamatoria	La hemorragia no suele ser intensa y puede aparecer con el coito
Traumatismos	Violación, lesiones genitoperineales	Los antecedentes serán evidentes para las pacientes que han menstruado, a menos que padezcan una discapacidad intelectual
Cuerpo extraño vaginal	Toallitas de papel, preservativos rotos, tampones	Asociación con mal olor y secreción vaginal, pero no suele haber sangrado intenso
Causas hematológicas	Enfermedad de von Willebrand, trastornos de la función plaquetaria, trombocitopenia (púrpura trombocitopénica idiopática, inducida por fármacos), condición de portadora de hemofilia, deficiencia de factores de la coagulación, leucemia	La hemorragia es intensa y/o prolongada y con frecuencia regular, puede aparecer con la menarquia, puede acompañarse de antecedentes familiares (histerectomía o ablaciones uterinas, o cauterización por epistaxis) o una exploración física sugestivos (equimosis, petequias)
Fármacos	Estrógenos, progestágenos (en forma de comprimidos, parches, anillos, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos), andrógenos, fármacos que provocan liberación de prolactina (estrógenos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida), anticoagulantes (heparina, warfarina, ácido acetilsalicílico y AINE) e ISRS	Afectación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, del endometrio, de las plaquetas o de la cascada de la coagulación
Anatómicas	Obstrucción parcial de la vagina o del útero que provoca hemorragia asincrónica, pólipos o miomas cervicales o endometriales, hemangiomas, malformaciones vasculares uterinas, cáncer del aparato genital/reproductor	La mayoría de estas entidades son sumamente infrecuentes, sobre todo las neoplasias del aparato reproductor
Enfermedades sistémicas	Enfermedad celíaca, artritis reumatoide, síndrome de Ehlers-Danlos	Se acompañan de otros signos de la enfermedad

TRATAMIENTO

En los casos **leves,** se recomienda aportar hierro, y la paciente debe mantener un calendario menstrual para controlar los patrones de hemorragia posteriores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, p. ej., naproxeno) son más eficaces que el placebo para tratar las hemorragias abundantes, al tiempo que contribuyen a tratar la dismenorrea concurrente en caso de haberla. La hemorragia activa suele responder a los ciclos de cualquier método anticonceptivo hormonal combinado (es decir, estrógenos y progestágenos), comenzando con dos dosis al día, si es necesario, hasta que se detenga el sangrado. Si existe alguna contraindicación para administrar estrógenos, se puede pautar un tratamiento con progestágenos puros, como acetato de medroxiprogesterona o de noretindrona, 10 mg/día v.o., ya sea de forma continua o durante 12 días al mes. Este último régimen provocará hemorragias mensuales.

En caso de anemia **moderada** se puede utilizar cualquiera de los regímenes hormonales mencionados. No obstante, es posible que sea necesario comenzar con 3-4 píldoras anticonceptivas orales combinadas (AOC) (o 3-4 dosis de 10 mg de medroxiprogesterona) al día, con medicación adicional para controlar las náuseas. La dosis puede reducirse gradualmente en las 2 semanas siguientes, hasta mantenerla en una dosis diaria. Es preciso el tratamiento hospitalario en pacientes que presenten hemorragias continuas, síncope o mareos, así como en aquellas cuya hemoglobinas sea <7-8 g/dl.

Las pacientes con anemia **grave** se tratarán con una de las pautas descendentes de hormonas descritas con anterioridad, además de con las infusiones de fluidos y transfusiones de sangre necesarias; se recomienda realizar las extracciones necesarias para los análisis de laboratorio antes de la transfusión. Las pacientes con vómitos u otros síntomas significativos pueden tratarse inicialmente con estrógenos conjugados, en dosis de 25 mg i.v. cada 4-6 horas durante 1-2 días. En las primeras 24 horas se debe añadir un régimen de AOC o de progestágenos, ya que es necesaria la progesterona para estabilizar el endometrio; este tratamiento oral puede conservarse como tratamiento de mantenimiento tras el alta hospitalaria. En el caso excepcional de que no se pueda controlar la hemorragia con tratamientos hormonales, se plantearán intervenciones ginecológicas como el taponamiento uterino mediante balón o gasas para la compresión mecánica del útero. La dilatación y el curetaje, que se practican con frecuencia en las mujeres adultas, no están indicados en las adolescentes casi nunca y aumentan la pérdida de sangre en mujeres con trastornos hemorrágicos.

El tratamiento hormonal para la HUA debe mantenerse durante al menos 3-6 meses, según la edad de la paciente, la evolución previa de las menstruaciones y la gravedad de la presentación, antes de determinar si es necesario continuar con el tratamiento. Otras opciones para el tratamiento de mantenimiento son los parches transdérmicos y los anillos vaginales hormonales combinados, la administración de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, en dosis de 150 mg intramusculares (i.m.) o de 104 mg subcutáneos (s.c.), cada 3 meses y la colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel, en función de si la paciente requiere anticoncepción a largo plazo. En pacientes que quieran evitar el tratamiento hormonal, se puede administrar ácido tranexámico, en dosis de 1.300 mg v.o. 3 veces al día, hasta los 5 primeros días de cada menstruación, en pacientes que no presenten riesgo aumentado de trombosis.

En las jóvenes con trastornos hemorrágicos, es preferible planificar el tratamiento a largo plazo en colaboración con el hematólogo de la paciente. Las mujeres que padecen un trastorno de la coagulación conocido pueden ser hasta 5 veces más propensas a presentar unas menstruaciones abundantes. Por tanto, puede ser útil establecer un plan por adelantado, cuando la paciente aún es premenárquica, para el caso de que se produzca una hemorragia aguda abundante durante la primera menstruación de la paciente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.3 Dismenorrea

Krishna K. Upadhya y Gina S. Sucato

La **dismenorrea,** que consiste en el dolor uterino que precede y acompaña a la menstruación, aparece hasta en el 90% de las mujeres de entre 17 y 24 años de edad. Aunque a menudo es tan grave como para interferir en la escuela y otras actividades, muchas adolescentes no tratan suficientemente los síntomas y menos todavía acuden al médico en busca de alivio.

La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La **dismenorrea primaria,** que se caracteriza por la ausencia de enfermedades pélvicas específicas, es con diferencia la forma más frecuente y constituye el 90% de los casos. Después de ovular, el descenso de progesterona induce la síntesis de prostaglandinas en el endometrio, que estimulan la vasoconstricción, la isquemia y el dolor local en el útero, así como la contracción del músculo liso, que explica tanto los síntomas uterinos como los GI. Al estar asociada a la ovulación, la dismenorrea primaria suele aparecer al menos 12 meses después de la menarquia.

La **dismenorrea secundaria** se debe a trastornos subyacentes como alteraciones anatómicas o a infecciones como la enfermedad pélvica inflamatoria. Sin embargo, la causa más frecuente de dismenorrea secundaria entre las adolescentes es la **endometriosis,** una enfermedad que consiste en la implantación de tejido endometrial en localizaciones externas al útero, normalmente cerca de las trompas de Falopio y en los ovarios. Es habitual

Tabla 142.6 Diagnóstico diferencial de la amenorrea en adolescentes*

	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO
Primaria	Dolor tipo cólico que puede acompañarse de: dolor/pesadez en la parte inferior de la espalda y la parte superior de los muslos, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor mamario, fatiga y mareo; los síntomas comienzan con el flujo menstrual o poco antes y duran 1-3 días	Exploración física normal; exploración interna solo en adolescentes sexualmente activas. La ecografía se reservará para las pacientes con presentaciones atípicas (p. ej., comienzo en la menarquia) o con dolor que no responde al tratamiento con AINE ni hormonas
Endometriosis y adenomiosis†	**Dismenorrea cada vez más grave a pesar del tratamiento;** el dolor, que se exacerba durante la menstruación, puede aparecer también de forma acíclica	Mayor riesgo en pacientes con alteraciones obstructivas y posiblemente trastornos de la coagulación; no obstante, la mayoría de las adolescentes con endometriosis tienen una anatomía y unos índices de coagulación normales; el diagnóstico se realiza visualmente durante la cirugía. *Se encuentra en el 69% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente*
Anomalías de los conductos müllerianos con obstrucción parcial de la salida	**El dolor comienza con la menarquia o poco después** y coincide con la hemorragia; presencia de anomalías **conocidas de las vías urinarias** (a menudo coexisten con las anomalías müllerianas)	La ecografía pélvica mostrará las anomalías uterinas (p. ej., cuerno uterino rudimentario); puede ser necesaria una RM para identificar algunas lesiones (p. ej., hemivagina obstruida). *Se encuentra en el 80% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente*
Enfermedad pélvica inflamatoria	Comienzo brusco de la dismenorrea, más grave que el basal en adolescentes sexualmente activas; la presentación puede variar desde molestias leves hasta un abdomen agudo	El diagnóstico clínico se realiza mediante el hallazgo de inflamación uterina o de los anejos en la exploración pélvica bimanual (v. cap. 146); otras características son disuria, dispareunia, **secreción vaginal,** fiebre y recuento leucocitario elevado
Complicación del embarazo	El dolor coincidente con hemorragia puede diagnosticarse erróneamente como dismenorrea	Análisis de orina positivo para la gonadotropina coriónica humana

*Los términos en **negrita** son indicativos de señales de advertencia del diagnóstico.
†La adenomiosis es la presencia de tejido endometrial en el miometrio uterino.

Tabla 142.7 Tratamiento de la dismenorrea

	FÁRMACO	RÉGIMEN	COMENTARIOS
AINE (hasta 5 días)	Ibuprofeno, 200 mg Naproxeno sódico, 275 mg Celecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa [COX]-2)*	2 comprimidos v.o. cada 4-6 h 550 mg como dosis de carga; después 275 mg v.o. cada 6 h 400 mg; después 200 mg v.o. cada 12 h o a demanda	De venta sin receta médica Puede que los pacientes prefieran el régimen equivalente de 550 mg v.o. cada 12 h Puede administrarse a pacientes con enfermedad de von Willebrand
Anticonceptivos hormonales	Anticonceptivos combinados orales o anillo vaginal	Los regímenes hormonales continuos (frente a la pauta clásica de 21 días con hormonas seguidos de 7 días con placebo) tal vez proporcionen un mayor alivio, pero aumentan el riesgo de hemorragia intermenstrual	Escasos datos que defiendan los anillos y píldoras con respecto al parche con hormonas combinadas para esta indicación; el tratamiento puede basarse en las preferencias de la paciente
	Métodos progestágenos puros	ADMP 150 mg i.m. o 104 mg s.c. cada 3 meses; dispositivo intrauterino de levonorgestrel hasta 5 años, implante de etonogestrel hasta 3 años	El ADMP puede tener como efectos secundarios aumento de peso e interferencia en el aumento de la densidad ósea prevista durante la adolescencia, así como mayor tasa de abandono que los dos métodos ARAP
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida de liberación prolongada	11,25 mg i.m. cada 3 meses	Valorar en pacientes con sospecha de endometriosis que no responde a los métodos hormonales; se recomienda añadir hormonas como coadyuvante para prevenir la pérdida de densidad ósea

*Este medicamento puede provocar episodios cardiovasculares y gastrointestinales graves. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardiaca, antecedentes de hemorragias o úlceras digestivas. Se puede consultar toda la información sobre la prescripción en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda:docs/label/2011/020998x03,021156s003lbl.pdf.

ADMP, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARAP, anticonceptivos reversibles de acción prolongada.

que haya alguna familiar que también padezca endometriosis. Aunque es característico el dolor intenso con la menstruación, en las adolescentes también puede cursar con dolor no cíclico.

Aunque casi siempre se trate de una dismenorrea primaria, es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas en las adolescentes que consulten por dolor pélvico. No es necesaria la exploración pélvica interna en las mujeres sin experiencia sexual y cuya presentación sea compatible con una dismenorrea primaria. El estreñimiento puede tener una variación cíclica en muchas mujeres, sobre todo en las que padecen síndrome del intestino irritable, y no es raro que contribuya al dolor. Se suele denominar ***mittleschmerz*** a un dolor intenso y breve asociado a la ovulación que se produce a mitad del ciclo y que explicaría lo que en un principio se pensaba que era un dolor pélvico no cíclico. En la tabla 142.6 se resumen el diagnóstico diferencial y las señales de alarma que deben hacer sospechar una amenorrea secundaria. Los quistes ováricos, que a menudo preocupan a los familiares, suelen ser pasajeros e indoloros.

El tratamiento de la dismenorrea primaria debe orientarse a prevenir el aumento o a reducir la producción de prostaglandinas. El pilar principal del tratamiento es la inhibición de la prostaglandina sintetasa con AINE (tabla 142.7), que se deben comenzar a tomar el primer día de menstruación o, preferiblemente, el día anterior. No suele ser necesario tomar dosis elevadas durante todo el día más allá de los dos primeros días. No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones terapéuticas específicas sobre el ejercicio físico, pero hay que tranquilizar a las pacientes diciéndoles que no solo está permitido participar en los deportes y actividades extraescolares habituales, sino que esto sirve de indicador para comprobar la idoneidad del tratamiento.

En las adolescentes con dolor que no responde a las dosis óptimas de AINE o que, además, solicitan anticoncepción, cualquiera de las formas disponibles de anticonceptivos hormonales mejorará los síntomas de dismenorrea. Varios ensayos han estudiado tratamientos adyuvantes como el calor, aromaterapia, acupresión, acupuntura, estimulación nerviosa transcutánea, remedios de herbolario, yoga y suplementos dietéticos; sin embargo, el principal tratamiento de segunda línea son las hormonas. Su mecanismo no está del todo definido, pero se cree que incluye la eliminación de la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo para los métodos que evitan la ovulación y una reducción en la síntesis de prostaglandinas al disminuir el espesor del endometrio. Pueden ser necesarios hasta tres ciclos para que se observen los beneficios del tratamiento en su totalidad. Parece que los métodos y regímenes que eliminan el intervalo con placebo proporcionan un mayor alivio. En aquellas mujeres con dolor persistente a pesar de más de tres meses de tratamiento hormonal, es recomendable indagar las posibles causas para adaptar el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.4 Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

Krishna K. Upadhya y Gina S. Sucato

El **trastorno disfórico premenstrual (TDPM)** es un trastorno depresivo que se diferencia de otros trastornos depresivos por su momento de aparición. Los síntomas de ansiedad y de estado de ánimo deprimido comienzan en la fase lútea del ciclo menstrual (es decir, en la segunda mitad, después de la ovulación) y mejoran pocos días después del comienzo de la menstruación. El TDPM produce un malestar y un deterioro funcional significativos y puede ir acompañado de síntomas físicos y conductuales. El TDPM aparece en el 2-6% de las mujeres con menstruación del mundo. Gracias a la inmensa cantidad de pruebas científicas, ha sido incluido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición* (DSM-5) como un trastorno depresivo diferenciado que responde al tratamiento adecuado (tabla 142.8). EL TDPM se diferencia del **síndrome premenstrual (SPM),** que tiene una cronología similar y que aparece hasta en el 30% de las adolescentes, por la gravedad y consecuencias de los síntomas afectivos. Los síntomas premenstruales son precipitados por la ovulación; los síntomas reaparecen con cada fase lútea y desaparecen hacia el final de la menstruación. Hasta la mitad de las mujeres que refieren SPM no cumplen los criterios diagnósticos del TDPM al valorar los síntomas de forma prospectiva. Por tanto, es necesario el uso de un calendario menstrual para documentar los síntomas de forma prospectiva, ya que es importante distinguir el TDPM de la ansiedad, la depresión u otros trastornos mentales cuyos síntomas se exacerban de forma cíclica, pero que están presentes a lo largo de todo el ciclo.

El éxito del tratamiento se mide por la mejoría en los síntomas de la paciente. En casos leves de SPM, las adolescentes pueden obtener un alivio suficiente tras ser informadas sobre la relación entre los síntomas y el ciclo menstrual y tras recibir instrucciones sobre técnicas de gestión del estrés, entre ellas el ejercicio físico. No existen suficientes datos que respalden la eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos hormonales combinados para tratar el SPM, sobre todo en adolescentes. No obstante, algunos expertos recomiendan esta opción terapéutica para las pacientes que también sufran dismenorrea o necesiten anticoncepción.

La opción terapéutica para el SPM y el TDPM graves que cuentan con un mayor respaldo científico es el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que constituyen la primera línea de tratamiento en las mujeres adultas. A diferencia de lo que sucede en el tratamiento de la depresión, los ISRS tienen un rápido efecto en el TDPM, por lo que se pueden prescribir tanto de forma continua como intermitente, comenzando con la ovulación (o cuando comiencen los síntomas de la fase lútea) y acabando

Tabla 142.8	Criterios diagnósticos para el trastorno disfórico premenstrual
	A. En la mayoría de los ciclos menstruales, al menos cinco síntomas han de estar presentes en la última semana antes del inicio de la menstruación, empezar a *mejorar* unos días después del inicio de la menstruación y hacerse *mínimos* o desaparecer en la semana después de la menstruación. B. Uno (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes: 1. Labilidad afectiva intensa (p. ej., cambios de humor, de repente está triste o llorosa, o aumento de la sensibilidad al rechazo). 2. Irritabilidad, o enfado, o aumento de los conflictos interpersonales. 3. Estado de ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio. 4. Ansiedad, tensión y/o sensación intensa de estar excitada o con los nervios de punta. C. Uno (o más) de los síntomas siguientes también han de estar presentes, hasta llegar a un total de *cinco* síntomas cuando se combinan con los síntomas del criterio B. 1. Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, escuela, amigos, aficiones). 2. Dificultad subjetiva de concentración. 3. Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía. 4. Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos. 5. Hipersomnia o insomnio. 6. Sensación de estar agobiada o sin control. 7. Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de «hinchazón» o aumento de peso. *Nota:* los síntomas de los criterios A-C se han de haber cumplido durante la mayoría de los ciclos menstruales del año anterior. D. Los síntomas se asocian a malestar clínicamente significativo o interferencia en el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o la relación con otras personas (p. ej., evitación de actividades sociales; disminución de la productividad y la eficiencia en el trabajo, la escuela o en casa). E. La alteración no es simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de pánico, el trastorno depresivo persistente (distimia) o un trastorno de la personalidad (aunque puede coexistir con cualquiera de estos). F. El criterio A se ha de confirmar mediante evaluaciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos sintomáticos. (*Nota:* el diagnóstico se puede hacer de forma provisional antes de esta confirmación). G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* Fifth Edition (Copyright 2013), American Psychiatric Association, pp 171–172.

cuando se resuelven los síntomas. Las adolescentes pueden tomar las dosis indicadas para mujeres adultas, por ejemplo fluoxetina en dosis de 20 mg/día v.o.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 143

Anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La frecuencia con que los adolescentes experimentan consecuencias de la actividad sexual como embarazos no deseados (v. cap. 144) y enfermedades de transmisión sexual [(ETS); v. cap. 146] es inaceptablemente elevada. Los adolescentes no suelen solicitar asistencia sanitaria sobre salud reproductiva hasta los 6-12 meses posteriores a iniciar las relaciones sexuales; en muchos casos se produce un embarazo y/o se adquiere una ETS durante este periodo. El asesoramiento y las intervenciones educativas, adecuados y tempranos, en los adolescentes, incluido el abordaje directo de la prevención del embarazo no deseado y las ETS, pueden reducir la conducta sexual de riesgo; los jóvenes que planifican su primera relación sexual tienen un 75% más de probabilidades de utilizar algún método anticonceptivo en su primera experiencia sexual. En consecuencia, el asesoramiento apropiado y la pertinente provisión de medios anticonceptivos, según proceda, son un componente esencial de la atención sanitaria global a los adolescentes.

EFICACIA ANTICONCEPTIVA

Para reducir la tasa de embarazos no deseados, la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan que los adolescentes utilicen las formas más eficaces de anticoncepción reversible. Comparando la eficacia típica de los métodos anticonceptivos, el esquema ilustra un sistema escalonado de evaluación de dichos métodos, de los más a los menos eficaces (fig. 143.1). Los niveles se clasifican en virtud de las **tasas de fracaso del uso habitual,** lo que refleja la eficacia de un método para una persona promedio que puede no utilizar de manera sistemática el método, o bien que puede no utilizarlo siempre de modo correcto (tabla 143.1). Por ejemplo, para las píldoras anticonceptivas orales, la tasa de fracaso del uso habitual es del 7%, mientras que la tasa de fracaso de uso perfecto es <1%. Los métodos del **nivel 1,** los más eficaces, comprenden aquellos en los que las tasas de fracaso son <1 embarazo por 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y entre los de nivel 1 reversibles se cuentan los dispositivos intrauterinos (DIU) y los implantes intrauterinos. Los métodos del **nivel 2** registran tasas de fracaso de 4-7 embarazos por cada 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y comprenden los anticonceptivos inyectables, los parches anticonceptivos y los anillos vaginales. Los métodos del **nivel 3** presentan tasas de fracaso de >13 embarazos por 100 mujeres y por año de uso habitual, y entre ellos se cuentan los preservativos masculinos y femeninos, el diafragma, el *coitus interruptus* (o «marcha atrás»), las esponjas, los métodos basados en el cálculo de la fertilidad y los espermicidas.

143.1 Uso de anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

ACTIVIDAD SEXUAL

Según la encuesta de 2015 del Youth Risk Behavior Surveillance System, el 41,2% de los estudiantes estadounidenses de secundaria han mantenido relaciones sexuales, y aproximadamente una tercera parte refirieron ser sexualmente activos.

Aunque los adolescentes estadounidenses y los europeos presentan una gran semejanza en el **grado** y en la **edad de inicio** de la **actividad sexual,** los estadounidenses usan menos los métodos anticonceptivos y utilizan menos los métodos más eficaces. Las tasas de embarazos en adolescentes se han reducido en todo el mundo gracias al retraso en la edad de inicio de las relaciones sexuales y al mayor uso de anticonceptivos. A pesar de esta reducción, en 2013 EE.UU. seguía presentando la mayor tasa de partos en adolescentes de todos los países industrializados occidentales, con 26,5 nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años (v. fig. 143.1). Esta tasa es casi 1,5 veces mayor que la registrada en 2013 en el Reino Unido, que ostenta la mayor tasa de Europa Occidental, y es casi 8 veces mayor que la más baja, registrada en Suiza. De los 574.000 embarazos en adolescentes registrados en 2011 en EE.UU., el 75% fueron no deseados, lo que indica la necesidad no satisfecha de métodos anticonceptivos fiables y eficaces que los adolescentes puedan utilizar de manera correcta y regular.

Fig. 143.1 Eficacia de los métodos anticonceptivos. *(De Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie K. Contraceptive efficacy, safety, and personal considerations. En Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, et al., eds.* Contraceptive technology, *ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers p. 102.)*

Tabla 143.1 Métodos anticonceptivos

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%) Uso habitual*	Uso perfecto	ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
Implante Nexplanon	0,1%	0,1%	Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Hemorragia irregular; complicaciones en la retirada
Dispositivos intrauterinos (DIU)			Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Perforación uterina infrecuente; riesgo de infección en la inserción; anemia
Paragard T380A	0,8%	0,6%	Eficaz durante 10 años; no hormonal	Hemorragia irregular/intensa y dismenorrea
Mirena	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses, seguida de amenorrea; quistes ováricos
Liletta	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos
Kyleena	0,2%	0,2%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en el 13% de las usuarias después de 1 año
Skyla	0,4%	0,3%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en solo el 6% de las usuarias después de 1 año
Esterilización				
Femenina	0,5%	0,5%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente	Potencial de complicaciones quirúrgicas: arrepentimiento en mujeres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa
Masculina	0,15%	0,1%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte del paciente	Dolor en el sitio quirúrgico; arrepentimiento en hombres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa

(Continúa)

Tabla 143.1 Métodos anticonceptivos *(cont.)*

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%) Uso habitual*	Uso perfecto	ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
Acetato de medroxiprogesterona inyectable	4%	0,2%	Comodidad; las mismas que las de los anticonceptivos orales de progestágenos puros	Retraso de la reanudación de la fertilidad, hemorragia irregular y amenorrea; ganancia de peso; puede reducir la densidad mineral ósea
Anticonceptivos orales combinados	7%	0,3%	Protección frente a los cánceres ovárico y de endometrio, la EIP y la dismenorrea	Aumento de la incidencia de tromboembolia, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en fumadoras mayores: náuseas, cefalea; contraindicados durante la lactancia
Anticonceptivos orales de progestágenos puros	7%	0,3%	Protección frente a la EIP, la anemia ferropénica y la dismenorrea; seguros en mujeres lactantes y en las expuestas a riesgo cardiovascular	Hemorragia irregular impredecible; deben tomarse siempre a la misma hora del día
Evra transdérmico	7%	0,3%	Comodidad por aplicarse una sola vez a la semana; iguales beneficios que los anticonceptivos orales combinados	La dismenorrea y las molestias en las mamas pueden ser más frecuentes que con otros anticonceptivos orales: reacciones en el sitio de aplicación; desprendimiento; mayor exposición estrogénica que con los anticonceptivos orales
NuvaRing vaginal	7%	0,3%	Excelente control del ciclo; rápida reanudación de la fertilidad tras la retirada; comodidad por inserción una sola vez al mes	Molestias; secreción vaginal
Diafragma con espermicida	17%	16%	Bajo coste; puede reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino	Alta tasa de fracaso; irritación cervicouterina; aumento del riesgo de infección urinaria y síndrome de shock tóxico; algunos casos requieren ajuste por parte de un profesional sanitario; puede ser difícil de obtener; dispensado solo con receta
Preservativo sin espermicida				
Femenino	21%	5%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; difícil de insertar; escasa aceptabilidad
Masculino	13%	2%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; reacciones alérgicas; escasa aceptabilidad; posible rotura
«Marcha atrás» *(coitus interruptus)*	20%	4%	No requiere fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso
Esponja	14-27%	9-20%	Dispensada sin receta; bajo coste; no requiere ajuste; proporciona 24 horas de protección	Alta tasa de fracaso; contraindicada durante la menstruación; riesgo aumentado de síndrome de shock tóxico
Métodos basados en la observación de la fertilidad	15%	-	Bajo coste; no requieren fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso; pueden ser difíciles de aprender; requieren periodos relativamente largos de abstinencia
Método de los días fijos	12%	5%		
Método de los 2 días	14%	4%		
Método de la ovulación	23%	3%		
Método sintotérmico	2%	0,4%		
Espermicida solo	21%	16%	Dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; irritación local; debe volver a aplicarse al repetir el coito; riesgo aumentado de transmisión del VIH
Ningún método	85%	85%	-	-

*Riesgo de embarazo no deseado durante el primer año de uso; datos de Trussel J, et al: *Contraceptive technology.* ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers.
EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; *ETS,* enfermedad de transmisión sexual.
Adaptada de *The Medical Letter*: Choice of contraceptives. *Med Lett* 57(1477):128, 2015.

USO DE ANTICONCEPTIVOS ENTRE ADOLESCENTES

Según la National Survey of Family Growth, que recoge datos de entre 2011 y 2013, casi todos los adolescentes con experiencia sexual han utilizado algún método anticonceptivo en el pasado. El método más utilizado por chicas adolescentes es el preservativo, seguido de la «marcha atrás» (ambos métodos poco eficaces) y la píldora (un método de eficacia moderada). Los DIU y los implantes, los métodos reversibles más eficaces, solo son utilizados por el 4,3% de las usuarias de anticonceptivos de entre 15 y 19 años de edad. El uso de anticonceptivos en la primera relación sexual ha aumentado enormemente en los últimos 50 años. Desde 2010, el preservativo es el método más utilizado en esta primera relación sexual, según refieren >75% de los varones y mujeres. Los factores asociados al uso de anticonceptivos en la **primera relación sexual** son el aumento de la edad de los adolescentes hasta los 17 años, el tiempo que se pasa en la universidad y la planificación de su primera relación sexual.

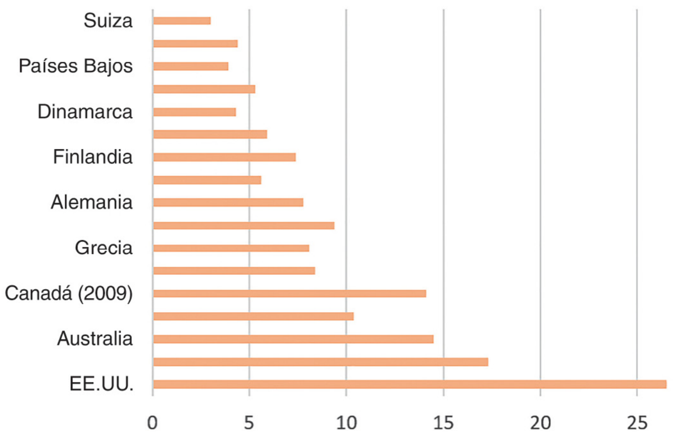

Fig. 143.2 Tasa de natalidad entre adolescentes en países con rentas altas, 2013. Nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad. *(Datos de United Nations Demographic Yearbook 2014, New York, http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2014.htm, y Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: Births: final data for 2013.* Nat Vital Stat Rep *64 (1):1-68, 2015.)*

Más de la mitad de las adolescentes con experiencia sexual utilizan los métodos anticonceptivos reversibles considerados entre los más eficaces o moderadamente eficaces. Los adolescentes estadounidenses refieren haber empleado métodos hormonales en su última relación sexual con menos frecuencia que los adolescentes de otros países desarrollados: así, estos métodos fueron usados por el 52% de los adolescentes estadounidenses, frente al 56% de los suecos de 18-19 años, el 67% de los franceses de 15-19 años, el 72% de los británicos de 16-19 años y el 72% de los canadienses de 15-19 años. El uso actual de anticonceptivos en mujeres aumenta al hacerlo la edad de la primera relación, cuando se tienen aspiraciones académicas más elevadas, cuando se acepta la propia actividad sexual y cuando se tiene una actitud positiva frente a la anticoncepción. A pesar de la importancia de la doble protección frente al embarazo no deseado y las ETS, solo el 21,3% de las adolescentes sexualmente activas estadounidenses emplean preservativos, además de otros métodos anticonceptivos más eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.2 Asesoramiento sobre la anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La entrevista de evaluación de la salud durante las visitas preventivas del adolescente ofrece oportunidades para identificar prácticas de sexo inseguro entre todos los adolescentes, así como para comentar y reforzar las conductas adecuadas de seguridad en el sexo, como la abstinencia (v. cap. 137). Los adolescentes con enfermedades sistémicas, ya sean crónicas o agudas, son especialmente vulnerables a que se omitan los temas referentes a la salud sexual y reproductora en las visitas que realizan, aunque sus necesidades en cuanto a salud sexual son similares a las de los adolescentes sanos (v. cap. 734). Las comorbilidades o los medicamentos que toman estas adolescentes pueden hacer que un embarazo no deseado suponga un riesgo grave para su salud y pueden, asimismo, reducir las opciones anticonceptivas. Los **criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos** vigentes en EE.UU. definen las alteraciones médicas asociadas a aumento del riesgo de efectos adversos para la salud debidos al embarazo y, asimismo, proporcionan recomendaciones para quienes pueden utilizar en condiciones seguras métodos anticonceptivos específicos.

Los objetivos del asesoramiento de los adolescentes consisten en: 1) comprender sus experiencias, preferencias y percepciones correctas y equivocadas sobre el embarazo y la anticoncepción, 2) ayudarles a valorar el riesgo de una relación sexual no protegida desde su propia perspectiva personal, 3) instruirles en lo que respecta a los diversos métodos disponibles, utilizando información precisa y equilibrada desde el punto de vista médico y proporcionada de un modo libre de prejuicios, y 4) ayudarles a elegir un método seguro y eficaz, que se les pueda proporcionar mediante prescripción o que puedan obtener fácilmente donde se les remita. El asesoramiento debe incluir una revisión de todos los métodos anticonceptivos disponibles que puedan ser utilizados por los adolescentes de forma segura (véanse los criterios de elegibilidad médica de EE.UU.) empezando por los menos eficaces. La **anticoncepción reversible de acción prolongada** (DIU e implantes) es una opción segura y eficaz para numerosas adolescentes, incluidas las que no han estado embarazadas ni han tenido ningún parto. Se debe informar de las **tasas de fracaso para un «uso habitual».** Es importante preguntar por el uso de la **«marcha atrás»,** ya que el 60% de los adolescentes la utilizan como método anticonceptivo, y su tasa de fracaso normal es del 20%. También se debe plantear la **abstinencia** como una opción, incluso en el caso de adolescentes que ya hayan tenido relaciones sexuales con anterioridad. La abstinencia situacional puede ser la mejor opción si no se dispone de otro método anticonceptivo en un momento concreto.

Hay que aclarar ciertos conceptos al hablar sobre cada uno de los métodos, como su eficacia, duración, qué habilidades se deben adquirir para su uso correcto y constante, qué efectos secundarios pueden aparecer, cuáles son los beneficios no anticonceptivos del método (p. ej., reducción del sangrado menstrual, protección frente a las ETS) o cuáles son los signos o síntomas de sus posibles complicaciones que precisarían valorarse. El hecho de comentar los efectos secundarios más corrientes permite a los adolescentes adelantarse a ellos y enfrentarse a los posibles cambios con tranquilidad, evitando la interrupción del uso del método. Durante la conversación, se recomienda sopesar la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios frente a la posibilidad de un embarazo no deseado. También es importante abordar las percepciones erróneas que puedan tener los adolescentes acerca de los efectos secundarios, la eficacia o cualquier otra cuestión relativa a ciertos anticonceptivos.

Una vez que el adolescente ha optado por un método, debe trazar con el profesional sanitario unos planes claros sobre el uso correcto y constante del método elegido, así como unas estrategias adecuadas de seguimiento (v. tabla 143.1). El profesional debe ayudar al adolescente a considerar los posibles obstáculos que puedan oponerse al uso correcto y constante del método (p. ej., olvidarse de tomar la píldora a diario), y desarrollar estrategias para solucionar dichos obstáculos (p. ej., sistemas de recordatorio, tales como mensajes de texto diarios o alarmas telefónicas). El profesional debe comprobar si el adolescente ha comprendido la información tratada; puede confirmar este aspecto pidiéndole que le repita los conceptos fundamentales.

Las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos ofrecen orientación a los profesionales en lo que respecta a cuándo iniciar la anticoncepción, cómo estar seguro de que la mujer no está embarazada en el momento de instaurarla y qué exploraciones y pruebas están indicadas antes de comenzar la anticoncepción. En general, las mujeres pueden empezar a usar un método anticonceptivo diferente del DIU en cualquier momento, y el DIU puede colocarse cuando el profesional clínico está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. La mayoría de las mujeres no precisan exploraciones ni pruebas previas antes de instaurar la anticoncepción. La exploración pélvica solo está indicada en caso de que se vaya a implantar un DIU. El cribado de las ETS debe realizarse cuando se implanta un DIU una vez haya comenzado la actividad sexual, aunque la mayor parte de las mujeres no requieren cribado adicional si se han sometido recientemente a él siguiendo las directrices de tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de los CDC. Se recomienda realizar el cribado de la gonorrea y la clamidiasis con una muestra obtenida mediante una torunda vaginal o una muestra de orina, recogida por el profesional o por la propia paciente, a menos que existan síntomas que requieran una exploración pélvica. La colocación del DIU no debe posponerse hasta la recepción de los resultados del cribado. Las directrices del ACOG establecen que la primera visita al ginecólogo se realice entre los 13 y los 15 años, a menos que existan motivos para que deba realizarse antes. Esta visita sirve para establecer una relación con la paciente y sus padres o tutores y orientar sobre el desarrollo sexual normal, así como para ofrecerles los servicios preventivos habituales. La citología de Papanicolaou para el cribado del cáncer de cuello uterino no se recomienda hasta los 21 años.

Los profesionales deben ofrecer a los adolescentes servicios confidenciales y observar los principios y obligaciones legales vigentes en cada circunscripción (p. ej., notificación o informe de abuso sexual). El capítulo 137 analiza las cuestiones de confidencialidad y consentimiento relacionadas con la anticoncepción. Los profesionales deben animar a los adolescentes a que impliquen a sus progenitores o tutores en las decisiones relacionadas con su atención sanitaria, proporcionando además a los padres información clara sobre el derecho de sus hijos adolescentes a la confidencialidad, la intimidad y el consentimiento informado. Todos los servicios deben prestarse de un modo adecuado para los jóvenes, siguiendo pautas accesibles, equitativas, aceptables, apropiadas, globales, eficaces y eficientes. Se dispone de diversos recursos que describen la forma adecuada de plantear una consulta sobre salud sexual **adecuada para los jóvenes**.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.3 Anticoncepción reversible de acción prolongada

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La anticoncepción reversible de acción prolongada **(ARAP)** incluye cuatro DIU de **levonorgestrel (LNG),** el DIU de **cobre (Cu)** y el implante subdérmico de etonogestrel. Los métodos de ARAP son los únicos métodos de nivel 1 reversibles (fig. 143.2). Los ARAP se consideran anticonceptivos «olvidables», ya que no requieren ir a la farmacia o a la consulta con frecuencia y su eficacia no depende del cumplimiento de la usuaria. En el proyecto Contraceptive CHOICE, realizado en St. Louis, Missouri, se proporcionó a >9.000 mujeres el método anticonceptivo de su elección sin coste alguno, y se realizó un seguimiento durante 2-3 años. La tasa de fracaso entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales, parches transdérmicos o anillos vaginales fue >20 veces mayor que la tasa de fracaso entre las mujeres que optaron por un método ARAP. También se observó que la aceptación, la continuación y la satisfacción fueron mayores entre las adolescentes que usaban un método ARAP que entre aquellas que optaron por métodos no ARAP. El ACOG y la AAP recomiendan los métodos ARAP para las adolescentes. Los criterios médicos de elegibilidad en EE.UU. defienden el uso seguro tanto de los DIU como de los implantes para adolescentes y mujeres nulíparas. Los implantes se consideran dentro de la categoría 1 para todas las edades, y los DIU se incluyen en la categoría 2 para las mujeres menores de 20 años y para las nulíparas (tabla 143.2).

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los DIU son unos pequeños objetos de plástico flexible que se introducen en la cavidad uterina a través del cuello uterino. Pueden ser de distintos tamaños y formas, y también difieren en la presencia o ausencia de sustancias farmacológicamente activas. En EE.UU. existen cinco DIU actualmente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): el CuT380A (Paragard) y cuatro DIU de levonorgestrel (Liletta, Kyleena, Mirena y Skyla). La eficacia del DIU de Cu se potencia gracias a los iones de cobre que se liberan a la cavidad uterina y su mecanismo de acción consiste en la inhibición del transporte del semen y la prevención de la implantación; la eficacia de este DIU dura al menos 10 años.

Los DIU de LNG también tienen distintos mecanismos de acción, desde el engrosamiento del moco cervical y la inhibición de la supervivencia de los espermatozoides hasta la eliminación del endometrio. La eficacia de estos DIU de LNG dura al menos de 3 a 5 años. Todos los DIU tienen una tasa de fracaso para un uso habitual <1% (v. fig. 143.1).

Entre los profesionales sanitarios suelen darse ideas erróneas sobre el DIU, como que provocan infecciones, infertilidad y que en general no son seguros para las adolescentes o nulíparas; estos conceptos equivocados suponen un obstáculo para que las adolescentes puedan acceder a estos métodos altamente eficaces y aceptables. Los DIU no aumentan el riesgo de infertilidad y se pueden insertar de forma segura tanto en adolescentes como en mujeres nulíparas (categoría 2: v. tabla 143.2).

Aunque los primeros estudios sugirieron un mayor riesgo de infección del tracto genital alto, debido en teoría al paso de un cuerpo extraño en el cuello uterino, los trabajos más recientes han refutado estas preocupaciones iniciales. Debido a ello, se ha animado a los clínicos a reconsiderar el uso del DIU en adolescentes a pesar de unas tasas de ETS relativamente altas. Se debe realizar un cribado de gonorrea y clamidiasis en las adolescentes antes de implantar el DIU o al implantarlo, aunque no es necesario demorar su colocación en caso de que no se disponga de los resultados si no se observan signos de infección en curso (p. ej., secreción purulenta, cuello uterino eritematoso). En caso de resultados positivos para ETS cuando ya se ha implantado el DIU, se puede tratar a la paciente sin retirarlo en caso de que quiera seguir utilizando este método. Evidencias de dos revisiones sistemáticas no apreciaron beneficio en la administración sistemática de misoprostol en mujeres a las que se les implantó un DIU de rutina para reducir el dolor o mejorar la facilidad de inserción. Un bloqueo paracervical con lidocaína reduce en ocasiones las molestias de la paciente durante la colocación y, junto con otros fármacos (p. ej., AINE, ansiolíticos), puede considerarse contemplando cada caso individual, aunque esta pauta no se recomienda de manera sistemática.

Tabla 143.2	Categorías de criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos

Categoría 1: Enfermedad que no plantea limitaciones al uso del método anticonceptivo
Categoría 2: Enfermedad en la que las ventajas que supone el uso del método en general compensan los riesgos, teóricos o demostrados
Categoría 3: Enfermedad en la que los riesgos, teóricos o demostrados, en general son mayores que las ventajas la utilización del método
Categoría 4: Enfermedad que supone un riesgo inaceptable para la salud en caso de que se utilice el método anticonceptivo

IMPLANTES

En la actualidad existe un implante anticonceptivo disponible en EE.UU., aprobado originariamente en 2006 por la FDA. La varilla que libera 60 µg/día de **etonogestrel** se ha actualizado: ahora la varilla es radiopaca y cuenta con un nuevo inyector. Este **método progestágeno puro** mantiene unos niveles plasmáticos constantes de etonogestrel durante al menos 3 años y funciona principalmente inhibiendo la ovulación. De forma similar al DIU de levonorgestrel, el progestágeno actúa sobre el útero provocando una atrofia del endometrio y un engrosamiento del moco cervical que bloquea la penetración de los espermatozoides; su tasa de fracaso con un uso habitual también se encuentra por debajo del 1% (v. fig. 143.2). A diferencia del DIU, no se requiere una exploración pélvica para su implantación. Un profesional capacitado puede colocar y retirar rápidamente el implante en el brazo bajo anestesia local. Entre los efectos secundarios habituales se encuentran la amenorrea, hemorragias irregulares o poco frecuentes y, en menor medida, hemorragias prolongadas o frecuentes. Una posible complicación exclusiva de este método consiste en la infección local y otros efectos secundarios tras su implantación, como hemorragia, hematoma o formación de cicatrices, y, si se inserta a demasiada profundidad en el músculo, puede provocar lesión o migración neuronal; no obstante, estos efectos son muy poco frecuentes; solo aparecen en <1% de las pacientes. Los efectos secundarios leves, como hematomas o irritación cutánea, son más habituales pero tienden a resolverse espontáneamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.4 Otros métodos progestágenos puros

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Existen varios métodos anticonceptivos que solo contienen progestágenos, como los DIU e implantes de LNG (v. cap. 143.3), así como la administración de progestágenos puros en píldoras o inyecciones. Al no contener estrógenos, estos métodos pueden utilizarse en adolescentes en las que estén contraindicados los estrógenos (tabla 143.3) y su uso se considera en general seguro en esta población (categoría 1 o 2; v. tabla 143.2). Los progestágenos engrosan el moco cervical para bloquear el paso de los espermatozoides a la cavidad uterina e inducen la atrofia del endometrio provocando una amenorrea o reduciendo el sangrado menstrual; el implante y la forma inyectable además suprimen la ovulación. Se debe asesorar de forma preventiva a las adolescentes sobre las irregularidades menstruales que aparecerán normalmente en los 3-6 primeros meses de utilización de la anticoncepción hormonal.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Un *progestágeno inyectable,* el **acetato de medroxiprogesterona (DMPA,** Depo-provera), es un método anticonceptivo de nivel 2 disponible en forma de inyección intramuscular (IM) profunda (150 mg) o subcutánea (SC) (104 mg), con una tasa de fracaso con un uso habitual del 4% (v. fig. 143.2). Ambos preparados requieren administrarse cada 3 meses (13 semanas) y actúan inhibiendo la ovulación. El DMPA es especialmente atractivo para las adolescentes con problemas de cumplimiento, con deficiencias físicas o intelectuales, con enfermedades crónicas o con trastornos que contraindican el uso de estrógenos. Entre los problema frecuentes con el uso de DMPA se cuentan alteraciones hemorrágicas, efectos óseos y ganancia de peso. Tras el primer año de utilización, el 50% de las usuarias de DMPA desarrollan amenorrea, lo que puede suponer una ventaja añadida en adolescentes que presentan menstruaciones abundantes, dismenorrea, anemia o discrasias sanguíneas, o en aquellas con deficiencias que dificultan los cuidados higiénicos. Aunque hay estudios que han demostrado pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en adolescentes, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir osteoporosis en el futuro, otros estudios determinan que la DMO se recupera tras interrumpir el uso del método, que se considera seguro en este grupo de población. Los profesionales sanitarios tal vez prefieran optar por

Tabla 143.3 Enfermedades clasificadas en las categorías 3 y 4 para el uso de anticonceptivos hormonales combinados

CATEGORÍA 4
Valvulopatía cardiaca complicada
Cáncer de mama activo
Cirrosis grave descompensada
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (agudos; antecedentes, sin anticoagulantes ni tratamiento establecido durante al menos los 3 meses de mayor riesgo de recurrencia; cirugía mayor con inmovilización prolongada)
Diabetes complicada con nefropatía, retinopatía, neuropatía u otras vasculopatías, o diabetes de >20 años de evolución
Migrañas con aura
Hipertensión (presión arterial >160/100 mmHg) o hipertensión con vasculopatía
Cardiopatía isquémica (antecedentes o en curso)
Adenoma hepatocelular
Neoplasia hepática maligna
Miocardiopatía periparto (diagnosticada hace menos de 6 meses o con deterioro moderado o grave de la función cardiaca)
Posparto <21 días
Antecedentes de accidente cerebrovascular
Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos
Mutaciones trombogénicas
Hepatitis vírica (aguda o reagudizada)
CATEGORÍA 3
Cáncer de mama curado sin signos de actividad durante 5 años
Lactancia y posparto inferior a 1 mes
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (antecedentes de trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar con bajo riesgo de recurrencia)
Enfermedad de la vesícula biliar (en curso, bajo tratamiento médico)
Antecedentes de cirugía bariátrica malabsortiva
Antecedentes de colestasis y utilización de AOC en el pasado
Hipertensión (presión arterial controlada o <160/100 mmHg)
Miocardiopatía periparto con afectación leve o diagnosticada hace >6 meses
21-42 días posparto con otros factores de riesgo de tromboembolia venosa
Interacciones farmacológicas (el ritonavir potencia los inhibidores de las proteasas; ciertos antiepilépticos; rifampicina o rifabutina)

De Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016, *MMWR Recomm Rep* 65(RR-3):1–104, 2016.

un anticonceptivo que contenga estrógenos en las adolescentes que ya tengan un riesgo elevado de DMO reducida, como las tratadas con corticoesteroides de forma crónica o las que presenten trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 726). A pesar de que la FDA publicó una advertencia sobre estos riesgos en 2004, la AAP y el ACOG no recomiendan restringir el uso de DMPA a 2 años en todas las mujeres y tampoco recomiendan realizar un cribado rutinario de la DMO en las mujeres que utilicen DMPA. El aumento de peso temprano entre las usuarias de DMPA puede predecir la progresión del mismo con el tiempo; por ello, en las adolescentes que engorden en los 3-6 primeros meses debería plantearse otro método.

PÍLDORAS DE PROGESTÁGENOS PUROS

Existen píldoras anticonceptivas orales solo de progestágenos **(POP)** para las adolescentes en las que resulta peligroso utilizar estrógenos, como las que sufren hepatopatía, tienen una válvula cardiaca protésica o presentan estados de hipercoagulabilidad (v. tabla 143.3). Las POP (minipíldoras) tienen una gran rapidez de actuación; tras tomarlas durante 2 días ya se observa un engrosamiento del moco cervical, aunque son menos fiables en cuanto a la inhibición de la ovulación. Sus efectos duran poco, lo que obliga a ser sumamente puntual en las tomas, algo que puede ser complicado en las adolescentes. Si una toma se retrasa > 3 horas puede producirse un embarazo no deseado. Las POP registran una tasa de fracaso del uso habitual del 7% (v. tabla 143.1). La aceptación por parte de las adolescentes se ve limitada por la necesidad de tomar la píldora a la misma hora todos los días y por las irregularidades menstruales, como la amenorrea y la hemorragia interrecurrente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.5 Anticonceptivos hormonales combinados

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Los anticonceptivos hormonales combinados **(AHC)** son métodos que utilizan un estrógeno combinado con un progestágeno; en EE.UU. se encuentran disponibles varias formulaciones de anticonceptivos orales combinados **(AOC),** un parche transdérmico y un anillo vaginal. El principal mecanismo de acción de la combinación de **estrógeno y progestágeno** es impedir la aparición del pico de hormona luteinizante, lo que inhibe la ovulación. Otros efectos sobre el aparato reproductor son el engrosamiento del moco cervical, que previene la penetración de los espermatozoides, y el adelgazamiento del endometrio, que puede reducir la hemorragia menstrual. La tasa de fracaso con un uso habitual para todos los AHC es del 7%.

Según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en EE.UU., los AOC, el parche y el anillo vaginal se clasifican conjuntamente como CHC, y las recomendaciones se centran sobre todo en la exposición estrogénica en ciertas situaciones o características (v. tabla 143.3). La tromboembolia venosa, los adenomas hepáticos, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular son algunas de las posibles complicaciones más graves de la utilización de estrógenos exógenos. Estos efectos adversos graves son sumamente raros en las adolescentes. Incluso en las fumadoras, que tienen dos veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio, la probabilidad de que esto suceda es muy pequeña y, por tanto, clínicamente insignificante en comparación con el riesgo de fallecer por otras complicaciones asociadas al embarazo.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Los anticonceptivos orales (AO) pueden ser AOC o progestágenos puros, y se suelen denominar «la píldora». La píldora es uno de los métodos anticonceptivos más utilizados entre las mujeres de todas las edades. Para reducir el riesgo de embarazo y aumentar la continuidad del tratamiento, se recomienda a los profesionales que proporcionen los AO a las pacientes para que comiencen a tomarlas inmediatamente, en lugar de esperar a la siguiente menstruación, siempre que exista una seguridad razonable de que la paciente no está embarazada. También se recomienda que les faciliten hasta 13 envases de píldoras de una sola vez, según la evidencia que asocia la mayor cantidad de envases entregados con una mejor tasa de continuidad. También se aconseja entregar por adelantado píldoras anticonceptivas de emergencia, por si la paciente se olvida de alguna toma y mantiene relaciones sexuales sin protección. La eficacia de los AOC depende del cumplimiento y, lamentablemente, las adolescentes son propensas a olvidarse de tomar la píldora todos los días. Las figuras 143.3 y 143.4 indican las normas que se deben seguir en caso de olvidarse de las tomas o en caso de vómitos o diarrea.

Los AOC contienen 50, 35, 30, 25 o 20 µg de algún estrógeno, normalmente **etinilestradiol,** y alguno de los 10 progestágenos disponibles en EE.UU. para combinación. Existen numerosos preparados para facilitar la selección de la formulación que satisface a cada paciente con la menor cantidad posible de efectos secundarios.

Los envases de AOC suelen contener 28 píldoras monofásicas, que contienen la misma dosis de principio activo durante 21 o 24 días, seguidos de 7 o 4 días, respectivamente, de píldoras placebo. También existen formulaciones monofásicas para ciclos ampliados a 91 días o 1 año, de forma que la hemorragia que aparece al retirar las hormonas no se produce cada mes, sino al final de cada ciclo ampliado. El uso en adolescentes de **ciclos ampliados** de AOC monofásicos tiene ciertas ventajas asociadas con una mayor supresión de la actividad ovárica y puede reducir la tasa de fracaso. Otras ventajas consisten en la reducción de los efectos de privación hormonal (premenstruales), como cefaleas y migrañas, cambios de humor y hemorragias mensuales abundantes. El efecto secundario más frecuente de los AO de ciclo ampliado es la hemorragia y/o manchado intermenstrual, lo que iguala el número total de días con hemorragia entre las usuarias del ciclo ampliado y las del régimen de ciclos de 28 días. El patrón de hemorragia imprevista disminuye con el tiempo. Los envases de píldoras multifásicas contienen distintas cantidades de estrógenos y progestágenos que se toman durante 21 días y 7 píldoras placebo. Las formulaciones multifásicas no se encuentran disponibles para utilizar en ciclos ampliados. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el modo de gestionar el uso tardío u omitido de AOC.

Los efectos adversos a corto plazo de los AOC, como náuseas e incremento de peso, suelen dificultar el cumplimiento de la adolescente. Estos efectos suelen ser transitorios y pueden verse contrarrestados por algunos efectos beneficiosos, como unas menstruaciones más cortas y la mejoría de la dismenorrea. La inhibición de la ovulación o el efecto supresor de los estrógenos sobre la síntesis endometrial de prostaglandinas explican la eficacia de los

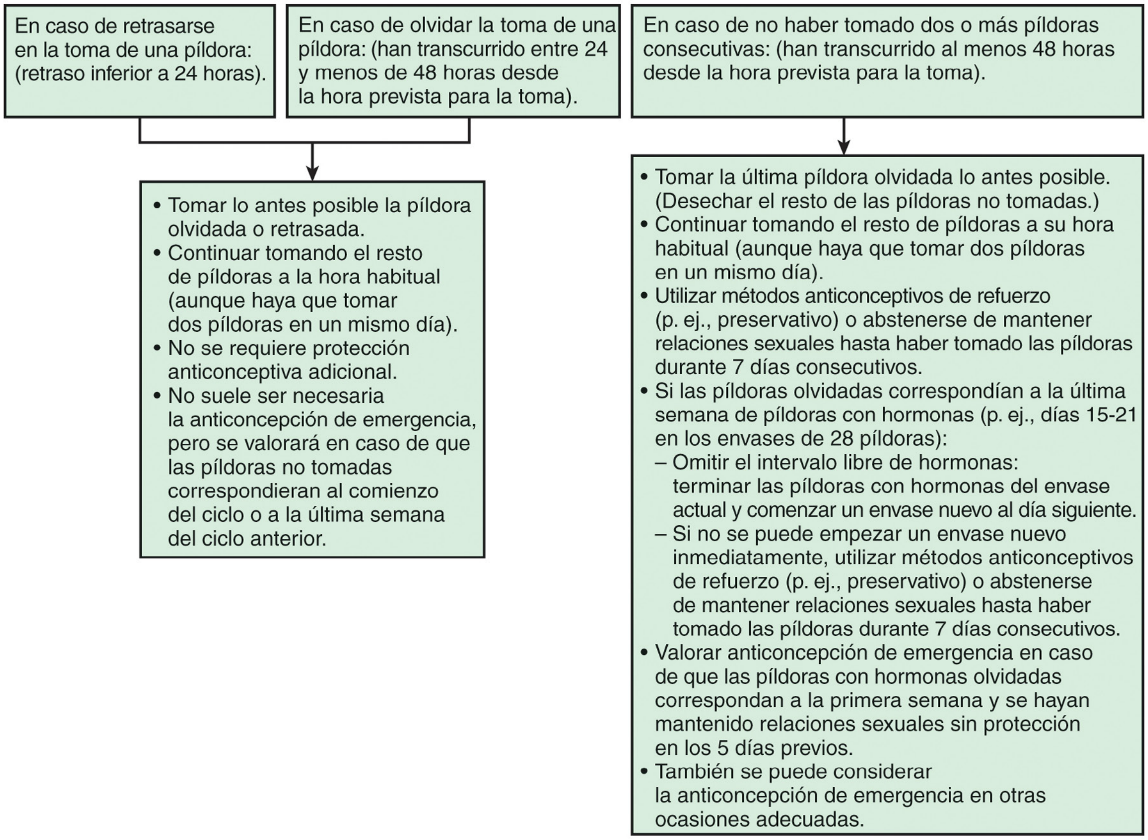

Fig. 143.3 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse u olvidar alguna toma de anticonceptivos orales combinados. *(De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016,* MMWR Recomm Rep *65(RR-4):1-66, 2016, Fig 2, p 28.)*

AOC en la prevención de la dismenorrea (v. cap. 142). El acné (v. cap. 689) puede empeorar con algunos anticonceptivos orales y mejorar con otros. Los anticonceptivos con progestágenos no androgénicos son especialmente eficaces para reducir el acné y el hirsutismo. La **drospirenona,** un progestágeno con actividad antimineralcorticoide, disminuye la sintomatología premenstrual, pero el posible efecto secundario de la hiperpotasemia descarta a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o suprarrenales y pacientes que toman determinados fármacos.

Con los datos disponibles hasta 2011, la FDA había concluido que los AO que contienen drospirenona pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que otras píldoras que solo contienen progestágenos. Aunque ningún estudio ha ofrecido una estimación consistente del riesgo comparativo de TEV entre las píldoras anticonceptivas que contienen drospirenona y las que no la contienen, o han tenido en cuenta las características de las pacientes que pueden influir en el riesgo de trombosis, se ha descrito que existe un riesgo 3 veces mayor de TEV al usar drospirenona en comparación con otros productos que contienen levonorgestrel u otros progestágenos. A consecuencia de ello, la FDA ha solicitado que se revise el prospecto de los AO comercializados bajo los nombres de Beyaz, Safyral, Yasmin y Yaz. A pesar del riesgo de TEV existente con todos los AO, dicho riesgo absoluto sigue siendo inferior al que existe durante el embarazo o el periodo posparto.

PARCHE TRANSDÉRMICO

El *parche transdérmico* (Ortho Evra o Xulane) libera 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina diariamente y se aplica en la región inferior del abdomen, las nalgas o la parte superior del cuerpo, excluidas las mamas. El parche se lleva de forma continua durante 1 semana y se cambia 1 vez a la semana durante 3 semanas en total, para después quitarlo la cuarta semana para permitir que se produzca la menstruación (v. tabla 143.1). Los pocos estudios realizados en adolescentes sugieren mayores tasas de desprendimiento parcial o total en comparación con mujeres adultas, con una alta satisfacción y tasas de continuación del 50-83% con 3-18 meses de uso (fig. 143.5). Al igual que sucede con otros métodos hormonales combinados, el parche es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre cómo abordar la aplicación retardada o el desprendimiento del parche.

ANILLO VAGINAL

El *anillo anticonceptivo vaginal* es un anillo vaginal transparente, incoloro y flexible que mide unos 6 cm de diámetro y es introducido en la vagina por la propia paciente. Libera 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel al día, y se mantiene en posición durante 3 semanas para que se absorban las hormonas. Si el anillo se expulsa de forma accidental o se retira antes del coito, se debe reintroducir, pero, si permanece fuera de su sitio más de 48 horas, se debe recurrir a un método anticonceptivo de refuerzo (fig. 143.6). Al igual que otros métodos hormonales combinados, el anillo vaginal es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el abordaje de la inserción retardada o la reinserción del anillo vaginal.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de los métodos con estrógenos comprenden aquellas enfermedades en las que el uso de anticonceptivos hormonales combinados supongan un riesgo inaceptable para la salud (categoría 4) según los criterios médicos de elegibilidad estadounidenses sobre uso de anticonceptivos (v. tabla 143.3): cáncer de mama reciente, cirrosis grave, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar activas o antecedentes de TVP/EP, con un riesgo elevado de recurrencias, cirugía mayor que requiere una inmovilización prolongada, diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía, migrañas con aura, hipertensión de grado II, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica, adenoma hepatocelular o neoplasias hepáticas malignas, múltiples factores de riesgo cardiovascular, miocardiopatía periparto, primeros 21 días posparto, trasplante de órgano sólido complicado, antecedentes de accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos, mutaciones trombogénicas y valvulopatía cardiaca complicada. En la anamnesis realizada antes de prescribir anticonceptivos hormonales combinados se deben descartar específicamente estos factores de riesgo. Los criterios médicos de elegibilidad para EE.UU. proporcionan una guía de seguridad para el uso de anticonceptivos, con >1.800 recomendaciones para >120 enfermedades o situaciones médicas

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

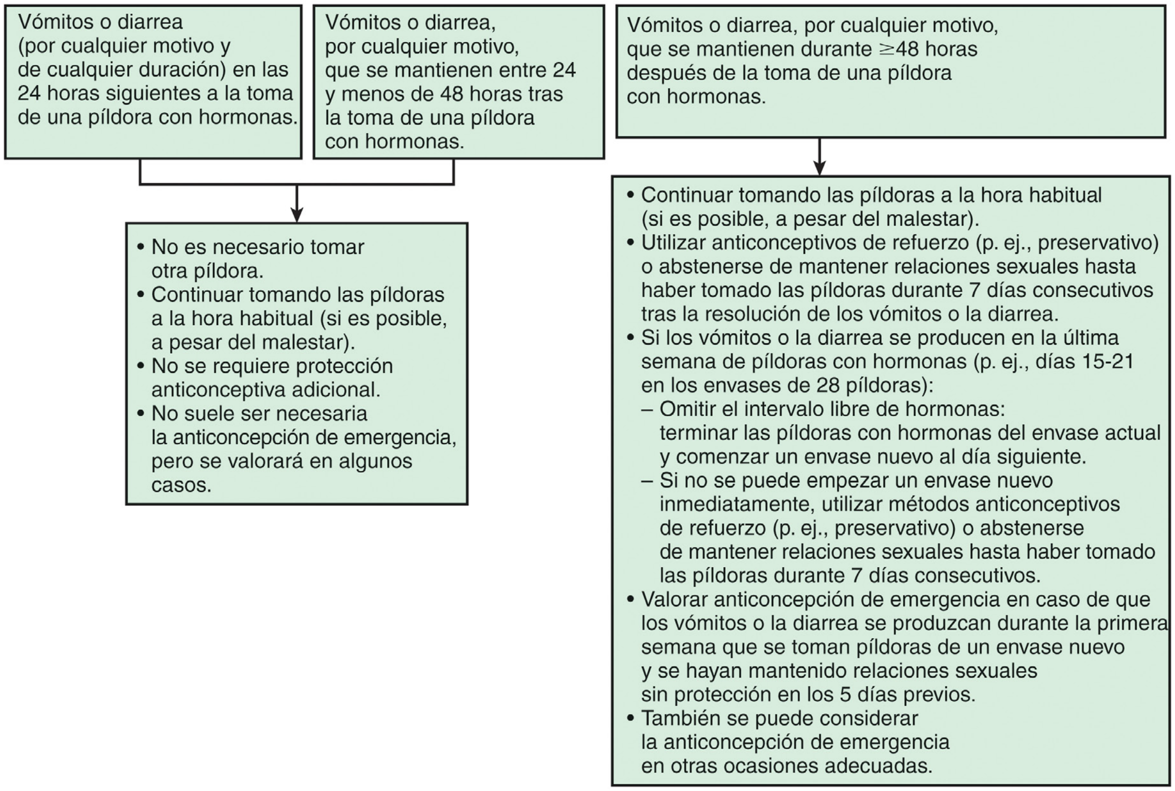

Fig. 143.4 Recomendaciones que se deben seguir tras sufrir vómitos o diarrea mientras se usan anticonceptivos orales combinados. *(De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016,* MMWR Recomm Rep *65(RR-4):1-66, 2016, Fig 5, p 30.)*

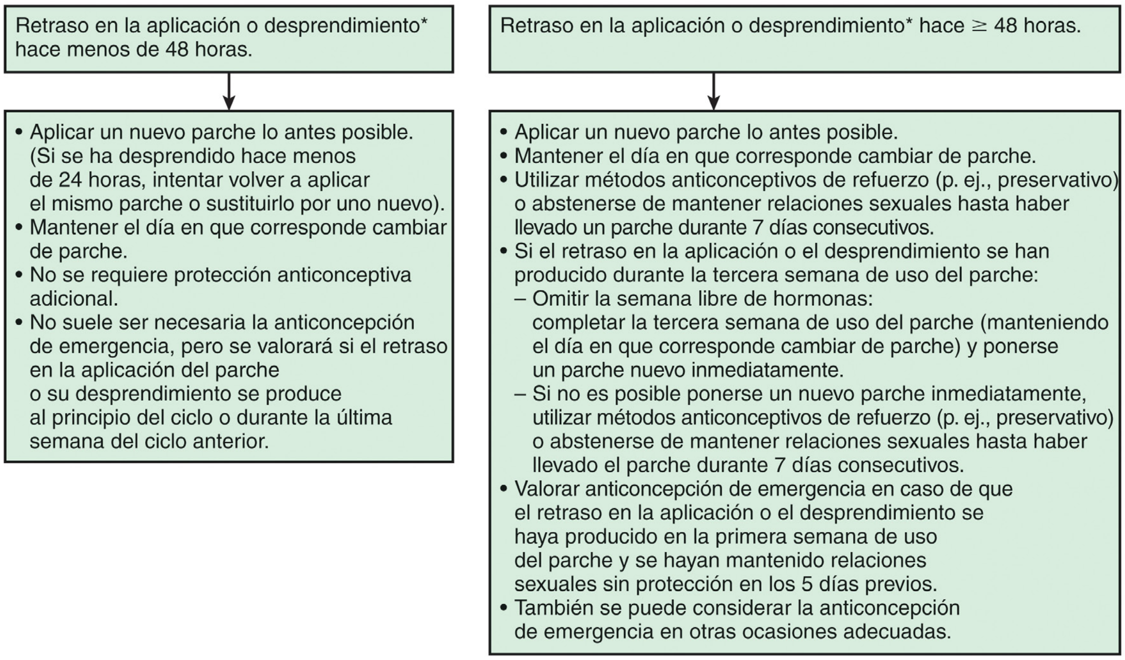

*Si el parche se desprende pero la paciente no está segura de cuándo ha sucedido, considerar que lleva ≥ 48 horas desprendido.

Fig. 143.5 Recomendaciones que se deben seguir tras desprenderse un parche hormonal combinado o tras retrasarse en su aplicación. *(De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2016,* MMWR Recomm Rep *65(RR-4):1-66, 2016, Fig 3, p 28.)*

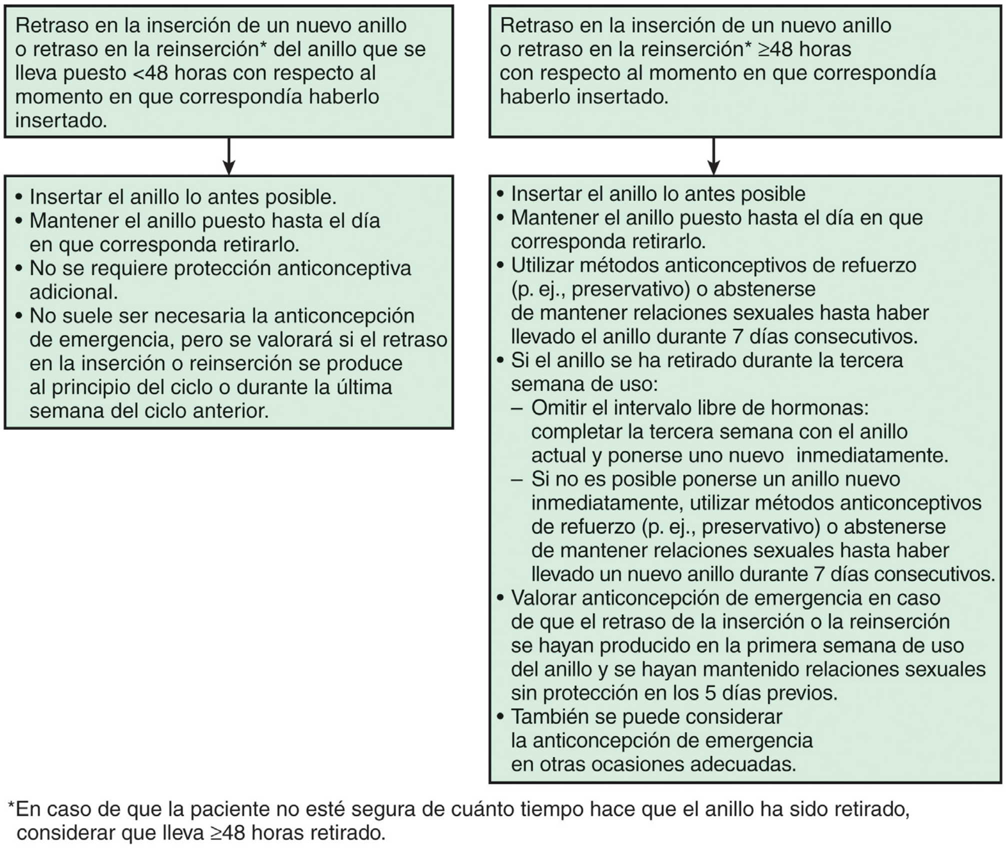

Fig. 143.6 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse en la inserción o reinserción de un anillo vaginal hormonal combinado. *(De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016,* MMWR Recomm Rep *65(RR-4):1-66, 2016, Fig 4, p 29.)*

143.6 Anticoncepción de emergencia

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Una relación sexual sin protección a mitad del ciclo menstrual se asocia a un riesgo de embarazo del 20-30%; este riesgo disminuye al 2-4% en otros momentos del ciclo. Dicho riesgo se puede reducir o casi eliminar por completo mediante la anticoncepción de emergencia **(ACE),** si se interviene lo antes posible hasta 120 horas después del coito no protegido. Las indicaciones para el uso de la ACE se enumeran en la tabla 143.4. Los métodos de ACE son el DIU de cobre y píldoras anticonceptivas de emergencia, como el acetato de ulipristal, el levonorgestrel (LNG) y el método Yuzpe con AOC. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción del DIU de Cu como ACE, sí se sabe que todas las píldoras anticonceptivas retrasan la ovulación y solo protegen del embarazo en coitos que tengan lugar antes de su administración. Es necesario adoptar un método anticonceptivo de forma regular para evitar los embarazos durante el resto del ciclo y en ciclos futuros. Si el embarazo ya se ha producido, las píldoras anticonceptivas de emergencia no provocarán un aborto ni tendrán efectos teratógenos sobre el feto.

Los adolescentes disponen de una línea telefónica de información sobre ACE (1-888-NOT-2-LATE) a través de la cual pueden obtener píldoras para ACE sin receta médica. La AAP recomienda que se proporcionen por adelantado píldoras para ACE a las adolescentes sexualmente activas. Se recomienda volver a ver a la paciente para determinar la eficacia del método y diagnosticar una posible gestación en su fase inicial. Esta consulta también ofrece la oportunidad de asesorar a la adolescente, analizar la situación que la llevó a mantener relaciones sin protección o que provocó el fracaso del método anticonceptivo utilizado, descartar ETS, ofrecerle realizar la prueba del VIH e iniciar la anticoncepción de mantenimiento en caso necesario. El cribado mediante citología de Papanicolaou no se inicia hasta los 21 años de edad.

DIU DE COBRE

El CuT380A (Paragard) está aprobado por la FDA y ha demostrado una eficacia >99% si se utiliza en los 5 días posteriores (120 horas) a la relación sexual sin protección. Una ventaja añadida de usar el DIU de Cu como ACE es que también proporciona anticoncepción reversible a largo plazo.

Tabla 143.4	Posibles indicaciones para el uso de la anticoncepción de emergencia
ACTIVIDAD SEXUAL DE ALTO RIESGO	
Falta de uso de anticonceptivos durante el coito	
Violación	
Coitus interruptus	
Intoxicación (alcohol, drogas)	
FRACASOS DE LA ANTICONCEPCIÓN	
Rotura, vertido o fuga del preservativo, retirada del mismo por parte del varón (intencionada)	
Descolocación o rotura del diafragma, el preservativo femenino o el capuchón cervical	
Expulsión del DIU	
Fallo en la disolución del espermicida antes del coito	
ANTICONCEPCIÓN RETRASADA U OLVIDADA	
Olvido de los anticonceptivos orales combinados 2 días consecutivos	
Olvido de anticonceptivos orales de progestágenos puros 1 día	
>2 semanas de retraso en la inyección de medroxiprogesterona de liberación retardada	
≥2 después de empezar a usar un nuevo anillo vaginal o un ciclo de parches	
OTROS	
Exposición a teratógenos en ausencia de anticoncepción	

ACETATO DE ULIPRISTAL

Esta formulación está disponible como ACE y fue aprobada por la FDA en 2010 para su uso hasta 120 horas después de mantener una relación sexual sin protección. El acetato de ulipristal solo se vende con receta médica, independientemente de la edad. Un reducido número de estudios han demostrado que es más eficaz que el LNG a las 72 horas y pasado ese plazo. Si se instaura la anticoncepción regular después de tomar acetato de ulipristal,

se recomienda no iniciar o restablecer la anticoncepción hormonal no antes de 5 días después de haber tomado el ulipristal, a fin de evitar una potencial interacción y la consiguiente disminución de su eficacia. Si la instauración del método requiere una consulta adicional (p. ej., para uso de un DIU, un implante o acetato de medroxiprogesterona), es posible considerar el inicio en el momento del ulipristal, sopesando el riesgo de disminución de su eficacia frente al de no establecen un método anticonceptivo.

LEVONORGESTREL

En 2013, la FDA aprobó **Plan B,** un anticonceptivo de emergencia, como opción sin receta para todas las mujeres en edad gestacional. La experiencia en mujeres adolescentes demuestra un uso más eficaz de la ACE si se ofrece por anticipado y no se asocia con una mayor frecuencia de relaciones sin protección ni con un menor uso del preservativo o de la píldora. Los efectos secundarios son infrecuentes y comprenden náuseas y vómitos y, según una comparación reciente, el LNG resultó más eficaz para evitar el embarazo que el método Yuzpe.

El **método Yuzpe** ha sido sustituido por las píldoras de LNG, que son más eficaces, pero puede seguir siendo útil en aquellas mujeres que ya tienen AOC en casa y necesitan ACE. El método consiste en administrar AOC hasta llegar a una dosis de 200 µg de etinilestradiol y 2 mg de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel. Este método tiene una eficacia de un 75% de reducción del riesgo de embarazo. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas (50%) y vómitos (20%), lo que lleva a algunos clínicos a prescribir o recomendar antieméticos junto con los AO.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.7 Protección dual

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La protección dual hace referencia al uso de anticonceptivos que protegen de las ETS/el VIH y del embarazo. Aunque el uso correcto y sistemático del preservativo ofrece protección dual en cada una de las relaciones sexuales que se mantengan, los profesionales deben fomentar el uso en los adolescentes de preservativos como protección frente a las ETS/el VIH junto con métodos más eficaces para evitar el embarazo.

PRESERVATIVO

Este método impide que el esperma se deposite en la vagina. Carece de efectos secundarios relevantes. El riesgo de contraer el VIH parece haber contribuido a un incremento en su utilización en la adolescencia y se ha pasado del 46,2% de los alumnos de secundaria que referían haberlo usado en su última relación sexual en 1991 al 56,9% en 2015. Las principales ventajas del preservativo son su bajo precio, la disponibilidad sin receta, la escasa necesidad de planificación previa a su utilización y, algo muy importante en este grupo de edad, su eficacia para prevenir las ETS, incluidos el VIH y el virus del papiloma humano (VPH). La tasa de fracaso del preservativo con un uso habitual es del 13%. Para maximizar la eficacia de la protección dual, se recomienda a los adolescentes el uso del **preservativo masculino de látex** como protección contra las ETS, junto con otro método anticonceptivo eficaz como los ARAP. Según la National Survey of Family Growth, solo el 21,3% de las mujeres habían utilizado un método altamente eficaz junto con el preservativo en la última relación sexual durante los últimos 12 meses.

En este momento se comercializa sin receta un **preservativo femenino** en unidades sueltas. Se considera de segunda elección por detrás del preservativo masculino de látex debido a la complejidad de su uso correcto, su elevada tasa de fracaso con un uso habitual (21%) y la falta de estudios en humanos acerca de su eficacia frente a las ETS. La mayoría de las adolescentes necesitan una formación intensiva y práctica para poder usarlo de un modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.8 Otros métodos de barrera

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

DIAFRAGMA, CAPUCHÓN CERVICAL Y ESPONJA

Estos métodos tienen pocos efectos secundarios, pero las adolescentes los utilizan mucho menos. La tasa de fracaso con un uso habitual supera el 14%. El **capuchón cervical** y la **esponja** anticonceptiva tienen unas tasas de fracaso más reducidas en mujeres nulíparas, mientras que el **diafragma** presenta una tasa de fracaso comparable entre las nulíparas y las que han tenido hijos. Las adolescentes suelen quejarse de la incomodidad relacionada con el gel y de que la introducción del diafragma interrumpe la espontaneidad del acto sexual (por tener que insertarlo antes de la relación y mantenerlo varias horas a continuación), o manifiestan incomodidad por tener que tocarse los genitales.

143.9 Otros métodos anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

ESPERMICIDAS

Existen diversas sustancias que contienen el espermicida **nonoxinol-9** en forma de geles, cremas, espumas, películas u óvulos vaginales efervescentes. Se deben introducir en la cavidad vaginal poco antes del coito y hay que volver a introducirlos antes de cada eyaculación posterior para que sean eficaces. Entre sus escasos efectos secundarios se cuenta la vaginitis por contacto. Se ha generado cierta preocupación ante las lesiones de las mucosas vaginal y cervical tras la aplicación de esta sustancia y se ignora el efecto global sobre la transmisión del VIH. La demostración de la acción gonococida y espiroqueticida del nonoxinol-9 no ha podido materializarse en los ensayos clínicos aleatorizados. Los espermicidas se deben combinar con otros métodos de barrera, ya que tienen una tasa de fracaso con un uso habitual del 21% cuando se utilizan de forma aislada.

«MARCHA ATRÁS» *(COITUS INTERRUPTUS)*

Probablemente se infravalora el riesgo de embarazo entre adolescentes cuando se utiliza la «marcha atrás» como método anticonceptivo. Hay que informarles específicamente de que este método presenta una tasa de fracaso con un uso habitual de hasta el 20%, dado que más de la mitad (60%) de los adolescentes han recurrido a este método anticonceptivo.

MÉTODOS BASADOS EN LA OBSERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Estos métodos incluyen la determinación de los días fértiles del ciclo, la medición de la temperatura basal corporal y la observación de las características del moco cervical (método Billings), así como combinaciones de varios de estos métodos. Al dar por supuesta la regularidad de los ciclos ovulatorios, que no es tan frecuente entre las adolescentes, estos métodos deben utilizarse con precaución.

MÉTODO DE LA AMENORREA DE LA LACTANCIA

La amenorrea de la lactancia puede ser un método anticonceptivo provisional altamente eficaz si se cumplen los criterios siguientes: 1) no se han reanudado las menstruaciones, 2) el bebé tiene menos de 6 meses y 3) se alimenta exclusivamente de leche materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 144 Gestación en adolescentes

Cora Collette Breuner

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1991 se ha venido registrando una tendencia a la disminución de los nacimientos y los embarazos en adolescentes (figs. 144.1 y 144.2). Las tasas de natalidad en adolescentes estadounidenses se hallan en un mínimo histórico, debido al aumento del uso de los anticonceptivos en el primer coito y al de métodos duales de preservativos y anticonceptivos hormonales en adolescentes sexualmente activos. A pesar de estos datos, EE.UU. continúa estando por delante de otros países industrializados en lo que respecta a tasas elevadas de embarazos de adolescentes, con >700.000 gestaciones al año. En este contexto, la National Survey of Family Growth (NSFG) 2006-2010 reveló que menos de un tercio de las jóvenes de entre 15 y 19 años de edad habían utilizado métodos anticonceptivos en su última relación sexual.

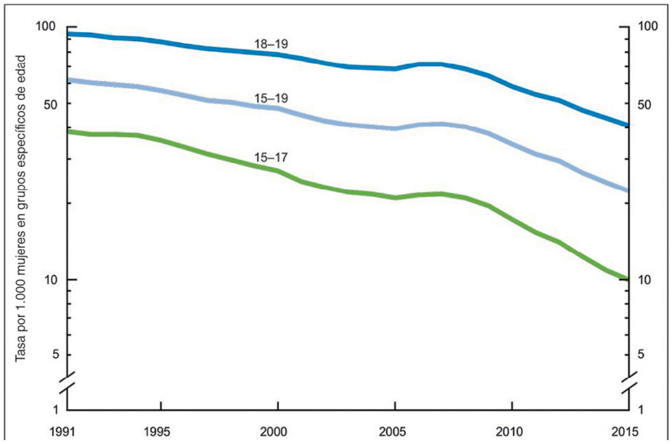

Fig. 144.1 **Tasas de natalidad en mujeres de 15-19 años, por grupos de edad: EE.UU, 1991-2015.** Las tasas están representadas según una escala logarítmica. En cada grupo de edad las diferencias observadas fueron significativas (*p* <0,05) para los intervalos 1991-2015, 2007-2015 y 2014-2015. *(De Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: Births: final data for 2015, Natl Vital Stat Rep 66(1), 2017, Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, Natality. Acceso a datos tabulados en* http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db259_table.pdf#1.*)*

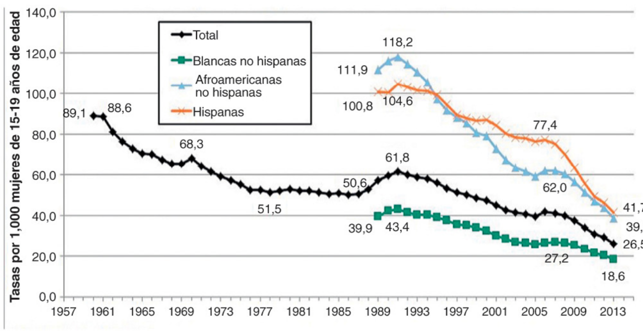

Fig. 144.2 **Tasas de natalidad por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad, diferenciadas por raza y origen hispano: años seleccionados, 1960-2014.** Las diferencias de la procreación en adolescentes en los distintos grupos de raza y de origen hispano se ha reducido entre 1991 y 2015. En 1991, había una diferencia de 77 nacimientos por cada 1.000 adolescentes de 15-19 años de edad entre la tasa más baja (27,3 en mujeres originarias de Asia y las islas del Pacífico [AIP]) y la tasa más alta (104,6 en mujeres hispanas), mientras que, en 2015, la diferencia se había reducido a 28 nacimientos, entre la tasa más baja (6,9 en mujeres AIP) y la más alta (34,9 en mujeres hispanas). De 2014 a 2015, la tasa de nacimientos en mujeres de 15-19 años de edad disminuyó un 10% en las AIP (6,9), un 9% en las afroamericanas no hispanas (31,8), un 8% en las blancas no hispanas (16) e hispanas (34,9), y un 6% en las mujeres indias americanas y nativas de Alaska (IANA) (25,7). Por otra parte, desde 2007, las disminuciones en las tasas de nacimientos oscilaron entre el 41% en las mujeres blancas no hispanas y el 54% en las de origen hispano. Desde 1991, las reducciones oscilaron entre el 63% en las mujeres blancas no hispanas y el 75% en las mujeres AIP. Los datos correspondientes a 2014 son preliminares. *(Datos de 1960 del National Center for Health Statistics: Health, United States, 2001 with urban and rural health chartbook, Hyattsville, MD, 2001, Table 3; datos de 1970-2011 de Martin JA et al: Births: final data for 2011,* Natl Vital Stat Rep *62(1), 2013,* http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_01.pdf; *datos de 2012 de Martin JA et al: Births: final data for 2012,* Natl Vital Stat Rep *62(9), 2013,* http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_09.pdf; *datos de 2013 de Martin JA et al: Births: preliminary data for 2013,* Natl Vital Stat Rep *63(2), 2014,* http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_02.pdf.*)*

La mejora de las tasas de natalidad entre las adolescentes estadounidenses se atribuye a tres factores: más adolescentes retrasan el inicio de las relaciones sexuales, usan algún método anticonceptivo cuando empiezan a tener relaciones sexuales y hay una mayor utilización de los anticonceptivos de larga duración, como inyecciones, implantes y dispositivos intrauterinos (DIU).

Tabla 144.1 Diagnóstico del embarazo desde el primer día del último ciclo menstrual

SÍNTOMAS CLÁSICOS

Ausencia de menstruación, sensibilidad mamaria a la palpación, sensibilidad de los pezones, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y lumbar, aumento de peso, aumento de la frecuencia de las micciones

Las adolescentes pueden acudir al médico con síntomas no relacionados, pero que les permiten mantener la confidencialidad

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La determinación de gonadotropina coriónica humana en orina o sangre puede ser positiva a los 7-10 días después de la fecundación, según la sensibilidad

Las menstruaciones irregulares complican la predicción de la ovulación/fecundación

Las pruebas de embarazo que se realizan en casa tienen una tasa de error alta

CAMBIOS FÍSICOS

2-3 semanas tras la implantación: cuello uterino blando y cianosis

8 semanas: útero del tamaño de una naranja

12 semanas: útero del tamaño de un pomelo; puede palparse por encima del pubis

20 semanas: útero en la región umbilical

Si los signos físicos no concuerdan con las fechas, la ecografía pélvica confirmará la fecha

La mayoría de los embarazos en adolescentes estadounidenses son **accidentales** (no deseados o imprevistos), alcanzándose un 88% de este tipo de gestaciones entre las adolescentes de entre 15 y 17 años de edad. Las estadísticas de natalidad infravaloran la tasa real de embarazos en adolescentes, ya que el numerador de las tasas de natalidad comprende el número de nacimientos reales por 1.000 personas en ese grupo de edad, mientras que la tasa de embarazos incluye los nacimientos reales, los abortos provocados y las mejores estimaciones sobre pérdidas fetales de las adolescentes en ese mismo grupo de edad.

La tasa de abortos inducidos en adolescentes de 15-19 años de edad fue de 14,3 por 1.000, y fue responsable del 16% del total de abortos en 2008. Durante la década 1999-2008, la tasa de abortos inducidos disminuyó en un 20,7% entre adolescentes de 15-19 años, con una disminución del 5,8% entre 2004 y 2008.

ETIOLOGÍA

En los países industrializados con políticas que apoyan el acceso a la protección frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual (ITS), las adolescentes mayores tienden a usar más anticonceptivos hormonales y preservativos, por lo que las tasas de embarazos no deseados son menores. Las adolescentes más jóvenes preparan menos y con menos lógica sus decisiones sexuales que los adultos, y su actividad sexual es con más frecuencia esporádica o incluso forzada, lo que contribuye a un menor uso de métodos de anticoncepción y un mayor riesgo de embarazo no deseado. Las mejores expectativas laborales personales y un objetivo educativo superior conllevan una menor probabilidad de embarazos en la mayoría de los grupos. En los países no industrializados, las leyes que permiten el matrimonio entre personas que se hallan al comienzo o en la fase media de la adolescencia, la pobreza y la escasa educación de las mujeres se asocian con unas tasas mayores de embarazos en adolescentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las adolescentes pueden experimentar los síntomas tradicionales del embarazo: malestar matutino (vómitos, náuseas durante cualquier momento del día), mamas tensas y dolorosas, incremento de peso y amenorrea. El cuadro suele ser menos típico. Las cefaleas, el cansancio, el dolor abdominal, los mareos o una menstruación irregular o escasa son síntomas iniciales frecuentes.

En la consulta del pediatra, algunas adolescentes son reticentes a comentar sus temores de estar embarazadas. La negación de relaciones sexuales o las irregularidades de la menstruación no deben descartar este diagnóstico cuando la anamnesis o la información clínica así lo indiquen. Una solicitud imprevista de una revisión completa o una consulta de anticoncepción pueden poner de manifiesto una sospecha de gestación. El embarazo sigue siendo el diagnóstico más habitual en adolescentes que presentan amenorrea secundaria.

DIAGNÓSTICO

En la tabla 144.1 se muestran los síntomas clásicos, las pruebas analíticas y los cambios físicos asociados al diagnóstico del embarazo.

En la exploración física, el incremento del tamaño uterino, la cianosis del cuello uterino **(signo de Chadwick),** un útero blando **(signo de Hegar)** o un cuello blando **(signo de Goodell)** son signos muy indicativos de una gestación intrauterina. Siempre se debe solicitar una prueba de embarazo para confirmar el diagnóstico, ya sea *cualitativa* o *cuantitativa*. Los métodos urinarios **cualitativos** modernos de detección son eficaces para detectar el embarazo, tanto si se realizan en el domicilio como en la consulta. Estas pruebas se basan en la detección de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque la publicidad de las pruebas de embarazo que se venden sin receta afirma que tienen un 98% de detección el primer día de retraso del periodo menstrual, su sensibilidad y su precisión son muy variables. Las pruebas en la consulta o los análisis de cabecera han aumentado su estandarización y suelen tener una mayor sensibilidad, con la posibilidad de detectar el embarazo a los 3-4 días de la implantación. Sin embargo, en cualquier ciclo menstrual, la ovulación puede retrasarse y, en cualquier embarazo, el día de implantación puede variar considerablemente, al igual que la tasa de producción de hCG. Esta variabilidad, junto con la variación de la concentración urinaria, puede afectar a la sensibilidad de la prueba. *Por tanto, todas las pruebas negativas deben repetirse en 1-4 semanas si existe una sospecha firme de embarazo.* La prueba más sensible es un radioinmunoanálisis **cuantitativo** de β-hCG, cuyos resultados son fiables al cabo de 7 días de la fecundación. Esta prueba resulta más costosa y se suele utilizar ante un posible embarazo ectópico, una placenta retenida tras un aborto o en las gestaciones molares. Se suele utilizar cuando se requieren mediciones seriadas en el tratamiento clínico.

Aunque la **ecografía** pélvica o vaginal no suele emplearse para el diagnóstico primario del embarazo, es útil en ocasiones para detectar y fechar una gestación. La ecografía detectará un saco gestacional en torno a las 5-6 semanas (contadas desde el último periodo menstrual) y la ecografía vaginal a las 4,5-5 semanas. Esta herramienta también puede utilizarse para establecer el diagnóstico diferencial entre embarazos intrauterinos y ectópicos.

ASESORAMIENTO DEL EMBARAZO Y TRATAMIENTO INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico del embarazo, se deben tratar los aspectos psicosociales y médicos de la gestación. Se debe evaluar la respuesta de la paciente al embarazo y las cuestiones emocionales. No se debe presuponer que el embarazo no era deseado. Se deben comentar las opciones de la paciente, que pueden consistir en: a) dar el niño a una familia adoptiva, b) interrumpir el embarazo o c) criar al niño ella misma con la ayuda de la familia, del padre del niño, de amigos y otros recursos sociales. Las opciones deben ser presentadas prestando apoyo y de forma informativa y objetiva; es posible que para algunas adolescentes haya que tratar el tema a lo largo de varias visitas. Los médicos que se sientan incómodos a la hora de presentar las opciones a sus pacientes jóvenes deberían remitirlas a un profesional que pueda ofrecer este servicio con eficacia. Realizar un aborto en una etapa precoz de la gestación suele ser menos arriesgado y más barato que cuando se realiza más adelante. Otras cuestiones que puede ser necesario comentar es cómo informar e implicar a los padres de la paciente y al padre del bebé; la aplicación de estrategias que deben ponerse en marcha para asegurar la continuación de la educación de la madre; la interrupción del consumo de tabaco, alcohol y drogas; la interrupción y evitación de cualquier fármaco que pueda considerarse teratogénico; el comienzo de los suplementos de ácido fólico, calcio y hierro; una correcta alimentación, y las pruebas de ITS. En las adolescentes más jóvenes debe considerarse la posibilidad de **sexo forzado** (v. cap. 145) y han de realizarse las derivaciones sociales y legales adecuadas en caso de abuso, aunque la mayoría de los embarazos no se deben a sexo forzado. Las pacientes que eligen continuar con el embarazo deben ser remitidas lo antes posible a un obstetra especializado en adolescentes.

Entre los factores de riesgo de embarazo en adolescentes se cuentan el hecho de crecer en un entorno de pobreza, tener padres con bajo nivel educativo, crecer en una familia monoparental, disponer de escasas oportunidades en la propia comunidad de implicación positiva de los jóvenes, vivir en un vecindario conflictivo, vivir en una familia de acogida (la probabilidad de embarazo es dos veces mayor en ellas) y mantener un bajo rendimiento académico (v. más adelante, Consecuencias psicosociales/riesgos para la madre y el niño).

Importancia de la prevención

La gestación y la crianza de los hijos de adolescentes conlleva sustanciales costes sociales y económicos, por los efectos, tanto inmediatos como a largo plazo, para los progenitores adolescentes y sus hijos. En 2010, las gestaciones y los partos de adolescentes supusieron un coste de al menos 9.400 millones de dólares para los contribuyentes estadounidenses, como consecuencia de la asistencia sanitaria y la atención en hogares de acogida, el aumento de las futuras tasas de reclusión entre los hijos de progenitores adolescentes y la pérdida de ingresos fiscales asociada a los bajos niveles educativos y de renta de las madres adolescentes.

PADRES ADOLESCENTES

Los varones adolescentes que se convierten en padres tienen un rendimiento escolar peor que sus compañeros. Es más probable que se hayan visto implicados en actividades ilegales y que hayan consumido sustancias no permitidas. Los varones adultos que son padres de niños de madres adolescentes son más pobres y tienen un nivel educativo menor que los varones de su misma edad y tienden a ser 2-3 años mayores que la madre, aunque puede existir cualquier combinación de diferencia de edad. Las madres adolescentes más jóvenes suelen tener una mayor diferencia de edad con respecto al padre del niño, lo que hace pensar en sexo forzado o estupro (relación sexual con una menor) (v. cap. 145).

Las parejas masculinas tienen una influencia significativa sobre la decisión de la mujer y su deseo de quedarse embarazada, así como de criar a su hijo. La inclusión de la pareja masculina, con sensibilidad y de forma adecuada, en las charlas sobre planificación familiar, anticoncepción y opciones para el embarazo puede ser una estrategia útil para mejorar los resultados de todas las partes implicadas. Esto solo tendrá éxito si la adolescente está dispuesta a que su pareja tome parte en estas charlas.

COMPLICACIONES MÉDICAS PARA LAS MADRES Y LOS BEBÉS

Aunque las adolescentes embarazadas presentan un riesgo superior a la media de tener ciertas complicaciones obstétricas, la mayoría de ellas no presentan ninguna complicación médica mayor y dan a luz niños sanos. El riesgo de aborto/mortinato para las adolescentes se estima en un 15-20%. En EE.UU., la tasa de interrupción voluntaria del embarazo alcanzó un máximo del 41-46% entre 1985-1988; posteriormente se redujo hasta aproximadamente un 30% en 2008. Las madres adolescentes tienen menores tasas de enfermedad crónica relacionada con la edad (diabetes o hipertensión) que puede afectar al resultado de la gestación. También son menos frecuentes los embarazos gemelares en comparación con las mujeres mayores. Toleran bien el parto con pocas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, en comparación con las madres de 20-39 años, la incidencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer, recién nacidos prematuros, muertes neonatales, paso de una cantidad moderada a elevada de meconio fecal durante el parto y muertes de lactantes durante el primer año de vida es mayor en las adolescentes. La mayor tasa de peores resultados se observa en las madres más jóvenes y con menor nivel económico. La gastrosquisis, aunque infrecuente, tiene una incidencia marcadamente superior en los lactantes de madres adolescentes por motivos poco claros. Las madres adolescentes también tienen mayores tasas de anemia, hipertensión asociada al embarazo y eclampsia; el porcentaje de hipertensión asociada al embarazo en las adolescentes más jóvenes es mayor que el de las mujeres de 20-30 años. Las adolescentes más jóvenes también tienen una mayor incidencia de escasa ganancia de peso durante el embarazo (menos de 7 kilos). Esto se ha correlacionado con una disminución del peso al nacer de sus hijos y también con unos malos cuidados prenatales o una inadecuada utilización de los cuidados prenatales. Además, las adolescentes sexualmente activas tienen una mayor incidencia de ITS que las mujeres mayores sexualmente activas.

A nivel mundial, muchas mujeres jóvenes que se han quedado embarazadas han estado expuestas a la violencia o el abuso de cualquier tipo durante sus vidas. Existen ciertas evidencias de que las mayores tasas de **violencia** durante el embarazo se observan en las mujeres adolescentes. La violencia se asocia con lesiones y muerte, así como con nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, hemorragias, abuso de sustancias y un uso tardío de los cuidados prenatales. Un análisis del Pregnancy Mortality Surveillance System indica que, entre 1991 y 1999, el homicidio fue la segunda causa de muerte relacionada con lesiones en mujeres embarazadas y después del parto en EE.UU. La tasa más alta de homicidios relacionada con el embarazo se observó en las mujeres de hasta 19 años (v. cap. 139).

El **embarazo ectópico** sucede en el 1-2% de las concepciones y es más frecuente entre mujeres con antecedentes de otros embarazos ectópicos, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis, infertilidad y exposición al dietilestilbestrol en el útero, y tal vez con el uso de un DIU. La mayoría de los embarazos ectópicos tienen lugar en la trompa (embarazo tubárico). Entre las manifestaciones posibles se encuentra el manchado vaginal tras la ausencia de una menstruación, que progresa hacia una hemorragia vaginal más intensa (indicativo de un aborto espontáneo); la hemorragia vaginal no aparece en el 10-20% de los casos. El dolor abdominal se asocia a la distensión de la trompa; la rotura tubárica produce un dolor más intenso, choque hipovolémico y peritonitis. Algunas mujeres presentan molestias abdominales inespecíficas, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de

gastroenteritis. Puede observarse cierta movilidad del cuello uterino y dolor anexial (así como la presencia de una masa anexial). El embarazo ectópico se diagnostica mediante **ecografía transvaginal** (no transabdominal), que revela la presencia de una masa anexial sin evidencias de embarazo uterino. No obstante, en algunas pacientes no se localizan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal; alrededor del 20% de ellas presentan un embarazo ectópico. La determinación cuantitativa de los niveles plasmáticos de βhCG, que es altamente sensible, junto con la ecografía transvaginal, tiene un gran valor diagnóstico para el embarazo ectópico. Si la βhCG inicial se encuentra por encima de la zona discriminatoria (niveles a los que se supone que existe un embarazo intrauterino) pero no se observan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal, puede tratarse de un embarazo ectópico o de un embarazo uterino anómalo. Si la βhCG se encuentra por debajo del nivel discriminatorio (habitualmente <3.000 mUI/ml) sin un diagnóstico ecográfico definitivo, se deben realizar determinaciones en serie de βhCG cada 48 horas. En un embarazo uterino normal, los niveles de βhCG aumentan aproximadamente un 50% cada 48 horas; un descenso en estos niveles sugiere un aborto espontáneo o un embarazo ectópico. Algunos profesionales practican una dilatación con curetaje, comprobando si existen productos de la concepción, o realizan un seguimiento de las determinaciones seriadas de βhCG. Si no se encuentran productos de la concepción o los niveles de βhCG se estabilizan o aumentan, se trata de un embarazo ectópico. El tratamiento de las pacientes que se encuentren inestables o con una gestación avanzada suele realizarse mediante cirugía laparoscópica o laparotomía. Gracias a la detección precoz, muchas pacientes se mantienen estables (sin rotura). En las pacientes estables con un embarazo ectópico sin rotura se puede inducir el aborto administrando metotrexato, ya sea en una única dosis o, con mayor frecuencia, en multidosis. La presencia de una masa ectópica >3,5 cm y los movimientos cardiacos en el embrión contraindican la administración de metotrexato a las pacientes estables.

La prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan la morbimortalidad perinatal de los lactantes de madres adolescentes. Estos niños también presentan una incidencia mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 402), posiblemente debido a un menor uso de la posición supina para dormir o al uso compartido de la cama del bebé con la madre o los padres, y tienen un mayor riesgo tanto de lesiones intencionadas como no intencionadas (v. cap. 16). Un estudio mostró que el riesgo de homicidio es 9-10 veces mayor si el niño nacido de una madre adolescente no es su primogénito en comparación con el riesgo de un primogénito de una madre de 25 años o más. El autor suele ser el padre, el padrastro o el novio de la madre.

Una vez nacido el niño, un 50% de las madres adolescentes experimentan **síntomas depresivos.** La depresión es mayor si se añaden factores de estrés social y si hay un menor apoyo social. Parece que el apoyo del padre del niño y de la madre de la adolescente es fundamental para prevenir la depresión. Los pediatras que se ocupan de las madres adolescentes deben pensar en la posibilidad de depresión, así como en la posibilidad de lesiones infligidas a la madre o al niño; debe realizarse un diagnóstico y tratamiento apropiados, además de ofrecer o realizar la derivación a organismos de salud mental o sociales en caso necesario.

CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES/RIESGOS PARA LA MADRE Y EL HIJO

Aspectos educativos

La gestación y el nacimiento son importantes factores contribuyentes al aumento de las tasas de fracaso escolar en las adolescentes. Solo alrededor del 50% de las adolescentes que han quedado embarazadas consiguen concluir la enseñanza secundaria a los 22 años de edad. Porcentaje que es del 90% entre las que no han tenido hijos. Las madres que han dado a luz en la adolescencia suelen quedarse dos años por detrás de las mujeres de su misma edad en cuanto a nivel educativo al menos hasta la 3.ª década de la vida. La falta de educación materna limita los ingresos de muchas de estas jóvenes familias (v. cap. 1).

Los hijos de madres adolescentes presentan una mayor probabilidad de tener un bajo rendimiento escolar y de abandonar la enseñanza secundaria, de padecer más problemas de salud y de no encontrar empleo al principio de la edad adulta.

Consumo de sustancias

Véase también el capítulo 140.

Las adolescentes que abusan de drogas, alcohol y tabaco tienen mayores tasas de embarazo que sus compañeras. La mayoría de las madres que abusan de sustancias parecen reducir su consumo durante la gestación. Sin embargo, este aumenta de nuevo alrededor de las seis semanas después del parto, lo que complica el proceso de crianza y la reincorporación de la madre a los estudios.

Nuevos embarazos

En EE.UU., alrededor del 20% de todos los nacimientos de madres adolescentes (15-19 años) son el segundo o posteriores. Los cuidados prenatales comienzan incluso más tarde en el segundo embarazo, que tiene un mayor riesgo de un mal resultado que el primero. Las madres que corren el riesgo de quedarse de nuevo embarazadas (en menos de 2 años) son las que no comienzan a usar anticonceptivos de acción prolongada tras el primer nacimiento, las que no vuelven al colegio en los 6 meses posteriores al primer parto, las que padecen trastornos del estado del ánimo, las que reciben cuidados del niño importantes de su propia madre, las que están casadas o viven con el padre del niño, las que tienen amigas que fueron madres adolescentes, o las que ya no tienen implicación con el padre del niño y tienen un nuevo novio que quiere tener hijos. Para reducir las tasas de nuevos embarazos en estas adolescentes, los programas deben individualizarse para esta población. Lo ideal sería ofrecer una asistencia sanitaria exhaustiva tanto para la joven madre como para su hijo (tabla 144.2). Los profesionales sanitarios deben ofrecer refuerzos positivos frente a los logros alcanzados por los padres adolescentes (p. ej., felicitarles por estar haciéndolo bien).

Hijos de madres adolescentes

Muchos niños nacidos de madres adolescentes tienen problemas conductuales que pueden observarse incluso en el periodo preescolar. Muchos abandonan el colegio pronto (33%), son padres adolescentes (25%) o, en el caso de los varones, acaban en la cárcel (16%). Las razones de esta evolución son pobreza, dificultades de aprendizaje del padre y de la madre, estilos negativos de crianza de los hijos por parte de los progenitores adolescentes, depresión materna, inmadurez de los padres, malos modelos parentales, estrés social, exposición a violencia en el entorno y conflictos con los abuelos, sobre todo con las abuelas. La implicación positiva continua de los progenitores durante toda la vida del niño puede ayudar en cierta forma a contrarrestar esta evolución negativa. Muchas de estas consecuencias negativas parecen atribuibles a la situación socioeconómica/demográfica en la que se ha producido el embarazo de la adolescente, no solo a la edad materna. Incluso cuando se controlan el nivel socioeconómico y la demografía, los hijos de madres adolescentes tienen menores puntuaciones en pruebas de aptitud, menores tasas de finalización de estudios secundarios, mayor riesgo de embarazo en su futura adolescencia y, al menos en Illinois (donde los registros incluyen la edad de la madre biológica), una mayor probabilidad de maltrato y abandono.

Los programas globales dirigidos a apoyar a las madres adolescentes y a los niños, y que utilizan medidas para desarrollar las habilidades necesarias, atención médica y apoyo psicosocial, conllevan mayores tasas de empleo, mayores ingresos y menos dependencia de las prestaciones sociales por parte de las adolescentes participantes.

PREVENCIÓN DE EMBARAZOS EN ADOLESCENTES

El embarazo en adolescentes es un problema de múltiples aspectos que requiere soluciones multifactoriales. Es importante que el médico de atención primaria proporcione la información y los métodos de anticoncepción y la educación sobre el riesgo de fertilidad, pero es insuficiente para tratar el problema por completo. La implicación de la familia y la comunidad también es fundamental para prevenir el embarazo en adolescentes. Las estrategias de prevención primaria (prevención del primer nacimiento) difieren de las estrategias necesarias para la prevención secundaria (prevención del segundo nacimiento o posteriores). En los 30 últimos años se han instaurado y evaluado muchos modelos de programas preventivos del embarazo en la adolescencia. En la tabla 144.3 se enumeran los componentes comunes de muchos de los programas basados en la evidencia favorables.

La educación sexual **basada en la abstinencia** enseña a los más jóvenes a esperar hasta el matrimonio para iniciar la actividad sexual, pero, por desgracia, no menciona la anticoncepción. La educación de la abstinencia a veces se asocia con los «juramentos de virginidad» en los que los adolescentes juran permanecer vírgenes hasta el matrimonio. Otros programas educativos hacen hincapié en la prevención del VIH y de las ITS, y en ese proceso previenen los embarazos, y otros programas incluyen tanto la abstinencia como la anticoncepción. La educación sexual y la formación sobre la anticoncepción no incrementan la actividad sexual. Las adolescentes que participan en programas con una educación sexual **integral** suelen tener menos tasas de embarazo que las expuestas solo a programas centrados únicamente en la abstinencia o que no han recibido ningún tipo de educación sexual.

En muchas comunidades estadounidenses, los programas que hacen que los jóvenes participen en los servicios a la comunidad, y que combinan educación sexual y desarrollo de los jóvenes, también tienen éxito para frenar los embarazos. Los programas pueden desarrollarse en escuelas, en centros sociales, en clínicas, en organizaciones para jóvenes y en iglesias. Estos programas deben estar diseñados según el trasfondo cultural, la etnia, el rango de edad y el sexo del grupo al que se dirijan los servicios preventivos.

Tabla 144.2 Recomendaciones de 2012 de la American Academy of Pediatrics: asistencia a los progenitores adolescentes y sus hijos

DIRECTRIZ	INTERVENCIONES
Crear un hogar médico para los progenitores adolescentes y sus hijos	Involucrar tanto a las madres adolescentes como al padre Poner énfasis en la orientación preventiva, la crianza y las habilidades básicas de cuidado de los hijos, sobre todo para los padres adolescentes
Proporcionar una asistencia integral y multidisciplinar	Acceso a los recursos comunitarios, como programas especiales de suplementación nutricional para mujeres, lactantes y niños Proporcionar servicios médicos y del desarrollo a progenitores y niños de bajo nivel de renta Facilitar la coordinación de los servicios
Asesoramiento sobre anticoncepción	Hacer hincapié en el uso del preservativo Fomentar los métodos anticonceptivos de acción prolongada
Fomentar la lactancia materna	Fomentar la lactancia materna en los entornos domiciliario, laboral y escolar
Fomentar la finalización de la educación secundaria	
Evaluar el riesgo de violencia doméstica	
Fomentar la crianza de los adolescentes	Trabajar con otros adultos implicados, como los abuelos, para alentar el desarrollo y crecimiento de los adolescentes como progenitores, además de optimizar los resultados del desarrollo del lactante
Adaptar el asesoramiento al nivel de desarrollo de los adolescentes	Utilizar intervenciones basadas en la escuela, el hogar y la consulta Considerar el uso de grupos de apoyo
Concienciación y monitorización de la progresión del desarrollo del lactante y los padres adolescentes	Defender la existencia de recursos comunitarios de alta calidad para adolescentes, como recursos para el desarrollo, asistencia infantil y clases sobre crianza Facilitar el acceso al programa Head Start y a los recursos educativos para personas con discapacidades

Datos de Pinzon JL, Jones VF, Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood, Care of adolescent parents and their children, *Pediatrics* 130(6):e1743-1755, 2012.

Tabla 144.3 Componentes comunes de los programas basados en la evidencia con un mayor éxito en la prevención del embarazo adolescente

- Se ofrece información sobre las ventajas de la abstinencia
- Se ofrece información sobre la anticoncepción para los que ya son sexualmente activos
- Se ofrece información sobre los signos y síntomas de las ITS y cómo prevenirlas
- Se realizan sesiones interactivas sobre la presión de los compañeros
- Se enseña a los adolescentes a adquirir habilidades comunicativas
- Los programas están diseñados para satisfacer las necesidades de grupos específicos de jóvenes (chicos o chicas, grupos culturales, adolescentes más jóvenes o más mayores, etc.)

Adaptada de: Suellentrop K: *What Works 2011-2012: Curriculum-based programs that help prevent teen pregnancy.* The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy: Washington, DC. http://www.c-hubonline-org/sites/default/files/resources/main/What_Works_0.pdf.

Hay menos programas de prevención secundaria. En EE.UU., algunas comunidades han intentado «pagar» a las jóvenes madres para que no se queden de nuevo embarazadas, pero estas medidas no siempre han tenido éxito. En varias áreas se han intentado las **visitas de enfermeras a domicilio** y muchas comunidades han desarrollado las clínicas «Teen Tot», que proporcionan un modelo de atención sanitaria «todo en uno», tanto para la madre adolescente como para el bebé en el mismo sitio y al mismo tiempo. Estos programas han tenido cierto éxito.

En la consulta, la identificación de adolescentes sexualmente activas a través de entrevistas clínicas confidenciales es un primer paso para la prevención del embarazo. El médico de atención primaria debe proporcionar a la adolescente información basada en la evidencia de manera objetiva y después guiarla en el proceso de elegir un método anticonceptivo (v. cap. 143). La consulta es el lugar ideal para apoyar a la adolescente que decide practicar la abstinencia. Cuando una adolescente se queda embarazada y necesita los servicios de asistencia prenatal, los profesionales sanitarios deben recordar que se trata de una adolescente que se ha quedado embarazada, no de una mujer embarazada que resulta ser una adolescente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 145

Agresión sexual en la adolescencia

Allison M. Jackson y Norrell Atkinson

Una agresión sexual es un acto de violencia que puede implicar o no violación. Una violación es también un acto de violencia, no un acto sexual. Históricamente, la violación se define como relación sexual forzada que implica fuerza física o manipulación psicológica de una mujer o un varón. Reconociendo que la relación sexual no es un requisito para la definición, el U.S. Department of Justice (DOJ) define la violación como «la penetración, sin importar cómo sea de profunda, de la vagina o el ano con cualquier parte del cuerpo o con un objeto, o la penetración oral por un órgano sexual de otra persona, sin el consentimiento de la víctima».

EPIDEMIOLOGÍA

No se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de las violaciones porque muchos de estos actos no se denuncian. Se estima que 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 71 hombres son violados a lo largo de su vida. Las violaciones denunciadas en mujeres son más frecuentes que en varones, aunque es posible que en los casos masculinos se denuncien menos que los femeninos. En 2010, la DOJ National Crime Victimization Survey, comunicó que las tasas anuales de **victimización sexual** por cada 1.000 personas fueron del 4,1 para el grupo de 12-17 años y de 3,7 para el grupo de 18-34 años. Entre 1995 y 2013, la tasa de violaciones y agresiones sexuales fue más alta entre mujeres adolescentes de entre 18 y 24 años. La National Survey of Children's Exposure to Violence (NatSCEV 2014) determinó que el 12,9% de las jóvenes habían experimentado algún tipo de victimización sexual durante el año anterior, el 21,7% había sufrido victimización sexual en algún momento de su vida, y el 4,2 y el 10,2% sufrieron **agresiones sexuales** en el año anterior o en algún momento de su vida, respectivamente. Esta encuesta también demostró que otras experiencias violentas aumentan el riesgo de victimización sexual. Los jóvenes con antecedentes de maltrato por parte de una persona encargada de su cuidado tenían 4 veces más probabilidades de experimentar victimización sexual y >4 veces en caso de haber sido testigos de episodios de violencia.

Tabla 145.1	Adolescentes con alto riesgo de ser víctimas de violación
VARONES Y MUJERES ADOLESCENTES	
Consumidores de drogas y alcohol	
Adolescentes que se han fugado de casa	
Jóvenes que sufren retraso mental o del desarrollo	
Jóvenes que viven en la calle	
Jóvenes transgénero	
Jóvenes cuyos padres tienen antecedentes de abuso sexual	
Víctimas de tráfico sexual	
PRINCIPALMENTE MUJERES	
Supervivientes de una agresión sexual previa	
Recién llegadas a una ciudad o a un instituto	
PRINCIPALMENTE VARONES	
Jóvenes que viven en centros/instituciones (centros de detención, cárcel)	
Homosexuales jóvenes	

En jóvenes de más edad, de 18-24 años, la incidencia de las violaciones y las agresiones sexuales era 1,2 veces mayor entre los no universitarios que entre los universitarios. Por otro lado, varios estudios sobre jóvenes implicados en el sistema de justicia juvenil identificaron una prevalencia particularmente alta de victimización sexual previa en chicas involucradas en este tipo de procesos judiciales.

Las violaciones se producen en todo el mundo y sobre todo en situaciones de guerra y conflictos armados. La Organización Mundial de la Salud estima que las violaciones y la violencia doméstica son responsables del 5-16% de años de vida saludable perdidos entre las mujeres en edad de procrear.

Las tasas más altas de violación se registran en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, más que en cualquier otro grupo de edad. Los cambios del desarrollo normales de la adolescencia pueden contribuir a esta vulnerabilidad de la siguiente manera: 1) la independencia de los padres y las nuevas relaciones fuera de la familia pueden exponer a los adolescentes a entornos que no les son familiares y a situaciones que no están preparados para controlar, 2) las citas y el hecho de sentirse cómodo con la propia sexualidad pueden acabar en actividades no deseadas, y el adolescente es demasiado inexperto para evitar este tipo de acciones, y 3) los jóvenes adolescentes pueden ser ingenuos y más confiados de lo que deberían ser (v. cap. 132). Muchos adolescentes dominan el mundo de la tecnología, lo que proporciona a los agresores sexuales el acceso a poblaciones vulnerables incautas que antes estaban fuera de su alcance. Las redes sociales, los chats y las páginas de citas *online* representan un riesgo mayor para los adolescentes, que acaban comunicándose con individuos desconocidos para ellos o para los miembros protectores de la familia, y suscitan un falso sentimiento de seguridad debido a la comunicación electrónica a distancia. Un violador puede obtener de esta manera información específica para identificar al adolescente y organizar un encuentro que puede acabar en una agresión sexual.

Algunos adolescentes tienen más probabilidades de ser víctimas de violación que otros (tabla 145.1).

TIPOS DE VIOLACIÓN

La violación y la agresión sexual pueden producirse en diversas circunstancias (tablas 145.2 y 145.3). Una víctima puede ser agredida sexualmente o violada por alguien que conoce o por un extraño, aunque es más habitual que el agresor sea alguien conocido por la víctima. El conocimiento de estas circunstancias permite un abordaje más sensible al trauma y puede repercutir en el tratamiento médico y en la respuesta a la o el paciente. Las circunstancias y la relación entre el agresor y la víctima se asocian al hecho de que la víctima revele en ataque y a cómo y cuándo lo hace. El género de la víctima también afecta a la revelación. En general, es menos probable que las personas transgénero y los hombres revelen el hecho de haber sido víctimas de una violación/agresión sexual, en comparación con las mujeres. El género del agresor puede ser igual o distinto que el de la víctima, o y la agresión puede ser perpetrada por una o varias personas. En cualquier caso, la agresión sexual/violación se ve mediada en general por coacción, fuerza física o drogas.

La **violación por un conocido,** la forma de violación más habitual, es cometida por una persona conocida por la víctima y de fuera del entorno familiar. Si el agresor es un familiar, un cuidador o alguien que ocupa una posición de autoridad, la agresión se considera un **abuso sexual**. La relación entre el agresor y la víctima suele causar un conflicto de lealtades en las familias, y la denuncia del adolescente puede ser recibida con incredulidad

Tabla 145.2	Tipos de violación por personas no desconocidas
VIOLACIÓN POR UN CONOCIDO	
Forma más habitual de violación en jóvenes de 16-24 años	
El agresor puede ser un vecino, un compañero de clase o un amigo de la familia	
Es más probable que retrasen la solicitud de asistencia médica, pueden no comunicar nunca el delito (varones > mujeres) y es menos probable que emprendan acciones legales, incluso después de informar de los hechos	
VIOLACIÓN EN UNA CITA	
El agresor mantiene una relación íntima con la víctima	
Puede asociarse a violencia de pareja	
El agresor puede desarrollar más actividades sexuales que otros hombres de su edad y a menudo tiene antecedentes de comportamiento agresivo hacia las mujeres	
ABUSO SEXUAL	
Todos los casos de contacto sexual entre un adulto o y un menor o aquellos en los que hay una diferencia con respecto a la edad y el desarrollo	
El agresor puede ser un pariente, un amigo cercano de la familia o alguien que ocupa una posición de autoridad	
ESTUPRO	
Actividad sexual entre un adulto y una adolescente que tiene una edad inferior a la de consentimiento legal, definido según la legislación de cada circunscripción	
Basado en la premisa de que, por debajo de una determinada edad o más allá de una diferencia de edad específica, un individuo no está legalmente capacitado para dar su consentimiento al mantenimiento de relaciones sexuales	
El objetivo de estos ordenamientos legales es proteger a las jóvenes de la victimización aunque, de manera no intencionada, pueden hacer que la joven oculte a los médicos información pertinente por miedo a que su pareja sexual sea denunciada ante los organismos encargados del cumplimiento de la ley	
VIOLACIÓN MASCULINA	
Violación de varones por otros varones	
Mayor prevalencia en entornos correccionales y carcelarios	
Los varones tienen menor probabilidad que las mujeres de revelar la violación y buscar ayuda profesional	
VIOLACIÓN EN GRUPO	
V. tabla 145.3	

Tabla 145.3	Tipos de violación por desconocidos
TRÁFICO SEXUAL Y EXPLOTACIÓN SEXUAL COMERCIAL INFANTIL (ESCI)	
La edad promedio del reclutamiento para la ESCI es de entre 12 y 13 años	
El agresor o agresores pueden ser el proxeneta (conocido) o los «clientes» (extraños)	
Las víctimas a menudo presentan antecedentes de malos tratos infantiles	
El miedo al proxeneta hace que las víctimas seas reacias a revelar su situación	
VIOLACIÓN FACILITADA POR DROGAS	
El alcohol es la droga más frecuentemente asociada a victimización sexual	
VIOLACIÓN EN GRUPO	
Se produce cuando un grupo de varones viola a una sola mujer	
En ocasiones forma parte de una actividad ritual o de un rito de iniciación de ciertos grupos masculinos (miembros de bandas o pandillero, miembros de hermandades universitarias), o puede deberse a furia injustificada por parte de los asaltantes	
Las víctimas pueden temer las represalias y el enfrentamiento con los agresores	
Las víctimas pueden desear o solicitar el traslado a otro lugar	

o escepticismo por su familia. La violación por un conocido en adolescentes difiere de la que se produce en adultos porque es menos frecuente que se usen armas y, por tanto, es menos probable que las víctimas sufran lesiones físicas.

La **violación en una cita** es un acto de violencia sexual perpetrado por una persona que mantiene una relación íntima con la víctima. Esta puede ser nueva en un entorno específico (estudiantes recién llegadas/os a la universidad o a un nuevo instituto, residentes en un nuevo barrio) y carecer del suficiente apoyo social. En ocasiones, las víctimas tienen dificultades para establecer fronteras o límites con su pareja en la cita y, a veces, se hallan intoxicadas cuando la agresión se produce. El agresor puede interpretar la pasividad como asentimiento y negar las acusaciones de coacción o fuerza, o estar también intoxicado en el momento de la agresión.

La **violación facilitada por drogas** puede implicar uso de sustancias ilegales y/o legales. La posibilidad de violación por parte de un desconocido o en una cita puede ser mayor cuando las personas están bajo la influencia del alcohol. Incluso más maligna es la administración furtiva de fármacos a las potenciales víctimas En este contexto, los fármacos que más se utilizan con estos fines ilegales son el ácido γ-hidroxibutírico (GHB), el flunitrazepam y el clorhidrato de ketamina, aunque también se usan alcohol, benzodiazepinas, estimulantes, barbitúricos, opioides y otros fármacos (v. cap. 140). Las propiedades farmacológicas de estas sustancias las hacen adecuadas para este uso, ya que tienen modos de administración sencillos, se ocultan fácilmente (incoloras, inodoras, insípidas), presentan inicios de acción rápidos con inducción de amnesia anterógrada y se eliminan rápidamente gracias a su semivida corta. La detección de estas drogas requiere un alto índice de sospecha y una evaluación médica en el plazo de 8-12 horas con pruebas específicas rápidas, ya que la detección toxicológica habitual es insuficiente.

Las víctimas de violación por un conocido o en una cita suelen experimentar problemas de confianza y autoculpabilidad a largo plazo. Es posible que pierdan la confianza en su juicio en relación con los varones en el futuro. Las supervivientes casi siempre se avergüenzan del incidente y es poco probable que denuncien la violación. Asimismo, es característico que eviten hablar de ello con la familia, los amigos o un consejero, por lo que es posible que nunca se curen sus cicatrices psicológicas. Para adolescentes pertenecientes al colectivo LGBTQ, la vergüenza y la reticencia a revelar la violación es con frecuencia incluso mayor.

La **explotación sexual comercial infantil (ESCI)**, también conocida como **tráfico sexual**, es una forma más compleja de victimización sexual, que se considera, además, una forma de malos tratos a menores (v. cap. 15). Según la legislación federal de EE.UU. se define como el reclutamiento, transporte, posesión o mantenimiento de una persona por medio de la fuerza, en fraude o la coacción, con fines de comercio sexual. Aunque un proxeneta puede reclutar a las víctimas personalmente, en ocasiones encarga la «misión» a otras personas. Estos jóvenes pueden experimentar agresión física y sexual por parte del proxeneta y de los «clientes». Muchos de estos jóvenes, de ambos sexos, tienen antecedentes de maltrato infantil, lo que aumenta la vulnerabilidad ante esta forma de abuso. El temor a las consecuencias de la revelación de la situación y el desarrollo de un pronunciado instinto de supervivencia a menudo dan lugar a una presentación muy reservada en el entorno sanitario.

La **violación masculina** se refiere generalmente a violación de varones por otros varones. Los subgrupos específicos de varones jóvenes tienen un alto riesgo de ser víctimas de violación (v. tabla 145.1). Fuera del entorno carcelario, la violación masculina suele realizarse bajo la fuerza por alguien considerado una figura de autoridad, tanto varón como mujer. Las víctimas de este tipo de violación suelen experimentar conflictos de identidad sexual sobre si son homosexuales. Los problemas de pérdida de control y de impotencia afectan sobre todo a este tipo de víctimas, y es frecuente que estos varones jóvenes tengan síntomas de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño e ideaciones de suicidio.

La **violación por un extraño** ocurre con menos frecuencia en la población adolescente y es parecida a la violación en adultos. Este tipo de violación puede producirse en diversos contextos (v. tabla 145.3). No obstante, a menudo se relaciona con secuestro, uso de armas y mayor riesgo de lesiones físicas. Es más frecuente que estas violaciones se denuncien y tengan repercusiones judiciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado agudo de un adolescente tras una violación puede variar considerablemente desde el histrionismo hasta el retraimiento con mutismo casi absoluto. Incluso si no parecen estar asustadas, la mayoría de las víctimas están extremadamente temerosas y muy ansiosas con respecto al incidente, la denuncia de la violación, la exploración y todo el proceso, incluidas las posibles repercusiones. Como los adolescentes se encuentran en el límite entre la infancia y la edad adulta, sus respuestas sobre la violación pueden contener elementos tanto de conductas infantiles como adultas. Muchos adolescentes, sobre todo los más jóvenes, pueden experimentar algún tipo de trastorno cognitivo.

Los adolescentes pueden ser reticentes a denunciar la violación por varias razones, entre ellas la autoculpabilidad, el miedo, la vergüenza o, en el caso de la violación facilitada por drogas, la incertidumbre sobre los detalles de los hechos. Las víctimas adolescentes, a diferencia de las infantiles, que provocan compasión o apoyo, suelen enfrentarse a un escrutinio de su credibilidad y a una culpa social inapropiada por la agresión. Esta visión no tiene fundamento y no debe usarse durante la evaluación de ninguna víctima adolescente, incluso en caso de violación por un conocido.

Cuando los adolescentes no denuncian la violación, pueden presentar en una cita posterior preocupación por un posible embarazo, síntomas de una infección de transmisión sexual (ITS) o preocupación por padecerla y síntomas de un trastorno de estrés postraumático (v. cap. 38), como alteraciones del sueño, pesadillas, cambios del estado de ánimo y *flashbacks*. Otros adolescentes pueden presentar síntomas psicosomáticos o dificultades en el rendimiento escolar; en la mayoría de las revisiones médicas, todos los adolescentes deberían ser examinados para detectar una posible victimización sexual.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de la evaluación médica de la o del adolescente después de una agresión sexual es proporcionarle asistencia médica, y reunir y documentar pruebas de dicha agresión, cuando proceda. Aunque muchos adolescentes retrasan la búsqueda de atención médica, otros acuden a un centro médico en el plazo de 72 horas (o de hasta 96 horas, según el protocolo utilizado) desde la violación, momento en el que se debe ofrecer a la víctima la obtención de las pruebas forenses. Siempre que sea posible, los médicos con experiencia y formación para recoger las pruebas forenses y con conocimiento de los procedimientos médico-legales deben completar la evaluación de la víctima de violación o supervisar dicha evaluación.

Las responsabilidades del médico son apoyar a la víctima, obtener la anamnesis de forma objetiva, realizar una exploración completa sin volver a traumatizar a la víctima y recoger pruebas forenses. El médico debe llevar a cabo pruebas de laboratorio, administrar el tratamiento profiláctico para ITS y anticoncepción de emergencia, concertar visitas de asesoramiento y rellenar un informe para las autoridades correspondientes según la ley vigente. No es responsabilidad del médico decidir si la violación se ha producido o no; eso lo determinará el sistema legal.

Lo ideal es que la anamnesis sea recopilada por un clínico con experiencia en el interrogatorio forense. En todos los casos deben formularse preguntas abiertas para obtener información sobre 1) qué pasó, 2) dónde pasó, 3) cuándo sucedió y 4) quién lo hizo. Después de obtener una anamnesis concisa que incluya los detalles del tipo de contacto físico entre la víctima y el agresor, el médico debe realizar una exploración física detenida y completa y documentar todas las lesiones. Como la víctima adolescente sufre un gran trauma y cabe la posibilidad de que vuelva a sufrirlo durante el proceso, el médico debe apoyarla demostrando empatía y sin realizar juicios de valor durante toda la evaluación. Cada parte de la evaluación debe ser explicada con detalle a la víctima para que el adolescente tenga el mayor control posible e incluso pueda rechazar cualquier fase o todo el proceso de recogida de pruebas forenses. Suele ser útil permitir que una persona de confianza, como un familiar, un amigo o un especialista en casos de violación, esté presente durante la evaluación si el adolescente lo desea.

El médico que realiza la exploración debe estar familiarizado con el equipo de **recogida de pruebas forenses** antes de iniciar la exploración. En EE.UU., cada estado dispone de un kit, pero la mayoría incluyen algunos o todos los elementos siguientes: lámpara fluorescente con una longitud de onda cercana a 490 nm (muchas lámparas de Wood son inadecuadas) para detectar restos de semen, hisopos para recoger marcadores genéticos (ADN, grupo ABO) de las impresiones dentales, hisopos para cualquier orificio penetrado o superficie corporal en la que pueda haber saliva y documentación de lesiones cutáneas agudas utilizando diagramas corporales y fotografías con medidas normalizadas visibles. Deben inspeccionarse con cuidado las áreas de sujeción para buscar lesiones; entre estas áreas se incluyen las extremidades, el cuello y la cara interna de la mucosa oral, donde puede observarse una impresión dental.

La exploración genital de una víctima femenina de violación debe realizarse con la paciente en la posición de litotomía. La posición genupectoral en decúbito prono puede emplearse como técnica de exploración aclaratoria, específicamente para valorar el borde posterior del himen. La exploración genital de la víctima masculina debe realizarse en posición supina. La exploración del médico debe incluir la inspección cuidadosa de las zonas pélvica, genital y perianal. El médico debe documentar cualquier lesión aguda, como edema, eritema, petequias, equimosis, hemorragia o desgarro. En la zona perianal se puede utilizar una solución acuosa de azul de toluidina (al 1%),

Tabla 145.4 Pruebas de laboratorio para evaluar a las víctimas de agresión sexual

DURANTE LAS 8-12 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)

Análisis de orina y sangre para determinar la presencia de drogas que facilitan la violación (GHB, flunitrazepam y ketamina)

DURANTE LAS 24 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)

Cribado toxicológico general de la sangre (para detectar otros tipos de drogas)

DURANTE LAS 72 PRIMERAS HORAS (O HASTA 96 HORAS, SEGÚN EL PROTOCOLO UTILIZADO)

Equipo de pruebas forenses
Prueba de embarazo
Detección selectiva de hepatitis B (antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo de superficie, anticuerpo del núcleo)
Sífilis (reagina plasmática rápida [RPR], Venereal Disease Research Laboratory [VDRL])
Infección por VIH
Vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis: análisis de cabecera y/o examen en fresco, con medición del pH vaginal y aplicación de KOH para prueba de olor a aminas
Trichomonas vaginalis: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en muestras de orina o vaginales o análisis de cabecera (sondas de ADN) en muestras vaginales
Chlamydia y *Neisseria gonorrhoeae:* pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en sitios de penetración o posible penetración:

1. *N. gonorrhoeae:* orofaringe, recto, orina*
2. *Chlamydia:* orina*, recto

*La muestra de orina turbia puede usarse como alternativa al frotis genital.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, *MMWR Recomm Rep* 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

que se adhiere a las células nucleadas y permite ver microtraumatismos de dicha zona. Cualquier discontinuidad de la epidermis superficial permite la captación de colorante, por lo que no se pueden diferenciar las discontinuidades cutáneas por traumatismo, irritación o infección. Además, puede usarse un colposcopio para obtener aumento y documentar fotográficamente las lesiones.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando los adolescentes se presentan en consulta para recibir asistencia médica en las 72-96 horas posteriores a la agresión sexual, se les debe ofrecer un equipo de recogida de pruebas forenses. Con independencia de la decisión de la o el adolescente sobre la obtención de evidencias, debe en cualquier caso ofrecérsele atención médica, que incluya exploración física, pruebas de laboratorio (tabla 145.4) y tratamientos profilácticos. Deben programarse visitas de seguimiento para repetir estas pruebas.

TRATAMIENTO

El tratamiento comprende uso de **antimicrobianos profilácticos** para las ITS (v. cap. 146) y anticoncepción de emergencia (v. cap. 143). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) informan de que la tricomoniasis, la vaginosis bacteriana, la gonorrea y la infección por clamidias son las infecciones más frecuentemente diagnosticadas en mujeres que han sufrido una agresión sexual. Se recomienda la profilaxis antimicrobiana en las víctimas adolescentes de violación debido al riesgo de ITS y de enfermedad inflamatoria pélvica (tabla 145.5). Debe considerarse la **profilaxis postexposición (PPE)** del VIH, con un régimen de dos o tres fármacos antirretrovirales, y es necesario consultar con un especialista en enfermedades infecciosas si se identifican factores de mayor riesgo de transmisión (p. ej., saber que el agresor es VIH-positivo, lesión significativa de las mucosas de la víctima) para prescribir un régimen antirretroviral triple (fig. 145.1). Consideraciones similares son válidas para la posible exposición al virus de la hepatitis B, tanto en personas vacunadas como no vacunadas. Los clínicos deben revisar la importancia que tiene para la víctima el cumplimiento del tratamiento mediante seguimiento médico y psicológico.

Tabla 145.5 Profilaxis postexposición para las víctimas de agresiones sexuales

DE RUTINA

Régimen recomendado para la profilaxis de las ITS
Ceftriaxona, 250 mg intramusculares
más
Azitromicina, 1 g oral en una sola dosis
más
Metronidazol, 2 g orales en una sola dosis *o*
Tinidazol, 2 g orales en una sola dosis

Profilaxis del embarazo*
Levonorgestrel (Plan B), 1,5 mg orales en una sola dosis
O
Acetato de ulipristal (Ella), 30 mg son eficaces durante hasta 120 h

Virus del papiloma humano (VPH)
Valoración de los antecedente de la vacuna contra el VPH; en no vacunados, administración de la vacuna en la exploración inicial, con 2 dosis de seguimiento a los 1-2 meses y a los 6 meses si la víctima es >15 años de edad o de 1 sola dosis de seguimiento a los 6-12 meses si es ≤15 años

SEGÚN ESTÉ INDICADO

A todas las personas que se les ofrece PPE ha de prescribírseles un ciclo de 28 días de dos o tres fármacos antirretrovirales.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)†
Régimen preferido:
Tenofovir, en dosis de 300 mg, y dosis fijas combinadas de emtricitabina (Truvada) 200 mg 1 vez al día
más
Raltegravir, 400 mg 2 veces al día *o*
Dolutegravir, 50 mg diarios‡
Se dispone de regímenes alternativos (el National Clinicians Consultation Center es un recurso para los médicos que reciben PEP, accesible en el número 1-888-448-4911.)

Virus de la hepatitis B (VHB)
Indicaciones específicas sobre vacunación, inmunoglobulina y/o dosis de refuerzo dependientes del estado del agresor

*Para pacientes con cribado de embarazo en orina negativo. Por otra parte, es posible la prescripción de antieméticos para pacientes que reciben anticoncepción de emergencia.
†La PPE del VIH se proporciona a pacientes que han sufrido penetración y en los casos en los que se sabe que el agresor es VIH positivo o presenta un alto riesgo de serlo, por antecedentes de encarcelamiento, consumo de drogas por vía intravenosa o múltiples parejas sexuales. Si procede, deben realizarse las pertinentes pruebas de laboratorio (VIH, HC, PFH, BUN/Cr, amilasa lipasa) antes de la administración de medicamentos), disponiéndose el pertinente seguimiento.
‡El dolutegravir se ha asociado a defectos del tubo neural si la exposición se produce en el primer trimestre de embarazo. Por consiguiente, debe evitarse en pacientes embarazadas o expuestas a riesgo de estarlo. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food & Drug Administration. Julica, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects. 18 de mayo de 2018. https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608168.htm.
Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, *MMWR Recomm Rep* 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

En el momento de la visita, el médico debe abordar la necesidad de un seguimiento que incluya atención psicológica. En las víctimas adolescentes, el riesgo de trastorno de estrés postraumático, depresión, lesiones autoinfligidas, ideación suicida, delincuencia, abuso de sustancias, trastornos alimentarios y revictimización es mayor. Es importante que la víctima adolescente y los padres comprendan el valor del asesoramiento a tiempo para disminuir estas posibles secuelas a largo plazo. El asesoramiento debe organizarse durante la evaluación inicial y debe concertarse una visita de seguimiento con el médico de atención primaria para mejorar el cumplimiento. Los miembros de la familia también pueden recibir asesoramiento para mejorar su apoyo a la víctima adolescente. Los padres deben tener cuidado de no usar la agresión sufrida como un argumento para reforzar sus normas educativas, ya que esto solo servirá para que la víctima adolescente sienta una culpabilidad inadecuada.

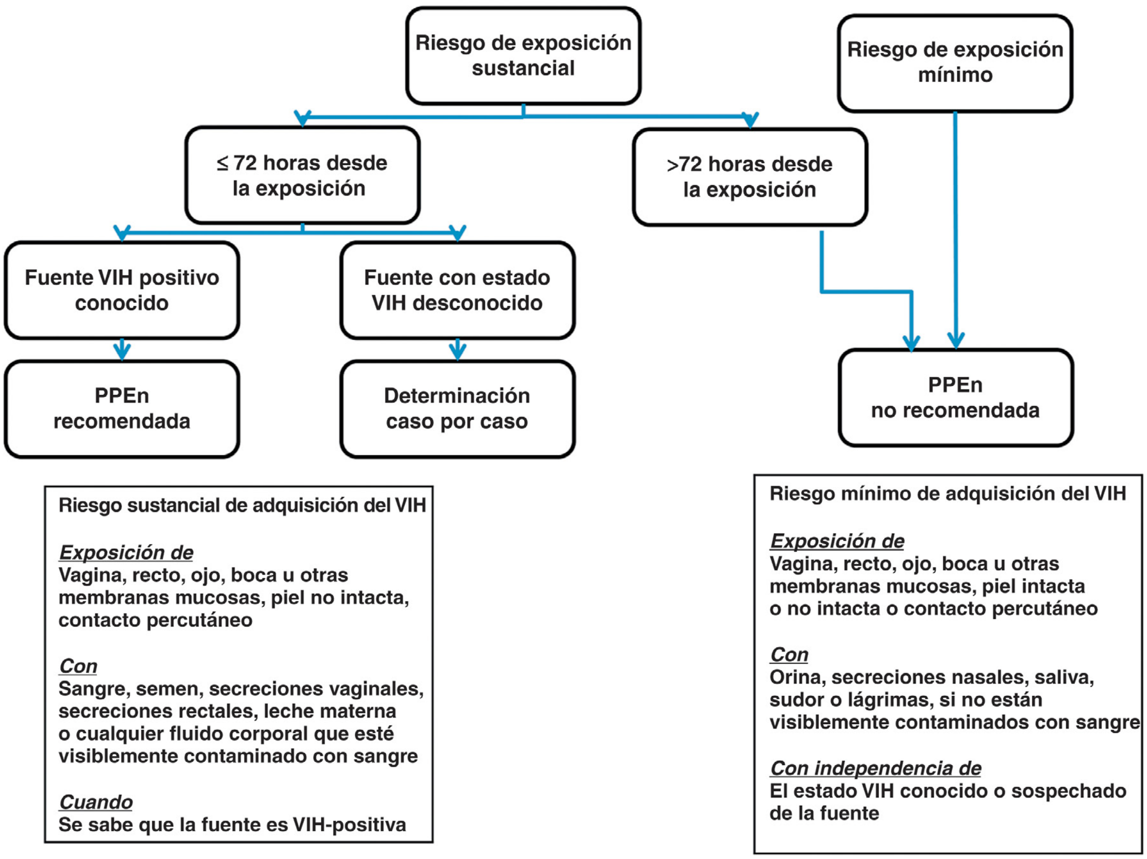

Fig. 145.1 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la posible infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). PPEn, profilaxis postexposición no ocupacional. *(De Seña AC, Hsu KK, Kellogg N, et al: Sexual assault and sexually transmitted infections in adults, adolescents, and children*, Clin Infect Dis *61(Suppl 8):S859, 2015.)*

PREVENCIÓN

La **prevención primaria** puede realizarse mediante educación de los niños y adolescentes sobre temas como las violaciones, las relaciones sanas, los peligros de internet y la violación facilitada por drogas y alcohol. Los mensajes de prevención deben ir dirigidos tanto a chicos como a chicas en institutos y universidades. Hay que hacer especial hincapié en los esfuerzos preventivos durante la orientación universitaria. Deben desaconsejarse las situaciones de alto riesgo que pueden aumentar la probabilidad de una agresión sexual (consumo de drogas o alcohol). La **prevención secundaria** consiste en informar a los adolescentes de las ventajas de las evaluaciones médicas en el momento en que se produce la violación. Los médicos deben preguntar a los adolescentes por experiencias pasadas de relaciones sexuales forzadas y no deseadas y ofrecerles ayuda para tratar este tipo de situaciones. La importancia de la prevención no puede exagerarse, ya que los adolescentes se ven afectados de forma desproporcionada por las violaciones y son especialmente vulnerables a las consecuencias a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 146
Infecciones de transmisión sexual

Gale R. Burstein

Las tasas de muchas infecciones de transmisión sexual (ITS) específicas de cada grupo de edad son máximas entre los adolescentes y adultos jóvenes con experiencia sexual. Aunque algunos patógenos causantes de ITS se presentan como síndromes de ITS, con una serie de síntomas específicos, la mayoría son asintomáticos y solo se detectan mediante pruebas de laboratorio. El enfoque de la prevención y el control de estas infecciones se basa en la educación, el cribado y el diagnóstico y tratamiento precoces.

ETIOLOGÍA

Todos los adolescentes que han tenido relaciones sexuales orales, vaginales o anales tienen un riesgo de contraer una ITS. No todos los adolescentes presentan el mismo riesgo; hay factores físicos, conductuales y sociales que contribuyen a que los adolescentes tengan un riesgo mayor (tabla 146.1). Los que inician las relaciones sexuales antes, los jóvenes que residen en centros de detención, los que acuden a clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual (ETS), los varones jóvenes que tienen relaciones homosexuales y los jóvenes consumidores de drogas por vía intravenosa tienen un mayor riesgo de ITS. Las conductas de riesgo, como las relaciones con múltiples parejas simultáneas o secuenciales de duración limitada, no utilizar protección de barrera de forma constante y adecuada, y la mayor susceptibilidad biológica a la infección, también contribuyen al riesgo. Aunque los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten de forma explícita

Tabla 146.1 Circunstancias que contribuyen a la susceptibilidad de los adolescentes a las infecciones de transmisión sexual

FÍSICAS
Pubertad temprana
Ectopia del cuello uterino
Introito de tamaño pequeño que origina relaciones sexuales traumáticas
Naturaleza asintomática de la infección de transmisión sexual
Pene sin circuncisión
CONDUCTA LIMITADA POR EL ESTADO DEL DESARROLLO COGNITIVO
Adolescencia inicial: todavía no se ha desarrollado el pensamiento abstracto
Adolescencia media: piensa que es único e invulnerable
FACTORES SOCIALES
Pobreza
Acceso limitado a los servicios de atención sanitaria «para adolescentes»
Conductas de búsqueda de atención (renuncia a la atención por cuestiones de confidencialidad o por negación del problema de salud)
Abuso sexual y violencia
Indigencia
Consumo de drogas
Mujeres adolescentes jóvenes con parejas masculinas mayores
Hombres jóvenes que mantienen relaciones homosexuales

De Shafii T, Burstein G: An overview of sexually transmitted infections among adolescents, *Adolesc Med Clin* 15:207, 2004.

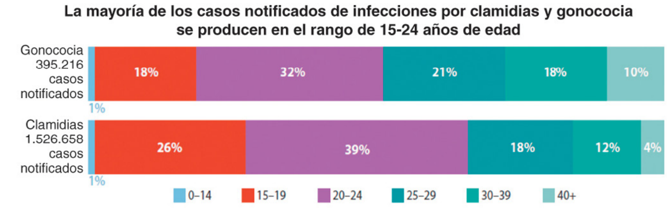

Fig. 146.1 Proporción de casos notificados de infecciones por clamidias y gonococia por edad, EE.UU, 2015. *(Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Reported STD in the United States. http://www.cdc.gov/nchhstp/newroom/docs/STD-Trends-508.pdf.)*

que los menores otorguen el consentimiento para sus propios servicios de salud sexual, muchos adolescentes encuentran múltiples obstáculos para acceder a esta asistencia. Aquellos que son víctimas de agresiones sexuales tal vez no se consideren a sí mismos como «sexualmente activos», dado el contexto de la agresión, y requieren que se les tranquilice y se les brinde protección y una intervención adecuada cuando se descubren estas circunstancias (v. cap. 145).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de ITS varía con la edad, el sexo y la raza/etnia. A pesar de que los adolescentes y los adultos jóvenes de 15-25 años constituyen el 25% de la población con experiencia sexual de EE.UU., el 50% de la incidencia anual de ITS en EE.UU. afecta a este grupo de edad. Los adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años tienen la mayor prevalencia notificada de **gonorrea** (v. cap. 216) y **clamidiasis** (v. cap. 253); la tasa máxima tanto en mujeres como en varones se produce en el grupo de 15-24 años (fig. 146.1). En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la mayor tasa notificada de infección por clamidias (3.730 por 100.000 habitantes), seguidas por las mujeres de 15-19 años (2.994 por 100.000 habitantes). La tasa notificada de infección por clamidias en 2015 para las mujeres de 15-19 años fue casi 4 veces superior que para los varones de la misma edad. *Chlamydia* es frecuente entre todas las razas y grupos étnicos, aunque las mujeres afroamericanas, las indias nativas de EE.UU. y Alaska y las hispanas se ven afectadas en un grado desproporcionado. En 2015, las mujeres afroamericanas de 20-24 años tenían la tasa más elevada de infección por *Chlamydia* de cualquier grupo (6.783), seguidas por las afroamericanas de 15-19 años (6.340). Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2007-2012 estimaron que la máxima prevalencia de infección por *Chlamydia* en EE.UU. se daba en los afroamericanos (fig. 146.2).

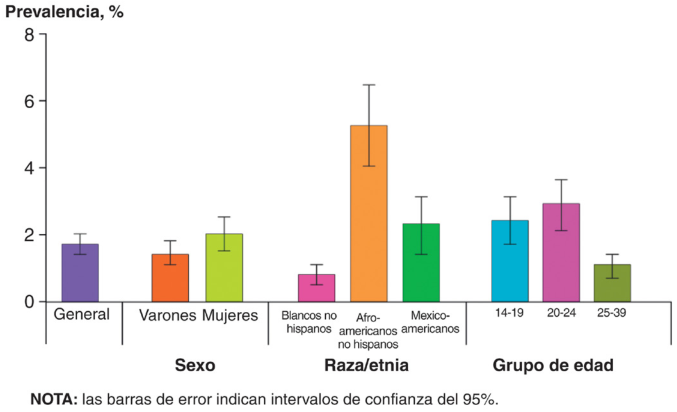

Fig. 146.2 Prevalencia de infección por clamidias entre personas de 14-39 años por sexo, raza/etnia y grupo de edad, National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *(Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6338a3.htm.)*

Las tasas comunicadas de otras ITS bacterianas también son elevadas en adolescentes y adultos jóvenes. En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la **tasa de gonorrea** más alta (547 por 100.000 habitantes) y los varones del mismo intervalo de edades registraban la segunda (539 por 100.000 habitantes) en comparación con cualquier otro grupo de edad/sexo (v. cap. 219). Las tasas de gonorrea en varones y mujeres de 15-24 años aumentaron entre 2014 y 2015. Por su parte, las **tasas de sífilis** se incrementaron a un ritmo alarmante, en especial entre varones, en los que se registraron >90% de los casos de sífilis primaria y secundaria. De este conjunto de casos masculinos, el 82% corresponde a **hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH)** cuando el género de la pareja sexual es conocido. Los varones de 20-24 años registran la segunda tasa más alta de sífilis primaria y secundaria en varones de cualquier edad (36/100.000), mientras que la incidencia registrada en varones de 15-19 años (8/100.000) es muy inferior. Las tasas de sífilis primaria y secundaria en mujeres son mucho menores que las masculinas (5/100.000 entre las de 20-24 años y 3/100.000 en las de 15-19 años) (v. cap. 245). Las tasas de **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** son superiores en mujeres de 15-24 años que en las de edades mayores.

Los adolescentes también registran una importante carga de ITS virales. Los jóvenes estadounidenses están expuestos a riesgo persistente de **infección por VIH** (v. cap. 302). En 2015, entre los jóvenes de 13-24 años de edad se registraron el 22% (8.807) de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en EE.UU., correspondiendo la mayoría (81%) a varones gais y bisexuales. De estas nuevas infecciones, el 55% (4.881) se produjeron en afroamericanos, el 22% (1.957) en hispanos/latinos y el 17% (1.506) en blancos. Solo el 10% de los estudiantes de secundaria estadounidenses se habían sometido a pruebas de detección del VIH. Dentro del grupo de estudiantes varones que mantenían relaciones homosexuales solamente el 21% se habían sometido a la prueba alguna vez.

El **virus del papiloma humano (VPH)** es la ITS contraída con más frecuencia en EE.UU. Según la NHANES, la prevalencia de la vacuna contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 (**VPH4v**) disminuyó desde la época previa a la vacunación (2003–2006) a la época de vacunación (2009–2012): de un 11,5 a un 4,3%, en mujeres de 14-19 años de edad, y del 18,5 al 12,1%, en las de 20-24 años (v. cap. 293).

La infección por **virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2)** es la ITS viral de mayor prevalencia (v. cap. 279). Los datos de la NHANES indican que en la población de 14-19 años, la seroprevalencia del VHS-2 se ha mantenido baja (<2%, en encuestas realizadas entre 1999 y 2010). Por otra parte, según la NHANES, la seroprevalencia del VHS-1 en jóvenes de 14-19 años disminuyó de manera significativa, del 39% en 1999–2004 al 30% in 2005–2010, indicando una menor presencia de la infección orolabial en ese grupo de edad. Hay estudios que también han determinado que las infecciones genitales por VHS-1 están aumentando entre los adultos jóvenes. Los jóvenes que carecen de anticuerpos contra el VHS-1 en su primera relación sexual son más propensos a contraer una infección genital por VHS-1 y a desarrollar enfermedad sintomática por infección genital primaria por VHS-2. También se ha propuesto como factor contribuyente al incremento de las infecciones genitales por VHS-1 el aumento de las prácticas de sexo oral entre adolescentes y adultos jóvenes.

PATOGENIA

Durante la pubertad, la elevación de la concentración de estrógenos provoca un engrosamiento y una queratinización del epitelio vaginal; asimismo, aumenta el contenido de glucógeno celular, lo que da lugar a una disminución del pH vaginal. Estos cambios aumentan la resistencia del epitelio vaginal a la penetración por determinados microorganismos (como *Neisseria gonorrhoeae*), al tiempo que aumentan la sensibilidad frente a otros (*Candida albicans* y *Trichomonas;* v. cap. 310). La transformación de las células vaginales deja las células cilíndricas en el ectocérvix, creando una zona con dos tipos celulares a este nivel que se denomina unión escamoso-cilíndrica. Este fenómeno se denomina **ectopia** (fig. 146.3). Cuando se produce la maduración, este tejido involuciona. Antes de hacerlo, representa una zona de vulnerabilidad especial a la infección en las adolescentes. La patogenia de la infección en jóvenes adolescentes se apoya en la asociación del comienzo temprano de la actividad sexual con una edad ginecológica precoz con aumento del riesgo de ITS.

CRIBADO

La detección selectiva y el tratamiento precoces son estrategias destacadas en el **control de las ITS**. Algunas de las más frecuentes en adolescentes, como VPH, VHS, clamidias y gonococia, suelen ser asintomáticas y, si no se detectan, pueden ser transmitidas de forma involuntaria por la persona infectada. Las medidas de **detección selectiva** para las infecciones por clamidias han disminuido los casos de EIP hasta en un 40%. Aunque las organizaciones federales y médicas profesionales recomiendan el cribado de clamidias para las mujeres sexualmente activas de <25 años, según el National Center for Quality Assurance, en 2015, entre las mujeres de 16-20 años sexualmente activas, aproximadamente el 42% de las adscritas a una organización de mantenimiento de la salud (HMO, por sus siglas inglesas) comercial y el 52% de las inscritas a Medicaid se habían sometido a dicho cribado durante el año previo. La falta de comunicación sobre las ITS o sobre los servicios relacionados con ellas en las consultas preventivas anuales de los adolescentes con experiencia sexual hace que se pierdan oportunidades para el cribado o la educación. Todos los adolescentes con actividad sexual deberían recibir unos servicios integrales de salud reproductiva que incluyeran el cribado de ITS (tabla 146.2).

Fig. 146.3 Ectopia cervical. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens.)*

INFECCIONES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES

Los síndromes de ITS suelen caracterizarse por la localización de las manifestaciones (vaginitis) o el tipo de lesión (úlcera genital). Determinados conjuntos de síntomas señalan la posibilidad de una ITS en el diagnóstico diferencial.

Uretritis

La uretritis es un síndrome de ITS caracterizado por una inflamación de la uretra que suele deberse a una etiología infecciosa. Puede presentarse con secreción uretral, disuria, irritación o picor uretral. La urgencia miccional, la polaquiuria, el eritema del meato uretral y el dolor o escozor uretral son manifestaciones clínicas menos frecuentes. Alrededor del 30-50% de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar signos de secreción. En la exploración, el hallazgo clásico es la presencia de un exudado mucoide o purulento en el meato uretral (fig. 146.4). Si la exploración no muestra la presencia de secreción, es posible exprimir el exudado aplicando una presión suave sobre la uretra desde la base en sentido distal hacia el meato 3-4 veces. Los patógenos más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. *Mycoplasma genitalium* se ha asociado a casos de uretritis, aunque los datos relativos a la implicación de *Ureaplasma urealyticum* son con casos de uretritis no gonocócica (UNG), pero los datos que respaldan esta asociación no son homogéneos. *Trichomonas vaginalis* puede producir una uretritis no gonocócica (UNG), pero su prevalencia es variable. En algunos casos de uretritis, el VHS-1, el VHS-2 y el virus

Tabla 146.2 Recomendaciones para el cribado sistemático de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual en adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos

CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y *NEISSERIA GONORRHOEAE*
- Se recomienda el cribado sistemático para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en todas la mujeres sexualmente activas ≤25 años de forma anual
- Está indicado el cribado sistemático de los adolescentes y adultos jóvenes HRH en sitios de contacto con clamidia (uretra, recto) y de gonococia (uretra, recto, faringe) al menos con frecuencia anual, con independencia del uso de preservativo. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3-6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Se debe considerar el cribado para *C. trachomatis* en los adolescentes sexualmente activos y en los varones jóvenes con antecedentes de múltiples parejas en contextos con tasas elevadas de prevalencia, como prisiones o correccionales, programas de reinserción laboral, clínicas de ITS, consultas para estudiantes de secundaria o consultas para adolescentes

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)
- El cribado del VIH debería comentarse y recomendarse a todos los adolescentes al menos 1 vez a la edad de 16-18 años y al principio de la edad adulta en entornos de atención sanitaria. El riesgo de infección por VIH debe valorarse anualmente para >13 años y ha de recomendarse su evaluación cuando se identifican factores de riesgo
- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3-6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales

SÍFILIS
- Se debe ofrecer el cribado de sífilis a todos los adolescentes sexualmente activos que refieran factores de riesgo, incluidos los HRH
- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3-6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Los profesionales sanitarios deben consultar con su departamento sanitario respecto a la prevalencia local de sífilis y los factores de riesgo relacionados que se asocian con la adquisición de esta enfermedad

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)
- Se debe realizar el cribado de los adolescentes para el virus de la hepatitis C que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, HRH, recepción de hemoderivados o de donación de órganos antes de 1992, recepción de concentrados de factores de la coagulación antes de 1987 o hemodiálisis crónica
- Dada la alta prevalencia del VHC en jóvenes consumidores de drogas por inyección, ha de considerarse seriamente su cribado

HRH, hombres que tienen relaciones homosexuales; ITS, infecciones de transmisión sexual.
De los Centers for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm.

Fig. 146.4 Secreción uretral gonocócica. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Connie Celum y Walter Stamm.)*

Fig. 146.5 Prueba de la torunda positiva para secreción mucopurulenta cervical. *(Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens y Ronald E. Roddy. http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/pid.htm.)*

de Epstein-Barr (VEB) pueden actuar como patógenos. Existen pruebas diagnósticas sensibles para detectar *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en el estudio de la uretritis. Se sospechará de otros patógenos cuando la UNG no responda al tratamiento, aunque no se dispone de pruebas diagnósticas para su detección en varones. Las causas no infecciosas de uretritis consisten en traumatismos uretrales o cuerpos extraños. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres, las infecciones del tracto urinario (ITU) son infrecuentes en los varones que carecen de antecedentes médicos genitourinarios. En el varón adolescente sexualmente activo típico, la disuria y el exudado uretral sugieren la presencia de una ITS hasta que se demuestre lo contrario.

Epididimitis

La inflamación del epidídimo en los varones adolescentes se suele asociar a una ITS, sobre todo *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. El diagnóstico de epididimitis se sospecha ante una tumefacción escrotal unilateral con dolor, a menudo acompañada de hidrocele y tumefacción palpable del epidídimo, junto con antecedentes de secreción uretral. Los varones que practican el coito anal de forma activa también se encuentran expuestos a la infección por *Escherichia coli.* La **torsión testicular,** una urgencia quirúrgica que suele presentarse con dolor testicular intenso de inicio agudo, debe plantearse en el diagnóstico diferencial (v. cap. 560). La evaluación de la epididimitis debe incluir la obtención de muestras de inflamación uretral en la exploración física, la tinción de Gram de las secreciones uretrales, la determinación de esterasa leucocitaria en orina o el estudio microscópico de la orina. También está indicada la realización de la **prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

Vaginitis

La vaginitis es una infección superficial de la mucosa vaginal y suele causar secreción vaginal, asociada o no a afectación vulvar (v. cap. 564). La **vaginosis bacteriana**, la **candidiasis vulvovaginal** y la **tricomoniasis** son las infecciones más frecuentes asociadas con secreción vaginal. En la vaginosis bacteriana, la flora vaginal normal de especies de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se sustituye por un sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios, así como *Gardnerella vaginalis, Ureaplasma* y *Mycoplasma*. Aunque la vaginosis bacteriana no se clasifica como ITS, la actividad sexual se asocia con una mayor frecuencia de vaginosis. La candidiasis vulvovaginal, causada generalmente por *C. albicans,* puede provocar prurito vulvar, dolor, hinchazón, eritema y disuria. Los hallazgos en la exploración vaginal consisten en edema vulvar, fisuras, excoriaciones o una secreción vaginal espesa similar a la cuajada. La tricomoniasis se debe al protozoo *T. vaginalis*. Las mujeres infectadas pueden presentar síntomas caracterizados por un exudado vaginal difuso y fétido, de color amarillo-verdoso, con irritación vulvar, o pueden ser diagnosticadas por cribado

Fig. 146.6 Inflamación del cuello uterino por una cervicitis gonocócica. *(De los Centers for Disease Control and Prevention: STD clinical slides. http://www.cdc.gov/std/training/clinicalslides/slides-dl.htm.)*

en casos asintomáticos. La cervicitis puede causar a veces una secreción vaginal. Se recomienda la confirmación de laboratorio, porque las manifestaciones clínicas pueden variar y las pacientes pueden estar infectadas con ≥1 patógeno.

Cervicitis

El proceso inflamatorio de la cervicitis afecta a las estructuras más profundas de la mucosa del cuello uterino. Puede cursar con secreción vaginal, aunque con frecuencia es asintomática. También es frecuente la presentación en forma de hemorragias irregulares o poscoitales. Existen dos signos diagnósticos principales característicos de la cervicitis: 1) un exudado endocervical purulento o mucopurulento visible en el canal endocervical o en una muestra obtenida de esa zona mediante una torunda (signo de la torunda, fig. 146.5), que da lugar a la llamada **cervicitis mucopurulenta** o simplemente cervicitis; y 2) una hemorragia endocervical mantenida que se induce con facilidad al pasar suavemente una torunda de algodón a través del orificio cervical, lo que indica una friabilidad marcada. Hay que distinguir las anomalías cervicales asociadas a la cervicitis de la ectopia cervical en adolescentes jóvenes para evitar el sobrediagnóstico de inflamación (fig. 146.6; v. fig. 146.3). Los patógenos que con más frecuencia originan cervicitis son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae,* aunque en la mayoría de los casos no se identifica ningún patógeno. El VHS es un patógeno menos habitual y causa lesiones ulcerosas y necróticas del cuello uterino.

Enfermedad inflamatoria pélvica

El diagnóstico de EIP engloba un espectro de trastornos inflamatorios del aparato genital superior femenino, como **endometritis, salpingitis, abs-**

cesos tuboováricos y **peritonitis** pélvica, que suelen aparecer combinados en lugar de como entidades separadas. Los patógenos predominantes en las adolescentes jóvenes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (v. caps. 219 y 253), aunque la EIP debe considerarse una enfermedad con una etiología múltiple, incluidos patógenos como anaerobios, *G. vaginalis, Haemophilus influenzae,* bacilos entéricos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae*. Además, la EIP se puede asociar a citomegalovirus, *Mycoplasma hominis, U. urealyticum* y *M. genitalium*. La EIP (absceso tuboovárico) rara vez se ha notificado en vírgenes, suele ser causada por *E. coli* y, en algunas pacientes, se asocia a obesidad y acumulación de orina en la vagina.

La EIP es difícil de diagnosticar debido a la amplia variabilidad de síntomas y signos. Muchas mujeres con EIP tienen síntomas sutiles o leves que hacen que muchos casos no se detecten. Los profesionales sanitarios deberían considerar la posibilidad de una EIP en mujeres jóvenes sexualmente activas que presenten secreción vaginal o dolor abdominal.

El diagnóstico clínico de EIP se basa en la presencia de al menos uno de los criterios mínimos (dolor a la movilización del cuello uterino, dolor uterino o dolor anexial) para aumentar la sensibilidad diagnóstica y reducir la probabilidad de pasar por alto o diferir el diagnóstico. El profesional sanitario también tendrá en cuenta que la población adolescente es en la que con mayor frecuencia se diagnostica EIP, por lo que se insta a pautar un tratamiento empírico ante un diagnóstico de sospecha. Además, la mayoría de las mujeres con EIP tienen una secreción cervical mucopurulenta o presencia de leucocitos en el estudio microscópico de una preparación salina del líquido vaginal. Si el exudado cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del líquido vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deberían analizarse causas alternativas del dolor. La endometritis detectada en la biopsia o la ecografía transvaginal, el engrosamiento de las trompas rellenas de líquido en la resonancia magnética (RM), la hiperemia de las trompas en la eco-Doppler y la evidencia de EIP en la laparoscopia son criterios específicos de EIP, aunque no siempre son prácticos.

Síndromes de úlceras genitales

Las infecciones asociadas con estos síndromes se caracterizan por la existencia de una **lesión ulcerosa** en una zona de mucosa expuesta al contacto sexual. Estas lesiones son más frecuentes en el pene y la vulva, aunque también pueden afectar a las mucosas oral o rectal, según sean las prácticas sexuales del paciente. Los microorganismos más habituales en los síndromes de úlceras genitales son VHS y *Treponema pallidum* (sífilis).

El **herpes genital** es la ITS ulcerativa más frecuente en los adolescentes. Se trata de una infección viral de por vida. Se han identificado dos tipos de VHS transmitidos por vía sexual, VHS-1 y VHS-2. La mayoría de los casos de herpes genital recidivante se deben al VHS-2, aunque cada vez existe una mayor proporción de herpes anogenital por VHS-1 en mujeres jóvenes y en HRH. La mayor parte de las personas infectadas por VHS-2 no conocen su diagnóstico porque tienen unas infecciones leves o asintomáticas, pero continúan excretando el virus de forma intermitente en el tracto genital. Por tanto, la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas asintomáticas que ignoran su infección.

Aunque la lesión herpética inicial es una vesícula, cuando el paciente acude a consulta la vesícula se suele haber roto de forma espontánea y deja una úlcera superficial y dolorosa (fig. 146.7 *A*); las recidivas son por lo general menos intensas y dolorosas (fig. 146.7*B*). Hasta el 50% de los episodios de primoinfección genital por herpes se deben al VHS-1, pero las recidivas y la excreción subclínica son mucho más frecuentes por la infección genital debida al VHS-2.

La sífilis es una causa de estas úlceras menos frecuente en adolescentes que en adultos. El **linfogranuloma venéreo** por las serovariedades L1-L3 de *C. trachomatis* es una infección rara, aunque en HRH se observan brotes. En estos casos, la principal manifestación suele ser proctitis o proctocolitis. El VIH está presente con frecuencia en los varones afectados. Otras infecciones poco habituales en EE.UU. y otros países industrializados que producen úlceras genitales, anales o perianales son el chancroide y la donovanosis.

En la tabla 146.3 se presentan las características clínicas que permiten distinguir las lesiones de las infecciones más frecuentes asociadas con úlceras genitales, además de los datos de laboratorio necesarios para diagnosticar adecuadamente el patógeno responsable. El diagnóstico diferencial comprende la enfermedad de Behçet (v. cap. 186), la enfermedad de Crohn (v. cap. 362), las úlceras aftosas y las **úlceras genitales agudas** debidas al citomegalovirus (v. cap. 282) o al virus de Epstein-Barr (v. cap. 281). Las úlceras genitales agudas suelen aparecer tras una gripe o una enfermedad seudomononucleósica en una mujer inmunocompetente y no se relacionan con la actividad sexual. Las lesiones tienen 0,5-2,5 cm de tamaño, son bilaterales, simétricas, múltiples, dolorosas y necróticas, y se asocian a linfadenopatía inguinal. Esta primoinfección también se asocia con fiebre y malestar. El diagnóstico puede requerir determinar los títulos de virus de Epstein-Barr o la realización de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tratamiento es de soporte e incluye analgesia.

Lesiones genitales y ectoparásitos

En este grupo de síndromes se incluyen lesiones que se presentan como crecimientos exofíticos sobre la superficie epitelial y otras lesiones epidérmicas localizadas. El VPH puede causar verrugas genitales y anomalías cervicales genitales que desemboquen en un cáncer (v. cap. 293). Los tipos **genitales del VPH** se clasifican según su asociación con el cáncer del cuello uterino. Las infecciones con los tipos de riesgo bajo, como los **VPH tipos 6 y 11,** pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recidivante. Los tipos

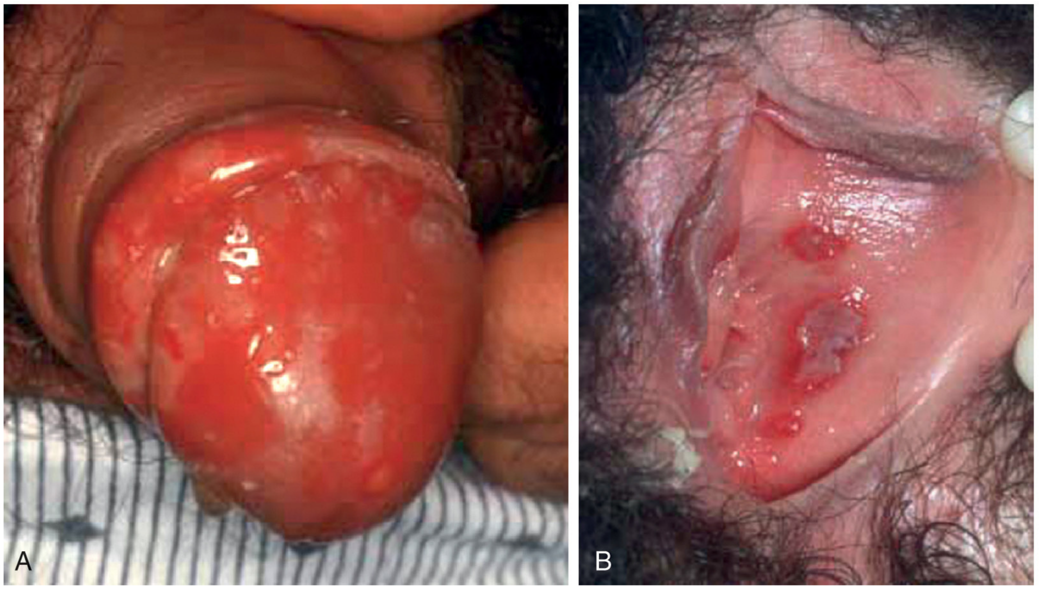

Fig. 146.7 **A,** Infección inicial por herpes con numerosas erosiones de contornos policíclicos rodeadas por un halo eritematoso y asociadas a dolor intenso. **B,** Erosiones rodeadas por un halo eritematoso. Los signos y síntomas clínicos de las recidivas suelen ser menos intensos que los de la infección inicial. *(De Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on treatment of genital herpes.* Actas Dermosifiliogr *100:22-32, 2009. Figs 1 y 2.)*

Tabla 146.3 Signos, síntomas y diagnósticos de sospecha y definitivos de las úlceras genitales

SIGNOS/SÍNTOMAS	VIRUS DEL HERPES SIMPLE	SÍFILIS (PRIMARIA)	CHANCROIDE
Úlceras	Las vesículas se rompen y dan lugar a úlceras	Úlcera de límites bien definidos e indurados y base limpia (chancro)	Bordes no indurados y mal delimitados y base purulenta
Dolor	Doloroso	Indolora*	Doloroso
Número de lesiones	Suelen ser múltiples	Suele ser solitaria	Múltiples
Linfadenopatías inguinales	Las primoinfecciones pueden cursar con síntomas constitucionales y adenopatías	Suelen ser leves y poco dolorosas	Adenopatías unilaterales o bilaterales dolorosas en >50% Formación de bubones inguinales, que se pueden romper
Sospecha clínica	Lesiones típicas; análisis serológicos positivos específicos para VHS-2	Sífilis precoz: chancro típico más una prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) sin antecedentes de sífilis o incremento de 4 veces de los resultados de las pruebas no treponémicas cuantitativas en pacientes con antecedentes de sífilis; EIA treponémico positivo con prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) y ausencia de antecedentes de tratamiento para sífilis	Exclusión de otras causas de úlceras en presencia de a) úlceras típicas y adenopatías; b) tinción de Gram típica y antecedentes de contacto con personas de alto riesgo (prostitutas) o residencia en áreas endémicas
Diagnóstico definitivo	Detección del VHS en cultivo o con PCR en el raspado de la úlcera o la aspiración del contenido de las vesículas	Identificación de *Treponema pallidum,* en el aspirado de un chancro o ganglio, con microscopia de campo oscuro	Detección de *Haemophilus ducreyi* en cultivo

*Las úlceras sifilíticas primarias pueden cursar con dolor si se coinfectan por bacterias o por alguno de los microorganismos responsables de úlceras genitales.

EIA, enzimoinmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratories; VHS, virus del herpes simple

Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR* 64(RR-3), 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.

de **VPH de riesgo** alto pueden causar cánceres cervicales, anales, vulvares, vaginales y de la cabeza y el cuello. Los tipos de **VPH de riesgo alto 16 y 18** se detectan en alrededor del 70% de los cánceres cervicales, y la infección persistente aumenta el riesgo de cáncer cervical. El ***molluscum contagiosum*** y el **condiloma plano** asociados con la sífilis secundaria completan la clasificación de los síndromes de lesión genital. Como resultado del contacto físico íntimo durante las relaciones sexuales, se pueden producir infestaciones por ectoparásitos frecuentes de la zona púbica como **pediculosis púbica** o lesiones papulosas de la sarna (v. cap. 688).

Enfermedad por VIH y hepatitis B

El VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) cursan como infecciones asintomáticas e inesperadas en la mayoría de los adolescentes infectados. La elevada cobertura de vacunación entre niños y adolescentes ha reducido de forma sustancial la incidencia de la infección aguda por VHB entre los adolescentes nacidos en EE.UU. El diagnóstico se suele sospechar a partir de los factores de riesgo identificados en la anamnesis o en el cribado rutinario durante la asistencia prenatal, lo que lleva a solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas, más que a partir de las manifestaciones clínicas en este grupo de edad (v. caps. 302 y 385).

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los adolescentes infectados con patógenos virales y bacterianos de ITS no suelen referir síntomas sugestivos de la infección. Gracias al uso de **PAAN** altamente sensibles y no invasivas para detectar la infección por clamidias y gonococia, los profesionales están comprobando que la mayoría de las infecciones genitales en las mujeres y en muchos varones son asintomáticas. Es fundamental realizar una anamnesis sexual minuciosa para identificar a los adolescentes en quienes se debería realizar un cribado de ITS y para identificar a los que requieran una evaluación diagnóstica con pruebas de laboratorio en busca de un síndrome de ITS.

Cuando se realiza la anamnesis sobre la salud sexual, la charla debería ser adecuada para el nivel de desarrollo del paciente. Además de las preguntas sobre la secreción vaginal o uretral, las lesiones genitales y el dolor abdominal bajo en las mujeres, hay que preguntar por los tratamientos previos de cualquier síntoma de ITS, incluido el autotratamiento con fármacos sin receta. La **dispareunia** es un síntoma constante en las adolescentes con EIP. Los profesionales también deben preguntar por las relaciones sexuales orales u anales para determinar los sitios de recogida de muestras.

La **uretritis** debería documentarse de forma objetiva por la evidencia de inflamación o de una etiología infecciosa. Los síntomas del paciente sin evidencias clínicas o de laboratorio objetivas no cumplen los criterios diagnósticos. La inflamación puede documentarse mediante a) la observación de secreción uretral mucopurulenta, b) ≥2 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una tinción de Gram de las secreciones uretrales, c) ≥10 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una muestra de orina de la primera micción o d) prueba de esterasa leucocitaria en una muestra de orina de la primera micción positiva. Los estudios de laboratorio son fundamentales para identificar los patógenos implicados y así determinar el tratamiento y la necesidad de informar a la pareja sexual y controlar la enfermedad. Se recomienda realizar la PAAN para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en una muestra de orina. La presencia de diplococos intracelulares gramnegativos en una muestra uretral masculina confirma el diagnóstico de uretritis gonocócica.

Un componente esencial de la evaluación diagnóstica de la secreción vaginal, cervical o uretral es la PAAN para clamidias y gonococia. Estas son las pruebas más sensibles para clamidias y gonococia de las que se dispone y se pueden usar en muestras de orina, uretra, vagina y cuello uterino. Muchas de las PAAN para clamidias están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para estudiar muestras vaginales obtenidas por la propia paciente en el centro sanitario y muestras de citología en medio líquido. Se considera que las mejores muestras para estudio son las obtenidas mediante una torunda vaginal en las mujeres y la orina de la primera micción en los varones. La orina en las mujeres sigue siendo una muestra aceptable para las PAAN de clamidias y gonococia, pero tiene un rendimiento ligeramente menor que las muestras cervicales o vaginales obtenidas con torunda. La orina es la muestra de elección para detectar infecciones uretrales en varones. Las PAAN para gonococia y clamidias tienen un buen rendimiento con las muestras rectales y orofaríngeas, y se pueden remitir a los laboratorios clínicos que hayan completado los estudios de verificación adecuados para obtener la aprobación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), lo que incluye a la mayoría de los laboratorios clínicos.

En la evaluación de las adolescentes con vaginitis se deben realizar diversos análisis de laboratorio. Tradicionalmente, la causa de los síntomas vaginales se determinaba por el pH y el estudio microscópico de la secreción. Sin embargo, en la actualidad se dispone de pruebas que no precisan la aprobación CLIA, que se pueden aplicar en la consulta para

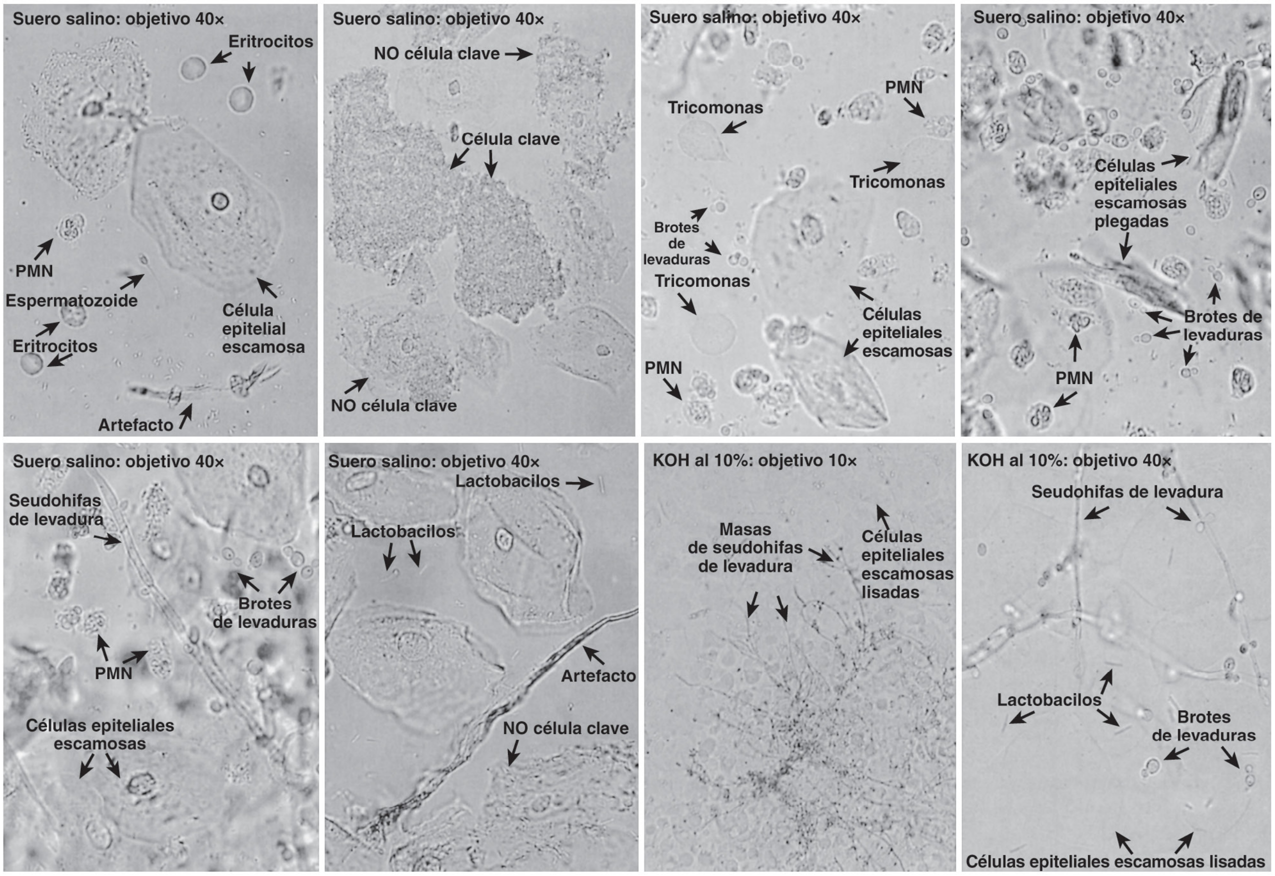

Fig. 146.8 Hallazgos microscópicos normales y anormales frecuentes durante la exploración del flujo vaginal. KOH, solución de hidróxido potásico; PMN, leucocitos polimorfonucleares. *(De* Adolescent medicine: state of the art reviews, *vol 14, no 2, Philadelphia, 2003, Hanley & Belfus, pp 350-351.)*

estudiar las vaginitis. El pH se puede medir con una tira y su elevación (es decir, >4,5) es frecuente en la vaginosis bacteriana o la tricomoniasis. Dado que la prueba de pH no es altamente específica, la secreción debe someterse a un ulterior análisis. En el estudio microscópico se puede preparar una extensión en un porta con una dilución de la secreción en 1-2 gotas de suero salino fisiológico al 0,9% y otra con una dilución en hidróxido potásico (KOH) al 10%. El estudio de la muestra en suero salino al microscopio puede mostrar *T. vaginalis* móviles o muertos, o *células clave* (células epiteliales con los bordes ocultos por pequeñas bacterias), que son típicas de la **vaginosis bacteriana.** La presencia de leucocitos sin evidencia de tricomonas o de levaduras suele sugerir una cervicitis. La levadura o las seudohifas del género ***Candida*** se identifican con más facilidad en la muestra con KOH (fig. 146.8). La sensibilidad de la microscopia es de alrededor del 50% y requiere la evaluación inmediata del portaobjetos para lograr unos resultados óptimos. Por tanto, la ausencia de hallazgos no descarta la posibilidad de una infección. Entre las pruebas con mayor sensibilidad que se pueden utilizar en la consulta se encuentran la prueba rápida para tricomonas OSOM (Sekisui), que funciona con tecnología inmunocromatográfica de tira reactiva con flujo capilar, con una sensibilidad notificada del 83%. La prueba OSOM BVBLUE (Sekisui), que detecta en el líquido vaginal un aumento de la actividad de la sialidasa, una enzima producida por bacterias patógenas asociadas a la vaginosis bacteriana, como *Gardnerella, Bacteroides, Prevotella* y *Mobiluncus,* tiene una sensibilidad del 90%. Ninguna de estas dos pruebas requiere la aprobación CLIA y los resultados se obtienen en 10 min.

También existen pruebas para el diagnóstico de la vaginitis que deben realizarse en el laboratorio. La prueba Affirm VPIII, de complejidad moderada, utiliza una sonda de ácidos nucleicos, evalúa la presencia de *T. vaginalis, G. vaginalis* y *C. albicans*, tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad >99,9%, y sus resultados están disponibles en 45 min. Algunas PAAN para gonococia y clamidias también ofrecen la posibilidad de diagnosticar *T. vaginalis* en la misma muestra obtenida para detectar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis;* se consideran la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por tricomonas.

Los signos objetivos de inflamación vulvar en ausencia de patógenos vaginales, junto con una mínima cantidad de secreción, sugieren la posibilidad de una irritación mecánica, química, alérgica o de otro tipo no infeccioso de la vulva (tabla 146.4).

Tabla 146.4 Secreción vaginal patológica

SECRECIÓN INFECCIOSA	OTRAS CAUSAS DE SECRECIÓN
CAUSAS FRECUENTES	CAUSAS FRECUENTES
Microorganismos	Tampón o preservativo retenido
Candida albicans	Irritación química
Trichomonas vaginalis	Respuestas alérgicas
Chlamydia trachomatis	Erosión cervical
Neisseria gonorrhoeae	Pólipo endocervical
Mycoplasma genitalium	Dispositivo intrauterino
Enfermedades	Cambios atróficos
Vaginosis bacteriana	
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	
Infección pélvica postoperatoria	
Sepsis después de aborto	
Sepsis puerperal	
CAUSAS MENOS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES
Ureaplasma urealyticum	Traumatismo físico
Sífilis	Tejido de granulación en la cúpula vaginal
Escherichia coli	Fístula vesicovaginal
	Fístula rectovaginal
	Neoplasia
	Cervicitis

De Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment, *BMJ* 328:1306-1308, 2004.

El **diagnóstico definitivo de EIP** es difícil basándose solo en los hallazgos clínicos. El diagnóstico clínico es impreciso y ningún hallazgo de la anamnesis, la exploración o las pruebas de laboratorio por separado es lo bastante

Tabla 146.5 Evaluación de la enfermedad inflamatoria pélvica

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS CDC, 2015

Criterios mínimos

- Dolor a la movilización del cuello uterino
  o
- Dolor uterino
  o
- Dolor anexial

Criterios adicionales para aumentar la especificidad de los criterios mínimos

- Temperatura oral >38,3 °C
- Secreción cervical o vaginal mucopurulenta anormal*
- Presencia de abundantes leucocitos en la microscopia en suero salino de las secreciones vaginales*
- Aumento de la VSG o de la proteína C reactiva
- Documentación de las pruebas de laboratorio de infección cervical por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Criterios más específicos para aumentar la especificidad de los criterios mínimos

- Presencia en la ecografía transvaginal o la RM de trompas engrosadas rellenas de líquido con o sin líquido libre en la pelvis, o complejo tuboovárico, o eco-Doppler sugestiva de infección pélvica (p. ej., hiperemia tubárica)
- Biopsia endometrial con evidencia histopatológica de endometritis
- Anomalías laparoscópicas compatibles con EIP

Diagnóstico diferencial (lista parcial)

- Gastrointestinal: apendicitis, estreñimiento, diverticulitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable
- Ginecológico: quiste ovárico (intacto, roto o torsionado), endometriosis, dismenorrea, embarazo ectópico, dolor intermenstrual, rotura de folículo, aborto séptico o amenaza de aborto, absceso tuboovárico
- Tracto urinario: cistitis, pielonefritis, uretritis, nefrolitiasis

*Si la secreción cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del exudado vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deben investigarse causas alternativas del dolor.

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm.

sensible y específico para el diagnóstico de EIP aguda. Los criterios clínicos tienen un valor predictivo positivo de tan solo el 65-90% en comparación con la laparoscopia. Aunque los profesionales sanitarios deberían tener un umbral bajo de sospecha para el diagnóstico de EIP, se pueden tener en cuenta otros criterios adicionales para aumentar la especificidad del diagnóstico, como la ecografía transvaginal (tabla 146.5).

El aislamiento en cultivo celular y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las **pruebas de elección para detectar el VHS**. La sensibilidad del cultivo del virus es baja, y la excreción intermitente produce falsos negativos. Las PAAN, como la PCR para detectar el ADN del VHS, son más sensibles y cada vez son más fáciles de obtener para diagnosticar el VHS genital. La prueba de Tzanck carece de sensibilidad y especificidad, y no debe considerarse fiable.

Los **análisis serológicos para el VHS** específicos de cada tipo se basan en unas glucoproteínas específicas del VHS: G2 para el VHS-2 y G1 para el VHS-1. Se dispone de ambas pruebas tanto para remitirlas a un laboratorio como para realizarlas al lado del paciente. Debido a que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por vía sexual, la presencia de anticuerpos contra el VHS-2 específicos de tipo implica una infección anogenital. La presencia de anticuerpos contra el VHS-1 de forma aislada es más difícil de interpretar debido a la frecuencia de la infección oral por VHS adquirida durante la infancia. Los análisis serológicos del VHS específicos de tipo podrían ser útiles en las siguientes situaciones: 1) síntomas genitales recidivantes o atípicos con cultivos de VHS negativos, 2) diagnóstico clínico de herpes genital sin confirmación de laboratorio y 3) paciente cuya pareja sufra herpes genital, sobre todo si se está planteando la administración de un tratamiento antiviral supresor para evitar el contagio.

Para el **diagnóstico de la sífilis** se recomiendan las pruebas no treponémicas, como la reagina plasmática rápida (RPR) o la Venereal Disease Research Laboratories (VDRL), y las treponémicas, como las pruebas de absorción del anticuerpo treponémico fluorescente, la prueba de aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum* (TPPA) o distintos enzimoinmunoanálisis y pruebas de quimioluminiscencia (EIA/CIA). No obstante, muchos laboratorios clínicos han adoptado una secuencia inversa de cribado: primero se realiza una prueba treponémica EIA/CIA y después el análisis del suero reactivo mediante una prueba no treponémica (p. ej., RPR). Una prueba treponémica EIA o CIA positiva puede identificar los casos de *sífilis tratados previamente, los no tratados o los tratados de forma incompleta*. Pueden producirse falsos positivos, sobre todo en poblaciones con baja prevalencia de sífilis. En los pacientes con una prueba de cribado treponémico positiva debería realizarse una prueba estándar no treponémica con titulación (RPR o VDRL), para guiar las decisiones terapéuticas. Si los resultados de una prueba EIA/CIA y de la prueba RPR/ VDRL) se contradicen, el laboratorio tendrá que realizar una prueba treponémica diferente para confirmar los resultados de la primera prueba. Se considera que los pacientes que tengan unos resultados de EIA/CIA y RPR/VDRL contradictorios cuyo suero sea reactivo a la prueba TPPA han padecido sífilis en el pasado o la padecen en el momento actual; si el suero no reacciona al TPPA, es poco probable la presencia de sífilis (fig. 146.9).

Las **pruebas rápidas de VIH,** con disponibilidad de los resultados en 10-20 minutos, pueden ser útiles cuando es poco probable que los adolescentes vuelvan a recoger los resultados. Se dispone de pruebas para realizar al lado del paciente y que cumplen la CLIA que pueden realizarse con una muestra de sangre obtenida por punción de un dedo o con saliva. Los estudios clínicos han demostrado que el rendimiento de la prueba rápida para el VIH es comparable al de los EIA. Debido a que los resultados de algunas pruebas reactivas pueden ser falsos positivos, todos deben confirmarse.

TRATAMIENTO

Véase la parte XVI para consultar los capítulos sobre el tratamiento de los microorganismos específicos y las tablas de la 146.6 a la 146.8. Las pautas terapéuticas que emplean productos sin receta para la vaginitis candidiásica y la pediculosis reducen las barreras económicas y de acceso para lograr un tratamiento rápido en los adolescentes, aunque los riesgos potenciales de que el autotratamiento sea inadecuado y de que surjan complicaciones por no tratar infecciones más graves han de considerarse antes de utilizar esta estrategia. Otras responsabilidades del médico consisten en minimizar la falta de cumplimiento terapéutico, informar y tratar a las parejas sexuales, ocuparse de los aspectos preventivos y de anticoncepción, ofrecer las vacunas disponibles para prevenir las ITS y hacer todo lo posible para preservar la fertilidad.

Se recomienda repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento tanto en los varones como en las mujeres infectados por clamidias y gonococia, independientemente de si piensan que sus parejas sexuales han sido o no tratadas y de cuándo vuelvan a solicitar asistencia médica en los 12 meses siguientes al tratamiento inicial. Cuando se diagnostica una infección, se recomienda evaluar a la pareja, realizarle pruebas y aplicar tratamiento para los contactos sexuales mantenidos en los 60 días posteriores a los síntomas o al diagnóstico, o a la última pareja si el contacto se produjo hace más de 60 días, incluso aunque dicha pareja esté asintomática. Se aconseja la abstinencia durante al menos 7 días después del tratamiento del paciente y de la pareja. Debería realizarse una prueba de embarazo en todas las mujeres con sospecha de EIP, porque el resultado de esta prueba afectará al tratamiento. Se recomienda también repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento en caso de infección por *Trichomonas.*

El diagnóstico y el tratamiento se desarrollan a menudo en el contexto de una relación **confidencial** entre el médico y el paciente. Por tanto, la necesidad de notificar ciertas ITS a las autoridades sanitarias debería aclararse al principio. Los departamentos sanitarios están exentos de cumplir la Ley de portabilidad y responsabilidad del seguro médico (HIPAA) y no violarán la confidencialidad. El papel del departamento sanitario es asegurar que se han llevado a cabo el tratamiento y la búsqueda de casos y que se ha notificado a las parejas sexuales su exposición a una ITS. El **tratamiento acelerado de la pareja (TAP),** es decir, la práctica clínica de tratar a las parejas sexuales de pacientes con diagnóstico de clamidiasis o gonococia proporcionando a los pacientes recetas o medicación para que su pareja comience el tratamiento sin que el profesional sanitario la examine previamente, es una estrategia para reducir aún más el contagio de la infección. En ensayos clínicos aleatorizados, el TAP ha reducido las tasas de infecciones persistentes o recidivantes por gonococia y clamidias. Las reacciones adversas graves son infrecuentes con las pautas terapéuticas para ambas infecciones, como doxiciclina, azitromicina y cefixima. Los efectos secundarios digestivos transitorios son más frecuentes, pero pocas veces causan una morbilidad grave. La mayoría de los estados autorizan expresamente el TAP o pueden permitir su práctica. Se dispone de recursos para obtener información sobre el TAP y las leyes estatales en la página web de los Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/std/ept/).

PREVENCIÓN

Los profesionales sanitarios deberían integrar la **educación sobre la sexualidad** en la práctica clínica pediátrica desde la primera infancia hasta la adolescencia. Deberían asesorar a los adolescentes sobre las conductas sexuales asociadas con el riesgo de adquisición de ITS y educarlos utilizando estrategias preventivas basadas en la evidencia, que incluyan charlas sobre la abstinencia y otros métodos de reducción del riesgo, como el uso constante y correcto del preservativo. La Preventive Services Task Force estadounidense recomienda un **asesoramiento conductual** intensivo para prevenir las ITS en todos los adolescentes sexualmente activos. La vacuna frente al VPH (Gardasil 9) se recomienda de forma sistemática para niños y niñas de 11 y 12 años como vacunación de rutina. La vacunación de actualización se recomienda para las mujeres de 13-26 años y para varones de 13-21 años que no han recibido o completado la serie vacunal; también se pueden vacunar los varones de 22-26 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

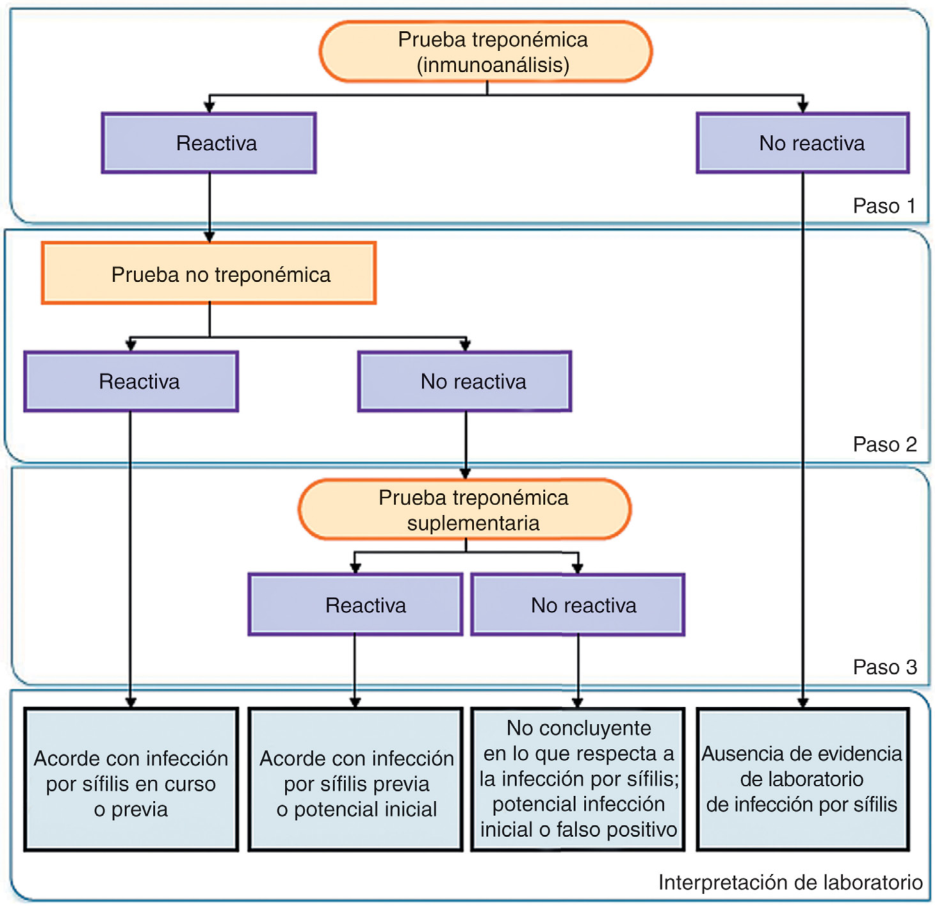

*La prueba treponémica suplementaria debe utilizar una plataforma y/o antígeno único, diferente de la primera prueba treponémica.

Fig. 146.9 Algoritmo recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para el cribado de la sífilis por secuencia inversa: cribado con pruebas treponémicas seguido de confirmación con pruebas no treponémicas. *(De Association of Public Health Laboratories: Suggested reporting language for syphilis serology testing, 2015.)*

Tabla 146.6 Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
Chlamydia trachomatis	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única *o* Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días	**En el embarazo:** Azitromicina 1 g v.o. en dosis única **Pautas alternativas:** Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días *o* Eritromicina etilsuccinato 800 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días *o* Levofloxacino 500 mg v.o. 1 vez al día durante 7 días *u* Ofloxacino 300 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días

(Continúa)

Tabla 146.6 Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos *(cont.)*

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
Neisseria gonorrhoeae (cuello uterino, uretra y recto)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	Entre las pautas de cefalosporina inyectable en una dosis (diferentes de la de 250 mg i.m.), seguras y eficaces contra las infecciones gonocócicas urogenitales y anorrectales se cuentan las de ceftizoxina 500 mg i.m., cefoxitina 2 g i.m. con probenecid 1 g v.o., y cefotaxima 500 mg i.m. *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única *Una posible alternativa si no es posible la vía i.m. es:* Cefixima 400 mg v.o. en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única **Si el paciente es alérgico a la azitromicina:** La doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días puede sustituir a la azitromicina como segundo antimicrobiano **Alergia grave a las cefalosporinas:** Gemifloxacino 320 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única *o* Gentamicina 240 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única
Neisseria gonorrhoeae (faringe)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *más* Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	**No están recomendados tratamientos alternativos** Posiblemente puede aplicarse la pauta de gemifloxacino más azitromicina según se ha indicado para infecciones de cuello uterino, uretra o recto Los pacientes tratados con una pauta alternativa deben regresar a los 14 días para comprobar la curación mediante cultivo o PAAN.
Treponema pallidum (sífilis primaria y secundaria o sífilis precoz latente, es decir, infección <12 meses)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única	**Alergia a la penicilina:** doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 14 días o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días. Datos limitados respaldan el uso de ceftriaxona 1-2 g/día i.m. o i.v. durante 10-14 días La azitromicina 2 g v.o. en dosis única ha resultado eficaz, aunque también se han documentado fracasos del tratamiento
Treponema pallidum (sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida)	Penicilina G benzatina 7,2 millones de unidades, en 3 dosis de 2,4 millones de unidades i.m., a intervalos de 1 semana	**Alergia a la penicilina:** doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días, o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 28 días, junto con un seguimiento serológico y clínico estrecho
Haemophilus ducreyi (chancroide: úlceras genitales, linfadenopatía)	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única *o* Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única *o* Ciprofloxacino 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días *o* Eritromicina base 500 mg v.o. 3 veces al día durante 7 días	
Chlamydia trachomatis serovariedades L1, L2 o L3 (linfogranuloma venéreo)	Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 21 días	**Alternativa:** eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 21 días *o* Azitromicina 1 g v.o. 1 vez a la semana durante 3 semanas

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.
Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR* 64(RR-3), 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.

Tabla 146.7 Directrices terapéuticas para diversas ITS no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
Trichomonas vaginalis	Metronidazol 2 g v.o. en dosis única *o* Tinidazol 2 g v.o. en dosis única	Metronidazol 500 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días
Phthirus pubis (ladilla)	Lavado con crema de permetrina al 1% aplicada en las zonas afectadas y aclarada a los 10 minutos *o* Piretrinas con piperonil butóxido aplicadas en las zonas afectadas y aclaradas a los 10 minutos Lavar la ropa de vestir y de cama	Loción de malatión al 0,5% aplicada durante 8-12 h y aclarada después *o* Ivermectina 250 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas
Sarcoptes scabiei (sarna)	Crema de permetrina al 5% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8-14 h *o* Ivermectina 200 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas Lavar la ropa de vestir y de cama	Lindano (1%), aplicar 30 ml de loción o 30 g de crema en capa fina en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8 h

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR* 64(RR-3), 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.

Tabla 146.8 Directrices terapéuticas para verrugas genitales y herpes genital no complicados en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)		
Verrugas anogenitales externas (pene, ingle, escroto, vulva, periné, ano externo y periano)	**Aplicadas por el paciente:** Crema de imiquimod al 3,75% autoaplicada en las verrugas al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas *o* Crema de imiquimod al 3,5% autoaplicada en las verrugas 1 vez al día al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas *o* Gel o solución de podofilox al 0,5% autoaplicado en las verrugas 2 veces al día durante 3 días consecutivos cada semana, seguido por 4 días sin tratamiento. Puede repetirse durante hasta 4 ciclos *o* Pomada de sinecatequinas al 15% autoaplicada 3 veces al día durante hasta 16 semanas. No es necesario aclarar. Evitar contacto sexual genital, anal y oral con la pomada sobre la piel **Administradas por el médico:** Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda. Repetir las aplicaciones cada 1-2 semanas *o* Resección quirúrgica mediante electrocauterización, escisión tangencial con tijeras o bisturí o con láser de dióxido de carbono (CO_2) *o* Ácido tricloroacético (ATC) o bicloroacético (ABC) al 80-90%. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso	Administradas por el médico: Resina de podofilina al 10-25% en una tintura de benzoína compuesta aplicada sobre cada verruga y dejada secar al aire, lavando después a fondo tras 1-4 horas. Se puede repetir semanalmente. Se han notificado casos de toxicidad sistémica cuando la resina de podofilina se aplica en áreas extensas y no es aclarada en un plazo de 4 horas Muchas personas con verrugas anales externas también presentan verrugas intraanales, por lo que puede estar indicada la inspección del conducto anal por tacto rectal, anoscopia estándar o anoscopia de alta resolución
Verrugas cervicales	Crioterapia con nitrógeno líquido *o* Resección quirúrgica *o* Solución de ATC o ABC al 80-90% El tratamiento debe incluir la consulta con un especialista	
Verrugas vaginales	Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda *o* Resección quirúrgica *o* ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso	
Verrugas del meato uretral	Crioterapia con nitrógeno líquido *o* Resección quirúrgica	
Verrugas intraanales	Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda *o* Resección quirúrgica *o* ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso	Las verrugas intraanales deben tratarse incluyendo consulta con un especialista
VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS; HERPES GENITAL)		
Primer episodio clínico	**Tratar durante 7-10 días con uno de los siguientes**: Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día Aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día Valaciclovir 1 g v.o. 2 veces al día Famciclovir 250 mg v.o. 3 veces al día	Se puede considerar la prolongación del tratamiento si la curación es incompleta tras 10 días del mismo
Tratamiento episódico durante las recidivas	**Tratar con 1 de los siguientes:** Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días Aciclovir 800 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días Aciclovir 800 mg v.o. 3 veces al día durante 2 días Valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días Valaciclovir 1.000 mg v.o. 1 vez al día durante 5 días Famciclovir 125 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días Famciclovir 1.000 mg v.o. 2 veces al día durante 1 día Famciclovir 500 mg v.o. 1 vez y, después, 250 mg 2 veces al día durante 2 días	El tratamiento episódico eficaz de las recidivas requiere comenzarlo antes de pasado 1 día del inicio de la lesión o durante el pródromo que precede a algunos brotes. Se debería proporcionar al paciente el producto o una receta para el fármaco con instrucciones para iniciar el tratamiento de inmediato cuando comiencen los síntomas
Tratamiento supresor para reducir la frecuencia de recidivas	**Tratar con 1 de los siguientes:** Aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día Valaciclovir 500 mg v.o. 1 vez al día o 1 g v.o. 1 vez al día* Famciclovir 250 mg v.o. 2 veces al día	Se debe aconsejar siempre sobre tratamiento supresor, con independencia del número de brotes anuales. Dado que la frecuencia de brotes se reduce con el tiempo en muchos pacientes, debe reconsiderarse periódicamente si continuar el tratamiento

*El valaciclovir, 500 mg 1 vez al día, puede ser menos eficaz que otras pautas de valaciclovir o de aciclovir en pacientes con recidivas muy frecuentes (≥10 episodios al año).

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease: treatment guidelines, *MMWR* 64(RR-3), 2015. https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm.

Capítulo 147

Trastornos superpuestos de dolor crónico

Thomas C. Chelimsky y Gisela G. Chelimsky

En los trastornos superpuestos de dolor crónico (TSDC), varios síntomas dolorosos que afectan a diferentes sistemas corporales coexisten sin una clara fisiopatología subyacente. Otros términos utilizados para los TSDC son **síntomas médicamente inexplicables, síndromes somáticos funcionales (SSF) y síndromes de sensibilización central.** Es probable que estos síndromes tengan una prevalencia elevada; por ejemplo, existen dos TSDC, el síndrome del intestino irritable (SII) y la migraña, que afectan, cada uno de ellos, a un 10-20% de la población. Los estudios sobre TSDC pediátricos suelen centrarse en poblaciones con un solo trastorno doloroso (dolores de cabeza) y trastornos psiquiátricos coexistentes, en lugar de hacerlo en las enfermedades somáticas concurrentes. La superposición de estos trastornos con afecciones psiquiátricas ha llevado al público y a los especialistas médicos a dicotomizar dichos trastornos de manera artificial en «físicos», entendidos implícitamente como trastornos «reales», y «psicológicos», entendidos como «no reales». Esta clasificación ignora la unidad que forman cerebro y cuerpo y dificulta el progreso en el conocimiento y la comprensión de estos trastornos. La denominación TSDC denota una posición neutra, que no presume nada ni atribuye ninguna supuesta fisiopatología al trastorno, a diferencia de otros términos, como «síndrome médicamente inexplicable», que sugiere sutilmente un proceso psicológico, claramente implícito en el término «funcional».

PREVALENCIA

Se desconoce la prevalencia de los TSDC, que oscila entre el 20 y >50 %, dependiendo del síntoma que se esté valorando y del grado de superposición que exista entre los trastornos. Un amplio estudio llevado a cabo en 28 países (con alrededor de 400.000 participantes) determinó una prevalencia de cefalea del 54%, de dolor de estómago del 50% y de dolor de espalda del 37%, de presentación al menos 1 vez al mes durante un mínimo de 6 meses. La prevalencia de presentación de los tres dolores fue mayor en las mujeres que en los hombres; la prevalencia aumentaba con la edad. Estos tres síndromes dolorosos –cefalea, dolor de estómago y dolor de espalda– coexisten con frecuencia.

El SII y el dolor abdominal crónico afectan al 6-20% de los niños y adolescentes. El dolor musculoesquelético idiopático afecta aproximadamente al 16% de los estudiantes de 5 a 16 años y se asocia a menudo a trastornos del sueño, cefalea, dolor abdominal, cansancio diurno y sensación de tristeza (v. cap. 193). Las migrañas presentes durante >6 meses se registran aproximadamente en el 8% de la población (niños y adolescentes <20 años) (v. cap. 613.1). La **fibromialgia** está presente en el 1,2-6% (v. cap. 193.3). La prevalencia de fatiga crónica incapacitante aumenta durante la adolescencia de aproximadamente un 1,9% a los 13 años a un 3% a los 18 años (v. cap. 147.1). Como ocurre en la mayoría de los TSDC, la fibromialgia engloba numerosas alteraciones concomitantes, como trastornos del sueño, fatiga, cefalea, dolor de garganta, dolor en las articulaciones y dolor abdominal. La definición de fibromialgia del American College of Rheumatology incorpora algunos de estos trastornos coexistentes.

SUPERPOSICIÓN DE SÍNTOMAS/TRASTORNOS

Los criterios diagnósticos para muchos de estos trastornos se superponen entre sí, lo que hace que la diferenciación entre dos trastornos sea más una cuestión semántica que una diferenciación clínica. El **síndrome de fatiga crónica** (SFC), que desde el punto de vista clínico supone el síntoma más preocupante, comparte con la fibromialgia muchos criterios diagnósticos. Los pacientes con un solo trastorno doloroso, como fibromialgia, SFC, SII, sensibilidad química múltiple (SQM), dolores de cabeza o trastorno de la articulación temporomandibular (TATM), tendrán de manera característica otro trastorno. Esta superposición de síntomas puede reflejar una fisiopatología compartida, posiblemente una disfunción del sistema nervioso central (SNC), como quedaba implícito en el término anterior «síndrome de sensibilización central». Una fisiopatología con origen en el SNC también explicaría la «invisibilidad» de estos trastornos cuando se utilizan las herramientas habituales de detección sistemática, que casi siempre van dirigidas a un órgano final.

Los TSDC también engloban muchos síntomas que no se consideran estrictamente «dolor», aunque pueden ser igual de incapacitantes o más. Los adolescentes atendidos en consulta en un centro médico especializado por un **trastorno gastrointestinal funcional (TGIF)** manifiestan también mareos, náuseas crónicas, fatiga crónica y trastornos del sueño, así como migrañas. Hasta el 50% de los adolescentes refieren fatiga semanal, y el 15%, fatiga diaria.

Los dolores de cabeza de tipo migraña se asocian con frecuencia a ansiedad y depresión. La **ansiedad** también predice la persistencia de las migrañas. Las alteraciones del sueño y la migraña también interactúan estrechamente. Un sueño deficiente puede desencadenar una migraña o una cefalea en racimo; la cefalea migrañosa altera por sí sola el sueño. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos del sueño, como latencia prolongada del sueño, despertares frecuentes, menos tiempo total de sueño y movimientos periódicos de las extremidades. Los pacientes adultos con SII también presentan trastornos del sueño, relacionados con la ansiedad, la depresión y el estrés.

La comorbilidad de **hipermovilidad de Ehlers-Danlos (hEDS)** y **síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP)** ha sido significativa. Los pacientes con hEDS refieren dolor generalizado y a veces debilitante al realizar alguna actividad o después de ella, fatiga intensa, dificultad para escribir a mano, «crujido» de las articulaciones, hinchazón articular, dislocación de las articulaciones, subluxación o dolor de espalda. El dolor crónico reduce la tolerancia al ejercicio, con una peor calidad de vida y un ciclo de empeoramiento continuo, porque el ejercicio es un elemento clave en el abordaje del cuadro. Los pacientes con TGIF pueden tener también hEDS, fibromialgia, dolores crónicos y puntuaciones más altas en cuanto a somatizaciones que los pacientes con trastornos gastrointestinales (GI) orgánicos.

El diagnóstico de **STOP pediátrico** se establece con un aumento de la frecuencia cardiaca >40 latidos/min en los primeros 10 minutos de la prueba de inclinación en posición erguida, junto con síntomas ortostáticos. El STOP se asocia, asimismo, a múltiples trastornos concurrentes, como alteraciones del sueño, dolor crónico, síntomas similares a Raynaud, anomalías gastrointestinales y, con menor frecuencia, dolores de cabeza, síncope y problemas urinarios. Los pacientes con STOP y hEDS suelen arrojar una mayor incidencia de migrañas y síncope que aquellos solo con STOP. La prevalencia de trastornos concurrentes en niños con TSDC es idéntica ya tengan SPOT o hEDS.

PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS CONCOMITANTES

Muchos de estos trastornos coexisten con importantes trastornos psiquiátricos. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos de ansiedad y trastornos graves del estado de ánimo. Los niños con síntomas médicamente inexplicables sufren generalmente más ansiedad y depresión que los niños con otros trastornos crónicos. Otros posibles trastornos asociados son conductas disruptivas, internalización de síntomas, miedo, mayor dependencia, hiperactividad y preocupación por la enfermedad.

FACTORES PREDISPONENTES

El género femenino y una mayor edad (adolescencia) suponen un aumento del riesgo de TSDC. Ciertos trastornos (p. ej., cefalea) son más frecuentes en los hombres o tienen una prevalencia similar en ambos géneros durante la infancia, pero la prevalencia en las mujeres aumenta después de la pubertad. Los traumas o el trastorno de estrés postraumático aumenta la incidencia de trastornos psicológicos coexistentes en la fibromialgia juvenil. Algunos estudios sugieren que la ansiedad predispone al dolor crónico. Un estudio de base poblacional en el que se realizó un seguimiento de niños desde los 18 meses hasta los 14 años de edad indicaba que la angustia psicológica materna en la primera infancia y las quejas de depresión y dolor en la preadolescencia aumentan el riesgo de dolor abdominal recurrente a los 14 años. El SII postinfeccioso es un factor identificable de riesgo de ansiedad de nueva aparición, depresión y trastornos del sueño en adultos. Es frecuente que los padres de niños con dolor abdominal recurrente tengan también dolor abdominal. No está claro si esta asociación se debe a un factor ambiental/genético común o a un comportamiento aprendido del niño que imita al progenitor.

EVOLUCIÓN NATURAL

No se conoce la evolución natural de los TSDC. La fatiga crónica incapacitante en la población general de adolescentes persiste entre 2 y 3 años en aproximadamente el 25% de los pacientes, pero solo el 8% de los jóvenes afectados a los 13 años sigue quejándose a los 16 y 18 años. Un metaanálisis

sugiere que el pronóstico del SFC en niños es en general bueno, persistiendo los síntomas incapacitantes solo en unos pocos casos. La creencia por parte del paciente de que tiene un trastorno físico subyacente y la presencia de trastornos psiquiátricos concurrentes son factores predictores de peor resultado.

En un estudio llevado a cabo en niños con TGIF, el resultado se mostró dependiente de variables concretas. Aquellos que percibían su dolor abdominal como más grave, con altos niveles de catastrofización del dolor y poca capacidad para afrontarlo debido a niveles reducidos de actividad, presentaron peores resultados. Este subgrupo de «perfil disfuncional de dolor elevado» era predominantemente femenino (70%), con una edad media de 12,2 años. Dos tercios de este subgrupo siguieron quejándose de TGIF durante el seguimiento, frente a aproximadamente un tercio de los de los otros grupos. Entre estos grupos había un grupo de «perfil adaptativo de elevado dolor», con niveles de dolor similares, pero mejores habilidades de adaptación y menor catastrofización, en su mayoría mujeres algo más jóvenes (11,8 años), y un grupo de «perfil adaptativo de bajo dolor», un poco más jóvenes (11,1 años), con equivalencia entre hombres y mujeres pero menos dolor abdominal, mejores mecanismos de afrontamiento y menor deterioro de las actividades diarias. En el grupo de perfil disfuncional de elevado dolor, el 41% presentaron TGIF y dolor crónico no abdominal durante el seguimiento, frente al 11% en el grupo adaptativo de elevado dolor y al 17% en el grupo adaptativo de bajo dolor. Otro estudio en el que se realizó un seguimiento de niños de entre 4 y 16,6 años con SII demostró la resolución de los síntomas en un 58%, generalmente sin medicación. Las diferencias entre estos estudios pueden deberse a la edad de los grupos, con mejores resultados en los pacientes más jóvenes, así como al número de trastornos concurrentes y al perfil psicológico.

FISIOPATOLOGÍA PROPUESTA

Puede que exista una disfunción en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, en los patrones circadianos, en las respuestas nerviosas autónomas, en ciertos aspectos del procesamiento del SNC, en la respuesta inflamatoria inmunitaria y en el sistema musculoesquelético. El tono vagal medido por la variabilidad de la frecuencia cardiaca disminuye en algunos niños con síntomas de TGIF y en niños con TSDC. Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo pueden afectar al sistema inmunitario, así como a los patrones circadianos. La respuesta al estrés puede aumentar el tono muscular, lo que a su vez provoca dolores en el cuerpo y cefaleas tensionales. En la fibromialgia, la respuesta del cortisol se altera, con niveles más bajos de cortisol al despertar y durante todo el día. La **intolerancia ortostática** por anomalías neurovegetativas también puede contribuir a la baja concentración por hipoperfusión cerebral y acumulación de sangre en las extremidades inferiores.

La fisiopatología se ha estudiado mejor en la encefalomielitis miálgica (EM)/SFC (v. cap. 147.1). La EM/SFC se ha asociado a hipermovilidad articular, intolerancia ortostática, disminución de la amplitud de movimiento y actividad reducida. Estos pacientes muestran un exceso de activación glial, que da lugar a neuroexcitación, neuroinflamación y, en algunos casos, neurodegeneración. Es posible que estos aspectos contribuyan a los problemas cognitivos y a la fatiga presentes en este trastorno.

La neuroinflamación y otras alteraciones pueden dar lugar a vías del dolor inhibitorias descendentes anómalas, lo que conduce a dolor distal y «sensibilización central». La disfunción de las vías antinociceptivas descendentes permite que el dolor se extienda por el cuerpo, asociado a una mayor actividad de las vías facilitadoras nociceptivas. Estas vías facilitadoras se activan luego por factores psicológicos, como catastrofización, depresión, falta de aceptación e hipervigilancia. Otras señales, como las correspondientes a presión, ruido, calor y frío también son procesadas de manera aberrante, con la activación de áreas del cerebro que generalmente se activan solo por estímulos de dolor agudo, como la ínsula, la corteza prefrontal y la corteza cingular anterior, así como ciertas regiones que no suelen intervenir en el proceso del dolor.

TRATAMIENTO

Como regla general, el dolor crónico nunca debe tratarse con opioides, siendo la terapia cognitivo-conductual (TCC) y un programa de ejercicio gradualmente progresivo los fundamentos del tratamiento. La naturaleza compleja de la patología concomitante de los TSDC requiere generalmente un enfoque multidisciplinar. Dado que ni la TCC ni el ejercicio tendrán efecto alguno en ausencia del pleno compromiso y de la comprensión total por parte del paciente, el equipo debe contar en todo momento con la familia y el paciente y debe incluir a un psicólogo especializado en el área del dolor con experiencia en TCC, a un fisioterapeuta y al médico de atención primaria. Dependiendo de las enfermedades coexistentes, la reumatología, la neurología o la gastroenterología pueden tener un papel importante en el manejo de los síntomas y en un posible diagnóstico alternativo. Dependiendo, asimismo, de la sintomatología inicial, el diagnóstico diferencial debe contemplar las siguientes patologías: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, trastornos autoinflamatorios, enfermedad de Fabry, porfirias, neuropatías sensitivas neurovegetativas hereditarias y síndrome de Ehlers-Danlos.

Cuando la evaluación exhaustiva de una causa estructural de los síntomas no resulta reveladora, el siguiente paso importante es **informar** y **educar** al paciente y a la familia. Esta tarea pasa por informar sobre la presentación habitual, sobre la previsión de que los «marcadores» para este tipo de trastornos estén ausentes, como es habitual, y sobre la disponibilidad de sólidas herramientas de abordaje, con una alta probabilidad de mejoría. Se debe animar a familias y pacientes a dejar de buscar un «diagnóstico y una cura mágicos» y a emprender el camino hacia la total recuperación. Sin este paso, no se producirá la esencial implicación del paciente en el tratamiento. En la práctica clínica, en ocasiones, nos referimos a los trastornos *funcionales* como un problema de «software», en contraposición a los problemas *estructurales,* en los que está implicado el «hardware». Explicamos que el tratamiento, para tener éxito, debe cambiar el software, no enmascarar los síntomas. Los planteamientos que logran tal objetivo incluyen TCC y un programa de rehabilitación que puede requerir fisioterapia, un plan de ejercicio intenso con entrenamiento a intervalos, meditación y/o yoga. A menudo, los pacientes se encuentran en deficiente forma física y es posible que deban comenzar por un nivel muy bajo de actividad física. Además, su tolerancia al ejercicio puede verse considerablemente mermada por un síndrome de intolerancia ortostática (p. ej., STOP). Por tales razones, con frecuencia recomendamos comenzar con un programa de ejercicios *aeróbicos en el agua*, que tiene varias ventajas: 1) se trabaja contra una fuerza gravitacional muy baja, de modo que el paciente puede entrenar con éxito, trabajando solo su forma física y sin tener que luchar al mismo tiempo contra un reto ortostático; 2) se fortalecen tanto las extremidades como la parte central del cuerpo (*core*), y 3) consta de ejercicios suaves con las articulaciones, idóneos para personas con artralgias o síndrome de hipermovilidad. Si no se dispone de instalaciones para realizar ejercicios en agua, recomendamos comenzar con un programa de ejercicios con la persona recostada, por ejemplo, con una bicicleta estática reclinada. En ambas circunstancias, se introducen luego poco a poco ejercicios aeróbicos en posición erguida en suelo, durante 2-3 meses. Los ejercicios de fuerza también son útiles. Una revisión Cochrane en adultos con trastornos dolorosos mostró que el ejercicio tiene efectos secundarios mínimos, mejora la funcionalidad, reduce el dolor y aumenta la calidad de vida. Los pacientes con fibromialgia que se sometieron a un programa multidisciplinar de 3 meses con fisioterapia y TCC 2 veces por semana mostraron efectos beneficiosos en cuanto al nivel funcional y de actividad física y, lo más importante, seguían haciendo ejercicio con regularidad al año de seguimiento. Las intervenciones farmacológicas tienen menor impacto que los tratamientos no médicos.

Cuando los niños faltan a la escuela o viven encerrados en casa, es importante trabajar estrechamente con el centro escolar para alentar el regreso a la escuela. Esto puede requerir modificar inicialmente el horario escolar, comenzando con menos horas lectivas y proporcionando más tiempo para hacer deberes en casa los días en que los niños no se encuentren bien.

Aunque, a menudo, se añaden al tratamiento fármacos como los antidepresivos tricíclicos, la mejoría con estos medicamentos en lo referente al dolor crónico es mínima, debiendo considerarse, por otra parte, los efectos secundarios. No obstante, a menudo se utiliza la **amitriptilina**, porque ayuda a tratar los dolores de cabeza y el dolor abdominal y mejora la calidad del sueño, un elemento esencial para controlar cualquier trastorno de dolor crónico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

147.1 Síndrome de fatiga crónica

Mark R. Magnusson

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como **encefalomielitis miálgica (EM)**, es una enfermedad compleja, diversa y debilitante caracterizada por fatiga crónica o intermitente, acompañada de determinados síntomas concretos y que afecta a niños, adolescentes y adultos. La combinación de la fatiga y otros síntomas interfiere de forma significativa en las actividades cotidianas y no tiene una explicación médica identificada (fig. 147.1). La fatiga no requiere esfuerzo por parte del paciente y el descanso no la alivia. Algunos expertos consideran el **malestar posterior al esfuerzo,** o el empeoramiento de la fatiga con síntomas adicionales tras realizar un esfuerzo físico o mental que dure >24 horas, como características del SFC. No se ha podido identificar ningún agente o proceso causal, aunque

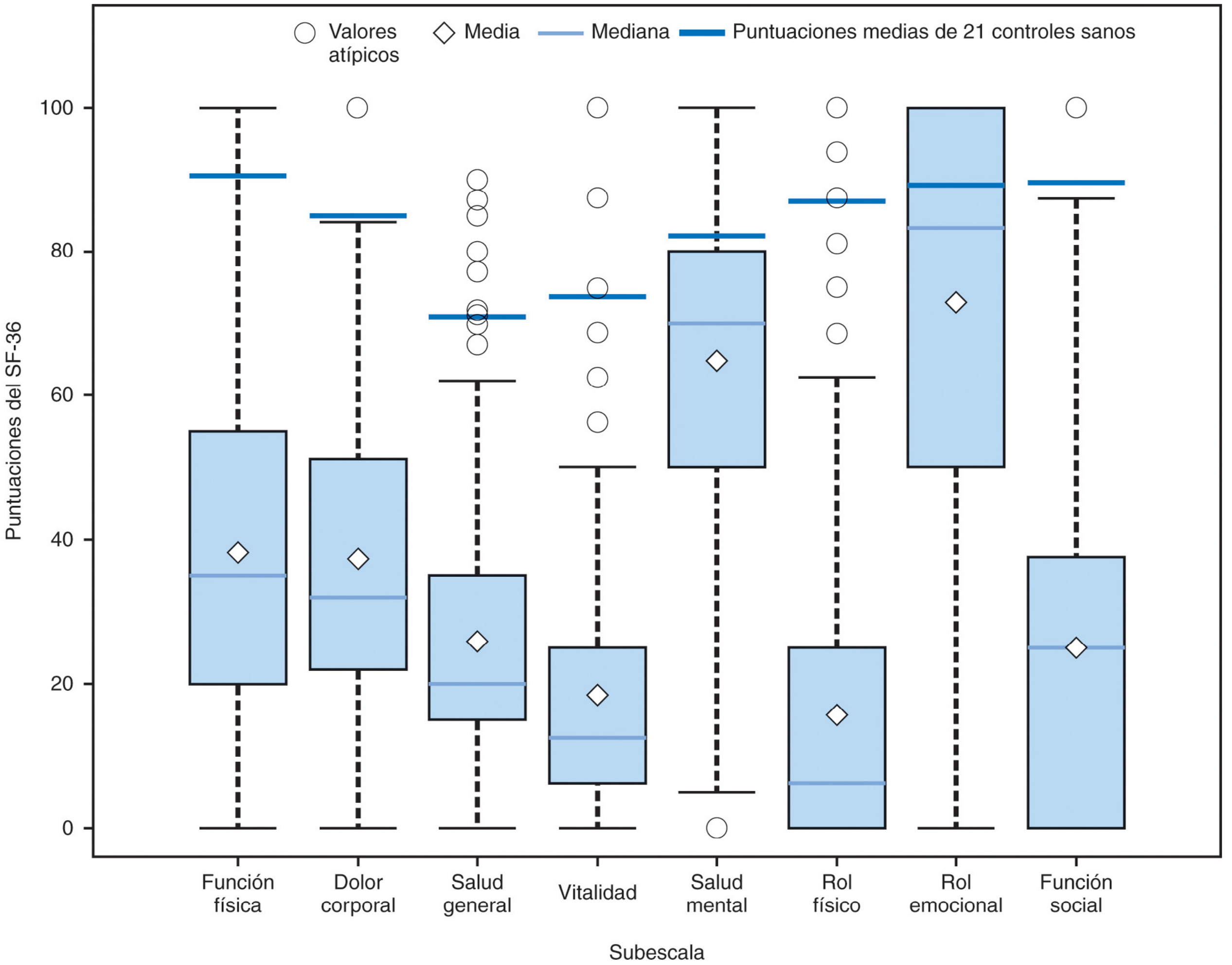

Fig. 147.1 Estado funcional* de 471 adscritos al estudio CDC Multisite Clinical Assessment† of ME/CFS§—EE.UU., septiembre de 2015. *Mediciones representadas en diagramas de caja en las 8 subescalas del cuestionario de la encuesta Short-Form Health Survey (SF-36) (percentiles 25 y 75 en las partes *inferior* y *superior* de la caja). Las puntuaciones del SF-36 oscilan entre 0 y 100, correspondiendo las mayores a la mejor función. †https://www.cdc.gov/cfs/programs/clinical-assessment/index.html. Los pacientes con §EM/SFC (encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica) muestran un significativo deterioro, particularmente en lo que respecta a las puntuaciones de las subescalas de vitalidad y función física, pero manteniéndose preservadas las de salud mental y rol emocional. *(De Unger ER, Lin JMS, Brimmer DJ, et al: CDC Grand Rounds: Chronic fatigue syndrome—advancing research and clinical education,* MMWR 65*(50-51):1434–1438, 2016.)*

el diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas, genéticas y autoinmunes. Nuestros conocimientos sobre la enfermedad derivan en gran medida de los estudios realizados en adultos y adolescentes, siendo limitados los datos sobre las enfermedades causantes de fatiga crónica en niños más pequeños.

Esta enfermedad se definió formalmente en 1988 como *síndrome de fatiga crónica* debido a que la fatiga persistente e inexplicable se consideraba el síntoma físico principal e invariable. Se han utilizado otros nombres para describir la enfermedad, como mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr (VEB), síndrome postinfeccioso o síndrome de disfunción inmunológica). Se han desarrollado varias definiciones de casos, que se utilizan tanto en contextos clínicos como de investigación (tabla 147.1).

Las recomendaciones del Institute of Medicine del año 2015 son aplicables a cualquier edad, y comprenden un enfoque especial centrado en el ámbito pediátrico. El IOM sugería unos nuevos criterios diagnósticos y un nuevo nombre, enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo **(ESIE)**, para resaltar el criterio de malestar posterior al ejercicio físico y ayudar a comprender mejor la enfermedad. El más reciente informe de consenso entre expertos (junio de 2017), del International Writing Group for Pediatric ME/CFS, constituye un manual de referencia para el diagnóstico y el tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Según estudios realizados a nivel mundial, entre el 0,2 y el 2,3% de los adolescentes o niños sufren SFC. Casi todos los estudios epidemiológicos utilizan la definición de 1994. El SFC es más prevalente entre los adolescentes que entre los niños de menor edad. La variación en las estimaciones de la prevalencia del SFC puede deberse a la variabilidad en la definición de los casos, la metodología de estudio y su aplicación, la composición de la población estudiada (de clínicas especializadas, consultas generales o la población general) y la recogida de datos (información proporcionada por los padres o por el propio paciente u obtenida mediante una evaluación clínica). La distribución por géneros en niños es diferente de la observada en los adultos, ya que se aprecia una distribución más equitativa entre los niños ≤15 años, mientras que entre los 15 y los 18 años la prevalencia es 2-3 veces mayor entre las mujeres. Existen pocos estudios que aporten datos sobre la incidencia del SFC entre niños <10 años, por lo que hay dudas al respecto en este grupo. Entre los adolescentes de los Países Bajos, la incidencia de SFC/EM según el diagnóstico del pediatra fue del 0,01%, mientras que en Reino Unido fue del 0,5%.

PATOGENIA

Aunque se desconocen la etiología y la fisiopatología del SFC, algunos pacientes y médicos relacionan la aparición de sus síntomas con un episodio reciente de infección viral, como la mononucleosis infecciosa (10-12%) (VEB; v. cap. 281). Se ha sugerido la posible relación fisiopatológica entre el SFC y la infección, debido a que los síntomas y marcadores biológicos provocados por las respuestas inespecíficas o innatas del huésped a las infecciones en general están presentes en el SFC. La aparición de un cuadro tipo SFC después de una mononucleosis infecciosa no se puede predecir por la viremia ni por una respuesta alterada del huésped a la infección por el VEB, pero sí se encuentra asociada a la gravedad de la infección primaria. Una amplia variedad de otras infecciones virales se han asociado a síndromes de fatiga postinfecciosos, sobre todo en adolescentes y adultos. Están en

Tabla 147.1 Perspectiva general de las definiciones de casos actuales de la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE) y las definiciones previas del síndrome de fatiga crónica o la encefalomielitis miálgica

SÍNTOMA	ESIE	SFC	EM
Fatiga y deterioro de la funcionalidad diaria	≥6 meses	≥6 meses	≥6 meses
Inicio súbito	Sí	Sí	
Debilidad muscular			Sí
Dolor muscular		Sí	
Síntomas posteriores al esfuerzo	Sí	Sí	Sí
Trastorno del sueño	Sí		Sí
Alteraciones de la memoria o cognitivas	Sí		Sí
Síntomas neurovegetativos			Sí
Dolor de garganta		Sí	
Afectación de ganglios linfáticos		Sí	
Síntomas cardiovasculares	Sí		
Cefaleas		Sí	
Artralgias		Sí	Sí

EM, encefalomielitis miálgica; SFC, síndrome de fatiga crónica.
Datos de Institute of Medicine: *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness.* Washington, DC, National Academies Press 2015; Jason L, Evans M, Porter N, et al: The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol* 6:120 135, 2010; Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al: Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 3:19, 2005.

Tabla 147.2 Criterios para el diagnóstico de encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC)

El paciente presenta cada uno de los 3 síntomas siguientes, al menos la mitad del tiempo y el un grado de moderado a grave:
- Sustancial reducción o deterioro de la capacidad para mantener los niveles previos a la enfermedad en las actividades laborales, educativas, sociales o personales, que persiste >6 meses y va acompañado de fatiga, a menudo intensa, es de inicio nuevo o definido (no es permanente a lo largo de la vida), no es consecuencia de un esfuerzo excesivo previo y no se ve aliviado de manera significativa por el descanso
- Malestar posterior al esfuerzo*
- Sueño no reparador*

Más al menos 1 de las 2 manifestaciones siguientes (crónicas, graves):
- Deterioro cognitivo*
- Intolerancia ortostática

*Es necesario valorar la frecuencia y gravedad de los síntomas. El diagnóstico de EM/SFC ha de cuestionarse si los pacientes no presentan estos síntomas al menos durante la mitad del tiempo, y con una intensidad moderada, sustancial o grave.
De Institute of Medicine: *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness,* Washington, DC, 2015, National Academies Press.

curso estudios destinados a determinar si las infecciones debidas a estos u otros agentes son las causantes de la enfermedad.

Las similitudes entre los síntomas del SFC y los que experimentan los pacientes con enfermedades autoinmunes y otros trastornos inflamatorios indican la presencia de perturbación primaria de la función inmunitaria en la patogenia del SFC. En los adultos con SFC se han descrito alteraciones inmunológicas. En pacientes adultos con SFC se han notificado casos de hipo o hipergammaglobulinemia, deficiencias de subclases de inmunoglobulinas, cifras elevadas de inmunocomplejos circulantes, alteración del cociente entre linfocitos colaboradores/supresores, disfunción de los linfocitos citolíticos naturales, citocinas elevadas y disfunción de los monocitos. Estos hallazgos se contradicen en los distintos estudios. Mientras que el grupo de pacientes con SFC parece distinto de los controles sanos, aunque en la mayoría de los estudios los valores de los parámetros inmunológicos no se encuentran fuera de los niveles de referencia.

Se ha sugerido la existencia de cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA), debidos a la **intolerancia ortostática** (IO) que experimentan algunos pacientes con SFC. Los síndromes con disfunción circulatoria comprenden la **hipotensión mediada neuralmente** y **el síndrome de taquicardia postural** (STOP) (v. cap. 147), y se han observado en algunos pacientes, por lo que podrían contribuir al síndrome. Se desconoce la fisiopatología de estas manifestaciones en adolescentes con SFC, pero, en estados postinfecciosos, podrían estar asociadas a la falta de reposición de líquidos y minerales perdidos durante la infección o a lesiones mediadas inmunológicamente (autoanticuerpos dirigidos contra el SNA).

Debido a la semejanza del dolor musculoesquelético generalizado presente en el SFC y el de la **fibromialgia** (v. cap. 193.3), y a que ambos con considerados en ocasiones como síndromes de solapamiento, tal vez compartan también similitudes en su patogenia. Otras hipótesis que se están investigando para explicar la base biológica del SFC son las alteraciones del metabolismo energético (p. ej., el de la mitocondria, sobre todo en lo que respecta a la intolerancia al ejercicio y el malestar después del esfuerzo), del sueño y de la respuesta al estrés, así como del eje hipotálamo-hipofisario. Es muy difícil comprender el SFC debido a que, probablemente, existe más de un mecanismo fisiopatológico subyacente. Al contemplar esta posibilidad, los estudios y directrices actuales intentan estratificar o formar subgrupos de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma dominante que expresan los adolescentes y los adultos es una sustancial reducción o un pronunciado deterioro de la capacidad para mantener los niveles de actividad previos a la enfermedad, acompañados de fatiga (v. fig. 147.1). En los niños más pequeños, que normalmente no refieren los síntomas de forma espontánea, el ejercicio induce cambios conductuales que se manifiestan por la falta de la energía habitual y disminución de la participación en las actividades. En los adolescentes, la fatiga y el malestar después del ejercicio pueden dar lugar a una reducción en la participación en las actividades escolares y familiares y en el intercambio social.

El **deterioro cognitivo** comprende dificultad de concentración, frecuente e indicada por una menos participación en el ámbito escolar, dificultades para la realización de las tareas asignadas para casa y por la obtención de peores notas. El sueño puede verse alterado, no resultando con frecuencia reparador. Otros síntomas asociados al sueño son dificultad para conciliarlo o mantenerlo, mientras que los trastornos del sueño diagnosticados, como el síndrome de las piernas inquietas o la apnea del sueño, son menos habituales. La fatiga puede ir acompañada de mialgias y artralgias que dificultan el sueño. En algunos niños aparecen dolor laríngeo y linfadenopatías dolorosas, que en ocasiones forman parte de la enfermedad desencadenante. Los adolescentes suelen referir con mayor frecuencia cefaleas, dolor abdominal, náuseas e hipersensibilidad a la luz y el ruido, con amplificación del dolor.

Los pacientes diagnosticados de SFC en las consultas de atención primaria son más propensos a referir una aparición brusca de los síntomas, a menudo como parte de una enfermedad inicial de tipo viral, mientras que, en los estudios poblacionales, los pacientes describen un inicio gradual de la enfermedad. El absentismo escolar es un problema social destacado. En un estudio se determinó que dos tercios de los adolescentes faltaron >2 semanas a clase a lo largo de un periodo de observación de 6 semanas, y un tercio necesitó un tutor a domicilio. A diferencia de la fobia escolar, la inactividad debida al SFC se mantiene durante los fines de semana y las vacaciones, con la misma intensidad que durante los días lectivos.

Aunque la fatiga y los síntomas que la acompañan son subjetivos, sí se puede medir la magnitud del deterioro en cada uno de los componentes mediante cuestionarios orientados al dolor y al rendimiento o, en caso de sospecha de inestabilidad ortostática, mediante un registro sistemático de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en posición supina y bipedestación. La fatiga no debe descartarse como un problema menor. Se suele manifestar con lasitud, agotamiento profundo, intolerancia al esfuerzo con fatigabilidad fácil y malestar general.

No suele haber hallazgos anómalos en la exploración física, y esto tranquiliza, al tiempo que desconcierta, tanto al médico como al paciente. La presencia de «síntomas alarmantes», como pérdida de peso, dolor torácico al realizar esfuerzos, parestesias, sequedad bucal y ocular, fiebre, diarrea, tos, diaforesis nocturna y exantema, es infrecuente y justifica la consideración de un diagnóstico distinto al SFC.

DIAGNÓSTICO

No existen signos ni pruebas diagnósticas patognomónicas de este síndrome. El diagnóstico se define clínicamente con una serie de criterios de inclusión y exclusión (fig. 147.2). Estos criterios diagnósticos se pueden aplicar a adultos y adolescentes >11 años por la necesidad actual de una anamnesis propia

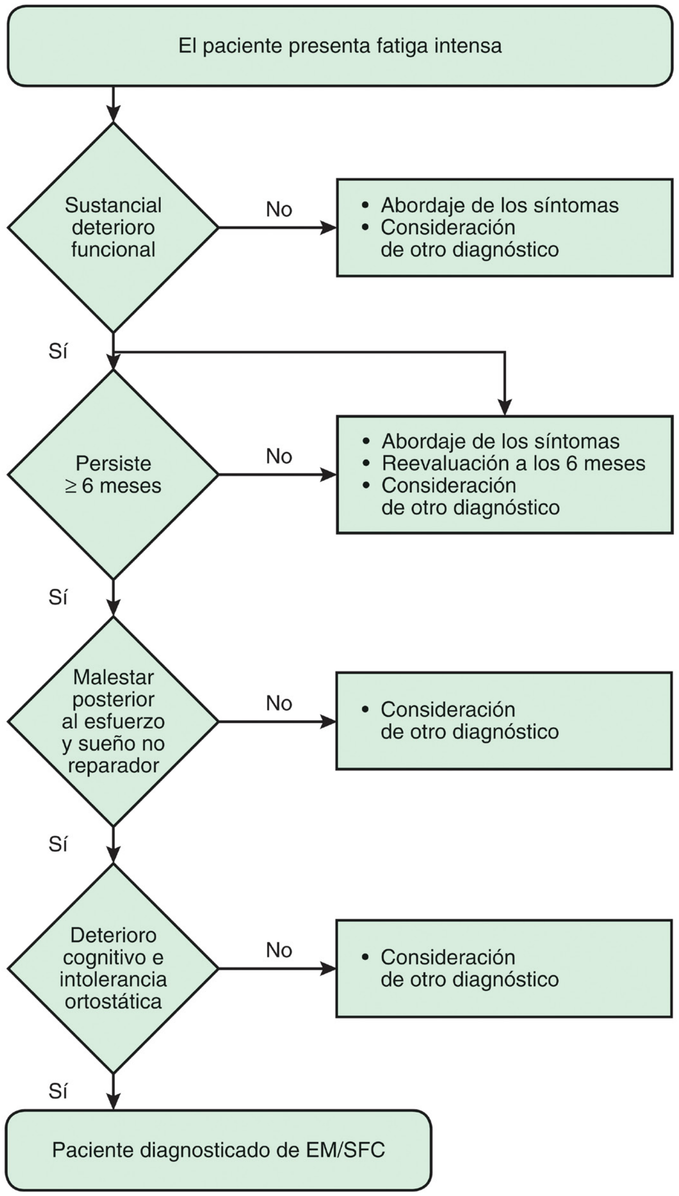

Fig. 147.2 Algoritmo diagnóstico para en cuadro de encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC). *(*De Institute of Medicine: *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness,* Washington, DC, 2015, National Academies Press.*)*

del paciente. Mientras que la duración de los síntomas es de 3 a 6 meses, dependiendo de la edad, el abordaje de los síntomas no debe esperar a que se cumpla dicho criterio.

Resulta difícil diagnosticar el SFC en los niños que pueden tener dificultades para describir sus síntomas y articular sus preocupaciones. La anamnesis basada exclusivamente en el testimonio de los padres es una potencial fuente de confusión, ya que los padres pueden esforzarse por interpretar los síntomas y sentimientos de su hijo con el fin de proporcionar una información histórica precisa. Es más eficaz combinar la información aportada por el niño y por los padres. Es importante documentar el grado de actividad del niño y el agravamiento de los síntomas después de los esfuerzos físicos o mentales. La aparición de cambios en la participación en las actividades de ocio, familiares o sociales ayuda a identificar el impacto del SFC sobre la funcionalidad.

El diagnóstico de SFC solo se puede realizar tras descartar otras causas médicas y psiquiátricas de cansancio y otros síntomas, muchas de ellas tratables. Entre ellas destacan los problemas médicos que cursan con síntomas crónicos, como el hipotiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, las alergias respiratorias y alimentarias, la apnea del sueño, la narcolepsia, el consumo de drogas, el trastorno de estrés postraumático, los efectos farmacológicos adversos o la obesidad. Se debe considerar un trastorno médico previamente diagnosticado con una resolución incierta que pueda explicar la fatiga.

Algunas enfermedades (p. ej., la fibromialgia), el dolor amplificado y la depresión comparten síntomas con el SFC, pero no constituyen diagnósticos de exclusión. Hay que tenerlas en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en algunos casos concretos. Existe cierta inquietud sobre la posibilidad de confundir un SFC con ciertos trastornos psiquiátricos, como los de ansiedad y estado del ánimo, aunque la evidencia indica que existen diferencias entre su presentación y la del SFC. No se debe diagnosticar un SFC en personas con diagnóstico previo de trastorno depresivo mayor y rasgos psicóticos o melancólicos, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia de cualquier tipo, trastornos delirantes de cualquier tipo, demencia de cualquier tipo, trastornos alimentarios de cualquier tipo o adicción al alcohol u otras sustancias tóxicas en los 2 años previos a la aparición del cansancio o de aparición posterior.

Aunque la valoración de cada paciente debe ser individualizada, las pruebas de laboratorio iniciales se deben limitar a las pruebas de cribado suficientes para tranquilizarle sobre la ausencia de una enfermedad médica grave. El resto de la evaluación va orientada a excluir enfermedades médicas susceptibles de tratamiento que se puedan plantear en función de la anamnesis, los síntomas, signos o hallazgos físicos detectados en pacientes específicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SFC consiste en aliviar los síntomas principales y más perjudiciales en cada paciente concreto. El criterio diagnóstico de 6 meses de duración de la enfermedad no debe hacer que se demore el estudio y el control de los síntomas, ya que el tratamiento puede iniciarse en cuanto el niño o adolescente acude con un cuadro que haga sospechar un SFC. Se pueden tratar los problemas del sueño animando a los padres a adoptar unos buenos hábitos mediante las técnicas comunes de higiene del sueño. Puede ser beneficioso remitir al paciente a un especialista en medicina del sueño para identificar y tratar los trastornos y las alteraciones del sueño. Una vez descartada la posible relación del dolor con enfermedades específicas, está indicado el tratamiento no farmacológico.

Una de las opciones no farmacológicas para controlar el dolor, la **terapia cognitivo-conductual** (TCC), también puede ayudar al paciente a abordar y hacer frente al SFC. A través de las explicaciones y de los cambios en la percepción de la enfermedad, la TCC puede ayudar a los pacientes y a sus familias a desarrollar habilidades de afrontamiento y apoyo emocional. Los métodos de afrontamiento perfeccionados permiten a algunos pacientes mejorar su funcionamiento y vivir con la enfermedad. Las patologías psiquiátricas concomitantes, como la ansiedad, requieren una evaluación y una intervención apropiadas. La terapia de ejercicio gradual guiada puede resultar beneficiosa cuando se añade a la TCC.

Aunque el objetivo general es ayudar a los pacientes con SFC a tolerar la actividad, los niños y adolescentes con SFC deben limitar los esfuerzos físicos o mentales que puedan agravar los síntomas. El retorno al colegio debe ser gradual, pero sistemático, con el objetivo de recuperar una asistencia a clase normal. Como alternativa temporal, se puede recurrir a un tutor a domicilio, a recursos de escolarización *online* y a asistencia parcial a las clases. Los padres y los médicos pueden colaborar con los profesores y gestores educativos para definir adecuadamente los objetivos de la actividad y del rendimiento de los niños con SFC. Ya que el aprendizaje de habilidades sociales es de vital importancia, hay que animar a los pacientes a que acudan a la escuela aunque sea durante períodos cortos, teniendo en cuenta que los intentos rápidos de movilización que suelen exacerbar los síntomas, por lo que deben evitarse.

La **empatía** y el **apoyo** continuos por parte del médico responsable son esenciales para poder mantener una relación médico-padres-paciente que permita controlar esta enfermedad. Hay que prestar especial atención a la dinámica familiar para identificar y resolver los posibles problemas familiares o los trastornos psiquiátricos que puedan contribuir a la forma en que el niño percibe sus síntomas.

PRONÓSTICO

La evolución natural del SFC es muy variable, y los pacientes y familiares deben ser conscientes de que los síntomas experimentarán mejorías y recaídas. Los niños y adolescentes con SFC parecen tener un mejor pronóstico que los adultos, ya que la evolución suele ser ondulante, con mejora gradual a lo largo de los años. En conjunto, se ha descrito un buen resultado funcional en hasta un 80% de los pacientes. Los factores de mal pronóstico comprenden la aparición gradual, el absentismo escolar prolongado, un menor nivel socioeconómico, los problemas crónicos de salud en la madre y los trastornos psiquiátricos concurrentes individuales y familiares no tratados. En cuanto a los factores de buen pronóstico, hay que citar el control por parte del paciente de su programa de rehabilitación, con un apoyo continuo por parte de los profesionales sanitarios y de los familiares, así como la mejoría de la intolerancia ortostática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Inmunología

PARTE XIII

Sección 1

Evaluación del sistema inmune

Capítulo 148

Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los médicos de atención primaria deben mantener un elevado índice de sospecha para diagnosticar defectos del sistema inmunitario con la suficiente anticipación como para poder establecer un tratamiento adecuado antes de que aparezcan lesiones irreversibles. El diagnóstico puede ser difícil, ya que la mayoría de los pacientes afectados no tiene manifestaciones físicas anómalas. La manifestación más típica de la inmunodeficiencia en niños es la *infección recidivante sinopulmonar*. Aunque las infecciones son comunes en los niños en general, una infección que sobrepasa la frecuencia esperada y que normalmente involucra múltiples localizaciones puede indicar inmunodeficiencia. Una infección única, grave, oportunista o inusual puede también ser una forma de presentación de inmunodeficiencia (tabla 148.1). Cada vez se reconoce más la concurrencia de enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias e infecciones recurrentes. En la mayoría de los estados se ha instituido la detección de linfopenia de células T en recién nacidos; esto ha llevado a la identificación de algunos bebés con inmunodeficiencia antes de cualquier manifestación clara, pero se limita a las deficiencias de células T. Pistas adicionales de la presencia de una inmunodeficiencia son: retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica, infecciones persistentes tras recibir vacunas de microorganismos vivos y candidiasis oral o cutánea crónica (tablas 148.2 y 148.3).

Con más de 300 inmunodeficiencias primarias distintas, para enfocar el diagnóstico y las pruebas apropiadas, a menudo es útil considerar cinco categorías: trastornos de células T, trastornos de células B y anticuerpos, trastornos del complemento, trastornos fagocíticos y trastornos de células asesinas naturales (tabla 148.4 y fig. 148.1).

La evaluación inicial de la función inmunológica incluye una exhaustiva historia clínica, exploración física e historia familiar (tabla 148.5). Más de diez inmunodeficiencias están ligadas al cromosoma X y un número creciente son autosómicas dominantes con expresividad variable y/o penetrancia incompleta. Se debe prestar especial atención a los signos físicos de la enfermedad autoinmune o a los efectos finales de las infecciones recidivantes en los órganos afectados. El historial de infecciones debe incluir la edad de inicio, la gravedad, las ubicaciones involucradas y la evaluación de la causa microbiana subyacente. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y micobacterianas requieren distintos brazos del sistema inmunológico para su erradicación; por tanto, la identificación de las causas microbiológicas de la infección puede ser extremadamente útil para definir los estados de deficiencia en personas con inmunodeficiencias primarias.

La mayoría de los defectos inmunitarios pueden excluirse con un coste mínimo eligiendo de forma adecuada las pruebas de detección selectiva, que deben ser muy informativas, fiables y coste-efectivas (tabla 148.6 y figs. 148.2 y 148.3). El hemograma completo (HC), con recuento diferencial, es el estudio inicial si se considera la neutropenia, pero está menos reconocido como prueba de cribado para defectos de las células T. La linfopenia se observa en la mayoría de los defectos de células T. Si el recuento de neutrófilos del niño aparece elevado de forma persistente sin ningún signo de infección, debe sospecharse una deficiencia en la adhesión leucocitaria. Los recuentos normales de linfocitos son más elevados en los niños pequeños que en épocas posteriores de la vida (fig. 148.4). El conocimiento de los valores normales de los recuentos absolutos de los linfocitos a diferentes edades en la lactancia y la infancia es crucial para detectar defectos de los linfocitos T. Las pruebas adicionales, aparte del HC, incluyen la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly, lo cual es un argumento en contra de la asplenia congénita. El recuento y tamaño normales de las plaquetas excluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich. Cuando se sospecha inmunodeficiencia, obtener los niveles de IgG, IgA, IgM e IgE puede ser una estrategia útil, debido a que los defectos de los anticuerpos son el tipo más común de inmunodeficiencias. Los niveles de inmunoglobulinas deben interpretarse dentro de un contexto de los datos normativos específicos para cada edad.

PRUEBAS AVANZADAS

Las pruebas adicionales deben centrarse y basarse en el fenotipo y la categoría de deficiencia inmunológica que se sospecha (tabla 148.7; v. figs. 148.2 y 148.3). En los pacientes con infecciones sinopulmonares recidivantes en los cuales se sospeche un defecto de los anticuerpos, poner especial atención en las pruebas de anticuerpos puede ser revelador. De forma adicional a los niveles de Ig, se debe también perseguir la respuesta a las vacunas en este contexto. Un pequeño pero significativo subgrupo de pacientes con deficiencias de anticuerpos tendrá niveles de Ig normales pero un funcionamiento anómalo, como se puede detectar por la baja respuesta a las vacunas que presentan. Cuando se detecta hipogammaglobulinemia es importante determinar si es primaria o secundaria. Los pacientes que reciben corticoides o que presentan estados de pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas) tienen a menudo concentraciones séricas bajas de IgG, pero producen una respuesta normal a las vacunas. Por ello, si el nivel de las Ig es bajo, es crucial antes de comenzar el tratamiento con reemplazo inmunoglobulínico medir los títulos de anticuerpos frente a las vacunas. Los títulos de anticuerpos no son interpretables después de que el paciente ha recibido una transfusión sanguínea, plasma fresco congelado o terapia inmunoglobulínica.

Una prueba útil de la función del linfocito B es determinar la presencia y el título de **isohemaglutininas,** o anticuerpos naturales frente a los antígenos polisacáridos de los hematíes de los tipos A y B. Esta prueba mide sobre todo los anticuerpos IgM. Las isohemaglutininas pueden faltar normalmente en el primero o dos primeros años de vida, y siempre faltan si el paciente tiene el tipo sanguíneo AB.

Como la mayoría de los lactantes y niños están vacunados de difteria-tétanos-tos ferina (dTP), *Haemophilus influenzae* conjugado del tipo b y vacunas de conjugados neumocócicos, a menudo es útil estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a la difteria, el tétanos, el fosfato de polirribosa de *H. influenzae* y los antígenos neumocócicos. Si los títulos son bajos, la medida de los anticuerpos frente a los toxoides tetánico o diftérico antes de pasadas 2-8 semanas de una dosis de recuerdo infantil de dTP o dT es útil para evaluar la capacidad de formar anticuerpos IgG frente a antígenos proteínicos. Para evaluar la capacidad del paciente de responder a antígenos polisacáridos pueden medirse anticuerpos antineumocócicos antes de pasadas 4-8 semanas de la vacunación con 23-valentes no conjugadas de polisacárido neumocócico en pacientes de 2 años o más. Los anticuerpos detectados en estas pruebas son el isotipo IgG. Estos estudios de anticuerpos pueden realizarse en diferentes laboratorios, pero es importante elegir uno fiable y usar el mismo laboratorio para los títulos previos y posteriores a la vacunación.

Los pacientes con defectos en la maduración de las células B debido a defectos por cambio de clase no producen IgA ni IgG de forma normal. La IgM está normal o elevada. La respuesta a las vacunas es baja de forma homogénea. Si la respuesta de los anticuerpos a las vacunas es normal y los niveles de IgG son bajos, deben realizarse estudios para evaluar una posible pérdida de inmunoglobulinas por la vía urinaria o el tubo digestivo (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas, linfangiectasia intestinal). Otro factor de confusión común es el uso de rituximab o corticoides, lo que lleva a la hipogammaglobulinemia. Las concentraciones séricas muy altas de una o más clases de Ig hacen pensar en una infección por el VIH, una enfermedad granulomatosa crónica, inflamación crónica o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

Tabla 148.1 Predisposición a infecciones específicas en los seres humanos

MICROORGANISMO PATÓGENO	PRESENTACIÓN	GEN/REGIÓN CROMOSÓMICA AFECTADA	COMENTARIOS
BACTERIAS			
Streptococcus pneumoniae	Enfermedad invasora	*IRAK4, MyD88, C1QA, C1QB, C1QC,* C4A[+]C4B, C2, C3	También sensible a otras bacterias encapsuladas
Neisseria	Enfermedad invasora	C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, properdina	Enfermedad recidivante común
Burkholderia cepacia	Enfermedad invasora, sin invasión pulmonar	*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2*	También sensible a infecciones fúngicas y por estafilococo
Nocardia	Enfermedad invasiva	*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2*	También sensible a infecciones estafilocócicas y fúngicas
VIRUS			
Micobacterias	Normalmente micobacterias no tuberculosas	IL12B, IL12RB1, IKBKG, IFNGR1, IFNGR2, STAT1 (pérdida de función)	También sensible a infecciones por *Salmonella typhi*
Virus del herpes simple	Encefalitis por herpes simple	*TRAF3, TRIF, TBK, UNC93B1, TLR3,* STAT1	El año de inicio se encuentra normalmente fuera del periodo neonatal
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa grave, síndrome hemofagocítico	*SH2DIA, XIAP, ITK, CD27, PRF1, STXBP2, UNC13D, LYST, RAB27A, STX11, AP3B1*	Mononucleosis fulminante, trastornos linfoproliferativos malignos y no malignos, disgammaglobulinemia, autoinmunidad
Papilomavirus	Verrugas	*RHOH, EVER1, EVER2, CXCR4, DOCK8, GATA2, STK4, SPINK5*	Las verrugas progresan a menudo a pesar de la terapia
Susceptibilidad global a las infecciones víricas	Infecciones virales progresivas graves	Todo tipo de deficiencias inmunes graves combinadas, *IFNAR2*	La presentación depende del virus y del órgano infectado
HONGOS			
Candida	Candida mucocutánea	*AIRE,* STAT1 (ganancia de función), *CARD9,* STAT3, IL17F, IL17RC, IL17RA, *ACT1*	Las deficiencias de *AIRE* se asocian con endocrinopatías y STAT1 (GOF) se asocia con autoinmunidad
Dermatofito	Invasión de tejido	*CARD9*	Autosómico recesivo
Aspergillus	Infecciones profundas	*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2*	
Hongos ambientales	Infecciones profundas	*CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, GATA2,* STAT1 (ganancia de función) *CD40L*	

Tabla 148.2 Patrones clínicos característicos en algunas enfermedades por inmunodeficiencias primarias

MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO
EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PEQUEÑOS (0-6 MESES)	
Hipocalcemia, cara y pabellones auriculares inusuales, cardiopatía	Síndrome de deleción 22q11.2, anomalía de DiGeorge
Desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis, infecciones recurrentes	Defecto de la adhesión del leucocito
Candidiasis oral persistente, retraso del crecimiento, neumonía, diarrea	Inmunodeficiencia combinada grave
Heces sanguinolentas, otorrea, eczema atópico	Síndrome de Wiskott-Aldrich
EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS (6 MESES-5 AÑOS)	
Abscesos estafilocócicos recurrentes, neumonía estafilocócica con formación de neumatoceles, cara tosca, dermatitis pruriginosa	Síndrome de hiper-IgE, deficiencia PGM3
Candidiasis oral, distrofia ungueal, endocrinopatías	Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, displasia ectodérmica
Estatura corta, pelo fino, varicela grave	Hipoplasia de cartílago y pelo con enanismo de miembros cortos
Albinismo oculocutáneo, infección recurrente, síndrome hemofagocítico	Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli, síndrome de Hermansky-Pudlak

La medida de las subclases de IgG es raramente útil para evaluar la función inmunitaria en los niños pequeños con infecciones recidivantes. Los niños pequeños están fuertemente regulados desde el punto de vista del desarrollo, con una producción muy variable en la primera infancia. Resulta difícil conocer el significado biológico de las diferentes deficiencias leves a moderadas de las subclases de IgG, sobre todo cuando se han descrito ausencias totales de IgG1, IgG2, IgG4 y/o IgA1 en individuos completamente asintomáticos debido a deleciones genéticas de las cadenas pesadas de Ig. Muchos niños sanos que tienen concentraciones bajas de IgG2 responden de forma normal a los antígenos polisacáridos cuando se les vacuna. En niños más mayores y adultos, una IgG2 baja puede ser un antecedente encontrado antes de evolucionar a una **inmunodeficiencia común variable (IDCV).** Las respuestas específicas a vacunas suelen ser mucho más útiles que las determinaciones de las subclases de IgG.

A los pacientes que tienen **agammaglobulinemia** se les debe contar los linfocitos B sanguíneos mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales frente a antígenos CD específicos del linfocito B, habitualmente CD19 o CD20. Por lo general, alrededor del 5-10% de los linfocitos circulantes son linfocitos B. Estas células faltan en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX) y en distintas enfermedades autosómicas recesivas muy inusuales, pero están habitualmente presentes en la IDCV, el déficit de IgA y los síndromes con hipergammaglobulinemia M. Esta distinción es importante porque los niños con hipogammaglobulinemia por ALX e IDCV pueden tener diferentes problemas clínicos y los dos trastornos implican claramente patrones de herencia diferentes. Los pacientes con IDCV tienen más problemas relacionados con las enfermedades autoinmunitarias y la hiperplasia linfoide. Las pruebas moleculares para la ALX y otros defectos de los linfocitos B (cap. 150.1) están indicadas en casos de pacientes que carecen de antecedentes familiares para ayudar a hacer el consejo genético.

Los **linfocitos T** y las **subpoblaciones de estos linfocitos** pueden contarse mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con pigmentos que reconocen antígenos CD presentes en los linfocitos T (es decir, el CD2, el CD3, el CD4 y el CD8). Esta es una prueba particularmente importante que debe realizarse en cualquier lactante

Tabla 148.3 Ayudas clínicas al diagnóstico de la inmunodeficiencia

SUGERENTE DE DEFECTO DE LAS CÉLULAS B (INMUNODEFICIENCIA HUMORAL) Infecciones bacterianas recidivantes de las vías respiratorias superiores e inferiores Infecciones cutáneas recidivantes, meningitis, osteomielitis secundaria a bacterias encapsuladas *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis)* Parálisis después de la vacunación con poliovirus atenuado vivo Niveles reducidos de inmunoglobulinas	**SUGERENTE DE DISFUNCIÓN DE MACRÓFAGOS** Infección micobacteriana atípica diseminada, infección recidivante por *Salmonella* Infección fatal después de la vacunación con BCG Síndromes congénitos con inmunodeficiencia Ataxia-telangiectasia: ataxia, telangiectasia Síndrome poliglandular autoinmune: hipofunción de uno o más órganos endocrinos, candidiasis mucocutánea crónica Hipoplasia del cartílago-cabello: enanismo con extremidades cortas, pelo escaso, neutropenia Síndrome de Wiskott-Aldrich: trombocitopenia, género masculino, eczema Síndrome de Chédiak-Higashi: albinismo oculocutáneo, nistagmo, infecciones bacterianas recidivantes, neuropatías periféricas Síndrome de DiGeorge (síndrome de deleción 22q): facies inusual, defecto cardiaco, hipocalcemia
SUGERENTE DE DEFECTO DE CÉLULAS T (INMUNODEFICIENCIA COMBINADA) Enfermedad sistémica después de la vacunación con cualquier virus vivo o bacilo Calmette-Guérin (BCG) Complicación inusual potencialmente mortal después de la infección con virus benignos (neumonía de células gigantes con sarampión; neumonía por varicela) Candidiasis oral crónica después de los 6 meses de edad Candidiasis mucocutánea crónica Enfermedad de injerto contra huésped después de una transfusión de sangre Reducción de los recuentos de linfocitos para la edad Niveles bajos de inmunoglobulinas Ausencia de ganglios linfáticos y amígdalas Timo pequeño Diarrea crónica Retraso en el desarrollo Infecciones recidivantes con organismos oportunistas	**SUGERENTE DE ASPLENIA** Heterotaxia, cardiopatía congénita compleja, cuerpos Howell-Jolly en frotis de sangre, anemia drepanocítica

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier, p 750.

Tabla 148.4 Manifestaciones características de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria

CARACTERÍSTICA	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO T	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO B	DEFECTO DE GRANULOCITOS	DEFECTO CITOLÍTICO	DEFECTO DEL COMPLEMENTO
Edad al comienzo de la infección	Comienzo temprano, habitualmente a los 2-6 meses	Comienzo después de reducción de anticuerpos maternos, habitualmente pasados los 5-7 meses, infancia tardía a fase adulta	Más frecuentemente, comienzo temprano	Generalmente comienzo en la infancia	Comienzo a cualquier edad
Microorganismos patógenos específicos	Bacterias: bacterias grampositivas y gramnegativas y micobacterias frecuentes	Bacterias: neumococos, estreptococos, estafilococos, *Haemophilus, Campylobacter, Mycoplasma*	Bacterias: estafilococos, *Serratia, Salmonella,* micobacterias	No normalmente	Bacteria: organismos encapsulados (C1, C4, C2, C3), *Neisseria* (FP, FD, FH, FI, C3, C5, C6, C7, C8, C9)
	Virus: CMV, VEB, adenovirus, parainfluenza 3, varicela, enterovirus	Virus: enterovirus*	No generalmente	CMV, VEB	No generalmente
	Hongos: *Candida* y *Pneumocystis jirovecii*	Hongos y parásitos: *Giardia,* criptosporidios	Hongos y parásitos: *Candida, Nocardia, Aspergillus*	No generalmente	No generalmente
Órganos afectados	Candidiasis mucocutánea extensa, pulmones, detención del crecimiento, diarrea prolongada	Infecciones sinopulmonares recurrentes, síntomas digestivos crónicos, malabsorción, artritis, meningoencefalitis por enterovirus*	Piel: abscesos, impétigo, celulitis Ganglios linfáticos: adenitis supurativa Cavidad oral: gingivitis, úlceras bucales Órganos internos: abscesos, osteomielitis	El síndrome hemofagocítico puede afectar a cualquier órgano	Infecciones profundas o sistémicas
Manifestaciones especiales	Enfermedad de injerto contra huésped causada por linfocitos T maternos o transfusión de sangre no irradiada BCG o varicela diseminadas tras vacunación Autoinmunidad común en defectos moderados de las células T	Autoinmunidad Neoplasia maligna linforreticular: linfoma, timoma	Unión prolongada del cordón umbilical, mala curación de las heridas		SLE (C1, C4, C2), glomerulonefritis (C3), síndrome hemolítico urémico atípico (FH, FI, MPC, C3, FB)

*Agammaglobulinemia ligada al X (Bruton).
BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.

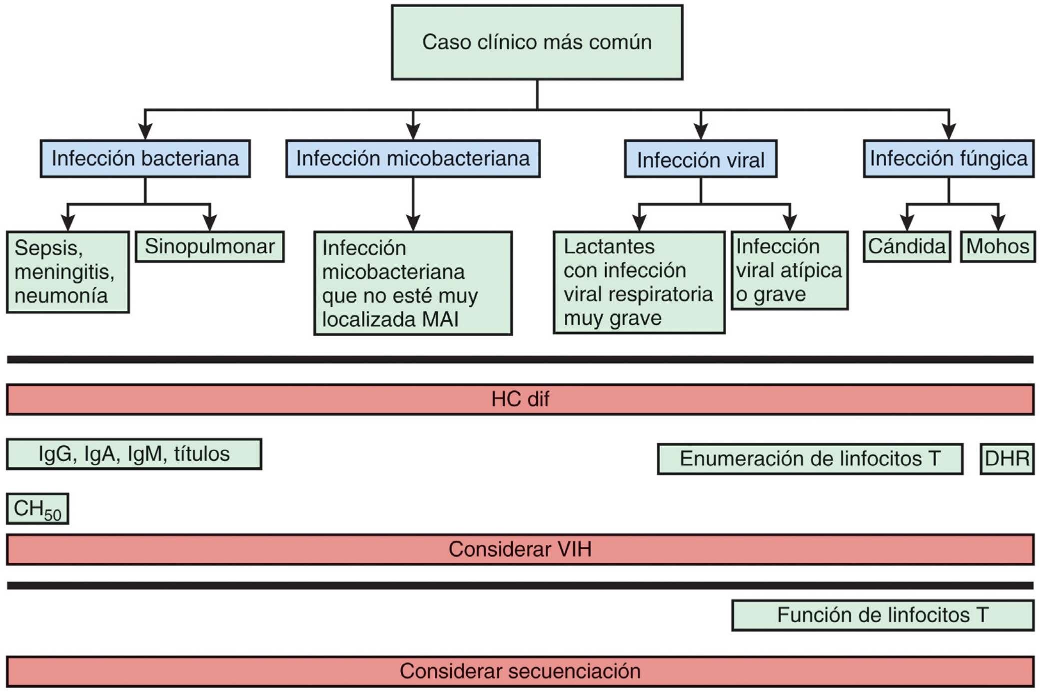

Fig. 148.1 Algoritmo de pruebas diagnósticas para las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. Los casos clínicos más comunes se enumeran en la parte superior. El primer nivel de pruebas se encuentra debajo de cada categoría entre las líneas oscuras. El segundo nivel de pruebas se encuentra debajo de la segunda línea oscura. DHR, dihidrorrodamina; HC, hemograma completo; MAI, infección por *Micobacterium avium* intracelular.

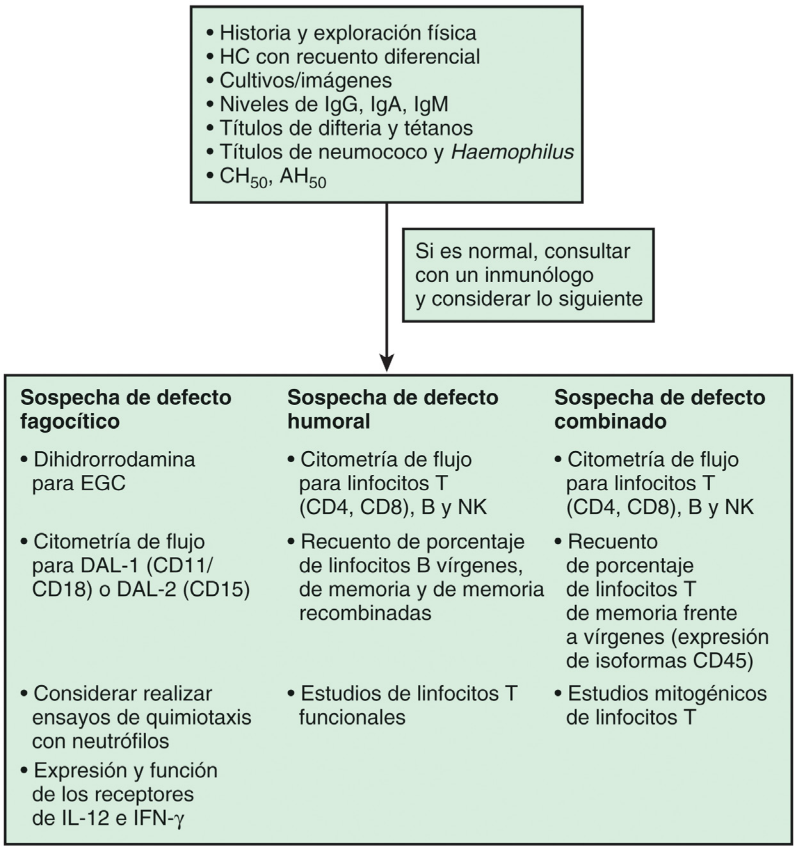

Fig. 148.2 Estudios iniciales y de seguimiento de pacientes con sospecha de inmunodeficiencia. Se recomienda consultar con un inmunólogo clínico para guiar las pruebas avanzadas e interpretar los resultados. DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; HC, hemograma completo; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, linfocitos *natural killer*. *(De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors:* Nelson pediatric symptom-based diagnosis, *Philadelphia, 2018, Elsevier, p 753.)*

Tabla 148.5 Características físicas especiales asociadas a las enfermedades por inmunodeficiencia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRASTORNOS
CUTÁNEAS	
Eczema	Síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX, síndromes de hipergammaglobulinemia E, síndromes con hipereosinofilia, deficiencia de IgA
Pelo escaso o hipopigmentado	Hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli
Telangiectasias oculares	Ataxia-telangiectasia
Albinismo oculocutáneo	Síndrome de Chédiak-Higashi
Dermatitis grave	Síndrome de Omenn
Eritrodermia	Síndrome de Omenn, IDCG, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Comel-Netherton
Abscesos recurrentes con neumatoceles pulmonares	Síndrome de hiper-IgE
Granulomas recurrentes en órganos o abscesos, en especial en pulmón, hígado o recto	EGC
Abscesos o celulitis recurrentes	EGC, síndrome de hiper-IgE, defecto de adhesión del leucocito
Granulomas cutáneos	Telangiectasia atáxica, IDCG, IDCV, deficiencia de RAG
Úlceras orales	EGC, IDCG, neutropenia congénita
Periodontitis, gingivitis, estomatitis	Defectos del neutrófilo
Candidiasis oral o ungueal	Defectos de linfocitos T, defectos combinados (IDCV); candidiasis mucocutánea; síndromes de hiper-IgE; deficiencias de IL-12, IL-17, IL-23; deficiencia de *CARD9;* deficiencia de STAT1
Vitíligo	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Alopecia	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Conjuntivitis crónica	Defectos de linfocitos B
EXTREMIDADES	
Acropaquias	Enfermedad pulmonar crónica causada por defectos de anticuerpos
Artritis	Defectos de anticuerpos, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgM
ENDOCRINOLÓGICAS	
Hipoparatiroidismo	Síndrome de DiGeorge, candidiasis mucocutánea
Endocrinopatías (autoinmunitarias)	Candidiasis mucocutánea
Diabetes, hipotiroidismo	IPEX y síndromes de tipo IPEX
Deficiencia de hormona de crecimiento	Agammaglobulinemia ligada al X
Disgenesia gonadal	Candidiasis mucocutánea
SANGUÍNEAS	
Anemia hemolítica	Defectos de linfocitos B y T, SLPA
Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neutropenia	Síndrome de hiper-IgM, variante de Wiskott-Aldrich, EGC
Trombocitopenia inmunitaria	Defectos de linfocitos B, SLPA
ESQUELÉTICAS	
Enanismo de miembros cortos	Enanismo de miembros cortos con defectos de linfocitos T o B
Displasia ósea	Deficiencias de ADA, hipoplasia de cartílago y hueso

ADA, adenosina desaminasa; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDCV, inmunodeficiencia común variable; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

De Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p 1599.

Tabla 148.6 Pruebas inmunológicas de detección inicial en el niño con infecciones recurrentes

RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO, DIFERENCIAL Y TASA DE SEDIMENTACIÓN DE ERITROCITOS

Recuento absoluto de linfocitos (los resultados normales van en contra del defecto de células T)

Recuento absoluto de neutrófilos (los resultados normales van en contra de la neutropenia congénita o adquirida y [normalmente] ambas formas de deficiencia de la adhesión leucocitaria, en las cuales se presentan recuentos elevados incluso entre infecciones)

Recuento de plaquetas (el resultado normal excluye el síndrome de Wiskott-Aldrich)

Cuerpos Howell-Jolly (la ausencia va en contra de la asplenia)

Tasa de sedimentación de eritrocitos (el resultado normal indica que es improbable que haya una infección bacteriana o micótica crónica)

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE LAS CÉLULAS B

IgG, IgA, IgM (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos)

Isohemaglutininas (baja en agammaglobulinemia)

Títulos de anticuerpos: tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* y neumococo (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos)

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE CÉLULAS T

Recuento absoluto de linfocitos (un resultado normal indica que es poco probable que haya un defecto en las células T)

Citometría de flujo para examinar la presencia de células T vírgenes (células $CD3^+CD45RA^+$)

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS CELULARES FAGOCÍTICOS

Microscopia (anómala en algunas neutropenias)

Ensayo de ráfagas respiratorias (anómala en la enfermedad granulomatosa crónica)

PRUEBA DE DETECCIÓN DE LA DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO

CH_{50} (casi ausente en la vía clásica y en las deficiencias de los componentes terminales)

AH_{50} (casi ausente en la vía alternativa y en las deficiencias de los componentes terminales)

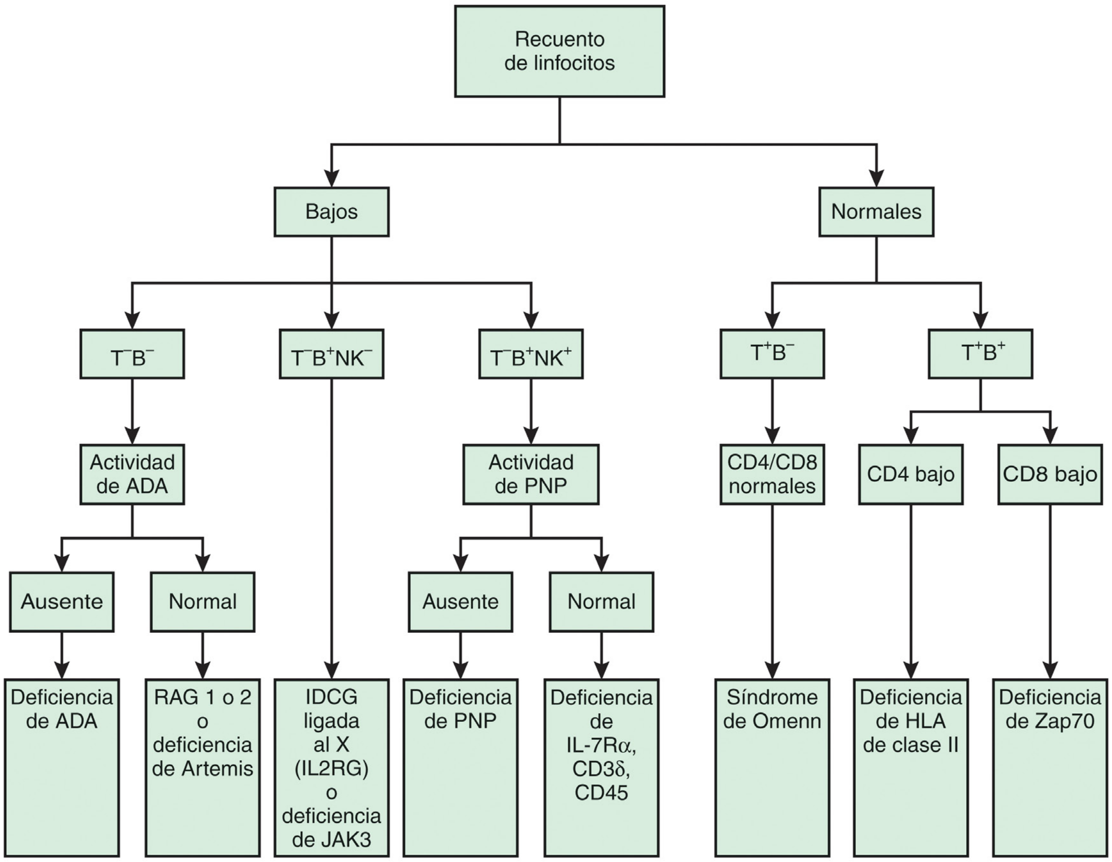

Fig. 148.3 **Algoritmo para evaluar las deficiencias más comunes de la inmunidad celular.** ADA, adenosina deaminasa; PNP, purina nucleósido fosforilasa. *(De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors:* Pediatric allergy: principles and practice, *ed 3, St Louis, 2016, Elsevier, p. 68.)*

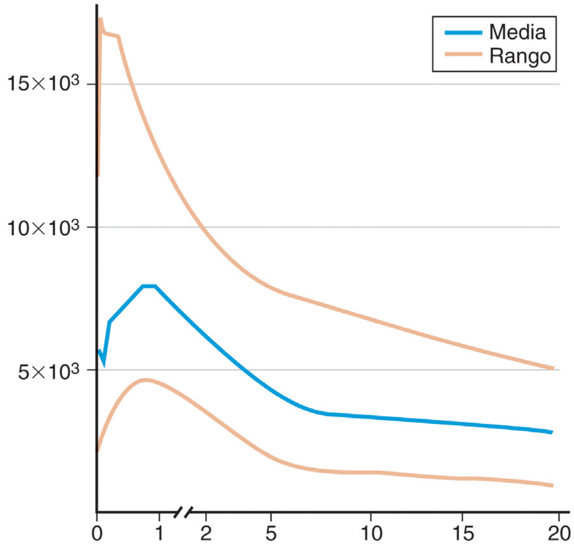

Fig. 148.4 **Número absoluto de linfocitos en un sujeto normal durante la maduración.** *(Gráfica de datos tomada de Altman PL: Blood and other body fluids. Prepared under the auspices of the Committee on Biological Handbooks, Washington, DC, 1961, Federation of American Societies for Experimental Biology.)*

linfopénico, porque los linfocitos T CD3$^+$ suelen constituir el 70% de los linfocitos periféricos. En lo que se refiere al tipo molecular, los lactantes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) son incapaces de producir linfocitos T, de manera que son linfopénicos en el momento del nacimiento. La citometría de flujo en los lactantes con sospecha de IDCG también debe incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T vírgenes (CD45RA) y de memoria (CD45RO). En los lactantes normales, más del 95% de los linfocitos T son linfocitos T CD45RA$^+$ (vírgenes). Si el lactante tiene una IDCG podrían detectarse linfocitos T maternos transferidos a través de la placenta mediante citometría de flujo, pero deberían ser sobre todo linfocitos T CD45RO$^+$. La IDCG es una urgencia pediátrica que puede tratarse con éxito mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas en más del 90% de los casos si se diagnostica antes de que se produzcan infecciones graves e intratables. En general, hay alrededor del doble de linfocitos T CD4$^+$ (cooperadores) que de CD8$^+$ (citotóxicos). Debido a que algunas inmunodeficiencias graves tienen linfocitos T con fenotipo normal, las pruebas de función del linfocito T pueden ser de utilidad. Los linfocitos T pueden estimularse directamente con **mitógenos** como la fitohemaglutinina, la concanavalina A o el mitógeno *Phytolacca americana*. Tras 3-5 días de incubación con el mitógeno se mide la proliferación de linfocitos T. Otros estimuladores que pueden utilizarse para evaluar la función del linfocito T en el mismo tipo de análisis son los antígenos (*Candida* o toxoide tetánico) y células alógenas.

Los **linfocitos *natural killer*** (**NK**) pueden contarse mediante citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales frente a los antígenos CD específicos de estos linfocitos CD16 y CD56. La función NK se evalúa midiendo la destrucción de las células diana y la citometría de flujo para CD107a, un marcador de desgranulación.

La **enfermedad granulomatosa crónica** debe sospecharse en todo paciente que presente abscesos estafilocócicos recidivantes o infecciones por hongos. La enfermedad granulomatosa crónica puede evaluarse mediante pruebas de detección sistemática que midan el estallido respiratorio del neutrófilo tras la estimulación con éster de forbol. Los **deficiencias de la adhesión de los leucocitos** (DAL) pueden diagnosticarse fácilmente mediante análisis citométricos de flujo de linfocitos o neutrófilos sanguíneos, empleando anticuerpos monoclonales frente a CD18 o CD11 (DAL-1) o frente a CD15 (DAL-2). Los **defectos de neutrófilos** están normalmente asociados a neutropenia con anomalías morfológicas que se pueden observar al microscopio. Por tanto, un HC con diferencial, evaluación microscópica y la citometría de flujo descrita anteriormente, a menudo dan como resultado un diagnóstico. Esto mismo no es aplicable a **defectos de macrófagos,** que se encuentran generalmente asociados con susceptibilidad a micobacterias, y las pruebas requieren análisis funcionales avanzados o secuenciación.

Tabla 148.7 Pruebas de laboratorio en inmunodeficiencia

PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS AVANZADAS	PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN O ESPECIALES
DEFICIENCIA DE LINFOCITO B		
Concentraciones de IgG, IgM, IgA e IgE	Número de linfocitos B (CD19 o CD20)	Fenotipificación avanzada de linfocitos B
Títulos de isohemaglutinina		Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos)
Respuesta de Ac a antígenos de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, neumococos, *Haemophilus influenzae*)	Respuestas de Ac a vacunas de refuerzo o vacunas nuevas	Respuesta de Ac a antígenos especiales (p. ej., bacteriófago ϕX174), análisis de mutación
DEFICIENCIAS DE LINFOCITO T		
Recuento de linfocitos	Número de subgrupos de linfocitos T (CD3, CD4, CD8)	Citometría de flujo avanzada
Radiografía de tórax para estudio de tamaño del timo*	Respuesta proliferativa a mitógenos, antígenos, células alógenas	Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP)
TREC	Análisis de la deleción 22q11.2	Análisis de la mutación, estudios de activación de linfocitos T
DEFICIENCIA DE FAGOCITOS		
Recuento y forma de leucocitos	Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina)	Análisis de mutación
		Análisis de la función de los macrófagos
Análisis de estallido respiratorio	Análisis de mutación	
DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO		
Actividad CH_{50}	AH_{50}, actividad	Análisis de componentes específicos

*Solo en lactantes.
Ac, anticuerpo; ADA, adenosina desaminasa; C, complemento; CH, complemento hemolítico; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MPO, mieloperoxidasa; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; PNP, purina nucleósido fosforilasa; TREC, círculo de escisión de reordenamiento del receptor del linfocito T; ϕX, antígeno de fago.

Cuando las infecciones invasivas por organismos encapsulados o *Neisseria* llevan a sospechar un defecto en el complemento, se debe obtener un **análisis de CH_{50}.** Este análisis biológico mide la integridad de toda la vida del complemento y ofrece resultados anómalos si la vía clásica o los componentes finales están desapareciendo. Los déficits génicos del sistema del complemento habitualmente tienen un CH_{50} casi ausente, aunque la causa más frecuente de un CH_{50} bajo es un transporte inadecuado de la muestra. Las proteínas del complemento son extremadamente lábiles y deben ser transportadas en hielo. Los ensayos de factores específicos están disponibles en los laboratorios de referencia. Entre las causas raras de susceptibilidad a *Neisseria* se incluyen los defectos en la vía alternativa del complemento, y la prueba para este defecto es el **análisis de AH_{50}.** Es importante identificar la deficiencia de un componente específico en el tipo de herencia para el consejo genético. El déficit de properdina está ligado al cromosoma X, y otras deficiencias son autosómicas recesivas o autosómicas dominantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Los sistemas de linfocitos T, B y *natural killer*

Capítulo 149

Desarrollo y función linfocitarios

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La defensa frente a microorganismos infecciosos se asegura a través de una combinación de barreras físicas anatómicas, incluidas la piel, las mucosas, la capa de moco, las células epiteliales ciliadas y los componentes del sistema inmunitario. El **sistema inmunitario** de los vertebrados integra dos mecanismos de respuesta fundamentales. La **inmunidad innata (espontánea)** es rápida y utiliza receptores codificados en la línea germinal. Las defensas innatas comprenden respuestas intrínsecas de las células a infecciones virales, respuestas leucocitarias a patógenos y mediadores solubles como las proteínas del complemento. **La inmunidad adquirida (adaptativa)** es específica para las células T y B. Estas células se someten a la recombinación del ADN para generar receptores y requieren un proceso de educación para minimizar las células autorreactivas. Además, hay subconjuntos de linfocitos que son innatos por naturaleza y que no requieren recombinación del ADN o utilizan un solo evento de recombinación para generar un receptor monoespecífico.

LINFOPOYESIS EN EL FETO

Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen primero en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la 5.ª semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida (fig. 149.1). Las células madre linfocitarias se desarrollan y se diferencian a los linfocitos T, B o *natural killer* (NK), según los órganos o tejidos a los cuales se dirijan las células madre. El desarrollo de los **órganos linfáticos primarios** (timo y médula ósea) comienza en la mitad del primer trimestre de gestación y evoluciona con rapidez. El desarrollo de los **órganos linfáticos secundarios** (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y lámina propia) acontece poco después. Estos órganos continúan sirviendo de zonas de diferenciación de los linfocitos T, B y NK a partir de las células madre a lo largo de la vida. La organogenia inicial y la diferenciación continua de células son el resultado de la interacción de una gran cantidad de moléculas de superficie de las células linfocitarias y ambientales y proteínas segregadas por las células implicadas. Los **grupos de diferenciación (CD,** *clusters of differentiation*) hacen referencia a proteínas celulares (tabla 149.1), mientras que las **citocinas** y **quimiocinas** hacen referencia a mediadores solubles de la función inmune (tabla 149.2).

Desarrollo y diferenciación del linfocito T

El rudimento tímico primitivo se forma del ectodermo de la tercera hendidura branquial y del endodermo de la tercera bolsa branquial en la 4.ª semana de gestación. Los rudimentos derecho e izquierdo en la 7.ª-8.ª semana se fusionan en la línea media. Los precursores del linfocito T vehiculizados por la sangre desde el hígado fetal comienzan entonces a colonizar el mesénquima peritímico en la 8.ª semana de gestación y entre las 8-8,5 semanas de gestación se mueven dentro del timo. Las primeras células que entran en el timo se encuentran en la región subcapsular y no expresan CD3, CD4, CD8 ni otro tipo de receptor del linfocito T (TCR). Estos precursores de las células linfocíticas se activan para proliferar y convertirse en timocitos mediante interacciones con el estroma tímico. Las células se detienen en este estadio hasta que reorganizan de forma productiva la cadena β del TCR. La cadena β se empareja entonces con la cadena sustituta pre-T α. Este proceso com-

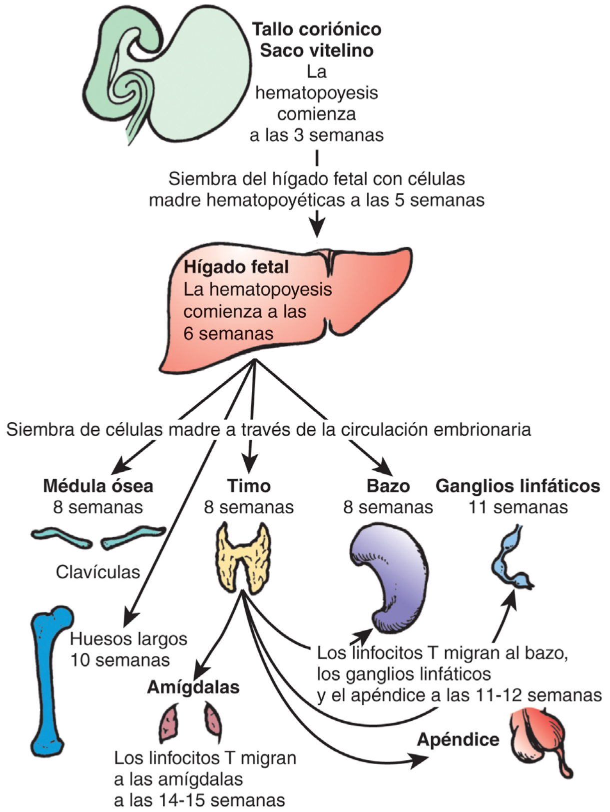

Fig. 149.1 Patrones de migración de las células madre hematopoyéticas y de los linfocitos maduros durante el desarrollo fetal humano. *(De Haynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulis G, Nienhuis A, Majerus P, editors:* Molecular basis of blood diseases, *ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders.)*

prueba la función de la cadena β, y si se produce la señalización, la reorganización de las cadenas β cesa. En ese momento, el CD4 y el CD8 se expresan simultáneamente (p. ej., son timocitos con doble positividad). Los timocitos corticales fetales están entre las células que se dividen con más rapidez en el cuerpo y aumentan de número más de 100.000 veces en 2 semanas después de que los citoblastos entren en el timo. A medida que estas células proliferan y maduran, migran hacia la parte más profunda de la corteza tímica. Los timocitos con doble positividad empiezan la reordenación eficiente del locus de la cadena α. El reordenamiento del gen del TCR se produce mediante un proceso en el cual se unen grandes bloques no contiguos de ADN. Los bloques **V (variable), D (diversidad)** y **J (unión,** *joining*) existen en familias de segmentos mínimamente diferentes. Las combinaciones aleatorias de los segmentos dan lugar a una enorme diversidad de TCR que hace posible que los seres humanos reconozcan millones de antígenos diferentes. El reordenamiento de los genes del TCR requiere la presencia de los **genes activadores de recombinasa,** *RAG1* y *RAG2,* así como otros componentes de la recombinasa.

A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR tiene lugar el proceso de selección positiva y negativa. La **selección positiva** se produce en timocitos inmaduros, reconociendo los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células epiteliales tímicas corticales. Algunas células se seleccionan para madurar y convertirse en células con una sola positividad CD4 o CD8. La **selección negativa** se produce después en la médula tímica en las células del epitelio medular tímico. Las células autorreactivas sufren apoptosis y mueren. Los linfocitos T comienzan a emigrar del timo hasta el bazo, los ganglios linfáticos y el apéndice en las semanas 11.ª-12.ª de la vida embrionaria, y a las amígdalas en las semanas 14.ª-15.ª. Dejan el timo a través del torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo, con concentraciones más intensas en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, las áreas perioarteriolares del bazo y el conducto linfático torácico. Los emigrantes tímicos recientes coexpresan las isoformas de CD45RA y CD62L (L-selectina).

La reordenación del locus del TCR durante el desarrollo intratímico del linfocito T da lugar a la escisión del ADN y los elementos escindidos forman episomas circulares. Estos **círculos de escisión de la recombinación del TCR** pueden detectarse en los linfocitos T que son emigrantes tímicos recientes. Los círculos de escisión de la recombinación del TCR detectados en gotas secas de sangre recogidas de los lactantes poco después del nacimiento es la prueba de cribado utilizada en los recién nacidos para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). En la 12.ª semana de gestación, los linfocitos T pueden proliferar en respuesta a lectinas vegetales, como la fitohemaglutinina y la concavalina A. Se han encontrado linfocitos T antígeno-específicos en la 20.ª semana de gestación. Los **corpúsculos (cuerpos) de Hassall,** que son espirales de células epiteliales medulares diferenciadas, se ven por primera vez en la médula tímica en la 16.ª-18.ª semana de la vida embrionaria.

Desarrollo y diferenciación del linfocito B

El desarrollo del linfocito B comienza en el hígado fetal sobre la 7.ª semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8.ª semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10.ª semana (v. fig. 149.1). A medida que los linfocitos B se diferencian a partir de los citoblastos primitivos, prosiguen a través de estadios caracterizados por el reordenamiento secuencial de segmentos de genes de inmunoglobulinas para generar un repertorio diverso de receptores para el antígeno. El **prolinfocito B** inicial es el primer descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B y en este estadio se reordena primero el locus de la cadena pesada. En el prolinfocito B inicial, los reordenamientos D-J se hacen en los dos cromosomas. En el prolinfocito B final, el segmento V se reordena hacia un segmento génico D-J. La siguiente fase es la del **prelinfocito B,** durante la cual los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (Ig) se reordenan. El prelinfocito B se distingue por la expresión de cadenas pesadas μ citoplásmicas pero no de IgM de **superficie** (IgMs), porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Después viene la fase de **linfocito B inmaduro,** durante la cual los genes de la cadena ligera ya se han reordenado y se expresa IgM pero no IgD. Los linfocitos B inmaduros salen de la medula ósea para dirigirse a los órganos linfoides secundarios. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el **linfocito B maduro virgen,** que coexpresa IgMs e IgDs. Los prelinfocitos B pueden encontrarse en la vida fetal en la 7.ª semana de gestación, los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ a la 7.ª-11.ª semana y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12.ª-13.ª semana. En la 14.ª semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos.

Los **estadios dependientes del antígeno** del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura por un antígeno en los órganos linfoides secundarios. Una vez que la estimulación antigénica ha tenido lugar, los linfocitos B maduros pueden convertirse en linfocitos B de memoria o plasmablastos. Ambos resultados requieren la presencia de linfocitos T colaboradores.

Existen cinco **isotipos de inmunoglobulinas,** que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita sobre todo al compartimento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, participa en la defensa del anfitrión frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también **subclases de inmunoglobulinas,** incluidas cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2). Cada una de estas subclases desempeña funciones biológicas diferentes. Se han observado IgM e IgE en la 10.ª semana de gestación e IgG en la 11.ª-12.ª semana.

Aunque estas fases de desarrollo del linfocito B se han descrito en el contexto de la ontogenia del linfocito B dentro del útero, es importante saber que a lo largo de la vida posnatal continúa el desarrollo de linfocitos B a partir de células madre pluripotenciales. Las células plasmáticas no suelen encontrarse en los tejidos linfáticos del feto hasta la 20.ª semana de gestación, y luego aparecen muy rara vez debido a que el útero constituye un ambiente estéril. El desarrollo linfoide intestinal ocurre relativamente tarde. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5° mes de vida intrauterina y se han visto células plasmáticas en la lámina propia en la 25.ª semana de gestación. Antes del nacimiento puede haber

Tabla 149.1 Clasificación CD de algunas moléculas de superficie del linfocito

NÚMERO CD	TEJIDO/LÍNEA	FUNCIÓN
CD1	Timocitos corticales; células de Langerhans	Presentación del antígeno a linfocitos RLT-γδ
CD2	Linfocitos T y NK	Se une a LFA-3 (CD58); vía alternativa de activación del linfocito T
CD3	Linfocitos T	Asociado al RLT; transduce señales desde el RLT
CD4	Subgrupo de linfocitos T cooperadores	Receptor para antígenos HLA de la clase II; asociado a tirosina cinasa p56 *lck*
CD7	Linfocitos T y NK y sus precursores	Mitogénico para linfocitos T
CD8	Subgrupo de linfocitos T citotóxicos; también en el 30% de linfocitos NK	Receptor para antígenos HLA de la clase I; asociado a tirosina cinasa p56 *lck*
CD10	Progenitores del linfocitos B	Escisión de péptidos
CD11a	Linfocitos T, B y NK	Con CD18, ligando para ICAM 1, 2 y 3
CD11b, c	Linfocitos NK	Con CD18, receptores para C3bi
CD16	Linfocitos NK	FcR para IgG
CD19	Linfocitos B	Regula la activación del linfocito B
CD20	Linfocitos B	Media la activación del linfocito B
CD21	Linfocitos B	C3d, también receptor para VEB; CR2
CD25	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales por IL-2
CD34	Células troncales	Se une a selectina L
CD38	Linfocitos T, B y NK y monocitos	Se asocia al ácido hialurónico
CD40	Linfocitos B y monocitos	Inicia cambio de isotipo cuando se une a su ligando
CD44	Médula ósea estromal y muchas otras células	Molécula de adhesión a la matriz
CD45	Todos los leucocitos	Tirosina fosfatasa que regula la activación linfocitaria; isoforma CD45R0 en linfocitos T de memoria, isoforma CD45RA en linfocitos T vírgenes
CD56	Linfocitos NK	Media adhesión homotípica de NK
CD62L	Marcadores de los emigrantes tímicos recientes También se encuentran en otros leucocitos	Molécula de adhesión celular
CD69	Linfocitos T y linfocitos NK	Marcador de activación temprana
CD73	Linfocitos T y B	Se asocia a AMP
CD80	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD86	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD117	Prolinfocitos B, timocitos con doble negatividad	Receptor para el factor del citoblasto
CD127	Linfocitos T	Media transmisión de señales de IL-7
CD132	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21
CD154	Linfocitos T CD4$^+$ activados	Se une al CD40 en los linfocitos B e inicia el cambio de isotipo
CD278	Linfocitos T	Interactúa con B7-H2

AMP, adenosina monofosfato; ICAM, molécula de adhesión intracelular; IL, interleucina; LFA, antígeno activante de la función del leucocito; NK, *natural killer*; TCR, receptor del linfocito T; VEB, virus de Epstein-Barr.

folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios.

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12.ª semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero sanguíneo del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las cuatro subclases de IgG la atraviesan, pero la IgG2 con menor eficacia. En el suero sanguíneo del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (un 10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta, se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones sugieren que ciertos estímulos antigénicos atraviesen normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados. Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto, al menos de forma conocida, durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre.

Desarrollo de los linfocitos *natural killer*

Se encuentra actividad NK en células fetales hepáticas humanas a la 8.ª-11.ª semana de gestación. Los linfocitos NK también derivan de precursores de la médula ósea. No es necesario el procesamiento tímico para el desarrollo de los linfocitos NK, aunque estas células se han encontrado en el timo. Tras su liberación de la médula ósea, los linfocitos NK entran en la circulación o emigran al bazo, y muy pocos se quedan en los ganglios linfáticos. En los sujetos normales, los linfocitos NK representan el 8-10% de los linfocitos. Ciertos tejidos albergan un gran contenido de linfocitos NK.

Al contrario que los linfocitos T y B, los linfocitos NK no reordenan los genes del receptor del antígeno durante su desarrollo, sino que se definen por su capacidad funcional para mediar la citotoxicidad no específica frente al antígeno. Los linfocitos NK tienen receptores inhibidores de la citólisis que

Tabla 149.2 Citocinas más comunes

CATEGORÍA	CITOCINA	FUNCIÓN
Interferones	IFN-α	Defensa antiviral
	IFN-β	Defensa antiviral
	IFN-γ	Defensa antiviral
Respuesta innata	TNF	Regulación de las moléculas de adhesión endotelial para el reclutamiento de neutrófilos; activa los macrófagos
	IL-1β	Impulsa la respuesta inflamatoria, fiebre
	IL-12	Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
Regulación linfocítica	IL-2	Factor clave del crecimiento de los linfocitos T
	IL-4	Diferencia los linfocitos T a Th2
	IL-6	Factor de crecimiento para linfocitos B
	IL-7	Factor homeostático de linfocitos T
	IL-10	Factor de crecimiento para linfocitos B, inmunosupresor
	IL-12	Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
	IL-17	Diferencia los linfocitos T a Th17, estimula la expresión del péptido antimicrobiano
	IL-21	Apoya los cambios de clase de los linfocitos B

IL, interleucina; NK, *natural killer*; Th, T colaborador; TNF, factor de necrosis tumoral.

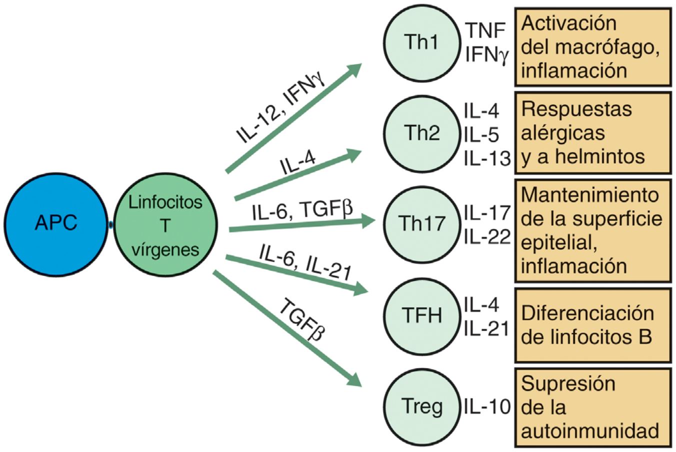

Fig. 149.2 La diferenciación de las células T en subconjuntos de memoria está estrictamente regulada por citocinas. Los subconjuntos específicos tienen funciones distintas en la defensa del huésped. APC, célula presentadora de antígenos; IFN, interferón; IL, interleucina; TFH, célula T ayudante folicular; TGF, factor de crecimiento transformante; Th, célula T ayudante; TNF, factor de necrosis tumoral.

reconocen ciertos antígenos MHC e inhiben la lisis de tejidos propios. Los receptores activadores de NK reconocen la proteína del estrés, y el equilibrio entre la activación y la inhibición de los receptores determina la acción de los linfocitos NK. Si una infección viral reduce la expresión de MHC de clase I, la pérdida de la función inhibitoria provoca citotoxicidad. Los altos niveles de proteínas de estrés, típicamente observados en infecciones virales, también pueden activar la citotoxicidad.

Coreografía de linfocitos

La principal función de los linfocitos T es enviar señales a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos para matar las células infectadas por virus o las células tumorales y activar los macrófagos para la muerte de microorganismos intracelular. El subconjunto de **linfocitos T reguladores (Treg)** es crucial en la prevención de respuestas autoinmunes. Las células T son activadas por el antígeno presentado por las **células presentadoras de antígenos (APC).** Estas son usualmente células dendríticas, macrófagos o linfocitos B. Para que esta unión sea de afinidad alta, varias moléculas de los linfocitos T, además del TCR, se adhieren a las moléculas de las APC o las células diana. La molécula CD4 se une directamente a las moléculas de la clase II del MHC en las APC. El CD8, presente en los linfocitos T citotóxicos, se une a la molécula de la clase I del MHC en la célula diana. El antígeno 1 asociado a la función del linfocito **(LFA-1)** en el linfocito T se une a una proteína llamada **ICAM-1** (molécula de adhesión intercelular 1), denominada **CD54,** en las APC. CD2 en los linfocitos T se une a LFA-3 (CD58) en las APC. Con la adhesión de los linfocitos T a las APC (la sinapsis inmunitaria), los linfocitos T cooperadores (Th) se estimulan para que produzcan interleucinas y aumenten la expresión en su superficie de moléculas como el ligando de CD40 (CD154), que ayuda a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos a destruir sus objetivos. Una red de seguridad clave para garantizar la activación adecuada de las células T en el contexto de una amenaza real es el requisito de la coestimulación de las células T. Las APC que han encontrado un patógeno expresan CD80 y CD86. El compromiso de estas moléculas proporciona una segunda señal coestimulante. Sin la coestimulación, la célula T se convertirá en *anérgica* o no funcional.

En la **respuesta primaria de anticuerpos,** el antígeno original es transportado hasta un ganglio linfático de drenaje, capturado por el complemento, es captado por células especializadas llamadas **células dendríticas foliculares** (**FDC,** *follicular dendritic cells*) y expresado en su superficie. Los linfocitos B maduros que expresan IgMs específica frente a ese antígeno se unen entonces al antígeno presente en la superficie de las FDC. Si la afinidad del anticuerpo IgMs del linfocito B por el antígeno presente en las FDC es lo suficientemente fuerte, y si los linfocitos T activados proporcionan otras señales, el linfocito B evoluciona hacia un linfocito B de memoria o una célula plasmática productora de anticuerpos. Las señales procedentes de los linfocitos T activados incluyen varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-21) que secretan (v. tabla 149.2) y una molécula de superficie de linfocitos T, el ligando de CD40 o CD154, que tras el contacto del linfocito T CD4 con el linfocito B, se une al CD40 de la superficie del linfocito B. La unión del CD40 de los linfocitos B por el CD154 de los linfocitos T en presencia de ciertas citocinas hace que los linfocitos B proliferen e inicien la síntesis de inmunoglobulinas. En la respuesta inmunitaria primaria solo suelen producirse anticuerpos IgM, y la mayoría de ellos con una afinidad relativamente baja. Algunos linfocitos B se convierten en linfocitos B de memoria durante la respuesta inmunitaria primaria. La **respuesta secundaria del anticuerpo** tiene lugar cuando estos linfocitos B de memoria se encuentran otra vez con el antígeno. Las células B en desarrollo cambian sus genes de Ig de forma que sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE con una mayor afinidad ante la exposición secundaria al mismo antígeno. Se forman de nuevo células plasmáticas igual que en la respuesta primaria, pero se generan muchas más células y con mayor rapidez y se sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE. Además, los cambios en los genes de las Ig (hipermutación somática) aumentan la afinidad de estos anticuerpos.

El patrón exacto de respuesta de isotipo frente al antígeno en los sujetos normales varía según el tipo de antígeno y las citocinas presentes en el microambiente. Tanto los cambios de clase como la hipermutación somática dependen completamente de la ayuda de las células T colaboradoras. Por tanto, las células T representan una especie de guardián para la producción de anticuerpos específicos.

COMPORTAMIENTO LINFOCITARIO POSNATAL

Casi todos los linfocitos T de la sangre del cordón expresan la isoforma CD45RA (virgen), y persiste un predominio de linfocitos CD45RA sobre los CD45RO durante la infancia. Después de la mitad de la vida adulta, las células T CD45RO (de memoria) son las predominantes. Los linfocitos CD4 pueden subdividirse a su vez de acuerdo con las citocinas que producen cuando se activan. Los **linfocitos Th1** producen interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)-γ, que favorecen las respuestas de hipersensibilidad retardada o del linfocito T citotóxico, mientras que los **linfocitos Th2** producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 (v. tabla 149.2), que favorecen la respuesta de los linfocitos B y la sensibilización alérgica, los linfocitos **Th17** producen IL-17 y los **Treg** producen IL-10 (fig. 149.2). La diferenciación en estos subconjuntos de memoria viene dictada por el entorno de las citocinas que regula los factores de transcripción específicos y los cambios epigenéticos. *In vivo,* estos subconjuntos son en gran medida estables, pero en algunas circunstancias pueden cambiar a un subconjunto diferente. La importancia de estos subconjuntos es que las células de memoria responden a los antígenos más rápidamente y están preparados para producir las citocinas, lo que llevará más probablemente a la eliminación de los patógenos.

Los recién nacidos tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos gramnegativos, porque los anticuerpos IgM, potentes **opsoninas** que aumentan la fagocitosis, no atraviesan la placenta. La otra gran opsonina, C3b, también es menor en el suero del recién nacido que en el del adulto. Estos factores son probablemente responsables de que los polimorfonucleares del recién nacido no fagociten bien algunos microorganismos. Los

anticuerpos IgG transmitidos desde la madre sirven de manera adecuada para la mayoría de las bacterias grampositivas y los anticuerpos IgG frente a los virus aportan protección contra estos agentes. No obstante, debido a que existe una deficiencia relativa de la subclase IgG2 en la infancia, puede haber una deficiencia de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos capsulares. Dado que los lactantes prematuros han recibido menos IgG materna en el momento del nacimiento que los lactantes a término, la actividad opsonizadora del suero es baja frente a todos los tipos de microorganismos.

Los recién nacidos comienzan a sintetizar anticuerpos de la clase IgM a una velocidad mayor muy pronto después del nacimiento, en respuesta al inmenso estímulo antigénico de su nuevo ambiente. Los recién nacidos prematuros parecen tan capaces de hacer esto como los nacidos a término. Alrededor del 6.° día después del nacimiento, la concentración sérica de IgM aumenta con rapidez. Este aumento continúa hasta conseguir las concentraciones del adulto aproximadamente al 1.^{er} año de edad. El suero del cordón del recién nacido normal no infectado no contiene IgA detectable. La IgA sérica se detecta normalmente por primera vez alrededor del 13.^{er} día de la vida posnatal pero se mantiene baja a lo largo de la infancia. La sangre del cordón contiene concentraciones de IgG comparables o mayores a las del suero materno. La IgG materna desaparece gradualmente durante los primeros 6-8 meses de vida, mientras aumenta la síntesis de IgG por parte del niño (IgG1 e IgG3 antes que IgG2 e IgG4 durante el primer año) hasta conseguir la concentración de IgG total del adulto alrededor de los 7-8 años. La IgG1 y la IgG4 alcanzan en primer lugar las concentraciones del adulto, seguidas de la IgG3 a los 10 años y de la IgG2 a los 12 años. La IgG sérica en los lactantes suele alcanzar su nivel más bajo alrededor del 3.^{er}-4.° mes después del nacimiento. La tasa de desarrollo de la IgE, en general, sigue al de la IgA.

Después de alcanzarse las concentraciones del adulto de las tres principales inmunoglobulinas, estos valores permanecen constantes para un sujeto normal. La capacidad de producir anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos se encuentra intacta en el nacimiento, pero los lactantes no suelen producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos hasta pasados los 2 años de edad, a no ser que el polisacárido esté conjugado con un transportador proteínico, como en el caso de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b y de *Streptococcus pneumoniae*.

El porcentaje de linfocitos NK en la sangre del cordón suele ser menor que en la sangre de los niños y adultos, pero el número absoluto de linfocitos NK es aproximadamente el mismo debido al mayor número de linfocitos. La capacidad de los linfocitos NK de la sangre del cordón de mediar la lisis de las dianas en análisis de los linfocitos NK o en análisis de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es alrededor de dos tercios la de los adultos.

Desarrollo de los órganos linfáticos

El tejido linfático es en proporción pequeño, pero está bien desarrollado en el nacimiento y madura con rapidez en el periodo posnatal. El timo es más grande respecto al tamaño del cuerpo durante la vida fetal, y en el momento del nacimiento suele tener dos tercios de su peso maduro, que alcanza durante el primer año de vida. No obstante, llega a tener una masa máxima justo antes de la pubertad y después involuciona de manera gradual. Al año de edad, todas las estructuras linfáticas están maduras desde el punto de vista histológico. Los recuentos absolutos de linfocitos en la sangre periférica también alcanzan un máximo durante el primer año de vida (v. fig. 149.2). El bazo, sin embargo, aumenta gradualmente su masa durante la maduración y no alcanza su peso completo hasta la fase adulta. El número medio de placas de Peyer en el nacimiento es la mitad que en la adultez, y aumenta en forma gradual hasta que el número medio del adulto se supera durante los años de la adolescencia.

HERENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T, B Y NK

Se han descrito más de 300 síndromes de inmunodeficiencia. Se han identificado defectos moleculares específicos para la mayoría de las enfermedades. La mayoría son rasgos recesivos con pérdida de función autosómica dominante ligada al cromosoma X, y también se observa una ganancia de función autosómica dominante. Entre los defectos se incluyen aquellos asociados con la ausencia de un tipo de célula, ya sea un linaje (p. ej., ausencia de células T en la IDCG), ausencia de un subconjunto de células (p. ej., ausencia de Treg en el síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X) o disfunción de una célula (p. ej., los trastornos de linfohistiocitosis hemofagocítica). En algunos casos, se ven afectados múltiples tipos de células y, en algunos síndromes, el exceso de un determinado tipo o función celular altera el equilibrio crítico necesario para la homeostasis inmunitaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 150

Defectos primarios de la producción de anticuerpos

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Entre las inmunodeficiencias primarias, las más prevalentes son las que afectan a la producción de anticuerpos. La falta selectiva de IgA es el defecto más frecuente, con cifras que van de 1 de cada 333 a 1 de cada 18.000 personas en diferentes razas y etnias. A los pacientes con déficit de anticuerpos se les suele reconocer porque sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas, sobre todo en las vías respiratorias superiores e inferiores. Algunos sujetos con déficits selectivos de IgA o lactantes con hipogammaglobulinemia transitoria pueden no tener infecciones, o presentar muy pocas. Estas enfermedades tienen una herencia poligénica compleja y probable, como el síndrome de inmunodeficiencia común variable (IDCV). Se han identificado los defectos genéticos en muchos trastornos de la producción de anticuerpos primarios (tabla 150.1) y algunos se han localizado (fig. 150.1). A veces el defecto no está en el propio linfocito B, sino en los linfocitos T necesarios para la función del linfocito B. Algunos trastornos están causados por factores desconocidos o son secundarios a una enfermedad subyacente o a su tratamiento (tabla 150.2).

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X **(ALX),** o **agammaglobulinemia de Bruton,** tienen un defecto profundo en el desarrollo de los linfocitos B que da lugar a una hipogammaglobulinemia grave, ausencia de linfocitos B circulantes, amígdalas pequeñas o ausentes y falta de ganglios linfáticos palpables.

Genética y patogenia

El gen anómalo en la ALX se sitúa en el q22, en el brazo largo del cromosoma X, y codifica las tirosina cinasas de proteínas de linfocito B **BTK** (tirosina cinasa de Bruton). La BTK es miembro de la familia Tec de tirosina cinasas citoplasmáticas y se expresa en concentraciones elevadas en todas las líneas de células B, incluidos los prelinfocitos B. Algunos prelinfocitos B se encuentran en la médula ósea, pero el porcentaje de linfocitos B en la sangre periférica es inferior al 1%. El porcentaje de linfocitos T está aumentado, las subpoblaciones de linfocitos T son normales y la función del linfocito T se encuentra intacta. El timo es normal.

Se ha visto que **siete defectos autosómicos recesivos** dan lugar a la **agammaglobulinemia con falta de linfocitos B circulantes** (v. tabla 150.3), incluidas mutaciones de los genes que codifican: 1) el gen de la cadena pesada μ, 2) la Igα y 3) las moléculas transductoras de señales Igβ, 4) una proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK), 5) el sustituto de la cadena ligera λ5/14.1, 6) las repeticiones ricas en leucina 8 (LRRC8) y 7) la subunidad p85α de la fosfatidilinositol-3-cinasa. Estas mutaciones son raras, pero son clínicamente indistinguibles de la forma ligada al cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños varones afectados por la ALX no experimentan problemas durante los primeros 6-9 meses de vida debido a los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre. Después adquieren infecciones por microorganismos piogénicos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae,* a no ser que se les administren antibióticos o inmunoglobulinas profilácticas. Las infecciones comprenden la sinusitis, la otitis media, la neumonía o, con menor frecuencia, la septicemia o la meningitis. También son especialmente problemáticas las infecciones por *Mycoplasma*. No suelen verse infecciones micóticas crónicas; la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es rara. Las infecciones víricas suelen tratarse de la manera normal, con la excepción de los virus de la hepatitis y los enterovirus. Hubo varios ejemplos de **parálisis** cuando se administró la vacuna de la poliomielitis viva a estos pacientes, y se han producido infecciones del sistema nervioso central (SNC) crónicas, y a veces mortales, por varios virus ECHO y Coxsackie en un número significativo de pacientes. Se ha observado

Tabla 150.1 Base génica de los trastornos por déficits primarios de anticuerpos

GEN	FENOTIPO	TRASTORNO
BAFFR	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD19	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD20	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD21	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD81	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CTLA4	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
ICOS	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad, neoplasia
LRBA	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
NFKB2	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
NFKB1	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
PIK3CD	IDCV	Hipogammaglobulinemia, adenopatía
PI3KR1 (AD)	IDCV	Hipogammaglobulinemia
TNFRSF13B	IDCV	Hipogammaglobulinemia, baja penetrancia de la enfermedad
Desconocido	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad La mayoría de pacientes con IDCV no tiene defectos genéticos conocidos
Desconocido	Deficiencia de subclase de IgG	Asociación variable con infecciones
Desconocido	Deficiencia específica de anticuerpos	Niveles de inmunoglobulinas normales con poca respuesta a las vacunas
Desconocido	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	La respuesta a las vacunas está generalmente conservada y la mayoría de los niños las superan a los 3 años
Desconocido	Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja o ausente: concentraciones bajas de todas las inmunoglobulinas y de linfocitos B de memoria conmutados en IDCV
BLNK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
BTK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B, agammaglobulinemia ligada a X
CD79A	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igα requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
CD79B	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igβ requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGHM	Agammaglobulinemia	Pérdida de la cadena pesada, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGLL1	Agammaglobulinemia	Pérdida de sustituto de la cadena ligera, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
PI3KR1 (AR)	Agammaglobulinemia	Pérdida de transducción de señal a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
TCF3	Agammaglobulinemia	Pérdida de un factor clave para la transducción a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
AID	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
CD40	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a *Pneumocystis* y *Cryptosporidium*
CD154	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a *Pneumocystis* y *Cryptosporidium*
INO80	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
MSH6	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, tumores malignos
UNG	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
SH2D1A	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
XIAP	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
CD27	Linfoproliferación del VEB	Deficiencia de linfocitos B de memoria Hipogammaglobulinemia
NEMO	Displasia anhidrótica ectodérmica con inmunodeficiencia	Fenotipo altamente variable pero que incluye deficiencias específicas de anticuerpos y IDCV

IDCV, inmunodeficiencia común variable; VEB, virus de Epstein-Barr.

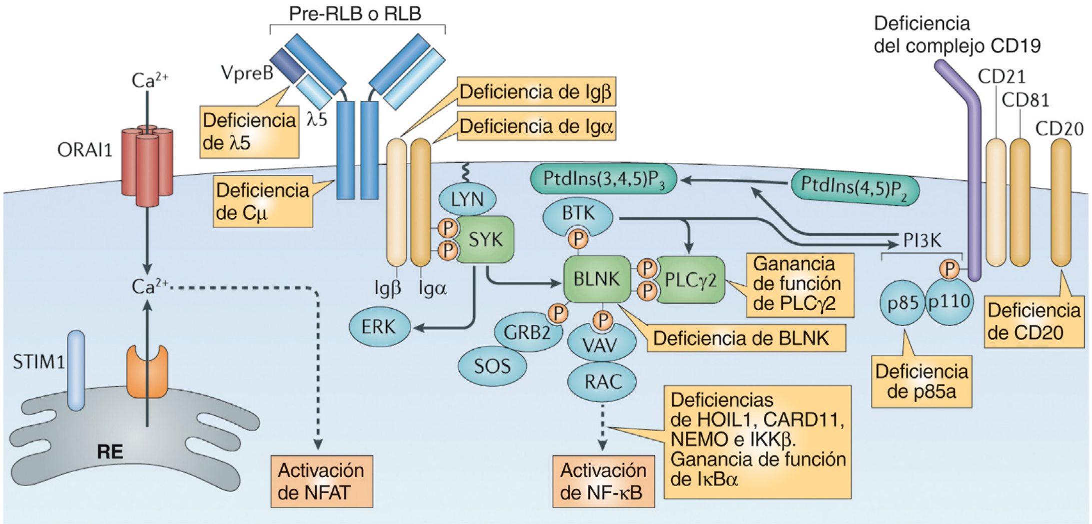

Fig. 150.1 El prelinfocito B recibe señales de proliferación y diferenciación a través del pre-receptor del linfocito B (RLB) y los correceptores Igα e Igβ. En la transmisión de las señales del pre-RLB participan las estructuras tirosínicas de activación del receptor inmunitario (ITAM) de los correceptores Igα e Igβ, que activan a la tirosina cinasa SYK. SYK activa o la vía de la cinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) o fosforila (P) (junto a LYN) la proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK) y la tirosina cinasa de Bruton (BTK), lo que lleva a la activación de la fosfolipasa Cγ2 (PLCγ2) y a la vía de la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). Los defectos en esta vía afectan al pre-RLB (en Cμ o la pseudocadena ligera λ5), a las moléculas de transducción de señales del pre-RLB Igα e Igβ, a las moléculas situadas a continuación BTK, BLNK y PI3K, a los componentes del complejo coestimulador CD19 (CD19, CD21 y CD81) y al marcador del linfocito B CD20. El RLB activa la vía del factor nuclear κB canónico (NF-κB) a través de la proteína de apoyo CARD11 y la activación del complejo de la cinasa IκB (IKK) (que incluye IKKα, IKKβ y NEMO [modulador esencial de NF-κB]). La activación de IKK lleva a la fosforilación y la degradación del inhibidor α del NF-κB (IκBα) y a la liberación consiguiente del heterodímero p50-p65 NF-κB, que entonces pasa al núcleo para regular la transcripción génica *(no se muestra)*. Después de la unión del antígeno a los receptores para el antígeno (como el RLB), se agotan los depósitos de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico, se activa STIM1 y se abren los canales del Ca^{2+} activados por la liberación de Ca^{2+} ORAI1, lo que da lugar a la entrada de Ca^{2+} operada por los depósitos. Este influjo provoca la activación del factor de transcripción NFAT (factor nuclear del linfocito T activado). Las *flechas con puntos* indican los acontecimientos posteriores que participan en la transmisión de la señal. PtdIns(3,4,5)P_3, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PtdIns(4,5)P_2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; RE, retículo endoplásmico. *(De Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies.* Nat Rev Immunol *13:521, 2013.)*

Tabla 150.2 Otros trastornos asociados a la inmunodeficiencia humoral

TRASTORNOS GÉNICOS	
Defectos de linfocitos T	La mayoría de los defectos de linfocitos T pueden tener déficit secundarios de inmunoglobulinas
Síndromes complejos	Déficit de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, etc.
Anomalías cromosómicas	Síndrome del cromosoma 18q Deleción 22q11.2 Trisomía 8 y trisomía 21
TRASTORNOS SISTÉMICOS	
Neoplasia	Leucemia linfocítica crónica Inmunodeficiencia con timoma Linfoma de linfocitos T
Pérdida metabólica o física	Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulinas Inmunodeficiencia causada por pérdida excesiva de inmunoglobulinas y linfocitos
EXPOSICIONES AMBIENTALES	
Inducidas por fármacos	Fármacos antipalúdicos Captopril Carbamazepina Glucocorticoides Fenclofenaco Sales de oro Imatinib Penicilamina Fenitoína Sulfasalazina
Enfermedades infecciosas	Rubéola congénita Infección congénita por citomegalovirus Infección congénita por *Toxoplasma gondii* Virus de Epstein-Barr Virus de la inmunodeficiencia humana

un enterovirus que asocia una **miositis** parecida a la dermatomiositis. La **neutropenia** normalmente se detecta al diagnóstico cuando tiene lugar la infección, y puede asociarse a infecciones por pseudomona o estafilocócicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ALX debe sospecharse si se encuentra una **hipoplasia linfática** en la exploración física (con escaso o ningún tejido amigdalino y ningún ganglio linfático palpable) y concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM e IgE muy por debajo del límite del 95% de confianza respecto de controles con una raza y edad similares, habitualmente con menos de 100 mg/dl de inmunoglobulinas totales. En la ALX son anormalmente bajas las concentraciones de anticuerpos espontáneos frente a antígenos polisacáridos de hematíes del tipo A y B (isohemaglutininas) y de los anticuerpos frente a antígenos que se administran en general en las vacunas, mientras que son típicamente normales en la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. La **citometría de flujo** es una prueba importante para demostrar la **falta de linfocitos B circulantes,** lo que distingue a la ALX de la mayoría de formas de la IDCV, del síndrome de la hipergammaglobulinemia M y de la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

La IDCV es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia. La IgG sérica debe ser menor de dos desviaciones estándar por debajo de la norma ajustada para la edad, con niveles de IgA e IgM bajos. Los pacientes con una IDCV pueden tener unas manifestaciones clínicas similares a los de la ALX en cuanto a los tipos de infecciones experimentadas y microorganismos implicados; sin embargo, la meningoencefalitis por enterovirus es rara en los pacientes con IDCV (tabla 150.3). Al contrario de lo que sucede en la ALX, la distribución por sexos en la IDCV es prácticamente igual, la edad a la que comienza es posterior y las infecciones pueden ser menos graves. La IDCV es el defecto de anticuerpos más común.

Genética y patogenia

La IDCV tiene un diagnóstico fenotípico con herencia poligénica en la mayoría de los casos. Los genes conocidos actualmente como causantes del fenotipo de la IDCV cuando han mutado son el déficit de *ICOS* (coestimulador inducible), *SH2DIA* (responsable de la enfermedad linfoproliferativa

Tabla 150.3 Fenotipos principales de las deficiencias primarias de anticuerpos

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL LINFOCITO B
Agammaglobulinemia	Infecciones bacterianas (en la vía respiratoria) e infecciones por enterovirus	Ausencia de linfocitos B CD19
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Infecciones bacterianas (de la vía respiratoria y del intestino), autoinmunidad, cáncer e incremento del riesgo de granulomas	Altamente variable; pueden verse linfocitos B de memoria disminuidos
Defectos del cambio de clase	Infecciones bacterianas y oportunistas	Disminuye la frecuencia de linfocitos B de memoria
Deficiencia selectiva de IgA	Con más frecuencia asintomática	Normal
Deficiencia selectiva de subclase IgG	Infecciones bacterianas frecuentes, diagnóstico después de los 2 años	Subgrupos de linfocitos B normales
Deficiencia selectiva de anticuerpos contra polisacáridos	Infecciones bacterianas (después de los 2 años)	Concentraciones normales de IgG (entre ellas IgG2 e IgG4) Subgrupo de linfocitos B normales

ligada al X [LPX]), *CD19, CD20, CD21, CD81, BAFF-R* (receptores del factor activador del linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral) y *TACI* (activador transmembranario e interactuador con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina). Estas mutaciones suponen en conjunto menos del 10% de los casos de IDCV. El manejo de la IDCV no depende de un diagnóstico genético, menos en algunas excepciones. En el caso de infecciones atípicas o autoinmunidad, puede ser útil realizar un diagnóstico genético, ya que algunas etiologías genéticas pueden tener un mal pronóstico, por lo que debe tenerse en cuenta el trasplante.

A pesar del número normal de linfocitos B circulantes en muchos pacientes y de la presencia de folículos corticales linfáticos, los linfocitos B sanguíneos de los pacientes con IDCV no se diferencian en células productoras de anticuerpos. Estos pueden tener una deficiencia de reordenamiento de linfocitos B de memoria.

Manifestaciones clínicas

La inmunoglobulina sérica y las deficiencias de anticuerpos en la IDCV están asociadas con infecciones sinopulmonares recurrentes. Las infecciones pulmonares repetidas pueden producir bronquiectasias. La sepsis y la meningitis con bacterias encapsuladas son más frecuentes que en la población general. Los pacientes con infecciones recidivantes como única manifestación normalmente tienen una expectativa de vida normal y les va bien con el reemplazo de inmunoglobulina. La presencia de enfermedades autoinmunes o linfoproliferación confiere un mal pronóstico. Los pacientes con IDCV forman a menudo autoanticuerpos y tienen amígdalas y ganglios linfáticos de tamaño normal o aumentado; alrededor del 25% presenta esplenomegalia. La IDCV también se ha asociado a una enteropatía de tipo esprúe, con o sin hiperplasia linfática nodular intestinal. Otras de las enfermedades autoinmunes que se incluyen son la alopecia areata, anemia hemolítica, trombocitopenia, atrofia gástrica, aclorhidria y anemia perniciosa. También se producen neumonía intersticial linfática, neumopatía intestinal, pseudolinfoma, linfomas de células B, amiloidosis y granulomas sarcoideos no caseificantes en los pulmones, el bazo, la piel y el hígado. Existe un riesgo aumentado de linfomas.

DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

Una falta aislada o una presencia mínima (menos de 5 mg/dl) de IgA sérica y secretora constituye la inmunodeficiencia más frecuente y mejor definida, con una frecuencia de la enfermedad de hasta el 0,33% en la misma población. Los pacientes pueden ser asintomáticos o pueden desarrollar infecciones sinopulmonares o gastrointestinales (GI) (especialmente *Giardia*). La deficiencia de IgA también está asociada con la enfermedad celíaca y con trastornos autoinmunes. El diagnóstico no se puede hacer hasta aproximadamente los 4 años de edad, cuando los niveles de IgA deben madurar a los niveles de los adultos.

El defecto básico que provoca el déficit de IgA es desconocido. Hay linfocitos B sanguíneos con un fenotipo normal. Este defecto ocurre a menudo en familias que tienen miembros con IDCV. De hecho, el déficit de IgA puede evolucionar hacia una IDCV. Se observa un déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos que se asocian con la IDCV (difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina), lo que indica que los factores ambientales también pueden desencadenar esta enfermedad en personas con predisposición génica.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones se producen, sobre todo, en los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Las bacterias responsables son las mismas que en los otros síndromes de déficit de anticuerpos. La giardiasis intestinal es común. Las concentraciones séricas de otras inmunoglobulinas suelen ser normales en los pacientes con un déficit selectivo de IgA, aunque se ha descrito una deficiencia de la subclase IgG2 (y otras).

Se han descrito anticuerpos séricos frente a la IgA en hasta el 44% de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Estos anticuerpos pueden provocar reacciones transfusionales no hemolíticas. A los pacientes con déficit de IgA se les deben administrar los eritrocitos lavados (a los hematíes congelados se les suele hacer esto de forma rutinaria) o hemoderivados de sujetos que tengan un déficit de IgA. Muchos preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) contienen IgA suficiente para provocar reacciones. Sin embargo, la administración de IGIV, que tiene más del 99% de IgG, no está indicada porque la mayoría de los pacientes con deficiencias de IgA sintetiza normalmente anticuerpos IgG.

DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG

Algunos pacientes tienen déficit de una o más de las cuatro subclases de IgG, a pesar de presentar concentraciones séricas de IgG total normales o elevadas. Algunos pacientes con concentraciones nulas o muy bajas de IgG2 también tienen déficit de IgA. Otros pacientes con déficit de la subclase IgG evolucionan a una IDCV, lo que indica que la presencia de déficit de subclases de IgG puede ser un marcador de una disfunción inmunitaria generalizada. El significado biológico de los numerosos déficits moderados de las subclases de IgG que se han descrito es difícil de evaluar. La medida de las subclases de IgG no es coste-efectiva en la evaluación de la función inmunitaria de los niños con infecciones recidivantes. El aspecto más relevante lo constituye la capacidad del paciente para sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos y polisacáridos, porque se han observado déficits profundos en anticuerpos frente a polisacáridos, incluso en presencia de concentraciones normales de IgG2. No debe administrarse IGIV a los pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a no ser que se demuestre que presentan deficiencia de anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos.

ELIMINACIONES DE LAS CADENAS PESADA Y LIGERA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunos sujetos completamente asintomáticos presentan una ausencia total de IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o de combinaciones de ellas como resultado de eliminaciones génicas. Estos pacientes ilustran la importancia de evaluar la formación de anticuerpos específicos antes de decidir el inicio del tratamiento con IGIV en pacientes con deficiencia de subclases de IgG.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA EN LA INFANCIA

La hipogammaglobulinemia transitoria es un hallazgo de laboratorio común en los lactantes, y representa un retraso en el desarrollo de la producción de inmunoglobulina. Se cree que ocurre en hasta 1 de cada 1.000 niños. La mayoría de los lactantes comienzan a producir IgG en los primeros 3 meses de vida, y la cantidad producida aumenta a lo largo de la infancia. Por razones que no se entienden completamente, un pequeño número de lactantes comienzan tarde o no aumentan su producción como se esperaba. Esta condición se resolverá sin intervención pero representa una fuente de confusión diagnóstica. Una distinción clave es que las respuestas a las vacunas generalmente se conservan en esta condición, mientras que, en las demás, las respuestas serán bajas o inexistentes.

DEFECTOS EN EL CAMBIO DE CLASE

El **síndrome de la hipergammaglobulinemia M** tiene un origen génico heterogéneo y se caracteriza por concentraciones séricas de IgM normales o elevadas asociadas a concentraciones séricas bajas o nulas de IgG, IgA e IgE, lo que indica un defecto en el proceso de recombinación para el cambio de clase (RCC). Se han identificado mutaciones causales en el gen del CD40 ligando del cromosoma X y en tres genes de cromosomas autosómicos, el gen de la citidina desaminasa inducida por la activación **(AID),** el gen de la uracilo ADN-glucosilasa **(UNG)** y el gen de **CD40** en el cromosoma 20. Las manifestaciones clínicas distintivas permiten sospechar el tipo de mutación de estos pacientes, lo que ayuda a dirigir el tratamiento adecuado. A todos estos pacientes se les debe realizar un análisis molecular para estar seguros del gen afectado con el fin de hacer un asesoramiento genético adecuado, detectar portadores y decidir un tratamiento definitivo.

Hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen del ligando de CD40

La hipergammaglobulinemia IgM ligada al X se debe a mutaciones en el gen que codifica el ligando de CD40 (CD154, CD40L), que expresan los linfocitos T cooperadores activados. Los niños con este síndrome presentan concentraciones séricas muy bajas de IgG e IgA, con una concentración habitualmente normal y a veces elevada de IgM policlonal; pueden tener o no amígdalas pequeñas, no suelen tener ganglios linfáticos palpables y a menudo tienen neutropenia profunda.

Genética y patogenia

Los linfocitos B son, en realidad, normales en esta enfermedad, y el defecto se encuentra en los linfocitos T. El CD40L es el ligando de CD40; se encuentra presente en los linfocitos B y en los monocitos. El CD40L está regulado en las células T activadas. Las mutaciones dan lugar a una incapacidad de los linfocitos B para hacer el cambio de isotipo, y por ello los linfocitos B solo producen IgM. La falta de interacción de los linfocitos T con los linfocitos B mediante su pareja receptor-ligando también limita el aumento de las moléculas de superficie CD80 y CD86 en el linfocito B y el monocito que interaccionan con el CD28/CTLA4 en los linfocitos T, lo que impide la «comunicación» entre las células del sistema inmunitario.

Manifestaciones clínicas

De forma similar a los pacientes con ALX, los niños con el defecto del ligando de CD40 se hacen sintomáticos durante el 1.^{er} y 2.° año de vida con infecciones piógenas recurrentes, incluidas la otitis media, sinusitis, neumonía y amigdalitis. Tienen marcadores de predisposición a la neumonía por *P. jirovecii* y pueden ser neutropénicos. A nivel histológico, los ganglios linfáticos muestran una formación abortada de centros germinales con una eliminación intensa y anomalías fenotípicas de las células dendríticas foliculares. Estos pacientes presentan un número normal de linfocitos B circulantes, pero disminuye la frecuencia de linfocitos B CD27+ de memoria. También hay linfocitos T circulantes en un número normal y las respuestas en el laboratorio a los mitógenos son, asimismo, normales, pero existe una reducción de la función de los linfocitos T específicos frente al antígeno. Además de infecciones oportunistas, como la neumonía por *P. jirovecii,* hay una mayor incidencia de verrugas vulgares extensas, enteritis por *Cryptosporidium,* hepatopatía posterior y un mayor riesgo de neoplasias malignas.

Tratamiento

Debido a su mal pronóstico, el tratamiento de elección es un trasplante de células madre hematopoyéticas de un sujeto con un HLA idéntico a una edad temprana. Otro tratamiento es la infusión mensual de IGIV. En los pacientes con una neutropenia intensa se ha mostrado beneficioso el factor estimulante de colonias de granulocitos.

Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva

Genética y patogenia

Al contrario de lo que sucede en los pacientes con el defecto del CD40L, sus linfocitos B no son capaces de hacer el cambio de células secretoras de IgM a células secretoras de IgG, IgA o IgE, incluso cuando se cocultivan con células T normales. Los defectos son intrínsecos a la célula B. El defecto autosómico recesivo más común en un gen que codifica la AID. La AID desamina la citosina en uracilo en el ADN objetivo, al que sigue la eliminación del uracilo por parte de UNG. Se encontró un grave deterioro de la RCC en tres pacientes con hiper-IgM que informaron tener deficiencia de UNG. Sus características clínicas eran similares a las de los pacientes con deficiencia de AID, con una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas y a la hiperplasia linfoide. El estudio histológico de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño revela la presencia de centros germinales (CG) gigantes (5-10 veces mayor de lo normal) llenos de células B altamente proliferantes. La hiper-IgM autosómica recesiva puede ser causada por defectos en CD40. Las manifestaciones clínicas incluyeron infecciones sinopulmonares recurrentes, neumonía por *P. jirovecii* e infecciones por *Cryptosporidium parvum,* muy similares a las manifestaciones observadas en el síndrome de hipergammaglobulinemia IgM ligada al cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

Las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas son muy bajas en el déficit de AID, UNG Y CD40. Pero, al contrario que en el defecto de ligando de CD40, la concentración sérica de IgM en los pacientes con déficit de AID suele estar muy elevada y ser policlonal. Los sujetos con mutaciones en AID y UNG tienen hiperplasia linfática, son generalmente mayores cuando la enfermedad debuta, no son susceptibles a la neumonía por *P. jirovecii,* tienen a menudo isohemaglutininas y es mucho menos probable que presenten neutropenia, a no ser que se deba a un origen autoinmunitario. Pero tienen tendencia a padecer trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, como diabetes mellitus, poliartritis, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de Crohn y uveítis crónica.

Tratamiento y pronóstico

Con un diagnóstico precoz e infusiones mensuales de IGIV, así como con un buen tratamiento de las infecciones con antibióticos, los pacientes con mutaciones de AID y UNG tienen, generalmente, una evolución más benigna que los niños con el defecto del CD40 o del CD40 ligando. Las deficiencias de CD40 son raras pero parecen imitar las manifestaciones de CD40L de forma muy similar.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

Existen dos formas de enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (tabla 150.4). Tienen características clínicas distintivas pero comparten la susceptibilidad al **virus de Epstein-Barr (VEB)** y el desarrollo de **linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).**

Genética y patogenia

El gen defectuoso en la **LPX tipo 1** se localizó en Xq25, se clonó, y al producto génico se le denominó en principio SAP (*SLAM-associated protein*), pero ahora se le conoce oficialmente como SH2D1A. SLAM (molécula de activación del linfocito para la transducción de señales) es una molécula de adhesión que se expresa en los linfocitos T y B ante la infección y otros estímulos. La ausencia de SH2D1A puede provocar una respuesta inmunitaria descontrolada de linfocitos T citotóxicos frente al VEB. La proteína SH2D1A se asocia de forma permisiva con 2B4 en los linfocitos *natural killer* (NK); por consiguiente, el trastorno selectivo de la activación de los linfocitos NK mediado por 2B4 también contribuye a la inmunopatología de la LPX.

La **LPX del tipo 2** está causada por una mutación en *XIAP* (inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al X). Las manifestaciones de la enfermedad son parecidas a las de la LPX. El papel preciso de la proteína en la susceptibilidad al VEB no ha sido descubierto.

Manifestaciones clínicas

Los varones afectados pueden estar sanos hasta que sufren una infección por VEB. La edad media de presentación es inferior a 5 años. Existen tres fenotipos clínicos principales: 1) la mononucleosis infecciosa fulminante, a veces mortal (50% de los casos); 2) los linfomas, sobre todo de la línea B (25%), y 3) la hipogammaglobulinemia adquirida (25%). Otra manifestación menos frecuente es la vasculitis del SNC. Se produce una acentuada alteración en la producción de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VEB, mientras que los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside vírica varían desde un valor nulo a encontrarlos muy elevados. La LPX tiene un pronóstico desfavorable a no ser que existan antecedentes familiares de LPX, y es difícil hacer el diagnóstico antes de que comiencen las complicaciones, porque los sujetos afectados son inicialmente asintomáticos.

En dos árboles genealógicos descritos, a los niños de una rama de cada uno de ellos se les diagnosticó IDCV, mientras que los de las otras ramas tuvieron mononucleosis infecciosa fulminante. Los miembros de la familia con IDCV nunca refirieron el antecedente de mononucleosis infecciosa. Pero todos los miembros afectados de los dos árboles genealógicos tenían la misma mutación SH2D1A, a pesar de mostrar fenotipos clínicos diferentes. Debido a que la mutación de SH2D1A era la misma pero el fenotipo varió en estas familias, debemos considerar la LPX en todos los varones con un

Tabla 150.4 Características de las deficiencias de SAP (SH2D1A) y XIAP

CARACTERÍSTICA	DEFICIENCIA DE SAP (XLP)	DEFICIENCIA DE XIAP
MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
LHH	Sí	Sí
Hipogammaglobulinemia	Sí	Sí
Linfoma	Sí	No
Anemia aplásica	Sí	No
Vasculitis	Sí	No
GENÉTICA		
Gen causante	*SH2D1A*	*XIAP*
Locus genético	Xq25	Xq25
Proteína encriptada	SAP	XIAP
Efecto de la mutación	Expresión de la proteína ausente o reducida	Proteína ausente, reducida o incompleta
FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES		
Citotoxicidad o desgranulación de linfocito *natural killer* T (NKT)	Reducido	Normal
Recuento de NKT (sangre)	Ausente	Variable
Muerte inducida por reestimulación	Reducido	Aumentado
Número de linfocitos B de memoria	Reducido	No informado
OPCIONES DE TRATAMIENTO		
LHH	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido) Considerar rituximab	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido)
Deficiencia humoral	Infusión intravenosa de IgG	Considerar rituximab para casos positivos en VEB Infusiones intravenosas de IgG
Linfoma	Quimioterapia estándar	
Terapia curativa	Trasplante de células madre	Trasplante de células madre

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; SAP, proteína asociada a SLAM; VEB, virus de Epstein-Bar; XIAP, inhibidor ligado al X de la apoptosis proteica.
De Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohamadi A, et al: X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma, *Br J Haematol* 152:14, 2010.

diagnóstico de IDCV, sobre todo si hay más de un miembro de la familia afectado con este fenotipo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

150.1 Tratamiento de los defectos del linfocito B

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Excepto para el defecto del ligando de CD40 y la LPX, en los que se recomienda el trasplante de células madre, los únicos tratamientos eficaces para los trastornos primarios del linfocito B son el uso prudente de antibióticos para tratar las infecciones demostradas y la administración de inmunoglobulinas. Las formas más frecuentes de tratamiento sustitutivo son con inmunoglobulinas tanto intravenosas como subcutáneas (IGIV O IGSC). Debe demostrarse una deficiencia de anticuerpos amplia antes de iniciar el tratamiento. La razón para utilizar las IGIV o las IGSC es proporcionar los anticuerpos que faltan, no elevar la concentración sérica de IgG ni de sus subclases. La obtención de preparados de inmunoglobulinas seguros y eficaces constituye un avance importante en el tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos graves, aunque es cara y con frecuencia escasa en Estados Unidos. Casi todos los preparados comerciales se aíslan a partir del plasma normal mediante el método de fraccionamiento con alcohol de Cohn o una modificación de este. La fracción II de Cohn se trata después para eliminar los agregados de IgG. Se añaden sustancias estabilizadoras adicionales, como azúcares, glicina y albúmina para evitar una nueva agregación y proteger a la molécula de IgG durante la liofilización. El etanol utilizado en la preparación de las inmunoglobulinas inactiva el VIH, y la adición de un disolvente orgánico/detergente inactiva a los virus de la hepatitis B y C. Algunos preparados también se nanofiltran para eliminar microorganismos infecciosos. La mayoría de los lotes comercializados se produce a partir del plasma procedente de 10.000 a 60.000 donantes y, por tanto, contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada mezcla debe contener concentraciones adecuadas de anticuerpos frente a antígenos de diferentes vacunas, como el tétanos y el sarampión. Sin embargo, no existe ningún tipo de estandarización basada en los títulos de anticuerpos frente a microorganismos más relevantes, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* del tipo b.

Los preparados de IGIV e IGSC disponibles en Estados Unidos tienen una eficacia y seguridad similares. En el pasado se produjeron algunos casos raros de transmisión del virus de la hepatitis C, pero esto se ha resuelto mediante un tratamiento adicional. No se ha demostrado ninguna transmisión del VIH con ninguno de estos preparados. *La IGIV o la IGSC en dosis de 400 mg/kg por mes* consiguen concentraciones de IgG cercanas a los límites normales. En pacientes con infecciones respiratorias crónicas o graves están indicadas dosis más altas. Pueden producirse reacciones sistémicas, aunque rara vez constituyen verdaderas reacciones anafilácticas. La neutropenia asociada con defectos de las células B ha respondido al factor de estimulación de colonias granulocíticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 151
Defectos primarios de la inmunidad celular

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los defectos en la inmunidad celular, que históricamente se referían a defectos en los linfocitos T, comprenden un gran número de inmunodeficiencias diferentes. Las manifestaciones generalmente incluyen infecciones virales prolongadas, infecciones oportunistas micobacterianas o micóticas y una predisposición a la autoinmunidad. Para facilitar la conceptualización de esta categoría grande y compleja, este capítulo describe inmunodeficiencias en las que el defecto afecta principalmente a las células T y aquellas en las que el defecto altera la función de muchos tipos de células. En el capítulo 152.1 se describe la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Estos trastornos se abordan más a fondo clínicamente al considerar si existen o no características no hematológicas.

SÍNDROME DE DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22Q11.2

El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 es el más común de los trastornos de células T, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 3.000 nacimientos en Estados Unidos. La deleción del cromosoma 22q11.2 interrumpe el desarrollo en la 3.ª y la 4.ª bolsa faríngea durante la primera fase de la embriogenia que provoca una hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides. También se ven afectadas con frecuencia otras estructuras que se forman en la misma edad, lo que da lugar a anomalías de los vasos grandes (arco aórtico derecho), atresia esofágica, úvula bífida, cardiopatías congénitas (defectos no truncales, auriculares y del tabique interventricular), surco subnasal corto en el labio superior, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los ojos, hipoplasia mandibular y pabellones auriculares con rotación posterior (v. caps. 98 y 128). Las crisis hipocalcémicas durante el periodo neonatal suelen sugerir el diagnóstico.

Genética y patogenia

Las deleciones del cromosoma 22q11.2 se producen con mucha frecuencia porque las secuencias complejas de repetición que flanquean la región representan un desafío para la ADN polimerasa. Esta afección se hereda de manera autosómica dominante y ocurre con una frecuencia comparable en todas las poblaciones. Dentro de la región eliminada, la haplosuficiencia del factor de transcripción TBX1 parece subyacer a la mayoría del fenotipo. El fenotipo es muy variable; un subconjunto de pacientes tiene un fenotipo que también se ha denominado **síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial** o **síndrome facial de anomalía conotruncal.**

La hipoplasia variable del timo aparece en el 75% de los pacientes con esta deleción, que es más frecuente que la aplasia total; la aplasia está presente en menos del 1% de los pacientes con el síndrome de deleción 22q11.2. Algo menos de la mitad de los pacientes con aplasia tímica completa son hemicigóticos en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 15% nace de madres diabéticas. Otro 15% de los niños no tiene factores de riesgo identificables. Aproximadamente, una tercera parte de los lactantes con un síndrome de DiGeorge completo tiene la **asociación CHARGE** (*c*oloboma, defectos cardiacos [del inglés h*eart*], *a*tresia de coanas, *r*etraso del crecimiento o del desarrollo, hipoplasia *g*enital y anomalías óticas [del inglés e*ar*] incluida la sordera). Se encuentran mutaciones en el gen de la proteína 7 ligadora de ADN con dominio helicasa y cromodominio (CHD7) en el cromosoma 8q12.2 en alrededor del 60-65% de los sujetos con el síndrome CHARGE; una minoría presenta mutación en *SEMA3E.*

Los recuentos absolutos de linfocitos suelen ser solo moderadamente bajos para la edad. Los recuentos de linfocitos T CD3 están reducidos de forma variable, en correspondencia con el grado de hipoplasia tímica. Las respuestas de los linfocitos a la estimulación con mitógeno son nulas, reducidas o normales, dependiendo del grado de deficiencia tímica. Los niveles de inmunoglobulinas son con frecuencia normales, pero existe un incremento de la frecuencia de deficiencia de IgA, niveles bajos de IgM y algunos pacientes desarrollan progresivamente hipogammaglobulinemia.

Manifestaciones clínicas

Los niños con **hipoplasia** parcial pueden tener pocos problemas con las infecciones y crecen con normalidad. Los pacientes con **aplasia** tímica se parecen a los que padecen IDCG en su susceptibilidad a las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos, virus y *Pneumocystis jirovecii,* y a la enfermedad de injerto contra anfitrión cuando reciben transfusiones sanguíneas no irradiadas. Los pacientes con un síndrome de DiGeorge completo pueden presentar un fenotipo atípico en el que aparezcan poblaciones oligoclonales de linfocitos T en la sangre asociados a un exantema y una linfadenopatía. Estos pacientes atípicos tienen un fenotipo parecido al de los pacientes con el **síndrome de Omenn** o el injerto de linfocitos T maternos.

Es muy importante verificar que un lactante tiene aplasia tímica en el momento oportuno porque esta enfermedad es mortal sin tratamiento. Debe obtenerse un recuento de linfocitos T en todos los lactantes nacidos con hipoparatiroidismo primario, síndrome CHARGE y anomalías cardiacas con rasgos sindrómicos. Algunos lactantes están siendo identificados mediante la detección de IDCG en recién nacidos, y cuando se sospecha la deleción del 22q11.2 se debe obtener un nivel de calcio en el momento de la evaluación de las células T. Las tres manifestaciones con la mayor morbilidad en la primera infancia son la inmunodeficiencia profunda, la anomalía cardiaca grave y las convulsiones por hipocalcemia. Por tanto, un enfoque temprano en estas manifestaciones está justificado incluso antes de que se confirme el diagnóstico. Los pacientes afectados pueden desarrollar citopenias autoinmunes, artritis idiopática juvenil, atopia y tumores malignos (linfomas).

Tratamiento

La inmunodeficiencia en la aplasia tímica es corregible mediante **trasplantes de tejido tímico** cultivado de sujeto no emparentado. Algunos lactantes con aplasia tímica han recibido trasplantes de médula ósea no fraccionada y no irradiada o de sangre periférica de un hermano con el antígeno leucocítico humano idéntico, con la consiguiente mejora de la función inmunitaria debido a la inmunidad de linfocitos T transferidos por el donante. Los lactantes y niños con recuentos bajos de linfocitos T, pero no lo suficientemente bajos como para considerar el trasplante, deben ser monitorizados para detectar defectos en la evolución de la inmunoglobulina; tienen un riesgo más alto de atopia, que puede complicar las infecciones; y las defensas del huésped pueden permitir la persistencia de la infección. Las intervenciones van desde la higiene de las manos, los probióticos, los antibióticos profilácticos y el manejo de riesgos hasta el reemplazo de inmunoglobulina para el tratamiento de los que hayan demostrado una inmunidad humoral defectuosa.

DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Los defectos en la activación de linfocito T se caracterizan por la presencia de números elevados o normales de linfocitos T en la sangre que parecen tener un fenotipo normal, pero que no proliferan ni producen citocinas normalmente en respuesta a la estimulación con mitógenos, antígenos u otras señales enviadas al receptor del linfocito T (TCR), esto se debe a una transducción de señal defectuosa desde el TCR hasta las vías metabólicas intracelulares (fig. 151.1). Estos pacientes tienen problemas similares a los de los sujetos que presentan deficiencias en los linfocitos T, y algunas personas con defectos de activación graves del linfocito T pueden presentar un cuadro similar a los pacientes con IDCG (tabla 151.1). En algunos casos, la susceptibilidad a un solo patógeno o a un número limitado de patógenos domina el fenotipo clínico. La susceptibilidad al virus de Epstein-Barr, al citomegalovirus y al virus del papiloma es común en este conjunto de defectos de linfocitos T. La mayoría de las personas con defectos significativos de activación de células T requerirán un trasplante de células madre hematopoyéticas. Aunque cada infección puede ser manejable en las primeras etapas de la vida, el pronóstico a largo plazo no es favorable en muchas de estas afecciones.

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es un síndrome caracterizado por el deterioro de la respuesta inmunitaria a *Candida.* Algunos de estos defectos genéticos con CMC presentan el **síndrome de la poliendocrinopatía autoinmunitaria del tipo 1** (**APS1,** o poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica [**APECED**]). Uno de los otros tipos genéticos de CMC se asocia con autoinmunidad y predisposición a otras infecciones (mutaciones por ganancia de función *STAT1*). Sin embargo, la mayoría de los tipos de CMC genéticamente específicos tienen solamente susceptibilidad a *Candida.* Este tipo de CMC se relaciona con defectos en la vía de los linfocitos Th17. La deficiencia autosómica recesiva en la cadena A del receptor de la interleucina 17 y una deficiencia autosómica dominante de la citocina IL-17F están asociadas con predisposición a *Candida.* Otras inmunodeficiencias en las que aparece *Candida* en el contexto de otra infección también tienen una afectación de los linfocitos Th17. Otro tipo genético de CMC, causado por una mutación en *CARD9,* tiene una fuerte predisposición a *Candida,* pero también por otros hongos.

Aunque los defectos genéticos subyacentes son variables, la presentación clínica de la CMC es generalmente similar. Los síntomas pueden empezar en el primer mes de vida o no presentarse hasta la 2.ª década de vida. El trastorno se caracteriza por infecciones mucosas y cutáneas crónicas y graves por *Candida.* Los pacientes no suelen presentar la enfermedad sistémica por *Candida* excepto lo que se indica más adelante. El tratamiento antimicótico tópico puede proporcionar una mejoría limitada al inicio de la evolución de la enfermedad, pero generalmente son necesarios los tratamientos sistémicos con azoles, y la resistencia a los antimicóticos se desarrolla en un momento más adelante de la vida. La infección suele responder temporalmente al tratamiento pero no se erradica y recurre. Los pacientes con mutaciones del gen *CARD9* tienen una predisposición a las infecciones micóticas más grave que los pacientes con la CMC típica. Se han descrito dos pacientes con mutaciones del *CARD9* que sufrieron septicemias micóticas además de CMC; también hubo una infección profunda por dermatofitos.

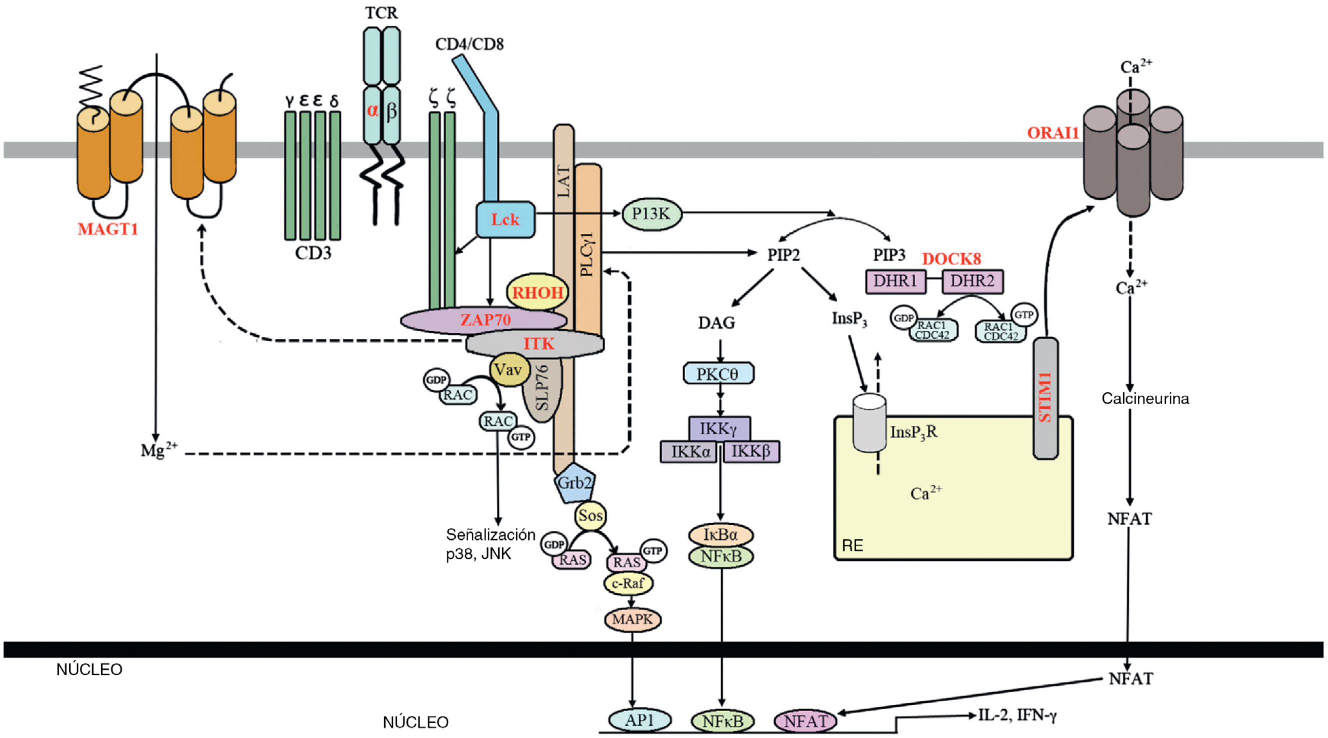

Fig. 151.1 Representación esquemática de la transmisión de señales desde el complejo del receptor del linfocito T CD3. Las moléculas cuyas mutaciones se han asociado a defectos parciales en el desarrollo del linfocito T y al deterioro de la función del linfocito T se indican en *rojo* y se resaltan en **negrita.** AP1, proteína activadora 1; DHR, región homóloga a DOCK; Grb2, proteína unida al receptor para el factor de crecimiento 2; IKK, cinasa IκB; JNK, cinasa N-terminal de c-Jun; MAPK, proteína-cinasa activada por el mitógeno; NFAT, factor nuclear de los linfocitos T activados; NFκB, factor nuclear κB; PI3K, fosfoinositol 3-cinasa; PIP3, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; RE, retículo endoplásmico. *(De Notarangelo L: Partial defects of T-cell development associated with poor T-cell function*, J Allergy Clin Immunol *131:1299, 2013.)*

Tabla 151.1 Base génica de las enfermedades por inmunodeficiencia celular primaria

PRODUCTO GÉNICO	EFECTO EN LOS LINFOCITOS T	SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES
Lck	↓↓ CD4 CD8	Infecciones virales de forma predominante
CD8α	↓↓ Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
ZAP-70	Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
RhoH	↓ Linfocitos CD4⁺ vírgenes	Verrugas
ITK	↓ Linfocitos CD4⁺ vírgenes Ausencia de linfocitos NKT	Virus de Epstein-Barr
Deleción 22q11.2	Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)	Altamente variable
CD3γ y ε	Déficit de CD3	Infecciones virales de forma predominante
TRAC	Déficit de linfocitos con TCR-αß	Similar a IDCG
Coronina 1A	↓↓ CD4 ↓↓ CD8	Similar a IDCG
MST1/STK4	↓ Linfocitos T vírgenes Número bajo de emigrantes tímicos recientes, repertorio restringido de linfocitos T	Verrugas
AIRE	APECED, candidiasis mucocutánea crónica, autoinmunidad paratiroidea y suprarrenal	Cándida
TBX1	Hipoplasia tímica	Fenotipo similar al de la deleción 22q11.2

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; ITK, déficit de tirosina cinasa inducible por IL-2; MST1, factor estimulador del macrófago 1; NKT, linfocito T *natural killer*; RhoH, miembro H de la familia homóloga a Ras; TCR, receptor del linfocito T; STK4, treonina y serina cinasa 4; TRAC, región constante de la cadena α del receptor del linfocito T; ZAP-70, proteína 70 asociada a zeta.

POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNITARIA, CANDIDIASIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA

Los pacientes con este síndrome presentan una CMC y una poliendocrinopatía autoinmunitaria, lo que desarrolla habitualmente un hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison antes de la edad adulta. Características adicionales son el hipogonadismo en hombre y mujer, la hepatitis crónica activa, la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa, la hipoplasia del esmalte, la diabetes del tipo 1, asplenia, malabsorción, nefritis intersticial, hipotiroidismo, hipopituitarismo y el síndrome de Sjögren. El APECED, o APS1, está causado por una mutación en el gen regulador autoinmunitario *(AIRE)* (v. tabla 151.1). El producto génico, AIRE, se expresa en cantidades altas en células estromales purificadas de médula tímica humana y se cree que regula la expresión en la superficie celular de proteínas específicas del tejido, como insulina y tiroglobulina. La expresión de estas proteínas propias permite la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo. Que no se produzca esta selección negativa provoca la destrucción autoinmunitaria específica del órgano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 152

Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Jennifer R. Heimall, Jennifer W. Leiding, Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Las manifestaciones de inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos de células van desde graves a leves; estas afecciones pueden presentarse con infección grave, infecciones recurrentes, infecciones inusuales o autoinmunidad. El trastorno más grave es la inmunodeficiencia combinada grave. Otras inmunodeficiencias combinadas incluyen defectos de la inmunidad innata y defectos que conducen a la desregulación inmunitaria; esta última categoría se asocia típicamente con la autoinmunidad grave. Las inmunodeficiencias combinadas se caracterizan por una predisposición a las infecciones virales, y las inmunodeficiencias innatas son susceptibles a una serie de bacterias.

152.1 Inmunodeficiencia combinada grave

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) está causada por diversas mutaciones genéticas que dan lugar a la ausencia de función de los linfocitos T y B. Los pacientes con este grupo de trastornos tienen la inmunodeficiencia más grave.

PATOGENIA

La IDCG se debe a mutaciones en genes cruciales para el desarrollo de la célula linfoide (tabla 152.1 y fig. 152.1). Todos los pacientes con IDCG tienen timos muy pequeños que no contienen timocitos, no se distingue en ellos la corteza de la médula y carecen de corpúsculos de Hassall. El epitelio tímico tiene un aspecto histológico normal. Las áreas folicular y paracortical del bazo están desprovistas de linfocitos. Los ganglios linfáticos, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer están ausentes o muy poco desarrolladas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La IDCG está incluida en el programa de evaluación del recién nacido en muchos estados. Por tanto, los lactantes son identificados antes de los síntomas, lo que ha mejorado drásticamente la supervivencia de los lactantes con IDCG. Unos pocos tipos genéticos de IDCG no se detectan por el cribado en el recién nacido, y hay algunos estados donde la revisión del recién nacido para IDCG todavía no se realiza.

Cuando los bebés con IDCG no son detectados a través del cribado en el recién nacido, con mayor frecuencia debutan con **infección.** Diarrea, neumonía, otitis media, sepsis e infecciones cutáneas son presentaciones comunes. Infecciones con una variedad de organismos oportunistas, ya sea por exposición directa o inmunización, pueden llevar a la muerte. Los riesgos potenciales incluyen *Candida albicans, Pneumocystis jirovecii,* el virus de la parainfluenza 3, el adenovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), la vacuna de rotavirus, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster, el virus del sarampión, los virus de la vacuna MMRV (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los lactantes afectados también carecen de la capacidad de rechazar tejido extraño y tienen, por tanto, el riesgo de sufrir una **enfermedad de injerto contra huésped (EICH)** grave o mortal por los linfocitos T de los productos sanguíneos no irradiados o una EICH menos grave por linfocitos T inmunocompetentes maternos que atraviesan la placenta mientras el lactante está dentro del útero. Esta devastadora presentación se caracteriza por la expansión de las células alogénicas, erupción, hepatoesplenomegalia y diarrea. Una tercera presentación se denomina a menudo **síndrome de Omenn,** en el que unas pocas células generadas en el lactante se expanden y causan un cuadro clínico similar al de la EICH (fig. 152.2). La diferencia en este caso es que las células son las propias del lactante.

Una característica clave de la IDCG es que casi todos los pacientes tendrán un recuento bajo de linfocitos. Una combinación de infecciones oportunistas y un recuento persistentemente bajo de linfocitos es una indicación

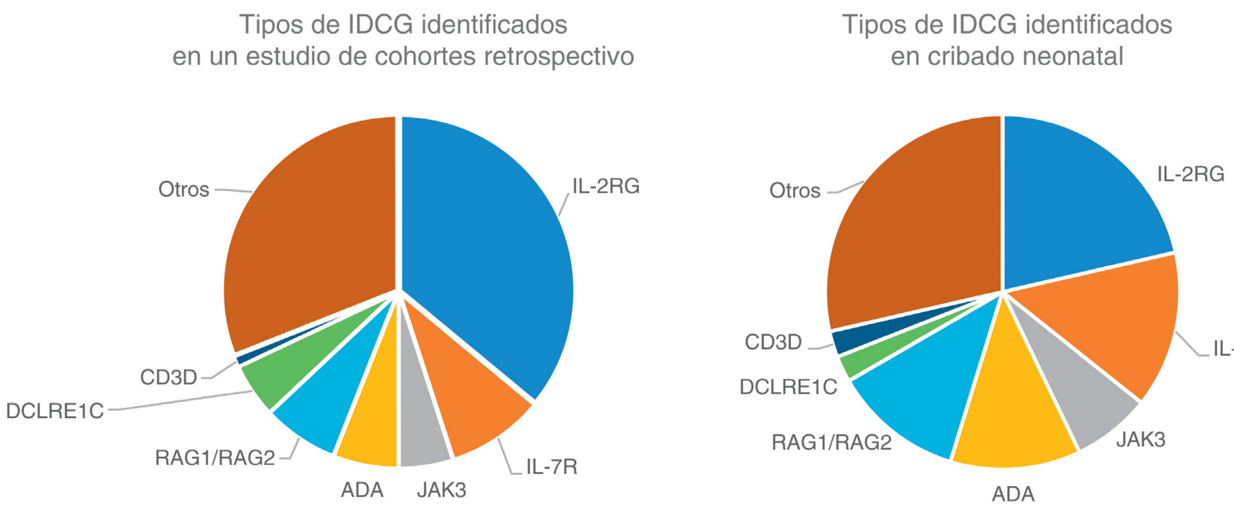

Fig. 152.1 Frecuencias relativas de diferentes tipos génicos de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). ADA, adenosina desaminasa; IL-7R, receptor de la interleucina 7; Jak, cinasa Janus; RAG, gen activador de la recombinasa.

Tabla 152.1 Base génica y variantes de la IDCG

ENFERMEDAD	HERENCIA	POSIBLE PATOGENIA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES	TRATAMIENTO
Disgenesia reticular	AR	Deterioro del metabolismo de la energía mitocondrial y la diferenciación leucocitaria	Neutropenia grave, sordera. Mutaciones en la adenilato cinasa 2	G-CSF, TCMH
Déficit de adenosina desaminasa	AR	Acumulación de nucleosídicos purínicos tóxicos	Anomalías neurológicas, hepáticas, renales, pulmonares y óseas y de la médula ósea	TCMH, PEG-ADA, genoterapia
Déficit de IL-2Rγ	Ligado al X	Transmisión anómala de señales desde el receptor para la IL-2 y otros receptores que contienen γc (IL-4, 7, 9, 15, 21)	Ninguna	TCMH
Déficit de Jak3	AR	Transmisión anómala de señales a continuación de γc	Ninguna	TCMH
Déficit de RAG1 y 2	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de Artemisa	AR	Recombinación de V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Defectos del gen *DCLERE1C*	TCMH
Déficit de ADN-PK	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de ADN ligasa IV	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, anomalías en la médula ósea, neoplasias malignas linfáticas	TCMH
Cernunnos-XLF	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, cara de pájaro, defectos óseos	TCMH
Déficit de CD3δ	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio $CD4^-CD8^-$	El tamaño del timo puede ser normal	TCMH
Déficit de CD3ε	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio $CD4^-CD8^-$	Ausencia de linfocitos T γ/δ	TCMH
Déficit de CD3ζ	AR	Transmisión anómala de las señales	Ninguna	TCMH
Déficit de IL-7Rα	AR	Transmisión anómala de señales de IL-7R	Ausencia de timo	TCMH
Déficit de CD45	AR		Ninguna	TCMH
Déficit de coronina 1A	AR	Salida anómala del linfocito T del timo y de los ganglios linfáticos	Tamaño normal del timo. Trastorno de déficit de atención	TCMH

AR, autosómico recesivo; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IL, interleucina; Jak3, cinasa Jano 3; PEG-ADA, adenosina desaminasa modificada con polietilenglicol; RAG1, RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; V(D)J, variabilidad, diversidad y dominios de unión.

Adaptada de Roifman CM, Grunebaum E: Primary T-cell immunodeficiencies. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors: *Clinical immunology*, ed 4. Philadelphia, 2013, Saunders, pp. 440-441.

Fig. 152.2 **Características clínicas típicas en un lactante con síndrome de Omenn.** Obsérvese el eritroderma generalizado con piel escamosa, alopecia y edema. *(De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors:* Pediatric allergy: principles and practice, *ed 3, Philadelphia, 2016, Saunders, p 82.)*

para detectar la IDCG. La estrategia diagnóstica tanto para los lactantes sintomáticos como para los detectados por el cribado del recién nacido es realizar una citometría de flujo para cuantificar los linfocitos T, B y *natural killer* (NK) en el lactante. Los marcadores CD45RA y CD45RO pueden ser útiles para distinguir el injerto materno y el síndrome de Omenn. La función de las células T también se evalúa a menudo midiendo las respuestas proliferativas a la estimulación.

Todos los tipos genéticos de IDCG están asociados con una inmunodeficiencia profunda. Un pequeño número tiene otras características asociadas o características atípicas que es importante reconocer. La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) puede estar asociada con la proteinosis alveolar pulmonar y la displasia condroósea. La deficiencia de adenilato cinasa 2 (AK2) causa un cuadro conocido como **disgenesia reticular** en el que los neutrófilos, las células mieloides y los linfocitos están todos bajos. Esta afección también se asocia a menudo con la sordera.

TRATAMIENTO

La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica inmunológica. A no ser que se consiga la reconstrucción inmunitaria mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas **(TCMH)** o terapia génica, la muerte suele producirse durante el primer año de vida y, casi invariablemente, antes del segundo año. *La TCMH en un lactante antes de la infección se asocia con una tasa de supervivencia del 95%.* La IDCG con déficit de ADA y la IDCG ligada al X se han tratado con buenos resultados con genoterapia. Los primeros ensayos de terapia génica se asociaron con un riesgo de malignidad, pero esto no se ha visto en ensayos con nuevos vectores. La IDCG con déficit de ADA también puede tratarse con inyecciones repetidas de ADA bovina modificada con polietilenglicol **(PEG-ADA),** aunque la reconstitución inmunitaria conseguida no es tan efectiva como con las células madre o la genoterapia.

GENÉTICA

Los cuatro tipos más comunes de IDCG son la forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en *CD132;* deficiencias autosómicas recesivas *RAG1* y *RAG2;* y deficiencia de *ADA*. En la tabla 152.1 se enumeran las formas adicionales. Para la IDCG ligada al cromosoma X y la deficiencia de ADA existe la terapia genética, pero la asesoría genética es la razón más convincente para la secuenciación genética para identificar el defecto genético. Varios defectos genéticos específicos están asociados con una mayor sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia, y su identificación temprana puede conducir a una mejor experiencia de trasplante.

La secuenciación se realiza a menudo solicitando un panel de genes IDCG. Existen ciertas características de laboratorio que predicen defectos genéticos específicos. Cuando tanto las células T como las células B están bajas, a menudo la causa es un gen que codifica una proteína involucrada en la recombinación de la V(D)J. De manera similar, ciertos defectos de los receptores de citocinas están asociados con fenotipos específicos de linfocitos.

Las mutaciones hipomórficas en los genes que se asocian con mayor frecuencia con la IDCG pueden llevar a fenotipos variados. Esta condición a menudo se conoce como IDCG con fugas, refiriéndose a que la mutación es «fugaz» para el desarrollo de algunos linfocitos. Los fenotipos con fugas van desde el drástico fenotipo del síndrome de Omenn hasta la inmunodeficiencia de inicio tardío, los granulomas y la autoinmunidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.2 Inmunodeficiencias combinadas

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada (IDC) se distingue de la IDCG por la baja pero no ausente función del linfocito T. La IDC es un síndrome con diversas causas. Los pacientes con IDC tienen infecciones pulmonares recurrentes o crónicas, retraso del crecimiento, candidiasis cutánea u oral, diarrea crónica, infecciones cutáneas recurrentes, septicemia por bacterias gramnegativas, infecciones de la vía urinaria y una varicela grave durante la lactancia. Aunque suelen sobrevivir más que los lactantes con IDCG, no crecen y a menudo fallecen antes de la edad adulta. Son frecuentes la neutropenia y la eosinofilia. Las inmunoglobulinas séricas pueden ser normales o estar elevadas en todas sus clases, pero en algunos casos hay un déficit selectivo de IgA, una elevación acentuada de IgE y una elevación de las concentraciones de IgD. Aunque la capacidad para formar anticuerpos está deteriorada en la mayoría de los pacientes, no es nula.

Los estudios de la función inmunitaria celular muestran linfopenia, deficiencias de linfocitos T y respuestas proliferativas y linfocíticas extremadamente bajas, pero no nulas, frente a mitógenos, antígenos y células alógenas *in vitro.* En el tejido linfático periférico no hay linfocitos paracorticales. El timo es habitualmente muy pequeño, con muy pocos timocitos, y no suele tener corpúsculos de Hassall.

HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO

La hipoplasia de cartílago y pelo (HCP) es una forma inusual de **enanismo con extremidades cortas** en el que se presentan infecciones frecuentes y graves. Se produce, en una alta frecuencia, entre los amish y en los finlandeses.

Genética y patogenia

La HCP es un trastorno autosómico recesivo. Se han identificado numerosas mutaciones que se segregan junto al fenotipo HCP en el gen de la ARNasa MRP *(RMRP)* no traducido. La endorribonucleasa RMRP consta de una molécula de ARN unida a varias proteínas, y tiene al menos dos funciones: escisión del ARN en la síntesis del ADN mitocondrial y escisión nucleolar de pre-ARN. Las mutaciones de *RMRP* producen la HCP al interrumpir una función de *RMRP* ARN que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los estudios de laboratorio muestran un número reducido de linfocitos T y una proliferación defectuosa de estos linfocitos por una alteración intrínseca relacionada con la fase G1, lo que da lugar a un ciclo celular más largo en células individuales. La función y el número de linfocitos NK están elevados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son manos cortas y carnosas; piel redundante; articulaciones hiperextensibles en las manos y en los pies, pero incapacidad para extender los codos por completo, y cabello y cejas finos, escasos y claros. El rango de infecciones son entre intermedias y graves. Los trastornos asociados con eritrogénesis deficiente, enfermedad de Hirschsprung y mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Los huesos muestran en las radiografías un festoneado y cambios escleróticos o quísticos en las metáfisis, así como un aumento de las uniones costocondrales de las costillas. Algunos pacientes se han tratado con TCMH.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por dermatitis atópica, púrpura trombocitopénica con megacariocitos de aspecto normal pero plaquetas pequeñas y defectuosas y susceptibilidad a la infección.

Genética y patogenia

La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) se une a CDC42H2 y Rac, miembros de la familia Rho de trifosfatasas de guanosina. La proteína WASP controla el ensamblaje de los filamentos de actina necesarios para la migración celular y las interacciones célula-célula.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes tienen, a menudo, hemorragias prolongadas en la zona de circuncisión o diarreas sanguinolentas durante la lactancia. La trombocitopenia no está causada inicialmente por los anticuerpos antiplaquetarios. Suelen aparecer **dermatitis atópica** e **infecciones recidivantes** durante el primer año de vida. *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias con cápsulas de polisacáridos producen otitis media, neumonía, meningitis y septicemia. Más adelante se hacen frecuentes las infecciones por agentes como *P. jirovecii* y los virus herpes. Las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y las neoplasias malignas asociadas con el VEB.

Los pacientes con este defecto tienen siempre una respuesta inmunitaria humoral anómala frente a antígenos polisacáridos, como se ve por la ausencia o gran disminución de isohemaglutininas, y una respuesta de anticuerpos escasa o ausente tras la inmunización con vacunas de polisacáridos. El patrón predominante de inmunoglobulinas es una concentración sérica baja de IgM, una elevación de la IgA y la IgE, y una concentración de baja a normal de IgG. Debido a los profundos déficits de anticuerpos, estos pacientes deben recibir reemplazo de inmunoglobulinas sea cual sea la concentración sérica de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los porcentajes de linfocitos T están ligeramente reducidos y las respuestas linfocíticas a los mitógenos están disminuidas de forma variable.

Tratamiento

Una buena asistencia de apoyo comprende la nutrición adecuada, reemplazo de inmunoglobulinas, el uso de vacunas con microorganismos muertos y el tratamiento intensivo del eczema y las infecciones cutáneas asociadas. El TCMH es el tratamiento de elección, cuando existe disponibilidad de un donante compatible de alta calidad, y suele ser curativo. El TCMH autólogas corregidas genéticamente ha dado lugar a beneficios sostenidos en seis pacientes.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia es un síndrome complejo con anomalías inmunitarias, neurológicas, endocrinológicas, hepáticas y cutáneas.

Genética y patogenia

El gen de la ataxia-telangiectasia *(ATM),* codifica una proteína primordial para las respuestas frente al ADN dañado. Las células de los pacientes, así como de los portadores heterocigóticos, tienen una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, reparan mal el ADN y presentan con frecuencia anomalías cromosómicas.

Las pruebas de laboratorio de la función linfocítica han mostrado, en general, respuestas proliferativas moderadamente deprimidas frente a mitógenos del linfocito B y T. Los porcentajes de linfocitos CD3 y CD4 están algo reducidos, con porcentajes normales o aumentados de CD8 y un número elevado de linfocitos γ/δ. El timo es muy hipoplásico, muestra una mala organización y carece de corpúsculos de Hassall.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más prominentes son **ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica,** elevada incidencia de neoplasias malignas e inmunodeficiencia humoral y celular variable. La ataxia suele ser evidente poco después de que el niño comienza a andar y progresa hasta que, habitualmente a los 10-12 años, el niño ha de usar silla de ruedas. Las telangiectasias comienzan a aparecer entre los 3 y los 6 años de edad. La anomalía inmunitaria humoral más

Fig. 152.3 Extensas láminas de molusco en la oreja **(A)** y en el tronco **(B).** *(De Purcell C, Cant A, Irvine AD: DOCK8 primary immunodeficiency syndrome,* Lancet *386:982, 2015.)*

frecuente es la falta selectiva de IgA, que aparece en el 50-80% de estos pacientes. Las concentraciones de IgG2 o de IgG totales pueden estar reducidas y los títulos de anticuerpos específicos pueden verse disminuidos o ser normales. Se producen infecciones sinopulmonares recidivantes en, aproximadamente, el 80% de estos pacientes. Aunque las infecciones víricas habituales no suelen producir secuelas, se han producido casos de varicela mortal. Las neoplasias malignas asociadas con la ataxia-telangiectasia suelen ser del tipo linforreticular, pero también se encuentran adenocarcinomas. Los portadores de la mutación no afectados tienen una mayor incidencia de neoplasias malignas.

SÍNDROME DE HIPERGAMMAGLOBULINEMIA E AUTOSÓMICO DOMINANTE

Este síndrome está asociado con atopia de inicio temprano e infecciones de piel y pulmones recurrentes.

Genética y patogenia

El síndrome de la hipergammaglobulinemia E autosómico dominante está causado por mutaciones heterocigóticas del gen que codifica transductores de señales y activadores de transcripción 3 (STAT-3). Estas mutaciones dan lugar a un efecto negativo dominante. Las muchas manifestaciones clínicas son causadas por un compromiso de la señalización descendente de la interleucina (IL)-6, interferón de tipo 1, IL-22, IL-10 y receptores del factor de crecimiento epidérmico (FCE).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características son los abscesos estafilocócicos, los neumatoceles, la osteopenia y las características faciales toscas. Hay una historia desde la lactancia de abscesos estafilocócicos recurrentes que afectan a la piel, los pulmones, las articulaciones, las vísceras y otros lugares. Aparecen neumatoceles persistentes debido a las neumonías recidivantes. Los pacientes suelen tener antecedentes de sinusitis y mastoiditis. El segundo microorganismo patógeno más frecuente es *Candida albicans*. No suele haber síntomas respiratorios alérgicos. La dermatitis pruriginosa que se produce no es un eczema atópico típico y no siempre persiste. Pueden presentar frente prominente, ojos de asentamiento profundo y muy separados, puente nasal ancho, punta nasal muy carnosa, prognatismo leve, asimetría facial y hemihipertrofia, aunque estas son más evidentes en la edad adulta. En los niños mayores se produce un retraso en la caída de los dientes de leche, fracturas recidivantes y escoliosis.

Estos pacientes muestran una **concentración excepcionalmente elevada de IgE en el suero,** una concentración de IgD alta en el suero, concentraciones en general normales de IgG, IgA e IgM, eosinofilia pronunciada en sangre y esputo y respuestas celulares y de anticuerpos deficientes frente a neoantígenos. Tradicionalmente, las concentraciones de IgE mayores de 2.000 IU/ml confirman el diagnóstico. Sin embargo, las concentraciones de IgE pueden fluctuar e incluso disminuir en los adultos. En los recién nacidos y en los lactantes con dermatosis pustular pruriginosa, las concentraciones de IgE se elevarán con la edad y, generalmente, están en el percentil 100. Los estudios de laboratorio muestran porcentajes normales de linfocitos T, B y NK sanguíneos, excepto para un menor porcentaje de linfocitos B con el fenotipo de memoria (CD45RO) y una falta o déficit de linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th17). La mayoría de los pacientes tiene respuestas de proliferación normales de linfocitos T frente a mitógenos, pero respuestas muy bajas o nulas frente a antígenos o células alógenas de miembros de la familia. La sangre, el esputo y las secciones histológicas de los ganglios linfáticos, el bazo y los quistes pulmonares muestran una marcada eosinofilia. Los corpúsculos de Hassall y la arquitectura tímica son normales. La terapia está generalmente dirigida a la prevención de la infección mediante el uso de antimicrobianos y el reemplazo de inmunoglobulinas.

DEFICIENCIAS DEL DOCK8

La deficiencia de DOCK8 («dedicador» de citocinesis 8) es una condición autosómica recesiva que con mayor frecuencia se presenta con un eczema muy grave en la infancia y en la niñez. Las **infecciones virales cutáneas** y la **susceptibilidad al CMV, VEB** y **criptosporidios** son comunes (fig. 152.3). La susceptibilidad infecciosa tiende a empeorar con el tiempo, al igual que las características de laboratorio de la disfunción inmunológica, a menudo con un recuento bajo de células T y una función proliferativa deficiente. Aunque estos pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta sin trasplante, sufren muchas complicaciones y su calidad de vida suele ser deficiente. Por esta razón, la mayoría de los pacientes ahora son trasplantados a una edad temprana para evitar las complicaciones posteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.3 Defectos de la inmunidad innata

Jennifer R. Heimall y Kathleen E. Sullivan

El sistema inmunológico innato es la característica de respuesta más temprana de las defensas del huésped en los vertebrados. Los componentes incluyen la función de barrera física de la piel y las superficies de la mucosa, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas (CD), las células NK y sus citocinas asociadas. La activación de la inmunidad innata depende esencialmente de un grupo de **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)** que responden a las infecciones del huésped o al daño tisular en cuestión de minutos. Estos receptores están todos codificados en la línea germinal y, por tanto, pueden ser expresados en todas las células, donde sirven como monitores fundamentales de la presencia de **patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP).**

DEFECTOS DE INTERFERÓN γ, RECEPTOR 1 Y 2, IL-12, RECEPTOR β1 E IL-12P40

Entre los defectos mejor descritos de la inmunidad innata se encuentran los asociados con la susceptibilidad a micobacterias no tuberculosas. Estos defectos están asociados con anomalías en el eje de señalización interferón gamma (IFN-γ)-IL-12.

Patogenia

La interleucina 12 es una citocina secretada por macrófagos, neutrófilos y CD en respuesta a la infección por micobacterias y otros microbios. La IL-12 se une a los receptores de los linfocitos NK y T para estimular la secreción de IFN-γ. El IFN-γ es crucial en la activación de la secreción fagocítica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y en la destrucción del microbio fagocitado. El IFN-γ activa los fagocitos a través de la unión del receptor 1 de IFN-γ (IFN-γR1) que se encuentra en una forma homodimerizada asociada con la Janus cinasa 1 (Jak1) que recluta y une el receptor 2 de IFN-γ (IFN-γR2) que se asocia con la Janus cinasa-2 (Jak2). Jak1 y Jak2

son entonces transfosforiladas, lo que lleva a la fosforilación del IFN-γR1 y al acoplamiento posterior del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1). El STAT1 fosforilado luego homodimeriza y transloca al núcleo celular para inducir la transcripción de genes. La deficiencia de cualquiera de estos componentes tiene un impacto significativo en la activación de los fagocitos.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de IFN-γR1 conduce a una alteración de la unión y señalización de IFN-γ y a la incapacidad para formar granulomas maduros e indica un riesgo de **susceptibilidad a especies de *Micobacterias*** y *Salmonella*. Existen formas autosómicas recesivas (AR) y autosómicas dominantes (AD) de este defecto. En la forma AR son tanto defectos parciales como completos. En la forma AR completa, los pacientes se presentan con un inicio temprano de micobacterias diseminadas, y se ha comunicado que algunos se presentan con *Salmonella* no tifoidea o *Listeria monocytogenes*. El tratamiento debe dirigirse a la infección en curso, utilizando múltiples agentes antimicrobianos sin interrupción. El TCMH se ha utilizado una vez que la enfermedad micobacteriana está controlada, pero requiere acondicionamiento para permitir el injerto mieloide necesario para corregir la enfermedad subyacente. En la forma de AR parcial, la deficiencia de IFN-γR1 también se asociada con infecciones diseminadas por micobacterias y *Salmonella*, pero se trata con el tratamiento sintomático de las infecciones y la consideración de la terapia de IFN-γ para inducir niveles séricos más altos de IFN-γ. La forma AD es también un defecto parcial en la señalización de IFN-γ y se presenta con mayor frecuencia con osteomielitis por micobacterias, aunque también se han descrito infecciones por *Salmonella* e *Histoplasma*. Similar al defecto parcial de AR, estos pacientes pueden ser tratados con terapia antimicrobiana de las infecciones e inyecciones suplementarias de IFN-γ. La deficiencia de IFN-γR2 es un defecto AR que también tiene formas parciales y completas. La forma completa es una fenocopia para completar el IFN-γR1, que se presenta con infecciones micobacterianas de inicio temprano, graves y diseminadas. El tratamiento implica una terapia ininterrumpida con múltiples fármacos para las infecciones y la consideración del TCMH. Una forma parcial de IFN-γR2 también se presenta con infecciones leves pero potencialmente diseminadas de micobacterias o *Salmonella*, que pueden ser controladas con terapia antibiótica, la cual se puede detener una vez que la infección se resuelva.

Las deficiencias de los componentes del receptor de la IL-12 (IL-12R) también han sido descritas como hereditarias en forma AR, con defectos tanto en la cadena de la IL-12p40 como en la IL-12/IL-23Rβ1 compartida, causando una secreción deficiente de IFN-γ y la consiguiente susceptibilidad a las micobacterias y a la *Salmonella*. Ambas formas de defectos de la IL-12R se caracterizan por una enfermedad relativamente leve, con cierta capacidad para formar lesiones granulomatosas en respuesta a infecciones por micobacterias. Estos defectos generalmente se pueden tratar con antimicrobianos y suplementos de IFN-γ. Los defectos parciales en STAT1, heredados de una manera AD, están asociados con la susceptibilidad a *Mycobacteria,* mientras que los defectos AR completos en STAT1 están asociados con la susceptibilidad a micobacterias así como defectos en las respuestas a IFN-α e IFN-β, lo que lleva a infecciones por herpesvirus fulminantes. Otros defectos asociados con la producción deficiente de IFN-γ que conducen a una mayor susceptibilidad a las micobacterias incluyen defectos hereditarios AR en **ISG-15,** que se asocia con calcificaciones cerebrales inducidas por micobacterias, y la deficiencia de **RORγC,** que conduce a una falta de células T productoras de IL-17, además de a una carencia de producción de IFN-γ. Los defectos de RORγC se asocian con un mayor riesgo de candidiasis además de las infecciones por micobacterias. Los defectos de **Tyk2,** heredados en forma de AR, generalmente se presentan con susceptibilidad a las bacterias, hongos y virus intracelulares. Las mutaciones AD en el factor regulador del interferón 8 *(FRI8)* también se asocian con una disminución de la producción de IL-12 por parte de los CD1-DC, lo que aumenta el riesgo de infección micobacteriana recurrente, que puede ser tratada con terapia antimicrobiana.

IL-1R ASOCIADO A DEFICIENCIA DE CINASA 4 Y FACTOR 88 DE DIFERENCIACIÓN MIELOIDE

Los receptores tipo Toll (**TLR**) son los PRR mejor descritos en humanos y su deficiencia causa casi de forma uniforme susceptibilidad a las infecciones.

Patogenia

Entre los que se expresan en la superficie celular, los TLR1, TLR2 y TLR6 se unen a las lipoproteínas y son importantes en la defensa contra bacterias y hongos, el TLR4 se une a los lipopolisacáridos y desempeña un papel importante en la defensa contra las bacterias gramnegativas, así como contra la proteína de fusión del VRS. El TLR5 se une a la flagelina, que se encuentra en muchos organismos bacterianos. Los TLR restantes (3, 7, 8 y 9) se expresan intracelularmente, responden a los ácidos nucleicos y son iniciadores de la respuesta del huésped para la defensa viral. Cuando se unen a su PMAP, los TLR activan una cascada de señalización intracelular que en la mayoría de los casos utiliza el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y la cinasa asociada a IL-1R 4 (IRAK4). El TLR4 también envía señales utilizando el adaptador que induce interferón B (TRIF) que contiene el dominio Toll/IL-1R. Tanto MyD88 como TRIF pueden llevar a la activación del factor nuclear (NF)-κB a través del complejo IKK para inducir la producción de citocinas proinflamatorias. El complejo IKK está compuesto por IKKα e IKKβ, e IKKγ (*NF-κB essential modulator*, o NEMO).

Manifestaciones clínicas

Las deficiencias de *IRAK4* y *MyD88* tienen características idénticas y están asociadas con infecciones profundas como neumonía, meningitis o sepsis con organismos encapsulados en los primeros años de vida. Los principales organismos encontrados en los pacientes son *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este es uno de los pocos tipos de inmunodeficiencia donde las infecciones clostridiales también se observan con mayor frecuencia. La mayoría de los pacientes tiene menor riesgo de infección después de la adolescencia. En general, la terapia se ha centrado en la educación de los padres y los médicos sobre la naturaleza potencialmente mortal de las infecciones, fomentando los cultivos periódicos y el uso de antibioterapia empírica. Estos pacientes pueden tener una **respuesta febril mitigada,** y las características clínicas de la infección pueden ser sutiles.

Entre los primeros defectos descritos de la señalización de TLR se encuentran las mutaciones ligadas al cromosoma X en *NEMO,* que causan una amplia gama de manifestaciones clínicas, la mayoría de las cuales presentan una respuesta inflamatoria deficiente. NEMO se considera clásicamente dentro de la categoría de inmunodeficiencias combinadas debido a su impacto tanto en la respuesta inmunológica innata como en la adaptativa. Los pacientes gravemente afectados pueden presentar infecciones diseminadas por micobacterias, infecciones graves por organismos encapsulados como *S. pneumoniae* u otras infecciones oportunistas. Además del fenotipo infeccioso, estos pacientes tienen dientes cónicos o en forma de clavija, hipohidrosis e hipotricosis por displasia ectodérmica anhidrótica (DEA). Los pacientes deben ser tratados con reemplazo de inmunoglobulina, profilaxis antibiótica con trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina y/o penicilina VK. El TCMH se debe considerar como tratamiento, pero el injerto de linaje mieloide es necesario para corregir completamente la inmunodeficiencia subyacente.

DEFICIENCIA DE LOS LINFOCITOS NK

Las células NK son los principales linfocitos de la inmunidad innata. Las células NK reconocen las células viralmente infectadas y malignas y median en su eliminación. Los individuos con ausencia o deficiencias funcionales de células NK son raros, y generalmente tienen susceptibilidad a los virus del herpes (incluyendo el virus de la varicela-zóster, el virus del herpes simple [VHS], el CMV y el VEB), así como a los virus del papiloma. Un número de defectos genéticos están asociados con estas anomalías aisladas en las células NK. Las mutaciones del gen CD16 autosómico recesivas se describieron en tres familias separadas y alteraron el primer dominio similar a la inmunoglobulina de este importante receptor de activación de células NK. Los pacientes con estas mutaciones tienen células NK que están funcionalmente dañadas y tienen susceptibilidad clínica a los virus herpes.

La deficiencia AD de células NK ocurre en individuos con mutaciones en el **factor de transcripción GATA2.** Estos pacientes también tienen citopenias y un número muy bajo de monocitos. Tienen una extrema susceptibilidad al **virus del papiloma humano** (VPH), así como a las micobacterias, estas últimas presumiblemente causadas por el defecto monocítico. Están en riesgo de padecer proteinosis alveolar, mielodisplasia y leucemia. Se han identificado mutaciones AR en el gen *MCM4* en una cohorte de pacientes que tenían insuficiencia de crecimiento y susceptibilidad a los virus herpes. Terapéuticamente, los pacientes deben mantenerse en profilaxis antiviral, y el TCMH ha tenido éxito en ciertos casos.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A LAS INFECCIONES VIRALES

Los defectos tanto en las vías de señalización JAK-STAT como en las vías de señalización del TLR han sido implicados en pacientes con mayor susceptibilidad a infecciones virales graves. Los defectos AR en STAT1 causan una completa falta de respuesta a INF-γ e IFN-α/β, afectando la función de los

linfocitos T y NK, así como de los monocitos, lo que conduce a infecciones micobacterianas diseminadas, y a infecciones graves por herpesvirus, incluyendo **encefalitis recurrente por el VHS** y enfermedad linfoproliferativa impulsada por el VEB. En estos pacientes, se recomienda la terapia antibiótica de por vida para protegerse de las micobacterias, la terapia antiviral para los virus herpes y se debe considerar el TCMH. Los defectos en STAT2, heredados de forma AR, conducen a respuestas deficientes de las células T y NK a IFN-α e IFN-β, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad viral, en particular a la **diseminación de la cepa vacunal del sarampión** con compromiso del sistema nervioso central (SNC) a pesar del desarrollo de títulos normales de la vacuna. El factor de respuesta de interferón 7 (IRF7) es importante en la inducción de IFN-α/β a través de las vías de señalización del TLR dependientes e independientes de MyD88. Los defectos AR en la IRF7 se han asociado con una dificultad respiratoria grave con la infección por influenza A en un paciente con respuestas vacunales y poblaciones de células T y B normales.

La encefalitis VHS-1 ha sido asociada con un grupo de defectos en la señalización del TLR que llevan a una disminución en la producción de IFN-α/β/λ, causando un deterioro de la inmunidad al VHS-1 pero no a otras infecciones virales. La primera fue la deficiencia de UNC93B1, una proteína involucrada en el tráfico de los TLR7 y TLR9 heredada de forma de AR. Posteriormente, se describieron defectos en TLR3 y TRIF, así como en otras moléculas de señalización de la vía de TLR, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor 3 asociado al receptor (TRAF3) y la cinasa de unión al «tanque» 1 (TBK1), que llevaron a una disminución de la producción de IFN-α/β/λ y a un riesgo asociado de encefalitis esporádica VHS-1 que puede ser recurrente. Los síntomas se controlaron con profilaxis con aciclovir.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A HONGOS

Aunque la **candidiasis mucocutánea crónica (CMC)** se puede observar en asociación con la IDC, trastornos de células T y síndromes de hiper-IgE, también hay defectos innatos que se sabe que causan CMC (v. cap. 151). Los más comunes incluyen las mutaciones AD de ganancia de función en *STAT1,* donde una mayor respuesta al IFN-α/β/γ conduce a una menor diferenciación de Th17. Además de la CMC, estos pacientes también tienen mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, micóticas y virales por VHS, autoinmunidad y enteropatía. Los pacientes con CMC son tratados con profilaxis antifúngica, antibacteriana y aciclovir, y el TCMH debe considerarse como una opción de tratamiento. Las mutaciones en la IL-17RA y la IL-17F también se ha descrito que aumentan el riesgo de CMC; las deficiencias de IL-17RA e IL-17F también están asociadas con la foliculitis por *S. aureus*, probablemente debido al deterioro de la producción por la piel de β-defensina. El tratamiento incluye **fluconazol** y profilaxis con sulfametoxazol/trimetoprima. La proteína 2 que interactúa con TRAF3 (TRAF3IP2) interacciona con la IL-17RA al unirse a la IL-17; se han descrito mutaciones AR en TRAF3IP2 en pacientes con CMC, blefaritis, foliculitis y macroglosia. El CMC también se observa en el 25% de los pacientes con defectos de IL-12RB1 e IL12p40. Se han observado infecciones micóticas invasivas, incluyendo **infecciones dermatofíticas** invasivas y abscesos cerebrales por *Candida*, además del CMC en pacientes con defectos hereditarios AR en CARD9. CARD9 lleva a la producción de citocinas inducida por NF-κB en respuesta a los PMAP fúngicos que se unen a los receptores de lectina tipo C, incluyendo Dectina 1, Dectina 2 y MINCLE. Tanto el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) como el G-CSF se han utilizado con éxito para controlar las lesiones cerebrales refractarias, y una vez identificados, estos pacientes deben mantenerse en profilaxis con fluconazol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.4 Tratamiento de la inmunodeficiencia celular o combinada

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Una buena terapia de apoyo, que incluya la prevención y el tratamiento de las infecciones, es crucial mientras el paciente espera un tratamiento definitivo (tabla 152.2). También resulta útil conocer los microorganismos patógenos que producen enfermedades en defectos inmunitarios específicos.

Tabla 152.2 Infección en el huésped afectado por síndromes por inmunodeficiencias de linfocitos B y T

SÍNDROME POR INMUNODEFICIENCIA	MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA	ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS INFECCIONES	PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES
Inmunodeficiencia de linfocitos B	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*), *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Campylobacter*, enterovirus, rotavirus, *Giardia lamblia*, especies de *Cryptosporidium, Pneumocystis jirovecii, Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma pneumoniae*	IGIV, 200-800 mg/kg Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección de antibiótico en función de los datos del antibiograma	IGIV de mantenimiento en pacientes con defectos cuantitativos y cualitativos del metabolismo de las IgG (400-800 mg/kg cada 3-5 semanas) En las enfermedades respiratorias recurrentes crónicas atención enérgica al drenaje postural En ciertos casos (recurrente o pulmonar crónica u oído medio), administración profiláctica de ampicilina, penicilina o trimetoprima-sulfametoxazol
Inmunodeficiencia de linfocitos T	Bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*), bacterias intracelulares facultativas (*Mycobacterium tuberculosis*, otras especies de *Mycobacterium* y *Listeria monocytogenes*); *Escherichia coli; P. aeruginosa;* especies de *Enterobacter;* especies de *Klebsiella; Serratia marcescens;* especies de *Salmonella;* especies de *Nocardia;* virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, enterovirus, virus respiratorio sincitial, virus del sarampión, virus de la vacuna y virus parainfluenza); protozoos (*Toxoplasma gondii* y especies de *Cryptosporidium*); y hongos (especies de *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum* y *P. jirovecii*)	Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma Tratamiento antivírico temprano para las infecciones por el herpes simple, el citomegalovirus y el virus de la varicela-zóster Con frecuencia son útiles los tratamientos antimicrobianos tópicos y no reabsorbibles	Administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii* Antibióticos orales no absorbibles para reducir la concentración de flora intestinal Ninguna vacuna de virus vivos ni del bacilo de Calmette-Guérin Estudio de cribado cuidadoso de la tuberculosis

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.
De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic disorders in infants and children,* ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.

El trasplante de células madre hematopoyéticas de hermano con un complejo principal de histocompatibilidad (MHC) compatible o de familiares haploidénticos (semiemparejado) con una reducción rigurosa de los linfocitos T es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos mortales de linfocitos T o combinados de linfocitos T y B. El principal riesgo del receptor de un trasplante de médula ósea o de células madre de la sangre periférica es la EICH por los linfocitos T del donante. Los pacientes con formas menos graves de inmunodeficiencia celular, incluidas algunas formas de IDC, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de citocinas y deficiencia de antígeno del MHC, rechazan incluso médulas óseas con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, a no ser que se administre quimioterapia eliminadora antes del trasplante. A varios pacientes que padecen estos trastornos se les ha tratado con éxito mediante trasplantes de células madre hematopoyéticas tras el acondicionamiento.

Más del 90% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias trasplantados con médula ósea de un familiar con un HLA idéntico sobrevivirá con la reconstitución inmunitaria. Los trasplantes de médula de familiares haploidénticos desprovistos de linfocitos T en pacientes con inmunodeficiencias primarias tuvieron su mayor éxito en pacientes con IDCG, que no precisan acondicionamiento previo al trasplante ni profilaxis frente a la EICH. De los pacientes con IDCG han sobrevivido el 92% después de recibir una médula de familiar desprovista de linfocitos T poco después del nacimiento, cuando el lactante estaba sano sin quimioterapia previa al trasplante ni profilaxis postrasplante de la EICH. El trasplante de médula ósea seguirá siendo la forma más importante y eficaz de tratar la IDCG. Con déficit de ADA e IDCV ligada al X ha habido éxito en la corrección de los defectos inmunes con la transferencia *ex vivo* de genes a las células madre hematopoyéticas autólogas. La terapia génica también ha sido exitosa en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los protocolos iniciales de la terapia génica para la IDCG ligada al cromosoma X dieron lugar a **mutagénesis insercional** con el desarrollo de células T clonales similares a leucémicas o linfoma en algunos pacientes. La modificación del protocolo de terapia génica ha reducido en gran medida el riesgo de mutagénesis por inserción.

Tabla 152.3 Criterios diagnósticos revisados del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario*

REQUERIDOS
1. Linfadenopatía (>6 meses) no maligna crónica, linfadenopatía no infecciosa, esplenomegalia o ambas
2. Elevado $CD3^+TCR\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ células DNT (≥1,5% de los linfocitos totales o 2,5% de los linfocitos $CD3^+$) en el contexto de recuentos de linfocitos normales o elevados
ACCESORIOS
Principales
1. Defecto en la apoptosis de linfocitos (en 2 análisis separados)
2. Mutación somática o mutación en línea germinal patológica de *FAS, FASLG* o *CASP10*
Secundarios
1. Valores de sFasL en plasma elevados (>200 pg/ml) o elevación de la interleucina 10 plasmática (>20 pg/ml) o elevación en suero o plasma de la vitamina B12 (>1.500 ng/l) o elevación de la IL-18 en plasma >500 pg/ml
2. Hallazgos típicos inmunohistológicos revisados por un hematopatólogo experimentado
3. Citopenias autoinmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia) y niveles elevados de inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia policlonal)
4. Antecedentes familiares de linfoproliferación no maligna/no infecciosa con o sin autoinmunidad

*Un diagnóstico *definitivo* se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio primario. Un diagnóstico probable se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio secundario.

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 46-2.

152.5 Alteración de la regulación inmunitaria con autoinmunidad o linfoproliferación

Jennifer W. Leiding, Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria caracterizadas por desregulación inmunológica, autoinmunidad y autoinflamación son defectos monogénicos del sistema inmunológico. Estas enfermedades multisistémicas complejas a menudo tienen un fenotipo progresivo con autoinmunidad específica de órganos, susceptibilidad infecciosa específica y linfoproliferación.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

El síndrome linfoproliferativo autoinmunitario **(SLPA),** también conocido como síndrome de Canale-Smith, es un trastorno de la apoptosis linfocítica que conduce a la aparición de poblaciones policlonales de linfocitos T (linfocitos T con doble negatividad), que expresan CD3 y receptores para el antígeno α/β pero no tienen los correceptores CD4 ni CD8 ($CD3^+$, α/β^+, $CD4^-$, $CD8^-$). Estos linfocitos T responden mal a los antígenos o los mitógenos y no producen factores de crecimiento ni supervivencia (IL-2). El déficit génico en la mayoría de los pacientes es una mutación en línea germinal o somática en el gen de *FAS,* lo que produce un receptor de superficie celular de la superfamilia del receptor para el TNF (TNFRSF6) que, cuando se estimula con su ligando, producirá una muerte celular programada (tabla 152.3). La supervivencia persistente de estos linfocitos conduce a una alteración de la regulación inmunitaria y autoinmunidad. El SLPA también está causado por otros genes de la vía del Fas (*FASLG* y *CASP10*). Además, los trastornos de tipo SLPA se asocian a otras mutaciones: el trastorno linfoproliferativo autoinmunitario asociado a RAS (RALD), déficit de caspasa 8, la deficiencia de la proteína asociada a Fas con dominio mortal (FADD) y el déficit de la proteína cinasa C delta (PRKCD). Estos trastornos tienen varios grados de inmunodeficiencia, autoinmunidad y linfoproliferación.

Manifestaciones clínicas

El SLPA se caracteriza por **autoinmunidad, linfadenopatía crónica persistente o recidivante,** esplenomegalia, hepatomegalia (en el 50%) e hipergammaglobulinemia (IgG, IgA). Muchos pacientes debutan en el primer año de vida; la mayoría son asintomáticos a los 5 años. La linfadenopatía puede ser muy notable (fig. 152.4). La esplenomegalia puede producir hiperesplenismo. La autoinmunidad también produce anemia (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) o trombocitopenia o una neutropenia leve. El proceso linfoproliferativo (linfadenopatía, esplenomegalia) puede remitir con el tiempo, pero la autoinmunidad no remite, y se caracteriza por exacerbaciones y recidivas frecuentes. Otras manifestaciones autoinmunitarias son urticaria, uveítis, glomerulonefritis, hepatitis, vasculitis, artritis, paniculitis y afectación del SNC (convulsiones, cefaleas, encefalopatía).

Las neoplasias malignas también son más frecuentes en los pacientes con SLPA; entre ellas se encuentran los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos y los tumores de tejidos sólidos del tiroides, la piel, el corazón o el pulmón. El SLPA es una causa del síndrome de Evans (trombocitopenia inmunitaria y anemia hemolítica inmunitaria).

Diagnóstico

Las anomalías de laboratorio dependen de la respuesta del órgano linfoproliferativo (hiperesplenismo) o del grado de autoinmunidad (anemia, trombocitopenia). Puede haber linfocitosis o linfopenia. En la tabla 152.3 se enumeran los criterios diagnósticos. La citometría de flujo ayuda a identificar el tipo de linfocito (v. fig. 152.4). El análisis genético funcional del gen *TNFRSF6* revela, a menudo, una mutación heterocigótica.

Tratamiento

La rapamicina (sirolimús) normalmente controlará las adenopatías y las citopenias autoinmunes. Las neoplasias malignas pueden tratarse con los protocolos habituales usados en pacientes no afectados por el SLPA. Los trasplantes de células madre son otra posible opción en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunitarias del SLPA.

SÍNDROME DE ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADA AL CROMOSOMA X

Este síndrome de alteración de la regulación inmunitaria se caracteriza por el inicio en las primeras semanas o meses de vida de diarrea acuosa (enteropatía autoinmunitaria), erupción eczematosa (eritrodermia del recién nacido),

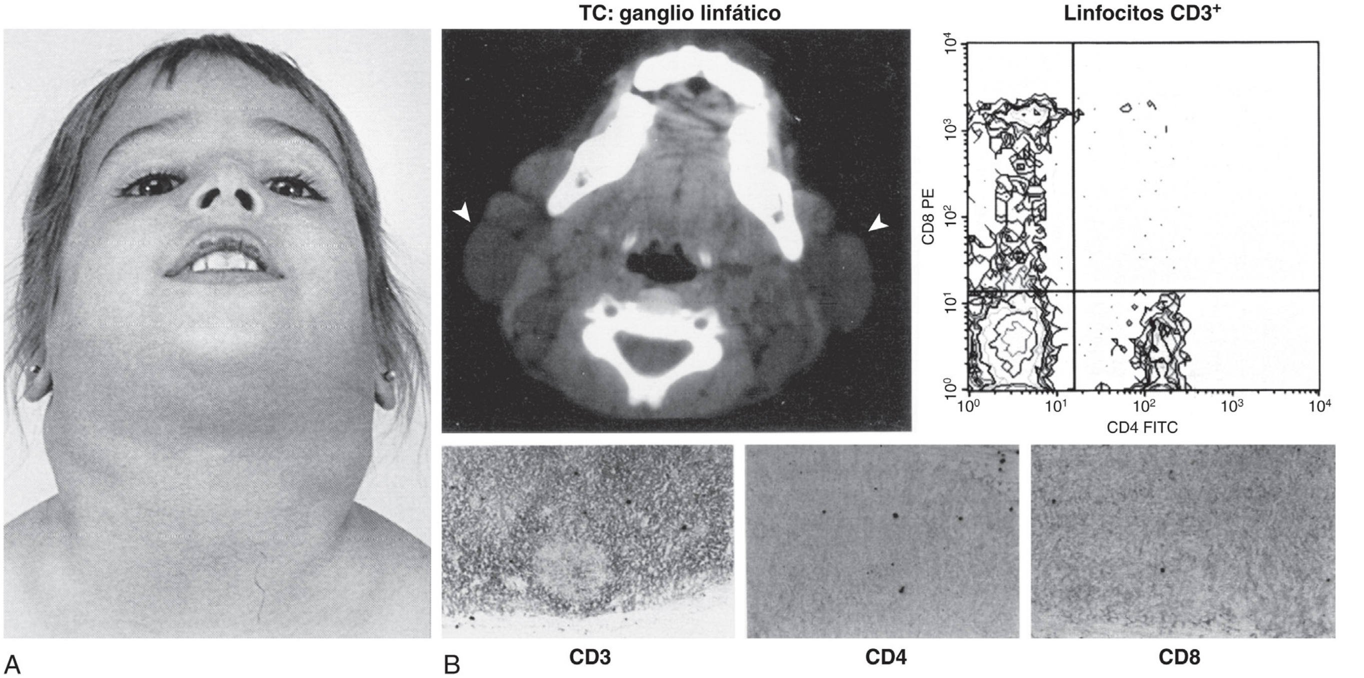

Fig. 152.4 Características clínicas, radiográficas, inmunológicas e histológicas del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. A, Imagen frontal del paciente de los National Institutes of Health. B, *Arriba zona media,* una TC del cuello que muestra ganglios linfáticos preauriculares, cervicales y occipitales aumentados de tamaño. Las *puntas de flecha* señalan los ganglios linfáticos más notables. Los grupos de *arriba a la derecha* muestran el análisis con citometría de flujo de los linfocitos T de la sangre periférica de un paciente con un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), con la expresión de CD8 en el eje vertical y la de CD4 en el eje horizontal. El *cuadrante inferior izquierdo* contiene los linfocitos T $CD4^-CD8^-$ (doblemente negativos), que suelen ser menos de un 1% de los linfocitos T que expresan el receptor del linfocito T $\alpha\beta$. Los *grupos inferiores* muestran la tinción de CD3, CD4 y CD8 en secciones seriadas de una muestra de una biopsia de un ganglio linfático de un paciente con SLPA y también un gran número de linfocitos T $DNCD3^+$ $CD4^-CD8^-$ (doblemente negativos) presentes en las zonas interfoliculares del ganglio linfático. *(Adaptada de Siegel RM, Fleisher TA: The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states,* J Allergy Clin Immunol *103:729-738, 1999.)*

diabetes mellitus insulinodependiente, hipertiroidismo o, con mayor frecuencia, hipotiroidismo, alergia grave y otros trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, neutropenia). También se ha descrito la formación de psoriasis o erupciones de forma ictiósica y alopecia.

El síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X **(IPEX)** se debe a una mutación del gen *FOXP3,* que codifica un factor de transcripción helicoidal alado y con cabeza de horquilla *(escurfina),* que está implicado en la función y desarrollo de los linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+CD25^+$. La falta de Treg puede predisponer a una activación anómala de los linfocitos T efectores. Las mutaciones con ganancia de función dominante en *STAT1* y otras mutaciones génicas (tabla 152.4) producen un síndrome del tipo IPEX.

Manifestaciones clínicas

La diarrea acuosa con **atrofia de las vellosidades intestinales** conduce al retraso del crecimiento en la mayoría de los pacientes. Las lesiones cutáneas (habitualmente, el eczema) y la diabetes insulinodependiente comienzan en la lactancia. También hay linfadenopatía y esplenomegalia. Las infecciones bacterianas graves (meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis) pueden relacionarse con neutropenia, malnutrición o alteración de la regulación inmunitaria. Las manifestaciones de laboratorio reflejan enfermedades autoinmunitarias asociadas, deshidratación y malnutrición. Además, las concentraciones séricas de IgE están elevadas con cifras normales de IgM, IgG e IgA. El diagnóstico se hace con los datos clínicos y mediante análisis de mutaciones del gen *FOXP3.*

Tratamiento

La inhibición de la activación del linfocito T con ciclosporina, tacrolimús o sirolimús con corticoides es el tratamiento de elección, junto a la asistencia específica de la endocrinopatía y otras manifestaciones de la autoinmunidad. Estos agentes se usan generalmente como un puente hacia el trasplante. El TCMH es la única posibilidad de curar el IPEX.

DEFICIENCIA DEL ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA4)

Los pacientes con deficiencia de CTLA4 han perdido la capacidad de mantener la tolerancia inmune, dando lugar a una enfermedad caracterizada por la autoinmunidad y la infiltración linfocítica multiorgánica de órganos linfoides y no linfoides. El CTLA4, también conocido como CD152, es un receptor de proteínas que se expresa en las células T activadas. Actúa como un punto de control inmunológico, regulando la respuesta inmune en la activación de las células T. La deficiencia de CTLA4 se hereda de manera haploinsuficiente.

Las citopenias autoinmunes, **la infiltración linfoide de órganos linfoides y no linfoides,** la enfermedad granulomatosa, la hipogammaglobulinemia y las infecciones respiratorias recurrentes son características clave. Los órganos no linfoides más a menudo afectados por la infiltración linfoide son el cerebro y el tracto gastrointestinal (GI). El fenotipo inmunológico de los pacientes con deficiencia de CTLA4 incluye la reducción de las células T vírgenes ($CD4^+CD45RA^+CD62L^+$), la pérdida de células B circulantes y la reducción de la expresión de los Treg. El tratamiento es específico para cada síntoma, aunque el uso de abatacept, una proteína de fusión CTLA4-Ig, ha aliviado los síntomas específicos de la enfermedad en varios pacientes. Cuando es refractario a la terapia, el *TCMH ha conducido a la remisión de los síntomas y a la curación de la enfermedad.*

LIPOPOLISACÁRIDO (LPS)-DEFICIENCIA DE RESPUESTA DE LA PROTEÍNA DE ANCLAJE TIPO BEIGE (LRBA)

Las mutaciones homocigotas en el *LRBA* causan un síndrome de hipogammaglobulinemia de inicio temprano, autoinmunidad, linfoproliferación y enfermedad intestinal inflamatoria.

El LRBA es miembro de la familia de las proteínas pleckstrina homologa-beige y el dipéptido ácido aspártico-triptófano de Chédiak-Higashi (PH-BEACH-WD40). Mucho se desconoce sobre la función del LRBA. Sin embargo, en las células T normales, el LRBA se colocaliza con el CTLA4 dentro de los endosomas de reciclaje, lo que sugiere que el LRBA puede desempeñar un papel específico en la regulación de los endosomas de reci-

Tabla 152.4 Signos clínicos y de laboratorio del IPEX y de trastornos similares

	IPEX	CD25	STAT5B	STAT1	ITCH
AUTOINMUNIDAD					
Eczema	+++	+++	++	++	++
Enteropatía	+++	+++	++	++	++
Endocrinopatía	+++	++	+	++	++
Enfermedad alérgica	+++	+	+	++	++
Citopenias	++	++	++	–	
Enfermedad pulmonar	+	++	+++	+	+++
INFECCIONES					
Levadura	–	++	–	+++	–
Virus herpes	–	+++ (VEB/CMV)	++ (VVZ)	++	–
Bacterianas	+/–	++	++	++	+
Características asociadas	Ninguna	Ninguna	Retraso del crecimiento	Anomalías vasculares	Retraso del crecimiento dismórfico
Inmunoglobulinas séricas	Elevadas	Elevadas o normales	Elevadas o normales	Bajas, normales o altas	Elevadas
IgE sérica	Elevada	Normal o elevada	Normal o elevada	Normal o levemente elevada	Elevada
Expresión de CD25	Normal	Ausente	Normal o bajo	Normal	No evaluado
$CD4^+CD45RO$	Elevado	Elevado	Elevado	Normal o alto	No evaluado
Expresión de FOXP3	Ausente o normal	Normal o bajo	Normal o bajo	Normal	No evaluado
IGF-1, IGFBP-3	Normal	Normal	Bajo	Normal	No evaluado
Prolactina	Normal	Normal	Elevado	Normal	No evaluado

CMV, citomegalovirus; IGF-1, factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP-3, proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 3; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; ITCH, déficit de ubicuitina ligasa; VEB, virus de Epstein-Barr; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases, *Curr Opin Pediatr* 25:709, 2013.

claje. Las mutaciones homocigóticas en el *LRBA* anulan la expresión de la proteína LRBA.

En la desregulación inmunitaria, enteropatía, citopenias autoinmunes, **enfermedad pulmonar intersticial** linfocítica granulomatosa, **linfadenopatía** y hepatomegalia o esplenomegalia son las manifestaciones más comunes. Otros síntomas menos comunes de la desregulación inmunológica incluyen granulomas cerebrales, diabetes mellitus tipo 1, alopecia, uveítis, miastenia grave y eczema. La insuficiencia del crecimiento se produce en muchos pacientes, complicada especialmente por la enteropatía. Se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y virales en aproximadamente el 50% de los pacientes. El fenotipo inmunitario es variable, pero puede consistir en cantidades reducidas de linfocitos T ($CD3^+$), linfocitos T doblemente negativos ($CD3^+CD4^-CD8^-$), proliferación normal de linfocitos T en mitógenos y antígenos, números de Treg reducidos ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$), linfocitos NK reducidos ($CD56^+$) y linfocitos B reducidos ($CD19^+$). Las cantidades de inmunoglobulina también son variables, siendo la hipogammaglobulinemia la más frecuente.

La terapia se centra en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad con inmunosupresión. Los corticoides, el reemplazo de inmunoglobulina, el micofenolato de mofetilo, el tacrolimús, la rapamicina, la budesonida, la ciclosporina, la azatioprina, el rituximab, el infliximab y la hidroxicloroquina se han utilizado con dudoso éxito. Abatacept ha tenido éxito en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad. El TCMH también se ha realizado con éxito en pacientes con deficiencia de LRBA.

SÍNDROMES DE LA FOSFOINOSITOL 3-CINASA (PI3K) δ ACTIVADA

Estos síndromes son inmunodeficiencias primarias que causan un espectro de inmunodeficiencia, linfadenopatía y linfocitos T senescentes. Las moléculas PI3K están compuestas de una subunidad catalítica p110 (p110α, p110β o p110δ) y una subunidad reguladora (p85α, p55α, p50α, p85β o p55γ). Los PI3K convierten el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), un segundo mensajero importante.

Las mutaciones autosómicas dominantes de ganancia de función en el *PIK3CD*, el gen que codifica para la unidad catalítica, p110δ, conduce a la señalización hiperactivada de PI3Kδ. Las mutaciones AD en el *PI3KR*, el gen que codifica la subunidad reguladora (p85α, p55α y p50α) de los PI3K, están asociadas con el mismo fenotipo. Los defectos en esta vía conducen a un síndrome de linfoproliferación crónica y senescencia de linfocitos T.

Las infecciones del tracto respiratorio de inicio temprano, la linfadenopatía no infecciosa y la hepatoesplenomegalia son las características más comunes. Una gran proporción de pacientes desarrollan **bronquiectasia** de inicio temprano como resultado de una neumonía recurrente. Las infecciones por virus herpes persistentes, graves o recurrentes también son comunes. La **linfadenopatía** a menudo comienza en la infancia y se localiza en los sitios de infección. Sin embargo, la linfadenopatía puede ser difusa y generalmente se asocia con viremia crónica por CMV o VEB. También es frecuente la **hiperplasia linfoide de mucosas** de las vías respiratorias y gastrointestinales. Histológicamente, los ganglios linfáticos muestran hiperplasia folicular atípica. Las **citopenias autoinmunes** son la manifestación autoinmune más frecuente, pero otras incluidas son glomerulopatías, enfermedad tiroidea mediada por autoanticuerpos y colangitis esclerosante. El linfoma de inicio temprano, en el segundo año de vida, también ha sido comunicado y es una de las principales causas de mortalidad. También puede aparecer un deterioro del crecimiento que afecta al peso y a la altura y un retraso del desarrollo con un deterioro cognitivo leve.

El inmunofenotipo consiste en recuentos reducidos de linfocitos T vírgenes ($CD3^+CD4^+$) y recuentos de linfocitos B ($CD19^+$) y de linfocitos NK normales ($CD56^+$). Más concretamente, un número reducido de linfocitos emigrantes tímicos recientes ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$) con un aumento de los recuentos de linfocitos de memoria efectores T citotóxicos ($CD3^+CD8^+CCR7^-CD45RA^{+/-}$), un aumento de los linfocitos B de transición ($CD19^+IgM^+CD38^+$) y una reducción de los linfocitos B de memoria no conmutada ($CD19^+IgD^+CD^+CD27^+$) y de los linfocitos B de memoria con cambio de clase ($CD19^+IgD^+CD27^+$) son la característica distintiva. Los niveles de inmunoglobulina son variables, pero por lo general hay un aumento en las cantidades séricas de IgM, IgG normal o reducida, e IgA normal o reducida.

El tratamiento es específico para cada síntoma, pero puede incluir profilaxis antimicrobiana y reemplazo de inmunoglobulinas. Se han utilizado varios agentes inmunosupresores (p. ej., rituximab, rapamicina) para tratar la enfermedad linfoproliferativa y las citopenias autoinmunitarias que a menudo están presentes. El TCMH también se ha realizado con éxito en aquellos que son refractarios a la terapia médica.

DEFECTOS EN LA VÍA DEL TRADUCTOR DE SEÑALES Y ACTIVADOR DE TRANSCRIPCIÓN (STAT)

La vía de transducción de señal de la cinasa Janus (JAK)-STAT se utiliza para la transducción de señal por parte de los receptores de citocinas tipo 1 y tipo 2 dentro de la mayoría de las células hematopoyéticas. Las citocinas se unen a su receptor afín, desencadenando las vías JAK-STAT, lo que en última instancia conduce a una mayor regulación de los genes implicados en la respuesta inmunitaria contra muchos patógenos. Hay cuatro proteínas JAK (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) y seis STAT (1-6). Las mutaciones en varios JAK y STAT causan inmunodeficiencia. La tabla 152.5

Tabla 152.5 Defectos de la proteína STAT asociados con desregulación inmunológica

PROTEÍNA	GDF/PDF	COMPLICACIONES AUTOINMUNES O INMUNOLÓGICAS	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNE
STAT1	GOF	Enteropatía tipo IPEX, enteropatía, endocrinopatía, dermatitis, citopenias	Infecciones CMC Infecciones virales NTM Moho dismórfico Bacterias de las vías respiratorias	Linfopenia variable, hipogammaglobulinemia, función de linfocitos T alterada, expresión de Th17 reducida
STAT3	GOF	Enteropatía de inicio temprano, fallo grave en el crecimiento, linfoproliferación, citopenias autoinmunes, enfermedad inflamatoria pulmonar, diabetes tipo 1, dermatitis, artritis	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones por virus herpes Leucemia LGL de linfocitos T NTM	DNT aumentado ($CD3^+CD4^-CD8^-$) Hipogammaglobulinemia Linfopenia de linfocitos T Linfopenia de linfocitos B
STAT5B	LOF	Insuficiencia de crecimiento grave resistente a la hormona del crecimiento, neumonitis intersticial linfocítica, dermatitis atópica	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones virales	Linfopenia Linfocitos Treg reducidos Linfocitos γδ T reducidos Linfocitos NK reducidos

CMC, candidiasis mucocutánea crónica; DNT, linfocito T doble negativo; GDF, ganancia de función; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; NTM, micobacteria no tuberculosa; PDF, perdida de función; STAT, transductor de señal y activador de transcripción.

Tabla 152.6 Defectos de las vías del factor nuclear κB asociado con desregulación autoinmune

PROTEÍNA	HERENCIA	COMPLICACIÓN AUTOINMUNE O INFLAMATORIA	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNOLÓGICO
IKBKG (NEMO)	XL	Colitis	Displasia ectodérmica Osteoporosis Linfedema Infección bacteriana Infecciones oportunistas Infecciones de virus con ADN	Hipogammaglobulinemia Hiper-IgM Hiper-IgA Hiper-IgD Malas respuestas de anticuerpos Disminución de la función de las células NK Disminución de las respuestas de los TLR
NF-κB1	AD	Pioderma gangrenoso Linfoproliferación Citopenia Hipotiroidismo Alopecia areata Enteritis NLI NRH	Gastritis atrófica Carcinoma de células escamosas Infecciones del tracto respiratorio Infecciones superficiales de la piel Adenocarcinoma pulmonar Insuficiencia respiratoria Estenosis aórtica Linfoma no Hodgkin	Hipogammaglobulinemia Deficiencia de IgA
NF-κB2	AD	Alopecia totalis Traquioniquia Vitíligo Autoanticuerpos: peroxidasa tiroidea, glutamato descarboxilasa y tiroglobulina Insuficiencia adrenal central	Infección viral respiratoria Neumonía Sinusitis Otitis media Herpes recurrente Asma Malformación tipo 1 de Chiari Enfermedad intersticial pulmonar	Hipogammaglobulinemia de inicio rápido Respuestas bajas a las vacunas Recuentos de linfocitos B variables Linfocitos de memoria B conmutados bajos ($CD19^+CD27^+IgD^-$) Linfocitos B de la zona marginal bajos ($CD19^+CD27^+IgD^+$)

AD, autosómico dominante; NLI, neumonitis linfocítica intersticial; NRH, hiperplasia no regenerativa; XL, ligado al cromosoma X.

incluye enfermedades que afectan a las proteínas STAT caracterizadas por desregulación inmune. La inmunosupresión crónica es necesaria para controlar los defectos de STAT. El ruxolitinib, un inhibidor del JAK-STAT, se ha utilizado con cierto éxito. Con la llegada de las terapias inmunomoduladoras de JAK-STAT, estarán disponibles más opciones de tratamiento para los pacientes.

DEFECTOS DE LA VÍA DEL FACTOR NUCLEAR κB

Las vías del NF-κB consisten en vías canónicas (NF-κB1) y no canónicas (NF-κB2). En la activación celular, ambas vías conducen a la activación y translocación de las proteínas NF-κB al núcleo, donde inician respuestas inflamatorias. Se han descrito defectos en muchas proteínas de ambas vías. La tabla 152.6 describe los defectos inmunes de las vías NF-κB que causan síntomas de desregulación inmune o autoinmunidad. El tratamiento de los defectos de NF-κB incluye la prevención de infecciones, el reemplazo de inmunoglobulina y ha incluido el TCMH.

DEFICIENCIA DEL TETRATRICOPÉPTIDO DE REPETICIÓN DE DOMINIO 7A (TTC7A)

La inmunodeficiencia combinada con defectos de linfocitos T y B ha acompañado durante mucho tiempo a la **atresia intestinal múltiple** hereditaria. Las mutaciones en el *TTC7A* son causales de los defectos intestinales e inmunológicos combinados. El TTC7A está involucrado en el control del ciclo celular, la organización citoesquelética, la forma y polaridad celular y la adhesión celular. La deficiencia de TTC7A se hereda de manera autosómica recesiva. La atresia intestinal múltiple con alteración de la arquitectura intestinal es una característica universal. Con frecuencia, la enterocolitis grave de inicio temprano aparece simultáneamente. Se ha descrito inmunodeficiencia con linfopenia grave de linfocitos T; los defectos en los linfocitos B y NK son variables. Las respuestas proliferativas de linfocitos T también son anómalas. La hipogammaglobulinemia grave es frecuente. El tratamiento incluye la extirpación de las zonas atréticas del intestino y la profilaxis antimicrobiana en pacientes inmunodeficientes. El trasplante de intestino también se ha realizado con cierto éxito.

DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2 (DADA2)

La deficiencia de ADA2 es una causa de **vasculopatía** temprana, **accidente cerebrovascular** e inmunodeficiencia. La DADA2 es secundaria a las mutaciones autosómicas recesivas en el síndrome del ojo de gato de la región cromosómica 1 *(CECR1),* mapeado en el cromosoma 22q11.1. La ADA2 es importante en el metabolismo de la purina, convirtiendo la adenosina en inosina y la 2′-desoxiadenosina en 2′-desoxinosina. La patogénesis no se conoce con exactitud, pero la ADA2 es secretada principalmente por las células mieloides y su deficiencia conduce a una mayor regulación de los genes proinflamatorios y a un aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. La DADA2 se caracteriza por una inflamación crónica o recurrente con reactantes de fase aguda elevados y fiebre. Entre las manifestaciones de la piel se incluyen livedo reticularis, erupción maculopapular, nódulos, púrpura, eritema nudoso, fenómeno de Raynaud, lesiones ulcerosas y necrosis digital. El compromiso del SNC es variable, pero puede incluir ataques isquémicos transitorios y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. La neuropatía periférica también es común. Las manifestaciones GI incluyen hepatoesplenomegalia, gastritis, perforación intestinal e hipertensión portal. La hipertensión nefrógena es frecuente y puede estar asociada con glomeruloesclerosis o amiloidosis. La inmunodeficiencia consiste en hipogammaglobulinemia y disminuciones variables de IgM.

El tratamiento con corticoides crónicos a largo plazo y agentes anti-TNF-α han mostrado un modesto control de las manifestaciones de la enfermedad. El TCMH también ha tenido éxito en dos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

El sistema fagocítico

Capítulo 153

Neutrófilos

Thomas D. Coates

LA RESPUESTA INFLAMATORIA FAGOCÍTICA

El sistema fagocítico comprende los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los neutrófilos y los fagocitos mononucleares comparten funciones primarias, como la definición de las propiedades de la ingestión de partículas grandes y de la citólisis de los microbios. Los fagocitos participan sobre todo en la respuesta inmunitaria innata, pero también ayudan a iniciar la inmunidad adquirida. Los fagocitos mononucleares, incluidos los macrófagos tisulares y los monocitos circulantes, se exponen en el capítulo 154.

Los neutrófilos constituyen el brazo efector rápido del sistema inmunitario innato. Circulan en el torrente sanguíneo durante solo unas 6 horas (tabla 153.1), pero, tras encontrarse con señales quimiotácticas específicas, se adhieren al endotelio vascular y migran a los tejidos. Una vez allí, ingieren y matan microbios y liberan señales quimiotácticas para reclutar más neutrófilos y atraer a las células dendríticas y a otros iniciadores de la respuesta inmunitaria adquirida.

HEMATOPOYESIS

El sistema progenitor hematopoyético puede verse como un conjunto de compartimentos funcionales entre los que el más primitivo está compuesto de **células madre pluripotenciales,** que tienen una elevada capacidad de autorregeneración y dan lugar a células madre más maduras, como las células comprometidas en el desarrollo linfocítico o mielocítico (fig. 153.1). Las células progenitoras comunes linfocíticas dan lugar a los precursores de los linfocitos T y B y su progenie madura (v. cap. 149). Las células progenitoras comunes mielocíticas dan lugar finalmente a progenitores de una sola línea de los precursores reconocibles a través de un proceso aleatorio y escalonado de restricción de línea (v. cap. 473). La capacidad de los progenitores comprometidos en líneas específicas de proliferar y diferenciarse en respuesta a las demandas proporciona al sistema hematopoyético un abanico amplio de respuestas frente a la necesidad cambiante de producir células sanguíneas maduras.

La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas inmaduras están gobernadas por factores de crecimiento hematopoyéticos, una familia de glucoproteínas (v. cap. 473). Junto a la regulación de la proliferación y diferenciación de los progenitores, estos factores influyen en la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras. Durante la granulopoyesis y la monopoyesis, múltiples citocinas regulan a las células en cada estadio de diferenciación, desde las células madre pluripotentes a las células completamente diferenciadas que ya no se dividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). A medida que las células maduran, pierden los receptores para la mayoría de las citocinas, especialmente aquellas que influyen en las primeras fases del desarrollo celular; no obstante, conservan los receptores para las citocinas que influyen en su movilización y función, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Los fagocitos maduros también expresan receptores para las quimiocinas, lo que ayuda a dirigir a las células a las zonas de inflamación. Los receptores para las quimiocinas, como CXCR4 y su ligando SDF-1, desempeñan un papel clave en la retención de células mielocíticas en desarrollo dentro de la médula ósea.

Tabla 153.1 Cinética del neutrófilo y del monocito

NEUTRÓFILOS	
Tiempo medio en mitosis (mieloblasto a mielocito)	7-9 días
Tiempo medio tras mitosis y depósito (metamielocito a neutrófilo)	3-7 días
Semivida media en la circulación	6 horas
Cantidad media corporal total	6,5 × 10^8 células/kg
Cantidad media circulante	3,2 × 10^8 células/kg
Cantidad media marginada	3,3 × 10^8 células/kg
Recambio diario medio	1,8 × 10^8 células/kg
FAGOCITOS MONONUCLEARES	
Tiempo medio en mitosis	30-48 horas
Semivida media en la circulación	36-104 horas
Cantidad media circulante (monocitos)	1,8 × 10^7 células/kg
Recambio diario medio	1,8 × 10^9 células/kg
Supervivencia media en tejidos (macrófagos)	Meses

De Boxer LA: Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. En Bennett JC, Plum F, editors: *Cecil textbook of internal medicine,* ed 20, Philadelphia, 1996, Saunders.

MADURACIÓN Y CINÉTICA DEL NEUTRÓFILO

El proceso de maduración intramedular del granulocito implica cambios en la configuración nuclear y en la acumulación de gránulos intracitoplásmicos específicos. El microambiente de la médula ósea da apoyo a la renovación estable de los neutrófilos sanguíneos periféricos por medio de la generación en las células estromales de factores de crecimiento y de diferenciación. Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF), no solo estimulan la división celular, sino que también inducen la expresión de factores de transcripción que regulan la biosíntesis de componentes funcionales del neutrófilo, como las proteínas de los gránulos. El factor de transcripción PU.1 es esencial para la mielopoyesis, tanto como elemento potenciador como supresor de GATA1, un factor de transcripción que dirige la diferenciación no mielocítica. Otros factores de transcripción como Runx1 (AML1), c-myb, CDP, C/EBPα, C/EBPγ y MEF se expresan en el mieloblasto y el promielocito, y algunos de ellos son necesarios para la expresión de las proteínas del gránulo azurófilo. Cuando las células entran en el estadio de mielocito, Runx1 y myb están reducidos, mientras que la expresión de PU.1 y C/EBPε aumenta para iniciar la diferenciación terminal.

Los **granulocitos** sobreviven solo 6-12 horas en la circulación, y por tanto es necesaria una producción diaria de 2 × 10^4 granulocitos/μl de sangre para mantener una cifra de granulocitos circulantes de 5 × 10^3/μl (v. tabla 153.1). La reserva relativamente pequeña de sangre periférica comprende las reservas circulante y marginada, que se intercambian con rapidez; esta última reserva permite la entrada en la fase tisular, donde los neutrófilos pueden sobrevivir durante horas o días. La reserva circulante se forma y amortigua gracias a una población medular mucho mayor de neutrófilos maduros y de precursores

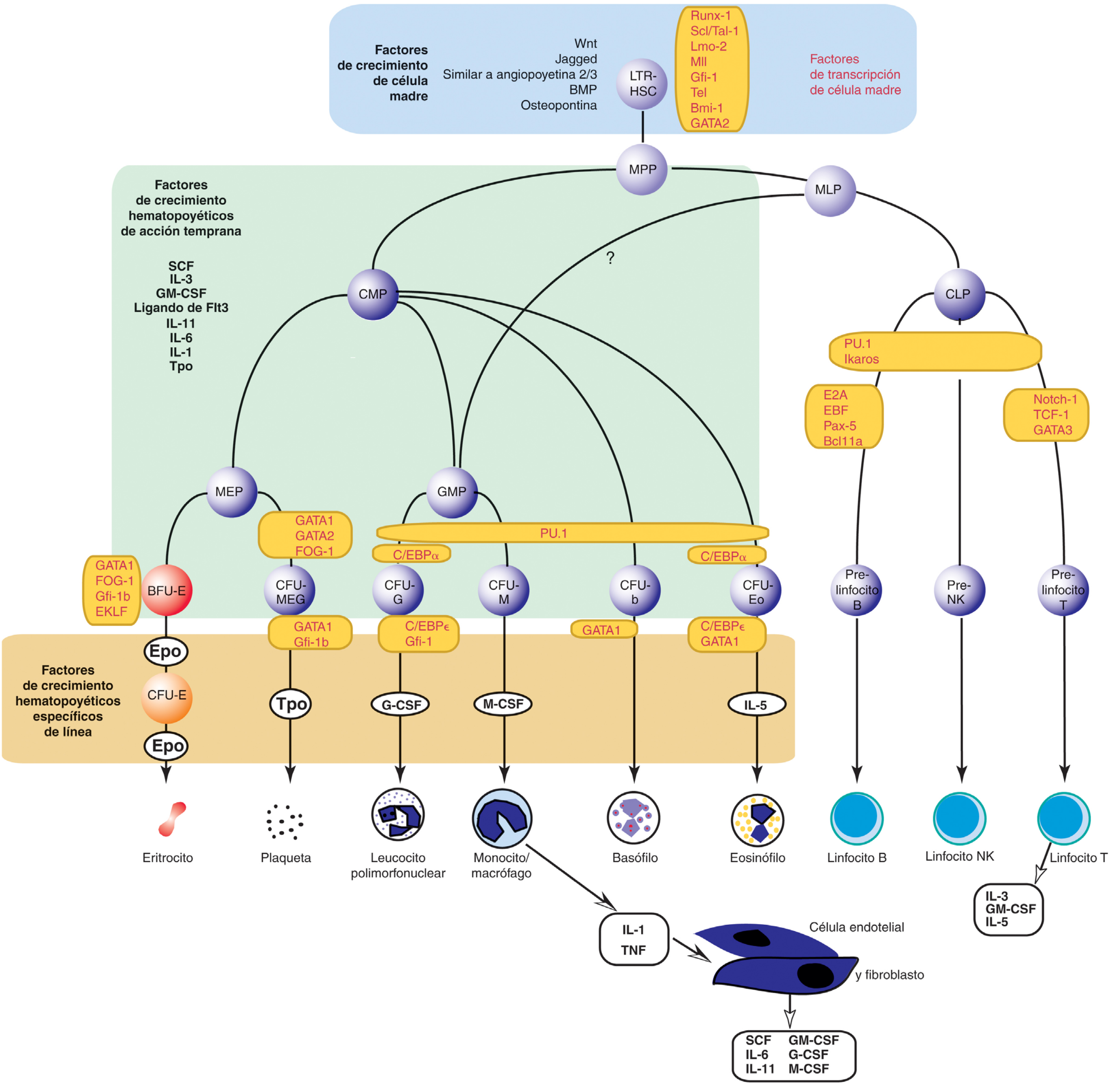

Fig. 153.1 **Principales fuentes, acciones y necesidades de factores de transcripción de las citocinas para las células hematopoyéticas.** Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, producen factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos-macrófagos (M-CSF, GM-CSF), interleucina 6 (IL-6) y probablemente factor de células madre (SCF) (las fuentes celulares no están determinadas con precisión) después de que la endotoxina (macrófago) o la IL-1/factor de necrosis tumoral (TNF) (células endoteliales y fibroblastos) las induzcan. Los linfocitos T producen IL-3, GM-CSF e IL-5 en respuesta al estímulo con antígenos e IL-1. Estas citocinas tienen acciones solapadas durante la diferenciación hematopoyética, como se ha indicado, y el desarrollo óptimo de todas las líneas exige una combinación de factores tempranos y tardíos. Los factores de transcripción importantes para la supervivencia o autorrenovación de las células madre se muestran en *rojo* en la parte superior, mientras que los estadios de la hematopoyesis bloqueados tras la eliminación de los factores de transcripción indicados para progenitores multipotentes y comprometidos se muestran en *rojo* en el resto de la figura. *(De* Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 10.)*

mielocíticos, que representan la reserva medular y la proliferativa, respectivamente. La proliferación de células mielocíticas, que engloba alrededor de cinco divisiones mitóticas, tiene lugar solo durante los primeros tres estadios de desarrollo del neutrófilo, en los mieloblastos, los promielocitos y los mielocitos. Después del estadio de mielocito, las células se diferencian en metamielocitos en proceso de maduración, bandas y neutrófilos.

La maduración del neutrófilo se asocia a la condensación y lobulación nuclear y a la producción secuencial de poblaciones con gránulos característicos. Un **mieloblasto** es una célula relativamente indiferenciada con un núcleo oval grande, un nucléolo grande y un déficit de gránulos. Los promielocitos adquieren gránulos azurófilos (primarios) con peroxidasa, y después los mielocitos y los metamielocitos adquieren gránulos específicos

(secundarios); los gránulos terciarios y secretorios aparecen en el estadio final de maduración del neutrófilo.

FUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO

Las respuestas del neutrófilo se inician cuando los neutrófilos circulantes que viajan a lo largo de las vénulas poscapilares detectan pequeñas cantidades de quimiocinas y otras sustancias quimiotácticas liberadas en una zona de infección. La secuencia de acontecimientos desde que los neutrófilos pasan de circular en la sangre hasta ir al encuentro y destrucción de las bacterias se orquesta cuidadosamente mediante una serie de acontecimientos bioquímicos, cuyos defectos se asocian a los trastornos génicos de la función de los neutrófilos (fig. 153.2). De hecho, estos trastornos de la función de los neutrófilos nos han llevado a conocer la biología celular de la función fagocítica. Un subgrupo de neutrófilos circulantes se adhiere con poca fuerza al endotelio a través de receptores de baja afinidad llamados **selectinas** y rueda a lo largo del endotelio formando una reserva marginal. Los efectores solubles de la inflamación desencadenan cambios sutiles en las moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales en el lugar de la infección. La rodadura de los neutrófilos permite una exposición más intensa de los neutrófilos a factores activadores como el factor de necrosis tumoral o la interleucina 1 (v. fig. 153.2). La exposición de los neutrófilos a estos mismos factores de activación induce cambios cualitativos y cuantitativos en la familia de receptores de la adhesión de integrinas β_2 (el grupo CD11/CD18 de moléculas de superficie), lo que lleva a la adhesión fuerte entre los neutrófilos y las células endoteliales en el lugar de la inflamación y finalmente a la transmigración del neutrófilo en el tejido.

Una vez introducido en el endotelio, el neutrófilo detecta el gradiente de quimiocinas u otras sustancias quimiotácticas y migra a los lugares de infección. La **migración del neutrófilo** es un proceso complejo que conlleva ciclos de unión, transducción de señales y reestructuración de los microfilamentos de actina que componen en parte el citoesqueleto. La polimerización-despolimerización de la actina ocurre en ciclos de aproximadamente 8 segundos y conduce la extensión y retracción cíclica de la laminilla rica en actina situada al frente del neutrófilo. Los receptores del borde principal de la laminilla detectan el gradiente de sustancias quimiotácticas y siguen a los microorganismos, los ingieren y los destruyen. Cuando el neutrófilo alcanza el lugar de infección reconoce a los microorganismos

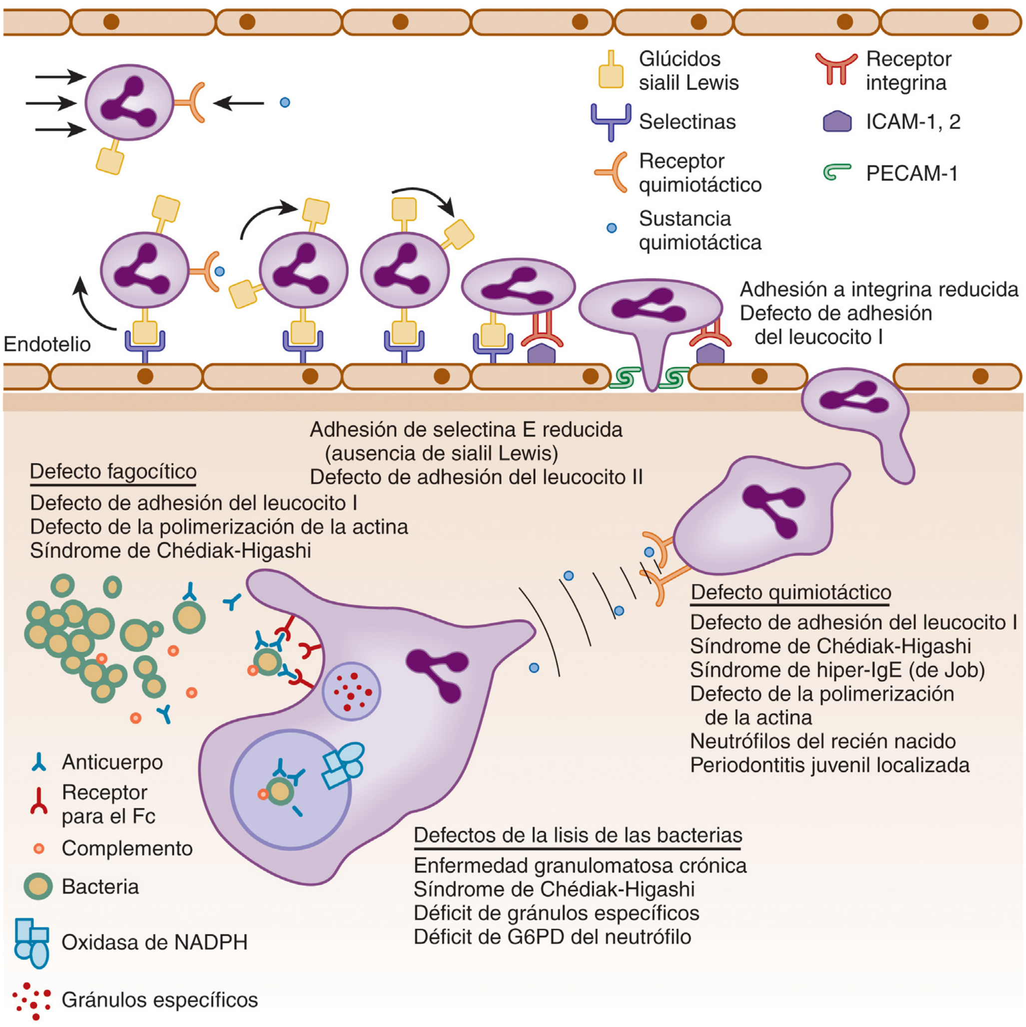

Fig. 153.2 **La respuesta inflamatoria mediada por el neutrófilo y los síndromes de disfunción asociados al neutrófilo.** Los neutrófilos circulantes se unen débilmente al endotelio mediante selectinas y ruedan a lo largo de la pared del vaso hasta que llegan al lugar de la infección. Las monocinas inflamatorias, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan las células endoteliales para que expresen las selectinas E y P. Las selectinas E y P sirven como contrarreceptores para que sialil Lewis X y Lewis X provoquen la rodadura de baja avidez del neutrófilo. Las células endoteliales activadas expresan ICAM-1, que sirve de contrarreceptor para las moléculas de integrina β_2 del neutrófilo, lo que lleva al aplanamiento de alta avidez del leucocito y al comienzo de la migración transendotelial en el lugar de la infección. Los neutrófilos invaden a través de la membrana basal vascular con la liberación de proteasas e intermediarios reactivos oxidativos, lo que causa la destrucción local del tejido circundante en los lugares con concentraciones elevadas de factores quimiotácticos, y migran al lugar de la infección, donde ingieren las bacterias y las matan. *(Modificada de Kyono W, Coates TD: A practical approach to neutrophil disorders,* Pediatr Clin North Am *49:929, 2002.)*

patógenos por medio de receptores para la Fc de la inmunoglobulina y para el complemento, receptores tipo Toll, receptores para la fibronectina y otras moléculas de adhesión.

El neutrófilo ingiere microbios que están cubiertos por **opsoninas,** proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el componente del complemento C3. Los microorganismos son engullidos en una vacuola cerrada, el **fagosoma** (fig. 153.3), donde se producen simultáneamente dos respuestas celulares esenciales para la actividad microbicida óptima: la desgranulación y la activación de la oxidasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Las membranas del gránulo del neutrófilo se fusionan con las del fagosoma y liberan proteínas y péptidos antibióticos potentes en el fagosoma.

La activación de la NADPH oxidasa tiene lugar también en la membrana del fagosoma (v. fig. 153.3), y genera grandes cantidades de superóxido (O_2^-) a partir del oxígeno molecular, que a su vez se descompone para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno singlete. La **mieloperoxidasa,** un componente importante del gránulo azurófilo, cataliza la reacción del H_2O_2 con los iones cloruro ubicuos para crear ácido hipocloroso (HOCl) en el fagosoma. El H_2O_2 y el HOCl son potentes sustancias microbicidas que destruyen y eliminan los microorganismos patógenos de las zonas de infección.

Además, los neutrófilos secretan una amplia variedad de citocinas y quimiocinas que reclutan más neutrófilos para que combatan la infección, atraigan monocitos y macrófagos con funciones microbicidas y de basurero, y promuevan la presentación del antígeno para ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. También los oxidantes reactivos pueden inactivar

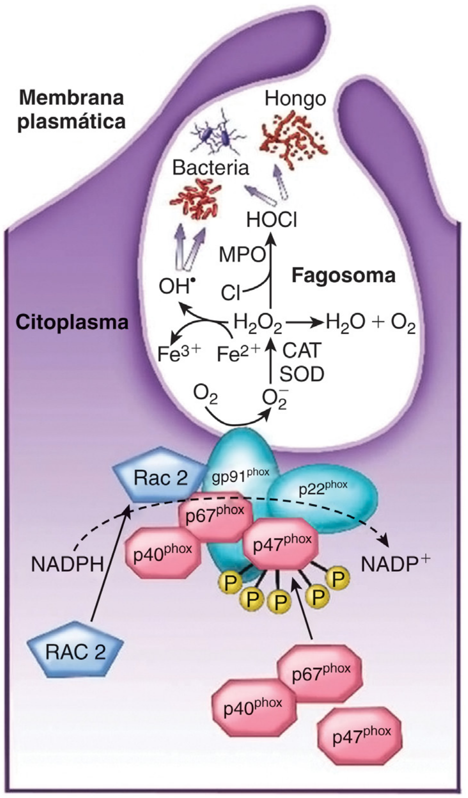

Fig. 153.3 Componentes y activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Tras la activación de las células fagocíticas, los tres componentes citosólicos *(rojo)* de la NADPH oxidasa ($p67^{phox}$, $p47^{phox}$ y $p40^{phox}$), más la proteína pequeña guanosina trifosfatasa (GTPasa) Rac2, pasan a la membrana de la vacuola fagocítica. La subunidad $p47^{phox}$ se une al componente membranario del flavocitocromo$_{b558}$ *(azul verdoso)* de la NADPH oxidasa ($gp91^{phox}$ más $p22^{phox}$). La NADPH oxidasa cataliza la formación de superóxido al transferir un electrón de la NADPH al oxígeno molecular (O_2), lo que forma el radical libre superóxido. El anión superóxido inestable se convierte en peróxido de hidrógeno, bien espontáneamente o mediante la superóxido dismutasa (SOD). El H_2O_2 puede seguir vías metabólicas diferentes en oxidantes reactivos más potentes (como $OH^•$ o HOCl) o hacia su degradación en $H_2O + O_2$. *(Adaptada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA:* Immunologic disorders in infants and children, *ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 622.)*

los factores quimiotácticos y servir para acabar el proceso de llegada de neutrófilos, lo que atenúa la inflamación. Finalmente, la liberación de especies reactivas del oxígeno, proteínas de los gránulos y citocinas puede dañar también los tejidos locales, lo que lleva a los signos clásicos de inflamación o a un deterioro más permanente de la integridad y función tisulares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 154
Monocitos, macrófagos y células dendríticas

Richard B. Johnston, Jr.

Los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos) se distribuyen por todos los sistemas corporales y desempeñan una función central en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y metabólica. Son esenciales para la defensa innata del organismo frente a la infección, reparación y reestructuración de los tejidos y la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. No se ha identificado a ningún ser humano que tenga una ausencia congénita de esta línea celular, probablemente porque los macrófagos son necesarios para eliminar tejidos primitivos durante el desarrollo fetal a medida que aparecen nuevos tejidos para sustituirlos. Los monocitos y los macrófagos tisulares en sus diferentes formas (tabla 154.1) tienen una morfología, marcadores de superficie y perfiles de transcripción variables, pero funciones comunes, sobre todo la fagocitosis. Las **células dendríticas (CD)** son derivados especializados de este sistema de fagocitos mononucleares que se desarrollan a partir de precursores de células mieloides o de los propios monocitos.

DESARROLLO

Los monocitos se desarrollan con más rapidez durante la hematopoyesis en la médula ósea y permanecen más en la circulación que los neutrófilos (v. tabla 153.1). El **monoblasto** es el primer precursor reconocible de monocitos, seguido del **promonocito,** con gránulos citoplasmáticos y un núcleo mellado, y finalmente el monocito, desarrollado por completo con un citoplasma lleno de gránulos que contienen enzimas hidrolíticas. La transición del monoblasto al monocito circulante maduro requiere unos 6 días.

Tres subconjuntos principales de monocitos humanos pueden ser identificados a partir de los antígenos de superficie: los monocitos *clásicos* $CD14^{++}$ $CD16^-$, que constituyen la mayoría de los monocitos totales en estado de reposo; los monocitos $CD14^{++}$ $CD16^-$ *proinflamatorios (intermedios)* más maduros, que producen factores proinflamatorios similares a las hormonas, denominados **citocinas,** como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), en respuesta a estímulos microbianos; y los monocitos *no clásicos (reguladores)* ($CD14^+$ $CD16^{++}$), que promueven la cicatrización de las heridas. Los monocitos de estos subconjuntos migran a los tejidos en respuesta a la inflamación

Tabla 154.1	Principales localizaciones de macrófagos en los tejidos
Hígado (células de Kupffer)	
Pulmón (macrófagos intersticiales y alveolares)	
Tejido conectivo, tejido adiposo e intersticio de los órganos principales y la piel	
Cavidades serosas (macrófagos pleurales y peritoneales)	
Membrana sinovial (sinoviocitos tipo A)	
Hueso (osteoclastos)	
Cerebro y retina (células microgliales)	
Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea	
Pared intestinal	
Leche materna	
Placenta	
Granulomas (células gigantes multinucleadas)	

o lesión localizada y proporcionan una defensa proinflamatoria del huésped o respuestas antiinflamatorias y la cicatrización de las heridas.

Los **macrófagos específicos de tejidos (órganos)** surgen de los macrófagos progenitores que se desarrollan en el saco vitelino y en el hígado del feto antes de que se produzca la hematopoyesis en la médula ósea. Estas células mantienen su población a través de la autorrenovación. Los macrófagos de tejido también pueden ser poblados hasta cierto punto por monocitos circulantes. Los monocitos o macrófagos en los sitios de inflamación activa maduran en macrófagos proinflamatorios (M1) o macrófagos prorresolventes (M2). En una lesión o inflamación tisular en curso, muchos (quizás la mayoría) de los macrófagos expresarán una mezcla de las propiedades de los tipos clásicos.

Ya sea embrionario o derivado de la sangre, los macrófagos de tejido son dirigidos por factores específicos del órgano para diferenciarse en macrófagos característicos de ese órgano. Los precursores embrionarios hepáticos o los monocitos se convierten en **células de Kupffer,** que tienden puentes entre las sinusoides que separan las placas adyacentes de hepatocitos. Los que están en la superficie aérea del pulmón se convierten en grandes **macrófagos alveolares** elipsoidales, y los que están en el hueso se convierten en **osteoclastos,** y los del cerebro o la retina se convierten en **microglía.** Todos los macrófagos, sin embargo, tienen al menos tres funciones principales en común: fagocitosis, presentación de antígenos a los linfocitos y refuerzo o supresión de la respuesta inmunitaria mediante la liberación de diferentes citocinas. En la zona de inflamación, los monocitos y macrófagos pueden fusionarse para formar **células gigantes multinucleadas;** estas células mantienen las funciones antimicrobianas de los macrófagos.

ACTIVACIÓN

El paso más importante en la maduración del macrófago tisular es la conversión desde una célula en reposo a otra con mayor actividad funcional, sobre todo por ciertas citocinas y productos microbianos. La *activación del macrófago* es un término genérico, ya que las características funcionales de una población de macrófagos activados varían con los estímulos citocínicos o de otro tipo (microbianos, químicos) a los que la población se ha expuesto.

La **activación clásica** se refiere a una respuesta a la infección que está dirigida específicamente por linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1) activados y linfocitos *natural killer* (NK) mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ). El TNF-α secretado por los macrófagos activados amplifica su activación, como hace la proteína de la pared bacteriana o la endotoxina a través de los receptores tipo Toll (TLR). La **activación alternativa** está dirigida por los linfocitos del tipo Th2 mediante la liberación de interleucina 4 (IL-4) e IL-13, citocinas que regulan las respuestas de anticuerpos, la alergia y la resistencia a los parásitos. Los macrófagos activados de esta forma alternativa pueden contar con ventajas funcionales particulares, como la curación de heridas y la regulación inmunitaria. En el contexto tradicional de la defensa del anfitrión, el término *macrófago activado* indica que la célula «activada de la forma clásica» tiene una mayor capacidad de matar microorganismos o células tumorales. Estos macrófagos son más grandes, tienen más pseudópodos y un plegado más pronunciado de la membrana plasmática, y muestran una actividad más acelerada de muchas funciones (tabla 154.2). Considerando la variedad de actividades del macrófago esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, parece probable que los macrófagos activados de forma clásica o alternativa son ejemplos de un espectro continuo de funciones fisiológicas expresadas por estas células de vida larga en respuesta a la tarea específica que tenga entre manos.

Tabla 154.2	Funciones de los macrófagos activados en respuesta a una infección
Actividad microbicida y tumoral	
Fagocitosis (de la mayoría de las partículas) y pinocitosis	
Ráfaga respiratoria asociada a la fagocitosis (O_2^-, H_2O_2)	
Generación de óxido nítrico	
Quimiotaxis	
Transporte de glucosa y metabolismo	
Expresión de la membrana del MHC, CD40, receptor TNF	
Presentación del antígeno	
Secreción:	
Componentes del complemento	
Lisozima, hidrolasas ácidas y proteinasas citolíticas	
Colagenasa	
Activador del plasminógeno	
Interleucinas, incluyendo IL-1, IL-12 e IL-15	
TNF-α	
Interferones, incluyendo IFN-α e IFN-β	
Péptidos antimicrobianos (catelicidina, defensinas)	
Factores angiogénicos	

H_2O_2, peróxido de hidrógeno; IFN, interferón; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; O_2^-, anión superóxido; TNF, factor de necrosis tumoral.

La activación clásica del macrófago se consigue durante la infección por microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias, *Listeria*) mediante la comunicación entre los linfocitos Th1 y los macrófagos presentadores del antígeno por medio de la unión de una serie de ligandos y receptores de los dos tipos celulares, incluyendo las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, el CD40 del macrófago y el ligando de CD40 de los linfocitos Th, y a través de la secreción de citocinas. Los macrófagos que se encuentran con microorganismos liberan IL-12, que estimula a los linfocitos T para que liberen IFN-γ. Estas interacciones constituyen la base de la inmunidad celular. El IFN-γ es una citocina activadora de macrófagos; esta se utiliza en la actualidad como sustancia terapéutica.

ACTIVIDADES FUNCIONALES

Cuando el macrófago se activa en respuesta a la infección, se potencian numerosas funciones (v. tabla 154.2). Obviamente, son importantes la ingestión y muerte de microorganismos patógenos *intracelulares,* como micobacterias*, Listeria, Leishmania, Toxoplasma* y algunos hongos. La matanza de los organismos ingeridos de cualquier tipo depende en gran medida de los productos del *estallido respiratorio* (p. ej., el peróxido de hidrógeno) y del óxido nítrico, y la liberación de estos metabolitos se potencia en los macrófagos activados. Estén o no activados, los macrófagos esplénicos y hepáticos son esenciales para limpiar el torrente sanguíneo de patógenos *extracelulares* como los neumococos.

La capacidad de sufrir diapédesis a través de la pared endotelial de los vasos sanguíneos y de migrar a las zonas de invasión microbiana es esencial para la función del monocito. Los factores quimiotácticos para los fagocitos son los productos del complemento y los péptidos quimiotácticos **(quimiocinas)** derivados de los neutrófilos, los linfocitos y otros tipos de células. La fagocitosis de microorganismos invasores puede producirse, entonces, influida por la presencia de opsoninas en el invasor (anticuerpos, complemento, proteínas ligadoras de manosa y surfactantes), las propiedades especiales inherentes del microorganismo y el estado de activación del macrófago.

Los monocitos que emigran a la mucosa intestinal son modificados por los factores estromales, de forma que pierden sus receptores innatos para los productos microbianos, como la endotoxina, y no producen de forma eficaz citocinas proinflamatorias. Sin embargo, pueden retener su capacidad para ingerir y matar microorganismos. Han sido modificados durante la evolución para permitir la falta de inflamación típica de la mucosa intestinal normal a pesar de su exposición constante a enormes cantidades de microorganismos y sus productos inflamatorios.

Los macrófagos desempeñan una función esencial en la retirada de células lesionadas o muertas, lo que ayuda a resolver la respuesta inflamatoria y la cicatrización de las heridas. La microglía del encéfalo muestra estas funciones de un modo particularmente eficiente. En condiciones como un accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas o una invasión tumoral, estas células se activan, rodean a las que están lesionadas o muertas y eliminan los restos celulares. El recubrimiento macrofágico de los sinusoides del bazo resulta especialmente importante para ingerir hematíes o plaquetas viejos o cubiertos de anticuerpos. En el proceso de **eferocitosis,** los macrófagos en las zonas de inflamación pueden reconocer cambios en la fosfatidilserina de la membrana de los neutrófilos que están sufriendo apoptosis y los pueden eliminar antes de que derramen su contenido tóxico en el tejido. Los macrófagos también eliminan las trampas extracelulares expulsadas por los neutrófilos inflamatorios, lo que reduce el riesgo de autoinmunidad. Los macrófagos pueden ser identificados en las primeras etapas del desarrollo fetal, donde funcionan para eliminar los desechos a medida que un tejido embrionario maduro reemplaza a otro; en el cerebro, la microglía reduce las sinapsis opsonizadas con C1q. Los macrófagos también son importantes en la remoción de partículas inorgánicas, como elementos de humo de cigarrillo, que entran en los alvéolos.

Los macrófagos están involucrados en la inducción y expresión de respuestas inmunes adaptativas, incluyendo la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Esto depende de su capacidad para descomponer material extraño y de presentar antígenos individuales en su superficie como péptidos o polisacáridos unidos a moléculas de MHC de clase II. Los monocitos, los linfocitos B y, más eficazmente, las CD, también presentan antígenos a las células T para la respuesta inmunitaria específica. Los macrófagos activados expresan un aumento de las moléculas del MHC de clase II, y la presentación de los antígenos es más eficaz.

La capacidad reforzada de los macrófagos activados de sintetizar y liberar diferentes enzimas hidrolíticas y materiales microbicidas contribuye a su mayor capacidad microbicida (v. tabla 154.2). El macrófago es una célula secretora extraordinariamente activa. Se ha demostrado que secretan más de 100 sustancias diferentes, incluidos citocinas, factores de crecimiento y hormonas esteroles, lo que los coloca en la misma clase que la del hepatocito. Debido al profundo efecto de alguno de estos productos secretores sobre otras células y al gran número y a la amplia distribución de los macrófagos, esta red de células puede verse como un importante órgano endocrino. La IL-1 ilustra este punto. Los microorganismos y sus productos, las quemaduras, la isquemia-reperfusión, así como otras causas de inflamación o lesión tisular, estimulan la liberación de IL-1, sobre todo por los monocitos y macrófagos. A su vez, la IL-1 desencadena fiebre, sueño y liberación de IL-6, que induce la producción de proteínas de fase aguda.

La compleja relación entre los fagocitos mononucleares y el cáncer se conoce cada vez más. Se ha demostrado que los macrófagos matan las células tumorales por ingestión y por medio de productos secretados, incluyendo las enzimas lisosómicas, el óxido nítrico, los metabolitos del oxígeno y el TNF-α. Por el contrario, los **macrófagos asociados a tumores (MAT)** de tipo M2 pueden estimular el crecimiento de los tumores a través de la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), promover la metástasis e inhibir las respuestas inmunes antitumorales de las células T. Los MAT son actualmente objeto de ensayos clínicos que estudian los intentos de reprogramarlos para que sean macrófagos antitumorales o para disminuir su capacidad de apoyo al tumor.

Cuando la lesión traumática o la infección disminuyen, la población de macrófagos se desplaza hacia la interpretación de una función esencial en la reparación tisular y la curación mediante la eliminación de células apoptósicas y la secreción de IL-10, factor de crecimiento transformador β, lipoxinas y los «mediadores especializados en la resolución de conflictos», y resolvinas derivadas de ácidos grasos omega-3, protectinas y maresinas.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son un tipo de fagocito mononuclear que se encuentra en la sangre, en los órganos linfoides y en todos los tejidos. Las CD están especializadas en la captura, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T con el fin de generar la inmunidad adaptativa o la tolerancia frente a los antígenos propios. A los monocitos humanos se les puede inducir a diferenciarse en CD en algunas circunstancias, en particular en la inflamación. Las CD expresan extensiones dendríticas (ramificadas) retráctiles y una capacidad de endocitosis potente, pero son una población heterogénea desde el punto de vista de la localización, los marcadores de superficie, el nivel de actividad presentadora de antígenos y la función. La secuenciación de ARN unicelular ha definido seis subtipos de CD humanas, pero se pueden identificar dos tipos funcionales principales de CD: las *CD tradicionales,* que comprenden células de Langerhans de las superficies epiteliales de la piel y las mucosas y las CD dérmicas o intersticiales de la piel subepitelial, y las CD del intersticio de los órganos sólidos; y las *CD plasmacitoides,* centinelas de la infección vírica y principal fuente de IFN-α e IFN-β.

Las CD que emigran desde la sangre entran en la piel, las superficies epiteliales y los órganos linfáticos, donde, como células inmaduras, interiorizan antígenos propios y extraños. Los productos microbianos, las citocinas o las moléculas expuestas en el tejido dañado («señales de peligro» o «alarminas») inducen la maduración de la CD, con un aumento de la expresión de receptores de citocinas, MHC de la clase II y moléculas coestimuladoras que aceleran la unión de las células. Las CD estimuladas en la periferia migran a los órganos linfáticos, donde continúan madurando. Allí actúan como las más potentes células presentadoras de antígenos a los linfocitos T e inducen su proliferación, actividades que son centrales para la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. La IL-10 del macrófago actúa suprimiendo la maduración de las CD durante la resolución de la inflamación.

Se han usado CD procedentes de pacientes con cáncer con el fin de intentar controlarlo. Las CD del paciente se amplifican y maduran a partir de los monocitos sanguíneos o células progenitoras medulares con citocinas, se exponen a antígenos procedentes del tumor del paciente y se le inyectan como una «vacuna» contra el cáncer.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN DEL MONOCITO-MACRÓFAGO O CÉLULA DENDRÍTICA

Los fagocitos y neutrófilos mononucleares de los pacientes con **enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** presentan un profundo defecto de muerte fagocítica (v. cap. 156). La incapacidad de los macrófagos afectados para matar los organismos ingeridos conduce a la formación de abscesos y granulomas característicos en los sitios de acumulación de macrófagos debajo de la piel y en el hígado, pulmones, bazo y ganglios linfáticos. El IFN-γ se usa para prevenir la infección en pacientes con EGC y para tratar la disminución de la resorción ósea de la **osteopetrosis congénita,** que es causada por la disminución de la función de los osteoclastos. La deficiencia genética del complejo CD11/CD18 de glucoproteínas de adhesión a la membrana **(defecto de adhesión leucocitaria 1),** que incluye un receptor para el componente 3 del complemento opsónico, hace que los monocitos no fagociten correctamente (v. cap. 156).

El sistema monocito-macrófago está involucrado de manera importante en las **enfermedades de almacenamiento de lípidos** llamadas esfingolipidosis (v. cap. 104). En estas condiciones, los macrófagos expresan un defecto enzimático sistémico que permite la acumulación de desechos celulares que normalmente eliminan. La resistencia a la infección puede verse afectada, al menos en parte debido a la alteración de la función de los macrófagos. En la **enfermedad de Gaucher,** el prototipo de estos trastornos, la enzima glucocerebrosidasa funciona de manera anómala, permitiendo la acumulación de glucocerebrósido de las membranas celulares en las células de Gaucher en todo el cuerpo. En todos los lugares, la célula de Gaucher es un macrófago alterado. Estos pacientes pueden ser tratados con infusiones de la enzima normal modificada para exponer los residuos de manosa, que se unen a los receptores de manosa en los macrófagos.

La citocina IL-12 es un poderoso inductor de la producción de IFN-γ por parte de las células T y NK. Los individuos con deficiencia hereditaria en los receptores de macrófagos para el IFN-γ o en los receptores de linfocitos para la IL-12, o en la propia IL-12, se someten a una susceptibilidad severa y selectiva a la infección por micobacterias no tuberculosas, como el complejo *Mycobacterium avium* o el bacilo Calmette-Guérin (v. cap. 152). Aproximadamente, la mitad de estos pacientes han tenido una infección diseminada de *Salmonella*. Estas anomalías se agrupan como **defectos en el eje IFN-γ-IL-12.**

Se ha demostrado que la función de los monocitos-macrófagos es parcialmente anómala en varias condiciones clínicas. Los fagocitos mononucleares cultivados de los recién nacidos se infectan más fácilmente que las células adultas por el VIH-1 y el virus del sarampión. Los macrófagos de los recién nacidos liberan menos factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-6 en cultivo, y esta deficiencia se acentúa en las células de los recién nacidos prematuros. Este hallazgo apoya las observaciones de que los niveles de G-CSF están significativamente disminuidos en la sangre de los recién nacidos, y que el *pool* de almacenamiento de granulocitos de la médula está disminuido en los lactantes, particularmente en los prematuros. Las células mononucleares de los recién nacidos producen menos IFN-γ e IL-12 que las células adultas, y los macrófagos cultivados de la sangre del cordón umbilical no se activan normalmente por el IFN-γ. Se esperaría que esta combinación de deficiencias disminuyera la respuesta del recién nacido a la infección por virus, hongos y bacterias intracelulares.

Más de 100 subtipos diferentes de **histiocitosis** han sido organizados en cinco grupos principales basados en características clínicas, patológicas, genéticas y otras. Estos raros trastornos se caracterizan por la acumulación de macrófagos o CD en los tejidos u órganos. «Histiocito» es un término histológico y no específico de la célula, pero se ha conservado debido a su largo uso para identificar a los miembros clásicos de esta familia. La **linfohistiocitosis hemofagocítica** familiar y secundaria se caracteriza por la activación incontrolada de células T y macrófagos, con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, elevación marcada de citocinas proinflamatorias séricas y hemofagocitosis de macrófagos (v. cap. 534). La forma familiar se presenta generalmente en el primer año de vida. Hasta el 5% de los niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico desarrollan una complicación grave aguda denominada **síndrome de activación de los macrófagos,** con fiebre persistente (en lugar de los típicos picos febriles), hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis macrófaga y coagulopatía, que puede progresar hasta la coagulación intravascular diseminada y la muerte si no se reconoce (v. cap. 180).

La desregulación de la citocina proinflamatoria IL-1 producida por los fagocitos mononucleares da lugar a dos enfermedades genéticas autoinflamatorias. En el **trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal,** los monocitos producen en exceso la IL-1. En el **déficit del antagonista del receptor de la IL-1,** los niveles de actividad normal de la IL-1 no se oponen. En ambas condiciones, los pacientes se presentan en los primeros días o semanas de vida con una erupción pustulosa o urticarial, sobrecrecimiento óseo, osteomielitis estéril, tasa elevada de sedimentación de eritrocitos y otras evidencias de inflamación sistémica. El antagonista recombinante del receptor de la IL-1, la anakinra, es un tratamiento eficaz para ambos trastornos (cap. 188).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 155

Eosinófilos

Benjamin L. Wright y Brian P. Vickery

Los eosinófilos se distinguen de los otros leucocitos por sus características morfológicas, productos constituyentes y asociación con enfermedades específicas. Se trata de células completamente diferenciadas que no se dividen, con un diámetro de aproximadamente unos 8 mm y un núcleo bilobulado. Se diferencian a partir de precursores de células madre en la médula ósea bajo el control de la interleucina (IL)-3 derivada del linfocito T, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y, en especial, la IL-5. Sus gránulos específicos y característicos unidos a la membrana se tiñen de rosa brillante con la eosina y constan de un núcleo cristalino compuesto por la proteína básica principal (MBP) rodeada de una matriz que contiene la proteína catiónica eosinófila (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPX) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Estas proteínas básicas son citotóxicas para las fases larvarias de los parásitos helmintos y también se cree que contribuyen a la inflamación asociada a las enfermedades alérgicas crónicas como el asma (v. cap. 169).

Aparecen MBP, ECP y EPX en grandes cantidades en la vía respiratoria de los pacientes que han fallecido a causa del asma, y se piensa que provocan una lesión en la célula epitelial que conduce a la hiperreactividad de la vía respiratoria, aunque estudios recientes indican que el papel de estas proteínas granulares puede ser más matizado y no puramente destructivo. El contenido del gránulo del eosinófilo también contribuye a la enfermedad endomiocárdica eosinofílica asociada al síndrome hipereosinofílico. La MBP puede activar otras células proinflamatorias, como los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos y las plaquetas. Los eosinófilos tienen la capacidad de generar grandes cantidades de mediadores lipídicos, el factor activador de plaquetas y el leucotrieno C4, ambos capaces de provocar vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco (fig. 155.1). Los eosinófilos son el origen de varias citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el GM-CSF. También se ha demostrado que influyen en el reclutamiento de las células T y en la polarización inmunológica en entornos inflamatorios. Por tanto, los eosinófilos tienen un potencial considerable para iniciar y mantener la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario innato y adquirido.

La migración del eosinófilo desde el sistema vascular hacia el tejido extracelular está mediada por la unión de receptores de adhesión del leucocito a sus ligandos o contraestructuras situadas en el endotelio poscapilar. De forma similar a los neutrófilos (v. fig. 153.2), la transmigración comienza cuando el receptor de selectina del eosinófilo se une al ligando glucídico endotelial con escasa afinidad, lo que favorece el rodamiento del eosinófilo a lo largo de la superficie endotelial hasta que se encuentra con un estímulo sensibilizador, como un mediador quimiotáctico. Entonces, los eosinófilos establecen el enlace de afinidad alta entre los receptores de la integrina y sus correspondientes ligandos de tipo inmunoglobulina. Al contrario que los neutrófilos, que se aplanan antes de la transmigración entre las uniones estrechas de las células endoteliales, los eosinófilos pueden utilizar integrinas únicas, conocidas como VLA-4 *(very late antigens),* para unirse a la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM) 1, lo que aumenta la adhesión del eosinófilo y su transmigración a través del endotelio. Los eosinófilos se reclutan en los tejidos en estados inflamatorios por la acción de un grupo de quimiocinas conocidas como **eotaxinas** (eotaxina 1, 2 y 3). Estas vías únicas son responsables de la acumulación selectiva de los eosinófilos en los trastornos alérgicos e inflamatorios. Los eosinófilos residen normalmente en los tejidos, en especial en tejidos que poseen una interfase epitelial con el ambiente, incluidas las vías respiratorias, gastrointestinal (GI) y genitourinaria inferior. La vida del eosinófilo puede durar semanas dentro de los tejidos.

La **IL-5** potencia de forma selectiva la producción de eosinófilos, la adhesión a las células endoteliales y la función. Muchas pruebas demuestran que la IL-5 desempeña un papel central en promover la eosinofilopoyesis: es la citocina predominante en la reacción de fase tardía pulmonar inducida por el alérgeno, y anticuerpos contra IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) disminuyen los eosinófilos en el esputo y reducen las exacerbaciones en un subconjunto de pacientes con asma. Los eosinófilos también poseen receptores únicos para varias quimiocinas, incluyendo RANTES (regulada en la activación, la célula T normal expresada y secretada), eotaxina y proteínas quimiotácticas de monocitos 3 y 4. Estas quimiocinas parecen ser mediadores clave en la inducción de la eosinofilia tisular.

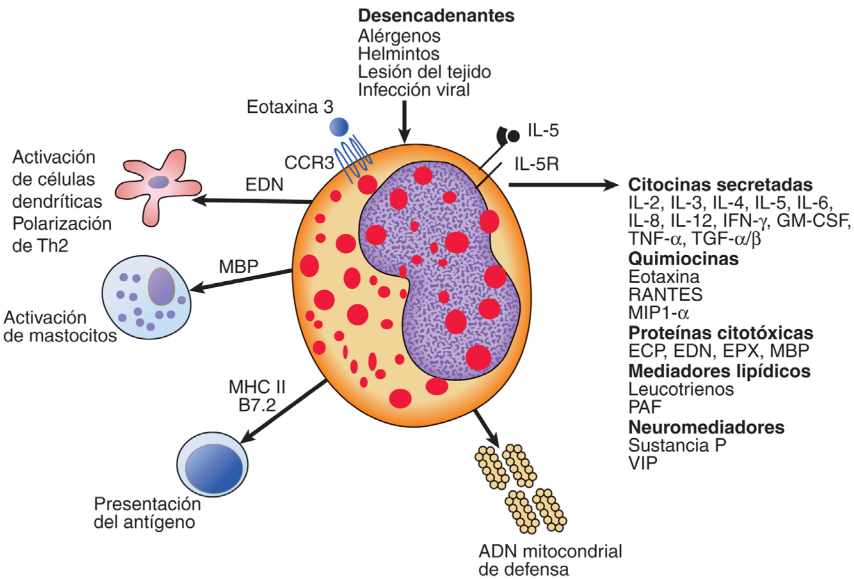

Fig. 155.1 Diagrama esquemático de un eosinófilo y sus diversas propiedades. Los eosinófilos son granulocitos bilobulados que responden a diversos estímulos, incluyendo alérgenos, helmintos, infecciones virales, aloinjertos y lesiones tisulares no específicas. Los eosinófilos expresan el receptor de la IL-5, un factor crítico de crecimiento y diferenciación de los eosinófilos, así como el receptor de la eotaxina y las quimiocinas relacionadas (CCR3). Los gránulos secundarios contienen cuatro proteínas catiónicas primarias denominadas peroxidasa del eosinófilo (EPX), proteína básica principal (MBP), proteína catiónica eosinófila (ECP) y neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Las cuatro proteínas son moléculas citotóxicas; además, la ECP y la EDN son ribonucleasas. Aparte de liberar sus proteínas catiónicas preformadas, los eosinófilos pueden liberar una variedad de citocinas, quimiocinas y neuromediadores y generar grandes cantidades de LTC4. Por último, los eosinófilos pueden ser inducidos a expresar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y coestimuladoras y pueden participar en la propagación de respuestas inmunitarias presentando antígenos a las células T. *(De Leung YM, Szefler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA:* Pediatric allergy: principles and practice, *ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 42.)*

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA EOSINOFILIA

Para cuantificar la eosinofilia se usa el **recuento absoluto de eosinófilos (RAE)** en sangre periférica. Se calcula como el número de leucocitos (NL)/µl por el porcentaje de eosinófilos, suele ser menor de 450 células/µl y varía a lo largo del día, de manera que su número es mayor a primera hora de la mañana y disminuye a medida que la concentración de glucocorticoides endógenos aumenta.

Muchas enfermedades de origen alérgico, infeccioso, hematológico, autoinmunitario o idiopático se asocian a una eosinofilia moderada (RAE de 1.500-5.000 células/µl) o intensa (RAE mayor de 5.000 células/µl) en la sangre periférica (tabla 155.1). Estos trastornos pueden ser desde leves y transitorios a crónicos y peligrosos para la vida. Es importante destacar que el número de eosinófilos en sangre no siempre refleja el grado de implicación de los eosinófilos en los tejidos y que los productos de la degranulación pueden revelar con mayor precisión la actividad de la enfermedad. Como la eosinofilia prolongada se asocia a una lesión de órgano final, en especial en el corazón, los pacientes con un RAE elevado de forma persistente deben someterse a una evaluación extensa que busque una causa subyacente.

Enfermedades alérgicas

La alergia es la causa más frecuente de eosinofilia en los niños en Estados Unidos. Los pacientes con asma alérgica suelen tener eosinófilos en la sangre, el esputo y el tejido pulmonar. Las **reacciones hipersensibilizadas a fármacos** pueden provocar eosinofilia, y cuando se asocian a una disfunción orgánica (p. ej., DRESS [exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos]), estas reacciones pueden ser graves (v. cap. 177). Si se sospecha que un fármaco ha desencadenado la eosinofilia, deben buscarse signos bioquímicos de disfunción orgánica y, si se encuentran, debe suspenderse el fármaco. La eosinofilia se ha asociado a varias enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, el eczema, el pénfigo, la urticaria y la necrólisis epidérmica tóxica.

Las **enfermedades digestivas eosinofílicas** son causas alérgicas emergentes importantes de eosinofilia en el tejido y, en algunos casos, en la sangre periférica (v. cap. 363). En estos trastornos, los eosinófilos son reclutados de modo inapropiado en el esófago, el estómago o el intestino, donde inducen una inflamación tisular y síntomas clínicos como la disfagia, la aversión a los alimentos, el dolor abdominal, los vómitos y la diarrea. Las opciones terapéuticas son las dietas de eliminación de alérgenos y la deglución de corticoides tópicos.

Enfermedades infecciosas

La eosinofilia se asocia a menudo a infecciones invasoras por parásitos helmínticos multicelulares, que son la causa más frecuente en los países en desarrollo. La tabla 155.1 ofrece ejemplos de microorganismos específicos. La cifra de eosinofilia va paralela a la magnitud y extensión de la invasión tisular, especialmente por larvas como la **larva migratoria visceral** (v. cap. 324). La eosinofilia *no* aparece a menudo en infecciones parasitarias establecidas que se encuentran bien contenidas en los tejidos o que solo están dentro de la luz del aparato digestivo, como la infección por *Giardia lamblia* y *Enterobius vermicularis*.

En el momento de evaluar a pacientes con una eosinofilia inexplicada, los antecedentes dietéticos, geográficos y relativos a viajes pueden indicar posibles exposiciones a parásitos helmínticos. Con frecuencia es necesario estudiar las heces en busca de huevos y larvas, al menos tres veces. Además, las fases parasitarias de muchos de los parásitos helmínticos que producen eosinofilia nunca aparecen en las heces. Por consiguiente, los resultados normales de estudios de heces no siempre excluyen una causa helmíntica de la eosinofilia; puede ser necesario realizar pruebas sanguíneas o biopsias tisulares. *Toxocara* produce habitualmente la larva migratoria visceral en niños que empiezan a caminar con pica (v. cap. 324). La mayoría de los niños pequeños son asintomáticos, pero algunos presentan fiebre, neumonitis, hepatomegalia e hipergammaglobulinemia acompañada de eosinofilia intensa. Las isohemaglutininas están con frecuencia elevadas, y el estudio serológico puede determinar el diagnóstico.

Tabla 155.1 Causas de eosinofilia

TRASTORNOS ALÉRGICOS Rinitis alérgica Asma Urticaria aguda y crónica Eczema Angioedema Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]) Trastornos gastrointestinales eosinófilos Nefritis intersticial	TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Enfermedad inflamatoria del intestino Diálisis peritoneal Hepatitis activa crónica Trastornos gastrointestinales eosinófilos: Esofagitis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica Colitis eosinofílica
ENFERMEDADES INFECCIOSAS *Infecciones invasivas de helmintos en los tejidos* Triquinosis Toxocariasis Estrongiloidosis Ascariasis Filariasis Esquistosomiasis Equinococosis Amebiasis Malaria Sarna Toxoplasmosis *Otras infecciones* *Pneumocystis jirovecii* Escarlatina Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) Coccidioidomicosis Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA Artritis reumatoide Fascitis eosinofílica Esclerodermia Dermatomiositis Lupus eritematoso sistémico Enfermedad relacionada con la IgG4 Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (vasculitis de Churg-Strauss) INMUNODEFICIENCIA/ENFERMEDAD DE DESREGULACIÓN INMUNITARIA Síndromes de hiperinmunoglobulina E Síndrome de Wiskott-Aldrich Enfermedad de injerto contra huésped Síndrome de Omenn Neutropenia congénita grave Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS) Síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX) Rechazo de trasplante (órgano sólido)
TRASTORNOS MALIGNOS Enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T Leucemia mielógena aguda Trastornos mieloproliferativos Leucemia eosinofílica Tumores cerebrales	MISCELÁNEA Trombocitopenia con radios ausentes Neumonitis por hipersensibilidad Insuficiencia suprarrenal Postirradiación del abdomen Histiocitosis con afectación cutánea Síndromes hipereosinofílicos Infusión de citocinas Penfigoide

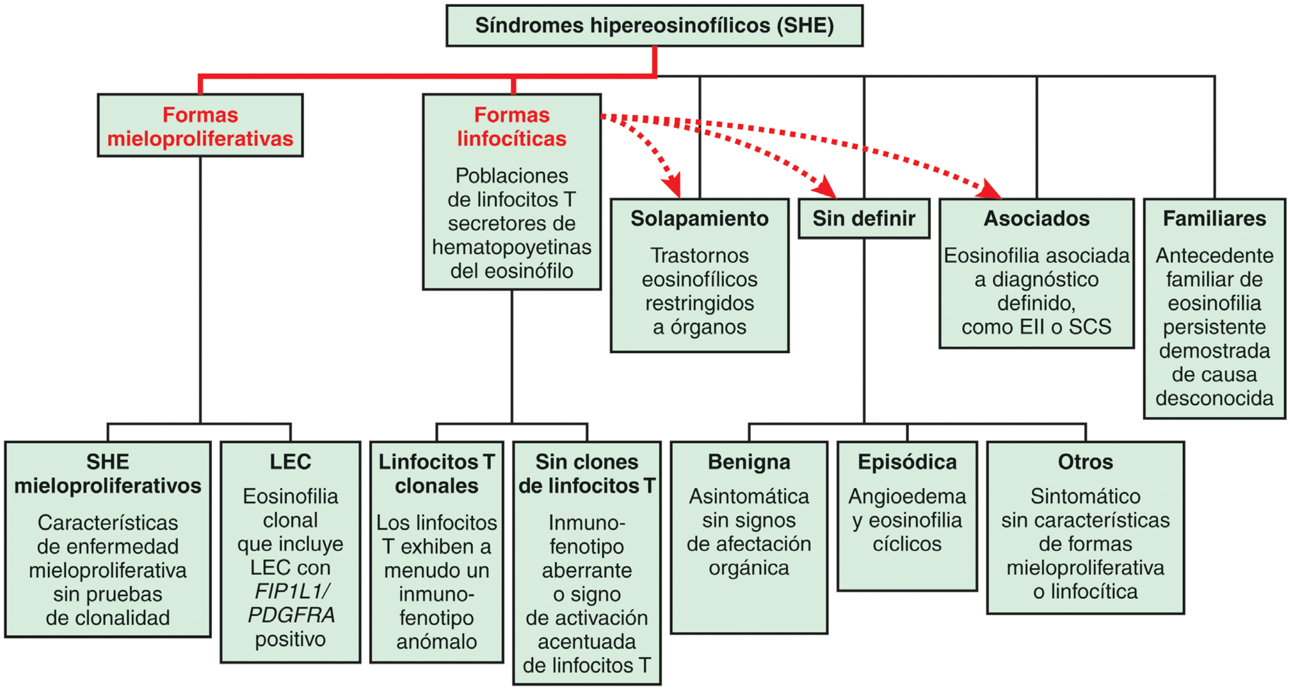

Fig. 155.2 **Clasificación revisada de los síndromes hipereosinofílicos.** Los cambios respecto a la clasificación previa se indican en *rojo.* Las *flechas en punteado* identifican formas de síndrome hipereosinofílico (SHE) para las cuales al menos algunos pacientes tienen una enfermedad dirigida por el linfocito T. La clasificación de las formas mieloproliferativas se ha simplificado y los pacientes con SHE y linfocitos T productores de hematopoyetina del eosinófilo sin ningún clon de linfocitos T se incluyen en las formas linfocíticas del SHE. EII, enfermedad inflamatoria intestinal; LEC, leucemia eosinofílica crónica; SCS, síndrome de Churg-Strauss. *(Tomada de Simon HU, Rothenberg ME, Bocher BS, et al: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome,* J Allergy Clin Immunol *126:47, 2010.)*

Dos enfermedades micóticas pueden asociarse a la hipereosinofilia: la aspergilosis en forma de **aspergilosis broncopulmonar alérgica** (v. cap. 264.1) y la **coccidioidomicosis** (v. cap. 267) tras una infección primaria, especialmente con un eritema nudoso. La infección por VIH también puede asociarse a una eosinofilia periférica.

Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico idiopático es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por una producción mantenida y excesiva de eosinófilos. Los tres criterios diagnósticos de esta enfermedad son: 1) RAE mayor de 1.500 células/µl que persiste durante 6 o más meses o al menos en dos ocasiones o con signos de eosinofilia tisular, 2) la falta de otros diagnósticos que expliquen la eosinofilia y 3) signos y síntomas de afectación orgánica. Los signos y síntomas clínicos del síndrome hipereosinofílico pueden ser heterogéneos por la amplia variedad de posible afectación orgánica (pulmonar, cutánea, neurológica, serosa, GI). La enfermedad endomiocárdica eosinófila, una de las complicaciones de mayor gravedad y peligrosas para la vida, puede provocar una insuficiencia cardiaca debido a una trombosis endomiocárdica y fibrosis. La leucemia eosinófila, una variante mieloproliferativa clonal, se distingue del síndrome hipereosinofílico idiopático demostrando una eliminación intersticial clonal en el cromosoma 4q12 que se fusiona a los genes del receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas *(PDGFRA)* y de FIP1 del tipo 1 *(FIP1L1);* este trastorno se trata con mesilato de imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa que ayuda a tratar la oncoproteína de fusión (fig. 155.2).

El tratamiento se dirige a suprimir la eosinofilia y se inicia con corticoides. El mesilato de imatinib puede ser eficaz en los pacientes sin F1P1L1-PDGFRA. La hidroxiurea o el interferón alfa pueden ser beneficiosos en los pacientes que no responden a los corticoides. Los anticuerpos monoclonales específicos contra la IL-5 (mepolizumab) se dirigen contra esta citocina, que desempeña una función central en la diferenciación, movilización y actividad del eosinófilo. Con el tratamiento, la cifra de eosinófilos disminuye y pueden reducirse las dosis de corticoides. En los pacientes con una afectación orgánica acentuada que no responden al tratamiento, la mortalidad es de alrededor del 75% después de 3 años.

Otras enfermedades

La eosinofilia se observa en muchos pacientes con inmunodeficiencia primaria, especialmente en el síndrome de la hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Omenn (v. caps. 148 y 152). También es frecuente en los síndromes de trombocitopenia con ausencia de radio y en la reticuloendoteliosis familiar con eosinofilia. Puede encontrarse una eosinofilia en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, así como en las leucemias linfocítica y mielocítica agudas. Otras consideraciones son trastornos digestivos como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn durante las fases sintomáticas, la hepatitis crónica, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (vasculitis de Churg-Strauss) y la insuficiencia suprarrenal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 156

Trastornos de la función del fagocito

Thomas D. Coates

Los neutrófilos son la primera línea de defensa frente a la invasión de los microorganismos. Llegan a la zona de inflamación durante las 2-4 horas críticas que siguen a la invasión microbiana para contener la infección y evitar la diseminación hematógena. Este proceso bien orquestado es una de las historias más interesantes en la moderna biología celular. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento sobre la función del neutrófilo deriva de estudios realizados en pacientes con errores génicos en la función del neutrófilo. Estas funciones críticas y sus trastornos asociados se muestran en la figura 153.2. Los niños que presentan disfunción fagocítica a una temprana edad con infecciones recurrentes en las que suelen intervenir microorganismos inusuales responden mal al tratamiento.

Los defectos primarios de la función fagocítica suponen menos del 20% de las inmunodeficiencias y hay un solapamiento significativo en los signos y síntomas de presentación entre los trastornos fagocíticos y los del linfocito y humorales. Los niños con defectos fagocíticos acuden con infecciones tisulares profundas, neumonía, adenitis u osteomielitis en lugar de infecciones del torrente sanguíneo (tablas 156.1 y 156.2, y fig. 156.1). Algunas manifestaciones clínicas señalan a los defectos del fagocito en lugar de a otras inmunodeficiencias, pero el diagnóstico correcto se apoya en pruebas de laboratorio muy especializadas.

La **quimiotaxis,** migración directa a las zonas de infección, consta de una serie compleja de acontecimientos (v. cap. 153). Los trastornos

Tabla 156.1 Infecciones y defectos de los leucocitos: características que pueden observarse en los trastornos del fagocito

INFECCIONES GRAVES		INFECCIONES RECURRENTES		INFECCIONES ESPECÍFICAS		INFECCIONES DE LOCALIZACIÓN INUSUAL	
Tipo de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Microorganismo	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse
Celulitis	Neutropenia, DAL, EGC, SHIE	Cutáneo	Neutropenia, EGC, DAL, SHIE	*Staphylococcus epidermidis*	Neutropenia, DAL	Cordón umbilical	DAL
Colitis	Neutropenia, EGC	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo	*Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacia*	EGC	Absceso hepático	EGC
Osteomielitis	EGC, defectos de la vía PMEM	Vía respiratoria superior e inferior	Neutropenia, SHIE, trastornos funcionales del neutrófilo	*Aspergillus*	Neutropenia, EGC, SHIE	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo
		Tubo digestivo	EGC, defectos de la vía PMEM (salmonela)	Micobacterias no tuberculosas, BCG	Defectos de la vía PMEM, IDCG, EGC		
		Ganglios linfáticos	EGC, defectos de la vía PMEM (micobacterias)	*Candida*	Neutropenia, EGC, MPO		
		Osteomielitis	EGC, PMEM				

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PMEM, predisposición mendeliana a enfermedad por micobacterias; SHIE, síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E.

De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice,* ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 134.

Tabla 156.2 Trastornos clínicos de la función del neutrófilo

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
ALTERACIONES DE LA DESGRANULACIÓN			
Síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)	Autosómico recesivo; coalescencia desorganizada de los gránulos lisosómicos; el gen responsable es *CHSI/LYST,* que codifica una proteína que se cree que regula la fusión de los gránulos	Reducción de quimiotaxis del neutrófilo, desgranulación y actividad bactericida; defecto en almacén de plaquetas; alteración de la función NK, no se dispersan los melanosomas	Neutropenia; infecciones piógenas recurrentes, tendencia a presentar hepatoesplenomegalia acentuada como manifestación del síndrome hemofagocítico
Déficit de gránulos específicos	Autosómico recesivo; pérdida funcional de factor de transcripción mielocítico debido a una mutación o por una expresión reducida de *Gfi-1* o *C/EBPε*, que regula la formación de gránulos específicos	Alteración de la quimiotaxis y de la actividad bactericida; núcleos bilobulados en los neutrófilos; defensinas, gelatinasa, colagenasa, proteína ligadora de la vitamina B_{12} y lactoferrina	Abscesos de asiento profundo recurrentes
ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN			
Deficiencia de la adhesión del leucocito 1 (DAL-1)	Autosómico recesivo; falta de glucoproteínas adhesivas de superficie CD11/CD18 (integrinas β_2) en las membranas del leucocito que suele deberse a la falta de expresión de ARNm de CD18	Menor unión del C3bi a los neutrófilos y menor adhesión a ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente asociada a falta de formación de pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 2 (DAL-2)	Autosómico recesivo; pérdida de fucosilación de ligandos para selectinas y otros conjugados con glucol debido a mutaciones del transportador de la GDP-fucosa	Menor adhesión al endotelio activado que expresa ELAM	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente sin pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 3 (variante de DAL-1)	Autosómico recesivo; alteración de la función de las integrinas debido a mutaciones de *FERMT3* que codifica kindlina 3 en las células hematopoyéticas; la kindlina 3 se une a la integrina β y transmite así la activación de la integrina	Alteración de la adhesión del neutrófilo y de la activación de la plaqueta	Neutrofilia, infecciones, tendencia hemorrágica

Tabla 156.2 Trastornos clínicos de la función del neutrófilo *(cont.)*

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD CELULAR			
Aumento de respuestas tensiles; FMF	Gen autosómico recesivo responsable de la FMF en el cromosoma 16 que codifica una proteína llamada pirina; la pirina regula la caspasa 1 y con ello la secreción de IL-1β; la pirina mutada puede aumentar la sensibilidad a la endotoxina y la producción de IL-1β y reducir la apoptosis del monocito	Excesiva acumulación de neutrófilos en las zonas inflamadas que puede ser el resultado de una excesiva producción de IL-1β	Fiebre recurrente, peritonitis, pleuritis, artritis y amiloidosis
RESPUESTA DE MOVILIDAD REDUCIDA			
Defectos en la generación de señales quimiotácticas	Déficit de IgG; el déficit de C3 y de properdina puede deberse a anomalías génicas o adquiridas; predomina el déficit de proteína ligadora de manosa en los recién nacidos	Déficit de actividades quimiotáctica y opsónica del suero	Infecciones piógenas recurrentes
Defectos intrínsecos del neutrófilo, p. ej., DAL, SCH, déficit de gránulos específicos, disfunción de actina del neutrófilo, neutrófilos neonatales	En el neutrófilo neonatal hay una menor capacidad de expresar integrinas β_2, y hay un deterioro cualitativo de la función de la integrina β_2	Reducción de la quimiotaxis	Tendencia a las infecciones piógenas
Inhibición directa de movilidad del neutrófilo, p. ej., fármacos	Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico	Alteración de la locomoción y la ingestión; alteración de la adherencia	Posible causa de infecciones frecuentes; se observa neutrofilia con aumento de epinefrina debido a liberación de AMP cíclico del endotelio
Inmunocomplejos	Se une a receptores para el Fc en los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros estados inflamatorios	Alteración de la quimiotaxis	Infecciones piógenas recurrentes
Síndrome de hipergammaglobulinemia E	Autosómica dominante; el gen responsable es *STAT3*	Alteración de la quimiotaxis en ocasiones; alteración de la regulación de la producción de citocinas	Infecciones cutáneas y sinopulmonares recurrentes, eczema, candidiasis mucocutánea, eosinofilia, retención de dientes primarios, fracturas ante mínimos traumatismos, escoliosis y cara característica
Síndrome de hipergammaglobulinemia E (AR)	Autosómico recesivo; probablemente más de un gen contribuya a su etiología	Concentraciones altas de IgE, alteración de la activación del linfocito frente a antígenos estafilocócicos	Neumonía recurrente sin neumatoceles, septicemia, forúnculos, candidiasis mucocutánea, síntomas neurológicos, eosinofilia
ACTIVIDAD MICROBICIDA			
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	Ligada al X y autosómica recesiva; no se expresa $gp91^{phox}$ funcional en la membrana de fagocito en $p22^{phox}$ (AR). Otras formas AR de EGC se deben a que no se expresa la proteína $p47^{phox}$ o $p67^{phox}$	No se activa el estallido respiratorio en el neutrófilo, lo que conduce a que no mueran los microbios productores de catalasa	Infecciones piógenas recurrentes por microorganismos productores de catalasa
Déficit de G6PD	<5% de la actividad normal de G6PD	No se activa la oxidasa dependiente de la NADPH; anemia hemolítica	Infecciones por microorganismos productores de catalasa
Déficit de mieloperoxidasa	Autosómica recesiva; no se procesan los precursores proteínicos modificados debido a una mutación por cambio de aminoácido	Actividad antimicrobiana dependiente de H_2O_2 no potenciada por la mieloperoxidasa	Ninguna
Déficit de Rac2	Autosómica dominante; inhibición dominante negativa por proteína mutada de las funciones mediadas por Rac2	No se genera O_2^- mediado por el receptor de membrana y fallo de quimiotaxis	Neutrofilia, infecciones bacterianas recurrentes
Déficits de glutatión reductasa y glutatión sintetasa	AR; no se elimina H_2O_2	Formación excesiva de H_2O_2	Mínimos problemas con infecciones piógenas recurrentes

AMP, adenosina monofosfato; AR, autosómica recesiva; C, complemento; CD, grupo de diferenciación; ELAM, molécula de adhesión leucocitaria al endotelio; FMF, fiebre mediterránea familiar; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GDP, guanosina difosfato; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IL-1, interleucina 1; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NK, *natural killer*.

Adaptada de Curnutte JT, Boxer LA: Clinically significant phagocytic cell defects. En Remington JS, Swartz MN, editors: *Current clinical topics in infectious disease,* ed 6, New York, 1985, McGraw-Hill, p. 144.

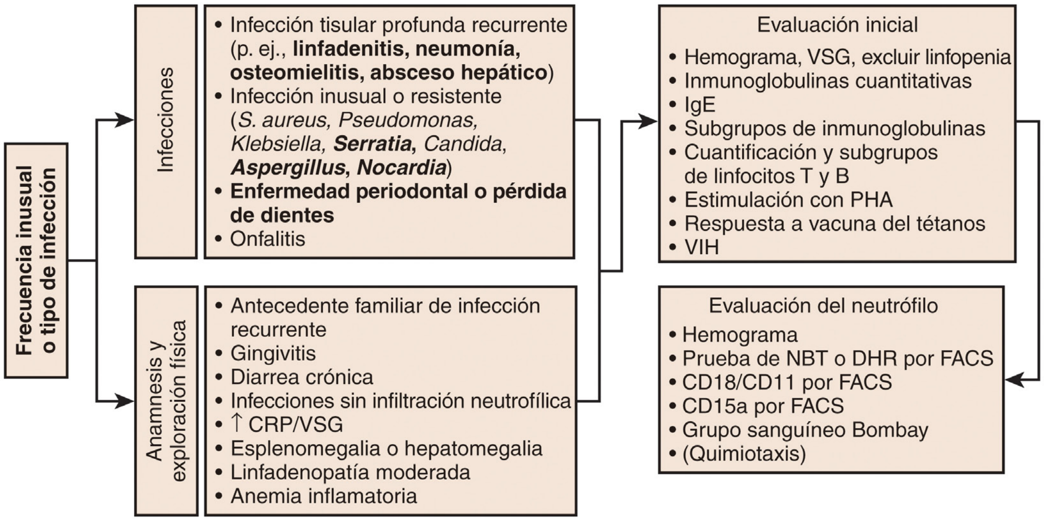

Fig. 156.1 **Algoritmo para la evaluación clínica de los pacientes con infecciones recurrentes.** Se muestran las evaluaciones que pueden realizarse en un laboratorio clínico habitual. El hemograma puede detectar una leucocitosis acentuada en la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y pueden visualizarse gránulos gigantes en el frotis en el síndrome de Chédiak-Higashi. Los análisis de quimiotaxis y las demás funciones del neutrófilo requieren laboratorios de investigación muy especializados. CD, grupos de diferenciación; CRP, proteína C reactiva; DHR, dihidrorrodamina; FACS, técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia; IgE, inmunoglobulina E; NBT, nitroazul de tetrazolio; PHA, fitohemaglutinina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular. *(Adaptada de Dinauer MC, Coates TD: Disorders of neutrophil function. En Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Helsop H, Weitz J, Anastasi J, editors:* Hematology: basic principles and practice*, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders.)*

Tabla 156.3 Síndromes por deficiencia de la adhesión del leucocito

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO (DAL)	TIPO 1 (DAL-1)	TIPO 2 (DAL-2 O EGC-IIc)	TIPO 3 (DAL-3)	DEFICIENCIA DE SELECTINA E	DEFICIENCIA DE RAC2
OMIM	116920	266265	612840	131210	602049
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Desconocido	Autosómica dominante
Proteína(s) afectada	Cadena común de integrina β_2 (CD18)	Proteínas fucosiladas (p. ej., sialil Lewis^x, CD15s)	Kindlina 3	Expresión endotelial de selectina E	Rac2
Función del neutrófilo afectada	Quimiotaxis, adherencia firme	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, adhesión, producción de superóxido	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, producción de superóxido
Separación tardía del cordón umbilical	Sí (solo fenotipo grave)	Sí	Sí	Sí	Sí
Leucocitosis/neutrofilia	Sí	Sí	Sí	No (neutropenia leve)	Sí

CDG-IIc, trastorno congénito de la glucosilación IIc *(congenital disorder of glycosylation);* OMIM, herencia mendeliana en línea en el hombre *(Online Mendelian Inheritance in Man).*
De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 139.

de la adhesión o las anomalías de los gránulos pueden tener defectos en la motilidad intermedios o profundos, y la propensión a las infecciones se relaciona con una combinación de estas deficiencias funcionales. Una familia con una disfunción de la actina del neutrófilo de herencia recesiva demostró que un defecto quimiotáctico puro acentuado puede provocar una infección recurrente mortal. Puede detectarse una quimiotaxis defectuosa en el laboratorio en neutrófilos de niños con diferentes trastornos clínicos. Sin embargo, a no ser que la quimiotaxis esté prácticamente anulada, es difícil establecer si las infecciones frecuentes se deben a una alteración quimiotáctica primaria o son complicaciones médicas secundarias del trastorno subyacente. La infección dental por *Capnocytophaga* se asocia a un defecto claro en la motilidad del neutrófilo que se resuelve cuando se elimina la infección.

Los defectos de la motilidad se presentan con infecciones cutáneas y mucosas significativas. También pueden aparecer lesiones nodulares cutáneas dolorosas que de forma característica no contienen neutrófilos. De hecho, la presencia de un verdadero absceso hace menos probable el diagnóstico de un defecto quimiotáctico significativo.

Las pruebas de laboratorio de la quimiotaxis son análisis biológicos y tienen una elevada variabilidad, excepto en las manos más experimentadas. Los análisis deben hacerse con sangre fresca y les influyen muchos factores relacionados con la propia obtención de la muestra. Es mejor estudiar otras características del trastorno sospechado, como la expresión de marcadores de superficie, para establecer un diagnóstico específico.

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

Las deficiencias de la adhesión del leucocito tipos 1 (DAL-1), 2 (DAL-2) y 3 (DAL-3) son enfermedades autosómicas recesivas raras de la función del leucocito. La DAL-1 afecta a 1 de cada 10 millones de personas y se caracteriza por infecciones bacterianas y micóticas recidivantes y respuestas inflamatorias deprimidas a pesar de una notable neutrofilia sanguínea (tabla 156.3). Los neutrófilos tienen defectos significativos en la adhesión, la motilidad y la capacidad de fagocitar bacterias.

Genética y patogenia

La **DAL-1** se debe a mutaciones del gen del cromosoma 21q22.3 que codifica el CD18, la subunidad de 95 kDa de la integrina β_2 transmembranaria leucocitaria. Los neutrófilos normales expresan cuatro moléculas de

adhesión heterodiméricas: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18, también denominada CR3 o receptor de iC3b), p150,95 (CD11c/CD18) $\alpha_1\beta_2$ (CD11d/CD18). Estas cuatro moléculas de adhesión transmembranarias están compuestas por un α_1 extracelular único codificado por el cromosoma 16 y comparten una subunidad β_2 común (CD18) que las une a la membrana y las conecta a la maquinaria de transducción intracelular. Este grupo de integrinas de leucocitos es responsable de la fuerte adherencia de los neutrófilos a la superficie de la célula endotelial, de su salida de la circulación y de su adhesión a microorganismos cubiertos de iC3b, lo que favorece la fagocitosis y la activación particular de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa del fagocito. Algunas mutaciones de CD11/CD18 permiten un bajo nivel de ensamblaje y actividad de las moléculas de integrina, lo que da lugar a una retención de parte de la función de adhesión de integrina del neutrófilo y un fenotipo moderado.

Debido a su incapacidad para adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y 2 (ICAM-2) expresadas en las células endoteliales inflamadas (v. cap. 153), los neutrófilos no pueden transmigrar a través de la pared vascular y moverse hasta las zonas de infección. Además, los neutrófilos que llegan a las zonas de inflamación no reconocen a los microorganismos opsonizados por el complemento **iC3b,** una opsonina estable importante formada a raíz de la escisión de C3b. Por ello, otras funciones del neutrófilo, como la desgranulación y el metabolismo oxidativo, normalmente desencadenadas por la unión a iC3b, están también reducidas o muy alteradas en los neutrófilos de los pacientes con DAL-1, lo que altera la función del neutrófilo y produce un riesgo alto de infecciones bacterianas graves y recidivantes.

La función del monocito también se ve alterada, con mala adhesión al fibrinógeno, una actividad favorecida por el complejo CD11/CD18. En consecuencia, estas células son incapaces de participar de forma eficaz en la cicatrización de la herida.

Los niños con la **DAL-2** comparten las manifestaciones clínicas de la DAL-1, pero tienen integrinas CD11/CD18 normales. Las manifestaciones únicas de la DAL-2 son los defectos neurológicos, el dimorfismo facial craneal y la falta de antígenos del grupo sanguíneo ABO (fenotipo **Bombay**). La DAL-2 (también conocida como **trastorno congénito de la glucosilación IIc [CDG-IIc]**) deriva de mutaciones en el gen que codifica un transportador específico de guanosina difosfato (GDP)-L-fucosa del aparato de Golgi. Esta alteración impide la incorporación de la fucosa en diferentes glucoproteínas de la superficie celular, incluida la estructura glucídica sialil Lewis X del neutrófilo que es crucial para la adhesión de baja afinidad durante la rodadura de los neutrófilos al endotelio vascular. Este es un paso inicial importante para la activación mediada por las integrinas, el aplanamiento y la migración transendotelial. Las infecciones en la DAL-2 son menos graves que en la DAL-1.

La DAL-3 se caracteriza por un trastorno hemorrágico similar a la **trombastenia de Glanzmann,** un desprendimiento tardío del cordón umbilical, infecciones cutáneas y de partes blandas similares a las observadas en la DAL-1 y la incapacidad de los leucocitos de adherirse y migrar a través de las integrinas β_2 y β_1. Las mutaciones presentes en *KINDLIN3* afectan a la activación de las integrinas.

Fig. 156.2 **Infección cutánea de un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1.** No se forma pus, no se delimitan los restos cutáneos fibróticos y hay una inflamación limitada. Se cultivó *Enterococcus gallinarium* de la herida. *(De Rich RR:* Clinical immunology principles and practices, *ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)*

Fig. 156.3 **Enfermedad oral en un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1.** La gingivitis y la periodontitis acentuada son características de la DAL-1. *(De Rich RR:* Clinical immunology principles and practices, *ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)*

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con la forma clínica grave de DAL-1 expresan menos del 0,3% de la cantidad normal de moléculas de integrina β_2, mientras que los que poseen el fenotipo moderado pueden expresar el 2-7% de la cantidad normal. Los niños con formas graves de DAL debutan en la lactancia con infecciones bacterianas recidivantes y crónicas en la piel, la boca, el aparato respiratorio, la porción inferior del tracto intestinal y la mucosa genital. Una característica destacada es la leucocitosis neutrofílica significativa, a menudo mayor de 25.000/mm^3. También pueden tener antecedentes de una caída tardía del cordón umbilical, habitualmente asociada con infección del muñón del cordón. La presencia de una onfalitis significativa es una característica importante que distingue a estos pacientes infrecuentes del 10% de lactantes sanos que pueden perder el cordón a las 3 semanas de edad o después. La infección cutánea puede progresar hasta úlceras crónicas grandes con infección polimicrobiana, incluidos los microorganismos anaerobios (fig. 156.2). Las úlceras cicatrizan lentamente, requieren meses de tratamiento antibiótico y, a menudo, necesitan un injerto de cirugía plástica. La gingivitis acentuada puede llevar a una pérdida precoz de los dientes primarios y secundarios (fig. 156.3). Las zonas infectadas tienen de forma característica muy poca infiltración neutrofílica.

Los microorganismos patógenos que afectan a los pacientes con DAL-1 son similares a los que afectan a quienes sufren neutropenia grave (v. cap. 157), y son *Staphylococcus aureus* y microorganismos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*. Estos pacientes también tienden a las infecciones oportunistas por hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Pueden faltar los signos típicos de la inflamación, como la tumefacción, el eritema y el calor. No se forma pus y pueden identificarse pocos neutrófilos con el microscopio en muestras de biopsia de tejidos infectados. A pesar de la escasez de neutrófilos dentro del tejido afectado, el recuento de neutrófilos circulantes tras la infección suele superar los 30.000/µl y sobrepasar los 100.000/µl. Durante los intervalos entre infecciones, el recuento de neutrófilos en el área periférica supera en ocasiones los 12.000/µl de forma mantenida. Los genotipos de DAL-1 con solo cantidades moderadas, en lugar de nulas, de integrinas funcionales en la superficie del neutrófilo tienen reducida de forma significativa la gravedad y frecuencia de las infecciones en comparación con los niños que presentan la forma grave, aunque la afectación gingival sigue siendo una característica destacada.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de DAL-1 se establece fácilmente mediante la medida por **citometría de flujo** de CD11b/CD18 superficial en neutrófilos estimulados y no estimulados. La adherencia, la agregación, la quimiotaxis y la fagocitosis mediada por iC3b del neutrófilo y del monocito muestran alteraciones muy llamativas. No obstante, estos análisis no están disponibles en la clínica. Las reacciones de hipersensibilidad tardías son normales y la mayoría de los sujetos sintetizan anticuerpos específicos habitualmente, aunque algunos pacientes tienen respuestas alteradas de anticuerpos dependientes del

linfocito T. El diagnóstico de la DAL-2 se establece mediante la medida por citometría de flujo de sialil Lewis X (CD15) en los neutrófilos. Es importante señalar que los análisis por citometría de flujo no se hacen tanto como los análisis más frecuentes de subgrupos de linfocitos y exigen métodos especializados con el fin de detectar grados de expresión en la superficie, especialmente en los fenotipos más leves.

Tratamiento
El tratamiento de la DAL-1 depende del fenotipo que se determina por el nivel de expresión de las integrinas CD11/CD18 funcionales. El **trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógenas** temprano es el tratamiento de elección de la DAL-1 grave (y de la DAL-3). Un paciente fue tratado con éxito con ustekinumab, un inhibidor de las interleucinas 12 y 23. El resto del tratamiento es, en gran medida, de apoyo. Los pacientes pueden mantenerse con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) profiláctico y deben vigilarse estrechamente para identificar pronto las infecciones e iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Es importante determinar de forma específica el microorganismo causal mediante el cultivo o biopsia debido al tratamiento antibiótico prolongado necesario cuando falta la función del neutrófilo.

Algunos pacientes con DAL-2 han respondido a los complementos de fucosa, que indujeron una reducción rápida del recuento de leucocitos circulantes y la aparición de moléculas de sialil Lewis X, junto con una mejoría acentuada de la adherencia del leucocito.

Pronóstico
La gravedad de las complicaciones infecciosas se relaciona con el grado de deficiencia de la integrina β_2. Los pacientes con una deficiencia grave pueden fallecer en la lactancia, y los que sobreviven a ese periodo son susceptibles de padecer infecciones sistémicas muy graves. Aquellos que padecen una deficiencia moderada tienen infecciones graves infrecuentes y una supervivencia relativamente larga.

SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI
El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por un aumento de las infecciones causado por una desgranulación defectuosa de los neutrófilos, diátesis hemorrágica leve, albinismo oculocutáneo parcial, neuropatía periférica progresiva y tendencia a presentar una forma de **linfohistiocitosis hemofagocítica** muy grave (v. cap. 534). El SCH se debe a un defecto fundamental en la morfogenia de los gránulos que da lugar a gránulos grandes en múltiples tejidos. La dilución pigmentaria que afecta al cabello, la piel y fondo del ojo da lugar a una agregación patológica de melanosomas. Los déficits neurológicos se asocian a un fallo de la decusación de los nervios ópticos y auditivos. Los pacientes muestran una mayor proclividad a las infecciones, lo que puede explicarse solo en parte por los defectos en la función del neutrófilo. Los pacientes pueden tener una neutropenia progresiva, así como anomalías en la función citolítica espontánea (NK), relacionada una vez más con la disfunción de los gránulos.

Genética y patogenia
El gen mutado del SCH, *LYST* (regulador del tráfico lisosómico), se localiza en el cromosoma 1q2-q44. Se cree que la proteína LYST/SCH regula el transporte de vesículas al mediar la interacción entre proteínas y las asociaciones entre proteínas y membrana. La pérdida de función puede llevar a interacciones indiscriminadas con proteínas de la superficie del lisosoma, lo que da lugar a gránulos gigantes por la fusión incontrolada de los lisosomas entre sí.

Casi todas las células de los pacientes con el SCH muestran lisosomas dismórficos y de tamaño excesivo, gránulos de almacenamiento o estructuras vesiculares relacionadas. Los melanosomas tienen un tamaño excesivo y su transporte a los queratinocitos y folículos pilosos se ve alterado, lo que hace que el folículo del pelo esté desprovisto de gránulos pigmentados. Esta anomalía en los melanosomas da la impresión macroscópica de un cabello y una piel más claros de lo esperado respecto del color de los progenitores. La misma alteración de los monocitos conduce a un albinismo ocular parcial asociado con sensibilidad a la luz.

En fases tempranas del desarrollo del neutrófilo, una fusión espontánea de los gránulos primarios gigantes entre sí o con componentes de la membrana citoplasmática da lugar a lisosomas secundarios enormes que tienen un menor contenido de enzimas hidrolíticas, como las proteinasas, las elastasas y la catepsina G. Esta deficiencia de enzimas proteolíticas puede ser responsable de la alteración de la actividad microbicida frente a los microorganismos que presentan los neutrófilos del SCH.

Manifestaciones clínicas
Los pacientes con SCH tienen la piel clara y el cabello plateado, y con frecuencia se quejan de sensibilidad al sol y fotofobia que se asocia a un nistagmo rotatorio. Otros signos y síntomas varían considerablemente, pero son frecuentes las infecciones y la neuropatía. Las infecciones afectan a la mucosa, la piel y la vía respiratoria. Los niños afectados son susceptibles a las bacterias gramnegativas, grampositivas y los hongos, y *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia les afecta. La **neuropatía** puede ser sensitiva o motora, y la ataxia una característica destacada en ocasiones. La neuropatía comienza a menudo en la pubertad o en la adolescencia y se convierte con frecuencia en el problema más prominente.

Los pacientes con SCH tienen un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento de plaquetas normal, debido a una agregación plaquetaria alterada asociada con deficiencia en los gránulos densos que contienen adenosina difosfato y serotonina.

La complicación más grave del SCH es la aparición de una fase acelerada caracterizada por pancitopenia, fiebre elevada e infiltración linfohistiocítica del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El comienzo de la fase acelerada, que puede darse a cualquier edad, se considera ahora una forma génica de **linfohistiocitosis hemofagocítica.** Esto ocurre en el 85% de los pacientes y habitualmente provoca la muerte.

Pruebas complementarias
El diagnóstico de SCH se establece mediante el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. Esta característica se puede ver en cada una de las extensiones de sangre teñidas con Wright, y se acentúan en la tinción con peroxidasa. Debido a su difícil salida de la médula ósea, las células que contienen las inclusiones grandes pueden faltar en las extensiones de sangre periférica, aunque se identifiquen fácilmente en el estudio de la médula ósea. Los pacientes pueden mostrar una neutropenia progresiva y una función plaquetaria, neutrofílica y NK anómala.

Tratamiento
Las dosis elevadas de ácido ascórbico (200 mg/día en lactantes, 2.000 mg/día en adultos) pueden mejorar el estado clínico de algunos niños en la fase estable. Aunque existe controversia respecto a la eficacia del ácido ascórbico, es razonable administrar este ácido a todos los pacientes dada la inocuidad de la vitamina.

El único tratamiento curativo para evitar la fase acelerada es el **TCMH.** Las células madre normales reconstituyen las funciones hematopoyética e inmunitaria, corrigen la deficiencia de linfocitos NK y evitan la fase acelerada, pero no pueden corregir ni evitar la neuropatía periférica. Si el paciente está en la fase acelerada con linfohistiocitosis hemofagocítica activa, el TCMH no evita la muerte.

DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA
El déficit de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más comunes de los fagocitos, con una frecuencia de 1 por cada 2.000 sujetos. La MPO es una proteína hemo verde localizada en los liposomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos, y constituye la base del tinte verdoso del pus que se acumula en las zonas de infección.

Manifestaciones clínicas
El déficit de MPO no suele dar lugar a síntomas. En casos raros, los pacientes presentan candidiasis diseminada, habitualmente junto con diabetes mellitus. Puede producirse deficiencia parcial de MPO adquirida en la leucemia mielógena aguda y en los síndromes mielodisplásicos.

Pruebas complementarias
El déficit de MPO en los neutrófilos y monocitos se identifica mediante un análisis histoquímico. La deficiencia acentuada de MPO puede producir un falso resultado positivo en la citometría de flujo con dihidrorrodamina (DHR) para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Al contrario que la EGC, los eosinófilos en la deficiencia acentuada de MPO reducirán aún la DHR y producirán una reacción normal.

Tratamiento
No existe ningún tratamiento específico para el déficit de MPO. Debe utilizarse un tratamiento intensivo con antimicóticos en las infecciones por cándidas. El pronóstico suele ser excelente.

Tabla 156.4 Clasificación de la enfermedad granulomatosa crónica

COMPONENTE AFECTADO	HERENCIA	SUBTIPO*	ESPECTRO DEL FLAVOCITOCROMO b	PUNTUACIÓN NBT (% DE POSITIVIDAD)	INCIDENCIA (% DE CASOS)
gp91^{phox}	X	X91^0	0	0	60
		X91$^-$	Bajo	80-100 (débil)	5
		X91$^-$	Bajo	5-10	<1
		X91$^+$	0	0	1
p22^{phox}	A	A22^0	0	0	4
		A22$^+$	N	0	<1
p47^{phox}	A	A47^0	N	0†	25
p67^{phox}	A	A67^0	N	0	5
		A67$^+$	N	0	<1
p40^{phox}	A	A40$^-$	N	100	<1

NBT, nitroazul de tetrazolio.
*En esta nomenclatura, la primera letra representa el modo de herencia (ligado a X [X] o autosómico recesivo [A]), mientras que el número indica el componente *phox* que está genéticamente afectado. Los símbolos del superíndice indican si el nivel de proteína del componente afectado es indetectable (^{0}), disminuido ($^-$) o normal ($^+$), según la medición del análisis de inmunoblot.
†Puede ser débilmente positivo.
De *Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 833.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por neutrófilos y monocitos capaces de un movimiento quimiotáctico, ingestión y desgranulación normales pero incapaces de matar **microorganismos que expresan catalasa** debido a un defecto en la generación de metabolitos microbicidas del oxígeno. La EGC es una enfermedad rara que afecta a 4-5 por millón de sujetos; se debe a cuatro genes: uno de herencia ligada al cromosoma y tres autosómicos recesivos (tabla 156.4).

Genética y patogenia

La activación de la oxidasa dependiente de la NADPH del fagocito requiere la estimulación de los neutrófilos y conlleva el ensamblaje de subunidades citoplásmicas y de membrana (v. fig. 153.3). La activación de la oxidasa se inicia con la fosforilación de una proteína citoplasmática catiónica, p47^{phox} (proteína oxidasa del fagocito de 47 kDa). La p47^{phox} fosforilada, junto con otros dos componentes citoplásmicos de la oxidasa, p67^{phox} y la guanosina trifosfatasa Rac2, se transloca a la membrana, donde se combina con los dominios plasmáticos del flavocitocromo de membrana b_{558} para formar el complejo oxidasa activa. El flavocitocromo es un heterodímero compuesto de dos péptidos, p22^{phox} y gp91^{phox}, este último muy glucosilado. La glucoproteína gp91^{phox} cataliza el transporte de electrones a través del dominio de unión a la NADPH, de unión a la flavina y de unión al hemo. Los defectos en cualquiera de estos componentes de la NADPH oxidasa pueden conducir a la EGC.

Alrededor del 65% de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad debido a la mutación en *CYBB,* un gen del cromosoma X que codifica gp91^{phox}. Alrededor del 35% de los pacientes hereda la EGC de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen *NCF1* situado en el cromosoma 7, que codifica p47^{phox}. Los defectos en los genes que codifican los genes p67^{phox} (*NCF2* en el cromosoma 1) o p22^{phox} (*CYBA* en el cromosoma 16) se heredan de forma autosómica recesiva y son responsables de alrededor del 5% de los casos de EGC.

Las vacuolas fagocíticas de la EGC carecen de especies reactivas del oxígeno y permanecen ácidas, de manera que las bacterias no mueren ni son digeridas de la forma adecuada (fig. 156.4). Las secciones teñidas con hematoxilina eosina de los tejidos de los pacientes muestran múltiples granulomas que dan a la EGC su nombre descriptivo.

Manifestaciones clínicas

Aunque la presentación clínica es variable, varias manifestaciones sugieren el diagnóstico de EGC. En cualquier paciente con una neumonía recidivante, linfadenitis, abscesos hepáticos, subcutáneos o de otro tipo, osteomielitis en múltiples localizaciones, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o cualquier infección por un microorganismo inusual que exprese la catalasa se requiere evaluar esta enfermedad. Otras manifestaciones clínicas son la colitis o enteritis crónica, la obstrucción en la salida gástrica o ureteral por granulomas o la infección del torrente sanguíneo causada por *Salmonella, Burkholderia cepacia* o *Candida.*

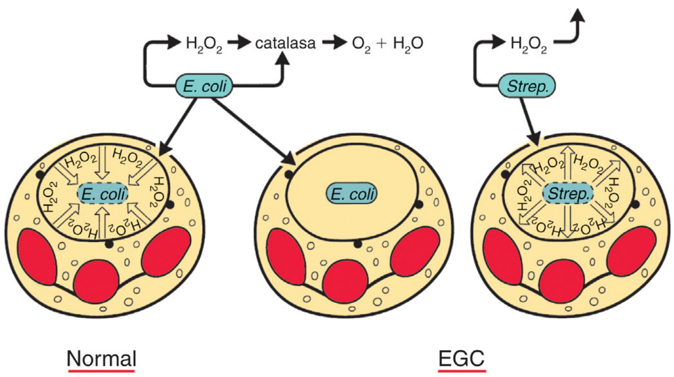

Fig. 156.4 La patogenia de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Se muestra de forma esquemática la manera en la que el déficit metabólico del neutrófilo de la EGC predispone al anfitrión a la infección. Los neutrófilos normales estimulan al peróxido de hidrógeno en el fagosoma que contiene *Escherichia coli* ingerida. La mieloperoxidasa pasa al fagosoma por desgranulación, como indican los *círculos cerrados.* En este marco, el peróxido de hidrógeno actúa como un sustrato para la mieloperoxidasa que oxida el haluro ácido a ácido hipocloroso y cloraminas que matan a los microbios. La cantidad de peróxido de hidrógeno producida por el neutrófilo normal es suficiente para superar la capacidad de la catalasa, una enzima que cataboliza el peróxido de hidrógeno de muchos microorganismos aeróbicos, como *Staphylococcus aureus,* la mayoría de las bacterias gramnegativas entéricas, *Candida albicans* y *Aspergillus.* Cuando microorganismos como *E. coli* acceden a los neutrófilos de la EGC no se exponen al peróxido de hidrógeno, porque los neutrófilos no lo producen, y el peróxido de hidrógeno generado por los propios microorganismos es destruido por su propia catalasa. Cuando los neutrófilos de la EGC ingieren estreptococos, que carecen de catalasa, los microorganismos generan suficiente peróxido de hidrógeno para obtener el efecto microbicida. Como se ha indicado *(media),* los microbios productores de catalasa como *E. coli* pueden sobrevivir dentro del fagosoma del neutrófilo de la EGC. *(Adaptada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, editors:* Williams hematology, *ed 6, New York, 2001, McGraw-Hill, p. 845.)*

El inicio de los signos y síntomas clínicos suele producirse desde el comienzo de la lactancia, aunque algunos pocos pacientes con subtipos muy infrecuentes de EGC pueden debutar en fases posteriores. La frecuencia y gravedad de las infecciones son muy variables; sin embargo, la incidencia de infección disminuye en la 2.ª década, coincidiendo con la maduración de los linfocitos y de la inmunidad humoral. El microorganismo patógeno

más frecuente es *S. aureus,* pero puede participar cualquier microorganismo que exprese la catalasa. Otros microorganismos que con frecuencia causan infecciones son *Serratia marcescens, B. cepacia, Aspergillus, Candida albicans, Nocardia* y *Salmonella*. También puede haber una mayor predisposición a las micobacterias, incluida la vacuna por el bacilo de Calmette-Guérin. La neumonía, la linfadenitis, la osteomielitis y las infecciones cutáneas son las enfermedades más frecuentes. La bacteriemia o la fungemia pueden darse, pero son mucho menos frecuentes que las infecciones focales y solo suelen ocurrir cuando las infecciones locales se han tratado inadecuadamente durante periodos largos. Los pacientes pueden tener secuelas de una infección crónica, como anemia de la enfermedad crónica, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dermatitis crónica purulenta, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis, dismotilidad esofágica y estrechamiento de la salida del píloro. Los abscesos perirrectales y las infecciones cutáneas recidivantes, incluidos la foliculitis, los granulomas cutáneos y el lupus eritematoso discoide, también indican EGC.

La **formación de granulomas** y los procesos inflamatorios constituyen una característica de la EGC, y pueden ser los síntomas de presentación que lleven a realizar pruebas de la presencia de EGC si obstruyen la salida del píloro, de la vejiga o el uréter, o las fístulas rectales y la colitis granulomatosa que simula una enfermedad de Crohn. Más del 80% de los pacientes con una EGC tiene pruebas serológicas positivas de enfermedad de Crohn. La fiebre persistente, especialmente con esplenomegalia y citopenia, aconseja realizar una evaluación en busca de un síndrome de activación secundaria del macrófago. Esto se ha visto en la EGC y puede exigir tratamiento con corticoides y la suspensión del tratamiento con interferón γ.

Pruebas complementarias

El diagnóstico se realiza más a menudo mediante una **citometría de flujo** usando DHR para medir la producción oxidante mediante un aumento de la fluorescencia cuando la oxida el peróxido de oxígeno (H_2O_2). La prueba del pigmento nitroazul de tetrazolio se cita con frecuencia en la literatura médica, pero ahora se utiliza pocas veces. El estado de portador ligado al cromosoma X suele diagnosticarse fácilmente en la madre por la fluorescencia DHR mediante una respuesta bimodal a la estimulación. Es importante estudiar a la madre, ya que algunos portadores muy lionizados con menos del 5% de células positivas pueden tener problemas clínicos crónicos también. Lo ideal es realizar un análisis del ADN al primer paciente de una familia para facilitar el diagnóstico prenatal y para realizar el consejo genético.

Se ha descrito a algunos sujetos con una aparente EGC causada por una deficiencia acentuada de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que lleva a una insuficiencia de sustrato NADPH para la oxidasa del fagocito. Los hematíes de estos pacientes también carecen de la enzima, lo que lleva a la hemólisis crónica.

Tratamiento

El TCMH es la única cura conocida para la EGC, aunque la genoterapia ha tenido un éxito transitorio en algunos pacientes y es objeto de investigación activa. El TCMH en todos los pacientes con EGC es muy recomendable si puede identificarse un hermano o donante no emparentado adecuado. El pronóstico a largo plazo en cuanto a supervivencia tardía en la vida adulta no es bueno incluso en manos de médicos con experiencia en la EGC.

Los pacientes con EGC deben recibir TMP/SMX oral a diario porque reduce el número de infecciones bacterianas. Un estudio controlado con placebo encontró que el **interferón γ,** 50 μg/m^2 tres veces/semana, reducía significativamente el número de hospitalizaciones e infecciones graves, aunque no está claro su mecanismo de acción. El **itraconazol** (200 mg/día en los pacientes de más de 50 kg, y 100 mg/día en los pacientes de menos de 50 kg y de 5 años o menores) administrado de forma profiláctica reduce la frecuencia de infecciones micóticas.

El tratamiento de la infección difiere mucho del de los niños normales. Los pacientes con EGC siempre tienen riesgo de sufrir infecciones bacterianas asintomáticas que pueden generalizarse si no se tratan adecuadamente. Sufren los mismos tipos de infecciones que sufren los niños normales, de modo que puede ser difícil determinar el tratamiento adecuado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ser muy útil. Si el niño tiene una infección de asiento profundo, la VSG será normal o se normalizará en pocos días con un tratamiento estándar. Si no es así, se aconseja un estudio en los tejidos profundos, así como considerar antibióticos empíricos. Deben obtenerse cultivos, pero suelen ser negativos. Como todas las funciones del neutrófilo en la EGC, excepto la actividad lítica, son normales, a menudo hay una reacción inflamatoria exuberante a un número pequeño de microorganismos. Por ello, los hemocultivos y los cultivos directos de muestras de biopsia suelen ser negativos a no ser que haya muchos microorganismos. La mayoría de los abscesos exigen un drenaje quirúrgico encaminado a un objetivo terapéutico y diagnóstico. Es necesario un uso prolongado de los antibióticos incluso en infecciones bacterianas frecuentes. Una simple neumonía puede precisar 6-8 semanas o más de antibióticos parenterales. Las infecciones deben tratarse hasta durante al menos 1 semana después de la normalización de la VSG para evitar recidivas. Las neumonías graves pueden eliminarse completamente, pero pueden precisar meses de antibióticos parenterales. Debido especialmente a que los cultivos frecuentemente no son útiles, se prefiere un método terapéutico de «sensibilidad al antibiótico en función de la respuesta de la VSG». La VSG es a menudo de 40-80 mm/hora o más en la infección grave, y disminuirá a lo largo de 1 semana más o menos después de empezar el tratamiento antibacteriano. Es importante comprobar la VSG a diario o cada 2 días porque esta prueba tiene una variabilidad moderada y los cambios en el tratamiento deben basarse en las tendencias en lugar de en los valores individuales. Si hay una tendencia clara a la disminución en 3-10 días, hay que continuar con los antibacterianos solos. Si este no es el caso, debe añadirse voriconazol parenteral para cubrir *Aspergillus*. Si la VSG no disminuye, hay que intentar otro abordaje antimicrobiano. Esta adición secuencial de antimicrobianos ofrece una cierta visión de la naturaleza de la infección. Si tanto los antibacterianos como los antifúngicos se inician al mismo tiempo, no se puede saber qué causó una respuesta.

Debido a la rareza de este trastorno es muy importante buscar la ayuda de alguien con una experiencia directa significativa en el tratamiento de varios pacientes con EGC. Se han usado transfusiones de granulocitos, pero su beneficio no está claro. La VSG debe vigilarse de forma periódica en los pacientes con buen aspecto y siempre en los que estén enfermos. Una VSG alta aislada no es suficiente para administrar un tratamiento. No obstante, en presencia de síntomas, debemos buscar la fuente al menos mediante una TC con contraste de los senos, el tórax y el abdomen. Si el paciente está inestable o tiene una fiebre muy alta, hay que considerar *B. cepacia* y hacer un tratamiento empírico que la cubra. Este microorganismo puede producir rápidamente un choque séptico, al contrario que las infecciones lentas habituales que se observan en la EGC. El paciente puede ser tratado con antibióticos hasta que la VSG se normaliza y desaparecen las pruebas radiográficas de infección, si es posible. La incidencia global de infección disminuye en la 2.ª década de la vida debido a la maduración de otros mecanismos de la inmunidad, pero el mayor riesgo de infección persiste durante toda la vida.

Los corticoides pueden ser útiles en el tratamiento de los niños con una obstrucción del antro o de la uretra o una colitis granulomatosa grave. Los corticoides también pueden ser útiles en la neumonía para reducir los granulomas pulmonares y favorecer el drenaje. Son recomendables pulsos cortos (4-6 días) de 1-2 mg/kg de prednisona con una reducción rápida para evitar los efectos adversos prolongados y los riesgos de los hongos. Los pulsos pueden repetirse si no se alcanza ningún efecto clínico.

Consejo genético

Identificar el subgrupo genético específico del paciente mediante el análisis del ADN es útil sobre todo para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. En la EGC ligada al cromosoma X debe estudiarse a todas las mujeres afectadas con DHR para excluir el estado de portador. El diagnóstico por ADN se recomienda encarecidamente en portadores sospechosos con DHR normal que están relacionados con una probanda conocida, porque rara vez las pruebas de DHR son normales en los portadores obligatorios. Es mejor que el consejo lo dé un médico con un conocimiento directo de las manifestaciones clínicas de la EGC.

Pronóstico

La mortalidad global de la EGC es de aproximadamente 2 muertes al año por cada 100 casos, y la mayor mortalidad se produce en los niños pequeños. La obtención de regímenes de profilaxis eficaces de las infecciones, la vigilancia estrecha en busca de signos de infección y las intervenciones quirúrgicas y médicas intensivas han mejorado el pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 157
Leucopenia

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucopenia** se refiere a un número anormalmente bajo de leucocitos en la sangre circulante secundaria a una escasez de linfocitos, granulocitos o ambos. Debido a que hay cambios acentuados en el desarrollo en los valores normales de los recuentos de leucocito durante la infancia (v. cap. 748), los intervalos normales deben considerarse en el contexto de la edad. En los recién nacidos, el recuento medio de leucocitos en el nacimiento es alto, seguido de una rápida reducción a las 12 horas hasta la primera semana de vida. Después, los valores se estabilizan hasta el año de edad, tras lo cual continúa una reducción estable a lo largo de la infancia hasta que se alcanzan los valores del adulto durante la adolescencia. La evaluación de los pacientes con leucopenia comienza con una anamnesis completa, una exploración física y al menos un hemograma completo con recuento diferencial como confirmación. El resto de las evaluaciones dependen de si la leucopenia se presenta con un número reducido de neutrófilos, linfocitos o ambos tipos de células (tabla 157.1). El tratamiento depende de la etiología y de las manifestaciones clínicas de la leucopenia.

NEUTROPENIA

La **neutropenia** se define como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados circulantes en la sangre periférica. El **recuento absoluto de neutrófilos (RAN)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos segmentados y cayados. Los neutrófilos predominan en el nacimiento, pero descienden rápidamente en los primeros días de vida. Durante la lactancia, los neutrófilos constituyen el 20-30% de la población de leucocitos circulantes. Casi se encuentra un número igual de neutrófilos y de linfocitos en la circulación periférica a los 5 años de edad, y el predominio característico del 70% de neutrófilos de los adultos suele alcanzarse durante la pubertad. En los niños mayores de 12 meses, el límite inferior de la normalidad del RAN es de 1.500/µl; en los niños de raza negra mayores de 12 meses el límite inferior de la normalidad es de 1.200/µl. El límite inferior relativamente bajo de normalidad en la raza negra refleja con probabilidad la prevalencia del grupo sanguíneo Duffy negativo (Fy−/−), que está enriquecido en las poblaciones del cinturón del paludismo de África y se asocia a RAN 200-600/µl menores que los que son Duffy positivos.

La neutropenia puede caracterizarse como **leve** (RAN de 1.000-1.500/µl), **neutropenia moderada** (RAN de 500-1.000/µl) o **neutropenia acentuada** (RAN de menos de 500 µl). El RAN menor de 200 también se denomina **agranulocitosis.** Esta estratificación ayuda a predecir el riesgo de infección piógena en los pacientes que tienen neutropenia como resultado de trastornos en la producción medular, porque solo los pacientes con una neutropenia acentuada tienen una tendencia muy aumentada a sufrir infecciones peligrosas para la vida. La neutropenia asociada a la monocitopenia, la

Tabla 157.1 Abordaje diagnóstico de los pacientes con leucopenia

EVALUACIÓN	DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS ASOCIADOS
EVALUACIÓN INICIAL	
• Antecedente de leucopenia aguda o crónica	
• Anamnesis médica general que incluye infecciones y malignidades previas serias, recurrentes o inusuales	Síndromes congénitos (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, Shwachman-Diamond, Wiskott-Aldrich, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, tesaurismosis del tipo Ib, trastornos del transporte vesicular, haploinsuficiencia GATA2 e inmunodeficiencias primarias)
• Exploración física: estomatitis, gingivitis, defectos dentales, verrugas, linfedema, anomalías congénitas	
• Tamaño del bazo	Hiperesplenismo
• Antecedente de exposición a fármacos	Neutropenia farmacológica
• Hemograma completo con recuento diferencial y de reticulocitos	Neutropenia, anemia aplásica, citopenias autoinmunitarias
SI RAN <1.000/µL	
Evaluación de neutropenia de comienzo agudo	
• Repetir hemograma en 3-4 semanas	Mielosupresión transitoria (p. ej., vírica)
• Estudio serológico y cultivos de microorganismos infecciosos	Infección activa o crónica por virus (p. ej., VEB, CMV), bacterias, micobacterias, rickettsias
• Suspender fármaco(s) asociado(s) a neutropenia	Neutropenia farmacológica
• Prueba de anticuerpos antineutrofílicos	Neutropenia autoinmunitaria
• Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), subgrupos de linfocitos	Neutropenia asociada a trastornos de la función inmunitaria
SI RAN <500/µL EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	
• Aspirado y biopsia de médula ósea, con estudio citogenético	Neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, síndrome de Shwachman-Diamond, mielocatexis; neutropenia crónica o benigna idiopática; disgenesia reticular
• Pruebas de estimulación con glucocorticoide	Neutropenia benigna crónica o idiopática, algunas neutropenias autoinmunitarias
• Hemogramas seriados (3/semana durante 6 semanas)	Neutropenia cíclica
• Función pancreática exocrina	Síndrome de Shwachman-Diamond
• Radiografías óseas	Síndrome de Shwachman-Diamond, hipoplasia de cartílago y pelo, anemia de Fanconi
SI RAL <1.000/µL	
• Repetir hemograma en 3-4 semanas	Leucopenia transitoria (p. ej., vírica)
SI RAL <1.000/µL EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	
• Prueba de anticuerpos frente a VIH-1 o prueba de ARN	Infección por el VIH-1, SIDA
• Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), títulos de la vacuna, subgrupos de linfocitos	Trastornos congénitos o adquiridos de la función inmunitaria
SI HAY PANCITOPENIA	
• Aspirado y biopsia de médula ósea	Sustitución medular por neoplasia maligna, fibrosis, granulomas, células de depósito; anemia aplásica
• Estudio citogenético de médula ósea	Mielodisplasia, leucemia
• Concentraciones de vitamina B_{12} y folato	Deficiencias de vitaminas

CMV, citomegalovirus; RAL, recuento absoluto de linfocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; VEB, virus de Epstein-Barr.

linfocitopenia o la hipogammaglobulinemia aumenta el riesgo de infección comparada con la neutropenia aislada. *Los pacientes con neutropenia debida a un aumento de la destrucción (p. ej., autoinmunitaria) pueden tolerar RAN muy bajos sin una mayor frecuencia de infección,* debido a su capacidad, a menudo robusta, para generar neutrófilos adicionales de su médula en funcionamiento cuando sea necesario.

La **neutropenia aguda** evoluciona en unos pocos días y se debe a menudo al uso de neutrófilos o a su producción reducida. La **neutropenia crónica** dura por definición más de 3 meses y se debe a una producción reducida, una destrucción aumentada o un secuestro esplénico excesivo de neutrófilos. La etiología de la neutropenia puede clasificarse como un trastorno adquirido o lesión extrínseca (tabla 157.2) o, con mucha menor frecuencia, un defecto intrínseco heredado (tabla 157.3).

Manifestaciones clínicas de la neutropenia

Los sujetos con recuentos de neutrófilos menores de 500/µl tienen un riesgo importante de sufrir infecciones, sobre todo por flora endógena, así como por microorganismos nosocomiales. Sin embargo, algunos pacientes con neutropenia crónica aislada pueden no sufrir muchas infecciones graves, probablemente debido a que el resto del sistema inmunitario permanece intacto o a que se conserva el reparto de neutrófilos en los tejidos, como en las neutropenias autoinmunitarias. Por el contrario, los niños cuya neutropenia es secundaria a trastornos adquiridos de la producción, como en el tratamiento citotóxico, los fármacos inmunodepresores o la radioterapia, es probable que sufran infecciones bacterianas graves porque muchos brazos del sistema inmunitario están muy afectados y la capacidad de la médula para generar nuevos fagocitos se ve afectada. La neutropenia asociada a una monocitopenia o linfocitopenia adicional se asocia más a infecciones graves que la neutropenia sola. La integridad de la piel y de las mucosas, el aporte vascular a los tejidos y el estado nutricional también influyen en el riesgo de infección.

La **presentación clínica de la neutropenia profunda** más frecuente abarca la fiebre, la estomatitis aftosa y la gingivitis. Las infecciones frecuentemente asociadas a la neutropenia son la celulitis, la forunculosis, la inflamación perirrectal, la colitis, la sinusitis, verrugas y la otitis media, así como infecciones graves como la neumonía, el absceso profundo y la septicemia. Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia producen infecciones en el paciente neutropénico son *Staphylococcus aureus* y las bacterias gramnegativas. La neutropenia aislada no potencia la predisposición del paciente a las infecciones parasitarias ni víricas ni a la meningitis bacteriana, pero aumenta el riesgo de que los patógenos fúngicos causen enfermedades. Los signos y síntomas habituales de la infección local y la inflamación (p. ej., el exudado, la fluctuación, la linfadenopatía regional) pueden estar reducidos sin los neutrófilos debido a la incapacidad para formar pus, pero los pacientes con agranulocitosis aún experimentan fiebre y dolor en las zonas inflamadas.

Hallazgos de laboratorio

La neutropenia absoluta aislada tiene un número limitado de causas (tablas 157.2 a 157.5). La duración e intensidad de la neutropenia influyen mucho en la extensión del trabajo de laboratorio. A los pacientes con neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebres recurrentes y gingivitis crónica se les deben realizar recuentos de leucocitos y diferencial tres veces/semana durante 6-8 semanas con el fin de evaluar la periodicidad indicativa de una **neutropenia cíclica.** El aspirado y la biopsia de la médula ósea deben hacerse en ciertos pacientes para evaluar la celularidad y la maduración mielocítica. Hay que realizar otros estudios adicionales como el análisis citogenético y tinciones especiales para detectar la leucemia y otros

Tabla 157.2 Causas de neutropenia extrínseca a células mielocíticas medulares

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Infección	Virus, bacterias, protozoos, rickettsias, hongos	Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio del microorganismo infeccioso
Farmacológica	Fenotiazinas, sulfamidas, antiepilépticos, penicilinas, aminopirina	Habitualmente ninguno; reacción de hipersensibilidad ocasional (fiebre, linfadenopatía, exantema, hepatitis, nefritis, neumonitis, anemia aplásica) o anticuerpos antineutrofílicos
Neutropenia inmunitaria	Aloinmunitaria, autoinmunitaria	Hiperplasia mielocítica con desviación izquierda en la médula ósea (puede parecer una «parada» en los estadios de metamielocito o cayado)
Secuestro reticuloendotelial	Hiperesplenismo	Anemia, trombocitopenia
Sustitución medular	Mielofibrosis, malignidad (leucemia, linfoma, tumor sólido metastásico, etc.)	Anemia, trombocitopenia, fibrosis medular, células malignas en los sitios de hematopoyesis extramedular
Quimioterapia para el cáncer o radiación	Supresión de producción de células mielocíticas	Anemia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea

Tabla 157.3 Trastornos adquiridos de las células mielocíticas

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Anemia aplásica	Destrucción y eliminación de células madre	Pancitopenia
Deficiencia de vitamina B_{12}, cobre o folato	Malnutrición; deficiencia congénita de absorción, transporte y depósito de B_{12}; evitación de vitamina	Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados
Leucemia aguda, leucemia mielógena crónica	Sustitución de médula ósea por células malignas	Pancitopenia, leucocitosis
Mielodisplasia	Maduración displásica de células madre	Hipoplasia de la médula ósea con hipoplasia y precursores eritrocíticos megaloblastoides, trombocitopenia
Prematuridad con peso al nacer <2 kg	Alteración de la regulación de la proliferación mielocítica y menor tamaño de reserva posmitótica	Preeclampsia materna
Neutropenia crónica idiopática	Alteración de la proliferación o maduración mielocítica	Ninguno
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Defecto adquirido de células madre secundario a mutación del gen *PIG-A*	Pancitopenia, trombosis (trombosis de la vena hepática)

trastornos malignos en los pacientes con sospecha de defectos intrínsecos de los progenitores mielocíticos y en los pacientes con sospecha de neoplasias malignas. La selección de pruebas de laboratorio adicionales viene determinada por la duración e intensidad de la neutropenia y por los hallazgos asociados en la exploración física (tabla 157.1).

Neutropenia adquirida

Neutropenia relacionada con infecciones

Las **infecciones víricas** se acompañan o son seguidas a menudo de neutropenia transitoria, y son la causa más frecuente de neutropenia en la infancia (tabla 157.4). Los virus que producen neutropenia aguda son los de la gripe A y B, los adenovirus, el virus respiratorio sincitial, los enterovirus, el virus del herpes humano 6, el virus del sarampión, el de la rubéola y el de la varicela. El parvovirus B19 y las hepatitis A y B también pueden producir neutropenia, pero se asocian con mayor frecuencia a una aplasia de hematíes pura o a múltiples citopenias, respectivamente. La neutropenia aguda asociada a virus suele producirse durante las primeras 24-48 horas de la enfermedad y suele persistir durante 3-8 días, lo que se corresponde generalmente con el periodo de viremia aguda. La neutropenia se relaciona con la redistribución inducida por el virus de los neutrófilos procedentes de la circulación hacia el grupo marginado. Además, tras la lesión tisular inducida por el virus o por la esplenomegalia puede producirse un secuestro de neutrófilos.

La neutropenia significativa también puede asociarse a infecciones graves por bacterias, protozoos, rickettsias u hongos (tabla 157.4). La **septicemia bacteriana** es una causa particularmente grave de neutropenia, especialmente en lactantes pequeños y niños. Los recién nacidos son especialmente proclives a agotar su reserva medular y a sucumbir con rapidez a la septicemia bacteriana.

La neutropenia crónica acompaña a menudo a la infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o VIH y ciertas inmunodeficiencias como la agammaglobulinemia ligada al X, el síndrome de hiper-IgM y el VIH. La neutropenia asociada al SIDA se debe con probabilidad a la combinación de una supresión medular ósea vírica, una destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos y a los efectos de los antirretrovirales u otros fármacos.

Neutropenia inducida por fármacos

Los fármacos constituyen una causa frecuente de neutropenia (tabla 157.5). La incidencia de neutropenia inducida por fármacos aumenta de forma marcada con la edad; solo el 10% de los casos se produce en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los casos ocurre en adultos mayores de 65 años, reflejo probablemente del uso más frecuente de múltiples medicamentos a esa edad. Casi cualquier fármaco puede producir una neutropenia. Las clases de fármacos más frecuentes son los antibióticos, los fármacos antitiroideos, los antipsicóticos, los antipiréticos y los antirreumáticos. La neutropenia inducida por fármacos asocia varios mecanismos subyacentes (reacciones inmunitarias, tóxicas, idiosincrásicas, por hipersensibilidad e idiopáticas) que son diferentes de la neutropenia acentuada que se produce de forma predecible tras la administración de fármacos antineoplásicos o radioterapia para el cáncer.

La neutropenia inducida por fármacos debida a mecanismos inmunitarios suele aparecer de forma brusca, se acompaña de fiebre y dura alrededor de 1 semana tras suspender el fármaco. El proceso se debe probablemente a los efectos de fármacos como el propiltiouracilo o la penicilina, que actúan como haptenos estimulando la formación de anticuerpos, o de fármacos como la quinidina, que inducen la formación de inmunocomplejos. Otros fármacos, por ejemplo los fármacos antipsicóticos, como las fenotiazinas, pueden provocar neutropenia cuando se administran en cantidades tóxicas, pero algunos sujetos, como los que tenían una neutropenia anterior, pueden ser sensibles a concentraciones en el límite superior del rango terapéutico. Puede aparecer una neutropenia tardía tras el tratamiento con rituximab. Las reacciones idiosincrásicas, por ejemplo al cloranfenicol, son impredecibles en cuanto a la dosis o duración de uso. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden ser secundarias a metabolitos oxidativos de antiepilépticos aromáticos. La fiebre, la erupción cutánea, la linfadenopatía, la hepatitis, la nefritis, la neumonitis y la anemia aplásica se asocian a menudo a la neutropenia inducida por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas, como las causadas por difenilhidantoína o fenobarbital, duran solo unos días si el fármaco causal se suspende. La hipersensibilidad crónica puede durar meses o años.

Una vez que se produce la neutropenia, la medida terapéutica más eficaz es la retirada de los fármacos que no son esenciales, en particular los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a la neutropenia. Esta se resolverá habitualmente pronto después de la retirada del fármaco causal. Si la neutropenia no mejora con la retirada del fármaco y el paciente está sintomático con infección o estomatitis, hay que considerar la administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim, 5 µg/kg/día). La neutropenia inducida por fármacos puede ser asintomática y notarse solo como un hallazgo accidental o debido a un control periódico de los recuentos de leucocitos durante un tratamiento farmacológico. En los pacientes que están asintomáticos, la continuación del fármaco causal sospechoso depende de los riesgos relativos de neutropenia comparados con los de la suspensión de un fármaco posiblemente esencial. Si se continúa con el fármaco, los recuentos sanguíneos deben vigilarse por si se progresa a una agranulocitosis.

La neutropenia sigue de forma frecuente y predecible al uso de fármacos anticancerosos o de radioterapia, en especial la radiación dirigida a la pelvis o las vértebras, secundaria a efectos citotóxicos sobre los precursores mielocíticos que se replican con rapidez. Suele reducirse el recuento de leucocitos a los 7-10 días de la administración del fármaco anticanceroso y puede persistir

Tabla 157.4 Infecciones asociadas a la neutropenia

Víricas	Citomegalovirus, dengue, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis, VIH, gripe, sarampión, parvovirus B19, rubéola, varicela, VHH-6
Bacterianas	*Brucella,* paratifoidea, tos ferina, tuberculosis (diseminada), tularemia, *Shigella,* tifoidea; cualquier forma de septicemia
Micóticas	Histoplasmosis (diseminada)
Por protozoos	Malaria, leishmaniosis (kala-azar)
Por rickettsias	*Anaplasma* (antes *Ehrlichia*) *phagocytophilum,* psittacosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus, rickettsiosis variceliforme

Tabla 157.5 Formas de neutropenia inducida por fármacos

	INMUNITARIAS	TÓXICAS	HIPERSENSIBILIDAD
Fármacos paradigmáticos	Amilopirina, propiltiouracilo, penicilinas	Fenotiazinas, clozapina	Fenitoína, fenobarbital
Tiempo de comienzo	Días a semanas	Semanas a meses	Semanas a meses
Aparición clínica	Aguda, a menudo síntomas explosivos	A menudo asintomática o comienzo lento	Puede asociarse a fiebre, exantema, nefritis, neumonitis o anemia aplásica
Reprovocación	Recidiva rápida con pequeña dosis de prueba	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas
Hallazgos de laboratorio	Los anticuerpos antineutrofílicos pueden ser positivos; hiperplasia mielocítica en médula ósea	Hipoplasia mielocítica en médula ósea	Hipoplasia mielocítica en médula ósea

1-2 semanas. La neutropenia que acompaña a las neoplasias malignas o que sigue a la quimioterapia anticancerosa se asocia frecuentemente con una reducción de la inmunidad celular y a una alteración de la barrera secundaria a vías venosas centrales y mucositis, lo que predispone a los pacientes a un riesgo mucho mayor de infección (v. cap. 205) que el encontrado en trastornos asociados a la neutropenia aislada. A los pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia o la radiación y con fiebre se les debe tratar de forma intensiva con antibióticos de espectro amplio.

Neutropenia relacionada con la nutrición

La mala nutrición puede contribuir a la neutropenia. Una mielopoyesis ineficaz puede dar lugar a una neutropenia causada por una deficiencia adquirida en la dieta de cobre, vitamina B_{12} o ácido fólico. Además, la pancitopenia megaloblástica también puede ser el resultado de un uso prolongado de antibióticos como la trimetoprima-sulfametoxazol, que inhibe el metabolismo del ácido fólico, y del uso de la fenitoína, que puede reducir la absorción de folato en el intestino delgado, o de una resección quirúrgica del intestino delgado. La neutropenia también aparece en la inanición y el marasmo en lactantes, con anorexia nerviosa, y en ocasiones entre pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada sin complementos vitamínicos.

Neutropenia inmunitaria

La neutropenia inmunitaria suele asociarse a la presencia de anticuerpos circulantes contra el neutrófilo, que pueden mediar la destrucción del neutrófilo por medio de una lisis inducida por el complemento o una fagocitosis esplénica de neutrófilos opsonizados, o por una apoptosis acelerada de neutrófilos maduros o de precursores mielocíticos.

La **neutropenia neonatal autoinmunitaria** se produce después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos situados en los neutrófilos del lactante, como la enfermedad hemolítica Rh. La sensibilización prenatal induce anticuerpos IgG maternos contra antígenos del neutrófilo situados en células fetales. La neutropenia es a menudo acentuada y los lactantes pueden acudir en las primeras 2 semanas de vida con infecciones cutáneas o umbilicales, fiebre y neumonía causada por microbios habituales que producen una enfermedad neonatal. A las 7 semanas de edad, el recuento de neutrófilos suele normalizarse, reflejo de la reducción de los anticuerpos maternos en la circulación del lactante. El **tratamiento** consiste en medidas de apoyo y en los antibióticos adecuados para las infecciones clínicas, más el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) para las infecciones graves sin recuperación de los neutrófilos.

Las madres con enfermedades autoinmunitarias pueden dar a luz a niños con una neutropenia transitoria, conocida como **neutropenia neonatal autoinmunitaria pasiva.** La duración de la neutropenia depende del tiempo necesario para que el lactante elimine el anticuerpo IgG circulante transferido por la madre. Persiste en la mayoría de los casos desde algunas semanas a algunos meses. Los recién nacidos siempre permanecen asintomáticos.

La **neutropenia autoinmunitaria (NAI) de la lactancia** es un trastorno benigno con una incidencia anual de alrededor de 1 por 100.000 niños desde lactantes a los de 10 años. Los pacientes suelen tener una neutropenia acentuada en el momento de la presentación, con un RAN menor de 500/µl, pero el recuento total de leucocitos está generalmente dentro de los límites normales. Puede haber monocitosis o eosinofilia, pero no influye en la baja frecuencia de infecciones. La mediana de edad en el momento de la presentación es de 8-11 meses, con unos límites de 2-54 meses. El diagnóstico es a menudo evidente cuando un hemograma revela accidentalmente una neutropenia en un niño con una infección leve o cuando se obtiene un hemograma completo de rutina en la visita de 12 meses del niño sano. En ocasiones, los niños pueden debutar con infecciones de mayor gravedad, incluidos abscesos, neumonía o septicemia. El diagnóstico puede basarse en la presencia de anticuerpos antineutrofílicos en el suero; no obstante, la prueba tiene falsos resultados negativos y falsos resultados positivos frecuentes, de modo que la falta de anticuerpos antineutrófilos detectables no excluye el diagnóstico y un resultado positivo no excluye otros trastornos. Por ello, el diagnóstico debe basarse en su evolución clínica benigna y, si se obtiene, en la maduración mielocítica normal o hiperplásica en la médula ósea. Hay un considerable solapamiento entre la NAI de la lactancia y la «neutropenia benigna crónica».

El **tratamiento** no suele ser necesario, porque la enfermedad solo en escasas ocasiones se asocia a una infección grave y suele remitir espontáneamente. Las dosis bajas de FECG pueden ser útiles en las infecciones graves para favorecer la curación de la herida o impedir visitas a urgencias u hospitalizaciones por enfermedades febriles. Los estudios longitudinales realizados en lactantes con NAI muestran una mediana de duración de la enfermedad de 7 a 30 meses. Los niños afectados no tienen generalmente signos ni riesgo de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias.

La **NAI en niños mayores** puede ocurrir en forma de proceso aislado, como una manifestación de otra enfermedad autoinmunitaria o como una complicación secundaria de infecciones, fármacos o neoplasias malignas. En la NAI primaria, los recuentos bajos de neutrófilos circulantes son el único hallazgo hematológico, y faltan otras enfermedades asociadas o factores que produzcan neutropenia. La NAI secundaria asociada a una alteración de la regulación inmunitaria u otros factores se identifica más en niños mayores y es menos probable que remita espontáneamente. La NAI se distingue de otras formas de neutropenia por la demostración de anticuerpos antineutrofílicos (con los inconvenientes expuestos anteriormente) y la hiperplasia mielocítica en el estudio de la médula ósea. Las dianas más frecuentes de los anticuerpos contra los neutrófilos son los antígenos del neutrófilo humano 1a, 1b y 2.

El tratamiento de la NAI se apoya en el de cualquier trastorno subyacente. Además, el uso juicioso de los antibióticos apropiados para las infecciones bacterianas y la higiene dental regular suelen ser beneficiosos, al igual que la educación de los proveedores de atención familiar y primaria. Las infecciones tienden a ser menos frecuentes en la NAI que en otras causas con un grado correspondiente de neutropenia, probablemente porque el reparto de neutrófilos a los tejidos es mayor que en los otros trastornos debidos a una alteración de su producción. Los antibióticos profilácticos pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones recurrentes leves. Para los pacientes con infecciones graves o recurrentes, el FECG generalmente eleva el RAN y evita la infección. Suelen ser eficaces dosis muy bajas (menos de 1-2 µg/kg/día), y la administración de dosis estándar puede provocar un dolor óseo intenso por la expansión medular.

Neutropenia secundaria a la sustitución medular

Diferentes trastornos adquiridos de la médula ósea provocan neutropenia, acompañada habitualmente de anemia y trombocitopenia. Las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia y el linfoma y los tumores sólidos metastásicos, suprimen la mielopoyesis al infiltrar con células tumorales la médula ósea. La neutropenia también puede acompañar a la anemia aplásica, a los trastornos mielodisplásicos o a los síndromes preleucémicos, que se caracterizan por múltiples citopenias periféricas y a menudo macrocitosis. El tratamiento exige el control de la enfermedad subyacente.

Neutropenia secundaria a secuestro reticuloendotelial

El aumento de tamaño del bazo, secundario a una enfermedad intrínseca esplénica (tesaurismosis), hipertensión portal u otras causas sistémicas de hiperplasia esplénica (inflamación o neoplasia), puede provocar neutropenia. La neutropenia suele ser de leve a moderada, y se acompaña de los grados correspondientes de trombocitopenia y anemia. La reducción de supervivencia del neutrófilo se corresponde con el tamaño del bazo, y la extensión de la neutropenia es inversamente proporcional a los mecanismos compensadores de la médula. La neutropenia puede corregirse habitualmente tratando con éxito la enfermedad subyacente. En algunos casos puede ser necesaria la esplenectomía para normalizar el recuento de neutrófilos, pero esto da lugar a un aumento del riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir las vacunaciones apropiadas preoperatorias y les puede ser útil la profilaxis antibiótica posterior a la esplenectomía con el fin de ayudar a mitigar el riesgo de septicemia. La esplenectomía debe evitarse en los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), enfermedades linfoproliferativas autoinmunitarias y otros síndromes por inmunodeficiencia debido al mayor riesgo de septicemia.

Neutropenia hereditaria

Los trastornos intrínsecos de la proliferación o maduración de los precursores mielocíticos son infrecuentes. La tabla 157.6 presenta una clasificación basada en los mecanismos génicos y moleculares; a continuación se exponen algunos trastornos.

Trastornos primarios de la granulocitopoyesis

La **neutropenia cíclica** es un trastorno granulopoyético congénito autosómico dominante que ocurre con una incidencia estimada de 0,5-1 casos por millón de habitantes. El trastorno se caracteriza por una oscilación periódica y regular con un RAN entre lo normal y menos de 200 µl, que tiene su reflejo en ciclos recíprocos de los monocitos. A la neutropenia cíclica se la denomina a veces *hematopoyesis cíclica,* por los ciclos secundarios de otras células sanguíneas, como las plaquetas y los reticulocitos. El periodo de oscilación medio del ciclo es de 21 días (±4 días). Durante el

Tabla 157.6 Trastornos intrínsecos de las células precursoras mielocíticas

SÍNDROME	HERENCIA *(GEN)*	MANIFESTACIONES CLÍNICAS (INCLUIDA NEUTROPENIA ESTÁTICA A NO SER QUE SE SEÑALE LO CONTRARIO)
TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA MIELOPOYESIS		
Neutropenia cíclica	AD *(ELANE)*	Oscilación periódica (ciclos de 21 días) de RAN
Neutropenia congénita grave	AD (sobre todo *ELANE*, también *GFI* y otros)	Riesgo de SMD/LMA
	AR *(G6PC3, HAX1)* (*HAX1* = síndrome de Kostmann)	*G6PC3:* anomalías cardiacas y urogenitales, angiectasias venosas; *HAX1:* anomalías neurológicas, riesgo de SMD/LMA
	Ligado al X *(WAS)*	Variante neutropénica del síndrome de Wiskott-Aldrich
TRASTORNOS DEL PROCESAMIENTO MOLECULAR		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Defecto ribosómico: AR *(SBDS, DNAJC21, EFL1, SRP54)*	Insuficiencia pancreática, disostosis metafisaria, fracaso medular, SMD/LMA
Disqueratosis congénita	Defectos de la telomerasa: LX *(DKC1)*, AD *(TERC)*, AR *(TERT)*	Distrofia ungueal, leucoplaquia, dientes anómalos y con caries, hiperpigmentación reticulada de la piel, fracaso medular
TRASTORNOS DEL TRÁFICO VESICULAR		
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR *(LYST)*	Albinismo parcial, gránulos gigantes en células mielocíticas, defecto en reserva de depósito plaquetario, alteración de la función citolítica espontánea, LHH
Síndrome de Griscelli, tipo II	AR *(RAB27a)*	Albinismo parcial, alteración de la función citolítica espontánea, deterioro neurológico, LHH
Síndrome de Cohen	AR *(COH1)*	Albinismo parcial, retinopatía pigmentaria, retraso del desarrollo, dismorfismo facial
Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo II	AR *(AP3B1)*	Neutropenia cíclica, albinismo parcial, LHH
Deficiencia de p14	Probable AR *(MAPBPIP)*	Albinismo parcial, reducción de linfocitos B y T
Defectos de VPS45	AR *(VPS45)*	Disfunción del neutrófilo, fibrosis medular, nefromegalia
TRASTORNOS DEL METABOLISMO		
Tesaurismosis, tipo 1b	AR *(G6PT1)*	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, alteración de la motilidad del neutrófilo
Acidemias metilmalónicas/propiónicas	AR Transportadores de mutasa o cobalamina/propionil coenzima A carboxilasa	Cetoacidosis, accidente cerebrovascular metabólico, conciencia deprimida
Síndrome de Barth	LX *(TAZ1)*	Neutropenia episódica, miocardiopatía dilatada, aciduria metilglutacónica
Síndrome de Pearson	Mitocondrial (eliminaciones de ADN)	Neutropenia episódica, pancitopenia, defectos del páncreas exocrino, hígado y riñones
NEUTROPENIA EN TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA		
Inmunodeficiencia común variable	Familiar, esporádica *(TNFRSF13B)*	Hipogammaglobulinemia, otros defectos del sistema inmunitario
Déficit de IgA	Desconocido (desconocido o *TNFRSF13B*)	Reducción de IgA
Inmunodeficiencia combinada grave	AR, LX (múltiples locus)	Falta de funciones inmunitarias humoral y celular
Síndrome de hiper-IgM	LX *(HIGM1)*	Falta de IgG, IgM elevada, citopenia autoinmunitaria
Síndrome WHIM	AD *(CXCR4)*	Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis
Hipoplasia de cartílago y pelo	AR *(RMRP)*	Linfopenia, enanismo con miembros cortos, condrodisplasia metafisaria, cabello escaso y fino
Displasia inmunoósea de Schimke	Probable AR *(SMARCAL1)*	Linfopenia, pancitopenia, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento, insuficiencia renal
Agammaglobulinemia ligada al X	Tirosina cinasa de Bruton (BTK)	Agammaglobulinemia, neutropenia en alrededor del 25%

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMA, leucemia mielógena aguda; LX, ligado al X; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SMD, síndrome mielodisplásico.

periodo más neutropénico, muchos pacientes desarrollan malestar general, fiebre, úlceras orales y genitales, gingivitis, periodontitis o faringitis y en ocasiones un aumento de los ganglios linfáticos. Pueden aparecer infecciones más graves, como neumonía, mastoiditis y perforación intestinal con peritonitis que conducen en ocasiones a una septicemia muy grave por clostridios. Antes de disponer de FECG, alrededor del 10% de los pacientes sufría infecciones mortales por clostridios o gramnegativos. La neutropenia cíclica se debe a una anomalía reguladora que afecta a las primeras células precursoras hematopoyéticas y se asocia casi siempre a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, *ELANE,* que llevan a una apoptosis acelerada debido a un plegado anómalo de las proteínas. Muchos pacientes muestran una remisión de los síntomas con la edad. Los ciclos tienden a ser menos sintomáticos en los pacientes mayores y el cuadro hematológico a menudo comienza a aparecer en la neutropenia crónica idiopática.

La neutropenia cíclica se diagnostica obteniendo hemogramas tres veces/semana durante 6-8 semanas. El requisito de los hemogramas repetidos es necesario, porque algunas de las mutaciones de la elastasa se solapan con las de aquellos pacientes que tienen una **neutropenia congénita grave.** Demostrar la oscilación o su ausencia en los hemogramas ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de progresión al **síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA),** un riesgo que solo se asocia a la neutropenia congénita grave. El diagnóstico puede confirmarse con estudios genéticos que demuestren una mutación en el gen *ELANE.* A los pacientes afectados con valores bajos de neutrófilos menores de 200/µl se les trata con FECG y su ciclo de profunda neutropenia cambia de un periodo de 21 días con al menos 3-5 días de profunda neutropenia a un intervalo de 9-11 días con 1 día de neutropenia menos profunda. La dosis necesaria para mantener las cifras más bajas mayores de 500/µl suele ser de 2-4 µg/kg/día administrada a diario o en días alternos.

La **neutropenia congénita grave (NCG)** es un trastorno hematopoyético infrecuente, congénito y con una base génica heterogénea con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes. El trastorno

se caracteriza por una detención de la maduración mielocítica en la fase de promielocito en la médula ósea, lo que da lugar a un RAN constante menor de 200/µl, y puede ocurrir de forma esporádica o con una herencia autosómica dominante o recesiva. La forma **dominante** suele deberse a mutaciones en el gen *ELANE,* lo que es responsable del 60-80% de los casos de NCG, mientras que la forma **recesiva** se debe a mutaciones en *HAX1* (la forma conocida como **enfermedad de Kostmann**) o de *G6PC3,* (que codifica una isoforma de glusoa-6-fosfatasa específica de la serie mielocítica). Las mutaciones de *HAX1* pueden asociarse a deficiencias neurológicas y las de *G6PC3* a defectos cardiacos, anomalías urogenitales y angiectasias venosas. Además de la neutropenia acentuada, los hemogramas muestran generalmente monocitosis e incluso eosinofilia; la inflamación crónica puede provocar una anemia y trombocitopenia secundarias. Los pacientes que padecen NCG experimentan episodios frecuentes de fiebre, infecciones cutáneas (incluida la onfalitis), úlceras orales, gingivitis, neumonía y abscesos perirrectales, que suelen aparecer en los primeros meses de vida. Las infecciones se diseminan a menudo a la sangre, las meninges y el peritoneo, y suelen deberse a *S. aureus, Escherichia coli* y especies de *Pseudomonas*. Sin el filgrastim, la mayoría de los pacientes mueren de complicaciones infecciosas en los primeros 1-2 años de edad a pesar de los antibióticos profilácticos.

Más del 95% de los pacientes con NCG responde al tratamiento con filgrastim con un aumento del RAN y un descenso de las infecciones. Las dosis necesarias para alcanzar un RAN mayor de 1.000/µl varían mucho. Se recomienda una dosis inicial de filgrastim de 5 µg/kg/día; la dosis debe incrementarse de forma gradual, si es necesario, hasta 100 µg/kg/día para conseguir un RAN de 1.000-2.000/µl. El 5% de los pacientes que no responden al filgrastim o que precisan dosis altas (más de 8 µg/kg/día) deben considerarse para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Junto a las infecciones, los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir un SMD asociado a la monosomía 7 y una LMA. Por ello debe realizarse un seguimiento regular con hemogramas y biopsia medular anual, incluida la cariotipificación y la hibridación *in situ* fluorescente, en todos los pacientes con NCG. Aunque las anomalías citogenéticas clonales pueden remitir espontáneamente, su aparición debe considerarse una fuerte indicación para el TCMH, que tiene muchas más probabilidades de tener éxito antes de la progresión al SMD/LMA.

Trastornos del procesamiento molecular

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado de manera clásica por neutropenia, insuficiencia pancreática y estatura corta con anomalías esqueléticas. El SSD se debe comúnmente a mutaciones proapoptósicas en el gen *SBDS,* que codifica una proteína que interviene en la biogenia del ribosoma y en el procesamiento del ARN. Los síntomas iniciales suelen ser la esteatorrea y el retraso del crecimiento debido a la malabsorción, que suelen aparecer a los 4 meses de edad, aunque los síntomas digestivos pueden ser sutiles en algunos pacientes y pasar desapercibidos. Los pacientes pueden referir problemas respiratorios, con neumonía y otitis media frecuentes, así como eczema. Casi todos los pacientes con el SSD tienen neutropenia, con un RAN que periódicamente es menor de 1.000/µl. Algunos niños tienen un defecto quimiotáctico o en el número o función de los linfocitos B, T y *natural killer* (NK) que puede contribuir a una mayor propensión a las infecciones piógenas. El diagnóstico del SSD se basa en el fenotipo clínico; alrededor del 90% de los pacientes tiene mutaciones identificadas en el gen *SBDS* con mutaciones adicionales ahora recientemente descubiertas en *DNAJC21, EFL1* y *SRP54*. El SSD puede progresar a una hipoplasia medular o a un SMD/LMA; las anomalías citogenéticas, en particular el isocromosoma i(7q) y del(20q), preceden a menudo a la conversión al SMD, de manera que se aconseja vigilar la médula ósea. El tratamiento comprende la restitución de las enzimas pancreáticas más el FECG en los pacientes con neutropenia grave.

La **disqueratosis congénita,** un trastorno de la actividad de la telomerasa, se presenta más a menudo en forma de insuficiencia medular en lugar de neutropenia aislada. El fenotipo clásico también comprende la distrofia ungueal, la leucoplaquia, las malformaciones dentales y la hiperpigmentación reticulada de la piel, aunque muchos pacientes, en particular los jóvenes, no exhiben estas manifestaciones clínicas.

Trastornos del tráfico vesicular

Este grupo infrecuente de **síndromes por inmunodeficiencia primaria** (tabla 157.6) deriva de defectos autosómicos recesivos en la biogenia o tráfico de los lisosomas y organelas endosómicas relacionadas. Debido a ello, los síndromes comparten características fenotípicas, como los defectos en los melanosomas que contribuyen al albinismo parcial, la función plaquetaria anómala y defectos inmunitarios que afectan no solo al número de los neutrófilos, sino también a la función de los neutrófilos, los linfocitos B, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos. Los síndromes comparten un riesgo elevado de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) debido a defectos en los linfocitos T y NK.

El **síndrome de Chédiak-Higashi,** conocido por los gránulos citoplásmicos gigantes característicos en los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, es un trastorno de la función vesicular subcelular causado por mutaciones en el gen *LYST,* con gránulos gigantes resultantes en todas las células portadoras de gránulos. Los pacientes tienen una mayor proclividad a las infecciones, una diátesis hemorrágica leve, una neuropatía periférica progresiva y una predisposición a la LHH grave. El único tratamiento curativo es el TCMH, pero el trasplante no trata todos los aspectos del trastorno.

El **síndrome de Griscelli del tipo II** también tiene neutropenia, albinismo parcial y un riesgo elevado de LHH, pero los granulocitos de la sangre periférica no muestran gránulos gigantes. Los pacientes tienen a menudo hipogammaglobulinemia. El trastorno se debe a mutaciones en *RAB27a,* que codifica una pequeña guanosina trifosfatasa que regula las vías secretorias de los gránulos. El único tratamiento curativo es el TCMH.

Trastornos del metabolismo

Las infecciones recidivantes con neutropenia son una característica distintiva de la **glucogenosis del tipo Ib.** Como en la **glucogenosis de Von Gierke** clásica (GIa), el depósito de glucógeno en la GIb produce un aumento de tamaño masivo del hígado y un retraso de crecimiento acentuado. Las mutaciones en el transportador de la glucosa-6-fosfato 1, *G6PT1,* inhiben el transporte de la glucosa en la GIb, lo que altera la motilidad del neutrófilo y aumenta las apoptosis asociadas a la neutropenia y las infecciones bacterianas recidivantes. El **tratamiento** con FECG puede corregir la neutropenia pero no los defectos funcionales subyacentes en el neutrófilo.

Neutropenia en trastornos de la función inmunitaria

Los trastornos inmunitarios congénitos que tienen una neutropenia acentuada como manifestación clínica son la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), la IDCV, las inmunodeficiencias combinadas graves, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de la hipergammaglobulinemia M, el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis), haploinsuficiencia GATA2 y varios síndromes por inmunodeficiencia más infrecuentes (tabla 157.6).

Trastornos sin clasificar

La **neutropenia benigna crónica** de la infancia constituye un grupo frecuente de trastornos caracterizados por una neutropenia leve a moderada que no lleva a un mayor riesgo de infecciones piógenas. A menudo se comunican remisiones espontáneas, aunque pudieran ser diagnósticos erróneos de NAI de la lactancia, en donde las remisiones se producen con frecuencia en la infancia. La neutropenia benigna crónica puede ser esporádica o hereditaria en una forma dominante o recesiva. Debido al riesgo relativamente bajo de infección grave, los pacientes no suelen precisar ningún tratamiento.

La **neutropenia crónica idiopática** se caracteriza por un inicio de la neutropenia pasados los 2 años de edad sin ninguna causa identificable. Los pacientes con un RAN menor de 500/µl persistente pueden tener infecciones piógenas recidivantes que afectan a la piel, las mucosas, los pulmones o los ganglios linfáticos. El estudio de la médula ósea revela patrones variables de formación mielocítica con una detención que generalmente ocurre entre las formas de mielocito y de cayado. El diagnóstico se solapa con el de la neutropenia crónica o la NAI.

Tratamiento

El tratamiento de la neutropenia transitoria adquirida y asociada con neoplasias malignas, quimioterapia mielosupresora o quimioterapia inmunosupresora difiere de la neutropenia congénita o crónica. En la primera situación, las infecciones vienen precedidas solo por fiebre y la septicemia es una causa importante de muerte. El reconocimiento y tratamiento precoz de la infección pueden salvar la vida del paciente (v. cap. 205). El tratamiento de la neutropenia grave está dictado por las manifestaciones clínicas. Los pacientes con neutropenia benigna y sin signos de infecciones bacterianas repetidas ni gingivitis clínica no requieren tratamiento específico. Las infecciones superficiales en niños con neutropenia leve o moderada pueden tratarse con los antibióticos orales adecuados. Pero en los pacientes que tienen infecciones invasoras o graves debe iniciarse pronto un tratamiento intravenoso con antibióticos de amplio espectro.

El FECG administrado por vía subcutánea puede ser un tratamiento eficaz de la neutropenia crónica grave, incluidas la NCG, la neutropenia cíclica y la neutropenia idiopática sintomática crónica. El tratamiento provoca un aumento espectacular de los recuentos de neutrófilos, lo que da lugar a una notable atenuación de la infección y la inflamación. Las dosis van de 2-5 µg/kg/día en las neutropenias cíclica, idiopática y autoinmunitaria a 5-100 µg/kg/día en la NCG. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con FECG, pero incluyen una tendencia a la aparición de esplenomegalia moderada, trombocitopenia y, en ocasiones, vasculitis; solo los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir SMD/LMA.

Los pacientes con NCG o SSD que presentan SMD o LMA solo responden al TCMH; la quimioterapia es ineficaz. El TCMH también es el tratamiento de elección de la anemia aplásica o de la LHH familiar.

LINFOPENIA

La definición de **linfopenia,** así como la de neutropenia, depende de la edad y puede deberse a causas adquiridas o hereditarias. El **recuento absoluto de linfocitos (RAL)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje del total de linfocitos. En los niños menores de 12 meses, la linfopenia se define por un RAL de menos de 3.000 células/µl. En los niños mayores y en los adultos, un RAL menor de 1.000 células/µl se considera una linfopenia. Aisladamente, la linfopenia leve a moderada suele ser un trastorno benigno. La linfopenia por sí misma no produce síntomas y, a menudo, solo se detecta en la evaluación de otras enfermedades. No obstante, la linfopenia acentuada puede dar lugar a enfermedades muy graves, en particular infecciones víricas, micóticas y parasitarias recurrentes. Las subpoblaciones linfocíticas pueden medirse mediante citometría de flujo con múltiples parámetros, que utiliza un patrón de expresión de antígenos linfocíticos para cuantificar y clasificar a los linfocitos T, B y NK.

Linfopenia adquirida

La linfopenia aguda suele ser el resultado de una infección o es la forma iatrogénica de medicamentos y tratamientos linfotóxicos (tabla 157.7). Entre las causas microbianas están las infecciones por virus (p. ej., virus respiratorio sincitial, citomegalovirus, gripe, sarampión, hepatitis), por bacterias (p. ej., tuberculosis, fiebre tifoidea, histoplasmosis, brucelosis) y el paludismo. Los mecanismos que subyacen a la linfopenia asociada a las infecciones no se han aclarado completamente, pero probablemente abarcan la redistribución linfocítica y la apoptosis acelerada. Los corticoides son una causa frecuente de linfopenia inducida por fármacos, así como los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos (p. ej., la globulina antilinfocítica, el alemtuzumab, el rituximab), los antineoplásicos y la radiación. En la mayoría de los casos, las causas infecciosas e iatrogénicas de la linfopenia aguda son reversibles, aunque la recuperación completa de los linfocitos tras la quimioterapia y los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos puede tardar desde varios meses a años. La linfopenia prolongada (tabla 157.7) puede deberse a una infección recurrente; infecciones persistentes, sobre todo por el VIH; malnutrición; pérdida mecánica de linfocitos por una enteropatía perdedora de proteínas o fugas en el conducto torácico; enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la insuficiencia renal, el linfoma y la anemia aplásica.

Tabla 157.7	Causas de linfopenia
ADQUIRIDAS	
Enfermedades infecciosas	SIDA, hepatitis, gripe, septicemia, tuberculosis, tifoidea
Iatrógénicas	Corticoides, quimioterapia citotóxica, dosis altas de PUVA, tratamiento inmunodepresor, radiación, drenaje del conducto torácico
Enfermedades sistémicas	Enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, miastenia grave, enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, sarcoidosis
Otras	Anemia aplásica, deficiencias dietéticas, lesión térmica
HEREDADAS	
Aplasia de células madre linfopoyéticas	Hipoplasia de cartílago y pelo, ataxia-telangiectasia, IDCG, timoma, síndrome de Wiskott-Aldrich

IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PUVA, psoraleno y radiación ultravioleta A.

Linfopenia hereditaria

Las inmunodeficiencias primarias y los síndromes por fracaso medular son las principales causas de linfopenia hereditaria en los niños (tabla 157.7). La inmunodeficiencia primaria puede deberse a un defecto cuantitativo acentuado, como en la ALX y la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), o un defecto cualitativo o progresivo como en el síndrome de Wiskott-Aldrich y la IDCV. La ALX se caracteriza por la práctica ausencia de linfocitos B maduros debido a una mutación en *BTK* que da lugar a una tirosina cinasa disfuncional. Las IDCG son un grupo heterogéneo desde el punto de vista génico caracterizado por anomalías en la timopoyesis y la maduración del linfocito T. Se dispone de un cribado de los recién nacidos de las deficiencias graves de los linfocitos T por medio de un análisis de los círculos de escisión del receptor del linfocito T en una gota de sangre seca que permite la identificación y tratamiento rápidos de los lactantes con IDCG y otros trastornos del linfocito T. También pueden apreciarse defectos cuantitativos en los linfocitos en formas seleccionadas de fracaso medular hereditario, como la disgenesia reticular, la NCG secundaria a una mutación de *GFI1* y la disqueratosis congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 158
Leucocitosis

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucocitosis** es una elevación en el recuento total de leucocitos o glóbulos blancos (GB) que es de 2 DE por encima de la media de edad (v. cap. 748). Es causada con mayor frecuencia por un número elevado de neutrófilos (es decir, neutrofilia), aunque se pueden observar aumentos marcados en monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos. Antes de una evaluación exhaustiva, es importante evaluar las elevaciones espurias en el recuento de GB causadas por la aglutinación plaquetaria (secundaria a la anticoagulación insuficiente de la muestra o a la presencia de aglutininas dependientes del EDTA), los números elevados de glóbulos rojos (GR) nucleados circulantes y la presencia de crioglobulinas mediante la revisión del frotis periférico.

Las neoplasias malignas, es decir, la leucemia y el linfoma, son una de las preocupaciones principales de los pacientes con leucocitosis. Para la discusión de la elevación de los glóbulos blancos causada por leucocitos inmaduros en leucemias agudas y crónicas, véase el capítulo 522. Los recuentos de GB no malignos que exceden los 50.000/µl se han denominado históricamente como una **reacción leucémica.** A diferencia de la leucemia, las reacciones leucémicas muestran proporciones relativamente pequeñas de células mieloides inmaduras, que consisten principalmente en formas de bandas, metamielocitos ocasionales y mielocitos, promielocitos y blastos progresivamente más raros. Las reacciones leucémicas son con mayor frecuencia neutrófilas y se asocian frecuentemente con infecciones bacterianas graves, incluyendo shigelosis, salmonelosis y meningococcemia; factores estresantes fisiológicos y ciertos medicamentos.

La presencia de una **desviación izquierda,** definida como tener más de un 5% de neutrófilos inmaduros en la sangre periférica, se correlaciona con el estrés de la médula. Los grados elevados de desplazamiento hacia la izquierda con más precursores de neutrófilos inmaduros son indicativos de infecciones bacterianas graves y pueden ser un signo grave de agotamiento de la reserva de neutrófilos de la médula ósea. La desviación izquierda marcada puede ocasionalmente encontrarse con traumatismos, quemaduras, cirugía, hemólisis aguda o hemorragia.

NEUTROFILIA

La neutrofilia es un aumento del número total de neutrófilos sanguíneos 2 DE por encima de la media para la edad (v. cap. 748). Los recuentos elevados de neutrófilos representan alteraciones del equilibrio normal existente entre la producción, la migración de los compartimentos medulares a la circulación y la destrucción de los neutrófilos. La neutrofilia puede ser aislada o combinarse con una mayor movilización desde el compartimento de almacenamiento de la médula ósea hacia el **grupo circulante** o desde el **grupo marginal** de la sangre periférica, con una salida alterada de los neutrófilos a los tejidos

o por una expansión del grupo circulante de neutrófilos secundaria a un aumento de la granulopoyesis. Los mielocitos no se liberan a la sangre, sino en circunstancias extremas.

Neutrofilia adquirida aguda

La neutrofilia es generalmente un hallazgo adquirido y secundario asociado a una inflamación, infección, lesión o un factor estresante físico o emocional agudo (tabla 158.1). Las infecciones bacterianas, los traumatismos (especialmente con hemorragias) y la cirugía se encuentran entre las causas más comunes en la práctica clínica. La neutrofilia también puede estar asociada con la insolación, las quemaduras, la cetoacidosis diabética, el embarazo o el consumo de cigarrillos.

Los fármacos que se asocian habitualmente con la neutrofilia son epinefrina, corticoides y factores de crecimiento recombinantes, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos recombinante humano (GM-CSF). La epinefrina provoca la liberación a la circulación de un grupo secuestrado de neutrófilos que en general se marginan a lo largo del endotelio vascular. Los corticoides aceleran la liberación de los neutrófilos y cayados a partir de un gran grupo de almacén dentro de la médula ósea y reducen la migración de los neutrófilos desde la circulación a los tejidos. El G-CSF y el GM-CSF causan neutrofilia aguda y crónica al movilizar las células de las reservas de médula y estimular la producción de neutrófilos.

La neutrofilia aguda en respuesta a la inflamación y las infecciones se produce debido a la liberación de neutrófilos de la piscina de almacenamiento de médula. Los reservorios de neutrófilos de la médula posmitótica son aproximadamente diez veces el tamaño del reservorio de neutrófilos de la sangre, y aproximadamente la mitad de estas células son bandas y neutrófilos segmentados. La exposición de la sangre a sustancias extrañas como la membrana de hemodiálisis activa el sistema del complemento y causa una neutropenia transitoria, seguida de una neutrofilia secundaria a la liberación de neutrófilos de la médula ósea. Los neutrófilos reactivos suelen tener una granulación tóxica y cuerpos de Döhle presentes.

Neutrofilia adquirida crónica

La neutrofilia adquirida crónica suele asociarse a una estimulación continuada de la producción de neutrófilos debido a reacciones inflamatorias persistentes o infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), vasculitis, estados posteriores a la esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, hemorragias crónicas y administración prolongada de corticoides (v. tabla 158.1). La neutrofilia crónica puede aparecer después de una expansión de la producción celular secundaria a la estimulación de las divisiones celulares dentro del grupo de precursores mitóticos, que consta de promielocitos y mielocitos. Posteriormente, aumenta el tamaño del grupo posmitótico. Estos cambios acrecientan el grupo de reserva medular, que puede liberar neutrófilos a la circulación con rapidez. La producción de neutrófilos aumenta mucho gracias a los factores de crecimiento hematopoyéticos exógenos, como G-CSF, con una respuesta máxima que tiene lugar, al menos, 1 semana después de su administración.

Neutrofilia de por vida

Las asplenias congénita o adquirida se asocian a una neutrofilia de por vida. Algunos pacientes con trisomía 21 también tienen neutrofilia. Los trastornos genéticos infrecuentes que presentan neutrofilia son los trastornos en la función como la deficiencia de la adhesión del leucocito y la deficiencia de Rac2 (v. cap. 156) y trastornos sistémicos como la urticaria familiar por frío, los síndromes con fiebre periódica y las enfermedades mieloproliferativas familiares (v. tabla 158.1). Se ha informado de pacientes poco frecuentes con una neutrofilia hereditaria autosómica dominante.

La evaluación de una neutrofilia persistente requiere una anamnesis cuidadosa, una exploración física y pruebas complementarias para buscar trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. La puntuación de fosfatasa alcalina de los neutrófilos circulantes puede ser útil para diferenciar la leucemia mielógena crónica, donde el valor es siempre cercano a cero, de la neutrofilia reactiva secundaria, en la cual se encuentran cifras normales o elevadas.

FORMAS ADICIONALES DE LEUCOCITOSIS

Monocitosis

El recuento absoluto de monocitos sanguíneos varía con la edad, y esto debe considerarse al evaluar una monocitosis. Dada la función de los monocitos en la presentación del antígeno y la secreción de citocinas y como efectores en la ingestión de microorganismos invasores, no es sorprendente que muchos trastornos clínicos provoquen monocitosis (tabla 158.2). Este trastorno suele ser más frecuente en pacientes que se recuperan de una quimioterapia mielosupresora y anuncia la normalización de recuento de neutrófilos. La monocitosis es, en ocasiones, un signo de infección aguda bacteriana, vírica, protozoaria o por rickettsias y también puede aparecer en algunas formas de neutropenia crónica y tras una esplenectomía. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis mantenida, como la preleucemia, la leucemia mielógena crónica y los linfomas.

Eosinofilia

La **eosinofilia** se define como un recuento absoluto de eosinófilos de más de 1.500 células/µl. La mayoría de las afecciones eosinófilas son reactivas, e incluyen infecciones (especialmente enfermedades parasitarias), tras-

Tabla 158.1 Causas de neutrofilia

TIPO	CAUSA	EJEMPLO
Adquirida aguda	Infecciones bacterianas	
	Cirugía	
	Estrés agudo	Quemaduras, cetoacidosis diabética, golpe de calor, rebote tras neutropenia, ejercicio
	Fármacos	Corticoides, epinefrina, factores de crecimiento hematopoyéticos, litio
Adquirida crónica	Inflamación crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, vasculitis, tabaco
	Infección persistente	Tuberculosis
	Estrés persistente	Pérdida crónica de sangre, hipoxia, anemia falciforme y otras anemias hemolíticas crónicas
	Fármacos	Corticoides, litio; pocas veces ranitidina, quinidina
	Otras	Tras esplenectomía, tumores, enfermedad de Hodgkin, embarazo, síndrome de Sweet
De por vida	Asplenia congénita	
	Trastornos hereditarios	Urticaria familiar por frío, neutrofilia hereditaria, deficiencias de la adhesión del leucocito, síndromes con fiebre periódica

Tabla 158.2 Causas de monocitosis

CAUSA	EJEMPLO
Infecciones	
Infecciones bacterianas	Brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, tuberculosis tifoidea
Infecciones no bacterianas	Infecciones micóticas, kala-azar, paludismo, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus
Trastornos hematológicos	Neutropenias congénitas y adquiridas, anemias hemolíticas
Enfermedades malignas	Leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, preleucemia
Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedad inflamatoria intestinal, poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico
Miscelánea	Cirrosis, reacciones a fármacos, tras esplenectomía, recuperación de supresión medular

tornos del tejido conectivo, enfermedades alérgicas e hiperinflamatorias, trastornos pulmonares y afecciones dermatológicas. El síndrome hipereosinofílico y la mastocitosis sistémica son otras causas importantes de un elevado recuento de eosinófilos. Sin embargo, la eosinofilia persistente también puede ser un signo de malignidad y aparecer en la leucemia, el linfoma o el carcinoma.

Basofilia

La **basofilia** se define como un recuento absoluto de basófilos de más de 120 células/µl. La basofilia es un signo inespecífico de una amplia variedad de trastornos y suele tener una importancia diagnóstica limitada. La basofilia se presenta con mayor frecuencia en reacciones de hipersensibilidad y suele acompañar a la leucocitosis de la leucemia mieloide crónica.

Linfocitosis

La causa más frecuente de linfocitosis es una enfermedad vírica aguda, que forma parte de la respuesta normal de linfocitos T a la infección. En la mononucleosis infecciosa, los linfocitos B están infectados por el virus de Epstein-Barr y los linfocitos T reaccionan a los antígenos víricos presentes en los linfocitos B; esto provoca **linfocitos atípicos,** con su característica morfología vacuolada y grande. Otras infecciones víricas que se asocian habitualmente a la linfocitosis son la producida por los citomegalovirus y la hepatitis vírica. Las infecciones bacterianas crónicas, como la tuberculosis y la brucelosis, pueden provocar una linfocitosis mantenida. La tos ferina se acompaña de linfocitosis acentuada en aproximadamente el 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad. La tirotoxicosis y la enfermedad de Addison son trastornos endocrinos que se asocian a linfocitosis. Una linfocitosis persistente o pronunciada sugiere leucemia linfocítica aguda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **4**

El sistema del complemento

Capítulo **159**

Componentes y vías del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El complemento es un sistema exquisitamente equilibrado y de gran influencia que es fundamental para la expresión clínica de la defensa del huésped y la inflamación. El sistema del complemento también tiene la capacidad de realizar funciones que van más allá de la defensa del huésped, como promover la eliminación fagocítica de las células moribundas, los desechos moleculares y las sinapsis débiles o superfluas durante la formación del cerebro. Los componentes y receptores del complemento funcionan dentro de las células individuales y pueden estabilizar la homeostasis intracelular. Sin embargo, la activación del complemento también puede causar daño y se ha implicado en muchas enfermedades.

El sistema de complemento, un componente esencial de la inmunidad innata y adaptativa, puede conceptualizarse ampliamente como las 1) **vías clásica,** de la **lectina** y **alternativa,** que interactúan y dependen entre sí para su actividad completa; el 2) **complejo de ataque de la membrana (C5b6789),** que forma la actividad de cualquiera de las vías; 3) **receptores** de membrana celular que se unen a los componentes de complemento o a sus fragmentos para mediar la actividad del complemento, y 4) una gran serie de **proteínas reguladoras** séricas y de membrana (tabla 159.1 y fig. 159.1). Los componentes circulantes y reguladores componen juntos aproximadamente el 15% de la fracción de globulinas y el 4% de todas las proteínas del suero. Las concentraciones normales de los componentes del complemento sérico varían con la edad (v. cap. 748); los recién nacidos tienen deficiencias leves o moderadas de todos los componentes.

Después de C1423, la nomenclatura de complemento es lógica y sigue solo unas pocas reglas. Los fragmentos de los componentes que surgen de la escisión de otros componentes que actúan como enzimas se designan con letras minúsculas (a, b, c, d, e); con la excepción de los fragmentos de C2, el fragmento más pequeño que se libera en los líquidos vecinos se designa con la letra minúscula *a,* y la parte principal de la molécula, unida a otros componentes o a alguna parte del inmunocomplejo, se designa con la letra *b,* como C3a y C3b. A los componentes de la vía alternativa, B y D, se les asignan letras mayúsculas, como a las proteínas de control I y H, que

Tabla 159.1 Constituyentes del sistema del complemento

COMPONENTES DE SUERO QUE SON EL NÚCLEO DEL SISTEMA DE COMPLEMENTOS
Vía clásica: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3
Vía alternativa: factor B, factor D
Vía de la lectina: Lectina de unión a manosa (MBL), ficolinas 1/2/3, serina proteasas asociadas a MBL (MASP) 1/2/3
Complejo de ataque de membrana: C5, C6, C7, C8, C9
Proteína reguladora, estimuladora: properdina
Proteínas reguladoras, inhibidoras: inhibidor de C1 (C1 INH), proteína de unión C4 (C4-bp), factor H, factor I, vitronectina, clusterina, carboxipeptidasa N (inactivador de anafilatoxinas)
PROTEÍNAS REGULADORAS DE LA MEMBRANA
CR1 (CD35), proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), factor acelerador de la descomposición (DAF, CD55), CD59 (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana)
RECEPTORES DE MEMBRANA
CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), receptor C3a, receptor C5a, receptores C1q, receptor del complemento de la superfamilia de inmunoglobulinas (CRIg)

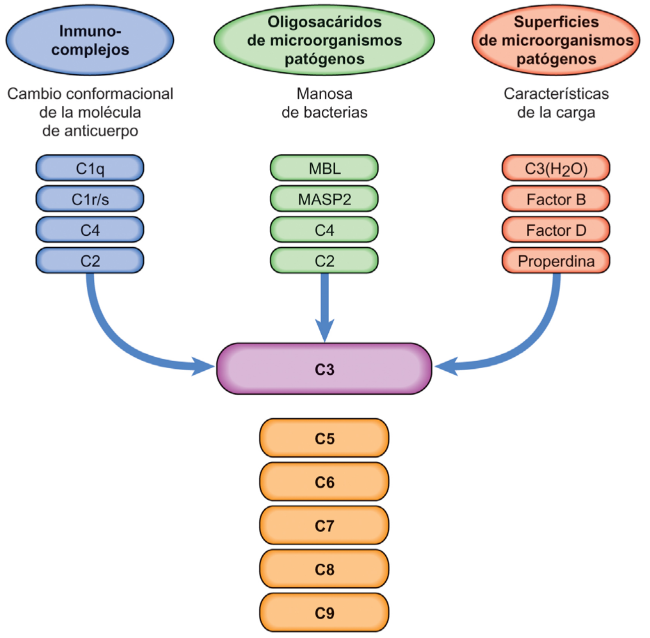

Fig. 159.1 Activación de la cascada del complemento. A la vía clásica la activan principalmente los anticuerpos, mientras que a las vías de la lectina ligadora de manosa y alternativa las activan directamente los microorganismos patógenos. En cada caso, el brazo de la activación conduce a la escisión del C3. *(De Leung DYM, editor:* Pediatric allergy: principles and practice, *ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p 121.)*

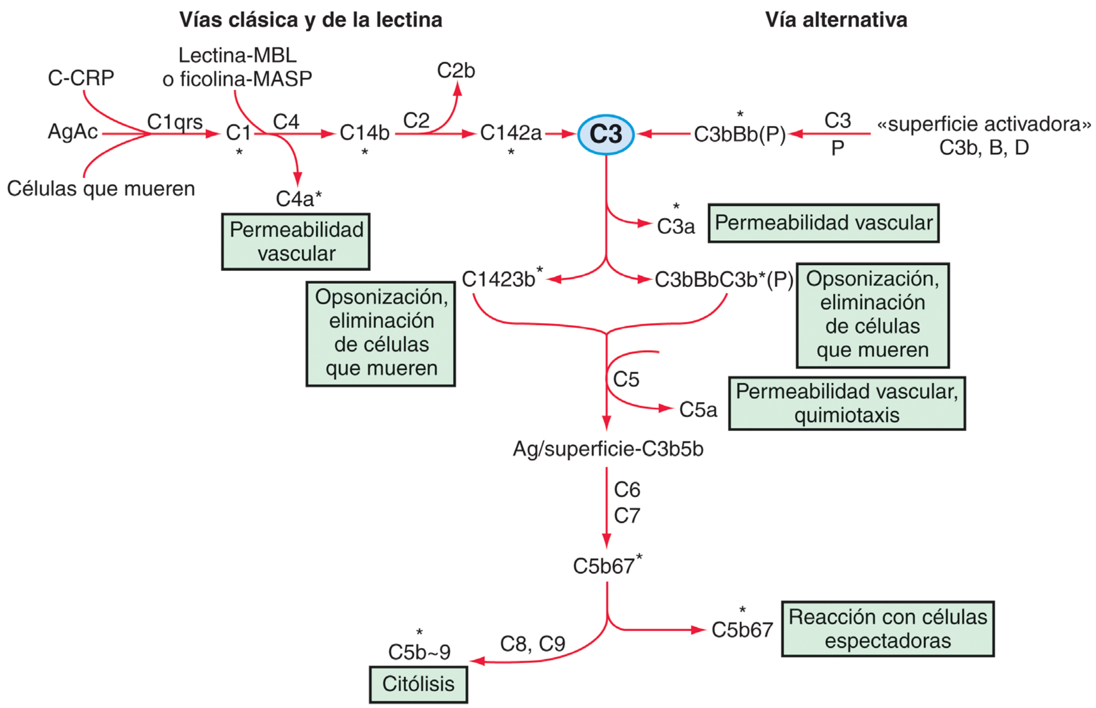

Fig. 159.2 **Secuencia de activación de los componentes de las vías clásica y de la lectina del complemento e interacción con la vía alternativa. MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL.** La activación del C3 es el objetivo esencial. Las actividades funcionales generadas durante la activación están dentro de *recuadros.* Los múltiples lugares en los que las proteínas reguladoras *(no mostradas)* actúan están indicados con *asteriscos,* lo que subraya el delicado equilibrio entre la acción y el control en este sistema que es esencial para la defensa del anfitrión aunque capaz de dañar profundamente sus tejidos. Ac, anticuerpo (solo clase IgG o IgM); Ag, antígeno (bacteria, virus, tumor o célula tisular); B, D, I, P, factores B, D, I y properdina; C-CRP, proteína reactiva con glúcido-glúcido; MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL.

inhiben a las dos vías. **C3,** y principalmente su fragmento principal **C3b,** es un componente de las vías clásica y alternativa.

El complemento es un sistema de proteínas que interaccionan entre sí. Las funciones biológicas del sistema dependen de las interacciones de los componentes individuales, lo que se produce en forma de cascada. La activación de cada componente, excepto el primero, depende de la activación del componente o componentes previos en la secuencia. Las interacciones se producen a lo largo de tres vías (fig. 159.2): la **vía clásica,** en el orden del antígeno-anticuerpo-C142356789; la **vía de la lectina** (ligadora de glúcidos), en el orden glúcido microbiano-lectina (lectina de unión a manosa [MBL] o ficolina)-serina proteasa asociada a MBL-C42356789; y la **vía alternativa,** en el orden activador-C3bBD-C356789. El anticuerpo acelera la activación de la vía alternativa, pero la activación puede tener lugar sobre superficies adecuadas sin anticuerpos. Las vías clásica y alternativa interaccionan entre sí a través de su capacidad para activar C3.

La activación de los primeros componentes de complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42 y C423, en la superficie de los inmunocomplejos o de la célula subyacente. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b, C6, C7, C8 y C9 no es enzimática, y depende de cambios de la configuración molecular.

VÍAS CLÁSICA Y DE LA LECTINA

La secuencia de la vía clásica comienza con la fijación de C1, por medio de C1q, al Fc, la parte que no se une al antígeno de la molécula de anticuerpo tras la interacción antígeno-anticuerpo. El tricomplejo C1 cambia su configuración y el subcomponente C1s se convierte en una enzima activa, la esterasa C1. Ciertas bacterias, virus ARN y el componente lipídico A de la endotoxina bacteriana pueden activar el C1q directamente y desencadenar la cascada completa.

Como parte de la **respuesta inmunitaria innata,** los anticuerpos «naturales» reactivos y la proteína C reactiva, que reacciona con el glúcido C de los microorganismos y las células muertas, pueden sustituir al anticuerpo específico en la fijación de C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia. Otras sustancias endógenas, como los cristales de ácido úrico, los depósitos amiloides, el ADN y componentes de células dañadas, como las ampollas apoptósicas y las membranas mitocondriales, pueden activar el C1q directamente. En este caso, sin embargo, el complejo ligando-C1q interactúa fuertemente con los inhibidores de la proteína de unión C4 y el factor H, permitiendo cierta opsonización y fagocitosis mediada por C3, pero limitando la respuesta inflamatoria completa típicamente desencadenada por los microbios. El C1q sintetizado en el cerebro y la retina se fija en sinapsis superfluas, que luego pueden ser eliminadas a través de los receptores C1q en la microglía, despejando el camino para que nuevas sinapsis pueblen el sistema nervioso en desarrollo.

Hay cuatro moléculas de reconocimiento en la vía de la lectina: la **lectina de unión a manosa (MBL)** y las **ficolinas** 1, 2 y 3. La MBL es el prototipo de la familia de colectinas, unas proteínas que se unen a los carbohidratos **(lectinas),** que según se cree forman parte importante de la inmunidad inespecífica innata; su estructura es homóloga a la de C1q. Estas lectinas, asociadas a **serina proteasas a su vez asociadas a MBL** 1, 2 y 3 (**MASP** 1, 2 y 3), pueden unirse a la manosa, el ácido lipoteicoico y otros glúcidos de la superficie de bacterias, hongos, parásitos y virus. Las MASP funcionan entonces como C1s para escindir C4 y C2 y activar la cascada del complemento. El péptido C4a tiene una débil actividad de «anafilotoxina» y reacciona con los mastocitos para liberar los mediadores químicos de la hipersensibilidad inmediata, incluida la histamina. C3a y C5a, liberadas después en la secuencia, son anafilotoxinas más potentes y C5a es también un importante factor quimiotáctico. La fijación de C4b al complejo permite que se adhieran los neutrófilos, macrófagos, linfocitos B, las células dendríticas y los hematíes. La MASP-2 puede activar la coagulación al generar trombina a partir de la protrombina, lo que podría impedir la diseminación microbiana.

La escisión de C3 y la generación de C3b es el siguiente paso de la secuencia. La concentración sérica de C3 es la más alta de cualquier proteína del complemento y su activación constituye el paso más importante en cuanto a su actividad biológica. La escisión de C3 puede conseguirse

mediante la **convertasa de C3** de la vía clásica, el C142 o el C3bBb de la vía alternativa. Una vez fijado C3b a un complejo o una célula muerta o que se está muriendo de la célula del anfitrión, puede unirse a células con receptores para el C3b (receptor 1 del complemento [**CR1**]), incluidos los linfocitos B, los hematíes y las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos). La **fagocitosis** eficiente de la mayoría de los microorganismos, especialmente la producida por los neutrófilos, requiere la unión de C3 al microorganismo. Las infecciones piógenas graves que normalmente se producen en pacientes con deficiencia de C3 ilustran este punto. La actividad biológica de C3b está controlada mediante su escisión por parte del **factor I** a iC3b, que favorece la fagocitosis al unirse al **receptor de iC3b (CR3)** presente en los fagocitos. La degradación adicional de iC3b por el factor I y proteasas da lugar a C3dg y después a C3d; C3d se une a CR2 en los linfocitos B y sirve así como coestimulador de la activación del linfocito B inducida por el antígeno.

VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa puede activarse mediante el C3b generado a través de la vía clásica o proteasas de los neutrófilos o del sistema de la coagulación. También puede activarse por una forma de C3 creada por una reacción espontánea y de baja intensidad de C3 sin escindir con una molécula de agua, una «reacción continua y ligera» que se produce constantemente en el plasma. Una vez formado, C3b o el C3 hidrolizado pueden unirse casi a cualquier célula o al **factor B.** Este factor, unido a C3b en el plasma o a una superficie, puede ser escindido a Bb por la proteasa circulante **factor D.** El complejo C3bBb se convierte en una convertasa eficiente de C3, que genera más C3b a través de un asa de amplificación. La **properdina** puede unirse a C3bBb, lo que aumenta la estabilidad de la enzima y la protege de la inactivación por los **factores I y H,** que modulan el asa y la vía.

Ciertas «superficies activadoras» favorecen la activación de la vía alternativa si C3b se fija a ellas, como el ácido teicoico y la endotoxina bacteriana, las células infectadas por virus, los complejos antígeno-inmunoglobulina A y las derivaciones cardiopulmonares y las membranas de diálisis renal. Estas superficies actúan protegiendo a la enzima C3bBb del control ejercido por los factores I y H. La membrana de los hematíes de conejo es una de estas superficies que sirve de base para un análisis de la actividad de la vía alternativa del suero. El ácido siálico en la superficie de los microorganismos o las células evita la formación de una convertasa de C3 de la vía alternativa eficaz favoreciendo la actividad de los factores I y H. En cualquier caso, se puede producir una activación significativa de C3 a través de la vía alternativa, y las actividades biológicas resultantes son cualitativamente las mismas que las conseguidas mediante la activación a través de C142 (v. fig. 159.2).

COMPLEJO DE ATAQUE DE LA MEMBRANA

La secuencia que lleva a la citólisis comienza con la unión de C5b a la enzima activadora de C5 de la vía clásica, C4b2a3b, o de la vía alternativa, C3bBb3b. El C6 se une al C5b sin que haya escisión y estabiliza el fragmento C5b activado. El complejo C5b6 se disocia entonces de C423 y reacciona con C7. Los complejos C5b67 deben unirse pronto a la membrana progenitora o una célula vecina para no perder su actividad. Después se une C8 y el complejo C5b678 favorece la adición de múltiples moléculas de C9. El polímero C9, de al menos tres a seis moléculas, forma un conducto transmembrana y se produce la lisis.

MECANISMOS DE CONTROL

Sin un mecanismo de control que actúe en múltiples puntos no existiría un sistema de complemento eficaz, y un consumo libre de componentes generaría una lesión grave y potencialmente mortal del huésped. En el primer paso, el **inhibidor de C1 (C1 INH)** inhibe la actividad enzimática de C1r y C1s y, de este modo, la escisión de C4 y de C2. El C1 INH también inhibe MAPS-2, los factores XIa y XIIa del sistema de la coagulación y la calicreína del sistema de contacto. El C2 activado tiene una semivida corta, y esta inestabilidad relativa limita la vida eficaz de C42 y de C423. La enzima de la vía alternativa que activa C3, C3bBb, también tiene una semivida corta, que puede prolongarse mediante la unión de la properdina (P) al complejo enzimático. La P también puede unirse directamente a los microbios y promover el ensamblaje de la convertasa del C3 de la vía alternativa.

El suero contiene la enzima carboxipeptidasa N, que escinde la arginina N terminal de C4a, C3a y C5a, lo que limita su actividad biológica. El factor I inactiva C4b y C3b; el factor H acelera la inactivación de C3b por I, y un factor análogo, la proteína de unión a C4 **(C4-bp),** acelera la escisión de C4b por el factor I. Tres constituyentes proteicos de las membranas celulares, **CR1,** la proteína cofactor de membrana **(MCP)** y el factor acelerador de la degradación **(DAF),** favorecen la rotura de las convertasas C3 y C5 ensambladas en esas membranas. Otra proteína asociada a la membrana celular, **CD59,** puede unirse a C8 o a C8 y C9 e interferir así con la inserción del complejo de ataque de la membrana (C5b6789). Las proteínas séricas **vitronectina** y **clusterina** pueden inhibir la unión de C5b67 a las membranas celulares, la unión de C8 a C9 en un complejo de ataque de membrana completo o interferir de otra manera con la formación de este complejo. La vitronectina también promueve la captación por el macrófago de neutrófilos que se están muriendo. Los genes de las proteínas reguladoras factor H, C4-bp, MCP, DAF, CR1 y CR2 se agrupan en el cromosoma 1.

PARTICIPACIÓN EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED

La neutralización de virus por anticuerpos puede verse favorecida por C1 y C4, y todavía más por la fijación adicional de C3b a través de las vías clásica o alternativa. Por tanto, el complemento puede ser particularmente importante en las primeras fases de la infección vírica cuando los anticuerpos son limitados. Los anticuerpos y la secuencia completa del complemento también pueden eliminar la capacidad infecciosa de, al menos, algunos virus produciendo «agujeros» del complemento típicos, como se ve mediante microscopia electrónica. La fijación de C1q puede opsonizar (favorecer la fagocitosis) a través de su unión al receptor de fagocitos del C1q.

C4a, C3a y C5a pueden unirse a los mastocitos y así desencadenar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que provoca la vasodilatación, la tumefacción y el enrojecimiento de la inflamación. C5a puede aumentar la fagocitosis por el macrófago de partículas opsonizadas con C3b e inducir a que los macrófagos liberen las citocinas factor de necrosis tumoral e interleucina 1. C5a es un factor quimiotáctico importante para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que pueden fagocitar de forma eficaz los microorganismos opsonizados con C3b o C3b escindido (iC3b). La inactivación adicional de C3b, unido a la célula mediante escisión de C3d y C3dg, elimina su actividad opsonizadora, pero todavía puede unirse a los linfocitos B. La fijación de C3b a una célula diana puede aumentar su lisis por los linfocitos *natural killer* o los macrófagos.

Los inmunocomplejos insolubles pueden solubilizarse si se unen a C3b, aparentemente porque C3b rompe el enrejado ordenado antígeno-anticuerpo. La unión de C3b a un complejo también permite que este se adhiera a receptores de C3 (CR1) situados en los hematíes, que después transportan los complejos a los macrófagos hepáticos y esplénicos para su eliminación. Este fenómeno explica al menos en parte la enfermedad por inmunocomplejos que se encuentra en los pacientes que carecen de C1, C4, C2 o C3.

El sistema del complemento sirve para unir los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. C4b o C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión del antígeno a C3d permite su unión a CR2 en los linfocitos B, lo que reduce mucho la cantidad de antígenos necesarios para desencadenar una respuesta de anticuerpos.

La neutralización de la endotoxina en el laboratorio y la protección de sus efectos mortales en animales experimentales requieren C1 INH y los componentes de acción tardíos del complemento, al menos desde C6. Finalmente, la activación de toda la secuencia de complemento puede provocar la lisis de células infectadas por virus, células tumorales y de la mayoría de los tipos de microorganismos. No parece que la actividad bactericida del complemento sea importante para la defensa del huésped, excepto en las infecciones por *Neisseria* en pacientes que carecen de los últimos componentes del complemento (v. cap. 160).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 160

Trastornos del sistema del complemento

160.1 Evaluación del sistema del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

Estudiar la **actividad hemolítica total de complemento (CH_{50})** constituye una prueba de detección selectiva de la mayoría de las enfermedades frecuentes del sistema del complemento. Un resultado normal en este análisis depende de la capacidad de los 11 componentes de la vía clásica y del complejo de ataque de membrana de interactuar y lisar hematíes de cordero cubiertos de anticuerpos. El objetivo es encontrar la dilución del suero que lise el 50% de las células. En los **déficits congénitos** de C1 a C8, el valor CH_{50} es 0 o cercano a 0; en el déficit de C9 el valor es aproximadamente la mitad de lo normal. El valor en los déficits adquiridos varía según el tipo y gravedad del trastorno subyacente. Este análisis no detecta déficit de la lectina de unión a manosa (MBL), de los factores D o B de la vía alternativa ni de la properdina (fig. 160.1). Los déficits del factor I o H permiten la persistencia de la convertasa de la vía clásica y alternativa y, por tanto, el consumo de C3, con una reducción del valor de CH_{50}. Cuando se deja en reposo sangre coagulada o suero o se calienta, la actividad de CH_{50} comienza a declinar, dando lugar a valores falsamente negativos, pero no de cero. Es importante separar el suero y congelarlo a −70 °C no más de 1 hora después de extraer la sangre.

En el **angioedema hereditario,** la depresión de C4 y C2 durante un ataque reduce significativamente el CH_{50}. Lo habitual es que el C4 esté bajo y el C3 normal o levemente reducido. Las concentraciones del inhibidor proteínico de C1 serán normales en el 15% de los casos; pero el C1 actúa como una esterasa y el diagnóstico específico puede establecerse demostrando una menor capacidad del suero del paciente de hidrolizar ésteres sintéticos.

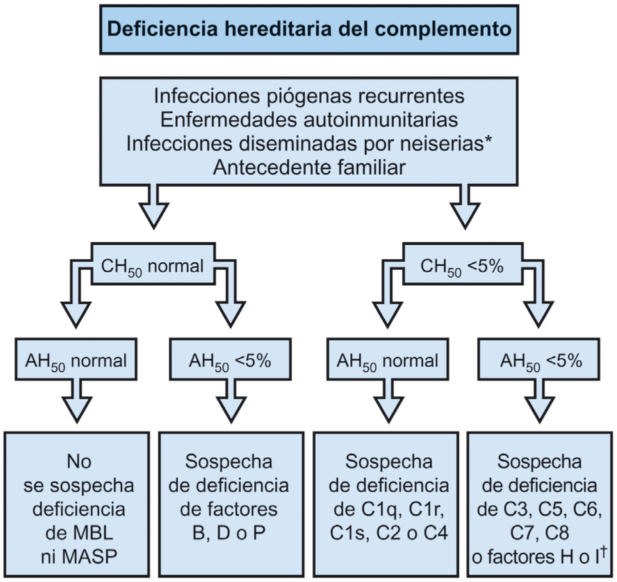

Fig. 160.1 Gráfico de flujo de la evaluación de las deficiencias hereditarias del complemento usando análisis de cribado hemolíticos de las vías clásica (CH_{50}) y alternativa (AH_{50}). En ambos análisis es necesaria la activación completa de la vía, incluido el complejo de ataque de la membrana para la lisis. MASP, serina proteasa asociada a MBL; MBL, manosa de unión a leptina.*Gonocócica y meningocócica. †Hasta el 30% de las deficiencia de C9 pueden tener una CH_{50} normal con una AH_{50} baja. (*Adaptada de Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors:* Clinical immunology: principles and practice, *ed 4, Philadelphia, 2012, Saunders, p. 262.)*

Una reducción en la concentración sérica de C4 y C3 indica la activación de la *vía clásica* por inmunocomplejos. Una reducción del C3 y un C4 normal indican una activación de la *vía alternativa.* Esa diferencia es particularmente útil para distinguir la nefritis secundaria al depósito de inmunocomplejos de la causada por **NeF** (factor nefrítico). En este último trastorno y en el déficit del factor I o H se consume el factor B y la concentración sérica de C3 es baja. La actividad de la vía alternativa puede medirse con un análisis hemolítico relativamente simple y reproducible que depende de la capacidad de los hematíes de conejo de servir como superficie activadora (permisiva) y objetivo para la actividad de la vía alternativa. Este análisis, **AP_{50},** detecta déficit de properdina, factor D y factor B. Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos para cuantificar componentes individuales y productos escindidos de las tres vías, guiados por los resultados de los análisis de cribado hemolíticos.

Debe considerarse la posibilidad de un defecto en la función del complemento en un paciente con angioedema recidivante, enfermedades autoinmunitarias (especialmente el LES), nefritis crónica, síndrome hemolítico urémico o lipodistrofia parcial, o con infecciones piógenas recidivantes, infecciones gonocócicas o meningocócicas diseminadas, o un segundo episodio de bacteriemia a cualquier edad. A un adolescente o joven previamente sano con una meningitis meningocócica causada por un serotipo infrecuente (no A, B ni C) debe realizársele un estudio de cribado de un componente tardío o de una deficiencia de la vía alternativa con los análisis CH_{50} y AP_{50}.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.2 Déficits génicos de los componentes del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

Las deficiencias congénitas de los 11 componentes de las vías de ataque de membrana clásica, del factor D y B y de la properdina de la vía alternativa se describen en la tabla 160.1. Todos los componentes de las vías clásica y alternativa, excepto la properdina y el factor B, se heredan mediante rasgos autosómicos recesivos codominantes. Cada progenitor transmite un gen que codifica la síntesis de la mitad de la concentración sérica del complemento. El déficit se debe a la herencia de un gen nulo de los dos progenitores; los progenitores hemicigóticos suelen tener valores de CH_{50} en el límite bajo de la normalidad y ninguna consecuencia derivada de la deficiencia parcial. El déficit de properdina se transmite como un rasgo ligado al X. El factor B es un rasgo autosómico recesivo no codominante.

La mayoría de los pacientes con un **déficit de C1q** primario sufre lupus eritematoso sistémico (LES); algunos un síndrome similar al LES sin los datos serológicos típicos de este, erupción cutánea crónica con una vasculitis subyacente o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Algunos niños con déficit de C1q tienen infecciones graves, como septicemias y meningitis. Los sujetos con déficit de **C1rs, C1s, C1r** y **C1s combinados, C4, C2** o **C3** también tienen una incidencia elevada de síndromes autoinmunitarios (v. tabla 160.1), especialmente LES o síndrome de tipo LES en el que no hay una elevación de anticuerpos antinucleares.

El C4 es codificado por los dos genes *C4A* y *C4B.* El **déficit de C4** representa la falta de los dos productos génicos. El déficit completo solo de C4A, presente en alrededor del 1% de la población, también predispone al LES, aunque las concentraciones de C4 están solo parcialmente reducidas. Los pacientes con un déficit solo de C4B pueden estar predispuestos a las infecciones. Unos pocos pacientes con **déficit de C5, C6, C7** o **C8** han tenido LES, pero en este grupo es mucho más frecuente que el problema sean las infecciones meningocócicas recidivantes.

Hay dos posibles razones para la concurrencia de los déficits de los componentes del complemento, especialmente de los déficits de C1, C4, C2 o C3, y de las enfermedades autoinmunitarias y por inmunocomplejos. Primera, el depósito de C3 en los complejos autoinmunitarios facilita su eliminación de la circulación mediante la unión al receptor 1 para el complemento (CR1) situado en los hematíes y el transporte al bazo y al hígado. Segunda, los primeros componentes, en especial C1q y C3, aceleran la eliminación de células necróticas y apoptósicas, que son fuente de autoantígenos.

Los sujetos con **déficit de C2** tienen riesgo de sufrir enfermedades septicémicas graves repetidas, normalmente causadas por neumococos.

Tabla 160.1 Defectos del complemento				
ENFERMEDAD	**DEFECTO GENÉTICO/ SUPUESTA PATOGÉNESIS**	**HERENCIA**	**DEFECTO FUNCIONAL**	**CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS**
Déficit C1q	Mutación en *C1QA, C1QB* y *C1QC:* componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50}; activación defectuosa de la vía clásica, bajo aclaramiento de células apoptóticas	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit C1r	Mutación en *C1R:* componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50}; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C1s	Mutación en *C1S:* componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50}; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C4	Mutación en *C4A, C4B:* componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50}; activación defectuosa de la vía clásica, respuesta inmune humoral frente a antígenos carbohidratados defectuosa en algunos pacientes	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C2	Mutación en *C2:* componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50}; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados, ateroesclerosis
Déficit de C3	Mutación en *C3:* componente central del complemento	AR, ganancia de función AD	Ausencia de actividad hemolítica de CH_{50} y de AH_{50}; defectos en la opsonización, defectos en la respuesta inmune humoral	Infecciones, glomerulonefritis, SHUa con mutación con ganancia de función
Déficit de C5	Mutación en *C5:* componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Infección por *Neisseria*
Déficit de C6	Mutación en *C6:* componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Infección por *Neisseria*
Déficit de C7	Mutación en *C7:* componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Infección por *Neisseria*
Déficit C8 α-γ	Mutación en *C8A, C8G:* componentes terminales del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Infección por *Neisseria*
Déficit de C8b	Mutación en *C8B:* componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Infección por *Neisseria*
Déficit de C9	Mutación en *C9:* componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}; actividad bactericida defectuosa	Susceptibilidad baja a infecciones por *Neisseria*
Déficit del inhibidor C1	Mutación en *C1NH:* regulador de las quininas y de la activación del complemento	AD	Activación espontánea del complemento con consumo de C4/C2; activación espontánea del sistema de contacto con la generación de bradicinina a partir del quininógeno de alto peso molecular	Angioedema hereditario
Factor B	Mutación de *CFB:* activación de la vía alternativa	AD	Mutación con ganancia de función con aumento espontaneo de AH_{50}	SHUa
Déficit del factor D	Mutación en *CFD:* regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica AH_{50}	Infección por *Neisseria*
Déficit de properdina	Mutación de *CFP:* regulación de la vía alternativa del complemento	LX	Ausencia de actividad hemolítica AH_{50}	Infección por *Neisseria*
Déficit de factor I	Mutación de *CFI:* regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por *Neisseria*, SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de factor H	Mutación en *CFH:* regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por *Neisseria*, SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de MASP-1	Mutación en *MASP1:* corta C2 y activa MASP-2	AR	Activación deficiente de la vía de activación por leptina, migración celular	Infecciones, síndrome 3MC

3MC, síndrome Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LES, lupus eritematoso sistémico; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; XL, ligado a X.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41.11, p. 765.

No obstante, la mayoría no ha tenido una mayor propensión a otras infecciones, probablemente por la función protectora de la vía alternativa y especialmente si se refuerza con la vacunación neumocócica y contra *Haemophilus influenzae*. Los genes de C2, el factor B y C4 se sitúan cercanos entre sí en el cromosoma 6, y puede producirse una depresión parcial de la concentración del factor B junto con una deficiencia de C2. Las personas que presentan deficiencia de ambas proteínas pueden hallarse especialmente en riesgo. El 1% de los europeos caucásicos portan un gen nulo para C2.

Debido a que C3 puede ser activado por C142 o por la vía alternativa, se puede compensar, al menos en parte, un defecto en la función de cualquiera de las vías. Pero sin C3, la opsonización de las bacterias es ineficaz y no se genera el fragmento quimiotáctico de C5 (C5a). Algunos microorganismos deben opsonizarse bien para ser eliminados, y el **déficit** génico **de C3** se ha asociado con infecciones piógenas recidivantes y graves causadas por neumococos, *H. influenzae* y meningococos.

Según se ha publicado, más de la mitad de los sujetos que tienen **déficit** congénito **de C5, C6, C7** o **C8** han sufrido meningitis meningocócicas o infecciones gonocócicas extragenitales. El **déficit de C9** se observa, sobre todo, en sujetos de origen japonés o coreano. Los individuos con déficit de C9 conservan valores de CH_{50} de alrededor de un tercio de lo normal; algunos de estos pacientes tienen también enfermedades por *Neisseria*. En estudios de pacientes de 10 años o mayores con enfermedades meningocócicas sistémicas, el 3-15% presentaba un déficit génico de C5, C6, C7, C8, C9 o properdina. Entre los pacientes con infecciones debidas a serogrupos infrecuentes de *Neisseria meningitidis* (X, Y, Z, W135, 29E o no agrupable; pero no A, B ni C), el 33-45% tiene una deficiencia subyacente del complemento. No está claro por qué las personas con una deficiencia de uno de los últimos componentes del complemento tienen una particular predisposición a las infecciones por *Neisseria*. Puede ser que la bacteriólisis sérica sea especialmente importante en la defensa frente a este microorganismo. Muchos pacientes con este tipo de déficit no presentan enfermedades importantes.

En algunos sujetos se ha identificado un **déficit del factor D** o **factor B** de la vía alternativa, todos con infecciones recidivantes debidas a menudo a *Neisseria* o neumococo. La actividad hemolítica del complemento y las concentraciones de C3 en el suero eran normales, pero la de la vía alternativa estaba muy reducida o era nula. El déficit completo del factor B no se ha descrito.

Las mutaciones en el gen estructural que codifica MBL o el polimorfismo de la región promotora del gen dan lugar a una variación interindividual acentuada en la concentración de MBL circulante. Más del 90% de los sujetos con **déficit de MBL** no expresa ninguna predisposición a las infecciones. Aquellos con valor muy bajo de MBL tienen una predisposición a las infecciones respiratorias recidivantes en la lactancia y a infecciones piógenas y micóticas graves si hay algún otro defecto subyacente en la defensa del anfitrión. Se ha informado de **déficit** de la serina proteasa asociada a MBL **(MASP) 2** con síntomas similares al LES y neumonía neumocócica recidivante. El **déficit homocigótico de ficolina 3** se ha asociado a neumonías repetidas desde el principio de la infancia, a abscesos cerebrales y a bronquiectasias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.3 Déficits de las proteínas de control del complemento plasmáticas, membranarias o serosas

Richard B. Johnston, Jr.

Se han descrito cinco déficits congénitos de las cinco proteínas plasmáticas que controlan el complemento (v. tabla 160.1). El **déficit del factor I** se comunicó originalmente como un déficit de C3 debido a su catabolismo excesivo. El primer paciente descrito había sufrido una serie de infecciones piógenas graves similares a las asociadas a la agammaglobulinemia o el déficit congénito de C3. El factor I es un regulador esencial de las dos vías. Su deficiencia permite la existencia prolongada de C3b formando parte de la convertasa del C3 de la vía alternativa, C3bBb. Esto da lugar a una activación constante de la vía alternativa y a la escisión de más C3 a C3b de forma circular. La infusión intravenosa de plasma o factor I purificado indujo en el laboratorio un aumento rápido de la concentración sérica de C3 en el paciente y a una normalización de las funciones dependientes, *in vitro,* de C3, como la opsonización.

Los efectos del **déficit de factor H** son similares a los del déficit del factor I, porque el factor H también ayuda a desmantelar la convertasa del C3 de la vía alternativa. Un acontecimiento iniciador como una infección inicia la activación continua sin inhibición de la vía alternativa, que consume C3, factor B, actividad hemolítica total y actividad de la vía alternativa. Estos han sufrido infecciones sistémicas debidas a bacterias piógenas, sobre todo *Neisseria meningitidis.* Muchos han tenido glomerulonefritis o **síndrome hemolítico urémico atípico** (SHUa) (v. cap. 538.5). Las mutaciones en los genes que codifican la proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), los factores I o B, C3 o la proteína antiinflamatoria endotelial trombomodulina, o los autoanticuerpos contra los factores H o B, también se asocian al SHUa. La mayoría de los pacientes con déficit de factor H y SHUa, habitualmente menores de 2 años, sufren una enfermedad renal terminal y muchos acaban falleciendo.

Los pocos casos publicados hasta ahora con un **déficit de la proteína de unión a C4** tienen alrededor del 25% de la concentración normal de la proteína y ninguna presentación típica de la enfermedad, aunque un paciente tuvo angioedema y enfermedad de Behçet.

Las personas con **déficit de properdina** tienen una notable predisposición a sufrir meningitis por *N. meningitidis*. Todos los casos publicados corresponden a varones. La predisposición a la infección en estas personas demostró claramente la necesidad de una vía alternativa en la defensa frente a las infecciones bacterianas. La actividad hemolítica de complemento sérico es normal en estos pacientes, y en caso de tener anticuerpos antibacterianos específicos por vacunaciones o exposiciones previas se reduce mucho la necesidad de la vía alternativa y de la properdina. Varios pacientes han tenido vasculitis dérmica o lupus discoide.

El **angioedema hereditario** aparece en personas incapaces de sintetizar concentraciones normales de inhibidor de C1 (C1 INH) funcional. En el 85% de las familias afectadas, el paciente tiene una concentración reducida de inhibidor, alrededor del 30% de lo normal; el otro 15% restante tiene concentraciones normales o elevadas de una proteína que muestra reactividad cruzada inmunitaria, pero no funciona. Ambas formas de la enfermedad se transmiten de manera autosómica dominante. El C1 INH suprime las proteasas del complemento C1rs y MASP-2, y las proteasas activadas de los sistemas de contacto y fibrinólisis. Sin una función plena del C1 INH, la activación de cualquiera de estas proteasas inclina la balanza hacia la proteasa. Esta activación lleva a una actividad incontrolada de C1 y calicreína, con la escisión de C4 y C2 y la liberación de bradicinina, que interacciona con las células del endotelio vascular y produce una vasodilatación, que da lugar a edema episódico, localizado y sin fóvea. Se desconocen los desencadenantes bioquímicos que inducen las crisis de angioedema en estos pacientes.

La tumefacción de la parte afectada progresa con rapidez, sin urticaria, prurito, cambio de color ni enrojecimiento, y a menudo sin mucho dolor. Pero la tumefacción de la pared intestinal puede provocar dolor cólico abdominal intenso, a veces con vómitos o diarrea. A menudo no hay edema subcutáneo concomitante y el paciente sufre intervenciones quirúrgicas abdominales o estudios psiquiátricos antes de llegar al diagnóstico verdadero. El edema laríngeo puede ser mortal. Las crisis duran 2-3 días y después desaparecen de manera gradual. Pueden presentarse en zonas de traumatismo, en especial dentales, después de un ejercicio vigoroso o con la menstruación, la fiebre o el estrés emocional. Las crisis comienzan en los primeros 5 años de vida en casi todos los pacientes, pero no suelen ser graves hasta el final de la infancia o la adolescencia. El **déficit adquirido de C1 INH** se asocia al cáncer de linfocitos B o autoanticuerpos frente a C1 INH. Se han descrito LES y glomerulonefritis en los pacientes con la enfermedad congénita. (para tratamiento, v. cap. 160.5).

Tres de las proteínas de control de la membrana del complemento, el CR1, la MCP (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), evitan la formación de la enzima completa que escinde C3, C3bBb, que se activa por el depósito de C3b. El CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva) evita el desarrollo completo del complejo de ataque de la membrana que crea el «agujero». La **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN) es una anemia hemolítica que aparece cuando DAF y CD59 no se expresan en la superficie del hematíe. El trastorno se ha adquirido en forma de mutación somática en una célula madre hematopoyética del gen *PIGA* del cromosoma X. El producto de este gen es necesario para la síntesis normal de una molécula de glucosil-fosfatidilinositol que se une a las membranas celulares a través de 20 proteínas, incluidas DAF y CD59. Un paciente con un **déficit génico aislado de CD59** tenía una enfermedad de tipo HPN a pesar de una expresión normal de DAF en la membrana. Por

el contrario, el **déficit genético aislado de DAF** no ha provocado anemia hemolítica (para tratamiento, v. cap.160.5).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.4 Trastornos secundarios del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El déficit parcial de C1q se ha producido en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o hipogammaglobulinemia, en apariencia debido a una deficiencia de inmunoglobulina IgG, que normalmente se une de forma reversible a C1q y evita su catabolismo rápido.

La glomerulonefritis membranoproliferativa crónica puede deberse al factor nefrítico (NeF), un anticuerpo IgG frente a la enzima que escinde el C3 de la vía clásica (C4b2a) o la vía alternativa (C3bBb). El NeF protege la enzima de la inactivación y favorece el consumo de C3 y una menor concentración de C3 en el suero. Pueden aparecer infecciones piógenas, como la meningitis, si la concentración sérica de C3 disminuye menos del 10% de lo normal. Este trastorno también se ha encontrado en niños y adultos con enfermedad por depósitos densos o **lipodistrofia parcial.** Los adipocitos son la principal fuente de factor D y sintetizan C3 y el factor B; la exposición al NeF induce su lisis. Se ha descrito el NeF IgG que inhibe la convertasa de C3 de la vía clásica en la nefritis postinfecciosa aguda y en el LES. El consumo de C3 que caracteriza la nefritis postestreptocócica y el LES podría deberse a este factor, a activación del complejo inmune o a ambas.

Los **recién nacidos** tienen déficits leves o moderados de todos los componentes plasmáticos del sistema del complemento. La opsonización y generación de actividad quimiotáctica en el suero de los recién nacidos a término puede ser muy deficiente mediante la vía clásica o la vía alternativa. La actividad del complemento es incluso menor en los prematuros. Los pacientes con una cirrosis crónica grave, insuficiencia hepática, malnutrición o anorexia nerviosa también tienen un déficit significativo de los componentes del complemento y de la actividad funcional. La síntesis del complemento está reducida en estos trastornos, y el suero de algunos pacientes con malnutrición también contiene inmunocomplejos que podrían acelerar el gasto del complemento.

Los pacientes con **anemia falciforme** tienen una actividad normal de la vía clásica, pero algunos presentan una función defectuosa de la vía alternativa en la opsonización de neumococos, en la bacteriólisis y opsonización de *Salmonella* y en la lisis de hematíes de conejo. La desoxigenación de los hematíes de los pacientes con anemia falciforme altera sus membranas y aumenta la exposición de los fosfolípidos, lo que puede activar la vía alternativa y consumir sus componentes. Esta activación se acentúa durante las crisis dolorosas. Los niños con síndrome nefrótico pueden tener concentraciones séricas reducidas de los factores B y D y una actividad opsonizadora por debajo de lo normal.

Los **inmunocomplejos** iniciados por microorganismos o sus productos pueden consumir complemento. La activación ocurre sobre todo por la fijación de C1 y la iniciación de la vía clásica. La formación de inmunocomplejos y el consumo de complemento se han demostrado en la lepra lepromatosa, la endocarditis bacteriana, los cortocircuitos ventriculoyugulares infectados, el paludismo, la mononucleosis infecciosa, la fiebre hemorrágica del dengue y la hepatitis B aguda. Como resultado del depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en estas infecciones, puede producirse una nefritis o una artritis. En el LES, los inmunocomplejos activan C142, y el C3 se deposita en los lugares de daño tisular, incluidos los riñones y la piel; también se observa una síntesis reducida de C3. El síndrome de la urticaria recidivante, el angioedema, la eosinofilia y la hipocomplementemia secundaria a la activación de la vía clásica puede estar causada por autoanticuerpos contra C1q e inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos y la reducción de C3 se han descrito en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria y síndrome de Reye.

Los productos bacterianos circulantes en la **septicemia** o los factores tisulares liberados tras un **traumatismo** acentuado pueden iniciar la activación de las vías clásica y alternativa, lo que lleva a un aumento de las concentraciones séricas de C3a, C5a y C5b-9 y al síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el fracaso multiorgánico. El C5a y sus receptores, en particular los situados en los neutrófilos, parece central en la patogenia del SRIS. La inyección intravenosa de contrastes radiográficos yodados puede desencadenar una activación rápida y significativa de la vía alternativa, lo que puede explicar las reacciones ocasionales que se producen en los pacientes, sobre todo en este procedimiento.

Las **quemaduras** pueden inducir una activación masiva del sistema del complemento, en especial la vía alternativa, durante las horas siguientes a la lesión. La generación resultante de C3a y C5a estimula a los neutrófilos e induce su secuestro en los pulmones, lo que lleva al pulmón de *shock*. La circulación extracorpórea, la oxigenación mediante membrana extracorpórea, el intercambio de plasma o la hemodiálisis con **membranas de celofán** se asocian a un síndrome similar debido a la activación del complemento plasmático, con la liberación de C3a y C5a. En los pacientes con **protoporfiria eritropoyética** o **porfiria cutánea tardía,** la exposición de la piel a la luz de ciertas longitudes de onda activa el complemento, lo que genera actividad quimiotáctica. Esta actividad quimiotáctica conduce a la lisis de células endoteliales capilares, desgranulación de los mastocitos y aparición de neutrófilos en la dermis.

Algunas células tumorales pueden evitar la lisis mediada por el complemento mediante una expresión muy alta de DAF, MCP, CD59, CR1 o factor H o secretando proteasas que escinden el C3b unido al tumor. Los microorganismos han desarrollado mecanismos de evasión parecidos; por ejemplo, las partículas del VIH-1 que salen de las células infectadas adquieren las proteínas membranarias DAF y CD59, y los estafilococos producen múltiples inhibidores del complemento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.5 Tratamiento de los trastornos del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico para los déficits génicos de los componentes de las vías clásica, alternativa y de la lectina del complemento. Pero puede hacerse mucho para proteger a los pacientes con cualquiera de estos trastornos de sufrir complicaciones graves, y disponemos de tratamiento específico de tres trastornos causados por déficit de las proteínas de control, el angioedema hereditario, el SHUa y la HPN.

El tratamiento del **angioedema hereditario** comienza con la evitación de los factores precipitantes, por lo general los traumatismos. La infusión de un concentrado de C1 INH (**inhibidor** nanofiltrado de la **esterasa C1**) se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en niños en 2016. Un inhibidor de la calicreína **(ecallantida)** que bloquea la producción de bradicinina y un antagonista del receptor para la bradicinina **(icatibant)** está aprobada en Estados Unidos para adolescentes y adultos como profilaxis a largo plazo, para preparar una intervención quirúrgica o en procedimientos dentales, o como tratamiento de las crisis agudas. El andrógeno sintético **oxandrolona** aumenta la concentración de C1 INH varias veces y está aprobado para un uso prudente en niños. Los antihistamínicos, la epinefrina y los corticoides no tienen ningún efecto.

El lanadelumab, un inhibidor selectivo de la calicreína, tiene potencial como agente profiláctico. El **eculizumab,** un anticuerpo monoclonal humanizado frente al C5, previene la formación del complejo de ataque a membrana C5b9 y es un tratamiento eficaz de la **HNP** y del **SHUa.**

Disponemos de tratamientos de apoyo eficaces para otras enfermedades primarias de sistema del complemento, y la identificación de un defecto específico en el sistema del complemento puede influir de forma importante en el tratamiento. La posibilidad de que aparezcan complicaciones, como las enfermedades autoinmunitarias y la infección, debe animarnos a hacer esfuerzos diagnósticos intensos y a instituir el tratamiento con rapidez. Las personas con LES y un defecto del complemento responden generalmente al tratamiento igual que los que no tienen tal deficiencia. Ante el comienzo de una fiebre inexplicada, deben obtenerse cultivos e instituir un tratamiento antibiótico con más rapidez y con menos limitaciones que en un niño normal.

Se le debe dar un informe al paciente o a los padres que describa cualquier predisposición a las infecciones bacterianas sistémicas o enfermedades autoinmunitarias asociadas a la deficiencia del paciente, junto al tratamiento inicial recomendado, para su uso por parte de médicos escolares, de campamentos o de servicios de urgencia. A los pacientes y a sus contactos cercanos se les debe vacunar frente a *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. Los títulos altos de anticuerpos específicos pueden opsonizar con eficacia sin necesidad de un sistema de complemento completo, y la

vacunación de los miembros de la familia podría reducir el riesgo de exponer a los pacientes a estos microorganismos patógenos particularmente peligrosos. *Es aconsejable repetir la vacunación de los pacientes, ya que el déficit del complemento puede asociarse a una respuesta de anticuerpos amortiguada o de menor duración que lo normal.*

La **heparina,** que inhibe las vías clásica y alternativa, se ha usado para prevenir el «síndrome de post-perfusión».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Capítulo 161

Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

Las células madre hematopoyéticas **alogénicas** (de un donante) o **autógenas** (del mismo individuo) se han usado para curar trastornos malignos y de otros tipos. El trasplante **autógeno** se emplea como estrategia de rescate tras administrar dosis mortales de quimioterapia con o sin radioterapia en niños con neoplasias malignas sanguíneas como un linfoma recidivado o ciertos tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma, tumores encefálicos). El trasplante **alógeno** se usa para tratar a niños con enfermedades génicas de las células sanguíneas, como las hemoglobinopatías, las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, diferentes enfermedades hereditarias del metabolismo o el fallo de médula ósea. El trasplante alogénico también se usa como tratamiento para neoplasias malignas de la sangre, como la leucemia y los síndromes mielodisplásicos. La médula ósea ha sido la única fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. Hoy en día se ha normalizado el uso en la práctica clínica de células madre hematopoyéticas de la sangre periférica movilizadas con factor de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos) y progenitores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas **(TCMH).**

Además, un hermano con un HLA compatible ha sido el único tipo de donante empleado. Hoy en día se ha empleado a voluntarios no emparentados compatibles, familiares haploidénticos y donantes de sangre de cordón no emparentados para trasplantar a pacientes que carecen de un familiar con el mismo HLA.

Los protocolos para el TCMH alógeno consisten en dos partes: el régimen preparatorio y el propio trasplante. Durante el **régimen preparatorio acondicionador** se administra quimioterapia, en algunos momentos junto con irradiación, para destruir el sistema hematopoyético del paciente y suprimir su sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, de manera que se evita el rechazo del injerto. En los pacientes con neoplasias malignas, el régimen preparatorio también sirve para reducir significativamente la carga tumoral. El paciente recibe entonces una infusión intravenosa de células hematopoyéticas del donante. También se utilizan regímenes acondicionadores menos intensivos, conocidos como **regímenes acondicionadores de menor intensidad,** en pacientes pediátricos. Estos regímenes son sobre todo inmunodepresores y pretenden inducir un estado de menor competencia inmunitaria en el receptor para evitar el rechazo de las células del donante.

Las características inmunológicas del TCMH son distintas de las de otros tipos de trasplante porque, además de células madre, el injerto contiene células sanguíneas maduras del donante, incluidos linfocitos T, linfocitos *natural killer* (NK) y células dendríticas. Estas células repueblan el sistema hematopoyético-linfático del receptor y originan un sistema inmunitario nuevo. El efecto se conoce como **efecto de injerto contra leucemia (EICL).**

El sistema inmunitario donante ejerce su EICL mediado por linfocitos T a través de alorreacciones dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad mostrados en las células leucémicas del receptor. Pero, como los antígenos de histocompatibilidad también los muestran los tejidos, pueden surgir alorreacciones no deseadas mediadas por linfocitos T; en concreto, los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos alorreactivos del donante pueden atacar a los tejidos del receptor (en particular, la piel, el tubo digestivo y el hígado) provocando una **enfermedad de injerto contra huésped (EICH),** un trastorno con una gravedad variable que en algunos casos puede poner en peligro la vida (v. cap. 163).

El éxito del TCMH alógeno se ve menoscabado por la diversidad entre donantes y receptores respecto a los antígenos de histocompatibilidad principales y secundarios. El **antígeno leucocitario humano (HLA),** incluyendo las moléculas de clase I de los complejos principales de histocompatibilidad (MHC) HLA-A, HLA-B y HLA-C, presentan péptidos a los linfocitos T $CD8^+$, mientras que las moléculas de la clase II del MHC, el HLA-DR, el HLA-DQ y el HLA-DP, presentan péptidos a los linfocitos T $CD4^+$. Hay cientos de variantes de cada molécula de las clases I y II, e incluso diferencias pequeñas pueden provocar respuestas alorreactivas de linfocitos T que median la reacción de rechazo, la EICH o ambas. Las disparidades en los alelos del HLA-A, B, C o DRB1 en la pareja donante-receptor son factores de riesgo independientes de la EICH aguda y crónica. Comienza a aparecer una evidencia de que HLA-DQ y HLA-DP pueden desempeñar un papel en esto, provocando que algunos centros de trasplante también exploren la posibilidad de emparejar estos alelos.

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios derivan de diferencias entre receptores y donantes con un HLA compatible en péptidos que son presentados por el mismo alotipo de HLA. Estos antígenos son el resultado de polimorfismos de proteínas diferentes al HLA, a diferencias en el nivel de expresión de las proteínas o a diferencias génicas entre varones y mujeres. Un ejemplo de esto último lo representan los antígenos H-Y codificados por el cromosoma Y, que pueden estimular la EICH cuando se emplea una donante femenina para trasplantar a un receptor varón con un HLA idéntico. De este modo, y a partir de estos datos, está claro que puede producirse una EICH incluso cuando el receptor y el donante tienen un HLA idéntico.

El donante óptimo de cualquier paciente sometido a un TCMH es un hermano con un HLA idéntico. Como los genes polimórficos del HLA están muy ligados y suelen constituir un solo locus génico, **cualquier par de hermanos tiene una probabilidad del 25% de tener un HLA idéntico.** De este modo, también en vista del tamaño familiar limitado en los países desarrollados, menos del 25-30% de los pacientes que necesitan un aloinjerto pueden recibir su trasplante de un hermano con un HLA idéntico. Este porcentaje es incluso inferior en pacientes con trastornos heredados desde que los hermanos afectos no se consideran candidatos a donantes.

EL TCMH DE UN HERMANO CON UN HLA IDÉNTICO

El TCMH alógeno procedente de un hermano con un HLA compatible es el tratamiento de elección para los niños con neoplasias malignas hematológicas y diferentes enfermedades congénitas o adquiridas (tabla 161.1). Los mejores resultados se consiguen en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos no malignos, porque el riesgo de recidiva de la enfermedad es bajo y la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante es menor que en los niños que reciben trasplantes por neoplasias malignas hematológicas.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El TCMH alógeno se usa en niños con leucemia linfoblástica aguda **(LLA)** en la primera remisión completa cuando a un niño se le considera de riesgo alto de recidiva leucémica (p. ej., aquellos con características citogenéticas de mayor riesgo o con grados altos de enfermedad residual mínima) o en segunda o posterior remisión completa tras una recaída medular anterior. La LLA es la indicación más frecuente para el TCMH en la infancia. Diversas variables relacionadas con el paciente, el donante, la enfermedad y el trasplante pueden influir en el resultado de los pacientes con LLA que reciben un TCMH alógeno. Las probabilidades a largo plazo de **supervivencia sin complicaciones (SSC)** en los pacientes con LLA trasplantados en la primera

Tabla 161.1 Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno en las enfermedades pediátricas

MALIGNIDAD Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Primera remisión completa de pacientes con un riesgo alto de recaída Inmunofenotipo de linfocitos T y respuesta pobre a corticoides No hay remisión al final de la fase de inducción Hipodiploidía marcada (<43 cromosomas) Enfermedad residual mínima al final de la terapia de consolidación Lactantes con alto riesgo de LLA Segunda remisión completa Tercera remisión completa o mas Leucemia mieloide aguda en la primera remisión completa o en la fase avanzada de la enfermedad Leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia Síndromes mielodisplásicos Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin Tumores sólidos seleccionados Neuroblastoma metastásico Rabdomiosarcoma refractario al tratamiento convencional Sarcoma de Ewing de muy alto riesgo	TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS Variantes de la inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de hiper-IgM Deficiencia de la adhesión leucocitaria Síndrome de Omenn Deficiencia de cinasa ZAP-70 Hipoplasia de cartílago-cabello Deficiencia de la PNP Deficiencia de ligando CD40 Deficiencia de MHC clase II Síndrome de Wiskott-Aldrich Síndrome de Chédiak-Higashi Síndrome de Kostmann (agranulocitosis maligna infantil) Enfermedad granulomatosa crónica Síndrome linfoproliferativo autoinmune Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (síndrome de Duncan) Síndrome de IPEX Deficiencia del receptor de interleucina 10 Linfohistiocitosis hemofagocítica Deficiencia de receptores de interferón-γ Enfermedad de Griscelli Deficiencia de granulocitos
ANEMIAS Anemia aplásica adquirida grave Anemia de Fanconi Hemoglobinuria paroxística nocturna Disqueratosis congénita Anemia de Diamond-Blackfan Talasemia mayor Anemia drepanocítica Síndrome de Shwachman-Diamond	OTROS TRASTORNOS Variantes graves seleccionadas de trastornos de la función plaquetaria (p. ej., trombastenia de Glanzmann, trombocitopenia amegacariocitaria congénita) Tipos seleccionados de mucopolisacaridosis (p. ej., enfermedad de Hurler) u otros trastornos liposomales/peroxisomales (p. ej., enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia) Osteopetrosis infantil maligna Citopenia potencialmente mortal que no responde a los tratamientos convencionales

IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PNP, purina nucleósido fosforilasa.

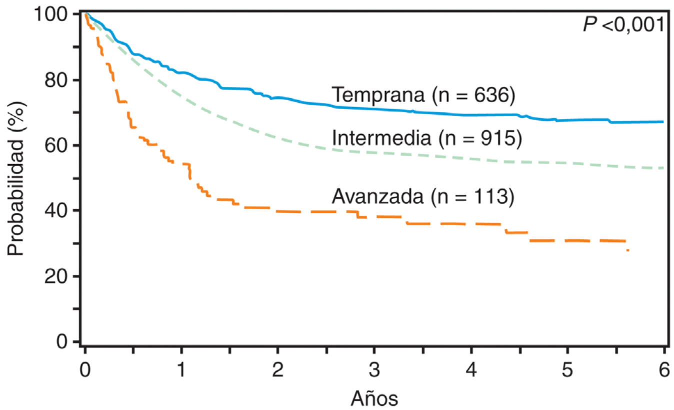

Fig. 161.1 Supervivencia después de un TCMH de donante con HLA compatible emparentado para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en menores de 18 años, 2004-2014. *Temprana*, primera remisión completa (CR1); *Intermedia*, segunda remisión completa o más (CR2 +); *Avanzada*, enfermedad activa. *(De D'Souza A, Zhu X: Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation [HCT],* CIBMTR Summary Slides, *2016. http://www.cibmtr.org.)*

o segunda remisión completa son del 60-70% y del 40-60%, respectivamente. Se obtienen resultados inferiores en pacientes que han recibido trasplantes en fases más avanzadas de la enfermedad. El uso de la **irradiación corporal total (ICT)** durante el régimen preparatorio resulta ventajoso para la SSC comparado con un régimen que consista en fármacos citotóxicos (fig. 161.1), pero puede inducir efectos adversos más prolongados. Esto ha dado lugar a una mayor investigación sobre las alternativas de ICT. Una profilaxis menos intensiva de la EICH también se asocia a un mejor resultado. La médula ósea es aún la fuente preferida de células madre para el trasplante, aunque esto difiere entre los centros de trasplante.

Aunque el principal beneficio para los receptores alogénicos de TCMH con leucemia deriva del EICL mostrado por las células inmunocompetentes, la recurrencia de la enfermedad sigue siendo la causa principal del fracaso del tratamiento. El riesgo de no erradicar la leucemia está influenciado por muchas variables, incluyendo la fase de la enfermedad, las lesiones moleculares de las células tumorales y la disparidad de antígenos de histocompatibilidad mayores o menores en los pares donante/receptor. Para superar el obstáculo de la elusión tumoral causada por la pérdida de HLA en las células malignas, se ha propuesto el uso de **receptores de antígenos quiméricos (CAR)** no restringidos por HLA. Esta estrategia terapéutica se basa en la reprogramación genética de las células T a través de receptores inmunológicos artificiales que redireccionan de forma reproducible y eficiente la especificidad del antígeno de los linfocitos T policlonales hacia antígenos diana expresados por las células leucémicas. Cuando son expresados por las células T, los CAR median el reconocimiento de antígenos y la citólisis tumoral de una manera no restringida y pueden dirigirse a cualquier molécula (proteína, carbohidrato o glucolípido) expresada en la superficie de las células tumorales, evitando así uno de los principales mecanismos de escape del tumor basado en la disminución de las moléculas MHC. Los CAR están compuestos por una fracción de unión de antígenos extracelulares específicos, obtenidos de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, unidos para formar un anticuerpo de cadena única (scFv), y de un componente de señalización intracelular derivado de la cadena ζ del complejo del receptor del linfocito T (TCR)-CD3. La adición a la construcción del gen *CAR* de señales de coestimulación y citocinas que promueven la expansión y supervivencia de las células T mejora la eficiencia antitumoral de las células T diseñadas y su supervivencia en el medio tumoral. Los retrovirus gamma y los lentivirus se utilizan generalmente para la transducción de los CAR en linfocitos T para ser empleados en el ámbito clínico. Se ha demostrado que estos vectores infectan eficazmente a los linfocitos T, se integran en el genoma del huésped y producen una expresión robusta del gen en las células T humanas y su progenie.

LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA

El TCMH alógeno procedente de un hermano con el HLA idéntico se emplea en gran medida para el tratamiento posterior a la remisión de los niños con leucemia mielocítica aguda **(LMA).** Los niños con LMA en primera remisión completa tratados con TCMH alógena como tratamiento de consolidación tienen una mayor probabilidad de SSC que los tratados con quimioterapia sola o con trasplante autógeno. Los resultados obtenidos en los pacientes que reciben un TCMH de un hermano con un HLA idéntico tras un régimen preparatorio con ICT o quimioterapia son parecidos, con una probabilidad de SSC del orden del 70%. Por ello, para las LMA, los regímenes de acondicionamiento normalmente excluyen el uso de ICT debido a su asociación con efectos a largo plazo. Los niños con leucemia promielocítica aguda en remisión molecular al final del tratamiento con quimioterapia y ácido todo-*trans*-retinoico, o con LMA y translocación t(8;21), inversión del cromosoma 16 (inv16), translocación t(16;16) o citogenética normal y presencia de mutación de *NPM1 o CEPB*α, ya no se consideran adecuados para el TCMH alógeno en la primera remisión completa en vista de su buen pronóstico con tratamientos alternativos. Los estudios aconsejan restringir el TCMH a aquellos pacientes con lesiones moleculares perjudiciales, como la duplicación en tándem interna de FLT3, o anomalías mixtas en el linaje leucémico o con grados altos de enfermedad residual mínima en el momento del fin del tratamiento de inducción. Alrededor del 40-60% de los pacientes pediátricos con LMA en la segunda remisión completa puede rescatarse con un TCMH.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Durante muchos años, el TCMH alógeno ha sido considerado el único tratamiento curativo probado para niños con leucemia mielógena aguda que presentan el cromosoma Filadelfia (Ph +). La supervivencia sin leucemia de los pacientes con leucemia mieloide crónica **(LMC)** después de un aloinjerto es del 45-80%. Los principales factores que influyen en el resultado son la fase de la enfermedad (fase crónica, fase acelerada, crisis blástica), la edad del receptor, el tipo de donante empleado (emparentado o no) y el tiempo entre el diagnóstico y el TCMH. Los mejores resultados se obtienen en niños trasplantados durante la fase crónica de un hermano con HLA idéntico en el primer año que sigue al diagnóstico. Al contrario de lo que ocurre en otras formas de leucemia pediátrica, la infusión de leucocitos de donante puede reinducir un estado de remisión completa en una amplia proporción de pacientes que experimentan una recaída de la leucemia.

El tratamiento con inhibidores específicos de la tirosina cinasa BCR-ABL (mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib) que se dirigen contra la actividad enzimática de la proteína de fusión BCR-ABL modifica la evolución natural de la enfermedad y, de este modo, las indicaciones para el trasplante. La indicación del TCMH en esta población está evolucionando y se reserva generalmente para pacientes con una respuesta deficiente a los inhibidores de la tirosina cinasa o para aquellos que no toleran sus efectos secundarios.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

La leucemia mielomonocítica juvenil **(LMMJ)** es una rara enfermedad neoplásica hematopoyética del principio de la infancia que representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles. La LMMJ se caracteriza por hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, con excesiva proliferación de células de las líneas monocítica y granulocítica. La hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) y la activación patológica de la vía de transmisión de señales de la cinasa RAS-RAF-MAP (proteína activada por el mitógeno) desempeñan una función importante en la fisiopatología. La LMMJ sigue habitualmente un mal curso clínico, con una mediana de duración de la supervivencia en niños no tratados inferior a 12 meses desde el diagnóstico. Algunos pacientes inusuales con mutaciones de *CBL1* o *N-RAS* pueden sobrevivir durante años sin un aloinjerto.

El TCMH es capaz de curar alrededor del 50-60% de los pacientes con LMMJ. Los pacientes que reciben un trasplante de un donante no emparentado tienen un resultado comparable al de los que reciben TCMH de donantes emparentados con HLA compatible. El trasplante de sangre de cordón constituye una opción alternativa adecuada. La recidiva de la leucemia es la principal causa de fracaso terapéutico en niños con LMMJ tras un TCMH, con una frecuencia de recaída de hasta el 40-50%. Como los niños con LMMJ tienen con frecuencia un bazo muy grande, se han realizado esplenectomías antes del trasplante. Sin embargo, el tamaño del bazo en el momento del TCMH y la esplenectomía antes del TCMH no parecen afectar al resultado del trasplante. En contra de lo que ocurre en la LMC, la infusión de leucocitos del donante no sirve para rescatar a los pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad; un segundo aloinjerto puede inducir una remisión mantenida en aproximadamente un tercio de los niños con LMMJ que recaen tras el primer TCMH.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DIFERENTES A LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que lleva a una citopenia en la sangre periférica y a una tendencia a evolucionar a una LMA. El TCMH es el tratamiento de elección en los niños con **anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)** y en aquellos con AREB en transformación (AREB-t). La probabilidad de supervivencia sin signos de enfermedad en estos niños es del 60-70%. Todavía no está claro si a los pacientes con síndromes mielodisplásicos y un porcentaje de blastos superior al 20% le beneficia la quimioterapia previa al trasplante. El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es también el tratamiento preferido de todos los niños con citopenia refractaria. El trasplante de un donante alternativo también se emplea en niños con citopenia refractaria asociada a monosomía 7 o un cariotipo complejo, infecciones peligrosas para la vida, neutropenia profunda o dependientes de transfusiones. En los niños con citopenia refractaria, la probabilidad de SSC tras un TCMH puede ser de hasta el 80%, y raramente se observan recidivas de la enfermedad. Esta observación ha proporcionado el fundamento para el estudio de regímenes de intensidad reducida en estos pacientes.

LINFOMA NO HODGKINIANO Y LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma no hodgkiniano (LNH) infantil y la enfermedad de Hodgkin (EH) responden muy bien a la quimiorradioterapia tradicional, pero algunos pacientes tienen un riesgo alto de recaída o de enfermedad refractaria. El TCMH puede curar a una proporción de pacientes con recaída del LNH y del EH y se debe ofrecer pronto tras esta, mientras la enfermedad todavía es sensible al tratamiento. Si se dispone de un donante compatible de HLA, puede ofrecerse un trasplante alógeno a los pacientes con LNH para aprovechar la ventaja del EICL. Los pacientes con enfermedad sensible y una carga tumoral limitada muestran pronósticos favorables, con SSC del 50-60%. Los estudios también señalan que los pacientes con EH con recaídas o refractaria mejoran con TCMH autólogo, con una SSC del 50-60%. Los pacientes con EH pueden beneficiarse de un EICL cuando reciben un aloinjerto.

ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

Debido a que la probabilidad de supervivencia a largo plazo para un trasplante de médula ósea (TMO) de hermano compatible es reproducible en más del 80% para niños y adultos jóvenes, el TMO es el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes con anemia aplásica grave adquirida. Históricamente, el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes sin un hermano compatible con HLA ha sido la inmunosupresión intensiva. Debido a que los resultados del trasplante de *donante no emparentado* para niños con anemia aplásica adquirida han mejorado hasta alcanzar tasas de supervivencia de más del 75%, el uso de TCMH de donante no emparentado sin terapia inmunosupresora previa se está considerando con mayor frecuencia; la supervivencia general a 2 años puede llegar al 96% en receptores de donante compatible no emparentado sin terapia inmunosupresora previa.

Para los pacientes que no tienen un donante compatible o un donante no emparentado compatible, anteriormente las opciones de trasplante eran muy decepcionantes. Afortunadamente, hay esperanza en los estudios actuales que analizan el trasplante haploidéntico para esta enfermedad. Aunque los números son pequeños, el uso de ciclofosfamida después del trasplante ha mostrado una mejoría significativa con respecto a experiencias anteriores. Existe la esperanza de que todos los niños y adultos jóvenes que necesiten un trasplante para la anemia aplásica grave tendrán la oportunidad de tener éxito con un TMO.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

La **anemia de Fanconi** y la **disqueratosis congénita** son trastornos génicos asociados a un riesgo alto de sufrir una pancitopenia. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fragilidad cromosómica espontánea, que aumenta después de la exposición de los linfocitos de la sangre periférica a las sustancias que entrecruzan el ADN, como compuestos clastógenos como diepoxibutano, mitomicina C y melfalán. Los pacientes con AF, además del riesgo de pancitopenia, muestran mucha tendencia a sufrir trastornos clonales de la hematopoyesis, como los síndromes mielodisplásicos y LMA. El TCMH puede rescatar la anemia

aplásica y evitar la aparición de trastornos clonales hematopoyéticos. En vista de sus defectos en los mecanismos de reparación del ADN, que son responsables de su fragilidad cromosómica, los pacientes con AF tienen una exquisita sensibilidad a las sustancias alquilantes y radioterapia. De este modo, deben prepararse para el aloinjerto con dosis reducidas de ciclofosfamida y solamente un uso sensato de la radiación. A muchos pacientes con AF se les ha trasplantado con éxito tras recibir una dosis baja de ciclofosfamida e irradiación toracoabdominal. Sin embargo, el uso de este régimen se asocia a una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello tras el trasplante. La ciclofosfamida en dosis bajas combinada con fludarabina ha sido muy bien tolerada en pacientes con AF que tienen un donante compatible emparentado. La adición de dosis bajas de ICT y globulina antitimocítica (ATG) para aquellos con un donante no relacionado ha mostrado un éxito similar. Actualmente, la supervivencia general a los 5 años es de más del 90% en pacientes con AF que reciben TCMH antes de la transformación a tumor maligno hematológico. Sin embargo, debido a su trastorno subyacente, los pacientes con AF deben ser monitoreados de cerca en los años posteriores al trasplante para evaluar los efectos tardíos, incluyendo neoplasias malignas secundarias y endocrinopatías.

El TCMH alógeno sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del fracaso medular grave asociado a la disqueratosis congénita, un raro síndrome congénito caracterizado también por atrofia y pigmentación reticular de la piel, distrofia ungueal y leucoplaquia de la mucosa. Los resultados del aloinjerto en estos pacientes han sido relativamente malos, con una supervivencia a los 10 años del 20-30%, debido a las complicaciones tempranas y tardías, reflejando una mayor sensibilidad de las células endoteliales a la radioterapia y las sustancias alquilantes.

TALASEMIA

El tratamiento tradicional (es decir, transfusión sanguínea y tratamiento quelante del hierro) ha mejorado espectacularmente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con talasemia, cambiando una enfermedad previamente mortal con una muerte temprana por una enfermedad crónica de progresión lenta compatible con una supervivencia prolongada. Sin embargo, el TCMH sigue siendo el único tratamiento curativo de los pacientes con talasemia. En estos pacientes, el riesgo de morir de complicaciones relacionadas con el trasplante depende sobre todo de su edad, el estado de sobrecarga de hierro y las infecciones víricas hepáticas concomitantes. Los adultos, en especial cuando se ven afectados por una hepatitis crónica activa, tienen un peor pronóstico que los niños. Entre los niños se han identificado tres clases de riesgo en función de tres parámetros, que son la regularidad en la quelación previa del hierro, el aumento de tamaño del hígado y la presencia de fibrosis portal. En los pacientes pediátricos sin hepatopatía que han recibido de forma periódica quelantes del hierro (pacientes de la clase 1), la supervivencia con independencia de la transfusión es superior al 90%, mientras que en los pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento quelante del hierro y signos de hepatopatía grave (pacientes de la clase 3), la probabilidad de supervivencia ha sido del 60%. Con las mejoras en los cuidados de apoyo y los regímenes de acondicionamiento, incluso los pacientes con enfermedad hepática más avanzada han tenido excelentes resultados (fig. 161.2). Deben emplearse las combinaciones farmacológicas más eficaces (p. ej., las que incluyen la ciclosporina A y el metotrexato) para evitar la EICH. Se ha publicado que el resultado en los pacientes trasplantados de un donante no emparentado son similares a los de un paciente con HLA idénticos. El aumento del uso de sangre del cordón umbilical y los donantes haploidénticos están siendo explorados para aumentar el número de pacientes elegibles para el TCMH. Además, se están realizando avances en la terapia génica de la talasemia en ensayos, lo que podría cambiar el enfoque de esta enfermedad.

ANEMIA FALCIFORME

La gravedad de la enfermedad varía mucho entre los pacientes con anemia falciforme, y el 5-20% de la población afectada sufre una morbilidad significativa por crisis oclusivas vasculares y lesión pulmonar, renal o nerviosa. La hidroxiurea, un fármaco que favorece la síntesis de hemoglobina fetal, reduce la frecuencia y gravedad de estas crisis vasculares y mejora la calidad de vida de los pacientes con la anemia falciforme; sin embargo, el TCMH alógeno es el único tratamiento curativo de esta enfermedad por el momento. Aunque el TCMH puede curar la enfermedad por hemoglobina S homocigótica, hemoglobina Sβ0 o hemoglobina SC, es difícil seleccionar a los candidatos adecuados para el trasplante. Los pacientes con anemia falciforme pueden sobrevivir decenios, pero algunos tienen una mala calidad de vida, con hospitalizaciones repetidas por crisis vasculares oclusivas dolorosas e infartos del sistema nervioso central (SNC).

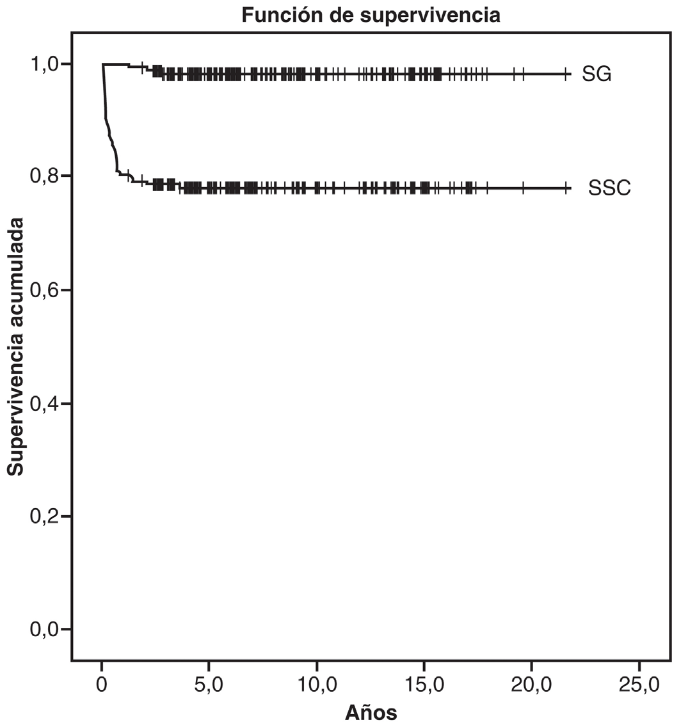

Fig. 161.2 Supervivencia global (SG) y supervivencia sin complicaciones (SSC) después del trasplante de células madre hematopoyéticas en niños de 1 año o menores con trasplante para β-talasemia mayor. *(De Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, et al: A multicenter retrospective analysis stressing the importance of long-term follow-up after hematopoietic cell transplantation for β-thalassemia,* Biol Blood Marrow Transplant *23[10]:1695-1700, 2017.)*

Las principales **indicaciones** para realizar el TCMH en los pacientes con enfermedad falciforme son el antecedente de accidentes cerebrovasculares, resonancia magnética con lesiones en el SNC asociadas a una alteración de la función neuropsicológica, la falta de respuesta a la hidroxiurea como demuestra el síndrome torácico agudo recidivante, las crisis vasculares oclusivas recidivantes, la anemia grave o la osteonecrosis. Los resultados del TCMH son mejores cuando se realiza en niños con un hermano con un HLA idéntico, con una probabilidad de curación del 80-90%. Sin embargo, el uso de trasplantes de donantes alternativos en esta población, incluyendo donantes no emparentados y donantes haploidénticos, está siendo investigado a través de una serie de ensayos clínicos y puede aumentar el número de pacientes elegibles para someterse a TCMH potencialmente curativos. También se están explorando regímenes de intensidad y toxicidad reducidas para reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionadas con los trasplantes, aunque la insuficiencia del injerto sigue siendo un problema importante en esta población de pacientes.

INMUNODEFICIENCIAS

El TCMH es el **tratamiento de elección** de los niños afectados por la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y otras inmunodeficiencias hereditarias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y la enfermedad granulomatosa crónica (v. tabla 161.1). Con un hermano con un HLA idéntico, la probabilidad de supervivencia se acerca al 100%, con resultados menos favorables para los pacientes con injertos procedentes de familiares con un HLA parcialmente compatible. A algunos niños con IDCG, sobre todo aquellos sin actividad NK residual ni asentamiento de linfocitos T maternos, se les puede trasplantar sin recibir ningún régimen preparatorio, siendo habitualmente las células linfocíticas del donante los únicos elementos que se asientan. La implantación mantenida del donante es más difícil de conseguir en niños con síndrome de Omenn, linfohistiocitosis hemofagocítica o DAL. Las infecciones víricas y micóticas oportunistas graves aparecen antes de que el aloinjerto afecte de forma adversa al resultado del paciente después del TCMH. Debido a esto, a los pacientes con las inmunodeficiencias más graves se les debe trasplantar tan pronto como sea posible para prevenir complicaciones infecciosas.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un amplio grupo de enfermedades que resultan de la acumulación de sustrato dentro de los tejidos causada por la disfunción del lisosoma o el peroxisoma. El uso de TCMH se ha establecido para una variedad de enfermedades metabólicas hereditarias, incluyendo mucopolisacaridosis tipo 1 (síndrome de Hurler) y adrenoleucodistrofia (ALD). Aunque algunas de estas enfermedades se pueden tratar con terapia de reemplazo de enzimas exógenas, las manifestaciones clínicas de la enfermedad tienden a progresar con el tiempo, especialmente la enfermedad en el SNC, donde la enzima no puede ser administrada de manera fiable. Se cree que someterse a un TCMH da lugar al injerto de células microgliales que son capaces de proporcionar nueva enzima a las áreas donde la terapia de reemplazo de enzimas, si está disponible, no puede tener un impacto sustancial. Múltiples estudios han mostrado resultados significativamente mejores para los pacientes que son diagnosticados de sus condiciones subyacentes relativamente temprano y son capaces de someterse a TCMH rápidamente, antes de que el daño significativo del sustrato acumulado sea irreversible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

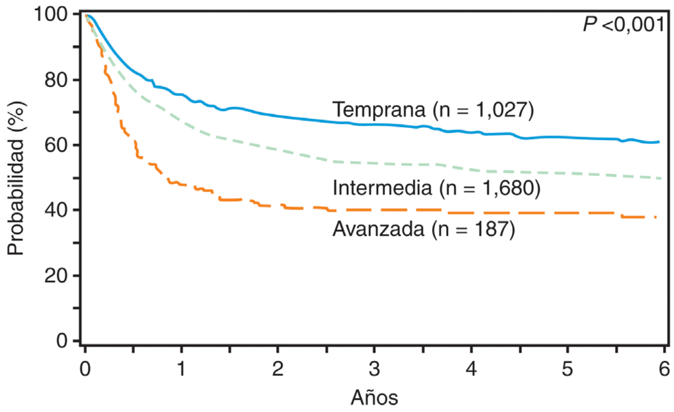

Fig. 162.1 Supervivencia después de un TCMH de donante no emparentado para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en menores de 18 años, 2004-2014. *Temprana*, primera remisión completa (CR1); *Intermedia*, segunda remisión completa o más (CR2 +); *Avanzada*, enfermedad activa. *(De D'Souza A, Zhu X: Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation [HCT],* CIBMTR Summary Slides, *2016. http://www.cibmtr.org.)*

Capítulo 162

Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos

Rachel A. Phelan y David Margolis

Dos terceras partes de los pacientes que necesitan un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) no disponen de un hermano con un HLA idéntico. Se usan cada vez más fuentes alternativas de células madre hematopoyéticas (CMH), como **donantes no emparentados compatibles, sangre de cordón umbilical de donante no emparentado** y **familiares haploidénticos.** Cada una de estas opciones tiene ventajas y limitaciones, pero en lugar de considerarlas alternativas en competición deben considerarse estrategias complementarias que hay que elegir después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos para el mejor interés del paciente. La elección del donante dependerá de varios factores relacionados con la urgencia del trasplante, los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el trasplante, la experiencia del centro y la preferencia por el médico.

TRASPLANTES DE DONANTES NO EMPARENTADOS

Una de las estrategias más utilizadas para los niños que necesitan un aloinjerto y no tienen un hermano con el HLA idéntico es identificar a un donante no emparentado con un HLA compatible en un registro (fig. 162.1). Los registros internacionales de todo el mundo contienen más de 27 millones de donantes voluntarios en los que se ha tipificado el HLA. Los locus de la clase I del HLA-A, B y C y el locus de la clase II DRB1 son los que más influyen en el resultado del TCMH procedente de un voluntario no emparentado. Otros locus de la clase II (principalmente, DQB1 y DP1), así como haplotipos de KIR, están también empezando a considerarse cuando se elige a un donante, pero su impacto en el resultado está menos estudiado.

Aunque en el pasado se utilizaba la tipificación serológica (de baja resolución) para los locus HLA-A y HLA-B, en la actualidad a los donantes no emparentaos se les elige utilizando la tipificación molecular (alélica) de alta resolución de los locus HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1. Se requiere una tipificación HLA menos estricta para las unidades de sangre del cordón umbilical, donde solo se utilizan HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1. La probabilidad de encontrar un donante no emparentado con un HLA compatible depende de la frecuencia del genotipo HLA, que está muy ligado al origen étnico del registro de donantes. Los datos del registro de donantes del Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (PNDM) y las unidades de sangre de cordón umbilical almacenadas estimaron que esencialmente cada paciente que necesitara un trasplante podría encontrar un donante de manera oportuna, a pesar de la raza/grupo étnico del receptor, la disponibilidad del donante y la dosis celular. Sin embargo, muchos de estos pacientes pueden no tener acceso a un injerto «ideal», definido como una compatibilidad HLA de 8/8 para la médula ósea y 6/6 para la sangre del cordón umbilical. También se estima que para 2017 se añadirán otros 5,5 millones de donantes al registro, lo que hará aún más probable que se identifique al donante potencial óptimo.

Al principio, el polimorfismo del HLA y las limitaciones intrínsecas de las técnicas habituales de tipificación del HLA (es decir, serológicas) afectaron desfavorablemente a la precisión del estudio de compatibilidad, lo que aumenta las frecuencias de rechazo y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. La llegada de la tipificación molecular de antígenos de las clases I y II del HLA de resolución alta, unido al progreso en la profilaxis y el tratamiento de la EICH, ha dado lugar a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante y una mejora de los resultados. De hecho, los resultados de un donante voluntario no emparentado completamente compatible son ahora análogos a los del TCMH de un hermano con un HLA idéntico. Los resultados de los trasplantes haploidénticos también están alcanzando a los de los donantes compatibles no emparentados, así como a los de los hermanos donantes compatibles.

Aunque la disparidad de un solo locus en los pacientes con leucemia puede verse como algo beneficioso por una reducción en la frecuencia de recaídas, causadas por el efecto de injerto contra leucemia (EICL) en pacientes con trastornos que no son malignos en los que el EICL no es beneficioso, solo se obtienen resultados óptimos cuando se selecciona a un donante compatible a nivel alélico con el receptor. En general, una sola disparidad en el HLA en la pareja donante-receptor, independientemente de su naturaleza antigénica o alélica, predice un mayor riesgo de mortalidad no leucémica; las múltiples disparidades alélicas en diferentes locus del HLA tienen un efecto perjudicial y se asocian incluso a peores resultados. Para reducir el riesgo de EICH aguda se ha empleado la **eliminación *ex vivo* de los linfocitos T del injerto,** con eficacia variable. Los estudios están examinando el agotamiento selectivo de los linfocitos T α/β de los donantes, que son los linfocitos T que impulsan la EICH, al tiempo que preservan las células T y las células asesinas naturales (NK), que pueden ser responsables del EICL y de la protección contra la infección.

Aunque la mayoría de los pacientes que han requerido un trasplante de donante compatible no emparentado han recibido un injerto de médula ósea o de células madre periféricas, para aquellos pacientes que precisan con urgencia un trasplante, el tiempo necesario para identificar a un donante adecuado a partir de un grupo, establecer su idoneidad y obtener las células puede llevar a una recaída y un fracaso del trasplante. En los pacientes de este subgrupo que necesitan urgentemente un trasplante, la atención se ha centrado en la sangre de cordón de donante no emparentado y el familiar no compatible con un HLA haploidéntico.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El **trasplante de sangre del cordón umbilical (TSCU)** es una opción viable en niños que necesitan un TCMH alógeno. El TSCU ofrece la ventaja de la falta de riesgos para los donantes, el menor riesgo de transmisión de infecciones y, para trasplantes de donantes no emparentados, la disponibilidad inmediata de células conservadas en frío, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta el trasplante de solo 3-4 semanas. Comparado con el trasplante de médula ósea (TMO), las ventajas del TSCU están representadas por la menor incidencia de EICH crónica y la posibilidad de usar donantes que tengan disparidades en el HLA con el receptor. A pesar de estas ventajas, la enorme experiencia obtenida en las últimas 2 décadas ha demostrado que los pacientes con un TSCU pueden verse expuestos a un mayor riesgo de complicaciones tempranas mortales, debidas sobre todo a la baja frecuencia de integración de la hematopoyesis del donante, la cinética tardía de recuperación del neutrófilo y la falta de transferencia adoptiva de linfocitos T de memoria específicos frente a microorganismos patógenos. La transferencia de linfocitos T de memoria del donante contribuye de forma significativa a una reconstitución inmunitaria temprana de los niños tras un trasplante de células madre alógenas de la sangre periférica o de médula ósea no manipulada.

Respecto a los aspectos del asentamiento y recuperación hematopoyéticas, se ha demostrado que existe una fuerte correlación inversa entre el número de células sanguíneas nucleadas del cordón infundidas por kilogramo de peso corporal del receptor y el riesgo de morir por causas relacionadas con el trasplante. En particular, el asentamiento del injerto es una preocupación significativa cuando las células nucleadas son menores de 2,5 por 10^7/kg de peso corporal del receptor. Como una unidad de sangre de cordón suele contener entre 1 por 10^9 y 1,8 por 10^9 células, no es sorprendente que el TSCU se emplee menos en adolescentes o adultos con un peso corporal de más de 40 kg. De hecho, se calcula que solo el 30% de las unidades de sangre del cordón umbilical (SCU) disponibles en el inventario del banco podrían ser suficientes para un paciente de 75 kg según la dosis umbral celular recomendada. Los esfuerzos se han centrado en enfoques capaces de aumentar el número de células de SCU que se trasplanten. La selección de las unidades de sangre de cordón más ricas, la infusión de dos unidades en el mismo receptor (es decir, TSCU doble) y el trasplante de progenitores expandidos *ex vivo* se ha investigado mucho para mejorar los resultados del TSCU, lo que abre nuevos escenarios para una aplicación más amplia del procedimiento. Los resultados de este estudio se han contrastado con otro estudio más amplio, y han demostrado que no se aumenta la supervivencia en niños y adolescentes que reciben un TSCU doble.

Los resultados a largo plazo del trasplante de SCU son parecidos a los del trasplante con otras fuentes de CMH para neoplasias malignas hematológicas en la infancia. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas, los receptores del TSCU pueden ser trasplantados por donantes con mayores diferencias en el HLA, reciben 1 log menos de células nucleadas, tienen retraso en la recuperación de neutrófilos y plaquetas, y muestran una incidencia reducida de EICH en comparación con los niños que reciben TMO de donantes no relacionados. En un estudio, hubo tasas similares de EICH aguda, pero significativamente menos de EICH crónica en pacientes que recibieron TSCU. Sin embargo, tanto la tasa de recaída como la probabilidad de supervivencia general no difirieron en los receptores pediátricos de TSCU o TMO no emparentados. Por tanto, en ausencia de un donante emparentado con un HLA idéntico, el TSCU no emparentado puede considerarse una opción adecuada para niños con trastornos malignos y no malignos. Los resultados del TSCU han tenido un interés particular en niños con ciertos desórdenes no malignos, para poder proceder al trasplante rápidamente y prevenir la progresión de la enfermedad. Un beneficio adicional es la posibilidad de tasas más bajas de EICH, que no tiene ningún beneficio en un paciente que recibe un trasplante por un trastorno no maligno.

TRASPLANTES HAPLOIDÉNTICOS

El TCMH de un donante con un HLA haploidéntico **(haplo-TCMH)** ofrece una fuente inmediata de CMH a casi todos los pacientes que no encuentran a un donante compatible, ya sea familiar o no, o una unidad de sangre de cordón adecuada. De hecho, casi todos los niños tienen al menos un familiar haploidéntico, con tres locus diferentes, que puede estar disponible pronto como donante. Los pocos pacientes que rechazan el trasplante haploidéntico tienen la ventaja de poder contar con rapidez con otro donante dentro de la familia. Además, esto puede representar un enfoque que resultaría atractivo en el contexto de la salud mundial, donde no se dispone de registros de donantes ni de técnicas de procesamiento celular más sofisticadas.

Se ha demostrado que la eliminación eficiente de los linfocitos T del injerto impide la EICH aguda y crónica, incluso cuando se usa médula ósea de un pariente haploidéntico que difiere en tres locus principales del HLA. Esto se puede hacer *ex vivo* o *in vivo* con el uso de agentes quimioterapéuticos antes y después de la infusión celular. El uso de **ciclofosfamida después del trasplante** es una de las técnicas *in vivo* que se están incorporando ampliamente a los regímenes de trasplante haploidénticos. Los beneficios de la eliminación de los linfocitos T se demostraron por primera vez en el trasplante de niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Se han realizado más de 300 trasplantes en pacientes con IDCG usando donantes haploidénticos en todo el mundo, con una frecuencia alta de reconstitución inmunitaria parcial o completa a largo plazo.

La erradicación de células T maduras del injerto, necesaria para prevenir la EICH en un contexto de gran disparidad genética inmunitaria, hace que los receptores no puedan beneficiarse de la transferencia adoptiva de los linfocitos T de memoria que, a través de su expansión periférica, son el principal factor responsable de la protección de las infecciones en los primeros meses posteriores al trasplante. Un estado de profunda inmunodeficiencia dura al menos 4-6 meses tras el trasplante en receptores de haplo-TCMH. Se han diseñado estrategias avanzadas de infusiones de líneas o clones de linfocitos T específicos frente a los microorganismos patógenos más frecuentes (virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus humano, *Aspergillus* y adenovirus) que se han probado con éxito en algunos ensayos piloto para proteger a receptores en el periodo inicial posterior al trasplante.

Se han desarrollado métodos selectivos de manipulación del injerto en trasplantes de donante haploidéntico y no emparentado. En particular se han obtenido resultados prometedores mediante la eliminación de los linfocitos T portadores de las cadenas α/β del receptor del linfocito T, el cual se cree que es un mediador de la EICH. También se eliminan los linfocitos B para evitar la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Con este abordaje, el paciente puede beneficiarse de la transferencia adoptiva de progenitores hematopoyéticos comprometidos, linfocitos NK maduros y linfocitos T γ/δ+, los cuales pueden conferir una protección en contra de infecciones que amenazan la vida así como facilitar el EICL.

Se han publicado más resultados del haplo-TCMH en adultos que en niños. La probabilidad publicada de supervivencia a los 3-4 años del haplo-TCMH en niños con leucemia aguda va del 18 al 48%. La supervivencia está influida por muchos factores, entre los que el más importante es el estado de remisión en el momento del trasplante, con peores resultados en los niños con leucemias mielocíticas que en aquellos con leucemias linfocíticas. En el TCMH con incompatibilidad del haplotipo de progenitor a niño, los pacientes con leucemia aguda que recibieron trasplante de la madre tuvieron menos recaídas que los receptores de trasplantes paternos, lo que se traduce en una mejor supervivencia sin complicaciones.

Durante muchos años se ha considerado que la falta del EICL mediada por linfocitos T hace a los receptores de aloinjertos desprovistos de linfocitos T más proclives a la recaída de la leucemia. Sin embargo, se ha demostrado que el EICL mostrado por los linfocitos NK del donante puede compensar esta falta de alorreactividad específica de los linfocitos T cuando se emplea a un familiar alorreactivo NK con un HLA distinto como donante.

ALORREACTIVIDAD DE LINFOCITOS NK DEL DONANTE FRENTE AL RECEPTOR

Los linfocitos *natural killer* son los primeros linfocitos del donante en recuperarse después del TCMH. La alorreactividad de linfocitos NK del donante frente al receptor deriva de una diferencia entre clones NK del donante, que portan receptores inhibidores específicos frente a las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio, y los ligandos de la clase I del MHC de las células receptoras. Los linfocitos NK están preparados para provocar citólisis mediante varios receptores activadores, que desempeñan un papel importante en el EICL mediado por linfocitos NK. Los linfocitos NK humanos discriminan las formas alélicas de las moléculas del MHC a través de **receptores de tipo inmunoglobulínico del linfocito citolítico (KIR),** que muestran una distribución clonal, de manera que cada célula del repertorio lleva al menos un receptor que es específico frente a moléculas de la clase I del MHC propio. Como los linfocitos NK coexpresan receptores inhibidores frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, no lisan a las células propias. Cuando se enfrentan a objetivos alógenos, los linfocitos NK perciben la falta de expresión de alelos de la clase I propios y median alorreacciones. En los trasplantes incompatibles hay muchas parejas de donantes y receptores en las que los linfocitos NK inhibidores del donante no reconocen los alelos de la clase I del receptor como propios. En consecuencia, los linfocitos NK del donante no se bloquean y se activan para lisar las células linfohematopoyéticas del receptor.

Los estudios de haplo-TCMH incompatibles demuestran que las disparidades en la clase I del MHC, que generan una respuesta alorreactiva de los linfocitos NK del injerto frente al huésped, erradican las células leucémicas,

mejoran la implantación y protegen de la EICH mediada por linfocitos T. El potencial de alorreactividad NK del donante contra el receptor, que puede predecirse a partir de la tipificación estándar del HLA, está siendo cada vez más examinado cuando se selecciona al donante. Aunque la importancia del haplotipo KIR en los trasplantes que no sean haploidénticos aún no se ha aclarado completamente en la población pediátrica, su papel en la prevención de la EICH y de las recaídas ha demostrado ser cada vez más beneficioso en la población adulta.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO

El **trasplante autólogo,** que usa la propia médula almacenada del paciente, se asocia a un riesgo bajo de complicaciones relacionadas con el trasplante que sean peligrosas para la vida, aunque la principal causa de fracaso es la recidiva de la enfermedad. La médula ósea fue la única fuente de células madre empleada en pacientes que recibían autoinjertos.En los últimos años, la gran mayoría de los pacientes tratados con TCMH autógenos reciben progenitores hematopoyéticos movilizados en la sangre periférica por medio de citocinas (sobre todo, factor estimulante de colonias de granulocitos) o citocinas más fármacos citotóxicos. Un antagonista de CXCR4 (plerixafor) puede ser sumamente eficaz para movilizar progenitores hematopoyéticos en la periferia. Cuando se compara con la médula ósea, el uso de progenitores de la sangre periférica se asocia a una recuperación hematopoyética más rápida y a un resultado comparable. Una preocupación importante en los pacientes con neoplasias malignas que reciben un TCMH autógeno está representada por el riesgo de reinfundir células malignas con el injerto; los progenitores tumorales contenidos en el injerto pueden contribuir a la recidiva de la enfermedad maligna original. Esta observación ha proporcionado la base de la **purga tumoral** usando estrategias avanzadas dirigidas a reducir o eliminar la contaminación tumoral en el injerto.

El TCMH autólogo se emplea sobre todo en niños seleccionados con recaídas de linfomas y ciertos tumores sólidos (tabla 162.1).

Los pacientes con linfomas sensibles y carga tumoral pequeña muestran resultados favorables tras un TCMH autólogo, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%, mientras que los pacientes de riesgo alto con tumores voluminosos o enfermedad poco reactiva al tratamiento tienen un pronóstico pobre, con una supervivencia del 10-20%.

El TCMH autógeno en pacientes con un neuroblastoma de alto grado se asocia a mejores resultados que la quimioterapia tradicional. Un estudio del Children's Oncology Group (COG) demostró una ventaja de supervivencia al realizar dos trasplantes secuenciales, o **en tándem,** que utilizan diferentes agentes quimioterapéuticos. Debido a estos mejores resultados, los trasplantes autólogos en tándem se consideran ahora el tratamiento estándar recomendado. En estos pacientes, la infusión después del trasplante de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula (GD2) expresada en la superficie de las células del neuroblastoma confiere protección contra el riesgo de recidiva tumoral.

En los niños con tumores encefálicos con riesgo alto de recaída, o resistencia a la quimioterapia e irradiación tradicionales, la toxicidad limitante de la dosis para el tratamiento intensificador es la mielosupresión, lo que deja un hueco para el rescate con células madre. Varios estudios han proporcionado resultados alentadores para los pacientes con diferentes tipos histológicos de tumores encefálicos tratados con TCMH autógeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 162.1	Indicaciones del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en las enfermedades pediátricas

- Recaída de linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano
- Estadio IV o recaída de neuroblastoma
- Tumores encefálicos de alto riesgo, recidivados o resistentes
- Sarcoma de Ewing en estadio IV
- Enfermedades autoinmunitarias peligrosas para la vida y resistentes a tratamientos tradicionales

Capítulo 163

Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva

Rachel A. Phelam y David Margolis

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógeno es la **enfermedad de injerto contra huésped (EICH),** que se debe al asentamiento de linfocitos inmunocompetentes en un huésped inmunodeficiente que muestra diferencias de histocompatibilidad con el donante. Estas diferencias entre el donante y el huésped pueden dar lugar a la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del receptor o antígenos de histocompatibilidad secundarios. La EICH suele subdividirse en dos formas: la **EICH aguda,** que aparece en los 3 meses siguientes al trasplante, y la **EICH crónica,** que, aunque relacionada, es una enfermedad diferente que aparece más tarde y muestra algunas de las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas que recuerdan a las observadas en algunos trastornos autoinmunitarios (p. ej., esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren).

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

La EICH aguda se debe a linfocitos T alorreactivos del donante contenidos en el injerto, que atacan antígenos del receptor no compartidos presentes en los tejidos diana. Un proceso en tres pasos genera el síndrome clínico. Primero, el daño tisular inducido por el acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígeno del receptor, que presentan aloantígenos del receptor a los linfocitos T del donante transferidos con el injerto y secretan **citocinas,** como la interleucina (IL)-12, lo que favorece la polarización de la respuesta del linfocito T en la dirección del tipo 1. Segundo, en respuesta a antígenos del receptor, los linfocitos T del donante se activan, proliferan, expanden y generan citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, la IL-2 y el interferón (IFN)-γ. En el tercer paso del proceso, estas citocinas provocan lesiones titulares y promueven la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos, que, junto a los macrófagos, matan a las células del receptor y lesionan más los tejidos.

La EICH aguda suele aparecer a las 2-8 semanas del trasplante. Las **manifestaciones** primarias dependen de la localización involucrada y pueden incluir un exantema maculopapuloso eritematoso (figs. 163.1 y 163.2), una anorexia persistente, vómitos y diarrea, y la afectación hepática con aumento de las concentraciones de bilirrubina, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). El diagnóstico puede beneficiarse de una biopsia cutánea, hepática o digestiva para su

Fig. 163.1 **Enfermedad de injerto contra huésped aguda.** Es común el compromiso del cuero cabelludo, las orejas, las palmas de las manos y las plantas de los pies. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)*

confirmación. Se ve la lesión endotelial y los infiltrados linfocíticos en los órganos afectados. La epidermis y los folículos pilosos de la piel se dañan, los conductos biliares hepáticos pequeños muestran una rotura segmentaria y hay una destrucción de las criptas y úlceras mucosas en el tubo digestivo (TD). La EICH aguda de grado I (solo exantema cutáneo) tiene un pronóstico favorable y a menudo no precisa tratamiento. La EICH aguda de grado II es una enfermedad multiorgánica moderadamente grave que exige tratamiento inmunodepresor. La EICH aguda de grado III es una enfermedad multiorgánica grave y la de grado IV es un trastorno que amenaza la vida y a menudo acaba con ella (tabla 163.1).

La **profilaxis farmacológica** estándar de la EICH tras un aloinjerto no manipulado se apoya sobre todo en la administración después del trasplante de fármacos inmunodepresores como la ciclosporina, el tacrolimús o combinaciones de ambos, a menudo con metotrexato o prednisona, anticuerpos contra los linfocitos T, micofenolato de mofetilo (MMF) u otros fármacos inmunodepresores. La infusión de ciclofosfamida los días 3 y 5 después del trasplante se han propuesto como estrategia para deplecionar linfocitos T alorreactivos del donante que se activan, tras exponerse a antígenos del receptor. Este enfoque ha tenido éxito en pacientes sometidos a trasplantes haploidénticos. La infusión previa al trasplante de globulina antitimocítica (ATG) o anticuerpos monoclonales (AcM) como el alemtuzumab se utiliza mucho para modular la alorreactividad de los linfocitos T del donante, en particular en los pacientes que han recibido un aloinjerto de un donante no emparentado o parcialmente compatible. Otro método que se ha usado ampliamente en la práctica clínica es eliminar los linfocitos T del injerto **(vaciado de linfocitos T).** Otros enfoques, a través de ensayos clínicos, se están utilizando para eliminar selectivamente los linfocitos T α/β, que se cree que son los responsables del desarrollo de la EICH, a la vez que se preservan los linfocitos T γ/δ con el fin de mantener el efecto de injerto contra leucemia (EICL) y la capacidad de combatir la infección. Cualquier forma de profilaxis de la EICH puede socavar por sí misma la reconstitución inmunitaria posterior al trasplante, lo que aumenta el riesgo de muertes relacionadas con infecciones. La eliminación de linfocitos T del injerto tradicionalmente se ha asociado a un mayor riesgo de recidiva de la leucemia en los pacientes que han recibido trasplantes de hermanos o de voluntarios no emparentados con el mismo HLA.

Fig. 163.2 Enfermedad de injerto contra huésped aguda. Erupción casi confluente de máculas y pápulas eritematosas en un recién nacido inmunodeficiente tratado con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y transfusión de sangre no irradiada. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)*

A pesar de la profilaxis, aparece una EICH aguda significativa en aproximadamente el 30% de los receptores de TCMH de un hermano compatible y en hasta el 60% de los receptores de TCMH de donantes no emparentados. Estos números son estimados y el riesgo actual de EICH aguda es muy variable, dependiendo de varios factores. El riesgo de desarrollar EICH está aumentado por el diagnóstico de una enfermedad maligna, edades avanzadas del donante y el receptor y en pacientes que reciben un aloinjerto sin manipular y la profilaxis de la EICH con solo un fármaco. El factor de riesgo más importante de la EICH aguda es la presencia de disparidades en las moléculas del HLA entre el donante y el receptor.

La EICH aguda suele tratarse al principio con glucocorticoides; alrededor del 40-50% de los pacientes muestra una respuesta completa a los corticoides. El riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante es mucho mayor en los pacientes que no respondieron a los corticoides que en los que mostraron una respuesta completa. Se han obtenido resultados prometedores en niños con EICH aguda resistente a esteroides usando **células estromales mesenquimatosas,** que pueden amortiguar la respuesta inflamatoria asociada a la EICH aguda. Se han utilizado en pacientes con EICH aguda resistente a esteroides el MMF, la pentostatina o AcM dirigidos a moléculas expresadas en linfocitos T o citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria (incluyendo infliximab y etanercept dirigidos a TNF, y tocilizumab dirigido a IL-6), que son la base de la fisiopatología de la EICH. No hay datos claros que muestren la superioridad de uno de estos enfoques sobre los otros. La **fotoféresis extracorpórea** es otro tratamiento de segunda línea para la EICH y es más eficaz para la EICH de la piel. La sangre periférica de un paciente se expone a un compuesto fotosensible y luego a la luz ultravioleta. Las células se reinfunden en el paciente. Se cree que este proceso produce un aumento de la apoptosis de los linfocitos responsables de la EICH, así como un aumento de la regulación de las citocinas antiinflamatorias y de las células T reguladoras.

Tabla 163.1 Estadificación y graduación clínica* de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

ESTADIO	PIEL (SOLO ERITEMA ACTIVO)	HÍGADO (BILIRRUBINA)	TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR	TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR (DEPOSICIONES/DÍA)
0	Exantema de EICH no activo (eritematoso)	<2 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia ausente o intermitente	Adultos: <500 ml/día o <3 deposiciones/día Niños: <10 ml/kg/día o <4 deposiciones/día
1	Exantema maculopapuloso <25% de SC	2-3 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia persistente	Adultos: 500-999 ml/día o 3-4 deposiciones/día Niños: 10-19,9 ml/kg/día o 4-6 deposiciones/día
2	Exantema maculopapuloso del 25-50% de SC	3,1-6 mg/dl		Adultos: 1.000-1.500 ml/día o 5-7 deposiciones/día Niños: 20-30 ml/kg/día o 7-10 deposiciones/día
3	Exantema maculopapular >50% de SC	6,1-15 mg/dl		Adultos: >1.500 ml/día o >7 deposiciones/día Niños: >30 ml/kg/día o >10 deposiciones/día
4	Eritrodermia generalizada (>50% de SC) con formación de ampollas y descamación >5% de SC	>15 mg/dl		Dolor abdominal severo con o sin íleo o heces muy sanguinolentas (independientemente del volumen de las heces)

*Grado clínico general (basado en el compromiso más grave de los órganos diana):
Grado 0: sin estadio 1-4 de cualquier órgano.
Grado I: estadio 1-2 de la piel sin compromiso hepático, TGI superior o TGI inferior.
Grado II: erupción cutánea en estadio 3 y/o hígado en estadio 1 y/o TGI superior en estadio 1 y/o TGI inferior en estadio 1.
Grado III: estadio 2-3 del hígado y/o estadio 2-3 del TGI inferior, con estadio 0-3 de la piel y/o estadio 0-1 del TGI superior.
Grado IV: estadio 4 de la piel, el hígado o el TGI inferior, con estadio 0-1 del TGI superior.
TGI, tracto gastrointestinal; SC, superficie corporal.
De Harris AC, Young R, Devine S, et al: International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:4-10, 2016.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

La EICH crónica aparece o persiste más de 3 meses después del trasplante y es la complicación tardía más frecuente del TCMH alógeno, con una incidencia aproximada del 25% en los niños. La EICH crónica es la principal causa de mortalidad y morbilidad sin relación con la recaída en los que han sobrevivido mucho tiempo con un TCMH. La EICH aguda se ha reconocido como el factor más importante que predice la aparición de la forma crónica de la enfermedad. El uso de voluntarios no emparentados compatibles como donantes, y el uso de sangre periférica como fuente de células madre, ha aumentado la incidencia y gravedad de la EICH crónica. Otros factores que predicen la aparición de la EICH crónica son las edades avanzadas del donante y el receptor, el donante femenino para un receptor masculino, el diagnóstico de neoplasia maligna y el uso de la irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio.

La EICH crónica es un trastorno de la regulación inmunitaria caracterizado por la producción de autoanticuerpos, el aumento del depósito de colágeno y la fibrosis, y por síntomas parecidos a los de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (tabla 163.2). Las citocinas predominantes en la fisiopatología de la EICH crónica suelen ser citocinas del tipo II, como la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-5 contribuyen a la eosinofilia y a la hiperactividad del linfocito B con aumento de los títulos de IgM, IgG e IgE. Las gammapatías monoclonales asociadas indican una alteración de la regulación clonal. La EICH crónica depende del desarrollo y persistencia de linfocitos T del donante que no toleran al receptor. La maduración de las células madre trasplantadas dentro de un timo dañado podría llevar a errores en la selección negativa y a la producción de células que no toleran antígenos del receptor y, por tanto, son autorreactivas o, de forma más precisa, **reactivas frente al receptor.** Esta actividad inmunitaria continua da lugar a las manifestaciones clínicas que recuerdan a una enfermedad autoinmunitaria sistémica con lesiones cutáneas liquenoides y esclerodérmicas, síndrome seco, artritis, contracturas articulares, bronquiolitis obliterante y degeneración de conductos biliares con colestasis.

Los pacientes con una EICH crónica que afecta solo a la piel y al hígado tienen una evolución favorable (figs. 163.3 y 163.4). La enfermedad multiorgánica extensa puede asociarse a una calidad de vida muy deteriorada, infecciones recidivantes asociadas a regímenes inmunosupresores prolongados para controlar la EICH y a una elevada mortalidad. La morbilidad y mortalidad son mayores en pacientes con un **inicio progresivo** de una EICH crónica que sigue directamente a una EICH aguda, intermedias en aquellos con un **inicio quiescente** tras la resolución de una EICH aguda y menores en los pacientes con un **inicio nuevo** sin una EICH aguda. La EICH crónica se puede clasificar como leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión involucrada. La monoterapia con prednisona es el tratamiento estándar actualmente, aunque se han empleado otros tratamientos, como la fotoféresis extracorpórea, el MMF, los AcM anti-CD20 y la pentostatina, con un éxito variable. El tratamiento con mesilato de imatinib, que inhibe la síntesis de colágeno, ha sido eficaz en algunos pacientes con EICH crónica y características escleróticas. Como consecuencia de una inmunosupresión prolongada, los pacientes con una EICH

Tabla 163.2 Hallazgos clínicos en la enfermedad de injerto contra huésped crónica

SISTEMAS ORGÁNICOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Sistémico	Inmunodeficiencias e infecciones recidivantes
Piel	Liquen plano, esclerodermia, hiperpigmentación o hipopigmentación, eritema, pecas, ictiosis, ulceraciones Contracturas de flexión Cicatrices vaginales Onicólisis Pérdida de uñas
Pelo	Alopecia, cicatricial o no cicatricial
Boca	Síndrome de Sicca, liquen plano, despapilación de la lengua con abigarraciones, márgenes laterales con forma ondeada, xerostomía, mucocele
Articulaciones	Miositis/tendinitis difusa, artritis, contracturas
Ojos	Disminución del lagrimeo, esclerótica inyectada, conjuntivitis cicatricial, queratopatía
Hígado	Aumento de enzimas, colestasis, hepatomegalia, cirrosis
Tracto gastrointestinal	Retraso en el desarrollo, malabsorción, diarrea crónica Estenosis esofágica
Pulmones	Tos, disnea, respiración sibilante Bronquiolitis obliterante, estertores crónicos, neumotórax, fibrosis
Sangre	Trombocitopenia, eosinofilia, cuerpos de Howell-Jolly (disfunción esplénica)

Fig. 163.3 **Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH), liquenoide.** Después del trasplante de médula ósea, este niño tuvo EICH aguda y posteriormente desarrolló pápulas y placas escamosas cutáneas típicas del liquen plano. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)*

Fig. 163.4 **Enfermedad crónica de injerto contra huésped.** Obsérvese la extensa alopecia del cuero cabelludo con discromía y numerosas placas esclerodérmicas del cuero cabelludo y la espalda. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 579.)*

crónica son particularmente proclives a las infecciones y deben recibir la profilaxis antibiótica adecuada, incluida la trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). La EICH crónica se resuelve en la mayoría de los pacientes pediátricos, pero puede precisar 1-3 años de tratamiento inmunosupresor antes de que se pueda retirar el tratamiento sin que recidive la enfermedad. La EICH crónica promueve el desarrollo de neoplasias secundarias, en particular en pacientes con anemia de Fanconi, y tiene un importante impacto en la calidad de vida.

FRACASO DEL INJERTO

El fracaso del injerto es una complicación grave que expone a los pacientes a un riesgo alto de infección mortal. El **fracaso primario del injerto** se define como la imposibilidad de alcanzar un recuento de neutrófilos de 0,5 por 10^9/l después del trasplante. El **fracaso secundario del injerto** es la pérdida de los recuentos sanguíneos tras un asentamiento inicial transitorio de las células del donante. Las causas del fracaso del injerto tras un trasplante autógeno o alógeno son el trasplante de una dosis inadecuada de células madre (observada con mayor frecuencia en niños que reciben un trasplante de sangre de cordón) y las infecciones víricas, como el citomegalovirus o el virus del herpes humano del tipo 6, que a menudo se asocian a la activación de los macrófagos del receptor. Sin embargo, el fracaso del injerto tras un trasplante alógeno se debe, sobre todo, a un rechazo inmunitario del injerto por parte de los linfocitos T residuales del receptor que sobreviven al régimen acondicionador.

El **diagnóstico** del fracaso del injerto debido a un mecanismo inmunitario se basa en el examen de la sangre periférica y de un aspirado y biopsia de la médula ósea, junto al análisis molecular del estado quimérico. La persistencia de linfocitos del huésped en los receptores de trasplantes alógenos con fracaso del injerto indica un rechazo inmunitario. El riesgo de rechazo del injerto inmunitario es mayor en los pacientes con discordancias en el HLA, injertos en los que se han eliminado los linfocitos T, regímenes acondicionadores de menor intensidad y trasplantes de escasas células madre, y en los receptores sensibilizados a los antígenos del HLA o, con menor frecuencia, a antígenos de histocompatibilidad secundarios. La alosensibilización surge como consecuencia de transfusiones anteriores de hemoderivados y se observa en particular en receptores con anemia aplásica, anemia falciforme y talasemia. En el TCMH para enfermedades no malignas, como las mucopolisacaridosis, el fracaso del injerto también lo facilita la falta de un tratamiento previo con fármacos citotóxicos e inmunosupresores. En la talasemia, el fracaso del injerto también lo favorece la expansión de células hematopoyéticas del receptor. La profilaxis de la EICH con metotrexato, un antimetabolito, y la profilaxis frente a las infecciones con TMP/SMX o ganciclovir también pueden retrasar el asentamiento del injerto.

El **tratamiento** del fracaso del injerto suele exigir la eliminación de todas las posibles sustancias mielotóxicas del régimen terapéutico y el intento de un ensayo corto con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos. Con frecuencia se emplea un segundo trasplante, habitualmente precedido de un régimen muy inmunosupresor, para rescatar a los pacientes que experimentan un fracaso del injerto. Los regímenes de intensidad alta se toleran generalmente mal si se administran menos de 100 días después de un trasplante debido a los efectos tóxicos acumulados, pero este riesgo debe equilibrarse con el riesgo de infección por neutropenia y linfocitopenia prolongadas.

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

La enfermedad hepática venooclusiva **(EVO),** también conocida como **síndrome de obstrucción sinusoidal,** debuta con hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso con retención de líquido y ascitis. Es el resultado de un daño epitelial dentro del hígado, que puede progresar a disfunción multiorgánica. El inicio suele ser antes de 30 días después del trasplante, con una incidencia de alrededor del 15% dependiendo de la intensidad del protocolo de acondicionamiento. Los factores de riesgo son la edad baja, la enfermedad hepática anterior (fibrosis, cirrosis), la radiación abdominal, los trasplantes repetidos, el neuroblastoma, la osteopetrosis y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La forma grave de EVO tiene una mortalidad elevada (mayor de un 80%) sin tratamiento.

Como profilaxis se ha utilizado tradicionalmente ácido ursodesoxicólico y ocasionalmente heparina; solo la **defibrotida** ha demostrado cierta eficacia en la prevención y el tratamiento de la enfermedad venooclusiva. Un estudio en tercera fase demostró mejoría en la supervivencia y la tasa de respuesta a la EVO en pacientes tratados con defibrotida. La defibrotida es una combinación de oligodesoxirribonucleótidos porcinos que reduce la actividad procoagulante que potencia las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales. La defibrotida está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la EVO en pacientes adultos y pediátricos con disfunción renal o pulmonar después del TCMH. La desfibrotida se utiliza a menudo como profilaxis en Europa, con datos que muestran su eficacia, pero este uso aún no está aprobado en Estados Unidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **164**

Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Anna R. Huppler

Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) experimentan una inmunodeficiencia transitoria pero profunda. El riesgo de infección depende de la etapa posterior al trasplante (preinjerto y postinjerto), la inmunosupresión en curso, la interrupción de las funciones de barrera (catéteres permanentes, enfermedad de injerto contra huésped [EICH], mucositis) y las infecciones preexistentes (Fig. 164.1). Los enfoques de manejo pueden incluir el uso de antimicrobianos profilácticos, antimicrobianos preventivos para la infección antes de la enfermedad sintomática o el tratamiento antimicrobiano de la infección documentada o sospechada.

Inmediatamente después del trasplante, la ausencia o escasez de neutrófilos **(neutropenia)** hace que los pacientes sean proclives a las infecciones bacterianas y micóticas. En consecuencia, la mayoría de los centros comienza el tratamiento antipseudomonas y antimicótico profiláctico durante el régimen acondicionador. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección en el periodo temprano posterior al trasplante. Los microorganismos patógenos más frecuentes son bacterias gramnegativas entéricas y hongos. Una vía venosa central, que se emplea habitualmente en todos los niños con TCMH, es un factor de riesgo significativo de infecciones. Las especies de estafilococos y *Candida* son las más frecuentes en las infecciones relacionadas con catéteres (v. cap. 206). Las cepas multirresistentes a fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son un problema emergente, con una prevalencia altamente variable entre los centros. Las enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores causadas por virus respiratorios estacionales, como la influenza, el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la parainfluenza y el metapneumovirus humano, pueden producirse durante la fase previa o posterior al injerto. Las directrices publicadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos abordan el manejo de la fiebre y la neutropenia después del TCMH.

Los receptores de TCMH siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, incluso después de normalizarse el recuento de neutrófilos, debido a la prolongada depresión de la función y el número de linfocitos T. Las manifestaciones de la EICH, así como la terapia de inmunosupresión asociada, son un factor adicional para las infecciones virales y micóticas oportunistas. Después de un trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), las infecciones son la consecuencia de un asentamiento lento del injerto y de la virginidad de los linfocitos T. En trasplantes haploidénticos, la depleción de linfocitos T produce un aumento del riesgo de infección en los primeros 4-6 meses. Los receptores de este tipo de trasplante, así como los que reciben TSCU, no presentan el beneficio de la transferencia adoptiva de linfocitos T derivados del donante, con experiencia antigénica. Para los receptores de TCMH después del injerto, la enfermedad micótica invasiva, los herpesvirus y las infecciones por adenovirus representan una complicación amenazante para la vida que afecta significativamente a los resultados. Otros patógenos que se han de considerar son las micobacterias no tuberculosas, virus BK, *Clostridium difficile* y norovirus.

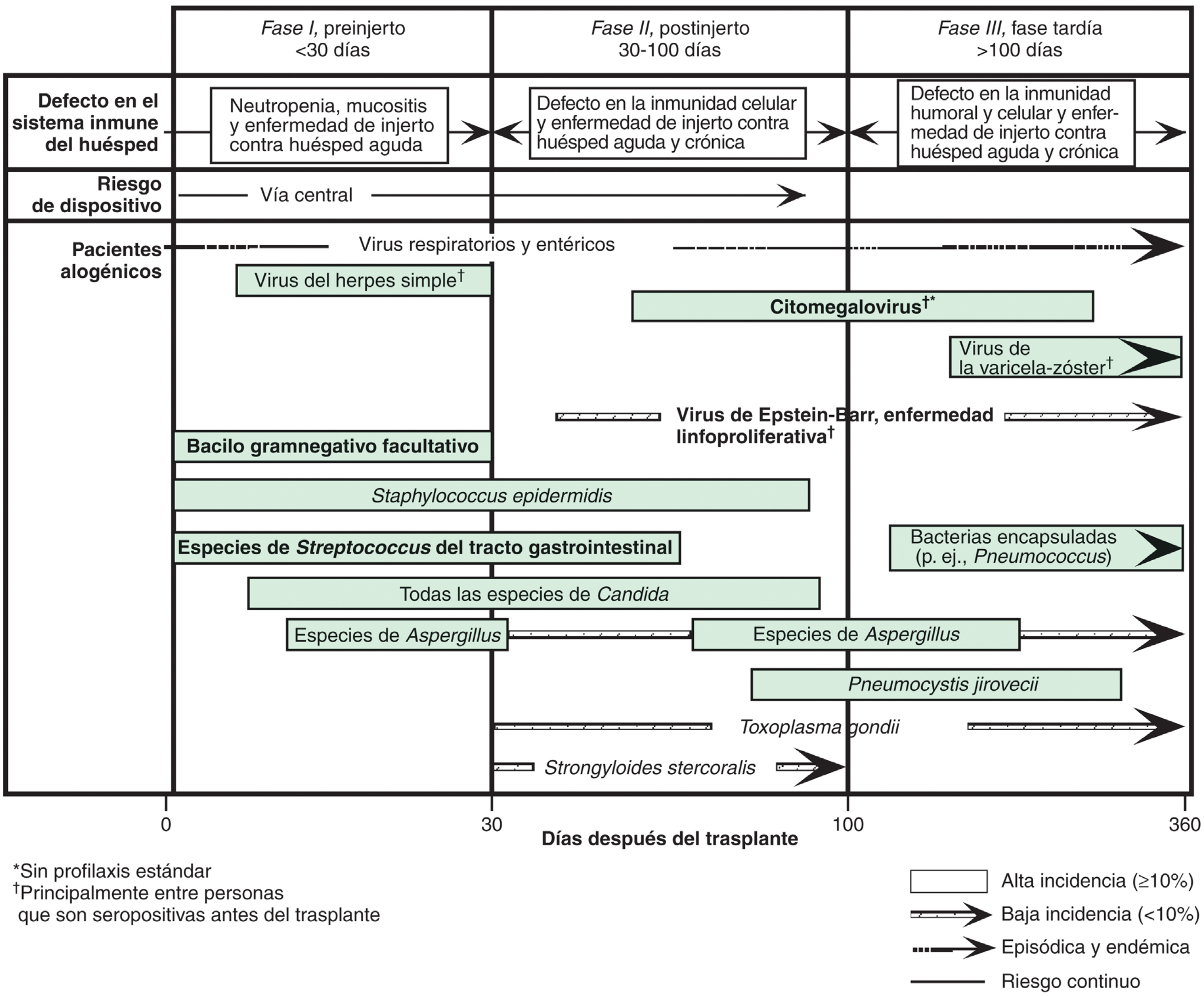

Fig. 164.1 Fases de las infecciones oportunistas entre los receptores de TCMH alogénicos. *(De los Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic sickle cell transplant recipients,* MMWR *49(RR-10):1-128, 2000.)*

La **enfermedad micótica invasiva (EMI)** sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los receptores alogénicos de TCMH. Se considera el tratamiento empírico de la EMI para los pacientes con TCMH con fiebre persistente a pesar de 96 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Los organismos más comunes son las especies de *Aspergillus* y *Candida*. Las infecciones también se dan con hongos que no son *Aspergillus*, incluyendo especies de *Mucor* y *Rhizopus* (entre otros agentes de mucormicosis), *Fusarium* y *Scedosporium*. *Pneumocystis jirovecii* es una causa única e incultivable de neumonía micótica en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de la administración rápida e intensiva de fármacos antimicóticos, los casos demostrados de EMI continúan teniendo tasas de mortalidad del 20-70%. La EMI se puede presentar de forma temprana después del trasplante, aunque existe un cambio hacia la presentación de la infección en el periodo posterior al injerto en presencia de EICH. El riesgo de sufrir una EMI está influenciado sobre todo por una historia de infecciones micóticas previas, la duración de la neutropenia, el tratamiento corticoideo, el daño de la mucosa (EICH, la infección por CMV posterior al trasplante, las infecciones víricas de vías respiratorias) y, para la candidiasis, la presencia de catéter venoso central.

La **candidiasis diseminada** se presenta frecuentemente como una infección asociada a un catéter venoso central. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con candidiasis diseminada no presentan hemocultivos positivos. Los pacientes con y sin candidemia pueden tener infección de órganos normalmente estériles, incluyendo hígado, bazo, riñón, cerebro, corazón y ojos. Las tasas de mortalidad en las series pediátricas oscilan entre el 10 y el 25%. Las **equinocandinas** (micafungina, caspofungina) son los fármacos iniciales de elección para la candidiasis en pacientes inmunocomprometidos.

La forma más común de presentación de la **aspergilosis** invasiva es la aspergilosis pulmonar. La mucosa de la vía aérea superior (nariz y senos) puede ser también el lugar de infección inicial. La infección progresa desde el pulmón o los senos paranasales por extensión directa a través de los tejidos o por invasión de los vasos, lo que da lugar a una diseminación hematógena al cerebro y otros órganos. El primer hallazgo radiológico clásico de la enfermedad son uno o más pequeños nódulos pulmonares (figs. 164.2 y 164.3). A medida que un nódulo se agranda, el denso núcleo central del tejido puede verse rodeado de edema o hemorragia, formando un borde borroso conocido como el *signo del halo*. Cuando la función de la médula ósea se recupera, el core central se puede cavitar, creando el *signo de media luna*. Desafortunadamente, los signos radiográficos, incluyendo el signo del halo, el signo de media luna y la cavitación, tienen baja sensibilidad en pacientes pediátricos. Se utilizan criterios clínicos para diagnosticar EMI probada o probable, que requieren datos microbiológicos directos o indirectos. El diagnóstico directo basado en el cultivo requiere procedimientos invasivos, como la endoscopia de los senos paranasales o la biopsia de pulmón. Las medidas indirectas, conocidas como biomarcadores fúngicos, se utilizan en pacientes adultos con TCMH para detectar o diagnosticar la aspergilosis. Hay menos datos disponibles para los pacientes pediátricos, y actualmente ninguna guía importante apoya el uso rutinario de biomarcadores fúngicos para diagnosticar la enfermedad en niños inmunocomprometidos. El **galactomanano** del suero o del líquido de lavado broncoalveolar es un componente prometedor de las estrategias diagnósticas actuales debido a su alto valor predictivo negativo para la aspergilosis; sin embargo, la falta de detección de mucormicosis limita su utilidad como prueba diagnóstica única. Otras pruebas utilizadas en

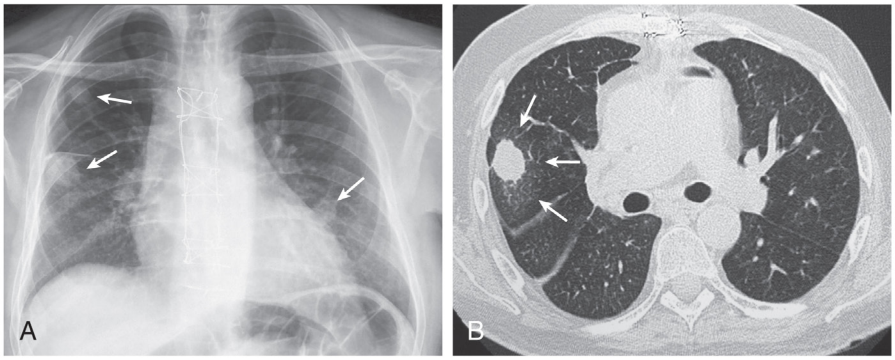

Fig. 164.2 Aspergilosis angioinvasiva. **A,** La radiografía posteroanterior muestra múltiples nódulos en los pulmones *(flechas).* **B,** La sección de la TC al nivel del bronquio intermedio muestra un nódulo rodeado por un halo de atenuación de vidrio esmerilado *(flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)*

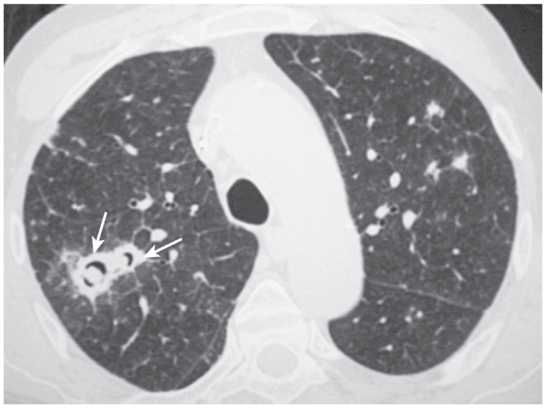

Fig. 164.3 Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel de la tráquea inferior muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire *(flechas).* Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente diagnóstico de aspergilosis angioinvasiva. *(De Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)*

pacientes adultos, como la (1→3)-β-D-glucano, no están suficientemente estudiadas para su uso rutinario en pacientes pediátricos.

La prevención de las infecciones fúngicas incluye el aislamiento del paciente en una habitación con flujo laminar o con presión positiva. Se recomienda la profilaxis universal para prevenir la neumonía por *Pneumocystis* hasta el retorno de la función de los linfocitos T en pacientes con TCMH; el agente principal para la profilaxis es la trimetoprima/sulfametoxazol. Los agentes alternativos son la pentamidina, la dapsona y la atovacuona. Para la prevención y el tratamiento de otras EMI se utiliza la anfotericina B liposomal, compuestos de azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina). El **voriconazol** es el tratamiento de elección para los pacientes adultos con una aspergilosis invasiva, pero lograr niveles adecuados de depresión puede ser un desafío en niños pequeños. Los agentes de la mucormicosis son resistentes a la mayoría de los medicamentos de azoles y equinocandina, lo que hace que la **anfotericina B** liposomal sea el medicamento inicial de elección. A menudo, la EMI no responde satisfactoriamente a los fármacos antimicóticos solamente, y la infección puede persistir hasta que se recupere la función inmune.

Los virus del herpes, incluyendo el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes simple (VHS1 y VHS2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ), son patógenos que pueden causar una enfermedad significativa después del TCMH. Debido a que los virus del herpes pueden establecer latencia en el huésped humano, la infección sintomática puede ocurrir a partir de la reactivación viral, así como de la adquisición de la infección del donante o *de novo.* La susceptibilidad inicial a la enfermedad y la viremia antes del desarrollo de los síntomas se puede establecer con un seguimiento de laboratorio (serología donante-receptor antes del trasplante, seguimiento de la carga viral después del trasplante), y puede servir de base para la toma de decisiones sobre el tratamiento profiláctico y preventivo antiviral.

La **infección por CMV** sigue siendo la complicación vírica más común y potencialmente grave en los pacientes que reciben TCMH alogénico. Los factores de riesgo para una viremia por CMV incluyen la seropositividad del receptor, TSCU y EICH aguda. El periodo de máximo riesgo de enfermedad por el CMV es de 1-4 meses tras el trasplante. La presentación tardía de la enfermedad por CMV está asociada con EICH. Hasta que se desarrollen respuestas de linfocitos T específicas frente al CMV varios meses después del trasplante, la infección por el CMV puede dar lugar a una variedad de síndromes, como fiebre, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, retinitis, esofagitis, gastritis y colitis. La neumonía por CMV se ha publicado que aparece en hasta el 15-20% de los receptores de trasplantes de médula ósea, con una letalidad del 85% en la ausencia de tratamiento temprano. La taquipnea, la hipoxia y la tos seca señalan una afectación respiratoria. La radiografía de tórax revela a menudo infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales, que comienzan en la periferia de los lóbulos inferiores y se propagan en sentido centrípeto y superior. La afectación digestiva del CMV puede provocar úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado y colon con complicaciones de hemorragia o perforación. Las infecciones mortales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y compromiso multiorgánico.

La enfermedad provocada por el CMV **se ha evitado** en gran medida mediante la profilaxis o método preventivo. La profilaxis se basa en la administración de fármacos antivíricos a todos los pacientes trasplantados en riesgo durante una media de duración de 3 meses tras el trasplante. Los principales inconvenientes de este método son la toxicidad farmacológica, la aparición de una enfermedad tardía por el CMV tras la retirada de la profilaxis, el tratamiento innecesario de pacientes en los cuales no se habría reactivado la infección por el CMV y la menor relación coste-eficacia. El tratamiento preventivo pretende ponerse en práctica solo en los pacientes con reactivación del CMV y que, por ello, tienen riesgo de presentar la enfermedad patente; comienza tras detectarse el CMV en la sangre, pero antes de que se desarrolle ningún síntoma. El principal inconveniente de esta estrategia es la necesidad de una vigilancia seriada del CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre. La primera línea terapéutica es normalmente ganciclovir con foscarnet como alternativa para cepas resistentes o intolerancia al ganciclovir.

La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) relacionada con el VEB** es una complicación importante en los TCMH y los trasplantes de órganos sólidos. En los pacientes que reciben TCMH, los procedimientos selectivos de linfocitos B ahorradores-depleción de linfocitos T y el uso de linfocitos HLA parcialmente compatibles con la familia y donantes no relacionados son factores de riesgo para el desarrollo de ELPT. La ELPT suele presentarse en los primeros 4-6 meses después del trasplante como linfoma B de células grandes difuso, de alto grado, y que puede ser oligoclonal o monoclonal. Las altas cargas virales de VEB en sangre por PCR predicen el desarrollo de ELPT. El tratamiento estándar de la ELPT incluye la reducción de la inmunosupresión, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD20 en los linfocitos B (rituximab) o quimioterapia citotóxica. Las estrategias profilácticas con rituximab se utilizan generalmente para los receptores VEB positivos durante el acondicionamiento para el TCMH. El diagnóstico histológico de la ELPT es necesario para evaluar la aparición de neoplasias en las que las células son $CD19^{+}$ pero $CD20^{-}$, eliminando así la susceptibilidad al rituximab.

La **infección diseminada por adenovirus** es una complicación muy grave de los receptores de TCMH. Las manifestaciones clínicas son fiebre, hepatitis, enteritis, meningoencefalitis y neumonía. Los niños pequeños o los receptores donde las células del donante son vírgenes para adenovirus (injertos de linfocitos T deplecionados o TSCU) tienen un riesgo particular de sufrir esta complicación. El diagnóstico se basa en la demostración de altas cargas virales por PCR en sangre o en la recuperación del virus en las

biopsias tisulares. Para el tratamiento farmacológico de las infecciones por adenovirus se utiliza el antiviral cidofovir, que tiene una toxicidad renal significativa y una potencia limitada a la hora de controlar la replicación viral. Se está investigando una vía alternativa de administración de este fármaco, como la vía enteral. La recuperación de la función del sistema inmune está asociada con una mejora de la supervivencia con infección diseminada por adenovirus.

En los anfitriones inmunodeprimidos, la infección viral grave, incluyendo la ELPT y la infección por adenovirus, se origina por un déficit de **linfocitos T citotóxicos** (LTC). Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente a virus. Múltiples protocolos están en desarrollo y disponibles en algunos centros para la rápida generación de líneas LTC específicas de origen donante o de terceros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 165

Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

El trasplante pediátrico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se considera un tratamiento estándar para una serie de afecciones malignas y no malignas. El tratamiento generalmente implica la exposición a quimioterapia y ocasionalmente a radiación para estimular el injerto de células madre del donante y prevenir el rechazo del donante y del receptor. El periodo de tiempo inmediatamente después del trasplante está asociado con el riesgo de una serie de complicaciones agudas graves, que incluyen la inmunosupresión profunda, el riesgo subsiguiente de infección, enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y toxicidades en los órganos. Afortunadamente, se han logrado avances significativos en las estrategias de cuidados de apoyo para reducir el riesgo de complicaciones agudas y tratarlas de manera más eficaz si surgen. Esto ha tenido como resultado un número creciente de pacientes pediátricos que después de un TCMH consiguen una supervivencia a largo plazo. El número total estimado de supervivientes de TCMH en 2009 fue de 108.900, y se espera que se multiplique por cinco para el año 2030, hasta 502.000. De estos supervivientes, aproximadamente el 14% (64.000) en 2030 habrá recibido un trasplante en la infancia (menores de 18 años de edad).

La exposición a la quimioterapia, radiación o a ambas coloca a los pacientes en riesgos a largo plazo similares a los de la población con cáncer pediátrico; las altas dosis y tipos de quimioterapia y radiación a menudo amplifican el riesgo de problemas como la insuficiencia ovárica/infertilidad y dificultades neurocognitivas. Se ha demostrado que la irradiación corporal total (ICT) aumenta drásticamente el riesgo de complicaciones tardías después del trasplante. Además, los efectos tardíos pueden ser aditivos si el paciente recibió terapia antes del TCMH para su neoplasia maligna subyacente. Asimismo, la indicación para el trasplante en pacientes pediátricos no siempre está relacionada con la malignidad, sino más bien con una inmunodeficiencia subyacente, el síndrome de insuficiencia de la médula ósea o un trastorno metabólico. Estos pacientes están potencialmente en riesgo de sufrir efectos tardíos relacionados con esta enfermedad subyacente sola y requieren diferentes tipos de monitorización.

Básicamente, cada sistema de órganos puede verse afectado por los efectos a largo plazo de la terapia, y cada uno de ellos debe ser considerado cuando se somete a la vigilancia de efectos tardíos (tabla 165.1). Como resultado de la creciente evidencia de la importancia del cuidado de por vida para los supervivientes de TCMH, múltiples grupos han publicado recientemente pautas de consenso para ayudar en el cuidado de esta población de pacientes. A medida que el campo de la supervivencia continúa expandiéndose, *proponemos la siguiente referencia para recomendaciones en tiempo real basadas en la evidencia del **Children's Oncology Group***: http://survivorshipguidelines.org.

EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un **retraso del crecimiento,** lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de crecimiento es similar en los niños y en las niñas, y es más frecuente en los pacientes que han recibido una ICT como parte del régimen preparatorio. La EICH crónica y su tratamiento con corticoides pueden contribuir a un retraso en el crecimiento.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT es el resultado sobre todo de la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y el efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de **hormona del crecimiento** (GH). El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un examen de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio incluye la glándula tiroides en el campo de irradiación y puede dar lugar a un **hipotiroidismo.** Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base solo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está al nivel de la glándula tiroides, en lugar de la hipófisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT, así como altas dosis de agentes alquilantes, muestran un **desarrollo tardío de las características sexuales secundarias** debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteínica con reducción de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones en la escala de maduración sexual (Tanner) y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la GH para evitar el crecimiento puberal precoz. La **infertilidad** en la edad adulta es un problema común en estos niños, en especial aquellos que son sometidos a un acondicionamiento mieloablativo tradicional para el TCMH. El uso de regímenes de intensidad reducida puede preservar la fertilidad en un elevado número de pacientes, aunque los regímenes varían y los estudios son limitados.

La **salud ósea** de los supervivientes de TCMH también puede verse afectada por cambios hormonales, así como por prácticas de estilo de vida, como el ejercicio inadecuado y/o la ingesta dietética de vitamina D. Las exposiciones previas, incluido el uso de corticoides, pueden provocar cambios en la densidad ósea y predisponer al desarrollo de necrosis avascular. Las exploraciones por absorciometría dual de rayos X (DXA) se incorporan rutinariamente a la atención de aquellos pacientes en riesgo de tener una baja densidad mineral ósea.

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los supervivientes de TCMH infantil están en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares en el futuro. Esta población puede ser propensa a desarrollar **síndrome metabólico** (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad), especialmente aquellos con antecedentes de exposición a ICT y posteriores alteraciones hormonales. Las exposiciones anteriores, como la quimioterapia con antraciclina y la radiación torácica, aumentan aún más el riesgo de **miocardiopatía**, así como de **aterosclerosis**. Como resultado, se deben realizar exámenes antropométricos, imágenes y cribados de laboratorio rutinarios en los supervivientes de TCMH infantil para evaluar y monitorear su salud cardiovascular.

NEOPLASIA MALIGNA SECUNDARIA

El riesgo global de aparición de una **forma secundaria de cáncer** es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia muestra una tendencia ligera pero continua a aumentar con el tiempo. Se debe considerar el desarrollo de síndrome mielodisplásico y de leucemias secundarias en pacientes que han sobrevivido a TCMH. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son el carcinoma tiroideo, los tumores encefálicos y los cánceres epiteliales. Se ha publicado que una edad más temprana, el sexo masculino, el uso de ICT durante el

Tabla 165.1 Resumen de efectos tardíos después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en la infancia

EXPOSICIÓN	EFECTO TARDÍO*
Experiencias generales del TCMH	Alteraciones dentales Toxicidad renal Toxicidad hepática Baja DMO Necrosis avascular Riesgo aumentado de cánceres secundarios Efectos psicosociales/calidad de vida adversos Trastornos de la salud mental, comportamientos de riesgo Poca habilidad psicosocial por el dolor o la fatiga
ACONDICIONAMIENTO DEL TRASPLANTE	
Agente alquilante	Cataratas (busulfán) Fibrosis pulmonar (busulfán) Toxicidad renal Toxicidad del tracto urinario Disfunción gonadal LMA/SMD relacionados con la terapia Cáncer de vejiga
Epipodofilotoxina**	LMA/SMD relacionados con la terapia
Agentes de uniones cruzadas e intersectantes del ADN (p. ej., platino, metales pesados)	Ototoxicidad Toxicidad renal Toxicidad gonadal
ICT[†]	Deficiencias neurocognitivas Leucoencefalopatía Catarata Alteraciones dentales Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Toxicidad pulmonar Hipoplasia del tejido mamario Toxicidad cardiaca Toxicidad renal Disfunción gonadal Diabetes Dislipemia Problemas del crecimiento musculoesquelético Cánceres secundarios
EXPOSICIONES PRETRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	
Antraciclinas/antraquinonas	Toxicidad cardiaca LMA/SMD relacionados con la terapia
Bleomicina	Toxicidad pulmonar
Citarabina	Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía
Metotrexato	Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Toxicidad renal Baja DMO
Corticoides	Catarata Baja DMO Necrosis avascular
Radiación craneal[‡]	Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Enfermedad cerebrovascular Catarata Alteraciones craneofaciales Alteraciones dentarias, xerostomía Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Aumento de la obesidad Pubertad precoz Tumor cerebral
Radiación espinal (junto con la dosis craneal)	Toxicidad cardiaca Escoliosis/cifosis, problemas musculoesqueléticos
DESPUÉS DEL TRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	
EICH crónica	Xeroftalmia Xerostomía, alteraciones dentales Toxicidad pulmonar Estenosis gastrointestinal Estenosis genitourinarias Cambios de la piel y flexuras Inmunodeficiencia Cánceres secundarios, sobre todo de piel, orales, cervicales y linfomas
Activador de la tirosina cinasa	Toxicidad aguda cardiaca, pero que no causa cardiotoxicidad tardía
OTRAS EXPOSICIONES	
Transfusiones sanguíneas	Hepatitis C, VIH

DMO, densidad de médula ósea; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; GH, hormona del crecimiento; LMA/SMD, leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

*Centrado en aquellos efectos que pueden aparecer o persistir incluso después del cese de la terapia.

[†]Cuando se da la dosis total, el riesgo es mayor para una sola dosis frente a las dosis fraccionadas de irradiación corporal total (ICT); hoy en día no se usa una dosis de ICT mieloablativa (mayor de 500 cG).

[‡]Los efectos enumerados están más probablemente asociados con dosis utilizadas en supervivientes de TCMH (p. ej., aquellos que reciben tratamiento para leucemia, menor de 25 Gy); los efectos tardíos son más propensos si se da ICT.

**Incluido etopósido y tenipósido.

De Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al: Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group report, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:783-784, 2016.

régimen preparatorio, la EICH crónica y una predisposición génica intrínseca a padecer cáncer (anemia de Fanconi) son factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el TCMH. Los exámenes físicos de rutina, incluyendo los exámenes anuales de la piel en aquellos que recibieron ICT, son importantes en el cuidado de estos pacientes.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

En el periodo posterior al trasplante, múltiples estudios han demostrado que la calidad de vida se ve gravemente afectada por la presencia de la EICH, que es un problema que también es exclusivo de la TCMH (v. cap. 163).

OTROS EFECTOS

Los pacientes con TCMH también pueden experimentar complicaciones relacionadas con su función pulmonar, función renal, salud dental y sistema gastrointestinal, a menudo relacionadas con exposiciones anteriores, así como con su régimen de acondicionamiento. También es importante señalar que los supervivientes a largo plazo deben ser monitoreados para detectar problemas psicológicos, debido a sus condiciones de salud subyacentes anteriores y actuales. Es posible que necesiten ayuda adicional en sus estudios y vida profesional. Estos pacientes también suelen estar en mayor riesgo de depresión y ansiedad; las evaluaciones psicosociales anuales pueden identificar a los supervivientes que necesitan terapia adicional o medicación psicotrópica. Los padres también pueden tener estrés postraumático debido a la experiencia.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Ciertas poblaciones de pacientes que se someten a un TCMH tienen un mayor riesgo de sufrir efectos tardíos. Los niños pequeños parecen tener un mayor riesgo de complicaciones tardías relacionadas con la ICT, especialmente las relacionadas con el crecimiento, la función tiroidea y la neurocognición. Los pacientes con una **afección genética subyacente** también deben ser monitorizados más de cerca por las consecuencias específicas de la terapia, como neoplasias malignas secundarias específicas en la población con anemia de Fanconi causadas por un defecto subyacente de reparación del ADN y pacientes con anemia drepanocítica y talasemia que están predispuestos a la sobrecarga de hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos alérgicos

PARTE XIV

Capítulo 166

La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Cezmi A. Akdis y Scott H. Sicherer

Los pacientes alérgicos o atópicos tienen un estado alterado de reactividad frente a antígenos ambientales y alimentarios frecuentes que no causan reacciones clínicas en las personas no afectadas. Los pacientes con alergia clínica suelen producir anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) frente a los antígenos que desencadenan su enfermedad. El término *alergia* representa la expresión clínica de las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE que tienen una predisposición familiar y que se manifiestan en forma de hiperreactividad en sus órganos diana, como el pulmón, la piel, el tubo digestivo y la nariz. En los últimos decenios, el aumento significativo de la prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha atribuido a cambios en factores ambientales como la exposición al tabaco, la contaminación ambiental, los alérgenos de interior y exterior, los virus respiratorios, la obesidad y, quizás, la menor frecuencia de ciertas enfermedades infecciosas (hipótesis de la higiene).

ELEMENTOS CLAVE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Alérgenos

Los alérgenos son casi siempre proteínas, pero no todas las proteínas son alérgenos. Para que un antígeno proteínico muestre actividad alergénica ha de inducir la producción de IgE, lo que debe llevar a una respuesta de hipersensibilidad de tipo I tras posteriores exposiciones a la misma proteína. Las propiedades bioquímicas del alérgeno, los factores estimuladores de la respuesta inmunitaria innata que hay alrededor de las sustancias alergénicas en el momento de la exposición, la estabilidad del alérgeno en los tejidos, el sistema digestivo, la piel o la mucosa y la dosis y el tiempo de estancia en los órganos linfáticos durante la interacción con el sistema inmunitario pueden hacer que un antígeno se convierta en un alérgeno. Esto los distingue de las respuestas a los antígenos generales, que inducen un estado de reactividad inmunitaria sin la producción asociada de IgE.

La mayoría de los alérgenos son proteínas con masas moleculares de 10-70 kD. Las moléculas <10 kD no deberían entrecruzar moléculas de anticuerpos IgE adyacentes sobre las superficies de los mastocitos o los basófilos. La mayor parte de las moléculas >70 kD no atraviesan las superficies mucosas, una característica necesaria para alcanzar las **células presentadoras de antígeno (APC)** para estimular al sistema inmunitario. Los alérgenos contienen con frecuencia **proteasas,** que alteran la función de barrera de la piel y las mucosas y aumentan la penetración del alérgeno en los tejidos del anfitrión. Las estructuras de baja masa molecular, como los fármacos, se convierten en alérgenos al reaccionar con proteínas séricas o de la membrana celular y ser reconocidas por el sistema inmunitario. Las estructuras glucídicas también pueden ser alérgenos y cada vez más relevantes debido al incremento en el uso de biofármacos en la práctica clínica; los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa-α-1,3-galactosa.

Linfocitos T

Todos estamos expuestos a potenciales alérgenos. Los sujetos atópicos responden a la exposición al alérgeno con una expansión rápida de los **linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2),** que secretan citocinas, como las interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13, que favorecen la síntesis de IgE y la eosinofilia. Los anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno asociados a la respuesta atópica son detectables mediante pruebas realizadas en el suero o reacciones inmediatas positivas frente a extractos de alérgenos en las pruebas de punción cutánea. Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 desempeñan un papel clave en el cambio de isotipo de la inmunoglobulina a la IgE (fig. 166.1). La IL-5 y la IL-9 son importantes en la diferenciación y desarrollo de los eosinófilos. La combinación de IL-3, IL-4 e IL-9 contribuye a la activación de los mastocitos. La IL-9 es responsable de la producción de moco. Las citocinas Th2 son moléculas efectoras importantes en la patogenia del asma y las enfermedades alérgicas; las reacciones alérgicas agudas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th2 en los tejidos afectados. Además, la IL-25, la IL-33 y la **linfopoyetina estromal tímica (TSLP)**, secretadas por las células epiteliales en exposición a alérgenos y a virus respiratorios, contribuyen a la respuesta Th2 y a la eosinofilia.

Una fracción de la respuesta inmunitaria al alérgeno da lugar a la proliferación de **linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1).** Estos suelen participar en la erradicación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, debido a la capacidad de las citocinas Th1 de activar a los fagocitos y promover la producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento. El componente Th1 de la respuesta inmunitaria específica frente al alérgeno contribuye a la cronicidad y la fase efectora de las enfermedades alérgicas. La activación y la apoptosis de las células epiteliales inducidas por el interferón γ (IFN-γ), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y el ligando de Fas secretados por los linfocitos Th1 constituyen un acontecimiento patogénico esencial para la formación de lesiones eczematosas en la dermatitis atópica y la descamación de células epiteliales bronquiales en el asma.

Las lesiones crónicas de las reacciones alérgicas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th1 y **linfocitos Th17.** Esto es importante porque tanto las citocinas Th1 como el IFN-γ pueden potenciar la función de células efectoras inflamatorias alérgicas, como los eosinófilos, y así contribuir a la gravedad de la enfermedad. Los linfocitos Th17 y Th22 unen la respuesta inmunitaria a la inflamación tisular; la IL-17A, la IL-17F y la IL-22 son sus citocinas prototípicas respectivas. Aunque los dos subgrupos de linfocitos T intervienen en la defensa inmunitaria frente a bacterias extracelulares, la IL-17 potencia la inflamación mientras que la IL-22 interpreta un papel protector de los tejidos. Las citocinas de la familia de la IL-17 actúan sobre múltiples tipos de células, como las epiteliales y las APC, y provocan la liberación de quimiocinas, péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias que aumentan la inflamación y las respuestas antimicrobianas. Además, los linfocitos Th9 producen IL-9 pero no otras citocinas Th1, Th2 y Th17 típicas y constituyen una población diferente de linfocitos T efectores que promueve la inflamación tisular. La figura 166.2 muestra la cascada citocínica compleja en la que intervienen los linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22.

Los **linfocitos T reguladores (Tregs)** son un subgrupo de linfocitos T que se cree que desempeñan una función fundamental en la expresión de las enfermedades autoinmunitarias alérgicas. Estas células tienen la capacidad de suprimir a los linfocitos T efectores de los fenotipos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22 (fig. 166.3). Los Tregs expresan las moléculas de superficie $CD4^+CD25^+$ y las citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β_1). El gen del factor de transcripción de cabeza de horquilla/hélice alada *FOXP3* se expresa en concreto en los Tregs $CD4^+CD25^+$ y programa su desarrollo y función. La transferencia adoptiva del Treg inhibe el desarrollo de la eosinofilia en la vía respiratoria y protege frente a la hiperreactividad respiratoria en modelos animales de asma. La respuesta del linfocito T a los alérgenos en el sujeto sano muestra una amplia diversidad, desde ninguna respuesta detectable a la implicación de mecanismos de tolerancia periférica mediada por diferentes subgrupos de Tregs. Los sujetos que no son alérgicos, aunque se expongan a dosis altas de alérgenos, como los apicultores y los dueños de gatos, muestran una respuesta detectable de IgG4 específica frente al alérgeno acompañada de Tregs productores de IL-10. Se cree que los Tregs $CD4^+CD25^+$ desempeñan una función importante en la mitigación de la respuesta inmunitaria alérgica, y la falta de estas células puede predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas. Los pacientes con mutaciones en el gen humano *FOXP3* carecen de Tregs $CD4^+CD25^+$ y presentan una alteración acentuada de la regulación inmunitaria con poliendocrinopatía, alergia alimentaria y concentraciones séricas elevadas de IgE (enfermedad XLAAD/IPEX) (v. cap. 152). Además de los Tregs, los linfocitos Breg secretores de IL-10 y específicos frente al alérgeno aumentan durante la inmunoterapia específica con alérgeno y podrían intervenir en la tolerancia del mismo.

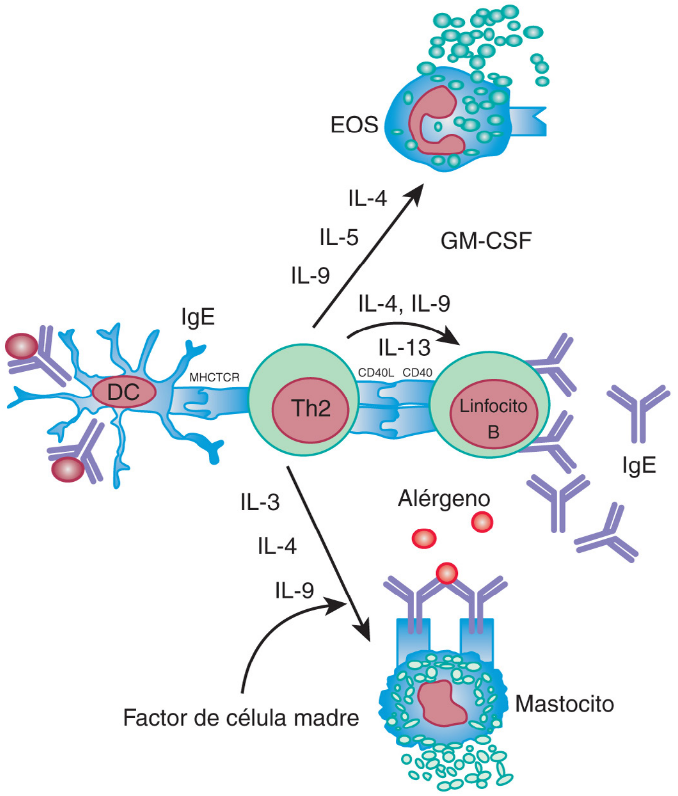

Fig. 166.1 **Papel de las citocinas Th2 en la cascada alérgica.** DC, célula dendrítica; EOS, eosinófilo; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Th2, linfocito T cooperador del tipo 2.

Células linfoides innatas

Las respuestas inmunológicas en poblaciones de células linfoides que carecen de receptores de antígenos de células T y B reorganizados y marcadores de superficie para líneas mieloides y linfoides, como las células T, B y *natural killer* (células NK), muestran similitudes con las respuestas inmunes de Th1, Th2 y Th17/Th22. Estas últimas se conocen como las células linfoides innatas **ILC1s, ILC2s** e **ILC3s,** respectivamente, basado en sus factores de transcripción y patrones de producción de citoquinas. Las células ILC1s producen principalmente INF-γ; las ILC2s producen IL-5, IL-9 e IL-13; y las ILC3s producen IL-17 e IL-22 sin ninguna necesidad de exposición a un antígeno. Existe una fuerte evidencia que indica que las ILC presentan un papel importante en la protección frente a las infecciones y la patogenia de enfermedades inflamatorias como el asma, las enfermedades alérgicas y las enfermedades autoinmunitarias. Las ILC controlan el ambiente de la mucosa mediante íntimas interacciones con las células epiteliales y células de otros tejidos, la producción de citoquinas y la inducción de quimiocinas que reclutan a las poblaciones celulares adecuadas para iniciar y promover distintos tipos de respuesta inmune y de inflamación tisular. Las ILC2s están probablemente involucradas en la inducción del asma, la rinitis alérgica, la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica mediante la activación de citoquinas derivadas del epitelio (p. ej., IL-33, IL-25, TSLP) y la interacción con otras células inmunitarias.

Células presentadoras de antígenos

Las células dendríticas (DC), las células de Langerhans, los monocitos y los macrófagos tienen la capacidad de presentar alérgenos a los linfocitos T y así modular la inflamación alérgica al controlar el tipo de linfocito T que se desarrolla. Las APC son un grupo heterogéneo de células que comparten la propiedad de presentar el antígeno en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y se encuentran, sobre todo, en los órganos linfáticos y en la piel. Las DC y las células de Langerhans son únicas en su capacidad de estimular a los linfocitos T vírgenes y son responsables de la respuesta inmunitaria primaria, o de la **fase de sensibilización** de la alergia. Se cree que los monocitos y los macrófagos contribuyen a activar las respuestas de los linfocitos T memoria tras volver a exponerse al alérgeno, lo que caracteriza la **fase de desencadenamiento** de la alergia.

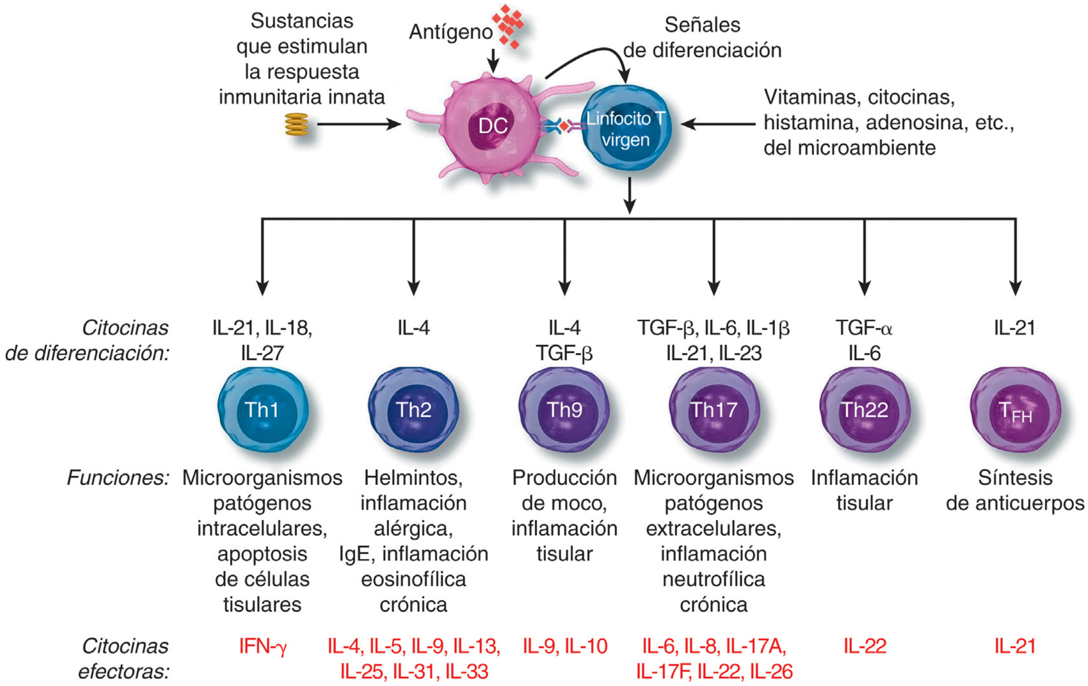

Fig. 166.2 **Subgrupos de linfocitos T efectores.** Tras la presentación del antígeno por las células dendríticas (DC) los linfocitos T vírgenes se diferencian en los subgrupos efectores Th1, Th2, Th9 y Th17. Su diferenciación requiere citocinas y otros cofactores que se liberan de las DC y también se expresan en el microambiente. La activación del linfocito T en presencia de interleucina 4 (IL-4) potencia la diferenciación y la expansión clonal de los linfocitos Th2, lo que perpetúa la respuesta alérgica. IFN-γ, interferón γ; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β. *(De Akdis M, Palomares O, van de Veen W, et al: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection*, J Allergy Clin Immunol *129:1438-1449, 2012.)*

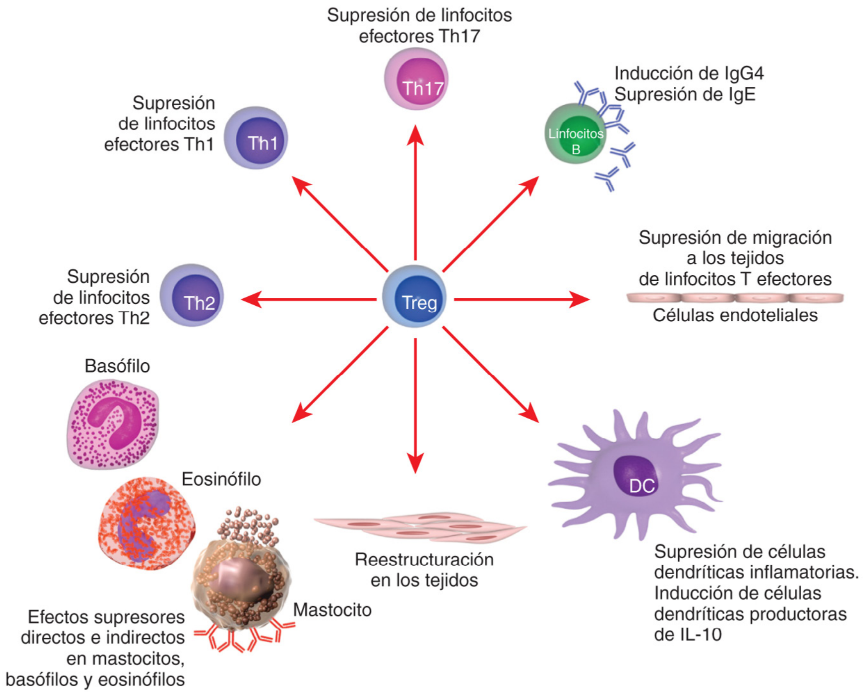

Fig. 166.3 **Control de las respuestas inmunitarias específicas de alérgenos.** Los linfocitos FoxP3 + , CD4 + , CD25+ y Tr1 contribuyen al control de las respuestas inmunitarias específicas frente al alérgeno de varias formas importantes: la supresión de las células dendríticas que apoyan la generación de linfocitos T efectores; la supresión de linfocitos Th1, Th2 y Th17; la supresión de inmunoglobulina (Ig) E específica frente al alérgeno e inducción de IgG4 o IgA; la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos; la interacción con células tisulares residentes y reestructuración, y la supresión de la migración a los tejidos de los linfocitos T efectores. IL-10, interleucina 10. *(De Akdis CA, Akdis M: Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells,* J Allergy Clin Immunol *123:735-746, 2009.)*

Las DC que residen en zonas como la piel, la lámina propia intestinal y los pulmones son relativamente inmaduras. Estas DC inmaduras captan antígenos en los tejidos y después migran a las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos que drenan la zona. Las DC sufren cambios fenotípicos y funcionales durante la migración, que se caracterizan por una mayor expresión de moléculas de la clase I del MHC, de la clase II del MHC y de coestimuladoras que reaccionan con el CD28 expresado en los linfocitos T. En los ganglios linfáticos presentan directamente los antígenos procesados a los linfocitos T en reposo para inducir su proliferación y diferenciación.

A las DC maduras se las ha denominado **mieloides** o **plasmacitoides** en función de su capacidad para favorecer la diferenciación Th1 o Th2, respectivamente. El factor fundamental para la diferenciación hacia los linfocitos Th1 es la cantidad de IL-12 producida por las DC mieloides. Por el contrario, las DC plasmacitoides tienen bajas cantidades de IL-12. Las DC plasmacitoides intervienen en particular en la inmunidad antivírica mediante la producción rápida de elevadas cantidades de IFN-α y también ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Hay un interés considerable en el papel de la TSLP, que se expresa en gran cantidad en las superficies mucosas y en la piel de los sujetos atópicos. La TSLP aumenta la diferenciación Th2 al inducir la expresión de OX40L en las DC mieloides inmaduras sin la producción de IL-12.

La presencia de IgE específica frente al alérgeno en las superficies de las APC es una característica única de la atopia. La formación de complejos de receptores de afinidad alta para la IgE del tipo I **(FcεRI)**/IgE/alérgeno en las superficies de las APC facilita mucho la captación y presentación del alérgeno. La importancia clínica de este fenómeno se ve apoyada por la observación de que las células de Langerhans que expresan FcεRI portadoras de moléculas de IgE son un requisito para la provocación de lesiones eczematosas en los pacientes con dermatitis atópica al provocarles con aeroalérgenos en la piel. La función del receptor de afinidad baja para la IgE del tipo II **(FcεRII, CD23)** en los monocitos-macrófagos está menos clara, aunque parece que en ciertas condiciones puede también facilitar la captura del antígeno. El entrecruzamiento de FcεRII así como de FcεRI en los monocitos-macrófagos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios. Las DC son fundamentales para la inducción de tolerancia oral; las DC que inducen tolerancia están compartimentadas dentro de la mucosa y presentan el antígeno a través de un mecanismo diseñado para producir una respuesta Th1/Treg supresora que elimine los linfocitos T específicos frente al alérgeno.

Inmunoglobulina E y sus receptores

La respuesta alérgica aguda depende de la IgE y de su capacidad de unirse selectivamente a la cadena α del FcεRI de afinidad alta o al FcεRII de afinidad baja (CD23). El entrecruzamiento de las moléculas de IgE unidas al receptor por el alérgeno inicia una cascada compleja de señales, seguida de la liberación de varios mediadores de la inflamación alérgica por los mastocitos y los basófilos. La molécula de FcεRI también se encuentra en la superficie de las DC presentadoras de antígeno (p. ej., las células de Langerhans), pero difiere de la estructura que se encuentra en los mastocitos y los basófilos, en la que la molécula de FcεRI que está en las DC carece de la cadena β. El CD23 se encuentra en los linfocitos B, los eosinófilos, las plaquetas y las DC. El entrecruzamiento y agregación de los FcεRI en los mastocitos y los basófilos puede llevar a la anafilaxia (v. cap. 174). Se cree que la diferente expresión de tirosina-cinasas responsables de la activación o inhibición de la desgranulación de los mastocitos y los basófilos es responsable de esta respuesta alérgica aberrante.

La inducción de la síntesis de IgE requiere dos señales importantes. La primera (señal 1) inicia la activación por parte de la IL-4 o la IL-13 de la transcripción en línea germinal del *locus* de la Ig ε, lo que impone la especificidad de isotipo. La segunda (señal 2) implica la unión del CD40 presente en los linfocitos B al ligando de CD40 expresado en los linfocitos T. Esta unión activa la maquinaria recombinatoria, lo que da lugar a una recombinación de cambio del ADN. Las interacciones entre varias parejas de moléculas coestimuladoras (CD28 y B7; antígeno asociado a la función del linfocito 1 y molécula de adhesión intercelular 1; CD2 y CD58) pueden amplificar aún más las señales 1 y 2 para aumentar la síntesis de IgE. Los factores que inhiben la síntesis de IgE son las citocinas del tipo Th1 (IL-12, IFN-α, IFN-γ), IL-10 producida por Treg, Breg y las DC reguladoras y el ADN microbiano, que contiene repeticiones CpG (citosina-fosfato-guanina).

Eosinófilos

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia en la sangre y los tejidos periféricos. Los eosinófilos participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y, como los mastocitos, contienen gránulos intracelulares densos que son fuente de proteínas inflamatorias (v. fig. 155.1). Estas proteínas de los gránulos son la proteína principal básica, la neurotoxina derivada del eosinófilo, la peroxidasa y la proteína catiónica. Las proteínas del gránulo del eosinófilo dañan las células epiteliales, inducen la hiperreactividad de la vía respiratoria y causan la desgranulación de los basófilos y los mastocitos. La proteína principal básica liberada de los eosinófilos puede unirse a una porción ácida del receptor muscarínico M2 y bloquear su función, lo que aumenta las concentraciones de acetilcolina y provoca el incremento de la hiperreactividad de la vía respiratoria. Los eosinófilos también son una fuente rica de prostaglandinas y leucotrienos; en particular, el leucotrieno cisteinílico C4 contrae el músculo liso de la vía respiratoria y aumenta la permeabilidad vascular. Otros productos secretorios de los eosinófilos son las citocinas (IL-4, IL-5, TNF-α), las enzimas proteolíticas y los intermediarios reactivos del oxígeno, todos los cuales aumentan de forma significativa la inflamación alérgica tisular.

Varias citocinas regulan la función de los eosinófilos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea a partir de precursores mielocíticos activados por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La exposición al alérgeno en los pacientes alérgicos hace que las células CD34 hematopoyéticas residentes expresen el receptor para la IL-5. La activación del receptor para la IL-5 induce la maduración del eosinófilo, lo que hace que estos sinteticen proteínas de los gránulos, se prolongue su supervivencia, se potencie su desgranulación y se estimule su liberación a partir de la médula ósea. El GM-CSF también potencia la proliferación, la supervivencia celular, la producción de citocinas y la desgranulación de los eosinófilos. Ciertas quimiocinas como RANTES (expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), la proteína inflamatoria del macrófago 1α (MIP-1α) y las eotaxinas son importantes para reclutar eosinófilos en las reacciones inflamatorias tisulares alérgicas. Las eotaxinas movilizan a las células progenitoras formadoras de colonias de eosinófilos dependientes de la IL-5 de la médula ósea. Estos progenitores se extraen rápidamente de la sangre y vuelven a la médula ósea o son reclutados en los tejidos inflamados.

Mastocitos

Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34 que surgen en la médula ósea. Tras entrar en la circulación viajan a los tejidos periféricos, donde sufren una maduración específica de tejido. El desarrollo y la supervivencia del mastocito se apoya en interacciones entre el receptor de tirosina-cinasa c-kit expresado en la superficie de los mastocitos y el ligando de c-kit derivado del fibroblasto, el factor de células madre. Al contrario que los basófilos maduros, los mastocitos maduros por lo general no circulan en la sangre. En cambio, se distribuyen ampliamente a través de los tejidos conjuntivos, donde a menudo se disponen adyacentes a los vasos sanguíneos y por debajo de las superficies epiteliales expuestas al ambiente externo, como la vía respiratoria, el aparato digestivo y la piel. Así situados, los mastocitos se ubican en zonas anatómicas que les permiten participar de las reacciones alérgicas. Se reconocen al menos dos subpoblaciones de mastocitos humanos: los mastocitos con triptasa y los mastocitos con triptasa y quimasa. Los primeros se encuentran principalmente en la mucosa del pulmón y el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan sobre todo en la piel, la submucosa gastrointestinal y los vasos sanguíneos.

Los mastocitos contienen o producen, ante un estímulo adecuado, una gran diversidad de mediadores que pueden ejercer efectos diferentes sobre la inflamación alérgica y la función del órgano. Entre estos se encuentran los mediadores preformados asociados a gránulos (p. ej., histamina, proteasas de serina y proteoglucanos) y lípidos derivados de la membrana, citocinas y quimiocinas surgidas de la síntesis nueva y la liberación. Los mediadores lipídicos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico resultantes de las acciones de la **ciclooxigenasa** y la **lipooxigenasa,** que ejercen actividades inflamatorias potentes. El principal producto de la ciclooxigenasa de los mastocitos es la **prostaglandina D_2,** y de la lipooxigenasa son los **leucotrienos** (LT) sulfidopeptídicos: LTC_4 y sus derivados peptidolíticos LTD_4 y LTE_4. Los mastocitos también pueden producir citocinas, incluidas las que favorecen las respuestas del tipo Th2 (IL-4, IL-13, GM-CSF) y la inflamación (TNF-α, IL-6) y regulan la reestructuración de los tejidos (TGF, factor de crecimiento de célula endotelial vascular). La activación inmunitaria de los mastocitos y los basófilos suele comenzar con el entrecruzamiento de la IgE unida al FcεRI por un alérgeno multivalente. El FcεRI de la superficie de los mastocitos aumenta gracias a la IL-4 y a la IgE. La cantidad de FcεRI de superficie disminuye en los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos anti-IgE que reducen la IgE sérica, lo que tiene un posible interés terapéutico.

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN TISULAR ALÉRGICA

Las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE pueden clasificarse de forma cronológica de acuerdo con tres patrones. La **respuesta de fase inmediata** es la experimentada tras la introducción del alérgeno en los órganos diana. Esta respuesta se caracteriza por la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores preformados, lo que se produce de inmediato entre 1 y 30 minutos después de la exposición del alérgeno y se resuelve en 1-3 horas. Las reacciones agudas se asocian a aumento de la permeabilidad vascular local, lo que da lugar a la salida de proteínas plasmáticas, a la tumefacción tisular y al aumento del flujo sanguíneo, así como a prurito, estornudos, sibilancias respiratorias y dolor cólico abdominal agudo en la piel, la nariz, el pulmón y el aparato digestivo, respectivamente, dependiendo del órgano diana.

Después puede generarse una **respuesta de fase tardía** en las horas siguientes a la exposición al alérgeno, que alcanza un máximo a las 6-12 horas y se resuelve a las 24 horas. Las respuestas de fase tardía se caracterizan por edema, enrojecimiento e induración en la piel; en la nariz, por una obstrucción nasal mantenida, y en el pulmón, por una obstrucción de la vía respiratoria y disnea sibilante persistente. En general, las respuestas de fase tardía se asocian a la infiltración precoz por los neutrófilos y los eosinófilos, seguidos de los basófilos, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos del tipo Th2. El reclutamiento de células inflamatorias desde la circulación requiere una mayor expresión de moléculas de adhesión en sus superficies celulares y la expresión de su ligando en las células endoteliales, que están bajo control de las citocinas. Varias horas después de la exposición al alérgeno, el TNF-α liberado por los mastocitos activados induce la expresión endotelial vascular de moléculas de adhesión, y este cambio provoca la migración transendotelial de varias células inflamatorias. Se produce una acumulación preferente de eosinófilos por medio de interacciones entre las moléculas de adhesión selectivas situadas en la superficie de los eosinófilos (p. ej., integrina $\alpha_4\beta_1$ o antígeno muy tardío 4); la IL-4 y la IL-13 pueden inducir además la expresión en la superficie de la molécula de adhesión celular vascular 1 en las células endoteliales. Las ILC2 reciben señales de las células epiteliales, como IL-33, TSLP e IL-25, son activadas y comienzan a producir sus citoquinas IL-5 e IL-13 para iniciar una respuesta inmunitaria tipo 2.

Las **quimiocinas** son citocinas quimiotácticas que desempeñan una función central en la migración dirigida a los tejidos de las células inflamatorias. RANTES, MIP-1α, la proteína quimiotáctica de monocito (MCP) 3 y MCP-4 son sustancias quimiotácticas para los eosinófilos y las células mononucleares, mientras que las eotaxinas son relativamente selectivas de los eosinófilos. Estas sustancias quimiotácticas se han detectado en el epitelio, los macrófagos, los linfocitos y los eosinófilos en las zonas de respuesta de fase tardía e inflamación tisular alérgica. El bloqueo de estas quimiocinas provoca una reducción significativa de la migración hacia los tejidos de las células efectoras de la alergia.

En el tercer patrón de reacción, la **enfermedad alérgica crónica,** la inflamación tisular puede persistir de días a años. Varios factores contribuyen a la inflamación tisular persistente, incluidos la exposición recidivante a los alérgenos y los agentes microbianos. La estimulación repetida de las células efectoras de la alergia, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células Th2, contribuye a que no se resuelvan los trastornos inflamatorios. Además, las citocinas del tipo Th2 (IL-3, IL-5, GM-CSF), secretadas durante las reacciones alérgicas, pueden prolongar la supervivencia de las células efectoras de la alergia al retrasar la apoptosis. La diferenciación local de precursores de eosinófilos que infiltran el tejido inducidos por la IL-5 da lugar a una autorregeneración de los eosinófilos, lo que mantiene la lesión del tejido local. La reestructuración tisular que provoca cambios irreversibles en los órganos diana también es una característica de las enfermedades alérgicas crónicas. En el asma, la **reestructuración** provoca un engrosamiento de las paredes de la vía respiratoria y del tejido submucoso, así como una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, lo que se asocia a una pérdida de función pulmonar. Este es un papel inesperado de los eosinófilos en la reestructuración de la vía respiratoria, así como en la inflamación crónica. En la dermatitis atópica la liquenificación es una manifestación obvia de la reestructuración cutánea.

Generalmente se considera que la respuesta inmune de tipo 2 se da en la mayoría de los casos de asma, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica y rinitis alérgica como característica general de una respuesta inmune/inflamatoria. En la respuesta inmune tipo 2 participan células Th2, células B tipo 2, ILC2s, IL-4 secretada por células NK T, basófilos, eosinófilos y mastocitos y sus principales citoquinas. Una red compleja de citocinas, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 se secretan principalmente por las células del sistema inmunitario, e IL-25, IL-31, IL-33 y TSLP de células tisulares, particularmente células epiteliales. Muchos antígenos relacionados con el asma, como los alérgenos de proteasas, extractos de hongos e infecciones virales, desencadenan la producción de IL-33, TSLP e IL-25 por parte de células epiteliales y algunas células inmunitarias, e inducen inflamación de la vía aérea similar a la del asma eosinofílica mediante la activación de ILC2s en el pulmón.

La IL-31, por otra parte, presenta un papel en el prurito de la dermatitis atópica no sólo manteniendo la inflamación alérgica, sino que también influye en la reestructuración tisular al activar las células residentes en los órganos diana; la IL-4, la IL-9 y la IL-13 inducen una hipersecreción de moco y una metaplasia en las células mucosas; la IL-4 y la IL-13 estimulan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de proteínas de matriz extracelular; y la IL-5 y la IL-9 aumentan la fibrosis subepitelial. El TGF-β producido por los eosinófilos y los fibroblastos puede aumentar también la fibrosis subepitelial. La IL-11, que se expresa en los eosinófilos y las células epiteliales, contribuye

a la fibrosis subepitelial, además de aumentar el depósito de colágeno, y acumula fibroblastos. Esta lesión tisular resultante amplifica aún más la lesión epitelial por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, un depósito de matriz extracelular en los órganos diana y una angiogenia. La predisposición génica a respuestas aberrantes de reparación tisular puede contribuir a la cronicidad de la enfermedad. Una vez establecida, la respuesta inmunitaria alérgica puede perpetuarse a sí misma debido a una respuesta inmune tipo 2 generalizada y provocar una enfermedad crónica en las personas con predisposición génica. La infiltración posterior de linfocitos Th1 y Th17 aumenta el potencial inflamatorio de las células efectoras alérgicas y contribuye a las respuestas inflamatorias tisulares crónicas por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Además, una respuesta autónoma podría intervenir en la inflamación alérgica resultado de posibles mecanismos mediados por autoanticuerpos IgE, autoanticuerpos IgG y una autorreactividad de linfocitos Th1 y Th17.

BASE GÉNICA DE LA ATOPIA

Las enfermedades alérgicas son trastornos génicos sensibles a desencadenantes ambientales. Hay varios grupos importantes de genes que se asocian a las enfermedades alérgicas: los genes que regulan la expresión sistémica de la atopia (aumento de la síntesis de IgE, eosinofilia y respuestas de mastocitos), que se expresan con frecuencia en varias enfermedades alérgicas; los genes que controlan la función de barrera en órganos diana específicos (p. ej., la piel en la dermatitis atópica, el pulmón en el asma, el tubo digestivo en la alergia alimentaria); y los genes que codifican receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que se unen a microorganismos patógenos e influyen en las respuestas inmunitarias adaptativas. Una vez iniciadas las respuestas alérgicas, una predisposición génica a la inflamación alérgica crónica y las respuestas de reparación tisular aberrantes contribuyen a la reestructuración tisular y a la persistencia de la enfermedad.

Las enfermedades atópicas tienen una fuerte predisposición familiar, con alrededor de un 60% de carácter hereditario en estudios en gemelos sobre asma y dermatitis atópica. La región 5q23-35 comprende varios genes implicados en la patogenia de las enfermedades alérgicas, incluidos los que codifican las citocinas Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Entre estos, *IL-4* es un posible gen candidato bien estudiado. Un cambio de nucleótido en la posición 589 de la región promotora de *IL-4* se asocia a la formación de una región de unión única para el factor de transcripción NF-AT (**f**actor **n**uclear para linfocitos **T** **a**ctivados), aumento de la transcripción del gen de la IL-4, mayor afinidad de unión del NF-AT y mayor producción de IgE. De forma análoga, las variantes en la región codificadora de la *IL-13* se han asociado al asma y la dermatitis atópica. Se ha encontrado una asociación entre la atopia y el polimorfismo con ganancia de función en el cromosoma 16, que codifica la subunidad α del IL-4R. Este hallazgo es compatible con la función importante de la IL-4, la IL-13 y sus receptores en la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Varios estudios pangenómicos han ligado también la atopia a la región cromosómica 11q13. El gen que codifica la subunidad β de FcεRI-β se ha propuesto como gen candidato de esta región. El gen de la subunidad β modifica la actividad de FcεRI sobre los mastocitos, y diversas variantes génicas de FcεRI-β se asocian al asma y la dermatitis atópica. El cromosoma 6 contiene genes que codifican las moléculas de las clases I y II del antígeno leucocitario humano, que regula la especificidad e intensidad de las respuestas inmunitarias frente a alérgenos específicos. Las respuestas IgE frente a alérgenos específicos como el antígeno de la ambrosía, Amb a V, y el alérgeno de los ácaros, *Der p* I, van unidas a *locus* de la clase II del MHC específicos. TNF-α, una citocina clave que contribuye al flujo de células inflamatorias, también se localiza en el cromosoma 6. Los polimorfismos del TNF-α se asocian al asma. Un reciente estudio de asociación del genoma mostró que los polimorfismos genéticos en el gen que codifica IL-33, que es un activador principal de ILC2s, y su receptor IL-1RL1 (ST2) están fuertemente vinculados al desarrollo del asma.

La disfunción de barrera tiene una función clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Los estudios de ligamiento génico de la dermatitis atópica han demostrado la importancia del cromosoma 1q21, que contiene un grupo de genes implicados en la diferenciación epidérmica. La **filagrina** es una proteína que es esencial para la formación del estrato córneo. Las mutaciones nulas del gen de la filagrina se asocian fuertemente a una dermatitis atópica de inicio temprano y grave. Se ha visto que las mutaciones en *SPINK5,* el gen que codifica un inhibidor de serina-proteasa, producen la **enfermedad de Netherton,** un trastorno de un solo gen asociado a eritrodermia, alergias alimentarias y concentraciones séricas elevadas de IgE. Un polimorfismo común en *SPINK5* (en particular Glu420Lys) modifica el riesgo de padecer dermatitis atópica y asma. El *SPINK5* se expresa en la porción externa de la epidermis y se cree que interviene de forma importante en la neutralización de la actividad proteolítica de *S. aureus* y de alérgenos frecuentes como *Derp p* I, que usan estas proteasas para atravesar la piel e inducir respuestas alérgicas. La alteración de la barrera participa en otras enfermedades alérgicas, como el asma y la rinosinusitis, pero probablemente participen otros genes de barrera, como los que codifican las uniones intercelulares comunicantes.

Se han identificado genes candidato asociados a la proclividad al asma mediante la clonación posicional: *GPRA* (receptor acoplado a la proteína G en la proclividad al asma en el cromosoma 7p14), *ADAM-33* (una desintegrina y metaloproteinasa 33 en el cromosoma 20p) y *DPP10* (dipeptidilopeptidasa 10 en el cromosoma 2q14). Las funciones de estos genes no se ajustan a las vías clásicas de la atopia y por tanto proporcionan nuevos puntos de vista sobre la patogenia del asma. *GPRA* codifica un receptor acoplado a la proteína G, cuyas isoformas se expresan en las células del epitelio bronquial y el músculo liso en los asmáticos. Esto indica la función importante de las células epiteliales y del músculo liso de las personas asmáticas, lo que hace pensar en el papel importante de estos tejidos en el asma. *ADAM-33* se expresa en el músculo liso bronquial y se ha ligado a la hiperreactividad bronquial. *DPP10* codifica una dipeptidilo-dipeptidasa que puede eliminar los dos péptidos terminales de ciertas quimiocinas proinflamatorias, un cambio que puede modular la inflamación alérgica.

Los **receptores de reconocimiento del patrón** del sistema inmunitario innato, que se expresan en las células epiteliales y en las DC, se asocian a la proclividad a la enfermedad. Estos receptores reconocen componentes microbianos específicos. Se ha visto que el polimorfismo en CD14 (que se une a la endotoxina), el receptor de tipo Toll 2 (que se une a *S. aureus*) y el dominio de tipo inmunoglobulina y el dominio mucina del linfocito T (que se unen al virus de la hepatitis A) se correlacionan con la proclividad al asma o la dermatitis atópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 167

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Supinda Bunyavanich, Jacob Kattan y Scott H. Sicherer

ANAMNESIS DE LOS SÍNTOMAS ALÉRGICOS

La obtención de una anamnesis completa de un paciente alérgico implica conseguir una descripción de todos los síntomas junto con su cronología y duración, la exposición a alérgenos frecuentes y las respuestas a tratamientos previos. Debido a que los pacientes sufren a menudo más de una enfermedad alérgica, debe determinarse la presencia o ausencia de otras enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria, la esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica y la alergia a los fármacos. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y este es uno de los factores más importantes que predisponen a un niño a sufrir este tipo de trastornos. El riesgo de enfermedades alérgicas en un niño se acerca al 50% cuando un progenitor es alérgico y al 66% cuando lo son los dos; el antecedente materno de alergia tiene un mayor efecto que el paterno.

En los niños alérgicos se observan a menudo varias conductas características. Debido al prurito nasal y la rinorrea, los niños con rinitis alérgica realizan a menudo el **saludo alérgico,** frotándose la nariz hacia arriba con la palma de la mano. Esta maniobra repetida puede dar lugar al **pliegue nasal,** un pliegue cutáneo horizontal sobre la punta de la nariz. En los niños con conjuntivitis alérgica es frecuente observar el característico **frotado** vigoroso de los ojos con el pulgar y la zona lateral del puño. El **chasquido alérgico** se produce cuando la lengua se coloca contra el techo de la boca para formar un sello y se repliega con rapidez para intentar rascar el paladar. La presencia de otros síntomas, como fiebre, obstrucción nasal bilateral y secreción nasal purulenta, indican otros diagnósticos.

El momento de inicio y la progresión de los síntomas constituyen datos relevantes. El comienzo de síntomas nasales recurrentes o persistentes que coincide con el ingreso en una guardería podría indicar una infección

recidivante en vez de una alergia. Cuando los pacientes acuden con antecedentes de síntomas agudos episódicos es importante revisar el marco en el que estos síntomas se producen, así como las actividades y exposiciones que inmediatamente preceden a su comienzo. Los síntomas asociados al corte del césped hacen pensar en una alergia al polen de las gramíneas o a los hongos, mientras que si los síntomas aparecen en casas con mascotas es obvio considerar una sensibilidad al epitelio del animal. Las reacciones reproducibles tras la ingestión de alimentos específicos plantean la posibilidad de una alergia alimentaria. Cuando los síntomas aumentan o disminuyen, pero evolucionan gradualmente y tienen una duración más crónica, se aconseja estudiar de forma más precisa la cronología y distribución de los síntomas en su relación con la exposición a un aeroalérgeno estacional.

Los **aeroalérgenos,** como los pólenes y las esporas de hongos, son causas destacadas de enfermedades alérgicas. Las concentraciones de estos alérgenos en el aire exterior fluctúan de forma estacional. La correlación de los síntomas con los patrones de floración estacional de las plantas y árboles presentes en la región y la información proporcionada por los recuentos locales de pólenes puede ayudar a identificar el alérgeno. En la mayor parte de EE. UU., los árboles florecen a principios de la primavera, las gramíneas lo hacen a finales de esta y al comienzo del verano y las malezas florecen desde el final del verano hasta el otoño. La presencia de esporas de hongos en la atmósfera sigue un patrón estacional en el norte de EE. UU., de forma que los recuentos aparecen al inicio del tiempo cálido y alcanzan un valor máximo a finales del verano, para volver a disminuir de nuevo con las primeras heladas del invierno. En las regiones más cálidas del sur de EE. UU., las esporas de los hongos y los pólenes de gramíneas pueden provocar síntomas de forma perenne.

En vez de experimentar síntomas estacionales, algunos pacientes sufren síntomas alérgicos a lo largo de todo el año. En ellos hay que considerar la sensibilización a alérgenos perennes que habitualmente se encuentran en el interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales, las cucarachas y los hongos. Las especies de ciertos hongos como *Aspergillus* y *Penicillium* se encuentran en el interior, mientras que *Alternaria* se halla tanto en el interior como en el exterior. Los alérgenos de la cucaracha y de los roedores suelen ser problemáticos en ambientes del interior de las ciudades. Los pacientes sensibles a los alérgenos perennes se sensibilizan a menudo también a alérgenos estacionales y experimentan síntomas basales a lo largo de todo el año que empeoran durante las épocas de floración.

La edad del paciente es una consideración importante a la hora de identificar posibles alérgenos. Los lactantes y los niños pequeños se sensibilizan primero a alérgenos que están en su ambiente de forma continua, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los hongos. La sensibilización frente a alérgenos estacionales suele tardar en producirse varias estaciones de exposición y por ello es improbable que sean un desencadenante significativo de los síntomas en los lactantes y en los niños pequeños.

La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y da lugar sobre todo a síntomas cutáneos, intestinales y, con menos frecuencia, respiratorios y cardiovasculares. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE a los alimentos aparecen entre los pocos minutos y las dos horas desde la ingestión del alimento causal. Los síntomas de la alergia alimentaria no mediados por la IgE son, a menudo, tardíos o crónicos (v. cap. 176).

Debe revisarse la información completa de las evaluaciones y tratamientos anteriores motivados por enfermedades alérgicas, incluidas la repercusión de los cambios del ambiente local (p. ej., casa frente a colegio), la respuesta a todos los medicamentos, las dietas de eliminación y la duración e influencia de la inmunoterapia con alérgeno (si es el caso). La mejora de los síntomas con los medicamentos o las estrategias de evitación utilizadas para tratar la alergia proporcionan pruebas adicionales del proceso alérgico.

Debe realizarse un estudio ambiental completo que se centre en las posibles fuentes de alérgenos y la exposición a irritantes; en particular, cuando se refieren síntomas respiratorios (superiores o inferiores). Deben anotarse la antigüedad y el tipo de la vivienda, cómo se calienta y enfría, el uso de humidificadores o de filtros de aire y cualquier antecedente de daño producido por el agua. Los sistemas de aire forzado pueden extender ácaros del polvo, hongos y alérgenos de animales. Los efectos irritantes de las estufas de madera, las chimeneas y las estufas de queroseno pueden provocar síntomas respiratorios. El aumento de la humedad o los daños por el agua en el hogar se asocian a menudo con una mayor exposición a ácaros del polvo y hongos. Las alfombras sirven de reservorio a los ácaros del polvo, los hongos y los epitelios de animales. Debe estar claro el número de mascotas domésticas y sus movimientos por la casa. Hay que prestar especial atención al dormitorio, donde el niño pasa una proporción significativa de tiempo. Deben revisarse la antigüedad y tipo de ropa de cama, el uso de cubiertas para ácaros del polvo en almohadas y colchones, el número de peluches, el tipo de tratamiento de las ventanas y la accesibilidad de las mascotas a la habitación. Una información útil es el número de personas que fuman en la casa, qué fuman y dónde lo hacen. Deben identificarse las actividades que podrían dar lugar a la exposición a alérgenos o irritantes respiratorios, como los vapores de pinturas, los ambientadores, el serrín o los pegamentos. Es necesario obtener información similar respecto de otros ambientes donde el niño pase una gran parte del tiempo, como el hogar de un pariente o el colegio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con **asma** debe realizarse una espirometría. Si se observa **insuficiencia respiratoria** debe realizarse una pulsioximetría.

En el niño que acude con rinitis o rinoconjuntivitis se debe observar la presencia de la respiración oral, los paroxismos de estornudos, los sorbidos de nariz, el frotamiento de esta y de los ojos (signo de prurito) y el aclaramiento de la garganta. A los lactantes se les debe observar durante su alimentación en busca de una obstrucción nasal lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación oral, así como signos más obvios de aspiración o reflujo esofágico. Deben anotarse la frecuencia y naturaleza de la tos que se produce y cualquier cambio de la misma o de las sibilancias dependientes de la posición. A los niños con asma se les debe explorar en busca de tos congestiva o húmeda, taquipnea en reposo, retracciones y sibilancias audibles, que pueden empeorar con el llanto. En los pacientes con dermatitis atópica deben vigilarse el rascado repetitivo y la extensión de la afectación cutánea.

Debido a que los niños con asma grave y aquellos que reciben corticoides orales de forma crónica o frecuente pueden presentar un retraso del crecimiento, debe dibujarse en un gráfico la altura a intervalos regulares. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el uso de glucocorticoides inhalados en los niños prepuberales se asocia a una pequeña reducción inicial de la altura (alrededor de 1 cm) que puede persistir como una reducción de la talla de adulto. El retraso del crecimiento en un niño con síntomas torácicos crónicos puede llevar a considerar una fibrosis quística. Las medidas antropométricas también son importantes para el seguimiento en aquellos con dietas restrictivas debido a múltiples alergias alimentarias o esofagitis eosinofílica. Debe determinarse la presión arterial para evaluar la hipertensión inducida por los corticoides. El paciente con asma aguda puede presentar **pulso paradójico,** lo que se define como una reducción de la presión arterial sistólica durante la inspiración >10 mmHg. Una reducción >20 mmHg indica una obstrucción de moderada a grave de la vía respiratoria. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser el resultado de una reactivación del asma o del uso de un β-agonista o de un descongestivo. La fiebre no es causada por la alergia en sí misma y debe llevarnos a considerar un proceso infeccioso, que puede exacerbar el asma.

Los progenitores a menudo se preocupan por un tono azulado y grisáceo o púrpura por debajo de los párpados inferiores de su hijo, que puede atribuirse a estasis venosa y que se denomina **ojera del alérgico** (fig. 167.1). Se encuentra en hasta el 60% de los pacientes alérgicos y casi en el 40% de las personas *que no tienen* enfermedades alérgicas. De este modo, las «ojeras» pueden hacer pensar en una enfermedad alérgica, pero no son diagnósticas de ella. Por el contrario, los **pliegues de Dennie-Morgan** (líneas de Dennie) son una característica de la dermatitis atópica (Fig. 167.1). Son pliegues cutáneos infraorbitarios prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno y paralelos al borde del párpado inferior.

En los pacientes con **conjuntivitis alérgica** la afectación de los ojos es típicamente bilateral. La exploración de la conjuntiva revela diferentes grados de lagrimeo, inyección conjuntival y edema. En los casos graves puede observarse un edema periorbitario que afecta sobre todo al párpado inferior o **quemosis** (edema conjuntival de aspecto gelatinoso). La secreción clásica asociada a la conjuntivitis alérgica suele describirse como «filante». En los niños con conjuntivitis primaveral, un fenotipo crónico de mayor gravedad, la exploración de la conjuntiva tarsal puede revelar un empedrado. En los pacientes con conjuntivitis primaveral o dermatitis atópica periorbitaria puede aparecer el **queratocono,** o protrusión de la córnea, que se debe al traumatismo repetido producido por el frotado persistente de los ojos. Los niños que reciben dosis altas o continuas de corticoides tienen riesgo de sufrir cataratas subcapsulares posteriores.

En los pacientes con dermatitis atópica deben explorarse los oídos externos en busca de eczema, incluyendo la zona postauricular y la base del lóbulo. Debido a que la otitis media con derrame es frecuente en los niños con rinitis alérgica, ha de realizarse una exploración otoscópica neumática del oído para evaluar la presencia de líquido en el oído medio y excluir la infección.

La exploración de la nariz en los pacientes alérgicos puede revelar un pliegue nasal transverso. Se debe evaluar la permeabilidad nasal y explorar la nariz en busca de anomalías estructurales que afecten al flujo aéreo nasal,

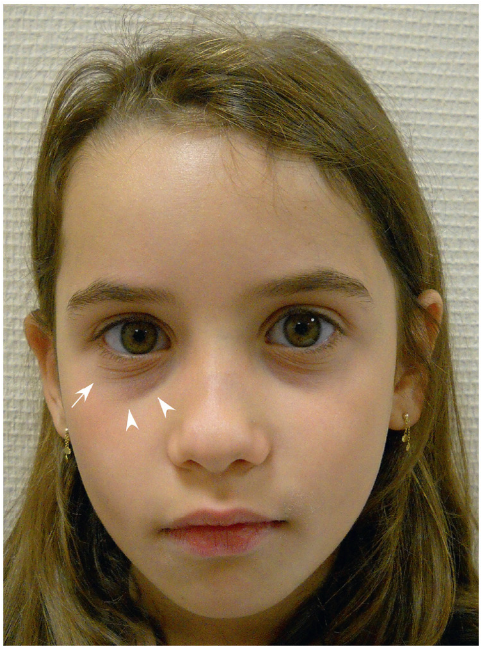

Fig. 167.1 Pliegues bilaterales de Dennie-Morgan. Varias arrugas lineales debajo de las pestañas inferiores *(flecha blanca)* asociadas con ojeras alérgicas bilaterales: círculos oscuros debajo del párpado inferior *(puntas de flecha)*. *(De Blanc S, Bourrier T, Albertini M, et al: Dennie-Morgan fold plus dark circles: suspect atopy at first sight,* J Pediatr *166:1541, 2015.)*

como desviación del tabique, hipertrofia de cornetes y pólipos nasales. Una reducción o ausencia del sentido del olfato deben hacernos sospechar la presencia de una sinusitis crónica o de pólipos nasales. Los pólipos nasales en los niños deben hacer pensar en una fibrosis quística. La mucosa nasal en la rinitis alérgica se describe habitualmente como de pálida a púrpura, comparada con la mucosa roja carnosa de los pacientes con rinitis no alérgica. Las secreciones nasales alérgicas suelen ser finas y transparentes; las purulentas sugieren otra causa para la rinitis. Se deben palpar los senos frontales y maxilares para identificar un dolor a la presión que podría asociarse a sinusitis aguda.

La exploración de los labios puede revelar una queilitis debida a sequedad por la aspiración oral continua o el humedecimiento repetido de los labios para intentar recuperar el grado normal de humedad y aliviar las molestias **(dermatitis del lamedor de labios)**. Las hipertrofias amigdalina y adenoidea, junto con el antecedente de un ronquido fuerte, indican la posibilidad de una apnea obstructiva del sueño. Se debe estudiar la región posterior de la faringe en busca de goteo posnasal y de hiperplasia linfática faríngea posterior («en empedrado»).

Los signos torácicos en los niños asmáticos varían mucho y pueden depender de la duración, gravedad y actividad de la enfermedad. En un niño con asma bien controlada, el tórax debe parecer completamente normal durante la exploración realizada en los períodos libres de enfermedad. La exploración del mismo niño en un episodio agudo del asma puede revelar hiperinsuflación, taquipnea, el uso de los músculos accesorios, sibilancias y una reducción del tiempo de intercambio aéreo junto con un tiempo de inspiración prolongado. La taquicardia puede ser secundaria a la exacerbación del asma o acompañarse de temblor tras el tratamiento con β-agonistas. En los niños con tapones de moco y atelectasias en el lóbulo medio derecho pueden observarse una reducción del flujo aéreo o roncus y sibilancias en el hemitórax derecho. La presencia de cianosis indica una insuficiencia respiratoria grave. Las sibilancias unilaterales tras un episodio de tos en un niño pequeño sin antecedentes de enfermedades respiratorias indican la **aspiración de un cuerpo extraño.** Las sibilancias limitadas a la laringe y asociadas a estridor inspiratorio pueden observarse en niños mayores y adolescentes con una **disfunción en las cuerdas vocales.** Las acropaquias son inusuales en los pacientes con asma no complicada y deben llevar a realizar una evaluación adicional para excluir otros posibles diagnósticos de procesos crónicos, como la fibrosis quística.

Se debe explorar la piel del paciente alérgico en busca de signos de urticaria/angioedema o dermatitis atópica. La **xerosis,** o piel seca, es la alteración cutánea más frecuente de los niños alérgicos. La **queratosis pilar,** que se encuentra a menudo en las mejillas y en las superficies extensoras de los brazos y los muslos, es un trastorno benigno caracterizado por pápulas de color piel o ligeramente rosadas debidas a tapones de queratina alojados en las aberturas de los folículos pilosos. La exploración de la piel de las palmas y las plantas puede revelar un engrosamiento de la piel y unos pliegues palmares y plantares exagerados **(líneas muy marcadas)** en algunos niños con una dermatitis atópica moderada a grave.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de laboratorio

Las enfermedades alérgicas se asocian a menudo con un mayor número de eosinófilos circulantes en la sangre periférica que invaden los tejidos y secreciones de los órganos diana. La **eosinofilia,** generalmente definida como la presencia de >500 eosinófilos/μl en la sangre periférica, es la alteración sanguínea más frecuente de los pacientes alérgicos. Pueden observarse aumentos estacionales del número de eosinófilos circulantes en los pacientes sensibilizados después de exponerse a alérgenos como los pólenes de árboles, gramíneas y malezas. El número de eosinófilos circulantes puede estar suprimido por ciertas infecciones y por los corticoides sistémicos. En algunos trastornos, como las reacciones a fármacos, las neumonías eosinofílicas y la esofagitis eosinofílica, se produce en ocasiones un aumento significativo de eosinófilos en los órganos diana sin ninguna eosinofilia sanguínea periférica. Se observa un número mayor de eosinófilos en una amplia variedad de trastornos, además de la alergia; los recuentos de eosinófilos >1.500 sin ninguna causa identificable deben llevar a pensar en uno de los dos síndromes hipereosinofílicos (v. tabla 167.1; v. cap. 155).

Pueden estudiarse las secreciones nasales y bronquiales en busca de eosinófilos. Su presencia en el esputo de los pacientes asmáticos es clásica. Un número aumentado de eosinófilos en el frotis del moco nasal con tinción de Hansel es un indicador más sensible de alergia nasal que la eosinofilia en la sangre periférica, y puede ayudar a distinguir la rinitis alérgica de otras causas de rinitis. A menudo se encuentra una concentración elevada de IgE en el suero de los pacientes alérgicos porque esta constituye el principal anticuerpo asociado a la hipersensibilidad inmediata. Los valores de IgE se miden en unidades internacionales (UI), de manera que 1 UI es igual a 2,4 ng de IgE. La IgE materna (al contrario que la IgG) no atraviesa la placenta. Las concentraciones séricas de IgE aumentan de manera gradual durante el primer año de vida, alcanzan un valor máximo en la pubertad y se reducen lentamente después. Otros factores, como las influencias génicas, la raza, el género, ciertas enfermedades y la exposición al humo del tabaco y los alérgenos, afectan también a las concentraciones séricas de IgE. Las concentraciones séricas de IgE total pueden aumentar de 2 a 4 veces durante e inmediatamente después de la estación polínica, y después reducirse de manera gradual hasta la siguiente estación. La comparación de las concentraciones de IgE total en los pacientes con enfermedades alérgicas revela que los que padecen dermatitis atópica tienden a tener los valores más altos, mientras que los pacientes con asma alérgica generalmente presentan mayores concentraciones que los que tienen rinitis alérgica. Aunque las concentraciones séricas medias de IgE total son mayores en las poblaciones de pacientes alérgicos que en poblaciones comparables sin enfermedades alérgicas, el solapamiento de los valores es tal que el valor diagnóstico de una concentración de IgE total es escaso. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades alérgicas tiene concentraciones de IgE total entre los límites normales. Sin embargo, está indicado medir la IgE total cuando se sospecha una **aspergilosis broncopulmonar alérgica,** porque la concentración sérica total >1.000 ng/ml es un criterio para el diagnóstico de esta enfermedad (v. cap. 264.1). La IgE sérica total puede estar también elevada en varias enfermedades no alérgicas (tabla 167.2; v. cap. 152).

La presencia de IgE específica frente a un alérgeno particular puede demostrarse *in vivo* mediante pruebas cutáneas o en el laboratorio con la medida de las concentraciones séricas de **IgE específicas frente al alérgeno (sIgE)** (tabla 167.3). La primera prueba empleada para demostrar la presencia de sIgE se llamó *prueba de radioalergoadsorción* (RAST) porque utilizaba un anticuerpo anti-IgE radiomarcado. La RAST ha sido reemplazada por una generación mejorada de inmunoanálisis enzimáticos automatizados de sIgE. Estos análisis utilizan soportes sólidos a los que se une un extracto alergénico individual. Una pequeña cantidad de suero del paciente se incuba con la fase sólida cubierta de alérgeno, con lo que la sIgE del paciente se une a los alérgenos del soporte. La fase sólida cubierta por el alérgeno a la cual se ha unido la IgE específica del paciente se incuba con anti-IgE humana conjugada con la enzima. La incubación de este complejo sIgE-anti-IgE humana con un sustrato fluorescente de la enzima conjugada da lugar a la generación de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sIgE

Tabla 167.1 Diagnóstico diferencial de la eosinofilia infantil

FISIOLÓGICO Precocidad Lactantes que reciben sobrealimentación Hereditario **INFECCIOSO** Parasitario (con helmintos invasores de tejidos, por ejemplo: triquinosis, estrongiloidiasis, neumocistosis, filariasis, cisticercosis, larva *migrans* cutánea y visceral, equinococosis) Bacteriana (brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, clamidia) Fúngico (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica) Micobacterias (tuberculosis, lepra) Viral (VIH-1, HTLV-1, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-Barr) **PULMONAR** Alergia (rinitis, asma) Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) Síndrome de Loeffler Neumonitis por hipersensibilidad Neumonía eosinofílica (crónica, aguda) Eosinofilia intersticial pulmonar **DERMATOLÓGICO** Dermatitis atópica Pénfigo Dermatitis herpetiforme Foliculitis pustulosa eosinofílica infantil Fascitis eosinofílica (síndrome de Schulman) Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) Enfermedad de Kimura (hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia)	**HEMATOLÓGICO/ONCOLÓGICO** Neoplasia (pulmonar, gastrointestinal, uterina) Leucemia/linfoma Mielofibrosis Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo (FIP1L1-PDGFRA-positivo) Síndrome hipereosinofílico linfático Mastocitosis sistémica **INMUNOLÓGICO** Inmunodeficiencias de células T Síndrome de hiper-IgE (Job) Síndrome de Wiskott-Aldrich Enfermedad de injerto contra huésped Hipersensibilidad a fármacos Postirradiación Postesplenectomía **ENDOCRINO** Enfermedad de Addison Hipopituitarismo **CARDIOVASCULAR** Enfermedad de Loeffler (endocarditis fibroplástica) Cardiopatía congénita Vasculitis por hipersensibilidad Miocarditis eosinofílica **GASTROINTESTINAL** Proctocolitis benigna Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID)

FIP1L1-PDGFRA, receptor de factor de crecimiento α derivado de plaquetas tipo FIP1.

Tabla 167.2 Enfermedades no alérgicas asociadas con mayores concentraciones de IgE en suero

INFESTACIONES PARASITARIAS Anquilostoma Ascariasis Capilariasis Equinococosis Esquistosomiasis Estrongiloidiasis Fascioliasis Filariasis Larva *migrans* visceral Malaria Oncocercosis Paragonimiasis Triquinosis **INFECCIONES** Aspergilosis broncopulmonar alérgica Candidiasis sistémica Coccidioidomicosis Infecciones por VIH tipo 1 Infecciones respiratorias virales Lepra Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr) Mononucleosis por citomegalovirus Tos ferina	**INMUNODEFICIENCIA** Deficiencia de IgA, selectiva Hipoplasia tímica (anomalía de DiGeorge) Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (mutaciones STAT3) Síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo (mutaciones DOCK8, TYK2) Síndrome de Nezelof (inmunodefi ciencia celular con inmunoglobulinas) Síndrome de Wiskott-Aldrich **ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS** Carcinoma bronquial Enfermedad de Hodgkin Mieloma IgE **OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS** Alopecia areata Artritis idiopática juvenil Dermatitis acral crónica Enfermedad de Kawasaki Enfermedad hepática Eritema nodoso, infección estreptocócica Fibrosis quística Hemosiderosis pulmonar primaria Medicación relacionada Nefritis, intersticial inducida por drogas Pénfigo ampolloso Poliarteritis nodosa, infantil Quemaduras Síndrome de Guillain-Barré Síndrome nefrótico Trasplante de médula ósea

Tabla 167.3 Determinación de IgE específica de alérgenos mediante pruebas cutáneas frente a pruebas de laboratorio

VARIABLE	PRUEBA CUTÁNEA*	ANÁLISIS DE sIgE
Riesgo de reacción alérgica	Sí (en especial la i.d.)	No
Sensibilidad relativa	Elevada	Elevada
Afectada por antihistamínicos	Sí	No
Afectada por corticoides	Habitualmente no	No
Afectada por dermatitis extensa o dermografismo	Sí	No
Selección amplia de antígenos	Menor	Sí
Resultados inmediatos	Sí	No
Cara	No	Sí
Estabilidad de los alérgenos	Sí	No
Resultados evidentes para el paciente	Sí	No

*Las pruebas cutáneas pueden ser intraepidérmicas o intradérmicas (i.d.).

presente en la muestra de suero. La cantidad de sIgE se calcula mediante una interpolación de una curva de calibración estándar y se comunica en forma de unidades de masa arbitrarias (kilo-UI de anticuerpo específico frente al alérgeno por unidad de volumen de muestra, KU_A/l). Los informes del laboratorio pueden especificar las clases, recuentos o unidades, pero la cuantificación de los resultados en KU_A/l es más útil. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado tres sistemas de detección comerciales con un rendimiento excelente, pero que no miden los anticuerpos sIgE con una eficiencia comparable y, por ello, no son intercambiables. La **prueba por componentes** se refiere a las pruebas diagnósticas donde se mide sIgE frente a proteínas específicas que constituyen alérgenos (p. ej., Ara h 2 del cacahuete, Bet v 1 del polen del abedul), en lugar de una mezcla de los alérgenos extraídos de la fuente. La detección de sIgE frente a estos componentes alergénicos puede tener un valor diagnóstico adicional al diferenciar las respuestas inmunitarias que se dirigen a proteínas alergénicas con relevancia clínica.

Pruebas *in vivo*

Las **pruebas cutáneas con alérgeno** son el procedimiento básico *in vivo* para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Los mastocitos con sIgE unidos a receptores de afinidad alta en su superficie residen en la piel de los pacientes alérgicos. La introducción de cantidades mínimas de un alérgeno en la piel del paciente sensibilizado da lugar al entrecruzamiento de los anticuerpos IgE situados en la superficie del mastocito, lo que desencadena su activación local. Una vez activados, estos mastocitos liberan diferentes mediadores preformados y otros recién generados que actúan sobre los tejidos vecinos. La **histamina** es el principal mediador responsable de **la pápula y el eritema** inmediatos observados en las zonas cutáneas. La exploración de una prueba cutánea positiva revela un habón pruriginoso rodeado de eritema. La evolución temporal de estas reacciones consiste en un comienzo rápido, un acmé alrededor de los 10-20 minutos y su resolución en los siguientes 30 minutos.

Las pruebas cutáneas suelen realizarse utilizando la **técnica de la punción/intraepidérmica.** En esta técnica se coloca una pequeña gota de alérgeno en la superficie cutánea y se introduce una cantidad mínima en la epidermis puncionando la capa externa de la piel a través de la gota de extracto con una pequeña aguja u otro dispositivo. Cuando el resultado de la **prueba intraepidérmica (PIE)** es negativa pero la anamnesis es indicativa, puede realizarse una prueba cutánea selectiva (con vacunas, venenos, fármacos y aeroalérgenos) utilizando la **técnica intradérmica.** En esta técnica se emplea una aguja de calibre 26 para inyectar 0,01-0,02 ml de un extracto alergénico diluido 1.000-10 veces en la dermis del antebrazo. Las pruebas cutáneas intradérmicas *no se recomiendan con alérgenos alimentarios* por el riesgo de provocar una anafilaxia. Se pueden obtener reacciones irritantes en vez de alérgicas en las pruebas intradérmicas si se utilizan concentraciones más altas de extracto. Aunque las pruebas intraepidérmicas son menos sensibles que las pruebas intradérmicas, los resultados positivos de las PIE tienden a correlacionarse mejor con los síntomas clínicos.

Hay que individualizar el número de pruebas cutáneas que se realizan, teniendo en cuenta los alérgenos indicados por la anamnesis. Se realizan PIE de control positivas y negativas utilizando histamina y solución salina, respectivamente, en cada grupo de pruebas cutáneas. Es necesario un control negativo para asegurarse de que el paciente no tiene **dermografismo,** en cuyo caso la reacción se debe simplemente a la presión aplicada sobre la piel sensible. Es preciso un control positivo para establecer la presencia de una respuesta cutánea a la histamina. Los fármacos con propiedades antihistamínicas, además de los adrenérgicos como la efedrina y la epinefrina, suprimen las respuestas cutáneas y deben evitarse durante intervalos adecuados (aproximadamente 5 semividas) antes de realizar las pruebas cutáneas. Los ciclos prolongados de corticoides sistémicos pueden eliminar la reactividad cutánea al reducir el número de mastocitos, así como su capacidad de liberar mediadores.

Ya se detecte por medio de pruebas serológicas o cutáneas, la detección de sIgE denota un estado sensibilizado (es decir, atopia o una tendencia al desarrollo de una enfermedad alérgica), pero no es equivalente a un diagnóstico de alergia con relevancia clínica. *Muchos niños con pruebas positivas no tienen síntomas clínicos tras exponerse al alérgeno.* Los resultados de las pruebas cada vez más fuertes (mayor sIgE sérica o mayor tamaño del habón en la PIE) se correlacionan generalmente con una probabilidad creciente de reactividad clínica (pero no con la gravedad). Ni las pruebas serológicas ni las pruebas cutáneas de alergia predicen la gravedad de la reacción o el umbral de reactividad, y estas pruebas serán negativas cuando la alergia no esté mediada por IgE, como en el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Las limitaciones de estas modalidades de prueba subrayan la necesidad de obtener una anamnesis médica detallada que pueda guiar la selección e interpretación de los resultados de la prueba. Las series grandes de pruebas de cribado indiscriminadas pueden proporcionar una información confusa y no están recomendadas.

Las pruebas de detección de sIgE sérica y las PIE son sensibles y tienen propiedades diagnósticas análogas. Los beneficios de los inmunoanálisis serológicos son que su realización no se ve limitada por la presencia de una enfermedad cutánea (es decir, dermatitis atópica activa) ni medicamento (es decir, antihistamínicos). Las ventajas de las pruebas cutáneas son que proporcionan resultados rápidos al paciente y a la familia durante la visita clínica, no precisan venopunción y son más baratas.

En ciertas circunstancias se realizan **pruebas de provocación** para explorar la asociación entre la exposición al alérgeno y los síntomas. La prueba de provocación bronquial que más se realiza es la que emplea **metacolina.** Esta prueba provoca broncoconstricción potente de las vías respiratorias en los sujetos asmáticos, pero no en las de los sanos; se realiza para demostrar la presencia y grado de hiperactividad bronquial en un paciente en el que se sospecha asma. Tras obtener los valores de una espirometría basal se inhalan concentraciones crecientes de metacolina nebulizada hasta que se produce una reducción de la función pulmonar, en concreto un 20% del FEV_1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo de espiración), o hasta que el paciente tolere la inhalación de una concentración máxima de metacolina, habitualmente de 25 mg/ml.

Las **pruebas de provocación orales con alimentos** se utilizan para determinar si uno específico produce síntomas o si puede añadirse a la dieta un alimento sospechoso. Estas pruebas se realizan cuando la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas y los inmunoanálisis de detección de sIgE no permiten clarificar el diagnóstico de alergia. Estas provocaciones pueden realizarse de forma abierta, a simple ciego, a doble ciego o a doble ciego controlada con placebo, y consisten en la ingestión de cantidades gradualmente crecientes del alimento sospechoso a intervalos prefijados hasta que el paciente experimenta una reacción o tolera una porción normal del alimento (es decir, una ración) de forma abierta. Aunque la provocación oral con alimentos doble ciego controlada por placebo es actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de la alergia, normalmente solo se realiza en estudios de investigación debido al tiempo y al laborioso trabajo que exige este método. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas importantes, las provocaciones orales con alimentos deben realizarse solo en instituciones que cuenten con el equipo adecuado y con personal experimentado en la realización de provocaciones con alimentos y en el tratamiento de la anafilaxia, incluida la reanimación cardiopulmonar.

La **endoscopia** digestiva superior es necesaria para confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Una o más biopsias de las porciones proximal y distal del esófago deben mostrar una inflamación con predominio de eosinófilos. Con pocas excepciones, 15 eosinófilos/caa (campo de aumento alto) (valor máximo) se consideran un umbral mínimo para el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 168

Rinitis alérgica

Henry Milgrom y Scott H. Sicherer

La **rinitis alérgica (RA)** es una enfermedad crónica común que afecta al 20-30% de los niños. La RA es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por congestión nasal, rinorrea y prurito, acompañado a menudo de estornudos e inflamación conjuntival. Su reconocimiento como una enfermedad respiratoria crónica importante en los niños deriva de su prevalencia elevada, sus efectos perjudiciales sobre la calidad de vida y el rendimiento escolar, y los trastornos asociados. Los niños con RA tienen a menudo conjuntivitis, sinusitis, otitis media, otitis serosa, amígdalas y adenoides hipertróficas, y eczema. La RA infantil se asocia a un aumento de tres veces del riesgo de asma a una edad mayor. En los últimos 50 años se ha observado un incremento de la RA en todo el mundo; algunas encuestas sobre los síntomas informan de tasas de incidencia cercanas al 40%. La heredabilidad de las condiciones alérgicas deriva de factores genéticos, pero el aumento proviene de los cambios en el medio ambiente, la dieta y el microbioma. En las sociedades prósperas el 20-40% de los niños sufre RA. Los síntomas aparecen en la lactancia, y el diagnóstico suele determinarse en el momento en que el niño alcanza los seis años. La prevalencia es máxima al final de la infancia.

Los factores de riesgo son los antecedentes familiares de atopia y una IgE sérica superior a las 100 UI/ml antes de los seis años. Las exposiciones al principio de la vida, o su ausencia, ejercen una profunda influencia en el desarrollo del fenotipo alérgico. El riesgo aumenta en los niños con madres muy fumadoras, incluso antes del parto y, sobre todo, antes de que los niños tengan un año, y en aquéllos muy expuestos a alérgenos de interior. Existe un período crítico al principio de la lactancia en que los niños con predisposición génica tienen un mayor riesgo de sensibilizarse. El parto por cesárea se asocia a la RA y la atopia en los niños con antecedentes de asma o alergia en sus progenitores. Esta asociación puede explicarse por la falta de exposición a la microbiota materna a través del contacto vaginal/fecal durante el parto.

Los niños de 2-3 años con IgE elevada frente a cucarachas y ratones tienen un mayor riesgo de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica. La aparición de tres o más episodios de rinorrea en el primer año de vida se asocia a la RA a los siete años. Afortunadamente, la exposición a perros, gatos y a la endotoxina al principio de la infancia protege frente al desarrollo de la atopia. La lactancia materna prolongada es beneficiosa, pero no tiene que ser exclusiva. Hay también un descenso del riesgo de asma, RA y sensibilización atópica con la introducción temprana de trigo, centeno, avena, cebada, pescado y huevos. Sin embargo, la reducida diversidad de la microbiota intestinal durante la infancia está asociada a un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad alérgica en la edad escolar.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los dos factores necesarios para la expresión de la RA son la sensibilidad a un alérgeno y la presencia del alérgeno en el ambiente. La clasificación de la RA en **estacional** o **perenne** está dando paso a las designaciones de **intermitente** y **persistente.** Dos grupos de términos se basan en diferentes suposiciones, pero los aeroalérgenos son la principal causa de todas las formas de RA, sea cual sea la terminología. La RA puede clasificarse también en **intermitente leve, intermitente moderada-intensa, persistente leve** y **persistente moderada-intensa** (fig. 168.1). Los síntomas de la RA intermitente se producen <4 días a la semana o durante <4 semanas consecutivas. En la RA persistente, los síntomas se producen >4 días a la semana y/o durante >4 semanas consecutivas. Los síntomas se consideran leves cuando no son molestos, el sueño es normal, no afecta a las actividades diarias ni produce incapacidad laboral ni escolar. Los síntomas acentuados alteran el sueño e interfieren con las actividades diarias y el rendimiento escolar.

En los climas templados, los pólenes aerotransportados responsables de la exacerbación de la RA intermitente aparecen en fases distintas: los árboles florecen en primavera, las gramíneas al principio del verano y las

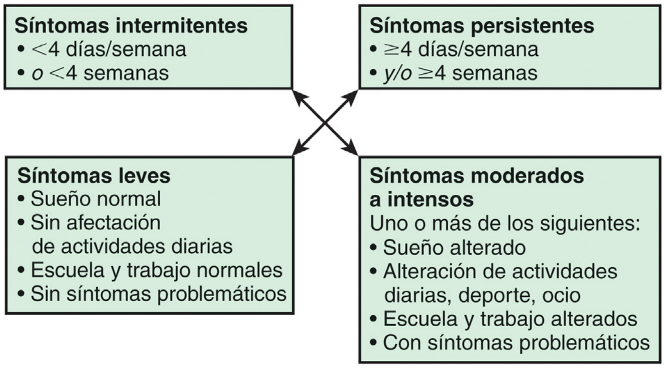

Fig. 168.1 **Clasificación de ARIA de la rinitis alérgica.** Cada recuadro puede subclasificarse en estacional o perenne en función del tiempo de aparición de los síntomas o cuando se consideren factores causales o terapéuticos. Por ejemplo, un paciente de Reino Unido con alergia al polen de las gramíneas podría tener una rinitis estacional persistente moderada a intensa en junio y julio y ser candidato para inmunoterapia específica. ARIA, Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *(De Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al: BASCI guidelines for the management of allergic and non-allergic rinitis,* Clin Exp Allergy *38:19-42, 2008.)*

malezas a finales del verano. Las esporas de los hongos en los climas templados persisten en el exterior solo en verano, pero en los climas cálidos persisten durante todo el año. Los síntomas de la RA intermitente suelen cesar al aparecer las heladas. Para identificar la causa de la RA intermitente es necesario conocer el tiempo de aparición de los síntomas estacionales, los patrones regionales de floración y esporulación de los hongos, así como la IgE específica **(IgEe)** al alérgeno del paciente. La RA persistente suele asociarse a los alérgenos de interior: los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de los animales, los ratones y las cucarachas. Las alergias al perro y al gato son muy importantes en EE.UU. Los alérgenos procedentes de la saliva y de las secreciones sebáceas de estos animales pueden permanecer en el aire durante un período prolongado. El alérgeno principal y ubicuo del gato, Fel d 1, puede transportarse en la ropa de los dueños hasta lugares sin gatos, como los colegios y los hospitales.

PATOGENIA

La exposición de un anfitrión atópico a un alérgeno provoca la producción de IgEe, que está fuertemente asociada con el eczema durante la infancia y con el asma y la rinitis a partir de los cuatro años. La reacción clínica ante una nueva exposición se ha clasificado como respuesta de fase inmediata y respuesta de fase tardía. El entrecruzamiento de las moléculas de IgE situadas en la superficie de los mastocitos por el alérgeno inicia la fase temprana de la respuesta alérgica, que se caracteriza por la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recién generados, incluidos la histamina, la prostaglandina 2 y los leucotrienos cisteinílicos. La fase tardía de la respuesta alérgica aparece a las 4-8 horas de la exposición al alérgeno. Células inflamatorias, incluidos basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células mononucleares, infiltran la mucosa nasal. Los eosinófilos revelan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos cisteinílicos, las proteínas catiónicas, la peroxidasa del eosinófilo y la proteína principal básica, y también sirven de fuente de interleucina (IL) 3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-13. La introducción intranasal repetida de alérgenos causa «sensibilización» (una respuesta más corta a una provocación incluso menor). En el curso de cualquier estación de la alergia se produce un incremento de varias veces en los mastocitos submucosos. Estas células, que en algún momento se pensó que solo intervenían en la fase temprana de la respuesta alérgica, desempeñan una función importante en el mantenimiento de las enfermedades alérgicas crónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la RA pueden ignorarse o atribuirse erróneamente a una infección respiratoria. Los niños mayores se suenan la nariz, pero los niños más pequeños tienden a sorber y tragarse las secreciones nasales. El prurito nasal provoca muecas, torsiones y la introducción del dedo en la nariz, lo que puede causar epistaxis. Los niños con RA realizan a menudo el **saludo alérgico,** un frotamiento hacia arriba de la nariz con la palma abierta o el dedo índice extendido. Esta maniobra alivia el prurito y desbloquea brevemente la vía respiratoria nasal. También origina el **pliegue nasal,** un pliegue

cutáneo horizontal por encima del puente de la nariz. El diagnóstico de la RA se basa en los síntomas sin la presencia de infecciones respiratorias superiores ni anomalías estructurales. Los síntomas típicos son la congestión nasal intermitente, el prurito, los estornudos, la rinorrea transparente y la irritación conjuntival. Los síntomas se incrementan con una mayor exposición al alérgeno responsable. Los pacientes pueden perder los sentidos del olfato y el gusto. Algunos experimentan cefaleas, sibilancias y tos. Los preescolares con sibilancias y rinitis crónica presentan sibilancias más graves que las de niños sin rinitis. La congestión nasal es a menudo más intensa por la noche y ocasiona respiración oral y ronquido, que interfieren con el sueño y producen irritabilidad.

Los signos de la exploración física son las anomalías del desarrollo facial, la mala oclusión dental, la **boca abierta del alérgico** (que es una respiración continua con la boca abierta), los labios fisurados, las **ojeras del alérgico** (círculos oscuros debajo de los ojos; v. fig. 167.1) y el pliegue nasal transverso. Es frecuente observar edema, prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntivales. Una exploración nasal realizada con una fuente de luz y un espéculo puede revelar secreciones nasales transparentes; mucosa edematosa, congestiva y azulada con escaso o ningún eritema; y cornetes tumefactos que pueden bloquear la vía respiratoria nasal. Puede ser necesario utilizar un descongestionante tópico para realizar una exploración adecuada. Las secreciones espesas y purulentas indican la presencia de infección.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evaluación de la RA exige una anamnesis exhaustiva, que incluya detalles del ambiente y la dieta del paciente, y de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas (p. ej., eczema, el asma, RA), una exploración física y un estudio de laboratorio. La anamnesis y los hallazgos de laboratorio proporcionan pistas sobre los factores provocadores. Los síntomas como estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión, y los hallazgos de laboratorio de IgE elevada, anticuerpos IgEe y pruebas alérgicas positivas son típicos de la RA. La RA intermitente se diferencia de la RA perenne por la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas. Las **rinitis no alérgicas** desencadenan síntomas esporádicos, sus causas muchas veces se desconocen. La rinitis inflamatoria no alérgica con eosinófilos se parece a la RA en la forma de presentación y en la respuesta al tratamiento, pero sin anticuerpos IgE elevados. La **rinitis vasomotora** se caracteriza por una excesiva respuesta de la mucosa nasal a los estímulos físicos. Otros trastornos no alérgicos, como la rinitis infecciosa, las anomalías anatómicas (p. ej., pólipos nasales, desviación del tabique), la **rinitis medicamentosa** (causada por el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos), la rinitis hormonal asociada a embarazo o a hipotiroidismo, las neoplasias, las vasculitis y los trastornos granulomatosos, pueden parecer una RA (tabla 168.1 y fig. 168.2). Los riesgos ocupacionales de rinitis son la exposición a alérgenos (polvo de cereales, insectos, látex y enzimas) e irritantes (polvo de madera, pintura, disolventes, humo, aire frío).

COMPLICACIONES

La RA se asocia a complicaciones y otros trastornos asociados. La RA no tratada empeora la calidad de vida, agrava el asma y facilita su progresión. Los niños con RA sienten frustración por su aspecto. La conjuntivitis alérgica, caracterizada por prurito, enrojecimiento y tumefacción conjuntival, se ha descrito en al menos el 20% de la población y en más del 70% de los pacientes con RA, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes. Los dos trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos y características epidemiológicas (v. cap. 172). La sinusitis crónica es una complicación común de la RA, asociada a veces a infección purulenta, pero la mayoría de los pacientes tienen cultivos bacterianos negativos a pesar de un engrosamiento acentuado de la mucosa y opacidad sinusal. El proceso inflamatorio se caracteriza por una eosinofilia acentuada. Los alérgenos, posiblemente micóticos, son las sustancias incitadoras. La sinusitis de la **tríada del asma** (asma, sinusitis con poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina) a menudo responde mal al tratamiento. Los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas endoscópicas sinusales repetidas obtienen cada vez menos beneficio de los sucesivos procedimientos.

La rinitis que coexiste con el asma puede considerarse poco importante o pasarse por alto. Hasta el 78% de los pacientes con asma tiene RA y el 38% con RA tiene asma. El agravamiento de la RA coincide con la exacerbación del asma, y el tratamiento de la inflamación nasal reduce el broncoespasmo, las visitas a urgencias motivadas por el asma y las hospitalizaciones. El goteo posnasal asociado a la RA produce con frecuencia tos recidivante o persistente. Son frecuentes la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el derrame en el oído medio. La inflamación alérgica crónica produce hipertrofia de las adenoides y las amígdalas que puede asociarse a obstrucción de la trompa de Eustaquio, derrame seroso, otitis media y apnea obstructiva del sueño. La RA en los niños está ligada fuertemente al ronquido. La asociación entre la rinitis y las alteraciones del sueño y la consiguiente astenia diurna es un hecho demostrado y puede requerir intervención multidisciplinar.

El Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) es adecuado para niños de 6-12 años y el Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (ARQLQ) es apropiado para pacientes de 12 a 17 años. Los niños con rinitis han demostrado ansiedad y problemas físicos, sociales y emocionales que afectan adversamente a su aprendizaje y a su capacidad para integrarse con sus compañeros. El trastorno contribuye a la cefalea y la astenia, limita las actividades de la vida diaria e interfiere con el

Tabla 168.1 Causas de rinitis

Causas de rinitis
RINITIS ALÉRGICA
Estacional
Perenne
Perenne con exacerbaciones estacionales
RINITIS NO ALÉRGICA
Factores estructurales/mecánicos
Septum desviado/anomalías de la pared septal
Cornetes hipertróficos
Hipertrofia adenoidal
Cuerpos extraños
Tumores nasales
Benigno
Maligno
Atresia de coanas
Infeccioso
Infecciones agudas
Infecciones crónicas
Inflamatorio/inmunológico
Granulomatosis con poliangeítis
Sarcoidosis
Granuloma de la línea media
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Poliposis nasal
Fisiológico
Síndrome de discinesia ciliar
Rinitis atrófica
Inducida hormonalmente
Hipotiroidismo
Embarazo
Anticonceptivos orales
Ciclo menstrual
Ejercicio
Atrófico
Inducido por fármacos
Rinitis medicamentosa
Anticonceptivos orales
Terapia antihipertensiva
Aspirina
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Reflejo inducido
Rinitis gustativa
Producto químico o irritante
Reflejos de postura
Ciclo nasal
Factores medioambientales
Olores
Temperatura
Clima/presión barométrica
Ocupacional
RINITIS NO ALÉRGICA CON SÍNDROME DE EOSINOFILIA
RINITIS NO ALÉRGICA PERENNE (RINITIS VASOMOTORA)
FACTORES EMOCIONALES

De Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis, *J Allergy Clin Immunol* 108(1 Suppl);108:S2–S8, 2001 (fuente original).

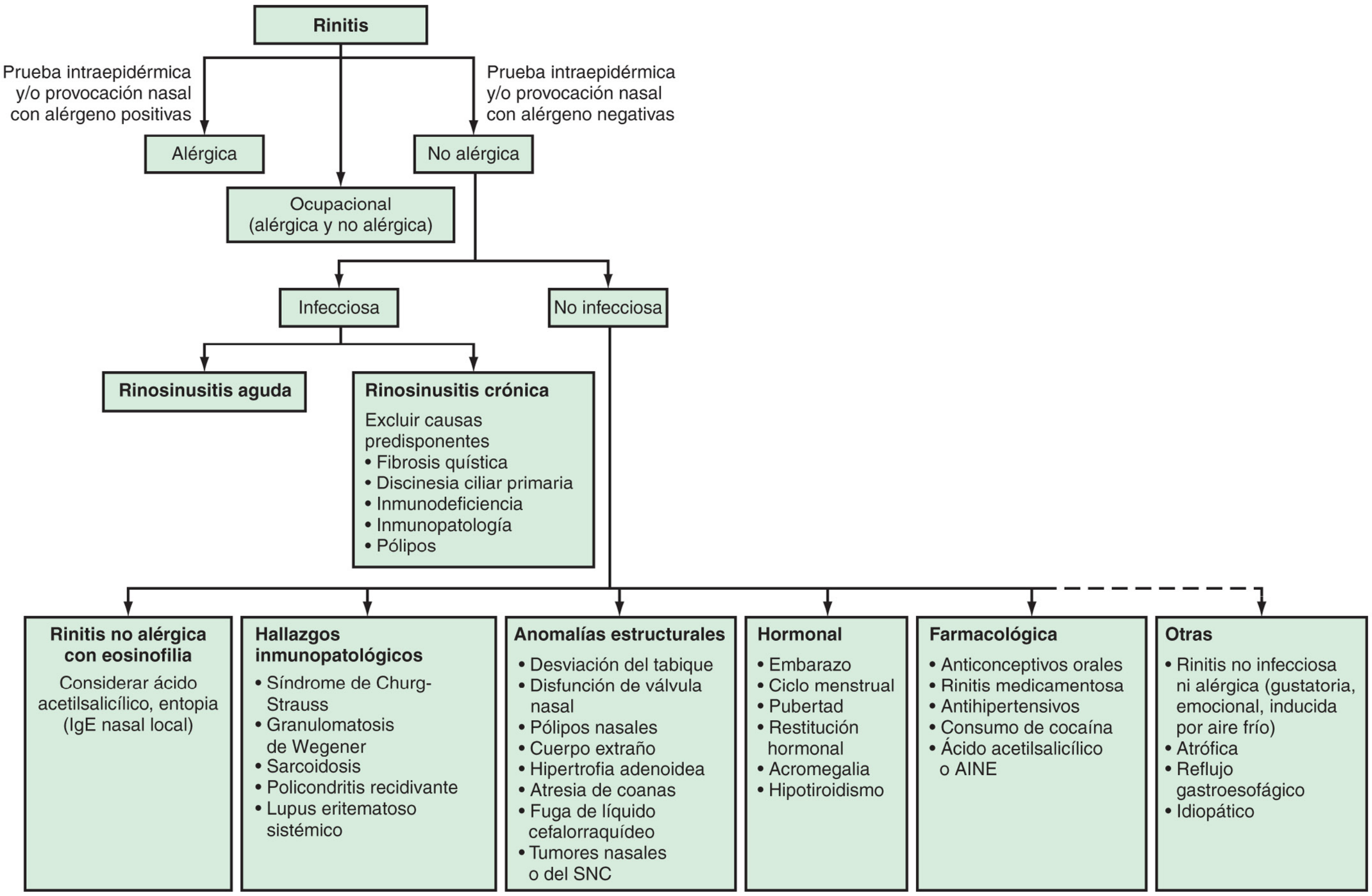

Figura 168.2 **Algoritmo diagnóstico para la rinitis.** La provocación nasal con alérgeno es una herramienta de investigación y no se realiza de forma habitual. AINE, antiinflamatorio no esteroideo; SNC, sistema nervioso central. *(De Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rinitis,* Lancet *378:2112-2120, 2011.)*

sueño. Hay pruebas de alteraciones de la función cognitiva y del aprendizaje que pueden verse agravadas por los efectos adversos de los medicamentos sedantes. La RA causa aproximadamente 824.000 días perdidos de colegio y 4.230.000 días en los que empeora la capacidad para las actividades de la vida diaria. Los pacientes con RA presentan un deterioro en las actividades de la vida diaria similar a los pacientes con asma moderada a severa. Algunos pacientes (aunque no muchos) mejoran durante su adolescencia, y solo vuelven a desarrollar síntomas cuando son adultos. Los síntomas normalmente disminuyen a partir de la quinta década de vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas epicutáneas son el mejor método para detectar IgEe frente a alérgenos, con un valor predictivo positivo (VPP) del 48,7% en el diagnóstico epidemiológico de la RA. Las pruebas cutáneas son sensibles, baratas y rápidas, y los riesgos y molestias son mínimos. La respuesta a los alérgenos respiratorios estacionales es improbable antes de dos estaciones de exposición, y los niños <1 año pocas veces muestran pruebas cutáneas positivas a estos alérgenos. Para evitar falsos resultados negativos, antes de las pruebas debe suspenderse el montelukast durante un día, la mayoría de los antihistamínicos sedantes durante 3-4 días y los antihistamínicos no sedantes durante 5-7 días. Los inmunoanálisis con suero para detectar IgEe frente a alérgenos constituyen una alternativa adecuada (VPP del 43,5%) para los pacientes con dermografismo o una dermatitis extensa, que reciben medicamentos que interfieren con la desgranulación del mastocito, tienen un riesgo alto de anafilaxia y que no pueden cooperar con el procedimiento. Los eosinófilos en el frotis nasal apoyan el diagnóstico de RA y los neutrófilos indican una rinitis infecciosa. La eosinofilia sanguínea y la concentración sérica de IgE total tienen una sensibilidad relativamente baja.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que el manejo dirigido por las guías mejora el control de la enfermedad. El **Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)** proporciona un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento e incluye medidas de calidad de vida muy útiles para evaluar los síntomas y la respuesta al tratamiento. Los objetivos actuales del tratamiento son la prevención segura y eficaz y/o el alivio de los síntomas. *Las medidas específicas para limitar la exposición a alérgenos de interior pueden reducir el riesgo de sensibilización y los síntomas de la enfermedad respiratoria.* Aislar el colchón, la almohada y las cubiertas del paciente con fundas a prueba de alérgeno reduce la exposición al alérgeno de los ácaros. La ropa de cama debe lavarse todas las semanas con agua caliente (>54,4 °C). La única medida eficaz para evitar los alérgenos de los animales en el hogar es la retirada de la mascota. La evitación del polen y los hongos de exterior puede conseguirse permaneciendo en un ambiente controlado. El aire acondicionado permite mantener cerradas las ventanas y puertas, y reducir así la exposición al polen. Los filtros de partículas de alta eficiencia (FPAE) reducen los recuentos de esporas de hongos presentes en el aire.

Los antihistamínicos orales ayudan a reducir los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares. Administrados a demanda, los antihistamínicos proporcionan un tratamiento aceptable de la enfermedad intermitente leve. Los antihistamínicos se han clasificado en de **primera generación** (relativamente sedantes) o de **segunda generación** (relativamente no sedantes). Los antihistamínicos suelen administrarse por vía oral, pero también están disponibles para uso oftálmico e intranasal tópicos. Tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación están disponibles sin receta. *Los antihistamínicos de segunda generación se prefieren porque producen menos sedación.* Los preparados que contienen **seudoefedrina,** habitualmente combinada con otros fármacos, se usan para aliviar la congestión y presión nasales y sinusales y otros síntomas como la rinorrea, los estornudos, el lagrimeo, el prurito ocular, el prurito oronasofaríngeo y la tos. La seudoefedrina está disponible sin receta (generalmente en combinaciones fijas con otros fármacos como los antihistamínicos de primera generación: bronfeniramina, clorfeniramina, tripolidina; los antihistamínicos de segunda generación: desloratadina, fexofenadina, loratadina; los antipiréticos: paracetamol, ibuprofeno; los antitusígenos: guaifenesina, dextrometorfano; los anticolinérgicos: metescopolamina). La seudoefedrina es un vasoconstrictor

oral que no se aconseja porque puede causar irritabilidad e insomnio y por su asociación a muerte en lactantes. Como los niños pequeños (2-3 años) tienen un mayor riesgo de sobredosis y toxicidad, algunos fabricantes de preparados orales sin receta para la tos y los catarros han revisado voluntariamente el etiquetado de sus productos para advertir contra el uso de los preparados que contienen seudoefedrina en los niños menores de cuatro años. La seudoefedrina se utiliza de forma ilegal como material de inicio para la síntesis de metanfetamina y metcatinona. Las tablas 168.2, 168.3 y 168.4 proporcionan ejemplos de medicamentos recetados, no recetados y combinados orales, respectivamente para el tratamiento de la RA.

El **pulverizador nasal** anticolinérgico de bromuro de ipratropio es eficaz en el tratamiento de la rinorrea serosa (tabla 168.5). Los **descongestionantes intranasales** (oximetazolina y fenilefrina) deben usarse durante menos de cinco días y no deben repetirse más de una vez al mes con el fin de evitar la congestión de rebote. El cromoglicato sódico (disponible sin receta) es eficaz, pero requiere una administración frecuente, cada cuatro horas. Los fármacos modificadores de los leucotrienos ejercen un efecto moderado sobre la rinorrea y la congestión nasal (v. indicaciones adicionales y efectos adversos en el cap. 169). La irrigación nasal con solución salina es una buena opción complementaria de otros tratamientos de la RA. Los pacientes con síntomas más persistentes e intensos requieren **corticoides intranasales,** que son el tratamiento más eficaz para la RA, y que puede ser beneficioso también para la conjuntivitis alérgica concomitante (tabla 168.6). Estos fármacos reducen los síntomas de la RA causados por la inflamación eosinofílica, pero no de la rinitis asociada a neutrófilos o sin inflamación. La beclometasona, la triamcinolona y la flunisolida son absorbidos por el aparato digestivo y por el respiratorio. La budesónida, el propionato de fluticasona, el furoato de mometasona y la ciclesónida ofrecen mayor actividad tópica con menor exposición sistémica. A los pacientes más afectados les puede resultar útil un tratamiento combinado con antihistamínicos y corticoides intranasales.

La inmunoterapia específica con alérgeno es un tratamiento bien sustentado para la enfermedad alérgica mediada por IgE. Debe ser administrada por vía subcutánea o sublingual. La **inmunoterapia sublingual (ITSL)** se ha utilizado con éxito en Europa y Sur América y está actualmente aprobada por la U. S. Food and Drug Administration. La **inmunoterapia con alérgeno** (ITA) es un tratamiento eficaz de la RA y de la conjuntivitis alérgica. Además de reducir los síntomas puede cambiar el curso de la enfermedad alérgica e inducir tolerancia inmunitaria específica al alérgeno. La inmunoterapia debe considerarse en niños en los que los síntomas alérgicos mediados por la IgE no puedan controlarse adecuadamente mediante la evitación y los medicamentos, en especial en presencia de trastornos asociados. La inmunoterapia para la RA previene la aparición de asma. Además, el progreso en la caracterización molecular de los alérgenos permite producir vacunas para realizar inmunoterapia con alérgeno. El omalizumab (anticuerpo anti-IgE) es eficaz para el asma de difícil control y parece tener efectos beneficiosos cuando también se presenta RA.

Tabla 168.2 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (con receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Desloratadina			
Clarinex Reditabs*	2,5 mg, 5 mg	Comprimido de dispersión oral	Niños de 6-11 meses: 1 mg una vez al día
Clarinex Tablets	5 mg	Comprimidos	Niños de 12 meses-5 años: 1,25 mg una vez al día
Clarinex Syrup	0,5 mg/ml	Jarabe	Niños de 6-11 años: 2,5 mg una vez al día Adultos y adolescentes ≥12 años: 5 mg una vez al día
Diclorhidrato de levocetirizina			
Xyzal Oral Solution	0,5 mg/ml	Solución	6 meses-5 años: máximo 1,25 mg una vez al día por la tarde 6-11 años: máximo 2,5 mg una vez al día por la tarde
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS			
Montelukast			
Singulair	10 mg	Comprimidos	6 meses-5 años: 4 mg diarios
Singulair Chewables*	4 mg, 5 mg	Comprimidos masticables	6-14 años; 5 mg diarios
Singulair oral Granules	4 mg/sobre	Gránulos orales	>14 años; 10 mg diarios

*Contiene fenilalanina.
La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook,* ed 20, Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTAGONISTAS H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN			
Maleato de clorfeniramina			
Chlor-Trimeton OTC (sin receta)	4 mg	Comprimidos	2-5 años: 1 mg cada 4-6 horas (máximo 6 mg/día) 6-11 años: 2 mg cada 4-6 horas (máximo 12 mg/día) >12 años: 4 mg cada 4-6 horas (máximo 24 mg/día)
Chlor-Trimeton Syrup OTC	2 mg/5 ml	Jarabe	
ANTAGONISTAS H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Cetirizina			
Children's Zyrtec Allergy Syrup OTC	1 mg/ml	Jarabe	6-12 meses: 2,5 mg una vez al día 12-23 meses: inicial: 2,5 mg una vez al día; la posología puede aumentarse a 2,5 mg dos veces al día
Children's Zyrtec Chewable OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos masticables	2-5 años: 2,5 mg/día; puede aumentarse hasta un máximo de 5 mg/día administrados en 1-2 dosis
Zyrtec tablets OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos	≥6 años: 5-10 mg/día en 1-2 dosis
Zyrtec Liquid Gels OTC	10 mg	Geles llenos de líquido	

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos) *(cont.)*

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Levocetirizina Xyzal	5 mg 0,5 mg/ml	Comprimidos Solución oral	2-5 años 1,25 mg una vez al día por la noche 6-11 años: 2,5 mg oral una vez al día por la noche ≥12años: 5 mg oral una vez al día por la noche
Desloratadina Clarinex	0,5 mg/ml 5 mg	Solución oral Comprimidos	6-11 meses: 2 ml una vez al día 12 meses-5 años: 2.5 ml una vez al día 6-11 años: 5 ml una vez al día 12-adulto: 5 mg una vez al día
Fexofenadina HCl OTC	30 mg, 60 mg, 180 mg	Comprimidos	6-11 años: 30 mg dos veces al día 12 adultos: 60 mg dos veces al día; 180 mg una vez al día
Children's Claritin OTC	5 mg/5 ml	Jarabe	2-5 años: 5 mg una vez al día. 6-adultos: 10 mg una vez al día
Children's Allegra OTC ODT*	30 mg	Comprimidos de dispersión oral	6-11 años: 30 mg 2 veces al día
Children's Allegra Oral Suspension OTC	30 mg/5 ml	Suspensión	>2-11 años: 30 mg cada 12 horas
Allegra OTC	Comprimidos de 30, 60 y 180 mg	Comprimidos	>12 años-adultos: 60 mg cada 12 horas; 180 mg una vez al día
Loratadina			
Alavert OTC ODT*	10 mg 10 mg 10 mg 5 mg 1 mg/ml	Comprimidos de dispersión oral Comprimidos Cápsulas llenas de líquido Comprimidos masticables Jarabe	2-5 años: 5 mg una vez al día >6 años: 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día

*Las formas dispersables (ODT) contienen fenilalanina.
La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.4 Antihistamínicos + simpaticomiméticos (ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Maleato de clorfeniramina HCl de fenilefrina Sudafed Sinus & Allergy	4 mg 10 mg	Comprimidos	>12 años: 1 comprimido cada 4 horas; no superar 6 comprimidos diarios
Cetirizina + seudoefedrina Zyrtec-D 12 hour	5 mg de cetirizina + 120 mg de seudoefedrina	Comprimidos de liberación lenta	>12 años: 1 comprimido cada 12 horas

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Bromuro de ipratropio: Atrovent nasal spray (0,06%)	*I:* alivio sintomático de la rinorrea *M:* anticolinérgico Catarros (alivio sintomático de la rinorrea): 5-12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3 veces/día ≥12 años y adultos: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces/día	El aerosol Atrovent para inhalación está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la lecitina de soja No se ha establecido la seguridad y la eficacia de su uso más de 4 días en pacientes con catarro común *Efectos adversos:* epistaxis, sequedad nasal, náuseas
Azelastina: Astelin	*I:* tratamiento de rinorrea, estornudos y prurito nasal *M:* antagonista de receptor H_1 de la histamina 6-12 años: 1 pulverización cada 12 horas >12 años: 1-2 pulverizaciones cada 12 horas	Puede causar somnolencia *Efectos adversos:* cefalea, somnolencia, sabor amargo
Cromoglicato sódico: NasalCrom	*I:* rinitis alérgica *M:* inhibición de desgranulación del mastocito >2 años: 1 pulverización 3-4 veces al día; máximo 6 veces/día	No es eficaz de inmediato; requiere una administración frecuente

(Continúa)

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales *(cont.)*

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Oximetazolina: Afrin Nostrilla	*I:* alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. *M:* agonista adrenérgico, vasoconstrictor Solución al 0,05%: instilar 2-3 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; el tratamiento no debe superar los 3 días	La dosis excesiva puede causar una depresión profunda del sistema nervioso central (SNC) El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, cardiopatía, hipertensión y diabetes *Efectos adversos:* hipertensión, palpitaciones, bradicardia refleja, nerviosismo, mareo, insomnio, cefalea, depresión del SNC, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, midriasis, aumento de la presión intraocular, visión borrosa
Fenilefrina: Neo-Synephrine	*I:* alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. *M:* agonista adrenérgico, vasoconstrictor 2-6 años: 1 gota cada 2-4 horas de solución al 0,125% a demanda. *Nota:* El tratamiento no debe superar 3 días seguidos 6-12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25% a demanda *Nota:* el tratamiento no debe superar 3 días seguidos >12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25-0,5% a demanda; puede usarse la solución al 1% en adultos con congestión nasal extrema. *Nota:* el tratamiento no debe superar 3 días seguidos	El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes No se han comercializado soluciones al 0,16% y al 0,125% *Efectos adversos:* bradicardia refleja, excitabilidad, cefalea, ansiedad y mareo

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Beclometasona OTC	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Beconase AQ (42 µg/pulverización) Qnasl (80 µg/pulverización) OTC	6-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal cada 12 horas >12 años: 1 o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 horas	
Flunisolida OTC	6-14 años: 1 pulverización en cada fosa nasal 3 veces al día o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; no superar las 4 pulverizaciones/día en cada fosa nasal ≥15 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); puede aumentar a 2 pulverizaciones 3 veces al día; dosis máxima: 8 pulverizaciones/día en cada fosa nasal (400 µg/día)	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Triamcinolona Nasacort AQ (55 µg/pulverización) OTC Propionato de fluticasona (disponible como preparado genérico) OTC	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-6 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día 6-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día *I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Ritonavir aumenta de forma significativa las concentraciones séricas de fluticasona y puede dar lugar a efectos sistémicos de los corticoides Utilice fluticasona con precaución en pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento

(Continúa)

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Flonase (50 µg/spray) OTC	≥4 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal	
Furoato de fluticasona: Veramyst (27,5 µg/pulverización)	2-12 años: Dosis inicial: 1 pulverización (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada pueden usar 2 pulverizaciones por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 55 µg una vez al día La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día) ≥12 años y adolescentes: Dosis inicial: 2 pulverizaciones (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 1 pulverización por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día)	
Mometasona Nasonex (50 µg/pulverización)	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día >12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	La mometasona y sus principales metabolitos son indetectables en el plasma después de la administración nasal de las dosis recomendadas El tratamiento preventivo de la rinitis alérgica estacional debe comenzar 2-4 semanas antes de la estación del polen Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Budesónida OTC	*I:* rinitis alérgica *M:* antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro *Efectos adversos:* quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Ciclesónida Omnaris Zetonna (50 µg/pulverización)	*I:* rinitis alérgica *M:* Antiinflamatorio, modulador inmunitario. 2-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día >12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día	Antes del primer uso agitar suavemente y cebar la bomba presionando ocho veces Si el producto no se usa durante 4 días consecutivos agitar suavemente y volver a realizar ocho pulsaciones o hasta que aparezca una pulverización fina
Azelastina/fluticasona (137 µg de azelastina/50 µg de fluticasona) Dymista	>12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día	Agitar suavemente el envase antes de usarlo. Sonarse la nariz para limpiar las fosas nasales. Mantener la cabeza inclinada hacia abajo cuando se administre la pulverización. Introducir la punta del aplicador 0,5-1 cm en cada fosa nasal. Aspirar fuerte a través de la nariz. Mientras se inhala apretar la bomba para liberar el producto

El tratamiento de la RA con antihistamínicos orales y corticoides nasales proporciona suficiente alivio en la mayoría de los pacientes de **conjuntivitis alérgica** coexistente. Si fracasa, pueden añadirse más tratamientos dirigidos sobre todo a la conjuntivitis alérgica (v. cap. 172). Los corticoides intranasales tienen cierto valor en el tratamiento de los síntomas oculares, pero los corticoides oftálmicos siguen siendo los fármacos más potentes para la alergia ocular, a pesar de que tienen riesgo de efectos adversos, como el retraso en la cicatrización de las heridas, la infección secundaria, la elevación de la presión intraocular y la formación de cataratas. Los corticoides oftálmicos solo son adecuados para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica que no responde a los medicamentos previamente expuestos. Una práctica sensata conlleva la ayuda de un oftalmólogo.

PRONÓSTICO

El tratamiento con antihistamínicos no sedantes y corticoides tópicos, cuando se administra de forma apropiada, mejora las medidas de la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica. Las cifras comunicadas de remisión en los niños están entre el 10 y el 23%. La farmacoterapia que reduzca las células y citocinas implicadas en la inflamación y trate la alergia como un proceso sistémico está en el horizonte, y la acción más dirigida de fármacos basada en el desarrollo de marcadores biológicos específicos y de perfiles génicos será pronto una realidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 169

Asma en la infancia

Andrew H. Liu, Joseph D. Spahn y Scott H. Sicherer

El **asma** es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que da lugar a una obstrucción episódica del flujo de aire. Esta inflamación crónica subraya la colapsabilidad que tienen las vías respiratorias, la **hiperreactividad bronquial (HRB)**, ante estímulos comunes. El tratamiento del asma pretende reducir la inflamación de la vía respiratoria minimizando la exposición a estímulos ambientales proinflamatorios, usando medicamentos antiinflamatorios «controladores» a diario y controlando trastornos asociados que pueden empeorar el asma. Una menor inflamación suele llevar a controlarla mejor, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos «de alivio rápido». No obstante, todavía se pueden producir exacerbaciones. La intervención temprana con corticoides sistémicos reduce mucho la gravedad de tales episodios. Los avances en el tratamiento, y en especial la farmacoterapia, hacen posible que todos, menos el niño con un asma difícil, lleven una vida normal.

ETIOLOGÍA

Aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, se ha implicado a una combinación de exposiciones ambientales y predisposiciones biológicas y génicas inherentes (fig. 169.1). En el anfitrión predispuesto, las respuestas inmunitarias a estas exposiciones frecuentes de la vía respiratoria (p. ej., virus respiratorios, alérgenos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos) pueden estimular una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados (fig. 169.2). Se desarrolla disfunción pulmonar (HRB, flujo de aire reducido) y la reestructuración de la vía respiratoria. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de estas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido, parece que la exposición inflamatoria continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

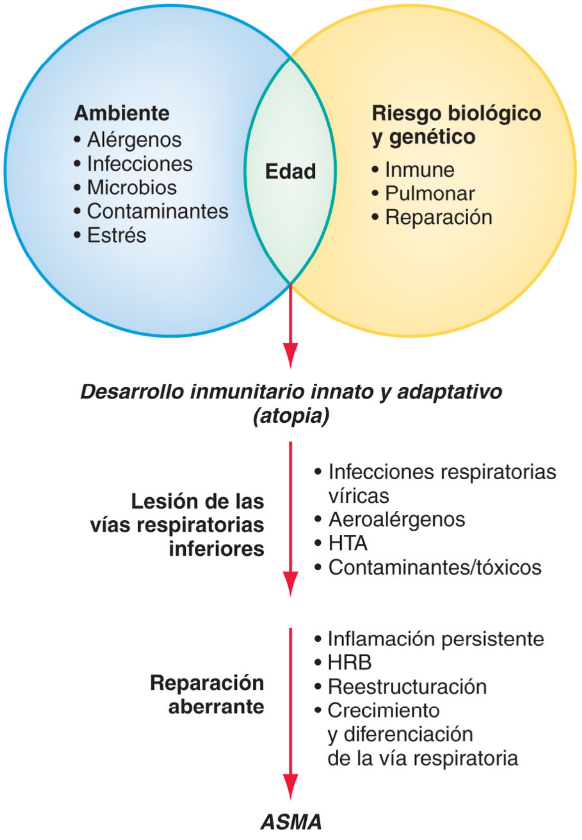

Fig. 169.1 **Etiología y patogenia del asma.** Una combinación de factores ambientales y génicos al principio de la vida modela la forma en que el sistema inmunitario se desarrolla y responde a exposiciones ambientales ubicuas. Los microbios respiratorios, los aeroalérgenos y los contaminantes que pueden dañar las vías respiratorias inferiores pueden dirigir el proceso morboso a los pulmones. Las respuestas inmunitarias aberrantes y las reparadoras frente a la lesión de la vía respiratoria subyacen a la enfermedad persistente. HRB, hiperreactividad bronquial; HTA, humo de tabaco ambiental.

Genética

Hasta la fecha se han ligado al asma más de 100 *locus* génicos, aunque pocos se han ligado de forma reproducible al asma en diferentes cohortes estudiadas. Los *loci* consistentes incluyen variantes genéticas que provocan un aumento de la susceptibilidad a exposiciones comunes como a virus respiratorios y a contaminantes ambientales

Ambiente

Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios frecuentes, especialmente los rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el virus parainfluenza y el metapneumovirus humano. Esta asociación implica que las características del anfitrión, que influyen en las defensas inmunitarias, la inflamación y la extensión de la lesión en la vía respiratoria producida por virus patógenos ubicuos, son la base de la proclividad a presentar sibilancias recidivantes al principio de la infancia. Otras exposiciones de la vía respiratoria pueden exacerbar también su inflamación activa, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma. La exposición a alérgenos en el hogar en los sujetos sensibilizados puede iniciar la inflamación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a otros irritantes, y está ligada causalmente a la gravedad, las exacerbaciones y la persistencia de la enfermedad. En consecuencia, la eliminación de los alérgenos ofensivos puede resolver los síntomas de asma y a veces «curarlo». El humo ambiental de tabaco y los contaminantes del aire frecuentes agravan la inflamación de las vías respiratorias y aumentan la gravedad del asma. El aire frío y seco, la hiperventilación debida al ejercicio o el juego y los olores fuertes pueden desencadenar la broncoconstricción. Aunque muchas exposiciones que desencadenan y agravan el asma son bien conocidas, las características ambientales causales subyacentes al desarrollo de las predisposiciones del anfitrión a las diferentes exposiciones frecuentes de la vía respiratoria no se han definido bien. Vivir en medio rural o en comunidades agrícolas puede ser un factor ambiental protector.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una enfermedad crónica común que produce una morbilidad considerable. En 2011, más de 10 millones de niños (14% de los niños estadounidenses) habían sido diagnosticados de asma y un 70% de este grupo refería asma en el momento actual. El sexo masculino y la pobreza son factores de riesgo demográficos de asma infantil en EE.UU. Alrededor del 15% de los niños *vs* el 13% de las niñas había tenido asma; y el 18% de todos los niños que vivían en familias pobres (ingresos inferiores a los 25.000 dólares anuales) *vs* el 12% de los niños que vivían en familias no consideradas pobres, habían tenido asma.

El asma infantil se encuentra entre las causas más frecuentes de visitas a departamentos de urgencias, hospitalizaciones y absentismo escolar. En EE.UU. en 2006, el asma infantil supuso 593.000 visitas a servicios de urgencias, 155.000 hospitalizaciones y 167 muertes. Una disparidad en el pronóstico del asma liga las frecuencias altas de hospitalización y muerte por asma a la pobreza, las minorías étnicas y la vida en las ciudades. En los últimos dos decenios, los niños de raza negra habían tenido 2-7 veces más visitas a urgencias, hospitalizaciones y muertes como resultado del asma que los niños que no eran de raza negra. Aunque su prevalencia actual es mayor en los niños estadounidenses de raza negra que en los de otras razas (en 2011, el 16,5% comparada con el 8,1% en niños de raza blanca y el 9,8% en niños latinos), las diferencias en la prevalencia no pueden explicar por completo la disparidad en el pronóstico del asma.

Parece que su prevalencia está aumentando en todo el mundo, a pesar de las considerables mejoras en nuestro enfoque y en la farmacopea para tratar el asma. Aunque el asma infantil puede haber alcanzado un *plateau* en EE.UU. después de 2008, numerosos estudios realizados en diferentes países han comunicado un incremento en la prevalencia del asma de alrededor de un 50% en el último decenio. La prevalencia varía ampliamente en diferentes zonas. Un estudio sobre la prevalencia del asma infantil realizado

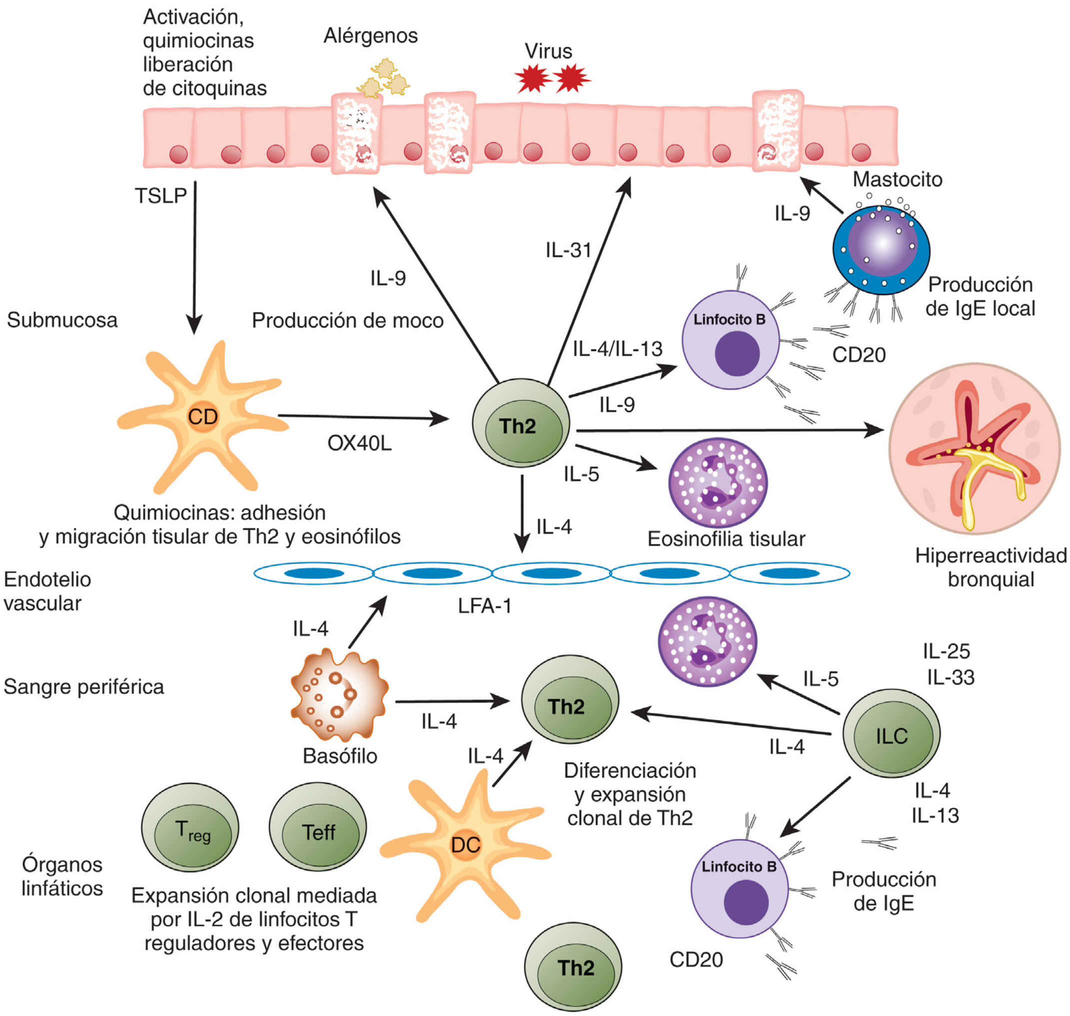

Fig. 169.2 **Inflamación asmática (fase efectora).** La activación de las células epiteliales con la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias induce inflamación y contribuye a una respuesta de células T colaboradoras tipo 2 (Th2) con factor de necrosis tumoral (TNF) -α, interleucina (IL) -13, linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), IL-25, IL-31 e IL-33. La migración de las células inflamatorias a los tejidos asmáticos está regulada por las quimiocinas. La migración de Th2 y eosinófilos es inducida por la eotaxina, la quimiocina derivada de monocitos (MDC) y la quimiocina regulada por activación (TARC). Se observa apoptosis epitelial y desprendimiento, mediado principalmente por interferón (IFN) -γ y TNF-α. La respuesta adaptativa Th2 incluye la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Las células linfoides innatas, particularmente ILC2, también secretan IL-5 e IL-13. La eosinofilia tisular está regulada por IL-5, IL-25 e IL-33. La producción local y sistémica de IgE se observa en la mucosa bronquial. La activación del receptor de IgE FcεRI en la superficie de los mastocitos y los basófilos y su desgranulación es provocada por la exposición al alérgeno. *(De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors:* Pediatric allergy principles and practice*, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 260.)*

en 232 centros de 97 países (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, fase 3) encontró una amplia variedad de prevalencias de sibilancias actuales en niños de 6-7 años (2,4-37,6%) y de 13-14 años (0,8-32,6%). Además, la prevalencia del asma se correlacionó bien con la prevalencia comunicada de rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico. El asma infantil es más frecuente en las ciudades modernas y en las naciones ricas, y está muy ligada a otras enfermedades alérgicas. Por el contrario, los niños que viven en zonas rurales de países en desarrollo y comunidades granjeras con animales domésticos tienen menor probabilidad de experimentar asma y alergia.

Alrededor del 80% de los pacientes asmáticos refiere el inicio de su enfermedad antes de los 6 años de edad. Sin embargo, de todos los niños pequeños que experimentan sibilancias recidivantes, solo una minoría padece un asma persistente al final de la infancia. Se han identificado los factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia (tabla 169.1) que se han considerado importantes (asma en los progenitores, eczema, sensibilización a aeroalérgenos) y secundarios (rinitis alérgica, sibilancias independientes de los catarros, ≥4% de eosinófilos en la sangre periférica, sensibilización a alérgenos alimentarios). La alergia en los niños pequeños con tos o sibilancias recurrentes es el principal factor de riesgo de la persistencia del asma infantil.

Tabla 169.1	**Factores de riesgo de la primera infancia para el asma persistente**

Asma parental*
Alergia:
- Dermatitis atópica (eczema)*
- Rinitis alérgica
- Alergia a la comida
- Sensibilización a alérgenos inhalados*
- Sensibilización a alérgenos alimentarios

Infección severa del tracto respiratorio inferior:
- Neumonía
- Bronquiolitis que requiere hospitalización

Sibilancias aparte de los resfriados
Género masculino
Bajo peso al nacer
Exposición ambiental al humo del tabaco
Función pulmonar reducida al nacer
Alimentación artificial en lugar de lactancia materna

*Principales factores de riesgo.

Tipos de asma infantil

Hay dos clases frecuentes de asma infantil basadas en diferentes cursos naturales: 1) las **sibilancias recidivantes** al *principio* de la infancia, desencadenadas sobre todo por infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria que habitualmente se resuelven durante los años preescolares o primeros años escolares; y 2) el **asma crónica** asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta (tabla 169.2). Los niños escolarizados con asma persistente leve-moderada mejoran generalmente en la adolescencia y algunos (alrededor del 40%) sufren una enfermedad intermitente. Es más probable que remita la enfermedad más leve. El tratamiento con corticoides controladores inhalados en los niños con asma persistente no modifica la probabilidad de superar el asma en fases posteriores de la infancia; pero, como los niños con asma mejoran generalmente con la edad, su necesidad de tratamiento conservador disminuye posteriormente y a menudo se resuelve. El menor incremento y la pérdida progresiva de la función pulmonar puede ser una característica de la enfermedad persistente problemática.

El asma también se clasifica por la **gravedad de la enfermedad** (p. ej., intermitente o persistente [leve, moderada o grave]) o el control (p. ej., bien controlada, no bien controlada o muy mal controlada), especialmente para su tratamiento. Como la mayoría de los niños con asma puede controlarse con las guías terapéuticas tradicionales, los niños con asma también pueden caracterizarse en función de su respuesta al tratamiento y requisitos de medicamentos en: 1) **fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de tratamiento controlador; 2) **difícil de controlar:** bien controlada con múltiples tratamientos controladores o múltiples fármacos controladores; 3) **exacerbadores:** a pesar de estar bien controlada continúan teniendo exacerbaciones graves, y 4) **asma refractaria:** continúa teniendo asma mal controlada a pesar de múltiples tratamientos controladores y a niveles altos (v. tabla 169.2). Se cree que diferentes procesos patológicos de las vías respiratorias que producen inflamación de las mismas, HRB y congestión y bloqueo de la vía respiratoria subyacen a estos diferentes tipos de asma.

Tabla 169.2 Patrones de asma en la infancia, basados en la historia natural y el manejo del asma

SIBILANCIAS NO ATÓPICAS TRANSITORIAS

Común en los primeros años de preescolar
Tos/sibilancias recurrentes, principalmente desencadenadas por infecciones virales respiratorias comunes
Por lo general, se resuelve durante el preescolar y los años escolares inferiores, sin mayor riesgo de asma en la edad adulta
Flujo de aire reducido al nacer, que sugiere vías aéreas relativamente estrechas; AHR cerca del nacimiento; mejora por edad escolar

ASMA PERSISTENTE ASOCIADA A ATOPIA

Comienza en los primeros años de preescolar
Asociado con la atopia en los primeros años de preescolar:
- Clínico (p. ej., dermatitis atópica en la infancia, rinitis alérgica, alergia alimentaria)
- Biológico (p. ej., sensibilización temprana a alérgenos inhalantes, aumento de IgE en suero, aumento de eosinófilos en sangre)
- Mayor riesgo de persistencia en la infancia y la edad adulta

Anomalías en la función pulmonar:
- Aquellos con inicio antes de los 3 años adquieren un flujo de aire reducido en edad escolar
- Aquellos con síntomas de inicio tardío o con sensibilización alérgica posterior son menos propensos a experimentar limitación del flujo de aire en la infancia

ASMA CON DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Niños con asma con aumento progresivo de la limitación al flujo de aire
Asociado con hiperinflación en la infancia, género masculino

TIPOS DE MANEJO DEL ASMA

(De las guías nacionales e internacionales para el manejo del asma)

*Clasificación de gravedad**
- Gravedad de la enfermedad intrínseca sin tomar medicamentos para el asma

Intermitente
Persistente:
- Leve
- Moderado
- Grave

*Clasificación de control**
- Evaluación clínica mientras se maneja y trata el asma

Bien controlada
Parcialmente controlada
Muy mal controlada

Patrones de gestión
- **Fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de terapia de control diaria
- **Difícil de controlar:** bien controlada con múltiples y/o altos niveles de terapias controladoras
- **Exacerbadores:** a pesar de estar bien controlados, continúan teniendo exacerbaciones graves.
- **Refractarios:** continúan teniendo asma mal controlada a pesar de los niveles múltiples y altos de terapias controladoras

*De National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): *Guideline for the diagnosis and management of asthma*, NIH Pub No 07-4051, Bethesda, MD, 2007, US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report.

AHR, hiperreactividad de las vías aéreas.

PATOGENIA

La obstrucción al flujo de aire en el asma es el resultado de numerosos procesos patológicos. En las vías respiratorias pequeñas, el flujo de aire está regulado por el músculo liso que rodea las luces; la broncoconstricción de estas bandas musculares bronquiolares restringe o bloquea el flujo de aire. Un infiltrado inflamatorio celular y exudado caracterizado por eosinófilos, pero que también incluye otros muchos tipos de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, mastocitos, basófilos), puede llenar y obstruir las vías respiratorias, e inducir una lesión epitelial y su descamación a la luz de las vías respiratorias. Los linfocitos T cooperadores y otras células inmunitarias que producen citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-13) y quimiocinas (eotaxina) proinflamatorias y proalérgicas median este proceso inflamatorio (v. fig. 169.2). Las respuestas inmunitarias patológicas y la inflamación también pueden deberse a una interrupción de los procesos reguladores normales de la inmunidad (p. ej., los linfocitos T reguladores que producen IL-10 y factor transformador del crecimiento β) que amortiguan la inmunidad efectora y la inflamación cuando ya no son necesarias. La hipersensibilidad o sensibilidad a diversas exposiciones o desencadenantes (Tabla 169.3) puede conducir a la inflamación, la HRB, el edema, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito subepitelial de colágeno, la hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas y la hipersecreción de moco, todos ellos procesos que contribuyen a obstruir el flujo de aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tos seca y las sibilancias espiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y congestión y opresión torácicas; los niños pequeños es más probable que presenten dolor torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, asociados al sueño, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalérgenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas (inducidos por el ejercicio) o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas. Preguntar sobre experiencias previas con los medicamentos para el asma (broncodilatadores) puede proporcionar el antecedente de la mejora de los síntomas con el tratamiento que apoya el diagnóstico de asma. La falta de mejora con el tratamiento broncodilatador y corticoideo es incompatible con un asma subyacente y debe llevar a considerar con más fuerza trastornos que simulan el asma.

Los síntomas de asma pueden desencadenarlos numerosos acontecimientos o exposiciones comunes: ejercicio físico e hiperventilación (risa), el aire seco o frío y los irritantes de la vía respiratoria (v. tabla 169.3). Las exposiciones que inducen inflamación de la vía respiratoria, como las infecciones por microorganismos respiratorios frecuentes (rinovirus, VRS, metapneumovirus, virus parainfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*) y aeroalérgenos en niños sensibilizados, también aumentan la HRB a las exposiciones al aire frío y seco e irritantes. Los antecedentes ambientales son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento óptimos del asma.

Tabla 169.3	Desencadenantes de asma
INFECCIONES VIRALES COMUNES DEL TRACTO RESPIRATORIO	
AEROALÉRGENOS EN PACIENTES ASMÁTICOS SENSIBILIZADOS *Alérgenos de interior* • Caspa de animales • Ácaros del polvo • Cucarachas • Hongos *Aeroalérgenos estacionales* • Pólenes (árboles, pastos, malezas) • Hongos estacionales	
CONTAMINANTES DEL AIRE • Humo de tabaco ambiental • Ozono • Dióxido de nitrógeno • Dióxido de azufre • Materia en partículas • Humo de leña o carbón • Micotoxinas • Endotoxina • Polvo	
VAPORES Y OLORES INTENSOS O TÓXICOS • Perfumes, lacas para el cabello • Productos de limpieza	
EXPOSICIONES OCUPACIONALES • Exposición en granjas y graneros • Formaldehídos, cedro, vapores de pintura	
AIRE SECO FRÍO	
EJERCICIO	
LLORAR, REÍR, HIPERVENTILAR	
COMORBILIDADES • Rinitis • Sinusitis • Reflujo gastroesofágico	
FÁRMACOS • Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos • β-bloqueantes	

La presencia de factores de riesgo, como el antecedente de otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias), asma en los padres o síntomas aparte de los catarros, apoya el diagnóstico de asma. Durante las visitas clínicas habituales, los niños que la padecen típicamente se presentan sin signos anormales, lo que subraya la importancia de la anamnesis médica en el diagnóstico del asma. Algunos pueden manifestar una tos seca y persistente. La exploración del tórax es a menudo normal. Las respiraciones profundas pueden a veces desencadenar sibilancias indetectables de otra forma. En la clínica, la resolución rápida (en menos de 10 minutos) o la mejora convincente de los síntomas y los signos de asma con la administración de un **β-agonista de acción corta** (**ABAC;** p. ej., el salbutamol) apoyan el diagnóstico de asma.

Las exacerbaciones del asma pueden clasificarse por su gravedad basándose en síntomas, signos y deterioro funcional (Tabla 169.4). Pueden apreciarse sibilancias espiratorias y una espiración prolongada mediante la auscultación. La reducción de los ruidos respiratorios en alguno de los campos pulmonares, habitualmente en el campo pulmonar inferior derecho, es compatible con una hipoventilación regional causada por una obstrucción de las vías respiratorias. Pueden escucharse a veces **roncus** y **crepitantes** por la excesiva producción de moco y el exudado inflamatorio de las vías respiratorias. La combinación de crepitantes segmentarios y ruidos respiratorios reducidos puede indicar una atelectasia pulmonar segmentaria que es difícil de distinguir de la neumonía bronquial y puede complicar el tratamiento del asma aguda. En las exacerbaciones graves, la mayor obstrucción de las vías respiratorias hace más laboriosa la respiración y provoca una insuficiencia respiratoria, que se manifiesta con sibilancias espiratorias e inspiratorias, prolongación de la espiración, escasa entrada de aire, retracciones supraesternal e intercostal, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios. En la última fase, el flujo de aire puede ser tan limitado que no se escuchen sibilancias (**tórax silente**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos trastornos respiratorios infantiles pueden debutar con síntomas y signos parecidos a los del asma (tabla 169.5). Junto al asma, otros trastornos que producen tos crónica e intermitente son el reflujo gastroesofágico (RGE) y la rinosinusitis. El RGE y la sinusitis crónica pueden ser difíciles de diagnosticar en los niños en los que es difícil realizar pruebas de función pulmonar. El RGE es asintomático en estos, y aquellos con sinusitis crónica no refieren síntomas específicos de este trastorno como presión sinusal y dolor localizados. Además, el RGE y la rinosinusitis coinciden a menudo con el asma infantil y, si no se tratan de forma específica, pueden dificultar el tratamiento del asma.

Al principio de la vida la tos crónica y las sibilancias pueden indicar una aspiración recidivante, una **traqueobroncomalacia,** (una anomalía anatómica congénita de las vías respiratorias), la aspiración de un cuerpo extraño, la fibrosis quística o la displasia broncopulmonar.

En los niños mayores y adolescentes, la **disfunción de las cuerdas vocales** (DCV) puede manifestarse en forma de sibilancias diurnas intermitentes. Las cuerdas vocales se cierran de forma involuntaria durante la inspiración y a veces la espiración, lo que produce sensación de falta de aire, tos, opresión faríngea y a menudo una sibilancia laríngea audible o estridor. En la mayoría de los casos de DCV las pruebas espirométricas de función pulmonar revelarán curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias «truncadas» e incoherentes, un patrón que difiere del reproducible de limitación del flujo aéreo en el asma que mejora con broncodilatadores. La DCV puede coexistir con el asma. La hipercapnia o la hipoxia importante son poco frecuentes en la DCV. La rinolaringoscopia flexible en el paciente con una DCV sintomática puede revelar movimientos paradójicos de la cuerda vocal con unas cuerdas con una configuración anatómica normal. Antes del diagnóstico, los pacientes con DCV frecuentemente se tratan sin éxito con múltiples clases de medicamentos para el asma. Este trastorno puede tratarse bien mediante entrenamiento logoterápico con relajación y el control del movimiento vocal. Además, el tratamiento de las causas subyacentes de la irritabilidad vocal (p. ej., el RGE o la aspiración, la rinitis alérgica, la rinosinusitis, el asma) puede mejorar la DCV. Durante las exacerbaciones agudas de DCV, las técnicas respiratorias de relajación junto a la inhalación de heliox (una mezcla de 70% de helio y 30% de oxígeno) pueden aliviar el espasmo de la cuerda vocal y los síntomas de la DCV.

En algunos lugares, la neumonitis por hipersensibilidad (comunidades granjeras, propietarios de pájaros en casa), las infestaciones pulmonares por parásitos (zonas rurales de países en desarrollo) o la tuberculosis pueden ser causas comunes de tos crónica o sibilancias. Las patologías raras que pueden simular asma en la infancia se refieren en la tabla 169.5. Las enfermedades pulmonares crónicas producen acropaquias, aunque son muy infrecuentes en el asma infantil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma y determinar la gravedad de la enfermedad.

Pruebas de función pulmonar

Las medidas del **flujo espiratorio forzado** son útiles para diagnosticar y vigilar el asma y para evaluar la eficacia del tratamiento. Las pruebas de la función pulmonar son particularmente útiles en niños con asma que perciben mal la obstrucción al flujo aéreo o cuando no aparecen los signos físicos de alarma hasta que la obstrucción es grave.

Muchas directrices sobre el asma favorecen las medidas espirométricas del flujo aéreo y los volúmenes pulmonares durante las maniobras de espiración forzada como modelos de evaluación del asma. La **espirometría** es una medida objetiva útil de la limitación del flujo aéreo (fig. 169.3). La espirometría es una herramienta de evaluación esencial en los niños con riesgo de sufrir exacerbaciones de asma y en aquellos que perciben mal los síntomas del asma. Las medidas espirométricas válidas dependen de la capacidad de un paciente de realizar de forma adecuada una maniobra de espiración forzada, completa y reproducible, habitualmente factible en niños >6 años (con algunas excepciones más jóvenes).

En el asma, el bloqueo de la vía respiratoria reduce el flujo de aire con la espiración forzada (v. fig. 169.3). Como los pacientes asmáticos suelen tener hiperinsuflación pulmonar, el VEMS (o FEV_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo) puede simplemente ajustarse al volumen pulmonar espiratorio completo, la capacidad vital forzada (CVF), mediante el cociente VEMS/CVF. Un cociente VEMS/CVF <0,80 suele indicar una obstrucción significativa al flujo de aire (tabla 169.6). Se han determinado valores normales del VEMS en los niños en función de la altura, el género y la etnia. El VEMS anormalmente bajo en forma de porcentaje de las normas predichas es uno de los seis criterios usados para determinar la gravedad y

Tabla 169.4 Evaluación formal de la gravedad de la exacerbación del asma en urgencias y emergencias*

	LEVE	MODERADA	GRAVE	SUBGRUPO: PARADA RESPIRATORIA INMINENTE
SÍNTOMAS				
Falta de aliento	Al caminar	Mientras está en reposo (lactante: llanto más blando y corto, dificultad para alimentarse)	Mientras está en reposo (lactante: deja de alimentarse)	Disnea extrema Ansiedad
	Puede tumbarse	Prefiere sentarse	Se sienta erguido	Erguido, inclinado hacia adelante
Dice:	Frases largas	Frases cortas	Palabras	Incapaz de hablar
Estado de alerta	Puede estar agitado	Habitualmente agitado	Habitualmente agitado	Somnoliento o confuso
SIGNOS				
Frecuencia respiratoria[†]	Aumentada	Aumentada	A menudo >30 respiraciones/minuto	
Uso de músculos accesorios; retracciones supraesternales	Habitualmente no	Frecuente	Habitual	Movimiento toracoabdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas; a menudo solo teleespiratorias	Fuertes; a lo largo de toda la espiración	Habitualmente fuertes; a lo largo de la inhalación y la espiración	Falta de sibilancias
Frecuencia del pulso (latidos/minuto)[‡]	<100	100-120	>120	Bradicardia
Pulso paradójico	Nulo <10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente >25 mmHg (adulto) 20-40 mmHg (niño)	Su falta indica cansancio de músculos respiratorios
EVALUACIÓN FUNCIONAL				
Flujo espiratorio máximo (valor predicho o mejor personal)	≥70%	Aproximadamente el 40-69% o la respuesta tarda <2 horas	<40%	<25%[§]
PaO_2 (a aire ambiente)	Normal (la prueba no suele ser necesaria)	≥60 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<60 mmHg; posible cianosis	
y/o				
PCO_2	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	≥42 mmHg; posible insuficiencia respiratoria	
SaO_2 (a aire ambiente) a nivel del mar	>95% (la prueba no suele ser necesaria)	90-95% (la prueba no suele ser necesaria)	<90%	Hipoxia a pesar de oxigenoterapia
	La hipercapnia (hipoventilación) aparece con mayor facilidad en los niños pequeños que en los adultos y adolescentes			

*Notas:

- La presencia de varios parámetros, pero no necesariamente de todos, indica la clasificación general de la exacerbación.
- Muchos de estos parámetros no se han estudiado de forma sistemática, especialmente la forma en que se correlacionan. De este modo, solo sirven de guía general.
- La repercusión emocional de los síntomas de asma sobre el paciente y la familia es variable, pero debe reconocerse y abordarse, y puede influir en el enfoque terapéutico y en el seguimiento.

[†]Frecuencias respiratorias normales en los niños despiertos por edad: <2 meses, <60 respiraciones/minuto; 2-12 meses, <50 respiraciones/minuto; 1-5 años, <40 respiraciones/minuto; 6-8 años, <30 respiraciones/minuto.

[‡]Pulsos normales en niños por edad: 2-12 meses, <160 latidos/minuto; 1-2 años, <120 latidos/minuto; 2-8 años, <110 latidos/minuto.

[§]La medida del flujo espiratorio máximo puede no ser necesaria en las crisis de asma muy graves.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert panel report 3 EPR3: *Guideline for the diagnosis and management of asthma*, NIH Pub No. 07-4051, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report.

Tabla 169.5 Diagnóstico diferencial del asma infantil

CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

Rinitis alérgica*
Rinitis crónica*
Sinusitis*
Hipertrofia adenoidal o amigdalina
Cuerpo extraño nasal

CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO MEDIO

Laringotraqueobroncomalacia*
Laringotraqueobronquitis (p. ej., tos ferina)*
Membrana laríngea, quiste o estenosis
Obstrucción laríngea inducida por el ejercicio
Disfunción de la cuerda vocal*
Parálisis de las cuerdas vocales
Fístula traqueoesofágica
Anillo vascular, *sling* o masa externa que se comprime en las vías respiratorias (p. ej., tumor)
Tumor endobronquial
Aspiración de cuerpo extraño*
Bronquitis crónica por exposición ambiental al humo del tabaco*
Fístula traqueoesofágica reparada
Inhalaciones tóxicas

CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR

Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de recién nacidos prematuros)
Bronquiolitis viral*
Reflujo gastroesofágico*
Causas de bronquiectasias:

- Fibrosis quística
- Inmunodeficiencia
- Micosis broncopulmonares alérgicas (p. ej., aspergilosis)
- Aspiración crónica

Discinesia ciliar primaria, síndrome de cilios inmóviles
Bronquiolitis obliterante
Enfermedades pulmonares intersticiales
Neumonitis por hipersensibilidad
Granulomatosis eosinofílica con angeítis
Neumonía eosinofílica
Hemosiderosis pulmonar
Tuberculosis
Neumonía
Edema pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva)
Vasculitis
Sarcoidosis
Medicamentos asociados con la tos crónica:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- Antagonistas β-adrenérgicos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

*Cuadros más frecuentes que simulan un asma.

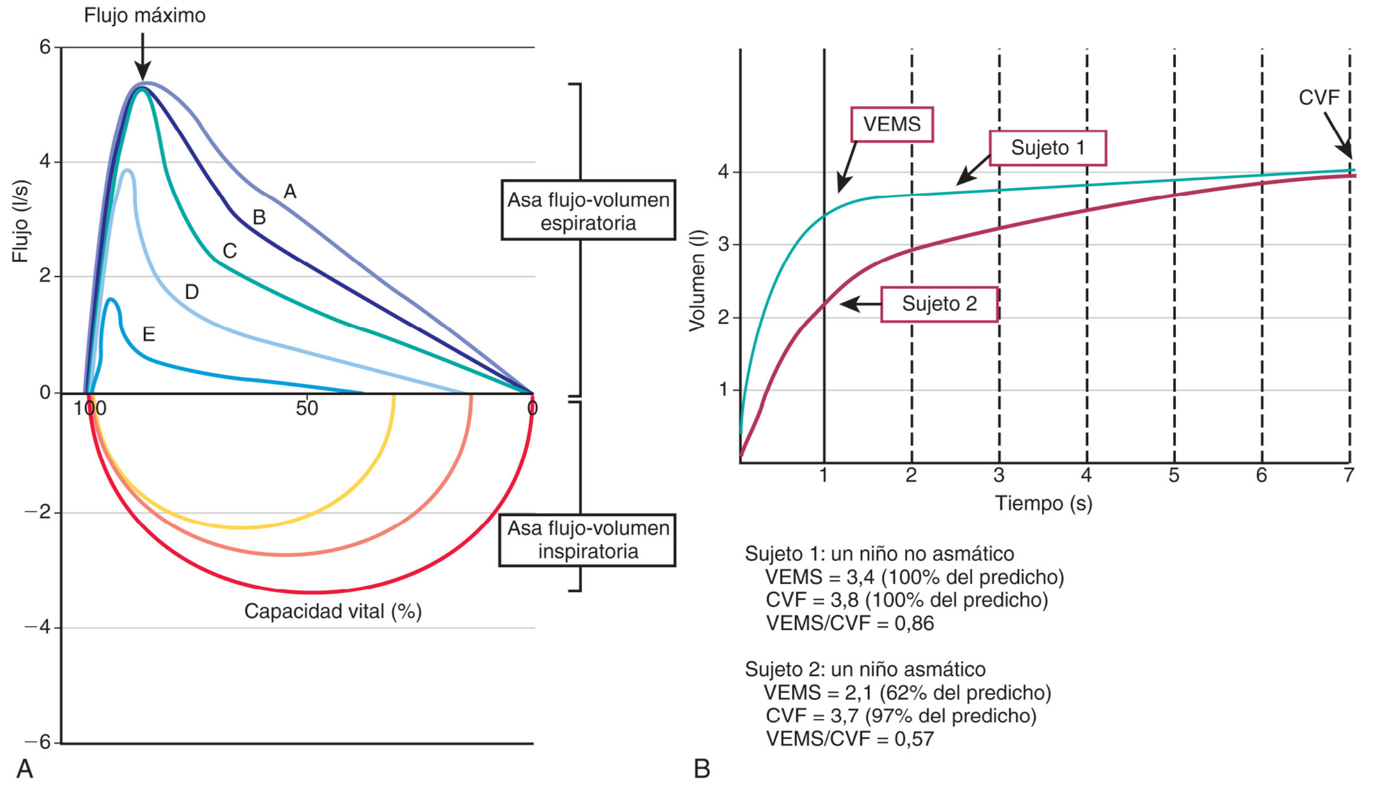

Fig. 169.3 Espirometría. **A,** Asas de flujo-volumen espirométricas. A es el asa flujo-volumen espiratoria de una persona que no es asmática, sin limitación al flujo de aire. B a E son asas flujo-volumen espiratorias en pacientes asmáticos con grados crecientes de limitación al flujo de aire (B es leve; E es grave). Obsérvese el aspecto «excavado» o cóncavo del asa flujo-volumen espiratoria asmática; al aumentar la obstrucción hay mayor «excavación». **B,** Curvas flujo-volumen espirométricas. El sujeto 1 es una persona no asmática; el sujeto 2 es un paciente asmático. Obsérvese cómo se obtienen el VEMS y la CVF. El VEMS es el volumen de aire expulsado en el primer segundo de un esfuerzo espiratorio forzado. La CVF es el volumen total de aire expulsado durante un esfuerzo espiratorio forzado, o capacidad vital forzada. Obsérvese que el VEMS y la relación VEMS/CVF del sujeto 2 son menores que los del sujeto 1, lo que demuestra una limitación al flujo de aire. Además, la CVF del sujeto 2 es muy cercana a la esperada.

el control del asma en las guías sobre el tratamiento del asma patrocinadas por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses y la **Global Initiative for Asthma (GINA)**.

Estas medidas aisladas del flujo aéreo no son diagnósticas del asma, porque otros muchos trastornos pueden reducir el flujo aéreo. Además, aproximadamente un 50% de los niños con asma leve-moderada tienen unos valores espirométricos normales cuando están bien. La **respuesta broncodilatadora** a un β-agonista (p. ej., el salbutamol) es mayor en los pacientes asmáticos que en las personas no asmáticas; una mejora del VEMS ≥12% es compatible con asma. Las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles para diagnosticar el asma y optimizar su tratamiento. Las vías respiratorias del asmático son hiperreactivas y por ello más sensibles a la metacolina y el manitol inhalado y al aire frío o seco. El grado de HRB a estas exposiciones se correlaciona hasta cierto punto con la gravedad del asma y la inflamación de las vías respiratorias. Aunque las provocaciones bronquiales se dosifican y vigilan atentamente en el marco de la investigación, su uso raramente es práctico en el marco del ejercicio general. Las **provocaciones con ejercicio** (ejercicio aeróbico o «carrera» durante 6-8 minutos) pueden ayudar a identificar a los niños con broncoespasmo inducido por el ejercicio. Aunque la respuesta del flujo aéreo de las personas que no tienen asma al ejercicio es aumentar los volúmenes pulmonares funcionales y mejorar el VEMS ligeramente (5-10%), el ejercicio provoca a menudo una obstrucción al flujo aéreo en las personas con asma tratada. Según esto, en los pacientes asmáticos el VEMS suele reducirse durante o después del ejercicio >15% (v. tabla 169.6). El inicio del broncoespasmo inducido por el ejercicio suele ocurrir en los 5 minutos alcanzando un pico a los 15 minutos que siguen a la provocación con ejercicio intenso y puede resolverse espontáneamente en 30-60 minutos. Los estudios con provocaciones con ejercicio en niños en edad escolar suelen identificar un 5-10% más de broncoespasmos inducidos por el ejercicio y asmas, no reconocidos antes. Existen dos inconvenientes respecto a la provocación con ejercicio: primero, las provocaciones en cinta sin fin en la clínica no son completamente fiables y pueden pasar por alto un asma por ejercicio que puede demostrarse jugando al aire libre; y segundo, las provocaciones con ejercicio pueden inducir exacerbaciones graves del

Tabla 169.6 Anormalidades de la función pulmonar en el asma y evaluación de la inflamación de las vías respiratorias

Espirometría (en clínica)[‡,†]:
Limitación del flujo de aire:
- FEV_1 bajo (en relación con el porcentaje de valores pronosticados)
- Relación FEV_1 / FVC <0,80

La **respuesta broncodilatadora** (al agonista β inhalado) evalúa la *reversibilidad* de la limitación del flujo de aire
La *reversibilidad* se determina por un aumento en FEV_1 >12% o FEV_1 predicho >10% después de la inhalación de un agonista β de acción corta (ABAC)*

Prueba de ejercicio
- Empeoramiento en FEV_1 ≥15%*

Flujo espiratorio máximo diario (FEM)[‡] o monitorización de FEV_1:
variación de día a otro y/o de AM a PM ≥20%*

Óxido nítrico exhalado (FeNO)
- Un valor de >20 ppb respalda el diagnóstico clínico de asma en niños
- FeNO puede usarse para predecir la respuesta a la terapia con CI
  - <20 ppb: es poco probable que responda a CI porque la inflamación eosinofílica es poco probable
  - 20-35 ppb: intermedio, puede responder a CI
  - >35 ppb: es probable que responda a CI porque es probable que haya inflamación eosinofílica

*Criterios principales consistentes en asma.
[†]Cabe destacar que >50% de los niños con asma leve a moderada tendrán un FEV_1 normal y no tendrán una respuesta broncodilatadora significativa.
[‡]La variabilidad del PEF tiene baja sensibilidad, a la vez que es altamente específica para el asma.
CI, corticoide inhalado; FEV_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; ppb, partes por mil millones.

asma en pacientes de riesgo alto. Es necesaria una selección cuidadosa del paciente para las provocaciones con ejercicio y estar preparados para exacerbaciones graves del asma.

Los dispositivos de **medida del flujo espiratorio máximo (FEM)** constituyen herramientas domiciliarias sencillas y baratas para medir el flujo aéreo, y pueden ser útiles en diversas circunstancias (fig. 169.4). De forma similar a la espirometría en la clínica, a los «malos perceptores» del asma les puede beneficiar la medida domiciliaria del FEM con el fin de evaluar su flujo aéreo como un indicador del control del asma o sus problemas. La capacidad de los medidores de FEM de detectar la obstrucción al flujo aéreo varía; son menos sensibles y fiables que la espirometría para detectar la obstrucción a flujo aéreo, de modo que en algunos pacientes los valores del FEM declinan solo cuando la obstrucción es intensa. Por tanto, la medida del FEM debe comenzarse midiendo los FEM matutinos y vespertinos (el mejor de tres intentos) durante varias semanas para que los pacientes practiquen la técnica, determinar la variación diurna y la «mejor medida personal» y correlacionar los valores del FEM con los síntomas (e idealmente la espirometría). La variación diurna del FEM >20% es compatible con el asma (v. fig. 169.4 y tabla 169.6).

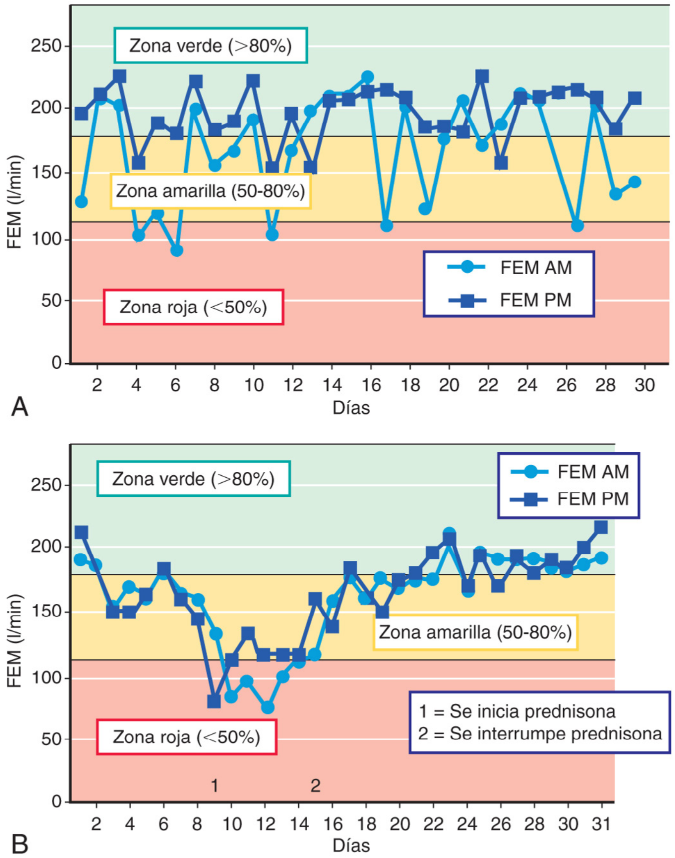

Fig. 169.4 Ejemplo del papel de la monitorización del flujo expiratorio máximo (FEM) en el asma infantil. **A,** FEM realizados y registrados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático. El «mejor valor personal» de FEM del niño es de 220 l/minuto; por tanto, la zona *verde* (>80-100% del mejor) es de 175-220 l/minuto; la zona *amarilla* (50-80%) es de 110-175 l/minuto, y la zona *roja* (<50%) es <110 l/minuto. Obsérvese que los FEM PM de este niño están casi siempre en la zona *verde*, mientras que los FEM AM suelen estar en las zonas *amarilla* o *roja*. Este patrón ilustra la típica variación diurna AM-PM del asma mal controlada. **B,** FEM tomados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño enfermo que presentó una exacerbación asmática provocada por una infección respiratoria vírica. Obsérvese que los valores de FEM del niño estaban al principio en la zona *verde*. Una infección respiratoria vírica empeoró el asma, con una reducción del FEM hacia la zona *amarilla* que continuó empeorando hasta que el FEM llegó a la zona *roja*. En este punto se administró un ciclo de 4 días de prednisona, seguido de una mejora del FEM, que vuelve a la zona *verde*.

Óxido nítrico exhalado (FeNO)

El óxido nítrico exhalado es una medida no invasiva de la inflamación alérgica de las vías respiratorias utilizada en entornos clínicos. El óxido nítrico (NO) es un marcador de inflamación alérgica/eosinofílica que se mide fácil y rápidamente en el aire exhalado. Los niños de hasta cinco años pueden realizar esta prueba. El FeNO se puede utilizar para distinguir el asma de otras enfermedades de las vías respiratorias que están mediadas por inflamación no alérgica/no eosinofílica, como RGE, DCV y fibrosis quística. El FeNO puede corroborar el diagnóstico de asma, complementar la evaluación del control del asma, predecir la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (CI), evaluar la adherencia a la terapia con CI, predecir la pérdida de control con la disminución gradual de los CI y predecir futuras exacerbaciones del asma.

Radiología

Las observaciones de las radiografías de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) en los niños con asma son a menudo normales, aparte de los signos sutiles e inespecíficos como la hiperinsuflación (p. ej., aplanamiento de los diafragmas) y el engrosamiento peribronquial (fig. 169.5). Las radiografías de tórax pueden ayudar a identificar anomalías que son características de las patologías simuladoras del asma (aspiración, neumonitis, campos pulmonares hiperlúcidos en la bronquiolitis obliterante) y de las complicaciones de las exacerbaciones del asma (atelectasias, neumomediastino, neumotórax). Algunas anomalías pulmonares pueden apreciarse mejor con la TC torácica de sección fina y resolución alta. Las **bronquiectasias** son a menudo difíciles de apreciar en la radiografía de tórax, pero se ven claramente en la TC y señalan a un simulador del asma como la fibrosis quística, las micosis broncopulmonares alérgicas (aspergilosis), las discinesias ciliares o las inmunodeficiencias.

Otras pruebas, como las de alergia para evaluar la sensibilización a aeroalérgenos, ayudan al tratamiento y pronóstico del asma. En un estudio estadounidense exhaustivo de niños asmáticos de 5-12 años (**Childhood Asthma Management Program [CAMP]**), el 88% de los pacientes tenía sensibilización a aeroalérgenos valorada mediante las pruebas episcutáneas.

TRATAMIENTO

El **National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3)**: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007*, patrocinado por los NIH, está disponible en internet (http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report.) De forma análoga, las guías de la *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, GINA 2016, están disponibles en internet (www.ginasthma.org). Se especifican los componentes clave del tratamiento óptimo del asma (fig. 169.6). El tratamiento del asma debe tener los siguientes componentes: 1) evaluación y monitorización de la actividad de la enfermedad; 2) educación con el fin de reforzar el conocimiento y las habilidades de la familia del paciente para administrar el tratamiento; 3) identificación y tratamiento de los factores precipitantes y de los trastornos asociados que empeoran el asma; y 4) selección adecuada de los medicamentos para cubrir las necesidades del paciente. El objetivo a largo plazo del tratamiento del asma es conseguir un control óptimo de esta.

Componente 1: evaluación y vigilancia periódicas

La evaluación y vigilancia periódicas se basan en los conceptos de la gravedad del asma, su control y la respuesta al tratamiento. La **gravedad del asma** es la intensidad intrínseca de la enfermedad, y la evaluación suele ser más precisa en los pacientes que no reciben tratamiento controlador. Por tanto, la evaluación de la gravedad del asma dirige el primer escalón terapéutico. Las dos categorías generales son el asma **intermitente** y el asma **persistente,** y esta última se subdivide en **leve, moderada** y **grave.** Por el contrario, el **control del asma** es dinámico y se refiere a la variabilidad día a día de los pacientes. En los niños que reciben tratamiento controlador es importante evaluar el control del asma para ajustar el tratamiento y se divide en tres escalones: bien controlada, no bien controlada y muy poco controlada. La **respuesta al tratamiento** es la facilidad o dificultad con la que se consigue controlar el asma con el tratamiento.

La clasificación de la gravedad y el control del asma se basa en los dominios del **deterioro** y del **riesgo.** Estos dominios no se correlacionan necesariamente entre sí y pueden responder de modo diferente al tratamiento. En algunos niños con asma, el deterioro día a día está bien controlado, pero sigue habiendo riesgo de exacerbación grave, generalmente precipitada por una infección viral, mientras que los adultos tienen mayor afectación con menos riesgo potencial. Las directrices de los NIH tienen criterios distintos para la evaluación de la gravedad (tabla 169.7) y el control (tabla 169.8) en

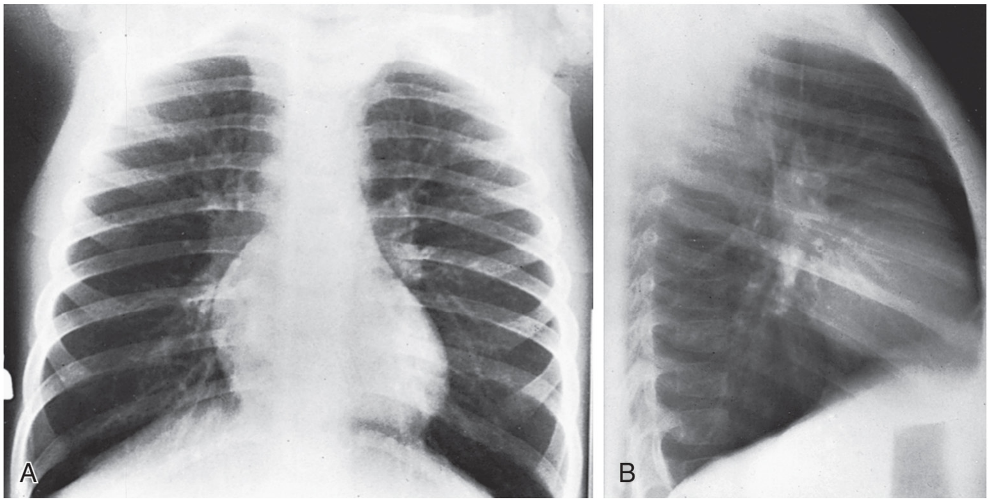

Fig. 169.5 Un niño de 4 años con asma. Las radiografías frontal **(A)** y lateral **(B)** muestran hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento del diafragma y mínimo engrosamiento peribronquial. No se observa ninguna complicación asmática.

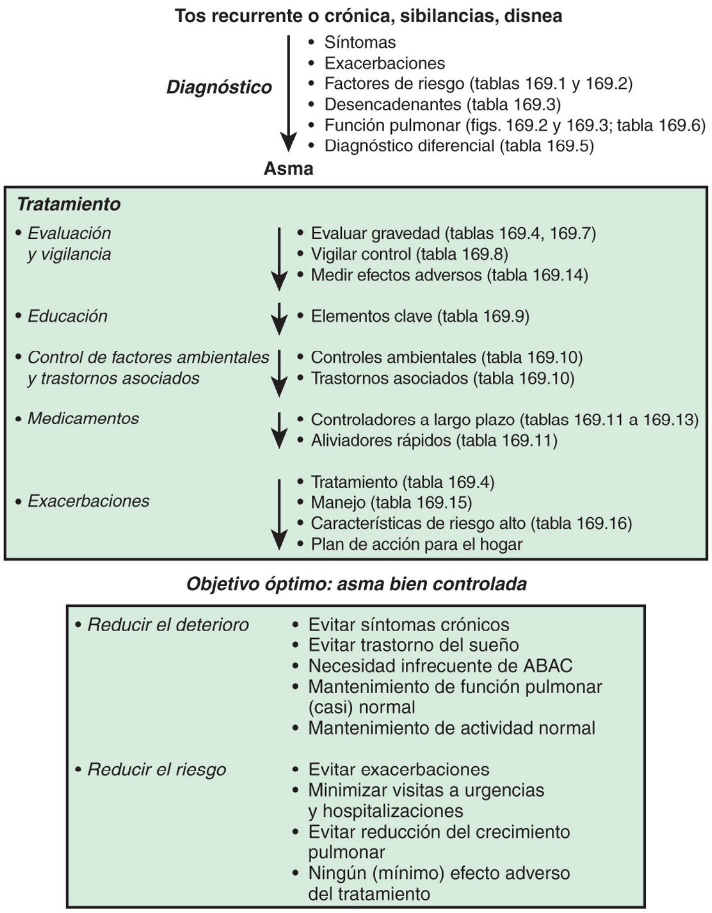

Fig. 169.6 Los elementos clave para el tratamiento óptimo del asma. ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta.

tres grupos de edad infantiles (0-4 años, 5-11 años y ≥12 años). El escalón de gravedad o control del asma se basa en el deterioro o categoría de riesgo más acentuados. Al evaluar la gravedad del asma, el **deterioro** consiste en una evaluación de la frecuencia reciente de los síntomas del paciente (diurnos y nocturnos) con diferencias sutiles en los puntos de corte numéricos entre los tres grupos de edad, el uso de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en actividades normales o deseadas y la reducción del flujo aéreo, evaluada mediante espirometría en niños ≥5 años. El **riesgo** se refiere a la probabilidad de sufrir exacerbaciones asmáticas graves. Hay que señalar que, incluso sin síntomas frecuentes, puede diagnosticarse el asma persistente y, por tanto, debe iniciarse el tratamiento de control a largo plazo. En niños mayores de 5 años, dos exacerbaciones que requieran corticoides orales en un año; y en lactantes o niños en edad preescolar que tienen factores de riesgo de asma (v. antes), si ha habido cuatro o más episodios de sibilancias en el último año que duraran más de un día y afectaran al sueño, o dos o más exacerbaciones en seis meses que precisaran corticoides sistémicos, se califica como que presentan asma persistente.

El tratamiento del asma puede optimizarse mediante visitas clínicas periódicas cada 2-6 semanas hasta que se consiga controlarla bien. En los niños que reciben tratamiento farmacológico controlado, el tratamiento se ajusta al grado de nivel del niño. Las directrices de los NIH proporcionan tablas para evaluar el control del asma en los tres grupos de edad (v. tabla 169.8). La evaluación del control del asma, como la evaluación de la gravedad, abarca una valoración de la frecuencia de los síntomas del paciente (diarios y nocturnos), la necesidad de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en las actividades normales o deseadas y, en los niños mayores, las medidas del flujo aéreo. Para evaluar el nivel de control, pueden utilizarse cuestionarios validados para el control del asma como el **Asthma Control Test** (ACT, para adultos y niños de 12 años o más) y el Chilhood ACT (C-ACT, para niños de entre 4-11 años). Una puntuación en ACT ≥20 indica que el niño presenta asma **bien controlada;** un valor de 16-19 indica asma **parcialmente controlada;** y ≤15 indica asma **muy mal controlada.** En el C-ACT, una puntuación ≥20 indica asma *bien controlada;* un valor de 13-19 indica asma *parcialmente controlada*; y ≤12 indica asma *muy mal controlada*.

La evaluación del riesgo, junto a la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, incluye el seguimiento del crecimiento pulmonar de los niños mayores, en un intento de identificar aquellos con una pérdida y/o reducción de la función pulmonar, y vigilar la aparición de efectos adversos farmacológicos. Como ya se ha mencionado, el grado de deterioro y el riesgo se usan para determinar el grado de control del asma del paciente como bien controlada, no bien controlada o muy poco controlada. Los niños con *asma bien controlada* tienen síntomas diarios ≤2 días/semana y necesidad de broncodilatador de rescate ≤2 días/semana; un VEMS >80% del predicho (y un cociente VEMS/CVF >80% en niños de 5-11 años); sin interferencia con la actividad normal y <2 exacerbaciones en el último año y una puntuación en ACT ≥20. Los criterios de deterioro varían ligeramente dependiendo del grupo de edad. En los niños cuyo estado no cumpla todos los criterios que definen el asma bien controlada se considera un asma que *no está bien controlada* o *muy poco controlada,* lo que se determina por un solo criterio con la peor puntuación.

Se recomiendan 2-4 revisiones del asma al año para reevaluar y mantener un buen control de esta. Las pruebas de función pulmonar (espirometría) se recomiendan al menos una vez al año y más a menudo si el asma se percibe mal, no se controla adecuadamente o la función pulmonar es demasiado baja. La vigilancia del FEM en casa puede ser útil para evaluar a los niños asmáticos con una mala percepción de los síntomas, asma de moderada a grave o antecedente de exacerbaciones graves del asma. La vigilancia del FEM es factible en niños de tan solo cuatro años que son capaces de dominar esta maniobra. El uso de un **sistema de zonas de semáforo** adaptado a los «mejores valores» de FEM del niño puede optimizar la eficacia y el interés (v. fig. 169.4):

Tabla 169.7 Evaluación de la gravedad del asma e inicio del tratamiento en los pacientes que no tomen en la actualidad medicamentos controladores a largo plazo*

	CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA			
		PERSISTENTE		
	INTERMITENTE	Leve	Moderada	Grave
COMPONENTES DE LA GRAVEDAD				
Deterioro				
Síntomas diurnos	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diarios	Diarios	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:				
Edad 0-4 años	0	1-2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana
Edad ≥5 años	≤2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana pero no nocturnos	A menudo 7 × /semana
β_2-Agonista de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diario, y no más de 1 × cualquier día	Diario	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Limitación leve	Alguna limitación	Limitación extrema
Función pulmonar:				
% de VEMS predicho, edad ≥5 años	VEMS normal entre exacerbaciones >80% del predicho	≥80% del predicho	60-80% del predicho	<60% del predicho
Cociente VEMS/CVF†:				
Edad 5-11 años	>85%	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años	Normal	Normal	5% reducido	>5% reducido
Riesgo				
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:				
Edad 0-4 años	0-1/año (v. notas)	≥2 exacerbaciones en 6 meses que requieren corticoides sistémicos *o* ≥4 episodios de sibilancias/año de >1 día *y* factores de riesgo de asma persistente		
Edad ≥5 años	0-1/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)
Considerar la gravedad y el intervalo desde las últimas exacerbaciones *La frecuencia y la gravedad pueden fluctuar con el tiempo en los pacientes de cualquier categoría de gravedad* *El riesgo anual relativo de exacerbaciones puede relacionarse con el VEMS*				
PASO RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL (V. tabla 169.11 para escalones de tratamiento) El enfoque gradual está destinado a ayudar, no reemplazar, la toma de decisiones clínicas requerida para satisfacer las necesidades individuales de los pacientes				
Todas las edades	Escalón 1	Escalón 2		
Edad 0-4 años			Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
Edad 5-11 años			Escalón 3, opción de dosis media de CI, y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3, opción de dosis media de CI *o* Paso 4 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
	En 2-6 semanas, en función de la gravedad, evaluar el grado de control del asma conseguido • *Niños 0-4 años: Si no se ha observado un beneficio claro en 4-6 semanas parar el tratamiento y considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento en consecuencia* • Niños 5-11 años: ajustar terapia en consecuencia			

*Notas:
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita. Asignar la gravedad a la categoría de mayor gravedad en la que aparezca alguna de las características.
- En la actualidad no hay datos adecuados que relacionen las frecuencias de exacerbaciones con los diferentes niveles de gravedad del asma. Para el tratamiento, los pacientes que tengan ≥2 exacerbaciones que precisen corticoides sistémicos orales en los últimos 6 meses, o ≥4 episodios de sibilancias en el último año, y que tengan factores de riesgo de asma persistente deben considerarse igual que los pacientes con asma persistente, incluso sin los niveles de deterioro compatibles con el asma persistente.

†VEMS/CVF normal: 8-19 años, 85%; 20-39 años, 80%.

BIE, broncoespasmo inducido por ejercicio; CI, corticoides inhalados; CVF, capacidad vital forzada; FEV_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

Tabla 169.8 Evaluación del control del asma y ajuste del tratamiento en niños*

	CLASIFICACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA		
	Bien controlada	**No bien controlada**	**Muy poco controlada**
COMPONENTES DEL CONTROL			
Deterioro			
Síntomas	≤2 días/semana pero no más de una vez al día	>2 días/semana o múltiples veces ≤2 días/semana	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:			
Edad 0-4 años	≤1 × /mes	>1 × /mes	>1 × /semana
Edad 5-11 años	≤1 × /mes	≥2 × /mes	≥2 × /semana
Edad ≥12 años	≤2 × /mes	1-3 × /semana	≥4 × /semana
β_2-Agonistas de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Alguna limitación	Muy limitado
Función pulmonar:			
Edad 5-11 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
VEMS/CVF:	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
Cuestionarios validados[†]:			
Edad ≥ 12 años:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0,75	≤1,5	NA
ACT	≥220	16-19	≤15
Riesgo			
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:			
Edad 0-4 años	0-1/año	2-3/año	>3/año
Edad ≥5 años	0-1/año	≥2/año (v. notas)	
Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación			
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos de los medicamentos pueden variar de intensidad desde ninguno a muy problemáticos y preocupantes. El grado de intensidad no se correlaciona con niveles específicos de control, pero debe considerarse en la evaluación global del riesgo		
Reducción del crecimiento pulmonar o pérdida progresiva de la función pulmonar	La evaluación exige un seguimiento prolongado		
ACCIÓN RECOMENDADA PARA EL TRATAMIENTO			
	Mantener el paso actual Seguimiento periódico cada 1-6 meses para mantener el control Considerar bajar de paso si está controlado al menos 3 meses	Subir de paso[‡] (1 paso) y reevaluar en 2-6 semanas Si no hay un claro beneficio en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas	Considerar ciclo corto de corticoides orales Subir de paso[§] (1-2 pasos) y reevaluar en 2 semanas Si no hay un beneficio claro en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas

*Notas:
- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita.
- En la actualidad no disponemos de datos adecuados correspondientes a las frecuencias de exacerbaciones con diferentes grados de control del asma. Las exacerbaciones más frecuentes e intensas (p. ej., que exigen asistencia urgente no programada, hospitalización o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) indican en general un mal control de la enfermedad. En lo concerniente al tratamiento, los pacientes con ≥2 exacerbaciones que precisaran corticoides sistémicos orales en el último año pueden considerarse del mismo modo que los pacientes con un asma que no está bien controlada, incluso sin grados de deterioro compatibles con un asma que no se considera bien controlada.

[†]Cuestionarios validados para el dominio deterioro (los cuestionarios no evalúan la función pulmonar ni el dominio riesgo), y la definición de diferencia importante mínima (DIM) de cada uno es:
- ATAQ, Asthma Therapy Assessment Questionnaire; DIM = 1.
- ACQ, Asthma Control Questionnaire; DIM = 0,5.
- ACT, Asthma Control Test; la DIM no se ha determinado.

[‡]Los valores de ACQ de 0,76-1,40 no se relacionan con un asma bien controlada.

[§]Antes de subir el tratamiento un paso: 1) revisar el cumplimiento, la técnica de inhalación y el control ambiental; 2) si se usaron opciones terapéuticas alternativas en un paso, suspenderlas y usar el tratamiento preferido para ese paso.

CVF, capacidad vital forzada; VEMS, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

la zona verde (80-100% del mejor valor personal) indica buen control; la zona amarilla (50-80%) indica control por debajo del óptimo y exige una mayor conciencia y tratamiento; y la zona roja (<50%) indica mal control y mayor probabilidad de una exacerbación, lo que requiere una intervención inmediata. En realidad, estos intervalos se aproximan y puede ser necesario ajustarlos en muchos niños asmáticos elevando los intervalos que indican un control inadecuado (p. ej., en la zona amarilla, 70-90% en niños con baja percepción y en aquellos con hiperinsuflación pulmonar). La medida diaria única del FEM es preferible por la mañana, cuando los flujos máximos suelen ser menores. La adherencia a la monitorización del FEM es difícil, los resultados pueden ser variables y la monitorización del FEM de forma aislada no es más eficaz que la monitorización de los síntomas en la influencia sobre los resultados del asma. Por tanto, aunque el FEM puede resultar de ayuda en algunas circunstancias para monitorizar a aquellos con baja percepción de la obstrucción de la vía aérea, la monitorización del FEM generalmente ya no se recomienda.

Componente 2: educación del paciente

Se cree que los elementos educativos específicos de la asistencia clínica de los niños con asma determinan una diferencia importante en el tratamiento domiciliario y en el cumplimiento por parte de las familias de un plan óptimo de asistencia, lo que influye finalmente en los resultados (tabla 169.9). Todas las visitas constituyen una oportunidad importante de educar al niño y a la familia, lo que permite que se conviertan en socios informados en el tratamiento del asma, porque el tratamiento óptimo depende de sus evaluaciones diarias y de la puesta en marcha de cualquier plan terapéutico. La comunicación eficaz tiene en cuenta factores socioculturales y étnicos de los niños y de sus familias, proporciona un foro abierto para plantear y abordar las preocupaciones en torno al asma y su tratamiento y abarca a pacientes y familias como participantes activos en el desarrollo de objetivos terapéuticos y en la selección de los medicamentos. Deben reforzarse periódicamente las habilidades terapéuticas del propio paciente (p. ej., técnica de inhalación).

Durante las visitas iniciales por asma, un conocimiento básico de la patogenia de esta (inflamación crónica y HRB como base de una presentación clínica intermitente) puede ayudar a los niños enfermos y a sus padres a comprender la importancia de las recomendaciones dirigidas a reducir la inflamación en la vía respiratoria para conseguir y mantener un buen control del asma. Es útil especificar las expectativas de un buen control del asma resultado de un tratamiento óptimo (v. fig. 169.6). Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos de los principios farmacológicos para esta enfermedad, especialmente sus riesgos respecto a sus beneficios, es esencial para conseguir un cumplimiento prolongado de la farmacoterapia del asma y de las medidas de control ambiental.

Todos los niños con asma se benefician de un plan de acción escrito del asma (fig. 169.7). Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan terapéutico «habitual» diario que describa el uso periódico de los medicamentos para el asma y otras medidas para mantenerla controlada; y 2) un plan de acción para tratar el empeoramiento del asma que describa los indicadores de las exacerbaciones inminentes e identifique qué medicamentos tomar y cuándo y cómo contactar con el médico habitual u obtener asistencia médica urgente.

Se recomiendan las visitas de seguimiento periódicas para ayudar a mantener un control óptimo del asma. Además de determinar el grado de control de la enfermedad, revisar los valores del FEM cada día y los planes terapéuticos para las exacerbaciones, las visitas de seguimiento son importantes como oportunidades educativas para alentar la comunicación abierta de aspectos preocupantes respecto a las recomendaciones terapéuticas del asma (p. ej., la administración diaria de medicamentos controladores). Es importante reevaluar la comprensión por parte del paciente y sus padres del papel de los diferentes medicamentos en el tratamiento y control del asma, y su técnica en el uso de los medicamentos inhalados, y puede ayudar a guiar la educación con el fin de mejorar el cumplimiento de un plan terapéutico que podría no haberse realizado de la forma adecuada u oportuna.

Tabla 169.9	Elementos clave de las visitas clínicas productivas para el asma

Estandarizar la evaluación del control del asma (p. ej., Prueba de control del asma, exacerbaciones en los últimos 12 meses)
Especificar los objetivos del manejo del asma
Explique hechos básicos sobre el asma:
- Contraste las vías respiratorias normales *vs* asmáticas
- Vincular la inflamación de las vías respiratorias, la «contracción nerviosa» y la broncoconstricción
- Medicamentos de control y alivio rápido a largo plazo
- Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de la farmacoterapia para el asma

Enseñe, demuestre y haga que el paciente muestre la técnica adecuada para:
- Uso de medicamentos inhalados (uso espaciado de inhalador presurizado)

Investigue y gestione los factores que contribuyen a la gravedad del asma:
- Exposiciones ambientales
- Condiciones comórbidas

Crear un plan de acción escrito para el asma en dos partes: (v. fig. 169.7):
- Gestión diaria
- Plan de acción para las exacerbaciones del asma

Visitas de seguimiento periódicas:
- Dos veces al año (más a menudo si el asma no está bien controlada)
- Controlar la función pulmonar al menos anualmente

Cumplimiento

El asma es un trastorno crónico que suele tratarse mejor con medicamentos de administración diaria. No obstante, los síntomas van y vienen, las exacerbaciones graves son infrecuentes y, cuando el asma es asintomática, la tendencia natural es reducir o suspender los tratamientos controladores diarios. Como tal, el cumplimiento de un régimen controlador diario suele ser subóptimo; los corticoides inhalados (CI) se infrautilizan en el 60% de las ocasiones. En un estudio, los niños que precisaron un ciclo de corticoides orales por una exacerbación asmática habían usado sus CI un 15% de las veces. Las ideas equivocadas sobre el tiempo de inicio, la eficacia y la seguridad de los medicamentos controladores subyacen al mal cumplimiento, y pueden abordarse preguntando sobre los aspectos preocupantes en todas las visitas.

Componente 3: control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

Los factores controlables que pueden empeorar el asma pueden agruparse en general en: 1) exposiciones ambientales; y 2) trastornos asociados (tabla 169.10).

Eliminación y reducción de exposiciones ambientales problemáticas

La mayoría de los niños con asma tiene un **componente alérgico** de su enfermedad; deben investigarse y minimizarse las exposiciones a los alérgenos en los pacientes asmáticos sensibilizados. La anamnesis debe identificar la exposición al humo, a la contaminación y a posibles desencadenantes alergénicos (v. más tarde), especialmente en el domicilio del paciente. Ya que a menudo los pacientes tienen síntomas crónicos y no pueden identificar posibles desencadenantes, deben considerarse las **pruebas alérgicas** en, al menos, aquéllos con asma persistente. En los pacientes asmáticos sensibilizados que son alérgicos a alérgenos perennes en sus casas y/o colegios o escuelas de educación infantil, eliminarlos o reducirlos puede disminuir los síntomas del asma, la necesidad de medicamentos, la HRB, las exacerbaciones graves y la persistencia de la enfermedad. Las exposiciones a alérgenos perennes frecuentes lo son a animales con pelo o plumas como las mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros) o las plagas (ratones, ratas) y alérgenos de interior ocultos como los ácaros del

Tabla 169.10	Control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

ELIMINAR O REDUCIR EXPOSICIONES AMBIENTALES PROBLEMÁTICAS
Eliminación o reducción ambiental del humo del tabaco en hogares y automóviles
Eliminación o reducción de la exposición a alérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados:
- Caspa de animales: mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros)
- Plagas (ratones, ratas)
- Ácaros del polvo
- Cucarachas
- Hongos

Otros irritantes de las vías respiratorias:
- Humo de leña o carbón
- Olores y perfumes químicos fuertes (p. ej., productos de limpieza)
- Polvo

TRATAR COMORBILIDADES
- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

Plan de acción para el asma

Para ______ Médico ______ Fecha ______
Número de teléfono del médico ______ Número de teléfono del hospital/servicio de urgencias ______

ZONA VERDE

VA BIEN

- Sin tos, sibilancias opresión torácica o dificultad respiratoria durante el día o la noche
- Puede hacer las actividades habituales

Y, si se utiliza medidor de FEM,

FEM: mayor de ______
(80% de mi mejor FEM)

Mi mejor FEM es ______

Tome este medicamento de control a largo plazo cada día (incluye un antiinflamatorio)

Medicina	Cuanto tomar	Cuando tomarla

Antes del ejercicio ❐ ______ ❐ 2 o ❐ 4 pulverizaciones ______ 5 minutos antes del ejercicio

ZONA AMARILLA

El asma está empeorando

- Tos, sibilancias, opresión torácica o dificultad respiratoria o
- Despertares nocturnos debido al asma o
- Puede realizar alguna de sus actividades, pero no todas

O

FEM entre ______ y ______
(50 a 79% del mejor valor personal)

Primero — **Añadir: medicación de alivio rápido y mantenga el tratamiento de la ZONA VERDE**

______ (β-agonista de acción corta) ❐ 2 o ❐ 4 pulverizaciones, cada 20 minutos hasta una hora
❐ Una nebulización

Segundo — **Si sus síntomas (y FEM si se utiliza) vuelven a la ZONA VERDE después de una hora del tratamiento indicado:**
❐ Continuar vigilando para estar seguro de que se mantiene la ZONA VERDE

O

Si sus síntomas (y FEM si se utiliza) no vuelve a la ZONA VERDE tras una hora del tratamiento descrito:
❐ Tome ______ (β-agonista de acción corta) ❐ 2 o ❐ 4 pulverizaciones o ❐ nebulización
❐ Añadir ______ (corticoide oral) mg al día. Durante ______ (3 a 10 días)
❐ Llame a su médico / ❐ antes/❐ de ______ horas de tomar corticoide oral

ZONA ROJA

Alerta médica

- Mucha dificultad respiratoria o
- Los fármacos de alivio rápido no han hecho efecto o
- No puede realizar sus actividades habituales
- Los síntomas son iguales o empeoran tras 24 horas en la ZONA AMARILLA o

O

FEM: por debajo ______
de 50% de mi mejor valor personal

Tome esta medicina:
❐ ______ (β-agonista de acción corta) ❐ 4 o ❐ 6 pulverizaciones o ❐ nebulización
❐ ______ (corticoides orales) mg

Llame a su médico YA. Vaya al hospital o llame a una ambulancia si:
- Sigues en la ZONA ROJA tras 15 minutos
- No has llegado a tu médico

SIGNOS DE PELIGRO
- **Dificultad para andar o para hablar debido a la dificultad respiratoria**
- **Labios o uñas azuladas**

- **Tome ❐ 4 o ❐ 6 pulverizaciones de su medicación de alivio rápido Y**
- **Vaya al hospital o llame a una ambulancia ______ (número de teléfono) YA**

Mire el reverso para ver cómo evitar los desencadenantes del asma

COMO CONTROLAR LAS COSAS QUE TE HACEN EMPEORAR EL ASMA

Esta guía sugiere cosas que puede hacer para evitar los desencadenantes de su asma. Marque los desencadenantes que usted sabe que hacen que empeore su asma. Entonces decidirá con su médico los pasos que debe dar.

Alérgenos

❐ **Caspa de animales**
Algunas personas son alérgicas a las escamas de la piel o a la saliva seca de animales con piel o plumas.
Lo mejor que puede hacer:
- Mantenga las mascotas con pelo o plumas fuera de su casa

Si no puede mantenerlas fuera de su casa, entonces:
- Mantenga la mascota fuera de su habitación u otras áreas donde duerma en todo momento y mantenga la puerta cerrada
- Elimine de su casa alfombras y los muebles tapizados. Si no es posible, mantenga a su mascota lejos de los muebles tapizados y de las alfombras.

❐ **Ácaros del polvo**
Mucha gente con asma es alérgica a los ácaros del polvo. Los ácaros del polvo son insectos pequeños que se encuentran en todas las casas en colchones, almohadas, alfombras, muebles tapizados, cubrecamas, ropa, peluches y telas u otros artículos forrados con telas.
Cosas que pueden ayudar
- Cubra su colchón con una funda especial impermeable al polvo.
- Cubra su almohada con una funda especial impermeable al polvo o lave su almohada semanalmente con agua caliente. El agua debe ser más caliente de 54º C para eliminar los ácaros. Agua fría o templada junto con detergente y lejía también puede ser eficaz.
- Lave las sábanas y las mantas de su cama cada semana con agua caliente.
- Reduzca la humedad de su casa por debajo del 60% (idealmente entre 30 y 50%). Esto puede realizarse mediante deshumidificadores o aires acondicionados centrales.
- Trate de no dormir o acostarse sobre cojines forrados en tela.
- Quite las alfombras de su habitación, si puede.
- Mantenga los peluches fuera de la cama o lávelos semanalmente en agua caliente o en agua fría con detergente y lejía.

❐ **Cucarachas**
Mucha gente con asma es alérgica a los excrementos y restos de las cucarachas.
Lo mejor que puede hacer:
- Mantenga la comida y la basura en contenedores cerrados. Nunca deje comida fuera.
- Use cebos venenosos, polvos, geles o pasta (por ejemplo, ácido bórico). También puede usar trampas.
- Si se usa un aerosol para matar las cucarachas, manténgase fuera de la habitación hasta que el olor se vaya.

❐ **Moho en su casa**
- Repare los grifos que goteen, tuberías u otras fuentes de agua que tengan moho a su alrededor.
- Limpie las superficies con moho con un limpiador que tenga lejía.

❐ **Polen y moho al aire libre**
Qué hacer durante la temporada de alergias (cuando la concentración de polen o de las esporas de moho es alta):
- Intente mantener sus ventanas cerradas.
- Quédese adentro con las ventanas cerradas desde la mañana hasta la tarde, si puede. El polen y la concentración de algunas esporas de moho son más altos en ese momento.
- Pregúntele a su médico si necesita tomar o aumentar la medicación antiinflamatoria antes de que comience la temporada de alergias.

Irritantes

❐ **Humo de tabaco**
- Si fuma, pida a su médico ayuda para dejar de fumar. Pídales a miembros de su familia que dejen de fumar también.
- No permita que se fume en su casa o en su coche

❐ **Humo, olores fuertes y aerosoles**
- Si es posible, no use una estufa de leña, un calentador de queroseno ni una chimenea.
- Trate de mantenerse alejado de olores y aerosoles fuertes, como perfumes, talco polvo, lacas para el cabello y pinturas.

Otras cosas que pueden provocar síntomas en asmáticos son:

❐ **Limpieza con aspiradora**
- Trate de que otra persona aspire por usted una o dos veces por semana, si puede. Manténgase fuera de las habitaciones mientras se aspiran y un rato corto después.
- Si aspira, use una máscara antipolvo (de una ferretería), una capa doble o una bolsa de aspiradora con microfiltro, o una aspiradora con filtro HEPA.

❐ **Otras cosas que pueden empeorar el asma**
- Sulfitos en alimentos y bebidas: No tome cerveza o vino ni coma fruta seca, patatas procesadas o gambas si le causan síntomas de asma.
- Aire frío: cubra su nariz y boca con una bufanda en días fríos o ventosos.
- Otros medicamentos: Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma. Incluya medicamentos para el resfriado, aspirina, vitaminas y otros suplementos, y betabloqueantes no selectivos (incluidos los de las gotas para los ojos).

U.S. Department of Health and Human Services
National Institutes of Health

National Heart Lung and Blood Institute

Para más información: www.nhlbi.nih.gov

NIH Publication No. 07-5251
Abril 2007

Fig. 169.7 Plan de acción para el asma en el domicilio. Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan de manejo diario para mantener el asma bien controlado; y 2) un plan de acción para reconocer y manejar el empeoramiento del asma. *(De U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Pub No 07-5251, April 2007.* https://www.nhlbi.nih.gov/health/resources/lung/asthma-action-plan.*)*

polvo y los hongos. Aunque eliminar estas exposiciones del domicilio, colegio y escuelas infantiles de los niños sensibilizados es la forma más efectiva de reducir en gran medida exposiciones problemáticas a alérgenos, puede llevar más de seis meses conseguir reducir de forma significativa los niveles de estos alérgenos. La exposición a ácaros del polvo puede reducirse: 1) cubriendo las almohadas y la ropa de cama con fundas antialergénicas; 2) lavando la ropa de cama semanalmente en agua caliente (>54 °C); 3) retirando la moqueta y los muebles tapizados; y 4) reduciendo y manteniendo la humedad interior por debajo de 50%. El tabaco, el humo de madera y carbón, el polvo, los olores penetrantes y los contaminantes atmosféricos nocivos (p. ej., dióxido de nitrógeno de estufas y hornos de gas con ventilación inadecuada) pueden agravar el asma. Estos irritantes de las vías respiratorias deben reducirse o eliminarse de las casas, colegios y escuelas infantiles y automóviles/transporte escolar usados por los niños afectados. La vacuna anual de la gripe se continúa recomendando en todos los niños con asma para reducir el riesgo de complicaciones graves, aunque la gripe no es responsable de la gran mayoría de las exacerbaciones del asma inducidas por virus que experimentan los niños.

Tratamiento de trastornos asociados

La rinitis, la sinusitis y el RGE acompañan a menudo al asma y empeoran la gravedad de la enfermedad. También pueden imitar los síntomas del asma y llevar a clasificar mal la gravedad y el control de la misma. De hecho, estos trastornos, junto con el asma, constituyen las causas más frecuentes de tos crónica. El tratamiento eficaz de estos trastornos asociados puede mejorar a menudo los síntomas del asma y la gravedad de la enfermedad, de manera que sean necesarios menos medicamentos para controlarla.

El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es común en los niños con asma persistente (v. cap. 349). El RGE puede empeorar el asma a través de dos mecanismos: 1) aspiración de reflujo del contenido gástrico (microaspiración o macroaspiración); y 2) broncoespasmo reflejo mediado por el vago. El RGE oculto debe sospecharse en los sujetos con asma difícil de controlar, en especial en los pacientes con síntomas nocturnos prominentes de asma o que se incorporan en la cama para reducir los síntomas nocturnos. El RGE puede demostrarse por el reflujo de bario al esófago durante un tránsito esofágico de bario o con una medida continua con sonda esofágica. Como los estudios radiográficos carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad, la medida prolongada del pH esofágico es el método de elección para el diagnóstico del RGE. Si se observa un RGE significativo deben instituirse precauciones (no tomar alimentos las dos horas anteriores a irse a la cama, elevar el cabecero de la cama 12 cm, evitar bebidas con cafeína) y medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) o antagonistas de los receptores H_2 (cimetidina, ranitidina) administrados durante 8-12 semanas. Los inhibidores de la bomba de protones no mejoraron el control del asma en un estudio en niños con asma persistente mal controlada y RGE.

La **rinitis** suele acompañar al asma y se detecta en alrededor del 90% de los niños asmáticos. La rinitis puede ser estacional, perenne o mixta y tener un componente alérgico y no alérgico. La rinitis complica y empeora el asma a través de numerosos mecanismos directos e indirectos. La respiración nasal puede reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y la disfunción de las vías respiratorias inferiores al humidificar y calentar el aire inspirado, y filtrar alérgenos e irritantes que pueden desencadenar el asma y empeorar la inflamación de la vía respiratoria. La reducción de la congestión y obstrucción nasales puede ayudar a la nariz a realizar estas funciones de humidificación, calentamiento y filtro. En los asmáticos, la mejora de la rinitis se asocia además a una modesta reducción de la HRB, la inflamación de las vías respiratorias, los síntomas del asma y el consumo de medicamentos contra el asma. El tratamiento óptimo de la rinitis en los niños es parecido al del asma con respecto a la importancia de las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación nasal (v. cap. 168).

Los signos radiográficos de **enfermedad sinusal** son frecuentes en los pacientes con asma. Suele haber una mejora significativa del control del asma en los pacientes diagnosticados y tratados de enfermedad sinusal. Una TC coronal, «de cribado» o «limitada» de los senos es la prueba de referencia para la enfermedad sinusal y puede ser útil si se ha sospechado y tratado repetidamente una sinusitis recidivante sin dicha prueba. En comparación, las radiografías de senos son imprecisas y deben ser evitadas. Si el paciente con asma tiene signos clínicos y radiográficos de sinusitis debe instituirse un tratamiento tópico con irrigaciones nasales, corticoides intranasales y un ciclo de 2-3 semanas de antibióticos.

Componente 4: principios de la farmacoterapia del asma

La versión actual de las directrices el asma de los NIH (2007) proporciona recomendaciones que varían en función de los niveles de gravedad del asma y grupos de edad (tabla 169.11). Hay seis escalones de tratamiento. Los pacientes en el **primer escalón de tratamiento** tienen asma intermitente. Los niños con un asma leve persistente están en el **segundo escalón de tratamiento.** Los niños con asma moderada persistente están en el **tercer o cuarto escalón.** Los niños con asma grave persistente están en el **quinto y sexto escalón.** Los objetivos del tratamiento son conseguir un estado bien controlado reduciendo los componentes del deterioro (p. ej., evitar o minimizar los síntomas, permitir la necesidad infrecuente de medicamentos de alivio rápido, mantener una función pulmonar «normal», grados normales de actividad), y los riesgos (p. ej., evitar exacerbaciones recurrentes, la reducción del crecimiento pulmonar y los efectos adversos de la medicación). Las recomendaciones para elegir el tratamiento inicial se basan en la evaluación de la gravedad del asma, mientras que el nivel de control determina cualquier modificación del tratamiento en niños que ya están utilizando tratamiento controlador. Un objetivo importante de este abordaje es identificar y tratar a todas las asmas «persistentes» e inadecuadamente controladas con medicamentos controladores antiinflamatorios. El primer escalón de tratamiento del asma intermitente consiste simplemente en el uso de un ABAC cuando es necesario para los síntomas y el pretratamiento del broncoespasmo inducido por el ejercicio (v. tabla 169.11).

El tratamiento preferido para todos los pacientes con asma persistente es CI, en monoterapia o en combinación con tratamiento complementario. El (los) tipo(s) y la(s) cantidad(es) de medicamentos controladores diarios que se van a usar dependen de la gravedad y control del asma.

El tratamiento con dosis bajas de CI es el tratamiento de elección para todos los niños en el segundo escalón (asma leve persistente). Hay fármacos alternativos como los modificadores de leucotrienos (montelukast), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (cromoglicato y nedocromilo) y teofilina. Hay cuatro opciones igual de válidas para el tratamiento de niños en edad escolar en el tercer escalón (asma moderada persistente). Dosis medias de CI, el tratamiento combinado con un CI a dosis baja y **β-agonistas inhalados de acción larga (ABAL)**, **antagonistas del receptor de los leucotrienos (ARLT)** o teofilina. En un estudio de niños con asma descontrolada mientras recibían dosis bajas de CI, la adición de ABAL proporcionó una mayor mejoría que la adición de un **ARLT** o que incrementar la dosis de CI. No obstante, algunos niños obtuvieron una buena respuesta a dosis medias de CI o a la suma de un ARLT, lo que los justifica como opción terapéutica controladora añadida. La terapia de elección para niños en el cuarto escalón (también asma moderada persistente) es la combinación de dosis media de CI con ABAL. Hay alternativas como dosis medias de CI con teofilina o un ARLT. Para niños pequeños (≤4 años) en el tercer escalón de tratamiento, se recomiendan CI a dosis media, mientras que para niños en edad preescolar en el cuarto escalón se recomiendan CI más un ABAL o un ARLT.

Los niños con asma persistente grave (escalones cinco y seis del tratamiento) deben recibir dosis altas de CI más un ABAL en combinación. La administración prolongada de corticoides orales como medicamento controlador puede ser eficaz, pero pocas veces es necesaria. Además, en niños ≥6 años con asma alérgica grave puede usarse el omalizumab, mientras que el mepolizumab está aprobado para niños ≥12 años con asma grave eosinofílica. Puede ser necesario un ciclo de rescate de corticoides sistémicos en cualquier paso en asma muy mal controlada. En los niños ≥5 años con asma alérgica que precisan asistencia en los escalones 2-4 también puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

Método «de subida y bajada de un escalón»

Las guías de los NIH subrayan la iniciación del tratamiento controlador de mayor nivel desde el principio para establecer un control rápido y «bajar un escalón» una vez que se consigue controlar el asma. Al principio, la limitación del flujo aéreo y las alteraciones anatomopatológicas del asma pueden limitar la administración y eficacia de los CI de manera que puede ser necesario subir un escalón a dosis mayores, tratamientos combinados o ambos para controlar el asma. Además, es necesaria la administración diaria de CI durante semanas a meses para obtener una eficacia óptima. La farmacoterapia combinada puede proporcionar un alivio relativamente inmediato, mientras que la administración de CI a diario mejora el control a largo plazo del asma y reduce el riesgo de exacerbación.

El tratamiento del asma puede bajar de escalón después de conseguir un buen control y este se mantenga durante al menos 3 meses. Determinando el menor número o dosis de medicamentos controladores diarios que pueden mantener un buen control, se reducen los posibles efectos adversos farmacológicos. Se subraya la importancia del seguimiento periódico debido al conocimiento cierto de la variabilidad de la evolución del asma. Si el asma no está bien controlada el nivel de tratamiento debe aumentarse un escalón, aumentando el tratamiento de mantenimiento y una vigilancia cercana hasta alcanzar mejoría clínica. En un niño con un asma muy poco controlada las recomendaciones son subir ese tratamiento dos escalones, con una reevaluación en las siguientes dos semanas. Si se considera la subida de escalón es importante comprobar la técnica de inhalación y el cumplimiento, la

Tabla 169.11 Abordaje escalonado del tratamiento del asma en los niños*

DESCENDER ESCALONES cuando sea posible (y el asma esté bien controlada al menos 3 meses) ← VALORAR CONTROL → SUBIR ESCALONES cuando sea necesario (comprobar antes técnica de inhalación, cumplimiento, control del entorno y comorbilidades)

EDAD	TRATAMIENTO[†]	ASMA INTERMITENTE	ASMA PERSISTENTE: MEDICAMENTOS DIARIOS				
		Paso 1	**Paso 2**	**Paso 3**	**Paso 4**	**Paso 5**	**Paso 6**
0-4 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL *o* ARLT	Dosis altas de CI + ABAL *o* ARLT	Dosis altas de CI + ABAL *o* ARLT *y* CO
	Alternativo		Cromoglicato o montelukast				
5-11 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI ± ABAL, ARLT o teofilina *o* Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL *y* CO
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina		Dosis medias de CI + ARLT *o* teofilina	Dosis altas de CI + ARLT *o* teofilina	Dosis altas de CI + ARLT *o* teofilina *y* CO
≥12 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI + ABAL *o* Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL *y* Considerar omalizumab para pacientes con alergias	Dosis altas de CI + ABAL + CO Y Considerar omalizumab para pacientes con asma eosinofílica Considerar omalizumab para pacientes con alergias
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina	Dosis bajas de CI + ARLT, teofilina o zileutón	Dosis medias de CI + ARLT, teofilina o zileutón		

En todos los pasos: educación del paciente, control ambiental y tratamiento de trastornos asociados
Edad ≥5 años: pasos 2-4: considerar inmunoterapia subcutánea con alérgeno en los pacientes que tienen asma alérgica
MEDICAMENTOS DE ALIVIO RÁPIDO EN TODOS LOS PACIENTES
ABAC cuando sea necesario para los síntomas. La intensidad del tratamiento depende de la intensidad de los síntomas: hasta 3 tratamientos a intervalos de 20 minutos cuando sea necesario.
Puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos.
Precaución: el uso de ABAC >2 días/semana para el alivio de los síntomas (no la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio) indica generalmente un control inadecuado y la necesidad de subir un paso en el tratamiento.
Para edades 0-4 años: con infección respiratoria vírica: ABAC cada 4-6 horas hasta 24 horas (más con consulta con el médico). Considerar ciclo corto de corticoides sistémicos si la exacerbación es grave o el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones graves anteriores.

*Notas:
- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- Si se usa un tratamiento alternativo y la respuesta es inadecuada, suspenderlo y usar el tratamiento preferido antes de subir un paso.
- Si no se observa un beneficio claro en 4-6 semanas y la técnica de administración del medicamento y el cumplimiento por parte del paciente o la familia son satisfactorios considerar ajustar el tratamiento o diagnóstico alternativos.
- Los estudios realizados en niños de 0-4 años son limitados.
- Los médicos que administren inmunoterapia o el omalizumab deben estar preparados y equipados para identificar y tratar la anafilaxia que pueda presentarse.
- La teofilina es una alternativa menos deseable por la necesidad de vigilar las concentraciones séricas. Las pautas de GINA 2016 no recomiendan el uso de teofilina como medicamento de control y en formas i.v. para tratar el estado asmático debido a su perfil de efectos adversos graves.
- El zileutón es una alternativa menos deseable por los estudios limitados existentes de este fármaco como tratamiento complementario y la necesidad de vigilar la función hepática.

[†]Se usa el orden alfabético cuando se enumera más de una opción terapéutica en el tratamiento preferido o alternativo.

ABAC, β_2-agonistas de acción corta inhalados; ABAL, β_2-agonistas de acción larga inhalados; ARLT, antagonista del receptor de los leucotrienos; CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94-S138, 2007.

puesta en marcha de las medidas de control ambientales y la identificación y el tratamiento de los trastornos asociados.

Remisión al especialista en asma

Se recomienda la remisión al especialista en asma para consulta o tratamiento conjunto si hay dificultades para alcanzar o mantener un buen control. En los niños menores de cuatro años, la remisión se recomienda si el paciente requiere al menos una asistencia en el escalón tres, y debe considerarse si el paciente requiere asistencia en el escalón dos. En los niños mayores de cinco años se recomienda la consulta con un especialista si el paciente requiere asistencia del escalón cuatro o superior, y debe considerarse si es necesaria asistencia en el escalón tres. La remisión también se recomienda si se está considerando la inmunoterapia con alérgenos o el tratamiento biológico.

Medicamentos controladores de administración continua

Todos los grados de asma persistente deben tratarse con CI para reducir la inflamación de la vía aérea con el fin de mejorar el control a largo plazo (v. tabla 169.11). Otros medicamentos controladores de administración continua son los ABAL, los modificadores de los leucotrienos, cromoglicato, la teofilina de liberación lenta y tiotropio en adolescentes. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado el omalizumab (Xolair) y el mepolizumab (Nucala) para tratamiento complementario de los niños ≥6 años y ≥12 años que tienen un asma alérgica grave o asma eosinofílica, respectivamente, que resultan difíciles de controlar. Los corticoides son los medicamentos más potentes y eficaces usados para tratar las manifestaciones agudas (administrados de forma sistémica) y crónicas (administrados mediante inhalación) del asma. Están disponibles en formas inhalada, oral y parenteral (tablas 169.12 y 169.13).

Corticoides inhalados

El tratamiento con CI mejora la función pulmonar, disminuye los síntomas de asma, la HRB y el uso de medicamentos de «rescate»; mejora la calidad de vida; y, lo que es más importante, reduce el uso de prednisona, las visitas a urgencia y las hospitalizaciones en alrededor de un 50%. Estudios epidemiológicos también demuestran que el tratamiento con CI reduce

Tabla 169.12 Dosis habituales para medicamentos de control a largo plazo

MEDICACIÓN	EDAD		
	0-4 años	5-11 años	≥12 años
CORTICOIDES INHALADOS (v. tabla 169.13)			
Metilprednisolona: Comprimidos de 2, 4, 8, 16, 32 mg Prednisolona: Comprimidos de 5 mg; 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 30 mg/día durante 3-10 días	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 60 mg/día durante 3-10 días	7,5-60 mg diarios en una dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto para lograr el control: 40-60 mg/día en dosis únicas o 2 dosis divididas durante 3-10 días
Fluticasona/salmeterol (Seretide):	N/A		
DPI: 100, 250, o 500 µg/50 µg		1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control (la dosis de 100/50 está indicada en niños ≥4 años)	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
HFA: 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, 230 µg/21 µg			2 inhalaciones dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Budesónida/formoterol (Symbicort): HFA: 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	N/A		Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Mometasona/formoterol (Dulera): HFA: 100 µg/5 µg, 200 µg/5 µg			Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Antagonistas del receptor de leucotrienos:			
Montelukast (Singulair): Comprimidos masticables de 4 o 5 mg Sobres de gránulos de 4 mg Comprimido de 10 mg	4 mg cada noche (1-5 años de edad)	5 mg cada noche (6-14 años)	10 mg cada noche (indicado en niños ≥15 años)
Zafirlukast (Accolate): Comprimido de 10 o 20 mg	N/A	10 mg dos veces al día (7-11 años)	40 mg al día (dos veces al día comprimidos de 20 mg)
Inhibidor de la 5-lipoxigenasa: (Zileuton CR): tableta de 600 mg	N/A	N/A	Dos veces al día 1.200 mg (dos veces al día 2 comprimidos)
Inmunomoduladores:			
Omalizumab (anti-IgE; Xolair): Inyección SC, 150 mg/1,2 ml después de la reconstitución con 1,4 ml de suero estéril para inyección	N/A	N/A	150-375 mg s.c. cada 2-4 semanas, según el peso corporal y el nivel de IgE en suero previo al tratamiento
Mepolizumab (anti-IL-5; Nucala): Inyección s.c., 100 mg después de la reconstitución con 1,2 ml de agua estéril para inyección	N/A	N/A	100 mg s.c. cada 4 semanas

DPI, inhalador de polvo seco; HFA, hidrofluoralcano; MDI, inhalador presurizado; s.c., subcutánea.

Tabla 169.13 Dosis estimadas comparativas de corticoides inhalados

GLUCOCORTICOIDES	DOSIS BAJA DIARIA	DOSIS MEDIA DIARIA	DOSIS ALTA DIARIA
Beclometasona (Qvar) MDI: 40 u 80 µg (Aprobado para niños ≥5 años)	80-160 µg	160-320 µg	>320 µg
Budesónida (Pulmicort Turbohaler) DPI: 90, 180 µg (Aprobado para niños ≥6 años)	200 µg	200-400 µg	>400 µg
Suspensión de budesónida para nebulización (Genéricos y Pulmicort) 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg (Aprobado para niños de 1 a 8 años)	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Ciclesonida (Alvesco) MDI: 80, 160 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Flunisolida (Aerospan) MDI: 80 µg/pulverización (Aprobado para niños ≥6 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Propionato de fluticasona (Flovent, Flovent Diskus) MDI: 44, 110, 220 µg DPI: 50, 100, 250 µg (44 y 50 µg aprobados para niños ≥4 años)	88-176 µg 100-200 µg	176-440 µg 200-500 µg	>440 µg >500 µg
Furoato de fluticasona (Arnuity Ellipta) DPI: 100, 200 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	100 µg	100-200 µg	200 µg
Furoato de Mometasona (Asmanex, Asmanex Twisthaler) MDI: 100, 200 µg DPI: 110, 220 µg (Aprobado para niños ≥4 años)	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg

DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador presurizado.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 120(Suppl):S94–S138, 2007.

sustancialmente el riesgo de muerte atribuida al asma si se usa regularmente. Dado que gracias a la terapia con CI se pueden conseguir todos los objetivos del tratamiento de esta enfermedad, se ve como un tratamiento de primera línea para el asma persistente.

En la actualidad disponemos de siete CI aprobados por la FDA. Las guías de los NIH ofrecen una clasificación por equivalencias (v. tabla 169.13), aunque carecemos de comparaciones directas de eficacia y seguridad. Los CI están disponibles en MDI (*metered-dose inhalers,* o inhaladores con válvula dosificadora) que utilizan hidrofluoroalcano (HFA) como su propelente, DPI (*dry powder inhalers,* o inhaladores de polvo) o en suspensión para nebulización. El propionato de fluticasona, el furoato de fluticasona, el furoato de mometasona, la ciclesónida y, en menor medida, la budesónida se consideran CI de «segunda generación» en el sentido de que tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor biodisponibilidad sistémica (y, por tanto, potencial de producir efectos adversos sistémicos), debido a un extenso metabolismo hepático del primer paso. La selección de la dosis inicial de CI se basa en la determinación de la gravedad de la enfermedad.

Aunque el tratamiento con CI puede ser muy eficaz, ha habido cierta oposición a tratar niños con CI debido a la preocupación de los padres y, ocasionalmente, de los médicos debido a los posibles efectos adversos derivados de su uso crónico. Los efectos clínicos adversos que aparecen durante los tratamientos continuos con corticoides sistémicos no se han visto, o solo raramente, en los niños que reciben CI en las dosis recomendadas. El riesgo de efectos adversos por tratamiento con CI se relaciona con la dosis y frecuencia con la que se administran estos (tabla 169.14). Las dosis altas (≥1.000 µg/día en niños) y la administración frecuente (4 veces/día) tienen más probabilidades de producir efectos adversos sistémicos. Los niños que se mantienen con dosis altas de CI también tienen más posibilidades de necesitar ciclos de corticoides sistémicos para las exacerbaciones del asma, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos derivados de ellos.

Los efectos adversos de los CI que más se encuentran son locales: **candidiasis** oral y **disfonía** (voz ronca). La candidiasis se debe a una irritación mucosa inducida por el propelente y una inmunosupresión local, y la disfonía se debe a una miopatía de cuerdas vocales. Estos efectos dependen de la dosis y son más comunes en sujetos que reciben dosis altas de CI o tratamiento corticoideo oral. La incidencia de estos efectos adversos puede minimizarse mucho usando un espaciador de CI con MDI, porque los espaciadores reducen el depósito orofaríngeo del fármaco y del propelente. También se recomienda el enjuague bucal con la técnica de «enjuagar y escupir» tras el uso del CI.

El potencial de supresión del crecimiento con el uso prolongado de CI ha sido un aspecto preocupante sin respuesta. Sin embargo, un estudio prospectivo prolongado (CAMP) patrocinado por los NIH siguió el crecimiento y la densidad mineral ósea (DMO) de >1.000 niños (de 6 a 12 años al ingreso) con asma de leve a moderada hasta que llegaron a la edad adulta y encontraron una ligera supresión del crecimiento y osteopenia en algunos niños que recibieron CI de forma continuada. Hubo un efecto supresor del crecimiento pequeño (1,1 cm), limitado (1 año), en niños que recibieron budesónida, 200 µg dos veces al día, después de cinco años de terapia. Luego se siguió la altura hasta que todos los niños alcanzaron la edad adulta (edad media 25 años). Aquellos que recibieron terapia con CI permanecieron aproximadamente 1 cm más bajos que los que recibieron placebo. Por tanto, es probable que los niños tratados con terapia de CI a largo plazo sean aproximadamente 1 cm más bajos de lo esperado como adultos, lo cual tiene poca importancia clínica. La DMO no fue diferente en aquellos que recibieron budesónida *versus* placebo durante el estudio, mientras que un estudio de seguimiento después de aproximadamente siete años encontró un ligero efecto dependiente de la dosis de los CI sobre la acumulación mineral ósea en los varones exclusivamente. Se observó un mayor efecto sobre la DMO al aumentar el número de ciclos de corticoides orales para el asma aguda, así como un riesgo de osteopenia, de nuevo limitado a los niños. Estas observaciones se hicieron con dosis bajas de budesónida; las dosis mayores de CI, especialmente de los fármacos más potentes, tienen un mayor potencial de producir efectos adversos. Por ello, se recomiendan el cribado y las medidas de prevención de los efectos adversos de los corticoides en los pacientes que reciben dosis altas de CI, ya que es probable que estos pacientes precisen ciclos sistémicos en las exacerbaciones (v. tabla 169.14).

Corticoides sistémicos

El desarrollo de los CI de segunda generación, usados en combinación con un ABAL en un mismo dispositivo, ha permitido que la gran mayoría de niños con asma mantenga un buen control de la enfermedad sin corticoides

Tabla 169.14 Evaluación del riesgo de efectos adversos de los corticoides

	TRASTORNOS	RECOMENDACIONES
Riesgo bajo	(≤1 factor de riesgo*) Dosis de baja a media de CI (v. tabla 169.13)	Vigilar presión arterial y peso en todas las visitas al médico Medir la altura una vez al año (estadiometría); vigilar periódicamente pérdida de velocidad de crecimiento y retraso del desarrollo puberal Animar a hacer ejercicio físico diario Asegurar un consumo dietético adecuado de calcio y vitamina D con complementos adicionales diarios de calcio si es necesario Evitar el tabaco y el alcohol Determinar la TSH si el paciente tiene antecedentes de problemas tiroideos
Riesgo medio	(si >1 factor de riesgo* considerar evaluación como riesgo alto) Dosis altas de CI (v. tabla 169.13) Al menos 4 ciclos de CO/año	Como antes *más*: Evaluaciones oftalmológicas anuales para vigilar la presencia de cataratas o glaucoma Densitometría basal ósea (DEXA) Considerar si el paciente tiene mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal, especialmente con factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)
Riesgo alto	Corticoides crónicos sistémicos (>7,5 mg diarios o equivalente durante >1 mes) ≥7 ciclos de corticoides orales/año Dosis muy altas de CI (p. ej., propionato de fluticasona ≥800 µg/día)	Como antes, *más*: DEXA: si la puntuación Z de DEXA ≤1 se recomienda vigilancia estrecha (cada 12 meses) Considerar remisión a especialista óseo o endocrino Evaluación de la edad ósea Hemograma completo Determinaciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricas Medidas de calcio y creatinina en orina Medidas de testosterona en varones, estradiol en mujeres premenopáusicas amenorreicas, vitamina D (25-OH y 1,25-OH vitamina D), hormona paratiroidea y osteocalcina Telopéptidos urinarios para los que reciben tratamientos de CO frecuentes o prolongados Suponer insuficiencia suprarrenal en caso de factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad relevante)

*Factores de riesgos de osteoporosis: presencia de otra(s) enfermedad(es) crónica(s), medicamentos (corticoides, antiepilépticos, heparina, diuréticos), peso corporal bajo, antecedente familiar de osteoporosis, antecedente de fractura significativa desproporcionada respecto a traumatismo, caídas recurrentes, alteración de la visión, consumo de dieta pobre en calcio y vitamina D, y factores relacionados con el estilo de vida (reducción de la actividad física, tabaco y consumo de alcohol).

CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales; DEXA, absorciometría de doble energía; TSH, tirotropina.

orales (CO) de mantenimiento. El tratamiento con CO se usa sobre todo para tratar las exacerbaciones del asma y, en casos raros, en niños con enfermedad grave. En estos pacientes hay que hacer todo lo posible para excluir cualquier trastorno asociado y mantener la dosis de ≤20 mg en días alternos. Las dosis que superan esta cantidad se asocian a numerosos efectos adversos (v. cap. 593). Para determinar la necesidad de tratamiento continuo con CO debe considerarse una reducción gradual de la dosis oral de corticoides (en semanas a varios meses), con una vigilancia cercana de los síntomas del paciente y de la función pulmonar.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona por vía oral se absorben rápidamente y casi completamente, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. La prednisona es un profármaco inactivo que debe biotransformarse mediante un metabolismo de primer paso hepático en prednisolona, su forma activa. Los corticoides se metabolizan en el hígado en compuestos inactivos, y la rapidez de este metabolismo está influenciada por interacciones farmacológicas y estados morbosos. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina) aumentan el metabolismo de la prednisolona, la metilprednisolona y la dexametasona, y la metilprednisolona es la que más afectada resulta. La rifampicina también aumenta la eliminación de los corticoides y puede reducir su efecto terapéutico. Otros medicamentos (el ketoconazol, los anticonceptivos orales) pueden retrasar significativamente el metabolismo de los corticoides. Algunos macrólidos como eritromicina y claritromicina solo retrasan la eliminación de la metilprednisolona.

La terapia continuada con CO puede producir varios efectos adversos a lo largo del tiempo (v. cap. 595). Algunos de estos efectos ocurren de inmediato (efectos metabólicos), mientras otros pueden aparecer de forma insidiosa en varios meses a años (supresión del crecimiento, osteoporosis, cataratas). La mayoría de los efectos adversos aparece dependiendo de la dosis acumulada y la duración. Los niños que precisan ciclos cortos habituales o frecuentes de CO, en especial con dosis altas concurrentes de CI, deben someterse a un estudio de cribado de efectos adversos corticoideos (v. tabla 169.14) y recibir medidas preventivas de la osteoporosis (v. cap. 726).

β-agonistas de acción larga inhalados

Aunque están considerados como medicamentos controladores diarios, los *ABAL (salmeterol, formoterol) no están destinados al tratamiento en monoterapia del asma persistente puesto que pueden incrementar el riesgo de exacerbaciones graves del asma (ingreso en UCI, intubación endotraqueal) y de muertes relacionadas con el asma cuando se usa sin un CI.* El mecanismo probable implica la capacidad de los ABAL de «enmascarar» el empeoramiento de la inflamación del asma y la gravedad del asma, lo que lleva a un retraso en la búsqueda de atención urgente y un mayor riesgo de una exacerbación potencialmente mortal. A pesar de que ambos, el salmeterol y el formoterol, presentan un efecto prolongado (≥12 horas), el salmeterol tiene un inicio de acción prolongado (60 min), mientras que el inicio de acción del formoterol es rápido (5-10 min) después de la administración. Dada su acción larga, los ABAL son adecuados para pacientes con asma nocturna y sujetos que necesitan usar ABAL frecuentemente durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE), pero solo en combinación con CI. Hay que señalar que la FDA exige que en la etiqueta de todos los medicamentos que contienen ABAL se avise del aumento de los episodios graves de asma asociados a estos fármacos. Además, la FDA recomienda que, una vez que el paciente esté bien controlado con la combinación CI/ABAL, el componente ABAL sea eliminado y se continúe el tratamiento solo con el CI.

Terapia combinada de CI/ABAL

La terapia combinada de CI/ABAL se recomienda para pacientes que no están bajo control óptimo con terapia de CI sola y aquellos con asma moderada o grave persistente. En aquellos que no están adecuadamente controlados con CI solo, la terapia combinada de CI/ABAL es superior a la terapia complementaria con un ARLT o teofilina o duplicando la dosis de ICS. Los beneficios incluyen una mejora en la función pulmonar basal, menor necesidad de terapia con ABAC de rescate, mejor calidad de vida y menos exacerbaciones del asma. Un gran estudio realizado por CARE Network, patrocinado por NIH, descubrió que en niños controlados de manera inadecuada con la terapia con CI en dosis bajas, la combinación de dosis bajas de fluticasona salmeterol (100 µg/21 µg) dos veces al día era casi dos veces más efectiva que otros regímenes de intensificación, incluyendo fluticasona (250 µg) dos veces al día o dosis bajas de fluticasona (100 µg dos veces al día) más montelukast una vez al día, con la mayor mejora en la reducción de las exacerbaciones que requieren prednisona y abandonos del estudio debido al asma mal controlado. Además, la combinación de fluticasona/salmeterol fue tan efectiva como la fluticasona de dosis media y fue superior a la terapia combinada de fluticasona/montelukast en niños negros, argumentando en contra de la idea de que los niños negros son

más propensos a las exacerbaciones graves y asmáticas que los niños blancos cuando se tratan con terapia combinada de CI/ABAL. A pesar de su eficacia y uso generalizado, se ha cuestionado la seguridad a largo plazo de los ABAL, incluso cuando se usan en combinación con CI en un solo inhalador. Para abordar esta preocupación de eventos raros y graves relacionados con el asma con el uso de CI/ABAL, grandes ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon la seguridad de la combinación de CI/ABAL frente a la monoterapia con CI. Se aleatorizaron dos estudios de >23.000 adultos y adolescentes ≥12 años con diversos niveles de gravedad del asma para recibir monoterapia con CI (dosis baja o media) *versus* CI/ABAL equivalente (fluticasona *vs* fluticasona/salmeterol; budesónida *vs* budesónida/formoterol) durante 26 semanas para determinar si pueden darse diferencias pequeñas pero significativas en la hospitalización por asma, la intubación o la muerte por asma atribuibles a CI/ABAL. No se produjeron intubaciones ni muertes por asma durante el estudio, y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones por asma entre los grupos de tratamiento. Un estudio pediátrico similar inscribió a >6.000 niños de 4 a 11 años de edad con distintos niveles de gravedad del asma para recibir fluticasona (dosis baja o media) o una dosis equivalente de fluticasona/salmeterol durante 26 semanas, con hallazgos similares sin diferencias significativas en eventos relacionados con el asma grave entre los grupos de tratamiento. Estos estudios sugieren enérgicamente que el uso de *la combinación CI/ABAL en niños y en adultos con asma moderada-grave persistente es tanto segura como eficaz.*

Fármacos modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios potentes que pueden inducir el broncoespasmo, la secreción de moco y el edema de las vías respiratorias. Se han obtenido dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis de leucotrienos y los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT). El zileutón, el único inhibidor de la síntesis de leucotrienos, no está autorizado para niños <12 años. Como el zileutón puede aumentar las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes, e interactúa con medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P-450, pocas veces se receta a niños con asma.

Los ARLT tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y reducen la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el ácido acetilsalicílico y el alérgeno. Los ARLT se recomiendan como tratamiento alternativo para el asma leve persistente y como medicamento «complementario» a los CI para la persistente moderada. La FDA ha autorizado dos ARLT para niños: el montelukast y el zafirlukast. Los dos reducen los síntomas del asma, reducen la necesidad de β-agonistas de rescate y mejoran modestamente la función pulmonar. El **montelukast,** que la FDA permite usar en niños ≥1 año, se administra una vez al día, mientras el **zafirlukast** está aprobado por la FDA para niños ≥5 años y se administra dos veces al día. Los ARLT son menos eficaces que los CI en los pacientes con asma persistente leve (p. ej., los CI mejoran en general la función pulmonar un 5-15%, mientras que los ARLT la mejoran un 2-7,5%). Los ARLT tienen pocos efectos adversos significativos, aunque se han descrito casos de cambios del estado de ánimo y suicidio en adolescentes tras recibir montelukast. Cuando se prescribe por primera vez montelukast, existe la precaución de informar a la familia y al niño que, si se notan cambios en el estado de ánimo tras empezar el tratamiento con montelukast, deben abandonar su uso y contactar con su médico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El **cromoglicato** y el **nedocromilo** son fármacos considerados antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque tienen poca eficacia como tratamiento controlador continuado para el asma. Pueden bloquear el BIE y el broncoespasmo causado por exposición a un alérgeno. Sin embargo, ambos medicamentos se consideran fármacos controladores alternativos para niños con asma leve persistente, las *guías GINA de 2016 ya no recomiendan el cromoglicato o nedocromilo.* Dado que inhiben el BIE y las respuestas provocadas por alérgenos, el cromoglicato (el nedocromilo ya no está disponible en Estados Unidos) puede utilizarse como alternativa o añadido a los ABAC para estas circunstancias concretas.

La **teofilina** es considerada un inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos broncodilatadores y antiinflamatorios que puede reducir los síntomas del asma y el uso de ABAC de rescate. A pesar de que las guías del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) continúan incluyendo a la teofilina como un medicamento complementario a los CI en niños en edad escolar en el tercer escalón de tratamiento y superiores, raramente se utiliza en niños hoy en día dada su potencial toxicidad. La teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha, con sobredosis asociada a dolores de cabeza, vómitos, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte. Por tanto, cuando se usa hay que vigilar de forma periódica y cuidadosa sus concentraciones, en especial si el paciente tiene una enfermedad vírica asociada a fiebre o toma un medicamento que se sepa que retrasa el aclaramiento de teofilina. Como resultado, *las guías de la GINA 2016 no recomiendan más el uso de teofilina* en ningún nivel de gravedad o de control del asma.

Anticolinérgicos inhalados de acción prolongada

El **tiotropio** es un agente anticolinérgico de acción prolongada (tiempo de acción de 24 horas) aprobado por la FDA para uso en niños con asma ≥12 años. Los estudios en adultos y adolescentes han encontrado que el tiotropio es equivalente a un ABAL cuando se usa en combinación con un CI. También se ha encontrado que reduce las exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con asma pobremente controlada a pesar del tratamiento con productos combinados de CI/ABAL.

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia con alérgenos (**AIT,** *allergen immunotherapy*) implica la administración de dosis crecientes gradualmente de alérgenos a una persona con enfermedad alérgica para reducir o eliminar la respuesta alérgica del paciente a esos alérgenos, incluida la rinoconjuntivitis alérgica y el asma. Cuando se administra adecuadamente a un candidato apropiado, la AIT es una terapia segura y efectiva capaz no solo de reducir o prevenir los síntomas, sino también de alterar potencialmente la historia natural de la enfermedad al minimizar la duración de la enfermedad y prevenir la progresión de la misma. La AIT convencional se administra por vía subcutánea (inmunoterapia subcutánea, **ITSC**) bajo la dirección de un alergólogo experimentado. La inmunoterapia sublingual **(ITSL)** es menos potente pero aún puede ser efectiva y tiene menos potencial de producir reacciones adversas alérgicas graves.

El objetivo de ITSC o ITSL es aumentar la dosis del extracto del alérgeno administrado para alcanzar una dosis de mantenimiento terapéutico de cada alérgeno principal, de manera que minimice la probabilidad de reacciones alérgicas sistémicas. Para la ITSC, los extractos de alérgenos se formulan para cada paciente en base a sensibilizaciones a alérgenos documentadas y exposiciones problemáticas. Las dosis de mantenimiento generalmente se administran mensualmente para ITSC o diariamente para ITSL, hasta completar un total de 3-5 años. La mayoría de los ensayos controlados que examinan la eficacia de la AIT en el asma alérgica estacional o perenne son favorables. Un metaanálisis de 20 ensayos que examinó los efectos de la ITSC sobre el asma alérgica reveló una mejoría significativa con menos síntomas, mejor función pulmonar, menor necesidad de medicación y reducción de HRB.

Aunque la AIT se considera segura, la probabilidad de **anafilaxia** siempre existe cuando los pacientes reciben extractos que contienen alérgenos a los que están sensibilizados. Las reacciones alérgicas transitorias locales son comunes (ITSC: reacción alérgica en el sitio de inyección; ITSL: picazón oral leve). Las reacciones alérgicas sistémicas se han reportado muy raramente con ITSL, por lo que generalmente se administra en el domicilio. En comparación, las reacciones alérgicas sistémicas ocurren con mayor frecuencia con ITSC, con anafilaxia mortal en aproximadamente uno de cada dos millones de inyecciones. Debido a los riesgos de reacciones alérgicas sistémicas a ITSC, las precauciones estándar incluyen la administración de ITSC en entornos médicos donde esté disponible un médico con acceso a equipos de emergencia y medicamentos necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (v. cap. 174). Los pacientes deben ser observados en el consultorio durante 30 minutos después de cada inyección porque la mayoría de las reacciones sistémicas a ITSC comienzan dentro de este período de tiempo. La ITSC *nunca debe administrarse en el domicilio o por personal no capacitado.* Debido a las complejidades y riesgos de la administración, el ITSC solo debe ser administrado por un alergólogo experimentado.

El AIT debe suspenderse en pacientes que no hayan mostrado mejoría después de un año recibiendo dosis de mantenimiento de un extracto o extractos alérgenos apropiados, o que presenten una reacción alérgica sistémica o reacción adversa.

Terapias biológicas

Las terapias biológicas son proteínas genéticamente modificadas derivadas de genes humanos y diseñadas para inhibir mediadores inmunes específicos de la enfermedad. Varias están aprobadas por la FDA como terapias de control adicionales (es decir, además de las terapias de control convencionales) para el asma grave en adultos y niños.

Omalizumab (anticuerpo anti-IgE). El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y evita que esta se una a su vez al receptor de afinidad alta de la IgE, de este modo bloquea las respuestas alérgicas y la inflamación mediadas por la IgE. Está aprobado por la FDA

para pacientes >6 años con asma alérgica grave que continúa teniendo un control inadecuado de la enfermedad con corticoides inhalados u orales. El omalizumab puede mejorar el control del asma al tiempo que permite la reducción de la dosis de CI y/o CO. El omalizumab se ha estudiado en niños de zonas urbanas con asma propensa a exacerbaciones. Cuando se agrega al controlador indicado en las guías, el omalizumab reduce las exacerbaciones (50%) que alcanzan su punto máximo en las temporadas de primavera y otoño. Un estudio de seguimiento prospectivo del tratamiento preestacional confirmó el efecto sobre las exacerbaciones estacionales de otoño y demostró cómo el omalizumab restablece las respuestas inmunitarias antivirales (IFN-α) al rinovirus (el desencadenante infeccioso más común de las exacerbaciones) que se ven afectadas por los mecanismos mediados por IgE. Se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea en función del peso corporal y las concentraciones séricas de IgE. El omalizumab se tolera generalmente bien, aunque puede haber reacciones en la zona de inyección local. Se han dado reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) en aproximadamente el 0,1% de las inyecciones. Por ello, el envase del fármaco incluye un aviso de recuadro negro de la FDA respecto a reacciones adversas anafilácticas potencialmente graves y mortales.

Mepolizumab (anticuerpo anti-IL-5). El mepolizumab, un anticuerpo anti-IL-5 que bloquea la eosinofilopoyesis mediada por IL-5, reduce el número de exacerbaciones del asma y disminuye los eosinófilos en esputo y sangre mientras que permite una reducción significativa de la dosis de CO en adultos con asma eosinofílica severa propensa a exacerbaciones. Se administra por vía subcutánea cada cuatro semanas y está aprobado por la FDA para niños con asma eosinofílica grave ≥12 años. El **reslizumab**, otro agente terapéutico de anticuerpos anti-IL-5, se administra por vía intravenosa y está aprobado por la FDA para asmáticos severos ≥18 años (es decir, actualmente no está aprobado para su uso en niños).

Dupilumab (anticuerpo anti-receptor de IL-4). El dupilumab, un anticuerpo antirreceptor para la IL-4 que inhibe la producción de IL-4 e IL-13 (ambas citoquinas comparten el mismo receptor de IL-4) y las respuestas inmunes atópicas, reduce las exacerbaciones y los síntomas y mejora la función pulmonar en pacientes asmáticos moderados a severos con eosinofilia persistente. Aunque aún no ha sido aprobado por la FDA hay estudios en curso para niños y adultos.

Medicamentos de alivio rápido

Los medicamentos de alivio rápido o de «rescate» (ABAC, anticolinérgicos inhalados y ciclos cortos de corticoides sistémicos) se usan en el tratamiento de los síntomas del asma aguda (tabla 169.15).

β-Agonistas de acción corta inhalados

Dado su inicio rápido de acción, su eficacia y duración de acción de cuatro a seis horas, los ABAC (salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol) son los fármacos de primera elección para los síntomas del asma aguda (medicamento de «rescate») y para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). Los β-agonistas broncodilatan mediante la inducción de relajación en el músculo liso de la vía respiratoria, la reducción de la permeabilidad vascular, la reducción del edema de la vía respiratoria y la mejora de la limpieza mucociliar. El levosalbutamol, o el isómero R de salbutamol, produce menos taquicardia y temblor, que pueden ser preocupantes para muchos asmáticos. El consumo excesivo de β-agonistas se asocia a un mayor riesgo de muerte o episodios de casi muerte por asma. Esto es un aspecto preocupante para algunos pacientes con asma que se apoyan en el uso frecuente de ABAC como «remedio rápido» para su asma, en lugar de usar medicamentos controladores de forma preventiva. Es útil vigilar la frecuencia de uso de los ABAC, de manera que la utilización de al menos 1 MDI/mes o de al menos 3 MDI/año (200 inhalaciones/MDI) indica un control inadecuado del asma y necesita mejorar otros aspectos del tratamiento del asma.

Fármacos anticolinérgicos

Como broncodilatadores, los fármacos anticolinérgicos (p. ej., bromuro de ipratropio) son menos potentes que los β-agonistas. El ipratropio inhalado se usa sobre todo en el tratamiento del asma aguda grave. Cuando se usa combinado con salbutamol, el ipratropio puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de hospitalizaciones en niños que acuden al departamento de urgencias con asma aguda. El ipratropio tiene pocos efectos adversos sobre el sistema nervioso central y está disponible en MDI y preparado para nebulización. Aunque se usa ampliamente en los niños con exacerbaciones de asma de todas las edades, está autorizado por la FDA para niños >12 años. También está disponible una combinación de ipratropio/albuterol tanto en formulaciones nebulizadas (genéricas y Duoneb) como aerosol (Combivent Respimat).

Dispositivos de administración y técnica de inhalación

Los medicamentos inhalados se administran en forma de aerosol en un MDI, un DPI o una suspensión administrada mediante un nebulizador. Antes, los MDI, que exigían coordinación y el uso de un espaciador, dominaban el mercado. Los **espaciadores,** recomendados para la administración de todos los medicamentos en MDI, son herramientas sencillas y baratas que: 1) reducen la coordinación necesaria para el uso de los MDI, en especial en los niños pequeños; 2) mejoran el depósito del fármaco inhalado en la vía respiratoria inferior; y 3) minimizan el riesgo de efectos adversos orofaríngeos mediados por fármacos y propelentes (disfonía y aftas). La técnica de inhalación óptima de cada pulverización de medicamento administrado mediante un MDI es una inhalación lenta (cinco segundos) seguida del mantenimiento de la respiración de 5 a 10 segundos. No es necesario ningún tiempo de espera entre las pulverizaciones del medicamento. Los niños en edad preescolar no pueden realizar esta técnica de inhalación. Como resultado, los medicamentos con MDI deben entonces administrarse con un espaciador y una mascarilla usando una técnica diferente: cada pulverización se administra con la respiración habitual durante unos 30 segundos o 5-10 respiraciones, se mantiene un sello estanco y el habla, la tos o el llanto empujarán el medicamento fuera del espaciador. Esta técnica no administrará tanto medicamento por pulverización como la técnica de MDI óptima usada en niños mayores y adultos.

Los **inhaladores de polvo seco** (DPI, p. ej., Diskus, Flexhaler, Autohaler, Twisthaler, Aerolizer, Ellipta) son populares por su sencillez de uso, aunque es necesario un flujo inspiratorio adecuado. Los DPI se activan por la respiración (el fármaco sale solo cuando se aspira con el dispositivo) y no son necesarios espaciadores. Se recomienda enjuagarse la boca tras el uso de los CI para eliminar el CI depositado en la mucosa oral y reducir el deglutido y el riesgo de candidiasis bucofaríngea.

Los **nebulizadores** son la piedra angular del tratamiento con aerosoles de lactantes y niños pequeños. Una ventaja derivada del uso de los nebulizadores es la técnica sencilla necesaria de respiración relajada. La respiración nasal preferente, las vías respiratorias pequeñas, el volumen corriente bajo y la elevada frecuencia respiratoria de los lactantes dificultan mucho la llegada del fármaco inhalado a las vías respiratorias. Las desventajas de los nebulizadores son que necesitan una fuente de energía, la incomodidad de que el tratamiento dura unos 5 minutos y la posibilidad de contaminación bacteriana.

Exacerbaciones del asma y su tratamiento

Las exacerbaciones del asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas y de la obstrucción al flujo de aire. La obstrucción al flujo aéreo durante las exacerbaciones puede hacerse extensa y provocar una insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Las exacerbaciones empeoran a menudo durante el sueño (entre la medianoche y las 8 de la mañana) cuando la inflamación y la hiperreactividad de la vía respiratoria están en su momento máximo. Los ABAC, que son el tratamiento de primera línea para los síntomas y las exacerbaciones del asma, aumentan el flujo sanguíneo pulmonar a través de zonas obstruidas y sin oxigenar de los pulmones con el incremento de la dosis y la frecuencia. Cuando la obstrucción respiratoria no se resuelve con ABAC, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión puede producir una hipoxemia, lo que puede perpetuar el trastorno. Las exacerbaciones graves y progresivas deben tratarse en un centro médico, con la administración de oxígeno complementario como tratamiento de primera línea y vigilancia estrecha por si surge un empeoramiento. Las complicaciones que pueden aparecer durante una exacerbación grave son las atelectasias (común) y las fugas de aire en el tórax (neumomediastino, neumotórax; raro).

Una exacerbación grave de asma que no mejora con tratamiento estándar se denomina **estado asmático.** El tratamiento inmediato de la exacerbación del asma implica una evaluación rápida de la gravedad de la obstrucción y una valoración del riesgo de un deterioro clínico adicional (Fig. 169.8; v. tablas 169.14 y 169.15). En la mayoría de los pacientes, las exacerbaciones mejorarán con tratamientos broncodilatadores frecuentes y un ciclo de corticoides sistémicos. El tratamiento óptimo del niño con una exacerbación asmática debe incluir, no obstante, una evaluación más exhaustiva de los acontecimientos que han conducido a la exacerbación y de la gravedad de la enfermedad subyacente. De hecho, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas ayudan a definir la gravedad del asma del paciente. Aunque la mayoría de los niños que padecen episodios de asma peligrosos para la vida tienen un asma de moderada a grave en función de otros criterios, algunos niños con asma parecen tener una enfermedad leve excepto cuando sufren exacerbaciones graves y casi mortales. Los factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales asociados a la

Tabla 169.15 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático)

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL INGRESO	
Anamnesis dirigida	Inicio de exacerbación actual Frecuencia y gravedad de síntomas diurnos y nocturnos y limitación de la actividad Frecuencia de uso de broncodilatador de rescate Medicamentos actuales y alergia Posibles desencadenantes Antecedente de ciclos de esteroides sistémicos, visitas al departamento de urgencias, hospitalización, intubación o episodios que ponen la vida en peligro
Evaluación clínica	Observaciones de la exploración física: constantes vitales, disnea, movimiento del aire, uso de músculos accesorios, retracciones, grado de ansiedad, alteración del estado mental Pulsioximetría Función pulmonar (diferir en pacientes con insuficiencia respiratoria de moderada a intensa o antecedente de enfermedad lábil)
Factores de riesgo de morbilidad y muerte por asma	Véase la tabla 169.16

TRATAMIENTO

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Oxígeno (mascarilla o cánula nasal)	Tratar la hipoxia	Vigilar pulsioximetría para mantener la saturación de O_2 >92% Vigilancia cardiorrespiratoria
β-agonistas de acción corta inhalados:	Broncodilatador	Durante las exacerbaciones las dosis frecuentes o continuas pueden producir vasodilatación pulmonar, desequilibrios V/Q e hipoxemia Efectos adversos: palpitaciones, taquicardia, arritmias, temblor, hipoxemia
Salbutamol, solución para nebulizador (5 mg/ml concentrado; 2,5 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml)	Nebulizador: 0,15 mg/kg (mínimo: 2,5 mg) con una frecuencia de cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, entonces 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o hasta 0,5 mg/kg/hora por nebulización continua	Nebulizador: cuando se administra en formas concentradas se diluye con solución salina hasta 3 ml de volumen total nebulizado
Salbutamol MDI (90 µg/pulverización)	2-8 pulverizaciones hasta cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, después cada 1-4 horas cuando sea necesario	Para MDI: usar espaciador/cámara de inhalación
Levosalbutamol, solución para nebulizador (1,25 mg/0,5 ml concentrado; 0,31 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml)	0,075 mg/kg (mínimo: 1,25 mg) cada 20 minutos durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o 0,25 mg/kg/hora mediante nebulización continua	Levosalbutamol: 0,63 mg son equivalentes a 1,25 mg de salbutamol estándar en cuanto a eficacia y efectos adversos
Corticoides sistémicos:	Antiinflamatorio	Si el paciente se ha expuesto a la varicela o el sarampión, considerar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas; también riesgo de complicaciones por herpes simple y tuberculosis Para dosis diaria la administración a las 08:00 minimiza la supresión suprarrenal A los niños puede serles útil una reducción progresiva de la dosis si el ciclo supera los 7 días Vigilancia de efectos adversos: los ciclos cortos de tratamiento tienen riesgo de producir numerosos efectos adversos corticoideos (v. cap. 595); véase en la tabla 169.14 las recomendaciones en cuanto al cribado de los efectos adversos
Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg Metilprednisolona: comprimidos de 2, 4, 8, 16, 24 y 32 mg Prednisolona: comprimidos de 5 mg; solución de 5 mg/5 ml y 15 mg/5 ml	0,5-1 mg/kg cada 6-12 horas durante 48 horas, después 1-2 mg/kg/día cada 12 horas (máximo: 60 mg/día) Ciclos cortos para la exacerbación: 1-2 mg/kg/día cada 12 o 24 horas durante 3-7 días (i.m., i.v.)	
Dexametasona	Ver texto	Ver texto
Anticolinérgicos:	Mucolítico/broncodilatador	No deben usarse como tratamiento de primera línea; añadido al tratamiento β_2-agonista
Ipratropio: solución para nebulizador de 0,5 mg/2,5 ml; MDI 18 µg/inhalación	Nebulizador: 0,5 mg cada 6-8 horas (tres o cuatro veces al día) cuando sea necesario MDI: 2 pulverizaciones cada 6 horas	
Ipratropio con salbutamol: solución para nebulizador (0,5 mg de ipratropio + 2,5 mg de salbutamol/vial de 3 ml)	1 vial con nebulizador cada 6 horas	Nebulizador: puede mezclar ipratropio con salbutamol

(Continúa)

Tabla 169.15 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático) *(cont.)*

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Epinefrina simpaticomimética inyectable:	Broncodilatador	Para circunstancias extremas (p. ej., insuficiencia respiratoria inminente a pesar de dosis altas de ABAC inhalados, insuficiencia respiratoria)
Adrenalina 1 mg/ml (1:1.000) Dispositivo de autoinyección EpiPen (0,3 mg; EpiPen Jr 0,15 mg)	s.c. o i.m.: 0,01 mg/kg (dosis máxima 0,5 mg); puede repetirse tras 15-30 minutos	
Terbutalina (1 mg/ml)	Infusión i.v. continua (solo terbutalina): 2-10 µg/kg de dosis de carga, seguido de 0,1-0,4 µg/kg/minutos Ajustar en incrementos de 0,1-0,2 µg/kg/minuto cada 30 minutos, dependiendo de la respuesta clínica	La terbutalina es un β-agonista selectivo comparado con la epinefrina Vigilancia con infusión continua: vigilancia cardiorrespiratoria, pulsioximetría, presión arterial, potasio sérico Efectos adversos: temblor, taquicardia, palpitaciones, arritmia, hipertensión, cefaleas, nerviosismo, náuseas, vómitos, hipoxemia
EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL ALTA		
Estabilidad médica	Alta domiciliaria si se ha producido una mejora mantenida y los tratamientos broncodilatadores se administran como máximo cada 3 horas, la exploración física es normal, el FEM >70% del predicho o mejor valor personal y la saturación de oxígeno >92% a aire ambiente	
Supervisión en casa	Capacidad de administrar la intervención y de observar y responder adecuadamente a un deterioro clínico	
Educación sobre el asma	Véase la tabla 169.8	

ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta; FEM, flujo espiratorio máximo; i.m., intramuscular; MDI, inhalador con válvula dosificadora; s.c., subcutánea; V/Q, ventilación-perfusión.

morbilidad y mortalidad del asma pueden servir, asimismo, de guía a esta evaluación (tabla 169.16).

Las exacerbaciones del asma, aunque es característico que difieran entre diferentes individuos, tienden a parecerse en el mismo paciente. Las exacerbaciones graves del asma, que producen insuficiencia respiratoria, hipoxia, hospitalización o fracaso respiratorio, son los mejores factores pronósticos de las futuras exacerbaciones peligrosas para la vida o de episodios de asma mortal. Además de distinguir a tales niños de riesgo alto, algunos experimentan exacerbaciones que evolucionan a lo largo de días, con una obstrucción al flujo de aire resultado de una inflamación progresiva, un descamado epitelial y los tapones o moldes de moco en las vías respiratorias. Cuando es extrema puede aparecer insuficiencia respiratoria debida al cansancio y exigir ventilación mecánica durante varios días. Por el contrario, algunos niños experimentan exacerbaciones de inicio brusco que pueden deberse a una HRB extrema y a una tendencia fisiológica al cierre de las vías respiratorias. Tales exacerbaciones, cuando son extremas, son de naturaleza asfixiante, ocurren a menudo fuera de centros médicos, se acompañan inicialmente de valores de presión parcial arterial de dióxido de carbono muy altos y tienden a necesitar solo períodos cortos de apoyo ventilatorio. Es importante reconocer las diferencias características de las exacerbaciones para optimizar el tratamiento temprano.

Tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma

Las familias de todos los niños con asma deben poseer un **plan de acción escrito** (v. fig. 169.7) que guíe el reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones junto a los medicamentos y herramientas necesarias para tratarlas. El reconocimiento temprano de las exacerbaciones asmáticas con el fin de intensificar pronto el tratamiento puede evitar a menudo el empeoramiento e impedir que se hagan graves. Un plan de acción domiciliario escrito puede reducir el riesgo de muerte por asma un 70%. Las guías de los NIH recomiendan el tratamiento inmediato con medicamentos de «rescate» (ABAC inhalados, hasta tres tratamientos en 1 hora). Una buena respuesta se caracteriza por la resolución de los síntomas en menos de 1 hora, ningún síntoma más en las siguientes 4 horas y una mejora del FEM de al menos el 80% del mejor valor personal. Hay que contactar con el médico del niño para el seguimiento, en especial si son necesarios broncodilatadores de manera repetida en las siguientes 24-48 horas. Si el niño muestra una respuesta incompleta al tratamiento inicial con medicamentos de rescate (síntomas

Tabla 169.16 Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por asma

BIOLÓGICOS
- Exacerbación previa grave del asma (ingreso en la unidad de cuidados intensivos, intubación para el asma)
- Episodios repentinos de asfixia (insuficiencia respiratoria, paro)
- Dos o más hospitalizaciones por asma en el último año
- Tres o más visitas al departamento de urgencias por asma en el último año
- Incremento y gran variación diurna en los flujos máximos
- Uso de >2 frascos de agonistas β de acción corta por mes
- Mala respuesta a la terapia con corticoides sistémicos
- Género masculino
- Bajo peso al nacer
- Etnia no blanca (especialmente negra)
- Sensibilidad a *Alternaria*

AMBIENTALES
- Exposición a alérgenos
- Exposición ambiental al humo del tabaco
- Exposición a la contaminación del aire
- Ambiente urbano

ECONÓMICOS Y PSICOSOCIALES
- Pobreza
- Hacinamiento
- Madre <20 años
- Madre con menos educación que secundaria
- Atención médica inadecuada:
  - Inaccesible
  - Inasequible
  - Sin atención médica regular (solo emergencia)
  - Falta de plan de acción escrito para el asma
  - No se busca atención para los síntomas de asma crónica
  - Retraso en el cuidado de las exacerbaciones del asma
  - Atención hospitalaria inadecuada por exacerbación del asma
- Psicopatología en el padre o hijo
- Mala percepción de los síntomas o la gravedad del asma
- Abuso de alcohol o sustancias

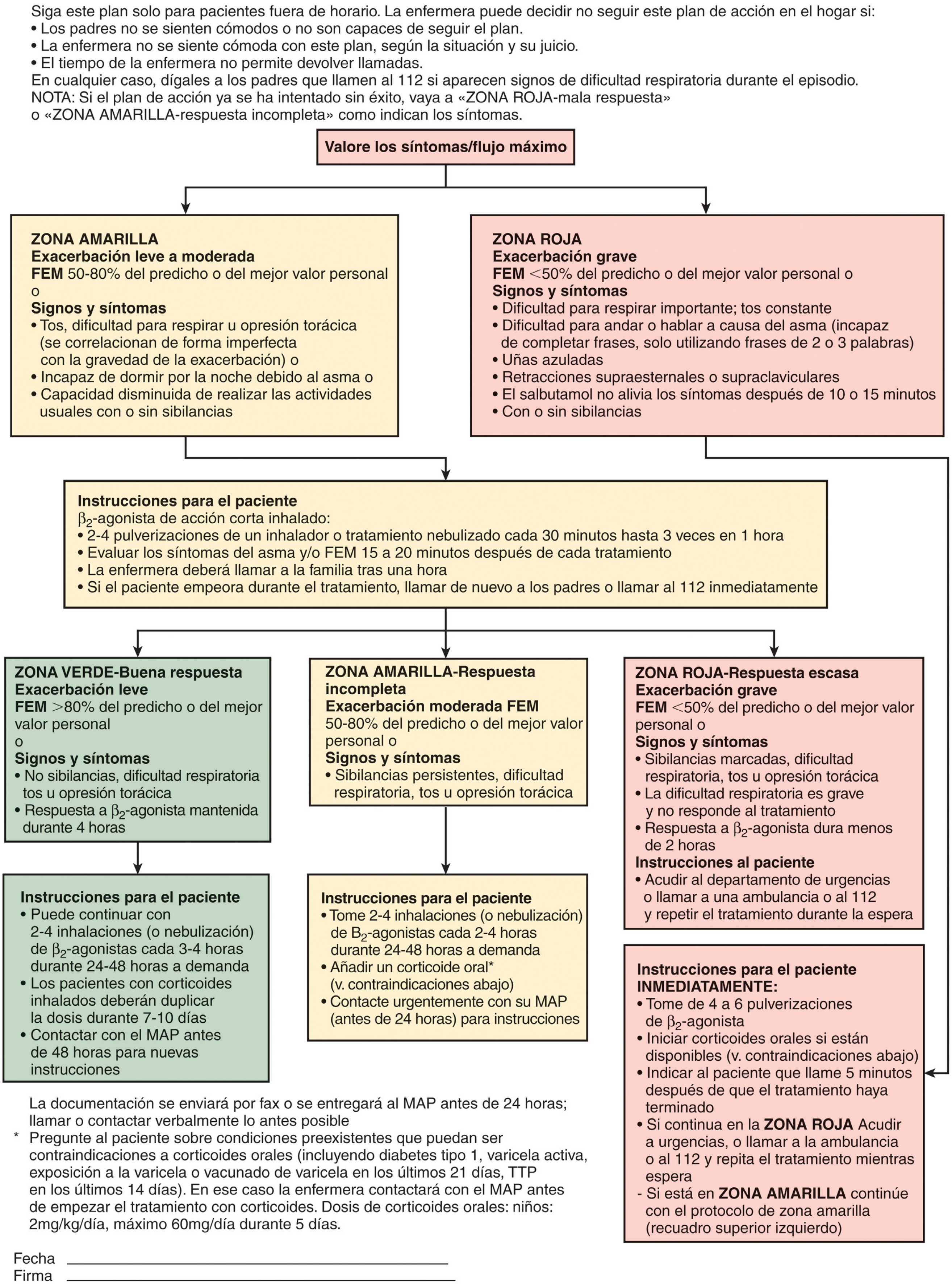

Fig. 169.8 Algoritmo para el tratamiento de los síntomas agudos de asma. DU, departamento de urgencias; FEM, flujo espiratorio máximo; MAP, médico de atención primaria. *(Por cortesía de BJC Healthcare/Washington University School of Medicine, Community Asthma Program, January 2000).*

persistentes o FEM <80% del mejor valor personal) debe instituirse un ciclo corto de corticoides por vía oral (1-2 mg/kg/día de prednisona [sin superar los 60 mg/día] durante cuatro días) además del tratamiento β-agonista inhalado. También hay que contactar con el médico para obtener más instrucciones. Debe buscarse atención médica de inmediato en las exacerbaciones graves, los signos persistentes de insuficiencia respiratoria, la falta de la respuesta esperada o de una mejora mantenida tras el tratamiento inicial, un deterioro adicional o factores de riesgo alto de morbilidad o mortalidad por asma (p. ej., antecedente de exacerbaciones graves). En los pacientes con asma grave o antecedente de episodios que hayan puesto la vida en peligro, en especial si son de inicio brusco, hay que considerar la provisión de un preparado inyectable de epinefrina y posiblemente de oxígeno portátil. El uso de cualquiera de estas medidas extremas para el tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma sería una indicación para llamar a emergencias para obtener ayuda urgente.

Tratamiento en el departamento de urgencias de las exacerbaciones del asma

En el departamento de urgencias los principales objetivos del tratamiento del asma son la corrección de la hipoxemia, la mejora rápida de la obstrucción al flujo aéreo y la evitación de la progresión o recidiva de los síntomas. Las intervenciones se basan en la gravedad clínica en el momento de la llegada, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de riesgo asociados a la morbilidad y mortalidad por asma (v. tabla 169.16). Las indicaciones de una exacerbación grave son la falta de aliento, la disnea, las retracciones, el uso de músculos accesorios, la taquipnea o la cianosis con respiración trabajosa, los cambios en el estado mental, un tórax silente con poco intercambio de aire y la limitación intensa del flujo aéreo (FEM o VEMS <50% del mejor valor personal o del predicho). El tratamiento inicial incluye oxígeno complementario, β-agonistas inhalados cada 20 minutos durante 1 hora y, si es necesario, corticoides sistémicos por vía oral o intravenosa (v. tabla 169.15 y fig. 169.8). En el departamento de urgencias se ha descubierto que la dosis única oral, intravenosa o intramuscular (i.m.), de dexametasona (0,6 mg/kg, máximo 16 mg) es una alternativa efectiva a la prednisona y con una menor incidencia de emesis. Además, se debe administrar una segunda dosis de dexametasona al día siguiente, ya sea el paciente dado de alta o ingresado en el hospital. Puede añadirse ipratropio inhalado al tratamiento β-agonista si no se observa una respuesta significativa con el primer tratamiento β-agonista inhalado. En casos graves puede administrarse una inyección intramuscular de epinefrina u otro β-agonista. Debe administrarse oxígeno y continuarlo durante al menos 20 minutos tras la última inyección para compensar posibles anomalías en la ventilación-perfusión causadas por los ABAC.

La vigilancia estrecha del estado clínico, la hidratación y la oxigenación son elementos esenciales del tratamiento inmediato. Una mala respuesta al tratamiento intensificado en la última hora indica que la exacerbación no va a remitir rápidamente. Se puede dar de alta al paciente si se observa una mejora mantenida de los síntomas, las observaciones físicas son normales, el FEM >70% del mejor valor personal o del predicho y la saturación de oxígeno >92% con aire ambiente durante 4 horas. Los medicamentos para el alta son la administración de un β-agonista inhalado hasta cada 3-4 horas más un ciclo de 3-7 días de CO. También se recomienda optimizar el tratamiento controlador antes del alta. La adición de CI a un ciclo de CO en el departamento de urgencias reduce el riesgo de recidiva de la exacerbación en el mes siguiente.

Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma

En pacientes con exacerbaciones graves que no mejoran adecuadamente en 1-2 horas de tratamiento intensivo es probable que sean necesarios la observación durante una noche o el ingreso en el hospital. Otras indicaciones del ingreso hospitalario son las características de riesgo alto de morbilidad o muerte por asma (v. tabla 169.16). El ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, mala respuesta al tratamiento y con posibilidad de fracaso y parada respiratoria.

El oxígeno complementario, los broncodilatadores inhalados administrados de forma frecuente o continua y el tratamiento con corticoides sistémicos son las intervenciones tradicionales en los niños ingresados en el hospital por estado asmático (v. tabla 169.15). El oxígeno complementario se administra porque muchos niños hospitalizados con asma aguda tendrán hipoxemia tarde o temprano, especialmente por la noche y al aumentar la administración de ABAC. Los ABAC pueden administrarse con frecuencia (cada 20 minutos a 1 hora) o continuamente (5-15 mg/hora). Cuando se administran continuamente hay una absorción sistémica significativa de β-agonistas y, debido a ello, la nebulización continua puede obviar la necesidad de tratamiento intravenoso con β-agonistas. Los efectos adversos del tratamiento β-agonista administrado con frecuencia son el temblor, la irritabilidad, la taquicardia y la hipopotasemia; la acidosis láctica es una complicación infrecuente. A los pacientes que precisan tratamiento β-agonista nebulizado frecuente o continuo se les debe someter a monitorización cardíaca. Como el tratamiento β-agonista frecuente puede producir desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, y precipitar la hipoxemia, está indicada la oximetría. El ipratropio inhalado se añade con frecuencia al salbutamol cada 6 horas si el paciente no muestra una mejoría notable, aunque hay pocas pruebas que apoyen su uso en niños hospitalizados que reciben tratamiento β-agonista intensivo y corticoides sistémicos. Además de su posible efecto sinérgico con un β-agonista en el alivio del broncoespasmo grave puede ser beneficioso en pacientes con hipersecreción de moco o que tomen β-bloqueantes.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides sistémicos se recomienda en las exacerbaciones moderadas a graves de asma para acelerar la recuperación y evitar la recidiva de los síntomas. Los corticoides son eficaces en dosis únicas administradas en el departamento de urgencias, en ciclos cortos por vía oral en la clínica y en preparados orales e intravenosos en niños hospitalizados. Los estudios en niños hospitalizados con asma aguda han encontrado que los corticoides administrados por vía oral son tan eficaces como los corticoides por vía intravenosa. Según esto, podemos usar a menudo el tratamiento oral con corticoides, aunque los niños con insuficiencia respiratoria mantenida e incapaces de tolerar los preparados o líquidos orales son candidatos obvios para el tratamiento con corticoides por vía intravenosa.

Los pacientes con disnea intensa persistente y necesidades altas de oxígeno exigen evaluaciones adicionales, como la gasometría arterial, el hemograma completo, los electrólitos séricos y la radiografía de tórax, para vigilar la aparición de insuficiencia respiratoria, otros trastornos asociados, infecciones o deshidratación. La vigilancia del estado de hidratación es especialmente importante en los lactantes y niños pequeños, a los que el aumento de la frecuencia respiratoria (pérdidas insensibles) y la reducción de la ingestión oral sitúan en un mayor riesgo de deshidratación. A esta complicación se añade además la asociación de la secreción de hormona antidiurética al estado asmático. Se recomienda la administración de líquidos en el nivel de las necesidades hídricas de mantenimiento o ligeramente por debajo. La fisioterapia respiratoria, la espirometría incentivadora y los mucolíticos no se recomiendan durante el período agudo temprano de exacerbaciones del asma, ya que pueden desencadenar una broncoconstricción grave.

A pesar de un tratamiento intensivo, algunos niños asmáticos permanecerán en estado crítico y con riesgo de fracaso respiratorio, intubación y ventilación mecánica. Las complicaciones (p ej., fugas de aire) relacionadas con las exacerbaciones del asma aumentan con la intubación y la ventilación asistida; por lo que debe hacerse todo lo posible por aliviar el broncoespasmo y evitar el fracaso respiratorio. Varios tratamientos, como epinefrina, β-agonistas y sulfato de magnesio (25-75 mg/kg, dosis máxima de 2,5 g, por vía intravenosa en 20 minutos) por vía parenteral y el heliox inhalado (mezcla de helio y oxígeno) han mostrado cierto beneficio como tratamientos complementarios en los pacientes con estado asmático grave. La administración de sulfato de magnesio exige controlar las concentraciones séricas y el estado cardiovascular. La epinefrina o el sulfato de terbutalina parenterales (s.c., i.m. o i.v.) pueden ser eficaces en pacientes con obstrucción peligrosa para la vida que no responden a dosis altas de β-agonistas inhalados, ya que los medicamentos inhalados pueden no alcanzar la vía respiratoria inferior de los pacientes.

Es raro que una exacerbación del asma en un niño dé lugar a un fracaso respiratorio y precise intubación y **ventilación mecánica.** Esta última en las exacerbaciones graves del asma exige un equilibrio cuidadoso entre la presión suficiente para superar la obstrucción de la vía respiratoria y la reducción de la hiperinsuflación, el atrapado de aire y la probabilidad de barotraumatismo (neumotórax, neumomediastino) (v. cap. 439). Para minimizar la probabilidad de tales complicaciones hay que prever la ventilación mecánica y tratar a los niños con riesgo de fracaso respiratorio en una UCI pediátrica. La intubación traqueal programada con sedantes de inducción rápida y relajantes musculares es más segura que la intubación urgente. La ventilación mecánica pretende conseguir una oxigenación adecuada mientras tolera una hipercapnia de leve a moderada (PCO_2, 50-70 mmHg) para minimizar el barotraumatismo. Los respiradores con ciclo de volumen, usando tiempos de inspiración cortos y de espiración largos, 10-15 ml/kg de volumen corriente, 8-15 respiraciones/minuto, presiones máximas <60 cmH_2O y sin presión teleespiratoria positiva, son los parámetros de ventilación mecánica iniciales que pueden conseguir estos objetivos. No se recomiendan la percusión torácica ni el lavado de la vía respiratoria como medidas de alivio de los tapones de moco porque pueden inducir

más broncoespasmo. Considerando la naturaleza de las exacerbaciones del asma que llevan al fracaso respiratorio, las que son de inicio brusco o rápido tienden a resolverse con rapidez (de unas horas a 2 días); por el contrario, las que progresan gradualmente hasta el fracaso respiratorio pueden necesitar de varios días a semanas de ventilación mecánica. Estos casos prolongados se complican con una miopatía inducida por corticoides, que pueden llevar a una debilidad muscular grave que exija una rehabilitación prolongada.

El tratamiento de las exacerbaciones graves de los niños en los centros médicos suele ser satisfactorio, incluso cuando son necesarias medidas extremas. En consecuencia, las muertes por asma en los niños son raras en los centros médicos; la mayoría ocurre en casa o en marcos comunitarios antes de que pueda administrarse asistencia médica vital. Esto subraya la importancia del tratamiento domiciliario y comunitario de las exacerbaciones del asma, las intervenciones para evitar que la exacerbación se haga grave y los pasos para reducir la gravedad del asma. Debe fijarse una visita de seguimiento al cabo de 1-2 semanas para vigilar la mejora clínica y reforzar los elementos educativos clave, incluidos planes de acción y medicamentos controladores.

Circunstancias especiales de tratamiento

Tratamiento de lactantes y niños pequeños

Los episodios de sibilancias recidivantes en niños en edad preescolar son comunes; ocurren en hasta un tercio de esta población. La mayoría de ellos mejorará e incluso quedará asintomática durante los años escolares prepuberales, mientras que otros tendrán un asma persistente a lo largo de toda la vida. Todos exigen tratamiento de sus sibilancias recidivantes (v. tablas 169.5, 169.6 y 169.11). Las guías de los NIH recomiendan una evaluación del riesgo para identificar a los niños en edad preescolar con más posibilidades de tener asma persistente. Una implicación de esta recomendación es que estos niños de riesgo alto pueden ser candidatos para un tratamiento habitual del asma, incluido el tratamiento controlador diario y la intervención temprana de las exacerbaciones (v. tablas 169.7, 169.8 y 169.11). En los niños pequeños con antecedentes de exacerbaciones moderadas a graves la budesónida nebulizada está aprobada por la FDA y su uso como medicamento controlador podría evitar exacerbaciones posteriores.

Usar el tratamiento con aerosoles en lactantes y niños pequeños con asma presenta desafíos únicos. Hay dos sistemas de administración para medicamentos inhalados para este grupo de edad: el nebulizador y el MDI con espaciador/cámara espaciadora y mascarilla. Múltiples estudios demuestran la eficacia del salbutamol nebulizado en los episodios agudos y de la budesónida nebulizada en el tratamiento de las sibilancias recidivantes en lactantes y niños pequeños. En tales niños pequeños, los medicamentos inhalados a través de un MDI con espaciador y mascarilla pueden ser aceptables, aunque quizá no los preferidos debido a la escasez actual de información publicada y al hecho de que la FDA no los ha autorizado para niños <4 años.

Tratamiento del asma durante las intervenciones quirúrgicas

Los pacientes con asma tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad debido a una intervención quirúrgica como una broncoconstricción o exacerbación del asma, atelectasias, alteración de la tos, infección respiratoria y exposición al látex que pueda inducir complicaciones de asma en pacientes alérgicos al látex. A todos los pacientes con asma se les debe evaluar antes de la intervención quirúrgica, y a aquellos que no están bien controlados se les ha de dejar tiempo para intensificar el tratamiento con el fin de mejorar la estabilidad del asma antes de la intervención si es posible. Puede estar indicado un ciclo de corticoides sistémicos en pacientes que tengan síntomas o un VEMS o FEM <80% del mejor valor del paciente. Además, los pacientes que han recibido más de 2 semanas de corticoides sistémicos o dosis de moderadas a altas de CI pueden tener riesgo de insuficiencia suprarrenal intraoperatoria. En estos pacientes el anestesiólogo debe estar alerta para proporcionar dosis restitutivas «de estrés» de corticoides sistémicos para la intervención quirúrgica y posiblemente el período postoperatorio.

PRONÓSTICO

Aparecen tos y sibilancias recidivantes en el 35% de los niños en edad preescolar. De ellos, un tercio continúa teniendo asma persistente al final de la infancia, mientras que el resto mejora por sí mismo a lo largo de la prepubertad. La gravedad del asma a los 7-10 años predice su persistencia en la vida adulta. Es probable que los niños con asma de moderada a grave y con medidas bajas de la función pulmonar tengan asma persistente de adultos. También es probable que los niños con asma leve y función pulmonar normal mejoren con el tiempo, y algunos mostrarán síntomas periódicos (sin enfermedad de meses a años), pero la remisión completa durante 5 años en la infancia es infrecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la inflamación crónica de la vía respiratoria puede dar lugar a una reestructuración de las vías respiratorias, en la actualidad carecemos de datos que apoyen que las intervenciones antiinflamatorias tradicionales (la piedra angular del control del asma) en los niños pequeños con sibilancias recidivantes ayuden a los niños a superar el asma. Aunque los medicamentos controladores reducen la morbilidad del asma, la mayoría de los niños con asma grave continúa teniendo síntomas hasta la fase adulta temprana. Los estudios sobre los factores ambientales y el estilo de vida responsables de la menor prevalencia de asma infantil en las zonas rurales y comunidades granjeras indican que la intervención moduladora inmunitaria temprana podría evitar la aparición del asma. La *hipótesis de la higiene* propone que las exposiciones naturales a los microbios al principio de la vida evitarían la sensibilización alérgica durante el desarrollo inmunitario temprano, la inflamación persistente de la vía respiratoria y la reestructuración a través del microbioma precoz y el desarrollo inmune innato. Si estas exposiciones naturales tienen realmente un efecto protector frente al asma, sin consecuencias adversas significativas sobre la salud, entonces estas observaciones podrían fomentar nuevas estrategias para la prevención del asma.

Varias medidas no farmacológicas con numerosos atributos positivos sobre la salud, como la evitación del humo del tabaco (desde antes del nacimiento), la lactancia materna prolongada (>4 meses), un estilo de vida activo y una dieta saludable, podrían reducir la probabilidad de sufrir asma. En la actualidad no se considera que las vacunaciones aumenten la probabilidad de presentar asma. Por tanto, se recomiendan todas las vacunaciones infantiles estándar en los niños con asma, incluidas las vacunas de la varicela y la anual de la gripe.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 170
Dermatitis atópica (eczema atópico)

Donald Y.M. Leung y Scott H. Sicherer

La **dermatitis atópica (DA)**, o eczema, es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común, que afecta al 10-30% de los niños en todo el mundo y que aparece con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas. Los lactantes con DA presentan predisposición a desarrollar alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma más adelante en la infancia, un proceso llamado «marcha atópica».

ETIOLOGÍA

La DA es un trastorno génico complejo que da lugar a un defecto en la barrera cutánea, una disminución de las respuestas inmunitarias innatas y una exageración de la respuesta inmune adaptativa a los alérgenos ambientales y a los microorganismos que conduce a una inflamación cutánea crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones cutáneas agudas de la DA se caracterizan por una **espongiosis,** o edema intracelular acentuado, de la epidermis. En la DA, las células dendríticas presentadoras de antígeno (CPA) de la epidermis, como las células de Langerhans, muestran moléculas de IgE unidas en superficie y realizan procesos celulares que les permiten reconocer alérgenos y patógenos en la capa superior de la epidermis. Estas CPA desempeñan una función importante en las respuestas cutáneas inmunes tipo 2 (Th2) (v. cap. 166). Hay un infiltrado perivenular e inflamatorio acentuado de linfocitos T con monocitos-macrófagos ocasionales en las lesiones de la DA aguda. La DA se caracteriza por una epidermis hiperplásica con hiperqueratosis y mínima espongiosis. Existen sobre todo células de Langerhans que portan IgE en la epidermis y en los macrófagos del infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos y eosinófilos está aumentado y contribuye a la inflamación alérgica.

PATOGENIA

La DA está asociada con múltiples fenotipos y endotipos con presentaciones clínicas que se solapan.

El **eczema atópico** se asocia a una sensibilización mediada por la IgE (al comienzo o durante el curso del eczema) y aparece en el 70-80% de los pacientes con DA. El **eczema no atópico** no se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y se ve en el 20-30% de los pacientes con DA. Las dos formas de DA se acompañan de eosinofilia. En el eczema atópico los linfocitos T circulantes que expresan el receptor cutáneo de migración dirigida, el **antígeno asociado al linfocito cutáneo,** producen mayores cantidades de citocinas de linfocito T-colaborador tipo 2 (Th2), como la interleucina (IL) 4 y la IL-13, que se sabe inducen el cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE. Otra citocina, la IL-5, desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los eosinófilos. El eczema no atópico se asocia a una menor producción de IL-4 e IL-13 que el atópico, pero una mayor producción de IL-17 e IL-23. Se ha descubierto que la edad y la raza afectan al perfil inmune en la DA.

Comparada con la piel de individuos sanos, la piel no afectada y las lesiones cutáneas agudas de los pacientes con DA tienen un mayor número de células que expresan IL-4 e IL-13. Por el contrario, las lesiones cutáneas crónicas de este trastorno tienen un número significativamente menor de células que expresan IL-4 e IL-13, pero un número mayor de células que expresan IL-5, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, IL-12 e interferón γ que las de la DA aguda. A pesar de que las respuestas inmunitarias tipo 1 y tipo 17 están aumentadas en la DA crónica, la IL-4 y la IL-13, así como otras citoquinas de tipo 2 (p. ej., TSLP, IL-31, IL-33), predominan y reflejan un número aumentado de células linfoides innatas tipo 2 y de Th2. La infiltración de linfocitos T que expresan IL-22 se correlaciona con la gravedad de la DA, bloquea la diferenciación del queratinocito e induce una hiperplasia epidérmica. La importancia de IL-4 e IL-13 en la DA persistente grave ha sido validada por múltiples ensayos clínicos que ahora demuestran que los productos biológicos que bloquean la acción de IL-4 e IL-13 conducen a una mejoría clínica en la DA moderada a severa.

En personas sanas, la piel actúa como una barrera protectora frente a los irritantes externos, la pérdida de humedad y la infección. La función adecuada de la piel depende de la humedad adecuada y del contenido lipídico, las respuestas inmunitarias funcionales y la integridad estructural. *La piel muy seca es una característica de la DA.* Esto es el resultado de una alteración de la barrera epidérmica, lo que lleva a una pérdida transdérmica excesiva de agua, a la penetración del alérgeno y a la colonización microbiana. La **filagrina,** una proteína estructural de la epidermis, y sus productos metabólicos son fundamentales para la función de barrera de la piel, incluyendo la hidratación de la piel. Se han identificado mutaciones génicas en la familia génica de la filagrina (FLG) en pacientes con ictiosis vulgar (piel seca, hiperlinearidad palmar) y en hasta el 50% de los pacientes con DA grave. La mutación en FLG está estrechamente asociada con el desarrollo de alergia alimentaria y de eczema herpético. No obstante, más del 60% de portadores de una mutación en FLG no desarrollan enfermedad atópica. Las citocinas que se encuentran en la inflamación alérgica, como la IL-4, la IL-13, la IL-22, la IL-25 y el factor de necrosis tumoral, también pueden reducir la expresión de filagrina y de otras proteínas y lípidos epidérmicos. Los pacientes con DA tienen por tanto un mayor riesgo de infección bacteriana, vírica y micótica relacionado con la alteración de la inmunidad innata, del microbioma, de la disfunción del epitelio de la piel y de la sobreexpresión de las vías inmunitarias de diferenciación, que amortiguan las respuestas antimicrobianas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA suele comenzar durante la lactancia. Alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas en el primer año de vida y a un 30% adicional se le diagnostica entre los 1-5 años. El **prurito** intenso, en especial por la noche, y la **reactividad cutánea** son características cardinales de este trastorno. El rascado y las excoriaciones inflaman más la piel y contribuyen a la aparición de lesiones cutáneas eczematosas más pronunciadas. Los alimentos (la leche de vaca, el huevo, los cacahuetes, los frutos secos, el trigo, el pescado, el marisco), los aeroalérgenos (polen de gramíneas, epitelios de animales, ácaros del polvo), la infección (*Staphylococcus aureus*, herpes simple, molusco, virus Coxsakie), la reducción de la humedad, la sudoración excesiva y los irritantes (la lana, los acrílicos, los jabones, los detergentes) pueden desencadenar el prurito y el rascado.

Las lesiones cutáneas de la DA aguda son intensamente pruriginosas con pápulas eritematosas (figs. 170.1 y 170.2). La dermatitis subaguda se caracteriza por pápulas eritematosas, excoriadas y descamativas. Por el contrario, la DA crónica se caracteriza por una **liquenificación** (fig. 170.3) o engrosamiento de la piel con acentuación de las marcas superficiales y **pápulas fibróticas.** Con la DA crónica pueden coexistir en el mismo sujeto las tres fases de las reacciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con DA tiene la piel seca y deslustrada independientemente del estadio de su enfermedad. La distribución y el patrón de reacción cutánea varían con la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. En la lactancia, la DA es generalmente más aguda y afecta a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. Suele respetarse el área del pañal. En los niños mayores con una DA crónica hay una liquenificación y localización de la erupción en los pliegues flexores de las extremidades. La DA puede remitir cuando el paciente se hace mayor. Sin embargo, muchos niños con DA siguen teniendo eczema cuando son adultos. (fig. 170.1*C*)

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la DA. Muchos pacientes tienen una eosinofilia sanguínea periférica y un aumento de las concentraciones séricas de IgE. La determinación de la IgE sérica o las pruebas intraepidérmicas *(prick test)* pueden identificar los alérgenos (alimentos, alérgenos inhalatorios/microbianos) frente a los cuales los pacientes están sensibilizados. El diagnóstico de la alergia clínica frente a estos alérgenos exige la confirmación mediante la anamnesis y las provocaciones ambientales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DA se diagnostica en función de tres características principales: el prurito, una dermatitis eczematosa que sigue una patrón de inflamación cutánea típico y una evolución crónica o en recaídas (tabla 170.1). Las características asociadas, como el antecedente familiar de asma, la rinitis alérgica al polen, el aumento de la IgE y pruebas de reactividad cutánea inmediata, refuerzan el diagnóstico de DA.

Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias, las inmunodeficiencias, las neoplasias cutáneas malignas, los trastornos génicos, las enfermedades infecciosas y las infestaciones comparten síntomas con la DA y deben considerarse y excluirse antes de establecer el diagnóstico (tablas 170.2 y 170.3). Hay que considerar la inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 152.1) en los lactantes que debutan el primer año de vida con diarrea, retraso del crecimiento, erupción cutánea descamativa generalizada e infecciones sistémicas y cutáneas recidivantes. La histiocitosis debe excluirse en cualquier lactante con DA y retraso del crecimiento (v. cap. 534). El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia a trombocitopenia, defectos inmunitarios e infecciones bacterianas graves recidivantes, y que se caracteriza por una erupción cutánea casi indistinguible de la DA (v. cap. 152.2). Uno de los síndromes de hipergammaglobulinemia E presenta una elevación muy acentuada de las concentraciones séricas de IgE, infecciones bacterianas profundas recidivantes, dermatitis crónica y dermatofitosis refractaria. Muchos de estos pacientes tienen la enfermedad debido a mutaciones autosómicas dominantes de *STAT3.* Por el contrario, algunos pacientes con un síndrome de hipergammaglobulinemia E debutan con una mayor predisposición a las infecciones víricas y un patrón autosómico recesivo de herencia de la enfermedad. Estos pacientes pueden tener una mutación en *DOCK8* (gen dedicado a la citocinesia 8). Este diagnóstico debe considerarse en niños pequeños con eczema acentuado, alergia alimentaria e infecciones cutáneas víricas diseminadas.

Tabla 170.1	Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica
PRINCIPALES MANIFESTACIONES	
Prurito	
Eczema facial y en zonas extensoras en lactantes y niños	
Eczema flexural en adolescentes	
Dermatitis crónica o en recaídas	
Antecedente personal o familiar de enfermedad atópica	
MANIFESTACIONES ASOCIADAS	
Xerosis	
Infecciones cutáneas (*Staphylococcus aureus,* estreptococo del grupo A, herpes simple, virus Coxsackie, virus *vaccinia,* molusco contagioso, verrugas)	
Dermatitis inespecífica de las manos o los pies	
Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis pilar	
Eczema del pezón	
Dermografismo blanco y respuesta de blanqueo retardada	
Catarata subcapsular anterior, queratocono	
Elevación de concentración sérica de inmunoglobulina E	
Resultados positivos de las pruebas cutáneas de la alergia del tipo inmediato	
Edad temprana de comienzo	
Líneas de Dennie (pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan)	
Eritema o palidez faciales	
Curso influido por factores ambientales o emocionales	

Fig. 170.1 Aspecto clínico típico y ubicaciones de la dermatitis atópica a diferentes edades. **Fila superior:** en los lactantes, la dermatitis atópica es generalmente aguda, con lesiones principalmente en la cara y las superficies de extensión de las extremidades. El tronco puede verse afectado, pero el área del pañal generalmente se salva**. Fila central:** a partir de los 1-2 años, se observan manifestaciones polimorfas con diferentes tipos de lesiones cutáneas, particularmente en los pliegues de flexión. **Fila inferior:** los adolescentes y los adultos a menudo presentan placas liquenificadas y excoriadas en las flexiones, muñecas, tobillos y párpados; en cabeza y cuello, están involucrados la parte superior del tronco, los hombros y el cuero cabelludo. Los adultos pueden tener solo eczema crónico de la mano o presentar lesiones similares al prurigo. *(De Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis,* Lancet *387:1111, 2016.)*

Fig. 170.2 Lesiones costrosas de la dermatitis atópica en la cara. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, Saunders, p 242.)*

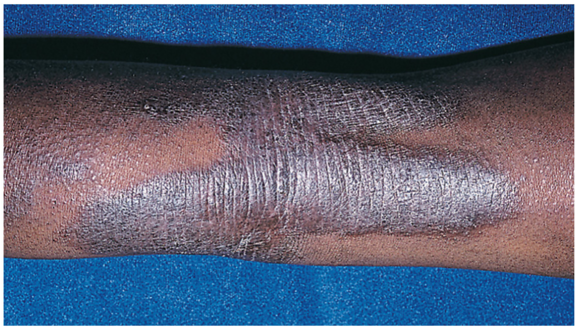

Fig. 170.3 Liquenificación de la fosa poplítea por frotado continuo de la piel en la dermatitis atópica. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 2, St. Louis, 1996, Mosby, p 33.)*

Los adolescentes que debutan con una dermatitis eczematosa pero sin antecedentes de eczema en la infancia, alergia respiratoria ni antecedentes familiares de atopia pueden tener una **dermatitis de contacto** alérgica (v. cap. 674.1). Un alérgeno de contacto puede ser el problema de cualquier paciente cuya DA no responda a un tratamiento adecuado. Las sustancias químicas sensibilizantes, como los parabenos y la lanolina, pueden ser irritantes en los pacientes con DA y se encuentran con frecuencia como vehículos en los fármacos tópicos. La alergia de contacto tópica a los glucocorticoides se describe cada vez más en pacientes con dermatitis crónica que siguen tratamiento con corticoides tópicos. También se ha descrito una dermatitis eczematosa en la infección por el VIH, así como en diferentes infestaciones, como la sarna. Otros trastornos que pueden confundirse con la DA son la psoriasis, la ictiosis y la dermatitis seborreica.

Tabla 170.2 Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

	PRINCIPAL GRUPO DE EDAD AFECTADO	FRECUENCIA*	CARACTERÍSTICAS Y ASPECTOS CLÍNICOS
OTROS TIPOS DE DERMATITIS			
Dermatitis seborreica	Lactantes	Común	Lesiones escamosas grasientas de color rojo salmón, a menudo en el cuero cabelludo (tapa de la cuna) y el área del pañal; generalmente se presenta en las primeras 6 semanas de vida; normalmente desaparece en semanas
Dermatitis seborreica	Adultos	Común	Parches eritematosos con escamas amarillas, blancas o grisáceas en áreas seborreicas, particularmente el cuero cabelludo, centro de la cara y el tórax anterior
Dermatitis numular	Niños y adultos	Común	Parches escamosos en forma de moneda, principalmente en piernas y glúteos; por lo general no pica
Dermatitis irritativa de contacto	Niños y adultos	Común	Lesiones eczematosas agudas a crónicas, en su mayoría confinadas al sitio de exposición; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Dermatitis alérgica de contacto	Niños y adultos	Común	Erupción eczematosa con máxima expresión en sitios de exposición directa, pero puede extenderse; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Liquen simple crónico	Adultos	Infrecuente	Una o más placas liquenificadas, circunscritas y localizadas que se producen al rascarse o frotarse repetidamente debido a una picazón intensa
Eczema asteatósico	Adultos	Común	Parches de dermatitis escamosos y fisurados sobre la piel seca, con mayor frecuencia en la parte inferior de las piernas
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA PIEL			
Infección por dermatofitos	Niños y adultos	Común	Una o más placas escamosas demarcadas con claro central y borde enrojecido ligeramente elevado; picor variable
Impétigo	Niños	Común	Parches eritematosos demarcados con ampollas o costras de color amarillo miel
Sarna	Niños	Común[†]	Picor en surcos superficiales y pústulas en palmas y plantas de los pies, entre los dedos y en los genitales; podría producir cambios eczematosos secundarios
VIH	Niños y adultos	Infrecuente	Exantema de aspecto seborreico
INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (v. tabla 170.3)			
Trastornos de la queratinización			
Ictiosis vulgar	Lactantes y adultos	Infrecuente	Piel seca con escamas finas, particularmente en la parte inferior del abdomen y las áreas de extensión; rugosidad de la piel perifolicular; hiperlinealidad palmar; la forma completa (es decir, 2 mutaciones *FLG*) es poco común; a menudo coexiste con AD
DEFICIENCIA NUTRICIONAL-TRASTORNOS METABÓLICOS			
Deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática)	Niños	Infrecuente	Parches y placas escamosas eritematosas, con mayor frecuencia alrededor de la boca y el ano; forma congénita rara acompañada de diarrea y alopecia
Deficiencia de biotina (deficiencia nutricional o de biotinidasa)	lactantes	infrecuente	Dermatitis periorofacial escamosa, alopecia, conjuntivitis, letargo, hipotonía
Pelagra (deficiencia de niacina)	Todas las edades	Infrecuente	Epidermis con costras escamosas, descamación, áreas expuestas al sol, diarrea
Kwashiorkor	Lactantes y niños	En función de la geografía	Dermatitis escamosa, extremidades hinchadas con parches pelados agrietados
Fenilcetonuria	Lactantes	Infrecuente	Erupción eczematosa, hipopigmentación, cabello rubio, retraso en el desarrollo
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA			
Linfoma cutáneo de células T	Adultos	Infrecuente	Máculas y placas eritematosas de color rosado-marrón finas; pobremente sensible a los corticoides tópicos; picor variable (en las primeras etapas)
Histiocitosis de células Langerhans	Lactantes	Infrecuente	Dermatosis escamosa y purpúrica, hepatoesplenomegalia, citopenias

*Común = aproximadamente 1 de 10 a 1 de 100; poco común = 1 de 100 a 1 de 1.000; raro = 1 de 1.000 a 1 de 10.000; muy raro = < 1 de 10.000.
[†]Especialmente en países en desarrollo.
FLG, gen de la filagrina.

Tabla 170.3 Características de las inmunodeficiencias primarias asociadas con dermatitis eczematosa

ENFERMEDAD	GEN	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANORMALIDADES DE LABORATORIO
SHIE-AD	*STAT3*	AD, menos común esporádico	Abscesos fríos Infecciones sinopulmonares recurrentes Candidiasis mucocutánea Facies gruesas Fracturas traumáticas mínimas Escoliosis Hiperextensibilidad articular Dientes primarios retenidos Tortuosidad o dilatación de la arteria coronaria Linfoma	IgE elevada (>2.000 IU/µl) Eosinofilia
Deficiencia de DOCK8	*DOCK8*	AR	Infecciones virales mucocutáneas graves Candidiasis mucocutánea Características atópicas (asma, alergias) Carcinoma de células escamosas Linfoma	IgE elevada Eosinofilia Con o sin IgM descendida
Deficiencia de PGM3	*PGM3*	AR	Anormalidades neurológicas Vasculitis leucocitoclástica Características atópicas (asma, alergias) Infecciones sinopulmonares Infecciones mucocutáneas virales	IgE elevada Eosinofilia
WAS	*WASP*	XLR	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Diátesis atópica Enfermedades autoinmunes (especialmente anemia hemolítica) Neoplasias linforreticulares	Trombocitopenia (<80.000/µl) Bajo volumen medio de plaquetas La eosinofilia es común Linfopenia IgM baja, IgG variable
SCID	Variable, depende del tipo	XLR y AR, las más comunes	Infecciones graves recurrentes Sin mejoría Diarrea persistente Candidiasis oral recalcitrante Síndrome de Omenn: linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, eritrodermia	Linfopenia común Patrones variables de subconjuntos de linfocitos reducidos (T, B, células asesinas naturales) Síndrome de Omenn: linfocitos altos, eosinofilia, IgE alta
IPEX	*FOXP3*	XLR	Diarrea severa (enteropatía autoinmune) Diversas endocrinopatías autoinmunes (especialmente diabetes *mellitus*, tiroiditis) Alergias a los alimentos	IgE elevada Eosinofilia Varios autoanticuerpos
Síndrome de Netherton	*SPINK5*	AR	Anormalidades del tallo capilar Eritrodermia Ictiosis *linearis* circumflexa Alergias a los alimentos Gastroenteritis recurrente Deshidratación hipernatrémica neonatal Infecciones respiratorias superiores e inferiores	IgE elevada Eosinofilia

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DOCK8, gen del dedicador de la proteína citocinesis 8; IPEX, desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al X; PGM3, fosfoglucomutasa 3; SCID, inmunodeficiencia combinada severa; SHIE-AD, síndrome de hiper IgE autosómico dominante; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

De Kliegman RM, Bordini BJ, editors: *Undiagnosed and Rare Diseases in Children* 64(1):41-42, 2017.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DA requiere un abordaje sistemático multifactorial que incorpora la hidratación cutánea, el tratamiento antiinflamatorio tópico, la identificación y eliminación de factores favorecedores (tabla 170.4) y, si es necesario, un tratamiento sistémico. La evaluación de la gravedad también ayuda a dirigir el tratamiento (tabla 170.5).

Hidratación cutánea

Como los pacientes con DA tienen una alteración en la función de barrera cutánea debido a una reducción de las concentraciones filagrina de lípidos, acuden con una piel anormalmente seca o **xerosis.** *Los hidratantes son el tratamiento de primera línea.* Los baños o duchas tibias durante 15-20 minutos seguidos de la aplicación de un emoliente oclusivo para retener la humedad alivian a los pacientes. Pueden usarse pomadas hidrofílicas en diferentes grados de viscosidad, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las pomadas oclusivas no se toleran bien a veces porque interfieren con la función de los conductos sudoríparos ecrinos y pueden inducir una foliculitis. En estos pacientes deben utilizarse sustancias menos oclusivas. Disponemos de varias «cremas hidratantes/barrera terapéuticas» que precisan receta (clasificadas como dispositivos médicos) y que contienen componentes como ceramidas y metabolitos ácidos de la filagrina destinados a mejorar la función de la barrera cutánea. Existen muy pocos datos que demuestren su mejor eficacia que la de los emolientes estándar.

La hidratación mediante baños o vendajes húmedos favorece la penetración transepidérmica de los glucocorticoides tópicos. Los vendajes también pueden servir como barreras eficaces frente al rascado persistente, lo que acelera la curación de las lesiones excoriadas. Los vendajes húmedos se recomiendan para áreas muy afectadas o con lesiones crónicas de dermatitis refractarias al cuidado de la piel. Es fundamental que el tratamiento con vendajes húmedos se siga de la aplicación tópica de emolientes para evitar la posible sequedad y fisuración de la piel debidas al tratamiento. El tratamiento con vendajes húmedos puede complicarse con la maceración e infección secundarias, por lo que el médico debe vigilarlos estrechamente.

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son con frecuencia la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio de las exacerbaciones agudas de la DA. A los pacientes se les debe instruir con atención sobre el uso de estos glucocorticoides para evitar sus posibles efectos adversos. Existen siete clases de glucocorticoides tópicos, que se ordenan de acuerdo con su potencial, determinado mediante

Tabla 170.4 Lista de factores agravantes y consejos para los pacientes con dermatitis atópica (DA)

Mantenga una temperatura fresca en el dormitorio y evite usar demasiados cubrecamas.
Aumente el uso de emolientes en climas fríos.
Evite la exposición a las llagas del herpes; visita urgente si la erupción es de aspecto inusual.
Ropa: evitar el contacto de la piel con fibras irritantes (lana, fibras textiles grandes).
No usar ropa ajustada ni demasiado caliente para evitar una sudoración excesiva.
Se están evaluando nuevas ropas no irritantes diseñadas para los niños con DA. *Tabaco:* evitar la exposición.
Vacunas: calendario normal en piel no afectada, incluidos los pacientes alérgicos al huevo (v. texto).
Exposición al sol: sin ninguna restricción específica.
Suele ser útil debido a la mejora de la barrera epidérmica.
Alentar vacaciones en altitudes altas o en la playa.
Ejercicio físico, deportes: sin restricciones.
Si el sudor induce reactivaciones de la DA, adaptación progresiva al ejercicio.
Ducha y emolientes después de la piscina.
Alérgenos alimentarios:
Mantener la alimentación materna hasta los 4 meses si es posible.
Considerar la evaluación para la introducción temprana de alérgenos (v. cap. 176).
Dieta por lo demás normal, a no ser que el estudio alergológico haya demostrado la necesidad de excluir un alimento específico.
Aeroalérgenos de interior: Ácaros del polvo doméstico.
Ventilación adecuada de la casa; mantener las habitaciones bien aireadas incluso en invierno.
Evitar el entelado de las paredes.
Eliminar el polvo con una esponja húmeda.
Aspirar el suelo y el mobiliario con un filtro adecuado una vez a la semana.
Evitar muñecos de peluche en la cama (cuna), excepto los lavables.
Lavar la ropa de cama a una temperatura superior a los 55 °C cada 10 días.
Usar fundas de colchón y almohada fabricadas de Gore-Tex o material análogo.
Mascotas con pelo: aconsejar su evitación. Si se demuestra alergia, ser firme en las medidas de evitación, como la retirada de la mascota.
Polen: cerrar las ventanas durante la época de máxima floración con el tiempo seco y cálido y restringir, si es posible, las estancias en el exterior.
Las ventanas pueden estar abiertas por la noche y a primera hora de la mañana o durante el tiempo lluvioso.
Evitar la exposición a situaciones de riesgo (cortar el césped).
Usar filtros de polen en el coche.
La ropa y las mascotas pueden transportar aeroalérgenos, incluidos pólenes.

Adaptada de Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:321, 2010.

Tabla 170.5 Clasificación de la gravedad clínica del eczema atópico

Limpio: piel normal, sin indicios de eczema atópico
Leve: zonas de piel seca, prurito infrecuente (con o sin zonas pequeñas de enrojecimiento)
Moderado: zonas de piel seca, prurito frecuente, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo localizado)
Grave: zonas generalizadas de piel seca, prurito incesante, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo extenso, hemorragias, secreción serosa, fisuración y alteración de la pigmentación)

De Lewis-Jones S, Mugglestone MA; Guideline Development Group: Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance, *BMJ* 335:1263-1264, 2007.

Tabla 170.6 Algunos preparados de corticoides tópicos*

GRUPO 1
Propionato de clobetasol al 0,05% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en pomada/crema/loción/gel
Fluocinónida al 0,1% en crema

GRUPO 2
Furoato de mometasona al 0,1% en pomada
Halcinónida al 0,1% en crema
Fluocinónida al 0,05% en pomada/crema
Desoximetasona al 0,25% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en crema

GRUPO 3
Propionato de fluticasona al 0,005% en pomada
Halcinónida al 0,1% en pomada
Valerato de betametasona al 0,1% en pomada

GRUPO 4
Furoato de mometasona al 0,1% en crema
Acetónido de triamcinolona al 0,1% en pomada/crema
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en pomada

GRUPO 5
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en crema
Valerato de hidrocortisona al 0,2% en pomada

GRUPO 6
Desónida al 0,5% en pomada/crema/loción
Dipropionato de alclometasona al 0,05% en pomada/crema

GRUPO 7
Hidrocortisona al 2,5%, 1% y 0,5% en pomada/crema/loción

*Se enumeran corticoides representativos desde el grupo 1 (superpotente) al 7 (el menos potente).
Adaptada de Stoughton RB: Vasoconstrictor assay-specific applications. En Malbach HI, Surber C, editors: *Topical corticosteroids*, Basel, Switzerland, 1992, Karger, pp 42-53.

análisis de vasoconstricción (tabla 170.6). Debido a sus posibles efectos adversos, los glucocorticoides de potencia muy elevada no deben utilizarse en la cara ni en áreas intertriginosas, y solo durante periodos muy cortos en el tronco y las extremidades. Se pueden utilizar glucocorticoides de potencia ligera durante períodos más largos para tratar la DA crónica que afecta al tronco y las extremidades. Una vez conseguido el control de la DA con un régimen de corticoides tópicos, el control prolongado puede mantenerse con aplicaciones bisemanales de fluticasona o mometasona tópicas en las zonas que han curado, pero tienden a recidivar. Comparadas con las cremas, las pomadas tienen mayores posibilidades de ocluir la epidermis, lo que aumenta la absorción sistémica. Los efectos adversos de los corticoides tópicos pueden dividirse en locales y sistémicos, que se deben a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los efectos adversos locales son la aparición de estrías y la atrofia cutánea. Los efectos adversos sistémicos se relacionan con la potencia de los corticoides tópicos, la zona de aplicación, el poder oclusor del preparado, el porcentaje de superficie corporal cubierta y la duración de su uso. El potencial de los corticoides tópicos potentes para provocar una supresión suprarrenal es mayor en los lactantes y niños pequeños con DA grave que requieren un tratamiento intensivo.

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Los inhibidores tópicos no esteroideos de la calcineurina reducen la inflamación cutánea en la DA. La crema de pimecrolimús al 1% está indicada en la DA leve a moderada. La pomada de tacrolimús al 0,1% y al 0,03% está indicada para la DA moderada a grave. Ambas están aprobadas para el uso corto o prolongado intermitente de la DA en pacientes ≥2 años cuya enfermedad no responda o que no toleren otros tratamientos tradicionales, o en los que estos tratamientos no sean aconsejables por posibles riesgos. Otras circunstancias en las que los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden ser mejores que los corticoides tópicos son el tratamiento de pacientes que responden mal a los esteroides tópicos, los pacientes con fobia a los esteroides y el tratamiento de la dermatitis de la cara y del cuello, donde suelen usarse corticoides tópicos de baja potencia e ineficaces debido al miedo de producir atrofia cutánea inducida por esteroides.

Inhibidor de la fosfodiesterasa

El crisaborole (Eucrisa) es un antiinflamatorio no esteroideo tópico inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) aprobado e indicado para el tratamiento de DA leve a moderada en menores de 2 años. Podría ser utilizado como una alternativa a los corticoides tópicos o a los inhibidores de la calcineurina.

Preparados de alquitrán

Los preparados de alquitrán tienen efectos antipruriginosos y antiinflamatorios sobre la piel; sin embargo, sus efectos antiinflamatorios no suelen ser tan pronunciados como los de los glucocorticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina. Por tanto, los preparados tópicos de alquitrán no son la mejor elección para el manejo de la DA. Los champús a base de alquitrán pueden ser particularmente eficaces para la dermatitis del cuero cabelludo. Los efectos adversos asociados a estos preparados son la irritación cutánea, la foliculitis y la fotosensibilidad.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos sistémicos actúan sobre todo bloqueando los receptores H_1 de la histamina en la dermis, lo que reduce el prurito inducido por la histamina. Esta es solo uno de los muchos mediadores que pueden inducir prurito en la piel y, por tanto, los pacientes obtienen un beneficio mínimo del tratamiento antihistamínico. Como el prurito suele empeorar por las noches, los antihistamínicos sedantes (hidroxizina, difenhidramina) pueden tener ventajas por sus efectos inductores del sueño cuando se usan antes de irse a la cama. El clorhidrato de doxepina tiene efectos antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de los receptores H_1 y H_2. En casos de prurito nocturno intenso puede ser adecuado utilizar a corto plazo un sedante nocturno para permitir el reposo adecuado. Los estudios de los nuevos antihistamínicos no sedantes han demostrado resultados variables en la eficacia del control del prurito en la DA, aunque todavía pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de pacientes con DA y urticaria concomitante. Para los niños, la melatonina podría ser efectiva para mejorar el sueño puesto que su producción es deficiente en la DA.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos raramente están indicados en el tratamiento de la DA crónica. La mejoría clínica espectacular que puede producirse con los corticoides sistémicos se asocia con frecuencia a un rebote de la DA tras la suspensión del tratamiento. Pueden ser adecuados ciclos cortos de corticoides en una exacerbación aguda de la DA mientras se instituyen otras medidas terapéuticas en paralelo. Si se administra un ciclo corto de corticoides orales, para tratar una exacerbación del asma, es importante reducir la dosis poco a poco y comenzar un cuidado de la piel intensivo, en particular con corticoides tópicos y baños frecuentes, seguido de la aplicación de emolientes o corticoides tópicos proactivos, para evitar el rebote de la DA.

Ciclosporina

La ciclosporina es un inmunosupresor potente que actúa sobre todo en los linfocitos T al suprimir la transcripción de los genes de las citocinas y ha sido demostrada su eficacia en el control de la DA grave. La ciclosporina forma un complejo con una proteína intracelular, la ciclofilina, y este complejo inhibe a su vez a la calcineurina, una fosfatasa necesaria para la activación del NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados), un factor de transcripción necesario para transcribir los genes de las citocinas. La ciclosporina (5 mg/kg/día) durante un período corto o largo (1 año) ha resultado beneficiosa en niños con DA refractaria. Los posibles efectos adversos son la alteración renal y la hipertensión.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de IL-4; el dupilumab (Dupixent) inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, citoquinas asociadas con la DA. En adultos con DA moderada a grave no controlada por la terapia tópica estándar, el dupilumab reduce el prurito y mejora la limpieza de la piel.

Antimetabolitos

El **mofetilo de micofenolato** es un inhibidor de la biosíntesis de la purina usado en forma de inmunodepresor en el trasplante de órganos que se ha utilizado en el tratamiento de la DA refractaria. Junto a la inmunodepresión, con su uso se han descrito la retinitis por herpes simple y la supresión medular relacionada con la dosis. Hay que señalar que no todos los pacientes mejoran con este tratamiento. Por tanto, micofenolato de mofetilo debe suspenderse si el paciente no responde en 4-8 semanas.

El **metotrexato** es un antimetabolito con efectos inhibidores potentes sobre la síntesis de citocinas inflamatorias y la quimiotaxis celular. El metotrexato se ha usado en pacientes con DA recalcitrante. En la DA, las dosis se administran con mayor frecuencia que la semanal utilizada para la psoriasis.

La **azatioprina** es un análogo de las purinas con efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que se ha usado en la DA grave. La mielosupresión es un efecto adverso significativo, y las concentraciones de tiopurina metiltransferasa pueden identificar a los sujetos con riesgo de padecerla.

Antes de que se utilice cualquiera de estos fármacos, los pacientes deben remitirse a un especialista en DA que esté familiarizado con el tratamiento de la DA grave para sopesar los beneficios relativos de los tratamientos alternativos.

Fototerapia

La luz solar natural es a menudo beneficiosa para los pacientes con DA, mientras no provoque quemaduras ni sudoración excesiva. Son eficaces muchas modalidades de fototerapia como: ultravioleta A-1, ultravioleta B, ultravioleta de banda estrecha y psoraleno más ultravioleta A. La fototerapia se reserva generalmente para pacientes en los que fracasaron los tratamientos estándar. Suelen ser necesarios tratamientos de mantenimiento para que la fototerapia sea eficaz. Sus efectos adversos a corto plazo son el eritema, el dolor cutáneo, el prurito y la pigmentación. Entre los efectos adversos a largo plazo está la predisposición a las neoplasias cutáneas malignas.

Tratamientos de eficacia no demostrada

Otros tratamientos que pueden considerarse en los pacientes con DA refractaria.

Interferón γ

Al interferón γ (IFN-γ) se le conoce por suprimir la función de los linfocitos Th2. Varios estudios, como uno multicéntrico, con doble simulación y controlado con placebo, y varios abiertos, han demostrado que el tratamiento con IFN-γ recombinante humano mejora la DA. La reducción de la gravedad clínica de la DA se correlaciona con la capacidad del IFN-γ de reducir las cifras de eosinófilos totales circulantes. Los síntomas gripales son efectos adversos frecuentes durante el ciclo de tratamiento.

Omalizumab

El tratamiento de los pacientes que tienen una DA grave y cifras elevadas de IgE sérica con anti-IgE monoclonal puede considerarse en aquéllos con reactivaciones de DA inducidas por alérgenos. Sin embargo, no existen estudios controlados con placebo y con doble simulación sobre el uso del omalizumab. La mayoría de los artículos han sido estudios de casos y muestran respuestas irregulares a la anti-IgE.

Inmunoterapia con alérgeno

Al contrario que su aceptación en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma extrínseca, la inmunoterapia con aeroalérgenos en el tratamiento de la DA es discutido. Hay artículos de exacerbaciones y mejora de la enfermedad. Los estudios indican que la inmunoterapia específica en los pacientes con DA sensibilizados a los alérgenos del polvo doméstico muestran una mejora de la gravedad de la enfermedad cutánea, así como una reducción en el uso de corticoides tópicos.

Probióticos

La administración perinatal de la cepa probiótica GG de *Lactobacillus rhamnosus* ha reducido la incidencia de DA en niños de riesgo durante los primeros dos años de vida. La respuesta al tratamiento ha sido más pronunciada en los pacientes con pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas y valores de IgE elevados. Otros estudios no mostraron ningún beneficio.

Fitoterapia china

Varios estudios clínicos controlados con placebo han señalado que los pacientes con DA grave pueden beneficiarse del tratamiento tradicional con fitoterapia china. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la enfermedad cutánea y del prurito. La respuesta beneficiosa a la fitoterapia china es a menudo temporal, y la eficacia puede desaparecer a pesar de continuar el tratamiento. La posibilidad de provocar un efecto tóxico hepático, efectos adversos cardíacos o reacciones idiosincrásicas sigue siendo un tema preocupante. Los ingredientes específicos de las plantas tampoco se han aclarado, y se ha visto que algunos preparados están contaminados con corticoides. En este momento, la fitoterapia china para la DA se considera en fase de investigación.

Vitamina D

La DA grave se acompaña a menudo de una deficiencia de vitamina D. La vitamina D aumenta la función barrera de la piel, reduce las necesidades

de corticoides para controlar la inflamación y aumenta la función antimicrobiana de la piel. Varios estudios clínicos pequeños indican que la vitamina D puede incrementar la expresión de péptidos antimicrobianos en la piel y reducir la gravedad de la enfermedad cutánea, en especial en los pacientes con una vitamina D basal baja durante el invierno cuando es frecuente la exacerbación de la DA. Los pacientes con DA podrían mejorar con complementos de vitamina D, en particular si se detecta que tienen niveles bajos.

EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

Es esencial identificar y eliminar los factores desencadenantes de DA, tanto durante el período de síntomas agudos como de forma continua, para evitar las recidivas (v. tabla 170.4).

Irritantes

Los pacientes con DA tienen un umbral bajo de respuesta frente a los irritantes que pueden desencadenar un ciclo de prurito-rascado. Los desencadenantes comunes son los jabones o detergentes, las sustancias químicas, el humo, la ropa abrasiva y las temperaturas y humedades extremas. Los pacientes con DA deben usar jabones con mínimo efecto desengrasante y un pH neutro. La ropa nueva debe lavarse antes de utilizarla para reducir los niveles de formaldehído y otras sustancias químicas añadidas. El detergente residual de la ropa puede desencadenar el ciclo de prurito-rascado; utilizar jabones líquidos en lugar de en polvo y añadir un segundo ciclo de aclarado facilitará la eliminación del detergente.

Debe intentarse que los niños con DA tengan una actividad lo más normal posible. Ciertos deportes, como la natación, pueden tolerarse mejor que otros que conllevan sudoración intensa, contacto físico o ropa y equipo pesados. El cloro debe aclararse inmediatamente después de salir del agua y ha de lubricarse la piel. Aunque la luz ultravioleta puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, deben utilizarse cremas solares con alto factor de protección para evitar quemaduras.

Alimentos

Alrededor del 40% de los lactantes y niños pequeños con DA de moderada a intensa tiene alergia alimentaria asociada (v. cap. 176). Esta, en los pacientes con DA, puede inducir una dermatitis eczematosa en algunos y reacciones urticariales, urticaria de contacto, sibilancias o congestión nasal en otros. La mayor gravedad de los síntomas de DA y la menor edad de los pacientes se relaciona directamente con la presencia de alergia a alimentos. La eliminación de los alérgenos alimentarios mejora los síntomas de forma significativa, pero requiere mucha educación porque la mayoría de los alérgenos frecuentes (el huevo, la leche, el trigo, la soja) contaminan muchos alimentos y, por tanto, son difíciles de evitar.

Se pueden identificar posibles alérgenos recogiendo una anamnesis cuidadosa y realizando pruebas cutáneas intraepidérmicas selectivas o pruebas sanguíneas de laboratorio en busca de IgE específica frente al alérgeno. Las pruebas cutáneas o sanguíneas negativas respecto de la presencia de IgE específica frente a alérgenos tienen un alto valor predictivo para excluir alérgenos sospechosos. Las pruebas cutáneas o de laboratorio positivas frente a alimentos no se relacionan a menudo con los síntomas clínicos y deben confirmarse con provocaciones controladas con alimentos y dietas de eliminación. Las dietas de eliminación amplias, que en algunos casos pueden provocar deficiencias nutricionales, raramente son necesarias. Incluso con múltiples pruebas cutáneas positivas, la mayoría de los pacientes reacciona con menos de tres alimentos en las pruebas de provocación controladas.

Aeroalérgenos

En los niños mayores, la exacerbación de la DA puede producirse tras la exposición intranasal o epicutánea a aeroalérgenos como los hongos, los epitelios de animales, el polen de gramíneas o el de ambrosía. La evitación de los aeroalérgenos, sobre todo de los ácaros del polvo, puede mejorar los síntomas de la DA. En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo, las medidas de evitación son el uso de fundas a prueba de ácaros sobre las almohadas, los colchones y los somieres; el lavado de la ropa de cama con agua caliente todas las semanas; la retirada de las alfombras del dormitorio, y la reducción de la humedad en el interior con aire acondicionado.

Infecciones

Los pacientes con DA tienen una mayor tendencia a las infecciones cutáneas, bacterianas, víricas y micóticas. Los antibióticos antiestafilocócicos son muy útiles para tratar a los pacientes que tienen una intensa colonización o están infectados por *Staphylococcus aureus*. La eritromicina y la azitromicina suelen ser beneficiosas para pacientes que no están colonizados por cepas de *S. aureus* resistentes; para *S. aureus* resistentes a macrólidos se recomienda una cefalosporina de primera generación (cefalexina). La mupirocina tópica es útil para tratar lesiones impetiginizadas localizadas, con clindamicina sistémica o trimetoprim/sulfametoxazol para poder tratar la infección si hay *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La inflamación de la piel mediada por citocinas contribuye a la colonización por *S. aureus*. Este hallazgo indica la importancia de combinar tratamientos antiinflamatorios eficaces con antibióticos en el tratamiento de los pacientes con DA de moderada a grave con el fin de evitar ciclos repetidos de antibióticos, lo que puede dar lugar a la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a estos. Pueden considerarse los baños de lejía diluida (media taza de lejía en 150 l de agua) dos veces a la semana para reducir la colonización por *S. aureus*. En un ensayo con asignación aleatoria, el grupo que recibió los baños de lejía más mupirocina intranasal (5 días/mes) tuvo una gravedad significativamente inferior de la DA en los meses 1 y 3 que el que recibió placebo. Los pacientes se aclaran después del baño. Los baños en lejía podrían no solo reducir la cantidad de *S. aureus* de la piel, sino tener también efectos antiinflamatorios.

El virus del herpes simple (VHS) puede provocar una dermatitis recidivante y, en ocasiones, se diagnostica erróneamente como una infección por *S. aureus* (Fig. 170.4). La presencia de lesiones erosivas, en sacabocados, vesículas o lesiones cutáneas infectadas que no respondan a los antibióticos orales indica una infección por el VHS, que puede diagnosticarse mediante un frotis de Tzanck teñido con Giemsa de células obtenidas de la base de la vesícula o mediante una reacción en cadena de la polimerasa o cultivo del virus. En la sospecha de infección deben suspenderse temporalmente

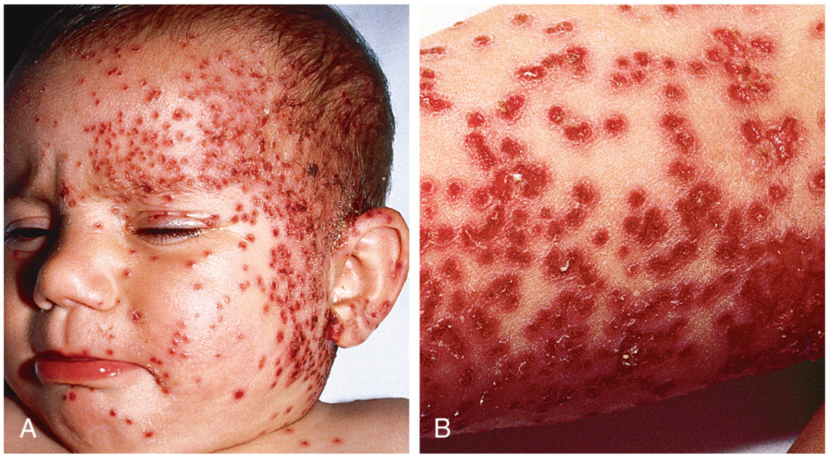

Fig. 170.4 **Infección por eczema herpético en un paciente con dermatitis atópica.** Numerosas vesículas perforadas y erosiones que afectan la cara **(A)** y las extremidades **(B).** *(De Papulosquamous eruptions. En Cohen BA, editor:* Pediatric dermatology, *Philadelphia, 2013, Saunders, p 68-103.)*

los corticoides tópicos. Los informes de diseminaciones peligrosas para la vida de las infecciones por el VHS en pacientes con DA que padecen una enfermedad generalizada obligan a un tratamiento antivírico. Las personas con DA también son proclives al **eczema de la vacuna,** que tiene un aspecto similar al eczema herpético y que antes seguía a la vacunación de la viruela (virus de la vacuna). Las verrugas cutáneas, el virus Coxsakie y el molusco contagioso son infecciones víricas adicionales que afectan a los niños con DA.

Las infecciones por dermatofitos también pueden contribuir a las exacerbaciones de la DA. Los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de infecciones micóticas por *Trichophyton rubrum* que los controles no atópicos. Ha habido un particular interés en el papel de *Malassezia furfur* (antes conocida como *Pityrosporum ovale*) en la DA porque se trata de una levadura lipofílica presente con frecuencia en las áreas seborreicas de la piel. Se ha encontrado IgE frente a *M. furfur* en pacientes con dermatitis en la cabeza y el cuello, y se ha observado una reducción de la gravedad de la DA tras un tratamiento con antimicóticos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con una afectación cutánea extensa pueden sufrir una **dermatitis exfoliativa.** Se asocia a enrojecimiento generalizado, descamación, erupción de vesículas, costras, efectos tóxicos sistémicos, linfadenopatía y fiebre, y suele estar causada por una superinfección (p. ej., por *S. aureus* productor de toxinas o por el VHS) o un tratamiento inadecuado. En algunos casos, la retirada de los glucocorticoides sistémicos utilizados para controlar una DA grave precipita una eritrodermia exfoliativa.

La dermatitis del párpado y la blefaritis crónica pueden provocar un trastorno visual por una cicatrización corneal. La **queratoconjuntivitis atópica** suele ser bilateral y puede provocar síntomas incapacitantes, como el prurito, la quemazón, el lagrimeo y la secreción copiosa de moco. La conjuntivitis primaveral se asocia a la hipertrofia papilar o «empedrado» de la conjuntiva palpebral superior. Suele aparecer en pacientes jóvenes y tiene una incidencia estacional acentuada, con exacerbación en la primavera. El **queratocono** es una deformidad cónica de la córnea que se cree que es debida al frotado crónico de los ojos en los pacientes con DA. Las cataratas pueden ser una manifestación primaria de la DA o del uso extenso de glucocorticoides sistémicos o tópicos, sobre todo alrededor de los ojos.

PRONÓSTICO

La DA tiende a ser más grave y persistente en los niños pequeños, en particular si tienen mutaciones nulas en los genes de la filagrina. Los períodos de remisión aparecen con más frecuencia a medida que el paciente se hace mayor. Se ha descrito la resolución espontánea de la DA tras los 5 años de edad en el 40-60% de los pacientes afectados durante la lactancia, sobre todo si su enfermedad es leve. Los estudios anteriores indicaron que alrededor del 84% de los niños superaba su DA en la adolescencia; sin embargo, estudios más recientes han publicado que la DA desaparece en el 20% de los niños seguidos desde la lactancia hasta la adolescencia y que pierde gravedad en el 65% de los casos. De los adolescentes tratados por dermatitis leve >50% puede experimentar recaídas en la fase de adulto, a menudo con dermatitis en las manos, especialmente si las actividades diarias requieren mojarse las manos de forma repetida. Los factores predictivos de un mal pronóstico de DA son: la DA generalizada en la infancia; la no presencia de mutaciones en *FLG;* la rinitis y el asma alérgicas concomitantes; los antecedentes familiares de DA en los progenitores o hermanos; la edad de comienzo temprana; el ser hijo único; y el tener concentraciones séricas muy altas de IgE.

PREVENCIÓN

La lactancia materna puede ser beneficiosa. Los probióticos y los prebióticos podrían reducir también la gravedad de la DA, pero este método no se ha demostrado. Si a un lactante con DA se le diagnostica alergia alimentaria, la madre podría tener que eliminar el alérgeno alimentario implicado de su dieta. Para lactantes con eczema grave se recomienda la introducción de forma segura del cacahuete a los 4-6 meses, una vez se toleren otros sólidos, tras haber consultado previamente con el pediatra y/o alergólogo por una prueba de alergia. Este planteamiento podría prevenir la alergia al cacahuete (v. cap. 176) La identificación y la eliminación de los factores desencadenantes como parte del tratamiento de la DA son también la piedra angular de la prevención de las recidivas, así como del tratamiento a largo plazo de la DA.

El tratamiento emoliente aplicado a todo el cuerpo durante estos primeros meses puede reforzar la barrera cutánea y reducir el riesgo de eczema.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 171

Alergia a los insectos

Julie Wang y Scott H. Sicherer

Las respuestas alérgicas a las picaduras o, con menor frecuencia, a las mordeduras varían desde reacciones cutáneas localizadas hasta la anafilaxia sistémica. Las **reacciones alérgicas** causadas por la inhalación de partículas aéreas procedentes de los insectos provocan los síntomas respiratorios agudos y crónicos de la rinitis, la conjuntivitis y el asma estacionales o perennes.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las reacciones a insectos que muerden y pican como las inducidas por avispas, mosquitos, moscas y pulgas se limitan a una lesión primaria en la zona de la mordedura o la picadura y no representan una respuesta alérgica. En ocasiones las picaduras o mordeduras de insectos inducen reacciones locales pronunciadas o reacciones sistémicas que pueden basarse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Las respuestas a alergias sistémicas a los insectos se atribuyen normalmente a respuestas mediadas por la IgE, y se deben casi principalmente a picaduras de insectos venenosos del orden **Hymenoptera** y más raramente a garrapatas, arañas, escorpiones y *Triatoma* (chinchorro). Los miembros del orden Hymenoptera son los ápidos (abeja de la miel, abejorro), los véspidos (chaqueta amarilla, avispa común, avispón) y los formícidos (hormiga roja y recolectora) (fig. 171.1). Entre los insectos con alas que pican, las avispas chaqueta amarilla son las más notorias porque son agresivas, se ocultan en el suelo y persisten cerca de las actividades humanas en las que hay comida. Los avispones anidan en los árboles, mientras que las avispas comunes construyen panales en zonas oscuras, como los porches, y ambas especies son agresivas si son molestadas. Las abejas son menos agresivas y anidan en huecos de árboles, al contrario que las picaduras de otros himenópteros voladores, las picaduras de las abejas casi siempre dejan un aguijón con barbas y el saco de veneno.

En Estados Unidos cada vez se encuentran más hormigas rojas o negras en zonas del sudeste, donde viven en enormes montículos de tierra. Cuando son molestadas, las hormigas atacan en gran número, se anclan a sí mismas a la piel por la mandíbula y pican múltiples veces siguiendo un patrón circular. En la zona de la picadura se forman seudopústulas estériles. Las reacciones sistémicas a insectos picadores se producen en el 0,4-0,8% de los niños y en el 3% de los adultos, y son responsables de aproximadamente 40 muertes al año en Estados Unidos.

Aunque las reacciones a las mordeduras de insectos son frecuentes, es infrecuente observar reacciones mediadas por la IgE y la anafilaxia es rara. La picadura de *Triatoma* (redúvido) produce una placa eritematosa que es indolora. Las picaduras de mosquito dan lugar generalmente a reacciones locales que son pruriginosas. Las reacciones locales extensas a las picaduras de mosquito pueden ocurrir en algunos niños pequeños; se conocen como **skeeter syndrome** ("síndrome del mosquito") y, a menudo, se diagnostica erróneamente como celulitis. Las especies de tábanos (tábanos, ciervos voladores), que habitualmente se encuentran en zonas rurales y suburbanas, son moscas grandes que inducen picaduras dolorosas.

Las respuestas alérgicas mediadas por el anticuerpo IgE a las partículas aerotransportadas que llevan emanaciones de insectos contribuyen a los síntomas estacionales y perennes que afectan a las vías respiratorias inferior y superior. La alergia estacional se atribuye a exposiciones a diversos insectos, en particular insectos acuáticos como el frígano y los mosquitos pequeños *(midge),* o la mosca del lago, en el momento en que las larvas y las moscas adultas pasan al aire. La **alergia perenne** se atribuye a la sensibilización a insectos como las cucarachas y la mariquita de Dios, así como a los ácaros del polvo doméstico, que tienen una relación filogenética con las arañas en lugar de con los insectos y ocho patas en lugar de seis.

PATOGENIA

Los venenos de los himenópteros contienen numerosos componentes con actividad tóxica y farmacológica, y con potencial alergénico. Estos constituyentes son sustancias vasoactivas, histamina, acetilcolina y cininas; enzimas como la fosfolipasa y la hialuronidasa; apamina; melitina; y ácido fórmico. La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones sistémicas tras las picaduras de himenópteros tienen una sensibilidad mediada por la IgE a la sustancia antigénica del veneno. Algunos alérgenos de venenos son homólogos entre miembros del orden de los himenópteros; otros son específicos de familia. Existe una importante reactividad cruzada entre los

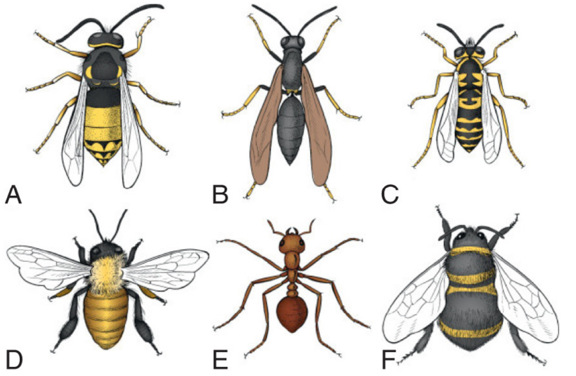

Fig. 171.1 Himenópteros venenosos representativos. **A,** Avispón *(Vespula maculata)*. **B,** Avispa *(Chlorion ichneumerea)*. **C,** Chaqueta amarilla *(Vespula maculiforma)*. **D,** Abeja melífera *(Apis mellifera)*. **E,** Hormiga de fuego *(Solenopsis invicta)*. **F,** Abejorro *(Bombus species)*. *(De Erickson TB, Marquez A: Arthropod envenomation and parasitism. En Auerbach PS, Cushing TA, Harris NS [eds.]:* Auerbach's wilderness medicine, *ed 7, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 41-1, p. 937.)*

venenos de véspidos, pero estas alergias son diferentes de las alergias al veneno de las abejas.

Es probable que las respuestas cutáneas localizadas a los insectos picadores se deban sobre todo a materiales vasoactivos o irritantes derivados de la saliva del insecto y, raramente, a respuestas asociadas a la IgE. También se han descrito reacciones sistémicas mediadas por IgE a proteínas salivales de insectos picadores como los mosquitos, pero son infrecuentes.

Existen proteínas derivadas de insectos que pueden aerotransportarse e inducir respuestas respiratorias mediadas por IgE, lo que provoca alergias a aeroalérgenos. El alérgeno primario en los fríganos es una proteína tipo hemocianina y en las moscas acuáticas es un derivado de la hemoglobina. Los alérgenos que más se han estudiado son los de las cucarachas y derivan de su saliva, secreciones, material fecal y restos de las cubiertas cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las reacciones clínicas a los insectos venenosos se clasifican en locales, locales extensas, cutáneas generalizadas, sistémicas, tóxicas y tardías/retardadas. Las **reacciones locales** simples provocan una tumefacción limitada y dolor que generalmente dura <24 horas. Las **reacciones locales extensas** aparecen horas o días después, dan lugar a una tumefacción en áreas amplias (>10 cm) contiguas a la zona de la picadura y pueden durar días. Las **reacciones cutáneas generalizadas** suelen progresar en pocos minutos y consisten en síntomas cutáneos como la urticaria, el angioedema y el prurito más allá de la zona de la picadura. Las **reacciones sistémicas** son idénticas a la anafilaxia provocada por otros desencadenantes y pueden comprender los síntomas de urticaria generalizada, edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Las picaduras simultáneas de un gran número de insectos pueden provocar **reacciones tóxicas** con fiebre, malestar, vómitos y náuseas debido a las propiedades bioquímicas del veneno en grandes dosis. Pueden aparecer la enfermedad del suero, el síndrome nefrótico, la vasculitis, la neuritis o las encefalopatías como **reacciones tardías/retardadas** a insectos picadores.

Las reacciones clínicas a los venenos de los insectos suelen ser urticariales, pero pueden ser papuladas o vesiculadas. La **urticaria papulada** que afecta a las extremidades inferiores en los niños suele deberse a múltiples picaduras. En ocasiones, los pacientes presentan extensas reacciones locales. Las respuestas alérgicas de fase inmediata y tardía asociadas a los anticuerpos IgE frente a las picaduras de los mosquitos parecen a veces una celulitis.

La alergia a aeroalérgenos causada por insectos provoca una enfermedad clínica similar a la inducida por otros aeroalérgenos de pólenes o ácaros del polvo. Dependiendo de la sensibilidad individual y la exposición, las reacciones pueden provocar rinitis, conjuntivitis o asma perennes o estacionales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia por insectos que muerden y pican en general es evidente por la anamnesis, los síntomas típicos y las observaciones físicas. El diagnóstico de la alergia a los himenópteros se apoya en parte en la identificación de la IgE específica frente al veneno mediante pruebas intraepidérmicas *(prick test)* o pruebas de laboratorio. Las principales razones para realizar las pruebas son confirmar la reactividad cuando se está considerando inmunoterapia con veneno (ITV) o cuando es clínicamente necesario para constatar la hipersensibilidad al veneno como causa de la reacción. Disponemos de venenos de los cinco himenópteros (abeja, avispa chaqueta amarilla, avispón, avispón de cara blanca y avispa común), así como de la hormiga saltadora australiana y de extractos de cuerpo entero de hormiga roja para las pruebas cutáneas. Aunque estas pruebas se consideran la modalidad más sensible para detectar IgE específica contra el veneno, se recomienda una evaluación adicional con un análisis de laboratorio de la IgE específica sérica frente al veneno si los resultados de las pruebas cutáneas son negativos en presencia de una anamnesis convincente. Las pruebas de laboratorio presentan una incidencia del 20% de falsos positivos y falsos negativos, de forma que no es adecuado excluir la hipersensibilidad al veneno solo en función de esta prueba. Si los resultados de la prueba intraepidérmica inicial y de las de laboratorio son negativos en el contexto de una anamnesis convincente de una reacción grave, se recomienda repetirlas antes de concluir que la alergia es improbable. Las pruebas cutáneas suelen ser precisas en la semana siguiente a la reacción a la picadura, pero en ocasiones se observa un periodo refractario que aconseja volver a hacer pruebas 4-6 semanas después de la negatividad inicial de los resultados de las mismas.

Un nivel de **triptasa basal** elevado está asociado con reacciones más graves a picaduras venenosas. Por tanto, hay que medir la triptasa sérica basal si hay una historia de reacción grave a una picadura, reacción de hipotensión, falta de urticaria en una reacción sistémica por picadura o IgE negativa para el veneno en un paciente que tiene historia de reacción sistémica a picaduras. Hasta el 40% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas puede no experimentar ninguna anafilaxia ante una provocación con picadura, de manera que las pruebas sin una anamnesis apropiada pueden llevar a error.

El diagnóstico de la alergia a los aeroalérgenos de los insectos puede ser evidente por los síntomas. Un síntoma respiratorio crónico debido a una exposición prolongada, como puede ocurrir en la alergia a las cucarachas, es un escenario más difícil de identificar por la anamnesis. Se usan pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis en busca de IgE específica frente al insecto para confirmar la alergia a los aeroalérgenos de este. En el caso de una posible alergia a la cucaracha en pacientes con asma persistente y exposición conocida a este insecto se aconseja especialmente realizar pruebas de alergia.

TRATAMIENTO

En las reacciones cutáneas locales causadas por mordeduras y picaduras de insectos es adecuado el tratamiento con compresas frías, medicamentos tópicos para aliviar el prurito y, en ocasiones, los antihistamínicos sistémicos y los analgésicos orales. El insecto debe retirarse pronto raspando con precaución y sin apretar el saco de veneno, porque hacerlo así podría inyectar más cantidad de este. Las zonas de picadura no suelen infectarse, posiblemente debido a las acciones antibacterianas de los constituyentes del veneno. Las vesículas que dejan las picaduras de la hormiga roja que están abiertas por el rascado deben limpiarse para evitar una infección secundaria.

Las **reacciones anafilácticas** tras una picadura de himenóptero se tratan igual que la anafilaxia por cualquier causa; el fármaco elegido es la epinefrina. El tratamiento complementario consta de antihistamínicos, corticoides, líquidos intravenosos, oxígeno y el traslado al servicio de urgencias. (v. cap. 174). Debe considerarse la remisión a un alergólogo-inmunólogo de los pacientes que han experimentado una reacción cutánea generalizada o sistémica a una picadura de insecto, que necesitan educación sobre la evitación y el tratamiento urgente, que pueden ser candidatos para la ITV o que tienen trastornos que pueden complicar el tratamiento de la anafilaxia (p. ej., uso de β-bloqueantes).

Inmunoterapia con veneno

La ITV de himenópteros reduce de forma muy eficaz (95-97%) el riesgo de **anafilaxia grave.** La selección de pacientes para la ITV depende de varios factores (tabla 171.1). Las personas de cualquier edad con reacciones locales no tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves ante una picadura posterior y tampoco son candidatas para la ITV. El riesgo de reacción sistémica en los que han experimentado una gran reacción local es aproximadamente del 7%; no suelen recomendarse pruebas para la ITV y se considera opcional la receta de epinefrina autoinyectable, aunque no suele ser necesaria. Cada vez hay más pruebas de que la ITV puede reducir el tamaño y la duración de las reacciones locales extensas y, por tanto, que puede considerarse en los casos con reacciones locales frecuentes o irremediablemente extensas. *Aquellos que experimentan reacciones sistémicas graves, como puede ser la afectación de vía respiratoria o hipotensión, y que tienen IgE específica contra los alérgenos del veneno deben recibir inmunoterapia*. La inmunoterapia contra himenópteros alados no suele requerirse cuando la picadura ha causado una urticaria o angioedema generalizados porque el riesgo de reacción sistémica tras una picadura posterior es aproximadamente del 10% y la opción de se dé una reacción más severa es <3%. El tratamiento con ITV debe ser valorado si se presentan cofactores de alto riesgo, como

Tabla 171.1 Indicaciones de la inmunoterapia con veneno (ITV) contra himenópteros alados

SÍNTOMAS	PRUEBA CUTÁNEA/PRUEBA DE LABORATORIO	RIESGO DE REACCIÓN SISTÉMICA SI NO SE TRATA*	ITV RECOMENDADA
Reacción local grande	No suele estar indicada	~7%	No suele estar indicada
Reacción cutánea generalizada	No suele estar indicada	10%	No suele estar indicada
Reacción sistémica	Resultado positivo	Niño: 40% Adulto: 30-60%	Sí
	Resultado negativo	—	No suele estar indicada

*Los riesgos disminuyen generalmente tras los 10 años.

comorbilidades cardiovasculares o el uso de fármacos específicos para el sistema cardiovascular (p. ej., IECA, β-bloqueantes), elevados niveles de triptasa basal o alta probabilidad de picaduras en el futuro. La ITV no suele estar indicada si no hay pruebas de la presencia de IgE frente al veneno.

La incidencia de efectos adversos en el tratamiento no es trivial en los adultos, ya que el 50% experimenta reacciones locales extensas y alrededor del 10% reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones sistémicas locales es mucho menor en los niños. Los pacientes tratados con veneno de abeja tienen un riesgo más alto de reacciones sistémicas a la ITV que aquellos que reciben el tratamiento con veneno de avispa. Las personas con trastornos mastocíticos tienen un riesgo mayor de anafilaxia grave y de reacciones sistémicas más frecuentes con la ITV; así, algunos expertos recomiendan medir los niveles triptasa basal para un correcto asesoramiento.

Se desconoce cuánto debe durar la inmunoterapia con el veneno de himenópteros. En general, se recomienda un tratamiento que dure entre 3-5 años, porque >80% de los adultos que han recibido 5 años de tratamiento tolera provocaciones con picaduras sin reacciones sistémicas durante los 5-10 años posteriores a la finalización del tratamiento. Las respuestas a largo plazo al tratamiento son incluso mejores en los niños. El seguimiento durante una media de 18 años de niños con reacciones de moderadas a graves a picaduras de insectos que recibieron ITV durante 3-5 años y volvieron a ser picados mostró una frecuencia de reacciones de solo el 5%; los niños no tratados experimentaron una frecuencia de reacciones del 32%. Aunque la duración del tratamiento con ITV puede individualizarse, está claro que un número significativo de niños sin tratar conserva su alergia. Puede considerarse el tratamiento de por vida o alargarlo en aquellos que han tenido una anafilaxia potencialmente mortal con picaduras de insectos, los que tienen alergia a las abejas y aquellos con exposiciones profesionales a Hymenoptera. La ITV permanente debe considerarse también en aquellos pacientes con trastornos mastocíticos, ya que muestran un índice más alto de ineficacia de la ITV y recidivan cuando se interrumpe la ITV.

Se sabe poco sobre la evolución natural de la hipersensibilidad a la hormiga roja y sobre la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de alergia. Los criterios para comenzar la inmunoterapia son similares a los de las hipersensibilidades a otros himenópteros, pero se considera con más fuerza tratar con ITV a pacientes que presenten únicamente reacciones cutáneas sistémicas. Solo se han comercializado extractos de cuerpo entero para las pruebas cutáneas diagnósticas y la inmunoterapia.

Alergia a aeroalérgenos

Los síntomas de la alergia a aeroalérgenos de insectos se tratan como otras causas de rinitis (v. cap. 168), conjuntivitis (v. cap. 172) y asma (v. cap. 169), estacionales o perennes.

PREVENCIÓN

Es fundamental **evitar** las mordeduras y las picaduras. Para reducir el riesgo de picadura, las personas sensibles deben conocer si hay nidos cerca del domicilio, que tendrán que ser eliminados por profesionales; llevar guantes cuando practiquen jardinería y pantalones largos y zapatos con calcetines cuando caminen en campo abierto o donde haya hierba; y deben evitar o ser cuidadosos cuando coman o beban en el exterior. Los repelentes de insectos habituales no protegen frente a los himenópteros.

Las personas que presenten un alto riesgo de reacciones severas a picaduras de himenópteros deben tener a su disposición epinefrina autoinyectable. En personas de alto riesgo se incluye a aquellas que presenten una historia de reacciones graves, estén en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes β-adrenérgicos. Los adultos que tengan a su cargo niños alérgicos y otros pacientes que puedan autotratarse deben recibir instrucciones acerca de las indicaciones y técnicas de administración de este fármaco. Se debe prestar especial atención en tener un plan de actuación urgente con los niños que se encuentren en centros de día, colegios o campamentos. Las personas con riesgo de anafilaxia secundaria a picaduras de insectos deben portar una pulsera de identificación donde se indiquen sus alergias.

La mejor forma de controlar la alergia a aeroalérgenos es evitar a los insectos. Esto es especialmente difícil, por ejemplo, en aquellas personas que viven en edificios con múltiples apartamentos donde la erradicación de las cucarachas podría ser problemática. La inmunoterapia para los ácaros domésticos es eficaz y debe considerarse junto a las medidas para evitar los insectos. Por el contrario, los datos son limitados en lo que respecta a la eficacia de la inmunoterapia con extractos de cucaracha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 172
Alergias oculares

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz y Scott H. Sicherer

El **ojo** es un blanco común de los trastornos alérgicos por su marcada vascularización y su contacto directo con alérgenos en el ambiente. La **conjuntiva** es el tejido del ojo externo más activo desde el punto de vista inmunitario. La alergia ocular puede aparecer como una enfermedad de órgano diana aislada o, a menudo, junto con la alergia nasal. Los síntomas oculares pueden afectar de forma significativa a la calidad de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen pocas entidades definidas que constituyan la enfermedad ocular alérgica, todas ellas con una afectación bilateral. La sensibilización es necesaria para todas ellas excepto para la conjuntivitis papilar gigante. La queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden amenazar la visión. (v. cap. 652)

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica es la respuesta de hipersensibilidad más frecuente del ojo y afecta al 25% de la población general y al 30% de los niños con atopia. Se debe a la exposición directa de la mucosa del ojo a los alérgenos ambientales. Los pacientes se quejan de prurito ocular variable en vez de dolor, con aumento del lagrimeo. Los signos clínicos son una inyección conjuntival bilateral con congestión vascular que puede progresar a una quemosis, o tumefacción conjuntival, y lagrimeo (fig. 172.1). La conjuntivitis alérgica puede ser estacional o, con menos frecuencia, perenne. La **conjuntivitis alérgica estacional** suele asociarse a la rinitis alérgica (v. cap. 168) y deberse a pólenes. Los principales grupos de pólenes en las zonas templadas son los de árboles (desde finales del invierno a principios de la primavera), las gramíneas (desde finales de la primavera a principios del verano) y las malezas (desde finales del verano a principios del otoño), pero las estaciones pueden variar mucho en diferentes partes de Estados Unidos. Las esporas de los hongos también pueden provocar síntomas de alergia estacional, sobre todo en el verano y el otoño. Los síntomas de alergia estacional pueden agravarse por la exposición coincidente a alérgenos perennes. La **conjuntivitis alérgica perenne** se debe a alérgenos como epitelios de animales o ácaros del polvo presentes a lo largo del año. Los síntomas suelen ser menos intensos que los de la conjuntivitis alérgica estacional. Debido a que los pólenes y los hongos del suelo pueden estar presentes de forma intermitente según la

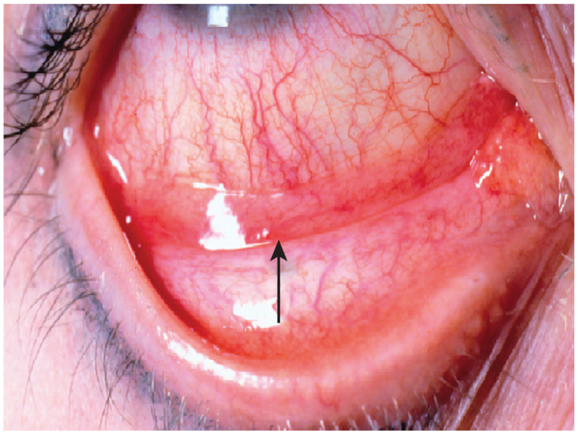

Fig. 172.1 **Conjuntivitis alérgica.** La *flecha* indica la zona de quemosis en la conjuntivitis. *(De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editors:* Middleton's allergy principles & practice*, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 619.)*

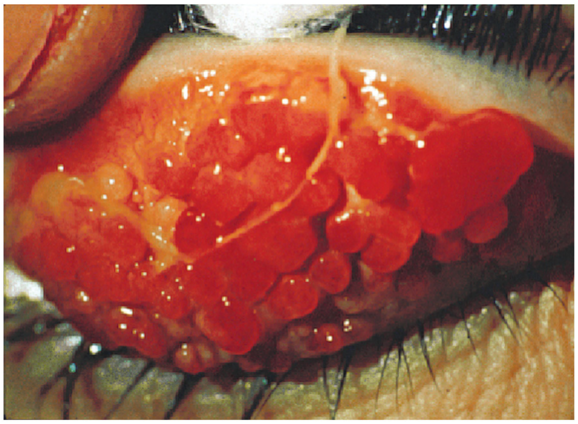

Fig. 172.2 **Queratoconjuntivitis primaveral.** Se observan las papilas en empedrado y la secreción viscosa en la cara interna (conjuntiva tarsal) del párpado superior. *(De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editors:* Middleton's allergy principles & practice*, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 627.)*

estación, y la exposición a alérgenos como los animales con pelo puede ser perenne, se ha propuesto la clasificación de intermitente (síntomas presentes <4 días/semana o durante <4 semanas) y persistente (síntomas presentes >4 días a la semana o durante >4 semanas).

Queratoconjuntivitis primaveral

La queratoconjuntivitis primaveral es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva tarsal superior que se produce en su forma límbica o palpebral. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Aunque no está mediada por la IgE, es más frecuente en niños con alergia estacional, asma o dermatitis atópica. La conjuntivitis primaveral afecta a los varones dos veces más que a las niñas y es más común en las personas descendientes de asiáticos y africanos. Afecta sobre todo a niños en zonas templadas, con exacerbaciones en primavera y verano, aunque puede ocurrir a lo largo de todo el año. Sus síntomas son el prurito ocular intenso exacerbado por la exposición a los irritantes, la luz o la sudoración. Además, los pacientes pueden quejarse de fotofobia intensa, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. Aparecen papilas gigantes, sobre todo en la mucosa tarsal superior, que suelen describirse como un «empedrado» (fig. 172.2). Otros signos son una secreción filamentosa o espesa y escasa, puntos amarillos o blanquecinos transitorios en el limbo (puntos de Trantas) y úlceras conjuntivales (puntos de Horner), úlceras corneales en forma de «escudo» y líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno por debajo y paralelos al borde del párpado inferior. Los niños con queratoconjuntivitis primaveral tienen párpados más largos y mensurables, que pueden representar una reacción a la inflamación ocular.

Queratoconjuntivitis atópica

La queratoconjuntivitis atópica es una enfermedad ocular inflamatoria crónica que suele afectar a la conjuntiva tarsal inferior. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Casi todos los pacientes tienen dermatitis atópica y un número significativo padece asma. Es infrecuente que aparezca antes del final de la adolescencia. Los síntomas son el prurito ocular bilateral intenso, la quemazón, la fotofobia y el lagrimeo con una secreción mucoide; son mucho más intensos que en la conjuntivitis alérgica y persisten durante todo el año. La conjuntiva bulbar está inyectada y quemótica; puede haber cataratas. También pueden aparecer puntos de Trantas o papilas gigantes. El eczema palpebral puede extenderse a la piel periorbitaria y a las mejillas, con eritema y descamación gruesa y seca. La blefaritis estafilocócica secundaria es común debido a la induración o maceración del párpado.

El frotamiento crónico de los ojos asociado con la queratoconjuntivitis primaveral y atópica puede provocar **queratocono**, una ectasia corneal en forma de cono no inflamatoria. Esto puede conducir a adelgazamiento y perforación corneal.

Conjuntivitis papilar gigante

La conjuntivitis papilar gigante se ha ligado a la exposición crónica a cuerpos extraños, como las lentes de contacto, tanto duras como blandas, las prótesis oculares y las suturas. Los síntomas y signos son el prurito ocular bilateral ligero, el lagrimeo, una sensación de cuerpo extraño y las molestias oculares excesivas con secreción mucoide ligera junto a un exudado blanco o transparente al despertarse, que puede volverse espeso y filante. Pueden aparecer puntos de Trantas, infiltración límbica, hiperemia de la conjuntiva bulbar y edema.

Alergia de contacto

La alergia de contacto suele afectar a los párpados, pero también puede afectar a la conjuntiva. Cada vez se reconoce con más frecuencia asociada a una mayor exposición a medicamentos tópicos, soluciones de lentes de contacto y conservantes.

DIAGNÓSTICO

La conjuntivitis no alérgica puede ser vírica, bacteriana o por clamidias. Es habitualmente unilateral, pero puede ser bilateral con la aparición inicial de los síntomas en un ojo (v. cap. 644). Los síntomas son la quemazón o el escozor en vez del prurito y a menudo con sensación de cuerpo extraño. La secreción ocular puede ser acuosa, mucoide o purulenta. Pueden imitar una alergia ocular la obstrucción del conducto nasolagrimal, el cuerpo extraño, la blefaroconjuntivitis, el ojo seco, la uveítis y los traumatismos.

TRATAMIENTO

El **principal tratamiento** de la alergia ocular comprende la evitación de los alérgenos, las compresas frías y la lubricación. Los **regímenes terapéuticos secundarios** son los antihistamínicos tópicos u orales y, si es necesario, los descongestionantes tópicos, los estabilizadores del mastocito y los antiinflamatorios (tabla 172.1). Los fármacos con actividad dual antihistamínica y bloqueante de los mastocitos constituyen el tratamiento más ventajoso en la conjuntivitis alérgica, con una acción rápida de alivio de los síntomas y de modificación de la enfermedad. Los niños se quejan a menudo de escozor y quemazón al administrárseles los preparados oftálmicos tópicos y suelen preferir los antihistamínicos orales para la conjuntivitis alérgica. Es importante no contaminar los medicamentos oculares permitiendo que la punta del aplicador contacte con el ojo o el párpado. El uso de medicamentos enfriados puede reducir parte de las molestias asociadas a su utilización. Los descongestionantes tópicos actúan como vasoconstrictores reduciendo el eritema, la congestión vascular y el edema palpebral, pero no disminuyen la respuesta alérgica. Los efectos adversos a los vasoconstrictores tópicos son la quemazón o el escozor y la hiperemia conjuntival o conjuntivitis de rebote medicamentosa tras su administración crónica. El uso combinado de los antihistamínicos y los vasoconstrictores es más eficaz que su uso por separado. El uso de corticoides tópicos para la rinoconjuntivitis alérgica reduce los síntomas oculares, probablemente a través de un reflejo nasoocular.

El **tratamiento terciario** de la alergia ocular comprende los corticoides tópicos o, rara vez, los orales, y debe realizarse de acuerdo con un oftalmólogo. La administración local de corticoides tópicos puede asociarse con mayor presión intraocular, infecciones víricas y formación de cataratas. Los oftalmólogos usan otros medicamentos inmunomoduladores, como el tacrolimús tópico o la ciclosporina tópica como fármacos ahorradores de esteroides. La inmunoterapia con alérgeno puede ser muy eficaz en la

Tabla 172.1 Medicamentos tópicos oftálmicos para la conjuntivitis alérgica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA	PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Clorhidrato de azelastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación relacionada con las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Difumarato de emedastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	No deben ponerse lentes de contacto blandas si el ojo está rojo. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de levocabastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥12 años: 1 gota cada 6-12 h hasta 2 semanas	No usar en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Maleato de feniramina al 0,3%	Antihistamínico/vasoconstrictor	Evitar el uso prolongado (>3-4 días) para evitar los síntomas de rebote. No usar con lentes de contacto
Clorhidrato de nafazolina al 0,025%	Niños >6 años: 1-2 gotas cada 6 horas	
Cromoglicato sódico al 4%	Estabilizador del mastocito Niños >4 años: 1-2 gotas cada 4-6 horas	Puede usarse para tratar la conjuntivitis papilar gigante y la queratitis primaveral. No se usa con lentes de contacto
Lodoxamida trometamina al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños ≥2 años: 1-2 gotas cada 6 horas hasta 3 meses	Puede usarse para tratar la queratoconjuntivitis primaveral. No se usa en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Nedocromilo sódico al 2%	Estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1-2 gotas cada 12 horas	Evitar llevar lentes de contacto mientras se muestren signos y síntomas de conjuntivitis alérgica
Pemirolast de potasio al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños >3 años: 1-2 gotas cada 6 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto
Clorhidrato de epinastina al 0,05%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	Hay que retirar las lentes de contacto antes de utilizarlo. Esperar al menos 15 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas. No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto
Fumarato de ketotifeno al 0,025%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 8-12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de olopatadina al 0,1%, 0,2%, 0,7%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota dos veces al día (separadas 8 h) Niños ≥2años 1 gota al día	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Alcaftadina al 0,25%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Besilato de bepotastina al 1,5%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Ketorolaco trometamina al 0,5%	AINE Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	Evitar en caso de sensibilidad a ácido acetilsalicílico o AINE. Use el producto ocular con precaución en los pacientes con intervenciones quirúrgicas complicadas, desnervación corneal o defectos epiteliales, enfermedades de la superficie ocular (p. ej., síndrome del ojo seco), intervenciones quirúrgicas oculares repetidas en un período corto, diabetes *mellitus* o artritis reumatoide; estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir acontecimientos corneales adversos que pueden poner la visión en peligro. No utilizar mientras se lleven lentes de contacto
Suspensión de fluorometolona al 0,1% y al 0,25% y en pomada al 0,1%	Corticoide fluorado Niños ≥2 años: 1 gota en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 o 4 veces al día. Durante las primeras 24-48 horas puede incrementarse la dosis a 1 gota cada 4 horas. Pomada (aproximadamente 1,3 cm de longitud) en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 1-3 veces al día. Puede aplicarse cada 4 horas durante las primeras 24-48 horas del tratamiento	Si no se produce una mejoría después de 2 días hay que reevaluar al paciente. El paciente debe retirar las lentes de contacto blandas antes de la administración (contiene cloruro de benzalconio) y retrasar la colocación de las lentes durante ≥15 minutos después de la administración. Observación minuciosa por si aparecen glaucoma o cataratas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

conjuntivitis alérgica perenne y estacional, especialmente cuando se asocia a rinitis. Puede reducir la necesidad de medicamentos tópicos u orales para controlar los síntomas de la alergia.

Debido a que la queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden asociarse a problemas visuales, si se sospechan estos diagnósticos, hay que referir al paciente a un oftalmólogo. *Los síntomas que nos indican que debemos derivar a un oftalmólogo incluyen ojo rojo unilateral con dolor, fotofobia, cambios en la visión, ojos secos refractarios o anomalías corneales.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 173

Urticaria (habones) y angioedema

Amy P. Stallings, Stephen C. Dreskin, Michael M. Frank y Scott H. Sicherer

La urticaria y el angioedema afectan al 20% de las personas en algún momento de su vida. Los episodios de habones que duran <6 semanas se consideran agudos, mientras que los que ocurren la mayor parte de los días de la semana durante >6 semanas se consideran crónicos. La distinción es importante porque las causas y el mecanismo de la urticaria y los enfoques terapéuticos difieren en cada caso.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La urticaria y el angioedema agudos se deben a menudo a una reacción alérgica mediada por IgE (tabla 173.1). Esta forma de urticaria es un proceso limitado que se produce cuando un alérgeno activa los mastocitos de la piel. Las causas frecuentes de urticaria aguda generalizada son los alimentos, los fármacos (sobre todo los antibióticos) y los venenos de insectos. Si un alérgeno (látex, epitelio de animales) atraviesa la piel a nivel local, a menudo pueden aparecer habones en la zona de exposición. La urticaria aguda también puede deberse a una estimulación no mediada por IgE de los mastocitos causada por los medios de contraste radiológicos, los virus (incluidos el de la hepatitis B y el de Epstein Barr), los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El diagnóstico de la **urticaria crónica** se establece cuando las lesiones ocurren la mayoría de los días de la semana durante >6 semanas y no es una urticaria física ni una aguda recidivante por una exposición repetida a una sustancia específica (tablas 173.2 y 173.3). En aproximadamente la mitad de los casos, la urticaria crónica se acompaña de angioedema. Raramente aparece el angioedema sin urticaria. El angioedema sin urticaria suele ser el resultado de la alergia, pero el angioedema recidivante sugiere otros diagnósticos.

El **habón** característico es una roncha elevada, pruriginosa y eritematosa que palidece a la presión, es transitoria y se resuelve sin lesiones residuales, a menos que se haya rascado intensamente la zona. Por el contrario, la urticaria asociada a las reacciones de la enfermedad del suero, al lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras vasculitis en las que una biopsia cutánea revela una vasculitis microvascular, tiene a menudo características clínicas distinguibles. Las lesiones que producen más sensación de ardor que de picazón, duran >24 horas, no palidecen, forman una ampolla, se curan con una cicatriz o se asocian a hemorragias dentro de la piel (púrpura) indican una vasculitis urticarial. Los aspectos atípicos de los habones o los síntomas asociados deben hacernos plantear la posibilidad de que la urticaria o el angioedema sean manifestaciones de una enfermedad sistémica (Tabla 173.4)

URTICARIAS FÍSICAS

La urticaria y el angioedema inducidos por estímulos físicos comparten la propiedad de ser producidos por estímulos ambientales, como un cambio de temperatura o un estímulo directo de la piel como la presión, el roce, la vibración o la luz (v. tabla 173.2)

Trastornos que dependen del frío

La urticaria por frío se caracteriza por el desarrollo rápido de prurito, eritema y urticaria/angioedema localizados tras la exposición a un estímulo frío. La exposición de todo el cuerpo, como la que se produce nadando en agua fría, puede provocar una liberación masiva de mediadores vasoactivos y dar lugar a una hipotensión, pérdida del conocimiento e incluso a la muerte si no se trata a tiempo. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación en busca de una *reacción al frío isomórfica* colocando un cubito de hielo en la piel del paciente durante 5 minutos. En los pacientes con urticaria por frío aparece una lesión urticarial en unos 10 minutos tras retirar el cubito de hielo y volver a calentarse la piel enfriada. La urticaria por frío se asocia a la presencia de **crioproteínas,** como las aglutininas, las crioglobulinas, el criofibrinógeno y el anticuerpo de Donath-Landsteiner que se ve en la sífilis secundaria (hemoglobinuria paroxística fría). En pacientes con crioglobulinas asociadas, las proteínas aisladas parecen transferir la sensibilidad al frío y activar la cascada del complemento al incubarlas en el laboratorio con plasma normal. El término **urticaria por frío idiopática** generalmente se aplica a pacientes sin proteínas plasmáticas circulantes anormales, como las crioglobulinas. La urticaria por frío también se ha descrito tras infecciones víricas. Esta urticaria debe distinguirse del **síndrome autoinflamatorio familiar por frío** (v. «Diagnóstico» más adelante) (tabla 173.5; v. también tabla 173.3 y cap. 188).

Tabla 173.1	Etiología de la urticaria aguda
Alimentos	Huevo, leche, trigo, cacahuetes, frutos secos, soja, marisco, pescado, (desgranulación directa del mastocito)
Medicamentos	Sospechar de todos los medicamentos, incluso de los que no precisan receta u homeopáticos
Picaduras de insectos	Himenópteros (abeja melífera, chaqueta amarilla, avispón, avispa, hormiga de fuego), insectos picadores (urticaria papulosa)
Infecciones	**Bacterianas** (faringitis estreptocócica, *Mycoplasma*, sinusitis); víricas (hepatitis, mononucleosis [virus de Epstein-Barr], virus Coxsackie A y B); **parasitarias** (*Ascaris, Ancylostoma, Echinococcus, Fasciola, Filaria, Schistosoma, Strongyloides, Toxocara, Trichinella);* **micóticas** (dermatofitos, *Candida*)
Alergia de contacto	Látex, polen, saliva de animales, ortigas, orugas procesionarias
Reacciones transfusionales	Administración de sangre, hemoderivados o inmunoglobulinas intravenosas

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care,* Philadelphia, 2000, Saunders, p 232.

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica se caracteriza por pequeños habones en forma de puntos rodeados de un eritema pruriginoso prominente asociados al ejercicio, las duchas calientes y la sudoración. Cuando el paciente se enfría, la erupción suele desaparecer en 30-60 minutos. En ocasiones se observan síntomas de un estímulo colinérgico más generalizado, como el lagrimeo, las sibilancias, la salivación y el síncope. Estos síntomas están mediados por fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura a través de neuronas parasimpáticas y las glándulas sudoríparas a través de fibras colinérgicas que viajan con los nervios simpáticos. La elevación de los valores de histamina plasmática va paralela al comienzo de la urticaria desencadenada por los cambios de la temperatura corporal.

Dermografismo

La capacidad de escribir sobre la piel, dermografismo (o *urticaria facticia*), puede aparecer como un hecho aislado o puede ir acompañada de urticaria crónica u otras urticarias físicas. Se diagnostica observando la piel tras rozarla con un depresor lingual. En estos pacientes se produce una respuesta lineal secundaria a la vasoconstricción refleja seguida de prurito, eritema y una reacción eritematosa lineal.

Urticaria y angioedema inducidos por presión

La urticaria inducida por presión difiere de la mayoría de los tipos de urticaria o angioedema en que los síntomas pueden aparecer a las 4-6 horas después de aplicar la presión. El trastorno presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Algunos pacientes pueden quejarse de tumefacción, con o sin prurito, secundaria a la presión con piel de aspecto normal (es decir, sin urticaria), por lo que el término *angioedema* es más adecuado. Otras lesiones

Tabla 173.2	Etiología de la urticaria crónica
Idiopáticas/ autoinmunitarias	Aproximadamente el 30% de los casos de urticaria crónica son urticarias físicas y el 60-70% son idiopáticos. De los casos idiopáticos aproximadamente el 35-40% tienen autoanticuerpos frente a la IgE o el FcεRI (cadena α del receptor para la IgE de afinidad alta) (urticaria crónica autoinmunitaria)
Físicas	Dermografismo Urticaria colinérgica Urticaria por frío (v. tabla 173.5) Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria vibratoria Urticaria por agua
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Enfermedades tiroideas (Graves, Hashimoto) Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Vasculitis leucocitoclástica
Síndromes autoinflamatorios/ fiebre periódica	V. tablas 173.3 y 173.5
Neoplásicas	Linfoma Mastocitosis Leucemia
Angioedema	Angioedema hereditario (deficiencia autosómica dominante del inhibidor de la porción esterasa del C1) Angioedema adquirido Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care*, Philadelphia, 2000, Saunders, p 234.

son sobre todo urticariales y pueden asociarse o no a una tumefacción significativa. Cuando hay urticaria se ve una lesión cutánea infiltrativa caracterizada por un infiltrado perivascular de células mononucleares y un edema dérmico similar al que se observa en la urticaria idiopática crónica. Los síntomas aparecen en las zonas de presión de la ropa; la tumefacción del pie es común después de caminar y puede haber una tumefacción prominente en la nalga después de haber permanecido varias horas sentado. Este trastorno puede coexistir con la urticaria idiopática crónica o aparecer por separado. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación aplicando una presión perpendicular a la piel. Esto suele hacerse con un cabestrillo unido a un peso de 4,5 kg que se coloca sobre el brazo del paciente durante 20 minutos.

Urticaria solar

La urticaria solar es un trastorno raro en el que se produce una urticaria minutos después de exponerse directamente al sol. Primero suele aparecer el prurito, en aproximadamente 30 segundos, seguido de edema limitado a las áreas expuestas a la luz y rodeado de una zona eritematosa prominente. La lesión suele desaparecer 1-3 horas después de interrumpir la exposición solar. Cuando se exponen grandes áreas del cuerpo pueden aparecer síntomas sistémicos, como la hipotensión y las sibilancias. La urticaria solar se ha clasificado en seis tipos, según la longitud de onda de luz que induce las lesiones cutáneas y la capacidad o incapacidad de transferir de forma pasiva el trastorno con IgE sérica. La **protoporfiria eritropoyética,** un raro error congénito del metabolismo, puede confundirse con la urticaria solar por la aparición de prurito y quemazón en la piel expuesta inmediatamente después de haber estado al sol. En la protoporfiria eritropoyética pueden verse hematíes fluorescentes irradiados con luz ultravioleta y en la orina se encuentran protoporfirinas.

Urticaria por agua

Los pacientes con urticaria por agua presentan pequeños habones tras el contacto con el agua, sin importar su temperatura y, por tanto, son distinguibles de los pacientes con urticaria por frío o urticaria colinérgica. La presencia de la urticaria por agua se comprueba aplicando directamente compresas con agua. De forma poco frecuente, la clorina o vestigios de otros contaminantes podrían ser los responsables de esta reacción.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA CRÓNICO IDIOPÁTICO

La urticaria y angioedema crónico idiopático, una enfermedad frecuente de origen desconocido, se asocia a menudo a unas pruebas complementarias normales y ningún signo de enfermedad sistémica. No parece que la urticaria crónica sea el resultado de una reacción alérgica. Difiere de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos y de las urticarias físicas en que los estudios histológicos revelan un infiltrado celular predominante alrededor de las pequeñas vénulas. El estudio de la piel muestra habones infiltrantes con bordes elevados palpables y con un tamaño o forma a veces variable pero generalmente redondeados.

La biopsia de la lesión típica revela un infiltrado mononuclear perivascular no necrosante. Pueden producirse diversos procesos histopatológicos en la piel y manifestarse en forma de urticaria. Los pacientes con **hipocomplementemia** y **vasculitis cutánea** pueden presentar urticaria o angioedema. La biopsia de estas lesiones en los pacientes con urticaria, artralgias, mialgias y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, como manifestaciones de una venulitis necrosante, puede revelar una necrosis fibrinoide con un infiltrado predominantemente neutrófilo. Sin embargo, las lesiones urticariales pueden ser indistinguibles de las que se ven en los casos más típicos no vasculíticos.

La urticaria crónica se asocia cada vez más a la presencia de anticuerpos antitiroideos. Los pacientes afectados suelen tener anticuerpos frente a la tiroglobulina o el antígeno derivado del microsoma (peroxidasa), incluso aunque sean eutiroideos. La incidencia de aumento de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica es aproximadamente del 12% comparada con la del 3-6% de la población general. Aunque algunos pacientes muestran una reducción clínica de la urticaria tras un tratamiento restitutivo tiroideo, otros no mejoran con él. No está clara la función de los autoanticuerpos tiroideos en la urticaria crónica. Su presencia puede reflejar una tendencia del paciente a producir autoanticuerpos, pero que no desempeñan ninguna función directa en la urticaria crónica. El 35-40% de los pacientes con urticaria crónica tiene un resultado positivo en la **prueba cutánea autógena**: si se inyecta suero de estos pacientes por vía intradérmica en la piel, se observa una reacción significativa de habón y eritema. Estos pacientes presentan con frecuencia anticuerpos IgG activadores del complemento dirigidos contra la subunidad α del receptor para la IgE que pueden entrecruzar estos receptores (subunidad α) y desgranular a los mastocitos y a los basófilos. Un 5-10% adicional de urticarias crónicas tiene anticuerpos anti-IgE en vez de anticuerpos contra los receptores de la IgE.

Diagnóstico

El diagnóstico de la urticaria aguda y crónica es sobre todo clínico y exige que el médico sea consciente de las diferentes formas de urticaria.

La **urticaria** consiste en habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones polimórficas, serpiginosas o anulares (figs. 173.1 y 173.2). Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones desaparecen a menudo y vuelven a aparecer. El **angioedema** afecta a los tejidos subcutáneos profundos en lugares como los párpados, los labios, los genitales, el dorso de las manos o los pies o la pared del tubo digestivo.

Los fármacos y los alimentos son las causas más comunes de urticaria aguda. En niños, también las infecciones virales causan frecuentemente urticaria. Las pruebas cutáneas de la alergia a los alimentos pueden ser útiles para descartar causas de urticaria aguda, especialmente cuando están apoyadas por la anamnesis. La participación del alimento causal puede demostrarse mediante eliminación y después provocación cuidadosa en un ambiente controlado, cuando sea necesario. Sin ninguna información que implique a un fármaco o un alimento, generalmente las pruebas de alergia con alimentos y las dietas de alimentación no resultan útiles en la urticaria aguda ni en la crónica. En los pacientes con urticaria retardada 3-6 horas después de una comida en la que se ingirió carne de mamífero debe buscarse la presencia de IgE frente a galactosa-α-1,3-galactosa («alfa-gal»), un alérgeno glucídico. A alfa-gal se le ha identificado como desencadenante en esta circunstancia, con una sensibilización ligada aparentemente a las picaduras de garrapata en regiones geográficas específicas, como el Atlántico Medio

Tabla 173.3 Enfermedades autoinflamatorias febriles que causan urticaria en niños

ENFERMEDAD	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	DURACIÓN DEL EPISODIO	MOMENTO DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CUTÁNEAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EXTRACUTÁNEAS
FCAS	*NLRP3* (criopirina)	AD	Breve; minutos a 3 días	Neonatal o infantil	Urticaria inducida por el frío	Artralgia Conjuntivitis Dolor de cabeza
Síndrome de Muckle-Wells	*NLRP3* (criopirina)	AD	1-3 días	Neonatal, infantil, infancia (puede ser posterior)	Urticaria generalizada	Artralgia/artritis Hipoacusia neurosensorial Conjuntivitis/epiescleritis Dolor de cabeza Amilosis
Síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil; enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal	*NLRP3* (criopirina)	AD	Brotes continuos	Neonatal o infantil	Urticaria generalizada	Osteoartropatía deformante, sobrecrecimiento epifisario Hipoacusia neurosensorial Facies dismórficas Meningitis aséptica crónica, dolores de cabeza, papiledema, convulsiones. Conjuntivitis/uveítis, atrofia óptica Retraso del crecimiento Retraso en el desarrollo Amilosis
HIDS	*MVK* (Mevalonato cinasa)	AR	3-7 días	Infancia (<2 años)	Erupción morbiliforme o urticaria intermitente Úlceras de la mucosa aftosa Eritema nodoso	Artralgia/artritis Adenopatías cervicales Dolor abdominal severo Diarrea/vómitos Dolor de cabeza Niveles elevados de anticuerpos IgD e IgA Ácido mevalónico en orina elevado durante los episodios
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral	*TNFRSF1A* (TNFR1)	AD	>7 días	Infancia	Máculas eritematosas migratorias intermitentes y placas edematosas que cubren las áreas de mialgia, a menudo en las extremidades Edema periorbital	Mialgia migratoria Conjuntivitis Serositis Amilosis
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)	Poligénica	Varias	Diario	Pico de los 1-6 años	Erupción eritematosa no fijada; puede ser urticaria Con o sin dermografismo Con o sin edema periorbitario	Poliartritis Mialgia Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Serositis
PLAID	*PLCG2*	AD	N/A	Infancia	Urticaria inducida por frío evaporativo Úlceras en áreas expuestas al frío	Alergias Enfermedad autoinmune Infecciones sinopulmonares recurrentes Niveles elevados de anticuerpos IgE Disminución de los niveles de anticuerpos IgA e IgM A menudo títulos elevados de anticuerpos antinucleares

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; HIDS, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; N/A, no disponible; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ2 y desregulación inmune.

De Youseff MJ, Chiu YE: Eczema and urticaria as manifestations of undiagnosed and rare diseases, *Pediatr Clin North Am* 64:39-56, 2017 (Table 2, pp 49-50).

de los Estados Unidos. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos no están indicadas a no ser que preocupe la posibilidad de una urticaria de contacto (epitelio de animales o polen de gramíneas). El dermografismo es frecuente en los pacientes con urticaria y puede complicar las pruebas cutáneas al provocar falsas reacciones positivas, aunque esta distinción se suele contemplar.

Las enfermedades autoinmunitarias son causas inusuales de urticaria crónica o angioedema. Las pruebas de laboratorio de la actividad sérica que activa a los basófilos consisten en la detección de la expresión del marcador de superficie CD63 o CD203c en los basófilos de un donante después de incubarlos con el suero del paciente. Se sigue debatiendo la aplicabilidad y relevancia clínica de estas pruebas. El **diagnóstico diferencial** de la urticaria crónica comprende la mastocitosis cutánea sistémica, la desgranulación del mastocito mediada por el complemento como puede ocurrir en presencia de inmunocomplejos en la circulación, las neoplasias malignas, las enfermedades del tejido conjuntivo mixtas y las enfermedades ampollosas cutáneas (p. ej., el penfigoide ampolloso; v. tabla 173.2). En general, las pruebas de laboratorio deben limitarse al hemograma completo con diferencial, la determinación de la VSG, el análisis de orina, las pruebas de autoanticuerpos tiroideos y las pruebas de función hepática. Se aconsejan más estudios si el paciente tiene fiebre, artralgias o un aumento de la VSG (Tabla 173.6; v. también tabla 173.4). En pacientes con urticaria resistente al tratamiento pueden estar indicadas las pruebas de detección de anticuerpos dirigidos contra el receptor para la IgE de afinidad alta. El **angioedema hereditario** es potencialmente mortal, asociado generalmente a una actividad deficiente del inhibidor de C1; es la forma familiar más importante de angioedema (v. cap. 160.3), pero no se acompaña de una urticaria típica. En los pacientes con eosinofilia deben realizarse estudios de parásitos y huevos en las heces porque las infecciones por helmintos se han asociado a la urticaria. Se ha descrito un síndrome de angioedema/urticaria episódico y fiebre con **eosinofilia** asociada en adultos y niños. Al contrario que otros síndromes hipereosinofílicos, esta entidad tiene una evolución benigna.

Tabla 173.4 Características distintivas entre la urticaria y los síndromes de urticaria sistémica

URTICARIA COMÚN	SÍNDROMES DE URTICARIA (≥1 DE LOS SIGUIENTES)
Solo ronchas típicas:	**«Ronchas» atípicas:**
Lesiones eritematosas edematosas	Placas infiltradas
Transitorio (<24-36 h)	Persistente (>24-36 h)
Distribución asimétrica	Distribución simétrica
Resolución sin signos	Resolución con signos (hipo/hiperpigmentación, hematomas o cicatrices)
No hay lesiones elementales diferentes asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, costras)	Diferentes lesiones elementales asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, descamación, costras)
Prurítico (raramente picazón/ardor)	No es pruriginoso; bastante doloroso o ardor
Posiblemente asociado con angioedema	Por lo general, no hay angioedema asociado
No hay síntomas sistémicos asociados	A menudo asociado con síntomas sistémicos (fiebre, malestar, artralgia, dolor abdominal, pérdida de peso, anormalidades circulatorias acrales, signos neurológicos

De Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G: Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria, *J Am Acad Dermatol* 62(4): 559, 2009.

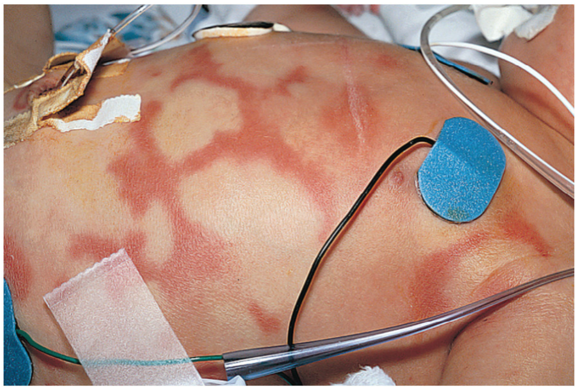

Fig. 173.1 Lesiones policíclicas de urticaria asociada a la infusión de prostaglandina E_2. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 300.)*

Fig. 173.2 Urticaria anular de origen desconocido. *(De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 301.)*

Tabla 173.5 Enfermedades hereditarias con urticaria inducida por frío

		SÍNTOMAS EPISÓDICOS	SÍNTOMAS CONSTANTES/PROGRESIVOS
CAPS	FCAS	Erupción urticaria, artralgia, mialgia, escalofríos, fiebre, hinchazón de las extremidades	Amiloidosis renal
	MWS	Erupción urticaria, artralgia, escalofríos, fiebre	Sordera neurosensorial, amiloidosis renal
	CINCA	Fiebre	Sarpullido, artritis, meningitis crónica, defecto visual, sordera, retraso del crecimiento, amiloidosis renal
NAPS12 (FCAS2)		Fiebre, artralgia, mialgia, urticaria, dolor abdominal, úlceras aftosas, linfadenopatía	Sordera neurosensorial
PLAID (FCAS3)		Urticaria inducida por enfriamiento evaporativo, infecciones sinopulmonares	Suero bajos niveles de IgM e IgA; altos niveles de IgE; disminución de las células B y NK; granulomas; anticuerpos antinucleares

CAPS, síndromes periódicos asociados a la criopirina; CINCA, síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; MWS, síndrome de Muckle-Wells; NAPS, síndrome periódico asociado a NLRP-12; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmune.

De Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am* 34:169-179, 2014 (Table 4, p 176).

Tabla 173.6 Pruebas diagnósticas para la urticaria y el angioedema

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Reacciones a alimentos y fármacos	Eliminación de sustancia causal, pruebas cutáneas y provocación con alimentos sospechosos
Urticaria autoinmunitaria	Prueba cutánea con suero autógeno; anticuerpos antitiroideos; anticuerpos frente al receptor para la IgE de afinidad alta
Tiroiditis	Tiroestimulina; anticuerpos antitiroideos
Infecciones	Cultivos y pruebas serológicas adecuados
Enfermedades vasculares del colágeno y vasculitis cutáneas	Biopsia cutánea, CH_{50}, C1q, C4, C3, factor B, inmunofluorescencia de los tejidos, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas
Neoplasias malignas con angioedema	Determinaciones de CH_{50}, C1q, C4 y C1-INH
Urticaria por frío	Prueba del cubito de hielo normalmente es positivo pero podría ser negativo en algunos trastornos autoinflamatorios familiares
Urticaria solar	Exposición a longitudes de onda de la luz definidas, protoporfirina en eritrocitos, protoporfirina fecal y coproporfirina
Dermografismo	Frotado con objeto estrecho (p. ej., depresor lingual, uña del dedo)
Urticaria por presión	Aplicación de presión con un tiempo e intensidad definidos
Urticaria vibratoria	Vibración durante 4 minutos
Urticaria por agua	Provocación con agua corriente a varias temperaturas
Urticaria pigmentosa	Biopsia cutánea, prueba de dermografismo
Angioedema hereditario	C4, C2, CH_{50} y estudio de cantidad y función de C1-INH
Urticaria familiar al frío	Provocación con exposición al frío, medida de la temperatura, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular y biopsia cutánea
Deficiencia de inactivador de C3b	Determinaciones de C3, factor B e inactivador de C3b
Urticaria crónica idiopática	Biopsia cutánea, inmunofluorescencia (resultado negativo), prueba cutánea con suero autógeno

La biopsia cutánea para el diagnóstico de una posible **vasculitis urticariforme** se recomienda en casos de lesiones de urticaria que persistan en la misma localización >24 horas, que presenten componentes pigmentados o purpúricos y que quemen más que piquen. Las enfermedades vasculares del colágeno, como el LES, pueden manifestarse en forma de vasculitis urticariforme como síntoma de presentación. La biopsia cutánea en la vasculitis urticariforme suele mostrar tumefacción endotelial en las vénulas poscapilares con necrosis de la pared vascular, infiltrado neutrófilo perivenular, diapédesis de los hematíes y depósito de fibrina asociado al depósito de inmunocomplejos.

La **mastocitosis** se caracteriza por una hiperplasia de los mastocitos en la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel. Los efectos clínicos de la activación del mastocito son comunes, incluidos el prurito, el enrojecimiento, la urticaria, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El diagnóstico se confirma con una biopsia de médula ósea que muestra un número aumentado de mastocitos fusiformes que expresan CD2 y CD25. La **urticaria pigmentosa** es la manifestación cutánea más frecuente de la mastocitosis y puede presentarse como un signo cutáneo aislado. Aparece como pequeñas máculas o pápulas elevadas de color amarillo a rojo y marrón que originan urticaria al rascarse **(signo de Darier)**. Este signo pueden enmascararlo los antihistamínicos. El diagnóstico se confirma con una biopsia cutánea que muestra un aumento de los mastocitos dérmicos.

En cualquier paciente con urticaria crónica y anamnesis indicativa deben considerarse las urticarias físicas (v. tabla 173.2). La urticaria papulosa suele aparecer en niños pequeños, generalmente en las extremidades. Se manifiesta en forma de habones o pápulas muy pruriginosos agrupados o lineales, sobre todo en zonas de la piel expuestas a las picaduras de los insectos.

La **anafilaxis inducida por el ejercicio** se manifiesta como una combinación variable de prurito, urticaria, angioedema, sibilancias, obstrucción laríngea o hipotensión tras el ejercicio (v. cap. 174). La urticaria colinérgica se diferencia por un resultado positivo en las pruebas de provocación con calor y la rara aparición de shock anafiláctico. La combinación de ingestión de diferentes alérgenos alimentarios y el ejercicio tras la ingestión se ha asociado a la urticaria/angioedema y la anafilaxia. En los pacientes con este trastorno combinado el alimento y el ejercicio no producen esta reacción si no están combinados.

El síndrome de Muckle-Wells y el síndrome autoinflamatorio familiar por frío son trastornos raros y predominantemente hereditarios que se asocian a cuadros recidivantes de lesiones del tipo urticaria. El **síndrome de Muckle-Wells** se caracteriza por artritis y dolor articular, y suele aparecer en la adolescencia. Se relaciona con sordera neural progresiva recidivante, aumento de la VSG (v. tablas 173.3 y 173.5), hipergammaglobulinemia, amiloidosis renal y un mal pronóstico. El **síndrome antiinflamatorio familiar por frío** se caracteriza por un exantema inducido por el frío que tiene características urticariales, pero que raramente es pruriginoso. La exposición al frío da lugar a síntomas adicionales como la conjuntivitis, la sudoración, la cefalea y las náuseas. La longevidad del paciente suele ser normal.

TRATAMIENTO

La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada que requiere poco tratamiento aparte de antihistamínicos y la evitación de cualquier factor desencadenante identificado. La hidroxizina y la difenhidramina son sedantes, pero son eficaces y se usan con frecuencia para tratar la urticaria. La loratadina, fexofenadina y cetirizina también son eficaces y son preferibles porque es menos frecuente que produzcan somnolencia y por su mayor duración de acción (tabla 173.7). La epinefrina al 1:1.000, 0,01 ml/kg (máximo: 0,3 ml) intramuscular suele conseguir un alivio rápido de la urticaria/angioedema aguda y grave, pero raramente es necesaria. Solo en los episodios graves de urticaria/angioedema que no respondan a los antihistamínicos se administrarán ciclos cortos de corticoides.

El mejor tratamiento de urticarias físicas es la evitación de los estímulos. Los antihistamínicos también son útiles. La ciproheptadina dividida en dosis es el fármaco de elección en la urticaria inducida por el frío. El tratamiento del dermografismo consiste en cuidados locales de la piel y antihistamínicos; en los síntomas intensos pueden ser necesarias dosis elevadas. El objetivo inicial del tratamiento es reducir el prurito para que disminuya la estimulación por el rascado. Una combinación de antihistamínicos, cremas solares y evitación de la luz solar es útil en la mayoría de los pacientes.

La urticaria crónica solo raramente responde favorablemente a la manipulación de la dieta. La piedra angular del tratamiento es el uso de antihistamínicos H_1 no sedantes o poco sedantes. En aquellos pacientes que no responden a las dosis estándar, un abordaje frecuente que se usa a continuación es aumentar el bloqueo H_1 con dosis mayores de las recomendadas. La combinación de tres fármacos con antihistamínicos H_1 y H_2 con un antagonista del receptor para los leucotrienos (montelukast) es útil en muchos pacientes. Si los habones persisten tras un bloqueo máximo de los receptores H_1 y H_2, o de ambos, puede considerarse un ciclo corto de corticoides, pero es mejor evitar su uso prolongado. El anticuerpo monoclonal omalizumab (anti-IgE) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la urticaria crónica en niños de 12 años o más. Otros fármacos que se han utilizado para la urticaria crónica pero no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para este trastorno son la ciclosporina, la hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la colchicina, la dapsona, el micofenolato, las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y la plasmaféresis.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El angioedema hereditario (**AEH,** tipos 1 y 2) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por concentraciones funcionales bajas de la proteína plasmática llamada **inhibidor de C1 (C1-INH)** (v. cap. 160.3). Los pacientes suelen referir crisis episódicas de angioedema o tumefacción

Tabla 173.7 Tratamiento de la urticaria y el angioedema

CLASE/FÁRMACO	DOSIS	FRECUENCIA
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H_1 (SEGUNDA GENERACIÓN)		
Fexofenadina	6-11 años: 30 mg >12 años: 60 mg	Dos veces al día
	Adulto: 180 mg	Una vez al día
Loratadina	2-5 años: 5 mg >6 años: 10 mg	Una vez al día
Desloratadina	6-11 mese: 1 mg 12 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día
Cetirizina	6-23 meses: 2,5 mg 2-6 años: 2,5-5 mg >6 años: 5-10 mg	Una vez al día
Levocetirizina	6 meses-5 años: 1,25 mg	Una vez al día
	6-11 años: 2,5 mg	Una vez al día
	>12 años: 5 mg	Una vez al día
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H_2		
Cimetidina	Lactantes: 10-20 mg/kg/día Niños: 20-40 mg/kg/día	Divididos cada 6-12 h
Ranitidina	1 mes-16 años: 5-10 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
Famotidina	3-12 meses: 1 mg/kg/día 1-16 años: 1-2 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS		
Montelukast	12 meses-5 años: 4 mg 6-14 años: 5 mg >14 años: 10 mg	Una vez al día
Zafirlukast	5-11 años: 10 mg	Dos veces al día
FÁRMACOS INMUNOMODULADORES		
Omalizumab (anti IgE)	>11 años: 150 mg o 300 mg	Cada 28 días
Ciclosporina	3-4 mg/kg/día	Divididos cada 12 h*
Sulfasalazina	>6 años: 30 mg/kg/día	Divididos cada 6 h†
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)	400 mg/kg/día	5 días consecutivos

*Vigilar presión arterial y creatinina, potasio y magnesio séricos una vez al mes.
†Vigilar hemograma completo y pruebas de función hepática en el momento basal cada 2 semanas durante 3 meses y después cada 1-3 meses.

profunda localizada, sobre todo en la mano o el pie, que comienzan en la infancia y se hacen mucho más intensas durante la adolescencia. El síntoma más frecuente es el edema no pruriginoso sin fóvea que no se acompaña de urticaria. La tumefacción suele hacerse más intensa en unos 1,5 días y después se resuelve en más o menos el mismo periodo. No obstante, la duración de los episodios puede ser muy variable. En algunos pacientes, las crisis están precedidas de una erupción, que es un **eritema marginado,** eritematosa, no elevada ni pruriginosa. El segundo complejo sintomático importante observado en los pacientes es el de las crisis de dolor abdominal intenso causadas por el edema de la mucosa de cualquier parte del tubo digestivo. La intensidad del dolor puede acercarse a la de un abdomen agudo y, a menudo, da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Puede haber estreñimiento o diarrea durante estas crisis. El edema gastrointestinal sigue generalmente la misma evolución temporal que las crisis cutáneas, y no suele ocurrir a la vez que el edema periférico. Los pacientes generalmente presentan un *pródromo,* tirantez u hormigueo en la zona que se hinchará, que con frecuencia dura varias horas, seguido de la aparición de desarrollo del angioedema.

El **edema laríngeo,** la complicación más temida del AEH, puede causar una obstrucción respiratoria completa. Aunque las crisis graves son infrecuentes, más de la mitad de los pacientes con AEH experimentan una afectación laríngea en algún momento de su vida. Las intervenciones dentales con inyecciones de clorhidrato de procaína en las encías son un precipitante frecuente, pero el edema laríngeo puede ser espontáneo. El estado clínico puede deteriorarse con rapidez y progresar en horas de un malestar ligero hasta una obstrucción completa de la vía respiratoria. El edema de las partes blandas se aprecia fácilmente cuando la enfermedad afecta a la faringe y la úvula. Si este edema progresa hasta que haya dificultades para tragar las secreciones o haya un cambio en el tono de la voz, el paciente puede precisar una intubación urgente o incluso la traqueotomía para asegurar una vía respiratoria adecuada. Otras presentaciones son menos frecuentes. Estos pacientes no suelen responder bien al tratamiento con epinefrina, antihistamínicos ni glucocorticoides.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa de la crisis, pero en algunos pacientes un traumatismo o un estrés emocional las precipitan claramente. Los fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que inhiben la degradación de la bradicinina hacen que esta enfermedad empeore sorprendentemente, y los estrógenos también agravan las crisis. En algunas mujeres la menstruación también induce de forma periódica las crisis. La frecuencia de estas varía mucho entre los sujetos afectados y en diferentes momentos en el mismo sujeto. Algunos experimentan episodios semanales, mientras que en otros pueden transcurrir años entre las crisis. Los episodios pueden empezar a cualquier edad.

El C1-INH es un miembro de la familia serpina de proteasas, similar a la α-antitripsina, la antitrombina III y el angiotensinógeno. Estas proteínas inactivan a las proteasas diana mediante un mecanismo estequiométrico al formar complejos estables 1:1 con la proteína que inhiben. El C1-INH, sintetizado sobre todo por los hepatocitos, también lo sintetizan los monocitos. La regulación de la producción proteínica no se comprende del todo, pero se cree que los andrógenos pueden estimular la síntesis de C1-INH porque los pacientes con el trastorno responden bien al tratamiento con andrógenos mediante elevadas concentraciones séricas de C1-INH. La deficiencia de C1-INH es una enfermedad autosómica dominante, y hasta un 25% de los pacientes carece de antecedentes familiares. Como todos los pacientes con una deficiencia de C1-INH son heterocigóticos respecto a este defecto génico, se cree que la mitad de la concentración normal de C1-INH no es suficiente para evitar las crisis. La figura 173.3 muestra el enfoque del diagnóstico.

Aunque nombrado por su acción sobre el primer componente del complemento (esterasa de C1), el C1-INH también inhibe a componentes de las vías fibrinolítica, de la coagulación y de las cininas. En concreto, el C1-INH inactiva al factor de Hageman (factor XII) activado por la plasmina, al factor XI activado, al antecedente de la tromboplastina plasmática y a la calicreína. Dentro del sistema del complemento, el C1-INH bloquea la activación del C1 y el resto de la vía clásica del complemento al unirse al C1r y al C1s. Sin el C1-INH adecuado la activación descontrolada del C1 provoca la escisión del C4 y el C2, las siguientes proteínas en la cascada del complemento. Las concentraciones de C3 son normales. C1-INH también inhibe las serín proteasas asociadas con la activación de la vía de las lectinas. El principal factor responsable de la formación del edema es la bradicinina, un importante mediador no peptídico que puede inducir fugas en las vénulas poscapilares. La bradicinina deriva de la escisión de la proteína circulante cininógeno de masa molecular alta por la acción de la enzima plasmática calicreína.

Se han descrito dos tipos génicos principales de deficiencia de C1-INH que dan lugar a prácticamente la misma expresión fenotípica. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 en la región p11-q13. La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta. Las personas que heredan el gen anómalo pueden tener un espectro clínico que va desde la falta de síntomas a la afectación grave. El AEH del **tipo 1** es la forma más frecuente, responsable de alrededor del 85% de los casos. La síntesis del C1-INH se bloquea en el lugar del alelo defectuoso o la proteína no se secreta con normalidad debido a que no se procesa, pero la secreción se produce en el alelo normal. El resultado es la secreción de la proteína normal, lo que da lugar a concentraciones séricas cuantitativas de C1-INH de aproximadamente el 20-40% de lo normal. El AEH del **tipo 2** supone aproximadamente el 15% de los casos. Las mutaciones de uno de los aminoácidos cercanos al lugar activo del inhibidor conducen a la síntesis de una proteína C1-INH que no funciona y de nuevo a menos de la mitad de la proteína funcionante normal. Los pacientes con AEH del tipo 2 tienen concentraciones normales o elevadas de la proteína y valores bajos en los análisis de la función de C1-INH.

Se ha descrito un síndrome clínico que se parece al AEH denominado **AEH con C1-INH normal** que afecta sobre todo a mujeres y tiene una tendencia a causar menos crisis abdominales y más crisis de las vías respiratorias altas. En este trastorno no se han descrito anomalías del complemento ni del C1-INH. Aproximadamente el 20% de los pacientes afectados tiene una alteración con ganancia de función en el factor XII de la coagulación, pero aún se desconoce la causa fundamental de este síndrome.

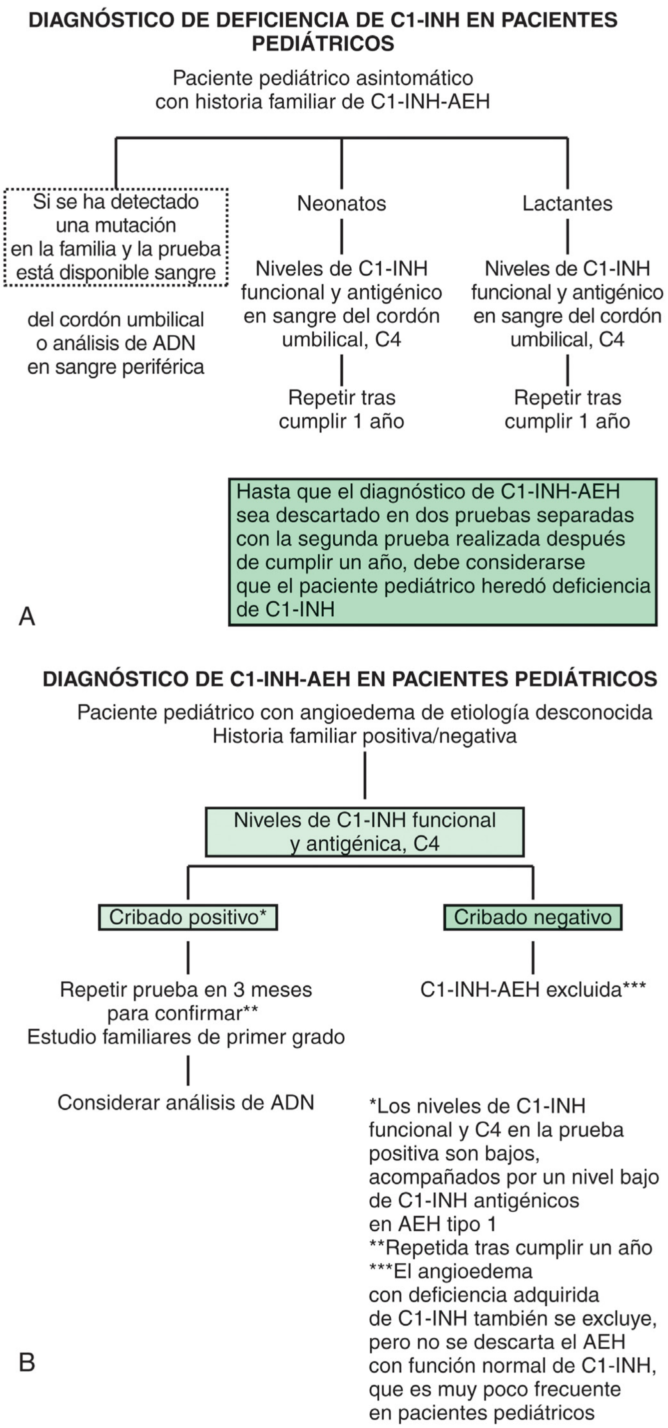

Fig. 173.3 **A**, Diagnóstico de deficiencia de C1-INH en familias con C1-INH-AEH conocido. **B**, Diagnóstico de C1-INH-AEH en pacientes pediátricos con angioedema de etiología desconocida. *(De Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al: International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.* Eur J Allergy Clin Immunol *72:300-313, 2017, Fig. 1, p. 304.)*

La FDA ha aprobado el C1-INH purificado para la profilaxis en la prevención de las crisis. Antes se empleaban **andrógenos** como el inhibidor de gonadotropina danazol para evitar las crisis. Los andrógenos débiles tienen muchos efectos adversos que impiden su uso en algunos pacientes. Su uso en los niños es problemático por la posibilidad de provocar un cierre prematuro de las epífisis, y estos fármacos no se usan en mujeres embarazadas. El ácido ε-aminocaproico (EACA), un inhibidor de la fibrinólisis, también evita las crisis y se ha usado en los niños, pero su utilización se vio dificultada por la aparición de astenia y debilidad muscular acentuada con el tiempo. Un análogo ciclado de EACA, **el ácido tranexámico,** se ha utilizado ampliamente en Europa. Debido a la disponibilidad limitada, se ha utilizado con menos frecuencia en Estados Unidos. Se cree que el ácido tranexámico es más efectivo que EACA y tiene una toxicidad más baja, pero se han realizado pocos estudios directos. Su mecanismo de acción no está claramente definido, y no todos los pacientes responden a este agente.

En 2008 la FDA aprobó en adolescentes y pacientes mayores el uso de C1-INH purificado (Cinryze), preparado a partir de plasma humano y administrado por vía intravenosa para la profilaxis de esta enfermedad. La semivida de esta proteína plasmática es relativamente corta, alrededor de 40 horas, y el régimen aprobado es de 1.000 unidades dos veces a la semana. En 2009 se aprobó un inhibidor de C1 similar purificado, Berinert, administrado en dosis de 20 uds/kg por vía intravenosa, para el *tratamiento* de las crisis agudas. La FDA ha aprobado para el tratamiento de las crisis agudas un C1-IHN recombinante (también se ha aprobado en Europa). En 2009 la FDA aprobó un inhibidor de la calicreína, ecalantida, administrado por vía subcutánea, para el *tratamiento agudo* de pacientes de 16 años o mayores. Este péptido de 60 aminoácidos raramente causa anafilaxia, y solo puede administrarlo personal médico. En 2010 se aprobó el antagonista del receptor del tipo 2 para la bradicinina, **icatibant,** para el tratamiento agudo de pacientes mayores de 18 años y en verano de 2016 fue aprobado para el tratamiento de todos los niños. Todos los tratamientos son más eficaces cuando se administran al principio de una crisis, y empiezan a tener efectos apreciables cuando han pasado alrededor de 1-4 horas del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 174

Anafilaxia

Hugh A. Sampson, Julie Wang y Scott H. Sicherer

La **anafilaxia** se define como una reacción alérgica grave que aparece rápidamente y puede causar la muerte. En los niños, sobre todo en los lactantes, se diagnostica de forma insuficiente. La anafilaxia aparece cuando hay una liberación rápida de mediadores con acciones biológicas potentes derivadas de los mastocitos y los basófilos que provocan síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (broncoespasmo, edema laríngeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y digestivos (náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea) (tabla 174.1 y fig. 147.1).

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de anafilaxia en los niños son diferentes en los marcos hospitalario y comunitario. La anafilaxia que se produce en el hospital se debe, sobre todo, a reacciones alérgicas a medicamentos y al látex. La **alergia alimentaria** es la causa más común de anafilaxia fuera del hospital y supone la mitad de las reacciones anafilácticas publicadas en estudios pediátricos en EE. UU., Italia y sur de Australia (tabla 174.2). La **alergia al cacahuete** es una causa importante de anafilaxia inducida por alimentos y es responsable de la mayoría de las reacciones mortales y casi mortales. En el hospital, el látex es un problema particular en niños sometidos a múltiples operaciones, como los que tienen espina bífida y trastornos urológicos, y ha llevado a muchos hospitales a emplear productos sin látex. Los pacientes con **alergia al látex** también pueden experimentar reacciones alérgicas a alimentos por proteínas homólogas presentes en ellos, como el plátano, el kiwi, el aguacate, la nuez y la fruta de la pasión. Se ha descrito la anafilaxia debida a la galactosa-α-1,3-galactosa a las 3-6 horas de haber comido carne roja.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global anual de anafilaxia en EE. UU. se calcula en 42 casos/100.000 personas/año, en total >150.000 casos anuales. Los alérgenos alimentarios son el desencadenante más común en niños, con una incidencia de aproximadamente 20/100.000 personas/año. Un estudio australiano mostró que el 0,59% de los niños de 3-17 años había experimentado

Tabla 174.1 Síntomas de anafilaxia en los lactantes

SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA QUE LOS LACTANTES NO PUEDEN DESCRIBIR	SIGNOS DE ANAFILAXIA QUE PUEDEN SER DIFÍCILES DE INTERPRETAR/INÚTILES EN LOS LACTANTES Y POR QUÉ	SIGNOS DE ANAFILAXIA EN LOS LACTANTES
GENERAL		
Sensación de calor, debilidad, ansiedad, aprehensión, muerte inminente	Cambios conductuales inespecíficos como el llanto persistente, quejarse continuamente, irritabilidad, miedo, quietud repentina	
PIEL/MUCOSAS		
Prurito en los labios, la lengua, el paladar, la úvula, las orejas, la garganta, la nariz, los ojos, etc.; hormigueo en la boca o sabor metálico	Eritema (también puede aparecer con fiebre, hipertermia o crisis de llanto)	Inicio rápido de habones (posiblemente difíciles de distinguir en lactantes con dermatitis atópica aguda; no hay arañazos ni escoriaciones en los lactantes pequeños); angioedema (cara, lengua, orofaringe)
SISTEMA RESPIRATORIO		
Congestión nasal, opresión faríngea; opresión torácica; disnea	Ronquera, disfonía (es frecuente después de una crisis de llanto); babeo o aumento de las secreciones (frecuente en los lactantes)	Inicio rápido de tos, asfixia, estridor, sibilancias, disnea, apnea, cianosis
SISTEMA DIGESTIVO		
Disfagia, náuseas, dolor/calambres abdominales	Expectoración/regurgitación (frecuente después de comer), heces blandas (normal en los lactantes, especialmente si toman el pecho); dolor abdominal cólico	Vómitos repentinos y abundantes
SISTEMA CARDIOVASCULAR		
Sensación de mareo, presíncope, mareo, confusión, visión borrosa, dificultad de audición	Hipotensión (es necesario un esfigmomanómetro del tamaño adecuado; la presión arterial sistólica baja en los niños se define como <70 mmHg desde 1 mes a 1 año y menor de (70 mmHg + [2 × edad en años]) de 1-10 años; taquicardia, definida como >140 pulsaciones/minuto de 3 meses a 2 años, incluidos; pérdida del control intestinal y vesical (ubicuo en lactantes)	Pulso débil, arritmias, diaforesis/sudoración, colapso/inconsciencia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Cefalea	Adormecimiento, somnolencia (frecuente en los lactantes después de comer)	Inicio rápido de apatía, letargo o hipotonía; convulsiones

Adaptada de Simons FER: Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 120:537-540, 2007.

al menos un episodio anafiláctico. El hecho de tener asma y la gravedad del asma son importantes factores de riesgo de anafilaxia (tabla 174.3). Además, los pacientes con mastocitosis sistémica o con síndrome de activación monoclonal mastocitaria presentan un riesgo aumentado de anafilaxia, puesto que son pacientes con un nivel de triptasa en suero elevado.

PATOGENIA

Las principales características patológicas de la anafilaxia mortal son: la obstrucción bronquial aguda con hiperinsuflación pulmonar, el edema pulmonar, la hemorragia intraalveolar, la congestión visceral, el edema laríngeo, la urticaria y el angioedema. La hipotensión aguda se atribuye a la dilatación motora y a las arritmias cardíacas.

Se cree que la mayoría de los casos de anafilaxia se debe a la activación de los mastocitos y los basófilos a través de moléculas de IgE específicas frente al alérgeno unidas a las células (v. fig. 174.1). Los pacientes deben exponerse inicialmente al alérgeno responsable para generar anticuerpos específicos. En muchos casos, el niño y el progenitor no son conscientes de la exposición inicial, que puede ser por el paso de proteínas alimentarias a través de la leche materna o por exposición a piel inflamada (p. ej., lesiones eczematosas). Cuando el niño se vuelve a exponer al alérgeno sensibilizador, los mastocitos y los basófilos, y posiblemente otras células como los macrófagos, liberan diferentes mediadores (histamina, triptasa) y citocinas que pueden producir síntomas alérgicos en uno o varios órganos diana. La anafilaxia clínica puede deberse también a mecanismos diferentes de las reacciones mediadas por IgE, como la liberación directa de los mediadores de los mastocitos por medicamentos y factores físicos (morfina, ejercicio, frío), los trastornos del metabolismo de los leucotrienos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), los agregados inmunitarios y la activación de complemento (hemoderivados), probablemente la activación del complemento (contrastes radiográficos, membranas de diálisis) y las reacciones mediadas por la IgG (dextrano de masa molecular alta, anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados) (v. tabla 174.2).

La **anafilaxia idiopática** es un diagnóstico de exclusión cuando no se ha identificado un agente desencadenante y otros trastornos han sido excluidos (v. cap. 678.1). Los síntomas son similares a los causados por anafilaxia mediada por IgE; los episodios suelen recurrir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de los síntomas puede variar dependiendo de la causa de la reacción. Las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos, medicamentos) tienen un comienzo retardado (desde minutos hasta 2 horas) comparadas con las de los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos) y tienden a presentar más síntomas gastrointestinales (GI). Los síntomas iniciales pueden incluir cualquiera de los siguientes: prurito en la boca y la cara: enrojecimiento, urticaria y angioedema, prurito oral o cutáneo sensación de calor; debilidad y aprensión (sensación funesta); sensación de ocupación faríngea, tos seca persistente y ronquera, prurito periocular, congestión nasal, estornudos, disnea, tos profunda y sibilancias; náuseas, dolor cólico abdominal y vómitos, en especial con alérgenos ingeridos; contracciones uterinas (que se manifiestan en forma de lumbalgia), y sensación de mareo y pérdida de conciencia en los casos graves. En las reacciones graves es frecuente encontrar un grado de edema laríngeo obstructivo. Puede no haber síntomas cutáneos en hasta el 10% de los casos, y el inicio *agudo* de un broncoespasmo intenso en una persona con asma bien controlada debe hacernos pensar en el diagnóstico de anafilaxia. El colapso brusco en ausencia de síntomas cutáneos debe hacernos sospechar síncope vasovagal, infarto de miocardio, aspiración, embolia pulmonar o crisis epiléptica. El edema laríngeo, especialmente con dolor abdominal, también puede ser el

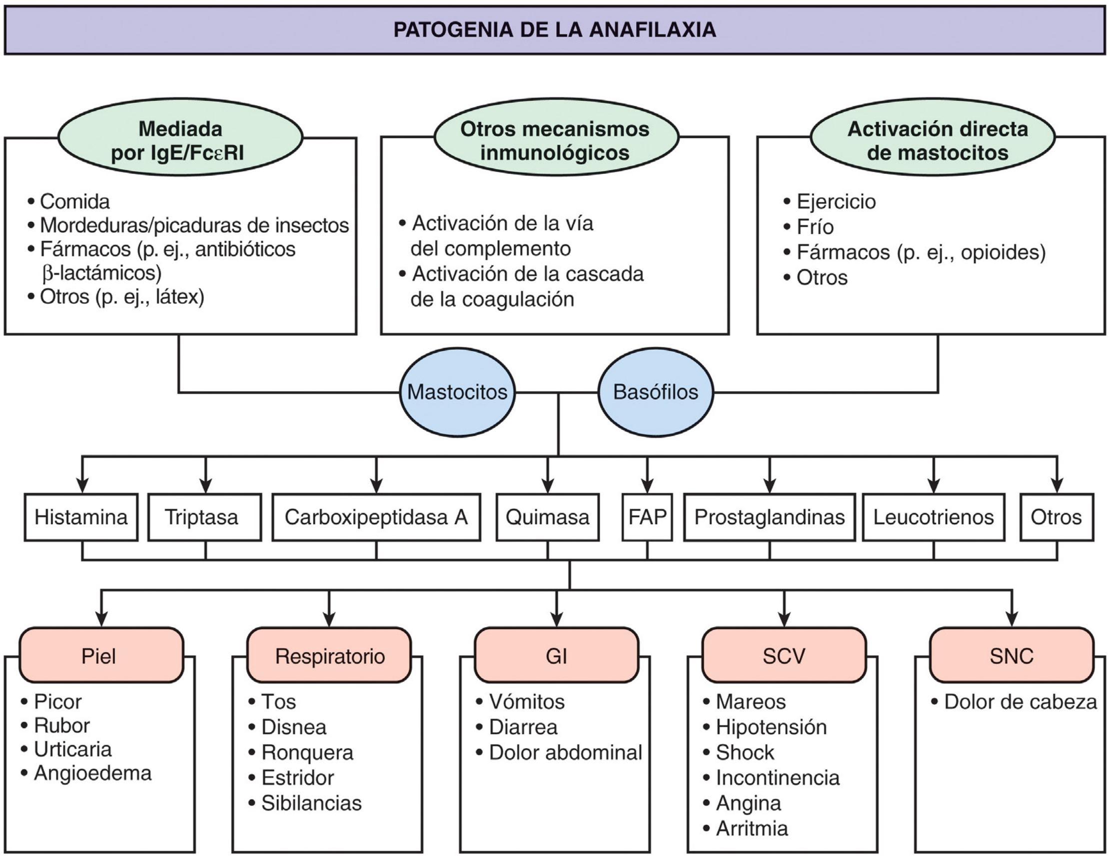

Fig. 174.1 **Resumen de la patogenia de la anafilaxia.** Consulte el texto para obtener detalles sobre mecanismos, desencadenantes, células clave y mediadores. Dos o más sistemas de órganos diana están típicamente involucrados en la anafilaxia. FAP, factor activador de plaquetas; GI, gastrointestinal; SCV, sistema cardiovascular; SNC, sistema nervioso central. *(De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors:* Pediatric allergy principles and practice*, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 525.)*

Tabla 174.2	Desencadenantes de anafilaxia en la comunidad *
ALÉRGENOS DESENCADENANTES (MECANISMO INMUNOLÓGICO DEPENDIENTE DE IGE)* Alimentos (p. ej., cacahuete, frutos secos, mariscos, pescado, leche, huevo, trigo, soja, sésamo, carne [galactosa-α-1,3-galactosa]) Aditivos alimentarios (p. ej., especias, colorantes, resinas vegetales, contaminantes) Insectos que pican: especies de himenópteros (p. ej., abejas, avispas, avispones, hormigas rojas) Medicamentos (p. ej., antibióticos β-lactámicos, ibuprofeno) Agentes biológicos (p. ej., anticuerpos monoclonales [infliximab, omalizumab] y alérgenos [pruebas de provocación, inmunoterapia específica]) Látex de caucho natural Vacunas	Inhalantes (poco frecuentes) (p. ej., caspa de caballo o hámster, polen de hierba) Alérgenos no reconocidos previamente (alimentos, venenos, saliva de insectos que pican, medicamentos, agentes biológicos) OTROS MECANISMOS INMUNES (INDEPENDIENTES DE IGE) Mediada por IgG (infliximab, dextranos de alto peso molecular) Agregados inmunes (IGIV) Medicamentos (aspirina, AINE, opiáceos, material de contraste, tubos de óxido de etileno/diálisis) Activación del complemento Factores físicos (p. ej., ejercicio[†], frío, calor, luz solar/radiación ultravioleta) Etanol Idiopático*

*En la población pediátrica, algunos desencadenantes de la anafilaxia, como las hormonas (progesterona), el líquido seminal y los alérgenos ocupacionales, son poco comunes, como lo es la anafilaxia idiopática.
[†]Ejercicio con o sin un desencadenante, como un alimento o medicamento, aire frío o agua fría.
AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.
Adaptada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2010, Elsevier, p 652.

resultado de un angioedema hereditario (v. cap. 173). Es posible que no sea sencillo identificar los síntomas en los lactantes (v. tabla 174.1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden indicar la presencia de anticuerpos IgE frente a una causa sospechosa, pero este resultado no es definitivo. La histamina plasmática está elevada durante un período corto, pero es inestable y difícil de medir en el marco clínico. La **triptasa plasmática** es estable y permanece elevada varias horas, pero a menudo no aumenta, en especial en las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

DIAGNÓSTICO

Un grupo de expertos patrocinado por los National Institutes of Health (NIH) ha recomendado un abordaje diagnóstico de la anafilaxia (tabla 174.4). El diagnóstico diferencial comprende otras formas de choque (hemorrágico, cardiógeno, séptico); reacciones vasopresoras como los síndromes que

Tabla 174.3 Factores de riesgo del paciente para anafilaxia

FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD

Lactantes: la anafilaxia puede ser difícil de reconocer, especialmente si se trata del primer episodio; los pacientes no pueden describir los síntomas

Adolescentes y adultos jóvenes: aumento de los comportamientos de riesgo, como la incapacidad de evitar los desencadenantes conocidos y de llevar un autoinyector de epinefrina de manera constante

Embarazo: riesgo de anafilaxia iatrogénica, como los antibióticos β-lactámicos para prevenir la infección estreptocócica neonatal del grupo B, los agentes utilizados en el período perioperatorio durante las cesáreas y el látex de caucho natural

Personas mayores: mayor riesgo de muerte debido a enfermedades concomitantes y medicamentos

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Asma y otras enfermedades respiratorias crónicas

Enfermedades cardiovasculares

Mastocitosis sistémica o síndrome de activación de mastocitos monoclonales

Rinitis alérgica y eczema*

Depresión, disfunción cognitiva, abuso de sustancias

FÁRMACOS

β-bloqueantes adrenérgicos†

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)†

Los sedantes, antidepresivos, narcóticos, drogas recreativas y alcohol pueden disminuir la capacidad del paciente para reconocer desencadenantes y síntomas

FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE ANAFILAXIA O HACER QUE SEA MÁS DIFÍCIL DE TRATAR

Edad

Asma

Atopia

Drogas

Alcohol

Otros cofactores como ejercicio, infección, menstruación

*Las enfermedades atópicas son un factor de riesgo para la anafilaxia desencadenada por alimentos, el látex y el ejercicio, pero no para la anafilaxia desencadenada por la mayoría de medicamentos o por picaduras de insectos.

†Los pacientes que toman β-bloqueantes o inhibidores de la ECA parecen tener un mayor riesgo de anafilaxia grave. Además, aquellos que toman β-bloqueantes pueden no responder de manera óptima al tratamiento con epinefrina y pueden necesitar glucagón, un polipéptido con efecto inotrópico no dependiente de catecolaminas.

Adaptada de Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al: Anaphylaxis—a practice parameter update 2015, *Ann Allergy Asthma Immunol* 115(5):341-384, 2015, Table I-9.

Tabla 174.4 Diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es **muy probable** cuando se cumple *1 de los siguientes 3 criterios:*

1. Inicio agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con afectación de la piel y/o tejido mucoso (p. ej., urticaria *generalizada,* prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios/lengua/úvula)
   Y *al menos 1 de los siguientes:*
   a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, PEF pico reducido, hipoxemia)
   b. Reducción de la PA o síntomas asociados de disfunción del órgano terminal (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
2. *Dos o más de los siguientes* que ocurren rápidamente después de la exposición **a un posible alérgeno para ese paciente** (minutos a varias horas):
   a. Compromiso de la piel/tejido mucoso (p. ej., urticaria *generalizada*, picor/rubor, hinchazón de labios/lengua/úvula)
   b. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, FEM reducido, hipoxemia)
   c. Reducción de la PA o síntomas asociados (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
   d. Síntomas gastrointestinales **persistentes** (p. ej., dolor abdominal tipo calambre, vómitos)
3. Reducción de la PA después de la exposición a un **alérgeno conocido para ese paciente** (minutos a varias horas):
   a. Lactantes y niños: baja presión sistólica (específica de la edad) o >30% de caída en la presión sistólica
   b. Adultos: presión sistólica <90 mmHg o >30% de caída de la que presenta normalmente el paciente.

FEM, flujo espiratorio máximo; PA, presión arterial.

Adaptada de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al: Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: summary report, Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, *J Allergy Clin Immunol* 117:391-397, 2006.

cursan con enrojecimiento (p. ej., síndrome carcinoide); la ingestión de glutamato monosódico, la escombroidosis y el angioedema hereditario. Además, hay que considerar las crisis de pánico, la disfunción de las cuerdas vocales, el feocromocitoma y el síndrome del hombre rojo (causado por la vancomicina).

TRATAMIENTO

La anafilaxia es una urgencia médica que exige un tratamiento intensivo con epinefrina intramuscular (i.m, primera línea) o intravenosa (i.v.), antihistamínicos H_1 y H_2 i.m. o i.v., oxígeno, líquidos i.v., β-agonistas inhalados y corticoides (tabla 174.5, fig. 174.2). La evaluación inicial debe asegurar una vía respiratoria adecuada con respiración, circulación y perfusión eficaces. La **epinefrina** es el medicamento más importante y su administración no debe retrasarse. La epinefrina debe administrarse por vía i.m. en la región lateral del muslo (dilución 1:1.000, 0,01 mg/kg; máximo 0,5 mg). En los niños ≥12 años muchos recomiendan la dosis de 0,5 mg i.m. La dosis intramuscular puede repetirse a intervalos de 5-15 minutos si los síntomas persisten o empeoran. Si no se produce respuesta ante varias dosis de epinefrina, podría ser necesario utilizar la dilución al 1:10.000 de epinefrina i.v. Si no hay un acceso disponible fácilmente, la epinefrina puede administrarse a través de las vías endotraqueal e intraósea.

Para la hipotensión refractaria al tratamiento, pueden utilizarse otros vasopresores como alternativa a la epinefrina. La anafilaxia que no responde a dosis repetidas de epinefrina en un paciente que ha recibido β-bloqueantes adrenérgicos se ha tratado anecdóticamente con glucagón. Hay que colocar al paciente en decúbito supino si nos preocupa la afectación hemodinámica. Los líquidos también son importantes en los pacientes con shock. Otros fármacos (antihistamínicos, glucocorticoides) tienen un papel secundario en el tratamiento de la anafilaxia.

Los pacientes pueden experimentar una **anafilaxia bifásica,** que se produce cuando los síntomas anafilácticos recidivan tras su aparente resolución. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno, pero parece más frecuente cuando el tratamiento se inicia de forma tardía y los síntomas de presentación son más graves. No parece verse afectado por la administración de corticoides durante el tratamiento inicial. Más del 90% de las respuestas bifásicas se producen en las primeras 4 horas, de forma que a los pacientes se les debe observar durante al menos ese lapso de tiempo antes de darles el alta en el departamento de urgencias. Habría que derivarlos a un especialista apropiado para el seguimiento y la futura evaluación.

PREVENCIÓN

En los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas hay que evitar la sustancia desencadenante y educarlos para que reconozcan de inmediato los síntomas anafilácticos y se administren los medicamentos urgentes. A los pacientes con alergia alimentaria se les debe educar para que eviten los alérgenos, lo que incluye comprender correctamente las etiquetas de los ingredientes de los alimentos y ser consciente de posibles contaminaciones y situaciones de alto riesgo. Cualquier niño con alergia a los alimentos y antecedentes de asma, alergia a cacahuetes, frutos secos, pescado o marisco o con reacciones sistémicas anteriores debe recibir un autoinyector de epinefrina. Los expertos también indican que los autoinyectores de epinefrina deberían ser valorados para cualquier paciente con alergia alimentaria mediada por IgE. Adicionalmente, se podrá dar también cetirizina en jarabe (o difenhidramina) y un plan de emergencia escrito en caso de ingestión accidental o reacción alérgica. Se puede descargar un formulario de la American Academy of Pediatrics (www.aap.org) o del Food Allergy Research & Education (http://www.foodallergy.org).

Tabla 174.5	Tratamiento de un paciente con anafilaxia		
TRATAMIENTO	**MECANISMO(S) DEL EFECTO**	**POSOLOGÍA**	**COMENTARIOS; REACCIONES ADVERSAS**
TRATAMIENTO DE URGENCIA POR EL PACIENTE (en función de la gravedad de los síntomas)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1, β_1, β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen Jr EpiPen: 0,15 mg i.m. para 8-25 kg 0,3 mg i.m. para 25 kg o más Autoinyector de epinefrina: 0,1 mg para 7,5-15 kg 0,15 mg para 15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia
Alternativa: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica
Traslado a un centro de urgencias			
TRATAMIENTO POR EL PERSONAL DE URGENCIAS (en función de la gravedad de los síntomas)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1, β_1, β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Autoinyector de epinefrina: 0,1mg para 7,5-15 kg, 0,15 mg para15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más 0,01ml/kg/dosis de solución al 1:1.000 hasta 0,5 ml i.m. Puede repetirse cada 10-15 minutos Para la hipotensión grave: 0,01 ml/kg/dosis de inyección i.v. lenta al 1:10.000	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Oxígeno y tratamiento de la vía respiratoria			
Expansores del volumen			
Cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer)		30 ml/kg en la 1.ª hora	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Coloideos (almidón de hidroxietilo)		10 ml/kg seguido rápidamente de una inyección lenta	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Antihistamínicos			
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia
Alternativa: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H_1)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o., i.m. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica
Ranitidina	Antihistamínico (compite por el receptor H_2)	1 mg/kg hasta 50 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Alternativa: cimetidina	Antihistamínico (compite por receptor H_2)	4 mg/kg hasta 200 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Corticoides			
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	Solu-Medrol (i.v.) 1-2 mg/kg hasta 125 mg i.v. Depo-Medrol (i.m.) 1 mg/kg hasta 80 mg i.m.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Prednisona	Antiinflamatorio	1 mg/kg hasta 75 mg v.o.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Nebulizaciones de salbutamol	β-Agonista	0,83 mg/ml (3 ml) mediante una mascarilla de O_2	Palpitaciones, nerviosismo, estimulación del SNC, taquicardia; empleo del suplemento de epinefrina cuando hay broncoespasmo resistente; puede repetirse
TRATAMIENTO DESPUÉS DE URGENCIAS			
Antihistamínico		Cetirizina (5-10 mg/6 horas) o loratadina (5-10 mg/24 h) durante 3 días	
Corticoides		*Opcional:* prednisona oral (1 mg/kg hasta 75 mg) diariamente durante 3 días	
Tratamiento preventivo			
Prescripción de un autoinyector de epinefrina y antihistamínicos			
Proporcionar un plan escrito con las indicaciones en caso de tratamiento urgente que debe realizar el paciente (puede descargarse el formulario en http://www.aap.org o http://www.foodallergy.org)			
Evaluar el seguimiento para determinar/confirmar la causa			
Inmunoterapia en la alergia a las picaduras de insectos			
Educación del paciente			
Hay que instruirle para que evite la sustancia causante			
Proporcionar información para que reconozca los primeros signos de anafilaxia			
Enfatizar en el tratamiento temprano de los síntomas alérgicos para evitar la anafilaxia sistémica			
Animarle a que lleve una placa de identificación médica			

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral; PA, presión arterial; SNC, sistema nervioso central.

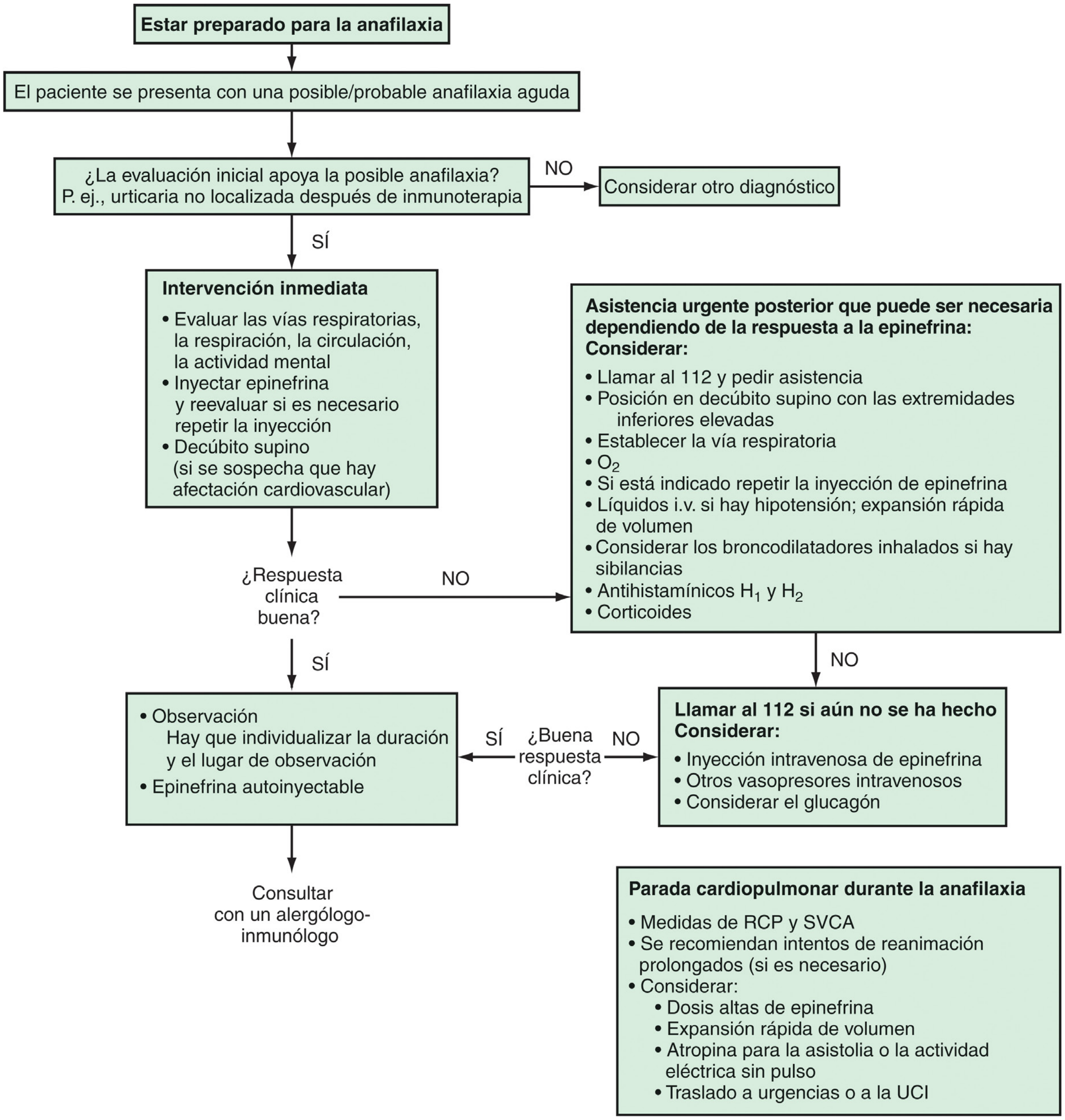

Fig. 174.2 **Algoritmo para el tratamiento de un episodio de anafilaxia en el paciente ambulatorio.** i.v., intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVCA, soporte vital cardíaco avanzado; UCI, unidad de cuidados intensivos. *(De Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al: The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update,* J Allergy Clin Immunol *126:477-480 e471-442, 2010.)*

En las situaciones de anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos los niños no deben hacer ejercicio hasta 2-3 horas después de ingerir los alimentos desencadenantes y, como ocurre en los niños con anafilaxia inducida por el ejercicio, deben entrenar con un amigo, aprender a reconocer los signos precoces de la anafilaxia (sensación de calor y prurito facial), interrumpir el ejercicio y buscar inmediatamente ayuda si aparecen los síntomas. Hay que evaluar y tratar con inmunoterapia a los niños que experimenten una reacción anafiláctica sistémica con síntomas respiratorios por picaduras de insectos, ya que ofrece más de un 90% de protección. Se pueden disminuir las reacciones a fármacos utilizando medicamentos orales en vez de inyectables y evitando los medicamentos con reactividad cruzada. Pueden emplearse contrastes radiológicos de baja osmolaridad y pretratamientos en los pacientes en los que se sospechen reacciones previas a contrastes radiológicos. En los niños sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas se deben utilizar guantes y otros materiales sin látex.

Cualquier niño con riesgo de anafilaxia debe recibir medicación de urgencia (como autoinyectores de epinefrina), educación sobre la identificación de los síntomas de anafilaxia y la administración adecuada de los medicamentos (tabla 174.6) y un plan de urgencia escrito para el caso de una exposición accidental. Hay que recomendarles que lleven una placa de identificación médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 174.6 Consideraciones sobre la inyección de epinefrina para anafilaxia

Por qué los profesionales de la salud no inyectan epinefrina de inmediato
- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fracaso en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- Preocupación inapropiada por los efectos farmacológicos leves transitorios de la epinefrina (p. ej., temblor)
- Falta de conocimiento de que los efectos adversos graves son casi siempre atribuibles a una sobredosis de epinefrina o administración i.v., especialmente bolo i.v., infusión i.v. rápida o infusión i.v. de una solución de epinefrina 1:1.000 en lugar de una solución diluida apropiadamente (1:10.000 o 1:100.000)

Por qué los pacientes y cuidadores no se inyectan epinefrina de inmediato
- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fallo en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- El antihistamínico H_1 o el analgésico para el asma se usan inicialmente en su lugar, aliviando los primeros signos de advertencia como picazón o tos, respectivamente
- El médico no proporciona la receta para autoinyectores de epinefrina (AIE)
- La receta para AIE se proporciona, pero no se completa en la farmacia (p. ej., no es asequible)
- Los pacientes no llevan AIE de manera constante (debido al tamaño y al volumen, o «no creen que lo necesiten»)
- Los pacientes y cuidadores tienen miedo de usar AIE (preocupación por cometer un error al administrar la inyección o por un mal resultado)
- Los pacientes y cuidadores están preocupados por las lesiones causadas por AIE
- La competencia en el uso de AIE está asociada con visitas regulares a clínicas de alergia; disminuye a medida que transcurre el tiempo desde la primera instrucción de AIE; Se necesita un entrenamiento regular
- Dificultad para entender cómo usar AIE (15% de las madres sin experiencia en AIE no supieron utilizar un AIE inmediatamente después de una demostración individual)
- Los errores en el uso de AIE pueden ocurrir a pesar de la educación, posiblemente relacionados con el diseño de algunas AIE

Por qué los pacientes ocasionalmente no responden a la inyección de epinefrina
- Reconocimiento tardío de los síntomas de anafilaxia; diagnóstico retrasado
- Error en el diagnóstico: el problema que se está tratando (p. ej., inhalación de cuerpo extraño) no es anafilaxia
- Rápida progresión de la anafilaxia†

  Epinefrina†:
  - Inyectada demasiado tarde; dosis demasiado baja en mg/kg; dosis demasiado baja porque la solución de epinefrina se ha degradado (p. ej., después de la fecha de vencimiento, almacenada en un lugar caliente)
  - Lugar de inyección o sitio no óptimo; la dosis tardó demasiado en ser absorbida
  - El paciente se sienta de repente o camina o corre, lo que lleva al síndrome del ventrículo vacío
  - Uso concurrente de ciertos medicamentos (p. ej., bloqueantes β-adrenérgicos)

*Los episodios de anafilaxia posteriores pueden ser más graves, menos graves o de gravedad similar.

†El tiempo medio para el paro respiratorio o cardíaco son 5 minutos en anafilaxia iatrogénica, 15 minutos en anafilaxia por veneno de picadura de insecto y 30 minutos en anafilaxia alimentaria; sin embargo, independientemente del desencadenante, puede producirse un paro respiratorio o cardíaco dentro de 1 minuto en anafilaxia.

Adaptada de Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 531.

Capítulo 175

Enfermedad del suero

Anna Nowak-Węgrzyn y Scott H. Sicherer

La **enfermedad del suero** es una vasculitis sistémica por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos que habitualmente se atribuye a la administración terapéutica de proteínas séricas extrañas o de otros medicamentos (tabla 175.1).

ETIOLOGÍA

Los inmunocomplejos formados por proteínas séricas heterólogas (animales) y la activación del complemento son mecanismos patogénicos importantes en la enfermedad del suero. Disponemos de tratamientos con anticuerpos derivados del caballo, la oveja o el conejo para el tratamiento del envenenamiento por la araña viuda negra y diversas serpientes, para el tratamiento del botulismo y para la inmunosupresión (**globulina antitimocítica,** GAT). La disponibilidad de tratamientos médicos alternativos, anticuerpos modificados o creados mediante ingeniería genética, y los productos biológicos de origen humano han sustituido al uso de los antisueros no humanos, lo que ha reducido el riesgo de enfermedad del suero. Sin embargo, la GAT generada a partir del conejo, que se une a los linfocitos T humanos, continúa usándose de forma extendida como agente inmunosupresor durante el tratamiento para receptores de alotrasplante de riñón; la enfermedad del suero está asociada con una pérdida tardía del injerto en receptores de trasplante de riñón. Una **reacción similar a la enfermedad del suero** puede atribuirse a la alergia a los fármacos, desencadenada por los antibióticos (especialmente el cefaclor). Al contrario que las verdaderas enfermedades del suero, las similares a la enfermedad del suero no muestran los inmunocomplejos, la hipocomplementemia, la vasculitis ni las lesiones renales que se observan en las reacciones de la enfermedad del suero.

PATOGENIA

La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos antígeno-anticuerpo. En el modelo de conejo que utiliza albúmina sérica bovina, los síntomas aparecen al surgir el anticuerpo frente al antígeno inyectado. A medida que la concentración de antígeno libre se reduce y aumenta con los días la producción de anticuerpos se producen complejos antígeno-anticuerpo de diferentes tamaños de forma análoga a una curva de precipitinas. Mientras que los complejos pequeños suelen circular sin provocar lesiones y los grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial, los complejos de tamaño intermedio que aparecen en el punto de ligero exceso de antígeno pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos. Existen microprecipitados inmunitarios que inducen lesiones vasculares (vasculitis leucocitoclásticas con depósito de inmunocomplejos) y tisulares mediante la activación del complemento y de los granulocitos.

La activación del complemento (C3a, C5a) favorece la quimiotaxis y la adherencia de los neutrófilos en la zona de depósitos de inmunocomplejos. Los procesos de depósito de inmunocomplejos y de acumulación de neutrófilos pueden verse facilitados por el aumento de la permeabilidad vascular debido a la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos tisulares. Los mastocitos pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE o por el contacto con anafilotoxinas (C3a). La lesión tisular provoca la liberación de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno a partir de los neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad del suero suelen comenzar 7-12 días después de la inyección del material extraño, pero pueden aparecer hasta 3 semanas después. El inicio de los síntomas puede acelerarse si hubo una exposición anterior o una reacción alérgica previa al mismo antígeno. Unos días antes del comienzo de los síntomas generalizados, la zona de inyección puede hacerse edematosa y eritematosa. Los síntomas suelen ser fiebre, malestar general y reacción cutánea. La urticaria y las erupciones morbiliformes son los tipos predominantes de erupciones cutáneas (fig. 175.1). En un estudio

Tabla 175.1 Proteínas y medicamentos que causan enfermedad del suero*

PROTEÍNAS DE OTRAS ESPECIES
Globulina antibotulínica
Globulina antitimocítica
Toxoide antitetánico
Antiveneno (Crotalidae) polivalente (a base de suero de caballo)
Crotalidae Fab inmune polivalente (a base de suero ovino)
Globulina antirrábica
Infliximab
Rituximab
Etanercept
Anticuerpos anti-VIH ([PE] HRG214)
Picaduras de himenópteros
Estreptoquinasa
Vacuna contra la gripe H1N1
FÁRMACOS
Antibióticos
Cefaclor
Penicilinas
Trimetoprim sulfametoxazol
Minociclina
Meropenem
Neurológico
Bupropión
Carbamazepina
Fenitoína
Sulfonamidas
Barbitúricos

*Basado en el análisis de la literatura más actual. También se citan como causas de la enfermedad del suero otros medicamentos que no están en la lista.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Aceves SS, Serum sickness In Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editors: *Current pediatric therapy*, ed 18, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 1138.

prospectivo de la enfermedad del suero inducida por la administración de GAT equina se observó una erupción inicial en la mayoría de los pacientes. Comenzó en forma de una banda serpiginosa fina de eritema a los dos lados de las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies en la unión de la piel palmar o plantar con la piel de la superficie dorsolateral. En la mayoría de los pacientes petequias y púrpura reemplazaron la banda de eritema, probablemente por un bajo recuento de plaquetas o el daño local de los vasos sanguíneos pequeños. Otros síntomas fueron edema, mialgias, linfadenopatía, artralgias simétricas o artritis de múltiples articulaciones y síntomas gastrointestinales, incluidos dolor, náuseas, diarrea y melena. Los síntomas generalmente se resuelven en 2 semanas después de retirar la sustancia causal, aunque en casos inusuales los síntomas pueden persistir hasta 2-3 meses.

Es raro que aparezcan carditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica. Las reacciones similares a la enfermedad del suero producidas por los fármacos se caracterizan por fiebre, prurito, urticaria y artralgias que suelen comenzar 1-3 semanas después de la exposición al fármaco. La erupción cutánea urticarial se hace cada vez más eritematosa a medida que la reacción avanza y pueden llegar a aparecer centros oscuros con placas redondas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la enfermedad del suero y de las reacciones similares a la enfermedad del suero son las enfermedades víricas exantemáticas, las vasculitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Kawasaki, la fiebre reumática aguda, las infecciones gonocócicas o meningocócicas agudas, la endocarditis, la artritis idiopática juvenil de inicio generalizado (enfermedad de Still), la enfermedad de Lyme, la hepatitis y otros tipos de reacciones farmacológicas (v. cap. 177).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de la enfermedad del suero se realiza en la clínica basándose en el patrón característico de inicio agudo o subagudo de un exantema, fiebre y artralgias y mialgias intensas desproporcionadas al grado de edema y que se producen después de la exposición a un posible agente causal.

Fig. 175.1 Reacción similar a la enfermedad del suero (RSES). Obsérvese la mano inflamada y las grandes ronchas urticariales en esta niña con RSES y artralgias. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 476.)*

A los pacientes que parecen moderada o gravemente enfermos, o a los que no están tomando ningún medicamento que pueda identificarse rápidamente como culpable, se les debería evaluar con las siguientes pruebas de laboratorio:

- Hemograma completo y diferencial; es frecuente la trombocitopenia.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva; la VSG está generalmente elevada.
- Análisis de orina; pueden verse proteinuria leve, hemoglobinuria y hematuria microscópica.
- Bioquímica sérica, que incluye el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y las pruebas de la función hepática.
- Estudios complementarios, entre ellos CH_{50}, C3 y C4; las concentraciones séricas del complemento (C3 y C4) generalmente se reducen y alcanzan un valor mínimo alrededor del 10.° día. Puede aumentar la anafilatoxina C3a.
- Pruebas de enfermedades infecciosas específicas, si están indicadas por los antecedentes y la exploración física.
- Cultivos víricos y bacterianos apropiados si se sospecha una infección.

Las biopsias cutáneas no suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico porque los signos son variables y no son específicos de la enfermedad del suero. Los estudios de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas revelan a menudo depósitos inmunitarios de IgM, IgA, IgE o C3.

TRATAMIENTO

No hay directrices basadas en pruebas ni estudios comparativos sobre los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento es, sobre todo, de apoyo y consta de la interrupción del fármaco causal, antihistamínicos para el prurito y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para la febrícula y las artralgias leves. Cuando los síntomas son especialmente intensos, por ejemplo, fiebre >38,5 °C, mialgias o artralgias intensas o disfunción renal, pueden utilizarse corticoides sistémicos. Generalmente es suficiente el empleo de prednisona (1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) durante 1-2 semanas. Una vez que se retira el fármaco causal y dependiendo de su semivida, los síntomas se resuelven de forma espontánea en 1-4 semanas. Los síntomas que duran más indican otros diagnósticos.

PREVENCIÓN

El principal modo de prevención de la enfermedad del suero consiste en buscar tratamientos alternativos. En algunos casos se puede disponer de preparados de origen no animal (inmunoglobulina botulínica derivada de seres humanos). Otras alternativas son los anticuerpos parcialmente digeridos de origen animal y los anticuerpos sintetizados con ingeniería genética (humanizados). El potencial que estos tratamientos tienen de provocar un trastorno del tipo enfermedad del suero parece bajo. Cuando solo se dispone de antitoxina/antiveneno de origen animal deben realizarse pruebas cutáneas antes de administrar el suero, pero este procedimiento indica el riesgo de anafilaxia, no de enfermedad del suero. En los pacientes con signos de sensibilidad anafiláctica al suero de caballo se debe evaluar la relación riesgo/beneficio para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si fuera necesario el suero, se puede administrar de forma satisfactoria mediante un proceso de desensibilización rápida utilizando

los protocolos de administración gradual descritos por los fabricantes. La enfermedad del suero no se evita con la desensibilización ni el tratamiento previo con corticoides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 176

Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Anna Nowak-Węgrzyn, Hugh A. Sampson y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los alimentos consisten en cualquier reacción desfavorable que se produce tras la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario y se dividen clásicamente en **intolerancias a alimentos** (p. ej., **intolerancia a la lactosa**), que son respuestas fisiológicas adversas, y **alergia a los alimentos,** que es una respuesta *inmunitaria* adversa y puede estar mediada por la IgE o no (tablas 176.1 a 176.2). Al igual que con otras enfermedades atópicas, la alergia alimentaria parece haber aumentado durante los últimos tres decenios, sobre todo en los países con un estilo de vida occidental. A nivel mundial, las estimaciones de la alergia a los alimentos varían del 1-10%; la alergia a los alimentos afecta al 3,5% de la población estadounidense. Hasta el 6% de los lactantes y niños pequeños experimentan reacciones alérgicas a los alimentos en los primeros tres años de vida, incluidos aproximadamente un 2,5% con alergia a la leche de vaca, un 2% con alergia al huevo y un 2-3% al cacahuete. La **alergia al cacahuete** se ha triplicado en la década pasada. La mayoría de los niños «supera» la alergia a la leche y al huevo, y alrededor del 50% lo hace en 2-3 años. Por el contrario, el 80-90% de los niños que tienen alergia al cacahuete, los frutos secos o el marisco siguen teniéndola durante toda la vida.

GENÉTICA

Los factores genéticos presentan un papel importante en el desarrollo de alergia alimentaria. Estudios en familias y gemelos muestran que la historia familiar aumenta el riesgo en 2-10 veces, en función del lugar donde se hizo el estudio, la población, la alimentación, y el test diagnóstico utilizado. Estudios genéticos en proceso sugieren que las variaciones genéticas en el *locus* HLA-DQ (HLA-DQB1*02 y DQB1*06:03P), y los genes de filagrina, interleucina-10, *STAT6*, y *FOXP3* están asociados con la alergia alimentaria, aunque los resultados son inconsistentes en diferentes poblaciones. En un estudio de asociación de todo el genoma, la metilación diferencial en las regiones HLA-DR y -DQ se asoció con alergia alimentaria. Los estudios epigenéticos implican a los efectos de metilación del ADN en los genes de interleucinas 4, 5 y 10 e interferón (IFN) -γ y en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK).

PATOGENIA

Las intolerancias a los alimentos se deben a diversos mecanismos, mientras que la alergia está causada predominantemente por mecanismos mediados por la IgE y la inmunidad celular. En los sujetos susceptibles expuestos a ciertos alérgenos se forman anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos que se unen a los receptores Fcε de los mastocitos, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan los anticuerpos IgE unidos a las células se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que da lugar a los síntomas de la hipersensibilidad inmediata (alergia). Los mastocitos y los macrófagos activados pueden liberar varias citocinas que atraen y activan a otras células, como los eosinófilos y los linfocitos, lo que conduce a una inflamación prolongada. Los síntomas producidos durante las reacciones agudas mediadas por IgE pueden afectar a la piel (urticaria, angioedema, enrojecimiento), al aparato digestivo (AD) (prurito oral, angioedema, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea), al aparato respiratorio (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, edema laríngeo, sensación de falta de aire, disnea, sibilancias) y al sistema cardiovascular (arritmias, hipotensión, pérdida de conciencia). En la alergia alimentaria no mediada por IgE, los linfocitos, sobre todo los linfocitos T específicos frente al alimento, secretan cantidades excesivas de diferentes citocinas que pueden provocar un proceso inflamatorio «retardado» más

Tabla 176.1 Reacciones alimentarias adversas

INTOLERANCIA ALIMENTARIA (NO MEDIADAS POR EL SISTEMA INMUNE, NO TÓXICAS, NO INFECCIOSAS)
Factores del huésped
Deficiencias enzimáticas: lactasa (primaria o secundaria), sacarasa/isomaltasa, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia
Trastornos gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, seudoobstrucción, cólico
Reacciones idiosincráticas: cafeína en refrescos («hiperreactividad»)
Psicológicos: fobia a la comida, desorden obsesivo/compulsivo
Migrañas(raro)
Factores del alimento (tóxicos, infecciosos o farmacológicos)
Organismos infecciosos: *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Shigella,* botulismo, *Salmonella, Yersinia, Campylobacter*
Toxinas: histamina (envenenamiento por escombroides), saxitoxina (mariscos)
Agentes farmacológicos: cafeína, teobromina (chocolate, té), triptamina (tomates), tiramina (queso), ácido benzoico en cítricos (brote perioral)
Contaminantes: metales pesados, pesticidas, antibióticos
ALERGIA A ALIMENTOS
Mediada por IgE
Cutánea: urticaria, angioedema, erupciones morbiliformes, enrojecimiento, urticaria de contacto
Gastrointestinal: síndrome de alergia oral, anafilaxia gastrointestinal
Respiratoria: rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo
Generalizada: shock anafiláctico, anafilaxia inducida por ejercicio
Mixta mediada por IgE y no mediada por IgE
Cutánea: dermatitis atópica, dermatitis de contacto
Gastrointestinal: esofagitis eosinofílica alérgica y gastroenteritis
Respiratoria: asma
No mediada por IgE
Cutánea: dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme (enfermedad celíaca)
Gastrointestinal: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, proctocolitis y síndromes de enteropatía, enfermedad celíaca
Respiratoria: hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)
Sin clasificar

IgE, inmunoglobulina E.

crónico que afecta a la piel (prurito, exantema eritematoso), al AD (retraso del crecimiento, saciedad precoz, dolor abdominal, vómitos, diarrea) y al aparato respiratorio (hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos). Las respuestas mixtas celulares y a través de la IgE frente a alérgenos alimentarios pueden provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica, el asma, la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis.

Los niños que desarrollan alergias alimentarias mediadas por IgE pueden sensibilizarse a alérgenos alimentarios que atraviesan la barrera gastrointestinal (GI), a los que nos referimos como **alérgenos alimentarios de la clase 1,** o como alérgenos alimentarios que son parcialmente homólogos a los pólenes de las plantas, que atraviesan la vía respiratoria, a los que denominamos **alérgenos alimentarios de la clase 2.** Cualquier alimento puede ser un alérgeno alimentario de la clase 1, pero *el huevo, la leche, los cacahuetes, los frutos secos de árbol, el pescado, la soja y el trigo* son los responsables de alrededor del 90% de las alergias alimentarias durante la infancia. Se han caracterizado muchas de las proteínas alergénicas principales de esos alimentos. Existe una reactividad cruzada variable con otras proteínas dentro de un grupo alimentario. La exposición y sensibilización a estas proteínas se produce a menudo en fases muy tempranas de la vida. Casi todos los casos de alergia a la leche aparecen a los 12 meses y la alergia al huevo a los 18 meses, y la mediana de edad de la primera reacción alérgica al cacahuete es de 14 meses.

Los alérgenos de la clase 2 suelen ser proteínas de verduras, frutas o frutos secos de árbol que son parcialmente homólogas a las proteínas del polen (tabla 176.3). Con la aparición de la rinitis alérgica estacional, debida a los pólenes del abedul, las gramíneas o la ambrosía, la ingestión posterior de ciertas frutas o verduras no cocinadas provoca el **síndrome de la alergia oral.** La *ingestión intermitente* de alimentos alergénicos provoca síntomas agudos como urticaria o anafilaxia, mientras que la exposición prolongada puede provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica y el asma. La sensibilidad mediada por células suele aparecer frente a alérgenos de la clase 1.

Tabla 176.2	Diagnóstico diferencial de reacciones alimentarias adversas

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES (CON VÓMITOS Y/O DIARREA)
Anomalías estructurales (estenosis pilórica, enfermedad de Hirschsprung, reflujo)

Deficiencias enzimáticas (primarias o secundarias):
Deficiencia de disacaridasa: lactasa, fructasa, sacarasa-isomaltasa
Galactosemia
Malignidad con obstrucción
Otros: insuficiencia pancreática (fibrosis quística), enfermedad péptica

CONTAMINANTES Y ADITIVOS
Aromatizantes y conservantes: rara vez causan síntomas:
Metabisulfito de sodio, glutamato monosódico, nitritos
Tintes y colorantes: muy raramente causan síntomas (urticaria, eczema):
Tartrazina
Toxinas:
Bacterianas, fúngicas (aflatoxinas), relacionadas con peces (escombroides, ciguatera)
Organismos infecciosos:
Bacterias (*Salmonella, Escherichia coli, Shigella*)
Virus (rotavirus, enterovirus)
Parásitos (*Giardia, Akis simplex* [en peces])
Contaminantes accidentales:
Metales pesados, pesticidas
Agentes farmacológicos:
Cafeína, glucósidos alcaloides, solanina (patatas), histamina (pescado), serotonina (plátano, tomate), triptamina (tomate), tiramina (queso)

REACCIONES PSICOLÓGICAS
Fobias alimentarias

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde un punto de vista clínico y diagnóstico es más útil subdividir los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en función del órgano diana predominante (tabla 176.4) y el mecanismo inmunitario (v. tabla 176.1).

Manifestaciones digestivas

Los trastornos digestivos en la alergia a los alimentos son a menudo la primera forma de alergia en los lactantes y niños pequeños afectados y habitualmente se manifiestan con irritabilidad, vómitos o «escupidos», diarrea y escaso aumento de peso. Predominan los casos de hipersensibilidad mediada por células sin la participación de la IgE, lo que hace que las pruebas de alergia habituales, como la de punción cutánea y las de laboratorio para la detección de anticuerpos IgE tengan un escaso valor diagnóstico.

El **síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)** suele manifestarse en los primeros meses de vida con irritabilidad, vómitos intermitentes y diarrea prolongada, lo que puede provocar deshidratación (tabla 176.5). Los vómitos generalmente se producen 1-4 horas después de la alimentación y la exposición continuada puede provocar distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, anemia y detención del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la leche de vaca y a fórmulas con proteínas de soja. Se produce una enterocolitis similar en lactantes más mayores y en niños debido al arroz, la avena, el trigo, el huevo, el cacahuete, los frutos secos de árbol, el pollo, el pavo y el pescado. Se produce una hipotensión en aproximadamente el 15% de los pacientes tras la ingestión del alérgeno e inicialmente puede atribuirse a una septicemia. El SEIPA se resuelve generalmente a los 3-5 años.

La **proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (PAIPA)** debuta en los primeros meses de vida con heces que presentan hebras sanguinolentas en lactantes con aspecto sano (tabla 176.5). Aproximadamente el 60% de los casos se produce entre lactantes que reciben alimentación materna y el resto entre niños alimentados con fórmulas de leche de vaca o de proteínas de soja. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, pero puede en ocasiones producir anemia.

La **enteropatía inducida por proteínas alimentarias (EIPA)** se manifiesta habitualmente en los primeros meses de la vida con diarrea, a menudo con esteatorrea y un escaso aumento de peso (tabla 176.5). Los síntomas comprenden una diarrea prolongada, vómitos en hasta el 65% de los casos, detención del crecimiento, distensión abdominal, saciedad precoz y malabsorción. En ocasiones se producen anemia, edema e hipoproteinemia. La **sensibilidad a**

Tabla 176.3 Evolución natural de la alergia a los alimentos y reactividad cruzada entre alimentos frecuentes

ALIMENTO	EDAD HABITUAL DE INICIO DE LA ALERGIA	REACTIVIDAD CRUZADA	EDAD HABITUAL DE RESOLUCIÓN
Clara de huevo de gallina	0-1 año	Huevos de otras aves	7 años (el 75% de los casos se resuelven)*
Leche de vaca	0-1 año	Leche de cabra, leche de oveja, leche de búfala	5 años (el 76% de los casos se resuelven)*
Cacahuetes	1-2 años	Otras leguminosas, guisantes, lentejas; reactividad cruzada con frutos secos	Persistente (el 20% de los casos se resuelven)
Frutos secos	1-2 años; en adultos comienzo tras reactividad cruzada con polen de abedul	Otros frutos secos; reactividad cruzada con cacahuetes	Persistente (el 9% de los casos se resuelven)
Pescado	Final de la infancia y adultos	Otros pescados (baja reactividad cruzada con atún y pez espada)	Persistente†
Marisco	Adultos (en el 60% de los pacientes con esta alergia)	Otros mariscos	Persistente
Trigo*	6-24 meses	Otros cereales que contienen gluten (centeno, cebada)	5 años (el 80% de los casos se resuelven)
Soja*	6-24 meses	Otras leguminosas	2 años (el 67% de los casos se resuelven)
Kiwi	Cualquier edad	Plátano, aguacate, látex	Desconocido
Manzanas, zanahorias y melocotones§	Final de la infancia y adultos	Polen de abedul, otras frutas, frutos secos	Desconocido

*Estudios recientes indican que la resolución puede tener lugar a cualquier edad, especialmente en niños con múltiples alergias alimentarias y un valor máximo a lo largo de la vida de IgE específica frente a los alimentos >50 kU_A/l.
†La alergia al pescado que se adquiere en la infancia puede resolverse.
§La alergia a las manzanas, las zanahorias y los melocotones frescos (síndrome de la alergia oral) se debe típicamente a proteínas termolábiles. Las frutas frescas causan prurito oral, pero la fruta cocinada se tolera. Generalmente no hay riesgo de anafilaxia, aunque en casos raros la alergia a lipoproteínas transferidas con reactividad cruzada puede causar anafilaxia tras la ingestión de frutas (p. ej., melocotón) y verduras.
Adaptada de Lack G: Food allergy, *N Engl J Med* 359:1252-1260, 2008.

Tabla 176.4 Síntomas de las reacciones alérgicas inducidas por los alimentos

ÓRGANO DIANA	SÍNTOMAS INMEDIATOS	SÍNTOMAS TARDÍOS
Cutáneo	Eritema Prurito Urticaria Erupción morbiliforme Angioedema	Eritema Enrojecimiento Prurito Erupción morbiliforme Angioedema Exantema eczematoso
Ocular	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario
Vías respiratorias altas	Congestión nasal Prurito Rinorrea Estornudos Edema en la laringe Ronquera Tos espasmódica seca	
Vías respiratorias bajas	Tos Opresión torácica Disnea Sibilancias Retracciones intercostales Uso de músculos accesorios	Tos, disnea y sibilancias
Digestivo (oral)	Angioedema de los labios, la lengua o el paladar Prurito oral Inflamación de la lengua	
Digestivo (inferior)	Náuseas Dolor abdominal con cólicos Reflujo Vómitos Diarrea	Náuseas Dolor abdominal Reflujo Vómitos Diarrea Rectorragia Irritabilidad y rechazo a la comida con pérdida de peso (niños pequeños)
Cardiovascular	Taquicardia (en ocasiones bradicardia en anafilaxia) Hipotensión Mareos Desfallecimiento Pérdida de conciencia	
Variados	Contracciones uterinas Sensación de «muerte inminente»	

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table IV, p S19).

la **leche de vaca** es la causa más frecuente de EIPA en los lactantes pequeños, pero también se ha asociado a la sensibilidad a la soja, al huevo, al trigo, al arroz, al pollo y al pescado en niños más mayores. La **enfermedad celíaca** es la forma más grave de EIPA y aparece en aproximadamente 1:100 estadounidenses, aunque puede ser «silente» en muchos pacientes (v. cap. 364.2). La forma completa se caracteriza por una pérdida más extensa de las vellosidades de absorción y una hiperplasia de las criptas que provoca malabsorción, diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso o retraso del crecimiento. Pueden aparecer úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción. Los sujetos con susceptibilidad génica (HLA-DQ2 o HLA-DQ8) muestran una respuesta celular frente a la gliadina desamidada por la transglutaminasa tisular (una fracción del gluten), que se encuentra en el trigo, el arroz y la cebada.

La **esofagitis eosinofílica (EEo)** puede aparecer desde la lactancia hasta la adolescencia, más frecuentemente en los niños (v. cap. 350). En los niños pequeños, la EEo suele estar mediada por células y se manifiesta en forma de reflujo gastroesofágico (RGE) crónico, vómitos intermitentes, rechazo de los alimentos, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y resistencia al tratamiento con medicamentos tradicionales frente al RGE. La EEo es un diagnóstico anatomoclínico. El diagnóstico se confirma cuando se ven 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la biopsia esofágica tras el tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La **gastroenteritis eosinofílica** se produce en cualquier edad y causa síntomas similares a los de la EEo, así como con una pérdida de peso destacada o un retraso del crecimiento, ambos característicos de este trastorno. Más del 50% de los pacientes con este trastorno son atópicos; sin embargo, solo en una minoría de los pacientes se han encontrado reacciones mediadas por IgE frente a alimentos. Puede producirse un edema generalizado secundario a la hipoalbuminemia en algunos lactantes con enteropatía perdedora de proteínas acentuada.

El **síndrome de la alergia oral** (síndrome de alergia a los alimentos asociada al polen) es una hipersensibilidad mediada por IgE que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y de ambrosía. Los síntomas suelen limitarse a la orofaringe y constan del inicio rápido de prurito oral, hormigueo y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la garganta y, en ocasiones, una sensación de prurito en los oídos y de ocupación faríngea. Los síntomas son generalmente de corta duración y están causados por la activación local de los mastocitos después del contacto con las proteínas de la fruta y las verduras frescas que muestran reactividad cruzada con el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas, cacahuetes, kiwi, cereza y pera), al polen de las gramíneas (patata, tomate, sandía, kiwi) y al polen de ambrosía (plátano, melones como el melón cantalupo y la sandía).

La **anafilaxia gastrointestinal aguda** se manifiesta generalmente con un dolor abdominal agudo, vómitos o diarrea que acompañan a síntomas alérgicos mediados por la IgE en otros órganos diana.

Manifestaciones cutáneas

Las alergias alimentarias en la piel también son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños.

La **dermatitis atópica** es una forma de eczema que generalmente comienza al principio de la lactancia y se caracteriza por prurito, una evolución crónica con recaídas y su asociación al asma y a la rinitis alérgica (v. cap. 170). Aunque no suele apreciarse en la anamnesis, al menos el 30% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tiene alergia alimentaria. Cuanto más pequeño es el niño y más intenso el eczema, más probable es que la alergia a alimentos esté interviniendo en la enfermedad.

La **urticaria** y el **angioedema agudos** se encuentran entre los síntomas más frecuentes de las reacciones alérgicas a alimentos (v. cap. 173). El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, apenas minutos después de la ingestión del alérgeno responsable. Los síntomas se deben a la activación de los mastocitos que portan IgE por la acción de los alérgenos alimentarios, que se absorben y circulan rápidamente por todo el cuerpo. Los alimentos más frecuentemente incriminados en los niños son el huevo, la leche, los cacahuetes y los frutos secos, aunque cada vez son más frecuentes las reacciones a diferentes semillas (sésamo, semillas de amapola) y frutas (kiwi). Es raro que la urticaria y el angioedema crónicos estén causados por alergias alimentarias.

La **dermatitis perioral** es a menudo una dermatitis de contacto causada por sustancias que se encuentran en la pasta de dientes, los chicles, las barras de labios o medicamentos. Suele observarse un **eritema perioral** en los lactantes alimentados con frutas cítricas que puede estar causado por el ácido benzoico de la comida. Esto también puede ocurrir durante la lactancia natural. En ambas situaciones el efecto es benigno. El eritema también puede deberse al síndrome del nervio auriculotemporal (Frey) (parto con fórceps, familiar), que se resuelve de forma espontánea.

Manifestaciones respiratorias

La alergia respiratoria a alimentos es infrecuente como síntoma aislado. Aunque muchos progenitores creen que la congestión nasal en los lactantes se debe a menudo a la alergia a la leche, los estudios demostraron que este no es el caso. Los síntomas de **rinoconjuntivitis inducida por alimentos** normalmente acompañan a los síntomas alérgicos de otros órganos diana, como la piel, y constan de síntomas de rinitis alérgica típicos (prurito periocular y lagrimeo, congestión nasal y prurito, estornudos, rinorrea). Las sibilancias aparecen en aproximadamente el 25% de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE, pero solo el 10% de los asmáticos tiene síntomas respiratorios inducidos por alimentos.

Anafilaxia

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave multisistémica que tiene un inicio rápido y puede ser mortal. Las reacciones alérgicas a alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia en los departamentos de urgencia hospitalarios en EE. UU. Además del inicio rápido de los síntomas cutáneos, respiratorios

Tabla 176.5 Síndromes digestivos inducidos por proteínas de los alimentos

	SEIPA	PROCTOCOLITIS	ENTEROPATÍA	GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS*
Edad de inicio	1 día-1 año	1 día-6 meses	Depende de la edad de exposición al antígeno, la leche de vaca y la soja hasta los 2 años	De la lactancia a la adolescencia
Proteínas de los alimentos implicadas				
Con mucha frecuencia	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja, claras de huevo, trigo, cacahuete
Con poca frecuencia	Arroz, pollo, pavo, pescado, guisantes	Huevos, maíz, chocolate	Trigo, huevo	Carnes, maíz, arroz, frutas, verduras, pescado
Hipersensibilidades a múltiples alimentos	>50% a la leche de vaca y de soja	40% a la leche de vaca y de soja	Infrecuentes	Frecuentes
Lactantes en el momento del inicio	Fórmula	>50% lactancia materna exclusiva	Fórmula	Fórmula
Antecedentes de atopia				
Antecedentes familiares de atopia	40-70%	25%	Desconocidos	~50% (antecedentes frecuentes de esofagitis eosinofílica)
Antecedentes personales de atopia	30%	22%	22%	~50%
Síntomas				
Vómitos	Importantes	No	Intermitentes	Intermitentes
Diarrea	Intensa	No	Moderada	Moderada
Sangre en heces	Intensa	Moderada	Rara	Moderada
Edema	Agudo, grave	No	Moderado	Moderado
Choque	15%	No	No	No
Retraso del crecimiento	Moderado	No	Moderado	Moderado
Datos de laboratorio				
Anemia	Moderada	Leve	Moderada	Leve-moderada
Hipoalbuminemia	Aguda	Rara	Moderada	Leve-moderada
Metahemoglobinemia	Puede aparecer	No	No	No
Evaluación alérgica				
Prueba intraepidérmica cutánea a los alimentos	Negativa†	Negativa	Negativa	Positiva en ~50%
IgE frente a alimentos alergénicos en suero	Negativo†	Negativo	Negativo	Positivo en ~50%
IgE total	Normal	Negativo	Normal	De normal a elevado
Eosinofilia periférica en la sangre	No	Ocasional	No	Presente en <50%
Datos de la biopsia				
Colitis	Prominente	Focal	No	Puede estar presente
Hiperplasia linfática nodular	No	Frecuente	No	Sí
Eosinófilos	Prominente	Prominente	Pocos	Prominente; también infiltrados eosinofílicos, elongación papilar e hiperplasia en la zona basal
Problemas con los alimentos	Vómitos en 1-4 horas; diarrea en 5-8 horas	Hemorragia rectal en 6-72 horas	Vómitos, diarrea o ambos en 40-72 horas	Vómitos y diarrea en horas o días
Tratamiento	Eliminación de proteínas, el 80% responde al hidrolizado de caseína y los síntomas se eliminan en 3-10 días; reexposición bajo supervisión en 1,5-2 años	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 3 días con el hidrolizado de caseína, reanudar/continuar la lactancia materna con una dieta con restricción de antígenos reintroducir en casa tras 9-12 meses de edad	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 1-3 semanas, reexposición y biopsia en 1-2 años	Eliminación de proteínas, buena respuesta al hidrolizado de caseína, respuesta excelente a la dieta básica, los síntomas se eliminan en 2-3 semanas, respuesta aguda excelente a los esteroides; reexposición mediante la introducción de comida en casa y biopsia en 1-2 años
Evolución natural	Leche de vaca: el 60% se resuelve a los 2 años Soja: el 25% se resuelve a los 2 años	Se resuelve a los 9-12 meses	La mayoría de los casos se resuelve en 2-3 años	Es característica una evolución prolongada y con recaídas
Reintroducción de los alimentos	Introducción supervisada del alimento	En casa, se avanza gradualmente de 0,454 g a biberones completos durante 2 semanas	En casa, se avanza gradualmente	En casa, se avanza gradualmente

*Las gastroenteropatías eosinofílicas engloban la esofagitis, la gastritis y la gastroenterocolitis.
†Si es positivo puede ser un factor de riesgo de enfermedad crónica.
SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos.
De Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis síndrome, *Curr Opin Allergy Immunol* 9:371-377, 2009 (Table 1, p 372).

y gastrointestinales, los pacientes pueden mostrar síntomas cardiovasculares, como la hipotensión, el colapso vascular y las arritmias cardíacas, probablemente debido a una liberación masiva de mediadores del mastocito. La **anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada a los alimentos** es cada vez más frecuente entre los deportistas adolescentes, en especial del género femenino (v. cap. 174).

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis completa para determinar si los síntomas de un paciente representan una reacción adversa a un alimento (v. tabla 176.2), ya sea una reacción de intolerancia o de alergia a los alimentos y si esta última es una respuesta mediada por IgE o por células (fig. 176.1). Deben establecerse los siguientes hechos: 1) el alimento sospechoso de provocar la reacción y la cantidad ingerida; 2) el intervalo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas; 3) el tipo de síntomas desencadenados por la ingestión; 4) si ingerir el alimento sospechoso produjo síntomas similares en otras ocasiones; 5) si son necesarios otros factores incitadores, como el ejercicio; y 6) el intervalo transcurrido desde la última reacción al alimento.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas *(prick test)* y las de laboratorio son útiles para demostrar la sensibilización IgE, definida como la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos. Muchas frutas y verduras requieren pruebas cutáneas intraepidérmicas con el producto fresco porque las proteínas lábiles se destruyen durante la preparación comercial. Un resultado negativo de la prueba cutánea prácticamente excluye una forma mediada por IgE de alergia alimentaria. Por el contrario, la mayoría de los niños con respuestas positivas en las pruebas cutáneas frente a un alimento no reaccionará cuando ingieran el alimento, de forma que a menudo son necesarias pruebas más definitivas, como las concentraciones de IgE o la eliminación y provocación con el alérgeno, para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria. Las concentraciones séricas de IgE específica frente a alimentos $\geq 15\ kU_A/l$ para la leche ($\geq 5\ kU_A/l$ en niños ≤ 1 año), $\geq 7\ kU_A/l$ para el huevo ($\geq 2\ kU_A/l$ en niños <2 años) y $\geq 14\ kU_A/l$ para el cacahuete se asocian a una probabilidad $>95\%$ de reactividad clínica frente a estos alimentos en los niños con sospecha de reactividad. Sin una anamnesis clara de reactividad a un alimento y pruebas de anticuerpos IgE específicos frente a este, deben realizarse estudios definitivos antes de recomendar que se evite el alimento o que se sigan dietas muy restrictivas, ya que estas pueden provocar deficiencias nutricionales, ser impracticables, tener un coste elevado, romper la dinámica familiar o ser fuente de futuros trastornos relacionados con la alimentación. Las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por la IgE en general son muy específicas del alimento, de forma que no se aconsejan las dietas de exclusión amplias, como la evitación de todas las legumbres, cereales o derivados animales (tabla 176.6; v. también tabla 176.3).

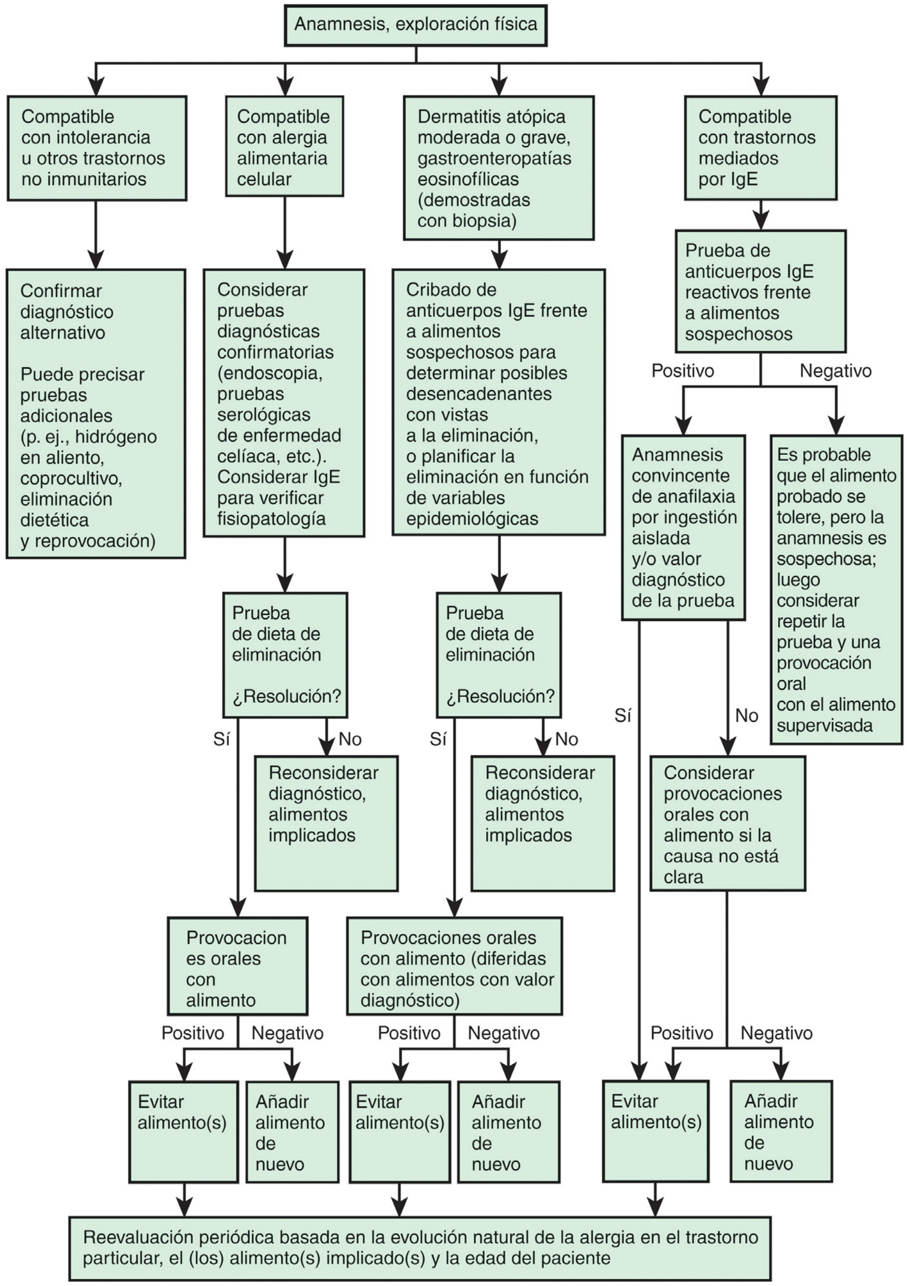

Fig. 176.1 Esquema general para el diagnóstico de la alergia alimentaria. *(De Sicherer SH: Food allergy,* Lancet *360:701-710, 2002.)*

Tabla 176.6 Implicaciones clínicas de las proteínas con reactividad cruzada en la alergia mediada por la IgE

FAMILIA DE ALIMENTOS	RIESGO DE ALERGIA A ≥1 MIEMBRO (% aproximado)	CARACTERÍSTICA(S)
Legumbres	5	Las causas principales de las reacciones son los cacahuetes, la soja, las lentejas, los altramuces y los garbanzos
Frutos secos de árbol (p. ej., almendras, anacardos, avellanas, nueces, nueces de Brasil)	35	Las reacciones suelen ser graves
Pescado	50	Las reacciones pueden ser graves
Marisco	75	Las reacciones pueden ser graves
Cereales	20	
Varios tipos de leche de mamíferos	90	La leche de vaca tiene una reactividad cruzada muy alta con la leche de cabra o la leche de oveja (92%) pero no con la leche de yegua (4%)
Rosaceae (frutas deshuesadas)	55	El riesgo de reacciones a más de tres alimentos relacionados es muy bajo (<10%), los síntomas suelen ser leves (síndrome de alergia oral)
Látex-alimentos	35	En los sujetos alérgicos al látex, los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates son las causas principales de reacciones
Alimentos-látex	11	Los sujetos alérgicos a los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates pueden tener un mayor riesgo de reacciones al látex

Modificada de Sicherer SH: Food allergy, *Lancet* 360:701-710, 2002.

No existen estudios de laboratorio que ayuden a identificar los alimentos responsables de las reacciones mediadas por células. En consecuencia, la única forma de establecer el diagnóstico son las *dietas de eliminación seguidas de la provocación oral con el alimento.* Los alergólogos con experiencia en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos y capaces de tratar la anafilaxia deben ser los encargados de realizar las provocaciones con alimentos. Antes de iniciar una provocación se deben eliminar los alimentos sospechosos de la dieta durante 10-14 días en la alergia alimentaria mediada por IgE y hasta 8 semanas en algunos trastornos mediados por células, como la EEo. Algunos niños con reacciones mediadas por células a la leche de vaca no toleran hidrolizados y deben recibir productos derivados de aminoácidos. Si los síntomas continúan sin cambiar, a pesar de las dietas de eliminación adecuadas, es improbable que la alergia alimentaria sea responsable del trastorno del niño.

TRATAMIENTO

Los únicos tratamientos validados en la alergia a los alimentos son la identificación y eliminación adecuada de los alimentos responsables de las reacciones de hipersensibilidad. Es muy difícil eliminar por completo los alimentos comunes (leche, huevo, soja, trigo, arroz, pollo, pescado, cacahuete y otros frutos secos) por su uso generalizado en diferentes alimentos procesados. La organización profana **Food Allergy Research and Education (FARE,** www.foodallergy.org) proporciona una información excelente para ayudar a los progenitores a enfrentarse a los aspectos prácticos y emocionales que conllevan estas dietas. También están disponibles materiales educacionales validados a través del **Consortium of Food Allergy Research** (www.cofargroup.org).

A los niños con asma y alergia a alimentos mediados por IgE, alergia a cacahuetes o frutos secos de árbol o antecedentes de reacción grave se les debe proporcionar epinefrina autoinyectable y un plan de urgencias escrito en caso de ingestión accidental (v. cap. 174). Debido a que muchas alergias a alimentos se superan, un alergólogo debería reevaluar periódicamente al niño con el fin de determinar si ha perdido la reactividad clínica. Varios ensayos clínicos están evaluando la eficacia de la inmunoterapia oral, la sublingual y la epicutánea (parche) en el tratamiento de las alergias alimentarias mediadas por la IgE (leche, huevo, cacahuete). La inmunoterapia oral combinada con el tratamiento con anti-IgE (omalizumab) puede ser más segura que la inmunoterapia oral sola. Es más, la mayoría de los niños alérgicos al huevo y a la leche toleran la leche y los huevos como ingredientes de productos horneados, que son sometidos a altas temperaturas. La ingestión regular de productos horneados con leche y huevo parece acelerar la resolución de la alergia a la leche y al huevo. La tabla 176.7 proporciona recomendaciones vacunales para los niños alérgicos al huevo que requieren inmunización.

PREVENCIÓN

Antes se pensaba que evitar las comidas alergénicas y el retraso de su introducción en la dieta prevendría el desarrollo de la alergia pero, probablemente, sea lo opuesto; *el retraso en la introducción de estos alimentos podría aumentar el riesgo de alergia,* especialmente en niños con dermatitis atópica. Un ensayo de introducción temprana del cacahuete en la dieta, aleatorizado con 640 lactantes de entre 4-11 meses con eczema grave, alergia al huevo, o ambas, consumieron o evitaron el consumo de cacahuetes hasta los 60 meses. La introducción temprana del cacahuete disminuyó drásticamente el desarrollo de alergia al cacahuete en niños con alto riesgo de desarrollarla. Una teoría detrás de este enfoque es que la introducción oral temprana del cacahuete induce tolerancia oral que precede a la posible sensibilización al cacahuete a través de la barrera cutánea alterada. Los lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4 a 6 meses de vida podrían beneficiarse de la evaluación realizada por un alergólogo o médico capacitado en el manejo de enfermedades alérgicas que diagnostique cualquier alergia alimentaria e introduzca apropiadamente de forma temprana el cacahuete en su dieta. El médico puede realizar una provocación con cacahuete controlada en aquellos que presenten un test dérmico positivo para el cacahuete o una IgE >0,35 kU_A/l en suero específica para el cacahuete, para determinar si son clínicamente reactivos antes de iniciar en casa la introducción del cacahuete de forma segura. Detalles adicionales acerca de la introducción temprana del cacahuete están disponibles en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).*

No hay pruebas suficientes que apoyen la práctica de restringir la dieta materna durante el embarazo o la lactancia materna, o retrasar la introducción de los alérgenos alimentarios importantes en los lactantes de familias atópicas (tabla 176.8). La lactancia materna exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida puede reducir las enfermedades alérgicas en los primeros años de vida en los lactantes de riesgo alto de sufrir enfermedades alérgicas. Los alimentos con capacidad alergénica (huevos, leche, trigo, soja, cacahuete/frutos secos de árbol, pescado) deberían introducirse después de este periodo de lactancia materna exclusiva y así evitarse el desarrollo de alergia a lo largo de la vida. El uso de fórmulas de proteínas del suero hidrolizadas puede ser beneficioso si la lactancia materna no puede continuar durante 4-6 meses o después del destete, especialmente para evitar el eczema en familias de riesgo alto, pero este abordaje sigue siendo polémico. Los **suplementos de probióticos** también pueden reducir la incidencia y la gravedad del eczema. Como algunos **preparados cutáneos** contienen aceite de cacahuete, que puede sensibilizar a los lactantes pequeños, en especial si tienen inflamación cutánea, estos preparados deben evitarse. Dado que la barrera cutánea inflamada/rota es un factor de riesgo para la alergia alimentaria, se están realizando ensayos para mejorar la barrera cutánea desde el nacimiento, usando emolientes y disminuyendo la frecuencia del baño, para reducir la incidencia de dermatitis atópica en neonatos de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

*https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/guidelines-clinicians-and-patients-food-allergy.

Tabla 176.7 Recomendaciones de la ACIP y del libro rojo de la AAP para la administración de vacunas a pacientes con alergia al huevo

VACUNA	ACIP, CDC, 2016	AAP, 2016
MMR/MMRV	Puede ser útil	Puede ser útil
Gripe	Se recibe sin precauciones especiales*	Se recibe sin precauciones especiales*
Rabia	Emplear con precaución	No hay recomendaciones específicas
Fiebre amarilla	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)

*En 2016, las recomendaciones cambiaron para sugerir que todos los niños con cualquier tipo de gravedad de alergia al huevo reciban la vacuna inyectable contra la gripe según la edad en un entorno médico sin ninguna prueba especial y con las mismas precauciones que las sugeridas para otras vacunas, incluida una observación de 15 minutos periodo y estando en un entorno donde el personal y el equipo estén disponibles para reconocer y tratar reacciones alérgicas y la anafilaxia.

AAP, American Academy of Pediatrics; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; PI, product insert.

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table V, p S31).

Tabla 176.8 Prevención de alergias alimentarias

Lactancia materna exclusivamente durante 4-6 meses
Introduzca alimentos sólidos (complementarios) después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva
Introducir alimentos complementarios de bajo riesgo 1 cada vez
Introduzca alimentos potencialmente altamente alergénicos (pescado, huevos, cacahuete, leche, trigo) poco después de los alimentos de menor riesgo (no es necesario evitarlos ni retrasarlos)
- Lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4-6 meses de vida

No evite los alimentos alergénicos durante el embarazo o la lactancia
Las fórmulas a base de soja no previenen las enfermedades alérgicas

Capítulo 177

Reacciones adversas a los fármacos

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los fármacos pueden dividirse en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las **reacciones predecibles a los fármacos,** incluidos los efectos tóxicos de los mismos, las interacciones entre los medicamentos y los efectos adversos, dependen de la dosis, pueden relacionarse con una acción farmacológica conocida del fármaco y aparecen en pacientes sin una susceptibilidad especial. Las **reacciones impredecibles a los fármacos** son independientes de la dosis, a menudo no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y aparecen en pacientes con una predisposición génica. Estas son las reacciones idiosincrásicas, las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) y las seudoalérgicas. Las **reacciones alérgicas** requieren una sensibilización previa, manifiestan signos o síntomas característicos de un mecanismo alérgico subyacente, como la anafilaxia o la urticaria, y se presentan en sujetos con susceptibilidad genética. Pueden aparecer con dosis significativamente menores a los límites terapéuticos. Las **reacciones seudoalérgicas** se parecen a las alérgicas, pero están provocadas por la liberación de los mediadores de los mastocitos y los basófilos no mediadas por IgE. Los antígenos con reactividad cruzada independientes de los fármacos pueden inducir una sensibilización que se manifiesta en forma de alergia a estos. Los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa-α-1,3-galactosa en muestras extraídas antes del tratamiento. Este antígeno está presente en la porción ligadora del antígeno de la cadena pesada del cetuximab y es parecido a estructuras del grupo sanguíneo ABO. La sensibilización a galactosa-α-1,3-galactosa puede ocurrir tras picaduras de garrapata causada por una reacción cruzada con los antígenos salivales de la garrapata.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de reacciones adversas a fármacos (RAF) en la población general y pediátrica sigue siendo desconocida, aunque los datos procedentes de pacientes hospitalizados muestran que es del 6,7%, con una incidencia del 0,32% de RAF mortales. Es probable que no se comuniquen todas las reacciones a bases de datos como el programa U. S. Food and Drug Administration (FDA) MedWatch (http://www.fda.gov/medwatch/index.html). Las reacciones cutáneas son la forma más frecuente de RAF, y la ampicilina, la amoxicilina, la penicilina y la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) son los fármacos más frecuentemente implicados (tablas 177.1 y 177.2). Aunque la mayor parte de las RAF no parecen de naturaleza alérgica, el 6-10% puede atribuirse a un mecanismo alérgico o inmunitario. Es importante señalar que, dada la elevada probabilidad de recurrencia de reacciones alérgicas, estas reacciones son prevenibles y las intervenciones basadas en la tecnología de la información pueden ser especialmente útiles para reducir el riesgo de reexposición.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las RAF mediadas por mecanismos inmunitarios se han clasificado de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs: reacciones de hipersensibilidad inmediata **(tipo I)**, reacciones por anticuerpos citotóxicos **(tipo II)**, reacciones por inmunocomplejos **(tipo III)** y reacciones de hipersensibilidad retardada **(tipo IV)**. Las **reacciones de hipersensibilidad inmediata** se producen cuando un fármaco, o un metabolito de un fármaco, interactúa con anticuerpos IgE específicos contra el medicamento previamente formados y que están unidos a la superficie de los mastocitos tisulares o los basófilos circulantes. El entrecruzamiento de moléculas de IgE adyacente unidas al receptor por el antígeno provoca la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como la histamina y los leucotrienos, que contribuyen a la aparición de la urticaria, el broncoespasmo y la anafilaxia. En las **reacciones citotóxicas por anticuerpos** participan anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos de fármacos situados en las membranas celulares. En presencia del complemento sérico, la célula cubierta de anticuerpo es limpiada por el sistema monocitomacrofágico o es destruida. Ejemplos de esto son la anemia hemolítica y la trombocitopenia inducidas por fármacos. Las **reacciones por inmunocomplejo** se deben a complejos solubles de medicamentos o sus metabolitos con un ligero exceso de antígeno y anticuerpos IgG o IgM. El inmunocomplejo se deposita en las paredes de los vasos sanguíneos y provoca una lesión al activar la cascada del complemento, como se observa en la enfermedad del suero. Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, urticaria, exantema, linfadenopatía y artralgias. Los síntomas suelen aparecer 1-3 semanas después de la última dosis del fármaco causal y desaparecen cuando este, su metabolito, o ambos, también lo hacen del organismo. Las **reacciones de hipersensibilidad retardada** están mediadas por linfocitos T específicos frente al fármaco. La sensibilización suele producirse a través de la vía tópica de administración, lo que da lugar a una dermatitis de contacto alérgica. Los fármacos más frecuentes son la neomicina y los anestésicos locales presentes en los preparados tópicos.

Ciertas RAF, como la fiebre por fármacos y los exantemas morbiliformes que se ven con la ampicilina o la amoxicilina en la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), no resultan fáciles de clasificar. Los estudios apuntan a la intervención de los linfocitos T y los eosinófilos en las reacciones maculopapulares tardías frente a varios antibióticos. Los mecanismos de la

Tabla 177.1 Heterogeneidad de las reacciones alérgicas inducidas por los fármacos

REACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS CAUSALES
CUTÁNEAS		
Exantemas	Máculas finas difusas y pápulas que evolucionan durante días después del inicio del fármaco Hipersensibilidad de tipo retardado	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, fármacos antiepilépticos y sulfamidas antibacterianas
Urticaria, angioedema	Inicio a los pocos minutos de administrar el fármaco Posibilidad de anafilaxia A menudo mediada por la IgE	Mediada por la IgE: antibióticos β-lactámicos Mediada por bradicinina: IECA
Erupción fija por fármacos	Placas hiperpigmentadas Recidivan en el mismo lugar de la piel o mucosas	Tetraciclina, sulfonamidas. AINE y carbamazepina
Pústulas	Forma acneica Pustulosis aguda exantemática generalizada (PAEG)	Forma acneica: corticoides, sirolimús PAEG: antibióticos, antagonistas del calcio
Vesicular	Ampollas tirantes Ampollas flácidas	Furosemida, vancomicina Captopril, penicilamina
SSJ	Fiebre, estomatitis erosiva, afectación ocular, máculas purpúricas en la cara y el tronco con <10% de desprendimiento epidérmico	Sulfamidas antibacterianas, antiepilépticos, AINE oxicam y alopurinol
NET	Características similares al SSJ pero >30% de desprendimiento epidérmico La mortalidad puede llegar al 50%	Igual que en el SSJ
Lupus cutáneo	Placas eritematosas/descamativas en fotodistribución	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, IECA
Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia	Penicilina, quinina, sulfamidas
Hepáticas	Hepatitis, ictericia colestásica	Ácido paraaminosalicílico, sulfamidas, fenotiazinas
Pulmonares	Neumonitis, fibrosis	Nitrofurantoína, bleomicina, metotrexato
Renales	Nefrosis intersticial, glomerulonefritis membranosa	Penicilina, sulfamidas, oro, penicilamina, alopurinol
REACCIONES DE MÚLTIPLES ÓRGANOS		
Anafilaxia	Urticaria/angioedema, broncoespasmo, síntomas digestivos, hipotensión Reacciones dependientes de la IgE e independientes de la IgE	Antibióticos β-lactámicos, anticuerpos monoclonales
DRESS	Erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática, linfadenopatía	Antiepilépticos, sulfamidas, minociclina, alopurinol
Enfermedad del suero	Urticaria, artralgias, fiebre	Anticuerpos heterólogos, infliximab
Lupus eritematoso sistémico	Artralgias, mialgias, fiebre, malestar general	Hidralazina, procainamida, isoniazida
Vasculitis	Vasculitis cutánea o visceral	Hidralazina, penicilamina, propiltiouracilo

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DRESS, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NET, necrosis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.
De Khan DA, Solensky R: Drug allergy, *J Allergy Clin Immunol* 125:S126-S137, 2010 (Table 1, p S127).

hipersensibilidad mediada por los linfocitos T a los fármacos no se conocen bien. Una nueva hipótesis, el **concepto p-i,** indica las interacciones farmacológicas de los fármacos con los receptores inmunitarios como otra clase de hipersensibilidad a los fármacos. En las reacciones alérgicas a los fármacos mediadas por los linfocitos T, la especificidad del receptor del linfocito T (RLT) que el fármaco estimula puede estar dirigida a un compuesto complejo principal de histocompatibilidad (CPH)-péptido con reactividad cruzada. Esta información indica que incluso fármacos nativos con escasa reactividad son capaces de transmitir una señal estimuladora a través del RLT, que activa a los linfocitos T y da lugar a la proliferación, la producción de citocinas y la citotoxicidad. No es obligatorio el contacto previo con el fármaco causal y debe considerarse un mecanismo inmunitario como causa de la hipersensibilidad, incluso en reacciones que se producen con la primera exposición. Tales reacciones se han descrito con los contrastes radiográficos y los relajantes musculares.

Metabolismo del fármaco y reacciones adversas

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos no son detectables por el sistema inmunitario hasta que se unen mediante enlaces covalentes a una macromolécula. Este complejo multivalente hapteno-proteína forma un nuevo epítopo inmunógeno que puede provocar respuestas de linfocitos B y T. Las penicilinas y los anticuerpos β-lactámicos relacionados son muy reactivos con las proteínas y pueden haptenar directamente los transportadores proteínicos, lo que posiblemente es responsable de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmunitarias frente a esta clase de antibióticos.

El metabolismo incompleto o tardío en algunos fármacos puede dar lugar a metabolitos tóxicos. La hidroxilamina, un metabolito reactivo producido por el citocromo P-450 oxidativo, puede mediar reacciones adversas a las sulfamidas. Los pacientes que son *acetiladores lentos* parecen tener un mayor riesgo (v. cap. 72). Además, las reacciones cutáneas en pacientes con SIDA tratados con TMP/SMX, rifampicina u otros fármacos pueden ser causadas por una deficiencia de glutatión que dé lugar a metabolitos tóxicos. Las reacciones de tipo enfermedad del suero en las que no se encuentran inmunocomplejos y que son más frecuentes con el cefaclor pueden deberse a una tendencia elevada a una biotransformación hepática de los fármacos en metabolitos tóxicos o inmunógenos.

Factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad

Los factores de riesgo de las RAF son la exposición previa, la reacción previa, la edad (20-49 años), la vía de administración (parenteral o tópica), la dosis (alta) y el esquema de dosificación (intermitente), así como la predisposición génica (acetiladores lentos). No parece que la atopia predisponga a los pacientes a las reacciones alérgicas a sustancias con una masa molecular baja, pero los pacientes atópicos que presentan reacciones alérgicas tienen un mayor riesgo de presentar una reacción grave. Los pacientes atópicos también tendrían un mayor riesgo de sufrir reacciones seudoalérgicas inducidas por contrastes radiológicos. La farmacogenómica desempeña una función importante en la identificación de los sujetos con riesgo de sufrir ciertas reacciones a los medicamentos (v. cap. 72).

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis precisa es un primer paso importante para evaluar a un paciente con una posible RAF. Es necesario identificar los medicamentos sospechosos junto a las dosis, vías, fechas de administración y exposiciones previas. Además, una enfermedad renal o hepática puede influir en

Tabla 177.2	Exantemas cutáneos por hipersensibilidad retardada frente a fármacos por categorías
EXANTEMAS MACULOPAPULARES-CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA ERUPCIÓN CUTÁNEA TRAS 7-10 DÍAS DE LA PRIMERA DOSIS	
Alopurinol	
Antibióticos: penicilina, sulfamidas	
Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital	
Antihipertensivos: captopril, diuréticos tiacídicos	
Contrastes yodados	
Sales de oro	
Fármacos hipoglucemiantes	
Mepromato	
Fenotiacidas	
Quinina	
EXANTEMA FARMACOLÓGICO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)	
Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina	
Antibióticos sulfamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomicina vancomicina	
Antihipertensivos: amlodipino, captopril	
Antidepresivos: bupropión, fluoxetina	
Alopurinol	
Celecoxib	
Ibuprofeno	
Fenotiazinas	
ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON	
Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, alopurinol, amikacina, fenotiazinas	
Necrosis epidérmica tóxica: igual que eritema multiforme, pero añadiendo acetazolamida, oro, nitrofurantoina, pentazocina, tetraciclina, quinidina	
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA	
Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid	
Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina	
Antifúngicos: terbinafina, nistatina	
Anticonvulsivantes: carbamazepina	
Bloqueantes de los canales de calcio	
Furosemida	
Corticoides sistémicos	
Inhibidores de la proteasa	
REACCIONES VASCULARES DE COLÁGENO O TIPO LUPUS	
Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol	
ERITEMA NODOSO	
Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos	
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	
Fenolftaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos	

Ver capítulo 664 y tabla 664.3.

De Duvic M: Urticaria, drug hypersensitivity rashes, nodules and tumors, and atrophic diseases. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 440.3.

el metabolismo del fármaco. Una descripción detallada de las reacciones pasadas puede dar pistas sobre la naturaleza de la RAF. La tendencia de un fármaco en particular a causar una reacción sospechada puede comprobarse consultando el *Physicians' Desk Reference,* el *Drug Eruption Reference Manual* o directamente al fabricante del medicamento. Es importante, no obstante, recordar que la anamnesis puede no ser fiable y que muchos pacientes están mal diagnosticados como alérgicos a fármacos. Esta etiqueta puede dar lugar a evitar de forma inadecuada fármacos o clases de fármacos necesarios. Además, apoyarse solo en la anamnesis puede llevar a un uso excesivo de medicamentos reservados para indicaciones especiales, como la vancomicina en pacientes en los que se sospecha alergia a la penicilina. *Aproximadamente el 90% de los pacientes con antecedentes clínicos de alergia a la penicilina no tiene resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE específicos frente a la penicilina.*

Las pruebas cutáneas son el método más rápido y sensible de demostrar la presencia de *anticuerpos IgE* frente a un alérgeno específico. Pueden realizarse con sustancias de masa molecular alta, antisueros extraños, hormonas, enzimas y toxoides. También se pueden realizar pruebas cutáneas fiables con penicilina, pero no con la mayoría de los demás antibióticos. La mayor parte de las RAF inmunitarias están producidas por metabolitos y no por compuestos adicionales, y no se han definido los metabolitos de la mayoría de los fármacos aparte de la penicilina. Además, muchos metabolitos son inestables o deben combinarse con proteínas grandes para ser útiles en el diagnóstico. Hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas con reactivos no estandarizados, ya que algunos fármacos pueden inducir reacciones irritantes inespecíficas. Mientras que una reacción de habón y eritema es sugerente de anticuerpos IgE específicos frente a un medicamento, un resultado negativo de la prueba cutánea no excluye la presencia de tales anticuerpos, porque puede no haberse utilizado el inmunógeno relevante como reactivo de la prueba.

Una respuesta positiva en la prueba cutánea con los determinantes principales o secundarios de la penicilina tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 60% de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. En los pacientes en los que las respuestas de las pruebas cutáneas frente a los determinantes principal y secundario de la penicilina son negativas, el 97-99% (dependiendo del reactivo usado) tolera el fármaco sin una reacción inmediata. En la actualidad, se dispone en Estados Unidos del principal determinante de la penicilina en el reactivo bencilpeniciloil-polilisina (Pre-Pen), pero la FDA estadounidense no ha aprobado la mezcla de determinantes secundarios. Estudios limitados que han empleado pruebas de suero para la detección de IgE frente a los β-lactámicos indican una especificidad alta (97-100%), pero una sensibilidad baja (29-68%). Los VPP y VPN en las pruebas cutáneas frente a antibióticos diferentes de la penicilina no están bien establecidos. Sin embargo, las respuestas positivas en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con concentraciones no irritantes de antibióticos no penicilínicos incluyen un probable riesgo de reacción inmediata con tales fármacos.

Los resultados de las pruebas de Coombs directas e indirectas son a menudo positivos en la anemia hemolítica inducida por fármacos. Se ha visto que los análisis de anticuerpos IgG e IgM específicos se relacionan con una reacción al fármaco en las citopenias inmunitarias, pero en la mayoría de las demás reacciones estos análisis no son diagnósticos. En general, muchos más pacientes expresan respuestas inmunitarias humorales o de linfocitos T frente a determinantes farmacológicos que manifestaciones clínicas. La **triptasa sérica** está elevada cuando se desgranulan los mastocitos sistémicos y puede verse en la activación farmacológica de los mastocitos, aunque no es patognomónica de hipersensibilidad a fármacos y se pueden observar concentraciones normales de triptasa en anafilaxias bien definidas. La **prueba del parche** es la técnica más fiable para el diagnóstico de dermatitis de contacto provocada por fármacos aplicados por vía tópica. La **provocación progresiva** es la administración de un fármaco bajo supervisión médica incrementando la dosis de manera más rápida que lo realizado para la desensibilización (ver más tarde) hasta llegar a una dosis terapéutica. Esto puede realizarse cuando el riesgo de reacción es bajo, y es un medio para probar que el fármaco es bien tolerado o para identificar una reacción alérgica o adversa.

TRATAMIENTO

La **desensibilización** específica, que consiste en la administración progresiva de un alérgeno para que las células efectoras se vuelvan menos reactivas, se reserva para los pacientes con anticuerpos IgE frente a un fármaco en particular en los que no existe ningún medicamento alternativo disponible o adecuado. Se han elaborado protocolos específicos para cada fármaco. La desensibilización debe realizarse en un hospital consultando con un alergólogo y disponiendo de equipos de reanimación en todo momento. Aunque son muy frecuentes las complicaciones leves, como el prurito y el exantema, que responden bien a los ajustes de la dosis del fármaco o de los intervalos de la dosis y a los medicamentos para aliviar los síntomas, pueden aparecer también reacciones sistémicas más graves. La desensibilización oral tiene una menor probabilidad de inducir anafilaxia que la administración parenteral. Los protocolos de exposición gradual también se utilizan para reacciones adversas a fármacos no mediadas por IgE, por ejemplo, para pacientes intolerantes a aspirina o a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), particularmente aquellos con reacciones respiratorias o erupciones leves por TMP/SMX. No suele recomendarse el tratamiento previo con antihistamínicos ni corticoides. Es importante reconocer que

la desensibilización frente a un fármaco es eficaz solo mientras el fármaco continúe administrándose y que, tras un periodo de interrupción o cese, la hipersensibilidad puede recurrir.

Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves no mediadas por la IgE no deberían recibir los fármacos causales, ni siquiera en cantidades pequeñas usadas en las pruebas cutáneas (v. tabla 177.2).

Hipersensibilidad a los β-lactámicos

La **penicilina** es una causa frecuente de anafilaxia y es responsable de la mayoría de las muertes por anafilaxia producida por fármacos en EE.UU. Si un paciente necesita penicilina y tiene un antecedente sugerente de alergia a este fármaco, es necesario realizarle pruebas cutáneas en busca de IgE específica a penicilina o mejor sus determinantes principales y secundarios. Son importantes las pruebas cutáneas con determinantes secundarios de penicilina porque aproximadamente el 20% de los pacientes con una anafilaxia demostrada no muestra reactividad cutánea al determinante principal. Este se encuentra a la venta (PrePen). La mezcla de determinantes secundarios no está autorizada en la actualidad y se sintetiza como un reactivo de prueba no estandarizado en algunos centros académicos. A menudo se utiliza la penicilina como sustituto de una mezcla de determinantes menores, y puede tener un VPN similar a las pruebas con determinantes principales y secundarios. Los pacientes deben remitirse a un alergólogo para poder realizarles pruebas adecuadas. Si la respuesta en la prueba cutánea es positiva frente a los determinantes principales o secundarios de la penicilina, el paciente debe recibir un antibiótico alternativo que no tenga reactividad cruzada. Si se considera necesaria la administración de penicilina, un alergólogo puede realizar una desensibilización en el marco médico adecuado. Las pruebas cutáneas para detectar IgE específica frente a penicilina no son predictivas de reacciones cutáneas retardadas, ampollosas ni por inmunocomplejos. Además, no parece que las pruebas cutáneas con penicilina sensibilicen al paciente.

Otros antibióticos β-lactámicos, como las penicilinas semisintéticas, las cefalosporinas, los carbacefems y los carbapenems comparten el anillo β-lactámico. Los pacientes con exantema morbiliforme de comienzo tardío con amoxicilina no se consideran en situación de riesgo de sufrir reacciones mediadas por IgE frente a penicilina y no requieren pruebas cutáneas antes de administrar penicilina. Muchos de los pacientes con infecciones por el VEB tratados con ampicilina o amoxicilina pueden experimentar una erupción no pruriginosa. Se producen reacciones similares en pacientes que reciben alopurinol como tratamiento de una elevación del ácido úrico o tienen una leucemia linfocítica crónica. Si el exantema frente a ampicilina o amoxicilina es urticarial o sistémico, o si la anamnesis no está clara, al paciente se le deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Existen informes de anticuerpos específicos frente a cadenas laterales de penicilinas semisintéticas sin la presencia de anticuerpos específicos frente al anillo β-lactámico, aunque todavía no está clara la importancia clínica de tales anticuerpos.

Se han descrito diferentes grados de reactividad cruzada en las pruebas de laboratorio entre las *cefalosporinas* y las penicilinas. Aunque el riesgo de reacciones alérgicas a las cefalosporinas en los pacientes con respuestas positivas en las pruebas cutáneas con penicilina parece bajo (<2%), se han producido reacciones anafilácticas tras la administración de cefalosporinas en pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina. Si un paciente tiene antecedentes de alergia a penicilina y requiere una cefalosporina, es preferible realizar pruebas cutáneas con los determinantes principales y secundarios de la penicilina para ver si el paciente tiene anticuerpos IgE específicos ante este fármaco. Si los resultados de las pruebas son negativos, el paciente puede recibir más cefalosporina sin mayor riesgo que el que se encuentra en la población general. Si las pruebas son positivas a penicilina se recomienda administrar un fármaco antibiótico alternativo, realizar una provocación gradual y cauta con monitorización adecuada teniendo en cuenta que hay una probabilidad del 2% de inducir una reacción anafiláctica y desensibilizar frente a la cefalosporina necesaria. Es más probable que se produzca reactividad cruzada cuando la cefalosporina comparte la misma cadena lateral que la penicilina (tabla 177.3).

Por el contrario, a los pacientes que requieren penicilina y tienen un antecedente de reacción mediada por IgE a una cefalosporina también se les deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Los pacientes con un resultado negativo en la prueba pueden recibir penicilina. Los pacientes con un resultado positivo deben recibir un medicamento alternativo o se les puede desensibilizar con penicilina. En los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a una cefalosporina y que requieren otra puede realizarse una prueba cutánea con la cefalosporina requerida teniendo en cuenta que el VPN de esta prueba se desconoce. Si la prueba cutánea frente a la cefalosporina es positiva, el significado de la prueba debe comprobarse en controles para determinar si la respuesta positiva está mediada por IgE o es una respuesta irritante. Los fármacos pueden entonces administrarse mediante una provocación gradual o una desensibilización.

Los *carbapenems* (imipenem y meropenem) son otra clase de antibióticos β-lactámicos con un núcleo bicíclico que muestran un alto grado de reactividad cruzada con penicilina, aunque estudios prospectivos indican que la incidencia de reactividad cruzada en las pruebas cutáneas es de alrededor del 1%. Al contrario que los antibióticos β-lactámicos, los *monobactams* (aztreonam) tienen una estructura anular monocíclica. Se ha visto que los anticuerpos específicos frente al aztreonam se dirigen sobre todo a la cadena lateral; los datos indican que el aztreonam puede administrarse con seguridad a la mayoría de los pacientes con alergia a penicilina. Por otra parte, la administración de aztreonam a un paciente con alergia a la ceftazidima puede asociarse a un mayor riesgo de reacción alérgica debido a la similitud de las cadenas laterales.

Sulfamidas

El tipo más frecuente de reacción a las sulfamidas es una erupción maculopapular que se asocia a menudo con fiebre que aparece 7-12 días después del tratamiento. Se han señalado reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, así como otras reacciones inmunitarias. Las reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas se producen con mucha mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En los pacientes que sufren exantemas maculopapulares tras la administración de sulfamidas se ha visto que son eficaces tanto la provocación gradual como la desensibilización. Estos regímenes no deben utilizarse en sujetos con antecedentes del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET). Las reacciones de hipersensibilidad a la *sulfasalazina* para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal parecen deberse a su porción sulfapiridina. La desensibilización lenta a lo largo de aproximadamente un mes permite que muchos pacientes toleren el fármaco. Además, las formas orales y en enema de ácido 5-aminosalicílico, que se considera la sustancia farmacológica activa de la sulfasalazina, son tratamientos alternativos eficaces.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Las enfermedades ampollosas mucocutáneas inducidas por fármacos engloban un espectro de reacciones, incluidos el SSJ y la NET (v. caps. 673.2 y 673.3). Mientras su fisiopatología continúa sin comprenderse por completo, se conocen las asociaciones con HLA incluyendo HLA-B*1502 con NET inducido por carbamazepina, y el papel patógeno de los linfocitos T citotóxicos específicos de fármaco y de la granulisina. El desprendimiento epidérmico de <10% es indicativo de SSJ, el de un 30% indica una NET y el de un 10-30% un solapamiento entre los dos síndromes. Las características del SSJ son las máculas purpúricas confluentes en la cara y el tronco y las erosiones mucosas graves y explosivas habitualmente en más de una superficie mucosa, acompañadas de fiebre y síntomas constitucionales. La

Tabla 177.3 Grupos de antibióticos β-lactámicos que comparten las mismas cadenas laterales R1*

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona	Cefoxitina	Cefamandol	Ceftazidima
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefaloridina	Cefonicida	Aztreonam
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefalotina		
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren			
	Cefaloglicina	Ceftizoxima			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

*Cada columna representa un grupo con las mismas cadenas laterales R1.
De Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:273e1-273e78, 2010 (Table 16, p 273e49).

afectación ocular puede ser particularmente grave y el hígado, los riñones y los pulmones también pueden afectarse. La NET, que parece relacionarse con una apoptosis de los queratinocitos, se manifiesta en forma de áreas generalizadas de eritema confluente seguidas de necrosis y desprendimiento epidérmicos con una afectación intensa de las mucosas. La biopsia cutánea diferencia la rotura subepidérmica característica de la NET de la intraepidérmica característica del síndrome de la piel escaldada inducido por toxinas estafilocócicas. El riesgo de infección y la mortalidad permanecen elevados, pero se han demostrado mejores resultados mediante la retirada inmediata del fármaco implicado, la rápida derivación a una unidad de cuidados intensivos o de quemados, y medidas de soporte vital agresivas. La gestión adicional se revisa en el Capítulo 673.3.

Hipersensibilidad a fármacos antirretrovirales

Se ha observado un número cada vez mayor de RAF a los fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión. La hipersensibilidad al abacavir es una reacción multiorgánica, potencialmente mortal, bien reconocida que se produce en los niños infectados por VIH. La reacción es independiente de la dosis y suele comenzar a los 9-11 días del inicio del tratamiento farmacológico. La reprovocación puede acompañarse de una hipotensión significativa y puede provocar la muerte (frecuencia del 0,03%) y, por ello, la hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para cualquier uso posterior. La profilaxis con prednisolona no parece evitar las reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Y lo que es importante, la predisposición génica parece conferirla el alelo HLA-B*5701, con un VPP >70% y un VPN del 95-98%. El cribado genético sería rentable en poblaciones blancas, pero no en poblaciones de descendientes de africanos o asiáticos, en las que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 es <1%.

Antineoplásicos

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos, incluidos los anticuerpos monoclonales. La desensibilización rápida a diversos fármacos no relacionados, incluidos el carboplatino, el paclitaxel y el rituximab, puede conseguirse con seguridad en un protocolo de 12 pasos. Hay que destacar que este abordaje parece satisfactorio en las reacciones mediadas o no por la IgE.

Sustancias biológicas

Disponemos de un número creciente de sustancias biológicas para tratar enfermedades autoinmunitarias, alérgicas, cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas. Su uso puede asociarse a diversas RAF, incluidas las de hipersensibilidad. Dada la aparición de anafilaxia, incluidos casos con comienzo retardado y progresión prolongada en los informes de acontecimientos adversos posteriores a su comercialización, la FDA publicó una advertencia sobre el riesgo de anafilaxia y la necesidad de vigilar el uso del omalizumab (v. cap. 169).

Vacunas

La alergia a las vacunas puede darse debido a una reacción a varios componentes de la vacuna. Se ha demostrado que la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) es segura en los pacientes alérgicos al huevo (aunque pueden aparecer reacciones infrecuentes a la gelatina o la neomicina). El contenido de ovoalbúmina de la vacuna contra la gripe es extremadamente bajo. No se recomiendan pruebas cutáneas con la vacuna contra la gripe en los pacientes alérgicos al huevo, pero pueden ser útiles si se sospecha que hay alergia a la propia vacuna. Los pacientes alérgicos al huevo no parecen presentar un riesgo más elevado de reactividad frente a la vacuna de la gripe que el que presentan los pacientes sin alergia al huevo, y se les debe administrar de la forma habitual tras el mismo periodo de espera de 15 minutos sugerido para otras vacunas y en una zona adecuadamente preparada para tratar la anafilaxia.

Fármacos perioperatorios

Las reacciones **anafilactoides** (anafilaxia no mediada por IgE) que se producen durante la anestesia general pueden deberse a los fármacos inductores (tiopental) o los relajantes musculares (suxametonio, pancuronio). Los relajantes musculares con un amonio cuaternario (suxametonio) pueden actuar como antígenos bivalentes en las reacciones mediadas por IgE. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas no predicen necesariamente qué fármaco se tolerará. Siempre debe tenerse en cuenta la alergia al látex en el diagnóstico diferencial de una reacción perioperatoria.

Anestésicos locales

Las RAF asociadas a los anestésicos locales suelen ser, sobre todo, reacciones tóxicas por una absorción rápida del fármaco, una inyección intravenosa (i.v.) inadvertida o una sobredosis. Los anestésicos locales se clasifican como esteres del ácido benzoico (grupo I) o amidas (grupo II). El grupo I comprende benzocaína y procaína; el grupo II incluye lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. En la sospecha de alergia a los anestésicos locales, pueden realizarse pruebas cutáneas seguidas de una provocación gradual o utilizar un anestésico de un grupo diferente.

Insulina

La administración de insulina se ha asociado a un espectro RAF, como las sistémicas y locales mediadas por IgE, la anemia hemolítica, la enfermedad del suero y la hipersensibilidad retardada. En general, la insulina humana es menos alergénica que la porcina, que a su vez lo es menos que la bovina pero, en algunos pacientes, las insulinas porcina o bovina pueden ser las menos alergénicas. Los pacientes tratados con insulina no humana han presentado reacciones sistémicas a la insulina humana recombinante incluso tras la primera exposición. Más del 50% de los pacientes que reciben insulina sintetiza anticuerpos frente al preparado de esta, aunque puede no haber ninguna manifestación clínica. Las reacciones cutáneas locales no suelen requerir tratamiento y se resuelven continuando la administración de insulina, posiblemente debido a los anticuerpos IgG bloqueantes. Las reacciones locales más graves pueden tratarse con antihistamínicos o dividiendo la dosis de insulina en dos zonas de administración separadas. Las reacciones locales frente al componente protamina de la insulina Hagedorn protamina neutra pueden evitarse cambiando a insulina lenta. Las reacciones de tipo inmediato a la insulina, como la urticaria y el choque anafiláctico, son infrecuentes y casi siempre se producen tras reiniciar el tratamiento con insulina en pacientes sensibilizados.

Este tratamiento no debe interrumpirse si se produce una reacción sistémica a la insulina; es esencial continuarlo. Las pruebas cutáneas pueden identificar los preparados de insulina menos antigénicos. La dosis tras una reacción sistémica suele reducirse a un tercio y las dosis sucesivas se aumentan en incrementos de 2-5 unidades hasta que se alcanza la dosis que controle la glucosa. Si el tratamiento con insulina se interrumpe durante >24-48 horas es necesario realizar pruebas cutáneas con insulina y una desensibilización.

La **resistencia inmunitaria** suele producirse cuando el paciente tiene títulos altos de anticuerpos, sobre todo IgG frente a la insulina. Se produce una rara forma de resistencia a la insulina causada por anticuerpos circulantes frente a los receptores tisulares de esta en la acantosis pigmentaria y en la lipodistrofia. Puede haber alergia coexistente a la insulina en hasta una tercera parte de los pacientes con resistencia a la insulina. A alrededor de la mitad de los pacientes afectados le resulta beneficioso cambiar a un preparado de insulina menos reactivo, en función de las pruebas cutáneas.

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, o **DRESS** (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms,* o exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos), es un síndrome potencialmente mortal que se ha descrito sobre todo con antiepilépticos, aunque pueden estar implicados otros muchos fármacos (v. tablas 177.1 y 177.2). Se caracteriza por fiebre, erupción maculopapular, edema facial, eosinofilia, linfadenopatía generalizada y la afectación potencialmente mortal de uno o más órganos, generalmente el riñón y el hígado. El inicio se retrasa a menudo semanas tras el inicio de la administración del fármaco. Se ha asociado a la reactivación del virus del herpes humano 6. El tratamiento es la retirada del fármaco, los esteroides sistémicos y los cuidados de apoyo, pero los síntomas pueden empeorar o persistir durante semanas o meses después de que el fármaco se haya retirado.

Síndrome del hombre rojo

El síndrome del hombre rojo se debe a la liberación inespecífica de histamina y se ha descrito más comúnmente tras la administración de vancomicina i.v. Puede evitarse reduciendo la velocidad de infusión de la vancomicina y administrando previamente bloqueantes del receptor H_1.

Contrastes radiográficos

Durante la administración intravascular de contrastes radiográficos, o durante las mielografías o pielografías retrógradas, pueden producirse reacciones anafilactoides. No se ha definido ningún mecanismo patogénico único, pero es probable que la activación del mastocito sea responsable de la mayor parte de estas reacciones. También se ha descrito la activación del complemento. No existen pruebas de que la sensibilidad al pescado o al yodo predisponga a las reacciones a los contrastes radiográficos. No se dispone de pruebas predictivas. Los pacientes que tienen perfiles atópicos, que

utilizan β-bloqueantes y que han sufrido reacciones anafilactoides previas tienen un mayor riesgo. Deben considerarse otras alternativas diagnósticas o administrar contrastes radiográficos de osmolalidad baja con un régimen previo que incluya prednisona oral, difenhidramina y salbutamol con o sin cimetidina o ranitidina.

Analgésicos opiáceos

Los opiáceos como la morfina y otros relacionados pueden inducir una desgranulación directa de los mastocitos. Los pacientes pueden experimentar prurito generalizado con urticaria y en ocasiones sibilancias. Si hay antecedentes indicativos y es necesaria una analgesia debe considerarse un fármaco no opiáceo. Si esta intervención no controla el dolor, una opción es cambiar a otro opiáceo.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico y los AINE pueden provocar reacciones anafilactoides o urticaria y angioedema en niños y rara vez asma con o sin rinoconjuntivitis en adolescentes. No hay ninguna prueba cutánea ni de laboratorio que identifique a los pacientes que pueden reaccionar a la aspirina u otros AINE. Una vez que se ha establecido la intolerancia a la aspirina o al AINE, las opciones son la evitación y la desensibilización farmacológica y la continuación del tratamiento después con aspirina o AINE, si está indicado. Varios estudios indican que la mayoría de los pacientes con reacciones adversas inducidas por AINE toleran los inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades reumáticas en la infancia (enfermedad del tejido conectivo, enfermedades colagenovasculares)

PARTE XV

Capítulo 178 Evaluación en caso de sospecha de enfermedad reumática

C. Egla Rabinovich

Las enfermedades reumáticas se definen por la constelación de los resultados de la exploración física, los marcadores autoinmunitarios y otras pruebas serológicas, el estudio anatomopatológico del tejido y las radiografías. Se han definido criterios diagnósticos en la mayoría de las enfermedades reumáticas. El reconocimiento de los patrones clínicos sigue siendo esencial para el diagnóstico, porque no hay pruebas diagnósticas únicas y los resultados pueden ser positivos sin enfermedad. Para complicar más el diagnóstico, los niños a veces presentan criterios parciales que evolucionan a lo largo del tiempo o son característicos de más de una enfermedad reumática **(síndromes solapados).** Los principales imitadores de las enfermedades reumáticas son las **infecciones** y los **tumores malignos,** pero también las enfermedades metabólicas, traumatológicas, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinflamatorias y el dolor crónico. Es esencial excluir los posibles trastornos imitadores antes de iniciar el tratamiento mediante un diagnóstico de sospecha, especialmente con corticoides. Después de una evaluación cuidadosa que excluya las causas no reumáticas, debería considerarse la remisión a un reumatólogo pediátrico para confirmar el diagnóstico y el tratamiento.

SÍNTOMAS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas no tienen síntomas clásicos, pero se pueden considerar síntomas frecuentes el dolor en las articulaciones, la fiebre, la astenia y los exantemas. Los signos y síntomas expuestos facilitan la evaluación y limitan las pruebas innecesarias. Una vez que se ha elaborado un diagnóstico diferencial apoyado en la anamnesis y en los datos obtenidos en la exploración física, un estudio directo ayuda a determinar el diagnóstico.

Las **artralgias** son habituales durante la infancia y una razón frecuente de remisión a los reumatólogos pediátricos. Las artralgias sin síntomas físicos de artritis denotan infecciones, tumores malignos, enfermedades traumatológicas, síndromes benignos o síndromes dolorosos como la fibromialgia (tabla 178.1). Aunque las enfermedades reumáticas pueden manifestarse en forma de artralgias, la **artritis** es el factor predisponente más fuerte de enfermedad reumática y una razón para la remisión a un reumatólogo pediátrico. La coincidencia del dolor articular con síntomas asociados como la mala calidad del sueño y las interferencias con las actividades de la vida normal proporciona pistas importantes. La mala calidad del sueño, el dolor articular generalizado con debilidad que empeora con la actividad, las ausencias escolares y los datos normales obtenidos en el laboratorio y en la exploración física de un adolescente hacen pensar en un **síndrome doloroso** (p. ej., fibromialgia). Si la artralgia va acompañada por sequedad cutánea, pérdida de cabello, astenia, trastornos de crecimiento o intolerancia al frío, se justifica estudiar la **enfermedad tiroidea.** Las interrupciones del sueño durante la noche por el dolor agudo junto a la disminución de plaquetas o de leucocitos, o, alternativamente, un recuento muy alto de leucocitos, pueden conducir a un diagnóstico de tumor maligno, especialmente en lesiones que ocupan la médula como la **leucemia linfocítica aguda** y el **neuroblastoma.** El dolor durante la actividad física indica un problema mecánico como un síndrome por uso excesivo o una enfermedad traumatológica. Una adolescente que presente dolor en la rodilla agravado al subir escaleras y distensión rotuliana probablemente tenga un **síndrome rotulofemoral.** Es probable que los niños de entre 3 y 10 años con dolor episódico durante la noche después de un aumento de la actividad física durante el día que se alivia con la fricción, pero que a la mañana siguiente no cojean ni presentan otros síntomas, tengan **dolores del crecimiento.** A menudo hay antecedentes familiares positivos de dolores del crecimiento, que pueden ayudar en el diagnóstico. El dolor intermitente en un niño, especialmente si es una niña de 3 a 10 años, que aumenta con la actividad y se acompaña de articulaciones hiperextensibles en un reconocimiento médico, probablemente sea un **síndrome benigno por hipermovilidad.** Muchas enfermedades que cursan con fiebre provocan artralgias que mejoran cuando se normaliza la temperatura, y dichas artralgias son parte de los criterios diagnósticos de la **fiebre reumática aguda** (FRA; v. cap. 210.1).

Las artralgias también pueden ser un síntoma de presentación en el **lupus eritematoso sistémico (LES)** pediátrico, y también en la artritis crónica infantil y la **artritis idiopática juvenil (AIJ).** Es interesante señalar que muchos niños con AIJ no manifiestan síntomas articulares durante la presentación. Otros síntomas más indicativos de artritis son la hipertonía matutina, la inflamación articular, la limitación de la amplitud del movimiento, el dolor con el movimiento articular, la alteración en el modo de caminar, la fiebre y la astenia o la rigidez después de la inactividad física *(fenómeno de gelificación).* No puede hacerse un diagnóstico de AIJ si no se observa artritis en la exploración física (v. caps. 180 y 181). No hay pruebas diagnósticas de laboratorio de la AIJ ni de otras artritis crónicas en la infancia.

La **astenia** no es un síntoma específico que pueda indicar la presencia de una enfermedad reumática, pero es muy común en causas no reumáticas como las infecciones víricas, los síndromes dolorosos, la depresión y los tumores malignos. La astenia, en lugar de los síntomas específicos de debilidad muscular, es un síntoma muy frecuente en la **dermatomiositis juvenil (DMJ).** También está presente con frecuencia en el LES, la vasculitis y las artritis crónicas infantiles. La astenia acentuada que incapacita la asistencia al colegio es más indicativa del síndrome de fatiga crónica, de la fibromialgia pediátrica y de otros síndromes de fibromialgia.

SIGNOS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Es necesario realizar una exploración física completa en cualquier niño en que se sospeche una enfermedad reumática, porque estas llevan asociados síntomas físicos sutiles que refinarán aún más el diagnóstico diferencial. Además, muchas enfermedades reumáticas tienen efectos multiorgánicos, y una evaluación escalonada debería intentar delimitar la extensión de los órganos afectados (p. ej., cutánea, articular, muscular, hepática, renal, cardiopulmonar).

La presencia de un **exantema malar fotosensible** que evite los pliegues nasolabiales es indicativo de un LES (tabla 178.2; v. fig. 183.1*A*), especialmente en las adolescentes. Un exantema facial difuso es más indicativo de una DMJ. Un exantema hiperqueratósico en la cara o alrededor de los pabellones auriculares de una adolescente de raza negra puede representar lupus eritematoso (v. fig. 183.1*D*). Un exantema purpúrico palpable en las superficies extensoras de las extremidades inferiores señala una **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. fig. 192.2*A*). Los exantemas purpúricos menos localizados y las petequias

Tabla 178.1 Síntomas indicativos de enfermedades reumáticas

SÍNTOMA	ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	POSIBLES ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS QUE PROVOCAN SÍNTOMAS PARECIDOS
Fiebre	AIJ diseminada, LES, vasculitis, fiebre reumática aguda, sarcoidosis, EMTC	Tumores malignos, síndromes infecciosos y postinfecciosos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes con fiebre periódica, enfermedad de Kawasaki, PHS
Artralgias	AIJ, LES, fiebre reumática, DMJ, esclerodermia, sarcoidosis	Hipotiroidismo, traumatismo, endocarditis, otras infecciones, síndromes dolorosos, dolor del crecimiento, neoplasias malignas, síndromes por uso excesivo
Debilidad	DMJ, miositis secundaria a LES, EMTC y esclerodermia localizada profunda	Distrofias musculares, miopatías metabólicas y de otros tipos, hipotiroidismo
Dolor torácico	Artritis idiopática juvenil, LES (con costocondritis o pericarditis asociadas)	Costocondritis (aislada), fracturas costales, pericarditis vírica, crisis de pánico, hiperventilación
Dolor de espalda	Espondiloartropatía, espondiloartritis anquilosante juvenil	Aplastamiento vertebral, discitis, tumor intrarraquídeo, espondilólisis, espondilolistesis, tumor maligno localizado en la médula espinal, síndromes de dolor, osteomielitis, espasmos musculares, traumatismos
Astenia	LES, DMJ, EMTC, vasculitis, AIJ	Síndromes dolorosos, infecciones crónicas, síndrome con astenia crónica, depresión

AIJ, artritis idiopática juvenil; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein.

Tabla 178.2 Signos indicativos de enfermedades reumáticas

SIGNOS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS	COMENTARIOS	CAUSAS NO REUMÁTICAS
Erupción malar	LES, DMJ	El LES respeta clásicamente los pliegues nasolabiales	Quemaduras solares, parvovirus B19 (quinta enfermedad), enfermedad de Kawasaki
Úlceras orales	LES, enfermedad de Behçet	La enfermedad de Behçet también se acompaña de úlceras genitales	Infección por VHS, síndrome de PFAPA
Exantema purpúrico	Vasculitis, p. ej., vasculitis asociada a ANCA, PSH	La PSH empieza de manera característica como lesiones pequeñas en las extremidades inferiores y las nalgas que se unen	Meningococemia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación
Pápulas de Gottron	DMJ	Buscar exantema heliotropo y telangiectasias periungueales	Psoriasis, eccema
Artritis	Artritis idiopática juvenil, LES, vasculitis, PSH, EMTC, esclerodermia, fiebre reumática aguda, artritis reactiva	Inflamación articular crónica (>6 semanas) necesaria para el diagnóstico de la artritis crónica en la infancia; EMTC asociada a un engrosamiento difuso de las manos	Artritis posvírica, artritis reactiva, traumatismo, infección, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, tumor maligno, síndromes por uso excesivo

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PFAPA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein; VHS, virus del herpes simple.

aparecen en las vasculitis sistémicas o en las discrasias sanguíneas, incluidas las coagulopatías. En la vasculitis y en el LES se observan pápulas eritematosas en las palmas que no blanquean a la presión, al igual que en la endocarditis. Las pápulas de Gottron (v. fig. 184.2) y el exantema heliotropo (v. fig. 184.1), junto a los exantemas eritematosos en los codos y las rodillas, son patognomónicos de la DMJ. La dilatación de las asas capilares del lecho ungueal (telangiectasias periungueales; v. fig. 184.3) son habituales en la DMJ, la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud secundario. Un exantema macular evanescente asociado a fiebre es parte de los criterios diagnósticos de la artritis diseminada inicial (v. fig. 180.12). La sensibilidad al sol o los exantemas fotosensibles son indicativos de LES o DMJ, pero también pueden estar provocados por antibióticos.

Las aftas bucales forman parte de los criterios diagnósticos del LES y de la enfermedad de Behçet (v. fig. 183.1*C*); las aftas nasales indoloras y las máculas eritematosas en la bóveda del paladar son frecuentes en el LES. La pérdida de cartílago en la nariz, que provoca una deformidad nasal en silla de montar, está presente de forma habitual en la granulomatosis con polivasculitis (llamada habitualmente granulomatosis de Wegener; v. fig. 192.8), pero también se observa en la policondritis recidivante y en la sífilis. La alopecia puede asociarse al LES, pero también se ha encontrado en la esclerodermia localizada (v. fig. 185.4) y en la DMJ. El **fenómeno de Raynaud** puede ser un trastorno idiopático benigno primario o un síntoma de los niños con esclerodermia, lupus, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) o un síndrome solapado. La linfadenopatía generalizada está presente en muchas enfermedades reumáticas, entre ellas el LES, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica. Las pupilas irregulares pueden representar el comienzo temprano y desconocido de una **uveítis** asociada a una AIJ. La conjuntiva eritematosa puede ser un resultado de la uveítis o de la epiescleritis asociada a la AIJ, el LES, la sarcoidosis, la espondiloartropatía o la vasculitis.

El roce pericárdico y la ortopnea hacen pensar en una **pericarditis,** que se observa a menudo en la AIJ diseminada, el LES y la sarcoidosis. La dilatación arterial coronaria es muy indicativa de la enfermedad de Kawasaki, pero también puede observarse en la artritis sistémica y en otras formas de vasculitis sistémica. La enfermedad pulmonar intersticial, indicada por disnea durante la actividad física o la aparición de crepitantes basilares con una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, tiene lugar en el LES, la EMTC y la esclerodermia generalizada. Los síntomas compatibles con puntos hemorrágicos pulmonares señalan a la granulomatosis con poliangeitis, la angeítis microscópica o el LES. Los aneurismas vasculares pulmonares son indicativos de una enfermedad de Behçet.

La **artritis** se define por la presencia de tumefacción intraarticular o dos o más de los síntomas siguientes observados en la exploración articular: dolor con el movimiento, pérdida de movimiento, eritema y calor. Hay artritis en todos los síndromes artríticos infantiles crónicos, junto al LES, la DMJ, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein. Las causas no reumáticas de artritis son los tumores malignos, la artritis séptica, la enfermedad de Lyme, la osteomielitis, las infecciones víricas (p. ej., la rubéola, la hepatitis B, el parvovirus B19, Chikungunya) y las causas postinfecciosas como el virus de Epstein-Barr (VEB), la FRA y la artritis reactiva. La FRA tiene de forma característica una artritis dolorosa migratoria (en las últimas horas del día). El dolor a la palpación de los huesos largos es indicativo de un tumor maligno. Deberían realizarse pruebas musculares específicas de la debilidad a cualquier niño con astenia o que presente dificultad para realizar las tareas diarias, ya que ambos síntomas pueden ser manifestaciones de una inflamación muscular.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay pruebas de cribado características para las enfermedades reumáticas. Una vez que se establezca un diagnóstico diferencial podrán realizarse las pruebas apropiadas (tablas 178.3 y 178.4). Los estudios iniciales generalmente se realizan en los laboratorios locales habituales. Las pruebas de cribado de anticuerpos específicos pueden realizarse en laboratorios comerciales, pero suele ser necesario confirmar los resultados en un laboratorio de inmunología terciario.

Tabla 178.3 Especificidad de los autoanticuerpos y enfermedades asociadas

ANTICUERPO	ENFERMEDAD	PREVALENCIA (%)	ESPECIFICIDAD
Anticuerpo antinuclear (ANA)	LES, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, esclerodermia, artritis psoriásica, EMTC	—	Asociado al incremento del riesgo de uveítis en la AIJ y en la artritis psoriásica Hasta el 30% de los niños con ANA positivos carecen de enfermedades reumáticas subyacentes
ADN bicatenario (ADNbc)	LES	60-70	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Smith (Sm)	LES	20-30	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Músculo liso (Sm)	Hepatitis autoinmunitaria	—	—
Pm-Scl (polimiositis-esclerodermia)	Esclerodermatomiositis	—	—
SSA (Ro)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Asociado a lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, trombocitopenia
SSB (La)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Generalmente coexiste con los anticuerpos anti-SSA
Proteína ribonucleasa (PRN)	EMTC, LES	30-40	Indicativo de EMTC a menos que se encuentren criterios de LES
Histona	Lupus inducido por fármacos, LES	—	—
Centrómero	Esclerodermia cutánea limitada	70	No es específico de esclerodermia generalizada
Topoisomerasa I (Scl-70)	Esclerodermia generalizada	—	Poco frecuente en la infancia
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Vasculitis	—	—
Citoplásmico (cANCA)/PR3-ANCA		—	cANCA asociados a granulomatosis de Wegener, fibrosis quística
Perinuclear (pANCA)/MPO-ANCA		—	pANCA asociados a poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, LES, enteropatía inflamatoria, fibrosis quística, colangitis esclerosante primaria, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss
Antiproteínas citrulinadas (ACPA), también denominado antiproteínas cíclicas citrulinadas (anti-CCP)	AIJ FR positivo	50-90	Específico para AIJ (FR +), puede ser positivo antes que FR

AIJ, artritis idiopática juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; MPO-ANCA, antimieloperoxidasa; PR3-ANCA, antiproteinasa 3.

Adaptada de Aggerwal A: Clinical application of test used in rheumatology, *Indian J Pediatr* 69:889-892, 2002.

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Lupus eritematoso sistémico (LES), Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	HEM, VSG, ANA, ALT, AST, CPK, creatinina, albúmina, proteínas totales, análisis de orina, PA, perfil tiroideo	Si los resultados de ANA son positivos: Ac anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Smith y anti-RNP; Ac anti-ADNbc, C3, C4, Coombs, proteína/creatinina en orina, RxT	Ac antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico, antiglucoproteína β_2, ecocardiografía; considerar la biopsia renal, PFP, broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsia pulmonar
Dermatomiositis juvenil (DMJ)	HEM, CPK, ALT, AST, LDH, aldolasa, ANA; estudio de reflejo nauseoso	Considerar RM de músculo	Considerar electromiografía y posible biopsia muscular, PFP, estudio de deglución, neopterina sérica
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	HEM, VSG, creatinina, ALT, AST, considerar antiestreptolisina O/ anti-ADNasa B en artritis inducida por estreptococo, títulos frente a virus de Epstein-Barr, títulos de Lyme, títulos de parvovirus B19, radiografía simple de articulaciones	Considerar los títulos de Ac frente a microorganismos infecciosos poco habituales, derivado proteínico purificado, FR, ANA, HLA-B27, anti-CCP	RM
Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)	HEM, ANCA, AST, ALT, albúmina, creatinina, VSG, análisis de orina, RxT, PA	Proteína/creatinina en orina, Ac antimieloperoxidasa y antiproteinasa 3, PFP	Broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsias renal y pulmonar

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática *(cont.)*

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Sarcoidosis	HEM, electrólitos, AST, ALT, albúmina, creatinina, calcio, fósforo, ECA, PA	RxT, PFP	Considerar pruebas para el síndrome de Blau en lactantes (v. cap. 184); TCAR torácica; considerar biopsia renal y pulmonar
Esclerodermia localizada	Biopsia cutánea, HEM, VSG		IgG sérica, ANA, FR, Ac frente a ADNmc, Ac antihistona, CPK
Esclerodermia generalizada	ANA, HEM, VSG, PA, AST, ALT, CPK, creatinina, RxT	Anti-Scl70, PFP	TCAR torácica, ecocardiografía, series radiográficas de la parte superior GI

Ac, anticuerpo; ALT, alanina transaminasa; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-ADNbc, anticuerpos contra ADN bicatenario; AST, aspartato transaminasa; CCP, proteínas cíclicas citrulinadas; CPK, creatina fosfocinasa; ECA, enzima convertidora de angiotensina (elevada normalmente en la infancia; interpretar con precaución); FR, factor reumatoide; GI, gastrointestinal; HEM, hemograma completo con recuento diferencial; LDH, lactato deshidrogenasa; PA, presión arterial; PFP, pruebas de función pulmonar; ; RNP, ribonucleoproteína RxT, radiografía de tórax; TCAR, TC de alta resolución; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tabla 178.5 Comparación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva

	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR	PROTEÍNA C REACTIVA
Ventajas	Hay mucha información clínica en la literatura Puede reflejar el estado general de salud	Rápida respuesta a estímulos inflamatorios Es detectable una amplia gama de valores clínicamente relevantes No se ve afectada por edad y sexo Refleja el valor de una sola proteína de fase aguda Se puede medir en sueros almacenados La cuantificación es precisa y reproducible
Desventajas	Afectada por la morfología de los glóbulos rojos Afectada por anemia y policitemia Refleja los niveles de muchas proteínas plasmáticas, de las cuales no todas son proteínas de fase aguda Responde lentamente a los estímulos inflamatorios. Requiere una muestra fresca Puede verse afectada por fármacos (IGIV)	No es sensible a los cambios en la actividad de la enfermedad de LES

IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LES, lupus eritematoso sistémico.
De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57.3, p 849).

Una prueba de laboratorio esencial para evaluar la enfermedad reumática es el *hemograma completo*, que proporcionará muchas claves diagnósticas. Una cifra elevada de leucocitos es compatible con un tumor maligno, una infección, una AIJ diseminada y una vasculitis. La leucopenia puede ser postinfecciosa, especialmente vírica, o causada por el LES o un tumor maligno. La linfopenia es más específica del LES que la leucopenia. Las plaquetas son reactantes en fase aguda y por tanto se elevan con los marcadores inflamatorios. Existen las siguientes excepciones: el tumor maligno de médula ósea, la leucemia o el neuroblastoma, el LES y la enfermedad de Kawasaki en las primeras fases. La **anemia** es inespecífica y puede estar causada por cualquier enfermedad crónica, pero la anemia hemolítica (resultados positivos en la prueba de Coombs) puede ser indicativa de LES o EMTC. El factor reumatoide (FR) está presente en el 10% de los niños con AIJ y, por tanto, tiene escasa sensibilidad como herramienta diagnóstica; el FR puede elevarse en infecciones como endocarditis, tuberculosis, sífilis, virus (parvovirus B19, hepatitis B y C, micoplasmas), así como cirrosis biliar idiopática y tumores malignos. En niños con artritis crónica, el FR sirve de indicador pronóstico.

Los marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) no son específicos y se muestran elevados en las infecciones y en los tumores malignos, así como en las enfermedades reumáticas (tablas 178.5 y 178.6). Sus concentraciones pueden ser normales en algunas enfermedades reumáticas como la artritis, la esclerodermia y la dermatomiositis. Las medidas de los marcadores inflamatorios son más útiles en las enfermedades reumáticas para seguir la respuesta al tratamiento que como pruebas diagnósticas. Las enzimas musculares son la aspartato transaminasa (AST), la alanina transaminasa (ALT), la creatina fosfocinasa (CPK), la aldolasa y la lactato deshidrogenasa (LDH), y cualquiera de ellas puede tener valores elevados en la DMJ, así como en otras enfermedades que provocan roturas musculares. Los complementos que potencian el crecimiento muscular, los medicamentos y la actividad física extrema también pueden provocar roturas musculares y elevaciones enzimáticas. AST y ALT y la aldolasa se elevan considerablemente después de una enfermedad hepática, y la medida de la γ-glutamil transferasa (GGT) puede ayudar a diferenciar si la fuente es muscular o hepática.

Tabla 178.6 Condiciones asociadas con niveles elevados de proteína C reactiva

ELEVACIÓN NORMAL O MENOR (<1 mg/dl)
1. Ejercicio vigoroso
2. Resfriado común
3. Embarazo
4. Gingivitis
5. Convulsiones
6. Depresión
7. Resistencia a la insulina y diabetes
8. Varios polimorfismos genéticos
9. Obesidad

ELEVACIÓN MODERADA (1-10 mg/dl)
1. Infarto de miocardio
2. Malignidades
3. Pancreatitis
4. Infección de la mucosa (bronquitis, cistitis)
5. La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas
6. Artritis reumatoide

ELEVACIÓN MARCADA (>10 mg/dl)
1. Infección bacteriana aguda (80-85%)
2. Trauma mayor, cirugía
3. Vasculitis sistémica

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's text of reumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57-4, p 849).

No se recomienda medir los anticuerpos antinucleares (ANA) como prueba de cribado porque tiene una especificidad muy baja. Una prueba positiva de ANA puede deberse a una infección, especialmente una por el VEB, una endocarditis y una infección por el parvovirus B19. Los resultados

Tabla 178.7 Otras condiciones no reumáticas con respuestas de fase aguda elevadas

CAMBIOS NEUROENDOCRINOS Fiebre, somnolencia y anorexia Aumento de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y cortisol Aumento de la secreción de arginina vasopresina Disminución de la producción de factor de crecimiento insulínico tipo I Aumento de la secreción suprarrenal de catecolaminas CAMBIOS HEMATOPOYÉTICOS Anemia de enfermedades crónicas Leucocitosis Trombocitosis CAMBIOS METABÓLICOS Pérdida muscular y balance negativo de nitrógeno Gluconeogénesis disminuida	Osteoporosis Aumento de la lipogénesis hepática Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en el músculo y el tejido adiposo Caquexia CAMBIOS HEPÁTICOS Aumento de metalotioneína, óxido nítrico sintetasa inducible, hemooxigenasa, superóxido dismutasa de manganeso e inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 Disminución de la actividad de fosfoenolpiruvato carboxicinasa CAMBIOS EN LOS CONSTITUYENTES PLASMÁTICOS NO PROTEICOS Hipozincemia, hipoferremia e hipercupremia Aumento de las concentraciones plasmáticas de retinol y glutatión

De Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340:448-454, 1999.

de los análisis de ANA también son positivos en hasta el 30% de los niños normales, y el valor de los ANA aumenta en los que tienen parientes de primer grado con una enfermedad reumática conocida. La mayoría de niños con ANA y sin signos de enfermedad reumática en una evaluación inicial no sufre una enfermedad autoinmunitaria a lo largo del tiempo, y por tanto no es necesario referir a un reumatólogo pediátrico a un paciente con estos síntomas. En muchas enfermedades reumáticas hay un resultado positivo en las pruebas de ANA, por ejemplo, en la AIJ, que se considera un factor predictivo de riesgo de enfermedad ocular inflamatoria (tabla 178.7). Una vez que se descubre un resultado positivo de detección de ANA en un niño, la necesidad de solicitar más pruebas de detección de autoanticuerpos viene dada por la presencia de signos y síntomas (v. tabla 178.3).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples son útiles en la evaluación de las artralgias y la artritis, ya que tranquilizan en los síndromes dolorosos benignos y sus resultados podrían ser anómalos en los tumores malignos, la osteomielitis y la artritis crónica juvenil de larga duración. Las gammagrafías óseas pueden ayudar a localizar zonas de anomalías en un paciente con dolores difusos causados por osteomielitis, neuroblastoma, osteomielitis multifocal crónica y artritis diseminada. Los resultados de la RM son anómalos en la miositis inflamatoria e indican el lugar óptimo para tomar la biopsia. *La RM es más sensible que las radiografías simples en la detección de la presencia de artritis erosiva temprana y muestra el incremento del líquido sinovial, el realce sinovial y las secuelas de un traumatismo con alteraciones articulares internas.* La RM también ayuda a descartar malignidad o infecciones. La evaluación cardiopulmonar se indica en enfermedades que suelen afectar al corazón y los pulmones, como el LES, la esclerodermia diseminada, la EMTC, la DMJ y la sarcoidosis, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles. Esta evaluación, que puede incluir pruebas de función pulmonar, ecocardiografías y TC de alta resolución de los pulmones junto a la consideración del lavado broncoalveolar, suelen realizarla los reumatólogos pediátricos a los que se remiten los pacientes (v. tabla 178.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 179
Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Jeffrey A. Dvergsten, Esi Morgan y C. Egla Rabinovich

A menudo son necesarios tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos para cumplir los objetivos deseados del tratamiento de la enfermedad. El tratamiento óptimo de la enfermedad requiere una atención centrada en la familia proporcionada por un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios que aporten apoyo médico, psicológico, social y escolar. Las enfermedades reumáticas suelen seguir una evolución caracterizada por exacerbaciones y periodos de remisión, pero en algunos niños la enfermedad no remite. Las metas del tratamiento son controlar la enfermedad, aliviar el malestar, evitar o limitar la toxicidad farmacológica, evitar o reducir el daño orgánico y potenciar la función física y la calidad de vida de los niños afectados. El tratamiento no farmacológico es un complemento importante del tratamiento médico de las enfermedades reumáticas (v. cap. 76). Un factor clave del resultado a largo plazo es su reconocimiento en las fases iniciales y la derivación a un reumatólogo con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades reumáticas. Se observan diferencias significativas en los resultados obtenidos 10 años después del comienzo de la enfermedad en los pacientes con **artritis idiopática juvenil (AIJ)** en función de si se les derivó a un reumatólogo pediátrico antes de que transcurrieran 6 meses desde el comienzo de la enfermedad.

EQUIPOS DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El **equipo reumatológico pediátrico multidisciplinar** ofrece servicios coordinados a los niños y sus familias (tabla 179.1). Los principios generales del tratamiento son: el reconocimiento en las fases iniciales de los síntomas de la enfermedad reumática con la derivación oportuna a reumatología para iniciar rápidamente el tratamiento; la vigilancia de las complicaciones de la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento; la coordinación de los subespecialistas y los servicios de rehabilitación con comunicación de la información clínica y el cuidado de la enfermedad crónica centrado en los niños y la familia, que abarca el apoyo para los autocuidados, la alianza con los recursos comunitarios, la cooperación con los colegios, el empleo de recursos para abordar las cargas económicas de la enfermedad y el contacto con grupos de asesoramiento. La planificación para la transición a la asistencia sanitaria de los adultos debe comenzar en la adolescencia. Lo más importante de una atención eficaz es la colaboración con los profesionales sanitarios de atención primaria, que ayudan a coordinar la asistencia, vigilar el cumplimiento de los planes del tratamiento, asegurar las vacunaciones apropiadas, supervisar los efectos tóxicos de los medicamentos e identificar las exacerbaciones de la enfermedad y las infecciones concomitantes. La comunicación entre el médico de atención primaria y el equipo de subespecialistas permite la intervención oportuna cuando es necesaria.

TRATAMIENTOS

Un principio clave en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas es el control de las mismas en las fases iniciales, que potencia la remisión, reduce el daño en el tejido y los órganos, y mejora los resultados a corto y largo plazo. Los medicamentos se eligen entre clases terapéuticas amplias en función del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el perfil antropométrico y los efectos adversos. Muchos de los tratamientos farmacológicos usados no tienen la indicación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para enfermedades reumáticas pediátricas debido a la relativa rareza de estas dolencias. Las pruebas pueden limitarse a series de casos, estudios no controlados o extrapolaciones de su uso en adultos. La excepción es la AIJ, que dispone de un conjunto creciente de datos procedentes de estudios clínicos controlados y aleatorizados, sobre todo de los tratamientos más nuevos. Las sustancias terapéuticas empleadas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles tienen varios mecanismos de acción, pero todas suprimen la inflamación (tabla 179.2).

Tabla 179.1	Tratamiento multidisciplinar de las enfermedades reumáticas en la infancia
Diagnóstico preciso y educación de la familia	Reumatólogo pediatra Pediatra Personal de enfermería: • Educación sobre la enfermedad • Administración de medicamentos (enseñar a poner inyecciones) • Vigilancia de la seguridad Asistente social: • Facilitación de los servicios escolares • Identificación de los recursos (comunitarios, gubernamentales, económicos, grupos de asesoramiento)
Fisioterapia y rehabilitación	Fisioterapia: • Se ocupa de deficiencias en las articulaciones o la movilidad muscular, discrepancias en la longitud de las extremidades, anomalías de la marcha y debilidad Tratamiento ocupacional: • Férulas para reducir las contracturas/deformidades, disminuir la presión en las articulaciones, dispositivos de adaptación para las actividades de la vida diaria
Equipo de médicos especialistas	Oftalmología: • Estudio de cribado ocular de la uveítis (v. tabla 180.4) • Cribado de toxicidad ocular por medicamentos (hidroxicloroquina, glucocorticoides) Nefrología Ortopedia Dermatología Gastrointestinal
Crecimiento físico y psicosocial y desarrollo	Nutrición: • Tratar la desnutrición provocada por las enfermedades sistémicas y la obesidad/desnutrición por los glucocorticoides Integración escolar: • Plan educativo individualizado (PEI) o plan 504 Relacionarse con grupos con el mismo problema Ayuda psicológica individual o familiar
Coordinación de la asistencia	Implicación de paciente y familia como miembros activos del equipo Comunicación entre el personal sanitario Implicación de recursos escolares (enfermera del colegio) y comunitarios (asistente social)

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), *ya sean biológicos o no, influyen directamente en el sistema inmunitario.* Los FARME tienen que recetarlos especialistas. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que toman glucocorticoides o FARME inmunosupresores. Hay que verificar un resultado negativo en la prueba de la tuberculosis —TB— (derivado proteínico purificado o QuantiFERON-TB Gold) y hay que actualizar las vacunas del paciente, si es posible, antes de iniciar este tipo de tratamiento. Las vacunas de microorganismos inactivados no están contraindicadas y se recomienda la vacuna anual inyectable contra la gripe.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se prescriben para disminuir el dolor y la inflamación aguda y crónica asociados a la artritis, pleuritis, pericarditis, uveítis y vasculitis cutánea, pero no modifican la enfermedad. Para obtener los efectos antiinflamatorios de los AINE es necesaria la administración regular y en dosis adecuadas en función del peso (mg/kg) o del área de la superficie corporal —ASC— (mg/m^2); en periodos más largos son necesarios solo como analgésicos. El tiempo medio para conseguir los efectos antiinflamatorios en la AIJ es 4-6 semanas de administración constante. Los AINE trabajan sobre todo inhabilitando la enzima ciclooxigenasa (COX), que es crucial en la producción de **prostaglandinas,** una familia de sustancias que promueve la inflamación. Se han hallado dos tipos de receptores COX; los **inhibidores selectivos de la COX-2** *celecoxib* y *meloxicam* inhiben los receptores responsables de la promoción de la inflamación y producen menos efectos adversos digestivos. Los ensayos clínicos en niños con AIJ demostraron que el celecoxib y el meloxicam son similares, en efectividad y tolerabilidad, al AINE no selectivo naproxeno.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINE en los niños son náuseas, disminución del apetito y dolor abdominal. La gastritis o la úlcera se dan con menos frecuencia en los niños. Los efectos adversos menos comunes (≤5% de los niños que reciben un tratamiento largo con AINE) son cambios de humor, dificultad para concentrarse, que puede simular un déficit de atención, falta de sueño, irritabilidad, cefalea, acúfenos, alopecia, anemia, elevación de los valores de las enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria. Ciertas sustancias (indometacina) tienen un riesgo más alto de toxicidad que otras (ibuprofeno); el naproxeno tiene un riesgo intermedio. Estos efectos adversos asociados a los AINE remiten rápidamente una vez que se suspende el medicamento. Los AINE pueden producir otras reacciones adversas específicas e infrecuentes. La meningitis aséptica se ha asociado al ibuprofeno, principalmente en los pacientes con lupus. El naproxeno tiende más que otros AINE a provocar una reacción cutánea única llamada **seudoporfiria,** caracterizada por pequeñas cicatrices hipopigmentadas deprimidas que aparecen en zonas de traumatismos cutáneos leves, como los arañazos. Es más probable que la seudoporfiria se presente en sujetos de piel clara y en las zonas expuestas al sol. Si esta aparece, debería interrumpirse la administración de los AINE provocadores, porque las cicatrices pueden persistir durante años o ser permanentes. Los AINE deberían usarse con precaución en pacientes con dermatomiositis o vasculitis sistémica debido al incremento de la frecuencia de úlceras digestivas en estos trastornos. *Los salicilatos han sido sustituidos por otros AINE debido a la frecuencia relativa de hepatotoxicidad por ellos y a la asociación al síndrome de Reye.*

La respuesta a los AINE varía ampliamente en cada paciente, pero en conjunto, el 40-60% de los niños con AIJ experimenta una mejora de su artritis con el tratamiento con AINE. Los pacientes pueden probar AINE diferentes durante 6 semanas antes de encontrar uno que muestre beneficios clínicos. Los preparados de AINE de semivida más larga o de liberación sostenida permiten una dosificación de una o dos veces al día y mejoran el cumplimiento terapéutico. La vigilancia en el laboratorio de la toxicidad consiste en un hemograma completo, creatinina sérica, pruebas de la función hepática (PFH) y análisis de orina, cada 6-12 meses, aunque no hay directrices que indiquen la frecuencia de realización de las pruebas.

Fármacos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad

Metotrexato

El metotrexato (MTX), un antimetabolito, es la piedra angular en el tratamiento de la reumatología pediátrica debido a su eficacia continua y a su toxicidad relativamente baja en periodos prolongados de tratamiento. El mecanismo de acción del MTX en dosis bajas para la artritis es complejo, pero creemos que es el resultado de la inhibición de los procesos dependientes del folato mediante los poliglutamatos del MTX, principalmente su efecto sobre la enzima ribonucleoproteína 5-aminomidazol-4-carboxamida (AICAR) transformilasa, que da lugar a un incremento de la adenosina extracelular y, en consecuencia, del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF) α y la interleucina (IL) 1β y sus efectos posteriores en la activación y la proliferación de los linfocitos.

El MTX tiene una función central en el tratamiento de la artritis, especialmente en los niños con AIJ poliarticular. La respuesta al MTX oral (10 mg/m^2 una vez a la semana) es mejor que la respuesta al placebo (el 63 frente al 36%). Los niños que no responden a las dosis estándar de MTX suelen responder a dosis más elevadas (15 o 30 mg/m^2/semana). La administración subcutánea (s.c.) de MTX tiene unas propiedades farmacocinéticas y de absorción similares a la inyección intramuscular (i.m.), con menos dolor. El MTX suele utilizarse en el tratamiento de la dermatomiositis juvenil como fármaco ahorrador de corticoides y es eficaz en el 70% de los pacientes. También se ha usado con éxito en dosis de 10-20 mg/m^2/semana en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para tratar la artritis, la serositis y los exantemas.

Debido al uso de dosis menores en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los niños toleran bien el MTX con una toxicidad que es menor y cualitativamente distinta de la observada en el tratamiento de las neoplasias. Los efectos adversos son: valores elevados de las enzimas hepáticas (15%), toxicidad digestiva (13%), estomatitis (3%), cefalea (1-2%) y leucopenia, neumonitis intersticial, exantemas y alopecia (<1%). La hepatotoxicidad observada en los adultos con artritis reumatoide (AR) que siguen tratamiento con MTX ha aumentado la preocupación sobre problemas similares en los niños. El análisis de las muestras de biopsia hepática en niños con AIJ con un tratamiento con MTX prolongado ha revelado una fibrosis benigna ocasional pero ningún daño hepático moderado. Hay que aconsejar a los jóvenes que están tomando MTX que eviten el alcohol, el tabaco y el posible embarazo.

Tabla 179.2	Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas*				
CLASIFICACIÓN	**TRATAMIENTO**†	**DOSIS**	**INDICACIÓN**†	**REACCIONES ADVERSAS**	**SEGUIMIENTO**
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)‡	Etodolaco[a]	v.o. una vez al día dosis: 20-30 kg: 400 mg 31-45 kg: 600 mg 46-60 kg: 800 mg > 60 kg: 1.000 mg	AIJ Espondiloartropatía Dolor Serositis Vasculitis cutánea Uveítis	Intolerancia digestiva (dolor abdominal, náuseas), gastritis, hepatitis, acúfenos, anemia, seudoporfiria, meningitis aséptica, cefalea, enfermedad renal	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina antes y cada 6-12 meses después del tratamiento
	Ibuprofeno[a]	40 mg/kg/día v.o. divididos en 3 tomas al día Máximo 2.400 mg al día			
	Naproxeno[a]	15 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis Máximo 1.000 mg al día			
	Celecoxib[a]	10-25 kg: 50 mg v.o. dos veces al día >25 kg: 100 mg v.o. dos veces al día			
	Meloxicam[a]	Máximo 0,125 mg/kg, 7,5 mg, v.o. una vez al día			
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Metotrexato[a]	10-20 mg/m^2/semana (0,35-0,65 mg/kg/sem) v.o. 20-30 mg/m^2/semana (0,65-1 mg/kg/sem) s.c.; las dosis más altas se absorben mejor con inyección s.c.	AIJ Uveítis	Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), hepatitis, mielosupresión, mucositis, teratogenia, linfoma, neumonitis intersticial	HEM, PFH al comienzo del tratamiento, mensualmente × 3, después cada 8-12 semanas
	Leflunomida	v.o. una vez al día: 10- < 20 kg: 10 mg 20-40 kg: 15 mg > 40 kg: 20 mg	AIJ	Hepatitis, necrosis hepática, citopenias, mucositis, teratogenia, neuropatía periférica	HEM, PFH al principio del tratamiento, mensualmente × 6, después cada 8-12 semanas
	Hidroxicloroquina	5 mg/kg v.o. una vez al día; no superar dosis de 6,5 mg/kg/día Dosis máxima: 400 mg al día	LES DMJ Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos	Toxicidad retiniana, intolerancia digestiva, exantema, cambio de color de la piel, anemia, citopenias, miopatía, estímulo del SNC, muerte (sobredosis)	Pruebas de cribado oftalmológicas cada 6-12 meses
	Sulfasalazina[a]	30-50 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias Adultos máximo 3 g/día	Espondiloartropatía, AIJ	Intolerancia digestiva, exantema, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, citopenias, hepatitis, dolor de cabeza	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina al principio, todas las semanas × 3, mensualmente × 3, después cada 3 meses
Antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNFα)	Adalimumab[a]	s.c. una vez a la semana: 10- < 15 kg: 10 mg 15- < 30 kg: 20 mg ≥30 kg: 40 mg	AIJ, espondiloartropatía, artritis psoriásica, uveítis	Reacción en el lugar de la inyección, infección, exantema, citopenias, síndrome lúpico, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba TB; anti-ADNbc, HEM
	Etanercept[a]	0,8 mg/kg s.c. una vez a la semana (máximo 50 mg/dosis) o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (máximo 25 mg/dosis)	AIJ	Reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, exantema, trastornos desmielinizantes, citopenias, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; HEM
	Infliximab	5-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	AIJ Espondiloartropatía Uveítis Sarcoidosis	Reacciones a la infusión, hepatitis, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; anti-ADNbc, PFH
Modulación de la activación de los linfocitos T	Abatacept[a]	i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, luego mensualmente para ≥6 años de edad: < 75 kg: 10 mg/kg 75-100 kg: 750 mg > 100 kg: 1.000 mg s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg ≥25 a <50 kg: 87,5 mg ≥50 kg: 125 mg	AIJ	Infección, cefalea, posible aumento del riesgo de tumor maligno	

Tabla 179.2	Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas* *(cont.)*				
CLASIFICACIÓN	**TRATAMIENTO**[†]	**DOSIS**	**INDICACIÓN**[†]	**REACCIONES ADVERSAS**	**SEGUIMIENTO**
Anticuerpos anti-CD20 (linfocito B)	Rituximab	575 mg/m^2, máximo 1.000 mg, i.v. los días 1 y 15	LES	Reacciones a la infusión, linfopenia, reactivación de la hepatitis B, exantema, enfermedad del suero, artritis, LMP	HEM, GMB; considerar seguimiento cuantitativo de IgG
Anticuerpos anti-ELB	Belimumab[e]	10 mg/kg i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, después cada 4 semanas	LES	Reacciones a la infusión, infección, depresión	
Antagonista de la interleucina (IL)-1	Anakinra	1-2 mg/kg/día Adultos máximo 100 mg	AIJ sistémica CAPS	Reacciones en el lugar de la inyección, infección	HEM
	Canakinumab[b]	Administrar s.c. cada 8 semanas (CAPS), cada 4 semanas (AIJ sistémica): 15-40 kg: 2 mg/kg (hasta 3 mg/kg si es necesario) > 40 kg: 150 mg	CAPS AIJ sistémica	Reacción en el lugar de inyección, infección, diarrea, náuseas, vértigo, dolor de cabeza	
		i.v.: <30 kg: 10 mg/kg/dosis cada 4 semanas ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 4 semanas; máxima dosis: 800 mg/dosis s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 2 semanas	AIJ poliarticular		
Antagonista de la IL-6	Tocilizumab[a]	≥2 años y ≥30 kg, 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas; ≥2 años y ≤30 kg, 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas	AIJ sistémica	Reacciones a la infusión, PFH elevadas, lípidos elevados, trombocitopenia, infecciones	HEM, PFH, recuento de plaquetas, perfil lipídico
Inmuno-globulinas intravenosas	IGIV[c]	1.000-2.000 mg/kg i.v. en infusión Para DMJ, administrarlo mensualmente	Enfermedad de Kawasaki DMJ LES	Reacción a la infusión, meningitis aséptica, fracaso renal	Creatinina sérica, BUN, concentración de IgG
Citotóxicos	Ciclofosfamida	0,5-1 g/m^2 i.v. (máximo 1,5 g) mensualmente durante los 6 meses de inducción, después cada 2-3 meses Régimen oral: 1-2 mg/kg/día; máximo 150 mg/día	LES Vasculitis DMJ Hemorragia pulmonar	Náuseas, vómitos, mielosupresión, mucositis, hiponatremia, alopecia, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal, teratogénesis, tumores malignos secundarios	HEM
Inmuno-supresores	Micofenolato mofetilo	Suspensión oral: máximo 1.200 mg/m^2/día v.o. (hasta 2 g/día) divididos en dos veces al día Cápsulas: máximo 1.500 mg/día v.o. para ASC 1,25-1,5 m^2, 2 g/día v.o. para ASC >1,5 m^2 dividida en dos veces al día	LES Uveítis	Intolerancia digestiva (diarrea, náuseas, vómitos), insuficiencia renal, neutropenia, teratogenia, tumores malignos secundarios, LMP	HEM, GMB
Glucocorticoides	Prednisona[a,d-f]	0,05-2 mg/kg/día v.o. administrados en 1-4 dosis divididas; el máximo depende del sujeto (80 mg/día) Los efectos adversos dependen de la dosis; debería usarse la dosis eficaz menor	LES DMJ Vasculitis AIJ Uveítis Sarcoidosis	Síndrome de Cushing, osteoporosis, aumento del apetito, aumento de peso, estrías, hipertensión, supresión suprarrenal, hiperglucemia, infección, necrosis avascular	Glucosa sanguínea, potasio Presión arterial
	Metilprednisolona[a,d-g]	0,5-1,7 mg/kg/día o 5-25 mg/m^2/día i.m./i.v. en dosis divididas cada 6-12 h Para manifestaciones graves: dosis de 30 mg/kg (máximo 1 g) al día durante 1-5 días	LES DMJ Vasculitis Sarcoidosis Esclerodermia localizada		
	Intraarticular	La dosis varía dependiendo de la articulación y la función	AIJ	Atrofia subcutánea, hipopigmentación cutánea, calcificación, infección	
	Suspensión oftálmica de prednisolona	1-2 gotas con el ojo hacia arriba cada hora mientras está despierto Es necesaria la supervisión de un oftalmólogo	Uveítis	Hipertensión ocular, glaucoma, lesión neural, cataratas, infección	Exploración oftalmológica

ADNbc, ADN bicatenario; AIJ, artritis idiopática juvenil; ASC, área de la superficie corporal; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CAPS, síndrome periódico asociado a la criopirina; DMJ, dermatomiositis juvenil; ELB, estimulador de linfocitos B; GMB, grupo metabólico básico; HEM, hemograma completo; Ig, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PFH, pruebas de función hepática; s.c., subcutánea; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; v.o., vía oral.

*Consultar en un texto de farmacología clínica la dosificación actual y las directrices de seguimiento y una lista completa de los efectos adversos conocidos.

[†]Los tratamientos que se usan en la práctica pueden no haber sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Tratamientos anotados con la aprobación de la FDA: a, AIJ; b, CAPS; c, enfermedad de Kawasaki; d, sarcoidosis; e, LES; f, uveítis; g, dermatomiositis.

[‡]Disponemos de más productos de esta clase.

Se puede administrar 1 mg al día de *ácido fólico* como adyuvante para minimizar los efectos adversos. Se han descrito alteraciones linfoproliferativas en adultos tratados con MTX, principalmente asociadas a una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). El linfoma puede remitir después de retirar el MTX.

Las pruebas de vigilancia de laboratorio de la toxicidad del MTX son el hemograma y las PFH a intervalos regulares, inicialmente cada 4 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y después cada 8-12 semanas, con intervalos más frecuentes después de ajustar las dosis o en respuesta a valores anómalos.

Hidroxicloroquina

El sulfato de hidroxicloroquina es un importante fármaco antipalúdico para el tratamiento del LES y la dermatomiositis, particularmente de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y para reducir las reacciones eritematosas del lupus. No está indicado para tratar la AIJ debido a su falta de eficacia. Los posibles efectos adversos más significativos son la toxicidad retiniana, que raramente ocurre pero da como resultado un daltonismo irreversible o una pérdida de la visión central. Al principio del tratamiento y cada 6-12 meses se realizan exploraciones oftalmológicas completas, es decir, se evalúan la visión periférica y los campos de color, con el fin de detectar la toxicidad retiniana. La toxicidad retiniana es infrecuente (1/5.000 pacientes) y se asocia a una dosis basada en el peso que supere 6,5 mg/kg/día; por tanto, la dosis recomendada es <6,5 mg/kg/día sin superar los 400 mg/día. Otros posibles efectos adversos son los exantemas, el cambio de color de la piel, la irritación gástrica, la supresión de la médula ósea, la estimulación del sistema nervioso central (SNC) y la miositis.

Leflunomida

La leflunomida es un AINE aprobado para el tratamiento de la AR que es una alternativa al MTX para el tratamiento de la AIJ. El MTX ha superado a la leflunomida en el tratamiento de la AIJ en un ensayo aleatorizado (durante 16 semanas, el 89% de los pacientes que recibieron MTX alcanzó una frecuencia de respuesta del 30 frente al 68% en los que recibieron leflunomida), aunque los dos fármacos fueron eficaces. La dosificación es oral, una vez al día, y se basa en el peso: 10 mg por niño <20 kg, 15 mg por niño de 20-40 kg y 20 mg por niño >40 kg. Las reacciones adversas son parestesias y neuropatía periférica, intolerancia digestiva, elevación de las transaminasas hepáticas e insuficiencia hepática, citopenias, alopecia y teratogenia. La leflunomida tiene una semivida media larga, y en los casos en los que es necesario suspender la administración del medicamento está indicado un protocolo de eliminación del fármaco con colestiramina. Es esencial evitar los embarazos. Las pruebas de laboratorio (p. ej., el hemograma y las PFH) se realizan cada 4 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, después cada 8-12 semanas.

Sulfasalazina

La sulfasalazina se emplea en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular, AIJ oligoarticular y las entesitis y artritis periféricas asociadas a la **espondilitis anquilosante juvenil.** En la AIJ, 50 mg/kg/día (adultos máximo 3.000 mg/día) de sulfasalazina consiguen una mejora superior de la inflamación articular, los parámetros de evaluación global y los parámetros de laboratorio a la del placebo. A más del 30% de los pacientes tratados con sulfasalazina se les retiró el tratamiento por los efectos adversos, principalmente irritación digestiva y exantemas cutáneos. La sulfasalazina se asocia a reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, como el síndrome de Stevens-Johnson. Generalmente está contraindicada en niños con AIJ sistémica (AIJs) activa por el incremento de las reacciones de hipersensibilidad. Además, no debería usarse en pacientes con hipersensibilidad a las sulfamidas o los salicilatos, o con porfiria.

Las pruebas de laboratorio de vigilancia de la toxicidad de la sulfasalazina son el hemograma, las PFH, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el análisis de orina todas las semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, mensualmente durante 3 meses, cada 3 meses durante 1 año y después cada 6 meses.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un fármaco inmunodepresor aprobado por la FDA para el rechazo del trasplante de órganos. En reumatología, el MMF se usa principalmente para el tratamiento del lupus, la uveítis y las manifestaciones cutáneas autoinmunitarias. En ensayos clínicos con adultos, el MMF no fue inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, con menos efectos adversos (infecciones, toxicidad gonadal). La administración se basa en el ASC: 600 mg/m^2 por vía oral dos veces al día, con límites en la dosis máxima en función del preparado y del ASC. La reacción adversa más frecuente es la intolerancia digestiva. Otras reacciones adversas descritas son las infecciones, las citopenias y los tumores malignos secundarios.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se administran por vía oral, intravenosa (i.v.), ocular, tópica e intraarticular como parte del tratamiento de la enfermedad reumática. Los corticoides **orales** son el tratamiento fundamental para el lupus de moderado a grave, la dermatomiositis y la mayoría de las formas de vasculitis; su uso prolongado se asocia a una larga lista de complicaciones bien descritas que dependen de la dosis, como la supresión del crecimiento lineal, los rasgos cushingoides, la osteoporosis, la necrosis avascular, la hipertensión, la menor tolerancia a la glucosa, las alteraciones del estado de ánimo y el aumento del riesgo de infección. Los glucocorticoides deberían reducirse poco a poco a lo largo del tiempo hasta llegar a la menor dosis eficaz e introducir los AINE como fármacos ahorradores de corticoides.

Los corticoides **i.v.** se han empleado para tratar manifestaciones agudas graves de enfermedades reumáticas sistémicas como el LES, la dermatomiositis y la vasculitis. La vía i.v. permite alcanzar dosis más altas y así obtener un efecto antiinflamatorio profundo e inmediato. La *metilprednisolona,* en dosis de 10-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g, administrada durante 1 hora al día durante 1-5 días, es el preparado i.v. de elección. Aunque generalmente se asocia a menos efectos adversos que los corticoides orales, los administrados por vía i.v. se asocian a efectos tóxicos significativos que ocasionalmente amenazan la vida, como arritmias cardiacas, hipertensión aguda, hipotensión, hiperglucemia, shock, pancreatitis y necrosis avascular.

Los oftalmólogos prescriben corticoides **oculares** en forma de colirios o de inyecciones de las partes blandas que rodean el globo ocular (inyecciones por debajo de la cápsula de Tenon) para la uveítis activa. Los corticoides oculares usados durante mucho tiempo provocan la formación de cataratas y glaucoma. El tratamiento oftalmológico actual ha disminuido significativamente la frecuencia de la ceguera como complicación de la AIJ asociada a la uveítis.

Los corticoides **intraarticulares** se están usando cada vez con mayor frecuencia como tratamiento inicial en los niños con AIJ oligoarticular o como tratamiento puente mientras se espera que hagan efecto los AINE en la enfermedad poliarticular. La mayoría de los pacientes experimenta una mejora clínica significativa en menos de 3 días. La duración de la respuesta depende del preparado de corticoides empleado, las articulaciones afectadas y el subtipo de artritis, la previsión de la respuesta a la infiltración de la rodilla que es del 60-80% a los 6 meses. La administración intraarticular puede provocar atrofia subcutánea e hipopigmentación de la piel en la zona de la inyección, así como calcificaciones subcutáneas a lo largo del trayecto de la aguja.

Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos son proteínas fabricadas para dirigirse contra componentes específicos del sistema inmunitario y modularlos con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria. Se han elaborado anticuerpos contra citocinas específicas como la IL-1 y la IL-6 o que interfieren con la función de células inmunitarias específicas por una eliminación de linfocitos B o la supresión de la activación de los linfocitos T (tabla 179.3). La disponibilidad de los fármacos biológicos ha aumentado de forma espectacular las opciones terapéuticas de las enfermedades reumáticas resistentes a los tratamientos no biológicos y en algunos casos se ha convertido en el tratamiento de elección. Una preocupación fundamental es el aumento del riesgo de neoplasia cuando los fármacos biológicos se combinan con otros inmunosupresores.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral α

La FDA ha aprobado dos antagonistas del TNF para el tratamiento de la AR en los adultos, los cuales también tienen la indicación de la FDA para el tratamiento de los niños con AIJ poliarticular de moderada a grave (etanercept y adalimumab). El *etanercept* es una proteína de fusión construida con técnicas genéticas formada por 2 cadenas idénticas de monómeros recombinantes de los receptores para el TNF extracelulares combinadas con el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G_1. El etanercept se une al TNFα y a la linfotoxina α (llamada formalmente TNF-β) e inhibe su actividad. Tres cuartas partes de los niños con AIJ poliarticular activa que no responden al MTX lo hacen al etanercept después de 3 meses de tratamiento. La administración es de 0,8 mg/kg s.c. semanales (máximo de 50 mg/dosis) o de 0,4 mg/kg s.c. dos veces por semana (máximo de 25 mg/dosis). El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-TNF totalmente humano que se usa solo o combinado con el MTX. En un estudio controlado con placebo y con fase de retirada, los niños que continuaron recibiendo adalimumab fueron menos proclives a experimentar un empeoramiento de su enfermedad (el 43 frente al 71%) aunque también recibieran MTX (el 37 frente al 65%). El adalimumab se administra por vía s.c. todas las semanas en dosis de 10 mg en los niños que pesan 10 a <15kg, 20 mg en los niños que pesan 15 a <30 kg y 40 mg en los que pesan ≥30 kg.

El *infliximab,* un mAb quimérico murino-humano, se probó en un ensayo clínico controlado aleatorizado para su uso en la AIJ, pero el estudio no se finalizó. Sin embargo, la FDA ha aprobado su uso para la enfermedad

Tabla 179.3 Mecanismo de acción de los tratamientos biológicos estudiados en la artritis idiopática juvenil

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Etanercept	Proteína de fusión con el receptor p75 para el TNF soluble que se une al TNFα y lo inactiva
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino que se une al TNFα soluble y a su precursor unido a la membrana y neutraliza su acción
Adalimumab	Un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une al TNFα
Abatacept	Proteína de fusión totalmente humana y soluble del dominio extracelular de CTLA-4 unida a la porción Fc modificada de la IgG_1 humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora al unirse de forma competitiva al CD80 o al CD86, donde inhibe de forma selectiva la activación de los linfocitos T
Tocilizumab	Un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor para la IL-6
Anakinra	Un antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1Ra)

CTLA, antígeno asociado al linfocito T citotóxico; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Beresford MW, Baildam EM: New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis—2: the era of biologicals, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:151-156, 2009.

inflamatoria intestinal pediátrica y se ha usado «extraoficialmente» para el tratamiento de la AIJ poliarticular, la uveítis, la enfermedad de Behçet y la sarcoidosis. Dos fármacos anti-TNF adicionales (el *golimumab,* un mAb humano contra el TNF, y el *certolizumab pegol,* un anticuerpo humanizado pegilado contra el TNF) han sido aprobados por la FDA para la AR en adultos y actualmente se están realizando ensayos pediátricos.

Los efectos adversos más frecuentes son los que se producen en el lugar de inyección, que disminuyen con el tiempo. El bloqueo del TNF se asocia a un incremento de la frecuencia de infecciones sistémicas importantes, como la septicemia, la diseminación de una TB latente y las infecciones micóticas invasoras en las zonas endémicas. No debería iniciarse el bloqueo del TNF en los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes crónicas o frecuentes. Hay que realizar las pruebas de la TB antes de iniciar el tratamiento con los antagonistas del TNF. Si los resultados son positivos, hay que administrar un tratamiento antituberculoso antes de empezar el tratamiento anti-TNF. En teoría, existe un aumento del riesgo de tumor maligno con los antagonistas del TNFα, y se ha descrito el desarrollo de síndromes de tipo lupus, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad intersticial pulmonar, síndromes de desmielinización, formación de anticuerpos frente a los fármacos, exantemas, citopenias, anafilaxia, enfermedad del suero y otras reacciones. El perfil beneficio:riesgo parece favorable después de una década de experiencia con esta clase terapéutica; se desconoce la seguridad a largo plazo de la supresión de la función del TNF.

Modulador de la activación de los linfocitos T

El *abatacept* es un inhibidor selectivo de coestimulación de los linfocitos T que da lugar a la anergia de los linfocitos T. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la AIJ poliarticular de moderada a grave. En un ensayo clínico controlado aleatorizado, a doble ciego, con fase de retirada en niños cuya enfermedad no había respondido a los AINE, el 53% de los pacientes tratados con placebo frente al 20% de los tratados con abatacept, experimentó un empeoramiento de la enfermedad durante el periodo de retirada. La frecuencia de las reacciones adversas no difirió entre los dos grupos. El abatacept se administra por vía i.v. todas las semanas en 3 dosis (<75 kg: 10 mg/kg/dosis; 75-100 kg: 750 mg/dosis; >100 kg: 1.000 mg/dosis; máximo 1.000 mg/dosis repartidas en 0, 2 y 4 semanas) y después una vez al mes. El abatacept administrado por vía s.c. recibió la aprobación de la FDA en marzo de 2017 para niños de 4 años o más para el tratamiento de la AIJ poliarticular, con dosis semanales de: 50 mg para 10-25 kg, 87,5 para ≥25 a <50 kg y 125 mg para ≥50 kg.

Eliminación de linfocitos B

El *rituximab* es un mAb quimérico contra el antígeno CD20, una proteína transmembrana de la superficie de los precursores de los linfocitos B y de los linfocitos B maduros. Este anticuerpo induce la apoptosis de los linfocitos B y provoca una reducción del número de linfocitos B tisulares y circulantes. La producción de anticuerpos no se anula completamente porque no se eliminan las células plasmáticas. El rituximab está aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de linfocitos B y tiene la aprobación de la FDA para su uso en la AR del adulto y la púrpura trombocitopénica idiopática, pero no tiene indicaciones pediátricas. El rituximab también podría intervenir en el tratamiento del LES, particularmente en sus manifestaciones hematológicas. Los efectos adversos son reacciones graves a la infusión, citopenias, reactivación del virus de la hepatitis B, hipogammaglobulinemia, infecciones, enfermedad del suero, vasculitis y un efecto adverso raro pero mortal, la **leucoencefalopatía multifocal progresiva.** Con el tiempo puede desarrollarse resistencia al rituximab en los pacientes tratados por un linfoma.

El *belimumab* es un mAb humano contra el estimulador del linfocito B que afecta negativamente a la supervivencia a largo plazo, la diferenciación y la proliferación de los linfocitos B. Está aprobado para el tratamiento del LES en adultos y se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. La FDA no ha aprobado el uso de belimumab en el LES pediátrico.

Antagonistas de la interleucina 1

La *anakinra,* una forma genotecnológica del antagonista del receptor para la IL-1 humana, inhibe de forma competitiva la unión de la IL-1α y de la IL-1β a su receptor natural, y de este modo interrumpe la cascada proinflamatoria citocínica. La anakinra se ha aprobado para la AR en los adultos. En un metaanálisis de tratamientos para la AR, los antagonistas del TNFα superaron a la anakinra, pero esta tiene un hueco especial en la reumatología pediátrica para el tratamiento de la **AIJs** y de otros síndromes autoinflamatorios, como los **síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC).** El medicamento se administra por vía s.c., 1-2 mg/kg, una vez al día. La FDA ha aprobado un mAb contra la IL-1β, el *canakinumab,* para su uso en los SPAC administrado por vía s.c. cada 8 semanas y en la AIJs administrado por vía s.c. cada 4 semanas. Las reacciones adversas son las registradas en el sitio de la inyección y un incremento de las infecciones bacterianas.

Antagonistas del receptor para la interleucina 6

El *tocilizumab* es un anticuerpo contra el receptor de la IL-6 que se une a los receptores solubles, así como a los asociados a la membrana. La FDA ha aprobado el uso de tocilizumab para el tratamiento de la AIJs y de la AIJ poliarticular. Las reacciones adversas son las elevaciones de los lípidos y de las transaminasas. El tocilizumab se administra en infusión i.v. cada 2 (AIJs) a 4 semanas (AIJ poliarticular), y para la AIJ poliarticular 162 mg s.c. cada 3 semanas para <30 kg y cada 2 semanas si ≥30 kg.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se cree que las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) son beneficiosas en varias enfermedades clínicas. Las IGIV mejoran significativamente la evolución natural a corto y largo plazo de la **enfermedad de Kawasaki.** Estudios abiertos han respaldado los beneficios en la dermatomiositis juvenil, la trombocitopenia asociada al lupus y la AIJ poliarticular. Las IGIV se administran en dosis de 1-2 g/kg/dosis una vez al mes. Ocasionalmente se ha asociado a reacciones sistémicas graves de tipo alérgico y a la meningitis aséptica postinfecciosa (cefalea, rigidez del cuello).

Citotóxicos

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida necesita ser metabolizada en el hígado a sus metabolitos activos, que alquilan la guanina en el ADN, lo que conduce a la inmunosupresión por la inhibición de la fase S2 de la mitosis. La consiguiente disminución del número de linfocitos T y B reduce las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Las infusiones mensuales de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m^2) durante 6 meses, y después cada 3 meses durante 12-18 meses, han reducido la frecuencia de fracaso renal en los pacientes con lupus y glomerulonefritis. Ensayos abiertos indican su eficacia en el lupus grave del SNC. La ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día) es eficaz como tratamiento de inducción en la vasculitis grave asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y otras formas de vasculitis sistémica, así como en la enfermedad pulmonar intersticial o en las hemorragias pulmonares asociadas a enfermedades reumáticas. La ciclofosfamida es un potente fármaco citotóxico que se acompaña de efectos tóxicos significativos. Los posibles efectos adversos a corto plazo son náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, mucositis, cistitis hemorrágica y supresión de la médula ósea. Las complicaciones a largo plazo son incremento del riesgo de esterilidad y cáncer, especialmente leucemia, linfoma y cáncer vesicular. En las mujeres adultas con lupus tratadas con ciclofosfamida i.v., el 30-40% se vuelven

estériles; el riesgo de insuficiencia ovárica parece significativamente más bajo en las adolescentes y en las niñas premenárquicas. Para conservar la fertilidad, actualmente se está estudiando la supresión ovárica con un inhibidor de la gonadotropina.

Otros fármacos

A veces se usa *azatioprina* tras un tratamiento de inducción para la vasculitis asociada a ANCA o para tratar el LES. En ocasiones se ha usado *ciclosporina* en el tratamiento de la dermatomiositis basándose en estudios no controlados y es útil en el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos que complica la AIJs (v. cap. 155). Hay casos que describen el uso satisfactorio de *talidomida,* o de su análogo *lenalidomida,* en la AIJs, trastornos cutáneos inflamatorios y enfermedad de Behçet. Diversos fármacos ampliamente usados en el pasado para tratar la artritis ya no forman parte del tratamiento estándar, como los salicilatos, las sales de oro y la D-penicilamina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 180
Artritis idiopática juvenil

Eveline Y. Wu y C. Egla Rabinovich

La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** es la enfermedad reumática más frecuente en los niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. La AIJ representa a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de la artritis. Se desconoce en gran medida el origen y la patogenia de la AIJ, y el componente genético es complejo, lo que dificulta la distinción entre los diferentes subtipos. Como resultado, existen diversos esquemas de clasificación, cada uno con sus propias limitaciones. La clasificación anterior del **American College of Rheumatology (ACR)** emplea el término *artritis reumatoide juvenil* (ARJ) y establece 3 categorías en función del inicio de la enfermedad (tabla 180.1). En un intento de estandarizar la nomenclatura, la **International League of Associations for Rheumatology (ILAR)** propuso una clasificación diferente empleando el término *artritis idiopática juvenil* (tabla 180.2), que incluye todos los subtipos de artritis juvenil crónica. Nosotros haremos referencia a los criterios de clasificación de la ILAR; consultar en el capítulo 181 la artritis relacionada con entesitis (ARE) y la AIJ psoriásica (tablas 180.3 y 180.4).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de la AIJ es de alrededor de 0,8-22,6 por 100.000 niños al año, con una prevalencia de aproximadamente 7-401 por 100.000. Este amplio intervalo de cifras refleja las diferencias en las poblaciones, particularmente a la exposición ambiental y a la proclividad inmunogenética, junto a las variaciones en los criterios diagnósticos, dificultad que supone determinar con seguridad los casos y la falta de datos poblacionales. Se estima que 300.000 niños en Estados Unidos tienen artritis, de los cuales 100.000 sufren AIJ. La **oligoartritis** es el subtipo más frecuente (40-50%), seguido de la **poliartritis** (25-30%) y la **AIJ sistémica —AIJs—** (5-15%) (v. tabla 180.4). No predomina ningún sexo en la AIJs, pero la AIJ oligoarticular (3:1) y la poliarticular (5:1) afectan más a las niñas que a los niños. La edad máxima de inicio de la enfermedad oligoarticular está entre los 2 y 4 años. En la poliartritis, la edad de inicio tiene una distribución bimodal, con máximos a los 2-4 años y a los 10-14 años. La AIJs aparece a lo largo de la infancia con un máximo de edad entre 1 y 5 años.

Tabla 180.1	Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide juvenil
Edad de inicio: <16 años Artritis (hinchazón o derrame, o la presencia de ≥2 de los siguientes signos: limitación de la amplitud del movimiento, sensibilidad o dolor en el movimiento, aumento de calor) en ≥1 articulación Duración de la enfermedad: ≥6 semanas Tipo de inicio definido por tipo de afectación articular en los primeros 6 meses después del inicio: Poliartritis: ≥5 articulaciones inflamadas Oligoartritis: ≤4 articulaciones inflamadas Enfermedad de inicio sistémico: artritis con erupción cutánea y una fiebre cotidiana característica Exclusión de otras formas de artritis juvenil	

Adaptada de Cassidy JT, Levison JE, Bass JC, et al: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:174–181, 1986.

ETIOLOGÍA

No se conocen completamente el origen ni la patogenia de la AIJ, aunque se consideran necesarias ambas proclividades inmunogenéticas y un desencadenante externo. Estudios realizados con gemelos y familias sugieren un papel importante de los factores **genéticos.** La AIJ es un rasgo genético complejo en el que múltiples genes pueden influir en la proclividad a la enfermedad. Las variantes en las regiones de la clase I y la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se han asociado indiscutiblemente a diversos subtipos de AIJ. Locus candidatos diferentes al HLA se han asociado a la AIJ, entre ellos los polimorfismos en los genes que codifican la proteína tirosina-fosfatasa no receptora 22 (PTPN22), el factor de necrosis tumoral (TNF) α, el factor inhibidor de los macrófagos, la interleucina (IL) 6 y su receptor, y la IL-1α. Los posibles desencadenantes **no genéticos** son las infecciones bacterianas y víricas, el aumento de las respuestas inmunitarias a las proteínas del shock térmico bacterianas o micobacterianas, las concentraciones anómalas de hormonas reproductivas y los traumatismos articulares.

PATOGENIA

La AIJ es una enfermedad autoinmunitaria asociada a alteraciones de las inmunidades humoral y celular. Los linfocitos T tienen una función central, ya que liberan citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador del tipo 1. Los estudios de expresión del receptor de los linfocitos T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales ajenos. La activación del linfocito B, la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento también promueven la inflamación. La herencia de alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de las redes inflamatorias, lo que produce una enfermedad sistémica o una enfermedad articular más grave.

La AIJs se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. Por tanto, puede clasificarse de forma más precisa como un **trastorno autoinflamatorio,** parecido a la fiebre mediterránea familiar más que a otros subtipos de AIJ. Esta teoría también se apoya en un trabajo que muestra patrones de expresión similares de una proteína fagocítica (S100A12) en la AIJs y en la fiebre mediterránea familiar, así como la misma respuesta característica a los inhibidores de la IL-1.

Todas estas anomalías inmunitarias pueden provocar sinovitis inflamatoria, que se caracteriza en el estudio anatomopatológico por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas con un predominio de los linfocitos T (fig. 180.1). La enfermedad en estado avanzado y sin control lleva a la formación del paño y a la erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo (figs. 180.2 y 180.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es necesario que exista artritis durante más de 6 semanas para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por un edema intraarticular o por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: limitación de la amplitud de movimiento (AM), sensibilidad o dolor con el movimiento y calor. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos y a menudo se manifiestan como rigidez matutina con cojera o gelificación después de la inactividad. Pueden presentar una fatigabilidad fácil y un empeoramiento en la calidad del sueño. Las articulaciones afectadas suelen estar tumefactas, calientes al tacto e incómodas con el movimiento o durante la palpación con una AM reducida, pero no suelen estar eritematosas. La artritis en las articulaciones grandes, especialmente en las rodillas, acelera inicialmente el crecimiento lineal y las causas, la extremidad afectada es más larga, lo que da lugar a una discrepancia en la longitud de las extremidades. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento y provoca un acortamiento óseo.

La **oligoartritis** se caracteriza por la afectación de ≤4 articulaciones en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad, y a menudo solo afecta a una articulación (v. tabla 180.4). Afecta de forma predominante a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, como las rodillas

Tabla 180.2 Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology

CATEGORÍA	DEFINICIÓN	EXCLUSIONES
AIJ sistémica	Artritis en ≥1 articulación con, o precedida de, fiebre durante al menos 2 semanas, que se ha demostrado que es diaria (cotidiana*) durante al menos 3 días y que está acompañada por ≥1 de los siguientes síntomas: 1. Exantema eritematoso evanescente (no fijo) 2. Aumento de tamaño generalizado de ganglios linfáticos 3. Hepatomegalia o esplenomegalia, o ambos 4. Serositis†	a. Psoriasis o un antecedente de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado b. Artritis en un varón con HLA-B27 que comienza pasados 6 meses tras el nacimiento c. Espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de una de estas enfermedades en familiar de primer grado d. Presencia de IgM FR en al menos 2 ocasiones separadas al menos 3 meses
Oligoartritis	Artritis que afecta a 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente: que afecta a ≤4 articulaciones durante el curso de la enfermedad 2. Oligoartritis extensa: que afecta a >4 articulaciones después de los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, d (v. fila anterior) *más* e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente
Poliartritis (FR negativo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; la prueba del FR es negativa	a, b, c, d, e
Poliartritis (FR positivo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; son positivas ≥2 pruebas de FR con al menos 3 meses de separación durante los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes casos: 1. Dactilitis‡ 2. Punteado ungueal§ y onicólisis 3. Psoriasis en un familiar de primer grado	b, c, d, e
Entesitis asociada a la artritis	Artritis y entesitis‖, o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes casos: 1. Presencia de una anamnesis de afectación articular sacroilíaca o dolor lumbosacro inflamatorio, o ambos¶ 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Inicio de artritis en un varón >6 años de edad 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con la EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios o cumple ≥2 de las categorías citadas arriba	

*La *fiebre cotidiana* se define como aquella que alcanza 39 °C una vez al día y vuelve a los 37 °C entre los picos febriles.
†*Serositis* se refiere a pericarditis, pleuritis, peritonitis o cualquier combinación de las 3.
‡La *dactilitis* es una inflamación de ≥1 dedo, generalmente con una distribución asimétrica, que se extiende más allá del borde articular.
§Un mínimo de 2 hoyuelos en 1 o más uñas en cualquier momento.
‖*Entesitis* se define como sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia del hueso.
¶*Dolor lumbosacro inflamatorio* se refiere al dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con el movimiento.
EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FR, factor reumatoide.
De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.

Tabla 180.3 Características de las clasificaciones de la ACR y de la ILAR de la artritis crónica infantil

PARÁMETRO	ACR (1977)	ILAR (1997)
Término	Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	Artritis idiopática juvenil (AIJ)
Duración mínima	≥6 semanas	≥6 semanas
Edad de inicio	<16 años	<16 años
≤4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Pauciarticular	Oligoartritis: Persistente: <4 articulaciones en el curso de la enfermedad Extendida: >4 articulaciones después de 6 meses
>4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Poliarticular	Poliarticular FR negativo Poliarticular FR positivo
Fiebre, exantemas, artritis	Sistémico	Sistémico
Incluye otras categorías	Exclusión de otras formas	Artritis psoriásica Entesitis asociada a la artritis Indiferenciado: No se ajusta a otras categorías Se ajusta a más de una categoría
Inclusión de la artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante	No (v. cap. 181)	Sí

ACR, American College of Rheumatology; ILAR, International League of Associations for Rheumatology; FR, factor reumatoide.

Tabla 180.4 Resumen de las características principales de los subtipos de artritis idiopática juvenil

SUBTIPO DE LA ILAR	EDAD MÁXIMA DE INICIO (AÑOS)	PROPORCIÓN DE MUJERES Y VARONES	% DE CLASES DE AIJ	PATRÓN DE ARTRITIS	CARACTERÍSTICAS EXTRAARTICULARES	PRUEBAS DE LABORATORIO	NOTAS SOBRE EL TRATAMIENTO
Artritis sistémica	1-5	1:1	5-15	Poliarticular, suele afectar a las rodillas, las muñecas y los tobillos; también a los dedos, el cuello y las caderas	Fiebre diaria; exantema evanescente; pericarditis; pleuritis	Anemia; leucocitos ↑↑; VSG ↑↑; PCR ↑↑; ferritina ↑; plaquetas ↑↑ (normal o ↓ en SAM)	Menos receptivo al tratamiento estándar con MTX y sustancias anti-TNF; considerar el antagonista del receptor de la IL-1 o IL-6 en los casos resistentes
Oligoartritis	2-4	3:1	40-50 (pero hay variación étnica)	Rodillas ++; tobillos, dedos +	Uveítis en ≈30% de los casos	ANA positivos en ≈60%; los resultados de otras pruebas generalmente son normales; puede tener VSG/CPR levemente ↑	AINE y corticoides intraarticulares; ocasionalmente es necesario MTX
Poliartritis:							
FR negativo	2-4 y 10-14	3:1 y 10:1	20-35	Simétrico o asimétrico; articulaciones pequeñas y grandes; columna cervical; articulación temporomandibular	Uveítis en ≈10%	ANA positivos en el 40%; FR negativo; VSG ↑ o ↑↑; PCR ↑ o normal; anemia leve	Tratamiento estándar con MTX y AINE; después, si no hay respuesta, sustancias anti-TNF y otras biológicas, entre ellas abatacept, como tratamiento de elección
FR positivo	9-12	9:1	<10	Poliartritis simétrica intensa	Nódulos reumatoides en el 10%; febrícula	FR positivo; VSG ↑↑; PCR ↑/normal; anemia leve	Improbable remisión a largo plazo; está justificado el tratamiento intensivo temprano
Artritis psoriásica	2-4 y 9-11	2:1	5-10	Artritis asimétrica de las articulaciones pequeñas o medianas	Uveítis en el 10%; psoriasis en el 50%	ANA positivos en el 50%; VSG ↑; PCR ↑/ normal; anemia leve	AINE y corticoides intraarticulares; MTX y sustancias contra el TNF
Entesitis asociada a artritis	9-12	1:7	5-10	Afecta de forma predominante a las articulaciones de los miembros inferiores; a veces al esqueleto axial (pero menos que en los adultos, espondilitis anquilosante)	Uveítis anterior aguda; asociada a artritis reactiva y a enfermedad inflamatoria intestinal	El 80% de los pacientes tiene HLA-B27	AINE y corticoides intraarticulares; se puede considerar la sulfasalazina como alternativa al MTX; sustancias contra el TNF

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ANA, anticuerpos antinucleares; FR, factor reumatoide; IL, interleucina; ILAR, International League of Associations for Rehumatology; MTX, metotrexato; PCR, proteína C reactiva; SAM, síndrome de activación de macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.

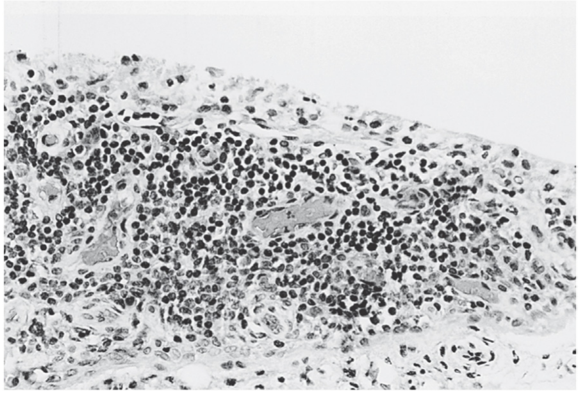

Fig. 180.1 Muestra de biopsia sinovial de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil oligoarticular. Hay una infiltración densa de linfocitos y células plasmáticas en la membrana sinovial.

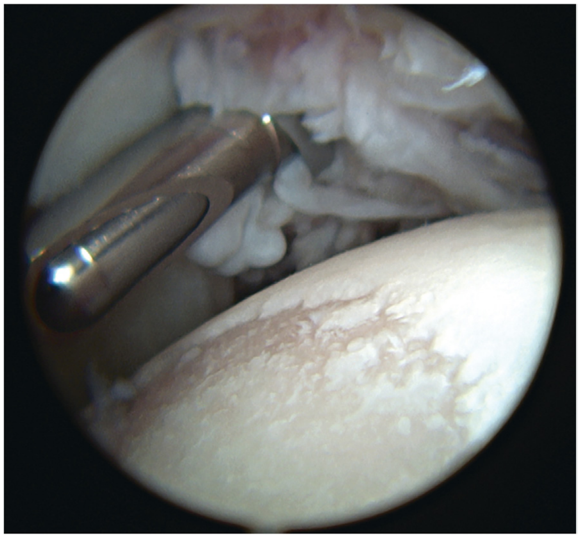

Fig. 180.2 Artroscopia del hombro de un niño con artritis idiopática juvenil que muestra la formación del paño y erosiones en los cartílagos. *(Por cortesía del Dr. Alison Toth.)*

y los tobillos (fig. 180.4). La afectación aislada de las articulaciones grandes de las extremidades superiores es menos frecuente. Aquellos en los que la enfermedad nunca aparece en más de 4 articulaciones se consideran afectados de una **AIJ oligoarticular persistente,** mientras que si la enfermedad evoluciona a lo largo del tiempo en más de 4 articulaciones después de 6 meses la clasificación cambia a **AIJ oligoarticular extendida** y se asocia a un pronóstico peor. La afectación aislada de la cadera es un síntoma que *casi nunca* se presenta e indica una ARE (v. cap. 181) o una causa no reumática. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) confiere un incremento del riesgo de uveítis anterior asintomática y requiere un examen periódico con lámpara de hendidura (tabla 180.5). Los ANA positivos también pueden correlacionarse con una edad más joven de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la artritis asimétrica y un número inferior de articulaciones afectadas a lo largo del tiempo.

La **poliartritis** se caracteriza por la inflamación de ≥5 articulaciones de las extremidades superiores o inferiores (figs. 180.5 y 180.6). La poliarteritis con factor reumatoide (FR) positivo se asemeja a la presentación simétrica característica de la artritis reumatoide adulta. Los **nódulos reumatoides** en las superficies extensoras de los codos, la columna y los tendones de Aquiles, aunque inusuales, se asocian a evoluciones más graves y la mayoría de las veces ocurren de forma exclusiva en individuos con FR (fig. 180.7). La **micrognatia** manifiesta la afectación crónica de la articulación temporomandibular (fig. 180.8). La afectación de las vértebras cervicales (fig. 180.9), que se presenta como una disminución de la extensión del cuello, conlleva el riesgo de subluxación atlantoaxial y de secuelas neurológicas. La afectación de la cadera puede ser sutil, y la exploración encuentra una AM disminuida o dolorosa (fig. 180.10).

Fig. 180.3 RM con gadolinio de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil (el mismo paciente que el de la fig. 180.1). La señal blanca densa en la membrana sinovial, cerca de la parte distal del fémur, la parte proximal de la tibia y la rótula refleja la inflamación. La RM de la rodilla es útil para excluir lesiones en los ligamentos, condromalacia rotuliana y tumores.

Fig. 180.4 Artritis idiopática juvenil oligoarticular con edema y contractura en flexión de la rodilla derecha.

La **AIJs** se caracteriza por artritis, fiebre, exantema y afectación visceral prominente, que incluye hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y serositis (pericarditis). La fiebre característica, definida por picos febriles de ≥39 °C, aparece a diario o cada 2 días durante al menos 2 semanas, con un retorno rápido a temperaturas normales o hipotérmicas (fig. 180.11). La fiebre suele

Tabla 180.5 Frecuencia de exploración oftalmológica en pacientes con artritis idiopática juvenil

DERIVACIÓN
- Los pacientes deben ser derivados en el momento del diagnóstico, o sospecha, de AIJ

EXAMEN INICIAL DE CRIBADO
- Debe realizarse lo antes posible y no más tarde de 6 semanas desde la derivación
- Los pacientes con sintomatología ocular deben ser vistos antes de una semana desde la derivación

SEGUIMIENTO
- Evaluación en dos intervalos mensuales desde el inicio de la artritis hasta los 6 meses
- Seguimiento con 3-4 valoraciones mensuales durante el tiempo que se describe a continuación

AIJ OLIGOARTICULAR, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS INDEPENDIENTEMENTE DEL ESTADO DE ANA, INICIO ANTES DE LOS 11 AÑOS

EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<3	8
4	6
5-8	3
9-10	1

POLIARTICULAR, AIJ CON ANA POSITIVO, INICIO <10 AÑOS

EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<6	5
6-9	2

- Poliarticular, AIJ con ANA negativo, inicio <7 años
- Cribado durante 5 años para todos los niños
- AIJ sistémica y AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo
  Riesgo de uveítis muy bajo; sin embargo, la incertidumbre diagnóstica en las primeras etapas y el solapamiento de los síntomas pueden significar que está indicado el cribado inicial
- Todas las categorías, inicio >11 años
  Seguimiento durante un año para todas las edades
- Tras suspender tratamiento inmunosupresor (p. ej., metotrexato)
  Dos valoraciones mensuales durante 6 meses, después volver a la frecuencia previa de cribaje
- Después del alta del cribado
  Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre autoexploración regular mediante la comprobación de la visión de forma monocular una vez por semana y cuándo buscar asesoramiento médico
  Se puede precisar un seguimiento indefinido en situaciones en las que una persona joven no puede detectar cambios en la visión o no está dispuesta a una nueva derivación
  Revisión anual por un optometrista de forma complementaria

De Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV: Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol* 14:27, 2016. p. 3.

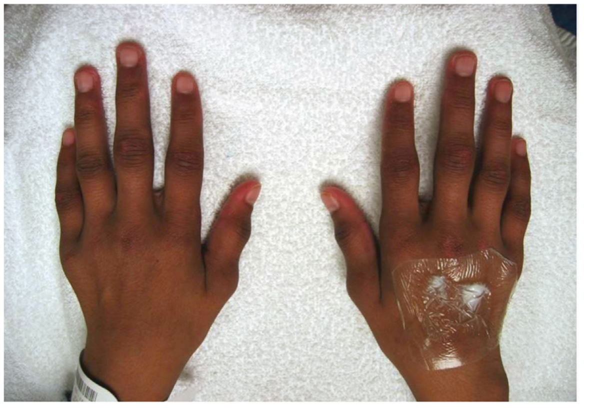

Fig. 180.5 Manos y muñecas de una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que no tenía factor reumatoide. Obsérvense la afectación simétrica de las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas y articulaciones interfalángicas proximales y distales. En esta fotografía hay un vendaje oclusivo con pomada en la mano derecha de la paciente a la que se está preparando para la colocación de una vía intravenosa para la administración de una sustancia biológica.

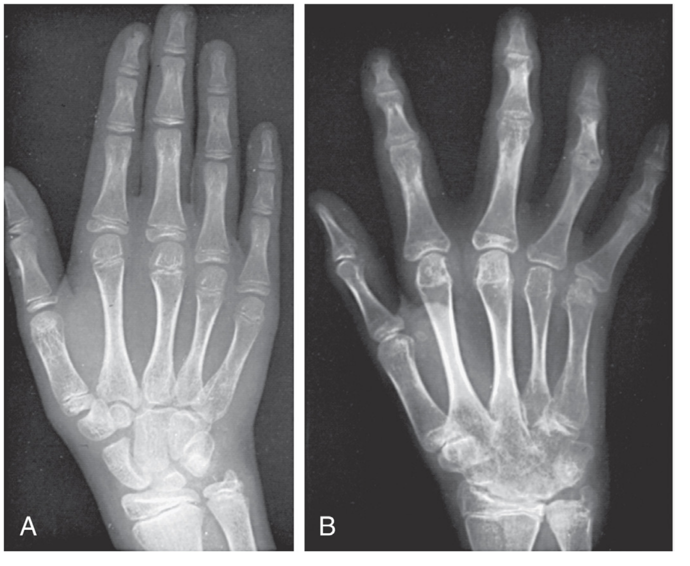

Fig. 180.6 Progresión de la destrucción articular en una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenía factor reumatoide, a pesar de la dosis de corticoides que sería suficiente para suprimir los síntomas en el intervalo entre las radiografías que se muestran en **A** y **B. A,** Radiografía de la mano al inicio. **B,** Radiografía tomada 4 años después, que muestra una pérdida de cartílago articular y cambios destructivos en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas distales y proximales, así como destrucción y artrodesis en los huesos de las muñecas.

presentarse por la tarde y con frecuencia va acompañada de un exantema macular eritematoso suave. Las **lesiones de color salmón** evanescentes típicas de la AIJs son lineales o circulares y su distribución frecuente se produce sobre el tronco y la región proximal de las extremidades (fig. 180.12). El exantema clásico no es pruriginoso y es transitorio, y las lesiones duran <1 hora. A menudo hay un **fenómeno de Koebner,** una hipersensibilidad cutánea en la que un traumatismo superficial provoca las lesiones clásicas. El calor también puede provocar el exantema. La fiebre, los exantemas, la hepatoesplenomegalia y la linfadenopatía aparecen en >70% de los niños afectados. Sin artritis, el **diagnóstico diferencial** abarca los síndromes con fiebre episódica (autoinflamatorios) (v. cap. 188), las infecciones (endocarditis, fiebre reumática, brucelosis), otros trastornos reumáticos (lupus eritematoso sistémico, síndromes vasculíticos, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Castleman), enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes hemofagocíticos y las neoplasias malignas. Al principio algunos niños solo presentan signos sistémicos que evolucionan con el tiempo, pero el diagnóstico definitivo requiere la presencia de artritis. Esta puede afectar a una o a varias articulaciones, pero el curso es clásicamente poliarticular, puede ser muy destructivo y puede afectar a la cadera, las vértebras cervicales y la articulación temporomandibular.

El **síndrome de activación del macrófago (SAM)** es una complicación poco frecuente pero posiblemente mortal de la AIJs que puede ocurrir en cualquier momento (al principio, cambio de medicamento, activa o remisión) durante el curso de la enfermedad. También nos referimos a él como un *síndrome hemofagocítico secundario* o *linfohistiocitosis hemofagocítica* (LHH) (v. cap. 534). Cada vez hay más pruebas de que la AIJs/SAM y la LHH comparten defectos funcionales similares en la actividad del linfocito citotóxico que depende de gránulos. Además, el SAM asociado a AIJs y la LHH comparten variantes genéticas en aproximadamente el 35% de los pacientes con AIJs/SAM. El SAM se manifiesta clásicamente con un comienzo agudo de fiebre alta, linfadenopatía, esplenomegalia y encefalopatía. La evaluación de laboratorio muestra trombocitopenia y leucopenia con elevación de las enzimas hepáticas, la lactatodeshidrogenasa, la ferritina y los triglicéridos.

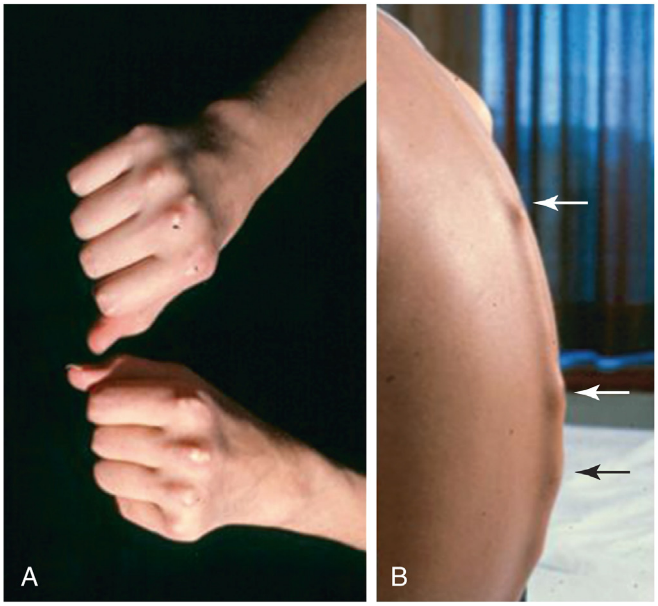

Fig. 180.7 Nódulos reumatoides sobre las prominencias óseas en un adolescente con poliartritis con factor reumatoide. *(De Rosenberg AM, Oen KG: Polyarthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors:* Textbook of pediatric rheumatology, *ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders Elsevier, Fig 15-5, p 257.)*

Fig. 180.8 TC de la articulación temporomandibular de un paciente con artritis idiopática juvenil que muestra la destrucción en la parte derecha.

Fig. 180.9 Radiografía de la columna cervical de un paciente con artritis idiopática juvenil activa, que muestra la artrodesis del arco neural entre las articulaciones C2 y C3, el estrechamiento y la erosión de las articulaciones del arco neural restante, la eliminación del espacio epifisario y la pérdida de la lordosis normal.

Fig. 180.10 Enfermedad grave de la cadera en un niño de 13 años con artritis idiopática juvenil activa sistémica. La radiografía muestra la destrucción de la cabeza del fémur y del acetábulo, con un estrechamiento del espacio articular y la subluxación de la parte izquierda de la cadera. El paciente había recibido corticoides por vía sistémica durante 9 años.

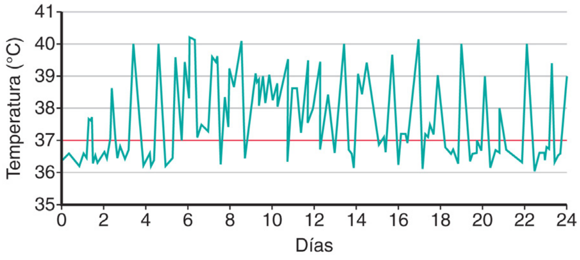

Fig. 180.11 Fiebre intermitente con picos altos en un paciente de 3 años de edad con artritis idiopática juvenil sistémica. *(De Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis,* Lancet *369:767–778, 2007.)*

Los pacientes pueden sufrir púrpura y hemorragias mucosas, así como mostrar cantidades elevadas de los productos de degradación de la fibrina y unos tiempos de protrombina y protromboplastina parcial prolongados. La velocidad de sedimentación globular (VSG) disminuye debido a la hipofibrinogenemia y la disfunción hepática, un rasgo útil en la distinción del SAM de la exacerbación de una enfermedad sistémica (tabla 180.6). Un grupo de consenso internacional desarrolló un conjunto de criterios de clasificación para el SAM asociado a AIJs, incluyendo la hiperferritinemia (>684 ng/ml) y dos de los siguientes: trombocitopenia (≤181 × 109/l), enzimas hepáticas elevadas (aspartato aminotransferasa >48 U/l), hipertrigliceridemia (>156 mg/dl) e hipofibrinogenemia (≤360 mg/dl) (tabla 180.6). Estos criterios se aplican a un paciente febril en el que se sospeche AIJs *y* en ausencia de trastornos como trombocitopenia inmunomediada, hepatitis infecciosa, hipertrigliceridemia familiar o leishmaniasis visceral. *Un cambio relativo en los valores de laboratorio probablemente es más relevante a la hora de hacer un diagnóstico temprano que los valores absolutos normales.* Una biopsia y aspiración de la médula ósea puede resultar de ayuda en el diagnóstico, pero la presencia de hemofagocitosis no siempre es evidente. Puede ser eficaz un tratamiento urgente intravenoso con dosis altas de metilprednisolona, ciclosporina o anakinra. Los casos graves pueden necesitar un tratamiento similar al de la LHH primaria (v. cap. 534).

El metabolismo óseo mineral y la maduración esquelética pueden verse gravemente afectados en los niños con AIJ, dependiendo del subtipo. Los niños con AIJ pueden tener una disminución de la masa ósea (osteopenia), que parece asociarse al incremento de la actividad de la enfermedad. El aumento de las concentraciones de citocinas como el TNFα y la IL-6, ambos reguladores clave del metabolismo óseo, tiene efectos perniciosos en el hueso dentro de la articulación, así como en el ámbito sistémico en los huesos axiales y apendiculares. Las anomalías en la maduración esquelética se hacen más prominentes durante el brote de crecimiento puberal.

DIAGNÓSTICO

La AIJ es un diagnóstico clínico sin ninguna prueba diagnóstica de laboratorio. Por tanto, es esencial la escrupulosa exclusión clínica de otras enfermedades y de muchas imitadoras. Los datos de laboratorio, incluidos los

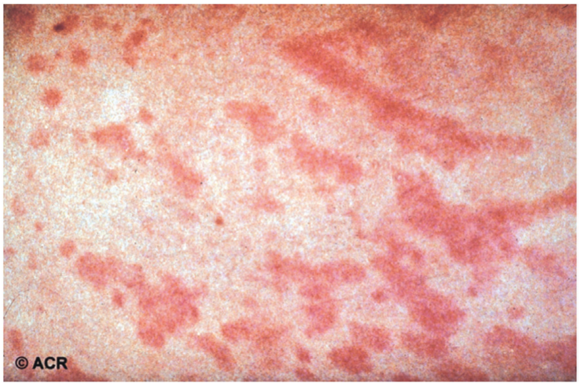

Fig. 180.12 Exantema característico de la artritis idiopática juvenil sistémica. El exantema es de color salmón, macular y no pruriginoso. Las lesiones individuales son transitorias y aparecen en forma de cultivos sobre el tronco y las extremidades. *(Reproducida del American College of Rheumatology:* Clinical slide collection on the rheumatic diseases, *Atlanta, copyright 1991, 1995, 1997, ACR. Con autorización del American College of Rheumatology.)*

Tabla 180.6 Síndrome de activación de macrófago (SAM)

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO*
1. Citopenias
2. Pruebas anormales de la función hepática
3. Coagulopatía (hipofibrinogenemia)
4. Disminución de la velocidad de sedimentación globular
5. Hipertrigliceridemia
6. Hiponatremia
7. Hipoalbuminemia
8. Hiperferritinemia
9. CD25 y CD163 elevados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*
1. Fiebre no recurrente
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Linfadenopatía
5. Hemorragias
6. Disfunción del sistema nervioso central (dolor de cabeza, convulsiones, letargo, coma, desorientación)

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS*
1. Hemofagocitosis de macrófagos en el aspirado de médula ósea
2. Aumento de la tinción de CD163 de la médula ósea

CRITERIOS PROPUESTOS PARA SAM EN AIJS†
- Ferritina sérica >684 ng/ml y
- 2 de los siguientes:
  - Trombocitopenia ($\leq$181 $\times$ 10^9/l)
  - Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa >48 U/l)
  - Hipertrigliceridemia (>156 mg/dl)
  - Hipofibrinogenemia ($\leq$360 mg/dl)

*De Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron R: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment, *Genes Immun* 13:289–298, 2012.
†De Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al: 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative, *Arthritis Rheumatol* 68:566–576, 2016.

ANA y el FR, son solo un apoyo o pronósticos, y sus resultados pueden ser normales en pacientes con AIJ (v. tablas 180.1, 180.3 y 180.4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la artritis es extenso y debe hacerse con cuidado, y es esencial una investigación cuidadosa y exhaustiva de las causas subyacentes (tabla 180.7). La anamnesis, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las radiografías pueden ayudar a excluir otras causas posibles. La artritis puede ser una manifestación de cualquiera de las enfermedades reumáticas multisistémicas de la infancia, como el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis juvenil (v. cap. 184), la sarcoidosis (v. cap. 190) y los síndromes vasculíticos (v. cap. 192). En la esclerodermia (v. cap. 185), la limitación en la AM causada por piel esclerótica que cubre la articulación puede confundirse con las secuelas de la artritis inflamatoria crónica. La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por un dolor articular muy intenso y dolor a la palpación, una fiebre remitente y una poliartritis migratoria. La **hepatitis autoinmunitaria** también puede asociarse a una artritis aguda.

Hay muchas infecciones asociadas a la artritis, y el antecedente reciente de síntomas infecciosos puede ser útil para establecer la distinción. Los virus, incluidos el parvovirus B19, la rubéola, el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B y el VIH, pueden inducir una artritis transitoria. Esta también puede aparecer después de infecciones intestinales (v. cap. 182). La **enfermedad de Lyme** debería considerarse en los niños con oligoartritis que viven o visitan áreas endémicas (v. cap. 249). Aunque debe buscarse el antecedente de exposición a garrapatas, que precede a la enfermedad seudogripal, y el consiguiente exantema, estos no siempre están presentes. La artritis monoarticular que no responde a un tratamiento antiinflamatorio puede ser el resultado de una infección micobacteriana crónica o de otro tipo como la de *Kingella kingae*, y el diagnóstico se establece mediante la biopsia o el análisis del líquido sinovial (PCR). Un inicio agudo de fiebre y una articulación inflamada, dolorosa y eritematosa indican una artritis séptica (v. cap. 705). La coxalgia aislada con limitación de la AM sugiere artritis supurativa, osteomielitis (v. cap. 704), sinovitis tóxica, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur y condrólisis de la cadera (v. cap. 698).

La artritis de las extremidades inferiores y la sensibilidad en la inserción de los ligamentos y los tendones, especialmente en un varón, sugieren la presencia de una ARE (v. cap. 181). La **artritis psoriásica** puede manifestarse como una afectación articular limitada en una distribución inusual (p. ej., las articulaciones pequeñas de la mano y el tobillo) años antes del inicio de la enfermedad cutánea. La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede manifestarse como una oligoartritis, que generalmente afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores, así como síntomas digestivos, elevaciones de la VSG y anemia microcítica.

Muchas enfermedades se presentan exclusivamente con artralgias (p. ej., dolor articular). La hipermovilidad puede provocar dolor articular, especialmente en las extremidades inferiores. Deberían sospecharse dolores crónicos en niños con edades comprendidas entre los 4-12 años que refieran dolor en una pierna durante la noche con pruebas normales y sin síntomas matutinos. El dolor nocturno que despierta al niño también alerta de la posibilidad de un tumor maligno. Un adolescente que falta al colegio durante días puede indicar un diagnóstico de fibromialgia (v. cap. 193).

Los niños con **leucemia** o **neuroblastoma** pueden tener dolor articular u óseo debido a la infiltración maligna del hueso, el líquido sinovial o, con mayor frecuencia, la médula ósea, a veces meses antes de mostrar linfoblastos en la sangre periférica. La exploración física puede revelar que no hay sensibilidad, dolor profundo con la palpación del hueso, o un dolor desproporcionado a los resultados de la exploración. El dolor maligno suele despertar al niño y puede provocar citopenias. Debido a que las plaquetas son reactantes de fase aguda, una VSG alta con leucopenia y un recuento de plaquetas bajo pueden ser una pista de una leucemia subyacente. Además, la fiebre diaria característica de la AIJs falta en los tumores malignos. Es necesario examinar la médula ósea para establecer un diagnóstico. Algunas enfermedades, como la fibrosis quística, la diabetes mellitus y las glucogenosis, se asocian a artropatías (v. cap. 194). El edema que se extiende más allá de la articulación puede ser un signo de linfedema o púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192). Se produce una artritis periférica indistinguible de la AIJ en las inmunodeficiencias humorales (v. cap. 150), como la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Las displasias esqueléticas asociadas a una artropatía degenerativa se diagnostican por sus anomalías radiológicas características.

La AIJ de inicio sistémico suele presentarse con fiebre de origen desconocido (v. cap. 204). Las consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial son las infecciones (endocarditis, brucelosis, linfadenitis regional bacteriana, fiebre Q, mononucleosis), las enfermedades autoinflamatorias (v. cap. 188), las neoplasias malignas (leucemia, linfoma, neuroblastoma) y la LHH (v. cap. 534.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías hematológicas suelen reflejar el grado de inflamación sistémica o articular, con elevación del recuento de leucocitos y plaquetas, y una anemia microcítica. La inflamación también puede provocar elevaciones de la VSG y de la proteína C reactiva, aunque no es inusual que ambas sean normales en los niños con AIJ.

Existen títulos elevados de ANA en un 40-85% de los niños con AIJs oligoarticular o poliarticular, pero no es habitual en la AIJs. Los ANA

Tabla 180.7 Condiciones que causan artritis o dolor en las extremidades

ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INFLAMATORIAS Artritis idiopática juvenil Lupus eritematoso sistémico Dermatomiositis juvenil Poliarteritis nodosa Esclerodermia Síndrome de Sjögren Enfermedad de Behçet Síndromes de solapamiento Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA) Sarcoidosis Síndrome de Kawasaki Púrpura de Henoch-Schönlein Osteomielitis multifocal crónica recurrente ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS Espondilitis anquilosante juvenil Enfermedad inflamatoria intestinal Artritis psoriásica Artritis reactiva asociada con uretritis, iridociclitis y lesiones mucocutáneas ENFERMEDADES INFECCIOSAS Artritis bacteriana (artritis séptica, *Staphylococcus aureus, Kingella kingae*, neumococo, gonococo, *Haemophilus influenzae*) Enfermedad de Lyme Enfermedad viral (parvovirus, rubéola, paperas, Epstein-Barr, hepatitis B, Chikungunya) Artritis fúngica Infección por micobacterias Infección por espiroquetas Endocarditis ARTRITIS REACTIVA Fiebre reumática aguda Artritis reactiva (postinfecciosa causada por *Shigella, Salmonella, Yersinia, Chlamydia* o meningococo) Enfermedad del suero Sinovitis tóxica de la cadera Postinmunización INMUNODEFICIENCIAS Hipogammaglobulinemia Deficiencia de inmunoglobulina A Enfermedad de la inmunodeficiencia variable común (CVID) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) TRASTORNOS CONGÉNITOS Y METABÓLICOS Gota Seudogota Mucopolisacaridosis Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo) Hiperparatiroidismo	Deficiencia de vitamina C (escorbuto) Enfermedad hereditaria del tejido conectivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos) Enfermedad de Fabry Enfermedad de Farber Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar) TRASTORNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS Traumatismo Síndrome de dolor patelofemoral Síndromes de hipermovilidad Osteocondritis disecante Necrosis avascular (incluida la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) Osteoartropatía hipertrófica Deslizamiento de epífisis capital femoral Osteolisis Tumores óseos benignos (incluido el osteoma osteoide) Histiocitosis de células de Langerhans Raquitismo TRASTORNOS NEUROPÁTICOS Neuropatías periféricas Síndrome del túnel carpiano Articulaciones de Charcot TRASTORNOS NEOPLÁSICOS Leucemia Neuroblastoma Linfoma Tumores óseos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing) Síndromes histiocíticos Tumores sinoviales TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Hemofilia Hemoglobinopatías (incluida la enfermedad de células falciformes) TRASTORNOS DIVERSOS Enfermedades autoinflamatorias Osteomielitis multifocal recurrente Sinovitis villonodular pigmentada Sinovitis de espina vegetal (artritis por cuerpo extraño) Miositis osificante Fascitis eosinofílica Tendinitis (lesión por uso excesivo) Fenómeno de Raynaud Síndromes hemofagocíticos SÍNDROMES DOLOROSOS Fibromialgia Dolores de crecimiento Depresión (con somatización) Síndrome de dolor regional complejo

detectables se asocian a un mayor riesgo de **uveítis crónica** en la AIJ. Aproximadamente el 5-15% de los pacientes con AIJ poliarticular tiene FR. El anticuerpo contra el péptido citrulinado cíclico, como el FR, es un marcador de enfermedad más grave. Pueden darse resultados positivos a los ANA y al FR asociados a enfermedades transitorias, como una infección vírica.

Los niños con AIJs suelen tener incrementos notables de los marcadores inflamatorios y del número de leucocitos y plaquetas. Las concentraciones de hemoglobina son bajas, normalmente de 7-10 g/dl, con índices compatibles con una anemia de enfermedad crónica. La VSG es generalmente alta, excepto en el SAM. Aunque las concentraciones de inmunoglobulina tienden a ser altas, los ANA y el FR son infrecuentes. Los valores de la ferritina suelen estar elevados y pueden incrementarse notablemente en el SAM (>10.000 ng/ml). En el marco del SAM, todas las líneas celulares tienen la capacidad de disminuir precipitadamente debido al proceso consuntivo. Un número bajo o normal de plaquetas y de leucocitos en un niño con AIJs debería aumentar la preocupación por el SAM.

Los cambios radiográficos tempranos en la artritis son el edema tisular, la osteopenia periarticular y la aposición de hueso nuevo perióstico alrededor de las articulaciones afectadas (fig. 180.13). La enfermedad activa puede llevar a producir erosiones subcondrales, la pérdida del cartílago, con diferentes grados de destrucción ósea y de artrodesis. Los cambios radiográficos característicos en las vértebras cervicales, más frecuentemente en las articulaciones del arco neural en C2-C3 (v. fig. 180.9), pueden progresar a una subluxación atlantoaxial. La RM es más sensible que las radiografías en la detección de los cambios tempranos (fig. 180.14).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son alcanzar la remisión de la enfermedad, prevenir o detener el daño articular e impulsar el crecimiento y desarrollo normales. Todos los niños con AIJ necesitan planes de tratamiento individualizados, y es necesario adaptar la atención al paciente en función del subtipo y gravedad de la enfermedad, de la presencia de indicadores pronósticos de gravedad y de la respuesta a los medicamentos. El tratamiento de la enfermedad también requiere controlar los posibles efectos tóxicos farmacológicos (v. cap. 179).

Los niños con oligoartritis muestran a menudo una respuesta parcial a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con mejora de

la inflamación y del dolor (tabla 180.8). A los que no responden o responden parcialmente después de 4-6 semanas de tratamiento con AINE o a los que tienen limitaciones funcionales, como una contractura articular o discordancias en la longitud de las piernas, les serán beneficiosas las infiltraciones intraarticulares de corticoides. El *hexacetónido de triamcinolona* es un preparado de acción larga que proporciona una respuesta prolongada. Una parte sustancial de pacientes con oligoartritis no responde a los AINE ni a las inyecciones y por tanto necesita un tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato y, si no hay respuesta, inhibidores del TNF.

Los AINE solos raramente inducen a la remisión de la enfermedad en los niños con poliartritis o AIJs. El *metotrexato* es el más antiguo y el menos tóxico de los FARME disponibles para el tratamiento coadyuvante. Se puede tardar 6-12 semanas en ver los efectos del metotrexato. La ineficacia del tratamiento solo con metotrexato justifica la adición de un FARME biológico. Los medicamentos biológicos que inhiben las citocinas proinflamatorias, como el TNFα, la IL-1 y la IL-6, han mostrado un excelente control de la enfermedad. Los antagonistas del TNFα (p. ej., **etanercept**, **adalimumab**) se emplean para tratar a niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio grave de la enfermedad. Un tratamiento inicial intensivo con una combinación de metotrexato y un antagonista del TNFα puede hacer que se logre antes una enfermedad clínica inactiva. El *abatacept*, un inhibidor selectivo de la activación de linfocitos T, y *tocilizumab*, un antagonista del receptor de IL-6, han demostrado eficacia y están aprobados para el tratamiento de la AIJ poliarticular (tabla 180.8).

Fig. 180.13 Cambios radiográficos tempranos (6 meses de duración) de la artritis idiopática juvenil. El edema en los tejidos blandos y la formación de hueso nuevo perióstico aparecen adyacentes a las articulaciones interfalángicas proximales 2.ª y 4.ª.

La inhibición del TNF no es tan eficaz para los síntomas sistémicos de la AIJs. Cuando los síntomas sistémicos dominan, se empieza con los esteroides sistémicos seguidos del inicio del tratamiento con antagonistas de la IL-1 o de la IL-6, que inducen con frecuencia una respuesta rápida e intensa. Los pacientes con una actividad acentuada de la enfermedad pueden pasar directamente a la anakinra. El *canakinumab*, un inhibidor de la IL-1β, y tocilizumab, son tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la AIJs en los niños mayores de 2 años (tabla 180.8). Hay planes terapéuticos estandarizados y consensuados como guía para el tratamiento de la AIJs. Se trata de 4 planes terapéuticos basados en los glucocorticoides, el metotrexato, la anakinra o el tocilizumab con el uso opcional de los glucocorticoides en los últimos 3 planes según la indicación clínica.

Con la llegada de los nuevos FARME, es frecuente evitar o minimizar el uso de los corticoides sistémicos. Los corticoides sistémicos solo se recomiendan para el tratamiento de enfermedades sistémicas graves, como *tratamientos puente* mientras se espera la respuesta terapéutica a los FARME y para el control de la uveítis. Los corticoides acarrean efectos tóxicos graves, como el síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento y la osteopenia, y además no impiden la destrucción articular.

Los inhibidores orales de la cinasa Jano (JAK) (tofacitinib, ruxolitinib) inhiben las vías transmisoras de señales de JAK implicadas en la activación inmunitaria y en la inflamación. El *tofacitinib* está aprobado por la FDA para adultos con artritis reumatoide.

El tratamiento de la AIJ tiene que incluir exploraciones oftalmológicas periódicas con lámpara de hendidura para controlar la uveítis asintomática (figs. 180.15 y 180.16; v. tabla 180.4). El tratamiento óptimo de la uveítis requiere la colaboración del oftalmólogo y el reumatólogo; el tratamiento inicial puede incluir midriáticos y corticoides de uso tópico, sistémicos o mediante una inyección periocular. Los FARME reducen la exposición a los corticoides, y el metotrexato y los inhibidores del TNFα (adalimumab e infliximab) son eficaces en el tratamiento de la uveítis grave.

Es importante que los niños con AIJ sigan una dieta supervisada para asegurar la ingestión adecuada de calcio, vitamina D, proteínas y calorías. Los asistentes sociales y el personal de enfermería pueden ser apoyos importantes para los familiares, ya que ayudan a aceptar la carga de una

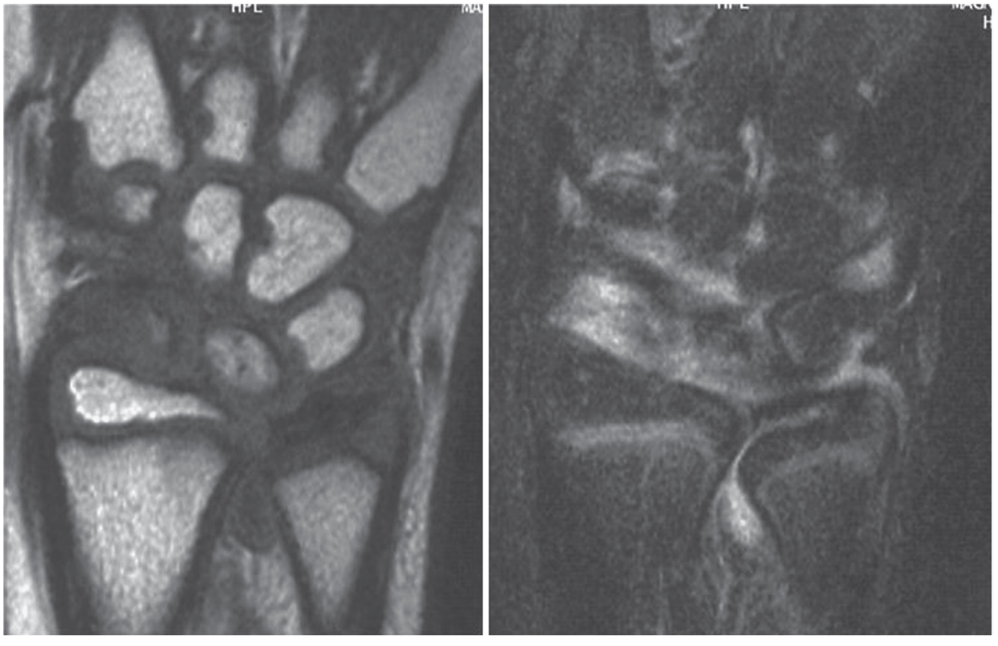

Fig. 180.14 RM de la muñeca de un niño con artritis en estas articulaciones. La imagen de la *izquierda* muestra múltiples erosiones en los huesos del carpo. La imagen de la *derecha*, obtenida después de la administración de contraste con gadolinio, revela una captación compatible con la sinovitis activa.

Tabla 180.8 Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

FÁRMACOS TÍPICOS	DOSIS CARACTERÍSTICAS	SUBTIPO DE AIJ	EFECTOS ADVERSOS
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
Naproxeno	15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día (dosis máxima 500 mg dos veces al día)	Poliartritis Oligoartritis sistémica	Gastritis, toxicidad renal y hepática, seudoporfiria
Ibuprofeno	40 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día (dosis máxima 800 mg tres veces al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Meloxicam	0,125 mg/kg v.o. una vez al día (dosis máxima 15 mg una vez al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD			
Metotrexato	0,5-1 mg/kg v.o. o s.c. semanal (dosis máxima 25 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Náuseas, vómitos, aftas bucales, toxicidad hepática, discrasias en el hemograma, inmunosupresión, teratogenia
Sulfasalazina	Al principio 12,5 mg/kg v.o. una vez al día; aumentar a 10 mg/kg/día Mantenimiento: 40-50 mg/kg divididos en dos dosis al día (dosis máxima 2 g/día)	Poliartritis	Molestias digestivas, reacción alérgica, pancitopenia, toxicidad renal y hepática, síndrome de Stevens-Johnson
Leflunomida*	10-20 mg v.o. una vez al día	Poliartritis	Molestias digestivas, toxicidad hepática, exantema alérgico, alopecia (reversible), teratogenia (es necesario lavado con colestiramina)
SUSTANCIAS BIOLÓGICAS			
Anti-factor de necrosis tumoral α			
Etanercept	0,8 mg/kg s.c. semanal o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (dosis máxima 50 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, enfermedad desmielinizante, reacción de tipo lupus, reacción en la zona de la inyección
Infliximab*	3-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba, reacción a la infusión
Adalimumab	10 a <15 kg: 10 mg s.c. semanas alternas 15 a <30 kg: 20 mg s.c. semanas alternas >30 kg: 40 mg s.c. semanas alternas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Inmunoglobulina contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico			
Abatacept	<75 kg: 10 mg/kg/dosis i.v. cada 4 semanas 75-100 kg: 750 mg/dosis i.v. cada 4 semanas >100 kg: 1.000 mg/dosis i.v. cada 4 semanas s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg 25 a <50: 87,5 mg ≥50 kg: 125 mg	Poliartritis	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, reacción a la infusión
Anti-CD20			
Rituximab*	750 mg/m^2 i.v. 2 semanas × 2 (dosis máxima 1.000 mg)	Poliartritis	Inmunodepresor, reacción a la infusión, encefalopatía multifocal progresiva
Inhibidores de la interleucina 1			
Anakinra*	1-2 mg/kg s.c. al día (dosis máxima 100 mg/día)	Sistémico	Inmunodepresor, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Canakinumab	15-40 kg: 2 mg/kg/dosis s.c. cada 8 semanas >40 kg: 150 mg s.c. cada 8 semanas	Sistémico	Inmunodepresor, cefaleas, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Rilonacept*	2,2 mg/kg/dosis s.c. semanal (dosis máxima 160 mg)	Sistémico	Inmunodepresor, reacciones alérgicas, dislipidemia, reacción en el sitio de la inyección
Antagonista del receptor para la interleucina 6			
Tocilizumab	i.v. cada dos semanas: <30 kg: 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas >30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas (dosis máxima 800 mg)	Poliartritis sistémica	Inmunodepresor, toxicidad hepática, dislipidemia, citopenias, molestias digestivas, reacción a la infusión
	s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis cada 2 semanas	Poliartritis	

i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; v.o., vía oral.
*No está indicado para la AIJ por la Food and Drug Administration estadounidense a partir de 2018.

enfermedad crónica, identificar los recursos comunitarios apropiados y cumplir el protocolo terapéutico.

PRONÓSTICO

Aunque el curso de la AIJ en cada niño es impredecible, podemos establecer algunas generalizaciones pronósticas basándonos en el tipo y el desarrollo de la enfermedad. Los estudios que analizaban el tratamiento de la AIJ antes de la llegada de los anti-TNFα indicaban que hasta el 50% de los pacientes con AIJ tenía una enfermedad activa que persistía hasta el inicio de la edad adulta, a menudo con limitaciones importantes de las funciones físicas.

Los niños con una enfermedad oligoarticular persistente evolucionan bien, ya que la mayoría alcanza la remisión de la enfermedad. Aquellos con una enfermedad oligoarticular extendida tienen un pronóstico peor. Los niños con oligoartritis, particularmente las niñas con ANA y con un inicio

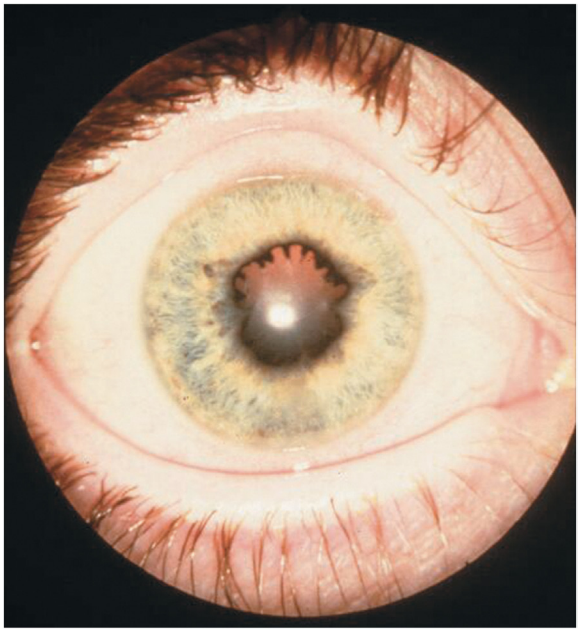

Fig. 180.15 Uveítis anterior crónica que presenta sinequias posteriores y ausencia de inflamación significativa de la esclera. *(De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, *ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 107-5, p 1838).*

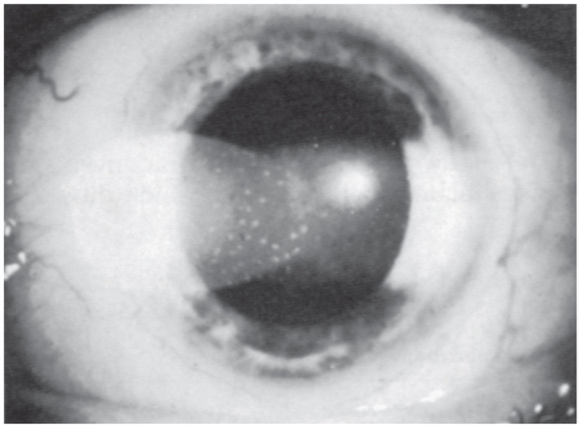

Fig. 180.16 Exploración con lámpara de hendidura que muestra una «turbidez» en el líquido de la parte anterior de la cámara (causado por un incremento del contenido de proteínas) y precipitados corneales en la superficie posterior de la córnea, que representan pequeñas acumulaciones de células inflamatorias. *(Por cortesía del Dr. H.J. Kaplan. De Petty RE, Rosenbaum JT: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors:* Textbook of pediatric rheumatology, *ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, Fig 20-3, p 309.)*

de la artritis antes de los 6 años de edad, tienen más riesgo de sufrir una uveítis crónica. No hay ninguna asociación entre la actividad o la gravedad de la artritis y la uveítis. La uveítis anterior persistente y descontrolada (v. fig. 180.15) puede provocar sinequias posteriores, cataratas, glaucoma y queratopatías en banda y dar lugar a una ceguera. La morbilidad puede evitarse con un diagnóstico y tratamiento sistémico tempranos.

El niño con una AIJ poliarticular suele tener una inflamación articular activa de evolución más prolongada y requiere un tratamiento inmediato e intensivo. Los indicadores de una enfermedad grave y persistente son el inicio a una edad joven, la presencia de FR o nódulos reumatoides, de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico y de muchas articulaciones afectadas. La enfermedad que afecta a la cadera y a las manos y las muñecas se asocia a un pronóstico peor y puede llevar a una afectación funcional significativa.

La AIJs suele ser la más difícil de controlar en cuanto a inflamación articular y manifestaciones sistémicas. El pronóstico peor está relacionado con la distribución poliarticular de la artritis, la fiebre >3 meses y el incremento de los marcadores inflamatorios, como el número de plaquetas y la VSG, durante >6 meses. Los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 han cambiado el tratamiento y han mejorado los resultados en los niños con una enfermedad sistémica grave y prolongada.

Se consideran complicaciones ortopédicas la diferencia en la longitud de las piernas y las contracturas en flexión, particularmente en rodillas, caderas y muñecas. La diferencia en la longitud de las piernas puede controlarse con un alza en el zapato en el lado más corto, con el fin de evitar la escoliosis secundaria. Las contracturas en flexión requieren un control médico intensivo de la artritis, a menudo junto a infiltraciones intraarticulares de corticoides, una inmovilización apropiada y un alargamiento de los tendones afectados. Los quistes poplíteos, si son pequeños o si responden a una infiltración intraarticular de corticoides en la parte anterior de la rodilla, pueden no necesitar tratamiento.

La AIJ puede afectar a la adaptación psicosocial. Los estudios indican que, en comparación con los sujetos controlados, un número significativo de niños con AIJ tiene problemas con la adaptación y el empleo a lo largo de su vida. La incapacidad que no se asocia directamente a la artritis puede continuar hasta el comienzo de la edad adulta en el 20% de los pacientes, junto a síndromes dolorosos crónicos que continúan con una frecuencia similar. Las complicaciones psicológicas, que incluyen problemas de asistencia al colegio y socialización, pueden responder a los consejos ofrecidos por los profesionales en salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 181

Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

El conjunto de enfermedades denominadas *espondiloartropatías* son la **espondilitis anquilosante (EA),** la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o a la psoriasis, y la artritis reactiva que acontece después de infecciones digestivas o genitourinarias (GU) (tabla 181.1 y tabla 181.2). La **espondiloartritis** (EpA) es más común en adultos, pero todas las formas pueden presentarse durante la infancia con signos y síntomas variables. Muchos niños con EpA se clasifican en las categorías de **artritis idiopática juvenil (AIJ),** de la **artritis relacionada con entesitis (ARE)** o de la artritis psoriásica. Los niños y adolescentes con EpA, que puede no reúna los criterios de la AIJ, incluyen artritis asociada a EII, EA juvenil (EAJ) y artritis reactiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ se diagnostica cada año en 90 por 100.000 niños en Estados Unidos (v. cap. 180). La ARE es responsable del 10-20% de las AIJ y la edad promedio de inicio es de 12 años. En India, la ARE es la categoría más común de AIJ, siendo el 35% de los casos. A diferencia de otras categorías de AIJ, afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres y es responsable del 60% de los casos de ARE. La EA está presente en el 0,2-0,5% de los adultos y aproximadamente el 15% de los casos empiezan en la infancia. Estos trastornos pueden ser familiares, en gran medida son el resultado de la influencia del antígeno leucocitario humano **(HLA)-B27,** que se encuentra en >90% de las EAJ y en el 50% de los pacientes con ARE, en comparación con el 7% de los sujetos sanos. Aproximadamente el 20% de los niños con ARE tienen antecedentes familiares de la enfermedad asociada al HLA-B27, como la artritis reactiva, la EA y la EII con sacroilitis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las espondiloartropatías son enfermedades complejas en las que la predisposición está determinada en gran medida por la información genética. Tan solo se ha definido el 30% de la heredabilidad, siendo el HLA-B27 responsable de dos terceras partes del total, y >100 loci de genes adicionales representan solo un tercio. Los genes que influyen en las respuestas a interleucina (IL)-23 (p. ej., *CARD9, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3*) y en la función de HLAB-27 (*ERAP1*) son particularmente importantes. Las

Tabla 181.1 Superposición de las características de las espondiloartropatías*

CARACTERÍSTICA	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL	ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	ARTRITIS REACTIVA
Entesitis	+++	+	+	++
Artritis axial	+++	++	++	+
Artritis periférica	+++	+++	+++	+++
Positividad del HLA-B27	+++	+	++	+++
Positividad de anticuerpos antinucleares	–	++	–	–
Positividad del factor reumatoide	–	–	–	–
ENFERMEDAD SISTÉMICA:				
Ojos	+	+	+	+
Piel	–	+++	+	+
Mucosas	–	–	+	+
Aparato digestivo	–	–	++++	+++

Frecuencia de las características: –, ausente; +, <25%; ++, 25-50%; +++, 50-75%; ++++, 75% o más.
De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

Tabla 181.2 Microorganismos etiológicos de la artritis reactiva

PROBABLE	POSIBLE
Chlamydia trachomatis	*Neisseria gonorrhoeae*
Shigella spp.	*Mycoplasma fermentans*
Salmonella enteritidis	*Mycoplasma genitalium*
Salmonella typhimurium	*Ureaplasma urealyticum*
Yersinia enterocolitica	*Escherichia coli*
Yersinia pseudotuberculosis	*Cryptosporidium*
Campylobacter jejuni y coli	*Entamoeba histolytica*
	Giardia lamblia
	Brucella abortus
	Clostridium difficile
	Streptococcus pyogenes
	Chlamydia pneumoniae
	Chlamydia psittaci

De Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP: Reactive arthritis: a review, *J Adolesc Health* 44:309-315, 2009, (Table 2, p 311).

propiedades inusuales del HLA-B27, como su tendencia a plegarse mal y a formar estructuras de superficies celulares anormales pueden presentar un papel. Las infecciones por ciertos patógenos digestivos o GU pueden desencadenar artritis reactiva (v. tabla 181.2 y capítulo 182). La microbiota intestinal alterada y una respuesta inmune anormal ante la microbiota normal podrían también presentar un papel en la patogenia. Las articulaciones inflamadas y las entesitis en las EpA contienen linfocitos T y B, macrófagos, osteoclastos, fibroblastos en proliferación y osteoblastos, con la activación de la vía de la IL-23/IL-17. La pérdida ósea y la osteoproliferación en y alrededor de la superficie articular y los cuerpos vertebrales de las articulaciones en la EA de duración prolongada contribuyen a una morbilidad significativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas que ayudan a distinguir la EpA de otras formas de artritis juvenil son la artritis del esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas) y las caderas, la entesitis (inflamación en la zona del tendón, los ligamentos o la unión de la cápsula articular al hueso), la inflamación ocular sintomática (uveítis anterior aguda) y la inflamación digestiva incluso sin EII (v. tablas 181.1 y 181.3).

Artritis relacionada con entesitis

Un niño tiene ARE si presenta, *o bien* artritis y entesitis, *o bien* artritis o entesitis, con al menos 2 de las siguientes características: 1) sensibilidad articular sacroiliaca o dolor inflamatorio lumbosacro, 2) presencia del HLA-B27, 3) inicio de artritis después de los 6 años de edad, 4) uveítis anterior aguda y 5) antecedentes de enfermedad asociada al HLA-B27 (ARE, sacroilitis con EII, artritis reactiva o uveítis anterior aguda) en un familiar de primer grado. Los pacientes con psoriasis (o antecedentes de psoriasis en un familiar de primer grado), con un resultado positivo en la prueba del factor reumatoide (FR) o con artritis sistémica, quedan excluidos de este grupo. Durante los primeros 6 meses de la enfermedad, la artritis es típicamente asimétrica y afecta a 4 o menos articulaciones. Las afectadas con más frecuencia son las rodillas, los tobillos y las caderas. La inflamación de las articulaciones pequeñas de los pies, o *tarsitis*, es muy indicativa de ARE. La entesitis es típicamente asimétrica y afecta con más frecuencia a las extremidades inferiores. Más del 40% de los niños presentan pruebas radiográficas o clínicas de artritis sacroiliaca articular como parte de la enfermedad; aproximadamente el 20% presentan evidencia de artritis de la articulación sacroiliaca al diagnóstico. Cuando afecta a la articulación sacroiliaca o a otras articulaciones axiales, los niños pueden experimentar **dolor de espalda inflamatorio** (tabla 181.4), dolor de cadera y dolor alternante de una nalga u otra. Los pacientes también pueden sentir dolor a la palpación de la parte baja de la espalda o con la compresión de la pelvis. El riesgo de artritis de la articulación sacroiliaca es más elevado en niños HLA-B27 positivos y que presentan una proteína C reactiva (PCR) elevada. La sacroilitis sin tratamiento puede, aunque no siempre, evolucionar a la EA, pero no están claros los factores de riesgo de la progresión.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es responsable de aproximadamente el 5% de las AIJ. Las características clínicas habituales de la artritis psoriásica son las lesiones punteadas en las uñas (fig. 181.1), la onicólisis y la dactilitis (edema «de tipo salchicha» en los dedos de las manos y de los pies).

Los niños tienen artritis psoriásica si tienen artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de las siguientes: 1) dactilitis, 2) lesiones punteadas de las uñas u onicólisis y 3) psoriasis en algún pariente de primer grado. La presencia de psoriasis ayuda al diagnóstico, pero no es necesaria. El inicio de la enfermedad alcanza su apogeo durante la edad preescolar y los primeros años de la adolescencia. Los niños que la sufren durante los años preescolares suelen ser del sexo femenino, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y con riesgo de inflamación ocular asintomática. El inicio de la enfermedad en la adolescencia afecta por igual a los dos sexos. En la mayoría de los niños, la artritis es asimétrica y afecta a cuatro o menos articulaciones durante la presentación. Puede afectar a las articulaciones grandes (rodillas y talones) y a las pequeñas (dedos de las manos y de los pies). Aunque no es frecuente la afectación de la parte distal de la articulación interfalángica, esta es muy indicativa del diagnóstico. La entesitis es detectable en el 20-60% de los pacientes y parece más frecuente en los que presentan la enfermedad a una edad más avanzada. Puede afectar a las articulaciones axiales (sacroiliaca) y rizomélicas (cadera) en más del 30% de los niños; el riesgo de artritis axial es más alto en aquellos que tienen el HLA-B27 positivo

Espondilitis anquilosante juvenil

La EAJ suele empezar con oligoartritis y entesitis. La artritis afecta predominantemente a las extremidades inferiores y a menudo a la cadera. En

Tabla 181.3 Criterios de clasificación de la espodiloartritis (EpA) de la Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS)

EPA AXIAL	EPA PERIFÉRICA
En pacientes con dolor de espalda ≥3 meses y edad de inicio <45 años	En pacientes con síntomas periféricos UNICAMENTE
Sacroilitis en imagen* *más* ≥1 criterio(s) de EpA *o* **HLA-B27** *más* ≥*2* criterios de EpA	**Artritis** o **entesitis** o **dactilitis** *más*
Criterios de EpA • Dolor de espalda inflamatorio (DEI) • Artritis • Entesitis (talón) • Uveítis • Dactilitis • Psoriasis • Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa • Buena respuesta a los AINE • Antecedentes familiares de EpA • HLA-B27 • PCR elevada	≥1 criterio(s) de EpA • Uveítis • Psoriasis • Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa • Infección previa • HLA-B27 • Sacroilitis en imágenes* *o* ≥2 otros criterios de EpA • Artritis • Entesitis • Dactilitis • DEI alguna vez • Antecedentes familiares de SpA

*Inflamación activa (aguda) en RM que sugiera sacroilitis asociada a EpA. Sacroilitis definida radiográficamente de acuerdo a los criterios de NY.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PCR, proteína C reactiva.
Adaptada de Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis. Part II. Validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009; y The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31, 2011.

Tabla 181.4 Síntomas característicos del dolor de espalda inflamatorio

Dolor nocturno con rigidez matutina (y mejoría al incorporarse)
No hay mejoría con el descanso
Mejoría con el ejercicio
Inicio insidioso
Buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

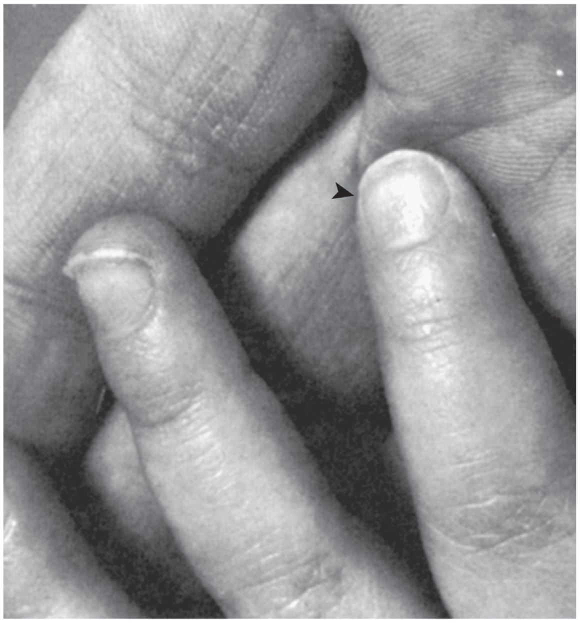

Fig. 181.1 Lesiones punteadas en las uñas *(punta de flecha)* y «dedo en salchicha» (dactilitis) del dedo índice izquierdo en una niña con artritis psoriásica juvenil. *(De Petty RE, Malleson P: Spondyloarthropathies of childhood,* Pediatr Clin North Am *33:1079-1096, 1986.)*

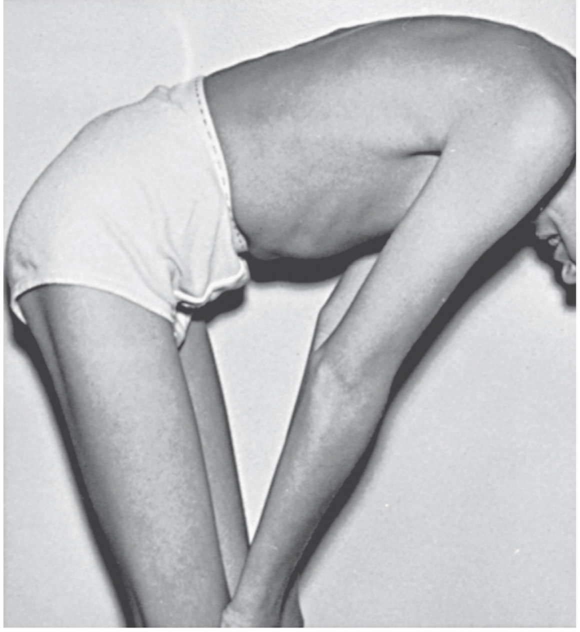

Fig. 181.2 Pérdida de la movilidad en la región dorsolumbar de la columna en un niño con espondilitis anquilosante. La parte inferior de la columna permanece recta cuando el paciente se inclina hacia delante.

comparación con la EA de inicio en el adulto, la enfermedad axial y el dolor de espalda inflamatorio son menos frecuentes al comienzo de la enfermedad, mientras que la entesitis y la artritis periférica son más frecuentes. La EA se diagnostica en función de los criterios de Nueva York (NY) modificados si hay pruebas radiográficas suficientes de sacroilitis (sacroilitis de grado 2 o mayor en los dos lados o al menos de grado 3 en uno) y si el paciente reúne al menos uno de los criterios clínicos que implican el dolor de espalda inflamatorio, la limitación de movimiento en la columna lumbar (fig. 181.2) o la limitación en la expansión torácica. La EAJ se presenta si el paciente es <16 años. Se usa con frecuencia la EA de *inicio* juvenil para describir la EA del adulto cuando los síntomas empiezan antes de los 16 años, pero los criterios completos se cumplen más tarde.

Para completar los criterios de NY modificados para la EA, los pacientes han de tener cambios radiográficos en las articulaciones sacroiliacas así como secuelas clínicas de enfermedad axial. Debido a que la sacroilitis radiográfica puede tardar muchos años en desarrollarse en los adultos e incluso más en

los niños y a que las secuelas clínicas pueden retrasarse más, la **Assesment of SpondyloArthritis International Society** ha elaborado criterios para identificar la EpA axial prerradiográfica. Para cumplir los criterios de la EpA axial, los pacientes deben tener dolor de espalda durante al menos 3 meses y sacroilitis en la radiografía (inflamación aguda en la RM o sacroilitis radiográfica definida por los criterios de NY) más 1 característica de la EpA (p. ej., dolor de espalda inflamatorio, artritis, entesitis [talón], uveítis, dactilitis, psoriasis, enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa, buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antecedentes familiares de EpA, HLA-B27 o PCR elevada). Además, los pacientes pueden cumplir los criterios de EpA si tienen el HLA-B27 y al menos 2 características de EpA. Estos criterios tienen baja sensibilidad y especificidad en la población pediátrica, pero, en ausencia de otros criterios pediátricos alternativos, pueden ser útiles como guía para evaluar la EpA axial prerradiográfica.

Artritis con enfermedad inflamatoria intestinal

La presencia de eritema nudoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso o anorexia en un niño con artritis crónica debería levantar sospechas de EII. Dos patrones de artritis complican la EII. La **poliartritis** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas es más frecuente y suele reflejar la actividad de la inflamación intestinal. Con menos frecuencia tiene lugar la **artritis en el esqueleto axial** que incluye las articulaciones sacroiliacas. Al igual que en la artritis psoriásica, la presencia del HLA-B27 es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad axial. La gravedad de la afectación axial depende de la actividad digestiva.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio de inflamación sistémica con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la PCR son variables en la mayoría de las espondiloartropatías y pueden estar o no presentes al inicio de la enfermedad. No hay FR ni ANA, excepto en los niños con artritis psoriásica, de los cuales hasta el 50% tiene ANA positivos. El HLA-B27 está presente en aproximadamente el 90% de niños con EAJ, en comparación con aproximadamente el 7% de los sujetos sanos, pero es menos frecuente en la ARE y en otros tipos de EpA.

Pruebas de imagen

Las radiografías tradicionales detectan los cambios óseos crónicos y la alteración, pero no la inflamación reactiva. Los cambios radiográficos tempranos en las articulaciones sacroiliacas incluyen los bordes desdibujados y las erosiones que pueden dar lugar al ensanchamiento del espacio articular. La **esclerosis** empieza de forma característica en el lado iliaco de la articulación (fig. 181.3). Las articulaciones periféricas pueden mostrar **osteoporosis** periarticular, con pérdida de los bordes corticales definidos en las zonas de entesitis, y finalmente pueden mostrar erosiones o espolones óseos (entesofitos). La forma cuadrada de los ángulos de los cuerpos vertebrales y la formación de sindesmofitos que dan lugar a la clásica «columna de bambú», características de la EA avanzada, no son frecuentes en la enfermedad temprana, particularmente en la infancia. La TC, como las radiografías, puede detectar cambios óseos crónicos pero no la inflamación activa y tiene la desventaja de una exposición mayor a la radiación. El método de referencia para la visualización temprana de la sacroilitis es la prueba de la presencia de edema en la médula ósea adyacente a la articulación en la RM con secuencias sensibles a fluidos como la recuperación de la inversión cortas en T1 (STIR). El gadolinio no añade valor al estudio de las articulaciones sacroiliacas si se usa la STIR. La RM revelará las anomalías antes que la radiografía simple. También se usa la RM corporal total para evaluar el esqueleto axial en adultos con la enfermedad temprana, ya que puede detectar lesiones vertebrales además de cambios sacroiliacos.

Fig. 181.3 Sacroilitis avanzada en un varón con espondilitis anquilosante. Las dos articulaciones sacroiliacas muestran una esclerosis extensa, una erosión de los bordes articulares y un ensanchamiento aparente del espacio articular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El inicio de la artritis después del antecedente reciente de diarrea o síntomas de uretritis o conjuntivitis puede indicar una **artritis reactiva** (v. cap. 182). El dolor en la parte baja de la espalda puede estar provocado por una artritis supurativa de la articulación sacroiliaca, una osteomielitis de la pelvis o la columna, un osteoma osteoide en los elementos posteriores de la columna, una polimiositis de los músculos pélvicos o tumores malignos. Además, deben considerarse las causas mecánicas como la espondilólisis, la espondilolistesis y la enfermedad de Scheuermann. El dolor de espalda secundario a una **fibromialgia** afecta generalmente a las partes blandas de la porción superior de la espalda siguiendo un patrón simétrico y se asocia a puntos dolorosos bien localizados y trastornos del sueño (v. cap. 193.3). La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (necrosis avascular de la cabeza femoral), el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y la condrólisis también pueden manifestarse con dolor sobre el ligamento inguinal y pérdida de la rotación interna de la articulación de la cadera, pero sin otros rasgos de EpA, como la afectación de otras entesis y articulaciones. Una radiografía o una RM son cruciales para distinguir estas enfermedades.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son controlar la inflamación, minimizar el dolor, conservar la función y evitar la anquilosis (artrodesis de los huesos adyacentes), y para ello se emplea una combinación de fármacos antiinflamatorios, fisioterapia y educación. Los regímenes terapéuticos para la EpA comprenden la monoterapia o el tratamiento combinado con AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o fármacos biológicos. Los AINE, como el naproxeno (15-20 mg/kg/día), suelen emplearse al principio y pueden enlentecer la progresión del daño estructural (formación y crecimiento de sindesmofitos) si se usan continuamente. Con una enfermedad relativamente benigna, los corticoides intraarticulares (p. ej., el hexacetónido/acetónido de triamcinolona) también pueden ayudar a controlar la inflamación articular periférica. Sin embargo, para una enfermedad moderada y para la EAJ suele ser necesario añadir un fármaco de segunda línea. Los FARME como la sulfasalazina (más de 50 mg/kg/día; máximo 3 g/día) o el metotrexato (10 mg/m^2) pueden ser beneficiosos para la artritis periférica, pero no se ha demostrado que estos fármacos mejoren la enfermedad axial en los adultos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., etanercept, infliximab, adalimumab) han reducido los síntomas y han mejorado la función en los adultos con EA, y hay pruebas de que se han observado respuestas similares en los niños. No está claro si los inhibidores del TNF tienen alguna repercusión en el daño estructural en la EA confirmada, lo que subraya la necesidad de un reconocimiento temprano y unos tratamientos mejores. Los fármacos que inhiben a IL-17 y IL-23/IL-12 (secukinumab y ustekinumab, respectivamente) también reducen la clínica de la enfermedad en adultos con EA, pero aún no se han estudiado en niños.

El programa de tratamiento para todos los niños con EpA debería incluir fisioterapia y ejercicio de baja intensidad. El ejercicio para mantener la amplitud de movimiento en la espalda, el tórax y las articulaciones afectadas debería instituirse al principio de la evolución de la enfermedad. Las plantillas a medida y las taloneras son particularmente útiles en el tratamiento de la entesis dolorosa en el pie y puede ser práctico usar almohadas para colocar las extremidades inferiores mientras el niño está en la cama.

PRONÓSTICO

Los estudios observacionales indican que la actividad de la enfermedad durante más de 5 años en la EpA juvenil predice la discapacidad. La enfermedad remite en menos del 20% de los niños con EpA 5 años después del diagnóstico. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad son la tarsitis, la positividad del HLA-B27, la artritis de cadera en los primeros 6 meses y el inicio de la enfermedad después de los 8 años. No se han respondido aún preguntas importantes, como por ejemplo qué pacientes con ARE presentarán una EA o EAJ. La evolución de la EAJ comparada con la de la EA de inicio en la edad adulta indica que una enfermedad que precise una artroplastia de cadera es más frecuente en los niños, pero que la enfermedad axial es más grave en los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 182

Artritis reactiva y postinfecciosa

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

Además de provocar la artritis mediante una infección microbiana directa (p. ej., artritis séptica; v. cap. 705), los microbios activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, que pueden llevar a la generación y depósito de complejos inmunitarios, así como a una reactividad cruzada con uno mismo mediada por anticuerpos o linfocitos T. Además, los microbios pueden influir en el sistema inmune de formas que promueven indirectamente en la propensión a las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la espondiloartritis. Las **artritis reactivas** y las **artritis postinfecciosas** se definen como una inflamación articular causada por una reacción inflamatoria estéril precedida por una infección reciente. Nosotros empleamos el término *artritis reactiva* para referirnos a la artritis que ocurre después de infecciones enteropáticas o urogenitales y *artritis postinfecciosa* para describir la que sucede después de una enfermedad infecciosa que clásicamente no se considera del grupo de las artritis reactivas, como la infección por virus o por estreptococos del grupo A. En algunos pacientes se han demostrado componentes no viables de microorganismos iniciadores en las articulaciones afectadas y la presencia de la bacteria viable, aunque no cultivable, dentro de la articulación continúa, siendo un tema de investigación.

La evolución de la artritis reactiva es variable y puede remitir o progresar a una espondiloartritis crónica como la espondilitis anquilosante (v. cap. 181). En la artritis postinfecciosa, el dolor o el edema articular suele ser transitorio, dura menos de 6 semanas y no comparte necesariamente el patrón típico de la espondiloartritis de afectación articular. No siempre es clara la distinción entre la artritis postinfecciosa y la reactiva, ni clínica ni fisiopatológicamente.

PATOGENIA

La artritis reactiva sigue habitualmente a una infección entérica por especies de *Salmonella, Shigella flexneri, Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni,* o a una infección de la vía genitourinaria (GU) por *Chlamydia trachomatis. Escherichia coli* y *Clostridium difficile* también son microorganismos causales entéricos, aunque con menor frecuencia (v. tabla 181.2). La **fiebre reumática** aguda provocada por el estreptococo del grupo A (v. caps. 182 y 210.1), la artritis asociada a la endocarditis infecciosa (v. cap. 464) y la tenosinovitis asociada a *Neisseria gonorrhoeae* son similares en algunos aspectos a la artritis reactiva.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con artritis reactiva tiene el HLA-B27. También se ha propuesto la eliminación incompleta de las bacterias y de los productos bacterianos, como el ADN, como un factor en la artritis reactiva. No hay ninguna relación con las manifestaciones clínicas de los trastornos infecciosos específicos. En la artritis postinfecciosa se han aislado varios virus (rubéola, varicela-zóster, herpes simple, citomegalovirus) de las articulaciones de los pacientes. Se han identificado antígenos de otros virus (p. ej., hepatitis B, adenovirus) en los inmunocomplejos del tejido articular.

Los pacientes con artritis reactiva que expresan el HLA-B27 tienen una mayor frecuencia de uveítis aguda y sintomática y otras manifestaciones extraarticulares. Además, el HLA-B27 es un factor de riesgo de inflamación intestinal persistente tras infecciones digestivas, incluso después de la resolución de la infección inicial, y aumenta significativamente el riesgo de que el sujeto presente con el tiempo una espondiloartritis crónica. No obstante, la artritis reactiva también se da en pacientes sin el HLA-B27, lo que subraya la importancia de otros genes en la predisposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la artritis reactiva comienzan aproximadamente de 3 días a 6 semanas después de una infección. La tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis es relativamente infrecuente en los niños. La artritis suele ser asimétrica, oligoarticular, con una predilección por las extremidades inferiores. Puede darse la dactilitis, y la entesitis es habitual afectando hasta al 90% de los pacientes; (fig. 182.1). Pueden aparecer manifestaciones cutáneas

Fig. 182.1 Entesitis: edema de la cara posterior del talón izquierdo y de la cara lateral del tobillo. *(Por cortesía de Nora Singer, Case Western Reserve University and Rainbow Babies' Hospital.)*

Fig. 182.2 Queratodermia blenorrágica. *(Por cortesía del Dr. M.F. Rein y los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, 1976. Image #6950.)*

como la balanitis circinada, la vulvitis ulcerosa, máculas o placas o erosiones orales eritematosas, el eritema nudoso, paroniquia, erosiones dolorosas o pústulas en la punta de los dedos, y la queratodermia hemorrágica, que tiene una apariencia similar a la psoriasis pustulosa (fig. 182.2). Los síntomas sistémicos pueden ser fiebre, malestar y astenia. Algunos menos comunes pueden ser conjuntivitis, neuritis óptica, compromiso de la válvula aórtica, piuria estéril y polineuropatía. Al principio del curso de la enfermedad, los marcadores de la inflamación —velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y plaquetas— pueden estar notablemente elevados. Las manifestaciones clínicas pueden durar de semanas a meses.

Es vital estar familiarizado con otras causas de artritis postinfecciosa cuando se está considerando un diagnóstico de artritis reactiva. Muchos virus se asocian a la artritis postinfecciosa y pueden dar como resultado patrones particulares de afectación articular (tabla 182.1). Los virus de la rubéola y de la hepatitis B afectan típicamente a las articulaciones pequeñas, mientras que la parotiditis y la varicela suelen afectar a las grandes, especialmente a las rodillas. El **síndrome de artritis-dermatitis de la hepatitis B** se caracteriza por un exantema urticariano y una poliartritis migratoria simétrica que imitan a la enfermedad del suero. La artropatía asociada a la rubéola puede seguir a una infección natural y, con poca frecuencia, a la vacuna de la rubéola. Suele aparecer en mujeres jóvenes, con una mayor frecuencia al aumentar la edad, y es poco frecuente en niños preadolescentes y en varones. La artralgia de las rodillas y las manos suele comenzar en los 7 días siguientes al inicio del exantema o 10-28 días después de la vacunación. El parvovirus B19, que es responsable del eritema infeccioso (quinta enfermedad), puede provocar artralgias, edema articular simétrico y rigidez matutina, sobre todo en mujeres adultas y con menor frecuencia en los niños. La artritis aparece de forma ocasional durante la infección por citomegalovirus y puede ocurrir durante las infecciones de varicela, pero no es habitual después de la provocada por el virus de Epstein-Barr. La varicela también puede complicarse con una artritis supurativa, generalmente secundaria a la infección por estreptococos del

Tabla 182.1 Virus asociados a la artritis

TOGAVIRUS **RUBIVIRUS** Rubeola **ALFAVIRUS** Río Ross Chikungunya O'nyong-nyong Mayaro Sindbis Ockelbo Pogosta **ORTHOPOXVIRUS** Virus de la viruela Virus vaccinia Parvovirus **ADENOVIRUS** Adenovirus 7	**HERPESVIRUS** Epstein-Barr Citomegalovirus Varicela-zóster Herpes simple **PARAMIXOVIRUS** Parotiditis **FLAVIVIRUS** Virus Zika **HEPADNAVIRUS** Hepatitis B **ENTEROVIRUS** Virus ECHO Virus Coxsackie B

Adaptada de Infectious arthritis and osteomyelitis. En Petty RE, Laxer R, Lindsley CB, et al: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier.

grupo A. El VIH se asocia a una artritis que se parece a la psoriásica más que a la AIJ (v. cap. 180).

La **artritis postestreptocócica** puede seguir a una infección por estreptococos del grupo A o G. Es típicamente oligoarticular, afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores y los síntomas benignos pueden persistir durante meses. Difiere de la fiebre reumática, que típicamente manifiesta una poliartritis migratoria dolorosa de duración breve. Debido a que en ocasiones se ha demostrado mediante ecocardiografías lesiones valvulares después de una enfermedad aguda, algunos médicos consideran que la artritis postestreptocócica es una forma incompleta de fiebre reumática aguda (v. cap. 210.1). Ciertos tipos de HLA-DRB1 pueden predisponer a los niños a sufrir artritis postestreptocócica (HLA-DRB1*01) o fiebre reumática aguda (HLA-DRB1*16).

La **sinovitis transitoria (sinovitis tóxica),** otra forma de artritis postinfecciosa, afecta sobre todo a la cadera, a menudo después de una infección de las vías respiratorias superiores (v. cap. 698.2). Los niños varones de 3 a 10 años son los más afectados y tienen un dolor agudo intenso en la cadera (ingle), con dolor referido al muslo o a la rodilla, que dura aproximadamente 1 semana. La VSG y el número de leucocitos suelen ser normales. Las exploraciones ecográfica o radiográfica pueden confirmar un ensanchamiento del espacio articular secundario al derrame. Suele ser necesaria la aspiración del líquido sinovial para excluir la artritis séptica y es típico que dé lugar a una mejoría clínica considerable. Se cree que el desencadenante es vírico, aunque no se han identificado los microbios responsables.

Se han descritos casos de **artritis no supurativa** en niños, generalmente en adolescentes varones, asociada a acné grave en el tronco. Los pacientes suelen tener fiebre y una infección persistente en las lesiones pustulosas. El síndrome de la **artritis piógena (estéril), el pioderma gangrenoso y el acné (quístico),** un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen *PSTPIP1,* es una enfermedad autoinflamatoria de difícil tratamiento que ha respondido a la anakinra o al tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral en algunos pacientes. En la infancia empiezan episodios recurrentes de artritis erosiva, mientras que el acné quístico y las lesiones ulceradas dolorosas del pioderma gangrenoso comienzan en la adolescencia. Los episodios recurrentes pueden asociarse también a una miopatía estéril y durar varios meses.

La **endocarditis infecciosa** puede asociarse a artralgias, artritis o signos que hacen pensar en vasculitis, como los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth. La artritis postinfecciosa, debida quizás a inmunocomplejos, también aparece en niños con infecciones por *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae* del tipo b y *Mycoplasma pneumoniae.*

DIAGNÓSTICO

Una infección GU o digestiva reciente puede indicar un diagnóstico de artritis reactiva, pero no es una prueba diagnóstica. Un hemograma completo, los reactantes de fase aguda, un grupo metabólico completo y un análisis de orina pueden ser útiles para excluir otras causas. Aunque pueden realizarse coprocultivos o cultivos de las vías GU para intentar aislarlos, los microorganismos desencadenantes no suelen encontrarse mientras la artritis está presente. Los resultados de las radiografías son inespecíficos o normales. El diagnóstico de una infección estreptocócica previa con pruebas de anticuerpos (contra la estreptolisina O y anti-ADNse B) puede ayudar a identificar la artritis postinfecciosa. Hay que excluir la enfermedad del suero asociada al tratamiento antibiótico de una infección anterior.

Debido a que la infección precedente puede ser lejana o benigna y a menudo el paciente no la recuerda, también es muy importante excluir otras causas de artritis. La artritis aguda y dolorosa que afecta solo a una articulación indica una artritis séptica y es obligada una aspiración articular. La osteomielitis puede provocar dolor y un derrame en una articulación adyacente, pero se asocia con más frecuencia a un dolor óseo focal y a la palpación sobre la zona de la infección. La artritis que afecta a una sola articulación, en particular a la rodilla, también puede ser secundaria a la enfermedad de Lyme en zonas endémicas. El diagnóstico de la artritis postinfecciosa suele establecerse por exclusión y después de que la artritis se haya resuelto. La asociada a síntomas digestivos o a pruebas de función hepática anómalas puede deberse a una hepatitis infecciosa o autoinmunitaria. La artritis o la espondiloartritis pueden aparecer en niños con EII, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (v. cap. 362.1). Cuando dos o más líneas de células sanguíneas están disminuidas o se reducen progresivamente en un niño con artritis deberían considerarse firmemente la infección por parvovirus, el síndrome de activación del macrófago (hemofagocítico) y la leucemia. La artritis persistente (>6 semanas) indica la posibilidad de una enfermedad reumática, como la AIJ (v. cap. 180) y el LES (v. cap. 183).

TRATAMIENTO

No es necesario un tratamiento específico en la mayoría de los casos de artritis reactiva o postinfecciosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser necesarios para el tratamiento del dolor y la limitación funcional. A menos que se sospeche que está en curso una infección por *Chlamydia,* no se justifican intentos de tratar el microorganismo causal. Si los edemas o las artralgias recidivan, es necesaria una nueva evaluación para excluir una infección activa o una enfermedad reumática en desarrollo. Pueden emplearse inyecciones intraarticulares de corticoides en las articulaciones refractarias o muy afectadas una vez que se ha desarrollado la infección aguda. Los corticoides sistémicos o los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no suelen estar indicados, pero pueden considerarse en una enfermedad crónica. Debería incentivarse la participación en las actividades físicas, y puede ser necesaria la fisioterapia para mantener las funciones normales y evitar la atrofia muscular. Para la artritis postinfecciosa causada por enfermedad estreptocócica, las recomendaciones actuales incluyen la profilaxis con penicilina durante al menos 1 año. A menudo se recomienda la profilaxis prolongada, pero la duración es controvertida y puede ser necesario individualizarla.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La artritis postinfecciosa después de infecciones víricas suele resolverse sin complicaciones, a menos que se asocie a la afectación de otros órganos, como la **encefalomielitis.** Los niños con artritis reactiva después de una infección entérica experimentan en ocasiones una EII meses o años después de su inicio. En los niños diagnosticados de artritis reactiva se han descrito la **uveítis** y la **carditis.** La artritis reactiva, especialmente después de una infección entérica bacteriana o de la vía GU por *C. trachomatis,* tiene la capacidad de dar lugar a una artritis crónica, particularmente una espondiloartritis (v. cap. 181). La presencia de HLA-B27 o características sistémicas significativas incrementan el riesgo de enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 183

Lupus eritematoso sistémico

Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, caracterizada por una inflamación multiorgánica y la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos propios. El LES aparece en niños y en adultos, y afecta mucho más a mujeres en edad reproductiva. Aunque casi cualquier órgano puede verse afectado, los más habituales son la piel, las articulaciones, los riñones, las células hematopoyéticas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. Pueden verse también signos de inflamación sistémica como fiebre y linfadenopatías. En comparación con los adultos, los niños y los adolescentes con LES tienen una enfermedad más grave, y esta afecta a mayor número de órganos.

ETIOLOGÍA

La patogenia del LES sigue siendo en gran medida desconocida, pero es probable que diversos factores influyan en el riesgo y la gravedad de la enfermedad, incluidos la predisposición genética, el medio hormonal y las exposiciones ambientales.

La predisposición genética al LES está indicada por una asociación a anomalías génicas específicas, entre ellas las deficiencias congénitas de C1q, C2 y C4, así como varios polimorfismos (p. ej., factor regulador del interferón 5, tirosina-fosfatasa de proteína N22) y el agrupamiento familiar del LES u otras enfermedades autoinmunitarias. Además, ciertos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) (entre ellos el HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3) aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LES. Aunque este tiene claramente un componente génico claro, su aparición es esporádica en las familias y su concordancia es incompleta (estimada en el 2-5% en gemelos dicigóticos y en el 25-60% en gemelos monocigóticos), lo que indica **genética no mendeliana,** así como la influencia de factores epigenéticos y ambientales. Los pacientes con LES tienen con frecuencia familiares, especialmente madres y hermanas, con LES y otras enfermedades autoinmunitarias.

Debido a que el LES afecta sobre todo a las mujeres, especialmente durante sus años fértiles, se sospecha que los factores hormonales son importantes en la patogenia. El 90% de los sujetos afectados son mujeres, lo que hace que el **sexo femenino** sea el factor de riesgo más importante. Es probable que los estrógenos desempeñen una función en el LES, y los estudios de laboratorio y con animales indican que la exposición a los estrógenos promueve la autorreactividad de los linfocitos B. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos no parecen inducir exacerbaciones en el LES inactivo, aunque el riesgo de estas exacerbaciones puede incrementarse en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal restitutivo.

Las exposiciones ambientales que pueden desencadenar el desarrollo del LES siguen siendo en gran medida desconocidas; ciertas infecciones víricas, entre ellas por el virus de Epstein-Barr (VEB), pueden intervenir en los sujetos susceptibles, y se sabe que la exposición a la luz ultravioleta (UV) desencadena la actividad de la enfermedad. Las influencias ambientales también pueden inducir modificaciones epigenéticas del ADN, lo que incrementa el riesgo de LES y de lupus inducido por fármacos. En modelos de ratones, fármacos como la procainamida y la hidralazina pueden promover la hipometilación linfocítica y causar un síndrome seudolúpico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia descrita del LES en niños y adolescentes (1-6/100.000) es inferior que la descrita en adultos (20-70/100.000). La prevalencia del LES es mayor en la raza negra, los asiáticos, los hispanos, los nativos americanos y los procedentes de las islas del Pacífico, tanto en poblaciones de adultos como pediátricas. El LES afecta principalmente a las mujeres, con una relación de 2-5:1 antes de la pubertad, de 9:1 durante los años fértiles, y cercana a la relación prepuberal en el periodo posmenopáusico. El LES infantil es infrecuente antes de los 5 años y suele diagnosticarse en la adolescencia, con una media de edad en el diagnóstico de 11-12 años. A más del 20% de los sujetos con LES se les diagnostica antes de los 16 años. Algunos definen el inicio del lupus pediátrico como el comienzo de los síntomas antes de los 16 años, y otros al comienzo antes de los 18.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas más indicativas de LES están en el riñón y la piel. Las manifestaciones renales del LES se clasifican histológicamente siguiendo los criterios de la International Society of Nephrology (v. cap. 538). El hallazgo de una glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) incrementa significativamente el riesgo de morbilidad renal. Las biopsias renales son útiles para establecer el diagnóstico del LES y establecer las fases de la enfermedad. Suelen encontrarse inmunocomplejos con un depósito «completo» de inmunoglobulinas y complemento. La **erupción discoide** característica representada en la figura 183.1*D* se caracteriza en la biopsia por hiperqueratosis, formación de coágulos foliculares e infiltración de células mononucleares en la unión dermoepidérmica (UDE). El aspecto histopatológico de las erupciones fotosensibles puede ser inespecífico, pero el estudio inmunofluorescente de la piel afectada y de la no afectada puede revelar una precipitación de inmunocomplejos en la UDE. Esto se llama **prueba de la banda lúpica** y es específica del LES.

PATOGENIA

Una característica del LES es la producción de **autoanticuerpos** dirigidos contra los propios antígenos, particularmente los ácidos nucleicos. Estos antígenos intracelulares se expresan de forma ubicua, pero suelen ser inaccesibles y están encerrados en la célula. Durante la necrosis celular o apoptosis se liberan los antígenos. Las células cutáneas del LES son muy sensibles a la lesión provocada por la luz UV, y la muerte celular resultante da lugar a la liberación del contenido celular, incluidos los antígenos nucleicos. Los sujetos con LES pueden tener un incremento significativo del grado de apoptosis o un deterioro significativo de la facultad de eliminar los restos celulares, lo que conduce a una exposición prolongada de estos antígenos nucleicos en la circulación sanguínea y a una mayor oportunidad de que las células inmunitarias los reconozcan, lo que lleva a la estimulación y a la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B. Los autoanticuerpos circulantes forman inmunocomplejos y los depositan en los tejidos, lo que lleva a la

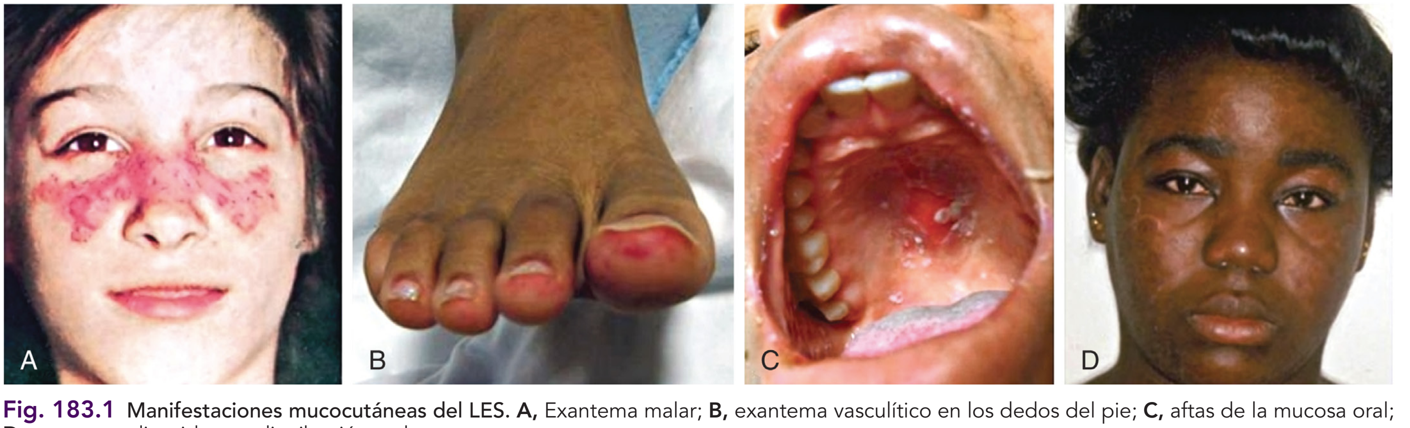

Fig. 183.1 Manifestaciones mucocutáneas del LES. **A,** Exantema malar; **B,** exantema vasculítico en los dedos del pie; **C,** aftas de la mucosa oral; **D,** exantema discoide con distribución malar.

activación local del complemento, el inicio de la cascada proinflamatoria y, por último, el daño celular. Los anticuerpos frente al **ADN bicatenario** pueden formar inmunocomplejos, depositarse en los glomérulos e iniciar la inflamación que conduce a la glomerulonefritis. Sin embargo, muchos sujetos con LES tienen anticuerpos circulantes contra el ADN bicatenario, pero no nefritis, lo que indica que los autoanticuerpos no son la única vía que conduce a la lesión del órgano final en el LES.

Se ha implicado a los brazos innato y adaptativo del sistema inmunitario en la alteración de la regulación del sistema inmunitario que se observa en el LES. Las cantidades elevadas de producción de interferón (IFN)-α por las células dendríticas (CD) plasmacitoides promueven la expresión de otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la maduración de los monocitos en CD mielocíticas, la promoción de linfocitos B y T autorreactivos y la pérdida de la autotolerancia. Casi el 85% de los pacientes con LES, pero no todos, muestran este perfil citocínico, conocido como **firma del interferón del tipo I.** Otras citocinas con una mayor expresión en el LES son la interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21, el factor de necrosis tumoral α, el IFN-γ y el estimulador del linfocito B **(BLyS),** también conocido como factor activador del linfocito B **(BAFF).**

Los linfocitos B y T muestran alteraciones funcionales en esta enfermedad. En el LES activo se ha deteriorado la tolerancia de las poblaciones de linfocitos B y ha aumentado la autorreactividad, lo que mejora su capacidad de producir autoanticuerpos después de exponerse a un autoantígeno. Además, citocinas como el BLyS/BAFF pueden promover un número y una función anómalos de los linfocitos B. Las anomalías de los linfocitos T en el LES son un aumento del número de linfocitos T memoria y una disminución del número y la función de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T del LES presentan una transmisión de señales anómala y un incremento de la autorreactividad. Como resultado de ello son resistentes a las vías normales de la apoptosis. Además, la presencia neutrofílica puede identificarse en el 65% de los pacientes adultos con LES y se ha reconocido recientemente como un biomarcador potencial para la nefritis lúpica activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por el LES, por lo que las posibles manifestaciones clínicas son variadas (tablas 183.1 y 183.2). Su presentación en la infancia o en la adolescencia difiere un poco de la observada en los adultos. Los síntomas que suelen presentar los niños son fiebre, astenia, anomalías hematológicas, artralgias y artritis. La artritis suele presentarse en el primer año siguiente al diagnóstico; la artritis puede ser dolorosa, presentar tumefacción indolora, a menudo con rigidez por la mañana y es normalmente una **poliartritis simétrica** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. A menudo hay una tenosinovitis, pero los cambios en las erosiones articulares u otros cambios radiológicos son muy infrecuentes.

La enfermedad renal en el LES suele ser asintomática, lo que subraya la necesidad de vigilar con atención la presión arterial y los análisis de orina; en los adolescentes, el LES se puede presentar con un **síndrome nefrótico** o **insuficiencia renal** con el predominio de los síntomas de edema, astenia, cambios en el color de la orina, náuseas y vómitos. Como los síntomas y hallazgos del LES pueden aparecer de forma seriada a lo largo de varios años y no tienen por qué presentarse a la vez, el diagnóstico puede exigir un seguimiento longitudinal. El LES suele caracterizarse por periodos de exacerbación e inactividad de la enfermedad o por una evolución más exacerbada. Las **complicaciones neuropsiquiátricas** pueden aparecer con o sin el LES aparentemente activo, lo que supone un desafío diagnóstico particularmente difícil en los adolescentes, quienes ya presentan un alto riesgo de alteración del estado anímico (fig. 183.2). Las complicaciones del LES a largo plazo y su tratamiento, entre ellas la aterosclerosis acelerada y la osteoporosis, se manifiestan en las fases inicial y media de la vida adulta. Es una enfermedad que evoluciona con el tiempo en todos los sujetos afectados y surgen manifestaciones nuevas incluso muchos años después del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LES requiere una evaluación clínica y de laboratorio que revele la enfermedad multiorgánica característica y excluya otras causas, entre ellas las infecciones y los tumores malignos. La presencia de 4 de los 11 criterios de clasificación del LES del **American College of Rheumatology (ACR)** de 1997, de forma simultánea o acumulativa en el tiempo, establece su diagnóstico (tabla 183.3). Hay que señalar que, aunque no es necesario un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) para el diagnóstico del LES, el lupus sin ANA es sumamente raro. Los ANA son muy sensibles del LES (95-99%), pero no son muy específicos (~50%). Los ANA pueden ser positivos muchos años antes de que diagnóstico de LES esté establecido. Sin embargo, la mayoría de pacientes asintomáticos con ANA positivo no tienen LES u otras enfermedades autoinmunitarias.

Tabla 183.1 Posibles manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico

ÓRGANO DIANA	POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Constitucional	Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía
Osteomuscular	Artritis, miositis, tendinitis, artralgias, mialgias, necrosis avascular, osteoporosis
Piel	Exantema malar, exantema discoide (anular), exantema fotosensible, vasculitis cutánea (petequias, púrpura palpable, úlceras en los dedos, gangrena, urticaria), lividez reticular, anomalías capilares periungueales, fenómeno de Raynaud, alopecia, aftas bucales y nasales, paniculitis, sabañón, alopecia
Renal	Hipertensión, proteinuria, hematuria, edema, síndrome nefrótico, insuficiencia renal
Cardiovascular	Pericarditis, miocarditis, anomalías en el sistema de conducción, endocarditis de Libman-Sacks
Neuropsiquiátrico	Convulsiones, psicosis, encefalitis, ictus, mielitis transversa, depresión, deterioro cognitivo, cefaleas, migrañas, seudotumor, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple), polineuropatía, miastenia gravis, corea, neuritis óptica, parálisis de los nervios craneales, plexopatía, estados confusionales agudos, trombosis de seno dural, meningitis aséptica, depresión, psicosis, trastorno de ansiedad
Pulmonar	Pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar
Hematológico	Citopenias inmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o leucopenia), anemia por inflamación crónica, hipercoagulabilidad, microangiopatía trombótica trombocitopénica
Digestivo	Hepatoesplenomegalia, pancreatitis, vasculitis que afecta al intestino, enteropatía con pérdida de proteínas, peritonitis
Ocular	Vasculitis retiniana, escleritis, epiescleritis, edema de papila, sequedad ocular, neuritis óptica
Otros	Síndrome de activación macrofágica

Los anticuerpos contra el ADN bicatenario y los **anti-Smith** son específicos del LES (~98%) pero no tan sensibles (40-65%). La **hipocomplementemia,** aunque frecuente en el LES, no es uno de los criterios de la clasificación del ACR; la hipocomplementemia se ha añadido a los criterios actualizados validados por las **Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)** en 2012 (tabla 183.4). Otras diferencias en los criterios de las SLICC son la adición de la alopecia no cicatricial, manifestaciones cutáneas y neurológicas adicionales del lupus y una prueba de Coombs directa positiva sin anemia hemolítica. Los criterios de las SLICC han sido validados para el LES pediátrico y han demostrado presentar una sensibilidad más alta (el 93 frente al 77%) pero una especificidad más baja (el 85 frente al 99%) que los criterios de la ACR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **enfermedad multiorgánica** es el signo característico del LES. Debido al amplio conjunto de manifestaciones clínicas posibles se considera en el diagnóstico diferencial de muchos escenarios clínicos, entre ellos las fiebres inexplicadas, el dolor articular, la artritis, los exantemas, las citopenias, la nefritis, el síndrome nefrótico, los derrames pleurales o pericárdicos u otras anomalías cardiopulmonares y la psicosis de nueva aparición, trastornos del movimiento o convulsiones. En los pacientes a los que finalmente se diagnostica de LES pediátrico, el diagnóstico diferencial inicial comprende a menudo las infecciones (septicemia, VEB, parvovirus B19, endocarditis), las neoplasias malignas (leucemia y linfoma), la glomerulonefritis postestreptocócica,

Tabla 183.2 Frecuencia de los aspectos clínicos de niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico

ASPECTO CLÍNICO*	EN EL PRIMER AÑO DEL DIAGNÓSTICO (%)	EN CUALQUIER MOMENTO (%)
Fiebre	35-90	37-100
Linfadenopatías	11-45	13-45
Hepatoesplenomegalia	16-42	19-43
Pérdida de peso	20-30	21-32
Artritis	60-88	60-90
Miositis	<5	<5
Cualquier afectación de la piel	60-80	60-90
Exantema malar	22-68	30-80
Exantema discoide	<5	<5
Fotosensibilidad	12-45	17-58
Úlcera en mucosa	25-32	30-40
Alopecia	10-30	15-35
Otros exantemas	40-52	42-55
Nefritis	20-80	48-100
Enfermedad neuropsiquiátrica	5-30†	15-95‡
Psicosis	5-12	8-18
Convulsiones	5-15	5-47
Dolor de cabeza	5-22	10-95
Disfunción cognitiva	6-15	12-55
Estado confusional agudo	5-15	8-35
Afectación nerviosa periférica	<5	<5
Enfermedad cardiovascular	5-30	25-60
Pericarditis	12-20	20-30

*No todas las publicaciones mostraron todas las características o incidencia en el primer año.
†Tenía la mayor prevalencia de enfermedad del sistema nervioso central, pero no se describió la incidencia en el primer año.
‡Cefalea referida en el 95% de los pacientes.
De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric reumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 23.5, p 291).

otros trastornos reumatológicos (artritis idiopática juvenil, vasculitis) y el lupus inducido por fármacos.

El **lupus inducido por fármacos** se refiere a la presencia de manifestaciones de LES desencadenadas por la exposición a fármacos específicos, como la hidralacina, minociclina, muchos antiepilépticos, las sulfamidas y los fármacos antiarrítmicos (tabla 183.5). En los sujetos propensos al LES, estos fármacos pueden actuar como desencadenantes del LES real, pero más frecuentemente, estas sustancias provocan un síndrome seudolúpico reversible. A diferencia del LES, el lupus inducido por fármacos afecta igualmente a mujeres y varones. Una predisposición génica a una acetilación lenta de los fármacos puede incrementar el riesgo de lupus inducido por fármacos. Los **anticuerpos circulantes contra la histona** suelen estar presentes en el lupus inducido por fármacos; estos anticuerpos solo se detectan en hasta el 20% de los sujetos con esta enfermedad. La hepatitis, que es infrecuente en el LES, es más habitual en el lupus inducido por fármacos. Los sujetos con este lupus tienen menos probabilidades de mostrar anticuerpos frente al ADN bicatenario, hipocomplementemia y enfermedad renal o neurológica significativa. Al contrario que en el LES, las manifestaciones de lupus inducido por fármacos se resuelven habitualmente después de retirar los medicamentos que lo han provocado; sin embargo, la recuperación completa puede durar varios meses o años, requiriendo tratamiento con hidroxicloroquina, AINE y/o corticoides.

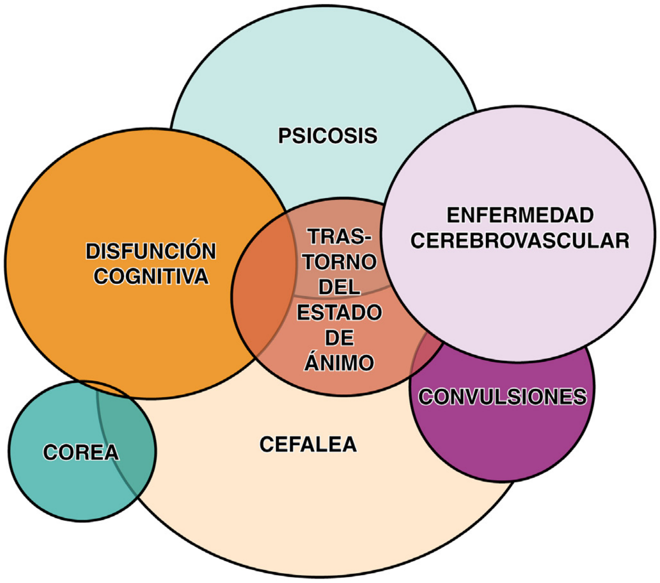

Fig. 183.2 Síntomas neuropsiquiátricos solapados en el LES pediátrico. Los pacientes con LES pediátrico suelen tener más de un síntoma neuropsiquiátrico, en particular las convulsiones. *(De Silverman E, Eddy A: Systemic lupus erythematosus. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors,* Textbook of pediatric rheumatology, *ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders/Elsevier, Fig 21-17, p 329.)*

Tabla 183.3 Criterios de clasificación revisados por el American College of Rheumatology (ACR) de 1997 para el lupus eritematoso sistémico*

Exantema malar
Exantema discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales o nasales
Artritis
  No erosiva, ≥2 articulaciones
Serositis
  Pleuritis, pericarditis o peritonitis
Manifestaciones renales†
  Biopsia renal consistente
  Proteinuria persistente o moldes renales
Convulsiones o psicosis
Manifestaciones hematológicas†
  Anemia hemolítica
  Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm^3)
  Linfopenia (<1.500 leucocitos/mm^3)
  Trombocitopenia (<100.000 trombocitos/mm^3)
Anormalidades inmunológicas†
  Anticuerpo positivo anti-ADN de doble cadena o anti-Smith
  Resultado falso positivo de la prueba de reagina plasmática rápida, resultado positivo de la prueba de anticoagulante lúpico, o elevación de anticardiolipina IgG o anticuerpo IgM
Resultado positivo de la prueba de anticuerpos antinucleares

*La presencia de 4 de los 11 criterios establece el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.
†Cada uno de estos criterios cuenta como un criterio único si se cumple una o más definiciones.
Adaptada de Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El 95-99% de los pacientes con LES presenta ANA. Los ANA tienen una especificidad escasa en el LES, ya que más del 20% de los sujetos sanos también tiene ANA, lo que hace que la prueba de detección de ANA tenga

Tabla 183.4 Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*

CRITERIOS CLÍNICOS
Lupus cutáneo agudo
Exantema malar, lupus ampolloso, variante de LES del tipo necrólisis epidérmica tóxica, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotosensible o lupus cutáneo subagudo
Lupus cutáneo crónico
Exantema discoide crónico, paniculitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso túmido, sabañones lúpicos, solapamiento de lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales o nasales
Alopecia no cicatricial
Sinovitis (≥2 articulaciones)
Serositis
Pleuresía o dolor pericárdico ≥1 día, derrame o roce pleural, derrame o roce pericárdico, signos de pericarditis en ECG
Renal
Presencia de moldes de hematíes o relación proteína/creatinina en orina que representa >500 mg de proteína/24 horas
Neurológico
Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal o estado confusional agudo
Anemia hemolítica
Leucopenia (<4.000/mm^3) o linfopenia (<1.000/mm^3)
Trombocitopenia (<100.000/mm^3)
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
Anticuerpos antinucleares positivos
Anticuerpos contra ADN bicatenario positivos
Anticuerpos anti-Smith positivos
Positividad de anticuerpos antifosfolipídicos
Anticoagulante lúpico positivo, falso resultado positivo en reagina plasmática rápida, título medio a alto de anticuerpos anticardiolipínicos (IgA, IgG, IgM) o anticuerpo anti-β_2-glucoproteína I positivo (IgA, IgG, IgM)
Complemento bajo
C3, C4 o CH50 bajos
Prueba de Coombs directa positiva

*La presencia de 4 criterios (incluido al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico) establece el diagnóstico de LES. La nefritis lúpica comprobada por biopsia con anti-ADN bicatenario o ANA positivos también satisface el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.

Adaptada de Petri M: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(8):2677-2686, 2012.

Tabla 183.5 Fármacos asociados al lupus inducido por fármacos

ASOCIACIÓN DEFINITIVA
Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, diltiazem, interferón α, metildopa, clorpromazina, etanercept, infliximab, adalimumab
ASOCIACIÓN PROBABLE
Difenilhidantoína, etosuximida, carbamazepina, sulfasalazina, amiodarona, quinidina, rifampicina, nitrofurantoína, β-bloqueantes, litio, captopril, interferón γ, hidroclorotiazida, gliburida, docetaxel, penicilina, tetraciclina, estatinas, oro, valproato, griseofulvina, gemfibrocilo, propiltiouracilo

Tabla 183.6 Autoanticuerpos asociados con frecuencia al lupus eritematoso sistémico

ANTICUERPO	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-ADN bicatenario	Específico del diagnóstico de LES Se correlaciona con la actividad de la enfermedad, especialmente la nefritis, en algunos pacientes con LES
Anticuerpo anti-Smith	Específico del diagnóstico del LES
Anticuerpo antirribonucleoproteína (anti-RNP)	Aumenta el riesgo del fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar
Anticuerpo anti-La (anticuerpo anti-SSB)	Asociado al síndrome seco Puede indicar un diagnóstico del síndrome de Sjögren Mayor riesgo de lupus neonatal en descendencia (bloqueo cardiaco congénito) Puede asociarse a manifestaciones cutáneas y pulmonares del LES Puede asociarse al lupus discoide aislado
Anticuerpos antifosfolipídicos (incluidos los anticuerpos anticardiolipínicos)	Aumentan el riesgo de episodios trombóticos arteriales y venosos
Anticuerpos contra la histona	Presentes en la mayoría de pacientes con lupus inducido por fármacos Pueden estar presente en el LES

poco valor como prueba de cribado cuando se usan aisladamente. Los títulos elevados son más sugerentes de una enfermedad autoinmune subyacente, pero los títulos de ANA no se relacionan con la actividad de la enfermedad; por tanto, repetir los valores cuantitativos de los ANA tras el diagnóstico no es útil. Los anticuerpos frente al ADN bicatenario son específicos del LES, y en muchos sujetos las concentraciones de anti-ADN bicatenario se correlacionan con la actividad de la enfermedad, particularmente en aquellos con una nefritis significativa. Los anticuerpos anti-Smith, aunque se encuentran específicamente en los pacientes con LES, no suelen correlacionarse con la enfermedad activa. Las concentraciones séricas del complemento hemolítico total (CH_{50}), C3 y C4 disminuyen de forma característica durante la enfermedad activa y suelen mejorar con el tratamiento. La tabla 183.6 enumera los autoanticuerpos encontrados en el LES junto a sus asociaciones clínicas. La hipergammaglobulinemia es una observación común pero inespecífica. Los marcadores de inflamación, particularmente la velocidad de sedimentación globular, suelen mostrarse elevados durante la enfermedad activa. La proteína C reactiva (PCR) se correlaciona peor con la actividad de la enfermedad; los valores de PCR elevados de forma significativa suelen reflejar una infección, mientras que las elevaciones leves crónicas pueden indicar un aumento del riesgo cardiovascular.

Los **anticuerpos antifosfolipídicos,** que aumentan el riesgo de coagulación, se encuentran en más del 66% de los niños y adolescentes con LES. Los antifosfolípidos encontrados en el laboratorio incluyen la presencia de anticuerpos anticardiolipínicos o anti-β2-glucoproteína, los resultados prolongados en la prueba de coagulación dependiente de los fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina [TPT], tiempo del veneno de víbora de Russell diluido) y el **anticoagulante lúpico** circulante (que confirma que un TPT prolongado no se corrige con estudios mixtos). Cuando se produce un episodio de coagulación arterial o venosa en presencia de un anticuerpo antifosfolipídico, se diagnostica un **síndrome del anticuerpo antifosfolipídico,** que puede ocurrir en el contexto del LES (secundario) o independiente de esta enfermedad (primario) (v. cap. 479).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES se adapta a cada individuo y se basa en manifestaciones morbosas específicas y la tolerancia a los medicamentos. Para todos los pacientes, el empleo de cremas con pantalla solar y la evitación de la exposición prolongada a la luz directa del sol y otras luces UV pueden ayudar a controlar la enfermedad y deben reforzarse en todas las visitas del paciente. Se recomienda *hidroxicloroquina* en todos los enfermos que la toleren. Además de tratar las manifestaciones leves de LES como los exantemas y la artritis leve, la hidroxicloroquina evita sus exacerbaciones, mejora los perfiles lipídicos y puede mejorar la mortalidad y las consecuencias renales. Algunos efectos tóxicos posibles son los depósitos retinianos y en consecuencia el deterioro de la visión; por tanto, se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales en los pacientes que tomen hidroxicloroquina, incluyendo pruebas de campo visual automatizadas, así como tomografía de coherencia

óptica de dominio espectral (SD-OCT). Debido a que los factores de riesgo para la toxicidad ocular incluyen la duración del tratamiento y la dosis, la hidroxicloroquina en el LES nunca debe prescribirse a dosis >6,5 mg/kg (máximo 400 mg diarios), y las nuevas guías oftalmológicas recomiendan limitar la dosis de mantenimiento en 4-5 mg/kg,

Los **corticoides** son la piedra angular del tratamiento de las manifestaciones significativas del LES y actúan con rapidez mejorando el deterioro agudo; los efectos adversos suelen limitar la adherencia del paciente, especialmente de los adolescentes, y sus posibles toxicidades son preocupantes. Es importante limitar la dosis y el tiempo de exposición a los corticoides siempre que sea posible. Las posibles consecuencias del tratamiento con estos son trastornos del crecimiento, aumento de peso, estrías, acné, hiperglucemia, hipertensión, cataratas, necrosis avascular y osteoporosis. Se desconoce la dosis óptima de corticoides en los niños y adolescentes con LES; la enfermedad grave suele tratarse con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (p. ej., 30 mg/kg/día durante 3 días hasta un máximo de 1.000 mg/día, en ocasiones seguido de un periodo de pulsos semanales) y/o dosis altas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día). A medida que mejoran las manifestaciones de la enfermedad, la dosis de corticoides se disminuye gradualmente a lo largo de meses. Para la mayoría de pacientes es necesario introducir fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides para limitar la exposición acumulada a los esteroides.

Los **fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides** para el tratamiento del LES pediátrico son metotrexato, leflunomida, azatioprina, micofenolato mofetilo (MMF), tacrolimús, ciclofosfamida, rituximab y belimumab. El metotrexato, la leflunomida y la azatioprina suelen emplearse para tratar una enfermedad moderada persistente, incluidas la artritis, la afectación cutánea o hematológica significativa y la enfermedad pleural. La ciclofosfamida, el MMF y la azatioprina son apropiados para el tratamiento de la nefritis lúpica, mientras que el MMF y el rituximab a menudo se usan para manifestaciones hematológicas significativas, como leucopenia grave, anemia hemolítica o trombocitopenia.

La *ciclofosfamida,* normalmente administrada por vía i.v., se reserva para las manifestaciones más graves del LES, que pueden representar una amenaza para la vida, como la enfermedad renal, neurológica y cardiopulmonar. Aunque la ciclofosfamida controla muy bien la enfermedad son significativos los posibles efectos tóxicos, como citopenias, infecciones, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal prematura y aumento del riesgo de futuros tumores malignos. Prestar atención a la hidratación adecuada puede atenuar el riesgo de una cistitis hemorrágica. Afortunadamente, las mujeres jóvenes tienen un riesgo mucho más bajo de insuficiencia gonadal que las mujeres mayores y el empleo de agonistas de la gonadorelina, como el acetato de leuprorelina, puede ayudar a evitar la insuficiencia gonadal.

El plan de tratamiento consensuado por la **Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA)** para el tratamiento de inducción de los recién diagnosticados de **nefritis lúpica proliferativa** (tipo IV) es específico para la población pediátrica con LES. El tratamiento para la nefritis lúpica tipo IV se considera necesario, pero también apropiado para algunos pacientes con nefritis lúpica tipo III, V o VI. El plan de tratamiento de la CARRA aconseja 6 meses de tratamiento de inducción con ciclofosfamida (dada por el Protocolo NIH a 500-1.000 mg/m^2 i.v. mensualmente) o MMF (600 mg/m^2, hasta los 1.500 mg, dos veces al día), utilizado en combinación con 1 de los 3 regímenes estandarizados de corticoides. Para los pacientes que no alcanzan una respuesta parcial en 6 meses, es apropiado cambiar de medicación. Para los adolescentes de peso adulto, se puede considerar el régimen de dosificación de ciclofosfamida utilizado en el **Euro-Lupus Nephritis Trial** en lugar de la terapia anterior de 6 meses para reducir la toxicidad de la exposición a la ciclofosfamida. Según este protocolo, se administra una dosis fija de 500 mg cada 2 semanas durante 3 meses; se cree que este régimen reduce los efectos adversos mientras mantiene una eficacia comparable a la nefritis lúpica en adultos, pero no se ha estudiado específicamente en el lupus pediátrico. La adherencia a la medicación oral es muy pobre en el LES pediátrico, lo que debe tenerse en cuenta al sopesar los beneficios de una infusión i.v. frente a una medicación oral dos veces al día, como MMF. La terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica consiste en ciclofosfamida cada 3 meses, o MMF, o azatioprina, generalmente durante 36 meses después de completar la terapia de inducción.

Los datos procedentes de ensayos clínicos sobre el uso del *rituximab* en el LES con glomerulonefritis resistente al tratamiento han sido muchas veces decepcionantes, pero los resultados del estudio LUNAR indican un posible beneficio en subpoblaciones de pacientes con LES. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del *belimumab* (un anticuerpo monoclonal frente al BLyS/BAFF, para el tratamiento del lupus en adultos; cuando se añade al tratamiento estándar del LES, el belimumab mejora múltiples marcadores de gravedad de la enfermedad. Otras terapias que se están estudiando para el tratamiento del lupus son rigerimod (un polipéptido que corresponde a una secuencia de la proteína snRNP) y anifrolumab (anticuerpo monoclonal para el receptor de IFN-α).

Dado que el LES dura toda la vida, el cuidado óptimo de los niños y los adolescentes con esta enfermedad también incluye prácticas de prevención. A causa del mayor riesgo de arteriosclerosis en el LES es necesario prestar atención a las cifras de colesterol, el consumo de tabaco, el índice de masa muscular, la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Aunque el estudio **Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE)** no dio su apoyo a la administración de una estatina a todos los niños con LES, los estudios *post hoc* indican que las estatinas deberían considerarse para la prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica en ciertas circunstancias clínicas, en particular en pacientes puberales con una PCR alta.

Los pacientes con LES con síndrome antifosfolipídico (anticuerpos antifosfolípidos *y* antecedentes de coágulo) son tratados con anticoagulación a largo plazo para prevenir eventos trombóticos. Para los pacientes con LES que tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos sin antecedentes de coágulos, muchos reumatólogos pediátricos recetan aspirina (81 mg al día).

Es necesaria la administración de calcio y vitamina D para evitar una osteoporosis futura, particularmente porque los niveles de vitamina D son más bajos en pacientes pediátricos con LES en comparación con los controles sanos de la misma edad. Los estudios sugieren una relación entre la hipovitaminosis D y la susceptibilidad al LES, con un posible papel emergente para la vitamina D en la inmunomodulación.

Las infecciones, particularmente la enfermedad neumocócica, complican con frecuencia el LES, por lo que se recomienda la inmunización de forma rutinaria, incluida la vacunación anual contra la gripe. Además, los pacientes pediátricos con LES de 6 años o más deben recibir una vacuna antineumocócica 13 valente adicional, seguida de la vacuna antineumocócica 23 valente al menos 2 meses después. Es importante tener en cuenta que muchos de los inmunosupresores utilizados en el LES contraindican las vacunas vivas. La atención temprana a los episodios febriles debe incluir una evaluación de infecciones graves. Debido a que los pacientes pediátricos con LES tienen un alto riesgo de desarrollar ansiedad y depresión, la detección de depresión también es esencial. El apoyo y las intervenciones de terapia cognitivo-conductual reducen el dolor y aumentan la resiliencia en el LES pediátrico.

Debe recordarse que el embarazo puede empeorar el LES, y las complicaciones obstétricas son comunes. Además, muchos medicamentos utilizados para tratar el LES son teratogénicos, por lo que es importante aconsejar a las adolescentes sobre estos riesgos y facilitar el acceso a las opciones anticonceptivas adecuadas. La hidroxicloroquina se recomienda durante todo el embarazo de todas las pacientes con LES, y es posible que sea necesario ajustar otros medicamentos.

COMPLICACIONES

En los primeros años del diagnóstico, las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con LES son la infección y las complicaciones de la glomerulonefritis y la enfermedad neuropsiquiátrica (tabla 183.7). A largo plazo, las causas de mortalidad más frecuentes son las complicaciones de arteriosclerosis y los tumores malignos. El aumento del riesgo de arteriosclerosis

Tabla 183.7 Morbilidad en el lupus infantil

SISTEMA	MORBILIDAD
Renal	Hipertensión, diálisis, trasplante
Sistema nervioso central	Síndrome psiquiátrico de causa orgánica, convulsiones, psicosis, disfunción neurocognitiva
Cardiovascular	Arteriosclerosis, infarto de miocardio, miocardiopatía, valvulopatía
Inmunitario	Infección recurrente, asplenia funcional, tumor maligno
Osteomuscular	Osteopenia, aplastamiento vertebral, necrosis avascular
Ocular	Cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, ceguera
Endocrino	Diabetes, obesidad, retraso del crecimiento, infertilidad, muerte fetal

De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

prematura en el LES no se explica con los factores de riesgo tradicionales y se debe, en parte, al trastorno del mecanismo regulador inmunitario crónico y a la inflamación asociada al LES. El aumento del número de tumores malignos puede deberse a la alteración del mecanismo regulador inmunitario, así como a la exposición a fármacos con capacidad cancerígena.

PRONÓSTICO

La gravedad del LES pediátrico es notablemente peor que la de los LES que empiezan en la vida adulta. Sin embargo, debido a los avances en el diagnóstico y el tratamiento del LES, la supervivencia ha mejorado de forma espectacular durante los pasados 50 años. Actualmente, la supervivencia a los 5 años en el LES pediátrico es de alrededor del 95%, aunque la supervivencia a los 10 años sigue siendo de aproximadamente el 80-90%. Debido a la carga prolongada de la enfermedad, los niños y adolescentes afectados se enfrentan a un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad futura por la enfermedad y sus complicaciones, así como a los efectos secundarios de la medicación (v. tabla 183.7). Dada la naturaleza crónica y compleja del LES, lo ideal es que los niños y los adolescentes con la enfermedad sean tratados por reumatólogos pediátricos en una clínica multidisciplinar con acceso a un grupo completo de pediatras subespecialistas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

183.1 Lupus neonatal

Deborah M. Friedman, Jill P. Buyon, Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso neonatal (LEN), una entidad distinta del LES, es uno de los pocos trastornos reumáticos que se manifiestan en el recién nacido. El LEN no es una enfermedad autoinmune del feto, sino que es el resultado de una autoinmunidad adquirida de forma pasiva, cuando los autoanticuerpos de inmunoglobulina G materna cruzan la placenta y entran en la circulación fetal. A diferencia del LES, el lupus neonatal no se caracteriza por una desregulación inmune continua, aunque los lactantes con lupus neonatal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una futura enfermedad autoinmune. La gran mayoría de los casos de LEN se asocian con autoanticuerpos **anti-Ro** maternos (también conocidos como anti-SSA), anticuerpos **anti-La** (también conocidos como anti-SSB) o **anti-RNP** (antirribonucleoproteína). A pesar de la clara asociación con los autoanticuerpos maternos, su sola presencia no es suficiente para causar la enfermedad, ya que solo el 2% de los nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La desarrollan lupus neonatal. Los hermanos de bebés con LEN tienen una probabilidad del 15-20% de desarrollar LEN. El lupus neonatal parece ser independiente de la salud materna, ya que muchas madres son asintomáticas y solo se identifica que tienen anticuerpos anti-Ro/anti-La tras el diagnóstico de LEN. La mitad de los bebés con LEN nacen de madres con una enfermedad reumática definida, como el síndrome de Sjögren o LES.

Sus manifestaciones clínicas más características son el exantema anular o maculoso que afecta típicamente a la cara (especialmente la zona periorbitaria), el tronco y el cuero cabelludo (fig. 183.3). El exantema puede estar presente en el nacimiento, pero suele aparecer en las primeras 6 a 8 semanas de vida tras exponerse a la luz UV y típicamente dura 3-4 meses. Los lactantes también pueden tener citopenias y hepatitis, estas se dan en el 25% de los casos, pero la complicación más temida es el bloqueo auriculoventricular congénito. Las anomalías del sistema de conducción varían de la prolongación del intervalo PR al bloqueo auriculoventricular completo, con la aparición de una miocardiopatía progresiva en los casos más graves. Las manifestaciones extracardiacas del LEN suelen ser reversibles, mientras que el **bloqueo de tercer grado auriculoventricular congénito** es permanente. Las anomalías del sistema de conducción pueden detectarse en el útero mediante una ecocardiografía fetal a partir de la 16.ª semana de gestación.

La enfermedad cardiaca en el lupus neonatal tiene una mortalidad de aproximadamente un 20%. El LEN cardiaco puede manifestarse como bloqueo cardiaco, cardiomiopatía, disfunción valvular y fibroelastosis endocárdica. La bradicardia fetal por bloqueo cardiaco puede provocar **hidropesía fetal.**

Los estudios de laboratorio indican que durante el desarrollo cardiaco a través de la apoptosis, los antígenos Ro y La pueden exponerse en la superficie de las células cardiacas próximas al nódulo auriculoventricular, lo que hace que estos antígenos sean accesibles a los autoanticuerpos maternos. La unión provoca una respuesta inmunitaria local, que produce una fibrosis dentro del sistema de conducción así como una enfermedad más extensa en

Fig. 183.3 Síndrome de lupus neonatal. Exantema típico, a menudo fotosensible, con una distribución malar que aparece en forma de placas anulares con eritema y descamación. *(Reproducida con autorización por escrito de los padres, de Pain C, Beresford MW: Neonatal lupus syndrome,* Paediatr Child Health *17:223-227, 2007.)*

los casos mortales. En la piel, la exposición a la luz UV provoca daño celular y la exposición consiguiente a los antígenos Ro y La, lo que induce una respuesta inflamatoria local similar a la que produce el exantema característico.

Aunque los datos de los escasos ensayos clínicos han sido heterogéneos, se han empleado corticoides fluorados (dexametasona o betametasona), inmunoglobulinas i.v. (IGIV) a 1-2 g/kg del peso materno, plasmaféresis, hidroxicloroquina y terbutalina (combinada con esteroides) en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y anti-La, para evitar la aparición o la progresión de las anomalías cardiacas en el feto.

Lo más alentador son los estudios de cohorte retrospectivos que sugieren que el tratamiento materno con *hidroxicloroquina* puede reducir la frecuencia y la recurrencia del bloqueo cardiaco congénito. En un estudio de casos y controles de mujeres con lupus y autoanticuerpos anti-Ro conocidos, el uso materno de hidroxicloroquina disminuyó la tasa de enfermedad cardiaca (*odds ratio,* 0,28). Esto se confirmó en un estudio internacional ampliado en el que la tasa de recurrencia de la enfermedad cardiaca fue un 64% menor en mujeres embarazadas que recibieron hidroxicloroquina que en los controles (el 7,5 frente al 21,2%). Todos los datos clínicos sobre el uso de hidroxicloroquina en el embarazo indican seguridad. Los estudios clínicos prospectivos están examinando la eficacia en la prevención del bloqueo cardiaco congénito recurrente en mujeres embarazadas en las que se sabe que son anti-Ro y/o anti-La positivas.

En el útero, los corticoides fluorados parecen mejorar los casos de hidropesía fetal. Además, la adición de terapia con β agonistas para aumentar la frecuencia cardiaca fetal, utilizada en combinación con corticosteroides o IGIV, puede ayudar a prevenir la hidropesía en casos de bloqueo cardiaco fetal grave. Sin embargo, datos recientes del **Research Registry for Neonatal Lupus** sugieren que la dexametasona no es eficaz para prevenir la progresión del bloqueo aislado de tercer grado, lo que influye en la necesidad de estimulación después del nacimiento o la supervivencia general.

Las anomalías significativas del sistema de conducción después del nacimiento se han tratado con electroestimulación cardiaca y en ocasiones IGIV y corticoides, mientras que las miocardiopatías graves pueden necesitar un trasplante cardiaco. Si no se aborda el defecto de conducción, los niños afectados corren el riesgo de intolerancia al ejercicio, arritmias y muerte. Con estimulación cardiaca, los niños con enfermedad del sistema de conducción en ausencia de miocardiopatía tienen un pronóstico excelente.

Las manifestaciones no cardiacas son típicamente transitorias y se manejan de forma conservadora, a menudo solo con tratamiento de soporte. Los corticosteroides tópicos se pueden usar para tratar el exantema del LEN moderado a grave. Las citopenias pueden mejorar con el tiempo, pero los

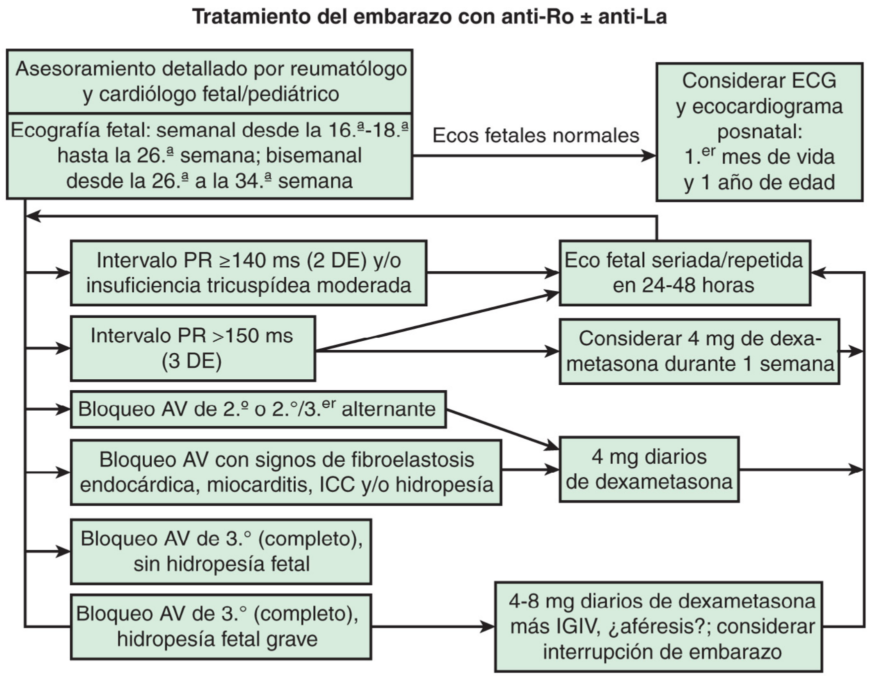

Fig. 183.4 Algoritmo para el tratamiento del embarazo con anti-Ro ± anti-La. Todos estos embarazos deben incluir el asesoramiento y las ecocardiografías fetales seriadas. AV, auriculoventricular; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; DE, desviación estándar.

casos graves a veces requieren IGIV. El tratamiento de soporte suele ser adecuado para las manifestaciones hepáticas y neurológicas. A medida que el recién nacido elimina los autoanticuerpos maternos durante los primeros 6 meses de vida, estas manifestaciones inflamatorias se resuelven gradualmente.

Debido a que los autoanticuerpos maternos obtienen acceso al feto a través de la placenta vía FcRn aproximadamente a las 12 semanas de gestación, todas las mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La circulantes, o aquellas con antecedentes de descendencia con LEN o bloqueo cardiaco congénito, deben ser seguidas por un cardiólogo pediátrico, con cribado mediante ecocardiografía fetal realizada semanalmente de la semana 16 a la 26 de gestación y luego dos veces a la semana durante 34 semanas. El periodo de mayor vulnerabilidad suele ser de 18 a 24 semanas. Si se encuentra bradicardia fetal durante la monitorización en el útero, y si la ecocardiografía fetal confirma un defecto de conducción, se justifica la detección de anticuerpos maternos anti-Ro y anti-La. La figura 183.4 presenta una propuesta de un algoritmo de gestión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 184
Dermatomiositis juvenil

Angela Byun Robinson y Ann M. Reed

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miositis inflamatoria más frecuente en los niños y se distingue por una debilidad muscular proximal y por un exantema característico. Las infiltraciones de células inflamatorias provocan una *inflamación vascular,* el problema subyacente en este trastorno.

ETIOLOGÍA

Las pruebas indican que la etiología de la DMJ es multifactorial, basada en una predisposición genética y en un desencadenante ambiental desconocido. Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) como el B8, DRB1*0301, DQA1*0501 y DQA1*0301 se asocian a una mayor tendencia a la DMJ en poblaciones seleccionadas. El microquimerismo materno puede participar en su etiología al provocar una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o un fenómeno autoinmunitario. Se han encontrado células maternas persistentes en la sangre y en muestras de tejido de niños con DMJ. Un mayor número de estas células maternas es HLA-DQA1*0501, lo que podría ser útil para la trasferencia o la persistencia de estas células híbridas. Los polimorfismos de citocina específicos del promotor del factor de necrosis tumoral (TNF)-α y el número variable de repeticiones en tándem del antagonista del receptor de la interleucina (IL)-1 también pueden incrementar la proclividad genética. Estos polimorfismos son frecuentes en la población general. Habitualmente se refieren antecedentes de una infección en los 3 meses anteriores al inicio de la enfermedad; múltiples estudios han fracasado en el empeño de señalar un microorganismo causante. Predominan los signos constitucionales y los síntomas de las vías respiratorias superiores, pero un tercio de los pacientes describieron antecedente de síntomas digestivos. Los estreptococos del grupo A, las infecciones de las vías respiratorias superiores, las digestivas, el virus Coxsackie B, el toxoplasma, el enterovirus, el parvovirus B19 y muchos otros microorganismos se han propuesto como posibles patógenos en la etiología de la DMJ. A pesar de ello, los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos séricos y la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de la sangre y el tejido muscular en busca de múltiples enfermedades infecciosas han sido infructuosos. Podrían contribuir los factores ambientales, junto al agrupamiento geográfico y estacional descrito. Se han informado aumentos a corto plazo del índice UV antes del inicio de la enfermedad; sin embargo, no se ha formulado ninguna teoría clara sobre la etiología.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DMJ es aproximadamente de 3 casos/millón de niños/año sin predilección racial. La edad máxima de inicio está entre 4 y 10 años. Hay un segundo máximo de inicio al final de la edad adulta (45-64 años), pero la dermatomiositis de inicio adulto parece ser una entidad claramente distinta en cuanto al pronóstico y la etiología. En Estados Unidos, la proporción de niñas frente a niños con DMJ es de 2:1. Son poco frecuentes varios casos de miositis en una sola familia, pero las enfermedades autoinmunitarias familiares pueden aumentar en aquellas con niños que tienen DMJ, lo que no ocurre en familias con niños sanos. No se han confirmado informes de una asociación estacional, aunque pueden aparecer grupos de casos.

PATOGENIA

El interferón (IFN) aumenta la expresión de genes críticos en la regulación inmunitaria y de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), activa los linfocitos citolíticos naturales (NK) y apoya la maduración de las células dendríticas (CD). En los pacientes con dermatomiositis hay una mayor expresión de los productos génicos controlados por los interferones del tipo I, lo que podría correlacionarse con la actividad de la enfermedad, y pueden ser prometedores como biomarcadores clínicos.

Parece que los niños con predisposición genética a la DMJ (HLA-DQA1*0501, HLA-DRB*0301) pueden exponerse de forma prolongada a células quiméricas maternas y a un desencadenante ambiental desconocido. Una vez desencadenado el proceso, una cascada inflamatoria con una respuesta del IFN de tipo I estimula la expresión del MHC de la clase I y la

maduración de las CD. La expresión aumentada del MHC de la clase I aumenta las moléculas de adhesión, lo que influye en la migración de los linfocitos y da lugar a la infiltración inflamatoria del músculo. En un asa de retroalimentación autorreguladora, la inflamación muscular incrementa la respuesta del IFN del tipo I, lo que regenera el ciclo de la inflamación. Las células implicadas en la cascada inflamatoria son los linfocitos NK (CD56), subgrupos de linfocitos T (CD4, CD8, Th17), los monocitos/macrófagos (CD14) y las CD plasmacitoides. La neopterina, la proteína 10 inducible por el IFN, la proteína quimiotáctica del monocito, la proteína de resistencia del mixovirus y el factor de von Willebrand, así como otros marcadores de la inflamación vascular, pueden estar elevados en los pacientes con DMJ que tienen una inflamación activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con DMJ presentan exantema, debilidad progresiva o ambos. Habitualmente, en el momento del diagnóstico se describen fiebre, disfagia o disfonía, artritis, debilidad muscular y astenia (tablas 184.1 y 184.2).

El exantema es el primer síntoma en el 50% de los casos y aparece simultáneamente con la astenia solo en el 25% de las ocasiones. Los niños suelen mostrar una fotosensibilidad extrema al exponerse a la luz ultravioleta, con eritema generalizado en las zonas expuestas al sol. Si está sobre el tórax y el cuello, a este eritema se le conoce como **«signo del chal»**. El eritema suele aparecer en las rodillas y los codos. El **exantema heliotropo** característico es un cambio de color azul-violeta en los párpados que puede asociarse a edema periorbitario (fig. 184.1). También es muy frecuente el eritema facial que cruza los pliegues nasolabiales, en contraste con el exantema malar que no afecta a la zona nasolabial típico del lupus eritematoso sistémico (LES). Las clásicas **pápulas de Gottron** son placas engrosadas o atróficas brillantes de color rosa luminoso o pálido sobre las articulaciones interfalángicas proximales, las articulaciones interfalángicas distales y ocasionalmente en las rodillas, los codos, las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies y los maléolos de los tobillos (fig. 184.2). El exantema de la DMJ algunas veces se confunde con un eccema o psoriasis. Raramente aparece un exantema eritematoso grueso y con escamas en las palmas de las manos de un niño (conocido como **manos de mecánico**) y en la planta del pie a lo largo de los tendones flexores, que se asocia con los anticuerpos anti-Jo-1.

A menudo son visibles signos de inflamación de los vasos pequeños en los pliegues ungueales y en las encías en forma de asas capilares engrosadas, tortuosas o ausentes (fig. 184.3*C*). Las telangiectasias pueden ser visibles a simple vista, pero se visualizan con más facilidad con capilaroscopia o con una lupa (p. ej., oftalmoscopio). Una inflamación vascular acentuada provoca úlceras cutáneas en los dedos de los pies, de las manos, las axilas o los epicantos.

La debilidad asociada a la DMJ suele ser gradual y difícil de diferenciar de la astenia al principio. Es característicamente simétrica y afecta a la parte proximal de músculos como los flexores del cuello, la cintura escapular y los flexores de la cadera. Los padres pueden referir dificultad para subir las escaleras, peinarse y levantarse de la cama. La exploración revela la incapacidad de incorporarse, de que el niño mantenga la cabeza erguida después del periodo de lactante y el **signo de Gower** (apoyar las manos sobre los muslos para levantarse desde la posición de sedestación). Los pacientes con DMJ pueden rodar sobre uno de sus lados en lugar de alzarse rectos desde la posición de decúbito para compensar la debilidad del tronco. Aproximadamente la mitad de los niños muestra debilidad muscular como resultado de la inflamación muscular.

Tabla 184.1 Criterios diagnósticos de la dermatomiositis juvenil

Exantema clásico	Exantema heliotrópico en los párpados Pápulas de Gottron
Más 3 de los siguientes:	
Debilidad	Simétrica Proximal
Elevación de las enzimas musculares (≥1)	Creatina-cinasa Aspartato transaminasa Ácido láctico deshidrogenasa Aldolasa
Cambios electromiográficos	Potenciales de unidad motora cortos y polifásicos pequeños Fibrilaciones Ondas afiladas positivas Irritabilidad a la inserción Descargas repetitivas de frecuencia alta y extrañas
Biopsia muscular	Necrosis Inflamación

Datos de Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (2nd of 2 parts), *N Engl J Med* 292:403-407, 1975.

Tabla 184.2 Manifestaciones clínicas de la dermatomiositis juvenil durante el curso de la enfermedad

MANIFESTACIÓN	%
Debilidad muscular	90-100
Disfagia o disfonía	13-40
Atrofia muscular	10
Dolor muscular espontáneo y a la presión	30-75
Lesiones cutáneas	85-100
Exantema heliotropo en los párpados	66-95
Pápulas de Gottron	57-95
Exantema eritematoso de zona malar/facial	42-100
Cambios capilares periungueales	80-90
Exantema fotosensible	5-42
Úlceras	22-30
Calcinosis	12-30
Lipodistrofia	11-14
Fenómeno de Raynaud	2-15
Artritis y artralgias	22-58
Contracturas articulares	26-27
Fiebre	16-65
Signos y síntomas digestivos	8-37
Enfermedad pulmonar restrictiva	4-32
Enfermedad pulmonar intersticial	1-7
Afectación cardiaca	0-3

De Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT: Juvenile dermatomyositis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors, *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders (Table 24.20, p 410).

Fig. 184.1 Exantema facial de la dermatomiositis juvenil. Hay eritema sobre el puente de la nariz y las zonas malares con cambios de color violáceo (heliotrópicos) en los párpados superiores.

También se ven afectados los músculos esofágicos y respiratorios, lo que provoca insuficiencia respiratoria y aspiración. Es esencial evaluar la presencia de disfonía o voz nasal, elevación palatina con reflejo nauseoso, disfagia y reflujo gastroesofágico mediante la anamnesis, la exploración física y un estudio de la deglución, si hay síntomas. La debilidad muscular respiratoria puede ser una urgencia médica y llevar a una insuficiencia respiratoria. Los niños con debilidad muscular respiratoria no manifiestan los síntomas típicos de la insuficiencia respiratoria inminente con un aumento del trabajo respiratorio, y muestran **hipercapnia** en lugar de hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatomiositis requiere la presencia del exantema característico, así como al menos tres signos de inflamación y debilidad muscular (v. tabla 184.1). Los criterios diagnósticos elaborados en 1975 preceden al uso de la RM y no se han validado en los niños. El diagnóstico suele retrasarse a causa de la naturaleza gradual del inicio de la enfermedad.

La electromiografía (EMG) muestra signos de miopatía (aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y ondas afiladas), así como necrosis de la fibra muscular (disminuyen la amplitud y la duración del potencial de acción). Los estudios de la conducción nerviosa suelen ser normales a menos que exista atrofia y necrosis muscular grave. Es importante que la EMG se realice en un centro con experiencia en EMG pediátrica y en su interpretación. La biopsia muscular suele estar indicada cuando el diagnóstico es dudoso o para clasificar la gravedad de la enfermedad (fig. 184.3*A*). La biopsia de los músculos afectados revela necrosis focal y fagocitosis de las fibras musculares, regeneración de la fibra, proliferación del endomisio, infiltrados celulares inflamatorios y vasculitis, y cuerpos de inclusión tubulorreticulares dentro de las células endoteliales. La observación de estructuras linfáticas y vasculopatía puede augurar una enfermedad más grave.

Algunos niños tienen el exantema clásico, pero no debilidad muscular aparente ni inflamación; esta variación se llama **DMJ amiopática** o **dermatomiositis sin miositis.** No está claro si estos niños tienen una enfermedad cutánea aislada o una inflamación muscular leve sin detectar, por lo que corren el riesgo de progresar a una afectación muscular más grave con secuelas a largo plazo como la calcinosis y la lipodistrofia si no son tratadas.

Fig. 184.2 Exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial depende de los síntomas presentes. Si solo se refiere debilidad sin exantema ni enfermedad atípica, deberían considerarse otras causas de miopatía, como la polimiositis, la miositis relacionada con una infección (gripe A y B, virus Coxsackie B y otras enfermedades víricas), las distrofias musculares (p. ej., Duchenne, Becker), la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, las endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, trastornos paratiroideos), las miopatías mitocondriales, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPART) y los trastornos metabólicos (glucogenosis o lipidosis). Las infecciones asociadas a síntomas musculares prominentes son la triquinosis, la infección por *Bartonella,* la toxoplasmosis y la piomiositis estafilocócica. La contusión y las lesiones por compresión pueden conducir a una rabdomiólisis transitoria con mioglobinuria. La miositis en los niños también puede asociarse a las vacunas, los fármacos, la hormona de crecimiento y la EICH. El exantema de la DMJ puede confundirse con eccema, dishidrosis, psoriasis, eritema nodoso, exantema malar del LES, telangiectasias capilares del fenómeno de Raynaud y otras enfermedades reumáticas. La inflamación muscular aparece también en los niños con LES, artritis idiopática juvenil, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis con anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. Las miopatías necrotizantes inmunomediadas se

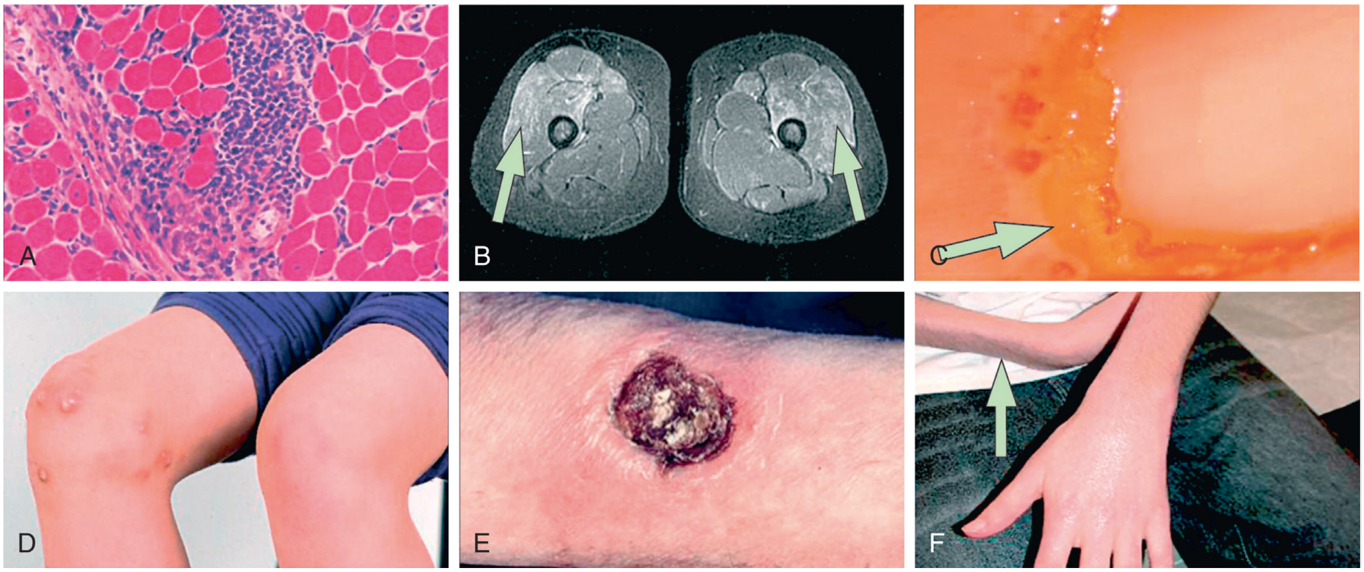

Fig. 184.3 Características de la dermatomiositis juvenil. A, Infiltrados inflamatorios perivasculares y perifasciculares con fibras necróticas, atrofia perifascicular y regeneración en una biopsia muscular. **B,** La RM es un indicador sensible de miositis. Las áreas inflamadas aparecen brillantes en las secuencias «*short tau inversion recovery* (STIR)» *(flechas).* **C,** Los capilares son con más frecuencia anormales cuando se observan en el pliegue ungueal. Se observan cambios típicos de dilatación con extravasación adyacente *(flecha).* **D,** Alrededor del 30% de los pacientes con dermatomiositis juvenil (DMJ) tienen calcinosis distrófica. **E,** Ulceración cutánea con necrosis central, costra y eritema circundante en el codo de un niño de 10 años con DMJ grave. **F,** Lipoatrofia del antebrazo *(flecha)* en un niño con DMJ. *(De Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood,* Lancet *371:2201–2212, 2008, Fig 3, p 2205.)*

Tabla 184.3 Características fenotípicas de los subgrupos clínicos de miositis juvenil

	FRECUENCIA DE APARICIÓN (%)		
Manifestación	**DMJ**	**PMJ**	**Miositis de solapamiento**
Debilidad progresiva muscular proximal	82-100	100	100
Cansancio fácil	80-100	85	84
Pápulas de Grotton	57-91	0	74-80
Exantema heliotropo	66-87	0	40-59
Exantema eritematoso del área malar/facial	42-100	0-6	20-51
Cambios capilares en el pliegue periungueal	25-91	33	67-80
Dolor o sensibilidad muscular	25-83	61-66	55
Pérdida de peso	33-36	52	53
Episodios de caída	40	59	29
Artritis	10-65	0-45	69-80
Fiebre	16-65	0-41	0-49
Linfadenopatía	8-75	0-12	20-22
Disfagia o disfonía	15-44	39	40
Contracturas articulares	9-55	17-42	57-60
Exantema en signo de V o en forma de chal	19-29	3-6	8-14
Disnea de esfuerzo	5-43	17-42	40
Síntomas digestivos	5-37	9-33	6-53
Exantema fotosensible	5-51	0-6	22-40
Fenómeno de Raynaud	9-28	0-24	41-60
Edema	11-34	15	20
Gingivitis	6-30	9	0-37
Ulceración cutánea	5-30	3	20-22
Calcinosis	3-34	6	24
Afectación cardiaca	2-13	36	19
Enfermedad pulmonar intersticial	5	15	26
Lipodistrofia	4-14	3	0-6
Ulceración o sangrado digestivo	3-4	3	4-10

DMJ, dermatomiositis juvenil; PMJ, polimiositis juvenil.
De Rider LG, Lindsley CB, Miller FW: Juvenile Dermatomyositis. En Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 26.4.

caracterizan por necrosis muscular sin infiltración linfocítica. Los anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal (PRS) o la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) distinguen dos tipos de cada uno de ellos y de DMJ. La tabla 184.3 compara otros trastornos con miositis inflamatoria idiopática juvenil: DMJ, polimiositis juvenil y miositis de tejido conectivo juvenil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elevación de las concentraciones séricas de las enzimas derivadas del músculo (creatina cinasa [CK], aldolasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa [ALT], lactato deshidrogenasa) reflejan la inflamación del músculo. No todas las concentraciones de enzimas aumentan con la inflamación en un sujeto en particular; la ALT se eleva con frecuencia en la presentación inicial, mientras que la concentración de CK puede ser normal. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele ser normal y el factor reumatoide (FR) es típicamente negativo. Con la enfermedad crónica

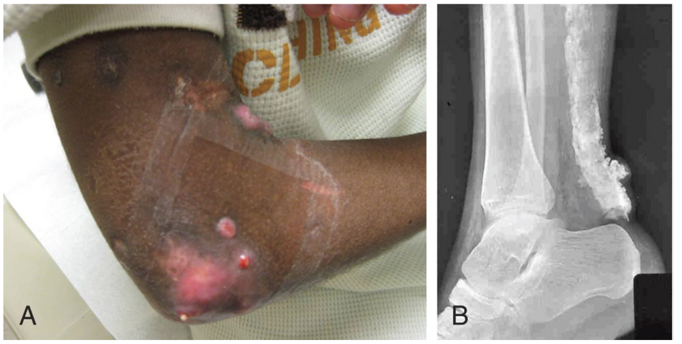

Fig. 184.4 Calcificaciones en la dermatomiositis. **A,** Efectos cutáneos de la calcificación. **B,** Signos radiográficos de calcificación.

puede haber anemia. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en >80% de los niños con DMJ. Los resultados de las pruebas serológicas están divididos en 2 grupos: **anticuerpos asociados a miositis (AAM)** y **anticuerpos específicos de miositis (AEM).** Los AAM se asocian a DMJm pero no son específicos y pueden verse tanto en condiciones solapadas como en otras enfermedades reumáticas. Los AEM son específicos de miositis. La presencia de AAM, así como de SSA, SSB, Sm, ribonucleoproteína (RNP) y ADN bicatenario puede aumentar la probabilidad de superposición de enfermedades o de miositis del tejido conectivo. Los anticuerpos frente a Pm/Scl identifican un subgrupo pequeño y distinto de miopatías, con una evolución prolongada de la enfermedad a menudo complicada con fibrosis intersticial pulmonar y afectación cardiaca. Similar a lo visto en los adultos, la presencia de AEM en la DMJ como los anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-p155/140, anti-NXP2 y otros autoanticuerpos específicos de la miositis ayudan a distinguir los diferentes subgrupos clínicos y pueden predecir la aparición de complicaciones, aunque sigue habiendo diferencias en ciertos aspectos como las neoplasias malignas entre los adultos y los niños. Los anticuerpos anti-p155/140, también conocidos como TIF-1-γ, se encuentran en el 23-30% de los niños con DMJ y están asociados con exantemas fotosensibles, ulceración y lipodistrofia. A diferencia de los adultos, este anticuerpo no está asociado a malignidad en niños con DMJ. Los anticuerpos anti-MJ, también conocidos como NXP2, se encuentran en el 12-23% de los niños con DMJ y se asocian a calambres, atrofia muscular, contracturas y disfonía. Los anticuerpos anti-MDA5 se han encontrado recientemente en el 7-33% de los niños con DMJ, y están relacionados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial.

Los estudios radiográficos ayudan al diagnóstico y al tratamiento médico. La RM potenciada en T2 y supresión grasa (fig. 184.3*B*) identifica las zonas activas de la enfermedad, lo que reduce el error de muestreo y aumenta la sensibilidad de la biopsia muscular y de la EMG, cuyos resultados no son diagnosticados en el 20% de los casos si el procedimiento no está dirigido por la RM. Podemos encontrar un exantema extenso y unos resultados anómalos en la RM, a pesar de unas concentraciones séricas normales de las enzimas musculares. La biopsia muscular suele demostrar pruebas de la actividad y cronicidad de la enfermedad que no se sospechan solo a partir de las concentraciones séricas de las enzimas.

Un estudio con contraste de la deglución puede demostrar la disfunción palatina y el riesgo de aspiración. Las pruebas de función pulmonar detectan un defecto restrictivo que es compatible con la insuficiencia respiratoria y una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por la fibrosis alveolar asociada a otras enfermedades del tejido conjuntivo. La medida seriada de la capacidad vital o de la fuerza de inspiración negativa puede confirmar cambios en la insuficiencia respiratoria, especialmente en un grupo de enfermos hospitalizados. La calcinosis se ve fácilmente en las radiografías, a lo largo de los planos fasciales y dentro de los músculos. (figs. 184.3*D* y 184.4)

TRATAMIENTO

Es esencial la ayuda de un reumatólogo pediátrico con experiencia para establecer un curso apropiado de tratamiento en un niño con DMJ. Antes de la llegada de los corticoides, un tercio de los pacientes mejoraba espontáneamente, un tercio tenía una evolución crónica y persistente, y un tercio moría por la enfermedad. Los corticoides alteran el curso de la misma, lo que rebaja la morbilidad y la mortalidad. El metotrexato disminuye la duración del tratamiento con corticoides y, por tanto, reduce la morbilidad de los efectos tóxicos esteroideos. Las gammaglobulinas intravenosas (i.v.) se usan frecuentemente como un complemento del tratamiento de la enfermedad

grave y pueden darse a 2 g/kg (máximo 70 g) cada dos semanas en 3 dosis, después cada 4 semanas cuando se necesite. Los planes de tratamiento consensuados para guiar el tratamiento de los niños de Norteamérica con DMJ están disponibles de la **Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance** en la red a través de PubMed.

Los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento. En un niño clínicamente estable sin astenia debilitante se suele empezar con 2 mg/kg/día de prednisona oral (máx. 60 mg diarios). Los niños con afectación digestiva absorben peor los corticoides orales y requieren la administración i.v. En los casos más graves, con insuficiencia respiratoria o bucofaríngea, se emplean pulsos de dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días, dosis máxima 1 g/día) con administración i.v. semanal o mensualmente junto a corticoides orales diarios si es necesario. La dosis de corticoides disminuye progresiva y lentamente durante un periodo de 12 meses, después de que se normalicen los marcadores de la inflamación (enzimas musculares) y se recupere la fuerza.

El metotrexato semanal oral, i.v. o subcutáneo (dosis menor de 1 mg/kg o 15 mg/m^2, máxima de 40 mg) se usa con frecuencia como un fármaco ahorrador de corticoides en la DMJ. El uso simultáneo del metotrexato reduce a la mitad la dosis acumulativa de corticoides necesaria para controlar la enfermedad. Los riesgos del metotrexato son la inmunosupresión, las discrasias en el hemograma, la hepatitis química, la toxicidad pulmonar, las náuseas y vómitos y la teratogenicidad. El ácido fólico suele administrarse con el metotrexato empezando con una dosis de 1 mg al día para reducir la toxicidad y los efectos adversos de la inhibición del folato (aftas bucales, náuseas, anemia). Los niños que están tomando fármacos inmunosupresores, como el metotrexato, deberían evitar las vacunas con virus vivos, aunque se recomienda la vacuna inactivada de la gripe una vez al año. Un ensayo internacional descubrió que la combinación de metotrexato más corticoides fue mejor que el uso de corticoides solamente y con menos efectos secundarios que los corticoides más ciclosporina A.

La *hidroxicloroquina* tiene un riesgo de toxicidad menor y se usa como un fármaco secundario que modifica la enfermedad para reducir el exantema y mantener la remisión. Suele administrarse en dosis de 4-6 mg/kg/día por vía oral en forma de comprimidos o líquido. Se recomienda el seguimiento oftalmológico 1-2 veces al año para vigilar que no se produzca la toxicidad retiniana. Otros efectos adversos son la hemólisis en los pacientes con deficiencias en la glucosa-6-fosfato, la intolerancia digestiva y la decoloración de la piel y el pelo.

El uso del *rituximab* en un ensayo de pacientes dependientes de los esteroides con miopatías inflamatorias resistentes, incluida la DMJ, no logró el criterio principal del estudio de demostrar una diferencia en el tiempo de mejoría entre los individuos que recibieron rituximab en el momento basal o a las 8 semanas, pero, en general, el 83% de todos los pacientes cumplieron la definición de mejora en el ensayo. Los informes del uso de otras sustancias biológicas se basan en casos clínicos con resultados mixtos.

Otros fármacos para la enfermedad grave que no responde son las inmunoglobulinas i.v., el micofenolato mofetilo, la ciclosporina y la ciclofosfamida. Los niños con insuficiencia faríngea pueden necesitar alimentación nasogástrica o gastrostomía para evitar la aspiración, mientras que los que tienen vasculitis digestiva necesitan un reposo absoluto del intestino. Con poca frecuencia, los niños con insuficiencia respiratoria grave requieren un respirador e incluso una traqueostomía hasta que la insuficiencia respiratoria mejore.

La **fisioterapia** y la **terapia ocupacional** son partes integrales del programa de tratamiento, al principio para el fortalecimiento pasivo al comienzo de la enfermedad y después para dirigir el reacondicionamiento directo de los músculos para recuperar la fuerza y la amplitud de movimiento. El tratamiento puede mejorar las medidas de la fuerza muscular y la forma cardiovascular. El reposo en cama no está indicado, porque el apoyo en carga mejora la densidad ósea y evita las contracturas. Los asistentes sociales y los servicios psicológicos pueden facilitar la adaptación al deterioro físico en un niño previamente activo y ayudar en los trastornos del sueño y la enfermedad reumática asociada.

Todos los niños con DMJ deberían evitar exponerse al sol y usar todos los días una crema solar con un factor de protección solar (FPS) alto, incluso los días nublados y de invierno. La vitamina D y los complementos de calcio están indicados en todos los niños que se someten a un tratamiento a largo plazo con corticoides, para reducir la osteopenia y la osteoporosis producidas por los fármacos.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones de la DMJ están relacionadas con la debilidad prolongada y grave por la atrofia muscular, las calcificaciones y la cicatrización o la atrofia cutánea y la lipodistrofia. También son frecuentes las complicaciones secundarias a los tratamientos médicos. Los niños con una debilidad aguda y grave corren el riesgo de sufrir una neumonía por aspiración e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones requieren alimentación nasogástrica y respiración mecánica hasta que mejore la debilidad. Raramente, se desarrolla **vasculitis** del tracto digestivo en niños con DMJ grave. El dolor por los cólicos y la hemorragia digestiva oculta pueden indicar una vasculitis de la pared intestinal y llevar a la isquemia, la hemorragia digestiva y la perforación si no se trata con reposo intestinal completo y un tratamiento intensivo de la inflamación subyacente. Siempre que sea posible debería evitarse la cirugía, porque la vasculitis digestiva es difusa y no se trata fácilmente con una intervención quirúrgica. La TC con contraste puede mostrar una dilatación o engrosamiento de la pared intestinal, aire intraluminal o signos de necrosis intestinal.

Se ha encontrado afectación del músculo cardiaco con pericarditis, miocarditis y defectos de conducción con arritmias, así como la reducción de las funciones diastólica y sistólica relacionadas con la actividad de la enfermedad en curso.

Se cree que la **lipodistrofia** y la **calcinosis** están asociadas con una enfermedad de larga duración o sin tratamiento (fig. 184.3*D-F*). La acumulación distrófica de cristales de fosfato de calcio, hidroxiapatita o fluoroapatita se produce en placas o nódulos subcutáneos, lo que resulta en una ulceración dolorosa de la piel con extrusión de cristales o líquido calcificado. La calcificación se encuentra en hasta el 40% de las grandes cohortes de niños con DMJ.

Las calcificaciones patológicas pueden relacionarse con la gravedad de la enfermedad y un retraso prolongado del tratamiento, y posiblemente con polimorfismos genéticos del TNFα-308. Los depósitos de calcio tienden a formarse en el tejido subcutáneo y junto al músculo. Algunos se ulceran a través de la piel y drenan un líquido cálcico fino, y otros aparecen como nódulos compactos junto a las superficies extensoras o embebidos a lo largo del músculo. Las lesiones que drenan sirven de nido a la celulitis o la osteomielitis. Los nódulos provocan una inflamación cutánea que puede imitar a la celulitis. Los depósitos de calcio pueden remitir espontáneamente, pero no existen recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de la calcinosis. Algunos expertos recomiendan el tratamiento agresivo de la miositis subyacente. Otros han recomendado bifosfonatos, inhibidores del TNF y tiosulfato de sodio, pero no hay evidencia basada en ensayos para esta condición.

La lipodistrofia se manifiesta en el 10-40% de pacientes con DMJ y puede ser difícil de reconocer. La lipodistrofia produce la pérdida progresiva de grasa subcutánea y visceral, típicamente en la cara y parte superior del cuerpo, y podría estar asociada con un síndrome metabólico similar al síndrome del ovario poliquístico, con resistencia a la insulina, hirsutismo, acantosis, hipertrigliceridemia y tolerancia anormal a la glucosa. La lipodistrofia puede ser generalizada o localizada.

Los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoides son propensos a las complicaciones como cese del crecimiento lineal, aumento de peso, hirsutismo, supresión suprarrenal, inmunosupresión, estrías, depósito cushingoide de la grasa, cambios de ánimo, osteoporosis, cataratas, necrosis avascular y miopatía esteroidea. Debería aconsejarse a las familias sobre los efectos de los corticoides y recomendarles el uso de una identificación de alerta médica y que consulten a un nutricionista sobre una dieta pobre en grasa y en sodio con un aporte adecuando de vitamina D y calcio.

Se ha observado una asociación con malignidad al inicio de la enfermedad en los adultos con dermatomiositis pero con muy poca frecuencia en niños.

PRONÓSTICO

La mortalidad en la DMJ ha disminuido desde que se emplean los corticoides de un 33% a aproximadamente un 1% actualmente; se sabe poco sobre las consecuencias a largo plazo de la inflamación vascular persistente. El periodo de los síntomas activos ha disminuido desde aproximadamente 3,5 años a <1,5 años gracias a un tratamiento inmunosupresor más intensivo; los síntomas vasculares, cutáneos y musculares de los niños con DMJ suelen responder bien al tratamiento. A los 7 años de seguimiento, el 75% de los pacientes tiene una incapacidad residual o muy pequeña, pero el 25% continúa padeciendo una debilidad crónica y el 40% tiene un exantema crónico. Más de un tercio puede necesitar medicamentos de forma prolongada para controlar su enfermedad. Los niños con DMJ parecen capaces de reparar el daño inflamatorio muscular y del sistema vascular, pero existe cierta preocupación emergente acerca de los efectos a largo plazo en el riesgo cardiovascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **185**

Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

Heather A. Van Mater y C. Egla Rabinovich

La esclerodermia juvenil abarca una variedad de trastornos que tienen en común la presencia de fibrosis en la piel. La esclerodermia juvenil se divide en 2 categorías principales: la **esclerodermia localizada juvenil** (**ELJ,** conocida también como **morfea**), que se limita en gran parte a la piel, y la **esclerosis sistémica juvenil (ESJ),** con afectación orgánica multisistémica. La enfermedad localizada es el tipo predominante en la población pediátrica (>95%), pero la esclerosis sistémica se asocia a mortalidad y morbilidad multiorgánica grave.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconoce la etiología de la esclerodermia, pero el mecanismo mediante el cual aparece la enfermedad parece una combinación de vasculopatía, autoinmunidad, activación inmunitaria y fibrosis. Los desencadenantes son un traumatismo, una infección y posiblemente la reacción de injerto contra huésped subclínica por la persistencia de células de origen materno *(microquimerismo)* y que dañan las células vasculares endoteliales, lo que provoca un aumento de la expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas atrapan plaquetas y células inflamatorias, lo que causa cambios vasculares con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud (FR) y la hipertensión pulmonar. Las células inflamatorias infiltran la zona de la lesión vascular inicial, lo que provoca un mayor daño vascular y da lugar al engrosamiento de las paredes de la arteria y la disminución del número de capilares. Entonces los macrófagos y otras células inflamatorias migran a los tejidos afectados y segregan citocinas que inducen a los fibroblastos a reproducirse y sintetizar cantidades excesivas de colágeno, lo que provoca fibrosis y las subsiguientes lipoatrofia y fibrosis dérmica, con pérdida de glándulas sudoríparas y folículos pilosos. En las fases finales, toda la dermis puede ser reemplazada por fibras compactas de colágeno.

Se cree que la **autoinmunidad** es un proceso clave en la patogenia de las esclerodermias sistémica y localizada, debido al alto porcentaje de niños afectados con autoanticuerpos. Los niños con la enfermedad localizada suelen tener un resultado positivo en la prueba de los anticuerpos antinucleares (ANA) (42%), y el 47% de este subgrupo tiene anticuerpos antihistona. Los niños con ESJ tienen mayores frecuencias de ANA (80,7%) y pueden tener anticuerpos anti-Scl 70 (34%, antitopoisomerasa I). La relación entre los autoanticuerpos específicos y las distintas formas de esclerodermia no se conoce bien, y los resultados de todas las pruebas de los anticuerpos pueden ser negativos, sobre todo en la ELJ.

CLASIFICACIÓN

La esclerodermia localizada es distinta de la sistémica y no suele progresar hacia esta última. La categoría de la ELJ incluye diversos subtipos que se diferencian por la distribución de las lesiones y la profundidad de la afectación (tablas 185.1 y 185.2). Más del 15% de los niños tiene una combinación de 2 o más subtipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerodermia juvenil es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 cada 100.000 niños. La EL es mucho más habitual que la ES en los niños, con un cociente de 10:1, con la **esclerodermia lineal** como el subtipo más frecuente. La EL es una enfermedad predominantemente pediátrica, y el 65% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años. Después de los 8 años de edad la proporción mujer:varón en la EL y la ES es aproximadamente de 3:1, mientras que en los pacientes de menos de 8 años no hay predilección de sexo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esclerodermia localizada

El principio de la esclerodermia es generalmente gradual, y las manifestaciones varían dependiendo del subtipo de enfermedad. Las manifestaciones cutáneas iniciales de la enfermedad localizada suelen ser un eritema o un color azulado alrededor de una zona de endurecimiento cerúleo; un eritema sutil puede ser el único signo de presentación (fig. 185.1). Al edema y eritema

Tabla 185.1 Clasificación de la esclerodermia pediátrica (morfea)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA	*Morfea profunda*
Placa de morfea Limitada a la dermis, a veces afecta al panículo superficial Zona circular bien circunscrita de endurecimiento, a menudo con una zona central de color vainilla, cerúlea, rodeada de un halo violáceo; unilateral	Afecta a las capas más profundas e incluye el panículo, la fascia y los músculos; mayor probabilidad de ser bilateral
Morfea generalizada Afecta principalmente a la dermis, a veces al panículo Se define como la confluencia de placas individuales de morfea o lesiones en 3 o más lugares anatómicos; mayor probabilidad de ser bilateral	Morfea subcutánea: Afecta principalmente al panículo o al tejido subcutáneo Las placas son hiperpigmentadas y simétricas
Morfea vesicular Lesiones vesiculares que pueden aparecer en cualquier subtipo de morfea	Fascitis eosinofílica: Fascitis con eosinofilia sanguínea destacada La fascia es la zona primaria de afectación; afecta típicamente a las extremidades La descripción clásica es «piel de naranja» o textura de piel de naranja, pero la enfermedad temprana se manifiesta con un edema (v. fig. 185.2)
Esclerodermia lineal Las lesiones lineales pueden extenderse a través de la dermis, el tejido subcutáneo y el músculo hasta el hueso subyacente; mayor probabilidad de ser unilateral	Morfea profunda: Lesión profunda que se extiende hacia la fascia y algunas veces al músculo, pero puede estar limitada a una sola placa, a menudo en el tronco **Morfea panesclerótica incapacitante de la infancia:** Grosor completo generalizado que afecta a la piel del tronco, la cara y las extremidades, y está limitada a la punta de los dedos de las manos y los dedos de los pies
Extremidades/tronco: Una o más vetas lineales en las extremidades o el tronco La contractura por flexión se produce cuando las lesiones se extienden sobre una articulación; diferencias en la longitud de las extremidades	ESCLEROSIS SISTÉMICA *Difusa* El tipo más frecuente en la infancia Engrosamiento y endurecimiento simétrico de la piel (esclerosis) con cambios degenerativos y fibrosos de las vísceras
Lesión en golpe de sable: Afecta al cuero cabelludo y a la cara; las lesiones pueden extenderse al sistema nervioso central, lo que produce secuelas neurológicas, con mayor frecuencia convulsiones y cefaleas **Síndrome de Parry Romberg:** Atrofia hemifacial sin una lesión claramente definible como en la lesión en golpe de sable; también puede haber afectación neurológica	*Limitada* Poco frecuente en la infancia Conocida anteriormente como el síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)

Tabla 185.2	Criterios provisionales para la clasificación de la esclerosis sistémica juvenil (ESJ)
CRITERIO PRINCIPAL (NECESARIO)*	
Esclerosis cutánea proximal/endurecimiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas	
CRITERIOS SECUNDARIOS (DOS COMO MÍNIMO)	
Cutáneos: esclerodactilia	
Vasculares periféricos: fenómeno de Raynaud, anomalías capilares en los pliegues ungueales (telangiectasias), úlceras en las puntas de los dedos	
Digestivos: disfagia, reflujo gastroesofágico	
Cardiacos: arritmias, insuficiencia cardiaca	
Renales: crisis renal, hipertensión arterial de comienzo nuevo	
Respiratorios: fibrosis pulmonar (radiografía/TC de alta resolución), disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, hipertensión arterial pulmonar	
Neurológicos: neuropatía, síndrome del túnel carpiano	
Osteomusculares: rozamientos por fricción de los tendones, artritis, miositis	
Serológicos: anticuerpos antinucleares: autoanticuerpos selectivos de la ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I [Scl-70], antifibrilarina, anti-PM/Scl, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o III)	

*El diagnóstico exige al menos 1 criterio principal y al menos 2 secundarios.
De Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.

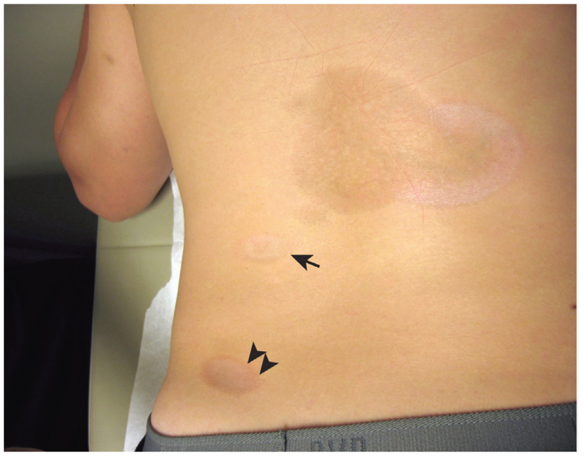

Fig. 185.1 Niño con morfea generalizada. Se observa una lesión circular activa *(puntas de flecha)* con un borde circundante de eritema. La lesión más grande tiene zonas de hiperpigmentación postinflamatoria y hundimiento con una zona de eritema en la derecha. La lesión pequeña *(flecha)* muestra un hundimiento causado por la lipoatrofia.

Fig. 185.2 Esclerodermia lineal inactiva que presenta una lesión hiperpigmentada con zonas de piel normal (lesiones salteadas).

les siguen lesiones endurecidas, atróficas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (fig. 185.2). El tamaño de la EL varía de unos pocos centímetros a toda la longitud de la extremidad, con una profundidad diferente. Los pacientes podrían tener artralgias, sinovitis o contracturas en flexión (fig. 185.3). Los niños también padecen diferencias de longitud en las extremidades causadas por deficiencias del crecimiento debidas a la afectación de los músculos y los huesos. Los niños con **lesiones en golpe de sable** pueden tener síntomas

Fig. 185.3 Niño con esclerodermia lineal sin tratar que provoca una contractura en la rodilla, la inmovilidad del tobillo, la rotura de la cicatriz en la cara externa de la rodilla y zonas con hipopigmentación e hiperpigmentación. La pierna afectada es 1 cm más corta.

Fig. 185.4 Niño con una lesión en golpe de sable en el cuero cabelludo que se extiende hacia la frente. Antes del tratamiento, la piel del cuero cabelludo estaba hundida con una herida cutánea crónica. Se observa una zona de hipopigmentación que se extiende por debajo de la frente *(flechas).*

de afectación única del sistema nervioso central (SNC), como convulsiones, atrofia hemifacial, uveítis ipsilateral y cambios en el aprendizaje y el comportamiento (fig. 185.4).

Más del 25% de los niños con EL presenta manifestaciones extracutáneas, con mayor frecuencia artritis (47%) y síntomas neurológicos (17%) asociados a lesiones en golpe de sable.

Esclerodermia sistémica

La ES también tiene un principio gradual con una evolución prolongada caracterizada por periodos de remisión y exacerbación, que acaban en remisión o, con mayor frecuencia, incapacidad crónica y muerte.

Las **manifestaciones cutáneas** de la ES son una fase temprana con un edema que se extiende en sentido proximal desde el dorso de las manos y los dedos, y afecta a la cara. A la disminución final del edema le siguen endurecimiento y fibrosis de la piel, lo que finalmente resulta en una pérdida de la grasa subcutánea, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Más tarde, la piel atrófica se vuelve brillante y de aspecto cerúleo. A medida que las lesiones se extienden en sentido proximal, aparecen contracturas en flexión en los codos, las caderas y las rodillas asociadas a la debilidad muscular secundaria y la atrofia. En la cara, este proceso produce un estoma oral pequeño con una disminución de la abertura de la boca. Las úlceras cutáneas sobre los puntos de presión, como los codos, pueden asociarse a calcificaciones subcutáneas. El **fenómeno de Raynaud (FR)** intenso provoca úlceras en las puntas de los dedos con la subsiguiente pérdida de la pulpa tisular, y los dedos adquieren un aspecto afilado **(esclerodactilia)** (fig. 185.5). Puede producirse la reabsorción de las suturas distales de la parte distal de las falanges **(acroosteólisis).** Los cambios postinflamatorios hiperpigmentados rodeados de una despigmentación atrófica dan un aspecto en sal y pimienta. A lo largo de los años, la reestructuración de las lesiones provoca algunas veces una mejoría focal del engrosamiento cutáneo.

La **enfermedad pulmonar** es la manifestación visceral más frecuente de la ES y consiste en una afectación arterial e intersticial (alveolitis). Los síntomas varían de la enfermedad asintomática a la intolerancia al ejercicio, la disnea en reposo y la insuficiencia cardiaca derecha. La **hipertensión pulmonar arterial** es un signo de mal pronóstico que aparece como consecuencia de la enfermedad pulmonar o independientemente como parte de la vasculopatía. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar en los niños aparecen al final de la evolución, son sutiles y abarcan la tos y la disnea de esfuerzo. La evaluación pulmonar debería incluir unas pruebas funcionales respiratorias (PFR) como la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), un lavado broncoalveolar (LBA) y una tomografía computarizada torácica de alta resolución (TCAR). Las PFR revelan una disminución en la capacidad vital y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, mientras que la neutrofilia y la eosinofilia en el LBA indican una alveolitis activa. La TC torácica es mucho más sensible que las radiografías de tórax, que suelen ser normales, y muestra anomalías típicas basilares en vidrio esmerilado, opacidades reticulares lineales, nódulos, cambios en panel de abeja y adenopatía mediastínica.

Fig. 185.5 Esclerodactilia y úlceras en los dedos en un paciente con esclerosis sistémica que no seguía bien el tratamiento.

La **enfermedad en el tubo digestivo** se da en el 25% de los niños con ES. Las manifestaciones más frecuentes son la dismotilidad esofágica e intestinal que provoca disfagia, reflujo, dispepsia, gastroparesia, proliferación bacteriana excesiva, dilatación y seudoobstrucción de las asas intestinales y caries dental, así como malabsorción y retraso del crecimiento. La enfermedad arterial renal puede provocar hipertensión crónica o episódica grave; a diferencia de la enfermedad de los adultos, las crisis renales son infrecuentes. La fibrosis **cardiaca** se asocia a arritmias, hipertrofia ventricular y disminución de la función cardiaca. La mortalidad por la ESJ suele ser el resultado de una enfermedad cardiopulmonar. Un sistema de puntuación ayuda a establecer la gravedad le la afectación multiorgánica (tabla 185.3).

Fenómeno de Raynaud

El FR es el síntoma inicial más frecuente en la esclerosis sistémica pediátrica, y se presenta en el 70% de los niños afectados meses o años antes que otras manifestaciones. El FR se refiere a la clásica secuencia trifásica de blanqueo, cianosis y eritema de los dedos inducida por la exposición al frío y por estrés emocional. El FR típicamente es independiente de una enfermedad reumática subyacente (enfermedad de Raynaud), pero puede ser resultado de enfermedades reumáticas como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (fig. 185.6). Los cambios de color se deben a 1) la vasoconstricción inicial arterial, que provoca hipoperfusión y palidez (blanqueo), 2) la insuficiencia venosa (cianosis) y 3) la vasodilatación refleja provocada por los factores liberados en la fase isquémica (eritema).

Tabla 185.3 Escala de gravedad de la esclerosis sistémica de Medsger*

SISTEMA ORGÁNICO	0 (NORMAL)	1 (LEVE)	2 (MODERADA)	3 (GRAVE)	4 (ESTADIO FINAL)
General	Pérdida de peso del <5% Hct 37%+ Hb 12,3+ g/dl	Pérdida de peso del 5-10% Hct 33-37% Hb 11,0-12,2 g/dl	Pérdida de peso del 10-15% Hct 29-33% Hb 9,7-10,9 g/dl	Pérdida de peso del 15-20% Hct 25-29% Hb 8,3-9,6 g/dl	Pérdida de peso del 20%+ Hct 25% Hb <8,3 g/dl
Vascular periférico	No FR; FR que no requiere vasodilatadores	FR que requiere vasodilatadores	Cicatrices digitales	Úlceras en la punta de los dedos	Gangrena digital
Piel	PPT 0	PPT 1-14	PPT 15-29	PPT 30-39	PPT 40+
Articulación/ tendón	DDF 0-0,9 cm	DDF 1,0-1,9 cm	DDF 2,0-3,9 cm	DDF 4,0-4,9 cm	DDF 5,0+ cm
Muscular	Fuerza muscular proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal grave	Requiere ayuda para deambular
Tracto digestivo	Esofagograma normal; serie normal del intestino delgado	Hipoperistaltismo esofágico distal; serie del intestino delgado anormal	Antibióticos necesarios para el sobrecrecimiento bacteriano	Síndrome de malabsorción; episodios de seudoobstrucción	Hiperalimentación requerida
Pulmón	DLCO 80%+ CVF 80%+ Sin fibrosis en radiografía PAP <35 mmHg	DLCO 70-79% CVF 70-79% Estertores basales; fibrosis en la radiografía PAP 35-49 mmHg	DLCO 50-69% CVF 50-69% PAP 50-64 mmHg	DLCO <50% CVF <50% PAP 65+ mmHg	Se requiere oxígeno
Corazón	ECG normal FEVI 50%+	Defecto de conducción en ECG FEVI 45-49%	Arritmia en ECG FEVI 40-44%	Arritmia en ECG que precisa de tratamiento FEVI 30-40%	ICC FEVI <30%
Riñón	Sin historia de CRE con creatinina sérica de <1,3 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de <1,5 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 1,5-2,4 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 2,5-5,0 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de >5,0 mg/dl o requiere diálisis

*Si se incluyen 2 elementos para un grado de gravedad, solo se requiere 1 para que el paciente sea calificado como que presenta una enfermedad de ese nivel de gravedad.

CRE, crisis renal por esclerodermia; CVF, capacidad vital forzada, % del predicho; DDF, distancia dedo-palma en flexión; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono, % del predicho; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FR, fenómeno de Raynaud; Hb, hemoglobina; Hct, hematocrito; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; PAP, presión arterial pulmonar estimada por eco-Doppler; PPT, puntuación de piel total.

Modificada de Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al: Assessment of disease severity and prognosis, *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29):S51, 2003 (Table 1, p S-43).

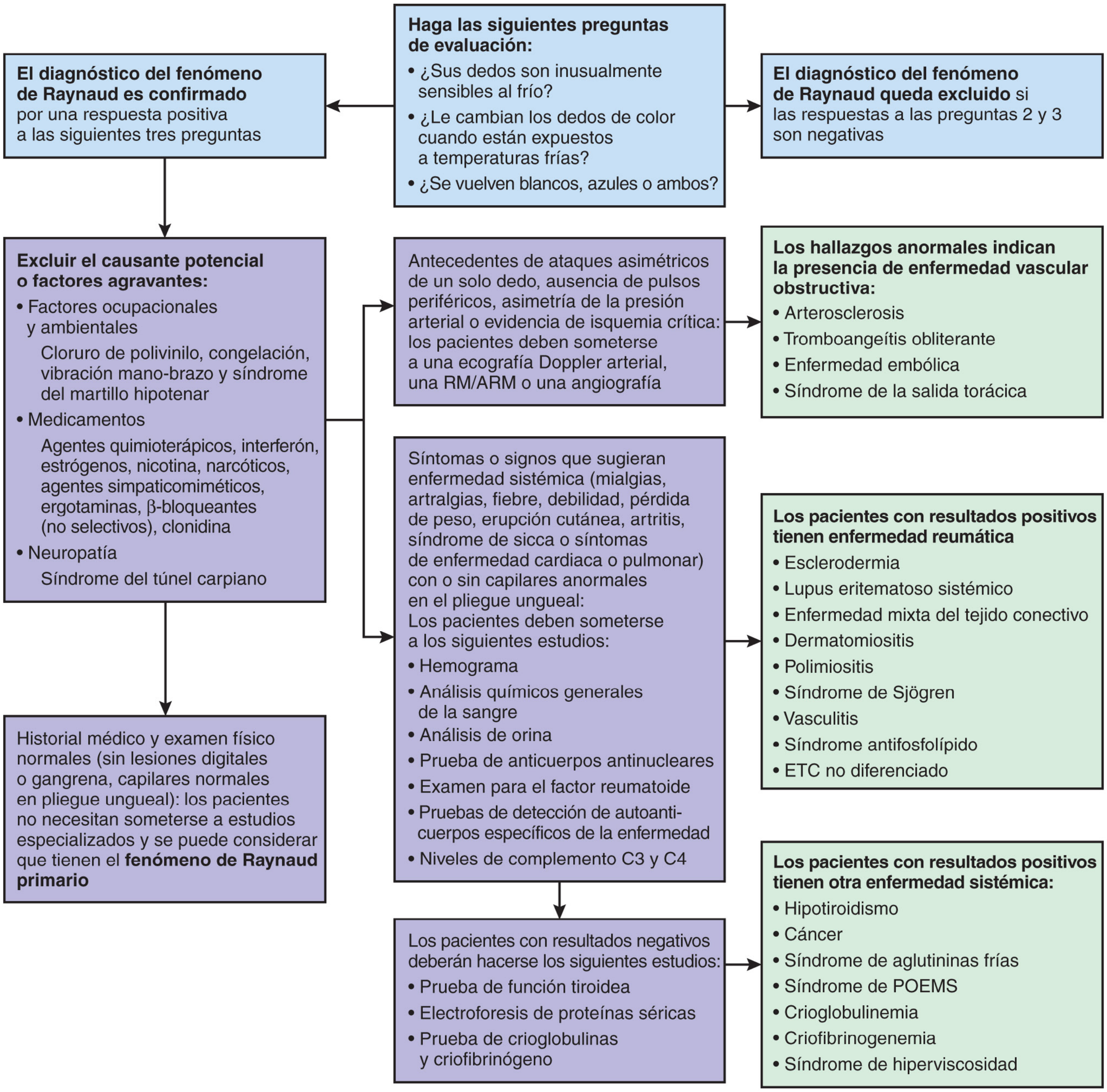

Fig. 185.6 Algoritmo diagnóstico del fenómeno de Raynaud. ARM, angiografía por resonancia magnética; ETC, enfermedad del tejido conectivo; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel. *(De Firestein GS, Budd, RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, *ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 84-3.)*

El cambio de color se reproduce de manera clásica introduciendo las manos en agua helada y se revierte calentándolas. Durante la fase de blanqueo, hay una perfusión inadecuada del tejido en la zona afectada, asociada al dolor y a las parestesias, y se produce un daño isquémico solo cuando se asocia a una enfermedad reumática. El blanqueo afecta generalmente a la parte distal de los dedos de las manos, pero puede afectar también a los pulgares, los dedos de los pies, las orejas y la punta de la nariz. La zona afectada suele estar bien demarcada y es uniformemente blanca. Las úlceras de los dedos asociadas al FR son indicativas de una enfermedad reumática subyacente.

La **enfermedad de Raynaud** suele empezar durante la adolescencia y se caracteriza por la manifestación simétrica, la ausencia de necrosis del tejido y gangrena, y por la falta de manifestaciones de una enfermedad reumática subyacente. Los niños tienen capilares normales en los pliegues ungueales (ausencia de telangiectasias periungueales). Hay que establecer una distinción entre el FR y la acrocianosis y el eritema pernio. La **acrocianosis** es un trastorno vasoespástico que provoca frío, insensibilidad y un cambio de color azulado en las manos y a veces en los pies, a pesar de la perfusión normal del tejido. Puede exacerbarse con los fármacos estimulantes empleados para tratar el trastorno de déficit de atención. El **eritema pernio** es una enfermedad con cambios episódicos de color y desarrollo de nódulos relacionados con una exposición intensa al frío y daño vascular y tisular inducido por el espasmo; esta se ha asociado al LES.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELJ se basa en la distribución y la profundidad de las lesiones características. La biopsia es útil para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la ESJ exige la esclerosis o endurecimiento de la parte proximal de la piel, así como la presencia de 2 de 20 criterios menores (v. tabla 185.2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno más importante que hay que diferenciar de la ELJ es la ESJ. Las contracturas y la sinovitis de la artritis juvenil pueden diferenciarse de las causadas por la esclerodermia lineal por la ausencia de cambios cutáneos. Otras enfermedades que hay que considerar son la enfermedad esclerodermoide inducida por sustancias químicas, la queiroartropatía diabética, la seudoesclerodermia y el escleredema. La **seudoesclerodermia** está compuesta por un grupo de enfermedades no relacionadas caracterizadas por una fibrosis cutánea parcheada o difusa sin las demás manifestaciones de

la esclerodermia. Estas enfermedades son la fenilcetonuria, el síndrome de envejecimiento prematuro y la fibrosis idiopática localizada. El **escleredema** es una enfermedad autolimitada y transitoria que afecta a niños y adultos; tiene un inicio repentino después de una enfermedad febril (especialmente infecciones estreptocócicas) y se caracteriza por lesiones esclerodermatosas parcheadas en el cuello y los hombros, que se extienden hacia la cara, el tronco y los brazos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios de laboratorio diagnósticos de la EL ni de la ES. Aunque los resultados de los hemogramas completos, los análisis bioquímicos del suero y los análisis de orina sean normales, los niños pueden tener la velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia o hipergammaglobulinemia, las cuales se normalizan con un tratamiento. Las elevaciones de las enzimas musculares, particularmente la aldolasa, pueden aparecer en la afectación muscular. Los pacientes con ESJ pueden tener anemia, leucocitosis y eosinofilia y anticuerpos (ANA, anti-Scl 70). Los estudios radiográficos trazan la zona afectada y pueden usarse para seguir la progresión de la enfermedad. La RM es útil en la lesión en golpe de sable y en el síndrome de Parry Romberg (hemiatrofia facial) para determinar la afectación orbitaria y del SNC. La termografía infrarroja usa la variación de temperatura entre las zonas de la enfermedad cutánea activa e inactiva para ayudar a diferenciar la enfermedad activa de la lesión. La función de la ecografía de estudiar la actividad de la lesión está en fase de evolución. La TCAR, las PFR, las ecocardiografías y la manometría son herramientas útiles en el diagnóstico y el seguimiento de la afectación visceral de la ESJ.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia varía en función del subtipo y la gravedad. La morfea superficial puede beneficiarse de los corticoides tópicos o del tratamiento ultravioleta. Para las lesiones que afectan a estructuras más profundas se recomienda un tratamiento sistémico. La combinación de *metotrexato* y *corticoides* es eficaz en el tratamiento de la **ELJ,** ya que impide que la lesión se extienda y produce un reblandecimiento cutáneo significativo y una mejoría de la amplitud del movimiento de las articulaciones afectadas. El plan terapéutico de la ELJ comprende: 1) metotrexato subcutáneo semanal en dosis de 1 mg/kg (dosis máxima: 25 mg); 2) metotrexato subcutáneo semanal (1 mg/kg; máximo 25 mg) más 3 meses de dosis altas intravenosas de corticoides (30 mg/kg, máximo: 1.000 mg) durante 3 días consecutivos un mes *o* corticoides semanales a la misma dosis durante 3 meses, o 3) corticoides orales diarios en dosis altas (2 mg/kg/día, máximo: 60 mg) con un descenso gradual lento en 48 semanas. El *micofenolato mofetilo* (MMF) es un fármaco de segunda línea en la enfermedad recalcitrante. El tratamiento ocupacional y la fisioterapia son complementos importantes al tratamiento farmacológico. La fascitis eosinofílica suele responder bien a los corticoides y el metotrexato.

Los tratamientos para la **ESJ** están dirigidos a las manifestaciones específicas de la enfermedad. El **FR** se trata evitando la exposición al frío y los procedimientos farmacológicos se reservan para casos de enfermedad más grave. El tratamiento con antagonistas del calcio (30-60 mg de nifedipino de liberación lenta una vez al día, 2,5-10 mg de amlodipino una vez al día) son los procedimientos farmacológicos más frecuentes. Otros posibles tratamientos del FR son el losartán, la prazosina, el bosentán y el sildenafilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (captopril, enalapril) se recomiendan para la hipertensión asociada a una enfermedad renal. El metotrexato o el MMF pueden ser beneficiosos para las manifestaciones cutáneas. La ciclofosfamida y el MMF se emplean para tratar la alveolitis pulmonar y evitar la fibrosis. Los corticoides deberían usarse con precaución en la esclerosis sistémica debido a su asociación a crisis renales. A los adultos con ES se les ha tratado con éxito con dosis altas de ciclofosfamida, globulina antitimocítica y trasplante autógeno de células madre.

El tratamiento del **FR** empieza evitando los estímulos fríos, el uso de calentadores para las manos y los pies y evitando llevar bolsas por las asas (entorpecen la circulación). El nifedipino (10-20 mg tres veces al día para adultos) reduce, pero no elimina el número ni la gravedad de los episodios. Los efectos adversos son la cefalea, el enrojecimiento y la hipotensión. Los nitratos tópicos pueden provocar una vasodilatación en los dedos y reducir la intensidad de un episodio.

PRONÓSTICO

La ELJ es generalmente autolimitada, con una fase inflamatoria inicial seguida de un periodo de estabilización y después de reblandecimiento en una enfermedad con una duración media de 3-5 años; pero hay publicaciones sobre enfermedades activas que duran más de 20 años. La actividad prolongada de la enfermedad se asocia principalmente a los subtipos de enfermedad lineal y profunda. La ELJ, especialmente los subtipos lineal y profundo, puede dar lugar a una morbilidad significativa, al desfiguramiento y a la incapacidad debido a las contracturas articulares, la atrofia muscular, el acortamiento de los miembros, la asimetría facial y la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Se ha comunicado la muerte por la lesión en golpe de sable con un declive neurológico.

La ESJ tiene un pronóstico más variable. Aunque muchos niños tienen una evolución lenta y gradual, otros presentan una forma que progresa rápidamente con una insuficiencia orgánica temprana y muerte. Las manifestaciones cutáneas suelen ablandarse años después del inicio de la enfermedad. En conjunto, el pronóstico de la ESJ es mejor que el de la forma adulta, con una supervivencia en los niños a los 5, 10 y 15 años del 89%, el 80-87% y el 74-87%, respectivamente. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca causada por la fibrosis miocárdica y pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 186

Enfermedad de Behçet

Seza Özen

La enfermedad de Behçet (EB) se clasifica como una *vasculitis variable,* lo que subraya la afectación de cualquier tamaño y tipo (arterial, venoso) de vaso sanguíneo. La EB también se considera una enfermedad autoinflamatoria. Originalmente se describió con úlceras orales recurrentes, uveítis y alteraciones cutáneas, pero el espectro es mucho más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La EB tiene una prevalencia alta en los países situados a lo largo de la *ruta de seda,* extendiéndose desde Japón hasta el este del Mediterráneo. Cada vez se observa más entre las personas de origen europeo. La EB tiene una prevalencia de 5-7 por 100.000 adultos, lo que la convierte en una vasculitis más frecuente que otras como la granulomatosis con polivasculitis (enfermedad de Wegener). El mayor reconocimiento de la enfermedad podría haber intervenido en las prevalencias crecientes así como las inmigraciones del siglo xx. La prevalencia en los niños probablemente no es más del 10% de la de sus correlatos adultos en los países del Mediterráneo oriental. Niños y niñas se ven afectados por igual. Hay algún antecedente familiar de EB en aproximadamente el 20% de los casos. El comienzo en los niños es a los 8-12 años de edad; los recién nacidos de las madres afectadas tienen síntomas demostrados de EB.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EB es un trastorno autoinflamatorio poligénico. La contribución genética a la EB es evidente a través de asociaciones bien conocidas al HLA-B5101, los casos familiares, la recurrencia en hermanos y gemelos, la frecuencia específica de la enfermedad entre las personas de la ruta de la seda, las pruebas de la anticipación genética y el análisis pangenómico. Los estudios de análisis pangenómico realizados en pacientes turcos y japoneses con EB confirman la asociación notable al HLA-B5101. Otras asociaciones significativas son a los genes de la interleucina (IL) 10 y de la IL-23R/IL-I2R β2. Otros posibles locus de predisposición en la cohorte turca muestran asociaciones en STAT4 (un factor de transcripción en la vía transmisora de señales relacionada con citocinas tales como la IL-12, los interferones del tipo I y la IL-23) y ERAP1 (una aminopeptidasa que se expresa en el retículo endoplásmico y actúa en el procesamiento de péptidos para la clase I del complejo principal de histocompatibilidad).

La naturaleza autoinflamatoria de la EB la indica su naturaleza episódica, la activación prominente del sistema inmunitario innato, la ausencia de autoanticuerpos identificables y la coasociación al gen *MEFV* (fiebre mediterránea). Un microorganismo infeccioso puede ser responsable de la inducción de ataques aberrantes del sistema inmunitario innato en el anfitrión con una predisposición genética. Se ha implicado a varios microorganismos infecciosos, entre los que se encuentran los estreptococos, el virus del herpes simple del tipo 1 y el parvovirus B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El curso de la EB se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Hay además una heterogeneidad acentuada en la manifestación morbosa (tabla 186.1).

Tabla 186.1 Clasificación consensuada de la enfermedad de Behçet pediátrica

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Oral recurrente	Al menos tres episodios/año
Úlceras genitales o aftosis	Típicamente con cicatriz
Afectación de la piel	Foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso
Afectación ocular	Uveítis anterior, uveítis posterior o vasculitis retiniana
Signos neurológicos	Con la excepción de cefaleas aisladas
Signos vasculares	Trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial

De Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al, for PEDBD group: Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD, *Ann Rheum Dis* 75:958-964, 2016.

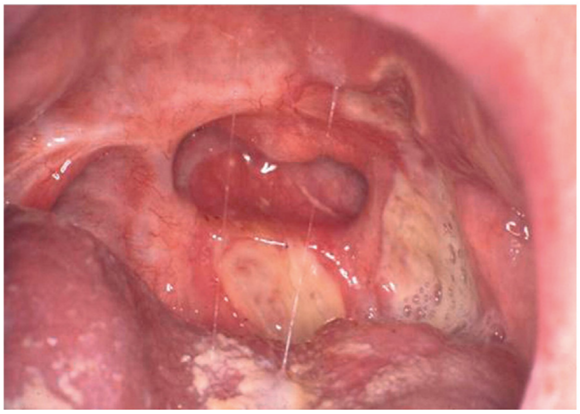

Fig. 186.1 Gran úlcera aftosa oral en un paciente con enfermedad de Behçet. *(De Summers SA, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman N: Renal disease and the mouth.* Am J Med *120:568-573, 2007.)*

La media de edad del primer síntoma se sitúa entre los 8 y los 12 años. El síntoma inicial más frecuente es la **úlcera oral** dolorosa (fig. 186.1). Las úlceras orales suelen ser recurrentes, pueden ser únicas o múltiples, medir de 2 a 10 mm y estar en cualquier lugar de la cavidad oral. Son a menudo muy dolorosas. Las úlceras orales duran 3-10 días y curan sin cicatriz. Por el contrario, las úlceras genitales curan con cicatriz. Se observan cicatrices genitales en el 60-85% de los pacientes, habitualmente después de la pubertad, y se ven en los labios, el escroto, el pene o la zona anal.

Otra manifestación clave de la EB que tiene una morbilidad significativa es la afectación ocular bilateral que se observa en el 30-60% de los pacientes pediátricos. Los principales síntomas de la **uveítis anterior** son la visión borrosa, el enrojecimiento, el dolor periorbitario o global y la fotofobia. Aunque a menudo existe en forma de panuveítis, puede verse una uveítis anterior en las mujeres. La uveítis es más frecuente en general en los hombres. La vitreítis y la vasculitis retiniana son las manifestaciones más prominentes de la afectación posterior. Las complicaciones de la uveítis son la ceguera (inusual con tratamiento), el glaucoma y las cataratas. La vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina y la neuritis retrobulbar (neuritis óptica) son manifestaciones menos frecuentes de la EB.

Las **lesiones cutáneas** de la EB van desde el eritema nudoso (en aproximadamente el 50% de los pacientes) hasta las lesiones acneiformes papulopustulosas (85%), la foliculitis, la púrpura y las úlceras. La **patergia** (en el 50%) es otra manifestación cutánea asociada a EB que consiste en una reacción pustulosa que aparece 24-48 horas después de una punción con una aguja estéril o la inyección de una solución salina; no es patognomónica de la EB.

La **vasculitis** de la EB implica una trombosis arterial y venosa y la formación de aneurismas u oclusiones o estenosis en arterias de cualquier tamaño. En los niños, la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es la manifestación vasculítica más frecuente. Si la vena hepática se trombosa puede producirse un síndrome de Budd-Chiari. Los aneurismas pulmonares son la manifestación de mayor gravedad de la EB pediátrica, y se asocian a la mayor mortalidad. Los aneurismas de arteria coronaria pueden confundir la EB con la enfermedad de Kawasaki. Puede observarse la afectación microvascular en los capilares del lecho ungueal.

Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (aproximadamente 10%) en los niños son la meningoencefalitis (cefalea, meningismo, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo), la encefalomielitis, el seudotumor cerebral, la trombosis de senos durales venosos y los trastornos psiquiátricos orgánicos (psicosis, depresión, demencia). La **trombosis de los senos durales** es la manifestación más frecuente del SNC en los niños.

La afectación digestiva (en el 10-30%) se manifiesta con dolor abdominal, diarrea y úlceras intestinales, sobre todo en la región ileocecal. La EB digestiva puede ser difícil de distinguir de la enfermedad inflamatoria intestinal. La **artritis/artralgia** oligoarticular está presente en más del 50% de los pacientes y puede ser recurrente, pero no es deformante. Otras manifestaciones frecuentes son la orquitis, la vasculitis renal, la glomerulonefritis o la amiloidosis y la afectación cardiaca.

Los criterios del **International Study Group for Behçet Disease (ISG)** son los más usados y exigen la presencia de úlceras orales (al menos 3 veces al año) junto a otras 2 manifestaciones importantes, como las úlceras genitales, una prueba positiva de patergia, la uveítis y las lesiones cutáneas características (v. tabla 186.1). Si solo está presente 1 de los criterios junto a las úlceras orales, se aplica el término de *enfermedad de Behçet incompleta* o *parcial*. No hay pruebas de laboratorio específicas. Los reactantes de fase aguda están a menudo ligeramente elevados. El diagnóstico se apoya en la constelación de síntomas y en la exclusión de otras causas.

Se han sugerido criterios de clasificación para los niños mediante el uso de una cohorte observacional prospectiva internacional. Según estos criterios, la EB se diagnostica cuando están presentes 3 de los siguientes criterios: aftas orales recurrentes, úlceras genitales, afectación de la piel (foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso), afectación ocular, afectación neurológica y afectación vascular (trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial). Estos criterios tuvieron un mejor desempeño que los criterios del ISG en la cohorte pediátrica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La *azatioprina* se recomienda vivamente para tratar la enfermedad ocular inflamatoria. Debe considerarse el tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IFN)-α para enfermedad ocular refractaria. Para las úlceras orales y genitales se recomienda un tratamiento tópico (sucralfato, corticoides). Un estudio controlado con placebo ha mostrado que *apremilast,* un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 oral, es eficaz en el tratamiento de úlceras orales en la EB. La *colchicina* se recomienda para el eritema nudoso o la artritis en los hombres y en las mujeres, y para las úlceras genitales en las mujeres. No hay ningún tratamiento que se apoye en pruebas de la afectación digestiva, pero se han recomendado la talidomida, la sulfasalazina, los corticoides, la azatioprina y los fármacos anti-TNF. Para la afectación del SNC y la vasculitis se indican los esteroides, la azatioprina, la ciclofosfamida, el IFN-α y, en los casos refractarios, los fármacos anti-TNF. No existe consenso sobre el beneficio de la anticoagulación en el tratamiento de la trombosis venosa en la EB.

En los pacientes sin afectación orgánica importante, la colchicina mejora de forma significativa las úlceras orales y genitales, las manifestaciones cutáneas y la actividad de la enfermedad. En los pacientes pediátricos con afectación vascular con trombosis venosa se han usado los corticoides y la azatioprina. A los pacientes con afectación arterial pulmonar o cardiaca normalmente se les trata al principio con ciclofosfamida. Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF han mostrado respuestas persistentes en el 90, el 89, el 100 y el 91% de los casos de afectación mucocutánea, ocular, digestiva y nerviosa central resistentes, respectivamente.

La mortalidad en los niños con EB es baja excepto en el caso de los aneurismas pulmonares. Sin embargo, la EB es una enfermedad crónica asociada a una morbilidad significativa. El diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz mejoran el pronóstico de la EB.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 187

Síndrome de Sjögren

C. Egla Rabinovich

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria y crónica caracterizada por la infiltración celular linfocítica y plasmática progresiva de las glándulas exocrinas, especialmente de las salivales y las lagrimales, con posibles manifestaciones sistémicas. Es infrecuente en los niños y afecta sobre todo a las mujeres de mediana edad con los síntomas clásicos de sequedad ocular **(queratoconjuntivitis seca)** y oral **(xerostomía).**

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren se suele manifestar a los 35-45 años y el 90% de los casos son mujeres, pero no suele reconocerse en la infancia, a pesar de que los síntomas comienzan a menudo en ella. Es infrecuente en el grupo de edad pediátrica. La media de edad en la que se diagnostica en los niños es 9-10 años; el 75% son niñas. La enfermedad puede aparecer como un trastorno aislado, al que nos referimos como síndrome de Sjögren **primario (complejo sicca),** o como síndrome de Sjögren **secundario** asociado a otros trastornos reumáticos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, que generalmente precede durante años a la enfermedad autoinmunitaria asociada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del síndrome de Sjögren es compleja e incluye la predisposición genética y posiblemente un desencadenante infeccioso. Los linfocitos y las células plasmáticas infiltran las glándulas salivales y así forman focos periductales y periacinares claros que llegan a confluir y pueden reemplazar la estructura epitelial. Varios genes que regulan la apoptosis influyen en la cronicidad de la infiltración linfocítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios de clasificación internacionales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren en los pacientes adultos, pero estos criterios se ajustan mal a los niños. Aunque se han propuesto criterios diagnósticos en los niños, aún no se han validado (tabla 187.1). El aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida y la parotiditis son las manifestaciones más frecuentes en los niños (>70%), mientras que el **síndrome sicca** (boca seca, mucosa dolorosa, sensibilidad a alimentos picantes, halitosis, caries dentales generalizadas) predomina en los adultos. En un estudio transversal de niños con síndrome de Sjögren, las manifestaciones fueron la parotiditis (72%), los síntomas de sequedad (38%), la poliartritis (18%), la vulvovaginitis (12%), la hepatitis (10%), el fenómeno de Raynaud (10%), la fiebre (85), la acidosis tubular renal (9%), la linfadenopatía (85) y la afectación del sistema nervioso central (SNC) (5%).

Los síntomas subjetivos de la xerostomía son relativamente infrecuentes en los casos juveniles, lo que quizás indique que el síndrome de Sjögren es una enfermedad que progresa lentamente; no obstante, se observa un aumento de la caries dental en los niños. Los marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos frente a Ro [SSA] y La [SSB]) y las manifestaciones articulares son significativamente más frecuentes en los adultos. Las cifras publicadas de los ANA, anti-SSA y anti-SSB en los niños son del 78, el 75 y el 65%, respectivamente, y el factor reumatoide está presente en el 67%. Hay otras manifestaciones clínicas debidas a diversos patrones de afectación orgánica como disminución del olfato, ronquera, otitis media crónica, vasculitis leucocitoclástica (púrpura) y afectación exocrina de órganos internos que afecta a los pulmones (linfocitosis intersticial difusa), el páncreas, el sistema hepatobiliar, el aparato digestivo, los riñones (acidosis tubular renal), el sistema osteomuscular (artritis y artralgias), el sistema hematológico (citopenias), el sistema nervioso periférico (neuropatía sensitiva y autónoma) y el SNC (neuritis óptica, mielitis transversa, meningoencefalitis).

Las manifestaciones no exocrinas del síndrome de Sjögren pueden estar relacionadas con la enfermedad vascular inflamatoria (en piel, músculo y articulaciones, superficies serosas y sistema nervioso periférico y SNC), la enfermedad vascular no inflamatoria (fenómeno de Raynaud), la enfermedad inducida por mediadores (citopenias sanguíneas, astenia y fiebre) y la endocrinopatía autoinmunitaria (tiroiditis).

Tabla 187.1	Criterios propuestos del síndrome de Sjögren pediátrico*

I. Síntomas clínicos
   1. Orales: parotiditis o aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida, boca seca (xerostomía)
   2. Oculares: ojos secos (xeroftalmia), conjuntivitis recurrente sin causa alérgica no infecciosa obvia, queratoconjuntivitis seca
   3. Otras mucosas: vaginitis recurrente
   4. Sistémicos: fiebre, artralgias no inflamatorias, parálisis hipopotasémica, dolor abdominal

II. Anomalías inmunitarias
   Presencia de al menos 1 de los siguientes anticuerpos: anti-SSA, anti-SSB, título alto de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide

III. Otras alteraciones o estudios
   1. Bioquímicas: elevación de la amilasa sérica
   2. Hematológicas: leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación
   3. Inmunitarias: hiperinmunoglobulinemia policlonal
   4. Renales: acidosis tubular renal
   5. Pruebas histológicas de infiltrado linfocítico de las glándulas salivales o de otros órganos (p. ej., el hígado)
   6. Registro objetivo de sequedad ocular (prueba del Rosa de Bengala o prueba de Schirmer)
   7. Hallazgo positivo en la gammagrafía de la glándula parótida

IV. Exclusión de otras enfermedades autoinmunitarias

*El diagnóstico exige ≥4 criterios.

De Bartunkova J. Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 17:381-386, 1999.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de **parotiditis** recurrente o tumefacción recurrente de las glándulas parótidas en un niño o un adolescente es característica y debe suscitar la sospecha de síndrome de Sjögren. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, apoyado por la biopsia de las glándulas salivales o parótidas que muestra focos de infiltración linfocítica, el estándar diagnóstico actual. Los niños tienen más probabilidades de tener biopsias anómalas de las glándulas salivales menores y las parótidas. Las alteraciones de laboratorio a favor son la crioglobulinemia, la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide positivo y la detección de anticuerpos frente a SSA y SSB. Los autoanticuerpos frente a β-fodrina, dirigidos contra un producto de escisión apoptótica de la α-fodrina, son un marcador diagnóstico útil del síndrome de Sjögren juvenil. La **prueba de Schirmer** detecta una producción anómala de lágrimas (≤5 mm de humedad en la tira de papel de filtro en 5 minutos). La **prueba del Rosa de Bengala** detecta células epiteliales oculares conjuntivales y corneales dañadas. Los estudios de imagen, entre ellos la RM, la gammagrafía con ^{99m}TC y la sialografía, son útiles para la evaluación diagnóstica (fig. 187.1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren en los niños se encuentra la **parotiditis juvenil recidivante,** caracterizada por un edema parotídeo intermitente unilateral que suele durar solo unos días. Se asocia con frecuencia a la fiebre y puede remitir con la pubertad. A diferencia del síndrome de Sjögren, existe predominio masculino, la parotiditis juvenil recidivante se ve en niños más pequeños (3-6 años) y carece de infiltrados linfocíticos focales en la biopsia tisular. Otras enfermedades presentes en el diagnóstico diferencial son los trastornos alimentarios, la parotiditis infecciosa (virus de la parotiditis, estreptococos, estafilococos, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parainfluenza, gripe, enterovirus) y el traumatismo local de la mucosa bucal. En casos infrecuentes, la enfermedad parotídea poliquística, los tumores y la sarcoidosis pueden presentarse con tumefacción parotídea recurrente. En estas enfermedades no suele haber síndrome sicca, exantema, artralgia ni ANA.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del síndrome de Sjögren consta del uso de lágrimas artificiales, los masajes de las parótidas, los colutorios y los líquidos para limitar el efecto lesivo de la disminución de secreciones. Los corticoides, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la hidroxicloroquina se encuentran entre los fármacos más usados en el tratamiento, con informes

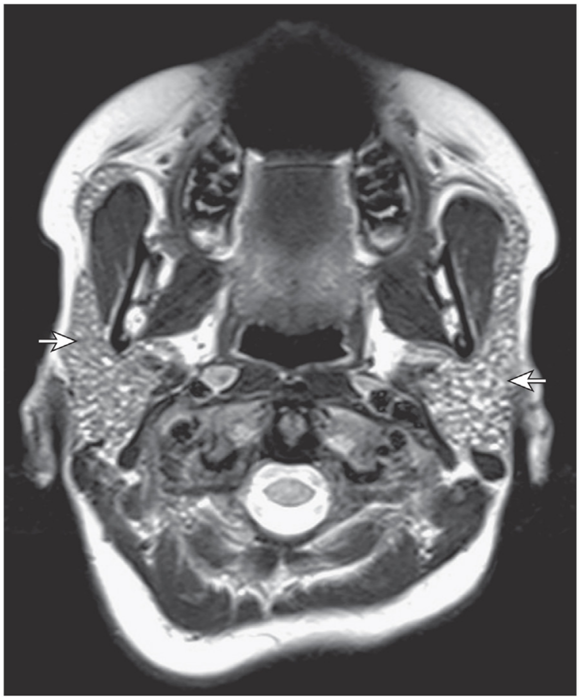

Fig. 187.1 RM potenciada en T2 de niño con síndrome de Sjögren que muestra una parotiditis *(flechas).*

del uso del metotrexato y el etanercept en el tratamiento de la artritis. Las sustancias inmunosupresoras, como la ciclosporina y la ciclofosfamida, se reservan para los trastornos funcionales graves y las complicaciones que pongan en peligro la vida.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad de Sjögren aparecen y progresan lentamente. La disminución del flujo salival permanece típicamente constante durante años. Debido a que la enfermedad provocada por linfocitos B monoclonales se origina principalmente de los focos linfocitarios en el interior de las glándulas salivales o de los órganos internos parenquimatosos, existe un mayor riesgo de linfoma del tejido linfático asociado a mucosas. El síndrome de Sjögren materno puede ser un antecedente del síndrome de **lupus neonatal** (v. cap. 183.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 188

Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

James W. Verbsky

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica son un grupo de enfermedades monogénicas que se presentan con brotes recurrentes de fiebre e inflamación pleural o peritoneal asociadas, artritis y varios tipos de erupción cutánea. Una serie de trastornos identificables se presentan con episodios recurrentes de inflamación, aunque las fiebres pueden no ser una característica común. Por lo tanto, el término de **enfermedades autoinflamatorias sistémicas,** incluye todas las enfermedades que se presentan como episodios de inflamación sin motivo aparente, y sin los títulos altos de autoanticuerpos ni linfocitos T específicos frente a antígenos que suelen verse en enfermedades autoinmunitarias. Mientras que las enfermedades autoinmunitarias son trastornos del sistema inmunitario *adaptativo,* impulsado por linfocitos B y T efectores, las enfermedades autoinflamatorias constituyen en gran medida trastornos del sistema inmunitario *innato,* que es el más primitivo en la filogenia, mediado por células efectoras mielocíticas y receptores codificados en línea germinal. Las enfermedades autoinflamatorias presentan inflamación episódica o persistente caracterizada por una respuesta de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A. En algunos pacientes, los trastornos autoinflamatorios no tratados a lo largo del tiempo desarrollan una amiloidosis por amiloide A (AA) (v. cap. 189).

Es importante tener en cuenta que los trastornos autoinflamatorios son raros, mientras que la fiebre en la infancia causada por enfermedades inocuas es muy común. El enfoque para un niño con fiebre debe incluir una anamnesis detallada, examen físico y pruebas de laboratorio limitadas para descartar otras afecciones que conducen a la fiebre, incluidos trastornos autoinmunes y tumores malignos (tabla 188.1). Si hay evidencia de infecciones recurrentes con fiebre, se podría considerar y evaluar una inmunodeficiencia. Si el estudio es tranquilizador, los episodios inflamatorios se resuelven y el niño está bien sin hallazgos físicos inusuales, a menudo se justifica la observación, porque es probable que estos episodios se resuelvan a medida que el sistema inmunitario del niño madure.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

Dado el número rápidamente creciente de trastornos autoinflamatorios y su variada presentación clínica, puede resultar difícil agrupar estos trastornos de una forma útil. Algunos trastornos autoinflamatorios se presentan con fiebres prominentes y se conocen como **síndromes hereditarios con fiebre periódica.** Estos comprenden 2 trastornos con un modo autosómico recesivo de herencia, la fiebre mediterránea familiar (FMF; MIM249100) y el síndrome con fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (hiper-IgD) (**SHID;** MIM260920). Los síndromes hereditarios con fiebre periódica con un modo autosómico dominante de herencia son el síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) (SPARF; MIM191190) y un espectro de trastornos conocidos como síndromes periódicos asociados a la criopirina **(SPAC),** o criopirinopatías. Del más leve al de mayor gravedad, los SPAC comprenden el síndrome autoinflamatorio por frío familiar (**SAFF1;** MIM120100), el síndrome de Muckle-Wells (SMW; MIM191100) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (**EIMCN;** MIM607115) (también conocida como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico, o **CANIC**) (tabla 188.2).

Varios *trastornos autoinflamatorios* mendelianos pueden presentar fiebre destacada o no y no se consideran síndromes con fiebre periódica, pero presentan episodios continuados o repetidos de inflamación espontánea con características clínicas únicas. Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (**APPA;** MIM604416), la

Tabla 188.1	Diagnóstico diferencial de la fiebre periódica

HEREDITARIA
V. tabla 188.2

NO HEREDITARIA
A. Infecciosa
1. Foco infeccioso oculto (p. ej., fístula aortoentérica, secuestro pulmonar)
2. Infección recurrente/reinfección (p. ej., meningococcemia crónica, inmunodeficiencia)
3. Infección específica (p. ej., enfermedad de Whipple, malaria)

B. Trastorno inflamatorio no infeccioso
1. Enfermedad de Still de inicio en el adulto
2. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
3. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis
4. Síndrome de Schnitzler
5. Síndrome de Behçet
6. Enfermedad de Crohn
7. Sarcoidosis

C. Neoplasias
1. Linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma angioinmunoblástico)
2. Tumor sólido (p. ej., feocromocitoma, mixoma, carcinoma de colon)
3. Trastornos histiocíticos

D. Vascular (p. ej., embolia pulmonar recurrente)
E. Hipotalámico
F. Fiebre periódica psicógena
G. Facticio o fraudulento

Adaptada de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology,* ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders (Table 97-2).

deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1) (DARI; MIM612852), el **síndrome de Blau** (también conocido como *sarcoidosis de comienzo temprano;* MIM186580), la autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa Cγ_2 y alteración de la regulación inmunitaria (**ADAAFARI;** MIM614878) y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (**DADA2**). Otros trastornos son la anemia sideroblástica congénita con inmunodeficiencia de linfocitos B, las fiebres periódicas y retraso del crecimiento (**SIFD**) debida a mutaciones del gen *TRNT1* (MIM616084), la autoinflamación con enterocolitis infantil causada por mutaciones en *NLRC4* (**AIFEC;** MIM616060), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF) tipo 2 causado por mutaciones en el *NLRP12* (**SAFF**; MIM611762), **CARD14** (MIM607211) y deficiencia en el antagonista del receptor para IL-36 (**DARI;** 614204).

Además de los trastornos autoinflamatorios anteriores, varios trastornos se caracterizan por una *expresión inapropiada de interferón* (IFN), las **interferonopatías.** Los IFN tipo 1 (p. ej., IFN-α, IFN-β) son citocinas expresadas por muchas células en respuesta a infecciones virales. Los trastornos que se producen por la producción espontánea de IFN y manifestaciones inflamatorias incluyen vasculopatía de la infancia asociada a STING (**VIAS;** MIM615934) y dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (**DNCALTE;** MIM256040).

Hay además varios trastornos autoinflamatorios con un modo de herencia complejo. Entre ellos están el síndrome de la fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis **(FPEAFA)** y la osteomielitis multifocal recurrente crónica (**OMRC;** MIM259680). Otros trastornos con una herencia genética compleja que se consideran a veces autoinflamatorios son la **artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico** (v. cap. 180), la **enfermedad de Behçet** (v. cap. 186) y la **enfermedad de Crohn** (v. cap. 362). Puede ser difícil distinguir un trastorno de otro porque su presentación puede variar, y pueden presentar similitudes. Algunos trastornos tienen patrones de fiebre característicos (fig. 188.1), mientras que otros tienen hallazgos característicos de la piel que pueden ayudar en el diagnóstico (tabla 188.3). Otros pueden tener rasgos físicos característicos o afectación de órganos. Algunos de estos trastornos tienen afectación ósea (tabla 188.4). Otras características clínicas también pueden ser útiles, como el origen étnico, la edad de inicio, los desencadenantes, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento (tabla 188.5). Los paneles genéticos se utilizan cada vez más para detectar la mayoría de estos defectos, si no todos, en una sola prueba, en lugar de la evaluación genética individual basada en hallazgos clínicos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON FIEBRES PERIÓDICAS O PROMINENTES

Las primeras descripciones de los trastornos autoinflamatorios se centraron en enfermedades genéticas que presentaban fiebres prominentes, los síndromes de fiebre periódica. A medida que se descubrieron nuevas enfermedades autoinflamatorias, quedó claro que pueden darse varios trastornos inflamatorios en ausencia de fiebre.

Fiebre mediterránea familiar

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria de herencia recesiva caracterizada por episodios autolimitados recurrentes de fiebre de corta duración (1-3 días), serositis, artritis monoarticular o pauciarticular o un exantema erisipeloide, complicado a veces con una amiloidosis AA. La mayoría de los pacientes con FMF presentan síntomas en la infancia, y un 90% de los pacientes debutan antes de los 20 años. Las manifestaciones clínicas de la FMF pueden ser la fiebre, la serositis que debuta como dolor torácico pleurítico o dolor abdominal intenso, la artritis y el exantema. El dolor pleural suele ser unilateral, mientras que el dolor abdominal (peritonitis estéril) puede ser generalizado o localizarse en un cuadrante, como otras formas de peritonitis. La artritis asociada a la FMF se produce sobre todo en las articulaciones grandes, puede acompañarse de derrames grandes ricos en neutrófilos y no suele ser erosiva ni destructiva. El hallazgo cutáneo característico es un exantema eritematoso erisipeloide que se sitúa en el tobillo o el dorso del pie (fig. 188.2). Otros hallazgos clínicos son el dolor escrotal causado por la inflamación de la túnica vaginal del testículo, la mialgia febril, las mialgias inducidas por el ejercicio (particularmente frecuentes en los niños) y una asociación a varias formas de vasculitis, como la púrpura de Henoch-Schönlein en hasta el 5% de los pacientes pediátricos. Los episodios de FMF pueden desencadenarlos el estrés, las menstruaciones o las infecciones. Entre las crisis, los pacientes están generalmente asintomáticos, pero pueden tener elevaciones persistentes de sus marcadores inflamatorios. La frecuencia de las crisis puede variar entre semanal y 1-2 al año. La tabla 188.6 enumera los criterios diagnósticos de FMF

La FMF es causada por mutaciones autosómicas recesivas en *MEFV*, un gen que codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada *pirina* (del griego antiguo, *pyr* «fuego, fiebre»). La pirina se expresa en granulocitos, monocitos y células dendríticas (CD) y en fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los aproximadamente 90 aminoácidos N-terminales de pirina son el prototipo de un motivo (el dominio PYRIN) que media las interacciones proteína-proteína y se encuentra en >20 proteínas humanas diferentes que regulan la inflamación y la apoptosis. Muchas de las mutaciones asociadas a FMF en la pirina se encuentran en el dominio C-terminal B30.2 de la pirina, codificada por el exón 10 de *MEFV.* Más de 50 de estas mutaciones de FMF se enumeran en una base de datos en línea (http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/), las cuales son casi todas sustituciones sin sentido. La homocigosis para la mutación M694V puede estar asociada con una edad más temprana de aparición, artritis y un mayor riesgo de amiloidosis. La sustitución de glutamina por ácido glutámico en el residuo 148 (E148Q) se considera una mutación leve o un polimorfismo funcional en la proteína pirina. La frecuencia de portadores de mutaciones en FMF entre varias poblaciones mediterráneas es muy alta, lo que sugiere la posibilidad de una ventaja de la heterocigosis.

La FMF se produce principalmente entre grupos étnicos de ascendencia mediterránea, con mayor frecuencia judíos, turcos, armenios, árabes e italianos. Debido a una mayor frecuencia de la mutación M694V, la FMF es más grave y se reconoce más fácilmente en la población judía sefardí (norteafricana) que en la población judía asquenazí (Europa del Este). Con la llegada de las pruebas genéticas, la FMF con mutación positiva se ha documentado en todo el mundo, aunque con menor frecuencia que en la cuenca del Mediterráneo y Oriente Medio.

A través de las interacciones en el dominio PYRIN, la pirina puede activar la **caspasa-1,** la enzima que convierte la molécula pro-IL-1β de 31 kDa en la IL-1β de 17 kDa biológicamente activa, que es un mediador importante de la fiebre y la inflamación. Las mutaciones de FMF conducen a una activación con aumento de la actividad de la inflamación dependiente de caspasa-1 e IL-1β, con un efecto de dosificación génica. Estos resultados pueden explicar por qué hasta el 30% de los portadores heterocigotos de mutaciones FMF tienen evidencia bioquímica de inflamación.

La colchicina oral profiláctica diaria reduce la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de FMF. Este régimen también evita el desarrollo de la amiloidosis AA sistémica. La colchicina se tolera generalmente bien y es segura en los niños, y los efectos adversos más frecuentes son la diarrea y otras molestias digestivas. Algunos pacientes presentan una intolerancia a la lactosa mientras toman colchicina. Los efectos adversos digestivos pueden minimizarse comenzando el tratamiento con una dosis baja (en niños

Tabla 188.2 Trastornos autoinflamatorios

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO/ PRESUNTA PATOGÉNESIS	HERENCIA	CÉLULAS AFECTADAS	DEFECTOS FUNCIONALES	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Fiebre mediterránea familiar	Mutaciones de *MEFV* (producen ganancia de función de la pirina, resultando en una producción inadecuada de IL-1β)	AR	Granulocitos maduros, monocitos activados por citocinas	La producción disminuida de pirina permite el procesamiento de la IL-1 inducida por ASC y la inflamación después de una lesión serosa subclínica; disminución de la apoptosis de los macrófagos	Fiebre recurrente, serositis e inflamación que responden a la colchicina. Predispone a vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal
Deficiencia de mevalonato cinasa (síndrome de hiper IgD)	Mutaciones de *MVK* (conducen a un bloqueo en la vía del mevalonato). La interleucina-1β media el fenotipo inflamatorio	AR		Síntesis de colesterol afectada; la patogenia de la enfermedad no está clara	Fiebre periódica y leucocitosis con niveles altos de IgD
Síndrome de Muckle-Wells	Las mutaciones de *NLRP3* (también llamadas PYPAF1 o NALP3) conducen a la activación del inflamasoma NLRP3	AD	PMN, monocitos	Defecto en la criopirina, implicado en la apoptosis de leucocitos y la señalización de NF-κB y el procesamiento de IL-1	Urticaria, PAS, amiloidosis
Síndrome autoinflamatorio familiar por frío	Mutaciones de *NLRP3* (ver arriba) Mutaciones de *NLRP12*	AD	PMN, monocitos	Lo mismo que arriba	Urticaria sin prurito, artritis, escalofríos, fiebre y leucocitosis después de la exposición al frío
Enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN) o síndrome cutáneo articular neurológico infantil crónico (CANIC)	Mutaciones de *NLRP3* (ver arriba)		PMN, condrocitos	Lo mismo que arriba	Exantema de aparición neonatal, meningitis crónica y artropatía con fiebre e inflamación
Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPARF)	Mutaciones de *TNFRSF1A* (dando como resultado un aumento de la señalización inflamatoria de TNF)	AD	PMN, monocitos	Las mutaciones del receptor de TNF de 55 kDa conducen a la retención del receptor intracelular o al receptor de citocina soluble disminuido disponible para unirse al TNF	Fiebre recurrente, serositis, exantema e inflamación ocular o articular
Síndrome de la artritis piógena estéril con pioderma gangrenoso y acné (APPA)	Mutaciones de *PSTPIP1* (también llamado *C2BP1*) (afecta a la pirina y la proteína tirosina fosfatasa para regular las respuestas inmunes innatas y adaptativas)	AD	Tejidos hematopoyéticos, regulación aumentada en linfocitos T activados	Reorganización de la actina desordenada que conduce a una señalización fisiológica comprometida durante la respuesta inflamatoria	Artritis destructiva, erupción cutánea inflamatoria, miositis
Síndrome de Blau	Mutaciones de *NOD2* (también llamado *CARD15*) (involucrado en varios procesos inflamatorios)	AD	Monocitos	Mutaciones en el sitio de unión a nucleótidos de CARD15, posiblemente interrumpiendo las interacciones con lipopolisacáridos y la señalización de NF-κB	Uveítis, sinovitis granulomatosa, campodactilia, erupción cutánea y neuropatías craneales, el 30% desarrollo de enfermedad de Crohn
Osteomielitis multifocal crónica recurrente y anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed)	Mutaciones de *LPIN2* (aumento de la expresión de los genes proinflamatorios)	AR	Neutrófilos, células de la médula ósea	Indefinido	Osteomielitis multifocal crónica recurrente, anemia dependiente de transfusiones, trastornos inflamatorios cutáneos
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en *IL-10* (produce el aumento de muchas citocinas proinflamatorias)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La deficiencia de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fístulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en *IL-10RA* (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor alfa de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fístulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en *IL-10RB* (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor beta de IL-10 conduce al aumento de TNFγ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fístulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NF-kB, factor nuclear-kB; PAS, pérdida auditiva sensorial; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Verbsky JW, Routes JR: Recurrent fever, infections, immune disorders, and autoinflammatory diseases. En Kliegman RM, Lyse PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis.* Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41-5.

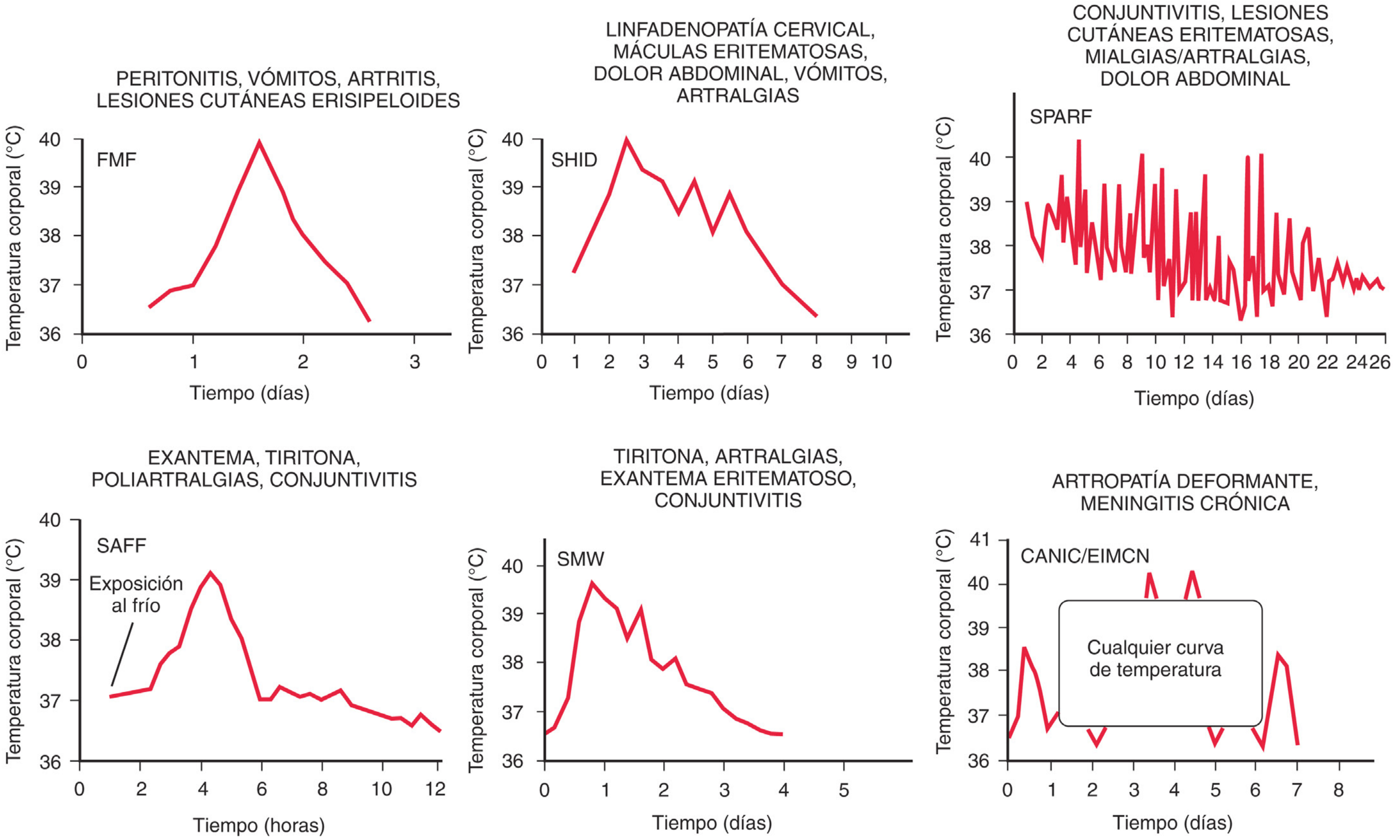

Fig. 188.1 **Patrones característicos de la temperatura corporal durante las crisis inflamatorias en los síndromes autoinflamatorios familiares.** La variabilidad interindividual de cada síndrome es considerable, incluso dentro de cada paciente individual, y el patrón de la fiebre puede variar mucho de un episodio a otro. Obsérvese las diferentes escalas temporales en los ejes x. CANIC/EIMCN, síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; SHID, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. *(De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley's textbook of rheumatology, *ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-1.)*

Tabla 188.3 Agrupación clínica de las enfermedades autoinflamatorias por manifestaciones cutáneas

1. Urticaria neutrofílica (las criopirinopatías)
   Crisis de fiebre recurrente de corta duración (habitualmente <24 h)
   - SPAC/SAFF: síndrome autoinflamatorio por frío familiar
   - SPAC/SMW: síndrome de Muckle-Wells
   - FCAS2/NLRP12

   Febrícula continua
   - SPAC/EIMCN: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN)/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC)
2. Lesiones cutáneas granulomatosas y crisis de febrícula o fiebre baja
   - Síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano (artritis granulomatosa pediátrica)
3. Erupción cutánea pustulosa y fiebre
   Con enfermedad ósea inflamatoria
   - DARI: deficiencia de agonista del receptor para la interleucina 1
   - Síndrome de Majeed

   Con artritis piógena
   - APPA: síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné

   Sin otra afectación orgánica
   - DITRA: deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 36
   - CAMPS: psoriasis mediada por CARD14
4. Dermatosis neutrofílica atípica con infiltrado de tipo histiocítico
   - ADAAFARI: síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma
5. Livedo reticularis, vasculopatía con ulceraciones
   - VIAS: vasculopatía de la infancia asociada a STING
6. Livedo racemosa, vasculitis con ulceraciones
   - ADA2: deficiencia de adenosina deaminasa-2

SPAC, síndromes periódicos asociados a criopirina.
Modificada de Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, *Clin Inmunol* 147:155-174, 2013 (Table 1).

pequeños, 0,3 mg/día) y aumentándola lentamente. También puede observarse una aumento de transaminasas relacionado con la dosis; pocas veces se ve una supresión medular con las dosis recetadas en la FMF. Los pacientes pediátricos pueden precisar dosis de colchicina similares a las necesarias en los adultos (1-2 mg/día), reflejo del hecho de que los niños metabolizan el fármaco con mayor rapidez que los adultos. No siempre es posible encontrar una dosis tolerada de colchicina con la que se supriman todos los síntomas, pero alrededor del 90% de los pacientes obtiene una mejora notable de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de los pacientes con FMF no responde o no tolera las dosis terapéuticas de colchicina. En función del papel de la pirina en la activación de la IL-1β, un ensayo demostró la seguridad y eficacia del *rilonacept,* un inhibidor de la IL-1, en la FMF, y se han publicado casos de la eficacia de la *anakinra,* un antagonista biotecnológico del receptor para la IL-1 (RIL-1).

La **amiloidosis** es la complicación de mayor gravedad de la FMF, y sin ella los pacientes con FMF pueden vivir una vida normal. La amiloidosis puede surgir cuando el amiloide AA, un reactante de fase aguda

Tabla 188.4 Trastornos óseos autoinflamatorios

	OMRC	SÍNDROME DE MAJEED	DARI	QUERUBINISMO	RATONES CMO Y LUPO
Etnia	Mundial, pero sobre todo europeos	Árabe	Europeo, puertorriqueño, árabe	Mundial	Ocurre en varias etnias
Fiebre	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	No	No evaluado
Zonas de afectación ósea	Metáfisis de huesos largos > vértebras, clavícula, esternón, pelvis, otros	Similar a OMRC	Extremos anteriores de las costillas, metáfisis de los huesos largos, vértebras, otros	Mandíbula > maxilar Pocas veces costillas	Parte posterior de las vértebras > antepié
Manifestaciones extraóseas	PPP, psoriasis, EII, otros	Anemia diseritropoyética, síndrome de Sweet, HSM, retraso del crecimiento	Pustulosis generalizada, cambios ungueales, enfermedad pulmonar, vasculitis	Linfadenopatía cervical	Dermatitis, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia
Antecedente familiar de trastornos inflamatorios	Psoriasis, PPP, artritis, EII, otros	Psoriasis en algunos portadores obligados	Sin asociaciones conocidas	Sin asociaciones conocidas	Heterocigotos normales
Herencia	No está clara	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante; penetrancia incompleta	Autosómica recesiva
Defecto génico	Desconocido	*LPIN2*	*IL1RN*	*SH3BP2* ≫ *PTPN11*	*Pstpip2*
Nombre de la proteína	?	Lipin2	IL-1Ra	SH3BP2	PSTPIP2 (MAYP)
Función de la proteína	?	Metabolismo lipídico: (actividad enzimática PAP), ↑ mensaje al estrés oxidativo, ¿función en mitosis?	Antagonista del receptor para IL-1	↑ Respuesta de células mielocíticas a M-CSF y RANKL, ↑ expresión de TNFα en macrófagos	Proliferación de macrófagos, reclutamiento de macrófagos en lugares de inflamación, función citoesquelética
Anomalías citocínicas	↑ Suero TNFα	No probadas	↑ IL-1α, IL-1β, MIP-1α, TNFα, IL-8, IL-6 *ex vivo* en análisis de monocito; la piel revela ↑ de tinción de IL-17	↑ TNFα en el suero en modelo múrido	cmo: ↑ IL-6, MIP-1α, TNFα, CSF-1, IP-10 séricas Lupo: ↑ MIP-1α, IL-4, RANTES, TGF-β séricas

CSF, factor estimulante de colonias; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HSM, hepatoesplenomegalia; IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista del receptor para la interleucina 1; IP-10, proteína inducible por el interferón 10; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MIP-1α, proteína inflamatoria del macrófago 1α; OMRC, osteomielitis multifocal crónica recurrente; PAP, fosfatidato-fosfatasa; PPP, pustulosis palmoplantar; PSTPIP2, proteína que interactúa con prolina-serina-treonina-fosfatasa; RANKL, ligando del receptor activador para el factor nuclear κB; RANTES, citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SH3BP2, proteína ligadora de SH3 2; TGF, factor de crecimiento transformador; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa.

De Ferguson PJ, Laxer RM: Autoinflammatory bone disorders. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders (Table 44-2).

Fig. 188.2 Eritema erisipeloide característico asociado a la fiebre mediterránea familiar. Este exantema aparece durante una reactivación y se sitúa en el tobillo o el dorso del pie.

que se encuentra en concentraciones sumamente elevadas en la sangre durante las crisis de FMF, es escindido para producir un fragmento de 76 aminoácidos que se pliega mal y se deposita en lugares inadecuados, normalmente en los riñones, el tubo digestivo, el bazo, los pulmones, los testículos, el tiroides y las suprarrenales. Pocas veces aparece una amiloidosis cardiaca; la macroglosia y la neuropatía amiloidea no suelen verse en la amiloidosis de la FMF. El signo de presentación más frecuente de la amiloidosis AA es la proteinuria. El diagnóstico se confirma entonces habitualmente mediante una biopsia rectal o renal. Se han publicado algunos casos, sobre todo en Oriente Medio, en los que la amiloidosis puede en realidad preceder a las crisis francas de FMF, probablemente debido a una inflamación subclínica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis en la FMF son la homocigosidad respecto a la mutación M694V *MEFV,* los polimorfismos del gen *serum AA* (que codifica la AA), la falta de cumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y un antecedente familiar de amiloide AA. Por razones poco claras, el país de origen también es un factor de riesgo importante de amiloidosis en la FMF, de modo que los pacientes que han crecido en Oriente Medio tienen un riesgo mucho mayor que los pacientes con un genotipo idéntico criados en Occidente. La supresión intensiva a lo largo de la vida de los reactantes de fase aguda debe ser el objetivo en los pacientes con amiloidosis FMF, y se han registrado casos que muestran que esto puede dar lugar a la reabsorción de los depósitos amiloides. La evolución natural de la amiloidosis no tratada en la FMF es la progresión inexorable a la insuficiencia renal, a menudo en 3-5 años.

Tabla 188.5 Indicios que pueden ayudar a diagnosticar los síndromes autoinflamatorios

EDAD DE COMIENZO	
En el nacimiento	EIMCN, DARI, SMW
Lactancia y 1.er año de vida	SHID, SAFF, NLRP12
Lactantes mayores	FPEAFA
Final de la infancia	APPA
El síndrome autoinflamatorio que con mayor frecuencia empieza en la vida adulta	SPARF, DITRA
Variable (sobre todo en la infancia)	Todos los demás
ETNIA Y GEOGRAFÍA	
Armenios, turcos, italianos, judíos sefarditas	FMF
Árabes	FMF, DITRA (tunecinos árabes)
Holandeses, franceses, alemanes, europeos occidentales	SHID, SMW, NLRP12
Estados Unidos	SAFF
Puede aparecer en sujetos de raza negra (origen africano occidental)	SPARF
Este de Canadá, Puerto Rico	DARI
Todo el mundo	Todos los demás
DESENCADENANTES	
Vacunas	SHID
Exposición al frío	SAFF, NLRP12
Estrés, menstruación	FMF, SPARF, SMW, APPA, DITRA
Traumatismo leve	APPA, SMW, SPARF, SHID
Ejercicio	FMF, SPARF
Embarazo	DITRA
Infecciones	Todos, especialmente DITRA
DURACIÓN DE LA CRISIS	
<24 h	SAFF, FMF
1-3 días	FMF, SMW, DITRA (fiebre)
3-7 días	SHID, FPEAFA
>7 días	SPARF, APPA
Casi siempre «en crisis»	EIMCN, DARI
INTERVALO ENTRE CRISIS	
3-6 semanas	FPEAFA, SHID
>6 semanas	SPARF
En su mayor parte impredecibles	Todas las demás
Verdaderamente periódicas	FPEAFA, neutropenia cíclica
PRUEBAS DE LABORATORIO ÚTILES	
Los reactantes de fase aguda deben ser normales entre las crisis	FPEAFA
Ácido mevalónico en orina	SHID
IgD >100 mg/dl	SHID
Proteinuria (amiloidosis)	FMF, SPARF, SMW, EIMCN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
Espectacular a los corticoides	FPEAFA
Parcial a los corticoides	SPARF, SAFF, SMW, EIMCN, APPA*
Colchicina	FMF, FPEAFA (30% de eficacia)
Cimetidina	FPEAFA (30% de eficacia)
Etanercept	SPARF, artritis de FMF
Espectacular a anti-IL-1	DARI (anakinra), SAFF, SMW, EIMCN, FPEAFA
Sobre todo a anti-IL-1	SPARF, FMF
Parcial a anti-IL-1	SHID, APPA

*Para corticoides intraarticulares.
APPA, síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-1; DITRA, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-36 (psoriasis pustular generalizada); EIMCN, enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; FPEAFA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis; IL, interleucina; NLRP, familia del receptor similar al dominio de oligomerización, dominio pirina; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar al frío; SHID, síndrome de hiper-IgD; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado a receptor para factor de necrosis tumoral.
De Hashkes PJ, Toker O: Autoinflammatory syndromes, *Pediatr Clin North Am* 59:447-470, 2012 (Table 2).

Tabla 188.6 Criterios diagnósticos para la fiebre mediterránea familiar (FMF*)

CRITERIOS MAYORES
1. Ataques típicos† con peritonitis (generalizada)
2. Ataques típicos con pleuritis (unilateral) o pericarditis
3. Ataques típicos con monoartritis (cadera, rodilla, tobillo)
4. Ataques típicos con fiebre sola
5. Ataque abdominal incompleto

CRITERIOS MENORES
1. Ataques incompletos‡ que implican dolor en el pecho
2. Ataques incompletos que implican monoartritis
3. Dolor de piernas por esfuerzo.
4. Respuesta favorable a la colchicina

*Los requisitos para el diagnóstico de FMF son ≥1 criterio mayor o ≥2 criterios menores.
†Los ataques típicos se definen como recurrentes (≥3 del mismo tipo), febriles (≥38 °C) y cortos (que duran entre 12 h y 3 días).
‡Los ataques incompletos se definen como ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen los criterios para un ataque típico.
De Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 40: 1879-1885, 1997.

Fig. 188.3 Exantema polimórfico en las manos, los brazos y las piernas de un paciente con el síndrome de hiper-IgD (SHID). *(De Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan Vet al: Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome,* Artritis Rheum *48:2646, 2003.)*

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica

El SHID, también conocido como **deficiencia de mevalonato-cinasa (MK),** se describió en un principio en una cohorte de pacientes holandeses y aparece sobre todo en pacientes procedentes del norte de Europa. El SHID se hereda de forma recesiva y se debe a mutaciones de *MVK,* un gen que codifica la MK. Las manifestaciones clínicas del SHID aparecen generalmente en los primeros 6 meses de vida. Las crisis de fiebre duran entre 3 y 7 días con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema maculoso difuso, las úlceras aftosas, las cefaleas y la esplenomegalia ocasional (figs. 188.3 a 188.5). Puede haber artritis o artralgias en un patrón oligoarticular o poliarticular. También se han descrito la enfermedad del tipo inflamatorio y la presentación similar a la enfermedad de Kawasaki. Las crisis las precipitan a menudo enfermedades intercurrentes, vacunaciones y operaciones quirúrgicas. Las familias con frecuencia refieren reactivaciones en los cumpleaños, los días de fiesta y las vacaciones familiares. Los síntomas del SHID pueden persistir durante años, pero tienden a ser menos prominentes en la vida adulta. Los pacientes con SHID tienen habitualmente una vida de duración normal. Al contrario que la FMF y el SPARF, la incidencia de amiloidosis AA es muy baja. La deficiencia completa de MK produce una aciduria mevalónica, que se presenta con retraso mental grave, ataxia, miopatía, cataratas y falta de crecimiento (v. cap. 103).

La MK se expresa en múltiples tejidos y cataliza la conversión de ácido mevalónico en ácido 5-fosfomevalónico en la biosíntesis de colesterol

Fig. 188.4 Petequias en la pierna de un paciente con un síndrome de hiper-IgD durante una crisis febril. *(De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley's textbook of rheumatology, *ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-7.)*

Fig. 188.5 Úlcera aftosa detectada en la lengua de un paciente con síndrome de hiper-IgD. *(Por cortesía del Dr. K. Antila, North Carelian Central Hospital, Joensuu, Finland; from Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley's textbook of rheumatology, *ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-8.)*

e isoprenoides. Los pacientes con mutaciones asociadas a SHID tienen una actividad enzimática MK muy reducida, pero no ausente. Los pacientes con SHID generalmente tienen niveles de colesterol sérico bajos-normales, pero la deficiencia de isoprenoides puede causar un aumento en la producción de IL-1β por la activación aberrante de la pequeña guanosina trifosfatasa Rac1. El aumento de la temperatura puede exacerbar aún más este proceso mediante una inhibición más completa de la actividad de MK, lo que lleva a un posible bucle de retroalimentación positiva.

El diagnóstico de SHID puede confirmarse ya sea por 2 mutaciones en *MVK* (aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad aparentemente típica tienen solo una única mutación identificable) o por niveles elevados de mevalonato en la orina durante los ataques agudos. Las mutaciones asociadas a SHID se distribuyen por toda la proteína MK, pero las 2 mutaciones más comunes son la sustitución de valina por isoleucina en el residuo 377 (V377I), una variante que es bastante común en la población holandesa, y la sustitución de isoleucina por treonina en el residuo 268 (I268T). La elevación en los niveles de IgD en suero no está presente de forma universal, especialmente en niños pequeños; los niveles de IgA también pueden ser elevados. Por el contrario, los niveles séricos de IgD pueden aumentar en otros trastornos autoinflamatorios, así como en algunas infecciones crónicas. Durante los ataques, con frecuencia están presentes leucocitosis y niveles séricos aumentados de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias. La tabla 188.7 enumera los criterios de diagnóstico para SHID.

Los **tratamientos** estándar para el SHID están evolucionando. Muy pocos pacientes responden a la colchicina y la enfermedad más leve puede responder a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los corticoides tienen una utilidad limitada. Pequeños ensayos con etanercept y anakinra intermitente o diaria en el SHID han resultado prometedores.

Tabla 188.7	Indicadores diagnósticos del síndrome de hiper-IgD
EN EL MOMENTO DE LOS ATAQUES	
1. Velocidad de sedimentación globular elevada y leucocitosis	
2. Inicio repentino de fiebre (≥38.5 °C)	
3. Ataques recurrentes	
4. Linfadenopatía (especialmente cervical)	
5. Afectación abdominal (p. ej., vómitos, diarrea, dolor)	
6. Manifestaciones cutáneas (p. ej., Máculas y pápulas eritematosas)	
7. Artralgias y artritis	
8. Esplenomegalia	
PRESENTE DE FORMA CONSTANTE	
1. IgD elevada (por encima del límite superior de lo normal) medida en 2 ocasiones con al menos 1 mes de separación*	
2. IgA elevada (≥2,6 g/l)	
CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS	
1. Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa	
2. Disminución de la actividad de la enzima mevalonato cinasa	

*Las concentraciones séricas extremadamente altas de IgD son características pero no obligatorias.

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelly & Firesten's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 97-4, p 1674).

Síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral

El SPARF se caracteriza por fiebres recurrentes e inflamación localizada y se hereda de forma autosómica dominante. El SPARF tiene varias características clínicas e inmunológicas especiales. El SPARF se observó por primera vez en pacientes de origen irlandés y se denominó *fiebre hiberniana familiar* para diferenciarla de la FMF, pero la nomenclatura actual se propuso cuando se descubrieron mutaciones en *TNFRSF1A* no solo en la familia irlandesa original sino en familias con varios orígenes étnicos. *TNFRSF1A* codifica el receptor de 55 kDa (denominado p55, TNFR1, o CD120a) para el TNF que se expresa ampliamente en varios tipos de células. Un segundo receptor de 75 kDa está restringido en gran medida a los leucocitos.

Los pacientes con SPARF suelen debutar en la primera década de la vida con reactivaciones que se dan con una frecuencia variable, pero la duración es a menudo bastante mayor que la de las reactivaciones de la FMF o del SHID. Los episodios febriles del SPARF duran al menos 3 días y pueden persistir durante semanas. Puede haber una afectación pleural o peritoneal. A veces los pacientes acuden con signos de abdomen agudo; en la exploración tales pacientes tienen una *peritonitis estéril,* a veces con adherencias por episodios previos. Los pacientes también pueden tener náuseas y con frecuencia refieren estreñimiento al comienzo de la crisis, que progresa a diarrea a la conclusión. Los signos oculares son el edema periorbitario y la conjuntivitis. Los pacientes con SPARF también pueden experimentar mialgias intensas y en las pruebas de imagen los grupos musculares pueden tener zonas de edema. Pueden observarse varios exantemas en los pacientes con SPARF, pero el más frecuente es el exantema maculoso eritematoso, que en la biopsia contiene infiltrados superficiales y perivasculares profundos de células mononucleares. Los pacientes refieren a menudo que el exantema migra en sentido distal por una extremidad durante su curso con una mialgia subyacente y que puede parecer una celulitis. Otros exantemas son las placas anulares eritematosas, así como el exantema serpiginoso (fig. 188.6). Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SPARF pueden sufrir amiloidosis AA; la presencia de mutaciones de la cisteína y el antecedente familiar son factores de riesgo de esta complicación. Si no aparece la amiloidosis, los pacientes con SPARF tienen una esperanza de vida normal. La tabla 188.8 enumera los criterios diagnósticos.

Casi todas las mutaciones asociadas a SPARF se encuentran en el dominio extracelular de la proteína TNFR1, y aproximadamente un tercio implica la sustitución de otro aminoácido por un residuo de cisteína altamente conservado, lo que altera los enlaces disulfuro y conduce al plegamiento incorrecto de proteínas. Se ha demostrado que varias otras mutaciones sin sentido que no implican residuos de cisteína tienen un efecto similar en el plegamiento de la proteína TNFR1. El TNFR1 mal plegado se agrega intracelularmente y conduce a la señalización a través de proteínas cinasas activadas por mitógeno o factor nuclear (NF)-κB, lo que resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1β y TNFα.

La sustitución de glutamina por arginina en el residuo 92 (R92Q) y la sustitución de leucina por prolina en el residuo 46 (P46L) se observan en >1%

Fig. 188.6 **Manifestaciones cutáneas del síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. A,** Flanco derecho de un paciente con la mutación T50M. **B,** Exantema serpiginoso que afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades superiores de un niño con una mutación C30S. **C,** Placas eritematosas maculosas con costras en la superficie flexora del brazo derecho de un paciente con la mutación T50M. *(De Hull KM, Drewe, Aksentijevich I, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome [TRAPS]: emerging concepts of an autoinflammatory syndrome*, Medicine (Baltimore) *81:349-368, 2002.)*

Tabla 188.8	Indicadores diagnósticos del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPARF)

1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios que abarcan >6 meses de duración (varios síntomas generalmente ocurren de forma simultánea)
   a. Fiebre
   b. Dolor abdominal
   c. Mialgia (migratoria)
   d. Exantema (exantema macular eritematoso ocurre con mialgia)
   e. Conjuntivitis o edema periorbitario
   f. Dolor de pecho
   g. Artralgia o sinovitis monoarticular
2. Los episodios duran >5 días de promedio (aunque es variable)
3. Responde a los glucocorticoides pero no a la colchicina
4. Afecta a los miembros de la familia en un patrón autosómico dominante (aunque puede no estar siempre presente)
5. Cualquier etnia puede verse afectada

De Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder, *Medicine (Baltimore)* 81:349-368, 2002.

de la población blanca y negra, respectivamente. Estas variantes no conducen a las mismas anormalidades bioquímicas o de señalización observadas en mutaciones del SPARF más graves, y al igual que con E148Q en FMF, el debate encierra si son mutaciones leves o polimorfismos funcionales.

La colchicina no suele ser eficaz en el SPARF. En la enfermedad relativamente leve suelen ser suficientes los AINE. En la enfermedad de mayor gravedad con crisis infrecuentes pueden ser eficaces los corticoides en el momento de una crisis, pero no es inusual que las necesidades de esteroides aumenten con el tiempo. El etanercept reduce a menudo la gravedad y la frecuencia de las reactivaciones, pero el seguimiento longitudinal de los pacientes con SPARF tratados con etanercept indica una disminución de su eficacia con el tiempo. Hay que señalar que el tratamiento del SPARF con anticuerpos monoclonales anti-TNF ha conducido en ocasiones a un empeoramiento paradójico de la enfermedad. La respuesta clínica a la anakinra, el *canakinumab*, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1β, y a *tocilizumab*, un anti-IL-6 monoclonal, ha sido favorable en los pacientes con SPARF.

Síndromes con fiebre periódica asociados a la criopirina

El SPAC constituye un espectro de trastornos clínicos que incluye el **SAFF**, el **SMW** y la **EIMCN.** Aunque se han definido 3 diagnósticos clínicos distintos, hay que subrayar que las **criopirinopatías** son en realidad un espectro continuo de la gravedad de la enfermedad. Este espectro de enfermedades se debe a mutaciones en *NLRP3* (antes llamado *CIAS1*), que codifica una proteína denominada **criopirina.** Se han enumerado >100 mutaciones de *NLRP3* asociadas a enfermedad en la base de datos en línea *Infevers*. Los avances en la secuenciación de la siguiente generación han permitido también la identificación de sujetos sintomáticos con mosaicismo somático respecto a *NLRP3*.

NLRP3 es una proteína con un dominio PIRINA que se expresa mucho en las células mielocíticas y en menor grado en otros tejidos. Es una parte del complejo macromolecular denominado *inflamasoma NLRP3* que activa a la pro-IL-1β para pasar a su forma madura en respuesta a varios patrones moleculares asociados al peligro y a microorganismos patógenos. Los pacientes con criopirinopatías tienen *mutaciones con ganancia de función* en *NLRP3* que dan lugar a una activación constitutiva o fácil de desencadenar del inflamasoma NLRP3.

Las criopirinopatías se caracterizan por fiebre recurrente y un exantema urticarial que aparece pronto en la lactancia (fig. 188.7). El estudio histopatológico revela un infiltrado neutrofílico perivascular sin los mastocitos ni la desgranulación mastocítica que se observan en la verdadera urticaria. En los pacientes con SAFF, las crisis febriles empiezan generalmente 1-3 horas después de una exposición generalizada al frío. Los pacientes con SAFF también experimentan poliartralgias en las manos, las rodillas y los tobillos, y puede aparecer también una conjuntivitis durante las crisis. Los episodios de SAFF son autolimitados y suelen resolverse en menos de 24 horas. Pocas veces aparece una amiloidosis AA en el SAFF. La tabla 188.9 enumera los criterios diagnósticos de SAFF.

Al contrario que el SAFF, los episodios febriles de **SMW** no son inducidos por el frío, aunque se caracterizan por el mismo exantema urticarial observado en el SAFF (fig. 188.8). Muchos pacientes con SMW sufren también una hipoacusia neurosensitiva progresiva y, si no se trata, aproximadamente el 30% de los pacientes con SMW sufren una amiloidosis AA. Los pacientes con EIMCN debutan en el periodo neonatal con un exantema urticarial difuso, fiebres diarias y características dismórficas (fig. 188.9). Pueden aparecer deformidades articulares significativas, en particular en las rodillas, debido a crecimientos óseos de las epífisis de los huesos largos (fig. 188.10). Los pacientes con **EIMCN** también sufren una meningitis aséptica crónica que

Fig. 188.7 **Exantema similar a la urticaria.** Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma más grave de síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARI). Este exantema no es realmente urticarial, y ocurre por la infiltración neutrofílica en la piel. *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, Fig 2.)*

Fig. 188.8 **Erupción cutánea similar a la urticaria en un paciente con el síndrome de Muckle-Wells.** *(Por cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors:* Kelley's textbook of rheumatology, *ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-14.)*

Fig. 188.9 **Niña de 3 años con EIMCN/CANIC.** Obsérvense las manos muy deformadas, el exantema, la prominencia frontal y la cabeza grande. *(De Padeh S: Periodic fever syndromes,* Pediatr Clin North Am *52:577-560, 2005.)*

Tabla 188.9	Criterios diagnósticos para el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF)
1. Episodios intermitentes recurrentes de fiebre y exantema que siguen principalmente a exposiciones generalizadas al frío	
2. Patrón de herencia de la enfermedad autosómico dominante	
3. Edad de inicio <6 meses	
4. Duración de la mayoría de los ataques <24 h	
5. Presencia de conjuntivitis asociada a los ataques	
6. Ausencia de sordera, edema periorbitario, linfadenopatía y serositis	

De Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever, *J Allergy Clin Immunol* 108:615-620, 2001.

lleva a un aumento de la presión intracraneal, edema de papila, alteraciones visuales, hipoacusia neurosensitiva progresiva e incapacidad intelectual (fig. 188.11).

El tratamiento dirigido con anakinra, un antagonista recombinante del RIL-1, *ha cambiado la vida de los pacientes con EIMCN,* no solo en el control de la fiebre y el exantema, sino también en la prevención de la lesión del órgano final. La anakinra, el rilonocept y el canakinumab, son eficaces en el SAFF y el SMW, y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) los ha aprobado en ambos trastornos. El bloqueo intensivo de la IL-1 ha atenuado la amiloidosis en las criopirinopatías.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MENDELIANAS

Síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné

El síndrome APPA es un trastorno autosómico dominante infrecuente causado por mutaciones en *PSTPIP1,* un gen que codifica la proteína citoesquelética que interacciona con la fosfatasa de la prolina, la serina y la treonina (PSTPIP). La proteína PSTPIP1 interactúa con varias moléculas con importancia inmunitaria, como la CD2, la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) y la pirina. Las mutaciones de *PSTPIP1* asociadas al APPA aumentan mucho su afinidad por la pirina y la producción de IL-1β.

Las manifestaciones clínicas del síndrome APPA comienzan al principio de la infancia con episodios recurrentes de artritis piógena estéril que conducen a erosiones y destrucción articular, y que parecen desarrollarse de forma espontánea o después de un traumatismo leve. La fiebre no es una característica dominante. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en la adolescencia, momento en el que los pacientes tienden a sufrir un acné quístico acentuado. Además, los pacientes con APPA suelen presentar

Fig. 188.10 **Crecimiento metafisario acentuado.** Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN, que es la forma grave de SPAC, y en la DARI. *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes*, Annu Rev Med *65:223-244, 2014, Fig 2.)*

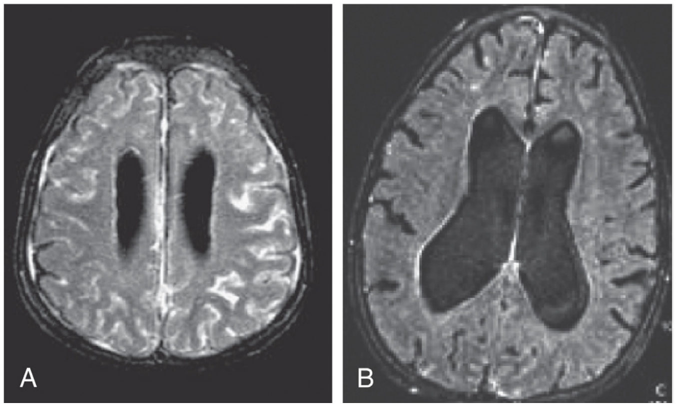

Fig. 188.11 **A,** Realce leptomeníngeo; **B,** hidrocefalia y atrofia cerebral. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en DARI. *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes*, Annu Rev Med *65:223-244, 2014,Fig 2.)*

Fig. 188.12 **Lesiones de pioderma gangrenoso en un paciente con síndrome APPA y la mutación A230T en *PSTPIP1*.** Obsérvese la cicatrización difusa indicativa de lesiones previas en la parte superior de la espalda.

Fig. 188.13 **Exantema pustuloso.** Manifestaciones clínicas inflamatorias y lesión orgánica en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en la DARI. *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes*, Annu Rev Med *65:223-244, 2014, Fig 2.)*

lesiones de pioderma gangrenoso ulcerado (fig. 188.12), y algunos presentan reacciones de patergia.

El tratamiento del síndrome APPA puede implicar el uso de corticoides, antagonistas de la IL-1 e inhibidores del TNFα, a veces combinados. Las manifestaciones articulares de la APPA parecen responder al bloqueo de la IL-1, mientras que las manifestaciones cutáneas parecen responder de forma más favorable al bloqueo del TNFα. Las medidas locales, como la artrocentesis y el drenaje y el cuidado intensivo de la herida, también son importantes en el cuidado de los pacientes con APPA, así como el tratamiento del dolor en la enfermedad cutánea. Hay que tener cuidado al prescribir sulfamidas, porque algunos pacientes con APPA presentan pancitopenia.

Deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina-1

La DARI es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva que es distinta de las criopirinopatías. La DARI se presenta típicamente en el periodo neonatal con inflamación sistémica y una pustulosis neutrofílica, una osteomielitis multifocal estéril, un ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas, una periostitis y una osteopenia (figs. 188.13 y 188.14). Aunque la fiebre no es una manifestación destacada, los pacientes tienen una elevación llamativa de los reactantes de fase aguda. Puede darse fallo multiorgánico y fibrosis pulmonar intersticial y puede ser fatal.

La DARI es causada por mutaciones de pérdida de función en IL1RN, que codifica el antagonista de IL-1R. Debido a la falta de actividad antagonista, las células son hiperreactivas a la estimulación con IL-1β. Se han probado numerosos tratamientos para DARI, incluidos AINE, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), metotrexato, ciclosporina y etanercept. Sin embargo, *anakinra es el tratamiento de elección,* esencialmente

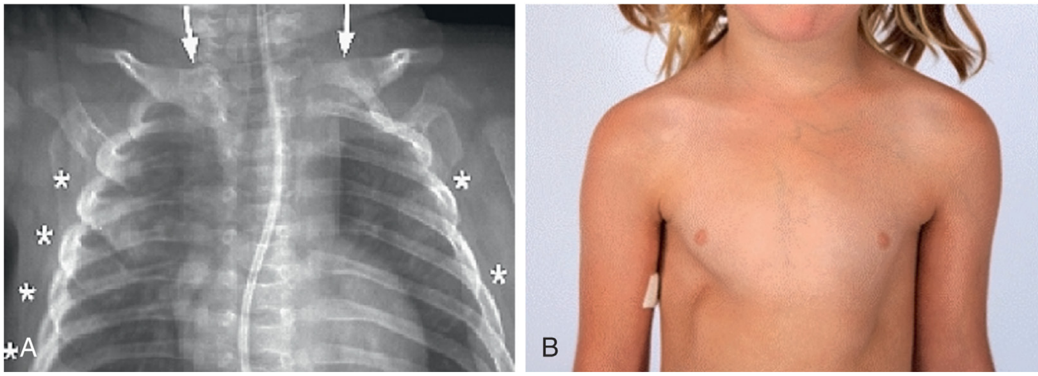

Fig. 188.14 **A,** Ensanchamiento de múltiples costillas (*) y de las clavículas *(flechas)* en la osteomielitis DARI; **B,** deformidad torácica. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de los SPAC) y en la DARI. *(De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: L-1 blockade in autoinflammatory syndromes,* Annu Rev Med *65:223-244, 2014, Fig 2.)*

reemplazando la proteína perdida y dando como resultado una respuesta clínica rápida. Anakinra se dosifica diariamente, con la dosis ajustada para lograr una PCR normal. Ahora hay agentes anti-IL-1 de acción más prolongada, canakinumab y rilonacept, que son efectivos y requieren una dosificación menos frecuente que la anakinra.

Síndrome de Blau

El síndrome de Blau es un trastorno autosómico dominante infrecuente, que se manifiesta en forma de artritis granulomatosa, uveítis y exantema de comienzo temprano (<5 años). La artritis puede afectar a los tobillos y las muñecas, y puede dar lugar a contracturas en flexión de los dedos de las manos y de los pies (camptodactilia). La **sarcoidosis de comienzo temprano** se presenta con un cuadro clínico similar, a veces con afectación visceral, y ambos trastornos se deben a mutaciones en el dominio de reclutamiento de caspasa 15 (CARD15), también conocido como proteína 2 de dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD2). NOD2 es un detector intracelular de productos bacterianos en las CD, las células mielomonocíticas y las células de Paneth. Las mutaciones en el dominio de oligomerización NACHT de esta proteína producen un síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano, mientras que las variantes que afectan sobre todo al dominio de repetición rico en leucina se asocian a la predisposición a la **enfermedad de Crohn.** Los corticoides han sido la piedra angular del tratamiento del síndrome de Blau. Se han publicados varios casos clínicos con los efectos beneficiosos de los inhibidores del TNFα en el síndrome de Blau.

Autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa Cγ$_2$ y alteración de la regulación inmunitaria

La ADAAFARI es un trastorno autosómico dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollosas recurrentes, bronquiolitis, artralgias, inflamación ocular, enterocolitis, ausencia de autoanticuerpos e inmunodeficiencia leve. El exantema es la primera manifestación de ADAAFARI, que se describe como un exantema similar a la epidermólisis ampollosa de cuerpo completo. Con el tiempo, esta erupción cambia a placas recurrentes y lesiones vesiculopustulares que se desencadenan por el calor y la luz solar. La colitis también se presenta en la infancia antes de los 5 años. Las manifestaciones oculares comienzan antes de la edad de 1 año e incluyen ulceraciones y erosiones corneales, así como cataratas. Las manifestaciones inmunitarias incluyen una notable disminución de linfocitos B de memoria, lo que provoca niveles bajos de IgM e IgA.

Los pacientes con ADAAFARI muestran una mutación sin sentido de ganancia de función en la región autoinhibitoria de fosfolipasa Cγ2 (PLCγ2), lo que lleva a una mayor actividad de mediadores posteriores y la estimulación de linfocitos. A pesar de la señalización aumentada, las poblaciones resultantes de células inmunes tienen una función deficiente. Curiosamente, una mutación diferente en el complejo PLCγ2 conduce a un síndrome conocido como **deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ2 y de la regulación inmunitaria (DAAFARI),** caracterizado por urticaria inducida por frío, hipogammaglobulinemia que produce susceptibilidad a la infección.

Debido al bajo número de pacientes afectados descritos, no existen regímenes de tratamiento acordados para ADAAFARI. Los pacientes han sido tratados con AINE y los corticoides pueden ser efectivos, pero los efectos secundarios limitan su uso a largo plazo. Los inhibidores de TNFα y los inhibidores de IL-1 se han utilizado con cierto éxito.

Deficiencia de adenosina desaminasa 2

La DADA2 es un trastorno autoinflamatorio causado por mutaciones con pérdida de función en *CECR1,* que codifica la DADA2. DADA2 se presenta con fiebres recurrentes y un espectro de manifestaciones vasculares que incluye la lividez en racimo, los accidentes cerebrovasculares isquémicos de comienzo temprano y las vasculitis sistémicas de vasos laterales medios similar a la **poliarteritis nodosa**. Los accidentes cerebrovasculares lacunares, que generalmente afectan los núcleos cerebrales profundos y el tronco encefálico, suceden antes de los 5 años y generalmente ocurren durante episodios inflamatorios. El exantema livedoide también es una característica destacada durante los episodios inflamatorios, y las biopsias demuestran un predominio de neutrófilos y macrófagos, así como vasculitis en vasos de tamaño mediano. Los reactantes de fase aguda son típicamente elevados. Otras características incluyen afectación oftalmológica, diversos grados de linfopenia, hipogammaglobulinemia (generalmente IgM), hepatoesplenomegalia, hipertensión portal y neutropenia. Los pacientes pueden cumplir los criterios de poliarteritis nodosa y pueden presentar necrosis de los dedos y fenómeno de Raynaud.

La ADA2 es producida principalmente por monocitos y macrófagos, se encuentra en el plasma y parece actuar como un factor de crecimiento y diferenciación para un subconjunto de macrófagos inflamatorios. Se han probado numerosos antiinflamatorios en pacientes con DAD2, incluidos glucocorticoides y ciclofosfamida. Los inhibidores de TNFα (etanercept o adalimumab) son la base del tratamiento, y ciertos informes han demostrado un beneficio de la anakinra. Los macrófagos y los monocitos son las principales fuentes de ADA2, lo que aumenta la posibilidad de lograr una cura permanente mediante el trasplante de médula ósea.

Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia, fiebre y retraso en el desarrollo

El SIFD es un síndrome caracterizado por inflamación sistémica, fiebre, enteritis y anemia sideroblástica y causado por mutaciones bialélicas en TRNT1. El SIFD se presenta en la infancia con fiebre, marcadores inflamatorios elevados, gastroenteritis y anemia. Las biopsias de médula ósea demuestran sideroblastos anillados. Otras características incluyen hipogammaglobulinemia, linfopenia de células B, retraso del desarrollo y degeneración variable del desarrollo neurológico, convulsiones y pérdida auditiva neurosensorial. La imagen cerebral muestra atrofia cerebelosa, retraso en la mielinización de la sustancia blanca y disminución de la perfusión. Otras características clínicas aisladas incluyen nefrocalcinosis, aminoaciduria, piel ictiótica, cardiomiopatía y retinitis pigmentosa. La TRNT1 es una ARN polimerasa necesaria para la maduración de los ARN de transferencia citosólicos y mitocondriales, mediante la adición de 2 citosinas y 1 adenosina a los extremos del ARNt.

El tratamiento sintomático con transfusiones de sangre regulares y terapia de reemplazo de inmunoglobulina es la base del tratamiento del SIFD. La sobrecarga de hierro por las transfusiones a menudo requiere terapia con quelantes. La anakinra alivió los episodios febriles en un paciente, pero no afectó a las otras manifestaciones clínicas. Los pacientes con SIFD tienen una alta tasa de mortalidad. Un paciente se sometió a un trasplante de médula

ósea hematopoyética a los 9 meses de edad, lo que resultó en la corrección de las anomalías hematológicas e inmunológicas.

Deficiencia de antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA)

La DITRA se caracteriza por episodios de exantema pustuloso eritematoso difuso (psoriasis pustulosa generalizada), fiebres, malestar general e inflamación sistémica. Los ataques pueden ser provocados por eventos como infecciones, el embarazo o la menstruación o pueden ocurrir al azar. Se ha determinado que la etiología genética subyacente son mutaciones autosómicas recesivas en el gen *IL36RN,* que codifica para un antagonista del IL-36R. La IL-36 está relacionada y actúa de manera similar al antagonista del IL-1R, evitando la producción de citocinas inflamatorias como la IL-8. Curiosamente, el exantema de DITRA es similar al exantema de DARI (deficiencia de IL-1R; ver anteriormente), pero la DITRA está limitada en gran medida en la piel. La DITRA ha sido tratada con varias modalidades, incluyendo análogos de vitamina A, ciclosporina, metotrexato e inhibidores de TNFα. El uso de anakinra se ha descrito en casos y produce alivio de los síntomas.

Síndrome autoinflamatorio familiar por frío tipo 2

Las mutaciones en *NLRP12* conducen a un síndrome de fiebre periódica caracterizado por fiebres >40 °C, artralgias y mialgias que duran de 2 a 10 días. Este trastorno se llama SAFF2 porque estos episodios pueden ser precipitados por el frío. Los hallazgos clínicos pueden incluir un exantema similar a la urticaria, dolor abdominal y vómitos, úlceras aftosas y linfadenopatía. Al igual que con el SMW, se ha descrito hipoacusia neurosensorial y neuritis óptica. NALP12 es un miembro de la familia de proteínas CATERPILLAR, que son importantes en la inmunidad innata. Similar a los receptores *Toll-like* (TLR), que actúan para reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), NLRP12 también detecta los PAMP y puede conducir a la activación del inflamasoma y la generación de IL-1β. El tratamiento de las mutaciones de *NALP12* fue difícil hasta la llegada de los agentes anti-IL-1 (p. ej., anakinra), que son el tratamiento de elección en SAFF2 y dan como resultado la resolución notable de los síntomas. La colchicina puede ser parcialmente efectiva, y los glucocorticoides sistémicos pueden reducir la duración de los ataques.

Autoinflamación con enterocolitis

Se ha descrito un trastorno causado por mutaciones en *NLRC4* con enterocolitis de inicio neonatal, fiebre y episodios autoinflamatorios. Los marcadores inflamatorios suelen estar elevados, incluidos la PCR y la ferritina. El **síndrome de activación de macrófagos,** caracterizado por pancitopenia, hipertrigliceridemia y coagulopatías, es común durante los brotes agudos, que pueden precipitarse por el estrés emocional y físico. Las mialgias recurrentes con episodios febriles a menudo también ocurren. Este trastorno es causado por mutaciones sin sentido con aumento de función en el receptor C4 similar a NOD (NLRC4), que normalmente ayuda en la activación del inflamasoma. La proteína resultante conduce a la producción de IL-1. La base del tratamiento son los agentes anti-IL-1 como anakinra, canakinumab y rilonacept. Antes de su diagnóstico, los pacientes con mutaciones NLRC4 habían sido tratados con colchicina y glucocorticoides orales, con un éxito variable.

Síndrome de Majeed

El síndrome de Majeed es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *LPIN2* (v. tabla 188.4). La manifestación clínica del síndrome de Majeed comienza en la infancia con fiebres recurrentes, osteomielitis estéril, anemia diseritropoyética congénita (ADC), dermatosis neutrofílica, retraso del crecimiento y hepatomegalia. El tratamiento del síndrome de Majeed incluye AINE, corticosteroides y antagonista de IL-1R. Se desconoce cómo las mutaciones en LPIN2 conducen a un trastorno autoinflamatorio.

Interferonopatías

Los IFN tipo 1 (IFN-α e IFN-β) son la primera línea de defensa contra las infecciones virales y son producidos por varios tipos de células. Durante las infecciones virales, el virus elabora una variedad de productos, que incluyen ARNmc, ARNbc y ADN que contiene CpG, y son reconocidos por sensores intracelulares. Estos sensores inducen la producción de IFN tipo 1 que activa los receptores de IFN y activa los genes que responden a IFN para ayudar a controlar la propagación del virus hasta que el sistema inmunitario adaptativo pueda activarse para eliminar el virus. La activación inadecuada de estas vías conduce a la producción de IFN e interferonopatías.

Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada

El síndrome de DNCALTE, también conocido como **síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma (SAAP)** o **síndrome de contracturas articulares, atrofia muscular, lipodistrofia inducida por paniculitis (JMP),** es una enfermedad autosómica recesiva. Los pacientes presentan al inicio de la vida fiebres recurrentes e inflamación sistémica; afectación de la piel, que incluye eritema anular, paniculitis similar al eritema nodoso, o dermatosis neutrofílica; pequeñas contracturas articulares; lipodistrofia; atrofia muscular o miositis; hinchazón de los párpados violáceos, y anemia. La conjuntivitis, la meningitis aséptica y la organomegalia son comunes. Los reactantes de fase aguda y el recuento de plaquetas están elevados. Puede darse autoinmunidad, incluida la anemia hemolítica Coombs positiva y el hipotiroidismo. La inteligencia y el desarrollo generalmente se salvan, aunque se han informado retrasos leves en el desarrollo. La DNCALTE es causada por mutaciones de pérdida de función en *PSMB8,* el gen que codifica la subunidad β5i del proteasoma. Los proteasomas son importantes en la degradación de las proteínas ubiquinadas para garantizar una homeostasis proteica adecuada, y los defectos en los proteasomas provocan estrés celular y liberación de citocinas inflamatorias, incluidos los IFN tipo 1.

No existe un tratamiento establecido para DNCALTE, aunque se han intentado múltiples modalidades de tratamiento, que incluyen colchicina, dapsona, ciclosporina, infliximab y etanercept, todo con un éxito mínimo. Los glucocorticoides y el metotrexato han proporcionado una ligera mejoría en los síntomas. Anakinra no ha tenido éxito, mientras que los agentes bloqueantes de IL-6 han mostrado algún beneficio. Dado que los receptores de IFN utilizan la vía JAK/STAT para señalizar, los inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) son prometedores.

Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia

La VASI es un trastorno raro que se presenta en la infancia. Está causada por mutaciones en el gen *TMEM173,* que codifica el estimulador de genes de IFN (STING). La inflamación sistémica es una manifestación temprana, con fiebre y marcadores inflamatorios elevados. La afectación de la piel incluye un exantema neutrofílico, así como lesiones violáceas de los dedos de manos y pies, nariz, mejillas y orejas. Estas lesiones empeoran con el tiempo y pueden volverse necróticas con oclusión vascular. La histología de las lesiones revela inflamación dérmica con vasculitis leucocitoclástica y angiopatía microtrombótica. Dado que STING también se expresa en el epitelio pulmonar, los pacientes con VASI también desarrollaron complicaciones pulmonares, que incluyen adenopatías paratraqueales, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis.

STING es una proteína adaptadora de la maquinaria de detección de ADN intracelular y media la producción de IFN-β. El IFN-β luego señaliza a través del receptor de IFN activando la ruta de señalización JAK/STAT y los genes que responden a IFN posteriores, incluidos IL-6 y TNFα. Las mutaciones en STING que causan VASI son mutaciones de ganancia de función de novo, que activan la producción espontánea de IFN-β.

Las opciones de tratamiento para pacientes con VASI son limitadas en este momento, aunque los datos recientes con inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) han demostrado ser prometedores para bloquear la señalización del receptor de IFN-β y la activación de los genes de respuesta a IFN.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON MECANISMOS GÉNICOS COMPLEJOS

Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis

La FPEAFA es el síndrome con fiebre recurrente más frecuente en los niños. Se presenta habitualmente entre los 2 y los 5 años de edad con episodios recurrentes de fiebre, malestar, amigdalitis de aspecto exudativo con cultivos faríngeos negativos, linfadenopatía cervical, aftas orales y, con menor frecuencia, cefalea, dolor abdominal y artralgias. Los episodios duran 4-6 días, independientemente del tratamiento antipirético o antibiótico, y ocurren a menudo con una regularidad de reloj en ciclos de 3-6 semanas. Los hallazgos durante los episodios pueden incluir una hepatoesplenomegalia leve, una leucocitosis leve y un aumento de los reactantes de fase aguda. Tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios disminuyen con el aumento de la edad. La etiología y la patogenia de la FPEAFA siguen sin conocerse.

La mayoría de los pacientes muestran una respuesta llamativa a una sola dosis oral de prednisona (0,6-2 mg/kg), aunque este método no impide la recurrencia y puede en realidad acortar el intervalo entre las crisis. La

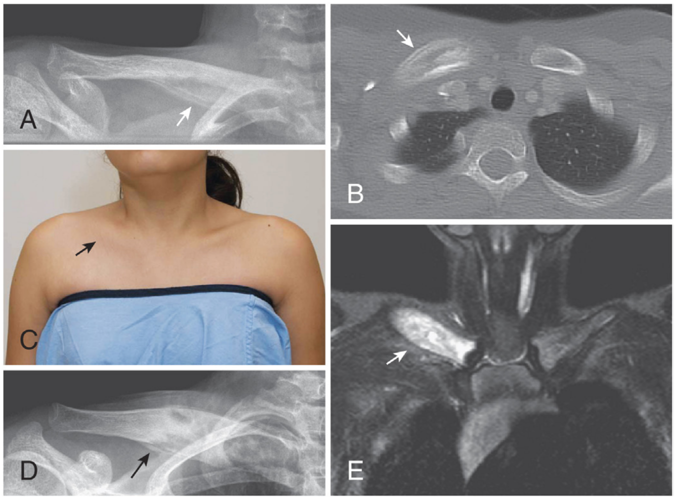

Fig. 188.15 Afectación clavicular en osteomielitis crónica recurrente multifocal. Mujer adolescente con afectación clavicular unilateral. **A,** La radiografía simple de la clavícula derecha en la presentación revela un ensanchamiento de los dos tercios mediales, con reacción perióstica asociada. **B**, La TC correspondiente de la clavícula derecha demuestra la expansión de la clavícula derecha medial con áreas de esclerosis aumentada acompañadas de una reacción perióstica circundante *(flecha).* **C**, Brote de la enfermedad 18 meses después que muestra un mayor agrandamiento clavicular (foto clínica). **D,** La radiografía simple de la clavícula derecha en ese momento muestra un marcado intervalo de esclerosis y engrosamiento. **E,** La RM al mismo tiempo muestra una mayor intensidad de señal en las imágenes potenciadas con contraste en T1 con supresión de grasa de la clavícula medial derecha, compatibles con la inflamación continua. *(Imágenes por cortesía de Dr. Paul Babyn, University of Saskatchewan and Saskatchewan Health Authority, Saskatchewan, Canada.)*

cimetidina en 20-40 mg/kg/día evita las recurrencias en aproximadamente un tercio de los casos. Pequeñas series han demostrado que la anakinra puede ser efectiva durante un brote, pero debido a que los corticoides son efectivos, este puede no ser un enfoque coste-efectivo. La colchicina puede extender el tiempo entre brotes. Se ha publicado la resolución completa después de la amigdalectomía, aunque el manejo médico debe ser el primer objetivo.

Osteomielitis multifocal recurrente crónica

La OMRC es una forma de enfermedad ósea inflamatoria que se observa sobre todo en los niños (v. tabla 188.4). Desde el punto de vista histológico y radiográfico, la OMRC es prácticamente indistinguible de la osteomielitis infecciosa (fig. 188.15). Los pacientes suelen presentarse con dolor óseo y pueden tener además fiebre, tumefacción de partes blandas y aumento de los reactantes de fase aguda. Los cultivos son estériles. Los huesos típicamente afectados incluyen el fémur distal, la tibia proximal o el peroné, la columna vertebral y la pelvis. Pueden darse lesiones metafisarias y epifisarias; puede desarrollarse el cierre prematuro de la fosa. Los huesos menos frecuentemente involucrados incluyen la clavícula y la mandíbula. El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis infecciosa, histiocitosis y neoplasias (neuroblastoma, linfoma, leucemia, sarcoma de Ewing). **SAPHO** (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) puede ser equivalente a OMRC en un adulto. La etiología de la OMRC esporádica es desconocida. La OMRC se ve en el síndrome de Majeed asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y a enfermedades cutáneas inflamatorias como la pustulosis palmoplantar. El primer tratamiento son los AINE. Los tratamientos de segunda línea son los corticoides, los inhibidores del TNF y los bifosfonatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 189

Amiloidosis

Karyl S. Barron y Amanda K. Ombrello

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de proteínas de amiloide fibrosas e insolubles en diferentes tejidos corporales.

ETIOLOGÍA

La amiloidosis es una enfermedad causada por un mal plegado de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas infiltran, se agregan y forman fibrillas insolubles que pueden afectar a la función normal de varios órganos vitales.

En la nomenclatura de la amiloidosis se hace una distinción entre la amiloidosis que surge de mutaciones en la *propia proteína fibrilar amiloide* y la amiloidosis asociada a una mutación genética en las proteínas no amiloideas. Estas últimas se denominan **amiloidosis hereditarias;** entre los ejemplos de ellas están mutaciones en los genes de la transtiretina y la apolipoproteína A, ambas infrecuentes en los niños pequeños. Esto contrasta con la **amiloidosis por amiloide A (AA),** que surge en pacientes con estados inflamatorios crónicos. Se calcula que, en todo el mundo, aproximadamente el 45% de todos los casos de amiloide son amiloidosis AA. En el pasado, las infecciones crónicas como la tuberculosis, el paludismo, la lepra y la osteomielitis crónica eran responsables de la mayoría de los casos de amiloidosis AA. Con el tratamiento eficaz de estas infecciones, se han hecho más frecuentes otras causas de AA. Varias enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas como la **artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ)** y la **espondilitis anquilosante,** así como las enfermedades autoinflamatorias hereditarias, tienen un mayor riesgo de dar lugar a una amiloidosis AA. La amiloidosis AA también se ha asociado a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, neoplasias malignas como el mesotelioma y la enfermedad de Hodgkin, el consumo de drogas por vía intravenosa y otras infecciones, como las bronquiectasias y el VIH. Alrededor del 6% de los casos de amiloidosis AA no se asocian a ninguna enfermedad identificada. La **amiloidosis AL** (conocida anteriormente como *amiloidosis idiopática* o *amiloidosis asociada al mieloma*) es sumamente infrecuente en los niños y se da en la mediana edad o en los sujetos mayores.

EPIDEMIOLOGÍA

Solo la amiloidosis AA afecta a los niños en un número apreciable. Los factores que determinan el riesgo de amiloidosis como complicación de la inflamación no están claros, porque muchas personas con enfermedades inflamatorias largas no presentan depósitos tisulares de amiloide, mientras que algunos niños con una enfermedad relativamente reciente pueden producir amiloide. En los países desarrollados, antes del inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y agentes biológicos, la AR era la enfermedad inflamatoria más frecuentemente asociada a la amiloidosis AA. Los pacientes que tenían el antecedente de una enfermedad grave mal controlada con manifestaciones extraarticulares eran los que tenían mayor riesgo de sufrir una amiloidosis, y la mediana de tiempo desde los primeros síntomas de su problema reumatológico hasta el diagnóstico de la amiloidosis era de 212 meses. El efecto completo de los FARME y del tratamiento biológico en la amiloidosis asociada a la AR aún no se ha apreciado completamente, pero los estudios están demostrando una reducción sostenida del número de casos nuevos.

La AIJ es otra enfermedad reumática asociada al desarrollo de la amiloidosis AA, con la mayor prevalencia en los pacientes con AIJ sistémica seguidos de aquellos con una enfermedad poliarticular (v. cap. 180). En la era previa a los FARME y los agentes biológicos, la prevalencia de amiloidosis AA en los pacientes con AIJ era del 1-10%. Se observaba una mayor prevalencia en pacientes del norte de Europa, especialmente pacientes polacos que tenían una prevalencia elevada del 10,6%; se observó una prevalencia menor en Norteamérica. Las razones de esta discrepancia no se entienden del todo, aunque se especula que pueden haber intervenido el sesgo de selección, el trasfondo genético y la tendencia hacia un tratamiento temprano más intensivo en Norteamérica. Se ha observado amiloidosis AA en pacientes con AIJ tan pronto como un año tras el diagnóstico. Similar a la AR, la aparición de nuevos casos de amiloidosis ha disminuido en los últimos 20 años debido al aumento en la eficacia del tratamiento con FARME y biológicos.

Las **enfermedades autoinflamatorias hereditarias** definen un grupo de enfermedades que se caracterizan por crisis de inflamación recurrente sin motivo aparente y sin concentraciones significativas de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a antígenos, que son típicos en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 188). Aunque en apariencia sin motivo, estas crisis las empiezan a menudo el estrés, las vacunaciones o los traumatismos, lo que indica que en su patogenia intervienen de forma importante interacciones entre los genes y el ambiente. Aunque existe alguna variabilidad en las enfermedades autoinflamatorias, entre los hallazgos frecuentes están la fiebre, los exantemas cutáneos, la artritis, la serositis y la afectación ocular. Las crisis inflamatorias se acompañan de unas respuestas intensas de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y concentraciones altas de amiloide sérico A (SAA). La amiloidosis AA se asocia a algunas enfermedades autoinflamatorias hereditarias pero no a todas.

La **fiebre mediterránea familiar (FMF)** es la enfermedad autoinflamatoria mendeliana más frecuente y se observa sobre todo en poblaciones armenias, árabes, turcas y sefardíes. La FMF es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones del gen *MEFV,* que codifica la proteína pirina/marenostrina. Las mutaciones de *MEFV* que afectan a los aminoácidos M680 y M694 se asocian a una FMF de comienzo temprano, una enfermedad grave y un mayor riesgo de amiloidosis AA. Los pacientes que residen en Armenia, Turquía y los países árabes tienen un mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA que los pacientes con las mismas mutaciones de *MEFV* que viven en Norteamérica. Mientras que uno podría asumir que los pacientes con FMF que presentan ataques frecuentes y graves son los que presentan mayor riesgo para desarrollar amiloidosis AA, esto no siempre es así. Algunos pacientes han presentado una historia de ataques frecuentes y nunca han desarrollado amiloidosis, y otros desarrollan amiloidosis a una edad muy temprana. También existe un subconjunto de pacientes con FMF denominado **fenotipo II**. Estos pacientes presentan amiloidosis AA antes de su primer ataque de FMF. En este grupo la distribución de la mutación común en *MEFV* es similar a la encontrada en los pacientes con FMF con síntomas típicos.

El **síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (SPART)** se asocia a mutaciones del gen *TNFRSF1A,* que codifica el receptor proteínico para el factor de necrosis tumoral (TNF) de 55 kDa (TNFR1). Se calcula que el 14-25% de los pacientes con SPART sufren amiloidosis AA. Los pacientes con mutaciones en *TNFRSF1A* que afectan a las cisteínas tienen el mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA. Se cree que estas cisteínas participan en el ensamblaje de los enlaces disulfuro importantes para el plegado del TNFR1 y que la ruptura de estos enlaces influye en el plegado de la proteína.

Las mutaciones en el gen *NLRP3* (también conocido como *CIAS1,* síndrome autoinflamatorio inducido por el frío 1) causan tres enfermedades clínicas distintas: el **síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF), el síndrome de Muckle-Wells (SMW)** y **la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN)** que es también conocida como un **síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC).** Las mutaciones en *NLRP3* se heredan de forma autosómica dominante o aparecen como mutaciones nuevas en pacientes con la enfermedad más grave. Se ha visto que una porción más pequeña de pacientes presentan mutaciones somáticas en *NLRP3.*

El SAFF es generalmente de menor gravedad que las criopirinopatías y pocas veces se asocia a la amiloidosis AA. El SMW debuta con fiebre, mialgias, artralgias, exantema del tipo urticarial y una hipoacusia neurosensitiva progresiva. La amiloidosis AA es bastante frecuente en el SMW y afecta hasta a un tercio de los pacientes. La EIMIN/CANIC es la criopirinopatía más grave. Anteriormente, el 20% de los pacientes morían antes de llegar a la vida adulta, pero con los tratamientos actuales muchos viven más tiempo. Algunos pacientes con EIMIN sufren una amiloidosis AA cuando se hacen ancianos, aunque los casos no son tan frecuentes como los de SMW, posiblemente debido a la vida acortada de estos pacientes.

El **síndrome de hipergammaglobulinemia D (SHGD)** es otra enfermedad autoinflamatoria que se presenta al principio de la infancia con tiritona, fiebre alta, dolor abdominal, linfadenopatía y un exantema ocasional. El SHGD es una enfermedad autosómica recesiva que implica una pérdida de mutaciones de función en el gen *MVK* que codifica la enzima mevalonatocinasa. Se han identificado mutaciones *MVK* graves que inhiben completamente la actividad de la enzima en pacientes con **aciduria mevalónica**, que presentan fiebres recurrentes, trastornos dismórficos y retrasos en el desarrollo. Las mutaciones asociadas al SHGD son mutaciones con pérdidas de la función más leves. Los marcadores inflamatorios, incluido el SAA, están elevados durante las crisis y pueden permanecer altos en el periodo intercurrente. La amiloidosis AA es infrecuente en el SHGD, aunque se ha descrito.

Aunque se ve con menos frecuencia que en los síndromes con fiebre periódica hereditarios, el riesgo de amiloidosis AA está bien establecido en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se calcula que la amiloidosis AA aparece en aproximadamente el 1% de los pacientes y en hasta el 3% de los pacientes del norte de Europa. Por el contrario, la amiloidosis AA en pacientes con colitis ulcerosa es sumamente inusual, con una prevalencia calculada del 0,07%. Los pacientes tienen una historia prolongada de una enfermedad grave mal controlada; no obstante, existen informes de amiloidosis en pacientes con marcadores inflamatorios bien controlados.

La **amiloidosis hereditaria por transtiretina** es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable e inicio en la segunda o tercera década de vida. Mas de 120 mutaciones únicas o dobles en el gen *TTR* son responsables de la enfermedad. Las manifestaciones incluyen neuropatía (polineuropatía amiloidótica familiar: motora, sensorial, autonómica), cardiomiopatía amiloide familiar, nefropatía y enfermedad ocular.

PATOGENIA

El depósito de fibrillas de amiloide AA es el resultado de un estado inflamatorio prolongado que lleva a un plegado incorrecto de la proteína amiloide AA y a su depósito en los tejidos. La proteína precursora de las fibrillas en la amiloidosis AA es una apolipoproteína llamada *amiloide sérico A* (SAA). La SAA se expresa por 3 genes diferentes que se localizan en el cromosoma p15.1. SAA1 y SAA2 son dos isoformas que son reactantes de fase aguda sintetizados por el hígado que pueden formar amiloide. La SAA se produce en respuesta a citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el TNFα y puede aumentar más de 1.000 veces durante la inflamación. Se especula con que la SAA es quimiotáctica y participa en el metabolismo lipídico. En apoyo de esta teoría está el hallazgo de que el depósito de amiloide se produce al principio en los órganos que son lugares importantes de metabolismo de lípidos y colesterol como el riñón, el hígado y el bazo. Aproximadamente el 80% de las SAA1 y SAA2 secretadas están unidas a lipoproteínas.

En circunstancias normales, la SAA secretada por el hígado la degradan completamente los macrófagos. La proteína SAA secretada tiene 104 aminoácidos de longitud y se secreta principalmente en una estructura en hélice α. Por razones que no se comprenden del todo, los pacientes con amiloidosis AA tienen un defecto que da lugar a una degradación incompleta y a una acumulación de productos intermedios de la SAA. En estos pacientes, la SAA se transfiere al lisosoma donde se escinde la porción c terminal de la proteína SAA, lo que permite al resto de la proteína plegarse en una configuración en hoja β. El amiloide depositado contiene solo 66-76 aminoácidos comparado con los 104 de la SAA secretada. Estos fragmentos escindidos polimerizan y forman fibrillas que se depositan en el espacio extracelular y se unen a proteoglucanos y otras proteínas como el amiloide sérico P. Estas fibrillas se hacen después resistentes a la proteólisis y se depositan en los tejidos orgánicos.

El desarrollo del amiloide AA puede estar asociado con varios factores de riesgo. El gen que codifica SAA1 tiene polimorfismos que, cuando están presentes, conllevan un riesgo 3-7 veces mayor de desarrollar amiloidosis AA. Los pacientes caucásicos con AR, AIJ o enfermedades autoinflamatorias que tienen el genotipo SAAα/α (alfa/alfa) tienen un mayor riesgo de amiloidosis. En ese grupo de pacientes, el alelo SSA1γ (gamma) se asocia con una disminución del riesgo de amiloidosis. Curiosamente, el riesgo en pacientes japoneses se invierte, con el genotipo SAAα/α asociado con una menor susceptibilidad al desarrollo de amiloidosis, pero el genotipo SAA1γ conlleva un mayor riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la afectación orgánica puede variar, la amiloidosis AA afecta con mayor frecuencia a los riñones; el 90% de los pacientes tienen algún grado de afectación renal. Una proteinuria inexplicada puede ser el signo de presentación en algunos pacientes. Puede producirse un síndrome nefrótico y una insuficiencia renal si el trastorno inflamatorio subyacente no se controla o si se retrasa el diagnóstico. La mediana de supervivencia después del diagnóstico se ha fijado en 133 meses; los pacientes con concentraciones mayores de SAA tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que los que tienen concentraciones menores de SAA. Se observa una afectación digestiva en alrededor del 20% de los pacientes y suele manifestarse en forma de diarrea crónica, hemorragia digestiva, dolor abdominal y malabsorción. Cuando se biopsian, los testículos suelen verse afectados (87%). Hallazgos relativamente infrecuentes asociados a la amiloidosis AA son la anemia, el bocio amiloideo, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la afectación suprarrenal y la pulmonar. Tejidos como el corazón, la lengua y la piel no suelen verse afectados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amiloidosis se establece mediante una biopsia que demuestre las proteínas fibrilares amiloides en los tejidos afectados. Los tejidos analizados son el riñón, la mucosa rectal, el tejido gingival y la grasa abdominal. Los depósitos de amiloide están compuestos de material eosinofílico aparentemente homogéneo que se tiñe con el Rojo Congo y muestra la «birrefringencia verde manzana» patognomónica en la luz polarizada. El análisis tisular y genético es útil para la amiloidosis por transtiretina.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con amiloidosis AA suelen mostrar reactantes de fase aguda elevados y concentraciones altas de inmunoglobulinas. En Estados Unidos, las pruebas específicas de laboratorio no están comercialmente disponibles para la amiloidosis AA, pero en otros países, los niveles de SAA pueden ser monitorizados y usados para ver la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento establecido para la amiloidosis AA y, por ello, el enfoque principal es el tratamiento intensivo de la enfermedad infecciosa o inflamatoria subyacente, que reduce las concentraciones de la proteína SAA. A medida que se han ido obteniendo nuevos tratamientos para tratar el trastorno subyacente, hay pruebas emergentes que muestran que la incidencia de amiloidosis está disminuyendo. La *colchicina* es eficaz no solo para controlar las crisis de FMF, sino también para evitar la aparición de la amiloidosis asociada a esta. Los niños con FMF que son homocigóticos respecto a M694V mutado en *MEFV* tienen un mayor riesgo de presentar amiloidosis y deben ser vigilados de cerca.

Al contrario que la amiloidosis AA asociada a la FMF, la amiloidosis AA asociada a otras enfermedades autoinflamatorias (como SPART, el síndrome periódico asociado a la criopirina y en pocas ocasiones el SHGD) y enfermedades reumáticas crónicas (AIJ, AR y espondilitis anquilosante) no responde a la colchicina. Aunque la amiloidosis AA asociada a la AIJ puede responder al *clorambucilo,* este fármaco se asocia a una rotura cromosómica y a un riesgo de neoplasia maligna posterior.

El uso cada vez mayor de los fármacos biológicos **(biológicos)** contra las citocinas proinflamatorias para tratar la AR, la AIJ, las espondiloartropatías y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias parece influir en los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis AA. La clase de medicamentos denominada fármacos *anti-TNFα* ha sido primordial en el tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunitarias. En los trastornos autoinmunitarios y autoinflamatorios con amiloidosis AA acompañante hay estudios que demuestran que los fármacos anti-TNF disminuyen la progresión de la amiloidosis. Entre los efectos adversos de los medicamentos anti-TNF están la reactivación de la tuberculosis y de la hepatitis B, por lo que debe realizarse un cribado cuidadoso antes de instituir el tratamiento. Además, se ha observado el desarrollo de varios anticuerpos, autoanticuerpos y enfermedades autoinmunitarias en los pacientes que toman sustancias anti-TNF. Hay que ser muy cautos al prescribir sustancias anti-TNF a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante, ya que su uso puede exacerbar sus enfermedades cardiacas o neurológicas subyacentes.

La vía de la IL-1 es el objetivo de múltiples medicamentos biológicos en las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Los tres antagonistas disponibles de la IL-1 son la *anakinra* (antagonista del receptor para la IL-1), el *rilonacept* (señuelo soluble para el receptor para la IL-1) y el *canakinumab* (anticuerpo monoclonal IgG_1 completamente humanizado de acción larga anti-IL-1β). Los diversos inhibidores de la IL-1 han reducido la progresión de la amiloidosis AA, y en algunos casos el tratamiento da lugar a la regresión de la proteinuria asociada al amiloide.

El *tocilizumab,* un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, ha atenuado el amiloide AA experimental y revertido la amiloidosis AA que complica la FMF, AIJ y la AR. Un ensayo reciente que utilizó *eprodisato disódico* en pacientes con amiloidosis AA no cumplió con su criterio de valoración primario de reducir la progresión a la etapa final de la enfermedad renal.

Se ha tratado la amiloidosis por transtiretina con trasplante hepático y agentes estabilizadores de transtiretina.

PRONÓSTICO

La insuficiencia renal terminal es la causa subyacente de la muerte en el 40-60% de los pacientes con amiloidosis, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 2-10 años. Según un estudio a gran escala de 374 pacientes con amiloidosis AA, los factores asociados a un mal diagnóstico son la edad avanzada, la reducción de albúmina sérica, la insuficiencia renal terminal previa y la elevación prolongada del SAA sérico. El valor elevado del SAA fue el factor de riesgo más poderoso de la insuficiencia renal terminal y muerte por amiloidosis AA.

PREVENCIÓN

La principal forma de evitar la amiloidosis AA es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o infecciosa subyacente, lo que reduce las concentraciones de proteína SAA y el riesgo de depósito de amiloide. Aunque el periodo de incubación entre el principio de la inflamación (de la enfermedad subyacente) y los signos clínicos iniciales de la amiloidosis AA puede variar y a menudo se prolonga, los depósitos del amiloide pueden progresar rápidamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 190

Sarcoidosis

Eveline Y. Wu

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica infrecuente de origen desconocido. El nombre deriva de una palabra griega que significa «enfermedad de la carne», en referencia a las lesiones cutáneas características. Parece que hay dos patrones distintos de enfermedad en los niños con sarcoidosis que dependen de la edad. Las manifestaciones clínicas en los niños mayores son similares a las de los adultos (sarcoidosis del adulto de inicio en la infancia), con manifestaciones sistémicas frecuentes (fiebre, pérdida de peso, malestar general), afectación pulmonar frecuente y linfadenopatía. Por el contrario, la sarcoidosis de inicio temprano (SIT) que se manifiesta en los niños menores de 4 años se caracteriza por la tríada de exantema, uveítis y poliartritis.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sarcoidosis sigue siendo confusa, pero probablemente sea el resultado de la exposición de una persona con propensión genética a uno o más antígenos no identificados. Esta exposición inicia una respuesta inmunitaria exagerada que finalmente provoca la formación de granulomas. El complejo principal de histocompatibilidad humano se localiza en el cromosoma 6, y los alelos de clase I y clase II del antígeno leucocitario humano (HLA) específico se asocian al fenotipo de la enfermedad. Los polimorfismos genéticos que afectan a varias citocinas y quimiocinas también pueden intervenir en la aparición de la sarcoidosis. El agrupamiento familiar respalda la contribución de los factores genéticos de proclividad a la sarcoidosis. Las exposiciones ambientales y profesionales también se asocian al riesgo de padecer la enfermedad. Hay asociaciones positivas entre la sarcoidosis y los empleos agrícolas, la exposición profesional a los insecticidas y los ambientes mohosos que suelen asociarse a los bioaerosoles microbianos.

El **síndrome de Blau** es una forma familiar autosómica dominante caracterizada por un inicio temprano de una inflamación granulomatosa que afecta a la piel, los ojos y las articulaciones. Se ha encontrado una mutación de cambio de aminoácido en el gen *CARD15/NOD2* del cromosoma 16 en los miembros de una familia afectada, y parece asociarse a la aparición de la sarcoidosis. Las dos sustituciones de aminoácidos más frecuentes son R334W (arginina por glutamina) y R334Q (arginina por triptófano). También se han hallado mutaciones genéticas similares en personas con **(SIT)** esporádica (exantema, uveítis, artritis), lo que indica que esta enfermedad no familiar y el síndrome de Blau son idénticos desde las perspectivas fenotípica y genética (v. cap. 188).

EPIDEMIOLOGÍA

Un registro de pacientes a nivel nacional de la sarcoidosis en la infancia en Dinamarca estimó una incidencia anual de 0,22-0,27 por 100.000 niños. La incidencia aumenta con la edad, y el inicio máximo se produce a los 20-39 años. La edad más frecuente de los casos infantiles descritos es 13-15 años. La incidencia anual es aproximadamente 11 por 100.000 en los estadounidenses adultos de raza blanca y es tres veces más alta en raza negra. No está claro el predominio por sexos en la sarcoidosis infantil. La mayoría de los casos de sarcoidosis infantil en Estados Unidos se ha publicado en los estados del sudeste y de las zonas central y del sur.

Un registro internacional y una cohorte española del síndrome de Blau y de la SIT comunicaron una edad promedio de comienzo de la enfermedad de 30 y 36 meses, respectivamente. Todos menos 3 de estos pacientes debutaron antes de los 5 años de edad. No parece haber ninguna predilección por sexo en ninguno de los trastornos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las *lesiones granulomatosas epitelioides no caseificantes* son una característica cardinal de la sarcoidosis. Los macrófagos, las células epitelioides y las células gigantes multinucleadas activadas, así como los linfocitos T CD4 + , se acumulan y concentran mucho en el centro del granuloma. No se conoce el agente causal que inicia este proceso inflamatorio. La zona periférica del granuloma contiene una acumulación laxa de monocitos, linfocitos T CD4+ y CD8+ y fibroblastos. La interacción entre los macrófagos y los linfocitos T CD4+ es importante en la formación y el mantenimiento del granuloma. La activación de los macrófagos segrega cantidades elevadas del factor de necrosis tumoral (TNF) α y otros mediadores proinflamatorios. Los linfocitos T CD4+ se diferencian en los linfocitos T colaboradores del tipo 1 y liberan interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)-γ, que promueven la proliferación de los linfocitos. Los granulomas pueden cicatrizar y resolverse preservando completamente el parénquima. En aproximadamente el 20% de las lesiones, los fibroblastos de la periferia proliferan y producen un tejido con cicatriz fibrótica, lo que provoca una disfunción significativa e irreversible de los órganos.

El macrófago sarcoideo es capaz de producir y segregar 1,25-$(OH)_2$-D o calcitriol, una forma activa de la vitamina D que se produce de forma característica en los riñones. Las funciones naturales de las hormonas son incrementar la absorción intestinal del calcio y la reabsorción ósea y disminuir la excreción renal de calcio y fosfatos. Un exceso de calcitriol puede provocar hipercalcemia e hipercalciuria en los pacientes con sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, y las lesiones granulomatosas pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y el grado de la inflamación granulomatosa y son sumamente variables. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso y malestar general. En los adultos y niños mayores es más frecuente la afectación pulmonar, con infiltración de los ganglios linfáticos torácicos y del parénquima pulmonar. Una adenopatía hiliar bilateral aislada en la radiografía torácica es la observación más frecuente (fig. 190.1), pero también pueden verse infiltrados parenquimatosos y nódulos miliares (figs. 190.2 y 190.3). Con frecuencia encontramos que los pacientes con afectación pulmonar experimentan cambios restrictivos en las pruebas de función pulmonar. Los síntomas de la enfermedad pulmonar no suelen ser intensos y generalmente consisten en una tos seca y persistente.

La linfadenopatía extratorácica y la infiltración del hígado, el bazo y la médula ósea suelen aparecer con frecuencia (tabla 190.1). La infiltración del hígado y el bazo suele dar lugar a esplenomegalia y hepatomegalia aisladas, respectivamente, pero es raro que se produzca una auténtica disfunción orgánica. La enfermedad cutánea, como las placas, los nódulos, el eritema nudoso en la enfermedad aguda o el lupus pernio en la sarcoidosis crónica, aparece en una cuarta parte de los casos y suele presentarse al inicio. Las lesiones maculopapulares de pardo-rojizas a púrpuras <1 cm en la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y las extremidades son las características cutáneas más frecuentes (fig. 190.4). La afectación ocular es frecuente y presenta manifestaciones variables, entre ellas la uveítis anterior y posterior, los granulomas conjuntivales, la inflamación de los párpados e infiltraciones de la órbita y de las glándulas lagrimales. En la sarcoidosis, la artritis puede confundirse con la **artritis idiopática juvenil** (AIJ). La afectación del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente al principio de la infancia, pero puede manifestarse con convulsiones, afectación de nervios craneales, masas intracraneales y disfunción del hipotálamo (fig. 190.5). En los niños tampoco suele haber nefropatía, pero las manifestaciones características son insuficiencia renal, proteinuria, piuria transitoria o hematuria microscópica causadas por la infiltración monocelular temprana o la formación de granulomas en el tejido renal. Solo una pequeña parte de los niños tiene hipercalcemia o hipercalciuria, que por tanto es una causa infrecuente de nefropatía. Los granulomas sarcoideos también pueden infiltrar el corazón y provocar arritmias cardiacas y, raramente, muerte súbita. Otros sitios donde raramente se presenta la enfermedad son los vasos sanguíneos de cualquier tamaño, el tubo digestivo, la glándula parótida, los músculos, los huesos y los testículos.

En contraposición con la presentación clínica variable de la sarcoidosis en los niños mayores, el **síndrome de Blau** y la SIT (sarcoidosis asociada

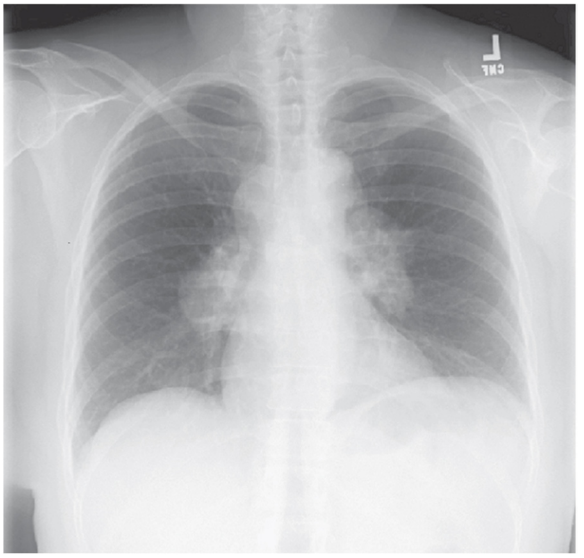

Fig. 190.1 **Sarcoidosis.** Radiografía de tórax que muestra un estadio I de enfermedad con ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño. *(De Iannuzzi M: Sarcoidosis. En Goldman L, Schafer AI, editors,* Goldman's Cecil medicine, *ed 24, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 95-1, p 582.)*

Fig. 190.2 **Sarcoidosis.** Radiografía de tórax de una niña de 10 años con sarcoidosis que muestra infiltrados peribronquiales ampliamente diseminados, múltiples densidades nodulares pequeñas, hiperinsuflación pulmonar y linfadenopatía hiliar.

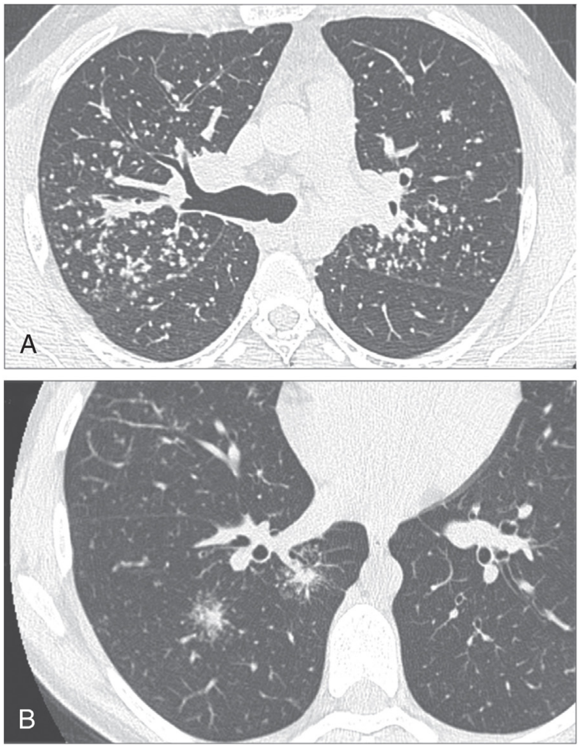

Fig. 190.3 Características pulmonares típicas en la sarcoidosis en TC. **A,** Distribución perilinfática habitual de los micronódulos con expansión en las fisuras. **B,** Nódulos típicos con márgenes irregulares y micronódulos satélite conocidos como el *signo de la galaxia. (De Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis,* Lancet *383:1155-1167, 2014, Fig 2, p 1158.)*

a NOD2) se manifiestan de forma característica con la tríada de uveítis, artritis y exantema. Estas manifestaciones clásicas no siempre se dan de forma simultánea. La enfermedad cutánea normalmente se desarrolla antes del primer año, la artritis en los 2-4 años y la uveítis antes de los 4 años. La enfermedad pulmonar y la linfadenopatía son menos frecuentes. La artritis es poliarticular y simétrica, con grandes derrames blandos. Se ven afectadas las articulaciones grandes y las pequeñas. La tenosinovitis es un hallazgo asociado. Las articulaciones están rígidas y moderadamente dolorosas. El exantema puede aumentar y disminuir y es difuso (sobre todo troncal), eritematoso o marrón, maculopapulado y a menudo se descama, por lo que se le confunde con el eccema o la ictiosis vulgar. Pueden observarse nódulos subcutáneos que se parecen al eritema nudoso en las piernas. Los granulomas no caseificantes se demuestran en la biopsia de piel o la membrana sinovial articular. La iridociclitis granulomatosa

Fig. 190.4 Nódulos de sarcoidosis en la cara. *(De Shah BR, Laude TA:* Atlas of pediatric clinical diagnosis, *Philadelphia, 2000, Saunders.)*

Tabla 190.1 Sarcoidosis: localizaciones extrapulmonares

	SÍNTOMAS
Piel	Pápulas, nódulos, placas, sarcoidosis cicatricial, lupus pernio, sarcoidosis subcutánea
Linfadenopatía periférica	Principalmente cervical o supraclavicular; también son posibles los ganglios linfáticos inguinales, axilares, epitrocleares o submandibulares; indoloros y móviles
Ojo	Uveítis anterior, intermedia o posterior; cambios vasculares de la retina; nódulos conjuntivales; agrandamiento de las glándulas lagrimales
Hígado	A menudo sin síntomas; pruebas de función hepática anormales en el 20-30% de los pacientes; hepatomegalia; rara vez insuficiencia hepática, colestasis intrahepática crónica o hipertensión portal
Bazo	Esplenomegalia; rara vez, dolor o pancitopenia; muy rara vez, ruptura esplénica
Corazón	Bloqueo auriculoventricular o de rama en haz de His; taquicardia ventricular o fibrilación; insuficiencia cardiaca congestiva; pericarditis; deterioro de la actividad del nervio simpático; muerte súbita
Sistema nervioso	Parálisis del nervio facial, neuritis óptica, leptomeningitis, diabetes insípida, hipopituitarismo, convulsiones, disfunción cognitiva, déficit, hidrocefalia, manifestaciones psiquiátricas, enfermedad de la médula espinal, polineuropatía, neuropatía de fibras pequeñas
Riñón	Síntomas poco frecuentes; aumento de la creatina en sangre, a veces asociada con hipercalcemia; nefrocalcinosis; cálculos renales
Parótidas	Inflamación parótida simétrica; síndrome de Heerfordt cuando se asocia con uveítis, fiebre y parálisis facial
Nariz	Congestión nasal, sangrado nasal, costras, anosmia
Laringe	Ronquera, disnea, estridor, disfagia
Huesos	A menudo asintomático; manos y pies clásicamente más afectados, también huesos largos y esqueleto axial
Musculatura esquelética	Debilidad muscular proximal, amiotrofia, mialgia, nódulos intramusculares
Tracto genitourinario	Todos los órganos pueden estar comprometidos, incluyendo las mamas, el útero, el epidídimo y el testículo
Tracto digestivo	Con mayor frecuencia sin síntomas, pero el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon pueden estar comprometidos

Adaptada de Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, *Lancet* 383:1155-1167, 2014 (Table 1, p 1159).

Fig. 190.5 **Afectación neurológica en la sarcoidosis.** Afectación típica del hipotálamo, la glándula pituitaria y el quiasma ótico vista en una secuencia de RM sagital potenciada en T1 con gadolinio *(flecha pequeña).* Se observa un realce nodular anormal del cuarto ventrículo *(flecha grande). (Modificada de Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis,* Lancet *383:1155–1167, 2014, Fig 3d, p 1160.)*

insidiosa y la uveítis posterior son normalmente bilaterales y pueden progresar a la **panuveítis,** que tiene un riesgo elevado de pérdida de la visión. Puede haber nódulos en el iris, fotofobia, eritema, cataratas o glaucoma o aparecer con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Blau y SIT muestran este fenotipo más restringido y desarrollan todas o varias combinaciones de exantema, artritis y uveítis. Muchos, sin embargo, también pueden tener un fenotipo extendido. Las manifestaciones adicionales son la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía y una afectación pulmonar, renal y del SNC.

La **paniculitis de inicio infantil con uveítis** y **granulomatosis sistémica** es una manifestación infrecuente de la sarcoidosis. La sarcoidosis también se ha descrito en adultos tratados con interferones del tipo 1 para la hepatitis o la esclerosis múltiple.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay ninguna prueba de laboratorio estándar que diagnostique la sarcoidosis. Puede haber anemia, leucopenia y eosinofilia. Otras observaciones inespecíficas son la hipergammaglobulinemia y la elevación de reactantes en fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y los valores de la proteína C reactiva. La hipercalcemia y la hipercalciuria aparecen solo en una pequeña parte de los niños con sarcoidosis. Las células epitelioides del granuloma producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y su concentración sérica puede elevarse, pero esta característica carece de especificidad y sensibilidad diagnósticas. Se calcula que las concentraciones de ECA están elevadas en más del 50% de los niños con sarcoidosis. Además, los valores de la ECA pueden ser difíciles de interpretar porque los valores de referencia de la ECA sérica dependen de la edad. La tomografía por emisión de positrones con F 18-fluorodesoxiglucosa puede ayudar a identificar las zonas extrapulmonares para una biopsia diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Por último, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en una muestra de biopsia (tomada generalmente del órgano afectado más fácil de abordar) y la exclusión de otras causas conocidas de inflamación granulomatosa. Las biopsias cutáneas y pulmonares transbronquiales tienen un rendimiento alto, una especificidad mayor y menos efectos adversos asociados que las biopsias de los ganglios linfáticos mediastínicos o del hígado. Otras pruebas diagnósticas deberían ser una radiografía de tórax, las pruebas funcionales respiratorias con medidas de la capacidad de difusión, la determinación de las enzimas hepáticas y una evaluación de la función renal. La exploración oftalmológica con una lámpara de hendidura es esencial, ya que la inflamación ocular está presente frecuentemente y puede ser asintomática en la sarcoidosis y la pérdida de la visión es una secuela de la enfermedad sin tratar.

Puede emplearse el lavado broncoalveolar para evaluar la actividad de la enfermedad, y el líquido suele revelar un exceso de linfocitos con un aumento del cociente CD4 + :CD8+ de 2-13:1. Además de la broncoscopia flexible con biopsia transbronquial, la aspiración de un ganglio intratorácico con guía endoecográfica ha resultado útil para obtener tejido para evaluar los granulomas no caseificantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a sus variadas manifestaciones, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis es sumamente amplio y depende en gran medida de las manifestaciones clínicas iniciales. Hay que excluir las **infecciones granulomatosas,** como tuberculosis, criptococosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis), brucelosis, tularemia y toxoplasmosis. Otras causas de inflamación granulomatosa son la granulomatosis con polivasculitis (antigua granulomatosis de Wegener), la neumonía por hipersensibilidad, la beriliosis crónica y otras exposiciones profesionales a metales. Las lesiones granulomatosas localizadas de la cabeza y el cuello pueden deberse a una **granulomatosis orofacial.** Las inmunodeficiencias que pueden manifestarse también en forma de lesiones granulomatosas son la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA, la enfermedad granulomatosa crónica, la ataxia-telangiectasia y la inmunodeficiencia combinada grave. Se han descrito granulomas en los pulmones, la piel o los ganglios linfáticos en pacientes tratados con fármacos contra el TNF. El linfoma debería descartarse en los casos de linfadenopatía hiliar y otras linfadenopatías. La artritis sarcoidea puede imitar a la AIJ. Es necesario evaluar los trastornos endocrinos en el subgrupo de la hipercalcemia e hipercalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento debería basarse en la gravedad de la enfermedad, así como en el número y el tipo de órganos afectados. *Los corticoides son la piedra angular del tratamiento para la mayoría de las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad.* No se han establecido la dosis óptima ni la duración del tratamiento con corticoides en los niños. El tratamiento de inducción suele empezar con prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg/día hasta 40 mg al día) durante 8-12 semanas hasta que mejoren las manifestaciones. Entonces se disminuye gradualmente la dosis de corticoides durante 6-12 meses hasta una dosis mínima eficaz (p. ej., 5-10 mg/día) que controle los síntomas, o se suspende si los síntomas se resuelven. El *metotrexato* o la *leflunomida* pueden ser eficaces como fármacos ahorradores de corticoides. Basándonos en la función del TNFα en la formación de los granulomas, hay fundamento para el uso de los antagonistas del TNFα. Los resultados de un pequeño ensayo clínico mostraron efectos modestos con *infliximab* y *adalimumab* sobre algunas manifestaciones de la enfermedad (SNC, lupus pernio, pulmonares, oculares), mientras que el etanercept no pareció particularmente eficaz. Otros fármacos usados para las manifestaciones de la sarcoidosis son los corticoides tópicos (ojo), los corticoides inhalados (pulmón), la azatioprina (SNC), la ciclofosfamida (corazón, SNC), la hidroxicloroquina (piel), el micofenolato mofetilo (SNC, piel), la talidomida o sus análogos (piel) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (articulaciones).

Con respecto al tratamiento del síndrome de Bau y de la SIT, hay algunos pocos casos clínicos publicados sobre el uso exitoso de corticoides, metrotexato, talidomida y los antagonistas de TNFα adalimumab e infliximab. Los hallazgos de unas concentraciones elevadas de IL-1 y la respuesta al antagonista del receptor para la IL-1 humana (anakinra) han sido inconstantes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la sarcoidosis infantil no está bien definido. La enfermedad puede ser autolimitada con una recuperación completa o puede persistir con una evolución recidivante o progresiva. El resultado es peor en el grupo de afectación multiorgánica o del SNC. Para lograr una mejoría considerable, la mayoría de los niños necesita tratamiento con corticoides, aunque un número significativo presenta secuelas, sobre todo en los pulmones y los ojos. Los niños con SIT tienen un pronóstico peor y suelen experimentar una enfermedad progresiva de evolución más crónica. La mayor morbilidad se asocia a la afectación ocular, e incluye la formación de cataratas, el desarrollo de sinequias y la pérdida de agudeza visual o ceguera. Puede ser necesario un tratamiento sistémico prolongado para la enfermedad ocular. La poliartritis progresiva puede provocar una destrucción articular. La mortalidad en la sarcoidosis infantil es baja.

Las pruebas de función pulmonar y las radiografías de tórax seriadas son útiles para seguir la evolución de la afectación pulmonar. Para vigilar la afectación de otros órganos deberían realizarse electrocardiogramas y tener en cuenta el ecocardiograma, el análisis de orina, las pruebas de la

función renal y las medidas de las enzimas hepáticas y el calcio sérico. Otros posibles indicadores de la actividad de la enfermedad son los marcadores inflamatorios y la ECA sérica, aunque los cambios en las concentraciones de la ECA no siempre se correlacionan con otros indicadores del estado de la enfermedad. Debido a la frecuencia de la enfermedad ocular asintomática y de la morbilidad ocular asociada a la sarcoidosis pediátrica, al principio todos los pacientes deberían someterse a una exploración oftalmológica con monitorización a intervalos periódicos, quizás cada 3-6 meses como se recomienda en los niños con AIJ.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 191

Enfermedad de Kawasaki

Mary Beth F. Son y Jane W. Newburger

La enfermedad de Kawasaki (EK), conocida formalmente como *síndrome linfático mucocutáneo* y *poliarteritis nodosa infantil,* es una enfermedad febril aguda de la infancia que se da en todo el mundo, aunque la mayor incidencia tiene lugar en los niños asiáticos. La EK es una enfermedad sistémica inflamatoria que se manifiesta en forma de vasculitis que afecta principalmente a las arterias coronarias. Aproximadamente el 20-25% de los niños no tratados presenta **alteraciones de las arterias coronarias (AAC),** incluidos los aneurismas, mientras que <5% de los niños tratados con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sufren AAC. No obstante, la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en los niños en la mayoría de los países desarrollados, como Estados Unidos y Japón.

ETIOLOGÍA

La causa de la EK sigue siendo desconocida. Ciertas características epidemiológicas y clínicas indican un origen infeccioso, incluyendo el grupo de edad joven afectado, las epidemias con una diseminación geográfica en forma de onda de la enfermedad, la naturaleza autolimitada de la enfermedad febril aguda y las manifestaciones clínicas de fiebre, exantema, enantema, inyección conjuntival y linfadenopatía cervical. Pruebas adicionales de un desencadenante infeccioso son la presentación infrecuente de la enfermedad en los lactantes de menos de 3 meses, lo que probablemente sea el resultado de los anticuerpos maternos, y la rareza de casos en adultos, probablemente debido a exposiciones anteriores con la subsiguiente inmunidad. Sin embargo, hay manifestaciones que no son compatibles con un origen infeccioso. Por ejemplo, la presentación de casos múltiples al mismo tiempo dentro de una familia o en una guardería es inusual. Además, no se ha identificado satisfactoriamente ningún microorganismo infeccioso único, a pesar de una búsqueda exhaustiva.

Parece probable un rol genético en la patogenia de la EK, como se ha observado por el riesgo más alto en los niños asiáticos, independientemente del país de residencia, y en hermanos y niños de personas con antecedentes de EK. Además, los estudios de ligamiento y de asociación pangenómicos (EAP) han identificado asociaciones significativas entre polimorfismos en el gen *ITPKC,* un regulador del linfocito T, y la predisposición a la EK y a enfermedad de mayor gravedad. Otros genes candidatos para EK identificados por EAP incluyen *CASP3, BLK* y *FCGR2A.* Por último, se han informado asociaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la región del antígeno leucocitario humano clase II (HLA-DQB2 y HLA-DOB) con EK. La tasa de concordancia entre gemelos idénticos, sin embargo, es aproximadamente del 13%.

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes, la EK es una enfermedad del principio de la infancia y casi todos los estudios epidemiológicos demuestran una elevada predisposición a la EK en los niños varones. Los datos de la Kids Inpatient Database para estudiar las tendencias en las hospitalizaciones en 2003, 2006, 2009 y 2012 indicaron que las hospitalizaciones en Estados Unidos por EK parecieron disminuir significativamente durante el estudio, con 6,68/100.000 niños hospitalizados por EK en 2006 frente a 6,11/100.000 en 2012. Los niños menores de 5 años tuvieron el índice de hospitalizaciones anual más alto, y los niños de ascendencia asiática e isleña del Pacífico presentaron los índices más elevados de todos los grupos raciales. En otras comunidades, como Reino Unido, Corea y Japón, la cifra de EK parece estar aumentando.

En Japón se han realizado estudios nacionales cada 2 años para vigilar las tendencias en la incidencia de EK. En 2012 se describió la mayor cifra registrada, de 264,8/100.000 niños de 0-4 años, y los más afectados fueron los niños de 9-11 meses. Afortunadamente, la proporción de pacientes japoneses con aneurisma coronario e infarto de miocardio ha descendido a lo largo del tiempo al 2,8% en el estudio más reciente.

Se han construido diversos modelos de estratificación del riesgo para determinar qué pacientes con EK presentan un riesgo elevado de sufrir AAC. Los indicadores de mal pronóstico en varios estudios son la edad joven, el sexo masculino, la fiebre persistente, la mala respuesta a las IGIV y las anomalías de laboratorio, entre ellas la neutrofilia, la trombocitopenia, la transaminitis, la hiponatremia, la hipoalbuminemia, las concentraciones elevadas de la proteína natriurética encefálica N terminal y la elevación de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR). Las razas asiáticas y de las islas del Pacífico y la etnia hispana también son factores de riesgo de AAC. Investigadores japoneses han construido tres puntuaciones específicas del riesgo; de ellas, la **puntuación de Kobayashi** es la más utilizada y la de mayor especificidad y sensibilidad. Lamentablemente, la aplicación de estas puntuaciones de riesgo en poblaciones no japonesas no parece identificar con precisión a todos los niños con resistencia a las IGIV y AAC. Las dimensiones de la arteria coronaria ajustadas al área de superficie corporal (ASC) en la ecocardiografía basal en los primeros 10 días de la enfermedad parecen ser buenos predictores de afectación durante el seguimiento. En consecuencia, las puntuaciones *z* basales pueden proporcionar un biomarcador de imagen útil.

PATOGENIA

La EK es una vasculitis que afecta de manera predominante a las arterias de calibre medio. Las arterias coronarias son las que se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque otras arterias (p. ej., axilares, subclavias, femorales, poplíteas y braquiales) pueden también dilatarse. Se ha descrito un proceso de arteriopatía de la EK en tres fases. La primera fase es una arteritis necrotizante neutrofílica en la 1.ª o 2.ª semana de la enfermedad, que comienza en el endotelio y se mueve a través de la pared coronaria. Pueden formarse aneurismas saculares debido a esta arteritis. La segunda fase es una vasculitis subaguda/crónica por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que puede durar de semanas a años y da lugar a aneurismas fusiformes. Los vasos afectados por la vasculitis subaguda/crónica producen entonces miofibroblastos de célula muscular lisa que producen una estenosis progresiva en tercera fase. Pueden formarse trombos en la luz y obstruir el flujo sanguíneo (fig. 191.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre es característicamente alta y aguda (≥38,3 °C), remite y no responde a los antipiréticos. Su duración sin tratamiento suele ser de 1-2 semanas, pero puede durar tan solo 5 días o puede persistir durante 3-4 semanas. Además de la fiebre, los **cinco criterios clínicos principales** de la EK son 1) la inyección conjuntival bilateral *sin exudado* y con respeto límbico; 2) el eritema de las mucosas faríngea y oral con lengua en fresa y labios rojos y agrietados; 3) el edema (indurado) y eritema de las manos y los pies; 4) el exantema polimorfo (maculopapular, eritema multiforme, escarlatiniforme o menos frecuentemente similar a la psoriasis, urticariforme o micropustular), y 5) la linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente unilateral, con un ganglio de >1,5 cm (tabla 191.1; figs. 191.1 a 191.5). La descamación perineal es frecuente en la fase aguda. La descamación periungueal de los dedos de las manos y los pies empieza 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad y puede progresar hasta afectar a toda la mano y el pie (fig. 191.6).

Además de los criterios clínicos principales, hay otros síntomas que son frecuentes en los 10 días anteriores al diagnóstico de la EK, que pueden explicarse en parte por el hallazgo de que hasta una tercera parte de los pacientes con EK tienen infecciones concurrentes confirmadas. Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea o dolor abdominal) aparecen en más del 60% de los pacientes y al menos un síntoma respiratorio (rinorrea o tos) en el 35%. Otras características clínicas son la irritabilidad significativa, que es especialmente prominente en los lactantes y probablemente una consecuencia de la meningitis aséptica, la hepatitis leve, la hidropesía de la vesícula biliar, la uretritis y la meatitis con piuria estéril y la artritis. Esta última puede aparecer al inicio de la enfermedad o en la segunda o tercera semana. Puede afectar a las articulaciones pequeñas o grandes, y las artralgias pueden persistir

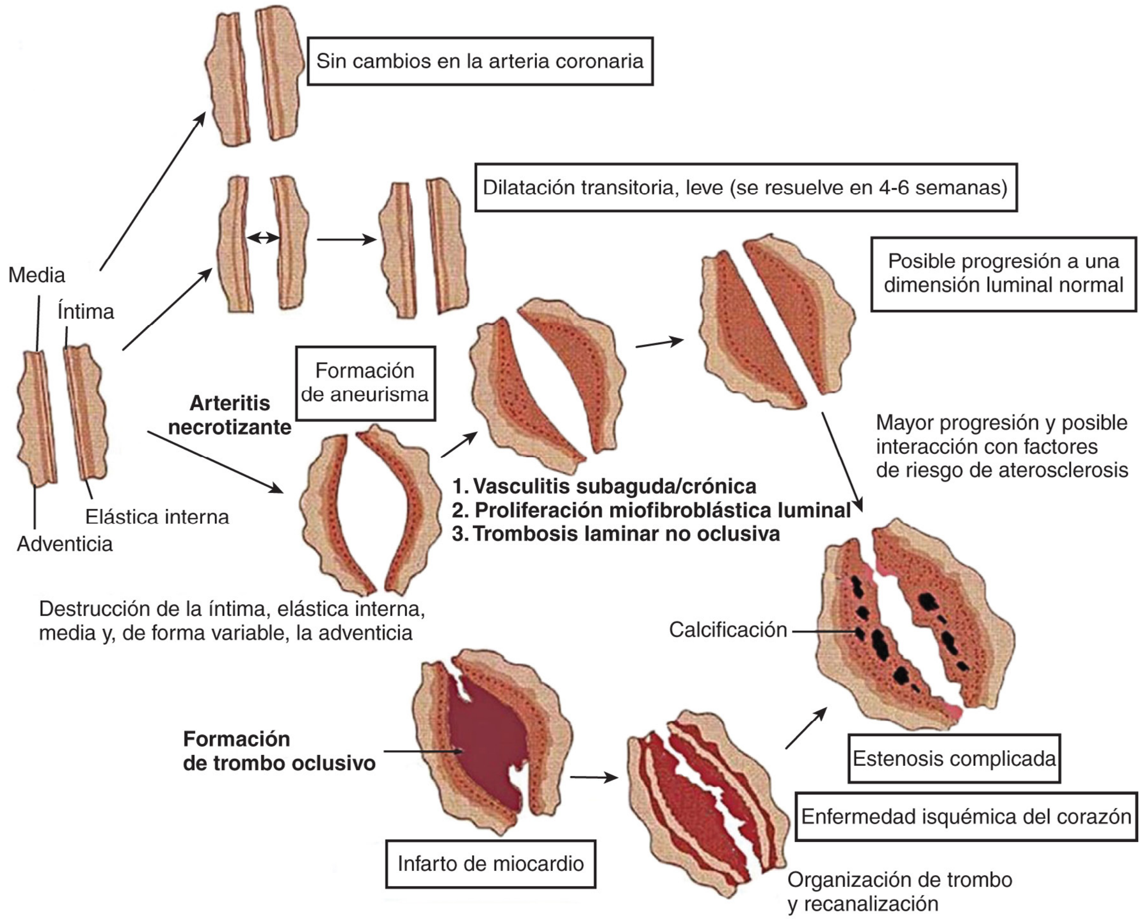

Fig. 191.1 Historia natural de las anomalías de las arterias coronarias. *(Modificada de Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences,* Prog Pediatr Cardiol *19:137-145, 2004.)*

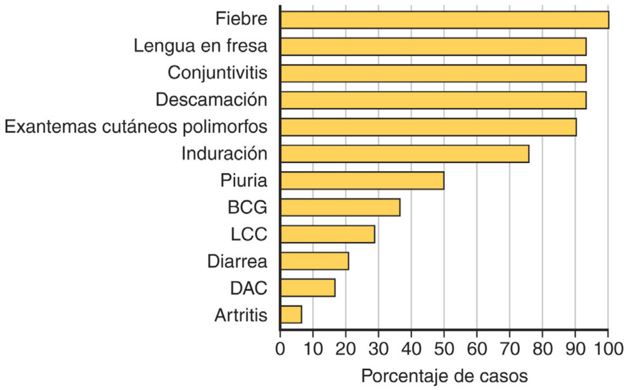

Fig. 191.2 Síntomas clínicos de la enfermedad de Kawasaki. Resumen de las características clínicas de 110 casos de la enfermedad de Kawasaki vistos en Kaohsiung, Taiwán. BCG, reactivación de la zona de inoculación del bacilo de Calmette-Guérin; DAC, dilatación de arteria coronaria, definida por un diámetro interno >3 mm; LCC, linfadenopatía en la zona de la cabeza y el cuello. *(De Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics,* Pediatr Infect Dis J *24:998-1004, 2005.)*

Fig. 191.3 Enfermedad de Kawasaki. Lengua en fresa en un paciente con síndrome linfático mucocutáneo. *(Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)*

varias semanas. Las características clínicas no compatibles con la EK son la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, la linfadenopatía generalizada, las lesiones orales aisladas (faringitis ulcerosa o exudativa), la esplenomegalia y los exantemas ampollosos, petequiales o vesiculares.

La afectación cardiaca es la manifestación más importante de la EK. La miocarditis ocurre en la mayoría de los pacientes con EK aguda y se manifiesta con una taquicardia desproporcionada respecto a la fiebre junto a la disminución de la función sistólica ventricular izquierda. En ocasiones, los

Tabla 191.1 Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki

DEFINICIÓN DEL CASO EPIDEMIOLÓGICA (CRITERIOS CLÍNICOS CLÁSICOS)*	Hidropesía en la vesícula biliar
Fiebre persistente durante al menos 5 días†	Pancreatitis
Presencia de al menos 4 características principales:	*Sistema nervioso central*
Cambios en las extremidades:	Irritabilidad extrema
• Agudos: eritema en palmas y plantas; edema de las manos y los pies	Meningitis aséptica (pleocitosis del líquido cefalorraquídeo)
• Subagudos: descamación periungueal en los dedos de las manos y de los pies en las semanas 2 y 3	Parálisis del nervio facial
Exantema polimorfo	Pérdida de audición neurosensitiva
Infiltración conjuntival bulbar bilateral sin exudado	*Sistema genitourinario*
Eritema y grietas en los labios, lengua en fresa, y/o eritema de las mucosas oral y faríngea	Uretritis/meatitis
Linfadenopatía cervical (>1,5 cm de diámetro), generalmente unilateral	*Otras características*
Exclusión de otras enfermedades con características similares‡	Exantema cutáneo descamativo en la ingle
Estas características no tienen por qué ocurrir simultáneamente	Flemón retrofaríngeo
OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO	Uveítis anterior en examen con lámpara de hendidura
Sistema cardiovascular	Eritema e induración en la zona de inoculación del bacilo Calmette-Guérin
Miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, choque	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI AGUDA
Anomalías de las arterias coronarias	Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras
Aneurismas de las arterias coronarias de tamaño medio	Velocidad de sedimentación globular elevada
Gangrena periférica	Proteína C reactiva elevada
Agrandamiento de la raíz aórtica	Anemia
Sistema respiratorio	Lípidos plasmáticos alterados
Infiltrados peribronquiales e intersticiales en la radiografía de tórax	Hipoalbuminemia
Nódulos pulmonares	Hiponatremia
Sistema osteomuscular	Trombocitosis después de la semana 1§
Artritis, artralgias (pleocitosis del líquido sinovial)	Piuria estéril
Tracto digestivo	Transaminasas séricas elevadas
Diarrea, vómitos, dolor abdominal	γ-glutamil transferasa sérica elevada
Hepatitis, ictericia	Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo
	Leucocitosis en el líquido sinovial

*Los pacientes con fiebre de al menos 5 días de duración y <4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se detecten anomalías en arterias coronarias mediante una ecografía bidimensional o una angiografía.
†En presencia de ≥4 criterios principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se puede hacer en el día 4 de enfermedad. Los médicos experimentados que han tratado a muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden establecer el diagnóstico antes del día 4 en casos raros.
§Algunos lactantes presentan trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.
‡Ver diagnóstico diferencial (tabla 191.2).
De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, *Circulation* 135(17):e927-e999, 2017.

Fig. 191.4 Enfermedad de Kawasaki. Congestión de la conjuntiva bulbar en un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. *(Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)*

Fig. 191.5 Enfermedad de Kawasaki. Edema indurado de las manos en el síndrome linfático mucocutáneo. *(Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)*

pacientes con EK presentan un choque cardiógeno (síndrome del choque de la EK), con una disminución notable de la función ventricular izquierda. Las series de casos del síndrome de choque de la EK indican que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de dilatación de la arteria coronaria. Durante la fase aguda de la enfermedad también se produce una pericarditis con un pequeño derrame pericárdico. Es evidente una insuficiencia mitral al menos leve en la ecocardiografía en el 10-25% de los pacientes en el momento de la presentación de la enfermedad, pero esta disminuye a lo largo del tiempo, excepto en algunos casos infrecuentes con aneurismas coronarios y cardiopatía isquémica. Más del 25% de los pacientes no tratados desarrollan AAC entre la segunda y tercera semana de la enfermedad; inicialmente son asintomáticos y se detectan por ecocardiografía. La mayor parte de la morbilidad y mortalidad en EK se produce en pacientes con **aneurismas de arteria coronaria grandes o gigantes,** definidos por el consenso científico de la American Heart Association (AHA) de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EK como una puntuación $z \geq 10$ o una dimensión ≥8 mm. Específicamente, los aneurismas grandes o gigantes están asociados con un gran riesgo de trombosis o estenosis, angina e infarto de miocardio

Fig. 191.6 **Enfermedad de Kawasaki.** Descamación de los dedos de un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. *(Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S:* Clinical pediatric dermatology, *ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)*

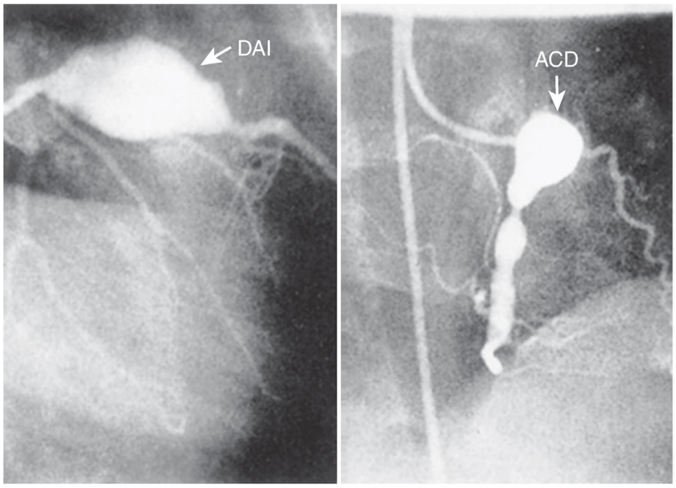

Fig. 191.7 **Angiografías coronarias en un niño de 6 años con enfermedad de Kawasaki.** *Izquierda*, Aneurisma en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI) con obstrucción. *Derecha*, Aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha (ACD) con una zona de estrechamiento acentuada. *(De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease,* Pediatrics *114:1708-1733, 2004.)*

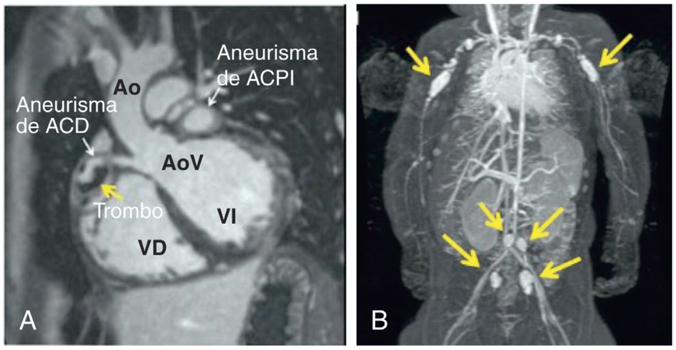

Fig. 191.8 **RM de aneurismas coronarios y arteriales periféricos en la enfermedad de Kawasaki. A,** imagen del tracto de salida del ventrículo derecho mostrando un aneurisma de arteria coronaria derecha (ACD) gigante con trombo no oclusivo *(flecha amarilla)* y un aneurisma gigante de arteria coronaria principal izquierda (ACPI). Ao, aorta; AoV, válvula aórtica; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho. **B,** Aneurismas en arterias axilar y subclavia y en las arterias iliaca y femoral *(flechas amarillas). (De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association,* Circulation *135(17):e927-e999, 2017, Fig 2GH, p e935.)*

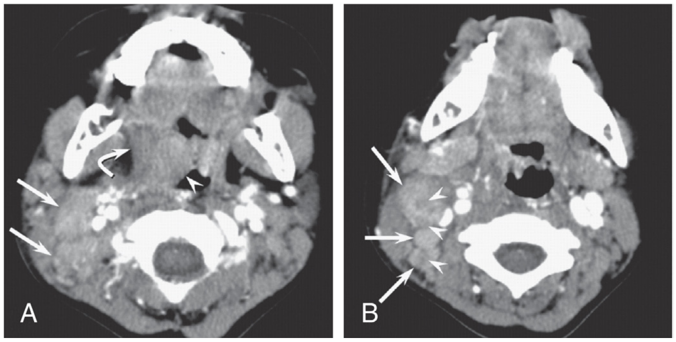

Fig. 191.9 **TC realzada con contraste en un niño de 3 años con enfermedad de Kawasaki. A,** Linfadenopatía cervical derecha *(flechas)*, una zona hipodensa periamigdalina *(flecha curvada)* y una tumefacción de la amígdala palatina derecha *(punta de flecha).* **B,** Linfadenopatía cervical derecha con infiltración periganglionar *(flechas)* y una atenuación baja focal intraganglionar *(puntas de flecha). (De Kato H, Kanematsu M, Kato Z, et al: Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy,* J Comput Assist Tomogr *36(1):138-142, 2012, Fig 1p 139.)*

(figs. 191.7 y 191.8*A*). La rotura de un aneurisma gigante es una complicación rara que generalmente ocurre en los primeros meses del inicio de la enfermedad y puede presentarse como hemopericardio con taponamiento. Las arterias axilar, poplítea, iliaca o de otro tipo también pueden presentar aneurismas, pero siempre en el contexto de aneurismas coronarios gigantes (fig. 191.8*B*).

En ocasiones, la EK se manifiesta solo con fiebre y linfadenopatía **(EK con ganglios al principio).** Esta presentación puede confundirse con una linfadenopatía o linfadenitis cervical bacteriana o vírica y puede retrasar el diagnóstico de EK. La persistencia de fiebre alta, la falta de respuesta a los antibióticos y el consecuente desarrollo de otros signos de EK sugieren el diagnóstico. Los niños con una EK con ganglios al principio tienden a ser más mayores (4 frente a 2 años) y a tener más días de fiebre y concentraciones mayores de PCR. Además de la adenopatía cervical, muchos tienen inflamación retrofaríngea y periamigdalina en la TC (fig. 191.9).

La EK puede dividirse en tres fases clínicas. La **fase febril aguda** se caracteriza por fiebre y otros signos de enfermedad aguda, y suele durar 1-2 semanas. La **fase subaguda** se asocia a descamación, trombocitosis, aparición de AAC y el mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes que desarrollan aneurismas; generalmente dura 3 semanas. La **fase de convalecencia** empieza cuando los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) vuelve a ser normal, lo que suele producirse a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICAS

No hay ninguna prueba diagnóstica de la EK, pero los pacientes suelen presentar datos de laboratorio específicos. El número de leucocitos está a menudo elevado, con predominio de formas neutrófilas e inmaduras. Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. El número de plaquetas suele ser normal en la primera semana de enfermedad y aumenta rápidamente entre la segunda y tercera semana, superando algunas veces el millón por mm^3. La VSG o la PCR están siempre elevadas en la fase aguda de la enfermedad. La VSG puede mostrarse elevada durante semanas, en parte por el efecto de las IGIV. También puede haber piuria estéril, elevaciones leves de las transaminasas hepáticas, hiperbilirrubinemia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. EK es poco probable si la VSG, la PCR y los recuentos de plaquetas son normales después de 7 días de fiebre.

La ecocardiografía bidimensional es la prueba más eficaz para observar el desarrollo de las AAC. Aunque no suelen observarse aneurismas francos en la primera semana de la enfermedad, las arterias coronarias están comúnmente dilatadas. Además, las dimensiones de las arterias coronarias, en función del ASC (puntuaciones *z*), pueden estar aumentadas en las primeras 5 semanas después de la presentación, y como se ha señalado anteriormente, las puntuaciones *z* iniciales pueden ofrecer información pronóstica con respecto a

las dimensiones de la arteria coronaria. Los niños con enfermedades febriles diferentes a la EK también tienen un ligero aumento de las puntuaciones z comparados con los controles sin fiebre, pero no del mismo grado que los pacientes con EK. El ministerio de salud japonés ha definido los aneurismas con el uso de medidas absolutas y los ha clasificado en pequeños (≤4 mm de diámetro interno [DI]), medianos (>4 a 8 mm DI) o gigantes (>8 mm DI). Algunos expertos creen que un sistema basado en una puntuación *z* para la clasificación del tamaño del aneurisma puede ser más discriminativo, porque ajusta las dimensiones coronarias al ASC. El sistema de clasificación de puntuación z de la AHA es como sigue:

1. Sin afectación: siempre <2.
2. Solo dilatación: 2 a <2,5; o si inicialmente <2, un descenso en la puntuación *z* durante el seguimiento ≥1.
3. Aneurisma pequeño: ≥2.5 a <5.
4. Aneurisma mediano: ≥5 a <10, y una dimensión total de <8 mm.
5. Aneurisma grande o gigante: ≥10, o una dimensión total de ≥8 mm.

La **ecocardiografía** debe realizarse en el momento del diagnóstico y otra vez a las 2-3 semanas de la enfermedad. Si los resultados son normales, debería repetirse el estudio a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad. Si los resultados de estos estudios o de los iniciales son anómalos o el paciente tiene síntomas o fiebre recurrentes, pueden ser necesarios otros estudios o ecocardiografías más frecuentes. A los pacientes que no presenten AAC durante toda la enfermedad es recomendable realizarles una ecocardiografía y un lipidograma al año siguiente. Después de este tiempo, estaría justificada una evaluación periódica cardiológica preventiva, y algunos expertos recomiendan un seguimiento cardiológico cada 5 años. En los pacientes con AAC, el tipo de prueba y la frecuencia de las consultas de seguimiento cardiológico se adaptan al estado coronario del paciente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK se basa en la presencia de signos clínicos característicos. En la **EK clásica,** los criterios diagnósticos requieren la presencia de fiebre durante al menos 4 días y al menos cuatro o cinco de las demás características principales de la enfermedad (v. tabla 191.1). El diagnóstico de la EK debe realizarse en los primeros 10 días, e idealmente en los primeros 7, desde inicio de la fiebre para mejorar los resultados de la arteria coronaria. En la **EK atípica o incompleta,** los pacientes tienen fiebre persistente pero menos de cuatro de los cinco signos clínicos característicos. En estos pacientes, los datos ecocardiográficos y de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico (fig. 191.10). Los casos incompletos son más frecuentes en los lactantes, que también tienen un mayor riesgo de presentar AAC. Los casos ambiguos deberían remitirse a un centro con experiencia en el diagnóstico de la EK. El establecimiento del diagnóstico con una pronta instauración del tratamiento es esencial para evitar una posible afectación devastadora de las arterias coronarias. Por este motivo, *está recomendado que a cualquier lactante con 6 meses o menos con fiebre de 7 días o más de origen desconocido se le realice una ecocardiografía para evaluar las arterias coronarias.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los adenovirus, el sarampión y la escarlatina encabezan la lista de las infecciones infantiles frecuentes que se parecen a la EK (tabla 191.2). Los niños con adenovirus suelen tener faringitis y conjuntivitis exudativas, lo que permite diferenciarlos de la EK. Un problema clínico frecuente es distinguir la **escarlatina** de la EK en un niño que es portador de un estreptococo del grupo A. Los pacientes con escarlatina suelen mostrar una respuesta clínica rápida al tratamiento antibiótico apropiado. Este tipo de tratamiento durante 24-48 horas con una nueva valoración clínica suele aclarar el diagnóstico. Además, las manifestaciones oculares son muy raras en la faringitis estreptocócica del grupo A y pueden ayudar en el diagnóstico de la EK.

Los rasgos del **sarampión** que lo distinguen de la EK son la conjuntivitis exudativa, las manchas de Koplik, el exantema que empieza en la cara, en la línea del pelo y detrás de los pabellones auriculares, y la leucopenia. La **linfadenitis cervical** puede ser el diagnóstico inicial en los niños que finalmente resultan tener una EK. Infecciones menos frecuentes como la

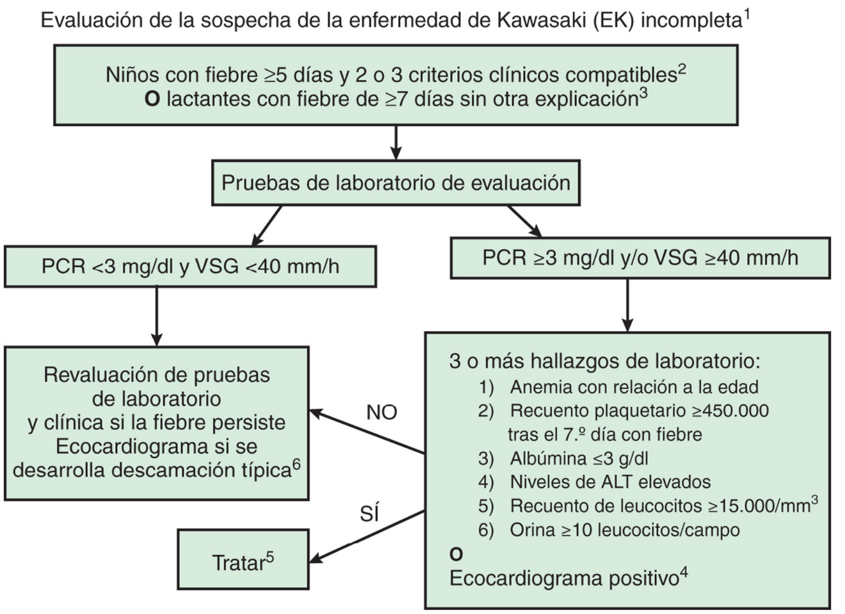

Fig. 191.10 Evaluación de la sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta. [1]Sin criterios de referencia para el diagnóstico de EK, este algoritmo no puede basarse en pruebas sino que representa la opinión informada de un comité de expertos. Debería pedirse la opinión de un experto en cualquier momento si es necesario. [2]Los hallazgos clínicos de la EK se enumeran en la tabla 191.1. Las características que sugieren otro diagnóstico deben considerarse incluyendo la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, las lesiones intraorales ulcerosas, los exantemas ampollosos o vesiculares, la adenopatía generalizada y la esplenomegalia. [3]Los lactantes con ≤6 meses son más propensos a desarrollar fiebre prolongada sin otro criterio clínico de EK; estos lactantes están en un riesgo particularmente alto de desarrollar anomalías en las arterias coronarias. [4]La ecocardiografía se considera positiva para el objetivo de este algoritmo si se cumplen una de las 3 condiciones: puntuación *z* de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha ≥2,5; se observa el aneurisma de arteria coronaria; o si existen ≥3 de otras características indicativas, entre ellas la reducción de la función ventricular izquierda, la insuficiencia mitral, el derrame pericárdico o la puntuación *z* en la arteria coronaria descendente anterior o en la arteria coronaria derecha de 2-2,5. [5]Si el ecocardiograma es positivo debería administrarse el tratamiento antes de transcurridos 10 días desde el inicio de la fiebre o tras el décimo día de fiebre en presencia de signos clínicos y de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG]) en curso. [6]La descamación típica empieza bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y de los dedos de los pies. ALT, alanina transaminasa. *(De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association,* Circulation *135(17):e927–e999, 2017, Fig 2, p e937.)*

Tabla 191.2 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

INFECCIONES VÍRICAS*
Adenovirus
Enterovirus
Sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
INFECCIONES BACTERIANAS
Escarlatina
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
Leptospirosis
Linfadenitis cervical bacteriana ± flemón retrofaríngeo
Meningococcemia
Infección del tracto urinario
ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Enfermedad de Behçet
Fiebre reumática
OTRAS
Síndromes de shock tóxico
Síndrome de la piel escaldada estafilocócico
Síndrome de activación del macrófago
Reacciones de hipersensibilidad a los fármacos
Síndrome de Stevens-Johnson
Meningitis aséptica

*La detección de un virus no excluye la enfermedad de Kawasaki en presencia de las características clínicas principales (v. tabla 191.1)

Tabla 191.3 Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

ESTADIO AGUDO
Inmunoglobulinas intravenosas, 2 g/kg a lo largo de 10-12 h
y
Ácido acetilsalicílico, 30-50 mg/kg/día o 80-100 mg/kg/día v.o. cada 6 h hasta que el paciente esté apirético durante al menos 48 h
ESTADIO DE CONVALECENCIA
Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día hasta 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad si hallazgos coronarios normales a lo largo de la evolución
TRATAMIENTO A LARGO PLAZO PARA PACIENTES CON ANOMALÍAS CORONARIAS
Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día
Clopidogrel, 1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)
La mayoría de los expertos añade warfarina o heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes con un riesgo particularmente alto de trombosis
TROMBOSIS CORONARIA AGUDA
Tratamiento fibrinolítico rápido con activador del plasminógeno tisular u otros fármacos trombolíticos bajo la supervisión de un cardiólogo pediátrico

fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la leptospirosis se confunden a veces con la EK. La **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es una infección bacteriana potencialmente mortal y no deben evitarse los antibióticos adecuados si se considera este diagnóstico. Las características que la distinguen son las mialgias y las cefaleas al inicio, el exantema centrípeto y las petequias en las palmas y las plantas. La **leptospirosis** también puede ser una enfermedad de una gravedad considerable. Los factores de riesgo son la exposición al agua contaminada con la orina de los animales infectados. La descripción clásica de la leptospirosis es la de una enfermedad bifásica con pocos días asintomáticos entre un periodo inicial de fiebre y cefaleas y una última fase con insuficiencia renal y hepática. Por el contrario, los pacientes con EK tienen días consecutivos de fiebre en el momento del diagnóstico y raramente presentan insuficiencia renal o hepática.

Los niños con EK y miocarditis pronunciada pueden mostrar hipotensión con un cuadro clínico similar al del **síndrome de shock tóxico.** Las características del síndrome de shock tóxico que no suelen verse en la EK son la insuficiencia renal, las coagulopatías, la pancitopenia y la miositis. Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos, como el síndrome de Stevens-Johnson, comparten las mismas características con la EK. Las reacciones a los fármacos como la presencia de un edema periorbitario, las úlceras orales y la VSG normal o mínimamente elevada no aparecen en la EK. La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** de inicio sistémico también se caracteriza por fiebre y exantemas, pero las manifestaciones físicas son la linfadenopatía difusa y la hepatoesplenomegalia. Se exige que se produzca una artritis en algún momento en la evolución de la enfermedad para formular el diagnóstico, pero puede no estar presente en la primera semana de la enfermedad. Las observaciones de laboratorio son la coagulopatía, las concentraciones elevadas del producto de degradación de la fibrina y la hiperferritinemia. Curiosamente, se han publicado casos de niños con AIJ de inicio sistémico que presentan signos ecocardiográficos de AAC. También se han descrito aneurismas coronarios en la enfermedad de Behçet, la infección primaria por citomegalovirus y la meningococcemia.

TRATAMIENTO

A los pacientes con una EK grave se les debería tratar con 2 g/kg de IGIV en infusión única, normalmente administrada durante 10-12 horas en los primeros 10 días de la enfermedad y mejor lo antes posible (tabla 191.3). Además, se debe administrar una dosis de moderada (30-50 mg/kg/día cada 6 h) a alta (80-100 mg/kg/día cada 6 h) de aspirina hasta que el paciente esté afebril, luego disminuir a dosis antiagregante. No se deben administrar otros AINE durante el tratamiento con aspirina, porque pueden bloquear la acción de la aspirina. Se desconoce el mecanismo de acción de las IGIV en la EK, pero el tratamiento provoca una defervescencia y la resolución de los signos clínicos de la enfermedad en aproximadamente el 85% de los pacientes. La prevalencia de la enfermedad coronaria, del 20-25% en los niños tratados solo con ácido acetilsalicílico, es <5% en aquellos tratados con IGIV y ácido acetilsalicílico en los primeros 10 días de la enfermedad. Habría que considerar firmemente tratar a los pacientes con fiebre persistente, dimensiones de las arterias coronarias anormales o signos de inflamación sistémica diagnosticados después de llevar ya 10 días con fiebre. La dosis de ácido acetilsalicílico suele reducirse de la dosis antiinflamatoria a la antitrombótica (3-5 mg/kg/día en una sola dosis) después de que el paciente haya estado sin fiebre 48 horas. Se continúa con ácido acetilsalicílico por su efecto antitrombótico hasta 6 y 8 semanas después del inicio de la enfermedad y más tarde se interrumpe en los pacientes con una ecocardiografía normal durante toda la evolución de su enfermedad. Los pacientes con AAC continúan el tratamiento con ácido acetilsalicílico y pueden necesitar anticoagulantes, dependiendo del grado de la dilatación coronaria (v. más adelante).

Se han utilizado los *corticoides* como tratamiento primario con la primera dosis de IGIV con la esperanza de mejorar los resultados coronarios. Un ensayo norteamericano que usó un solo pulso de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg) con IGIV como tratamiento primario, no mejoró los resultados coronarios. Sin embargo, un ensayo realizado en Japón con la puntuación de Kobayashi para identificar a los niños de riesgo alto demostró una mejoría de los resultados coronarios con un régimen de prednisolona (2 mg/kg) más IGIV como tratamiento primario. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis de 16 estudios comparativos demostraron que el tratamiento temprano con corticoides mejoró los resultados de la arteria coronaria en niños con EK. A pesar de estos resultados prometedores, la administración de corticoides, como tratamiento primario, a todos los niños con EK espera el desarrollo de una puntuación del riesgo que identifique a los niños de riesgo alto en una población multirracial.

La **EK resistente a IGIV** se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes y se define por la fiebre persistente o recrudescente 36 horas después de la terminación de la infusión de IGIV inicial. Los pacientes con resistencia a IGIV tienen un riesgo mayor de sufrir AAC. Las opciones terapéuticas para niños con resistencia a IGIV incluyen una segunda dosis de IGIV (2 g/kg), un ciclo de reducción gradual de corticosteroides y/o infliximab (tabla 191.4). Para los pacientes más gravemente afectados con aneurismas coronarios agrandados, se pueden administrar terapias adicionales como ciclosporina o ciclofosfamida, consultando a especialistas en reumatología y cardiología pediátrica.

COMPLICACIONES

Los pacientes con EK y aneurismas pueden presentar un infarto de miocardio, angina y muerte súbita. Por este motivo, los medicamentos antitrombóticos son la piedra angular del tratamiento para niños con enfermedad coronaria. El tratamiento con aspirina se continúa de forma indefinida en niños con aneurismas coronarios. Cuando los aneurismas son de tamaño

Tabla 191.4 Opciones de tratamiento para pacientes resistentes a IGIV con enfermedad de Kawasaki*

MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	DOSIS
ADMINISTRADO CON MÁS FRECUENCIA		
IGIV: 2.ª infusión	IG policlonal	2 g/kg i.v.
IGIV + prednisolona	IGIV + corticoide	IGIV: 2 g/kg i.v. + prednisolona 2 mg $kg^{-1}d^{-1}$ i.v cada 8 h hasta que esté afebril, después prednisolona oral hasta que se normalice la PCR, luego disminuir durante 2-3 semanas
Infliximab	Anticuerpo monoclonal anti-TNFα	Infusión única: 5 mg/kg i.v. durante 2 h
TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS		
Ciclosporina	Inhibidor de la vía de la calcineurina-NFAT	i.v.: 3 mg kg^{-1} d^{-1} cada 12 h v.o.: 4-8 mg kg^{-1} d^{-1} cada 12 h ajustar dosis para alcanzar un mínimo de 50-150 ng/ml; nivel máximo a las 2 h de 300-600 ng/ml
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1β recombinante	2-6 mg kg^{-1} d^{-1} s.c.
Ciclofosfamida	Agente alquilante que bloquea la replicación del ADN	2 mg kg^{-1} d^{-1} i.v.
Recambio de plasma	Reemplazo del plasma con albúmina	No aplicable

*La resistencia a IGIV se define como fiebre persistente o recidivante al menos durante 36 horas y <7 días después de completar la primera infusión de IGIV. Los 3 tratamientos principales se han utilizado con mayor frecuencia, aunque no se ha realizado ningún ensayo de efectividad comparativa. No se recomienda el tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Los tratamientos alternativos se han utilizado en un número limitado de pacientes con EK.

IG, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; IL, interleucina; i.v, intravenoso; NFAT, factor nuclear de las células T activadas; PCR, proteína C reactiva; TNF, factor de necrosis tumoral; v.o., oral.

moderado, a veces se administra tratamiento doble antiagregante. Para aquellos con aneurismas grandes o gigantes, se añade a la aspirina anticoagulación con warfarina o heparina de bajo peso molecular. Para la trombosis aguda que puede producirse en una arteria coronaria aneurismática o estenosada, el tratamiento trombolítico puede salvar la vida.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con aneurismas de arteria coronaria se adapta al estado coronario pasado (es decir, al peor) y al actual, con un programa de pruebas recomendado en la declaración científica de la AHA de 2017 sobre la enfermedad coronaria. Las pruebas pueden incluir ecocardiografía, evaluación de isquemia inducible, pruebas de imagen avanzada (TC, RM o angiografía invasiva), asesoramiento sobre actividad física y evaluación y manejo de factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con estenosis de la arteria coronaria e isquemia inducible pueden tratarse con un injerto con derivación arterial coronaria (IDAC) o por cateterismo, incluyendo la eliminación rotacional coronaria transluminal percutánea, la aterectomía coronaria direccional y la colocación de endoprótesis vasculares.

Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico deberían vacunarse una vez al año para reducir el riesgo del síndrome de Reye. El ácido acetilsalicílico puede sustituirse por otro antiagregante durante 6 semanas tras la vacuna de la varicela. Debido a que las IGIV pueden interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas con virus vivos por el anticuerpo antivírico específico, las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y la varicela generalmente deberían retrasarse hasta 11 meses después de administrar las IGIV. No es necesario retrasar otras vacunas de microorganismos muertos.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con EK recupera su estado de salud normal, y un tratamiento oportuno reduce el riesgo de aneurismas coronarios a menos del 5%. La EK grave recidiva en el 1-3% de los casos. El pronóstico de los pacientes con AAC depende de la gravedad de la enfermedad coronaria; por tanto, las recomendaciones en cuanto al seguimiento y tratamiento se estratifican según el estado de las arterias coronarias. La mortalidad publicada es muy baja, generalmente <1%. En general, el 50% de los aneurismas de las arterias coronarias regresa a su diámetro de luz normal 1-2 años después de la enfermedad; los aneurismas más pequeños son los que tienen más probabilidad de remitir. La ecografía intravascular ha demostrado que la regresión de los aneurismas está asociada al engrosamiento acentuado de la íntima y a un comportamiento funcional anómalo de la pared del vaso. Es improbable que los aneurismas gigantes recuperen su luz normal y es más probable que provoquen una trombosis o una estenosis. Puede ser necesario un IDAC si se da isquemia inducible; esto se logra mejor con el uso de injertos arteriales, que crecen con el niño y tienen más probabilidades que los injertos venosos de permanecer permeables a largo plazo. En algunos casos poco frecuentes ha sido necesario el trasplante cardiaco por no ser posible la revascularización debido a estenosis coronarias distales, aneurismas distales o miocardiopatía isquémica grave. Un estudio japonés comunicó los resultados en pacientes adultos con antecedentes de EK y aneurismas gigantes. Estos pacientes precisaron múltiples intervenciones cardiacas y quirúrgicas, pero la supervivencia a los 30 años se acercó al 90%.

No está claro si los niños que tienen EK y una ecocardiografía normal a lo largo de su enfermedad presentan un riesgo alto de sufrir una cardiopatía aterosclerótica en la vida adulta. Los estudios de disfunción endotelial en niños con antecedentes de EK y dimensiones coronarias normales han proporcionado resultados conflictivos. Sin embargo, datos tranquilizadores indican que la mortalidad estandarizada entre adultos japoneses que han tenido EK en la infancia sin aneurismas es indistinguible de la que tiene lugar en la población general. A todos los niños con EK se les deben dar consejos prácticos respecto a una dieta cardiosaludable, un nivel adecuado de ejercicio, la evitación del tabaco y el control intermitente de los lípidos. Entre los niños con aneurismas coronarios, la AHA recomienda umbrales de tratamiento para los factores de riesgo de cardiopatía aterosclerótica que son menores que los de la población normal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 192
Vasculitis

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

La vasculitis infantil abarca un amplio espectro de enfermedades que comparten la inflamación de los vasos sanguíneos como mecanismo fisiopatológico central. La patogenia de las vasculitis suele ser idiopática. Algunas formas se asocian a microorganismos infecciosos y a fármacos, mientras que otras pueden producirse en el marco de enfermedades autoinmunitarias preexistentes. El patrón de la lesión de los vasos da una idea de la forma de vasculitis y sirve de encuadre para perfilar los distintos síndromes vasculíticos. La distribución de la lesión vascular abarca los *vasos pequeños* (capilares, arteriolas y vénulas poscapilares), los *vasos medianos* (arterias renales, vasos mesentéricos y arterias coronarias) y los *vasos grandes* (la aorta y sus ramificaciones proximales) (fig. 192.1). Además de esto, algunas formas de vasculitis de los vasos pequeños se caracterizan por la presencia de **anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA),** mientras que otras se asocian al depósito de **complejos inmunitarios** en los tejidos afectados. Para clasificar la vasculitis se emplea la combinación de las características clínicas, el aspecto histológico de los vasos afectados y los datos de laboratorio (tablas 192.1 a 192.3). Un sistema de nomenclatura desarrollado en la International Chapel Hill Consensus Conference de

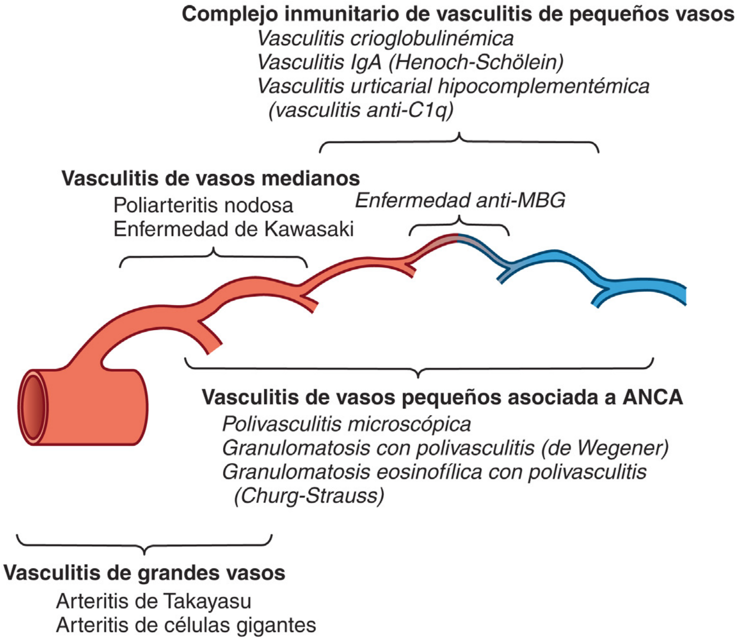

Fig. 192.1 **Distribución de la afectación de los vasos en la vasculitis de vasos grandes, medianos y pequeños.** Existe un solapamiento sustancial con respecto a la afectación arterial, y las 3 categorías principales de vasculitis pueden afectar a arterias de cualquier tamaño. La vasculitis de grandes vasos afecta las arterias grandes con más frecuencia que otras vasculitis. La vasculitis de vasos medianos afecta predominantemente a las arterias medianas. La vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a los vasos pequeños, pero las arterias y venas medianas pueden verse afectadas, aunque el complejo inmunitario de la vasculitis de vasos pequeños rara vez afecta a las arterias. No se muestra la *vasculitis de vasos variables*, que puede afectar cualquier tipo de vaso, desde la aorta hasta las venas. El diagrama muestra (de *izquierda* a *derecha*) aorta, arteria grande, arteria mediana, arteria pequeña/arteriola, capilar, vénula y vena. ANCA, anticuerpo contra el citoplasma de neutrófilos; MBG, membrana basal glomerular. *(De Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides,* Arthritis Rheum *65[1]:1-11, 2013, Fig 2, p 4.)*

Tabla 192.1 Clasificación de las vasculitis infantiles

NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS DE LA CHAPEL HILL CONSENSUS CONFERENCE DE 2012	CLASIFICACIÓN DE LA VASCULITIS INFANTIL DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY
I. Vasculitis de grandes vasos Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes II. Vasculitis de vasos medianos Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki III. Vasculitis de vasos pequeños Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) • Polivasculitis microscópica • Granulomatosis con polivasculitis • Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis Complejo inmunitario de vasculitis de vasos pequeños • Enfermedad de la membrana basal glomerular (anti-MBG) • Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein) • Vasculitis urticarial hipocomplementémica IV. Vasculitis de vasos variable Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan V. Vasculitis de un solo órgano Vasculitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada Otros VI. Vasculitis asociada a enfermedad sistémica Vasculitis por lupus Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoidea Otros VII. Vasculitis asociada a etiología probable Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis del complejo inmunitario asociada a fármacos Vasculitis asociada a ANCA asociada a fármacos Vasculitis asociada a cáncer Otros	Vasculitis de vasos predominantemente grandes Arteritis de Takayasu Vasculitis de vasos predominantemente medianos Poliarteritis nudosa infantil Poliarteritis nodosa cutánea Enfermedad de Kawasaki Vasculitis de vasos predominantemente pequeños Granulomatosas: • Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)* • Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)* No granulomatosas: • Polivasculitis microscópica* • Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis por IgA) • Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada • Vasculitis urticarial hipocomplementémica Otras vasculitis Enfermedad de Behçet Vasculitis secundaria a infección (incluida la poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), tumores malignos y fármacos (incluida la vasculitis por hipersensibilidad) Vasculitis asociada con enfermedad del tejido conectivo Vasculitis aislada del sistema nervioso central Síndrome de Cogan Sin clasificar

*Asociadas a un anticuerpo contra citoplasma del neutrófilo.
Adaptada de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum* 65:1-11; 2013; y Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II. Final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806; 2010.

Tabla 192.2 Características que sugieren un síndrome vasculítico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO
Fiebre, pérdida de peso, fatiga de origen desconocido	Aumento de la velocidad de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva
Lesiones cutáneas (púrpura palpable, urticaria fija, livedo reticularis, nódulos, úlceras)	Leucocitosis, anemia, trombocitosis
Lesiones neurológicas (dolor de cabeza, mononeuritis múltiple, lesiones focales del sistema nervioso central)	Eosinofilia
Artralgia o artritis, mialgia o miositis, serositis	Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos
Hipertensión, hematuria, insuficiencia renal	Antígeno relacionado con el factor VIII elevado (factor von Willebrand)
Infiltrados pulmonares o hemorragia	Crioglobulinemia
Isquemia miocárdica, arritmias	Complejos inmunitarios circulantes
	Hematuria

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier Saunders.

Tabla 192.3 Características clinicopatológicas de las vasculitis en la infancia

SÍNDROME	FRECUENCIA	VASOS AFECTADOS	CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS
POLIARTERITIS			
Poliarteritis nodosa	Infrecuente	Arterias musculares pequeñas y de tamaño medio, y algunas veces arteriolas	Segmentaria focal (a menudo cerca de las bifurcaciones); necrosis fibrinoide; microaneurismas gastrointestinales, renales; lesiones en varios estadios de evolución
Enfermedad de Kawasaki	Frecuente	Arterias coronarias y otras musculares	Trombosis, fibrosis, aneurismas, especialmente de los vasos coronarios
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA			
Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis con IgA)	Frecuente	Arteriolas y vénulas, a menudo arterias pequeñas y venas	Leucocitoclastia; células mixtas, eosinofilia, depósitos de IgA en los vasos afectados
Vasculitis por hipersensibilidad	Infrecuente	Arteriolas y vénulas	Leucocitoclástica o linfocítica, eosinofílicas diversas, en ocasiones granulomatosa; lesiones extensas en el mismo estadio de evolución
VASCULITIS GRANULOMATOSA			
Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, en ocasiones vasos más grandes	Las vías respiratorias altas y bajas, glomerulonefritis granulomatosa necrosante
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, a menudo arteriolas y vénulas	Granulomas extravasculares necrosantes; afectación pulmonar; eosinofilia
ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES			
Arteritis de Takayasu	Inusual	Arterias grandes	Inflamación granulomatosa, células gigantes; aneurismas, disección
Arteritis temporal	Infrecuente	Arterias grandes y de tamaño medio	Inflamación granulomatosa, arterias de células gigantes

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier Saunders.

2012 ha propuesto utilizar el diagnóstico anatomopatológico en lugar de los epónimos de la nomenclatura de vasculitis. Por ejemplo, la púrpura de Henoch-Schönlein se denominaría vasculitis por IgA. Además, los criterios de clasificación aprobados por la European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology International Trial Organization, y la Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) se han validado en la vasculitis infantil (tabla 192.1).

La vasculitis infantil varía de una enfermedad relativamente benigna y que remite espontáneamente como la púrpura de Henoch-Schönlein a una enfermedad muy grave con afectación de los órganos diana como se ve en la granulomatosis con polivasculitis (antes granulomatosis de Wegener). La vasculitis suele manifestarse como una enfermedad multisistémica heterogénea. Aunque algunas características como la púrpura son fácilmente identificables, otras como la hipertensión secundaria a la oclusión de la arteria renal o la glomerulonefritis pueden ser más sutiles. Por último, la clave para reconocer la vasculitis se apoya en gran medida en el reconocimiento del patrón. Para confirmar el diagnóstico de la vasculitis es necesario demostrar la lesión de los vasos y la inflamación en la biopsia o en la radiografía vascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.1 Púrpura de Henoch-Schönlein

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

La púrpura de Henoch-Schönlein **(PHS)** es la vasculitis más frecuente en la infancia y se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica y el depósito de inmunoglobulina A en los vasos pequeños en la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el riñón. Según la nomenclatura de la Chapel Hill Consensus Conference de 2012, la PHS también se conoce como **vasculitis por IgA,** debido a la presencia de vasculitis con predominio de depósitos de IgA que afectan a los vasos pequeños.

EPIDEMIOLOGÍA

La PHS aparece en todo el mundo y afecta a la totalidad de los grupos étnicos, pero es más frecuente en poblaciones blancas y asiáticas. Se estima que su incidencia es de 14-20/100.000 niños por año y afecta a más varones que mujeres, con una proporción hombre:mujer de 1,2-1,8:1. Aproximadamente el 90% de los casos de PHS se produce en niños, generalmente entre los 3 y los 10 años de edad. La PHS es mucho menos frecuente en los adultos, en los que se suelen dar complicaciones graves y crónicas. Es más habitual

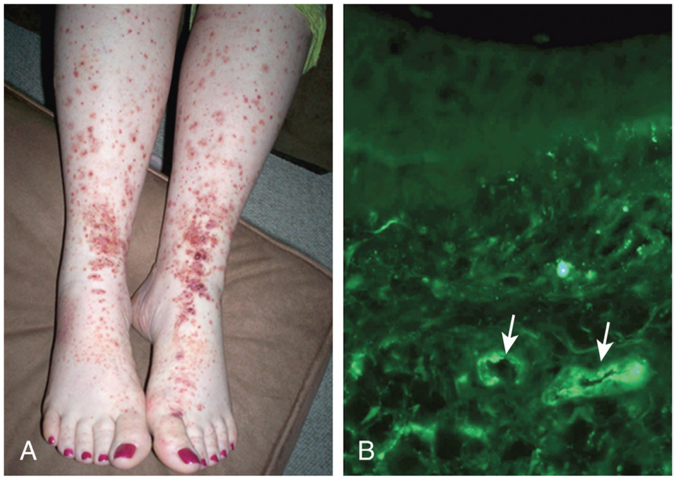

Fig. 192.2 Joven con púrpura de Henoch-Schönlein. **A,** Púrpura palpable característica en las extremidades inferiores. **B,** Biopsia cutánea de una lesión que muestra la inmunofluorescencia directa de la IgA *(flechas)* dentro de las paredes de los capilares dérmicos.

durante el invierno y la primavera y es inusual en los meses de verano. Se han descrito muchos casos de PHS después de una infección respiratoria de las vías altas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias cutáneas muestran **vasculitis leucocitoclástica** de los capilares dérmicos y las vénulas poscapilares. Los infiltrados inflamatorios son de neutrófilos y monocitos. El estudio histopatológico renal suele mostrar una glomerulonefritis endocapilar proliferativa, que varía de un proceso segmentario focal a una afectación extensa en medias lunas. En todos los tejidos, la inmunofluorescencia identifica el depósito de IgA en las paredes de los vasos pequeños (fig. 192.2), acompañada en menor extensión por el depósito de C3, fibrina e IgM.

PATOGENIA

La patogenia exacta de la PHS sigue siendo desconocida. Debido a la estacionalidad de la PHS y a la frecuencia elevada de infecciones respiratorias de vías altas, se sospecha que hay un desencadenante infeccioso como el estreptococo β-hemolítico del grupo A, *Staphylococcus aureus,* micoplasma y adenovirus. La observación frecuente del depósito de IgA, específicamente IgA_1, indica que la PHS es una enfermedad mediada por inmunocomplejos IgA y por IgA. En ocasiones, la PHS se agrupa en familias, lo que indica un componente génico. Los alelos HLA-B34 y HLA-DRB1*01 se han vinculado a la nefritis de la PHS. Los pacientes con fiebre mediterránea familiar, síndromes con fiebre periódica hereditarios y deficiencias del complemento tienen un mayor riesgo de sufrir una PHS, lo que indica que podría contribuir una alteración de la regulación inmunitaria de origen génico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica distintiva de la PHS es su **exantema:** la púrpura palpable empieza con máculas rosadas o habones y evoluciona a petequias, púrpura palpable o equimosis extensa. A veces se producen ampollas y úlceras. Las lesiones cutáneas suelen ser simétricas y aparecen en zonas en declive (en las extremidades inferiores), zonas de extensión de las extremidades superiores o en puntos de presión (en las nalgas) (figs. 192.2 y 192.3). Las lesiones cutáneas aparecen a menudo en grupos, suelen durar entre 3-10 días y pueden volver a aparecer pasados 4 meses desde la presentación inicial. También es frecuente el edema subcutáneo localizado en el dorso de las manos y los pies, la zona periorbitaria, los labios, el escroto o el cuero cabelludo.

La afectación osteomuscular, que abarca la artritis y las artralgias, es frecuente y ocurre en más del 75% de los niños con PHS. La artritis tiende a ser autolimitada y oligoarticular, con una predilección por las articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos, y no provoca deformidades. La hinchazón periarticular y la sensibilidad sin eritema o derrames son comunes. Suele resolverse en 2 semanas, pero puede recidivar.

Las manifestaciones digestivas aparecen en más del 80% de los niños afectados y son dolor abdominal, vómitos, diarrea, íleo paralítico y melena.

Fig. 192.3 Púrpura de Henoch-Schönlein. *(De Korting GPV:* Hautkrankheiten bei Kindern und Jungendlichen, *ed 3, Stuttgart, 1982, FK Schattauer Verlag.)*

La invaginación intestinal y la isquemia mesentérica o la perforación son complicaciones infrecuentes pero serias. No suele ser necesaria la evaluación endoscópica, pero puede identificar la vasculitis del tubo digestivo.

La afectación renal se produce en más del 30% de los casos y se manifiesta con hematuria microscópica, proteinuria, hipertensión, nefritis evidente, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda o crónica. Sin embargo, la progresión a una enfermedad renal terminal (ERT) es infrecuente en los niños (1-2%) (v. cap. 538.3). Las manifestaciones renales pueden retrasarse varios meses después de la enfermedad inicial, por lo que es necesario un seguimiento estrecho con análisis de orina y control de la presión arterial.

También suelen aparecer manifestaciones neurológicas en la PHS causadas por la hipertensión (síndrome de encefalopatía posterior reversible) o la vasculitis del sistema nervioso central (SNC) incluyendo hemorragias cerebrales, convulsiones, cefaleas, bajo nivel de consciencia, neuropatías craneales o periféricas y cambios conductuales. Otras manifestaciones posibles y menos frecuentes son enfermedad ocular inflamatoria, carditis, hemorragias pulmonares, orquitis y torsión testicular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PHS es clínico y suele estar claro cuando se observa el exantema típico. Sin embargo, en al menos el 25% de los casos el exantema aparece después de otras manifestaciones, lo que hace que el diagnóstico temprano sea un reto. La tabla 192.4 resume los criterios de la EULAR/PRES para la clasificación de la PHS. La mayoría de pacientes no tienen fiebre.

Su **diagnóstico diferencial** depende de la afectación de órganos específicos, pero suele incluir otras vasculitis de los vasos pequeños, infecciones, glomerulonefritis postestreptocócica, síndrome hemolítico-urémico, coagulopatías y otros procesos intraabdominales agudos. Trastornos adicionales en el diagnóstico diferencial incluyen síndrome purpúrico papular en guante y calcetín, lupus eritematoso sistémico (LES), otras vasculitis (urticarial, por hipersensibilidad), y trombocitopenia.

El **edema hemorrágico agudo (EHA) infantil,** una vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada que afecta a lactantes menores de 2 años, tiene manifestaciones clínicas parecidas a las de la PHS. El EHA se manifiesta con fiebre, edema doloroso en la cara, el escroto, las manos y los pies, y

Tabla 192.4 Criterios de clasificación de la púrpura de Henoch-Schönlein*

CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/ PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY†
Debe haber púrpura palpable (sin coagulopatía o trombocitopenia) y uno o más de los criterios siguientes: • Dolor abdominal (agudo, difuso, cólico) • Artritis o artralgias • Biopsia del tejido afectado que demuestre el depósito predominante de inmunoglobulina A • Afectación renal (proteinuria >3 g/24 h), hematuria o cilindros de eritrocitos

*Los criterios de clasificación se emplean para la investigación y no están validados para el diagnóstico clínico.

†Desarrollado solo para su uso en poblaciones pediátricas.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

Fig. 192.4 Edema hemorrágico agudo infantil. Lesiones típicas en el brazo de un lactante. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, Philadephia, *2001, WB Saunders.)*

equimosis (generalmente mayor que la púrpura de la PHS) en la cara y las extremidades (fig. 192.4). No afecta al tronco, pero pueden verse petequias en las mucosas. El paciente suele tener buen aspecto excepto por el exantema. El número de plaquetas es normal o elevado, y los resultados de los análisis de orina son normales. La edad más joven, la naturaleza de las lesiones, la falta de afectación de otros órganos y una biopsia pueden ayudar a distinguir el EHA infantil de la PHS.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas de la PHS. Los resultados frecuentes pero inespecíficos incluyen la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia y las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). *El recuento de plaquetas es normal en la PHS.* Suele encontrarse sangre oculta en las muestras de heces. Las concentraciones séricas de albúmina pueden estar bajas debido a la pérdida proteínica renal o intestinal. Las pruebas de detección de autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares (ANA), no son útiles desde el punto de vista diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades. Los valores séricos de la IgA suelen estar elevados, pero no se miden siempre. Es necesario evaluar la afectación renal mediante la presión arterial, los análisis de orina y la creatinina sérica.

Las ecografías se usan a menudo en la afectación digestiva para evaluar el edema de la pared intestinal o la aparición poco frecuente de una invaginación asociada. También puede emplearse el enema con bario para diagnosticar y tratar la invaginación. Aunque no suelen ser necesarias en la PHS típica, las biopsias cutáneas y renales pueden proporcionar una información diagnóstica importante, particularmente en los casos atípicos o graves, y muestran de forma característica vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA en los tejidos afectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PHS leve y autolimitada es de *apoyo* y pretende sobre todo garantizar una analgesia, nutrición e hidratación adecuadas. Los corticoides se utilizan con mayor frecuencia para tratar la afectación digestiva significativa u otras manifestaciones que pongan en peligro la vida. Los corticoides como la prednisona oral (1-2 mg/kg/día) o en casos graves, metilprednisolona intravenosa (i.v.) durante 1-2 semanas, con una disminución gradual, reduce las molestias abdominales y articulares, pero no altera el pronóstico global. Los corticoides no se recomiendan de forma rutinaria para la prevención de complicaciones como la nefritis. La reducción rápida de los corticoides puede provocar una reactivación de los síntomas de la PHS. Aunque disponemos de pocos datos que demuestren su eficacia, las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) y el intercambio del plasma se emplean algunas veces en las enfermedades graves. En algunos pacientes, la enfermedad renal de la PHS crónica se trata con distintos inmunodepresores, como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La ERT aparece en <5% de los niños con nefritis de la PHS.

COMPLICACIONES

En casos extremos, una afectación digestiva grave, incluyendo la invaginación y la perforación intestinal, confiere una mortalidad y morbilidad significativas. La insuficiencia renal es la principal complicación a largo plazo, y se produce en el 1-2% de los niños con PHS. La enfermedad renal puede aparecer 6 meses después del diagnóstico, pero no suele hacerlo si los resultados de los análisis de orina iniciales son normales. Además, es aconsejable que los niños con PHS se sometan a controles seriados de la presión arterial y análisis de orina durante al menos 6 meses después del diagnóstico para vigilar la aparición de la nefritis.

PRONÓSTICO

En conjunto, el pronóstico de la PHS infantil es excelente, y la mayoría de los niños experimenta una evolución aguda y autolimitada que dura una media de 4 semanas. Sin embargo, el 15-60% de los niños afectados experimenta una o más recaídas, habitualmente a los 4-6 meses del diagnóstico. Con cada recidiva, los síntomas suelen ser más leves que en la presentación de la enfermedad. Los niños con una evolución inicial más grave tienen mayor riesgo de recidiva. El pronóstico a largo plazo suele depender de la gravedad y duración de la afectación digestiva y renal. La enfermedad renal crónica aparece en el 1-2% de los niños con PHS, y <5% de los que tienen una nefritis de la PHS continúan con una ERT. El riesgo de recurrencia de la PHS y de la pérdida del injerto tras un trasplante renal se estima en un 7,5% transcurridos 10 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.2 Arteritis de Takayasu

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

La arteritis de Takayasu **(AT),** conocida también como **«enfermedad sin pulsos»,** es una vasculitis crónica de los vasos grandes de origen desconocido que afecta predominantemente a la aorta y a sus ramas principales.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la AT ocurre en todo el mundo y puede afectar a la totalidad de grupos étnicos, la enfermedad es más frecuente en los asiáticos. La edad de inicio suele estar entre los 10 y los 40 años. A la mayoría de los niños se les diagnostica cuando son adolescentes, a una media de 13 años. A más del 20% de las personas con AT se les diagnostica esta enfermedad antes de los 19 años. Puede afectar a niños de menor edad, pero el diagnóstico

en la infancia es infrecuente. La AT afecta sobre todo a mujeres, con una proporción de 2-4:1 en niños y adolescentes, y de 9:1 en adultos. Las complicaciones oclusivas son más frecuentes en Estados Unidos, Europa occidental y Japón, mientras que los aneurismas predominan en el Sudeste Asiático y África.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La AT se caracteriza por una inflamación de la pared de los vasos que empieza en los vasa vasorum. Los vasos afectados están infiltrados por linfocitos T, linfocitos citolíticos espontáneos, células plasmáticas y macrófagos. Aparece una inflamación granulomatosa y de células gigantes en la media. La inflamación persistente daña la lámina elástica y la media muscular, lo que lleva a la dilatación de los vasos sanguíneos y a la formación de aneurismas. La cicatrización progresiva y la proliferación de la íntima pueden provocar estenosis u oclusiones. Las arterias subclavias, renales y carótidas son las ramas aórticas afectadas con más frecuencia; también pueden afectarse las arterias pulmonares, coronarias y vertebrales.

PATOGENIA

La etiología de la AT sigue siendo desconocida. La presencia de abundantes linfocitos T con un repertorio restringido de receptores del linfocito T en las lesiones vasculares de esta enfermedad señala la importancia de la inmunidad celular e indica la existencia de un antígeno del tejido aórtico específico pero desconocido. Se ha publicado que la expresión de interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)-α es más alta en los pacientes con la AT activa que en aquellos con la AT inactiva y los controles sanos. En algunas poblaciones de pacientes se han ligado polimorfismos génicos de la IL-1 a la AT. Algunas personas con AT tienen valores séricos elevados de anticuerpos antiendoteliales. El aumento de la AT en ciertas poblaciones étnicas y su aparición esporádica en gemelos monocigóticos y en familias indican una predisposición genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la AT es un desafío, porque las primeras manifestaciones de la enfermedad suelen ser inespecíficas. La consecuencia de esto es que el resultado puede retrasarse varios meses, y el tiempo hasta el diagnóstico suele ser más largo en los niños que en los adultos. La fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las cefaleas, la hipertensión, las mialgias, las artralgias, los mareos y el dolor abdominal suelen ser las primeras manifestaciones en la fase «anterior a la falta de pulso» de la enfermedad. Entre los niños, la hipertensión y las cefaleas son las manifestaciones más frecuentes y, cuando su presencia no tenga otra explicación posible, debería considerarse con prontitud la AT. Se ha publicado que algunas personas afectadas tienen en lugar de síntomas sistémicos complicaciones vasculares. Los síntomas clínicos de hipoperfusión aparecen solo después de una lesión vascular considerable. Las manifestaciones tardías de la enfermedad son disminución del pulso, presiones arteriales asimétricas, claudicación, fenómeno de Raynaud, insuficiencia renal y síntomas de isquemia cardiaca y pulmonar. La inflamación puede extenderse a la válvula aórtica, lo que provoca una insuficiencia valvular. Otras características pueden ser derrame pericárdico, pericarditis, pleuritis, esplenomegalia y artritis.

La enfermedad **supradiafragmática** (cayado aórtico) se manifiesta a menudo con síntomas del SNC (accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria) y cardiacos (insuficiencia cardiaca, palpitaciones). La enfermedad **infradiafragmática** (síndrome aórtico medio) puede producir hipertensión, soplos abdominales y dolor. La mayoría de los pacientes tienen afectadas las dos zonas.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto criterios diagnósticos específicos para la AT (tabla 192.5). *Es necesaria una demostración radiográfica de la vasculitis de los vasos grandes.* Se requiere una exploración física minuciosa para detectar un soplo aórtico, pulsos asimétricos o disminuidos y soplos vasculares. Las presiones arteriales en las cuatro extremidades deberían medir >10 mmHg; la asimetría en la presión arterial sistólica es indicativa de enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fase temprana de la AT, cuando predominan los síntomas inespecíficos, el diagnóstico diferencial incluye un amplio conjunto de infecciones sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y tumores malignos. Aunque la **arteritis de células gigantes,** conocida también como *«arteritis de la temporal»,* es una arteritis de los vasos grandes frecuente en adultos de edad avanzada, esta entidad es rara en la infancia. Las enfermedades no inflamatorias que pueden afectar a los vasos grandes son la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan y el de Ehlers-Danlos.

Tabla 192.5	Criterios de clasificación propuestos para la arteritis de Takayasu de inicio en la infancia

Anomalías angiográficas (tradicional, por TC o por resonancia magnética angiográfica) de la aorta o de sus ramas principales y al menos uno de los siguientes criterios:
- Disminución del (de los) pulso(s) arterial(es) periférico(s) y claudicación de las extremidades
- Diferencia en la presión arterial entre brazos o piernas >10 mmHg
- Soplos en la aorta y sus ramas principales
- Hipertensión (determinada en función de parámetros estándar pediátricos)
- Reactantes de fase aguda elevados (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en la AT son inespecíficas y no hay ninguna diagnóstica y específica. Los valores de la VSG y la PCR suelen ser elevados, y otros marcadores inespecíficos de la inflamación crónica pueden ser la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia de la inflamación crónica y la hipergammaglobulinemia. Los autoanticuerpos, incluyendo ANA y ANCA no son útiles en el diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades autoinmunitarias.

La evaluación radiográfica es esencial para establecer la afectación arterial de los vasos grandes. La arteriografía tradicional de la aorta y las ramas principales, incluidas las ramas carótidas, subclavias, pulmonares, renales y mesentéricas, puede identificar defectos en la luz, incluidas la dilatación, los aneurismas y las estenosis, incluso en vasos pequeños como las arterias mesentéricas. La figura 192.5 muestra una arteriografía clásica de un niño con AT. Aunque aún no se ha confirmado completamente en la AT, la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computarizada (ATC) proporcionan información importante sobre el espesor y el engrosamiento de la pared de los vasos, aunque los vasos más pequeños no se ven tan bien como en la angiografía tradicional. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede detectar la inflamación de la pared de los vasos, pero aún no se ha estudiado extensamente. La eco-Doppler con doble flujo en color puede identificar el engrosamiento de la pared de los vasos y evalúa la presión arterial. Se recomienda una ecocardiografía para comprobar la afectación valvular aórtica. La ecografía vascular seriada suele ser necesaria para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar el daño vascular progresivo.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento, que suele comenzar con dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona o metilprednisolona i.v.) seguidas por una disminución gradual de las mismas. Cuando la AT progresa o recidiva suele ser necesario un tratamiento ahorrador de corticoides, generalmente con metotrexato o azatioprina. La *ciclofosfamida* se reserva para la enfermedad grave o resistente al tratamiento. El resultado de una serie de casos pequeños indica además que el *micofenolato de mofetilo* o el tratamiento anti-TNFα pueden ser beneficiosos en determinados pacientes. La terapia anti-IL-6 con tocilizumab ha mostrado resultados prometedores en una pequeña serie de casos de niños con AT. Suelen ser necesarios fármacos antihipertensivos para controlar el aumento de presión arterial causado por la enfermedad renovascular.

COMPLICACIONES

El daño vascular progresivo puede provocar estenosis arterial, aneurismas y oclusiones, lo que produce síntomas isquémicos y puede ser una amenaza para los órganos o la vida. Las posibles complicaciones isquémicas son el accidente cerebrovascular, la insuficiencia o el deterioro renal, los infartos de miocardio, la isquemia mesentérica y la enfermedad arterial que pone en peligro las extremidades. Cuando estas complicaciones ocurren o son inminentes, puede ser necesaria una intervención con un implante vascular quirúrgico o angioplastia con catéter y la colocación de una endoprótesis

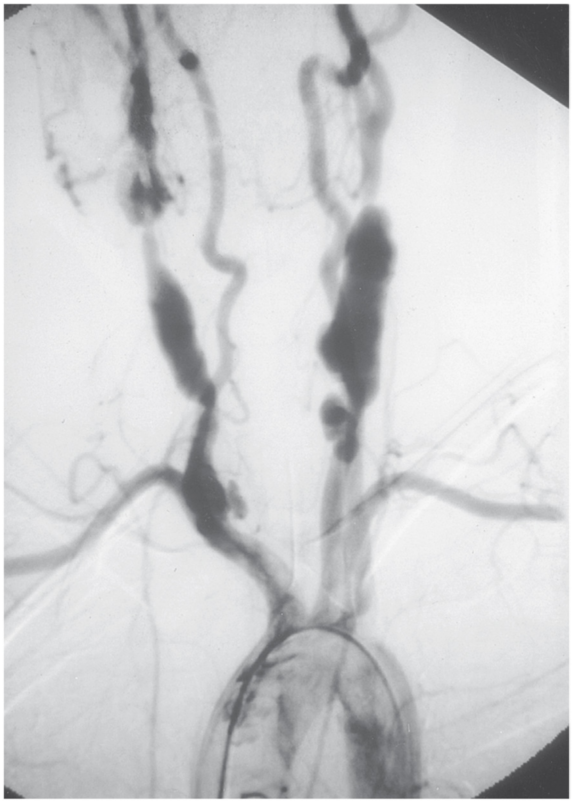

Fig. 192.5 **Niño con arteritis de Takayasu.** Angiografía tradicional que muestra una gran dilatación carótida bilateral, estenosis y dilatación postestenótica.

para restaurar el flujo sanguíneo adecuado. Se ha publicado un índice alto de estenosis recurrente después de la angioplastia y la colocación de endoprótesis. Puede ser necesaria la colocación de una válvula aórtica si aparece una insuficiencia aórtica significativa.

PRONÓSTICO

Aunque más del 20% de las personas con AT tiene una evolución monofásica y consigue una remisión continua, la mayoría sufre recaídas. La supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, aunque se ha publicado una mortalidad más alta en los niños y los adolescentes. La supervivencia total estimada de las personas con AT es del 93% a los 5 años y del 87% a los 10 años. Sin embargo, la morbilidad por las complicaciones vasculares sigue siendo alta, en particular cuando hay indicios de inflamación activa detectada mediante PCR y VSG. Debido a la lesión endotelial crónica y la inflamación, los niños y adolescentes con AT probablemente tengan un riesgo más alto de aterosclerosis acelerada. El tratamiento y la detección temprana son críticos para optimizar el resultado final en la AT.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.3 Poliarteritis nodosa y poliarteritis nodosa cutánea

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

La poliarteritis nodosa **(PAN)** es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a las arterias de tamaño pequeño y medio. Los aneurismas y la estenosis se forman a intervalos irregulares a lo largo de las arterias afectadas. La PAN cutánea está limitada a la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es rara en la infancia. Afecta por igual a niños y niñas, y la edad promedio de presentación son los 9 años. Se desconoce la causa, pero la PAN aparece después de infecciones, entre ellas las provocadas por estreptococos

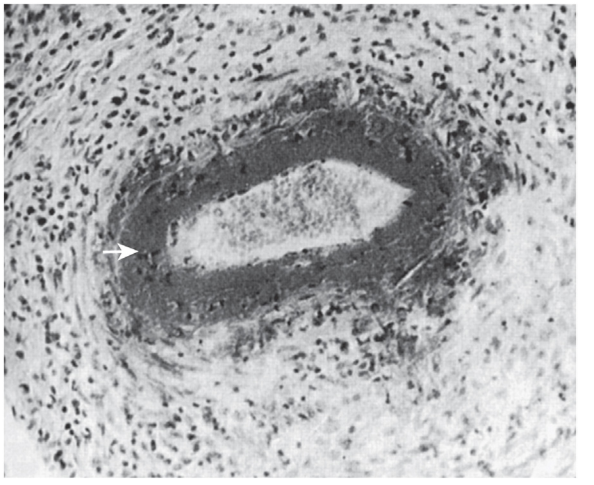

Fig. 192.6 **Poliarteritis nodosa.** Muestra de biopsia de una arteria muscular de tamaño medio que presenta una necrosis fibrinoide importante de la pared vascular *(flecha). (De Cassidy JT, Petty RE: Polyarteritis and related vasculitides. En* Textbook of pediatric rheumatology, *ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.)*

del grupo A y la hepatitis B crónica, lo que indica que pueden constituir una respuesta autoinmunitaria postinfecciosa. Las infecciones por otros microorganismos, entre ellos el virus de Epstein-Barr, *Mycobacterium tuberculosis*, el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis C, también se han asociado a la PAN. Hay una posible asociación entre la PAN y la fiebre mediterránea familiar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias muestran **vasculitis necrosante** con granulocitos y monocitos que infiltran las paredes de las arterias de tamaño pequeño y medio (fig. 192.6). La afectación suele ser segmentaria y aparecer en las bifurcaciones de los vasos. No hay inflamación granulomatosa y raramente se observan el depósito de complemento e inmunocomplejos. Se encuentran diferentes fases de inflamación, y varían desde los cambios inflamatorios leves a la necrosis fibrinoide de toda la pared asociada a la formación de aneurisma, trombosis y oclusión vascular.

PATOGENIA

Se cree que los inmunocomplejos son patogénicos, pero no se conoce bien el mecanismo. No se sabe por qué la PAN tiene predilección por los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y medio. La pared de los vasos inflamados se hace más gruesa y estrecha, lo que bloquea el flujo sanguíneo y contribuye al daño en el órgano diana característico de esta enfermedad. Aunque no existe una asociación genética clara con la PAN, la vasculitis tipo PAN es un componente de 3 afecciones autoinflamatorias monogénicas recientemente descritas.

La deficiencia de **adenosina desaminasa 2 (DADA2),** producida por mutaciones en el gen CECR1, causa una forma familiar de vasculitis en pacientes judíos georgianos con una herencia autosómica recesiva (v. cap. 188).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la PAN es variable, pero generalmente refleja la distribución de los vasos inflamados. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los niños presenta síntomas constitucionales. La pérdida de peso y el dolor abdominal intenso indican una inflamación arterial mesentérica e isquemia. La arteritis renovascular puede provocar hipertensión, hematuria o proteinuria, aunque la glomerulonefritis no es típica. Las manifestaciones cutáneas son la púrpura, lividez reticular, úlceras, isquemia digital y nódulos dolorosos. La arteritis que afecta al sistema nervioso central puede provocar accidentes cerebrovasculares, crisis isquémicas transitorias, psicosis y neuropatía periférica isquémica motora o sensitiva **(mononeuritis múltiple).** La miocarditis o la arteritis coronaria pueden provocar insuficiencia cardiaca e isquemia miocárdica; también se han descrito pericarditis y arritmias. Con frecuencia hay artralgias, artritis o mialgias. Los síntomas menos frecuentes son el dolor testicular que simula una torsión testicular, el dolor óseo y la

Tabla 192.6 Criterios de clasificación propuestos para la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia*

CRITERIO	HALLAZGOS
Histopatología	Vasculitis necrosante en arterias medianas o pequeñas
Anomalías angiográficas	La angiografía muestra aneurismas, estenosis u oclusión de arteria mediana o pequeña no debida a causa inflamatoria
Observaciones cutáneas	Lividez reticular, nódulos subcutáneos dolorosos, úlceras cutáneas superficiales, úlceras cutáneas profundas, necrosis digital, infartos en lechos ungueales o hemorragias en astilla
Afectación muscular	Mialgias o dolor muscular a la palpación
Hipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica percentil >95 para la talla
Neuropatía periférica	Neuropatía sensitiva periférica, mononeuritis motora múltiple
Afectación renal	Proteinuria (>300 mg/24 h equivalente), hematuria o cilindros de eritrocitos, alteración de la función renal (filtrado glomerular <50% de lo normal)

*La presencia de los 5 criterios proporciona un 89,6% de sensibilidad y un 99,6% de especificidad en el diagnóstico de la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

pérdida de visión debida a la arteritis retiniana. Los vasos pulmonares suelen respetarse en la PAN.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PAN requiere la demostración de la afectación de los vasos en una biopsia o una angiografía (tabla 192.6). La biopsia de las lesiones cutáneas muestra la vasculitis de los vasos pequeños o medios (v. fig. 192.6). Una biopsia renal en pacientes con manifestaciones renales puede mostrar la arteritis necrosante. La electromiografía en los niños con una neuropatía periférica identifica los nervios afectados, y una biopsia del nervio sural puede revelar una vasculitis. La arteriografía clásica es la prueba radiográfica de referencia en la PAN y muestra las zonas de dilatación aneurismática y estenosis segmentaria, el aspecto clásico «en collar de perlas» (fig. 192.7). La ARM y la ATC, las alternativas radiológicas menos cruentas, están ganando adeptos pero no son tan eficaces para identificar la enfermedad de los vasos pequeños ni en los niños de menor edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas tempranas pueden parecerse a las de la PHS, aunque la observación de las lesiones nodulares y la presencia de signos sistémicos ayudan a distinguirla de la PAN. Como la afectación vascular pulmonar es inusual en la PAN, las lesiones pulmonares hacen pensar en una vasculitis asociada a ANCA o la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades reumáticas, como el LES, tienen una afectación orgánica característica y se asocian a autoanticuerpos, lo que las distingue de la PAN. La fiebre prolongada y la pérdida de peso deberían incitarnos a considerar una enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio inespecíficas son aumento de la VSG y la PCR, anemia, leucocitosis e hipergammaglobulinemia. El sedimento urinario anómalo, la proteinuria y la hematuria indican una enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en la PAN cutánea o similares a las de la PAN sistémica. El aumento de los valores de las enzimas hepáticas puede indicar una hepatitis B o C. En todos los pacientes deberían realizarse las pruebas serológicas de la hepatitis (el antígeno de superficie de la hepatitis B y el anticuerpo de la hepatitis C).

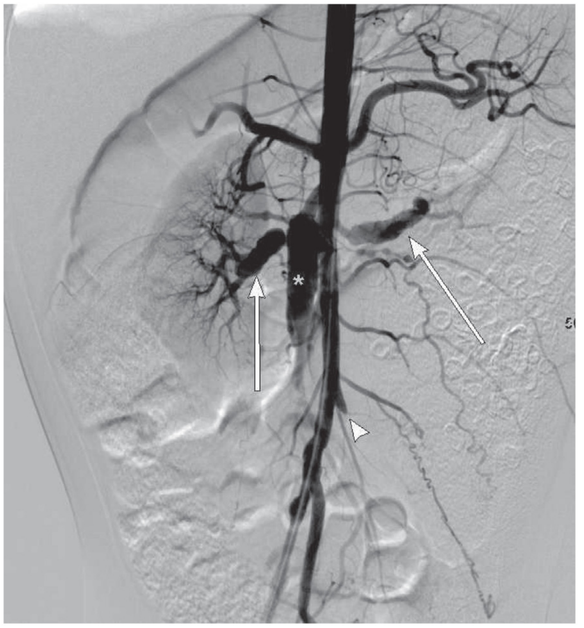

Fig. 192.7 **Niño con poliarteritis nodosa.** La aortografía abdominal muestra aneurismas bilaterales en las arterias renales *(flechas)*, aneurisma de arteria mesentérica superior *(asterisco)* y oclusión de la arteria iliaca común izquierda *(punta de flecha)*. *(Por cortesía del Dr. M. Hogan.)*

TRATAMIENTO

La *prednisona* oral (1-2 mg/kg/día) o la *metilprednisolona* (30 mg/kg/día i.v.) son la piedra angular del tratamiento. La ciclofosfamida por vía oral (v.o.) o i.v. se utiliza a menudo como tratamiento complementario, y la plasmaféresis puede ser aconsejable en la enfermedad peligrosa para la vida. Si se identifica una hepatitis B, debe iniciarse el tratamiento antiviral apropiado (v. cap. 385). La mayoría de los casos de PAN cutánea pueden tratarse con un tratamiento menos intensivo como corticoides solos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato. La azatioprina, el micofenolato mofetilo, las IGIV, la talidomida, la ciclosporina y el agentes anti-TNF como el infliximab han resultado exitosos en el tratamiento de la PAN cutánea o sistémica refractaria, aunque carecemos de ensayos clínicos. Si se identifica un desencadenante infeccioso de la PAN puede considerarse la profilaxis antibiótica.

COMPLICACIONES

Los nódulos cutáneos pueden ulcerarse y llegar a infectarse. En la PAN pueden aparecer hipertensión e insuficiencia renal crónica por la afectación renovascular. La afectación cardiaca puede provocar la disminución de la actividad cardiaca o la enfermedad de la arteria coronaria. La vasculitis mesentérica puede predisponer a malabsorción, rotura e infarto intestinal. El accidente cerebrovascular y la ruptura del aneurisma arterial hepático son complicaciones poco frecuentes en esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La evolución de la PAN varía desde la enfermedad leve con pocas complicaciones a una multiorgánica y grave con una morbilidad y mortalidad altas. Los malos factores pronósticos en la PAN son el aumento de la creatinina sérica, la proteinuria, la afectación digestiva, la miocardiopatía y la afectación del SNC. Un tratamiento inmunosupresor intensivo y temprano incrementa la probabilidad de remisión clínica. En comparación con la enfermedad en los adultos, la PAN infantil se asocia a una mortalidad menor. Es poco probable que la PAN cutánea se transforme en una enfermedad sistémica. Reconocer y tratar la enfermedad desde el principio es importante para minimizar las posibles complicaciones vasculares a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.4 Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por la afectación de los vasos pequeños, los ANCA circulantes y el escaso depósito de inmunocomplejos en los tejidos afectados, de ahí el término de **vasculitis pauciinmune**. La vasculitis asociada a ANCA se clasifica en tres formas distintas: **granulomatosis con polivasculitis (GPV),** antes granulomatosis de Wegener, **polivasculitis microscópica (PVM)** y **granulomatosis eosinofílica con polivasculitis,** antes síndrome de Churg-Strauss **(SCS)** (v. tabla 192.1).

EPIDEMIOLOGÍA

La GPV es una vasculitis de los vasos pequeños y medianos granulomatosa necrosante que aparece a cualquier edad y afecta a las vías respiratorias superior e inferior y a los riñones. Aunque la mayoría de los casos de GPV se produce en los adultos, la enfermedad también aparece en los niños, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 14 años. Existe un predominio femenino de 3-4:1, y la GPV pediátrica prevalece en las personas caucásicas.

La PVM es una vasculitis necrosante de los vasos pequeños con características clínicas similares a las de la GPV, pero sin granulomas ni afectación de la vía respiratoria superior. El SCS es una vasculitis granulomatosa necrosante de los vasos pequeños (granulomatosis alérgica) asociada a asma refractaria al tratamiento y eosinofilia periférica. La PVM y el SCS son poco frecuentes en los niños, y ninguna de estas dos enfermedades parece mostrar predilección de sexo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La **vasculitis necrosante** es la característica histológica cardinal en la GPV y la PVM. Las biopsias renales suelen demostrar una glomerulonefritis en medias lunas con poco o ningún depósito de inmunocomplejos («pauciinmunitario»), en comparación con las biopsias de los pacientes con LES. Aunque la inflamación granulomatosa es frecuente en la GPV y el SCS, no suele estar presente en la PAM. Las biopsias que muestran infiltrados eosinofílicos perivasculares distinguen el SCS de la PVM y la GPV (tabla 192.7).

PATOGENIA

La etiología de la vasculitis asociada a ANCA sigue siendo desconocida, aunque los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales están implicados en su patogenia. Los neutrófilos y los monocitos están activados por los ANCA, de forma específica por los antígenos asociados a ANCA proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), y liberan citocinas proinflamatorias como el TNFα y la IL-8. La localización de estas células inflamatorias en el endotelio provoca el daño vascular característico de las vasculitis por ANCA. Se desconoce el motivo por el cual las vías respiratorias y los riñones son los objetivos preferentes en la GPV y la PVM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución inicial de la enfermedad se caracteriza por síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias. En la GPV, la afectación de las vías respiratorias altas puede manifestarse como sinusitis, úlceras nasales, epistaxis, otitis media e hipoacusia. Los síntomas de las vías respiratorias bajas en la GPV son tos, sibilancias, disnea y hemoptisis. Una hemorragia pulmonar puede provocar una insuficiencia respiratoria superficial. En comparación con los adultos, la GPV en los niños suele complicarse con una estenosis subglótica (fig. 192.8). La lesión inducida por la inflamación del cartílago nasal puede producir una deformidad nasal en silla de montar (fig. 192.8). La afectación oftalmológica consiste en conjuntivitis, escleritis, uveítis, neuritis óptica y seudotumor orbitario invasor (que provoca proptosis). La vasculitis perineural o la compresión directa de los nervios por las lesiones granulomatosas pueden provocar neuropatías craneales y periféricas. La hematuria, la proteinuria y la hipertensión en la GPV señalan una enfermedad renal. Las lesiones cutáneas son la púrpura palpable y las úlceras. La tromboembolia venosa es una complicación de la GPV poco frecuente pero potencialmente mortal. Las frecuencias de afectación orgánica durante la evolución de la enfermedad en la GPV son: vía respiratoria, 74%; riñones, 83%; articulaciones, 65%; ojos, 43%; piel, 47%; senos, 70%, y sistema nervioso, 20%. La tabla 192.8 enumera los criterios de clasificación de la GPV de comienzo en la infancia.

La presentación clínica de la PVM se parece mucho a la de la GPV, aunque la enfermedad de los senos es menos frecuente; pueden dominar las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las mialgias y las artralgias; otros órganos sistémicos afectados son la piel, el SNC, el músculo, el corazón y los ojos. El **SCS** provoca con frecuencia una inflamación de las vías respiratorias altas y bajas, pero la destrucción del cartílago es poco frecuente. El SCS puede mostrar al principio una rinitis/sinusitis crónica o recurrente, poliposis nasal, lesiones pulmonares variables y un asma difícil de tratar. La eosinofilia (>10% de leucocitos) con infiltrados pulmonares puede preceder a la fase vasculítica. Otros órganos afectados son la piel, el corazón, neuropatía periférica, el tubo digestivo y el músculo. La afectación neural en el SCS es infrecuente.

DIAGNÓSTICO

La GPV debería considerarse en los niños con sinusitis resistente, infiltrados pulmonares y pruebas de nefritis. La radiografía torácica no suele detectar las lesiones pulmonares, y la TC torácica puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, linfadenopatía mediastínica y lesiones cavitadas (fig. 192.9). El diagnóstico se confirma por la presencia de c-ANCA específicos frente a la PR3 (ANCA-PR3) y la observación de la vasculitis granulomatosa necrosante en las biopsias pulmonar, sinusal y renal. Los ANCA son positivos en aproximadamente el 90% de los niños con GPV, y la presencia de anti-PR3 mejora la especificidad de esta prueba.

En la PVM también suele haber ANCA (70% de los pacientes), pero normalmente son p-ANCA con reactividad frente a la MPO (ANCA-MPO). La PVM puede distinguirse de la PAN por la presencia de ANCA y la tendencia a la afectación de los vasos pequeños. Los ANCA son positivos en el 50-70% de los casos de SCS, y son más frecuentes los ANCA-MPO que los ANCA-PR3. Además, la presencia de asma crónica y eosinofilia periférica sugiere el diagnóstico del SCS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ANCA no están presentes en otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis. El **síndrome de Goodpasture** se caracteriza por los anticuerpos frente a la membrana basal glomerular. Los fármacos

Tabla 192.7 Características diagnósticas diferenciales de la vasculitis de los vasos pequeños

CARACTERÍSTICA	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS*	POLIVASCULITIS MICROSCÓPICA
Signos y síntomas de la vasculitis de vasos pequeños†	+	+	+	+
Depósitos inmunitarios, sobre todo de IgA	+	–	–	–
Anticuerpos circulantes contra el citoplasma del neutrófilo	–	+ (PR3)	+ (MPO > PR3)	+ (MPO)
Vasculitis necrosante	–	+	+	+
Inflamación granulomatosa	–	+	+	–
Asma y eosinofilia	–	–	+	–

*Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis.
†Los síntomas y signos de la vasculitis de vasos pequeños son la púrpura, otros exantemas, las artralgias, la artritis y los síntomas constitucionales.
MPO, anticuerpos reactivos contra la mieloperoxidasa; PR3, anticuerpos reactivos contra la proteinasa 3; +, presencia; –, ausencia.
Adaptada de Jeannett JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis, *N Engl J Med* 337:1512-1523, 1997.

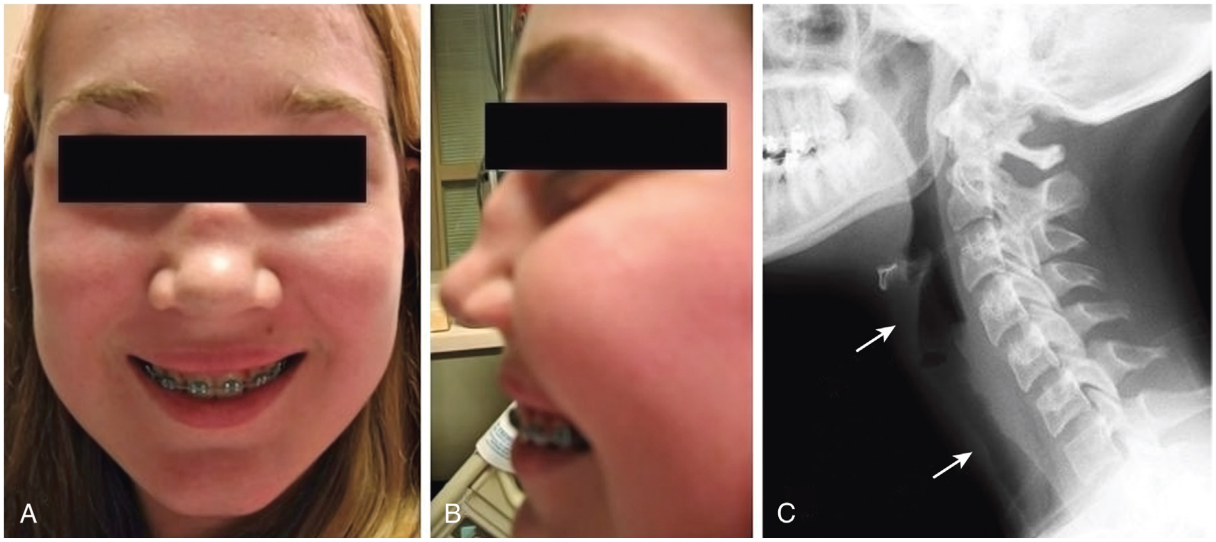

Fig. 192.8 Adolescente con granulomatosis con polivasculitis. **A** y **B,** Proyección anterior y lateral de una deformidad de nariz en silla de montar. **C,** Segmento de irregularidad traqueal posterior subglótica (entre las *flechas*) en una radiografía lateral del cuello.

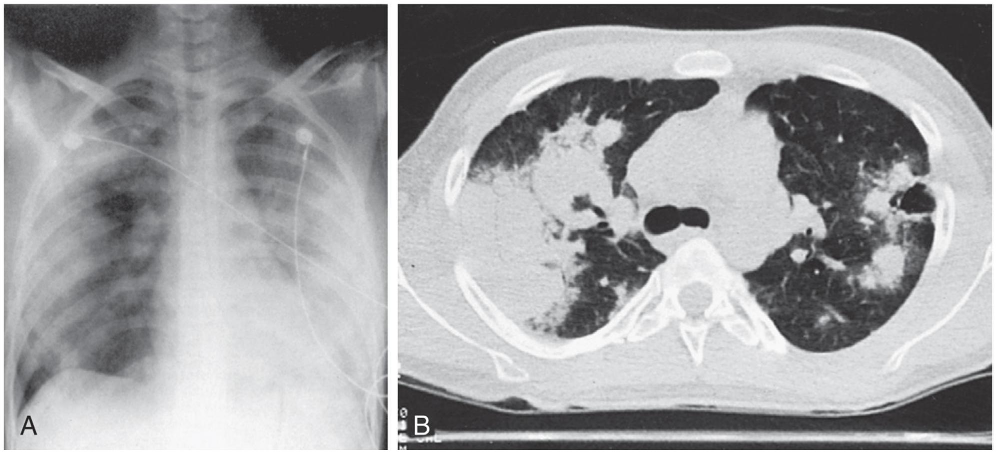

Fig. 192.9 Radiografías de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en la granulomatosis con polivasculitis (GPV). **A,** Radiografía torácica de una niña de 14 años con GPV y hemorragia pulmonar. Se visualizan infiltrados algodonosos bilaterales extensos. **B,** TC torácica de un paciente de 17 años con GPV. Se observan consolidación de espacio aéreo, engrosamiento septal y una lesión cavitada única. (**A,** *De Cassidy JT, Petty RE: Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis. En* Textbook of pediatric rheumatology, *ed 3, Philadelphia, 1995, Saunders;* **B,** *De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 10, vol 1, Philadelphia, 2004, Mosby.)*

Tabla 192.8	Criterios de clasificación de EULAR/PRES de la granulomatosis con polivasculitis de comienzo pediátrico*
Estudio histopatológico que muestra inflamación granulomatosa	
Afectación de vía respiratoria superior	
Afectación laríngea, traqueal o bronquial	
Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos	
Afectación renal	
Proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos, glomerulonefritis pauciinmunitaria necrosante	

*El diagnóstico exige 3 de 6 criterios.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

como el propiltiouracilo, la hidralazina y la minociclina se asocian a la vasculitis con ANCA (habitualmente ANCA perinuclear) inducida por fármacos. El LES y la PHS pueden manifestarse como hemorragia pulmonar y nefritis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Anomalías no específicas de laboratorio incluyen valores elevados de la VSG y la PCR, leucocitosis y trombocitosis, que están presentes en la mayoría de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, pero son inespecíficos. La anemia puede deberse a la inflamación crónica o a la hemorragia pulmonar. Los anticuerpos ANCA muestran dos patrones de inmunofluorescencia distintos: *perinuclear* (p-ANCA) y *citoplásmico* (c-ANCA). Además, los ANCA también pueden definirse por su especificidad frente a PR3 o MPO. La GPV se asocia con fuerza a los anticuerpos c-ANCA/anti-PR3, mientras que el 75% de los pacientes con PVM tienen p-ANCA positivos (v. tabla 192.7). No hay una correlación clara entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad o las recaídas.

TRATAMIENTO

Cuando afecta de forma significativa a las vías respiratorias bajas o a los riñones, el tratamiento de inducción inicial consiste generalmente en prednisona (2 mg/kg/día v.o. o metilprednisolona 30 mg/kg/día × 3 días i.v.) junto a ciclofosfamida oral una vez al día o i.v. una vez al mes. El *rituximab,* un anticuerpo monoclonal contra CD20 en linfocitos B activados, es una opción para el tratamiento de inducción en las vasculitis con ANCA, aunque se ha estudiado sobre todo en adultos. La *plasmaféresis* junto con metilprednisolona tiene un papel en la terapia de pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad, como hemorragia pulmonar o ERT, con la capacidad de reducir la dependencia de la diálisis. Los pacientes efectúan una transición a un fármaco de mantenimiento menos tóxico (generalmente metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo) en 3-6 meses, una vez alcanzada la remisión. Suele recetarse trimetoprima-sulfametoxazol (un comprimido de 180 mg/800 mg 3 días/semana) como profiláctico frente a una infección por *Pneumocystis jirovecii* y para reducir la colonización bacteriana de las vías respiratorias altas por *S. aureus,* que puede desencadenar la enfermedad. Si la enfermedad se limita a las vías respiratorias altas, los corticoides (1-2 mg/kg/día) y el metotrexato (0,5-1 mg/kg/semana) pueden ser el tratamiento de primera línea.

El *mepolizumab*, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5, puede desempeñar un papel en el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (SCS).

COMPLICACIONES

Las lesiones de las vías respiratorias altas pueden invadir la órbita y ser una amenaza para el nervio óptico, y las lesiones en el oído pueden provocar una pérdida auditiva permanente. Las complicaciones respiratorias son la hemorragia pulmonar que puede poner en peligro la supervivencia y la obstrucción de las vías respiratorias altas causada por la estenosis subglótica. La enfermedad pulmonar crónica secundaria a la inflamación granulomatosa, las lesiones cavitadas y la cicatrización pueden predisponer a las complicaciones infecciosas. La glomerulonefritis crónica puede progresar a una ERT en un subgrupo de pacientes con una enfermedad avanzada o tratada incorrectamente.

PRONÓSTICO

La evolución es variable, pero se produce una recidiva en hasta el 60% de los pacientes. Con la introducción de la ciclofosfamida y de otros fármacos inmunosupresores se ha reducido la mortalidad. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de sufrir una afectación multiorgánica, de enfermedad renal y de estenosis subglótica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.5 Otros síndromes vasculíticos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels y Stacy P. Ardoin

Pueden aparecer en la infancia otras enfermedades vasculíticas; la más frecuente es la **enfermedad de Kawasaki** (v. cap. 191). La **enfermedad de Behçet** es una forma rara de vasculitis que se observa en niños de ascendencia turca y mediterránea, caracterizada por la tríada de estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales y uveítis (v. cap. 186).

La **vasculitis por hipersensibilidad** es una vasculitis cutánea desencadenada por la exposición a fármacos o toxinas. El exantema es una púrpura palpable u otro exantema inespecífico. Las biopsias cutáneas revelan cambios característicos de la **vasculitis leucocitoclástica** (vasos pequeños con infiltración neutrofílica extravascular o neutrofílica perivascular) (tabla 192.9). La **vasculitis urticarial hipocomplementémica** afecta a los vasos pequeños y se manifiesta como una urticaria periódica que se resuelve a lo largo de varios días, pero deja una hiperpigmentación residual. Esta enfermedad se asocia a concentraciones bajas del componente del complemento C1q y las manifestaciones sistémicas son fiebre, síntomas digestivos, artritis y glomerulonefritis. Algunos pacientes con vasculitis urticarial presentan niveles de complemento normales. La **vasculitis crioglobulinémica** puede complicar la crioglobulinemia idiopática mixta y es una vasculitis de los vasos pequeños que afecta a la piel, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La **vasculitis primaria del sistema nervioso central** constituye una vasculitis limitada al SNC y requiere la exclusión de otras vasculitis sistémicas. **La enfermedad de vasos grandes** (angiografía positiva) puede ser progresiva o no progresiva y puede manifestarse con deficiencias focales similares a un accidente cerebrovascular oclusivo con hemiparesia, deficiencias motoras focales acentuadas o finas, trastornos del lenguaje o deficiencias de nervios craneales. Se observan deficiencias cognitivas difusas, de memoria y de concentración así como trastornos conductuales en el 30-40% de los pacientes. La **enfermedad de vasos pequeños** (angiografía negativa, biopsia positiva) manifiesta con mayor frecuencia problemas de lenguaje y déficits difusos como los problemas cognitivos, de memoria, conductuales y de concentración, así como convulsiones focales. En ambos tipos de vasculitis cerebral, los pacientes pueden tener una VSG o PCR elevada y hallazgos anormales en el LCR (aumento de proteínas, pleocitosis), aunque esto no se encuentra en todos los pacientes. El diagnóstico sigue siendo un desafío, y la biopsia cerebral a menudo está indicada para confirmar el diagnóstico y excluir los cuadros que simulan una vasculitis, como las infecciones que podrían empeorar con el tratamiento inmunosupresor (tabla 192.10).

Tabla 192.9 Criterios para el diagnóstico de la vasculitis por hipersensibilidad*

CRITERIOS	DEFINICIÓN
Edad de inicio >16 años	Desarrollo de síntomas después de los 16 años
Medicación al inicio de la enfermedad	La medicación que pudo haber sido un factor desencadenante que se tomó al inicio de los síntomas
Púrpura palpable	Exantema purpúrico ligeramente elevado en 1 o más áreas; no palidece con la presión y no está relacionado con trombocitopenia
Exantema maculopapular	Lesiones planas y elevadas de varios tamaños en 1 o más áreas de la piel
Biopsia, incluyendo arteriola y vénula	Cambios histológicos que muestran granulocitos en una ubicación perivascular o extravascular

*Para fines de clasificación, se dice que un paciente tiene vasculitis por hipersensibilidad si están presentes al menos 3 de estos criterios. La presencia de ≥3 criterios tiene una sensibilidad diagnóstica del 71,0% y una especificidad del 83,9%. El criterio de edad no es aplicable en niños.

Adaptada de Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis, *Arthritis Rheum* 33:1108-1113, 1990 (tabla 2, pág. 1110); and *Textbook of pediatric rheumatology,* ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 38.2, p 511).

La **vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva**, conocida también como *angiopatía transitoria del SNC,* es una variante más benigna y puede verse tras una infección por varicela. El **síndrome de Cogan** es raro en los niños; sus posibles manifestaciones clínicas son síntomas constitucionales, enfermedad ocular inflamatoria como uveítis, epiescleritis, o queratitis intersticial, disfunción vestibuloauditiva (vértigo, pérdida auditiva, tinitus), artritis y vasculitis de grandes vasos o aortitis. La arteriopatía cerebral autosómica **dominante** con infartos subcorticales y leucoencefalopatía **(ACADISL)** es producida por mutaciones en el gen *NOTCH3* y se manifiesta con accidente cerebrovascular, cambios de humor, deterioro cognitivo y migrañas; es un imitador de vasculitis y presenta gránulos osmofílicos en arterias cerebrales. La **ACARISL** (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) es otra imitación de vasculitis causada por mutaciones en el gen *HTRA1.* Se manifiesta con pérdida de cabello de inicio temprano, espasticidad, accidentes cerebrovasculares, pérdida de memoria y cambios de personalidad.

La identificación de estos síndromes vasculíticos requiere una anamnesis y exploración física exhaustivas. En la tabla 192.11 se describen otras consideraciones diagnósticas. Aunque se adapta a la gravedad de la enfermedad, el tratamiento suele incluir prednisona (más de 2 mg/kg/día). Fármacos inmunosupresores potentes, como la ciclofosfamida, están indicados frecuentemente, particularmente en la vasculitis primaria del SNC para prevenir el rápido deterioro neurológico. Para las vasculitis por hipersensibilidad está indicado retirar el fármaco o la toxina desencadenante si es posible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 192.10 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria en pequeños vasos del sistema nervioso central (SNC) en niños

VASCULITIS DEL SNC QUE COMPLICA OTRAS ENFERMEDADES

Infecciones
- Bacteriana: *Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae*
- Viral: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, enterovirus, virus varicela-zóster, virus de la hepatitis C, parvovirus B19, virus del West Nile
- Fúngica: *Candida albicans, Actinomyces, Aspergillus*
- Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum*

Enfermedades reumáticas e inflamatorias
- Vasculitis sistémica como la granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet
- Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, morfea
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndromes autoinflamatorios
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Neurosarcoidosis
- Deficiencia de adenosina desaminasa-2

Otras
- Vasculitis inducida por fármacos
- Vasculitis asociada a malignidad

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CEREBRALES NO VASCULÍTICAS

Enfermedades desmielinizantes
- Esclerosis múltiple, encefalomielitis desmielinizante aguda (EDMA), neuritis óptica, mielitis transversa

Enfermedad inflamatoria cerebral mediada por anticuerpos
- Encefalitis por antirreceptor de NMDA, neuromielitis óptica (NMO), encefalitis límbica asociada a anticuerpos (anticuerpos contra LGI, AMP, proteína de unión a AMP), encefalopatía de Hashimoto, enfermedad celíaca, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (TNAPAIE)

Enfermedad cerebral inflamatoria asociada a linfocitos T
- Encefalitis de Rasmussen

Otros
- Síndrome de epilepsia relacionada con la infección febril (SERIF)

VASCULOPATÍAS NO INFLAMATORIAS
- Hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes), enfermedad tromboembólica
- Vasculopatía por radiación, enfermedad del injerto contra el huésped
- Enfermedades metabólicas y genéticas como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (ACADISL), encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (EMALS), ACARISL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), miocardiopatía, enfermedad de Fabray
- Malignidad (linfoma)

Modificada de Gowdie P, Twilt M, Benseler SM: Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 27:1448-1459, 2012.

Tabla 192.11 Consideraciones diagnósticas de otros síndromes vasculíticos

SÍNDROME VASCULÍTICO	ABORDAJE DIAGNÓSTICO
Vasculitis por hipersensibilidad	Biopsia cutánea que demuestre la vasculitis leucocitoclástica
Vasculitis urticarial hipocomplementémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de los vasos pequeños Concentraciones bajas de C1q circulante
Vasculitis crioglobulinémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de vasos pequeños Determinación de crioglobulinas séricas Exclusión de infecciones por hepatitis B o C
Vasculitis primaria del SNC	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC Consideración de biopsia de duramadre o cerebral
Vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC
Síndrome de Cogan	Evaluaciones oftalmológica y audiológica Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis aórtica

RMA, resonancia magnética angiográfica; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.

Capítulo 193

Síndromes de dolor osteomuscular

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Los niños que acuden al pediatra refieren con frecuencia dolor osteomuscular, y este es el problema más frecuente por el que se deriva a los niños a los reumatólogos pediátricos. La prevalencia estimada del dolor osteomuscular persistente en muestras comunitarias varía aproximadamente un 10-30%. Aunque las enfermedades como la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden manifestarse en forma de dolor osteomuscular persistente, la mayoría de los dolores osteomusculares referidos en los niños son de naturaleza benigna y atribuibles a un traumatismo, uso excesivo y variaciones normales del crecimiento esquelético. En un subgrupo de niños aparece un dolor crónico aunque no haya anomalías físicas ni de laboratorio. Los niños con síndromes de dolor osteomuscular idiopático también suelen tener dolor subjetivo notable y deterioro funcional. Por tanto, el tratamiento más adecuado abarca procedimientos farmacológicos y no farmacológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los síndromes de dolor osteomuscular crónico refieren dolor durante al menos 3 meses de duración sin anomalías objetivas en la exploración física ni en el estudio de cribado de laboratorio. Además, los niños y adolescentes afectados suelen referir dolor persistente a pesar del tratamiento anterior con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos. La localización varía dependiendo de si el dolor está localizado en una extremidad aislada o si es más difuso y afecta a múltiples extremidades. El dolor puede empezar en una sola zona del cuerpo antes de intensificarse e irradiarse a otras zonas con el tiempo. La incidencia de estos síndromes aumenta con la edad y es más alta en las mujeres, lo que hace que las adolescentes tengan un riesgo superior.

Tabla 193.1 Posibles indicadores de causas benignas frente a graves del dolor osteomuscular

OBSERVACIÓN CLÍNICA	CAUSA BENIGNA	CAUSA GRAVE
Efectos del descanso frente a la actividad en el dolor	Alivio con el reposo y empeoramiento con la actividad	Presente durante el reposo puede aliviarse con la actividad
Momento del día en el que aparece el dolor	Al final del día y por la noche	Por la mañana*
Edema articular objetivo	No	Sí
Características articulares	Hipermóvil/normal	Rigidez, limitación de la amplitud de movimiento
Sensibilidad ósea	No	Sí
Fuerza muscular	Normal	Disminuida
Marcha	Normal	Cojera o negativa a caminar
Crecimiento	Patrón de crecimiento normal o aumento de peso	Retraso del crecimiento y pérdida de peso
Síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, malestar general)	Astenia sin otros síntomas constitucionales	Sí
Pruebas de laboratorio	Hemograma, VSG y PCR normales	Hemograma alterado, aumento de la VSG y de la PCR
Pruebas de imagen	Normal	Derrame, osteopenia, líneas metafisarias radiotransparentes, pérdida del espacio articular, destrucción ósea

*El dolor del cáncer suele ser intenso y empeora durante la noche.
PCR, concentración de proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.
Adaptada de Malleson PN, Beauchamp RD: Diagnosing musculoskeletal pain in children, *CMAJ* 165:183-188, 2001.

Los síntomas somáticos de los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular suelen ir acompañados de sufrimiento psicológico, dificultades para dormir y un deterioro funcional en los dominios familiar, escolar y social. El **sufrimiento psicológico** puede incluir síntomas de ansiedad y depresión, como crisis de llanto frecuentes, astenia, alteraciones del sueño, sentimientos de insignificancia, mala concentración y preocupación constante. Ciertamente, un número considerable de niños con síndromes de dolor osteomuscular presentan el abanico completo de síntomas psicológicos, lo que justifica el diagnóstico adicional de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad asociados (es decir, episodio depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado). Las **alteraciones del sueño** en estos niños abarcan la dificultad para quedarse dormidos, múltiples despertares nocturnos, la interrupción de los ciclos de sueño y vigilia con un incremento del sueño diurno, el sueño no reparador y la astenia.

Para los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular, la constelación del dolor, el sufrimiento psicológico y las alteraciones del sueño suelen conducir a un grado mayor de deterioro funcional. Es frecuente la falta de atención en el colegio, y los niños pueden esforzarse para completar otras actividades diarias relacionadas con los cuidados personales y la participación en las tareas domésticas. También puede empeorarse la forma física, así como aparecer cambios en la marcha y en la postura, ya que los niños evitan el contacto con la zona corporal afectada o su uso por el dolor. También pueden interrumpirse las relaciones con los compañeros por las menores oportunidades de interacción social debido al dolor. Por tanto, estos niños y adolescentes suelen referir aislamiento social y soledad, lo que se traduce en escasas amistades y falta de participación en actividades extraescolares.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de un síndrome de dolor osteomuscular suele alcanzarse por exclusión cuando la exploración física minuciosa y repetida y las pruebas de laboratorio no revelan ninguna causa. En la presentación inicial, a los niños que refieren dolor se les debe hacer una anamnesis clínica directa y una exploración física completa que busque una etiología obvia (esguinces, distensiones o fracturas), las características del dolor (localizado o difuso) y pruebas de afectación sistémica. Una anamnesis exhaustiva puede ser particularmente útil a la hora de proporcionar pistas sobre la posibilidad de que haya una enfermedad subyacente o sistémica. La presencia de fiebre recurrente o reciente puede ser indicativa de un proceso inflamatorio o neoplásico si el dolor también se acompaña de síntomas que empeoran con el tiempo o de pérdida de peso.

Por tanto, la repetición de las exploraciones físicas de los niños afectados puede revelar el desarrollo posterior de enfermedades reumáticas o de otro tipo y de sus manifestaciones. Debería individualizarse la necesidad de solicitar pruebas adicionales, dependiendo de los síntomas específicos y de las observaciones físicas. Habría que continuar con el cribado de laboratorio y las radiografías si existe la sospecha de ciertos procesos mórbidos subyacentes. Los posibles indicadores de una causa grave, en oposición a una causa benigna, de dolor osteomuscular son el dolor en reposo y que mejora durante la actividad, el edema articular durante la exploración física, la rigidez o la limitación de la amplitud de movimiento en las articulaciones, el dolor óseo a la palpación, la debilidad muscular, el retraso del crecimiento, la pérdida de peso y los síntomas constitucionales (es decir, fiebre, malestar general) (tabla 193.1). En el caso de los estudios de cribado de laboratorio, el hemograma completo y la medida de la velocidad de sedimentación globular (VSG) probablemente sean anómalos en los niños con dolor secundario a una infección ósea o articular, el LES o un tumor maligno. Los tumores óseos, las fracturas y otros trastornos focales resultantes de una infección, un tumor maligno o un traumatismo pueden identificarse con frecuencia a través de estudios radiográficos, entre ellos las radiografías simples, la RM y, con menor frecuencia, las gammagrafías óseas con tecnecio-99m.

La presencia de dolor persistente acompañado de sufrimiento psicológico, trastornos del sueño y deterioro funcional sin observaciones físicas ni de laboratorio objetivas anómalas hace pensar en el diagnóstico de un síndrome **idiopático** de dolor osteomuscular. Todos los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular comparten esta constelación general de síntomas en la presentación. Los pediatras ven habitualmente diversos síndromes de dolor más específicos que pueden diferenciarse por la región anatómica y los síntomas asociados. En la tabla 193.2 se proporciona una lista de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular, que incluye los dolores del crecimiento (v. cap. 193.1), la fibromialgia (v. cap. 193.3), el síndrome de dolor regional complejo (v. cap. 193.4), los síndromes de dolor localizado, la lumbalgia y los síndromes de dolor crónico relacionados con el deporte (p. ej., la enfermedad de Osgood-Schlatter).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular es mejorar la funcionalidad en lugar de aliviar el dolor, y puede que estos dos resultados deseables no se obtengan simultáneamente. Ciertamente, es frecuente que los niños con síndromes de dolor osteomuscular continúen refiriendo dolor incluso aunque hayan reanudado la actividad normal (p. ej., aumento de la asistencia escolar y de la participación en actividades extraescolares). En todos los niños y adolescentes afectados, la asistencia escolar continuada es crucial, ya que es la marca distintiva del funcionamiento normal en este grupo de edad. Es necesario explicar con claridad la naturaleza dual del tratamiento dirigido a la funcionalidad y al dolor a los niños y a sus familias para definir mejor los objetivos mediante los cuales se medirán los éxitos del tratamiento. De hecho, los niños y las familias necesitan apoyo

Tabla 193.2 Síndromes de dolor osteomuscular frecuentes en los niños por región anatómica

REGIÓN ANATÓMICA	SÍNDROMES DOLOROSOS	
Hombro	Síndrome por compresión	
Codo	Codo de la liga infantil Fracturas por avulsión Osteocondritis disecante	Codo de tenista Enfermedad de Panner
Brazo	Síndrome de hipermovilidad localizada Síndrome doloroso regional complejo	
Pelvis y cadera	Lesiones por avulsión Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Luxación de la epífisis de la cabeza femoral Displasia congénita de la cadera
Rodilla	Osteocondritis disecante Enfermedad de Osgood-Schlatter Síndrome de Sinding-Larsen	Síndrome rotulofemoral Síndromes por mala alineación
Pierna	Dolores del crecimiento Síndrome de dolor regional complejo Síndrome localizado de hipermovilidad	Dolor tibial Fracturas por sobrecarga Síndromes compartimentales
Pie	Fascitis plantar Unión tarsal Fracturas por sobrecarga	Tendinitis de Aquiles Juanete juvenil
Columna vertebral	Distensión osteomuscular Espondilolistesis Espondilólisis	Escoliosis Enfermedad de Scheuermann (cifosis) Lumbalgia
Generalizado	Síndrome de hipermovilidad Fibromialgia juvenil Síndrome de dolor generalizado	

Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 33:625-660, 2007 (Box 1).

para no autolimitarse al objetivo de aliviar el dolor y embarcarse en objetivos terapéuticos más amplios de mejor funcionalidad.

Las modalidades de tratamiento recomendadas suelen incluir la fisioterapia y el tratamiento ocupacional, los procedimientos farmacológicos y los psicoterapéuticos y cognitivo-conductuales. El objetivo común del **tratamiento físico** es mejorar la actividad física de los niños y debería poner énfasis en la participación en ejercicios aeróbicos intensos pero graduales. Los procesos **farmacológicos** deberían usarse de forma racional. Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse) están indicados para el tratamiento de las alteraciones del sueño; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad si se presentan. Se autoriza la derivación para una evaluación psicológica si estos síntomas no se resuelven con el tratamiento inicial o si aparecen ideas suicidas. Los procedimientos **psicoterapéuticos** y la **terapia cognitivo-conductual (TCC)** suelen diseñarse para enseñar a los niños y adolescentes habilidades que les ayuden a controlar las respuestas conductuales, cognitivas y psicológicas al dolor. Los componentes específicos suelen incluir la reestructuración cognitiva, la relajación, la distensión y habilidades para resolver problemas; los objetivos adicionales del tratamiento son la higiene del sueño y la planificación de las actividades, todo ello con la finalidad de restablecer los patrones de sueño normales y las actividades de la vida diaria. La educación e implicación de los padres en la intervención psicológica es importante para asegurar que el progreso se mantenga. Pueden ser aconsejables abordajes familiares más intensivos si se identifican barreras al tratamiento en el ámbito familiar. Entre dichas barreras pueden encontrarse estrategias parentales o dinámicas familiares que perpetúan la queja de dolor de los niños, como respuestas excesivamente solícitas al dolor del niño y modelos mal adaptados de afrontamiento del dolor.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síndromes de dolor osteomuscular pueden afectar negativamente al desarrollo de los niños y a su funcionamiento social futuro. El empeoramiento del dolor y los síntomas asociados de depresión y ansiedad pueden llevar a ausencias escolares significativas, al aislamiento social y a retrasos en el desarrollo al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. De forma específica, adolescentes pueden no alcanzar el nivel de autonomía e independencia necesario para las actividades propias de la edad como la asistencia al colegio, el vivir fuera de casa y el desempeño de un trabajo. Por suerte, no todos los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular experimentan este grado de deterioro, pero muchos niños experimentan dolor persistente durante un año o más. Los factores que contribuyen a la persistencia del dolor son cada vez más comprendidos e incluyen el sexo femenino, la etapa puberal en la aparición del dolor, la edad avanzada de aparición del dolor, el aumento de la angustia psicológica asociada con el dolor, la hipermovilidad articular y una mayor deficiencia funcional. La probabilidad de conseguir una buena salud aumenta con un tratamiento multidisciplinar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.1 Dolores del crecimiento

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Conocidos de forma más exacta como **dolores nocturnos benignos de la infancia,** los dolores del crecimiento afectan al 10-20% de los niños, con una incidencia máxima entre los 4 y los 12 años. El dolor no aparece durante los periodos de crecimiento rápido ni en las zonas de crecimiento. Los dolores de crecimiento, la causa más frecuente de dolor osteomuscular recurrente en los niños, son intermitentes y bilaterales, y afectan predominantemente a la parte anterior del muslo, la espinilla y la pantorrilla, pero no a las articulaciones. En ocasiones puede haber un dolor bilateral en las extremidades superiores asociado con dolor en la pierna; no hay dolor aislado en las extremidades superiores. Los niños suelen describir con frecuencia calambres musculares o dolor que aparecen al final de la tarde o durante la noche. El dolor puede despertar al niño y durar de minutos a horas, pero se resuelve rápidamente con un masaje o analgésicos; el dolor siempre desaparece a la mañana siguiente (tabla 193.3). El dolor sigue a menudo a un día de ejercicio u otras actividades físicas. Las observaciones físicas son normales, y el modo de caminar no se ve afectado.

Aunque los dolores del crecimiento suelen considerarse un trastorno benigno y de tiempo limitado; hay evidencia que indica que son un **síndrome de amplificación del dolor**. Efectivamente, los dolores de crecimiento persisten en un porcentaje significativo de los niños, y algunos de ellos sufren otros síndromes dolorosos como dolor abdominal y cefaleas. Es más probable que los dolores de crecimiento persistan en los niños con un padre que tiene antecedentes de síndrome de dolor y en un niño que tiene umbrales del dolor más bajos, no solamente en el sitio donde les duele sino en todo su

Tabla 193.3 Criterios de inclusión y de exclusión para «dolores del crecimiento y características del síndrome de piernas inquietas (SPI)»

	INCLUSIONES	EXCLUSIONES	CARACTERÍSTICAS DEL SPI
Naturaleza del dolor	Intermitente; algunos días y noches sin dolor, dolor profundo, calambres	Persistente; aumenta la intensidad, dolor durante el día	Necesidad de mover las piernas a menudo acompañado de sensaciones desagradables en las piernas, pero puede no ser doloroso
Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral	
Localización del dolor	Parte anterior del muslo, pantorrilla, parte posterior de la rodilla: en los músculos no en las articulaciones	Dolor articular, de espalda o inguinal	Necesidad de moverse y malestar en toda la pierna
Inicio del dolor	Al final de la tarde o por la noche	El dolor permanece hasta la mañana siguiente	Empeora por la tarde en el día o por la noche, pero también está presente en periodos de descanso o inactividad a lo largo del día
Observaciones físicas	Normales	Edema, eritema, dolor al tacto; traumatismo local o infección; reducción de la amplitud de movimiento articular; cojera, fiebre, pérdida de peso, masa	
Observaciones de laboratorio	Normales	Pruebas objetivas de anomalías; aumento de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemograma anómalo, radiografías, gammagrafías óseas o RM	

Adaptada de Evans AM, Scutter SD: Prevalence of «growing pains» in young children, *J Pediatr* 145:255-258, 2004; y Walters AS, Gabelia D, Frauscher B: Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research, *Sleep Med* 14:1247-1252, 2013.

cuerpo. También se ha demostrado la presencia de desórdenes en pruebas somatosensoriales, menor fuerza ósea y menor consumo de calcio en niños con dolores de crecimiento.

El **tratamiento** debe centrarse en el consuelo, la educación y el sueño saludable. El masaje durante el episodio es muy eficaz, y la fisioterapia y estiramientos musculares podrían ser también partes importantes del tratamiento. Los AINE pueden ser útiles en episodios frecuentes.

El **síndrome de las piernas inquietas** (**SPI,** enfermedad de Willis-Ekbom), que se observa más en adolescentes y en adultos, es un trastorno sensitivomotor que puede confundirse con los dolores del crecimiento (v. cap. 31). A menudo de carácter familiar, el SPI es una necesidad de mover las piernas urgente y difícil de controlar que se exacerba durante el reposo y por la noche y se alivia con el movimiento (tabla 193.3). Hay un solapamiento significativo en las características diagnósticas de los dolores de crecimiento y el SPI, lo que lleva a confusión diagnóstica. Además, estas condiciones pueden ser comorbilidades, y hay una alta incidencia de SPI en los padres de niños con dolores de crecimiento. El SPI parece distinguirse mejor de los dolores de crecimiento por la urgencia de mover las piernas, las sensaciones incómodas asociadas a las piernas que pueden no describirse como dolorosas; el empeoramiento con los periodos de descanso, y el alivio a través del movimiento. Los suplementos de hierro pueden beneficiar a los pacientes pediátricos con RLS.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.2 Polineuropatía de fibras pequeñas

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Muchos pacientes con síndromes de dolor generalizado de comienzo juvenil, así como los pacientes con fibromialgia pediátrica (cap. 193.3), síndrome de dolor regional complejo del tipo I (cap. 193.4) y eritromelalgia (cap. 193.5) tienen signos de una polineuropatía de fibra pequeña que produce una alteración funcional o degeneración de las fibras C no mielinizadas de diámetro pequeño y de las fibras ligeramente mielinizadas de diámetro pequeño A-delta, que median la nocicepción y el sistema nervioso autónomo. La fibromialgia comprende un **dolor crónico generalizado** definido como ≥3 meses de duración del dolor axial que es a menudo bilateral y también afecta a las extremidades superiores e inferiores. Además, muchos pacientes tienen síntomas cardiovasculares crónicos asociados (mareo, síndrome ortostático postural), así como dolor abdominal crónico e íleo, cefaleas, astenia y eritromelalgia, indicativos de una **disautonomía.**

No hay hallazgos típicos en la exploración física ni en las pruebas estándar de laboratorio. El diagnóstico de la polineuropatía de fibra pequeña exige una biopsia de la piel de la zona distal de la pierna con inmunotinción, con el fin de identificar fibras nociceptivas epidérmicas y pruebas de función autónoma para examinar la función de las fibras pequeñas cardiovagales, adrenérgicas y sudomotoras.

El **tratamiento** de los pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y un síndrome de dolor generalizado aislado de inicio juvenil, o de esos subgrupos de pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo o eritromelalgia está evolucionando y ha incluido la prednisona o las inmunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.3 Fibromialgia

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de la fibromialgia primaria juvenil (SFPJ)** es un síndrome de dolor osteomuscular pediátrico frecuente. Aproximadamente al 25-40% de los niños con síndromes de dolor crónico se les puede diagnosticar SFPJ. Aunque no se han determinado sus criterios diagnósticos específicos, los criterios para adultos presentados por el American College of Rheumatology (ACR) en 2010 han mostrado una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de SFPJ. (fig. 193.1 y tabla 193.4). Los estudios previos en niños y adolescentes con SFPJ indicaron dolor osteomuscular difuso multifocal, que aumenta y disminuye y que a veces es migratorio, en al menos 3 zonas del cuerpo, que persiste durante al menos 3 meses sin ninguna enfermedad subyacente. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron normales y la exploración física reveló al menos 5 puntos dolorosos bien definidos (fig. 193.2). Hay un solapamiento considerable entre los síntomas asociados al SFPJ y las dolencias asociadas a otros **trastornos funcionales** (p. ej., enfermedad intestinal irritable, migrañas, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome premenstrual, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, y síndrome de fatiga crónica), lo que sugiere que estos trastornos puedan formar parte de un amplio espectro de síndromes relacionados.

Aunque se desconoce la causa precisa del SFPJ, hay una idea emergente de que su desarrollo y mantenimiento se relacionan con factores biológicos y psicológicos. El SFPJ es una anomalía del procesamiento central del dolor caracterizada por una alteración de la fisiología del sueño, un incremento de la percepción del dolor con concentraciones anómalas de sustancia P en

ÍNDICE DE DOLOR GENERALIZADO (IDG)

A. ¿Ha tenido dolor en los siguientes lugares en la última semana?

Hombro derecho	Hombro izquierdo	Brazo derecho	Brazo izquierdo
Brazo inferior derecho	Parte inferior brazo izquierdo	Cadera (glúteo), derecha	Cadera (glúteo), izquierda
Pierna superior, derecha	Parte superior pierna izquierda	Parte inferior pierna derecha	Parte inferior pierna izquierda
Mandíbula, derecha	Parte superior pierna izquierda	Pecho	Abdomen
Parte superior de la espalda	Parte inferior de la espalda	Cuello	

Puntuación parte A = número total de áreas marcadas con un sí

GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS (GS)

B. ¿Cómo de problemático ha sido lo siguiente para usted durante la última semana?

	Sin problemas	Problema leve, generalmente leve o intermitente	Moderado, problema considerable, a menudo presente	Grave, generalizado, problema continuo y perturbador para la vida diaria
Cansancio	0	1	2	3
Despertar sintiéndose cansado	0	1	2	3
Problemas de concentración o de memoria	0	1	2	3

Puntuación parte B: total de todos los dominios

C. ¿Ha tenido problemas con alguna de las siguientes situaciones durante los últimos tres meses?

Dolor muscular	Dolor de cabeza	Fotosensibilidad	Dolor en el pecho
Debilidad muscular	Mareos	Visión borrosa	Pérdida de cabello
Entumecimiento/hormigueo	Dificultad para respirar	Pérdida/cambios en el sentido del gusto	Fiebre
SII	Nerviosismo	Dificultades auditivas	Problema de pensamiento
Dolor/calambres abdominales	Depresión	Zumbido en los oídos	Boca seca
Diarrea	Fatiga/cansancio	Fácil aparición de hematomas	Ojos secos
Estreñimiento	Insomnio	Micción frecuente	Prurito
Acidez estomacal	Pérdida de apetito	Espasmos de la vejiga	Sibilancias
Vómitos	Exantema	Micción dolorosa	Úlceras orales
Náusea	Urticaria/rochas	Convulsiones	Raynaud

Parte C: 0 = sin síntomas, 1 = pocos síntomas, 2 = número moderado de síntomas, 3 = una gran cantidad de síntomas

IDG = puntuación A
GS = puntuación B + puntuación C
Fibromialgia si: IDG ≥7 y GS ≥5 o IDG 3-6 y GS ≥9

Fig. 193.1 Cuestionario de fibromialgia. Criterios del American College of Rheumatology. SII, síndrome del intestino irritable. *(Adaptado de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.* Arthritis Care Res *62:600-610, 2010.)*

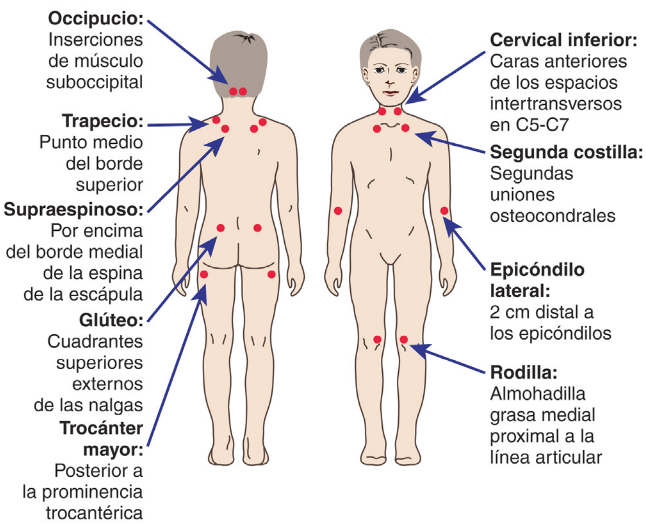

Fig. 193.2 Puntos dolorosos en la fibromialgia.

el líquido cefalorraquídeo, trastornos del estado de ánimo y una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y de otros ejes neuroendocrinos que dan como resultado unos umbrales de dolor en un punto de sensibilidad más bajo y un incremento de la sensibilidad al dolor. La evolución de la evidencia también sugiere que hasta el 50% de los pacientes con fibromialgia pueden tener una polineuropatía por fibras pequeñas

Tabla 193.4 Criterios diagnósticos de la fibromialgia del American College of Rheumatology

Deben cumplirse las 3 condiciones siguientes:

1. Índice de dolor generalizado (IDG) ≥7 y puntuación de la escala de gravedad de los síntomas (GS) ≥5 o IDG 3-6 y puntuación de la escala de GS ≥9
2. Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses
3. El paciente no tiene un trastorno que de otra manera explicaría el dolor

DETERMINACIÓN DEL IDG

El IDG es el número de áreas en las que un paciente ha tenido dolor durante la última semana. La puntuación estará entre 0 y 19: cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, parte superior izquierda del brazo, parte superior derecha del brazo, parte inferior izquierda del brazo, parte inferior derecha del brazo, cadera izquierda (glúteo, trocánter), cadera derecha (glúteo, trocánter), parte superior izquierda de la pierna, parte superior derecha de la pierna, parte inferior izquierda de la pierna, parte inferior derecha de la pierna, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, el tórax, el abdomen, la parte superior de la espalda, la parte inferior de la espalda y el cuello

DETERMINACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA GS

La puntuación de la escala GS es la suma de la gravedad de 3 síntomas (fatiga, despertar no descansado y síntomas cognitivos) más la gravedad de los síntomas somáticos en general. La puntuación final está entre 0 y 12

- Para cada uno de los tres síntomas, el nivel de gravedad de la semana pasada se evalúa usando la siguiente escala:
  - 0 = sin problema
  - 1 = problemas leves, generalmente leves o intermitentes
  - 2 = problemas moderados, considerables, a menudo presentes y/o a un nivel moderado
  - 3 = grave: problemas generalizados, problema continuo y perturbador para la vida diaria
- Considerando los síntomas somáticos en general, se utiliza la siguiente escala para indicar el número de síntomas:
  - 0 = sin síntomas
  - 1 = pocos síntomas
  - 2 = número moderado de síntomas
  - 3 = gran cantidad de síntomas
- Los síntomas somáticos que se pueden considerar incluyen dolor muscular, síndrome del intestino irritable, fatiga, problemas de pensamiento, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor abdominal, entumecimiento/hormigueo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náusea, nerviosismo, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, prurito, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria/ronchas, zumbido en los oídos, vómitos, pirosis, úlceras orales, pérdida o alteración del sentido del gusto, convulsiones, ojos secos, dificultad respiratoria, pérdida de apetito, erupción cutánea, fotosensibilidad, problemas de audición, tendencia a sufrir hematomas, pérdida de cabello, micción frecuente, dolor al orinar y espasmos de la vejiga

Adaptada de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity, *Arthritis Care Res* 62: 600-610, 2010.

(v. cap. 193.2), y que los pacientes con SFPJ pueden tener también incompetencia cronotrópica (incapacidad para aumentar la frecuencia cardiaca de acuerdo con la actividad) y disfunción autonómica en el momento del diagnóstico. Los niños y los adolescentes con fibromialgia a menudo se encuentran en un círculo vicioso de dolor, por lo cual los síntomas se agregan unos a otros y contribuyen a iniciar y mantener los síntomas nuevos (fig. 193.3).

El SFPJ tiene una evolución crónica que puede afectar de manera perjudicial a la salud y al desarrollo del niño. Los adolescentes afectados que no reciben tratamiento o los que lo reciben inadecuadamente pueden distanciarse del ambiente escolar y social, lo que complica su transición a la edad adulta. El **tratamiento** del SFPJ suele seguir las recomendaciones consensuadas de la American Pain Society. Las metas principales son restaurar la actividad y aliviar el dolor, así como mejorar el estado de ánimo y los trastornos del sueño asociados. Las estrategias terapéuticas son la educación de padres e hijos, las intervenciones farmacológicas, los procedimientos basados en el ejercicio y las intervenciones

Fig. 193.3 **Síndrome de fibromialgia primaria juvenil.** Ciclos viciosos que estimulan el mantenimiento de los síntomas. *(Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Juvenile primary fibromyalgia syndrome,* Curr Rheumatol Rep *3:168-171, 2001, Fig 1.)*

psicológicas. En el procedimiento basado en el ejercicio se recomienda el ejercicio aeróbico gradual, mientras que en las intervenciones psicológicas deberían incluirse el entrenamiento de las habilidades de afrontamiento del dolor, las habilidades para manejar el estrés, el apoyo emocional y la higiene del sueño. La TCC es particularmente eficaz reduciendo los síntomas de la depresión en los niños y los adolescentes con SFPJ y también ayuda a reducir la incapacidad funcional.

Los **tratamientos con fármacos,** aunque parcialmente infructuosos por sí solos, pueden incluir antidepresivos tricíclicos (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) y antiepilépticos. La pregabalina y el clorhidrato de duloxetina fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia en los adultos (18 años o mayores). Recientemente se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la *pregabalina* en adolescentes de 12-17 años en un ensayo controlado y aleatorizado de 15 semanas y en un estudio abierto de 6 meses. La seguridad fue consistente con la observada en adultos, con evidencia preliminar de mejoría en los resultados secundarios relativos al dolor, impresión subjetiva de cambio y mejoría en el sueño. La *duloxetina* no se ha estudiado en los niños con SFPJ. Generalmente a estos últimos no se les administran relajantes musculares porque influyen de forma adversa en el desempeño escolar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.4 Síndrome de dolor regional complejo

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de dolor regional complejo (SDRC)** se caracteriza por dolor quemante continuo en una extremidad, que aparece después de una lesión, una inmovilización u otro episodio nocivo que afecte a la extremidad. El **SDRC1,** llamado formalmente *distrofia simpática refleja,* no tiene signos de lesión del nervio, mientras que el **SDRC2,** denominado formalmente *causalgia,* aparece después de una lesión nerviosa previa. Las características principales asociadas son el dolor desproporcionado respecto al episodio incitador, la **alodinia** persistente (una respuesta dolorosa intensificada a estímulos que normalmente no son nocivos), la **hiperalgesia** (reactividad dolorosa exagerada a estímulos nocivos), el edema de la parte distal de las extremidades y los indicadores de **disfunción autónoma** (cianosis, lividez e hiperhidrosis)

Actualmente no existen criterios diagnósticos de referencia para el SDRC pediátrico; aunque en adultos, se ha demostrado que los **criterios de Budapest** son más sensibles y específicos que las pautas diagnósticas anteriores (tabla 193.5).

El diagnóstico requiere la iniciación con un episodio nocivo o una inmovilización; el dolor continuo, la alodinia y la hiperalgesia desproporcionada respecto a un episodio incitador; el edema, las anomalías del flujo sanguíneo cutáneo o la actividad sudomotora, y la exclusión de otros trastornos. Las características asociadas son la atrofia del pelo o las uñas; las alteraciones en el crecimiento del pelo; la pérdida de la movilidad articular; la debilidad, el temblor, la distonía, y el dolor mantenido por mecanismos simpáticos.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con el SDRC presenta el antecedente de un traumatismo leve o una lesión por estrés repetida (p. ej., provocada por deportes de competición), una proporción considerable es incapaz de identificar el acontecimiento que lo ha desencadenado. La edad habitual de inicio está entre los 8 y los 16 años, y las niñas superan en número a los niños en hasta 6:1. El SDRC infantil difiere del de la forma adulta en que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores que a las superiores. Se desconoce la incidencia del SDRC en los niños, en gran parte porque no se suele diagnosticar o se diagnostica tarde, con un retraso de casi un año. Si no se trata, el SDRC puede tener consecuencias graves para el niño, como la desmineralización ósea, la atrofia muscular y las contracturas articulares.

Tabla 193.5	Criterios de Budapest para el diagnóstico clínico del síndrome de dolor regional complejo

Deben cumplirse todos los criterios siguientes:

1. Dolor continuo, que es desproporcionado en relación con cualquier evento que haya podido provocarlo
2. Debe presentar al menos 1 síntoma en cada una de las siguientes 4 categorías:
   - *Sensorial*: hiperestesia y/o alodinia
   - *Vasomotora*: asimetría de temperatura, cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel
   - *Sudomotora/edema*: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
   - *Motora/trófica*: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
3. Debe mostrar al menos 1 signo en el momento de la evaluación en ≥2 de las siguientes 4 categorías:
   - *Sensorial*: evidencia de hiperestesia (pinchazo) y/o alodinia (al tacto ligero, sensación de temperatura, presión somática profunda y/o movimiento articular)
   - *Vasomotora*: evidencia de asimetría de temperatura (>1 °C), cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel.
   - *Sudomotora/edema*: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
   - *Motora/trófica*: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
4. No hay ningún otro diagnóstico que explique mejor los síntomas.

Adaptada de Harden RN, Bruel S, Stanton-Hicks, et al: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome, *Pain Med* 8:326-331, 2007.

Un abordaje científico del **tratamiento** del SDRC continúa indicando un enfoque en múltiples fases. Debería iniciarse una *fisioterapia* (FT) intensiva nada más realizarse el diagnóstico, y si es necesario habría que añadir TCC. Se recomienda la FT 3 o 4 veces por semana, y puede que al principio los niños necesiten premedicación analgésica, en particular antes de las sesiones de FT. La FT se limita inicialmente a la desensibilización y después pasa a actividades con peso, de amplitud de movimiento y otras actividades funcionales. El TCC empleado como un tratamiento adyuvante se dirige a los obstáculos psicosociales existentes para la participación completa en la FT y entrena habilidades para afrontar el dolor. Debería intentarse el bloqueo de los nervios simpáticos y el epidural únicamente en los casos resistentes al tratamiento y solo bajo la supervisión de un especialista en dolor pediátrico. El objetivo de los tratamientos farmacológico y complementario en el SDRC es proporcionar un alivio del dolor suficiente que permita al niño participar en una rehabilitación física intensiva. Si el SDRC se identifica y trata desde el principio, la mayoría de los niños y adolescentes pueden tratarse con éxito mediante dosis bajas de amitriptilina (10-50 mg por vía oral 30 minutos antes de acostarse), FT intensiva y TCC. Los opiáceos y los antiepilépticos como la gabapentina también pueden ser eficaces. Es notable que múltiples estudios hayan mostrado que los tratamientos incruentos, particularmente la FT y el TCC, sean igual de eficaces que el bloqueo de los nervios en los niños con SDRC en la resolución de los síntomas.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con SDRC1 tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.5 Eritromelalgia

Laura E. Schanberg

Los niños con **eritromelalgia** experimentan episodios de dolor intenso, eritema y calor en las manos y los pies (fig. 193.4). Se ven afectados con

Fig. 193.4 **Eritromelalgia.** Edema y enrojecimiento típicos de un pie. *(De Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy?* Neuromuscul Disord *19:49-52, 2009, Fig 1A, p 50.)*

menor frecuencia la cara, los pabellones auriculares o las rodillas. Los síntomas pueden desencadenarse por el ejercicio o la exposición al calor, y duran varias horas y en algunos casos varios días. Es más frecuente en las niñas y en los años de adolescencia, y el diagnóstico se retrasa a menudo durante años. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay una forma hereditaria autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *SCN9A* situado en el cromosoma 2q31-32, lo que provoca una canalopatía dolorosa. La eritromelalgia **secundaria** se asocia a diversos trastornos, entre ellos las enfermedades mieloproliferativas, la neuropatía periférica, el eritema pernio, la hipertensión y las enfermedades reumáticas. El tratamiento incluye evitar la exposición al calor y otras situaciones desencadenantes, y la utilización de técnicas de enfriamiento que no provoquen daño en el tejido durante las crisis. Los fármacos AINE, los opiáceos, los fármacos anestésicos (parche de lidocaína), los antiepilépticos (oxcarbazepina, carbamazepina, gabapentina) y los antidepresivos, así como la biorretroalimentación y la hipnosis, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor. Los fármacos que actúan sobre el sistema vascular (ácido acetilsalicílico, nitroprusiato sódico, magnesio, misoprostol) también pueden ser algo eficaces. No obstante, carecemos de un tratamiento de eficacia fiable, lo que influye negativamente en la salud física y mental.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con eritromelalgia tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **194**

Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Angela Byun Robinson y C. Egla Rabinovich

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad rara caracterizada por una condritis episódica que provoca la destrucción y la deformación de la parte externa del oído (respetando los lóbulos), la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Hay anticuerpos frente a la matrilina 1 y el colágeno (tipos II, IX y XI) en aproximadamente el 60% de los pacientes con PR, lo que hace pensar en una patogenia autoinmunitaria. Los pacientes pueden sufrir artritis, uveítis y pérdida de audición por la inflamación cerca de los nervios vestibulares y auditivos. Al principio, los niños pueden referir solo episodios de eritema intenso en los pabellones auriculares. Otras manifestaciones cutáneas pueden ser el eritema nudoso, el exantema maculopapulado y la púrpura. Se han descrito la afectación cardiaca y la vasculitis coronaria. En la infancia es inusual la enfermedad grave, progresiva y en potencia mortal debido a la destrucción del árbol traqueobronquial y la obstrucción de la vía respiratoria. Los **criterios diagnósticos** establecidos para los adultos ayudan a evaluar a los niños con síntomas indicativos (tabla 194.1). El curso clínico de la PR es variable; las reactivaciones de la enfermedad suelen asociarse a elevaciones de los reactantes de fase aguda y pueden remitir de manera espontánea. Aunque se observa más en la población adulta, la PR puede coexistir con otras enfermedades reumáticas (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la púrpura de Henoch-Schönlein) en más del 30% de los pacientes. El diagnóstico diferencial comprende la **vasculitis asociada a ANCA** (granulomatosis con polivasculitis) (v. cap. 194.4) y el **síndrome de Cogan,** que se caracteriza por la inflamación de los nervios auditivos y la queratitis, pero no la condritis. Muchos niños responden a los antiinflamatorios no esteroideos, pero otros necesitan corticoides u otros fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, colchicina, ciclofosfamida, ciclosporina y fármacos frente al factor de necrosis tumoral [TNF]), como se ha publicado en series pequeñas y casos aislados.

Tabla 194.1	Criterios de la policondritis recidivante*
PRINCIPALES	
Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago auricular	
Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago nasal	
Episodios inflamatorios típicos del cartílago laringotraqueal	
SECUNDARIOS	
Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis)	
Pérdida de audición	
Disfunción vestibular	
Artritis inflamatoria seronegativa	

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales o de 1 principal y 2 secundarios. Cuando la presentación es atípica es necesaria la exploración histológica del cartílago afectado.

Datos de Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations, *Ann Intern Med* 104:74-78, 1986.

Fig. 194.1 **Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA).** Lesiones simétricas, ovaladas y redondas, de color marrón rojizo macular, papular, necróticas y con costras en el pecho de un niño de 9 años. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 4-33, p 87.)*

ENFERMEDAD DE MUCHA-HABERMANN/ PITIRIASIS LIQUENOIDE Y VARIOLIFORME AGUDA

La pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (**PLEVA**) es una vasculitis cutánea benigna autolimitada caracterizada por episodios de máculas, pápulas y lesiones papulovesiculares que pueden dar lugar a úlceras centrales, necrosis y costras (fig. 194.1). Suelen observarse diferentes estadios de desarrollo a la vez. La **PLEVA fulminante** o enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril (**EMHUF**) es la forma grave y peligrosa

de PLEVA para la vida. Se observan grandes lesiones ulcerosas y necrosadas que se unen, y se acompaña de fiebre alta y de un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG). Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran la neumonitis intersticial, el dolor abdominal, la malabsorción, la artritis y las manifestaciones neurológicas. La PLEVA presenta predominio masculino y es más frecuente en la infancia. El diagnóstico se confirma con la biopsia de las lesiones cutáneas que revela una inflamación linfocítica perivascular e intraparietal que afecta a los capilares y las vénulas en la parte superior de la dermis, y que puede provocar una necrosis queratinocítica. Cuando la enfermedad es grave se han usado los corticoides con un efecto cuestionable y se ha publicado que el metotrexato induce una remisión rápida en los casos resistentes. En algunos casos publicados se han empleado fármacos anti-TNF y ciclosporina y también han sido eficaces.

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet, o **dermatosis neutrofílica febril aguda,** es una entidad infrecuente en los niños. Se caracteriza por fiebre, un número elevado de neutrófilos y placas y nódulos eritematosos dolorosos y abultados en la cara, las extremidades y el tronco. La biopsia cutánea revela una infiltración perivascular neutrofílica en la porción superior de la dermis, se observa un predominio femenino en la población adulta, mientras que en los niños la distribución por sexos es igual. Los criterios establecidos son útiles para el diagnóstico (tabla 194.2). Los niños también pueden tener artritis, osteomielitis estéril, miositis y otras manifestaciones extracutáneas. El síndrome puede ser idiopático o secundario a una neoplasia maligna (particularmente la leucemia mielógena aguda), fármacos (factor estimulante de colonias de granulocitos, tretinoína o trimetoprim-sulfametoxazol) o enfermedades reumáticas (enfermedad de Behçet, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, lupus eritematoso sistémico). La enfermedad responde generalmente al tratamiento con corticoides, el tratamiento de la enfermedad subyacente o eliminación de la medicación asociada.

Tabla 194.2 Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet clásico*

CRITERIOS PRINCIPALES
Inicio brusco de placas eritematosas o nódulos dolorosos
Prueba histopatológica de un infiltrado neutrofílico denso sin signos de vasculitis leucocitoclástica
CRITERIOS SECUNDARIOS
Fiebre >38 °C
Asociación a una neoplasia visceral o sanguínea subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo *o* precedido por una infección digestiva o respiratoria alta o por una vacunación
Respuesta excelente a corticoides sistémicos o yoduro potásico
Valores anómalos en las pruebas de laboratorio en la presentación (3 de 4):
Velocidad de sedimentación globular >20 mm/h
Elevación de proteína C reactiva
> 8.000 leucocitos/mm^3
> 70% neutrófilos/mm^3

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales *más* 2 de los 4 criterios secundarios.

Adaptada Walker DC, Cohen PR: Trimethoprim-sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 34:918-923, 1996.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Los niños con una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad pulmonar o cardiaca, pueden mostrar acropaquias en la parte terminal de las falanges y tener una reacción perióstica y artritis asociada. Estos hallazgos caracterizan a la presentación clásica de la osteoartropatía hipertrófica (OAH). La OAH puede ser **primaria** (idiopática) o secundaria. Aunque inusual, la OAH **secundaria** es más frecuente en los niños y se encuentra en aquellos con enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística), cardiopatía congénita, enfermedad digestiva (síndromes de malabsorción, atresia biliar, enfermedad inflamatoria intestinal) y neoplasias malignas (sarcoma nasofaríngeo, osteosarcoma, enfermedad de Hodgkin). La patogenia de la OAH es desconocida; los síntomas suelen mejorar si se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. El dolor asociado a la OAH puede ser incapacitante, y se ha descrito el tratamiento en los adultos con bifosfonatos. La evaluación de los niños que presentan OAH debería incluir una radiografía de tórax en busca de una enfermedad pulmonar o de una masa intratorácica. Recientemente se han descrito mutaciones autosómicas recesivas en genes de la vía de las prostaglandinas en OAH primaria, también descrita como **paquidermoperiostosis.**

SINOVITIS POR ESPINAS DE PLANTAS

Debe considerarse la diagnosis de sinovitis por espinas de plantas en los niños con artritis monoarticular que no responde al tratamiento antiinflamatorio. Puede producirse una artritis aguda y crónica después de que una espina vegetal u otro objeto extraño penetren en una articulación. Al contrario que la artritis séptica, los niños con una sinovitis por espinas de plantas no suelen tener fiebre. El microorganismo más frecuente visto en la sinovitis por espinas de plantas es *Pantoea agglomerans,* aunque los cultivos son a menudo negativos. La primera lesión puede desconocerse u olvidarse, lo que dificulta el diagnóstico. La ecografía o la RM pueden ser útiles para identificar el cuerpo extraño. La extracción del cuerpo extraño a través de una artroscopia seguida de un ciclo antibiótico es el tratamiento aceptado.

SINOVITIS VELLONODULAR PIGMENTADA

En la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) se observa una proliferación del tejido sinovial. Esta proliferación es localizada o difusa, y puede afectar a la articulación, la vaina tendinosa o la bolsa serosa. En el estudio histológico hay macrófagos y células gigantes multinucleadas con hemosiderina marronácea. No está claro si la etiología de la SVNP es de naturaleza inflamatoria o neoplásica. Aunque los hallazgos no son patognomónicos, la RM con contraste es una herramienta diagnóstica útil donde la SVNP puede verse como una masa o una erosión ósea. Se observa un líquido sinovial marrón o sanguinolento con la artrocentesis, pero el diagnóstico se hace con la biopsia tisular. La extirpación quirúrgica del tejido afectado es la modalidad terapéutica, y en la enfermedad difusa se recomienda una sinovectomía total.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades infecciosas

PARTE XVI

Sección 1
Consideraciones generales

Capítulo 195
Diagnóstico microbiológico

Carey-Ann D. Burnham y Gregory A. Storch

Los datos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de una enfermedad infecciosa se basan en uno o más de los siguientes aspectos: examen directo de las muestras con el microscopio o con técnicas de detección antigénica, aislamiento del microorganismo en el cultivo, pruebas serológicas, patrones de expresión de los genes del huésped o detección molecular de un microorganismo, determinante de resistencia o factor de virulencia. Otras funciones adicionales del laboratorio de microbiología clínica son las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y el asesoramiento al servicio de epidemiología hospitalaria para detectar y caracterizar la epidemiología de los patógenos asociados con las infecciones nosocomiales.

RECOGIDA DE MUESTRAS

El éxito de los análisis microbiológicos diagnósticos, es decir, la detección de un patógeno en caso de estar presente, se relaciona directamente con las técnicas de recogida de muestras. En general, esto significa la recogida del tipo de muestra correcta en relación con la enfermedad o afección en cuestión y el rápido transporte de la muestra al laboratorio para su análisis. Aunque para algunas afecciones pueden requerirse **muestras obtenidas con un hisopo,** en general el hisopo es una muestra subóptima. Un hisopo es capaz de contener una muy pequeña cantidad de muestra (aproximadamente 100 µl) y, con empleo de un hisopo tradicional, solo una pequeña fracción de microorganismos absorbidos en él son liberados de nuevo al cultivo. Los **hisopos fibrosos,** junto con un medio de transporte, mejoran la recuperación de microorganismos. Sin embargo, cuando sea posible, se debe remitir líquido o tejido al laboratorio para su análisis. En caso de sospecha de infección por anaerobios, debe transportarse la muestra en un medio apropiado para preservar la viabilidad de las bacterias anaerobias. Para la recuperación de algunos tipos de microorganismos, como virus y *Neisseria gonorrhoeae,* se puede requerir el empleo de medios de transporte especiales. En la sección de hemocultivos se tratan las consideraciones específicas para la recogida de hemocultivos.

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS EN EL LABORATORIO

Aunque ha aumentado rápidamente el campo de acción y la disponibilidad de métodos moleculares para la detección de patógenos bacterianos y fúngicos, el diagnóstico de muchas de estas infecciones depende de la detección microscópica de los microorganismos o del cultivo de dichos microorganismos en **medios de cultivo.**

Microscopia

La **tinción de Gram** es una técnica diagnóstica de gran utilidad para proporcionar una información rápida y barata en relación con la ausencia o presencia de células inflamatorias y microorganismos en las muestras clínicas. Para algunos tipos de muestras, se juzga la idoneidad de la presencia de células inflamatorias y epiteliales de una muestra para cultivo. Por ejemplo, la presencia de >10 células epiteliales por campo de bajo aumento en una muestra de esputo es muy sugestiva de una muestra contaminada con secreciones de la cavidad oral. Además, puede realizarse una valoración preliminar del agente etiológico a tenor de la morfología (p. ej., cocos o bacilos) y la reacción tintorial de los microorganismos (p. ej., los aislados grampositivos son de color púrpura; los aislados gramnegativos son de color rojo). Sin embargo, un resultado negativo en la tinción de Gram no descarta una infección, ya que se requieren de 10^4 a 10^5 microorganismos por mililitro (ml) en la muestra para la detección por este método.

Además de la tinción de Gram, se utilizan otras muchas tinciones en microbiología, tanto para detectar microorganismos como para ayudar a inferir su identidad (tabla 195.1).

Aislamiento e identificación

El planteamiento del aislamiento de microorganismos en una muestra clínica varía dependiendo de la localización corporal y del patógeno sospechado. En las localizaciones generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), se utilizan **medios ricos en nutrientes** como agar con sangre de carnero y agar chocolate para ayudar a la recuperación de microorganismos exigentes en sus requerimientos nutricionales. Por el contrario, las muestras fecales contienen abundantes cantidades de bacterias comensales, por lo que para aislar los patógenos bacterianos se deben utilizar medios selectivos y diferenciales. Los **medios selectivos** inhiben el crecimiento de algunos microorganismos para ayudar al aislamiento de los patógenos sospechados; los **medios diferenciales** se basan en las características de crecimiento o en las características de asimilación de hidratos de carbono que imparten un patrón de crecimiento que diferencia a los microorganismos. El agar MacConkey favorece el crecimiento de bacilos gramnegativos y suprime los microorganismos grampositivos; un cambio de color en los medios de transparente a un color rosa distingue los microorganismos fermentadores de lactosa de otros bacilos gramnegativos. Se utilizan medios especiales, como el agar Sabouraud dextrosa y el agar inhibidor de hongos filamentosos, para recuperar hongos en muestras clínicas. Muchos patógenos, como *Bartonella, Bordetella pertussis, Legionella, Mycoplasma,* algunas especies del género *Vibrio* y ciertos patógenos fúngicos como *Malassezia furfur,* requieren medios de crecimiento o condiciones de incubación especializados. Se aconseja consultar con el laboratorio cuando se sospechen estos patógenos.

Una vez que se ha recuperado en cultivo un microorganismo, hay que realizar otras pruebas para identificar el aislado. Tradicionalmente la confirmación de la identidad microbiana se ha llevado a cabo por medio de pruebas que se basan en las propiedades fenotípicas de un aislado; como ejemplos figuran la actividad de la coagulasa, los patrones de asimilación de hidratos de carbono, la producción de indol y la motilidad. Sin embargo, los métodos fenotípicos no son capaces de diferenciar todos los microorganismos a nivel de especie y requieren un tiempo de incubación. En algunos casos puede ser necesaria la identificación basada en secuencias. En las bacterias, por lo general esto se basa en el análisis de secuencias de gen del ARNr 16S bacteriano. Este gen es un cronómetro molecular que se halla muy conservado en una especie, pero que es variable entre especies; por tanto, es un recurso excelente para la identificación de un microorganismo.

La espectrometría de masas por medio de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (tiempo de vuelo) **(MALDI-TOF MS)** es una técnica rápida y precisa. Se basa en la generación de una huella dactilar de proteínas de un microorganismo para compararla con huellas dactilares de microorganismos conocidos y lograr así su identificación. Este método puede identificar bacterias o levaduras que se han recuperado en cultivo en pocos minutos, y los costes de consumibles de estos análisis son mínimos. Sin embargo, actualmente esta metodología carece de capacidad para resolver muestras polimicrobianas, y la biomasa necesaria para obtener resultados válidos en el análisis de MALDI-TOF MS generalmente impide el análisis directamente con muestras clínicas.

Hemocultivos

La detección de microorganismos en muestras de hemocultivo de pacientes con infecciones del torrente circulatorio es una de las funciones más importantes del laboratorio de microbiología clínica. La mayoría de los hemocultivos se realizan recogiendo sangre en frascos de caldo rico en nutrientes para facilitar el crecimiento de bacterias y levaduras. Es frecuente que se soliciten los hemocultivos en un lote que incluye un frasco de aerobiosis y otro de

Tabla 195.1 Tinciones utilizadas en el examen microscópico

TIPO DE TINCIÓN	USO CLÍNICO
Tinción de Gram	Tiñe bacterias (con diferenciación entre microorganismos grampositivos y gramnegativos), hongos, leucocitos y células epiteliales
Hidróxido de potasio (KOH)	La solución de KOH al 10% disuelve restos celulares y orgánicos, facilitando la detección de elementos fúngicos
Tinción blanca de calcoflúor	Fluorocromo inespecífico que se une a la celulosa y a la quitina de las paredes de los hongos Puede combinarse con KOH al 10% para disolver el material celular
Tinciones de Ziehl-Neelsen y de Kinyoun	Tinciones ácido-alcohol resistentes en las que se utiliza carbolfucsina básica seguida de decoloración por el ácido-alcohol y de contratinción con azul de metileno Los microorganismos ácido-alcohol resistentes (p. ej., *Mycobacterium, Cryptosporidium* y *Cyclospora*) soportan la descoloración y se tiñen de rosa Para los microorganismos parcialmente ácido-alcohol resistentes (p. ej., *Nocardia*) se usan agentes decolorantes menos potentes
Tinción de auramina-rodamina	Tinción ácido-alcohol resistente que utiliza fluorocromos, que se unen al ácido micólico de las paredes de las micobacterias y resisten la decoloración por ácido-alcohol; suele realizarse directamente sobre las muestras clínicas Los microorganismos ácido-alcohol resistentes se tiñen de naranja-amarillo sobre un fondo negro
Tinción naranja de acridina	Colorante fluorescente que se intercala en el ADN. Se usa para ayudar a diferenciar microorganismos de restos durante el examen directo de la muestra y también para detectar microorganismos no visibles con la tinción de Gram Las bacterias y los hongos se tiñen de naranja, y el material celular de fondo de verde
Tinción de yodo de Lugol	Se añade a preparaciones en fresco de muestras fecales para detectar huevos y parásitos, aumentando el contraste de las estructuras internas (núcleos, vacuolas de glucógeno)
Tinciones de Wright y de Giemsa	Se utilizan sobre todo para la detección de parásitos en sangre (*Plasmodium, Babesia* y *Leishmania*), amebas en muestras de líquido cefalorraquídeo y hongos en tejidos (levaduras, *Histoplasma*)
Tinción tricrómica	Tiñe muestras de heces para la identificación de protozoos
Tinción de anticuerpos con fluorescencia directa	Se utiliza para la detección directa de diversos microorganismos en muestras clínicas por medio de anticuerpos específicos marcados con fluoresceína (p. ej., *Pneumocystis jirovecii* y muchos virus)

anaerobiosis, aunque en niños, especialmente recién nacidos, habitualmente solo se usa el de aerobiosis. Algunos medios para hemocultivos contienen resinas u otros agentes que ayudan a neutralizar los antibióticos que puedan estar presentes en la sangre del paciente. A continuación se introducen los frascos de hemocultivo en una incubadora de hemocultivos automatizada que monitoriza los frascos de hemocultivos a intervalos regulares en busca de crecimiento. Cuando el instrumento detecta crecimiento microbiano se pone en marcha una alarma para alertar al laboratorio. Aproximadamente el 80% de los hemocultivos que terminarán siendo positivos se identifican en las primeras 24 horas de incubación. A continuación se realiza una tinción de Gram de una porción del caldo del frasco de hemocultivo que ha dado la señal de positivo y posteriormente se inocula en medios de cultivo adecuados de modo que se pueda aislar e identificar el microorganismo. Hay numerosas variables preanalíticas que pueden influir en la exactitud de los resultados de los hemocultivos. Con el fin de facilitar una interpretación exacta de un hemocultivo positivo, hay que obtener un mínimo de 2 hemocultivos a partir de diferentes localizaciones cuando sea posible. El crecimiento de un microorganismo que forma parte de la flora cutánea normal en un solo frasco de hemocultivo suscita la posibilidad de que el aislado sea contaminación del cultivo.

Con el fin de potenciar al máximo la detección de infección en el torrente circulatorio se deben recoger hasta 4 hemocultivos durante 24 horas. Es esencial una antisepsia cutánea adecuada antes de la recogida de sangre. Con frecuencia se utiliza clorhexidina para este fin, aunque también se utiliza alcohol. Si se recoge la sangre por medio de una vía permanente, es también importante realizar una antisepsia adecuada. Debe desaconsejarse la práctica de obtener sangre para cultivo a partir de catéteres intravasculares sin acompañamiento de hemocultivos de sangre venosa periférica, porque es difícil determinar la significación del aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos y de otros microorganismos de la flora cutánea o del entorno aislados de sangre obtenida de cultivos de la vía. Se ha señalado que un tiempo diferencial hasta la positividad de 2 o más horas entre hemocultivos pareados obtenidos simultáneamente de un catéter y de una vena periférica es un indicador de infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter.

El volumen de sangre recogida es también un factor importante en la recuperación de patógenos a partir del torrente circulatorio, especialmente porque el número de microorganismos por mililitro de sangre en la sepsis puede ser bajo (<10 unidades formadoras de colonias/ml). La cantidad óptima de sangre que debe recogerse de un paciente pediátrico depende del peso del niño. El **Clinical and Laboratory Standards Institute** (CLSI) y Cumitech aportan una guía sobre la cantidad de sangre que se debe recoger de niños con pesos diferentes. En niños de 3 a <12 kg se propone 3-5 ml; de 12 a <36 kg, 5-10 ml; de 36 a 50 kg, 10-15 ml, y en los de >50 kg, 20 ml.

Pueden utilizarse numerosos **ensayos de diagnóstico rápido** directamente en el caldo de un hemocultivo positivo para identificar los patógenos asociados frecuentemente con bacteriemia y algunos determinantes de resistencia antimicrobiana. La mayoría de estos ensayos de diagnóstico rápido se basan en técnicas de detección de ácidos nucleicos. Por ejemplo, el sistema Verigene puede identificar especies de estafilococos, estreptococos y enterococos, así como los genes *mecA* y *vanA* en el caldo de los hemocultivos positivos en aproximadamente 2 horas, utilizando el panel de hemocultivo de grampositivos. Después de preparar la muestra para concentrar los microorganismos y eliminar el caldo residual y la sangre de la muestra de hemocultivo, también puede realizarse la técnica MALDI-TOF MS en el caldo del hemocultivo que es positivo con crecimiento de microorganismos. Estos ensayos pueden ayudar a acortar el intervalo entre un hemocultivo positivo y la identificación definitiva de los microorganismos, con el fin de una optimización temprana del tratamiento antimicrobiano.

La detección de micobacterias y de algunos hongos filamentosos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*) del torrente circulatorio se potencia al máximo empleando técnicas de lisis-centrifugación, como el sistema Isolator (Wampole, Cranbury, NJ).

Cultivo de LCR

El LCR debe trasladarse rápidamente al laboratorio y luego citocentrifugarse con el fin de concentrar los microorganismos para su posterior examen microscópico. El LCR se cultiva de rutina en agar sangre y en agar chocolate, medios que facilitan el crecimiento de los patógenos responsables de la meningitis. Si se sospecha meningitis tuberculosa se deben solicitar cultivos específicos para micobacterias. El cultivo de volúmenes mayores de LCR (>10 ml) mejora significativamente el cultivo de micobacterias.

Históricamente se utilizaban pruebas de detección antigénica rápida para patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae,* con el fin de detectar microorganismos en el LCR sin necesidad de realizar cultivo. Estas técnicas carecen de sensibilidad y, en algunos casos, de especificidad. La tinción de Gram en el citocentrifugado es tan sensible como las pruebas de detección antigénica bacterianas para la detección de microorganismos en el LCR. En contraste, la prueba de antígeno criptocócico puede ser de utilidad en caso de sospecha de meningitis criptocócica. Históricamente, se utilizaban las preparaciones con tinta china para detectar *Cryptococcus* en el LCR, pero este método no es sensible en comparación con la prueba de detección antigénica.

En la era posvacunal está cambiando rápidamente la epidemiología de la meningitis infecciosa, y en la actualidad la meningitis bacteriana aguda es relativamente infrecuente en Norteamérica. Muchas infecciones del LCR se asocian con derivaciones u otros dispositivos, y *Propionibacterium* y los estafilococos coagulasa-negativos son los microorganismos aislados con mayor frecuencia de las infecciones de derivaciones. El laboratorio debe incluir medios para facilitar el crecimiento de *Propionibacterium* en las muestras de LCR recibidas de pacientes de neurocirugía.

Cultivo de orina

La orina para cultivo y recuento de colonias se obtiene a partir de la orina clara evacuada a mitad de la micción, por catéter urinario o por aspiración suprapúbica. No son aceptables para cultivo las muestras de orina recogidas por medio de bolsas en el perineo, porque las muestras están con frecuencia contaminadas. Es indispensable el transporte rápido al laboratorio de la muestra de orina sin conservantes (<2 horas); un retraso en el transporte o en la siembra de muestras resta fiabilidad al recuento de colonias. Cuando es imposible evitar el retraso, las muestras pueden guardarse refrigeradas o pueden utilizarse dispositivos de transporte de orina con conservante de ácido bórico.

Los recuentos de colonias específicos utilizados para definir el crecimiento en un cultivo de orina como «significativo» son algo controvertidos y varían según los laboratorios. La orina obtenida por aspiración suprapúbica es normalmente estéril, por lo que suele considerarse como significativo cualquier crecimiento de microorganismos. La orina recogida por sondaje refleja probablemente infección si hay $\geq 10^3$-10^4 microorganismos/ml. En general se considera anormal la orina clara miccionada si hay $\geq 10^4$-10^5 microorganismos/ml, aunque la interpretación del cultivo puede variar dependiendo de la edad y la situación clínica del paciente.

Cultivo del tracto genital

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo frágil, por lo que resulta crucial la recogida y el transporte en un medio especial para un aislamiento eficiente. Se debe utilizar un agar selectivo, como el medio de Thayer-Martin modificado, para aumentar la recuperación de *N. gonorrhoeae* en muestras clínicas, como torundas genitales, anorrectales y faríngeas. Está aumentando la resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae,* y los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo citan como amenaza urgente, aunque pocos laboratorios clínicos tienen la capacidad de llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana para este microorganismo. En los pacientes pediátricos, la identificación de un microorganismo como *N. gonorrhoeae* debe confirmarse empleando 2 métodos independientes.

Las muestras para cultivo de ***Chlamydia trachomatis*** se obtienen mediante escobillones con varilla de aluminio y punta de algodón. Las muestras endocervicales con escobillón de aluminio o plástico deberán recogerse frotándolo bien contra la pared endocervical para obtener la mayor cantidad posible de material celular. *C. trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado y se cultiva inoculando la muestra en sistemas de cultivo celulares, seguido de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra este microorganismo. Sin embargo, otros métodos que no incluyen el cultivo, como los métodos de amplificación de ADN, se utilizan ampliamente y tienen una mejor relación coste-eficacia que el cultivo.

Aunque las **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)** para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* no están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para su empleo en niños, estas pruebas se utilizan con frecuencia en esta población para detectar estos microorganismos en muestras de orina, torundas endocervicales y vaginales y torundas peneanas. Las NAAT muestran una sensibilidad superior en comparación con las técnicas basadas en cultivos. Algunos laboratorios adoptan el planteamiento de confirmar todas las pruebas positivas por NAAT con una NAAT alternativa que detecta una diana genética alternativa.

Cultivos orofaríngeos y respiratorios

La faringitis y la amigdalitis estreptocócicas constituyen diagnósticos comunes en los pacientes pediátricos; puede realizarse un frotis vigoroso de la zona amigdalina y de la faringe posterior con el fin de obtener una muestra para la detección de estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*. Con frecuencia se llevan a cabo ensayos de detección rápida de antígenos o de ácidos nucleicos cuando se sospecha estreptococo del grupo A. Los ensayos antigénicos rápidos negativos se deben confirmar empleando técnicas de cultivo. También se están empleando cada vez con mayor frecuencia las NAAT rápidas para la detección de estreptococos del grupo A. Estos métodos tienen una sensibilidad elevada, aunque la experiencia clínica con su uso es todavía escasa, y aún no hay recomendaciones sobre si es necesario el estudio de confirmación mediante cultivo. La mayoría de los laboratorios realizan cribados selectivos con cultivo faríngeo exclusivamente en busca de la presencia de estreptococos del grupo A. Sin embargo, variantes de colonias de gran tamaño de estreptococos del grupo C y del grupo G (*Streptococcus dysgalactiae*) también se han asociado con faringitis, pero no se asocian con las mismas secuelas postinfecciosas atribuidas a estreptococos del grupo A; las prácticas de laboratorio para detectar e informar de los estreptococos de los grupos C y G son variables y son motivo de controversia.

Además de la detección de estreptococos patogénicos, los laboratorios clínicos pueden inquirir por difteria, faringitis gonocócica o infección por *Arcanobacterium haemolyticum* en muestras faríngeas. Se debe notificar al laboratorio cualquier sospecha de estos patógenos para asegurarse el empleo de métodos apropiados para recuperar estos microorganismos en caso de estar presentes.

Se pueden obtener cultivos para *Bordetella pertussis* por aspiración o frotis con torunda de la nasofaringe empleando una torunda de dacrón o de alginato cálcico. Se inocula el aspirado o la torunda en medios especiales de carbón-sangre (Regan-Lowe) o de Bordet-Gengou, aunque en la actualidad se realizan con frecuencia ensayos moleculares para la detección de *B. pertussis* en estas muestras.

La causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños es con frecuencia difícil de confirmar microbiológicamente por la dificultad de obtener muestras de esputo adecuadas. Se deben realizar extensiones para tinción de Gram con el fin de comprobar la idoneidad de las muestras de esputo; las muestras con una gran cantidad de células epiteliales (>10 por campo de gran aumento) o con pocos neutrófilos no resultan adecuadas para el cultivo, ya que no existe correlación entre la flora del tracto respiratorio superior y los microorganismos que causan enfermedad del tracto respiratorio inferior. En los pacientes con **fibrosis quística,** se deben utilizar medios especiales para detector los patógenos importantes en la fibrosis quística, como el complejo de *Burkholderia cepacia.*

En los pacientes intubados, el aspirado endotraqueal puede ser útil si la tinción de Gram muestra abundantes neutrófilos y bacterias, aunque los patógenos aislados de tales muestras podrían tan solo reflejar contaminación del tubo o del tracto respiratorio superior. Los cultivos cuantitativos del líquido de lavado broncoalveolar pueden ser importantes para distinguir la contaminación del tracto respiratorio superior de la infección del tracto respiratorio inferior.

Si se sospecha infección por *Legionella,* se debe alertar al laboratorio de modo que pueda inocularse la muestra en medios especiales (p. ej., agar tamponado con extracto de levadura y carbón) para facilitar la recuperación de este patógeno. La prueba de antígeno de *Legionella* en orina es un método no invasivo, sensible y específico para una rápida detección del serogrupo 1 de *L. pneumophila*.

La mejor confirmación diagnóstica de **tuberculosis** pulmonar en el niño se realiza mediante cultivo de aspirados gástricos a primera hora de la mañana, obtenidos durante 3 días sucesivos. La inducción del esputo para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias ha demostrado ser útil en niños pequeños, pero requiere personal capacitado y medidas de seguridad para evitar la exposición de los profesionales sanitarios. Los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* deben procesarse únicamente en laboratorios equipados con cabinas de seguridad biológica y medidas de seguridad adecuadas. Con el tiempo se están generalizando las NAAT para la detección de *M. tuberculosis* en muestras respiratorias (p. ej., método Cepheid Xpert MTB), y tienen una sensibilidad muy elevada cuando se realizan en muestras con extensiones positivas.

Detección de enteropatógenos

En los pacientes pediátricos con enfermedades diarreicas, puede solicitarse el cultivo de heces en busca de enteropatógenos. Lo ideal es una muestra fresca de heces, pero no siempre puede obtenerse. En caso de producirse un retraso inevitable en el transporte de las muestras, estas se colocarán en un medio de transporte apropiado, como el de Cary-Blair. También son aceptables las torundas rectales para cultivo de enteropatógenos si la torunda está visiblemente sucia de heces. En general, se deben realizar los cultivos entéricos con muestras de pacientes ambulatorios o de pacientes que hayan sido hospitalizados durante un tiempo inferior a 3 días, ya que es extremadamente infrecuente la adquisición nosocomial de un enteropatógeno.

Es típico sembrar las muestras fecales en una serie de medios selectivos y diferenciados para disminuir el sobrecrecimiento de la flora normal y recuperar los patógenos si están presentes. Los patógenos específicos inquiridos varían según los laboratorios. La mayoría de los laboratorios de Norteamérica cultivan de modo habitual en busca de *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y cepas productoras de la toxina Shiga de *Escherichia coli*. Los CDC recomiendan que todos los laboratorios utilicen un medio con agar para la recuperación de *E. coli* O157, además de un ensayo para la detección

de la producción de la toxina Shiga (p. ej., inmunoanálisis para detectar toxinas Shiga, ensayo de detección de ácidos nucleicos para stx1/stx2). Las prácticas en relación con el cultivo de rutina de *Yersinia enterocolitica, Vibrio cholerae, Edwardsiella, Aeromonas* y *Plesiomonas* varían según la epidemiología local, y siempre debe informarse al laboratorio en caso de sospecharse específicamente cualquiera de estos patógenos.

Clostridium difficile es una causa importante de diarrea asociada con antibióticos. Hace tiempo que *C. difficile* fue caracterizado como patógeno nosocomial de adultos mayores, pero está surgiendo la enfermedad en el entorno comunitario, y la incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile* en niños están aumentando. Hay mucha controversia sobre el método óptimo para la detección de *C. difficile* en muestras de heces; sin embargo, en general la detección de la toxina de *C. difficile* en muestras de heces tiene mayor especificidad clínica que el cultivo toxigénico y que los métodos de detección de ácidos nucleicos. Se debe desaconsejar realizar pruebas en busca de *C. difficile* en los niños menores de 1 año de edad debido a la elevada incidencia de colonización en esta población de pacientes.

Los virus son una causa importante de **gastroenteritis** en los pacientes pediátricos. Los métodos para la detección de virus varían pero pueden incluir la detección antigénica (p. ej., para rotavirus o adenovirus 40/41) o métodos de detección de ácidos nucleicos (p. ej., norovirus).

En Norteamérica, la carga de la gastroenteritis por parásitos es baja. Por lo general tienen un bajo rendimiento los exámenes microscópicos completos en busca de huevos y parásitos en muestras de heces, y los ensayos de detección antigénica de *Cryptosporidium* y *Giardia,* los agentes que se encuentran con mayor frecuencia, son un método sensible y coste-efectivo para la detección de estos patógenos.

La FDA ha autorizado pruebas de detección de ácidos nucleicos múltiples para la detección simultánea de una docena de enteropatógenos, entre ellos bacterias, virus y parásitos, y están disponibles para su uso clínico. El despliegue de estos métodos en los laboratorios clínicos es variable, y puede ser difícil interpretar sus resultados, especialmente cuando se detectan múltiples microorganismos en una muestra (p. ej., detección simultánea de *C. difficile* y un patógeno bacteriano entérico en un niño pequeño). Los métodos diagnósticos independientes del cultivo también pueden plantear desafíos a la respuesta de salud pública si no se dispone de aislados bacterianos para el análisis epidemiológico. Aunque estos métodos son muy prometedores para acelerar la detección del microorganismo causal de la diarrea en niños, los laboratorios y los médicos están todavía en la fase de aprendizaje para determinar la mejor manera de utilizar estas pruebas.

Cultivos de otros líquidos y tejidos

Los abscesos, las heridas, el líquido pleural, el peritoneal y el sinovial, así como otros líquidos purulentos, se cultivan en agar sólido y, en algunos casos, en medios líquidos. Siempre que sea posible se debe enviar al laboratorio el fluido o tejido del foco infectado más que una muestra obtenida con un hisopo, porque el cultivo de grandes volúmenes de fluido puede detectar microorganismos presentes en muy baja concentración. Los **anaerobios** están involucrados en muchos abscesos abdominales y de heridas. Estas muestras se recogerán y transportarán al laboratorio con rapidez en medios de transporte en anaerobiosis.

Aunque *Staphylococcus aureus* es la causa más común de infecciones óseas y articulares, *Kingella kingae* es causa importante de **artritis séptica** en niños, especialmente en niños <4 años de edad. La detección de *K. kingae* se potencia al máximo mediante la inoculación del líquido sinovial en caldo de hemocultivos además de la siembra en placa con medio sólido. Varios estudios sugieren que la detección molecular de *K. kingae* en muestras de pacientes jóvenes con sospecha de artritis séptica puede ser la forma más sensible de hacer este diagnóstico.

Cultivos de cribado/seguimiento

Los laboratorios clínicos pueden realizar cultivos de vigilancia en busca de patógenos específicos, bien para ayudar a controlar la infección en la identificación de pacientes que requieren aislamiento de contactos o bien para la investigación de brotes. En ciertas poblaciones de pacientes se pueden realizar de modo habitual cultivos de cribado para la detección de *S. aureus* resistente a meticilina en las narinas o enterococos resistentes a vancomicina en muestras de heces o en muestras rectales obtenidas con un hisopo. Además, en los hospitales con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes o con una elevada prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) se puede realizar cribado de pacientes para comprobar si son portadores fecales de estos microorganismos. Para este fin se emplean con frecuencia medios cromogénicos. Estos medios contienen compuestos patentados para seleccionar los microorganismos resistentes y dar lugar al crecimiento de colonias de color para facilitar la identificación del microorganismo de interés.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Por lo general se llevan a cabo pruebas de sensibilidad a antimicrobianos en microorganismos de significación clínica para los cuales existen estándares y criterios interpretativos de la sensibilidad. En Norteamérica, la mayoría de los laboratorios utilizan sistemas comerciales automatizados para las pruebas de sensibilidad. El rendimiento de estos sistemas es un valor de la *concentración inhibidora mínima* (CIM) y la interpretación de dicho valor como sensible, intermedio o resistente. La siguiente técnica más común es la **difusión en disco** de Kirby-Bauer, en la que se siembra un inóculo estandarizado del microorganismo en una placa de agar. A continuación se colocan discos de papel de filtro impregnados de antibiótico en la superficie del agar. Tras 18-24 horas de incubación se mide la zona de inhibición del crecimiento bacteriano en torno a cada disco y se compara con el patrón nacional de sensibilidad o resistencia.

Una técnica utilizada con menor frecuencia es la prueba de **dilución en caldo o microcaldo.** Se inocula una concentración estándar de microorganismos en concentraciones diluidas seriadas de antibiótico y se determina la CIM en μg/ml, la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento del microorganismo. El método de **difusión por gradiente,** como la prueba E-test es un híbrido de la difusión en disco y la dilución en caldo y puede utilizarse para determinar la CIM de los diferentes antibióticos en una placa de agar. Utiliza una tira de papel impregnada con un gradiente de concentración continua conocida de antibiótico que se difunde por la superficie del agar, inhibiendo el crecimiento microbiano en una zona elíptica. La CIM se lee a partir de la impresión en la tira de papel, en el punto en el que el crecimiento microbiano cruza la tira. Las principales ventajas del método de difusión por gradiente son la fiabilidad, la reproducibilidad y la aplicación en microorganismos que requieren medios o condiciones de crecimiento especiales.

Además de aportar datos para guiar el tratamiento de los pacientes individuales, los laboratorios utilizan datos agregados de las pruebas de sensibilidad para generar informes de **antibiograma** específicos de cada institución. Estos informes resumen las tendencias de sensibilidad de los microorganismos comunes y se pueden utilizar para guiar el tratamiento empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Los patrones de sensibilidad cambian rápidamente a medida que los microorganismos desarrollan nuevos mecanismos de resistencia. Las recomendaciones en relación con los estándares de realización de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y su interpretación son actualizadas de modo regular por grupos como el CLSI y el **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing** (EUCAST).

Cultivos de hongos

Se emplean medios de crecimiento especiales para recuperar hongos, tanto levaduras como mohos, en muestras clínicas. Dado que la mayoría de los hongos prefieren unas temperaturas de crecimiento reducidas y algunas especies crecen lentamente, los cultivos de hongos se incuban a 30 °C durante 4 semanas. Todas las manipulaciones de los hongos filamentosos deben llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica, para evitar que se infecte el personal de laboratorio y prevenir la contaminación del laboratorio.

La mayoría de los hongos se identifican empleando métodos similares a los utilizados con las bacterias. Por el contrario, el método habitual para la identificación de los hongos filamentosos no ha cambiado en casi un siglo. El laboratorio considera la velocidad de crecimiento, el color y las características de la colonia de un aislado dado y luego prepara la muestra en azul de lactofenol alanina para su evaluación microscópica. Se utilizan estas características en conjunto para identificar el aislado. En algunos casos se emplea la secuenciación del ADN para la identificación del hongo, y también está surgiendo la técnica MALDI-TOF MS para la identificación de los hongos filamentosos.

También se dispone de ensayos de detección antigénica para algunos patógenos fúngicos como *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum.* Se dispone comercialmente de ensayos para detectar galactomanano, molécula que se encuentra en la pared celular de *Aspergillus* (además de algunos otros hongos filamentosos); cada vez se utilizan más para realizar el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO A LA CABECERA DEL PACIENTE

Se pueden realizar otras pruebas microbiológicas en la consulta, siempre y cuando esté certificado que cumplen los estándares de calidad y seguridad especificados en las **Clinical Laboratory Improvement Amendments** (CLIA) de 1988. Entre ellas se incluyen procedimientos agrupados bajo la categoría de *microscopia realizada por el médico,* lo que incluye preparaciones

en fresco, preparaciones con hidróxido de potasio (KOH), investigación de oxiuros y análisis de sedimento urinario.

Muchas consultas pediátricas realizan pruebas antigénicas rápidas y análisis de detección de ácidos nucleicos mediante métodos de baja complejidad según las CLIA para la detección de la faringitis por estreptococos del grupo A y por virus respiratorios habituales, como los virus gripales. La sensibilidad de las pruebas en la consulta depende de la técnica de recogida de la muestra, del tipo de equipo utilizado y de la concentración del microorganismo de interés presentes en la muestra. Además, algunos métodos para la detección de los antígenos de los virus gripales carecen de sensibilidad. Los médicos que utilicen métodos diagnósticos de cabecera deben estar familiarizados con las características de rendimiento analítico de estas pruebas y buscar métodos de estudio alternativos cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Los laboratorios autorizados para realizar pruebas sencillas con baja incidencia de resultados incorrectos se limitan a realizar estas pruebas y evitan las inspecciones periódicas y las pruebas de capacitación, aunque sigan estando sujetos a los requisitos específicos para estas pruebas que establece el certificado de las CLIA. Siguiendo estas especificaciones, la tinción de Gram, la inoculación en cultivo y el aislamiento de bacterias constituyen pruebas de complejidad media o elevada. Cualquier consulta de laboratorio que realice tinciones de Gram o cultivos debe cumplir los mismos requisitos y someterse a las mismas inspecciones de calidad, capacitación y requisitos de personal que los laboratorios de microbiología con licencia plena.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS PARASITOSIS

La mayoría de los parásitos se detecta mediante el examen microscópico de las muestras. Por ejemplo, *Plasmodium* y *Babesia* se detectan en extensiones de sangre teñida, *Leishmania* en extensiones de médula ósea, y los huevos de helmintos, los quistes de *Entamoeba histolytica* y de *Giardia lamblia* y los trofozoítos en muestras fecales teñidas (v. tabla 195.1). Las pruebas serológicas son importantes para documentar la exposición a ciertos parásitos que no suelen encontrarse en las heces o en la sangre y, por tanto, son difíciles de demostrar en las muestras clínicas, como *Trichinella*.

La **oxiuriasis** es una infección parasitaria relativamente frecuente en los pacientes pediátricos. Se puede realizar un diagnóstico de oxiuriasis evaluando una preparación de oxiuros. El mejor momento para obtener esta muestra es a primera hora de la mañana, antes de que el paciente se haya bañado o haya defecado. Se ejerce presión con cinta adhesiva transparente sobre la región perianal del paciente y luego se aplica sobre un portaobjetos. A continuación se examina la preparación en busca de huevos de oxiuros o de gusanos.

Las muestras fecales no deben contaminarse con agua u orina, porque el agua puede contener microorganismos de vida libre que pueden confundirse con parásitos humanos y la orina puede destruir microorganismos móviles. El aceite mineral, el bario y el bismuto interfieren con la detección de parásitos, por lo que la recogida de muestras debe posponerse 7-10 días después de la ingesta de estas sustancias. Dado que *Giardia* y los huevos de muchos helmintos se eliminan de forma intermitente por las heces, se recomienda un mínimo de 3 muestras obtenidas en días no consecutivos para excluir el diagnóstico de un parásito intestinal. Debido a que muchos parásitos protozoarios se destruyen fácilmente, se deben emplear equipos de recogida con conservantes de heces adecuados si se piensa que va a haber un retraso entre el momento de la recogida de la muestra y el transporte hasta el laboratorio.

El examen de **huevos y parásitos** en las muestras fecales incluye una preparación en fresco (para detectar microorganismos móviles si se recibe una muestra reciente de heces), la concentración (para mejorar el rendimiento) y una tinción permanente (p. ej., tricrómico), para el examen microscópico. Los microorganismos *Cryptosporidium, Cyclospora* e *Isospora* se detectan por una tinción ácido-alcohol resistente modificada, y los microsporidios por una modificación de la tinción tricrómica. Además, *Cyclospora* e *Isospora* muestran autofluorescencia en el microscopio de luz ultravioleta (UV). Se debe alertar al laboratorio en caso de sospecha de estos parásitos. Puede simplificarse la detección de ciertos parásitos intestinales, en especial *Giardia* y *Cyclosporidium,* por medio de pruebas de detección antigénica (inmunoanálisis o análisis de anticuerpos fluorescentes). Además, en los paneles moleculares múltiples para la detección de los patógenos que causan diarrea se pueden incluir diversas especies de los géneros *Giardia* y *Cryptosporidium*.

La **encefalitis amebiana,** causada por *Acanthamoeba, Balamuthia* o *Naegleria,* es una enfermedad devastadora rápidamente progresiva. Se requieren tinciones y procedimientos de laboratorio especiales para detectar estos microorganismos. Se debe informar al laboratorio en caso de sospecha de esta infección.

Se dispone de pruebas de detección antigénica rápida para *Plasmodium*. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas varían dependiendo de la carga parasitaria en la muestra y de la especie específica de *Plasmodium*. En general, estas pruebas son muy sensibles para detectar *P. falciparum* y poco sensibles para detectar *P. malariae*. Estas pruebas son particularmente útiles en los laboratorios que carecen de personal con preparación en la evaluación de preparaciones de gota gruesa y fina para detectar paludismo, y para tener un resultado preliminar rápido mientras se está a la espera de la microscopia. Se deben confirmar todos los resultados positivos y negativos de los ensayos rápidos de paludismo con análisis de extensiones de sangre.

Trichomonas vaginalis es un parásito protozoario de transmisión sexual que también se puede transmitir por los fómites del hogar. Los individuos infectados pueden estar asintomáticos o pueden tener una inflamación ligera o intensa y molestias. Se puede detectar *Trichomonas* mediante el examen en fresco de una preparación microscópica, pero este método no es sensible. Se dispone de ensayos antigénicos rápidos y métodos basados en cultivo. Las NAAT constituyen un modo rápido y sensible para detectar *Trichomonas*.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente en el diagnóstico de los microorganismos infecciosos difíciles de cultivar *in vitro* o de detectar mediante examen directo, como *Bartonella, Francisella, Legionella, Borrelia* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum, Mycoplasma, Rickettsia,* algunos virus (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de Epstein-Barr [VEB], hepatitis A) y algunos parásitos *(Toxoplasma, Trichinella)*.

Las pruebas de anticuerpos pueden ser específicas para inmunoglobulina (Ig) G o IgM o pueden medir la respuesta de anticuerpos con independencia de la clase de Ig. En términos muy generales, se produce una respuesta de IgM en una fase temprana de la enfermedad, alcanzando generalmente el máximo 7-10 días después de la infección y desapareciendo por lo general en unas semanas, pero en algunas infecciones (p. ej., hepatitis A, enfermedad del Nilo Occidental) puede persistir durante meses. La respuesta de IgG alcanza un máximo a las 4-6 semanas y con frecuencia persiste de por vida. Al ser transitoria la respuesta de IgM, la presencia de anticuerpos IgM se correlaciona en la mayoría de los casos con infección reciente. Sin embargo, es difícil estandarizar los métodos para la detección de anticuerpos IgM, y con algunas pruebas de IgM se dan habitualmente resultados falsos positivos. La presencia de anticuerpos IgG puede indicar una nueva seroconversión o una exposición pasada al patógeno. Para confirmar una nueva infección con empleo de pruebas de IgG es esencial demostrar seroconversión o un título de IgG en ascenso. Un incremento de cuatro veces en el título de la fase de convalecencia, obtenido 2-3 semanas tras el título de la fase aguda, se considera diagnóstico en la mayoría de los casos. En los neonatos es difícil la interpretación de las pruebas serológicas debido a la transferencia pasiva de IgG materna que puede persistir 6-18 meses después del nacimiento.

El contexto es extraordinariamente importante en la interpretación de los datos serológicos. Son consideraciones importantes la capacidad del huésped para desarrollar una respuesta inmunitaria, la frecuencia de fondo de seropositividad (especialmente en los ensayos de detección de IgG) y, en algunas enfermedades, el título de anticuerpos. Además, la interpretación de algunos ensayos serológicos, como los utilizados para el diagnóstico de la **enfermedad de Lyme,** es problemática debido a la falta de especificidad de los inmunoanálisis. Se requiere una inmunotransferencia de confirmación (inmunoelectrotransferencia) en todos los resultados positivos y equívocos de enzimoinmunoanálisis (EIA) para la enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES VIRALES

Las enfermedades virales son extraordinariamente importantes en pediatría y desde hace mucho la **virología diagnóstica** ha sido importante en la práctica pediátrica, especialmente en el contexto de los pacientes hospitalizados.

Muestras

Las muestras para el diagnóstico viral se seleccionan teniendo en cuenta la localización que con mayor probabilidad producirá el patógeno sospechado. Al evaluar a los pacientes con infecciones virales agudas, se deben recoger las muestras al comienzo de la infección, cuando la eliminación de virus tiende a ser máxima. Se deben frotar de manera vigorosa los hisopos sobre las superficies mucosas o cutáneas para obtener tanto material celular como sea posible, y se debe remitir en medio de transporte para virus que contenga antibióticos para inhibir el crecimiento bacteriano. Los hisopos rectales deben contener material fecal visible. Se ha demostrado que los hisopos fibrosos proporcionan más material para el laboratorio, con la consiguiente mejora en la realización de las pruebas diagnósticas. Los líquidos y las secreciones respiratorias deben recogerse en recipientes estériles y remitirse con prontitud al laboratorio. Todas las muestras deben transportarse en hielo en caso de preverse una demora. La congelación de las muestras,

especialmente a −20 °C, puede dar lugar a una disminución significativa en la sensibilidad del cultivo. Se recomienda la consulta con el laboratorio, porque algunos equipos comerciales de pruebas diagnósticas utilizados por los laboratorios pueden requerir unos dispositivos de recogida específicos.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones virales puede realizarse por microscopia electrónica, detección antigénica, aislamiento viral en cultivo, pruebas serológicas o técnicas moleculares para detectar los ácidos nucleicos virales. En los últimos años han aparecido **pruebas moleculares** como el principal medio de detección de las infecciones virales, y algunos laboratorios de virología han abandonado el empleo del cultivo viral. Un estimulante avance es la disponibilidad de métodos de análisis múltiples autorizados por la FDA que detectan simultáneamente múltiples virus, además de microorganismos distintos a virus. Las pruebas serológicas siguen siendo muy útiles, especialmente en las infecciones por arbovirus como los virus del Nilo Occidental, zika, chikungunya y dengue; infecciones agudas por el virus de VEB; el VIH; las hepatitis A a E, y enfermedades de la infancia como el sarampión, la rubéola y la parotiditis. Además, la serología es singularmente útil para definir la inmunidad frente a infecciones virales específicas.

Pruebas de detección antigénica

Las técnicas de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) u otros métodos, como el EIA, han sido el pilar principal del diagnóstico de las infecciones virales respiratorias, pero en la actualidad están siendo reemplazadas por pruebas moleculares. Los análisis mediante IFA de material celular de las secreciones respiratorias pueden identificar los antígenos del virus respiratorio sincitial (VRS), el adenovirus, los virus de la gripe A y B, el virus paragripal tipos 1-3 y el metaneumovirus humano en 2-3 horas después de la recepción de la muestras. La sensibilidad de la tinción de IFA para el VRS supera a la del cultivo en muchos laboratorios, aunque es menor que la de otras pruebas moleculares.

También se dispone de técnicas de tinción IFA sensibles para la identificación del virus de la varicela-zóster y del virus del herpes simple (VHS). También se dispone de un método para detectar el antígeno pp65 del citomegalovirus (CMV) en la sangre de pacientes inmunodeprimidos, pero ha sido reemplazado en gran medida por pruebas moleculares. La IFA no es de utilidad para la detección de virus en muestras que no contienen un número adecuado de células infectadas.

Las **pruebas antigénicas rápidas** se basan generalmente en la inmunocromatografía de flujo lateral (similar a las pruebas rápidas para la detección de estreptococos del grupo A), y han sido aprobadas por la FDA para la detección de los virus de la gripe A y B y el VRS. Las modificaciones recientes que incrementan la sensibilidad se incluyen los marcadores fluorescentes y los lectores automáticos. Algunas pruebas para la detección rápida de antígenos son de baja complejidad según las CLIA, lo que significa que pueden ser llevadas a cabo por personal que no sean técnicos de laboratorio preparados, con un control de calidad formal relativamente pequeño aparte de los controles que incorporan los dispositivos de las pruebas. Algunas requieren tan solo 10 minutos para su realización. Así, estas pruebas pueden llevarse a cabo en la consulta médica o en una unidad de urgencias. La sensibilidad en los niños es del 50-80%, generalmente mayor en los niños que en los adultos. Las pruebas antigénicas rápidas pueden ser de utilidad en el manejo de los pacientes con infecciones respiratorias agudas, siempre que se tenga presente que una prueba negativa no descarta el diagnóstico de infección por el virus de la gripe o por el VRS. Las pruebas positivas que son leídas de modo apropiado tienden a ser fiables, pero la presencia de un virus como el de la gripe o el VRS no excluye la presencia de una infección bacteriana concomitante.

Además de su utilidad en las infecciones virales respiratorias, las pruebas de detección antigénica por EIA se utilizan de modo habitual para el diagnóstico de virus difíciles de cultivar, como rotavirus, adenovirus intestinales y virus de la hepatitis B. La detección del antígeno p24 del VIH junto con los anticuerpos frente al VIH se incluye en las pruebas EIA de cuarta generación utilizadas en el algoritmo para el diagnóstico del VIH.

Cultivo viral

Los virus requieren células vivas para su propagación; las células utilizadas con mayor frecuencia son monocapas de cultivo tisular derivadas de seres humanos o animales, como los fibroblastos de pulmón de embrión humano o las células de riñón de mono. Históricamente se han utilizado también métodos *in vivo,* como la inoculación en ratones lactantes, pero en la actualidad rara vez se utilizan. El crecimiento viral en cultivo celular susceptible suele llevarse a cabo detectando el efecto citopático característico que es visible por microscopia óptica a bajo aumento en las células cultivadas. El método de confirmación más fiable para la detección de virus en cultivo celular implica la tinción con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína o enzimas de las monocapas de células infectadas. Una mejora técnica importante en los cultivos para detectar virus respiratorios es el desarrollo de sistemas de cultivo celular que incluyen más de 1 tipo de célula (R-Mix, Diagnostic Hybrids/Quidel, San Diego, CA) y emplean la tinción IFA para la detección viral. Este sistema proporciona los resultados en 16-40 horas a partir del momento en que se recibe la muestra en el laboratorio, mientras que con los cultivos convencionales se necesitan de 2 a 10 días. Los métodos de cultivo celular están siendo reemplazados de modo firme por pruebas moleculares, que son más rápidas, pueden ser más sensibles y tienen el potencial de detectar virus que no crecen fácilmente en cultivo celular.

Diagnóstico molecular

Las pruebas moleculares para detectar virus emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros métodos comparables de amplificación de ácidos nucleicos. Las pruebas múltiples autorizadas por la FDA están disponibles para el diagnóstico de infecciones respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC). Algunas de estas pruebas detectan 20 o más microorganismos diferentes al mismo tiempo y pueden tardar solamente 65 minutos en realizarse. Los microorganismos que detectan los paneles múltiples pueden incluir bacterias, hongos y parásitos, además de virus (tabla 195.2).

La PCR del **VHS** en el LCR fue la primera prueba basada en PCR que se aceptó de forma generalizada a mediados de la década de 1990 del siglo XX. La primera prueba aprobada por la FDA lo fue en 2014. Algunos laboratorios siguen utilizando pruebas desarrolladas en el laboratorio cuyas características de realización han de ser validadas según especifican las CLIA, lo que lleva a que se hagan pruebas que no están estandarizadas y cuyas características de rendimiento (sensibilidad y especificidad) puedan variar de un laboratorio a otro. La realización correcta de análisis de PCR en el LCR para detectar el VSH tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 95% para el diagnóstico de encefalitis por el VHS. También se está utilizando la PCR cada vez con mayor frecuencia para diagnosticar las infecciones mucocutáneas por el VHS y por el virus de la varicela-zóster. Las pruebas moleculares son más sensibles que el cultivo celular y su tiempo de procesamiento es menor. Como las pruebas moleculares detectan virus no viables además de virus viables, pueden detectar virus de la fase de curación de la enfermedad, cuando los cultivos serían negativos.

Una prueba autorizada por la FDA para enterovirus en el LCR (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA) proporciona una detección sensible de enterovirus en aproximadamente 3 horas. Dado que esta prueba es de sencilla realización, algunos laboratorios hospitalarios son capaces de realizar la prueba en todo momento, potenciando así al máximo la utilidad clínica de la prueba. Los **parecovirus,** que pueden causar una enfermedad similar a las causadas por enterovirus, especialmente en lactantes <6 meses de edad, han de ser detectados por ensayos moleculares aparte.

Entre los virus respiratorios detectados por los paneles múltiples se incluyen los virus de la gripe A y B, VRS, virus paragripales 1-4, metaneumovirus humanos, rinovirus/enterovirus, los coronavirus OC43, 229E, NL63 y HKU1, y adenovirus (tabla 195.2). Los virus específicos (y los microorganismos distintos a virus) incluidos difieren de unas pruebas a otras elaboradas por diferentes fabricantes. Además, se dispone de pruebas moleculares rápidas sencillas y de baja complejidad según las CLIA para la detección simultánea de los virus gripales A y B y el trío de gripe A/B y VRS. Estas pruebas son similares a las pruebas moleculares de baja complejidad de las CLIA para los estreptococos del grupo A y ofrecen la posibilidad de disponer de diagnósticos moleculares sensibles en los servicios de urgencia, centros de asistencia urgente y consultas de médicos. Las pruebas moleculares son más costosas que las pruebas basadas en antígenos, y todavía no hay estudios de su utilidad clínica y su coste-efectividad.

Los paneles múltiples para la detección de patógenos gastrointestinales aprobados recientemente por la FDA pueden incluir análisis para rotavirus del grupo A, norovirus GI y GII, adenovirus entéricos (grupo F, serotipos 40 y 41), astrovirus y sapovirus, aunque no todos ellos están incluidos en las pruebas de todos los fabricantes. También se incluyen análisis para detectar causas bacterianas y parasitarias. Estas pruebas ofrecen a los médicos información sobre la presencia de posibles microorganismos etiológicos que no estaba disponible previamente. Surgen numerosas cuestiones sobre si los patógenos detectados realmente tienen importancia clínica y cuál debe ser la actitud cuando se detecta más de un patógeno en la misma muestra. Para los laboratorios estas pruebas plantean preguntas sobre si pueden sustituir a las técnicas utilizadas previamente, como el cultivo bacteriano. Todavía no se ha determinado la utilidad clínica y la coste-efectividad del uso de estas pruebas.

Tabla 195.2 Ensayos moleculares múltiples para la detección de virus respiratorios

PRUEBA	FABRICANTE	PATÓGENOS DETECTADOS*
RESPIRATORIOS		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B, VP 1-4, MPVH, RV/EV†, CoVH, OC43/229E/NL63/HKU1, AdV, bocavirus humano, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*
Verigene	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B,, VP, MPVH, RV, AdV, *Bordetella pertussis, B. parapertussis/bronchiseptica, B. holmesii*
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV/EV†, CoV, OC43, 229E, NL63, HKU1, AdV, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis*
ePlex	GenMark	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV, AdV B/C/E
GASTROINTESTINALES		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, *Campylobacter, Clostridium difficile* productor de toxinas A/B, *Escherichia coli* O157, *E. coli* enterotoxígeno, TL/TE, *E. coli* productor de toxina tipo Shiga (stx1/2), *Salmonella, Shigella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica, Cryptosporidium, Entamoeba histolytica, Giardia*
Verigene	Luminex, Austin, TX	Rotavirus, norovirus, *Campylobacter, Salmonella, Shigella, Vibrio, Yersinia,* stx1/2
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, astrovirus, sapovirus I, II, IV, V, *Campylobacter, C. difficile* productor de toxinas A/B, *Plesiomonas shigelloides, Salmonella, Y. enterocolitica, Vibrio, E. coli* enteroagregante, *E. coli* enteropatógeno, *E. coli* enterotoxígeno, *E. coli* productor de toxina tipo Shiga (stx1/2)/*E. coli* O157, *Shigella/E. coli* enteroinvasivo, *Cryptosporidium, Cyclospora cayetanensis, E. histolytica, Giardia lamblia*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, enterovirus, parecovirus, *E. coli* K1, *Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Cryptococcus neoformans/gattii*

*Autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 2017. Fuera de EE.UU. se dispone de otras versiones que detectan otros virus.
†Detecta rinovirus y enterovirus pero no distingue entre ellos.
AdV, adenovirus; AH1, gripe A, hemaglutinina tipo 1; AH3, gripe A, hemaglutinina tipo 3; CMV, citomegalovirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; MPVH, metaneumovirus humano; RV, rinovirus; TL/TE, toxinas termolábiles, termoestables; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VP, virus paragripal; VRS, virus respiratorio sincitial; VVZ, virus varicela-zóster.

La FDA ha autorizado un panel múltiple para virus, bacterias y un hongo responsables de infecciones del SNC. Esta prueba ofrece información sobre la presencia de diversos microorganismos etiológicos que en el pasado planteaban dificultades a muchos laboratorios. En relación con otros paneles moleculares múltiples, aún se debe determinar su utilidad clínica y coste-efectividad. La susceptibilidad a la contaminación durante la realización del análisis ha sido un problema que todavía no se ha resuelto por completo.

Otro campo importante de aplicación de las pruebas moleculares es la detección de virus en sangre. Los ensayos aprobados por la FDA para detectar los ARN del VIH y del virus de la hepatitis C son esenciales para el manejo de estas infecciones, que incluye la prevención de la transmisión de la madre al lactante. Cada vez se utilizan más las pruebas moleculares para el virus de la hepatitis B. Además, se utilizan ampliamente en la actualidad pruebas moleculares para los virus causantes de enfermedad sistémica en pacientes inmunodeprimidos, especialmente CMV, VEB, VHS, el poliomavirus BK y adenovirus. El virus BK frecuentemente se estudia en muestras de orina, así como en la sangre. Para estos virus, así como para el VIH y los virus de la hepatitis, se requieren pruebas cuantitativas. En la actualidad se dispone de un análisis por PCR aprobado por la FDA para la determinación cuantitativa del ADN del CMV en plasma. Además, se han desarrollado estándares internacionales para el CMV, el VEB y el virus BK. Este aspecto es importante porque su utilización mejora la comparabilidad de las concentraciones de virus medidas en diferentes laboratorios.

Algunos laboratorios utilizan análisis mediante PCR y otros de tipo molecular desarrollados por los propios laboratorios para muchos otros virus, como el parvovirus B19; el virus del herpes humano 6; el virus del papiloma humano; los virus de la parotiditis, el sarampión y la rubéola, y el poliomavirus JC.

Se han utilizado los patrones de expresión génica del huésped en sangre completa para intentar diferenciar las infecciones virales de las bacterianas. Este método puede identificar rápidamente un perfil viral o bacteriano de la repetición de la expresión génica del huésped; esto acorta en gran medida el tiempo hasta el diagnóstico y evita potencialmente un tratamiento inapropiado al tiempo que sugiere unas terapias indicadas. Para su aplicación clínica se deberá disponer de métodos rápidos que incorporen esta información.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **196**

El microbioma y la salud pediátrica

Patrick C. Seed

Desde el momento del nacimiento, el lactante humano está expuesto a una miríada de microorganismos que se encuentran en la madre y en el medio ambiente circundante. Los microorganismos rápidamente forman acumulaciones en todas las áreas expuestas del cuerpo, como la piel y el tracto enteral. Las comunidades microbianas reciben el nombre de **microbiota,** y ejercen un impacto sustancial sobre la fisiología a corto y largo plazo, que incluye el desarrollo y la función de la inmunidad y el metabolismo. Se estima que, en conjunto, el número de células bacterianas asociadas al cuerpo es 10 veces superior al número de células humanas del cuerpo. En conjunto, la totalidad de los microorganismos, incluidos los genes microbianos y las interacciones ambientales, constituyen el **microbioma**, y se estima que los genes microbianos del microbioma humano superan el número de genes humanos en al menos 100 veces, constituyendo en conjunto un macroorganismo con una fisiología colectiva inseparable. Los datos actuales indican que el microbioma evoluciona durante la vida, lo que influye en la salud y la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL MICROBIOMA

El conocimiento previo de los microorganismos que hay sobre y alrededor del cuerpo humano se basaba en métodos específicos para cultivar los microorganismos. Las tecnologías moleculares han revolucionado la identificación de microorganismos de difícil cultivo, microorganismos infrecuentes y microorganismos en comunidades complejas como las que se asocian con el cuerpo humano (fig. 196.1). El desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la disponibilidad de la moderna secuenciación de ácidos nucleicos han mejorado la sensibilidad de la detección de muchos microorganismos y han dado lugar también al descubrimiento de nuevos microorganismos. Las tecnologías modernas de secuenciación, denominadas plataformas de **secuenciación de próxima generación,** permiten la

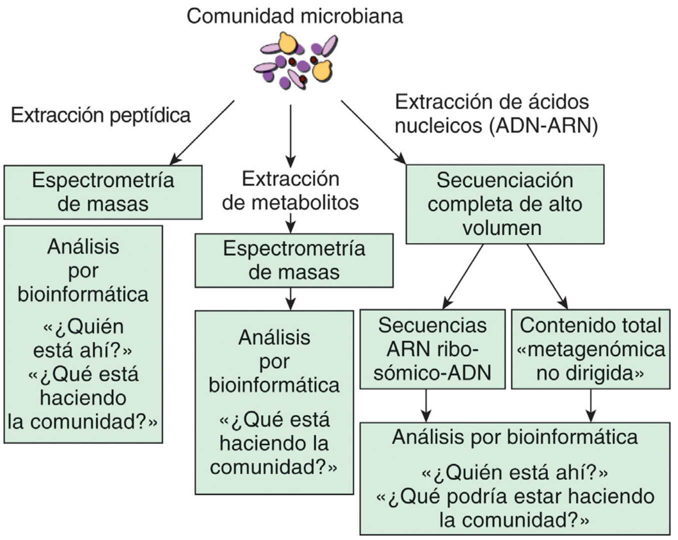

Fig. 196.1 Metodologías moleculares comunes en la identificación de los componentes y de las funciones de las comunidades microbianas complejas.

secuenciación de gran volumen y profundidad, con obtención de millones de secuencias a partir de una sola muestra biológica. Tres principales métodos utilizan la secuenciación de próxima generación para comprender la composición, diversidad y actividad del microbioma: 1) secuenciación de regiones específicas de especie de genomas como huellas codificadoras de ARN ribosómico y regiones intergénicas, llamada **metagenómica,** 2) secuenciación de ADN total y ensamblaje de fragmentos de la secuencia en grandes piezas genómicas, lo que se denomina **metagenómica no dirigida,** y 3) secuenciación de transcritos de ARN para descifrar la composición y, como sustituto de la actividad funcional, la actividad transcripcional de un microbioma, llamada **metatranscriptómica**. La capacidad computacional masiva y las nuevas herramientas bioinformáticas han posibilitado el análisis y la comparación de los grandes conjuntos de datos que han surgido a partir de estos métodos.

Además, se han desarrollado rápidamente otros dos métodos para determinar el fenotipo del microbioma. Primero, las determinaciones a gran escala de la composición peptídica de la microbiota, denominadas **proteómica,** se han utilizado cada vez con mayor frecuencia para describir la actividad de una muestra de microbioma, ya que los péptidos proporcionan información sobre la composición y la función de un microbioma. Segundo, en un método complementario denominado **metabolómica,** se determinan los metabolitos derivados del microbioma empleando técnicas avanzadas de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas. En conjunto, la proteómica y la metabolómica describen mejor la actividad de un microbioma que los métodos de secuenciación de nucleótidos; sin embargo, en el momento actual proporcionan una menor profundidad de resolución y especificidad en relación con la composición y el fenotipo de un microbioma.

A pesar del poder de estas metodologías para estudiar el microbioma, no reemplazan aún al cultivo de los microorganismos en muchas circunstancias clínicas. *El cultivo de los microorganismos representa el medio más práctico para diferenciar las especies potencialmente patógenas de las especies más benignas* y proporciona información útil en la práctica clínica, como la sensibilidad a diversos antimicrobianos.

DESARROLLO DEL MICROBIOMA EN LA PRIMERA INFANCIA

Nuevos estudios sugieren que la placenta y el feto están expuestos a microorganismos durante la vida intrauterina, aunque aún se debe determinar el efecto que tiene esta exposición. La **prematuridad** como complicación de la infección de las membranas fetales y la **corioamnionitis,** subclínica o clínica, puede alterar la exposición a los microorganismos durante la vida intrauterina. La rotura de las membranas fetales y el posterior parto permiten una intensa exposición a los nuevos microorganismos maternos y del entorno, que asumirán lugares comunes en la microbiota en desarrollo. La forma de parto tiene una influencia importante sobre el microbioma de la vida temprana; los niños que nacen por vía vaginal son colonizados de modo agudo por microorganismos intestinales que reflejan el tracto vaginal de la madre, y los niños nacidos por cesárea son colonizados por microorganismos que reflejan la piel y la cavidad bucal de la madre, como estafilococos y estreptococos, además de microorganismos procedentes del entorno circundante.

En el niño nacido por vía vaginal, los primeros microorganismos intestinales, denominados microorganismos pioneros, comprenden microorganismos como *Escherichia* y otras Enterobacteriaceae, *Bacteroides* y *Parabacteroides.* Se ha descrito que la lactancia materna exclusiva da lugar a unas cantidades elevadas de bifidobacterias y *Lactobacillus* en la semana siguiente al comienzo de la alimentación. Estos microorganismos probióticos tienen capacidades singulares para excluir de la colonización a posibles patógenos al secuestrar nutrientes y producir factores antimicrobianos al tiempo que estimulan el epitelio intestinal para que ajusten las uniones intercelulares y expresen péptidos antimicrobianos. Sin embargo, estos géneros han sido notablemente deficientes en algunas cohortes de lactantes amamantados, sobre todo en Estados Unidos.

El lactante prematuro nace muy probablemente por cesárea, y por ello es colonizado por mayores números de microorganismos relacionados con la piel como estafilococos coagulasa-negativos, de modo similar al niño nacido a término por cesárea. Sin embargo, puede que el lactante prematuro no pase por las mismas fases de expansión y diversificación del microbioma durante la primera semana de vida que atraviesa el niño nacido a término. No están del todo claros los factores relacionados con un retraso en la maduración, pero predeciblemente se relacionan con una alimentación enteral retrasada o limitada, una exposición ambiental normal al entorno del hogar y una exposición a intervenciones médicas, como tratamientos antimicrobianos.

El cambio más significativo en la microbiota intestinal parece producirse después del destete y con la introducción de alimentos sólidos. A medida que se produce la transición en el lactante de la leche materna a una alimentación con alimentos sólidos que contienen polisacáridos complejos de origen vegetal, la microbiota empieza a remodelarse de modo progresivo hacia una composición más madura que comienza a parecerse a la microbiota del adulto. Al mismo tiempo se modifica el potencial metabólico del microbioma para adaptarse a los cambios de la alimentación; el microbioma del recién nacido está enriquecido con genes del sistema de la fosfotransferasa (PTS); hacia los 4 meses de edad cambia a una mayor abundancia de genes transportadores de lactosa, lo que refleja la ingesta de leche; hacia los 12 meses se produce otro cambio, con una gran abundancia de genes como los transportadores de β-glucósidos y las enzimas necesarias para degradar los hidratos de carbono complejos. Se conoce peor la maduración del microbioma infantil después de los primeros años hasta la edad adulta, y se requieren más estudios con un gran número de niños para comprender plenamente las fases del desarrollo de la maduración y el parecido con la microbiota del adulto maduro y sano.

La microbiota bucal del recién nacido es de origen materno; los lactantes nacidos por vía vaginal tienen predominantemente *Lactobacillus, Prevotella* y *Sneathia,* mientras que los lactantes nacidos por cesárea tienen más microorganismos de la piel materna, como *Staphylococcus, Corynebacterium* y *Propionobacterium.* En los primeros 4 años de vida, la cavidad bucal está dominada por Firmicutes, como *Streptococcus* y *Staphylococcus.* Los lactantes alimentados con fórmula adquieren más Bacteroidetes, mientras que los que reciben lactancia materna tienen más bacterias de los filos Proteobacteria y Actinobacteria. Con la erupción de los primeros dientes se forman nuevos nichos ambientales para favorecer el desarrollo de comunidades microbianas. Aunque se pensaba que las bacterias cariógenas, como *Streptococcus mutans,* se adquirían después de la erupción de la dentición, datos recientes demuestran la presencias de estas bacterias antes de la erupción de los dientes en un reservorio en las partes blandas, lo que resalta la importancia de una buena higiene bucal del lactante incluso antes de que brote la dentición primaria.

A los 3 años de edad el microbioma bucal y salival infantil es complejo, aunque es menos variado que el microbioma del adulto. Se estima que la composición de la microbiota en el interior de la cavidad bucal con una dentición adulta completa tiene unas 1.000 especies bacterianas. Incluso con una cavidad bucal sana, la diversidad en las encías de los diferentes tipos de dientes es sustancial, y la diversidad cambia de modo espectacular con el desarrollo de afecciones de la cavidad bucal como la periodontitis. Aún se debe estudiar cómo evoluciona la microbiota entre la edad preescolar y la edad adulta. Además, es habitual en la infancia la colocación y la retirada de aparataje bucal por motivos ortodóncicos, lo que puede producir importantes alteraciones en el microbioma de la cavidad bucal.

Durante el primer año de vida aumenta la diversidad del microbioma de la piel del lactante, incluyendo la riqueza de especies y su uniformidad. Hay relativamente poca diferenciación entre las diferentes regiones de la piel del lactante pequeño, con más especies compartidas entre diferentes

partes del cuerpo, como los brazos, la frente y las nalgas, que en el lactante mayor, cuando las comunidades microbianas de cada zona se diferencian. Como ocurre con la microbiota bucal de los lactantes pequeños, la piel del lactante pequeño está colonizada predominantemente por Firmicutes, como Streptococcaceae y Staphylococcaceae, con la inclusión de bacterias de otros filos, como Actinobacteria, Proteobacteria y Bacteroidetes, a medida que madura la piel. El microbioma de la piel adulta exhibe un alto grado de geodiversidad: diferencias en la composición dependiendo del sitio y de la fisiología local, con las mayores diferencias en los sitios de piel seca y piel húmeda. Sin embargo, la relación entre el desarrollo de la piel en la infancia y la maduración del microbioma de la piel sigue siendo un objeto de estudio en el futuro.

La estructura social y las interacciones familiares desempeñan probablemente un papel importante en el desarrollo del microbioma de la vida temprana. La lactancia materna proporciona una conexión microbiológica entre las madres y los lactantes, que incluye la transmisión de microorganismos de tipo probiótico como lactobacilos y bifidobacterias, que pueden tener efectos protectores, como la protección frente a los procesos diarreicos y la atopia. Desde hace tiempo, los pediatras son conocedores de los riesgos y beneficios de las enfermedades infecciosas asociadas a la asistencia a guarderías, con ejemplos de cepas neumocócicas compartidas que producen otitis media y brotes de infección por el virus respiratorio sincitial y asociaciones con menor prevalencia de atopia, alergia y, posiblemente, asma. Los contactos familiares son factores de riesgo de adquisición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de posterior enfermedad. Los estudios demuestran también que al menos algunas partes del microbioma humano se transmiten entre los individuos del hogar y los animales domésticos, como perros y gatos. Por ejemplo, los miembros de una familia comparten las mismas cepas de *Escherichia coli* que se sabe producen infecciones del tracto urinario en uno de los miembros del hogar. Puede haber diferencias en la microbiota bucal en lactantes dependiendo de si los padres utilizaron o no la práctica de succionar el chupete para su limpieza. En entornos rurales, el microbioma compartido se extiende al ganado, las superficies y los miembros del hogar. Así, el desarrollo del microbioma durante la infancia con interacciones ambientales es un proceso complejo que se sigue estudiando.

EL MICROBIOMA Y EL DESARROLLO FISIOLÓGICO

Se están identificando papeles cada vez más complejos para el microbioma en el desarrollo de la fisiología de los mamíferos (fig. 196.2). Estos papeles comprenden el desarrollo del tracto enteral, el aparato respiratorio, el sistema inmunitario, el sistema hematológico, el sistema metabólico-endocrino y el sistema neurológico. Se hallan aún bajo intensa investigación los detalles del modo en que el microbioma contribuye a estos procesos del desarrollo en los seres humanos; sin embargo, el modelado en los sistemas de otros mamíferos predice que el microbioma tiene un papel fundamental en diversas especies.

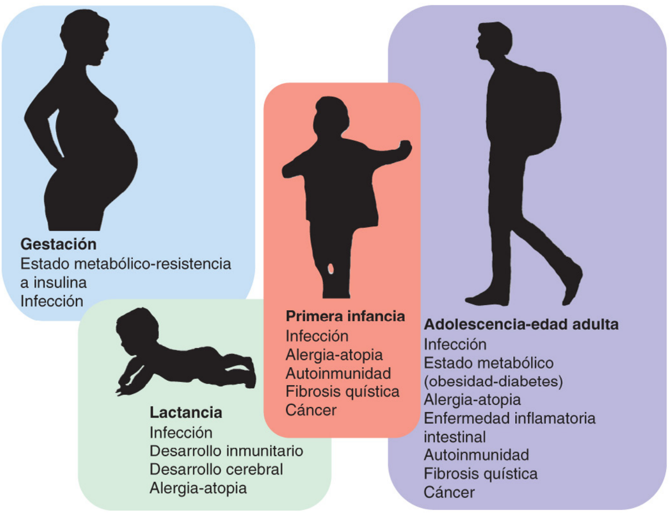

Fig. 196.2 Papeles fisiológicos y patológicos del microbioma con importancia en pediatría. El microbioma humano tiene repercusión sobre la salud y el desarrollo desde el embarazo hasta la vida adulta con procesos relacionados y no relacionados con la infección.

Microbioma y metabolismo

Poco después de la entrada en el mundo físico, el tracto enteral del mamífero es colonizado, y la interacción de los microorganismos pioneros tempranos en el tracto enteral estimula el desarrollo de la mucosa intestinal. En los modelos de animales recién nacidos y jóvenes, el retraso o la ausencia de la colonización intestinal da lugar a desarrollo incompleto del epitelio, aplanamiento de las criptas intestinales, pérdida de la vasculatura y disminución muy acusada de la función enzimática, como la fosfatasa alcalina y las glucosidasas.

La microbiota entérica tiene un gran número de funciones en la fisiología del tracto enteral. Estimula el desarrollo del sistema inmunitario mucoso y sistémico, el desarrollo y la regeneración de los epitelios y endotelios, y la maduración y el mantenimiento del metabolismo. Este último aspecto incluye: 1) digestión de polisacáridos vegetales por lo demás indigeribles; 2) producción de vitaminas y cofactores; 3) metabolismo de xenobióticos, que incluyen fármacos clínicamente relevantes, y 4) estimulación del metabolismo local y sistémico, incluido el almacenamiento de lípidos. Los animales axénicos que carecen de microbiota entérica tienen una extracción limitada de nutrientes y un fenotipo de insuficiencia ponderal.

Los ratones axénicos nacidos en un ambiente estéril sirven como modelo para conocer el papel del microbioma en individuos sanos. Los ratones axénicos son humanizados mediante la colonización selectiva por comunidades microbianas fecales humanas. De manera similar al destete hacia una transición con alimentos sólidos, la alimentación de ratones humanizados con dietas con y sin polisacáridos da lugar a espectaculares alteraciones en los metabolitos centrales. Los ratones humanizados que han hecho el tránsito de una alimentación rica en polisacáridos y baja en grasas a una alimentación más occidentalizada, rica en grasas y monosacáridos, pasan por un florecimiento de los filos Actinobacteria y Firmicutes en la microbiota entérica, con una reducción acorde en Bacteroidetes, similar a las observaciones de aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes en la obesidad humana.

En los seres humanos puede haber patrones comunes en la composición de la comunidad microbiótica entérica madura y su función prevista. La secuenciación de microorganismos fecales de adultos en múltiples naciones ha puesto de manifiesto 3 patrones comunes de composiciones de la comunidad microbiana, denominados **biotipos**. Proporciones elevadas de *Bacteroides, Prevotella* y *Ruminococcus* en biotipos específicos sirven como centinelas de cada uno de los diferentes biotipos, y estos biotipos varían en individuos de diferentes continentes, incluidos Norteamérica, Europa y Asia, lo que en gran medida refleja diferencias culturales y dietéticas. El microbioma del lactante es muy variable; los biotipos maduros y estables se forman poco después del destete y después de la lactancia. Se han descrito biotipos de lactancia materna y de alimentación con fórmula, con un enriquecimiento notable de bacterias gramnegativas como *E. coli* y anaerobios del género *Clostridium* en los lactantes alimentados con fórmula. Se conocen bien los biotipos vaginales de las mujeres jóvenes y de mayor edad, que varían dependiendo de la edad, la raza y el origen étnico.

Microbioma, inflamación e inmunidad

Los microorganismos que componen el microbioma son muy importantes en relación con la programación inmunitaria temprana, el desarrollo de tolerancia inmunitaria y el mantenimiento global de los valores de ajuste de la inmunidad. Las células producen diversos receptores para reconocer los ligandos microbianos, en un proceso denominado **reconocimiento de patrones.** A su vez, los microorganismos producen una estimulación intencional y no intencional de dichos receptores celulares para activar y reprimir las vías inflamatorias. Ejemplos clásicos de tales interacciones reguladoras son los peptidoglucanos en las bacterias que se unen al receptor tipo Toll 2 (TLR-2, en complejo con el TLR3 y el TLR6), los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas que se unen al TLR4 y los glucanos de hongos que se unen al receptor de dectina. Entre los resultados de estas interacciones con los receptores se incluyen la producción de quimiocinas y citocinas, la diferenciación y el desarrollo celulares, la alteración del metabolismo y la estimulación de los programas de muerte y supervivencia celulares, todos supeditados al tipo de célula, el estado celular y la magnitud de la estimulación.

La estimulación por los microorganismos de estos sistemas de reconocimiento microbiano es tan importante para el desarrollo que animales criados en ausencia de microorganismos tienen menores respuestas inmunitarias innatas, como péptidos antimicrobianos en las superficies mucosas, alteración de la regulación de las respuestas proinflamatoria y de

tolerancia inmunitaria y menor número de poblaciones de linfocitos T y B. Tras la restauración de la colonización normal del tracto enteral después de haberse mantenido estéril varias semanas, los animales mantienen respuestas citocínicas aberrantes a largo plazo con respuestas proinflamatorias hiperactivas a los estímulos, demostrando así las consecuencias persistentes de la alteración de la adquisición microbiana temprana. Los diferentes patrones de colonización en las fases tempranas de la vida se correlacionan también con el desarrollo inmunitario a largo plazo. En un estudio escandinavo, niños con colonización persistente por *E. coli* en fases tempranas de la vida tuvieron mayores niveles de memoria sostenida de linfocitos B ($CD3^{+}CD20^{+}CD27^{+}$) al año y medio de vida que niños con menores niveles de colonización por *E. coli,* a pesar incluso de una abundante colonización por *Lactobacillus*, bacterias probióticas prototípicas.

Microbioma y conexiones neurobiológicas

Los nuevos estudios están demostrando un eje intestinal-cerebral que puede alterarse por la composición y la actividad del microbioma entérico. Investigaciones en modelos animales han demostrado que el microbioma altera el sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Los ratones axénicos tienen una conducta exagerada de estrés y ansiedad acompañada de un aumento en las concentraciones de corticosterona y de adrenocorticotropina en comparación con ratones libres de patógenos colonizados de modo convencional. La *neuroplasticidad,* que incluye la neurogenia y la activación de la microglía, está regulada por la microbiota. La RM funcional ha demostrado que la ingestión de 5 cepas de bacterias de tipo probiótico altera la actividad cerebral en los seres humanos, dando lugar a una disminución en las respuestas cerebrales a las tareas de atención emocional en las regiones cerebrales de entrada de estímulos sensoriales y emocionales. Aunque solo pueda inferirse el mecanismo subyacente a estos cambios, el tracto solitario y, por ende, el nervio vago parecen mediar en la conexión entre el tracto intestinal y el cerebro.

Otro mecanismo por el cual el microbioma intestinal puede alterar la actividad cerebral es mediante los metabolitos que produce. La administración de leche fermentada con microorganismos de tipo probiótico, sobre todo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis,* a gemelos monocigotos humanos y a ratones no cambió de modo espectacular la composición del microbioma intestinal, pero sí alteró sus perfiles transcripcionales, con una desviación hacia un aumento en la fermentación de hidratos de carbono a ácidos grasos, que se piensa que atenúa las emociones de tristeza en los seres humanos.

CONTRIBUCIONES DEL MICROBIOMA A LA ENFERMEDAD

Hay estudios que demuestran que algunas comunidades microbianas pueden actuar de forma concertada para ejercer efectos negativos sobre la salud, mientras que otras comunidades pueden restaurar la salud o conferir resistencia a la enfermedad. En las secciones que siguen se aportan algunos ejemplos de este concepto de alteración de las comunidades microbianas, denominada también **disbiosis.**

Microbioma del nacimiento prematuro

Si bien la etiología del parto prematuro es multifactorial, afecciones inflamatorias como infecciones subclínicas y clínicamente manifiestas de la madre y el feto ponen en marcha el proceso del parto prematuro. El perfil de biomarcadores inflamatorios subraya este punto, ya que mujeres que tienen un parto prematuro tienen un aumento en la angiotensina, la interleucina 8 y el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, junto con alteraciones específicas de raza en otras citocinas y quimiocinas. En trabajos previos se señala que las mujeres que tienen un parto prematuro tienen aumento en la colonización vaginal por el género *Gardnerella* y por *Lactobacillus crispatus.* La diversidad de la microbiota del fondo de saco vaginal posterior de las mujeres que tienen un parto prematuro es menor que la de las mujeres que tienen un parto a término. Un metaanálisis del tratamiento temprano de la vaginosis con clindamicina antes de la semana 22 del embarazo demostró una reducción en el parto prematuro espontáneo antes de las 37 semanas, en línea con una asociación entre la disbiosis de la microbiota asociada a la gestación y el parto prematuro.

Tradicionalmente se ha supuesto que la cavidad amniótica y el feto eran estériles antes de la rotura de las membranas fetales al nacimiento. Sin embargo, varios trabajos identifican la presencia de ADN bacteriano en el meconio, con dos tipos de meconio predominantes con independencia del modo de alumbramiento: 1) dominado por Enterobacteriaceae, y 2) dominado por Leuconostocaceae, Enterococcaceae y Streptococcaceae. Además, los datos indican que el líquido amniótico en la corioamnionitis subclínica y clínicamente manifiesta tiene datos de presencia de microorganismos derivados de la vagina materna, que incluyen microorganismos difícilmente cultivables o no cultivables como los géneros *Mycoplasma, Ureaplasma* y *Bacteroides*, *Fusobacterium, Sneathia sanguinegens* y *Leptotrichia amnionii.* Existe una correlación entre la carga de microorganismos intraamnióticos y el grado de prematuridad. La invasión microbiana del espacio amniótico puede llevar a la inducción de vías inflamatorias por medio de receptores de reconocimiento de patrones microbianos del sistema inmunitario innato, como los TLR. El resultado puede ser la inducción del parto y estrés fisiológico sobre el feto y la madre. La exposición a factores microbianos puede tener consecuencias sobre el desarrollo pulmonar e intestinal, lo que prepara el escenario para una posible patología posnatal, como la enterocolitis necrosante (ECN). Más allá de una amenaza aguda a la díada maternofetal, la corioamnionitis puede no producir las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo que se pensaba que causaba, porque niños prematuros nacidos de madres con corioamnionitis han tenido desenlaces cognitivos y neuropsiquiátricos similares hasta incluso los 18 años de edad a los de lactantes no expuestos a corioamnionitis.

Cambios en el microbioma con la enterocolitis necrosante

La ECN es una enfermedad devastadora del intestino neonatal, que de modo desproporcionado afecta a lactantes muy prematuros con un peso inferior a 1.500 g al nacimiento. Las etapas anatomopatológicas en la ECN comprenden inflamación intestinal con pérdida de la función de barrera, invasión microbiana del intestino y posible muerte del intestino afectado. Años de investigación implicaron a microorganismos específicos como causa de la ECN en series de casos; sin embargo, ninguna de las etiologías específicas propuestas fue común a todos los casos de ECN y los causantes fueron, en cambio, los microorganismos emergentes tras una patología intestinal grave.

Actualmente se prefiere un modelo de disbiosis del microbioma intestinal de la vida temprana en la patogenia de la ECN. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos llevados a cabo en lactantes de muy bajo peso al nacimiento una asociación de las cefalosporinas y la duración de la exposición a antibióticos con el desarrollo de ECN, en línea con la idea de que desviaciones en la microbiota predisponen a la ECN o la desencadenan. Hay estudios que demuestran una menor diversidad de la microbiota antes y durante la ECN. La microbiota en la ECN en el momento de los síntomas clínicos se asemeja a la microbiota 72 horas antes del comienzo pero no a la microbiota 1 semana antes del comienzo de los síntomas, lo que sugiere que la desviación en la microbiota intestinal comienza bastante antes de la aparición de la ECN. Algunas diferencias en la colonización temprana después del nacimiento pueden presagiar un mayor riesgo de ECN.

Microbioma y trastornos alérgicos

Dado el papel del microbioma en el desarrollo y la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, se ha prestado un considerable interés a su papel en el desarrollo y la exacerbación de afecciones alérgicas como la dermatitis atópica.

El microbioma de la piel se ha estudiado antes, durante y después del tratamiento de las exacerbaciones de la **dermatitis atópica.** Las exacerbaciones dan lugar a pérdida de diversidad de bacterias en la zona afectada, y el tratamiento introduce una nueva diversidad. *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis* aumentan antes y después de las exacerbaciones atópicas, mientras que los géneros *Streptococcus* y *Corynebacterium* aumentan inmediatamente antes y durante la mejoría clínica. En ratones, el tratamiento oral de animales lactantes con antibióticos no absorbibles aumenta la inmunoglobulina (Ig) E sérica y los síntomas clínicos, como el prurito, y produce rasgos de tipo atópico. Estos datos sugieren que la dermatitis atópica se ve influida por el microbioma cutáneo local y por microbiomas más distantes, como el del tracto intestinal, lo que también sugiere por qué la administración de probióticos orales, como el género *Lactobacillus,* puede disminuir la dermatitis atópica con una desviación acompañante en el equilibrio de linfocitos T cooperadores (Th1/Th2) y aumento en el interferón-γ, que forman parte de la tolerancia inmunitaria.

El aparato respiratorio es una localización común de las enfermedades alérgicas, y las infecciones se han asociado desde hace mucho con exacerbaciones alérgicas del tracto respiratorio. La idea tradicional es que el árbol respiratorio inferior es estéril; sin embargo, estudios del microbioma de las vías respiratorias en niños y adultos sanos y asmáticos indican que esta idea es incorrecta. Cuando se estudian muestras obtenidas mediante broncoscopia y cepillado citológico, las vías respiratorias tienen una microbiota diversa durante la buena salud.

La determinación de la microbiota del aparato respiratorio inferior de niños sanos y asmáticos indica diferencias significativas. Estudios antiguos basados en el cultivo indican que la colonización en fases tempranas de la vida del árbol respiratorio neonatal por *H. influenzae, Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* se asocia con un mayor riesgo de asma en la

infancia. Estos mismos microorganismos se asocian también estrechamente con las exacerbaciones asmáticas. En un modelo murino, la colonización en fases tempranas de la vida de la nasofaringe neonatal por *H. influenzae* reduce el número de linfocitos T reguladores asociados, y los animales colonizados tienen mayor hiperreactividad de las vías respiratorias después de la sensibilización con alérgenos y la provocación inhalatoria. Se ha propuesto que *Mycoplasma pneumoniae* es el principal inductor bacteriano de las exacerbaciones del asma infantil cuando se identifica una infección. El empleo de determinaciones de la composición de la microbiota de las vías respiratorias inferiores independientes del cultivo (v. fig. 196.1) indica que los niños con asma tienen mayor probabilidad de tener mayores cantidades de Proteobacteria, como *H. influenzae,* así como Firmicutes, como los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Es de destacar que los niños sanos tienen mayor probabilidad que los niños asmáticos emparejados por edad de tener Bacteroidetes en las vías respiratorias inferiores, sobre todo el género *Prevotella*, que es un grupo de bacterias anaerobias. La asociación de unas vías respiratorias sanas con una población de bacterias anaerobias en el árbol respiratorio inferior es inesperada porque antes se suponía que un ambiente con presión parcial de oxígeno elevada es tóxico para los anaerobios. Este estudio indica que el ambiente de las vías respiratorias es significativamente diferente de lo que previamente se había pensado, y es preciso estudiar los atributos potencialmente protectores de una microbiota nativa asociada a la salud para determinar si estas asociaciones son también causales.

Microbioma de las vías respiratorias en la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por una enfermedad e inflamación progresivas de las vías respiratorias con agudizaciones acompañadas de pérdida de la función pulmonar. En los pacientes con FQ se produce un cambio dependiente de la edad en la colonización de las vías respiratorias inferiores, que comienza en las primeras fases de la infancia con *S. aureus* y *H. influenzae* y progresivamente se desvía hacia microorganismos más intrínsecamente multirresistentes, incluidas las bacterias notoriamente persistentes y refractarias al tratamiento, *Pseudomonas aeruginosa* y complejo de *Burkholderia cepacia*. El análisis molecular independiente del cultivo de la microbiota asociada al pulmón en la FQ ha puesto de manifiesto comunidades microbianas mucho más complejas de lo que se había esperado, y ha demostrado una asociación entre la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Además de la presencia de diversos microorganismos previamente inesperados en las vías respiratorias, como anaerobios y micobacterias, la gravedad de la enfermedad se relaciona de modo inverso con la diversidad de la comunidad microbiana de las vías respiratorias inferiores, de modo que una enfermedad menos avanzada se asocia con una mayor riqueza y regularidad de especies. Por el contrario, la pérdida de diversidad, incluido el cambio de unas comunidades microbianas menos complejas a otras dominadas por *P. aeruginosa,* se correlaciona fuertemente con la gravedad de la enfermedad, y las concentraciones de *H. influenzae,* el colonizador de la primera infancia, tienen una correlación negativa con la gravedad de la enfermedad. Aunque los antibióticos ralentizan el deterioro progresivo de la función pulmonar, disminuye también la diversidad de la comunidad microbiana, lo que sugiere un equilibrio entre una microbiota diversa y reduce la dominancia de ciertos microorganismos, como *P. aeruginosa*.

El microbioma durante la diarrea asociada a antibióticos y la colitis por *Clostridium difficile*

El tratamiento con antibióticos orales y parenterales da lugar a una alteración rápida y significativa de la microbiota intestinal. Los individuos sanos que toman **ciprofloxacino** en estudios de investigación tienen cambios espectaculares pero individuales en el microbioma, con reducciones significativas de bacterias fuera de su espectro de actividad esperado, lo que resalta la intradependencia de los miembros de la comunidad microbiana en relación con su estabilidad en la comunidad como conjunto. Además, la respuesta al ciprofloxacino en estos sujetos varió según los individuos, lo que sugiere grados diferentes de estabilidad de la microbiota y de resistencia frente a las agresiones, como los antibióticos. En general, con la excepción de algunos miembros infrecuentes, la comunidad quedó restablecida en gran medida en el transcurso de 4 semanas después de haber completado el tratamiento antibiótico.

Algunos antibióticos, como la amoxicilina-clavulanato, con el conocido efecto adverso de diarrea asociada a su administración, producen pérdida de *Clostridium* y *Bacteroides,* que se sabe que son importantes para la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el metabolismo de hidratos de carbono de otro modo indigeribles. En conjunto, su pérdida puede disminuir la integridad metabólica del epitelio intestinal que utiliza AGCC para obtener energía, al tiempo que da lugar a un ambiente de alta osmolaridad en el que el líquido es arrastrado hacia la luz intestinal. La diarrea asociada a antibióticos puede ser consecuencia de estos efectos combinados.

Una de las complicaciones más graves de la exposición a los antibióticos es el desarrollo de **diarrea asociada a *Clostridium difficile*** (DACD), que se asocia con una morbilidad e incluso mortalidad elevadas. Los estudios microbiológicos sugieren que *C. difficile* es un constituyente común de la microbiota en desarrollo en fases tempranas de la vida, con menos prevalencia durante el resto de la vida. Más del 30% de los lactantes están colonizados por *C. difficile* en el primer mes de vida, continuando hasta aproximadamente los 6 meses de edad. Al año de edad, la colonización varía entre el 15 y el 70% y luego disminuye hasta la edad adulta, cuando se estima que el estado de portador es <3%. Aunque se ha encontrado *C. difficile* en la microbiota vaginal de mujeres embarazadas, el parto vaginal no se ha asociado con mayores tasas de colonización neonatal por *C. difficile;* las tasas de colonización en los partos vaginales y por cesárea son del 30 y el 37%, respectivamente. Se ha descrito que la DACD da lugar a 35-45 hospitalizaciones por 10.000 ingresos pediátricos en niños de 1-9 años de edad.

Aunque los estudios no han determinado aún la evolución natural del microbioma intestinal antes, durante y después de la resolución de la DACD en niños, los estudios moleculares de la microbiota intestinal en adultos proporcionan algunos detalles de las consecuencias de la DACD sobre la microbiota intestinal. Los estudios que emplean secuenciación profunda de las heces de individuos con DACD y con colonización por *C. difficile* sin enfermedad han revelado una reducción de ciertos géneros bacterianos que acompañan a la presencia de colonización por *C. difficile*. Entre estos géneros se incluyen *Blautia, Pseudobutyrivibrio, Roseburia, Faecalibacterium, Anaerostipes, Subdoligranulum, Ruminococcus, Streptococcus, Dorea* y *Coprococcus*. La relación causal de los cambios del microbioma y los acontecimientos que desencadenan la transición desde la colonización hasta la enfermedad sintomática siguen siendo desconocidos, aunque probablemente se relacionen con la depleción de diversas especies que compiten con *C. difficile*. De modo similar a los estudios sobre la diarrea asociada a antibióticos, estos estudios demuestran también una reducción en especies del género *Clostridium* productoras de butirato, que son importantes productores de butirato como fuente de energía para el epitelio intestinal y para mantener su integridad.

Aunque antibióticos como el metronidazol y la vancomicina se han utilizado para tratar la DACD, el tratamiento tradicional no elimina la DACD recurrente en la medida en que podría esperarse. Para tratar este problema, el **trasplante fecal** o la administración de heces de donantes sanos a receptores con DACD es un tratamiento coste-efectivo de la DACD y superior a estos antibióticos a la hora de reducir la probabilidad de enfermedad recurrente. Acompañando a la resolución clínica figura el aumento de Bacteroidetes y de los grupos IV y XIVa de *Clostridium,* con una disminución asociada de Proteobacteria. Un estudio reciente de niños con DACD mostró unas tasas de resolución del 94, el 75 y el 54% después de la administración intragástrica de un trasplante fecal de un banco de heces de donantes en niños previamente sanos, niños con enfermedades médicas complejas y niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), respectivamente.

Microbioma y asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal

La **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerosa** son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto intestinal; se cree que son consecuencia de la intersección de la susceptibilidad del huésped y de la disbiosis, una alteración de la microbiota intestinal. Estudios realizados con gemelos indican unas tasas de concordancia en gemelos monocigotos del 10-15% en la colitis ulcerosa y del 30-35% en la enfermedad de Crohn, lo que demuestra un componente genético en estas enfermedades, al tiempo que destaca factores ambientales que probablemente inducen y activan la progresión de la enfermedad. Más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) se asocian con estas enfermedades, lo que pone de manifiesto los posibles defectos en el manejo de los microorganismos, incluidos defectos en la función de barrera, la inmunidad innata, la autofagia, la inmunidad adaptativa y el metabolismo y la homeostasia celulares.

En la EII, la microbiota sufre una alteración asociada con la enfermedad en el tracto intestinal. Aunque se ha descrito una considerable heterogeneidad, con frecuencia se demuestra que la EII se acompaña de disminución de bacteroides, clostridios, bifidobacterias y Firmicutes. Recíprocamente, se describen aumentos de *E. coli* y otras Enterobacteriaceae. También se ha descrito un aumento de metabolizadores de azufre en la EII. Se han utilizado antibióticos junto con tratamientos biológicos, como anticuerpos dirigidos a neutralizar el factor de necrosis tumoral, en el tratamiento de la disbiosis

de la EII y la reacción inflamatoria. Están en marcha estudios de trasplante fecal para determinar si una microbiota no inflamatoria de un donante sano puede mitigar los síntomas y la progresión de la EII.

Microbioma y obesidad

La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con cambios importantes en el microbioma intestinal en términos de composición y función metabólica, que en último término dan lugar a una mayor extracción de energía a partir de la alimentación. Aunque un estudio muy citado sobre el microbioma en la obesidad observó un aumento en el cociente de los filos Firmicutes:Bacteroidetes, sigue habiendo un considerable debate sobre los cambios del microbioma específicos de la obesidad. En muchos estudios se ha demostrado una disminución en los cocientes Firmicutes:Bacteroidetes en la microbiota fecal de individuos obesos en comparación con controles delgados. Nuevos estudios muestran que las proporciones de grupos a nivel de filo pueden ser menos importantes que los cambios en los subgrupos de Firmicutes que producen **butirato,** ácido graso que se sabe que se produce fácilmente y es utilizado como sustrato por el epitelio intestinal, de manera que se generan calorías que puede absorber el huésped.

El microbioma intestinal beneficia al huésped de modos importantes, entre ellos un aumento de la extracción calórica a partir de sustratos indigeribles como los polisacáridos de la alimentación. El microbioma produce enzimas degradativas para desdoblar estos sustratos; por el contrario, el genoma humano no codifica enzimas con funciones comparables, como algunas glucosilhidrolasas. Estudios moleculares indican que el microbioma intestinal puede también interactuar con el epitelio intestinal de tal modo que altera la homeostasia general de la energía y el almacenamiento de grasas. Por ejemplo, el microbioma intestinal puede producir AGCC que, a su vez, alteran la expresión de péptidos endocrinos, como el péptido 1 similar al glucagón y el péptido YY, que alteran la homeostasia de la glucosa y la saciedad, respectivamente. Además, por medio de la producción de AGCC y de cetonas, la microbiota puede alterar el tono simpático. Se sabe que algunos microbiomas específicos suprimen, y otros inducen, el **factor adiposo** inducido por el ayuno (denominado también proteína 4 similar a angiopoyetina), un inhibidor de la lipoproteína lipasa de los tejidos intestinal, hepático y adiposo. La colonización por una diversa microbiota suprime la expresión del factor adiposo inducida por el ayuno, y la alimentación occidental con suplementos de *Lactobacillus paracasei* suprimió aún más la por otra parte alta expresión del factor adiposo inducida por el ayuno. Los ratones alimentados con una dieta occidental desarrollaron adiposidad, que se pudo transferir a ratones receptores delgados después del trasplante de microbiota de ratones obesos. Recíprocamente, los ratones obesos tratados con antibióticos experimentaron menor resistencia a insulina, menores índices glucémicos en ayunas y mejor tolerancia a la glucosa que los homólogos no tratados, lo que implica más aún al microbioma en estos cambios fisiológicos.

El microbioma durante la malnutrición

La malnutrición es una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. En su forma más grave, la malnutrición puede dar lugar al **kwashiorkor,** que se caracteriza por edema generalizado, anorexia, hipertrofia hepática grasa, úlceras cutáneas e irritabilidad. Se distribuyen alimentos listos para su consumo con el fin de restablecer la nutrición en áreas con importantes restricciones de alimentación. Se realizó un estudio en Malawi con gemelos monocigotos y dicigotos en busca de alteraciones en el microbioma asociadas a malnutrición de moderada a grave, incluido el kwashiorkor. En los gemelos con grados discordantes de malnutrición que recibieron suplementos alimentarios, los gemelos con malnutrición leve previa tuvieron cambios significativos de la microbiota intestinal durante el transcurso de la suplementación. Por el contrario, los gemelos con kwashiorkor previo tuvieron cambios escasos o nulos de la microbiota en respuesta a la suplementación nutricional. Estos hallazgos se recapitularon en cierta medida después del trasplante de la microbiota de los gemelos a ratones previamente estériles. Los ratones que recibieron la microbiota de los gemelos de Malawi con kwashiorkor experimentaron una pérdida de peso más espectacular con una alimentación de tipo malawiano y una pérdida más rápida de su ganancia ponderal una vez apartados de los suplementos alimentarios listos para su empleo que los ratones a los que se trasplantaron heces de gemelos más sanos. Los ratones a los que se trasplantaron microbiotas de pacientes con kwashiorkor tuvieron problemas mantenidos con el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos a pesar de la suplementación nutricional de la dieta malawiana. En conjunto, estos datos indican que la malnutrición grave es consecuencia de la combinación de déficits nutricionales y de un microbioma con capacidades metabólicas alteradas que no se restablecen con facilidad con los tratamientos contemporáneos de suplementación nutricional.

MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA DEL MICROBIOMA

La manipulación terapéutica del microbioma se clasifica en 5 categorías generales: antimicrobianos, prebióticos, probióticos, simbióticos, posbióticos y trasplante fecal (v. DACD y EII, más arriba). Los **posbióticos** son componentes microbianos no viables o metabolitos microbianos que pueden alterar la microbiota o producir alteraciones fisiológicas en el huésped. Se dispone de escasos datos como para justificar aquí unos comentarios sobre la terapéutica con posbióticos.

Prebióticos

Se define el término *prebiótico* como «componentes de alimentos no digeribles que proporcionan un beneficio al huésped al estimular de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de una o de un número limitado de bacterias del colon, y de este modo mejoran la salud del huésped». Mientras que los antimicrobianos reducen algunas porciones de la microbiota, los prebióticos se dirigen a promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos, como bifidobacterias y lactobacterias. Típicamente, los prebióticos son hidratos de carbono como oligosacáridos que pueden ser metabolizados de modo selectivo por constituyentes de la microbiota. Pueden no solo estimular el crecimiento de microorganismos deseables, sino que también pueden ser catabolizados a productos finales beneficiosos, como AGCC, que pueden, a su vez, ser utilizados como sustratos para obtener energía por el epitelio intestinal. Los oligosacáridos prebióticos se encuentran de modo natural en la leche materna y se han utilizado como suplementos de la leche materna y de fórmula.

La administración de prebióticos en lactantes nacidos a término ha producido el esperado brote de crecimiento de bacterias; sin embargo, no se han establecido con claridad beneficios clínicamente significativos derivados de la suplementación de prebióticos. El tratamiento de lactantes nacidos a término con fructooligosacáridos aumenta las bifidobacterias fecales, pero sin un cambio en el crecimiento del lactante, a pesar de que algunos lactantes tengan un aumento de los AGCC en la masa fecal. Una revisión sistemática del tema ha proporcionado una conclusión similar.

Los lactantes prematuros tienen concentraciones bajas o nulas de bifidobacterias y lactobacilos en el tracto intestinal, a pesar de una nutrición plena con leche materna. Se ha propuesto la suplementación con prebióticos para aumentar estas poblaciones bacterianas en el tracto intestinal del lactante prematuro. Entre los beneficios propuestos puede haber una disminución de la ECN. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados suficientemente potentes para demostrar la validez de esta hipótesis.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables que poseen beneficios para la salud después de su administración. Casi todos los probióticos son aislados de la microbiota humana, aunque no tienen por qué residir necesariamente en el individuo que los toma con fines terapéuticos. Los probióticos también pueden administrarse para aumentar las concentraciones de un microorganismo ya presente en la microbiota. Generalmente los probióticos se han administrado por vía oral o como óvulos vaginales.

Son múltiples los géneros y especies bacterianas y fúngicas estudiados para determinar sus efectos probióticos. Los géneros bacterianos comunes comprenden bifidobacterias, lactobacilos, estreptococos, enterococos y *E. coli*. Se han estudiado los efectos probióticos de un menor número de microorganismos no bacterianos. *Saccharomyces boulardii* se relaciona con la levadura de panadero *(Saccharomyces cerevisiae),* pero se aisló por sus efectos beneficiosos específicos.

No se deben confundir estos microorganismos probióticos con cepas más patógenas dentro de sus géneros y especies. La mayoría de los probióticos se ha aislado atendiendo a su asociación con estados de salud. Las bifidobacterias y los lactobacilos son comunes en la leche materna y en las heces de lactantes con incidencia baja de enfermedades diarreicas y alergia. Con excepción de individuos con inmunodeficiencias significativas, barreras mucosas gravemente alteradas y catéteres centrales, donde muchos de estos microorganismos pueden adherirse al plástico con una translocación transitoria por lo demás benigna a partir del tracto intestinal, se ha demostrado que estos probióticos bacterianos son relativamente inocuos incluso después de la administración de miles de millones de unidades formadoras de colonias. Los efectos adversos más comunes asociados con los probióticos son dolor cólico abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencia y trastornos del sentido del gusto.

Aunque se han administrado ampliamente probióticos bacterianos a los seres humanos, las pruebas sobre su eficacia se limitan a un pequeño número de afecciones. Los probióticos han mostrado eficacia de manera regular en afecciones específicas, como la diarrea asociada a antibióticos, en la preven-

ción y reducción de la atopia en niños de alto riesgo y en las reducciones de la duración y recurrencia de la infección por *C. difficile*. Los estudios indican una reducción de la ECN en lactantes prematuros. Los probióticos pueden reducir el riesgo de infecciones respiratorias y de infecciones del tracto urinario recurrentes al tiempo que reducen los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones de la EII.

La diarrea asociada a antibióticos se reduce en frecuencia y duración. Un metaanálisis indicó un riesgo relativo (RR) de diarrea asociada a antibióticos con la administración de probióticos de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,05-0,68) en estudios combinados con empleo de *Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus* y/o *Bacillus*. Por lo general, la administración de combinaciones de microorganismos no ha dado lugar a una mayor eficacia.

Un metaanálisis que estudió específicamente la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia de DACD demostró pruebas moderadas a favor de esta práctica. En un análisis de más de 1.800 estudios, incluidos muchos de población pediátrica, los probióticos redujeron la DACD en un 64%, con un RR de 0,36 (IC del 95%, 0,26-0,51). Se analizó un subgrupo pediátrico en estudios relevantes, y se puso de manifiesto un beneficio en los pacientes pediátricos y en un subgrupo de niños sanos (RR, 0,37; IC del 95%, 0,23-0,60). Se utilizaron varios probióticos, incluidas diferentes cepas de *Lactobacillus* y *S. boulardii*.

Se han llevado a cabo más de 15 estudios para investigar el efecto de la administración de probióticos durante el embarazo y a lactantes para prevenir la dermatitis atópica. El metaanálisis sugiere un modesto beneficio de la administración de probióticos para prevenir el desarrollo de dermatitis atópica. Los estudios han supuesto principalmente la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Los estudios han incluido la administración a la madre embarazada, al lactante o a ambos. El RR global de 0,79 (IC del 95%, 0,71-0,88) fue generalmente constante con independencia del tratamiento de la madre, del niño o de ambos. La duración fue generalmente >6 meses; sin embargo, no pareció que la duración alterara significativamente el efecto. El RR fue similar en cuanto a la prevención de la dermatitis atópica asociada y no asociada a IgE.

Los **simbióticos** son combinaciones de un probiótico y un prebiótico, que es utilizado específicamente por el probiótico. En un extenso ensayo controlado con placebo y con doble enmascaramiento de más de 4.500 lactantes de la India se vio que la administración diaria por vía oral de un preparado simbiótico con *Lactobacillus plantarum* y fructooligosacárido durante el periodo neonatal produjo reducciones significativas de la septicemia, la neumonía, las infecciones cutáneas y la mortalidad por todas las causas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **2**

Medidas preventivas

Capítulo 197

Prácticas de vacunación

Henry H. Bernstein, Alexandra Kilinsky y Walter A. Orenstein

La vacunación es una de las medidas preventivas más beneficiosas y costeefectivas de las que disponemos. Gracias a vacunas eficaces y seguras se ha erradicado la viruela, la poliomielitis está casi erradicada a nivel mundial y el sarampión y la rubéola ya no son endémicos en Estados Unidos. Sin embargo, siguen produciéndose casos de enfermedades prevenibles con vacunas, como el sarampión, la parotiditis y la tos ferina en Estados Unidos. La incidencia de la mayor parte de las enfermedades infantiles prevenibles con vacunas se ha reducido en ≥99% con respecto a los datos de morbilidad anual representativos del siglo XX, habitualmente antes de desarrollo de las correspondientes vacunas (tabla 197.1a), si bien la mayor parte de las vacunas más nuevas no alcanza el mismo porcentaje de disminución (tabla 197.1b). Un análisis de las medidas preventivas eficaces recomendadas para uso generalizado por el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) indicó que la vacunación infantil recibía una puntuación óptima, basada en la carga clínica prevenible de la enfermedad y el coste-efectividad.

La **inmunización** es el proceso de inducir inmunidad contra una enfermedad específica. La inmunidad puede lograrse de forma pasiva o activa. La **inmunidad pasiva** se genera mediante la administración de preparados que contienen anticuerpos. La **inmunidad activa** se consigue con la administración de una vacuna o toxoide para estimular la producción de una respuesta humoral y/o celular prolongada del sistema inmunitario. En 2019 se recomienda que los lactantes, niños y adolescentes de Estados Unidos se vacunen de modo sistemático frente a **16 patógenos:** *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b **(Hib),** hepatitis A, hepatitis B, virus del sarampión, virus de la parotiditis, virus de la rubéola, rotavirus, virus de la varicela-zóster, neumococo, meningococo, virus gripal y virus del papiloma humano **(VPH).**

INMUNIDAD PASIVA

En lugar de que el propio sistema inmunitario del cuerpo produzca anticuerpos, la inmunidad pasiva se logra mediante la administración de anticuerpos preformados. La protección es inmediata, aunque transitoria, y dura de semanas a meses. Entre los productos utilizados se incluyen:

- Inmunoglobulina administrada por vía intramuscular **(IGIM),** intravenosa **(IGIV)** o subcutánea **(IGSC).**
- Preparados de inmunoglobulinas específicas o hiperinmunes administradas por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.).
- Anticuerpos de origen animal.
- Anticuerpos monoclonales (AcM).

También puede inducirse la inmunidad pasiva de modo natural mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos (IgG) maternos durante la gestación. Esta transferencia puede proporcionar protección durante los primeros meses de vida; otros anticuerpos (IgA) se transfieren al lactante con la lactancia materna. Para algunas enfermedades, la protección puede persistir hasta un año después del nacimiento, dependiendo de la cantidad de anticuerpos transferida y del tiempo hasta que los niveles caen por debajo de los considerados protectores.

Las principales indicaciones para inducir la inmunidad pasiva son las inmunodeficiencias en niños con defectos de los linfocitos B que tengan dificultad para la producción de anticuerpos (p. ej., hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencias secundarias), que estén expuestos a enfermedades infecciosas o con riesgo inminente de exposición cuando no haya tiempo suficiente para el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa contra una vacuna (p. ej., recién nacido expuesto a la hepatitis B materna), o que tengan enfermedades infecciosas que requieran la administración de anticuerpos como parte de la terapia específica (tabla 197.2).

Inmunoglobulina intramuscular

La IGIM es una solución estéril de anticuerpos, normalmente obtenida del fraccionamiento con etanol frío de bancos de plasma humano de adultos. Las concentraciones de anticuerpos reflejan la exposición a una enfermedad infecciosa y la experiencia frente a las vacunaciones de los donantes de plasma. La IGIM contiene un 15-18% de proteína y es principalmente IgG. El uso i.v. de IGIM humana está contraindicado. No se han descrito casos de transmisión de agentes infecciosos a través de inmunoglobulina, incluidos virus causantes de hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las principales indicaciones de la inmunoglobulina son:

- Terapia restitutiva en niños con trastornos con deficiencia de anticuerpos.
- Profilaxis frente al sarampión.
- Profilaxis frente a la hepatitis A.

En la **terapia restitutiva,** la dosis habitual de IGIM es de 100 mg/kg (equivalente a 0,66 ml/kg) mensualmente. El intervalo entre dosis suele ser de 2-4 semanas dependiendo de las concentraciones valle de IgG y de la respuesta clínica. En la práctica, la IGIV ha reemplazado a la IGIM en la terapia restitutiva.

Puede utilizarse la IGIM para prevenir o modificar el **sarampión** si se administra en niños susceptibles dentro de los 6 días de la exposición (dosis habitual de 0,5 ml/kg de peso corporal; dosis máxima: 15 ml). La dosis recomendada de IGIV es de 400 ml/kg. Los datos sugieren que la vacuna frente al sarampión, si se administra en las 72 horas siguientes a la exposición al sarampión, proporciona protección en algunos casos. No deben administrarse al mismo tiempo la vacuna frente al sarampión y la inmunoglobulina.

Se dispone de dos métodos para la **profilaxis postexposición** frente a la **hepatitis A** dependiendo de la edad del paciente: vacunación frente a la hepatitis A o inmunoglobulina. En personas de 12 meses hasta 40 años de edad, se prefiere la vacunación frente a la hepatitis A sobre la inmunoglo-

Tabla 197.1a Comparación de la morbilidad anual en el siglo XX y la morbilidad actual: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	MORBILIDAD ANUAL EN EL SIGLO XX*	CASOS NOTIFICADOS EN 2016†	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Viruela	29.005	0	100%
Difteria	21.053	0	100%
Sarampión	530.217	122	>99%
Parotiditis	162.344	5.629	96%
Tos ferina	200.752	15.808	92%
Poliomielitis (paralítica)	16.316	0	100%
Rubéola	47.745	9	>99%
Síndrome de rubéola congénita	152	2	99%
Tétanos	580	31	95%
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	20.000	22‡	>99%

*Datos de Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298(18):2155-2163, 2007.
†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Notifiable diseases and mortality tables, *MMWR* 66(52):ND-924–ND-941, 2018.
‡Hib <5 años de edad. Se han notificado otros 237 casos de *Haemophilus influenzae* (<5 años de edad) con serotipo desconocido.

Tabla 197.1b Comparación de la morbilidad anual estimada en la era prevacunal con las estimaciones actuales: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	ESTIMACIÓN ANUAL EN LA ERA PREVACUNAL*	ESTIMACIÓN EN 2016 (A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE OTRA COSA)	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Hepatitis A	117.333*	4.000†	97%
Hepatitis B (aguda)	66.232*	20.900†	68%
Neumococo (invasivo)			
Todas las edades	63.067*	30.400§	52%
< 5 años de edad	16.069*	1.700§	89%
Rotavirus (hospitalizaciones, <3 años de edad)	62.500‡	30.625‖	51%
Varicela	4.085.120*	102.128¶	98%

*Datos de Roush SW, Murphy TV; Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298(18):2155-2163, 2007.
†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Viral hepatitis surveillance—United States, 2016.
‡Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 58(RR-2):1-25, 2009.
§Datos de Centers for Disease Controls and Prevention: Active bacterial core surveillance, 2016 (inéditos).
‖Datos de New Vaccine Surveillance Network 2017 data: U.S. rotavirus disease now has biennial pattern (inéditos).
¶Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Varicella Program, 2017 (inéditos).

bulina para la profilaxis postexposición y para protección de personas que viajan a áreas en donde es endémica la hepatitis A. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de vacuna contra la hepatitis A antes de los viajes internacionales. Sin embargo, la dosis de vacuna contra la hepatitis A recibida antes de los 12 meses no se debe contar para determinar el cumplimiento del calendario recomendado de dos dosis. En los adultos de >40 años se puede administrar inmunoglobulina para la profilaxis y la profilaxis postexposición en personas que viajan internacionalmente a áreas en las que la hepatitis A es endémica (0,06 ml/kg). Se prefiere la inmunoglobulina a la vacunación contra la hepatitis A si hay una inmunodeficiencia o una hepatopatía crónica subyacente.

Los efectos adversos más comunes de las inmunoglobulinas son dolor y molestia en la zona de inyección y, con menor frecuencia, rubefacción, cefalea, escalofríos y náuseas. Son infrecuentes los efectos adversos graves, como dolor torácico, disnea, anafilaxia y colapso sistémico. *No* debe administrarse inmunoglobulina a personas con deficiencia selectiva de IgA, que pueden producir anticuerpos contra trazas de IgA en preparados de inmunoglobulina y desarrollar reacciones tras dosis repetidas. Estas reacciones incluyen fiebre, escalofríos y síndrome tipo shock. Dado que estas reacciones son raras, no se recomienda realizar pruebas para deficiencias selectivas de IgA.

Inmunoglobulina intravenosa

La IGIV es un preparado muy purificado de anticuerpos de inmunoglobulinas preparada a partir de donantes de plasma adultos con empleo de fraccionamiento por alcohol y modificada para permitir su uso i.v. La IGIV tiene más del 95% de IgG y se prueba para asegurar un mínimo de títulos de anticuerpos a *C. diphtheriae,* virus de la hepatitis B, virus del sarampión y poliovirus. Las concentraciones de anticuerpos frente a otros patógenos varían ampliamente según los productos e incluso según los lotes de la misma casa fabricante. También se dispone de preparados líquidos y en polvo liofilizado. La IGIV no contiene timerosal.

No todos los productos de IGIV están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para todas las indicaciones. Las principales indicaciones recomendadas de la IGIV aprobadas por la FDA son:

- Terapia restitutiva en trastornos de inmunodeficiencia primaria.
- Enfermedad de Kawasaki para prevenir anomalías de la arteria coronaria y acortar el curso clínico.
- Terapia restitutiva en las infecciones bacterianas graves en niños infectados por VIH.
- Prevención de infecciones bacterianas graves en personas con hipogammaglobulinemia en la leucemia de linfocitos B crónica.
- Trombocitopenia de mediación inmunitaria para aumentar el recuento plaquetario.

La IGIV puede ser útil en pacientes con síndrome de shock tóxico grave, síndrome de Guillain-Barré y anemia por parvovirus B19. La IGIV se emplea en muchas otras condiciones en función de la experiencia clínica. Puede utilizarse IGIV después de la exposición a la varicela si no se dispone de inmunoglobulina contra la varicela-zóster.

Las reacciones a la IGIV pueden aparecer en hasta el 25% de los pacientes. Algunas de estas reacciones parecen estar relacionadas con el ritmo de infusión y pueden ser mitigadas disminuyendo el mismo. Estas reacciones son fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se han descrito reacciones más graves, como episodios anafilácticos, trastornos tromboembólicos, meningitis aséptica e insuficiencia renal. El fracaso renal se produce principalmente en pacientes con disfunción renal preexistente.

Los preparados de inmunoglobulina específica o hiperinmune derivan de donantes con títulos elevados de anticuerpos a agentes específicos y están diseñadas para proporcionar protección contra estos agentes (v. tabla 197.2).

Inmunoglobulina subcutánea

La administración subcutánea de inmunoglobulina (IGSC) es inocua y eficaz en niños y adultos con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Las dosis más pequeñas administradas semanalmente dan lugar a una menor fluctuación de las concentraciones séricas de IgG a lo largo del tiempo. Las reacciones sistémicas son menos frecuentes que con la IGIV y los efectos adversos más comunes de la IGSC son reacciones producidas en el sitio de inyección. No hay datos sobre la administración de IGIM por vía subcutánea (s.c.).

Preparados de antisuero animal hiperinmune

Las preparados de antisuero animal se obtienen de caballos. La fracción de inmunoglobulina se concentra empleando sulfato de amonio. Algunos productos son tratados adicionalmente con enzimas para disminuir las reacciones a proteínas foráneas. En 2018 existen los siguientes preparados de antisuero equino disponibles para su utilización en los seres humanos:

Tabla 197.2 Preparados de inmunoglobulinas y antisuero

PRODUCTO	INDICACIONES PRINCIPALES
Inmunoglobulina intramuscular (IGIM)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Profilaxis hepatitis A Profilaxis sarampión Profilaxis rubéola (gestantes)
Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Enfermedad de Kawasaki Infección pediátrica por VIH Hipogammaglobulinemia en leucemia linfocítica crónica B Profilaxis tras exposición a la varicela Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal Síndrome de shock tóxico Puede ser útil en otra serie de enfermedades
Inmunoglobulina contra la hepatitis B (i.m.)	Profilaxis postexposición
	Prevención de infección perinatal en hijos de madres HBsAg$^+$
Inmunoglobulina contra la rabia (i.m.)	Profilaxis postexposición
Inmunoglobulina contra el tétanos (i.m.)	Profilaxis de heridas Tratamiento del tétanos
Inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVariZ, i.m.)	Profilaxis postexposición en personas susceptibles con riesgo elevado de complicaciones de varicela
Citomegalovirus (i.v.)	Profilaxis de la enfermedad en receptores de trasplante seronegativos
Inmunoglobulina viruela (i.v.)	Se reserva para determinadas complicaciones de la vacunación contra la viruela, y no es útil para tratar la viruela
Botulismo humano (i.v.), BabyBIG	Tratamiento del botulismo del lactante
Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la difteria
Antitoxina botulínica heptavalente frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G) (BAT)	Tratamiento del botulismo por ingesta o por heridas en no lactantes
Palivizumab (anticuerpo monoclonal), murino humanizado (i.m.)	Profilaxis en niños frente al virus respiratorio sincitial (v. cap. 287)

Datos de American Academy of Pediatrics: Passive immunization. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics. (Las recomendaciones sobre el uso de inmunoglobulinas específicas están en las secciones de las enfermedades específicas en la Sección 3 del *Red Book*.)

- **Antitoxina diftérica,** que puede obtenerse de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/diphtheria/dat.html) y se emplea para tratar la difteria.
- **Antitoxina botulínica heptavalente,** que puede obtenerse de los CDC para su empleo en adultos con botulismo. Para solicitarla se puede llamar a la línea de atención continuada de los CDC en el teléfono 770-488-7100. Este producto contiene antitoxina frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G).

Hay que ser muy cuidadoso antes de administrar antisueros derivados de animales, por la posibilidad de reacciones alérgicas graves. Una precaución justificada incluye pruebas de sensibilidad antes de la administración, desensibilización, en caso necesario y tratamiento de las reacciones potenciales, como fenómenos febriles, enfermedad del suero y anafilaxia. *Para el botulismo infantil está autorizada la IGIV (BabyBIG), una antitoxina derivada de humanos, y debe administrarse.*

Anticuerpos monoclonales

Los AcM son preparados de anticuerpos contra un único antígeno. Se producen en masa a partir de un hibridoma, una célula híbrida utilizada como base para la producción de grandes cantidades de anticuerpos. Se crea un hibridoma mediante la fusión de un linfocito B productor de anticuerpos y de una célula inmortal de rápido crecimiento, como una célula cancerígena. El **palivizumab** se emplea para la prevención de enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños ≤24 meses con displasia broncopulmonar (DBP, una forma de enfermedad pulmonar crónica), con antecedentes de parto prematuro o con cardiopatías congénitas o afecciones neuromusculares. La American Academy of Pediatrics (AAP) ha desarrollado recomendaciones específicas para el uso del palivizumab (v. cap. 287). Los AcM también se usan para prevenir el rechazo en trasplantes y para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunitarias y asma. Los AcM contra la interleucina (IL) 2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α se emplean como parte del tratamiento en pacientes con una serie de enfermedades neoplásicas y autoinmunitarias.

Las reacciones adversas graves asociadas al palivizumab son infrecuentes e incluyen principalmente anafilaxia e hipersensibilidad. Las reacciones adversas a los AcM que modifican la respuesta inmunitaria, como los anticuerpos contra la IL-2 o el TNF, pueden ser más graves, y entre ellas se incluyen el síndrome de liberación de citocinas, fiebre, escalofríos, temblores, dolor torácico, inmunosupresión e infección por varios microorganismos, incluidas micobacterias.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Las **vacunas** se definen como partes de microorganismos o microorganismos enteros que se administran para prevenir una enfermedad infecciosa. Las vacunas pueden consistir en microorganismos enteros inactivados (p. ej., polio, hepatitis A), partes del microorganismo (tos ferina acelular, VPH, hepatitis B), cápsulas de polisacárido (vacunas de polisacáridos neumocócicos y meningocócicos), cápsulas de polisacárido conjugadas con vehículos proteínicos (p. ej., vacunas conjugadas neumocócicas, meningocócicas, Hib), microorganismos vivos atenuados (p. ej., vacunas vivas atenuadas de sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, rotavirus y gripe) y toxoides (p. ej., tétanos, difteria) (tabla 197.3). Un **toxoide** es una toxina bacteriana modificada para que no sea tóxica, pero que aún es capaz de inducir una respuesta inmunitaria activa contra la toxina.

Las vacunas pueden contener otros diversos constituyentes, aparte del propio antígeno inmunizante. Los *líquidos para suspensión* pueden ser agua estéril o salino, pero también puede ser un líquido complejo con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes empleados para el cultivo inmunobiológico. Los *conservantes, estabilizadores y agentes antimicrobianos* se utilizan para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la degradación del antígeno. Estos componentes pueden ser gelatina, 2-fenoxietanol y agentes antimicrobianos específicos. Los conservantes se añaden a viales multidosis de vacunas, principalmente para prevenir la contaminación bacteriana en las sucesivas entradas del vial. Antes, muchas vacunas infantiles contenían **timerosal,** un conservante con etil mercurio. La retirada del timerosal como conservante de las vacunas infantiles comenzó como medida de precaución en 1999 en ausencia de datos sobre posibles daños debidos a dicho conservante. Esta medida se llevó a cabo con el cambio a los envases monodosis. De las vacunas recomendadas en niños pequeños, solo algunos preparados de la vacuna antigripal contienen timerosal como conservante[1].

Los *adyuvantes* se utilizan en algunas vacunas para aumentar la respuesta inmunitaria. Actualmente, los únicos adyuvantes autorizados en Estados Unidos por la FDA para formar parte de las vacunas son las **sales de aluminio,** AsO_4, compuesto por 3-O-desacil-4'-monofosforil 301 lípido A (MPL) adsorbido en aluminio (en forma de sal hidróxido), y MF59 y el adyuvante 1018. **AsO_4** se encuentra en la vacuna contra el VPH de tipo 1, que ya no está disponible en Estados Unidos, pero que se sigue empleando en Europa. **M59** es una emulsión de aceite en agua que se encuentra en un tipo de vacuna antigripal autorizada para personas de ≥65 años de edad. 1018 es un adyuvante de secuencia inmunoestimuladora utilizado en HepB-CpG, una vacuna contra la hepatitis B aprobada para personas mayores de 19 años. HepB-CpG contiene HBsAg recombinante derivado

[1]El contenido de timerosal en las vacunas autorizadas en Estados Unidos que se comercializan actualmente se puede consultar en http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm096228.htm#pres.

Tabla 197.3 Vacunas disponibles actualmente en Estados Unidos por tipo*

PRODUCTO	TIPO
Adenovirus	Vacuna viva oral indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad respiratoria aguda febril causada por adenovirus de los tipos 4 y 7, para poblaciones militares de 17-50 años de edad
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Cepa viva atenuada de micobacteria empleada en la prevención de la tuberculosis en circunstancias muy limitadas
DTPa con VPI y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (DTPa-VPI/Hib)	DTPa con poliovirus enteros inactivados y polisacárido de Hib conjugado a toxoide tetánico
DTPa y polio inactivada (DTPa-VPI)	DTPa con poliovirus enteros inactivados
DTPa-hepatitis B-polio inactivada (DTPa-HepB-VPI)	DTPa con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido por técnicas de recombinación en levaduras con poliovirus enteros inactivados
Hepatitis B (HepB)	HBsAg producido mediante técnicas de recombinación en levadura
Hepatitis A (HepA)	Virus enteros inactivados
Hepatitis A-hepatitis B (HepA-HepB)	Vacuna combinada hepatitis A y B
Hib conjugada (Hib)	Polisacárido conjugado, ya sea a toxoide tetánico o a proteína de membrana externa del meningococo grupo B
Poliomielitis (inactivada, potencia aumentada) (VPI)	Virus enteros inactivados altamente purificados obtenidos de células renales de mono, trivalente, tipos 1, 2 y 3
Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)	Virus vivos atenuados
Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela (SPRV)	Virus vivos atenuados
Toxoides diftérico y tetánico más tos ferina acelular (DTPa)	Toxoides diftérico y tetánico y componentes purificados y detoxificados de *Bordetella pertussis*
Toxoides tetánico y diftérico	Toxoides de la difteria y el tétanos
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos más tos ferina acelular (Tdpa)	Toxoide tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico más tos ferina acelular para su empleo en adultos y niños de 7 a 10 años de edad que no hayan sido inmunizados adecuadamente con DTPa
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td, uso en adultos)	Toxoide tetánico más una cantidad reducida del toxoide diftérico utilizado en niños <7 años de edad
Vacuna con polisacárido meningocócico (MenB)	Proteínas recombinantes del serogrupo B desarrolladas en *Escherichia coli*
Vacuna con polisacárido meningocócico contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MPSV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína del toxoide diftérico
Vacuna de la encefalitis japonesa	Virus enteros inactivados purificados
Vacuna de la fiebre amarilla	Cepa 17D-204 viva atenuada
Vacuna de la varicela	Cepa Oka/Merck viva atenuada
Vacuna de la viruela	Virus vaccinia y poxvirus atenuado que confiere protección cruzada contra la viruela (virus variolovacunal)
Vacuna del carbunco adsorbida	Filtrado acelular de los componentes, incluido el antígeno protector
Vacuna del cólera	Vacuna que contiene *Vibrio cholerae* vivo atenuado de la cepa CVD 103-HgR para la protección contra el serogrupo O1 en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera
Vacuna del herpes zóster	Cepa Oka/Merck viva atenuada para uso en adultos de ≥60 años de edad (Zostavax) Vacuna del zóster recombinante con adyuvante (Shingrix) para uso en adultos de ≥50 años
Vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MCV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína CRM_{197} del toxoide diftérico
Vacuna neumocócica conjugada (13-valente) (VPC13)	Polisacáridos neumocócicos conjugados a la toxina diftérica CRM197, contiene 13 serotipos responsables de >80% de las enfermedades invasivas en niños pequeños antes de la autorización de la vacuna
Vacuna neumocócica de polisacárido (23-valente) (PPSV23)	Polisacáridos neumocócicos de 23 serotipos responsables del 85-90% de las enfermedades bacteriémicas en Estados Unidos
Vacuna tifoidea (oral)	Cepa viva atenuada Ty21a de *Salmonella typhi* cepa Ty2
Vacuna tifoidea (polisacárido)	Polisacárido capsular Vi de *S. typhi*
Vacunas de la rabia (diploide humana y fibroblastos de pollo purificados)	Virus enteros inactivados
Vacunas de rotavirus (RV5 y RV1)	Rotavirus bovino vivo atenuado reagrupado pentavalente (RV5) y humano vivo atenuado (RV1)
Virus de la gripe inactivado (IIV[†])	Vacunas desdobladas y purificadas inactivadas disponibles como preparados trivalentes (A/H_3N_2, A/H_1N_1 y B) que contienen la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de cada tipo o como preparados tetravalentes (que incluyen cepas representativas de 2 cepas de la gripe B además de las 2 cepas de la gripe A en la vacuna de la gripe trivalente inactivada)
Virus de la gripe vivo atenuado, intranasal (LAIV)	Vacuna tetravalente con virus vivo atenuado, termosensible, adaptado al frío que contiene los genes H y N de las cepas salvajes reagrupadas para poseer los otros 6 genes de la cepa madre adaptada al frío
Virus del papiloma humano 9-valente (VPH9)	Proteínas de la cápside L1 de los tipos 6 y 11 para prevenir el cáncer cervical y las verrugas genitales, y tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 68 para prevenir el cáncer cervical (VPH9)

*Noviembre de 2018.
[†]Hay varios tipos de vacunas antigripales inactivadas: IIV3, IIV4, RIV4, ccIIV4, aIIV3.
Datos de US Food and Drug Administration: Vaccines licensed for use in the United States. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm.

de levaduras y se prepara combinando HBsAg purificado con pequeños motivos de oligodesoxinucleótidos de citidina-fosfato-guanosina sintéticos inmunoestimulantes. El adyuvante 1018 se una al receptor tipo Toll 9 para estimular una respuesta inmunitaria dirigida contra HBsAg. Las vacunas con adyuvantes deben inyectarse de forma profunda en el músculo para evitar irritación local, formación de granulomas y necrosis asociada a la administración s.c. o intracutánea.

Las vacunas pueden inducir inmunidad al estimular la formación de anticuerpos, la inmunidad celular o ambas. Se piensa que la protección inducida por la mayoría de las vacunas está mediada principalmente por linfocitos B, que producen anticuerpos. Estos pueden inactivar toxinas, neutralizar virus y prevenir su adhesión a los receptores celulares, facilitar la fagocitosis y la actividad bactericida, interactuar con el complemento en la lisis bacteriana y prevenir la adhesión a las superficies mucosas mediante la interacción con la superficie de la célula bacteriana.

La mayoría de las respuestas de los linfocitos B requieren de la asistencia de los linfocitos T CD4 cooperadores. Estas respuestas dependientes de linfocitos T tienden a inducir niveles altos de anticuerpos funcionales con avidez elevada, maduran de una respuesta IgM a una respuesta IgG persistente a largo plazo e inducen la memoria inmunológica que da lugar a respuestas aumentadas tras la administración de recuerdos. Las **vacunas dependientes de linfocitos T,** que incluyen fracciones proteicas, inducen buenas respuestas inmunitarias incluso en lactantes jóvenes. En cambio, los antígenos polisacáridos inducen respuestas de linfocitos B en ausencia de la ayuda de linfocitos T. Estas **vacunas independientes de linfocitos T** se asocian con respuestas inmunitarias pobres en niños menores de 2 años y con inmunidad de corta duración y ausencia de una respuesta aumentada o de recuerdo tras una exposición repetida al antígeno. En algunas vacunas polisacáridas, las dosis repetidas se asocian realmente con unas menores respuestas, como se determina por las concentraciones de anticuerpos, en comparación con las primeras dosis (es decir, *hiporreactividad*). Para superar los problemas de las vacunas polisacáridas simples se han **conjugado** los polisacáridos, o se han unido de forma covalente, a proteínas de transporte, convirtiendo así en una vacuna dependiente de linfocitos T. A diferencia de las vacunas polisacáridas simples, las conjugadas inducen anticuerpos con mayor avidez, memoria inmunológica que resulta en respuestas reforzadas tras una exposición repetida al antígeno, inmunidad a largo plazo y protección comunitaria al disminuir el número de portadores del microorganismo (tabla 197.4). En 2018, en Estados Unidos se dispone de vacunas conjugadas autorizadas para prevenir enfermedades por Hib, neumocócicas y meningocócicas.

Los anticuerpos en suero pueden detectarse tan pronto como a los 7-10 días de la inyección inicial del antígeno. Los anticuerpos tempranos suelen ser de la clase IgM que pueden fijar complemento. Los anticuerpos IgM tienden a disminuir a medida que aumentan los anticuerpos IgG. Estos suelen tener un pico aproximadamente un mes tras la vacunación y en la mayoría de las vacunas persisten durante un tiempo tras un ciclo primario de vacunación. Las respuestas secundarias o de recuerdo ocurren más rápidamente y resultan de la rápida proliferación de linfocitos B y T de memoria.

La evaluación de la respuesta inmunitaria a la mayoría de las vacunas se lleva a cabo mediante la medición de los anticuerpos en plasma. Aunque la detección de anticuerpos en suero en niveles considerados protectores tras la vacunación puede indicar inmunidad, la pérdida de anticuerpos detectables en el tiempo no necesariamente indica susceptibilidad a la enfermedad. Algunas vacunas pueden inducir memoria inmunológica dando lugar a una respuesta de recuerdo o anamnésica tras la exposición al microorganismo, que lleva a una protección contra la enfermedad. En algunas ocasiones, la respuesta inmunitaria celular se emplea para evaluar el estado del sistema inmunitario. Algunas vacunas (p. ej., tos ferina acelular) no tienen un correlato serológico aceptado de protección. Las vacunas vivas atenuadas recomendadas de rutina para niños y adolescentes comprenden sarampión, parotiditis y rubéola **(SPR);** SPR y varicela **(SPRV);** rotavirus, y varicela. Por otro lado, hay disponible una vacuna de la gripe viva atenuada tetravalente adaptada a frío (LAIV) para personas de 2 hasta 49 años que no presenten condiciones que les sitúen en un riesgo elevado de presentar complicaciones por gripe. Una eficacia llamativamente baja de esta vacuna durante las temporadas de gripe 2013-2016 ha llevado a que ya no se haya recomendado la LAIV en Estados Unidos para las temporadas 2016-2017 y 2017-2018; la LAIV se recomienda para la temporada 2018-2019. Las **vacunas vivas atenuadas** tienden a inducir respuestas inmunitarias a largo plazo. Se replican frecuentemente de forma similar a las infecciones naturales, hasta que una respuesta inmunitaria inhibe la reproducción. La mayoría de las vacunas se administran en programas de una o dos dosis. El propósito de las dosis repetidas, como la segunda dosis de la vacuna SPR o SPRV, es inducir la respuesta inmunitaria inicial en personas que no han respondido a la primera dosis. Como los virus gripales tienden a mutar para escapar a la inmunidad preexistente contra cepas previas, en general al menos una de las cepas de las vacunas antigripales cada año es diferente de las del año pasado. Por lo tanto, se recomienda la administración anual de las vacunas de la gripe.

Las restantes vacunas en el calendario recomendado para niños y adolescentes son vacunas inactivadas. Las **vacunas inactivadas** tienden a requerir múltiples dosis para inducir una respuesta inmunitaria adecuada, y tienen más probabilidad de necesitar dosis de recuerdo para mantener la inmunidad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, algunas vacunas inactivadas parecen inducir inmunidad a largo plazo, o quizá de por vida, tras una serie primaria, como la vacuna de la HepB y la vacuna de la polio inactivada.

Tabla 197.4 Características de las vacunas de polisacárido y conjugadas

CARACTERÍSTICA	CONJUGADA	DE POLISACÁRIDO
Respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T	Sí	No
Memoria inmunitaria	Sí	No
Persistencia de la protección	Sí	No
Efecto de refuerzo	Sí	No
Reducción estado de portador	Sí	No
Protección comunitaria	Sí	No
Ausencia de hiporreactividad	Sí	No

EL SISTEMA DE VACUNACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

Producción de vacunas

La producción de vacunas es principalmente responsabilidad de la industria privada. Muchas de las vacunas recomendadas de rutina en niños son producidas tan solo por un fabricante. Las vacunas con múltiples fabricantes incluyen Hib, hepatitis B, rotavirus, **MCV4** (vacuna conjugada de meningococo frente a los serogrupos A, C, W135 e Y), toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular **(DTPa)** y toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdpa) para adolescentes y adultos. La vacuna contra la polio inactivada **(VPI)** como vacuna única solo tiene un fabricante, pero también está disponible en productos de combinación (DTPa-hepatitis B-VPI, DTPa-VPI/Hib y DTPa-VPI) de diversos fabricantes. La vacuna de la gripe para niños de 6-35 meses es producida por pocos fabricantes (v. http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm en relación con las vacunas existentes frente a la gripe). Las vacunas del SPR, del SPRV, de la varicela, la vacuna neumocócica conjugada (13-valente, **VPC13**) y las vacunas del tétanos y la difteria (**Td**) son igualmente producidas por compañías únicas.

Política de vacunación

Existen dos comités principales que elaboran recomendaciones de política de vacunación infantil: el Committee on Infectious Diseases (COID) de la AAP (el Red Book Committee) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC. Una vez al año, la AAP, el ACIP, la American Academy of Family Physicians (AAFP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publican un calendario de vacunación infantil y de adolescentes consensuado (www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html). Las recomendaciones del ACIP (http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/index.html) son oficiales solo después de la adopción por el director de los CDC, lo que lleva a su publicación en el *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR Morb Mortal Wkly Rep).* Las recomendaciones de la AAP están publicadas en *Pediatrics* y en el *Red Book,* que incluye su versión electrónica actualizada continuamente (aapredbook.org).

Financiación de las vacunas

Aproximadamente el 50% de las vacunas administradas de rutina a niños y adolescentes <19 años se compran a través de un contrato negociado por el gobierno federal con los fabricantes de vacunas autorizados. Existen tres fuentes principales de fondos para realizar la compra de las vacunas a través de este contrato.

El mayor porcentaje procede del programa **Vaccines for Children (VFC),** un programa federal (http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html) establecido en 1993. Este cubre a los niños que reciben Medicaid, a los niños no asegurados y a los nativos americanos y los nativos de Alaska. Además, los niños infraasegurados sin cobertura respecto a vacunaciones pueden adscribirse al VFC, pero únicamente si acuden a un centro sanitario federal cualificado (http://www.cms.gov/center/fqhc.asp). En comparación con otras fuentes de fondos públicos que requieren la aprobación de cuerpos legislativos, los fondos del programa VFC están disponibles inmediatamente para nuevas recomendaciones. Estos fondos están disponibles solo si el ACIP vota la vacuna y la recomendación de su uso en el VFC, el gobierno federal negocia un contrato y la Office of Management and Budget (OMB) adjudica los fondos. El programa VFC puede proporcionar vacunas gratis a proveedores privados participantes para su administración a niños candidatos por cobertura bajo el programa. La segunda fuente federal principal es el Section 317 **Discretionary Federal Grant Program** para los estados y las localidades seleccionadas. Estos fondos deben ser aprobados anualmente por el Congreso de Estados Unidos y, al contrario que el VFC, no tienen requerimientos para su uso. La tercera fuente pública principal de fondos son las **estatales.**

El propio programa VFC no cubre los costes de la administración de las vacunas. Medicaid cubre las tarifas de administración de los niños enrolados en dicho programa. Los padres de otros niños candidatos para el VFC deben pagar las tarifas de su bolsillo, aunque la legislación estipula que no puede negarse el programa de vacunación a ningún niño candidato por incapacidad para pagar la tarifa de la administración. La Affordable Care Act (ACA) establece que todas las vacunas recomendadas por el ACIP e incluidas en los programas de vacunación anual consensuados han de ser proporcionadas por programas de seguros cualificados sin copago y no deducibles.

Seguimiento de la seguridad de las vacunas

El seguimiento de la seguridad de las vacunas es responsabilidad de la FDA, los CDC y los fabricantes de vacunas. Una parte crítica del seguimiento depende de los informes aportados al **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).** Se puede informar de los episodios adversos tras una vacunación rellenando el formulario VAERS disponible en http://www.vaers.hhs.gov o llamando al 1-800-822-7967. Los informes de casos al VAERS pueden ser útiles para generar hipótesis sobre si las vacunas están causando ciertos síndromes clínicos. Sin embargo, por lo general no son útiles para evaluar la relación causal de las vacunas con el episodio adverso, porque la mayoría de los síndromes clínicos que ocurren tras la vacunación son similares a síndromes que ocurren en ausencia de vacunación, que constituyen las tasas de fondo. Para evaluar la causalidad suelen ser necesarios estudios epidemiológicos que comparen la tasa de incidencia del episodio adverso tras la vacunación con la tasa en individuos no vacunados. Una tasa mayor estadísticamente significativa en los individuos vacunados sería compatible con una relación de causalidad.

El **Vaccine Safety Datalink** consta de informes de pacientes ingresados y pacientes externos de algunas de las mayores organizaciones de planes de salud en Estados Unidos y proporciona una evaluación de la causalidad. Por otro lado, se ha formado la red **Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)** para aconsejar a los médicos de atención primaria sobre la evaluación y manejo de los episodios adversos (http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/CISA.html). La red CISA facilita la colaboración de los CDC con expertos en seguridad de vacunas de centros médicos académicos importantes y refuerza la capacidad nacional de monitorización de la seguridad de las vacunas. (Se puede ver más información en https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html.)

La Health and Medicine Division (HMD) de las National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, antes llamada Institute of Medicine (IOM), ha revisado independientemente una variedad de asuntos de interés en relación con la seguridad de las vacunas y ha publicado informes en los que se resumen sus hallazgos[2]. Desde 2001 hasta 2004, el IOM publicó 8 informes que concluían que el conjunto de datos epidemiológicos no mostraba una asociación entre vacunas y **autismo.** En 2012, el informe del IOM (HMD) *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*[3] revisó una lista de efectos adversos notificados asociados con 8 vacunas para evaluar los datos científicos, en caso de haber alguno, de relación entre la reacción adversa y la vacuna. El comité del IOM desarrolló 158 conclusiones de causalidad y asignó cada relación entre una vacuna y un problema de salud a 1 de 4 categorías de causalidad. El comité llegó a la conclusión de que los datos existentes apoyaban de modo convincente una relación causal entre la **anafilaxia** y las vacunas de SPR, varicela-zóster, gripe, hepatitis B, meningocócica y tétanos. Además, los datos favorecían el rechazo de 5 relaciones entre la vacuna y reacciones adversas, que incluían la vacuna SPR y autismo, vacunas de la gripe inactivadas y episodios de asma y parálisis de Bell, y SPR y DTPa y diabetes mellitus tipo 1. En la mayoría de los casos (135 pares de vacuna-reacción adversa), la evidencia era insuficiente para aceptar o rechazar una relación causal por la rareza de las reacciones. Globalmente, el comité concluía que son pocos los problemas de salud causados por las vacunas o claramente asociados a ellas.

En 2013, el HDM publicó el informe *Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies.* El HMD no descubrió pruebas de preocupaciones importantes en relación con la seguridad asociadas a la adherencia al programa recomendado de la vacunación en la infancia. En concreto, el HMD no encontró ninguna relación entre el calendario de vacunaciones infantiles y enfermedades autoinmunitarias, asma, hipersensibilidad, convulsiones, trastornos del desarrollo infantil, trastornos del aprendizaje o del desarrollo, o trastornos de déficit de atención o de conducta perturbadora. Además, el uso de calendarios no estandarizados es peligroso porque incrementa el periodo de riesgo de adquisición de enfermedades prevenibles con vacunas y aumenta el riesgo de vacunación incompleta[4]. Además, la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) solicitó a la Rand Corporation una revisión sistemática independiente del calendario de vacunaciones. La revisión concluyó que aunque algunas vacunas se asocian a acontecimientos adversos graves, los mismos son muy infrecuentes y se deben sopesar con los efectos beneficiosos protectores que ofrecen las vacunas. La AAP ha resumido la información sobre diversos problemas de seguridad y diferentes vacunas[5].

El **National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP),** creado en 1988, está diseñado para compensar a personas dañadas por vacunas del calendario de vacunación infantil y adolescente. Este programa se financia mediante un impuesto que deduce 0,75 dólares en las vacunas recomendadas por los CDC por enfermedad prevenida por dosis (p. ej., la vacuna antigripal trivalente está gravada con 0,75 dólares porque previene una enfermedad; la vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola está tasada con 2,25 dólares porque previene tres enfermedades). En 2018, este programa cubría todas las vacunas recomendadas de rutina que protegen a los niños frente a 16 enfermedades. El VICP se creó para proporcionar un sistema sin riesgos con una tabla de daños e intervalos de tiempo. En abril de 2018 se modificó la tabla para reflejar los cambios en la ley 21st Century Cures Act, que requería que el VICP cubriera las vacunas recomendadas para la administración sistemática en embarazadas. Todas las personas que aleguen daños por vacunas cubiertas deben informar primero al programa. Si el daño cumple los requisitos de la tabla, la compensación es automática. En caso contrario, el reclamante tiene la responsabilidad de probar la causalidad. Si se acepta la compensación, el reclamante no puede demandar al fabricante o al médico que administró la vacuna. Si el reclamante rechaza la compensación ofrecida por el sistema, puede introducirse en el sistema legal, lo que es infrecuente. La información sobre el VICP está disponible en http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation o llamando al 1-800-338-2382. Todos los médicos que administren vacunas cubiertas por el sistema están obligados por ley a proporcionar el **Vaccine Information Statement (VIS)** aprobado al padre o tutor en cada visita antes de la administración de las vacunas. Se puede encontrar más información sobre el VIS en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html.

Administración de vacunas

Para asegurar su potencia, las vacunas deben almacenarse a las temperaturas recomendadas antes y después de su reconstitución. Se puede consultar un recurso integral para los profesionales sanitarios y recomendaciones sobre manejo y estrategias sobre las mejores prácticas (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/index.html). Hay que comprobar las fechas de caducidad y descartar las vacunas caducadas. Las vacunas liofilizadas tienen una larga vida útil. Sin embargo, la vida útil de las vacunas reconstituidas es por lo general corta, desde 30 minutos en la vacuna de la varicela hasta 8 horas en la vacuna de SPR.

[2] http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx?filters=inmeta:activity=Immunization+Safety+Review.

[3] https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality.

[4] Se puede ver más información sobre los informes en http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx.

[5] https://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/immunizations/Pages/Vaccine-Studies-Examine-the-Evidence.aspx.

Todas las vacunas tienen una vía preferente de administración, que está especificada en los envases y en las recomendaciones de la AAP y del ACIP. La mayoría de las vacunas inactivadas, incluyendo DTPa, hepatitis A, hepatitis B, Hib, vacuna de la gripe inactivada **(IIV),** VPH, VPC13, MCV4 y Tdpa, se administran por vía i.m. En cambio, las vacunas MPSV4 y las vacunas vivas atenuadas más comunes (SPR, SPRV y varicela) deben administrarse por vía s.c. La vacuna del rotavirus se administra por vía oral. La VPI y la **PPSV23** (vacuna neumocócica polisacárida) pueden administrarse por vía i.m. o s.c. Una vacuna de la gripe, LAIV, cuando está recomendada, se administra por vía nasal, y otra vacuna de la gripe por vía intradérmica. El punto preferente para las inyecciones i.m. en lactantes y niños pequeños es la zona anterolateral del muslo. La longitud de aguja recomendada varía dependiendo de la edad y del tamaño: 16 mm en recién nacidos, 25 mm en lactantes de 2 a 12 meses y 25-32 mm en niños de mayor edad. En adolescentes y adultos, el punto recomendado para la inyección i.m. es el músculo deltoides, con longitudes de aguja de 25-32 mm aproximadamente en función del tamaño del paciente. La mayoría de las inyecciones i.m. pueden realizarse con agujas de calibre 23-25. Para las inyecciones s.c., las longitudes de aguja varían desde 16 hasta 19 mm con agujas de calibre 23-25.

Otros aspectos de la vacunación importantes para los pediatras y otros profesionales sanitarios se detallan en las páginas web que se recogen en la tabla 197.5.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO

Todos los niños en Estados Unidos deberían vacunarse contra 16 enfermedades (figs. 197.1 y 197.2) (calendario actualizado anualmente disponible en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html).

La vacuna de la hepatitis B **(HepB)** se recomienda en tres dosis comenzando al nacer. La dosis al nacer, así como la inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB), es crítica para aquellos niños con madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o en las que se desconoce el estado inmunitario. Se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B a todos los recién nacidos en las 24 horas siguientes al nacimiento, la segunda dosis al cabo de 1-2 meses, con un intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis de 4 semanas, y la tercera dosis a los 6-18 meses de edad, asegurándose de que hayan transcurrido 8 semanas entre la segunda y la tercera dosis. Si se utiliza la vacuna combinada DTPa-HepB-PVI, es permisible un calendario de 4 dosis, que incluye la vacuna contra la hepatitis B sola al nacimiento y la vacuna combinada en las tres dosis siguientes.

Las series de **DTPa** consisten en 5 dosis administradas a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años de edad. La cuarta dosis puede administrarse a los 12 meses de edad siempre que hayan pasado al menos 6 meses desde la tercera dosis. La quinta dosis (recuerdo) de la vacuna DTPa no es necesaria si la cuarta dosis se administró a los 4 años de edad o más tarde. Se recomienda una dosis de preparado para adultos de Tdpa a todos los adolescentes a los 11-12 años de edad, aun cuando se les haya administrado una dosis de Tdpa o DTPa de forma accidental o como parte de la serie de rescate a los 7-10 años de edad. Los adolescentes entre 13 y 18 años que no recibieron la dosis de recuerdo de Tdpa a los 11-12 años deben recibir además una dosis única de Tdpa si han completado las series de difteria, tétanos y tos ferina (DTP)/DTPa. Puede administrarse la Tdpa en cualquier intervalo después de la última Td. La tabla 197.6 recoge una lista de los preparados en los que se combina la DTPa con otras vacunas. Se recomienda una dosis de Tdpa en las adolescentes embarazadas con cada gestación, preferiblemente entre las 27 y las 36 semanas de gestación, independientemente del tiempo transcurrido entre la última dosis de Tdpa o Td. Los datos de que se dispone actualmente sugieren que la vacunación más temprana en el periodo de 27 a 36 semanas incrementa al máximo la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Esta recomendación se hizo en respuesta a datos que predecían la falta de protección de los lactantes cuando la madre había recibido la vacuna Tdpa antes de la gestación.

Existen tres preparados autorizados de vacuna **Hib** de antígeno único. La vacuna conjugada a toxoide tetánico (PRP-T) se administra en series de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, y la vacuna Hib conjugada a una proteína de membrana externa meningocócica (PRP-OMP) se recomienda en series de 3 dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. La tercera vacuna Hib está autorizada como refuerzo en niños de 15 meses a 4 años. Hay varias vacunas en las que Hib es un componente, además de las vacunas conjugadas Hib de antígeno único (v. tablas 197.6 y 197.7).

La vacuna de la **gripe** está recomendada en todos los niños comenzando a los 6 meses de edad, con una edad mínima de 6 meses para la IIV y 24 meses de edad para la LAIV. Diversos preparados de vacuna de la gripe están autorizados por la FDA según los diferentes grupos de edad[6]. Los niños entre los 6 meses y los 8 años de edad que son vacunados por vez primera deben recibir 2 dosis con al menos un intervalo de separación de 4 semanas. Si dichos niños solo recibieron una dosis única de IIV la estación previa, necesitan 2 dosis la siguiente estación. Para nuevas pautas, hay que seguir las instrucciones de dosificación en la declaración de la gripe, que es actualizada anualmente por los CDC (https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/index.htm) y la AAP (aapredbook.org). Por lo general, la vacuna de la gripe se administra en octubre o noviembre, aunque reporta beneficios incluso cuando se administra en un momento tan tardío como febrero o marzo, porque lo más común es que las estaciones de la gripe alcancen su máximo en febrero. Las personas de 9 años de edad o mayores deben recibir 1 dosis de vacuna de la gripe anualmente. Para la temporada de gripe de 2016-2017, el ACIP votó que no se debe utilizar la vacuna LAIV por su baja eficacia durante las tres temporadas de gripe previas.

La **VPI** debe administrarse a los 2, 4 y 6-18 meses de edad con una dosis de refuerzo entre los 4 y los 6 años de edad. Debe administrarse la dosis final de la serie a los 4 años de edad o más tarde y al menos 6 meses después de la dosis previa. La dosis final de la serie VPI debe administrarse a los 4 años de edad o más tarde con independencia del número de dosis previas, y el intervalo mínimo entre la tercera y la cuarta dosis es de 6 meses. En las series que contienen la vacuna contra la polio oral (VPO), el número total de dosis necesario para completar la serie es el mismo que se recomienda para el calendario de PVI en Estados Unidos. Solamente la documentación que especifique la recepción de la vacuna VPO trivalente constituye la confirmación de la vacunación, de acuerdo con las recomendaciones para la vacunación contra la polio en Estados Unidos. Esto es importante porque desde abril de 2016 ya no está disponible la vacuna VPO trivalente (VPOt) tras haberse eliminado el serotipo 2. Por lo tanto, los niños vacunados desde ese momento solamente han recibido los componentes de tipo 1 y 3 y ya no están inmunizados contra el tipo 2. Por el contrario, la PVI contiene los 3 serotipos de la polio. En relación con las recomendaciones de vacunación de rescate, véase el programa de vacunación pediátrica recomendado en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html.

La **SPR** debe administrarse a los 12-15 meses de edad, seguida de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. Antes de cualquier viaje internacional, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir una dosis de la vacuna SPR. Se debe revacunar a estos niños con las dos dosis recomendadas habitualmente de la vacuna SPR comenzando a los 12 meses de edad. En los niños de 12 meses o mayores se deben administrar dos dosis antes de los viajes internacionales; la segunda dosis se debe administrar al menos 4 semanas después de la primera dosis.

Se deben administrar dos dosis de la vacuna de la **varicela**, la primera a los 12-15 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar antes de los 4 años siempre que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis. Se dispone de preparados de SPR y SPRV. Se prefiere la vacuna **SPRV tetravalente** en vez de administrar de modo separado las vacunas SPR y de la varicela en la visita que se realiza a los 4-6 años de edad. Debido a un ligero aumento en los accesos febriles asociados con la vacuna SPRV combinada en comparación con la administración simultánea de los productos separados, no se prefiere la SPRV sobre las vacunas SPR y de la varicela en la dosis inicial a los 12-15 meses de edad.

Puede proporcionarse protección frente a la enfermedad neumocócica y meningocócica con vacunas conjugadas o con vacunas polisacáridas. Las vacunas conjugadas ofrecen varios beneficios sobre las vacunas polisacáridas (v. tabla 197.4). Se recomienda la **VCP13** como serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En el último calendario de vacunaciones, la VCP13 es la única vacuna antineumocócica que aparece; se han eliminado las referencias a la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (VCP7) que estaba disponible previamente. Todos los niños sanos que pueden haber recibido la VCP7 como parte de la serie primaria ahora han superado la edad a la que se recomienda la vacuna antineumocócica. Se recomienda la PPSV23 en el caso de niños seleccionados con afecciones que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica.

Una serie de 2 dosis de MCV4 incluye una dosis recomendada para todos los adolescentes de 11 a 12 años de edad y una dosis de recuerdo a los 16 años de edad. Si la primera dosis se administra a los 13-15 años de edad, debe administrarse una dosis de recuerdo a los 16-18 años de edad. No se requiere dosis de recuerdo si la primera dosis se administra a los 16 años

[6] Véase http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm y http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml#flu.

Tabla 197.5 Páginas web y recursos sobre vacunas

ORGANIZACIÓN	PÁGINA WEB
ASOCIACIONES DE PROFESIONALES SANITARIOS	
AAP Childhood Immunization Support Program	http://www.aap.org/immunization/
American Academy of Family Physicians (AAFP)	http://www.familydoctor.org/online/famdocen/home.html
American Academy of Pediatrics (AAP)	http://www.aap.org/
American Association of Occupational Health Nurses (AAOHN)	http://www.aaohn.org/
American College Health Association (ACHA)	http://www.acha.org/
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)–Immunization for Women	http://www.immunizationforwomen.org/
American Medical Association (AMA)	http://www.ama-assn.org/
American Nurses Association (ANA)	http://www.nursingworld.org/
American Pharmacists Association (APhA)	http://www.pharmacist.com/
American School Health Association (ASHA)	http://www.ashaweb.org/
American Travel Health Nurses Association (ATHNA)	http://www.athna.org/
Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)	http://www.apic.org/
Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)	http://www.astho.org/
Association of Teachers of Preventive Medicine (ATPM)	http://www.atpm.org/
National Medical Association (NMA)	http://www.nmanet.org/
Society of Teachers of Family Medicine—Group on Immunization Education	http://www.immunizationed.org/
ORGANIZACIONES SIN ÁNIMO DE LUCRO Y UNIVERSIDADES	
Albert B. Sabin Vaccine Institute	http://www.sabin.org/
Brighton Collaboration	https://brightoncollaboration.org/public
Center for Vaccine Awareness and Research—Texas Children's Center	http://www.texaschildrens.org/departments/immunization-project
Children's Vaccine Program	http://www.path.org/vaccineresources/
Every Child by Two (ECBT)	http://www.ecbt.org/
Families Fighting Flu	http://www.familiesfightingflu.org/
GAVI, the Vaccine Alliance	http://www.gavialliance.org/
Health on the Net Foundation (HON)	http://www.hon.ch/
Immunization Action Coalition (IAC)	http://www.immunize.org/
Infectious Diseases Society of America (IDSA)	http://www.idsociety.org/Index.aspx
Institute for Vaccine Safety (IVS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	http://www.vaccinesafety.edu/
National Academies: Health and Medicine Division	http://www.nationalacademies.org/hmd/
National Alliance for Hispanic Health	http://www.hispanichealth.org/
National Foundation for Infectious Diseases (NFID)	http://www.idsociety.org/Index.aspx
National Foundation for Infectious Diseases (NFID)—Childhood Influenza Immunization Coalition (CIIC)	http://www.nfid.org
National Network for Immunization Information (NNii)	http://www.immunizationinfo.net/
Parents of Kids with Infectious Diseases (PKIDS)	http://www.pkids.org/
PATH Vaccine Resource Library	http://www.path.org/vaccineresources/
Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia	http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/home.html
Vaccinate Your Baby	http://www.vaccinateyourbaby.org/
ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES	
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html
ACIP Vaccine Recommendations	http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html
Current Vaccine Delays and Shortages	http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/shortages/
Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (also known as the *Pink Book*)	https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html
Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases	www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html
Public Health Image Library	https://phil.cdc.gov/phil/home.asp
Travelers' Health	http://www.cdc.gov/travel/
CDC Health Information for International Travel (also known as the *Yellow Book*)	https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents
Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)	http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vaers.html
Vaccine Administration: Recommendations and Guidelines	http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/default.htm
Vaccines and Immunizations	http://www.cdc.gov/vaccines/
Vaccines for Children Program	http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html
Vaccines for Children—Vaccine Price List	http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html
Vaccine Information Statements	www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html
Vaccine Safety	http://www.cdc.gov/vaccinesafety/index.html
Vaccine Storage and Handling	http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm
Department of Health and Human Services (HHS)	
National Vaccine Program Office (NVPO)	http://www.hhs.gov/nvpo/
Health Resources and Services Administration	
National Vaccine Injury Compensation Program	http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	
Vaccines	https://www.niaid.nih.gov/about/vrc
World Health Organization (WHO)	
Immunization, Vaccines, and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/

Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos Estados Unidos, 2019

Estas recomendaciones se deben leer con las notas al pie. En las personas que se quedan retrasadas o empiezan tarde se deben administrar las vacunas de rescate ante la menor oportunidad, tal y como indican las barras verdes.
Para determinar los intervalos mínimos entre dosis, véase el calendario de rescate (fig. 197.2). Los grupos de edad de vacunación de niños en edad escolar y adolescentes están sombreados en gris.

Vacuna	Nacimiento	1 mes	2 mes	4 mes	6 mes	9 mes	12 mes	15 mes	18 mes	19-23 meses	2-3 años	4-6 años	7-10 años	11-12 años	13-15 años	16años	17-18 años
Hepatitis B (HepB)	1.ª dosis	2.ª dosis			←3.ª dosis→												
Rotavirus (RV) RV1 (serie de 2 dosis); RV5 (serie de 3 dosis)			1.ª dosis	2.ª dosis	V. notas												
Difteria, tétanos, tos ferina acelular (DTPa; <7 años)			1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis			←4.ª dosis→				5.ª dosis					
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)			1.ª dosis	2.ª dosis	V. notas		←3.ª o 4.ª dosis, v. notas→										
Antineumocócica conjugada			1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis		←4.ª dosis→										
Poliovirus inactivado (PVI; <18 años)			1.ª dosis	2.ª dosis	←3.ª dosis→							4.ª dosis					
Gripe (IIV)					Vacunación anual, 1 o 2 dosis								Vacunación anual, solo 1 dosis				
o Gripe (LAIV)											Vacunación anual, 1 o 2 dosis		Vacunación anual, solo 1 dosis				
Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)					V. notas		←1.ª dosis→					2.ª dosis					
Varicela (VAR)							←1.ª dosis→					2.ª dosis					
Hepatitis A (HepA)					V. notas		Serie de 2 dosis, v. notas										
Antimeningocócica (MenACWY-D ≥9 meses; MenACWY-CRM ≥2 meses)			V. notas											1.ª dosis		2.ª dosis	
Tétanos, difteria y tos ferina acelular (Tdpa: ≥7 años)														Tdpa			
Virus del papiloma humano (VPH)														V. notas			
Antimeningocócica B													V. notas				
Polisacárido neumocócico (PPSV23)											V. notas						

■ Intervalo de edades recomendadas para todos los niños
■ Intervalo de edades recomendadas para la vacunación de rescate
■ Intervalo de edades recomendadas para algunos grupos de alto riesgo
■ Intervalo de edades recomendadas para grupos de riesgo no alto que pueden recibir la vacuna, dependiendo de la toma de decisiones clínicas individual
■ No recomendada

Notas Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos, Estados Unidos, 2019.

Las recomendaciones sobre las vacunas en personas de 19 años de edad y mayores se pueden ver en el calendario de vacunaciones recomendadas en adultos.

Información adicional

- Consultar las correspondientes declaraciones del ACIP en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.
- Se puede ver información sobre vacunaciones y precauciones para el uso de vacunas en General Best Practice Guidelines for Immunization y en las correspondientes declaraciones del ACIP en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.
- Para el cálculo de los intervalos entre dosis, 4 semanas = 28 días. Los intervalos de ≥ 4 meses se determinan por meses naturales.
- En un intervalo numérico (p. ej., 12-18), el guion (-) se debe leer como «hasta».
- Se considera que son válidas las dosis de vacunas administradas ≤4 días antes de la edad mínima o del intervalo mínimo. Las dosis de cualquier vacuna administradas ≥5 días antes de la edad mínima o el intervalo mínimo no se deben considerar válidas, y se deben repetir a la edad adecuada. La dosis repetida debe estar separada de la dosis no válida por el intervalo mínimo recomendado. Pueden verse más detalles en la tabla 3-1, Edades e intervalos recomendados y mínimos entre dosis de vacunas, en General Best Practice Guidelines for Immunization en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html.
- La información sobre requisitos y recomendaciones de vacunaciones para viajes se puede consultar en wwwnc.cdc.gov/travel/.
- Para la vacunación de personas con inmunodeficiencias se puede consultar la tabla 8-1, Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias, en General Best Practice Guidelines for Immunization en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html, y Vacunación en circunstancias clínicas especiales (en: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:67-111).
- Si desea información sobre la vacunación en el contexto de un brote de una enfermedad prevenible mediante vacuna, póngase en contacto con el departamento de sanidad estatal o local.
- El programa National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP) es una alternativa sin fallos al sistema legal tradicional para resolver las reclamaciones por lesiones por vacunas. El PVIC cubre todas las vacunas habituales de niños y adolescentes excepto la vacuna con polisacárido neumocócico (PPSV23). Se puede ver más información en www.hrsa.gov/vaccinecompensation/index.html.

Vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina (DTPa) (edad mínima: 6 semanas [4 años para Kinrix o Quadracel])

Vacunación sistemática

- Serie de 5 dosis a los 2, 4, 6, 15-18 meses, 4-6 años.
  - **Prospectivamente:** la dosis 4 se puede administrar tan pronto como a los 12 meses de edad si han transcurrido al menos 6 meses desde la dosis 3.
  - **Retrospectivamente:** se puede contar una 4.ª dosis que se había administrado accidentalmente tan pronto como a los 12 meses si han transcurrido al menos 4 meses desde la dosis 3.

Vacunación de rescate

- La dosis 5 no es necesaria si la dosis 4 se administró con 4 años de edad o más.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (edad mínima: 6 semanas)

Vacunación sistemática

- **ActHIB, Hiberix o Pentacel:** serie de 4 dosis a los 2, 4, 6, 12-15 meses.
- **PedvaxHIB:** serie de 3 dosis a los 2, 4,12-15 meses.

Vacunación de rescate

- **Dosis 1 a los 7-11 meses:** administrar la dosis 2 al menos 4 semanas después y la dosis 3 (última dosis) a los 12-15 meses o 8 semanas después de la dosis 2 (lo que sea después).
- **Dosis 1 a los 12-14 meses:** administrar la dosis 2 (última dosis) al menos 8 semanas después de la dosis 1.
- **Dosis 1 antes de los 12 meses y dosis 2 antes de los 15 meses:** administrar la dosis 3 (última dosis) 8 semanas después de la dosis 2.
- **2 dosis de PedvaxHIB antes de los 12 meses:** administrar la dosis 3 (última dosis) a los 12-59 meses y al menos 8 semanas después de la dosis 2.
- **No vacunado a los 15-59 meses:** 1 dosis.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Situaciones especiales

- **Quimioterapia o radioterapia:**
  <u>12-59 meses</u>
  - No vacunado o solo 1 dosis antes de los 12 meses de edad: 2 dosis, separadas entre sí 8 semanas.
  - 2 o más dosis antes de los 12 meses de edad: 1 dosis al menos 8 semanas después de la dosis previa.

  Las dosis administradas en los 14 días siguientes al inicio del tratamiento o durante el tratamiento se deben repetir al menos 3 meses después de finalizar la terapia.
- **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH):**
  - Serie de 3 dosis separadas entre sí 4 semanas comenzando 6-12 meses después del tratamiento eficaz. independientemente del antecedente de vacunación contra Hib.
- **Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica):**
  <u>12-59 meses</u>
  - No vacunado o solo 1 dosis antes de los 12 meses: 2 dosis, separadas entre sí 8 semanas.
  - 2 o más dosis antes de los 12 meses: 1 dosis al menos 8 semanas después de la dosis previa.

  <u>*Personas no vacunadas* de 5 años de edad o mayores*</u>
  - 1 dosis.
- **Esplenectomía programada:**
  <u>*Personas no vacunadas* de 15 meses de edad o mayores*</u>
  - 1 dosis (preferiblemente, al menos 14 días antes de la intervención).
- **Infección por el VIH:**
  <u>12-59 meses</u>
  - No vacunado o solo 1 dosis antes de los 12 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí 8 semanas.
  - 2 o más dosis antes de los 12 meses de edad: 1 dosis al menos 8 semanas después de la dosis previa.

  <u>*Personas no vacunadas* de 5-18 años*</u>
  - 1 dosis.
- **Deficiencia de inmunoglobulinas, deficiencia de los componentes iniciales del complemento:**
  <u>12-59 meses</u>
  - No vacunado o solo 1 dosis antes de los 12 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí 8 semanas.
  - 2 o más dosis antes de los 12 meses de edad: 1 dosis al menos 8 semanas después de la dosis previa.

**No vacunado* = menos que la serie sistemática (hasta los 14 meses) O ninguna dosis (14 meses o mayores).

Vacunación contra la hepatitis A (edad mínima: 12 meses para la vacunación sistemática)

Vacunación sistemática

- Serie de 2 dosis (**Havrix** separadas entre sí 6-12 meses, o **Vaqta** separadas entre sí 6-18 meses, intervalo mínimo 6 meses); una serie iniciada antes del 2.º cumpleaños se debe completar aunque el niño cumpla 2 años antes de la administración de la segunda dosis.

Vacunación de rescate

- Cualquier persona de 2 años de edad o mayor puede recibir la vacuna HepA si lo desea. Intervalo mínimo entre dosis: 6 meses.
- Los adolescentes de 18 años de edad o mayores pueden recibir las vacunas HepA y HepB combinadas, **Twinrix**, en una serie de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) o en una serie de 4 dosis (0, 7 y 21-30 días, seguido por una dosis a los 12 meses).

Fig. 197.1 Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos, Estados Unidos, 2019. *(Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html.)*

Viaje internacional
- Personas que viajen o trabajen en países con endemicidad elevada o intermedia de hepatitis A (wwwnc.cdc.gov/travel/):
  - **Lactantes de 6-11 meses de edad:** 1 dosis antes de la salida; revacunar con 2 dosis separadas entre sí 6-18 meses, entre los 12 y los 23 meses de edad.
  - **No vacunados de 12 meses de edad y mayores:** primera dosis tan pronto como se plantee el viaje.

Situaciones especiales
Con riesgo de infección por hepatitis A: serie de 2 dosis como se ha indicado previamente.
- **Hepatopatía crónica.**
- **Trastornos de los factores de la coagulación.**
- **Hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales.**
- **Consumo de drogas inyectadas o no inyectadas.**
- **Indigencia.**
- **Trabajo con el virus de la hepatitis A** en laboratorios de investigación o con primates no humanos con infección por hepatitis A
- **Viaje** a países con endemicidad elevada o intermedia de hepatitis A.
- **Contacto personal estrecho con adoptado internacional** (p. ej., en el hogar o cuidador habitual) en los primeros 60 días después de la llegada de un país con endemicidad elevada o intermedia de hepatitis A (administrar la dosis 1 tan pronto como se prevea la adopción, al menos 2 semanas antes de la llegada del adoptado).

Vacunación contra la hepatitis B
(edad mínima: nacimiento)

Dosis del nacimiento (solamente vacuna HepB monovalente)
- **Madre HBsAg-negativa:** 1 dosis en las 24 horas siguientes al nacimiento en **todos** los lactantes de ≥2.000 g estables médicamente. Lactantes de <2.000 g: administrar 1 dosis cuando tenga 1 meses de edad cronológica o al alta hospitalaria.
- **Madre HBsAg-positiva:**
  - Administrar **vacuna HepB** y 0,5 ml de **inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB)** (en localizaciones anatómicas separadas) en las 12 horas siguientes al nacimiento, independientemente del peso al nacimiento. En lactantes de <2.000 g administrar 3 dosis adicionales de vacuna (total de 4 dosis) comenzando cuando tenga 1 mes de edad.
  - Estudiar HBsAg y anti-HBs a los 9-12 meses de edad. Si se retrasa la serie de HepB, estudiar 1-2 meses después de la última dosis.
- **Se desconoce el estado de HBsAg de la madre:**
  - Administrar la **vacuna HepB** en las 12 horas siguientes al parto, independientemente del peso al nacimiento.
  - En lactantes de <2.000 g, administrar **0,5 ml de IGHB** además de la vacuna HepB en las 12 horas siguientes al nacimiento. Administrar 3 dosis adicionales de vacuna (total de 4 dosis) comenzando cuando tenga 1 mes de edad.
  - Determinar el estado de HBsAg de la madre lo antes posible. Si la madre es HBsAg-positiva, administrar 0,5 ml de IGHB a los lactantes de ≥2.000 g lo antes posible, pero no más tarde que a los 7 días de edad.

Serie sistemática
- Serie de 3 dosis a los 0, 1-2 y 6-18 meses (utilizar la vacuna HepB monovalente para las dosis administradas antes de las 6 semanas de edad).
- Los lactantes que no hayan recibido una dosis al nacimiento deben comenzar la serie tan pronto como sea posible (v. fig. 197.2).
- Se permite la administración de **4 dosis** cuando se utiliza una vacuna combinada que contenga HepB después de la dosis del nacimiento.
- **Edad mínima** para la última dosis (3.ª o 4.ª): 24 semanas.
- **Intervalos mínimos:** dosis 1 a dosis 2: 4 semanas /dosis 2 a dosis 3: 8 semanas /dosis 1 a dosis 3: 16 semanas (cuando se administran 4 dosis, sustituir «dosis 3» por «dosis 4» en estos cálculos).

Vacunación de rescate
- Las personas no vacunadas deben recibir una serie de 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses.
- Los adolescentes de 11-15 años de edad pueden utilizar un calendario alternativo de 2 dosis con al menos 4 meses entre dosis (únicamente en formulación **Recombivax HB** de adultos).
- Los adolescentes de 18 años y mayores pueden recibir una serie de 2 dosis de HepB (**Heplisav-B**) separadas entre sí al menos 4 semanas.
- Los adolescentes de 18 años y mayores pueden recibir la vacuna HepA y HepB combinada, **Twinrix,** en una dosis de 3 series (0, 1 y 6 meses) o en una serie de 4 dosis (0, 7 y 21-30 días, seguida por una dosis a los 12 meses).
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Vacunación contra el virus del papiloma humano
(edad mínima: 9 años)

Vacunación sistemática y de rescate
- Se recomienda la vacunación sistemática contra el VPH en todos los adolescentes de **11-12 años de edad (puede comenzar a los 9 años)** y hasta los 18 años si no se ha vacunado correctamente antes.
- Serie de 2 o 3 dosis dependiendo de la edad en la vacunación inicial:
  - **Vacunación inicial a los 9-14 años:** serie de 2 dosis a los 0, 6-12 meses (intervalo mínimo: 5 meses; repetir la dosis si se administra demasiado pronto).
  - **Vacunación inicial a los 15 años o más:** serie de 3 dosis a los 0, 1-2 meses, 6 meses (intervalos mínimos: dosis 1 a dosis 2: 4 semanas/ dosis 2 a dosis 3: 12 semanas/dosis 1 a dosis 3: 5 meses; repetir la dosis si se administra demasiado pronto).
- Si se ha completado una serie de vacunaciones válida con cualquier vacuna contra el VPH no son necesarias dosis adicionales.

Situaciones especiales
- **Enfermedades que causan inmunodepresión, incluyendo infección por el VIH:** serie de 3 dosis como se señala más arriba.
- **Antecedente de abuso o agresión sexual:** comenzar a los 9 años de edad.
- **Gestación:** no se recomienda la vacunación contra el VPH hasta después del parto; no es necesaria ninguna intervención si se vacunó antes de la gestación; no es necesaria la prueba de gestación antes de la vacunación.

Vacunación contra poliovirus inactivada
(edad mínima: 6 semanas)

Vacunación sistemática
- Serie de 4 dosis a los 2, 4, 6-18 meses, 4-6 años; administrar la última dosis el 4.º cumpleaños o después, y al menos 6 meses después de la dosis previa.
- Se pueden administrar 4 o más dosis de PVI antes del 4.º cumpleaños cuando se utiliza una vacuna combinada que contiene PVI. Sin embargo, se sigue recomendando una dosis después del 4.º cumpleaños y al menos 6 meses después de la dosis previa.

Vacunación de rescate
- En los primeros 6 meses de vida utilizar las edades e intervalos mínimos solo para el viaje a una región en la que la poliomielitis sea endémica o durante un brote.
- No se recomienda de forma sistemática PVI en residentes en Estados Unidos de 18 años o mayores.

Serie que contiene la vacuna de la polio oral (VPO), que puede ser una serie con VPO-PVI o solo con VPO:
- El número total de dosis necesario para completar la serie es el mismo que el recomendado para el calendario de PVI en Estados Unidos. Véase www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6601a6.htm?s_cid=mm6601a6_w.
- Únicamente la VPO trivalente (VPOt) cuenta para los requisitos de vacunación en Estados Unidos. Se pueden ver orientaciones para evaluar las dosis documentadas como «VPO» en www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6606a7.htm?s_cid=mm6606a7_w.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Vacunación antigripal
(edad mínima: 6 meses [IIV], 2 años [LAIV], 18 años [RIV])

Vacunación sistemática
- 1 dosis de cualquier vacuna antigripal adecuada para la edad y el estado de salud cada año (2 dosis separadas entre sí, al menos 4 semanas en niños de 6 meses-8 años que no han recibido al menos 2 dosis de vacuna antigripal antes del 1 de julio de 2018).

Situaciones especiales
- **Alergia al huevo, solo habones:** cualquier vacuna antigripal adecuada para la edad y el estado de salud cada año.
- **Alergia al huevo más grave que habones** (p. ej., angioedema, dificultad respiratoria): cualquier vacuna antigripal adecuada para la edad y el estado de salud cada año en un entorno médico bajo la supervisión de un profesional sanitario que pueda detectar y tratar una enfermedad alérgica grave.
- **No se debe utilizar LAIV** en personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna (excepto al huevo) o una dosis previa de cualquier vacuna antigripal, niños y adolescentes que reciben simultáneamente medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico o salicilatos, niños de 2 a 4 años de edad con antecedentes de asma o sibilancias, pacientes inmunodeprimidos por cualquier causa (incluyendo inmunodepresión iatrógena o por infección por el VIH), asplenia anatómica y funcional, implantes cocleares, comunicación entre el líquido cefalorraquídeo y la bucofaringe, contactos estrechos y cuidadores de personas con inmunodeficiencia grave que requieren un entorno protegido, gestación, y personas que han recibido antivíricos contra el virus de la gripe en las 48 horas previas.

Vacunación contra sarampión, parotiditis y rubéola
(edad mínima: 12 meses para vacunación sistemática)

Vacunación sistemática
- Serie de 2 dosis a los 12-15 meses y los 4-6 años.
- La dosis 2 se puede administrar tan pronto como 4 semanas después de la dosis 1.

Vacunación de rescate
- Niños y adolescentes no vacunados: 2 dosis separadas entre sí, al menos 4 semanas.
- La edad máxima para el uso de SPRV es 12 años.

Situaciones especiales
Viaje internacional
- **Lactantes de 6-11 meses de edad:** 1 dosis antes del viaje; revacunar con 2 dosis a los 12-15 meses (12 meses en niños en áreas de alto riesgo) y la dosis 2 tan pronto como 4 semanas después.
- **Niños no vacunados de 12 meses de edad y mayores:** serie de 2 dosis separadas entre sí al menos 4 semanas antes del viaje.

Vacunación contra meningococo de serogrupos A, C, W, Y
(edad mínima: 2 meses [MenACWY-CRM, Menveo], 9 meses [MenACWY-D, Menactra])

Vacunación sistemática
- Serie de 2 dosis: 11-12 años, 16 años.

Vacunación de rescate
- 13-15 años de edad: 1 dosis ahora y refuerzo a los 16-18 años de edad (intervalo mínimo: 8 semanas).
- 16-18 años de edad: 1 dosis.

Situaciones especiales
Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), infección por el VIH, deficiencia persistente de componentes del complemento, uso de eculizumab:
- **Menveo**
  - Dosis 1 a las 8 semanas de edad: serie de 4 dosis a los 2, 4, 6, 12 meses.
  - Dosis 1 a los 7-23 meses: serie de 2 dosis (dosis 2 al menos 12 semanas después de la dosis 1, y después del 1.er cumpleaños).
  - Dosis 1 a los 24 meses de edad o mayor: serie de 2 dosis separadas entre sí al menos 8 semanas.
- **Menactra**
  - **Deficiencia persistente de componentes del complemento:**
    - 9-23 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí al menos 12 semanas.
    - 24 meses de edad o mayor: 2 dosis separadas entre sí al menos 8 semanas.
  - **Asplenia anatómica o funcional, enfermedad drepanocítica o infección por el VIH:**
    - **9-23 meses de edad:** no se recomienda.
    - **24 meses o mayor:** 2 dosis separadas entre sí al menos 8 semanas.
    - **Menactra** se debe administrar al menos 4 semanas después de finalizar la serie con VPC13.

Viaje a países con enfermedad meningocócica hiperendémica o endémica, incluyendo países del cinturón de meningitis africano o durante la Hajj (wwwnc.cdc.gov/travel/)**:**
- Niños menores de 24 meses de edad:
  - **Menveo (2-23 meses):**
    - Dosis 1 a las 8 semanas: serie de 4 dosis a los 2, 4, 6, 12 meses.
    - Dosis 1 a los 7-23 meses: serie de 2 dosis (dosis 2 al menos 12 semanas después de la dosis 1 y después del 1.er cumpleaños).
  - **Menactra (9-23 meses):**
    - Serie de 2 dosis (dosis 2 al menos 12 semanas después de la dosis 1; la dosis 2 se puede administrar tan pronto como 8 semanas después de la dosis 1 en viajeros).
- Niños de 2 años o mayores: 1 dosis de **Menveo** o **Menactra.**

Estudiantes universitarios de primer año que viven en alojamientos residenciales (si no se habían vacunado previamente a los 16 años de edad o más) o reclutas militares:
- 1 dosis de **Menveo** o **Menactra.**

Nota: Menactra se debe administrar antes o al mismo tiempo que DTPa. Las recomendaciones sobre la dosis de refuerzo de MenACWY para los grupos señalados en «Situaciones especiales», más arriba, y otra información adicional sobre la vacunación antimeningocócica, se pueden consultar en las publicaciones sobre vacunación antimeningocócica de MMWR en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html.

Vacunación antimeningocócica contra el serogrupo B
(edad mínima: 10 años [MenB-4C, Bexsero; MenB-FHbp, Trumenba])

Discreción clínica
- Se puede administrar la vacuna MenB basada como decisión clínica individual a adolescentes de riesgo no elevado de 16-23 años (edad preferida 16-18 años):
- **Bexsero:** serie de 2 dosis separadas entre sí al menos 1 mes.
- **Trumenba:** serie de 2 dosis separadas entre sí al menos 6 meses; si la dosis 2 se administra antes de 6 meses, administrar una tercera dosis al menos 4 meses después de la dosis 2.

Situaciones especiales
Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), deficiencia persistente de componentes del complemento, uso de eculizumab:
- **Bexsero:** serie de 2 dosis separadas entre sí al menos 1 mes.
- **Trumenba:** serie de 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses.

Bexsero y Trumenba no son intercambiables; se debe utilizar el mismo producto para todas las dosis de una serie.
Se puede consultar más información sobre la vacuna meningocócica en las publicaciones sobre vacunación antimeningocócica de *MMWR* en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html.

Vacunación antineumocócica
(edad mínima: 6 semanas [VPC13], 2 años [PPSV23])

Vacunación sistemática con VPC13
- Serie de 4 dosis a los 2, 4, 6,12-15 meses.

Vacunación de rescate con VPC13
- 1 dosis en niños sanos de 24-59 meses con cualquier serie con VPC13 incompleta*.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Situaciones especiales
Enfermedades de alto riesgo: se señalan más adelante, cuando están indicadas VPC13 y PPSV23, administrar primero VPC13. No se deben administrar VPC13 y PPSV23 en la misma visita.

Cardiopatía crónica (particularmente cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca), neumopatía crónica (incluyendo asma tratada con corticoides orales a dosis altas), diabetes mellitus:

<u>2-5 años de edad</u>
- Cualquier serie incompleta* con:
  - 3 dosis de VPC13: 1 dosis de VPC13 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).
  - Menos de 3 dosis de VPC13: 2 dosis de VPC13 (8 semanas después de la dosis más reciente, y separadas entre sí 8 semanas).
- No vacunado con PPSV23: 1 dosis de PPSV23 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).

<u>6-18 años de edad</u>
- No vacunado con PPSV23: 1 dosis de PPSV23 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).

Fuga de líquido cefalorraquídeo, implante coclear:

<u>2-5 años de edad</u>
- Cualquier serie incompleta* con:
  - 3 dosis de VPC13: 1 dosis de VPC13 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).
  - Menos de 3 dosis de VPC13: 2 dosis de VPC13, 8 semanas después de la dosis más reciente y separadas entre sí 8 semanas.
- No vacunado con PPSV23: 1 dosis de PPSV23 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).

<u>6-18 años de edad</u>
- No vacunado con VPC13 ni PPSV23: 1 dosis de VPC13 y 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después.
- Cualquier VPC13 pero sin PPSV23: 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de VPC13.
- PPSV23 pero sin VPC13: 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de PPSV23.

Fig. 197.1 ***(cont.)***

Enfermedad drepanocítica y otras hemoglobinopatías; asplenia anatómica o funcional; inmunodeficiencia congénita o adquirida; infección por el VIH; insuficiencia renal crónica; síndrome nefrótico; neoplasias malignas, leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin y otras enfermedades asociadas a tratamiento con inmuno-depresores o radioterapia; trasplante de órganos sólidos; mieloma múltiple:

2-5 años de edad

- Cualquier serie incompleta* con:
  - 3 dosis de VPC13: 1 dosis de VPC13 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13).
  - Menos de 3 dosis de VPC13: 2 dosis de VPC13 (8 semanas después de la dosis más reciente y separadas entre sí 8 semanas).
- No vacunado con PPSV23: 1 dosis de PPSV23 (al menos 8 semanas después de cualquier dosis previa de VPC13) y una segunda dosis de PPSV23 5 años después.

6-18 años de edad

- No vacunado con VPC13 ni PPSV23: 1 dosis de VPC13, 2 dosis de PPSV23 (dosis 1 de PPSV23 administrada 8 semanas después de VPC13, y dosis 2 de PPSV23 administrada al menos 5 años después de la dosis 1 de PPSV23).
- Cualquier VPC13 pero sin PPSV23: 2 dosis de PPSV23 (dosis 1 de PPSV23 administrada 8 semanas después de la dosis más reciente de VPC13, y dosis 2 de PPSV23 administrada al menos 5 años después de la dosis 1 de PPSV23).
- PPSV23 pero sin VPC13: 1 dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la dosis más reciente de PPSV23 y una segunda dosis de PPSV23 administrada 5 años después de la dosis 1 de PPSV23 y al menos 8 semanas después de una dosis de VPC13.

Hepatopatía crónica, alcoholismo:

6-18 años de edad

- No vacunado con PPSV23: 1 dosis de PPSV23 (al menos 8 semanas de cualquier dosis previa de VPC13).

*Se define una serie incompleta como un paciente que no ha recibido todas las dosis de la serie recomendada o de una serie de rescate adecuada para la edad. Véanse detalles sobre el calendario completo en las tablas 8, 9 y 11 de las recomendaciones sobre la vacunación antineumocócica del ACIP (www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5911.pdf).

Vacunación contra el rotavirus
(edad mínima: 6 semanas)

Vacunación sistemática

- **Rotarix:** serie de 2 dosis a los 2 y 4 meses.
- **RotaTeq:** serie de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses.

Si alguna dosis de la serie es **RotaTeq** o se desconoce, administrar serie de 3 dosis.

Vacunación de rescate

- No iniciar la serie a las 15 semanas, 0 días de edad o después.
- La edad máxima para la última dosis es 8 meses, 0 días.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.

Vacunación contra tétanos, difteria y tos ferina (Tdpa)
(edad mínima: 11 años para vacunación sistemática, 7 años para vacunación de rescate)

Vacunación sistemática

- **Adolescentes de 11-12 años de edad:** 1 dosis de Tdpa.
- **Gestación:** 1 dosis de Tdpa en cada gestación, preferiblemente en la primera parte de las semanas 27-36 de gestación.
- Se puede administrar Tdpa independientemente del intervalo desde la última vacuna que contenía tétanos y toxoide diftérico.

Vacunación de rescate

- **Adolescentes de 13-18 años de edad que no han recibido Tdpa:** 1 dosis de Tdpa, después refuerzo con Td cada 10 años.
- **Personas de 7-18 años de edad no vacunadas totalmente con DTPa:** 1 dosis de Tdpa como parte de la serie de rescate (preferiblemente la primera dosis); si hacen falta dosis adicionales, utilizar Td.
- **Los niños de 7-10 años de edad** que reciben Tdpa accidentalmente o como parte de la serie de rescate deben recibir la dosis de Tdpa sistemática a los 11-12 años.
- **Administración accidental de DTPa después del 7.º cumpleaños:**
  - **Niños de 7-10 años de edad:** DTPa puede contar como parte de la serie de rescate. Se debe administrar la dosis sistemática de Tdpa a los 11-12 años.
  - **Adolescentes de 11-18 años:** contar la dosis de DTPa como el refuerzo de Tdpa en adolescentes.
- Se pueden ver otras orientaciones sobre el rescate en la figura 197.2.
- Se puede ver información sobre el uso de Tdpa o Td como profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas en www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6702a1.htm.

Vacunación contra la varicela
(edad mínima: 12 meses)

Vacunación sistemática

- Serie de 2 dosis: 12-15 meses, 4-6 años.
- La dosis 2 se puede administrar tan pronto como 3 meses después de la dosis 1 (se puede contar una dosis administrada después de un intervalo de 4 semanas).

Vacunación de rescate

- Asegurarse de que las personas de 7-18 años de edad sin datos de inmunidad (v. *MMWR* en www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5604.pdf) reciban una serie de 2 dosis:
  - **7-12 años de edad: intervalo habitual:** 3 meses (intervalo mínimo: 4 semanas).
  - **13 años de edad o mayores:** intervalo habitual: 4-8 semanas (intervalo mínimo: 4 semanas).
  - La edad máxima para el uso de SPRV es 12 años.

Fig. 197.1 *(cont.)*

Tabla 197.6 Vacunas combinadas autorizadas y disponibles en EE.UU.

PRODUCTO VACUNAL (FABRICANTE)*	NOMBRE COMERCIAL (AÑO DE AUTORIZACIÓN)	COMPONENTES	EDADES RECOMENDADAS	
			Serie primaria	Dosis de refuerzo
DTPa-PVI/Hib (Sanofi Pasteur)	Pentacel (2008)	DTPa-VPI + PRP-T	2, 4 y 6 meses	15 a 18 meses
DTPa-HepB-PVI (GlaxoSmithKline)	Pediarix (2002)	DTPa + HepB + VPI	2, 4 y 6 meses	
DTPa-PVI (GlaxoSmithKline)	Kinrix (2008), Quadracel (2015)	DTPa + VPI		4 a 6 años de edad: Refuerzo para 5.ª dosis de DTPa Refuerzo para 4.ª dosis de VPI
HepA-HepB (GlaxoSmithKline)	Twinrix (2001)	HepA + HepB	>18 años de edad; 0, 1 y 6 meses†	
MMRV (Merck & Co, Inc.)	ProQuad (2005)	SPR + varicela		4 a 6 años

*El guion (-) indica que los productos son suministrados en su forma final por la casa fabricante y no requieren mezcla o reconstitución por el usuario; la barra inclinada (/) indica que los productos son mezclados o reconstituidos por el usuario.

†Aunque ProQuad está disponible para la primera dosis (a los 12-15 meses de edad), los CDC recomiendan administrar la primera dosis de la vacuna SPR y de la vacuna de la varicela en este grupo de edad, salvo que el paciente o el cuidador exprese otra preferencia para la vacuna SPRV.

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular; HepA, vacuna de la hepatitis A; HepB, vacuna de la hepatitis B; VPI/Hib, vacuna de la polio inactivada trivalente y vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b; SPRV, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola y varicela; PRP-T, polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo b (polirribosil-ribitol279fosfato [PRP]) unido covalentemente al toxoide tetánico (PRP-T).

Adaptada de Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* 62(2):1–28, 2013.

de edad. Además, la MCV4 debe administrarse a personas de 2 meses a 55 años de edad con afecciones subyacentes que los sitúen en alto riesgo de enfermedad meningocócica. Además, se recomiendan 2-3 dosis de la vacuna **antineumocócica B (MenB)** en personas de ≥10 años de edad con aumento del riesgo de enfermedad meningocócica.

La vacuna de la **hepatitis A,** autorizada para ser administrada a niños ≥12 meses, se recomienda para administración universal a todos los niños de 12-23 meses y para determinados grupos de alto riesgo. Las dos dosis de la serie deben estar separadas al menos por 6 meses. Los niños que hayan recibido 1 dosis de la vacuna de la hepatitis A antes de los 24 meses de edad deben recibir una segunda dosis 6-18 meses después de la primera dosis. En los individuos de 2 años de edad o mayores que no hayan recibido aún la segunda dosis de la serie de la vacuna de la hepatitis A, se puede administrar 2 dosis de vacuna separadas por 6-18 meses si se desea inmunidad frente a la infección por el virus de la hepatitis A. Esto es particularmente importante en las personas con hepatopatía crónica, trastornos de la coagulación, hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales, consumo de drogas por vía inyectable o no inyectable, indigentes, personas expuestas al virus de la hepatitis A en el trabajo, personas que viajan, y personas con un contacto estrecho con adoptados internacionales. Antes de cualquier viaje internacional, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir una dosis de la vacuna contra la hepatitis A. Se debe revacunar a estos niños con las dos dosis de vacuna contra la hepatitis A recomendadas de forma sistemática comenzando a los 12 meses de edad. En los niños de 12 meses o mayores no vacunados se deben administrar dos dosis antes de un viaje internacional a países con una endemicidad elevada o intermedia de la hepatitis A; la segunda dosis se debe administrar al menos seis meses después de la primera dosis.

Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019.

La figura siguiente muestra el calendario de actualización vacunal y los intervalos mínimos entre dosis para los niños cuyas vacunaciones se han retrasado. No es necesario reiniciar una serie vacunal, independientemente del tiempo que haya transcurrido entre las dosis. Utilizar la sección adecuada para la edad del niño. Utilizar siempre esta tabla conjuntamente con la figura 197.1 y las notas siguientes.

Vacuna	Edad mínima para la dosis 1	Intervalo mínimo entre dosis			
		Dosis 1 a dosis 2	Dosis 2 a dosis 3	Dosis 3 a dosis 4	Dosis 4 a dosis 5
Niños de 4 meses a 6 años de edad					
Hepatitis B	Nacimiento	**4 semanas**	**8 semanas y al menos 16 semanas después de la primera dosis** Edad mínima para la última dosis: 24 semanas		
Rotavirus	6 semanas Edad máxima para la primera dosis: 14 semanas, 6 días	**4 semanas**	**4 semanas** Edad máxima para la última dosis: 8 meses, 0 días		
Difteria, tétanos y tos ferina acelular	6 semanas	**4 semanas**	**4 semanas**	**6 meses**	**6 meses**
Haemophilus influenzae tipo b	6 semanas	**No hacen falta más dosis si la primera dosis** se administró a los 15 meses de edad o después **4 semanas** si la primera dosis se administró antes del 1.er cumpleaños **8 semanas (como última dosis)** si la primera dosis se administró a los 12-14 meses de edad	**No hacen falta más dosis si la dosis** anterior se administró a los 15 meses de edad o después **4 semanas** si la edad actual es menor de 12 meses y la primera dosis se administró antes de los 7 meses de edad, y al menos una dosis previa era PRP-T (ActHib, Pentacel, Hiberix) o desconocida **8 semanas y de 12 a 59 meses de edad (como última dosis)** si la edad actual es menor de 12 meses y la primera dosis se administró a los 7 a 11 meses de edad, O si la edad actual es de 12 a 59 meses y la primera dosis se administró antes del 1.er cumpleaños, y la segunda dosis se administró antes de los 15 meses de edad, O si las dos dosis eran PRP-OMP (PedvaxHOB, Comvax) y se administraron antes del 1.er cumpleaños	**8 semanas (como última dosis)** Esta dosis solo es necesaria en los niños de 12 a 59 meses de edad que recibieron 3 dosis antes del 1.er cumpleaños	
Antineumocócica conjugada	6 semanas	**No hacen falta más dosis** en niños sanos si la primera dosis se administró a los 24 meses de edad o después **4 semanas** si la primera dosis se administró antes del 1.er cumpleaños **8 semanas (como última dosis en niños sanos)** si la primera dosis se administró en el 1.er cumpleaños o después	**No hacen falta más dosis** en niños sanos si la dosis previa se administró a los 24 meses de edad o después **4 semanas** si la edad actual es menor de 12 meses y la dosis previa se administró a los <7 meses de edad **8 semanas (como última dosis en niños sanos)** si la dosis previa se administró a los 7-11 meses (esperar al menos hasta los 12 meses de edad), O si la edad actual es 12 meses o mayor y se administró al menos 1 dosis antes de los 12 meses de edad	8 semanas (como última dosis) Esta dosis solo es necesaria en niños de 12 a 59 meses de edad que recibieron 3 dosis antes de los 12 meses de edad o en niños de riesgo alto que recibieron 3 dosis a cualquier edad	
Poliovirus inactivada	6 semanas	**4 semanas**	4 semanas si la edad actual es <4 años 6 meses (como última dosis) si la edad actual es 4 años o más	**6 meses** (edad mínima para la última dosis: 4 años)	
Sarampión, parotiditis, rubéola	12 meses	**4 semanas**			
Varicela	12 meses	**3 meses**			
Hepatitis A	12 meses	**6 meses**			
Meningococo	2 meses MenACWY-CRM 9 meses MenACWY-D	**8 semanas**	V. notas	V. notas	
Niños y adolescentes de 7 a 18 años de edad					
Meningococo	No procede (NP)	**8 semanas**			
Tétanos, difteria; tétanos, difteria y tos ferina acelular	7 años	**4 semanas**	**4 semanas** si la primera dosis de DTPa/DT se administró antes del 1.er cumpleaños **6 meses (como última dosis)** si la primera dosis de DTPa/DT o Tdpa/Td se administró en el 1.er cumpleaños o después	**6 meses** si la primera dosis de DTPa/DT se administró antes del 1.er cumpleaños	
Virus del papiloma humano	9 años	**Se recomiendan los intervalos entre dosis habituales**			
Hepatitis A	NP	**6 meses**			
Hepatitis B	NP	**4 semanas**	**8 semanas *y*** al menos 16 semanas después de la primera dosis		
Virus de la polio inactivado	NP	**4 semanas**	**6 meses** No es necesaria una cuarta dosis si la tercera dosis se administró a los 4 años de edad o después, y al menos 6 meses después de la dosis previa	Está indicada una cuarta dosis de PVI si todas las dosis previas se administraron con <4 años de edad o si la tercera dosis se administró <6 meses después de la segunda dosis	
Sarampión, parotiditis, rubéola	NP	**4 semanas**			
Varicela	NP	**3 meses** en menores de 13 años de edad **4 semanas** en adolescentes de 13 años de edad o mayores			

Fig. 197.2 Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019. *(Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html.)*

Se recomienda la vacuna **VPH9v** a los 11-12 años de edad, aunque se puede iniciar tan pronto como a los 9 años en niños y niñas. En los que inician la serie antes del 15.° cumpleaños, el calendario recomendado es 2 dosis de la vacuna VPH9v. El intervalo mínimo es 5 meses entre la primera y la segunda dosis. Si la segunda dosis se administra con un intervalo más corto, se debe administrar una tercera dosis un mínimo de 12 semanas después de la segunda dosis y un mínimo de 5 meses después de la primera dosis. Para las personas que inician las series en el 15.° cumpleaños o después, el calendario recomendado es 3 dosis de la vacuna VPH9v. Los intervalos mínimos son 4 semanas entre la primera y la segunda dosis, 12 semanas entre la segunda y la tercera dosis, y 5 meses entre la primera y la tercera dosis. En los niños con antecedentes de abuso o agresión sexual, el ACIP recomienda la vacunación sistemática contra el VPH comenzando a los 9 años de edad. En varones y mujeres con inmunodeficiencias primarias o secundarias, como deficiencias de linfocitos B, defectos completos o parciales de los linfocitos T, VIH, neoplasias malignas, trasplante, y enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor, el ACIP recomienda la vacunación con tres dosis de VPH9v (0, 1-2 y 6 meses) porque la respuesta inmunitaria a la vacunación podría estar atenuada. Se puede utilizar la vacuna VPH9v para continuar o completar la serie de vacunación en los pacientes que comenzaron con VPH4v o VPH2v.

Existen dos vacunas de **rotavirus**, RotaTeq (RV5) y Rotarix (RV1). Con ambas vacunas, la primera dosis puede administrarse a una edad tan temprana como las 6 semanas y debe hacerse como máximo en la semana 14 y 6 días. La dosis final de la serie debe administrarse no más tarde de los 8 meses de edad. La vacuna RV5 se administra en 3 dosis con una separación de al menos 4 semanas. No debe comenzarse la vacunación en los lactantes de 15 semanas de edad y mayores, tal como se expresa en el programa de vacunación.

El calendario actual, con exclusión de la vacuna de la gripe, puede requerir hasta 34 dosis, 31 de las cuales han de administrarse mediante inyección. De las dosis, 25 se recomiendan antes de alcanzar los 2 años de edad. La vacunación frente a la gripe, que comienza a los 6 meses de edad, puede añadir otras 20 inyecciones hasta los 18 meses de edad. Para reducir la carga de inyecciones, existen varias combinaciones de vacunas disponibles (v. tabla 197.6).

El calendario de vacunación infantil y adolescente recomendado establece una visita de rutina a los 11-12 años de edad. La MCV4, la Tdpa de recuerdo y la vacuna VPH9v deberían administrarse en esta visita. La vacuna de la gripe debe administrarse anualmente. Además, la visita de los 11-12 años es también un momento oportuno para revisar todas las vacunaciones que el adolescente ha recibido previamente, para proporcionar cualquier dosis que falte y para revisar otros servicios preventivos apropiados para la edad. La visita de los 11-12 años establece una importante plataforma para incorporar otras vacunas. Puede obtenerse información sobre el estado actual de las nuevas vacunas autorizadas y recomendaciones[7].

Para los niños con al menos un mes de retraso en sus vacunaciones hay calendarios de puesta al día disponibles para edades de 4 meses a 18 años (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html). También se dispone de calendarios de vacunación interactivos para niños <6 años de edad en https://www.vacscheduler.org y para adolescentes en https://www.vacscheduler.org. Solo se deben aceptar como prueba de vacunación los registros escritos o electrónicos fechados y autentificados. En general, en caso de duda se debe considerar que una persona con estado de vacunación desconocido o incierto es «susceptible a padecer la enfermedad», y

[7] http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml y http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833

Tabla 197.7 Vacunas recomendadas para niños y adolescentes con afecciones subyacentes o en alto riesgo

VACUNAS	SITUACIONES ESPECIALES
VPC13 (y PPSV23 en algunas situaciones)	Cardiopatía crónica (particularmente cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca), neumopatía crónica (incluyendo asma tratada con corticoides orales a dosis altas), hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus Fuga de líquido cefalorraquídeo Implante coclear Enfermedad drepanocítica y otras hemoglobinopatías Asplenia anatómica o funcional Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Síndrome nefrótico Enfermedades asociadas a tratamiento con inmunodepresores o radioterapia, como neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Joaquín Neoplasia maligna generalizada Trasplante de órgano sólido Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas Mieloma múltiple
HepA	Hepatopatía crónica Trastornos de los factores de la coagulación Hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales Consumo de drogas inyectadas o no inyectadas Indigencia Trabajo con el virus de la hepatitis A Viaje a países con endemicidad elevada o intermedia de hepatitis A Contacto personal estrecho con un adoptado internacional (p. ej., en el hogar o cuidador frecuente)
Gripe	Alergia al huevo más grave que habones
MCV4	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Deficiencia persistente de componentes del complemento Residentes o viajeros a países del cinturón de meningitis africano o peregrinos a la Hajj Durante brotes causados por un serogrupo contenido en la vacuna Infección por el VIH
MenB	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Niños con deficiencia persistente de componentes del complemento Durante brotes por el serogrupo B
Hib	Personas con mayor riesgo de enfermedad por Hib, como pacientes tratados con quimioterapia o con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), infección por el VIH, deficiencia de inmunoglobulinas o deficiencia de componentes iniciales del complemento Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) Esplenectomía programada
HepB	Lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o de madres cuyo estado de HBsAg es desconocido (administrar la vacuna en las 12 h siguientes al nacimiento)
VPH	Enfermedades que causan inmunodepresión, incluyendo infección por el VIH Antecedente de abuso o agresión sexual

De Centers for Disease Control and Prevention: Child and adolescent schedule. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html

se deben iniciar sin retraso todas las vacunaciones recomendadas con un calendario adecuado para la edad actual de la persona. No hay pruebas de que la administración de vacunas a receptores ya vacunados sea peligrosa.

VACUNAS RECOMENDADAS EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen 8 vacunas (VCP13, PPSV23, MCV4, MenB, gripe, Hib, HepA y HepB) recomendadas para niños y adolescentes con mayor riesgo de complicaciones por enfermedades prevenibles con vacunas o para niños con mayor riesgo de exposición a estas enfermedades, que se encuentran fuera de los grupos de edad para los que se recomiendan normalmente estas vacunas (la PPSV23 y la MenB no se recomiendan de rutina en ninguno de los grupos de edad de los niños y solo se utiliza en los niños con afecciones de alto riesgo; v. tabla 197.7). En el programa de vacunación recomendado pueden encontrarse las recomendaciones específicas para el empleo de estas vacunas en niños con diversas afecciones de base.

Se recomienda la **VPC13** en todos los niños de 24 meses a 5 años con determinadas afecciones médicas que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica. Esta recomendación incluye a los niños con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, como la hemoglobina SS, la hemoglobina S-C o la hemoglobina S-β-talasemia, o a niños funcional o anatómicamente asplénicos, niños con infección por VIH y niños con enfermedad crónica (v. tabla 197.7). (Se pueden ver más recomendaciones sobre la vacuna antineumocócica en https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html.)

Los niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica también deberían recibir **PPSV23** para generar inmunidad a serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente conjugada. La PPSV23 debe administrarse en el 2.ª cumpleaños o después y debería seguir a la serie completa de VPC13 tras al menos 6-8 semanas. Se recomiendan dos dosis de PPSV23, con un intervalo de 3-5 años entre dosis. La vacunación de niños mayores de 5 años con enfermedades de alto riesgo puede realizarse con VPC13 y/o PPSV23, dependiendo de la enfermedad y de los antecedentes de vacunación. Cuando está indicada la administración de VPC13 y PPSV23, se debe administrar primero VPC13. No se deben administrar las dos vacunas en la misma visita.

La **MCV4** se recomienda en personas de ≥2 meses de edad infectadas por el VIH, niños con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), y niños con deficiencia persistente de componentes del complemento (incluye personas con deficiencias hereditarias o crónicas de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que tomen eculizumab).

Se recomienda la vacuna contra el meningococo B (**MenB**) en personas de ≥10 años de edad con riesgo elevado de enfermedad meningocócica. Esto incluye a personas con deficiencias del complemento o asplenia anatómica o funcional, personas con mayor riesgo por brotes de enfermedad meningocócica del serogrupo B, y microbiólogos que habitualmente están expuestos a aislados de *Neisseria meningitidis*. Los adultos jóvenes de 16-23 años de edad (intervalo preferido: 16-18 años) que no tienen riesgo elevado de enfermedad meningocócica se pueden vacunar con cualquiera de las dos vacunas contra MenB, que no son intercambiables, para obtener protección a corto plazo contra la mayor parte de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B.

Tabla 197.8 Vacunaciones recomendadas para viajes internacionales*

VACUNACIONES	DURACIÓN DEL VIAJE	
	Corto, <1 mes	**Largo plazo, residencial, >1 mes**
Revisar y completar el calendario infantil y del adolescente (v. texto para más detalles) • Las vacunas DTPa, poliovirus, neumocócicas y *Haemophilus influenzae* tipo b pueden administrarse en intervalos de 4 semanas si es necesario completar el calendario recomendado antes de la salida • Gripe • SPR: 2 dosis adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis • Enfermedad meningocócica (MenACWY)[†] • Rotavirus • Varicela • Virus del papiloma humano (VPH) • Hepatitis A: administrar 2 adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis[‡§] • Hepatitis B[§] • Tdpa	+	+
Fiebre amarilla[‖]	+	+
Fiebre tifoidea[¶]	±	+
Rabia[**]	±	±
Encefalitis japonesa[††]	±	+
Cólera[‡‡]	±	±

*V. caps. sobre las enfermedades específicas en el *Libro Amarillo* de los CDCs. Para otras fuentes de información, v. texto.

[†]Recomendada para regiones de África con infección endémica y durante las epidemias locales, y requerida para viajar a Arabia Saudí durante la Hajj.

[‡]En lactantes de 6-11 meses de edad se recomienda la primera dosis antes de la salida para cualquier viaje internacional. En niños no vacunados de 12 meses o mayores, esta vacuna está indicada antes de viajes a áreas con tasas de endemicidad intermedia o elevada de infección por el virus de la hepatitis A.

[§]Si no hay tiempo suficiente para completar la serie primaria de 6 meses, puede administrarse una serie acelerada.

||En regiones con infección endémica, véase Health Information for International Travel (http://www.cdc.gov/travel). Debido al riesgo de acontecimientos adversos graves después de la vacunación contra la fiebre amarilla, se debe vacunar solo a las personas que: 1) tengan riesgo de exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA), o 2) que requieran la prueba de la vacunación para entrar en un país.

[¶]Indicada en viajeros que consumirán alimentos y líquidos en zonas de baja salubridad.

**Indicada en individuos con alto riesgo de exposición a animales (especialmente a perros) y en personas que viajan a países con infección endémica.

[††]En regiones con infección endémica (v. Health Information for International Travel). En actividades de alto riesgo en zonas en las que se esté dando un brote se recomienda la vacunación, incluso para viajes cortos.

[‡‡]Se recomienda la vacuna contra el cólera (CVD 103-HgR, Vaxchora) en viajeros adultos (18-64 años de edad) que viajan a una región con transmisión activa de *Vibrio cholerae* O1 toxígeno.

+, recomendada; ±, considerar; DTPa, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina acelular.

Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Travelers' health. https://wwwnc.cdc.gov/travel.

Se recomiendan las vacunas contra **Hib** y HepA en los niños con determinadas enfermedades de alto riesgo. Se recomienda la vacuna contra **HepB** en los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o madres cuyo estado de HBsAg se desconoce (administrar la vacuna en las 12 horas siguientes al nacimiento) (v. tabla 197.7).

Además de las vacunas recomendadas en el calendario para niños y adolescentes, existe una serie de vacunas disponibles para niños que vayan a **viajar** a zonas del mundo donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes (tabla 197.8). Las vacunas para viajeros comprenden fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, encefalitis japonesa, MCV4 o MPS4, cólera, rabia y fiebre amarilla, dependiendo de la zona y las circunstancias del viaje. El **sarampión** es endémico en muchas partes del mundo. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de las vacunas SPR y de la hepatitis A previa al viaje internacional. Sin embargo, las dosis de las vacunas SPR y hepatitis A recibidas antes de los 12 meses de edad no deben tenerse en cuenta para determinar si se ha completado el calendario de dos dosis de SPR recomendado. En los niños de ≥12 meses de edad no vacunados se deben administrar dos dosis antes del viaje internacional, siguiendo el calendario recomendado. (Puede obtenerse información adicional sobre vacunas para viajes internacionales en http://wwwnc.cdc.gov/travel/.)

Las recomendaciones de vacunación en niños con **afecciones causantes de inmunodepresión,** ya sea de forma primaria (heredada) o secundaria (adquirida), varían según la enfermedad subyacente, el grado de inmunodeficiencia, el riesgo de exposición a enfermedades y la propia vacuna (tabla 197.9 y fig. 197.3). La vacunación de niños inmunodeprimidos plantea los siguientes problemas potenciales: la incidencia o gravedad de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es más elevada, por lo que determinadas vacunas se recomiendan específicamente para ciertas condiciones; las vacunas pueden ser menos eficaces durante el periodo de inmunocompetencia alterada y puede que tengan que repetirse cuando se restablezca la inmunocompetencia; y, debido a la alteración de la inmunocompetencia, algunos niños y adolescentes pueden tener mayor riesgo de una reacción adversa tras recibir una vacuna viral viva. Las vacunas vivas atenuadas generalmente están contraindicadas en personas inmunodeprimidas. Existen algunas excepciones, como la **SPR**, que puede administrarse a niños con infección por VIH siempre que estén asintomáticos o sintomáticos sin evidencia de una inmunodepresión grave, y la vacuna de la **varicela,** que puede administrarse a niños con VIH si el recuento de linfocitos $CD4^+$ es de al menos el 15%. En estas situaciones no se recomienda la SPRV.

La inmunocompetencia alterada debe incitar a la precaución respecto al rotavirus; sin embargo, la vacuna está contraindicada en niños con la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en niños inmunodeprimidos, aunque, dependiendo del déficit inmunitario, su eficacia podría no ser óptima. Los niños con déficit del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las vivas atenuadas. En cambio, los niños con trastornos fagocíticos pueden recibir tanto vacunas virales inactivadas como vivas atenuadas, pero no pueden recibir vacunas bacterianas vivas atenuadas[8].

Los corticoides pueden suprimir el sistema inmunitario. Los niños que estén recibiéndolos (≥2 mg/kg/día o ≥20 mg/día de prednisona o equivalente) durante 14 días o más no deben recibir vacunas vivas hasta que se haya interrumpido el tratamiento durante al menos un mes. Los niños con los mismos niveles de dosis pero con tratamiento <2 semanas pueden recibir vacunas virales vivas en cuanto se interrumpa el tratamiento, aunque algunos expertos recomiendan esperar dos semanas desde la interrupción del mismo. Los niños que reciban dosis menores de corticoides pueden ser vacunados durante el tratamiento.

Los niños y adolescentes con neoplasias y aquellos con trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y terapia inmunosupresora o radioterapia no deben recibir vacunas vivas bacterianas o virales dependiendo de su estado inmunitario. Los niños que se han sometido a quimioterapia por leucemia pueden requerir la revacunación con dosis únicas apropiadas para su edad de las vacunas administradas previamente. Los

[8]https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/immuno-table.pdf

Tabla 197.9 Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias

PRIMARIA

CATEGORÍA	INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Linfocitos B (humoral)	Importantes deficiencias de anticuerpos (p. ej., agammaglobulinemia ligada a X e inmunodeficiencia común variable)	VPO[a] Viruela[b] LAIV BCG Virus de la fiebre amarilla (VFA) y vacunas con bacterias vivas[e] No hay datos para las vacunas contra rotavirus	La IIV anual es la única vacuna que se administra a pacientes que reciben tratamiento con IG; se pueden administrar las vacunas inactivadas del calendario sistemático si no reciben IGIV	La eficacia de cualquier vacuna dependiente únicamente de la respuesta humoral es dudosa (p. ej., PPSV23) El tratamiento con IGIV interfiere en la respuesta a las vacunas vivas SPR y VAR
	Deficiencias de anticuerpos menos importantes (p. ej., deficiencia selectiva de IgA y deficiencia de la subclase IgG)	VPO[a] BCG VFA Otras vacunas vivas[d] parecen ser seguras	Las vacunas se deben administrar siguiendo el calendario de vacunaciones anuales para personas inmunocompetentes[e] PPSV23 se debe administrar a partir de los 2 años de edad[f]	Probablemente son eficaces todas las vacunas La respuesta inmunitaria puede ser atenuada
Linfocitos T (celular y humoral)	Defectos completos (p. ej., ICG, síndrome de DiGeorge completo)	Todas las vacunas vivas[c,d,g]	La única vacuna que se debe administrar si el paciente recibe IG es la IVV anual si hay cierta protección por anticuerpos residuales	Es probable que todas las vacunas inactivadas sean ineficaces
	Defectos parciales (p. ej., mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia- telangiectasia)	Todas las vacunas vivas[c,d,g]	Se deben administrar las vacunas inactivadas habituales[e] Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f]	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión
	Deficiencias del eje interferón (IFN)- γ–interleucina (IL)-12	Todas las vacunas vivas en las deficiencias de IL-12/IL-12R, IFN-γ, IFN-α o STAT1	Ninguna	Ninguna
Complemento	Deficiencia persistente de complemento, properdina, MBL o factor B; deficiencia crónica por uso de eculizumab	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f] Serie de MCV comenzando en la lactancia[h] Serie de MenB comenzando a los 10 años de edad	Probablemente todas las vacunas sistemáticas son eficaces
Función fagocítica	Enfermedad granulomatosa crónica	Vacunas bacterianas vivas[c]	Ninguna	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente eficaces Las vacunas virales vivas son probablemente seguras y eficaces
	Deficiencias de los fagocitos no definidas o acompañadas por defectos en linfocitos T y disfunción de linfocitos NK (p. ej., síndrome de Chédiak-Higashi, defectos de la adherencia de leucocitos, deficiencia de mieloperoxidasa)	SPR, SPRV, VPO[a], viruela, LAIV, FA, todas las vacunas bacterianas	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f] Serie de MVC comenzando en la lactancia[h]	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente sean eficaces.

SECUNDARIA

INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
VIH/sida	VPO[a] Viruela BCG SPRV combinada LAIV No administrar SPR, varicela y zóster en personas con inmunodepresión importante. La vacuna contra la FA puede tener una contraindicación o precaución dependiendo de los indicadores de función inmunitaria[j]	Neumocócica Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f]. Serie de MVC comenzando en la lactancia[h] Considerar Hib (si no se administró en la lactancia)[i]	Se recomienda la vacuna contra rotavirus según el calendario estándar. Se recomienda SPR y VAR en los niños infectados por el VIH que estén asintomáticos o tengan inmunodepresión leve[k] Todas las vacunas inactivadas pueden ser eficaces

(Continúa)

Tabla 197.9 Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias *(cont.)*

SECUNDARIA			
INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	**VACUNAS CONTRAINDICADAS***	**VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO***	**EFICACIA Y COMENTARIOS**
Neoplasia maligna generalizada, trasplante, enfermedad autoinmunitaria, tratamiento inmunosupresor o radioterapia	Virales vivas y bacterianas vivas, dependiendo del estado inmunitario[c,d,m]	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f] IIV anual (salvo que reciba quimioterapia intensiva o anticuerpos antilinfocitos B) Puede estar indicada la vacuna contra Hib[n]	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión; las vacunas inactivadas habituales están indicadas si no hay inmunodepresión grave, aunque las dosis se deben repetir después del final de la quimioterapia
Asplenia (funcional, anatómica, congénita, quirúrgica)	LAIV	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f] Serie de MVC comenzando en la lactancia[h] Hib (si no se administró en la lactancia)[o]	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Insuficiencia renal crónica	LAIV	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f] HepB está indicada si no se había vacunado previamente	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Defecto en la barrera anatómica del LCR (implante coclear, displasia congénita del oído interno, comunicación persistente del LCR con la naso/orofaringe)	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad[f]	Están indicadas todas las vacunas habituales

*Otras vacunas recomendadas de modo universal o de rutina deben administrarse si no están contraindicadas.

[a]La VPO ya no está disponible en Estados Unidos.

[b]Esta tabla se refiere a las contraindicaciones a la vacunación no urgente (es decir, recomendaciones del ACIP).

[c]Vacunas de bacterias vivas: BCG y vacuna oral contra *Salmonella typhi* Ty21a.

[d]Vacunas de virus vivos: SPR, SPRV, VAR, VPO, LAIV, FA, zóster, rotavirus y vaccinia (viruela). No se recomienda la vacuna de la viruela en los niños ni el público general.

[e]A los niños que tengan un retraso en las vacunaciones o vacunaciones insuficientes se les debe vacunar con las vacunas recomendadas de forma sistemática, conforme al calendario para su edad y los regímenes de rescate.

[f]PPSV23 se inicia a los 2 años de edad y después. Si es necesaria VPC13, se deben administrar primero las dosis de VPC13, seguidas por PPSV23 al menos 8 semanas después; se administra una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera.

[g]En relación con la inmunodeficiencia de linfocitos T como contraindicación para la vacuna de rotavirus, solo se dispone de información en relación con la ICG.

[h]La edad y el calendario de las dosis dependen del producto; hacen falta dosis repetidas.

[i]La vacuna neumocócica no está indicada en niños con enfermedad granulomatosa crónica más allá de las recomendaciones universales para VPC13. Los niños con enfermedad granulomatosa crónica no tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

[j]La vacuna de la FA está contraindicada en niños de menos de 6 años de edad infectados por el VIH con inmunodepresión grave. Debe tenerse precaución cuando se utilice la vacuna contra la FA en niños de menos de 6 años infectados por el VIH y asintomáticos con un porcentaje de linfocitos totales del 15-24%, y en niños de más de 6 años con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ de 200-499 linfocitos/mm^3. (Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR Recomm Rep* 59[RR-07]; 1-27, 2010.)

[k]Los niños infectados por el VIH deben recibir inmunoglobulina después de la exposición al sarampión y pueden recibir la vacuna de la varicela si el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es >15% y tienen <6 años de edad, o un recuento de linfocitos T $CD4^+$ ≥200 linfocitos/mm^3 y ≥6 años de edad. Se debe considerar que los pacientes con infección perinatal por el VIH que recibieron vacunas contra sarampión, rubéola o parotiditis antes del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) no están vacunados, y deben recibir 2 dosis, con el intervalo adecuado, de la vacuna SPR después de que se haya establecido un TARc eficaz (al menos 6 meses con linfocitos T $CD4^+$ ≥15% en niños de <6 años de edad, o recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 linfocitos/mm^3 en niños de ≥6 años de edad).

[l]En pacientes de 5-18 años de edad que no han recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo, o al menos 1 dosis de Hib antes de los 14 meses de edad.

[m]También se recomienda suspender las vacunas inactivadas en algunas formas de tratamiento inmunodepresor, como anticuerpos anti-CD20, quimioterapia de inducción o consolidación, o pacientes con deficiencias de anticuerpos graves que reciben inmunoglobulinas. La vacuna antigripal inactivada es una excepción, aunque se debe valorar repetir las dosis de cualquier vacuna inactivada administrada durante estas terapias.

[n]En personas de <60 meses que reciban quimioterapia o radioterapia y que no hayan recibido una serie primaria de Hib más una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

[o]En personas de >59 meses de edad que tengan asplenia y personas de >15 meses de edad a las que se realice una esplenectomía programada y que no hayan recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; FA, fiebre amarilla; Hib, vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b; ICG, inmunodeficiencia combinada grave; IG, inmunoglobulina; LAIV, vacuna de la gripe viva atenuada; MPSV, vacuna tetravalente de polisacárido meningocócico; MVC, vacuna tetravalente de polisacárido neumocócico; PPSV23, vacuna con polisacárido neumocócico; SNC, sistema nervioso central; SPR, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola; SPRV, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola, varicela; VAR, varicela; VIH/sida, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VPO, vacuna de poliovirus oral (viva).

Adaptada de Immunization in special circumstances. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics.

lactantes prematuros generalmente pueden ser vacunados a la misma edad cronológica que los nacidos a término según el calendario de vacunación infantil recomendado, exceptuando la dosis al nacer de HepB. Los lactantes estables y que pesen ≥2 kg deben recibir la dosis en las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, HepB debe retrasarse en lactantes que pesen <2 kg al nacer hasta que alcancen la edad cronológica de 1 mes o hasta el alta hospitalaria si su madre es HBsAg-negativa. Todos los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer, con madres HBsAg-positivas, deben recibir IGHB y la vacuna HepB (en localizaciones anatómicas separadas) dentro de las 12 horas desde el parto. Sin embargo, estos lactantes deben recibir 3 dosis adicionales de la vacuna a partir de los 30 días de vida (v. fig. 197.2). Se debe estudiar a los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas para determinar la presencia de HBsAg y anticuerpos a los 9-12 meses, o 1-2 meses después de finalizar la serie de HepB si se retrasó la serie. Si el análisis es negativo para los anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), se recomienda una dosis adicional de HepB con repetición del estudio 1-2 meses después de la dosis. Si el niño sigue sin tener anticuerpos, se deben administrar otras dos dosis adicionales de la vacuna.

Si se desconoce el estado de HBsAg de la madre en las 12 horas siguientes al parto, se debe administrar la vacuna HepB independientemente del peso

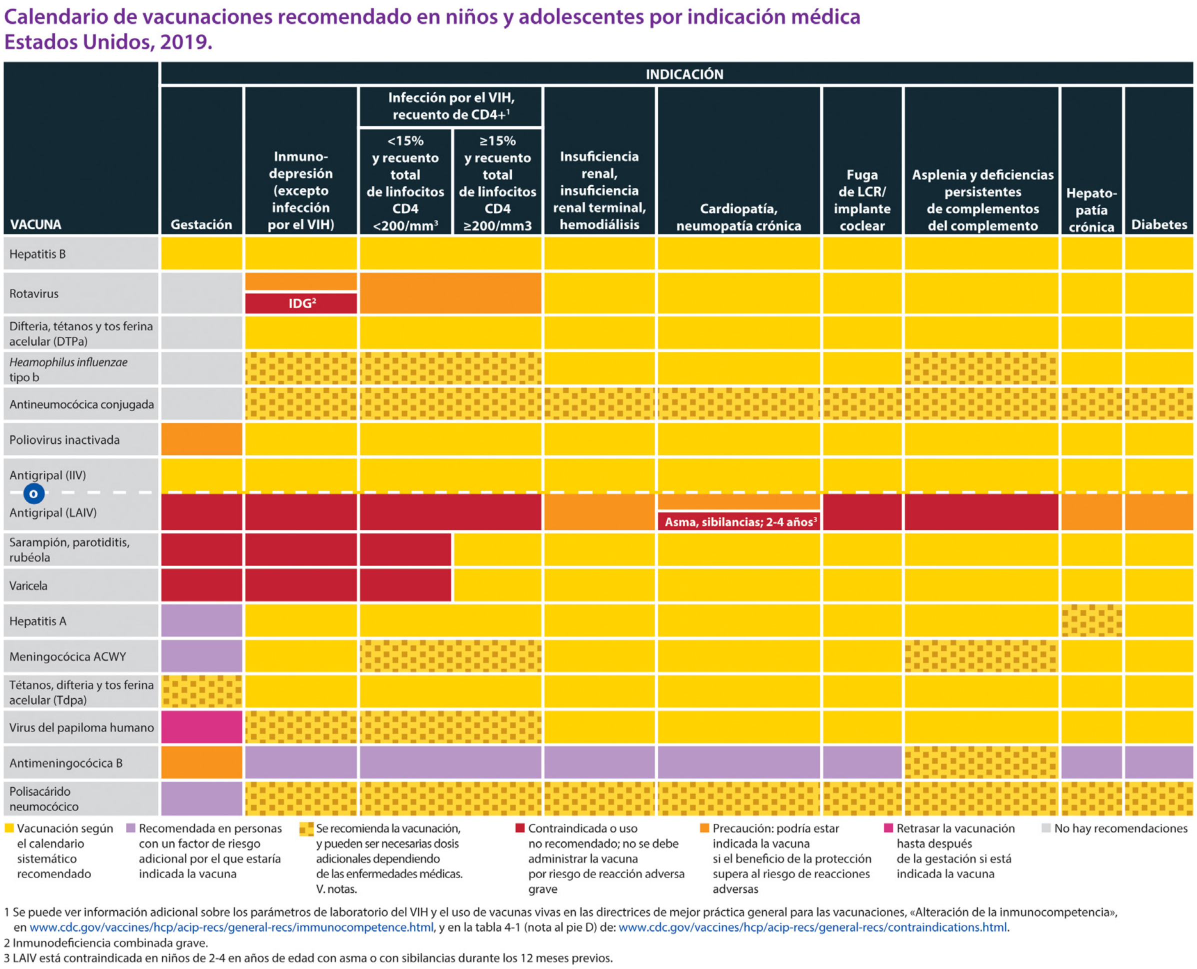

Fig. 197.3 Calendario de vacunaciones recomendado en niños y adolescentes por indicación médica, Estados Unidos, 2019. *(Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. 2019. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html.)*

al nacimiento. En los lactantes de <2.000 g de peso se debe administrar IGHB además de HepB en las 12 horas siguientes al nacimiento. Se debe determinar el estado de HBsAg de la madre lo antes posible, y si la madre es HBsAg-positiva, también se debe administrar IGHB a los lactantes de ≥2.000 g de peso lo antes posible, pero no más tarde que a los 7 días de vida.

Se recomienda la inmunoglobulina contra la varicela-zoster **(IGVariZ)** en los pacientes que no tengan datos de inmunidad contra la varicela y que tengan riesgo elevado de varicela grave y de complicaciones, que hayan estado expuestos a la varicela o al herpes zóster, y en aquellos en los que está contraindicada la vacuna contra la varicela. Esta última situación incluye a pacientes inmunodeprimidos sin datos de inmunidad, recién nacidos cuyas madres tienen síntomas y signos de varicela aproximadamente en el momento del parto (es decir, de 5 días antes a 2 días después), lactantes prematuros hospitalizados nacidos después de 28 semanas de gestación cuyas madres no tienen datos de inmunidad contra la varicela, lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de las 28 semanas de gestación o que pesan ≤1.000 g en el momento del nacimiento, independientemente de que la madre tenga o no datos de inmunidad contra la varicela, y gestantes sin datos de inmunidad.

Algunos niños presentan situaciones que no están contempladas directamente en los calendarios de vacunación actuales. Los médicos pueden utilizar reglas generales como guía para tomar decisiones sobre la vacunación en estos casos. En general, las vacunas pueden administrarse simultáneamente en el mismo día, ya sean inactivadas o vivas. Las vacunas inactivadas diferentes pueden administrarse en cualquier intervalo entre dosis. Sin embargo, debido a las preocupaciones teóricas sobre la interferencia viral, las vacunas virales vivas atenuadas **(SPR, varicela),** si no se administran el mismo día, deben administrarse al menos con un mes de diferencia. Una vacuna inactivada y una viva pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre una y otra.

La inmunoglobulina no interfiere en las vacunas de microorganismos inactivados. Sin embargo, puede interferir en la respuesta inmunitaria a la vacuna del sarampión y de la varicela. En general, si se necesita inmunoglobulina, debe administrarse al menos dos semanas después de la vacuna del sarampión. Dependiendo de la dosis de inmunoglobulina recibida, la SPR debe retrasarse hasta 3-11 meses. Se piensa que la inmunoglobulina no interfiere en la respuesta inmunitaria a la LAIV o a vacunas del rotavirus.

Se recomiendan algunas vacunaciones en los adultos (incluyendo las gestantes) para reducir el riesgo de infección en sus hijos; incluyen las vacunas contra el virus de la gripe y la tos ferina (Tdpa).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Es esencial tener en cuenta las precauciones y contraindicaciones válidas para asegurarse de que las vacunas se emplean de la forma más segura posible y para obtener una inmunogenicidad óptima. Cuando un niño acude para vacunarse y presenta un trastorno que supone una **precaución,** el médico debe sopesar los beneficios y riesgos para ese paciente concreto. Si se considera que los beneficios son mayores que los riesgos, la vacuna o las vacunas en cuestión pueden administrarse. Una **contraindicación** significa que la vacuna no debe administrarse en ningún caso.

Una contraindicación general para todas las vacunas es la **reacción anafiláctica.** La hipersensibilidad anafiláctica a los componentes de una vacuna también es una contraindicación. Sin embargo, si una vacuna es imprescindible, existen protocolos desensibilizadores para algunas vacunas. Los principales componentes que hay que considerar son las *proteínas de huevo* en vacunas cultivadas en huevos; la *gelatina*, un estabilizante presente en muchas vacunas, y los agentes antimicrobianos. Las recomendaciones para las personas con alergia al huevo se han modificado como sigue: las personas con antecedentes de alergia al huevo que han tenido únicamente habones después de la exposición al huevo deben recibir la vacuna antigripal. Las personas que han tenido reacciones como angioedema o dificultad respiratoria, o que han necesitado epinefrina, también pueden recibir cualquier vacuna antigripal recomendada, que se debe administrar en un entorno intrahospitalario o ambulatorio en presencia de un profesional sanitario

que sea capaz de detectar y tratar enfermedades alérgicas graves. No se debe administrar la vacuna LAIV a personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna (excepto el huevo) ni a una dosis previa de cualquier vacuna antigripal. Los componentes de sarampión y parotiditis de la SPR se cultivan en tejido fibroblástico de embrión de pollo. Sin embargo, la cantidad de proteínas de huevo en la SPR es tan pequeña que no hay procedimientos especiales para la administración de la vacuna a un paciente con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo.

Generalmente, se deben retrasar las vacunas en niños con enfermedades agudas moderadas a graves, independientemente de la presencia de fiebre, hasta que el niño se recupere. *No obstante, los niños con enfermedades leves pueden ser vacunados.* Los estudios en niños infravacunados han documentado oportunidades perdidas porque enfermedades leves se asumieron como contraindicaciones no válidas. Las tablas completas de contraindicaciones y errores respecto a las contraindicaciones pueden consultarse en http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.html.

EXENCIONES MÉDICAS

Los 50 estados, el Distrito de Columbia y Puerto Rico tienen regulaciones que requieren la verificación de la vacunación para la asistencia a guarderías y colegios. Esto ofrece protección directa a la población vacunada y protección indirecta a las personas no vacunadas. También sirve para mejorar la vacunación de los niños en el momento oportuno. Las regulaciones también permiten la exención médica de los requisitos de vacunación en los 50 estados, la mayoría de los cuales tienen diversas regulaciones que permiten las exenciones no médicas. Es importante observar algunas contraindicaciones reconocidas desde el punto de vista médico. Las exenciones no médicas a los requisitos de vacunación incluyen exenciones por creencias religiosas o filosóficas. Las personas con exenciones tienen mayor riesgo de padecer enfermedades prevenibles con vacunas que la población general. Cuando se agrupan los niños con exenciones, como puede ocurrir en el caso de las exenciones no médicas, la comunidad puede tener riesgo de brotes que llevan a la exposición de niños que no pueden vacunarse, como los niños demasiado pequeños para ser vacunados y los que tienen contraindicaciones médicas. (Puede verse más información en http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2145.)

MEJORA DE LA COBERTURA VACUNAL

Las prácticas estándar de vacunación de niños y adolescentes se han desarrollado para apoyar la consecución de altos niveles de cobertura vacunal a la vez que se proporcionan vacunas de forma segura y efectiva, y para educar a los padres en los riesgos y beneficios de las vacunas (tabla 197.10).

Tabla 197.10 Estándares de prácticas de vacunación de niños

DISPONIBILIDAD DE VACUNAS Servicios de vacunación disponibles Coordinación con otros servicios sanitarios y vacunación proporcionada en centro médico siempre que sea posible Identificar y minimizar las barreras a la vacunación Minimizar los costes para el paciente VALORACIÓN DEL ESTADO DE VACUNACIÓN Los profesionales sanitarios revisan el estado de vacunación y de salud de los pacientes en cada visita para determinar la indicación de vacunas Los profesionales sanitarios valoran las contraindicaciones con validez médica COMUNICACIÓN EFECTIVA SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS Educación de los padres/tutores sobre los riesgos y beneficios de la vacunación de forma culturalmente adecuada y con lenguaje sencillo* Los profesionales sanitarios ofrecen recomendaciones sólidas y constantes para todas las vacunas recomendadas de forma universal de acuerdo con el calendario de vacunaciones actual. Utilizan un lenguaje creíble (p. ej., estas vacunas son de uso habitual) y ofrecen esta recomendación de la misma manera para todas las vacunas Los profesionales sanitarios responden a las preguntas de los progenitores o tutores y de los pacientes de manera exhaustiva e insisten en un compromiso firme con la recomendación. Si los progenitores o tutores y los pacientes se muestran vacilantes o las rechazan, los profesionales sanitarios deben perseverar y volver a ofrecer la vacuna en la siguiente ocasión más adecuada	ALMACENAMIENTO, ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE VACUNAS ADECUADOS Los profesionales sanitarios siguen procedimientos apropiados de almacenamiento y manejo de vacunas Los protocolos de vacunación actualizados y por escrito son accesibles en todos los centros en los que se administran vacunas Las personas que administran las vacunas tienen formación y reciben una educación continuada Los profesionales sanitarios administran simultáneamente tantas dosis vacunales como sea posible Los registros de vacunación para los pacientes son exactos, completos y fácilmente accesibles Los profesionales sanitarios notifican los efectos adversos producidos después de la vacunación con prontitud y exactitud al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) y tienen conocimiento del National Vaccine Injury Compensation Program (VICP) Los profesionales sanitarios y el resto de personal deben revisar el calendario de vacunaciones con los progenitores o los tutores y los pacientes, y programar las visitas de vacunación de seguimiento antes de que la familia salga del centro asistencial Todo el personal que tiene contacto con los pacientes está adecuadamente vacunado y comunica mensajes homogéneos sobre las vacunas IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL Se utilizan sistemas para recordar a los padres o tutores, pacientes y profesionales sanitarios el calendario vacunal y avisar a todos a los que se les ha pasado la fecha Anualmente se llevan a cabo revisiones de las historias de los pacientes en la consulta y valoraciones de la cobertura vacunal Los profesionales sanitarios llevan a cabo planteamientos basados en la comunidad Los profesionales sanitarios entienden las necesidades y disparidades culturales de diferentes poblaciones, y las estrategias más eficaces para estas poblaciones La mayor parte de las visitas con un profesional sanitario (incluyendo visitas a cuidados agudos o por enfermedad) son oportunidades para revisar los registros de vacunación, administrar las vacunas que correspondan, y las vacunaciones de rescate

*Otros recursos para mejorar las tasas de vacunación incluyen los siguientes:
- Recursos para conversaciones sobre vacunas con los progenitores para profesionales de CDC, AAP y American Academy of Family Physicians (www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html).
- Guía de formación de la American Academy of Pediatrics (AAP) (https://shar.es/1JRNmJ).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pink Book,* chapter 6: Vaccine administration (https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html); y proyectos de mejora de la calidad y materiales educativos (https://www.cdc.gov/vaccines/ed/index.html).
- Immunization Action Coalition: propuestas para mejorar los servicios de vacunación (http://www.immunize.org/catg.d/p2045.pdf).

Adaptada de National Vaccine Advisory Committee: Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics* 112:958-963, 2003; y Bernstein HH, Bocchini JA; AAP Committee on Infectious Diseases: The need to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164186, 2017, y Practical approaches to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164187, 2017.

A pesar de los beneficios que ofrecen las vacunas, muchos niños están infrainmunizados debido a que no han recibido las vacunas recomendadas o a que no las han recibido a las edades recomendadas. Gran parte del problema de la vacunación deficiente puede resolverse a través de los médicos. La mayoría de los niños reciben un cuidado y seguimiento sanitario regulares. Sin embargo, las oportunidades perdidas para proporcionar vacunaciones en las visitas sanitarias incluyen, entre otras: no proporcionar todas las vacunas recomendadas que podrían administrarse de una sola vez en esa visita en concreto, no proporcionar vacunas a niños fuera de las visitas de control habituales cuando no hay contraindicaciones, y derivar a los niños a la sanidad pública cuando no pueden costearse las vacunas. La administración de múltiples vacunas generalmente es segura y eficaz. Muchos padres, cuando reciben explicaciones sobre los beneficios de la vacunación simultánea, prefieren esta vacunación a hacer otra visita. Proporcionar todas las vacunas necesarias de forma simultánea debería ser una práctica habitual.

Únicamente deberían considerarse las contraindicaciones y precauciones válidas para la administración de vacunas. Estas deben administrarse preferentemente en las visitas de control habituales; sin embargo, si no hay contraindicaciones, es importante aprovechar para administrar las vacunas en otras visitas, especialmente si el niño lleva retraso en sus vacunaciones. No existe evidencia de que las vacunaciones fuera de las visitas de control habituales resulten en una disminución del número de dichas visitas.

Deberían minimizarse las barreras financieras para la vacunación. La participación en el programa **Vaccines for Children (VFC)** permite a los médicos recibir vacunas gratis para pacientes seleccionados, lo cual ayuda a que estos pacientes sean vacunados en su centro médico habitual.

Varias intervenciones han demostrado ser útiles para ayudar al médico a incrementar la cobertura de vacunación en sus prácticas. Los sistemas de recordatorio para los niños antes de una cita médica o los sistemas de recuerdo para los niños que no acuden a sus citas han demostrado en repetidas ocasiones que mejoran la cobertura. La valoración y revisión de las historias puede ser una intervención relevante. Muchos médicos sobrestiman la cobertura de sus pacientes y, por tanto, no están motivados a realizar cambios en sus prácticas habituales. La evaluación de la cobertura vacunal de los pacientes por parte de su médico habitual con la revisión de los propios resultados puede constituir una motivación mayor para mejorar las prácticas de vacunación. Con frecuencia puede contactarse con los departamentos de salud pública para buscar valoraciones y revisiones. Por otra parte, los médicos pueden realizar autoevaluaciones. La revisión de unas 60 historias de niños de 2 años de edad puede proporcionar una estimación razonable de la cobertura vacunal. Otro planteamiento es que un miembro de la plantilla revise las historias de los pacientes que acudirán a consultas y coloque recordatorios de necesidades de vacunación para que los vea el médico. Se pueden diseñar historias médicas electrónicas que cumplan este objetivo.

RETICENCIA A LA VACUNACIÓN

La OMS ha caracterizado la *reticencia a la vacunación* como el retraso en la aceptación o el rechazo de las vacunas a pesar de disponerse de servicios de vacunación. Los factores implicados en la reticencia a la vacunación incluyen complacencia, comodidad y confianza. En una encuesta telefónica nacional de progenitores de niños de 6-23 meses de edad, aproximadamente el 3% de los progenitores rechazó todas las vacunas, y el 20% rechazó o retrasó al menos una vacuna del calendario recomendado. A menudo se citan como motivos para el rechazo las preocupaciones por la seguridad de las vacunas y las dudas sobre su necesidad. Las personas reacias a las vacunas son un grupo heterogéneo, y se deben respetar y abordar sus preocupaciones individuales. Múltiples estudios han mostrado que el principal factor para persuadir a los progenitores a aceptar las vacunas sigue siendo el *contacto directo* con un pediatra informado, atento y preocupado. Se debe tranquilizar a los progenitores de que las vacunas se estudian a fondo antes de ser autorizadas, de que hay mecanismos continuos para vigilar la seguridad, y de que el calendario de vacunaciones actual es el único calendario recomendado. Es importante insistir en que pueden producirse enfermedades graves si no se vacuna el niño y a la familia, porque los niños no vacunados ponen en situación de riesgo a los niños que tengan exenciones médicas y que vivan en la misma área, además de algunos niños que han sido vacunados (aunque la mayor parte de las vacunas es muy eficaz, ninguna vacuna tiene una eficacia del 100%). Se puede educar a los padres con fuentes fiables de información sobre las vacunas (v. tabla 197.6). (Se puede ver más información en http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2146.) Los recursos del profesional sanitario en relación con las conversaciones sobre vacunas con los padres están disponibles en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/index.html.

Las preocupaciones de los médicos en relación con su responsabilidad deben recogerse en la documentación de consulta del historial. El Committee on Bioethics de la AAP ha publicado unas guías para abordar el rechazo a la vacunación por parte de los padres. Los médicos igualmente pueden considerar que los padres firmen una **renuncia.** Puede consultarse un ejemplo de documento de renuncia en http://www2.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/refusaltovaccinate.pdf.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

197.1 Prácticas de vacunación internacionales

Jean-Marie Okwo-Bele, Tracey S. Goodman y John David Clemens

Las vacunas se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas en todo el mundo. Sin embargo, los tipos de vacuna empleados, las indicaciones y contraindicaciones y los calendarios de vacunación varían sustancialmente. La mayoría de los países en desarrollo siguen los calendarios de vacunación promulgados por el Programa de Vacunación de la Organización Mundial de la Salud; la última actualización está disponible en http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf.

Según este calendario, todos los niños deben ser vacunados al nacer contra la tuberculosis con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Muchos niños reciben también al nacer una dosis de la vacuna de la polio oral viva atenuada (VPO). Las visitas siguientes se programan a las 6, 10 y 14 semanas de edad, cuando se administra la vacuna que contiene DTP y la VPO. Se recomienda al menos una dosis de vacuna de la polio inactivada (PVI) inyectable a las 14 semanas de edad o más tarde en todos los países que utilicen la VPO. Se recomiendan dos dosis de las vacunas del sarampión, la primera dosis administrada entre los 9 y los 12 meses de edad y la segunda dosis, entre los 15 y los 18 meses de edad. La vacuna del sarampión se administra a los 9 meses de edad. Casi todos los países en desarrollo han añadido la vacunación contra la hepatitis B. Pueden utilizarse dos opciones de calendario dependiendo de las consideraciones epidemiológicas y programáticas. Puede administrarse la vacuna de la hepatitis B al mismo tiempo que las dosis de la vacuna que contiene DTP a las 6, 10 y 14 semanas de edad, con frecuencia en vacunas de combinación. Para prevenir la transmisión perinatal, la dosis del nacimiento de HepB debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento (<24 horas), y posteriormente deben administrarse otras dos o tres dosis. Se recomiendan las vacunas de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa para los lactantes de 9 meses de edad que vivan en regiones endémicas. Se han realizado importantes esfuerzos para incorporar las vacunas de Hib en todos menos en un país de todo el mundo, con frecuencia con una vacuna de combinación que contiene DTP.

En los años pasados, el apoyo de la GAVI, **Vaccine Alliance,** ha facilitado la adopción de las vacunas conjugadas del rotavirus y neumocócica en los programas de vacunación de los países en desarrollo. La mayor cobertura con estas vacunas adicionales reducirá de modo considerable la morbimortalidad infantil global debida a neumonía, meningitis y enfermedades diarreicas.

En 1988, la World Health Assembly asumió el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Aunque aún no se ha logrado este objetivo, la transmisión endémica de la polio se restringió a 3 países en todo el mundo (Afganistán, Nigeria y Pakistán) a finales de 2016. La principal estrategia es utilizar la VPO tanto para la vacunación de rutina como en campañas masivas en áreas de baja cobertura, dirigidas a niños menores de 5 años para la vacunación, independientemente de su estado de vacunación previo. Una vez se haya interrumpido la transmisión del virus de la polio de tipo natural, el objetivo es interrumpir el uso de la VPO, que en raras ocasiones puede causar polio asociada a la vacuna y es capaz de mutar y adoptar las características fenotípicas del virus de tipo natural.

Los países de **Latinoamérica** han mantenido la eliminación de la circulación indígena del sarampión desde 2002. La estrategia exigía la obtención de una elevada cobertura de vacunación de rutina de los lactantes con una dosis a los 9 meses de edad, una única campaña masiva que abarcaba a todos los individuos desde los 9 meses a los 15 años de edad, independientemente de su estado de vacunación previo, y campañas de seguimiento de niños nacidos desde la campaña inicial, generalmente cada 3-5 años. Si bien la mortalidad por sarampión ha disminuido en un 79% en todo el mundo en los

últimos años (de 651.600 muertes en 2000 a 134.200 en 2015), el sarampión sigue siendo común en muchos países en desarrollo, sobre todo en partes de África y Asia. Los países latinoamericanos han logrado la eliminación de la rubéola indígena y del síndrome de rubéola congénita, con estrategias tanto de vacunación de rutina como de campañas masivas.

Los calendarios de vacunación en el mundo industrializado son bastante más variables que en el mundo en desarrollo. Las recomendaciones de vacunación en **Canadá** son desarrolladas por el Canadian National Advisory Committee on Immunization, pero se implementan con ciertas diferencias en cada provincia. El calendario canadiense es similar al de Estados Unidos, con unas pocas excepciones[9]. No se recomienda específicamente una dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B como en Estados Unidos, aunque algunas provincias del norte de Canadá administran una dosis al nacimiento. La vacuna meningocócica C conjugada se recomienda en series de una o dos dosis, dependiendo de la edad en el momento de su administración (1 dosis en personas de ≥12 meses). A diferencia de lo que se hace en Estados Unidos, en Canadá no se recomienda la vacuna de la hepatitis A como vacunación pediátrica de rutina.

Existen unas grandes variaciones en las vacunas empleadas y en los calendarios de vacunación recomendados en Europa[10]. Por ejemplo, **Reino Unido** desarrolló un calendario de vacunación a finales de la década de 1980 que incluía visitas a los 2, 3 y 4 meses de edad en las que se administraba una vacuna de combinación DTPa-Hib-VPI. Como los datos mostraban que una serie de tres dosis de la vacuna Hib a estas edades era insuficiente para asegurar una protección de alto grado a largo plazo, se añadió una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La administración de la SPR se recomienda en 2 dosis a los 12 y los 40 meses de edad. Durante la segunda visita para la SPR, se administra un recuerdo de DTPa y VPI. Se recomienda un recuerdo de Td/VPI a los 14 años. La VPC13 se recomienda a los 2, 4 y 12 meses de edad. Reino Unido fue el primer país en utilizar la vacuna meningocócica C conjugada (MCV-C) durante una campaña masiva de actualización para niños, adolescentes y adultos jóvenes. La eficacia de la vacuna en el primer año fue del 88% o mayor y se indujo inmunidad colectiva con una reducción de aproximadamente dos tercios en la incidencia entre niños no vacunados. A la vista del éxito de esta estrategia, la vacunación con MenC a las 3 semanas de edad se suspendió en julio de 2016. Actualmente se administra MenC combinada con la cuarta dosis de Hib a los 12 meses. MenB se administra a los 2, 4 y 12 meses de edad. En abril de 2013, el calendario de vacunación de Reino Unido no incluía en la vacunación infantil universal la vacuna de la hepatitis B, la de la varicela ni la de la gripe, aunque se recomienda la vacunación antigripal anual en personas de ≥65 años de edad (v. http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx).

El calendario de vacunación **japonés** en 2016 era considerablemente diferente al de Estados Unidos[11]. Los japoneses no emplean SPR, y en su lugar ofrecen la opción de SR (vacuna preferida, en principio) o la vacunación del sarampión y de la rubéola con vacunas individuales. La vacuna de la parotiditis es voluntaria. Los niños japoneses son vacunados de rutina contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y la polio con la DTPa combinada con PVI; contra la encefalitis japonesa y contra la tuberculosis con la vacuna BCG. En el calendario vacunal habitual también se incluyen las vacunas Hib, VPC, HepB, varicela y VPH, y son gratuitas en virtud de la **Preventive Vaccinations Act.** Los adultos a partir de los 65 años de edad reciben vacunaciones anuales frente a la gripe. Las vacunas contra rotavirus, HepA (a partir de 1 año de edad), meningococo (ACWY) (a partir de 2 años de edad) y fiebre amarilla son voluntarias.

Algunos niños llegan a Estados Unidos habiendo iniciado o completado calendarios de vacunación internacionales con vacunas producidas fuera de Estados Unidos. En general, las dosis administradas en otros países deben considerarse válidas si se administran a las mismas edades recomendadas que en Estados Unidos. Los pediatras tienen dos opciones en los casos de dosis ausentes, dosis administradas a edades inapropiadas u otras circunstancias: administrar o repetir las dosis ausentes o inapropiadas, o realizar pruebas serológicas y, si son negativas, administrar las vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

[9]https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information/provincial-territorial-routine-vaccination-programs-infants-children.html.
[10]http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.
[11]https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/EN20161001.pdf.

Capítulo 198

Prevención y control de la infección

Michael J. Chusid y Joan P. Moran

Los programas de prevención y control de la infección **(PCI)** desempeñan un papel importante en la medicina pediátrica. Para ser plenamente eficaces, los PCI requieren una infraestructura funcional que permita la colaboración con el sistema de salud pública, vacunaciones generalizadas y la utilización de técnicas apropiadas para evitar la transmisión de la infección en la población general y dentro de las instituciones sanitarias. El interés nacional en la prevención de las **infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)** se manifiesta por los objetivos nacionales de seguridad de pacientes de la Joint Commission de 2017; 5 de 16 elementos se relacionan con la reducción y prevención de las IAAS. Organismos gubernamentales y compañías aseguradoras han reducido o eliminado el pago a instituciones por los gastos asociados con ciertas IAAS y se han establecido una gran cantidad de organizaciones nacionales para monitorizar y notificar las tasas de IAAS en los centros sanitarios.

Las IAAS o **infecciones nosocomiales** hacen referencia a infecciones contraídas durante la hospitalización o contraídas en otras instalaciones sanitarias, como residencias de ancianos o centros de atención quirúrgica ambulatoria. Se calcula que entre el 3 y el 5% de los niños que ingresan en hospitales contraen una IAAS; las tasas más altas se dan en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. También se pueden contraen infecciones en los servicios de urgencias, las consultas médicas, las guarderías y los entornos de asistencia de larga duración. Las **infecciones asociadas con dispositivos médicos** pueden producirse tanto en el domicilio como en el hospital. Es fundamental educar al personal que realiza atención sanitaria a domicilio, así como a las familias, para prevenir o minimizar las infecciones asociadas a aparatos médicos, ya que cada vez es mayor el número de niños enviados a su domicilio desde el hospital con catéteres intravenosos (i.v.) y otros dispositivos médicos.

La susceptibilidad a las IAAS incluye factores del huésped, procedimientos invasivos recientes, presencia de catéteres u otros aparatos, utilización de antibióticos, ambiente físico contaminado y exposición a otros pacientes, visitas o personal sanitario con infecciones contagiosas activas o colonizados por microorganismos invasivos. Entre los factores del huésped que aumentan el riesgo de IAAS figuran alteraciones anatómicas (p. ej., senos dérmicos, fisura del paladar, uropatía obstructiva), piel anormal, disfunción orgánica, malnutrición y enfermedades subyacentes o comorbilidades. Los procedimientos invasivos pueden introducir patógenos potenciales al lesionar las defensas anatómicas normales de barrera del huésped. Los catéteres i.v. y de otro tipo proporcionan acceso directo a lugares anatómicos estériles a microorganismos en general mínimamente patogénicos, así como a superficies adherentes para la unión microbiana, y pueden desestructurar los patrones de un flujo de moco normalmente protector (p. ej., sondas nasotraqueales y entradas a los senos). El empleo de antibióticos puede modificar la composición de la flora intestinal y favorecer la multiplicación y aparición de microorganismos invasivos toxigénicos ya presentes en pequeñas cifras en el intestino, como *Clostridium difficile* y el género *Salmonella*.

La transmisión de microorganismos infecciosos se produce por diversas vías, aunque la más frecuente e importante es, con diferencia, a través de las **manos**. Los aparatos médicos, los juguetes y los muebles del hospital y la consulta pueden contaminarse con microbios y, por tanto, desempeñan el papel en la transmisión de posibles patógenos. Los teléfonos, los buscapersonas, los ratones de ordenador e incluso las corbatas se contaminan con facilidad. Estos objetos inanimados actúan como **fómites** de bacterias. Cada vez se reconoce más la importancia del ambiente que rodea a la atención médica en la adquisición de microorganismos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV), bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR), *C. difficile* y virus respiratorio sincitial (VRS). Los termómetros y otros tipos de equipos que entran en contacto con las mucosas plantean riesgos especiales. Algunos microorganismos se propagan fácilmente por transmisión aérea, como el virus de la varicela, el virus del sarampión y *Mycobacterium tuberculosis*. Los alimentos pueden estar contaminados y se han relacionado con brotes hospitalarios de infección nosocomial. El ambiente físico hospitalario también

puede servir como factor de riesgo de infección, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. El agua de lluvia o las fugas de las conducciones de agua se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas; la nueva construcción o renovación, con infección fúngica vehiculada por el aire, y la contaminación del agua potable de un centro hospitalario, con infecciones nosocomiales bacterianas, fúngicas y micobacterianas atípicas. Los brotes extensos de infección se han asociado a la contaminación por micobacterias del equipo durante el proceso de fabricación.

Las causas frecuentes de IAAS en los niños son los virus estacionales, como rotavirus y virus respiratorios, los estafilococos y los bacilos gramnegativos. Los hongos y las bacterias multirresistentes son causas habituales de infección en niños inmunodeprimidos y en los que requieren cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Los lugares frecuentes de infección son el aparato respiratorio, el aparato digestivo, el torrente circulatorio, la piel y las vías urinarias.

La liberalización de las políticas de visitas y las visitas de animales en hospitales han aumentado la probabilidad de adquisición de IAAS. El empleo de productos farmacéuticos contaminados como corticoides de depósito inyectables ha dado lugar a brotes de IAAS fúngicas fatales.

Las IAAS provocan una morbilidad importante y una mortalidad ocasional en los niños hospitalizados; las infecciones prolongan las estancias hospitalarias e incrementan los costes sanitarios. La **vigilancia** de la infección, el paso inicial para identificar tales infecciones y recomendar métodos de prevención, es responsabilidad de los **prevencionistas de infecciones.** Dentro de los hospitales, la tarea de la vigilancia suele ser responsabilidad de la **comisión para la prevención y el control de las infecciones,** un grupo multidisciplinar que recopila y analiza los datos de la vigilancia, establece directrices institucionales e investiga los brotes intrainstitucionales. El presidente del comité es con frecuencia especialista en enfermedades infecciosas. La vigilancia en el contexto ambulatorio y los cuidados domiciliarios a menudo está menos definida. Los departamentos de salud locales, estatales y federales desempeñan papeles importantes en la identificación y el control de las epidemias, así como en la definición de la política de salud pública.

HIGIENE DE MANOS

La herramienta más importante en cualquier PCI es una buena higiene de manos. Aunque se presta mucha atención a los tipos de agentes de limpieza empleados, el aspecto más importante del lavado de manos es la *colocación de las mismas bajo el agua y el empleo de la fricción con o sin jabón.* Los estudios demuestran que una fricción de 15 segundos elimina la mayor parte de la flora superficial transitoria pero no altera la flora residente más profunda. Pueden utilizarse diversos geles de manos y limpiadores para frotar en lugar de lavarse las manos. Los productos de **higiene sin agua para las manos** aumentan la observancia de las normas y ahorran tiempo; actualmente, estos productos son los preferidos para la higiene habitual de las manos cuando estas no están visiblemente sucias. Son eficaces para destruir los microbios, pero no eliminan la suciedad ni los restos. No obstante, son ineficaces frente a microorganismos no recubiertos, como los norovirus y las esporas de *C. difficile,* por lo que se requiere el uso de otros productos de limpieza durante los brotes hospitalarios por *C. difficile.* Las manos deben lavarse antes y después de cada encuentro con un paciente. En estudios sobre la observancia del lavado de manos en el hospital, los médicos suelen ser el grupo estudiado menos cumplidor, y los programas de observancia deben prestar una atención especial a este grupo de cuidadores.

PRECAUCIONES ESTÁNDAR

Las precauciones estándar, antiguamente conocidas como *precauciones universales,* tratan de proteger a los profesionales sanitarios de patógenos y deben utilizarse cuando haya un contacto directo con los pacientes. Los pacientes infectados a menudo son contagiosos antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Los pacientes infectados asintomáticos pueden transmitir agentes infecciosos. Las precauciones estándar comprenden el empleo de tantas barreras (guantes, batas, mascarillas, gafas y protectores faciales) como sean necesarias para evitar la transmisión de microbios asociados al contacto con sangre y fluidos corporales (tabla 198.1).

AISLAMIENTO

El aislamiento de los pacientes infectados por patógenos transmisibles disminuye el riesgo de transmisión nosocomial de los microorganismos al personal y otros pacientes. El tipo de aislamiento específico depende del microorganismo infeccioso y de la vía de transmisión potencial. La **transmisión por contacto** es la forma más frecuente y supone el contacto directo con el paciente o el contacto con un objeto intermedio contaminado. El **aislamiento del contacto** requiere el empleo de batas y guantes cuando se esté en contacto con el paciente o en las cercanías inmediatas. La **transmisión por gotitas** supone la proyección de grandes partículas infecciosas a una corta distancia (<1 metro) a través del aire y que se depositan sobre las mucosas o la piel de otra persona. El **aislamiento de gotitas** requiere el empleo de guantes y batas, así como de mascarillas y protectores oculares, cuando se está a 1-2 metros del paciente. La **transmisión por el aire** se produce por diseminación de núcleos goticulares evaporados (≤5 µm) o partículas de polvo portadoras del microorganismo infeccioso. El **aislamiento de la infección transmitida por el aire (ITA)** requiere el empleo de mascarillas y de sistemas de manejo de aire con presión negativa para prevenir la diseminación del agente infeccioso. En el caso de tuberculosis pulmonar activa en niños mayores y adultos, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) o gripe aviar se recomienda el empleo de mascarillas de alta densidad especiales (N95) o sistemas de respiración independientes, como los respiradores purificadores del aire eléctricos (**PAPR**) y los respiradores purificadores del aire controlados (**CAPR**). Se utilizan sistemas de manejo de aire de presión positiva filtrado por HEPA en algunas instituciones para alojar a pacientes con inmunodepresión grave, y sistemas de presión negativa para la asistencia de pacientes con infecciones respiratorias muy contagiosas, como el virus Ébola.

Las precauciones estándar están indicadas en todos los pacientes y son adecuadas tanto para el consultorio como para el hospital. Además, en los pacientes hospitalizados están indicadas las **precauciones basadas en el tipo de transmisión** para determinadas enfermedades (tabla 198.2). Para el aislamiento de contactos y de gotitas son preferibles, aunque no imprescindibles, las habitaciones individuales. Es aceptable agrupar a los niños infectados con el mismo patógeno, pero debe confirmarse el diagnóstico etiológico por métodos de laboratorio antes de exponer entre sí a los niños infectados. Las precauciones basadas en la transmisión se mantienen durante todo el tiempo que se considere contagioso al paciente.

No está bien estudiado el empleo de técnicas de aislamiento en el entorno ambulatorio. Cada consultorio debe establecer protocolos para asegurar el uso de métodos adecuados de limpieza, desinfección y esterilización. Muchos consultorios y clínicas tienen salas de espera independientes para niños sanos y enfermos. Es fundamental la **clasificación** de los pacientes a la entrada para asegurarse de que no hay niños o adultos contagiosos en las salas de espera. Se han descrito brotes de sarampión y varicela en pacientes que permanecieron en salas de espera donde el flujo de aire de las salas de exploración penetra en la sala de espera. La limpieza del ambiente es importante, sobre todo en áreas de alto contacto. Los juguetes y objetos compartidos por los pacientes deben limpiarse cada vez que se utilizan; si es posible, se deben utilizar juguetes desechables. Los juguetes contaminados con sangre o líquidos orgánicos deben ser esterilizados en autoclave o desechados.

MEDIDAS ADICIONALES

Otras medidas de prevención comprenden una técnica aséptica, cuidados de los catéteres, uso prudente de antibióticos mediante el uso de una **política de antibióticos** eficaz, aislamiento de pacientes contagiosos, limpieza periódica del entorno, desinfección y esterilización de los aparatos médicos, notificación de las infecciones, manipulación segura de agujas y otros instrumentos cortantes, y creación de servicios de salud laboral. Debe emplearse una técnica estéril en todas las intervenciones invasivas, lo cual es especialmente importante durante la colocación y manipulación de catéteres. El empleo de técnicas de barrera en el momento de la colocación de un catéter i.v. ha reducido a la mitad la tasa de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéteres. El empleo apropiado de los catéteres también supone limitar en lo posible su duración, limpiar los sistemas conectores de los catéteres siempre que se acceda a ellos, y retirarlos cuando dejan de ser necesarios.

PROFILAXIS QUIRÚRGICA

La profilaxis quirúrgica es adecuada cuando existe un alto riesgo de infección postoperatoria o cuando las consecuencias de la infección son catastróficas. La elección del antibiótico depende del lugar y del tipo de cirugía. Una clasificación útil de las intervenciones quirúrgicas basada en estos riesgos identifica cuatro grupos: heridas limpias, heridas limpias contaminadas, heridas contaminadas y heridas sucias e infectadas (tabla 198.3). El American College of Surgeons, la Surgical Infection Society y la American Academy of Pediatrics han elaborado recomendaciones clínicas sobre la profilaxis con antibióticos.

Las **heridas limpias** son heridas quirúrgicas no infectadas en las que no se observa inflamación en el sitio de la operación y no hay entrada en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario ni en la orofaringe. Estas heridas son con frecuencia consecuencia de procedimientos programados en los que se realiza una sutura primaria o se emplea drenaje cerrado. Las heridas

Tabla 198.1 Recomendaciones para la aplicación de las precauciones estándar para el cuidado de todos los pacientes en todas las instalaciones sanitarias

COMPONENTE	RECOMENDACIONES
Higiene de manos	Antes y después de cada contacto con el paciente, con independencia del empleo de guantes Tras tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados, inmediatamente tras retirar los guantes; entre contactos con pacientes Se prefieren las fricciones manuales de antisépticos con alcohol excepto cuando las manos están visiblemente manchadas con sangre u otros materiales proteináceos o si es posible que haya habido exposición a esporas (p. ej., *Clostridium difficile, Bacillus anthracis*) o a virus no recubiertos (norovirus); en dichos casos se necesita agua y jabón
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)	
Guantes	Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados; para tocar mucosas y piel no intacta Emplear higiene de manos antes y después del empleo de guantes
Bata	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente cuando se anticipe el contacto con ropas o piel expuesta con sangre o fluidos corporales, secreciones y excreciones
Mascarilla, protección ocular (gafas), mascarilla facial	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente con probabilidad de generar salpicaduras o emulsiones de sangre, fluidos corporales o secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal, para proteger al personal sanitario Para la protección del paciente, uso de mascarilla por parte del personal que inserta la aguja de anestesia epidural o que realiza mielogramas cuando es probable que se produzca una exposición prolongada del punto de inserción
Material usado en la asistencia a los pacientes	Manejarlo de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas Utilizar guantes si hay contaminación visible Llevar a cabo higiene de manos
AMBIENTE	
Control ambiental	Desarrollar procedimientos de cuidado habitual, limpieza y desinfección de superficies ambientales, especialmente superficies tocadas frecuentemente en las zonas de cuidado de pacientes
Textiles (ropa de cama) y ropa sucia	Manejarlos de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas
CUIDADO DE PACIENTES	
Procedimientos de inyección (uso de agujas y de otros objetos punzantes)	No volver a tapar, doblar, romper o manipular agujas usadas; si es necesario volver a tapar, emplear una técnica de una sola mano Emplear dispositivos de seguridad libres de agujas; colocar las agujas usadas en contenedores resistentes a pinchazos Utilice agujas y jeringuillas estériles, de un uso y desechables para cada inyección Preferentemente medicación con viales de una dosis cuando se administre a más de un paciente
Reanimación del paciente	Utilizar boquilla, bolsas de reanimación y otros aparatos de ventilación para prevenir el contacto con la boca y las secreciones orales
Emplazamiento del paciente	Priorizar habitaciones individuales si el paciente tiene un mayor riesgo de transmisión, probabilidad de contaminar el ambiente, no mantiene una higiene apropiada o tiene un mayor riesgo de contraer una infección o de desarrollar complicaciones graves después de la infección
Higiene respiratoria/protocolo de tos (contención de la fuente de secreciones respiratorias en pacientes sintomáticos) comenzando en el punto inicial del encuentro, como el área de clasificación o recepción en un servicio de urgencias o en las consultas médicas	Enseñar a las personas sintomáticas a cubrir la boca/nariz cuando estornuden o tosan y a utilizar pañuelos y desecharlos en un recipiente que no se toque Emplear higiene de manos después de haberse manchado las manos con secreciones respiratorias Utilizar mascarilla quirúrgica si se tolera o mantener una distancia física (>1 metro si es posible)

Adaptada de Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, pp 148-150.

quirúrgicas por incisión tras un traumatismo no penetrante se engloban en este grupo. En las heridas limpias *no* se recomienda profilaxis antibiótica, excepto en los pacientes con alto riesgo de infección y en circunstancias en las que las consecuencias de la infección podrían ser potencialmente mortales, como implante de un cuerpo extraño como una prótesis valvular cardiaca o derivación del líquido cefalorraquídeo, cirugía a corazón abierto para reparación de defectos estructurales y cirugía en pacientes inmunodeprimidos y niños pequeños.

Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas en las que se penetra en los aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y que no presentan una contaminación preoperatoria inusual. Estas heridas se realizan en las intervenciones que afectan a la vía biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe, en las que no existen signos de infección ni se produce una alteración importante de la técnica, así como en cirugía de urgencia con intervenciones por lo demás limpias. En las intervenciones limpias pero potencialmente contaminadas, el riesgo de contaminación es variable. Las recomendaciones para los pacientes pediátricos derivadas de datos obtenidos en adultos aconsejan realizar profilaxis en las intervenciones efectuadas en pacientes con ictericia obstructiva, en determinadas operaciones del aparato digestivo y en cirugía o instrumentación del aparato urinario en presencia de bacteriuria o uropatía obstructiva.

Las **heridas contaminadas** comprenden heridas abiertas, recientes y accidentales, negligencias importantes en una técnica quirúrgica por lo demás aséptica, derrame macroscópico procedente del aparato digestivo, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución e incisiones en las que se encuentra una inflamación aguda no purulenta.

Las **heridas sucias e infectadas** comprenden heridas penetrantes de más de 4 horas antes de la intervención, heridas con tejido desvitalizado retenido y heridas en las que es evidente la infección o en las que se han perforado vísceras. En las heridas contaminadas y sucias o infectadas está indicado el

Tabla 198.2 Síndromes clínicos con indicaciones empíricas de aislamiento basadas en la transmisión además de las precauciones estándar a la espera del diagnóstico*

SÍNDROME CLÍNICO O TRASTORNO†	POSIBLES PATÓGENOS‡	PRECAUCIONES EMPÍRICAS (INCLUYE SIEMPRE PRECAUCIONES ESTÁNDAR)
DIARREA		
Diarrea aguda con una probable causa infecciosa en paciente incontinente o con pañal	Patógenos entéricos§	Precauciones de contacto (niños y adultos)
Meningitis	*Neisseria meningitidis*	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano; mascarilla y protección facial para intubación
	Enterovirus	Precauciones de contacto en lactantes y niños
	Mycobacterium tuberculosis	Precauciones de transmisión aérea si infiltrado pulmonar Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto si hay drenaje de líquido orgánico potencialmente infeccioso
ERUPCIONES O EXANTEMAS GENERALIZADOS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		
Petequial o equimótico con fiebre (general)	*N. meningitidis*	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano
Si historia positiva de viaje a área con brote activo de FHV en los 10 días previos al comienzo de la fiebre	Virus de Ébola, Lassa, Marburg	Precauciones de gotitas más precauciones de contacto, con protección facial/ocular, recalcando las medidas de seguridad frente a los objetos puntiagudos y las precauciones de barrera cuando sea probable la exposición a la sangre. Utilizar protección respiratoria N95 o superior cuando se realice un procedimiento generador de aerosoles
Vesicular	Virus de la varicela-zóster, herpes simplex, viruela, vaccinia	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
	Virus vaccinia	Precauciones de contacto solo si hay probabilidad de herpes simplex, zóster localizado o en un huésped inmunocompetente o virus vaccinia
Maculopapular con tos, coriza y fiebre	Virus de la rubéola (sarampión)	Precauciones de transmisión aérea
INFECCIONES RESPIRATORIAS		
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en lóbulo superior en un paciente no infectado por el VIH o en un paciente con riesgo bajo de infección por el VIH	*M. tuberculosis*, virus respiratorios, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente infectado por VIH o en un paciente con riesgo alto de infección por VIH	*M. tuberculosis*, virus respiratorios, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto. Emplear protección ocular/facial si se anticipa un procedimiento generador de aerosoles o contacto con secreciones respiratorias Si es improbable la tuberculosis y no se dispone de HAIA o respiradores, emplear precauciones de gotitas en lugar de las precauciones de transmisión aérea La tuberculosis es más probable en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente con historia de viaje reciente (10-21 días) a países con brotes activos de SARM, gripe aviar	*M. tuberculosis*, virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG-CoV), gripe aviar	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto más protección ocular Si SRAG y tuberculosis improbables, emplear precauciones de gotitas en lugar de precauciones de transmisión aérea
Infecciones respiratorias, sobre todo bronquiolitis y neumonía, en lactantes y niños de corta edad	Virus respiratorio sincitial, virus paragripal, adenovirus, virus de la gripe, metaneumovirus humano	Precauciones de contacto más precauciones de gotitas; se pueden suspender las precauciones de gotitas cuando se haya descartado adenovirus y la gripe
INFECCIÓN CUTÁNEA O DE HERIDAS		
Absceso o herida que drena y que no puede cubrirse	*S. aureus* (SASM o SARM), estreptococo del grupo A	Precauciones de contacto Añadir precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano adecuado en caso de sospecha de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A

*Los profesionales del control de la infección deben modificar o adaptar esta tabla de acuerdo a las condiciones locales. Para asegurarse de que siempre se cumplan las precauciones empíricas adecuadas, los hospitales han de tener sistemas para evaluar a los pacientes de modo rutinario de acuerdo a estos criterios como parte de la atención médica previa al ingreso y en el ingreso.

†Los pacientes con los síndromes o afecciones recogidos en la tabla pueden presentar signos o síntomas atípicos (p. ej., los neonatos y adultos con tos ferina pueden no tener tos paroxística o intensa). El índice de sospecha del clínico debe guiarse por la prevalencia de las afecciones específicas en la comunidad, así como por el juicio clínico.

‡No se pretende que los microorganismos que figuran en la lista representen los diagnósticos completos, o incluso más probables, sino más bien los posibles agentes causales que requieren precauciones adicionales a las precauciones estándar hasta que puedan descartarse.

§Estos patógenos incluyen *Escherichia coli* O157:H7 enterohemorrágico, género *Shigella*, virus de la hepatitis A, norovirus, rotavirus, *Clostridium difficile*.

FHV, fiebre hemorrágica viral; HAIA, habitaciones de aislamiento de la infección por transmisión aérea; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention website, http://www.cdc.gov/hicpac/2007ip/2007ip_table2.html.

tratamiento antibiótico y puede ser necesario mantenerlo durante varios días. En estos pacientes, el tratamiento antibiótico se considera más terapéutico que verdaderamente profiláctico.

Los antibióticos profilácticos deben administrarse preferiblemente por vía i.v. una hora antes de la incisión de la piel con la intención de tener en ese momento concentraciones séricas máximas del fármaco presentes en sangre y tejidos. Deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas de los antibióticos hasta que se cierre la incisión. Puede requerirse una dosificación antibiótica intraoperatoria si se prolonga la intervención quirúrgica y/o el antibiótico que se está utilizando tiene una corta semivida intravascular. No se recomienda la continuación de la terapia profiláctica después del procedimiento. En casos de cirugía contaminada se continúa con

Tabla 198.3 Procedimientos quirúrgicos habituales en los que se recomienda profilaxis antibiótica perioperatoria

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	PATÓGENOS PROBABLES	FÁRMACOS RECOMENDADOS	ALTERNATIVA NO β-LACTÁMICO
HERIDAS LIMPIAS			
Cirugía cardiaca (p. ej., cirugía a corazón abierto) Cirugía vascular Neurocirugía Cirugía ortopédica (p. ej., artroplastia de sustitución)	Flora cutánea, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina o cefuroxima	Clindamicina o vancomicina
HERIDAS LIMPIAS CONTAMINADAS			
Cirugía de cabeza y cuello que penetra en la cavidad bucal o la faringe	Flora cutánea, anaerobios bucales, estreptococos bucales	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam	Clindamicina
Cirugía digestiva y genitourinaria	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos	Cefazolina + metronidazol, cefotetán o piperacilina-sulbactam Si está afectado el colon, considerar la reducción bacteriana con neomicina o eritromicina por vía oral	Clindamicina
HERIDAS CONTAMINADAS			
Heridas traumáticas (p. ej., fracturas múltiples)	Flora cutánea	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
HERIDAS SUCIAS			
Apendicectomía, heridas abdominales con penetración, cirugía colorrectal	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina, cefotetán o ampicilina-sulbactam	Clindamicina + aminoglucósido

Adaptada de Bratzler DW, Dellinger PD, Olsen KM, et al: Clinical practice guidelines from antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health Syst Pharm* 70:195-283, 2013.

el tratamiento antibiótico de la infección en el lugar quirúrgico. Los fármacos administrados en el postoperatorio como profilaxis no reducen la tasa de infección. En los pacientes sometidos a intervenciones en el colon se pueden usar antibióticos adicionales por vía oral y también se deben administrar el día anterior a la cirugía.

La selección de la pauta antibiótica para la profilaxis se basa en la intervención, los microorganismos contaminantes esperados y el antibiótico. Debido a la extensa gama de antibióticos disponibles actualmente, muchos regímenes son aceptables (v. tabla 198.2).

SALUD LABORAL

La salud laboral es importante en el control de la infección hospitalaria porque los trabajadores tienen riesgo de contraer infecciones a partir de los pacientes y los trabajadores infectados suponen un riesgo para los pacientes. Este riesgo se reduce al mínimo utilizando las precauciones estándar y la higiene de manos antes y después de cualquier contacto con pacientes. Dentro de los hospitales, los servicios de salud laboral o los departamentos de salud y seguridad laboral gestionan las cuestiones relacionadas con la salud de los trabajadores. Se deben efectuar pruebas de detección selectiva de enfermedades infecciosas en los nuevos trabajadores. Es necesario anotar sus antecedentes vacunales y se les deben ofrecer las vacunas necesarias.

Todos los profesionales sanitarios (médicos o no médicos, retribuidos o voluntarios, a tiempo completo o parcial, estudiantes o no estudiantes, con o sin responsabilidad en la atención de los pacientes) que trabajan en instalaciones que proporcionan asistencia sanitaria a los pacientes (ingresados o ambulatorios, públicos o privados) deben estar inmunizados frente al **sarampión**, la **rubéola** y la **varicela**. Todos los trabajadores que puedan estar expuestos a sangre o fluidos corporales deben estar vacunados contra la **hepatitis B.** En las instituciones pediátricas, se debe instar a los trabajadores con contacto con pacientes a que reciban la vacuna de **refuerzo de la tos ferina**. Se recomienda enfáticamente la vacunación anual contra la **gripe** de todos los profesionales sanitarios, y las instituciones están siendo clasificadas por grados de modo público en relación con las tasas de inmunización de los empleados como medida de la calidad de la atención médica. Muchos centros sanitarios obligan en la actualidad a vacunarse contra la gripe a los trabajadores a menos que existan razones médicas legítimas para no vacunarse. Este programa disminuye la enfermedad y el absentismo de la plantilla durante la temporada de gripe y reduce las IAAS. Deben fomentarse las vacunaciones y, dentro de lo posible, deben ser gratuitas para favorecer el cumplimiento. Todos los profesionales sanitarios cuyas tareas impliquen contacto cara a cara con pacientes con **tuberculosis** confirmada o sospechada (incluyendo los transportistas), deben incluirse en un programa de vigilancia de tuberculosis en el momento de su contratación y pueden requerir nuevos análisis periódicamente si se determina que el lugar de trabajo es un ambiente de alta prevalencia de tuberculosis.

Todos los consultorios y hospitales debe cumplir las reglas elaboradas por la U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) y contar con directrices escritas sobre la exclusión del personal infectado. Se debe alentar a los trabajadores a que no vayan a trabajar si están enfermos. Se deben llevar a cabo sesiones educativas periódicas para asegurar que toda la plantilla conoce los métodos de PCI y que se adhiere a las directrices de control.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 199
Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Ana M. Vaughan y Susan E. Coffin

Más de 20 millones de niños menores de 5 años de edad acuden a centros de cuidado infantil. Estos centros incluyen programas a jornada parcial o completa en guarderías o centros preescolares y programas de jornada completa en centros autorizados o en hogares particulares. Independientemente de la edad de inicio, los niños que acuden a este tipo de servicios son más propensos a contraer infecciones, principalmente por la exposición a grupos numerosos de niños.

Los centros de cuidado infantil pueden clasificarse según el número de niños inscritos, su edad, su estado de salud y el tipo de centro. Tal como se definen en Estados Unidos, los **centros de cuidado infantil** pueden ser

guarderías, centros familiares pequeños y grandes para el cuidado de niños y centros para niños enfermos o con necesidades especiales. Los centros están autorizados y regulados por los gobiernos de los estados y habitualmente atienden a un número de niños superior a los cuidados en sus domicilios. Por otro lado, los **centros familiares de cuidado infantil** pueden ser pequeños (1-6 niños) o grandes (7-12 niños), pueden ser para todo el día o parte de él y pueden prestar atención diaria regular o estar diseñados para uso esporádico. Generalmente no están autorizados o registrados, dependiendo de los requisitos estatales.

A pesar de que la mayoría de los niños que acuden a centros de cuidado infantil lo hacen en hogares de cuidados infantiles, la mayor parte de los estudios sobre enfermedades infecciosas en lactantes y niños que comienzan a andar se han realizado en guarderías. Prácticamente cualquier microorganismo tiene la posibilidad de propagarse y producir enfermedad en el entorno de una guardería. Los estudios epidemiológicos han constatado que los niños de guarderías presentan de 2 a 18 veces más probabilidades de contraer una serie de enfermedades que los que no acuden a un centro de este tipo (tabla 199.1). Los niños que asisten a guarderías tienen más riesgo de recibir más tratamientos antibióticos durante periodos más prolongados y de contraer microorganismos resistentes a los mismos. La transmisión de los agentes infecciosos en grupo depende de la edad y el estado inmunitario de los niños, la estación del año, los hábitos higiénicos, el hacinamiento y las características ambientales de los centros. Las características del patógeno, como su infecciosidad, capacidad de sobrevivir en el ambiente y virulencia, también influyen en la transmisión en los centros de cuidados infantiles. Las tasas de infección, la duración de la enfermedad y el riesgo de hospitalización tienden a disminuir en los niños de guarderías tras los 6 primeros meses de asistencia y después de los 3 años de edad decrecen hasta las cifras observadas en los niños que permanecen en casa. Los cuidadores también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas, especialmente en el primer año de trabajo con niños en este tipo de instalaciones.

Tabla 199.1 Enfermedades infecciosas en el contexto de los cuidados infantiles

ENFERMEDAD	MAYOR INCIDENCIA CON LOS CUIDADOS INFANTILES
INFECCIONES RESPIRATORIAS	
Otitis media	Sí
Sinusitis	Probablemente
Faringitis	Probablemente
Neumonía	Sí
INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO	
Diarrea (rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus entéricos, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Shigella*, *Escherichia coli* O157:H7 y *Clostridium difficile*)	Sí
Hepatitis A	Sí
ENFERMEDADES CUTÁNEAS	
Impétigo	Probablemente
Sarna	Probablemente
Pediculosis	Probablemente
Tiña (dermatofitosis)	Probablemente
INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS	
Haemophilus influenzae tipo b	No*
Neisseria meningitidis	Probablemente
Streptococcus pneumoniae	Sí
MENINGITIS ASÉPTICA	
Enterovirus	Probablemente
INFECCIONES POR HERPESVIRUS	
Citomegalovirus	Sí
Virus de la varicela-zóster	Sí
Virus del herpes simple	Probablemente
INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA SANGRE	
Hepatitis B	Algunos casos notificados
VIH	No hay casos notificados
Hepatitis C	No hay casos notificados
ENFERMEDADES PREVENIBLES POR LAS VACUNAS	
Sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos	No establecido
Poliomielitis	No
H. influenzae tipo b	No*
Varicela	Sí
Rotavirus	Sí

*No en la era posvacunal; sí en la era prevacunal.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **infecciones respiratorias** y la **gastroenteritis** son las enfermedades más frecuentes relacionadas con tales centros. Estas infecciones afectan a los niños y a los contactos domésticos, así como al personal de los centros, y pueden extenderse a la comunidad. La gravedad de la enfermedad causada por un determinado patógeno respiratorio o entérico depende del estado de salud previo, el inóculo y las exposiciones previas al patógeno, ya sea mediante infección o vacunación. En centros de cuidado infantil rara vez se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B (VHB). No se ha descrito la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en entornos de cuidados infantiles. Algunos microorganismos, como el citomegalovirus (CMV) y el parvovirus B19, pueden tener consecuencias graves para el feto y en personas inmunodeprimidas. Como muchos trabajadores en centros de cuidados infantiles son mujeres en edad fértil, se las debe alentar a hablar de los posibles riesgos con su médico si se quedan embarazadas. Las infecciones e infestaciones cutáneas y capilares se contraen por contacto con la lencería del hogar o la ropa contaminada o por un contacto personal estrecho, que es inevitable en entornos de cuidados infantiles.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias suponen la mayoría de las enfermedades relacionadas con los centros de cuidado infantil. Los niños menores de 2 años que acuden a estos centros presentan más infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores que los de la misma edad que no van a estos centros. Los microorganismos responsables de estas enfermedades son similares a los que circulan en la comunidad y entre ellos figuran el virus respiratorio sincitial (VRS), los virus paragripales, los virus de la gripe, los metaneumovirus humanos, los adenovirus, los rinovirus, los coronavirus, el parvovirus B19 y *Streptococcus pneumoniae.*

Las infecciones de las vías respiratorias superiores, entre ellas la **otitis media,** se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes de estas infecciones. El riesgo de otitis media es 2-3 veces mayor en los niños que acuden a guarderías que en los que son cuidados en sus casas. La otitis media es responsable de la mayor parte del consumo de antibióticos en niños de 2-3 años en guarderías. Estos niños tienen también un mayor riesgo de otitis media recurrente, lo que aumenta aún más el uso de antibióticos en esta población. Se ha demostrado una reducción tanto de la otitis media como del uso de antibióticos por la aplicación de la vacunación contra el neumococo. Aunque los niños atendidos en estos centros adquieren de forma más precoz el estado de portador faríngeo de estreptococo del grupo A, son infrecuentes los brotes epidémicos de este microorganismo. La vacunación **antigripal** de los lactantes pequeños reduce la infección gripal y las secuelas secundarias tanto en el niño como en los adultos que le atienden, y tanto en su hogar como en los entornos de cuidados infantiles. Después de la adopción de la vacuna acelular contra la tos ferina, los incrementos en los agregados de casos y los brotes de infecciones producidas por *Bordetella pertussis* han llevado a la detección de una inmunidad poco duradera, de manera que los niños mayores y los adultos sirven como reservorios de la infección.

La transmisión de estos microorganismos habitualmente se produce por contacto directo o indirecto con las gotitas respiratorias de un niño infectado. En los entornos de cuidados infantiles es frecuente que se contaminen las superficies cuando los niños se llevan los juguetes a la boca, babean, y tosen o estornudan. Además, algunos patógenos respiratorios extienden mediante gotitas grandes que habitualmente pueden recorrer 1-2 m. Sin embargo, el contacto íntimo entre niños es una parte habitual del juego y de los cuidados de los niños pequeños, y facilita la transmisión. Las superficies más habituales desde las que se diseminan las gotitas transportadas por el aire son las manos, por lo que la forma más eficaz de controlar la infección en el entorno de cuidados infantiles es un buen lavado de manos.

INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO

La **diarrea** infecciosa aguda es 2-3 veces más frecuente en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los atendidos en sus casas. Los brotes

de diarrea son habituales en estos centros y generalmente están producidos por virus entéricos, como calicivirus, adenovirus entéricos y astrovirus, o por parásitos intestinales, como *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium*. Se ha observado una reducción intensa y mantenida de la incidencia de la infección por rotavirus desde la introducción del programa de vacunación contra rotavirus en 2006, y es probable que esta tendencia también se refleje en la población que asiste a cuidados infantiles. Los **enteropatógenos** bacterianos, como *Shigella* y *Escherichia coli* O157:H7 y, menos a menudo, *Campylobacter, Clostridium difficile* y *Bacillus cereus* también han provocado epidemias de diarrea en centros de cuidado infantil. En raras ocasiones han aparecido brotes de diarrea por *Salmonella* en estos centros, ya que la diseminación persona a persona es infrecuente en el caso de este microorganismo. La hepatitis A en niños que acuden a guarderías ha originado epidemias extensas en la comunidad.

La **hepatitis A** suele ser leve o asintomática en los niños pequeños y se diagnostica cuando la enfermedad se manifiesta en niños mayores o adultos. Los enteropatógenos y el VHA se transmiten en las guarderías por vía fecal-oral y también se pueden transmitir por alimentos o agua contaminados. Los niños portadores de pañales constituyen una fuente de riesgo para la diseminación de infecciones del tracto gastrointestinal a través de la vía fecal-oral. Por tanto, las infecciones entéricas y la infección por el VHA son más habituales en los centros donde se atienden niños que no controlan los esfínteres y donde no existen unas prácticas higiénicas adecuadas. Los enteropatógenos más frecuentes, como rotavirus y *G. lamblia,* se caracterizan por inóculos infecciosos bajos y tasas altas de excreción asintomática entre los niños que acuden a centros de cuidados infantiles, características que facilitan la transmisión y los brotes.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las infecciones o infestaciones cutáneas que se detectan con más frecuencia en los niños de centros de cuidado infantil son el impétigo producido por *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A, la pediculosis, la sarna, la tiña de la cabeza, la tiña corporal y el molusco. Muchas de estas enfermedades se diseminan por contacto con lencería del hogar, ropa, cepillos o sombreros infectados y a través del contacto personal directo. Estos casos afectan sobre todo a niños >2 años de edad. Se desconoce la magnitud de estas infecciones e infestaciones en los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

El **parvovirus B19**, que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad), se propaga por vía respiratoria y se ha asociado a brotes en centros de cuidados infantiles. El eritema es una manifestación sistémica y, una vez que aparece, el niño deja de ser contagioso (v. cap. 278). Al igual que en el caso del CMV, las embarazadas y los huéspedes inmunodeprimidos son quienes presentan un mayor riesgo para su salud, debido a los respectivos riesgos de pérdida fetal y crisis aplásicas.

MICROORGANISMOS INVASIVOS

Antes de la vacunación universal, la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b era más frecuente en los niños que acudían a centros de cuidado infantil que en los que recibían cuidados domiciliarios. Aunque la mayor incidencia de infección invasiva por *H. influenzae* en la población pediátrica sigue dándose en niños menores de 5 años, en la actualidad la enfermedad se debe sobre todo a *H. influenzae* no tipificable; en Estados Unidos no se han descrito brotes de *H. influenzae* tipo b o no tipificable en niños mayores de 5 años.

Los datos sugieren que el riesgo de enfermedad primaria por *Neisseria meningitidis* es mayor en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los que permanecen en sus casas. La asistencia a estos centros se asocia también al estado de portador nasal de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enfermedad neumocócica invasiva, especialmente en los niños con antecedentes de otitis media recurrente y uso de antibióticos. Se ha descrito la diseminación secundaria de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* lo que indica la posibilidad de aparición de brotes en este contexto. El empleo rutinario de la vacuna meningocócica conjugada ha disminuido la incidencia de la enfermedad invasiva y ha reducido el estado de portador de los serotipos de *S. pneumoniae* que contiene la vacuna tanto en el niño vacunado como en sus hermanos. En un futuro próximo se prevé el uso universal de la vacuna meningocócica conjugada en niños <2 años, lo que alterará la epidemiología de la enfermedad meningocócica en este grupo de edad. Se han descrito epidemias de meningitis aséptica en niños de centros de cuidados infantiles, sus padres y sus profesores.

HERPESVIRIDAE

Hasta el 70% de los niños con pañales que se infectan con el **CMV** eliminan el virus por la orina y la saliva durante periodos prolongados. Los niños infectados por CMV a menudo transmiten el virus a otros niños con los que tienen contacto, así como al 8-20% de sus cuidadores y madres al año. La transmisión tiene lugar por el contacto con saliva u orina infectadas. La abrumadora mayoría de las infecciones por CMV, tanto primarias como reactivaciones, en niños sanos produce la diseminación asintomática de este microorganismo; en cualquier caso, esto puede provocar un riesgo sanitario en cuidadoras embarazadas sin infecciones previas o en personas inmunodeprimidas. Todavía no hay ninguna vacuna autorizada contra el CMV, pero se está investigando, y ensayos recientes muestran la tolerabilidad y la inmunogenia de candidatos a vacunas contra el CMV (v. cap. 282).

La **varicela** se ha transmitido frecuentemente en los centros de cuidado infantil, pero la vacunación sistemática contra este virus ha reducido este riesgo. Los niños vacunados que se infectan con varicela suelen presentar síntomas y signos atípicos y leves, lo que puede provocar una detección tardía y facilitar su diseminación a contactos susceptibles. Es necesario aclarar más el papel de las guarderías en la propagación del **virus del herpes simple**, especialmente durante los episodios de gingivoestomatitis.

MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR LA SANGRE

Debido a que es imposible identificar a todos los niños que pueden desarrollar una infección de este tipo, como hepatitis B, C o D o VIH, resulta fundamental que se tomen precauciones estandarizadas de forma rutinaria para reducir el riesgo de transmisión de estos virus y otros patógenos. La transmisión de la hepatitis B entre los niños de centros de cuidado infantil se ha confirmado en pocos casos, pero es poco frecuente y depende en parte de la implantación de la vacunación universal de los lactantes contra el VHB. No se han notificado casos de transmisión de hepatitis C o D en estos centros.

En el pasado se han planteado preocupaciones por el riesgo de transmisión del VIH en centros de cuidado infantil y el contagio de infecciones oportunistas por los niños infectados por el VIH que asisten a este tipo de centros. Es importante señalar que no se han descrito casos de transmisión del VIH en centros de cuidados extradomiciliarios. En los niños infectados por VIH que acuden a guarderías debe mantenerse al día el calendario vacunal y se debe vigilar la exposición a enfermedades infecciosas.

Teóricamente puede producirse la transmisión de patógenos transportados por la sangre cuando hay contacto entre la sangre o los líquidos corporales y una membrana mucosa o una herida abierta. Aunque es una preocupación frecuente, es poco probable que los patógenos transportados por la sangre se diseminen porque el niño **muerda** a sus compañeros. La mayoría de las mordeduras no laceran la piel y, en caso de que produzcan heridas, la boca no permanece lo suficientemente en contacto con la víctima como para transferir sangre de la víctima al niño que ha mordido. Si hay preocupaciones sobre la transmisión de infecciones por VHB, VHC o VIH, se recomienda comprobar el estado del niño mordedor más que el de la víctima mordida como parte del proceso de evaluación inicial.

USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema significativo a escala mundial, que amenaza a la salud de los niños que acuden a centros de cuidados infantiles porque ha crecido de forma espectacular la frecuencia de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos de uso habitual. Se estima que los niños de cuidados infantiles tienen una probabilidad 2-4 veces mayor de recibir un antibiótico, y que reciben ciclos de antibióticos más prolongados, que niños de la misma edad atendidos en sus casas. Además, la duración media del tratamiento antibiótico es 4 veces mayor en los niños que acuden a estos centros. Esta frecuencia de empleo de antibióticos, junto con la propensión a la transmisión de patógenos de persona a persona en un ambiente hacinado, ha tenido como consecuencia un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los aparatos respiratorio y digestivo, como *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, E. coli* O157:H7 y el género *Shigella*.

S. aureus resistente a meticilina **(SARM),** que históricamente se encontraba principalmente en el entorno asistencial, actualmente es prevalente en el entorno comunitario. Se considera que la asistencia a centros de día es un factor de riesgo de colonización por SARM, y el estado de portador se asocia a mayor riesgo de infección y transmisión. Estudios de vigilancia poblacionales han mostrado un aumento de las infecciones, tanto invasivas como no invasivas, por SARM en las dos últimas décadas. En la actualidad hay pocos estudios a gran escala que hayan investigado la epidemiología de *S. aureus* en el entorno de cuidados infantiles.

PREVENCIÓN

En los centros de cuidado infantil deben existir protocolos escritos diseñados para evitar o controlar la propagación de microorganismos infecciosos, así como actualizarse periódicamente. Todos los programas deben disponer de un consultor especializado para ayudar en el desarrollo y puesta en marcha de políticas de prevención y control de infecciones (PCI) (v. cap. 198). Los estándares de higiene personal y ambiental deben incluir el mantenimiento de registros de las vacunaciones habituales de los niños y el personal, políticas apropiadas de exclusión de niños y cuidadores enfermos, limpieza ambiental dirigida a las zonas más contaminadas, cumplimiento de los procedimientos adecuados para el cambio de pañales, manipulación adecuada de los alimentos, manipulación de mascotas y vigilancia y notificación de las enfermedades transmisibles. El personal implicado en la preparación de alimentos no debe cambiar pañales. Una **higiene de manos** adecuada y exhaustiva es el factor más importante para reducir las enfermedades infecciosas en los centros de cuidado infantil. Se deben poner en marcha estrategias educativas para mejorar el cumplimiento de estos estándares. Los niños que presenten riesgo de introducir una enfermedad infecciosa no deben acudir a estos centros hasta que dejen de ser contagiosos (tablas 199.2 y 199.3).

La vacunación sistemática tiene un efecto beneficioso confirmado sobre la salud de los niños en entornos de cuidados infantiles. En Estados Unidos

Tabla 199.2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Clostridium difficile	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a ser normal para que pueda volver a cuidados infantiles. No se deben realizar estudios para determinar la curación ni la prueba repetida en niños asintomáticos en los que se había diagnosticado previamente *C. difficile*	Se debe excluir a los contactos sintomáticos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor que dos deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario ningún estudio en los contactos asintomáticos
Infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), incluida infección por *E. coli* O157:H7	Exclusión hasta que 2 coprocultivos (obtenidos al menos 48 h después de que se haya suspendido el tratamiento antimicrobiano, si se ha administrado) sean negativos, y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño. Algunos departamentos de salud tienen políticas de exclusión menos estrictas para los niños que se han recuperado de una infección por cepas poco virulentas de STEC	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos. En los brotes por cepas virulentas de STEC, los coprocultivos de los contactos asintomáticos pueden ayudar a controlar la propagación Los centros con casos deben rechazar nuevos ingresos durante un brote de diarrea por STEC
Faringitis estreptocócica	Exclusión hasta al menos 12 horas después de haber comenzado el tratamiento	Los contactos sintomáticos de los casos documentados de infección estreptocócica del grupo A deben ser analizados y tratados si los resultados de las pruebas son positivos
Impétigo	Sin exclusión si ya se ha iniciado el tratamiento, y siempre que las lesiones de la piel expuesta estén tapadas	No se requiere intervención a menos que se desarrollen nuevas lesiones
Infección por el virus de la hepatitis A (VHA)	Pruebas serológicas para confirmar la infección por el VHA en los casos sospechosos Exclusión hasta 1 semana después de la aparición de ictericia	En centros con niños con pañales, si se confirma ≥1 caso en niños o en el personal o asistentes, o ≥2 casos en personas que conviven con el personal o asistentes, debe administrarse a todo el personal y asistentes no inmunizados la vacuna contra la hepatitis A (HepA) o inmunoglobulina intramuscular (IMIG) en los 14 días siguientes a la exposición En centros sin niños con pañales debe administrarse HepA o IGIM a los contactos escolares no inmunizados del caso índice Los receptores de IGIM asintomáticos pueden volver después de haber recibido IGIM
Infección por *Salmonella* de serotipos no tifoideos o *Salmonella* de serotipo desconocido	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a la normalidad para poder volver al centro de cuidado infantil. No hacen falta los resultados negativos del coprocultivo para *Salmonella* de serotipos distintos a Typhi y Paratyphi	Los contactos sintomáticos deben ser excluidos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa No se requieren coprocultivos en los contactos asintomáticos
Infección por *Salmonella* serotipos Typhi o Paratyphi	Exclusión hasta que 3 coprocultivos consecutivos obtenidos al menos 48 h después del final del tratamiento antimicrobiano sean negativos, las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño esté en el programa	Cuando se identifica una infección por *Salmonella* serotipo Typhi en un miembro del personal que atiende a un niño, se puede consultar con los departamentos de sanidad locales o estatales sobre las regulaciones para la duración de la exclusión y las pruebas, porque puede variar de unas jurisdicciones a otras
Infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*	Exclusión solo si las lesiones cutáneas supuran y no pueden cubrirse con un vendaje impermeable al agua	Higiene de manos meticulosa; no se recomiendan cultivos de los contactos

(Continúa)

Tabla 199.2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico *(cont.)*

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Parotiditis	Exclusión hasta 5 días después del comienzo del aumento de tamaño de la glándula parótida	En el marco de un brote, las personas sin documentación de inmunidad deben ser inmunizadas o excluidas Puede realizarse la readmisión inmediata después de la inmunización Las personas no inmunizadas deben ser excluidas durante ≥26 días después del comienzo de la parotiditis en el último caso. Se debe ofrecer una 2.ª dosis de la vacuna SPR (o SPRV, si procede según la edad del paciente) a todos los estudiantes (incluyendo los que ya han acabado la educación secundaria) y a todos los profesionales sanitarios nacidos en 1957 o después que solo hayan recibido una dosis de vacuna SPR. También se puede valorar una 2.ª dosis de SPR durante los brotes en niños en edad preescolar que hayan recibido una dosis de SPR. Las personas no vacunadas previamente con 2 dosis de una vacuna que contenga parotiditis a las que salud pública identifiqué que tienen mayor riesgo de parotiditis por un brote deben recibir una 3.ª dosis de una vacuna que contenga parotiditis para mejorar la protección contra esta enfermedad y sus complicaciones asociadas
Infestación por *Pediculosis capitis* (piojo de la cabeza)	Tratamiento al final del día de programa y readmisión al haber completado el primer tratamiento. No se debe excluir a los niños, ni se les debe enviar a casa pronto del colegio, por piojos en la cabeza, porque está infestación tiene un contagio bajo en las aulas	Los convivientes y los contactos íntimos deben ser explorados y tratados si están infestados No se requiere la exclusión
Rubéola	Exclusión hasta 7 días después del comienzo de la erupción por infección posnatal	Durante un brote se debe vacunar a los niños sin datos de inmunidad, o se les debe excluir durante 21 días después del inicio del exantema del último caso del brote. Se debe evaluar a las contactos embarazadas
Sarampión	Exclusión hasta 4 días después de que haya comenzado la erupción y cuando el niño sea capaz de participar	Inmunizar a los niños expuestos sin datos de inmunidad en las 72 h siguientes a la exposición Los niños que no reciban una vacuna en las 72 h siguientes o que permanezcan sin inmunizar después de la exposición deben ser excluidos hasta al menos 2 semanas después de la aparición de la erupción en el último caso de sarampión
Sarna	Exclusión hasta después del tratamiento administrado	Los contactos íntimos con contacto cutáneo prolongado deben recibir profilaxis La ropa de cama y las ropas en contacto con personas infectadas deben ser lavadas
Shigelosis	Exclusión hasta que haya finalizado el tratamiento y uno o más coprocultivos después del tratamiento sean negativos para el género *Shigella*, y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. Algunos estados pueden precisar más de 1 coprocultivo negativo	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos
Tos ferina	Exclusión hasta que se hayan cumplido 5 días del tratamiento antimicrobiano recomendado si se sospecha tos ferina. Se debe excluir a los niños y profesionales que rechacen el tratamiento hasta que hayan transcurrido 21 días tras el inicio de la tos	Debe administrarse inmunización y quimioprofilaxis tal como se recomienda para los contactos domiciliarios Los niños y el personal sintomáticos deben ser excluidos hasta haber completado un tratamiento antimicrobiano de 5 días Los adultos no tratados deben ser excluidos hasta 21 días después del comienzo de la tos
Tuberculosis	Se considera que la mayor parte de los niños menores de 10 años no son contagiosos. En los que tienen enfermedad activa, exclusión hasta que el médico o la autoridad del departamento de salud determine que ya no es infeccioso No se requiere la exclusión en el caso de infección tuberculosa latente (ITBL)	El personal del departamento de salud local debe ser informado para realizar la investigación de los contactos
Varicela	Exclusión hasta que se hayan formado costras en todas las lesiones, o, en personas vacunadas sin costras, hasta que no aparezcan nuevas lesiones en un periodo de 24 h	En personas sin datos de inmunidad, se debe administrar la vacuna contra la varicela, idealmente en los primeros 3 días, aunque hasta 5 días después de la exposición, o, cuando este indicado, se debe administrar inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVariZ) hasta 10 días después de la exposición; si no se dispone de IGVariZ, se debe valorar la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como alternativa. Si no se puede administrar la vacuna y no está indicada la IGVariZ/IGIV, se puede valorar el tratamiento oral preventivo con aciclovir o valaciclovir

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics (Table 2.3, pp 130-135).

Tabla 199.3 Recomendaciones generales sobre la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil

SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Enfermedad que impide la participación en actividades, determinado por el personal que atiende al niño	Exclusión hasta que se haya resuelto la enfermedad y el niño sea capaz de participar en las actividades
Enfermedad que requiere una atención mayor de la que puede proporcionar el personal sin comprometer la salud y la seguridad de otros niños	Exclusión o colocación en un ambiente de cuidados donde pueden proporcionarse unos cuidados adecuados sin comprometer la atención de otros niños
Enfermedad grave sugerida por fiebre con cambios conductuales, letargo, irritabilidad, llanto persistente, dificultad respiratoria o erupción progresiva	Evaluación médica y exclusión hasta que los síntomas se hayan resuelto
Dolor abdominal persistente (≥2 h) o dolor abdominal intermitente asociado a fiebre, deshidratación u otros síntomas o signos sistémicos	Evaluación médica y exclusión hasta que hayan desaparecido los síntomas
Vómitos ≥2 veces en las 24 h previas	Exclusión hasta que los síntomas hayan desaparecido salvo que se determine que los vómitos se deben a una enfermedad no transmisible y el niño se pueda mantener hidratado y participar en actividades
Diarreas y las heces no están contenidas en el pañal o si se producen accidentes fecales en un niño que normalmente es continente; si la frecuencia de las deposiciones es ≥2 por encima de lo normal para el niño o las heces contienen sangre o moco	Evaluación médica de las heces con sangre o moco; exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o cuando los niños que controlan los esfínteres no tengan episodios de incontinencia y cuando la frecuencia de las deposiciones sea menor que 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño/24 h
Lesiones orales	Exclusión si no puede controlar el babeo, si no puede participar por otros síntomas, o hasta que se considere que el niño o el miembro del personal no es infeccioso (lesiones de menor tamaño o resueltas)
Lesiones cutáneas	Exclusión si las lesiones son exudativas y no se pueden cubrir con un apósito impermeable

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics (Table 2.2, p 129).

existen 16 enfermedades y microorganismos contra los que todos los niños deben estar vacunados, salvo en caso de contraindicaciones: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, hepatitis A y B, varicela, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae,* rotavirus, *N. meningitidis,* gripe y virus del papiloma humano (v. cap. 197). Las tasas de vacunación entre los niños de guarderías autorizadas son altas, en parte gracias a las leyes que existen en casi todos los estados con un calendario vacunal obligatorio en este grupo de población. Las vacunas contra la gripe, *H. influenzae* tipo b, rotavirus, varicela, *S. pneumoniae* y hepatitis A y B también benefician a los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

Las personas que proporcionan cuidados infantiles deben recibir todas las vacunaciones recomendadas sistemáticamente para los adultos, incluyendo un refuerzo de Tdpa (toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular), y someterse a una evaluación sanitaria antes de comenzar a trabajar, incluida una prueba cutánea de tuberculina o el análisis de sangre para determinar la liberación de interferón-γ. Se deben notificar a las autoridades locales de salud pública todos los casos de enfermedad transmisible que afectan a los niños o al personal de estos centros.

ESTÁNDARES

Cada estado cuenta con estándares específicos de autorización e inspección de los diferentes centros de cuidado infantil. La American Academy of Pediatrics, la American Public Health Association y el National Resource Center publican de forma conjunta estándares exhaustivos de salud y seguridad que pueden ser utilizados por los pediatras y otros profesionales sanitarios para orientar las decisiones sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas en centros de cuidados infantiles (disponibles en http://nrckids.org/CFOC). Además, la **National Association for the Education of Young Children (NAEYC),** una organización profesional para el fomento de la educación en la primera infancia y la acreditación de voluntarios, tiene cada vez más reconocimiento como fuente de normas sobre salud y seguridad en centros de cuidados infantiles (http://www.naeyc.org/). Se pueden revisar las normas específicas de todos los estados en la página web del **National Center on Early Childhood Quality Assurance** del U.S. Department of Health and Human Services (https://childcareta.acf.hhs.gov/licensing).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 200

Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

John C. Christenson y Chandy C. John

Los niños realizan viajes internacionales cada vez con mayor frecuencia y a destinos más «exóticos» que plantean riesgos de lesiones y enfermedades únicas. En comparación con los adultos, los niños tienen *menos* probabilidades de recibir consejos previos al viaje y *más* probabilidades de ser vistos por un profesional sanitario o de ser hospitalizados cuando vuelven por una enfermedad relacionada con el viaje. Los médicos de atención primaria se enfrentan al reto de hacer un viaje seguro y saludable para su paciente, ya sea el viaje por turismo, estudios en el extranjero, visita a amigos y familiares o voluntariado. Siempre que sea posible, se anima a los profesionales sanitarios a consultar con **especialistas en medicina de viajes**, sobre todo cuando no están seguros sobre los consejos previos al viaje, las vacunas únicas de la medicina de viajes (p. ej., fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre tifoidea, rabia) y las recomendaciones respecto a los medicamentos frente al paludismo.

La **medicina de viajes** es una especialidad singular, y los médicos con experiencia en ella proporcionan una guía especializada sobre los riesgos infecciosos y no infecciosos en función de la edad, el itinerario, la duración, la estación, el motivo del viaje y las características de base del viajero (estado de salud y de vacunaciones). Una **consulta previa al viaje** incluye los elementos esenciales de 1) consejos sobre seguridad y prevención frente a lesiones y enfermedades, 2) vacunas de rutina, recomendadas y requeridas, según la evaluación del riesgo individual, 3) consejos y medicamentos para autotratamiento de la diarrea del viajero, y 4) cuando esté indicado por el itinerario, quimioprofilaxis frente al paludismo.

En Estados Unidos, las recomendaciones y los requisitos de vacunación para viajar a diferentes países son proporcionados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y están disponibles en internet en https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home. Algunas vacunas y medicaciones del viaje pueden no estar recomendadas atendiendo a las características específicas del itinerario del viaje, su duración o las características del paciente. En otras ocasiones, algunas vacunas no están aprobadas para los niños más pequeños por falta de datos o una respuesta inmunológica limitada, pero pueden seguir confiriendo un beneficio potencial al viajero más joven con una administración extraoficial de la vacuna. En ambos escenarios, se anima a realizar una consulta o remisión a un médico con experiencia en medicina de viajes, sobre todo si hay incertidumbre sobre las recomendaciones previas al viaje.

CONSULTA PEDIÁTRICA DE MEDICINA DE VIAJES

Los padres de los niños que viajan deben realizar una consulta médica un mes antes de la salida para revisar el itinerario del viaje, obtener asesoramiento sobre seguridad y prevención, asegurarse las vacunaciones adecuadas (de rutina, recomendadas y requeridas), recibir las medicaciones necesarias para las afecciones crónicas y obtener medicaciones importantes para el autotratamiento de la diarrea del viajero y, cuando esté indicado, quimioprofilaxis frente al paludismo con asesoramiento. La preparación de un niño que vaya a realizar un viaje internacional debe comenzar con un énfasis sobre los aspectos positivos del viaje y no centrarse solamente en los riesgos del viaje y las posibles enfermedades. Debe incidirse en información, vacunas y medicaciones posteriores como medidas importantes con el objetivo de mantener sano al niño durante el viaje en lugar de disuadirlo para que no realice dicho viaje.

Niños que viajan para visitar a amigos y familiares

En comparación con la mayoría de niños que realizan viajes internacionales, los **niños que viajan para visitar a amigos o familiares (VAF)** son la población más vulnerable en riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el viaje. Los viajeros VAF pueden ser inmigrantes, refugiados, emigrantes, estudiantes o personas desplazadas que realizan el viaje de vuelta a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Es típico que los viajeros pediátricos VAF sean niños que acompañan a sus padres o a miembros de la familia de vuelta al país de sus antepasados, donde permanecen las conexiones de relación, sociales y culturales. En comparación con los viajeros turistas, los viajeros VAF tienen una mayor probabilidad de realizar un viaje de mayor duración, visitar destinos más remotos, viajar con modos de transporte locales de mayor riesgo, experimentar un contacto más íntimo con la población local y utilizar menos precauciones frente a insectos, alimentos y agua. Los viajeros VAF adultos y pediátricos tienen también una menor probabilidad de percibir un riesgo de enfermedades relacionadas con los viajes, de buscar consejos antes del viaje, de recibir inmunizaciones o de utilizar profilaxis eficaz frente al paludismo al llegar al país de destino. Las visitas a amigos y familiares comprenden el 50-84% de los casos de paludismo importados en niños en Estados Unidos (es decir, paludismo contraído fuera de Estados Unidos) y se ha descrito que los viajeros pediátricos VAF tienen una probabilidad 4 veces superior de contraer paludismo. Entre todos los viajeros, los viajeros pediátricos VAF no vacunados siguen estando en mayor riesgo de contraer hepatitis A y de tener enfermedad sintomática. Varios estudios sugieren que los viajeros VAF se encuentran en situación de riesgo desproporcionado de contraer fiebre tifoidea y posiblemente tuberculosis. Los médicos deben investigar si sus pacientes nacidos en el extranjero van a realizar viajes internacionales y buscar oportunidades para animar a la consulta previa al viaje en los viajeros VAF.

CONSEJOS SOBRE SEGURIDAD Y PREVENCIÓN

Seguros sobre salud y evacuación, enfermedades médicas subyacentes y medicaciones

Se debe concienciar a los padres de que su póliza de seguros podría no proporcionar cobertura de hospitalizaciones o urgencias médicas en países extranjeros y de que es improbable que cubra el elevado coste de una evacuación médica de urgencias. Se pueden adquirir coberturas suplementarias de **seguros médicos de viaje** y **seguro de evacuación,** que se recomiendan muy especialmente para itinerarios de viaje prolongados, para destinos remotos y para niños con trastornos de salud preexistentes de mayor riesgo que se dirigen a países donde puede no estar disponible una atención médica hospitalaria comparable a la del propio país del viajero. Puede consultarse una lista de los suministradores de seguros médicos y de evacuación en la página web del U.S. Department of State's International Travel (https://travel.state.gov/content/travel/en/international-travel/emergencies.html).

Los padres de los niños con enfermedades deben llevar con ellos un breve historial clínico y un suministro suficiente de los fármacos prescritos para los niños, y han de asegurarse de que los botes están claramente identificados con etiquetas de prescripción. Para los niños que necesitan atención por especialistas, puede consultarse un directorio internacional para esa especialidad. Un directorio de los médicos del mundo que hablan inglés y que reúnen determinados requisitos está disponible en la **International Association for Medical Assistance to Travelers** (https://www.iamat.org/). Si se necesita atención médica urgentemente cuando se está en el extranjero, las fuentes de información incluyen la embajada o el consulado estadounidenses, los directores de hotel, los agentes de viajes que ofrecen sus servicios a turistas extranjeros y los hospitales de misioneros.

Es muy recomendable en todos los niños un botiquín de viaje con fármacos de prescripción y de venta sin receta, como paracetamol, un antihistamínico, sobres de solución de rehidratación oral, pomada antibiótica, vendas, repelente de insectos (DEET o picaridina) y bronceador con filtro solar. Los niños con asma persistente deben tener broncodilatadores y corticoides orales prescritos para tratamiento de cualquier exacerbación asmática aguda que pueda producirse durante el viaje por el extranjero. Los niños con antecedentes de angioedema, anafilaxia o alergias importantes a alimentos o insectos deben disponer de un autoinyector de adrenalina (EpiPen) y de antihistamínicos para su uso durante el viaje.

Los padres y los familiares deben ser conscientes de la prevalencia de la medicación falsificada y de la falta de control de calidad de las medicaciones en muchas áreas del mundo, especialmente en los países con ingresos económicos de bajos a medios. Las medicaciones críticas, como insulina y antipalúdicos de reciente prescripción, deben adquirirse antes de realizar el viaje internacional y empaquetarse en envases de prescripción originales.

Seguridad y prevención de lesiones

Los **accidentes de tráfico** constituyen una causa importante de lesiones traumáticas, hospitalizaciones y muertes de viajeros pediátricos y adultos. Se debe hacer hincapié a los niños sobre las diferencias en los patrones de tráfico y se debe insistir en el empleo de los cinturones de seguridad. Los padres deben ser también conscientes de otros riesgos para los niños pequeños que puedan existir en el extranjero, como balcones abiertos, ventanas sin cortinas o barras, cables y tomas de corriente expuestas, pinturas descascarilladas, pesticidas y raticidas y animales extraviados. Las **actividades acuáticas** se asocian también con lesiones significativas en los viajeros pediátricos y las piscinas y playas con frecuencia no son supervisadas y carecen de vigilantes en los destinos en el extranjero.

Contacto con animales

Entre los viajeros, es mucho más probable que ocurran ataques por animales domésticos o extraviados que los ataques por animales salvajes. Las heridas por mordeduras de animales presentan el riesgo de infecciones bacterianas, tétanos y rabia. Los **perros** son responsables de más del 9% de todos los casos de transmisión de **rabia** en Asia, África y América Latina. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen aproximadamente 55.000 muertes por rabia cada año, y la mayoría de los casos se producen en el sur y el sudeste asiático y África. Se ha descrito la transmisión de rabia con menos frecuencia por mordeduras de gatos y otros carnívoros, monos y murciélagos. Se pueden encontrar monos macacos, nativos de Asia y el norte de África, en centros urbanos y sitios turísticos y plantean un riesgo de rabia e infecciones por virus herpes B por mordeduras y arañazos.

Los niños pequeños tienen una mayor probabilidad de ser mordidos y experimentar más heridas faciales importantes por su corta estatura. Como tal, tienen mayor riesgo de exposición a la rabia por perros y otros animales durante el viaje y requieren una mayor supervisión. Los padres deben instar siempre a sus hijos a que cuenten las lesiones por mordeduras y a que eviten acariciar, dar alimentos o estar en contacto con perros, monos y animales extraviados. Antes del viaje, es preciso que todos los viajeros estén al corriente de las vacunaciones frente al **tétanos**. Los niños, los viajeros de larga estancia, los expatriados y todos los individuos que tengan probabilidad de estar en contacto con animales en una región con rabia endémica (sobre todo África y el sur y el sudeste asiático) deben considerar la **vacunación previa a la exposición** frente a la rabia antes del viaje internacional (v. Rabia, más adelante). Las heridas por mordeduras o arañazos deben lavarse a conciencia y durante un tiempo prolongado (15 minutos) con agua abundante y jabón. La atención médica de las heridas locales reduce sustancialmente el riesgo de transmisión de la rabia por caninos y otros mamíferos. Se debe considerar la **vacunación postexposición** a la rabia y la inmunoglobulina (Ig) a la rabia. Puede que haya que administrar antibióticos (amoxicilina-clavulanato) a un niño para prevenir infecciones secundarias, especialmente en las mordeduras por animales que afectan a las áreas de las manos y la cabeza y el cuello.

VACUNACIONES DE RUTINA EN LA INFANCIA REQUERIDAS PARA LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

Los padres deben dejar un margen de al menos 4 semanas antes de la partida para la administración óptima de las vacunas a sus hijos. Todos los niños que viajen deben ser vacunados de acuerdo al calendario de vacunaciones pediátricas sistemáticas con todas las vacunas apropiadas para su edad. Puede acelerarse el calendario de inmunizaciones para maximizar la protección de los niños viajeros, especialmente en los niños no vacunados o vacunados de modo incompleto (v. fig. 197.2 en el cap. 197). Los calendarios de vacunación de rutina y de rescate para los profesionales sanitarios se pueden encontrar en la página web de los CDC (https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/).

Las vacunas de virus vivos atenuados deben administrarse simultáneamente o al menos con 30 días de separación para disminuir la interferencia inmunológica. La Ig intramuscular (i.m.) interfiere en la respuesta inmunitaria de la vacuna del sarampión y posiblemente en la de la varicela. Si un niño necesita vacunarse contra el sarampión o la varicela, las vacunas deben administrarse 2 semanas antes o 3 meses después de la administración de Ig (más tiempo con unas dosis más altas de Ig intravenosa). La Ig no interfiere en la respuesta de las vacunas antitifoidea oral, de la poliomielitis oral o de la fiebre amarilla.

Los productos vacunales preparados en huevos (fiebre amarilla, gripe) pueden asociarse con respuestas de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en las personas con **sensibilidad** grave conocida **al huevo.** La detección selectiva preguntando por las reacciones adversas al tomar huevos es un método razonable para identificar a las personas que tienen riesgo de anafilaxia al recibir las vacunas de la gripe o la fiebre amarilla. Aunque las vacunas del sarampión y la parotiditis se elaboran en cultivos celulares de embrión de pollo, los niños con alergia al huevo tienen un riesgo muy bajo de anafilaxia con estas vacunas.

Difteria, tétanos y tos ferina

Los niños que realicen viajes internacionales deberían estar plenamente vacunados con los toxoides diftérico y tetánico y la tos ferina acelular (DTPa), habiendo completado la 4.ª o 5.ª dosis de recuerdo a los 4- 6 años de edad. Se recomienda una dosis única de una preparación para adolescentes/adultos de los toxoides tetánico y diftérico y la tos ferina acelular (Tdpa) a los 11-12 años de edad en los que hayan completado la serie primaria de DTPa (o DTP).

Los adolescentes y adultos deben recibir una única dosis de recuerdo de Tdpa si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis, ya que puede no disponerse fácilmente de una dosis de recuerdo que contenga el elemento del tétanos (Td o Tdpa) en las heridas proclives al tétanos durante el viaje internacional o en entornos remotos (viaje de aventuras, zonas selváticas).

Haemophilus influenzae tipo b

Haemophilus influenzae tipo b sigue siendo una causa principal de meningitis en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 3 años en muchos países con ingresos económicos de bajos a medios. Antes de viajar, todos los niños no inmunizados menores de 5 años de edad deben ser vacunados (v. cap. 172). También debe administrarse una dosis única de vacuna de Hib a niños no vacunados o parcialmente vacunados de 5 o más años de edad si tienen asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, infección por VIH, leucemia, enfermedad maligna u otro trastorno causante de inmunodepresión. Los niños no vacunados mayores de 5 años de edad no necesitan vacunación a no ser que tengan un trastorno de alto riesgo.

Hepatitis A

La hepatitis A es una vacuna pediátrica de rutina en Estados Unidos, pero requiere unas consideraciones especiales en el paciente pediátrico viajero y la protección frente a la hepatitis A en niños específicos puede implicar también el suministro de Ig. Por este motivo, la vacunación de la hepatitis A se trata más adelante en «Vacunaciones especializadas en los viajeros pediátricos».

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección asociada a viajes. La hepatitis B es muy prevalente en gran parte del mundo, como regiones de Sudamérica, África subsahariana, el este y el sudeste asiáticos y la mayor parte de la cuenca del Pacífico. En ciertas partes del mundo, un 8-15% de la población puede estar crónicamente infectada. La enfermedad puede transmitirse por transfusiones de sangre sin detección selectiva de antígeno de superficie de la hepatitis B, el contacto con agujas no esterilizadas, el contacto estrecho con niños de la zona que tienen heridas abiertas en la piel y el contacto sexual. La exposición a la hepatitis B es más probable en los viajeros que residen mucho tiempo en zonas endémicas. Se puede conseguir una protección parcial con una o dos dosis, pero lo ideal es que antes de viajar se administren 3 dosis. En los adolescentes no vacunados, las dos primeras dosis se administran con un intervalo de 4 semanas, seguidas de una tercera dosis 8 semanas después (al menos 16 semanas después de la primera dosis).

Todos los niños y adolescentes no vacunados deben recibir la serie acelerada de la vacuna de la hepatitis B antes del viaje. Dado que 1 o 2 dosis confieren alguna protección, la vacunación de la hepatitis B debe iniciarse incluso si no puede completarse la serie completa antes del viaje.

Gripe y gripe aviar

La gripe sigue siendo la enfermedad prevenible por vacuna más común que se da en los viajeros pediátricos y adultos. El riesgo de exposición a la gripe durante un viaje internacional varía en función de la época del año, el destino y la mezcla de personas de diferentes partes del mundo en las que puede estar circulando la gripe. En las áreas tropicales, la gripe puede aparecer a lo largo de todo el año, mientras que en las regiones templadas del hemisferio sur la mayor actividad tiene lugar entre abril y septiembre. En el hemisferio norte, la gripe generalmente aparece de noviembre a marzo. Se recomienda encarecidamente la vacunación frente a la gripe estacional en todos los viajeros pediátricos y adolescentes que no tengan una contraindicación o alergia importante al huevo.

Actualmente no hay disponible ninguna vacuna efectiva contra cepas de gripe aviar, como la gripe A H5N1 y H7N9, que se han convertido en una preocupación importante a nivel mundial. Dado que estas cepas de virus grupal se transmiten por contacto con aves infectadas, estas precauciones incluyen evitar el contacto directo con aves o superficies con excrementos de aves, evitar las granjas o mercados aviarios, comer solo carne o productos aviarios bien cocinados y lavarse las manos frecuentemente. El **oseltamivir** es el antiviral de elección para tratar las infecciones causadas por estos virus.

Sarampión-parotiditis-rubéola

El sarampión sigue siendo una enfermedad endémica en muchos países de ingresos económicos bajos y medios y en algunas naciones industrializadas. Sigue siendo una causa importante de muerte prevenible por vacunas en muchas partes del mundo. Es importante el estado de vacunación en todos los niños que viajan, sobre todo si viajan a países con ingresos económicos de bajos a medios o a áreas con brotes de sarampión. La vacuna del sarampión, preferiblemente en combinación con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), debe administrarse a todos los niños a los 12-15 meses de edad y a los 4-6 años de edad, a menos que exista una contraindicación (v. cap. 197.2). En los niños que viajan internacionalmente, la segunda vacunación puede administrarse tan pronto como 4 semanas después de la primera para inducir inmunidad en los niños que no respondieron a la primera vacuna de SPR.

Los niños de edades comprendidas entre 6 y 12 meses que viajan a países de ingresos económicos bajos o medios deben ser vacunados. La vacuna monovalente del sarampión no está disponible en Estados Unidos. Una vacunación temprana (p. ej., a los 6-12 meses de edad) proporciona una cierta inmunidad al sarampión, pero la respuesta de anticuerpos puede no ser duradera. Cualquier vacuna SPR antes de los 12 meses de edad no cuenta en el calendario de vacunación de rutina; los niños vacunados en edad temprana porque van a realizar un viaje internacional han de ser revacunados en el primer cumpleaños o después con 2 dosis, con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas. Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos maternos y no tendrían que recibir una vacunación temprana con SPR antes del viaje.

Vacunas neumocócicas

Streptococcus pneumoniae es la causa principal de **neumonía bacteriana** en la infancia y se encuentra entre las causas principales de bacteriemia y meningitis bacteriana en niños de países de ingresos económicos bajos y medios e industrializados. La preparación de un niño para que realice un viaje internacional incluye una vacunación de rutina o de rescate con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) y, en niños con ciertas afecciones de alto riesgo, el empleo de la vacuna neumocócica de polisacárido 23-valente (PPSV23). Debe administrarse una única dosis de la PPSV23 a niños previamente no vacunados de 6-18 años de edad con afecciones médicas de base de alto riesgo: asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por VIH, una inmunodeficiencia congénita o afección causante de inmunodepresión, cardiopatía o neumopatía crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, diabetes mellitus, fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear. El Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda también que los niños de 2 y más años en alto riesgo reciban la vacuna PPSV23 8 o más semanas después de la última dosis de la PCV13. Las recomendaciones del ACIP sobre la prevención de la enfermedad neumocócica en lactantes y niños mediante PCV13 y PPSV23 pueden encontrarse en http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html.

Vacuna de la polio

La poliomielitis fue erradicada del hemisferio occidental en 1991 y sigue siendo endémica en 3 países (Afganistán, Nigeria y Pakistán), con países circundantes adicionales en riesgo de importación de la enfermedad. El calendario de vacunación frente a la polio en Estados Unidos es en la actualidad un régimen de cuatro dosis de poliovirus inactivado (VPI) (v. cap. 197). Los niños que viajan deben comenzar la serie VPI a una edad tan temprana como 6 semanas (para un calendario de dosificación acelerado para niños, v. fig. 197.2). No se conoce la duración de la inmunidad conferida por la VPI; por tanto, se recomienda una dosis de recuerdo única de VPI para los adolescentes y adultos previamente vacunados que viajen a áreas con polio endémica si han transcurrido aproximadamente 10 años desde que completaron la serie primaria. En Estados Unidos no se dispone ya de la vacuna de poliovirus oral.

Varicela

Todos los niños a partir de los 12 meses de edad que no tengan historia de vacunación frente a la varicela deben ser vacunados a menos que haya una contraindicación a la vacunación (v. cap. 197). Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos de la madre. Todos los niños requieren en la actualidad 2 dosis, la primera a los 12 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar ya una vez transcurridos 3 meses después de la primera dosis. En los niños no vacunados de 13 años de edad o más, la primera y la segunda dosis pueden estar separadas por un intervalo de 4 semanas.

VACUNACIONES ESPECIALIZADAS EN LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

En la tabla 200.1 se resumen las dosis y las restricciones por edad de las vacunas que se administran específicamente a niños que realizan viajes internacionales.

Cólera

El cólera está presente en muchos países de ingresos económicos bajos y medios, pero el riesgo de infección en personas que viajan a estos países es extremadamente bajo. Actualmente no se dispone en Estados Unidos de vacuna frente al cólera para las personas que viajan, aunque se dispone de una vacuna eficaz en otros países. Los viajeros que llegan a países donde se han descrito brotes de cólera están en situación de mínimo riesgo de contraer el cólera si toman unas precauciones de seguridad en relación con las comidas y bebidas y realizan frecuentes lavados de manos. En la actualidad no hay país o territorio que requiera la vacunación frente al cólera como condición para su entrada.

Vacunación frente a la hepatitis A e inmunoglobulina postexposición

El virus de la hepatitis A (VHA) es endémico en la mayor parte del mundo y los viajeros se hallan en riesgo, incluso si su viaje se restringe a las rutas turísticas habituales. La infección por el VHA puede deberse a la ingesta de marisco recogido en aguas contaminadas, a comer verduras o frutas no lavadas o a comer alimentos preparados por un portador asintomático del VHA. Los niños jóvenes infectados por el VHA están con frecuencia asintomáticos, pero pueden transmitir la infección a niños mayores y adultos no vacunados, que tienen una mayor probabilidad de padecer la hepatitis clínica. Hay unas pocas áreas que no comportan riesgo de infección por el VHA y, por tanto, se recomienda la inmunización para todos los viajeros. Se recomienda la vacuna de la hepatitis A (HepA) en Estados Unidos para la inmunización universal de todos los niños de 12 meses de edad o mayores, administrada en forma de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre ellas. Una única dosis de HepA administrada a los viajeros proporciona una protección adecuada en la mayoría de los casos. Se desarrolla una inmunidad protectora al cabo de 2 semanas de la dosis inicial de la vacuna. En Estados Unidos se dispone de una vacuna combinada de 3 dosis con HepA y vacuna contra la hepatitis B (HepB) (Twinrix, GlaxoSmithKline), pero su autorización solo cubre el uso en personas de más de 18 años de edad. Está autorizada la combinación pediátrica de HepA-HepB (Twinrix-Junior, GlaxoSmithKline) para su empleo en niños de 1-18 años de edad en Canadá y Europa.

Los niños menores de 1 año de edad están en situación de menor riesgo de infección clínica por el VHA, especialmente si son amamantados o residen en áreas con agua segura para la reconstitución de la fórmula. Algunos expertos recomiendan el empleo de Ig i.m. preexposición en niños de menos de 6 meses de edad que realizan viajes internacionales a destinos de mayor riesgo, sobre todos destinos o regiones con escasos ingresos económicos o en los que están limitadas las condiciones higiénicas o sanitarias. Sin embargo, la administración de Ig disminuye la inmunogenicidad de las vacunas de virus vivos, en particular la vacuna del sarampión, que puede requerirse para viajeros pediátricos. La vacunación frente al sarampión debe producirse 2 o más semanas antes de cualquier administración de Ig y se sugiere un intervalo de 3 meses entre la administración de Ig y la posterior inmunización frente al sarampión.

Como los países con sarampión endémico con frecuencia se superponen con destinos del viaje de mayor riesgo para la infección por el VHA, se recomienda la vacuna HepA a los lactantes viajeros de 6-11 meses de edad. Varios estudios demuestran que los lactantes de tan solo 6 meses de edad desarrollan anticuerpos después de la HepA, especialmente si no hay anticuerpos maternos interferentes a partir de una vacunación o enfermedad previa de la madre. Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria más duradera a la vacunación frente a la hepatitis A, sobre todo en la fase tardía de la lactancia, cuando son menores las potenciales concentraciones de anticuerpos maternos interferentes. Si se administra en fase temprana la vacuna HepA en vez de Ig a lactantes viajeros (edad 6-11 meses), no debe contar en la serie de vacunación de 2 dosis de rutina. Igual que sucede con la vacunación frente al SPR, se debe tomar una decisión informada, de modo que los padres sopesen el riesgo de enfermedad asociada al viaje y los efectos secundarios de la vacuna con el posible beneficio protector para el lactante viajero.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos en muchas zonas rurales de Asia, especialmente en áreas granjeras rurales. Aunque es una causa principal de encefalitis prevenible por vacuna en niños en muchos países asiáticos y partes de los países occidentales del Pacífico, el riesgo de enfermedad a los viajeros no inmunes es bajo. Puede encontrarse un mapa que muestra donde se transmite la encefalitis japonesa en https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis.

La mayoría de las infecciones humanas por el **virus de la encefalitis japonesa (VEJ)** son asintomáticas y menos del 1% de los individuos desarrollan enfermedad clínica. En la enfermedad sintomática, la mortalidad es del 20-30% y la incidencia de secuelas neurológicas o psiquiátricas en los supervivientes es del 30-50%. El riesgo de la enfermedad por el VEJ para los viajeros pediátricos es desconocido, pero, entre todos los viajeros, se estima que es de menos de 1 caso/millón de viajeros a Asia. Sin embargo, si se reside en un área rural con transmisión activa del VEJ en la temporada de lluvias, el riesgo puede aumentar hasta 5-50 casos por cada 100.000 personas y año. Se piensa que el riesgo de neuropatía en la encefalitis japonesa después de la transmisión por picadura de mosquito es mayor en los niños que en los adultos. La enfermedad se observa principalmente de junio a septiembre en las zonas templadas y a lo largo de todo el año en las tropicales. Se recomienda la vacunación para los viajeros que piensan visitar durante más de 1 mes zonas rurales de Asia donde la enfermedad es endémica, especialmente zonas de arroz o de granjas de cerdos. Se recomienda la vacunación en el caso de visitas más cortas a dichas zonas si el viajero va a estar casi siempre al aire libre (p. ej., camping o excursiones a pie). Puede reducirse en gran medida el riesgo de infección siguiendo las precauciones estándar para evitar las picaduras de mosquito.

La vacuna de la encefalitis japonesa derivada de cultivo de células Vero inactivadas (Ixiaro) ha sustituido a la antigua vacuna derivada de cerebro de ratón inactivada (JE-VAX), que ya no se fabrica. La eficacia de la vacuna Ixiaro frente a la encefalitis japonesa es >95% en los adultos que reciben 2 dosis administradas con un intervalo de 28 días. Se ha ampliado el rango de edad para la vacuna autorizada de la encefalitis japonesa para incluir a los niños de hasta 2 meses de edad, con una dosis administrada en los días 0 y 28.

Vacunas meningocócicas

En la actualidad se dispone de 3 formas de vacuna meningocócica en Estados Unidos: una vacuna de polisacárido tetravalente A/C/Y/W-135 (Menomune), 2 vacunas conjugadas tetravalentes A/C/Y/W-135, MenACWY-CRM (Menveo) y MenACWY-D (Menactra), y dos vacunas contra el meningococo B (Bexcero, Trumenba).

Los niños que viajan a los países ecuatoriales del África subsahariana donde la incidencia de enfermedad meningocócica (especialmente del

Tabla 200.1 Vacunas del viajero infantiles

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Hepatitis A	Pediátrica: Havrix (GlaxoSmithKline); 720 EU VAQTA (Merck); 25 U	i.m.; 0,5 ml	Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente	Niños >6 meses de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida
	Adulto: Havrix (GlaxoSmithKline); 1440 EU VAQTA (Merck); 50 U	i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente	Adultos ≥19 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida
Hepatitis A y B	Twinrix (GlaxoSmithKline)	i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses Calendario acelerado: 0, 7 y 21 días; 4.ª dosis 12 meses después Refuerzos: no necesarios	Adultos ≥18 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida El calendario acelerado tiene la misma eficacia
Inmunoglobulina humana	Inyectable	i.m.	Viaje de hasta 1 mes de duración: 0,1 ml/kg Viaje de hasta 2 meses de duración: 0,2 ml/kg Viaje de 2 meses o más: 0,2 ml/kg (repetir cada 2 meses)	Lactantes <1 año de edad	Inmunizaciones pasivas contra la hepatitis A Su uso requiere que se retrasen las vacunaciones de sarampión y varicela (al menos 3 meses)
Virus de la encefalitis japonesa (VEJ)	Inactivada: Ixiaro (Intercell USA)	i.m. 2 meses a <3 años de edad: 0,25 ml ≥3 años de edad: 0,5 ml	Serie primaria: 2 dosis los días 0 y 28 Refuerzo: 1 dosis 1 año después si se espera exposición al VEJ	Viaje a áreas de alto riesgo; estancias prolongadas	La recomendación del refuerzo se extrapola de la recomendación en personas de ≥17 años de edad
Meningocócica de polisacárido	Tetravalente: A, C, Y, W135	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: dosis única Refuerzo: 5 años en personas de ≥4 años de edad; 2-3 años en niños de 2-4 años de edad	≥2 años de edad	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos Esta vacuna se usa poco en Estados Unidos porque las vacunas conjugadas son más inmunogénicas
Meningocócica conjugada	Tetravalente: ACWY-D: Menactra (Sanofi Pasteur)	i.m.; 0,5 ml	Niños de 9-23 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí 3 meses 2-55 años de edad: 1 dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos No se debe usar esta vacuna en lactantes de <9 meses de edad porque puede interferir con la producción de anticuerpos por la vacuna antineumocócica conjugada
	Tetravalente: ACWY-CRM: Menveo (Novartis)	i.m.; 0,5 ml	Niños que inician la vacunación a los 2 meses: dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad Niños que inician la vacunación a los 7-23 meses de edad: 2 dosis, la 2.ª después de los 2 años de edad y al menos 3 meses después de la 1.ª dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos
Rabia	Inactivada	i.m.; 1,0 ml	Serie preexposición: 3 dosis los días 0, 7 y 21 o 28 Refuerzo: depende de la categoría de riesgo y el estudio serológico Postexposición: inmunoglobulina antirrábica; día 0; vacunas los días 0, 3, 7 y 14; se recomienda la 5.ª dosis el día 28 si el paciente está inmunodeprimido		Valorar en viajeros jóvenes que planean estancias prolongadas; especialmente lejos de centros urbanos grandes con sistemas de asistencia médica adecuados y aeropuerto .

(Continúa)

Tabla 200.1 Vacunas del viajero infantiles *(cont.)*

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Fiebre tifoidea	Viva atenuada Ty21a1	Oral	1 cápsula a días alternos hasta 4 dosis Refuerzos: cada 5 años	Personas de ≥6 años de edad	Si no se completa la secuencia de la serie, se deben repetir las 4 dosis Contraindicada en personas inmunodeprimidas. No se puede tomar con bebidas calientes. La persona no debe estar tomando antibióticos
	Inyectable Antígeno polisacárido Vi	i.m.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis Refuerzo: cada 2 años	Personas de ≥2 años de edad	
Fiebre amarilla	Viva inyectable	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis La dosis se debe administrar al menos 10 días antes de la llegada a la zona de riesgo Refuerzo: ya no es requerido por la OMS Viajeros de Estados Unidos: se recomienda cada 10 años en viajeros de alto riesgo	≥9 meses de edad	Contraindicada en personas inmunodeprimidas. Evitar durante la lactancia y en madres lactantes, salvo que no se pueda evitar el viaje de alto riesgo Contraindicada en lactantes de <4 meses de edad Evitar en personas con trastornos del timo Lactantes de 6-8 meses de edad: valorar la vacunación con precaución si no se puede evitar el riesgo o el viaje; consultar con especialistas en medicina de viajes Precaución en personas de ≥60 años de edad (riesgo elevado de infección relacionada con la vacuna) Requiere certificado oficial de vacunación

i,m., intramuscular; s.c., subcutánea; OMS, Organización Mundial de la Salud.

grupo A) es muy elevada deben recibir una vacuna tetravalente frente a *Neisseria meningitidis,* especialmente si el viaje es prolongado o se produce durante la estación seca de diciembre a junio. El riesgo es muy elevado en el cinturón de la meningitis del África subsahariana[12], con tasas de enfermedad meningocócica en regiones endémicas que alcanzan los 1.000 casos por 100.000 habitantes al año. Los programas vigentes de vacunación de poblaciones residentes con una vacuna monovalente contra el grupo A en áreas muy endémicas ha llevado a una reducción de los casos de enfermedad invasiva. Los niños de 9-23 meses de edad que viajan a estos países de África ecuatorial donde la enfermedad meningocócica es hiperendémica o endémica deben recibir una serie de 2 dosis de MenACWY-D, con un intervalo de 8-12 semanas. Los lactantes de tan solo 2 meses de edad pueden recibir la vacuna MenACWY-CRM, con administración de las dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad. Si el niño tiene de 7 a 23 meses de edad, se administran dos dosis de la vacuna separadas entre sí 8 semanas. Se prefiere la vacuna conjugada en niños sobre la vacuna de polisacárido, menos eficaz. Se deben administrar dosis de recuerdo de la vacuna conjugada A/C/Y/W-135 cada 3-5 años en los viajeros que vuelven a áreas endémicas, dependiendo de la edad del viajero pediátrico. Los profesionales sanitarios podrían desear considerar la vacunación meningocócica en otros viajeros pediátricos, especialmente si hay un viaje remoto o rural a países con ingresos bajos con un acceso limitado a la atención sanitaria, ya que pueden producirse brotes meningocócicos en cualquier parte del mundo. También se necesita una prueba de haber recibido la vacunación meningocócica tetravalente en los individuos que viajan a Arabia Saudí, por motivo de las peregrinaciones anuales del Hajj o Umrah.

Los serogrupos A y C se asocian a menudo con epidemias de meningitis en el África subsahariana, especialmente en el «cinturón de la meningitis» de África ecuatorial durante los meses de la estación seca (diciembre a junio). Los serogrupos Y W-135 también se han encontrado en brotes meningocócicos. El serogrupo B se asocia con más casos esporádicos de enfermedad meningocócica invasiva en países industrializados, incluido Estados Unidos. Actualmente no se recomienda la vacunación sistemática de los viajeros con la vacuna contra el meningococo B. Se puede encontrar información adicional sobre los regímenes de vacunación meningocócica y sobre los intervalos de los recuerdos en la página web de los CDC (https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/default.html).

Rabia

La rabia es endémica en la mayoría de los países de África, Asia y América Central y del Sur. Los niños tienen un riesgo especial, porque tienen una menor probabilidad de contar que han sido mordidos y porque las mordeduras en la cara son más habituales en ellos. La rabia tiene el potencial de un periodo de latencia extendido (meses) y es uniformemente fatal una vez que aparecen los síntomas clínicos. Se recomienda la **profilaxis preexposición** en los niños ambulatorios con viajes largos a regiones de alto riesgo, especialmente niños expatriados y niños más pequeños que viajan a áreas rurales en las que es endémica la rabia enzoótica de los perros o que viven en ellas. También debe considerarse la vacunación preexposición en los viajeros de aventura (excursionistas, motoristas), individuos que probablemente se pongan en contacto con vectores de la rabia (es decir, estudiantes que trabajan en conservación de animales o de murciélagos) o viajeros con itinerarios por las regiones con rabia endémica donde podría no disponerse de una profilaxis postexposición eficaz después de una mordedura animal. La mayoría de las mordeduras de animales en un área con rabia endémica deben considerarse una urgencia médica, en especial las mordeduras de perros extraviados, otros carnívoros y murciélagos. Un lavado inmediato de la herida debe seguirse de una rápida administración de profilaxis antirrábica postexposición adecuada en un centro médico. Se requiere **profilaxis postexposición** incluso en personas que recibieron vacunación preexposición. Los algoritmos para la vacunación preexposición y postexposición son los mismos, con independencia de la edad del paciente.

[12]V. el mapa en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease.

En todo el mundo existen numerosas formulaciones de vacuna antirrábica. En Estados Unidos se dispone de 2 vacunas antirrábicas: vacuna de células diploides humanas (HDCV; Imovax, Sanofi Pasteur, S.A.) y vacuna de células de embrión de pollo purificadas (PCEC; RabAvert, Novartis). La profilaxis preexposición se administra por vía i.m. (HDCV o PCEC) en forma de 3 dosis (1 ml) en los días 0, 7 y 21 o 28.

La profilaxis postexposición se administra en forma de 4 dosis (1 ml) de la vacuna HDCV o PCEC por vía i.m. en los días 0, 3, 7 y 14. Se recomienda una quinta dosis el día 28 en personas inmunodeprimidas. Se recomiendan 2 dosis (1 ml) por vía i.m. en los días 0 y 3 en personas vacunadas previamente. Las personas no vacunadas previamente deben recibir también **Ig frente a la rabia** (**IGR**, 20 UI/kg), con tanta dosis como sea posible infiltrada alrededor del sitio de la herida en el momento de la profilaxis postexposición inicial. Las personas previamente vacunadas no necesitan IGR. Aún se utilizan preparaciones de IGR equina no purificadas o purificadas en algunos países con ingresos de bajos a medios y se asocian con un mayor riesgo de reacciones graves, como la enfermedad del suero y anafilaxia. Igualmente, no siempre se dispone en el extranjero de vacunas purificadas derivadas de cultivo celular; los viajeros deben saber que cualquier vacuna antirrábica derivada de tejido neural comporta un mayor riesgo de reacciones adversas, con frecuencia con secuelas neurológicas. Si la profilaxis de la rabia se inicia en el extranjero, al regreso deben comprobarse los títulos neutralizantes y completarse con una vacuna derivada de cultivo celular. Si no puede proporcionarse profilaxis antirrábica en el extranjero, los niños con mordeduras de alto riesgo (p. ej., de perros extraviados) deben ser trasladados de urgencia a un sitio donde puedan recibir profilaxis, ya que las vacunaciones deben comenzarse tan pronto como sea posible después de la mordedura e idealmente en menos de 24 horas. Los lactantes y niños pequeños responden bien a la vacuna antirrábica, y ambas vacunaciones, preexposición y postexposición, pueden darse a cualquier edad, con empleo de la misma dosis y el mismo calendario que en los adultos. Los viajeros individuales que simultáneamente reciban **mefloquina** o **cloroquina** pueden tener reacciones inmunitarias limitadas a la vacuna antirrábica intradérmica (i.d.) y deben ser vacunados por vía i.m. Actualmente no se recomienda la vía de administración i.d. en Estados Unidos.

Tuberculosis

El riesgo de tuberculosis en el viajero típico es bajo. Es controvertida la prueba cutánea de la tuberculosis antes y después del viaje y debe realizarse de modo individual dependiendo del itinerario, la duración y las actividades (es decir, trabajo en un marco hospitalario). La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es incluso más controvertida. La vacuna BCG tiene una eficacia variable para reducir la enfermedad de la tuberculosis grave en los lactantes y niños pequeños, no está disponible en Estados Unidos y por lo general no está recomendada en los viajeros pediátricos. Puede prevenirse la infección por *Mycobacterium bovis* evitando el consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Fiebre tifoidea

La infección por *Salmonella typhi,* o **fiebre tifoidea,** es frecuente en muchos países de ingresos de bajos a medios de Asia, África y América Latina (v. cap. 225). Se recomienda la vacunación antitifoidea en la mayoría de los niños de 2 o más años de edad que viajen al subcontinente indio, ya que la incidencia de fiebre tifoidea es 10-100 veces mayor en los viajeros que van al subcontinente indio que en los que van al resto de destinos. Se debe considerar firmemente la vacunación en otras personas que viajan a países con ingresos de bajos a medios, sobre todo si son viajeros VAF, carecen de acceso a agua y alimentos limpios fiables, el viaje es de gran duración o suelen querer probar comidas exóticas.

Se recomiendan dos vacunas antitifoideas, la vacuna Vi-polisacárido i.m. y la vacuna oral de la cepa Ty21a viva atenuada para su empleo en niños en Estados Unidos. Ambas producen una respuesta protectora en el 50-80% de los receptores. La vacuna contra Ty21 puede ofrecer protección parcial frente a *Salmonella paratyphi,* otra causa de fiebre entérica. Los viajeros que hayan sido diagnosticados previamente de «fiebre tifoidea» deben recibir aún vacunación, ya que la infección pasada no confiere inmunidad a largo plazo.

La vacuna Vi-polisacárido i.m. está autorizada para su uso en niños de 2 o más años de edad. Puede administrarse en cualquier momento antes de partir, pero idealmente debe administrarse 2 semanas antes del viaje, con un recuerdo requerido 2-3 años después. La vacuna oral Ty21a solo puede utilizarse en niños de 6 años o más y se da en 4 dosis durante un periodo de 1 semana. Las cápsulas con recubrimiento entérico han de tomarse con una bebida fría o a temperatura ambiente, al menos 1 hora antes de la comida, en días alternos hasta completar las cuatro dosis. Las cápsulas antitifoideas orales han de mantenerse refrigeradas (no congeladas). Nunca se deben partir las cápsulas, ya que la eficacia de la vacuna depende de que se traguen enteras con el fin de no verse afectadas por el contenido ácido gástrico. La vacuna oral se asocia con una respuesta inmunitaria durante 5-7 años (dependiendo del etiquetado nacional). Los antibióticos inhiben la respuesta inmunitaria a la vacuna oral Ty21a. No debe administrarse la vacuna hasta 72 horas después de la última dosis de antibiótico y se han de evitar los antibióticos hasta 7 días después de haber completado la serie vacunal. Los estudios realizados demuestran que la mefloquina, la cloroquina y la atovacuona-proguanil pueden administrarse junto con la vacuna oral Ty21a sin verse afectada la inmunogenicidad de la vacuna. La vacuna oral Ty21a no debe administrarse a niños inmunodeprimidos; estos niños deben recibir la vacuna Vi-polisacárido i.m.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (v. cap. 296) es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se parece a otras fiebres hemorrágicas (v. cap. 297) pero con mayor afectación hepática. Esta enfermedad está presente en las áreas tropicales de Sudamérica y África.

La vacuna contra la fiebre amarilla está indicada en los niños mayores de 9 meses que viajan a una zona endémica. En muchos países, esta vacuna es obligatoria por ley para los viajeros que proceden de zonas endémicas, y algunos países africanos exigen el certificado de vacunación a todos los viajeros que entran en el país. Las actuales recomendaciones a este respecto pueden conseguirse a través de los servicios de salud locales o estatales o a través de la Division of Vector-Borne Infectious Diseases de los CDC (800-232-4636; http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever). La mayoría de los países aceptan la exención médica de los niños que son demasiado pequeños para ser vacunados (<6 meses de edad) y de las personas con una contraindicación para la vacunación. Se puede vacunar a los niños con infección por VIH asintomática si no puede evitarse la exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA).

La vacuna de la fiebre amarilla (0,5 ml por vía subcutánea), una vacuna viva atenuada (cepa 17D) desarrollada en embrión de pollo, es segura y muy eficaz en los niños mayores de 9 meses, pero en los lactantes pequeños se asocia a un riesgo muy elevado de encefalitis asociada a la vacuna (0,5-4/1.000) y otras reacciones graves. *Nunca* debe administrarse a lactantes menores de 6 meses; los lactantes de 6-8 meses únicamente deben vacunarse tras consultar con los CDC o un experto en medicina de viajes para valorar la epidemiología actual, el itinerario del viaje y la duración y si la exposición al VFA es mayor que los riesgos de la vacuna. En los niños de más de 9 meses de edad son infrecuentes los efectos adversos, aunque se ha descrito enfermedad neurotrópica y viscerotrópica asociada con la vacuna. El riesgo de estas reacciones es mayor en los que tienen afección tímica, alteración del estado inmunitario, edad >60 años o esclerosis múltiple y en lactantes <9 meses de edad (enfermedad neurotrópica). Por lo general está contraindicada la vacunación frente a la fiebre amarilla en el embarazo y en las madres que amamanten a su hijo, a menos que sea inevitable un viaje largo a un área con fiebre amarilla endémica.

Los niños con inmunodeficiencia o con un estado de inmunosupresión, un trastorno o disfunción tímica (p. ej., síndrome de DiGeorge) o antecedentes de reacciones anafilácticas al huevo no deben recibir la vacuna de la fiebre amarilla. Se desarrolla una inmunidad persistente a largo plazo, quizá durante toda la vida, con esta vacuna. Desde julio de 2016 la OMS y los países que siguen las regulaciones sanitarias internacionales ya no requieren la revacunación cada 10 años. Sin embargo, se debe vacunar cada 10 años a las personas que viajen a áreas de alto riesgo con transmisión activa de la fiebre amarilla y que prevean estancias frecuentes o prolongadas.

DIARREA DEL VIAJERO

La ingesta de alimentos o agua contaminados hace que la diarrea asociada al viaje sea el problema de salud más frecuente en los viajeros internacionales. La diarrea del viajero, que se caracteriza por el aumento del doble o más de la frecuencia de deposiciones no formadas, aparece hasta en un 40% de las personas que viajan al extranjero (v. cap. 366.1). Los niños, especialmente los menores de 3 años, tienen una incidencia más alta de diarrea, con síntomas más graves y más prolongados que los adultos, con una tasa de ataque descrita del 60% en los menores de 3 años en un estudio.

Un factor de riesgo muy importante de la diarrea del viajero es el país de destino. Las zonas de alto riesgo (tasas de ataque del 25-50%) son las naciones con ingresos de bajos a medios de Latinoamérica, África, Oriente

Medio y Asia. Existe un riesgo intermedio en los países del Mediterráneo, China e Israel. Entre las áreas de riesgo bajo se incluyen Norteamérica, Europa septentrional, Australia y Nueva Zelanda. Los patógenos diarreicos de transmisión fecal-oral que contraen los niños durante el viaje son similares a los contraídos por los adultos y entre ellos se incluyen *Escherichia coli* enterotoxigénico y enteroagregante, *Campylobacter, Salmonella* (serotipos no tifoideos predominantemente) y *Shigella*. Los protozoos intestinales son una causa mucho menos frecuente de diarrea del viajero que los patógenos bacterianos (*Giardia lamblia* es la causa protozoaria más frecuente de diarrea persistente). Los protozoos menos comunes asociados con diarrea del viajero son especies de *Cryptosporidium, Entamoeba histolytica* y *Cyclospora*. Las infecciones virales, sobre todo infecciones por rotavirus y norovirus, pueden causar también diarrea asociada al viaje en niños. Los clínicos deben ser conscientes de que no todas las enfermedades diarreicas se transmiten por alimentos o por agua; los niños febriles con paludismo pueden también tener vómitos y/o diarrea no sanguinolenta y pueden ser diagnosticados de modo erróneo de diarrea del viajero.

Guía para la prevención de la diarrea del viajero

La higiene de los alimentos y del agua sigue siendo unas de las medidas importantes para reducir la incidencia de diarrea del viajero en niños. Sin embargo, crear unas largas listas de alimentos para evitar u ofrecer el simple consejo popular de «hervir, pelar, cocinar u olvidar» es por lo general un método ineficaz para reducir la diarrea del viajero. La mayoría de los estudios muestran que estos tipos de directrices de la alimentación son difíciles de mantener y pueden tener poca repercusión sobre la incidencia de la diarrea del viajero. En estudios en adultos, el riesgo de desarrollo de diarrea del viajero parece asociarse más con *dónde comes* que con *qué comes*. Comer en la casa de un familiar o amigo es por lo general más seguro que comer en un restaurante, donde puede faltar higiene en la cocina del restaurante o una refrigeración adecuada, y donde puede ser esporádico el lavado de manos de los empleados.

En general, los profesionales sanitarios que se ocupan de la medicina de viajes pueden proporcionar un cierto sentido común sobre cómo aconsejar a las familias que viajan en relación con los alimentos y el agua. Por lo general, el agua hervida o embotellada, las bebidas calientes y los refrescos enlatados o embotellados se pueden consumir con seguridad. Debe evitarse el hielo. En los países de ingresos de bajos a medios, el agua corriente no es por lo general segura para beber o para limpiarse los dientes. Hervir el agua durante 1 minuto o más (o 3 minutos en altitudes superiores a 2.000 metros) sigue siendo un método fiable para desinfectarla. Casi siempre es seguro comer el alimento que ha sido bien cocinado y servido caliente. Los alimentos secos, como las pastas, los panes y las galletas, por lo general se pueden comer con seguridad. Siempre se debe evitar la leche u otros productos lácteos (queso) no pasteurizados. Se debe fomentar la lactancia materna en el caso de los niños de corta edad, especialmente lactantes <6 meses de edad, para reducir la exposición al agua/fórmula contaminada. Se debe recordar a todos los niños que se laven las manos antes de comer y después de jugar con tierra o con animales. No se recomiendan en los niños los agentes quimioprofilácticos para la diarrea del viajero.

Tratamiento de la diarrea del viajero

La **deshidratación** es la principal amenaza que plantea una enfermedad diarreica en un niño pequeño. Se debe concienciar a los padres de los síntomas y signos de deshidratación y se les deben dar instrucciones sobre cómo administrar soluciones de rehidratación. Deben formar parte del equipo de viaje del niño las bolsitas de **solución de rehidratación oral** preembaladas de la OMS, que se pueden adquirir en farmacias en casi todos los países de ingresos de bajos a medios. La solución de rehidratación oral debe mezclarse según las indicaciones con agua embotellada o hervida y administrar lentamente al niño, según tolerancia, mientras persistan los síntomas.

Se debe evitar el empleo de **fármacos que reducen la motilidad,** como el difenoxilato y la loperamida, en lactantes y niños jóvenes. La American Academy of Pediatrics (AAP) no recomienda su empleo de rutina en la gastroenteritis aguda. El empleo de reductores de la motilidad puede ser beneficioso en niños mayores y adolescentes afebriles con diarrea del viajero no sanguinolenta. En general, los reductores de la motilidad no deben distraer a los padres de dar una solución de rehidratación oral frecuente, ya que las pérdidas de líquido intestinal activas probablemente continúen a pesar de una disminución de las deposiciones. Debe evitarse el subsalicilato de bismuto para la gastroenteritis aguda por la posible toxicidad y el síndrome de Reye.

Tratamiento antibiótico presuntivo

La **rehidratación oral** es el pilar principal del tratamiento de la diarrea del viajero en pediatría. Sin embargo, se deben prescribir antibióticos en el caso del viajero pediátrico, con instrucciones a los padres de comenzar el tratamiento presuntivo al principio de la enfermedad diarreica. Los antibióticos sistémicos pueden acortar la duración e intensidad de la enfermedad diarreica, especialmente si se comienza la administración de antibióticos presuntivos inmediatamente después del comienzo de la diarrea del viajero. En los niños, el fármaco de elección es la **azitromicina** (10 mg/kg una vez al día durante 3 días, con una dosis máxima diaria de 500 mg). El **ciprofloxacino** (10 mg/kg por dosis dos veces al día durante 3 días, con una dosis máxima de 500 mg dos veces al día) es una alternativa en niños >1 año de edad, pero no debe prescribirse a los que se dirijan al subcontinente indio o al sudeste asiático, donde es común la resistencia a las fluoroquinolonas. Las cepas de *E. coli* productoras de la toxina Shiga, como *E. coli* O157:H7, son una causa extraordinariamente infrecuente de diarrea del viajero pediátrica en países no industrializados, y el beneficio de un tratamiento antibiótico presuntivo en los niños viajeros, incluso con diarrea sanguinolenta, sobrepasa típicamente el bajo riesgo de padecer el síndrome hemolítico-urémico. Los padres deben saber que el tratamiento de la diarrea del viajero con antibióticos se ha asociado a colonización por organismos con elevados niveles de resistencia, como Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas de espectro extendido. Estos microorganismos podrían producir posteriormente infecciones, tras haber vuelto al hogar.

La azitromicina es muy eficaz frente a la mayoría de los patógenos bacterianos que causan diarrea del viajero y es el antibiótico preferido entre los muchos expertos en viajes. La azitromicina puede prescribirse en forma de polvo que puede reconstituirse con agua segura en una suspensión líquida cuando sea necesario. No se debe prescribir amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y eritromicina para el autotratamiento de la diarrea del viajero debido a la resistencia generalizada entre los patógenos diarreicos. La diarrea del viajero que da lugar a heces sanguinolentas, fiebre alta persistente, escalofríos y contracturas musculares sistémicas, dolor abdominal intenso o localizado, o pérdidas hídricas continuas debe ser objeto de una evaluación médica adicional.

INFECCIONES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Las infecciones transmitidas por insectos frente a las que los niños viajeros presentan mayor riesgo comprenden paludismo, dengue, chikungunya, fiebre amarilla, Zika y encefalitis japonesa, dependiendo del área del viaje. El **paludismo** se transmite por los mosquitos *Anopheles,* que pican por la noche, mientras que el **dengue** se produce por picaduras de especies de mosquitos *(Culex*, *Aedes)* activas predominantemente durante el día. Se debe alentar a las familias a que protejan a los hijos frente a los mosquitos picadores durante el día y la noche, ya que muchas regiones del mundo en las que se encuentra el paludismo tienen también enfermedades transmitidas por mosquitos que pican durante el día (dengue, Zika, chikungunya). Se debe asesorar a adolescentes y adultos jóvenes activos sexualmente sobre los riesgos de viajar a regiones en las que el virus Zika es endémico en la época de máxima incidencia. Además de la prevención de las picaduras de insecto con repelentes de insectos, se deben comentar con las viajeras los métodos anticonceptivos.

Puede reducirse la exposición a los insectos con un atuendo apropiado y utilizando repelentes de insectos que contengan *N,N*-dietil-*m*-toluamida **(DEET)** o picaridina. La AAP recomienda evitar los repelentes que contienen DEET en niños <2 meses de edad. Se han descrito reacciones neurológicas infrecuentes en niños muy pequeños con exposición a aplicaciones frecuentes e inapropiadas de repelentes que contienen DEET (>10 veces al día) o que han chupado DEET. Es preciso aplicar concentraciones del 25-30% de DEET cada 4-6 horas según necesidades, mientras que DEET a concentraciones del 5-7% proporciona solamente 1-2 horas de tiempo de protección. Unas concentraciones de DEET >40-50% no confieren una protección sustancialmente más prolongada en niños y no se recomiendan.

La **picaridina** no tiene aroma, es eficaz y por lo general se tolera bien en la piel expuesta y la cara. Tiene una eficacia similar a la de DEET, pero con una menor irritación por inhalación o dérmica. La picaridina a concentraciones del 20% o mayores proporciona una protección adecuada frente a mosquitos *Anopheles* que tienen el potencial de transmitir el paludismo. Cuando se aplica un filtro solar y repelentes de insectos, el filtro solar debe aplicarse en primer lugar, seguido de DEET o picaridina.

Aplicar pulverizaciones o tratar la ropa con **permetrina**, un piretroide sintético, es un método seguro y eficaz para reducir aún más las picaduras

de insectos en los niños. Puede aplicarse la permetrina directamente a la ropa, mosquiteros, zapatos y sombreros y debe dejarse que se seque completamente antes de utilizarse. Como insecticida, la permetrina nunca debe aplicarse sobre la piel. Las prendas de vestir tratadas con permetrina retienen la actividad de repelencia e insecticida, incluso con lavados repetidos. Con el tiempo se necesitará volver a tratar la ropa para mantener la repelencia, según la etiqueta del producto. Los mosquiteros, sobre todo los impregnados con permetrina, disminuyen también el riesgo de picaduras de insectos, y se recomienda firmemente su uso en las áreas de paludismo.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

El paludismo, una infección transmitida por un mosquito, es la primera causa parasitaria de muerte infantil en todo el mundo (v. cap. 314). De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano, *Plasmodium falciparum* causa la mayor morbimortalidad. Cada año, más de 8 millones de ciudadanos estadounidenses visitan zonas del mundo en las que el paludismo es endémico (África subsahariana, América Central y del Sur, India, sudeste asiático, Oceanía). Los niños registraron el 15-20% de los casos de paludismo importado en un estudio de la OMS en Europa. Debido al importante resurgimiento de esta enfermedad y al aumento de los viajes en familias con niños pequeños, cada vez es más frecuente que se solicite a los médicos de los países industrializados consejo respecto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo. Los **factores de riesgo** de paludismo grave y de muerte incluyen una observancia inadecuada de la quimioprofilaxis, retraso en la búsqueda de atención médica, retraso en el diagnóstico y estado no inmune, pero la mortalidad del paludismo importado sigue siendo <1% en los niños de países no endémicos. Los CDC mantienen información actualizada en http://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.htm, así como en la línea telefónica del paludismo para los médicos (770-488-7788). Es importante comprobar esta información actualizada debido a que las recomendaciones de la profilaxis y el tratamiento se modifican frecuentemente como consecuencia de los cambios del riesgo de contraer paludismo en distintas partes del mundo, el patrón cambiante de resistencia de *Plasmodium* y la disponibilidad de nuevos antipalúdicos.

La evitación de los mosquitos y las **barreras de protección** contra ellos son una parte importante de la prevención del paludismo para los que viajan a zonas endémicas. El mosquito *Anopheles* se alimenta desde el crepúsculo al amanecer. Los viajeros deben permanecer en zonas bien vigiladas, llevar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, dormir bajo una mosquitera (mucho mejor una impregnada con permetrina) y utilizar repelentes de insectos con DEET durante estas horas. Se debe desaconsejar a los padres que lleven a un niño pequeño a un viaje que suponga exposición al atardecer o durante la noche en áreas endémicas de *P. falciparum*.

La quimioprofilaxis es la piedra angular de la prevención del paludismo en los niños y los adultos no inmunizados que viajan a zonas endémicas, *pero no reemplaza a otras medidas protectoras.* A menudo, los viajeros no suelen tomar la profilaxis antipalúdica tal como se ha prescrito o no la toman en absoluto. Es más probable que utilicen antipalúdicos profilácticos cuando los médicos les proporcionan recomendaciones y educación sanitaria adecuadas antes de partir. Sin embargo, en una encuesta solo el 14% de las personas que solicitaron consejo médico obtuvieron una información correcta sobre la prevención y la profilaxis del paludismo. Las familias con niños que visiten a amigos y familiares tienen una probabilidad particularmente menor de tomar profilaxis frente al paludismo o de buscar consejos médicos antes de realizar el viaje.

La resistencia de *P. falciparum* al fármaco quimioprofiláctico tradicional, la **cloroquina**, es generalizada en todo el mundo, y en muchas zonas deben utilizarse otros fármacos (tabla 200.2). Hay varios factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir los fármacos adecuados para la quimioprofilaxis y los calendarios de administración, como la edad del niño, el itinerario del viaje (si el niño viajará a zonas de riesgo dentro de un país determinado y si en el país existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), las vacunas que se han administrado, las reacciones alérgicas o de otro tipo a los antipalúdicos y la disponibilidad de atención médica durante el viaje.

Los niños que viajen a zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina pueden recibir mefloquina, atovacuona-proguanil o doxiciclina (si >8 años de edad) como profilaxis. En los viajes de menos de 4 semanas, el fármaco recomendado es atovacuona-proguanil, porque se administra por un corto periodo antes y después del viaje. La atovacuona-proguanil o la doxiciclina también se indican para los viajes de cualquier duración a la zona oeste de Camboya y a las fronteras de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar debido a la resistencia a la mefloquina en estas zonas. Para viajes de más de 4 semanas de duración a todas las zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina, la mefloquina es el fármaco recomendado, porque puede administrarse semanalmente.

La **mefloquina** está autorizada por la FDA solo para los niños que pesan más de 15 kg, pero los CDC recomiendan la profilaxis con este fármaco en todos los niños sin tener en cuenta el peso, ya que el riesgo de contraer un paludismo grave supera el riesgo de la posible toxicidad de este fármaco. Los adultos que reciben profilaxis con mefloquina tienen una incidencia del 10-25% de trastornos del sueño y disforia y, con menor frecuencia, síntomas neuropsiquiátricos más serios. Estos efectos secundarios parece que son menos frecuentes en los niños. Otros posibles efectos secundarios son náuseas y vómitos.

La ausencia de formulaciones en suspensión o líquidas de todos los antipalúdicos puede hacer difícil su administración. En niños que no pueden ingerir comprimidos, los padres deben acudir a una farmacia que prepare fórmulas magistrales, donde se pulverizarán estos comprimidos y se introducirán en cápsulas. Después, los padres pueden abrir estas cápsulas y espolvorear el contenido en la comida. La medicación es tolerada mejor por los niños si está «disfrazada», ya que tiene sabor amargo. El sirope de chocolate es un buen vehículo para este procedimiento. Las personas con depresión, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos no deben tomar mefloquina.

La **atovacuona-proguanil** (combinación fija) es una quimioprofilaxis sumamente eficaz para las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo resistente a cloroquina. Los efectos adversos son infrecuentes, leves (dolor abdominal, vómitos y cefalea) y rara vez provocan la suspensión de la medicación. La profilaxis con atovacuona-proguanil debe tomarse cada día con alimento, por lo que es más adecuada durante periodos cortos de exposición. Los datos recientes permiten disminuir la dosis a 5 kg de peso corporal, aunque el uso de atovacuona-proguanil en niños con un peso de 5-10 kg se considera extraoficial.

El uso de **doxiciclina** a diario es un régimen quimioprofiláctico alternativo para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La doxiciclina se ha utilizado ampliamente y es muy eficaz, pero no puede emplearse en niños menores de 8 años por el riesgo de tinción dental permanente. Los efectos secundarios (náuseas, vómitos, fotosensibilidad, candidiasis vaginal) son relativamente infrecuentes. Las personas que reciben profilaxis con doxiciclina deben ser avisadas para que disminuyan la exposición directa al sol con el fin de minimizar la posible fotosensibilidad.

La **primaquina** también se ha utilizado con éxito como quimioprofilaxis, sobre todo en regiones con una elevada prevalencia de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale,* pero hay pocos datos sobre su uso en niños no inmunizados. La profilaxis con primaquina en niños solo deberá administrarse en consulta con los CDC o con un especialista en medicina del viajero.

La cloroquina, la cloroquina-proguanil y la azitromicina no proporcionan protección adecuada a los niños que viajan a una zona endémica de paludismo resistente a cloroquina.

La cloroquina semanal es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis del paludismo en las regiones del mundo donde *P. falciparum* permanece totalmente sensible a cloroquina (Haití, República Dominicana, la zona de América Central al oeste del canal de Panamá y algunos países de Oriente Medio). Existe información actualizada sobre la sensibilidad a cloroquina y la profilaxis recomendada frente al paludismo en http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.

Al abandonar una zona endémica de *P. vivax* y *P. ovale* después de una visita prolongada (normalmente >3 meses), los viajeros deben considerar la profilaxis terminal con primaquina (0,5 mg/kg de primaquina base diariamente, hasta una dosis máxima de 30 mg base o 52,6 mg de sal durante 14 días) para eliminar las formas extraeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* y evitar recaídas. Es obligatorio realizar un análisis selectivo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de instaurar el tratamiento con primaquina porque este agente está contraindicado en las personas con deficiencia en G6PD debido a que puede producir una intensa hemólisis.

En la leche de las mujeres que amamantan a sus hijos se excretan pequeñas cantidades de antipalúdicos. Las cantidades del fármaco transferido no se consideran perjudiciales ni suficientes para proporcionar una profilaxis adecuada contra el paludismo. No es aconsejable la exposición prolongada del lactante a la doxiciclina a través de la leche materna.

Sigue siendo controvertido el **autotratamiento** del paludismo presuntivo durante el viaje. Nunca debe ser un sustituto de la búsqueda de una atención médica apropiada, pero puede considerarse en circunstancias especiales, como viajar a regiones remotas, intolerancia a la profilaxis o rechazo de la quimioprofilaxis por parte del viajero. La medicación del autotratamiento debe ser diferente de la prescrita para la quimioprofilaxis. Se debe consultar a los CDC o a un especialista en medicina de viajes si se está considerando la medicación de autotratamiento para un viajero.

Tabla 200.2 Quimioprofilaxis del paludismo en los niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	COMENTARIOS
Área resistente a cloroquina	Mefloquina[*,†]	Comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base) Un comprimido a la semana	Peso <10 kg: 5 mg de sal (4,6 mg de base)/kg/semana Peso 10-19 kg: 1/4 comp/semana Peso 20-30 kg: 1/2 comp/semana Peso 31-45 kg: 3/4 comp/semana Peso >45 kg: 1 comp/semana	Dosis, una vez a la semana	Sabor amargo No hay formulación pediátrica Efectos secundarios de trastornos del sueño, sueños vívidos	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante 4 o más semanas Niños que probablemente no tomen la medicación diaria
	Doxiciclina[‡]	Comprimidos de 100 mg Un comprimido al día	2 (mg/kg)/24 h (máx: 100 mg)	Perfil de seguridad conocido Fácilmente disponible en la mayoría de las farmacias	No puede darse a niños <8 años de edad La dosis diaria hay que tomarla con alimento o causa molestias gástricas Fotosensibilidad Sobreinfección por levaduras	Niños de ≥8 años que viajan a área durante <4 semanas que no pueden tomar o no pueden obtener atovacuona-proguanil
	Atovacuona/proguanil[§]	Comprimidos para adultos: 250/100 Un comprimido al día	Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil Peso 5-8 kg: 1/2 comp pediátrico una vez al día Peso 9-10 kg: 3/4 comp pediátrico una vez al día Peso 11-20 kg: 1 comp pediátrico una vez al día Peso 21-30 kg: 2 comp pediátricos una vez al día Peso 31-40 kg: 3 comp pediátricos una vez al día Peso >40 kg: 1 comp de adulto una vez al día	Se dispone de una formulación pediátrica en comprimidos Generalmente bien tolerada	Dosificación diaria Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante <4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato	500 mg de sal (300 mg de base) Un comprimido semanal	8,3 mg/kg de sal (5 mg de base/kg) a la semana	Administración una vez a la semana Generalmente bien tolerada Segura en la gestación	Sabor amargo No hay formulación pediátrica	La mejor medicación para niños que viajan a áreas con *Plasmodium falciparum* o *P. vivax* sensible a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben comenzarse 1-2 semanas antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y a lo largo de las fronteras de Tailandia con Camboya y de Tailandia con Myanmar. Los viajeros en estas zonas deberían tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véase texto para las precauciones sobre el empleo de mefloquina.

‡La doxiciclina debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No debe utilizarse en niños <8 años de edad o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona-proguanil debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 7 días después de la última exposición; debe tomarse con alimento o con una bebida láctea. No se recomienda en las mujeres embarazadas, en los niños de menos de 5 kg de peso y en las mujeres que amamanten a su hijo de menos de 5 kg. Está contraindicada en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Los fármacos utilizados en las áreas con resistencia a cloroquina también se pueden usar en las áreas con sensibilidad a la cloroquina.

REGRESO DE UN VIAJE

Las evaluaciones posteriores al viaje forman parte de la asistencia sanitaria del mismo y de la atención continuada. Los médicos no familiarizados con estas enfermedades de los países con ingresos de bajos a medios a menudo diagnostican mal la causa del trastorno en un niño que regresa de un viaje al extranjero. Entre los pacientes que vuelven identificados como enfermos por sitios de la red de vigilancia Geosentinel, los trastornos comunes fueron, por orden descendiente de frecuencia, paludismo, giardiasis, dengue, campilobacteriosis, larva migratoria cutánea, fiebre entérica, fiebre maculosa (rickettsiosis), fiebre chikungunya, hepatitis A y gripe. Los pacientes pediátricos de vuelta que se encuentran gravemente enfermos o con fiebres persistentes deben ser atendidos por el servicio de medicina pediátrica de viajes o por un especialista en enfermedades infecciosas. La causa de la fiebre puede venir indicada por el área geográfica (tabla 200.3) y el periodo de incubación (tabla 200.4).

Entre todas las personas que regresan (niños y adultos) se han observado 3 patrones de enfermedad principales (tabla 200.5). La etiología de cada una de estas presentaciones de las enfermedades depende en parte del país o la región geográfica visitados (v. tabla 200.3). La tabla 200.6 ofrece indicios que pueden orientar sobre el diagnóstico.

La **fiebre** es particularmente un síntoma preocupante. Los niños con una enfermedad febril/sistémica que se presenta después de haber realizado un viaje a un destino con paludismo deben ser evaluados con prontitud en relación con el paludismo, especialmente si han viajado a África subsahariana y a Papúa Nueva Guinea. El paludismo por *P. falciparum* se manifiesta generalmente 1-2 meses después del retorno del viaje a un área con paludismo endémico, pero puede producirse en el primer año después del retorno. Por el contrario, los síntomas del paludismo por *P. vivax*/*P. ovale* suelen manifestarse más tarde después del viaje (es decir, varios meses después), son más leves y pueden manifestarse con un patrón recidivante si no son diagnosticados o no son tratados adecuadamente. Otros síntomas del paludismo pueden ser inespecíficos, como escalofríos, malestar, cefalea, mialgias, vómitos, diarrea, tos y posibles accesos convulsivos. Los niños tienen más probabilidad que los adultos de tener fiebres altas y también síntomas gastrointestinales, hepatomegalia, esplenomegalia y anemia intensa. La trombocitopenia (sin aumento de sangrado) y la fiebre en un niño que ha regresado de una región endémica son muy sugestivos de paludismo.

Tabla 200.3 Causas frecuentes de fiebre por área geográfica

ÁREA GEOGRÁFICA	ENFERMEDAD TROPICAL FRECUENTE QUE CAUSA FIEBRE	OTRAS INFECCIONES QUE CAUSAN BROTES O AGREGADOS DE CASOS EN VIAJEROS
Caribe	Chikungunya, dengue, paludismo (Haití), Zika	Histoplasmosis aguda, leptospirosis
Centroamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente *Plasmodium vivax*), Zika	Leptospirosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis
Sudamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente *P. vivax*), Zika	Bartonelosis, leptospirosis, fiebre entérica, histoplasmosis
Asia del sur-central	Dengue, fiebre entérica, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya
Sudeste asiático	Dengue, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya, leptospirosis
África subsahariana	Paludismo (principalmente *P. falciparum*), rickettsias transmitidas por garrapatas (principal causa de fiebre en el sur de África), esquistosomiasis aguda, dengue	

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC *Yellow Book*, Chapter 5 (Table 5.2). https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers.

Tabla 200.4 Infecciones frecuentes por periodo de incubación

ENFERMEDAD	PERIODO DE INCUBACIÓN HABITUAL (INTERVALO)	DISTRIBUCIÓN
INCUBACIÓN <14 DÍAS		
Chikungunya	2-4 días (1-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Dengue	4-8 días (3-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Encefalitis por arbovirus (encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas, virus del Nilo oriental, otros)	3-14 días (1-20 días)	Los microorganismos específicos dependen de la región
Fiebre entérica	7-18 días (3-60 días)	Especialmente en el subcontinente indio
Infección aguda por el VIH	10-28 días (10 días a 6 semanas)	En todo el mundo
Gripe	1-3 días	En todo el mundo, también se puede contraer en los viajes
Legionelosis	5-6 días (2-10 días)	Generalizada
Leptospirosis	7-12 días (2-26 días)	Generalizada, más frecuente en áreas tropicales
Paludismo, *Plasmodium falciparum*	6-30 días (en el 98%, inicio en los 3 meses siguientes al viaje)	Regiones tropicales y subtropicales
Paludismo, *Plasmodium vivax*	8 días a 12 meses (en casi la mitad, inicio >30 días después del fin del viaje)	Generalizada en regiones tropicales y subtropicales
Fiebre maculosa por rickettsias	De pocos días a 2-3 semanas	La especie causal depende de la región
Infección por el virus Zika	3-14 días	Generalizada en Sudamérica, endémica en gran parte de África, sudeste asiático e islas del Pacífico
INCUBACIÓN DE 14 DÍAS A 6 SEMANAS		
Encefalitis por arbovirus; fiebre entérica; infección aguda por el VIH; leptospirosis; paludismo	V. más arriba los periodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Absceso hepático amebiano	De semanas a meses	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis A	28-30 días (15-50 días)	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis E	26-42 días (2-9 semanas)	Generalizada
Esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama)	4-8 semanas	Máxima incidencia en el África subsahariana
INCUBACIÓN >6 SEMANAS		
Absceso hepático amebiano, hepatitis E, paludismo, esquistosomiasis aguda	V. más arriba los periodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Hepatitis B	90 días (60-150 días)	Generalizada
Leishmaniasis, visceral	2-10 meses (10 días a años)	Asia, África, Sudamérica, Europa meridional, Oriente Próximo
Tuberculosis	Primaria, semanas; reactivación, años	Distribución mundial, la incidencia y los niveles de resistencia son muy variables

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC *Yellow Book*, Chapter 5 (Table 5.3). https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers.

Es preciso realizar pruebas de gota gruesa y de extensiones finas de sangre para realizar el diagnóstico *si* se sospecha paludismo clínicamente. Si los resultados son negativos inicialmente, se deberán realizar al menos 2 extensiones en las 12-24 horas posteriores a la extensión inicial. Hay pruebas antigénicas rápidas para el diagnóstico del paludismo (BinaxNOW Malaria) que están aprobadas por la FDA y son sensibles para el diagnóstico del paludismo por *P. falciparum*. Debe comenzarse el tratamiento inmediatamente después de haberse confirmado el diagnóstico o empíricamente si la forma de presentación es grave con sospecha de paludismo. El tratamiento debe determinarse consultando con un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas y los CDC para conocer información sobre los fármacos de elección, que son similares a los de los adultos (v. cap. 314). Debe utilizarse una gran precaución con los niños jóvenes, los pacientes no inmunes y las mujeres embarazadas con paludismo falciparum, y se debe considerar firmemente la hospitalización de estos pacientes hasta que se observe una mejoría fiable.

Debe considerarse la **fiebre entérica (tifoidea)** en niños con fiebres persistentes o recurrentes después de haber vuelto de un viaje al subcontinente indio. Pueden requerirse múltiples hemocultivos y coprocultivos para diagnosticar la fiebre entérica. El **dengue** es otra causa de fiebre y enfermedad sistémica en los viajeros enfermos, sobre todo cuando regresan del sudeste asiático, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica o el subcontinente indio. Muchas causas bacterianas y protozoarias pueden dar lugar también a fiebre y síntomas sistémicos en niños. Existen otras enfermedades febriles, diarreicas y dermatológicas asociadas con viajes, de las que pueden encontrarse las causas más frecuentes en las tablas 200.5 y 200.6.

Tabla 200.5 Patrones de enfermedad en viajeros internacionales de regreso a sus países

ENFERMEDADES FEBRILES SISTÉMICAS Paludismo Dengue Zika Fiebre entérica (tifoidea/paratifoidea) Virus chikungunya Fiebre maculosa por rickettsias Hepatitis A VIH aguda Leptospirosis Sarampión Mononucleosis infecciosa Causas respiratorias (neumonía, gripe) Fiebre de origen desconocido	Giardiasis (aguda, persistente o recurrente) *Entamoeba histolytica* Género *Cryptosporidium* *Cyclospora cayetanensis* Posible enteritis viral
DIARREA AGUDA *Campylobacter* Género *Shigella* Género *Salmonella* *Escherichia coli* diarreogénica (*E. coli* enterotoxigénico, *E. coli* enteroadherente; no investigado por los métodos de coprocultivo de rutina)	MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS Erupción con fiebre (dengue) Dermatitis asociada con artrópodos (picaduras de insectos) Larva migratoria cutánea *(Ancylostoma braziliense)* Infecciones cutáneas bacterianas: piodermia, impétigo, ectima, erisipelas Miasis (tumbu y éstridos) Sarna Tungiasis Micosis superficiales Mordedura de animal Leishmaniasis Enfermedades por rickettsias Intoxicación por veneno marino/dermatitis Dermatitis fotoalérgica y fitofotodermatitis

Tabla 200.6 Hallazgos clínicos frecuentes e infecciones asociadas

HALLAZGOS CLÍNICOS FRECUENTES	INFECCIONES A VALORAR DESPUÉS DE UN VIAJE TROPICAL
Fiebre y exantema	Dengue, chikungunya, Zika, infecciones por rickettsias, fiebre entérica (las lesiones cutáneas pueden ser escasas o estar ausentes), infección aguda por el VIH, sarampión
Fiebre y dolor abdominal	Fiebre entérica, absceso hepático amebiano
Fiebre indiferenciada y recuento leucocitario normal o bajo	Dengue, paludismo, infección por rickettsias, fiebre entérica, chikungunya, Zika
Fiebre y hemorragia	Fiebres hemorrágicas virales (dengue y otras), meningococemia, leptospirosis, infecciones por rickettsias
Fiebre y artralgias o mialgias, a veces persistentes	Chikungunya, dengue, Zika
Fiebre y eosinofilia	Esquistosomiasis aguda, reacción de hipersensibilidad medicamentosa, fasciolosis y otras infecciones parasitarias (infrecuente)
Fiebre e infiltrados pulmonares	Patógenos bacterianos y virales habituales, legionelosis, esquistosomiasis aguda, fiebre Q, leptospirosis
Fiebre y alteración del estado mental	Paludismo cerebral, meningoencefalitis viral o bacteriana, tripanosomiasis africana, tifus de los matorrales
Síndrome de mononucleosis	Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, infección aguda por el VIH
Fiebre persistente >2 semanas	Paludismo, fiebre entérica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, infección aguda por el VIH, esquistosomiasis aguda, brucelosis, tuberculosis, fiebre Q, leishmaniasis visceral (infrecuente)
Fiebre con inicio >6 semanas después del viaje	Paludismo por *Plasmodium vivax* o *P. ovale*, hepatitis aguda (B, C o E), tuberculosis, absceso hepático amebiano

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC *Yellow Book,* Chapter 5 (Table 5.6). https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers.

EL VIAJERO ADOLESCENTE

La preparación de un adolescente interesado en viajar al extranjero puede plantear desafíos a la mayor parte de los médicos. Los viajes de estudios al extranjero, los años sabáticos, el trabajo voluntario en ayuda humanitaria, la aventura y el turismo se encuentran entre los muchos motivos para viajar a países con pocos recursos. Aunque muchos problemas relacionados con el viaje que ya se han abordado en este capítulo son pertinentes en este grupo, otras actividades de alto riesgo, como relaciones sexuales, consumo de alcohol, conducción, consumo de drogas y viajes de aventura (escalada, navegación en canoa en aguas bravas o kayak, ciclismo), requieren una atención especial y se deben discutir con el viajero y sus progenitores o tutores. Diversos temas, como la exposición al VIH, las infecciones de transmisión sexual, las agresiones sexuales y las gestaciones no deseadas pueden requerir estrategias preventivas específicas, como uso de preservativos, anticonceptivos y profilaxis postexposición contra el VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 201
Fiebre

Linda S. Nield y Deepak Kamat

La **fiebre** se define como una temperatura rectal de ≥38 °C, y un valor de >40 °C se denomina **hiperpirexia.** Tradicionalmente la temperatura corporal fluctúa dentro de una gama normal definida (36,6-37,9 °C en recto), de modo que el punto más alto se alcanza al comienzo del anochecer y el más bajo por la mañana. Cualquier aumento anormal en la temperatura corporal debe considerarse un síntoma de una afección subyacente. El intervalo de temperatura normal es amplio, 35,5-37,7 °C; si se considera que 37 °C es normal, muchas personas se congregan alrededor de esta temperatura (36,1-37,5 °C).

PATOGENIA

La temperatura corporal está regulada por neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo preóptico o anterior que responden a cambios en la temperatura de la sangre, así como por receptores del frío y el calor localizados en la piel y los músculos. Las respuestas termorreguladoras comprenden la redistribución de sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o disminución de la sudoración, la regulación del

volumen del líquido extracelular (LEC) por la vía de la arginina vasopresina, y respuestas conductuales, como la búsqueda de temperaturas ambientales más cálidas o más frescas.

Tres mecanismos diferentes pueden producir fiebre: pirógenos, producción de calor que supera a la pérdida y pérdida de calor defectuosa.

El primer mecanismo implica la presencia de pirógenos endógenos y exógenos que aumentan el punto de ajuste hipotalámico de la temperatura. Entre los **pirógenos endógenos** se incluyen las citocinas interleucina (IL) 1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN)-β e IFN-γ. Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E_2, que se une a los receptores de prostaglandinas del hipotálamo para producir el nuevo punto de ajuste de la temperatura. Junto con las enfermedades infecciosas y los fármacos, las enfermedades malignas e inflamatorias pueden producir fiebre por la producción de pirógenos endógenos. Algunas sustancias producidas en el interior del cuerpo no son pirógenos, pero son capaces de estimular los pirógenos endógenos. Entre estas sustancias se incluyen complejos antígeno-anticuerpo en presencia del complemento, componentes del complemento, productos linfocitarios, ácidos biliares y metabolitos esteroides androgénicos. Los **pirógenos exógenos** proceden de fuera del organismo e incluyen principalmente patógenos infecciosos y fármacos. Los microbios, las toxinas microbianas y otros productos microbianos son los pirógenos exógenos más frecuentes y estimulan a los macrófagos y a otras células para producir pirógenos endógenos. La **endotoxina** es una de las pocas sustancias que pueden afectar directamente a la termorregulación hipotalámica y estimular la liberación de pirógenos endógenos. Muchos fármacos producen fiebre y el mecanismo para aumentar la temperatura corporal varía según la clase del fármaco. Entre los que aumentan la temperatura corporal figuran la vancomicina, la anfotericina B y el alopurinol.

La **producción de calor que supera su pérdida** es el segundo mecanismo que lleva a la producción de fiebre; ejemplos son la intoxicación por salicilato y la hipertermia maligna. Una **pérdida de calor defectuosa** es el tercer mecanismo de la génesis de fiebre; por ejemplo, en niños con displasia ectodérmica o víctimas de una intensa exposición al calor.

ETIOLOGÍA

Las causas de la fiebre se pueden clasificar en cuatro categorías principales: *infecciosa, inflamatoria, neoplásica* y *miscelánea*. Las infecciones virales de curación espontánea (resfriado común, gripe, gastroenteritis) y las infecciones bacterianas no complicadas (otitis media, faringitis, sinusitis) son las causas más comunes de fiebre aguda. La temperatura corporal rara vez se eleva por encima de niveles potencialmente letales (42 °C) en los niños neurológicamente intactos, a menos que haya unas condiciones medioambientales hipertérmicas extremas u otras circunstancias atenuantes, como una hipertermia maligna subyacente o una tirotoxicosis.

El patrón febril puede proporcionar indicios sobre la etiología subyacente. Las infecciones virales se suelen asociar con un lento descenso de la fiebre en una semana, mientras que las infecciones bacterianas se asocian con frecuencia con una rápida resolución de la fiebre después del antimicrobiano eficaz. Aunque los antimicrobianos pueden dar lugar a una rápida eliminación de bacterias, si el daño tisular ha sido amplio, la respuesta inflamatoria y la fiebre pueden continuar durante días después de que todos los microbios hayan sido erradicados.

La **fiebre intermitente** es un ritmo circadiano exagerado que incluye un periodo de temperatura normal la mayoría de los días; las fluctuaciones extremadamente amplias se denominan **fiebre séptica** o **héctica.** La **fiebre sostenida** es persistente y no varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre remitente** es persistente y varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre recurrente** se caracteriza por periodos febriles separados por intervalos de temperatura normal; la **fiebre terciana** se produce en el primer y en el tercer día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium vivax*) y la **fiebre cuartana** se produce en el primer y en el cuarto día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium malariae*). Se deben diferenciar las patologías caracterizadas por fiebre recurrente (tabla 201.1) de las enfermedades infecciosas que tienden a recurrir (tabla 201.1). La **fiebre bifásica** indica una sola enfermedad con dos periodos distintos de fiebre (patrón de **joroba de camello**); el ejemplo clásico es la poliomielitis. El curso bifásico también es característico de otras infecciones por enterovirus, leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, fiebre por garrapatas de Colorado, fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus)* y fiebres hemorrágicas africanas (Marburg, Ébola, Lassa). Se utiliza el término **fiebre periódica** de modo restrictivo para describir los síndromes febriles con una periodicidad regular (p. ej., neutropenia cíclica y fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías) o, de manera más amplia, para incluir los trastornos caracterizados por episodios recurrentes de fiebre que no siguen un patrón periódico regular (p. ej., fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor del TNF [fiebre de Hibernia], síndrome de hiper-IgD y síndrome de Muckle-Wells) (v. cap. 188). La **fiebre facticia,** o fiebre autoinducida, puede estar causada por la manipulación intencional del termómetro o por la inyección de material pirogénico.

Tabla 201.1	Fiebres con tendencia a recurrir
CAUSAS INFECCIOSAS	
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*	
Fiebre Q *(Coxiella burnetii)*	
Fiebre tifoidea *(Salmonella typhi)*	
Sífilis *(Treponema pallidum)*	
Tuberculosis	
Histoplasmosis	
Coccidioidomicosis	
Blastomicosis	
Melioidosis *(Pseudomonas pseudomallei)*	
Infección de la coriomeningitis linfocítica	
Dengue	
Fiebre amarilla	
Meningococemia crónica	
Fiebre por garrapatas de Colorado	
Leptospirosis	
Brucelosis	
Fiebre de Oroya *(Bartonella bacilliformis)*	
Fiebre reumática aguda	
Fiebre por mordedura de rata *(Spirillum minus)*	
Leishmaniasis visceral	
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*	
Malaria	
Babesiosis	
Infección por virus respiratorios distintos al de la gripe	
Infección por el virus de Epstein-Barr	
CAUSAS NO INFECCIOSAS	
Enfermedad de Behçet	
Enfermedad de Crohn	
Enfermedad de Weber-Christian (paniculitis)	
Síndromes de angeítis leucoclástica	
Síndrome de Sweet	
Lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunes	
SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA (v. cap. 188)	
Fiebre mediterránea familiar	
Neutropenia cíclica	
Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías	
Síndrome de hiperinmunoglobulina D	
Fiebre de Hibernia (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TRAPS])	
Síndrome de Muckle-Wells	
Otros	

La **doble fiebre cotidiana** (o fiebre que alcanza dos valores altos en 24 horas) se asocia clásicamente con artritis inflamatoria. En general, un pico febril aislado no se asocia con una enfermedad infecciosa. Tal pico puede atribuirse a la infusión de productos hemáticos o de algunos fármacos, así como a ciertos procedimientos o a la manipulación de un catéter en una superficie corporal colonizada o infectada. Igualmente, las temperaturas por encima de 41 °C se asocian con mayor frecuencia con una causa no infecciosa. Entre las causas de temperaturas muy altas (>41 °C) se encuentran la fiebre central (consecuencia de disfunción del sistema nervioso central que afecta al hipotálamo o lesión medular), la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, la fiebre medicamentosa o el golpe de calor. Las temperaturas menores de lo normal (<36 °C) pueden asociarse con sepsis abrumadora, pero lo más frecuente es que lo hagan con exposición al frío, hipotiroidismo o un empleo excesivo de antipiréticos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la fiebre pueden variar entre una ausencia absoluta de síntomas y un malestar extremo. Los niños pueden manifestar sentir calor o frío, mostrar rubefacción facial y tener escalofríos. El cansancio y la irritabilidad pueden ser manifiestos. Con frecuencia, los padres refieren

que el niño parece enfermo o pálido y que ha perdido el apetito. La causa subyacente produce también síntomas acompañantes. Aunque las causas subyacentes pueden manifestarse en una variedad de modos clínicamente, hay algunas características predecibles. Por ejemplo, la **fiebre con petequias** en un paciente con mal aspecto indica una gran posibilidad de afecciones potencialmente mortales como meningococemia, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o endocarditis bacteriana aguda.

Los cambios en la frecuencia cardiaca, más frecuentemente taquicardia, acompañan a la fiebre. La frecuencia cardiaca aumenta normalmente en 10 latidos/min por 1 °C de elevación en la temperatura de los niños >2 meses de edad. Una taquicardia relativa, cuando la frecuencia de pulso es desproporcionadamente alta con respecto a la temperatura, suele deberse a enfermedades no infecciosas o infecciosas en las que una toxina es responsable de las manifestaciones clínicas. Una **bradicardia relativa** (disociación pulso-temperatura), cuando la frecuencia del pulso permanece baja en presencia de fiebre, puede acompañar a la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis o la fiebre medicamentosa. La bradicardia en presencia de fiebre puede ser también consecuencia de un defecto de conducción por afectación cardiaca con fiebre reumática aguda, enfermedad de Lyme, miocarditis viral o endocarditis infecciosa.

EVALUACIÓN

La mayoría de los episodios febriles agudos en un huésped normal pueden diagnosticarse por la obtención de una historia y exploración física cuidadosas y requieren pocas pruebas de laboratorio, si es que alguna. Dado que la infección es la causa más probable de la fiebre aguda, la evaluación debe centrarse inicialmente en el descubrimiento de una causa infecciosa subyacente (tabla 201.2). Los detalles de la historia deben incluir el comienzo y el patrón de la fiebre y de cualquier signo o síntoma acompañantes. Con frecuencia, el paciente exhibe signos o síntomas que aportan indicios en cuanto a la causa de la fiebre. Deben anotarse las exposiciones a otras personas enfermas en el domicilio, la guardería y la escuela, junto con cualquier viaje reciente o medicamentos. La historia médica pasada debe incluir información sobre deficiencias inmunitarias subyacentes u otras enfermedades importantes y recepción de vacunas en la infancia.

La exploración física debe comenzar con una evaluación completa de los signos vitales y debe incluir la pulsioximetría, porque la hipoxia puede indicar infección respiratoria inferior. En el niño febril agudo, la exploración física debe centrarse en cualquier síntoma localizado, pero se recomienda un cribado de la cabeza a los pies. Por ejemplo, se puede descubrir la presencia de lesiones en las palmas de las manos o en las plantas de los pies por una exploración cutánea minuciosa, y estas lesiones aportan indicios de infección por **virus Coxsackie.**

Si la fiebre tiene una causa manifiesta, puede no requerirse la evaluación de laboratorio y el tratamiento se ajusta a la causa subyacente con una revaluación según las necesidades. Si la causa de la fiebre no es manifiesta, se deberá considerar la realización de nuevas pruebas diagnósticas según el caso. La historia de la presentación y unos hallazgos anormales en la exploración física guían la evaluación. Los niños con síntomas respiratorios e hipoxia pueden requerir una radiografía de tórax y una prueba antigénica rápida para el **virus respiratorio sincitial** o el virus de la **gripe.** El niño con faringitis puede beneficiarse de una prueba de detección antigénica rápida para **estreptococos del grupo A** y un cultivo faríngeo. La presencia de disuria, dolor de espalda o antecedentes de reflujo vesicoureteral debe motivar un análisis de orina y un urocultivo, y la diarrea sanguinolenta debe motivar un coprocultivo. Se debe considerar un hemograma completo y un hemocultivo en un niño con aspecto de enfermo, junto con estudios del líquido cefalorraquídeo si tiene rigidez de nuca o si se considera la posibilidad de meningitis. Los grupos de alto riesgo bien definidos requieren una evaluación más amplia según la edad, la enfermedad acompañante o el estado de inmunodeficiencia y podrían justificar un tratamiento antimicrobiano rápido antes de que se identifique un patógeno. La fiebre en los recién nacidos y lactantes pequeños (0-3 meses de edad), la fiebre en los niños mayores y la fiebre de origen desconocido se analizan en los capítulos 202, 203 y 204, respectivamente.

Tabla 201.2	Evaluación de la fiebre aguda
Historia detallada: comienzo, otros síntomas, exposiciones (guardería, escuela, familia, mascotas, compañeros de juego), viajes, medicamentos, otros trastornos subyacentes, inmunizaciones Exploración física: completa, centrándose en los síntomas de localización Estudios de laboratorio caso por caso: • Pruebas antigénicas rápidas • Nasofaringe: virus respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa • Faringe: estreptococos del grupo A • Heces: NAAT para patógenos entéricos, calprotectina • Sangre: hemograma completo, hemocultivo, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, procalcitonina • Orina: análisis de orina, cultivo • Líquido cefalorraquídeo: recuento celular, glucosa, proteína, tinción de Gram, cultivo • Radiografía de tórax u otros estudios de imagen caso por caso	

NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

TRATAMIENTO

Aunque la fiebre es una preocupación de los padres común, se carece de datos que apoyen la creencia de que una fiebre alta puede provocar daño cerebral u otro peligro corporal, excepto en raros casos de estado epiléptico febril y golpe de calor. *En un niño por lo demás sano no es necesario tratar la fiebre en las enfermedades de curación espontánea por la sola razón de devolver la temperatura normal al cuerpo.* La mayor parte de los datos sugieren que la fiebre es una respuesta de adaptación y solo debe tratarse en circunstancias seleccionadas. En los seres humanos, unas temperaturas altas se asocian con una disminución de la replicación microbiana y un aumento de la respuesta inflamatoria. Aunque la fiebre puede tener efectos beneficiosos, aumenta también el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y el gasto cardiaco, y puede exacerbar una insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía o anemia crónica (p. ej., drepanocitosis), una insuficiencia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y una inestabilidad metabólica en pacientes con diabetes mellitus o errores innatos del metabolismo. Los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 5 años están en situación de mayor riesgo de accesos convulsivos febriles simples. *La evaluación y el tratamiento de los accesos febriles se centran en determinar la causa subyacente de la fiebre*. Los niños con epilepsia idiopática tienen también a menudo una mayor frecuencia de accesos convulsivos asociados con fiebre. Una fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

Una fiebre con temperaturas inferiores a 39 °C en niños sanos no requiere por lo general tratamiento. Sin embargo, a medida que aumentan las temperaturas, los pacientes tienden a sentirse más incómodos, y el tratamiento de la fiebre resulta entonces razonable. Si se incluye a un niño dentro de los grupos de alto riesgo o si el cuidador del niño se siente preocupado porque la fiebre afecte de modo adverso a la conducta del niño y cause molestias, puede administrase tratamiento para acelerar la resolución de la fiebre. Aparte de proporcionar un alivio sintomático, el tratamiento con antipiréticos no cambia el curso de las enfermedades infecciosas. Instar a una buena hidratación es el primer paso para la sustitución de los líquidos que se pierden en relación con las mayores demandas metabólicas y el aumento de las pérdidas insensibles de la fiebre. El tratamiento antipirético es beneficioso en los pacientes de alto riesgo y en los pacientes que se sienten molestos. La **hiperpirexia** (>41 °C) indica una mayor probabilidad de trastornos hipotalámicos o de hemorragia en el sistema nervioso central y debe tratarse con antipiréticos. Algunos estudios demuestran que la hiperpirexia puede asociarse con un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana grave, pero otros estudios no han confirmado esta relación. Los antipiréticos utilizados con mayor frecuencia son el paracetamol en dosis de 10-15 mg/kg/dosis cada 4 horas y el ibuprofeno en niños mayores de 6 meses en dosis de 5-10 mg/kg/dosis cada 8 horas. Los antipiréticos reducen la fiebre al disminuir la producción de prostaglandinas. Si se utilizan correctamente, los antipiréticos son seguros; los efectos adversos pueden ser daño hepático (paracetamol) y trastornos gastrointestinales o renales (ibuprofeno). Para reducir la fiebre de modo más seguro, el cuidador debe elegir 1 tipo de medicación y anotar claramente la dosis y el momento de la administración, de modo que no se produzca una sobredosificación, especialmente si son muchos los cuidadores implicados en el tratamiento. No se consideran eficaces para reducir la fiebre medidas físicas como los baños de agua tibia y las mantas enfriadoras. También son escasos los datos a favor del empleo de intervenciones complementarias y de la medicina alternativa.

La fiebre debida a causas subyacentes específicas se resuelve cuando la afección se trata correctamente. Entre los ejemplos figuran la administración de inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad de Kawasaki o la administración de antibióticos en las infecciones bacterianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 202

Fiebre sin foco en el recién nacido y el lactante pequeño

Laura Brower y Samir S. Shah

La fiebre es un motivo frecuente por el que a recién nacidos y lactantes pequeños se les realiza una evaluación médica en el hospital o en el medio ambulatorio. En este grupo de edad (0-3 meses), **fiebre sin foco** se refiere a una temperatura rectal de 38 °C o más sin otros síntomas o signos. La evaluación de estos pacientes puede ser complicada por la dificultad para distinguir entre infección grave (bacteriana o viral) y enfermedad viral autolimitada. La etiología y la evaluación de la fiebre sin foco dependen de la edad del niño. Habitualmente se definen tres grupos de edad: recién nacidos de 0-28 días, lactantes pequeños de 29-90 días y niños de 3-36 meses. Este capítulo se centra en los recién nacidos y lactantes pequeños.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se produce una **infección bacteriana grave (IBG)** en el 7-13% de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. En este grupo, las IBG más frecuentes son infección urinaria (IU; 5-13%), bacteriemia (1-2%) y meningitis (0,2-0,5%). *Escherichia coli* es el principal microorganismo causante de IBG, seguido por estreptococos del grupo B (EGB). La disminución en las infecciones por EGB se relaciona con el cribado más frecuente de las gestantes y el uso de profilaxis antibiótica durante el parto. Otros microorganismos menos frecuentes son los géneros *Klebsiella* y *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Staphylococcus aureus* (tabla 202.1). *Listeria monocytogenes* es una causa poco habitual de infecciones neonatales, posiblemente en relación con los cambios en la educación sanitaria de la población y las mejoras en la seguridad de los alimentos. Se pueden ver más detalles sobre bacterias específicas en los capítulos siguientes: *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 209), *Neisseria meningitidis* (cap. 218), *Staphylococcus aureus* (cap. 208.1) y *Listeria monocytogenes* (cap. 215). Las infecciones bacterianas específicas que se pueden manifestar con fiebre en este grupo de edad, aunque generalmente con síntomas distintos a fiebre aislada, incluyen neumonía (cap. 428), gastroenteritis (cap. 366), osteomielitis (cap. 704), artritis séptica (cap. 705), onfalitis (cap. 125), celulitis, y otras infecciones de piel y partes blandas (cap. 685).

En los recién nacidos febriles de <28 días de edad también se deben tener en consideración las infecciones por el virus del herpes simple **(VHS)** (cap. 279), particularmente debido a la elevada tasa de mortalidad y la importante morbilidad en los supervivientes. La infección neonatal por el VHS es poco habitual, con una prevalencia del 0,2-0,3% en recién nacidos febriles. La mayor parte de estas infecciones están causadas por el VHS tipo 2, aunque el VHS tipo 1 también puede causar infecciones neonatales. Los recién nacidos con enfermedad diseminada y enfermedad de piel, ojos y boca (POB) generalmente consultan a los 5-12 días de vida. Los recién nacidos con enfermedad del sistema nervioso central (SNC) generalmente consultan a los 16-19 días. La infección por el VHS contraída durante el periodo perinatal a veces se manifiesta después de los 28 días de edad, aunque algunos de estos casos de inicio más tardío pueden representar el contagio posnatal.

En los lactantes febriles con buen aspecto, las enfermedades virales son mucho más frecuentes que las infecciones bacterianas y las infecciones virales graves. Los virus más frecuentes incluyen virus respiratorio sincitial (**VRS**; cap. 287), enterovirus (cap. 277), virus gripales (cap. 285), virus paragripales (cap. 286), metaneumovirus humano (cap. 288), adenovirus (cap. 289), parecovirus (cap. 277) y rinovirus (cap. 290).

Tabla 202.1 Patógenos bacterianos en recién nacidos y lactantes pequeños con infección urinaria, bacteriemia o meningitis

FRECUENCIA	INFECCIÓN URINARIA	BACTERIEMIA Y MENINGITIS
Frecuentes	*Escherichia coli*	*Escherichia coli* Estreptococos del grupo B
Menos frecuentes	Género *Klebsiella* Género *Enterococcus*	*Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* Género *Klebsiella*
Infrecuentes	Estreptococos del grupo B *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* Género *Enterobacter* Género *Citrobacter* *Proteus mirabilis*	*Listeria monocytogenes* *Neisseria meningitidis* Género *Salmonella* Género *Enterobacter* Género *Enterococcus* *Cronobacter sakazakii*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los recién nacidos y lactantes pequeños, las infecciones bacterianas y virales se pueden manifestar con fiebre aislada o con síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico de las enfermedades graves. Algunos recién nacidos y lactantes pequeños tienen signos de enfermedad sistémica en la consulta, con temperatura anormal (hipotermia <36 °C, fiebre ≥38 °C), alteraciones en la exploración respiratoria (taquipnea >60 respiraciones/min, dificultad respiratoria, apnea), alteraciones en la exploración circulatoria (taquicardia >180 latidos/min, retraso del llenado capilar >3 s, pulso débil o saltón), alteraciones en la exploración abdominal, anomalías en la exploración neurológica (letargo, irritabilidad, alteraciones del tono), o alteraciones en la exploración cutánea (exantema, petequias, cianosis). Los lactantes con **artritis séptica** u **osteomielitis** pueden tener buen aspecto excepto por los signos alrededor de la articulación o el hueso afectado, o pueden tener únicamente seudoparálisis (por desuso) e irritabilidad paradójica (dolor cuando se intenta consolar al niño).

DIAGNÓSTICO

No hay consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento empírico de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. Tradicionalmente se ingresaba a todos los recién nacidos de <60 o <90 días de edad, se les realizaba un estudio de laboratorio de la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se les administraban antibióticos empíricos. Además, en algunos pacientes se realizaban coprocultivos, radiografías de tórax o evaluación del VHS, y/o se les administraban antivirales empíricos. La aplicación de este abordaje llevaba a que muchos lactantes sin una IBG o una infección viral grave fueran evaluados, tratados y hospitalizados. Posteriormente se desarrollaron protocolos para identificar a los lactantes con riesgo bajo de IBG, a los cuales se puede tratar fuera del hospital. Los tres más utilizados son los criterios de Rochester, Filadelfia y Boston (tabla 202.2). Las reglas de predicción clínicas se analizan con más detalle en la sección «Otros estudios diagnósticos». A pesar de estos protocolos, sigue habiendo muchas variaciones en el abordaje y el tratamiento del lactante con fiebre. *Se debe insistir en que estos criterios se aplican al niño con buen aspecto; los que tengan un aspecto grave (sépticos) requieren evaluación, reanimación y tratamiento antibiótico empírico rápidos (en un plazo de 1 hora).*

Muchos expertos proponen que a todos los lactantes de ≤28 días de edad se les realice una evaluación completa para detectar una infección grave, se les administren antibióticos empíricos y se les ingrese en el hospital. De los tres criterios utilizados habitualmente, solamente los criterios de Rochester permiten que se considere que los lactantes de ≤28 días sean etiquetados como de «riesgo bajo» y se les trate fuera del hospital sin antimicrobianos. En un estudio, <1% de los lactantes pequeños de ≤28 días tenían IBG; sin embargo, en otro estudio en el que se aplicaron los criterios de Boston y Filadelfia a los recién nacidos, el 3-4% de los que se clasificaron como de riesgo bajo tenía IBG.

En los lactantes pequeños febriles de ≤29 días de edad con aspecto grave (con signos de enfermedad sistémica) se debe realizar una evaluación completa para detectar una IBG, incluyendo el uso de antimicrobianos y la hospitalización; sin embargo, se puede tratar con seguridad en el medio ambulatorio a los lactantes de buen aspecto utilizando los criterios de riesgo bajo que se indican en la tabla 202.2. Con todos estos abordajes los lactantes deben tener una exploración física normal, se debe poder realizar de forma fiable un seguimiento estrecho, y deben cumplir determinados criterios de laboratorio y/o radiográficos. De acuerdo con estos protocolos, se debería realizar una punción lumbar (PL) en todos los lactantes de acuerdo con

Tabla 202.2 Protocolos para identificar a los lactantes febriles con riesgo bajo de infección bacteriana grave (IBG)

CRITERIOS DE BOSTON

Lactantes febriles de 0-27 días
1. Antimicrobianos empíricos
2. Ingreso hospitalario

Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
2. Ingreso hospitalario

Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo bajo
1. Una dosis de ceftriaxona i.v.
2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
3. Riesgo de IBG del 5,4%

Criterios de riesgo bajo
1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible por teléfono
3. Sin antimicrobianos, sin vacuna DTPa en las 48 h previas
4. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
   a. Sangre periférica: recuento LEU <20.000 por mm^3
   b. Orina
      i. Análisis de orina con <10 LEU por cga
      ii. Análisis de tira reactiva negativo para esterasa leucocitaria
   c. LCR: recuento LEU <10 por mm^3
   d. Radiografía de tórax: sin infiltrado en la radiografía de tórax (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)

CRITERIOS DE FILADELFIA

Lactantes febriles de 0-28 días
1. Antimicrobianos empíricos
2. Ingreso hospitalario

Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
2. Ingreso hospitalario

Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo bajo
1. Sin antibióticos
2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
3. Riesgo de IBG <1%

Criterios de riesgo bajo
1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible para contacto
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
   a. Sangre periférica
      i. Recuento LEU <15.000 por mm^3
      ii. Proporción de neutrófilos en banda <0,2
   b. Orina
      i. < 10 LEU por cga
      ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
   c. LCR
      i. Recuento LEU <8 por mm^3
      ii. Tinción de Gram negativa
      iii. Muestra no hemorrágica
   d. Radiografía de tórax: sin infiltrado
   e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
      i. Sin sangre
      ii. Pocos o ningún LEU en el frotis

CRITERIOS DE ROCHESTER

Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
2. Ingreso hospitalario

Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo bajo
1. Sin antimicrobianos
2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
3. Riesgo de IBG 1%

Criterios de riesgo bajo
1. Exploración normal y buen aspecto
2. Previamente sano, gestación a término, sin tratamiento antimicrobiano perinatal/reciente, sin hiperbilirrubinemia no explicada
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
   a. Sangre periférica
      i. Recuento LEU 5.000-15.000 por mm^3
      ii. Recuento absoluto de bandas ≤1.500 por mm^3
   b. Orina
      i. ≤10 LEU por cga
      ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
   c. LCR: no incluido
   d. Radiografía de tórax: sin infiltrado (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)
   e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
      i. ≤5 LEU por cga

cga, campo de gran aumento; DTPa, difteria-tétanos-tos ferina; i.v., intravenoso; IBG, infección bacteriana grave; LCR, líquido cefalorraquídeo; LEU, leucocito.

los criterios de Boston o Filadelfia, mientras que no sería necesario en los lactantes de riesgo bajo siguiendo los criterios de Rochester. Hay muchas variaciones en la práctica clínica para la realización de PL en los lactantes de >28 días con buen aspecto. Los médicos deben tener en consideración múltiples factores, como la situación en el hogar y la posibilidad de establecer contacto con la familia, cuando se decide la realización de una PL en este grupo de edad.

Además, aproximadamente el 35% de los lactantes con **meningitis bacteriana** no tiene hemocultivo positivo.

Los protocolos que se analizan en la tabla 202.2 se desarrollaron inicialmente para su uso en el servicio de urgencias (SU). En los lactantes a los que se evalúa en la consulta puede estar justificado un abordaje diferente cuando ya hay una relación entre el médico y la familia para facilitar una comunicación transparente y un seguimiento en el momento oportuno. En un extenso estudio de lactantes de <3 meses de edad con fiebre a los que se evaluó inicialmente por fiebre en la consulta, los médicos ingresaron a tan solo el 36% de los lactantes, aunque iniciaron antibióticos en 61 de los 63 lactantes con bacteriemia o meningitis bacteriana. Estos hallazgos sugieren que, con un seguimiento estrecho (incluyendo múltiples visitas en persona o contactos telefónicos frecuentes), se puede tratar en la consulta a algunos lactantes con fiebre que se percibe que tienen riesgo bajo de **infección bacteriana invasiva** (**IBI**; bacteriemia y meningitis) por la historia clínica, la exploración física y un estudio de laboratorio normal pero limitado. Es importante señalar que el 3% de los lactantes con IBG no recibió inicialmente antibióticos empíricos, lo que obliga a hacer una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios del estudio selectivo, en lugar de universal, y del tratamiento antibiótico empírico de los lactantes febriles a los que se evalúa en la consulta.

Enfermedades respiratorias virales

Varios estudios han mostrado una reducción del riesgo de IBG en los lactantes que tienen un estudio positivo de gripe o VRS, aunque el riesgo de IU sigue siendo elevado. En un estudio prospectivo, el riesgo de IBG en recién nacidos de <28 días de edad no se alteró por la presencia o ausencia de infección por el VRS. A la vista de estos datos, en los lactantes pequeños con fiebre y bronquiolitis puede no ser necesaria una PL, especialmente si se les puede vigilar de cerca o hacer un seguimiento estrecho.

Infección urinaria y meningitis bacteriana

Tradicionalmente se realizaba una evaluación completa para detectar infecciones, incluyendo PL, los lactantes con hallazgos anormales en el análisis de orina (AO). En lactantes de >28 días de edad con buen aspecto y alteraciones en el AO, algunos datos sugieren que el riesgo de meningitis bacteriana es muy bajo, <0,5%. En los recién nacidos de 0-28 días, el riesgo de meningitis bacteriana al mismo tiempo que con una IU es del 1-2%.

Se ha descrito pleocitosis del LCR sin meningitis bacteriana (es decir, **pleocitosis estéril**) en lactantes con IU. Se desconoce la causa de este hecho; en algunos estudios este fenómeno se ha atribuido a PL traumáticas o infecciones víricas no detectadas, más que a la inflamación en el contexto de una enfermedad sistémica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Hemograma completo

A menudo se realiza un hemograma completo (HC) de la sangre periférica con recuento diferencial cuando se evalúa a recién nacidos y lactantes con fiebre. El recuento leucocitario (LEU) por sí solo no puede predecir con exactitud el riesgo de IBG. En una serie, el uso aislado de los valores de corte de LEU de los criterios de Rochester, con normalidad en el intervalo de 5-15.000 LEU/mm^3, pasaría por alto al menos el 33% de los lactantes con bacteriemia y el 40% de los que tenían meningitis. En un estudio prospectivo no se vio aumento del riesgo de IBG en lactantes pequeños de buen aspecto con leucopenia (recuento LEU <5.000/mm^3). El recuento LEU combinado con otros factores puede ayudar a determinar el riesgo de IBG de un lactante, aunque no se debe utilizar de forma aislada para predecir el riesgo de infección.

Hemocultivo

La posibilidad de identificar patógenos en la sangre depende del volumen de sangre, del momento de obtención de la muestra para cultivo en relación con la administración de antimicrobianos y, en menor grado, del número de hemocultivos obtenidos. Un hemocultivo negativo no elimina el riesgo de meningitis bacteriana; en un estudio, el 38% de los lactantes con meningitis bacteriana confirmada mediante cultivo tenía hemocultivos negativos. Se puede consultar más información sobre el tiempo hasta la positividad de los hemocultivos en recién nacidos y lactantes pequeños en «Alta del hospital», más adelante.

Análisis de orina

Diferentes métodos pueden ayudar a hacer un diagnóstico de presunción de IU mientras se esperan los resultados del cultivo de orina. El AO *tradicional* consiste en el análisis bioquímico de la orina con una tira reactiva para detectar nitritos o esterasa leucocitaria (LE) y el estudio microscópico de la orina para detectar LEU y bacterias. Un estudio encontró que el AO tradicional tenía un valor predictivo negativo (VPN) mayor que el estudio con tira reactiva solo (el 99,2 y el 98,7%, respectivamente), aunque el análisis con tira reactiva solo tuvo mayor valor predictivo positivo (VPP, el 66,8% para el análisis con tira reactiva solo, y el 51,2% para el AO tradicional). El AO *mejorado* incluye el recuento celular con hemocitómetro (para reducir la variabilidad de los recuentos de células en orina) y la tinción de Gram de orina no centrifugada. El AO mejorado tiene mayor sensibilidad que el AO tradicional, aunque la especificidad es comparable. Sin embargo, no se ha estudiado el AO mejorado en la mayor parte de los protocolos de uso habitual para la evaluación del lactante con fiebre, y muchos centros/consultas no lo realizan.

Líquido cefalorraquídeo

La evaluación del LCR consiste en el cultivo y la tinción de Gram, el recuento celular y la cuantificación de la glucosa y las proteínas. También se puede solicitar un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dependiendo de la situación clínica, habitualmente para detectar enterovirus o VHS. Los parámetros normales del LCR varían según la edad del lactante y se deben interpretar combinados con otros factores de riesgo clínicos y de los antecedentes, porque algunos lactantes con parámetros normales del LCR pueden tener infecciones del SNC (tabla 202.3). La tinción de Gram del LCR puede ser un complemento útil a otros parámetros del LCR debido a la elevada especificidad de la prueba (99,3-99,9%, es decir, relativamente pocos resultados falsos positivos), aunque el intervalo de sensibilidad descrito es mucho más amplio (67-94,1%).

La interpretación del LCR puede ser difícil cuando la PL ha sido traumática, porque el LCR está contaminado con sangre periférica. Algunos médicos consideran que es normal un cociente de LEU a eritrocitos (ERI) de 1:500 en el LCR. Otros proponen calcular los LEU esperados en el LCR utilizando los valores de LEU y ERI de la sangre periférica, y usando después el cociente observado:predicho de LEU en el LCR para facilitar la identificación de la meningitis bacteriana. Este cálculo supone que la proporción de LEU a ERI en la sangre periférica se mantiene constante después de su introducción en el LCR. La fórmula es la siguiente:

$$\text{LEU en LCR predichos} = \text{ERI en LCR} \times (\text{LEU en sangre periférica}/\text{ERI en sangre periférica})$$

Un estudio de cohortes retrospectivo concluyó que un cociente de LEU en LCR observados/predichos ≤0,01 era útil para predecir la ausencia de meningitis bacteriana; sin embargo, otro estudio de cohortes retrospectivo y una serie de casos de PL traumáticas concluyeron que el ajuste del recuento de LEU en el LCR no mejora la exactitud para el diagnóstico de meningitis en los pacientes con PL traumáticas. Los médicos pueden valorar el ingreso hospitalario y los antimicrobianos empíricos en los pacientes con PL traumática (de acuerdo con los criterios de Filadelfia) a la vista de la dificultad en la interpretación del recuento de LEU en el LCR cuando la muestra está contaminada por sangre.

El tratamiento con antibióticos antes de la PL puede complicar la interpretación de los parámetros del LCR. Los cultivos del LCR se negativizan con relativa rapidez después de la administración del antibiótico, en un plazo de 2 horas para *N. meningitidis* y en 4-24 horas para *S. pneumoniae*. En los pacientes con meningitis bacteriana, la glucosa del LCR aumenta hasta el intervalo normal, habitualmente en las 4-24 horas siguientes a la administración del antibiótico, mientras que las concentraciones de proteínas en el LCR, a pesar de disminuir, se mantienen en valores anormales durante >24 horas después de la administración del antibiótico. Los

Tabla 202.3 Valores de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) en recién nacidos y lactantes por edades

RECUENTO LEUCOCITARIO EN EL LCR	CÉLULAS/mm^3
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	18
29-60 días	8,5
61-90 días	8,5
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	26
8-28 días	8-9
29-56 días	6-8
Percentil 95 por edad‡	
0-28 días	19
29-56 días	9
Proteínas en LCR	**mg/dl**
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	131
29-60 días	105,5
61-90 días	71
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	153
8-28 días	84-106
29-56 días	84-105
Percentil 95 por edad§	
0-14 días	132
15-28 días	100
29-42 días	89
43-56 días	83
Glucosa en LCR	**mg/dl**
Límite inferior de la normalidad por edad*	
1-28 días	30
29-60 días	30,5
61-90 días	33,5
Percentil 10 para lactantes de 0-56 días†	38-43

*Datos de Byington CL, Kendrick J, Sheng X: Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants, *J Pediatr* 158(1):130-134, 2011. En todos los lactantes la punción lumbar (PL) no fue traumática, y no tenían datos de infección bacteriana o vírica.

†Datos de Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM: Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age, *Pediatr Infect Dis J* 30(4):e63-e67, 2011. Se excluyó a los lactantes que tuvieran meningitis viral o bacteriana identificada, hemocultivos o urocultivos positivos, derivación ventriculoperitoneal, neurocirugía/antibióticos/convulsiones recientes, o PL traumática.

‡Datos de Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al: Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants, *Pediatrics* 125(2):257-264, 2010. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal o estudio positivo del LCR para enterovirus.

§Datos de Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, et al: Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants, *J Hosp Med* 6(1):22-27, 2011. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal, estudio positivo del LCR para enterovirus o elevación de la bilirrubina sérica.

cambios del recuento LEU y del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en el LCR son mínimos en las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico. Por tanto, los hallazgos en el LCR pueden ofrecer información importante para el tratamiento incluso aunque se hayan administrado antibióticos antes de la PL. El estudio mediante PCR múltiple para identificar patógenos bacterianos comunes no se debería ver afectado por el tratamiento antibiótico previo.

Estudio para detectar el virus del herpes simple

No hay consenso sobre a qué recién nacidos se debe estudiar y tratar empíricamente por infección por el VHS. Los datos de los antecedentes y la historia clínica que deben llevar a sospechar infección por el VHS incluyen exposición a personas infectadas por el VHS, particularmente madres con infecciones primarias por el VHS o un primer episodio de infección genital; convulsiones o exploración neurológica normal; exantema vesicular; aspecto de gravedad; apnea; hipotermia; exantema petequial o hemorragia excesiva, o antecedentes de un electrodo en el cuero cabelludo. Sin embargo, los recién nacidos con infección por VHS pueden no tener ninguna característica de alto riesgo en la historia clínica o los antecedentes, particularmente en la enfermedad aislada del SNC en fases tempranas. Los abordajes publicados para el estudio del VHS en el periodo neonatal incluyen: 1) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos de <21 días de edad a los que se evalúe para detectar infección; 2) estudio y tratamiento empírico de los recién nacidos que tengan características clínicas de alto riesgo de VHS, y 3) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos con características de alto riesgo más estudio del LCR en todos los recién nacidos de <21 días de edad mientras se retrasa el tratamiento con aciclovir empírico en aquellos que no tengan características de alto riesgo, salvo que el estudio mediante PCR del VHS del LCR sea positivo.

El comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda que se realicen las siguientes pruebas de laboratorio en los recién nacidos a los que se evalúe para detectar VHS: cultivos superficiales de las mucosas de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe y el recto, y de cualquier vesícula; PCR del LCR (sensibilidad: 75-100%); PCR de sangre entera, y concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT). El estudio de PCR del VHS de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe, el recto y las vesículas es más sensible que el cultivo, con una especificidad comparable, aunque no se han realizado comparaciones directas en recién nacidos.

Estudio para detectar enterovirus

El enterovirus es una causa frecuente y habitualmente benigna de fiebre en los lactantes febriles, aunque en la presentación inicial puede ser difícil distinguirlo de una IBG. La PCR del LCR para detectar enterovirus es un método sensible y rápido para diagnosticar la infección. En un estudio retrospectivo de pacientes con estudio del LCR para detectar enterovirus no se encontraron casos de meningitis bacteriana en los pacientes con positividad de la PCR para enterovirus; este estudio no incluyó a recién nacidos de ≤28 días de edad. Varios estudios han encontrado menor duración de la estancia, menor consumo de antibióticos y menores costes en los lactantes que tuvieron resultados positivos para enterovirus en el LCR. Estos resultados sugieren que durante las temporadas locales de enterovirus, y si se dispone de estudio de PCR, el estudio para detectar enterovirus puede ser útil en la evaluación de lactantes y recién nacidos febriles. Algunos centros ha aplicado paneles de PCR múltiple que permiten el estudio de múltiples virus, entre ellos enterovirus y VHS (y bacterias), de forma simultánea.

Otros estudios diagnósticos

En algunas investigaciones se ha examinado la utilidad de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP) y la procalcitonina sérica (PCT) para el diagnóstico de IBG, y más en concreto de IBI (bacteriemia y meningitis). Un metaanálisis encontró que la PCT es superior al recuento LEU y la CRP para la detección de IBI en niños de <3 años de edad, mientras que en otros se encontró que la PCT era inferior a las reglas de predicción para identificar IBG en lactantes pequeños. Un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de lactantes febriles de 7-91 días de edad determinó que la PCT era mejor para identificar a pacientes con IBI que la CRP, el recuento LEU o el RAN. Basándose en estos resultados, las reglas de predicción clínica para lactantes febriles, como el abordaje ***step by step*** (paso a paso), incorporan la PCT (≥0,5 ng/ml) y la CRP (>20 mg/l), junto con la edad ≤21 días, el aspecto de gravedad, el RAN >10.000/mm^3 y la piuria en un abordaje escalonado para determinar qué pacientes tienen riesgo elevado de IBI; solamente el 0,7% de los lactantes que no cumplían ninguno de estos criterios tenía IBI.

Como ya se ha descrito previamente, los lactantes mayores con positividad en el estudio de VRS y gripe tienen un riesgo muy bajo de IBG aparte de IU. En una extensa encuesta basada en casos se vio una disminución de las tasas de ingreso y del uso de antibióticos en lactantes con positividad en las pruebas de virus respiratorios, y en otro estudio se vio que la aplicación de un algoritmo asistencial que incorporaba el estudio de virus llevó a una menor duración de la estancia y a ciclos de antibióticos más cortos.

Es poco probable que las radiografías de tórax tengan utilidad clínica en la evaluación de los lactantes febriles sin síntomas respiratorios. En los estudios que han analizado el uso sistemático de las radiografías se ha visto que tienen poca utilidad porque en los lactantes sin síntomas respiratorios la mayor parte de los resultados eran normales, y puede ser difícil interpretar los resultados anormales.

TRATAMIENTO

Antimicrobianos

Los recién nacidos y lactantes a los que se ingrese en el hospital para evaluar una IBG deben recibir tratamiento antimicrobiano. Los regímenes utilizados habitualmente incluyen: 1) una cefalosporina de tercera generación (habitualmente cefepima), 2) una cefalosporina de tercera generación más ampicilina o 3) un aminoglucósido y ampicilina.

La **ampicilina** es el tratamiento preferido de los EGB y cubre *L. monocytogenes* y muchas bacterias del género *Enterococcus*. En los recién nacidos de 0-28 días se han recomendado las opciones 2 o 3 a la vista del riesgo de *L. monocytogenes*. En los lactantes pequeños de >28 días, la opción 1 (cefalosporina de tercera generación: ceftriaxona) puede ser una opción razonable. En los lactantes de aspecto grave y en los que tienen positividad de la tinción de Gram del LCR, otros antibióticos pueden ser **vancomicina** o antibióticos de amplio espectro, como los carbapenemes. La epidemiología y los patrones de resistencia locales pueden ayudar a tomar la decisión. Los recién nacidos en los que se sospeche VHS deben ser tratados empíricamente con aciclovir a dosis elevadas (60 mg/kg/día).

La duración del tratamiento y la vía de administración de los antimicrobianos dependen de la infección. Se pueden ver más detalles dependiendo de las infecciones y los microorganismos específicos en los siguientes capítulos: meningitis (cap. 129), infección urinaria (cap. 553), *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211) y VHS (cap. 279).

Alta del hospital

Tradicionalmente, los lactantes permanecían en el hospital recibiendo tratamiento antimicrobiano hasta que los cultivos bacterianos habían sido negativos durante 48 horas o incluso más. Múltiples estudios han sugerido que pueden ser razonables periodos de observación del cultivo más cortos (es decir, 24 o 36 horas) porque la mayor parte de los patógenos de la sangre crecen en este marco temporal cuando se utilizan sistemas automáticos de monitorización del hemocultivo. En un estudio transversal retrospectivo y multicéntrico, el 91% de los hemocultivos era positivo a las 24 horas, y el 96% a las 36 horas. Pocos estudios han evaluado el **tiempo hasta la positividad** de los cultivos del LCR y los urocultivos, aunque en un extenso estudio de lactantes febriles de 28-90 días de edad, todos los cultivos positivos del LCR crecieron en las primeras 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 18 horas). El 1,3% de los hemocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas), y el 0,9% de los urocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas). En los recién nacidos a los que se evalúa para detectar VHS es razonable esperar los resultados del estudio del VHS antes del alta al domicilio. En los pacientes en los que se han identificado infecciones bacterianas o por el VHS, la duración de la estancia hospitalaria estará determinada por el patógeno específico y la localización de la infección.

PRONÓSTICO

La mayor parte de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre y buen aspecto se recuperan rápidamente y con relativa rapidez, dependiendo de la causa de la fiebre. La mayor parte de las muertes y de la morbilidad a largo plazo en relación con la infección se debe a infección por el VHS o a meningitis bacteriana. Las tasas de mortalidad descritas para el VHS son del 27-31% para la enfermedad diseminada y el 4-6% para la enfermedad del SNC. El 83% de los pacientes con enfermedad diseminada que sobreviven y el 31% de los que tienen enfermedad del SNC tendrán un desarrollo normal a los 12 meses de edad. La mortalidad de la meningitis bacteriana varía dependiendo del patógeno, aunque va del 4 al 15%. En un estudio de niños que habían tenido meningitis en la lactancia, el 84% tenía un desarrollo normal a los 5 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **203**

Fiebre en el niño mayor

Paul L. Aronson y Mark I. Neuman

La fiebre es el motivo más frecuente por el que un niño solicita asistencia médica. Aunque la mayor parte de los lactantes y niños tiene causas virales benignas de fiebre, un pequeño porcentaje tendrá infecciones más graves. Al contrario de lo que ocurre en los lactantes de <2 meses de edad, en los niños mayores con fiebre los pediatras pueden confiar más en los síntomas y hallazgos de la exploración física para hacer un diagnóstico. El estudio diagnóstico, que incluye pruebas de laboratorio y estudios radiográficos, no está indicado de forma sistemática salvo que haya incertidumbre diagnóstica después de la exploración y si el paciente tiene aspecto grave. Puede haber infecciones ocultas, como infecciones urinarias (IU), y el estudio para la detección de estas infecciones debe estar guiado por la edad y el sexo del paciente y la magnitud de la fiebre.

DIAGNÓSTICO

Las muchas posibles causas de fiebre en los lactantes mayores y niños se pueden clasificar a grandes rasgos en infecciones virales y bacterianas, que se pueden subclasificar por región corporal, además de otras causas menos frecuentes, como son las inflamatorias, oncológicas, endocrinas y medicamentosas (tabla 203.1).

Infecciones virales

Las infecciones virales constituyen la causa más frecuente de fiebre, y su prevalencia varía dependiendo de la estación. En verano y al principio del

Tabla 203.1 Etiología de la fiebre en niños de >2 meses de edad

Etiología
INFECCIOSAS
Sistema nervioso central
Meningitis bacteriana
Meningitis viral
Encefalitis viral
Absceso epidural
Absceso cerebral
Oído, nariz y garganta
Otitis media aguda
Mastoiditis
Infección viral de las vías respiratorias superiores (p. ej., catarro común)
Sinusitis bacteriana aguda
Faringitis estreptocócica aguda
Faringitis viral aguda
Absceso retrofaríngeo
Angina de Ludwig
Absceso periamigdalino
Herpangina
Gingivoestomatitis por el virus del herpes simple
Linfadenitis bacteriana aguda
Laringotraqueítis viral (es decir, crup)
Traqueítis bacteriana
Epiglotitis
Síndrome de Lemierre
Cara y ojo
Parotiditis (viral y bacteriana)
Erisipela
Celulitis preseptal
Celulitis orbitaria
Vías respiratorias inferiores
Bronquiolitis viral aguda
Neumonía (viral y bacteriana)
Neumonía complicada (p. ej., empiema, derrame pleural)
Tuberculosis
Corazón
Pericarditis
Miocarditis
Endocarditis
Gastrointestinal
Gastroenteritis (viral y bacteriana)
Adenitis mesentérica
Apendicitis aguda
Hepatitis
Pancreatitis
Enfermedad de la vesícula biliar (p. ej., colecistitis, colangitis)
Absceso intraabdominal
Genitourinario
Infección urinaria/pielonefritis
Absceso renal
Epididimitis
Enfermedad inflamatoria pélvica
Absceso tuboovárico
Piel, partes blandas y músculo
Exantemas virales (p. ej., varicela, virus Coxsakie, roséola, sarampión)
Escarlatina
Sífilis
Celulitis
Absceso
Fascitis necrosante
Miositis (viral y bacteriana)
Huesos y articulaciones
Osteomielitis
Artritis séptica
Sinovitis transitoria
Discitis
Mediada por toxinas
Síndrome de shock tóxico
Síndrome de piel escaldada estafilocócico
Infecciones bacterianas invasivas
Bacteriemia oculta
Septicemia bacteriana
Meningitis bacteriana
Infección gonocócica diseminada
Transmitida por vectores (garrapatas, mosquitos)
Enfermedad de Lyme
Rickettsias (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, erliquiosis)
Arbovirus (p. ej., virus del Nilo occidental)
Fiebre del dengue
INFLAMATORIAS
Enfermedad de Kawasaki
Fiebre reumática aguda
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artritis idiopática juvenil
Púrpura de Henoch-Schönlein
Otras enfermedades reumatológicas (p. ej., dermatomiositis)
Síndromes de fiebre periódica
Síndrome similar a la enfermedad del suero
ONCOLÓGICA
Leucemia
Linfoma
Tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma)
ENDOCRINA
Tirotoxicosis/tormenta tiroidea
MEDICAMENTOSA
Síndrome serotonínico
Síndrome tóxico anticolinérgico (p. ej., antihistamínicos)
Síndrome tóxico simpaticomimético (p. ej., cocaína)
Toxicidad por salicilatos
OTROS
Linfohistiocitosis hemofagocítica
Síndrome de activación de macrófagos
Displasia ectodérmica
Disautonomía

otoño predominan los enterovirus (p. ej., virus Coxsakie), que habitualmente se manifiestan como fiebre aftosa infantil, herpangina, meningitis aséptica u otras diversas manifestaciones. A finales de otoño e invierno son frecuentes las infecciones virales de las vías respiratorias superiores e inferiores, como las causadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus gripal, y las infecciones causadas por virus gastrointestinales (GI) como norovirus y rotavirus. El virus paragripal es una causa frecuente de **laringotraqueobronquitis (crup),** aparece principalmente en otoño y primavera, y afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. La varicela es una causa de fiebre menos frecuente que en el pasado por la vacunación infantil, aunque sigue produciéndose, con la máxima incidencia en invierno y el principio de primavera.

Infecciones bacterianas

Aunque las infecciones virales son la causa más frecuente de fiebre en lactantes mayores y niños y a menudo se diagnostican por los síntomas y los hallazgos de la exploración física, también se producen infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas frecuentes incluyen **otitis media** aguda y **faringitis estreptocócica.** La otitis media aguda se diagnostica por la presencia de una membrana timpánica abultada, eritematosa e inmóvil tras la insuflación. La faringitis estreptocócica se produce la mayor parte de las ocasiones a finales de otoño y en invierno y es poco habitual antes de los 3 años de edad. La presencia de hallazgos focales en la auscultación, como crepitantes, es indicativa de una infección de las vías respiratorias inferiores, como una neumonía bacteriana, aunque también puede estar presente en niños con **bronquiolitis**. La **neumonía** atípica causada por *Mycoplasma* generalmente se produce en niños en edad escolar y suele asociarse a cefalea, malestar y febrícula. La presencia de dolor cervical o babeo puede indicar una infección cervical profunda, como un **absceso retrofaríngeo,** que aparece en lactantes y niños pequeños, o un **absceso periamigdalino,** que suele afectar a niños mayores. Las infecciones de piel y partes blandas, como celulitis y abscesos, también se pueden manifestar con fiebre; las nalgas son una localización frecuente de los abscesos en los niños pequeños. Las infecciones óseas y articulares, como **osteomielitis** y **artritis séptica,** se pueden manifestar con fiebre y negativa a llevar carga o cojera en el niño pequeño. Se deben sospechar infecciones bacterianas invasivas, como **septicemia** y **meningitis bacteriana,** en los niños pequeños que consultan con fiebre. Aunque son poco habituales, estas infecciones pueden ser mortales y requieren una detección y un tratamiento tempranos. Los niños con septicemia grave suelen tener aspecto de gravedad, letargo y taquicardia, y las petequias pueden ser un hallazgo temprano en los niños con meningococemia u

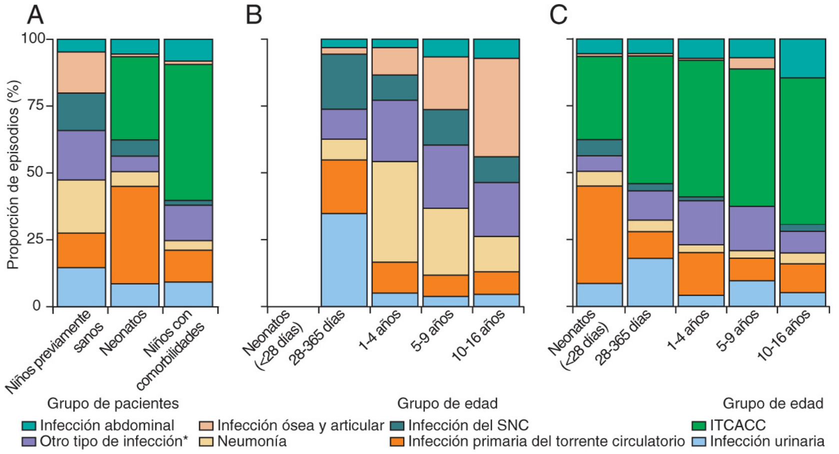

Fig. 203.1 Distribución por edades de las localizaciones de las infecciones que causan septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Las localizaciones de las infecciones se muestran en **A,** los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para **B,** niños de ≥28 días de edad previamente sanos, y **C,** niños de ≥28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. ITCACC, infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central; SNC, sistema nervioso central. *Infección cutánea, infección de herida, endocarditis, síndrome de shock tóxico; infección de oídos, nariz o garganta; otra infección focal no especificada. *(De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study,* Lancet Child Adolesc *1:124-133, 2017, Fig 3.)*

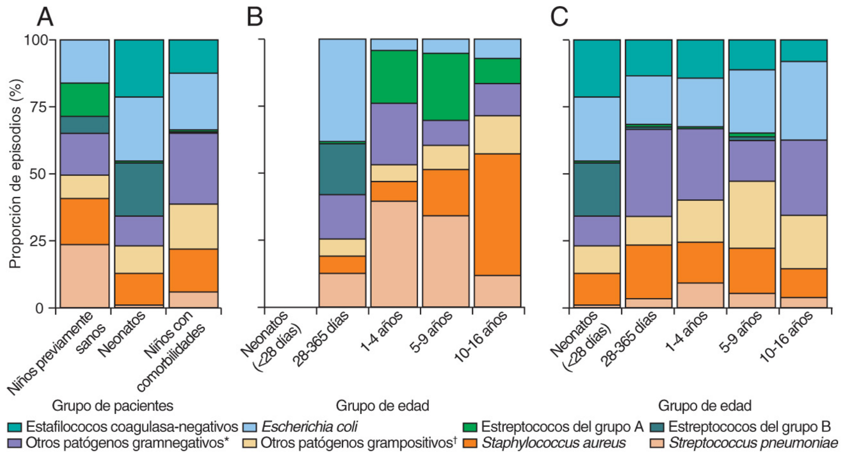

Fig. 203.2 Distribución por edades de los patógenos que producen septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Los patógenos aislados en los hemocultivos se muestran en **A,** los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para **B,** en niños de 28 días de edad previamente sanos, y **C,** niños de 28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. **Pseudomonas aeruginosa*, género *Klebsiella*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, otros patógenos gramnegativos. †Género *Enterococcus*, estreptococos del grupo viridans, otros patógenos grampositivos. *(De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study,* Lancet Child Adolesc *1:124-133, 2017, Fig 4.)*

Tabla 203.2 Factores de riesgo de infección urinaria en pacientes de 2-24 meses de edad

NIÑAS	NIÑOS
Raza blanca	Los niños no circuncidados tienen mayor riesgo
Edad <1 año	Raza no blanca
Temperatura ≥39 °C	Temperatura ≥39 °C
Duración de la fiebre ≥2 días	Duración de la fiebre >1 día
Sin origen evidente de infección	Sin origen evidente de infección

Adaptada de Subcommittee on Urinary Tract Infection et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, *Pediatrics* 128(3):595-610, 2011.

otras enfermedades bacterianas invasivas. Las figuras 203.1 y 203.2 muestran los diagnósticos relacionados con la edad y los microorganismos que producen septicemia bacteriana en lactantes y niños. Los niños con fiebre que están inmunodeprimidos, como los que reciben quimioterapia o los que tienen enfermedad drepanocítica, tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

Se debe tener precaución especial en los **lactantes y niños de 2-24 meses de edad** porque tienen unas capacidades verbales limitadas, tienen riesgo de infecciones bacterianas ocultas y pueden estar por lo demás asintomáticos excepto por la fiebre (v. cap. 202).

Infección urinaria oculta

En los niños de 2-24 meses de edad sin síntomas o hallazgos en la exploración física que identifiquen otro origen focal de infección, la prevalencia de las IU puede ser de hasta el 5-10%. El mayor riesgo de IU se da en niños no circuncidados y niñas, con una incidencia de infección muy baja (<0,5%) en los niños circuncidados. La tabla 203.2 enumera los factores de riesgo de IU oculta.

Bacteriemia oculta

Se define la bacteriemia oculta como un hemocultivo positivo para un patógeno en un niño con buen aspecto y sin un origen evidente de infección. En la década de 1990, antes de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*, hasta el 5% de los niños pequeños de 2 a 24 meses de edad (hasta 36) con fiebre ≥39 °C tenía bacteriemia oculta, sobre todo por *S. pneumoniae*. Actualmente la prevalencia de bacteriemia oculta es <1% en niños pequeños febriles con buen aspecto general. La inmensa mayor parte de los casos de bacteriemia oculta neumocócica es transitoria, y una pequeña proporción de estos niños presenta nuevas infecciones focales, septicemia u otras secuelas. Los niños no vacunados o vacunados de forma incompleta siguen teniendo mayor riesgo de bacteriemia oculta por neumococo (v. cap. 209). No debe considerarse que la bacteriemia causada por Hib o por el meningococo sea benigna, porque puede producirse rápidamente una infección invasiva grave después de la bacteriemia.

ABORDAJE GENERAL

El abordaje general de la fiebre en el niño mayor comienza con una evaluación del aspecto general y las constantes vitales del niño. Se debe realizar una anamnesis detallada de la enfermedad actual y una exploración física completa para identificar la causa de la fiebre.

Aspecto general y constantes vitales

Los niños que tienen aspecto de gravedad o tóxico, o que tienen unas constantes vitales normales (p. ej., taquicardia, taquipnea, hipotensión), requieren una evaluación rápida, incluyendo una exploración física dirigida para evaluar la presencia de una infección bacteriana invasiva. En el niño con buen aspecto general se puede realizar una anamnesis y una exploración física más detalladas.

Síntomas

Se debe obtener del cuidador (y del paciente, cuando proceda) una historia clínica completa que incluya la caracterización de la fiebre y cualquier otro síntoma asociado. Se debe evaluar la intensidad y la duración de la fiebre, y se debe reseñar el método de medición de la temperatura (p. ej., rectal, oral, axilar). En los niños con fiebre prolongada es importante determinar si la fiebre ha sido episódica o persistente. Los pacientes con fiebre prolongada pueden tener infecciones ocultas, IU, infecciones óseas o de partes blandas, o una enfermedad inflamatoria u oncológica. Además, se debe sospechar **enfermedad de Kawasaki** en los niños que tengan fiebre prolongada, y está justificada la evaluación cuidadosa para detectar otros estigmas asociados a esa enfermedad (v. cap. 191).

Después de haber caracterizado la fiebre es importante preguntar sistemáticamente por la presencia de síntomas que puedan indicar su causa, como los síntomas de las infecciones virales habituales (p. ej., rinorrea, tos, vómitos y diarrea). Además, se debe preguntar por síntomas de todos los sistemas corporales: cefalea, dolor de oído, dolor de garganta, dolor o tumefacción cervical, dificultad respiratoria, dolor torácico, dolor abdominal, exantema o cambios en el color de la piel, dolor en las extremidades o dificultad para deambular (incluyendo la negativa a cargar peso en un niño pequeño), y nivel de actividad general. En niños mayores, la presencia de disuria, polaquiuria o dolor de espalda puede indicar una IU. También es muy importante la evaluación de la ingesta oral y de la diuresis, porque infecciones infantiles frecuentes se pueden acompañar de deshidratación, que se asocia a mayores tasas de morbilidad. La presencia de pérdida de peso o sudores nocturnos puede indicar leucemia, linfoma o tuberculosis. Además, se debe realizar una anamnesis social completa en la que se pregunte por la asistencia a guarderías, viajes y contactos con enfermos en la guardería, el colegio o el hogar.

Exploración física

Después de evaluar el aspecto general se deben medir las constantes vitales y se debe realizar la anamnesis completa de la enfermedad actual y una exploración física completa prestando particular atención a los sistemas corporales que tengan síntomas asociados (p. ej., exploración completa de la orofaringe en niños con dolor de garganta). La exploración física completa es particularmente importante en los niños pequeños de <24 meses de edad que tienen capacidades verbales limitadas para describir el dolor localizado. En los niños mayores, la exploración física puede avanzar sistemáticamente de la cabeza a los pies, aunque en los niños pequeños, que pueden tener miedo a la exploración, es importante auscultar el corazón y los pulmones primero, antes de pasar a las partes potencialmente dolorosas de la exploración (p. ej., inspección de los oídos o de la orofaringe). Además de una evaluación cuidadosa de todos los sistemas corporales, la exploración completa debe incluir la evaluación del dolor y la movilidad del cuello, que puede estar limitada en los niños con **meningitis.** El explorador también debe palpar con cuidado para detectar **linfadenopatía,** que puede estar presente en causas tanto infecciosas como oncológicas de fiebre. El eritema y un exudado en las amígdalas con petequias en el paladar sugiere faringitis estreptocócica. El eritema, la protrusión y la disminución de la movilidad de la membrana timpánica son los signos cardinales de la otitis media aguda. Puede haber crepitantes y sibilancias difusos en la auscultación de los pulmones en la bronquiolitis viral aguda, mientras que los crepitantes focales y la disminución de los ruidos respiratorios son más compatibles con neumonía. El dolor focal a la palpación en el cuadrante inferior derecho del abdomen es indicativo de **apendicitis,** y el dolor suprapúbico a la palpación puede indicar una IU **(cistitis).** El dolor óseo focal a la palpación puede deberse a osteomielitis, mientras que el eritema, la tumefacción y la limitación de la amplitud de movimientos sugieren artritis séptica. La alteración de la marcha o el dolor con la deambulación sin hallazgos focales puede reflejar también una infección ósea o articular. También se debe realizar una exploración cuidadosa de la piel. La presencia de petequias puede sugerir infección meningocócica u otra infección bacteriana invasiva, mientras que los exantemas virales habitualmente se asocian a erupción macular o maculopapular que se blanquea con la presión.

EVALUACIÓN

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio no están indicadas de forma sistemática en el niño con buen aspecto general que no tiene un foco infeccioso en la exploración. Se debe valorar el análisis de orina dependiendo de la edad del niño y la duración de la fiebre. En general, la decisión de realizar pruebas de laboratorio debe estar guiada por el aspecto general y las constantes vitales del niño, la presencia de síntomas o hallazgos físicos específicos y la edad del niño.

En los niños que tienen aspecto grave o tóxico o que tienen alteraciones en las constantes vitales indicativas de infección bacteriana invasiva (taquicardia, hipotensión) se debe realizar una evaluación de laboratorio rápida que debe incluir un hemograma completo (HC) y hemocultivo, y posiblemente cultivos de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), dependiendo de la edad del niño y de la presencia o ausencia de hallazgos físicos indicativos de IU o meningitis bacteriana. En los niños inmunodeprimidos o con un catéter

venoso central también se debe realizar un estudio diagnóstico y se debe administrar tratamiento antibiótico temprano, debido al mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

En los niños con buen aspecto general y síntomas o signos indicativos de una infección viral de las vías respiratorias superiores o una infección GI generalmente no está indicado el estudio habitual para detectar virus. El estudio para detectar **gripe** puede estar indicado en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas en algunas poblaciones de alto riesgo; la inmunodepresión, la enfermedad respiratoria o cardiaca crónica, la enfermedad drepanocítica, el ingreso hospitalario y la edad <2 años influyen en la decisión de tratar con antivirales. El estudio para detectar virus también puede ser útil en la fiebre prolongada para identificar su origen y evitar una evaluación extensa para diagnosticar enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Kawasaki.

La **prueba estreptocócica rápida** de la orofaringe está indicada en niños de ≥3 años de edad con signos de faringitis estreptocócica en la exploración. Aunque la faringitis estreptocócica es infrecuente en niños de <3 años de edad, en este grupo se debe realizar una prueba estreptocócica rápida si tienen signos de faringitis estreptocócica en la exploración y un contacto en el hogar con faringitis estreptocócica (v. cap. 210).

Se debe realizar un análisis de orina con tira reactiva, estudio microscópico y cultivo en los niños febriles de 2-24 meses de edad con 2 o 3 de los factores de riesgo de IU que se señalan en la tabla 203.2, particularmente en los niños no circuncidados y las niñas. En los niños no circuncidados y las niñas de 2-6 meses de edad con fiebre elevada o fiebre de ≥2 días de duración se puede realizar el análisis de orina incluso aunque tengan una infección de las vías respiratorias, debido al mayor riesgo de IU en este grupo de menor edad (v. cap. 553).

Como el riesgo de bacteriemia oculta es muy bajo, no está indicada la realización sistemática de análisis de sangre (p. ej., HC, hemocultivo) en la inmensa mayoría de los niños vacunados con fiebre. Los niños de <2 años de edad no vacunados o vacunados de forma insuficiente tienen mayor riesgo de bacteriemia oculta, y en esta población se puede valorar la realización de HC y hemocultivo si no hay otro origen de la infección.

Estudios radiológicos

La presencia de crepitantes focales o disminución de los ruidos respiratorios en la auscultación del niño con fiebre es sugestiva de **neumonía.** Las directrices actuales recomiendan el tratamiento antibiótico de presunción por neumonía únicamente por los datos clínicos, y reservan el uso de la radiografía de tórax a los niños con hipoxemia o dificultad respiratoria importante, y a aquellos en los que fracasa el tratamiento ambulatorio. La radiografía de tórax está indicada en los niños hospitalizados para detectar complicaciones de la neumonía, como **empiema.** La realización de otras pruebas de imagen debe estar indicada por los hallazgos de la exploración física. La presencia de babeo y dolor de cuello o garganta en un lactante o niño pequeño puede deberse a absceso retrofaríngeo, que habitualmente se confirma con pruebas de imagen, como radiografía lateral de las partes blandas del cuello o tomografía computarizada (TC) si hay un elevado índice de sospecha. Se puede realizar una ecografía para detectar **apendicitis** en niños con fiebre y dolor focal en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal intenso. Sin embargo, puede ser necesaria una prueba de imagen definitiva, como TC o RM, si la ecografía no es diagnóstica o si la sospecha clínica es elevada.

TRATAMIENTO

Principios generales del tratamiento

El tratamiento debe estar guiado por la presencia de síntomas específicos en la anamnesis o de signos en la exploración física. Dependiendo de la edad del niño y de la duración de la fiebre, el tratamiento también puede estar guiado por pruebas diagnósticas dirigidas, como análisis de orina y cultivo selectivo en niños pequeños con fiebre (v. tabla 203.2 y fig. 203.3). El tratamiento sintomático, que incluye el uso de antitérmicos y una hidratación adecuada, se debe revisar con el paciente y el cuidador en todos los niños con fiebre. Los niños con infecciones virales generalmente solo requieren tratamiento sintomático, excepto los niños con riesgo elevado de enfermedad grave o complicada por el **virus gripal** (v. cap. 285). Los antibióticos se deben reservar a los niños con datos de infección bacteriana en la exploración física. Se puede valorar un abordaje de vigilancia expectante en los niños con **otitis media** aguda, en los que se puede entregar una receta de antibiótico a la familia con instrucciones de no comprarlo salvo que aparezcan síntomas intensos o progresivos (v. cap. 658). Se pueden prescribir antibióticos orales a niños pequeños de >2 meses de edad con IU, aunque los niños que no toleren la ingesta oral,

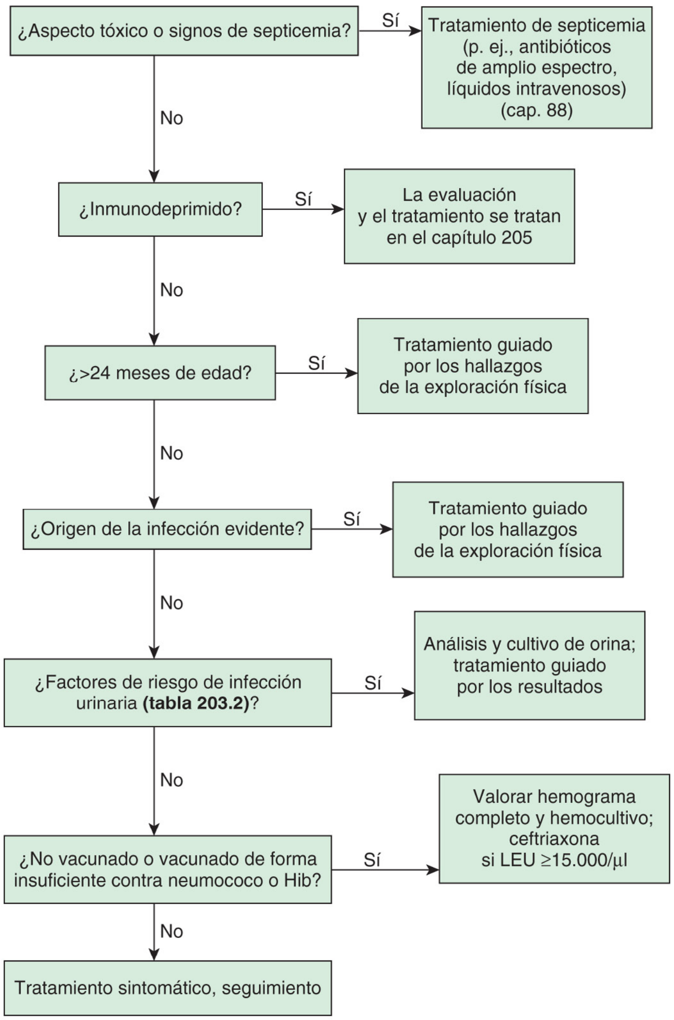

Fig. 203.3 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la fiebre en lactantes y niños de 2 meses de edad. Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b; LEU, recuento leucocitario.

vomiten o estén deshidratados, o que tengan aspecto tóxico, requieren antibióticos parenterales y un ingreso hospitalario.

Se debe valorar la realización de análisis de sangre, como HC y hemocultivo, para detectar **bacteriemia** oculta en niños no vacunados o con aspecto de gravedad. Una estrategia terapéutica en estos niños es administrar un antibiótico parenteral (p. ej., ceftriaxona) si tienen leucocitosis (recuento leucocitario ≥15.000/µl) mientras se esperan los resultados del hemocultivo. Los niños con aspecto tóxico o que tienen signos de septicemia o meningitis bacteriana requieren un tratamiento urgente con antibióticos parenterales, además de tratamientos complementarios para mantener el estado hemodinámico (v. cap. 88).

Es importante ofrecer una guía anticipatoria a todas las familias de niños con fiebre, incluyendo los criterios para volver al médico y la importancia del control de la fiebre y de una hidratación adecuada.

Otras consideraciones

Los niños no vacunados o con una vacunación insuficiente tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva, igual que los niños inmunodeprimidos. El tratamiento de la fiebre en estos niños se describe con más detalle en el capítulo 205. Además, el abordaje de la fiebre en el viajero que regresa se debe centrar en la identificación de las infecciones habituales dependiendo de la región a la que se haya viajado (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 204

Fiebre de origen desconocido

Andrew P. Steenhoff

La fiebre de origen desconocido **(FOD)** es un dilema diagnóstico para los pediatras porque suele ser difícil distinguir por los datos clínicos entre causas benignas y causas potencialmente mortales. Los pediatras se enfrentan al importante desafío de no pasar por alto el diagnóstico de una enfermedad grave o una enfermedad fácilmente tratable que puede asociarse a mayor morbilidad. Afortunadamente, la FOD habitualmente es una presentación poco habitual de una enfermedad frecuente, y la mayor parte de estas enfermedades frecuentes se puede tratar con facilidad.

El diagnóstico de FOD se debe reservar a niños con un una temperatura >38 °C documentada por un profesional sanitario y cuya causa no se ha podido identificar después de al menos 8 días de evaluación (tabla 204.1). Es importante diferenciar la FOD de la **fiebre sin origen evidente (FSOE),** que es la fiebre cuyo origen no se ha identificado todavía, y se diferencia de la FOD por su duración. La FSOE puede progresar a FOD si no se detecta ninguna causa después de 7 días de evaluación.

ETIOLOGÍA

Entre las diversas causas de FOD en niños se han descrito procesos infecciosos, reumatológicos (del tejido conjuntivo o autoinmunitarios), autoinflamatorios, oncológicos, neurológicos, genéticos, facticios y iatrógenos (tabla 204.2). Aunque se deben sospechar trastornos oncológicos, la mayor parte de los niños con neoplasias malignas no tiene solamente fiebre. Se debe valorar la posibilidad de **fiebre medicamentosa** si el paciente recibe cualquier fármaco. La fiebre medicamentosa generalmente es mantenida y no se asocia a otros síntomas. La suspensión del fármaco se asocia a desaparición de la fiebre, generalmente en un plazo de 72 horas, aunque algunos fármacos, como los yoduros, se excretan durante un periodo prolongado y la fiebre puede persistir hasta 1 mes después de la retirada del fármaco.

Tabla 204.1 Resumen de las definiciones y las características principales de los 4 subtipos de fiebre de origen desconocido (FOD)

CARACTERÍSTICA	FOD CLÁSICA	FOD ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA	FOD ASOCIADA A INMUNODEFICIENCIAS	FOD RELACIONADA CON EL VIH
Definición	>38 °C, >3 semanas, >2 visitas o 1 semana en el hospital	≥38 °C, >1 semana, no presente o en incubación en el ingreso	≥38 °C, >1 semana, cultivos negativos después de 48 h	≥38 °C, >3 semanas en pacientes ambulatorios, >1 semana en pacientes ingresados, infección confirmada por el VIH
Localización del paciente	Comunidad, consulta u hospital	Hospital de cuidados agudos	Hospital o consulta	Comunidad, consulta u hospital
Causas principales	Cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias, no diagnosticada, hipertermia habitual	Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, complicaciones postoperatorias, fiebre medicamentos	La mayor parte causada por infecciones, aunque la causa está documentada en solo el 40-60%	El propio VIH, micobacterias típicas y atípicas, CMV, linfomas, toxoplasmosis, criptococosis, síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (SIRI)
Énfasis en la anamnesis	Viaje, contactos, exposición a animales e insectos, medicamentos, vacunaciones, antecedentes familiares, valvulopatías cardiacas	Operaciones intervenciones, dispositivos, consideraciones anatómicas, tratamiento con medicamentos	Fase de la quimioterapia, fármacos administrados, trastorno inmunodepresor subyacente	Fármacos, exposiciones, factores de riesgo, viajes, contactos, fase de la infección por el VIH
Énfasis en la exploración	Fondo de ojo, orofaringe, arteria temporal, abdomen, ganglios linfáticos, bazo, articulaciones, piel, uñas, genitales, recto o próstata, venas profundas de las extremidades inferiores	Heridas, drenajes, dispositivos, senos, orina	Pliegues cutáneos, localización de catéteres i.v., pulmones, área perianal	Boca, senos, piel, ganglios linfáticos, ojos, pulmones, área perianal
Énfasis en las pruebas complementarias	Estudios radiológicos, biopsias, velocidad de sedimentación, pruebas cutáneas	Estudios radiológicos, cultivos bacterianos	RXT, cultivos bacterianos	Hemograma y recuento linfocitario; pruebas serológicas; RXT, estudio de las heces; biopsias de pulmón, médula ósea e hígado para cultivo y estudio citológico; pruebas de imagen cerebrales
Tratamiento	Observación, gráfica de temperatura ambulatoria, exploraciones complementarias, evitar tratamientos medicamentosos empíricos	Depende de la situación	Protocolos de tratamiento antibiótico	Protocolos de antivirales y antimicrobianos, vacunas, revisión de los regímenes de tratamiento, buena nutrición
Evolución temporal de la enfermedad	Meses	Semanas	Días	Semanas a meses
Tiempo de realización de pruebas complementarias	Semanas	Días	Horas	Días a semanas

CMV, citomegalovirus; i.v., catéter intravenoso; RXT, radiografía de tórax; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett, JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-1).

Tabla 204.2 Consideraciones diagnósticas en la fiebre de origen desconocido en niños

ABSCESOS
Abdominal
Cerebral
Dental
Hepático
Paravertebral
Pélvico
Perinéfrico
Rectal
Subfrénico
Psoas

ENFERMEDADES BACTERIANAS
Actinomicosis
Bartonella henselae (enfermedad por arañazo de gato)
Brucelosis
Campylobacter
Chlamydia
Francisella tularensis (tularemia)
Listeria monocytogenes (listeriosis)
Meningococemia (crónica)
Mycoplasma pneumoniae
Fiebre por mordedura de rata (*Streptobacillus moniliformis*; forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata)
Salmonella
Tuberculosis
Enfermedad de Whipple
Yersiniosis

INFECCIONES LOCALIZADAS
Colangitis
Endocarditis infecciosa
Linfogranuloma venéreo
Mastoiditis
Osteomielitis
Neumonía
Pielonefritis
Psitacosis
Sinusitis

ESPIROQUETAS
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*
Leptospirosis
Fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*; forma espirilar de fiebre por mordedura de rata)
Sífilis

ENFERMEDADES FÚNGICAS
Blastomicosis (extrapulmonar)
Coccidioidomicosis (diseminada)
Histoplasmosis (diseminada)

RICKETSIAS
Fiebre por picadura de garrapata africana
Ehrlichia canis
Fiebre Q
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
Tifus transmitido por garrapatas

VIRUS
Citomegalovirus
Virus de la hepatitis
VIH
Virus de Epstein-Barr

ENFERMEDADES PARASITARIAS
Amebiasis
Babesiosis
Giardiasis
Paludismo
Toxoplasmosis
Triquinosis
Tripanosomiasis
Larva migratoria visceral *(Toxocara)*

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Enfermedad de Behçet
Dermatomiositis juvenil
Artritis idiopática juvenil
Fiebre reumática
Lupus eritematoso sistémico

ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD
Fiebre medicamentosa
Neumonitis por hipersensibilidad
Enfermedad del suero
Enfermedad de Weber-Christian

NEOPLASIAS
Mixoma auricular
Granuloma de colesterol
Enfermedad de Hodgkin
Seudotumor inflamatorio
Leucemia
Linfoma
Feocromocitoma
Neuroblastoma
Tumor de Wilms

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
Granulomatosis con poliangitis
Enfermedad de Crohn
Hepatitis granulomatosa
Sarcoidosis

ENFERMEDADES FAMILIARES Y HEREDITARIAS
Displasia ectodérmica anhidrótica
Neuropatías autónomas
Enfermedad de Fabry
Disautonomía familiar
Fiebre familiar de Hibernia
Fiebre mediterránea familiar, otras muchas enfermedades autoinflamatorias (cap. 188)
Hipertrigliceridemia
Ictiosis
Crisis drepanocítica
Lesión medular/cerebral

MISCELÁNEA
Enfermedad de Addison
Enfermedad de Castleman
Hepatitis crónica activa
Neutropenia cíclica
Diabetes insípida (central y nefrógena)
Fiebre medicamentosa
Fiebre facticia
Síndromes hemofagocíticos
Fiebre hipotalámica-central
Hiperostosis cortical del lactante
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
Fiebre por humos metálicos
Pancreatitis
Síndromes de fiebre periódica
Intoxicación
Embolia pulmonar
Tromboflebitis
Tirotoxicosis, tiroiditis

En la mayor parte de los casos, la FOD se debe a manifestaciones atípicas de enfermedades frecuentes. En algunos casos la presentación en forma de FOD es característica de la enfermedad (p. ej., AIJ), aunque el diagnóstico definitivo solo se puede establecer después de observación prolongada, porque inicialmente no hay hallazgos asociados o específicos en la exploración física y los resultados de todas las pruebas de laboratorio son negativos o normales.

En Estados Unidos las enfermedades infecciosas sistémicas que se diagnostican la mayor parte de las ocasiones en niños con FOD son salmonelosis, tuberculosis, enfermedades por rickettsias, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, presentaciones prolongadas atípicas de enfermedades virales frecuentes, infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis viral, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paludismo e toxoplasmosis. Otras causas infecciosas menos frecuentes de FOD son tularemia, brucelosis, leptospirosis y fiebre por mordedura de rata. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida por sí solo habitualmente no es responsable de la FOD, aunque a menudo se producen enfermedades febriles en pacientes con sida como consecuencia de las infecciones oportunistas (v. tabla 204.1).

La **artritis idiopática juvenil** (AIJ) y el **lupus eritematoso sistémico** (LES) son las enfermedades del tejido conjuntivo que con más frecuencia se asocian a FOD. La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) y la **enfermedad de Kawasaki** también son causas frecuentes de FOD. Si se sospecha **fiebre facticia** (inoculación de material piógeno o manipulación del termómetro por el paciente o un progenitor), se debe documentar en el hospital la presencia y el patrón de la fiebre. Es obligatoria la observación prolongada y continua del paciente, que puede incluir la vigilancia electrónica o por vídeo. La FOD de >6 meses de duración es poco habitual en niños y sugiere enfermedad granulomatosa, autoinflamatoria o autoinmunitaria. Es necesario repetir frecuentemente la evaluación con anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos.

Históricamente el 90% de los casos de FOD en pediatría en Estados Unidos tenía una causa identificable: aproximadamente el 50% eran enfermedades infecciosas, el 10-20% enfermedades del colágeno vascular y el 10% oncológicas. Estudios posteriores de la década de 1990 ofrecieron resultados variables: el 20-44% enfermedades infecciosas, el 0-7% enfermedades del colágeno vascular, el 2-3% oncológicas y hasta el 67% no diagnosticadas. El motivo del aumento paradójico de los casos no diagnosticados de FOD irónicamente tal vez se deba a una mejora de las técnicas diagnósticas en enfermedades infecciosas y autoinmunitarias. La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mejora de las técnicas de cultivo y el mejor conocimiento de la patogenia de las enfermedades por virus atípicos y bacterias y de los procesos autoinmunitarios probablemente contribuyan a un diagnóstico más temprano de estas enfermedades y a que menos niños con estas enfermedades lleguen a la categoría de FOD. Por el contrario, las causas de FOD siguen siendo principalmente infecciosas en los países en desarrollo, en los que las enfermedades infecciosas son más prevalentes y las técnicas diagnósticas avanzadas son más escasas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la FOD requiere una anamnesis y una exploración física completas, suplementadas con algunas pruebas de laboratorio de cribado y una evaluación de laboratorio y radiológica adicional dirigida por la anamnesis o por las alteraciones en la exploración o las pruebas de cribado iniciales (v. tabla 204.2). A veces el **patrón de la fiebre** ayuda a formular el diagnóstico (fig. 204.1). Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades que causan FOD no tiene un patrón de fiebre típico.

Anamnesis

Se debe realizar una anamnesis detallada de la fiebre que incluya el inicio, la frecuencia, la duración, la respuesta o la falta de respuesta al tratamiento, la recurrencia y los síntomas asociados. En los niños con **septicemia** son frecuentes los escalofríos y los picos de temperatura de repetición (independientemente de la causa), particularmente cuando se asocia a enfermedad renal, enfermedad hepática o biliar, endocarditis infecciosa, paludismo, brucelosis, fiebre por mordedura de rata o acumulación localizada de pus.

La edad del paciente también es útil para evaluar la FOD. Los niños de >6 años de edad a menudo tienen infecciones respiratorias o de las vías genitourinarias, infecciones localizadas (absceso, osteomielitis), AIJ o, raras veces, leucemia. Los pacientes adolescentes tienen más probabilidad de tener EII, procesos autoinmunitarios, linfoma o tuberculosis, además de las causas de FOD que se encuentran en los niños más pequeños.

Se debe obtener el antecedente de exposición a **animales** salvajes o domésticos. La incidencia de **infecciones zoonóticas** en Estados Unidos está aumentando, y estas enfermedades a menudo se contraen de mascotas que no tienen una enfermedad manifiesta. La vacunación de los perros contra trastornos específicos, como la **leptospirosis,** puede prevenir la enfermedad canina, aunque no siempre previene que el animal sea portador y elimine leptospiras, que se pueden transmitir a los contactos del hogar. El antecedente de ingestión de carne de conejo o ardilla podría ofrecer un indicio sobre el diagnóstico de **tularemia** orofaríngea, ganglionar o tifoidea. Se debe obtener el antecedente de picadura de garrapata o de viaje a áreas infestadas por garrapatas o parásitos.

Se debe obtener cualquier antecedente de **pica**. La ingestión de suciedad es un indicio particularmente importante sobre la infección por *Toxocara canis* (larva migratoria visceral) o *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis).

Se debe buscar el antecedente de hábitos alimentarios poco habituales o de viajes incluso en recién nacidos. La tuberculosis, el paludismo, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis pueden reaparecer varios años después de haber visitado o vivido en una zona endémica. Es importante identificar las vacunaciones profilácticas y las precauciones tomadas por el paciente contra la ingestión de agua o alimentos contaminados durante los viajes al extranjero. Las piedras, la suciedad y los artefactos de regiones geográficamente distantes que se han recogido y llevado al hogar como recuerdos pueden actuar como vectores de la enfermedad.

Se deben averiguar rigurosamente los antecedentes de **medicación,** que deben obtener información sobre preparados de venta sin receta y fármacos tópicos, incluyendo colirios, que se pueden asociar a fiebre inducida por atropina.

También es importante el trasfondo genético del paciente. Los descendientes de los escoceses del Ulster pueden tener FOD porque padecen diabetes insípida nefrógena. La **disautonomía familiar** (síndrome de Riley-Day), un trastorno con hipertermia recurrente, es más frecuente en judíos que en otros grupos de población. La procedencia de la región mediterránea debería sugerir **fiebre mediterránea familiar.** Tanto la fiebre mediterránea familiar como el síndrome de hiper-IgD se heredan como trastornos autosómicos recesivos. El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis

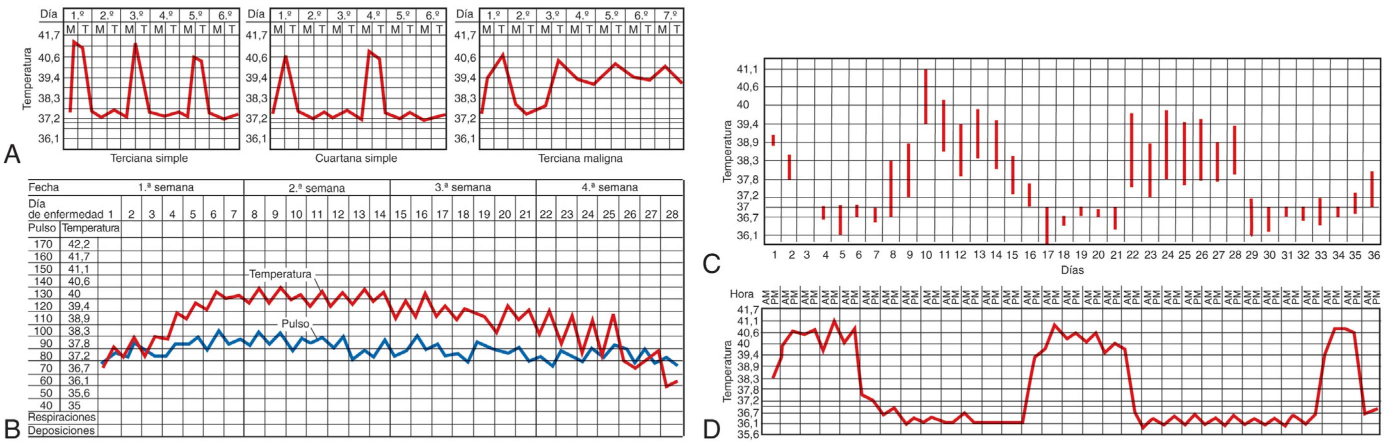

Fig. 204.1 Patrones de fiebre característicos. **A,** Paludismo. **B,** Fiebre tifoidea (con bradicardia relativa). **C,** Enfermedad de Hodgkin (patrón de fiebre de Pel-Ebstein). **D,** Borreliosis (patrón de fiebre recidivante) *(De Woodward TE: The fever pattern as a clinical diagnostic aid. En Mackowiak PA, editor:* Fever: basic mechanisms and management, *ed 2, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven, pp 215-236.)*

tumoral y el síndrome de Muckle-Wells se heredan como rasgos autosómicos dominantes.

Se define la **seudo-FOD** como los episodios sucesivos de infecciones benignas autolimitadas con fiebre que los progenitores perciben como un episodio de fiebre prolongado. Se debe descartar cuidadosamente esta situación antes de realizar una evaluación innecesaria. Habitualmente la seudo-FOD comienza con una infección bien definida (frecuentemente viral) que se resuelve, pero que es seguida por otras enfermedades virales febriles que pueden estar peor definidas. El diagnóstico de seudo-FOD habitualmente requiere una anamnesis cuidadosa centrada en la identificación de periodos afebriles entre los episodios febriles. Si se sospecha seudo-FOD y el paciente no parece enfermo, puede ser útil llevar un *diario de fiebre.*

Exploración física

La exploración física completa es esencial para buscar indicios del diagnóstico subyacente, y a menudo merece la pena realizar una exploración detallada en días diferentes para detectar signos que puedan haber cambiado o que se puedan haber pasado por alto (tablas 204.3 y 204.4). Se debe reseñar el aspecto general del niño, incluyendo la **sudoración** durante la fiebre. La ausencia continua de sudor con temperatura corporal elevada o cambiante sugiere deshidratación causada por vómitos, diarrea o diabetes insípida central o nefrógena. También debe sugerir displasia ectodérmica anhidrótica, disautonomía familiar o exposición a atropina. Se debe observar además la actividad general del paciente y la presencia o ausencia de exantemas.

Es importante la exploración ocular cuidadosa. Los ojos rojos y llorosos pueden ser un signo de una enfermedad del tejido conjuntivo, particularmente poliarteritis nodosa. La **conjuntivitis** palpebral en un paciente con fiebre puede indicar sarampión, infección por virus Coxsackie, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venéreo o enfermedad por arañazo de gato. Por el contrario, la conjuntivitis bulbar en un niño con FOD sugiere enfermedad de Kawasaki o leptospirosis. Las **hemorragias** conjuntivales petequiales sugieren endocarditis infecciosa. La uveítis sugiere sarcoidosis, AIJ, LES, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behçet y vasculitis. La **coriorretinitis** sugiere infección por CMV, toxoplasmosis y sífilis. La **proptosis** sugiere tumor orbitario, tirotoxicosis, metástasis (neuroblastoma), infección orbitaria, granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis) o seudotumor.

También debe utilizarse el oftalmoscopio para explorar las alteraciones capilares de los pliegues ungueales que se asocian a enfermedades del tejido conjuntivo como dermatomiositis juvenil y esclerodermia sistémica. Se coloca aceite de inmersión o gel lubricante en la piel adyacente al lecho ungueal, y se observa el patrón capilar con el oftalmoscopio ajustado en +40.

La FOD a veces se debe a **disfunción hipotalámica.** Un dato sobre este trastorno es la ausencia de contracción pupilar por la ausencia de músculo constrictor del esfínter ocular. Durante el desarrollo embrionario este músculo se desarrolla cuando la estructura y la función del hipotálamo se están diferenciando.

La fiebre debida a disautonomía familiar puede venir sugerida por falta de lágrimas, ausencia de reflejo corneal o lengua lisa con ausencia de papilas fungiformes. El dolor al golpear sobre los senos o los dientes superiores sugiere sinusitis. La candidiasis oral recurrente puede ser un indicio de diversos trastornos del sistema inmunitario, especialmente los que afectan a los linfocitos T. Los reflejos tendinosos profundos hiperactivos pueden sugerir que la toxicosis es la causa de la FOD.

La **hiperemia** de la faringe, con o sin exudado, sugiere infección estreptocócica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, enfermedad de Kawasaki, enfermedad gonocócica o leptospirosis.

Se deben palpar cuidadosamente los músculos y huesos. El dolor a la palpación puntual sobre un hueso puede sugerir osteomielitis oculta o invasión de la médula ósea por una enfermedad neoplásica. El dolor a la palpación sobre el músculo trapecio puede indicar absceso subdiafragmático. El dolor muscular generalizado a la palpación sugiere dermatomiositis, triquinosis, poliarteritis, enfermedad de Kawasaki o infección por micoplasma o arbovirus.

La exploración rectal puede mostrar linfadenopatía perirrectal o dolor a la palpación, que sugiere absceso pélvico profundo, adenitis iliaca u osteomielitis pélvica. Se debe realizar una prueba de guayacol; la pérdida de sangre oculta puede sugerir colitis granulomatosa o colitis ulcerosa como causa de la FOD.

Tabla 204.3 Hallazgos físicos sutiles con importancia especial en pacientes con fiebre de origen desconocido

LOCALIZACIÓN CORPORAL	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor a la presión en los senos	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, reducción de las pulsaciones	Arteritis temporal
Orofaringe	Ulceración Dolor a la palpación en los dientes	Histoplasmosis diseminada, LES, EII, síndrome de Behçet, síndromes de fiebre periódica Absceso periapical, dolor referido sinusal
Fondos de ojo o conjuntivas	Tubérculo coroideo Petequias, manchas de Roth	Granulomatosis diseminada* Endocarditis
Tiroides	Aumento de tamaño, dolor a la palpación	Tiroiditis
Corazón	Soplo Bradicardia relativa	Endocarditis infecciosa o marasmática Fiebre tifoidea, paludismo, leptospirosis, psitacosis, fiebre central, fiebre medicamentosa
Abdomen	Aumento del tamaño de los ganglios de la cresta iliaca, esplenomegalia Soplo audible sobre la aorta abdominal o la arteria renal Dolor a la presión costovertebral	Linfoma, endocarditis, granulomatosis diseminada* Vasculitis de grandes vasos, como arteritis de Takayasu Pielonefritis crónica, absceso perinéfrico
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor a la palpación Dolor a la palpación de la próstata, fluctuación	Absceso Absceso
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Periarteritis nodosa, cáncer Granulomatosis diseminada
Columna vertebral	Dolor a la presión vertebral Dolor a la presión paravertebral	Osteomielitis vertebral Acumulación de líquido paravertebral
Extremidades inferiores	Dolor a la presión en el sistema venoso profundo	Trombosis o tromboflebitis
Extremidades superiores o inferiores	Seudoparesia	Osteopatía sifilítica
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, acropaquias	Vasculitis, endocarditis

*Incluye tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, y sífilis.

Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett, JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-8).

Tabla 204.4 Ejemplos de posibles indicios diagnósticos de las infecciones que se manifiestan como fiebre de origen desconocido

ETIOLOGÍA	INDICIOS DE LA ANAMNESIS	INDICIOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA
Anaplasmosis	Transmitida por la picadura de la garrapata *Ixodes* asociada a actividades de exterior en Estados Unidos del norte-centro y del este	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, neumonitis, trombocitopenia, linfopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Babesiosis	Transmitida por la picadura de la garrapata *Ixodes* asociada a actividades de exterior en el noreste de Estados Unidos	Artralgias, mialgias, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Bartonelosis	Viaje reciente a los Andes (fiebre de Oroya; *Bartonella bacilliformis*), asociación con indigencia en entornos urbanos (*Bartonella quintana*) o arañazo por un gato doméstico o un gato salvaje infectado *(Bartonella henselae)*	Conjuntivitis, dolor retroorbitario, dolor óseo tibial anterior, exantema macular, lesiones con placas nodulares, linfadenopatía regional
Blastomicosis	Contacto con el suelo adyacente a los valles de los ríos Mississippi y Ohio, río San Lorenzo en Nueva York y Canadá, y Grandes Lagos de Norteamérica o exposición a perros infectados	Artritis, neumonía atípica, nódulos pulmonares, y/o síndrome de dificultad respiratoria del adulto fulminante; lesiones cutáneas verrugosas, nodulares o ulceradas; prostatitis
Brucelosis	Asociada al contacto o el consumo de productos de cabras, cerdos, camellos, yaks, búfalos o cabras infectados, y con trabajo en mataderos	Artralgias, hepatoesplenomegalia, lesiones osteomusculares supurativas, sacroileítis, espondilitis, uveítis, hepatitis, pancitopenia
Coccidioidomicosis	Exposición a suelo o polvo en el suroeste de Estados Unidos	Artralgias, neumonía, cavidades pulmonares, nódulos pulmonares, eritema multiforme, eritema nodoso
Enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*)	Posible asociación con exposición a aguas residuales	Diarrea crónica, artralgias, pérdida de peso, malabsorción, desnutrición
Erliquiosis	Transmitida por la picadura de las garrapatas *Amblyomma, Dermacentor* o *Ixodes* asociada a actividades de exterior en el medio oeste y el sudeste de Estados Unidos	Neumonitis, hepatitis, trombocitopenia, linfopenia
Fiebre entérica (*Salmonella enterica* serovar Typhi)	Viaje reciente a un país de ingresos bajos o medios (PIBM) con consumo de alimentos o agua potencialmente contaminados	Cefalea, artritis, dolor abdominal, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, leucopenia
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Asociada a actividades de exterior en el Atlántico Sur y el sudeste de Estados Unidos, y exposición a picaduras de la garrapata *Dermacentor*	Cefalea, exantema petequial en las extremidades, las palmas y las plantas
Fiebre por mordedura de rata (*Streptobacillus moniliformis*)	Mordedura o arañazos reciente por rata, ratón o ardilla; ingestión de alimentos o agua contaminados por excrementos de rata	Cefalea, mialgias, poliartritis y exantema maculopapular, morbiliforme, petequial, vesicular o pustular en las palmas, las plantas y las extremidades
Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)	Asociada a trabajo en granjas, veterinarios o mataderos; consumo de leche no pasteurizada; contacto con ovejas, cabras o vacas infectadas	Neumonía atípica, hepatitis, hepatomegalia, bradicardia relativa, esplenomegalia
Fiebre recurrente *(Borrelia recurrentis)*	Asociada a la pobreza, hacinamiento y malas condiciones higiénicas (transmitida por piojos), o con acampadas (transmitida por garrapatas), particularmente en el Gran Cañón	Fiebre alta con rigidez, cefalea, trastorno confusional, artralgias, mialgias y hepatoesplenomegalia
Histoplasmosis	Exposición a excretas de murciélago o mirlo en nidos, gallineros o cuevas en la región que rodea a los valles de los ríos Ohio y Mississippi	Cefalea, neumonía, cavidades pulmonares, úlceras mucosas, adenopatía, eritema nodoso, eritema multiforme, hepatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia
Leishmaniasis (enfermedad visceral)	Asociada a viajes recientes a áreas en las que son endémicas las moscas de la arena	Hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación de la cara, las manos, los pies y la piel abdominal (kala-azar)
Leptospirosis	Exposición ocupacional en trabajadores en alcantarillas, campos de arroz y caña de azúcar, y mataderos; deportes acuáticos y exposición a aguas contaminadas o perros infectados	Cefalea bitemporal y frontal, dolor a la palpación de los músculos de las pantorrillas y la región lumbar, derrame conjuntival, insuficiencia hepática y renal, neumonitis hemorrágica
Paludismo	Viaje reciente a áreas endémicas de Asia, África y Centroamérica/Sudamérica	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia
Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)	Asociada al contacto con aves, especialmente psitaciformes	Fiebre, faringitis, hepatoesplenomegalia, neumonía, exantema maculopapular que se blanquea con la presión; eritema multiforme, marginado y nodoso
Tuberculosis	Contacto reciente con tuberculosis; inmigración reciente desde un país endémico; trabajo o residencia en hogares para indigentes, centros correccionales o centros sanitarios	Sudores nocturnos, pérdida de peso, neumonía atípica, lesiones pulmonares cavitadas
Tularemia	Asociado a picaduras de las garrapatas *Amblyomma* o *Dermacentor*, moscas del ciervo y mosquitos, o contacto directo con tejidos de animales infectados como conejos, ardillas, ciervos, mapaches, vacas, ovejas y cerdos	Lesiones cutáneas ulceradas en el lugar de una picadura, neumonía, bradicardia relativa, linfadenopatía, conjuntivitis

Adaptada de Wright WF, Mackowiak PA: Fever of unknown origin. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Phildadelphia, 2015, Elsevier (Table 56-9).

Estudio de laboratorio

El estudio de laboratorio del niño con FOD, y si se realiza en régimen intra o extrahospitalario, se determina de manera individual. Puede ser necesario el ingreso para hacer pruebas de laboratorio o radiológicas que no están disponibles o que no son prácticas en el medio ambulatorio, para una observación más cuidadosa, o para el alivio transitorio de la ansiedad de los progenitores. El **ritmo** de la evaluación diagnóstica debe ajustarse al ritmo de la enfermedad; en un paciente con una enfermedad grave es obligatoria una evaluación rápida, aunque si la enfermedad es más crónica la evaluación puede realizarse de forma sistemática y se puede hacer en el medio ambulatorio. Si no hay indicios en la historia clínica o la exploración del paciente que sugieran una infección o un área de sospecha específica, es poco probable que sean útiles los estudios diagnósticos. En esta frecuente situación se debe realizar una vigilancia continua con repetición de las evaluaciones del niño para detectar cualquier nuevo hallazgo clínico.

Aunque se desaconseja solicitar un gran número de pruebas diagnósticas en todos los niños con FOD siguiendo una lista predeterminada, en la evaluación se deben incluir algunos estudios. Un hemograma completo (HC) con recuento leucocitario (LEU) diferencial y un análisis de orina deben formar parte de la evaluación de laboratorio inicial. Un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<$5.000/µl es un dato que habla en contra de una infección bacteriana indolente distinta de la fiebre tifoidea. Por el contrario, en los pacientes que tengan un recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) $>$10.000/µl o un recuento de PMN no segmentados $>$500/µl es muy probable una infección bacteriana grave. El estudio directo del frotis sanguíneo con tinción de Giemsa o Wright puede mostrar los microorganismos del paludismo, la tripanosomiasis, la babesiosis o la fiebre recurrente.

Una velocidad de sedimentación globular (VSG) $>$30 mm/h indica inflamación y debe llevar a una evaluación adicional para detectar enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, autoinflamatorias o neoplásicas, tuberculosis o enfermedad de Kawasaki. Una VSG baja no excluye la posibilidad de infección o de AIJ. La proteína C reactiva (CRP) es otro reactante de fase aguda que está elevado y vuelve a la normalidad más rápidamente que la VSG. Los expertos recomiendan medir la VSG o la CRP porque no hay datos de que la medición de ambas en el mismo paciente con FOD tenga utilidad clínica.

Se deben obtener **hemocultivos** en condiciones de aerobiosis. Los hemocultivos en anaerobiosis tienen un rendimiento muy bajo y se deben obtener solo si hay motivos específicos para sospechar una infección por anaerobios. Pueden hacer falta hemocultivos múltiples o repetidos para detectar bacteriemia asociada a endocarditis infecciosa, osteomielitis o abscesos profundos. La bacteriemia polimicrobiana sugiere infección facticia o autoinducida o patología GI. El aislamiento de leptospiras, *Francisella* o *Yersinia* requiere medios selectivos o condiciones específicas que no se utilizan habitualmente. Por tanto, es importante informar al laboratorio de qué microorganismos se sospechan en un caso particular. En todos los casos se debe realizar un urocultivo.

La prueba cutánea tuberculínica (PCT) se debe realizar mediante la inyección intradérmica de 5 unidades de derivado proteínico purificado que se ha mantenido refrigerado adecuadamente. En niños de $>$2 años de edad es razonable estudiar la tuberculosis utilizando un ensayo de liberación de interferón γ (ELIG).

Pueden estar indicados los **estudios radiológicos** del tórax, los senos, las mastoides o el tubo digestivo por los hallazgos específicos de la anamnesis o la exploración física. La evaluación radiográfica del tubo digestivo para detectar EII puede ser útil para evaluar a niños seleccionados con FOD y sin otros síntomas o signos de localización.

El estudio de la médula ósea puede mostrar leucemia, neoplasia metastásica, infección micobacteriana, fúngica o parasitaria, histiocitosis, hemofagocitosis o enfermedades por almacenamiento. Si se obtiene un aspirado de la médula ósea se deben solicitar cultivos para bacterias, micobacterias y hongos.

Las **pruebas serológicas** pueden facilitar el diagnóstico de infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucelosis, leptospirosis, enfermedad por arañazo de gato, enfermedad de Lyme, enfermedad por rickettsias y en algunas ocasiones AIJ. El médico debe tener en cuenta que la fiabilidad, la sensibilidad y la especificidad de las diversas pruebas son variables; por ejemplo, los estudios serológicos para detectar enfermedad de Lyme fuera de los laboratorios de referencia en general han sido poco fiables.

Los **estudios radioisotópicos** pueden ser útiles para detectar abscesos abdominales además de osteomielitis, especialmente si el foco no se puede localizar en una extremidad específica o si se sospecha enfermedad multifocal. El citrato de galio localiza los tejidos inflamatorios (leucocitos) asociados a tumores y abscesos. El fosfato marcado con tecnecio-99m es útil para detectar osteomielitis antes de que se vean lesiones óseas en las radiografías simples. Los granulocitos marcados con indio y la IgG yodada pueden ser útiles para detectar procesos piógenos localizados. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa es una modalidad diagnóstica útil en adultos con FOD y puede contribuir al diagnóstico definitivo en el 30-60% de los pacientes. El ecocardiograma puede mostrar vegetaciones en los velos de las válvulas cardiacas, lo que sugiere endocarditis infecciosa. La ecografía puede identificar abscesos intraabdominales en el hígado, el espacio subfrénico, la pelvis o el bazo.

La TC o la RM (en ambos casos con contraste) corporal total es habitualmente el primer estudio radiológico de elección; ambas técnicas permiten detectar neoplasias y acumulaciones de material purulento sin tener que hacer una exploración quirúrgica. La TC y la RM son útiles para identificar lesiones de cabeza, cuello, tórax, espacio retroperitoneal, hígado, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales e intratorácicos, riñones, pelvis y mediastino. La aspiración o la biopsia de las lesiones sospechosas guiada por TC o ecografía ha reducido la necesidad de laparotomía exploradora o toracotomía. La RM es particularmente útil para detectar osteomielitis o miositis si se sospecha un trastorno en una extremidad específica. Los estudios radiológicos diagnósticos pueden ser muy útiles para confirmar o evaluar un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, la TC expone al niño a grandes cantidades de radiación. La PET-TC y la RM pueden ayudar a localizar un tumor oculto.

La biopsia a veces es útil para diagnosticar la causa de la FOD. La broncoscopia, la laparoscopia, la mediastinoscopia y la endoscopia digestiva pueden permitir la visualización directa y la obtención de material de biopsia cuando hay manifestaciones específicas de órgano. Cuando se emplea cualquiera de las técnicas de estudio más invasivas, siempre se debe tener en consideración el cociente riesgo/beneficio para el paciente antes de seguir avanzando.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la FOD debe ser el del diagnóstico subyacente. La fiebre y la infección no siempre son sinónimos en niños, y los **antimicrobianos** se deben utilizar solo cuando haya datos de infección, evitándose los ensayos específicos de medicación. Una excepción puede ser el uso de antituberculosos en niños graves con sospecha de tuberculosis diseminada. Los ensayos empíricos de otros antimicrobianos pueden ser peligrosos y pueden oscurecer el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, la meningitis, la infección parameníngea y la osteomielitis. Después de la evaluación completa pueden estar indicados los **antipiréticos** para controlar la fiebre asociada a los síntomas adversos.

PRONÓSTICO

Los niños con FOD tienen mejor pronóstico que los adultos. El desenlace en un niño depende de la enfermedad primaria. En muchos casos no se puede hacer ningún diagnóstico, y la fiebre desaparece espontáneamente. En hasta el 25% de los niños en los que persiste la fiebre sigue sin estar clara su causa, incluso después de una evaluación completa.

En una serie de 69 pacientes a los que se derivó por fiebre no explicada «prolongada», 10 no tenían realmente fiebre y 11 tenían diagnósticos que fueron evidentes en la visita inicial. Se consideró que los otros 48 tenían FOD. La mediana de la duración de la fiebre descrita en estos pacientes era de 30 días. Se realizó un diagnóstico en 15, de los cuales 10 (67%) tenían infecciones confirmadas: infección aguda por VEB o CMV (n = 5; 1 paciente presentaba linfohistiocitosis hemofagocítica), enfermedad por arañazo de gato (3) e histoplasmosis (2). Los otros 5 pacientes tenían enfermedades inflamatorias (AIJ sistémica, 2; EII, 1), fiebre central (1) o una neoplasia maligna (leucemia linfoblástica aguda, 1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 205

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger adecuadamente contra los patógenos potenciales. En los individuos con un sistema inmunitario intacto, la infección se produce en el marco de ausencia de contacto previo con el microorganismo y ausencia o inadecuada inmunidad específica del microorganismo o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunitario capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se pone en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunodeprimidos podrían no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado podría ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria apropiada para prevenir las recurrencias.

Es probable que el médico general encuentre en la clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario. Las **inmunodeficiencias adquiridas,** o **secundarias,** son el resultado de infecciones, como ocurre en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Entre estos se incluyen medicamentos que afectan a los linfocitos T (corticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], quimioterapia), a los neutrófilos (fármacos mielodepresores, neutropenia idiosincrásica o de mecanismo inmunitario), a células inmunorreguladoras específicas (bloqueantes del TNF, inhibidores de interleucina-2) o a todas las células inmunitarias (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran inmunodeficiencias secundarias del sistema inmunitario, puesto que predisponen al huésped a cualquier infección, aunque solo sea transitoriamente.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos responsables de infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, microorganismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal (GI), los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos, pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 205.1). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que este no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de microorganismos considerados habitualmente contaminantes.

Tabla 205.1	Causas más frecuentes de infecciones en niños inmunodeprimidos
BACTERIAS AEROBIAS	
Acinetobacter	
Bacillus	
Burkholderia cepacia	
Citrobacter	
Corynebacterium	
Género *Enterobacter*	
Enterococcus faecalis	
Enterococcus faecium	
Escherichia coli	
Género *Klebsiella*	
Listeria monocytogenes	
Género *Mycobacterium*	
Neisseria meningitidis	
Género *Nocardia*	
Pseudomonas aeruginosa	
Staphylococcus, coagulasa-negativo	
Staphylococcus aureus	
Streptococcus, grupo viridans	
Streptococcus pneumoniae	
BACTERIAS ANAEROBIAS	
Bacillus	
Clostridium	
Fusobacterium	
Peptococcus	
Peptostreptococcus	
Propionibacterium	
Veillonella	
HONGOS	
Aspergillus	
Candida albicans	
Otras especies de *Candida*	
Cryptococcus neoformans	
Género *Fusarium*	
Pneumocystis jirovecii	
Cigomicosis (*Mucor, Rhizopus, Rhizomucor*)	
VIRUS	
Adenovirus	
Citomegalovirus	
Virus de Epstein-Barr	
Virus del herpes simple	
Virus del herpes humano 6	
Virus del polioma (BK)	
Virus respiratorios y entéricos adquiridos en la comunidad	
Virus de la varicela-zóster	
PROTOZOOS	
Cryptosporidium parvum	
Giardia lamblia	
Toxoplasma gondii	

205.1 Infecciones en las inmunodeficiencias primarias

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

En la actualidad se han identificado más de 300 genes causantes de errores innatos de la inmunidad, que explican una amplia variedad de enfermedades que se manifiestan con susceptibilidad a las infecciones, alergia, autoinmunidad y autoinflamación, además de neoplasias malignas.

ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en su movimiento o a una función alterada de los mismos (v. cap. 153).

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm^3 y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el RAN es inferior a 500 células/mm^3. Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se manifiesta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirrectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el

defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autosómicas dominantes, pero otras formas se asocian con mutaciones autosómicas recesivas, como el síndrome de Kostmann (v. cap. 153) y el de Shwachman-Diamond. La neutropenia cíclica puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica *de novo* y se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre periodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el RAN se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, lo que dificulta el diagnóstico. Habitualmente los ciclos se dan cada 21 días (intervalo 14-36 días), con una duración de la neutropenia de 3-6 días. Con frecuencia la enfermedad se caracteriza por úlceras aftosas recurrentes y estomatitis durante los periodos de neutropenia. Sin embargo, puede producirse una enfermedad diseminada con miositis o celulitis necrosante grave y enfermedad sistémica, en especial por *Clostridium septicum* o *Clostridium perfringens*. Muchos de los síndromes de neutropenia responden al factor estimulante de colonias.

Los **defectos en la adhesión leucocitaria** se deben a defectos en la cadena β de la integrina (CD18), implicada en el proceso de agregación y adhesión de los neutrófilos a la superficie endotelial (v. cap. 153). En la forma más grave existe una ausencia absoluta de CD18. Los niños afectados presentan una historia de retraso en la caída del cordón y de infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral y el tracto genital a temprana edad. También puede producirse ectima gangrenosa. Como se trata de un defecto que afecta a la migración de leucocitos y la adhesión en el área afectada, el RAN en sangre periférica en general es muy elevado, pero no se encuentra pus en el lugar de infección. La supervivencia sin **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)** es inferior a los 10 años.

La **enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** es una disfunción hereditaria de los neutrófilos que puede asociarse con el cromosoma X o ser autosómica recesiva (v. cap. 156). Además, puede desarrollarse la EGC en respuesta a mutaciones espontáneas en los genes asociados con la EGC hereditaria. Los neutrófilos y otras células mieloides presentan defectos en la función de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que impide que dichas células generen superóxido y, por tanto, dificulta su función de lisis intracelular. Así, los microbios que destruyen su propio peróxido de hidrógeno, como *S. aureus, Serratia marcescens, Burkhoderia cepacia* y géneros *Nocardia* y *Aspergillus,* causan infecciones recurrentes en estos niños. Otras infecciones menos frecuentes, aunque se considera que son patognomónicas, están causadas por *Granulibacter bethesdensis*, *Francisella philomiragia*, *Chromobacterium violaceum* y *Paecilomyces*. Las infecciones tienen predilección por los pulmones, el hígado y los huesos. La **neumonitis del mantillo** se puede ver en pacientes con una EGC conocida, aunque también puede ser una manifestación inicial específica en adultos con EGC autosómica recesiva. La neumonitis del mantillo puede ser similar a la neumonitis por hipersensibilidad, y en la broncoscopia se puede detectar *Aspergillus*, aunque a menudo no se puede identificar un microorganismo evidente. Se recomienda el tratamiento con antifúngicos, y con corticoides para la inflamación. Pueden aparecer abscesos por *S. aureus* en el hígado a pesar de la profilaxis. Además, estos niños pueden manifestar abscesos recurrentes que afectan a la piel o la región perirrectal o los ganglios linfáticos. Puede haber septicemia, aunque es más frecuente con determinados organismos gramnegativos, como *C. violaceum* y *F. philomiragia*.

La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), con interferón (IFN)-γ humano recombinante y antifúngicos orales con actividad frente al género *Aspergillus*, como itraconazol o azoles más modernos, reducen sustancialmente la incidencia de infecciones graves. Los pacientes con infecciones de alto riesgo vital también mejoran con un tratamiento agresivo con transfusiones de leucocitos, además de los fármacos antimicrobianos dirigidos contra patógenos específicos. Es importante recordar que los pacientes con EGC no forman pus, y por tanto puede que la colocación de drenajes en los abscesos hepáticos no sea eficaz. Además, el TCPH puede ser curativo, y también se están valorando ensayos de terapia génica.

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN ESPLÉNICA, LA OPSONIZACIÓN O LA ACTIVIDAD DEL COMPLEMENTO

Los niños con asplenia congénita o disfunción esplénica asociada con poliesplenia o hemoglobinopatías, como la anemia de células falciformes, así como los esplenectomizados, presentan más riesgo de sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas y protozoos de transmisión sanguínea como *Plasmodium* y *Babesia*. En estos pacientes se debe considerar la profilaxis para infección bacteriana con penicilina, en particular en los niños de menos de 5 años. Los microorganismos que con más frecuencia producen infección son *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Salmonella;* pueden producir sepsis, neumonía, meningitis y osteomielitis. Los defectos en los primeros componentes del sistema del complemento, en particular C2 y C3, también se asocian con infecciones graves por estas bacterias. Los **defectos en los componentes finales del complemento** (C5, C6, C7, C8 y C9) se asocian con infecciones recurrentes por *Neisseria*. Los pacientes con deficiencia del complemento también presentan una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios. Se deben administrar las vacunas contra *S. pneumoniae,* Hib y *N. meningitidis* a todos los niños con anomalías en la opsonización o en las vías del complemento (v. caps. 159 y 160).

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS B (INMUNIDAD HUMORAL)

Las **deficiencias de anticuerpos** constituyen la mayor parte de las inmunodeficiencias en los seres humanos (v. caps. 149 y 150). Los pacientes con defectos en la rama de los linfocitos B del sistema inmunitario son incapaces de producir respuestas de anticuerpos adecuadas y presentan anomalías que van desde la agammaglobulinemia completa hasta la incapacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico o un microorganismo. Las deficiencias de anticuerpos encontradas en los niños con enfermedades como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (**ALX**) o la inmunodeficiencia común variable predisponen a infecciones por microorganismos encapsulados como *S. pneumoniae* y Hib. Otras bacterias también pueden causar problemas en estos niños (v. tabla 205.1). Los pacientes con ALX también pueden tener neutropenia; en una serie de casos se vio que 12 de 13 pacientes con ALX tenían neutropenia como parte de las manifestaciones iniciales. Debido a la neutropenia, los pacientes con ALX pueden consultar con septicemia por *Pseudomonas*. Puede haber también infecciones virales, y el rotavirus produce diarrea crónica. Los enterovirus pueden diseminarse y dar lugar a una meningoencefalitis crónica en estos pacientes. Se han dado casos de poliomielitis paralítica tras la vacunación con la vacuna de la polio viva. Además, las infecciones protozoarias como la giardiasis pueden ser graves y persistentes. Los niños con defectos en los linfocitos B pueden desarrollar bronquiectasias con el tiempo tras infecciones pulmonares recurrentes o crónicas.

Los niños con alteraciones de los anticuerpos en general permanecen asintomáticos hasta los 5-6 meses de edad, cuando comienzan a disminuir los anticuerpos maternos pasivos. En ese momento comienzan a presentar episodios recurrentes de otitis media, bronquitis, neumonía, bacteriemia y meningitis. La mayoría de estas infecciones responden bien a la antibioterapia, lo cual puede retrasar el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos

El **déficit selectivo de IgA** conduce a una menor producción de anticuerpos secretores en las mucosas (v. cap. 150). Aunque la mayoría de los pacientes no presentan más riesgo de infección, algunos tienen enfermedad leve o moderada en las barreras mucosas. Así pues, las infecciones recurrentes sinopulmonares y las GI serán las manifestaciones clínicas principales. Estos pacientes también tienen una incidencia mayor de alergias y de trastornos autoinmunitarios en comparación con la población normal.

El **síndrome de hiper-IgM** abarca un grupo de defectos genéticos en la recombinación con cambio de clase de las inmunoglobulinas. El tipo más frecuente se debe a un defecto en el ligando de CD40 de los linfocitos T, lo que lleva a que los linfocitos B no puedan cambiar de clase (v. cap. 150). De forma similar a lo que sucede con otros pacientes con defectos humorales, estos pacientes tienen más riesgo de infecciones sinopulmonares bacterianas. Sin embargo, al contrario de los defectos puros de anticuerpos, aparte de ser importante en las interacciones entre linfocitos T y B, el ligando de CD40 es también importante para la interacción entre linfocitos T y macrófagos/monocitos, lo que incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la infección intestinal por *Cryptosporidium*.

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS T (INMUNIDAD CELULAR)

Los defectos primarios en la inmunidad celular, ya sean aislados o, más frecuentemente, combinados con defectos en la inmunidad humoral, se presentan de forma temprana en la vida del niño y aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y protozoarias. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen diarrea crónica, candidiasis mucocutánea y neumonía, rinitis y otitis media recurrentes. En la hipoplasia tímica **(síndrome de DiGeorge),** la hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroideas se produce durante el desarrollo fetal en asociación con la presencia de otras anomalías congénitas. Los signos de presentación del síndrome de DiGeorge son habitualmente hipocalcemia y alteraciones cardiacas, lo que debe indicar una evaluación del sistema inmunitario de linfocitos T.

La **candidiasis mucocutánea crónica (CMC)** es un grupo de inmunodeficiencias que incrementan la susceptibilidad a las infecciones fúngicas de la piel, las uñas, la cavidad oral y los genitales. Aunque habitualmente se deben al género *Candida,* también se han descrito infecciones dermatofíticas por *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Es interesante señalar que los pacientes con CMC no tienen mayor riesgo de histoplasmosis, blastomicosis o coccidioidomicosis. A pesar de la infección crónica de la piel y las mucosas por el género *Candida*, estos pacientes a menudo no muestran hipersensibilidad tardía en las pruebas cutáneas contra los antígenos de *Candida*. Este grupo de trastornos se debe a los defectos de varios genes, incluyendo mutaciones con ganancia de función de *STAT1*, defectos de *IL17R*, y deficiencia de *CARD9* y *ACT1*. Aunque los pacientes con CMC generalmente no tienen candidiasis invasiva, esto difiere dependiendo del defecto génico. En los pacientes afectados también pueden verse endocrinopatías y autoinmunidad, especialmente en pacientes con mutaciones con ganancia de función de *STAT1*.

DEFECTOS COMBINADOS DE LINFOCITOS B Y T

Los pacientes con defectos en ambos componentes, B y T, del sistema inmunitario tienen unas manifestaciones variables que dependen de la gravedad de la alteración de base (v. caps. 149-152). La inmunodeficiencia completa o casi completa es propia del **trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (TICG),** mientras que los defectos parciales son propios de otras patologías, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de hiper-IgE y el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Más que un trastorno, se reconoce en la actualidad que el TICG representa un grupo heterogéneo de defectos genéticos que dejan al lactante globalmente inmunodeficiente y se manifiestan en los primeros 6 meses de vida con infecciones recurrentes y típicamente graves causadas por una serie de bacterias, hongos y virus. El retraso en el crecimiento, la diarrea crónica, la candidiasis mucocutánea o sistémica, la neumonitis por *P. jirovecii* o la infección por citomegalovirus (CMV) son habituales en etapas tempranas de la vida de estos niños. Los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las bacterias durante los primeros meses de vida, pero posteriormente los pacientes se vuelven susceptibles a los microorganismos grampositivos y gramnegativos. La exposición a vacunas de virus vivos también puede dar lugar a una infección diseminada. Por tanto, el empleo de vacunas vivas (incluida la vacuna viva de rotavirus) está contraindicado en pacientes con sospecha o demostración de TICG. Sin trasplante de células progenitoras, la mayoría de estos niños sucumben ante una infección oportunista en el primer año de vida.

Los niños con **ataxia-telangiectasia** desarrollan infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias y virus respiratorios que comienzan de forma tardía. Por otra parte, estos niños tienen una mayor incidencia de neoplasias. El **síndrome de Wiskott-Aldrich** es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia con eczema, trombocitopenia, un número reducido de linfocitos CD3, supresión moderada de las respuestas mitógenas y alteración de la respuesta de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. Por esta razón, son frecuentes las infecciones por *S. pneumoniae, H. influenzae* o *P. jirovecii*. Los niños con síndrome de hiper-IgE tienen niveles de IgE muy elevados y episodios recurrentes de abscesos cutáneos, pulmonares y musculoesqueléticos por *S. aureus*. Aunque la anomalía en los anticuerpos es notable, estos pacientes tienen, además, una marcada eosinofilia y una escasa respuesta celular a los neoantígenos, y corren un mayor riesgo de infecciones micóticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

205.2 Infecciones en las inmunodeficiencias adquiridas

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Las inmunodeficiencias pueden adquirirse secundariamente como resultado de infecciones u otras patologías subyacentes, como neoplasias, fibrosis quística, diabetes mellitus, anemia de células falciformes o malnutrición. Los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes, para prevenir la **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** tras el trasplante de células progenitoras o para tratar neoplasias hacen que el huésped sea vulnerable a las infecciones. Del mismo modo, los medicamentos empleados para controlar enfermedades reumáticas u otras enfermedades autoinmunitarias pueden incrementar el riesgo de desarrollo de infección. La extirpación quirúrgica del bazo también hace que el paciente tenga mayor riesgo de infecciones. Además, cualquier otro proceso que desestructure las barreras mucosa y cutánea (quemaduras, cirugía, catéteres permanentes) lleva a un mayor riesgo de infección.

INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A PARTIR DE AGENTES INFECCIOSOS

La infección por VIH, el agente causal del sida, sigue siendo en todo el mundo la causa infecciosa más importante de inmunodeficiencia adquirida (v. cap. 302). Sin tratamiento, la infección por VIH tiene graves efectos sobre muchas partes del sistema inmunitario, pero en particular sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al mismo tipo de infecciones que en las inmunodeficiencias primarias de linfocitos T.

Otros microorganismos también pueden alterar el sistema inmunitario de forma temporal. La neutropenia transitoria asociada con virus adquiridos en la comunidad produce, en muy raras ocasiones, una infección bacteriana significativa. Se pueden producir infecciones secundarias debido a un trastorno de la inmunidad o a una alteración de la inmunidad de la mucosa normal, como demuestra el aumento del riesgo de neumonía por *S. pneumoniae* o *S. aureus* tras la infección por el virus de la gripe y de celulitis y fascitis por *Streptococcus* del grupo A tras la varicela.

NEOPLASIAS MALIGNAS

El sistema inmunitario de los niños con neoplasias se ve comprometido por el tratamiento del cáncer y, en algunas ocasiones, por los efectos directos del cáncer en sí mismo. El tipo, la duración y la intensidad del tratamiento antineoplásico continúan siendo los principales factores de riesgo de infección en estos niños, y con frecuencia afectan a múltiples ramas del sistema inmunitario. La presencia de alteraciones en las mucosas, los catéteres, la malnutrición, la exposición prolongada a antibióticos y las hospitalizaciones frecuentes aumentan el riesgo de infección en estos niños.

Aunque pueden afectarse varias ramas del sistema inmunitario, la alteración que predispone a la infección en los niños que padecen cáncer es la **neutropenia.** Su profundidad y su duración son los principales factores predictivos del riesgo de infección en los niños con tratamiento antineoplásico. Los pacientes están en situación particular de riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas si el RAN disminuye a <500 células/mm^3, y el riesgo es muy elevado en los pacientes con recuentos <100 células/mm^3. Los recuentos >500 células/mm^3 pero <1.000 células/mm^3 también confieren más riesgo, aunque en menor grado. La falta de neutrófilos puede dar lugar a una ausencia de reacción inflamatoria, lo que limita la capacidad para localizar los sitios de infección y deja potencialmente a la fiebre como única manifestación de la infección. Por este motivo, la ausencia de signos y síntomas no excluye de modo fiable la presencia de infección, lo que da lugar a la necesidad de antibióticos empíricos (fig. 205.1). Como los pacientes con **fiebre** y **neutropenia** podrían presentar únicamente signos y síntomas sutiles de infección, la presencia de fiebre insta a realizar una valoración exhaustiva que incluya un examen físico concienzudo que preste especial atención a la orofaringe, los pulmones, el periné y el ano, la piel, los lechos ungueales y los lugares de inserción de catéteres intravasculares (tabla 205.2).

También deben obtenerse unas pruebas de laboratorio completas que incluyan hemograma, urea y creatinina y transaminasas séricas. Se deben extraer muestras para hemocultivo del punto de entrada de todos los **catéteres venosos centrales** (CVC) y de una vena periférica. Aunque la obtención de este tipo de muestras a menudo se omite cuando hay fiebre continua con neutropenia, se deben recoger antes que empezar a administrar el antibiótico, y se deben volver a valorar en niños con al menos 1 cultivo positivo de un CVC, lo que facilita la localización del foco de infección. Si existe algún síntoma clínico asociado, se deben realizar otros estudios microbiológicos: aspirado nasal para virus en los pacientes con clínica de vías respiratorias altas; examen de heces para detectar virus como rotavirus y norovirus y la toxina de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea; análisis y cultivo de orina en los niños pequeños o en los mayores con urgencia miccional, polaquiuria, disuria o hematuria, y biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas. Se realizarán radiografías de tórax en todos los pacientes con clínica respiratoria, aunque los infiltrados pulmonares pueden estar ausentes en los niños con neutropenia. Si presentan rinorrea prolongada, se deben realizar radiografías de senos paranasales en los niños >2 años. También se considerará la realización de TC abdominales en los casos de neutropenia grave y dolor abdominal para evaluar una posible tiflitis. Se considerará la TC de tórax y el estudio de biomarcadores fúngicos (p. ej., galactomanano y β-d-glucano) en los niños que no responden a los antibióticos de amplio espectro que tienen fiebre continuada y neutropenia durante >96 horas.

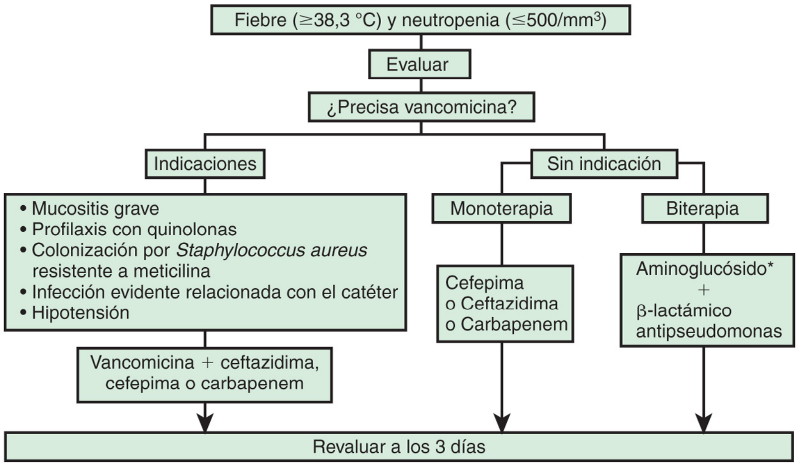

Fig. 205.1 Guía para el manejo inicial del paciente neutropénico con fiebre. Puede considerarse la monoterapia con cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico. *Se deben evitar los aminoglucósidos si el paciente también está recibiendo fármacos nefrotóxicos, ototóxicos o bloqueantes neuromusculares; si tiene disfunción renal o electrolítica grave, o si se sospecha que tiene meningitis (debido a la mala perfusión a través de la barrera hematoencefálica). *(Adaptada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis *52:e56-e93, 2011.)*

Tabla 205.2 Defectos de las defensas del huésped y patógenos comunes según el tiempo transcurrido después del trasplante de médula ósea y del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

PERIODO	DEFECTOS DE LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED	CAUSAS	PATÓGENOS COMUNES
Pretrasplante	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Enfermedad subyacente Quimioterapia previa	Bacilos gramnegativos aerobios
Preinjerto	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Radiación Catéteres permanentes	Cocos grampositivos aerobios Bacilos gramnegativos aerobios *Candida* *Aspergillus* Virus del herpes simple (en pacientes previamente infectados) Patógenos virales adquiridos en la comunidad
Postinjerto	Inmunidad celular anormal Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Medicaciones inmunosupresoras Radiación Catéteres permanentes Donante de sangre de cordón no emparentado	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos aerobios Citomegalovirus Adenovirus Patógenos virales adquiridos en la comunidad *Pneumocystis jirovecii*
Postrasplante tardío	Recuperación tardía de la función inmunitaria (celular, humoral y barreras anatómicas anormales)	Tiempo requerido para el desarrollo de la función inmunitaria relacionada con el donante Enfermedad injerto contra huésped	Virus de la varicela-zóster *Streptococcus pneumoniae*

Se valorará la realización de biopsias para citología, tinción de Gram y cultivo ante lesiones halladas durante el estudio endoscópico o ante nódulos pulmonares en la radiografía de tórax.

Los estudios clásicos de Pizzo y cols. demostraron que antes del empleo rutinario de la antibioterapia empírica en los casos de fiebre y neutropenia, se llegaba a encontrar un foco de infección en el 75% de los niños con fiebre y neutropenia, lo que sugiere que los niños con fiebre y neutropenia tienen una infección subyacente (v. tabla 205.2). En la actualidad, los patógenos más frecuentes identificados en estos pacientes son los **cocos grampositivos**; no obstante, los microorganismos gramnegativos, como *P. aeruginosa, Escherichia coli* y *Klebsiella,* pueden producir infecciones graves y deben tenerse en cuenta en la antibioterapia empírica. Otras enterobacterias multirresistentes se aíslan cada vez con mayor frecuencia en estos niños. Aunque los estafilococos coagulasa-negativos con frecuencia causan infecciones en estos niños en relación con los CVC, estas infecciones habitualmente son indolentes y un pequeño retraso en la instauración del tratamiento normalmente no empeorará los resultados. Otras bacterias grampositivas, como *S. aureus* y *S. pneumoniae,* pueden causar infecciones fulminantes y requieren tratamiento precoz. Los estreptococos del grupo viridans son patógenos potenciales particularmente importantes en pacientes con mucositis, que se suele asociar con citarabina, y en pacientes que experimentan presión selectiva por el uso de ciertos antibióticos, como las quinolonas.

La infección por este grupo de microorganismos puede manifestarse como síndrome de shock séptico agudo. Además, los pacientes con neutropenia prolongada que han recibido antibioterapia de amplio espectro tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas. Los géneros *Candida* y *Aspergillus* son los hongos identificados más comúnmente. Otros hongos que pueden causar enfermedad grave en estos niños son los géneros *Mucor* y *Fusarium*y hongos dematiáceos.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

El empleo de tratamiento antibiótico empírico como parte del tratamiento de la fiebre y la neutropenia disminuye el riesgo de progresión a sepsis, *shock* séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte. En 2010, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) actualizó una extensa guía para el uso de antimicrobianos en los niños y adultos neutropénicos con cáncer (v. fig. 205.1).

La primera línea de tratamiento debe tener en cuenta los tipos de microbios esperados y los patrones de resistencia locales, así como el nivel de riesgo de infección grave asociada con un paciente dado. Por otra parte, la elección del antibiótico puede verse limitada por circunstancias específicas, como las alergias medicamentosas o la disfunción hepática o renal. El uso empírico de antibióticos por vía oral ha demostrado ser seguro en algunos adultos con bajo riesgo que no muestran signos de foco bacteriano ni de

enfermedad significativa (p. ej., convulsiones, hipotensión, cambios en el nivel de consciencia) y en los que se prevé una recuperación rápida de la médula ósea. Las guías para el manejo de la fiebre y la neutropenia en niños con cáncer y/o sometidos a TCPH (2012), concluyen que puede considerarse el empleo de tratamiento antimicrobiano oral como tratamiento inicial o de disminución en los niños de bajo riesgo que puedan tolerar los antibióticos orales y en los que pueda asegurarse una monitorización cuidadosa. Sin embargo, la guía insiste en que el empleo de medicación oral puede plantear importantes desafíos en los niños, como la disponibilidad de formulaciones líquidas de los antibióticos apropiados, la cooperación de los niños jóvenes y la presencia de mucositis que pudiera interferir en la absorción. Así pues, las decisiones para llevar a cabo este planteamiento deben reservarse para un subgrupo selecto de niños que manifiesten fiebre y neutropenia.

La decisión de utilizar inicialmente monoterapia intravenosa (i.v.) o un régimen de politerapia antibiótica depende de la gravedad de la enfermedad, los antecedentes personales de colonizaciones previas por microorganismos resistentes y la presencia obvia de infección relacionada con el catéter. Se añade **vancomicina** al tratamiento empírico si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de shock séptico, infección relacionada con el catéter obvia o antecedentes de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina, o si el paciente tiene alto riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans (mucositis grave, leucemia mieloide aguda o tratamiento previo con quinolonas). Por lo demás, se puede valorar el uso de monoterapia con un antibiótico como cefepima o piperacilina-tazobactam. No debe emplearse la ceftazidima como monoterapia en el caso de microorganismos grampositivos o bacterias gramnegativas resistentes. Los carbapenemes, como imipenem/cilastatina y meropenem, no deben ser los fármacos de primera línea con el objetivo de evitar la presión sobre Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes. Puede considerarse añadir un segundo agente antibacteriano frente a gramnegativos (p. ej., aminoglucósido) para tratamiento empírico en pacientes clínicamente inestables cuando se sospeche la presencia de microorganismos multirresistentes.

Al margen de cuál sea el régimen terapéutico elegido, es de vital importancia evaluar de forma cuidadosa y continua la respuesta del paciente al tratamiento, el desarrollo de infecciones secundarias y los efectos adversos. Las recomendaciones en relación con el tratamiento de estos niños evolucionan. A tenor de las guías de 2012, puede retirarse el tratamiento antibiótico en los pacientes con hemocultivos negativos a las 48 horas que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas y que tengan datos de recuperación de la médula ósea (RAN >100 células/mm^3). No obstante, si los síntomas persisten o progresan, se debe continuar con el mismo régimen antibiótico i.v. Es más controvertida la continuación de los antibióticos en niños en los que haya remitido la fiebre y que clínicamente estén bien pero que continúan con una disminución de los neutrófilos. Las guías pediátricas de 2012 abogan por suspender los antibióticos en los niños de bajo riesgo a las 72 horas que tengan hemocultivos negativos y que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas con independencia de la recuperación de la médula ósea, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento cuidadoso. Por el contrario, otros autores continúan defendiendo el empleo continuado de antibióticos en esta circunstancia para prevenir la recurrencia de la fiebre.

Se debe volver a evaluar a diario a los pacientes con **fiebre persistente** sin una etiología definida. A los 3-5 días de fiebre y neutropenia persistentes, los que estén clínicamente estables seguirán con el mismo régimen terapéutico, aunque se considerará la retirada de la vancomicina o una doble cobertura de bacterias gramnegativas si se incluyeron al comienzo. En los pacientes que permanezcan febriles y con progresión clínica está justificado añadir vancomicina si esta no formaba parte del tratamiento inicial y si existen factores de riesgo; los clínicos deben considerar también cambiar el régimen antibacteriano empírico para cubrir la posible resistencia a antimicrobianos en estos niños. Si la fiebre persiste durante más de 96 horas, suele estar justificado añadir un **antifúngico,** sobre todo en los pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasiva (los que presentan leucemia mielógena aguda o recidiva de leucemia linfocítica aguda o que están recibiendo quimioterapias muy inmunosupresoras por otros cánceres o con TCPH alogénico). Se han estudiado en niños medicaciones que incluyen productos de **anfotericina liposomal** y **equinocandinas;** se han utilizado de modo satisfactorio en adultos el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol, con una experiencia cada vez mayor en niños. Los estudios que han comparado la caspofungina con la anfotericina liposomal en niños con cáncer y fiebre y neutropenia han demostrado que la caspofungina no es inferior.

No está indicado el empleo de **fármacos antivirales** en niños con fiebre y neutropenia si no existe evidencia de enfermedad viral específica. Las lesiones de herpes simple o de varicela-zóster merecen tratarse para disminuir el tiempo de curación; aunque no sean la causa de la fiebre, pueden constituir puertas de entrada de bacterias y hongos. Rara vez la causa de la fiebre en un niño con cáncer y neutropenia es el CMV. Si se sospecha infección por CMV, se deben obtener ensayos para evaluar la carga viral en sangre y la infección de órganos específicos. Se puede considerar el empleo de ganciclovir, foscarnet o cidofovir a la espera de la evaluación, aunque el ganciclovir puede ser mielotóxico y el foscarnet y el cidofovir pueden ser nefrotóxicos. Si se identifica el virus de la gripe, se debe administrar tratamiento específico con antivirales. La elección del tratamiento (oseltamivir, zanamivir) debe basarse en la sensibilidad anticipada de cepas del virus de la gripe en circulación.

El empleo de **factores de crecimiento hematopoyéticos** acorta la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado reducir la morbimortalidad. Por ello, las recomendaciones de la IDSA de 2010 no propugnan el uso rutinario de estos factores en pacientes con neutropenia febril establecida, aunque las recomendaciones sí señalan que se puede considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos así como la profilaxis en los que tienen neutropenia con un alto riesgo de fiebre.

FIEBRE SIN NEUTROPENIA

Las infecciones se producen en niños con cáncer incluso sin neutropenia. La mayoría de las veces la etiología es viral; sin embargo, *P. jirovecii* puede causar neumonía independientemente del recuento de neutrófilos. La administración de profilaxis contra *Pneumocystis* es una estrategia eficaz y debe realizarse en todos los niños que se someten a tratamiento antineoplásico. El tratamiento de primera línea sigue siendo TMP-SMX, y las alternativas de segunda línea incluyen pentamidina, atovacuona, dapsona y dapsona-pirimetamina. Los hongos ambientales, como *Cryptococcus, Histoplasma* y *Coccidioides,* también pueden producir infección. *Toxoplasma gondii* es un patógeno poco frecuente pero ocasional en los niños con cáncer. Las infecciones causadas por patógenos de los niños sanos (p. ej., *S. pneumoniae,* estreptococos del grupo A) también pueden afectar a los niños con cáncer, independientemente del recuento de neutrófilos.

TRASPLANTE

El TCPH y de órganos sólidos, incluidos corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas e intestino, se emplea cada vez más como tratamiento de diversas patologías. Los niños sometidos a trasplante tienen riesgo de contraer las mismas infecciones que afectan a los niños con inmunodeficiencias primarias. Aunque el tipo de infección tras el trasplante de órgano es generalmente similar en todos los receptores, existen algunas diferencias dependiendo del tipo de trasplante, la cantidad y el tiempo de inmunosupresión administrada, y la inmunidad preexistente del niño frente a patógenos específicos.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Las infecciones en el curso del TCPH se clasifican según se produzcan en el **periodo pretrasplante,** en el **periodo preinjerto** (0-30 días tras el trasplante), en el **periodo postinjerto** (30-100 días) o en el **periodo postrasplante tardío** (>100 días). Los defectos específicos de las defensas del huésped que predisponen a infección varían en cada uno de estos periodos (tabla 205.2). La neutropenia y las alteraciones en la inmunidad celular y la disfunción de la inmunidad humoral se producen en momentos específicos tras el trasplante, mientras que las alteraciones en las barreras anatómicas, debidas a los catéteres y a la mucositis secundaria a la radiación o a la quimioterapia, crean defectos en las defensas del huésped que se manifiestan durante cualquiera de los periodos que siguen al trasplante.

Periodo pretrasplante

Los niños llegan al TCPH con antecedentes heterogéneos de enfermedades subyacentes, de exposición a quimioterapia, de grado de inmunodepresión y de infecciones previas. Aproximadamente el 12% de las infecciones en los adultos receptores de TCPH ocurren durante el periodo pretrasplante. Con frecuencia, estas infecciones se deben a bacilos gramnegativos y se manifiestan como infecciones locales de la piel, los tejidos blandos y el tracto urinario. Es importante destacar que la infección durante este periodo no retrasa o afecta negativamente al injerto ni modifica su resultado.

Periodo preinjerto

Las **infecciones bacterianas** son las que predominan en este periodo (0-30 días). La infección más frecuentemente documentada es la **bacteriemia**, que se produce en hasta el 50% de los receptores de TCPH en los primeros 30 días

que siguen al trasplante. La bacteriemia se asocia en general con la presencia de mucositis o de catéteres, pero puede estar asociada con neumonía. Asimismo, más del 40% de los niños sometidos a TCPH experimentan al menos una infección en el periodo preinjerto. Los cocos grampositivos, los bacilos gramnegativos, las levaduras y, con menor frecuencia, otros hongos causan infecciones en este periodo. En el 4-20% de los TCPH se ha identificado *Aspergillus,* que se diagnostica por lo común en la tercera semana de neutropenia. Las infecciones causadas por los hongos emergentes *Fusarium* y *Pseudallescheria boydii* se asocian con la neutropenia prolongada observada durante el periodo preinjerto.

Durante este periodo también se producen **infecciones virales.** En los adultos, la enfermedad vírica más frecuentemente observada es la reactivación del virus del herpes simple (VHS), pero en los niños es menos habitual. El antecedente de infección por el VHS o la seropositividad al mismo constituyen indicaciones de profilaxis. La exposición nosocomial a patógenos virales adquiridos en la comunidad, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el rotavirus y el norovirus, es otra fuente de infección importante en este periodo. Hay cada vez más evidencia de que los virus adquiridos en la comunidad son causa de aumentos en la morbimortalidad entre los receptores de TCPH en este periodo. El adenovirus es un patógeno particularmente importante que puede presentarse de forma temprana, aunque en general lo hace tras el injerto.

Periodo postinjerto

El defecto inmunitario predominante en este periodo es la alteración de la inmunidad celular. Por ello, los microorganismos clásicamente denominados «patógenos oportunistas» son los que predominan. El riesgo se ve acentuado en los 50-100 días postrasplante, cuando la inmunidad del huésped ha desaparecido y aún no se ha puesto en funcionamiento la del donante. La neumonía por *P. jirovecii* se presenta en este periodo si los pacientes no reciben profilaxis. La reactivación de *T. gondii,* causa rara de enfermedad en los receptores de TCPH, también puede producirse durante el periodo postinjerto. La candidiasis hepatoesplénica también puede darse en este periodo, aunque la siembra se ha producido habitualmente en la fase neutropénica.

El **CMV** es una de las causas de morbimortalidad entre los receptores de TCPH. Al contrario de lo que sucede en los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido, en los que la infección primaria a partir del donante causa el mayor peligro, la reactivación del CMV en un receptor de TCPH cuyo donante no ha estado en contacto con el virus puede causar la enfermedad más grave. El riesgo de enfermedad por CMV después del TCPH también es mayor en los receptores de trasplantes de sangre del cordón no emparentados con depleción de linfocitos T y en los que padecen la EICH. El **adenovirus,** otro patógeno viral importante, se ha aislado en hasta un 5% los adultos y niños receptores de TCPH y causa enfermedad invasiva en el 20% de los casos. Los niños que han recibido órganos de donantes no emparentados o de células de cordón no emparentado tienen una incidencia de hasta el 14% de infección por adenovirus durante este periodo postinjerto precoz. Los **poliomavirus,** como el virus BK, se han reconocido con mayor frecuencia como causa de disfunción renal y cistitis hemorrágica tras el trasplante de médula ósea. Las infecciones por otros virus herpes (virus de Epstein-Barr [VEB] y virus herpes humano 6), así como patógenos adquiridos en la comunidad, también se asocian con mayor morbimortalidad en este periodo, similar al periodo preinjerto.

Periodo postrasplante tardío

La infección es poco frecuente transcurridos 100 días desde el trasplante en ausencia de una EICH crónica. Sin embargo, la presencia de EICH crónica afecta significativamente a las barreras anatómicas y se asocia con defectos en la inmunidad humoral, esplénica y celular. Las infecciones virales, incluida la infección primaria o la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), son responsables de más del 40% de las infecciones durante este periodo. Esto puede disminuir a lo largo del tiempo porque la cepa de la vacuna contra la varicela Oka tiene menor tasa de reactivación que la varicela de tipo natural. Las infecciones bacterianas, en particular las del tracto respiratorio superior e inferior, son la causa de aproximadamente un tercio de las infecciones. Estas pueden estar asociadas con deficiencias en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG_2. Las micosis son responsables de menos de un 20% de las infecciones confirmadas durante el periodo postrasplante tardío.

Trasplante de órgano sólido

Los factores que predisponen a la infección tras un trasplante de órgano sólido comprenden los que estaban presentes antes del trasplante y los secundarios a los eventos intraoperatorios o a las terapias postrasplante (tabla 205.3). Algunos de estos riesgos adicionales no pueden evitarse y otros adquiridos durante o tras la intervención dependen en ocasiones de decisiones o acciones de los miembros del equipo de trasplante. Los receptores de órganos tienen riesgo de infección por la posible exposición a patógenos en el órgano del donante. Aunque algunas infecciones derivadas del donante se pueden prever mediante el cribado de los donantes, habitualmente no se realizan pruebas para detectar muchos patógenos, y no se han identificado o aplicado estrategias que definan cuándo y cómo se debe cribar excepto para un pequeño subconjunto de posibles patógenos. De modo similar a lo que sucede con otros niños que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, las infecciones del sitio quirúrgico son una causa frecuente de infección temprana después del trasplante. Más allá de esto, la necesidad de emplear fármacos inmunosupresores potentes para prevenir el rechazo es el mayor factor de predisposición a infección en los trasplantados. A pesar de los esfuerzos para optimizar regímenes de inmunosupresión que prevengan o traten el rechazo con una mínima alteración de la inmunidad, todos los regímenes actualmente en uso interfieren en la capacidad del sistema inmunitario de prevenir la infección. La diana principal de la mayoría de estos fármacos inmunosupresores en los receptores de órganos es el sistema inmunitario celular, pero los regímenes pueden alterar, y de hecho alteran, también muchos otros aspectos del sistema inmunitario del receptor del trasplante.

Tabla 205.3 Factores de riesgo de infecciones después de un trasplante de órganos sólidos en niños

FACTORES PRETRASPLANTE
Edad del paciente
Enfermedad subyacente, malnutrición
Órgano específico trasplantado
Exposiciones previas a agentes infecciosos
Vacunaciones previas
Presencia de infección en el donante
FACTORES INTRAOPERATORIOS
Duración de la cirugía del trasplante
Exposición a hemoderivados
Problemas técnicos
Microorganismos transmitidos con el órgano donado
FACTORES POSTRASPLANTE
Inmunosupresión
Tipo de inducción de la inmunosupresión
Mantenimiento de la inmunosupresión
Aumento del tratamiento para el rechazo
Catéteres permanentes
Exposiciones nosocomiales
Exposiciones en la comunidad

Momento de desarrollo de las infecciones

El momento en el que se desarrollan los distintos tipos de infección en general es predecible, independientemente de cuál sea el órgano trasplantado. De forma característica, las complicaciones infecciosas se desarrollan en 1 de 3 intervalos: temprano (0-30 días tras el trasplante), intermedio (30-180 días) y tardío (>180 días); la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 180 días tras el trasplante. La tabla 205.4 debe emplearse como una pauta general de los tipos de infecciones encontrados, pero puede verse modificada con la introducción de terapias inmunosupresoras más modernas o el empleo de profilaxis.

Las infecciones precoces o tempranas suelen ser el resultado de complicaciones de la propia cirugía, de la adquisición inesperada de un patógeno bacteriano o fúngico del donante, o de la presencia de un catéter permanente. Por el contrario, las infecciones del periodo intermedio son complicaciones de la inmunosupresión, cuya mayor intensidad se alcanza durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante. Este es el periodo de mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, como CMV, VEB y *P. jirovecii.* Las alteraciones anatómicas, como la estenosis bronquial y la estenosis biliar, que se desarrollan como consecuencia de la cirugía del trasplante, también pueden predisponer a infecciones recidivantes en este periodo.

Tabla 205.4 Momento de aparición de las complicaciones infecciosas después del trasplante de órganos sólidos

PERIODO TEMPRANO (0-30 DÍAS)
Infecciones bacterianas
Bacilos gramnegativos entéricos
• Intestino delgado, hígado, corazón neonatal
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
• Fibrosis quística pulmonar
Microorganismos grampositivos
• Todo tipo de trasplantes
Micosis
Todo tipo de trasplantes
Infecciones virales
Virus del herpes simple
• Todo tipo de trasplantes
Virus respiratorios nosocomiales
• Todo tipo de trasplantes

PERIODO MEDIO (1-6 MESES)
Infecciones virales
Citomegalovirus
• Todo tipo de trasplantes
• Receptor seronegativo de donante seropositivo
Virus de Epstein-Barr
• Todo tipo de trasplantes (intestino delgado, el grupo de mayor riesgo)
• Receptor seronegativo
Virus de la varicela-zóster
• Todo tipo de trasplantes
• Infecciones oportunistas
Pneumocystis jirovecii
• Todo tipo de trasplantes
Toxoplasma gondii
• Receptor seronegativo de trasplante cardiaco de donante seropositivo
Infecciones bacterianas
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
• Fibrosis quística pulmonar
Bacilos gramnegativos entéricos
• Intestino delgado

PERIODO TARDÍO (6 MESES)
Infecciones virales
Virus de Epstein-Barr
• Todo tipo de trasplantes, pero menor riesgo que en el periodo medio
Virus de la varicela-zóster
• Todo tipo de trasplantes
Infecciones virales adquiridas en la comunidad
• Todo tipo de trasplantes
Infecciones bacterianas
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes
• Fibrosis quística pulmonar
• Trasplantes pulmonares con rechazo crónico
Bacteriemia por bacilos gramnegativos
• Intestino delgado
Micosis
Aspergillus
• Trasplantes de pulmón con rechazo crónico

Adaptada de Green M, Michaels MG: Infections in solid organ transplant recipients. En Long SS, Prober C, Fisher M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious disease*, ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 95-1).

Las infecciones que se desarrollan en el periodo tardío son la consecuencia de alteraciones anatómicas no corregidas, rechazo crónico o exposición a patógenos adquiridos en la comunidad. El incremento de la inmunosupresión como tratamiento del rechazo celular agudo tardío o del rechazo crónico puede incrementar el riesgo de manifestaciones tardías de las infecciones por el CMV o el VEB y de otras posibles infecciones oportunistas. La infección debida a estos últimos patógenos, como el VRS, puede dar lugar a infecciones graves secundarias al estado de inmunodepresión del receptor del trasplante durante los periodos temprano e intermedio. En comparación con los periodos iniciales, las infecciones adquiridas en la comunidad durante el periodo tardío en general son benignas, ya que la inmunosupresión se mantiene a niveles significativamente menores. No obstante, ciertos patógenos, como el VVZ y el VEB, pueden producir infecciones graves incluso en el periodo tardío.

Infecciones por bacterias y hongos

Aunque las infecciones por bacterias y hongos en los trasplantados presentan importantes diferencias según el tipo de injerto, hay varios principios que se pueden aplicar de forma global a todos los receptores de trasplantes. Las infecciones bacterianas y micóticas tras el trasplante de órganos suelen ser una consecuencia directa de la cirugía, de la rotura de la barrera anatómica, de un cuerpo extraño, de un estrechamiento anatómico anómalo o de una obstrucción. Exceptuando las infecciones relacionadas con los catéteres, los focos de infección bacteriana suelen situarse en el órgano trasplantado o cerca de él. Las infecciones tras un trasplante abdominal (p. ej., hígado, intestino o riñón) suelen producirse en el abdomen o en la herida quirúrgica. Los patógenos suelen ser bacterias gramnegativas entéricas, *Enterococcus* y ocasionalmente *Candida*. Las infecciones en los trasplantes torácicos (p. ej., corazón, pulmón) se producen por lo común en el tracto respiratorio inferior o en la herida quirúrgica. Entre los patógenos asociados con estas infecciones se incluyen *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por fibrosis quística presentan una elevada tasa de complicaciones infecciosas, ya que con frecuencia están colonizados por *P. aeruginosa* o *Aspergillus* antes del trasplante. Aunque se hayan retirado los pulmones quísticos infectados, los senos paranasales y las vías respiratorias superiores siguen estando colonizados por los mismos patógenos y pueden producirse las reinfecciones de los pulmones trasplantados. Los niños receptores de órganos habitualmente están hospitalizados durante largos periodos y reciben abundantes antibióticos, por lo que el aislamiento de bacterias con patrones de resistencia a muchos antibióticos suele ser habitual tras cualquier tipo de trasplante de órgano. Las infecciones por *Aspergillus* son menos frecuentes, pero pueden producirse tras el trasplante de cualquier órgano y se asocian con una elevada morbimortalidad.

Infecciones virales

Los patógenos virales, en especial los virus herpes, son una causa mayor de morbimortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. Además, el virus BK es una causa importante de nefropatía después de un trasplante renal. Los patrones de enfermedad asociados con cada patógeno viral individual son generalmente similares en todos los receptores de órganos. Sin embargo, la incidencia, el modo de presentación y la gravedad difieren según el tipo de órgano trasplantado y, en cuanto a muchos patógenos virales, el estado serológico pretrasplante del receptor.

Los patógenos virales se pueden catalogar generalmente en patógenos latentes, que causan infección por reactivaciones en el huésped o por la adquisición de virus del donante (p. ej., CMV, VEB), o en virus adquiridos en la comunidad (p. ej., VRS). En el caso del CMV y el VEB, la infección primaria tras el trasplante se asocia con una importante morbimortalidad. El riesgo más elevado se observa en el huésped sin trasplante previo que recibe un órgano de un donante previamente infectado por uno de estos virus. Esta «circunstancia de desajuste» se asocia con frecuencia con una enfermedad grave. No obstante, aunque el donante sea CMV-negativo o VEB-negativo, puede adquirirse la infección primaria a partir de un contacto estrecho o a través de productos sanguíneos. Las infecciones secundarias (reactivación de una cepa latente en el huésped o sobreinfección por una cepa nueva) suelen producir una enfermedad más leve, a menos que el paciente esté muy inmunodeprimido, como ocurre durante el tratamiento de los rechazos importantes.

El CMV es uno de los patógenos virales más frecuentemente reconocidos en el trasplante. La enfermedad por CMV ha disminuido de modo significativo con el empleo de estrategias preventivas como la profilaxis antiviral y la monitorización de la carga viral para conformar el tratamiento antiviral preventivo. Algunos centros han puesto en marcha un abordaje híbrido en el que la monitorización de la carga vírica sigue a un periodo relativamente corto (2-4 semanas) de quimioprofilaxis. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV pueden variar desde un síndrome de fatiga y fiebre hasta una enfermedad diseminada que afecte al pulmón, al hígado y al tracto GI.

La infección causada por el VEB es otra complicación importante del trasplante de órgano sólido. Los síntomas clínicos van desde un síndrome mononucleosis moderado hasta el **trastorno linfoproliferativo diseminado postrasplante.** Este es más frecuente en los niños que en los adultos, ya que la

primoinfección por el VEB en los inmunodeprimidos origina más fácilmente trastornos proliferativos descontrolados, incluido el linfoma postrasplante.

Otros virus, como el adenovirus, pueden estar asociados al donante pero son menos frecuentes. El desarrollo inesperado de patógenos virales asociados al donante, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el VIH, es raro en la actualidad gracias al cribado intensivo de los donantes. Sin embargo, las modificaciones en la epidemiología de algunos virus (p. ej., dengue, chikungunya, Zika) plantean preocupaciones por la transmisión desde el donante de estos patógenos víricos emergentes.

Los virus adquiridos en la comunidad, incluidos los asociados con infección del tracto respiratorio (p. ej., VRS, virus de la gripe, adenovirus, virus paragripales) e infección del tracto GI (p. ej., enterovirus, rotavirus), pueden ser causas de patología importante en los niños trasplantados. En general, los factores de riesgo de enfermedad grave son la edad joven, la adquisición de la infección de forma temprana tras el trasplante y la supresión inmunitaria aumentada. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección tiene un curso similar al que se produce en los niños inmunocompetentes. Sin embargo, algunos virus adquiridos en la comunidad, como el adenovirus, pueden asociarse a disfunción del injerto, incluso cuando se adquieren en el periodo tardío tras el trasplante.

Patógenos oportunistas

Los niños sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan mayor riesgo de infecciones sintomáticas por patógenos que habitualmente no suelen causar enfermedad clínica en el huésped inmunocompetente. Aunque se suelen presentar en el periodo intermedio, estas infecciones también pueden presentarse en el periodo tardío en aquellos pacientes que requieren niveles elevados y prolongados de inmunosupresión. *P. jirovecii* es una causa reconocida de neumonía después del trasplante de órgano sólido, aunque la profilaxis de rutina ha eliminado este problema. *T. gondii* puede complicar trasplantes cardiacos debido al tropismo del microorganismo por el músculo cardiaco y al riesgo de transmisión desde el donante, pero rara vez complica otro tipo de trasplantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

205.3 Prevención de infecciones en los huéspedes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Aunque no se pueden prevenir totalmente las infecciones en los niños con defectos en una o más ramas del sistema inmunitario, se pueden tomar ciertas medidas que disminuyen el riesgo de infección. La reposición de inmunoglobulinas resulta beneficiosa en los niños con deficiencias primarias de linfocitos B. El IFN-γ, la TMP-SMX y los antifúngicos orales se han utilizado durante mucho tiempo para reducir el número de infecciones en los niños con EGC, aunque se ha puesto en duda el beneficio relativo del IFN-γ. Los niños con defectos en la inmunidad celular debido a procesos primarios, a infección por VIH avanzada o al uso de inmunosupresores se benefician de la profilaxis contra *P. jirovecii*. Las vacunaciones previenen muchas infecciones y son particularmente importantes en niños inmunodeprimidos que no tienen contraindicación o imposibilidad de responder. En los niños que están inmunodeprimidos por medicamentos o esplenectomía, las vacunaciones deben administrarse antes de cualquier tratamiento. Esta secuencia temporal permite incrementar la respuesta a los antígenos de la vacuna, evita el riesgo de las vacunas vivas, que pueden estar contraindicadas dependiendo de la inmunodepresión, y sobre todo confiere protección antes de que el sistema inmunitario del niño esté deprimido.

Aunque los niños con inmunodeficiencias constituyen un grupo heterogéneo, se pueden aplicar de forma general algunos principios de prevención. El empleo de vacunas inactivadas no implica un mayor riesgo de efectos secundarios, aunque pueden ser menos eficaces debido a la alteración de la respuesta inmunitaria. En la mayoría de los casos, los niños con inmunodeficiencias deberían recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden producir enfermedad en algunos niños inmunodeprimidos, por lo que se deben utilizar inmunizaciones alternativas siempre que sea posible, como la vacuna de la gripe inactivada en vez de la vacuna de la gripe con virus vivo atenuado o la vacuna contra la fiebre tifoidea inactivada en lugar de la vacuna contra la fiebre tifoidea viva oral para los viajeros. De forma general, las vacunas de virus vivos no deben emplearse en los niños con anomalías primarias de los linfocitos T; se deben realizar esfuerzos para asegurarse de que todos los contactos están inmunizados para disminuir el riesgo de exposición. En algunos pacientes en los que la infección por la forma natural del virus puede ser grave está justificado vacunar al niño con inmunosupresión, incluso con virus vivos. Por ejemplo, los niños con VIH y un porcentaje de CD4 superior al 15% deben recibir vacunaciones frente al sarampión y la varicela. Además de las vacunas de rutina, los niños inmunodeprimidos deben recibir también otras vacunas. Por ejemplo, los niños con asplenia o disfunción esplénica deben recibir la vacuna del meningococo y antineumocócicas conjugadas y de polisacárido. Se aconseja vacunar contra la gripe a todas las personas de >6 meses de edad, y se debe insistir en los niños inmunodeprimidos y a sus contactos con el fin de reducir el riesgo de transmisión al niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 206 Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Joshua Wolf y Patricia M. Flynn

El empleo de dispositivos sintéticos y protésicos implantados ha revolucionado la práctica pediátrica al proporcionar un acceso venoso a largo plazo, cirugía de rescate de miembros y tratamiento satisfactorio de hidrocefalia, retención urinaria e insuficiencia renal. Sin embargo, las complicaciones infecciosas de estos dispositivos siguen constituyendo una preocupación. Estas infecciones se relacionan con el desarrollo de **biopelículas**, comunidades organizadas de microorganismos sobre la superficie del dispositivo protegidas frente al sistema inmunitario y el tratamiento antimicrobiano. Numerosos factores son importantes en relación con el desarrollo de la infección; entre ellos, la susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la duración de la implantación y la exposición a los microorganismos colonizadores.

DISPOSITIVOS DE ACCESO INTRAVASCULAR

Los dispositivos de acceso intravascular van desde agujas de acero inoxidables cortas o cánulas de plástico insertadas durante breves periodos a catéteres de plástico sintético implantables multiluz con un uso esperado de años. Entre las complicaciones infecciosas se incluyen infecciones locales de la piel y los tejidos blandos, como las del sitio de salida, el trayecto del túnel y los bolsillos de dispositivos, e **infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el catéter (ITCRC).** El empleo de dispositivos venosos centrales ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de alto riesgo, pero ha aumentado también el riesgo de infección.

Tipos de catéteres

Las cánulas periféricas de corto plazo se utilizan mucho en los pacientes pediátricos, y las complicaciones infecciosas rara vez se producen. La tasa de ITCRC periféricas en niños es <0,15%. La edad del paciente menor de 1 año, la duración del empleo durante más de 144 horas y algunos tipos de infusiones se asocian con un mayor riesgo de infección relacionada con el catéter. La flebitis asociada con el catéter es más frecuente (1-6%), pero rara vez es infecciosa y puede tratarse de modo conservador con extracción de la cánula.

Los **catéteres venosos centrales (CVC),** que terminan en una vena central como la vena cava superior o inferior, se utilizan ampliamente tanto en pacientes adultos como pediátricos y son responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas con catéteres. Estos catéteres se utilizan comúnmente en pacientes críticamente enfermos, incluidos neonatos, que tienen otros muchos factores de riesgo de infección nosocomial. Los pacientes de una unidad de cuidados intensivos (UCI) con un CVC tienen un riesgo 5 veces superior de desarrollo de infección de la sangre que los que no lo tienen.

El empleo de catéteres centrales insertados periféricamente, que se insertan en una vena periférica y terminan en una vena central, ha aumentado

en los pacientes pediátricos. Las tasas de infección parecen ser similares a las de los CVC tunelizados a largo plazo (aproximadamente 2/1.000 catéter-días), pero son más frecuentes otras complicaciones, como fractura, desprendimiento y oclusión.

Cuando se requiere un acceso intravenoso (i.v.) prolongado, puede insertarse un catéter de goma de silicona con manguito o un catéter de poliuretano en la vena cava superior a través de la vena subclavia, cefálica o yugular. El segmento extravascular del catéter pasa a través de un túnel subcutáneo (s.c.) antes de dejar la piel, por lo general en la parte superior del tórax (p. ej., catéter de Broviac o de Hickman). Un manguito alrededor del catéter cerca del sitio de salida induce una reacción fibrótica para sellar el túnel. Los dispositivos totalmente implantados están formados por un catéter central tunelizado conectado a un reservorio s.c. o un puerto con un tabique de silicona autosellable inmediatamente debajo de la piel, que permite un acceso repetido de agujas percutáneas.

La incidencia de infección local (sitio de salida, túnel y bolsa) con catéteres a largo plazo es de 0,2-2,8/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con catéteres Broviac o Hickman es de 0,5-11,0/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con los dispositivos implantables es mucho menor, de 0,3-1,8/1.000 catéter-días; sin embargo, el tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) elimina esta reducción del riesgo por el aumento relativo mucho mayor de la incidencia de infección de los puertos. El riesgo de ITCRC aumenta en los lactantes prematuros, los niños pequeños y los pacientes que reciben NPT.

Infección de la piel y los tejidos blandos asociada a catéter

En presencia de un CVC pueden producirse numerosas infecciones locales. Entre las manifestaciones clínicas de la infección local se incluyen eritema, inflamación y exudado purulento en el sitio de salida o a lo largo del tracto del túnel s.c. del catéter. La **infección del sitio de salida** denota infección localizada en el sitio de salida, sin marcar un trayecto significativo a lo largo del túnel, con frecuencia con exudado purulento. La **infección del tracto tunelizado** indica infección de los tejidos s.c. situados a lo largo de un catéter tunelizado, que puede incluir también secreción serosa o serosanguinolenta a partir de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. La **infección del bolsillo** hace referencia a la infección supurativa de la zona s.c. en la que se encuentra un dispositivo totalmente implantado. Puede coexistir la infección de la sangre con infección local.

El diagnóstico de infección local se establece clínicamente, pero debe efectuarse una extensión teñida al Gram y cultivo de cualquier sitio de salida para identificar la causa microbiológica. El origen suele ser contaminación por la flora cutánea o gastrointestinal y los microorganismos más comunes son *Staphylococcus aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, *Pseudomonas aeruginosa,* género *Candida* y micobacterias. Un exudado de color verde es muy sugestivo de infección micobacteriana, y han de llevarse a cabo las tinciones y los cultivos adecuados.

El tratamiento de la infección local relacionada con un CVC a corto plazo debe incluir la retirada del dispositivo. La infección del sitio de salida puede resolverse con la sola retirada, pero los síntomas sistémicos deben abordarse con tratamiento antimicrobiano, como se recomienda más adelante en el tratamiento de la ITCRC. En el caso de los CVC a largo plazo, las infecciones del sitio de salida suelen responder a cuidados locales con antibióticos tópicos o sistémicos solamente. Sin embargo, las infecciones del túnel o de la bolsa requieren la retirada del catéter y el tratamiento con antibióticos por vía sistémica en casi todos los casos. Cuando se retira un CVC como consecuencia de la infección del túnel, también se debe retirar el manguito, que debe ser remitido para cultivo si es posible. En casos de infección micobacteriana, por lo general se requiere un desbridamiento quirúrgico de los tejidos para obtener la curación.

Infección sanguínea relacionada con el catéter

La ITCRC se produce cuando los microorganismos adheridos al CVC son desprendidos al torrente circulatorio, lo que da lugar a bacteriemia. El término **infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter** se reserva para una infección del torrente sanguíneo que se demuestra con el cultivo de la punta del CVC o con otras técnicas que está causada por la colonización del dispositivo. Por el contrario, el término más general **infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central (ITCACC)** habitualmente se utiliza para el seguimiento y se puede referir a cualquier infección del torrente circulatorio que aparece en un paciente con un CVC, salvo que se pueda identificar un origen alternativo. En el dispositivo, los microorganismos están incluidos en biopelículas como comunidades organizadas. Puede haber colonización incluso en ausencia de síntomas o de cultivos positivos.

Los microorganismos pueden contaminar la superficie externa del CVC durante la inserción o la superficie intraluminal al manejar el sistema conector del catéter o soluciones de infusión contaminadas. La mayoría de los casos de ITCRC parecen estar causados por colonización intraluminal, pero la colonización externa puede desempeñar un mayor papel en las infecciones relacionadas con catéteres insertados recientemente (<30 días). Predominan los cocos grampositivos y aproximadamente la mitad de las infecciones están causadas por estafilococos coagulasa-negativos. Se aíslan bacterias intestinales gramnegativas en aproximadamente el 20-30% de los episodios, y el 5-10% de los episodios están causados por hongos.

La fiebre sin un foco identificable es la forma de presentación clínica más común de la ITCRC; suelen estar ausentes síntomas y signos locales de los tejidos blandos. El comienzo de fiebre o escalofríos durante o poco después de purgar un catéter es muy sugestivo de ITCRC. También puede haber síntomas y signos de infección complicada, como tromboflebitis séptica, endocarditis o ectima gangrenoso.

Los hemocultivos recogidos antes del comienzo del tratamiento antibiótico son generalmente positivos tanto de los CVC como de la sangre periférica. Es importante no recoger cultivos a menos que se sospeche infección, ya que puede producirse contaminación del hemocultivo, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado. Para ayudar a interpretar los cultivos positivos con contaminantes cutáneos comunes, el hemocultivo debe obtenerse al menos de 2 sitios, preferiblemente incluyendo todas las luces de un CVC *y* la sangre periférica, antes de dar comienzo al tratamiento antibiótico.

Las pruebas para diferenciar la ITCRC de otras fuentes de bacteriemia en presencia de un CVC incluyen el cultivo de la punta del catéter, hemocultivos cuantitativos o **tiempo diferencial hasta la positividad** de los hemocultivos extraídos desde sitios diferentes. Un diagnóstico definitivo de ITCRC puede ser importante para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la retirada del catéter o de un tratamiento auxiliar. Aunque el cultivo de la punta del CVC puede identificar la ITCRC, imposibilita el rescate del catéter. La técnica disponible más fácilmente para confirmar la ITCRC sin retirada del catéter es el cálculo del tiempo diferencial hasta la positividad entre los hemocultivos obtenidos de un catéter y desde una vena periférica o luz separada. Durante la ITCRC, la sangre obtenida a través de la luz responsable indica generalmente crecimiento al menos 2-3 horas antes que en sangre periférica o luces no colonizadas por una mayor carga de un microorganismo intraluminal. Se han de obtener unos volúmenes de sangre idénticos de modo simultáneo de cada sitio y se requiere un sistema de hemocultivo monitorizado continuamente. La especificidad de esta prueba es buena (94-100%), y la sensibilidad es buena cuando se dispone de un cultivo de sangre periférica (aproximadamente el 90%), pero peor cuando se comparan 2 luces de un CVC (64%). Cuando sea factible, un hemocultivo cuantitativo que muestre al menos una cifra 3 veces superior de microorganismos de sangre central en comparación con sangre periférica es también diagnóstico.

El tratamiento de la ITCRC relacionada con **dispositivos de acceso vascular a largo plazo** (Hickman, Broviac, dispositivos totalmente implantables) con antibióticos sistémicos es satisfactorio en muchas infecciones bacterianas sin retirada del dispositivo. El tratamiento antibiótico debe dirigirse al patógeno aislado y administrarse durante un total de 10-14 días desde el momento en que se conoce el resultado del hemocultivo. Hasta disponer de la identificación y las pruebas de sensibilidad, generalmente está indicado el tratamiento empírico, basado en los datos de sensibilidad antimicrobiana local y que incluye generalmente **vancomicina** más un aminoglucósido antipseudomonas (p. ej., gentamicina), penicilina (p. ej., piperacilina-tazobactam) o cefalosporina (p. ej., ceftazidima o cefepima). Debe iniciarse un tratamiento con una equinocandina o un antifúngico azólico si se sospecha fungemia. En los pacientes con antecedentes de ITCRC por un microorganismo resistente tratados sin extracción del CVC generalmente se debe administrar un tratamiento empírico inicial dirigido contra este microorganismo, porque son frecuentes las recurrencias.

Se ha propuesto el **sellado antibiótico del catéter,** con administración de soluciones de altas concentraciones de antibióticos o etanol que permanecen en el catéter hasta 24 horas para mejorar el desenlace cuando se utiliza como adyuvante al tratamiento sistémico. Se recomiendan los sellados antibióticos en pacientes que reciben diálisis y en los que no pueden recibir frecuentemente antibióticos a través del CVC, pero las pruebas no sugieren que el uso sistemático de tratamiento de sellado sea beneficioso en otras poblaciones de pacientes, e incluso puede ser perjudicial. El tratamiento de sellado con etanol incrementa el riesgo de oclusión del CVC, y ambas situaciones pueden llevar a retrasos en la necesaria extracción del CVC.

Si los hemocultivos siguen siendo positivos después de 72 horas de tratamiento adecuado, o si el paciente empeora clínicamente, se debe retirar el dispositivo. Es común, y puede ser grave, el fracaso del tratamiento de rescate de la ITCRC en infecciones causadas por *S. aureus* (aproximadamente el 50%), géneros *Candida* (>70%) y *Mycobacterium* (>70%), aunque son

prometedores algunos informes de casos clínicos de curación con sellado antimicrobiano. Otras indicaciones para la retirada de un catéter a largo plazo son la sepsis grave, la tromboflebitis supurativa y la endocarditis. Está indicado el tratamiento prolongado (4-6 semanas) en la bacteriemia o fungemia persistente a pesar de la retirada del catéter, porque puede representar una endocarditis infecciosa o una tromboflebitis no detectada. Para tomar la decisión de intentar el rescate del catéter se sopesará el riesgo y el impacto clínico de la infección persistente o de recidiva frente al riesgo de una intervención quirúrgica.

La ITCRC puede complicarse por otras infecciones intravasculares como la tromboflebitis séptica o la endocarditis. Puede sugerirse la presencia de estas afecciones por la preexistencia de factores de riesgo (como cardiopatía congénita), signos y síntomas, o bacteriemia o fungemia persistente 72 horas después de la retirada del dispositivo y de tratamiento adecuado. No se recomienda un cribado en busca de estas complicaciones en niños por lo demás de bajo riesgo, incluso en los que tienen infección por *S. aureus,* ya que la frecuencia global es baja y puede ser difícil interpretar las pruebas, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado.

Prevención de la infección

Los catéteres deben retirarse de modo habitual cuando ya no sean necesarios. Aunque la prevalencia de infección aumenta con la duración prolongada del uso del catéter, la sustitución de rutina de un CVC requerido, ya sea en un nuevo sitio o sobre una guía de alambre, da lugar a una morbilidad significativa y no se recomienda. La prevención óptima de las infecciones relacionadas con dispositivos de acceso vascular a largo plazo incluye «paquetes» de intervenciones, como una técnica meticulosa de inserción quirúrgica en un ambiente similar a un quirófano, evitar bañarse o nadar (excepto con dispositivos totalmente implantables) y un meticuloso cuidado del catéter. Las soluciones de sellado de antibióticos, la taurolidina o el etanol, la heparina con conservantes y los tapones impregnados en alcohol, así como los catéteres impregnados o recubiertos con antimicrobianos, reducen el riesgo de ITCRC y pueden ser también apropiados en poblaciones de alto riesgo. No hay datos de que la sustitución sistemática de los catéteres periféricos a corto plazo permita prevenir la flebitis y otras complicaciones en niños, por lo que solo se deben sustituir cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (p. ej., por flebitis, disfunción o desplazamiento).

DERIVACIONES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean en el tratamiento de los niños con **hidrocefalia.** El procedimiento habitual consiste en emplear un dispositivo de goma de silicona con una porción proximal insertada en el ventrículo, una válvula unidireccional y un segmento distal que desvía el LCR desde los ventrículos hacia la cavidad peritoneal (derivación **ventriculoperitoneal** [VP]) o hacia la aurícula derecha (derivación **ventriculoauricular** [VA]). La incidencia de infección de la derivación es del 1-20% (media, 10%). Las tasas más altas se han descrito en los lactantes más pequeños, en pacientes con infecciones de la derivación previas y en ciertas causas de hidrocefalia. La mayoría de las infecciones son el resultado de la contaminación intraoperatoria por flora dérmica de la herida quirúrgica. Así pues, en más de la mitad de los casos se aíslan estafilococos coagulasa-negativos. *S. aureus* se aísla en aproximadamente un 20% de los casos y los bacilos gramnegativos, en un 15%.

Se han descrito cuatro síndromes distintos: colonización de la derivación, infección asociada con infección de la herida, infección distal con peritonitis e infección asociada con meningitis. Lo más frecuente es la **colonización de la derivación** con síntomas inespecíficos que reflejan un mal funcionamiento de la misma y no la infección de la derivación en sí misma. Los síntomas asociados con colonización de la derivación VP comprenden letargo, cefalea, vómitos, fontanela a tensión y dolor abdominal. Con frecuencia hay también fiebre, pero puede ser <39 °C. Los síntomas suelen aparecer a los pocos meses de la intervención. Los síntomas sistémicos asociados con colonización de la derivación VA son más graves y los síntomas específicos de mal funcionamiento de la derivación con frecuencia están ausentes. Los émbolos pulmonares sépticos, la hipertensión pulmonar y la endocarditis infecciosa son complicaciones frecuentes de la colonización de la derivación VA. La colonización crónica de esta derivación puede causar una glomerulonefritis hipocomplementémica como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos, denominada nefritis de la derivación; entre los hallazgos clínicos se incluyen hipertensión, hematuria microscópica, elevación del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica, y anemia.

El diagnóstico se realiza por tinción de Gram, microscopia, bioquímica y cultivo del LCR. El LCR debe obtenerse por aspiración directa de la derivación antes de la administración de antibióticos, ya que el LCR obtenido por punción lumbar o ventricular suele ser estéril. Es infrecuente observar signos de ventriculitis y los hallazgos en el LCR pueden ser solo mínimamente anormales. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos en la colonización de la derivación VA pero negativos en la colonización VP.

La **infección de la herida** se presenta con eritema, hinchazón, supuración y/o dehiscencia a lo largo del tracto de la derivación y a menudo se produce en los primeros días o semanas tras la intervención. *S. aureus* es el germen que más frecuentemente se aísla. Además de los hallazgos de la exploración física, suele haber fiebre y eventualmente no aparecen signos de mal funcionamiento en la mayoría de los casos.

La infección distal de las derivaciones VP con **peritonitis** se presenta como síntomas abdominales, en general sin evidencia de mal funcionamiento de la derivación. La patogenia parece estar relacionada con la perforación del intestino en el momento de la colocación de la derivación VP o la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Así, predominan los aislados gramnegativos, y las infecciones mixtas son frecuentes. Los microorganismos implicados de manera habitual se aíslan únicamente de la porción distal de la derivación.

Los patógenos comunes responsables de **meningitis** adquirida en la comunidad, como *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b, también pueden ser algunas veces causa de meningitis bacteriana en los pacientes con derivaciones. La presentación clínica es similar a la de la meningitis bacteriana aguda en otros niños (v. cap. 621.1).

El **tratamiento** de la colonización de la derivación incluye la retirada de la derivación y tratamiento antibiótico sistémico dirigido frente a los microorganismos aislados. El tratamiento sin extracción de la derivación raras veces es eficaz, y no se debe intentar de forma sistemática. Después de la recogida de muestras apropiadas para cultivo, el tratamiento empírico suele ser vancomicina más un agente antipseudomonas con una penetración en LCR relativamente buena como ceftazidima o meropenem. El tratamiento definitivo debe dirigirse frente al microorganismo aislado y tener en cuenta la mala penetración de la mayoría de los antibióticos en el LCR a través de unas meninges no inflamadas. En consecuencia, los antibióticos intraventriculares pueden estar indicados, pero por lo general se reservan a menos que existan datos de fracaso terapéutico. Si el germen aislado es sensible, el tratamiento de elección es una penicilina antiestafilocócica parenteral con o sin vancomicina. Si el microorganismo es resistente a las penicilinas, se recomienda vancomicina sistémica y posiblemente intraventricular. En los casos de infección por gramnegativos, la administración de una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido intraventricular es eficaz. Cuando se emplean antibióticos intraventriculares, es necesario monitorizar los niveles en el LCR para evitar toxicidad.

Para obtener la curación se requiere la **extracción** del dispositivo colonizado, y la sustitución final debe retrasarse hasta que se documente la esterilidad de los cultivos del LCR. Muchos neurocirujanos retiran inmediatamente la derivación y colocan un drenaje ventricular externo para aliviar la presión intracraneal (PIC), con una sustitución de la derivación en dos estadios una vez se haya confirmado la esterilización del LCR. Otros optan por exteriorizar inicialmente la extremidad distal de la derivación y sustituir esta en un procedimiento de un solo estadio una vez que los cultivos del LCR permanecen estériles durante 48-72 horas. Se deben obtener cultivos diariamente del LCR hasta que se documente su esterilidad en 2-3 muestras consecutivas y se debe continuar con los antibióticos durante al menos 10 días después de la esterilización documentada del LCR. Los microorganismos gramnegativos pueden requerir una mayor duración (hasta 21 días). El recuento leucocitario en el LCR suele aumentar durante los primeros 3-5 días de tratamiento adecuado y por sí solo no nos debe causar preocupación de fracaso terapéutico. La infección de la derivación distal con peritonitis y la infección de la herida se tratan de modo similar.

El tratamiento de la **meningitis bacteriana** por patógenos adquiridos en la comunidad típicos como meningococo o neumococo suele requerir solo tratamiento antibiótico sistémico. No se requiere la sustitución de la derivación en ausencia de un mal funcionamiento del dispositivo, mala respuesta clínica, positividad persistente de los cultivos del LCR o recidiva de la infección después del tratamiento antibiótico.

Prevención de la infección

Para prevenir la infección de la derivación son necesarias una preparación cutánea y una técnica quirúrgica meticulosas. Con el fin de reducir la incidencia de infección se utilizan antibióticos sistémicos e intraventriculares, derivaciones impregnadas en antibiótico y tubos de derivación sumergidos previamente en antibiótico, con resultados dispares. Los antibióticos pro-

filácticos sistémicos administrados antes de la inserción de la derivación y durante esta técnica pueden reducir el riesgo de infección y se deben utilizar de forma sistemática, aunque no se deben mantener durante más de 24 horas después de la operación. Parece que los catéteres impregnados de antibiótico también reducen el riesgo de infección, y pueden utilizarse en pacientes de alto riesgo cuando se dispone de estos dispositivos.

SONDAS URINARIAS

Las sondas urinarias son una causa frecuente de infección, con aproximadamente 14 infecciones por cada 1.000 ingresos. Como ocurre con otros dispositivos, los microorganismos se adhieren a la superficie de la sonda y establecen una biopelícula que permite su proliferación. La presencia física de la sonda disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los microorganismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea las glándulas periuretrales. Casi todos los pacientes sondados durante más de 30 días desarrollan una bacteriuria. La carga de microorganismos en la infección urinaria (IU) asociada a la sonda es típicamente ≥10.000 unidades formadoras de colonias/ml. Se pueden utilizar unos umbrales menores cuando haya un elevado índice de sospecha, pero estos episodios pueden representar colonización más que infección. Se realizarán cultivos de orina solo en los pacientes sondados cuando se sospeche infección, ya que la colonización asintomática es ubicua y puede llevar a un tratamiento excesivo y a un posterior desarrollo de resistencia bacteriana. Los microorganismos predominantes en las IU relacionadas con la sonda son los bacilos gramnegativos y el género *Enterococcus;* los estafilococos coagulasa-negativos son responsables de un 15% de las IU asociadas con catéter. Las IU sintomáticas deben tratarse con antibióticos y con la retirada de la sonda. La colonización de la sonda por el género *Candida* es común, pero rara vez lleva a infección invasiva, y el tratamiento no tiene una repercusión a largo plazo sobre la colonización. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la candiduria o la bacteriuria asintomática excepto en neonatos, pacientes inmunodeprimidos y aquellos con obstrucción del tracto urinario.

Prevención de la infección

Todas las sondas urinarias aumentan el riesgo de infección, por lo que debe evitarse usarlas de modo inadecuado. Una vez colocadas, su duración de uso debe ser la mínima imprescindible. Los avances tecnológicos han dado lugar al desarrollo de catéteres impregnados de antibióticos o de plata que se asocian con menores tasas de infección. La profilaxis antibiótica no reduce significativamente la tasa de infección en los catéteres de larga duración, pero aumenta claramente el riesgo de infección por microorganismos resistentes a antibióticos.

CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Durante el primer año de diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal, un 65% de los niños tendrán uno o más episodios de peritonitis. La entrada de bacterias se debe a la contaminación luminal o periluminal del catéter o a la translocación a través de la pared intestinal. La infección hematógena es rara. Las infecciones pueden estar localizadas en el orificio de salida y/o estar asociadas con peritonitis. Los microorganismos responsables de peritonitis son estafilococos coagulasa-negativos (30-40%), *S. aureus* (10-20%), estreptococos (10-15%), *Escherichia coli* (5-10%), género *Pseudomonas* (5-10%), otras bacterias gramnegativas (5-15%), género *Enterococcus* (3-6%) y hongos (2-10%). *S. aureus* es más frecuente en las infecciones localizadas en el orificio de salida o en el túnel (42%). La mayoría de los episodios de infección se deben a la flora del paciente y los portadores de *S. aureus* tienen tasas de infección más altas en comparación con los no portadores.

Las manifestaciones clínicas de peritonitis pueden ser sutiles y consistir en febrícula con dolor abdominal leve o inflamación. Un líquido peritoneal turbio puede ser el signo inicial y predominante. Cuando hay peritonitis, el recuento celular del líquido peritoneal suele ser mayor de 100 leucocitos/μl. Cuando se sospeche peritonitis, el líquido de diálisis debe someterse a recuento celular, tinción de Gram y cultivo. La tinción de Gram es positiva en hasta un 40% de los casos de peritonitis.

Los pacientes con un líquido turbio y síntomas clínicos deberán recibir tratamiento empírico, preferiblemente guiado por los resultados de una tinción de Gram. Si no se visualizan microorganismos, se administrará vancomicina o bien un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomonas por vía intraperitoneal. Se deben determinar los niveles en sangre de glucopéptidos y aminoglucósidos. Los pacientes sin líquido turbio y con síntomas mínimos pueden suspender el tratamiento hasta que se obtengan los resultados del cultivo. Una vez identificada la causa mediante cultivo, pueden requerirse cambios en el tratamiento. Se puede añadir **rifampicina** oral como tratamiento complementario en los casos de infección por *S. aureus,* aunque se deben tener en consideración las interacciones medicamentosas. La peritonitis por *Candida* se debe tratar con extracción de la sonda y **fluconazol** intraperitoneal u oral o una **equinocandina** i.v., como caspofungina o micafungina, dependiendo del género de *Candida*. La retención de la sonda se ha asociado a recurrencias casi inevitables de mayor riesgo de mortalidad en estudios en adultos. El tratamiento dura un mínimo de 14 días y se prolonga a 21-28 días cuando se debe a *S. aureus,* género *Pseudomonas* y bacterias gramnegativas resistentes y a 28-42 días cuando se debe a hongos. Los episodios repetidos de peritonitis por el mismo microorganismo en las 4 semanas siguientes al tratamiento deben llevar a valorar la retirada del catéter o a intentar el rescate mediante la administración de un fibrinolítico y un ciclo más prolongado de tratamiento antibiótico, de 6 semanas.

En cualquier caso, si la infección no se resuelve con el tratamiento adecuado o si el estado del paciente empeora, se debe retirar el catéter. Las infecciones del orificio de salida o del trayecto del túnel pueden producirse independientemente de la peritonitis, o pueden precederla. Se deben administrar los antibióticos adecuados según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y se administran típicamente por vía sistémica solamente a menos que haya también peritonitis. Algunos expertos recomiendan retirar el catéter peritoneal si se aíslan *Pseudomonas* u hongos.

Prevención de la infección

Además de los hábitos higiénicos, la aplicación regular de **mupirocina** o **gentamicina** en el punto de salida reduce las infecciones del orificio de salida y la peritonitis. Algunos médicos no recomiendan la pomada de gentamicina por el riesgo de infección por bacterias resistentes a gentamicina. Debe considerarse la profilaxis antibiótica sistémica en el momento de la inserción del catéter, si hay contaminación accidental y en el momento de los procedimientos odontológicos. Puede considerarse la profilaxis antifúngica con nistatina o fluconazol oral durante el tratamiento antibiótico para prevenir la infección por hongos.

PRÓTESIS ORTOPÉDICAS

Las prótesis ortopédicas se usan poco en los niños. La infección suele seguir a la introducción de los microorganismos durante la cirugía por contaminación vehiculada por el aire o inoculación directa, o por diseminación hematógena o contigua a partir de una infección adyacente. La infección posquirúrgica precoz se da en las 2-4 semanas tras la cirugía y suele manifestarse como fiebre, dolor y síntomas locales de infección de la herida. La valoración precoz con aislamiento del microorganismo por aspiración articular o cultivo intraoperatorio, el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antimicrobiano contribuirán a salvar el implante si la duración de los síntomas es de menos de 1 mes, la prótesis es estable y el patógeno es sensible a antibióticos. Las infecciones crónicas se dan más de 1 mes tras la cirugía y con frecuencia son producidas por microorganismos de baja virulencia que contaminan el implante en el momento de la cirugía o por problemas en la cicatrización de la herida. Las manifestaciones habituales son dolor y deterioro de la función. También puede haber síntomas locales como eritema, hinchazón o drenaje. Estas infecciones responden mal al tratamiento antibiótico y suelen requerir la retirada del implante en 1 o 2 fases. Puede considerarse la irrigación y el desbridamiento quirúrgico del sitio, con conservación de la prótesis y tratamiento antibiótico supresor a largo plazo, pero la erradicación de la infección parece ser infrecuente. Las infecciones hematógenas agudas se suelen observar transcurridos 2 años o más de la intervención. En ocasiones se intenta la retención de la prótesis, pero son insuficientes los datos a largo plazo para determinar la tasa de éxitos. Si se considera la cirugía de rescate, se recomienda un pronto desbridamiento y un tratamiento antibiótico apropiado. Como con otros dispositivos a largo plazo, los microorganismos más frecuentes son estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*. Con tratamiento antibiótico previo, el cultivo de la prótesis puede ser negativo; en estas situaciones se dispone de técnicas moleculares para identificar el microorganismo, aunque hay pocos datos sobre su sensibilidad y especificidad.

Se ha propuesto la profilaxis sistémica antibiótica, el cemento óseo con antibiótico y los quirófanos con flujo de aire laminar para reducir la infección. Por el momento, los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Tratamiento antibiótico

Capítulo 207

Principios del tratamiento antibacteriano

Mark R. Schleiss

El tratamiento antibiótico en niños plantea retos diversos. Un problema desalentador es la escasez de datos sobre farmacocinética y dosificación pediátricas para algunos compuestos; como consecuencia, las recomendaciones pediátricas se extrapolan de estudios en adultos. Un segundo reto es la necesidad de que el clínico considere las diferencias importantes entre grupos de edad pediátrica con respecto a las especies patogénicas responsables de la mayor parte de las infecciones bacterianas. Hay que considerar la dosis adecuada para la edad y la toxicidad teniendo en cuenta el estado del desarrollo y la fisiología de los lactantes y niños. Por último, el estilo del empleo por los pediatras de los antibióticos en los niños, particularmente los lactantes pequeños, tiene algunas diferencias importantes en comparación con el empleo de los antibióticos en los pacientes adultos.

El tratamiento antibiótico específico se determina de manera óptima a partir del **diagnóstico microbiológico,** basado en el aislamiento del patógeno de una localización normalmente estéril, y se apoya en las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, dadas las dificultades inherentes que pueden surgir en la recogida de muestras de los pacientes pediátricos y dado el mayor riesgo de mortalidad y discapacidad asociadas con la infección bacteriana grave en los niños muy pequeños, gran parte de la práctica clínica de las enfermedades infecciosas en pediatría se fundamenta en el diagnóstico clínico, empleando **empíricamente** los antibacterianos administrados antes o incluso sin la eventual identificación del patógeno específico. Aunque cada vez se insiste más en la importancia de utilizar el tratamiento empírico con poca frecuencia (para no seleccionar microorganismos resistentes), hay algunas situaciones en las que se deben administrar antimicrobianos antes de confirmar la presencia de un patógeno bacteriano específico. Esto es particularmente importante en el tratamiento del recién nacido o del lactante menor de 30 días de edad con fiebre o con aspecto de gravedad.

En la toma de decisiones sobre el tratamiento antibacteriano empírico en niños influyen varias consideraciones clave. Es importante conocer el diagnóstico diferencial de los patógenos probables dependiendo de la edad. Esta información afecta a la elección del fármaco, a su dosis, al intervalo entre dosis y a la vía de administración (oral o parenteral). Una anamnesis y una exploración física completas, junto con las pruebas de laboratorio y de imagen adecuadas, resultan fundamentales para establecer el diagnóstico, información que a su vez afecta a la elección del fármaco, a su dosis y al grado de urgencia de su administración. La historia vacunal puede conferir una reducción del riesgo en relación con algunas infecciones invasivas (p. ej., *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), pero no necesariamente la desaparición del mismo. El riesgo de infecciones bacterianas graves en la práctica pediátrica también se ve afectado por el estado inmunológico del niño, que puede estar comprometido debido a la inmadurez del sistema (neonatos), a enfermedades subyacentes y a tratamientos asociados (v. cap. 205). Las infecciones en niños inmunodeficientes pueden deberse a bacterias no consideradas patogénicas en los inmunocompetentes. La presencia de cuerpos extraños (dispositivos médicos) también aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (v. cap. 206). Se debe considerar la posible afectación del sistema nervioso central (SNC) en todos los pacientes pediátricos con infecciones bacterianas graves, ya que muchos casos de bacteriemia en la infancia tienen un riesgo significativo de diseminación hematógena al SNC.

Otro factor que hay que considerar son los patrones de **resistencia a antimicrobianos** en la comunidad y el tratamiento empírico del posible patógeno. La resistencia a penicilinas y cefalosporinas es ya frecuente en cepas de *S. pneumoniae,* lo que a menudo hace necesario el empleo de otras clases de antibióticos. De modo similar, la alarmante emergencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina **(SARM)** adquirido en la comunidad ha complicado aún más la elección de la antibioterapia contra este patógeno. Las bacterias gramnegativas (Enterobacteriaceae) productoras de β-lactamasas de espectro extendido **(BLEE)** han reducido la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas. Además, las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes son un problema creciente en los pacientes hospitalizados, particularmente en niños con relación epidemiológica con regiones del mundo, como la India, en las que se encuentran con frecuencia estas cepas.

La resistencia a antibióticos resulta de múltiples modificaciones del genoma bacteriano (tablas 207.1 y 207.2). Entre los mecanismos implicados se incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular a los antibióticos intracelulares, el bombeo de antibióticos hacia el exterior de la bacteria, la protección o alteración del punto de acción del antibiótico, el exceso de zonas de acción y la evitación del sitio de acción antimicrobiano.

La resistencia a antimicrobianos ha alcanzado *dimensiones críticas,* accionada por la aparición de nuevos mecanismos de resistencia (p. ej., carbapenemasas, como las carbapenemasas asociadas a *Klebsiella pneumoniae* o **CKP**) y por el empleo excesivo de antibióticos, tanto en los centros clínicos como en otros campos, como las industrias agrícolas y pecuarias. Este aumento en la resistencia a antibióticos ha hecho que algunas infecciones bacterianas que se encuentran en la práctica clínica sean virtualmente intratables. Por ello, hay una urgente necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos, además de volver a descubrir algunos antibióticos antiguos que han caído en desuso en las últimas décadas pero que siguen siendo activos frente a microorganismos resistentes. Es fundamental que los médicos utilicen los antibióticos solamente cuando sea necesario, con el espectro antimicrobiano lo más estrecho posible, para ayudar a impedir la aparición de resistencias. La defensa de las **vacunas**, sobre todo la vacuna antineumocócica conjugada, puede disminuir también la presión selectiva que ejerce el empleo antimicrobiano excesivo sobre la resistencia.

La acción efectiva del antibiótico requiere el logro de unas concentraciones terapéuticas del fármaco en el foco de infección. Aunque la determinación de la concentración de antibiótico en el lugar de infección es una medida no siempre posible de realizar, pueden medirse las concentraciones plasmáticas

Tabla 207.1 Mecanismos de resistencia a los antibióticos β-lactámicos

I. Alteración de la diana (PBP)
   A. Disminución de la afinidad de la PBP al antibiótico β-lactámico
      1. Modificación de la PBP existente
         a. Creación de PBP mosaico(1)Inserción de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina)(2)Mutación de un gen estructural de la PBP(s) (p. ej., *Haemophilus influenzae* β-lactamasa-negativo resistente a ampicilina)
      2. Importación de nueva PBP (p. ej., mecA en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)
II. Destrucción del antibiótico β-lactámico
   A. Aumento de la producción de β-lactamasas, carbapenemasas
      1. Adquisición de un promotor más eficiente
         a. Mutación del promotor existente
         b. Importación de uno nuevo
      2. Desregulación del control de la producción de β-lactamasa
         a. Mutación de los genes reguladores (p. ej., *ampD* en *Enterobacter cloacae* con «desrepresión estable»)
   B. Modificación de la estructura de la β-lactamasa residente
      1. Mutación de genes estructurales (p. ej., BLEE en *Klebsiella pneumoniae*)
   C. Importación de nuevas β-lactamasas con distinto espectro de actividad
III. Disminución de la concentración del antibiótico β-lactámico en el interior de la célula
   A. Restricción de su entrada (pérdida de porinas)
   B. Bombeo al exterior (mecanismos de expulsión)

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido. PBP, proteína de unión a penicilina.
Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-4).

Tabla 207.2 Enzimas modificadoras de aminoglucósidos*

ENZIMAS	ANTIBIÓTICOS USUALES MODIFICADOS	GÉNEROS COMUNES
FOSFORILACIÓN		
APH(2″)	K, T, G	SA, SR
APH(3′)-I	K	E, PS, SA, SR
APH(3′)-III	K ± A	E, PS, SA, SR
ACETILACIÓN		
AAC(2′)	G	PR
AAC(3)-I	±T, G	E, PS
AAC(3)-III, -IV o -V	K, T, G	E, PS
AAC(6′)	K, T, A	E, PS, SA
ADENILACIÓN		
ANT(2″)	K, T, G	E, PS
ANT(4′)	K, T, A	SA
ENZIMAS BIFUNCIONALES		
AAC(6′)-APH(2″)	G, Ar	SA, Ent
AAC(6′)-lbcr	G, K, T, FQ*	E

*Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos confieren resistencia a antibióticos mediante tres reacciones generales: N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación. Para cada una de estas reacciones generales, hay varias enzimas diferentes que atacan un grupo amino o hidroxilo específico.

A, amikacina; AAC, aminoglucósido acetiltransferasa; ANT, aminoglucósido nucleotidiltransferasa; APH, aminoglucósido fosfotransferasa; cr, resistencia a ciprofloxacino; Ar, arbekacina; E, Enterobacteriaceae; Ent, enterococos; FQ, fluoroquinolona (acetila el anillo piperazínico en algunas fluoroquinolonas); G, gentamicina; K, kanamicina; PR, *Providencia-Proteus*; PS, *Pseudomonas;* SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-5).

y emplear esta medida como marcador sustitutivo para conseguir el efecto deseado a nivel tisular. Hay varias concentraciones plasmáticas objetivo para distintos antibióticos, y se determinan mediante los valores pico y valle y el área bajo la curva de concentración del fármaco (fig. 207.1). Estas concentraciones son a su vez un reflejo de la vía de administración (intramuscular [i.m.], vía oral [v.o.]), la absorción del fármaco, el volumen de distribución, la semivida de eliminación y las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la inactivación del antibiótico o resultar en sinergismo o antagonismo antimicrobiano (fig. 207.2).

USO ESPECÍFICO DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS: EDAD Y RIESGO

Neonatos

Los agentes causantes de las infecciones neonatales se adquieren habitualmente en torno al momento del parto. Por tanto, la antibioterapia empírica debe tener en cuenta la importancia de estos microorganismos (v. cap. 129). Entre las causas de sepsis neonatal, el **estreptococo del grupo B** (EGB) es el más frecuente. Aunque la profilaxis antibiótica intraparto administrada a mujeres con alto riesgo de transmisión de EGB al niño ha reducido en gran medida la incidencia de esta infección en neonatos, particularmente en relación con la enfermedad de inicio temprano, las infecciones por EGB siguen siendo frecuentes en la práctica clínica (v. cap. 211). Otros patógenos frecuentes causantes de sepsis neonatal son las bacterias gramnegativas adquiridas desde el canal del parto, especialmente *Escherichia coli*. Aunque menos frecuente, *Listeria monocytogenes* es un patógeno importante que se debe tener en consideración por ser resistente intrínsecamente a las cefalosporinas, que se emplean con frecuencia como tratamiento empírico en las infecciones bacterianas graves en los niños pequeños. La bacteriemia y la **meningitis** por *Salmonella* a escala mundial son infecciones bien reconocidas en lactantes. Todos estos microorganismos pueden asociarse con meningitis en el neonato; por tanto, siempre habrá que considerar la punción lumbar en el contexto de las infecciones bacteriémicas en este grupo de edad, y, si no se puede descartar una meningitis, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos que crucen la barrera hematoencefálica.

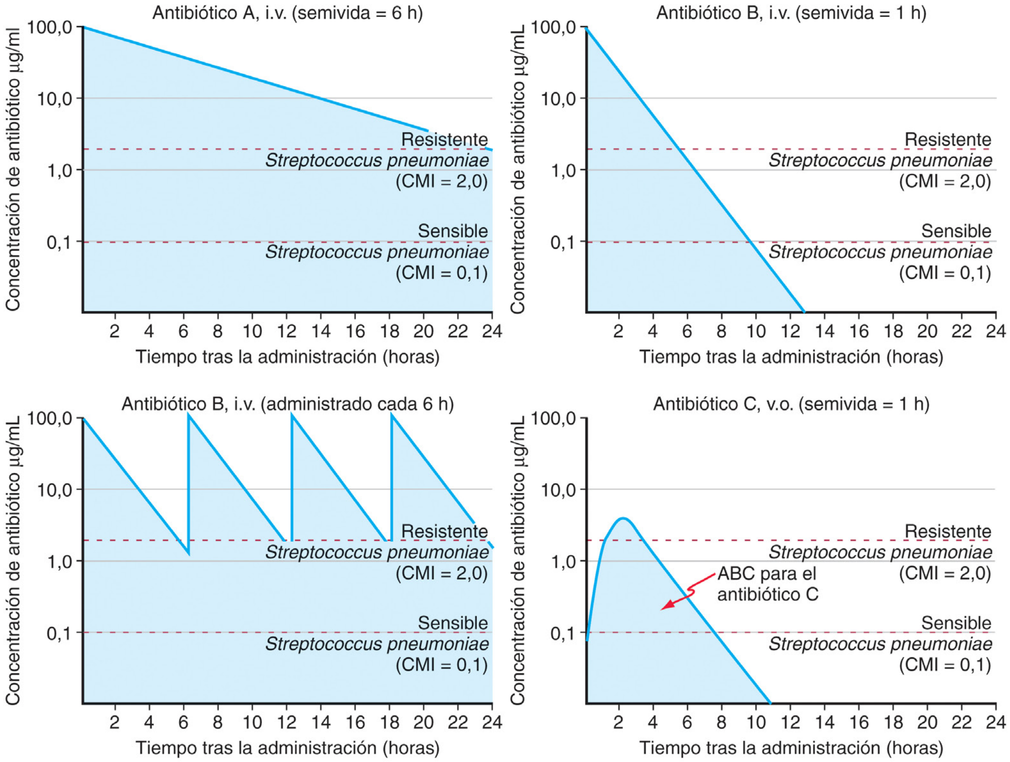

Fig. 207.1 **Área bajo la curva (ABC, *área sombreada*) de diferentes antibióticos.** El ABC proporciona una medida de la exposición antibiótica de las bacterias. La mayor exposición se produce cuando se administran antibióticos con una larga semivida plasmática y por vía parenteral (*panel superior izquierdo*, antibiótico A). La menor exposición se da con la administración oral (*panel inferior derecho*, antibiótico C). La dosificación diaria del antibiótico B *(panel superior derecho)* proporciona una menor exposición que cuando se administra el mismo antibiótico cada 6 horas *(panel inferior izquierdo)*. CMI, concentración mínima inhibitoria. *(De Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children,* Pediatr Clin North Am *52:869-894, 2005.)*

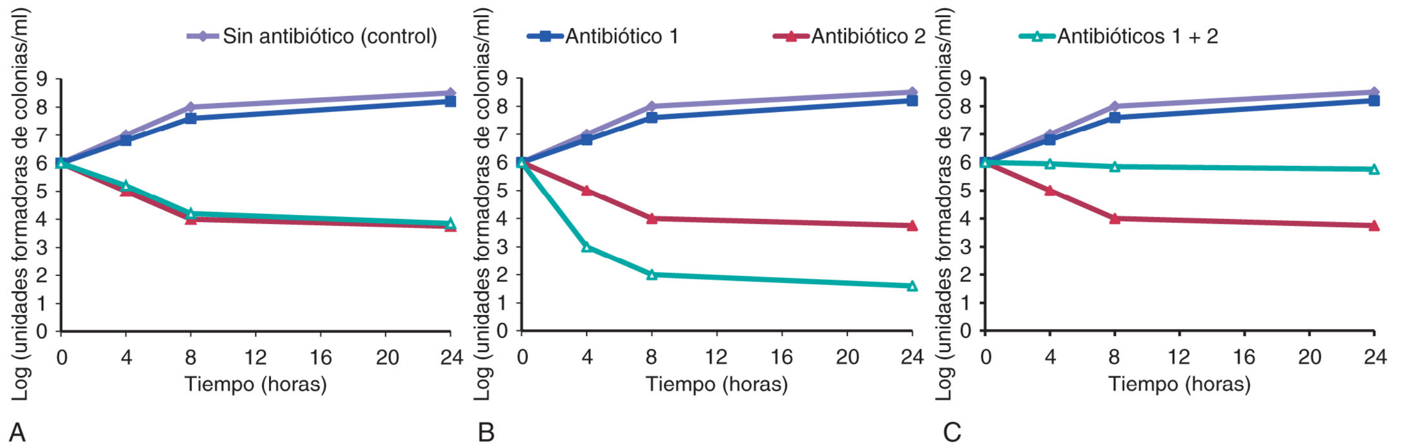

Fig. 207.2 **Efectos antibacterianos de combinaciones de antibióticos. A,** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *indiferente;* la destrucción de las bacterias por el antibiótico 2 no se modifica cuando se añade el antibiótico 1. **B,** La combinación de los antibióticos 1 y 2 produce *sinergismo;* la muerte de las bacterias por el antibiótico 2 aumenta significativamente cuando se añade el antibiótico 1 a una concentración subinhibitoria. **C,** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *antagónica;* la muerte de bacterias por el antibiótico 2 disminuye cuando está presente el antibiótico 1. *(De Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Principles of anti-infective therapy. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors:* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 17-1.)*

Niños mayores

La elección de antibióticos en niños pequeños y en niños mayores estaba orientada a la sensibilidad única de este grupo de edad a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (**Hib;** v. cap. 221). Con el advenimiento de las vacunas conjugadas contra Hib, la incidencia de enfermedad invasiva ha disminuido de modo espectacular. Sin embargo, aún se producen brotes, que se han observado en el contexto del rechazo de las vacunas por parte de los padres. Así pues, sigue siendo importante utilizar antimicrobianos activos frente a Hib en muchas situaciones clínicas, especialmente si puede tratarse de una meningitis. Otros patógenos que hay que considerar en este grupo de edad son *E. coli, S. pneumoniae, N. meningitidis* y *S. aureus*. En la práctica clínica es frecuente encontrar cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas. De igual forma, SARM es muy prevalente en niños en el medio ambulatorio. La resistencia de *S. pneumoniae* y de SARM se debe a mutaciones que confieren alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas, las dianas moleculares de la actividad de penicilinas y cefalosporinas (v. tabla 207.1).

Dependiendo del diagnóstico específico, otros patógenos que afectan a niños mayores son *Moraxella catarrhalis, H. influenzae* no tipificable (no encapsulado) y *Mycoplasma pneumoniae,* que pueden causar infecciones en el área otorrinolaringológica y neumonías; estreptococo del grupo A, que causa faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica y, rara vez, bacteriemia con síndrome de shock tóxico; *Kingella kingae,* que causa infecciones de huesos y articulaciones; estreptococo del grupo viridans y *Enterococcus,* que causan endocarditis; y el género *Salmonella,* que causa enteritis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica. Las infecciones bacterianas transmitidas por vectores, como las causadas por *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia rickettsii* y *Anaplasma phagocytophilum*, se detectan con una frecuencia cada vez mayor en algunas regiones; los cambios en la epidemiología son desencadenados por el cambio climático. Esta complejidad pone de manifiesto la importancia de formular un diagnóstico diferencial completo en los niños en los que se sospechan infecciones bacterianas graves, incluyendo la evaluación de la gravedad de la infección en paralelo con la consideración de las tendencias epidemiológicas de la enfermedad a nivel local, y también el conocimiento de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos en la comunidad.

Pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados

Es importante considerar los riesgos asociados a enfermedades causantes de inmunosupresión (neoplasias, trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas) o a situaciones de hospitalización prolongada que predisponen a infecciones nosocomiales (cuidados intensivos, traumatismos, quemaduras). Las infecciones virales graves, sobre todo por el virus de la gripe, pueden predisponer también a infecciones bacterianas invasivas, sobre todo las causadas por *S. aureus*. Los niños inmunodeprimidos están predispuestos al desarrollo de una amplia gama de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias. La hospitalización prolongada puede llevar a infecciones nosocomiales, a menudo asociadas con vías permanentes y catéteres y causadas por microorganismos gramnegativos entéricos con elevados niveles de resistencia a antibióticos. Además de las bacterias que ya se han comendado, *Pseudomonas aeruginosa* y los microorganismos entéricos, como *E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter* y *Serratia,* son patógenos oportunistas importantes en esta situación. La elección del antimicrobiano adecuado supone un gran reto debido a las distintas causas y espectro de resistencia a antimicrobianos de estos patógenos. Muchas cepas de microorganismos entéricos presentan resistencia por BLEE (v. tabla 207.1). Las metalo-β-lactamasas de clase B (también conocidas como metalo-β-lactamasas de Nueva Delhi), que hidrolizan todos los antibióticos β-lactámicos excepto el aztreonam, se describen cada vez con mayor frecuencia, igual que las CKP que confieren resistencia a los carbapenemes. Cada vez hay más descripciones de **carbapenemasas** en Enterobacteriaceae. Las Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas son diferentes de otros microorganismos multirresistentes por el hecho de ser sensibles a pocos antibacterianos (si es que lo son a alguno).

Cada vez se reconocen más otras formas de resistencia a los antimicrobianos. *P. aeruginosa* codifica proteínas que funcionan bombeando múltiples clases de antibióticos desde el citoplasma o el espacio periplásmico. Además de estas bacterias gramnegativas, las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son difíciles de tratar. Estos microorganismos pueden causar infección del tracto urinario (ITU) o endocarditis en niños inmunocompetentes y pueden ser las responsables de distintos síndromes en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. La aparición de cepas de **enterococos resistentes a vancomicina (ERV)** ha complicado aún más la elección de antimicrobianos en pacientes de alto riesgo y ha potenciado el desarrollo de nuevos fármacos que actúen contra estas infecciones por bacterias grampositivas con alto nivel de resistencia.

Infecciones asociadas a dispositivos

La presencia de dispositivos médicos intracorporales, como catéteres venosos, derivaciones ventriculoperitoneales, endoprótesis u otros catéteres, es una situación especial que afecta a la antibioterapia (v. cap. 206). Además de *S. aureus,* hay que tener en cuenta a los estafilococos coagulasa-negativos. Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infecciones graves si no coexiste un factor de riesgo, como puede ser un catéter permanente. Los regímenes antibióticos empíricos deben tener en cuenta este riesgo. Para la curación, con frecuencia se precisa, además de un tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del material protésico colonizado.

ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA PEDIÁTRICA

La tabla 207.3 muestra los antibióticos y sus indicaciones en pediatría.

Penicilinas

Aunque se ha producido una emergencia creciente de resistencia a las penicilinas, estos fármacos siguen siendo de utilidad y se emplean con frecuencia en el tratamiento de muchas infecciones pediátricas.

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Amikacina sulfato Inyección: 50 mg/ml, 250 mg/ml	**Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos gramnegativos, especialmente Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia y Pseudomonas** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 15-25 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios y *Streptococcus* (incluido *S. pneumoniae*) son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administración i.v. durante 30-60 min *Interacciones medicamentosas:* puede potenciar otros ototóxicos o nefrotóxicos *Concentraciones séricas objetivo:* pico 25-40 mg/l; valle <10 mg/l
Amoxicilina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos masticables: 125, 250 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml Gotas: 50 mg/ml	**β-lactámico sensible a penicilinasa: patógenos grampositivos excepto Staphylococcus; Salmonella, Shigella, Neisseria, E. coli y Proteus mirabilis** Niños: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o. Gonococia no complicada: 3 g con 1 g probenecid v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, diarrea, dolor cólico abdominal. Fármaco eliminado por vía renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Amoxicilina-ácido clavulánico Comprimidos: 250, 500, 875 mg Comprimidos masticables: 125, 200, 250, 400 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 400 mg/5 ml	**β-lactámico (amoxicilina) con inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) que facilita la acción de la amoxicilina contra las bacterias productoras de penicilinasa: S. aureus (no resistente a meticilina), Streptococcus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, E. coli, Klebsiella, Bacteroides fragilis** Neonatos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños: 20-45 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media	*Precauciones:* el fármaco se dosifica según el componente de amoxicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. Fármaco eliminado por vía renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid *Comentario:* una dosis mayor puede ser eficaz contra *S. pneumoniae* tolerante/resistente a penicilina
Ampicilina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml Inyecciones	**β-lactámico con el mismo espectro de acción que la amoxicilina** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.). Edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200-400 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. o i.m.) Adultos: 250-500 mg cada 4-8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* menor biodisponibilidad que la amoxicilina y causa más diarrea *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ampicilina-sulbactam Inyecciones	**β-lactámico (ampicilina) e inhibidor de β-lactamasa (sulbactam) que facilita la actividad de la ampicilina contra bacterias productoras de penicilinasa: S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella, B. fragilis** Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima diaria: 8 g)	*Precauciones:* el fármaco se dosifica según el componente de ampicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. El fármaco se elimina por vía renal *Nota:* dosis mayores pueden ser eficaces contra *S. pneumoniae* tolerante/resistente a penicilina *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Azitromicina Comprimidos: 250 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	**Antibiótico azálido con actividad frente a S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, Mycoplasma, Legionella, Chlamydia trachomatis, Babesia microti** Niños: 10 mg/kg v.o. el día 1 (dosis máxima: 500 mg) seguidos de 5 mg/kg v.o. cada 24 h durante 4 días Faringitis por estreptococos del grupo A: 12 mg/kg/24 h v.o. (dosis máxima: 500 mg) durante 5 días Adultos: 500 mg v.o. el día 1 seguidos de 250 mg durante 4 días Infección no complicada por *C. trachomatis:* dosis única de 1 g v.o.	*Nota:* fármaco con semivida muy prolongada que permite una dosis única diaria. Carece de interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo (a diferencia de la eritromicina y la claritromicina); molestias GI escasas. Se investigan pautas más cortas (p. ej., 1-3 días). Terapia de 3 días (10 mg/kg/24 h × 3 días) y terapia de dosis única (30 mg/kg): emplear con mayor frecuencia (no para la faringitis estreptocócica)
Aztreonam Inyecciones	**β-lactámico (monobactam) con actividad contra bacterias gramnegativas aerobias, Enterobacteriaceae y Pseudomonas aeruginosa** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; 1.200-2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Niños: 90-120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Fibrosis quística: hasta 200 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 1-2 g i.v. o i.m. cada 8-12 h (dosis máxima: 8 g/24 h)	*Precauciones:* erupción cutánea, tromboflebitis, eosinofilia. Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefadroxilo Cápsulas: 500 mg Comprimidos: 1.000 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella y Proteus** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La prolongada semivida se adapta a la dosificación cada 12-24 h *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefalexina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos: 500 mg, 1 g Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 100 mg/ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella y Proteus** Niños: 25-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefazolina Inyecciones	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella y Proteus** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 40 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días: 40-60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Adultos: 0,5-2g cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefdinir Cápsulas: 300 mg Suspensión oral: 125 mg/5 ml	**Cefalosporina semisintética de espectro extendido** Niños 6 meses-12 años: 14 mg/kg/24 h en 1 o 2 dosis v.o. (dosis máxima: 600 mg/24 h) Adultos: 600 mg cada 24 h v.o.	*Precauciones:* disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min). Evitar el empleo concomitante de productos con hierro y antiácidos porque disminuyen bastante la absorción; tomar al menos con un intervalo de 2 h *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefepima Inyecciones	**Cefalosporina de espectro extendido de 4.ª generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, incluidos muchos patógenos multirresistentes, como Pseudomonas aeruginosa** Niños: 100-150 mg/kg/24 h cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h cada 12 h i.v. o i.m.	*Reacciones adversas:* diarrea, náuseas, candidiasis vaginal *Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefixima Comprimidos: 200, 400 mg Suspensión: 100 mg/5 ml	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra estreptococos, H. influenzae, M. catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Serratia marcescens y Proteus vulgaris. Carece de actividad antiestafilocócica o antipseudomonas** Niños: 8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. Adultos: 400 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefoperazona sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos** Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 100-150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* cefalosporina muy ligada a proteínas con potencia limitada, que se refleja por una escasa actividad antipseudomonas. Actividad variable contra grampositivos. Se elimina fundamentalmente por la bilis *Interacciones medicamentosas:* con alcohol reacciones de tipo disulfiram
Cefotaxima sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Neonatos: ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v.) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Cada gramo del fármaco contiene 2,2 mEq de sodio. Metabolito activo *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefotetán disódico Inyecciones	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus y Bacteroides. Inactiva contra Enterobacter** Niños: 40-80 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	*Precauciones:* cefalosporina muy ligada a proteínas, escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); con alcohol reacciones de tipo disulfiram. Eliminación renal (~20% por la bilis)
Cefoxitina sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus y Bacteroides. Inactiva contra Enterobacter** Neonatos: 70-100 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Niños: 80-160 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La inyección i.m. es dolorosa *Interacciones medicamentosas:* probenecid

Tabla 207.3	Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*	
FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	**INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS**	**COMENTARIOS**
Cefpodoxima proxetilo Comprimidos: 100 mg, 200 mg Suspensión: 50 mg/5 ml, 100 mg/5 ml	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, E. coli, Klebsiella y Proteus. Carece de actividad antipseudomonas** Niños: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 200-800 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h) Gonococia no complicada: 200 mg v.o. como tratamiento de dosis única	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC. Aumento de la biodisponibilidad cuando se toma con alimento *Interacciones medicamentosas:* probenecid; los antiácidos y los antagonistas de los receptores H2 pueden disminuir la absorción
Cefprozilo Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, M. catarrhalis, Klebsiella y Proteus** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Adultos: 500-1.000 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Buena biodisponibilidad; el alimento no afecta a la biodisponibilidad *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Cefradina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Cefalosporina de 1.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, E. coli, Klebsiella y Proteus** Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6-12 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ceftarolina fosamil Inyecciones	**Cefalosporina de 5.ª generación activa contra S. aureus (incluido SARM cuando se utiliza en las infecciones de la piel y los tejidos blandos), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, H. influenzae y Klebsiella oxytoca** Niños: infecciones de piel/estructuras cutáneas *o* neumonía adquirida en la comunidad, 24 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (2-23 6 meses de edad) × 5-14 días; 36 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (peso ≤33 kg) × 5-14 días; 400 mg cada 8 h i.v. (peso >33 kg) Adultos: 600 mg cada 12 h i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ceftazidima Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos, incluida P. aeruginosa** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y ≤1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 8-12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Se está desarrollando un creciente aumento de las resistencias con el empleo prolongado y generalizado *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ceftizoxima Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ceftriaxona sódica Inyecciones	**Cefalosporina de 3.ª generación muy activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas** Neonatos: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. Niños: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. (meningitis: 75 mg/kg dosis 1, luego 80-100 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h i.v. o i.m.) Adultos: 1-2 g cada 24 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación por el riñón (33-65%) y por la bilis; puede causar bilis espesa. La semivida prolongada y la unión a proteínas dependiente de la dosis favorecen la dosificación cada 24 h en lugar de cada 12 h. Se puede añadir lidocaína al 1% para la inyección intramuscular *Interacciones medicamentosas:* probenecid. En neonatos, la coadministración con productos que contengan calcio puede dar lugar a una importante precipitación y complicaciones embólicas acompañantes
Cefuroxima (cefuroxima axetilo para la administración oral) Inyecciones Suspensión: 125 mg/5 ml Comprimidos: 125, 250, 500 mg	**Cefalosporina de 2.ª generación activa contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, E. coli, M. catarrhalis, Klebsiella y Proteus** Neonatos: 40-100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 200-240 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; administración v.o.: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Adultos: 750-1.500 mg cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. El alimento aumenta la biodisponibilidad oral *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Ciprofloxacino Comprimidos: 100, 250, 500, 750 mg Inyecciones Solución oftálmica y pomada Suspensión ótica Suspensión oral: 250 y 500 mg/5 ml	**Quinolona activa contra P. aeruginosa, Serratia, Enterobacter, Shigella, Salmonella, Campylobacter, N. gonorrhoeae, H. influenzae, M. catarrhalis, algunos S. aureus y algunos Streptococcus** Neonatos: 10 mg/kg cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 15-30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; fibrosis quística: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. o i.v. Adultos: 250-750 mg cada 12 h; 200-400 mg i.v. cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	*Precauciones:* las preocupaciones respecto a la destrucción articular en animales jóvenes no se han observado en los seres humanos; tendinitis, sobreinfección, mareo, confusión, cristaluria, cierta fotosensibilidad *Interacciones medicamentosas:* teofilina; antiácidos con contenido en Mg, Al, Ca; sucralfato; probenecid; warfarina; ciclosporina

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Claritromicina Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Macrólido con actividad contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, Legionella, Mycoplasma y C. trachomatis** Niños: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1 g/24 h)	*Precauciones:* menos efectos adversos que la eritromicina; irritación GI, dispepsia, náuseas, espasmos *Interacciones medicamentosas:* igual que la eritromicina: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimús
Clindamicina Cápsulas: 75, 150, 300 mg Suspensión: 75 mg/5 ml Inyecciones Solución tópica, loción y gel Crema vaginal	**Inhibidor de la síntesis proteica activo contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios y anaerobios excepto Enterococcus** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <200 g; 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 10 mg/kg/24 h i.v. o i.m. divididos cada 12 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 10-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. Adultos: 150-600 mg cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. (dosis máxima: 5 g/24 h i.v. o i.m. o 2 g/24 h v.o.)	*Precauciones:* diarrea, náuseas, colitis asociada a *Clostridium difficile*, erupción cutánea. Administrar lentamente i.v. durante 30-60 min. Tópicamente activo como tratamiento del acné
Cloxacilina sódica Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra S. aureus y otros cocos grampositivos excepto Enterococcus y estafilococos coagulasa- negativos** Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminada principalmente por el hígado; requiere reducción de la dosis en insuficiencia renal. El alimento disminuye la biodisponibilidad *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Colistina (colistimetato sódico; polimixina E) Inyecciones Inhalación	**Tratamiento de microorganismos gramnegativos multirresistentes (Enterobacteriaceae, incluidas las cepas productoras de betalactamasa y carbapenemasa de espectro extendido)** Niños: 2,5-5 mg/kg/día en 2-4 dosis divididas i.v. Adultos: 300 mg/día en 2-4 dosis divididas i.v.	*Precauciones:* nefrotoxicidad (~3% en niños jóvenes; tasas más elevadas en adolescentes y adultos); ajustar la dosis en la insuficiencia renal; neurotoxicidad (cefaleas, parestesias, ataxia) *Interacciones medicamentosas:* no debe administrarse de modo simultáneo con polimixinas o aminoglucósidos
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) Comprimidos: SMX 400 mg y TMP 80 mg Comprimidos forte: SMX 800 mg y TMP 160 mg Suspensión: SMX 200 mg y TMP 40 mg/5 ml Inyecciones	**Combinación antibiótica con antagonismo secuencial de la síntesis del folato bacteriana con amplia actividad antibacteriana: Shigella, Legionella, Nocardia, Chlamydia, Pneumocystis jirovecii. La dosis se basa en el componente TMP** Niños: 6-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Neumonía por *P. jirovecii:* 15-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Profilaxis frente a *P. jirovecii*: 5 mg TMP/kg/24 h o 3 veces/semana v.o. Adultos: 160 mg TMP cada 12 h v.o.	*Precauciones:* dosificación basada en el componente TMP (trimetoprima). Reacciones cutáneas a la sulfamida: erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia. Eliminación renal y hepática; reducir la dosis en la insuficiencia renal *Interacciones medicamentosas:* desplazamiento de las proteínas con warfarina, posiblemente fenitoína, ciclosporina
Daptomicina	**Desestructura la función de la membrana celular bacteriana, causando despolarización que lleva a inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Activa contra enterococos (incluidas cepas resistentes a glucopéptidos), estafilococos (incluidos SARM), estreptococos y corinebacterias. Aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Aceptable para la bacteriemia y la endocarditis derecha por cepas sensibles** Adultos: en infecciones de la piel y los tejidos blandos, 4 mg/kg de daptomicina i.v. una vez al día. En la bacteriemia por *S. aureus* o la endocarditis derecha, 6 mg/kg i.v. una vez al día Niños: en infecciones de piel/estructuras cutáneas, 12-23 meses, 10 mg/kg i.v. cada 24 h; 2-6 años, 9 mg/kg i.v. cada 24 h; 7-11 años, 7 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 5 mg/kg cada 24 h, todos durante hasta 14 días. En bacteriemia estafilocócica, 1-6 años, 12 mg/kg cada 24 h; 7-11 años, 9 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 7 mg/kg cada 24 h; todos durante hasta 42 días. En la endocarditis estafilocócica, 1-5 años, 10 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas; ≥6 años, 6 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas	*Precauciones:* no debe utilizarse en neumonía, ya que el fármaco se inactiva por tensioactivos. Asociada con erupción cutánea, insuficiencia renal, anemia y cefalea. Se ha señalado que causa miopatía, rabdomiólisis y neumonía eosinofílica *Interacciones medicamentosas:* no debe administrarse con estatinas

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Demeclociclina Comprimidos: 150, 300 mg Cápsulas: 150 mg	**Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto Enterococcus, muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme), Mycoplasma y Chlamydia** Niños: 8-12 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 150 mg v.o. cada 6-8 h Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética: 900-1.200 mg/24 h o 13-15 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. con reducción de la dosis basada en la respuesta a 600-900 mg/24 h	*Precauciones:* tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones *Interacciones medicamentosas:* alimentos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn y Fe, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción
Dicloxacilina Cápsulas: 125, 250, 500 mg Suspensión: 62,5 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra S. aureus y otros cocos grampositivos excepto Enterococcus y estafilococos coagulasa-negativos** Niños: 12,5-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos. Eliminación principalmente renal (65%) y biliar (30%). El alimento puede disminuir la biodisponibilidad *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Doripenem Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluidos P. aeruginosa y anaerobios** Niños: dosis desconocida Adultos: 500 mg cada 8 h i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos; no sufre metabolismo hepático. Eliminación renal (70-75%); ajuste de la dosis en la insuficiencia renal *Interacciones medicamentosas:* ácido valproico, probenecid
Doxiciclina Inyecciones Cápsulas: 50, 100 mg Comprimidos: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml Jarabe: 50 mg/5 ml	**Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto Enterococcus, muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, B. burgdorferi (enfermedad de Lyme), Mycoplasma y Chlamydia** Niños: 2-5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 200 mg/24 h) Adultos: 100-200 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v.	*Precauciones:* tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones *Interacciones medicamentosas:* productos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn, Fe, caolín y pectina, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción. Carbamazepina, rifampicina y barbitúricos pueden disminuir la semivida
Eritromicina Estolato 125, 500 mg Comprimidos EES: 200 mg Comprimidos base: 250, 333, 500 mg Suspensión: estolato 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, EES 200 mg/5 ml, 400 mg/5 ml Gotas de estolato: 100 mg/ml Gotas de EES: 100 mg/2,5 ml Disponible en combinación con sulfisoxazol, dosificado en el contenido de eritromicina	**Macrólido bacteriostático más activo contra microorganismos grampositivos, Corynebacterium diphtheriae y Mycoplasma pneumoniae** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >7 días y <1.200 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >1.200 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h v.o. (administrar 5 mg/kg/dosis cada 6 h para mejorar la intolerancia a la alimentación) Niños: dosis máxima habitual, 2 g/24 h Base: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Estolato: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Estearato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Lactobionato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. Glucoheptonato: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.; dosis máxima habitual, 4 g/24 h i.v. Adultos: base: 333 mg v.o. cada 8 h; estolato/estearato/base: 250-500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* agonista de la motilina que produce dolor cólico abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acusados. Asociado con estenosis pilórica hipertrófica en lactantes pequeños. Muchas sales diferentes que de forma cuestionable atemperan los efectos adversos GI. Toxicidad cardiaca rara con empleo i.v. Las dosis de sal son diferentes. Preparado tópico para tratar el acné *Interacciones medicamentosas:* antagoniza la actividad de CYP 3A4: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimús
Gentamicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada crema tópica	**Aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia y Pseudomonas** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; < 2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa pueden administrarse 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. una vez al día Intratecal: preparado sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h intratecal; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus* son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado i.v. durante 30-60 min *Interacciones medicamentosas:* puede potenciar otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos *Concentración sérica objetivo:* pico 6-12 mg/l; valle >2 mg/l con protocolos solo a días alternos

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Imipenem-cilastatina Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo P. aeruginosa y anaerobios. Sin actividad frente a Stenotrophomonas maltophilia** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 20 mg/kg cada 18-24 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 40 mg/kg divididos cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 40 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 60 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 60-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), náuseas, crisis convulsivas. La cilastatina no posee actividad antibacteriana; reduce el metabolismo renal del imipenem. Se elimina fundamentalmente por vía renal *Interacciones medicamentosas:* posiblemente ganciclovir
Linezolid Comprimidos: 400, 600 mg Suspensión oral: 100 mg/5 ml Inyecciones: 100 mg/5 ml	**Oxazolidinona activa contra cocos grampositivos (especialmente microorganismos resistentes), incluyendo Staphylococcus, Streptococcus, E. faecium, Enterococcus faecalis. Interfiere en la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma** Niños: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o v.o. Adultos: neumonía: 600 mg cada 12 h i.v. o v.o.; infecciones cutáneas: 400 mg cada 12 h i.v. o v.o.	*Efectos adversos:* mielosupresión, colitis seudomembranosa, náuseas, diarrea, cefalea. *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Loracarbef Cápsulas: 200 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	**Carbacefem estrechamente emparentado con el cefaclor (cefalosporina de 2.ª generación) activo contra S. aureus, Streptococcus, H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella y Proteus** Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 200-400 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Meropenem Inyecciones	**Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo P. aeruginosa y anaerobios. Sin actividad contra Stenotrophomonas maltophilia** Niños: 60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; meningitis: 120 mg/kg/24 h (dosis máxima: 6 g/24 h) cada 8 h i.v. Adultos: 1,5-3 g cada 8 h i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos; parece causar menos excitación del SNC que el imipenem. Eliminación renal en un 80% *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Metronidazol Gel tópico, gel vaginal Inyecciones Comprimidos: 250, 500 mg	**Muy eficaz en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Tratamiento oral de la colitis por C. difficile** Neonatos: <1.200 g: 7,5 mg/kg/48 h v.o. o i.v.; edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg/24 h cada 24 h v.o. o i.v.; 2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; edad posnatal <7 días y 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. o i.v. Adultos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 4 g/24 h)	*Precauciones:* mareo, crisis convulsivas, sabor metálico, náuseas, reacción de tipo disulfiram con el alcohol. Administrar por vía i.v. lentamente durante 30-60 min. Ajustar la dosis en caso de patología hepática *Interacciones medicamentosas:* carbamazepina, rifampicina y fenobarbital pueden aumentar el metabolismo; puede elevar los niveles de warfarina, fenitoína, litio
Mezlocilina sódica Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido activa contra E. coli, Enterobacter, Serratia y Bacteroides; actividad antipseudomonas limitada** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >7 días: 225 mg/kg divididos cada 8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 300-450 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa administrada por vía i.m.; cada gramo contiene 1,8 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria; se han observado aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por la enzima β-lactamasa *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Mupirocina Pomada	**Antibiótico tópico activo contra Staphylococcus y Streptococcus** Aplicación tópica: nasal (elimina el estado de portador nasal) y en la piel 2-4 veces al día	*Precauciones:* absorción sistémica mínima porque el fármaco se metaboliza en el interior de la piel
Nafcilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250 mg Comprimidos: 500 mg	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra S. aureus y otros cocos grampositivos, excepto Enterococcus y estafilococos coagulasa-negativos** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 75 mg/kg cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 4-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; absorción oral muy variable y errática (no recomendada) *Efectos adversos:* neutropenia

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Nalidíxico, ácido Comprimidos: 250, 500, 1.000 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	**Quinolona de 1.ª generación eficaz para el tratamiento a corto plazo de ITU bajas causadas por E. coli, Enterobacter, Klebsiella y Proteus** Niños: 50-55 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 25-33 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 1 g cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 500 mg cada 6 h v.o.	*Precauciones:* vértigo, mareo, erupción cutánea. No adecuado su empleo en infecciones sistémicas *Interacciones medicamentosas:* antiácidos líquidos
Neomicina, sulfato Comprimidos: 500 mg Crema tópica, pomada Solución: 125 mg/5 ml	**Antibiótico aminoglucósido empleado para uso tópico o v.o. antes de la cirugía para disminuir la flora GI (no absorbible) y la hiperamoniemia** Lactantes: 50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 500-2.000 mg/dosis cada 6-8 h v.o.	*Precauciones:* en pacientes con disfunción renal porque las pequeñas cantidades absorbidas pueden acumularse *Efectos adversos:* fundamentalmente relacionados con la aplicación tópica, dolor cólico abdominal, diarrea, erupción cutánea. Ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos si se absorbe
Nitrofurantoína Cápsulas: 50, 100 mg Cápsulas de liberación prolongada: 100 mg Macrocristal: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml	**Eficaz en el tratamiento de las ITU bajas causadas por patógenos grampositivos y gramnegativos** Niños: 5-7 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. (dosis máxima: 400 mg/24 h); tratamiento supresor: 1-2,5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. (dosis máxima: 100 mg/24 h) Adultos: 50-100 mg/24 h divididos cada 6 h v.o.	*Precauciones:* vértigo, mareo, erupción cutánea, ictericia, neumonitis intersticial. No emplear con disfunción renal de moderada a intensa *Interacciones medicamentosas:* antiácidos líquidos
Ofloxacino Solución oftálmica al 0,3%: 1, 5, 10 ml Solución ótica al 0,3%: 5, 10 ml	**Quinolona para el tratamiento de la conjuntivitis y las úlceras corneales (solución oftálmica) y la otitis externa o la otitis media supurativa crónica media (solución ótica) causadas por bacterias sensibles grampositivas, gramnegativas, anaerobias o Chlamydia trachomatis** *Niño >1-12 años:* Conjuntivitis: 1-2 gotas en cada ojo afectado cada 2-4 h durante 2 días, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 5 días Úlceras corneales: 1-2 gotas cada 30 min durante el día y cada 4 h por la noche durante 2 días, luego 1-2 gotas cada hora durante 5 días por el día, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 2 días Otitis externa (solución ótica): 5 gotas en el oído afectado dos veces al día durante 10 días Otitis media supurativa crónica: tratar durante 14 días *Niño >12 años y adultos:* dosis en solución oftálmica igual que para los niños más pequeños. Otitis externa (solución ótica): 10 gotas dos veces al día durante 10 o 14 días igual que para los niños más pequeños	*Efectos adversos:* quemaduras, escozor, enrojecimiento de ojos (solución oftálmica), mareo con la solución ótica si no se calienta antes
Oxacilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	**Penicilina resistente a penicilinasa activa contra S. aureus y otros cocos grampositivos, excepto Enterococcus y estafilococos coagulasa-negativos** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 12 h i.v.; 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >2.000 g: 100 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 6 h i.v. Lactantes: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 2-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) Moderada biodisponibilidad oral (35-65%). Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones medicamentosas:* probenecid *Efectos adversos:* neutropenia
Penicilina G Inyecciones Comprimidos	**Penicilina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; S. pneumoniae (resistencia en aumento), estreptococos del grupo A y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., N. gonorrhoeae, N. meningitidis)** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m.); edad posnatal >7 días y ≤1.200 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v.); 1.200-2.000 g: 75.000 U/kg/24 h cada 8 h i.v. (meningitis: 225.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v.); >2.000 g: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v. (meningitis: 200.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v.) Niños: 100.000-250.000 U/kg/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 400.000 U/kg/24 h) Adultos: 2-24 millones de U/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal importante. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones medicamentosas:* probenecid

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Penicilina G, benzatina Inyecciones	**Penicilina de acción prolongada (forma de depósito) eficaz en el tratamiento de infecciones que responden a concentraciones persistentes y bajas de penicilina (1-4 semanas), p. ej., faringitis por estreptococos del grupo A, profilaxis de la fiebre reumática** Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg i.m. una vez Niños: 300.000-1,2 millones de unidades/kg cada 3-4 semanas i.m. (dosis máxima: 1,2-2,4 millones de unidades/dosis) Adultos: 1,2 millones de unidades i.m. cada 3-4 semanas	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Penicilina G, procaína Inyecciones	**Forma de depósito de penicilina que suministra concentraciones bajas de penicilina durante unas 12 h** Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.m. Niños: 25.000-50.000 unidades/kg/24 h i.m. durante 10 días (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/dosis) Gonococia: 100.000 unidades/kg (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/24 h) i.m. una vez con probenecid 25 mg/kg (dosis máxima: 1 g) Adultos: 0,6-4,8 millones de unidades cada 12-24 h i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Penicilina V Comprimidos: 125, 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	**Forma preferida de dosificación oral de penicilina, activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; S. pneumoniae (resistencia en aumento), otros Streptococcus y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., N. gonorrhoeae, N. meningitidis)** Niños: 25-50 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6-8 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente. Inactivada por penicilinasa *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Piperacilina Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido activa contra E. coli, Enterobacter, Serratia, P. aeruginosa y Bacteroides** Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >7 días: 200 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 350-500 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h (dosis máxima: 24 g/24 h) i.v.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por penicilinasa *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Piperacilina-tazobactam Inyecciones	**Penicilina de espectro extendido (piperacilina) combinada con un inhibidor de β-lactamasa (tazobactam) activa contra S. aureus, H. influenzae, E. coli, Enterobacter, Serratia, Acinetobacter, P. aeruginosa y Bacteroides** Niños: 300-400 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 3,375 g cada 6-8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal *Interacciones medicamentosas:* probenecid
Quinupristina/dalfopristina Inyecciones i.v.: polvo para reconstitución, 10 ml contiene 150 mg quinupristina, 350 mg dalfopristina	**Estreptogramina (quinupristina) activa contra E. faecium resistente a vancomicina (ERV) y S. aureus resistente a meticilina (SARM).No activa contra E. faecalis** Niños y adultos: ERV: 7,5 mg/kg cada 8 h i.v.; para infecciones cutáneas por ERV: 7,5 mg/kg cada 12 h i.v.	*Efectos adversos:* dolor, edema o flebitis en el sitio de inyección, náuseas, diarrea *Interacciones medicamentosas:* potente inhibidor de CYP 3A4
Sulfadiazina Comprimidos: 500 mg	**Sulfamida indicada fundamentalmente para el tratamiento de ITU bajas debidas a E. coli, P. mirabilis y Klebsiella** Toxoplasmosis: Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. con pirimetamina 1 mg/kg/24 h v.o. (con ácido folínico) Niños: 120-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. con pirimetamina 2 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. ≥3 días, luego 1 mg/kg/24 h (dosis máxima: 25 mg/24 h) con ácido folínico Profilaxis de la fiebre reumática: ≤30 kg: 500 mg/24 h cada 24 h v.o.; >30 kg: 1 g/24 h cada 24 h v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~10 h *Interacciones medicamentosas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Sulfametoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml	**Sulfamida empleada para el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles** Niños: 50-60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 1 g/dosis cada 12 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: 12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) *Interacciones medicamentosas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas *(cont.)*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Sulfisoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml Solución oftálmica, pomada	**Sulfamida empleada en el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles** Niños: 120-150 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h v.o. (dosis máxima: 6 g/24 h) Adultos: 4-8 g/24 h divididos cada 4-6 h v.o.	*Precauciones:* erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~7-12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) *Interacciones medicamentosas:* desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Tigeciclina Inyecciones	**Antibiótico de la clase de las tetraciclinas (glicilciclina) activo contra Enterobacteriaceae, incluidas las productoras de BLEE; estreptococos (incluidos ERV); estafilococos (incluidos SARM) y anaerobios** Niños: desconocido Adultos: 100 mg dosis de carga seguidos de 50 mg cada 12 h i.v.	*Precauciones:* embarazo; niños <8 años de edad; fotosensibilidad; hipersensibilidad a las tetraciclinas; trastorno hepático (~60% aclaramiento hepático) *Interacciones medicamentosas:* warfarina; micofenolato mofetilo
Tobramicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada	**Antibiótico aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus y Pseudomonas** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa se pueden administrar 5-7,5 mg/kg/ 24 h i.v. Preparación sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	*Precauciones:* los anaerobios, neumococos y estreptococos son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado por vía i.v. durante 30-60 min *Interacciones medicamentosas:* puede potenciar otros ototóxicos y nefrotóxicos *Concentración sérica objetivo:* pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l
Trimetoprima Comprimidos: 100, 200 mg	**Antagonista del ácido fólico eficaz en la profilaxis y el tratamiento de ITU por E. coli, Klebsiella, P. mirabilis y Enterobacter; neumonía por P. jirovecii** Niños: para ITU: 4-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños >12 años y adultos: 100-200 mg cada 12 h v.o. Neumonía por *P. jirovecii* (con dapsona): 15-20 mg/kg/ 24 h divididos cada 6 h durante 21 días v.o.	*Precauciones:* anemia megaloblástica, supresión de la médula ósea, náuseas, malestar epigástrico, erupción cutánea *Interacciones medicamentosas:* posibles interacciones con fenitoína, ciclosporina, rifampicina, warfarina
Vancomicina Inyecciones Cápsulas: 125, 250 mg Suspensión	**Antibiótico glucopéptido activo contra la mayoría de los patógenos grampositivos, incluidos Staphylococcus (SARM y estafilococos coagulasa-negativos), S. pneumoniae, incluidas cepas resistentes a penicilina, Enterococcus (resistencia en aumento) y colitis asociada a C. difficile** Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12-18 h i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >2.000 g: 45 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. Niños: 45-60 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; colitis asociada a *C. difficile:* 40-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o.	*Precauciones:* ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente cuando se administra con otras ototoxinas y nefrotoxinas Realizar la infusión i.v. en 45-60 min. Rubefacción (síndrome del hombre rojo) asociada con infusiones i.v. rápidas, fiebre, escalofríos, flebitis (preferible vía central). Eliminación renal *Concentraciones séricas objetivo:* pico (1 h después de la infusión) 30-40 mg/l; valle 5-10 mg/l

GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; ITU, infecciones urinarias; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral.
*En la columna de las indicaciones, la **negrita** indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

Las penicilinas siguen siendo los fármacos de elección de muchas infecciones pediátricas causadas por estreptococos de los grupos A y B, *Treponema pallidum* (sífilis), *L. monocytogenes* y *N. meningitidis*. Las **penicilinas semisintéticas** (nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina) son útiles en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles (no SARM). Las **aminopenicilinas** (ampicilina, amoxicilina) se desarrollaron para proporcionar un espectro amplio de actividad contra gramnegativos, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae,* pero la emergencia de resistencia (habitualmente mediada por una β-lactamasa) ha limitado también su uso en muchas situaciones. Las **carboxipenicilinas** (ticarcilina) y las **ureidopenicilinas** (piperacilina, mezlocilina, azlocilina) también tienen actividad bactericida contra muchas cepas de *P. aeruginosa*.

La resistencia a la penicilina está mediada por una variedad de mecanismos (v. tabla 207.1). La producción de β-lactamasa es un mecanismo frecuente empleado por muchos microorganismos que puede superarse, con éxito variable, añadiendo un inhibidor de β-lactamasa en la formulación terapéutica a la penicilina. Estos productos combinados (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico [ya no está disponible en Estados Unidos], piperacilina-tazobactam) son muy útiles en el tratamiento de infecciones por aislados resistentes si la resistencia está mediada por β-lactamasas. En particular, SARM y *S. pneumoniae* presentan resistencia a las penicilinas por mecanismos distintos a la producción de β-lactamasa, por lo que estos fármacos combinados son de poco valor en el tratamiento de estas infecciones.

Las reacciones adversas a las penicilinas se muestran en la tabla 207.4.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas se diferencian estructuralmente de las penicilinas porque el anillo β-lactámico tiene 6 componentes y no 5. Se usan mucho

Tabla 207.4 Reacciones adversas a las penicilinas*

TIPO DE REACCIÓN	FRECUENCIA (%)	SE PRESENTA MÁS FRECUENTEMENTE CON
ALÉRGICA		
Anticuerpos IgE	0,04-0,015	Penicilina G
Anafilaxia*		
Urticaria precoz* (<72 h)		
Anticuerpos citotóxicos	Raro	Penicilina G
Anemia hemolítica*		
Enfermedad por complejos antígeno-anticuerpo	Raro	Penicilina G
Enfermedad del suero*		
Hipersensibilidad retardada	2-5	Ampicilina, amoxicilina
Dermatitis de contacto*		
Idiopática	2-5	Ampicilina
Exantema		
Fiebre		
Urticaria de inicio tardío		
GASTROINTESTINAL		
Diarrea	3-11	Ampicilina
Colitis asociada a *C. difficile*	Raro	Ampicilina
HEMATOLÓGICA		
Anemia hemolítica	Raro	Penicilina G
Neutropenia	10-17	Penicilina G, nafcilina, oxacilina†
Disfunción plaquetaria	43-73	Piperacilina
HEPÁTICA		
Elevación de aspartato transaminasa	0,01-22	Flucloxacilina, oxacilina
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS		
Hipopotasemia	Raro	Nafcilina, oxacilina
Hiperpotasemia aguda	Raro	Penicilina G
NEUROLÓGICA		
Convulsiones	Raro	Penicilina G
Sensaciones anómalas	Raro	Penicilina procaína
RENAL		
Nefritis intersticial*	Variable	Cualquier penicilina

*La reacción puede darse con cualquiera de las penicilinas.
†Con el tratamiento prolongado.
Adaptada de Doi Y, Chambers HF: Penicillins and β-lactamase inhibitors. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 20-7).

en pediatría, tanto en formulación oral como parenteral (tabla 207.5). Las de **primera generación** (cefazolina, parenteral, y cefalexina, oral) se emplean en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cepas sensibles de *S. aureus* y estreptococos del grupo A. Las de **segunda generación** (cefuroxima, cefoxitina) tienen más actividad contra las infecciones por gramnegativos que las de primera generación y se emplean en infecciones respiratorias, ITU e infecciones de los tejidos blandos. En el tratamiento ambulatorio de las infecciones sinopulmonares se usa una gran variedad de cefalosporinas de segunda generación de administración oral (cefaclor, cefprozilo, loracarbef, cefpodoxima). Las de **tercera generación** (cefotaxima [ya no está disponible], ceftriaxona y ceftazidima) se emplean en infecciones pediátricas graves, como meningitis y sepsis. La ceftazidima es muy eficaz contra muchas cepas de *P. aeruginosa,* lo que la convierte en un fármaco útil en la neutropenia febril del paciente oncológico. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2015 la combinación de ceftazidima con el nuevo inhibidor de β-lactamasa *avibactam*. Las indicaciones actuales incluyen infecciones intraabdominales e ITU complicadas. La combinación también puede ser útil en el tratamiento de la infección causada por CKP. La experiencia pediátrica es escasa. La ceftriaxona no debe mezclarse o reconstituirse con un producto que contenga calcio, como la solución de Ringer o de Hartmann o nutrición parenteral que contenga calcio, porque puede producirse la formación de partículas. Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones en neonatos. Una cefalosporina de **cuarta generación,** la *cefepima*, tiene actividad contra *P. aeruginosa* y mantiene buena actividad en las infecciones por estafilococos sensibles a la meticilina. Se ha autorizado una cefalosporina de **quinta generación,** llamada *ceftarolina*, que es el metabolito activo del profármaco ceftarolina fosamil (que es el fármaco que se administra al paciente). Se trata de una cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos resistentes, como SARM, y patógenos gramnegativos comunes. Ha sido autorizada por la FDA, también para su empleo en niños. La ceftarolina está indicada en las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por SARM. También está autorizada para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, aunque no está indicada en la neumonía por SARM. Su actividad se atribuye a su capacidad para unirse a la proteína 2a de unión a penicilinas con mayor afinidad que otros β-lactámicos. Otra cefalosporina de quinta generación con un espectro de actividad similar, el *ceftobiprol*, ha sido aprobada para su empleo en Canadá y la Unión Europea.

Otra cefalosporina de quinta generación, el *ceftolozano*, es un derivado de la ceftazidima con actividad mejorada frente al género *Pseudomonas*. No es estable frente a la mayor parte de las BLEE o las carbapenemasas. Se comercializa con el inhibidor de β-lactamasas tazobactam para mejorar su actividad contra Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas. La experiencia en pediatría es escasa.

Las reacciones adversas a las cefalosporinas se muestran en la tabla 207.6.

Carbapenemes

Entre los carbapenemes se incluyen el imipenem formulado en combinación con cilastatina, el meropenem, el ertapenem y el doripenem. La estructura básica de estos agentes es similar a la de los antibióticos β-lactámicos y estos fármacos tienen un mecanismo de acción similar. Los carbapenemes presentan el espectro de actividad antibacteriana más amplio de todos los antibióticos actualmente comercializados y son activos contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Entre los carbapenemes, el **meropenem** es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la meningitis pediátrica. En la actualidad no están aprobados para su empleo en pediatría el ertapenem y el doripenem. Es importante señalar que *E. faecium* y SARM son resistentes. Los carbapenemes también tienden a ser poco activos contra *Stenotrophomonas maltophilia,* lo que complica su uso en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados con este microorganismo problemático. El ertapenem es poco activo frente a *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter* y debe evitarse cuando se encuentran estos microorganismos. Aunque el imipenem-cilastatina es el primer carbapenem aprobado para uso clínico y del que se dispone de la mayor experiencia, por desgracia este antibiótico tiene tendencia a causar convulsiones en niños, sobre todo en el contexto de meningitis intercurrente. Así, el meropenem suele ser más adecuado para empleo pediátrico, en cuya práctica la meningitis constituye una consideración. Se ha autorizado un nuevo fármaco denominado **meropenem-vaborbactam.** La adición del inhibidor de β-lactamasa vaborbactam extiende el espectro de actividad del meropenem para incluir algunas bacterias productoras de BLEE y carbapenemasa. Todavía no hay recomendaciones posológicas para pediatría.

Otros carbapenemes en varios estadios de ensayos clínicos son el panipenem, el biapenem, el razupenem, el tomopenem y el tebipenem/pivoxilo (primer carbapenem oral). El panipenem y el biapenem están autorizados en Japón, pero hay una mínima experiencia en relación con la dosificación en pediatría.

Glucopéptidos

Entre los glucopéptidos se incluyen la **vancomicina** y la **teicoplanina**, el análogo de menor disponibilidad. Son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana de los glucopéptidos se limita a los grampositivos, incluyendo *S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, neumococos, enterococos, *Bacillus* y *Corynebacterium*. La vancomicina se utiliza con frecuencia en pediatría y es de especial valor en infecciones graves como la meningitis causada por SARM y por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas. La vancomicina también se emplea con frecuencia en el contexto de fiebre con neutropenia en el paciente oncológico, en combinación con otros antibióticos (v. cap. 206) y en infecciones asociadas a dispositivos intracorporales (cap. 207). Las formulaciones orales de vancomicina se usan ocasionalmente para tratar la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile;* la administración intratecal también se puede emplear en algunas infecciones del SNC. Se debe administrar con precaución por la posibilidad de desencadenar un **síndrome del hombre rojo,** que es un efecto secundario reversible raro en

Tabla 207.5 Clasificación de las cefalosporinas parenterales y orales

CEFALOSPORINAS	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN	CEFAMICINAS	TERCERA GENERACIÓN	CUARTA GENERACIÓN	QUINTA GENERACIÓN	ACTIVA FRENTE A SARM
Parenterales	Cefazolina Cefalotina* Cefapirina* Cefradina*	Cefamandol* Cefonicida* Cefuroxima	Cefmetazol* Cefotetán Cefoxitina	Cefoperazona* Cefotaxima* Ceftazidima Ceftizoxima* Ceftriaxona Moxolactam*	Cefepima Cefpiroma* Ceftolozano (combinada con tazobactam; CXA-101)	Ceftarolina Ceftobiprol*	Ceftarolina Ceftobiprol*
Orales	Cefadroxilo Cefalexina Cefradina*	Cefaclor* Cefprozilo Cefuroxima-axetilo Loracarbef*		Cefdinir Cefditoreno Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno			

*Actualmente no disponible en Estados Unidos.

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-1).

Tabla 207.6 Efectos adversos potenciales de las cefalosporinas

TIPO	ESPECÍFICOS	FRECUENCIA
Hipersensibilidad	Eritema Urticaria Enfermedad del suero Anafilaxia	1-3% <1% <1% 0,01%
Gastrointestinales	Diarrea Náuseas, vómitos Elevación transitoria de las transaminasas Barro biliar	1-19% 1-6% 1-7% 20-46%*
Hematológicos	Eosinofilia Neutropenia Trombocitopenia Hipoprotrombinemia Alteración de la agregación plaquetaria Anemia hemolítica	1-10% <1% <1-3% <1% <1% <1%
Renales	Nefritis intersticial	<1%
Sistema nervioso central	Convulsiones	<1%
	Encefalopatía	<1%
Falsos positivos	Coombs positivo Glucosuria Creatinina sérica	3% Rara Rara
Otros	Fiebre medicamentosa Reacción de tipo disulfiram[†]* Sobreinfección Flebitis Precipitación de antibiótico-calcio*	Rara Rara Rara Rara Desconocida; puede asociarse a fenómenos embólicos

*Ceftriaxona.

[†]Cefalosporinas con cadena lateral anillo tiometil tetrazol (MTT).

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-6).

niños pequeños y que característicamente puede tratarse enlenteciendo la velocidad de infusión.

Los nuevos antibióticos glucopeptídicos autorizados por la FDA son telavancina, dalbavancina y oritavancina; hay poca experiencia en pediatría. La **telavancina** está indicada para infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por *S. aureus* (incluyendo SARM), estreptococos del grupo A y *E. faecalis* (solamente aislados sensibles a vancomicina). También está autorizada para la neumonía nosocomial (incluyendo la neumonía asociada al respirador) causada por *S. aureus.* La dosis recomendada en el adulto es 10 mg/kg por vía intravenosa (i.v.) cada 24 horas durante 7-21 días. Parece que la telavancina es más nefrotóxica que la vancomicina, y se ha asociado a prolongación del intervalo QT. La característica específica de la **dalbavancina** es su semivida prolongada, de 150-250 horas. En adultos con un funcionamiento renal normal la dosis es de 1.000 mg i.v., seguidos una semana después por 500 mg i.v. Se puede plantear el uso de este fármaco cuando se confirma o se sospecha firmemente una infección por SARM. La dalbavancina no es activa frente a *S. aureus* resistente a vancomicina. Ha sido aprobada por la FDA para las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos. La **oritavancina** es un derivado de la vancomicina con indicaciones similares a las de la dalbavancina. Tiene una semivida de aproximadamente 250 horas. La dosis en adultos es una única dosis de 1.200 mg por vía i.v. a lo largo de 3 horas. La FDA ha autorizado la dalbavancina y la oritavancina para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas causadas por bacterias grampositivas, entre ellas SARM.

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos se incluyen la estreptomicina, la kanamicina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina y la amikacina. Los más usados en pediatría son la **gentamicina** y la **tobramicina**. Ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Aunque se usan habitualmente para tratar infecciones por gramnegativos, son fármacos de amplio espectro y tienen actividad contra *S. aureus* y actividad sinérgica contra EGB, *L. monocytogenes,* estreptococos del grupo viridans, corinebacteria JK, *Pseudomonas, Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus* cuando se administran junto a β-lactámicos. El empleo de estos fármacos ha disminuido con el desarrollo de otras alternativas terapéuticas, pero aún desempeñan un papel importante en pediatría en el manejo de la sepsis neonatal, de las ITU, de la sepsis bacteriana por gramnegativos y de las infecciones intraabdominales complicadas, en las infecciones en pacientes con fibrosis quística (incluyendo las formas parenterales y en aerosol), y en oncología en el tratamiento de la neutropenia febril. Los aminoglucósidos, en particular la estreptomicina, son también importantes en el tratamiento de la infección por *Francisella tularensis, Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por micobacterias atípicas. Estos

fármacos pueden provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad (coclear y/o vestibular), por lo que en los tratamientos a largo plazo deben controlarse los niveles séricos y las funciones renal y auditiva.

La toxicidad de los aminoglucósidos puede reducirse utilizando regímenes de una sola dosis diaria basados en la monitorización de los niveles plasmáticos. La hipopotasemia, la depleción de volumen, la hipomagnesemia y otros nefrotóxicos pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Una complicación rara es el **bloqueo neuromuscular,** que puede producirse en presencia de otros agentes bloqueantes neuromusculares y en el botulismo infantil.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (hidrocloruro de tetraciclina, doxiciclina, minociclina) son bacteriostáticos y ejercen su actividad uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo la transducción proteica. Estos fármacos tienen un espectro amplio de actividad contra grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunos parásitos. Su biodisponibilidad oral facilita su administración por esta vía en muchas infecciones, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la anaplasmosis, la ehrlichiosis, la enfermedad de Lyme y el paludismo. Las tetraciclinas se deben prescribir con mucha precaución en niños de <9 años de edad porque pueden teñir los dientes y causar hipoplasia del esmalte y crecimiento óseo alterado en este grupo de edad.

La **tigeciclina,** un derivado semisintético de la minociclina, es un fármaco de uso parenteral perteneciente a una nueva clase de antibióticos (**glicilciclinas**) y ha sido autorizada en Estados Unidos. Tiene un espectro de actividad (bacteriostática) más amplio que las tetraciclinas tradicionales, pero sigue teniendo el perfil de efectos secundarios de las tetraciclinas. La tigeciclina es activa frente a patógenos grampositivos y gramnegativos resistentes a tetraciclina, como SARM y posiblemente ERV, pero no frente a *Pseudomonas*. Se han realizado estudios de fase 3 con un nuevo derivado de tetraciclina, la **eravaciclina** (una fluorociclina), aunque todavía no está autorizado su uso.

Las complicaciones de las tetraciclinas comprenden eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia (tetraciclina), seudotumor cerebral, anorexia, náuseas y vómitos, sobreinfección candidiásica, hepatitis, fotosensibilidad y reacción de hipersensibilidad (urticaria, reagudización asmática, edema facial, dermatitis), así como el síndrome tipo lupus eritematoso (minociclina). La FDA ha publicado un aviso de recuadro negro en relación con la tigeciclina en 2013 a tenor de un metaanálisis de 10 estudios que mostró una mayor mortalidad en los pacientes que recibieron este fármaco.

Se ha identificado un efecto secundario saludable de la **demeclociclina:** en ocasiones se utiliza como tratamiento extraoficial de la hiponatremia resultante del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Sulfamidas

La trimetoprima y las sulfamidas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del folato bacteriano, impidiendo la síntesis tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Las sulfamidas interfieren en la síntesis del ácido dihidropteroico desde el ácido paraaminobenzoico, mientras que la trimetoprima actúa en otra localización más adelante en la cadena, interfiriendo en la síntesis del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrofólico. Las sulfamidas están disponibles en formulación parenteral y oral. Aunque se han desarrollado muchos antibióticos de esta clase, pocos están disponibles para uso pediátrico. El fármaco más importante es la combinación de **trimetoprima-sulfametoxazol** (TMP-SMX), usado frecuentemente en las ITU. También es un fármaco que se prescribe comúnmente para infecciones estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, ya que este antibiótico retiene actividad frente a SARM. También desempeña un papel único en los pacientes inmunodeprimidos, como profiláctico y terapéutico en la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Otras sulfamidas de uso frecuente son el **sulfisoxazol**, útil en el tratamiento de las ITU, y la **sulfadiazina**, que es el fármaco de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Macrólidos

Los antibióticos macrólidos más utilizados en pediatría son **eritromicina, claritromicina** y **azitromicina.** Esta clase de antimicrobianos ejerce su efecto antibiótico al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquear la elongación del polipéptido bacteriano. La claritromicina es metabolizada a 14-hidroxi-claritromicina y, lo que es interesante, este metabolito tiene también una potente actividad antimicrobiana. El espectro de actividad comprende muchas bacterias grampositivas. Por desgracia, está bastante generalizada la resistencia a estos agentes entre *S. aureus* y estreptococos del grupo A, lo que limita la utilidad de los macrólidos para muchas infecciones de la piel y los tejidos blandos y para la faringitis estreptocócica. La azitromicina y la claritromicina han demostrado ser eficaces en la otitis media. Todos los macrólidos desempeñan un papel importante en el tratamiento de las infecciones respiratorias pediátricas, incluyendo la neumonía atípica por *M. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella pneumophila,* así como las infecciones causadas por *Bordetella pertussis.*

La **telitromicina** es un antibiótico cetólido derivado de la eritromicina. Fue aprobada inicialmente por la FDA para el tratamiento en adultos de la neumonía adquirida de leve a moderada, las reagudizaciones de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda, y mantiene buena actividad contra los agentes causantes de estas infecciones (*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae* y *L. pneumophila* en las neumonías adquiridas en la comunidad; *M. catarrhalis* y *H. influenzae* en las sinusitis). Informes de insuficiencia hepática y miastenia grave por la telitromicina en particular han movido a la retirada del fármaco del mercado. La **solitromicina** es un fluorocetólido relacionado de siguiente generación, administrado por v.o. e i.v., que está en la fase 3 del desarrollo clínico para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Las interacciones medicamentosas son frecuentes con eritromicina y menos habituales con claritromicina. Estos agentes pueden inhibir el sistema enzimático CYP 3A4, aumentando los niveles de fármacos como el astemizol, la cisaprida, las estatinas, el pimozide y la teofilina. El itraconazol puede aumentar los niveles de los macrólidos, mientras que la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuirlos. Hay pocas interacciones con la azitromicina. Puede desarrollarse resistencia cruzada entre un macrólido y el subsiguiente uso de clindamicina.

Lincosamidas

El prototipo de fármaco de esta clase es la **clindamicina,** que actúa en el ribosoma bacteriano para ejercer su efecto antimicrobiano. La subunidad 50S del ribosoma bacteriano es la diana molecular de este agente. Su espectro de actividad abarca grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad significativa frente a gramnegativos. En la actualidad desempeña un papel importante en el tratamiento de las infecciones por SARM. Debido a su gran penetración en los fluidos corporales (excepto en el SNC), en los tejidos y en el hueso, se puede emplear en las infecciones graves por SARM. También es útil, generalmente en combinación con un β-lactámico, en las infecciones invasoras por estreptococos del grupo A y en muchas infecciones por anaerobios. Existe una forma de **resistencia a clindamicina inducible** presente en algunas cepas de SARM; por ello, se debe consultar al laboratorio de microbiología antes de tratar infecciones graves por SARM con clindamicina. La colitis seudomembranosa, una complicación frecuente en adultos, apenas se presenta en niños. La clindamicina desempeña también un papel importante en el tratamiento del paludismo y la babesiosis (cuando se administra junto con quinina), la neumonía por *P. jirovecii* (cuando se administra junto con primaquina) y la toxoplasmosis.

Quinolonas

Las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, besifloxacino [suspensión oftálmica] y delafloxacino) son antibióticos que inhiben la replicación del ADN bacteriano mediante la unión a la topoisomerasa del patógeno diana, inhibiendo la enzima ADN girasa. Esta clase farmacológica tiene un espectro de actividad amplio frente a grampositivos y gramnegativos. Algunas fluoroquinolonas muestran actividad frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y SARM. Estos fármacos muestran de manera uniforme una actividad excelente frente a gramnegativos, incluidas las Enterobacteriaceae y patógenos respiratorios como *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. También son muy activas frente a los patógenos asociados a neumonía atípica, especialmente *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Aunque no están aprobados para uso pediátrico, hay bastante evidencia científica que apoya su seguridad, eficacia y tolerancia en general en una gran variedad de infecciones bacterianas en niños. Las quinolonas parenterales son adecuadas en el paciente crítico con infección por gramnegativos. El empleo de quinolonas orales en pacientes estables ambulatorios puede ser también razonable en el caso de infecciones que, de otra forma, requerirían antibioterapia parenteral (p. ej., infecciones de tejidos blandos por *P. aeruginosa,* como la osteocondritis) o en determinadas infecciones genitourinarias. Sin embargo, estos fármacos deben reservarse para situaciones en las que no existe otra alternativa por v.o. En 2013, la FDA cambió los avisos de advertencia de las fluoroquinolonas para describir mejor el riesgo asociado de neuropatía periférica permanente.

Entre otros riesgos figuran tendinitis, arritmias y desprendimiento de retina. Además, en contextos en los que se han empleado con frecuencia (p. ej., fiebre tifoidea e infección gonocócica), se ha demostrado que los microorganismos pueden desarrollar resistencia con rapidez. La FDA ha desaconsejado el uso de quinolonas en infecciones no complicadas, como sinusitis y bronquitis. Así pues, el empleo de fluoroquinolonas en la práctica pediátrica debe aún plantearse con precaución vigilante y se recomienda consultar con un experto.

Estreptograminas y oxazolidinonas

La emergencia de microorganismos grampositivos muy resistentes, en particular ERV, ha forzado el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una de estas clases son las estreptograminas. El fármaco actualmente aprobado en esta clase es la **dalfopristina-quinupristina** en formulación parenteral. Se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones por SARM, estafilococos coagulasa-negativos, neumococos sensibles o resistentes a penicilina y *E. faecium* resistente a vancomicina, pero no para *E. faecalis*.

Otra clase farmacológica aprobada para tratar infecciones por grampositivos resistentes son las oxazolidinonas. El prototipo es el **linezolid,** disponible en formulación oral y parenteral y aprobado para uso pediátrico. Su mecanismo de acción tiene lugar mediante la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales. Está indicado en infecciones por SARM, ERV, estafilococos coagulasa-negativos y neumococos resistentes a penicilina. Un fármaco relacionado, el **tedizolid fosfato,** ha sido autorizado también por la FDA para las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas. Es más potente *in vitro* que el linezolid frente al SARM y se puede asociar a menos mielodepresión. Está disponible en formulaciones i.v. y v.o.

Existe poca información sobre el tratamiento de las infecciones del SNC con estreptogranínas y oxazolidinonas, y ninguna de estas clases está aprobada para el uso en meningitis pediátrica. El linezolid puede causar anemia y trombocitopenia significativas y es un inhibidor de la monoaminooxidasa.

Daptomicina

La daptomicina es un miembro nuevo de la clase de lipopéptidos cíclicos. Su espectro de actividad abarca prácticamente todos los microorganismos grampositivos, incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium* (también ERV) y *S. aureus* (también SARM). La estructura de la daptomicina es un péptido de 13 aminoácidos unido a una cola lipofílica de 10 carbonos, lo que resulta en un nuevo mecanismo de acción de disrupción de la membrana bacteriana mediante la formación de canales transmembrana. Estos canales provocan la salida de iones intracelulares, lo que da lugar a la despolarización de la membrana celular y la inhibición de la síntesis de macromoléculas. Una ventaja teórica de este fármaco en las infecciones graves es su actividad bactericida frente a SARM y *Enterococcus*. Se administra por vía i.v.; la experiencia en niños es limitada. Se ha descrito miopatía y elevaciones de la creatina fosfocinasa. Se ha publicado una advertencia de la FDA en la que el empleo de daptomicina se relaciona con algunos casos de neumonitis eosinofílica. La daptomicina se inactiva por tensioactivos y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía.

Otros fármacos

El **metronidazol,** que actúa interrumpiendo la síntesis de ADN, mantiene un papel único en el tratamiento de las infecciones por anaerobios y tiene actividad antihelmíntica y antiparasitaria. En 2017 se aprobó un fármaco relacionado, el **benznidazol,** a través de la vía de aprobación acelerada de fármacos huérfanos de la FDA. Este antiprotozoario inhibe la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas de *Trypanosoma cruzi* y está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en adultos y niños. La **rifampicina,** un antibiótico rifamicínico que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, es clave en el tratamiento de la tuberculosis y también es importante en otras infecciones pediátricas, generalmente como segundo fármaco (sinérgico) en el caso de *S. aureus* o para eliminar la colonización nasofaríngea por Hib y *N. meningitidis*. La **rifabutina** es un fármaco relacionado que tiene una indicación no incluida en ficha técnica para el tratamiento de la tuberculosis, una indicación de fármaco huérfano en la enfermedad de Crohn, y una indicación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* en pacientes con infección por el VIH o inmunodeficiencia. La **rifaximina** es una rifamicina no absorbible que se ha utilizado como fármaco auxiliar en el tratamiento de pacientes con múltiples recurrencias de infección por *C. difficile*. La **fidaxomicina** es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos macrocíclicos de espectro estrecho. Es un inhibidor de la ARN polimerasa con actividad contra la infección por *C. difficile*.

La crisis emergente en la resistencia a antimicrobianos ha necesitado igualmente del «redescubrimiento» de agentes antimicrobianos rara vez utilizados en la práctica clínica en las últimas décadas, como la **colistina** (colistimetato de sodio), un miembro de la familia de antibióticos de las polimixinas (polimixina E). La estructura general de las polimixinas consta de un péptido cíclico con colas hidrófobas. Después de unirse al lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, las polimixinas desestructuran las membranas externa e interna, lo que lleva a la muerte celular. La colistina es ampliamente activa frente a la familia Enterobacteriaceae, incluyendo también a *P. aeruginosa*. Es activa también frente a cepas productoras de BLEE y carbapenemasas. Las manifestaciones toxicológicas son principalmente renales y neurológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **4**

Infecciones por bacterias grampositivas

Capítulo **208**

Staphylococcus

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Los estafilococos son bacterias aerobias grampositivas que crecen en parejas y racimos; son ubicuas como flora normal en los seres humanos y están presentes en los fómites y en el polvo. Son resistentes al calor y a la desecación y pueden encontrarse en ambientes no biológicos semanas o meses después de la contaminación. Las cepas se clasifican en *Staphylococcus aureus,* si son coagulasa-positivos, o en alguna de las múltiples especies de **estafilococos coagulasa-negativos** (p. ej., *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus haemolyticus*). *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median en varias enfermedades graves, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos no son tan patogénicos, a menos que existan cuerpos extraños intracorporales (p. ej., catéter intravascular). Las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos β-lactámicos, comúnmente denominadas ***S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM),** se han convertido en un problema importante en la comunidad y en el contexto hospitalario.

208.1 *Staphylococcus aureus*

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Staphylococcus aureus es la causa más frecuente de infección piógena de la piel y los tejidos blandos. La **bacteriemia** (primaria o secundaria) es frecuente y puede asociarse con (o desembocar en) osteomielitis, artritis piógena, piomiositis, abscesos profundos, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis y, rara vez, meningitis. Las **enfermedades mediadas por toxinas,** incluidas la intoxicación alimentaria, la escarlatina estafilocócica, el síndrome de la piel escaldada y el síndrome del *shock* tóxico (SST), están causadas por algunas cepas de *S. aureus*.

ETIOLOGÍA

Las cepas de *S. aureus* pueden ser identificadas y caracterizadas por los factores de virulencia que producen. Estos factores tienden a desempeñar uno o más de cuatro papeles patogénicos en las enfermedades humanas: *S. aureus* protege al microorganismo de las defensas del huésped, localiza la infección, causa daño tisular local y afecta a sitios no infectados a través de la elaboración de toxina.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* poseen factores de protección contra las defensas del huésped. Muchos estafilococos producen una cápsula polisacárida laxa, o **biopelícula,** que puede interferir en la opsonofagocitosis. La producción del factor de agregación y **coagulasa** diferencia *S. aureus* de los estafilococos coagulasa-negativos. El **factor de agregación** interactúa con el fibrinógeno y origina grandes agregados de microorganismos, que interfieren en la fagocitosis. La coagulasa produce la coagulación del plasma al interactuar con el fibrinógeno; esto puede desempeñar un papel importante en la formación de abscesos. La **proteína A** se localiza en la capa más externa de la pared celular y puede absorber las inmunoglobulinas del suero, impidiendo la actuación de los anticuerpos antibacterianos como opsoninas y, por tanto, inhibiendo la fagocitosis. La enzima **catalasa** inactiva el peróxido de hidrógeno y promueve la supervivencia intracelular.

Muchas cepas de *S. aureus* producen sustancias que provocan destrucción tisular local. Se han identificado algunas **hemolisinas** inmunológicamente distintas que actúan sobre las membranas celulares y producen necrosis tisular (α-toxina, β-hemolisina, δ-hemolisina). Se ha prestado mucha atención a la **leucocidina de Panton-Valentine,** una proteína que *S. aureus* combina con fosfolípido de la membrana celular del leucocito, lo que produce una mayor permeabilidad y la muerte celular en último término. Las cepas de *S. aureus* productoras de la leucocidina de Panton-Valentine se asocian con enfermedad cutánea, neumonía y osteomielitis más graves e invasivas. Muchas de las cepas de *S. aureus* liberan una o varias exotoxinas. Las **exfoliatinas A y B** son dos proteínas serológicamente distintas que producen manifestaciones dermatológicas generalizadas (p. ej., síndrome de la piel escaldada, escarlatina estafilocócica) o localizadas (p. ej., impétigo ampolloso) (v. cap. 685).

S. aureus puede producir más de 20 enterotoxinas (tipos A-V). La ingesta de enterotoxina preformada, sobre todo los tipos A o B, puede provocar **intoxicación alimentaria,** que da lugar a vómitos y diarrea y, en algunos casos, hipotensión profunda.

La **toxina del síndrome del *shock* tóxico 1 (TSST-1)** se asocia con el **síndrome del *shock* tóxico (SST)** relacionado con la menstruación y la infección estafilocócica focal (v. cap. 208.2). La TSST-1 es un superantígeno que induce la producción de interleucina (IL)-1 y de factor de necrosis tumoral (TNF), y provoca hipotensión, fiebre y afectación multisistémica. Infecciones focales asociadas con las enterotoxinas A y B también pueden asociarse con el SST no menstrual.

S. aureus posee también factores intrínsecos que pueden contribuir a la patogenia, como proteínas que promueven la adherencia al fibrinógeno, la fibronectina, el colágeno y otras proteínas humanas. También es de importancia crítica la expresión de las proteínas que median en la resistencia a los antibióticos. Aunque históricamente sensibles a la penicilina, los aislados de *S. aureus,* en la actualidad, producen de modo casi universal **penicilinasa,** o **β-lactamasa,** que inactiva muchas β-lactamasas a nivel molecular y supone el principal mecanismo de resistencia contra antibióticos de tipo penicilina y cefalosporina. Por ello, el tratamiento de la infección por *S. aureus* con antibióticos β-lactámicos requiere un anillo β-lactámico resistente a la penicilinasa o una combinación con un inhibidor β-lactámico. La producción de **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** alteradas en la pared celular bacteriana media en la resistencia a los antibióticos resistentes a penicilinasa; una **PBP-2A alterada**, codificada por el gen *MECA*, es responsable de la resistencia a la meticilina y la cefalosporina de los aislados de SARM.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un 20-40% de los individuos normales portan al menos una cepa de *S. aureus* en las fosas nasales en cualquier momento, y esta colonización intermitente se produce hasta en el 70% de los individuos. Los microorganismos pueden ser transmitidos de las fosas nasales a la piel, donde la colonización es más transitoria. También pueden observarse en las zonas umbilical, vaginal y perianal de forma persistente. Muchos neonatos son colonizados en la primera semana de vida, generalmente por una cepa materna. Las tasas de colonización por SARM en la población general pediátrica suelen ser menores del 2%, pero pueden ser mayores en algunas localizaciones y en niños con exposición significativa al sistema sanitario y con enfermedades crónicas.

La exposición a *S. aureus* se produce generalmente por autoinoculación o contacto directo con las manos de otros individuos colonizados. Los portadores nasales intensamente colonizados (con frecuencia agravados por una infección viral del tracto respiratorio superior) son diseminadores eficaces. La diseminación por fómites es rara, aunque un brote producido en un equipo universitario de fútbol fue atribuido al hecho de compartir toallas. Se ha demostrado que las normas de control de la infección en los centros sanitarios, sobre todo las que hacen hincapié en una buena higiene de manos, disminuyen las tasas de infección estafilocócica nosocomial.

Fuera del contexto hospitalario se han descrito brotes de enfermedad estafilocócica, en particular enfermedad debida a cepas resistentes a meticilina, en deportistas, militares, niños pequeños, veterinarios, consumidores de drogas e internos de centros correccionales. Se observa una mayor frecuencia de la enfermedad en los contactos de un individuo colonizado o infectado por SARM. Las infecciones cutáneas producidas por *S. aureus* son considerablemente más prevalentes en personas que viven en circunstancias socioeconómicas bajas y, sobre todo, en los que viven en climas tropicales.

La carga de la enfermedad estafilocócica es significativa. Es muy importante el papel de *S. aureus,* incluido el SARM, en las **infecciones contraídas en hospitales,** incluidas las infecciones del torrente circulatorio, la infección de los sitios quirúrgicos y la neumonía asociada a respirador. *S. aureus* es una causa significativa de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se estima que las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad dan lugar a 14 millones de visitas médicas ambulatorias anualmente. En 2005, unas 478.000 hospitalizaciones se asociaron con infección por *S. aureus* en EE.UU., y más de la mitad de ellas estuvieron causadas por SARM. Estudios recientes muestran una reducción de las tasas de infección invasiva por SARM en adultos, pero, en cambio, se ha observado una tendencia opuesta en pacientes pediátricos en EE.UU. en 2013.

PATOGENIA

Excepto en el caso de intoxicación alimentaria como consecuencia de la ingesta de enterotoxinas preformadas, lo típico es que la enfermedad asociada con *S. aureus* comience con colonización, como se ha descrito previamente. Las posteriores manifestaciones de la enfermedad en los individuos susceptibles son consecuencia directa de la invasión tisular o de la lesión causada por diversas toxinas y enzimas producidas por el microorganismo (fig. 208.1)

El factor de riesgo más significativo para el desarrollo de infección es la **desestructuración de la piel intacta,** que incluye brechas por heridas, afecciones de la piel como el eccema, epidermólisis ampollosa o quemaduras, derivaciones ventriculoperitoneales y catéteres intravasculares o intratecales permanentes. Otros factores de riesgo son el tratamiento con corticoides, la malnutrición y la azoemia. El tratamiento antibiótico con un fármaco al que *S. aureus* sea resistente favorece la colonización y el desarrollo de la infección. Las infecciones virales del tracto respiratorio, especialmente por el virus de la gripe, pueden predisponer a infección bacteriana secundaria por estafilococos en ciertos individuos.

Los defectos congénitos en la quimiotaxis (síndrome de Job, síndrome de Chédiak-Higashi y síndrome de Wiskott-Aldrich) y los defectos en la fagocitosis y la lisis bacteriana (neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) aumentan el riesgo de infección estafilocócica. Los pacientes con infección por VIH tienen neutrófilos con disminución de la capacidad para destruir a *S. aureus in vitro.* Se deben estudiar los posibles defectos inmunitarios en los pacientes con infecciones recurrentes, especialmente los

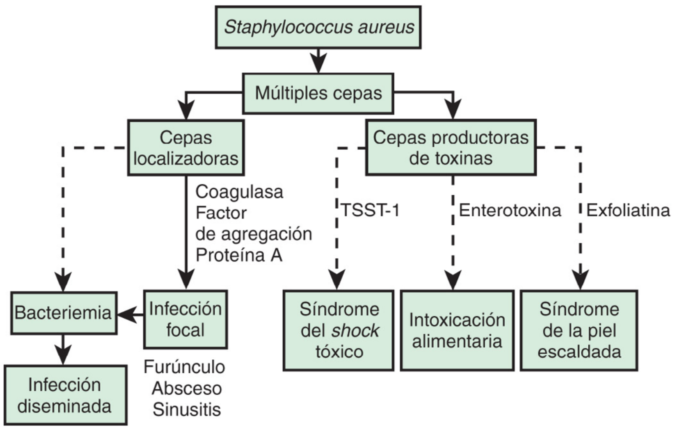

Fig. 208.1 Relación entre los factores virulentos y las enfermedades asociadas con *Staphylococcus aureus.* TSST-1, toxina del síndrome del *shock* tóxico 1.

que implican disfunción neutrófila. El aclaramiento deficiente de la mucosa en los niños con fibrosis quística también puede dar lugar con frecuencia a la colonización por estafilococo e inflamación persistente.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad humoral tipo-específica a los estafilococos por vía transplacentaria. Los niños de mayor edad y los adultos producen anticuerpos frente a los estafilococos como consecuencia de la colonización o de infecciones menores. Parece que los anticuerpos frente a diversas toxinas de *S. aureus* protegen frente a estas enfermedades mediadas por toxinas específicas, pero la inmunidad humoral no necesariamente protege frente a la infección por *S. aureus* focal o diseminada por los mismos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas varían según la localización de la infección, que puede afectar a cualquier tejido, aunque con mayor frecuencia se sitúa en la piel. Los distintos grados de enfermedad son resultado, en general, de la supuración local, de la diseminación sistémica con infección metastásica o de los efectos sistémicos de la producción de toxinas.

Recién nacidos

S. aureus es una causa importante de infección neonatal (v. cap. 129).

Piel

S. aureus es una causa importante de infección cutánea **piógena,** como impétigo contagioso, ectima, impétigo ampolloso, foliculitis, hidradenitis, furúnculos, ántrax (múltiples furúnculos que confluyen) y paroniquia. Las formas **toxigénicas** con manifestación cutánea son el síndrome de la piel escaldada estafilocócico y la escarlatina estafilocócica. La infección puede causar también sobreinfección de otra enfermedad cutánea no infecciosa (p. ej., eccema o picaduras de insectos). Los abscesos recurrentes cutáneos y de tejidos blandos se han observado en SARM asociado a la comunidad y afectan con frecuencia a las extremidades inferiores y las nalgas. *S. aureus* es también una causa importante de infecciones de heridas traumáticas y quirúrgicas y puede producir afectación de los tejidos blandos profundos, como celulitis y, rara vez, fascitis necrosante.

Tracto respiratorio

Las infecciones del tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis) causadas por *S. aureus* son raras si se considera la frecuencia con que esta área se coloniza. La sinusitis por *S. aureus* es bastante habitual en los niños con fibrosis quística o con defectos en la función leucocitaria, y puede ser el único foco de infección en algunos niños con SST. La **parotitis** supurativa es una infección rara, pero *S. aureus* suele ser su causa. La **traqueítis** membranosa que complica el crup viral puede ser el resultado de infección por *S. aureus,* pero también por otros microorganismos. Los pacientes suelen tener fiebre alta, leucocitosis y evidencia de obstrucción de la vía respiratoria superior. La laringoscopia o la broncoscopia directas muestran una epiglotis normal con estrechamiento subglótico, así como secreciones purulentas y densas en la tráquea. El tratamiento consiste en antibióticos y cuidado de la vía respiratoria.

La **neumonía** (v. cap. 428) debida a *S. aureus* puede ser primaria o secundaria a una infección viral como la gripe. La neumonía hematógena puede ser secundaria a émbolos sépticos desde una endocarditis derecha o tromboflebitis séptica, con o sin presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación se debe a alteraciones en el aclaramiento mucociliar, disfunción leucocitaria o adhesión bacteriana iniciada por una infección viral. Síntomas y signos comunes son fiebre alta, dolor abdominal, taquipnea, disnea y bronconeumonía localizada o difusa o afectación lobar. *S. aureus* suele producir una **neumonitis necrosante** que, con frecuencia, se asocia con un desarrollo temprano de empiema, neumatoceles, pioneumotórax y fístulas broncopleurales. La infección pulmonar crónica por *S. aureus* contribuye a la disfunción pulmonar progresiva en los niños con fibrosis quística (v. cap. 432).

Septicemia

La bacteriemia y la septicemia por *S. aureus* pueden ser primarias o estar asociadas a cualquier infección localizada. El inicio puede ser agudo, con náuseas, vómitos, mialgias, fiebre y escalofríos. Los microorganismos se localizan en cualquier lugar (normalmente un foco único oculto), pero especialmente se encuentran en el pulmón, las válvulas cardiacas, las articulaciones, los huesos, los músculos y los abscesos de tejidos profundos.

En algunos casos, en especial en los hombres adolescentes, se produce enfermedad diseminada por *S. aureus,* caracterizada por fiebre, bacteriemia persistente a pesar de los antibióticos y afectación focal de dos o más tejidos separados (p. ej., piel, hueso, articulación, riñón, pulmón, hígado, corazón). Estos pacientes suelen tener nidos endovasculares de infección, como las tromboflebitis venosas infectadas.

Músculo

Los abscesos estafilocócicos musculares localizados en ocasiones sin septicemia se han venido llamando **piomiositis.** Esta enfermedad se describe con más frecuencia en las áreas tropicales y se denomina piomiositis tropical, pero también ocurre en EE.UU. en niños sanos. En un 30-40% de los casos hay abscesos múltiples. Los antecedentes pueden incluir un traumatismo previo en el lugar del absceso. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico adecuado son esenciales.

Huesos y articulaciones

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis y de artritis supurativa en los niños (v. . 704 y 705).

Sistema nervioso central

La meningitis por *S. aureus* es rara; se asocia con traumatismo craneal penetrante y con procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., craneotomía, colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo [LCR]) y, menos frecuentemente, con endocarditis, focos parameníngeos (p. ej., abscesos epidurales o cerebrales), sinusitis complicada, diabetes mellitus o neoplasias. Los resultados del LCR en la meningitis por *S. aureus* son indistinguibles de los de otras causas bacterianas de meningitis (v. cap. 621.1).

Corazón

S. aureus es una causa frecuente de endocarditis aguda en válvulas nativas y da lugar a tasas elevadas de morbimortalidad. Puede complicarse con perforación valvular, abscesos miocárdicos, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción, hemopericardio agudo, pericarditis purulenta y muerte súbita (v. cap. 464).

Riñón

S. aureus es una causa frecuente de abscesos renales y perirrenales, generalmente de origen hematógeno. La infección urinaria (pielonefritis y cistitis) por *S. aureus* es poco frecuente (v. cap. 553).

Síndrome del *shock* tóxico

S. aureus es la principal causa de SST, que debe sospecharse en cualquier persona con fiebre, *shock* y/o erupción de tipo escarlatiniforme (v. cap. 208.2).

Tracto intestinal

La enterocolitis estafilocócica rara vez sigue al sobrecrecimiento por *S. aureus* de la flora normal intestinal, que puede originarse tras el uso de antibióticos de amplio espectro por vía oral. La diarrea presenta sangre y moco. La peritonitis asociada con *S. aureus* en los pacientes en diálisis peritoneal a largo plazo suele afectar al túnel del catéter.

La **intoxicación alimentaria** puede deberse a la ingesta de enterotoxinas *preformadas* producidas por estafilococos en alimentos contaminados (v. cap. 366). El origen de la contaminación son, con frecuencia, los manipuladores de alimentos colonizados o infectados. Aproximadamente 2-7 horas tras la ingesta de la toxina aparecen vómitos súbitos e intensos. Puede presentarse una diarrea acuosa, pero no hay fiebre o es poco elevada. Los síntomas rara vez persisten más de 12-24 horas. En raras ocasiones se produce *shock* y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *S. aureus* depende del aislamiento del microorganismo en cultivos de muestras de lugares no permisivos, como los aspirados de celulitis, las cavidades de los abscesos, la sangre, los aspirados de hueso o articulación, u otros sitios de infección. Los cultivos por torunda de las superficies no son de utilidad, ya que pueden reflejar contaminación de la superficie en vez de una causa verdadera de infección. Las muestras de tejidos o aspirados de líquidos en una jeringa proporcionan el mejor material para cultivo. En el caso de lesiones celulíticas, se puede realizar el cultivo empleando un aspirado por aguja a partir del área más inflamada, tras una limpieza exhaustiva de la piel, inoculado directamente en un frasco de hemocultivo; es menos eficaz el empleo de solución salina inyectada y apuntando al borde de avance. El aislamiento en la nariz o en la piel no implica necesariamente causalidad, ya que suelen ser lugares colonizados con frecuencia. Debido al incremento en la prevalencia de SARM, el aumento en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* y el hecho de que la bacteriemia no se presenta de forma generalizada, incluso

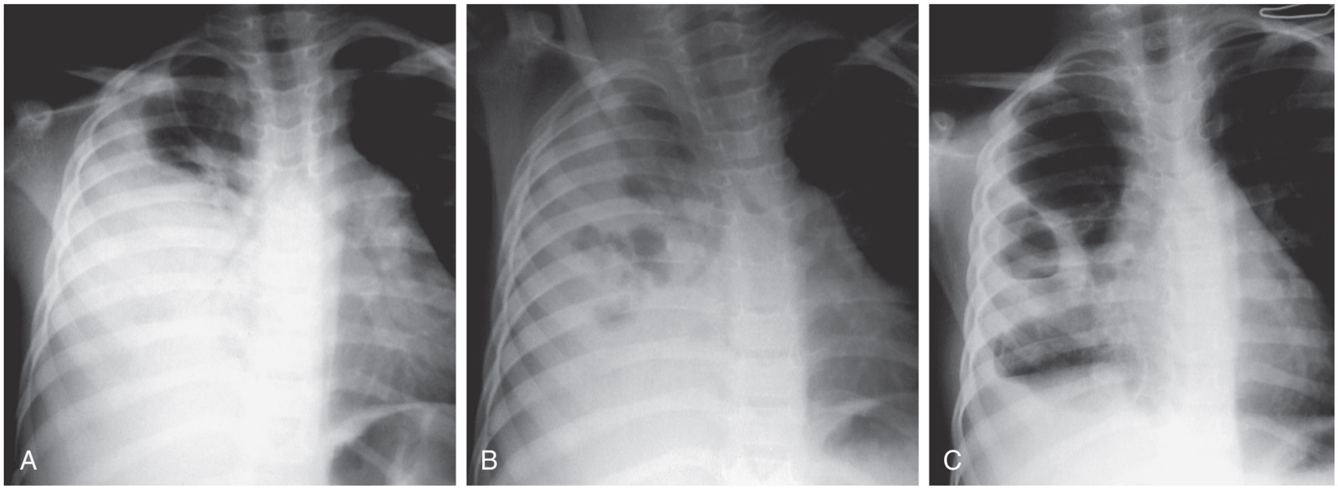

Fig. 208.2 **Formación de neumatocele. A,** Niño de 5 años con neumonía por *S. aureus* que mostró inicialmente consolidación de las zonas derecha media e inferior. **B,** Siete días después se observan múltiples zonas translúcidas al desarrollarse los neumatoceles. **C,** Dos semanas después, la resolución radiológica es evidente, con un neumatocele de pared gruesa persistente en la zona derecha media asociado a un engrosamiento pleural residual significativo. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, pp 1003-1004.)*

en las infecciones graves por *S. aureus,* es importante obtener un cultivo de cualquier foco potencial de la infección, así como un hemocultivo antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Los microorganismos pueden crecer en medios de cultivo líquidos y sólidos. Tras el aislamiento, la identificación se realiza a partir de la tinción de Gram y de la reactividad a la coagulasa, el factor agregante y la proteína A. Cada vez se utilizan más las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa, para completar los métodos de cultivo tradicional. Los sistemas automatizados de PCR permiten la identificación rápida de especies a partir de hemocultivos positivos e identifican simultáneamente los patrones genéticos asociados a la resistencia a la meticilina, como la expresión del gen *MECA* producido por SARM. La determinación por PCR de la colonización nasal por SARM en el momento del ingreso en hospitales o unidades de cuidados intensivos puede ayudar en los procedimientos de control de infecciones e identifica pacientes con riesgo alto de infección.

El diagnóstico de intoxicación alimentaria por *S. aureus* suele establecerse a partir de los datos epidemiológicos y clínicos. En los alimentos en los que se sospeche contaminación, es necesario realizar un cultivo y puede realizarse una prueba para enterotoxina.

Diagnóstico diferencial

Muchas de las entidades clínicas comentadas previamente pueden estar causadas también por otros patógenos bacterianos, y es particularmente importante la consideración del diagnóstico diferencial cuando se realizan elecciones de antibióticos utilizados empíricamente antes de la identificación definitiva del patógeno causal. Las lesiones cutáneas debidas a *S. aureus* y las causadas por los estreptococos del grupo A pueden ser indistinguibles, aunque las primeras suelen expandirse lentamente, mientras que las segundas son proclives a extenderse más rápidamente y pueden ser muy agresivas. Las lesiones fluctuantes de la piel y los tejidos blandos pueden deberse a muchos microorganismos, como *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato), *Francisella tularensis* y varios hongos. La neumonía por *S. aureus* se sospecha con frecuencia en niños con impresión clínica de gravedad o después de un fracaso en la evolución clínica con tratamiento estándar que no cubre *Staphylococcus,* o bien a partir de las radiografías de tórax que revelan neumatoceles, pioneumotórax o absceso pulmonar (fig. 208.2). Otras causas de neumonías cavitarias son *Klebsiella pneumoniae* y *M. tuberculosis.* En las infecciones óseas y articulares, el cultivo es el único modo fiable de diferenciar *S. aureus* de otras causas menos frecuentes, incluidos los estreptococos del grupo A y, en los niños pequeños, *Kingella kingae.*

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico por sí solo rara vez es eficaz en los pacientes con abscesos no drenados o con cuerpos extraños infectados. Las colecciones loculadas de material purulento deben tratarse con incisión y drenaje. Se deben retirar los cuerpos extraños si es posible. El tratamiento debería iniciarse siempre con un antibiótico acorde con los patrones de sensibilidad estafilocócica locales y la gravedad de la infección. En la mayoría de los pacientes con infección grave por *S. aureus* se recomienda tratamiento intravenoso (i.v.) hasta que el paciente permanezca afebril y hayan desaparecido los signos de infección. Se continúa con tratamiento oral durante un tiempo, especialmente en pacientes con infección crónica o defectos inmunitarios. Las infecciones graves por *S. aureus,* con o sin abscesos, tienden a persistir y recurrir, por lo que se requiere un tratamiento prolongado.

El tratamiento de la osteomielitis (v. cap. 704), la meningitis (v. cap. 621.1) y la endocarditis (v. cap. 464) por *S. aureus* se comenta en los respectivos capítulos sobre estos diagnósticos.

El tratamiento inicial de las infecciones graves producidas probablemente por ***S. aureus* sensible a la meticilina (SASM)** debe incluir una penicilina semisintética (p. ej., nafcilina) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina). La penicilina y la ampicilina no son apropiadas, porque más del 90% de todos los estafilococos aislados, con independencia del origen, son resistentes a estos agentes. Añadir un inhibidor de β-lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) a una penicilina confiere también actividad antiestafilocócica, pero no tiene efecto sobre SARM. El espectro de estos agentes (que incluye bacterias gramnegativas) puede ser una ventaja cuando se requiere una cobertura empírica amplia, pero cuando se identifique *S. aureus* se debe seleccionar una cobertura más estrecha. *Las penicilinas antiestafilocócicas y la mayoría de las cefalosporinas no proporcionan actividad frente a SARM.*

Para el tratamiento inicial de los individuos alérgicos a penicilina y de los que se tenga sospecha de infecciones graves causadas por SARM, el antibiótico de elección es la **vancomicina.** Se deben monitorizar los niveles séricos de vancomicina, con unas concentraciones séricas valle de 10-20 µg/ml, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección. Se han identificado, en raras ocasiones, cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia o con resistencia a la vancomicina, en general en pacientes que están siendo tratados con vancomicina. En pacientes en estado crítico en los que se sospecha una infección por *S. aureus* se puede empezar tratamiento empírico con vancomicina junto a nafcilina hasta que se disponga de resultados de cultivo. *El tratamiento inicial con* ***clindamicina*** *por vía i.v., seguido de una transición a clindamicina oral, ha sido eficaz en la infección de huesos, articulaciones y tejidos blandos, pero no todas las cepas de SASM o SARM son sensibles a la clindamicina.* La resistencia inducible a clindamicina en aislados descritos inicialmente como sensibles ha de descartarse mediante la prueba D o métodos moleculares. La clindamicina es bacteriostática y no debe utilizarse para tratar endocarditis, bacteriemia persistente o infección del SNC por *S. aureus.* Dado que el mecanismo de acción de la clindamicina implica la inhibición de la síntesis proteica, muchos expertos utilizan clindamicina para tratar las enfermedades

mediadas por toxinas de *S. aureus* (p. ej., SST) para inhibir la producción de toxinas.

Aunque los carbapenémicos de amplio espectro (meropenem, ertapenem, imipenem) tienen actividad contra SASM, no son activos frente a SARM. Como resultado, rara vez se usan los carbapenémicos para el tratamiento empírico de una infección estafilocócica y su espectro es demasiado amplio para usarlos cuando se identifica SASM como causante de la infección. Las quinolonas tienen una actividad impredecible frente a SASM y ninguna frente a SARM. Los antibióticos linezolid y daptomicina son útiles en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus,* en particular las causadas por SARM cuando el tratamiento con vancomicina no es eficaz o no se tolera (tabla 208.1). Han surgido una serie de nuevos antibióticos antiestafilocócicos para los casos de adultos con infección por SASM y SARM resistente o refractaria, que pueden emplearse en pediatría, en algunos pacientes y bajo la orientación de un especialista en enfermedades infecciosas. Estos antibióticos son la **ceftarolina,** una cefalosporina antiestafilocócica de amplio espectro; y la **oritavancina** y la **dalbavancina,** lipoglucopéptidos estructuralmente relacionados con la vancomicina, con vidas medias muy largas y amplia actividad frente a grampositivos. Puede añadirse **rifampicina** o **gentamicina** a un β-lactámico, o vancomicina para sinergia en infecciones graves como endocarditis, sobre todo cuando está afectado el material de la válvula protésica.

En muchas infecciones se puede realizar el paso a antimicrobianos orales para completar el ciclo de tratamiento después de un periodo inicial de tratamiento parenteral y la determinación de las sensibilidades antimicrobianas, o puede utilizarse el tratamiento oral como tratamiento inicial en infecciones graves. La **dicloxacilina** (50-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en cuatro tomas) y la **cefalexina** (25-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorben bien por vía oral y son eficaces frente a SASM. La **amoxicilina-ácido clavulánico** (40-80 mg de amoxicilina/kg/24 horas v.o. divididos en tres tomas) es también eficaz cuando se requiere un amplio espectro. La clindamicina (30-40 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorbe en alta proporción en el intestino y se emplea para cubrir empíricamente la posibilidad de una infección tanto por SASM como por SARM, así como para tratar infecciones por SARM sensibles o en pacientes alérgicos a la penicilina/cefalosporinas infectados por SASM. El mal sabor de las formulaciones orales de clindamicina limita la adherencia al tratamiento en los niños. La **trimetoprima-sulfametoxazol** (TMP-SMX) puede ser un antibiótico oral eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por muchas cepas de SASM y SARM. El linezolid oral es una opción en los casos de SARM grave que han mejorado pero que requieren un tratamiento prolongado, cuando otras opciones no se toleran o son ineficaces según el patrón de resistencia. A pesar de la sensibilidad *in vitro* de *S. aureus* al ciprofloxacino y otros antibióticos quinolónicos, estos agentes *no* deben utilizarse en infecciones estafilocócicas graves, porque su empleo se asocia con un rápido desarrollo de resistencia.

La **duración** del tratamiento oral depende de la respuesta, que viene determinada por la respuesta clínica y, en algunos casos, por datos radiológicos y de laboratorio.

PRONÓSTICO

La septicemia por *S. aureus* no tratada tiene una elevada mortalidad, que se ha reducido de modo significativo con un tratamiento antibiótico adecuado. La neumonía por *S. aureus* puede ser fatal a cualquier edad, pero es más fácil que se asocie con una elevada morbimortalidad en los niños pequeños o en los pacientes cuyo tratamiento se ha retrasado. Varios factores dependientes del huésped pueden influir en el pronóstico, incluidos la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de enfermedades debilitantes. En la mayoría de los casos con formación de abscesos es necesario el drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La infección por *S. aureus* se transmite principalmente por contacto directo. La medida más eficaz para la prevención de la transmisión de estafilococos de un individuo a otro es el **lavado de manos** (v. cap. 198). Se recomienda utilizar un detergente con clorhexidina o alcohol. En los hospitales y en

Tabla 208.1 Agentes antimicrobianos parenterales para el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

SENSIBILIDAD	ANTIMICROBIANOS	COMENTARIOS
I. TERAPIA INICIAL EMPÍRICA (MICROORGANISMO DE SENSIBILIDAD DESCONOCIDA)		
Fármacos recomendados	Vancomicina + nafcilina u oxacilina	Para infecciones con riesgo vital (p. ej., septicemia, endocarditis, infecciones del SNC); puede sustituirse por linezolid si el paciente ha recibido recientemente varios ciclos de vancomicina
	Vancomicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia grave (p. ej., infección cutánea, celulitis, osteomielitis, pioartrosis), cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son sustanciales
	Cefazolina o nafcilina	Para infecciones sin riesgo vital, cuando la probabilidad de SARM es baja
	Clindamicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia, cuando las tasas de colonización y de infección por SARM en la comunidad son sustanciales y la prevalencia de resistencia a la clindamicina es baja
II. *S. AUREUS* SENSIBLE A METICILINA Y RESISTENTE A PENICILINA		
Fármacos recomendados	Nafcilina*	
Alternativas (dependiendo de los resultados de la sensibilidad)	Cefazolina	
	Clindamicina	Solo en pacientes con alergia grave a penicilina y cepa sensible a clindamicina
	Vancomicina	Solo para pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas
	Ampicilina + sulbactam	Cuando se requiere una cobertura amplia, que incluya gramnegativos
III. *S. AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)		
Fármacos recomendados	Vancomicina*	
Alternativas: previa disponibilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad	Clindamicina (si sensible)	
	Daptomicina†	
	Linezolid†	
	Trimetoprima-sulfametoxazol	

*Debe añadirse al régimen terapéutico uno de los agentes adyuvantes, gentamicina o rifampicina, para infecciones graves como la endocarditis o la infección del sistema nervioso central (SNC). Debe considerarse consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para determinar qué agente emplear y la duración del tratamiento.

†El linezolid y la daptomicina son agentes con actividad *in vitro* y eficacia en microorganismos grampositivos multirresistentes, incluido *S. aureus*. Dado que la experiencia con estos fármacos en niños es limitada, debe considerarse consultar con un experto en enfermedades infecciosas antes de su uso. La daptomicina no es eficaz para tratar la neumonía.

otras instituciones afines, todas las personas con infecciones estafilocócicas agudas deben aislarse hasta recibir el tratamiento adecuado. En los hospitales se debe controlar constantemente la infección nosocomial por *S. aureus*. Cuando se aísla SARM, se ha demostrado que el método más eficaz para controlar la transmisión nosocomial de la infección es el aislamiento estricto de los pacientes. Cuando se da una infección nosocomial, los agrupamientos de casos pueden definirse por tipificación molecular y, si se asocian con una cepa molecular singular, puede ser necesario identificar al personal hospitalario colonizado e intentar erradicar el estado de portador en los afectados.

Se dispone de varios protocolos para lograr la descolonización de pacientes con infección cutánea recurrente por *S. aureus,* sobre todo en individuos colonizados por SARM. Con frecuencia implican diversas combinaciones de baños de descontaminación (hipoclorito, una cucharadita de solución de lejía común por cada 3,8 l de agua o jabón de clorhexidina al 4%, semanalmente), un antibiótico oral apropiado y mupirocina nasal dos veces al día durante 1 semana, junto con limpieza de la ropa de cama con agua caliente. Aunque el éxito no es universal, se puede reducir el número de infecciones recurrentes, sobre todo cuando la erradicación se realiza tanto en el paciente como en los contactos frecuentes o domiciliarios. La mayoría de los casos de enfermedad leve y recurrente se resuelven con el tiempo sin estas medidas.

Dada la potencial gravedad de las infecciones por *S. aureus* y la preocupación en torno a la aparición de resistencias, se ha trabajado mucho en el desarrollo de una vacuna estafilocócica para pacientes de alto riesgo, pero, hasta la fecha, los resultados de los ensayos clínicos no han sido alentadores. Como *S. aureus* es una coinfección frecuente de la gripe grave, se puede esperar un impacto preventivo indirecto sobre la neumonía y la traqueítis estafilocócica a través de la vacunación anual contra la gripe.

La intoxicación alimentaria puede prevenirse excluyendo a los individuos con infecciones estafilocócicas cutáneas de la preparación de las comidas. Los alimentos preparados deben consumirse inmediatamente o refrigerarse de manera adecuada para prevenir la multiplicación de los estafilococos que pueden haber contaminado los alimentos (v. cap. 366).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

208.2 Síndrome del *shock* tóxico

James T. Gaensbauer y James K. Todd

El síndrome del *shock* tóxico (SST) es una enfermedad aguda y potencialmente grave que se caracteriza por fiebre elevada, hipotensión y erupción eritematosa, con subsiguiente descamación en manos y pies y afectación multisistémica que incluye vómitos, diarrea, mialgias, anomalías neurológicas no focales, hiperemia conjuntival y lengua aframbuesada.

ETIOLOGÍA

El SST está provocado por cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 y por algunas productoras de enterotoxina, que pueden colonizar la vagina o producir focos de infección estafilocócica.

EPIDEMIOLOGÍA

El SST continúa produciéndose en EE.UU. en hombres, mujeres y niños; las mayores tasas se dan en mujeres de 15-25 años durante la menstruación. El **SST no menstrual** se asocia con *S. aureus* en infecciones de taponamientos nasales y heridas, sinusitis, traqueítis, neumonía, empiema, abscesos, quemaduras, osteomielitis y bacteriemia primaria. La mayoría de las cepas de *S. aureus* asociadas con SST son sensibles a meticilina porque el aislado USA300, el SARM predominante adquirido en la comunidad en EE.UU., no contiene genes que expresen los superantígenos SST más comunes.

PATOGENIA

La toxina primaria asociada con el SST es la TSST-1, aunque una proporción significativa de SST no menstrual está causada por una o más enterotoxinas estafilocócicas. Estas toxinas actúan como **superantígenos,** que desencadenan la liberación de citocinas, lo que causa una pérdida masiva de líquido del espacio intravascular y lesión celular en el órgano diana. Los estudios epidemiológicos e *in vitro* sugieren que estas toxinas son producidas de modo selectivo en un ambiente clínico con un pH neutro, una alta PCO_2 y una PO_2 aeróbica, que son las condiciones que se encuentran en abscesos y en la vagina con el empleo de tampones durante la menstruación. Los factores de riesgo para la producción de enfermedad sintomática comprenden un huésped no inmune colonizado por un microorganismo productor de toxina, expuesto a condiciones de crecimiento focal (menstruación más empleo de tampones o abscesos) que inducen la producción de toxina. Algunos huéspedes pueden tener una respuesta citocínica variada a la exposición a TSST-1, lo que ayuda a explicar el espectro de la gravedad del SST, que puede incluir la fiebre escarlatiniforme estafilocócica. La mortalidad global de los pacientes tratados es del 3-5% con tratamiento precoz.

Aproximadamente el 90% de los adultos tienen anticuerpos contra TSST-1 sin historia de SST clínico, lo que sugiere que la mayoría de los individuos son colonizados en algún momento por un microorganismo productor de toxina en una localización (parte anterior de la nariz) donde la exposición a una toxina de bajo grado o inactiva da lugar a una respuesta inmunitaria sin enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de SST se basa en las manifestaciones clínicas (tabla 208.2). Los casos leves y aquellos con características clínicas incompletas son bastante frecuentes, particularmente si el foco de infección se trata rápido (p. ej., retirada del tampón). El inicio del SST clásico es súbito, con fiebre elevada, vómitos y diarrea, y se acompaña de dolor de garganta, cefalea y mialgias. A las 24 horas aparece una erupción macular eritematosa (tipo quemadura solar o escarlatiniforme) que puede asociarse con hiperemia de las mucosas faríngea, conjuntival y vaginal. La lengua aframbuesada es común. El cuadro clínico puede incluir alteraciones del nivel de consciencia, oliguria e hipotensión que, en los casos graves, puede progresar a *shock* y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), disfunción cardiaca e insuficiencia renal, son paralelas al grado de *shock*. La recuperación se produce al cabo de 7-10 días y se asocia con descamación, en particular de las palmas y de las plantas; también se ha observado pérdida de pelo y de uñas al cabo de 1-2 meses. La inmunidad a estas toxinas tiene un desarrollo lento, en especial si hay un tratamiento antibiótico insuficiente y/o empleo recurrente de tampones. Muchos de los presuntos casos de escarlatina sin *shock* podrían deberse a cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio específicas, y el diagnóstico depende de la reunión de ciertos criterios clínicos y de laboratorio en ausencia de un diagnóstico alternativo (fig. 208.2). Las pruebas apropiadas revelan afectación de múltiples órganos, incluidos el hígado, el riñón, los músculos,

Tabla 208.2	Criterios diagnósticos del síndrome de *shock* tóxico estafilocócico
CRITERIOS MAYORES (SE REQUIEREN TODOS)	
Fiebre aguda; temperatura >38,8 °C	
Hipotensión (ortostática, *shock;* hipotensión según normas adecuadas a la edad)	
Erupción (eritrodermia con descamación en la convalecencia)	
CRITERIOS MENORES (TRES O MÁS)	
Inflamación de mucosas (hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival; lengua aframbuesada)	
Vómitos, diarrea	
Alteraciones hepáticas (bilirrubina o transaminasas >2 veces por encima de lo normal)	
Alteraciones renales (BUN o creatinina >2 veces por encima de lo normal, o >5 leucocitos por campo de gran aumento)	
Alteraciones musculares (mialgias o CPK >2 veces por encima de lo normal)	
Alteraciones del sistema nervioso central (alteraciones del nivel de consciencia sin signos focales)	
Trombocitopenia (≤100.000/mm^3)	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
Ausencia de otra explicación	
Hemocultivos negativos (excepto en ocasiones para *Staphylococcus aureus*)	

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

el aparato gastrointestinal, el sistema cardiopulmonar y el sistema nervioso central. Los cultivos bacterianos de los focos asociados (p. ej., vagina, absceso) obtenidos antes de la administración de antibióticos suelen revelar la presencia de *S. aureus,* aunque este no es un dato necesario para la definición del síndrome.

Diagnóstico diferencial

Los estreptococos del grupo A pueden causar un síndrome similar denominado **SST estreptocócico** (v. cap. 210), que frecuentemente se asocia con septicemia estreptocócica grave o con infección estreptocócica focal, como la celulitis, la fascitis necrosante o la neumonía.

La **enfermedad de Kawasaki** se asemeja mucho clínicamente al SST, pero, en general, no es tan grave ni progresa de forma tan rápida. Ambos trastornos se asocian con fiebre que no responde a antibióticos, hiperemia de mucosas y erupción eritematosa, con la subsiguiente descamación. Sin embargo, muchas de las características clínicas del SST normalmente no están presentes en la enfermedad de Kawasaki, incluidos la mialgia difusa, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la azoemia, la hipotensión, el SDRA y el *shock* (v. cap. 191). La enfermedad de Kawasaki suele darse en niños de menos de 5 años de edad. La escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la leptospirosis, la necrólisis epidérmica tóxica, la septicemia y el sarampión deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Es esencial la retirada/drenaje de cualquier foco de infección (p. ej., absceso, tampón, taponamiento nasal). El tratamiento antibiótico recomendado para el SST debe incluir la combinación de un antibiótico antiestafilocócico resistente a β-lactamasa (p. ej., nafcilina, oxacilina o cefazolina) más clindamicina para reducir la producción de toxina. Aunque el SST está causado sobre todo por SASM, los profesionales clínicos deben considerar el empleo de vancomicina en lugar del β-lactámico en áreas en las que la tasa de SARM es muy elevada, cuando se sospeche SARM adquirido en el hospital y cuando el cuadro clínico se superponga con septicemia estafilocócica.

El SST requiere con frecuencia cuidados intensivos de soporte, como una enérgica **reposición hídrica,** con el fin de prevenir o tratar la hipotensión, el fallo renal y el colapso cardiovascular. Puede ser necesario emplear fármacos inotrópicos para tratar el *shock;* en los casos graves, puede ser útil el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa.

PREVENCIÓN

El riesgo de adquisición del SST (1-2 casos/100.000 mujeres menstruantes) es bajo. Se recomienda cambiar los tampones al menos cada 8 h. Si durante la menstruación se produce fiebre, erupción o mareo, se debe retirar el tampón inmediatamente y solicitar atención médica. El riesgo de SST recurrente se puede reducir evitando usar tampones en las menstruaciones posteriores y empleando tratamiento antiestafilocócico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

208.3 Estafilococos coagulasa-negativos

James T. Gaensbauer y James K. Todd

En el momento presente hay aproximadamente 30 especies de estafilococos coagulasa-negativos **(SCoN)** que afectan o colonizan a los seres humanos. *Staphylococcus epidermidis* y, con menor frecuencia, *Staphylococcus hominis, S. haemolyticus* y otros, se hallan ampliamente distribuidos en la piel y son causas significativas de infección nosocomial, sobre todo en el torrente circulatorio de neonatos y huéspedes inmunocomprometidos, en pacientes quirúrgicos y en aquellos con catéteres permanentes y otros dispositivos médicos. *Staphylococcus saprophyticus* es una causa común de infección del tracto urinario (ITU). *Staphylococcus lugdunensis* viene siendo reconocido, cada vez más, como causa de infección potencialmente grave.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., los SCoN son la causa más común de infección hospitalaria, sobre todo en las UCIN. En muchos casos, el crecimiento de SCoN a partir de muestras clínicas representa contaminación de la piel más que causa de verdadera enfermedad, lo que plantea importantes desafíos a los profesionales clínicos y a los especialistas en el control de la infección. Los SCoN son habitantes habituales de la piel, la faringe, la boca, la vagina y la uretra humanas. *S. epidermidis* es la especie más frecuente y persistente, y representa el 65-90% de los estafilococos presentes en la piel y las mucosas. La colonización, en ocasiones con cepas adquiridas del personal sanitario, precede a la infección. Alternativamente, la inoculación directa durante la cirugía puede iniciar la infección de las derivaciones del LCR, de las válvulas protésicas o de los dispositivos vasculares permanentes. Por motivos epidemiológicos, los SCoN pueden identificarse con métodos moleculares.

PATOGENIA

Los SCoN producen una biopelícula protectora, o biopelícula de exopolisacárido, especialmente en dispositivos permanentes, que rodea al microorganismo y que puede potenciar la adhesión a cuerpos extraños, resistir la fagocitosis e impedir la penetración de los antibióticos. Sin embargo, la baja virulencia de los SCoN suele requerir la presencia de otro factor para el desarrollo de enfermedad clínica. Entre estos factores, el más significativo es la presencia de catéteres o dispositivos médicos permanentes, como los catéteres venosos centrales (CVC), las derivaciones de hemodiálisis e injertos, las derivaciones del LCR (meningitis), los catéteres de diálisis peritoneal (peritonitis), los cables de marcapasos y electrodos (infección local), las válvulas cardiacas protésicas (endocarditis) y las prótesis articulares (artritis). Otros factores de riesgo para el desarrollo de infección son una inmunidad inmadura o comprometida y una exposición significativa a antibióticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Los SCoN, en particular *S. epidermidis,* son la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, normalmente asociada a catéteres vasculares centrales. En los neonatos, la bacteriemia por SCoN, con o sin CVC, puede manifestarse como apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal, hematoquecia, meningitis en ausencia de pleocitosis del LCR y abscesos cutáneos. La persistencia de hemocultivos positivos hasta 2 semanas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado es común, sobre todo cuando no se retiran los catéteres. En la mayoría de los casos, la bacteriemia por SCoN es indolente y no se acompaña de *shock* séptico grave.

Endocarditis

La infección de una válvula cardiaca nativa o de la pared auricular secundariamente a un trombo infectado al final de una vía venosa central puede producir endocarditis. *S. epidermidis* y otros SCoN raramente provocan endocarditis subaguda de válvula nativa en pacientes previamente sanos sin CVC. Los SCoN son causa frecuente de endocarditis de válvula protésica, presumiblemente debido a la inoculación durante la cirugía. La infección del anillo de sutura de la válvula, con formación de absceso y disección, produce disfunción valvular, dehiscencia, arritmias u obstrucción de la válvula (v. cap. 464). *S. lugdunensis* se ha asociado cada vez con mayor frecuencia con infección grave del endocardio en adultos, pero no está claro su papel como patógeno significativo en pediatría.

Infección del catéter venoso central

Las vías venosas centrales se infectan a través del orificio de salida y del túnel subcutáneo, que proporcionan una vía directa hacia el torrente sanguíneo. *S. epidermidis* es el patógeno más frecuente, en parte debido a su elevada tasa de colonización cutánea. La septicemia de origen en la vía normalmente se manifiesta como fiebre y leucocitosis; puede haber inflamación y eritema en el lugar de salida o a lo largo del túnel subcutáneo. Pueden surgir complicaciones por trombosis del catéter. La gravedad de la enfermedad por SCoN, con frecuencia, es menor que en otras etiologías de infección del catéter.

Derivaciones del LCR

Los SCoN, introducidos durante la cirugía, son los patógenos que con más frecuencia se asocian con meningitis por derivación del LCR. La mayoría de las infecciones (70-80%) se dan en los 2 meses que siguen a la intervención y se manifiestan como signos meníngeos, fiebre, aumento de la presión intracraneal (cefalea) o peritonitis, por la posición intraabdominal del extremo distal del tubo de derivación.

Infecciones urinarias

S. saprophyticus es una de las causas más frecuentes de ITU primaria en las mujeres sexualmente activas. Las manifestaciones clínicas son simi-

lares a las características de la infección por *Escherichia coli* (v. cap. 553). Los SCoN causan también ITU asintomáticas en los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y tras cirugía del tracto urinario o trasplante.

DIAGNÓSTICO

Debido a que *S. epidermidis* es un saprofito cutáneo habitual que puede contaminar hemocultivos mal obtenidos, en ocasiones resulta difícil diferenciar entre bacteriemia y contaminación. Se debe sospechar bacteriemia verdadera cuando los hemocultivos crecen rápidamente (en menos de 24 horas), cuando más de un hemocultivo es positivo para la misma cepa de SCoN, cuando los cultivos tanto de la vía como de sitios periféricos son positivos y cuando se presentan signos y síntomas clínicos y analíticos compatibles con septicemia por SCoN, que se resuelven con el tratamiento adecuado. Ningún hemocultivo positivo para SCoN en un neonato o paciente con catéter intravascular debe considerarse contaminado sin valorar previamente los criterios expuestos y sin la exploración clínica del paciente. Antes de iniciar el tratamiento empírico en estos pacientes, es prudente obtener dos hemocultivos separados para facilitar la interpretación subsiguiente si crecen SCoN. Cada vez más, las técnicas de PCR permiten identificar rápidamente SCoN en hemocultivos positivos; su uso podría limitar la exposición innecesaria a antibióticos.

TRATAMIENTO

Como la mayoría de las cepas de SCoN son resistentes a meticilina, la **vancomicina** es el fármaco de elección inicial. La asociación de rifampicina a la vancomicina puede aumentar la eficacia antimicrobiana debido a la buena penetración de este antibiótico en los biopelículas de los dispositivos médicos implantados. En ciertas circunstancias, se puede considerar el empleo de otros antibióticos con buena actividad *in vitro* frente a SCoN, como linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina. Entre los antibióticos con potencial actividad se incluyen teicoplanina, clindamicina, levofloxacino y TMP-SMX. Lo ideal es retirar el catéter infectado. Sin embargo, esto no siempre es posible debido a las necesidades terapéuticas de la causa subyacente (p. ej., nutrición para el síndrome de intestino corto, quimioterapia para las neoplasias). Está indicado realizar una prueba con vancomicina i.v. (potencialmente añadiendo rifampicina) para intentar preservar la vía central si las manifestaciones sistémicas de infección no son graves. El tratamiento antibiótico administrado a través de un CVC infectado (alternando luces si es multiluz) y el empleo de sellado antibiótico junto con un tratamiento sistémico pueden aumentar la probabilidad de curar la septicemia de la vía con SCoN sin retirarla. Por lo general, hay que retirar las válvulas protésicas cardiacas y las derivaciones de LCR para tratar la infección de modo adecuado.

La **peritonitis** causada por *S. epidermidis* en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra infección que puede tratarse con antibióticos i.v. o intraperitoneales sin retirar el catéter de diálisis. Si el microorganismo es resistente a meticilina, la vancomicina ajustada a la función renal constituye un tratamiento adecuado. A diferencia de la mayoría de los SCoN, *S. saprophyticus* suele ser sensible a la meticilina y, por lo general, se puede tratar la ITU con una cefalosporina de primera generación (cefalexina), amoxicilina-ácido clavulánico o TMP-SMX.

PRONÓSTICO

La mayoría de los episodios de bacteriemia por SCoN responden bien a los antibióticos y a la retirada de los cuerpos extraños. Las neoplasias, la neutropenia y la infección de válvulas cardiacas nativas o protésicas se asocian con mal pronóstico. Los SCoN aumentan la morbilidad, el tiempo de hospitalización y la mortalidad en los pacientes con patología subyacente complicada.

PREVENCIÓN

Puede reducirse la morbilidad iatrogénica y la utilización de recursos debidas a hemocultivos contaminados con el empleo de guantes, con buenas técnicas de preparación de la piel y con la participación de personal bien preparado y específico para extraer los hemocultivos. La prevención de la infección por SCoN de las vías permanentes incluye unas técnicas básicas, como los «paquetes» de cuidados de vías centrales, que incorporan una buena higiene de manos, descontaminación de los centros conectores y los puertos antes del acceso, minimización de la frecuencia de acceso y recambio frecuente de las conexiones externas y materiales de infusión. Un ensayo clínico aleatorizado reciente, realizado en niños, observó que el empleo de catéteres impregnados con antibióticos reduce significativamente las bacteriemias asociadas a vía central.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 209
Streptococcus pneumoniae (neumococo)

Kacy A. Ramirez y Timothy R. Peters

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un patógeno muy importante que mata a más de 1 millón de niños cada año. La enfermedad neumocócica en la infancia es prevalente y generalmente grave, origina numerosos síndromes clínicos y es una causa importante de cuadros graves de neumonía, bacteriemia y meningitis. La resistencia antimicrobiana en el neumococo es un importante problema de salud pública, con un 15-30% de aislados en todo el mundo clasificados como **multirresistentes** (**MDR;** resistentes a tres o más clases de antibióticos). Las vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas de neumococo (**VPC**) elaboradas para los lactantes han tenido un gran éxito en el control de la enfermedad causada por los serotipos virulentos específicos de las vacunas. La vigilancia epidemiológica revela una ecología neumocócica dinámica con aparición de serotipos MDR muy virulentos. Nuestro mejor planteamiento para controlar esta amenaza a la salud infantil sigue siendo el esfuerzo en el desarrollo activo y la distribución de vacunas.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae es un diplococo grampositivo, con cápsula polisacárida y con forma de lanceta, que en ocasiones se presenta como cocos individuales o como cocos en cadenas. Se han identificado más de 90 serotipos, según los polisacáridos capsulares específicos. Los antisueros contra algunos polisacáridos neumocócicos presentan reacción cruzada con los de otros tipos neumocócicos, y definen serogrupos (p. ej., 6A y 6B). Las cepas encapsuladas producen las enfermedades más graves en los seres humanos. El material polisacárido capsular impide la fagocitosis. La virulencia se relaciona en parte con el tamaño capsular; sin embargo, puede variar notablemente entre distintos tipos neumocócicos con el mismo tamaño capsular.

En los medios sólidos, *S. pneumoniae* forma colonias umbilicadas no pigmentadas, rodeadas por una zona de hemólisis (α) incompleta. *S. pneumoniae* es soluble en bilis (10% desoxicolato) y es sensible a la optoquina. *S. pneumoniae* está íntimamente relacionado con los grupos viridans de *Streptococcus mitis,* que se solapan fenotípicamente con los neumococos. La definición de laboratorio convencional de los neumococos sigue dependiendo de la sensibilidad a bilis y optoquina, aunque existe una confusión considerable en la distinción entre neumococos y otros estreptococos α-hemolíticos. Las cápsulas neumocócicas pueden visualizarse en el microscopio y puede determinarse su grupo al exponer los microorganismos a antisueros tipo-específicos, que se combinan con su único polisacárido capsular, haciendo que la cápsula se vuelva refráctil (reacción de Quellung). Los anticuerpos específicos contra polisacáridos capsulares confieren protección en el huésped, ya que promueven la opsonización y la fagocitosis. Además, las células T $CD4^+$ tienen un papel directo en la inmunidad independiente de anticuerpos a la colonización neumocócica de la nasofaringe. Las vacunas conjugadas promueven la inmunidad mediada por células T y protegen frente a la colonización neumocócica, a diferencia de la vacuna polisacárida del neumococo (PPSV23) utilizada en adultos y ciertas poblaciones pediátricas de alto riesgo, que no afecta a la colonización nasofaríngea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre los 6 meses y los 5 años de edad son portadores de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de su vida. Generalmente, un individuo dado porta un único serotipo durante un largo periodo (45 días hasta 6 meses). El estado de portador no induce una inmunidad sistémica o local suficiente como para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado de portador neumocócico se alcanza durante los dos primeros años de vida y disminuye de forma gradual a partir de ese momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y durante el invierno; los menores porcentajes se alcanzan en verano. El estado de portador nasofaríngeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes del 21-59% en las estimaciones de prevalencia puntuales.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente **(VPC7)** en el año 2000, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F causaban la mayoría de las infecciones neumocócicas invasivas pediátricas en EE.UU. La introducción de las VPC dio lugar a una acusada disminución de las **infecciones neumocócicas invasivas (INI)** en niños. Sin embargo, en 2005, las INI comenzaron a aumentar ligeramente como consecuencia de un aumento de los serotipos no incluidos en las VPC7, sobre todo el serotipo 19A. La sustitución de serotipos puede ser el resultado de la expansión de unos serotipos no vacunales existentes, así como de tipos de neumococos de la vacuna que adquieren la cápsula polisacárida de un serotipo no vacunal **(cambio de serotipo).** Desde la introducción de la VPC13 en 2010 en EE.UU., ha habido un descenso en las INI causadas por los nuevos serotipos vacunales, incluido el 19A. Aún así, el serotipo 19A sigue siendo una causa importante de meningitis. Se ha producido una protección indirecta de las personas no vacunadas desde la introducción de las VPC, y esta protección grupal probablemente es el resultado de disminuciones en el estado de portador de serotipos virulentos de las vacunas neumocócicas.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía bacteriana, otitis media y meningitis bacteriana en niños. La menor capacidad de los niños menores de 2 años para producir anticuerpos contra los antígenos polisacáridos independientes de células T y la elevada prevalencia de colonización podrían explicar una mayor sensibilidad a la infección neumocócica y una menor eficacia de las vacunas polisacáridas. Los niños con mayor riesgo de infecciones neumocócicas son los que presentan anemia falciforme; asplenia; deficiencias en la inmunidad humoral (células B) y en el complemento; infección por VIH; algunas neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma); trastornos cardiacos, pulmonares o renales crónicos (en particular el síndrome nefrótico); fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) e implantes cocleares. En la tabla 209.1 se indican otros grupos de alto riesgo. Algunos indios americanos, nativos de Alaska y niños afroamericanos pueden tener también un mayor riesgo. Los niños menores de 5 años de edad en guarderías tienen un mayor riesgo (aproximadamente el doble) de padecer INI que otros niños. Los niños se ven afectados con más frecuencia que las niñas. Como los niños vacunados inmunocompetentes han tenido menos episodios de INI, la proporción de niños infectados con factores de riesgo inmunológico ha aumentado (se estima en un 20%).

La enfermedad neumocócica suele producirse de modo esporádico, pero puede diseminarse de persona a persona por la transmisión a través de gotitas del tracto respiratorio. *S. pneumoniae* es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en los pacientes con gripe. Durante las epidemias y las pandemias de gripe, la mayoría de las muertes son consecuencia de neumonía bacteriana, y el neumococo es el patógeno bacteriano predominante aislado en este contexto. La copatogenicidad neumocócica puede ser también importante en la enfermedad causada por otros virus respiratorios.

Tabla 209.1 Niños con mayor riesgo de infección neumocócica invasiva

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN
Niños inmunocompetentes	Cardiopatía crónica* Neumopatía crónica† Diabetes mellitus Fugas de líquido cefalorraquídeo Implante coclear
Niños con asplenia funcional o anatómica	Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños con inmunodepresión	Infección por VIH Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico Enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin; o trasplante de órgano sólido y médula ósea Inmunodeficiencia congénita‡ Defectos en la señal del receptor Toll-like (IRAK-4, IKBKG, MyD88) Defecto del gen *NEMO*

*Sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca.
†Incluido el asma si se trata con dosis altas de corticoides por vía oral.
‡Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o linfocitos T; deficiencias del complemento, sobre todo deficiencia de C1, C2, C3 y C4; y trastornos de la fagocitosis (se excluye la enfermedad granulomatosa crónica).
Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* 59(RR-11):1-18, 2010 (Table 2).

PATOGENIA

La invasión del huésped se ve afectada por numerosos factores. Mecanismos de defensa inespecíficos, como la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumococos. La aspiración de secreciones con neumococos se ve impedida por el reflejo epiglótico y por los cilios de las células del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio, a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales, hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumococos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) puede permitir la colonización y la subsiguiente infección por estos microorganismos en localizaciones normalmente estériles.

Los neumococos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar de las células epiteliales y deprime la función de los macrófagos y los neutrófilos alveolares. La fagocitosis puede verse alterada por las secreciones respiratorias y el exudado alveolar. En el pulmón y otros tejidos, la diseminación de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocitarias de la cápsula neumocócica. Los líquidos de la superficie del tracto respiratorio contienen solo pequeñas cantidades de inmunoglobulina G y son deficientes en complemento. Durante la inflamación, hay una entrada limitada de inmunoglobulina G, complemento y neutrófilos. Puede producirse fagocitosis de bacterias por los neutrófilos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumococos y facilitar la fagocitosis por los macrófagos alveolares. En los tejidos, los neumococos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo; o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (p. ej., senos paranasales). En la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de microorganismos en el torrente circulatorio y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumococos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la sangre y en el LCR se relacionan con mal pronóstico.

La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los niños con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica que en la población general. Este riesgo aumenta en los niños menores de 2 años, ya que, a dicha edad, la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy escasa. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en las personas asplénicas se relaciona con una opsonización deficiente de los neumococos y con la ausencia de depuración en el bazo de bacterias circulantes. Los niños con anemia falciforme presentan también déficit de la vía de la properdina independiente de anticuerpos, vía (alternativa) de la activación del complemento, además de asplenia funcional. Ambas vías del complemento contribuyen a la **opsonofagocitosis** neumocócica dependiente e independiente de anticuerpos. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpos anticapsulares, lo que aumenta la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpos y reduce notablemente, pero no elimina, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La deficiencia de muchos componentes del complemento (p. ej., C2 y C3) se asocia con infección piógena recurrente, incluida la infección por *S. pneumoniae.* La eficacia de la fagocitosis también está disminuida en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de células B y T (p. ej., agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (p. ej., síndrome nefrótico), y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsónico. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumococo depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos, y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumococos. Los niños con infección por VIH también presentan una elevada tasa de INI,

similar o mayor de la que presentan los niños con anemia falciforme, aunque las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la enfermedad neumocócica están relacionados con el foco anatómico de infección. Los síndromes más frecuentes son otitis media (v. capítulo 658), sinusitis (v. cap. 408), neumonía (fig. 209.1) (v. cap. 428) y septicemia (v. cap. 88). Antes del empleo rutinario de las VPC, el neumococo era responsable de más del 80% de los episodios de bacteriemia en niños de 3-36 meses con fiebre sin foco identificable (es decir, bacteriemia oculta). La bacteriemia puede seguirse de meningitis (v. cap. 621), osteomielitis (v. cap. 704), artritis supurativa o séptica (v. cap. 705), endocarditis (v. cap. 464) y, rara vez, abscesos cerebrales (v. cap. 622). La peritonitis primaria (v. cap. 398) puede darse en niños con derrames peritoneales debidos a síndrome nefrótico y otras afecciones que producen ascitis. En ocasiones, se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural, celulitis periorbitaria o meningitis. Puede producirse el síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 511.4) y coagulación intravascular diseminada como complicaciones raras de infecciones neumocócicas. También se produce conjuntivitis epidémica causada por neumococos encapsulados o no encapsulados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección neumocócica se establece a partir de la obtención de *S. pneumoniae* en el lugar de la infección, en la sangre o en líquido orgánico estéril. Aunque los neumococos pueden encontrarse en la nariz o en la garganta de los pacientes con otitis media, neumonía, septicemia o meningitis, los cultivos de estas localizaciones no son generalmente de utilidad para el diagnóstico, ya que no son indicativos de infección. Se deben obtener hemocultivos en los casos de niños con neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis, pericarditis o lesiones cutáneas gangrenosas. Debido a la implantación universal de la vacunación con las VPC, ha habido un descenso sustancial en la incidencia de bacteriemia oculta, pero aún deben considerarse los hemocultivos en los pacientes febriles con toxicidad clínica o leucocitosis significativa. Con frecuencia, la leucocitosis es pronunciada, con unos recuentos leucocitarios totales por encima de 15.000/µl. En los casos graves de enfermedad neumocócica, el recuento leucocitario puede ser bajo.

Los neumococos se identifican en los fluidos orgánicos como diplococos grampositivos con forma de lanceta. En los primeros momentos de la meningitis neumocócica se pueden observar múltiples bacterias en un LCR relativamente acelular. Con los actuales métodos de sistemas de monitorización continua de hemocultivos, el tiempo medio para aislar neumococos es de 14-15 horas. Las pruebas neumocócicas de aglutinación en látex disponibles en el mercado para detectar neumococo en orina o en otras localizaciones tienen baja sensibilidad y añaden poco a los resultados obtenidos con la tinción de Gram y los cultivos estándar de los fluidos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex es más específica y sensible que el cultivo pleural de LCR y de sangre, particularmente en pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico. Otras pruebas, como la detección de antígeno urinario específico de serotipo, no han sido validadas.

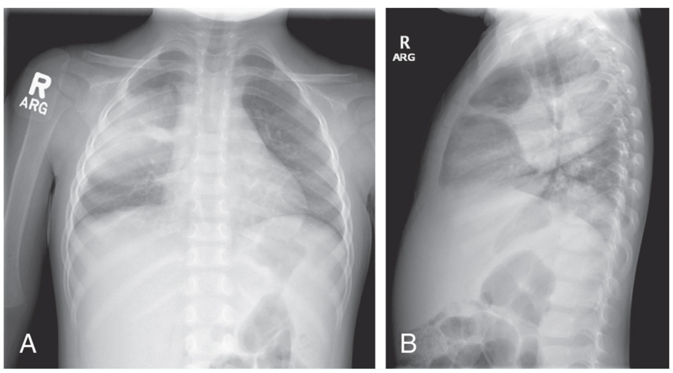

Fig. 209.1 Neumonía bacteriana. Neumonía «redonda» causada por *Streptococcus pneumoniae* en una niña de 2 años de edad con historia de 2 días de tos, fiebre alta, leucocitosis y dolor en la región lumbar.

TRATAMIENTO

La resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae* continúa siendo un importante problema sanitario, en especial en relación con el amplio uso de los β-lactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas. Los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F son los que más comúnmente se asocian con resistencia a la penicilina. Por tanto, la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalente y 13-valente (**VPC7** y **VPC13**) ha alterado los patrones de resistencia antimicrobiana.

La resistencia neumocócica a la penicilina y a las cefalosporinas de espectro extendido cefotaxima y ceftriaxona viene definida por la concentración mínima inhibitoria (CMI), así como por el síndrome clínico. Los neumococos se consideran *sensibles, intermedios* o *resistentes* a diversos agentes antibacterianos, en función de los puntos de corte de las CMI. Para los pacientes con meningitis neumocócica, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI igual o mayor de 0,06 µg/ml, y las cepas resistentes a penicilina, una CMI de 0,12 µg/ml o más. En los pacientes con infecciones neumocócicas no meníngeas, los puntos de corte son mayores; en particular, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI de 2 µg/ml o más, y las cepas resistentes a penicilina de 8 µg/ml o más. En los pacientes con meningitis, las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 0,5 µg/ml o menos, y las cepas resistentes de 2 µg/ml o menos. En los pacientes con enfermedad neumocócica no meníngea, los puntos de corte son mayores, y las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 1 µg/ml o menos, y las cepas resistentes de 4 µg/ml o más. En los casos en los que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, *debe realizarse la prueba D* para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si la prueba D es positiva, no debe emplearse clindamicina para completar el tratamiento del paciente. Más del 30% de los aislados neumocócicos son resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX); la resistencia a levofloxacino es baja, pero también se ha descrito. Todos los aislados en los niños con infección grave se someterán a pruebas de sensibilidad antibiótica, dada la diseminación generalizada de cepas neumocócicas MDR. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia a la vancomicina, pero se han descrito neumococos tolerantes a la vancomicina que son eliminados a un ritmo más lento y que pueden estar asociados con una peor evolución clínica. El linezolid es una oxazolidinona con actividad contra microorganismos grampositivos MDR, incluido *Pneumococcus,* y se ha utilizado en el tratamiento de neumonías, meningitis y otitis graves por neumococos MDR. A pesar de los estudios iniciales favorables, el empleo de este fármaco se ve limitado por la mielosupresión y por su elevado coste, y se ha descrito resistencia a linezolid en *Pneumococcus.*

Los niños de 1 mes de edad o mayores con sospecha de meningitis neumocócica deben ser tratados con **vancomicina** (60 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 6 horas) y dosis altas de **cefotaxima** (300 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 8 horas) o **ceftriaxona** (100 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 12 horas). La meningitis neumocócica demostrada puede tratarse con penicilina sola o cefotaxima o ceftriaxona sola si el aislado es sensible. Si el microorganismo no es sensible (es decir, intermedio o completamente resistente) a penicilina pero es sensible a cefotaxima y ceftriaxona, la meningitis neumocócica puede tratarse con cefotaxima o ceftriaxona sola. Sin embargo, si el microorganismo no es sensible a la penicilina ni a la cefotaxima o ceftriaxona, la meningitis neumocócica debe tratarse con una combinación de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona, no con vancomicina sola, y se debe considerar añadir **rifampicina.** Algunos expertos recomiendan emplear corticoides en la meningitis neumocócica en el comienzo de la enfermedad, pero no se dispone de datos que demuestren un claro beneficio en niños.

La guía de la Infectious Diseases Society of America publicada en 2011 recomendaba **amoxicilina** como tratamiento de primera línea de la neumonía adquirida en la comunidad en lactantes y niños preescolares previamente sanos y con inmunizaciones apropiadas con neumonía de leve a moderada. Se puede administrar **ampicilina** o **penicilina G** al lactante o al niño en edad escolar plenamente inmunizado ingresado en una sala hospitalaria con neumonía adquirida en la comunidad no complicada, cuando los datos epidemiológicos locales demuestren una ausencia de altos niveles de resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* invasivo. Debe prescribirse tratamiento empírico con una **cefalosporina de tercera generación** (ceftriaxona o cefotaxima) parenteral en lactantes y niños no plenamente inmunizados que se encuentren hospitalizados, en regiones en las que la epidemiología local de las cepas neumocócicas invasivas documente una resistencia generalizada a penicilina, o en lactantes y niños con infección grave, incluidos los que tengan empiema. No se ha demostrado que agentes no β-lactámicos, como la vancomicina, sean más eficaces que las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de

Tabla 209.2 Comparación de las vacunas neumocócicas aprobadas en EE.UU.*

PROTEÍNA PORTADORA	POLISACÁRIDOS CAPSULARES NEUMOCÓCICOS	CASA FABRICANTE
Proteína CRM_{197} de difteria	**4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**	Wyeth Lederle (PCV7, Prevnar)
Proteína CRM_{197} de difteria	1, 3, **4,** 5, 6A, **6B,** 7F, **9V, 14, 18C,** 19A, **19F, 23F**	Wyeth Lederle (PCV13, Prevnar 13)
Ninguna	1, 2, 3, **4,** 5, **6B,** 7F, 8, 9N, **9V,** 10A, 11A, 12F, **14,** 15B, 17F, **18C,** 19A, **19F,** 20, 22F, 23F, 33F	Sanofi Pasteur MSD (PPSV23, Pneumovax II)

*En **negrita** los serotipos VPC7.

la neumonía neumocócica, dado el grado de resistencia antimicrobiana observado en la actualidad en EE.UU.

Las dosis más altas de amoxicilina (80-100 mg/kg/24 horas) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la otitis media causada por cepas no sensibles a penicilina. Si el paciente no mejora con el tratamiento antibiótico inicial, los fármacos alternativos deben ser activos contra neumococos no sensibles a la penicilina así como contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* productores de β-lactamasa. Estos antibióticos incluyen amoxicilina-ácido clavulánico oral a dosis altas (en la formulación 14:1 para reducir el riesgo de diarrea), cefdinir y cefpodoxima o cefuroxima orales; o un ciclo de 3 días de ceftriaxona intramuscular (i.m.) si el paciente no tolera el tratamiento por vía oral. El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica debe basarse en los patrones de sensibilidad en las comunidades específicas.

En el caso de individuos con reacciones alérgicas a la penicilina no tipo 1, se pueden usar cefalosporinas (a dosis estándar). En el caso de reacciones alérgicas tipo 1 (inmediatas, anafilácticas) a antibióticos β-lactámicos, las alternativas son clindamicina y levofloxacino, dependiendo del sitio de infección (p. ej., clindamicina en infecciones neumocócicas no meningitis). La TMP-SMX también se puede usar en cepas sensibles, pero la eritromicina (o macrólidos relacionados, como la azitromicina y la claritromicina) deben evitarse por sus altas tasas de resistencia.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y el número de microorganismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y la extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensitiva en el 20-30% de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.

PREVENCIÓN

Las VPC han dado lugar a una notable disminución de las INI en niños. Las VPC producen respuestas de anticuerpos protectoras en el 90% de los lactantes cuando se administran a los 2, 4 y 6 meses de edad, y se observan respuestas potenciadas manifiestas (p. ej., memoria inmunológica) cuando se administran dosis de las vacunas a los 12-15 meses de edad (tabla 209.2). En un gran estudio clínico se demostró que la VPC7 reduce la enfermedad invasiva causada por serotipos vacunales hasta en un 97%, y que reduce la enfermedad invasiva causada por todos los serotipos, incluidos los que no se hallan en la vacuna, en un 89%. Los niños que recibieron VPC7 tuvieron un 7% menos de episodios de otitis media aguda y se sometieron un 20% menos a la colocación de tubos de timpanostomía que los niños que no habían sido vacunados. Tras la vacunación con la VPC13, se ha observado una reducción del 64% en las INI causadas por serotipos vacunales, particularmente en niños menores de 5 años. El número de aislados neumocócicos y el porcentaje de aislados con alto nivel de resistencia a penicilina en cultivos de niños con otitis media o mastoiditis ha disminuido enormemente, fundamentalmente relacionado con la reducción de las infecciones por serotipo 19A. Tras la introducción de la VPC13 en EE.UU., se han reducido las tasas de hospitalización por neumonía neumocócica. El número de casos de meningitis neumocócica en niños no ha variado, pero la proporción de serotipos VPC13 ha disminuido. Además, las vacunas neumocócicas conjugadas reducen significativamente el estado de portador nasofaríngeo de los serotipos de las vacunas. Las VPC han disminuido significativamente las tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños con enfermedad de células falciformes, y los estudios sugieren una protección sustancial de los niños infectados por VIH y en los adultos esplenectomizados. Entre

Tabla 209.3 Calendario de vacunación de rutina recomendado para la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VPC13) en lactantes y niños que no hayan recibido dosis previas de la vacuna heptavalente (VPC7) o VPC13, por edad en la primera dosis; EE.UU., 2010

EDAD EN LA PRIMERA DOSIS (MESES)	SERIE PRIMARIA DE VPC13*	DOSIS DE RECUERDO DE VPC13†
2-6	3 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
7-11	2 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
12-23	2 dosis	—
24-59 (niños sanos)	1 dosis	—
24-71 (niños con ciertas enfermedades crónicas o inmunodepresión‡)	2 dosis	—

*El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas, excepto en niños vacunados antes de los 12 meses de edad, en los que el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. La edad mínima para la administración de la primera dosis es de 6 semanas.
†Administrada al menos 8 semanas después de la dosis previa.
‡Véase la tabla 209.1.
De Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* 59(RR-11):1-18 (Table 8); 59:258-261, 2010 (Table 3).

los efectos secundarios descritos tras la administración de la VPC, se incluyen inflamación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles.

Es impredecible la respuesta inmunitaria y la eficacia después de la administración de vacunas neumocócicas polisacáridas (PPSV23) en niños menores de 2 años de edad. La PPSV23 contiene polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos, responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. Es controvertida la eficacia clínica de la PPSV23 y los resultados han aportado resultados contradictorios.

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC13 en un calendario de inmunización primaria, de los lactantes previamente no vacunados y para la transición de los parcialmente vacunados con VPC7 (tabla 209.3). Los niños de alto riesgo de 2 años de edad o menores, como aquellos con asplenia; anemia falciforme; algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos); infección por VIH; implante coclear; filtrado de LCR; diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, cardiaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico) también se benefician de la PPSV23 administrada después de los 2 años de edad tras una estimulación previa con las dosis pautadas de VPC13. Así, se recomienda que los niños mayores de 2 años con estas enfermedades de base reciban una vacunación suplementaria con PPSV23. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera en las personas mayores de 2 años inmunocomprometidas, con enfermedad de células falciformes o con asplenia funcional o anatómica. Se han realizado unas recomendaciones adicionales para niños de alto riesgo de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años (tabla 209.4).

Tabla 209.4 Afecciones médicas u otras indicaciones para la administración de VPC13* e indicaciones para la administración de PPSV23† y revacunación en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años‡

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN MÉDICA SUBYACENTE	VPC13 RECOMENDADA	PPSV23 RECOMENDADA	REVACUNACIÓN 5 AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Personas inmunocompetentes	Cardiopatía crónica§		✓	
	Neumopatía crónica‖		✓	
	Diabetes mellitus		✓	
	Fugas de líquido cefalorraquídeo	✓	✓	
	Implantes cocleares	✓	✓	
	Alcoholismo		✓	
	Hepatopatía crónica		✓	
	Fumadores de cigarrillos		✓	
Personas con asplenia anatómica o funcional	Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinopatías	✓	✓	✓
	Asplenia congénita o adquirida	✓	✓	✓
Personas inmunocomprometidas	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas¶	✓	✓	✓
	Infección por el VIH	✓	✓	✓
	Insuficiencia renal crónica	✓	✓	✓
	Síndrome nefrótico	✓	✓	✓
	Leucemia	✓	✓	✓
	Linfoma	✓	✓	✓
	Enfermedad de Hodgkin	✓	✓	✓
	Neoplasia generalizada	✓	✓	✓
	Inmunosupresión iatrogénica**	✓	✓	✓
	Trasplante de órgano sólido	✓	✓	✓
	Mieloma múltiple	✓	✓	✓

*Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.
†Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.
‡Desde 2010 se ha recomendado que reciban la VPC13 los niños de 2-5 años de edad con afecciones crónicas (p. ej., cardiopatía, diabetes), afecciones con inmunocompromiso (p. ej., VIH), asplenia funcional o anatómica (incluida la enfermedad de células falciformes), fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, y que previamente no han recibido VPC13.
§Incluidas la insuficiencia cardiaca congestiva y miocardiopatías.
‖Incluidos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.
¶Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o de linfocitos T, deficiencias del complemento (sobre todo deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y trastornos de la fagocitosis (excepto la enfermedad granulomatosa crónica).
**Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluidos los corticoides sistémicos a largo plazo y la radioterapia.
De Centers for Disease Control and Prevention: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 62:521-524, 2013.

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal. Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padezcan asplenia o anemia falciforme. La penicilina V potásica oral (125 mg dos veces al día en niños menores de 3 años; 250 mg dos veces al día en niños de 3 años o mayores) disminuye la incidencia de septicemia neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatina i.m. una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas en los niños de 27 kg o más) también confiere una profilaxis adecuada. La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral, hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico.

Dado el rápido surgimiento de neumococos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la profilaxis no resulta fiable para prevenir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados, independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **210**

Estreptococo del grupo A

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

El estreptococo del grupo A **(EGA),** también conocido como *Streptococcus pyogenes,* es una causa frecuente de infección de la vía respiratoria superior (faringitis) y de la piel (impétigo, pioderma) en los niños; con menor frecuencia, causa celulitis perianal, vaginitis, septicemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis, celulitis, onfalitis y otras infecciones. Este microorganismo causa también entidades clínicas distintivas (la escarlatina y la erisipela), así como el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante monomicrobiana. El EGA también origina dos complicaciones no supurativas potencialmente graves: la fiebre reumática (v. caps. 210.1 y 465) y la glomerulonefritis aguda (v. cap. 537.4).

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo A son bacterias grampositivas con forma cocoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en los hematíes de mamífero (típicamente de carnero). La zona de hemólisis completa que rodea a las colonias crecidas en agar sangre distingue las especies β-hemolíticas (hemólisis completa) de las α-hemolíticas (hemólisis parcial o verde) y las γ (no hemolíticas). Los

estreptococos β-hemolíticos pueden dividirse en grupos según el polisacárido específico de grupo **(hidrato de carbono C de Lancefield),** que se localiza en la pared celular de la bacteria. Se han identificado más de 20 grupos serológicos, designados con las letras A-V. El grupaje serológico con el método de Lancefield es muy preciso, pero los microorganismos del grupo A se pueden identificar más rápidamente por cualquiera de los muchos procedimientos de aglutinación en látex, coaglutinación, pruebas moleculares o enzimoinmunoanálisis. Las cepas del grupo A también pueden diferenciarse de los otros grupos por su diferente sensibilidad a bacitracina. Un disco con 0,04 unidades de bacitracina inhibe el crecimiento de la mayoría de las cepas del grupo A, mientras que los otros grupos, en general, son resistentes a este antibiótico. Este método tiene una exactitud de aproximadamente el 95%. Los EGA pueden subdividirse en más de 220 serotipos en función del antígeno **proteína M,** que se localiza en la superficie celular y en las fimbrias que se proyectan desde el borde externo de la célula. En la actualidad, un planteamiento molecular de tipificación de la proteína M de los aislados de EGA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la secuenciación de la porción terminal del gen *emm* del EGA que codifica la proteína M. Empleando la tipificación *emm,* se han identificado más de 220 tipos M distintos, con una excelente correlación entre los serotipos conocidos y los tipos *emm.* Los tipos *emm* pueden agruparse en *clusters* de *emm* que comparten propiedades estructurales y de unión. La inmunidad se basa en gran medida en la actividad opsónica tipo-específica de los anticuerpos anti-M.

La serotipificación M/*emm* es de gran valor en los estudios epidemiológicos; de hecho, algunas enfermedades específicas por estreptococo del grupo A tienden a asociarse con ciertos tipos M. Los tipos 1, 12, 28, 4, 3 y 2 (en este orden) son las causas más comunes de faringitis estreptocócicas no complicadas en EE.UU. Los tipos M habitualmente asociados con faringitis rara vez son causa de infección cutánea, y los tipos M que se asocian con infecciones cutáneas rara vez son causa de faringitis. Unas pocas cepas **faríngeas** (p. ej., tipo M 12) se asocian con glomerulonefritis, pero muchas más cepas **cutáneas** (p. ej., tipos M 49, 55, 57 y 60) se consideran nefritogénicas. Varios serotipos faríngeos (p. ej., tipos M 1, 3, 5, 6, 18 y 29), pero ninguna de las cepas cutáneas, se asocian con **fiebre reumática aguda** en Norteamérica. El potencial reumatogénico no depende únicamente del serotipo, sino que es probablemente una característica de cepas específicas dentro de varios serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituimos el reservorio natural de EGA. Estas bacterias son muy transmisibles y pueden ocasionar enfermedad en individuos normales de todas las edades que no tengan inmunidad tipo-específica contra el serotipo implicado. En los neonatos es una enfermedad rara en los países desarrollados, probablemente debido a los anticuerpos maternos adquiridos. La incidencia de infecciones faríngeas es mayor entre los niños de 5-15 años, especialmente en los escolares más pequeños. Estas infecciones son más frecuentes en las regiones del norte de EE.UU., en particular durante el invierno y el principio de la primavera. Los niños con faringitis aguda no tratada diseminan el EGA a través de las gotitas de saliva de la vía respiratoria y de las secreciones nasales. La transmisión se ve favorecida por el contacto estrecho, por lo que el colegio, los barracones militares y el hogar constituyen ambientes de importante diseminación. El periodo de incubación de la faringitis es de 2-5 días. Los últimos datos sugieren que el EGA tiene potencial para convertirse en un patógeno importante de la vía respiratoria superior y para producir brotes de enfermedad en guarderías. Los alimentos contaminados con EGA ocasionalmente pueden producir brotes agudos de faringoamigdalitis. Los niños dejan de ser infectivos, en general, 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Los portadores faríngeos crónicos del EGA rara vez transmiten ese microorganismo a los demás.

El **pioderma estreptocócico (impétigo)** se produce con mayor frecuencia durante el verano y en climas templados, o durante todo el año en climas cálidos, cuando se expone la piel y se producen abrasiones y picaduras de insectos (v. cap. 685). La colonización de la piel sana por el EGA suele preceder al desarrollo del impétigo. Debido a que el EGA no puede penetrar la piel intacta, las lesiones impetiginosas y otras infecciones cutáneas se suelen dar en las localizaciones de lesiones abiertas (p. ej., picaduras de insectos, heridas traumáticas o quemaduras). Aunque los serotipos que causan el impétigo pueden colonizar la faringe, la diseminación se produce, por lo general, de piel a piel, no por vía respiratoria. Las uñas de las manos y la región perianal pueden ser asiento de EGA y desempeñar un papel en la diseminación del impétigo. Es frecuente encontrar casos múltiples de impétigo en la misma familia. Tanto el impétigo como la faringitis se producen con más frecuencia en niños que viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene.

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de infecciones estreptocócicas del grupo A **invasivas graves,** como la bacteriemia, el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. La incidencia parece ser mayor en los más pequeños y en los ancianos. Antes del empleo de rutina de la vacuna de la varicela, el factor de riesgo de infección invasiva por EGA identificado con más frecuencia en los niños era la varicela. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la infección por VIH, el consumo de drogas por vía intravenosa y la enfermedad pulmonar o cardiaca crónica. En casi un 50% de los casos de infección invasiva grave por EGA se desconoce la puerta de entrada; en la mayoría de ellos se cree que es la piel o, con mucha menor frecuencia, las membranas mucosas. Rara vez una faringitis por EGA clínicamente manifiesta se sigue de una enfermedad invasiva grave.

PATOGENIA

La virulencia de los estreptococos del grupo A depende principalmente de la proteína M; las cepas ricas en esta proteína resisten a la fagocitosis en sangre humana fresca, mientras que las cepas M-negativas no son resistentes. La proteína M estimula la producción de anticuerpos opsonofagocíticos protectores que son tipo-específicos y protegen frente a la infección por un tipo M homólogo pero mucho menos frente a otros tipos M. Por tanto, durante la infancia y la adolescencia son frecuentes las infecciones por múltiples estreptococos del grupo A atribuibles a tipos M distintos. En la edad adulta, los individuos probablemente son inmunes a muchos de los tipos M frecuentes en el medio ambiente.

El EGA produce una gran variedad de enzimas extracelulares y toxinas, incluidas las toxinas eritrogénicas (conocidas como *exotoxinas pirogénicas estreptocócicas*). Las **exotoxinas pirogénicas estreptocócicas** A, C y SSA, solas o en combinación, son responsables del **exantema de la escarlatina** y son elaboradas por estreptococos que contienen un bacteriófago particular. Estas exotoxinas estimulan la formación de anticuerpos antitoxina específicos, que proporcionan inmunidad contra el exantema escarlatiniforme pero no contra otras infecciones estreptocócicas. Los EGA pueden producir hasta 12 exotoxinas pirogénicas diferentes y son posibles brotes repetidos de escarlatina. Las mutaciones en genes promotoras de varios genes de virulencia, incluidas las exotoxinas pirogénicas, así como algunas exotoxinas recientemente descubiertas, parecen estar implicadas en la patogenia de la enfermedad estreptocócica del grupo A invasiva, incluido el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico.

Aún no se ha establecido la importancia de otras toxinas y enzimas estreptocócicas en las enfermedades humanas. Muchas de estas sustancias extracelulares también son antigénicas y estimulan la producción de anticuerpos tras la infección. Sin embargo, estos anticuerpos no confieren inmunidad. Es útil medirlos para establecer evidencia de una infección estreptocócica reciente, con el fin de ayudar a realizar el diagnóstico de enfermedades postinfecciosas. Las pruebas de anticuerpos antiestreptolisina O y anti-ADNasa B son las determinaciones de anticuerpos que se utilizan con más frecuencia. Debido a que la respuesta inmunitaria a los antígenos extracelulares varía entre los individuos, así como con el lugar de infección, a veces es necesario medir otros anticuerpos estreptocócicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por EGA más frecuentes afectan a la vía respiratoria, la piel y los tejidos blandos.

Infecciones de la vía respiratoria

El EGA es una causa importante de **faringitis** aguda (v. cap. 409) y neumonía (v. cap. 428).

Escarlatina

La escarlatina es una faringitis asociada a un exantema característico causada por EGA productor de **exotoxina pirogénica** (toxina eritrogénica) en individuos que no disponen de anticuerpos antitoxina. Esta enfermedad aparece con menos frecuencia y es menos virulenta que en el pasado, pero su incidencia es cíclica y depende de la prevalencia de las cepas productoras de toxinas y del estado inmunitario de la población. Las vías de transmisión, la distribución por edades y otras características epidemiológicas son similares a las de la faringitis por estreptococo del grupo A.

El exantema aparece a las 24-48 horas tras el inicio de los síntomas, pero también puede constituir uno de los primeros signos de la enfermedad (fig. 210.1*A*). Habitualmente, empieza alrededor del cuello y se extiende por el tronco y las extremidades. Se trata de una erupción difusa,

Fig. 210.1 Escarlatina. **A,** Exantema punteado, eritematoso (segundo día). **B,** Lengua blanca aframbuesada (primer día). **C,** Lengua roja aframbuesada (tercer día). *(Por cortesía del Dr. Franklin H. Top, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes. De Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: Krugman's infectious diseases of children, ed 11, Philadelphia, 2004, Mosby, Plate 53.)*

eritematosa, papular, que produce una coloración roja intensa de la piel, que se blanquea a la presión. En general, es más intensa a lo largo del pliegue del codo, las axilas y las ingles (líneas de Pastia). La piel adquiere un aspecto anserino y se vuelve áspera al tacto. Las mejillas están con frecuencia eritematosas y se observa palidez alrededor de la boca. Al cabo de 3-4 días, el exantema empieza a apagarse y aparece una **descamación,** primero en la cara y que luego progresa caudalmente, con un aspecto similar a la descamación que se produce tras una quemadura solar leve. En ocasiones puede producirse una descamación en sábana alrededor de los márgenes libres de las uñas, las palmas y las plantas. La exploración faríngea de un paciente con escarlatina muestra los mismos hallazgos que en las faringitis por estreptococos del grupo A. Además, la lengua suele ser saburral y presentar papilas engrosadas (fig. 210.1*B*). Tras la descamación, las papilas enrojecidas se hacen prominentes y la lengua adquiere un aspecto aframbuesado (fig. 210.1*C*).

La escarlatina típica no resulta difícil de diagnosticar; sin embargo, la forma leve, con hallazgos faríngeos equívocos, puede confundirse con exantemas virales, enfermedad de Kawasaki y erupciones relacionadas con fármacos. Las infecciones estafilocócicas a veces se asocian con un exantema escarlatiniforme. Suele resultar de bastante ayuda el antecedente de exposición reciente a una infección por EGA. La identificación de un EGA en la faringe confirma el diagnóstico.

Impétigo

Tradicionalmente, el impétigo (o pioderma) se ha clasificado en dos formas clínicas: ampolloso y no ampolloso (v. cap. 685). La forma más frecuente es el **impétigo no ampolloso.** Se trata de una infección superficial de la piel que, en un principio, aparece como una lesión papulovesicular discreta rodeada por un área localizada de eritema. Rápidamente, las vesículas se vuelven purulentas y se recubren de una costra gruesa confluente de color ámbar que da la impresión de estar adherida a la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, pero son más frecuentes en la cara y las extremidades. Sin tratamiento, el impétigo no ampolloso se comporta como una enfermedad leve pero crónica; se extiende con frecuencia a otras partes del cuerpo, aunque en ocasiones es autolimitada. Es habitual encontrar **linfadenitis** regional. No suele acompañarse de fiebre ni otros síntomas o signos sistémicos. En las infecciones activas por EGA de la nasofaringe se observan excoriaciones impetiginizadas alrededor de la nariz, sobre todo en los niños pequeños. No obstante, el impétigo rara vez se asocia a una infección estreptocócica clara de las vías respiratorias superiores.

El **impétigo ampolloso** es menos frecuente y se suele producir en neonatos y en lactantes pequeños. Se caracteriza por ampollas flácidas transparentes, en general de menos de 3 cm de diámetro, que aparecen sobre piel previamente sana. La distribución habitual incluye la cara, las nalgas, el tronco y el periné.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que *Staphylococcus aureus* era el único patógeno responsable del impétigo ampolloso, ha existido cierta confusión en torno a los microorganismos responsables del impétigo no ampolloso. En la mayoría de los casos de este tipo de impétigo, se aísla EGA o *S. aureus,* o bien una combinación de ambos microorganismos. Los primeros estudios sugerían que el EGA era el agente causal de la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso, y que *S. aureus* no era más que un invasor secundario. Sin embargo, *S. aureus* ha aparecido recientemente como agente causal en la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso. La única forma de distinguir el impétigo no ampolloso por *S. aureus* del causado por EGA es el cultivo de las lesiones.

Tabla 210.1 Definición del síndrome del *shock* tóxico estreptocócico

CRITERIOS CLÍNICOS
Hipotensión y dos o más de los siguientes:
Disfunción renal
Coagulopatía
Afectación hepática
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Exantema eritematoso macular generalizado
Necrosis de tejidos blandos
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente estéril
DIAGNÓSTICO PROBABLE
Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente no estéril

Erisipela

La erisipela es, en la actualidad, una infección aguda por EGA relativamente rara que afecta a las capas profundas de la piel y al tejido conjuntivo subyacente. La piel sobre la zona afectada presenta inflamación y enrojecimiento, y es dolorosa. A veces hay ampollas superficiales. El signo más característico es un borde claramente definido y ligeramente elevado. En ocasiones, desde los márgenes de la lesión, se proyectan líneas rojizas de linfangitis. El comienzo es súbito y suele presentar signos y síntomas de infección sistémica, como fiebre alta. Los cultivos obtenidos por medio de aspirado con aguja del borde de avance de la lesión suelen revelar el agente causal.

Dermatitis perianal

La dermatitis perianal, también llamada celulitis perianal o **enfermedad perianal estreptocócica,** es una entidad diferenciada caracterizada por un eritema perianal bien delimitado, asociado con prurito anal, defecación dolorosa y, ocasionalmente, heces manchadas con hilos de sangre. La mayoría de los pacientes son niños de 2 a 7 años (intervalo: 18 días a 12 años). La exploración muestra un eritema perianal de color entre rosa y rojo intenso, no elevado, con márgenes bien delimitados, que se extiende hasta 2 cm desde el ano. El eritema puede afectar también a la vulva y la vagina. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y, especialmente cuando son crónicas, pueden dar lugar a fisuras y sangrados. Los síntomas sistémicos y la fiebre no suelen ser habituales. El cultivo o una prueba estreptocócica rápida de una muestra perianal obtenida con torunda mostrará los estreptococos del grupo A o detectará el antígeno.

Vaginitis

El EGA es una causa frecuente de vaginitis en las niñas prepúberes (v. cap. 564). Las pacientes presentan un flujo seroso, un marcado eritema e irritación vulvar, que se acompaña de molestias al caminar y al orinar.

Enfermedad invasiva grave

La infección invasiva por EGA se define por el aislamiento de EGA en una localización corporal normalmente estéril, e incluye tres síndromes que se superponen. El primero es el **síndrome del *shock* tóxico (SST) por EGA,** que se diferencia de otros tipos de infecciones invasivas por EGA por la presencia de *shock* y fallo multiorgánico en estadios evolutivos tempranos de la infección (tabla 210.1). El segundo es la **fascitis necrosante**

por EGA, caracterizada por una necrosis local extensa del tejido blando subcutáneo y de la piel. El tercero es el grupo de **infecciones focales y sistémicas** que no reúnen criterios de SST ni de fascitis necrosante, y que incluye bacteriemia sin foco identificable, meningitis, neumonía, peritonitis, septicemia puerperal, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas. El SST por EGA, la fascitis necrosante y las infecciones focales y sistémicas pueden estar presentes en cualquier combinación.

El mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasivas graves por EGA, incluidos el SST estreptocócico y la fascitis necrosante, aún no se han definido por completo, pero se sospecha con fuerza que hay una asociación con exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. Al menos dos de las tres exotoxinas pirogénicas estreptocócicas originales (A y C), las exotoxinas recientemente descubiertas y las que quedan aún por descubrir actúan como **superantígenos** que estimulan una activación y una proliferación intensas de los linfocitos T y de los macrófagos, que resultan en la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas son capaces de inducir *shock* y lesión tisular, y se cree que median en muchas de las manifestaciones clínicas de las infecciones invasivas graves por EGA.

DIAGNÓSTICO

Al decidir si se debe realizar una prueba microbiológica en un paciente con faringitis aguda, se deben tener en cuenta la clínica y la epidemiología. Suele resultar útil el antecedente de contacto con un caso bien documentado de faringitis por EGA, así como una alerta de alta prevalencia de infecciones por EGA en la comunidad. Los signos y los síntomas de las faringitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen demasiado como para permitir una precisión diagnóstica suficiente solamente a partir de la clínica. El diagnóstico clínico de certeza de las faringitis por EGA no lo pueden hacer con razonable exactitud ni siquiera los profesionales clínicos más experimentados, por lo que se requiere una confirmación de laboratorio; la única excepción a esta afirmación son los pacientes con manifiestos signos y síntomas virales (p. ej., rinorrea, tos, úlceras bucales y ronquera) que, por lo general, no necesitan una prueba diagnóstica.

La prueba estándar para la documentación de la presencia de EGA y para la confirmación del diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica aguda sigue siendo el cultivo faríngeo, en una placa de agar sangre de carnero, de una muestra obtenida con torunda. Cuando se realiza de manera correcta, un único cultivo faríngeo tiene una sensibilidad del 90-95% para la detección de EGA en la faringe.

La desventaja significativa de este cultivo es el retraso (mínimo 24 horas) en la obtención de los resultados. Se dispone de pruebas de **detección rápida de antígenos de estreptococo** para la identificación de EGA directamente del escobillado faríngeo. Respecto al cultivo, estas pruebas ofrecen la ventaja de la velocidad de obtención de resultados, con frecuencia en menos de 10-15 minutos. La identificación y el tratamiento rápidos de las faringitis estreptocócicas pueden reducir el riesgo de transmisión del estreptococo, lo que permite una pronta reincorporación del paciente a la escuela o al trabajo y reduce la morbilidad aguda por esta dolencia.

Casi todas las pruebas de detección rápida de antígenos tienen una especificidad de más del 95% cuando se comparan con los cultivos en agar sangre. Los falsos positivos son muy raros, por lo que se pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en una prueba de resultado positivo con total confianza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es del 80-90%, a veces inferior, al compararlas con los cultivos en agar sangre. Así pues, una prueba rápida negativa no excluye completamente la presencia de EGA, y debe realizarse un cultivo faríngeo de confirmación en niños y adolescentes, pero no necesariamente en adultos, que presentan un riesgo excepcionalmente bajo de desarrollo de fiebre reumática aguda. No se dispone de estudios definitivos para determinar si algunas pruebas de detección antigénica rápida son significativamente más sensibles que otras y si cualquiera de estas pruebas es lo suficientemente sensible para utilizarse de modo habitual en niños y adolescentes sin confirmación por cultivo faríngeo de resultados negativos en las pruebas. Algunos expertos creen que los médicos que emplean una prueba de detección antigénica rápida sin respaldo de cultivo deben comparar los resultados de dicha prueba específica con los cultivos faríngeos para confirmar una sensibilidad adecuada en su práctica clínica.

Algunos laboratorios de microbiología han sustituido métodos de cultivo por métodos moleculares específicos para EGA, rápidos y muy sensibles y específicos. Estos métodos moleculares incluyen PCR y amplificaciones de ácidos nucleicos con amplificación isotérmica mediada por bucle. Los métodos de **amplificación isotérmica mediada por bucle** tienen una sensibilidad de hasta el 100% y una especificidad de más del 96% comparados con los cultivos o la PCR. Esta alta sensibilidad puede dar lugar a un número elevado de resultados positivos que, a su vez, puede contribuir a la identificación de más pacientes con colonización asintomática por EGA y al uso innecesario de antibióticos. Sin embargo, la rapidez de los resultados (en ocasiones menos de 10 minutos) garantiza un inicio rápido de la antibioterapia dirigida en los pacientes con faringitis por EGA.

La infección por EGA también puede diagnosticarse de forma retrospectiva por una elevación o un aumento en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. La prueba de **antiestreptolisina O** es la prueba serológica más empleada. No es específica del estreptococo del grupo A, ya que también los estreptococos de los grupos C y G producen antiestreptolisina O. La respuesta a la antiestreptolisina O después de una infección estreptocócica cutánea puede ser débil. Por el contrario, las respuestas anti-ADNasa B están generalmente presentes después de una infección, tanto cutánea como faríngea. Un aumento significativo de anticuerpos se suele definir como un incremento en el título de dos o más aumentos de dilución (aumento de cuatro o más veces) entre las muestras de la fase aguda y las de la fase de convalecencia, independientemente del valor del título de anticuerpos. Con frecuencia, los médicos interpretan de modo erróneo los títulos de anticuerpos debido a que no tienen en cuenta que los niveles normales de estos anticuerpos son sustancialmente mayores en los niños en edad escolar que en los adultos. Las pruebas de antiestreptolisina O y anti-ADNasa B son pruebas de neutralización. Las pruebas más modernas utilizan ensayos de **aglutinación con látex** o nefelométricos. Lamentablemente, estas nuevas pruebas, con frecuencia, no han sido bien estandarizadas frente a los ensayos de neutralización tradicionales. Los médicos deben tener en cuenta estos posibles problemas al interpretar los resultados de las pruebas serológicas estreptocócicas.

Una **prueba de aglutinación en porta** comercializada para la detección de anticuerpos frente a varios antígenos estreptocócicos es el Streptozyme test (Wampole Laboratories, Stamford, CT). La estandarización y la reproducibilidad de esta prueba son mucho menores que las de otras pruebas de anticuerpos, y no debe utilizarse como prueba de demostración de una infección precedente por EGA.

Diagnóstico diferencial

Los virus son la causa más frecuente de faringitis aguda en niños. Los virus respiratorios como el virus de la gripe, el virus parainfluenza, el rinovirus, el coronavirus, el adenovirus y el virus respiratorio sincitial son causas frecuentes de faringitis aguda. Otras causas virales de faringitis aguda son los enterovirus y el virus del herpes simple. El virus de Epstein-Barr constituye una causa frecuente de faringitis aguda que se acompaña de otras manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa (p. ej., esplenomegalia, linfadenopatía generalizada). Las infecciones sistémicas por otros agentes virales como citomegalovirus, virus de la rubéola, virus del sarampión y VIH se pueden asociar con faringitis aguda.

El EGA es, con diferencia, la causa más frecuente de faringitis bacteriana; es responsable del 15-30% de los casos de faringitis aguda en niños y, en una menor proporción, en adultos. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G también son capaces de producir faringitis aguda, típicamente en adolescentes y adultos jóvenes (v. cap. 212). *Arcanobacterium haemolyticum* y *Fusobacterium necrophorum* son otras causas menos frecuentes. *Neisseria gonorrhoeae,* en ocasiones, produce faringitis aguda en adolescentes sexualmente activos. Otras bacterias como *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica,* así como infecciones anaerobias mixtas (angina de Vincent), son causas raras de faringitis aguda. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se han identificado como causantes de faringitis aguda, especialmente en adultos. *Corynebacterium diphtheriae* puede ser causa seria de faringitis, aunque es raro debido a la inmunización universal (v. cap. 214). No se ha establecido el papel etiológico de otras bacterias en la faringitis, como *S. aureus, Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* pese a que aparecen con frecuencia en los cultivos faríngeos en niños con faringitis aguda, ya que frecuentemente se aíslan en niños sanos.

La faringitis por EGA es la única causa común de faringitis aguda en la que el tratamiento antibiótico está claramente indicado. Por tanto, ante un paciente con faringitis aguda, la decisión que debe tomarse es si se trata de una faringitis atribuible a EGA o no.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico de la faringitis por EGA previene la **fiebre reumática** (FR) aguda, acorta la evolución de la enfermedad, reduce la transmisión entre individuos y previene las complicaciones supurativas. *Los casos que se presentan como escarlatina clásica se deben tratar inmediatamente, pero en la mayoría de los casos, que presentan una clínica menos definida, se debe esperar*

a tener algún tipo de confirmación de laboratorio, mediante cultivo faríngeo, prueba molecular o una prueba de detección rápida de antígenos. Las pruebas de detección rápida de antígenos, debido a su gran especificidad, han hecho posible el inicio del tratamiento antibiótico inmediato en aquellos pacientes que presentan resultados positivos.

El EGA es extremadamente sensible a la **penicilina** y las **cefalosporinas,** y no se han encontrado cepas resistentes. Por tanto, la penicilina o la amoxicilina son los fármacos de elección (excepto en alérgicos) en las infecciones faríngeas y en las complicaciones supurativas. Se recomienda la penicilina V oral (250 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen 27 kg o menos, y 500 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen más de 27 kg) durante **10 días.** Se debe tomar durante los 10 días completos, aunque la mejoría sintomática ya se empiece a sentir a los 3-4 días. Se prefiere la penicilina V (fenoximetilpenicilina) a la penicilina G, porque se puede administrar sin tener en cuenta las comidas. El problema principal con el tratamiento oral es el riesgo de abandono antes de cumplir los 10 días. Por este motivo, cuando se prescriba tratamiento oral, hay que hacer énfasis en la necesidad de completar el ciclo. Si parece que los padres del paciente no van a ser capaces de cumplir con la terapia oral por desorganización familiar, dificultad en la comprensión u otras razones, está indicado el tratamiento parenteral. El tratamiento más eficaz, y habitualmente más práctico, es la administración de una sola dosis intramuscular (i.m.) de penicilina G benzatina (600.000 UI para niños que pesen 27 kg o menos, 1,2 millones de UI para niños que pesen más de 27 kg). Entre las desventajas se incluyen las molestias en el lugar de la inyección, que pueden durar varios días, y la posibilidad de inyectar el fármaco en los nervios o vasos sanguíneos si no se administra de manera correcta. La reacción local se minimiza al combinar, en una misma inyección, la penicilina G benzatina con la penicilina G procaína, aunque se debe garantizar una dosis adecuada de penicilina G benzatina.

En varios estudios clínicos comparativos se ha demostrado que la amoxicilina una vez al día (50 mg/kg, máximo 1.000 mg) durante 10 días es eficaz en el tratamiento de la faringitis por EGA. Este agente, con un espectro algo mayor, tiene la ventaja de la administración de una dosis al día, lo que puede favorecer el cumplimiento. Además, la amoxicilina es relativamente barata y tiene un sabor considerablemente mejor que el de la suspensión de penicilina V.

Se recomienda un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro reducido en la mayoría de los individuos **alérgicos a la penicilina.** Se ha sugerido que un ciclo de 10 días con una cefalosporina oral es mejor que 10 días de penicilina oral para la erradicación del EGA de la faringe. El análisis de estos datos sugiere que la diferencia en la erradicación es el resultado principalmente de una mayor tasa de erradicación de portadores incluidos involuntariamente en estos estudios clínicos. Algunas personas alérgicas a la penicilina (hasta el 10%) son también alérgicas a las cefalosporinas, y se debe evitar emplear estos agentes en pacientes con hipersensibilidad inmediata (de tipo anafiláctico) a la penicilina. La mayoría de las cefalosporinas orales de amplio espectro son considerablemente más caras que la penicilina o la amoxicilina, y tienen una mayor probabilidad de seleccionar flora resistente a antibióticos.

La clindamicina oral es un agente apropiado para tratar a los pacientes alérgicos a la penicilina; la resistencia a la clindamicina entre los aislados de EGA en EE.UU. es, en la actualidad, de aproximadamente solo un 1%. Un **macrólido** oral (eritromicina o claritromicina) o un **azálido** (azitromicina) son también agentes apropiados para los pacientes alérgicos a la penicilina. Está indicado un ciclo de 10 días de tratamiento, excepto para la azitromicina, que se administra a razón de 12 mg/kg una vez al día durante 5 días. La eritromicina se asocia con unas tasas considerablemente más elevadas de efectos secundarios gastrointestinales que otros agentes. En los últimos años, las tasas de resistencia a macrólidos entre los aislados faríngeos de EGA en la mayoría de las regiones de EE.UU. han sido de aproximadamente un 5-8%. Las sulfamidas y las tetraciclinas no están indicadas para el tratamiento de las faringitis por EGA. Sin embargo, los estudios con trimetroprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) han observado una elevada actividad *in vitro* contra EGA, comparable a la penicilina i.m. en ensayos clínicos sobre impétigo por EGA.

La mayoría de los antibióticos deben administrase durante 10 días para lograr tasas de erradicación faríngea máximas y prevención de la FR, aunque algunos antibióticos nuevos obtienen tasas de curación clínica y bacteriológica similares administrados durante 5 días o menos. Sin embargo, carecemos de resultados definitivos de estudios comparativos como para autorizar el empleo de estos ciclos cortos de antibiótico oral. Por tanto, no entran dentro de las recomendaciones actuales. Además, estos antibióticos tienen un espectro más amplio que la penicilina, y la mayoría de ellos, incluso administrados durante menos días, son más caros.

La mayoría de los pacientes con faringitis por EGA responden clínicamente al tratamiento antimicrobiano y el EGA queda erradicado de la faringe. Están indicados los cultivos faríngeos postratamiento solo en los relativamente pocos pacientes que permanecen sintomáticos, en aquellos cuyos síntomas recurren o en los que han tenido FR o cardiopatía reumática y corren, por tanto, un riesgo inusualmente alto de recurrencia.

El tratamiento antibiótico de los pacientes con un impétigo no ampolloso puede prevenir la extensión local de las lesiones, la diseminación hacia otros focos infecciosos y la transmisión de la infección. Sin embargo, la capacidad del tratamiento antibiótico de prevenir la glomerulonefritis postestreptocócica aún no se ha demostrado definitivamente. Los pacientes con pocas lesiones superficiales aisladas y sin signos sistémicos pueden ser tratados con antibioterapia tópica. La **mupirocina** es un fármaco seguro y eficaz que se ha convertido en el tratamiento tópico de elección. Si existen numerosas lesiones y signos de afectación sistémica, se requiere tratamiento oral con cobertura de EGA y *S. aureus.* Dada la rápida aparición de resistencias de *S. aureus* a la meticilina en muchas comunidades, debe considerarse el uso de clindamicina sola o de una combinación con TMP-SMX y amoxicilina como tratamiento de primera línea. La cefuroxima oral es un tratamiento eficaz de la enfermedad estreptocócica perianal.

Consideraciones teóricas y datos experimentales sugieren que la **clindamicina** intravenosa es un fármaco más eficaz en el tratamiento de las infecciones invasivas graves por EGA que la penicilina i.v. Sin embargo, como aproximadamente un 1% de los EGA aislados en EE.UU. son resistentes a la clindamicina, esta debe utilizarse inicialmente junto con penicilina hasta que se conozca la sensibilidad a la clindamicina del caso en concreto. Si se sospecha una **fascitis necrosante,** se debe realizar una exploración quirúrgica o tomar una biopsia de forma inmediata para identificar una infección de tejidos blandos que, en caso de aparecer, debe ser desbridada en el acto. Los pacientes con **SST estreptocócico** requieren fluidoterapia intensiva y precoz; tratamiento, si se precisa, de la insuficiencia cardiaca o respiratoria; y prevención del fallo multiorgánico. Existen datos limitados que sugieren que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser eficaz como adyuvante en el tratamiento del SST.

COMPLICACIONES

En la era preantibiótica eran extraordinariamente frecuentes las complicaciones supurativas debidas a la extensión del EGA hacia estructuras adyacentes. Se siguen viendo estas complicaciones en los niños en los que la infección primaria ha pasado inadvertida o en los que el tratamiento para la faringitis no ha sido el adecuado; se trata de linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos, otitis media, mastoiditis y sinusitis. También puede producirse neumonía por EGA.

La FR aguda (v. cap. 210.1) y la **glomerulonefritis** aguda postestreptocócica (v. cap. 537.4) son secuelas no supurativas de las infecciones por EGA que se producen tras un periodo asintomático de latencia. Ambas se caracterizan por ser enfermedades alejadas del lugar de la infección estreptocócica primaria. La FR aguda y la glomerulonefritis aguda difieren en sus manifestaciones clínicas, epidemiología y morbilidad potencial. Además, la glomerulonefritis aguda sigue a una infección por EGA de la piel o de la vía respiratoria superior, mientras que la FR aguda tan solo se produce tras una infección de la vía respiratoria superior.

Artritis reactiva postestreptocócica

El término artritis reactiva postestreptocócica **(ARPE)** designa un síndrome caracterizado por una artritis aguda que sigue a un episodio de faringoamigdalitis estreptocócica en un paciente que no reúne todos los criterios diagnósticos de Jones de FR aguda. Aún no está claro si esta entidad representa un síndrome distinto o si se trata de una variante de la FR aguda. Aunque, en general, la ARPE afecta a las grandes articulaciones, como la artritis de la FR aguda, puede afectar también a las pequeñas articulaciones y al esqueleto axial, y es típicamente no migratoria, características distintas de la artritis de la FR aguda. El periodo de latencia entre el episodio de faringitis por EGA y la ARPE puede ser bastante más corto (generalmente menos de 10 días) que el periodo de latencia de la FR (por lo general 14-21 días). Contrariamente a la artritis de la FR aguda, la ARPE no responde de manera espectacular a la aspirina ni a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, pocos pacientes con ARPE tienen fiebre superior a los 38 °C, comparados con los pacientes con FR. Pese a que en no más de la mitad de los pacientes con ARPE en los que se realiza cultivo faríngeo se aísla EGA, todos presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Dado que una muy pequeña proporción de pacientes con ARPE puede llegar a desarrollar una valvulopatía, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente durante varios meses

en busca de datos clínicos de **carditis.** Algunos autores recomiendan que estos pacientes reciban profilaxis secundaria antiestreptocócica durante 1 año. Si no se observa el desarrollo de carditis, se interrumpe la profilaxis. Si se detecta valvulopatía, se debe clasificar al paciente como si hubiese sufrido una FR aguda y se continuará con la profilaxis secundaria adecuada para una FR.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus pyogenes*

El término trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con Streptococcus pyogenes **(PANDAS)** fue propuesto para un grupo de trastornos neuropsiquiátricos (originalmente trastornos obsesivo-compulsivos [TOC], tics y síndrome de la Tourette, o solo TOC o trastorno de la conducta alimentaria) para los que se ha emitido la hipótesis de una relación con las infecciones por EGA (v. cap. 37). *Esta relación no ha sido demostrada.* Se ha propuesto que este subgrupo de pacientes con TOC puede producir anticuerpos autoinmunes en respuesta a una infección por EGA que reaccionan de modo cruzado con el tejido cerebral, de modo similar a la respuesta inmunitaria que parece ser responsable de las manifestaciones de la **corea de Sydenham.** Se ha propuesto, asimismo, que la profilaxis secundaria que previene las recurrencias de la FR, incluida la corea de Sydenham, también puede ser eficaz en la prevención de las exacerbaciones de los TOC en estos pacientes, pero los estudios clínicos no lo han confirmado. También se ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse de terapia inmunorreguladora, como la plasmaféresis o la IGIV, pero estas modalidades no demostradas deben utilizarse solamente en un estudio de investigación clínica. Que los PANDAS puedan representar una extensión del espectro de la FR aguda no deja de resultar intrigante, pero debe considerarse solo una hipótesis aún no probada. Hasta que unos estudios cuidadosamente diseñados y bien controlados no establezcan una relación causal entre anomalías neuroconductuales y las infecciones por EGA, claramente no se recomiendan las pruebas diagnósticas de laboratorio de rutina en busca de EGA y anticuerpos antiestreptocócicos, la profilaxis antiestreptocócica a largo plazo ni el tratamiento inmunorregulador (IGIV, intercambio de plasma) para tratar las exacerbaciones de este trastorno (v. cap. 37). También se ha sugerido que un amplio espectro de agentes infecciosos puede tener la capacidad de desencadenar exacerbaciones en niños con estos trastornos neuroconductuales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por EGA tratadas de manera adecuada es excelente y, por lo general, resultan en una recuperación completa. Cuando se instaura el tratamiento dentro de los 9 días desde el comienzo de los síntomas y se continúa durante el ciclo completo, casi siempre se previene la FR. No hay evidencia comparable de que la glomerulonefritis postestreptocócica pueda prevenirse cuando ya se ha producido faringitis o pioderma a causa de una cepa nefritogénica de EGA. En raras ocasiones, en particular en neonatos y en niños cuya respuesta a la infección está comprometida, puede complicarse con neumonía fulminante, septicemia o muerte, pese a un tratamiento adecuado.

PREVENCIÓN

La única indicación de un antibiótico a largo plazo para prevenir las infecciones por EGA es el antecedente de FR aguda y/o enfermedad reumática cardiaca. La profilaxis a gran escala, en general, no es factible, excepto para reducir el número de infecciones durante las epidemias de impétigo y para controlar las epidemias de faringitis en comunidades de militares y de escolares. Dado que la capacidad de los antibióticos para prevenir las infecciones por EGA es limitada, una vacuna contra el estreptococo del grupo A ofrecería la posibilidad de un abordaje más eficaz de la infección.

Hay varias vacunas candidatas en desarrollo: una vacuna recombinante 30-valente basada en la proteína M, otra vacuna recombinante que incluye varios epítopos conservados no de proteína M que inducen anticuerpos protectores, y una vacuna de proteína M que incluye un epítopo en una región muy conservada de la proteína M para proporcionar amplia inmunidad. Todas estas vacunas están en fases relativamente tempranas de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

210.1 Fiebre reumática

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

ETIOLOGÍA

Existe considerable evidencia que apoya la relación entre el antecedente de faringitis por EGA y **fiebre reumática** (FR) aguda y la **enfermedad reumática cardiaca.** Hasta dos tercios de los pacientes con un episodio de FR presentan antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores varias semanas antes, y los picos de edad y de incidencia estacional de FR son paralelos a los de las faringitis por EGA. Los pacientes con FR casi siempre presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Sus títulos de anticuerpos son *considerablemente mayores* que los observados en los pacientes con infección por EGA no complicada. Los brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas, como los internados o las bases militares, pueden seguirse de brotes de FR. El tratamiento antibiótico que elimina el EGA de la faringe también previene los episodios iniciales de FR, y la profilaxis antibiótica continua a largo plazo, que evita la aparición de faringitis por EGA, previene, asimismo, la recurrencia de FR aguda.

No todos los serotipos de EGA causan FR. Cuando algunas cepas de EGA (p. ej., tipo M 4) causaron faringitis aguda en una población susceptible a la FR, no se produjeron recurrencias de FR. Por el contrario, los episodios de faringitis causados por otros serotipos en la misma población llevaron a recurrencias frecuentes de FR aguda, lo que sugiere que los últimos microorganismos eran reumatogénicos. El concepto de *reumatogenicidad* se apoya en la observación de que, aunque los serotipos de EGA frecuentemente asociados con infección cutánea pueden aislarse también de la vía respiratoria, rara vez causan recurrencias de FR en los individuos con antecedentes de esta enfermedad o primeros episodios de FR. Además, ciertos serotipos de EGA (tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 29) se aíslan en pacientes que padecen FR aguda con mayor frecuencia que otros serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de fiebre reumática aguda en algunos países en vías de desarrollo es de más de 50 por 100.000 niños, y también se observan tasas muy elevadas en poblaciones minoritarias de Australia y Nueva Zelanda. En todo el mundo, la **cardiopatía reumática** sigue siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en todos los grupos de edad, y constituye el 50% de todas las enfermedades cardiovasculares y hasta el 50% de los ingresos cardiológicos en los países en vías de desarrollo. Existen notables diferencias en la incidencia de FR aguda y de cardiopatía reumática entre los distintos grupos étnicos de un mismo país; estas diferencias se relacionan parcialmente con diferencias en el estatus socioeconómico, y hay una base genética para esta mayor susceptibilidad.

A comienzos del siglo XX, en EE.UU., la FR aguda era la causa principal de muerte en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 100-200/100.000 personas. Además, la cardiopatía reumática era la causa más frecuente de cardiopatía en los adultos menores de 40 años. En aquellos tiempos, hasta un 25% de las camas de los hospitales pediátricos estadounidenses estaban ocupadas por pacientes que sufrían FR aguda o sus complicaciones. Hacia el año 1940, la incidencia anual de FR aguda había disminuido hasta 50/100.000, y en las siguientes cuatro décadas disminuyó aún más aceleradamente. Al principio de la década de 1980, la incidencia anual en algunas áreas de EE.UU. había descendido hasta 0,5/100.000. Este marcado descenso de la incidencia de FR también se ha observado en otros países industrializados.

No queda claro cuál es la razón de este drástico descenso de la incidencia de FR y de cardiopatía reumática en EE.UU. y en otros países industrializados, pero probablemente se relaciona en gran medida con la *disminución de cepas reumatogénicas circulantes causantes de faringitis aguda.* Clásicamente, la FR aguda se asociaba con la pobreza y el hacinamiento, en especial en las áreas urbanas. En gran medida, la disminución de la incidencia de FR en la era preantibiótica en los países industrializados es probablemente el resultado de mejoras en las condiciones de vida. De las distintas manifestaciones de la pobreza, el **hacinamiento,** que facilita la transmisión de las infecciones por EGA, se relaciona muy estrechamente con la aparición de FR. El descenso de la incidencia de FR en los países industrializados en las últimas cuatro décadas también se atribuye a la mayor disponibilidad de recursos médicos y al amplio uso de antibióticos. El tratamiento antibiótico para combatir la faringitis por EGA contribuye a prevenir los brotes iniciales y, en particular, las recidivas de la enfermedad. Por otra parte, este descenso en EE.UU. también se puede atribuir, al menos en parte, al cambio en la prevalencia de las cepas de EGA causantes de faringitis, de reumatogénicas a no reumatogénicas.

A principios de 1985 comenzó un brote importante de FR aguda en el área de Salt Lake City (Utah), y hacia finales de 1989 se habían declarado 198

casos. Entre 1984 y 1988 se produjeron otros brotes en Columbus y Akron (Ohio), Pittsburg (Pensilvania), Nashville y Memphis (Tennessee), ciudad de Nueva York, Kansas City (Misuri), Dallas (Texas), y entre los reclutas de la Marina en California y los reclutas del Ejército en Missouri. En la práctica totalidad de las áreas de EE.UU., las tasas en la actualidad se han reducido de modo sustancial.

Algunos serotipos reumatogénicos (tipos 1, 3, 5, 6 y 18) que se aislaban con poca frecuencia en la década de 1970 y principios de la década de 1980, volvieron a resurgir durante los brotes de FR y su aparición en comunidades seleccionadas fue probablemente un factor importante. Los EGA asociados con reumatogenicidad, con frecuencia, forman colonias muy mucoides en las placas de cultivo de tomas faríngeas.

Además de las características específicas de la cepa de EGA infectante, el riesgo de desarrollo de FR aguda también depende de factores del huésped. La incidencia de los brotes iniciales y de las recidivas de FR tiene un pico en los niños de 5-15 años, que es la edad de mayor riesgo de faringitis estreptocócica. Los pacientes que han presentado un brote de FR tienden a sufrir recidivas, y las características clínicas de estas son similares a las del brote inicial. Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad. Los estudios en gemelos ponen en evidencia una tasa de concordancia de FR aguda mayor en los monocigotos que en los dicigotos.

PATOGENIA

La **teoría de la citotoxicidad** sugiere que una toxina de EGA puede estar implicada en la patogenia de la fiebre y de la cardiopatía reumática. El EGA produce numerosas enzimas que son citotóxicas para las células cardiacas de los mamíferos, como la estreptolisina O, que tiene un efecto citotóxico directo sobre las células de mamíferos en cultivo tisular. La mayoría de los defensores de esta teoría han centrado sus estudios en esta enzima. Sin embargo, uno de los problemas a los que se enfrenta la teoría de la citotoxicidad es su incapacidad a la hora de explicar el porqué del periodo de latencia sustancial (aproximadamente 10-21 días) entre el episodio de faringitis estreptocócica y el inicio de la FR aguda.

Se ha sugerido una **patogenia inmunitaria** en la FR aguda y la cardiopatía reumática, dada su similitud con otras enfermedades con una inmunopatogenia y el periodo de latencia entre la infección por EGA y la FR. La antigenicidad de varios epítopos celulares y extracelulares de EGA y su reactividad inmunológica cruzada con epítopos antigénicos cardiacos también apoyan la hipótesis del mimetismo molecular. Los epítopos comunes son compartidos entre ciertos componentes de EGA (p. ej., proteína M, membrana celular, hidrato de carbono de la pared celular del grupo A, hialuronato capsular) y tejidos específicos de mamíferos (p. ej., válvula cardiaca, sarcolema, cerebro, articulación). Por ejemplo, ciertas proteínas M reumatogénicas (M1, M5, M6 y M19) comparten epítopos con proteínas miocárdicas humanas, como tropomiosina y miosina. Además, se ha propuesto la implicación de superantígenos de EGA, como exotoxinas pirogénicas, en la patogenia de la FR aguda.

Una hipótesis patogénica propuesta más recientemente es que la unión de un dominio N-terminal de la proteína M a una región del colágeno tipo IV lleva a una **respuesta de anticuerpos al colágeno,** lo que da lugar a una inflamación de sustancia básica, especialmente en áreas subendoteliales como las válvulas cardiacas y el miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de FR aguda, T. Duckett Jones propuso en 1944 unas guías para ayudar en el diagnóstico y limitar el sobrediagnóstico. Los **criterios de Jones,** revisados en 2015 por la American Heart Association (AHA) (tabla 210.2), están indicados en la actualidad para el diagnóstico de brote agudo de FR y para las recidivas. Hay **cinco criterios mayores** y **cuatro criterios menores,** y se requiere una evidencia absoluta de infección reciente por EGA. La revisión de 2015 incluye criterios aparte para las **poblaciones de bajo riesgo** (definidas como las que tienen una incidencia de 2 o menos por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de 1 o menos por 1.000 habitantes) y para las **poblaciones de riesgo de moderado a alto** (definidas como las que tienen unas tasas de incidencia o prevalencia mayores). La práctica totalidad de EE.UU., Canadá y Europa occidental son áreas de bajo riesgo, mientras que las poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen a los maoríes de Nueva Zelanda, los aborígenes de Australia, los habitantes de las islas del Pacífico y la mayoría de los países en vías de desarrollo. El diagnóstico de un primer brote o de un brote recurrente de FR aguda puede establecerse cuando un paciente cumple dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores, y tiene datos de infección precedente por EGA. También puede establecerse el diagnóstico de FR aguda recurrente solo en la población de riesgo moderado/alto por la presencia de tres criterios menores con datos de infección precedente por EGA. En la revisión de 2015 de los criterios de Jones, un cambio importante con respecto a versiones previas amplía la definición del criterio mayor (la **carditis**) para incluir *datos subclínicos* (es decir, en ausencia de un soplo, datos ecocardiográficos de reflujo mitral [RM] que satisfacen criterios específicos para distinguir el RM fisiológico del patológico) (tabla 465.1). Las áreas en las que difieren los criterios de Jones en las poblaciones de bajo riesgo de las poblaciones de riesgo moderado/alto se relacionan con el criterio mayor de **artritis** y los criterios menores de artralgia, definición de fiebre y de aumento de los marcadores inflamatorios (v. tabla 210.2 y texto más adelante). Estos cambios se han diseñado para que los pacientes de las poblaciones de riesgo moderado/alto cumplan más fácilmente los criterios de Jones.

Tabla 210.2 Directrices para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática (criterios de Jones, actualizados en 2015)[1-5]

MANIFESTACIONES MAYORES*	MANIFESTACIONES MENORES	EVIDENCIA DE INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A
Carditis Poliartritis Eritema *marginatum* Nódulos subcutáneos Corea	**Parámetros clínicos:** Artralgia Fiebre **Parámetros de laboratorio:** Elevación de reactantes de fase aguda: Velocidad de sedimentación eritrocitaria Proteína C reactiva Prolongación del intervalo P-R	Cultivo faríngeo positivo o prueba antigénica rápida positiva Título de anticuerpos antiestreptocócicos alto o en aumento

1. **Brote inicial:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, más evidencia de infección reciente por EGA. **Brote recurrente:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, o 3 manifestaciones menores (la última solo en la población de riesgo moderado/alto), más evidencia de infección reciente por EGA (v. texto).

2. Se define una **población de bajo riesgo** como una incidencia de brote de fiebre reumática de menos de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de menos de 1 por 1.000 habitantes. Se define una **población de riesgo moderado/alto** como una incidencia de brote de fiebre reumática de más de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de más de 1 por 1.000 habitantes.

3. La carditis se define en la actualidad como clínica y/o subclínica (valvulitis ecocardiográfica). Véase la tabla 210.3.

4. La artritis (mayor) hace referencia solo a poliartritis en poblaciones de bajo riesgo, pero también a monoartritis o poliartralgia en poblaciones de riesgo moderado/alto.

5. Los criterios menores de poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen solamente monoartralgia (poliartralgia en poblaciones de bajo riesgo), fiebre de más de 38 °C (>38,5 °C en poblaciones de bajo riesgo) y VS mayor de 30 mm/h (>60 mm/h en poblaciones de bajo riesgo).

De Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al: Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 131(20):1806-1818, 2015.

Incluso con la aplicación estricta de los criterios de Jones, puede producirse tanto un exceso como un defecto de diagnósticos de FR aguda. Hay tres circunstancias en las que puede establecerse el diagnóstico de FR aguda sin una observancia estricta de los criterios de Jones: 1) cuando hay corea como la única manifestación mayor de FR aguda; 2) cuando una carditis indolente es la única manifestación en pacientes que buscan atención médica solo meses después del comienzo evidente de la FR aguda, y 3) en un número limitado de pacientes con recurrencias de FR aguda en poblaciones particularmente de riesgo alto.

Los cinco criterios mayores

Poliartritis migratoria

Aproximadamente en el 75% de los pacientes con RF aguda se produce artritis que, de forma característica, afecta a grandes articulaciones, en particular a las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos. La afectación de la columna, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies o las caderas es poco frecuente. Las articulaciones afectadas están calientes, enrojecidas e inflamadas, y son muy dolorosas, e incluso la fricción con la ropa de cama resulta molesta. El dolor puede preceder y parecer desproporcionado a los signos objetivos. La afectación articular suele ser migratoria; es decir, una articulación muy inflamada puede volver a la normalidad al cabo de 1-3 días sin tratamiento, al tiempo que se ve afectada otra u otras articulaciones grandes. La artritis grave puede persistir durante varias semanas en los pacientes no tratados. La artritis monoarticular no es habitual, a menos que se haya comenzado con tratamiento antiinflamatorio de forma precoz, abortándose la progresión de la poliartritis migratoria. Si se sospecha que un niño con artritis tiene FR aguda, suele resultar de utilidad no utilizar salicilatos y observar la progresión de la enfermedad. La respuesta notoria a los salicilatos, incluso a bajas dosis, es otra característica de la artritis, y la ausencia de dicha respuesta debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas.

La artritis reumática casi nunca es deformante. El líquido sinovial en la FR aguda, en general, presenta 10.000-100.000 leucocitos/µl, con predominio de neutrófilos, concentración de proteínas en torno a 4 g/dl y glucosa normal, y forma un buen coágulo de mucina. Con frecuencia, la artritis es la primera manifestación de la FR aguda y puede relacionarse temporalmente con el pico en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. A menudo hay una relación inversa entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la afectación cardiaca. Solamente en las poblaciones de riesgo moderado/alto, una monoartritis en ausencia de tratamientos antiinflamatorios previos o, incluso, una poliartralgia sin signos objetivos francos de artritis pueden satisfacer este criterio mayor. Antes de considerar la poliartralgia, un criterio mayor en la población de riesgo moderado/alto, se deben excluir otras causas potenciales.

Carditis

Un cambio importante en la revisión de 2015 de los criterios de Jones es la aceptación de **carditis subclínica** (definida como ausencia de soplo de valvulitis, pero con evidencia ecocardiográfica de valvulitis) o **carditis clínica** (con un soplo de valvulitis) como validaciones del criterio mayor de carditis en todas las poblaciones. Las características ecocardiográficas de la carditis subclínica han de incluir las que se presentan en la tabla 465.1 con el fin de distinguir los grados patológicos de los fisiológicos del reflujo valvular. La evidencia subclínica (es decir, solo ecocardiográfica) de reflujo mitral patológico requiere que se vea un chorro en al menos dos proyecciones, que la longitud del chorro sea de 2 cm o más en al menos una proyección, que la velocidad máxima del chorro sea mayor de 3 m/s y que el chorro sistólico pico esté en al menos una envolvente. La evidencia patológica subclínica de reflujo aórtico es similar, excepto por el hecho de que la longitud del chorro es de 1 cm o más en al menos una proyección.

La carditis y su resultado, la cardiopatía reumática crónica, son las manifestaciones más graves de la FR aguda, y a ellas se debe la morbimortalidad asociada a la enfermedad. La carditis reumática se caracteriza por **pancarditis,** con inflamación activa del miocardio, del endocardio y del pericardio (v. cap. 465). La gravedad de la afectación cardiaca durante la FR aguda varía en intensidad desde una pancarditis exudativa fulminante, potencialmente fatal, hasta una afectación leve y transitoria. La **endocarditis** (valvulitis) es una manifestación universal en la carditis reumática, mientras que la presencia de pericarditis o de miocarditis es variable. La miocarditis o la pericarditis sin evidencia clínica de endocarditis casi nunca son carditis reumática; es preciso buscar otras causas (especialmente virales). La mayoría de las cardiopatías reumáticas son afectaciones valvulares mitrales aisladas o una combinación de afectación valvular mitral y aórtica. Es muy poco frecuente encontrar una afectación aislada de la válvula aórtica o de las válvulas derechas. La enfermedad grave y crónica se debe enteramente a la intensidad de la valvulopatía, como consecuencia de un único brote o de brotes recurrentes de FR. La insuficiencia valvular es característica tanto del periodo agudo como del periodo de convalecencia de la FR; por el contrario, la estenosis valvular mitral y/o aórtica suele aparecer años o incluso décadas después de la enfermedad aguda. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde la FR se produce a edades más tempranas, las estenosis mitral y aórtica después de la FR pueden desarrollarse antes que en los países desarrollados, y pueden darse también en los niños pequeños.

La **carditis reumática aguda** suele presentarse como taquicardia y soplos cardiacos, con o sin evidencia de afectación miocárdica o pericárdica. La carditis reumática moderada o grave origina, en ocasiones, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca con hepatomegalia y edema pulmonar. Los hallazgos ecocardiográficos no son diagnósticos, pero incluyen derrame pericárdico, disminución de la contractilidad ventricular e insuficiencia aórtica y/o mitral. La **insuficiencia mitral** suele caracterizarse por un soplo holosistólico apical de alta frecuencia que se irradia a la axila. En los pacientes con insuficiencia significativa, esta puede asociarse con un soplo mesodiastólico apical, de estenosis mitral relativa. La insuficiencia aórtica se caracteriza por un soplo diastólico de alta frecuencia decreciente, que se localiza en el borde esternal izquierdo.

La carditis se da en un 50-60% de los casos de FR. Los brotes recurrentes de FR en los pacientes que han sufrido una carditis durante el brote inicial están asociados con un mayor porcentaje de carditis, con un aumento de la gravedad de la cardiopatía. La consecuencia principal de la carditis reumática aguda es la valvulopatía progresiva crónica, en particular la estenosante, que puede requerir sustitución valvular.

Corea

La **corea de Sydenham** se presenta en un 10-15% de los pacientes con FR y suele manifestarse como un trastorno de movimientos aislado, habitualmente sutil. Son característicos la labilidad emocional, la descoordinación, el bajo rendimiento escolar, los movimientos involuntarios y la gesticulación facial, y todos ellos se exacerban por el estrés y desaparecen durante el sueño. Ocasionalmente, la corea es unilateral (hemicorea). El periodo de latencia entre la infección aguda por EGA y la corea suele ser sustancialmente más prolongado que en la carditis o la artritis y, en ocasiones, es de meses. El inicio a veces es insidioso y los síntomas pueden estar presentes durante varios meses antes de establecerse el diagnóstico. Las pruebas clínicas para poner de manifiesto una corea comprenden: 1) demostración de *signo del ordeñador* (contracciones y relajaciones irregulares de los músculos de los dedos al apretar los dedos del examinador); 2) supinación y pronación de las manos al mantener los brazos extendidos; 3) movimientos reptantes y rápidos de la lengua al intentar mantenerla en protrusión, y 4) un examen de la escritura para evaluar la movilidad motora fina. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyados por una evidencia de anticuerpos contra el EGA. No obstante, en el paciente habitual con periodo de latencia largo desde la infección estreptocócica desencadenante hasta el comienzo de la corea, los títulos de anticuerpos con frecuencia descienden hasta cifras normales. Aunque la enfermedad aguda es muy alarmante, la corea rara vez conduce a una secuela neurológica permanente.

Eritema *marginatum*

El eritema *marginatum* es un exantema raro (aproximadamente un 1% de los pacientes con FR) pero característico de la FR. Consiste en lesiones maculares, eritematosas, serpiginosas, con centros pálidos y no pruriginosas (fig. 210.2). Aparece principalmente en el tronco y las extremidades, pero no en la cara, y puede acentuarse al calentarse la piel.

Nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos son un hallazgo poco frecuente (menos del 1% de los pacientes con FR), y consisten en nódulos firmes de aproximadamente 0,5-1 cm de diámetro en las superficies extensoras de los tendones, cercanas a las prominencias óseas. Existe una correlación entre estos nódulos y la cardiopatía reumática significativa.

Criterios menores

Son más *inespecíficos* que los criterios mayores, y los criterios de Jones revisados de 2015 han incluido algunos cambios con respecto a los criterios previos. El primero de los dos criterios clínicos menores implica manifestaciones articulares (solo si no se emplea la artritis como criterio mayor), y se define como *poliartralgia* en poblaciones de bajo riesgo y *monoartralgia* en poblaciones de riesgo moderado/alto. La segunda manifestación clínica menor es la fiebre, definida como *al menos* 38,5 °C en las poblaciones de bajo riesgo y *al menos* 38 °C en las poblaciones de riesgo moderado/alto.

Fig. 210.2 Bordes rojos y policíclicos de un eritema *marginatum* en un niño febril con fiebre reumática aguda. *(De Schachner LA, Hansen RC, editors:* Pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2003, Mosby, p 808.)*

Los dos criterios menores de laboratorio son: 1) aumento de reactantes de fase aguda, definidos como velocidad de sedimentación glomerular (VSG) de al menos 60 mm/h o una proteína C reactiva (PCR) de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de bajo riesgo, y una VSG de al menos 30 mm/h y/o una PCR de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de riesgo moderado/alto), y 2) intervalo P-R prolongado en el ECG (a menos que la carditis sea un criterio mayor). Sin embargo, un intervalo P-R prolongado exclusivamente no constituye evidencia de carditis ni predice las secuelas cardiacas a largo plazo.

Infección reciente por estreptococo del grupo A

El requerimiento absoluto para el diagnóstico de FR es la evidencia de infección reciente por EGA. La FR aguda suele desarrollarse tras 10-21 días de un episodio de faringitis aguda por EGA, en un momento en el que ya no están presentes los signos típicos de la faringitis y en el que tan solo el 10-20% de los pacientes aún albergan EGA en la faringe. Un tercio de los pacientes con FR aguda no tiene antecedentes de faringitis. Por ello, la evidencia de infección previa por EGA se suele basar en un título de anticuerpos elevado o en aumento. Se ha introducido una prueba de aglutinación en porta (Streptozyme) que supuestamente detecta cinco tipos de antígenos de EGA. Aunque esta prueba es rápida, relativamente simple de realizar y se encuentra disponible en muchos lugares, está menos estandarizada y es menos reproducible que otras pruebas, por lo que no se utiliza como prueba diagnóstica de la evidencia de infección previa por EGA. Si tan solo se midiera un único anticuerpo (generalmente antiestreptolisina O), apenas un 80-85% de los pacientes con FR presentarían títulos elevados; por el contrario, un 95-100% presentarían una elevación si se midieran los títulos de tres anticuerpos diferentes (antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa). Por este motivo, cuando existe una sospecha clínica de FR, se deben llevar a cabo múltiples pruebas de anticuerpos. Excepto en la corea, los hallazgos clínicos de la FR suelen coincidir con el pico de título de anticuerpos. La mayoría de los pacientes con corea tienen elevación de anticuerpos contra al menos un antígeno de EGA. No obstante, en los pacientes con un gran periodo de latencia desde el comienzo de la infección causal por EGA, los niveles de anticuerpos pueden haber descendido a unos valores normales. No debe realizarse el diagnóstico de FR en los pacientes con títulos de anticuerpos antiestreptocócicos elevados o en aumento cuando no cumplan los criterios de Jones.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de FR incluye muchas enfermedades infecciosas y no infecciosas (tabla 210.3). Ante un niño con artritis se debe pensar en una enfermedad del colágeno vascular. En particular, se debe diferenciar la **artritis reumatoide juvenil** (ARJ) de la FR. Los niños con ARJ suelen ser más jóvenes y, generalmente, tienen menos dolor articular en relación con el resto de los hallazgos clínicos que los niños con FR aguda. La fiebre en picos, la artritis no migratoria, la linfadenopatía y la esplenomegalia sugieren más una ARJ que una fiebre FR. La respuesta a los salicilatos también es menos notable en los casos de ARJ que en los de FR. El **lupus eritematoso sistémico** (LES) habitualmente puede diferenciarse de la FR por la presencia en el primero de anticuerpos antinucleares. También deben considerarse otras causas de artritis, como la artritis piógena, las neoplasias, la enfermedad del suero, la enfermedad de Lyme, la anemia de células falciformes y la artritis reactiva relacionada con infecciones gastrointestinales (p. ej., *Shigella, Salmonella, Yersinia*). La artritis reactiva postestreptocócica se ha comentado previamente (v. cap. 210).

Tabla 210.3 Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática aguda

ARTRITIS	CARDITIS	COREA
Artritis idiopática juvenil	Miocarditis viral	Corea de Huntington
Artritis reactiva (p. ej., *Shigella, Salmonella, Yersinia*)	Pericarditis viral	Enfermedad de Wilson
Enfermedad del suero	Endocarditis infecciosa	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de células falciformes	Enfermedad de Kawasaki	Trastorno por tics
Neoplasias	Cardiopatía congénita	Hiperactividad
Lupus eritematoso sistémico	Prolapso de la válvula mitral	Encefalitis
Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*	Soplos no significativos	
Artritis piógena		
Artritis reactiva postestreptocócica		

Cuando la **carditis** es la única manifestación en un caso de sospecha de FR, también se debe considerar la miocarditis viral, la pericarditis viral, la enfermedad de Kawasaki y la endocarditis infecciosa. Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentarse con manifestaciones tanto cardiacas como articulares. Estos pacientes se diferencian de los que padecen FR por medio de hemocultivos y por la presencia de hallazgos extracardiacos (p. ej., hematuria, esplenomegalia, hemorragias en astilla). En los casos en los que la **corea** es la única manifestación de FR, el diagnóstico diferencial se establece con la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el LES y varias encefalitis.

TRATAMIENTO

Los pacientes con fiebre reumática deben guardar reposo en cama y deben ser monitorizados para evidenciar la aparición de carditis. Podrán deambular cuando los signos de inflamación aguda hayan mejorado. Los pacientes con carditis requieren periodos de reposo en cama más largos.

Tratamiento antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico de FR, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o amoxicilina por vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benzatina para asegurar la erradicación del EGA de la vía respiratoria superior. Si el paciente es alérgico a la penicilina, está indicado un ciclo de 10 días de eritromicina, 5 días de azitromicina o 10 días de clindamicina. Tras este primer ciclo de antibiótico, se debe instaurar una profilaxis secundaria antibiótica a largo plazo (v. más adelante).

Tratamiento antiinflamatorio

Los fármacos antiinflamatorios (p. ej., salicilatos, corticoides) no se emplearán si la única manifestación de la presunta FR es una artralgia o una artritis atípica. El tratamiento prematuro con uno de estos fármacos puede interferir en el desarrollo de la poliartritis migratoria característica y entorpecer el diagnóstico de FR aguda. Se puede utilizar paracetamol para controlar el dolor y la fiebre mientras se mantiene al paciente en observación a la espera de signos definitorios de FR o de evidencia de alguna otra enfermedad.

Los pacientes con poliartritis migratoria típica y aquellos con carditis sin cardiomegalia o insuficiencia cardiaca se tratarán con salicilatos orales. La

dosis habitual de aspirina es de 50-70 mg/kg/día en cuatro tomas por vía oral (v.o.), durante 3-5 días, seguidos de 50 mg/kg/día en cuatro tomas v.o. durante 2-3 semanas y la mitad de dicha dosis durante otras 2-4 semanas. La determinación de los niveles de salicilatos en sangre no es necesaria a menos que la artritis no responda o aparezcan signos de toxicidad (p. ej., acúfenos, hiperventilación). No existe evidencia que demuestre que los AINE sean más eficaces que los salicilatos.

Los pacientes con carditis y cardiomegalia más que mínima y/o insuficiencia cardiaca deben recibir **corticoides.** La dosis habitual de prednisona es de 2 mg/kg/día en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguidos de la mitad de la dosis durante 2-3 semanas y luego una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 h cada 2-3 días. Cuando se reduce paulatinamente la dosis de prednisona, se debe comenzar a tratar con aspirina, 50 mg/kg/día en cuatro dosis divididas durante 6 semanas, para prevenir un rebote de la inflamación. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave incluyen digoxina, restricción de sal y de líquidos, diuréticos y oxigenoterapia. La toxicidad cardiaca de la digoxina se ve potenciada por la miocarditis.

La finalización del tratamiento antiinflamatorio puede seguirse de la reaparición de manifestaciones clínicas o de un aumento de la velocidad de sedimentación y de la PCR (rebote). Puede resultar prudente aumentar los salicilatos o los corticoides hasta conseguir una casi normalización de los marcadores de inflamación.

Corea de Sydenham

Debido a que la corea suele producirse como manifestación aislada tras la resolución de la fase aguda, generalmente no están indicados los antiinflamatorios. En las primeras etapas de la corea pueden ser útiles los sedantes; el fármaco de elección es el **fenobarbital** (16-32 mg v.o. cada 6-8 horas). Si este no es eficaz, se debe iniciar tratamiento con **haloperidol** (0,01-0,03 mg/kg/24 h v.o. en dos tomas) o **clorpromazina** (0,5 mg/kg v.o. cada 4-6 horas). Algunos pacientes pueden beneficiarse de un ciclo de pocas semanas de corticoides.

COMPLICACIONES

La artritis y la corea de la FR aguda se resuelven sin dejar secuelas. Por ello, las secuelas a largo plazo de la FR se limitan esencialmente al corazón (v. cap. 465).

La AHA ha publicado unas recomendaciones actualizadas en relación con el empleo de antibióticos profilácticos para prevenir la endocarditis infecciosa (v. cap. 464). Las recomendaciones de la AHA ya no sugieren la profilaxis de la endocarditis de rutina en los pacientes con cardiopatía reumática que van a ser sometidos a procedimientos dentales o de otro tipo. Sin embargo, el mantenimiento de una salud oral óptima sigue siendo un componente importante de un programa de cuidados de salud global. En relación con los escasos pacientes con cardiopatía reumática en los que se sigue recomendando profilaxis para la endocarditis infecciosa, como los que tienen una prótesis valvular o material de prótesis utilizado en la reparación valvular, se deben seguir las recomendaciones actuales de la AHA (v. cap. 464). Estas recomendaciones aconsejan el empleo de un agente distinto a la penicilina para prevenir la endocarditis infecciosa en los que reciben profilaxis con penicilina para la FR, porque probablemente los estreptococos α-hemolíticos orales han desarrollado resistencia a la penicilina.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de este y de la presencia de recurrencias. Aproximadamente un 50-70% de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recuperan sin cardiopatía residual; cuanto más grave es la afectación cardiaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual. Los pacientes sin carditis en el episodio inicial tienen menos probabilidad de tener carditis con los brotes recurrentes, pero hay un aumento escalonado en la afectación cardiaca a medida que aumenta el número de episodios. Por el contrario, los pacientes con carditis en el episodio inicial es muy probable que la vuelvan a presentar durante las recurrencias, y el riesgo de lesión cardiaca permanente aumenta con cada recidiva. Los pacientes que han sufrido FR son susceptibles de sufrir brotes recurrentes durante las reinfecciones del tracto respiratorio superior por EGA, con aproximadamente un riesgo del 50% con cada faringitis por EGA. Por tanto, requieren quimioprofilaxis continua a largo plazo.

Antes del empleo de la profilaxis antibiótica, un 75% de los pacientes con un episodio inicial de FR presentaban una o más recidivas durante su vida; estas recidivas constituían una causa importante de morbimortalidad. El riesgo de recidiva es mayor en los primeros 5 años tras el episodio inicial y disminuye con el paso del tiempo.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que presentan corea «pura» y no reciben profilaxis secundaria desarrollan cardiopatía reumática en los siguientes 20 años. Por este motivo, los pacientes con corea, incluso en ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática, requieren quimioprofilaxis antibiótica a largo plazo (tabla 210.4).

PREVENCIÓN

La prevención, tanto de los episodios iniciales como de las recidivas, depende del control de las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA. La prevención de los brotes iniciales (prevención primaria) depende de la identificación y de la erradicación del EGA que produce los episodios de faringitis aguda. Un estudio neozelandés en una población con altas tasas de FR aguda mostró que un programa de cribado y tratamiento escolar de la faringitis por EGA usando amoxicilina reducía notablemente la prevalencia de EGA faríngeo y las tasas de FR aguda. Los individuos que ya han sufrido un brote de FR son particularmente susceptibles a las recidivas con cualquier infección por EGA de las vías respiratorias superiores, sean o no sintomáticas. Por tanto, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica continua para evitar las recidivas (prevención secundaria).

Prevención primaria

Un tratamiento antibiótico adecuado instaurado antes del noveno día desde el inicio de los síntomas de faringitis aguda por EGA es muy eficaz para prevenir los primeros brotes de FR. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con FR no recuerdan haber pasado una faringitis y no buscaron atención médica.

Prevención secundaria

La prevención secundaria está dirigida a la prevención de las faringitis agudas por EGA en los pacientes con riesgo de recidiva de FR. Requiere profilaxis antibiótica continua, que debe comenzar en cuanto se hace el diagnóstico de FR e inmediatamente después del ciclo completo de tratamiento antibiótico. Como los pacientes con carditis en el episodio inicial tienen mayor riesgo de carditis durante las recidivas y de lesión cardiaca adicional, deben recibir profilaxis antibiótica a largo plazo hasta bien entrada la edad adulta, e incluso de por vida (tablas 210.4 y 210.5).

Los pacientes que no sufrieron carditis durante el episodio inicial presentan un menor riesgo de carditis durante las recidivas. La profilaxis antibiótica en estos pacientes debe continuarse hasta que el paciente llegue a los 21 años de edad o hasta que hayan transcurrido 5 años desde el último brote de

Tabla 210.4 Quimioprofilaxis para recurrencias de fiebre reumática aguda (profilaxis secundaria)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Penicilina G benzatina	600.000 UI en niños ≤27 kg 1,2 millones de UI en niños >27 kg, cada 4 semanas*	Intramuscular
o		
Penicilina V	250 mg, dos veces al día	Oral
o		
Sulfadiazina o sulfisoxazol	0,5 g, una vez al día en pacientes ≤27 kg	Oral
	1 g, una vez al día en pacientes >27 kg	
En personas alérgicas a la penicilina y las sulfamidas		
Macrólido o azálido	Variable	Oral

*En situaciones de alto riesgo se recomienda la administración cada 3 semanas.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Tabla 210.5 Duración de la profilaxis en individuos con antecedentes de fiebre reumática aguda: recomendaciones de la American Heart Association

CATEGORÍA	DURACIÓN
Fiebre reumática aguda sin carditis	5 años o hasta 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis pero sin cardiopatía residual (sin valvulopatía*)	10 años o hasta los 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente*)	10 años o hasta los 40 años de edad, la mayor de las dos; en ocasiones, profilaxis de por vida

*Evidencia clínica o ecocardiográfica.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

fiebre reumática, lo que sea mayor. La decisión de interrumpir la profilaxis antibiótica se debe hacer únicamente tras considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios y los factores epidemiológicos, como el riesgo de exposición a infecciones por EGA.

El régimen de elección en la prevención secundaria es una única inyección intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI en niños que pesan 27 kg o menos y 1,2 millones de UI en los que pesan más de 27 kg) cada 4 semanas (tabla 210.4). En algunos pacientes de alto riesgo y en ciertas áreas del mundo en las que la incidencia de FR es particularmente elevada, puede ser necesario utilizar penicilina G benzatina cada 3 semanas, porque las concentraciones séricas de penicilina pueden disminuir hasta valores casi ineficaces pasadas 3 semanas. En EE.UU., la administración de penicilina G benzatina cada 3 semanas se recomienda solo para los que tienen FR aguda recurrente a pesar de la observancia de un régimen de 4 semanas. Se puede emplear profilaxis continua oral en pacientes cumplidores. La penicilina V (250 mg dos veces al día), y la sulfadiazina o el sulfisoxazol (500 mg en los que pesan 27 kg o menos, o 1.000 mg en los que pesan más de 27 kg) en toma única diaria son igualmente eficaces en dichos pacientes. En los casos excepcionales de pacientes alérgicos tanto a penicilina como a sulfamidas, se puede emplear un macrólido (eritromicina o claritromicina) o un azálido (azitromicina). La tabla 210.5 muestra la duración de la profilaxis secundaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 211

Estreptococo del grupo B

Catherine S. Lachenauer y Michael R. Wessels

Los estreptococos del grupo B **(EGB),** o *Streptococcus agalactiae,* son una de las principales causas reconocidas de **septicemia bacteriana neonatal** en EE.UU. Pese a que los avances en las estrategias de prevención han dado como resultado un descenso de la incidencia de enfermedad neonatal, el EGB sigue siendo un patógeno importante en neonatos, embarazadas y adultos no gestantes.

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos anaerobios facultativos que forman cadenas o diplococos en los cultivos en caldo y pequeñas colonias blancogrisáceas en los medios sólidos. El EGB se identifica definitivamente mediante la demostración del antígeno hidrato de carbono del grupo B de Lancefield; por ejemplo, con las técnicas de aglutinación en látex ampliamente empleadas en los laboratorios clínicos. La identificación de presunción se establece en función de una zona de β-hemólisis estrecha en agar sangre, la resistencia a bacitracina y a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), la ausencia de hidrólisis en bilis esculina y la elaboración de factor CAMP (en honor de sus descubridores, Christie, Atkins y Munch-Petersen), una proteína extracelular que, en presencia de la toxina β de *Staphylococcus aureus,* produce una zona de mayor hemólisis en agar sangre de carnero. Las cepas individuales de EGB se clasifican serológicamente según la presencia de polisacáridos capsulares (PSC) diferentes en cuanto a su estructura, que son factores de virulencia importantes y estimuladores de inmunidad humoral. Hasta el momento se han identificado diez tipos de EGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.

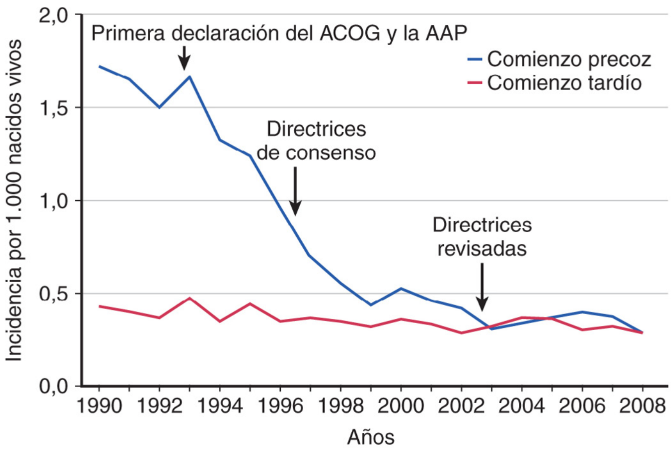

Fig. 211.1 Incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz y tardío: áreas de vigilancia bacteriana activa, 1990-2008, y actividades para la prevención de enfermedad por EGB. AAP, American Academy of Pediatrics; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. *(Adaptada de Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al: Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease.* Pediatr Infect Dis J *27:1057-1064, 2008.)*

EPIDEMIOLOGÍA

El EGB surgió como patógeno neonatal prominente a finales de la década de 1960. En las siguientes dos décadas, la incidencia de enfermedad neonatal por EGB se mantuvo constante y afectó a 1-5,4/1.000 recién nacidos vivos en EE.UU. Se observaron dos patrones de enfermedad: una **enfermedad precoz,** que se presentaba en recién nacidos de menos de 7 días de edad, y una **enfermedad tardía,** que se presentaba a partir de los 7 días. Desde comienzos de la década de 1990, la amplia aplicación de **quimioprofilaxis materna intraparto** ha llevado a una sorprendente disminución en EE.UU. de la incidencia de enfermedad neonatal de comienzo precoz por EGB, desde 1,7 por 1.000 nacimientos vivos hasta 0,25 por 1.000 nacimientos vivos en los últimos años. Esta estrategia no ha tenido un efecto significativo sobre la incidencia de la enfermedad de comienzo tardío, que ha permanecido estable en, aproximadamente, 0,3-0,4 por 1.000 nacimientos vivos (fig. 211.1). La incidencia de enfermedad neonatal por EGB es más elevada en los prematuros y en los niños de bajo peso, aunque la mayoría de los casos se dan en recién nacidos a término. Las tasas de enfermedad, de comienzo tanto precoz como tardío, son mayores en los niños de raza negra.

En los adultos sanos es frecuente la colonización por EGB. Se produce colonización rectal o vaginal en un 30% de las mujeres embarazadas, y esta suele ser la vía de transmisión al recién nacido. En ausencia de quimioprofilaxis materna, un 50% de los recién nacidos de madres colonizadas se colonizan, y un 1-2% de los niños nacidos de madres colonizadas desarrollan enfermedad de comienzo precoz. La colonización materna de alto grado aumenta el riesgo de colonización del neonato y de desarrollar enfermedad precoz. Otros factores de riesgo de enfermedad precoz son la rotura prolongada de membranas, la fiebre intraparto, la prematuridad, la bacteriuria materna durante la gestación o el antecedente de recién nacido con enfermedad por EGB. Los factores de riesgo de enfermedad tardía están menos definidos. La enfermedad tardía puede tener una transmisión vertical,

pero se han descrito casos de transmisión horizontal desde el personal de enfermería u otras fuentes de la comunidad (familia, servicios de salud, placenta encapsulada).

El EGB también es una causa importante de enfermedad invasiva en adultos. Puede dar lugar a infecciones urinarias, bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de heridas en embarazadas y parturientas. En adultos no gestantes, en especial en los que tienen patología médica de base como diabetes mellitus, cirrosis o neoplasias, puede causar infecciones graves como bacteriemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, endocarditis, neumonía y meningitis. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de las infecciones invasivas por EGB se dan en adultos no gestantes. A diferencia de la enfermedad neonatal, la incidencia de enfermedad invasiva por EGB en adultos ha aumentado de modo sustancial, duplicándose entre 1990 y 2007.

Los serotipos más frecuentemente asociados con la enfermedad neonatal por EGB son los tipos Ia, III y V; son menos frecuentes los serotipos Ib e II. Las cepas de serotipo III se aíslan en más del 50% de los casos de infección tardía y de las meningitis asociadas con infección precoz o tardía. La distribución de los serotipos de los aislados colonizadores e invasivos en las embarazadas es similar a la de los recién nacidos infectados. En Japón, los serotipos VI y VIII son colonizadores maternos frecuentes, y los casos descritos indican que las cepas tipo VIII pueden causar una infección neonatal indistinguible de la que producen otros serotipos.

PATOGENIA

La colonización materna rectal o vaginal es un factor de riesgo mayor de desarrollo de infección neonatal precoz por EGB. El recién nacido adquiere EGB a través de infección ascendente o durante su paso por el canal del parto. Se puede producir una aspiración fetal de líquido amniótico infectado. La incidencia de infección precoz por EGB aumenta con el tiempo desde la rotura de las membranas. También puede producirse infección a través de membranas aparentemente intactas. En los casos de infección tardía, la adquisición de EGB puede haberse producido por vía vertical o, posteriormente, por contacto materno o no materno.

En la fisiopatología de la infección invasiva por EGB están implicados varios factores bacterianos. De ellos, el principal es el **polisacárido capsular** tipo-específico. En los seres humanos, las cepas asociadas con infección invasiva elaboran más polisacárido capsular que las colonizadoras. Todos los polisacáridos capsulares son polímeros de alto peso molecular compuestos por subunidades repetidas de oligosacáridos que incluyen una cadena corta lateral terminada en ácido *N*-acetilneuramínico **(ácido siálico).** Los estudios realizados en EGB tipo III muestran que el componente de ácido siálico del polisacárido capsular previene la activación de la vía alternativa del complemento en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. El polisacárido capsular sialilado de la superficie del EGB interactúa también con las lectinas fijadoras de ácido siálico, o siglecs, de los leucocitos humanos para amortiguar la activación de genes inflamatorios. Así pues, el polisacárido capsular parece ejercer un efecto virulento protegiendo al microorganismo de la opsonofagocitosis en el huésped no inmune, y por disminución de la activación leucocitaria. Además, el hecho de que las cepas tipo III estén implicadas en la mayoría de los casos de enfermedad neonatal tardía y meningitis sugiere una virulencia tipo-específica. Las cepas tipo III son adquiridas por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que las de otros serotipos, aunque los estudios con cepas mutantes acapsulares demuestran que no es la cápsula en sí misma la que facilita la invasión celular. Un único clon del EGB tipo III está muy asociado con la enfermedad de comienzo tardío y con meningitis. Este grupo clonal, ST-17, produce una proteína anclada a la membrana denominada adhesina hipervirulenta del EGB **(HvgA),** que no está presente en otros aislados de EGB. La HvgA contribuye a la adherencia del EGB a las células intestinales y endoteliales, y media en la invasión del sistema nervioso central en un modelo de infección experimental en ratones. Otros posibles factores de virulencia de EGB son: las proteínas de superficie, que podrían desempeñar un papel en la adhesión a las células del huésped; la C5a peptidasa que, según se postula, inhibe el reclutamiento de polimorfonucleares en el foco de infección; la β-hemolisina, que se ha asociado con lesión celular *in vitro;* y la hialuronidasa que, según se cree, actúa como factor de diseminación en los tejidos del huésped.

En un estudio clásico en mujeres embarazadas colonizadas por EGB tipo III, las que dieron a luz niños sanos presentaron niveles de anticuerpos específicos contra polisacárido capsular más elevados que las que dieron a luz niños que desarrollaron la enfermedad invasiva. Por otra parte, existe una alta correlación del título de anticuerpos contra EGB tipo III en los sueros pareados de madre e hijo. Estas observaciones indican que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos constituye un factor crítico en la inmunidad neonatal contra EGB. Para que esta sea óptima, también se requiere un sistema de complemento intacto. La vía clásica del complemento es un componente importante de la inmunidad contra EGB en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; además, la opsonofagocitosis puede llevarse a cabo por la vía alternativa del complemento. Estos y otros resultados indican que los anticuerpos anticapsulares pueden superar la prevención del depósito de C3 en la superficie bacteriana por el componente siálico de la cápsula tipo III.

Siguen sin conocerse los pasos precisos desde la colonización por EGB hasta la enfermedad invasiva. Los estudios *in vitro* que muestran la entrada de EGB en las células del epitelio alveolar y en las células endoteliales de los vasos pulmonares sugieren que el EGB llega al torrente sanguíneo a través de la invasión del espacio alveolar, quizás tras una aspiración intraparto de líquido infectado. La β-hemolisina/citolisina puede facilitar la entrada de EGB en el torrente sanguíneo tras su inoculación en los pulmones. No obstante, las cepas muy encapsuladas de EGB entran difícilmente en las células eucariotas *in vitro,* en comparación con las que presentaban cápsulas deficientes, y se asocian con virulencia en la clínica y en modelos experimentales de infección.

El EGB induce la liberación de citocinas proinflamatorias. El antígeno del grupo B y el componente peptidoglucano de la pared de EGB son potentes inductores del factor de necrosis tumoral α *in vitro,* mientras que el polisacárido capsular tipo III purificado no lo es. Aunque la cápsula desempeña un papel central en la virulencia mediante la prevención de la eliminación inmunitaria, no contribuye directamente a la liberación de citocinas ni a la respuesta inflamatoria resultante.

Se ha descrito la secuencia completa del genoma de cientos de cepas de EGB y se subraya la importancia del enfoque genómico para mejorar el conocimiento del EGB. El análisis de estas secuencias muestra que el EGB está íntimamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae.* Muchos de los genes de virulencia de EGB conocidos se agrupan en islotes de patogenicidad que también contienen elementos genéticos móviles, lo que sugiere que la adquisición interespecies de material genético desempeña un papel importante en la diversidad genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se distinguen dos síndromes de enfermedad neonatal por EGB en función de la edad de presentación, las características epidemiológicas y las características clínicas (tabla 211.1). La **infección precoz por EGB** se presenta en los primeros 6 días de vida y se asocia frecuentemente con complicaciones maternas obstétricas, incluidos la corioamnionitis, la rotura prolongada

Tabla 211.1 Características de la infección precoz y tardía por EGB

	INFECCIÓN PRECOZ	INFECCIÓN TARDÍA
Edad de inicio	0-6 días	7-90 días
Mayor riesgo tras complicaciones obstétricas	Sí	No
Manifestaciones clínicas habituales	Septicemia, neumonía, meningitis	Bacteriemia, meningitis, osteomielitis, otras infecciones focales
Serotipos frecuentes	Ia, Ib, II, III, V	Predomina el III
Tasa de mortalidad	4,7%	2,8%

Adaptada de Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *N Engl J Med* 342:15-20, 2000.

de membranas y el inicio prematuro del parto. Los recién nacidos pueden tener mal aspecto al nacer y la mayoría enferman durante las primeras 24 horas de vida. La infección intrauterina puede dar lugar a un aborto séptico o sufrimiento nada más nacer. Más del 80% de las enfermedades por EGB de comienzo precoz se manifiestan en forma de septicemia; la neumonía y la meningitis son otras formas de manifestación comunes. La bacteriemia asintomática no es habitual, pero puede ocurrir. En los pacientes sintomáticos pueden aparecer, en ocasiones, signos no específicos, como hipotermia o fiebre, irritabilidad, letargo, apnea y bradicardia. Los signos respiratorios son prominentes, independientemente de la presencia de neumonía, e incluyen cianosis, apnea, taquipnea, estertores, aleteo nasal y retracciones. Este cuadro se sigue a veces de un curso fulminante con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis y *shock.* Puede desarrollarse una circulación fetal persistente. La neumonía asociada con infección precoz por EGB es difícil de distinguir del **síndrome de dificultad respiratoria,** tanto clínica como radiológicamente. Los pacientes con meningitis suelen presentar manifestaciones inespecíficas, como las descritas para septicemia o neumonía, e inicialmente no aparecen signos específicos de afectación del sistema nervioso central (SNC).

La **infección tardía por EGB** se produce en el séptimo día de vida o en días posteriores (hasta en los primeros 2-3 meses de vida) y, en general, se manifiesta como bacteriemia (45-65%) y meningitis (25-35%). También se pueden ver infecciones locales que afectan a huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos, vía urinaria o pulmones. La celulitis y la adenitis, con frecuencia, se limitan a la región submandibular o parotídea. Al contrario que en la infección precoz, las complicaciones maternas obstétricas no representan un factor de riesgo de desarrollo de infección tardía. Los niños con infección tardía generalmente están menos graves en el momento de la presentación que los niños con infección precoz, y el curso es menos fulminante.

Después de la etapa temprana de la infancia, la enfermedad invasiva por EGB es poco frecuente. La bacteriemia sin foco es el síndrome más común asociado con enfermedad por EGB en niños después de este periodo. Las infecciones focales pueden ser meningitis, neumonía, endocarditis e infecciones de huesos y articulaciones.

DIAGNÓSTICO

Uno de los retos diagnósticos es diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria de la infección neonatal invasiva por EGB en los niños prematuros, ya que ambos procesos comparten características clínicas y radiográficas. Una apnea grave, un inicio precoz de *shock,* unas anomalías en el recuento periférico de leucocitos y una mayor distensibilidad pulmonar pueden orientar hacia una enfermedad por EGB. Otros patógenos neonatales, como *Escherichia coli* o *Listeria monocytogenes,* pueden producir cuadros clínicamente indistinguibles de la infección por EGB.

El diagnóstico de enfermedad invasiva por EGB se establece mediante el aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de un foco habitualmente estéril, como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aislamiento a partir de aspirados gástricos, traqueales, de la piel o de las mucosas indica colonización, y no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se debe examinar el LCR en todos los neonatos con sospecha de septicemia, ya que los signos específicos de afectación del SNC suelen estar ausentes en presencia de meningitis, especialmente en la enfermedad precoz. Se dispone de pruebas para la detección de antígenos, como la aglutinación en látex, que utilizan suero específico antipolisacárido del grupo B, para realizar sobre muestras de orina, sangre o LCR, pero estas pruebas son menos sensibles que el cultivo. Además, con frecuencia se detecta antígeno en muestras de orina recogidas en bolsa de neonatos, por lo demás sanos, que están colonizados por EGB en el periné o en el recto.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Con frecuencia se detectan anomalías en el recuento periférico de leucocitos, que incluyen un número absoluto elevado o disminuido de neutrófilos, un número elevado de cayados, una proporción cayados:neutrófilos totales aumentada o leucopenia. Se ha investigado la elevación de la proteína C reactiva como potencial marcador precoz de septicemia por EGB, pero los resultados no parecen fiables. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria y pueden incluir patrones reticulonodulares, infiltrados parcheados, opacificaciones generalizadas, derrame pleural o aumento de la trama intersticial.

TRATAMIENTO

La penicilina G es el tratamiento de elección de los casos de infección por EGB confirmada. El tratamiento empírico de la septicemia neonatal que podría estar causada por EGB incluye generalmente ampicilina y un aminoglucósido, tanto para cubrir un amplio espectro a la espera de la identificación del microorganismo como para conseguir una actividad bactericida sinérgica. Cuando se haya identificado definitivamente el EGB y obtenido una buena respuesta clínica, puede completarse el tratamiento con penicilina sola. En particular, en los casos de meningitis, se recomienda emplear altas dosis de penicilina (450.000-500.000 unidades/kg/día) o ampicilina (300 mg/kg/día), debido a la relativamente elevada concentración mínima inhibitoria (CMI) de la penicilina para el EGB, así como a la posibilidad de un inóculo inicial elevado en el LCR. La duración del tratamiento depende del foco de infección y se verá modificada por las circunstancias clínicas (tabla 211.2). Los pacientes extremadamente enfermos cercanos a término con fallo respiratorio se han tratado con éxito con oxigenación por membrana extracorpórea.

Tabla 211.2 Duración recomendada del tratamiento para manifestaciones de la enfermedad por EGB

TRATAMIENTO	DURACIÓN
Bacteriemia sin foco	10 días
Meningitis no complicada	14 días
Ventriculitis	Al menos 4 semanas
Artritis séptica u osteomielitis	3-4 semanas

Datos de la American Academy of Pediatrics: Group B streptococcal infections. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, pp 746-747.

En los casos de meningitis por EGB, algunos expertos recomiendan que se vuelva a examinar el LCR al cabo de 24-48 horas para determinar si se ha alcanzado su esterilidad. Un crecimiento persistente de EGB indicaría un foco intracraneal no sospechado o una dosis antibiótica insuficiente.

En la **enfermedad recidivante por EGB** se ha sugerido tratar con el antibiótico intravenoso estándar, seguido por un intento de erradicación de la colonización mucosa por EGB. Esta sugerencia se basa en los resultados de varios estudios en los que los microorganismos aislados en episodios recidivantes suelen ser idénticos entre sí e idénticos a los aislados colonizadores en el niño afectado. Para este propósito, se solía emplear rifampicina, pero un estudio reciente demuestra que la erradicación de la colonización de EGB en los niños no siempre se consigue con este fármaco. El tratamiento óptimo de esta situación poco habitual sigue sin aclararse.

PRONÓSTICO

Los estudios realizados de las décadas de 1970 y 1980 mostraron que un 30% de los niños que sobrevivieron tras una meningitis por EGB presentaban secuelas neurológicas mayores a largo plazo, como retraso en el desarrollo, cuadriplejía espástica, microcefalia, trastornos convulsivos, ceguera cortical o sordera; en otros supervivientes se pueden encontrar complicaciones neurológicas menos graves. En un estudio de lactantes que sobrevivieron a meningitis por EGB diagnosticados desde 1998 hasta 2006 se observó que un 19% de los pacientes tuvieron **deterioro neurológico** importante, y que un 25% tuvieron un deterioro de ligero a moderado en el seguimiento a largo plazo. La leucomalacia periventricular y el retraso grave en el desarrollo pueden ser el resultado de una enfermedad por EGB con *shock* acompañante en los niños prematuros, incluso en ausencia de meningitis. La evolución de las infecciones locales por EGB fuera del SNC, como los huesos o los tejidos blandos, suele ser favorable.

En la década de 1990, las tasas de mortalidad asociadas con infección neonatal precoz y tardía por EGB eran del 4,7 y el 2,8%, respectivamente. La mortalidad es más alta entre los prematuros; un estudio arrojó una cifra del 30% de mortalidad en los niños cuya edad gestacional era menor de 33 semanas y del 2% en los de 37 semanas o más. Las tasas de mortalidad en los niños de 3 meses a 14 años eran del 9% y, en adultos no gestantes, del 11,5%.

PREVENCIÓN

La persistente morbimortalidad por enfermedad perinatal a causa de EGB, a pesar de los avances en el cuidado neonatal, ha intensificado la investigación en torno a los modos de prevención. La investigación en prevención se ha centrado en dos abordajes: 1) eliminación de la colonización en la madre o en el niño (quimioprofilaxis), y 2) inducción de inmunidad protectora (inmunoprofilaxis).

Quimioprofilaxis

La administración de antibióticos en embarazadas *antes* del inicio del trabajo de parto no consigue erradicar de forma fiable la colonización materna por EGB y no constituye un modo eficaz de prevención de la enfermedad neonatal por EGB. Se puede interrumpir la colonización neonatal mediante la administración de antibióticos a la madre **durante el parto.** Los niños nacidos de madres colonizadas por EGB con parto prematuro o rotura prolongada de membranas a las que se administraba **quimioprofilaxis intraparto** tenían una tasa sustancialmente menor de colonización por EGB (9 frente al 51%) y de infección precoz (0 frente al 6%) que los niños nacidos de madres no tratadas. La fiebre materna posparto también era menor en el grupo tratado.

A mediados de la década de 1990 se publicaron unas directrices para la profilaxis que especificaban la administración de antibióticos intraparto a las mujeres identificadas como de *alto riesgo,* bien por criterios de cultivo o bien por criterios basados en factores de riesgo. Estas guías se revisaron en 2002 después de que los datos epidemiológicos indicaran un efecto protector superior siguiendo los **criterios de cultivo** en la prevención de la enfermedad neonatal por EGB, y en 2010 se publicó una nueva revisión de estas guías. De acuerdo con las recomendaciones actuales, se debe realizar una prueba de detección selectiva mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas en la semana 35-37 de gestación, excepto a las que tengan bacteriuria por EGB durante el embarazo actual o un niño previo con enfermedad invasiva por EGB. Toda mujer con un cultivo prenatal positivo, bacteriuria por EGB durante el embarazo o con antecedentes de hijos que presentan enfermedad por EGB invasiva deben recibir antibióticos intraparto. Las mujeres cuyo estado de cultivo es desconocido (no se ha realizado cultivo, este es incompleto o los resultados no se conocen) y que tienen un parto prematuro (menos de 37 semanas de gestación), sufren una rotura prolongada de membranas (18 horas o más), experimentan fiebre intraparto (38 °C o más) o tienen una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos de EGB también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto (figs. 211.2 y 211.3). No se recomienda la profilaxis intraparto de rutina en las mujeres con colonización por EGB que se someten a cesárea programada y que no han comenzado el trabajo de parto o no han sufrido una rotura de membranas.

La penicilina sigue siendo el agente preferido para la **profilaxis materna** por su espectro reducido y por la sensibilidad universal a la penicilina de los aislados de EGB asociados con infección humana. La ampicilina es una alternativa aceptable. Si se sospecha amnionitis, un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un agente activo frente a EGB debe sustituir a la profilaxis frente al EGB. Aislados ocasionales de EGB han demostrado una menor sensibilidad *in vitro* a la penicilina y otros antibióticos β-lactámicos en asociación con mutaciones en las proteínas de unión a penicilina. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de estos valores de CMI más elevados. Dada la resistencia frecuente de EGB a clindamicina (hasta el 38%), debe utilizarse cefazolina en la mayoría de los casos de quimioprofilaxis intraparto para las mujeres que no toleren la penicilina. Para las mujeres alérgicas a penicilina con alto riesgo de anafilaxia, se debe utilizar clindamicina si se demuestra que los aislados son sensibles. Debe utilizarse vancomicina si los aislados son resistentes a clindamicina, si se demuestra que tienen una resistencia inducible o si se desconoce la sensibilidad a clindamicina.

Las directrices de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. proporcionan igualmente recomendaciones en relación con la prevención secundaria de la enfermedad por EGB de comienzo precoz en recién nacidos (fig. 211.4). El grado de la evaluación del recién nacido y de la decisión de instaurar antibióticos de modo empírico se guía por la evaluación clínica del niño, así como por la edad gestacional, los factores de riesgo maternos y el hecho de haber recibido profilaxis intraparto. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo precoz se observan en niños nacidos de mujeres con cultivos de cribado prenatal negativos. Los datos obtenidos de un estudio epidemiológico amplio indican que la administración de antibióticos intraparto a la madre no modifica el espectro clínico ni retrasa el inicio de los signos clínicos en los niños que desarrollan enfermedad por EGB, a pesar de la profilaxis materna.

Una de las preocupaciones que ha suscitado la profilaxis materna intraparto es la posibilidad de que el empleo a gran escala de antibióticos en las parturientas pueda conducir a un aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana o a infecciones infantiles por microorganismos distintos del EGB, pero esto no ha sido corroborado. En un estudio poblacional sobre infección neonatal precoz en el periodo 2005-2014, la incidencia de septicemia precoz, tanto global como causada por *E. coli,* se ha mantenido estable. Actualmente, el descenso sustancial en la enfermedad neonatal precoz por EGB favorece la continuación con la quimioprofilaxis intraparto generalizada, aunque se requiere un seguimiento continuo a este respecto.

Una limitación de la estrategia de quimioprofilaxis intraparto materna es que el empleo de antibiótico intraparto no parece tener efecto sobre la enfermedad neonatal tardía, los abortos o los nacidos muertos atribuidos a EGB, o la enfermedad por EGB en adultos. Además, con la extensión de la puesta en práctica de la quimioprofilaxis materna, se ha observado un mayor porcentaje de enfermedad neonatal de comienzo precoz en pacientes nacidos de mujeres con cultivos negativos; es decir, resultados falsos negativos en las pruebas de cribado.

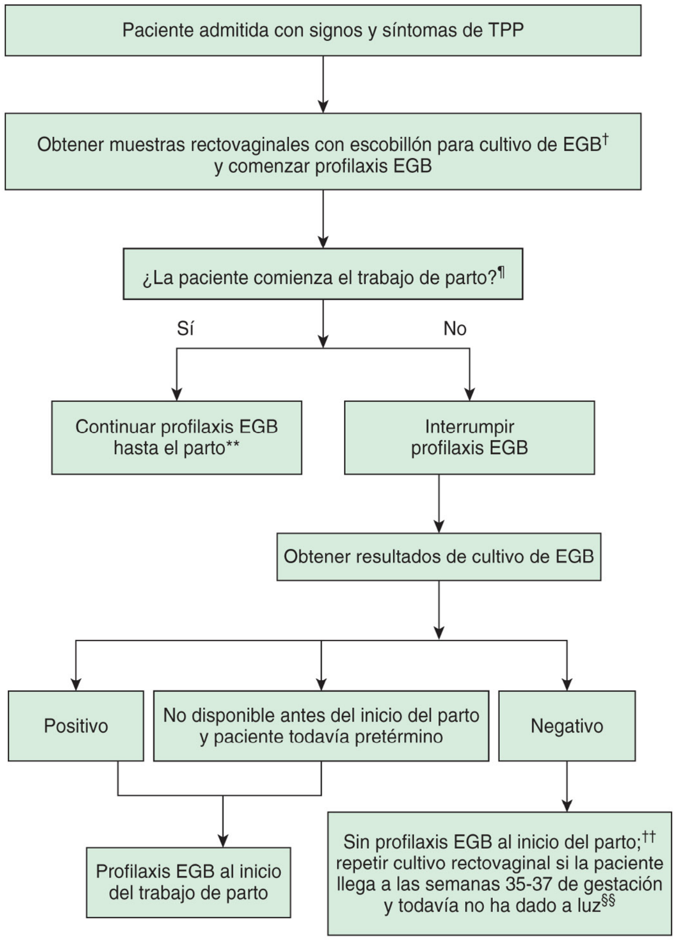

* A <37 semanas y 0 días de gestación.
† Si se ha obtenido una muestra rectovaginal de la paciente en las 5 semanas precedentes, los resultados de ese cultivo deben guiar el tratamiento. Las mujeres colonizadas con EGB deben recibir profilaxis antibiótica intraparto. No están indicados los antibióticos para la profilaxis de EGB si el cribado rectovaginal realizado en las 5 semanas previas es negativo.
¶ La paciente debe ser evaluada regularmente para ver la progresión del parto; si se considera que no está en trabajo de parto verdadero, se debe interrumpir la profilaxis EGB.
** Si los resultados del cultivo de EGB están disponibles antes del parto y son negativos, se debe interrumpir la profilaxis EGB.
†† Salvo que un posterior cultivo de EGB antes del parto sea positivo.
§§ Un cribado de EGB negativo se considera válido durante 5 semanas. Si una paciente con antecedentes de TPP es reingresada con signos y síntomas de TPP y tiene un cribado de EGB negativo más de 5 semanas antes, debe volverse a someter a un cribado y tratarse de acuerdo con este algoritmo en ese momento.

Fig. 211.2 Algoritmo para la profilaxis intraparto contra el EGB en mujeres con trabajo de parto prematuro* (TPP). *(De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010,* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:22, 2010.)*

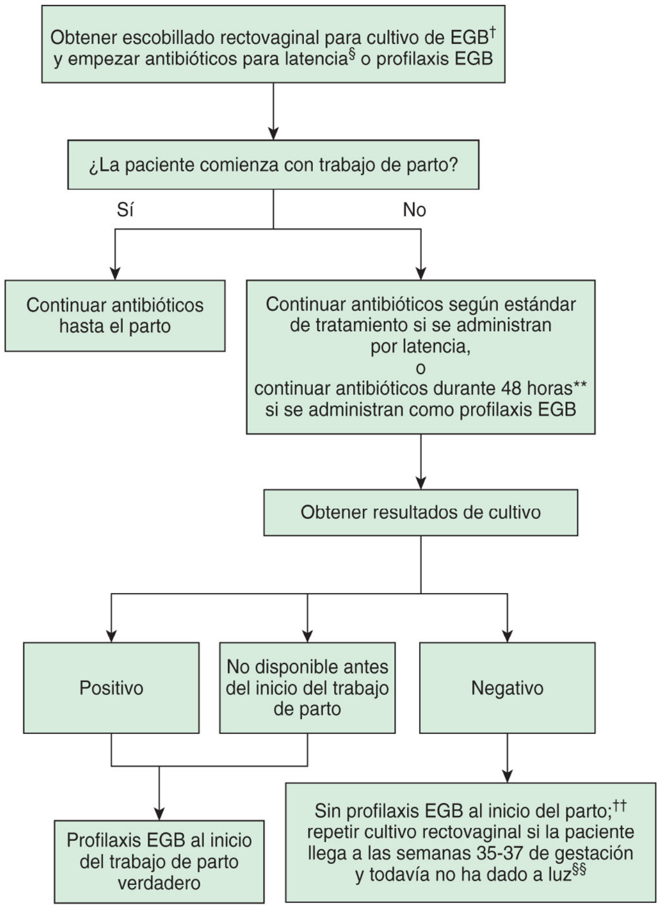

* A <37 semanas y 0 días de gestación.
† Si se ha obtenido muestra rectovaginal de la paciente en las 5 semanas precedentes, los resultados de ese cultivo deben guiar el tratamiento. Las mujeres colonizadas con EGB deben recibir profilaxis antibiótica intraparto. No están indicados los antibióticos para la profilaxis de EGB si el cribado rectovaginal realizado en las 5 semanas previas es negativo.
§ Los antibióticos que se dan por latencia en un contexto de RPMP que incluyen 2 g de ampicilina intravenosa (i.v.) en dosis única, seguidos de 1 g i.v. cada 6 horas durante al menos 48 horas, se consideran adecuados para la profilaxis EGB. Si se administran otros regímenes, se debe iniciar además profilaxis EGB.
** La profilaxis EGB debe interrumpirse a las 48 horas si la mujer con RPMP no está con trabajo de parto. Si los resultados de un cribado de EGB hecho al ingreso están disponibles durante un periodo de 48 horas y son negativos, la profilaxis de EGB puede interrumpirse en ese momento.
†† Salvo que un posterior cultivo de EGB antes del parto sea positivo.
§§ Un cribado de EGB negativo se considera válido durante 5 semanas. Si una paciente con RPMP entra en trabajo de parto y tiene un cribado de EGB negativo más de 5 semanas antes, debe volverse a someter a un cribado y tratarse de acuerdo con este algoritmo en ese momento.

Fig. 211.3 Algoritmo para el cribado de colonización por EGB y uso de profilaxis intraparto en mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino* (RPMP). *(De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010.* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:22, 2010.)*

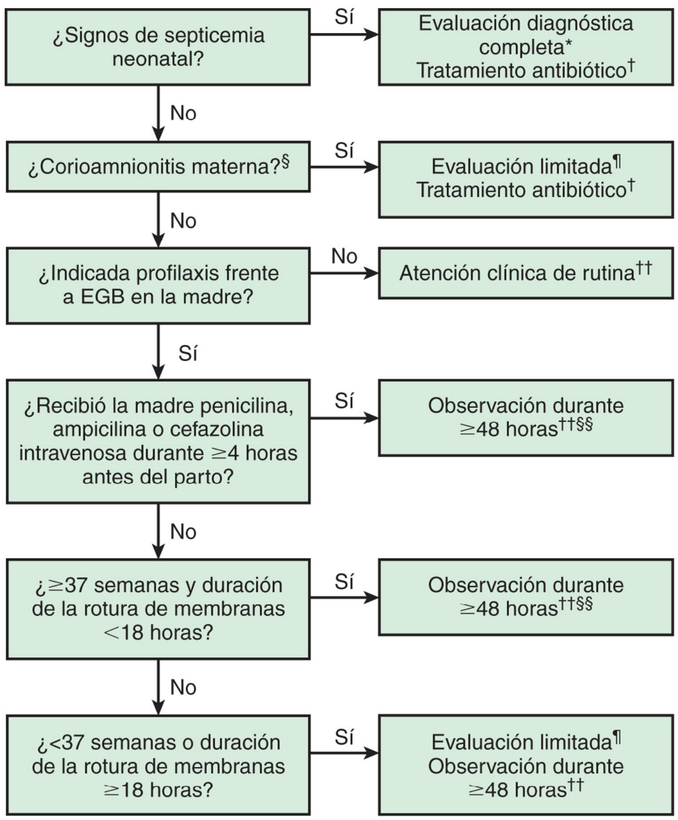

* Una evaluación diagnóstica completa incluye un hemocultivo, un hemograma completo que incluya recuento leucocitario diferencial y plaquetario, una radiografía torácica (si hay anomalías respiratorias) y una punción lumbar (si el paciente está lo suficientemente estable como para tolerar el procedimiento y se sospecha septicemia).
† El tratamiento antibiótico debe dirigirse hacia las causas más frecuentes de septicemia neonatal, con ampicilina intravenosa para el EGB y cobertura frente a otros microorganismos (incluido *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos), y debe considerar los patrones locales de resistencia antibiótica.
§ Es importante la consulta con los obstetras para determinar el nivel de sospecha clínica de corioamnionitis. La corioamnionitis se diagnostica clínicamente y algunos signos son inespecíficos.
¶ Una evaluación limitada incluye un hemocultivo (al nacimiento) y un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial y plaquetario (al nacimiento y/o a las 6-12 horas de vida).
†† Si se desarrollan signos de septicemia, debe realizarse una evaluación diagnóstica completa e instaurarse tratamiento antibiótico.
§§ Si se han cumplido 37 semanas de gestación o más, la observación puede ser domiciliaria después de 24 horas si se satisfacen otros criterios de alta, se dispone fácilmente de acceso a la atención médica y hay una persona que pueda cumplir plenamente las instrucciones relacionadas con la observación domiciliaria. Si no se satisfacen estas condiciones, el niño debe ser observado en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se alcancen los criterios del alta.
¶¶ Algunos expertos recomiendan un hemograma completo con recuento diferencial y plaquetario a las 6-12 horas de vida.

Fig. 211.4 Algoritmo para la prevención secundaria de la enfermedad precoz por EGB en recién nacidos. *(De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010,* MMWR Recomm Rep *59[RR-10]:22, 2010.)*

Inmunización materna

Estudios en humanos demuestran que el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra el polisacárido capsular, adquiridos de forma natural, protege a los recién nacidos de la infección invasiva por EGB, y que se produce un paso transplacentario eficaz de anticuerpos inducidos por vacuna. Se han confeccionado, para su uso en humanos, vacunas conjugadas compuestas por polisacárido capsular de EGB y proteínas transportadoras. En los primeros ensayos clínicos, las vacunas conjugadas contra EGB se toleraron bien e indujeron niveles de anticuerpos funcionales muy por encima de los considerados protectores en más de un 90% de los sujetos. Se administró de forma segura en mujeres embarazadas una vacuna con polisacárido tipo III unido a toxoide tetánico, y se obtuvo anticuerpo tipo-específico activo que se transportó eficazmente al feto. Las vacunas que contienen proteínas de superficie de EGB han sido consideradas la manera de proporcionar protección contra cepas de múltiples serotipos, y la disponibilidad de secuenciación genómica completa ha facilitado la identificación de candidatos a vacuna proteica.

Una vacuna materna eficaz contra el EGB administrada antes del embarazo o durante el mismo debería dar lugar al paso de anticuerpos transplacentarios que protegieran al feto y al recién nacido contra infecciones por

diversos serotipos de EGB. Esta vacuna eliminaría la necesidad de realizar engorrosos cultivos durante el embarazo; evitaría los riesgos asociados con la profilaxis antibiótica a gran escala; tendría, sin lugar a duda, un importante efecto tanto en la infección precoz como en la tardía; y proporcionaría una estrategia preventiva en países de renta media y baja, donde la profilaxis materna no es factible. La quimioprofilaxis intraparto seguiría constituyendo un importante aspecto de la prevención, en particular en las mujeres que no se hayan inmunizado contra EGB o en los niños nacidos tan prematuramente que los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria probablemente no hayan alcanzado niveles lo bastante elevados como para conferir protección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **212**

Estreptococos no del grupo A ni B

David B. Haslam

El género *Streptococcus* es excepcionalmente diverso e incluye los importantes patógenos humanos *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) y *Streptococcus pneumoniae.* Otros patógenos importantes incluyen especies formadoras de colonias de gran tamaño que portan los antígenos de Lancefield de los grupos C y G y numerosas variantes formadoras de colonias pequeñas que pueden o no expresar el antígeno hidrato de carbono de Lancefield incluido en los estreptococos viridans (tabla 212.1). Este capítulo se centra en ***Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis,*** conocido comúnmente como «estreptococos de los grupos C y G», mientras que en el capítulo 209 se trata *S. pneumoniae* y en el capítulo 213 se comentan los enterococos.

Todos los miembros del género *Streptococcus* son microorganismos grampositivos y catalasa-negativos. Clásicamente, se han empleado las características del antígeno hidrato de carbono de Lancefield, la actividad hemolítica y la morfología de la colonia para distinguir de modo más preciso los estreptococos y clasificarlos. Estas características proporcionan un armazón útil para el profesional clínico y siguen constituyendo en la actualidad el esquema de clasificación habitualmente utilizado. Sin embargo, el agrupamiento basado en estas características fenotípicas no se correlaciona precisamente con la interrelación genética, y cada vez está más claro que la propensión a la enfermedad se correlaciona mejor con la homología de secuencias que con el agrupamiento de Lancefield o la actividad hemolítica.

En este capítulo, los estreptococos de los grupos C y G hacen referencia exclusivamente a los microorganismos formadores de colonias grandes, con frecuencia denominados *S. pyogenes-like,* ya que sus características microbiológicas y clínicas tienden a remedar las del estreptococo del grupo A. A pesar de sus diferentes antígenos de Lancefield, los estreptococos de los grupos C y G son genéticamente casi idénticos y están colocados dentro de *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* **(SDSE).** Sus secuencias genómicas equidistan aproximadamente entre *S. pyogenes* y patógenos de animales portadores del antígeno del grupo C, que se clasifican como *S. dysgalactiae* subespecie *dysgalactiae.* Es probable que estas dos subespecies de *S. dysgalactiae* se separen en especies distintas en el futuro, cuando su agrupamiento basado en las secuencias refleje su propensión a causar infecciones en humanos (representado por la subespecie *equisimilis*) y en animales (representado por la subespecie *dysgalactiae*).

Los estreptococos de los grupos C y G comparten varios factores de virulencia con *S. pyogenes,* incluida la producción de estreptolisina O, proteína M, exotoxina B pirogénica estreptocócica e hialuronidasa. La proteína M es similar a la de *S. pyogenes* y puede explicar la **glomerulonefritis** postinfecciosa que se observa de modo ocasional después de la infección por estos microorganismos. Se ha relacionado un síndrome similar al *shock* tóxico asociado con la infección por estreptococos de los grupos C y G con la producción de proteína M y de una exotoxina pirogénica por SDSE.

Los organismos SDSE son habitantes comunes de la faringe y se detectan hasta en el 5% de los niños asintomáticos. Otros sitios potenciales de colonización son la piel y el tubo digestivo. Se describe colonización de la vagina y puede ser el origen de SDSE ocasional aislado del ombligo de neonatos sanos.

Las **manifestaciones clínicas** de enfermedad causada por SDSE se superponen con las causadas por *S. pyogenes.* En los niños, estos microorganismos están implicados frecuentemente en la **faringitis.** Es difícil determinar el verdadero papel de estos microorganismos como causa de faringitis, por ser común la colonización asintomática. No obstante, se han descrito varias epidemias de faringitis por SDSE, incluidos brotes transmitidos por alimentos. Un estudio hecho en Japón reportó la detección de un 15% de *S. pyogenes* y

Tabla 212.1 Relación entre los estreptococos identificados mediante la clasificación de Lancefield y las reacciones hemolíticas con los lugares de colonización y las patologías

	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A (*S. pyogenes*)	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B (*S. agalactiae*)	OTROS ESTREPTOCOCOS β-HEMOLÍTICOS	ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*
Hemólisis	β	β	β	α
Grupo de Lancefield	A	B	C-H, K-V Especialmente C y G	
Especies o cepas	Tipos M (>180)	Serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII)		*S. bovis* *S. mitis* *S. mutans* *S. sanguis* Muchos otros
Flora normal	Faringe, piel, ano	Tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, piel, tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, nariz, piel, aparato genitourinario
Infecciones habituales en el ser humano	Faringitis, amigdalitis, erisipela, impétigo, septicemia, infecciones de heridas, fascitis necrosante, celulitis, meningitis, neumonía, escarlatina, síndrome parecido al *shock* tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda	Septicemia puerperal, corioamnionitis, endocarditis, septicemia neonatal, meningitis, osteomielitis, neumonía	Infecciones de heridas, septicemia puerperal, celulitis, sinusitis, endocarditis, absceso cerebral, septicemia, infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas	Endocarditis, infecciones por mordedura humana

α, hemólisis parcial; β, hemólisis completa; γ, ausencia de hemólisis (anhemolítica).

un 2% de SDSE en niños con faringitis. La forma de presentación clínica del SDSE es indiferenciable de la faringitis asociada con *S. pyogenes.* Algunos informes de casos clínicos aislados han descrito la **neumonía** SDSE en niños, que se complica a menudo con formación de abscesos, el empiema y la bacteriemia. Entre otras infecciones respiratorias, se incluyen algunas descripciones de epiglotitis y sinusitis.

Los SDSE son causa significativa de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Al igual que con *S. pyogenes,* la **linfangitis** puede complicar infecciones superficiales causadas por SDSE. Las infecciones musculoesqueléticas, sobre todo la artritis piógena, están causadas ocasionalmente por SDSE. Los casos pediátricos son infrecuentes, pero puede estar aumentando su incidencia.

Se ha descrito **artritis reactiva** tras la infección por SDSE; sin embargo, al contrario que con *S. pyogenes,* la asociación entre la infección por SDSE y la fiebre reumática aguda no se ha definido bien, y no se recomienda profilaxis antibiótica tras una artritis reactiva por SDSE.

Se han descrito endocarditis, bacteriemia, abscesos cerebrales y síndrome del *shock* tóxico causados por SDSE, pero no son frecuentes en niños. Estas infecciones, generalmente, se dan en niños con defectos inmunitarios o en adolescentes tras un retraso en el diagnóstico de sinusitis.

Estos microorganismos pueden causar **septicemia** neonatal similar a la enfermedad estreptocócica B de comienzo precoz. Entre los factores de riesgo, se incluyen prematuridad y rotura de membranas prolongada. Se puede observar dificultad respiratoria, hipotensión, apnea, bradicardia y coagulación intravascular diseminada, y es común la infección materna asociada. También se ha descrito el síndrome del *shock* tóxico neonatal asociado con SDSE.

El **tratamiento** de las infecciones por SDSE es similar al de las infecciones causadas por *S. pyogenes.* Estos microorganismos conservan la sensibilidad a la penicilina y otros β-lactámicos. Otros agentes con una actividad fiable son linezolid, quinupristina-dalfopristina y vancomicina, aunque algunos aislados ocasionales muestran tolerancia a la vancomicina. La clindamicina y los macrólidos poseen una mala actividad bactericida frente a estos microorganismos y presentan altas tasas de resistencia. Se ha descrito resistencia a las quinolonas, y hasta el 70% de los SDSE son resistentes a la tetraciclina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 213
Enterococcus

David B. Haslam

Enterococcus, reconocido desde hace tiempo como patógeno en determinadas poblaciones, se ha convertido en una causa frecuente y preocupante de infección adquirida en hospitales en las dos últimas décadas. Los enterococos fueron clasificados antiguamente, junto con *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus,* como grupo estreptocócico D de Lancefield, pero ahora constituyen un género separado y son bien conocidos como causantes de infección adquirida en el hospital y por su resistencia a antibióticos.

ETIOLOGÍA

Los enterococos son grampositivos anaerobios facultativos catalasa-negativos que crecen en parejas o en cadenas cortas. La mayoría son no hemolíticos (también llamados γ-hemolíticos) en agar sangre de carnero, aunque algunos tienen actividad α- o β-hemolítica. Se distinguen de la mayoría de los estreptococos que se pueden agrupar por el método de Lancefield por su capacidad de crecimiento en bilis y de hidrolizar la esculina. Los enterococos son capaces de crecer en NaCl al 6,5% y de hidrolizar la L-pirrolidonil-β-naftilamida, características empleadas por los laboratorios clínicos para distinguirlos de los estreptococos del grupo D. La identificación de especies se basa en diferentes patrones de fermentación de hidratos de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos habitan en el tubo digestivo de humanos y otros organismos de todo el reino animal, lo que sugiere que están muy evolucionados para ocupar este nicho. Las secreciones orales, la placa dental, la vía respiratoria superior, la piel y la vagina también pueden estar colonizadas por *Enterococcus. Enterococcus faecalis* es el microorganismo predominante, con colonización que se produce habitualmente en la primera semana de vida. En la etapa adulta, la colonización por *E. faecalis* es casi ubicua, pero es responsable de una fracción menor de la microbiota intestinal en el huésped sano. La colonización por *Enterococcus faecium* es menos constante, aunque aproximadamente un 25% de los adultos son portadores de este microorganismo, generalmente con muy baja abundancia. La desestructuración de la microbiota intestinal normal por exposición a antibióticos o trasplante de células madre hematopoyéticas enriquece de modo acusado la abundancia fecal de enterococos y aumenta de modo espectacular el riesgo de una infección posterior del torrente circulatorio.

E. faecalis es el responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones por enterococos, y la mayor parte de las restantes infecciones están causadas por *E. faecium.* Solo de modo infrecuente otras especies, como *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus,* se asocian a infección, pero estos microorganismos destacan por su resistencia intrínseca de bajo nivel a la vancomicina. La secuenciación genómica completa sugiere que la flora indígena del paciente es el origen de la infección enterocócica en la mayoría de los casos. Sin embargo, puede producirse la diseminación directa de persona a persona o de dispositivos médicos contaminados, sobre todo en salas y unidades de cuidados intensivos de recién nacidos (UCIN), donde la diseminación nosocomial ha dado lugar a brotes hospitalarios.

PATOGENIA

Los enterococos no son microorganismos que causen una invasión agresiva; solo suelen generar una enfermedad en niños con lesiones en las superficies mucosas o con alteración de la respuesta inmunitaria. Su espectacular aparición como causa de infección nosocomial se debe a su resistencia a los antibióticos de empleo habitual en la práctica clínica hospitalaria. Los **enterococos asociados a hospitales** carecen generalmente de elementos CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat,* «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»). Su diverso repertorio de resistencia antimicrobiana se relaciona probablemente con una deficiente defensa mediada por CRISPR frente a la transferencia génica horizontal de mediación fágica. En la patogenia están implicadas moléculas segregadas y de la superficie molecular. Los factores que promueven la adhesión, como la proteína de superficie Eps, dan cuenta probablemente de la propensión de este microorganismo a producir endocarditis e infecciones del tracto urinario (ITU). La capacidad para formar biopelículas probablemente facilita la colonización de los catéteres urinarios y vasculares. Otros factores de virulencia propuestos son la citolisina, la sustancia de agregación, la gelatinasa y el superóxido extracelular.

Resistencia a antibióticos

Los enterococos son *muy resistentes* a las cefalosporinas y a las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, la oxacilina y la meticilina. Tienen una resistencia moderada a las penicilinas de espectro extendido, como la ticarcilina y la carbenicilina. Los β-lactámicos más activos contra los enterococos son la ampicilina, el imipenem y la penicilina. Algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* muestran menor resistencia a antibióticos β-lactámicos debido a mutaciones en la proteína 5 de unión a la penicilina. Por otro lado, algunas cepas ocasionales de *E. faecalis* producen una β-lactamasa codificada por un plásmido y parecida a la de *Staphylococcus.* Estos aislados son totalmente resistentes a las penicilinas, y se necesita la combinación de una penicilina con un inhibidor de la β-lactamasa, o el empleo de imipenem o vancomicina. Cualquier fármaco puede resultar insuficiente empleado en monoterapia para las infecciones graves en las que se desea una elevada actividad bactericida (tablas 213.1 y 213.2).

Tabla 213.1 Mecanismos de resistencia intrínseca en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina	Proteína de unión alterada
Aminoglucósido (bajo nivel)	Disminución de la permeabilidad, unión ribosómica alterada
Clindamicina	Unión ribosómica alterada
Eritromicina	Unión ribosómica alterada
Tetraciclinas	Bomba de eflujo
Trimetoprima-sulfametoxazol	Utilizan folato exógeno

Tabla 213.2 Mecanismos de resistencia adquirida en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina (alto nivel)	Mutación de PBP-5
Aminoglucósido (alto nivel)	Modificación enzimática
Quinolonas	Mutación en ADN girasa
Cloranfenicol	Bomba de eflujo
Glucopéptido	Alteración de la unión a la pared celular
Quinupristina-dalfopristina	Modificación ribosómica, bomba de eflujo
Linezolid	Mutación puntual
Daptomicina	Desconocido

Todos los enterococos tienen una *resistencia* intrínseca *de bajo nivel* a los aminoglucósidos, porque estos antibióticos se transportan mal a través de la pared celular de *Enterococcus.* El empleo concomitante de un fármaco activo contra la pared celular, como un β-lactámico o un glucopéptido, mejora la permeabilidad de la pared celular para los aminoglucósidos, y el resultado es una acción bactericida sinérgica. No obstante, algunos enterococos muestran resistencia de alto nivel, definida como concentración inhibitoria media (CIM) mayor de 2.000 µg/ml, debido a la modificación o la inactivación de los aminoglucósidos. Las cepas que muestran alta resistencia, e incluso algunos aislados con resistencia moderada, no se ven afectadas de forma sinérgica por la combinación de aminoglucósidos y antibióticos activos contra la pared celular.

Se han descrito enterococos con resistencia a casi todas las demás clases de antibióticos, incluidos las tetraciclinas, los macrólidos y el cloranfenicol, y se precisan pruebas individuales de sensibilidad a estos antibióticos cuando se considere su uso. A pesar de la aparente sensibilidad *in vitro,* la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) tiene poca actividad *in vivo* y no debe emplearse como fármaco principal contra las infecciones enterocócicas.

Mientras que la ampicilina y la vancomicina siguen teniendo actividad contra *E. faecalis,* la resistencia a ambos antibióticos es prevalente en *E. faecium.* La resistencia a la vancomicina (CMI >32 µg/ml) y a otros glucopéptidos, como la teicoplanina, se observa en más del 30% de las infecciones invasivas por *E. faecium.* Las tasas de *Enterococcus* resistente a vancomicina **(ERV)** se han duplicado desde el año 2000 y se han convertido en un reto importante en la atención de los pacientes hospitalizados. La mortalidad en los pacientes con infección en el torrente circulatorio por ERV es considerable, y el tratamiento se ve complicado por la frecuente resistencia de ERV a la mayoría de las otras clases de antibióticos. En los casos de *E. faecalis* y de *E. faecium,* se han descrito resistencias de nivel alto y moderado. La resistencia de alto nivel (CMI ≥64 µg/ml) se puede transferir mediante conjugación y suele deberse a la transferencia mediada por plásmido del gen *vanA*. Esta resistencia es más frecuente en *E. faecium,* pero cada vez se aprecia más en *E. faecalis.* La resistencia de nivel moderado (CMI de 8-256 µg/ml) es el resultado de un homólogo cromosómico de *vanA,* llamado *vanB*. Los enterococos portadores del gen *vanB* son resistentes a la vancomicina y, al principio, muestran sensibilidad a la teicoplanina, aunque durante el tratamiento pueden desarrollar resistencia. La resistencia a los agentes más novedosos, como linezolid y daptomicina, es infrecuente hasta el presente. La resistencia a linezolid es consecuencia de mutaciones en la subunidad ribosómica 26S, mientras que la resistencia a daptomicina se asocia con mutaciones en genes requeridos para la síntesis y la reparación de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los pacientes pediátricos, las infecciones por *Enterococcus* se producían tradicionalmente en los recién nacidos. Sin embargo, la infección en niños de más edad es cada vez más frecuente. La mayoría de las infecciones por *Enterococcus* se dan en pacientes con alteración de las barreras físicas naturales, como el tubo digestivo, la piel o las vías urinarias. Otros factores de riesgo de infección por *Enterococcus* son la quimioterapia, la hospitalización prolongada, los catéteres intravasculares permanentes, el uso previo de antibióticos y la alteración de la inmunidad.

Infecciones neonatales

Enterococcus es el responsable de hasta un 15% de las bacteriemias y las septicemias neonatales. Como las infecciones por estreptococo del grupo B, las infecciones por *Enterococcus* se observan en dos contextos distintos en los pacientes neonatales. Su comienzo precoz (con menos de 7 días de edad) simula la septicemia precoz por estreptococo del grupo B, aunque tiende a ser más leve. La septicemia precoz por *Enterococcus* se produce con más frecuencia en recién nacidos a término por lo demás sanos. La infección tardía (7 días de edad o más) se asocia a factores de riesgo como la prematuridad extrema, la presencia de catéteres intravasculares o la **enterocolitis necrosante** (ECN), o puede seguir a un procedimiento quirúrgico intraabdominal. Los síntomas de la infección tardía son más graves que los de la precoz y consisten en apnea, bradicardia y deterioro del estado funcional respiratorio. Infecciones locales, como los abscesos de cuero cabelludo y la infección del catéter, suelen asociarse a ella. Las tasas de mortalidad van desde un 6% en la septicemia precoz hasta un 15% en las infecciones tardías asociadas a ECN.

Los enterococos son una causa ocasional de **meningitis.** En particular en los neonatos, la meningitis se produce como complicación de una septicemia. El microorganismo puede llegar al sistema nervioso central por diseminación contigua, como en el caso de un defecto en el tubo neural, o en asociación con una derivación intraventricular. La meningitis enterocócica puede relacionarse con mínimas anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

Infecciones en niños mayores

Enterococcus rara vez es causa de ITU en los niños sanos, pero es la causa de un 15% de los casos de ITU de adquisición nosocomial, tanto en niños como en adultos. La presencia de un catéter urinario es el factor de riesgo principal de ITU nosocomial. Los enterococos se aíslan con frecuencia en las infecciones intraabdominales que siguen a una perforación intestinal o a una cirugía. Se ha cuestionado su importancia en las infecciones polimicrobianas, aunque las tasas de mortalidad son más altas cuando la infección intraabdominal incluye al enterococo. *Enterococcus* es una causa cada vez más común de bacteriemia nosocomial, incluida la bacteriemia relacionada con catéter **(BRC),** y es responsable de aproximadamente el 10% de las BRC en niños, por detrás únicamente de las causadas por estafilococos coagulasa-negativos y *Staphylococcus aureus.* Los factores predisponentes a bacteriemia y endocarditis enterocócica comprenden los catéteres venosos centrales, la cirugía gastrointestinal, la inmunodeficiencia y las anomalías cardiovasculares. Los factores de riesgo de bacteriemia por ERV son hospitalización en unidad de hematología/oncología, ventilación mecánica prolongada, inmunosupresión y reciente exposición a antibióticos de amplio espectro.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Enterococcus* debe tener en cuenta que estos microorganismos son, con frecuencia, resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados como terapia empírica. En especial, no deben emplearse **cefalosporinas** en aquellos casos en los que se haya identificado o se sospeche *Enterococcus.* En general, en el huésped inmunocompetente, las infecciones menores localizadas por *Enterococcus* sensible pueden tratarse con ampicilina sola. Los antibióticos con actividad inhibidora de β-lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam) proporcionan una ventaja adicional únicamente contra los pocos microorganismos cuya resistencia se debe a la producción de β-lactamasa. En las ITU no complicadas, la nitrofurantoína es eficaz cuando se sabe que el microorganismo es sensible a este antibiótico.

Las infecciones invasivas, como la septicemia, la meningitis y la endocarditis, por lo general se tratan con penicilina o ampicilina si el germen es sensible. Tradicionalmente se asociaba también un aminoglucósido, pero debido a la nefrotoxicidad no se recomienda de rutina en las bacteriemias no complicadas por enterococo. La vancomicina puede sustituir a la penicilina en los pacientes alérgicos, pero debe emplearse junto con un aminoglucósido, ya que por sí sola no es bactericida. La endocarditis debida a cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos puede recidivar incluso tras un tratamiento prolongado. Se ha propuesto el empleo de altas dosis o de perfusión continua de penicilina para tratar estas infecciones en adultos, pero la sustitución valvular puede llegar a ser necesaria en última instancia. En los pacientes con bacteriemia enterocócica asociada a un catéter, este debe retirarse con rapidez en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se ha conservado el catéter infectado mediante el uso combinado de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

Tratamiento de los enterococos resistentes a vancomicina

El tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas multirresistentes resistentes a la vancomicina es un reto especial. El **linezolid,** un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica, es bacteriostático contra la mayoría de las cepas de *E. faecium* y de *E. faecalis,* incluidos

los aislados resistentes a la vancomicina. Las tasas de respuesta suelen ser mayores del 90%, incluidos los casos de bacteriemia y septicemia, y este antibiótico se ha convertido en el agente preferido del tratamiento de las infecciones por ERV en muchos centros. Informes anecdóticos ponen de manifiesto el éxito del linezolid en el tratamiento de meningitis causada por ERV. Por desgracia, como se ha visto con otros antibióticos, está documentada la resistencia a linezolid y puede producirse la diseminación nosocomial de estos microorganismos. Con frecuencia, el linezolid produce una supresión reversible de la médula ósea después de un uso prolongado, y se asocia con infrecuentes apariciones de acidosis láctica y de neuropatía periférica irreversible. Puede observarse el **síndrome serotonínico** en pacientes que toman de modo concomitante antidepresivos selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Entre las oxazolidinonas en desarrollo se incluye el **tedizolid,** que tiene mejor actividad *in vitro* frente a enterococos y parece tener unos perfiles farmacocinéticos y de toxicidad favorables en comparación con el linezolid.

La **daptomicina** es un lipopéptido cíclico que es rápidamente bactericida frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos. El antibiótico se inserta en la pared celular bacteriana, causando despolarización de la membrana y muerte celular. Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones graves de la piel y los tejidos blandos, endocarditis del lado derecho y bacteriemia debida a microorganismos sensibles. La mayoría de las cepas de ERV (tanto *E. faecium* como *E. faecalis*) son sensibles a daptomicina *in vitro,* y su eficacia en pacientes adultos con ERV parece ser similar a la del linezolid. La experiencia con daptomicina en niños es limitada, sobre todo en el marco de infecciones por *Enterococcus.* Sin embargo, a tenor de la experiencia con pacientes adultos, la daptomicina puede ser una alternativa al linezolid cuando la resistencia o los efectos secundarios limitan la utilidad de dicho antibiótico. Puede que las dosis de daptomicina tengan que ser más altas en niños en comparación con las de los adultos, debido a un aclaramiento renal más rápido. El antibiótico tiene una actividad no fiable en el pulmón y, por tanto, no debe utilizarse como único agente para tratar la neumonía. Se ha descrito rara vez resistencia tanto de *Staphylococcus aureus* como de *Enterococcus* a la daptomicina, que en ocasiones ha aparecido durante el tratamiento.

La **quinupristina-dalfopristina** es un antibiótico combinado del tipo de las estreptograminas que inhibe la síntesis bacteriana de proteínas en dos etapas diferentes. Presenta actividad contra la mayoría de las cepas de *E. faecium,* incluidas las de alto nivel de resistencia a la vancomicina. Aproximadamente un 90% de las cepas de *E. faecium* son sensibles a quinupristina-dalfopristina *in vitro.* Sin embargo, este antibiótico es inactivo contra *E. faecalis,* por lo que no debe emplearse como fármaco único contra microorganismos grampositivos hasta que se excluya por el cultivo la presencia de *E. faecalis.* Los estudios sobre niños muestran que este antibiótico es eficaz y, en general, bien tolerado, aunque se han descrito episodios de artralgia y mialgia durante el tratamiento. Se ha descrito resistencia a él, pero es rara.

La **tigeciclina** es el primer antibiótico glicilciclínico clínicamente disponible. Se trata de un derivado de espectro ampliado de la familia de las tetraciclinas. Este agente inhibe la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma 30S y es bacteriostático frente a los microorganismos sensibles. La tigeciclina tiene una amplia actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, incluidos *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y ERV, y está aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones de la piel y los tejidos blandos e infecciones intraabdominales debidas a microorganismos sensibles. No se ha demostrado aún su eficacia en infecciones por ERV en estudios clínicos y hay escasa experiencia publicada con empleo de tigeciclina en niños hasta el presente. Al igual que otros antibióticos tetraciclínicos, el empleo de tigeciclina puede producir discromía de los dientes y, por lo general, debe evitarse en niños menores de 8 años de edad. Son comunes los efectos secundarios gastrointestinales, que pueden ser intolerables.

La **ceftarolina,** una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a SARM, tiene actividad frente a muchas cepas de *E. faecalis* y puede ser muy sinérgica con daptomicina frente a cepas no sensibles a daptomicina. La ceftarolina tiene una actividad pobre contra *E. faecium* y no debe usarse como único agente para tratar infecciones por este organismo.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención de la infección por enterococos suponen la retirada precoz de los catéteres urinarios e intravenosos y el desbridamiento de los tejidos necróticos. Las medidas generales de control de infecciones, como el seguimiento de los cultivos, el aislamiento de cohortes de los pacientes y del personal, y el empleo estricto de bata y guantes son eficaces en la disminución de la tasas de colonización por ERV. No obstante, los microorganismos pueden persistir en objetos inanimados, como estetoscopios, lo que complica el control de su diseminación nosocomial. Para prevenir el surgimiento y la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. han elaborado unas pautas para el empleo prudente de la vancomicina. Se piensa también que los antibióticos con una amplia actividad frente a microorganismos anaerobios contribuyen a la colonización por ERV, lo que sugiere que un empleo prudente de tales antibióticos puede ayudar también a limitar la diseminación de ERV. Se han intentado estrategias de descolonización, pero son generalmente ineficaces en la erradicación del estado de portador de ERV en la piel o en el tubo digestivo. En particular, no está indicado el tratamiento antimicrobiano para esta finalidad. En la actualidad, no está claro el papel de los agentes probióticos en la eliminación de la colonización de ERV, pero pueden ayudar en el empleo antimicrobiano prudente y otras intervenciones de control de infecciones en la limitación de la diseminación nosocomial de ERV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 214

Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)

Amruta Padhye y Stephanie A. Fritz

La difteria es una infección tóxica aguda causada por especies de *Corynebacterium,* generalmente *Corynebacterium diphtheriae* y rara vez cepas toxigénicas de *Corynebacterium ulcerans.* A principios del siglo XX, la difteria dejó de ser una causa importante de mortalidad infantil en Occidente para convertirse en una entidad médica rara. Los recuerdos recurrentes de la fragilidad de este éxito, en especial en zonas de conflicto, subrayan la necesidad de continuar con una promoción enérgica de los mismos principios de control en toda la comunidad global.

ETIOLOGÍA

Las corinebacterias son bacilos grampositivos aerobios, no encapsulados, no formadores de esporas y principalmente no móviles y pleomórficos. *C. diphtheriae* es, con diferencia, el agente más comúnmente aislado de difteria. *C. ulcerans* suele aislarse de animales y puede provocar una enfermedad humana similar a la producida por *C. diphtheriae.* Para su aislamiento se requiere el uso de un medio selectivo (agar sangre con cistina-telurito o agar Tinsdale), que inhibe el crecimiento de microorganismos competidores y que, cuando es reducido por *C. diphtheriae,* deja colonias de color negro/gris. La diferenciación entre *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* se basa en la actividad ureasa, ya que *C. ulcerans* es ureasa-positivo. Se diferencian cuatro biotipos capaces de causar difteria (*mitis, intermedius, belfanti* y *gravis*), según la morfología de las colonias, la hemólisis y las reacciones de fermentación. La capacidad para producir la toxina diftérica resulta de la adquisición de un corinebacteriófago lisogénico, bien por *C. diphtheriae* o bien por *C. ulcerans,* que codifica el gen de la toxina diftérica y confiere el potencial de producir difteria a estas cepas. Por tanto, *C. diphtheriae* no toxigénica indígena puede transformarse en toxigénica y causante de la enfermedad tras la importación de un *C. diphtheriae* toxigénico. Es necesario demostrar la producción de toxina diftérica mediante el test de Elek modificado, una técnica de inmunoprecipitación en agar, solo o en combinación con la prueba de reacción de la cadena de polimerasa (PCR) para la presencia del gen de la toxina. Las cepas toxigénicas y no toxigénicas son indistinguibles por el tipo de colonia, por microscopia o por pruebas bioquímicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que otros difteroides (bacterias corineformes), que son ubicuos en la naturaleza, *C. diphtheriae* es un habitante exclusivo de las mucosas y la piel del ser humano. La diseminación se produce a través de las gotitas respiratorias, por contacto directo con secreciones respiratorias de individuos sintomáticos o por los exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los portadores respiratorios asintomáticos son un medio importante de transmisión. Allí donde la difteria es endémica, un 3-5%

de los individuos sanos pueden portar el microorganismo toxigénico, pero si la difteria no es frecuente, es raro que haya portadores. Las infecciones cutáneas y la presencia de portadores cutáneos son reservorios silenciosos de *C. diphtheriae,* y los microorganismos pueden permanecer viables en el polvo o en los fómites hasta 6 meses. Se han probado o sospechado casos de transmisión a través de leche contaminada y de manipuladores de alimentos infectados.

En la década de 1920 se declararon cada año en EE.UU. más de 125.000 casos de difteria con 10.000 muertes y unas tasas de mortalidad más elevadas entre los muy jóvenes y los ancianos. La incidencia comenzó a bajar a partir de entonces, y con el uso extendido en EE.UU. del toxoide diftérico tras la Segunda Guerra Mundial, descendió de forma constante durante el final de la década de 1970. Desde entonces, se han contado 5 casos o menos de difteria al año en EE.UU., y ninguna epidemia de las vías respiratorias. En Europa se alcanzaron reducciones similares. A pesar de la disminución de la incidencia en todo el mundo, la difteria es endémica en muchos países en vías de desarrollo con bajas tasas de inmunización contra la difteria.

Cuando la difteria era endémica en todo el mundo, afectaba más a los niños menores de 15 años. Desde la introducción de la inmunización con el toxoide, la enfermedad ha virado hacia los adultos que no se han expuesto de manera natural a *C. diphtheriae* toxigénica en la era de la vacuna y que presentan bajas tasas de vacunaciones de recuerdo. De los 27 casos esporádicos de difteria de las vías respiratorias que se declararon en la década de 1980, el 70% se produjeron entre personas mayores de 25 años. El brote más importante en el mundo desarrollado desde la década de 1960 sucedió entre 1990 y 1996 en los nuevos países independientes de la antigua Unión Soviética. Hubo más de 150.000 casos en 14 países. De estos, más de un 60% se dieron en individuos mayores de 14 años. Las tasas de mortalidad estuvieron entre el 3 y el 23%, según los países. Los factores de la epidemia fueron una gran población de adultos mal inmunizados, una tasa de inmunización infantil reducida, la inmigración, el hacinamiento y la incapacidad de responder de forma intensa durante las primeras fases de la epidemia. Se importaron casos de difteria a muchos países europeos a partir de viajeros provenientes de estas áreas endémicas.

La mayoría de los casos demostrados de difteria de las vías respiratorias en EE.UU. en la década de 1990 se asociaron a la **importación** de *C. diphtheriae* toxigénica, aunque está demostrada la persistencia de *C. diphtheriae* toxigénica clonalmente relacionada en este país y Canadá durante al menos 25 años. Los informes de vigilancia epidemiológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la mayoría de los casos de difteria en el mundo se dan en el sudeste asiático y en África. En Europa, los casos reportados de infección sistémica y respiratoria se han atribuido a *C. ulcerans,* para los que el contacto animal es el factor de riesgo predominante.

La **difteria cutánea,** una curiosidad cuando la difteria era frecuente, suponía más del 50% de los aislamientos de *C. diphtheriae* notificados en EE.UU. en 1975. Esta infección local, indolente en comparación con la infección mucosa, se asocia a una secreción prolongada de la bacteria, a una mayor contaminación del entorno y a una mayor transmisión a la faringe y la piel de los individuos en contacto estrecho. Los brotes se relacionan con la falta de hogar, el hacinamiento, la pobreza, el alcoholismo, la mala higiene, los fómites contaminados, la dermatosis subyacente y la introducción de nuevas cepas de fuentes exógenas. Ya no es una enfermedad tropical o subtropical: se documentaron 1.100 infecciones por *C. diphtheriae* en un vecindario de Seattle (el lugar del último gran brote en EE.UU.), desde 1971 hasta 1982; el 86% eran cutáneas y en un 40% estaban implicadas cepas toxigénicas. La difteria cutánea es un reservorio importante de *C. diphtheriae* toxigénica en EE.UU., y su importación es, con frecuencia, el origen de casos esporádicos de difteria respiratoria. Hay un aumento de casos de difteria cutánea causada por *C. ulcerans* tras viajar a zonas tropicales o tras el contacto con animales.

PATOGENIA

C. diphtheriae, tanto toxigénica como no toxigénica, causa infección mucosa y cutánea, y rara vez es causa de infección local tras bacteriemia. El microorganismo suele quedarse en las capas superficiales de las lesiones cutáneas o en la mucosa respiratoria, induciendo inflamación local. La virulencia del microorganismo reside en su capacidad de producir la potente exotoxina polipeptídica, que inhibe la síntesis proteica, causa necrosis tisular local y desencadena una respuesta inflamatoria local. Durante los primeros días de infección respiratoria (normalmente en la faringe), se crea un denso coágulo necrótico de microorganismos, células epiteliales, fibrina, leucocitos y eritrocitos, inicialmente de color blanco y que progresa hasta que se convierte en una **pseudomembrana** adherente gris-marrón con aspecto de cuero (*diphtheria* significa «cuero» en griego). Retirar dicha membrana es difícil, y bajo ella se observa una submucosa sangrante y edematosa. La parálisis del paladar y la hipofaringe es un efecto local temprano de la toxina diftérica. La absorción de la toxina puede dar lugar a manifestaciones sistémicas: necrosis de los túbulos renales, trombocitopenia, miocardiopatía y desmielinización. Debido a que estas dos últimas complicaciones pueden darse entre 2 y 10 semanas tras la infección mucocutánea, se sospecha que el mecanismo fisiopatológico, en algunos casos, puede ser de origen inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección por *C. diphtheriae* dependen de la localización anatómica de la lesión, del estado inmunitario del huésped y de la producción y la distribución sistémica de la toxina.

Difteria de las vías respiratorias

En la descripción clásica de 1.400 casos de difteria en California (1954), el principal foco de infección estuvo en las amígdalas o la faringe (94% de los casos), y la nariz y la laringe fueron las dos localizaciones siguientes en frecuencia. Tras un periodo de incubación de 2 a 4 días (intervalo: 1-10 días), se desarrollan signos y síntomas de inflamación local. La infección de la parte anterior de la nariz, que es más frecuente en los niños, causa una rinitis serosanguinolenta, purulenta y erosiva, con formación de membranas. Es característica la ulceración poco profunda de la nariz externa y del labio superior. En la **difteria** amigdalina y **faríngea,** el dolor de garganta es el síntoma universal precoz: solo la mitad de los pacientes presentan fiebre, y unos pocos tienen disfagia, disfonía, malestar o cefalea. La inflamación faríngea leve va seguida de la formación de membranas amigdalinas unilaterales o bilaterales, que pueden extenderse a la úvula (lo que puede causar parálisis mediada por toxina), el paladar blando, la orofaringe posterior, la hipofaringe o las áreas glóticas (fig. 214.1). El edema de tejidos blandos subyacente y las adenopatías pueden ofrecer un aspecto de cuello de toro. El grado de extensión local se correlaciona de forma directa con la postración profunda, el aspecto de cuello de toro y la mortalidad debida al compromiso de las vías respiratorias o a las complicaciones secundarias a la toxina (fig. 214.2).

La membrana adherente característica, la extensión más allá de las fauces, la disfagia y la relativa ausencia de fiebre ayudan a diferenciar la difteria de las **faringitis exudativas** causadas por *Streptococcus pyogenes* o el virus de Epstein-Barr. La angina de Vincent, la flebitis infecciosa con trombosis de las venas yugulares (síndrome de Lemierre) y la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser fáciles de distinguir por el contexto clínico. La infección de la laringe, la tráquea y los bronquios

Fig. 214.1 Difteria amigdalina. *(Por cortesía de Franklin H. Top, MD, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes.)*

Fig. 214.2 Difteria. Apariencia de cuello de toro en la linfadenopatía diftérica cervical. *(Por cortesía de los Centres for Disease Control and Prevention.)*

puede ser primaria o una extensión secundaria de una infección faríngea. La disfonía, el estridor, la disnea y una tos parecida al crup son signos clave. La diferenciación entre epiglotitis bacteriana, laringotraqueobronquitis viral grave y traqueítis estafilocócica o estreptocócica se basa, en parte, en la relativa escasez de otros signos y síntomas en la difteria y, sobre todo, en la visualización de pseudomembranas adherentes en la laringoscopia y en la intubación.

Los pacientes con difteria laríngea tienen un riesgo importante de asfixia a causa del edema local de los tejidos blandos y de la obstrucción de las vías respiratorias por la membrana diftérica, un conglomerado denso de epitelio respiratorio y coágulo necrótico. El establecimiento de una vía respiratoria artificial y la resección de las pseudomembranas son medidas que salvan la vida, pero los problemas obstructivos posteriores son frecuentes y las complicaciones sistémicas tóxicas, inevitables.

Difteria cutánea

La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva caracterizada por una úlcera superficial ectímica que no se cura, con una membrana gris-marrón. Las infecciones cutáneas diftéricas no siempre pueden diferenciarse del impétigo estreptocócico o estafilocócico y, con frecuencia, estas afecciones coexisten. En la mayoría de los casos, un proceso primario —como dermatosis, laceraciones, quemaduras, mordeduras o impétigo— es infectado secundariamente por *C. diphtheriae.* Las extremidades suelen estar más afectadas que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. La hiperestesia o la hipoestesia local son raras. En una minoría de pacientes con difteria cutánea se produce colonización de las vías respiratorias o infección sintomática con complicaciones tóxicas. Entre los adultos infectados en el brote de Seattle, un 3% de aquellos con infecciones cutáneas y un 21% de aquellos con infección nasofaríngea sintomática, con o sin afectación de la piel, mostraron miocarditis, neuropatía o complicaciones respiratorias obstructivas. Todos habían recibido al menos 20.000 unidades de antitoxina equina en el momento de la hospitalización.

Infecciones en otras localizaciones

C. diphtheriae puede causar infecciones mucocutáneas en otras localizaciones, como el oído (otitis externa), el ojo (conjuntivitis purulenta y ulcerosa) y el tracto genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerosa). El contexto clínico, la ulceración, la formación de membranas y el sangrado submucoso ayudan a diferenciar la difteria de otras causas bacterianas y virales. Se han descrito casos raros de septicemia, que son casi siempre mortales. Se pueden producir casos esporádicos de endocarditis y, en varios países, ha habido casos agrupados en consumidores de drogas por vía parenteral; la puerta de entrada es probablemente la piel, y casi todas las cepas son no toxigénicas. También se han observado casos esporádicos de artritis piógena, sobre todo por cepas no toxigénicas, en adultos y en niños. Los difteroides aislados en localizaciones estériles no deben considerarse de forma rutinaria contaminantes sin un cuidadoso estudio del contexto clínico.

DIAGNÓSTICO

Las muestras para cultivo se deben obtener de la nariz y de la faringe, y de cualquier otra lesión cutaneomucosa. Se debe recoger una porción de membrana para cultivo junto con el exudado subyacente. Se debe notificar al laboratorio para que se utilicen medios selectivos. *C. diphtheriae* sobrevive a la desecación. Si se ha obtenido en un lugar alejado, se puede obtener una muestra con escobillón y guardarla en un envoltorio con gel de sílice para enviarla a un laboratorio de referencia. El examen directo de un frotis con tinción de Gram o con anticuerpos fluorescentes específicos no es fiable. Los microorganismos corineformes que se aíslen en cultivos deben identificarse a nivel de especie y, en el caso de tratarse de *C. diphtheriae,* se realizarán pruebas de toxigenicidad y sensibilidad. Se recomienda enviar todos los aislados a un laboratorio de referencia. En EE.UU., los laboratorios de pertussis y difteria de los Centres for Disease Control and Prevention (CDC) proporcionan apoyo a los departamentos de salud locales y estatales que lo necesiten en relación con el aislamiento, la identificación y la subtipificación de *C. diphtheriae* y de *C. ulcerans.*

COMPLICACIONES

La obstrucción del tracto respiratorio por pseudomembranas puede requerir broncoscopia o intubación y ventilación mecánica. Existen otros dos tejidos normalmente alejados de los puntos de infección por *C. diphtheriae* que pueden verse afectados de forma significativa por la **toxina diftérica:** el corazón y el sistema nervioso.

Miocardiopatía tóxica

La miocardiopatía tóxica se produce aproximadamente en un 10-25% de los pacientes con difteria respiratoria, y es responsable de un 50-60% de las muertes. En la mayoría de los pacientes, se pueden detectar signos sutiles de miocarditis, en especial en los ancianos, pero el riesgo de complicaciones significativas se correlaciona de forma directa con la extensión y la gravedad de la enfermedad exudativa local orofaríngea, así como con el retraso en la administración de antitoxina. La primera evidencia de toxicidad cardiaca suele aparecer en la segunda o la tercera semana de la enfermedad, según mejora la clínica faríngea, pero puede ser de tipo agudo y presentarse en la primera semana, un signo de mal pronóstico, o surgir insidiosamente en la sexta semana. La taquicardia desproporcionada para la fiebre suele ser habitual, y puede demostrar toxicidad cardiaca o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma un intervalo PR alargado y cambios en el segmento ST y la onda T; a veces se ha detectado, por ecocardiograma, miocardiopatía hipertrófica o dilatada. Puede haber **disritmias** cardiacas únicas o progresivas como bloqueos de primer, segundo o tercer grado. Los resultados pueden mejorarse con marcapasos transvenosos temporales. También se han descrito disociación auriculoventricular y taquicardia ventricular, esta última con una elevada mortalidad asociada. La insuficiencia cardiaca congestiva puede tener un inicio insidioso o agudo. La elevación plasmática de la concentración de aspartato aminotransferasa es paralela a la gravedad de la mionecrosis. La disritmia grave tiene un pronóstico mortal. En cuanto a los hallazgos histológicos *post mortem,* son variables: poca o difusa mionecrosis con una respuesta inflamatoria aguda. La recuperación de la miocardiopatía tóxica suele ser completa, aunque los que sobreviven a disritmias graves pueden sufrir defectos de conducción permanentes.

Neuropatía tóxica

Las complicaciones neurológicas se corresponden con la gravedad de la infección primaria y son de inicio multifásico. Unas 2 o 3 semanas después del inicio de la inflamación orofaríngea suele aparecer hipoestesia y **parálisis** local del paladar blando. Después puede producirse una debilidad de los nervios de la faringe posterior, la laringe y la cara, que da lugar a una voz nasal, dificultad para tragar y riesgo de muerte por aspiración. Las **neuropatías craneales** se originan de forma característica en la quinta semana y producen parálisis oculomotora y ciliar, que puede provocar estrabismo, visión borrosa o dificultad para la acomodación. La **polineuropatía** simétrica desmielinizante comienza en un plazo de 10 días a 3 meses tras la infección faríngea y causa, sobre todo, insuficiencia motora con disminución de los reflejos tendinosos. En la polineuropatía diftérica, los estudios de velocidad de conducción nerviosa y el líquido cefalorraquídeo son indistinguibles de los del síndrome de Guillain-Barré. Después puede sobrevenir una parálisis diafragmática. Es probable que la recuperación neurológica sea completa. Rara vez, al cabo de 2 o 3 semanas tras el inicio de la enfermedad, la disfunción de los centros vasomotores puede causar hipotensión o insuficiencia cardiaca.

La recuperación de la miocarditis y la neuritis suele ser completa, aunque, con frecuencia, es lenta. Los corticoides no reducen estas complicaciones y no se recomiendan.

TRATAMIENTO

La **antitoxina** específica es la piedra angular del tratamiento y se debe administrar de acuerdo al diagnóstico clínico. Debido a que neutraliza solo a la toxina libre, su eficacia disminuye según pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas mucocutáneos. La antitoxina diftérica equina en EE.UU. solo está disponible en los CDC. Los médicos que se enfrenten a un caso sospechoso de difteria en EE.UU. pueden contactar con el CDC Emergency Operations Center (770-488-7100, 24 horas al día). La antitoxina se administra en una sola dosis empírica de 20.000-100.000 unidades, según el grado de toxicidad, la localización y el tamaño de la membrana, y la duración de la enfermedad. Antes de administrar antitoxina hay que realizar una prueba cutánea, y los pacientes que tengan una prueba cutánea positiva o antecedentes de reacción de hipersensibilidad a proteínas equinas deben ser desensibilizados. Es probable que no tenga ningún valor en el tratamiento de las lesiones cutáneas locales, pero, aun así, se puede usar por prudencia, ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El **tratamiento antibiótico** se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del microorganismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos *in vitro,* como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico, y también se ha detectado resistencia a la penicilina. Tan solo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina es ligeramente superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la **eritromicina** (40-50 mg/kg/día v.o. o i.v. divididos en tomas cada 6 horas; máximo: 2 g/día), la **penicilina G cristalina acuosa** (100.000-150.000 unidades/kg/día i.v. o i.m. divididas en tomas cada 6 horas), o la **penicilina procaína** (300.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan menos de 10 kg; 600.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan más de 10 kg) durante 14 días. Cuando el paciente pueda pasar a la vía oral se administra penicilina V oral (250 mg cuatro veces al día). *El tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina.* Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del microorganismo se debe documentar con dos cultivos sucesivos con resultado negativo, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae.*

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se instauran **precauciones de aislamiento** tipo gotas en los pacientes con difteria faríngea; en los pacientes con difteria cutánea se instauran **precauciones de contacto** hasta que los resultados de los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardiaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardiaca.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del microorganismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se deben a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro, y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

PREVENCIÓN

La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90% de los individuos con enfermedad clínica tienen una cantidad de anticuerpos menor de 0,01 UI/ml, y un 92% de los portadores asintomáticos tiene valores superiores a 0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en EE.UU. y en Europa occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que desde un 25 hasta más de un 60% de los adultos carecen de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. La tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollo de difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

Contactos con casos asintomáticos

Todas las personas que convivan con un paciente y las que tengan contacto respiratorio cercano o contacto físico habitual con él recibirán un seguimiento clínico estrecho durante los 7 días del periodo de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, la faringe y las lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se supone efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. en pacientes menores de 6 años de edad o 1.200.000 unidades i.m. en pacientes mayores de 6 años de edad) o eritromicina (40-50 mg/kg/día v.o. divididos en cuatro tomas durante 10 días; máximo: 2 g/día). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquellos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad, según el esquema de vacunación primaria.

Portadores asintomáticos

Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 10-14 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio tipo gotas (colonización de las vías respiratorias) o bajo aislamiento cutáneo (solo colonización cutánea) hasta que los resultados de al menos dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento, tanto para los pacientes como para los portadores; si los resultados son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Solo se tratará como contactos a aquellas personas que tengan un contacto inusual con las secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

Vacuna

La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxigénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del microorganismo y proporciona inmunidad de rebaño cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, para aumentar la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico

según el *límite de floculación* (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. Las preparaciones pediátricas (6 meses-6 años de edad) (es decir, **DTPa** [toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular], **DT** [toxoides diftérico y tetánico]) contienen 6,7-25 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT; 10% de la dosis pediátrica de toxoide diftérico, Tdpa [vacuna de baja carga de toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular]) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La *formulación más potente* (D) se utiliza en las series primarias de vacunación y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y su mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide se aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 6 años se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) (preferiblemente DTPa) en una primera serie, que incluye dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria, a los 15-18 meses. A los 4-6 años de edad se administra una dosis de recuerdo (a menos que la cuarta dosis primaria se haya aportado a la edad de 4 años o más). Para niños de 7 años o mayores que no hayan sido previamente vacunados, se administran tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica de *bajo nivel* (d), en una serie primaria de dos dosis separadas por 4 semanas y una tercera a los 6-12 meses de la segunda dosis. La primera dosis debe ser Tdpa, y las dosis posteriores deben ser Td. La única contraindicación del toxoide diftérico y del tétanos es el antecedente de una reacción neurológica o de hipersensibilidad grave tras una dosis previa. En los niños menores de 7 años en los que está contraindicada la vacuna de *B. pertussis,* se emplea DT. Los que han comenzado la inmunización con DTPa o DT antes del primer año de edad deben recibir un total de cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) antes de los 6 años. En aquellos que comienzan la inmunización aproximadamente al cumplir el primer año de edad, la serie primaria es de tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D), con un recuerdo a los 4-6 años, a menos que la tercera dosis se diese después de los 4 años.

Se recomienda una dosis de recuerdo, compuesta por una preparación adulta de Tdpa, a los 11-12 años de edad. Los adolescentes de 13-18 años que no hayan recibido la dosis de recuerdo Td o Tdpa a los 11-12 años o en quienes hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo Td también deben recibir una dosis única de Tdpa si han completado las series DTP/DTPa.

No existe ninguna asociación conocida de DT o Td con riesgo de convulsiones. Los efectos secundarios locales, por sí solos, no impiden su uso. El paciente que experimenta una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus o una temperatura superior a 39,3 °C tras una dosis de Td, lo cual es raro, suele tener niveles altos de antitoxina tetánica en plasma y no debe recibir Td más de una vez cada 10 años, incluso si presenta heridas con riesgo de infección tetánica. Las preparaciones DT o Td pueden administrase junto con otras vacunas. Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), meningocócica y neumocócica, que contienen toxoide diftérico (PRP-D) o la variante de la toxina diftérica, la proteína CRM_{197}, no son sustitutos de la inmunización con el toxoide diftérico y no parecen afectar a la reactogenicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 215
Listeria monocytogenes

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

La **listeriosis** en los seres humanos la causa, sobre todo, *Listeria monocytogenes,* una de las seis especies del género *Listeria,* de distribución amplia en la naturaleza y a lo largo de la cadena alimentaria. Se suele encontrar un reservorio animal que origina las infecciones en los seres humanos que, a su vez, son más frecuentes en los más pequeños y en los más mayores. Entre la población pediátrica predominan las infecciones perinatales y suelen ser secundarias a la infección o la colonización materna. Después del periodo neonatal, la infección es más frecuente en los niños y los adultos *inmunodeprimidos* (generalmente con deficiencias de células T) y en los ancianos. Para la mayoría de la gente, el principal riesgo de infección por *Listeria* es la **transmisión por alimentos.** En EE.UU., los brotes por causa alimentaria se deben a productos lácteos tratados de forma inadecuada y a vegetales contaminados, y afectan sobre todo a los mismos individuos con alto riesgo de enfermedad esporádica.

ETIOLOGÍA

Los miembros del género *Listeria* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos, móviles, no formadores de esporas y catalasa-positivos. En el laboratorio, *Listeria* puede distinguirse de otros bacilos grampositivos por su característica motilidad por volteo y su crecimiento a temperatura fría (4-10 °C). Las seis especies de *Listeria* se dividen en dos grupos genéticamente diferentes, según los estudios de hibridación ADN-ADN. Un grupo contiene la especie *L. grayi,* considerada no patogénica. El segundo grupo contiene cinco especies: las no hemolíticas *L. innocua* y *L. welshimeri,* y las hemolíticas *L. monocytogenes, L. seeligeri* y *L. ivanovii.* Esta última es patogénica en animales, y la gran mayoría de las enfermedades en humanos y animales se deben a *L. monocytogenes.*

Se ha intentado la subtipificación de *L. monocytogenes* para fines epidemiológicos con el empleo del antígeno termoestable somático O y el termolábil flagelar H, la fagotipificación, la electroforesis en gel de campo pulsado, la ribotipificación y la electroforesis enzimática multifocal. La tipificación electroforética demuestra la estructura clonal de las poblaciones de *L. monocytogenes,* así como la existencia de poblaciones compartidas entre las fuentes animales y humanas. La **subtipificación** es un componente importante para determinar si los casos están conectados o son esporádicos, pero, por lo general, requiere la colaboración con un laboratorio especializado.

Para establecer una identificación de *L. monocytogenes* suele bastar con pruebas bioquímicas seleccionadas, junto con la demostración de la motilidad por volteo, la formación de un velo en forma de paraguas bajo la superficie del medio semisólido, hemólisis y una típica prueba de monofosfato de adenosina cíclico.

EPIDEMIOLOGÍA

Listeria monocytogenes se encuentra en la naturaleza, se ha aislado en todos los entornos ambientales y se asocia a una enfermedad epizoótica y a más de 42 especies de animales domésticos y salvajes y 22 especies de aves que lo portan. La enfermedad epizoótica en grandes animales (como las ovejas y el ganado vacuno) se ha asociado con los abortos y con «enfermedad del rodeo», una forma de meningitis basilar. *L. monocytogenes* se ha aislado en aguas de desecho, en el forraje y en la tierra, donde sobrevive durante más de 295 días. Rara vez se produce la transmisión entre humanos, excepto en la transmisión maternofetal. La incidencia anual de listeriosis disminuyó un 36% entre 1996 y 2004, y ha permanecido al mismo nivel desde entonces. Sin embargo, se siguen produciendo **brotes.** En 2011 se rastreó un brote con 84 casos y 15 fallecimientos en 19 estados en melones cantalupos a partir de un único origen. Los casos fueron conectados por medio del empleo de electroforesis en gel de campo pulsado, que mostró que cuatro cepas diferentes tenían el mismo origen. La tasa de infecciones listeriósicas varía según los estados. La listeriosis humana epidémica se ha asociado a la transmisión alimentaria en algunos brotes importantes, sobre todo debido a quesos blandos caducados; leche y productos lácteos mal pasteurizados; carnes crudas y preparados precocinados de vaca, cerdo y pollo; carne y ensaladas envasadas contaminadas; y también vegetales, frescos o congelados, que han crecido en granjas con suelo contaminado por las heces de los animales colonizados. Los brotes de toxiinfección alimentaria de 2016 se debieron a leche cruda, ensaladas envasadas y vegetales congelados. La capacidad de *L. monocytogenes* de crecer a temperaturas de hasta 4 °C aumenta el riesgo de transmisión a partir de quesos blandos caducados y comida contaminada almacenada. La listeriosis es una causa poco frecuente, pero reconocida como importante, de septicemia y meningitis neonatales. Se han producido pequeños brotes nosocomiales de transmisión persona a persona en los servicios obstétricos y en las guarderías de hospitales. La listeriosis esporádica endémica está menos caracterizada. Las vías probables de transmisión son la alimentaria y la zoonótica. La **transmisión zoonótica** con infecciones cutáneas se da entre los veterinarios y los granjeros que tratan con animales enfermos.

Los casos notificados de listeriosis se acumulan en las edades extremas de la vida. Algunos estudios muestran tasas más altas en los hombres y un predominio estacional al final del verano y en el otoño en el hemisferio norte. Fuera del periodo neonatal y durante el embarazo, la enfermedad se suele presen-

Tabla 215.1 Tipos de infección por *Listeria monocytogenes*

- Listeriosis del embarazo
- Listeriosis neonatal
  - Inicio precoz
  - Inicio tardío
- Brotes de toxiinfección alimentaria/gastroenteritis febril
- Listeriosis en niños y adultos sanos (rara)
- Infecciones focales por *Listeria* (p. ej., meningitis, endocarditis, neumonía, absceso hepático, osteomielitis, artritis séptica)
- Listeriosis en inmunodeprimidos
  - Neoplasias linfohematógenas
  - Enfermedades vasculares del colágeno
  - Diabetes mellitus
  - Infección por VIH
  - Receptores de trasplante
  - Insuficiencia renal en diálisis peritoneal
- Listeriosis del anciano

Tabla 215.2 Características de la listeriosis neonatal precoz y tardía

INICIO PRECOZ (<5 DÍAS)	INICIO TARDÍO (≥5 DÍAS)
Cultivos maternos positivos para *Listeria*	Cultivos maternos negativos para *Listeria*
Complicaciones obstétricas	Gestación sin complicaciones
Parto prematuro	Parto a término
Bajo peso al nacer	Peso normal al nacer
Septicemia neonatal	Meningitis neonatal
Media de edad al inicio: 1,5 días	Media de edad al inicio: 14,2 días
Tasa de mortalidad 30%	Tasa de mortalidad 10% Brotes nosocomiales

tar en los pacientes con inmunosupresión, con un riesgo 100-300 veces mayor entre los pacientes VIH-positivos y los ancianos (tabla 215.1). En un estudio de vigilancia reciente realizado en Inglaterra, las neoplasias dieron cuenta de un tercio de los casos, con un riesgo especial asociado con cáncer en las personas de edad avanzada.

El periodo de incubación, que se define solo para la enfermedad alimentaria de fuente común, es de 21-30 días, pero en algunos casos puede ser mayor. En un 1-5% de las personas sanas y en un 5% de los trabajadores de los mataderos se ha descrito estado de portador asintomático y excreción fecal, pero la duración de dicha excreción, cuando se ha estudiado, ha sido corta (menos de 1 mes).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Uno de los principales conceptos de la anatomía patológica y la patogenia de *Listeria* es su capacidad para sobrevivir como patógeno intracelular. *Listeria* incita una respuesta mononuclear y la elaboración de citocinas, produciendo una enfermedad multisistémica, en particular meningitis piógena. Se han descrito reacciones granulomatosas y formación de microabscesos en muchos órganos, incluidos el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales, los riñones, el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo, la placenta. Los modelos animales muestran *translocación,* el paso de microorganismos intraluminales a través de la mucosa intestinal intacta; no se sabe si esto mismo ocurre en los seres humanos. El examen histológico de tejidos, incluida la placenta, muestra inflamación granulomatosa y formación de microabscesos. Los microorganismos intracelulares pueden observarse con frecuencia con empleo de tinciones especiales.

PATOGENIA

Listeria normalmente penetra en el huésped a través del tubo digestivo. La acidez gástrica aporta una cierta protección, y los medicamentos que elevan el pH gástrico pueden favorecer la infección. Los estudios de diseminación intra- e intercelular de *L. monocytogenes* revelan una patogenia compleja. Se identifican cuatro etapas patogénicas: internalización por fagocitosis, escape de la vacuola fagocítica, nucleación de filamentos de actina y diseminación de célula a célula. La **listeriolisina,** una hemolisina que es el factor de virulencia mejor caracterizado, probablemente media en la lisis de las vacuolas y es la responsable de la zona de hemólisis alrededor de las colonias en los cultivos sólidos que contienen sangre. En la diseminación de célula a célula, la locomoción se realiza a través de la polimerización sensible a la citocalasina de los filamentos de actina, que extruyen la bacteria en pseudópodos; estos, a su vez, son fagocitados por las células adyacentes, y necesitan escapar de una vacuola con doble membrana. Este mecanismo protege a la bacteria intracelular de la acción de la inmunidad humoral, y es el responsable de la necesidad, bien conocida, de la activación, mediada por células T, de los monocitos por parte de linfocinas para eliminar la infección y establecer la inmunidad. Parece que la secreción de monofosfato de adenosina cíclico por las bacterias induce la producción de interferón por parte del huésped, lo que activa el sistema inmunitario para luchar contra el microorganismo. El riesgo significativo de listeriosis en pacientes con depresión de la inmunidad por células T muestra el papel de esta rama del sistema inmunitario. El papel de los anticuerpos opsonizantes en la protección contra la infección no se conoce con claridad. Además, los sideróforos recogen hierro del huésped, lo que facilita el crecimiento del microorganismo y explica probablemente el riesgo relativamente mayor de listeriosis en los síndromes de sobrecarga de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la listeriosis depende mucho de la edad del paciente y de las circunstancias de la infección.

Listeriosis en el embarazo

Las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *Listeria* (aproximadamente 20 veces más que las mujeres no embarazadas), debido probablemente a un deterioro relativo de la inmunidad celular. *L. monocytogenes* ha crecido en cultivos fetales y de placenta de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. La presentación habitual es en el segundo y el tercer trimestre como un síndrome gripal que puede dar lugar a una siembra de los contenidos uterinos por bacteriemia. La listeriosis materna rara vez es grave, pero se han descrito casos de meningitis durante el embarazo. La identificación y el tratamiento en esta etapa se asocian a una evolución gestacional normal, y el feto puede no estar infectado, incluso si la madre no recibe tratamiento. En otros casos, la listeriosis placentaria da lugar a la infección del feto, lo que puede relacionarse con abortos o con partos prematuros. Los partos de prematuros infectados conllevan una mortalidad infantil muy elevada. La enfermedad diseminada se manifiesta al nacer, con frecuencia por un exantema pustuloso difuso. La infección de la madre suele resolverse sin tratamiento específico tras el parto, pero puede presentarse fiebre posparto e infección de los loquios.

Listeriosis neonatal

Se reconocen dos presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal: enfermedad neonatal de inicio precoz (con menos de 5 días de edad, generalmente entre 1 y 2 días después del nacimiento), que es una forma ante todo **septicémica;** y enfermedad neonatal de inicio tardío (con más de 5 días de edad, y una media de 14 días de vida), que es una forma predominantemente **meningítica** (tabla 215.2). Las principales características de las dos presentaciones son similares a los síndromes clínicos descritos para el estreptococo del grupo B (v. cap. 211).

La **enfermedad precoz** se debe a infecciones leves transplacentarias o ascendentes desde el tracto genital femenino. Existe una fuerte asociación entre el aislamiento de *L. monocytogenes* en el tracto genital materno, las complicaciones obstétricas, la prematuridad y la septicemia neonatal con afectación multiorgánica, incluida la presencia de exantema, sin localización en el SNC (fig. 215.1). La tasa de mortalidad es de aproximadamente un 20-30%.

Se conoce poco sobre la epidemiología de la **enfermedad tardía.** El inicio suele ser tras el quinto día de vida y antes del día 30. Los niños afectados, con frecuencia, han nacido a término; los cultivos en la madre son negativos y esta no presenta síntomas. El síndrome de presentación suele ser una

Fig. 215.1 ***Listeria monocytogenes.*** El exantema generalizado maculopapular presente al nacimiento desaparece a las pocas horas de vida. *(De Benitez-Segura I, Fiol-Jaume M, Balliu PR, Tejedor M: Listeria monocytogenes: generalized maculopapular rash may be the clue,* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed *98(1):F64, 2013, Fig 1.)*

meningitis purulenta con afectación del parénquima cerebral que, si se trata bien, tiene una mortalidad menor del 20%.

Infecciones posnatales

La listeriosis fuera del periodo neonatal puede presentarse en raras ocasiones en niños por lo demás sanos, pero se asocia con más frecuencia con estados de inmunodepresión o neoplasias (especialmente linfomas). Cuando está asociada con brotes de toxiinfección alimentaria, la enfermedad puede cursar con síntomas gastrointestinales (GI) o con cualquiera de los síndromes de *Listeria.* La presentación clínica suele ser la meningitis, con menos frecuencia la septicemia y, rara vez, otra afectación del SNC como la cerebritis, la meningoencefalitis, el absceso cerebral o el absceso de la médula espinal. También puede aparecer en un foco fuera del SNC, como una artritis infecciosa, una osteomielitis, una endocarditis, una peritonitis (asociada con diálisis peritoneal) o un absceso hepático. No se sabe si los frecuentes síntomas GI son el resultado de una infección entérica, ya que la vía de adquisición con frecuencia es desconocida.

DIAGNÓSTICO

Se debe incluir la listeriosis en el diagnóstico diferencial de las infecciones del embarazo, la septicemia y la meningitis neonatales y la septicemia o la meningitis de los niños mayores con neoplasias, bajo tratamiento inmunosupresor o que han sido sometidos a trasplante. El diagnóstico se establece con el cultivo de *L. monocytogenes* en sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la infección intrauterina resulte en un parto prematuro o en una septicemia neonatal de inicio precoz, se deben obtener cultivos del cérvix, la vagina, los loquios y, si es posible, la placenta. Los cultivos de infecciones en espacios cerrados también pueden resultar útiles. Es importante avisar al laboratorio en los casos sospechosos, para que los aislados de *Listeria* no se interpreten como difteroides contaminantes.

También resulta útil realizar un examen histológico de la placenta. Ya existen pruebas moleculares que detectan *L. monocytogenes* en muestras de LCR. Las pruebas serológicas no han mostrado utilidad.

Diagnóstico diferencial

La listeriosis es indistinguible en el plano clínico de la septicemia y la meningitis neonatales debidas a otros microorganismos. La presencia de monocitosis en sangre periférica sugiere la posibilidad de listeriosis. La linfocitosis o la monocitosis pueden ser moderadas o importantes. Después del periodo neonatal, la infección del SNC por *L. monocytogenes* produce fiebre, cefalea, convulsiones y signos de irritación meníngea. De forma característica, puede estar afectado el tronco cerebral. La concentración de leucocitos puede oscilar entre normal y levemente elevada, y los hallazgos en el LCR son variables y menos llamativos que en las causas más comunes de meningitis bacteriana. Pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o las células mononucleares, con cambios de polimorfonucleares a células mononucleares en muestras de punciones lumbares secuenciales. La glucorraquia puede ser normal, pero una hipoglucorraquia refleja la gravedad de la infección. La concentración de proteínas en el LCR tiene una elevación moderada. *L. monocytogenes* se aísla en la sangre en un 40-75% de los casos de meningitis debidos a este microorganismo. Las infecciones focales profundas, como la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos hepáticos por *L. monocytogenes,* no son distinguibles en la clínica de las originadas por los microorganismos que con más frecuencia causan infección en estas localizaciones. Se deben sospechar infecciones cutáneas en los pacientes con antecedentes de contacto con animales, sobre todo con los productos para la concepción.

TRATAMIENTO

El surgimiento de múltiples resistencias antibióticas obliga a realizar de rutina pruebas de sensibilidad de todos los aislados. El tratamiento de elección es la **ampicilina** sola (100-200 mg/kg/día i.v. cada 6 horas; 200-400 mg/kg/día i.v. cada 6 horas si existe meningitis) o en combinación con un **aminoglucósido** (5-7,5 mg/kg/día i.v. cada 8 horas). El aminoglucósido favorece la actividad bactericida y se recomienda generalmente en casos de endocarditis y meningitis. La dosis para los adultos es 4-6 g/día de ampicilina divididos en dosis cada 6 horas más un aminoglucósido. En caso de meningitis, debe doblarse la dosis de ampicilina. Los neonatos requieren especial atención en cuanto a las dosis, ya que necesitan intervalos más largos entre dosis por la mayor semivida de los antibióticos en su organismo. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, incluidas las de tercera generación. Si se emplean estos antibióticos como tratamiento empírico de la septicemia o la meningitis neonatal, resulta esencial añadir ampicilina por la posible infección por *L. monocytogenes.* Otras opciones alternativas a la ampicilina son la vancomicina, la vancomicina más un aminoglucósido, la trimetoprima-sulfametoxazol y la eritromicina. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, con la recomendación de 3 semanas en las personas inmunodeprimidas o en los pacientes con meningitis. En los casos de endocarditis, absceso cerebral u osteomielitis, el tratamiento es más largo. Es innecesario el tratamiento antibiótico para la gastroenteritis sin enfermedad invasiva.

PRONÓSTICO

La listeriosis gestacional precoz puede asociarse con abortos, aunque se ha descrito infección materna sin afectación fetal. No existen evidencias convincentes sobre la asociación de *L. monocytogenes* con los abortos de repetición en los seres humanos. La tasa de mortalidad es mayor del 50% en los niños prematuros infectados en el útero, del 30% en la septicemia neonatal de inicio precoz, del 15% en la meningitis neonatal de inicio tardío y menor del 10% en los niños mayores con tratamiento adecuado precoz. Se ha descrito retraso mental, hidrocefalia y otras secuelas del SNC en pacientes que han sobrevivido a una meningitis por *Listeria.*

PREVENCIÓN

La listeriosis se puede prevenir con la pasteurización y cocinando los alimentos. También puede ser beneficioso irradiar los productos cárnicos. Se debe evitar el consumo de lácteos no pasteurizados o sin los procesos adecuados, sobre todo quesos blandos; de carnes no cocinadas o precocinadas que se han almacenado a más de 4 °C durante mucho tiempo y de vegetales sin lavar (tabla 215.3). Esto cobra especial importancia durante el embarazo y en las personas inmunodeprimidas. Hay que evitar, en la medida de lo posible, los animales domésticos infectados. La educación en relación con la reducción del riesgo se dirige particularmente a las mujeres embarazadas y las personas que están siendo tratadas por cánceres.

El cuidadoso lavado de las manos es esencial para prevenir la diseminación nosocomial en las unidades obstétricas y de neonatos. Los pacientes inmunodeprimidos que reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol están protegidos contra infecciones por *Listeria.* Debe informarse inmediatamente de los casos y, en especial, de los brotes a las autoridades sanitarias públicas para poder iniciar a tiempo la investigación con el objeto de interrumpir la transmisión desde la fuente contaminada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 215.3 Prevención de la listeriosis de origen alimentario

RECOMENDACIONES GENERALES PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR *LISTERIA*
Recomendaciones de la FDA sobre el lavado de manos y la manipulación de alimentos:
• Lave minuciosamente con agua corriente los alimentos crudos, como frutas y verduras, antes de comerlos, cortarlos o cocinarlos. Aunque estén pelados, deben ser lavados primero
• Limpie con un cepillo los alimentos como melones y pepinos
• Séquelos con un paño limpio o una toalla de papel
• Separe las carnes y aves no cocinadas de las verduras, los alimentos cocinados o los precocinados
Mantenga la cocina y el ambiente limpios y seguros
• Lave los cuchillos, las tablas de cortar, las encimeras y las manos después de manipular y preparar alimentos no cocinados
• Sepa que *Listeria monocytogenes* puede crecer en los alimentos del refrigerador. Utilice un termómetro de refrigerador para comprobar la temperatura en su interior. El refrigerador debe estar a 4,5 °C o menos y el congelador a −17,8 °C o menos
• Limpie inmediatamente los vertidos en el refrigerador, especialmente el líquido de envases de salchichas y de carne, y de la carne y las aves crudas
• Limpie las paredes interiores y las estanterías del refrigerador con agua caliente y jabón líquido. Luego, aclare
Cocine suficientemente la carne y las aves
• Cocine suficientemente los alimentos crudos de origen animal como ternera, cerdo o aves hasta lograr una temperatura interior segura. En relación con las temperaturas recomendadas de carne y aves, véase el gráfico de temperaturas de cocinado mínimas seguras en http://www.FoodSafety.gov
Almacene los alimentos de modo seguro
• Use el alimento precocinado o listo para su consumo lo antes posible. No lo almacene en el refrigerador pasada la fecha de caducidad; siga las directrices del tiempo de almacenamiento de la USDA:
  • Perritos calientes: no almacene un envase abierto durante más de 1 semana y un envase no abierto más de 2 semanas en el refrigerador
  • Fiambres y embutidos envasados: no almacene un envase sin abrir sellado en fábrica durante más de 2 semanas. No almacene en el refrigerador durante más de 3-5 días envases abiertos o carne cortada en la charcutería
• Divida las sobras en recipientes poco hondos para facilitar un enfriamiento rápido y homogéneo. Cubra con cierre hermético o envuelva en papel transparente o de aluminio. Consuma las sobras en 3-4 días
Elija los alimentos más seguros
• No beba leche no pasteurizada y no consuma alimentos que contengan leche no pasteurizada

RECOMENDACIONES PARA PERSONAS DE ALTO RIESGO* Además de lo indicado arriba, se incluye: *Carnes* • No consuma perritos calientes, fiambres, embutidos (p. ej., mortadela de Bolonia) o salchichas fermentadas o secas a menos que sean calentadas hasta una temperatura interior de 73,9 °C o hasta que estén humeantes inmediatamente antes de servir • Evite que el líquido de los envases de salchichas y de fiambres entre en contacto con otros alimentos, utensilios y superficies de preparación de alimentos. Lávese las manos después de manipular perritos calientes y embutidos • Fíjese bien en las etiquetas de los productos. No consuma paté refrigerado adquirido en una charcutería o en la sección de charcutería de un supermercado. Pueden consumirse con seguridad los alimentos que no requieren refrigeración, como paté enlatado o en conserva. Se debe refrigerar el producto una vez abierto el envase *Quesos* • No consuma quesos blandos, como feta, queso blanco, queso fresco, brie, Camembert, quesos azules o panela (queso panela), a menos que figure en la etiqueta que está fabricado con leche pasteurizada. Asegúrese de que en la etiqueta se lee «FABRICADO CON LECHE PASTEURIZADA» *Pescados* • No consuma pescado ahumado refrigerado, a no ser que se encuentre en un plato cocinado, como un guiso, o a menos que sea un producto enlatado o en conserva • Los pescados ahumados refrigerados, como salmón, trucha, pescado blanco, bacalao, atún y caballa, suelen estar etiquetados como «nova-style», «salmón ahumado», «arenque ahumado», «ahumado» o «cecina de atún»   • Estos pescados suelen encontrarse en la sección de productos refrigerados o venderse en los mostradores de pescadería o *gourmet* en los establecimientos de comestibles y tiendas de *delicatessen* • Se pueden consumir atún, salmón y otros pescados enlatados Siga estos consejos generales de la FDA en relación con la seguridad del melón: • Los consumidores y los manipuladores de alimentos deben lavarse las manos con agua caliente y jabón durante al menos 20 segundos antes y después de manipular cualquier melón entero, como cantalupo, sandía o melón de pulpa dulce • Limpie con un cepillo la superficie de los melones, como cantalupos, con agua corriente y séquelos con un paño seco o una toalla de papel antes de proceder al corte con un cuchillo. Asegúrese de desinfectar el cepillo después de haberlo usado, para evitar transferir bacterias de un melón a otro • Consuma con prontitud el melón cortado o refrigérelo rápidamente. Mantenga refrigerado el melón cortado a 4,5 °C o menos (lo mejor es a 0-1,1 °C), durante no más de 7 días • Deseche las porciones de melón cortado que hayan estado a temperatura ambiente durante más de 4 horas

*Incluye mujeres embarazadas y personas con inmunosupresión, así como ancianos.
FDA, Food and Drug Administration; USDA, U.S. Department of Agriculture.
Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention: *Listeria* (listeriosis): prevention. Disponible en http://www.cdc.gov/listeria/prevention.html.

Capítulo 216
Actinomyces

Brian T. Fisher

Las especies del género *Actinomyces* son bacterias grampositivas anaerobias o microaerofílicas, no esporuladas, no móviles, que tienen una estructura filamentosa y ramificada. La infección por estas bacterias se denomina **actinomicosis,** una enfermedad que se suele presentar de forma indolente y granulomatosa, con un proceso supurativo con potencial extensión directa a los tejidos contiguos a través de barreras anatómicas naturales y de la formación de tractos sinusales y fístulas de drenaje. Los organismos del género *Actinomyces* pueden formar parte de la flora endógena de la orofaringe, del tubo digestivo y del tracto urogenital humano, motivo por el que las infecciones, habitualmente, son procesos locales que afectan a la piel o a las regiones cervicofacial, torácica, abdominal o pélvica. Además, la infección puede diseminarse a otras localizaciones, incluido el sistema nervioso central (SNC).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se han identificado al menos 21 especies de *Actinomyces* por medio de la secuenciación de ARNr 16S, y más de la mitad están asociadas a infección

en humanos. *Actinomyces israelii* es la especie predominante que causa actinomicosis en los seres humanos. Otras especies asociadas a infección, pero no las únicas, son *Actinomyces odontolyticus, A. meyeri, A. naeslundii, A. gerencseriae* y *A. viscosus.*

Aunque la actinomicosis tiene una distribución mundial, se trata de una infección rara. Por este motivo, se conoce la epidemiología de la actinomicosis únicamente por informes o series de casos. De acuerdo con estos informes, la infección parece afectar a personas de todas las edades, sin predilección por una raza particular, estación del año u ocupación. La tasa de infección puede ser mayor en hombres, posiblemente relacionada con una mayor incidencia de traumatismos o una peor higiene dental. En una revisión de 85 casos de actinomicosis, el 27% se dieron en personas de menos de 20 años de edad, y un 7% de ellos eran niños menores de 10 años. El paciente más joven de esta serie tenía 28 días. Los factores de riesgo en niños incluyen traumatismos, caries dental, debilitamiento y diabetes mellitus mal controlada. Aunque la actinomicosis no es una infección oportunista común, se ha asociado con el uso de corticoides, leucemia, insuficiencia renal, inmunodeficiencias congénitas e infección por VIH.

PATOGENIA

Las tres localizaciones más importantes de infección por *Actinomyces* son, por orden de frecuencia, la cervicofacial, la abdominal y la pélvica; también la torácica, aunque la infección puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La actinomicosis suele seguir a la introducción del microorganismo por una brecha en la barrera cutánea o mucosa, como puede ser tras un traumatismo o cirugía. Otras intervenciones médicas pueden resultar en lesiones de la barrera mucosa y predisponer a infección, como es el caso de la asociación de dispositivos intrauterinos y la actinomicosis pélvica. Se ha postulado que la afectación torácica se puede presentar tras una aspiración en pacientes con mal estado de la dentadura o en los que se ha realizado un procedimiento dental reciente, o tras la aspiración de un cuerpo extraño. Pero en más de un tercio de pacientes no se identifica un evento como antecedente que pueda explicar la actinomicosis.

El sello distintivo de la actinomicosis es la diseminación por contigüidad, que no respeta los tejidos o los planos fasciales. Los focos de infección muestran infiltrados celulares densos y supuración, que forman muchos abscesos interconectados y trayectos fistulosos. Estos abscesos y trayectos fistulosos pueden seguirse de cicatrización curativa y, a partir de ella, el microorganismo se disemina en profundidad a través de los planos fasciales, lo que causa profundos trayectos fistulosos comunicantes y tractos sinusales cicatriciales.

DIAGNÓSTICO

La presencia de **gránulos de azufre** durante el examen macroscópico o microscópico del tejido afectado sugiere el diagnóstico de actinomicosis. Macroscópicamente, los gránulos de azufre son típicamente amarillos, lo que da origen a su nombre, pero también pueden ser blancos, grises o marrones. Microscópicamente, con las tinciones de hematoxilina-eosina o metenamina de plata de Gomori, estos gránulos aparecen como una masa de bacilos grampositivos filamentosos ramificados rodeados de la respuesta inmunitaria del huésped, que consiste en neutrófilos polimorfonucleares y un medio de material eosinófilo inerte al que se suele denominar **fenómeno de Splendore-Hoeppli.** Una de las especies, *A. meyeri,* no presenta ramificación. En la tinción de Gram, *Nocardia* es indistinguible de *Actinomyces,* pero en las tinciones ácido-alcohol resistentes, *Nocardia* sí se tiñe, a diferencia de *Actinomyces.*

Aunque sugieren actinomicosis, los gránulos de azufre no siempre están presentes, por lo que se necesitan pruebas adicionales para llegar al diagnóstico. Los pacientes con actinomicosis sin gránulos de azufre se suelen diagnosticar mediante cultivo del organismo desde tejido de la zona afectada. Los cultivos en agar infusión cerebro-corazón incubados a 37 °C en medio anaerobio (95% nitrógeno y 5% dióxido de carbono) y una muestra separada incubada aeróbicamente muestran microorganismos en las estrías de la siembra a las 24-48 horas. Las colonias de *A. israelii* son masas laxas de delicados filamentos ramificados que tienen un crecimiento característico en forma de araña. Las colonias de *A. naeslundii* y *A. viscosus* pueden tener similares características de crecimiento. Desafortunadamente, incluso bajo estas condiciones, puede ser muy complicado que crezca *Actinomyces,* y los resultados de diferentes técnicas de cultivo varían entre las especies. Además, las pruebas de especie con bioquímica convencional son complejas y pueden dar lugar a una clasificación errónea del microorganismo. La evolución de herramientas diagnósticas, como el análisis de la secuencia 16S del ARNr y la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por una matriz (MALDI) con detección de masas por tiempo de vuelo (TOF), han mejorado la precisión en el diagnóstico de especie de los microorganismos cultivados y destacan el potencial para la detección de *Actinomyces* directamente desde el tejido afectado, sin cultivo.

Es importante señalar que la actinomicosis suele ser muchas veces, si no siempre, parte de una infección **polimicrobiana.** En un gran estudio de más de 650 casos, la infección por *Actinomyces* se identificó como cultivo puro solo en un caso y, en general, se identificó junto con otras bacterias de la flora endógena, en especial las del **grupo HACEK,** que incluye *Aggregatibacter* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus, Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae. A. actinomycetemcomitans* es un bacilo gramnegativo exigente que forma parte de la flora oral, y ha sido implicado como patógeno en la enfermedad periodontal. Otras especies bacterianas aisladas de forma concomitante en la actinomicosis humana son *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga* y estreptococos aerobios y anaerobios.

Se suelen usar la TC o la RMN del área afectada en la evaluación inicial del paciente. No hay signos patognomónicos radiográficos en la actinomicosis, pero la identificación de un proceso que invade planos tisulares y que ignora las fronteras anatómicas sugiere actinomicosis. Por otra parte, las pruebas de imagen ayudan a establecer la extensión de la infección, a guiar los siguientes pasos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas, y a hacer un seguimiento de la resolución de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actinomicosis cervicofacial

La actinomicosis cervicofacial en un paciente pediátrico suele manifestarse como una masa cervical o submandibular que persiste semanas o meses. Menos de la mitad de los pacientes tienen dolor asociado y menos de un tercio tienen fiebre. Una minoría de pacientes refieren disfagia o tienen un *sinus* que drena (fig. 216.1). Con menos frecuencia, la actinomicosis cervicofacial se presenta clínicamente como una infección piógena aguda con una masa dolorosa, fluctuante y acompañada de *trismus,* de inflamación dura y de fístulas que drenan los característicos gránulos de azufre. El hueso no está afectado en las primeras etapas de la enfermedad, pero después puede desarrollarse una periostitis, una osteomielitis mandibular o un absceso perimandibular. La infección puede diseminarse por los trayectos fistulosos hasta los huesos craneales, lo que puede originar una meningitis. La capacidad de *Actinomyces* de progresar a través de los planos tisulares, e incluso a través del periostio, es clave para diferenciar esta infección de la nocardiosis. Los factores predisponentes de la forma cervicofacial de la actinomicosis no están bien definidos en niños; en cambio, en adultos, la infección suele ir precedida de un traumatismo oral, cirugía oral, procedimientos dentales o caries, lo que facilita la entrada de los microorganismos en los tejidos cervicofaciales.

Actinomicosis abdominal y pélvica

De todas las formas de actinomicosis, el retraso en el diagnóstico es típico de la enfermedad abdominal o pélvica. En adultos, se suele evocar una lesión de la mucosa gastrointestinal (GI) —p. ej., una perforación GI aguda, o un traumatismo abdominal— como evento desencadenante de

Fig. 216.1 Niño de 2 años con infección por VIH que presenta una actinomicosis con una fístula de drenaje crónica.

la actinomicosis abdominopélvica. En cambio, en pacientes pediátricos, la anamnesis no suele encontrar una lesión previa de la barrera mucosa. En una serie contemporánea de casos pediátricos de actinomicosis abdominal y pélvica, tan solo en el 21% de los pacientes se informó de una cirugía abdominal previa (todas fueron apendicectomías), y en un 11% existía el antecedente de caries dental. Con frecuencia, los niños presentan dolor abdominal y una masa o bulto palpable en la exploración abdominal. Más de la mitad de los casos presentan fiebre, y casi un tercio pérdida de peso. Al igual que con otras formas de actinomicosis, la infección abdominopélvica puede extenderse contiguamente a través de planos tisulares, afectando a cualquier tejido u órgano, incluidos el músculo, las vísceras sólidas abdominopélvicas y las paredes del tracto intestinal. Seguramente debido al retraso diagnóstico, más de un tercio de los casos pediátricos presentan fístulas y senos drenantes.

Actinomicosis torácica

La actinomicosis torácica puede declararse como una infección endobronquial, una lesión de tipo tumoral, una neumonía difusa o un derrame pleural. Un estudio retrospectivo de casos pediátricos de infección torácica mostró que casi la mitad presentaba una masa en la pared torácica. Otros síntomas como tos, fiebre, dolor torácico y pérdida ponderal fueron descritos en menos del 40% de los pacientes. Cabe señalar que la actinomicosis torácica puede encontrarse accidentalmente en radiografías solicitadas por motivos diferentes a la patología infecciosa. La presentación variable y la naturaleza indolente de la actinomicosis torácica resultan en un retraso diagnóstico. Si no se trata, el proceso infeccioso puede ir disecando los planos tisulares y extenderse a través de la pared torácica o el diafragma, produciendo numerosas fístulas. Estas fístulas características contienen pequeños abscesos y drenaje purulento. Otras complicaciones son la destrucción ósea de las costillas adyacentes, el esternón y los cuerpos vertebrales. En ocasiones, la afectación de los pulmones es multilobar.

Actinomicosis cerebral y otras formas

La afectación del SNC por *Actinomyces* suele deberse a la siembra hematógena en el parénquima cerebral desde un sitio distante, pero también puede resultar de la extensión contigua desde una lesión cervicofacial. La primera suele dar lugar a abscesos cerebrales múltiples. La actinomicosis **laríngea** se ha descrito rara vez en adolescentes mayores. La colonización de la orofaringe por *Actinomyces* puede estar implicada en el desarrollo de hipertrofia amigdalina obstructiva.

Las formas graves de **periodontitis,** en particular la periodontitis localizada juvenil, se han relacionado con *Actinomyces,* especialmente en pacientes de 10 a 19 años de edad. *Actinomyces* es propenso a infectar las válvulas cardiacas, proceso que da lugar a una forma insidiosa de endocarditis, en la que la fiebre se presenta en menos de la mitad de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La actinomicosis se conoce como «la gran imitadora», por sus presentaciones clínicas que simulan apendicitis, pseudoapendicitis por *Yersinia enterocolitica,* amebiasis, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe diferenciarse la actinomicosis de otras infecciones inflamatorias crónicas, como tuberculosis, nocardiosis, infecciones bacterianas polimicrobianas e infecciones fúngicas.

TRATAMIENTO

Como con cualquier infección, una terapia antibiótica iniciada precozmente es muy importante para resolver la infección. No se suele hacer de rutina una prueba de susceptibilidad antibiótica, pero la mayoría de las especies de *Actinomyces* son sensibles a la penicilina G, que es el antibiótico de elección. Como la actinomicosis habitualmente es polimicrobiana, se tiene que aumentar el espectro con un inhibidor de β-lactamasa, como ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico, especialmente cuando la respuesta inicial al tratamiento ha sido pobre. En particular, *A. actinomycetemcomitans* es un **copatógeno** al menos en el 30% de las actinomicosis. El fracaso en la identificación de este microorganismo y su tratamiento ha resultado en una recaída clínica y deterioro en pacientes con actinomicosis. *A. actinomycetemcomitans* es sensible a la penicilina y la ampicilina *in vitro,* pero las pruebas de sensibilidad no siempre se correlacionan con el resultado clínico. En estos pacientes, se puede requerir pasar a una cefalosporina, ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico. El tratamiento de un paciente con alergia a penicilina puede ser complicado, ya que hay variación en la susceptibilidad de las especies de *Actinomyces* a otras clases de antibióticos. En particular, a pesar de ser anaerobio, un porcentaje importante de *Actinomyces* no es susceptible a metronidazol. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para ayudar en la elección del tratamiento en pacientes con alergia a penicilina o en pacientes con infecciones profundas, como abscesos cerebrales, endocarditis u osteomielitis. Se han comercializado pruebas de susceptibilidad que se pueden usar en casos graves o de mala respuesta inicial al tratamiento.

No existen datos comparativos de eficacia para orientar sobre la mejor vía y tiempo de administración. La mayoría de los expertos recomiendan la administración inicial parenteral de antibióticos y pasar a la vía oral en cuanto haya mejoría clínica. La excepción sería la endocarditis o la infección del SNC, para las que la administración parenteral debe continuarse durante todo el tratamiento. Debido a la preocupación por las recaídas, los antibióticos se mantienen durante 3-12 meses. La duración final suele estar dictada por la localización de la infección y los exámenes de seguimiento y las pruebas de imagen. Se han usado regímenes de menos de 3 meses en casos de infección local con buena resección quirúrgica.

Tradicionalmente, la cirugía adyuvante se considera necesaria para un buen resultado clínico. Sin embargo, en algunas series de casos, un subgrupo de pacientes han respondido bien con tratamiento médico exclusivamente. En el caso de abscesos significativos y/o tractos sinusoidales, el manejo quirúrgico para controlar la fuente y, si es posible, resecar el tejido afectado, puede adelantar la mejoría clínica. Sin embargo, en cada paciente hay que sopesar la morbilidad del procedimiento quirúrgico frente al potencial beneficio.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente con un diagnóstico temprano, un inicio precoz del tratamiento antibiótico y, si es necesario, un desbridamiento quirúrgico adecuado. La actinomicosis, con frecuencia, se presenta en los niños sin una condición de inmunodeficiencia subyacente. Sin embargo, la actinomicosis diseminada o recalcitrante debe hacer sospechar una inmunodeficiencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 217
Nocardia

Brian T. Fisher

Se han identificado varias especies de *Nocardia* como origen de enfermedad, tanto local como diseminada, en niños y adultos. Estos microorganismos son patógenos oportunistas que infectan a personas inmunodeprimidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis,** que consta de infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas, con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

ETIOLOGÍA

Las especies de *Nocardia* son bacterias aerobias obligadas que crecen en una variedad de medios de cultivo, incluidos el agar sangre, la infusión cerebro-corazón y Lowenstein-Jensen. Las colonias pueden aparecer tan rápido como a las 48 horas, pero el crecimiento de *Nocardia* típicamente es más lento que el de otras bacterias, y puede llegar a ser de 1-2 semanas. El crecimiento, por lo general, tiene aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes, y el mejor crecimiento se obtiene a 37 °C y 10% de dióxido de carbono. Sin embargo, muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y crecen a temperaturas de hasta 50 °C. Microscópicamente, las especies de *Nocardia* son bacilos débilmente grampositivos y filamentosos. En algunos aislados pueden existir áreas alternantes de tinción grampositiva y gramnegativa, que producen un aspecto arrosariado, descrito con frecuencia en *Nocardia.* Este microorganismo también es débilmente ácido-alcohol resistente y la técnica ácido-alcohol resistente modificada de Kinyoun resulta de mucha utilidad para su identificación en muestras clínicas, como biopsias de tejido o lavado broncoalveolar (LBA).

Se han identificado aproximadamente 100 especies diferentes de *Nocardia,* de las cuales casi 20 se asocian a infección en humanos. La distribución

de *Nocardia* causante de enfermedad varía en los estudios observacionales, en parte debido a la variación en la clasificación taxonómica a lo largo del tiempo. Actualmente, las especies que causan enfermedad principalmente son *Nocardia farcinica, N. cyriacigeorgica, N. abscessus* y *N. nova.* La identificación de especie es esencial para el tratamiento clínico, debido a la variabilidad de las estrategias de virulencia y los perfiles de resistencia a antibióticos (v. Tratamiento más adelante). Las técnicas tradicionales de identificación de especie requieren de un procesado bioquímico que puede ser laborioso e ineficiente. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ARNr 16S o la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF) son más eficaces en la identificación de especie. De ellas, MALDI-TOF es la tecnología que con mayor probabilidad estará disponible en el futuro en los laboratorios de microbiología.

Fig. 217.1 Niña de 2 años con múltiples pústulas en el dorso del pie derecho causadas por *Nocardia brasiliensis. (Por cortesía de Jaime E. Fergie, MD.)*

EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de todas las edades. Los pacientes pediátricos que presentan inmunidad celular comprometida tienen mayor riesgo, incluidos los niños con tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido o de células madre, neoplasia, corticoterapia prolongada, infección por VIH mal controlada o aquellos con inmunodeficiencia primaria, especialmente **enfermedad granulomatosa crónica** (v. cap. 156). Curiosamente, la nocardiosis se ha descrito en pacientes sin defectos inmunitarios, aunque en estos contextos clínicos suelen estar presentes otros factores predisponentes, como las bronquiectasias.

Se han realizado múltiples estudios retrospectivos contemporáneos en Australia, Francia y España para definir mejor la epidemiología de la nocardiosis en niños y adultos. La incidencia de la nocardiosis se ha estimado en 6 de cada 100.000 hospitalizaciones. Esta tasa es mucho más elevada en huéspedes susceptibles, como los receptores de trasplante de órgano sólido, en los que la tasa de infección se eleva a 20 de cada 1.000 trasplantes.

PATOGENIA

Estos microorganismos son saprofitos ambientales ubicuos en el suelo y en material vegetal en descomposición, y se han aislado en el suelo en el mundo entero. La infección no se transmite de persona a persona, sino que típicamente se inhala, probablemente desde el polvo aerosolizado. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluidas las mordeduras de gato o las picaduras de artrópodo. Un 70-80% de las infecciones por *Nocardia* se originan en el parénquima pulmonar, y el 10-25% son enfermedad cutánea primaria.

Nocardia puede diseminarse desde el foco primario de infección a cualquier órgano o localización musculoesquelética. Es frecuente la diseminación desde un foco primario pulmonar, lo que ocurre en el 15-50% de los pacientes; aquellos con inmunosupresión subyacente tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad diseminada. El sistema nervioso central (SNC) es la localización de infección secundaria más frecuente y preocupante, y complica hasta un 25% de las enfermedades pulmonares. Aunque es rara, la infección aislada del SNC también ha sido descrita. La mayoría de los casos resultan de exposición medioambiental, pero se han descrito infecciones de herida quirúrgica esternal por *N. farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

La presentación clínica es inespecífica, con fiebre en alrededor de 60% de los pacientes, tos en el 30% y disnea en el 25%. Pueden existir signos y síntomas extrapulmonares correspondientes al lugar de la infección. En particular, se han reportado déficits neurológicos hasta en un 25% de los casos y en más de la mitad de los pacientes con afectación del SNC. La presentación neurológica puede incluir cefalea, confusión o alteración del estado mental, debilidad y trastorno de la articulación del lenguaje. La nocardiosis renal puede causar disuria, hematuria o piuria, y la afectación gastrointestinal (GI) se asocia a náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal o melena. La infección cutánea se manifiesta como **nocardiosis esporotricoide** o como úlceras superficiales (fig. 217.1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros.

Dada la no especificidad de los signos y los síntomas de la nocardiosis (con la excepción de las lesiones cutáneas), es necesario proceder a pruebas de imagen radiológicas para definir la extensión de la enfermedad. La infección pulmonar aparece como una consolidación consistente con neumonía bacteriana típica o, incluso, como neumonía necrosante con o sin derrame pleural. También se han descrito nódulos únicos o múltiples y lesiones cavitadas. Las lesiones cavitadas son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión. La enfermedad que afecta al SNC toma la forma de meningitis o de lesiones focales. La meningitis se presenta con pleocitosis de predominio neutrófilo o linfocítico, proteínas elevadas e hipoglucorraquia. En el caso de las lesiones focales, la TC o la RMN cerebrales muestran lesiones únicas o múltiples con potenciación en anillo. Al igual que en el cerebro, cuando se ven afectados otros órganos o tejidos blandos, la TC o la RMN típicamente muestran lesiones múltiples o únicas con captación en anillo, que sugieren abscesos.

DIAGNÓSTICO

Se requiere evidencia microbiológica para confirmar el diagnóstico de nocardiosis. Se estima que un 25% de los pacientes con nocardiosis serán diagnosticados mediante un hemocultivo rutinario. En los demás casos, se necesita una prueba invasiva como broncoscopia, biopsia de tejido o aspiración de un absceso para procurar muestras para diagnóstico. La tinción histopatológica de esos materiales muestra bacterias arrosariadas filamentosas, débilmente grampositivas o positivas con tinción ácido-alcohol resistente modificada. La histopatología también puede mostrar bacterias con ramificaciones finas proclives a la fragmentación. La detección de especie de *Nocardia* requiere tecnologías de PCR del ARNr 16S o MALDI-TOF. Como *Nocardia* puede colonizar la vía respiratoria, la muestra de esputo o de LBA que identifica *Nocardia* no es por sí misma confirmatoria de nocardiosis. Sin embargo, un resultado microbiológico positivo de cualquiera de estas muestras en combinación con hallazgos clínicos y radiográficos apoya el diagnóstico de nocardiosis.

Cuando se diagnostica nocardiosis, se debe considerar si la enfermedad está diseminada, incluso en ausencia de signos o síntomas, en especial en el huésped inmunodeprimido. Aunque los datos son muy limitados, la mayoría de los expertos recomiendan como mínimo una RMN cerebral en el paciente inmunodeprimido con nocardiosis.

TRATAMIENTO

La elección, la dosis y la duración del tratamiento antibiótico dependen del lugar y la extensión de la infección, del estado inmunitario del paciente, de la respuesta clínica inicial y de la especie y las pruebas de sensibilidad del aislado de *Nocardia.* Existen una serie de opciones terapéuticas para el tratamiento de la nocardiosis, pero no hay estudios comparativos de eficacia para seleccionar el régimen de tratamiento óptimo. La **trimetoprima-sulfametoxazol** (TMP-SMX) es la formulación de sulfonamida recomendada, aunque se ha empleado la sulfadiazina y el sulfisoxazol. La creciente resistencia a TMP-SMX entre las especies de *Nocardia* pone de manifiesto la importancia del diagnóstico de especie y de las pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas por un laboratorio de microbiología certificado. La resistencia a TMP-SMX oscila entre el 3 y el 10%, con tasas más altas en algunas especies. En particular, algunos informes han identificado tasas de resistencia cercanas al 20% para las especies frecuentemente aisladas *N. cyriacigeorgica* y *N. farcinica.* Es importante destacar que la administración de TMP-SMX como profilaxis

contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* no siempre protege contra la nocardiosis y, por ello, los profesionales clínicos no deben excluir este diagnóstico de entre los posibles en un paciente que está recibiendo profilaxis con TMP-SMX.

Hay otros antibióticos con actividad *in vitro* contra *Nocardia*, como amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, imipenem, linezolid y minociclina, entre otros. Algunos estudios grandes han descrito la resistencia *in vitro* de aislados clínicos, sugiriendo que **linezolid** presenta la menor resistencia en todas las especies. Por tanto, mientras se esperan nuevas pruebas de sensibilidad en pacientes en los que se ha aislado *Nocardia* en una muestra clínica, parece razonable administrar linezolid empíricamente. Las siguientes decisiones terapéuticas deben estar dirigidas por los resultados finales de las pruebas de sensibilidad y por el foco de infección y la farmacocinética de los antibióticos disponibles. Pero la mayoría de los expertos apoya el uso de la terapia parenteral en las enfermedades graves, incluidas la endocarditis o la afectación del SNC.

Modelos animales *in vitro* e *in vivo* sugieren que hay beneficio en los regímenes combinados. No hay datos clínicos que confirmen la necesidad de tratamiento combinado, pero, sobre la base de los datos preclínicos, los expertos apoyan el uso de tratamiento combinado en los casos de enfermedad diseminada y en niños con condiciones de inmunosupresión. Se ha propuesto una variedad de terapias combinadas en diferentes informes de casos, como amikacina con ceftriaxona o amikacina con imipenem. Dado que los datos de la terapia combinada son limitados, la elección de antibiótico debe guiarse principalmente por las pruebas de sensibilidad del aislado clínico de *Nocardia*.

El **drenaje quirúrgico** de los abscesos puede acelerar la resolución de la nocardiosis. Sin embargo, no hay datos comparativos que hayan documentado la mejora en los resultados globales con una intervención quirúrgica adyuvante, y se ha informado de resolución clínica en casos de abscesos profundos seguidos exclusivamente con tratamiento médico, incluso en los situados en el SNC. Por tanto, la decisión de intervenir quirúrgicamente debe sopesarse con las potenciales consecuencias del proceso quirúrgico de drenado de abscesos.

La duración del tratamiento de la nocardiosis varía dependiendo de la presentación clínica y del estado del paciente. En general, la infección cutánea superficial requiere 6-12 semanas de tratamiento. La nocardiosis pulmonar o sistémica se trata en 6-12 meses y la infección del SNC como mínimo 12 meses. Estos intervalos son guías para orientar sobre las duraciones esperadas. La duración final debe dictarse según la resolución clínica y radiológica.

PRONÓSTICO

Históricamente, la nocardiosis se ha asociado a una mortalidad significativa. Afortunadamente, informes recientes documentan una mejoría de la tasa de curación completa que llega al 80%. La mortalidad atribuible varía según la enfermedad. No hay mortalidad atribuible asociada a enfermedad cutánea, pero es de un 10-20% en los caso de enfermedad diseminada y visceral. La infección del SNC tiene la mortalidad más alta, y llega al 25%. Es importante destacar que muchos de los datos de mortalidad vienen predominantemente de cohortes de adultos, por lo que puede haber menos mortalidad en niños. Aun así, el diagnóstico y el tratamiento precoces son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Infecciones por bacterias gramnegativas

Capítulo 218

Neisseria meningitidis (meningococo)

Andrew J. Pollard y Manish Sadarangani

Neisseria meningitidis (el meningococo) es un microorganismo comensal de la nasofaringe humana en aproximadamente el 10% de la población y, con poca frecuencia, puede introducirse en el torrente circulatorio y causar una enfermedad invasiva devastadora como la meningitis y la septicemia meningocócica (meningococcemia). Aunque es una enfermedad endémica infrecuente en la mayoría de los países, la epidemiología varía mucho a lo largo del tiempo y en diferentes regiones geográficas, de modo que se producen patrones de enfermedad hiperendémica y epidémica. El inicio de la enfermedad en personas susceptibles puede ser muy rápido, en un plazo de horas, y la tasa de mortalidad es elevada, especialmente en los pacientes que inicialmente tienen *shock* séptico, a pesar del acceso a los modernos cuidados intensivos. Actualmente se sabe que la susceptibilidad individual supone una compleja relación entre factores ambientales, del huésped y bacterianos, y que la prevención de la enfermedad mediante modificación de la conducta (como evitar el humo de tabaco) y la vacunación ofrece la mejor posibilidad de control.

ETIOLOGÍA

N. meningitidis es un diplococo encapsulado gramnegativo, de condiciones de crecimiento exigentes, oxidasa-positivo y aerobio. Las diferencias en la composición química de la cápsula de polisacárido permiten la definición de 12 (previamente se consideraban 13) grupos capsulares meningocócicos serológicamente distintos, 6 de los cuales —denominados A, B, C, W (previamente denominado W-135), X e Y— son responsables de casi todos los casos de enfermedad. Las cepas de meningococo se pueden subclasificar atendiendo a la variación antigénica en dos proteínas porínicas que se encuentran en la membrana externa: **PorB** (serotipo) y **PorA** (serosubtipo); y por el **lipopolisacárido** (inmunotipo), utilizando serología. La tipificación serológica está siendo reemplazada por métodos moleculares, que identifican genes sometidos a selección inmunitaria para obtener la **tipificación de la secuencia antigénica** (que se basa en la variación de aminoácidos en diversas proteínas de la superficie, como PorA y FetA). El secuenciado de los genes de antígenos (como *PorA, fHbp, NadA* y *NHBA*) se puede convertir en un importante método de monitorización de la presión sobre las poblaciones meningocócicas por las vacunas basadas en proteínas. Como los meningococos intercambian fácilmente material genético, la tipificación basada en unos pocos antígenos no puede ofrecer un cuadro exacto de la relación entre cepas, que es un objetivo importante de la monitorización de la epidemiología. La **tipificación de secuencias multilocus,** que tipifica los meningococos utilizando la variación en siete genes constitutivos, se utiliza mucho actualmente para cartografiar la distribución de los linajes genéticos de los meningococos (http://pubmlst.org/neisseria/) y ofrece un cuadro más claro de la relación genética y epidemiológica entre cepas. Para definir aún mejor la variación genética en algunos países, como Reino Unido, actualmente se utiliza el **secuenciado pangenómico** para tipificar los meningococos, y es probable que sustituya al secuenciado antigénico y a la tipificación de secuencias multilocus a medida que sigan disminuyendo los precios. La aplicación de abordajes moleculares en epidemiología ha establecido que: 1) la enfermedad meningocócica endémica está causada por cepas genéticamente heterogéneas, aunque solo un pequeño número de linajes genéticos se asocia a la mayoría de los casos de enfermedad invasiva, y 2) los brotes suelen ser clonales y estar causados por cepas únicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningococos se transmiten por contacto cercano mediante gotitas aerosolizadas o por la exposición a secreciones respiratorias, como sucede al besarse. El microorganismo no sobrevive durante periodos de tiempo prolongados en el entorno. Se ha visto mayor frecuencia de colonización de la mucosa y mayor riesgo de enfermedad asociados a actividades que aumentan la probabilidad de exposición a una nueva cepa o la proximidad a un portador, lo que facilita la transmisión, como besarse, ser cliente de un bar, la bebida social, la asistencia a clubes nocturnos, los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y vivir en dormitorios de estudiantes de primer año. Los factores que lesionan la mucosa nasofaríngea, como el tabaco y las infecciones respiratorias víricas (sobre todo la gripe), también se asocian con un aumento de las tasas del estado de portador y de enfermedad, tal vez por la activación de moléculas de adhesión del huésped que son receptores para los meningococos. El estado de portador es poco habitual en la primera infancia y alcanza su máximo durante la adolescencia y al comienzo de la edad adulta.

La enfermedad meningocócica es un problema global, pero la frecuencia de la enfermedad varía en un factor de 10-100 veces en diferentes lugares geográficos en un momento temporal, y en el mismo lugar en diferentes momentos. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos, aunque los brotes pequeños (habitualmente en colegios y universidades, que representan menos del 3% de los casos en EE.UU.), la enfermedad **hiperendémica** (aumento de la incidencia de enfermedad que persiste durante una década o más como consecuencia de un único clon) y la enfermedad epidémica son todos ellos patrones reconocidos. Sin embargo, en la última década, la incidencia de enfermedad meningocócica ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, en parte por la introducción de los programas de vacunación y, posiblemente, por la legislación generalizada contra el consumo de tabaco en lugares públicos. Uno de los factores más importantes relacionados con los cambios en las tasas de enfermedad es la llegada de cepas hiperinvasivas y su eventual declive mediante el desarrollo de la inmunidad natural. En EE.UU., la incidencia de la enfermedad fue de 1,1 casos por cada 100.000 personas en 1999, aunque había disminuido hasta 0,14 casos por cada 100.000 personas en 2014 (fig. 218.1). Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Irlanda en 1999 era de más de 12 casos por cada 100.000 personas, y se han descrito valores de incidencia de 1.000 por cada 100.000 personas durante epidemias en el África subsahariana. Se ha detectado enfermedad producida por clones hiperendémicos dominantes en la última década en Oregón, EE.UU.; Quebec, Canadá; en toda Nueva Zelanda; y en Normandía, Francia. Los datos de laboratorio infraestiman las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica, porque en el 50% de los casos no se confirma mediante cultivo, especialmente allí donde se recomiendan los antibióticos prehospitalarios en los casos sospechosos. En Reino Unido se utilizan sistemáticamente métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de los casos sospechosos, lo que aumenta al doble el número de casos confirmados.

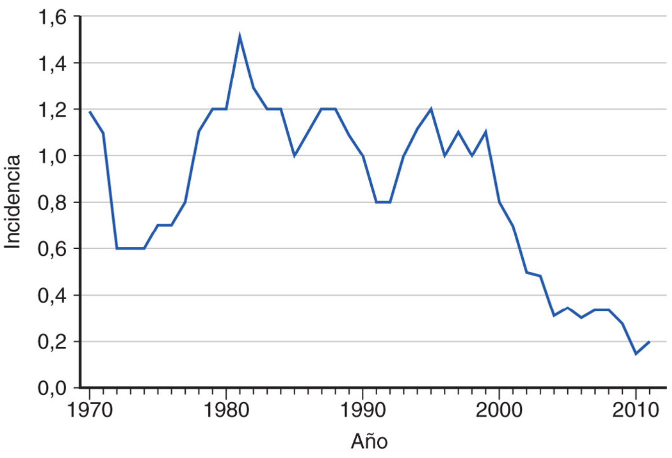

Fuente: CDC, datos inéditos, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) for 1970-1996 y sistema Active Bacterial Core surveillance (ABCs) para 1997-2011.

* Por cada 100.000 personas.

† Los casos del sistema ABCs fueron menores que los casos notificados al sistema NNDSS, y podrían no ser representativos.

Fig. 218.1 Incidencia de enfermedad meningocócica por año. EE.UU., 1970-2011. *(De Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices,* MMWR Recomm Rep *62[RR-2]:1-28, 2013.)*

La mayor incidencia de enfermedad meningocócica se da en los lactantes de menos de 1 año de edad, posiblemente como consecuencia de la *inexperiencia inmunitaria* (los anticuerpos que reconocen los antígenos meningocócicos se adquieren de forma natural al final de la infancia), la inmadurez de las vías alternativa y de la lectina del complemento y, tal vez, la escasa respuesta que generan los lactantes a los polisacáridos bacterianos. En ausencia de vacunación, las tasas de incidencia disminuyen durante toda la infancia, aparte de un pico de enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes, que puede relacionarse con una mayor oportunidad de exposición por actividades sociales.

En EE.UU., la mayoría de los casos de enfermedad en el primer año de vida están causados por cepas del **grupo capsular B.** Después del primer año de edad, un 85% de los casos se distribuye aproximadamente por igual entre las cepas de los grupos capsulares B y C, y el resto se debe al **grupo Y.** En la mayoría de los otros países industrializados predominan las cepas del grupo capsular B en todas las edades, en parte por la introducción de la vacunación rutinaria con la vacuna conjugada meningocócica del **grupo capsular C** en los lactantes y en los niños que comienzan a andar. Por razones que no están claras, en niños, la enfermedad causada por cepas del grupo Y fue infrecuente en EE.UU. antes de la década de 1990, y luego empezó a subir. Las tasas por este grupo capsular también han aumentado en otros países, pero están descendiendo en EE.UU. La enfermedad causada por el grupo capsular W ha aumentado en Reino Unido como resultado de un clon hiperinvasivo, que parece haberse originado en Latinoamérica.

Durante la primera y la segunda guerra mundial se dieron grandes epidemias tanto en Europa como en EE.UU., pero desde los años noventa, casi todos los casos causados por **grupo capsular A** se han dado en Europa del Este, Rusia y países en desarrollo. La incidencia más elevada de enfermedad por grupo capsular A se ha dado en una banda de África subsahariana llamada «cinturón de la meningitis», con una endemicidad anual de 10-25 casos por 100.000 habitantes. Durante más de un siglo, esta región ha experimentado epidemias de grupo capsular A cada 7-10 años, con tasa anuales de hasta 1.000 por 100.000 habitantes. Los casos empiezan típicamente durante la estación seca en la región subsahariana, posiblemente relacionados con daño y lesión de la mucosa nasofaríngea, y ceden en la estación de lluvias, aunque pueden resurgir en la siguiente estación seca. La incidencia de enfermedad meningocócica por grupo capsular A está decreciendo en esta región como resultado de la implementación de campañas de vacunación masiva contra las cepas con polisacárido A. Sin embargo, la enfermedad meningocócica endémica y epidémica en esta región está causada también por cepas de los grupos capsulares C, W y X. Las cepas de los **grupos** capsulares A y **X** son causas infrecuentes de enfermedad en otras regiones del mundo, aunque las cepas de los serogrupos A y W se han asociado con brotes en peregrinos que vuelven del Hajj.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La colonización de la nasofaringe por *N. meningitidis* es el primer paso tanto en el estado de portador como en la enfermedad invasiva. La enfermedad habitualmente se produce 1-14 días después del contacto con el patógeno. El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales del huésped está mediado por fimbrias, que pueden interactuar con la molécula CD46 o con una integrina del huésped. Después, la adhesión estrecha está mediada por la unión de Opa y Opc a los receptores de la molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario (ACE) y las integrinas, respectivamente. A la posterior interiorización de los meningococos por las células epiteliales le sigue la transcitosis hacia los tejidos basolaterales y la diseminación hacia el torrente sanguíneo. La proteasa de la inmunoglobulina A_1 segregada por las bacterias invasoras degrada la IgA secretora de la superficie mucosa, lo que permite evitar este mecanismo de defensa de primera línea del huésped.

Una vez en el torrente sanguíneo, los meningococos se multiplican rápidamente hasta cifras elevadas para producir septicemia **(meningococcemia).** Los pacientes con mayor cantidad de bacterias tienen un deterioro clínico más rápido y un periodo más prolongado de hospitalización, además de mayor riesgo de muerte y de secuelas permanentes. La resistencia a la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis está, a su vez, mediada en gran parte por la cápsula de polisacárido y por el **lipopolisacárido (LPS).** Las vesículas de la membrana externa liberadas desde la superficie del microorganismo contienen LPS, proteínas de la membrana externa, proteínas periplásmicas y fosfolípidos, y tienen una función importante en la cadena inflamatoria que produce enfermedad grave.

Una parte del daño tisular está causado por los mecanismos inmunitarios del huésped que son activados por los componentes meningocócicos, en particular el LPS. Durante la enfermedad invasiva, el LPS se une a una proteína plasmática circulante, conocida como proteína de unión al LPS. El complejo del receptor del huésped para el LPS está formado por el receptor tipo Toll (TLR) 4, CD14 y la proteína de diferenciación mieloide 2. La unión del LPS al receptor tipo Toll 4, que está activado en los leucocitos circulantes durante la septicemia, lleva a la activación de diversos tipos celulares. Se produce una reacción inflamatoria intensa por la secreción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 1β, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, cuyas concentraciones están relacionadas estrechamente con las concentraciones plasmáticas de LPS. Las principales citocinas antiinflamatorias IL-1Rα, IL-2, IL-4 y IL-12 y el factor transformador del crecimiento β están presentes a concentraciones muy bajas. Se han observado concentraciones tanto altas como bajas de IL-10 y de interferón γ.

Los fenómenos fisiopatológicos que se producen durante la septicemia meningocócica se relacionan principalmente con la lesión microvascular, que produce mayor permeabilidad vascular y síndrome de fuga capilar, vasoconstricción y vasodilatación patológicas, coagulación intravascular diseminada (CID) y disfunción miocárdica intensa. El aumento de la permeabilidad vascular puede producir una llamativa pérdida de líquido con hipovolemia grave. El **síndrome de fuga capilar,** con o sin reposición intensiva de líquidos (que es esencial en los casos graves), produce edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La vasoconstricción inicial es un mecanismo compensador en respuesta a la hipovolemia y produce las manifestaciones clínicas de palidez y extremidades frías. Después de la reposición de líquido, algunos pacientes tienen ***shock* caliente,** es decir, vasodilatación intensa con pulsos de rebote y extremidades calientes, a pesar de la hipotensión y la acidosis metabólica persistentes. Durante la septicemia meningocócica, hay disfunción de prácticamente todos los mecanismos antitrombóticos, lo que lleva a un estado procoagulante con CID. Todos estos factores contribuyen al deterioro del funcionamiento miocárdico, aunque también hay un efecto negativo directo de las citocinas sobre la contractilidad miocárdica, que probablemente esté mediado principalmente por la IL-6. En la septicemia grave, es frecuente que haya hipoxia, acidosis, hipoglucemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, factores que reducen aún más el funcionamiento cardiaco. Algunos pacientes se hacen refractarios a los efectos inótropos positivos de las catecolaminas y precisan niveles elevados de soporte con inótropos durante su tratamiento en cuidados intensivos. Estos procesos causan un deterioro del flujo sanguíneo microvascular en todo el cuerpo y, en último término, producen **fallo multiorgánico,** que es responsable de buena parte de la mortalidad.

Después de la invasión de la circulación, los meningococos también pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR), fenómeno facilitado por las fimbrias y, posiblemente, por Opc. Una vez ahí, las bacterias siguen proliferando, y el LPS y otros productos de la membrana externa pueden estimular una cadena proinflamatoria similar a la que se observa en la sangre, la cual lleva a la activación de moléculas de adhesión específicas y a la atracción de leucocitos hacia el LCR. El daño del sistema nervioso central se produce directamente por la inflamación meníngea e, indirectamente, por el colapso circulatorio, y se asocia a una elevada incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes afectados. Se puede producir la muerte por edema cerebral, que da lugar a un **aumento de la presión intracraneal (PIC),** con herniación cerebral o cerebelosa.

Inmunidad

Hay una correlación inversa entre la incidencia de la enfermedad y la prevalencia de **anticuerpos bactericidas séricos (ABS)** dependientes del complemento. La concentración de ABS es máxima en el momento del nacimiento y en adultos, y mínima en niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se produce la máxima incidencia de la enfermedad. Estos anticuerpos frente a los meningococos están provocados de manera natural por el estado de portador asintomático de cepas patogénicas y no patogénicas de *Neisseria,* y por el estado de portador de especies relacionadas antigénicamente, como *Neisseria lactamica* y otras bacteria gramnegativas antigénicamente relacionadas. Se ha descrito una relación similar para los grupos capsulares A, B y C. Los ensayos con vacunas respaldan estos hallazgos anteriores. Para la vacuna conjugada contra los meningococos del grupo capsular C, un título de ABS igual o mayor de 1:8 se correlacionó intensamente con la eficacia de la vacuna después de su autorización. Para la enfermedad por el grupo capsular B, los datos son menos claros, aunque la proporción de receptores de la vacuna contra el grupo capsular B con aumentos de 4 veces o más del título de ABS después de la vacunación, o con títulos de ABS iguales o mayores de 1:4, se ha correlacionado con la eficacia clínica en los ensayos de vacunas contra las vesículas de la membrana externa. Por tanto, actualmente se utilizan estos valores de corte para la autorización por parte de las autoridades de registro de las nuevas vacunas antimeningocócicas. La estrecha asociación entre riesgo de enfermedad y variación genética en humanos en el factor H del complemento apoya aún más la importancia de la protección contra la enfermedad conferida por el complemento.

Cada vez hay más datos de que otros mecanismos distintos a los anticuerpos bactericidas dependientes del complemento son importantes determinantes de la protección frente a la enfermedad meningocócica. En personas con deficiencia del complemento, la enfermedad tiene una distribución etaria diferente y manifestaciones clínicas de menor gravedad y, a menudo, están implicados grupos capsulares poco habituales. En particular, la deficiencia del complemento no parece relacionarse de forma importante con mayor riesgo de enfermedad por el grupo capsular B. Los marcadores indirectos alternativos de protección incluyen el ensayo opsonofagocítico y la avidez de los anticuerpos, pero no se han realizado estudios en los que se haya intentado relacionar estas pruebas de laboratorio con la eficacia de la vacuna o, incluso, con la protección en la población, como sí se ha visto con los ABS.

Factores del huésped

La susceptibilidad del huésped se relaciona claramente con la edad, tal y como se ha descrito antes, lo que indica que la reactividad inmunitaria y/o la falta de contacto con el antígeno durante la lactancia y la primera infancia son importantes determinantes del riesgo. El **complemento** es un factor fundamental que protege frente a la enfermedad meningocócica. Las personas con deficiencias hereditarias de properdina, factor D o componentes terminales del complemento tienen un riesgo hasta 1.000 veces superior de desarrollar enfermedad meningocócica que las personas sin deficiencias del complemento. El riesgo de enfermedad meningocócica está aumentado también en pacientes con deficiencias del complemento adquiridas asociadas con enfermedades como el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la insuficiencia hepática, y también en pacientes tratados con eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína del complemento C5.

Entre las personas con deficiencias del complemento, la enfermedad meningocócica es más prevalente durante la parte final de la infancia y la adolescencia, cuando las tasas de portador son mayores que en los niños menores de 10 años; las infecciones meningocócicas pueden ser recurrentes en estos pacientes. Aunque la enfermedad meningocócica, en ocasiones, puede ser abrumadora en pacientes con deficiencias en los componentes tardíos del complemento, los casos se describen más típicamente como menos graves que en las personas sin deficiencias del complemento (la excepción es la deficiencia de properdina), lo que quizás refleja el hecho de que estos casos están causados con frecuencia por grupos capsulares inhabituales. En un estudio, la tercera parte de los pacientes con enfermedad meningocócica producida por los grupos capsulares X, Y y W tenían una deficiencia del complemento. Aunque protegen frente a la infección temprana, una extensa activación del complemento y la bacteriólisis pueden contribuir a la patogenia de enfermedad grave, una vez que se ha producido la invasión bacteriana.

El cociente de riesgo de enfermedad meningocócica entre hermanos es similar al de otras enfermedades en las que la susceptibilidad tiene una herencia poligénica, y actualmente se ha identificado un gran número de factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la enfermedad meningocócica o a la gravedad de la enfermedad. Las moléculas implicadas incluyen proteínas de las superficies epiteliales, la cascada del complemento, receptores de reconocimiento de patrones, factores de coagulación o mediadores inflamatorios. Las deficiencias de las vías del complemento se asocian de forma constante a mayor riesgo de enfermedad meningocócica, de forma que se ha visto que polimorfismos específicos de la lectina de unión a la manosa y del factor H se asocian a susceptibilidad a la enfermedad. En un estudio de asociación pangenómica de 7.522 personas europeas, se identificaron polimorfismos mononucleotídicos (PMN) de genes que codifican el factor del complemento H *(CFH)* y la proteína 3 relacionada con CFH *(CFHR3),* que se asociaron a la susceptibilidad del huésped a la enfermedad meningocócica. Se sabe que la bacteriólisis mediada por el complemento es muy importante en la protección frente a la enfermedad meningocócica, lo que confiere plausibilidad biológica a estas asociaciones. En particular, el factor H se une a varias proteínas de unión que se expresan en la superficie bacteriana e inhibe la activación del complemento, permitiendo que el microorganismo escape a las respuestas del huésped.

En lo relativo a la gravedad de la enfermedad, en un metaanálisis de datos de estudios de menor tamaño se encontró que los PMN de genes que codifican el inhibidor del activador del plasminógeno 1 *(SERPINE1),* el antagonista del receptor de la IL-1 *(IL1RN)* e IL-1β *(IL1B)* se asocian a mayor mortalidad por la enfermedad meningocócica, reflejando los cambios fisiopatológicos conocidos que se producen durante la enfermedad invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de infección meningocócica es el estado de portador asintomático del microorganismo en la nasofaringe. En los infrecuentes casos en los que se produce enfermedad invasiva, el espectro clínico de la enfermedad meningocócica varía ampliamente, aunque la mayor proporción de los casos presenta meningitis meningocócica (30-50% de los casos). Otros cuadros clínicos reconocidos son bacteriemia sin septicemia, septicemia meningocócica con o sin meningitis, neumonía, meningococcemia crónica y bacteriemia oculta. Se conocen bien las infecciones focales en varias localizaciones (p. ej., miocardio, articulaciones, pericardio, hueso, ojo, peritoneo, senos paranasales y oído medio), y todas ellas pueden progresar a enfermedad diseminada. También puede producirse uretritis, cervicitis, vulvovaginitis, orquitis y proctitis.

La **septicemia meningocócica aguda** no se puede distinguir de otras infecciones víricas o bacterianas en fases tempranas después del inicio de los síntomas (tabla 218.1). Los síntomas tempranos habituales, aunque inespecíficos, incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios, rechazo de la bebida y vómitos. Con menos frecuencia hay diarrea, faringitis y escalofríos o temblores. Se puede observar un exantema maculopapuloso fino, indistinguible de los exantemas que se observan en algunas infecciones víricas, en alrededor del 10% de los casos, al inicio de la infección (fig. 218.2). Puede producirse dolor de las extremidades, mialgias y negativa a caminar, y son los síntomas principales en el 7% de los casos en los que, en principio, no se sospecha clínicamente. A medida que avanza la enfermedad, la frialdad de manos o pies y una coloración cutánea anómala pueden ser signos importantes; el tiempo de relleno capilar se prolonga y aparece un exantema que no se blanquea con la presión o un exantema petequial en más del 80% de los casos. En los casos de septicemia meningocócica fulminante, la enfermedad progresa con rapidez, en cuestión de horas, desde fiebre con signos inespecíficos hasta *shock* séptico, que se caracteriza por petequias y púrpura llamativas **(púrpura fulminante),** con perfusión periférica inadecuada, taquicardia (para compensar la reducción del volumen sanguíneo debido a la fuga capilar), aumento de la frecuencia respiratoria (para compensar el edema pulmonar), hipotensión (un signo tardío de *shock* en niños pequeños), confusión y coma (por la disminución de la perfusión cerebral). Puede producirse coagulopatía, trastornos electrolíticos (especialmente hipopotasemia), acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal e insuficiencia miocárdica (fig. 218.3). Se puede acompañar o no de meningitis.

La **meningitis meningocócica** es indistinguible de otras meningitis debidas a otras bacterias. Predominan los síntomas y los signos inespecíficos (v. tabla 218.1), como fiebre y cefalea, especialmente en niños pequeños y en fases tempranas de la enfermedad. Los niños menores de 5 años raras veces refieren cefalea. Pueden aparecer síntomas más específicos como fotofobia, rigidez de nuca, protrusión de la fontanela y signos clínicos de irritación meníngea, aunque son poco frecuentes en lactantes. En los pacientes con meningitis meningocócica, las convulsiones y otros signos neurológicos focales son menos frecuentes que en los pacientes con meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b. Puede haber un cuadro parecido a una meningoencefalitis, que se asocia a edema rápidamente progresivo y muerte por elevación de la PIC, y que puede ser más habitual en la infección por el grupo capsular A.

La **bacteriemia meningocócica oculta** se manifiesta como fiebre, con o sin síntomas asociados que sugieren una infección vírica leve. Puede producirse desaparición de la bacteriemia sin antibióticos, aunque una bacteriemia mantenida produce meningitis aproximadamente en el 60% de los casos, e infecciones en tejidos distantes.

Fig. 218.2 Meningococcemia. Exantema maculopapular, no hemorrágico, que se transforma en petequial. *(De Habif TP:* Clinical dermatology, *ed 6, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 9-59.)*

La **meningococcemia crónica** es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artralgias, cefalea, esplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial (fig. 218.4). Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6-8 semanas. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos, pero los cultivos pueden ser inicialmente negativos. La meningococcemia crónica puede resolverse de modo espontáneo, pero en los casos no tratados puede desarrollarse meningitis. Algunos casos se han asociado a deficiencia del complemento y otros a tratamiento con sulfonamidas. En un trabajo se indica que hasta el 47% de los aislados de pacientes con meningococcemia crónica (en comparación con menos del 10% en los casos agudos) tienen una mutación del gen *lpxl1,* que da lugar a menor respuesta inflamatoria y una evolución más leve de la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la enfermedad meningocócica se debe hacer por la valoración clínica para evitar el retraso en la administración de un tratamiento adecuado. Los hallazgos de laboratorio son variables y pueden incluir leucocitopenia o leucocitosis, muchas veces con aumento del porcentaje de neutrófilos y cayados; anemia; trombocitopenia; proteinuria y hematuria. Puede haber elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (CRP), aunque en pacientes con enfermedad de inicio rápido estos valores pueden estar dentro de los límites normales en la primera consulta. Por el contrario, la elevación de la CRP en presencia

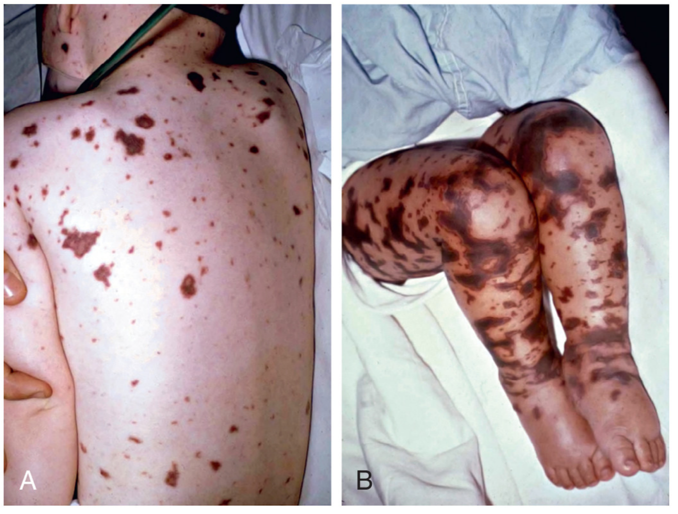

Fig. 218.3 **A,** Exantema purpúrico en un niño de 3 años de edad con meningococcemia. **B,** Púrpura fulminante en un niño de 11 meses de edad con meningococcemia. *(De Thompson ED, Herzog KD:* Fever and rash. *En Zaoutis L, Chiang V, editors: Comprehensive pediatric hospital medicine, Philadelphia, 2007, Mosby, Figs 62-6 y 62-7.)*

Fig. 218.4 Exantema de meningococcemia crónica. *(De Persa OD, Jazmati N, Robinson N et al: A pregnant woman with chronic meningococcaemia from Neisseria meningitidis with lpxL1-mutations,* Lancet *384:1900, 2014.)*

Tabla 218.1 Prevalencia de síntomas y signos en niños y jóvenes con septicemia meningocócica, enfermedad meningocócica y meningitis bacteriana

	INTERVALO DE PREVALENCIA (NÚMERO DE ESTUDIOS)		
SÍNTOMA O SIGNO	**Meningitis bacteriana**	**Enfermedad meningocócica**	**Septicemia meningocócica**
Fiebre	66-97% (10)	58-97% (7)	98% (1)
Náuseas o vómitos	18-70% (10)	44-76% (6)	64% (1)
Exantema	9-62% (6)	59-100% (9)	70% (1)
Cefalea	3-59% (7)	16-49% (5)	40% (1)
Letargo	13-87% (6)	36-65% (3)	59% (1)
Tos	NP (0)	15-27% (2)	33% (1)
Irritabilidad o inquietud	21-79% (8)	36-67% (3)	32% (1)
Rinorrea	NP (0)	24% (1)	31% (1)
Dolor muscular o articular	23% (1)	7-65% (3)	30% (1)
Negativa a comer o beber	26-76% (4)	13-60% (3)	27% (1)
Alteración del estado mental*	26-93% (6)	45-81% (3)	NP (0)
Rigidez cervical	13-74% (13)	5-71% (6)	NP (0)
Disminución del nivel de conciencia	60-87% (4)	10-72% (2)	NP (0)
Inconsciencia	4-18% (4)	NP (0)	NP (0)
Escalofríos o tiritona	NP (0)	39% (1)	NP (0)
Fotofobia	5-16% (2)	2-31% (5)	NP (0)
Síntomas respiratorios	25-49% (4)	16-23% (2)	NP (0)
Dificultad respiratoria	13-34% (4)	11% (1)	NP (0)
Frialdad de manos o pies	NP (0)	43% (1)	NP (0)
Shock	8-16% (2)	27-29% (2)	NP (0)
Convulsiones	14-38% (12)	7-17% (3)	NP (0)
Diarrea	21-29% (2)	7-9% (2)	NP (0)
Dolor o distensión abdominal	17% (1)	4% (1)	NP (0)
Dolor en las piernas	NP (0)	11-37% (2)	NP (0)
Sed	NP (0)	8% (1)	NP (0)
Dolor de garganta, coriza o faringitis	18% (1)	24% (1)	NP (0)
Aspecto de gravedad	NP (0)	79% (1)	NP (0)
Tiempo de relleno capilar 2 s	NP (0)	83% (1)	NP (0)
Hipotensión	NP (0)	28% (1)	NP (0)
Color cutáneo anómalo	NP (0)	19% (1)	NP (0)
Protrusión de la fontanela[†]	13-45% (4)	NP (0)	NP (0)
Infección ótica o infecciones ótica, nasal y faríngea[‡]	18-49% (5)	NP (0)	NP (0)
Infección torácica	14% (1)	NP (0)	NP (0)
Signo de Brudzinski	11-66% (2)	NP (0)	NP (0)
Signo de Kernig	10-53% (3)	NP (0)	NP (0)
Pupilas anormales	10% (1)	NP (0)	NP (0)
Afectación de pares craneales	4% (1)	NP (0)	NP (0)
Estado tóxico o moribundo	3-49% (2)	NP (0)	NP (0)
Rigidez de espalda	46% (1)	NP (0)	NP (0)
Paresia	6% (1)	NP (0)	NP (0)
Defecto neurológico focal	6-47% (3)	NP (0)	NP (0)

La clasificación de los trastornos presentados en la tabla refleja terminología utilizada en las pruebas.
*Se incluye confusión, trastorno confusional agudo y somnolencia.
[†]Los intervalos de edad en los cuatro estudios son 0-14 años, 0-2 años, 0-12 meses y 0-13 semanas.
[‡]En un estudio se indicó el número de niños y jóvenes con infecciones de oído, nariz y faringe; en los otros cuatro estudios se señaló únicamente el número de infecciones de oído.
NP, no procede.
Modificada de National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. *NICE clinical guidelines,* No. 102. London, 2010, RCOG Press.

de fiebre y petequias hace que el diagnóstico sea probable. En pacientes con septicemia meningocócica suele haber hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, muchas veces con elevación de la concentración de lactato. Los pacientes con coagulopatía tienen disminución de las concentraciones séricas de protrombina y fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación.

La confirmación del diagnóstico de enfermedad meningocócica se establece por el aislamiento de *N. meningitidis* de cualquier fluido corporal que normalmente sea estéril, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial. Los meningococos se pueden identificar en una preparación de tinción de Gram o en el cultivo de lesiones cutáneas petequiales o purpúricas, aunque raras veces se realiza esta técnica; en ocasiones se observan en la tinción de Gram de la capa leucocitaria de una muestra de sangre centrifugada. Aunque el hemocultivo puede ser positivo en más de dos tercios de los casos antes del uso de antibióticos, los resultados de los cultivos, con frecuencia, son negativos si el paciente ha sido tratado con antibióticos antes de la recogida de la muestra para cultivo; los datos indican que el cultivo es positivo en menos del 50%. El aislamiento del microorganismo de la nasofaringe no es diagnóstico de enfermedad invasiva, porque el microorganismo es un comensal habitual.

La PCR con cebadores específicos de genes meningocócicos (p. ej., *ctrA*) tiene valores elevados de sensibilidad y especificidad para la detección de meningococos utilizando muestras de sangre entera, y ha elevado la confirmación de los casos sospechosos en más del 40% en Reino Unido.

La punción lumbar se debe realizar para determinar el diagnóstico de meningitis meningocócica en los pacientes que no tengan contraindicaciones (como presencia de *shock* séptico, coagulopatía, trombocitopenia, dificultad respiratoria, convulsiones, elevación de la PIC o infección local). En pacientes con meningitis meningocócica, las características celulares y químicas del LCR son las de la meningitis bacteriana aguda; aparecen diplococos gramnegativos en la tinción de Gram hasta en el 75% de los casos. Los resultados del cultivo del LCR pueden ser positivos en pacientes con meningococcemia en ausencia de pleocitosis del LCR o datos clínicos de meningitis; a la inversa, en ocasiones se dan resultados negativos en los cultivos de muestras de LCR positivas en la tinción de Gram. En las preparaciones de tinción de Gram, los neumococos muy decolorados pueden ser interpretados de modo erróneo como meningococos, por lo que el tratamiento empírico no debe reducirse a infección por *N. meningitidis* a tenor de los hallazgos de la tinción de Gram solamente.

La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica, pero las pruebas no se han realizado adecuadamente en la práctica clínica (baja sensibilidad y reacciones cruzadas del grupo capsular B con el antígeno K1 de *Escherichia coli*), y han sido sustituidas por métodos de diagnóstico molecular. El estudio del antígeno en orina no es sensible y no se debe utilizar. Están en fase de desarrollo varios análisis basados en la PCR para la detección de meningococos en sangre y LCR, y análisis por PCR multiplex que detectan varias especies bacterianas asociadas con meningitis, incluido el meningococo, y se utilizan en algunos laboratorios.

Diagnóstico diferencial

La enfermedad meningocócica puede presentarse de forma similar a la septicemia o la meningitis causadas por muchas otras bacterias gramnegativas, *S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A; a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis o el tifus epidémico, y a la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una meningoencefalitis de origen vírico o de otra etiología infecciosa.

En las infecciones víricas (enterovirus, virus gripales y otros virus respiratorios, sarampión, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus) son comunes los **exantemas** petequiales, y se pueden confundir con la enfermedad meningocócica. También se observan exantemas petequiales o purpúricos en la deficiencia de proteína C o S, los trastornos plaquetarios (como púrpura trombocitopénica idiopática), la púrpura de Henoch-Schönlein, los trastornos del tejido conjuntivo, los exantemas medicamentosos y los traumatismos, incluidas las lesiones no accidentales. Los exantemas maculopapulosos no petequiales que desaparecen con la presión y que se observan en algunos casos de enfermedad meningocócica, especialmente en fases tempranas de la evolución, pueden ser confundidos al principio con un exantema de origen vírico.

TRATAMIENTO

Antibióticos

Debe comenzarse el tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente después de que se sospeche el diagnóstico de infección meningocócica invasiva y de que se hayan obtenido muestras para cultivos, utilizando una **cefalosporina de tercera generación** para cubrir los patógenos bacterianos más probables hasta que se haya confirmado el diagnóstico. En las regiones con una elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistente a β-lactámicos, se recomienda la adición empírica de **vancomicina** intravenosa (i.v.) (v. cap. 621.1) mientras se espera el resultado de las pruebas de identificación y sensibilidad bacterianas, aunque no es necesario en otras situaciones en las que la resistencia de los neumococos a las cefalosporinas es muy infrecuente (en estas situaciones se debe realizar una evaluación del riesgo de forma individualizada). Cuando ya se haya confirmado en el laboratorio el diagnóstico de enfermedad meningocócica sensible a β-lactámicos, algunos autores recomiendan cambiar a penicilina; sin embargo, aunque no haya datos de que la supervivencia sea diferente, hay datos escasos de un estudio que indican que, en la púrpura meningocócica, las lesiones cutáneas necróticas son menos frecuentes en niños tratados con ceftriaxona que en los que reciben penicilina. Además, puede ser coste-efectivo utilizar una dosis única diaria de ceftriaxona para el tratamiento de niños pequeños, y esta es la práctica recomendada actualmente en Reino Unido (tabla 218.2). No se han realizado

Tabla 218.2 Tratamiento de las infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS (h)	DOSIS MÁXIMA DIARIA	NOTAS
Penicilina G	i.m. o i.v.	300.000 U/kg/día	4-6	12-24 millones de U	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Ampicilina	i.m. o i.v.	200-400 mg/kg/día	6	6-12 g	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Cefotaxima	i.m. o i.v.	200-300 mg/kg/día	6-8	8-12 g	Recomendada en recién nacidos
Ceftriaxona	i.m. o i.v.	100 mg/kg/día	12-24	2-4 g	Tratamiento preferido en administración una o dos veces al día, puede reducir las complicaciones cutáneas
TRATAMIENTO ALTERNATIVO CUANDO EXISTA ALERGIA GRAVE A LOS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS					
Cloranfenicol*	i.v.	50-100 mg/kg/día	6	2-4 g	
Meropenem†	i.v.	60-120 mg/kg/día	8	1,5-6 g	

*Vigilar las concentraciones en sangre para evitar toxicidad.
†La incidencia de reactividad cruzada en adultos alérgicos a la penicilina es del 2-3%.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

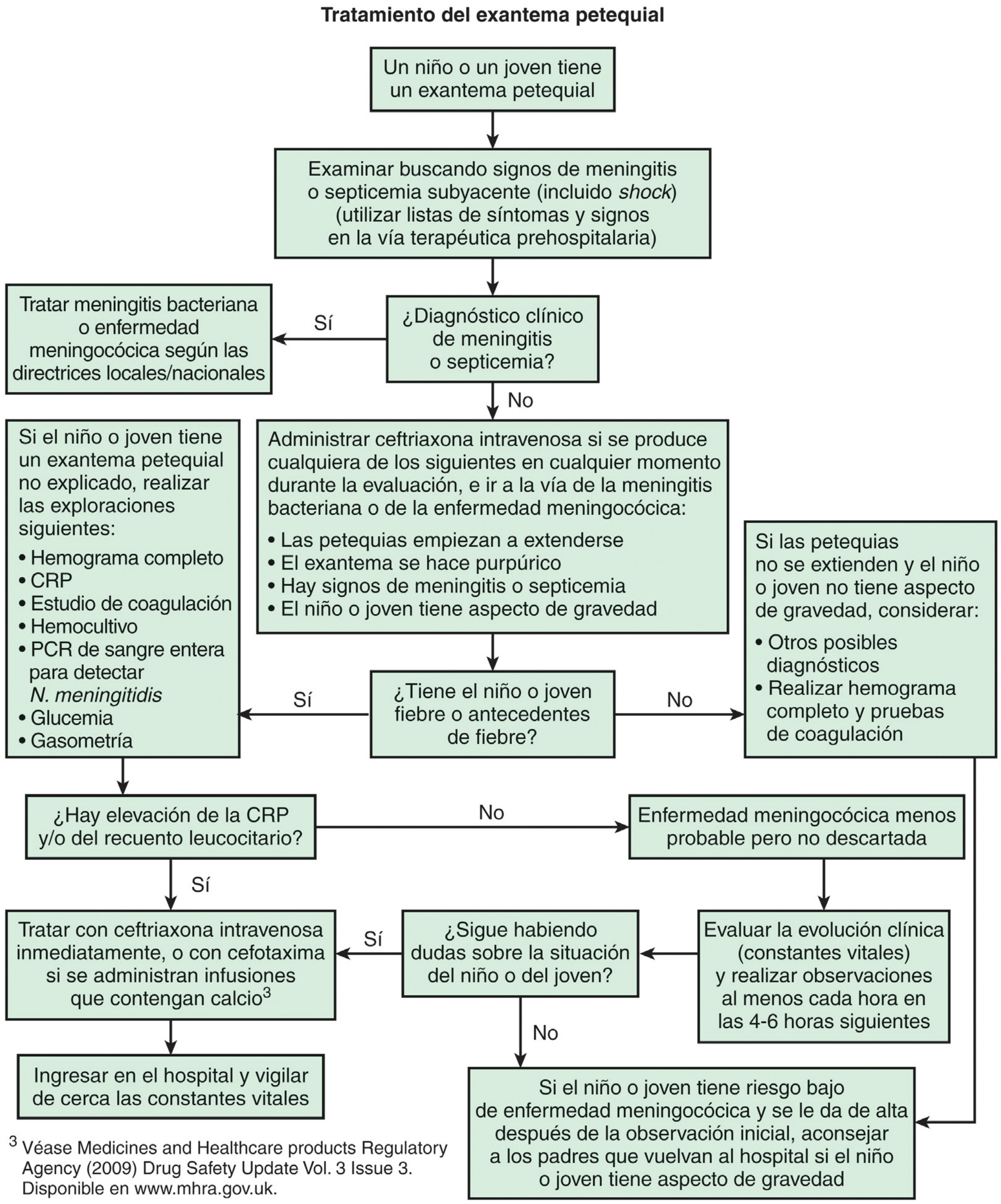

Fig. 218.5 Algoritmo de tratamiento del exantema petequial. CRP, proteína C reactiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. *(De National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care.* NICE clinical guidelines, *No. 102. London, 2010, RCOG Press.)*

estudios adecuados para investigar la duración óptima del tratamiento en niños, aunque suele mantenerse 5-7 días.

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas graves, aunque, con frecuencia, es difícil un diagnóstico precoz en ausencia de hallazgos cutáneos de tipo petequial o purpúrico. En niños que consultan con exantemas petequiales, el 1-10% puede tener enfermedad meningocócica subyacente, y se han establecido protocolos para asegurarse de que se identifique a estos pacientes sin exponer a un tratamiento antibiótico parenteral innecesario a más del 90% de los casos sin enfermedad meningocócica (fig. 218.5).

Se han detectado cepas de *N. meningitidis* con disminución de la sensibilidad a la penicilina (concentración mínima inhibitoria de penicilina de 0,1-1 mg/ml) en Europa, África, Canadá y EE.UU. (4% de los aislados en 2006). Se cree que la menor sensibilidad a la penicilina se debe, en parte, a alteraciones de la proteína de unión a penicilina 2, y no parece que afecte de modo adverso a la respuesta al tratamiento. En Francia se han descrito aislados con sensibilidad reducida a las cefalosporinas de tercera generación, pero el nivel de pérdida de sensibilidad no parece que afectará a los resultados terapéuticos cundo se usen estos antibióticos como tratamiento.

Tratamiento de soporte

A la mayoría de los niños con enfermedad meningocócica se les puede tratar con antibióticos y medidas de soporte sencillas, con las que mejorarán rápidamente. Sin embargo, con una tasa de mortalidad total del 5-10%, la prioridad en el inicio del tratamiento de los niños que consultan con enfermedad meningocócica es la identificación de las características potencialmente mortales de la enfermedad: *shock* y elevación de la PIC. El retraso en el inicio del tratamiento de soporte se asocia a mala evolución y, por ello, se han establecido protocolos para ayudar a los médicos en un abordaje escalonado (http://www.meningitis.org). En todos los niños que consultan con enfermedad meningocócica se debe evaluar la vía respiratoria, ya que podría estar en riesgo como consecuencia de la disminución del nivel de conciencia (aumento de la PIC en la meningitis o perfusión cerebral baja en el *shock*). En los pacientes con septicemia meningocócica, se debe administrar oxígeno suplementario para tratar la hipoxia, que se debe a edema pulmonar (por la fuga capilar), y algunos pacientes necesitarán intubación endotraqueal. En la hipovolemia, hace falta tanto reposición de volumen como soporte con inótropos para mantener el gasto cardiaco. Como la reposición continua de líquidos puede producir edema pulmonar, en el paciente que se mantenga

en estado de *shock* compensado después de una reposición de 40 ml/kg de líquidos se debe iniciar la intubación endotraqueal con ventilación para mejorar la oxigenación y reducir el trabajo de la respiración. En la septicemia meningocócica son frecuentes las alteraciones bioquímicas y hematológicas, y los protocolos recomiendan la anticipación, la evaluación y la corrección de las alteraciones de la glucosa, el potasio, el calcio, el magnesio, el fosfato, los factores de la coagulación y la anemia.

A los niños con meningitis meningocócica se les debe tratar de manera cauta con líquidos de mantenimiento (no se recomienda la restricción de líquidos y puede ser perjudicial), y en los que tengan elevación de la PIC se debe prestar mucha atención a las maniobras para mantener la perfusión cerebral. Si hay *shock* asociado a aumento de la PIC, el *shock* se debe corregir cuidadosamente para asegurar el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral.

Se han intentado muchos tratamientos complementarios en pacientes con septicemia meningocócica grave, aunque se han realizado ensayos aleatorizados y controlados (EAC) de pocos de ellos. No hay datos suficientes que permitan recomendar el uso de anticoagulantes o fibrinolíticos, oxigenación con membrana extracorpórea, plasmaféresis u oxígeno hiperbárico. En ensayos clínicos bien diseñados, un anticuerpo dirigido contra la endotoxina (HA1A) no produjo ninguna mejoría en niños con enfermedad meningocócica y, aunque inicialmente fue prometedora en la septicemia del adulto, la proteína C activada no fue útil en la septicemia pediátrica y se asoció a mayor riesgo de hemorragia. En un ensayo con poca potencia (criterio de valoración de supervivencia) se estudió una proteína recombinante bactericida que aumentaba la permeabilidad, y se vieron algunos efectos posiblemente beneficiosos en criterios de valoración secundarios (amputaciones, transfusiones, desenlace funcional), por lo que hacen falta estudios adicionales.

Aunque se aceptan los efectos beneficiosos de los **corticoides** como tratamiento complementario en la meningitis bacteriana pediátrica producida por *H. influenzae* de tipo b (Hib), no hay datos pediátricos que demuestren específicamente su utilidad en la meningitis meningocócica. Sin embargo, algunos autores extrapolan datos en animales, la experiencia con el Hib y datos convincentes de la meningitis en adultos, y recomiendan el uso de corticoides como tratamiento complementario en la meningitis meningocócica pediátrica, al mismo tiempo que la primera dosis de antibióticos o poco después. En la septicemia meningocócica no se deben utilizar habitualmente dosis terapéuticas de corticoides. Algunos intensivistas recomiendan el uso de dosis de restitución de corticoides en pacientes con *shock* séptico refractario al tratamiento, porque la septicemia grave producida por el meningococo se asocia a insuficiencia suprarrenal por necrosis o hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

COMPLICACIONES

Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones, como hemorragia suprarrenal, endoftalmitis, artritis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, neumonía, absceso pulmonar, peritonitis e infartos renales. Puede producirse insuficiencia renal con necesidad de diálisis por mecanismo prerrenal. Durante la infección meningocócica es frecuente la reactivación de una infección latente por el virus del herpes simple.

Puede haber vasculitis por inmunocomplejos con resolución espontánea, habitualmente en los primeros 10 días después del inicio de la enfermedad, y produce diversas manifestaciones como fiebre, exantema, artritis y, raras veces, iritis, pericarditis o carditis. La artritis puede ser monoarticular u oligoarticular; afecta a articulaciones grandes y se asocia a derrames estériles que responden a los antiinflamatorios no esteroideos. Como la mayoría de los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles el séptimo día de la estancia hospitalaria, la persistencia o la reaparición de la fiebre después de 5 días de tratamiento antibiótico justifica la evaluación para detectar complicaciones mediadas por inmunocomplejos.

La complicación más frecuente de la septicemia meningocócica aguda grave es el infarto cutáneo focal, que típicamente afecta a las extremidades inferiores y puede producir cicatrices importantes y precisar injerto cutáneo. La necrosis hística distal en la púrpura fulminante puede precisar la amputación (que se debe retrasar para permitir la delimitación de la zona) aproximadamente en el 2% de los supervivientes. La CID generalizada puede originar necrosis avascular de las epífisis y defectos metafisoepifisarios que causan alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías.

La secuela neurológica más frecuente de la meningitis es la hipoacusia, que aparece en un 5-10% de los niños. En los casos más graves, se puede producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que puede desencadenar un infarto cerebral. La meningitis meningocócica rara vez se complica con un derrame o empiema subdural o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes son la ataxia, las convulsiones, la ceguera, las parálisis de los pares craneales, la hemiparesia o la tetraparesia, y la hidrocefalia obstructiva (se presenta unas 3-4 semanas después del inicio de la enfermedad). Con frecuencia se describen complicaciones conductuales y psicosociales de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva es del 5-10%, con claras diferencias relacionadas con la edad del paciente y el genotipo del meningococo. La mayoría de los fallecimientos se producen en las 48 horas siguientes a la hospitalización en niños con meningococcemia. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el inicio son hipotermia o fiebre extrema, hipotensión o *shock,* púrpura fulminante, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia (incluida CID), acidosis y niveles séricos elevados de endotoxina y de TNF-α. La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso, junto con la ausencia de meningitis y una velocidad de sedimentación globular baja o normal, indican una progresión rápida y fulminante, así como un peor pronóstico.

Como la deficiencia del complemento es poco frecuente después de la infección por el grupo capsular B, es poco probable que la detección selectiva sea útil para detectar los casos producidos por este grupo, aunque algunas autoridades sanitarias recomiendan el cribado. Sin embargo, como la tercera parte o más de los casos de enfermedad están producidos por los grupos X, Y y W asociados aparentemente a deficiencia del complemento, es adecuado realizar pruebas de detección sistemática después de la infección por grupos capsulares distintos al B.

PREVENCIÓN

Prevención secundaria

Los contactos cercanos de un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección porque estas personas probablemente estén colonizadas por la cepa índice (hiperinvasiva). La profilaxis antibiótica debe ofrecerse tan pronto como sea posible a las personas que han estado expuestas directamente a las secreciones bucales de un paciente, para las cuales el riesgo puede ser 1.000 veces la incidencia de fondo en la población. Esto incluye los contactos en el hogar, los besos y los contactos familiares estrechos de los casos, además de los cuidados de puericultura y los contactos preescolares recientes en EE.UU. Hasta el 30% de los casos se producen en la primera semana, aunque el riesgo persiste hasta 1 año después de la presentación del caso índice. Aunque la profilaxis no es eficaz en la prevención de los casos secundarios, pueden producirse casos coprimarios en los días siguientes a la presentación del caso índice, y se debe evaluar cuidadosamente a los contactos si presentan síntomas. El consejo sobre el tratamiento de los contactos no próximos, como en guarderías, centros de día, escuelas u otras instituciones, varía de unos países a otros, porque el riesgo de un caso secundario en estas situaciones es bajo y la opinión sobre la evaluación del riesgo es variable. La **ceftriaxona** y el **ciprofloxacino** son los fármacos más eficaces para la profilaxis, y este último es el fármaco de elección en algunos pacientes. La **rifampicina** se utiliza mucho, aunque no consigue erradicar la colonización en el 15% de los casos (tabla 218.3). No se recomienda la profilaxis de rutina al personal médico, a menos que haya tenido un contacto estrecho con aerosoles de secreciones respiratorias, como puede ser en las maniobras de reanimación boca a boca, en una intubación o en las maniobras de aspiración, antes o en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico del caso índice.

Ni el tratamiento con penicilina ni el tratamiento con ampicilina erradican el estado de portador nasofaríngeo, y no se deben utilizar sistemáticamente para la profilaxis. Los pacientes con infección meningocócica tratados únicamente con penicilina o ampicilina tienen, por tanto, riesgo de recurrencia y de transmisión a un contacto cercano, y deben recibir profilaxis antimicrobiana con uno de los fármacos que se señalan en la tabla 218.3 antes de ser dados de alta. Se prefiere utilizar ceftriaxona para *tratar* el caso índice, en cuyo caso no es necesaria una profilaxis adicional. Se deben observar las precauciones de transmisión de infecciones tipo gotitas en los pacientes hospitalizados durante 24 horas después del comienzo del tratamiento efectivo. Todos los casos de enfermedad meningocócica probables o confirmados deben declararse a los organismos sanitarios competentes, de acuerdo con la legislación nacional o regional.

También se debe vacunar a los contactos cercanos de los casos para reducir aún más el riesgo de infección secundaria, tal y como se describe a continuación.

Vacunación

Desde la década de 1960 se dispone de *vacunas contra el polisacárido* meningocócico solo, que contienen polisacáridos capsulares de los grupos A + C o de los grupos A, C, W e Y, y se han utilizado para el control de brotes y epidemias y en grupos de alto riesgo. Sin embargo, estas vacunas polisacáridas son poco inmunogénicas en lactantes, no inducen memoria inmunitaria y se asocian a *hiporrespuesta inmunitaria* (reducción de la respuesta a dosis futuras del polisacárido). Las vacunas con polisacárido solo han sido supe-

Tabla 218.3 Profilaxis antibiótica para prevenir la infección por *Neisseria meningitidis**

EDAD	DOSIS	DURACIÓN	EFICACIA
Rifampicina†			
Lactantes <1 mes	5 mg/kg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	
Niños ≥1 mes	10 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo: 600 mg)	2 días (4 dosis)	90-95%
Adultos	600 mg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	90-95%
Ceftriaxona			
Niños <15 años	125 mg i.m.	1 dosis	90-95%
Niños ≥15 años	250 mg i.m.	1 dosis	90-95%
Ciprofloxacino			
Niños ≥1 mes†‡	20 mg/kg v.o. (máximo: 500 mg)	1 dosis	90-95%
Azitromicina (no recomendada de rutina)			
Todas las edades	10 mg/kg v.o. (máx. 500 g)	1 dosis	90%

*Recomendada para los contactos en el hogar y los contactos en los que ha habido besos. En EE.UU., se recomienda la quimioprofilaxis para:
- Contacto en el hogar, especialmente niños menores de 2 años.
- Contacto en guarderías o escuelas de preescolar, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice mediante besos o cepillos de dientes y utensilios de comida compartidos, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Reanimación con respiración boca a boca o contacto no protegido durante la intubación endotraqueal en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Han dormido con frecuencia en el mismo lugar que el paciente índice en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante vuelos en líneas aéreas de más de 8 horas de duración.

†No recomendado en embarazadas (ceftriaxona es el fármaco de elección).
‡No recomendado sistemáticamente en personas menores de 18 años; utilizar solo si no se han identificado en la comunidad cepas de *N. meningitidis* resistentes a quinolonas.
i.m., intramuscular; v.o., vía oral.

radas por las *vacunas conjugadas* con proteínas-polisacárido meningocócico, que generalmente son más inmunogénicas que los polisacáridos solos, son inmunogénicas desde las primeras fases de la lactancia, inducen memoria inmunitaria y no se asocian a hiporrespuesta. Las vacunas conjugadas contienen polisacáridos meningocócicos que se conjugan químicamente con una proteína transportadora. En diversas vacunas conjugadas meningocócicas se utilizan tres proteínas transportadoras: los toxoides tetánico y diftérico y la toxina diftérica mutante CRM197. Sin embargo, aunque actualmente se debe considerar que las vacunas con polisacárido solo son redundantes en la mayoría de los países industrializados en los que se dispone de las vacunas conjugadas de nueva generación, siguen siendo útiles en algunas regiones en las que todavía no se dispone de vacunas conjugadas.

La primera vacuna meningocócica conjugada que se utilizó era una vacuna conjugada meningocócica monovalente contra el grupo capsular C **(MenC),** que se administró en Reino Unido en 1999 a todos los niños y jóvenes menores de 19 años en una campaña de «repesca» masiva, antes de su introducción en el calendario sistemático de vacunaciones del lactante. La vacuna MenC ha sido muy eficaz (más del 95%) en el control de la enfermedad mediante la protección directa de la población vacunada y la inducción de inmunidad de grupo, lo que protege a la población general. La *inmunidad de grupo* se induce mediante el efecto de las vacunas conjugadas sobre la colonización, la reducción del estado de portador y el bloqueo de la transmisión de los meningococos entre adolescentes y adultos jóvenes. Las vacunas monovalentes MenC se utilizan actualmente mucho en los países industrializados de Europa occidental, Canadá y Australia, en los que la enfermedad producida por meningococos del grupo capsular C prácticamente ha desaparecido. Sin embargo, en estudios epidemiológicos, se ha visto que las concentraciones de anticuerpos disminuyen a lo largo del tiempo, especialmente después de la vacunación de lactantes, y actualmente se recomiendan dosis de refuerzo durante la adolescencia para mantener la inmunidad individual y poblacional.

Las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, Y y W **(MenACWY)** han estado disponibles desde 2005 y actualmente se utilizan de forma sistemática en adolescentes en EE.UU., y como única dosis de «refuerzo» en adolescentes en algunos países que habían establecido programas de vacunación de lactantes con MenC hace más de una década. Se introdujo inicialmente en EE.UU. como una única dosis a los 11 años de edad, aunque las preocupaciones por la desaparición progresiva de la inmunidad llevaron a la adopción de una segunda dosis. Las descripciones iniciales sobre la eficacia (más del 80%) de MenACWY en el programa estadounidense indican que estas vacunas probablemente permiten controlar la enfermedad producida por los grupos capsulares C, W e Y (el grupo capsular A es poco importante en la actualidad), aunque el programa ha tardado cierto tiempo en aplicarse por completo. A medida que crezca la población de lactantes y adultos jóvenes inmunizados en EE.UU., es probable que los efectos de estas vacunas sobre el estado de portador del meningococo reduzcan la enfermedad en otros segmentos de la población mediante inmunidad de grupo, suponiendo que la dinámica de transmisión de los meningococos Y y W sea la misma que la del grupo capsular C. Aunque actualmente no se recomienda el uso sistemático de las vacunas MenACWY a una edad más temprana en EE.UU., a la vista de la baja incidencia de enfermedad producida por estos grupos capsulares en lactantes, pueden ofrecer una protección más amplia en los países que ya utilizan vacunas MenC en programas en lactantes. Otras vacunas combinadas que contienen diversos conjugados, como Hib-MenC (se utiliza en Reino Unido como refuerzo a los 12 meses) y Hib-MenCY, pueden ser importantes para ampliar la protección más allá de MenC en fases tempranas de la vida. En la tabla 218.4 se resumen las recomendaciones actuales del programa estadounidense.

Las personas con riesgo elevado de enfermedad meningocócica, como las que tienen deficiencia del complemento y los viajeros a regiones en las que hay riesgo de enfermedad meningocócica epidémica producida por A o W, deben recibir MenACWY (en la tabla 218.4 se señalan las recomendaciones de uso en EE.UU.). El riesgo de enfermedad en los contactos cercanos de los casos de enfermedad producidos por los grupos capsulares de la vacuna puede reducirse aún más si se les ofrece MenACWY, además de profilaxis antimicrobiana. No se ha confirmado la posible asociación entre el toxoide diftérico y el síndrome de Guillain-Barré, que planteó preocupaciones poco después de que se utilizara esta vacuna por primera vez en EE.UU.

Se ha desarrollado una vacuna conjugada meningocócica frente al grupo capsular A **(MenA),** para su uso en el cinturón de la meningitis del África subsahariana, y su aplicación en 2010 mediante vacunación en masa ya parece haber interrumpido la enfermedad producida por este grupo. Desde su introducción, se ha vacunado a más de 235 millones de personas.

Como se ha señalado anteriormente, la mayor parte de la enfermedad en lactantes en la mayoría de los países industrializados está producida por *meningococos portadores de polisacárido del grupo B.* Esta cápsula de polisacárido tiene identidad química con antígenos proteicos glucosilados del feto humano; como autoantígeno, no es inmunogénica en seres humanos y plantea el riesgo teórico de inducción de autoinmunidad. Por tanto, el desarrollo de la vacuna se ha centrado en antígenos proteicos subcapsulares. En varios países (como Cuba, Noruega y Nueva Zelanda) se han controlado con éxito epidemias por el grupo capsular B inmunizando con vacunas de vesículas de la membrana externa individualizadas, preparadas con vesículas de la membrana externa obtenidas de las correspondientes cepas epidémicas. La principal limitación de las vacunas de vesículas de membrana externa es que las respuestas humorales bactericidas inducidas con la vacunación están limitadas a la cepa de la vacuna, porque la respuesta está dirigida, en gran medida, contra la proteína PorA homóloga (serosubtipo) y, por tanto, no se considera su uso en situaciones endémicas, como ocurre en EE.UU. y en la mayor parte de los demás países industrializados.

En la última década se han desarrollado abordajes prometedores para la prevención de la enfermedad por el grupo capsular B. En EE.UU., se autorizó en 2014 una vacuna que se desarrolló para la vacunación de adolescentes y contiene dos variantes de la proteína de unión al factor H (**2fHbp;** vacuna Pfizer); parece ser muy inmunogénica en la población tratada, e induce anticuerpos bactericidas contra un panel de cepas con variantes fHbp. Actualmente se recomienda su uso en grupos de alto riesgo durante las epidemias (v. tabla 218.4). La proteína de unión al factor H parece ser un importante determinante de virulencia que facilita la supervivencia de los meningococos en la sangre, y se expresa en prácticamente todas las cepas.

Hay otra vacuna meningocócica de cuatro componentes, **4CMenB** (Bexsero, vacuna GSK), que ha sido autorizada en Europa y en Norteamérica y está disponible en otras diversas regiones. Esta vacuna contiene una vesícula de la membrana externa (derivada de la cepa causante del brote Nueva Zelanda) y tres proteínas recombinantes: una variante única de la proteína de unión al factor H, la adhesina A de neisserias y el antígeno de neisseria de

Tabla 218.4 Recomendaciones para la vacunación meningocócica (EE.UU., 2017)

POBLACIÓN GENERAL			
<2 AÑOS	**2-10 AÑOS**	**11-18 AÑOS**	**19-55 AÑOS**
No recomendada	No recomendada	Una dosis única de MenACWY-D o MenACWY-CRM a los 11-12 años de edad, con un recuerdo a los 16 años	No recomendada
POBLACIONES ESPECIALES CON MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA			
FACTOR DE RIESGO	**2-18 MESES**	**7-23 MESES**	**2-55 AÑOS**†
Deficiencias persistentes del complemento, asplenia funcional o anatómica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D (no indicada en asplenia anatómica o funcional‡)) a la edad de 9 y 12 meses*†	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas*§ y MenB (2 dosis de 4CmenB o 3 dosis de 2fHbp)†
En riesgo durante un brote comunitario con un grupo capsular cubierto por la vacuna relevante	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a la edad de 9 y 12 meses†	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D MenB (2 dosis de 4CMenB o 3 dosis de 2fHbp), dependiendo del grupo capsular asociado al brote epidémico†
Viaje o residencia en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a los 9 y 12 meses (puede reducirse a 8 semanas si se requiere por motivos de viaje)*†	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D*†
Tiene VIH	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM o 2 dosis de MenACWY-D a los 9-23 meses, separadas entre sí 12 semanas*†	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas*†‖
Otros factores de riesgo	—	—	1 dosis de MenACWY

*Recuerdo cada 5 años si se mantiene el riesgo (tras 3 años y <7 años de edad).
†Asumiendo que no estaba vacunado previamente.
‡Debido al elevado riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, no se debe vacunar antes de los 2 años de edad con MenACWY-D a los niños con asplenia funcional o anatómica para evitar la interferencia con la respuesta inmunitaria a la vacuna conjugada neumocócica (PCV).
§Si se usa MenACWY-D, se debe administrar al menos 4 semanas después de finalizar todas las dosis de PCV.
‖Por ejemplo, personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana. El Gobierno de Arabia Saudí también requiere la vacunación a todos los que peregrinan a La Meca durante el Hajj anual.
Adaptada de https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html.

unión a heparina. En ensayos clínicos, la vacuna 4CMenB indujo anticuerpos bactericidas frente a cepas que contenían los antígenos de la vacuna en lactantes, niños pequeños y adolescentes. La vacuna parece tener un perfil de seguridad en general favorable, aunque es frecuente que induzca fiebre en lactantes y dolor en el punto de inyección en otros grupos de edad. Se ha utilizado esta vacuna para controlar brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular B en universidades de EE.UU. y Canadá, y en la enfermedad hiperendémica en Quebec, Canadá. Las recomendaciones actuales se resumen en la tabla 218.4. En 2014 se recomendó su uso sistemático en el programa de vacunación de lactantes en Reino Unido, y se extendió su uso en 2015. Los datos preliminares indican una eficacia del 82,9% contra la enfermedad meningocócica capsular B tras dos dosis a los 2 y 4 meses de edad, pero se espera que la eficacia sea más elevada contra cepas diana de los antígenos vacunales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 219

Neisseria gonorrhoeae (gonococo)

Katherine Hsu, Sanjay Ram y Toni Darville

Neisseria gonorrhoeae es el agente causal de la **gonorrea,** una infección de las mucosas del aparato genitourinario, y de la mucosa del recto, la orofaringe y la conjuntiva. De las enfermedades transmisibles que se declaran a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU., el número de casos de gonorrea, transmitida por contacto sexual o vía perinatal, ocupa el segundo puesto, solo superada por las infecciones debidas a clamidias. Esta elevada prevalencia y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos son las causas de la elevada morbilidad de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

N. gonorrhoeae es un diplococo gramnegativo, aerobio, sin movilidad, no formador de esporas y con superficies adyacentes aplanadas. El crecimiento óptimo tiene lugar a 35-37 °C y a un pH de 7,2-7,6, en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. La muestra se debe inocular de inmediato en un medio de transporte especializado o en el medio de Thayer-Martin modificado, húmedo y fresco, ya que los gonococos no toleran la desecación. El medio de Thayer-Martin contiene agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la flora saprofita, más resistente, presente en las muestras clínicas de mucosas y que podría invadir e impedir el crecimiento del gonococo. La identificación de presunción se puede basar en el aspecto de las colonias, en el aspecto de la tinción de Gram y en la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* porque fermentan la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa ni la lactosa. Se pueden observar diplococos gramnegativos en el material infectado, a menudo en el interior de los leucocitos polimorfonucleares (PMN).

Como todas las bacterias gramnegativas, *N. gonorrhoeae* posee una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática interna, una capa intermedia de peptidoglucano y una membrana externa. La membrana externa contiene **lipooligosacáridos** (**LOS,** también llamados **endotoxinas**), fosfolípidos y diversas proteínas que contribuyen a la adherencia celular, a la invasión tisular y a la resistencia frente a las defensas del huésped. Los dos sistemas principales que se empleaban para caracterizar las distintas cepas de gonococo son el auxotipo y el serotipo. El **auxotipo** se basa en los requerimientos, genéticamente estables de las cepas, de nutrientes específicos o de cofactores que condicionan el crecimiento de las bacterias en distintos medios definidos por su composición química. Los sistemas de **serotipificación** se basaban en anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra una proteína porina, denominada **PorB** (antes llamada proteína I o PorI), una proteína trimérica de la membrana externa que conforma gran parte

de la estructura de la cubierta del gonococo. Se postula que los cambios en las proteínas PorB en la comunidad son el resultado, al menos en parte, de la presión de selección inmunitaria. Los métodos de tipificación basados en ADN han sustituido a la serotipificación y la auxotipificación. Los métodos más antiguos de tipificación en gel basado en ADN que incluyen el análisis del ADN genómico o ARNr (ribotipificación) por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) o la tipificación de genes codificantes de la proteína *opa* eran muy laboriosos y, a menudo, no discriminaban con precisión entre las diferentes cepas. Los métodos que se usan en la actualidad son la tipificación secuencial multiantígeno de *N. gonorrhoeae* **(NG-MAST),** que examina las secuencias de los fragmentos variables internos de dos genes muy polimórficos de *N. gonorrhoeae* (*porB* que codifica PorB y *tbpB* que codifica la subunidad B de la proteína de unión a la transferrina); y la técnica de tipificación multilocus de secuencias **(MLST),** que analiza las secuencias de siete genes de mantenimiento cromosómicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde que la gonorrea pasó a ser una enfermedad de declaración obligatoria en 1944, en EE.UU. las tasas han variado desde un pico histórico en 1975 de 467,7 casos por 100.000 habitantes hasta un mínimo histórico en 2009 de 98,1 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, las tasas han aumentado casi cada año desde 2009, con un total de 555.608 casos y una tasa de 171,9/100.000 reportados en 2017. Las tasas de gonorrea reportadas son más elevadas en el sur (194/100.000); en los adultos jóvenes de 20-24 años (684,8 casos por 100.000 mujeres de entre 20-24 años; 705,2 casos por 100.000 hombres de entre 20-24 años); en los hombres (169,7/100.000 hombres frente a 120,4/100.000 mujeres); y en las personas de raza negra (548,1/100.000 frente a 66,4/100.000 en blancos). Durante el periodo 2013-2017, la tasa en hombres aumentó un 86,3%, y en mujeres un 39,4%, lo que sugiere o bien un aumento de la transmisión o bien una mejora en la detección de la enfermedad (p. ej., con el cribado extragenital) entre la población gay, bisexual u otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

Se usan los métodos de tipificación molecular (NG-MAST, MLST) para analizar la extensión de las cepas individuales de *N. gonorrhoeae* en una comunidad. El mantenimiento y la extensión posterior de las infecciones gonocócicas en una comunidad persisten por la transmisión continuada desde individuos asintomáticos y por la existencia de un grupo central de **riesgo elevado, hiperendémico,** como los trabajadores del sexo, los HSH o los adolescentes promiscuos. Esta última observación refleja que la mayoría de las personas con gonorrea interrumpen su actividad sexual y buscan asistencia médica, a menos que, por necesidades económicas u otros factores (p. ej., drogadicción), mantengan sus hábitos sexuales. Por tanto, muchos transmisores centrales pertenecen a un subgrupo de personas infectadas asintomáticas o que, ignorando sus síntomas, continúan siendo sexualmente activos. Esto subraya la importancia de buscar y tratar a los contactos sexuales de las personas infectadas que solicitan asistencia médica. La práctica de **sexo oral** juega un papel en el mantenimiento de la gonorrea en los HSH, ya que proporciona un núcleo de infecciones faríngeas asintomáticas no tratadas y puede ser el origen de hasta un tercio de las uretritis gonocócicas sintomáticas en los HSH.

La infección gonocócica en los recién nacidos suele ocurrir por exposición en el parto al exudado infectado del cuello uterino materno. La infección aguda comienza 2-5 días después del parto. La incidencia de la infección neonatal depende de la prevalencia de la infección gonocócica en las mujeres embarazadas, de la búsqueda y la detección de infección gonocócica en la etapa prenatal y de la profilaxis oftálmica neonatal.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

N. gonorrhoeae infecta principalmente los epitelios cilíndricos, ya que los epitelios escamosos estratificados son relativamente resistentes a la invasión. La invasión de las mucosas por los gonococos desencadena una inflamación local que da lugar a un exudado purulento de leucocitos PMN, suero y epitelio descamado. El LOS gonocócico (endotoxina) tiene un efecto citotóxico directo, lo que paraliza el movimiento de los cilios mucosos y provoca la pérdida de las células epiteliales ciliadas. Se cree que la citotoxicidad de las infecciones gonocócicas se encuentra mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF) y por otras citocinas. El LOS activa el complemento, lo que también contribuye a la respuesta inflamatoria aguda.

Los gonococos pueden ascender por el aparato genitourinario y producir uretritis o epididimitis en los hombres pospuberales, y endometritis aguda, salpingitis y peritonitis, que en conjunto forman la denominada **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda,** en las mujeres pospuberales. La **perihepatitis** (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) se produce tras la diseminación peritoneal desde las trompas de Falopio hasta la cápsula hepática. Los gonococos, tras invadir los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, pueden producir una linfadenopatía inguinal, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales o periprostáticos, o bien una **infección gonocócica diseminada** (IGD).

Varios factores de virulencia del gonococo y del estado inmunitario del huésped influyen en la penetración de las barreras mucosas y las posteriores manifestaciones de la infección local y sistémica. La presión selectiva de las distintas mucosas probablemente cause los cambios en la membrana externa del microorganismo, entre los que se incluyen la expresión de distintas variantes de fimbrias, proteínas de opacidad (Opa, antes proteína II) y LOS. Estas variaciones pueden aumentar la adhesividad del gonococo, su capacidad invasiva, su poder de replicación y la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Para que la infección tenga lugar, los gonococos deben adherirse primero a las células del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de unas estructuras filamentosas compuestas por proteínas, denominadas fimbrias, que se extienden a partir de la pared celular. Las fimbrias sufren variaciones antigénicas de alta frecuencia que contribuyen a la defensa del gonococo frente a la respuesta inmunitaria del huésped y proporcionan ligandos específicos para unirse a diversos receptores celulares. Las proteínas de opacidad, que en la mayor parte de los casos confieren un aspecto opaco a las colonias, también actúan como ligandos de miembros de la familia de moléculas de adhesión relacionadas con el antígeno carcinoembrionario **(CEACAM)** o de proteoglucanos heparán sulfato (HSPG), que favorecen la adherencia a las células del ser humano. En las mujeres, las interacciones entre el receptor de complemento (CR3) de las células epiteliales cervicales e iC3b, fimbrias y PorB en la superficie gonocócica facilita la entrada celular de los gonococos. En cambio, en los hombres, la interacción entre los LOS y el receptor asialogicoproteico (ASGP-R) permite la entrada de los gonococos en las células del epitelio uretral. Los gonococos que expresan determinadas proteínas Opa se adhieren a CEACAM3 y son fagocitados por los neutrófilos humanos en ausencia de suero. La interacción de Opa con CEACAM1 en los linfocitos $CD4^{+}T$ puede suprimir su activación y proliferación y contribuir a la inmunosupresión asociada a la gonorrea. Una proteasa IgA gonocócica inactiva IgA_1 al romper la molécula en la región bisagra, contribuyendo a la colonización o invasión de las superficies de la mucosa del huésped.

Otras variaciones fenotípicas que tienen lugar como respuesta a las condiciones adversas del medio también contribuyen a la capacidad de producir infecciones del gonococo. Entre estas variaciones se incluyen las proteínas quelantes del hierro que se fijan a la transferrina o a la lactoferrina, ciertas proteínas que se expresan en condiciones anaerobias y proteínas que son sintetizadas en respuesta al contacto con las células epiteliales. Los gonococos pueden crecer *in vivo* en condiciones anaerobias o en ambientes con una falta relativa de hierro.

Aproximadamente 24 horas después de la unión, la célula epitelial sufre una invaginación de su superficie y engloba al gonococo en el interior de una vacuola fagocítica. Se cree que este fenómeno está mediado por la inserción de la proteína PorB de la membrana externa del gonococo en el interior de la célula huésped y la posterior alteración de la permeabilidad de la membrana celular. A continuación, las vacuolas fagocíticas liberan gonococos al espacio subepitelial por medio de exocitosis. Los microorganismos viables pueden producir entonces formas locales de enfermedad gonocócica (salpingitis) o bien diseminarse al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos.

Las IgG e IgM séricas dirigidas contra las proteínas del gonococo y los LOS activan el complemento. Los gonococos han desarrollado diversos mecanismos para amortiguar la activación del complemento. Un ejemplo es barrer el ácido citidina monofosfato-*N*-acetilneuramínico (CMP-Neu5Ac, la molécula donante de ácido siálico) salilando su LOS, lo que reduce la unión de los anticuerpos bactericidas y, simultáneamente, potencia la unión de un inhibidor del complemento llamado **factor H** (FH). Esta propiedad se suele perder en los subcultivos con medio que no contiene CMP-Neu5Ac, por lo que se llama «resistencia sérica inestable». Por el contrario, la «resistencia sérica permanente» (resistencia al complemento independientemente del salilado de LOS) se suele observar en gonococos que expresan proteínas porinas particulares (la mayoría de PorB.1As y algunas PorB.1Bs), lo que facilita su unión a inhibidores del complemento como FH o la proteína de unión C4b (C4BP). Estas cepas se suelen asociar a enfermedad diseminada. *N. gonorrhoeae* disminuye la eficacia del complemento y altera las respuestas inflamatorias tras infecciones en el ser humano. Las cepas que se asocian con la IGD, por lo general, son «estables» al suero normal (son resistentes al suero, muestran menos depósito de C3b en su superficie), inactivan más rápidamente C3b, producen menos C5a y dan lugar a una menor respuesta inflamatoria local. Las cepas causantes de la EIP son sensibles al suero, depositan más C3b en su superficie, inactivan C3b más lentamente, producen más C5a y desencadenan una mayor respuesta inflamatoria local. Los anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína modificable por reducción **(Rmp)** gonocócica bloquean la destrucción de *N. gonorrhoeae* mediada por

el complemento. Los anticuerpos bloqueantes anti-Rmp pueden presentar especificidad frente a ciertas secuencias de las proteínas de la membrana externa (p. ej., OmpA) comunes con otras especies de *Neisseria* o de Enterobacteriaceae, o pueden dirigirse a secuencias específicas del bucle de cisteína de la secuencia Rmp proximal a la región OmpA compartida. Los anticuerpos preexistentes dirigidos contra la Rmp facilitan la transmisión de la infección gonocócica en las mujeres expuestas; la Rmp se encuentra muy conservada en *N. gonorrhoeae,* y una de sus funciones puede ser bloquear las defensas de las mucosas. Los mecanismos de adaptación de los gonococos, como la sialilación de los LOS, el aumento de producción de catalasa y las variaciones de la expresión de las proteínas de superficie, parecen importantes para evitar ser destruidos por los neutrófilos.

Ciertos factores del huésped influyen sobre la incidencia y las manifestaciones de la infección gonocócica. Las niñas prepuberales son susceptibles de contraer vulvovaginitis y, muy rara vez, padecen salpingitis. *N. gonorrhoeae* infecta epitelios no queratinizados, y el delgado epitelio vaginal, no queratinizado, junto con el pH alcalino de la secreción mucosa vaginal, predisponen a este grupo de edad a padecer infecciones del aparato genital inferior. La queratinización del epitelio vaginal inducida por estrógenos que se ve en recién nacidas y en mujeres maduras favorece la resistencia frente a la infección. Las mujeres pospuberales son más susceptibles de padecer salpingitis, especialmente en la menstruación, cuando la menor actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio facilitan el paso de los gonococos a la porción superior del aparato reproductor.

Las poblaciones con riesgo de padecer una IGD son los portadores asintomáticos; los neonatos; las mujeres durante la menstruación, el embarazo y el puerperio; los HSH y los huéspedes con defectos en el complemento. El estado de portador asintomático implica el fracaso del sistema inmunitario del huésped en el reconocimiento del gonococo como un patógeno o muestra la capacidad del gonococo para evitar ser destruido. La **colonización faríngea** es un factor de riesgo de sufrir una IGD. El porcentaje elevado de infecciones asintomáticas en la gonorrea faríngea puede justificar este fenómeno. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir IGD en la menstruación, el embarazo y el puerperio, tal vez por la mayor descamación del epitelio endocervical y por la menor actividad bactericida de la peroxidasa del moco cervical durante estos periodos. Se cree que la ausencia de anticuerpos IgM bactericidas en los neonatos es la causa de la mayor susceptibilidad de los neonatos a la IGD. Los pacientes con deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de padecer episodios recurrentes de IGD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de presentaciones clínicas de la gonorrea puede variar desde un estado de portador asintomático hasta la infección sistémica diseminada, pasando por las características infecciones mucosas localizadas (v. cap. 146).

Gonorrea asintomática

La incidencia de la gonorrea asintomática en los niños no ha sido determinada. Se han aislado gonococos de la orofaringe de niños de corta edad que han sufrido abusos sexuales por parte de un contacto masculino; no suelen cursar con síntomas orofaríngeos. La mayor parte de las infecciones del aparato genital son sintomáticas en los niños. Sin embargo, hasta el 80% de las mujeres sexualmente maduras con infecciones gonocócicas urogenitales se encuentran asintomáticas en poblaciones donde la mayor parte de las infecciones se detectan a través de pruebas de detección selectiva u otro tipo de tácticas para descubrir nuevos casos. Esta situación contrasta con la de los hombres, que son asintomáticos solo en el 10% de los casos. El 26-68% de las mujeres con infección urogenital son portadoras rectales asintomáticas de *N. gonorrhoeae.* La mayor parte de las personas con resultados positivos en los cultivos rectales se encuentran asintomáticas. La mayoría de las infecciones faríngeas gonocócicas cursa de modo asintomático, aunque rara vez puede darse **faringoamigdalitis** o **linfadenopatía cervical agudas.** La gonorrea faríngea se adquiere fácilmente mediante la felación y puede ser el origen de una proporción significativa de gonorrea uretral en los HSH. Está aumentando la prevalencia de la gonorrea faríngea, sobre todo entre adolescentes y adultos jóvenes, y se asocia con un aumento global de la prevalencia de las prácticas de sexo oral.

Gonorrea no complicada localizada

La gonorrea genital tiene un periodo de incubación de 2-5 días en los hombres y de 5-10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en la uretra masculina, en la vulva y la vagina de las mujeres prepuberales y en el cérvix de las mujeres pospuberales. La oftalmitis neonatal se produce en ambos sexos.

La **uretritis** suele caracterizarse por una secreción purulenta y disuria sin tenesmo vesical ni polaquiuria. La uretritis masculina no tratada cura espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema peneano, linfangitis, prostatitis o vesiculitis seminal. En la secreción purulenta se encuentran diplococos intracelulares gramnegativos. En los HSH, la mucosa rectal puede infectarse tras el sexo anal receptivo. Los síntomas van desde secreción mucopurulenta indolora y escaso sangrado rectal hasta proctitis evidente con dolor rectal y tenesmo.

En las niñas prepuberales, la **vulvovaginitis** se suele caracterizar por una secreción vaginal purulenta y una vulva inflamada, eritematosa, dolorosa y excoriada. Puede existir disuria. Debe sospecharse infección gonocócica en toda joven con descarga vaginal, incluso cuando no se sospeche que exista abuso sexual; el abuso sexual sí debe sospecharse en los casos de infección gonocócica en niños prepúberes fuera del periodo neonatal. En las mujeres pospuberales, la uretritis y la cervicitis gonocócicas sintomáticas se caracterizan por secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia. El cuello uterino puede estar inflamado y sensible. En la gonorrea urogenital limitada al tracto genital inferior no se produce una exacerbación del dolor con los movimientos del cuello uterino, y los anejos tampoco son dolorosos a la palpación. Se puede observar secreción purulenta que puede provenir de la uretra o de los conductos de la glándula de Bartolino. La gonorrea rectal es, a menudo, asintomática, pero puede causar proctitis, caracterizada por secreción anal, prurito, hemorragia, dolor, tenesmo rectal y estreñimiento. La gonorrea rectal asintomática no siempre se debe a coito anal; en ocasiones, puede representar una translocación de secreciones infectadas desde la infección cervicovaginal.

La **oftalmitis** gonocócica puede ser unilateral o bilateral y puede ocurrir en cualquier grupo de edad tras la inoculación ocular con secreciones infectadas. La **oftalmía neonatal** debida a *N. gonorrhoeae* suele aparecer 1-4 días después del parto (v. cap. 652). La infección ocular en pacientes más mayores se produce tras inoculación o autoinoculación de una infección genital. Comienza con una inflamación moderada y una secreción serosanguinolenta. En 24 horas, la secreción es purulenta y espesa y se produce edema a tensión de los párpados, con quemosis importante. Si no se instaura un tratamiento precoz puede haber ulceración con perforación corneal, que puede llegar a causar ceguera.

Infección gonocócica diseminada

La diseminación hematógena se produce en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, y con más frecuencia después de una infección primaria asintomática que de una infección sintomática. Antes, la mayor parte de los casos ocurría en mujeres, con síntomas que comienzan 7-30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación en casi la mitad de los casos; ahora las series de casos más recientes describen más casos en hombres que en mujeres. Las manifestaciones más frecuentes son artralgia asimétrica, lesiones cutáneas en zonas acras de tipo pustuloso o petequial, tenosinovitis, artritis supurativa y, con menor frecuencia, carditis, meningitis y osteomielitis. El síntoma inicial más frecuente es una instauración aguda de **poliartralgia con fiebre.** Solo un 25% de los pacientes presenta lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes niega sufrir síntomas genitourinarios, aunque los cultivos genitourinarios confirman la infección primaria de la mucosa. Los resultados de aproximadamente el 80-90% de los cultivos de las secreciones del cuello uterino son positivos en las mujeres con IGD. En los hombres, los resultados de los cultivos uretrales son positivos en el 50-60% de los casos, los de los cultivos faríngeos en el 10-20% y los de los rectales en el 15%.

La IGD se ha clasificado en dos síndromes clínicos que poseen algunas características en común. El más frecuente es el **síndrome tenosinovitis-dermatitis,** caracterizado por escalofríos, fiebre, lesiones cutáneas y poliartralgias que afectan principalmente a muñecas, manos y dedos. Los resultados de los hemocultivos son positivos aproximadamente en el 30-40% de los casos, mientras que los cultivos del líquido sinovial son casi siempre negativos. En el **síndrome de la artritis supurativa,** los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y resulta más habitual la artritis monoarticular, que suele afectar a la rodilla. La infección monoarticular puede encontrarse precedida de una fase de afectación poliarticular. En los casos de afectación monoarticular, los cultivos del líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 45-55% de los casos, y el análisis del líquido sinovial es indicativo de artritis séptica. Los hemocultivos suelen ser negativos. La IGD en los neonatos suele cursar como una artritis séptica poliarticular.

Las lesiones dermatológicas suelen comenzar como máculas rojizas o rosáceas de 1-20 mm, no confluentes y dolorosas, y evolucionan a lesiones petequiales, pustulosas, ampollosas, vesiculosas o maculopapulosas. Las típicas pústulas necróticas sobre un fondo eritematoso se distribuyen desigualmente en las extremidades, incluidas las superficies palmoplantares, respetando, por lo general, la cara y el cuero cabelludo. Su número oscila

entre 5 y 40, y el 20-30% pueden contener gonococos. Aunque en la IGD pueden existir inmunocomplejos, los niveles de complemento se encuentran normales, y se desconoce el papel de estos inmunocomplejos en la patogenia de la enfermedad.

La **endocarditis aguda** es una manifestación poco frecuente (1-3%), pero a menudo mortal, de la IGD que suele ocasionar una rápida destrucción de la válvula aórtica. La **pericarditis aguda** es una entidad que rara vez se ha descrito en los pacientes con gonorrea diseminada. Se han registrado casos de **meningitis** por *N. gonorrhoeae,* y los signos y síntomas son similares a los de cualquier otra meningitis bacteriana aguda.

DIAGNÓSTICO

La confirmación en el laboratorio de la infección gonocócica es esencial, dadas las implicaciones legales del potencial abuso sexual en niños y la necesidad de avisar a los contactos sexuales de los adolescentes y los adultos para que reciban tratamiento. Con las nuevas pruebas sensibles y específicas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), ya no se justifica el uso de tecnologías no amplificadas como las sondas/hibridación de ácidos nucleicos, las pruebas de transformación genética de ácidos nucleicos o el enzimoinmunoanálisis. El cultivo y las pruebas de sensibilidad siguen necesitándose, tanto porque los datos no son suficientes para recomendar pruebas sin cultivo en casos de abuso sexual en niños prepúberes y exposición extragenital en niñas prepúberes, como porque el cultivo es necesario para evaluar los casos sospechosos de fracaso de tratamiento y monitorizar el desarrollo de resistencias a los regímenes actuales.

Tinción de Gram y cultivo

La tinción de Gram es útil en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección gonocócica. En los hombres con uretritis sintomática, se puede realizar un diagnóstico de presunción de gonorrea tras la identificación de diplococos gramnegativos intraleucocitarios en la secreción uretral. Un hallazgo similar no es suficiente en las mujeres, debido a que *Mima polymorpha* y *Moraxella,* que son parte de la flora vaginal normal, tienen un aspecto similar. La sensibilidad de la tinción de Gram en el diagnóstico de la cervicitis gonocócica y de infecciones asintomáticas también es baja. La presencia de especies de *Neisseria* comensales en la orofaringe impide el uso de la tinción de Gram en el diagnóstico de la gonorrea faríngea.

Se puede hacer cultivo de cualquier localización, incluidas las no genitales. Una de las ventajas del cultivo es la posibilidad de disponer de un aislado para estudios posteriores, en particular para hacer pruebas de sensibilidad a antibióticos. Entre las desventajas, se incluyen el transporte y los requerimientos de crecimiento más restringidos, la sensibilidad menor que las NAAT y el retraso en obtener resultados. El material para cultivo cervical se obtiene de la siguiente manera: tras limpiar el exocérvix, se coloca una torunda en el orificio cervical y se rota suavemente durante varios segundos. Las muestras uretrales de hombres se obtienen colocando una pequeña torunda 2-3 cm en el interior de la uretra. El material para los cultivos rectales se obtiene introduciendo torundas 2-4 cm por el conducto anal, desechando las muestras más contaminadas por heces. Para que los resultados del cultivo sean óptimos, las muestras deberían obtenerse con torundas que no sean de algodón (p. ej., las torundas uretrogenitales con punta de alginato de calcio, inoculadas directamente en las placas de cultivo e incubadas inmediatamente. La elección del sitio anatómico que se va a cultivar depende del tipo de exposición y de las manifestaciones clínicas. Si hay síntomas, en los hombres se deben cultivar las muestras uretrales y rectales, y en todas las mujeres se pueden realizar cultivos endocervicales y rectales, independientemente de que haya antecedentes o no de coito anal. Los cultivos de muestras faríngeas se reservan a los hombres y a las mujeres con síntomas de faringitis y con antecedentes recientes de una exposición oral a una persona con gonorrea genital conocida. En los casos en que se sospeche **abuso sexual infantil,** el cultivo sigue siendo el método recomendado para detectar *N. gonorrhoeae* en muestras de uretra de niños varones y de localizaciones extragenitales (conjuntiva, faringe, recto) en todos los niños, ya que las NAAT no han sido suficientemente evaluadas en estas poblaciones ni en estas localizaciones. No se debe intentar tomar muestras endocervicales hasta pasada la pubertad.

Las muestras obtenidas de zonas normalmente colonizadas por otros microorganismos (p. ej., del cuello uterino, el recto o la faringe) se deben inocular en un medio de cultivo selectivo como el de Thayer-Martin modificado (reforzado con vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima, para inhibir el crecimiento de la flora comensal). Las muestras de fluidos normalmente estériles o mínimamente contaminados (como el líquido sinovial, la sangre o el líquido cefalorraquídeo) se deben inocular en un medio no selectivo de agar chocolate. Ante la sospecha de IGD, se deben realizar cultivos de muestras de sangre, faringe, recto, uretra, cuello uterino y líquido sinovial (en caso de afectación articular). Las muestras cultivadas se deben incubar a una temperatura de 35-37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. Cuando las muestras tengan que enviarse a un laboratorio central para su cultivo en placas, debe utilizarse un medio de transporte de mantenimiento, no nutriente (como el medio de Stuart modificado por Amies), que conserve las muestras hasta 6 horas con una pérdida mínima de viabilidad. Si el cultivo en placas se va a retrasar más de 6 horas por la necesidad de transportar la muestra, es preferible inocularla directamente en un medio de cultivo y transportarla a temperatura ambiente en una atmósfera enriquecida en CO_2. Los sistemas Transgrow y JEMBEC (John E. Martin Biological Environmental Chamber) del medio de Thayer-Martin modificado son sistemas de transporte alternativo.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La FDA estadounidense ha aprobado el uso de NAAT en torundas endocervicales, vaginales y uretrales, y en la primera orina, tanto en hombres como en mujeres. Las ventajas del uso de NAAT son condiciones de transporte menos restrictivas, un tiempo hasta obtener resultados más corto, flexibilidad en la fuente de la muestra (siempre y cuando sea factible hacer pruebas donde no se ha realizado examen físico) y la preferencia del paciente por pruebas menos invasivas. Sin embargo, las NAAT no proporcionan información sobre la sensibilidad a antibióticos, por lo que, en casos de infección gonocócica persistente tras el tratamiento, los profesionales clínicos deben realizar tanto un cultivo como pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Aunque las muestras de orina son aceptables en mujeres, su sensibilidad parece ser menor que la de las muestras vaginales o endocervicales obtenidas con torunda. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad de las muestras de orina y de las muestras uretrales obtenidas con torunda en hombres son similares, por lo que las muestras de primera orina son las recomendadas para el cribado uretral en el hombre. Hay que examinar cuidadosamente los prospectos de cada fabricante de NAAT para valorar las indicaciones actuales y las muestras permitidas. Las pruebas NAAT no están aprobadas por la FDA para su empleo con muestras del recto, la faringe, la conjuntiva, el líquido articular, la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, algunos laboratorios han establecido especificaciones de rendimiento para cumplir con las regulaciones de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMMS) y satisfacer las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de la FDA sobre pruebas e informe de resultados de muestras rectales y faríngeas, lo que facilita su uso en el ámbito clínico (cribado de gonorrea rectal y faríngea con NAAT se recomiendan al menos anualmente en HSH con relaciones sexuales anales receptivas o faríngeas).

Los datos del empleo de NAAT en niños son limitados. En un estudio multicéntrico de NAAT usando amplificación con desplazamiento de hebra o amplificación mediada por transcripción en niños examinados por abuso sexual, la orina de las niñas prepúberes era una alternativa fiable al cultivo vaginal en la detección del *N. gonorrhoeae.* Sin embargo, el cultivo sigue siendo el método recomendado para comprobar el resto de las muestras en prepúberes. Dadas las implicaciones legales del diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae* en un niño, cualquier muestra positiva debe quedar retenida para pruebas confirmatorias adicionales.

TRATAMIENTO

En todos los pacientes en los que se sospecha o en los que se demuestra la existencia de una gonorrea, se debe descartar la coexistencia de una sífilis o de infecciones por VIH o por *Chlamydia trachomatis.* La incidencia de coinfección por *Chlamydia* es del 15-25% en los hombres y del 35-50% en las mujeres. Los pacientes, después del periodo neonatal, deben recibir de manera profiláctica el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis* (a menos que se documente un resultado NAAT negativo para clamidias en el momento en que se comience el tratamiento para la gonorrea). Sin embargo, si no se dispone del resultado de las pruebas de *Chlamydia* o si es negativo el resultado de una prueba no NAAT para *Chlamydia,* los pacientes deben ser tratados de gonorrea y de infección por *Chlamydia* (v. cap. 253.2). Las personas que reciben un diagnóstico de gonorrea deben recibir también la indicación de abstenerse de relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento y hasta que todas las parejas sexuales sean adecuadamente tratadas (7 días tras recibir tratamiento y resolución de síntomas, si estos están presentes). Hay que examinar a los contactos sexuales de los 60 días anteriores, tomar cultivos e instaurar un tratamiento empírico.

A lo largo de los años, *N. gonorrhoeae* ha desarrollado progresivamente resistencia a los antibióticos utilizados para su tratamiento. La resistencia de *N. gonorrhoeae* a la penicilina y a la tetraciclina está mediada por plásmidos, y frente a penicilinas, tetraciclinas, espectinomicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas y azitromicina es una resistencia cromosómica. El

surgimiento de gonorrea resistente a cefalosporinas a nivel mundial ha provocado que los CDC hayan declarado *N. gonorrhoeae* una amenaza de resistencia a los antibióticos de nivel «urgente». Datos de vigilancia del proyecto Gonococcal Isolate Surveillance Project de los CDC muestran fluctuaciones preocupantes en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la cefalosporina oral **cefixima** y de la cefalosporina de tercera generación inyectable **ceftriaxona,** lo que llevó a los CDC a revisar en 2012 sus directrices para el tratamiento de la gonorrea en EE.UU.; recomiendan el tratamiento dual en un intento de mantener el último tratamiento eficaz que está disponible comercialmente. Hay una base teórica para utilizar dos antimicrobianos con diferentes dianas moleculares para mejorar la eficacia del tratamiento y, posiblemente, retrasar la aparición y la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas.

La tabla 219.1 resume los regímenes de tratamiento de primera línea en el neonato, el niño (peso de 45 kg o menos), el adolescente y los adultos. Las infecciones mucosas localizadas son tratables con dosis únicas; las infecciones diseminadas se tratan como mínimo 1 semana. Aunque el tratamiento dual no se recomienda en infecciones neonatales o de la infancia, sí se recomienda en los adultos y adolescentes (incluidos los niños de más de 45 kg). La **azitromicina** se prefiere como segundo antimicrobiano en lugar de la doxiciclina, por la comodidad y las ventajas de cumplimiento de un tratamiento de dosis única y la mayor prevalencia de resistencia de los gonococos a las tetraciclinas en comparación con la azitromicina en aislados de seguimiento de gonococos, particularmente en cepas con CMI de cefixima elevadas.

Existen regímenes alternativos para adolescentes y adultos, pero son muy limitados. En el caso de los pacientes con alergia a cefalosporinas, la combinación de gentamicina (240 mg por vía intramuscular [i.m.]) y azitromicina (2 g por vía oral [v.o.]) curó el 100% de los casos de infección urogenital no complicada en un estudio en EE.UU. con pacientes de 15-60 años; la combinación de gemifloxacino (320 mg v.o.) (no indicado en pacientes menores de 18 años) y azitromicina (2 g v.o.) curó más del 99% de los casos de infección urogenital no complicada en el mismo ensayo clínico, pero se vio limitada por la aparición de vómitos en un 8% de los pacientes al cabo de 1 hora de la administración oral de ambos antibióticos. En el caso de pacientes con alergia a azitromicina, se puede emplear doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 7 días) en lugar de azitromicina como segundo antibiótico. Si no se dispone de ceftriaxona,

Tabla 219.1 Tratamiento recomendado para la infección gonocócica

	INFECCIÓN	TRATAMIENTO	DURACIÓN
Neonatos	Oftalmía neonatal	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg), junto con lavado frecuente del ojo afectado hasta que ceda la secreción	Dosis única
	Infección diseminada Absceso de cuero cabelludo Artritis séptica	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día *o* Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h†	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día *o* Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h†	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día *o* Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h†	Mínimo 28 días
Niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg)	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.m. (máx. 1 g)‡	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día (máx. 1 g diario)	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	Mínimo 28 días
Adultos, adolescentes y niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 250 mg i.m. *junto con* Azitromicina, 1 g v.o.	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 1 g i.m. *junto con* Azitromicina, 1 g v.o.‡	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 1 g i.v. o i.m. una vez al día§ *junto con* Azitromicina, 1 g v.o.	7 días Dosis única
	Meningitis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h *junto con* Azitromicina, 1 g v.o.	10-14 días Dosis única
	Endocarditis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h *junto con* Azitromicina, 1 g v.o.	Mínimo 28 días Dosis única

*Cuando esté disponible, la cefotaxima debe sustituirse por ceftriaxona en neonatos con hiperbilirrubinemia (particularmente en los prematuros) y en los menores de 28 días de edad si reciben fluidos intravenosos que contienen calcio. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

†La dosis y/o frecuencia de las dosis cambian tras la edad posnatal de 7 días. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

‡Además del lavado del ojo infectado con suero salino (una vez).

§La ceftriaxona debe continuarse 24-48 h tras el inicio de la mejoría clínica, momento en el que se puede pasar a la vía oral (p. ej., cefixima o quinolona) si se ha documentado su sensibilidad en el cultivo. Si no se ha aislado ningún organismo y el diagnóstico es seguro, el tratamiento con ceftriaxona debe continuarse al menos 7 días.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., oral.

De Hsu KK, Wangu Z: *Neisseria gonorrhoeae.* En Long SS, Prober CG, Fischer M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases,* ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 126.1.

se puede usar una cefalosporina alternativa como cefixima (400 mg v.o.), en combinación con azitromicina o doxiciclina en los casos de infección anorrectal y urogenital no complicadas, aunque no proporciona unos niveles bactericidas en sangre tan altos o tan sostenidos como los 250 mg de ceftriaxona i.m., y tiene un efecto limitado en la gonorrea faríngea. Otras cefalosporinas inyectables administradas en dosis única, como ceftizoxima (500 mg i.m.), cefoxitina (2 g i.m.) con probenecid (1 g v.o.), o cefotaxima (500 mg i.m.), no ofrecen ninguna ventaja respecto a la ceftriaxona en la infección urogenital, y su eficacia en los casos de infección faríngea no está clara.

Las embarazadas con infección gonocócica deben tratarse con el tratamiento dual estándar. Si este tratamiento se ve limitado por alergias, se debe consultar a un especialista en enfermedades infecciosas. La coinfección con VIH se trata de la misma manera que los casos VIH-negativos.

No se recomienda hacer pruebas de curación en personas diagnosticadas de gonorrea urogenital o rectal que reciben los regímenes recomendados o alternativos. Sin embargo, toda persona con gonorrea faríngea tratada con un régimen alternativo debe regresar a los 14 días para hacerse una prueba de curación mediante cultivo, NAAT o ambos, ya que la gonorrea faríngea es más difícil de erradicar. Los síntomas que persisten tras el tratamiento deben ser evaluados mediante cultivo (con o sin NAAT simultáneas), y cualquier gonococo que se aísle se tiene que someter a pruebas de sensibilidad antibiótica. Hay que sospechar **fracaso terapéutico** en pacientes: 1) con síntomas que no se resuelven en 3-5 días tras un tratamiento adecuado y que no han tenido relaciones sexuales en el seguimiento postratamiento, y 2) con una prueba de curación positiva (es decir, un cultivo positivo o NAAT positivas más de 72 horas o más de 6 días después de recibir el tratamiento adecuado, respectivamente) y que no han tenido relaciones sexuales durante el periodo de seguimiento postratamiento.

COMPLICACIONES

El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto garantizan una recuperación completa de la enfermedad gonocócica no complicada. Las complicaciones ocurren por la diseminación de los gonococos desde un sitio local de invasión. Las complicaciones y las secuelas permanentes se asocian a retraso en el tratamiento, infección recurrente, infección metastásica (meninges, aorta, valvular) y retraso del tratamiento tópico de la oftalmía gonocócica.

El intervalo entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación suele ser de días o semanas. En las mujeres pospuberales, se puede observar endometritis, en especial durante las menstruaciones, y puede progresar a salpingitis, absceso tuboovárico y peritonitis (EIP). Las manifestaciones de la EIP consisten en signos de infección del tracto genital inferior (p. ej., secreción vaginal, dolor suprapúbico y dolor del cuello uterino) y superior (p. ej., fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y dolor o masas en los anexos). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades ginecológicas (quiste ovárico, tumor ovárico y embarazo ectópico) y trastornos intraabdominales (apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria intestinal). Aunque *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* están implicados en muchos casos de EIP, este síndrome conlleva un espectro de enfermedades infecciosas del tracto genital superior causadas por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y flora endógena (estreptococos, anaerobios, bacilos gramnegativos). El tratamiento debe ser, por tanto, amplio. Las mujeres con síntomas graves (incapacidad para excluir una emergencia quirúrgica, presencia de absceso tuboovárico, enfermedad grave, náuseas, vómitos o fiebre elevada), embarazo o falta de respuesta al tratamiento ambulatorio en 72 horas, deben iniciar el tratamiento parenteral en el hospital. La decisión de hospitalizar a adolescentes con EIP aguda debe basarse en los mismos criterios usados en mujeres mayores, ya que la respuesta clínica al tratamiento ambulatorio es similar en las mujeres jóvenes y en las mayores.

El tratamiento parenteral recomendado es cefotetán (2 g i.v. cada 12 horas) o cefoxitina (2 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h); o clindamicina (900 mg i.v. cada 8 horas) junto con una dosis de carga de gentamicina (2 mg/kg i.v. o i.m.) seguida de gentamicina de mantenimiento (1,5 mg/kg cada 8 horas). Una pauta alternativa parenteral consiste en dar ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h). La experiencia clínica debe guiar la transición a la vía oral, que habitualmente puede iniciarse a las 24 horas de la mejoría clínica. A partir de entonces, se administra clindamicina oral (450 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) hasta completar 14 días totales de tratamiento, salvo que exista un absceso tuboovárico, en cuyo caso se administra clindamicina (450 mg v.o. cuatro veces al día) o metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) junto con doxiciclina hasta completar 14 días de tratamiento con buena cobertura anaerobia. El tratamiento parenteral y el tratamiento i.m./v.o. parecen tener eficacia clínica similar en mujeres jóvenes y mayores con EIP leve o moderada. Los regímenes recomendados son los siguientes: dosis única de ceftriaxona (250 mg i.m.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día), durante 14 días; dosis únicas de cefoxitina (2 g i.m.) y probenecid (1 g v.o.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) durante 14 días.

Una vez dentro del peritoneo, los gonococos pueden producir una siembra en la cápsula hepática y originar una perihepatitis. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho con o sin signos de salpingitis se conoce como **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.** La perihepatitis también puede deberse a *C. trachomatis.* La progresión a EIP ocurre en un 20% de los casos de cervicitis gonocócica. *N. gonorrhoeae* se aísla en aproximadamente el 40% de los casos de EIP en EE.UU. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosálpinx, piosálpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, esterilidad. Incluso con un correcto tratamiento de la EIP, el riesgo de esterilidad debido a una oclusión bilateral de las trompas es cercano a un 20% tras un primer episodio de salpingitis, y superior a un 60% si se han producido tres o más episodios. El riesgo de embarazo ectópico se multiplica por siete después de haber padecido un episodio o más de salpingitis. Las secuelas adicionales de la EIP consisten en dolor crónico, dispareunia y mayor riesgo de EIP recurrente.

La infección gonocócica urogenital adquirida en el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de derivar en un aborto séptico. Tras la semana 16 de gestación, la infección produce una **corioamnionitis,** que es una causa importante de rotura de las membranas y de partos prematuros.

En los hombres, la uretritis gonocócica se resuelve sin tratamiento de forma espontánea al cabo de varias semanas o meses. La epididimitis y la prostatitis aguda o crónica son complicaciones raras; la mayoría de los hombres con epididimitis también tienen uretritis evidente. Hay otras complicaciones menos frecuentes todavía, como el edema peneano asociado a linfangitis peneana dorsal o tromboflebitis, fístulas o abscesos periuretrales, vesiculitis seminal y balanitis en hombres no circuncidados.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por desarrollar una vacuna antigonocócica que confiera protección cruzada amplia han sido infructuosos hasta la fecha. Una vacuna a partir de las fimbrias, estudiada en un ensayo con 3.250 voluntarios, confirió respuesta de anticuerpos y protección contra la infección por cepa homóloga, pero no protección contra le enfermedad. La principal dificultad encontrada para obtener una única vacuna efectiva frente a las fimbrias es el elevado grado de variabilidad antigénica de estas entre las distintas cepas de gonococos y dentro de una misma cepa de gonococo. Una vacuna a partir de membrana externa enriquecida con PorB también produjo respuesta de anticuerpos, pero no indujo protección en hombres voluntarios ante la infección por cepa homóloga, probablemente debido a que pequeñas cantidades de Rmp presentes en la preparación de la vacuna produjeron anticuerpos subversivos. Tampoco demostró ser protectora una vacuna de células enteras inactivadas con formalina ensayada en 62 voluntarios en una población en Inuvik, Canadá. Las estructuras de la superficie del gonococo —como las porinas (aisladas sin contaminación por Rmp); las proteínas que se expresan ante determinadas condiciones de estrés, que pueden encontrarse *in vivo* y se han identificado por proteómica o transcriptómica; y los LOS— pueden resultar más prometedoras como candidatas para la obtención de la vacuna.

Ante la ausencia de una vacuna, la prevención de la gonorrea en adolescentes y adultos se puede conseguir por medio de la **educación;** del empleo de **anticonceptivos de barrera** (en especial preservativos); de una **detección sistemática** de poblaciones de alto riesgo, tal y como recomiendan la U.S. Preventive Services Task Force (PSTF) y los CDC (p. ej., mujeres sexualmente activas menores de 25 años, HSH, individuos previamente infectados con gonorrea) y de la **identificación** y el **tratamiento tempranos** de los contactos (toda pareja sexual en los 60 días precedentes al inicio de los síntomas o al diagnóstico de gonorrea; o, si no hay ninguna, la pareja sexual más reciente debe ser examinada y tratada de forma preventiva). En el caso de los pacientes heterosexuales, el compañero puede recibir el tratamiento acelerado de la pareja (TAP) con cefixima (400 mg) y azitromicina (1 g), bien del paciente, bien del investigador o especialista o bien de la farmacia, según permita la ley (https://www.cdc.gov/std/ept/legal). La TAP ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención de la reinfección y está apoyada por la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Family Physicians y la Society of Adolescent Health and Medicine, así como otras organizaciones clínicas, para su uso cuando la evaluación personal y el tratamiento de la pareja no son posibles o no han funcionado. (Debido al alto riesgo de coexistencia de infecciones de transmisión sexual no diagnosticadas como el VIH,

la EPT no se considera una práctica de rutina en la estrategia de tratamiento de la pareja en los HSH.)

Un niño nacido de una mujer con infección gonocócica cervical tiene aproximadamente un 30% de riesgo de adquirir infección oftálmica, comparado con menos del 5% de riesgo si se administra profilaxis ocular. La **oftalmía neonatal gonocócica** se puede prevenir con la instilación de pomada oftálmica de eritromicina (0,5%) en el saco conjuntival (v. cap. 652). Si no se dispone de eritromicina en pomada, los niños con riesgo de infección por *N. gonorrhoeae* (especialmente aquellos nacidos de madres con infección gonocócica no tratada o sin cuidados prenatales) pueden recibir ceftriaxona (25-50 mg/kg i.v. o i.m.), sin exceder los 250 mg en una única dosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 220
Kingella kingae

Pablo Yagupsky

Cada vez se reconoce más que *Kingella kingae* es la causa más frecuente de las artritis sépticas, la osteomielitis y la espondilodiscitis en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

Kingella kingae es un miembro de la familia Neisseriaceae, de cultivo exigente y β-hemolítico, que aparece en forma de parejas o cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos con extremos afilados (fig. 220.1).

EPIDEMIOLOGÍA

K. kingae es portado de forma asintomática en la cara posterior de la faringe. La **colonización** habitualmente comienza después de los 6 meses de edad, alcanza una prevalencia del 10% entre los 12 y los 24 meses de edad y disminuye en niños mayores. La colonización faríngea es fundamental para la transmisión del microorganismo por contacto estrecho entre hermanos y compañeros de juego. La asistencia a guarderías incrementa el riesgo de colonización y transmisión, y en algunos centros se han descrito brotes de infección invasiva.

Esta especie elabora cuatro polisacáridos capsulares diferentes (a-d) que parecen representar factores de virulencia importantes. Las cepas colonizadoras de *K. kingae* difieren en cuanto a su potencial invasivo. Mientras que algunos clones se encuentran habitualmente como colonizadores respiratorios, pero raras veces se pueden cultivar en los focos de enfermedad, otros clones, que generalmente expresan los polisacáridos capsulares a o b, penetran rápidamente en el torrente sanguíneo y se diseminan en el sistema esquelético o el endocardio, lugares por los que el microorganismo tiene especial tropismo.

La enfermedad invasiva por *K. kingae* se diagnostica la mayoría de las veces en niños, por lo demás sanos, de 6 meses a 3 años de edad, etapa que coincide con la prevalencia máxima del estado de **portador faríngeo** (fig. 220.2). Por el contrario, los niños mayores y los adultos con infecciones por *K. kingae* muchas veces tienen enfermedades crónicas subyacentes, enfermedades que causan inmunodepresión, neoplasias malignas o valvulopatías cardiacas. Se ha estimado una incidencia anual de 9,4 por cada 100.000 para las infecciones invasivas demostradas mediante cultivo en niños israelíes menores de 5 años, pero dado el cultivo subóptimo de *K. kingae*, esta cifra se debe considerar como una estimación mínima.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por *K. kingae* comienza con la adhesión del microorganismo al epitelio faríngeo, que está mediada por fimbrias y por adhesinas no pilosas. *K. kingae* segrega una potente toxina con repetición interna (RTX), con actividad deletérea contra las células epiteliales respiratorias, los macrófagos y los sinoviocitos, lo que indica que puede participar en la alteración de la mucosa respiratoria, favorecer la supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo y facilitar la invasión de los tejidos del sistema esquelético. Los niños con enfermedad por *K. kingae* a menudo consultan con síntomas de infección respiratoria superior; enfermedad de mano, pie y boca; estomatitis herpética o úlceras aftosas bucales, lo que sugiere que un daño inducido por virus a la mucosa colonizada facilita la invasión del torrente sanguíneo.

ENFERMEDAD CLÍNICA

La artritis séptica es la infección invasiva más frecuente por *K. kingae*, seguida por bacteriemia, osteomielitis y endocarditis (tabla 220.1). El microorganismo es la causa más frecuente de las infecciones del sistema esquelético en niños de 6 meses a 3 años, al menos en algunos países. Con la excepción de la endocarditis, la presentación de las infecciones invasivas por *K. kingae* suele ser leve, y es frecuente que haya una temperatura corporal menor de 38 °C, una concentración normal de proteína C reactiva (CRP) y un recuento leucocitario normal, por lo que es necesario tener una alta sospecha clínica.

Artritis séptica

Aunque la artritis por *K. kingae* afecta especialmente a las grandes articulaciones que soportan carga, no es infrecuente la afectación de las pequeñas articulaciones metacarpofalángicas, esternoclaviculares y tarsianas (v. cap. 704). La enfermedad tiene una presentación aguda y se solicita asistencia médica para los niños después de una media de 3 días. El recuento leucocitario del líquido sinovial es menor de 50.000 leucocitos/μl en casi el

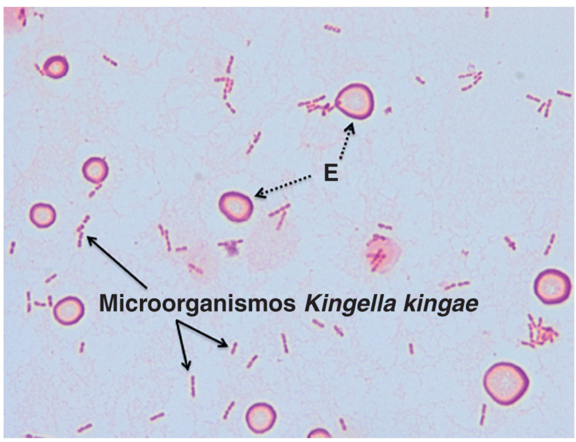

Fig. 220.1 Tinción de Gram típica de un frasco de hemocultivo positivo de un niño con bacteriemia por *K. kingae*, en la que se ven parejas y cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos redondeados. E, eritrocitos.

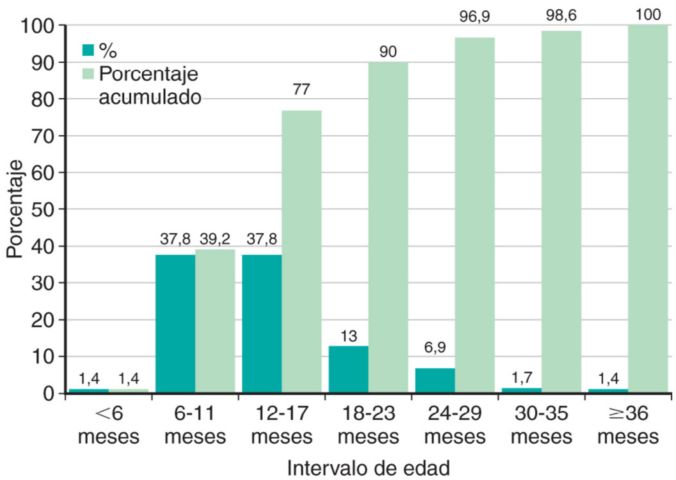

Fig. 220.2 Distribución por edades de 291 niños previamente sanos con infecciones invasivas por *K. kingae*. (*Datos de Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al: Invasive pediatric Kingella kingae infections: a nationwide collaborative study,* Pediatr Infect Dis J *2010; 29: 639-643.*)

Tabla 220.1 Espectro clínico y frecuencia relativa de las infecciones por *Kingella kingae*

ENFERMEDAD CLÍNICA	FRECUENCIA
SISTEMA ESQUELÉTICO	+++
Artritis séptica	+++
Osteomielitis	++
Espondilodiscitis	+
Tenosinovitis	±
Dactilitis	±
Bursitis	±
Bacteriemia sin foco	+++
CARDIACA	+
Endocarditis	+
Pericarditis	±
Meningitis	±
Peritonitis	±
Celulitis	±
Abscesos de partes blandas	±
APARATO RESPIRATORIO INFERIOR	±
Laringotraqueobronquitis	±
Neumonía	±
Empiema pleural	±
Oculares	±
Queratitis	±
Absceso corneal	±
Endoftalmitis	±
Absceso palpebral	±

+++ , muy frecuente; ++, frecuente; +, infrecuente; ±, excepcional.

25% de los pacientes, y la tinción de Gram del líquido sinovial es positiva solo en un pequeño porcentaje de casos. La afectación de la articulación de la cadera simula una sinovitis tóxica, y debe sospecharse siempre la posibilidad de una infección por *K. kingae* ante un dolor de cadera o una cojera en un menor de 4 años de edad.

Osteomielitis

La osteomielitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los huesos largos de las extremidades (v. cap. 704). También se ven afectados con frecuencia el calcáneo, el astrágalo, el esternón y la clavícula (raras veces son infectados por otros patógenos bacterianos). El inicio de la osteomielitis por *K. kingae* es insidioso y la enfermedad se diagnostica después de 1 semana o más en el 70% de los pacientes. En la RMN, se observan cambios leves en el hueso y las partes blandas. La afectación del cartílago epifisario parece asociarse de forma específica a este microorganismo. A pesar del frecuente retraso en el diagnóstico, es poco habitual que haya osteomielitis crónica y discapacidades ortopédicas funcionales.

Espondilodiscitis

K. kingae es actualmente la segunda bacteria que se aísla con más frecuencia en niños menores de 4 años con espondilodiscitis. Se supone que el microorganismo penetra en la abundante red de vasos sanguíneos que atraviesan las placas epifisarias cartilaginosas vertebrales y entra en el anillo de niños pequeños durante un episodio de bacteriemia. La espondilodiscitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los espacios intervertebrales lumbares y, en orden de frecuencia decreciente, a los discos toracolumbares, torácicos, lumbosacros y cervicales. Es infrecuente la afectación de múltiples discos. Los pacientes consultan con cojera, dolor lumbar, rigidez de la espalda, rechazo a sentarse o caminar, síntomas neurológicos o síntomas abdominales. La radiografía y la RMN muestran estrechamiento del espacio intervertebral. Los pacientes responden bien a un tratamiento antibiótico adecuado y se recuperan sin complicaciones, aunque puede persistir un estrechamiento residual del espacio intervertebral.

Bacteriemia oculta

Los pacientes con bacteriemia por *K. kingae* y sin infección focal (bacteriemia oculta) habitualmente consultan con fiebre leve o moderada, síntomas indicativos de una infección respiratoria superior vírica, una concentración media de CRP de 2,2 mg/dl y un recuento leucocitario medio de 12.700/µl. Los niños con bacteriemia por *K. kingae* responden favorablemente a un ciclo corto de antibióticos.

Endocarditis

A diferencia de otras infecciones por *K. kingae,* la endocarditis también se diagnostica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. La enfermedad puede afectar a válvulas cardiacas tanto naturales como protésicas. Entre los factores predisponentes se incluyen las cardiopatías congénitas y la valvulopatía reumática, aunque algunos pacientes tenían previamente un corazón normal. Habitualmente afecta al lado izquierdo del corazón, generalmente la válvula mitral. La fiebre y los reactantes de fase aguda están más elevados en los pacientes con endocarditis que en los que tienen bacteriemia no complicada; no hay ningún valor de corte particular que distinga de manera exacta entre las dos situaciones. A pesar de la elevada sensibilidad de *K. kingae* a los antibióticos, es frecuente que haya insuficiencia cardiaca, *shock* séptico, accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones potencialmente mortales, y la tasa de mortalidad es elevada (más del 10%). Debido a la posible gravedad de la endocarditis por *K. kingae,* está indicada la evaluación ecocardiográfica sistemática de los niños con bacteriemia aislada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad por *K. kingae* se basa en el aislamiento de la bacteria o en la positividad de un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT; reacción en cadena de la polimerasa) en una localización normalmente estéril como la sangre, el líquido sinovial o el tejido óseo. Aunque *K. kingae* crece en los medios bacteriológicos habituales, generalmente no se consigue aislarla en los exudados. La detección mejora si se inoculan muestras de líquido sinovial en frascos de hemocultivo; esto sugiere que la dilución de las muestras purulentas en un gran volumen de caldo nutritivo reduce la concentración de factores perjudiciales, lo cual mejora el aislamiento de esta bacteria de cultivo exigente.

El estudio de muestras de hueso y articulación mediante NAAT que detecta genes específicos de *K. kingae,* como *cpn* y los genes que codifican la toxina RTX de la bacteria, ha cuadruplicado la detección del microorganismo y han reducido la proporción de *artritis séptica con cultivo negativo* en niños pequeños.

TRATAMIENTO

K. kingae habitualmente es muy sensible a la penicilina y las cefalosporinas, aunque es poco sensible a la oxacilina. Aunque a menudo se detecta producción de β-lactamasa en cepas de *K. kingae* colonizadoras, su prevalencia en los microorganismos invasivos es baja, y hay una amplia variación geográfica. Se debe estudiar sistemáticamente la producción de β-lactamasa en todos los aislados obtenidos de localizaciones corporales que normalmente son estériles.

Debido a la falta de directrices específicas para el tratamiento de la enfermedad por *K. kingae,* se han administrado a los pacientes diversos regímenes antibióticos, según los protocolos desarrollados para las infecciones causadas por los patógenos tradicionales. El tratamiento de primera línea de las infecciones esqueléticas en niños pequeños habitualmente supone la administración intravenosa (i.v.) de una **cefalosporina** de segunda o tercera generación, a la espera de los resultados del cultivo. *K. kingae* siempre es resistente a los antibióticos glucopeptídicos, y la mayoría de los aislados también son resistentes a la clindamicina, lo cual plantea un problema grave en las zonas en las que son frecuentes las infecciones esqueléticas causadas por *S. aureus* resistente a meticilina contraído en la comunidad, porque inicialmente se administra **vancomicina** o **clindamicina** a los niños con sospecha de artritis séptica u osteomielitis. A menudo se cambia el régimen antibiótico inicial a una cefalosporina (p. ej., ceftriaxona), una vez que se ha identificado *K. kingae,* o a ampicilina si se ha excluido la producción de β-lactamasa. Se utiliza la respuesta clínica favorable y la disminución de la concentración de CRP hasta 20 µg/ml o menos para guiar el cambio a antibióticos orales y definir la duración del tratamiento. La duración del tratamiento antibiótico ha sido de 2-3 semanas en la artritis, de 3-6 semanas en la osteomielitis y de 3-12 semanas en la espondilodiscitis causadas por *K. kingae.* Aunque a algunos niños con artritis séptica se les ha tratado con aspiraciones articulares repetidas y lavado, la mayoría de los pacientes responde rápidamente al tratamiento conservador con antibióticos adecuados, y no son necesarias técnicas quirúrgicas invasivas.

A los niños con bacteriemia sin foco por *K. kingae* inicialmente se les trata con un antibiótico β-lactámico por vía intravenosa, y posteriormente se les cambia a un fármaco oral cuando la situación clínica ha mejorado. En la mayoría de los casos, la duración total del tratamiento es de 1 a 2 semanas.

Los pacientes con endocarditis por *K. kingae* habitualmente reciben un antibiótico β-lactámico i.v., en monoterapia o combinado con un amino-

glucósido, durante 4-7 semanas. Es necesaria la intervención quirúrgica temprana en caso de complicaciones potencialmente mortales que no respondan al tratamiento médico.

PREVENCIÓN

Como el riesgo de que los portadores faríngeos asintomáticos presenten una infección invasiva por *K. kingae* es bajo (menos del 1% al año), mientras no haya enfermedad clínica no está indicado erradicar el microorganismo de las superficies mucosas colonizadas. Sin embargo, en los brotes descritos de infecciones por *K. kingae* en guarderías, 31 de 199 compañeros de clase (15%) presentaron una infección confirmada o probable, incluida la endocarditis mortal, en un periodo de 1 mes, lo que indica que las cepas causales combinaban una capacidad de transmisión y una virulencia anormalmente altas. En estas circunstancias se ha usado la administración de antibióticos profilácticos dirigida a erradicar la colonización en los contactos y a evitar que se produzcan más casos de enfermedad, empleando rifampicina (10 o 20 mg/kg dos veces al día durante 2 días), en monoterapia o combinada con amoxicilina (80 mg/kg/día) durante 2 o 4 días. La eficacia de estos regímenes ha variado entre el 47 y el 80%, lo que indica que es difícil erradicar *K. kingae* de la mucosa colonizada. Sin embargo, tras la administración de profilaxis antibiótica, no se han detectado más casos de enfermedad, lo que sugiere que la reducción de la densidad bacteriana con los antibióticos o la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz por un estado de portador prolongado son suficientes para reducir la transmisión y prevenir casos adicionales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 221
Haemophilus influenzae

Robert S. Daum

La introducción en EE.UU. y en la mayoría de los demás países de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad causada por ***Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)** ha permitido una reducción espectacular de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, la morbimortalidad de las infecciones por Hib continúa siendo un problema a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. Aunque sigue habiendo casos ocasionales de enfermedad invasiva causada por microorganismos de tipo no b, estos son infrecuentes. Los miembros no tipificables de la especie son causas destacadas de otitis media, sinusitis y bronquitis crónica.

ETIOLOGÍA

Haemophilus influenzae es un cocobacilo pleomórfico, exigente y gramnegativo, que requiere la presencia de factor X (hematina) y factor V (nucleótido de fosfopiridina) para su crecimiento. Algunos tipos de *H. influenzae* se encuentran rodeados de una cápsula compuesta de polisacáridos. Estas cepas encapsuladas pueden clasificarse en uno de seis serotipos distintos, tanto bioquímica como antigénicamente, que se denominan con las letras a, b, c, d, e y f.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de la eficaz vacuna conjugada contra el tipo b en 1988, *H. influenzae* era una causa destacada de diversas enfermedades graves infantiles. Era sorprendente la distribución por edades de los casos, ya que más del 90% de ellos correspondían a niños menores de 5 años, y la mayoría ocurría en niños menores de 2 años. La tasa de ataque anual de la enfermedad invasiva se estimó en 64-129 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. La enfermedad invasiva causada por otros serotipos capsulares es mucho menos frecuente, pero sigue produciéndose; la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos b y no b se ha estimado en EE.UU. en alrededor de 0,08 y 1,02 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años por año, respectivamente. Las variedades no encapsuladas (no tipificables) de *H. influenzae* también causan de forma infrecuente enfermedad invasiva, sobre todo en los neonatos, en niños inmunodeprimidos y en niños de países en vías de desarrollo. La tasa estimada de enfermedad invasiva debida a *H. influenzae* no tipificable en EE.UU. es de 1,88 por cada 100.000 niños menores de 5 años por año. Dichas cepas no tipificables, con frecuencia, son los agentes causantes de otitis media, sinusitis y bronquitis crónicas.

El ser humano es el único huésped natural de *H. influenzae.* Este microorganismo forma parte de la flora normal de las vías respiratorias en un 60-90% de los niños sanos, y la mayoría son cepas no tipificables. Antes de la aparición de la inmunización con la vacuna conjugada, se podía aislar Hib en la faringe de un 2-5% de los niños sanos en edad preescolar y escolar, con tasas menores en lactantes y en adultos. Dicha colonización asintomática por Hib ocurre a mucha menor escala en poblaciones inmunizadas.

La circulación continua de la bacteria de tipo b a pesar de la cobertura vacunal actual sugiere que la eliminación de la enfermedad por este tipo será una tarea ímproba. Los pocos casos de enfermedad invasiva de tipo b en EE.UU. se producen en la actualidad en niños vacunados y no vacunados; alrededor del 50% aparecen en lactantes menores de 6 meses de edad, demasiado jóvenes para haber recibido una serie inicial primaria completa. En los casos de pacientes lo suficientemente mayores como para haber recibido una serie vacunal completa, la mayoría están infrainmunizados. Para ilustrar este punto, durante una cierta carencia de vacuna de Hib se produjo enfermedad invasiva en cinco niños en Minnesota, todos ellos incompletamente inmunizados. Se requerirán esfuerzos continuos para proporcionar las vacunas conjugadas disponibles en la actualidad a los niños de países en vías de desarrollo, donde el factor económico sigue siendo un problema significativo.

En la era prevacunal, ciertos grupos e individuos tuvieron una mayor incidencia de enfermedad invasiva de Hib; entre ellos, los nativos de Alaska, los indios americanos (apaches, navajos) y la población afroamericana. También se sabía que las personas con trastornos médicos crónicos tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad invasiva, como las que padecen drepanocitosis, asplenia, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y neoplasias malignas. Los lactantes no vacunados que hayan padecido una infección invasiva por Hib poseen un riesgo mayor de sufrir recurrencias, lo que refleja el hecho de que no suelen desarrollar una respuesta inmunitaria protectora a *H. influenzae.*

Los factores socioeconómicos asociados con un mayor riesgo de padecer la forma invasiva de la infección por Hib son el cuidado de los niños fuera del hogar, tener hermanos en escuelas de enseñanza primaria o más pequeños, un periodo de lactancia corto y el tabaquismo de los padres. El antecedente de otitis media se asocia con un riesgo más elevado de enfermedad invasiva. Con la excepción del serotipo b, es mucho menos conocida la epidemiología de la enfermedad invasiva debida a cepas de tipo no b, y no está claro si las características epidemiológicas de la enfermedad de tipo b se aplican a la enfermedad causada por los aislados de tipo no b.

Entre los contactos familiares en edad susceptible que hayan estado expuestos a un caso de enfermedad invasiva por Hib existe un riesgo más elevado de casos secundarios de enfermedad invasiva en los primeros 30 días tras el contacto, en especial en los niños susceptibles menores de 24 meses. No se sabe si existe un aumento similar del riesgo en los contactos de individuos con enfermedad de tipo no b.

El modo de transmisión más frecuente es por contacto directo o por inhalación de gotitas provenientes del aparato respiratorio que contengan *H. influenzae.* El periodo de incubación de la enfermedad invasiva es variable y se desconoce el tiempo exacto durante el cual la enfermedad es transmisible. La mayor parte de los niños con la enfermedad invasiva de tipo b presentan una colonización nasofaríngea previa al inicio del tratamiento antimicrobiano, y en un 25-40% puede persistir dicha colonización las primeras 24 horas tras el inicio de este.

Al disminuir la enfermedad causada por microorganismos de tipo b, se ha reconocido con más claridad la debida a otros serotipos (a, c-f) y a otros microorganismos no tipificables. No hay evidencias de que estas infecciones por tipos no b hayan aumentado su frecuencia. Sin embargo, se han producido brotes de infecciones de tipo a y, con menos frecuencia, de tipo f y de tipo e. Datos de Israel sugieren que, en la actualidad, *H. influenzae* no tipificable es la causa más frecuente de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* en ese país.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por Hib comienza con la adherencia al epitelio respiratorio y la colonización de la nasofaringe, que está mediada por factores de adherencia de la fimbria y de otro tipo. No está claro el mecanismo de entrada en el compartimento intravascular, pero parece que está influido por factores citotóxicos. Una vez en el interior del torrente sanguíneo, las cepas de Hib (y quizá otras cepas encapsuladas) resisten los mecanismos intravasculares para su eliminación, al menos en parte, por la presencia de una cápsula polisacárida. En el caso de Hib, la magnitud y la duración de la bacteriemia influyen sobre la probabilidad de diseminación bacteriana a sitios como las meninges y las articulaciones.

Las infecciones no invasivas producidas por *H. influenzae,* como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, causadas generalmente por cepas no tipificables, probablemente acceden al oído medio o a los senos por extensión directa desde la nasofaringe. Entre los factores que facilitan la extensión, se incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores.

Resistencia a antibióticos

La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la ampicilina o a la amoxicilina, pero aproximadamente un tercio son resistentes a dichos antibióticos debido a la producción de una β-lactamasa. Se han identificado aislados β-lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina que manifiestan su resistencia mediante la producción de una enzima de síntesis de la pared celular insensible a β-lactámicos, denominada PBP3.

La combinación **amoxicilina-ácido clavulánico** es uniformemente activa frente a las cepas clínicas de *H. influenzae,* excepto en los casos infrecuentes de aislados β-lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina. Entre los macrólidos, la azitromicina tiene actividad *in vitro* frente a un porcentaje elevado de los aislados de *H. influenzae;* por el contrario, la actividad de la eritromicina y la claritromicina frente a las cepas clínicas de *H. influenzae* es baja. No se ha documentado resistencia de *H. influenzae* a las cefalosporinas de tercera generación. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es infrecuente (aproximadamente el 10%), y se piensa que la resistencia a las quinolonas es poco común.

Inmunidad

En la era prevacunal, el principal elemento conocido de defensa del huésped era el anticuerpo que va dirigido contra el polisacárido capsular del serotipo b: fosfato de polirribosil ribitol **(PRP).** El anticuerpo anti-PRP se adquiere con la edad y facilita la eliminación de Hib del torrente sanguíneo, en parte por su actividad opsónica. Los anticuerpos dirigidos contra antígenos, como el lipopolisacárido (LPS) o las proteínas de la membrana externa, también pueden participar en la opsonización. Las vías del complemento, tanto la clásica como la alternativa, son importantes en la defensa contra Hib.

Antes del empleo de la vacunación, se creía que la protección frente a Hib se correlacionaba con la concentración del anticuerpo anti-PRP circulante en el momento de la exposición. Una concentración de anticuerpo en suero de 0,15-1 µg/ml se consideraba protectora frente a la infección invasiva. Los lactantes no inmunizados mayores de 6 meses y los niños pequeños carecían generalmente de una concentración de anticuerpos anti-PRP de esta magnitud, por lo que eran susceptibles de contraer la infección ante un contacto con Hib. Esta ausencia de anticuerpos en los lactantes y en los niños pequeños puede haber reflejado un retraso en la maduración de la respuesta inmunitaria ante antígenos de tipo 2 independientes del timo, como el PRP no conjugado, lo que presumiblemente explica la elevada incidencia de infecciones por el tipo b en estos lactantes y niños pequeños en la era prevacunal.

Las vacunas conjugadas actúan como antígenos dependientes del timo y producen respuestas de anticuerpos séricos en lactantes y en niños pequeños (tabla 221.1). Se cree que estas vacunas preparan la producción de anticuerpos y proporcionan una respuesta humoral con memoria ante futuras exposiciones al antígeno PRP. La concentración de anticuerpos anti-PRP circulantes en un niño inmunizado mediante una vacuna conjugada puede no guardar una correlación precisa con el grado de protección, supuestamente porque, tras una exposición al antígeno PRP, se puede obtener con rapidez una respuesta de memoria que proporcione protección.

Se sabe mucho menos sobre la inmunidad frente a otros serotipos de *H. influenzae* o frente a aislados no tipificables. En cuanto a estos últimos, existen datos que indican que los anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas de la membrana externa poseen propiedades bactericidas y protegen en condiciones experimentales. Se han evaluado varios antígenos para intentar identificar candidatos a vacuna frente a *H. influenzae* no tipificable, como proteínas de la membrana externa (P1, P2, P4, P5, P6, D15 y Tbp A/B), LPS, varias adhesinas y lipoproteína D.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de presunción de *H. influenzae* se realiza tras la identificación del microorganismo mediante examen directo de una tinción de Gram. En ocasiones, *H. influenzae* es difícil de visualizar debido a su pequeño tamaño, al pleomorfismo que presenta, a la poca captación en ocasiones de los colorantes por parte de algunas cepas y a la tendencia por parte de los líquidos proteináceos a tener un fondo rojizo. Además, dado que la identificación de microorganismos en un frotis mediante cualquier técnica requiere la existencia de al menos 10^5 bacterias/ml, un resultado negativo no excluye su presencia.

Para cultivar *H. influenzae* se debe realizar con prontitud el transporte y el procesamiento de la muestra, ya que se trata de microorganismos delicados. Las muestras se deben proteger de ambientes secos y de temperaturas extremas. El aislamiento primario de *H. influenzae* se puede lograr tras su cultivo en agar chocolate o en placas de agar sangre empleando la técnica de la estría de *Staphylococcus.*

La serotipificación de *H. influenzae* se efectúa con técnicas de aglutinación en portaobjetos con antisuero tipo-específico. La determinación precisa del serotipo es esencial para monitorizar el éxito en la erradicación de la enfermedad invasiva por el serotipo b. Todos los casos deben declararse en los plazos adecuados a las autoridades sanitarias competentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico inicial de las infecciones invasivas causadas supuestamente por *H. influenzae* debe realizarse con un antibiótico por vía parenteral que elimine todos los focos de infección y que sea eficaz frente a las cepas resistentes a ampicilina, generalmente una **cefalosporina de espectro extendido** como la ceftriaxona. Estos antibióticos han adquirido popularidad por su relativa falta de efectos adversos graves y por su fácil administración. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo causante, se elige el antibiótico más apropiado para completar el tratamiento. La **ampicilina** continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Si el patógeno aislado es resistente a la ampicilina, la ceftriaxona puede emplearse en casos seleccionados, administrada una vez al día, en pacientes ambulatorios.

Los antibióticos orales se emplean en ocasiones para completar el tratamiento iniciado por vía parenteral, y suelen ser el tratamiento inicial para las infecciones no invasivas, como otitis media y sinusitis. Cuando el microorganismo es sensible, la amoxicilina es el fármaco de elección. Ante cepas resistentes a la ampicilina, se emplean cefalosporinas de tercera generación o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

Meningitis

En la era prevacunal, la meningitis suponía más de la mitad de todos los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae.* Desde el punto de vista clínico, la meningitis debida a Hib es clínicamente indistinguible de la causada por *N. meningitidis* o por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 621.1); puede verse complicada por otros focos infecciosos en los pulmones, las articulaciones, los huesos y el pericardio.

El tratamiento antimicrobiano en casos no complicados debe hacerse por vía intravenosa durante 7-14 días. La ceftriaxona y la ampicilina en la fase de inflamación aguda son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae.* En pacientes con una perfusión de órganos adecuada, puede emplearse un tratamiento intramuscular con ceftriaxona.

El pronóstico de la meningitis debida a Hib depende de la edad de presentación, de la duración de la enfermedad antes de la instauración del trata-

Tabla 221.1 Vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) comercializadas en EE.UU.

VACUNA	NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTES	FABRICANTE
PRP-T	ActHib	PRP conjugado con toxoide tetánico	Sanofi
PRP-T	Hibrix	PRP conjugado con toxoide tetánico	GlaxoSmithKline Biologicals
PRP-OMP	PedvaxHIB	PRP conjugado con OMP	Merck
PRP-T/DTPa-IPV	Pentacel	PRP-T + vacunas DTPa-IPV	Sanofi Pasteur

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular; HepB, vacuna contra la hepatitis B; IPV, vacuna de la polio trivalente inactivada; OMP, complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis;* PRP, fosfato de polirribosil ribitol.

miento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la rapidez con que los microorganismos son eliminados del LCR, la sangre y la orina. La secreción inadecuada de hormona antidiurética clínicamente manifiesta y el hallazgo de déficits neurológicos focales en el momento de la presentación son factores de mal pronóstico. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis debida a Hib sufrirá problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y el laberinto. La incidencia de hipoacusia disminuye si se administra **dexametasona** (0,6 mg/kg/24 horas divididos cada 6 horas durante 2 días), en especial si se instaura poco antes o coincidiendo con el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las secuelas neurológicas más importantes de la meningitis debida a Hib son problemas de conducta, alteraciones del lenguaje, alteraciones visuales, retraso mental, anomalías motoras, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

Celulitis

Los niños con celulitis por Hib a menudo tienen antecedentes de una infección de las vías respiratorias superiores. No suele haber antecedentes de traumatismo, y se cree que la infección representa la diseminación del microorganismo en los tejidos blandos afectados durante la fase de bacteriemia. La cabeza y el cuello, especialmente la mejilla y la región preseptal del ojo, son las zonas más frecuentes de infección. Estas zonas suelen presentar bordes poco definidos y están induradas e hiperestésicas. La **celulitis bucal** presenta generalmente una tonalidad eritematosa con un tinte violáceo, aunque este último signo no está siempre presente. A menudo es posible aislar *H. influenzae* directamente a partir de las secreciones aspiradas en el borde de progresión; no obstante, este procedimiento rara vez se lleva a cabo. El hemocultivo también puede poner de manifiesto el microorganismo causante. De manera concomitante, pueden existir otros focos de infección, sobre todo en los niños menores de 18 meses. En estos casos, se debe valorar la necesidad de realizar una punción lumbar dentro de la batería de pruebas diagnósticas.

El tratamiento antimicrobiano por vía parenteral debe mantenerse hasta que los pacientes se encuentren afebriles y después debe ser sustituido por una pauta por vía oral con el antibiótico apropiado durante 7-10 días.

Celulitis preseptal

La celulitis preseptal, que puede estar producida por *H. influenzae,* hace referencia a la infección de las capas superficiales de los tejidos que se encuentran en una disposición anterior al tabique orbitario. La celulitis preseptal no complicada no presenta riesgo de dañar la función visual ni de extensión directa al sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, la bacteriemia concurrente puede asociarse al desarrollo de meningitis. La celulitis preseptal producida por *H. influenzae* se caracteriza por presentarse con fiebre, edema, hiperestesia, aumento de la temperatura palpebral y, en ocasiones, un tono violáceo local. No suele existir solución de continuidad cutánea. Puede asociarse con la producción de secreción conjuntival. Las celulitis preseptales por *S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A son clínicamente indistinguibles. Es más probable que la celulitis esté causada por los dos últimos patógenos cuando no se acompaña de fiebre y existe una herida cutánea (p. ej., una picadura de insecto o un traumatismo).

Cuando se sospeche que la celulitis preseptal puede deberse a *H. influenzae* o a *S. pneumoniae* (p. ej., pacientes de poca edad, fiebre elevada, ausencia de solución de continuidad cutánea), se debe practicar un hemocultivo y considerar la realización de una punción lumbar.

El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibioterapia por vía parenteral. Debido a que entre los posibles agentes causantes se encuentran *S. aureus* sensible o resistente a meticilina*, S. pneumoniae* y los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, el tratamiento empírico debe incluir agentes activos frente a estos patógenos. En los casos de celulitis preseptal sin meningitis acompañante, el tratamiento debe mantenerse 5 días, hasta que la fiebre y el eritema hayan remitido. El tratamiento antimicrobiano de los casos no complicados debe prolongarse durante 10 días.

Celulitis orbitaria

Las infecciones orbitarias son infrecuentes y generalmente se desarrollan como complicaciones de las sinusitis esfenoidales o etmoidales. La celulitis orbitaria puede manifestarse como edema palpebral, pero se caracteriza por la presencia de proptosis, quemosis conjuntival, deterioro de la función visual, limitación de los movimientos extraoculares, disminución de la movilidad del globo ocular o dolor que aumenta con la movilización del globo ocular. La distinción entre celulitis preseptal y celulitis orbitaria puede ser difícil. El mejor método para delimitar la extensión de la infección es la TC.

Las infecciones orbitarias se tratan mediante antibióticos por vía parenteral durante al menos 14 días. La asociación con una sinusitis o un absceso orbitario subyacente puede requerir un drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano más prolongado.

Epiglotitis aguda o supraglotitis

La supraglotitis es una celulitis de los tejidos que rodean la entrada laríngea (v. cap. 412). Su incidencia es extremadamente infrecuente desde la introducción de las vacunas conjugadas de Hib. El fenómeno fisiopatológico inicial es probablemente la invasión bacteriana directa de los tejidos afectados. Esta enfermedad espectacular y potencialmente mortal puede ocurrir a cualquier edad. La supraglotitis es una urgencia médica, debido al riesgo de que se produzca una obstrucción repentina e imprevisible de las vías respiratorias. Es poco frecuente que se acompañe de otros focos de infección, como una meningitis. El tratamiento antimicrobiano, dirigido contra *H. influenzae* y otros agentes etiológicos, debe administrarse por vía parenteral, después de garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias, hasta que el paciente sea capaz de tolerar una dieta líquida. El tratamiento generalmente se mantiene durante 7 días.

Neumonía

La incidencia real de neumonía por *H. influenzae* en los niños se desconoce, debido a que pocas veces se efectúan las técnicas invasivas necesarias para la obtención de muestras para cultivo (v. cap. 428). En la época prevacunal se creía que la bacteria de tipo b era la causa habitual. Los signos y los síntomas de la neumonía causada por *H. influenzae* son indistinguibles de los producidos por otros patógenos. La neumonía puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante.

Ante la sospecha de neumonía por Hib en niños menores de 12 meses, se debe instaurar un tratamiento con antibióticos por vía parenteral por el elevado riesgo de bacteriemia y sus complicaciones. El tratamiento en los niños más mayores sin síntomas de gravedad se puede administrar por vía oral. El tratamiento combinado por vía parenteral y por vía oral se mantiene durante 7-10 días. El derrame pleural no complicado asociado con la neumonía por *H. influenzae* no requiere ninguna medida adicional. Sin embargo, si evoluciona hacia la formación de un empiema, está indicado un drenaje quirúrgico.

Artritis supurativa

Las articulaciones grandes, como las rodillas, las caderas, los tobillos y los codos, son las afectadas con mayor frecuencia (v. cap. 705). La artritis puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante. Aunque la artritis suele ser monoarticular, en un 6% de los casos afecta a múltiples articulaciones. Los signos y síntomas de la artritis séptica debida a *H. influenzae* son indistinguibles de los que se presentan en artritis producidas por otras bacterias.

El tratamiento de la artritis séptica no complicada consiste en la administración por vía parenteral del antibiótico adecuado durante al menos 5-7 días. Si la respuesta clínica es satisfactoria, el resto del tratamiento se puede administrar por vía oral. El tratamiento suele mantenerse durante 3 semanas en los casos de artritis séptica no complicada, pero puede prolongarse más de 3 semanas, hasta que se normalice la concentración de proteína C reactiva.

Pericarditis

H. influenzae es una causa infrecuente de pericarditis (v. cap. 467). A menudo hay antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores. Son hallazgos constantes la fiebre, la dificultad respiratoria y la taquicardia. Pueden existir otros focos de infección concomitantes.

El diagnóstico se puede confirmar tras el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el líquido pericárdico. También son de ayuda diagnóstica la tinción de Gram o el hallazgo de PRP (en caso de que el patógeno causante pertenezca al serotipo b) en el líquido pericárdico, la sangre o la orina. El tratamiento con antibióticos por vía parenteral es similar al instaurado en los casos de meningitis (v. cap. 621.1). La pericardiectomía es útil para drenar el material purulento de manera eficaz y prevenir, de este modo, el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

Bacteriemia sin foco asociado

La bacteriemia causada por *H. influenzae* puede asociarse a fiebre sin foco de infección aparente (v. cap. 202). En esta situación, entre los factores de riesgo de presentar bacteriemia «oculta» figuran la intensidad de la fiebre (39 °C o más) y la presencia de leucocitosis (15.000 células/μl o más). En la era prevacunal, aproximadamente un 25% de los niños con bacteriemia oculta por Hib que no recibían tratamiento desarrollaban meningitis. Desde el empleo de la vacunación, este tipo de infección por Hib es sumamente infrecuente. Cuando se presenta, el niño debe ser reevaluado para descartar un foco infeccioso y se debe obtener un segundo hemocultivo. Se debe ingresar al niño en el hospital y, tras realizar una radiografía de tórax y una punción lumbar diagnóstica, se debe iniciar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

Otras infecciones
H. influenzae es una causa poco habitual de infección del tracto urinario, orquiepididimitis, adenitis cervical, glositis aguda, infección de quistes del conducto tirogloso, uvulitis, endocarditis, endoftalmitis, peritonitis primaria, osteomielitis y absceso periapendicular.

Enfermedad invasiva en recién nacidos
La enfermedad invasiva por *H. influenzae* en los recién nacidos es infrecuente. En el lactante con enfermedad en las primeras 24 horas de vida, asociada especialmente con una corioamnionitis materna o con una rotura prolongada de membranas, la transmisión del patógeno al lactante es probable que se haya producido a partir del aparato genital materno que, en menos de un 1% de los casos, se encuentra colonizado por cepas no tipificables de *H. influenzae.* Entre las manifestaciones clínicas de infección neonatal invasiva, se incluyen cuadros de bacteriemia con septicemia, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria con *shock,* conjuntivitis, abscesos o celulitis del cuero cabelludo, y meningitis. Con menos frecuencia, se puede encontrar una mastoiditis, una artritis séptica o una erupción vesiculosa congénita.

Otitis media
La otitis media aguda es uno de los procesos infecciosos más comunes durante la infancia (v. cap. 658). Se debe a la extensión de bacterias desde la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio hacia la cavidad del oído medio. Suele existir el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores que provoca inflamación e hiperemia de la mucosa de esa zona, lo que ocasiona su obstrucción y la posibilidad de la multiplicación bacteriana en el oído medio.

Las bacterias causantes con más frecuencia de este cuadro son *H. influenzae, S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis.* La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de otitis media son de la variedad no tipificable. También puede haber una conjuntivitis ipsilateral. Como tratamiento empírico de primera línea, se administra amoxicilina (80-90 mg/kg/24 horas) por vía oral, ya que la probabilidad de que, de manera conjunta, el patógeno sea resistente a la amoxicilina y posea potencial invasivo es muy baja para justificar este enfoque. Como alternativa a la amoxicilina, en algunos casos, la administración de una sola dosis de ceftriaxona es un tratamiento adecuado.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento, o si del cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis o de las secreciones de drenaje se obtiene una cepa productora de β-lactamasa, el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico es una alternativa adecuada.

Conjuntivitis
La infección aguda de las conjuntivas es una infección común en la infancia (v. cap. 644). En los neonatos, *H. influenzae* es una causa poco frecuente de conjuntivitis. Sin embargo, en los niños más mayores es un patógeno importante. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de conjuntivitis no son tipificables, aunque, en ocasiones, es posible aislar cepas del serotipo b y de otros serotipos. El tratamiento empírico de la conjuntivitis después del periodo neonatal suele consistir en la administración tópica de sulfacetamida. Se debe evitar el uso tópico de fluoroquinolonas, debido a su amplio espectro, su elevado coste y la elevada tasa de resistencias que está surgiendo en muchas especies bacterianas. Puede haber una otitis media ipsilateral causada por el mismo microorganismo, que requerirá tratamiento antibiótico oral.

Sinusitis
H. influenzae es una causa destacada de sinusitis aguda en la infancia, la segunda más frecuente después de *S. pneumoniae* (v. cap. 408). La sinusitis crónica de más de 1 año de duración o los casos más graves de sinusitis que precisan hospitalización están causados a menudo por *S. aureus* o por especies de anaerobios como *Peptococcus, Peptostreptococcus* y *Bacteroides.* Otros patógenos aislados con frecuencia son *H. influenzae* no tipificable y estreptococos viridans.

El tratamiento de los casos de sinusitis no complicada se puede iniciar con amoxicilina. Sin embargo, si no se observa mejoría clínica, se puede cambiar a un agente de más amplio espectro, como amoxicilina-ácido clavulánico. Un ciclo de 10 días es suficiente para la sinusitis no complicada. En pocas ocasiones es necesaria la hospitalización para administrar el tratamiento por vía parenteral; la razón habitual es la sospecha de una progresión a celulitis orbitaria.

PREVENCIÓN
Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la vacuna conjugada de Hib. La quimioprofilaxis está indicada para los contactos próximos no vacunados de un paciente índice que tenga la enfermedad por el tipo b. La capacidad de contagio de las infecciones por *H. influenzae* de tipo no b no se conoce, y no se recomienda la profilaxis.

Vacuna
Existen varios tipos de vacunas conjugadas de Hib actualmente comercializadas en EE.UU. que contienen PRP-proteína de membrana externa **(PRP-OMP)** o PRP-toxoide tetánico **(PRP-T),** que difieren en la proteína portadora utilizada y en el método de conjugación del polisacárido a la proteína (v. tabla 221.1 y cap. 197). Una de las vacunas combinadas consta de PRP-OMP combinada con la vacuna de la hepatitis B, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. Otra consta de PRP-T combinado con la vacuna DTPa (toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular) y la vacuna IPV (vacuna de la polio trivalente inactivada), y puede utilizarse para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Una tercera consta de PRP-T combinado con *N. meningitidis* de los serogrupos C e Y, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en niños con aumento del riesgo de enfermedad por *N. meningitidis.* El PRP-T, en sí mismo, está autorizado para las dosis programadas para niños de 15 meses de edad o mayores.

Las vacunas conjugadas frente a Hib estimulan los anticuerpos anticapsulares circulantes y generan una inmunidad a largo plazo mediada por linfocitos B de memoria.

Profilaxis
Los niños menores de 48 meses no vacunados en estrecho contacto con un caso índice de infección invasiva por Hib presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad invasiva. El riesgo de enfermedad secundaria en niños mayores de 3 meses es inversamente proporcional a la edad. Aproximadamente la mitad de los casos de enfermedad secundaria entre los contactos familiares susceptibles se producen durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La necesidad de instaurar medidas quimioprofilácticas está disminuyendo gracias a que muchos niños se encuentran protegidos frente a Hib por la inmunización previa. Cuando se utiliza, la profilaxis con **rifampicina** está indicada para todos los miembros del domicilio o para el grupo de contactos próximos, incluido el paciente índice, cuando en el grupo hay algún niño menor de 48 meses que no está totalmente inmunizado.

Los padres de los niños hospitalizados por una enfermedad invasiva por Hib deben ser advertidos del elevado riesgo de padecer una infección secundaria por este microorganismo que tienen los demás niños pequeños que convivan en el mismo hogar, en caso de no estar completamente inmunizados. De igual manera, se debe informar a los padres de los niños expuestos a un caso de infección invasiva por Hib en una guardería o en una escuela infantil, aunque no existe acuerdo acerca del empleo de la profilaxis con rifampicina en estos casos.

La profilaxis en los niños se realiza con rifampicina por vía oral (10 mg/kg/dosis en los menores de 1 mes y 20 mg/kg/dosis en los mayores de 1 mes, sin sobrepasar los 600 mg/dosis) una vez al día durante 4 días consecutivos. La dosis en adultos es de 600 mg, también una vez al día. La profilaxis con rifampicina no se recomienda en mujeres embarazadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **222**

Chancroide *(Haemophilus ducreyi)*

H. Dele Davies

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por la ulceración dolorosa de los órganos genitales acompañada de linfadenopatía inguinal.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA
El chancroide está causado por *Haemophilus ducreyi,* un bacilo gramnegativo exigente. Es prevalente en muchos países en vías de desarrollo, y esporádico en el mundo desarrollado. La mayoría de los casos de los países occidentales

se dan en viajeros que vuelven (el 90% son hombres) de áreas endémicas, u ocasionalmente en brotes urbanos localizados asociados a la prostitución. Constituye un factor de riesgo para la transmisión del VIH. El diagnóstico de chancroide en los lactantes y en los niños debe hacer sospechar con fuerza la existencia de un abuso sexual. La circuncisión en los hombres disminuye el riesgo de chancroide. La incidencia del chancroide ha disminuido significativamente y sigue siendo baja en EE.UU. desde 1981.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 4-7 días. Aparece una pequeña pápula inflamatoria en el prepucio o en el frenillo en los hombres, y en los labios mayores, la horquilla vulvar o la región perineal en las mujeres. La lesión se hace pustulosa, se erosiona y se ulcera en 2-3 días. El borde de la úlcera suele ser irregular y excavado. Sin tratamiento, las úlceras pueden persistir durante semanas o meses. En más de la mitad de los casos se acompaña de una linfadenitis inguinal dolorosa, sobre todo en los hombres. La linfadenopatía puede volverse fluctuante y formar **bubones,** que pueden romperse de forma espontánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa generalmente en las manifestaciones clínicas, tras excluir la sífilis *(Treponema pallidum)* y la infección por virus del herpes simple. La tinción de Gram de las secreciones obtenidas de la úlcera puede mostrar cocobacilos gramnegativos paralelos en racimos («en banco de peces»). El cultivo requiere medios especiales y caros; su sensibilidad es solo del 80%. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales están disponibles como herramientas de investigación o se realizan en algunos laboratorios clínicos que utilizan sus propios kits de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) internos verificados. Actualmente no hay pruebas de PCR aprobadas por la FDA para *H. ducreyi*. La úlcera del chancroide se acompaña de una **linfadenopatía** concurrente que suele ser unilateral, a diferencia del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4). El herpes genital se caracteriza por lesiones vesiculosas con antecedentes de recurrencia (v. cap. 279).

TRATAMIENTO

La mayoría de los microorganismos de *H. ducreyi* son resistentes a la penicilina y a la ampicilina, debido a la producción de β-lactamasas mediada por plásmidos. La extensión del mecanismo de resistencia mediado por plásmidos entre *H. ducreyi* ha conducido a la pérdida de eficacia de ciertos fármacos que antes resultaban útiles; entre ellos, las sulfamidas y las tetraciclinas. El chancroide es fácil de tratar si se detecta precozmente. La recomendación terapéutica actual es **azitromicina** (1 g en dosis única v.o.) o **ceftriaxona** (250 mg en dosis única i.m.). Como tratamiento alternativo, se puede emplear **eritromicina** (500 mg/8 horas v.o. durante 7 días), utilizada frecuentemente en países en desarrollo, o ciprofloxacino (500 mg/12 horas v.o. durante 3 días, para personas de 18 años en adelante). Los nódulos que presenten fluctuación pueden necesitar drenaje. Los síntomas desaparecen generalmente en 3-7 días. Las recidivas suelen responder al tratamiento inicial. El tratamiento en los pacientes con infección por VIH puede requerir un periodo más prolongado. La persistencia de la úlcera y del microorganismo después del tratamiento debe hacer sospechar la resistencia al antibiótico prescrito.

Se debe evaluar a los pacientes con chancroide para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, virus de la hepatitis B, VIH, clamidia y gonorrea; se estima que el 10% de los pacientes tiene sífilis o herpes genital de manera concomitante. Si el estudio inicial del VIH es negativo, se les debe volver a estudiar en 3 meses, debido al elevado riesgo de coinfección. En los países en vías de desarrollo, los pacientes con una úlcera genital compatible se tratan para el chancroide y la sífilis. Todos los contactos sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados.

COMPLICACIONES

Entre las posibles complicaciones, se encuentran la **fimosis** en hombres y las infecciones bacterianas secundarias. En los casos no tratados puede ocurrir la formación de bubones. La ulceración genital como síndrome aumenta el riesgo de transmisión del VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 223

Moraxella catarrhalis

Timothy F. Murphy

Moraxella catarrhalis es un diplococo gramnegativo no encapsulado y es un **patógeno específico del ser humano** que coloniza las vías respiratorias con comienzo en la lactancia. Los patrones de colonización y de infección por *M. catarrhalis* están cambiando en los países en los que se utilizan ampliamente vacunas neumocócicas conjugadas. La manifestación clínica más importante de la infección por *M. catarrhalis* en niños es la **otitis media.**

ETIOLOGÍA

Durante mucho tiempo, se ha considerado que *M. catarrhalis* es un comensal de las vías respiratorias superiores. Existe una importante heterogeneidad genética entre las cepas de *M. catarrhalis.* Varias proteínas de la membrana externa demuestran diferencias de secuencia entre las cepas, sobre todo en las regiones de las proteínas expuestas en la superficie bacteriana. La endotoxina de *M. catarrhalis* carece de cadenas laterales polisacáridas repetidas, por lo que es un lipooligosacárido (LOS). A diferencia de otros patógenos respiratorios gramnegativos, como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis,* el LOS de *M. catarrhalis* se encuentra relativamente conservado entre las cepas; solo se han identificado tres serotipos (A, B y C), que se basan en la estructura oligosacárida. Las diferencias genéticas y antigénicas entre las cepas explican el hecho de que la resolución de una infección por una cepa no induzca inmunidad protectora frente a otras. *M. catarrhalis* causa infecciones recurrentes, que generalmente representan reinfección por nuevas cepas.

EPIDEMIOLOGÍA

El nicho ecológico de *M. catarrhalis* es el tracto respiratorio humano. No se ha aislado la bacteria de animales ni de fuentes ambientales. La **edad** es el determinante más importante de la prevalencia de la colonización en las vías respiratorias superiores. Común en la lactancia, la colonización nasofaríngea es un proceso dinámico con un recambio activo debido a la adquisición y la eliminación de cepas de *M. catarrhalis.* Se observa una cierta variación geográfica en las tasas de colonización. A tenor de los cultivos mensuales o bimensuales, la colonización durante el primer año de vida puede variar entre el 33 y el 100%. Es probable que diversos factores expliquen esta variabilidad entre los estudios, como son las condiciones de vida, la asistencia a guarderías, la higiene, los factores ambientales (p. ej., fumar en el domicilio) y la genética de la población. La prevalencia de la colonización disminuye de modo pronunciado con la edad. Es importante comprender los patrones de colonización nasofaríngea, ya que la patogenia de la otitis media implica la migración de la bacteria desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

El empleo generalizado de las vacunas neumocócicas polisacáridas en algunos países ha dado lugar a un cambio en los patrones de colonización nasofaríngea en la población. Se ha producido un aumento relativo en la colonización por serotipos neumocócicos que no entran en las vacunas, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis.* Se necesita vigilancia continuada para saber si estos cambios en los patrones de colonización resultarán en mayores tasas de otitis media y sinusitis debida a *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis.*

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

Las cepas de *M. catarrhalis* difieren en sus propiedades de virulencia. La especie está compuesta de linajes genéticos resistentes y sensibles al complemento, y las cepas **resistentes al complemento** se asocian más fuertemente con la virulencia. Las cepas productoras de infección en niños difieren en varias características fenotípicas de las cepas que producen infección en adultos, en los que la manifestación clínica más común es la infección de las vías respiratorias inferiores en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presencia de varias moléculas de **adhesinas** con especificidades diferentes en relación con los diversos receptores celulares del huésped refleja la importancia de la adherencia a la superficie epitelial respiratoria

humana en la patogenia de la infección. Durante mucho tiempo se ha considerado que *M. catarrhalis* era un patógeno exclusivamente extracelular. Sin embargo, en la actualidad se sabe que la bacteria invade múltiples tipos celulares, como las células del epitelio bronquial, las células de las vías respiratorias pequeñas y las células alveolares de tipo 2. Además, *M. catarrhalis* reside intracelularmente en el tejido linfoide, lo que proporciona un reservorio potencial para la persistencia en las vías respiratorias humanas. Como muchas bacterias gramnegativas, *M. catarrhalis* desprende vesículas de su superficie durante su desarrollo. Estas vesículas son interiorizadas por las células del epitelio respiratorio y son las mediadoras de varios mecanismos de virulencia, como activación de linfocitos B, inducción de inflamación y transmisión de β-lactamasas. El análisis genómico muestra una pequeña heterogeneidad genética entre cepas.

M. catarrhalis forma biopelículas *in vitro* y en los oídos medios de los niños con otitis media crónica y recurrente. Las biopelículas son comunidades de bacterias embutidas en una matriz unida a una superficie. Las bacterias de las **biopelículas** son más resistentes a los antibióticos y a las respuestas inmunitarias del huésped que las bacterias que crecen de modo individual en forma planctónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis causa de modo predominante infecciones de las mucosas en niños. El mecanismo de infección es la **migración** de las cepas infecciosas desde la nasofaringe hasta el oído medio, en el caso de la otitis media, o hasta los senos en el caso de la sinusitis. El fenómeno desencadenante de la otitis media y de la sinusitis es, con frecuencia, una infección vírica precedente.

Otitis media aguda

Aproximadamente el 80% de los niños tiene uno o más episodios de otitis media antes de los 3 años de edad. La otitis media es la razón más común por la que los niños reciben antibióticos. Atendiendo al cultivo del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis, las causas predominantes de otitis media aguda son *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis. M. catarrhalis* se cultiva a partir de muestras de líquido del oído medio en un 15-20% de los pacientes con otitis media aguda. Cuando se emplean métodos más sensibles (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), el número de muestras de líquido de oído medio de niños con otitis media en las que se detecta *M. catarrhalis* es notablemente superior que cuando se emplea únicamente cultivo. La distribución de los agentes causales de la otitis media está cambiando como consecuencia de la administración generalizada de las vacunas neumocócicas conjugadas, con un aumento relativo de *H. influenzae* y *M. catarrhalis.*

La otitis media aguda debida a *M. catarrhalis* es clínicamente más leve que la otitis media debida a *H. influenzae* o *S. pneumoniae,* con menos fiebre y una menor prevalencia de una membrana timpánica enrojecida y a tensión. Sin embargo, los síntomas se solapan de forma considerable, de modo que no es posible determinar el organismo causal atendiendo solo a la presentación clínica. Se requiere una timpanocentesis para hacer un diagnóstico etiológico, aunque no se lleva a cabo de modo habitual, por lo que el tratamiento de la otitis media generalmente es empírico.

Otitis media recurrente y otitis media con derrame

La *otitis media con derrame* hace referencia a la presencia de líquido en el oído medio en ausencia de signos y síntomas de infección aguda. Los niños que experimentan cuatro o más episodios de otitis media aguda en 1 año o que tienen derrame en el oído medio al menos durante 8 meses en 1 año se definen como **propensos a la otitis.** Estos niños sufren hipoacusia de conducción, que puede provocar retrasos en el desarrollo del habla y el lenguaje. El análisis del líquido del oído medio de niños con otitis media con derrame mediante el empleo de técnicas moleculares sensibles como la PCR indica que hay ADN bacteriano hasta en un 80% de las muestras de dichos niños. En efecto, hay ADN de *M. catarrhalis,* solo o como copatógeno, en una mayor proporción de casos de otitis media con derrame que de otitis media aguda. Las biopelículas pueden explicar estas observaciones, aunque no se dispone de pruebas definitivas para esta conclusión.

Sinusitis

Una pequeña proporción de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se complica por sinusitis bacteriana. De acuerdo con los hallazgos de estudios que emplean la punción sinusal, *M. catarrhalis* es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción más pequeña en adultos. La sinusitis causada por *M. catarrhalis* es clínicamente indiferenciable de la causada por *S. pneumoniae* o *H. influenzae.*

Bacteriemia

M. catarrhalis rara vez causa bacteriemia o infecciones invasivas en niños. Cuando se produce bacteriemia, la fuente habitual es el tracto respiratorio. Algunos niños tienen afecciones de inmunocompromiso subyacentes, pero no hay una inmunodeficiencia particular que se asocie con infecciones invasivas por *M. catarrhalis.*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de otitis media se lleva a cabo por la demostración de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. Se requiere una timpanocentesis para establecer un diagnóstico etiológico, pero este procedimiento no se lleva a cabo de modo habitual. Así, la elección de un antibiótico para la otitis media es empírica y, por lo general, se basa en directrices. También es empírico el tratamiento de la sinusitis bacteriana, ya que, para determinar su etiología, se requiere una **punción sinusal,** un procedimiento que tampoco se efectúa de modo rutinario.

La clave para establecer un diagnóstico microbiológico es distinguir *M. catarrhalis* de las especies comensales de *Neisseria* que forman parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. En efecto, la dificultad para distinguir las colonias de *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria* explica, en parte, por qué *M. catarrhalis* se pasaba por alto en el pasado como patógeno del tracto respiratorio. *M. catarrhalis* produce unas colonias redondas y opacas que pueden ser deslizadas por la superficie de agar sin romperse (el «signo del disco de hockey»). Además, después de 48 horas, las colonias de *M. catarrhalis* tienden a ser mayores que las de *Neisseria* y adoptan un color rosado. Varias pruebas bioquímicas distinguen *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria,* y se dispone de equipos comercializados basados en estas pruebas.

Se encuentran en fase de desarrollo pruebas sensibles que emplean la PCR para detectar patógenos bacterianos en las secreciones del tracto respiratorio humano. Es probable que la aplicación de estas pruebas aporte nueva información sobre la epidemiología y los patrones de la enfermedad por *M. catarrhalis.*

TRATAMIENTO

Un cierto porcentaje de casos de otitis media por *M. catarrhalis* se resuelven espontáneamente. El tratamiento de la otitis media es empírico y se aconseja a los profesionales clínicos que sigan las directrices de la American Academy of Pediatrics (v. cap. 658).

Las cepas de *M. catarrhalis* adquirieron rápidamente en todo el mundo β-lactamasa en las décadas de 1970 y 1980, lo que hizo que, esencialmente, todas las cepas sean resistentes a la amoxicilina. Cuando *M. catarrhalis* está presente como copatógeno en la otitis media, su β-lactamasa reduce la sensibilidad a amoxicilina de *H. influenzae* no tipificables y de *S. pneumoniae.* Los patrones de sensibilidad antibiótica se han mantenido relativamente estables desde hace décadas. Sin embargo, se han aislado cepas de *M. catarrhalis* resistente a macrólidos y fluoroquinolonas en diversos centros de Asia. La vigilancia es importante a la hora de seguir el potencial surgimiento de cepas resistentes en el mundo. La mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, las cefalosporinas de espectro extendido, los macrólidos (azitromicina, claritromicina), la trimetoprima-sulfametoxazol y las fluoroquinolonas.

PREVENCIÓN

Las **vacunas** para prevenir la otitis media y otras infecciones causadas por *M. catarrhalis* se encuentran en fase de desarrollo, por lo que todavía no se dispone de ninguna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 224

Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

Emily Souder y Sarah S. Long

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias; el término *pertussis* (tos intensa) es preferible al de *tos quintosa,* porque la mayoría de los pacientes no presentan la «quinta» o «canto del gallo».

ETIOLOGÍA

Bordetella pertussis es la causa de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la tos ferina esporádica. *B. parapertussis* es una causa ocasional de tos ferina esporádica que contribuye de forma significativa al número total de casos de la enfermedad en Europa oriental y occidental, pero se viene detectando cada vez más durante los brotes regionales de tos ferina en EE.UU. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos exclusivos del ser humano (y de algunos primates). Se ha señalado que *Bordetella holmesii,* identificada por primera vez como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos sin presencia de tos, también produce una enfermedad tusiva similar a la tos ferina en personas sanas. *Bordetella bronchiseptica* es un patógeno habitual en los animales; descripciones esporádicas de infecciones en el ser humano señalan que puede afectar a diversas localizaciones corporales, y los casos, por lo general, se producen en pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales. Una tos prolongada (que en algunos casos es paroxística) puede atribuirse esporádicamente a *Mycoplasma,* al virus de la gripe, al virus parainfluenza, a enterovirus, al virus respiratorio sincitial (VRS) o a adenovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que en 2008 hubo 16 millones de casos de tos ferina y 195.000 muertes infantiles, el 95% de las cuales se produjo en países en desarrollo. La OMS también estimó que el 82% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de vacuna antitosferínica y que la vacunación mundial contra la tos ferina permitió evitar 687.000 muertes en 2008. Durante la era prevacunal, la tos ferina se erigió como la causa más frecuente de mortalidad debida a enfermedades transmisibles entre niños menores de 14 años en EE.UU., con 10.000 fallecimientos anuales. La generalización del empleo de la vacunación con la vacuna celular completa (DTP) condujo a una disminución de la incidencia superior al 99%. Tras la declaración en 1976 del número más bajo de casos en EE.UU. (1.010), se produjo un aumento de la incidencia anual de tos ferina a 1,2 casos por cada 100.000 habitantes desde 1980 hasta 1989, con tos ferina epidémica en muchos estados en el periodo 1989-1990, en 1993 y en 1996. Desde entonces, la tos ferina cada vez es más endémica, y la carga de la enfermedad ha pasado a los lactantes pequeños, los adolescentes y los adultos. En 2004, la incidencia de casos notificados de tos ferina en EE.UU. aumentó por tercer año consecutivo a 8,9 casos por 100.000 habitantes en la población general, y aproximadamente 150 por cada 100.000 en lactantes menores de 2 meses de edad, lo que da un total de 25.827 casos, el mayor número desde 1959. En 2005, se reportó un total de 40 muertes relacionadas con la tos ferina y 16 en 2006; más del 90% de estos casos se dieron en lactantes.

Los estudios prospectivos y serológicos sugirieron que la tos ferina está *infradetectada,* especialmente en adolescentes y adultos, en los que se calcula que la cifra real de casos es de 600.000 anualmente. Numerosos estudios demostraron tos ferina en el 13-22% de los adolescentes y adultos con enfermedad que cursa con tos durante más de 7 días. En respuesta a estos cambios en la epidemiología, y para mejorar el control, en 2006 se recomendó la combinación de toxoide tetánico, toxoide diftérico de contenido reducido y antígenos de tos ferina acelulares **(Tdpa)** en niños de 11-12 años de edad. Con una tasa de vacunación de Tdpa de más del 70% en adolescentes, la carga de enfermedad en adolescentes jóvenes se vio reducida notablemente, pero sin evidencia de protección de la comunidad (protección de rebaño) en niños pequeños, adolescentes mayores y adultos. Se ha producido un cambio epidemiológico debido a la caída rápida y sustancial de la protección tras la vacunación tanto con DTPa como con Tdpa en la cohorte de niños y adolescentes no primovacunados con DTP (células enteras), según envejecían, ya que la DTP no se usaba en EE.UU. desde 1997. Los más de 42.000 casos de tos ferina y las 20 muertes reportadas en 2012 fueron el número más alto en más de 50 años. Se ha observado un cambio en la carga de enfermedad en los grupos de edad de 7-10 años en 2010, de 13-14 años en 2012 y de 14-16 años en 2014, a medida que la cohorte de niños vacunados exclusivamente con DTPa envejecía.

Ni el padecimiento de la enfermedad natural ni la vacunación proporcionan una inmunidad completa o permanente frente a la reinfección o la enfermedad. La reinfección subclínica contribuyó de manera significativa a la inmunidad contra la enfermedad que se atribuía previamente a la vacunación y a la infección previa. El resurgimiento de la tos ferina se ha atribuido a diversos factores, como el control parcial de la tos ferina que llevó a la pérdida de la exposición continua, así como a la mayor concienciación y las mejoras en el diagnóstico. Actualmente se considera que es muy importante la inmunidad inducida por la vacuna y la adaptación del patógeno. Aunque la serie DTPa es protectora a corto plazo, la efectividad de la vacuna disminuye rápido, y se estima que a los 8,5 años de la quinta dosis solo queda un 10% de protección. La protección de la Tdpa también es de corta duración, y su eficacia se reduce desde más del 70% inicialmente hasta el 34% a los 2-4 años. La divergencia entre las cepas circulantes y las vacunales comenzó desde la introducción de la DTP, pero con el empleo exclusivo de las vacunas de tos ferina acelular, han emergido **cepas deficientes en pertactina,** que se han convertido en las dominantes en los países donde estas vacunas están siendo utilizadas. *B. pertussis* deficiente en pertactina fue detectada inicialmente en EE.UU. a partir de una serie de casos infantiles en Filadelfia en el periodo 2008-2011. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), más tarde, informaron del primer aislado en EE.UU. en 1994 y el rápido predominio de cepas deficientes en pertactina desde 2010 en EE.UU. A pesar del papel de la pertactina como factor bacteriano de virulencia, la gravedad clínica en los niños con infección por *B. Pertussis* deficiente en pertactina es similar a la de las cepas que producen pertactina. Hasta que no se desarrollen nuevas vacunas, la tos ferina seguirá siendo endémica, con ciclos epidémicos.

PATOGENIA

Bordetella es un pequeño cocobacilo gramnegativo muy exigente que solo coloniza epitelios ciliados. Los mecanismos exactos de la sintomatología de la enfermedad no se conocen. Las diferentes especies comparten un elevado grado de homología en el ADN entre los genes relacionados con la virulencia. Tan solo *B. pertussis* expresa la **toxina de la tos ferina** o **toxina pertussis** (TP), que es la proteína más virulenta. La TP tiene numerosos efectos biológicos demostrados (p. ej., sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocitaria). La inyección de TP en animales de experimentación provoca una linfocitosis inmediata mediante el desvío de los linfocitos para que permanezcan en el compartimento intravascular, pero no produce tos. La TP parece tener un papel central, aunque no exclusivo, en la patogenia. *B. pertussis* produce otras sustancias activas biológicamente, muchas de las cuales se supone que participan en la enfermedad y en la inmunidad frente a ella. Tras la inhalación de las gotitas de aerosol, la **hemaglutinina filamentosa,** algunos **aglutinógenos** (en especial las fimbrias [Fim] tipo 2 y tipo 3) y la proteína de 69 kDa denominada **pertactina** (Prn) son importantes elementos de anclaje a las células del epitelio respiratorio ciliado. La **citotoxina traqueal,** la adenilato ciclasa y la TP parecen inhibir la eliminación del microorganismo. Se cree que la citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la adenilato ciclasa son, en su mayoría, responsables del daño epitelial local que da lugar a los síntomas respiratorios y facilita la absorción de TP. Después de la infección y la vacunación, se producen respuestas inmunitarias humorales y celulares. Los anticuerpos frente a la TP neutralizan la toxina, y los anticuerpos frente a Prn estimulan la opsonofagocitosis. Tanto la enfermedad como la DTP parecen promover una respuesta inmunitaria celular y de anticuerpos (Th1), mientras que la DTPa y la Tdpa promueven respuestas anticuerpo-dominantes (Th2).

La tos ferina es *sumamente contagiosa,* con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a corta distancia. En un modelo de tos ferina en babuino se observaron elevadas tasas de transmisión por el aire a pesar de la vacunación con la vacuna acelular. *B. pertussis* no sobrevive durante periodos de tiempo prolongados en el ambiente. No se ha documentado el estado de portador crónico en el ser humano. Después de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta un 80% en los contactos que han recibido inmunización completa o han sido infectados previamente. Un estudio meticuloso es capaz de encontrar una fuente sintomática en la mayoría de los casos, generalmente un hermano o un familiar adulto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres estadios: catarral, paroxístico y de convalecencia. El **estadio catarral** (1-2 semanas) comienza de forma insidiosa tras un periodo de incubación de 3-12 días, con síntomas inespecíficos como congestión y rinorrea, acompañados de forma variable de febrícula, estornudos, epífora e inyección conjuntival. A medida que los síntomas iniciales desaparecen, la tos marca el inicio del **estadio paroxístico** (2-6 semanas). La tos inicialmente es seca, intermitente e irritativa, y evoluciona hacia los paroxismos inexorables, que constituyen el auténtico sello de la enfermedad. Un niño pequeño alegre y aparentemente sano, ante provocaciones insignificantes, responderá con ansiedad y puede abrazarse a sus padres o a un familiar antes de comenzar con un arranque de tos en ametralladora o ininterrumpida en una única espiración, con la barbilla y la cavidad torácica hiperextendidas, la lengua en protrusión máxima, los ojos saltones con epífora y coloración facial purpúrea, hasta que finaliza el ataque de tos y se oye un fuerte «gallo» por el aire que atraviesa las vías respiratorias todavía parcialmente obstruidas. Es frecuente observar **vómitos postusivos.** De igual manera, es común que los pacientes estén agotados tras los ataques de tos. El número y la intensidad de los paroxismos aumentan durante varios días o 1 semana, hasta alcanzar una etapa de meseta que dura de días a semanas. En el punto álgido del estadio paroxístico, los pacientes pueden sufrir más de un episodio cada hora. A medida que el estadio paroxístico entra en el **estadio de convalecencia** (2 semanas o más), van disminuyendo el número, la intensidad y la duración de los episodios.

Los **lactantes menores de 3 meses** no muestran los estadios clásicos. El estadio catarral dura pocos días o pasa desapercibido y, entonces, tras un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad aparentemente sano comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y a agitar las extremidades, y presenta enrojecimiento facial. La tos puede no ser prominente, especialmente en la fase inicial, y el «gallo» es poco frecuente. Después de un episodio paroxístico de tos, puede haber apnea y cianosis. La apnea puede ser el único síntoma (sin tos). La apnea y la cianosis son más comunes en la tos ferina que en las infecciones víricas neonatales. Los estadios paroxístico y de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados. De forma paradójica, en los lactantes, la tos y el «gallo» pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. Se pueden dar «exacerbaciones» de los episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida en enfermedades respiratorias posteriores no debidas a recidiva o reinfección por *B. pertussis.*

Los **adolescentes** y los niños inmunizados previamente presentan un acortamiento de todos los estadios de la tos ferina. Los adultos no presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adolescentes y los adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa y disminución de la percepción, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin «gallo». Los vómitos postusivos y los paroxismos intermitentes separados por periodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. Al menos el 30% de los adultos y adolescentes con tos ferina tenía una enfermedad tusígena inespecífica, que solo se distinguía por la duración (por lo general más de 21 días).

La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores, a menos que exista una neumonía bacteriana secundaria como complicación. Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuyo único síntoma o cuya queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de las siguientes características: fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema, faringodinia, disfonía, taquipnea, sibilancias y crepitantes. En los casos esporádicos, la definición de caso clínico como una tos de más de 14 días de duración con al menos uno de los síntomas de los paroxismos, «gallo» o vómitos posteriores al ataque de tos posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 58% antes de la confirmación con cultivo. La tos ferina debería sospecharse en los niños mayores en los que *se agrave* una enfermedad tusígena a partir de 7-10 días y en los que la tos *no sea* continua, sino que se presente en forma de accesos. También debería sospecharse en lactantes menores de 3 meses con arcadas, emisión de gritos ahogados, apnea, cianosis o un episodio potencialmente mortal. La muerte súbita del lactante está causada en ocasiones por *B. pertussis.*

Las infecciones adenovíricas suelen diferenciarse por los signos clínicos asociados como la fiebre, la faringodinia y la conjuntivitis. El género *Mycoplasma* produce accesos de tos prolongados, pero los pacientes suelen presentar fiebre, cefalea y síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad, así como tos más continua y crepitantes en la auscultación pulmonar. Los brotes epidémicos de *Mycoplasma* y de *B. pertussis* en los adultos jóvenes pueden ser difíciles de diferenciar atendiendo a los cuadros clínicos. Aunque la tos ferina se incluye con frecuencia en el diagnóstico diferencial en los lactantes pequeños con neumonía afebril, *B. pertussis* no se asocia con la presencia de tos «en staccato» (una inspiración profunda que acompaña a cada golpe de tos), conjuntivitis purulenta, taquipnea, crepitantes o sibilancias, los signos característicos de la infección por *Chlamydia trachomatis,* ni con signos típicos de la afectación de las vías respiratorias inferiores que caracterizan la infección debida al VRS. A no ser que un lactante con tos ferina desarrolle una neumonía secundaria (y tenga apariencia de estar enfermo), las exploraciones físicas entre los paroxismos son completamente normales, incluida la función respiratoria. El diagnóstico diferencial debe incluir la aspiración de cuerpos extraños.

La leucocitosis (15.000-100.000 células/µl) por *linfocitosis absoluta* es propia del estadio catarral. Los linfocitos son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones víricas. Los adultos, los niños parcialmente inmunes y, a veces, los lactantes pueden presentar una linfocitosis menos llamativa. Una neutrofilia absoluta sugiere otro diagnóstico o una infección bacteriana secundaria. La tos ferina no cursa con eosinofilia. La leucocitosis extrema (la media del recuento leucocitario en casos mortales frente a casos no mortales es de 94.000 frente a 18.000 células/µl, respectivamente) con un aumento rápido y la trombocitosis (la media del recuento plaquetario en casos mortales frente a casos no mortales es de 782.000 frente a 556.000 células/µl, respectivamente) se correlacionan con una evolución grave y la muerte. Los hallazgos en la radiografía de tórax son solo leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema perihiliar (en ocasiones con aspecto en mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente, puede cursar con neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo.

Los métodos empleados para confirmar la infección por *B. pertussis* (cultivo, PCR y serología) tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad práctica, y su valor relativo depende del contexto, la fase de la enfermedad y la finalidad de su uso (p. ej., para el diagnóstico clínico o como herramienta epidemiológica). La prueba de laboratorio de elección para la identificación de *B. pertussis* es la PCR sobre lavado nasofaríngeo. En EE.UU. están disponibles y aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) tanto las pruebas únicas como las multiplex. Las pruebas que usan *primers* únicos (IS*481*) no pueden diferenciar entre especies de *Bordetella*. Las pruebas multiplex usan dianas múltiples y sí pueden distinguir especies. Todas las pruebas detectan las cepas deficientes en pertactina. Para el **cultivo,** la muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o mediante una torunda flexible (torunda de dacrón o con punta de alginato cálcico), que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Un medio líquido con casaminoácidos al 1% conserva la muestra hasta 2 horas. Si se necesita conservar la muestra durante periodos de transporte más largos, de hasta 4 días, se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Scholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de aislamiento preferidos son el agar carbón vegetal de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10% y 5-40 µg/ml de cefalexina, y el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina. Se incuban los cultivos a 35-37 °C en un ambiente húmedo y se examinan diariamente durante 1 semana en busca de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. La prueba de inmunofluorescencia directa en los aislados potenciales con anticuerpos específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* aumenta el rendimiento diagnóstico.

Cabe esperar que el cultivo y la PCR en los niños no inmunizados y sin tratamiento sean positivos en los estadios catarral y paroxístico inicial de la enfermedad. *Sin embargo, menos del 20% de los cultivos o de las pruebas de PCR son positivos cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota en el tiempo.* Las pruebas serológicas para la detección de las modificaciones de los anticuerpos dirigidos contra antígenos del microorganismo en las muestras obtenidas en la fase aguda y en la fase de convalecencia son las pruebas diagnósticas más sensibles en los pacientes inmunizados, y poseen utilidad epidemiológica. Una sola muestra de suero en la que se detecten anticuerpos IgG contra la TP de más de 90 IU/ml (elevación superior a 2 DE por encima de la media de la población vacunada) indica una infección sintomática reciente, y habitualmente es positiva a mediados de la fase paroxística. Los análisis de IgA e IgM frente a *B. pertussis,* o de anticuerpos a antígenos distintos a TP no son pruebas diagnósticas serológicas fiables.

TRATAMIENTO

Los lactantes menores de 3 meses con sospecha de tos ferina son hospitalizados habitualmente, así como muchos lactantes de 3-6 meses de edad, a menos que los paroxismos presenciados no sean graves; también los pacientes de cualquier edad si desarrollan cualquier complicación. Los

lactantes que hayan sido prematuros tienen riesgo elevado de enfermedad grave y potencialmente mortal, y los niños con una alteración cardiaca, pulmonar, muscular o neurológica subyacente presentan un riesgo superior de una mala evolución después de la lactancia. En la tabla 224.1 se muestran las advertencias en la evaluación y la asistencia de los lactantes con tos ferina. Los fines específicos de la hospitalización son: 1) valorar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de que se produzcan complicaciones potencialmente mortales en el acmé de la enfermedad; 2) maximizar la nutrición; 3) prevenir o tratar las complicaciones, y 4) formar a los padres sobre la historia natural de la enfermedad y los cuidados en el domicilio. El ritmo cardiaco, la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría del paciente se monitorizan de manera continua y con sistemas de alarma, para que el personal presencie y grabe algún paroxismo. El registro detallado del historial tusígeno del paciente y de los hábitos de alimentación, de los vómitos y del cambio de peso es útil para valorar la gravedad de la enfermedad. Los paroxismos típicos que no ponen en peligro la vida del paciente tienen estas características: duración menor de 45 segundos, coloración rojiza sin cianosis, taquicardia, bradicardia (no menos de 60 latidos/minuto en los lactantes) o desaturación de oxígeno que se resuelve espontáneamente al finalizar el paroxismo, «gallo» o inspiración profunda de autorrecuperación rápida al finalizar el paroxismo, expectoración espontánea de tapones de moco y agotamiento después del ataque tusígeno sin pérdida de conocimiento. Para valorar la necesidad de oxigenoterapia e iniciar medidas de estimulación o de aspiración, se necesita personal especializado que pueda observar de manera vigilante la capacidad del lactante de autorrecuperación, y que pueda también actuar rápida y eficazmente cuando sea necesario. No se debe renunciar a los beneficios de un ambiente tranquilo, silencioso y poco iluminado por el afán de monitorizar al paciente o de intervenir en caso de que sea necesario. La alimentación del lactante con tos ferina es problemática. El riesgo de desencadenar un ataque de tos por la lactancia materna no justifica el empleo de alimentación parenteral, nasoyeyunal o nasogástrica en la mayor parte de los lactantes. La composición o la densidad de las fórmulas empleadas para la alimentación no afectan a la calidad de las secreciones, a la tos ni a la retención de líquidos. Deben evitarse las tomas cuantiosas.

Tabla 224.1 Advertencias en la evaluación y el cuidado de los lactantes con tos ferina

- Los lactantes con tos ferina potencialmente mortal pueden presentar una apariencia normal entre los episodios
- Se debe presenciar un paroxismo antes de decidir entre la hospitalización o el tratamiento domiciliario
- Solo el análisis del historial tusígeno detallado permite valorar la gravedad y la progresión de la enfermedad
- No se debe realizar de forma «preventiva» un aspirado nasal, orofaríngeo o traqueal
- La alimentación del lactante tras un paroxismo puede resultar más satisfactoria que después del sueño
- El apoyo a la familia comienza desde el momento de la hospitalización; hay que familiarizarse con la experiencia del niño y de su familia hasta la fecha, trasladar la carga de la responsabilidad de la seguridad del niño al equipo médico y planear las exploraciones que se deben realizar y los tratamientos que se han de instaurar
- Es esencial la educación de la familia (que debe incorporarse como parte del equipo), así como el apoyo continuado tras el alta

En 48-72 horas, tras analizar toda la información registrada, es posible conocer la evolución y la gravedad de la enfermedad. El alta hospitalaria está indicada si en un periodo de 48 horas la gravedad de la enfermedad se mantiene constante o se evidencia mejoría, si no se necesita ninguna actuación durante los paroxismos, si la nutrición es adecuada, si no ha aparecido ninguna complicación y si los padres se encuentran suficientemente preparados para un tratamiento domiciliario. En la fase aguda de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad complicada, se pueden observar apnea y convulsiones. El lactante no debería abandonar el hospital si necesita oxígeno portátil, monitorización o un aparato de aspiración.

Los lactantes con apnea, con paroxismos que ponen en peligro la vida o con insuficiencia respiratoria requieren más soporte respiratorio, y habitualmente necesitan intubación y parálisis por inducción farmacológica.

Antibióticos

Si existe sospecha o confirmación de tos ferina, se instaura siempre un tratamiento antibiótico, sobre todo para frenar la diseminación de la enfermedad y por su beneficio clínico. *La **azitromicina** es el fármaco de elección en todos los grupos de edad, para el tratamiento o para la profilaxis postexposición* (tabla 224.2). Los casos de resistencia a macrólidos notificados han sido excepcionales, y los aislados recientes mantienen la susceptibilidad a pesar de las adaptaciones genéticas de las cepas. La **estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI)** se asocia con el uso de macrólidos en niños pequeños, especialmente en los menores de 14 días de vida, con un mayor riesgo en aquellos que reciben eritromicina frente a los que reciben azitromicina. Los beneficios de la profilaxis postexposición o del tratamiento en lactantes superan con mucho el riesgo de EPHI. Si aparecen vómitos en escopetazo en lactantes, se debe mantener una actitud expectante. La FDA también advierte del riesgo de arritmias mortales con el uso de azitromicina en pacientes que ya tienen riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente los que tienen prolongación del intervalo QT. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)

Tabla 224.2 Tratamiento antimicrobiano y profilaxis postexposición recomendados en la tos ferina

GRUPO DE EDAD	FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN		FÁRMACO ALTERNATIVO*	
	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina	TMP-SMX
<1 mes	Fármaco recomendado; 10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	No de primera elección La eritromicina se asocia a estenosis pilórica hipertrófica infantil Puede usarse si no se dispone de azitromicina; 40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días	No recomendada (no se dispone de datos de seguridad)	Contraindicado en lactantes <2 meses (riesgo de querníctero)
1-5 meses	10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días	15 mg/kg/día divididos en dos dosis durante 7 días	Contraindicado en lactantes <2 meses En lactantes ≥2 meses: 8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días
Lactantes ≥6 meses y niños	10 mg/kg en dosis única el primer día (máximo 500 mg) y luego 5 mg/kg/día (máximo 250 mg) los días 2-5	40-50 mg/kg/día (máximo 2 g/día) divididos en cuatro dosis durante 14 días	15 mg/kg/día divididos en dos dosis (máximo 1 g/día) durante 7 días	8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis (máximo de TMP: 320 mg/día) durante 14 días
Adultos	500 mg en dosis única el primer día y luego 250 mg/día los días 2-5	2 g/día divididos en cuatro dosis durante 14 días	1 g/día dividido en dos dosis durante 7 días	320 mg/día de TMP más 1.600 mg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días

*La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) puede usarse como fármaco alternativo en pacientes ≥2 meses alérgicos a los macrólidos, que no toleran los macrólidos o que tienen una infección debida a una cepa de *Bordetella pertussis* resistente a los macrólidos.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines, *MMWR* 54:1–16, 2005.

es la alternativa a la azitromicina en lactantes mayores de 2 meses de edad y en niños que no pueden tomar azitromicina. Dada su eficacia limitada, el tratamiento de *B. parapertussis* se basa en el juicio clínico y se considera en poblaciones de alto riesgo. Los fármacos son los mismos que para *B. pertussis*. El tratamiento de las infecciones causadas por otras especies de *Bordetella* debe hacerse bajo supervisión de un especialista.

Tratamientos complementarios

Ningún ensayo clínico riguroso ha demostrado un efecto beneficioso de agonistas β_2-adrenérgicos como el salbutamol. La ansiedad asociada al tratamiento con aerosoles puede desencadenar paroxismos. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado y ciego de tamaño suficiente que evalúe la utilidad de los corticoides en el tratamiento de la tos ferina; su uso clínico no está justificado. Un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de inmunoglobulina antitosferínica intravenosa (IGIV) se detuvo prematuramente por la caducidad o la falta de suministro adicional del producto del estudio; no hubo datos que indicaran su utilidad clínica. No se ha estudiado la inmunoglobulina estándar intravenosa y no se debe utilizar para el tratamiento ni la profilaxis.

Aislamiento

Los pacientes con sospecha de tos ferina se mantienen en aislamiento con **precauciones frente a las gotitas,** para reducir el contacto estrecho del aparato respiratorio o las membranas mucosas con las secreciones respiratorias. Todo el personal sanitario que entre en la habitación debe usar mascarilla. Hay que preguntar por la presencia de tos en los pacientes que acudan a los servicios de urgencias, las consultas y los hospitales para comenzar el aislamiento de inmediato y durante los 5 días posteriores al inicio del tratamiento con azitromicina. Los niños y el personal de los centros de cuidado infantil o de escuelas que padezcan tos ferina deben mantenerse aislados hasta completar 5 días de tratamiento.

Asistencia a los familiares y a otros contactos directos

Se debería administrar con prontitud azitromicina a toda la familia y a los contactos directos, con independencia de la edad, la historia de inmunización y los síntomas (v. tabla 224.2). Para el tratamiento se usan los mismos fármacos y dosis, según la edad, que para la profilaxis. Las visitas al hospital de familiares con tos se deben controlar estrechamente hasta que hayan completado 5 días de tratamiento. Se debe administrar DTPa para completar las dosis recomendadas a los contactos cercanos menores de 7 años que hayan recibido menos de cuatro dosis de DTPa. Se debe administrar una dosis de recuerdo a los niños menores de 7 años que recibieron la tercera dosis de DTPa más de 6 meses antes del contacto, o la cuarta dosis hace más de 3 años. Las personas a partir de 9 años deberían recibir una dosis de refuerzo de Tdpa. El personal sanitario que no utiliza mascarillas y que está expuesto a los pacientes no tratados debe ser evaluado para la profilaxis postexposición y el seguimiento. El personal sanitario que tosa, con o sin exposición conocida a la tos ferina, debe ser evaluado con prontitud en relación con la tos ferina.

COMPLICACIONES

Los lactantes menores de 6 meses presentan una elevada morbimortalidad. Los lactantes menores de 2 meses son los que presentan tasas más altas de hospitalización relacionada con la tos ferina (82%), neumonía (25%), convulsiones (4%), encefalopatía (1%) y muerte (1%). Los lactantes menores de 4 meses suponen el 90% de los casos mortales de la enfermedad. La prematuridad y la juventud de la madre se relacionan significativamente con un desenlace mortal de la enfermedad. Los neonatos con tos ferina tienen unas hospitalizaciones significativamente más prolongadas y una mayor necesidad de oxígeno y de ventilación mecánica que los neonatos con infección respiratoria vírica.

Las complicaciones principales de la tos ferina son: **apnea, infecciones secundarias** (como otitis media y neumonía) y las **secuelas físicas** de los accesos de tos intensa. La neumonía se debe sospechar ante la presencia de fiebre, taquipnea o dificultad respiratoria entre paroxismos, y neutrofilia absoluta. Los patógenos causantes son *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae* y bacterias de la flora orofaríngea. El aumento de la presión intratorácica e intraabdominal durante los accesos de tos puede producir hemorragias conjuntivales y esclerales, petequias en la parte superior del cuerpo, epistaxis, neumotórax, enfisema subcutáneo, hernias inguinales y umbilicales y, rara vez, hemorragia en el sistema nervioso central o retina. De modo ocasional, se produce la laceración del frenillo lingual.

La necesidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica suele limitarse a los lactantes menores de 3 meses y a aquellos con afecciones subyacentes. La insuficiencia respiratoria debida a apnea puede precipitar la necesidad de intubación y de ventilación en los días en los que la enfermedad alcanza el acmé; el pronóstico es bueno. La **hipertensión pulmonar progresiva** en los lactantes muy pequeños y la **neumonía bacteriana** secundaria son complicaciones graves de la tos ferina y suelen ser las causas de muerte. La hipertensión pulmonar y el *shock* cardiogénico con un desenlace fatal se asocian con elevaciones extremas de los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Las autopsias en los casos mortales muestran agregados leucocitarios luminales en los vasos pulmonares. La oxigenación con membrana extracorpórea de lactantes con tos ferina en los que ha fracasado la ventilación mecánica se ha asociado con una mortalidad superior al 80% (lo que cuestiona lo aconsejable de este procedimiento). No obstante, la exanguinotransfusión o la leucoféresis se asocian con disminución en los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Aunque se ha descrito recuperación en varios casos, el beneficio no está probado. Se debe realizar una ecografía en los lactantes graves con tos ferina para detectar la presencia de hipertensión pulmonar y para actuar de manera rápida.

Los eventos en el sistema nervioso central durante la tos ferina casi siempre se deben a **hipoxemia** o **hemorragia** asociada a los accesos de tos o a la apnea de los lactantes más pequeños. La apnea y/o la bradicardia pueden deberse al laringoespasmo aparente o a la estimulación vagal que ocurre justo antes de un acceso de tos, a la obstrucción que tiene lugar durante un ataque de tos o a la hipoxemia que sigue a dicho episodio. Las convulsiones se deben a hipoxemia, pero puede existir hiponatremia por una secreción excesiva de hormona antidiurética en la neumonía. Las únicas alteraciones neurohistológicas documentadas en la tos ferina son la hemorragia parenquimatosa y la necrosis isquémica.

Rara vez se ha descrito la aparición de bronquiectasias después de la tos ferina. Los niños con tos ferina antes de los 2 años de edad pueden tener una función pulmonar anormal cuando llegan a la vida adulta.

PREVENCIÓN

La inmunización universal de todos los niños con la vacuna de la tos ferina, comenzando en la lactancia y con dosis de refuerzo hasta la adolescencia y la etapa adulta, es un factor fundamental para *controlar* la enfermedad. La *prevención* de la mortalidad por tos ferina en lactantes depende de la vacunación materna universal en cada embarazo y la vacunación completa dirigida de los contactos, tanto niños como adultos de cualquier edad.

Vacunas DTPa

En EE.UU. existen actualmente varias vacunas compuestas por los toxoides de la difteria y el tétanos, combinados con la vacuna acelular de la tos ferina **(DTPa),** o productos de combinación que están autorizados para niños menores de 7 años. Todas las vacunas acelulares de la tos ferina contienen la TP inactivada y dos o más antígenos adicionales (hemaglutinina filamentosa, Prn y Fim de los tipos 2 y 3). La eficacia clínica es de aproximadamente el 80%, al completar la serie de cinco dosis contra la condición definida como «tos paroxística» durante más de 21 días. Los efectos adversos leves y moderados no son infrecuentes, pero los más graves (entre los que se incluyen la fiebre elevada, las crisis de llanto persistentes de más de 3 horas de duración, los episodios hipotónicos con una pobre respuesta y las convulsiones) son raros. Las vacunas que contienen DTPa pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario de vacunación normal infantil.

Durante los dos primeros años de vida, deben administrarse cuatro dosis de DTPa, generalmente a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. En los contextos de alto riesgo, los lactantes pueden recibir DTPa ya a las 6 semanas de edad, con dosis mensuales hasta la tercera dosis. La cuarta dosis puede administrarse con tan solo 12 meses, siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis. Cuando sea posible, se recomienda el mismo producto de DTPa en todas las dosis de la serie de primovacunación. Se recomienda una quinta dosis en los niños de 4-6 años. Esta quinta dosis no es necesaria si la cuarta dosis de la serie se administró a los 4 años o después.

Las reacciones locales aumentan moderadamente en número y en gravedad con las dosis sucesivas de DTPa. La tumefacción del muslo o del brazo en su totalidad, a veces acompañada de dolor, eritema y fiebre, se ha descrito en el 2-3% de los vacunados después de la cuarta o quinta dosis de una variedad de productos DTPa. La limitación de la actividad es menor de lo que podría esperarse. La tumefacción desaparece espontáneamente sin dejar secuela alguna. Se desconoce la patogenia. Una tumefacción importante de la extremidad después de la cuarta dosis de DTPa no suele asociarse con una reacción similar a la quinta dosis, y no constituye contraindicación para una o varias dosis posteriores de vacuna contra la tos ferina.

Se debe tomar en consideración eximir a los niños de la administración de la vacuna de la tos ferina tan solo en ciertas circunstancias concretas. Los niños que no han recibido la inmunización presentan un riesgo significativamente superior de padecer la tos ferina, y tienen cierto grado de responsabilidad en los brotes de tos ferina en la población inmunizada.

Aunque la tos ferina bien documentada confiere protección a corto plazo, la duración de la protección es desconocida; la inmunización debe completarse de acuerdo con el calendario en los niños diagnosticados de tos ferina.

Vacunas Tdpa

En 2005 se autorizaron dos productos adsorbidos con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna con antígeno acelular de la tos ferina (Tdpa), y se recomendaron universalmente en 2006 en adolescentes. La edad preferida para la vacunación Tdpa es 11-12 años. Todos los adolescentes y los adultos de cualquier edad (incluidos los mayores de 64 años) que no hayan recibido Tdpa deben recibir una dosis única de Tdpa, independientemente del tiempo que haya pasado desde que recibieron dT; o al menos en lugar del recordatorio de dT a los 10 años, o cuando esté indicado durante el manejo de heridas. Las embarazadas deben recibir Tdpa en todos los embarazos para aportar protección pasiva con anticuerpos al lactante hasta la administración de la DTPa. Aunque la Tdpa puede darse a la madre en cualquier momento durante el embarazo, la administración óptima es temprana en el periodo entre la semana 26 y la 36 de gestación, para maximizar la concentración de anticuerpos en el momento del parto. Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la Tdpa en el embarazo para reducir la tos ferina mortal en lactantes. Se debe intentar por todos los medios que los contactos de los lactantes reciban DTPa o Tdpa, según las recomendaciones. No hay recomendación sobre la revacunación con Tdpa para otras personas además de las embarazadas. Aunque no hay problemas de seguridad asociados a la revacunación con Tdpa, la rápida desaparición de la protección al poco de recibir las vacunas disponibles no respalda la coste-efectividad de la revacunación sistemática.

No está contraindicada la administración de otras vacunas indicadas. Cuando está indicado dT y solo se dispone de Tdpa, una persona previamente inmunizada con Tdpa puede recibir Tdpa. Se recomienda una dosis única de Tdpa en niños de 7-10 años que no hayan completado la vacunación con DTPa antes de los 7 años de edad. Se puede dar otra dosis de Tdpa en la adolescencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 225
Salmonella

Jeffrey S. McKinney

La **salmonelosis** es una enfermedad frecuente y con una amplia distribución. Se transmite por los alimentos y constituye un problema de salud pública grave que afecta a millones de personas y da lugar a una mortalidad significativa. Las **salmonelas** viven en el aparato digestivo de animales de sangre fría y caliente. Algunas especies son ubicuas, mientras que otras están adaptadas específicamente a un huésped concreto.

La secuenciación de los genomas de *Salmonella enterica* serovariedad Typhi (antes denominada *Salmonella typhi*) y de *Salmonella typhimurium* ha mostrado que existe una homología genética de casi el 95% entre estos microorganismos. Sin embargo, las enfermedades clínicas causadas por ambas son muy diferentes. Las salmonelas ingeridas por vía oral sobreviven al bajo pH del estómago y evaden las múltiples defensas del intestino delgado hasta conseguir acceder al epitelio. Las salmonelas se introducen de modo preferencial en las células M, que las transportan hasta las células linfoides (T y B) en las placas de Peyer subyacentes. Una vez atravesado el epitelio, los serotipos de *Salmonella* que se asocian con enfermedad generalizada se introducen en los macrófagos intestinales y se diseminan por todo el sistema reticuloendotelial (SRE). Por el contrario, las serovariedades de ***Salmonella* no tifoidea (SNT)** inducen una respuesta inflamatoria local inicial, que da lugar a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la luz intestinal y a diarrea. Las serovariedades de SNT causan una gastroenteritis de comienzo rápido y de breve duración, en contraste con la **fiebre tifoidea,** que tiene un periodo de incubación y una duración de la enfermedad considerablemente más prolongados, y en la cual predomina la enfermedad sistémica y solo una pequeña proporción de niños tiene diarrea.

Estas diferencias en las manifestaciones de la infección por los dos grupos de patógenos, uno que causa de modo predominante inflamación intestinal y el otro que lleva a enfermedad sistémica, pueden relacionarse con islotes de patogenicidad genética específica en los microorganismos. La mayoría de las serovariedades de SNT parecen ser incapaces de superar los mecanismos defensivos que limitan la diseminación bacteriana desde el intestino hasta la circulación sistémica en los individuos inmunocompetentes y producen una **gastroenteritis** autolimitada. Por el contrario, *S. Typhi* y *S. Paratyphi* (es decir, las especies tifoideas de *Salmonella*) pueden poseer rasgos de virulencia únicos que les permiten superar las funciones de barrera de la mucosa en los huéspedes inmunocompetentes, lo que da lugar a una enfermedad sistémica grave. Curiosamente, la frecuencia de fiebre tifoidea en los individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos no difiere. Además, se han detectado cepas de *Salmonella* no tifoidea invasivas en África, en particular en adultos infectados por el VIH y en niños con VIH, paludismo o desnutrición (v. cap. 225.1). La presentación puede ser más similar a la fiebre tifoidea que a una gastroenteritis.

Desde una perspectiva taxonómica, de Linneo, el género *Salmonella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Existen dos especies de *Salmonella: Salmonella enterica* y *Salmonella bongori.* La especie médicamente relevante es *Salmonella enterica* que, a su vez, se divide en serotipos y habitualmente se denomina a partir de los presuntos síndromes que causa o del lugar geográfico donde se descubrió.

Desde una perspectiva médica, entre las salmonelas que causan enfermedad en humanos se distinguen serotipos agrupados clínicamente como **tifoideos** o **no tifoideos.** Hay muy pocos serotipos de *Salmonella* tifoidea, incluidas *Salmonella enterica* var. Typhi, también conocida como *S.* Typhi, y *Salmonella enterica* var. Paratyphi A. Por el contrario, hay más de 1.000 serotipos de *Salmonella* no tifoidea, colectivamente llamados **serotipos SNT.** Los serotipos SNT tienen un amplio rango de huéspedes, mientras que *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A se restringen al ser humano.

225.1 Salmonelosis no tifoidea

Jeffrey S. McKinney

ETIOLOGÍA

Las salmonelas son bacilos gramnegativos móviles no encapsulados y no formadores de esporas. Crecen en condiciones aerobias y son capaces de hacerlo de forma anaerobia facultativa. Las salmonelas son resistentes a muchos agentes físicos, pero pueden ser destruidas mediante calentamiento a 54,4 °C durante 1 hora o a 60 °C durante 15 minutos. Los microorganismos permanecen viables a temperatura ambiente o en condiciones de baja temperatura durante días, y pueden sobrevivir semanas en las aguas residuales, en los restos de comida, en los preparados farmacéuticos y en la materia fecal. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Salmonella* posee antígenos somáticos O y antígenos flagelares H.

A excepción de algunos serotipos que solo afectan a una o algunas especies animales, como *Salmonella dublin* en las vacas y *S. choleraesuis* en los cerdos, la mayoría de los serotipos tienen un amplio espectro. Por lo general, estas cepas provocan cuadros de gastroenteritis que no suelen complicarse y que no requieren tratamiento, pero que pueden ser graves en personas jóvenes, ancianos y pacientes con alteraciones inmunitarias. Las causas suelen ser ***Salmonella* Enteritidis** (*Salmonella enterica* var. Enteritidis) y ***Salmonella* Typhimurium** (*S. enterica* var. Typhimurium), que son los dos serotipos fundamentales de la salmonelosis contagiada de los animales al ser humano. Las salmonelas no tifoideas se han convertido en una de las principales causas de **bacteriemia** en África, especialmente en poblaciones con una elevada incidencia de infección por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

La salmonelosis constituye una carga considerable en salud pública y representa un coste significativo para la sociedad en muchos países. La fiebre tifoidea causada por este microorganismo es un problema mundial, con más de 27 millones de casos en todo el mundo cada año, lo que se convierte en una cifra estimada de 217.000 muertes. Aunque existe poca información sobre la epidemiología y sobre la carga que supone la gastroenteritis en los países en vías de desarrollo, las infecciones por *Salmonella* se reconocen como una causa esencial de enfermedad diarreica infantil. A medida que aumenta la carga de las infecciones por VIH y la desnutrición en África, las infecciones bacteriémicas por SNT se han convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños y adultos.

Las infecciones por SNT tienen una distribución mundial, con una incidencia proporcional a los estándares de higiene, de instalaciones sanitarias, de disponibilidad de agua segura y de preparación de los alimentos. En los países desarrollados, la incidencia de las infecciones por *Salmonella*

ha aumentado varias veces en las últimas décadas, lo que puede deberse a las prácticas modernas de producción en masa de la comida, algo que aumenta la posibilidad de epidemias. Las infecciones por serovariedades de SNT, como *S.* Typhimurium y *S.* Enteritidis, tienen unas consecuencias importantes, con una cifra estimada de 93,8 millones de casos en todo el mundo y 155.000 muertes cada año. Tradicionalmente, la gastroenteritis por *Salmonella* justifica alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea bacteriana en EE.UU., con picos de incidencia en los extremos de edad, entre los lactantes pequeños y los ancianos. La mayoría de las infecciones en el ser humano han correspondido a *S.* Enteritidis; y durante la última década, *S.* Typhimurium se ha convertido en la causa principal en algunos países. Sin embrago, recientemente, el programa de vigilancia que ha examinado muestras fecales humanas de más de 10 lugares de EE.UU., ha observado una reducción relativa de la incidencia de *S.* Typhimurium en relación con otras salmonelas, probablemente debido al uso de la vacuna viva atenuada de *S.* Typhimurium en las aves de corral y los estándares más restrictivos para la prevención de la contaminación de los restos de aves de corral con *Salmonella.*

Las infecciones por *Salmonella* en muchas partes del mundo también pueden estar relacionadas con **prácticas intensivas de cría animal,** que fomentan de forma selectiva la proliferación de ciertas cepas, sobre todo de variedades resistentes a fármacos que aparecen en respuesta al uso de antibióticos en los piensos animales. Tradicionalmente se ha considerado que las aves eran fuente común de salmonelosis, pero en la actualidad el consumo de una amplia gama de alimentos se ha asociado también con brotes, incluidas las frutas y las verduras y productos procesados como la mantequilla de cacahuete o las galletas. Parece que las cepas **multirresistentes** (MDR) de *Salmonella* son más virulentas que las cepas sensibles, y que un peor pronóstico no se relaciona simplemente con el retraso de la respuesta terapéutica debido a la elección empírica de un antibiótico ineficaz. Las cepas de *Salmonella* MDR, como *S.* Typhimurium fagotipo DT104, tienen una isla genómica que contiene muchos de los genes de resistencia a antibióticos. Estos *integrones* también albergan genes que codifican factores de virulencia.

Varios factores de riesgo se asocian con los brotes de infecciones por *Salmonella.* Los animales constituyen la fuente principal de las enfermedades humanas por SNT, y se han producido casos en los que los pacientes habían tenido contacto con animales infectados, entre ellos animales domésticos como gatos, perros, reptiles, roedores usados como mascotas y anfibios; entre los **animales de alto riesgo** se incluyen tortugas, iguanas, dragones barbudos, lagartos, varios tipos de serpientes, salamandras y gecos. Algunos serotipos específicos pueden asociarse con huéspedes animales especiales; los niños con *S. enterica* var. Marina suelen haber estado expuestos a lagartos usados como mascotas. Las serovariedades de SNT habitualmente causan diarrea autolimitada, y se produce bacteriemia secundaria en menos del 10% de los pacientes. Las serovariedades de SNT tienen una amplia variedad de huéspedes, como aves de corral y ganado vacuno, y en los países desarrollados la infección por SNT habitualmente se debe a intoxicación alimentaria.

Los animales domésticos probablemente adquieren la infección del mismo modo que los humanos, a través de la ingesta. Los piensos animales contaminados con Salmonella son una fuente relevante de infección animal. Además, se suelen añadir concentraciones subterapéuticas de antibióticos al pienso animal para favorecer el crecimiento. Estas prácticas favorecen la aparición de **bacterias resistentes a los antibióticos,** incluida *Salmonella,* en la flora intestinal de los animales con la contaminación posterior de su carne. Existen evidencias sólidas que relacionan la resistencia de S. Typhimurium a las fluoroquinolonas con el empleo de este grupo de antimicrobianos en piensos animales. Puede producirse una transmisión entre los animales, pero la mayoría de los que están infectados están asintomáticos.

Aunque casi el 80% de las infecciones por *Salmonella* son esporádicas, los brotes epidémicos pueden suponer una carga desmesurada para los sistemas de salud pública. En el periodo de 1998-2008 se notificaron un total de 1.491 brotes de infecciones por *Salmonella* al Foodborne Disease Outbreak Surveillance System, y el 80% de ellos estaba producido por un único serotipo. De los brotes con serotipo único, en el 50% había un alimento implicado y en el 34% se pudo asignar a un único producto alimenticio. De los 47 serotipos descritos, los más frecuentes, que causaron más de dos tercios de los brotes, fueron Enteritidis, Typhimurium, Newport y Heidelberg. En total, los huevos fueron el alimento implicado con más frecuencia, seguidos por la carne de pollo, la carne de cerdo, la carne de vacuno, las frutas y el pavo. Las infecciones por *Salmonella* en pollos aumentan el riesgo de contaminación de huevos, y tanto las aves como los huevos han sido considerados una causa importante de brotes de origen común. Sin embargo, una proporción creciente de brotes por *Salmonella* se asocia también con otras fuentes de alimentación. Las fuentes alimentarias incluyen muchas frutas y verduras, como tomates, coles, sandía, melón, lechuga y mangos. Cada vez es más posible que se produzcan infecciones distribuidas geográficamente a partir de alimentos (p. ej., la mantequilla de cacahuete) procesados en un «punto de origen» y distribuidos ampliamente. Las redes actuales de vigilancia e informes (ProMED, FoodNet) pueden ayudar a dar la señal de alarma a médicos y microbiólogos.

Además del efecto del uso de antibióticos en los piensos animales, es bien conocida la relación de las infecciones por *Salmonella* con el uso previo de antibióticos en niños en el mes anterior. Este aumento del riesgo de infección en personas que han recibido antibióticos por un motivo no relacionado puede deberse a alteraciones de la ecología bacteriana intestinal, que predisponen a la colonización y la infección con cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella* también pueden ser más virulentas. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han visto resistencia a la **ceftriaxona** aproximadamente en el 3% de las cepas de SNT estudiadas, y cierto nivel de resistencia al **ciprofloxacino** en el 3% de los aislados. Aproximadamente el 5% de las cepas de SNT estudiadas por los CDC son resistentes a cinco o más tipos de antibióticos. En consecuencia, también se espera que los costes sean mayores para las infecciones por cepas resistentes que por cepas sensibles, debido a la gravedad de las primeras. Estos pacientes tienen más probabilidad de ser hospitalizados y el tratamiento será menos eficaz. Los CDC están observando cierto nivel de resistencia al ciprofloxacino en dos tercios de los aislados de *S.* Typhi estudiados. Se ha detectado resistencia a la ceftriaxona o la **azitromicina** en otras partes del mundo. *La variación en el perfil de resistencia de las diferentes cepas de* Salmonella *hace que el cultivo microbiológico y las pruebas de sensibilidad sean cada vez más importantes.*

Dada la naturaleza ubicua del microorganismo, las infecciones nosocomiales causadas por cepas de SNT también pueden producirse por instrumental y preparaciones diagnósticas o farmacológicas contaminados, sobre todo de origen animal (extractos pancreáticos o hipofisarios, sales biliares, cola de serpiente de cascabel). Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves y complicadas por *Salmonella,* sobre todo por microorganismos resistentes a fármacos.

PATOGENIA

El número estimado de bacterias que deben ingerirse para que se produzca una enfermedad sintomática en adultos sanos es de 10^6-10^8 microorganismos *Salmonella.* La acidez gástrica inhibe la multiplicación de las salmonelas y la mayoría de los microorganismos se destruyen con rapidez con un pH de 2 o menos. La aclorhidria, los antiácidos, un vaciado gástrico rápido tras una gastrectomía o una gastroenterostomía, así como un gran inóculo, permiten que lleguen microorganismos viables al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes pequeños presentan hipoclorhidria y un vaciado gástrico rápido, lo que contribuye a su mayor vulnerabilidad para presentar una salmonelosis sintomática. En los lactantes que suelen tomar líquidos, el tamaño del inóculo requerido para producir enfermedad también es comparativamente más pequeño, debido al tránsito gástrico más rápido.

Una vez que las salmonelas alcanzan el intestino delgado y el grueso, su capacidad de multiplicarse y de provocar infección depende de la dosis infectante, así como de la competición con la flora normal. Un tratamiento antibiótico previo puede alterar esta relación, al igual que otros factores como la coadministración de fármacos inhibidores de la motilidad. La respuesta típica de la mucosa intestinal a la infección por SNT es una **enterocolitis** con inflamación mucosa difusa y edema, a veces con erosiones y microabscesos. Las salmonelas son capaces de atravesar la mucosa intestinal, aunque no suelen producir destrucción de las células epiteliales ni úlceras. La inflamación intestinal, con presencia de leucocitos PMN y macrófagos, afecta, por lo general, a la lámina propia. El tejido linfoide intestinal subyacente y los ganglios linfáticos mesentéricos aumentan de tamaño y pueden mostrar pequeñas áreas de necrosis. Esta hipertrofia linfoide puede impedir el aporte adecuado de sangre a la mucosa intestinal. También se observa hiperplasia del SRE hepático y esplénico. Si se produce una bacteriemia, se pueden sufrir infecciones localizadas y supuración en casi cualquier órgano.

Tanto *S.* Typhi como la SNT poseen sistemas de virulencia comunes y distintos (fig. 225.1). Aunque *S.* Typhimurium puede provocar infección sistémica en el ser humano, la infección intestinal suele producir una enteritis localizada que se asocia a una respuesta secretora en el epitelio intestinal. La infección intestinal induce también la secreción de interleucina (IL) 8 a partir de la superficie basolateral y otros factores quimiotácticos de la superficie apical, dirigiendo el reclutamiento y la transmigración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que evita la diseminación sistémica de la bacteria (fig. 225.2).

En la patogenia de la infección por *S.* Typhimurium son fundamentales dos sistemas de **secreción de tipo III** codificados por los islotes de patogenicidad **SPI-1** y **SPI-2,** que son responsables de la secreción y la traslocación de diversas proteínas bacterianas, denominadas **efectores,** hacia las células del huésped. Los efectores son capaces de alterar la fisiología de dichas células para facilitar la entrada y la supervivencia de las bacterias. Una vez liberados

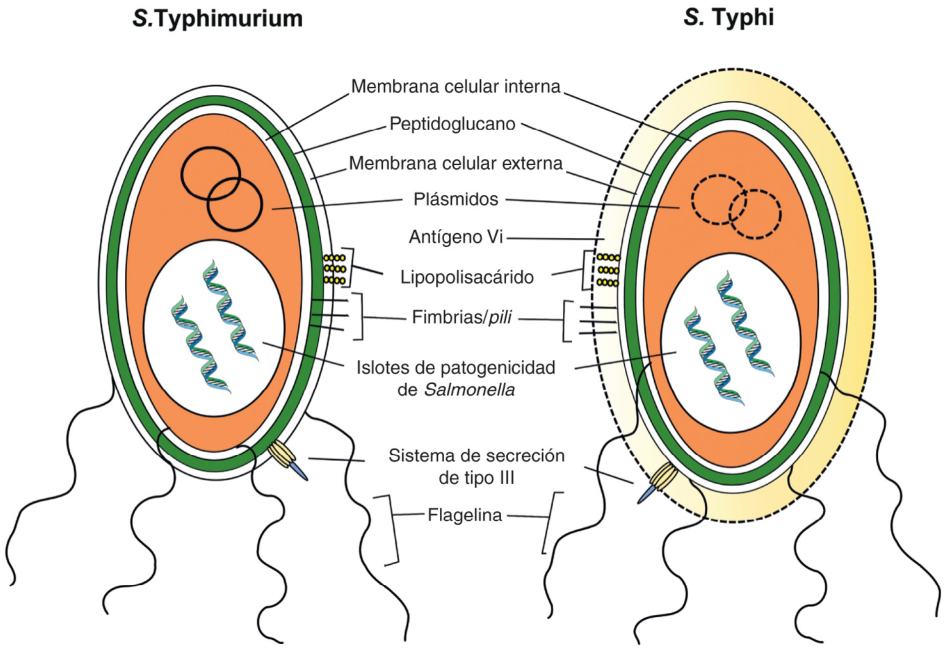

Fig. 225.1 Sistemas de virulencia comunes y distintos de *Salmonella Typhi* y *Salmonella* no tifoidea. *(De de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, Wiersinga WJ: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis,* PLoS Pathog *2012;8(10):e1002933.)*

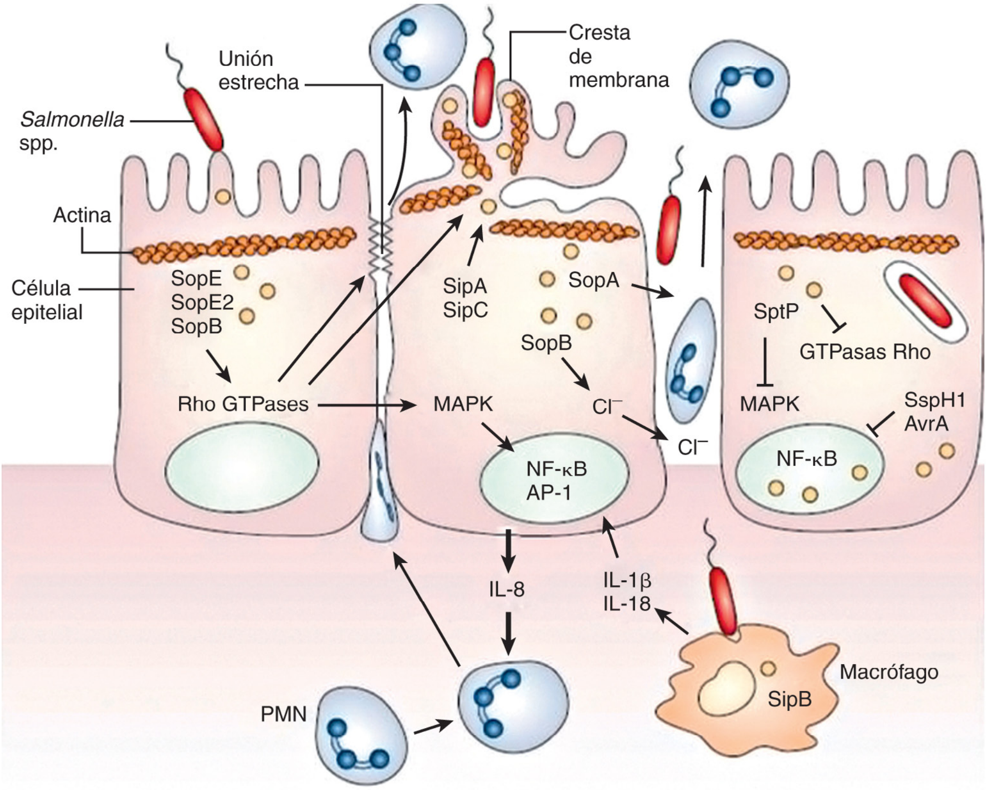

Fig. 225.2 En contacto con la célula epitelial, las salmonelas ensamblan el sistema de secreción de tipo III (TTSS-1) codificado en el islote de patogenicidad de *Salmonella* 1 y traslocan efectores *(esferas amarillas)* al citoplasma eucariótico. Efectores como SopE, SopE2 y SopB activan a continuación las guanosina trifosfatasas (GTPasas) Rho, lo que da lugar al reordenamiento del citoesqueleto actínico en ondulaciones de la membrana, la inducción de vías de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico, modulados todavía más por las proteínas fijadoras de actina SipA y SipC, provocan captación bacteriana. La señalización por MAPK activa los factores de transcripción proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear κB (NF-κB), que activan la producción de la interleucina (IL) 8, quimiocina proinflamatoria de los leucocitos polimorfonucleares. SipB induce la activación de caspasa 1 en los macrófagos, con liberación de IL-1β e IL-18, aumentando de este modo la respuesta inflamatoria. Además, SopB estimula la secreción de Cl^- por su actividad inositol fosfatasa. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) desde la superficie basolateral hasta la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Sin embargo, la transmigración de leucocitos PMN se produce también en ausencia de desestructuración de las uniones herméticas, y se ve favorecida por SopA. Se restablece el citoesqueleto actínico y se desconecta la señalización por MAPK por las actividades enzimáticas de SptP. Esto da lugar también a una menor modulación de las respuestas inflamatorias, a las que contribuyen también SspH1 y AvrA, al inhibir la activación del NF-κB. *(De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: Salmonellae interplay with host cells,* Nat Rev Microbiol *6:53-66, 2008.)*

por los sistemas de secreción de tipo III, los efectores segregados tienen funciones importantes en la manipulación de la célula del huésped para permitir la invasión bacteriana, la inducción de respuestas inflamatorias y la creación de un nicho protector intracelular que conduce a la supervivencia y la replicación de las bacterias. El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 media la invasión del epitelio intestinal, mientras que el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es necesario para la supervivencia en el interior de los macrófagos. Además, la expresión de potentes agonistas de receptores de reconocimiento de patrones innatos (lipopolisacárido y flagelina) es importante para activar una respuesta inflamatoria mediada por un receptor tipo Toll (TLR).

Las especies de *Salmonella* invaden las células epiteliales *in vitro* por un proceso de endocitosis de mediación bacteriana que implica el reordenamiento citoesquelético, la desestructuración del borde en cepillo de las células epiteliales y la posterior formación de ondulaciones en la membrana (fig. 225.3). Se activa un fenotipo adherente e invasivo de *S. enterica* en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado humano (elevada osmolaridad, bajo contenido en oxígeno). El fenotipo invasivo está mediado, en parte, por SPI-1, una región de 40 kb que codifica proteínas reguladoras como HilA y una variedad de otros productos.

Poco después de la invasión del epitelio intestinal, los microorganismos *Salmonella* invasivos se encuentran con los macrófagos en el interior del tejido linfoide asociado al intestino. La interacción entre *Salmonella* y los macrófagos da lugar a una alteración en la expresión de numerosos genes del huésped, incluidos los que codifican mediadores proinflamatorios (óxido nítrico sintasa inducible, quimiocinas, IL-1β), receptores o moléculas de adhesión (receptor del factor de necrosis tumoral [TNF] α, CD40, molécula 1 de adhesión intercelular) y mediadores antiinflamatorios (factor transformador del crecimiento [TGF] β1 y β2). Otros genes activados son los implicados en la muerte celular o apoptosis (proteasa de la célula epitelial intestinal, TNF-R1, Fas) y factores de transcripción (respuesta de crecimiento temprana 1, factor regulador de interferón [IFN] 1). *S.* Typhimurium puede inducir una muerte rápida de los macrófagos *in vitro,* que depende de la proteína caspasa 1 de la célula huésped y está mediada por la proteína efectora **SipB** (proteína B de invasión de *Salmonella*). *S.* Typhimurium intracelular se encuentra en el interior de vacuolas especializadas que se han separado de la vía endocitaria normal. Esta capacidad para sobrevivir en el interior de los monocitos/macrófagos es esencial para que *S.* Typhimurium establezca una infección sistémica en el ratón. La respuesta proinflamatoria de la mucosa a la infección por *S.* Typhimurium y el posterior reclutamiento de células fagocitarias al sitio de infección pueden facilitar también la diseminación sistémica de las bacterias.

Algunos rasgos de virulencia son compartidos por todas las salmonelas, pero otros quedan restringidos a los serotipos. Estos rasgos de virulencia han sido definidos en cultivo tisular y modelos murinos, y es probable que las características clínicas de la infección humana por *Salmonella* se relacionen, en último término, con secuencias específicas del ADN. En la mayoría de las salmonelosis no tifoideas asociadas con diarrea, la infección no se extiende más allá de la lámina propia y los linfáticos locales. Los genes de virulencia específicos se relacionan con la capacidad para producir bacteriemia. Estos genes se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en cepas de *S.* Typhimurium aisladas de la sangre que en las cepas aisladas de las heces. Aunque tanto *S. dublin* como *S. choleraesuis* tienen una mayor propensión a invadir rápidamente el torrente circulatorio, con escasa o nula afectación intestinal, el desarrollo de enfermedad después de la infección por *Salmonella* depende del número de microorganismos infecciosos, de los rasgos de virulencia y de varios factores de defensa del huésped. Diversos factores del huésped pueden afectar también al desarrollo de complicaciones específicas o de síndromes clínicos (tabla 225.1) y, de estos, las infecciones por VIH están cobrando una mayor importancia en África en todos los grupos de edad.

Es posible la aparición de **bacteriemia** con cualquier serotipo de *Salmonella,* especialmente en individuos con disminución de las defensas del huésped y especialmente en los que tienen una alteración del SRE o de la función inmunitaria celular. Así, los niños con infección por VIH, enfermedad

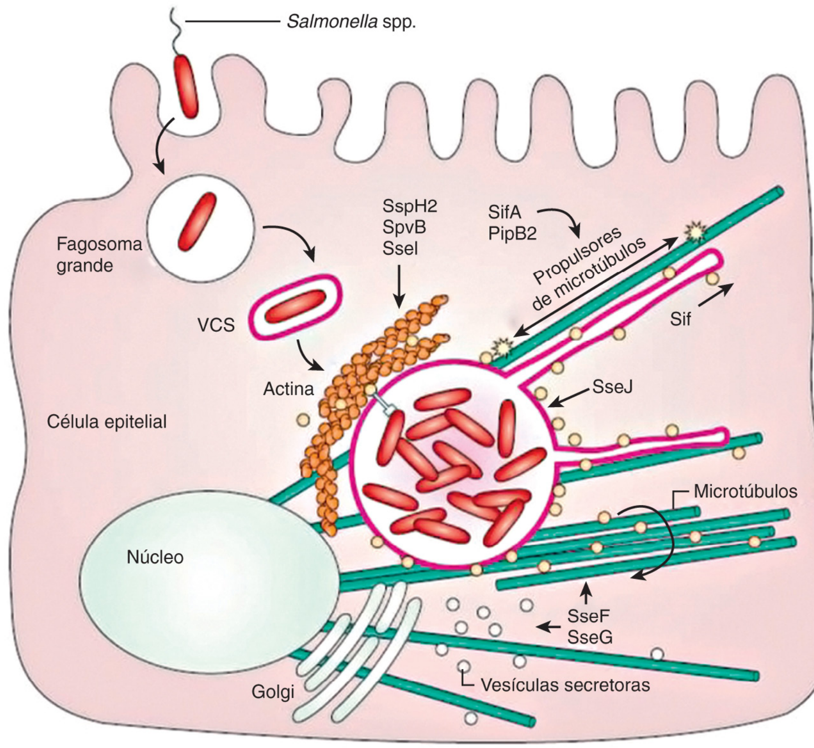

Fig. 225.3 Formación de la vacuola que contiene *Salmonella* (VCS) e inducción del sistema de secreción de tipo III (TTSS) por el islote de patogenicidad de *Salmonella* 2 (SPI-2) en el interior de la célula huésped. Poco después de la internalización por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que está formado por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, y se denomina entonces VCS. Contiene el marcador endocitario proteína de membrana asociada a lisosomas 1 (LAMP-1; *púrpura*). El SPI-2 de *Salmonella* se induce dentro de la VCS y trasloca proteínas efectoras *(esferas amarillas)* a través de la membrana fagosómica varias horas después de la fagocitosis. Los efectores de SPI-2, SifA y PipB2, contribuyen a la formación de filamentos inducidos por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos *(verde)* y regulan la acumulación de propulsores de microtúbulos *(forma de estrella amarilla)* en Sif y la VCS. SseJ es una desacilasa que es activa sobre la membrana fagosómica. SseF y SseG producen un empaquetamiento de los microtúbulos adyacentes a la VCS y dirigen el tráfico vesicular derivado del aparato de Golgi hacia la VCS. La actina se acumula alrededor de la VCS por un mecanismo dependiente de SPI-2, en el que se piensa que participan SspH2, SpvB y SseI. *(De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: Salmonellae interplay with host cells,* Nat Rev Microbiol *6:53-66, 2008.)*

Tabla 225.1	Factores del huésped y condiciones predisponentes al desarrollo de enfermedad sistémica por cepas de *Salmonella* no tifoidea (SNT)
Recién nacidos y lactantes pequeños (≤3 meses de edad)	
VIH/SIDA	
Otras inmunodeficiencias y enfermedad granulomatosa crónica	
Defectos de la producción o la acción del interferón γ	
Tratamiento inmunosupresor y con corticoides	
Tumores malignos, en especial leucemias y linfomas	
Anemia hemolítica (drepanocitosis, paludismo y bartonelosis)	
Colagenosis vascular	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Aclorhidria o empleo de medicación antiácida	
Alteración de la motilidad intestinal	
Esquistosomiasis, paludismo	
Desnutrición	

granulomatosa crónica y leucemia tienen una mayor probabilidad de mostrar bacteriemia después de la infección por *Salmonella,* aunque la mayoría de los niños con bacteriemia por *Salmonella* son VIH-negativos. Los niños con infección por *Schistosoma mansoni* y afectación hepatoesplénica, así como anemia crónica palúdica, tienen también un mayor riesgo de desarrollar salmonelosis crónica. Los niños con drepanocitosis tienen un mayor riesgo de septicemia y osteomielitis por *Salmonella.* Este riesgo puede relacionarse con la presencia de numerosas áreas infartadas en el tubo digestivo, los huesos y el SRE, así como con una disminución de la capacidad fagocitaria y opsonizante de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enteritis aguda

La enteritis aguda constituye la forma de presentación clínica más frecuente de la salmonelosis. Tras un periodo de incubación de 6-72 horas (tiempo de incubación medio de 24 horas), se instaura de forma súbita un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal espasmódico de predominio periumbilical y en la fosa ilíaca derecha, seguido de una diarrea acuosa moderada o grave que, en ocasiones, puede contener moco y sangre. Una gran proporción de niños presenta fiebre, aunque los lactantes más pequeños pueden tener una temperatura normal o hipotermia. Los síntomas suelen disminuir en 2-7 días en los niños sanos, y los casos mortales son infrecuentes. Sin embargo, algunos niños pueden desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, con rasgos similares a una septicemia (fiebre alta, cefalea, somnolencia, confusión, meningismo, convulsiones, distensión abdominal). Las heces, por lo general, contienen sangre oculta y un número moderado de leucocitos PMN. Se puede observar una leucocitosis leve.

Bacteriemia

Aunque la incidencia precisa de bacteriemia secundaria a gastroenteritis por *Salmonella* no se conoce, en un 1-5% de los niños con diarrea por *Salmonella* puede producirse una bacteriemia transitoria. Aunque la bacteriemia puede existir con mínimos síntomas asociados en los recién nacidos y los lactantes muy pequeños, en los niños mayores suele producirse después de una gastroenteritis y puede asociarse a fiebre, escalofríos y *shock* séptico. En los pacientes con SIDA se produce una septicemia recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, a menudo con un coprocultivo negativo para la bacteria y a veces sin un foco identificable de la infección. Las infecciones gastrointestinales (GI) por SNT típicamente provocan bacteriemia en los países en vías de desarrollo.

Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea como enfermedad emergente en África

En África, y en particular en la región subsahariana, las SNT se perciben cada vez más como causa común de *todos* los casos de bacteriemia en los niños y adultos con fiebre. La bacteriemia por SNT en África tiene una mortalidad asociada del 20-25%. En especial, los niños de 6-36 meses y los adultos de 30-50 años de edad son los grupos con más riesgo.

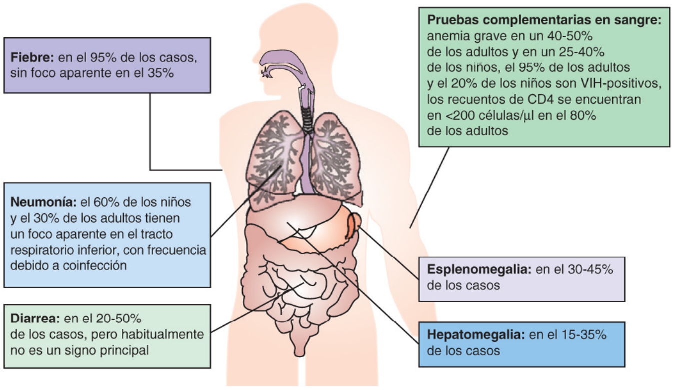

Fig. 225.4 Características clínicas de la enfermedad por *Salmonella* no tifoidea (SNT) en niños y adultos en África. *(De Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al: Invasive non-typhoidal Salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa,* Lancet 379: *2489–2499, 2012.)*

Las características clínicas de los niños con infecciones invasivas por SNT pueden confundir, ya que la diarrea *no* suele ser la característica principal. Además, un 60% de los niños tienen aparentemente un foco infeccioso en el tracto respiratorio inferior (quizás como coinfección o comorbilidad). La fiebre está presente en el 95% de los casos, pero puede no tener un foco aparente. La figura 225.4 resume las otras características clínicas. Es importante tener en cuenta que la falta de especificidad de estas características clínicas complica mucho la capacidad de los algoritmos clínicos actuales para identificar las infecciones invasivas por SNT. De la misma manera, se requieren hemocultivos y sistemas de microbiología clínica para cultivo bacteriano, aislamiento, determinación de especie y sensibilidad a antibióticos para diagnosticar y facilitar una toma de decisión informada. Entre los aislados de SNT causantes de enfermedad sistémica invasiva, se han encontrado frecuentemente los serotipos *S.* Typhimurium y *S.* Enteritidis, pero muchos otros serotipos pueden causar también enfermedad invasiva.

Se desconoce exactamente por qué las infecciones invasivas por SNT parecen ser más frecuentes en África en comparación con el predominio de *Salmonella* tifoidea en Asia. La infección por el VIH es uno de los factores de riesgo de infección por SNT identificados. De hecho, las infecciones por SNT recurrentes fueron parte de las primeras definiciones del SIDA que elaboraron los CDC. Sin embargo, solo el 20% de los niños africanos con infección por SNT eran VIH-positivos. Otros riesgos de SNT pediátrica son las infecciones maláricas recientes o severas, la anemia de células falciformes, la esquistosomiasis activa y la malnutrición.

Los patrones epidemiológicos de las infecciones invasivas por SNT en África que hasta ahora se han observado sugieren que se dan epidemias durante varios años, con picos en la estación de lluvias. Sin embargo, sigue sin quedar claro cuánto están relacionadas las infecciones invasivas por SNT con la enfermedad diarreica o el estado de portador GI en humanos. Por otra parte, no se han identificado de forma concluyente las fuentes alimentarias o animales de SNT invasiva en humanos, y el papel relativo de la transmisión zoonótica y/o antroponótica tampoco está claro. Esto es particularmente problemático dada la aparición de resistencia a los antibióticos que también se ha detectado entre los microorganismos SNT, incluidas las cepas multirresistentes denominadas (secuencia tipo multilocus ADN) ST313.

En el caso de las infecciones por SNT en África, la resistencia a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol puede conducir a un mayor uso de opciones más caras. Dependiendo del patrón de resistencia local, de la disponibilidad de antibióticos y del estado del paciente, los tratamientos empíricos pueden requerir cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) o macrólidos/azólidos (p. ej., azitromicina). Cabe destacar que, aunque las cepas de *Salmonella* pueden eliminarse en cultivo *in vitro* con aminoglucósidos, esta clase farmacológica no es adecuada como tratamiento de salmonelas invasivas, porque los aminoglucósidos no son capaces de penetrar los nichos intracelulares en los huéspedes, que las salmonelas explotan con tanta eficacia durante su ciclo vital.

Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea en otras regiones geográficas

La aparición de infecciones invasivas de alta mortalidad por SNT en el África subsahariana sugiere que la división clínica tradicional de infecciones por *Salmonella* en tifoideas y no tifoideas puede resultar una simplificación

problemática. Sin embargo, actualmente, fuera del África subsahariana las infecciones por SNT tienden a ser autolimitadas, no invasivas y con baja mortalidad asociada en la mayoría de los niños inmunocompetentes. Los factores de riesgo de diseminación sistémica de SNT son la infección por VIH, la diabetes, la enfermedad por células falciformes, el uso de corticoides sistémicos, las neoplasias, la patología renal o hepática crónicas, la enfermedad granulomatosa, las deficiencias de células B y la disfunción de las vías proinflamatorias de citocinas. Los neonatos y los lactantes también tienen mayor riesgo de infección diseminada y, por ello, necesitan una evaluación y un tratamiento más intensos.

Infecciones focales extraintestinales

Después de la bacteriemia, las salmonelas tienden a diseminarse y provocan una infección supurativa de muchos órganos. Las infecciones focales más frecuentes afectan al sistema esquelético, las meninges y zonas intravasculares o con anomalías preexistentes. La incidencia máxima de meningitis por *Salmonella* se produce en la lactancia y puede asociarse a una evolución clínica florida, mortalidad elevada y secuelas neurológicas.

Estado de portador crónico de *Salmonella*

El estado de portador crónico de *Salmonella* tradicionalmente se percibía como una complicación de la infección por *Salmonella* en adultos, pero tiene implicaciones importantes, tanto médicas como epidemiológicas, y puede darse también en niños. La colonización de la vesícula biliar por *Salmonella Typhi* es bien conocida, pero hay trabajos que sugieren que algunas *Salmonella* no tifoideas (p. ej., la SNT invasiva actualmente en África) también pueden establecer estados de portador asintomático a largo plazo.

El tratamiento de las infecciones por *Salmonella* es paradójico, en el sentido de que la posibilidad de adquirir un estado de portador parece que se eleva con la exposición a antibióticos. En cambio, el aclaramiento de estados de portador establecidos requiere de tratamientos médicos prolongados con antibacterianos a los que las cepas relevantes de *Salmonella* son sensibles, y a veces, además, hay que retirar cálculos biliares o la vesícula biliar. Los portadores crónicos pueden tener tan solo cultivos positivos intermitentes y, en general, están asintomáticos, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento.

COMPLICACIONES

La gastroenteritis por *Salmonella* puede asociarse a deshidratación aguda y a complicaciones debidas a una presentación tardía y a un tratamiento inadecuado. La bacteriemia en los lactantes más pequeños y en personas inmunodeprimidas puede tener consecuencias graves y un posible resultado mortal. Los microorganismos de *Salmonella* pueden diseminarse a numerosos órganos y provocar incluso osteomielitis en niños, en particular en aquellos con drepanocitosis. Después de una gastroenteritis por *Salmonella* puede aparecer una artritis reactiva, especialmente en adolescentes con el antígeno HLA-B27.

En algunos grupos de alto riesgo, sobre todo en los que tienen una alteración inmunitaria, la evolución de la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser más complicada. Los neonatos, los lactantes menores de 6 meses y los niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias pueden tener síntomas persistentes durante varias semanas. La evolución de la enfermedad y las complicaciones también pueden verse afectadas por la coexistencia de otras enfermedades. En los niños con SIDA, la infección por *Salmonella* suele diseminarse y volverse incontenible, lo que provoca una afectación multisistémica, *shock* séptico y la muerte. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con colitis ulcerosa activa, la gastroenteritis por *Salmonella* puede llevar a un desarrollo rápido de megacolon tóxico, traslocación bacteriana y septicemia. En los niños con esquistosomiasis, *Salmonella* puede persistir y multiplicarse en los esquistosomas, lo que provoca una infección crónica, a menos que se trate de forma adecuada la esquistosomiasis. La bacteriemia prolongada o intermitente se asocia a febrícula, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y mialgias, y puede producirse en niños con problemas de base y disfunción del SRE, como una anemia hemolítica o paludismo.

DIAGNÓSTICO

Son pocas las características clínicas específicas de la gastroenteritis por *Salmonella* que permitan diferenciarla de otras causas bacterianas de diarrea. El diagnóstico definitivo de la infección por *Salmonella* se basa en la correlación clínica de la presentación, el cultivo y la posterior identificación de *Salmonella* en las heces u otros líquidos corporales. En los niños con gastroenteritis, el coprocultivo posee un mayor rendimiento que el cultivo de los exudados rectales. En los niños con gastroenteritis por SNT, la fiebre prolongada durante 5 días o más y una corta edad deben identificarse como factores estrechamente asociados con el desarrollo de bacteriemia. En los pacientes con focos de supuración local, se deben recoger muestras por aspiración para efectuar tinciones de Gram y cultivos. Las salmonelas crecen bien en medios no selectivos o enriquecidos como el agar sangre, el agar chocolate o el caldo nutritivo, pero las muestras de heces que contienen una flora bacteriana mixta requieren medios selectivos como el MacConkey, el xilosa-lisina-desoxicolato, el sulfito de bismuto o el agar *Salmonella-Shigella* para su aislamiento.

Las pruebas diagnósticas no dependientes de cultivo tienen utilidad en el cribado y en los estudios epidemiológicos, pero, *sin pruebas de sensibilidad,* estos resultados no podrán mostrar qué antibióticos son eficaces en el caso de un paciente determinado.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado de las infecciones por *Salmonella* depende del tipo de presentación clínica de la infección. En los niños con gastroenteritis, son fundamentales la valoración clínica rápida, la corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico y la instauración de medidas de mantenimiento. Los antibióticos no suelen recomendarse para tratar la gastroenteritis aislada no complicada por *Salmonella,* porque pueden perturbar la flora intestinal normal, prolongar la excreción de *Salmonella* e incrementar el riesgo de producir un estado de portador crónico. Sin embargo, dado el riesgo de bacteriemia en los lactantes (menores de 3 meses) y de diseminación de la enfermedad en los grupos de alto riesgo con inmunodepresión (VIH, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, drepanocitosis, estados de inmunodeficiencia), estos niños deben recibir un antibiótico adecuado elegido empíricamente hasta que se disponga de los resultados del cultivo (tabla 225.2). La cepa de *S.* Typhimurium fagotipo DT104 suele ser resistente a los cinco fármacos siguientes: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclina. Una proporción creciente de esta misma cepa también presenta una menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. *Dada la mayor mortalidad asociada a las infecciones por* Salmonella *MDR, es necesario realizar antibiogramas en todas las cepas humanas. Las infecciones por* Salmonella *sospechosa de ser MDR deberían controlarse estrechamente y tratarse con un antibiótico adecuado.*

PRONÓSTICO

En la mayoría de los niños sanos, la recuperación de la gastroenteritis por *Salmonella* es completa. Sin embargo, los niños con desnutrición y los niños que no reciben un tratamiento de soporte óptimo presentan un riesgo de desarrollar una diarrea prolongada y complicaciones. Los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos a menudo desarrollan una afectación sistémica, un curso prolongado y focos extraintestinales. En especial, los niños con infección por VIH y por *Salmonella* pueden tener una evolución florida.

Después de la infección, las SNT se excretan por las heces durante un periodo medio de 5 semanas. Es infrecuente que exista un estado prolongado de portador (<1%), pero se puede producir en niños con enfermedades de la vía biliar y colelitiasis secundaria a una hemólisis crónica. Durante

Tabla 225.2 Tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella*

MICROORGANISMO E INDICACIÓN
Infecciones por *Salmonella* en lactantes menores de 3 meses o personas inmunodeprimidas (además de un tratamiento apropiado del trastorno de base)
DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Cefotaxima,† 100-200 mg/kg/día cada 6-8 h durante 5-14 días*
o
Ceftriaxona, 75 mg/kg/día una vez al día durante 7 días*
o
Ampicilina, 100 mg/kg/día cada 6-8 h durante 7 días*
o
Cefixima, 15 mg/kg/día durante 7-10 días*

*Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
En un niño inmunocompetente con buen aspecto y sin evidencia de enfermedad diseminada, puede administrarse una única dosis de ceftriaxona seguida de azitromicina oral; ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol o una fluoroquinolona pueden ser sustituidos una vez que se conoce la sensibilidad de la bacteria.
†Si está disponible.

Tabla 225.3 Recomendaciones para la prevención del contagio de *Salmonella* de reptiles y anfibios al ser humano

Los propietarios de tiendas de mascotas, los profesionales sanitarios y los veterinarios deben informar a los propietarios y posibles compradores de reptiles y anfibios sobre los riesgos y la prevención de la salmonelosis cuando se tienen estos animales
Las personas con mayor riesgo de infección o de complicaciones graves por la salmonelosis (p. ej., niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas) deben evitar el contacto con reptiles y anfibios, así como con cualquier objeto que haya estado en contacto con ellos
Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de hogares donde vivan niños menores de 5 años o personas inmunodeprimidas. Una familia que vaya a tener un hijo debe sacar cualquier reptil o anfibio del hogar antes del nacimiento del niño
Los reptiles y los anfibios no deben permitirse en las guarderías
Las personas siempre deben lavarse las manos de forma concienzuda con agua y jabón después de manipular reptiles y anfibios o sus jaulas
No se debe permitir que los reptiles y los anfibios vayan libremente por la casa o zona habitada
Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de las cocinas y otras zonas donde se preparen alimentos. Las pilas de las cocinas no deben usarse para bañar a estos animales ni para lavar sus platos, jaulas o acuarios. Si se emplean las bañeras con estos fines, deben limpiarse de forma exhaustiva y desinfectarse con lejía
Los reptiles y los anfibios de zonas públicas (p. ej., zoos y exposiciones) deben alejarse del contacto directo o indirecto con los responsables, salvo en áreas diseñadas a tal fin equipadas con dispositivos adecuados para lavarse las manos. No se debe permitir llevar comida a las zonas de contacto con animales

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998-2002, *MMWR* 52:1206-1210, 2003.

el periodo de excreción de *Salmonella,* el paciente puede infectar a otras personas, de forma directa por la vía fecal-oral o de forma indirecta al contaminar los alimentos.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de las infecciones por *Salmonella* al ser humano requiere el control de la infección en el reservorio animal, el uso juicioso de los antibióticos en las granjas de productos lácteos y de ganado, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene elementales en la manipulación de alimentos, tanto en las cocinas privadas como en las comerciales. Debido a que los brotes extensos suelen relacionarse con la producción en masa de alimentos, hay que saber que la contaminación de una sola máquina utilizada para la preparación de los alimentos puede provocar un brote; es esencial una limpieza meticulosa de todos los equipos. Un suministro de agua limpia y la educación respecto al lavado de las manos y de la preparación y almacenamiento de los alimentos son fundamentales para reducir la transmisión interpersonal. Las salmonelas pueden permanecer viables si el método de cocinado no logra que la comida alcance una temperatura superior a 65,5 °C durante más de 12 minutos. Los progenitores deben recibir información sobre el riesgo de algunas mascotas (incluidos reptiles y anfibios, clásicamente, y también roedores) y se deben dar recomendaciones sobre cómo prevenir la transmisión a partir de esos huéspedes frecuentes (tabla 225.3).

A diferencia de la situación en los países desarrollados, se sabe relativamente poco sobre la transmisión de las infecciones por SNT en los países en vías de desarrollo, y es probable que la transmisión interpersonal pueda ser relativamente más relevante en algunos contextos. Aunque se han utilizado algunas vacunas en animales, en la actualidad no se dispone de una vacuna contra las infecciones por SNT. Las infecciones deben notificarse a las autoridades sanitarias, para que los brotes puedan ser identificados e investigados. Dado el rápido aumento de las resistencias entre las cepas de *Salmonella,* es obligatorio llevar a cabo una regulación rigurosa del uso de antibióticos en los piensos animales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

225.2 Fiebre entérica (fiebre tifoidea)

Jeffrey S. McKinney

La fiebre entérica, denominada más comúnmente *fiebre tifoidea,* sigue siendo endémica en muchos países en vías de desarrollo. Dada la facilidad para viajar en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados se notifican casos con regularidad, por lo general al regresar de esos viajes.

ETIOLOGÍA

La fiebre tifoidea está causada por *S. enterica* serovariedad Typhi (*S.* Typhi), que es una bacteria gramnegativa. Un cuadro muy similar, pero con frecuencia menos grave, se debe a *Salmonella* Paratyphi A y, en menos ocasiones, a *S.* Paratyphi B (Schottmulleri) y *S.* Paratyphi C (Hirschfeldii). *S.* Typhi causa 10 veces más casos de enfermedad que *S.* Paratyphi, aunque la proporción de las infecciones por *S.* Paratyphi está aumentando en algunas partes del mundo por razones que no están claras. Aunque *S.* Typhi comparte muchos genes con *Escherichia coli* y al menos un 95% de los genes con *S.* Typhimurium, algunos grupos de genes específicos (denominados *islotes de patogenicidad*) y otros genes han sido adquiridos durante la evolución. La inactivación de ciertos genes únicos, así como la adquisición o pérdida de genes únicos o de islas de ADN extensas, pueden haber contribuido a la adaptación al huésped y a la restricción de *S.* Typhi.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que anualmente se producen más de 26,9 millones de casos de fiebre tifoidea, el 1% de los cuales llevan a la muerte. La mayor parte de la carga que supone la enfermedad se produce en Asia. Además, el número estimado de casos paratifoideos al año es de 5,4 millones. En 2010 se notificaron 13,5 millones de casos de fiebre tifoidea, y las fiebres tifoidea y paratifoidea juntas fueron responsables de la pérdida de más de 12 millones de años de vida ajustados por la discapacidad. La mortalidad causada por la fiebre tifoidea en el mismo año fue de 7,2 por 100.000 personas en la región subsahariana de África. Dada la carencia de medios microbiológicos en los países en vías de desarrollo, estas cifras pueden ser más representativas del síndrome clínico que de la enfermedad demostrada mediante cultivo. En la mayoría de los países desarrollados, la incidencia de la fiebre tifoidea es menor de 15 casos por 100.000 habitantes, y la mayor parte se produce en viajeros. En cambio, la incidencia puede variar considerablemente en los países en vías de desarrollo, con tasas estimadas en 100-1.000 casos por 100.000 habitantes. Hay también diferencias significativas en cuanto a la distribución por edades y la población de riesgo. Los estudios basados en la población realizados en el sur de Asia también indican que, al contrario de lo que se pensaba previamente, la incidencia específica por edad de la fiebre tifoidea puede ser mayor en niños menores de 5 años, en asociación con unas tasas comparativamente superiores de complicaciones y hospitalización.

La fiebre tifoidea se caracteriza por la aparición de resistencia a los antibióticos. Después de varios brotes esporádicos de infección por *S.* Typhi resistente al cloranfenicol, muchas cepas de *S.* Typhi desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los tres antibióticos principales: ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol. Hay también un aumento considerable en los aislados de *S.* Typhi resistentes al ácido nalidíxico e, incluso, de aislados resistentes a ceftriaxona, y han aparecido aislados resistentes a fluoroquinolonas. Los aislados resistentes al ácido nalidíxico aparecieron por vez primera en el sudeste asiático y en India y, en la actualidad, representan la mayoría de los casos de fiebre tifoidea asociados con viajes en EE.UU. Dada la aparición global de *S.* Typhi resistente, se necesita sensibilizar sobre los patrones de resistencia para que se trate con eficacia.

S. Typhi está muy adaptada a la infección en el ser humano, hasta el punto de que ha perdido la capacidad de provocar enfermedades transmisibles en otros animales. El descubrimiento de un gran número de seudogenes en esta bacteria sugiere que el genoma de este patógeno ha experimentado un proceso de degeneración para facilitar una asociación especializada con el huésped humano. Por tanto, el contacto directo o indirecto con una persona infectada (enferma o portadora crónica) es un requisito previo para la infección. La ingesta de alimentos o de agua contaminada con *S.* Typhi procedente de heces humanas es el modo más frecuente de transmisión, aunque se han descrito brotes en los países en vías de desarrollo transmitidos por el agua debido a las malas instalaciones sanitarias o a la contaminación. En otras partes del mundo, las ostras y otros mariscos cultivados en agua contaminada por aguas residuales y el uso de heces humanas como fertilizante también pueden provocar la infección.

PATOGENIA

La fiebre entérica se produce por la ingesta del microorganismo y se han descrito varias fuentes de contaminación fecal, incluidas las comidas de puestos callejeros y la contaminación de embalses.

Los experimentos con voluntarios humanos han establecido que la dosis infecciosa es de unos 10^5-10^9 microorganismos, con un periodo de incubación que oscila entre 4 y 14 días, en función de la dosis inoculada de bacterias viables. Tras la ingesta, se cree que las bacterias invaden el organismo a través de la mucosa intestinal en el íleon terminal, posiblemente a través de células especializadas que detectan antígenos, denominadas células M, situadas sobre los tejidos linfoides asociados al intestino, o bien a través de los enterocitos o de una vía paracelular. *S.* Typhi atraviesa la mucosa intestinal tras adherirse a las microvellosidades por un complejo mecanismo en el que interviene la ondulación de la membrana, la remodelación de la actina y la internalización en una vacuola intracelular. A diferencia de las SNT, *S.* Typhi expresa factores de virulencia capaces de disminuir la respuesta inflamatoria del huésped mediada por el receptor de reconocimiento de patógenos. Dentro de las placas de Peyer del íleon terminal, *S.* Typhi atraviesa la barrera intestinal mediante varios mecanismos, incluidas las células M en el epitelio asociado a folículos, las células epiteliales y las células dendríticas. En las vellosidades, *Salmonella* puede introducirse a través de las células M o pasar a través de células epiteliales comprometidas, o entre ellas.

En contacto con las células epiteliales, *S.* Typhi ensambla el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 y trasloca efectores al interior del citoplasma. Estos efectores activan las guanosina trifosfatasas Rho del huésped, lo que da lugar a la reordenación del citoesqueleto actínico en las ondulaciones de la membrana, la inducción de las vías de proteína cinasa activada por mitógenos y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico son modulados todavía más por las proteínas SipA y SipC de unión a la actina, y provocan captación bacteriana. La señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos activa el factor de transcripción proteína activadora 1 y el factor nuclear κB que, a su vez, activa la producción de IL-8. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de leucocitos PMN de la superficie basolateral a la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Poco después de la internalización de *S.* Typhi por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que se forma por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con los lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, formando la vacuola contenedora de *Salmonella.* Un segundo sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es inducido en el interior de la vacuola contenedora de *Salmonella* y trasloca las proteínas efectoras SifA y PipB2, que contribuyen a la formación de filamentos inducida por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos.

Después de atravesar la mucosa intestinal, los microorganismos *S.* Typhi se introducen en el sistema linfoide mesentérico y luego pasan al torrente sanguíneo por los linfáticos. Esta bacteriemia primaria suele ser asintomática y, con frecuencia, los resultados de los hemocultivos son negativos en esta fase de la enfermedad. Las bacterias vehiculadas por la sangre se diseminan por todo el cuerpo, y se piensa que colonizan los órganos del SRE, donde se pueden replicar en el interior de los macrófagos. Después de un periodo de replicación bacteriana, los microorganismos de *S.* Typhi son arrojados a la sangre, lo que provoca una bacteriemia secundaria que coincide con el comienzo de los síntomas clínicos y marca el final del periodo de incubación (fig. 225.5).

Los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas han demostrado diferencias cualitativas y cuantitativas en la respuesta de las células epiteliales a *S.* Typhi y *S.* Typhimurium respecto a la secreción de citocinas y quimiocinas. Por tanto, quizás al evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria precoz en el intestino, *S.* Typhi puede colonizar tejidos y órganos más profundos. La infección por *S.* Typhi produce una respuesta inflamatoria en las capas más profundas de la mucosa y el tejido linfoide subyacente, con hiperplasia de las placas de Peyer, así como una necrosis posterior y el desprendimiento del epitelio suprayacente con ulceración. Las úlceras pueden sangrar, pero suelen curar sin dejar cicatriz ni producir estenosis. La lesión inflamatoria puede penetrar en ocasiones en la capa muscular y en la serosa del intestino, y provocar una perforación. Los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo aparecen hiperémicos y también suelen presentar áreas de necrosis focal. Puede observarse una respuesta mononuclear en la médula ósea en asociación con áreas de necrosis focal. Los cambios morfológicos debidos a la infección por *S.* Typhi son menos marcados en los lactantes en comparación con los de los niños mayores y los adultos.

Son necesarios varios genes de virulencia, como el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2, para que la bacteria tenga propiedades de virulencia y la capacidad de provocar una infección sistémica. El antígeno capsular polisacárido de superficie Vi (virulencia) encontrado en *S.* Typhi interfiere en la fagocitosis al evitar la unión de C3 a la superficie de la bacteria. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos tras la fagocitosis es un rasgo significativo de virulencia codificado por el regulón PhoP, y puede estar relacionado con los efectos

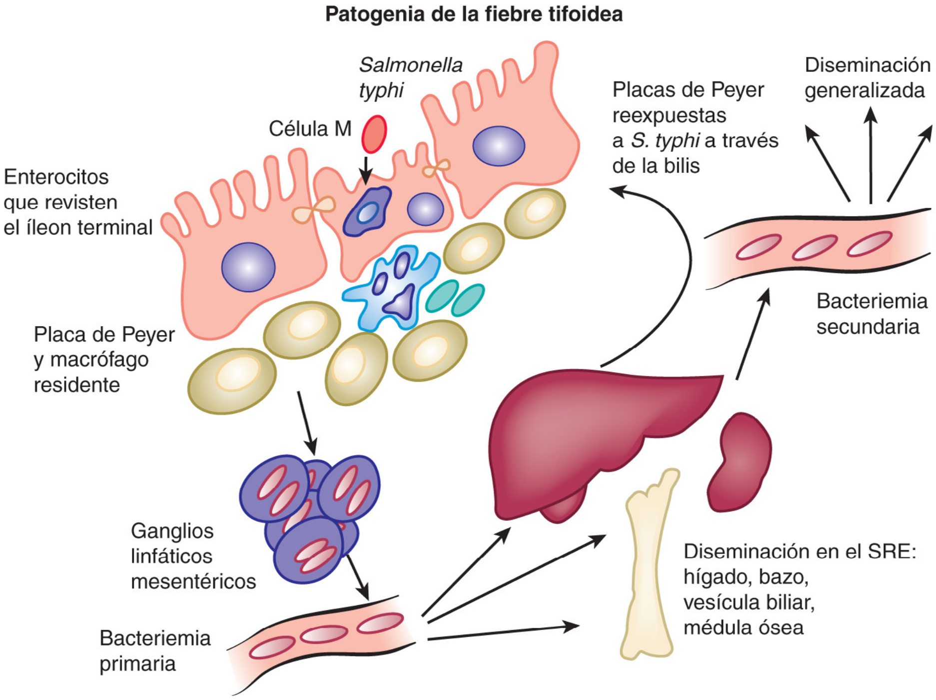

Fig. 225.5 Patogenia de la fiebre tifoidea. SRE, sistema reticuloendotelial. *(Adaptada de Richens J: Typhoid fever. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors: Infectious diseases, ed 2, London, 2004,* Mosby, *pp 1561-1566.)*

metabólicos sobre las células huésped. La aparición ocasional de diarrea puede explicarse por la presencia de una toxina relacionada con la toxina del cólera y con la enterotoxina termolábil de *E. coli. El síndrome clínico de fiebre y síntomas sistémicos se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1β y TNF-α) a partir de las células infectadas.*

La caracterización de la toxina, llamada **toxina tifoidea,** es uno de los mayores avances en el conocimiento de la biología de *Salmonella,* con implicaciones en las características observadas desde hace tiempo de la enfermedad tifoidea y no tifoidea, y en la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas. Aunque todavía no se conoce el papel exacto de la toxina tifoidea en la fisiopatología, sí se sabe que las subunidades enzimáticamente activas son CdtB y PltA, que son, respectivamente, una toxina de distensión citotelial (una ADNasa que causa ruptura de las dobles cadenas de ADN de la célula huésped) y una toxina tipo pertussis (con actividad ADP-ribosiltransferasa). Estas dos subunidades activas «A» forman una única arquitectura A_2B_5 con un grupo de subunidades «B» heptoméricas. El tráfico de toxina tifoidea A_2B_5 emplea un elegante mecanismo autocrino/paracrino que pasa por la vesícula contenedora de *Salmonella,* donde depende de efectores liberados por el sistema de secreción de tipo III codificado en el islote de patogenicidad de *Salmonella.* Tras el ensamblaje en el nicho intracelular del huésped tan característico de la biología de *Salmonella,* la exotoxina tifoidea se exporta al espacio *extracelular.* La toxina tifoidea se une a un amplio número de glucanos, pero tiene preferencia por aquellos con ácidos siálicos terminales, especialmente sialoglucanos terminados en Neu5Ac. Curiosamente, los humanos tienen predominancia de estos glucanos comparados con otras especies. Así, las preferencias de unión de la toxina tifoidea pueden explicar la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas y la fisiopatología a nivel molecular.

Es importante saber que tanto *S.* Typhi como *S.* Paratyphi expresan toxina tifoidea, mientras que las especies de *Salmonella* «no tifoideas» no lo hacen. Este aspecto no solo brinda la posibilidad de que la toxina tifoidea pueda explicar las diferencias clínicas importantes entre las infecciones tifoideas y las no tifoideas, sino que también es una esperanza en la búsqueda de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas. Por ejemplo, las vacunas, los tratamientos o los diagnósticos basados en antitoxinas podrían finalmente abordar todo el rango microbiológico de las fiebres tifoideas, ya que la toxina está conservada en aislados de *S.* Typhi y también de *S.* Paratyphi.

Además de la virulencia de los microorganismos infecciosos, varios factores del huésped y su inmunidad también pueden tener un papel destacado en la predisposición a la infección. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una infección clínica por *S.* Typhi y *S.* Paratyphi. De modo similar, los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* también tienen un mayor riesgo de adquirir una fiebre tifoidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la fiebre tifoidea suele ser de 7-14 días, pero depende del tamaño del inóculo ingerido y varía entre 3 y 30 días. La presentación clínica varía desde una enfermedad leve con febrícula, malestar general y una ligera tos seca hasta un cuadro clínico grave con dolor abdominal y numerosas complicaciones.

Muchos factores influyen en la gravedad y la evolución clínica global de la infección. Entre ellos, se encuentran la duración de la enfermedad antes del inicio de un tratamiento adecuado, la elección del tratamiento antibiótico, la edad, la exposición previa o los antecedentes vacunales, la virulencia de la cepa bacteriana, la cantidad del inóculo ingerido y diversos factores del huésped que afectan al estado inmunitario.

La presentación de la fiebre tifoidea también puede diferir en función de la edad. Aunque ciertos datos de Sudamérica y de partes de África sugieren que la fiebre tifoidea puede manifestarse como una enfermedad leve en niños pequeños, esta presentación puede variar en otras partes del mundo. Cada vez hay más datos procedentes del sur de Asia indicativos de que la presentación de la enfermedad puede ser más grave en niños menores de 5 años, con tasas de complicaciones y de hospitalización comparativamente mayores. La diarrea, la toxicidad y las complicaciones como la coagulopatía intravascular diseminada (CID) también son más frecuentes en la lactancia, lo que da lugar a una mayor mortalidad. Sin embargo, algunas de las demás manifestaciones y complicaciones de la fiebre tifoidea que aparecen en adultos, como las manifestaciones neurológicas y la hemorragia digestiva, son infrecuentes en niños.

La fiebre tifoidea suele manifestarse con febrícula asociada a una gran variedad de manifestaciones, como mialgias generalizadas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y anorexia (tabla 225.4). En los niños, la diarrea puede ocurrir en los estadios iniciales de la enfermedad y puede ir seguida de estreñimiento. Si no existen signos focales en el estadio inicial de la enfermedad, puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades endémicas como el paludismo y la fiebre dengue. En alrededor del 25% de los casos puede observarse un exantema maculoso o maculopapuloso (manchas rosas) en torno al 7.°-10.° día de la enfermedad, y las lesiones pueden aparecer en grupos de 10-15 en la zona inferior del tórax y el abdomen, con una duración de 2-3 días (fig. 225.6). Estas lesiones pueden ser difíciles de ver en niños de piel oscura. Los pacientes tratados de forma ambulatoria tienen fiebre (99%), pero menos vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia y mialgias que los pacientes que requieren el ingreso hospitalario.

Tabla 225.4 Características frecuentes de la fiebre tifoidea en niños*

CARACTERÍSTICA	TASA (%)
Fiebre elevada	95
Legua saburral	76
Anorexia	70
Vómitos	39
Hepatomegalia	37
Diarrea	36
Toxicidad	29
Dolor abdominal	21
Palidez	20
Esplenomegalia	17
Estreñimiento	7
Cefalea	4
Ictericia	2
Obnubilación	2
Íleo	1
Perforación intestinal	0,5

*Datos recogidos de 2.000 niños en Karachi, Pakistán.

La presentación de la fiebre tifoidea puede verse modificada por enfermedades coexistentes y por el diagnóstico y la administración temprana de antibióticos. En las áreas endémicas para el paludismo y en las partes del mundo donde la esquistosomiasis es frecuente, la presentación de la enfermedad también puede ser atípica. *Además, se sabe que la infección por* S. *Typhi multirresistente (MDR) es un cuadro clínico más grave, con tasas más elevadas de toxicidad, complicaciones y mortalidad, lo que puede deberse a la mayor virulencia, así como al mayor número de bacterias circulantes.* La aparición de infecciones tifoideas resistentes al ácido nalidíxico y a las fluoroquinolonas se asocia con mayores tasas de mortalidad y de fracaso terapéutico. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para los algoritmos terapéuticos, sobre todo en las áreas endémicas con tasas elevadas de fiebre tifoidea MDR a ácido nalidíxico o fluoroquinolonas.

Si no se producen complicaciones, los síntomas y los signos físicos desaparecen de forma gradual en 2-4 semanas; sin embargo, la enfermedad puede asociarse a desnutrición en algunos de los niños afectados. Aunque la fiebre entérica causada por *S.* Paratyphi se ha considerado, por lo general, una enfermedad más leve, ha habido varios brotes de infecciones con cepas de *S.* Paratyphi A MDR, lo que sugiere que la fiebre paratifoidea también puede ser grave, con morbilidad y complicaciones significativas.

COMPLICACIONES

Aunque muchos pacientes con fiebre entérica presentan una alteración de la función hepática, es relativamente infrecuente encontrar una hepatitis con relevancia clínica, ictericia y colecistitis. Estas alteraciones pueden asociarse a una tasa más elevada de evolución adversa. La hemorragia intestinal (<1%) y la perforación (0,5-1%) son infrecuentes en los niños. La perforación intestinal puede ir precedida de un aumento significativo del dolor abdominal (por lo general en la fosa ilíaca derecha), hipersensibilidad, vómitos y signos de peritonitis. La perforación intestinal y la peritonitis pueden acompañarse

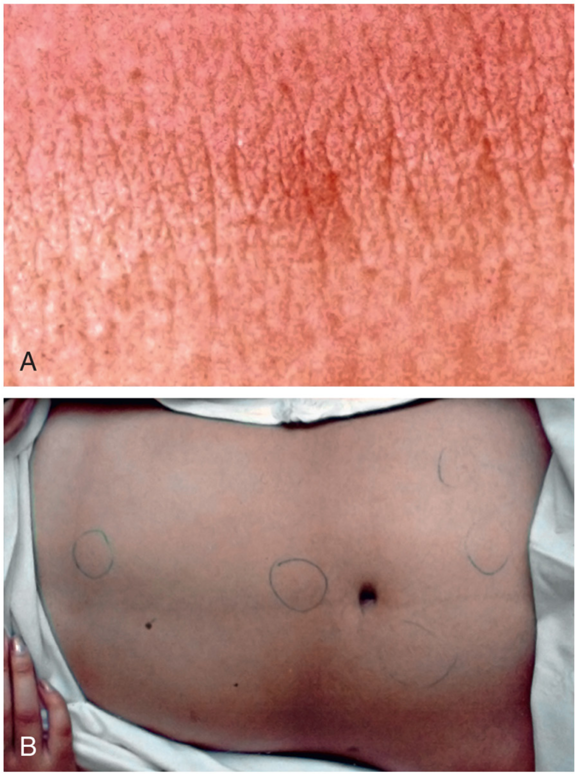

Fig. 225.6 A, Pápula rosada en un voluntario con fiebre tifoidea experimental. **B,** Pequeño grupo de pápulas que suele estar localizado en el abdomen. Estas lesiones pueden ser difíciles de identificar, sobre todo en personas de piel oscura. *(De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of Salmonella enterica serotype Typhi infection,* Lancet Infect Dis *5:341-348, 2005.)*

de un aumento súbito del pulso, hipotensión, hipersensibilidad abdominal marcada y defensa, así como de la consiguiente rigidez abdominal. En muchos casos se observa leucocitosis con desviación izquierda y aire libre en las radiografías abdominales.

Entre las complicaciones infrecuentes está la miocarditis tóxica, que puede manifestarse como arritmias, bloqueo sinoauricular o *shock* cardiogénico (tabla 225.5). Las complicaciones neurológicas también son relativamente infrecuentes en los niños; pueden consistir en delirio, psicosis, aumento de la presión intracraneal, ataxia cerebelosa aguda, corea, hipoacusia y síndrome de Guillain-Barré. Aunque la mortalidad puede ser más elevada cuando aparecen complicaciones neurológicas, se suele producir la recuperación sin secuelas. Otras complicaciones descritas son necrosis mortal de la médula ósea, CID, síndrome hemolítico-urémico, pielonefritis, síndrome nefrótico, meningitis, endocarditis, parotiditis, orquitis y linfadenitis supurativa.

La propensión a convertirse en portador sigue la epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar y aumenta con la edad del paciente y la resistencia a los antibióticos de las cepas prevalentes. Aunque se dispone de pocos datos, las tasas de portadores crónicos son menores en los niños que en los adultos.

DIAGNÓSTICO

El dato fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea es un resultado positivo en un hemocultivo o en un cultivo de otra localización anatómica. Los resultados de los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad, y pueden ser necesarios hemocultivos seriados para identificar la bacteriemia por *Salmonella*. Los urocultivos y los coprocultivos pueden ser positivos después de la primera semana. Ocasionalmente, los coprocultivos también pueden ser positivos durante el periodo de incubación. La sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en muchos países en vías de desarrollo es limitada, porque el empleo generalizado de antibióticos puede dificultar aún más la confirmación bacteriológica. Los cultivos de la médula ósea pueden incrementar la probabilidad de lograr la confirmación bacteriológica de la fiebre tifoidea y proporcionar el diagnóstico en los casos de pacientes con fiebre de origen desconocido por *Salmonella*, pero la recogida de muestras es difícil y relativamente invasiva.

Tabla 225.5 Complicaciones infecciosas extraintestinales de la fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi

SISTEMA AFECTADO	PREVALENCIA (%)	FACTORES DE RIESGO	COMPLICACIONES
Sistema nervioso central	3-35	Residencia en región endémica, tumor maligno, endocarditis, cardiopatía congénita, infecciones de los senos paranasales, infecciones pulmonares, meningitis, traumatismo, cirugía, osteomielitis craneal	Encefalopatía, edema cerebral, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis, ventriculitis, parkinsonismo transitorio, trastornos de la motoneurona, ataxia, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, psicosis
Sistema cardiovascular	1-5	Anomalías cardiacas (p. ej., valvulopatías previas, cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas)	Endocarditis, miocarditis, pericarditis, arteritis, insuficiencia cardiaca congestiva
Sistema respiratorio	1-6	Residencia en región endémica, infección pulmonar previa, drepanocitosis, abuso de alcohol, diabetes, infección por VIH	Neumonía, empiema, fístula broncopleural
Sistema osteoarticular	<1	Drepanocitosis, diabetes, lupus eritematoso sistémico, linfoma, hepatopatía, cirugía previa o traumatismo, extremos de edad, uso de corticoides	Osteomielitis, artritis séptica
Sistema hepatobiliar	1-26	Residencia en región endémica, infecciones piógenas, consumo de drogas intravenosas, traumatismo esplénico, VIH, hemoglobinopatía	Colecistitis, hepatitis, abscesos hepáticos, absceso esplénico, peritonitis, íleo paralítico
Sistema genitourinario	<1	Anomalías del tracto urinario, pélvicas y sistémicas	Infección del tracto urinario, absceso renal, infecciones pélvicas, absceso testicular, prostatitis, epididimitis
Infecciones de los tejidos blandos	Al menos 17 casos publicados en la literatura de lengua inglesa	Diabetes	Absceso del psoas, absceso glúteo, vasculitis cutánea
Sistema hematológico	Al menos 5 casos publicados en la literatura de lengua inglesa		Síndrome de hemofagocitosis

De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection, *Lancet Infect Dis* 5:341-348, 2005.

Los resultados de otras pruebas de laboratorio son inespecíficos. Aunque el recuento de leucocitos suele ser bajo en relación con la fiebre y la toxicidad, existe un amplio rango en las cifras; en los niños más pequeños, la leucocitosis suele ser común y puede alcanzar valores de 20.000-25.000 células/µl. La trombocitopenia puede ser un marcador de enfermedad grave y acompañarse de CID. Las pruebas de función hepática pueden estar alteradas, pero es infrecuente encontrar una insuficiencia hepática grave.

La clásica **prueba de Widal** mide los anticuerpos producidos contra los antígenos O y H de *S.* Typhi, pero carece de sensibilidad y especificidad en las áreas endémicas. Dado que se producen numerosos falsos positivos y falsos negativos, el diagnóstico de fiebre tifoidea solo con esta prueba es propenso a errores. Se han diseñado otras pruebas diagnósticas relativamente más recientes que detectan de forma directa los antígenos específicos de *S.* Typhi en el suero o el antígeno Vi de *S.* Typhi en la orina. Sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser lo bastante sólidas en estudios a gran escala. Se ha usado un análisis por reacción en cadena de la polimerasa anidada que usa cebadores *H1-d* para amplificar genes específicos de *S.* Typhi en la sangre de pacientes; es un método prometedor para establecer un diagnóstico rápido, especialmente debido al bajo nivel de bacteriemia en la fiebre entérica. A pesar de estas innovaciones, en gran parte de los países en vías de desarrollo el pilar fundamental del diagnóstico sigue siendo clínico, y en estas áreas se han evaluado varios algoritmos diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las áreas endémicas, la fiebre tifoidea puede simular muchas enfermedades febriles comunes sin signos focales. En los niños con manifestaciones multisistémicas, las fases iniciales de la fiebre tifoidea pueden confundirse con otras afecciones, como una gastroenteritis aguda, una bronquitis y una bronconeumonía. Posteriormente se debe realizar el diagnóstico diferencial con el paludismo; la septicemia producida por otras bacterias patógenas; las infecciones producidas por microorganismos intracelulares como la tuberculosis, la brucelosis, la tularemia, la leptospirosis y la rickettsiosis; y las infecciones víricas como la fiebre dengue, la hepatitis y la mononucleosis infecciosa.

La infección por *Salmonella,* en general, y la fiebre tifoidea y paratifoidea en particular, deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de fiebre en las personas que vuelven de un viaje.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea y la instauración de un tratamiento adecuado son esenciales. La gran mayoría de los niños con fiebre tifoidea pueden recibir tratamiento domiciliario con antibióticos orales y un seguimiento médico estrecho de las complicaciones o del fracaso de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con vómitos persistentes, diarrea grave y distensión abdominal pueden requerir hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral.

Existen varios principios terapéuticos generales de la fiebre tifoidea. El reposo, la hidratación y la atención adecuados son esenciales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento antipirético (paracetamol: 10-15 mg/kg/4-6 horas v.o.) debería administrarse a demanda. Se debe seguir una dieta blanda fácil de digerir, a menos que el paciente presente distensión abdominal o íleo. El tratamiento antibiótico es fundamental para minimizar las complicaciones (tabla 225.6). Se ha sugerido que la pauta tradicional con cloranfenicol o amoxicilina se asocia a tasas de recidiva del 5-15% y del 4-8%, respectivamente, mientras que la azitromicina, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación presentan tasas de curación más elevadas. El tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea infantil también se ve influido por la prevalencia de la resistencia a los antibióticos. En las últimas dos décadas, la aparición de cepas de *S.* Typhi MDR (es decir, cepas totalmente resistentes a la amoxicilina, la trimetoprima-sulfametoxazol y el cloranfenicol) ha requerido aplicar tratamiento con **fluoroquinolonas,** que son los fármacos de elección para la salmonelosis en adultos, con cefalosporinas como alternativa. Algunas regiones también están informando de *S.* Typhi productora de β-lactamasas de espectro extendido. La figura 225.7 muestra la distribución mundial de los patrones de resistencia de los aislados de *S.* Typhi.

Dado el movimiento global de personas, alimentos y bacterias, el seguimiento actual de las resistencias es muy dinámico y supone un esfuerzo internacional. De la misma forma, los pediatras deberían seguir las actualizaciones de las redes como la **Global Foodborne Infections Network** de la Organización Mundial de la Salud (WHO-GFN, antiguamente WHO Salmonella Surveillance Network), de PulseNet y de ProMED.

Además, es importante disponer de buenas infraestructuras de laboratorio de microbiología para poder tomar decisiones clínicas informadas, ya que la sensibilidad de las salmonelas y las opciones de tratamiento viables con frecuencia dependen de las cambiantes condiciones locales. Las cepas de *Salmonella* muy resistentes a los antibióticos listados en la tabla 225.6 pueden presentar sensibilidad *in vitro* a nuevos antibióticos, como los carbapenémicos y la tigeciclina. En algunas localizaciones, se ha observado la reaparición de la sensibilidad a antibióticos convencionales entre los aislados de *S.* Typhi.

Aunque algunos investigadores sugieren que los niños con fiebre tifoidea deberían recibir fluoroquinolonas como los adultos, otros autores cuestionan

Tabla 225.6 Tratamiento de la fiebre tifoidea infantil

	TRATAMIENTO ÓPTIMO			FÁRMACOS ALTERNATIVOS EFICACES		
SENSIBILIDAD	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días
FIEBRE TIFOIDEA NO COMPLICADA						
Sensibilidad total	Cloranfenicol	50-75	14-21	Fluoroquinolona (p. ej., ofloxacino o ciprofloxacino)	15	5-7*
	Amoxicilina	75-100	14			
Multirresistencia	Fluoroquinolona *o*	15	5-7	Azitromicina	8-10	7
	Cefixima	15-20	7-14	Cefixima	15-20	7-14
Resistente a quinolonas†	Azitromicina *o*	8-10	7	Cefixima	20	7-14
	Ceftriaxona	75	10-14			
FIEBRE TIFOIDEA GRAVE						
Sensibilidad total	Fluoroquinolona, como ofloxacino	15	10-14	Cloranfenicol	100	14-21
				Amoxicilina	100	
Multirresistencia	Fluoroquinolona	15	10-14	Ceftriaxona *o*	60	10-14
				Cefotaxima	80	10-14
Resistente a quinolonas	Ceftriaxona	60	10-14	Azitromicina	10-20	7
	Cefotaxima‡	80	10-14	Fluoroquinolona	20	7-14

*Un ciclo de 3 días también es eficaz, sobre todo para la contención epidémica.

†El tratamiento óptimo para la fiebre tifoidea resistente a quinolonas no se ha determinado. La azitromicina, las cefalosporinas de tercera generación o las dosis altas de fluoroquinolonas durante 10-14 días son eficaces.

‡Si está disponible.

Adaptada de World Health Organization: Treatment of typhoid fever. En *Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever.* Communicable disease surveillance and response: vaccines and biologicals, Geneva, 2003, WHO, pp 19-23. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf.

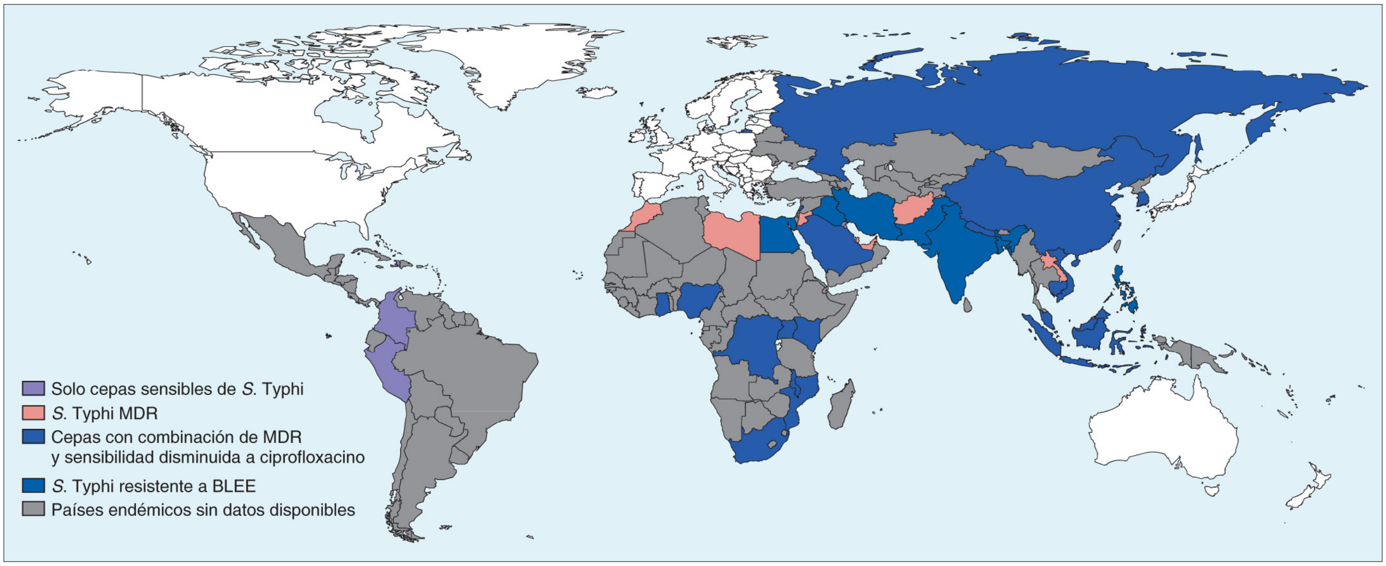

Fig. 225.7 Distribución mundial de la resistencia a antibióticos de *Salmonella enterica* serovariedad Typhi. La multirresistencia (MDR) se define como la resistencia a los antibióticos de primera línea ampicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol. BLEE, β-lactamasas de espectro extendido. *(De Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML et al: Typhoid fever,* Lancet *385(9973):1136–1145, 2015.)*

este enfoque, debido a la posibilidad de que se desarrolle una mayor resistencia a estos antibióticos y a que las quinolonas aún no están autorizadas para su uso generalizado en niños. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea también indica que hay pocas evidencias que respalden la administración indiscriminada protocolizada de fluoroquinolonas en todos los casos de fiebre tifoidea. *La* ***azitromicina*** *puede ser un antibiótico alternativo en niños con fiebre tifoidea no complicada.* El Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a Antibióticos ha establecido la sensibilidad de los aislados *S.* Typhi a azitromicina en una concentración mínima inhibitoria de ≤16 mg/l.

Además de los antibióticos, hay que destacar la relevancia del tratamiento de soporte y del mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Aunque el tratamiento adicional con dexametasona (3 mg/kg como dosis inicial seguidos de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) se recomienda en los pacientes muy graves con *shock,* obnubilación, estupor o coma, los corticoides solo deben administrarse bajo condiciones estrictamente controladas y supervisión, ya que su empleo puede enmascarar los signos de complicaciones abdominales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente con fiebre entérica depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado. Otros factores son la edad del paciente, el estado general de salud, el serotipo de *Salmonella* causante de la infección y las complicaciones que ocurran. Los lactantes y los niños con desnutrición subyacente y los pacientes infectados con cepas MDR presentan más riesgo de tener una evolución adversa.

A pesar de un tratamiento adecuado, el 2-4% de los niños infectados pueden experimentar una recidiva tras la respuesta terapéutica inicial. Las personas que excretan *S.* Typhi durante 3 meses o más tras la infección se consideran portadores crónicos. El riesgo de convertirse en portador crónico es bajo en la mayoría de los niños (menos del 2% de todos los niños infectados) y aumenta con la edad. En los niños con esquistosomiasis puede desarrollarse un estado de portador urinario crónico.

PREVENCIÓN

Entre los principales factores de riesgo de fiebre tifoidea, el fundamental es la **contaminación del suministro de agua** con aguas residuales. Otros factores de riesgo para el desarrollo de fiebre tifoidea son congestión, contacto con otro paciente o individuo con infección aguda o estado de portador crónico y falta de agua y de servicios sanitarios. Durante los brotes, es importante combinar la cloración de la fuente central con la purificación doméstica del agua. En las situaciones endémicas, el consumo de alimentos en puestos callejeros, sobre todo de helados y de fruta cortada, se identifica como un factor de riesgo significativo. La diseminación interpersonal por los portadores crónicos también es un elemento destacado, y debería intentarse la realización de una detección selectiva del estado de portador de *S.* Typhi dirigida especialmente a los manipuladores de alimentos y a los grupos de alto riesgo. Una vez identificados, los portadores crónicos deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y consejos acerca de la importancia del lavado de las manos.

Existe una gran variedad de vacunas contra la fiebre tifoidea, pero sigue siendo una enfermedad para la que la protección vacunal de los niños no se consigue, a pesar de que los factores de riesgo, los patrones de transmisión y la resistencia a antibióticos en las salmonelas deberían hacer de la inmunización efectiva un elemento importante del control de la enfermedad.

La vacuna clásica de células completas inactivadas por el calor para la fiebre tifoidea se asocia a una tasa inaceptablemente elevada de efectos secundarios y se ha retirado en gran parte de su uso sanitario.

Una vacuna viva atenuada y de administración por vía oral, obtenida de la **cepa Ty21a** de *S.* Typhi, ha mostrado eficacia en regiones endémicas (67-82%) durante periodos de hasta 5 años. Es raro que se produzcan efectos adversos significativos, pero como se trata de una vacuna viva atenuada, Ty21a no debería utilizarse en personas inmunocomprometidas. Se tiene que interrumpir el tratamiento con proguanilo, mefloquina y antibióticos 3 días antes y 3 días después de la administración de la vacuna Ty21a. La duración de la protección tras la inmunización puede variar dependiendo de la dosis de la vacuna, y probablemente también con las siguientes «exposiciones» a *S.* Typhi. De hecho, los esquemas recomendados de vacunación varían de un país a otro.

La vacuna polisacárida capsular Vi puede usarse en mayores de 2 años. Esta última se administra en inyección única por vía intramuscular, con una dosis de recuerdo cada 2 años, y ofrece una protección del 70-80%. En la actualidad se recomiendan las vacunas a personas que viajen a zonas endémicas, pero pocos países han introducido estrategias de vacunación a gran escala. Varios proyectos a gran escala con empleo de una vacuna polisacárida Vi en Asia han demostrado una eficacia protectora frente a la fiebre tifoidea en todos los grupos de edad, pero los datos sobre protección en niños pequeños (menores de 5 años) han mostrado diferencias entre los estudios.

La vacuna proteica conjugada de polisacárido Vi muestra una eficacia alta en los niños más pequeños y puede proporcionar protección en áreas del mundo donde una gran proporción de los niños en edad preescolar se encuentran en riesgo de padecer fiebre entérica o tifoidea. Estas vacunas conjugadas han sido autorizadas en algunos países, pero no están aprobadas o disponibles en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 226

Shigella

Patrick C. Seed

La **shigelosis** es un infección entérica invasiva aguda por *Shigella* que se manifiesta clínicamente por diarrea, con frecuencia sanguinolenta. Se utiliza el término **disentería** para describir el síndrome de diarrea sanguinolenta con fiebre, espasmos abdominales, dolor rectal y heces mucoides. El término **disentería bacilar** se utiliza con frecuencia para distinguir la disentería causada por *Shigella* de la disentería amebiana causada por *Entamoeba histolytica.*

ETIOLOGÍA

La shigelosis está producida por cuatro especies de *Shigella: Shigella dysenteriae* (grupo A), *Shigella flexneri* (grupo B), *Shigella boydii* (grupo C) y *Shigella sonnei* (grupo D). Se usan serotipos para diferenciar los miembros de cada grupo: 15 serotipos, 19 serotipos, 19 serotipos y 1 serotipo, para los grupos A-D, respectivamente. La clasificación por especies/grupos varía geográficamente y tiene implicaciones terapéuticas significativas, porque las especies difieren en su sensibilidad a los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen aproximadamente 80-165 millones de casos de shigelosis en todo el mundo y 600.000 muertes. Las especies de *Shigella* son endémicas en los climas templados y tropicales. La mayoría de estos casos y muertes se producen en países en vías de desarrollo, donde los sistemas de saneamiento y de higiene no son adecuados. En la Foodborne Disease Active Surveillance Network **(FoodNet)** de EE.UU., *Shigella* sigue siendo el tercer patógeno más importante. En 2016, los tres principales patógenos (*Salmonella*, *Campylobacter*, y *Shigella*) presentaron unas incidencias de casos confirmados por laboratorio (por 100.000 habitantes) de 15,74, 12,82 y 5,39, respectivamente. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, los niños de menos de 10 años presentan las tasas de incidencia más elevadas, y en los hombres la incidencia es aproximadamente 1,3 veces más elevada que en las mujeres. Alrededor del 70% de todos los episodios y el 60% de todos los fallecimientos relacionados con *Shigella* se producen en niños menores de 5 años. La infección en los primeros 6 meses de vida es poco frecuente, por razones que se desconocen. La leche materna de mujeres que viven en áreas endémicas contiene anticuerpos frente a los antígenos de virulencia mediados por plásmidos y frente a los lipopolisacáridos, y la lactancia materna podría explicar parcialmente la incidencia relacionada con la edad.

Las infecciones asintomáticas en los niños y en los adultos son frecuentes en las áreas endémicas. En los casos de disentería por *Shigella,* hasta un 75% de los contactos familiares tienen una infección asintomática. La infección por *Shigella* se produce más frecuentemente durante los meses cálidos en los climas templados, y durante la estación lluviosa en los climas tropicales. En las sociedades industrializadas, hasta un 50% de los casos de diagnóstico local se asocian a un viaje internacional; el destino de mayor riesgo es África, seguido de Latinoamérica y partes de Asia. En los últimos años, en EE.UU., el antecedente de viaje a Haití, la República Dominicana y la India, en particular, se ha asociado a infecciones por *S. sonnei* resistente a antibióticos (fluoroquinolonas). Otros factores de riesgo son los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), incluidos los brotes recientes en EE.UU. de infecciones por *S. sonnei* resistente a azitromicina en individuos del Medio Oeste.

En los países desarrollados, *S. sonnei* es la causa más frecuente de disentería bacilar, seguida de *S. flexneri;* en las sociedades preindustriales, la causa más habitual es *S. flexneri,* seguida de *S. sonnei. S. boydii* se encuentra sobre todo en India. La infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* tiende a producir epidemias masivas, pero en Asia y en África también presenta un carácter endémico, y se asocia con unas elevadas tasas de mortalidad (5-15%). La transición epidemiológica ha favorecido que *S. sonnei* haya pasado a ser el serogrupo dominante en algunos países, aunque no está claro el motivo de este fenómeno.

El agua y los alimentos contaminados (a menudo ensaladas u otra comida que requiera una considerable manipulación de los ingredientes) son vectores importantes. La exposición a agua dulce y agua salada contaminadas es un factor de riesgo de infección. La propagación rápida dentro de la familia, en las prisiones o en las guarderías demuestra la capacidad de las shigelas para transmitirse de persona a persona y el escaso número de microorganismos que se necesita ingerir para causar enfermedad. Los estudios en humanos han mostrado la alta infectividad y la baja dosis infectiva de las especies de *Shigella.* La ingesta de tan solo 10 microorganismos de *S. dysenteriae* puede producir la disentería. Por el contrario, se requiere la ingesta de 10^8-10^{10} microorganismos de *Vibrio cholerae* para que se produzca la enfermedad del cólera.

PATOGENIA

Shigella tiene mecanismos especializados para sobrevivir al bajo pH gástrico. *Shigella* sobrevive al entorno ácido del estómago y pasa por el intestino hasta el colon, su órgano diana. El rasgo de virulencia básico que comparten todas las shigelas es la capacidad de invasión de las células colónicas al activar una serie de proteínas reguladas por la temperatura, dependientes del huésped. Este mecanismo de invasión se halla codificado en un plásmido de gran tamaño (220 kb) que, a temperatura corporal, sintetiza un grupo de polipéptidos encargados de la invasión y la destrucción celulares. Las shigelas que pierden el plásmido de virulencia dejan de ser patógenas. Las cepas **enteroinvasivas** de *Escherichia coli* (ECEI) que albergan un plásmido estrechamente relacionado que contiene estos genes de invasión se comportan, desde un punto de vista clínico, de forma similar a *Shigella* (v. cap. 227). El plásmido de virulencia codifica un sistema de secreción de tipo III requerido para desencadenar la entrada en las células epiteliales y la apoptosis en macrófagos. Este sistema de secreción trasloca las moléculas efectoras desde el citoplasma bacteriano hasta la membrana y el citoplasma de la célula diana mediante un mecanismo de apéndice tipo aguja. El **sistema de secreción de tipo III** está compuesto aproximadamente por 50 proteínas, incluidas las proteínas Mxi y Spa implicadas en el ensamblaje y la regulación del sistema de secreción de tipo III; chaperonas (IpgA, IpgC, IpgE y Spa15); activadores de transcripción (VirF, VirB y MxiE); traslocadores (IpaB, IpaC e IpaD); y aproximadamente 30 proteínas efectoras. Además de los principales rasgos de virulencia codificados por plásmidos, para mostrar una virulencia completa se requieren factores codificados por cromosomas.

Las alteraciones anatomopatológicas de la shigelosis tienen lugar principalmente en el colon. Dichas alteraciones son más intensas en el colon distal, aunque también puede haber pancolitis. Estos microorganismos atraviesan el epitelio del colon a través de las células M en el epitelio asociado a folículos situado sobre las placas de Peyer. Macroscópicamente, se puede observar edema de la mucosa localizado o difuso, mucosa friable, ulceraciones, hemorragias y exudados. Microscópicamente, se aprecian ulceraciones, seudomembranas, muerte de las células epiteliales, infiltración de células polimorfonucleares (PMN) y mononucleares extendiéndose desde la mucosa hasta la capa muscular de la mucosa y edema en la región submucosa.

Tras la transcitosis de *Shigella* a través de las células M, la bacteria se encuentra con los macrófagos residentes y evade la degradación en los macrófagos al activar el inflamasoma y al inducir la piroptosis, la apoptosis y la señalización proinflamatoria. Las bacterias libres invaden las células epiteliales desde la cara basolateral, se mueven al interior del citoplasma por polimerización actínica y se diseminan a las células adyacentes. La señalización proinflamatoria de los macrófagos y las células epiteliales activa aún más la respuesta inmunitaria innata, que afecta a los linfocitos citolíticos naturales y atrae leucocitos PMN. La entrada de PMN desintegra el revestimiento celular epitelial, que inicialmente exacerba la infección y la destrucción tisular al facilitar la invasión de más bacterias. En último término, los PMN fagocitan y destruyen los microorganismos *Shigella,* y contribuyen, de este modo, a la resolución de la infección.

Algunas shigelas fabrican toxinas, como la toxina Shiga y enterotoxinas. La **toxina Shiga** es una potente exotoxina que inhibe la síntesis proteica y es producida en cantidades elevadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae,* por un subgrupo de *E. coli* —denominado *E. coli* **enterohemorrágico** (ECEH) o productor de toxina Shiga— y, en ocasiones, por otras especies de *Shigella.* La toxina Shiga inhibe la síntesis proteica para dañar las células endoteliales a fin de desencadenar la grave complicación del síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 227). La supresión dirigida de los genes de las otras enterotoxinas (*ShET1* y *ShET2*) reduce la incidencia de fiebre y disentería en humanos, según algunos estudios. Los lipopolisacáridos son factores de virulencia para todas las shigelas; otros rasgos son relevantes solo para unos pocos serotipos (p. ej., síntesis de toxina Shiga por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* y *ShET1* por *S. flexneri* 2a).

RESPUESTA INMUNITARIA

En la infección sintomática, *Shigella* activa una fuerte respuesta inmunitaria innata mediante el desencadenamiento de sistemas de reconocimiento extra- e intracelular de patógenos. La inducción de una inflamación aguda

con reclutamiento masivo de PMN produce una intensa destrucción tisular masiva local. En las biopsias rectales de pacientes infectados, se inducen citocinas proinflamatorias de fase aguda, como interleucina (IL) 1β, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF) α y factor de necrosis tumoral β.

Al mismo tiempo, genes antiinflamatorios que codifican IL-10 y el factor transformador del crecimiento β se activan también para mitigar la inflamación descontrolada. Además, la expresión de interferón γ se induce durante la infección en humanos y es importante para limitar la invasión por *Shigella* de las células del epitelio intestinal y de los macrófagos. La inmunidad específica frente a *Shigella* producida por la infección natural se caracteriza por la inducción de una respuesta humoral. Se producen inmunoglobulina A (IgA) secretoria local e inmunoglobulina G sérica contra el lipopolisacárido y algunos efectores de proteínas (Ipas). Se piensa que la protección es específica de serotipo. La inmunidad protectora natural aparece solo después de varios episodios de infección, es de corta duración y parece ser eficaz en la limitación de la reinfección, sobre todo en los niños pequeños. Sin embargo, los niños tienen células secretoras de anticuerpos antígeno-específicos reducidas y retardadas, y una producción de IgA mucosa contra *Shigella* reducida. Una respuesta inmunitaria adaptativa menos eficaz hace que los niños tengan más riesgo de enfermedad grave, de mortalidad y de recurrencias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Shigellae produce síntomas intra- y extraintestinales. *La disentería bacilar es clínicamente similar, con independencia del serotipo infeccioso.* Sin embargo, hay especies que producen enfermedades de diferente gravedad y riesgo de mortalidad; *S. dysenteriae* tipo 1 es la que con más probabilidad puede producir cualquier manifestación clínica y de mayor gravedad. La ingesta de shigelas se sigue de un periodo de incubación de 12 horas a varios días antes de que aparezcan los síntomas. Es típico que se produzca dolor abdominal intenso, vómitos, anorexia, toxicidad generalizada, tenesmo y defecación dolorosa (tabla 226.1). La típica **fiebre** elevada de la shigelosis la distingue de la ECEH. La **diarrea** puede ser acuosa y de gran volumen al principio, y evoluciona a unas deposiciones frecuentes, de pequeño volumen, mucoides y con sangre. En la mayoría de los niños no se produce progresión al estadio de diarrea sanguinolenta, pero en algunos se presentan heces con sangre desde el comienzo. Puede producirse una intensa deshidratación a consecuencia de las pérdidas de líquidos y electrólitos relacionadas con los vómitos y las heces. Sin tratamiento, la diarrea puede durar 7-10 días y solo en un 10% de los pacientes, aproximadamente, se prolonga más de 10 días. Se puede observar diarrea persistente en los niños desnutridos, en casos de SIDA y, con menor frecuencia, en niños previamente sanos. Incluso la enfermedad no disentérica puede complicarse por la persistencia de esta.

La exploración física muestra inicialmente distensión abdominal y dolor a la palpación, sonidos intestinales hiperactivos y un recto doloroso en la exploración digital. Puede haber **prolapso rectal,** sobre todo en niños desnutridos. Los signos neurológicos son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la disentería bacilar; se observan hasta en un 40% de los niños hospitalizados. ECEI puede producir una toxicidad neurológica parecida. Antes o después del comienzo de la diarrea es posible encontrar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, rigidez de nuca o alucinaciones. La causa de estos trastornos neurológicos se desconoce. Las infecciones con toxina Shiga positiva y las cepas negativas pueden dar lugar a presentaciones neurológicas. Las convulsiones se presentan en ocasiones cuando no hay fiebre elevada, lo que sugiere que las convulsiones febriles simples no explican el cuadro. En un pequeño número de pacientes, la hipocalcemia y la hiponatremia se pueden asociar a convulsiones. Aunque los síntomas a menudo sugieran una infección del sistema nervioso central y se observe una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con un nivel de proteínas mínimamente elevado, la meningitis debida a *Shigella* es poco frecuente. Teniendo en cuenta diferentes estudios con animales, se ha sugerido que los mediadores proinflamatorios (como el TNF-α y la IL-1β), el óxido nítrico y la hormona liberadora de corticotropina, desempeñan un papel en la mayor sensibilidad a las convulsiones mediadas por *Shigella* y en la encefalopatía.

La complicación más habitual de la shigelosis es la **deshidratación** (tabla 226.2). La secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia intensa puede complicar la disentería, sobre todo cuando el agente etiológico es *S. dysenteriae.* Son comunes la hipoglucemia y la enteropatía con pérdida de proteínas, alteraciones que disminuyen con un tratamiento antibiótico temprano y adecuado. La **bacteriemia** es infrecuente, excepto en niños o mujeres infectadas por el VIH, niños desnutridos, lactantes pequeños y niños con infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae.* Cuando se produce bacteriemia con disentería (<5%), esta tiene tanta probabilidad de estar producida por otra bacteria entérica como por la propia *Shigella.* La presencia de *E. coli, Klebsiella* y otras bacterias intestinales en los hemocultivos de niños con shigelosis puede reflejar la pérdida de la función de barrera durante la colitis grave. La tasa de mortalidad es elevada (próxima al 20%) cuando se produce septicemia, y es mucho más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en las que no lo están. Otra complicación grave observada es la **coagulación intravascular diseminada** (CID), sobre todo en los niños muy pequeños y desnutridos. A pesar de la extensión de la pérdida de la barrera mucosa intestinal, tanto la bacteriemia como la CID son infrecuentes.

La shigelosis neonatal es infrecuente, en particular entre los niños que solo toman leche materna. Los recién nacidos pueden presentar solo febrícula con diarrea no sanguinolenta. Sin embargo, las complicaciones son más frecuentes que en los niños mayores y consisten en septicemia, meningitis, deshidratación, perforación del colon y megacolon tóxico.

Entre las complicaciones frecuentes de la infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* se incluyen la hemólisis, la anemia y el **síndrome hemolítico-urémico.** Este síndrome se debe a la lesión endotelial vascular producida por la toxina Shiga; *Shigella* no *dysenteriae* productora de toxina Shiga y las

Tabla 226.1 Manifestaciones clínicas agudas de la shigelosis en niños menores de 5 años

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DISENTERÍA (*n* = 757)	DIARREA ACUOSA (*n* = 288)
Fiebre	607 (80%)	207 (72%)
Dolor abdominal tipo retortijón	616 (81%)	137 (48%)
Vómitos	136 (18%)	89 (31%)
Deshidratación definida por la OMS	95 (13%)	134 (47%)
Tenesmo	511 (68%)	32 (11%)
Prolapso rectal	19 (3%)	4 (1%)

De Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al: Shigellosis, *Lancet* 391:801–810, 2018.

Tabla 226.2 Complicaciones de la shigelosis

COMPLICACIONES INTESTINALES
Prolapso rectal*
Megacolon tóxico
Perforación intestinal
Obstrucción intestinal
Apendicitis
Diarrea persistente
COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES
Deshidratación
Hiponatremia grave (sodio <126 mmol/l)*
Hipoglucemia
Infecciones focales (p. ej., meningitis, osteomielitis, artritis, absceso esplénico, vaginitis)
Septicemia, generalmente en personas malnutridas o inmunocomprometidas
Convulsiones o encefalopatía
Reacción leucemoide (leucocitos periféricos >40.000/μl)*
MANIFESTACIONES POSTINFECCIOSAS
Síndrome hemolítico-urémico (SHU)*
Artritis reactiva†
Síndrome del intestino irritable (SII)‡
Malnutrición

*Significativamente más frecuente en episodios de infección por *Shigella dysenteriae* tipo 1 que con otras especies de *Shigella* en niños de Bangladesh menores de 15 años durante los noventa (prolapso rectal [52% frente al 15%], hiponatremia grave [58% frente al 26%], reacción leucemoide [22% frente al 2%] y SHU [8% frente al 1%]).

†Los síntomas agudos típicos son oligoartritis asimétrica (generalmente del miembro inferior), entesitis, dactilitis y dolor lumbar. Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyen conjuntivitis y uveítis; uretritis y otras manifestaciones genitourinarias; lesiones orales, cutáneas o ungueales; y, rara vez, anomalías cardiacas.

‡El SII suele seguir al 4% de los episodios de *Shigella* en estudios en países de altos recursos.

Adaptada de Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al: Shigellosis, *Lancet* 391:801–810, 2018.

cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7, *E. coli* 0111:NM, *E. coli* 026:H11 y, con menos frecuencia, muchos otros serotipos) también causan síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 538.5).

Otras complicaciones poco frecuentes son el prolapso rectal, el megacolon tóxico, la colitis pseudomembranosa (asociada, por lo general, con *S. dysenteriae*), la hepatitis colestásica, la conjuntivitis, la iritis, las úlceras corneales, la neumonía, la artritis (generalmente 2-5 semanas después de la enteritis), la artritis reactiva, la cistitis, la miocarditis y la vaginitis (típicamente con una secreción teñida de sangre asociada con *S. flexneri*). Aunque las complicaciones quirúrgicas de la shigelosis son infrecuentes, pueden ser graves; las más habituales son obstrucción intestinal y apendicitis, con y sin perforación.

En promedio, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte son menores en la enfermedad causada por *S. sonnei* y mayores en la infección por *S. dysenteriae* tipo 1. Los grupos de riesgo de enfermedad grave y de malos desenlaces son los lactantes, los niños no amamantados, los niños infectados por el VIH, los que se recuperan del sarampión, los niños y adultos desnutridos, los adultos mayores de 50 años y los pacientes con deshidratación, pérdida de conocimiento, hipo- o hipertermia, hiponatremia o menor frecuencia de las deposiciones que tienen antecedentes de convulsiones cuando son visitados por primera vez. La muerte es un desenlace infrecuente en los niños mayores con buen estado de nutrición. Son múltiples los factores que contribuyen a la muerte en los niños desnutridos con shigelosis: enfermedad en el primer año de vida, alteración del estado de consciencia, deshidratación, hipotermia, trombocitopenia, anemia, hiponatremia, insuficiencia renal, hiperpotasemia, hipoglucemia, bronconeumonía y bacteriemia.

El síndrome de Ekiri, o «encefalopatía tóxica letal», es un trastorno infrecuente y no bien conocido que asocia la aparición de toxicidad grave, convulsiones, hiperpirexia extrema y cefalea seguida de edema cerebral con un rápido desenlace mortal sin septicemia ni deshidratación importante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque las manifestaciones clínicas sugieren una shigelosis, no son lo suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico con certeza. Puede haber confusión con la infección por *Campylobacter jejuni,* especies de *Salmonella,* ECEI, *E. coli* productora de la toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7), *Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica,* así como con una enfermedad inflamatoria intestinal, pues hay características clínicas comunes.

DIAGNÓSTICO

Los datos de presunción que apoyan el diagnóstico de disentería bacilar son el hallazgo de sangre y de leucocitos en las heces (por lo general, más de 50 o 100 PMN por campo, lo que confirma la existencia de colitis) y la demostración en sangre periférica de leucocitosis con una espectacular desviación a la izquierda (a menudo con más cayados que neutrófilos segmentados). Habitualmente, el recuento leucocitario periférico total es de 5.000-15.000 células/µl, aunque también es posible observar leucopenia o reacciones leucemoides.

El coprocultivo y el cultivo de las torundas con exudados rectales aumentan las posibilidades de diagnosticar la infección por *Shigella.* Los medios de cultivo deben incluir el agar de MacConkey, así como medios selectivos como el desoxicolato lisina-xilosa y el agar *Salmonella-Shigella.* Si las muestras no se pueden cultivar inmediatamente, se deben emplear medios de transporte. Hay que utilizar los medios apropiados para excluir especies de *Campylobacter, Salmonella* y otros patógenos. Los estudios realizados en los brotes epidémicos y en los casos de enfermedad provocada en voluntarios han demostrado que las técnicas de laboratorio a menudo no son capaces de confirmar la sospecha clínica de shigelosis, incluso aunque el patógeno se encuentre presente. Los coprocultivos múltiples mejoran el rendimiento de aislamiento de *Shigella.*

El diagnóstico de infección por *Shigella* basado en cultivo, al igual que el de otras infecciones entéricas, está siendo desplazado por métodos moleculares, con frecuencia de tipo multiplex, lo que permite realizar un panel de pruebas de agentes potenciales en un mismo ensayo. Estudios con métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indican que el cultivo infraestima significativamente la verdadera frecuencia de la infección. La PCR cuantitativa mejora la cuantificación de la infección por *Shigella* en niños con diarrea moderada o grave en países de rentas bajas. El **valor predictivo negativo** (VPN) generalmente **alto** de muchas pruebas moleculares de *Shigella* (generalmente más del 95-97%) hace que estas pruebas sean útiles para la interrupción del tratamiento antibiótico y para indicar la necesidad de realizar más pruebas para diagnosticar la etiología de la diarrea. La insuficiencia diagnóstica de los cultivos hace que el médico tenga que guiarse por su criterio para abordar los síndromes clínicos compatibles con una shigelosis. En los niños con signos de toxicidad, se deben obtener hemocultivos, especialmente en los lactantes muy pequeños o desnutridos, debido al mayor riesgo de bacteriemia.

TRATAMIENTO

Al igual que en las gastroenteritis de otras etiologías, las primeras medidas que se deben adoptar en un niño con sospecha de shigelosis deben ser la corrección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 366). No se deben emplear los fármacos que retrasan la motilidad intestinal (p. ej., hidrocloruro de difenoxilato con atropina o loperamida), por el riesgo de prolongar la enfermedad.

Se debe prestar una especial atención a la **nutrición** en aquellas áreas donde la desnutrición sea frecuente. Una dieta hiperproteica e hipercalórica durante la etapa de convalecencia estimula el crecimiento en los siguientes 6 meses. En estudios controlados, se ha visto que los plátanos verdes cocinados, un alimento rico en almidones resistentes a amilasa, mejoran significativamente la evolución en la enfermedad grave. Una megadosis única de **vitamina A** (200.000 UI) disminuye la gravedad de la shigelosis en contextos donde sea frecuente la hipovitaminosis A. Los suplementos de **zinc** (20 mg de zinc elemental durante 14 días) disminuyen de modo significativo la duración de la diarrea, mejoran la ganancia de peso durante la recuperación y la adaptación inmunitaria a *Shigella* y disminuyen la enfermedad diarreica en los 6 meses posteriores en niños desnutridos.

La decisión sobre el empleo de **antibióticos** sigue siendo problemática (fig. 226.1). Muchos expertos recomiendan prescindir del tratamiento anti-

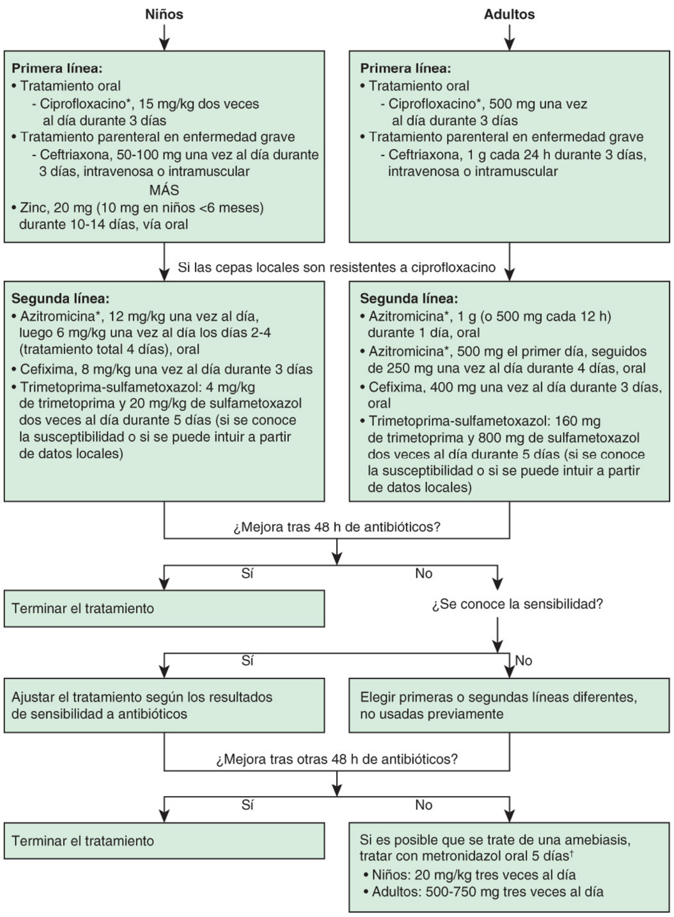

Fig. 226.1 Algoritmo de tratamiento: guías para el tratamiento de la shigelosis. El tratamiento empírico debe basarse en antibiogramas hospitalarios, de laboratorio clínico o de salud pública siempre que sea posible. Las concentraciones mínimas inhibitorias de ciprofloxacino de 0,12-1 µg/ml se pueden considerar como sensibles según los estándares de laboratorio, pero pueden esconder genes de resistencia que reducen la sensibilidad. *Se deben usar con cautela tanto la azitromicina como las fluoroquinolonas en pacientes que están tomando arteméter como antimalárico, ya que ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT y desencadenar arritmias. †Recomendación de la OMS. Otro régimen aceptable son 7-10 días de metronidazol seguidos de un fármaco uminal como la paromomicina o diyodohidroxiquinoleína. *(De World Health Organization: The selection and use of essential medicines, March, 2017.* http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.*)*

biótico debido a la naturaleza autolimitada de la infección, el coste de los fármacos, el riesgo de aparición de cepas resistentes, el riesgo de prolongar el estado de portador (si hay *Salmonella*) o el aumento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico (ECEH). Por otra parte, existen argumentos a favor del tratamiento empírico de todos los niños en los que se sospeche firmemente una shigelosis. La enfermedad no tratada postra al niño durante tiempo y puede causar una diarrea crónica o recurrente. Existe el riesgo de que aparezca o empeore una desnutrición durante la enfermedad prolongada, sobre todo en los niños de países en vías de desarrollo. El riesgo de eliminación continua de microorganismos y de infección posterior de los contactos familiares es otro argumento en contra de la estrategia de no emplear antibióticos.

Las especies de *Shigella* tienen una sensibilidad antimicrobiana que varía con la especie y con la geografía. En EE.UU., las cepas suelen ser resistentes a ampicilina (74%) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (36%). En general, la proporción de aislados resistentes a antibióticos es menor en Norteamérica y Europa que en Asia o África. Previamente, se consideraba que *Shigella* era sensible *in vitro* a azitromicina, ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, ácido nalidíxico y quinolonas. Sin embargo, los CDC indican que el 87% de los casos relacionados con *S. sonnei* en EE.UU. no son sensibles a ciprofloxacino, y de ellos solo aproximadamente la mitad eran casos en viajeros internacionales. Entre los HSH, los clústeres de shigelosis causados por *S. sonnei* y, en menor medida, por *S. flexneri* fueron resistentes a azitromicina en un 87%. Los viajes internacionales aumentan el riesgo de infección resistente a antibióticos. Por ejemplo, los aislados chinos de *S. sonnei* son, con frecuencia, resistentes a TMP-SMX (94,5%), ampicilina (40,3%), piperacilina (36,5%) y ceftriaxona (12,8%). En varias regiones se está describiendo resistencia a estos antibióticos.

Actualmente, en la mayoría de los países en vías de desarrollo e industrializados las cepas de *Shigella* son con frecuencia resistentes a la ampicilina y la TMP-SMX. Por tanto, estos fármacos no deben ser utilizados para el tratamiento empírico ante la sospecha de shigelosis; se pueden emplear solo si se sabe que la cepa es sensible (p. ej., un brote causado por una cepa definida). El tratamiento empírico en niños con disentería debe basarse en datos de los clústeres regionales y en los antecedentes de viaje internacional. El tratamiento puede incluir azitromicina, una cefalosporina de tercera generación o ciprofloxacino. Se puede utilizar **ceftriaxona** (50-100 mg/kg/24 h en dosis única diaria por vía intravenosa o intramuscular) como tratamiento empírico, sobre todo en los lactantes pequeños. También puede utilizarse la cefalosporina de tercera generación **cefixima** (8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h); sin embargo, las cefalosporinas de primera y segunda generación son inadecuadas como fármacos alternativos, a pesar de la sensibilidad observada *in vitro.* La **azitromicina** (12 mg/kg/24 h por vía oral el primer día, seguidos de 6 mg/kg/24 h los siguientes 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz para la shigelosis. El **ciprofloxacino** (20-30 mg/kg/24 h divididos en dos dosis) es el fármaco de elección recomendado por la OMS para todos los pacientes con diarrea sanguinolenta, independientemente de su edad. Se recomienda tratamiento concomitante con suplementos de zinc.

Aunque se describe que las **quinolonas** causan artropatía en animales inmaduros y se asocian a neuropatía, este riesgo es bajo en niños y se ve superado por el valor de estos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal. Sin embargo, algunos expertos recomiendan reservar las quinolonas para los niños gravemente enfermos con disentería bacilar debida a un microorganismo que se sospeche o se sepa que es resistente a otros fármacos, pues el uso excesivo de quinolonas favorece el desarrollo de resistencia a estos fármacos.

El tratamiento de los pacientes con sospecha clínica de shigelosis debe iniciarse tras la primera exploración. Se deben obtener coprocultivos o hacerse un estudio molecular de las heces para excluir otros patógenos y, en el caso de los cultivos, para ayudar, si es necesario, al cambio de antibiótico porque el niño no responde al tratamiento empírico. Si el niño presenta un cuadro de disentería típica y responde al tratamiento antibiótico empírico inicial, debe continuarse dicho régimen durante un total de 5 días, incluso si los resultados del coprocultivo son negativos, dado el bajo VPN. El fundamento de esta recomendación se basa en la dificultad para cultivar *Shigella* a partir de las heces de pacientes enfermos durante estudios de la infección en voluntarios adultos. Ante un niño con coprocultivos iniciales negativos y falta de respuesta al tratamiento del síndrome disentérico, se deben obtener nuevos cultivos o hacer un estudio molecular, siempre que sea posible y se pueda costear y reevaluar al niño para valorar otros posibles diagnósticos. En el caso de los niños con pruebas moleculares negativas para *Shigella,* el alto VPN indica que el diagnóstico es menos probable y se deben buscar diagnósticos alternativos.

PREVENCIÓN

Son numerosas las medidas que se han recomendado para disminuir el riesgo de transmisión de *Shigella* a los niños. Se debe animar a las madres a que *prolonguen la lactancia* de sus hijos. Las familias y el personal de las guarderías deben ser educados en las *técnicas apropiadas del lavado de manos* y se les debe animar a que se laven las manos después de hacer uso del servicio, cambiar pañales o preparar alimentos. Se les debe enseñar el modo de tratar elementos potencialmente contaminados como verduras crudas, pañales sucios y áreas de cambio de pañales. Los niños con diarrea deben quedar excluidos de las guarderías. Asimismo, deben ser supervisados cuando se lavan las manos después de haber hecho uso del baño. Los cuidadores deben ser informados del riesgo de transmisión si preparan alimentos cuando se encuentran enfermos con diarrea. Las familias deben ser educadas en relación con el peligro de tragar agua contaminada de lagunas, lagos o charcas no tratados. En los países en vías de desarrollo, un suministro de agua seguro y sistemas adecuados de recogida de basuras son medidas importantes para reducir el riesgo de shigelosis.

No se dispone todavía de una vacuna eficaz para prevenir la infección por *Shigella*. La **inmunización frente al sarampión** puede reducir de modo sustancial la incidencia y la gravedad de las enfermedades diarreicas, incluida la shigelosis. Todos los lactantes deben ser inmunizados frente al sarampión a la edad recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 227
Escherichia coli

Patrick C. Seed

Escherichia coli es una causa importante de infecciones intestinales y extraintestinales. Las **infecciones intestinales** se presentan como enfermedades diarreicas diferentes. Las **infecciones extraintestinales** incluyen infecciones del tracto urinario (v. cap. 553) y bacteriemias (v. caps. 129, 202 y 203). *E. coli* **patogénico** intraintestinal, también llamado *E. coli* **entérico,** produce enfermedades diarreicas. Los organismos *E. coli* causantes de infecciones extra- e intraintestinales están muy especializados con atributos genéticos únicos que codifican diferentes factores de virulencia y programas genéticos. *E. coli* patogénico extraintestinal está adquiriendo cada vez más resistencia a antibióticos, incluidos plásmidos transferibles, lo que lleva a una producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto da lugar a resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. También han surgido *E. coli* portadores de carbapenemasas, generalmente en combinación con resistencia a antibióticos de múltiples clases, lo que resulta en cepas muy resistentes.

Las especies de *E. coli* pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Se trata de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que suelen fermentar la lactosa. La mayoría de los microorganismos *E. coli* fecales son comensales, ubicuos entre humanos desde el primer mes de vida, y no causan diarrea. Se han caracterizado seis grupos principales de *E. coli* de patotipo **diarreogénico,** atendiendo a criterios clínicos, bioquímicos y de genética molecular: *E. coli* enterotoxigénico (ECET); *E. coli* enteroinvasivo (ECEI); *E. coli* enteropatogénico (ECEP); *E. coli* productor de toxina Shiga (ECTS), también denominado *E. coli* enterohemorrágico (ECEH) o *E. coli* productor de verotoxina (ECVT); *E. coli* enteroagregante (ECEA); y *E. coli* difusamente adherente (ECDA).

Las cepas de *E. coli* también se pueden clasificar por el serogrupo, de manera que O se refiere al antígeno O del lipopolisacárido (LPS); o por serotipo, de manera que H se refiere al antígeno flagelar (p. ej., *E. coli* O157:H7). Sin embargo, como cada patotipo contiene muchos serotipos (p. ej., se han identificado 117 serotipos de ECET) y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo (p. ej., O26:H11 puede ser ECEP o ECEH, dependiendo de los genes de virulencia que estén presentes), la serotipificación muchas veces no ofrece la identificación definitiva de los patotipos.

Dado que *E. coli* pertenece a la flora fecal normal, la patogenicidad se define por la demostración de características de virulencia y la asociación de dichas características con enfermedad (tabla 227.1). El mecanismo por el que *E. coli* produce **diarrea** suele implicar la adherencia de la bacteria a

Tabla 227.1 Características clínicas, patogenia y diagnóstico de las infecciones por *Escherichia coli* diarreogénicos

		CARACTERÍSTICAS DE LA DIARREA			PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA		
PATÓGENO	POBLACIÓN EN RIESGO	Acuosa	Sanguinolenta	Duración	Factores de adherencia	Toxinas	DIAGNÓSTICO
ECET	>1 año y viajeros	+++	—	Aguda	Antígenos de factores de colonización (CFA); ECP	Enterotoxina termolábil (TL) Enterotoxina termoestable (TE)	Detección de enterotoxinas (TL, TE) mediante enzimoinmunoanálisis o PCR *(lt, st)*
ECEI	>1 año	+	++	Aguda	Antígeno plasmídico de invasión (IpaABCD)		Detección del antígeno del plásmido de invasión de *Shigella (ipaH)* mediante PCR
ECEP	<2 años	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD, Bfp	Espf, Map, EAST1, SPATE *(EspC)*	Detección del gen de la intimina *(eae)* ± *pili* formadores de haces *(bfpA)* mediante PCR, y ausencia de toxinas Shiga; análisis de adhesión a células HEp-2 (AL, ATL)
ECTS (ECEH/ ECVT)	6 meses-10 años y ancianos	+	+++	Aguda	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD	Toxinas Shiga (Stx1, Stx2 y variantes de Stx2)	Detección de toxinas Shiga mediante enzimoinmunoanálisis o PCR *(Stx1, Stx2);* coprocultivo en medio de MacConkey-sorbitol para detectar *E. coli* O157. Cultivo simultáneo para O157 y análisis sin cultivo para detectar toxinas Shiga
ECEA	<2 años, pacientes infectados por el VIH y viajeros	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Fimbrias de adherencia agregante (FAA)	SPATE (Pic, Pet), ShET1, EAST1	Detección de *AggR,* plásmido AA y otros genes de virulencia: *aap, aatA, astA, set1A* mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AA)
ECDA	>1 año y viajeros	++	—	Aguda	Afa/Dr, AIDA-I	SPATE (Sat)	Detección de adhesinas Dr (daaC o daaD) y de genes asociados a Dr mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AD)

—, no presente; +, presente; ++, común; ++ + , muy común; AA, adherencia agregante; AD, adherencia difusa; AL, adherencia localizada; ATL, adherencia de tipo localizado; Bfp, *pilus* formador de fascículos; EAST1, toxina termoestable enteroagregante; ECDA, *E. coli* difusamente adherente; ECEA, *E. coli* enteroagregante; ECEH, *E. coli* enterohemorrágico; ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatogénico; ECET, *E. coli* enterotoxigénico; ECP, *pilus* común de *E. coli;* ECTS, *E. coli* productor de toxina Shiga; ECVT, *E. coli* productor de verotoxina; EspABD, proteínas A, B y D secretadas por *E. coli;* lesión U/B, lesión de unión y borrado; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ShET1, enterotoxina 1 de *Shigella;* SPATE, autotransportador de serina-proteasa de Enterobacteriaceae; Tir, receptor de intimina traslocado.

un receptor glucoproteico o glucolipídico en una célula intestinal diana, tras lo cual se produce algún factor que lesiona las células intestinales o que altera su función. Los genes de las propiedades virulentas y de la resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos transferibles, en islotes de patogenicidad o en bacteriófagos. En los países en vías de desarrollo, los diversos *E. coli* diarreogénicos provocan infecciones frecuentes en los primeros años de vida; como grupo, *E. coli* diarreogénico es responsable del 30-40% de todos los casos de diarrea en el mundo. Son más habituales en los meses cálidos en los climas templados, y en los meses de la estación lluviosa en los climas tropicales. La mayoría de las cepas de *E. coli* diarreogénicas (salvo ECTS) requieren un gran inóculo de microorganismos para producir la enfermedad, por lo que se requiere una exposición a alimentos muy contaminados. La infección se produce con más frecuencia cuando el lavado de manos o la eliminación de las aguas residuales no se realizan en condiciones óptimas. Las cepas de patotipo diarreogénico de *E. coli* también son relevantes en EE.UU. y en Europa, aunque su epidemiología está peor definida en estas áreas que en los países en vías de desarrollo. En EE.UU., los diversos microorganismos *E. coli* diarreogénicos podrían ser la causa de hasta un 30% de los casos de diarrea infecciosa en niños menores de 5 años.

En muchos estudios se han encontrado patotipos de *E. coli* diarreogénicos en una proporción elevada de niños sanos asintomáticos que viven en países desarrollados. La **contaminación fecal** (humana y animal), que es frecuente en los entornos desfavorecidos en los que viven muchos niños, facilita la transmisión de patógenos. Además, con los actuales métodos microbiológicos, muy sensibles, se pueden detectar pequeños números de bacterias en muestras de heces. Por tanto, es importante evaluar la prevalencia de diversos patógenos intestinales en niños con y sin diarrea para interpretar los resultados. La excreción de patógenos intestinales de los niños sin diarrea se puede explicar por las características de los patógenos (heterogeneidad en la virulencia), del huésped (susceptibilidad, edad, estado nutricional, lactancia materna, inmunidad) y por factores ambientales (tamaño del inóculo).

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNICO

Los microorganismos ECET son responsables de una fracción importante de diarrea infantil causante de deshidratación en los países en vías de desarrollo (10-30%) y de **diarrea del viajero** (20-60% de los casos); los microorganismos ECET son la principal causa de la diarrea del viajero. En el Global Enteric Multicenter Study (GEMS) llevado a cabo en Asia y África, los microorganismos ECET con enterotoxina *termoestable* (TE) (con o sin coexpresión de la enterotoxina *termolábil* [TL]) se encontraron entre las causas más importantes de diarrea en niños pequeños de países en vías de desarrollo y se asociaron a mayor riesgo de muerte. Los signos y síntomas típicos son: diarrea acuosa explosiva, no mucoide ni sanguinolenta; dolor abdominal; náuseas; vómitos y febrícula o ausencia de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 3-5 días, aunque en ocasiones puede durar más de 1 semana.

Los microorganismos ECET producen pocas o ninguna alteración estructural en la mucosa intestinal. La diarrea se produce por la colonización del intestino delgado y la elaboración de enterotoxinas. Las cepas de ECET secretan una enterotoxina TL y/o una TE. La enterotoxina TL, una molécula grande que consta de cinco subunidades de unión a receptores y una subunidad con actividad enzimática, es estructural, funcional y neutralizante

de anticuerpos con reactividad cruzada con la toxina del cólera producida por *Vibrio cholerae.* La enterotoxina TL estimula la adenilato ciclasa, lo que produce un aumento de los niveles de monofosfato cíclico de adenosina. La enterotoxina TE es una molécula pequeña que no está relacionada con la toxina del cólera. La enterotoxina TE estimula la guanilato ciclasa y produce un aumento del monofosfato cíclico de guanosina. Cada toxina induce secreción de iones y agua hacia la luz intestinal, lo que provoca una diarrea acuosa profusa. Los genes de estas toxinas son codificados en plásmidos.

Para colonizar el intestino se requieren **antígenos del factor de colonización (CFA)** de las fimbrias, que favorecen la adhesión al epitelio intestinal. Hay al menos 25 tipos de CFA y pueden expresarse solos o en combinación. Entre los factores de colonización prevalentes se incluyen CFA/I, CS1-CS7, CS14 y CS17. Sin embargo, no se han detectado CFA en todas las cepas de ECET. Aunque en el 30-50% de los aislados de ECET no se han caracterizado CFA mediante cribado fenotípico, se siguen identificando nuevos CFA. Los CFA son muy inmunogénicos. Sin embargo, los múltiples CFA y sus variantes alélicas han dificultado la definición de la inmunidad y el desarrollo de vacunas útiles. Una gran cantidad de cepas producen *pili* de tipo IV denominados *longus,* que funciona como un factor de colonización y también se encuentra en otras bacterias gramnegativas. Las cepas de ECET tienen también el *pilus* común, producido por cepas comensales y patogénicas de *E. coli.* Entre las adhesiones no fimbriales, TibA es una potente adhesina bacteriana que media en la unión bacteriana y la invasión de las células. Durante muchos años se utilizó el serogrupo O para distinguir *E. coli* patogénico del comensal. Dado que en la actualidad se define y se clasifica *E. coli* patogénico por el empleo de sondas o de cebadores en relación con genes de virulencia específicos, la determinación del serogrupo O ha perdido importancia. De los más de 180 serogrupos de *E. coli,* solo un número relativamente pequeño son ECET. Los grupos O más comunes son O6, O8, O128 y O153 y, según algunos grandes estudios retrospectivos, estos serogrupos representan solamente la mitad de las cepas de ECET.

ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVO

Las características clínicas de las infecciones por ECEI consisten en diarrea acuosa o en un síndrome disentérico caracterizado por la presencia de sangre, moco y leucocitos en las heces, así como fiebre, toxicidad sistémica, dolor cólico abdominal, tenesmo y ganas imperiosas de defecar. La enfermedad se asemeja a la **disentería bacilar** porque los microorganismos ECEI comparten genes de virulencia con especies de *Shigella.* El secuenciado de múltiples genes constitutivos indica que los microorganismos ECEI se relacionan más con *Shigella* que con *E. coli* no invasivo. Los microorganismos ECEI producen mayoritariamente brotes epidémicos de diarrea, aunque la enfermedad endémica aparece en los países en vías de desarrollo. En algunas regiones del mundo en vías de desarrollo, hasta un 5% de los episodios de diarrea esporádica y un 20% de los casos de diarrea sanguinolenta están causados por cepas de ECEI (v. cap. 226).

La enfermedad por ECEI se parece a la **shigelosis.** Los microorganismos ECEI producen lesiones en el colon con ulceración, hemorragia, edema de la mucosa y la submucosa e infiltración por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Las cepas de ECEI se comportan como *Shigella* en cuanto a la capacidad de invadir el epitelio intestinal y producir un cuadro semejante a la disentería. El proceso invasivo implica la entrada inicial en las células, la multiplicación intracelular, la propagación intra- e intercelular y la destrucción de la célula huésped. Todos los genes bacterianos necesarios para invadir las células del huésped se encuentran agrupados en una región de 30 kb; estos genes se relacionan estrechamente con los que se encuentran en el plásmido de invasión del género *Shigella.* Esta región porta los genes que codifican las proteínas mediadoras de la entrada, incluidas las proteínas que conforman un aparato de inyección tipo aguja llamado secretor de tipo III, necesario para la secreción de las invasinas (IpaA-D e IpgD). Las Ipas son las proteínas efectoras primarias responsables de la invasión de las células epiteliales. El aparato secretor de tipo III es un sistema desencadenado por el contacto con las células del huésped; las bacterias lo utilizan para transportar proteínas al interior de la membrana plasmática de la célula huésped y para inyectar toxinas en el citoplasma.

Los microorganismos ECEI constan de un número pequeño de serogrupos (O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167 y algunas cepas no tipificables). Estos serogrupos poseen antígenos LPS relacionados con los antígenos LPS de *Shigella* y, al igual que las shigelas, no son móviles (por carecer de antígenos H o flagelares) y, por lo general, no fermentan la lactosa.

ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGÉNICO

Los microorganismos ECEP son una causa importante de diarrea aguda, prolongada y persistente, principalmente en los niños menores de 2 años en países en vías de desarrollo, donde pueden ser la causa de hasta 20% de los episodios de diarrea del lactante. En los países desarrollados, los microorganismos ECEP son responsables de brotes epidémicos aislados en las guarderías y en los hospitales pediátricos. Producen diarrea acuosa intensa, con moco pero sin sangre; también es frecuente encontrar febrícula y vómitos. La diarrea prolongada (más de 7 días) y la diarrea persistente (más de 14 días) pueden provocar **desnutrición,** que es una consecuencia potencialmente mortal en lactantes de países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran el efecto protector de la lactancia materna sobre la diarrea ocasionada por ECEP.

La colonización por ECEP provoca el aplanamiento de las microvellosidades intestinales, con cambios inflamatorios locales y pérdida de las células superficiales de la mucosa; estas lesiones inducidas por ECEP pueden extenderse desde el duodeno hasta el colon. Los microorganismos ECEP producen la típica lesión histopatológica en unión y borrado, caracterizada por la estrecha adherencia de la bacteria a la superficie epitelial y el borrado de las microvellosidades de la célula huésped. Los factores causantes de la lesión unión y borrado se encuentran codificados por el locus *de borrado del enterocito* (LBE), un islote de patogenicidad que contiene los genes del sistema secretor de tipo III, la intimina y el receptor de intimina traslocado (Tir) y las proteínas efectoras secretadas por *E. coli* (EspA-B-D). Algunas cepas se adhieren al epitelio intestinal del huésped en un patrón conocido como *adherencia localizada,* un rasgo mediado en parte por los *pili* formadores de haces de tipo IV (PFH) codificados por el plásmido EAF. Después del contacto inicial, las proteínas bacterianas son traslocadas a través de apéndices filamentosos que forman un puente físico entre las bacterias y la célula huésped; los efectores bacterianos (EspB, EspD, Tir) son traslocados a través de estos conductos. El Tir se desplaza hasta la superficie de las células huésped, donde se fija por medio de la intimina, una proteína de la membrana bacteriana externa (codificada por el gen *eae*). La unión entre la intimina y el Tir desencadena la polimerización de la actina y de otros componentes del citoesqueleto en el sitio de adherencia. Estos cambios del citoesqueleto provocan una estrecha adhesión de la bacteria a la célula huésped, el borrado del enterocito y la formación de pedestales.

Otros efectores codificados por el LBE son Map, EspF, EspG, EspH y SepZ. Otras proteínas efectoras son codificadas fuera del LBE y segregadas por el sistema de secreción de tipo III (las proteínas no codificadas por el LBE o Nle). La contribución de estos efectores putativos (NleA/EspI, NleB, NleC, NleD, etc.) a la virulencia está todavía investigándose. La presencia y la expresión de los genes de virulencia varía entre las cepas de ECEP.

Los genes *eae* (intimina) y *bfp*A son útiles para identificar los microorganismos ECEP y para subdividir este grupo de bacterias en cepas típicas y atípicas. Las cepas de *E. coli* que son eae^+/$bfpA^+$ se clasifican como ECEP «típicas»; la mayoría de estas cepas pertenecen a los serotipos O:H comunes. Las cepas de *E. coli* que son eae^+/$bfpA^-$ se clasifican como ECEP «atípicas». Las cepas de ECEP han sido consideradas durante muchos años una causa importante de diarrea infantil en los países en vías de desarrollo, y fueron consideradas raras en los países industrializados. Sin embargo, los datos actuales sugieren que las cepas atípicas de ECEP son más prevalentes que las cepas típicas de ECEP, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, incluso en los casos de diarrea persistente. La determinación de cuáles de estas heterogéneas cepas son patógenos verdaderos sigue siendo un trabajo en progreso. En el GEMS, las cepas de ECEP típicas fueron los principales patógenos asociados al aumento del riesgo de mortalidad, particularmente en lactantes africanos.

Los serogrupos clásicos de ECEP incluyen cepas de 12 serogrupos O: O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142 y O158. Sin embargo, diversas cepas de *E. coli,* definidas como ECEP por la presencia del gen de intimina, pertenecen a los serogrupos no clásicos de ECEP, especialmente las cepas atípicas.

ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

Los microorganismos ECTS causan un espectro amplio de enfermedades. Las infecciones por ECTS pueden ser asintomáticas. Los pacientes con síntomas intestinales pueden tener una diarrea leve o colitis hemorrágica grave. La enfermedad por ECTS se caracteriza por dolor abdominal con diarrea que inicialmente es acuosa, pero que en pocos días se puede teñir de sangre. La baja frecuencia de fiebre diferencia a la enfermedad por ECTS de otras de presentación similar producida por *Shigella* o por ECEI. La mayor parte de los pacientes con ECTS se recuperan sin sufrir complicaciones. Sin embargo, un 5-10% de los niños con colitis hemorrágica por ECTS desarrolla complicaciones sistémicas en unos días, como el **síndrome hemolítico-urémico** (SHU), caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (v. cap. 538). La enfermedad grave se da con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 10 años. Los niños pequeños infectados por ECTS que presentan diarrea hemorrágica y leucocitosis neutrofílica en las fases tempranas de la diarrea tienen riesgo de progresión

a SHU. Los ancianos también pueden desarrollar un SHU o una púrpura trombocitopénica trombótica.

Los microorganismos ECTS se transmiten de persona a persona (p. ej., en familias y guarderías), así como a través del agua o de los alimentos; la ingesta de un pequeño número de estos microorganismos es suficiente para producir la enfermedad con algunas cepas. Las hamburguesas poco cocinadas son una fuente frecuente de brotes de origen alimentario, aunque muchos otros alimentos, entre los que se incluyen la sidra de manzana, la lechuga, las espinacas, la mayonesa, el salami, las salchichas secas fermentadas y los productos lácteos no pasteurizados, también se han visto implicados en la transmisión de ECTS.

ECTS afecta al colon de modo muy intenso. Estos microorganismos se adhieren a las células intestinales; la mayoría de las cepas que afectan al ser humano producen lesiones de unión y borrado como las vistas con ECEP y contienen genes relacionados (p. ej., *intimina, Tir, EspA-D*). Al contrario que ECEP, ECTS produce **toxinas Shiga** (Stx; antes denominadas verotoxinas y toxinas parecidas a las de *Shigella [Shiga-like])* como factores de virulencia. Hay dos familias principales de toxina Shiga, Stx1 y Stx2, con múltiples subtipos identificados por letras (p. ej., Stx2a, Stx2c). Algunos ECTS producen solo la Stx1 y otros solo Stx2, pero muchos ECTS tienen genes para varias toxinas. La **Stx1** es prácticamente idéntica a la toxina Shiga, la exotoxina inhibidora de la síntesis proteica producida por el serotipo 1 de *Shigella dysenteriae,* mientras que la **Stx2** y sus variedades están relacionadas de modo más distante con la toxina Shiga, aunque comparten secuencias conservadas con ella.

Estas toxinas Shiga se componen de una única subunidad A unida por enlaces no covalentes a un pentámero compuesto de subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a la globotriaosilceramida (Gb3), un receptor glucoesfingolipídico de la célula huésped. La subunidad A se capta mediante un mecanismo de endocitosis. La toxina se dirige contra el ARNr 28S, que es depurado por la toxina en un residuo específico de adenina, lo que provoca la interrupción de la síntesis de proteínas y la muerte de las células afectadas. Estas toxinas se transportan en bacteriófagos que son normalmente inactivos (lisogénicos) en el cromosoma bacteriano; cuando se induce la replicación de los fagos (p. ej., por el estrés provocado por muchos antibióticos), provocan la lisis de la bacteria y la liberación de grandes cantidades de toxina. La traslocación de las toxinas a través del epitelio intestinal hacia la circulación sistémica provoca daño de las células endoteliales vasculares induciendo la activación de la cascada de la coagulación, la formación de microtrombos, hemólisis intravascular e isquemia.

La evolución clínica de la infección por ECTS depende de la combinación de la unión epitelial específica de cada cepa y de la toxina. La familia de toxinas Stx2 se asocia con un mayor riesgo de SHU. Las cepas que fabrican solamente Stx1 causan con frecuencia solo diarrea acuosa, y rara vez se asocian con el SHU.

Los serotipos más frecuentes de ECTS son *E. coli* O157:H7, *E. coli* O111:NM y *E. coli* O26:H11, aunque se han descrito varios cientos más. *E. coli* **O157:H7** es el serotipo más virulento y el que con más frecuencia se asocia a SHU; sin embargo, otros serotipos distintos a O157 también pueden producir esta enfermedad.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE

Los microorganismos ECEA se asocian a 1) diarrea aguda y persistente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en niños menores de 2 años y en niños desnutridos; 2) diarrea aguda y persistente en adultos y niños infectados por el VIH, y 3) diarrea del viajero aguda; los microorganismos ECEA son la segunda causa más frecuente de diarrea del viajero aguda después de ECET. La enfermedad típica producida por ECEA cursa con diarrea secretora acuosa y mucoide, febrícula y ausencia o escasa frecuencia de vómitos. La diarrea acuosa puede persistir durante más de 14 días. En algunos estudios, muchos pacientes presentan heces sanguinolentas, lo que indica que los microorganismos ECEA no pueden ser excluidos a partir de las características de las heces. Las cepas de ECEA se asocian con retraso del crecimiento y desnutrición en lactantes en los países en vías de desarrollo.

Los microorganismos ECEA forman una biopelícula característica sobre la capa mucosa intestinal e inducen el acortamiento de las microvellosidades, con presencia de necrosis hemorrágica y respuestas inflamatorias. El modelo propuesto de patogenia de ECEA consta de tres etapas: la adherencia a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias de adherencia agregante o adhesinas relacionadas el aumento de producción de moco y la producción de toxinas y de una respuesta inflamatoria que culmina en la lesión de la mucosa y la secreción intestinal. La diarrea producida por ECEA es principalmente secretora. La respuesta inflamatoria intestinal (aumento de lactoferrina, IL-8 e IL-1β fecales) puede deberse a desnutrición y a alteraciones del crecimiento.

Las cepas de ECEA se reconocen por la adherencia a las células Hep-2 en un patrón agregante, parecido a ladrillos apilados, denominado *adherencia agregante* (AA). Entre los factores de virulencia de los microorganismos ECEA se incluyen las fimbrias AA (FAA-I, II y III), que confieren el fenotipo AA. Algunas cepas producen toxinas, como la enterotoxina de codificación plasmídica EAST1 (codificada por *ast*A), homóloga de la toxina TE de los microorganismos ECET; una toxina autotransportadora denominada *Pet;* otras toxinas SPATE y la enterotoxina de codificación cromosómica ShET1 (codificada por *setA* y *setB*). Otros factores de virulencia son proteínas de la membrana externa y proteínas secretadas, como la dispersina *(aap)* y el complejo transportador de la dispersina (aatPABCD). ECEA es un grupo heterogéneo de *E. coli.* Los criterios diagnósticos originales (patrón de adherencia a las células Hep-2) han identificado muchas cepas que probablemente no sean verdaderos patógenos; los criterios genéticos parecen ser más fiables para identificar los verdaderos patógenos. Un activador transcripcional denominado AggR controla la expresión de factores de virulencia plasmídicos y cromosómicos. La identificación de AggR parece identificar de modo fiable las cepas de ECEA patogénicas (ECEA «típico»). Las cepas de ECEA que expresan *agg*R portadoras de uno de los genes *aap, ast*A y *set1A* tienen una asociación significativa con la diarrea, al contrario que los aislados de ECEA, que carecen de estos genes. Aparte de AAF y AggR, hay una gran diversidad genómica en las cepas de ECEA, con la correspondiente heterogeneidad en la virulencia. Las cepas ECEA pertenecen a múltiples serogrupos, como O3, O7, O15, O44, O77, O86, O126 y O127.

ESCHERICHIA COLI DIFUSAMENTE ADHERENTE

Aunque se ha puesto en duda la consideración de los microorganismos ECDA como verdaderos patógenos, múltiples estudios, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, han asociado estos microorganismos con diarrea, sobre todo en niños después del primer o segundo año de vida. Las cepas de ECDA aisladas de niños y adultos parecen representar dos poblaciones bacterianas diferentes. La **susceptibilidad dependiente de la edad** puede explicar las discrepancias entre los estudios epidemiológicos en la diarrea, o estas pueden deberse al uso de métodos de detección inadecuados. Los datos sugieren que estos microorganismos causan también diarrea del viajero en adultos. ECDA produce diarrea acuosa aguda que no suele ser disentérica, pero que con frecuencia es prolongada.

Las cepas de ECDA producen adherencia difusa en células epiteliales cultivadas. Expresan fimbrias de superficie (denominadas F1845) que son responsables del fenotipo de **adherencia difusa** en una cepa prototipo. Estas fimbrias son homólogas de miembros de la familia de adhesinas Afa/Dr, que se identifican por la hibridación con una sonda específica, *daaC,* común a operones que codifican las adhesiones Afa/Dr. Una supuesta segunda adhesina asociada con el fenotipo de patrón de adherencia difusa es una proteína de la membrana externa, denominada AIDA-I. La contribución de otros posibles efectores *(icuA, fimH, afa, agg-3A, pap, asta, shTE1)* a la virulencia todavía está investigándose. El único factor segregado documentado que se asocia a infección por ECDA es el autotransportador serina-proteasa de citotoxina Sat de Enterobacteriaceae (SPATE). Las bacterias que expresan adhesinas Afa/Dr interactúan con receptores de la membrana, incluido el factor acelerador de la descomposición (DAF). Entre las lesiones estructurales y funcionales inducidas por ECDA se incluyen la pérdida de microvellosidades y la disminución en la expresión y las actividades enzimáticas de las proteínas funcionales asociadas al borde en cepillo. Los aislados de ECDA Afa/Dr producen una toxina autotransportadora secretada que induce una acusada acumulación de líquido en el intestino. Las cepas de ECDA habitualmente inducen la producción de IL-8 *in vitro.* Los serogrupos asociados con las cepas de ECDA están peor definidos que los de otros *E. coli* diarreogénicos.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE HEMORRÁGICO

En 2011 comenzó en Alemania un brote masivo de una cepa poco habitual, O104:H4, de *E. coli* diarreogénico. Finalmente enfermaron más de 4.000 personas con colitis hemorrágica; el brote afectó principalmente a adultos (se identificaron menos de 100 niños enfermos). Más de 800 personas presentaron SHU y más de 50 de ellas murieron. El análisis genómico sugirió que la cepa responsable del brote estaba relacionada con ECEA y que había adquirido un bacteriófago lambdoide con genes productores de toxina Shiga Stx2a. Por tanto, era un patógeno **híbrido** con los mecanismos de colonización similares a los de una cepa de ECEA típica y la producción de una toxina típica de una cepa de ECTS. La cepa de este brote tiene Pic en el cromosoma y un plásmido similar a pAA que codifica AAF, AggR, Pet, ShET1 y la dispersina. Un segundo plásmido de virulencia codifica la resistencia a múltiples antibióticos. La elevada morbilidad y mortalidad asociadas a esta cepa pueden reflejar la adhesión más sólida de ECEA en comparación con la de ECTS, lo que permite que se transfiera más Stx a las células diana. Las denominaciones alternativas para esta cepa son ***E. coli* enteroagregante hemorrágico** y **ECEA productor de toxina Shiga.** No está claro que la producción de toxina Shiga por un ECEA justifique una clasificación distinta.

Se consideró que los microorganismos con los genes de la toxina Shiga sobre un trasfondo de ECEP eran un grupo separado (denominado **ECTS, ECEH** o ***E. coli* productor de verotoxina**) antes de que estuviera clara la importancia relativa de los diversos genes. Como se ha señalado antes, las cepas de ECEP constituyen un grupo heterogéneo en sí mismas. El problema importante no es la nomenclatura, sino el concepto de que los genes de virulencia pueden desplazarse entre *E. coli* y pueden surgir nuevas variantes.

DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de la enfermedad pocas veces son lo suficientemente característicos como para establecer el diagnóstico con seguridad exclusivamente a partir de la clínica, y los estudios de laboratorio habituales, como los hemogramas, rara vez son eficaces en el diagnóstico. Los métodos prácticos no dependientes del ADN para el diagnóstico de rutina de *E. coli* diarreogénico se han desarrollado sobre todo para ECTS. Se puede pensar que se trata de un serotipo O157:H7 cuando se aísla *E. coli* no fermentador de sorbitol en el medio MacConkey-sorbitol; la aglutinación en látex confirma que el microorganismo contiene LPS O157. Otros microorganismos ECTS pueden detectarse en los laboratorios hospitalarios convencionales mediante el uso de inmunoanálisis enzimáticos comerciales o de aglutinación en látex para detectar las toxinas Shiga, aunque la sensibilidad variable de los inmunoanálisis comerciales ha limitado su valor.

Aunque algunos ECTS (cepas O157:H7) se pueden detectar con las pruebas microbiológicas habituales utilizando medios selectivos y antisueros adecuados, el diagnóstico de otras infecciones por *E. coli* diarreogénico suele establecerse a partir del cultivo tisular (p. ej., ensayos de células HEp-2 para ECEP, ECEA y ECDA) o por identificación de factores de virulencia específicos de la bacteria mediante detección fenotípica (p. ej., para toxinas) o genotípica. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, en tiempo real o convencional, para el diagnóstico de presunción de colonias aisladas de *E. coli*. Los genes utilizados habitualmente para la PCR diagnóstica son *lt* y *st* para ECET; *IpaH* o *iaL* para ECEI; *eae* y *bfp*A para ECEP; *eae, Stx1* y *Stx2* para ECTS; *AggR* o el plásmido AA para ECEA; y *daaC* o *daaD* para ECDA. Las pruebas comercializadas, como el FilmArray Gastrointestinal Panel y el Eurofins Diatherix Panel, detectan marcadores genéticos para ECEP, ECEA, ECET, ECTS y ECEI entre otros genes patogénicos, directamente desde muestras fecales y en pocas horas.

La serotipificación no permite la identificación definitiva de los patotipos (excepto en algunos casos, como O157:H7), porque cada patotipo contiene muchos serotipos, y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo. En consecuencia, no se debe utilizar sistemáticamente la serotipificación para la identificación de *E. coli* diarreogénico en los laboratorios clínicos (p. ej., para diagnosticar ECEP en la diarrea del lactante), excepto durante la investigación de un brote.

Otros datos de laboratorio son, en el mejor de los casos, indicadores *inespecíficos* de la etiología. El hallazgo de leucocitos fecales es frecuente en las infecciones por ECEI y se puede detectar en ocasiones con otros *E. coli* diarreogénicos. En las infecciones por ECEI y ECTS puede encontrarse una leucocitosis con desviación izquierda. La determinación de la concentración sanguínea de *Stx2* al comienzo del periodo posterior a la diarrea hemorrágica puede ser útil para identificar a los niños con riesgo de SHU; sin embargo, se debe evaluar mejor este método. La lactoferrina, la IL-8 y la IL-1β fecales pueden emplearse como marcadores de la inflamación. Las alteraciones electrolíticas son inespecíficas; tan solo reflejan la pérdida de líquidos.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es una reposición hidroelectrolítica adecuada. En general, el tratamiento debe incluir la reposición oral y el mantenimiento con soluciones de rehidratación, como las especificadas por la Organización Mundial de la Salud. Las soluciones de rehidratación oral de fácil accesibilidad son alternativas aceptables. Después de la realimentación, es adecuado continuar la suplementación con líquidos de rehidratación oral para evitar la recidiva de la deshidratación. Se debe fomentar la vuelta temprana a la alimentación (unas 6-8 horas después de haber iniciado la rehidratación) mediante lactancia materna, biberón en los lactantes o alimentos sólidos. La suspensión prolongada de una alimentación normal conduce con frecuencia a diarrea crónica y a desnutrición. Si el niño está desnutrido, se debe administrar zinc oral para acelerar la recuperación y disminuir el riesgo de futuros episodios de diarrea.

El tratamiento antibiótico específico en las infecciones por *E. coli* diarreogénico ha mejorado con el uso de paneles de diagnóstico molecular rápido en muestras fecales, pero sigue siendo problemática la imprevisibilidad de la sensibilidad a los antibióticos. El tratamiento es complicado, porque con frecuencia estos microorganismos son multirresistentes a los antibióticos debido a la exposición previa a un tratamiento antibiótico inapropiado. Múltiples estudios en países en vías de desarrollo han observado cepas de *E. coli* diarreogénicas que son comúnmente resistentes a antibióticos como la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la ampicilina (60-70%). La mayor parte de los datos proceden de series de casos o de estudios clínicos sobre la diarrea del viajero. Las cepas de ECET responden a antimicrobianos como la TMP-SMX, en caso de ser sensibles a dicho fármaco. Los casos de ECET de estudios sobre diarrea del viajero responden al ciprofloxacino, la azitromicina y la rifamixina. Sin embargo, quitando el caso de un niño que haya vuelto recientemente de un viaje en un país en vías de desarrollo, rara vez es apropiado el tratamiento empírico de la *diarrea acuosa* grave con antibióticos.

En las regiones de bajos recursos donde no hay disponibilidad de paneles de diagnóstico molecular rápido, las infecciones por ECEI pueden recibir tratamiento antes de disponer de los resultados del cultivo, porque el profesional clínico sospecha la shigelosis y comienza el tratamiento empírico. Si los microorganismos son sensibles, la TMP-SMX representa una opción adecuada. Aunque el tratamiento de la infección por ECEP con TMP-SMX por vía intravenosa u oral durante 5 días es eficaz para acelerar la resolución, la ausencia de una prueba de diagnóstico rápido en las regiones de bajos recursos dificulta la toma de decisiones terapéuticas. El ciprofloxacino o la rifamixina son útiles en la diarrea del viajero producida por ECEA, pero los datos en la edad pediátrica son escasos. No se ha definido el tratamiento específico de las infecciones por ECDA.

Los microorganismos ECTS representan un dilema terapéutico especialmente difícil; muchos antibióticos pueden inducir estrés bacteriano, la producción de toxinas y la lisis bacteriana mediada por fagos, con liberación de toxinas. Los datos actuales sugieren que no deberían administrarse antibióticos para la infección por ECTS, porque incrementan el riesgo de SHU (v. cap. 538). En los lugares con diagnóstico molecular rápido, un retraso en la administración de antibióticos rara vez tiene consecuencias y puede permitir al profesional clínico recomendar con más confianza o excluir los antibióticos.

PREVENCIÓN

En los países en vías de desarrollo, es probable que la mejor prevención de la enfermedad causada por *E. coli* diarreogénico pediátrico consista en el mantenimiento prolongado de la lactancia materna, prestando una especial atención a la higiene personal y al mantenimiento de unas correctas medidas en la manipulación del agua y de los alimentos. Las medidas de protección de los viajeros a dichos países comprenden el lavado de manos y el consumo solo de agua procesada, bebidas embotelladas, pan, zumos de frutas, frutas que puedan ser peladas o alimentos cocidos.

La profilaxis antibiótica ha demostrado ser eficaz en los viajeros adultos, pero no ha sido estudiada en los niños, por lo que no se recomienda. Las medidas de salud pública, como la eliminación de las aguas residuales y las prácticas de manipulación de los alimentos, han contribuido a que las infecciones debidas a patógenos que requieran un gran inóculo para producir la enfermedad sean relativamente infrecuentes en los países industrializados. Los brotes epidémicos de origen alimentario debidos a infecciones por ECTS representan un problema para el que aún no se ha encontrado una solución adecuada. Durante los brotes hospitalarios ocasionales de infecciones por ECEP puede ser esencial la adopción de medidas como el aislamiento entérico de los pacientes y el agrupamiento de los que estén infectados.

La inmunidad protectora frente a *E. coli* diarreogénico es un área de investigación, y en la actualidad no se dispone de vacunas para su uso clínico en niños. Existen múltiples vacunas candidatas, basadas en las toxinas bacterianas o en los factores de colonización, que son prometedores para la prevención de ECET en viajeros adultos, aunque la protección a largo plazo con estas vacunas no ha sido óptima, particularmente en niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 228
Cólera

Anna Lena Lopez

El cólera es una enfermedad diarreica que produce deshidratación y puede conducir rápidamente a la muerte si no se inicia de modo inmediato un tratamiento apropiado. A nivel mundial, 1.300 millones de personas están en riesgo de contraer cólera, lo que ofrece una estimación anual de 1 a 4 millones de casos y 95.000 muertes. El cólera es una de las enfermedades

que más propensión tiene a producir brotes, y las epidemias actuales en Yemen y Haití son una muestra de cómo el cólera y potencialmente otras enfermedades infecciosas pueden resurgir fácilmente en áreas que se habían mantenido libres de enfermedad, tras un desastre natural o por conflictos.

ETIOLOGÍA

La enfermedad está causada por *Vibrio cholerae,* un bacilo gramnegativo en forma de coma subdividido en serogrupos por su antígeno somático O. De los más de 200 serogrupos, solo el O1 y el O139 se han asociado con epidemias, aunque algunas cepas distintas a O1 y O139 (p. ej., O75 y O141) son patogénicas y pueden causar pequeños brotes. Hay un antígeno flagelar H, pero no se utiliza para la identificación de las especies. El serogrupo O1 se divide en los biotipos clásico y El Tor, según las características bioquímicas. Desde el cambio de siglo, solo se ha notificado el serogrupo **O1 El Tor.** En todo el mundo se han notificado híbridos y variantes de *V. cholerae* O1 El Tor con los genes clásicos. Estas cepas híbridas y variantes se han asociado a enfermedad más grave.

Cada biotipo puede subdividirse, además, en los serotipos Inaba, Ogawa e Hikojima, según los determinantes antigénicos del antígeno O. Las cepas **Inaba** tienen determinantes antigénicos A y C, mientras que las cepas **Ogawa** tienen determinantes antigénicos A y B. Las cepas **Hikojima** producen los tres determinantes antigénicos, pero son inestables e infrecuentes. Estudios recientes han revelado cambios en los serotipos como resultado de procesos de selección no identificados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las primeras seis pandemias de cólera se originaron en el subcontinente indio y fueron causadas por *V. cholerae* O1 clásico. La séptima pandemia es la más extensa de todas y está causada por *V. cholerae* O1 El Tor. Comenzó en 1961 en Sulawesi, Indonesia, y se ha diseminado al subcontinente indio, el sureste asiático, África, Oceanía, Europa meridional y el continente americano. En 1991, *V. cholerae* O1 El Tor apareció por vez primera vez en Perú antes de diseminarse rápidamente por el continente americano. El cólera se vuelve **endémico** en algunas áreas después de haber sufrido brotes, cuando se desarrolla inmunidad en un gran segmento de la población después de una exposición recurrente. En la actualidad, la enfermedad es endémica en África, en Asia y en Haití.

En 1992 se identificó en India y Bangladesh el primer *V. cholerae* no O1 que dio lugar a una epidemia, y recibió la denominación de *V. cholerae* **O139.** De 1992 a 1994 este microorganismo sustituyó al O1 como la causa predominante de cólera en el sureste asiático, pero desde entonces se ha convertido en agente etiológico infrecuente.

Las cepas El Tor híbridas fueron identificadas por vez primera en Bangladesh. En 2004, durante una inspección de rutina en Mozambique, se identificaron aislados de *V. cholerae* O1 El Tor portadores de los genes clásicos. Desde entonces se han notificado cepas El Tor híbridas y variantes en otras partes de Asia y de África, y han causado brotes en India y Vietnam. Aunque ha desaparecido virtualmente el biotipo clásico, sus genes permanecen en el biotipo El Tor. La cepa que circula actualmente en Haití está estrechamente relacionada con la cepa del sur de Asia.

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos, pero hay *V. cholerae* de vida libre y asociado al plancton en el ambiente marino. El microorganismo prospera mejor en agua moderadamente salada, pero puede sobrevivir en ríos y agua dulce si los niveles de nutrientes son altos, como sucede cuando hay contaminación orgánica como las heces humanas. Se ha formulado la hipótesis de que la formación de una biopelícula en superficies abióticas y la capacidad para pasar a un estado viable pero no cultivable podrían ser factores que permitirían a *V. cholerae* persistir en el ambiente. La temperatura, el pH, el contenido de clorofila, la presencia de compuestos de hierro y quitina en la superficie del mar y las condiciones climáticas como la cantidad de agua de lluvia y el aumento del nivel del mar son, todos ellos, factores medioambientales importantes que influyen en la supervivencia de *V. cholerae* en el ambiente y en la expresión de la toxina colérica, importante determinante de virulencia.

El consumo de **agua contaminada** y la ingesta de **marisco poco cocinado** son los principales modos de transmisión; este último es el observado con mayor frecuencia en los países desarrollados. En las áreas en las que el cólera es endémico, la incidencia es máxima en niños menores de 2 años; sin embargo, las epidemias habitualmente afectan a todos los grupos de edad. Las personas con el grupo sanguíneo O, disminución de la acidez gástrica, desnutrición, estado de inmunodepresión y ausencia de inmunidad intestinal local (exposición previa por infección o vacunación) tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave. Los contactos domiciliarios de pacientes infectados por el cólera tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, pues las heces de los pacientes infectados contienen altas concentraciones de *V. cholerae.* Además, cuando se eliminan microorganismos de *V. cholerae,* entran en un estado hiperinfeccioso, de manera que hace falta una dosis infectante 10-100 veces menor que para los microorganismos que no han sido eliminados por seres humanos.

PATOGENIA

Se requieren grandes inóculos (más de 10^8 unidades formadoras de colonias [UFC]) para que se dé un cuadro de cólera grave; sin embargo, en el caso de las personas con alteración de la barrera gástrica, esta dosis requerida es mucho menor (10^5 UFC). Después de la ingesta de *V. cholerae* a partir del entorno, se producen varios cambios en los vibrios mientras atraviesan el intestino humano: aumento de la expresión de los genes requeridos para la adquisición de nutrientes, disminución de la respuesta quimiotáctica y expresión de factores de motilidad. En conjunto, estos cambios permiten que los vibrios alcancen un estado hiperinfeccioso, lo que lleva a que sean necesarias menores dosis infecciosas en personas infectadas de modo secundario. Esta hiperinfectividad puede continuar en las 5-24 horas tras su excreción y se piensa que es la vía predominante de transmisión persona-persona durante las epidemias.

Si los vibrios sobreviven a la acidez gástrica, colonizan el intestino delgado por diversos factores, como los *pili* corregulados con la toxina y la motilidad, lo que lleva a una eficiente liberación de la toxina del cólera (fig. 228.1). La toxina colérica consta de cinco subunidades B de unión y de una subunidad A activa. Las subunidades B son responsables de la unión a receptores del gangliósido GM_1 localizados en las células epiteliales del intestino delgado. Después de la unión, la subunidad A es liberada al interior de la célula, donde estimula la adenilato ciclasa e inicia una cascada de reacciones. Un aumento en el monofosfato cíclico de adenosina lleva a un aumento de la secreción de cloruro por las células de las criptas, lo que, a su vez, produce una inhibición de la absorción de calcio y de cloruro por parte de las microvellosidades. Estas reacciones llevan, en último término, a una pérdida masiva de líquido isotónico rico en electrólitos en el intestino delgado, que supera la capacidad absortiva del colon, por lo que tiene lugar una rápida deshidratación y una pérdida de electrólitos, como sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Se produce entonces acidosis metabólica e hipopotasemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de cólera son leves o asintomáticos. En los individuos sintomáticos, aproximadamente un 20% desarrolla una importante **deshidratación** que puede conducir rápidamente a la muerte. Después de un periodo de incubación de 1-3 días (intervalo: de varias horas a 5 días), se produce **diarrea** acuosa aguda y **vómitos**. El comienzo puede ser abrupto, con diarrea acuosa profusa, pero algunos pacientes tienen un pródromo de anorexia y molestias abdominales, y las heces pueden ser inicialmente de color pardo. La diarrea puede progresar a una pérdida indolora de heces profusas *en agua de arroz* (con salpicaduras de moco) con un olor a pescado, que es la marca distintiva de la enfermedad (figs. 228.2 y 228.3). Al comienzo de la enfermedad suele haber vómitos con líquido acuoso transparente.

El **cólera grave,** la forma más grave de la enfermedad, se produce cuando tienen lugar pérdidas de 500-1.000 ml/h. Esta pérdida lleva a una deshidratación que se manifiesta por una disminución de la diuresis, fontanelas hundidas (en lactantes), ojos hundidos, ausencia de lágrimas, sequedad de la mucosa oral, piel de las manos y los pies arrugada (manos de lavandera), pérdida de la turgencia cutánea, pulso filiforme, taquicardia, hipotensión y colapso vascular (fig. 228.3). Los pacientes con acidosis metabólica pueden manifestar la típica respiración de Kussmaul. Aunque los pacientes pueden tener sed al principio y estar despiertos, rápidamente se produce una progresión a estado de obnubilación y de coma. Si las pérdidas de líquido no se corrigen rápidamente, puede producirse la muerte en pocas horas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos asociados con la deshidratación, como el aumento de la densidad de la orina y la hemoconcentración, son manifiestos. La **hipoglucemia** es un hallazgo común debido a la disminución de la ingesta de alimentos durante la enfermedad aguda. La potasemia puede ser inicialmente normal o incluso alta en presencia de acidosis metabólica; sin embargo, a medida que se corrige la acidosis, puede hacerse evidente una hipopotasemia. La acidosis metabólica debida a pérdida de bicarbonato es un hallazgo prominente en el cólera grave. Las concentraciones séricas de sodio y cloruro pueden ser normales o estar disminuidas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con diarrea acuosa aguda acompañada de intensa deshidratación que residan en una zona en la que el cólera es endémico, o que hayan viajado recientemente a un área con cólera conocido, puede sospecharse la enfermedad a la espera de la confirmación de laboratorio. El cólera difiere de otras enfermedades diarreicas en que, con frecuencia, se produce en

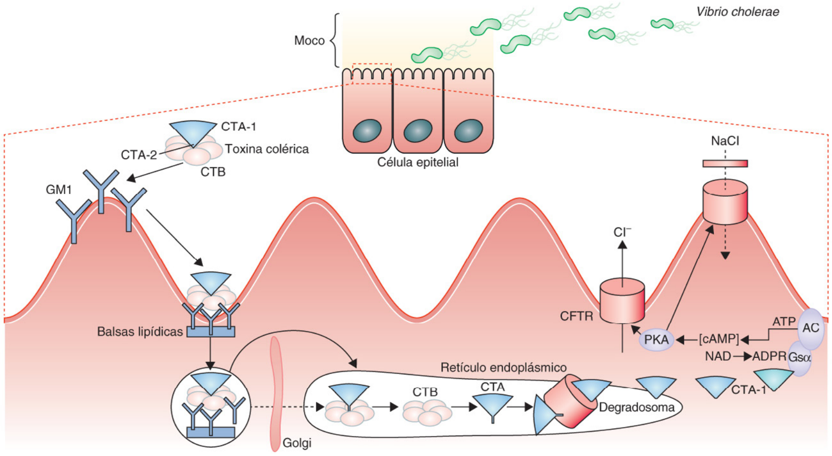

Fig. 228.1 Patogenia del cólera y acción de la toxina colérica. Tras la ingesta, *Vibrio cholerae* coloniza el intestino delgado y segrega toxina colérica, que tiene una estructura tipo «donut» con una subunidad A tóxica activa enzimática central (CTA-1 + CTA-2) asociada a una subunidad B pentamérica (CTB). Tras su unión a los receptores gangliósido GM_1 de las células epiteliales del intestino delgado, principalmente localizados en las balsas lipídicas de la superficie celular, la toxina sufre endocitosis y es transportada al degradosoma por el retículo endoplásmico (RE) mediante una vía retrógrada que, dependiendo del tipo de célula, puede o no implicar pasar por el aparato de Golgi. En el RE, la CTA se disocia de CTB, lo que permite que CTA-1 alcance el citosol al ser traslocada por la vía del degradosoma. En el citosol, las subunidades CTA-1 se vuelven a doblar rápidamente y se unen a la subunidad Gsα de la adenilato ciclasa (AC) en la membrana celular; al unirse, la CTA-1 difosfato de adenosina (ADP) ribosila la subunidad Gsα, lo que estimula la actividad AC, y esto produce un incremento de la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), activación de la proteína cinasa A (PKA), fosforilación del regulador de la conducción transmembrana de fibrosis quística (CFTR), un canal mayor de cloro y una secreción extracelular de iones cloro (Cl^-) y de agua. La secreción de Cl^- (e ion bicarbonato) inducida por la toxina colérica es especialmente pronunciada en las células de las criptas intestinales, mientras que las altas concentraciones intracelulares de cAMP en las células vellosas inhiben la captación de cloruro sódico (NaCl) y agua. *(Adaptada de Clemens J, Shin S, Sur D, et al: New-generation vaccines against cholera,* Nat Rev Gastroenterol Hepatol *8:701–710, 2011; con autorización de Nature Publishing Group.)*

Fig. 228.2 Deposiciones en agua de arroz en un paciente con cólera. *(Modificada de Harris JB, LaRocque RC, Qadri F: Cholera,* Lancet *379:2466-2474, 2012.)*

Fig. 228.3 Niño tumbado en una camilla para cólera, con los signos típicos de deshidratación por la enfermedad. El paciente muestra los ojos hundidos, aspecto letárgico y escasa turgencia cutánea; no obstante, a los 2 días estaba sentado, alerta y comía con normalidad. *(De Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al: Cholera,* Lancet *363:223-233, 2004.)*

grandes brotes que afectan tanto a adultos como a niños. El tratamiento de la deshidratación debe comenzar tan pronto como sea posible. La diarrea debida a otras causas (p. ej., *Escherichia coli* enterotoxigénico o rotavirus) puede ser difícil de distinguir clínicamente del cólera. El aislamiento microbiológico de *V. cholerae* sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico. Aunque no se requiere un diagnóstico definitivo para que se dé comienzo al tratamiento, la confirmación del laboratorio es necesaria para la vigilancia epidemiológica. Puede aislarse *V. cholerae* de las heces, los vómitos o las torundas rectales. Se pueden transportar las muestras en el medio de Cary-Blair si no pueden ser procesadas de modo inmediato. Se deben utilizar medios selectivos, como el agar de tiosulfato, citrato, sales biliares y sacarosa, que inhibe la flora normal. Dado que en la mayoría de los laboratorios de los países industrializados no se procede a cultivar de modo habitual *V. cholerae*, los profesionales clínicos deben requerir los cultivos apropiados en los casos con sospecha clínica.

El análisis de las heces pone de manifiesto unos pocos leucocitos y hematíes fecales, ya que el cólera no causa inflamación. Se puede utilizar la microscopia de campo oscuro para identificar rápidamente la *motilidad*

rápida típica en preparaciones en fresco de heces con aspecto de agua de arroz, que desaparece una vez que se añaden anticuerpos específicos frente a *V. cholerae* O1 u O139. En la actualidad se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y se podrán utilizar en áreas con pocos medios de laboratorio, lo que permitirá la identificación temprana de los casos al inicio de un brote y facilitará una respuesta temprana. Se dispone de métodos de identificación molecular con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa y sondas de ADN, pero no se utilizan con frecuencia en áreas en las que existe cólera.

COMPLICACIONES

El retraso en el comienzo de la terapia de rehidratación o una rehidratación inadecuada lleva con frecuencia a complicaciones. Puede producirse insuficiencia renal debida a hipotensión prolongada. A menos que se aporte suplementación con potasio, la **hipopotasemia** puede llevar a nefropatía y necrosis miocárdica focal. La hipoglucemia es común en niños y puede llevar a convulsiones a menos que se corrija de modo apropiado.

TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento del cólera es la **rehidratación** (v. cap. 69). El tratamiento del paciente con cólera de modo eficaz y a su debido tiempo disminuye la mortalidad de modo considerable. Los niños con deshidratación leve o moderada pueden ser tratados con solución de rehidratación oral (SRO), a menos que el paciente esté en *shock,* obnubilado o tenga íleo intestinal. El vómito no constituye una contraindicación para la SRO. Los pacientes con una deshidratación importante requieren líquido intravenoso, idealmente con solución Ringer lactato. Cuando se disponga de ella, se debe utilizar una SRO con arroz durante la rehidratación, pues se ha demostrado que este líquido es superior a la SRO estándar en niños y adultos con cólera. Es preciso llevar a cabo una monitorización estrecha, en especial durante las primeras 24 horas de la enfermedad, cuando pueden eliminarse grandes cantidades de heces. Después de la rehidratación, es preciso volver a valorar a los pacientes cada 1-2 horas, o con mayor frecuencia en caso de que se esté produciendo una diarrea profusa. No se debe suspender la alimentación durante la diarrea. Se toleran mejor unas tomas de alimento frecuentes y pequeñas que unas tomas de alimento menos frecuentes de mayor cantidad.

Los **antibióticos** solo se deben administrar en los casos en los que haya deshidratación moderadamente grave o grave (tabla 228.1). En cuanto cesen los vómitos (por lo general 4-6 horas después del comienzo del tratamiento de rehidratación), se debe administrar un antibiótico al que *V. cholerae* sea sensible. Los antibióticos acortan la duración de la enfermedad, disminuyen la excreción fecal de vibrios, disminuyen el volumen de la diarrea y reducen las necesidades de líquido durante la rehidratación. Los antibióticos en dosis única aumentan el cumplimiento; la doxiciclina, el ciprofloxacino y la azitromicina son eficaces frente al cólera. Ha habido informes cada vez más frecuentes que señalan resistencia a las tetraciclinas, la trimetoprima-sulfametoxazol y otros fármacos. Debido a la existencia de estas cepas con resistencia a múltiples fármacos, el tratamiento antibiótico se debe personalizar dependiendo de los resultados de sensibilidad de que se disponga en esa zona. Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013 recomiendan cotrimoxazol (4 mg de trimetoprima/kg y 20 mg/kg de sulfametoxazol dos veces al día) y cloranfenicol (20 mg/kg i.m. cada 6 horas durante 3 días) como alternativas. Una revisión sistemática reciente recomienda, sin embargo, usar una dosis única de azitromicina (20 mg/kg) debido a la amplia distribución de la resistencia. Las cefalosporinas y los aminoglucósidos no son clínicamente eficaces frente al cólera y, por tanto, no deben utilizarse, aunque las pruebas *in vitro* muestren que las cepas son sensibles.

Debe administrarse zinc en cuanto cesen los vómitos. La deficiencia de zinc es común en los niños en muchos países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que los suplementos de zinc en los niños menores de 5 años acortan la duración de la diarrea y reducen los posteriores episodios de diarrea cuando se administran diariamente durante 14 días en el momento de la enfermedad. A los niños menores de 6 meses se les debe administrar diariamente 10 mg de zinc por vía oral durante 2 semanas, y a los niños mayores de 6 meses se les puede administrar 20 mg de zinc por vía oral diariamente.

PREVENCIÓN

Los principales pilares del control del cólera son la mejora en la higiene personal, el acceso a un suministro seguro de agua y unas instalaciones sanitarias adecuadas. El tratamiento apropiado de los casos disminuye de modo sustancial la mortalidad a menos del 1%. Los viajeros procedentes de países desarrollados no tienen con frecuencia exposición previa al cólera y, por tanto, se hallan en riesgo de padecer la enfermedad. Los niños que viajen a regiones afectadas por el cólera deben evitar beber agua potencialmente contaminada y comer alimentos de alto riesgo, como pescado y marisco crudo o poco cocinado. En ningún país o territorio se requiere vacunación frente al cólera como condición para entrar.

En 2016, se aprobó una vacuna oral viva, CVD 103 Hg-R (Vaxchora, PaxVax) en EE.UU., para su uso en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera.

Alarmada por la creciente prevalencia del cólera, en 2011, la Asamblea Mundial de la Salud recomendó el uso de vacunas orales para complementar las iniciativas ya existentes de mejora de las condiciones del agua, el saneamiento y la higiene para su control. La OMS no recomienda las vacunas parenterales contra el cólera de generaciones anteriores, por la escasa protección que confieren y por su mayor reactogenicidad. Las vacunas orales contra el cólera son seguras, producen protección durante aproximadamente 2-5 años y confieren una protección de grupo moderada. Actualmente se dispone de tres vacunas orales contra el cólera en el ámbito internacional que están reconocidas por la OMS (tabla 228.2). En más de 60 países, incluida la Unión Europea, se dispone de una vacuna aprobada internacionalmente de administración oral frente al cólera de células enteras destruidas con subunidad B recombinante (Dukoral, Crucell). Proporciona protección frente al cólera en áreas endémicas y protección cruzada frente a ciertas cepas de *E. coli* enterotoxigénico. Las otras dos vacunas (Shanchol, Shantha

Tabla 228.1 Antimicrobianos recomendados para el cólera*

ORGANISMO QUE HACE LA RECOMENDACIÓN	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
OMS[†] (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación grave)	**Adultos** Doxiciclina, 300 mg en dosis única por vía oral (v.o.) *o* Tetraciclina, 500 mg 4 veces/día × 3 días v.o. **Niños** Tetraciclina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) v.o.	**Adultos** Eritromicina, 250 mg 4 veces/día × 3 días v.o. **Niños** Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 250 mg 4 veces/día × 3 días) v.o.
OPS[‡] (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación moderada o grave)	**Adultos** Doxiciclina, 300 mg v.o. en dosis única **Niños** Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) *o* Azitromicina, 20 mg/kg en dosis única (hasta 1 g)	**Adultos** Ciprofloxacino, 1 g v.o. en dosis única *o* Azitromicina, 1 g v.o. en dosis única (primera línea en mujeres embarazadas) **Niños** Ciprofloxacino, 20 mg/kg v.o. en dosis única *o* Doxiciclina, 2-4 mg/kg v.o. en dosis única

*La selección del antibiótico se debe basar en los patrones de sensibilidad de las cepas de *Vibrio cholerae* O1 y O139 en la zona.

[†]Adaptada de World Health Organization: *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers,* 4th revision, Geneva, 2005, World Health Organization.

[‡]Adaptada de Pan American Health Organization: *Recommendations for clinical management of cholera,* Washington, DC, 4 November 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=10813&Itemid=.

Tabla 228.2 Vacunas orales disponibles contra el cólera*

NOMBRE COMERCIAL DE LA VACUNA	CONTENIDO	RÉGIMEN POSOLÓGICO
Dukoral (Crucell)	1 mg de subunidad B recombinante de la toxina del cólera más 2,5 × 10^{10} UFC de las siguientes cepas de *V. cholerae:* El Tor Inaba muerta por formalina (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina (Cairo 50)	Niños 2-6 años: 3 dosis, con intervalo de 1-6 semanas Adultos y niños >6 años: 2 dosis, con intervalo de 1-6 semanas
Shanchol (Shantha Biotech) Euvichol (Eubiologics)	*V. cholerae* O1: El Tor Inaba muerta por formalina 600 EU (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina 300 EU (Cairo 50) *V. cholerae* O139-600 EU de la cepa 4260B muerta por formalina	Adultos y niños de ≥1 año: 2 dosis separadas entre sí 2 semanas

*Vacunas precalificadas por la OMS.

Biotech y Euvichol, Eubiologics) son variantes de la primera y contienen los antígenos O19 y O139 de *V. cholerae,* pero no contienen la subunidad B. Como no contienen la subunidad B, no hace falta un amortiguador para su administración, lo que reduce los costes y los recursos para su administración y facilita su aplicación.

Se ha dispuesto durante más de dos décadas de vacunas orales frente al cólera y, tras la declaración de la OMS, los países utilizan actualmente vacunas orales contra el cólera en campañas masivas de vacunación en las zonas en las que el cólera sigue siendo un problema importante. Actualmente se dispone de reservas de vacuna contra el cólera, establecidas por la OMS, y pueden acceder a ellas los países que se encuentran en riesgo, lo que complementa los esfuerzos para reducir las consecuencias del azote continuo que supone el cólera.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 229
Campylobacter

Ericka V. Hayes

Campylobacter, sobre todo *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli,* se encuentra en todo el mundo y figura entre las causas más comunes de infecciones intestinales humanas. Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y las enfermedades de base.

ETIOLOGÍA

Hasta diciembre de 2014 se reconocían 18 especies y 6 subespecies de *Campylobacter.* La mayoría se han aislado en seres humanos y se considera que muchas son patogénicas. Las más importantes de ellas son *C. jejuni* y *C. coli,* que se cree que producen la mayoría de los casos de enteritis en seres humanos. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni. C. jejuni* se ha subdividido en *C. jejuni* subespecie *jejuni* y *C. jejuni* subespecie *doylei.* Aunque *C. jejuni* subespecie *doylei* se ha aislado en seres humanos, es mucho menos frecuente, menos resistente y más difícil de aislar. En pacientes con diarrea se han aislado otras especies, como *Campylobacter fetus, Campylobacter lari* y *Campylobacter upsaliensis,* entre otras, aunque con mucha menos frecuencia (tabla 229.1). Las especies emergentes de *Campylobacter,* incluidas *C. concisus* y *C. ureolyticus,* se han considerado responsables de gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y peritonitis. Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido establecido.

Los microorganismos *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, finos (0,2-0,84 µm de ancho y 0,5-5,5 µm de largo), curvos, no formadores de esporas y, por lo general, con extremos afilados. Son más pequeños que la mayoría de los demás patógenos bacterianos intestinales y tienen una morfología variable, que incluye microorganismos cortos y con forma de coma o de S; o largos, con espirales múltiples y filamentosas, o bien con forma de gaviota. Los microorganismos individuales suelen ser móviles y poseen un flagelo en uno o en ambos polos, dependiendo de las especies. Esta morfología permite que estas bacterias colonicen las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio y que las atraviesen con un movimiento en espiral. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son microaerófilos; en ocasiones son parcialmente anaerobios y son oxidasa-positivos. La mayoría se pueden transformar en formas cocoides en condiciones adversas, especialmente de oxidación.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, la enteritis por *Campylobacter* es una importante causa de diarrea aguda. Los intentos de reducir la contaminación por *Campylobacter* y las prácticas seguras de manipulación han reducido la incidencia. Las infecciones por *Campylobacter* pueden transmitirse por los alimentos y el agua, y se deben, por lo general, a la ingesta de **aves** contaminadas (pollo o pavo) o **leche no pasteurizada.** Con menor frecuencia, se transmiten por el agua corriente, las mascotas del hogar (gatos, perros, hámsteres) y los animales de granja. Las infecciones son más frecuentes en zonas desfavorecidas; son prevalentes durante todo el año en las áreas tropicales y pueden mostrar picos estacionales en las regiones templadas (final de primavera, con un pico de incidencia a mediados del verano en la mayor parte de EE.UU. y un pico secundario de menor intensidad a finales de otoño). En los países industrializados, las infecciones por *Campylobacter* alcanzan un pico en la primera infancia y otro en adultos jóvenes (15-44 años). Este segundo pico no se ve en las infecciones por *Salmonella* y *Shigella.* En los países en desarrollo, son frecuentes las infecciones repetidas en la infancia, lo que lleva a mayor inmunidad y a baja incidencia de la enfermedad en la edad adulta. Se estima que cada año en EE.UU. se producen 2,5 millones de casos de infecciones por *Campylobacter.* La muerte es poco frecuente, con 50-150 notificaciones cada año. La revisión de las historias clínicas en los Países Bajos muestra que, en promedio, cada residente contrae una colonización asintomática por *Campylobacter* cada 2 años, con progresión a infección sintomática aproximadamente en el 1% de las personas colonizadas.

La **enfermedad transmitida por los alimentos** es la más frecuente, y se puede ver con el consumo de carne cruda o poco cocinada, así como por la contaminación cruzada por otros alimentos. Aunque los **pollos** son considerados la fuente clásica de *Campylobacter,* muchos alimentos para humanos de origen animal también pueden albergar *Campylobacter,* como los mariscos. Se ha relacionado a *C. coli* con el ganado porcino. Las aves tienen más probabilidad de estar muy contaminadas, mientras que las carnes rojas suelen tener menos microorganismos. Los productos lácteos no pasteurizados son también una fuente documentada. Además, una gran variedad de mascotas pueden transportar *Campylobacter.* Las moscas que viven en entornos contaminados pueden adquirir el microorganismo. Los microorganismos eliminados por los animales pueden contaminar las fuentes de agua. Los seres humanos pueden contraer la infección a través del agua, aunque con mucha menos frecuencia que por alimentos contaminados. La **transmisión** de *Campylobacter* **a través del aire** (por gotitas) se ha producido en trabajadores avícolas. El uso de antibióticos en piensos animales puede aumentar la prevalencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los antibióticos aisladas en seres humanos.

El ser humano se puede infectar por la exposición a tan solo 500 bacterias, aunque a menudo hace falta una dosis mayor (>9.000 bacterias) para producir enfermedad. La eficacia del inóculo depende de factores del huésped, incluidos el estado inmunitario y la acidificación del estómago. *C. jejuni* y *C. coli* pueden transmitirse de persona a persona, por vía perinatal y en guar-

Tabla 229.1 Especies de *Campylobacter* que causan enfermedades en el ser humano

ESPECIE	ENFERMEDAD CLÍNICA EN EL SER HUMANO	FUENTES COMUNES
C. jejuni	Gastroenteritis, bacteriemia, síndrome de Guillain-Barré	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua
C. coli	Gastroenteritis, bacteriemia	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, ostras, agua
C. fetus	Bacteriemia, meningitis, endocarditis, aneurisma micótico, diarrea	Ovejas, vacas, pájaros, perros
C. hyointestinalis	Diarrea, bacteriemia, proctitis	Cerdos, vacas, ciervos, hámsteres, leche no pasteurizada, ostras
C. lari	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Gaviotas, agua, aves de corral, vacas, perros, gatos, monos, ostras, mejillones
C. upsaliensis	Diarrea, bacteriemia, abscesos, enteritis, colitis, síndrome hemolítico-urémico	Gatos, perros, otras mascotas
C. concisus	Diarrea, gastritis, enteritis, periodontitis	Cavidad oral humana, perros
C. sputorum	Diarrea, úlceras de decúbito, abscesos, periodontitis	Cavidad oral humana, vacas, cerdos, perros
C. rectus	Periodontitis	
C. mucosalis	Enteritis	Cerdos, perros
C. jejuni subespecie *doylei*	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Cerdos
C. curvus	Gingivitis, absceso alveolar	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua, cavidad oral humana
C. gracilis	Abscesos de cabeza y cuello, abscesos abdominales, empiema	Perros
C. cryaerophila	Diarrea	Cerdos

ITU, infección del tracto urinario.

derías donde hay niños con pañales. Las personas infectadas con *C. jejuni* generalmente eliminan el microorganismo durante semanas, aunque puede prolongarse durante meses, y los niños tienden a eliminar el microorganismo durante más tiempo. El **lavado de manos** es fundamental para prevenir la propagación en estos entornos.

PATOGENIA

La mayoría de los aislados de *Campylobacter* son sensibles al ácido y, por tanto, en teoría, deberían ser erradicados en el estómago. Por ello, los modelos de la patogenia de la enteritis por *C. jejuni* incluyen mecanismos para atravesar el estómago, adherirse a las células de la mucosa intestinal y comenzar la acumulación de líquido en la luz intestinal. Las condiciones del huésped asociadas con una disminución de la acidez gástrica, como el uso de inhibidores de la bomba de protones, y los alimentos capaces de proteger a los microorganismos en tránsito a través del estómago pueden permitir que *Campylobacter* alcance el intestino. Una vez allí, *Campylobacter* puede adherirse a las células de la mucosa intestinal e invadirlas gracias a su movilidad, que incluye el uso de flagelos, a proteínas de superficie (p. ej., PEB1 y CadF), a plásmidos de gran tamaño (p. ej., pVir), a adhesinas de superficie (p. ej., JIpA) y a factores quimiotácticos. La acumulación de líquido en la luz intestinal se asocia con daño directo de las células de la mucosa como consecuencia de la invasión bacteriana y, potencialmente, de una enterotoxina y otras citotoxinas. Además, *C. jejuni* tiene mecanismos que permiten atravesar la superficie mucosa. Los factores utilizados dependen de la especie.

Los microorganismos *Campylobacter* difieren de otros patógenos bacterianos entéricos en que tienen capacidades de glucosilación ligadas a N y a O. La glucosilación ligada a N se asocia con moléculas expresadas en la superficie bacteriana, y la glucosilación ligada a O parece limitada a los flagelos. Un emparejamiento erróneo por desplazamiento de hebras en los *loci* de glucosilación da lugar a estructuras de superficie modificadas antigénicamente diferentes. Se ha formulado la hipótesis de que la variación antigénica proporciona un mecanismo para la evasión inmunitaria.

C. fetus posee una proteína de la capa S de elevado peso molecular que le confiere un alto nivel de resistencia a la destrucción mediada por el suero y a la fagocitosis. Se cree que este factor es responsable de su propensión a producir bacteriemia. *C. jejuni* y *C. coli* son generalmente sensibles a la destrucción mediada por la acción del suero, pero existen variantes resistentes al suero. Se ha sugerido que estas variantes resistentes a la acción destructora del suero pueden ser más capaces de producir la diseminación sistémica.

Después de las infecciones por *Campylobacter* se puede producir **síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva** y **eritema nudoso.** Se piensa que estas complicaciones se deben a mimetismo molecular entre el tejido nervioso, articular y dérmico y los antígenos de superficie de *Campylobacter.* La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* no producen complicaciones inmunorreactivas, lo que indica que se requieren alteraciones del huésped y otros factores, además del mimetismo molecular, para que aparezcan estas complicaciones. Se ha sugerido que la ligera inflamación causada por *Campylobacter,* por debajo del umbral que puede detectarse por endoscopia, da lugar a interferencias en los nervios intestinales, lo que lleva a la aparición de síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay diversas presentaciones clínicas de la infección por *Campylobacter,* dependiendo de factores del huésped como la edad, el estado de inmunocompetencia y las condiciones subyacentes. La mayoría de las veces, la infección se manifiesta como gastroenteritis, aunque también puede haber bacteriemia, infecciones neonatales y, en menos ocasiones, infecciones extraintestinales.

Gastroenteritis aguda

La gastroenteritis aguda con diarrea se debe la mayoría de las veces a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli,* y pocas veces por *C. lari, C. hyointestinalis* o *C. upsaliensis.* Las infecciones por *C. jejuni* y *C. coli* son indistinguibles clínicamente. El periodo de incubación medio es de 3 días (intervalo: 1-7 días). Un tercio de los pacientes sintomáticos pueden tener un pródromo que consta de fiebre, cefalea, mareo y mialgias; 1-3 días después presentan dolor abdominal cólico y deposiciones sueltas y acuosas o, menos frecuentemente, sanguinolentas y con moco. En los casos graves (aproximadamente el 15%), aparece sangre en las heces 2-4 días después del comienzo de los síntomas. Más del 50% de los niños pequeños puede tener sangre en las heces. Algunos pacientes no llegan a tener diarrea, sobre todo los niños de 6-15 años de edad. La fiebre puede ser la única manifestación inicialmente, y es más pronunciada en pacientes mayores de 1 año. En este grupo de edad, entre el 60 y el 90% también presenta dolor abdominal, la mayoría de las veces periumbilical, y que en ocasiones persiste después de que las heces vuelvan a ser normales. El dolor abdominal puede simular una apendicitis, una colitis o una invaginación intestinal. Las náuseas son frecuentes, y hasta el 25% de los adultos tiene vómitos. Estos tienden a ser más comunes cuanto más joven es el paciente y tienen su máxima frecuencia en lactantes. Las infecciones por especies diferentes a *C. jejuni* y *C. coli* pueden tener una presentación más leve.

La diarrea dura aproximadamente 7 días y se resuelve espontáneamente. La infección más leve puede durar tan solo 1-2 días; el 20-30% de los pacientes seguirá teniendo síntomas durante 2 semanas y el 5-10% están sintomáticos durante más de 2 semanas. Pueden producirse recurrencias en el 5-10% de los pacientes. Se han descrito casos de gastroenteritis por *Campylobacter* persistentes o recurrentes en pacientes inmunocompetentes, en pacientes con hipogammaglobulinemia (congénita o adquirida) y en pacientes con SIDA. La infección persistente se puede parecer a la **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) crónica; por tanto, también se debe descartar la infección por

Campylobacter cuando se considere el diagnóstico de EII. Hay algunos datos de que la infección por *Campylobacter* también puede ser el desencadenante de la aparición de la EII. La eliminación de microorganismos en las heces de los pacientes no tratados suele durar 2-3 semanas de media, con un intervalo que oscila entre algunos días y varios meses. La eliminación de microorganismos tiende a ser relativamente más prolongada en los niños pequeños. En los pacientes apendicectomizados durante una infección por *C. jejuni* se puede encontrar una apendicitis aguda, una linfadenitis mesentérica o una ileocolitis.

Bacteriemia

Se ha visto bacteriemia transitoria en fases tempranas de la infección aguda en el 0,1-1% de los pacientes. Con excepción de la bacteriemia debida a *C. fetus,* la bacteriemia por *Campylobacter* se produce con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencias, como el VIH; en personas con malnutrición; y en personas muy ancianas o muy jóvenes. También se ha descrito bacteriemia en pacientes sin enfermedades previas. La mayoría de los casos de bacteriemia son asintomáticos. *C. fetus* provoca bacteriemia en los adultos con o sin infección focal identificable, por lo general en el contexto de enfermedades de base como tumores malignos, inmunodeficiencia o diabetes mellitus. Cuando es sintomática, la bacteriemia por *C. jejuni* cursa con fiebre, cefalea, malestar general y dolor abdominal. En los casos de enfermedad prolongada, la fiebre intermitente o recidivante se asocia con diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Puede haber letargo y confusión, pero los signos focales neurológicos son infrecuentes en ausencia de una enfermedad cerebrovascular o una meningitis. Se puede encontrar una leucocitosis moderada con desviación izquierda. Se han descrito presentaciones variables, como bacteriemia transitoria asintomática, septicemia rápidamente mortal y bacteriemia prolongada de 8-13 semanas.

Infecciones focales extraintestinales

Las infecciones focales causadas por *C. jejuni* son infrecuentes y se producen principalmente en recién nacidos o en pacientes inmunodeprimidos. Se han descrito infecciones en múltiples localizaciones, como meningitis, neumonía, tromboflebitis, pancreatitis, colecistitis, ileotiflitis, infección del tracto urinario, artritis, peritonitis, ileocecitis, pericarditis y endocarditis. *C. fetus* muestra predilección por el endotelio vascular, lo que da lugar a endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas micóticos. *C. hyointestinalis* se ha relacionado con casos de proctitis, *C. upsaliensis* con abscesos de mama y *C. rectus* con periodontitis.

Infecciones perinatales

La mayoría de las veces, las infecciones perinatales se contraen en el momento del parto de una madre infectada o que elimina *Campylobacter.* Las infecciones maternas por *C. fetus* y *C. jejuni* pueden cursar de manera asintomática y pueden culminar en un aborto, un recién nacido muerto, un parto prematuro o una infección neonatal con septicemia y meningitis. Las infecciones perinatales graves son poco frecuentes; la mayoría de las veces se deben a *C. fetus,* y raras veces a *C. jejuni.* La infección neonatal por *C. jejuni* se asocia con diarrea que puede ser sanguinolenta. También se ha descrito infección nosocomial en plantas de maternidad.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la enteritis por *Campylobacter* es similar a la de la enteritis producida por otras bacterias patogénicas. En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella, Salmonella, Escherichia coli, Yersinia enterocolitica, Aeromonas, Vibrio parahaemolyticus* y la amebiasis. En casi el 75% de los casos se observan leucocitos fecales y en el 50% de los casos se encuentra sangre en las heces (con mayor frecuencia en pacientes pediátricos). Se debe sospechar *Campylobacter* en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre y dolor abdominal.

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* se confirma, por lo general, tras la identificación del microorganismo en los cultivos de heces o de muestras rectales obtenidas con hisopo. El aislamiento es más probable con medios selectivos, como agar-CAMPY en condiciones microaerófilas (5-10% de oxígeno), con dióxido de carbono al 1-10% y con algo de hidrógeno. Algunas cepas de *C. jejuni* crecen mejor a 42 °C. El crecimiento en medios sólidos permite obtener colonias pequeñas (0,5-1 mm), ligeramente elevadas y lisas. Los microorganismos se pueden identificar en el estudio microscópico de las heces aproximadamente en el 50% de los casos de infección conocida por *Campylobacter.* La tinción de Gram es todavía menos sensible. El coprocultivo tiene una sensibilidad mayor del 90% y es el método diagnóstico estándar. La mayoría de las veces se detecta crecimiento visible en el coprocultivo en 1-2 días. El crecimiento visible en los hemocultivos a menudo no se observa hasta 5-14 días después de la inoculación.

El cultivo habitual puede ser adecuado para el aislamiento de *C. jejuni,* porque generalmente hay un gran número de bacterias. Sin embargo, como las bacterias del género *Campylobacter* crecen más lentamente que otras bacterias intestinales en las condiciones habituales, el cultivo habitual puede no ofrecer datos diagnósticos por el sobrecrecimiento de otras bacterias intestinales. Puede enriquecerse el cultivo de *Campylobacter,* cuando sea necesario, con métodos selectivos. Sin embargo, los medios de cultivo selectivos desarrollados para incrementar el aislamiento de *C. jejuni* pueden inhibir el crecimiento de otras especies de *Campylobacter.* Se dispone de métodos de filtración que facilitan el cribado de *Campylobacter* al seleccionarlo por su pequeño tamaño. Estos métodos permiten el cultivo posterior de la muestra enriquecida en un medio sin antibióticos, lo que aumenta la tasa de aislamiento de los microorganismos *Campylobacter* inhibidos por los antibióticos presentes en los medios de cultivo selectivo estándar. El aislamiento de *Campylobacter* de localizaciones normalmente estériles no requiere procedimientos de enriquecimiento. En la práctica clínica, no es necesario determinar la especie de *Campylobacter,* porque la enfermedad clínica es la misma. Se puede realizar la distinción entre especies cuando sea necesario, y en laboratorios especializados se puede realizar la tipificación de las cepas cuando sea preciso para fines epidemiológicos.

Tradicionalmente, para el diagnóstico rápido de la enteritis por *Campylobacter,* se emplea la tinción directa de carbol-fucsina en un frotis de heces, la prueba de anticuerpos de fluorescencia indirecta, la microscopia de campo oscuro o la aglutinación en látex. La reacción en cadena de la polimerasa es más específica y sensible, y cada vez se emplea más como prueba rápida en heces, habitualmente agrupada en una prueba multiplex con otras pruebas para bacterias, virus y parásitos. En este momento se sigue recomendando confirmar todas las pruebas rápidas positivas con cultivo, que también permite estudiar la sensibilidad y es útil en epidemiología. También se puede realizar el diagnóstico serológico. Esto es especialmente importante en pacientes con artritis reactiva de inicio tardío o síndrome de Guillain-Barré, porque estos pacientes pueden tener coprocultivos negativos en el momento de la presentación clínica de estas complicaciones crónicas.

COMPLICACIONES

Los pacientes con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia, los enfermos desnutridos o aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden sufrir infecciones graves y prolongadas por *C. jejuni.* En los pacientes con SIDA, se observa un incremento de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones por *C. jejuni;* la gravedad se correlaciona de manera inversamente proporcional al recuento de CD4. Las complicaciones pueden incluir procesos agudos, como ya se ha descrito, y complicaciones de inicio tardío que pueden manifestarse después de la resolución de la infección aguda. Las complicaciones de inicio tardío más frecuentes son artritis reactiva y síndrome de Guillain-Barré.

Artritis reactiva

La artritis reactiva puede aparecer en los casos de enteritis por *Campylobacter* de adolescentes y adultos, especialmente en los pacientes positivos para HLA-B27 (v. cap. 182). La artritis reactiva se produce hasta en el 3% de los pacientes, aunque el 13% puede tener síntomas articulares. La mayoría de las veces, esta manifestación aparece 1-2 semanas después del inicio de la diarrea, aunque se ha visto 5-40 días después. Afecta principalmente a grandes articulaciones y se resuelve sin dejar secuelas. La artritis suele ser migratoria y no se acompaña de un cuadro febril. El líquido sinovial carece de bacterias. La artritis responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos y habitualmente se resuelve después de 1 semana a varios meses. También aparece una artritis reactiva con conjuntivitis, uretritis y exantema (incluido el eritema nudoso), pero es menos frecuente.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad desmielinizante aguda del sistema nervioso periférico caracterizada clínicamente por un cuadro de parálisis flácida aguda, y es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular en todo el mundo (v. cap. 634). El SGB conlleva una mortalidad de alrededor del 2%, y cerca del 20% de los pacientes con SGB tendrán secuelas neurológicas graves. Se ha identificado a *C. jejuni* como el desencadenante hasta en el 40% de los pacientes con SGB, y se relacionó sobre todo con los serotipos Penner O19 y O41. Se ha descrito 1-12 semanas después de la gastroenteritis por *C. jejuni* en 1 de cada 1.000 infecciones por dicha bacteria. *C. jejuni* se aísla en los coprocultivos realizados en los pacientes con SGB al inicio de los síntomas neurológicos en más del 25% de las ocasiones. Los estudios serológicos indican que el 20-45% de los pacientes con SGB ha sufrido una infección reciente por *C. jejuni.* El mimetismo molecular entre el gangliósido GM_1 del tejido nervioso y los antígenos de superficie

de *Campylobacter* puede ser el factor desencadenante del SGB asociado a *Campylobacter.* La variante de Miller-Fisher, que afecta fundamentalmente a los pares craneales, se caracteriza por ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, y se debe a anticuerpos que producen reacción cruzada con el gangliósido GQ1b de la mielina de los pares craneales. El serotipo más frecuente en esta variante es Penner O2. Cuando se asocia a *Campylobacter,* el SGB tiene más probabilidad de ser de la forma axonal y tiene peor pronóstico, con una recuperación más lenta y más secuelas neurológicas. El tratamiento del SGB consiste en medidas de apoyo, administración intravenosa de inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Otras complicaciones

Se ha descrito una nefropatía por inmunoglobulina A y glomerulonefritis por inmunocomplejos con antígenos de *C. jejuni* en los riñones. La infección por *Campylobacter* se ha asociado también con anemia hemolítica y síndrome hemolítico-urémico.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la gastroenteritis por *Campylobacter* en los niños consiste en la reposición de líquidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y las medidas de apoyo. Los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal están contraindicados, porque pueden prolongar la evolución de la enfermedad o desencadenar un desenlace mortal. El empleo de antibióticos en los pacientes sanos con una gastroenteritis no complicada es controvertido. Algunos estudios sugieren que la utilización de antibióticos en las fases iniciales de la enfermedad puede acortar la duración de los síntomas (en una media de 1,3 días) y el periodo de eliminación intestinal de los microorganismos. Los antibióticos se recomiendan en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre elevada o curso clínico grave, así como en niños inmunocomprometidos o con enfermedades subyacentes y en personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (p. ej., las embarazadas). Las infecciones extraintestinales (p. ej., la bacteriemia) también deben tratarse con antibióticos.

La mayor parte de los aislados de *Campylobacter* son sensibles a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y clindamicina (aunque para los últimos tres no hay datos de eficacia clínica, solo datos *in vitro*), y son resistentes a cefalosporinas, penicilinas y trimetoprima. Se ha descrito resistencia a tetraciclinas, macrólidos y, con mayor frecuencia, a fluoroquinolonas. La **resistencia a los antibióticos** en *C. jejuni* se ha convertido en un serio problema en todo el mundo. Ha aumentado la resistencia a macrólidos en áreas como Tailandia e Irlanda, mientras que se ha descrito resistencia a fluoroquinolonas en España y Hungría y en múltiples países en desarrollo, en más del 50% de las cepas de *Campylobacter* cultivadas. La resistencia a fluoroquinolonas sigue aumentando en EE.UU., y se relaciona con su uso veterinario y en productos alimentarios, además de su adquisición a través de viajeros. Los aislados de *Campylobacter* resistentes a eritromicina son poco habituales en EE.UU. y, por ello, la **azitromicina** es el fármaco de elección si es necesario tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos. Se debe determinar la sensibilidad a los fármacos en los pacientes que no responden al tratamiento o en cualquier paciente que presente infección invasiva o extraintestinal. La septicemia se trata con antibióticos parenterales, como meropenem o imipenem, con o sin un aminoglucósido. Las infecciones extraintestinales también se deben tratar con antibióticos. Respecto a la infección extraintestinal causada por *C. fetus,* se aconseja un tratamiento prolongado. Se han descrito aislados de *C. fetus* resistentes a eritromicina y a fluoroquinolonas, por lo que el tratamiento empírico de las infecciones graves por *C. fetus* debe evitar estos antibióticos hasta disponer de resultados de sensibilidad.

PRONÓSTICO

Aunque la gastroenteritis por *Campylobacter* suele ser un cuadro autolimitado, los niños inmunodeprimidos, incluidos los niños con SIDA, pueden sufrir un curso grave o prolongado. La septicemia en los recién nacidos y en los huéspedes inmunodeprimidos presenta un mal pronóstico, con una mortalidad estimada del 30-40%. El pronóstico posterior depende de las secuelas secundarias que puedan aparecer.

PREVENCIÓN

La mayor parte de la infecciones por *Campylobacter* en el ser humano son esporádicas y se adquieren a partir de animales infectados o de alimentos o agua contaminados. Entre las medidas dirigidas a disminuir el riesgo de transmisión, se incluyen cocinar por completo las carnes; evitar que se vuelvan a contaminar una vez cocinadas no empleando las mismas superficies, los mismos utensilios o los mismos recipientes para los alimentos cocinados y no cocinados; y evitar los productos lácteos no pasteurizados. Además, es importante asegurarse de que las fuentes de agua no se encuentran contaminadas y de que el agua se mantiene en recipientes limpios. Se debe evitar el contacto con animales infectados. No hace falta un aislamiento específico, y son suficientes las **precauciones habituales,** aunque, en un contexto clínico u hospitalario, se deben instaurar **medidas de aislamiento** en el caso de niños con incontinencia. Sin embargo, los niños que lleven pañales no deben acudir a la guardería hasta que haya desaparecido la diarrea. La lactancia materna parece reducir la enfermedad sintomática por *Campylobacter,* pero no disminuye la colonización.

Se han evaluado diversas pautas de inmunización con microorganismos vivos atenuados, vacunas de subunidades y vacunas completas de microorganismos muertos. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 230
Yersinia
Ericka V. Hayes

El género *Yersinia,* miembro de la familia Enterobacteriaceae, comprende más de 14 especies, 3 de las cuales son claros patógenos del ser humano. *Yersinia enterocolitica* es, con diferencia, la especie de *Yersinia* que con mayor frecuencia causa enfermedades en el ser humano y produce un cuadro de fiebre, dolor abdominal que puede remedar una apendicitis y diarrea. *Yersinia pseudotuberculosis* se asocia sobre todo a una linfadenitis mesentérica. *Yersinia pestis* es el agente causante de la **peste** y produce típicamente linfadenitis febril aguda (peste bubónica) y, con menor frecuencia, un cuadro de peste septicémica, neumónica, faríngea o meníngea. Otros microorganismos *Yersinia* son causas poco frecuentes de infecciones en el ser humano, y su identificación indica a menudo la existencia de inmunodeficiencia.

Yersinia es enzoótica y puede colonizar las mascotas. La infección del ser humano suele ser casual y la mayoría de las veces se debe al contacto con animales infectados o sus tejidos, tras la ingesta de carne, leche o agua contaminadas o, en el caso de *Y. pestis,* por la picadura de pulgas infectadas o inhalación de gotitas respiratorias (de humano, perro, gato). La asociación con enfermedades humanas es menos clara para *Yersinia frederiksenii, Yersinia intermedia, Yersinia kristensenii, Yersinia aldovae, Yersinia bercovieri, Yersinia mollarettii, Yersinia rohdei* y *Yersinia ruckeri.* Algunos aislados de *Yersinia* se replican a bajas temperaturas (1-4 °C) o sobreviven a altas temperaturas (50-60 °C). Así, la preparación y el almacenamiento corrientes de alimentos y los métodos de pasteurización habituales podrían no limitar el número de bacterias. La mayoría son sensibles a los agentes oxidantes.

230.1 *Yersinia enterocolitica*
Ericka V. Hayes

ETIOLOGÍA

Yersinia enterocolitica es un cocobacilo grande, gramnegativo, que presenta poca o ninguna bipolaridad tras su tinción con azul de metileno o carbol-fucsina. Fermenta la glucosa y la sacarosa, pero no la lactosa; es oxidasa-negativo y reduce el nitrato a nitrito. Estos anaerobios facultativos crecen bien en los medios de cultivo convencionales y son móviles a 22 °C, pero no a 37 °C. La temperatura de crecimiento óptima es de 25-28 °C; sin embargo, el microorganismo puede crecer a la temperatura del frigorífico. *Y. enterocolitica* comprende diversos serotipos patogénicos y no patogénicos. Tiene seis biotipos diferentes (1A, 1B y 2-5). *Y. enterocolitica* depende de otras bacterias para la captación de hierro, y las condiciones asociadas a **sobrecarga de hierro** aumentan el riesgo de infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. enterocolitica se transmite al ser humano a través de los alimentos, el agua, el contacto con animales y por medio de hemoderivados contaminados. La transmisión perinatal es posible. *Y. enterocolitica* parece tener una distribución mundial, pero es una causa poco frecuente de diarrea tropical. En

2014 la incidencia de la infección por *Y. enterocolitica,* confirmada por cultivo en EE.UU., fue de 0,28 por cada 100.000 personas (disminución del 52% respecto a la incidencia en 1996-1998). La infección puede ser más frecuente en el norte de Europa. La mayor parte de las infecciones se producen en niños menores de 5 años (incidencia: 1,6-1,9 por cada 100.000 personas), y la mayoría en los menores de 1 año. Se estima que *Y. enterocolitica* es responsable del 5% de las enfermedades secundarias a patógenos intestinales bacterianos importantes en niños menores de 5 años en EE.UU. Los casos son más frecuentes en los meses fríos y en varones.

Los reservorios naturales de *Y. enterocolitica* son cerdos, roedores, conejos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos; los **cerdos** son el principal reservorio animal. El contacto directo o indirecto con animales, incluidos mascotas, otros animales domesticados y animales salvajes, puede ser responsable de menos del 1% de los casos de enfermedad intestinal causada por *Y. enterocolitica.* Los cultivos y las técnicas de biología molecular han demostrado la presencia del microorganismo en múltiples alimentos y bebidas, como zumo de vegetales, leche pasteurizada, zanahorias y el agua. El consumo de agua o alimentos contaminados, especialmente carne de cerdo poco hecha, es la forma más frecuente de transmisión a los seres humanos. Una fuente de infecciones esporádicas por *Y. enterocolitica* son las **asaduras de cerdo** comestibles (menudillos, callos), un plato tradicional en el sureste de EE.UU., así como en Latinoamérica, con frecuencia consumido durante el invierno. La infección se suele dar en los niños pequeños de la familia por la contaminación de botellas y comida durante la preparación de las asaduras. En un estudio se observó que el 71% de las cepas aisladas en las infecciones del ser humano eran indistinguibles de las cepas aisladas de los cerdos. *Y. enterocolitica* representa un riesgo laboral para los carniceros.

Debido en parte a su capacidad de multiplicarse a temperaturas de refrigerador, *Y. enterocolitica* se transmite en ocasiones por la inyección intravenosa de líquidos contaminados, como los hemoderivados.

Los pacientes que padecen enfermedades que producen sobrecarga de hierro tienen más riesgo de presentar infecciones por *Yersinia.*

PATOGENIA

La vía de entrada más común de las infecciones por *Yersinia* es el aparato digestivo, donde puede producir úlceras en la mucosa del íleon, lesiones necróticas en las placas de Peyer y **linfadenitis mesentérica.** Si se produce septicemia, se encuentran lesiones supurativas en los órganos infectados. La infección puede desencadenar una **artritis reactiva** o un **eritema nudoso,** en particular en individuos positivos para HLA-B27.

Los rasgos de virulencia de los biotipos patogénicos (1B y 2-5) son codificados por genes cromosómicos y un plásmido de virulencia de 70 kb muy conservado (pYV/pCD). Los genes cromosómicos controlan la producción de enterotoxinas termoestables y el plásmido permite la penetración en la pared intestinal. Los mecanismos patogénicos fundamentales son la adherencia, la invasión y la producción de toxinas. Las bacterias invaden principalmente el epitelio intestinal en las placas de Peyer del íleon. Después de la invasión, la secreción de tipo III de tres proteínas antifagocitarias protege a *Yersinia* de la respuesta inmunitaria de los macrófagos locales. Desde las placas de Peyer, las bacterias pueden diseminarse y producir enfermedad local o sistémica. Parece que se requiere la movilidad para que *Y. enterocolitica* sea patogénica. Los serogrupos que causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano son el O:3, el O:8, el O:9 y el O:5,27. *Yersinia* no produce sideróforos y utiliza sideróforos análogos de otras bacterias o los depósitos de hierro quelados por el anfitrión para desarrollarse, lo que hace que las personas con sobrecarga de hierro, como los pacientes con hemocromatosis, talasemia o drepanocitosis, presenten un riesgo superior de contraer la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele presentarse como una enterocolitis con diarrea, fiebre y dolor abdominal. La enteritis aguda es más frecuente en los niños más pequeños, mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden sufrir un cuadro de linfadenitis mesentérica que puede simular una apendicitis. El periodo de incubación habitualmente es de 4-6 días tras la exposición (intervalo: 1-14 días). Las heces pueden ser acuosas o contener leucocitos o, en menos ocasiones, sangre macroscópica y moco. La duración de la diarrea suele ser mayor en *Y. enterocolitica* que en otras causas de gastroenteritis aguda, con un intervalo de 12-22 días, según varios estudios. Suele haber fiebre. Cabe destacar que en la presentación hay faringitis prominente en un 20% de los pacientes, lo que puede ayudar a diferenciar esta infección de otras causas de gastroenteritis. *Y. enterocolitica* se elimina con las heces durante 1-4 semanas. Los familiares que conviven con un paciente pueden ser colonizados de modo asintomático por el microorganismo. La septicemia por *Y. enterocolitica* es menos frecuente y suele observarse sobre todo en los lactantes más pequeños (menores de 3 meses) y en las personas inmunodeprimidas. La infección sistémica puede asociarse con la formación de abscesos hepáticos y esplénicos, osteomielitis, artritis séptica, meningitis, endocarditis y aneurismas micóticos. Con menos frecuencia, se asocia con faringitis exudativa, neumonía, empiema, absceso pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Entre las complicaciones reactivas, se incluyen eritema nudoso, artritis reactiva y, raras veces, uveítis. Estas manifestaciones pueden ser más frecuentes en poblaciones seleccionadas (Europa del norte), en asociación con el HLA-B27 y en mujeres.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico habitualmente se hace aislando el microorganismo, generalmente en las heces. *Y. enterocolitica* se cultiva fácilmente a partir de localizaciones normalmente estériles, pero requiere procedimientos especiales para el aislamiento a partir de las heces, donde otras bacterias podrían crecer en exceso. *Yersinia* tiene que cultivarse en agar selectivo (cefsulodina-irgasán-novobiocina [CIN]) a 25-28 °C para mejorar el rendimiento del cultivo. Si se sospecha un serogrupo 0:3, se tiene que usar agar MacConckey a 25-28 °C. También se dispone de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex. Muchos laboratorios no realizan de modo rutinario pruebas para detectar *Y. enterocolitica.* Los procedimientos dirigidos a este microorganismo se deben solicitar de manera específica. Una historia de contacto con posibles fuentes ambientales de *Yersinia,* junto con la detección de leucocitos fecales, son indicadores útiles de la necesidad de practicar pruebas en relación con *Y. enterocolitica.* El aislamiento de *Yersinia* en un coprocultivo debe acompañarse de pruebas que confirmen que el microorganismo aislado es un patógeno. Es posible hacer serodiagnóstico, pero su utilidad es limitada debido a la reactividad cruzada.

Diagnóstico diferencial

La presentación clínica es similar a otras formas de enterocolitis bacteriana. Entre las consideraciones más importantes se incluyen *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Clostridium difficile, Escherichia coli* enteroinvasivo, *Y. pseudotuberculosis* y, en ocasiones, enfermedad diarreica relacionada con *Vibrio.* También se deben considerar la amebiasis, la apendicitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diverticulitis y la colitis pseudomembranosa.

TRATAMIENTO

La enterocolitis en un paciente inmunocompetente es un cuadro autolimitado y no se obtiene beneficio alguno con un tratamiento antibiótico. Los pacientes con infección sistémica y los niños muy pequeños, en los que la septicemia es frecuente, deben ser tratados. Las cepas de *Yersinia* habitualmente son sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, aunque recientemente se han descrito cepas resistentes a quinolonas. *Y. enterocolitica* produce β-lactamasas, responsables de la resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación. El tratamiento empírico recomendado en los niños, por su actividad frente a la mayoría de las cepas y ser bien tolerado, es la combinación TMP-SMX para la **enterocolitis** (generalmente un ciclo de 5 días). En las **infecciones más graves,** como en los casos de bacteriemia, las cefalosporinas de tercera generación, asociadas o no a aminoglucósidos, han mostrado ser eficaces, y habitualmente se administra un ciclo de tratamiento de 3 semanas, con el posible cambio a tratamiento oral. Los pacientes en tratamiento con deferoxamina deben suspender la terapia quelante del hierro durante el tratamiento de las infecciones por *Y. enterocolitica,* especialmente ante casos de infecciones gastrointestinales (GI) complicadas o infecciones extraintestinales.

COMPLICACIONES

La infección por *Y. enterocolitica* se asocia con artritis reactiva, eritema nudoso, eritema multiforme, anemia hemolítica, trombocitopenia y diseminación sistémica de la infección. La septicemia es más frecuente en los niños más pequeños, y la artritis reactiva en los pacientes más mayores. La artritis parece estar mediada por inmunocomplejos, que se forman como consecuencia del mimetismo antigénico; no se aíslan microorganismos viables en las articulaciones afectadas.

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas deben concentrarse en la reducción del contacto con las fuentes ambientales de *Yersinia.* Se debe avisar a las familias del riesgo durante la preparación de las asaduras de cerdo, en especial si hay niños pequeños en el hogar. Las mayores posibilidades de éxito de reducir

las infecciones pasan por la rotura o la esterilización de la cadena desde los reservorios animales hasta el ser humano, y las técnicas que se deben aplicar han de adaptarse al tipo de reservorio presente en cada área geográfica. No se dispone de vacuna aprobada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

230.2 *Yersinia pseudotuberculosis*

Ericka V. Hayes

Yersinia pseudotuberculosis presenta una distribución mundial. La enfermedad por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la enfermedad por *Y. enterocolitica.* La forma de presentación más frecuente es una **linfadenitis mesentérica** que simula una apendicitis. *Y. pseudotuberculosis* también puede producir un cuadro similar al del síndrome de Kawasaki en alrededor del 8% de los casos.

ETIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un pequeño cocobacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo. Igual que *Y. enterocolitica,* fermenta la glucosa y no fermenta la lactosa; es oxidasa-negativo, produce catalasa y desdobla la urea, y comparte muchas características morfológicas y de cultivo. Se diferencia de *Y. enterocolitica* desde el punto de vista bioquímico por la actividad de la ornitina descarboxilasa; por la fermentación de sacarosa, sorbitol y celobiosa; y por otras pruebas, aunque pueden observarse algunas coincidencias entre ambas especies. La diferenciación entre las dos especies también se puede realizar mediante el antisuero frente a los antígenos somáticos O y valorando la sensibilidad a los fagos de *Yersinia.* Se han descrito secuencias de ADN que son específicas de las distintas subespecies de *Yersinia* y permiten la diferenciación directa por sondas y cebadores específicos de *Y. pestis, Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica. Y. pseudotuberculosis* se encuentra más emparentada filogenéticamente con *Y. pestis* que con *Y. enterocolitica.*

EPIDEMIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un microorganismo zoonótico, con reservorios en roedores salvajes, conejos, ciervos, animales de granja, diversas aves y animales domésticos como los gatos y los canarios. La transmisión al ser humano se realiza por medio del consumo de animales contaminados o por el contacto con ellos, o tras el contacto con una fuente ambiental contaminada por estos animales. Se han publicado evidencias directas de la transmisión de *Y. pseudotuberculosis* al ser humano por consumo de lechuga y zanahorias crudas. El microorganismo está distribuido en todo el mundo; sin embargo, las infecciones se notifican con más frecuencia en Europa, en niños varones y en invierno. Durante 1996-2014, FoodNet notificó 224 casos de infecciones secundarias a *Y. pseudotuberculosis* en EE.UU., con una incidencia media anual de 0,03 por cada 100.000 personas. En comparación con las infecciones por *Y. enterocolitica,* las infecciones producidas por *Y. pseudotuberculosis* tienen más probabilidad de ser invasivas y de producirse en adolescentes y adultos. Las enfermedades con sobrecarga de hierro, la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias y otras enfermedades debilitantes (como la cirrosis hepática) pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Y. pseudotuberculosis.*

PATOGENIA

Los signos característicos de la infección son la ulceración de la mucosa del colon y el íleon y la linfadenitis mesentérica. Pueden observarse granulomas epitelioides necrosantes en los ganglios linfáticos mesentéricos, aunque el apéndice con frecuencia se encuentra normal, tanto macroscópica como microscópicamente. Los ganglios mesentéricos a menudo constituyen la única fuente de aislamiento de los microorganismos. Los antígenos de *Y. pseudotuberculosis* se unen directamente a las moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II y originan **superantígenos,** que dan lugar al cuadro clínico similar al **síndrome de Kawasaki** producido por este microorganismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación clínica más frecuente es una **seudoapendicitis** y la adenitis mesentérica con dolor abdominal, hipersensibilidad en la fosa ilíaca derecha, fiebre y leucocitosis. Es poco común encontrar enterocolitis o diseminación extraintestinal. La infección extraintestinal producida por *Y. pseudotuberculosis* se asocia con sobrecarga de hierro, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica. Puede observarse afectación renal con nefritis tubulointersticial, azoemia, piuria y glucosuria. La infección por *Y. pseudotuberculosis* se puede manifestar como una enfermedad similar al síndrome de Kawasaki, con fiebre de 1-6 días de duración; lengua de fresa; eritema faríngeo; exantema escarlatiniforme; labios agrietados, rojos y tumefactos; conjuntivitis; piuria estéril; descamación periungueal y trombocitosis. Algunos de estos niños presentan alteraciones coronarias. Otras manifestaciones poco habituales son artritis séptica, hemorragia GI baja masiva, infección vascular protésica postaneurismática y encefalopatía aguda.

DIAGNÓSTICO

Puede emplearse la PCR del tejido afectado para identificar *Y. pseudotuberculosis;* el aislamiento por cultivo puede requerir más tiempo. *Y. pseudotuberculosis* suele aislarse a partir del cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos obtenidos durante la apendicectomía. La TC o la ecografía abdominal en los niños con fiebre de origen desconocido y dolor abdominal puede revelar un cuadro característico consistente en hiperplasia de los ganglios linfáticos mesentéricos y engrosamiento del íleon terminal, con o sin hallazgos peritoneales, como inflamación del apéndice y líquido periapendicular. Rara vez se recupera *Y. pseudotuberculosis* de las heces. Se dispone de procedimientos serológicos en laboratorios especializados.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con la apendicitis (con mayor frecuencia), la enfermedad inflamatoria intestinal y otras infecciones intraabdominales. El síndrome de Kawasaki, las infecciones por estafilococos o estreptococos, la leptospirosis, el síndrome de Stevens-Johnson y las colagenosis vasculares, entre las que se incluye la artritis reumatoide juvenil idiopática de comienzo agudo, pueden simular la enfermedad con un síndrome de fiebre prolongada y exantema. También hay que considerar la colitis por *C. difficile,* la meningitis, la encefalitis, las artropatías enteropáticas, la pancreatitis aguda, la sarcoidosis, el síndrome del *shock* tóxico, la fiebre tifoidea y la colitis ulcerosa.

TRATAMIENTO

La linfadenitis mesentérica no complicada causada por *Y. pseudotuberculosis* es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Hay pocos datos sobre el tratamiento óptimo y su duración. Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* generalmente se pueden tratar igual que las que produce *Y. enterocolitica.* Los casos de bacteriemia confirmados mediante cultivo deben tratarse con una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido, TMP-SMX, una fluoroquinolona o cloranfenicol.

COMPLICACIONES

Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios. Tras la infección, se puede desarrollar un eritema nudoso o una artritis reactiva. Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios con un cuadro que se manifiesta como síndrome de Kawasaki. Las complicaciones locales poco habituales de la enfermedad GI son perforación, obstrucción e invaginación.

PREVENCIÓN

La infección podría prevenirse evitando la exposición a los animales potencialmente infectados y mediante una correcta manipulación de los alimentos. El carácter esporádico de la enfermedad dificulta la aplicación de medidas preventivas dirigidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

230.3 Peste *(Yersinia pestis)*

Ericka V. Hayes

ETIOLOGÍA

Yersinia pestis es un cocobacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, pleomorfo, inmóvil y no formador de esporas. Es un agente potencial de bioterrorismo. Evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis* mediante la adquisición de cambios cromosómicos y factores asociados a plásmidos, que son esenciales para la virulencia y para sobrevivir en los huéspedes mamíferos y en las pulgas. *Y. pestis* comparte las características tincionales bipolares de *Y. pseudotuberculosis* y puede diferenciarse por medio de reacciones bioquímicas, serología, sensibilidad a ciertos fagos y ciertas técnicas moleculares. *Y. pestis* aparece en tres biovariedades: Antigua (África), Medievalis (Asia central) y Orientalis (diseminada ampliamente).

EPIDEMIOLOGÍA

La peste es una enfermedad endémica en al menos 24 países. Se notifican alrededor de 3.000 casos anuales en todo el mundo, con unas 100-200 muertes. La peste es infrecuente en EE.UU. (0-40 casos/año); la mayoría de estos casos se producen al oeste de una línea trazada desde la parte oriental de Texas hasta la parte oriental de Montana, con el 80% de los casos confinados a California, Nuevo México, Arizona y Colorado. En 2015 hubo un brote de 11 casos (con 3 muertes) en 4 meses, relacionados con la exposición en el Yosemite National Park, en las montañas de Sierra Nevada, en California. La forma epidémica de la enfermedad mató a alrededor del 25% de la población de Europa durante la Edad Media en una de las varias epidemias y pandemias que se produjeron. La epidemiología de la peste **epidémica** implica la extensión de la infección a partir de los reservorios zoonóticos a las ratas urbanas, *Rattus ratus* y *Rattus norvegicus,* y de las pulgas de estas ratas al ser humano. Ya no se producen epidemias. Se supone que la presión selectiva ejercida por las pandemias de peste en la Europa medieval ha producido un aumento de una mutación por deleción en el gen que codifica CCR5 (CCR5-Δ32). La mayor frecuencia de esta mutación en las poblaciones europeas dota a alrededor del 10% de los descendientes europeos de resistencia relativa a la adquisición de VIH-1.

El modo de transmisión más común de *Y. pestis* al ser humano es a través de la **picadura de pulgas.** Históricamente, se pensaba que la mayor parte de las infecciones en humanos habían sido producidas por picaduras de pulgas que adquirieron la infección alimentándose de ratas urbanas infectadas. Con menor frecuencia, la infección es causada por el contacto con fluidos o tejidos corporales infectados o por la inhalación de las secreciones respiratorias de los animales infectados. Actualmente, la mayor parte de los casos de peste secundarios al contacto directo con animales o a la inhalación de secreciones de animales se relacionan con los **gatos** o **perros** domésticos. Puede producirse la transmisión directa entre seres humanos por la inhalación de gotitas, aunque es muy poco probable. También se ha descrito la transmisión de *Y. pestis* en el laboratorio. La **peste selvática** puede existir como una infección enzoótica estable o como una enfermedad epizoótica con una elevada mortalidad en los huéspedes. Las ardillas terrestres, las ardillas arbóreas, los perros de las praderas, las ratas, los ratones, los linces, los gatos, los conejos y las ardillas listadas pueden infectarse. La transmisión entre animales se realiza, por lo general, a través de las picaduras de las pulgas o por la ingesta de tejidos contaminados. *Xenopsylla cheopis* es la pulga que se asocia con más frecuencia a la transmisión al ser humano, pero se ha demostrado que más de 30 especies de pulgas podrían ser vectores, y *Pulex irritans,* la pulga humana, puede transmitir la peste, además de haber sido un vector destacado en algunas epidemias históricas. Ambos sexos se ven afectados de forma similar por la peste, y la transmisión es más frecuente en las regiones y las estaciones más frías, debido probablemente a los efectos de la temperatura en las infecciones por *Y. pestis* en las pulgas vectores.

PATOGENIA

En la forma más frecuente de la peste, las pulgas infectadas regurgitan los microorganismos sobre la piel del paciente en sus intentos por alimentarse. *Y. pestis* pasa por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replica, y produce la peste bubónica. Si no se instaura un tratamiento específico precoz, puede dar lugar a una bacteriemia, que se traduce en la aparición de lesiones hemorrágicas, necróticas y purulentas en gran cantidad de órganos. Para que la virulencia sea completa, se requieren genes cromosómicos y plasmídicos. La peste neumónica puede ser secundaria a bacteriemia, o puede ser primaria tras la inhalación de material infectado. El microorganismo es altamente transmisible a partir de las personas con peste neumónica y de los gatos domésticos con infección neumónica. La elevada capacidad de contagio y la alta morbimortalidad han impulsado los intentos por emplear *Y. pestis* como arma biológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Y. pestis* puede manifestarse bajo la apariencia de diversos síndromes clínicos, y en ocasiones puede ser subclínica. Las tres formas de presentación principales de la peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La **peste bubónica** es la forma más frecuente (el 80-90% de los casos en EE.UU.). En los 2-8 días posteriores a la picadura de una pulga, se desarrolla linfadenitis en los ganglios linfáticos más próximos al sitio de inoculación, incluidos los ganglios de las regiones inguinal (la más común), axilar o cervical. Estos bubones destacan por su hiperestesia. Es frecuente encontrar fiebre, escalofríos, debilidad, postración, cefalea y desarrollo de septicemia. La piel podría mostrar las picaduras de los insectos o las marcas de rascado. Se puede producir púrpura y gangrena de las extremidades como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada (CID). Estas lesiones pueden ser el origen del nombre *muerte negra.* La peste no tratada culmina en la muerte de hasta un 50% de los pacientes sintomáticos a los 2-4 días del comienzo de los síntomas.

De modo ocasional, *Y. pestis* establece una infección sistémica e induce los síntomas sistémicos observados en la peste bubónica, pero sin originar bubones **(peste septicémica primaria).** Debido al retraso en el diagnóstico, ocasionado por la ausencia de bubones, la peste septicémica posee una mortalidad más elevada que la bubónica. En algunas áreas, la peste septicémica sin bubones puede suponer un 25% de todos los casos.

La **peste neumónica** es la forma menos frecuente, pero la más peligrosa y con mayor tasa de mortalidad. Puede producirse tras la diseminación hematógena de *Y. pestis* o, más raramente, tras la inhalación del microorganismo a partir de un paciente o de un animal con peste neumónica (peste neumónica primaria); o, potencialmente, tras un ataque biológico. Se caracteriza por una neumonía grave con fiebre elevada, disnea y hemoptisis.

La peste puede cursar con meningitis, amigdalitis o gastroenteritis. La meningitis suele presentarse como una complicación tardía tras un tratamiento inadecuado. La amigdalitis y la gastroenteritis pueden aparecer en presencia o ausencia de bubones o de linfadenopatías.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar peste en todo paciente febril que haya estado expuesto a animales pequeños de áreas endémicas. De este modo, ante un paciente con una linfadenopatía dolorosa, fiebre y postración que haya estado potencialmente expuesto a pulgas o roedores en el oeste de EE.UU., debe sospecharse la peste bubónica. Un antecedente de acampada o la presencia de picaduras de pulgas deben aumentar el índice de sospecha.

Y. pestis se transmite con facilidad al ser humano mediante ciertas manipulaciones de rutina, por lo que es obligatorio notificar con claridad al laboratorio si se remite una muestra sospechosa de contener la bacteria. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo o en la visualización directa empleando las tinciones de Gram, Giemsa o Wayson sobre el material aspirado de los ganglios linfáticos, la sangre, el esputo o los exudados. También se puede usar la tinción con anticuerpos fluorescentes sobre estas muestras. *Y. pestis* crece despacio en las condiciones de cultivo empleadas de rutina en muchos laboratorios clínicos. Es importante destacar que algunos sistemas de identificación de hemocultivo automatizados pueden no identificar *Y. pestis*. También hay una prueba antigénica rápida para la detección del antígeno F1 de *Y. pestis* en muestras de esputo y suero. Los aislados sospechosos de *Y. pestis* deben ser remitidos a los laboratorios de referencia para su confirmación en contenedores especiales. Los casos de peste deben ser declarados inmediatamente a los departamentos de sanidad local y estatal, así como a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Se dispone también de pruebas serológicas.

Diagnóstico diferencial

La tinción de Gram de *Y. pestis* puede confundirse con la de *Enterobacter agglomerans.* Las formas leves y subagudas de la peste bubónica pueden ser confundidas con otras enfermedades causantes de linfadenitis localizada o linfadenopatía, como la tularemia y la adenitis por arañazo de gato. La peste septicémica puede ser indistinguible de otras formas de septicemia bacteriana fulminante.

Las manifestaciones pulmonares de la peste son similares a las del carbunco, la fiebre Q y la tularemia. Todos estos agentes pueden usarse como elementos de **bioterrorismo** y de **guerra biológica.** Por tanto, la presentación de un caso sospechoso y, sobre todo, la de un grupo de casos deben notificarse de inmediato. Se puede encontrar información adicional sobre este aspecto de la peste y los procedimientos pertinentes en la página http://www.bt.cdc.gov/agent/plague/.

TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se sospeche la peste bubónica deben permanecer en **aislamiento contra gotitas** hasta que se haya descartado neumonía, los cultivos de esputo sean negativos y se haya administrado tratamiento antibiótico durante 48 horas. El tratamiento de elección de la peste bubónica ha sido la **estreptomicina** (30 mg/kg/día, máximo 2 g/día, divididos cada 12 horas, por vía intramuscular [i.m.], durante 10 días). La estreptomicina administrada por vía intramuscular resulta inapropiada en los casos de septicemia, ya que la absorción del fármaco a partir de los músculos puede ser imprevisible cuando la perfusión es escasa. Además, la reducida penetración de la estreptomicina en el sistema nervioso central la convierte en un fármaco poco apropiado para el tratamiento de la meningitis. Por otra parte, la estreptomicina podría no estar disponible de modo amplio e inmediato. Se ha demostrado que la **gentamicina** (niños: 7,5 mg/kg i.m. o i.v. divididos cada 8 horas; adultos: 5 mg/kg i.m. o por vía intravenosa [i.v.] una vez al día) es tan eficaz como la estreptomicina; en pacientes con abscesos, puede

ser necesario usar un fármaco adicional además del aminoglucósido, debido a la mala penetración en los abscesos. Los tratamientos alternativos son la **doxiciclina** (en niños que pesan menos de 45 kg, 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis cada 12 horas i.v., máximo 200 mg/día; no recomendada para niños menores de 8 años de edad; en niños que pesan 45 kg o más, 100 mg cada 12 horas por vía oral), el **ciprofloxacino** (30 mg/kg/día divididos cada 12 horas, máximo 400 mg cada 12 horas, i.v.) y el **cloranfenicol** (100 mg/kg/día divididos cada 6 horas i.v. en niños mayores de 2 años; dosis máxima 4 g/día; no disponible en todas partes en EE.UU.). La meningitis suele tratarse con cloranfenicol o una fluoroquinolona. La resistencia a estos fármacos y las recidivas son poco frecuentes. *Y. pestis* es sensible *in vitro* a las **fluoroquinolonas,** que son un tratamiento eficaz contra la peste experimental en animales. Asimismo, es sensible a la penicilina *in vitro,* pero la penicilina resulta ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en el ser humano. Los casos leves en los niños mayores de 8 años pueden tratarse con cloranfenicol o tetraciclinas orales. La mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento. La duración habitual del tratamiento es de 10-14 días, con cambio a la vía oral a los 2 días de la defervescencia y la mejoría clínica. Puede ser necesario drenar los bubones. En ese caso, el material es infeccioso y se deben tomar medidas de precaución.

Se debe administrar **profilaxis postexposición** a los contactos cercanos de los pacientes con peste neumónica. La profilaxis antibiótica se recomienda en los primeros 7 días tras la exposición en las personas con contacto directo con un paciente que tiene peste neumónica o en las expuestas a un aerosol accidental o de origen terrorista. Entre las pautas recomendadas en niños mayores de 8 años se incluye la doxiciclina o el ciprofloxacino; en los menores de 8 años existe la opción de usar doxiciclina, cloranfenicol y ciprofloxacino en un ciclo de 7 días a las dosis descritas anteriormente. Los contactos cercanos de los pacientes con peste bubónica no complicada no necesitan recibir profilaxis. *Y. pestis* es un agente potencial de bioterrorismo que puede requerir profilaxis de ataque con múltiples víctimas.

PREVENCIÓN

El mejor método de prevención de la enfermedad consiste en evitar la exposición a las pulgas y los animales infectados. En EE.UU., se requiere un cuidado especial en ambientes donde habiten roedores que sean reservorios de *Y. pestis* y sus ectoparásitos. Se debe aislar a los pacientes con peste y síntomas pulmonares, y los materiales infectados deben ser manipulados con una precaución extrema. Actualmente no está autorizada ninguna vacuna para *Y. pestis.* Se están realizando ensayos para el desarrollo de vacunas, y las vacunas de subunidades recombinantes basadas en los antígenos rF1 y rV parecen ser las más prometedoras. La utilización de cebos que contienen vacunas vivas para la inmunización oral de animales salvajes puede ser una alternativa útil para el control de las epidemias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 231

Aeromonas y Plesiomonas

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

Aeromonas y *Plesiomonas* son bacilos gramnegativos entre los que se incluyen especies que pueden causar enteritis y, con menor frecuencia, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos y enfermedad invasiva. Son microorganismos habituales en las aguas dulces y salobres, y colonizan a los animales y las plantas en estos entornos.

231.1 *Aeromonas*

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

ETIOLOGÍA

Aeromonas es un miembro de la familia Aeromonadaceae e incluye dos grupos mayores de aislados: los microorganismos no móviles *psicrófilos* que infectan animales de sangre fría, generalmente peces, y los microorganismos móviles *mesófilos* que infectan a humanos y a otros animales de sangre caliente. Las especies de *Aeromonas* son bacilos gramnegativos, oxidasa- y catalasa-positivos y facultativamente anaerobios que fermentan la glucosa. *Aeromonas* es un género diverso con una taxonomía compleja y diferenciación en especies debido a la elevada variabilidad nucleótida, por lo que ha sufrido múltiples reclasificaciones de especies y taxones en los últimos años. Se reconocen 11 como patógenos humanos clínicamente significativos. *Aeromonas hydrophila, Aeromonas veronii* biotipo sobria y *Aeromonas caviae* son las especies asociadas con mayor frecuencia con infección humana. *Aeromonas dhakensis,* aislada inicialmente en niños en Dhaka (Bangladesh) y clasificada como subespecie de *A. hydrophila,* ha sido reconocida como una especie diferente y una causa importante de infección en humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos *Aeromonas* se encuentran en las aguas dulces y salobres, como ríos y corrientes, aguas de pozo, agua para consumo (tanto tratada como embotellada) y aguas residuales. Se detectan con frecuencia en fuentes acuáticas durante los meses cálidos, cuando pueden alcanzar grandes densidades de población. La prevalencia de la infección en el ser humano puede mostrar también estacionalidad, dependiendo de las condiciones locales. Por ejemplo, se aísla *Aeromonas* con una frecuencia cada vez mayor de mayo a octubre en el hemisferio norte. Algunas especies pueden resistir la cloración del agua y mostrar tolerancia a una elevada concentración salina. Se ha aislado *Aeromonas* de carnes, leche, mariscos, algas marinas y verduras consumidas por el ser humano. En humanos se da la colonización asintomática, y es más frecuente entre los habitantes de regiones tropicales. La mayoría de las infecciones humanas por *Aeromonas* se asocian con exposición a agua contaminada, pero también se puede contraer la infección por otras vías, como la ingesta de comida contaminada. Una revisión sistemática de los casos de diarrea del viajero en todo el mundo atribuyó a *Aeromonas* el 0,8-3,3% de las infecciones, y las mayores frecuencias se dieron en personas que viajaron al sudeste asiático y a África. Un estudio realizado en Bangladesh con más de 56.000 muestras de heces de pacientes con diarrea detectó que aproximadamente un 25% eran de etiología bacteriana, de las cuales el 13% eran *Aeromonas.* En diversos sitios de desastres naturales también se han contraído infecciones por *Aeromonas.* Después del tsunami de Tailandia de 2004, *Aeromonas* fue la causa principal de infección de la piel y los tejidos blandos entre los supervivientes.

PATOGENIA

Los datos clínicos y epidemiológicos parecen apoyar que los microorganismos *Aeromonas* son patógenos **intestinales,** aunque esto no se acepta de forma universal. Los motivos de incertidumbre son la ausencia de brotes con aislados diferentes desde el punto de vista de las colonias, la infrecuente transmisión directa entre personas, la ausencia de un modelo animal sólido y la superposición de la prevalencia en individuos sintomáticos y asintomáticos. Además, hay datos conflictivos cuando se compara el modelo humano con las características de los brotes sospechosos de enteritis por *Aeromonas,* lo que complica más aún la interpretación.

Los aislados de *Aeromonas* poseen una variedad de factores de virulencia potenciales, como flagelos polares constitutivos y laterales inducibles, fimbrias, proteínas de la membrana externa, endotoxina (lipopolisacárido), cápsulas, enzimas hidrolíticas extracelulares, enterotoxinas, hemolisinas y múltiples sistemas de secreción. Queda por aclarar el mecanismo de muchos de estos factores en la patogenicidad en humanos. Los flagelos polares proporcionan la motilidad en medios líquidos, y los flagelos laterales pueden actuar como adhesinas. Hay diversas hemolisinas y enterotoxinas termolábiles y termoestables. La enterotoxina citotóxica de *Aeromonas* **(Act/aerolisina)** es segregada por un sistema de secreción de tipo II y es capaz de lisar hematíes, inhibir la fagocitosis e inducir citotoxicidad en células eucariotas. *Aeromonas* tiene también un sistema de secreción de tipo III con una proteína efectora que produce la reorganización de la actina y la apoptosis *in vitro.* En un aislado clínico se ha identificado un sistema de secreción de tipo VI que funciona como una cola de fago, con actividad antimicrobiana.

Aeromonas sobria es la más enterotóxica entre los aislados clínicos, y en el 89% de los aislados se encuentra una actividad citotóxica con efectos citopáticos e intracelulares. Algunas cepas producen toxina Shiga. Algunas especies clínicamente importantes también llevan toxina similar a la del cólera **(toxina Asao).** *Aeromonas* tiene serina proteasas que pueden producir una cascada de mediadores inflamatorios que causan una fuga vascular, y estudios *in vitro* muestran inducción de la apoptosis en macrófagos murinos por aislados humanos de *Aeromonas.* Hay pocos datos sobre las moléculas

detectoras de quórum, que coordinan la expresión de genes según la densidad local, y pueden estar implicadas en la producción de biopelículas y el control de las poblaciones.

El suero humano, por lo general, promueve la fagocitosis y la destrucción intracelular de *Aeromonas.* La ausencia de esta acción sérica se ha asociado con un mal pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aeromonas puede colonizar asintomáticamente o causar enfermedad, como enteritis, infección focal invasiva y septicemia. Aunque los individuos con inmunidad aparentemente normal pueden presentar cualquiera de estas manifestaciones, la enfermedad invasiva es más común en las personas inmunodeprimidas.

Enteritis

La manifestación clínica más frecuente de infección por *Aeromonas* es una enteritis, que se produce principalmente en niños menores de 3 años. *Aeromonas* es la tercera o cuarta causa más frecuente de **diarrea bacteriana** en la infancia y se ha aislado en el 2-10% de los pacientes con diarrea y en el 1-5% de los controles asintomáticos. Un estudio mostró el aislamiento a partir de neonatos hospitalizados con diarrea, con tasas del 0-19%, dependiendo de la estación. El aislamiento a partir de las heces humanas también varía geográficamente, dependiendo de los hábitos alimentarios, el nivel de saneamiento, la demografía, las prácticas de acuacultura y de granja y los métodos de laboratorio usados para el aislamiento. La diarrea por *Aeromonas* suele ser acuosa y autolimitada, aunque también se ha descrito un síndrome disenteriforme con sangre y moco en las heces. En los niños son comunes la fiebre, el dolor abdominal y los vómitos. La enteritis causada por *A. hydrophila* y *A. sobria* tiende a ser aguda y autolimitada, mientras que el 30% de los pacientes con enteritis por *A. caviae* tiene diarrea crónica o intermitente que puede durar de 4 a 6 semanas. *A. sobria* y *A. caviae* se asocian más frecuentemente con diarrea del viajero. Entre las complicaciones de la enteritis por *Aeromonas,* se incluyen la invaginación, la insuficiencia ponderal, el síndrome hemolítico-urémico, la bacteriemia y la colitis crónica postinfecciosa. La infección por *Aeromonas* puede presentarse como colitis aguda segmentaria o imitar la enfermedad inflamatoria intestinal o la colitis isquémica.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos constituyen la segunda forma de presentación más común de la infección por *Aeromonas.* Entre los factores predisponentes, se incluyen un traumatismo local y exposición a agua dulce contaminada. Se han descrito infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* después de mordeduras de diferentes animales, como caimán, tigre, oso y serpientes, y de picaduras de garrapatas. Estas infecciones se han descrito también después de lesiones deportivas y del tratamiento medicinal con sanguijuelas. Actualmente se recomienda la profilaxis con antibióticos cuando se utilice tratamiento medicinal con sanguijuelas, debido a la presencia de *A. hydrophila* en el tubo digestivo de las sanguijuelas, donde contribuyen a la destrucción de los hematíes ingeridos. El espectro de infecciones de la piel y de los tejidos blandos es amplio y va de un nódulo cutáneo localizado a fascitis necrosante, mionecrosis y gangrena gaseosa potencialmente mortales. La mayoría de las veces, las infecciones de tejidos blandos se encuentran en las extremidades; con frecuencia son polimicrobianas y son tres veces más probables en hombres que en mujeres. La **celulitis** por *Aeromonas,* la manifestación cutánea más frecuente, se manifiesta clínicamente igual que la celulitis por cualquier otro patógeno bacteriano, pero debe sospecharse en heridas después de un contacto con una fuente acuática, especialmente durante el verano.

Septicemia

La septicemia por *Aeromonas* es la tercera forma de presentación más frecuente de la infección y se asocia con una mortalidad del 27-73%, con una mayor incidencia en verano o durante la estación húmeda en los trópicos. Los pacientes, a menudo, acuden con fiebre y síntomas gastrointestinales (GI), como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Un 2-4% de los pacientes pueden presentar lesiones tipo ectima gangrenoso. *Aeromonas* puede ser el único microorganismo aislado o puede formar parte de una enfermedad bacteriémica polimicrobiana. La mayoría de los casos (aproximadamente un 80%) se dan en adultos inmunocomprometidos o con patología hepatobiliar, y en niños en los que la fuente de la infección es probablemente *Aeromonas* en el tubo digestivo. Con menor frecuencia, la bacteriemia puede ser secundaria a mionecrosis relacionada con traumatismo o con quemaduras infectadas. En estos pacientes, la mortalidad suele ser más alta que en aquellos con bacteriemia primaria por el traumatismo de base. Rara vez, la bacteriemia por *Aeromonas* se da en adultos por otra parte sanos expuestos a agua dulce.

Otras infecciones

Aeromonas es una causa infrecuente de infecciones GI, como gastroenteritis necrosante, peritonitis, colecistitis, apendicitis y formación de abscesos hepáticos y pancreáticos; infecciones cardiovasculares, como endocarditis y embolia séptica; e infecciones pulmonares, como traqueobronquitis, neumonía, empiema y formación de abscesos pulmonares. *Aeromonas* también se asocia a infecciones osteomusculares, como osteomielitis, artritis piógena, piomiositis y fascitis necrosante, además de infecciones oculares, como endoftalmitis, queratitis y celulitis orbitaria, y otorrinolaringológicas, como otitis media y epiglotitis. Otras infecciones, menos frecuentes, son meningitis, infecciones urinarias, enfermedad inflamatoria pélvica, linfadenitis, foliculitis asociada al uso de *jacuzzi* e infecciones de heridas quirúrgicas. *Aeromonas* se asocia con traqueobronquitis y neumonía por aspiración después de un casi ahogamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por el aislamiento por cultivo de *Aeromonas.* El microorganismo crece generalmente en medios convencionales cuando el material de origen es normalmente estéril. El aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de sitios no estériles es más difícil. A menudo no se identifica *Aeromonas* con los protocolos de laboratorio habituales para el estudio de muestras de heces. Si se sospecha *Aeromonas,* los resultados serán mayores si se informa de ello al laboratorio antes del estudio, porque puede ser útil enriquecer de un día para otro en agua alcalina con peptona y cultivar en agar selectivo. La mayoría de las cepas (aproximadamente un 90%) produce β-hemólisis en agar sangre. Las cepas fermentadoras de lactosa de *Aeromonas* pueden no identificarse si el laboratorio clínico no lleva a cabo de modo habitual la prueba de la oxidasa en los fermentadores de lactosa aislados en agar MacConkey. Las aeromonas son resistentes al agente vibrostático 0129; pero la diferenciación entre *Aeromonas* y especies de *Vibrio* y la identificación de las especies y subespecies de *Aeromonas* no es fiable usando las pruebas bioquímicas, en particular cuando se usan sistemas de identificación comerciales. De forma similar, la clasificación de cepas de *Aeromonas* a nivel especie y subespecie es difícil de conseguir secuenciando regiones del gen 16S ARNr. La secuenciación de los genes *housekeeping* (constitutivos), como *gyr*B y *rpo*D, y la secuenciación multilocus, son muy precisos para la identificación de especie, pero llevan tiempo y trabajo, y son costosas. Cada vez más a menudo, los laboratorios usan desorción/ionización láser asistida por matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para identificar rápidamente los microorganismos, ya que este método es preciso para *Aeromonas* como género y para la mayoría de las especies clínicamente importantes.

TRATAMIENTO

La **enteritis** por *Aeromonas* suele ser autolimitada y puede no estar indicado un tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, datos de algunos estudios sugieren que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso de la enfermedad. Es razonable considerar el tratamiento antimicrobiano en los pacientes con diarrea prolongada, enfermedad disenteriforme o afecciones de base, como la enfermedad hepatobiliar o el estado de inmunodepresión. La sensibilidad a antibióticos varía de unas especies a otras y también geográficamente. Por tanto, es importante hacer pruebas de sensibilidad. Las β-lactamasas de clase B, C y D cromosómicamente mediadas se encuentran en la mayoría de las especies y pueden ser difíciles de identificar, ya que muchas son inducibles. Incluyen las metalo- y AmpC β-lactamasas, que pueden provocar fracaso terapéutico si se usan carbapenémicos o cefalosporinas de tercera generación como monoterapia en infecciones con alta carga de microorganismos. Hay una resistencia casi uniforme a la penicilina. La **septicemia** debe tratarse con una cefalosporina de cuarta generación (p. ej., cefepima) o ciprofloxacino, con o sin un aminoglucósido, aunque el tratamiento específico debe ser guiado por los resultados de sensibilidad. Otra opción, en infecciones menos graves, sería trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Faltan recomendaciones basadas en la evidencia respecto a la duración del tratamiento, por lo que este suele estar guiado por la respuesta clínica. En general, la diarrea se trata durante 3 días, las infecciones de heridas durante 7-10 días y la bacteriemia durante 14-21 días, dependiendo de la respuesta clínica y de las características del huésped.

PREVENCIÓN

Reducir el contacto con agua dulce y salobre ambiental contaminada y con alimentos contaminados disminuye probablemente el riesgo de infecciones por *Aeromonas.* Algunas proteínas de la membrana son muy inmunogénicas y han sido antígenos candidatos para el desarrollo preclínico de vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

231.2 *Plesiomonas shigelloides*

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

ETIOLOGÍA

Plesiomonas shigelloides es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, asporogénico, que fermenta la glucosa. Es catalasa-, oxidasa- e indolasa-positivo; y es móvil, con flagelos polares.

Dentro de las cepas de *P. shigelloides* se ha reconocido un alto nivel de diversidad genética, lo que refleja la frecuencia de recombinación homóloga.

EPIDEMIOLOGÍA

P. shigelloides es ubicua en agua dulce y, como tolera una salinidad de hasta el 4%, puede encontrarse en el agua estuarina o salobre, así como en los animales que habitan estos ecosistemas, incluidos peces, marisco, crustáceos, mamíferos marinos, anfibios, reptiles y otros vertebrados. *P. shigelloides* se ha aislado de animales muertos previamente sanos (colonizados), incluidos gatos. Puede causar tanto infecciones esporádicas como brotes en un amplio rango de animales. Como microorganismo mesófilo, con una temperatura óptima de crecimiento de 35-39 °C, *P. shigelloides* se ha encontrado con mayor frecuencia en aguas tropicales o durante los meses más cálidos, aunque cada vez hay más informes sobre el aislamiento de esta bacteria en el agua superficial de climas más fríos. De forma similar, la mayoría de los casos de infección ocurren durante los meses cálidos del año. *P. shigelloides* no es un comensal habitual en el tubo digestivo humano, y la infección en el ser humano es consecuencia del consumo de agua contaminada o de mariscos crudos, o posiblemente del contacto con animales colonizados. Se ha descrito una frecuencia de aislamiento de *P. shigelloides* en heces diarreicas en estas circunstancias del 2 a más del 10%. La infección mixta con *Salmonella, Aeromonas,* rotavirus u otros patógenos entéricos puede darse casi en un tercio de los pacientes. La mayoría de los pacientes sintomáticos en Norteamérica tiene una exposición conocida a agua o marisco potencialmente contaminados (especialmente ostras), o ha viajado al extranjero. Se ha asociado *P. shigelloides* con el 1,2-5,4% de las diarreas del viajero, más frecuentemente con los viajes al sur o sureste de Asia. Otros factores de riesgo son la inmunosupresión (en particular la infección por VIH), las discrasias sanguíneas (incluida la anemia de células falciformes) y la edad joven. Las tasas más elevadas de enteritis por *Plesiomonas* se dan en niños menores de 2 años. Aunque *P. shigelloides* tiene una distribución mundial, la incidencia de enteritis tiene una variabilidad geográfica inexplicable que puede estar relacionada con las temperaturas del agua y con la falta de saneamiento e higiene.

PATOGENIA

Los datos epidemiológicos y microbiológicos a partir de una serie de brotes de origen alimentario indican que *P. shigelloides* es un **enteropatógeno.** Sin embargo, no se ha confirmado la capacidad patogénica de *P. shigelloides* cuando se ha alimentado a voluntarios con este microorganismo, y se ha aislado con una baja frecuencia en heces de individuos sanos. No se conoce el mecanismo de la enteritis, pero se han descrito factores de virulencia potenciales como la toxina similar a la del cólera *(cholera-like),* las enterotoxinas termoestables y el lipopolisacárido. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* segregan una β-hemolisina, probablemente un factor de virulencia importante. Los estudios *in vitro* muestran que los aislados de *P. shigelloides* pueden invadir e inducir apoptosis en células de origen entérico y tienen capacidad de modulación de las defensas del huésped por medio de la inhibición de catepsinas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en el ser humano generalmente comienza 24-48 horas después del contacto con el microorganismo, aunque se han producido casos 4 días después de la exposición. La diarrea se puede dar en cualquier grupo de edad, incluidos los neonatos; es comúnmente secretora y con menor frecuencia se manifiesta como disentería invasiva. La enteritis secretora se suele presentar como una enfermedad autolimitada con diarrea acuosa y dolor abdominal, pero en un 13% de los casos la diarrea puede durar más de 2 semanas. La deshidratación, la hipopotasemia y la peritonitis son complicaciones poco habituales. Sin embargo, se han descrito casos de presentación similar al cólera, con diarrea secretora grave. La frecuencia de la presentación secretora o disentérica parece agruparse según el brote individual, lo que sugiere que las poblaciones humanas o las poblaciones bacterianas implicadas se asocian con su tipo particular de presentación. La **disentería** se presenta con sangre macroscópica y/o moco en las heces, dolor abdominal notable y vómitos, con fiebre en los casos graves. Se han descrito casos mortales entre los casos graves de disentería por *Plesiomonas,* aunque, en la mayoría de estos casos, no está bien definido el papel exacto de *P. shigelloides.*

Las infecciones extraintestinales, generalmente bacteriemia, son infrecuentes y, por lo general, se producen en pacientes con afecciones subyacentes, como inmunodeficiencia. Aproximadamente un 90% de los casos son monomicrobianos, y en casi la mitad *P. shigelloides* se aísla en sitios diferentes a la sangre. Rara vez se ha documentado bacteriemia que acompaña a la enteritis en niños en principio aparentemente normales. La septicemia también puede ser resultado de la ingesta de agua o marisco contaminados y tiene una mortalidad elevada en adultos. Otras manifestaciones extraintestinales son neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, artritis reactiva, abscesos e infecciones focales del tubo digestivo o el aparato reproductor. Casi un tercio de las bacteriemias se dan en neonatos que presentan septicemia de inicio temprano y meningitis que, aunque son poco frecuentes, comprenden la mayoría de los casos descritos de meningitis por *P. shigelloides* y tienen una mortalidad muy elevada (80%). En varios casos de enfermedad neonatal, también se ha aislado *Plesiomonas* en las heces maternas, lo que sugiere una transmisión vertical intraparto. En comparación con *Aeromonas* y las especies de *Vibrio,* las heridas traumáticas en entornos acuáticos contienen con menos frecuencia *P. shigelloides.*

DIAGNÓSTICO

P. shigelloides es un microorganismo que no fermenta la lactosa y crece bien en los medios entéricos tradicionales, con un crecimiento óptimo a 30 °C, aunque se pueden necesitar técnicas selectivas para aislar el microorganismo de cultivos mixtos y diferenciar *P. shigelloides* de especies de *Shigella.* Si se necesita enriquecer, se puede usar agua de peptona alcalina o medio caldo bilis-peptona. Muchas cepas dan reacción cruzada con *Shigella* en el estudio serológico, aunque se pueden diferenciar fácilmente por ser microorganismos oxidasa-positivos. *P. shigelloides* tiene un perfil bioquímico único y, generalmente, puede ser identificado con kits comerciales. Los sistemas de identificación rápida, como el MALDI-TOF, pueden usarse para identificar *P. shigelloides. P. shigelloides* está incluido al menos en un panel aprobado por la FDA para detectar una serie de enteropatógenos directamente de heces diarreicas (cultivo independiente), usando la reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO

La enteritis debida a *P. shigelloides* suele ser leve y autolimitada. En casos asociados con deshidratación o con enfermedad parecida al cólera, los pacientes generalmente responden de modo favorable a la **solución de rehidratación oral.** Se reserva el **tratamiento antimicrobiano** para los pacientes con diarrea prolongada o sanguinolenta, los inmunodeprimidos, los muy ancianos y los muy jóvenes. Los datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de los síntomas, aunque no se encontraron diferencias en un estudio exclusivamente pediátrico.

P. shigelloides produce una β-lactamasa no inducible codificada en cromosomas, que generalmente hace a las cepas resistentes a la penicilina, incluidas las penicilinas de amplio espectro. *P. shigelloides* suele ser resistente a aminoglucósidos y tetraciclinas. La mayoría de las cepas son sensibles a la combinación β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa, así como a TMP-SMX, algunas cefalosporinas, los carbapenémicos y las fluoroquinolonas. El tratamiento debe guiarse por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, ya que se ha descrito resistencia a TMP-SMX, fluoroquinolonas y otros fármacos.

Los casos graves de disentería por *P. shigelloides* deben tratarse igual que la shigelosis (con azitromicina empírica o una cefalosporina de tercera generación en niños, y ciprofloxacino o azitromicina en adultos). Los antibióticos son esenciales para el tratamiento de la enfermedad extraintestinal. El tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación suele

ser el tratamiento de elección, porque la mayoría de los aislados son sensibles *in vitro.* Entre las alternativas se incluyen el imipenem, el aztreonam, las combinaciones de β-lactámicos/inhibidores de la β-lactamasa y las quinolonas. El tratamiento definitivo debe ser guiado por la sensibilidad de los aislados concretos. La duración del tratamiento suele ser de 1-2 semanas, aunque se puede prolongar dependiendo de las enfermedades crónicas subyacentes y de la respuesta clínica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 232 *Pseudomonas, Burkholderia y Stenotrophomonas*

232.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

ETIOLOGÍA

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo y un aerobio estricto. Puede multiplicarse en una gran variedad de ambientes que contienen cantidades mínimas de compuestos orgánicos. Las cepas de muestras clínicas no fermentan la lactosa, son oxidasa-positivas y pueden producir β-hemólisis. Muchas cepas producen pigmentos como piocianina, pioverdina y piorrubrina, que se difunden y colorean el medio que rodea a las colonias. Las distintas cepas de *P. aeruginosa* se diferencian con fines epidemiológicos mediante diversos métodos de tipificación, como polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción genómica empleando la electroforesis en gel de campo pulsado, tipificación de secuencias multilocus y, recientemente, secuenciación genómica completa.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa es un clásico oportunista. Rara vez causa enfermedad en personas que no tienen un factor de riesgo predisponente. Unos mecanismos de defensa del huésped comprometidos debido a traumatismo, neutropenia, mucositis, inmunosupresión o alteración del transporte mucociliar explican el papel predominante de este microorganismo en la producción de infecciones oportunistas. En el contexto pediátrico, se observa con más frecuencia en las secreciones respiratorias de los niños con **fibrosis quística** (FQ). En una revisión de seis centros en EE.UU., se encontró *P. aeruginosa* en un 1% de los neonatos con fiebre y bacteriemia. En una serie de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se señaló que el 3,8% de los episodios de bacteriemia neonatal desde 1989 hasta 2003 habían estado producidos por *P. aeruginosa.* En otro hospital infantil se notificaron 232 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* durante un periodo de 10 años, y la mitad de los niños infectados estaban diagnosticados de una neoplasia maligna subyacente.

P. aeruginosa y otras *Pseudomonas* acceden frecuentemente al medio hospitalario a través de las ropas, los zapatos o la piel de los pacientes o del personal sanitario, en las plantas o en los vegetales que se introducen en el hospital, o en el interior del tubo digestivo de los pacientes. A continuación pueden colonizar cualquier sustancia húmeda o líquida y pueden encontrarse en cualquier reservorio de agua, incluida el agua destilada, en las lavanderías o en los fregaderos de las cocinas, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos empleados para la terapia respiratoria y los procedimientos urológicos. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente presenta un bajo nivel de colonización cutánea, faríngea, de la mucosa nasal o de las heces, pero se incrementa hasta el 50-70% en caso de hospitalización prolongada o de emplear antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, ventilación mecánica y sondas urinarias. La flora microbiana intestinal del paciente puede verse alterada por el empleo de antibióticos de amplio espectro, lo que reduce la resistencia ante la colonización y permite que *P. aeruginosa* presente en el medio ambiente se instale en el tubo digestivo. La alteración de la mucosa intestinal asociada con el empleo de ciertas medicaciones, en particular con los agentes citotóxicos, y con la enteritis nosocomial puede facilitar la vía de diseminación de *P. aeruginosa* hasta los linfáticos o el torrente sanguíneo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones anatomopatológicas de las infecciones por *P. aeruginosa* dependen de la localización y el tipo de infección. Debido a que sintetiza toxinas y factores invasivos, el microorganismo a menudo puede invadir los vasos sanguíneos y provocar necrosis vascular. En algunas infecciones, se disemina a través de los tejidos, con necrosis y formación de microabscesos. En los pacientes con FQ se han descrito casos de bronquitis o bronquiolitis difusa con formación de bronquiolitis obliterante.

Patogenia

El potencial invasivo de *P. aeruginosa* está mediado por numerosos factores de virulencia. La unión bacteriana se ve facilitada por los *pili* que se adhieren al epitelio dañado por una lesión o infección previa. Las proteínas extracelulares, las proteasas, las elastasas y la citotoxina desestructuran las membranas celulares y, en respuesta, las citocinas producidas por el huésped causan permeabilidad vascular capilar e inducen una respuesta inflamatoria. La diseminación y la invasión del torrente circulatorio siguen a la extensión del daño tisular local y se ven facilitadas por las propiedades antifagocitarias de la endotoxina, el exopolisacárido y la escisión proteásica de la inmunoglobulina G. *P. aeruginosa* produce también numerosas exotoxinas, entre las que se incluye la exotoxina A, que provoca necrosis local y facilita la invasión bacteriana sistémica. *P. aeruginosa* posee un sistema de secreción de tipo III compuesto de una estructura en aguja que se inserta en las membranas de las células del huésped y permite la secreción de exotoxinas directamente al interior de las células del huésped. Las cepas de *P. aeruginosa* con el gen que codifica la fosfolipasa ExoU dependiente del sistema de secreción de tipo III se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las cepas ExoU-negativas en estudios retrospectivos de pacientes con **neumonía** por *P. aeruginosa* **asociada al respirador.** El huésped reacciona a la infección con una respuesta inflamatoria intensa, con atracción de neutrófilos hasta el foco de la infección y producción de anticuerpos frente a proteínas de *P. aeruginosa,* como la exotoxina A y la endotoxina. No hay datos convincentes de que estos anticuerpos protejan frente al establecimiento de la infección.

Además de la infección aguda, *P. aeruginosa* también es capaz de persistir de manera crónica, probablemente debido, en parte, a la formación de **biopelículas,** comunidades organizadas de bacterias embutidas en una matriz extracelular que protege a los microorganismos de la respuesta inmunitaria del huésped y de los efectos de los antibióticos. La formación de las biopelículas requiere la unión a la superficie mediada por *pilus,* la proliferación del microorganismo y la producción de exopolisacárido como el principal componente bacteriano de la matriz extracelular. Puede persistir una biopelícula madura a pesar de una respuesta inmunitaria intensa del huésped; es resistente a muchos antimicrobianos y es difícil de erradicar con los tratamientos actuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los cuadros clínicos se relacionan con infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (v. cap. 205) o se asocian con derivaciones o con catéteres permanentes (v. cap. 206). *P. aeruginosa* puede introducirse en una herida de poca importancia en una persona sana, como un agente invasor secundario, y provocar un cuadro de celulitis y un absceso localizado que drena un pus azul verdoso. Las lesiones cutáneas características de *P. aeruginosa,* el **ectima gangrenoso,** ya sea por inoculación directa o por un foco metastásico secundario a septicemia, comienzan como máculas rosadas, progresan a nódulos hemorrágicos y, por último, a úlceras con centros equimóticos y gangrenosos, con formación de escaras rodeadas de una aureola de color rojo intenso (tabla 232.1 y fig. 232.1).

En personas sanas, se han descrito brotes de dermatitis e infecciones del tracto urinario (ITU) causados por *P. aeruginosa* tras la utilización de instalaciones con agua caliente. La foliculitis cutánea se desarrolla entre varias horas y 2 días después del contacto con estas fuentes acuáticas. Las lesiones cutáneas pueden ser eritematosas, maculares, papulosas o pustulosas. El cuadro puede oscilar desde algunas lesiones dispersas hasta la afectación extensa del tronco. En algunos niños, las lesiones dérmicas pueden asociarse con malestar, fiebre, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis e inflamación de las mamas. Las ITU producidas por *P. aeruginosa* son la mayoría de las veces nosocomiales, y suelen asociarse a la presencia de una sonda urinaria permanente, malformaciones de las vías urinarias y uso previo de antibióticos. Las ITU se pueden minimizar o prevenir con la retirada rápida

Tabla 232.1 Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES
Endocarditis	Enfermedad de la válvula tricúspide nativa, consumo de drogas por vía parenteral
Neumonía	Mecanismos de defensa locales (pulmón) o sistémicos del huésped comprometidos. La patogenia puede ser nosocomial (respiratoria), bacteriémica (tumor maligno) o por alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar (fibrosis quística). La fibrosis quística se asocia con *P. aeruginosa* mucoides que producen moco capsular
Infección del sistema nervioso central	Meningitis, absceso cerebral; diseminación por contigüidad (mastoiditis, tractos de los senos dérmicos, sinusitis); bacteriemia o inoculación directa (traumatismo, cirugía)
Otitis externa	Oído del nadador; climas cálidos y húmedos, piscinas contaminadas
Otitis externa maligna	Lesión necrosante, destructiva, invasiva, indolente, febril y tóxica en los lactantes pequeños, en pacientes neutropénicos inmunodeprimidos o en pacientes diabéticos; se asocia con parálisis del VII par craneal y con mastoiditis
Mastoiditis crónica	Supuración, inflamación y eritema del oído; perforación timpánica
Queratitis	Úlcera corneal; queratitis en portadores de lentes de contacto
Endoftalmitis	Traumatismo perforante, cirugía, úlcera corneal perforada; progresión fulminante
Osteomielitis/artritis séptica	Heridas puntiformes en los pies y osteocondritis; consumo de drogas por vía parenteral; articulaciones fibrocartilaginosas, esternón, vértebras, pelvis; osteomielitis con fracturas abiertas; pielonefritis indolente y osteomielitis vertebral
Infección del tracto urinario	Iatrogénica, nosocomial; ITU recurrentes en niños; pacientes instrumentados, pacientes con obstrucción o litiasis
Infección del tracto intestinal	Inmunosupresión, neutropenia, tiflitis, absceso rectal, ulceración, raramente diarrea; peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal
Ectima gangrenoso	Diseminación metastásica; hemorragia, necrosis, eritema, escara, lesiones no confluentes con invasión bacteriana de los vasos sanguíneos; también nódulos subcutáneos, celulitis, pústulas, abscesos profundos
Infecciones cutáneas primarias y secundarias	Infección local; quemaduras, traumatismo, úlceras de decúbito, infección del dedo del pie, uñas verdes (paroniquia), dermatitis de la bañera de hidromasaje; lesiones eritematosas, maculopapulares o vesiculopustulares; foliculitis difusa pruriginosa

Fig. 232.1 Lesión cutánea redonda y no dolorosa a la presión en la nalga de una niña de 2 años de edad. Obsérvese el centro negro y ulcerado de la lesión y su borde rojo. *(De Ghanaiem H, Engelhard D: A healthy 2-year-old child with a round black skin lesion,* J Pediatr *163:1225, 2013.)*

de la sonda y mediante la identificación temprana y la cirugía correctora de las lesiones obstructivas, cuando estén presentes.

Infección de quemaduras y heridas

Las superficies de las quemaduras o de las heridas son pobladas frecuentemente por *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos; esta colonización inicial con un número pequeño de microorganismos adherentes es un requisito previo para la enfermedad invasiva. La colonización por *P. aeruginosa* de una quemadura puede dar lugar a una **septicemia originada en dicha quemadura,** que tiene una mortalidad elevada cuando la densidad de microorganismos alcanza una concentración crítica. La administración de antibióticos puede disminuir la flora bacteriana sensible, lo que permite el crecimiento de cepas de *P. aeruginosa* relativamente resistentes. La multiplicación de los microorganismos en los tejidos desvitalizados o asociada al empleo prolongado de catéteres intravenosos o sondas urinarias aumenta el riesgo de septicemia por *P. aeruginosa,* un problema muy importante en los pacientes quemados (v. cap. 92).

Fibrosis quística

Es frecuente encontrar *P. aeruginosa* en los niños con FQ. La prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad pulmonar (v. cap. 432). La infección inicial se debe a **cepas ambientales no mucoides** de *P. aeruginosa,* pero, después de un periodo variable, predominan las **cepas mucoides** de *P. aeruginosa* que producen el exopolisacárido antifagocitario alginato, que rara vez se encuentra en otras circunstancias. El aislamiento repetido de *P. aeruginosa* mucoide del esputo se asocia con una mayor morbimortalidad. La infección comienza de manera insidiosa, o incluso asintomática, y el ritmo de progresión puede ser muy variable. En los niños con FQ, el anticuerpo no erradica el microorganismo y los antibióticos son efectivos solo parcialmente, por lo que la infección suele cronificarse. Después de ciclos repetidos de tratamiento antibiótico, las cepas de *P. aeruginosa* pueden transformarse en resistentes a múltiples antibióticos.

Pacientes inmunodeprimidos

Los niños con leucemia u otros tumores malignos, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor o sufren neutropenia, habitualmente con catéteres intravasculares, son extremadamente sensibles a la septicemia causada por la invasión sanguínea por *P. aeruginosa* que está colonizando las vías respiratorias o el tubo digestivo. Los signos de la septicemia se suelen acompañar de una vasculitis generalizada y se pueden encontrar lesiones necróticas hemorrágicas en todos los órganos, incluida la piel (ectima gangrenoso) (v. fig. 232.1). Puede haber celulitis o abscesos perirrectales hemorrágicos o gangrenosos asociados con íleo e hipotensión profunda.

Neumonía nosocomial

Aunque *P. aeruginosa* no es una causa frecuente de las neumonías extrahospitalarias en niños, sí lo es de neumonías nosocomiales, en especial de las asociadas con respiradores en pacientes de cualquier edad. Históricamente se ha visto que *P. aeruginosa* contaminaba los respiradores, los sistemas de tubos y los humidificadores. Tal contaminación es ahora infrecuente con las prácticas de desinfección apropiadas y con el cambio rutinario de los equipos. Sin embargo, la colonización de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo puede asociarse con la aspiración de secreciones contaminadas por *P. aeruginosa,* lo que origina una neumonía grave. El empleo previo

de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo de colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos. Una de las situaciones más complicadas es la distinción entre la colonización o la neumonía en los pacientes intubados. A menudo el único modo de establecer la distinción es mediante técnicas invasivas de obtención de material de cultivo, como el lavado broncoalveolar cuantitativo.

Lactantes

P. aeruginosa es una causa esporádica de **bacteriemia nosocomial** en los recién nacidos y se aísla en el 2-5% de los hemocultivos positivos realizados en las UCIN. La **conjuntivitis** es un foco infeccioso que, con frecuencia, precede a la bacteriemia. Los lactantes mayores rara vez presentan septicemia por *P. aeruginosa* de adquisición comunitaria. En los pocos casos declarados de esta septicemia adquirida en la comunidad, existían como antecedentes lesiones cutáneas semejantes al ectima, neutropenia transitoria asociada a infecciones víricas y un contacto prolongado con aguas de baño o *jacuzzi* contaminados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* no suele basarse únicamente en las manifestaciones clínicas, sino que depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la orina, o en el material aspirado mediante aguja del pulmón o el material purulento obtenido por aspiración de los abscesos subcutáneos o de las áreas de celulitis. En una situación clínica adecuada, la recuperación de *P. aeruginosa* en una muestra de esputo expectorado o aspirado puede representar infección, aunque también puede representar tan solo colonización, y se debe aplicar el juicio clínico. En raras ocasiones, después de la septicemia se producen lesiones cutáneas que se asemejan a la infección por *P. aeruginosa,* y que son debidas a *Aeromonas hydrophila,* otros bacilos gramnegativos o *Aspergillus.* Cuando se aísla *P. aeruginosa* de sitios no estériles, como la piel, las mucosas o la orina procedente de micción, los cultivos cuantitativos pueden ser útiles para diferenciar la colonización de una infección invasiva. Por lo general, la presencia de 100.000 o más unidades formadoras de colonias/ml de líquido o por gramo de tejido es una evidencia sugestiva de infección invasiva. Los cultivos cuantitativos de tejido y piel no son de uso habitual, y requieren una consulta con el laboratorio de microbiología clínica.

TRATAMIENTO

Las infecciones sistémicas por *P. aeruginosa* deben tratarse pronto con un antibiótico al que sean sensibles *in vitro.* La respuesta al tratamiento puede ser limitada y, en las infecciones sistémicas de los huéspedes inmunodeprimidos, puede ser necesario un tratamiento prolongado.

La septicemia y otras formas de infección agresivas deben tratarse con uno o dos fármacos bactericidas. Aunque existe controversia sobre el número de fármacos necesarios, las pruebas siguen indicando que el beneficio de añadir un segundo fármaco es dudoso, incluso cuando en los estudios se ha incluido a pacientes inmunodeprimidos. También existen controversias sobre si el uso de dos fármacos retrasa el desarrollo de resistencia, con datos tanto a favor como en contra. Los antibióticos adecuados para la monoterapia son la ceftazidima, la cefepima, la ticarcilina-ácido clavulánico y la piperacilina-tazobactam. Se puede asociar la gentamicina u otro aminoglucósido por su sinergismo.

La **ceftazidima** es sumamente eficaz en los pacientes con FQ, en dosis de 150-250 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía intravenosa (i.v.), hasta un máximo de 6 g/día. La piperacilina o la piperacilina-tazobactam (300-450 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía i.v., hasta un máximo de 12 g/día) también son eficaces frente a las cepas de *P. aeruginosa* sensibles a ellas, en asociación con un aminoglucósido. Los estudios de infección por *Pseudomonas* en UCI muestran que las perfusiones continuas de piperacilina-tazobactam son más eficaces que la misma dosis diaria administrada en perfusiones pulsadas.

Otros antibióticos eficaces son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el aztreonam. El ciprofloxacino es un tratamiento ambulatorio eficaz y, aunque se utiliza habitualmente en niños con FQ, no está aprobado en EE.UU. en pacientes menores de 18 años, salvo para tratamiento oral de las ITU o si no se dispone de otros fármacos a los que el microorganismo sea sensible. En la infección pulmonar crónica también se utiliza el tratamiento inhalado con tobramicina o aztreonam, y la colistina inhalada se reserva para el tratamiento de las pseudomonas resistentes. Es importante basar el tratamiento en el resultado de las pruebas de sensibilidad, debido a que la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a uno o más antibióticos está aumentando. El tratamiento con macrólidos reduce las agudizaciones pulmonares en pacientes con neumopatía crónica e infección por *P. aeruginosa.* No está totalmente claro el mecanismo, pero probablemente se relacione con una alteración de las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa* más que con la destrucción directa de las bacterias.

P. aeruginosa muestra resistencia intrínseca y adquirida a los antibióticos. Tiene muchos mecanismos de resistencia a múltiples clases de antibióticos, como la mutación genética, la producción de β-lactamasas y las bombas de eflujo de fármacos. En todo el territorio de EE.UU. ha habido una alarma creciente por el aislamiento de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) en niños, con resistencia al menos a tres clases de antibióticos. La tasa de *P. aeruginosa* MDR aumentó hasta el 26% en 2012 desde un 15,9% en 1999. Además, la tasa de resistencia a carbapenémicos aumentó del 12 al 20% durante el mismo periodo. Cetfazidima/avibactam es un nuevo agente contra *P. aeruginosa* MDR, un fármaco que combina la ceftazidima con un inhibidor de la β-lactamasa.

La **meningitis** puede deberse a la diseminación a partir de un foco contiguo, como un foco secundario cuando existe una bacteriemia, o tras procedimientos invasivos. El tratamiento de elección de la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima en combinación con un aminoglucósido, como la gentamicina, ambos por vía i.v. El tratamiento intraventricular o intratecal concomitante con gentamicina puede ser necesario cuando la medicación i.v. fracasa, aunque no se recomienda su uso rutinario.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las infecciones por *P. aeruginosa* son de diversa gravedad; oscilan de formas superficiales a formas sépticas intensas. En las infecciones graves suele haber una afectación multisistémica y una respuesta inflamatoria sistémica. El tratamiento de soporte es similar al de la septicemia grave causada por otros bacilos gramnegativos, y requiere medidas para mantener la presión arterial, la oxigenación y una fluidoterapia apropiada.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende, sobre todo, de la naturaleza de los factores subyacentes que predisponen al paciente a la infección por *P. aeruginosa.* En los pacientes con inmunodepresión grave, el pronóstico de la septicemia por *P. aeruginosa* es malo, a menos que ciertas alteraciones, como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia, puedan solucionarse. La tasa de mortalidad total fue del 12,3% en una serie de 232 niños con bacteriemia por *P. aeruginosa;* el 3% murió en las 48 horas siguientes al ingreso. La resistencia del microorganismo a los antibióticos de primera línea también reduce la probabilidad de supervivencia. El pronóstico puede ser más favorable cuando la ruta de entrada ha sido la vía urinaria, en los casos con ausencia de neutropenia o cuando esta se soluciona, o bien tras el drenaje de los sitios de infección local.

P. aeruginosa se aísla en los pulmones de la mayor parte de los niños que fallecen de FQ y aumenta el lento empeoramiento que sufren estos pacientes. Las expectativas de desarrollo normal en los pocos niños que logran sobrevivir a la meningitis por *Pseudomonas* son escasas.

PREVENCIÓN

La prevención de las infecciones depende de la limitación de la contaminación en el ambiente hospitalario y de la prevención de la transmisión a otros pacientes. Se necesitan programas eficaces de control de las infecciones hospitalarias para identificar y erradicar las fuentes del microorganismo tan pronto como sea posible. En los hospitales, la infección se transmite a los lactantes a través de las manos del personal, de la superficie de las palanganas, de los catéteres y otro equipo del hospital y de las soluciones empleadas para la limpieza de las sondas de aspiración.

El cuidado estricto en la higiene antes del contacto con los recién nacidos, y entre un contacto y otro, puede prevenir o detener la enfermedad epidémica. El cuidado meticuloso y la aplicación de una técnica estéril en el aspirado de los tubos endotraqueales y en la introducción y el mantenimiento de catéteres permanentes, y la retirada de los catéteres tan pronto como sea médicamente razonable disminuyen en gran medida el riesgo de contaminación extrínseca por *P. aeruginosa* y por otros microorganismos gramnegativos. La prevención de la dermatitis folicular causada por la contaminación por *P. aeruginosa* de las bañeras de hidromasaje y los *jacuzzis* se consigue manteniendo el agua a un pH de 7,2-7,8. Los programas que promueven el uso adecuado de los antibióticos en el contexto hospitalario son esenciales para reducir las tasas de *P. aeruginosa* MDR, al limitar su prescripción innecesaria.

En los pacientes quemados, se puede disminuir el riesgo de contraer infecciones mediante el aislamiento protector, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados y la aplicación tópica de crema bactericida. Se puede utilizar la administración i.v. de inmunoglobulina. Con el fin de prevenir

la infección, se está desarrollando una vacuna frente a *P. aeruginosa.* En la actualidad, no se dispone de vacunas autorizadas en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

232.2 Complejo *Burkholderia cepacia*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Burkholderia cepacia es un bacilo filamentoso gramnegativo; actualmente se reconoce que es un grupo de especies o **genomovariedades** relacionadas *(B. cepacia, B. cenocepacia, B. multivorans).* Aparece de forma ubicua en el ambiente, pero puede ser difícil aislarlo en el laboratorio a partir de muestras obtenidas del aparato respiratorio, y necesita medios de cultivo selectivos enriquecidos de base oxidativa/fermentativa suplementados con agar lactosa-bacitracina y polimixina B (OFPBL), y al menos 3 días de incubación.

B. cepacia es un microorganismo oportunista clásico que pocas veces infecta tejidos sanos, pero puede resultar un patógeno en personas con daño preexistente del epitelio respiratorio, especialmente en pacientes con FQ o que tienen una disfunción inmunitaria como la enfermedad granulomatosa crónica. *B. cepacia* tiene múltiples factores de virulencia; entre ellos, el lipopolisacárido, flagelos y un sistema de secreción de tipo III que facilita la invasión de las células del epitelio respiratorio. La aparición de *B. cepacia* como patógeno nosocomial se relaciona con la resistencia que presenta a una elevada cantidad de antibióticos y desinfectantes. En las unidades de cuidados críticos puede contaminar los tubos utilizados para ventilar a los pacientes con insuficiencia respiratoria. En algunos pacientes, esta colonización puede provocar neumonía invasiva y *shock* séptico. Aunque *B. cepacia* se encuentra muy extendida en el medio ambiente, la transmisión de persona a persona entre los pacientes con FQ se produce de manera directa por la inhalación de gotas aerosolizadas o de manera indirecta a partir de material o superficies contaminadas, lo que explica las medidas de control de infección estrictas en niños con FQ colonizados con *B. cepacia.* Por ejemplo, se indica a los pacientes con FQ colonizados con *B. cepacia* que no deben atender eventos donde acudan otras personas con FQ. En algunos pacientes con FQ, el aislamiento de *B. cepacia* puede representar una infección crónica, mientras que otros, especialmente los que tienen *Burkholderia cenocepacia* genomovariedad III, pueden desarrollar un síndrome respiratorio agudo compuesto por fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria progresiva, con una reducción más rápida de la función pulmonar y una menor supervivencia.

El tratamiento hospitalario debe incluir las precauciones estándar, y se debe evitar mezclar en la misma habitación a los pacientes colonizados con los no colonizados. La elección del antibiótico que se debe emplear se basa en los estudios de sensibilidad de las cepas propias de cada paciente, ya que el patrón de sensibilidad de esta especie es muy variable y es común que existan cepas MDR. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la doxiciclina o la minociclina son posibles tratamientos orales de *B. cepacia complex.* Para el tratamiento i.v., se administra meropenem con un segundo fármaco, como TMP-SMX, doxiciclina, minociclina, ceftazidima o amikacina. Si bien hay resistencia primaria a los aminoglucósidos, estos fármacos pueden ser de utilidad en combinación con otros antibióticos. Puede ser necesario el empleo de dos o más fármacos para controlar la infección y evitar la aparición de resistencias. En la actualidad no se dispone de vacunas.

BURKHOLDERIA MALLEI (MUERMO)

El **muermo** es una enfermedad infecciosa grave de los caballos y de otros animales domésticos y de granja causada por *Burkholderia mallei,* un bacilo gramnegativo inmóvil que se transmite al ser humano de manera ocasional. Se adquiere por inoculación cutánea, generalmente en zonas con abrasiones previas, o por inhalación de aerosoles. Los trabajadores de laboratorios pueden adquirirla a partir de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente frecuente en Asia, África y Oriente Medio. Las manifestaciones clínicas consisten en septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necrótico-hemorrágicas en la piel, la mucosa nasal y los ganglios linfáticos. El diagnóstico suele hacerse por recuperación del microorganismo en cultivos del tejido afectado. El tratamiento del muermo se realiza con sulfadiazina, tetraciclina, o cloranfenicol y estreptomicina durante varios meses. La enfermedad se ha erradicado en EE.UU., pero el interés en este microorganismo ha aumentado debido a la posibilidad de su uso con fines bioterroristas (v. cap. 741). Aunque las precauciones estándar son adecuadas al tratar a pacientes infectados hospitalizados, el personal de laboratorio debe utilizar precauciones de bioseguridad de nivel 3 cuando trabaje con *B. mallei.* No se dispone de vacuna.

Fig. 232.2 Abscesos en el muslo en los lugares de picadura de mosquitos en un residente de Pensilvania de 15 años de edad que había regresado recientemente de Tailandia, julio de 2016. La foto se tomó 7 semanas después del inicio de los síntomas. *(De Mitchell PK, Campbell C, Montgomery MP, et al: Notes from the field: travel–associated melioidosis and resulting laboratory exposures—United States, 2016,* MMWR *66(37):1001–1002, 2017.)*

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI (MELIOIDOSIS)

La **melioidosis** es una enfermedad del sudeste asiático y del norte de Australia, y se observa en EE.UU. principalmente en personas que vuelven de zonas endémicas. El agente causante es *Burkholderia pseudomallei,* un habitante del suelo y el agua de los trópicos que es ubicuo en las áreas endémicas. La infección se produce tras la inhalación de polvo, la ingestión o la contaminación directa de heridas o abrasiones. La transmisión de persona a persona se ha observado en pocas ocasiones. Los estudios serológicos demuestran que en las áreas endémicas se producen infecciones asintomáticas. La enfermedad puede permanecer latente y reaparecer cuando disminuye la resistencia del huésped, en ocasiones años después de la exposición inicial al microorganismo. La diabetes mellitus supone un factor de riesgo para sufrir una melioidosis grave.

La melioidosis puede presentarse como una **lesión primaria cutánea** única (vesícula, ampolla o urticaria) (fig. 232.2). La infección pulmonar puede ser subaguda y simular una tuberculosis, o bien puede presentarse como una neumonía necrosante aguda. En ocasiones, se puede producir una septicemia, y se observan numerosos abscesos en varios órganos. Se han observado miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis, gastroenteritis aguda, ITU, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis, aneurismas micóticos y linfadenopatías generalizadas. La melioidosis también se puede presentar como una encefalitis con fiebre y convulsiones. Es también causante de infecciones graves de las heridas después del contacto con agua contaminada tras un tsunami. El diagnóstico se basa en la visualización de los característicos bacilos gramnegativos de pequeño tamaño en los frotis o en el crecimiento en los medios de laboratorio, como el de eosina-azul de metileno o el agar MacConkey. El diagnóstico serológico se establece en las personas que muestran un incremento de cuatro veces o más del título de anticuerpos y que presentan una clínica compatible. También se ha identificado como posible agente de bioterrorismo (v. cap. 741).

B. pseudomallei es sensible a muchos agentes antimicrobianos, y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan meropenem o ceftazidima como tratamientos i.v., y TMP-SMX o doxiciclina como tratamiento oral. Otras opciones son aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol y amoxicilina-ácido clavulánico. La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad. En el tratamiento de la enfermedad grave o en los casos de septicemia, se suelen emplear dos o tres fármacos, como la ceftazidima o el meropenem más TMP-SMX, sulfisoxazol o un aminoglucósido. En los casos de enfermedad grave se recomienda un tratamiento prolongado de 2-6 meses con el fin de prevenir recaídas. El tratamiento con los antibióticos adecuados, por lo general, conduce a la recuperación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

232.3 *Stenotrophomonas*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Stenotrophomonas maltophilia (antiguamente denominada *Xanthomonas maltophilia* o *Pseudomonas maltophilia*) es un bacilo recto gramnegativo, de un tamaño pequeño o mediano. Es ubicuo en la naturaleza y también puede encontrarse en el medio hospitalario, sobre todo en el agua del grifo o el agua estancada, y puede contaminar los lavabos y los equipos hospitalarios, como los nebulizadores. Las cepas aisladas en el laboratorio pueden ser contaminantes; puede tratarse de comensales de la superficie colonizada de un paciente o bien pueden representar un patógeno invasivo. Se trata de una especie oportunista que suele aislarse de pacientes inmunodeprimidos y pacientes con FQ después de múltiples ciclos de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones graves suelen producirse en los pacientes que requieren cuidados intensivos (incluidas las unidades pediátricas), especialmente en los pacientes con neumonías que requieran respiradores o en las infecciones asociadas a catéter. Los tratamientos antibióticos prolongados parecen ser un factor de riesgo frecuente en las infecciones nosocomiales por *S. maltophilia,* probablemente debido a su patrón endógeno de resistencia a los antibióticos. Las infecciones que suelen producir son la neumonía secundaria a la colonización de las vías respiratorias y a la aspiración, la bacteriemia, las infecciones de tejidos blandos, la endocarditis y la osteomielitis. La bacteriemia por *S. maltophilia* es una **infección nosocomial** asociada a la presencia de un catéter venoso central.

La sensibilidad a los antibióticos es variable entre las distintas cepas, y el tratamiento de la infección por *S. maltophilia* puede ser difícil debido a la resistencia antimicrobiana inherente. No hay datos sobre si el tratamiento de *S. maltophilia* recuperada del aparato respiratorio de un paciente con FQ supone alguna mejoría. En las infecciones invasivas, la combinación de **TMP-SMX** es el tratamiento de elección, y es el único antimicrobiano cuya sensibilidad se comunica de modo habitual. La monoterapia con **minociclina** es una alternativa viable a TMP-SMX, con menos efectos adversos y resultados clínicos similares. Se dispone del estudio de la concentración inhibitoria media de otros antibióticos, como ticarcilina-ácido clavulánico, y se reserva para los aislados resistentes a TMP-SMX. Cuando los microorganismos son resistentes, o el paciente no puede tolerar las sulfamidas, otras opciones basadas en los resultados clínicos son el ciprofloxacino y la ceftazidima, solas o en combinación con otros fármacos, como los aminoglucósidos. La tigeciclina es un nuevo fármaco que ha sido eficaz en el tratamiento de un aislado muy resistente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 233
Tularemia (*Francisella tularensis*)

Kevin J. Downes

La tularemia es una **zoonosis** causada por la bacteria gramnegativa *Francisella tularensis.* Es principalmente una enfermedad de los animales salvajes que suele transmitirse al ser humano de forma accidental por picaduras de garrapatas o de moscas del ciervo, o a partir del contacto con animales salvajes infectados, vivos o muertos. La enfermedad causada por *F. tularensis* puede manifestarse como diferentes síndromes clínicos; el más común de ellos consiste en la aparición de una lesión ulcerativa en el sitio de inoculación, acompañada de linfadenopatía regional o linfadenitis. *F. tularensis* también es un agente potencial de bioterrorismo (v. cap. 741).

ETIOLOGÍA

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo pequeño, catalasa-positivo, pleomórfico e inmóvil que puede clasificarse en cuatro subespecies principales: *Francisella tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A), *F. tularensis* subespecie *holarctica* (tipo B), *F. tularensis* subespecie *mediasiatica* y *F. tularensis* subespecie *novicida.* El tipo A puede subdividirse en cuatro genotipos distintos denominados A1a, A1b, A2a y A2b, y parece que el genotipo **A1b** es el que produce una enfermedad más grave en el ser humano. Aunque todas las subespecies de *F. tularensis* pueden causar infección en el ser humano, los tipos A y B son los más frecuentes, y el tipo A es el más virulento. *F. tularensis* es un microorganismo intracelular que puede infectar a un buen número de células huésped de diferente tipo, incluidos macrófagos, hepatocitos y células epiteliales. Es uno de los patógenos bacterianos conocidos más virulentos, ya que con escasamente 10 microorganismos puede causar infección en humanos y en animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se encuentra fundamentalmente en el hemisferio norte. El tipo A se encuentra predominantemente en Norteamérica, mientras que el tipo B se encuentra en Norteamérica, Europa y Asia. Las infecciones humanas por el tipo B suelen ser más leves y tienen una menor mortalidad en comparación con las infecciones por el tipo A. *F. tularensis* subespecie *mediasiatica* parece estar limitada a Asia central, mientras que *F. tularensis* subespecie *novicida* se ha aislado en Norteamérica, Australia y el sudeste asiático.

Según los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el número anual de casos comunicados de tularemia en EE.UU. de 2005 a 2015 osciló entre 95 y 315. En 2015, el número de casos comunicados en EE.UU. fue el más alto de los últimos 50 años. Aunque la tularemia se da en todo el país, la mayoría de los casos se comunican en los estados centrales (fig. 233.1). La incidencia global en EE.UU. en 2015 fue de 0,1 por 100.000 residentes; Wyoming (3,58/100.000), Dakota del Sur (2,91/100.000), Nebraska (1,32/100.000), Kansas (1,17/100.000) y Colorado (0,95/100.000) fueron los estados con mayor incidencia.

Aunque los casos de tularemia se dan a lo largo del año, la mayoría de ellos y los brotes ocurren en los meses cálidos (mayo a agosto). Es más frecuente en hombres y presenta una distribución bimodal basada en la edad, con picos en la infancia (5-9 años) y en la edad adulta tardía (65-69 años), probablemente debido a la mayor exposición ambiental y a animales a esas edades. La figura 233.2 muestra la distribución de la tularemia por edad y género desde 2001 hasta 2010 en EE.UU.

PATOGENIA

La tularemia se diferencia de las demás enfermedades zoonóticas por sus diferentes modos de transmisión. Un gran número de animales son reservorios de este microorganismo. En EE.UU., los principales reservorios son los **conejos** y las **garrapatas.** Los perros pueden ser una vector intermediario. Las garrapatas vectores más frecuentes en EE.UU. son *Amblyomma americanum* (garrapata *lone star*), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) y *Dermacentor andersoni* (garrapata de los bosques). Estas garrapatas suelen alimentarse de pequeños roedores infectados y, posteriormente, de humanos. Las **moscas del venado** (especies de *Chrysops*) también pueden transmitir tularemia y están presentes en el oeste de EE.UU. *F. tularensis* subespecie *tularensis* es transportada por conejos, garrapatas y tanánidos (p. ej., mosca del venado), mientras que la subespecie *holarctica* se asocia al hábitat acuático y es transmitida por mosquitos, principalmente, pero también por roedores acuáticos (castores, musarañas), liebres, topos, garrapatas, tabánidos y por la ingesta de agua contaminada (p. ej., lagunas y ríos).

El microorganismo puede penetrar a través de la piel o de las mucosas intactas (ojos, boca, tubo digestivo o pulmones). La transmisión puede ocurrir por la picadura de garrapatas o de otros insectos infectados, por contacto con animales o con cadáveres de animales infectados, por consumir alimentos o agua contaminados, o por inhalación, como puede ocurrir en un laboratorio o si una máquina (p. ej., un cortacésped) rueda sobre cadáveres de animales infectados. Sin embargo, el microorganismo no se transmite de persona a persona. La puerta de entrada en el ser humano son la piel o las mucosas. La caza o la actividad de despellejar roedores salvajes infectados, como los conejos o los perros de la pradera, han sido identificadas como el origen de la infección en numerosos informes. Los animales domésticos, como los gatos o los hámsteres, también pueden transmitir la tularemia.

Generalmente, se requieren más de 10^8 microorganismos para producir infección si *F. tularensis* es ingerida; pero basta con tan solo 10 cuando se inhalan o se inyectan en la piel (tras una picadura). La infección por *F. tularensis* provoca en el huésped la producción de anticuerpos, que tan solo recientemente se ha visto que tienen una función importante en la respuesta inmunitaria frente a este microorganismo. La envoltura de *F. tularensis* es la responsable de la virulencia y juega un papel importante en la habilidad del microorganismo para evadir el sistema inmunitario, anclarse e invadir

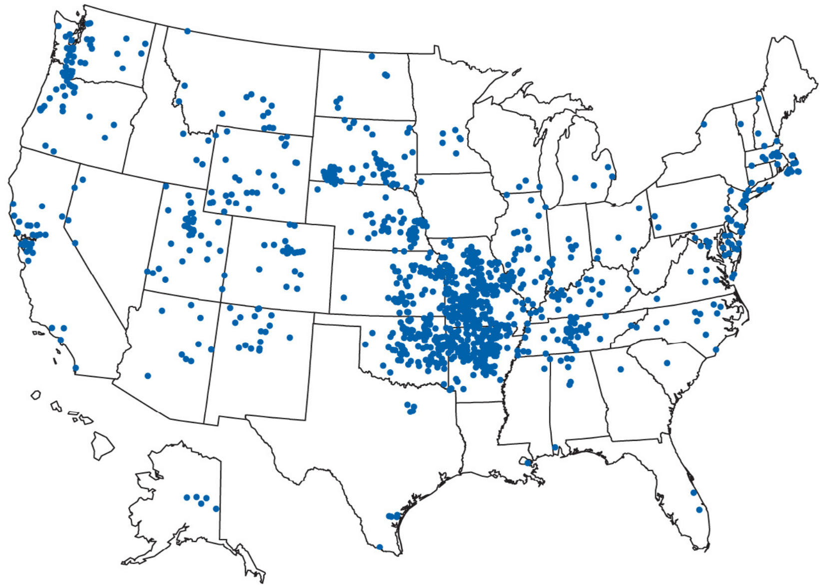

Fig. 233.1 Casos de tularemia declarados en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. *(De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia–United States, 2001-2010,* MMWR *62:963-966, 2013.)*

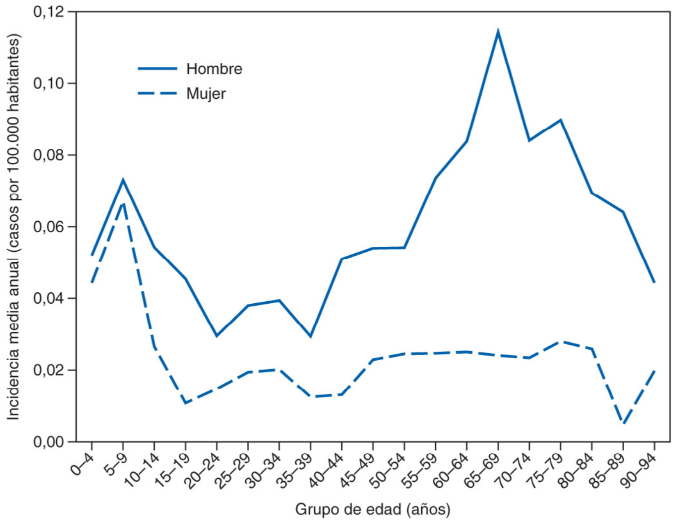

Fig. 233.2 Incidencia de la tularemia, por edad y sexo, en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. *(De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tularemia–United States, 2001-2010,* MMWR *62:963-966, 2013.)*

células y causar enfermedad grave. La respuesta inmunitaria celular es la principal encargada de contener y erradicar la infección por *F. tularensis*. La tularemia suele generar una protección específica, por lo que las infecciones crónicas o la reinfección son improbables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la tularemia depende del modo de transmisión. El periodo de incubación medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es variable, pero suele ser de unos 3 días (intervalo: 1-21 días). Los síntomas precoces de infección generalmente son inespecíficos: fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefalea y fatiga. En estos estadios iniciales de la infección, la bacteriemia puede ser frecuente. Es frecuente la aparición súbita de un cuadro febril y una disociación pulso-temperatura. En la exploración física pueden encontrarse linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o lesiones cutáneas. La tabla 233.1 muestra la frecuencia de los diferentes síntomas y de los hallazgos en la exploración física.

Tabla 233.1 Manifestaciones clínicas frecuentes de la tularemia en los niños

SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA
Linfadenopatía	96%
Fiebre (>38,3 °C)	87%
Úlcera/escara/pápula	45%
Faringitis	43%
Mialgias/artralgias	39%
Náuseas/vómitos	35%
Hepatoesplenomegalia	35%

Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en seis síndromes principales (tabla 233.2). Las dos formas de tularemia diagnosticadas con mayor frecuencia en los niños son la enfermedad **glandular** y la enfermedad **ulceroglandular.** Estas formas están causadas por la picadura de garrapatas o de mosca del venado. La mortalidad es baja, especialmente con la administración de tratamiento eficaz. La enfermedad glandular, asociada a linfadenopatía sin úlcera cutánea, también puede ser el resultado de abrasiones cutáneas menores. Entre 48 y 72 horas después de la inyección cutánea, se puede observar una pápula eritematosa, hiperestésica o pruriginosa en la puerta de entrada. Esta pápula puede aumentar de tamaño y dar lugar a una úlcera de base negra. Las úlceras son habitualmente eritematosas y dolorosas, con bordes elevados, y pueden durar varias semanas, especialmente si no se tratan. Se han descrito otras lesiones, como el eritema multiforme y el eritema nudoso. Aproximadamente un 20% de los pacientes desarrolla un exantema maculopapular generalizado que, ocasionalmente, se vuelve pustuloso.

La manifestación común de las formas glandular y ulceroglandular de la tularemia es la **linfadenopatía** regional dolorosa. Esta adenopatía puede desarrollarse antes, durante o después de la enfermedad ulcerosa o ulceroglandular. Los ganglios linfáticos auriculares posteriores o cervicales se ven afectados como consecuencia de una picadura en la cabeza o el cuello, mientras que la afectación de los axilares o epitrocleares indica exposición en los brazos. Los ganglios linfáticos poseen un tamaño variable de 0,5-10 cm y aparecen aislados o en grupos. Pueden fluctuar y drenar espontáneamente, y se suelen asociar a lesiones cutáneas superpuestas. En un 25-30% de los casos, se ha descrito la supuración tardía de los ganglios afectados a pesar de

Tabla 233.2 Síndromes clínicos producidos por la tularemia en niños		
SÍNDROME CLÍNICO	**CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME**	**FRECUENCIA**
Ulceroglandular	Úlcera/escara cutánea, adenopatía regional dolorosa	45%
Glandular	Adenopatía regional sin ulceración cutánea detectable	25%
Neumonía	Tos no productiva, disnea, dolor pleurítico; radiología con infiltrados difusos/multilobares más que infiltrados lobares	14%
Orofaríngeo	Faringitis, úlceras mucosas, adenopatía cervical	4%
Oculoglandular	Conjuntivitis unilateral, dolorosa y con frecuencia purulenta; quemosis; úlceras conjuntivales; adenopatía preauricular	2%
Tifoideo	Enfermedad sistémica grave (síndrome tipo septicemia); fiebre elevada, cefaleas, mialgias, artralgias, síntomas neurológicos	2%

un correcto tratamiento. El estudio de la sustancia de drenaje de los ganglios linfáticos suele mostrar un material necrótico estéril.

La **tularemia orofaríngea** se produce tras el consumo de carne poco cocinada o de agua contaminada. Este síndrome se caracteriza por faringitis aguda, con o sin amigdalitis, y adenitis cervical. Las amígdalas infectadas pueden aumentar de tamaño y cubrirse de una membrana blanco-amarillenta similar a las membranas que se observan en la difteria. También puede producirse una afectación gastrointestinal (GI), que suele presentarse como una diarrea leve e inexplicable o emesis, pero que puede progresar a una enfermedad mortal, rápidamente fulminante. Las formas más graves, asociadas a úlceras intestinales, pueden desarrollar sangrado GI.

La **tularemia oculoglandular** es un tipo de infección poco frecuente cuya vía de entrada es la conjuntiva. La forma de llegada más frecuente de los microorganismos a la conjuntiva suele ser por el contacto con los dedos contaminados o a través de restos de insectos. La enfermedad suele ser unilateral; la conjuntiva aparece dolorosa e inflamada y presenta nódulos amarillentos y ulceraciones puntiformes. El *síndrome oculoglandular de Parinaud* consiste en la aparición de una conjuntivitis purulenta asociada a una linfadenopatía submandibular o preauricular ipsilateral.

La **tularemia tifoidea** suele asociarse con inóculos grandes del microorganismo y es un término utilizado para describir la bacteriemia grave, independientemente del modo de transmisión o puerta de entrada. Los pacientes, por lo general, se encuentran gravemente enfermos y los síntomas se parecen a los de otras formas de septicemia: fiebre elevada, confusión, tiritona, mialgias, vómitos y diarrea. Los facultativos que trabajen en áreas donde la tularemia sea endémica deben sospechar esta enfermedad ante todo niño que se encuentre enfermo de gravedad. Entre las complicaciones de la bacteriemia por *F. tularensis* se incluye el desarrollo de meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, abscesos de piel y partes blandas y osteomielitis. Dada su virulencia creciente, *F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A) se asocia con más frecuencia a tularemia tifoidea. Los pacientes con meningitis tularémica suelen desarrollar un predominio monocitario marcado en el LCR. Como con otras causas de meningitis bacteriana, en el LCR la glucosa está baja y las proteínas altas.

La **neumonía** causada por *F. tularensis* **(neumonía tularémica)** puede darse tras la inhalación (infección pulmonar primaria) o de forma secundaria a la diseminación hematógena de otras formas de tularemia, en particular la forma tifoidea. Se han descrito casos de infecciones adquiridas tras la inhalación del microorganismo en trabajadores de laboratorio durante su manipulación, y estas infecciones poseen una mortalidad relativamente elevada. También se puede producir una neumonía a partir de la inhalación de aerosoles durante las actividades agrícolas que puedan verse afectadas por la contaminación con roedores (p. ej., la recolección del heno o la trilla), o durante la destrucción de cadáveres de animales con máquinas cortacésped. Los pacientes suelen presentar tos no productiva, disnea o dolor torácico pleurítico. Las radiografías de tórax muestran típicamente infiltrados difusos parcheados, más que consolidaciones focales. También puede haber derrames pleurales. En las neumonías, se puede desarrollar la adenopatía hiliar y mediastínica, y en las formas graves, neumonitis necrosante o hemorrágica. La mortalidad de la neumonía tularémica es elevada sin tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Es posible que se den retrasos en el diagnóstico, ya que los síntomas son similares a otras infecciones mucho más frecuentes. La historia clínica y la exploración física del paciente pueden sugerir el diagnóstico de tularemia, en especial si el paciente refiere el antecedente de una exposición a animales o a garrapatas. Las pruebas hematológicas rutinarias no son diagnósticas. El diagnóstico definitivo se hace con el crecimiento de *F. tularensis* en cultivo. *F. tularensis* puede aislarse en cultivo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos o de aspirados, sangre, heridas, muestras con torunda faríngeas, líquido pleural o esputo, aunque los cultivos son positivos tan solo en un 10% de los casos. En los laboratorios de microbiología, *F. tularensis* puede cultivarse en agar sangre con glucosa y cisteína, pero debe advertirse al personal del laboratorio para que emplee la protección adecuada y así evitar la infección, si se intenta dicho cultivo. Se requiere un nivel de bioseguridad 3 para evitar la exposición ocupacional. Los hallazgos histopatológicos de los ganglios afectados muestran granulomas con necrosis central (precoz) y caseificación (tardío). Desafortunadamente, estos hallazgos no pueden diferenciar la tularemia de otras causas de granulomatosis linfadenítica, como la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae)* o la sarcoidosis. La reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido puede ser más sensible que el cultivo, pero solo se usa actualmente para hacer diagnóstico de presunción.

El diagnóstico de tularemia suele establecerse con más frecuencia mediante el empleo de una prueba de aglutinación sérica estándar muy fiable. En la prueba estándar de aglutinación en tubo, un título único de 1:160 o más en un paciente con una historia y una exploración física compatibles puede establecer el diagnóstico. Existe una prueba de microaglutinación para la que un título de 1:128 o más se considera positivo. También es diagnóstico un aumento de cuatro veces del título en muestras séricas obtenidas con una separación de 2 semanas entre sí (fase aguda y de convalecencia). En las fases tempranas de la infección o si las muestras pareadas se toman tras un intervalo demasiado pequeño, se pueden obtener resultados serológicos falsos negativos. Los pacientes, una vez infectados, mantienen un resultado positivo en la prueba de aglutinación (1:20 a 1:80), que persiste durante el resto de la vida.

Otros métodos diagnósticos disponibles son el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, un análisis de orina para detectar antígenos de tularemia, fluorescencia directa con anticuerpos y tinción con inmunohistoquímica; estas pruebas poseen un papel limitado a la hora de establecer el diagnóstico de tularemia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tularemia **ulceroglandular** o **glandular** es muy amplio e incluye la infestación por patógenos que causan linfadenitis aguda o subaguda: enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae)*, mononucleosis infecciosa, patógenos bacterianos típicos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A), *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Toxoplasma gondii*, *Sporothrix schenckii*, peste *(Yersinia pestis)*, carbunco *(Bacillus anthracis)*, melioidosis *(Burkholderia pseudomallei)* y fiebre por mordedura de rata *(Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus)*. Los procesos no infecciosos, como la sarcoidosis o la enfermedad de Kawasaki, también tienen presentaciones similares. La enfermedad **oculoglandular** también puede deberse a otros agentes infecciosos, como *B. henselae*, *Treponema pallidum*, *Coccidioides immitis*, virus del herpes simple (HSV), adenovirus y las bacterias responsables de las conjuntivitis purulentas. En la tularemia **orofaríngea** deben descartarse las mismas enfermedades causantes de la enfermedad ulceroglandular/glandular, así como las infecciones por citomegalovirus, HSV, adenovirus y otros virus y bacterias. La **neumonía** tularémica debe diferenciarse de la producida

Tabla 233.3 Recomendaciones terapéuticas en pacientes con tularemia

INDICACIÓN	ANTIBIÓTICO Y DOSIS
Enfermedad moderada-grave	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, *o* Estreptomicina, 15 mg/kg/dosis i.m. cada 12 h (máx. 1 g/dosis)
Enfermedad leve	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, *o* Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/ dosis)
Meningitis	Estreptomicina o gentamicina, en las dosis de enfermedad moderada-grave, *y* cloranfenicol, 50-100 mg/kg/ día i.v. divididos en dosis cada 6 h (máx. 1 g/dosis), *o* doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis i.v. cada 12 h (máx. 100 mg/dosis)
Profilaxis postexposición	Doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 100 mg/dosis), *o* Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/dosis)

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa.

por los demás microorganismos no sensibles a β-lactámicos, que causan neumonía adquirida en la comunidad, como *Mycoplasma, Chlamydophila,* micobacterias, hongos y rickettsias. La peste por inhalación, el carbunco y la fiebre Q pueden presentarse de forma similar. La tularemia **tifoidea** debe diferenciarse de otras formas de septicemia, así como de la fiebre entérica (fiebre tifoidea y paratifoidea) y de la brucelosis.

TRATAMIENTO

Los **aminoglucósidos** son el tratamiento de base de la tularemia: la gentamicina es el fármaco de elección para el tratamiento de la tularemia en los niños, y la estreptomicina es el fármaco de elección en adultos. La tabla 233.3 muestra las opciones de tratamiento y la profilaxis postexposición. Antes se empleaban el cloranfenicol y las tetraciclinas, pero la elevada tasa de recaídas ha limitado su empleo en los niños. Se suelen emplear como tratamiento complementario en la meningitis tularémica. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) se han utilizado con éxito en casos de la enfermedad leve-moderada, especialmente los debidos a la subespecie *holarctica.* Los β-lactámicos tienen poca actividad frente a *F. tularensis* y no se deben usar.

El tratamiento con aminoglucósidos se continúa durante 7-10 días, pero en las formas graves se requieren duraciones más largas. En los casos leves, 5-7 días pueden ser suficientes. El tratamiento con cloranfenicol o con doxiciclina debe continuarse durante 14-21 días por el elevado riesgo de recaídas debido a su efecto bacteriostático. La profilaxis postexposición, generalmente, se recomienda durante 14 días.

PRONÓSTICO

El retraso del diagnóstico y de la instauración del tratamiento adecuado se asocia con un mal pronóstico; en cambio, con una detección precoz y un rápido inicio del tratamiento, los casos mortales son excepcionales. La mortalidad de la tularemia, en conjunto, es menor del 1%, aunque en los casos graves no tratados (p. ej., neumonía, enfermedad tifoidea) puede ser de hasta un 30%. La subespecie *tularensis* se asocia a enfermedad más agresiva y a peores resultados que la subespecie *holarctica.*

Si se usa gentamicina o estreptomicina, las recaídas son raras. La defervescencia suele producirse en las 24-48 horas que siguen al inicio del tratamiento, aunque la linfadenopatía puede tardar semanas en resolverse totalmente. Puede producirse una supuración tardía de los ganglios linfáticos, a pesar de un tratamiento correcto. Los pacientes que no iniciaron un tratamiento adecuado pueden presentar respuestas más lentas al tratamiento antibiótico.

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia se basa en *evitar la exposición.* Los niños que viven en regiones donde las garrapatas son endémicas deben ser educados para evitar las zonas infestadas, y las familias deben establecer planes para el control de las garrapatas, tanto en el entorno inmediato como en sus mascotas domésticas. En las zonas infestadas por garrapatas se debe vestir ropa de protección. Se pueden emplear repelentes de insectos en niños. Se debe examinar a los niños con frecuencia durante su permanencia en estas áreas infestadas y después, en busca de garrapatas. Si se descubre alguna garrapata en la piel del niño, se deben utilizar unas **pinzas** para extraerla completamente; la piel se debe limpiar antes y después.

También se debe enseñar a los niños que no deben jugar con animales enfermos o muertos, en especial con perros o gatos, y que deben utilizar guantes durante la limpieza de los animales. Se debe instar a los niños a que se pongan guantes, mascarillas y protección ocular cuando limpien animales de caza salvajes. Se debe cocinar bien la carne de estos animales.

No existen antibióticos efectivos para la quimioprofilaxis y tampoco se deben emplear antibióticos después de una exposición. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra la tularemia para la población general. Las **precauciones estándar** son adecuadas para los niños hospitalizados con tularemia, ya que no se han identificado casos de transmisión de persona a persona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 234
Brucella

Kevin J. Downes

La **brucelosis** humana está causada por microorganismos del género *Brucella* y sigue representando un grave problema de salud pública a nivel mundial. El ser humano es un huésped accidental que adquiere esta zoonosis a través del contacto directo con un animal infectado (vaca, oveja, camello, cabra o cerdo), o por el consumo de productos de dicho animal. Aunque la brucelosis se considera un riesgo laboral en los adultos que trabajan con ganado, en los niños la mayor parte de los casos se originan a partir de los alimentos y se asocian al consumo de productos lácteos no pasteurizados. Las especies de *Brucella* también son posibles agentes de bioterrorismo (v. cap. 741).

ETIOLOGÍA

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen enfermedades en el ser humano son *Brucella abortus* (vaca), *Brucella melitensis* (cabra y oveja), *Brucella suis* (cerdo) y *Brucella canis* (perro). Se trata de cocobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, no formadores de esporas y aerobios. Sus requerimientos de cultivo son muy exigentes, aunque pueden crecer en varios medios de cultivo de laboratorio, entre los que se incluyen el agar sangre y el agar chocolate.

EPIDEMIOLOGÍA

La brucelosis es endémica en muchas partes del mundo, con una mayor prevalencia en los países de la cuenca del Mediterráneo, en el golfo Pérsico, en el subcontinente indio y en ciertas regiones de México, América Central y América del Sur. A nivel mundial, se dan aproximadamente 500.000 nuevos casos anuales, aunque faltan estimaciones más precisas de la prevalencia por el infradiagnóstico y la infracomunicación. La brucelosis infantil es responsable del 10-30% de los casos. *B. melitensis* es la especie causante de brucelosis humana más prevalente, y es la que con más frecuencia transportan ovejas, cabras, camellos y búfalos. En los países industrializados, las mejoras en el saneamiento y la vacunación animal han hecho de la brucelosis una enfermedad rara y, en estas zonas, la exposición a animales infectados por motivos profesionales o de recreo es un factor de riesgo destacado para la adquisición de la enfermedad. El antecedente de un viaje a una región endémica o el consumo de comidas exóticas o leche o productos lácteos no pasteurizados pueden ser pistas importantes para el diagnóstico de la brucelosis humana. En EE.UU., más del 50% de los casos se dan en California, Florida y Texas; la caza de cerdos salvajes en estos estados es un factor de riesgo recientemente reconocido. Todos los grupos de edad pueden infectarse por *Brucella,* y las infecciones son más

frecuentes en hombres, probablemente debido a una mayor exposición ocupacional y medioambiental.

PATOGENIA

Entre las rutas de infección de estos microorganismos se encuentra la *inoculación* a través de heridas o abrasiones cutáneas, la inoculación a través de la conjuntiva, la *inhalación* de aerosoles infecciosos o la *ingesta* de carne o productos lácteos contaminados. El **ganado infectado** es la fuente más común de infección en el ser humano. En niños, la vía principal de infección es comiendo o bebiendo productos lácteos crudos o no pasteurizados. Los individuos en áreas endémicas con exposición ocupacional a animales, como los granjeros o los veterinarios, son los que tienen más riesgo. Los trabajadores de laboratorio con frecuencia están expuestos a la infección por aerosoles. El riesgo de infección depende del estado nutricional e inmunitario del huésped, de la ruta de inoculación y de las especies de *Brucella.* Por razones que se desconocen, se ha sugerido que *B. melitensis* y *B. suis* son más virulentas que *B. abortus* o *B. canis.*

El factor de virulencia principal de *Brucella* parece ser su pared celular de **lipopolisacáridos** (LPS). Las cepas que poseen LPS lisos son más virulentas y presentan una mayor resistencia a ser destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Las brucelas son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células fagocitarias mononucleares (monocitos, macrófagos) del sistema reticuloendotelial. Aunque las especies de *Brucella* son quimiotácticas para los leucocitos, estos son menos eficaces en la destrucción de los microorganismos en comparación con otras bacterias, a pesar de la ayuda de factores séricos como el complemento. Las especies de *Brucella* poseen múltiples estrategias para evadir la respuesta inmunitaria y establecer y mantener una infección crónica. Específicamente, durante los estadios crónicos de la infección, permanecen en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y dan lugar a la formación de granulomas.

Se producen anticuerpos contra el LPS y otros antígenos de la pared celular que facilitan el diagnóstico y probablemente intervienen en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo. El factor fundamental para la recuperación de la infección parece ser el desarrollo de una respuesta mediada por células que produce la activación de los macrófagos y favorece la destrucción intracelular. De forma específica, los linfocitos T sensibilizados liberan citocinas (p. ej., interferón γ y factor de necrosis tumoral α), que activan a los macrófagos y aumentan su capacidad de destrucción intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis es una enfermedad sistémica que puede ser muy difícil de diagnosticar en los niños. Los síntomas pueden ser agudos o insidiosos y, por lo general, son inespecíficos. El periodo de incubación es generalmente de 2-4 semanas, pero puede ser más corto en el caso de *B. melitensis.* Más del 75% de los casos presentan fiebre, y el patrón de esta puede variar mucho. Los síntomas más frecuentes son artralgia, mialgia y dolor lumbar. Los síntomas sistémicos, como el cansancio, la sudoración, la anorexia, la cefalea, la pérdida de peso y el malestar, se comunican en la mayoría de los casos adultos, pero son menos frecuentes en niños. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, diarrea, exantema, vómitos, tos y faringitis.

El hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatoesplenomegalia, presente en casi la mitad de los casos. Aunque las artralgias son habituales, la artritis solo se da en una minoría de los casos. La artritis es monoarticular; con frecuencia afecta a las rodillas y las caderas en niños, y a la articulación sacroilíaca en adolescentes y adultos. Se han descrito varias lesiones cutáneas en la brucelosis, pero no hay un exantema típico. La epididimoorquitis es más frecuente en adolescentes y adultos.

En los países endémicos, las especies de *Brucella* son una causa importante de bacteriemia oculta en niños pequeños. Se pueden desarrollar abscesos hepáticos y esplénicos debido a la capacidad del microorganismo de establecer infección crónica. Las manifestaciones graves de la brucelosis son la endocarditis, la meningitis, la osteomielitis y la espondilodiscitis. Aunque los pacientes con brucelosis no complicada pueden padecer cefalea, falta de atención y depresión, tan solo en un 1-4% de los casos se observa invasión del sistema nervioso. También se han descrito infecciones neonatales y congénitas producidas por estos microorganismos, transmitidas por vía transplacentaria, a partir de la lactancia materna o a través de transfusiones de sangre. Los signos y los síntomas asociados con esta infección congénita/neonatal no son específicos.

Son frecuentes las alteraciones hematológicas, como trombocitopenia, leucopenia, anemia o pancitopenia. Las complicaciones hemolíticas pueden incluir anemia hemolítica microangiopática, microangiopatía trombótica y anemia hemolítica autoinmune. Aproximadamente la mitad de los casos presenta elevaciones de las enzimas hepáticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece tras el aislamiento del microorganismo en la sangre, la médula ósea u otros tejidos. Desafortunadamente, los cultivos son poco sensibles y solo son positivos en una minoría de los casos. El aislamiento de los microorganismos a partir de un hemocultivo todavía puede requerir 4 semanas, a menos que el laboratorio utilice un sistema de cultivo automático como el método de lisis-centrifugación, en cuyo caso se puede aislar el microorganismo en menos de 5-7 días. Por ello, es importante avisar al laboratorio de la sospecha clínica de brucelosis para que los cultivos se dejen más tiempo. Los cultivos de médula ósea pueden ser mejores que los hemocultivos a la hora de evaluar a los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo.

Ante la baja sensibilidad de los cultivos, existen varias pruebas serológicas para el diagnóstico de la brucelosis. La prueba de aglutinación sérica es la más utilizada y detecta anticuerpos contra *B. abortus, B. melitensis* y *B. suis.* Esta prueba no detecta anticuerpos frente a *B. canis,* porque esta especie carece del LPS liso. Es necesario utilizar un antígeno específico de *B. canis* para diagnosticar esta especie. Con un solo título no se puede hacer un diagnóstico, pero la mayor parte de los pacientes con infecciones agudas presenta títulos de 1:160 o superiores. Los anticuerpos se detectan a las 2-4 semanas de la infección. En las fases tempranas de la enfermedad, se pueden encontrar títulos bajos, por lo que se requiere el estudio del título de anticuerpos durante la fase aguda y la de convalecencia para confirmar el diagnóstico: incremento de cuatro veces del título de anticuerpos con al menos 2 semanas de separación. La cantidad total de inmunoglobulina (Ig) G se mide tras el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, ya que los pacientes con infección activa presentan una respuesta de IgM e IgG, y la prueba de aglutinación sérica mide la cantidad total de anticuerpos aglutinantes. Este fraccionamiento es importante para determinar la significación del título de anticuerpos, porque pueden encontrarse niveles séricos bajos de IgM durante semanas o meses después de que la infección haya recibido tratamiento. Los títulos de IgG descienden con el tratamiento, y una prueba con 2-mercaptoetanol negativa tras el tratamiento indica una respuesta favorable.

Se debe recordar que todos los resultados de las pruebas serológicas han de interpretarse en función de la historia y la exploración física del paciente. Pueden producirse resultados falsos positivos debido a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente a otros microorganismos gramnegativos, como *Yersinia enterocolitica, Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae.* Además, el efecto prozona puede producir un resultado falso negativo en presencia de títulos elevados de anticuerpos. Para evitar estas interferencias, debe diluirse el suero que está siendo investigado a 1:320 o más.

El inmunoanálisis enzimático solo se debe usar en los casos sospechosos con prueba de aglutinación sérica negativa, o para la evaluación de los pacientes en las siguientes situaciones: 1) casos complicados; 2) sospecha de brucelosis crónica, o 3) reinfección. Se han desarrollado análisis de reacción en cadena de la polimerasa, pero no se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Diagnóstico diferencial

La brucelosis debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en las áreas endémicas. Puede confundirse con otras enfermedades infecciosas como la tularemia, la enfermedad por arañazo de gato, la malaria, la fiebre tifoidea, la histoplasmosis, la blastomicosis y la coccidioidomicosis. Las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas, rickettsias y *Yersinia* pueden presentarse con una clínica similar a la brucelosis.

TRATAMIENTO

Muchos agentes antimicrobianos son activos *in vitro* contra las distintas especies de *Brucella,* pero la eficacia clínica no siempre se correlaciona con estos resultados. Para eliminar la infección por *Brucella,* se requieren fármacos que provoquen su destrucción intracelular. Debido al riesgo de recaída con monoterapia, se recomienda el tratamiento combinado. En los niños, se usa **doxiciclina** o trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) en combinación con **rifampicina** en los casos de infección no complicada (p. ej., no focales) (tabla 234.1). Mientras que los datos sostienen que el tratamiento combinado de doxiciclina y aminoglucósido (estreptomicina, gentamicina) es superior a la combinación oral descrita anteriormente, con menos recaídas y fracasos, el inconveniente de la vía parenteral limita este régimen en los casos no complicados y, en particular, en los contextos de bajos recursos. Las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa viable a la doxiciclina o a la TMP-SMX, pero no se ha estudiado en niños. En los casos no complicados, se recomienda un ciclo de 6 semanas de tratamiento.

Tabla 234.1 Tratamiento recomendado de la brucelosis

EDAD/ENFERMEDAD	ANTIBIÓTICO	DOSIS	VÍA*	DURACIÓN†
≥8 años	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	Alternativa: Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Estreptomicina	20-40 mg/kg/día divididos en dos a cuatro dosis; máximo 1 g/día	i.m.	2-3 semanas
	o Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día divididos en tres dosis	i.m./i.v.	1-2 semanas
<8 años	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	TMP (10 mg/kg/día; máximo 480 mg/día) y SMX (50 mg/kg/día; máximo 2,4 g/día)	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
Meningitis, osteomielitis/espondilitis, endocarditis	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥4-6 meses
	y Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día en tres dosis	i.v.	1-2 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥4-6 meses

*v.o., oral; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
†Pueden ser necesarios tratamientos más largos en los casos graves o complicados.

En infecciones más graves (endocarditis, meningitis, osteoarticular), se recomienda un tratamiento con tres fármacos. Los primeros 7-14 días se debe administrar un aminoglucósido junto con doxiciclina o TMP-SMX, además de rifampicina, que luego se continúan durante 4-6 meses. En los casos graves que afectan al sistema nervioso central, el tratamiento debe seguir durante 1 año.

Aunque las **recaídas** se dan aproximadamente en un 5-15% de los casos, la resistencia antimicrobiana es rara. La recaída se confirma tras el aislamiento de *Brucella* semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento. El tratamiento prolongado es la clave para prevenir la recaída, y debe asegurarse la adherencia en los ciclos largos de tratamiento para conseguir la eliminación de la bacteria.

PRONÓSTICO

La primera indicación de respuesta clínica es la resolución de los síntomas, que puede ser lenta; el tiempo medio para la defervescencia es de 4-5 días. El pronóstico tras el tratamiento es excelente si el paciente se adhiere al tratamiento prolongado. Hay que seguir a los pacientes clínica y serológicamente durante 1-2 años. Antes del uso de los antibióticos, el curso de la brucelosis era a menudo prolongado y podía desencadenar la muerte. Desde la institución de un tratamiento específico, la mayor parte de las muertes en los casos complicados se deben a la afectación sistémica de ciertos órganos (p. ej., endocarditis). El inicio del tratamiento antibiótico puede precipitar una reacción tipo Jarisch-Herxheimer, presumiblemente debido a la gran carga de antígeno, pero esas reacciones rara vez se asocian a complicaciones serias.

PREVENCIÓN

La prevención de la brucelosis se basa en la erradicación eficaz del microorganismo del ganado. Otro aspecto preventivo destacado consiste en la **pasteurización** de la leche y de los productos lácteos empleados para el consumo humano. Se debe señalar que la certificación de la leche cruda no elimina el riesgo de contraer brucelosis. En la actualidad, no existe ninguna vacuna para su empleo en los niños, por lo que la educación sigue siendo un aspecto esencial en la prevención de la brucelosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 235
Legionella

Jeffrey S. Gerber

La **legionelosis** comprende la **enfermedad de los legionarios** (neumonía por *Legionella*), otras infecciones invasivas extrapulmonares por *Legionella* y una enfermedad aguda similar a la gripe conocida como **fiebre de Pontiac.** A diferencia de los síndromes asociados con la forma invasiva de la enfermedad, la fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada que se produce tras la exposición a aerosoles y puede representar una respuesta tóxica o de hipersensibilidad frente a *Legionella.*

ETIOLOGÍA

Las legioneláceas son bacilos gramnegativos aerobios, no encapsulados y no formadores de esporas. En los frotis realizados a partir de muestras clínicas se observa una tinción de Gram débil. Los frotis teñidos de *Legionella pneumophila* obtenidos a partir del crecimiento de colonias se parecen a *Pseudomonas.* A diferencia del resto de las especies de *Legionella, Legionella micdadei* es ácido-alcohol resistente. Aunque hoy en día se han identificado más de 58 especies del género, la mayor parte de las infecciones clínicas (90%) están causadas por *L. pneumophila,* y la mayoría de las restantes se deben a *L. micdadei, Legionella bozemanii, Legionella dumoffii* y *Legionella longbeachae.*

Los microorganismos son exigentes y precisan L-cisteína, ion férrico y α-cetoácidos para su crecimiento. Las colonias se desarrollan en 3-5 días en un medio de agar tamponado con extracto de levadura y carbón vegetal, que puede contener antibióticos seleccionados con el fin de inhibir el sobrecrecimiento de otros microorganismos. *Legionella* pocas veces crece en los medios de cultivo rutinarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El agua dulce (p. ej., lagos, arroyos, aguas termales contaminadas o agua potable) constituye el reservorio medioambiental de *Legionella* en la naturaleza. La neumonía invasiva (enfermedad de los legionarios) se relaciona con la exposición a agua potable o a aerosoles contaminados

con la bacteria. El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido en el agua caliente, por lo que la exposición a fuentes de agua caliente es un factor de riesgo importante para contraer la enfermedad. Los microorganismos *Legionella* son parásitos intracelulares facultativos que crecen en el interior de los protozoos presentes en las biopelículas de material orgánico o inorgánico del interior de las tuberías o de los tanques de almacenamiento de agua, así como en el interior de otras especies bacterianas. Los casos epidémicos y esporádicos de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria pueden atribuirse a la contaminación del agua potable en el entorno local del paciente. Entre los factores de riesgo para la adquisición de una neumonía esporádica en el ámbito de una comunidad, se incluyen la exposición a torres de refrigeración, el suministro de agua no municipal, las reparaciones del sistema de tuberías o una baja temperatura en los calentadores de agua, que facilita el crecimiento de las bacterias o conduce a la liberación en el agua potable de un bolo de biopelícula que contiene *Legionella*. El modo de transmisión puede ser por medio de la inhalación de aerosoles o por microaspiración. Los brotes de la enfermedad de los legionarios se asocian con la presencia de protozoos en la fuente hídrica implicada. Se cree que la replicación en el interior de estas células eucariotas amplifica y mantiene la población de *Legionella* en el interior del sistema de distribución del agua potable o en las torres de refrigeración. Los brotes de neumonía extrahospitalaria y algunos brotes nosocomiales se deben a fuentes comunes, entre las que se incluyen los calentadores de agua potable caliente, las torres de refrigeración, los condensadores por evaporación, las piscinas de hidromasaje, los partos bajo el agua, los humidificadores y los nebulizadores. La enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac asociadas a viajes cada vez aparecen con más frecuencia en brotes extensos. Aunque se ha descrito la transmisión de persona a persona, es extremadamente rara.

Las infecciones de adquisición hospitalaria se relacionan más a menudo con el agua potable. La exposición al agente infeccioso puede ocurrir a través de tres mecanismos principales: 1) la inhalación de vapor de agua contaminado por ventilación artificial; 2) la aspiración de los microorganismos ingeridos que contaminan el agua del grifo, incluidos aquellos vehiculizados a través de la alimentación gástrica, y 3) la inhalación de aerosoles que se forman en las duchas, los lavabos y las fuentes. La legionelosis extrapulmonar puede producirse a partir de la contaminación de las heridas de origen quirúrgico o traumático con agua del grifo. A diferencia de la enfermedad de los legionarios, los brotes de fiebre de Pontiac se producen tras la exposición a los aerosoles que se generan en las bañeras de hidromasaje y en los sistemas de ventilación.

En adultos, la incidencia de legionelosis en EE.UU. aumentó desde 1.100 casos en 2000 hasta más de 6.000 casos en 2015, con una tasa de incidencia nacional de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes, de acuerdo con la notificación a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a través del sistema National Notifiable Disease Surveillance System. Como este es un sistema de notificación pasivo, probablemente se esté infraestimando la incidencia de la enfermedad. Recientemente, se ha puesto en marcha un sistema de vigilancia activo basado en laboratorios y basado en población para seguir las infecciones por *Legionella* y, así, estimar mejor su verdadera incidencia y estudiar su epidemiología (para información actualizada, consulte https://www.cdc.gov/legionella).

La legionelosis presenta diferencias geográficas, y se considera que la inmensa mayoría de los casos son enfermedad de los legionarios (99,5%) y una pequeña proporción fiebre de Pontiac (0,5%). Las infecciones por *Legionella* se notifican con mayor frecuencia en otoño y verano y, en estudios recientes, se demuestra una asociación con la cantidad de lluvia total y la humedad mensuales. Alrededor de un 0,5-5% de la población expuesta a una fuente común desarrolla la neumonía, mientras que la tasa de ataque en los brotes de fiebre de Pontiac es muy elevada (85-100%). Aunque *Legionella* se asocia al 0,5-9% de los casos de neumonía en adultos, es una causa poco habitual de enfermedad en niños, ya que es responsable de menos del 1% de los casos, aunque dada la baja frecuencia con que se realizan pruebas para *Legionella,* esta prevalencia puede estar infraestimada. La adquisición de anticuerpos frente a *L. pneumophila* en niños sanos se produce de modo progresivo con el tiempo, aunque estos anticuerpos reflejan probablemente una infección subclínica o una leve afección respiratoria, o anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con otras especies bacterianas. Cada vez se notifica más la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en niños (1,7% de los casos notificados); la mayoría de los casos se dan en aquellos de 15 a 19 años, seguidos de los lactantes. La incidencia notificada en lactantes es de 0,11 por cada 100.000. La enfermedad de los legionarios es especialmente grave en neonatos. La epidemiología de la enfermedad de los legionarios adquirida en el hospital se basa exclusivamente en la notificación de casos, por lo que la verdadera incidencia se desconoce.

PATOGENIA

Aunque se puede cultivar *Legionella* en medios artificiales, el ambiente intracelular de las células eucariotas ofrece las condiciones óptimas para su crecimiento. El género *Legionella* está compuesto por microorganismos que son parásitos intracelulares facultativos de las células eucariotas. En la naturaleza, la bacteria se replica en el interior de protozoos que habitan en el agua dulce. En el ser humano, la célula diana es el macrófago alveolar, aunque también pueden ser invadidos otros tipos celulares. Después de entrar en la célula, las cepas virulentas de *L. pneumophila* estimulan la formación de un fagosoma especial que permite la continuación de la replicación bacteriana. El fagosoma está constituido por componentes del retículo endoplásmico y escapa a la vía degradativa lisosómica. El crecimiento en el interior de los macrófagos es tal, que termina con la destrucción de estos, seguida de la reinfección de nuevas células, hasta que dichas células consiguen activarse y son capaces de destruir a los microorganismos intracelulares. La infección pulmonar aguda y grave provoca una respuesta inflamatoria necrótica aguda que se acompaña de una mayor presencia bacteriana en el espacio extracelular. Posteriormente, la activación de los macrófagos y de otras respuestas inmunitarias produce una intensa infiltración tisular por macrófagos que contienen bacterias en su interior. Esto consigue, en última instancia, el control de la replicación bacteriana y la destrucción del microorganismo.

El **tratamiento con corticoides** representa un riesgo de infección elevado por interferir en el funcionamiento de los linfocitos T y de los macrófagos. Aunque la enfermedad de los legionarios puede aparecer en personas sanas inmunocompetentes sin otras afecciones comórbidas, las que tienen defectos de la inmunidad celular presentan un riesgo elevado de infección. Al igual que en otras enfermedades causadas por microorganismos intracelulares facultativos, el pronóstico depende en gran medida de las respuestas específicas e inespecíficas del huésped, sobre todo de los macrófagos y de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un principio, se creyó que la enfermedad de los legionarios producía un síndrome clínico denominado neumonía atípica, que se asociaba con signos y síntomas extrapulmonares, como diarrea, confusión, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de las pruebas de función hepática e insuficiencia renal. Aunque algunos pacientes pueden presentar las manifestaciones clásicas de la enfermedad, la infección por *Legionella* suele producir una neumonía que es indistinguible de la producida por otros patógenos. Los síntomas de presentación más comunes son fiebre, tos y dolor torácico. La tos puede ser no productiva o bien productiva, asociada a un esputo purulento. Aunque las radiografías de tórax muestran el clásico patrón de infiltración alveolar rápidamente progresivo, el patrón radiológico puede ser muy variable, con la aparición de sombras de aspecto tumoral, infiltrados nodulares, infiltrados unilaterales o bilaterales y cavitación. La cavitación no suele observarse en los pacientes inmunocompetentes. Este cuadro clínico se asemeja mucho al causado por *Streptococcus pneumoniae.* Aunque la enfermedad de los legionarios no suele cursar con derrame pleural, su frecuencia de aparición es tan variable que ni su presencia ni su ausencia resultan útiles para realizar un diagnóstico diferencial.

La mayoría de los casos declarados de neumonía nosocomial por *Legionella* en los niños presentan las siguientes manifestaciones clínicas: comienzo rápido, temperatura superior a 38,5 °C, tos, dolor torácico de tipo pleurítico, taquipnea y disnea. También es frecuente encontrar dolor abdominal, cefalea y diarrea. Las radiografías de tórax pueden revelar consolidaciones lobares o infiltrados bilaterales difusos y derrames pleurales. Generalmente, no hay respuesta clínica a los antibióticos β-lactámicos de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas) ni a los aminoglucósidos. La infección concomitante con otros patógenos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae,* se da en un 5-10% de los casos de enfermedad de los legionarios, por lo que la detección de otros patógenos pulmonares no excluye el diagnóstico de legionelosis.

Entre los factores de riesgo de padecer la enfermedad de los legionarios en los adultos se incluyen las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., tabaquismo, bronquitis), la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión asociada al trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides y los episodios de aspiración pulmonar. En estudios de infección adquirida en la comunidad, un número significativo de adultos no tienen factores de riesgo identificados. El número de casos declarados de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en la población infantil es pequeño. Entre sus factores de riesgo se encuentran la inmunosupresión (en especial el tratamiento con corticoides) y la exposición a una fuente de agua potable contaminada. También se han declarado casos de infección en niños con enfermedades pulmonares crónicas no asociados a deficiencias inmunitarias, pero es infrecuente encontrar infecciones en niños que carezcan de factores de riesgo. Entre los modos de transmisión de la enfermedad extrahospitalaria en los niños, se incluye la exposición a humidificadores,

agua dulce, enfriadores de agua y otros aparatos generadores de aerosoles. En los niños, las infecciones nosocomiales por *Legionella* se han notificado con más frecuencia que las extrahospitalarias, y se producen más comúnmente en los inmunodeprimidos (p. ej., en los trasplantes de células madre o de órgano sólido), en los que tienen patología pulmonar estructural o en neonatos sometidos a ventilación artificial. Los modos de transmisión comprenden la **microaspiración** asociada con frecuencia al empleo de sondas nasogástricas y la **inhalación de aerosoles.** Las infecciones broncopulmonares por *Legionella* se han descrito en niños con fibrosis quística y se asocian con el tratamiento con aerosoles o la utilización de tiendas nebulizadoras. La enfermedad de los legionarios también se ha descrito en niños con asma y estenosis traqueal. En los niños, el tratamiento crónico del asma con corticoides es un factor de riesgo de sufrir infecciones por *Legionella.* La huella molecular de las cepas ha demostrado que el agua potable hace las veces de reservorio principal y de fuente de infección nosocomial.

Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac se caracteriza, tanto en niños como en adultos, por fiebre elevada, mialgia, cefalea y una debilidad extrema que suele durar unos 3-5 días. También puede existir tos, dificultad respiratoria, diarrea, confusión y dolor torácico, pero no existen signos de infección invasiva. La enfermedad presenta un curso autolimitado sin dejar secuelas. Prácticamente todas las personas expuestas experimentan una seroconversión frente a los antígenos de *Legionella.* En Escocia se produjo un brote extenso que afectó a 35 niños causado por *L. micdadei,* que fue aislada en la bañera de hidromasaje de un balneario. El comienzo de la enfermedad fue a los 1-7 días (3 días de media) y todos los niños expuestos desarrollaron títulos significativos de anticuerpos específicos contra *L. micdadei.* La patogenia de la fiebre de Pontiac es desconocida. Ante la falta de evidencias de que se trate de una infección verdadera, la hipótesis más probable es que este síndrome se debe a una reacción tóxica o de hipersensibilidad contra antígenos microbianos o protozoarios.

DIAGNÓSTICO

El cultivo de *Legionella* a partir del esputo, de otras muestras obtenidas de las vías respiratorias, de la sangre o de los tejidos es el patrón oro con el que comparar los métodos diagnósticos de detección indirecta. Si aparece derrame pleural, debe obtenerse una muestra de líquido pleural para su cultivo. Las muestras de las vías respiratorias que se encuentren contaminadas por la flora oral deben someterse a un tratamiento y un procesamiento previos para reducir los microorganismos contaminantes antes de ser cultivadas en medios selectivos. Debido a que esta manera de proceder es costosa y requiere mucho tiempo, en muchos laboratorios no se procesan las muestras para su cultivo.

El análisis del antígeno urinario que detecta el serogrupo I de *L. pneumophila* ha revolucionado el diagnóstico de la infección por *Legionella* y posee una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Por tanto, dicho análisis es un método útil para establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad de los legionarios causada por ese serogrupo, que representa la mayor parte de las infecciones sintomáticas. En EE.UU., esta prueba se practica con frecuencia por su amplia disponibilidad en los laboratorios de referencia. Cuando está disponible, se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para identificar *L. pneumophila* en el lavado broncoscópico y en otras muestras clínicas para excluir otros patógenos respiratorios. Otros métodos, como la inmunofluorescencia directa, tienen una baja sensibilidad y generalmente no se utilizan. Se puede realizar un diagnóstico serológico retrospectivo empleando inmunoanálisis enzimático para detectar la producción de anticuerpos específicos. Puede que la seroconversión no tenga lugar durante varias semanas tras el comienzo de la enfermedad, y los análisis serológicos disponibles no detectan ni todas las cepas de *L. pneumophila* ni todas las especies.

En vista de la baja sensibilidad de los métodos de detección directa y del lento crecimiento del microorganismo en los cultivos, debe buscarse activamente el diagnóstico de legionelosis cuando existan signos clínicos indicativos, como la falta de respuesta a los antibióticos comunes, incluso cuando los resultados de otras pruebas de laboratorio sean negativos.

TRATAMIENTO

En los adultos hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, las directrices recomiendan un tratamiento empírico con una cefalosporina de amplio espectro más un macrólido o una quinolona para tratar los microorganismos atípicos *(Legionella, Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae).* Las directrices basadas en la evidencia para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en niños no incluyen todavía *Legionella* en el diagnóstico diferencial ni en las recomendaciones del tratamiento empírico. El tratamiento eficaz de la enfermedad de los legionarios se basa, en parte, en la concentración intracelular de los antibióticos. La **azitromicina,** la **claritromicina** o las **quinolonas** (ciprofloxacino y levofloxacino) han sustituido a la eritromicina en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección por *Legionella.* La **doxiciclina** es una alternativa aceptable. En las infecciones graves o en los pacientes de alto riesgo, se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral, aunque se puede pasar a vía oral cuando el paciente lo tolera, dada la alta biodisponibilidad de los macrólidos orales, las quinolonas y las tetraciclinas. La duración del tratamiento en la enfermedad de los legionarios es de 5 días, aunque puede prolongarse durante 10-14 días en los pacientes más gravemente enfermos o en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento de las infecciones extrapulmonares, como la endocarditis de las prótesis valvulares y las infecciones de las heridas esternales, puede requerir una mayor duración. Los datos *in vitro* y los informes de casos sugieren que la trimetoprima-sulfametoxazol (15 mg de TMP/kg/día y 75 mg de SMX/kg/día) también puede ser eficaz. Un estudio retrospectivo amplio en adultos hospitalizados con neumonía por *Legionella* no encontró diferencias en la mortalidad entre los tratados con azitromicina y los tratados con quinolonas. Se desconoce cuál puede ser el papel del tratamiento combinado.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en los adultos que se encuentran hospitalizados es de un 15%, pero puede superar el 50% en pacientes inmunodeprimidos, aunque pueden existir sesgos de notificación que inflen estas estimaciones. El pronóstico depende de factores subyacentes del huésped y, posiblemente, de la duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado. A pesar de instaurar un tratamiento antibiótico correcto, los pacientes pueden fallecer por complicaciones respiratorias, como un síndrome de dificultad respiratoria aguda. En los niños y en los lactantes prematuros, los casos declarados se observan casi exclusivamente en situaciones de inmunosupresión y se asocian con una mortalidad elevada. El retraso en el diagnóstico se asocia también con una mayor mortalidad. Por tanto, debe considerarse *Legionella* en el diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial en niños, especialmente en los que no responden al tratamiento empírico o tienen factores de riesgo epidemiológicos de legionelosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 236
Bartonella
Rachel C. Orscheln

El espectro de enfermedades resultantes de la infección humana por las distintas especies de *Bartonella* incluye la **angiomatosis bacilar** y la **enfermedad por arañazo de gato** causada por *Bartonella henselae.* Hay más de 30 especies validadas de *Bartonella;* sin embargo, 6 especies principales son responsables de causar enfermedad en el ser humano: *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. vinsonii* y *B. clarridgeiae* (tabla 236.1). Las restantes especies de *Bartonella* se han encontrado principalmente en los animales, especialmente en los roedores y los topos. Sin embargo, se han notificado infecciones zoonóticas con cepas de especies de *Bartonella* asociadas a animales. En 2013, una nueva *Bartonella,* para la que se propuso el nombre de *Candidatus* Bartonella ancashi *(Bartonella ancashensis),* fue descrita como causa de la **verruga peruana.**

Los miembros del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa-negativos, no fermentadores de hidratos de carbono y exigentes. *B. bacilliformis* es la única especie móvil gracias a la presencia de flagelos polares. El crecimiento óptimo se consigue en medios frescos con una concentración de dióxido de carbono del 5% y que contengan un 5% o más de sangre de oveja o caballo. El empleo de sistemas de centrifugación-lisis en las muestras de sangre cultivadas en agar chocolate durante periodos de tiempo prolongados (2-6 semanas) favorece el aislamiento de los microorganismos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 236.1 Especies de *Bartonella* que causan la mayor parte de las enfermedades en el ser humano			
ENFERMEDAD	**MICROORGANISMO**	**VECTOR**	**FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL**
Bartonelosis (enfermedad de Carrión)	*B. bacilliformis*	Moscas de la arena *(Lutzomyia verrucarum)*	Vivir en áreas endémicas (los Andes)
Enfermedad por arañazo de gato	*B. henselae* *B. clarridgeiae*	Gato	Mordedura o arañazo de gato
Fiebre de las trincheras	*B. quintana*	Piojo del cuerpo humano	Infestación por el piojo durante una epidemia
Bacteriemia, endocarditis	*B. henselae* *B. elizabethae* *B. vinsonii* *B. quintana*	Gato para *B. henselae* Rata para *B. elizabethae* Ratón de campo para *B. vinsonii* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave
Angiomatosis bacilar	*B. henselae* *B. quintana*	Gato para *B. henselae* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave
Peliosis hepática	*B. henselae* *B. quintana*	Gato para *B. henselae* Piojo del cuerpo humano para *B. quintana*	Inmunodepresión grave

236.1 Enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae)*

Rachel C. Orscheln

La forma más frecuente de presentación de las infecciones por *Bartonella* es la enfermedad por arañazo de gato **(EAG),** una linfadenitis regional subaguda causada habitualmente por *B. henselae.* Es la causa más frecuente de linfadenitis crónica de más de 3 semanas de duración.

ETIOLOGÍA

Bartonella henselae puede cultivarse a partir de la sangre de gatos sanos. *B. henselae* es el microorganismo pequeño pleomórfico gramnegativo que se visualiza en la tinción de Warthin-Starry en material procedente de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. El desarrollo de pruebas serológicas que demostraron la prevalencia de anticuerpos en el 84-100% de los casos de EAG, el aislamiento de *B. henselae* a partir del cultivo de ganglios pertenecientes a pacientes con EAG y la detección de *B. henselae* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la mayor parte de las muestras de los ganglios linfáticos y del pus de los pacientes con EAG confirmaron que el microorganismo es la causa de la EAG. Algunos casos esporádicos de EAG pueden estar causados por otros microorganismos, como *Bartonella clarridgeiae, B. grahamii*, *B. alsatica* y *B. quintana.*

EPIDEMIOLOGÍA

La EAG es una enfermedad frecuente, con una prevalencia estimada de más de 24.000 casos anuales en EE.UU. Se transmite habitualmente a partir de la inoculación cutánea a través de un arañazo o una mordedura de gato. Sin embargo, la transmisión puede ocurrir por otros mecanismos, como la picadura de pulgas. La mayor parte de los pacientes (87-99%) ha tenido contacto con gatos, muchos de los cuales son crías menores de 6 meses. Más del 50% de los casos presenta el antecedente claro de un arañazo o de una mordedura de gato. Los gatos presentan una bacteriemia intensa asintomática por *B. henselae* durante meses; ocurre con más frecuencia en las crías que en los gatos adultos. La transmisión entre los gatos se realiza por medio de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis.* En las zonas templadas, la mayor parte de los casos se producen entre septiembre y marzo, lo que puede estar relacionado con la reproducción estacional de los gatos domésticos o con la estrecha proximidad a las mascotas domésticas durante los meses de otoño e invierno. En las zonas tropicales, la prevalencia de la enfermedad no varía con un carácter estacional. La distribución de la infección es mundial y ocurre en todas las razas.

Los arañazos de gato son más frecuentes en la población infantil, y los niños se ven más afectados que las niñas. La EAG es una enfermedad esporádica; por lo general, afecta a un solo miembro de la familia, aunque el resto también juegue con el mismo gato. Sin embargo, también ocurren casos familiares con semanas de separación entre unos y otros. Existen casos aislados causados por otras fuentes, como los arañazos de perro, las astillas de la madera, los anzuelos, las espinas de cactus y las púas de puercoespines.

PATOGENIA

Los hallazgos anatomopatológicos observados, tanto en la **pápula** presente en el sitio de inoculación primario como en los ganglios linfáticos afectados, son similares. En ambos casos se encuentra un área necrótica central avascular rodeada de histiocitos, células gigantes y linfocitos. En los ganglios linfáticos afectados se pueden observar tres estadios, en ocasiones de modo simultáneo en el mismo ganglio. El primer estadio consta de aumento de volumen generalizado, con engrosamiento de la corteza e hipertrofia del centro germinal con predominio de linfocitos. Se observan granulomas epitelioides con células gigantes de Langerhans dispersos por todo el ganglio. El segundo estadio se caracteriza por granulomas que se hacen más densos, se fusionan y son infiltrados por leucocitos polimorfonucleares, con necrosis central incipiente. En el tercer estadio progresa la necrosis central de estos granulomas, con formación de cavidades de gran tamaño rellenas de pus. Este material purulento puede invadir los tejidos adyacentes. Pueden aparecer granulomas similares en el hígado y el bazo, y lesiones osteolíticas en el hueso.

Fig. 236.1 Niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato, con las lesiones originales del arañazo y la pápula original, que se desarrolló poco después proximal al dedo medio. *(Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un periodo de incubación de 7-12 días (intervalo: 3-30 días), en el sitio de inoculación cutánea aparecen una o más pápulas rojas de 3-5 mm, a menudo siguiendo una disposición lineal superpuesta al arañazo del gato. Estas lesiones son pasadas por alto por su pequeño tamaño, pero, con una búsqueda cuidadosa, se encuentran al menos en el 65% de los pacientes (fig. 236.1). La linfadenopatía suele hacerse evidente en 1-4 semanas (fig. 236.2). El signo distintivo de la enfermedad consiste en la **linfadenitis regional crónica,** que afecta al primer o segundo grupo de ganglios que drenan la zona de la vía de entrada. Los ganglios linfáticos afectados, por orden de frecuencia, son los axilares, los cervicales, los submandibulares, los preauriculares, los epitrocleares, los femorales y los inguinales. En el 10-20% de los pacientes se ve afectado más de un grupo linfático, aunque, para una localización dada, solo en la mitad de las ocasiones se ven afectados varios ganglios.

Los ganglios linfáticos afectados aparecen hiperestésicos y con eritema en la piel que los recubre, pero sin celulitis. Su tamaño es de 1-5 cm, aunque pueden aumentar mucho más. Un 10-40% de ellos terminan supurando. El aumento de los ganglios linfáticos puede prolongarse durante 1-2 meses y persiste hasta 1 año en los casos poco comunes. Alrededor de un 30%

Fig. 236.2 En este niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato apareció una linfadenopatía axilar derecha después de los arañazos y de la aparición de la pápula primaria. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2737.)*

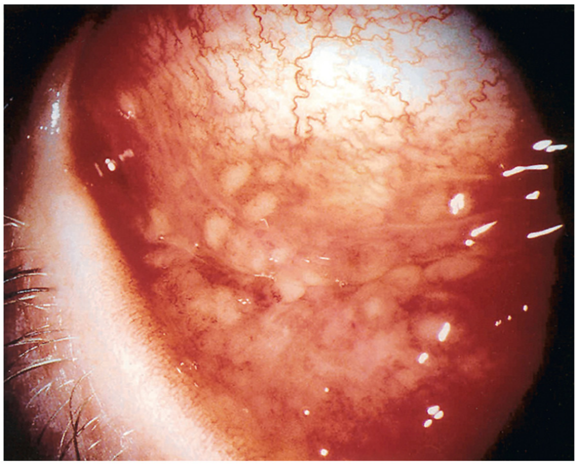

Fig. 236.3 La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a una linfadenopatía local ipsilateral, por lo general preauricular y, con menor frecuencia, submandibular. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors:* Principles and Practice of Infectious Diseases, *ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2739.)*

de los pacientes tiene fiebre (temperatura de 38-39 °C). En menos de un tercio de los casos se puede encontrar malestar, anorexia, fatiga y cefalea. En alrededor de un 5% de los pacientes se pueden observar exantemas transitorios, sobre todo de tipo maculopapular en el tronco. También se han descrito casos de eritema nudoso, eritema multiforme y eritema anular.

La EAG suele ser una infección autolimitada que se resuelve de modo espontáneo en semanas o meses. Dentro de las formas de presentación oculares, la más frecuente es el **síndrome oculoglandular de Parinaud,** que se observa en el 5% de los pacientes con EAG. Se trata de una conjuntivitis unilateral con linfadenopatía preauricular (fig. 236.3). Se cree que el modo de transmisión es la inoculación ocular directa a través del frotamiento del ojo con las manos después de haber tocado un gato. Se puede encontrar un granuloma conjuntival en el lugar de inoculación. El ojo afectado no suele doler y la secreción ocular es mínima o inexistente, pero el ojo puede estar muy hiperémico e inflamado. También puede asociarse con linfadenopatía cervical o submandibular.

En el 14% de los pacientes se puede producir una forma diseminada más grave de la enfermedad, que se caracteriza por presentación con fiebre elevada, a menudo de varias semanas de evolución. Otros síntomas prominentes son dolor abdominal significativo y pérdida de peso, que pueden ser muy intensos. Puede encontrarse **hepatoesplenomegalia,** aunque es infrecuente que se produzca disfunción hepática (fig. 236.4). El hígado y el bazo pueden sufrir cambios granulomatosos. El hueso es otro sitio de diseminación frecuente; pueden encontrarse **lesiones osteolíticas granulomatosas** multifocales asociadas a dolor localizado pero sin eritema, hipersensibilidad ni inflamación. Otras manifestaciones infrecuentes son la neurorretinitis con papiledema y exudados maculares en estrella, la encefalitis, la endocarditis y la neumonía atípica.

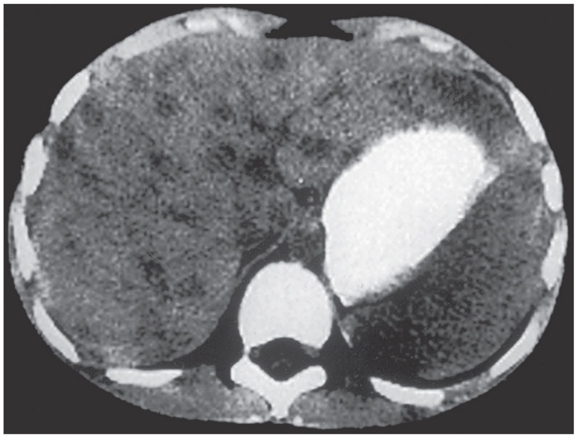

Fig. 236.4 En esta TC de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de captación en las múltiples lesiones tras la infusión de contraste es consecuente con la inflamación granulomatosa de esta entidad. El paciente recibió tratamiento empírico con varios antibióticos sin mejoría antes de que se estableciera el diagnóstico, tras lo que se recuperó por completo sin que se añadieran otros antibióticos. *(Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)*

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se sospecha por los signos clínicos en un paciente con antecedentes de contacto con un gato. Las pruebas serológicas pueden usarse para confirmar el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes muestra una elevación de los títulos de anticuerpos IgG en el momento de la presentación; sin embargo, la respuesta de la IgM a *B. henselae* suele haberse normalizado para el momento en el que se hace la prueba. Se pueden observar reacciones cruzadas entre las distintas especies de *Bartonella,* en especial entre *B. henselae* y *B. quintana.*

Si se obtienen muestras tisulares, es posible observar los bacilos mediante las tinciones de Warthin-Starry y de Brown-Hoops. El ADN de *Bartonella* puede ser identificado mediante el análisis de la PCR en muestras tisulares. Por lo general, el cultivo de los microorganismos no es práctico para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EAG incluye prácticamente todas las causas de linfadenopatía (v. cap. 517). Las entidades más frecuentes son la linfadenitis piógena (supurativa) causada, sobre todo, por estafilococos o estreptococos; las infecciones por micobacterias atípicas y los tumores malignos. Otras causas menos frecuentes son la tularemia, la brucelosis y la esporotricosis. Las infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* suelen cursar con linfadenopatías más generalizadas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los análisis de rutina no resultan de utilidad. La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario puede encontrarse normal o levemente elevado. Las transaminasas hepáticas suelen ser normales, aunque pueden estar elevadas en los casos de enfermedad sistémica. El estudio ecográfico o mediante TC del hígado y del bazo puede revelar múltiples lesiones irregulares, redondeadas e hipodensas que se corresponden con nódulos granulomatosos, pero también se han descrito EAG cuya presentación ha sido una lesión esplénica única.

TRATAMIENTO

No siempre se necesita un tratamiento antibiótico en la EAG ni está demostrado su beneficio. En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento consiste en el cuidado conservador de los síntomas y observación. Diversos estudios muestran una discordancia significativa entre la actividad *in vitro* de los antibióticos y su eficacia clínica. En muchos pacientes, el diagnóstico se sospecha cuando una linfadenitis supuestamente estafilocócica no responde al tratamiento con β-lactámicos.

Un estudio prospectivo reducido en el que se instauró un tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg del segundo al quinto día; y en los niños más pequeños 10 mg/kg/día el primer día, seguidos de 5 mg/kg/día del segundo al quinto día) mostró como único

beneficio una reducción del volumen inicial del ganglio linfático en el 50% de los pacientes durante los primeros 30 días, pero no se encontraron diferencias en el volumen de los ganglios linfáticos pasados esos 30 días. En la mayoría de los pacientes, la EAG es autolimitada; se resuelve a lo largo de semanas o meses sin tratamiento antibiótico. Si se considera la aplicación de tratamiento, los mejores fármacos parecen ser la azitromicina, la claritromicina, la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), la rifampicina, el ciprofloxacino y la gentamicina.

Los ganglios linfáticos supurativos, a tensión y extremadamente dolorosos, deben drenarse mediante **aspiraciones con aguja repetidas.** Se debe evitar la incisión y el drenaje de los ganglios no supurativos para evitar la formación de senos de drenaje crónico. Pocas veces es necesaria la exéresis quirúrgica del ganglio linfático.

Los niños con EAG hepatoesplénica parecen responder bien a la rifampicina en dosis de 20 mg/kg durante 14 días, tanto en monoterapia como asociada a un segundo antibiótico como la azitromicina, la gentamicina o la TMP-SMX.

COMPLICACIONES

Hasta en un 5% de los pacientes con EAG se puede producir una **encefalopatía,** que suele manifestarse en las 3 semanas posteriores a la aparición de la linfadenitis. Los síntomas neurológicos, entre los que se encuentran las convulsiones, la conducta extraña o agresiva y la alteración del nivel de consciencia, aparecen de forma brusca. Las técnicas de diagnóstico por imagen no suelen presentar alteraciones. El líquido cefalorraquídeo es normal o muestra una pleocitosis y una elevación de proteínas mínimas. La recuperación se logra en casi todos los pacientes sin sufrir secuelas, pero puede tener lugar lentamente durante bastantes meses.

Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis facial periférica, la mielitis, la radiculitis, la neuropatía por compresión y la ataxia cerebelosa. Se ha descrito el caso de un paciente con encefalopatía asociada a alteraciones cognitivas y amnesia persistentes.

La **retinopatía con estrella macular** se asocia con diversas infecciones, entre las que se incluye la EAG. Los niños y los adultos jóvenes se presentan con pérdida de visión unilateral (menos frecuentemente bilateral), con escotoma central, inflamación de la papila óptica y una estrella macular formada por exudados en disposición radial a partir del centro macular. La desaparición de estos hallazgos, que suele producirse a lo largo de 2-3 meses, se acompaña de la recuperación completa de la visión. No se sabe cuál es el tratamiento óptimo de la neurorretinitis, aunque el tratamiento de adultos con doxiciclina y rifampicina durante 4-6 semanas ha tenido buenos resultados.

Las **alteraciones hematológicas** posibles son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica y la eosinofilia. En un niño con EAG se ha descrito una **vasculitis leucocitoclástica** similar a la observada en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. También se ha descrito una forma de presentación sistémica de la EAG con pleuritis, artralgia o artritis, masas mediastínicas, nódulos aumentados de tamaño en la cabeza del páncreas y neumonía atípica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la EAG en un huésped sin enfermedades de base suele ser excelente; el cuadro clínico se resuelve a lo largo de semanas o meses. En menos ocasiones, la recuperación puede ser más lenta, y llega a durar hasta 1 año.

PREVENCIÓN

No se conocen casos de transmisión de persona a persona de las infecciones causadas por *Bartonella,* por lo que no es preciso el aislamiento del paciente afectado. La prevención requeriría eliminar los gatos domésticos, lo que no sería práctico ni necesariamente conveniente. Los padres deben ser conscientes del riesgo que representan los arañazos de los gatos (sobre todo los pequeños). Los arañazos y las mordeduras de gato se deben lavar inmediatamente. Es útil el control de las pulgas del gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

236.2 Bartonelosis *(Bartonella bacilliformis)*

Rachel C. Orscheln

La primera infección descrita en el ser humano causada por *Bartonella* fue la **bartonelosis,** una enfermedad con una distribución geográfica específica producida por *B. bacilliformis.* Existen dos formas principales de la enfermedad debida a *B. bacilliformis:* la **fiebre de Oroya,** una forma grave de anemia hemolítica febril, y la **verruga peruana,** una erupción de lesiones similares a los hemangiomas. *B. bacilliformis* también produce infecciones asintomáticas. La bartonelosis también se conoce como **enfermedad de Carrión.**

ETIOLOGÍA

B. bacilliformis es un bacilo gramnegativo pequeño y móvil que posee un penacho compuesto por 10 o más flagelos unipolares, que resultan elementos importantes para la capacidad invasiva. Son aerobios obligados, que crecen mejor a 28 °C en medios de agar con un nutriente semisólido que contenga suero de conejo y hemoglobina.

EPIDEMIOLOGÍA

La bartonelosis es una zoonosis que solo se encuentra en los valles montañosos de la cordillera de los Andes en Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Bolivia, a altitudes y con condiciones ambientales favorables para el vector de la enfermedad, la **mosca de la arena** *Lutzomyia verrucarum.*

PATOGENIA

Tras la picadura de la mosca, *Bartonella* penetra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde prolifera. Se encuentra en todo el sistema reticuloendotelial, desde donde vuelve a entrar en el torrente sanguíneo y parasita los eritrocitos. Se fija a las células, deforma sus membranas y, a continuación, penetra en las vacuolas intracelulares. La anemia hemolítica resultante puede destruir hasta el 90% de los eritrocitos circulantes. Los pacientes que logran sobrevivir a esta fase aguda pueden o no experimentar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, que consisten en lesiones hemangiomatosas nodulares o verrugas, cuyo tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios centímetros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 2-14 semanas. Los pacientes pueden encontrarse totalmente asintomáticos o bien pueden presentar síntomas inespecíficos, como cefalea y malestar sin anemia.

Los pacientes con **fiebre de Oroya** presentan fiebre y rápidamente desarrollan la anemia. Es frecuente encontrar un estado de confusión o delirio, que puede evolucionar a una psicosis franca. La exploración física revela signos de anemia hemolítica grave, como ictericia y palidez, en ocasiones asociadas a linfadenopatías generalizadas.

En el estadio preeruptivo de la **verruga peruana** (fig. 236.5), los pacientes pueden presentar artralgias, mialgias y parestesias. También se pueden producir reacciones inflamatorias como flebitis, pleuritis, eritema nudoso y encefalitis. La aparición de las verrugas, variables tanto en número como en tamaño, es un signo patognomónico de la fase eruptiva.

Fig. 236.5 Lesión única de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Estas lesiones son propensas a la ulceración superficial y puede producirse una hemorragia copiosa como resultado de su naturaleza vascular. También se aprecia la equimosis que rodea la lesión. *(Por cortesía del Dr. J. M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bartonelosis se establece mediante los hallazgos clínicos y la demostración de los microorganismos en los frotis de sangre o en los hemocultivos. La anemia es macrocítica e hipocrómica, con una cifra de reticulocitos elevada, de hasta el 50%. Se puede ver *B. bacilliformis* en preparaciones con tinción de Giemsa en forma de bacilos intraeritrocitarios de color rojo violáceo. En la fase de recuperación, los microorganismos sufren una transformación hacia formas más cocoides y desaparecen de la sangre. En los casos que no cursan con anemia, el diagnóstico depende de los hemocultivos. En la fase eruptiva, la típica verruga confirma el diagnóstico. Se han empleado pruebas serológicas para documentar la infección.

TRATAMIENTO

B. bacilliformis es sensible a muchos antibióticos, como la rifampicina, la tetraciclina y el cloranfenicol. La efectividad del tratamiento se traduce en la rápida disminución de la fiebre y la erradicación de los microorganismos de la sangre. El fármaco de elección es el **cloranfenicol** (50-75 mg/kg/día), ya que también resulta útil para tratar infecciones concomitantes, como las producidas por *Salmonella.* También se han utilizado satisfactoriamente las fluoroquinolonas. Las transfusiones de sangre y las medidas de apoyo son fundamentales en los pacientes con anemia grave. El tratamiento antibiótico de los casos de verruga peruana no es necesario a menos que haya más de 10 lesiones cutáneas, que estas sean eritematosas o violáceas, o que hayan aparecido más de 1 mes antes de iniciarse el cuadro. La rifampicina oral es eficaz para la curación de las lesiones. La escisión quirúrgica puede ser necesaria en las lesiones grandes que causen desfiguración o en las que interfieran en la función.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar el vector, sobre todo de noche, mediante el empleo de ropas protectoras y de repelentes de insectos (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

236.3 Fiebre de las trincheras *(Bartonella quintana)*

Rachel C. Orscheln

ETIOLOGÍA

El agente causante de la fiebre de las trincheras fue denominado inicialmente *Rickettsia quintana,* después fue asignado al género *Rochalimaea* y, por último, se ha reasignado como *Bartonella quintana.*

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de las trincheras fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente durante la Primera Guerra Mundial, en la que más de un millón de soldados se infectaron en las trincheras. En EE.UU. es una enfermedad extremadamente rara en la actualidad, y se presenta en contextos favorables a la infestación por piojos del cuerpo, como en las personas sin hogar, situaciones de hacinamiento y en condiciones de mala higiene. Cuando se han recogido muestras de piojos de la cabeza y del cuerpo en poblaciones de personas sin hogar, casi un 33% de los individuos tenía piojos con pruebas positivas para *B. quintana.*

El ser humano es el único reservorio conocido. Ningún otro animal, incluidos los que se usan en los laboratorios, desarrolla la infección de un modo natural. El vector de la enfermedad es el **piojo del cuerpo,** *Pediculus humanus* var. *corporis,* y es capaz de transmitir la infección a otro huésped 5-6 días después de haberse alimentado de una persona infectada. Los piojos excretan los microorganismos durante el resto de su vida, y no se ha observado el paso transovárico. Los pacientes infectados pueden sufrir una bacteriemia asintomática prolongada durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación medio de la fiebre de las trincheras es de 22 días (intervalo: 4-35 días) y la presentación clínica es muy variable. Los síntomas pueden ser muy leves y breves. Cerca de la mitad de las personas infectadas presenta un único episodio febril de instauración brusca y de una duración de 3-6 días. Otros pacientes presentan una fiebre sostenida y prolongada. Lo más frecuente es que la enfermedad febril sea periódica, con entre tres y ocho episodios febriles de 4-5 días de duración cada uno. Los episodios febriles pueden repetirse durante 1 año o más. Esta enfermedad recuerda al paludismo o a la **fiebre recurrente** *(Borrelia recurrentis).* También puede cursar en forma de bacteriemia afebril.

Los hallazgos clínicos suelen consistir en fiebre (la temperatura suele ser de 38,5-40 °C), malestar, escalofríos, diaforesis, anorexia y cefalea intensa. Es frecuente encontrar inyección conjuntival marcada, taquicardia, mialgias, artralgias y un dolor intenso en el cuello, la espalda y las piernas. Hasta en el 80% de los pacientes se observan múltiples máculas o pápulas eritematosas en el tronco. Puede encontrarse esplenomegalia y una hepatomegalia moderada.

DIAGNÓSTICO

En situaciones no epidémicas, es imposible establecer el diagnóstico de fiebre de las trincheras teniendo en cuenta solo las manifestaciones clínicas, pues estas no son específicas de la enfermedad. El antecedente de una pediculosis corporal o de exposición en un área donde la enfermedad sea epidémica debe hacer sospechar el diagnóstico. *B. quintana* puede cultivarse a partir de la sangre, con modificación para incluir el cultivo en células epiteliales. Hay pruebas serológicas para diagnosticar *B. quintana,* pero presentan reacción cruzada con *B. henselae.*

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados para evaluar el tratamiento, pero la bacteriemia por *Bartonella* tratada con una combinación de gentamicina y doxiciclina aumenta la tasa de curación comparada con otros regímenes como doxiciclina o β-lactámicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

236.4 Angiomatosis bacilar y peliosis hepática bacilar *(Bartonella henselae y Bartonella quintana)*

Rachel C. Orscheln

B. henselae y *B. quintana* causan dos enfermedades proliferativas vasculares, denominadas angiomatosis bacilar y peliosis bacilar, en pacientes con inmunodepresión grave, principalmente en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cáncer o en receptores de trasplantes de órganos. La presencia de lesiones líticas óseas y subcutáneas se asocia estrechamente con *B. quintana,* mientras que la presencia de peliosis hepática se asocia exclusivamente con *B. henselae.*

ANGIOMATOSIS BACILAR

Las lesiones de la angiomatosis bacilar cutánea, también denominada **angiomatosis epitelioide,** constituyen la forma más fácilmente identificable y reconocible de la infección por *Bartonella* en los pacientes inmunodeprimidos. Se observa principalmente en pacientes con SIDA con un recuento muy bajo de CD4. El aspecto clínico puede ser muy diverso. Las lesiones vasoproliferativas de la angiomatosis bacilar pueden ser cutáneas o subcutáneas, y se parecen a las lesiones vasculares producidas por *B. bacilliformis* en los huéspedes inmunocompetentes (verruga peruana). Se trata de pápulas eritematosas de base eritematosa rodeadas de un collarete de descamación. Pueden crecer hasta producir lesiones pediculadas de gran tamaño. Las lesiones pueden ulcerarse y, tras sufrir un traumatismo, sangran de manera abundante.

La angiomatosis bacilar puede ser clínicamente indistinguible del sarcoma de Kaposi. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno y la verruga peruana *(B. bacilliformis).* Las masas profundas en partes blandas causadas por la angiomatosis bacilar pueden simular una tumoración maligna.

Las **lesiones óseas de la angiomatosis bacilar** afectan, por lo general, a los huesos largos. Estas lesiones líticas son muy dolorosas y están altamente vascularizadas. De modo ocasional puede encontrarse una placa eritematosa sobre la lesión. El alto grado de vascularización, que en una gammagrafía ósea realizada con metilendifosfonato marcado con tecnecio 99m proporciona un resultado muy positivo, recuerda el aspecto de ciertos tumores malignos.

Las lesiones pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano, dando lugar a la típica formación proliferativa vascular. Mediante endoscopia o broncoscopia, pueden mostrar un aspecto ligeramente elevado, nodular o ulcerativo. La lesión cutánea local, en ocasiones, puede asociarse con un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Se han descrito lesiones en el parénquima cerebral.

PELIOSIS BACILAR

La peliosis bacilar afecta al sistema reticuloendotelial, principalmente del hígado **(peliosis hepática)** y, con menor frecuencia, del bazo y de los ganglios linfáticos. Se trata de una enfermedad vasoproliferativa caracterizada por la proliferación aleatoria de lagos venosos rodeados de un estroma fibromixoide que alberga una elevada cantidad de microorganismos bacilares. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor abdominal asociados con unos resultados anómalos en las pruebas de función hepática, en concreto con un aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina. La angiomatosis bacilar cutánea o la esplenomegalia pueden asociarse, en ocasiones, con trombocitopenia o pancitopenia. Las lesiones proliferativas vasculares del hígado y el bazo se revelan en la TC como áreas hipodensas dispersas por el parénquima. El diagnóstico diferencial debe incluir el sarcoma de Kaposi hepático, el linfoma y la infección diseminada por *Pneumocystis jirovecii* o por el complejo *Mycobacterium avium.*

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

Se han descrito casos de bacteriemia o endocarditis producidos por *B. henselae, B. quintana, B. vinsonii* y *B. elizabethae.* Se asocian con un cuadro clínico caracterizado por fiebre prolongada, diaforesis nocturna y una pérdida de peso corporal considerable. En Seattle, en 1993, se declaró una serie de casos en una población de personas sin hogar con alcoholismo crónico. Se creía que estos pacientes, que podían presentar episodios de fiebre elevada o de hipotermia, representaban casos de *fiebre de las trincheras urbana,* pero ninguno de estos casos se asoció con una pediculosis. Algunos casos de endocarditis con cultivos negativos pueden representar endocarditis por *Bartonella.* Se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central producidos por infección por *B. quintana* en dos niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de angiomatosis bacilar se realiza inicialmente mediante biopsia. La característica proliferación de vasos de pequeño calibre con una respuesta inflamatoria mixta y la tinción de los bacilos con la impregnación argéntica de Whartin-Starry permite la diferenciación de la angiomatosis bacilar del sarcoma de Kaposi o del granuloma piógeno (v. cap. 284). La verruga peruana, por lo general, puede excluirse cuando no hay antecedentes de un viaje.

Los cultivos son poco prácticos en la EAG, pero deben realizarse cuando se sospeche una bacteriemia o una endocarditis. Los métodos de centrifugación-lisis o el cultivo en medios frescos de agar chocolate o agar infusión de corazón con sangre de conejo al 5%, así como los tiempos de incubación prolongados, incrementan el rendimiento de los cultivos. La PCR en tejidos también puede ser útil, y unos resultados positivos en las pruebas serológicas también apoyan el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Las infecciones causadas por *B. henselae* o por *B. quintana* en los huéspedes inmunodeprimidos presentan una buena respuesta al tratamiento con agentes antimicrobianos. La angiomatosis bacilar responde con rapidez al tratamiento con eritromicina, azitromicina y claritromicina, que son los fármacos de elección. La doxiciclina o la tetraciclina representan alternativas terapéuticas válidas. Se recomienda que los pacientes gravemente enfermos con peliosis hepática u osteomielitis reciban inicialmente el tratamiento con un macrólido o doxiciclina, asociado con rifampicina o gentamicina. El uso de doxiciclina durante 6 semanas, junto con un aminoglucósido durante un mínimo de 2 semanas, se asocia a un mejor pronóstico en la endocarditis. Se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer. Pueden existir recaídas, en cuyo caso sería necesario instaurar un tratamiento prolongado durante varios meses.

PREVENCIÓN

Los pacientes inmunodeprimidos deben evaluar los riesgos potenciales de tener un gato, como son las infecciones por *Bartonella,* la toxoplasmosis o las infecciones entéricas. Si se opta por tener un gato, lo preferible es que este sea de más de 1 año y que goce de buena salud. Es esencial lavar enseguida cualquier herida producida por mordedura o arañazo de gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Infecciones por bacterias anaerobias

Capítulo 237

Botulismo (*Clostridium botulinum*)

Laura E. Norton y Mark R. Schleiss

Hay tres formas naturales de botulismo humano, caracterizadas por el modo de adquisición: **botulismo del lactante** (también denominado toxemia intestinal), **botulismo alimentario** y **botulismo por heridas.** El botulismo del lactante es el más frecuente en Estados Unidos. Bajo circunstancias infrecuentes de alteración en la anatomía, la fisiología y la microflora intestinales, los niños de más edad y los adultos pueden contraer botulismo del tipo del lactante **(toxemia intestinal del adulto).** Existen también otras dos formas, provocadas ambas por los seres humanos: el **botulismo por inhalación** accidental de la toxina en aerosol y el **botulismo iatrogénico** por sobredosis de toxina botulínica administrada con fines terapéuticos o cosméticos.

ETIOLOGÍA

El botulismo es una parálisis flácida y aguda producida por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium botulinum* o, de modo infrecuente, por una neurotoxina equivalente sintetizada por cepas raras de *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii. C. botulinum* es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas cuyo hábitat natural es la tierra, el polvo y los sedimentos marinos. El microorganismo se puede encontrar en una gran variedad de productos agrícolas frescos y cocinados. Las esporas de algunas cepas de *C. botulinum* resisten a la cocción durante varias horas, lo que permite a estos microorganismos sobrevivir a las medidas de conservación de los alimentos. Por el contrario, la toxina botulínica es termolábil y se destruye fácilmente al calentarla a 85 °C o más durante 5 min. Se ha aislado una cepa de *C. butyricum* **neurotoxigénica** en tierras cercanas al lago Weishan de China, una zona de brotes de botulismo alimentario producidos por este microorganismo, así como en vegetales, leche agria y en quesos. Aunque primero se reconocieron en China, se han identificado casos de botulismo del lactante debido a *C. butyricum* en Japón, Europa y Estados Unidos. Es muy poco lo que se sabe acerca de la ecología de *C. baratii* neurotoxigénica.

La **toxina botulínica** se sintetiza como una proteína precursora de 150 kDa que entra en la circulación y se transporta hasta la unión neuromuscular. La toxina solo se libera cuando las bacterias se replican activamente (vegetativas) y no en forma de espora. En la unión neuromuscular la toxina se une a la membrana neuronal en el lado presináptico de la sinapsis neuronal. Se somete a una autoproteólisis dando lugar a una cadena pesada de 100 kDa y a una cadena ligera de 50 kDa. Estas cadenas están unidas por la formación de puentes disulfuro. La cadena pesada contiene las zonas de fijación neuronal que median la unión con los terminales nerviosos presinápticos. También media la translocación de la cadena ligera al interior del citoplasma celular tras la unión. La cadena ligera, un componente clave de la toxina, es un miembro de la familia de las metaloproteasas dependientes de zinc y media la escisión de SNAP-25, miembro de la familia de proteínas fusogénicas SNARE. La escisión de esta proteína impide la liberación de acetilcolina desde el axón en el terminal presináptico, anulando la señalización nerviosa y produciendo parálisis. La toxina botulínica es uno de los venenos más potentes que se conocen para el ser humano; de hecho, se calcula que la dosis letal humana por vía parenteral es de 10^{-6} mg/kg. La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y de las vías respiratorias. Al menos siete tipos antigénicos de esta toxina, a los que se han asignado las letras A-G, se distinguen serológicamente por la incapacidad de cada anticuerpo neutralizante frente a un tipo de toxina para proteger frente a los tipos restantes. Los tipos de toxina se diferencian aún más en subtipos por las diferencias en

las secuencias de nucleótidos de sus genes de toxinas. Al igual que el gen para la toxina tetánica, el gen para la toxina botulínica en relación con algunos tipos y subtipos de toxinas reside en un plásmido.

Los tipos de toxina sirven como marcadores clínicos y epidemiológicos. Se ha demostrado que los tipos A, B, E y F producen botulismo humano, mientras que los tipos C y D afectan a otros animales. Las toxinas tipos A y B causan la mayoría de los casos de botulismo del lactante en Estados Unidos. Las cepas neurotoxigénicas de *C. butyricum* producen una toxina de tipo E, mientras que las cepas neurotoxigénicas de *C. baratii* sintetizan una de tipo F. No se ha demostrado que la toxina G cause enfermedad en seres humanos o animales.

EPIDEMIOLOGÍA

El **botulismo del lactante** puede encontrarse en todos los continentes habitados, excepto en África. Curiosamente, el lactante es el único miembro afectado de toda la familia. La característica epidemiológica más destacada del botulismo del lactante es la edad de los afectados, que en el 95% de los casos oscila entre las 3 semanas y los 6 meses de vida, con un pico muy ancho hacia los 2-4 meses de edad. Se han detectado casos en lactantes desde 1 día y medio de vida hasta los 382 días de vida en el momento del comienzo. La proporción de casos niños:niñas es aproximadamente de 1:1 y afecta a todos los grupos raciales y étnicos. Los factores de riesgo identificados para la enfermedad son la lactancia materna, la ingestión de miel, un tiempo de tránsito intestinal lento (menos de una deposición al día) y la ingestión de agua de pozos no tratada. Aunque la lactancia materna parece proporcionar protección contra la muerte súbita fulminante por botulismo del lactante, pueden darse casos en lactantes amamantados cuando se introduce leche no humana para la alimentación.

Aunque el botulismo del lactante es una enfermedad poco frecuente y a menudo difícil de diagnosticar, es la forma más común de botulismo humano en Estados Unidos, y se diagnostican aproximadamente 80-140 casos que requieren hospitalización cada año. El Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) mantiene un **sistema nacional de vigilancia del botulismo** para la vigilancia intensiva de casos de botulismo en Estados Unidos (https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html). En 2015, se comunicaron 141 casos confirmados de botulismo del lactante a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). No hubo muertes. Aproximadamente el 56% de los casos de botulismo del lactante fueron causados por el tipo B, el 43% por el tipo A y el resto por otros tipos. Se identificaron casos en 33 estados y el distrito de Columbia, junto con California, declararon el mayor número de casos. Coincidiendo con la conocida asimetría en la distribución de los tipos de toxina de *C. botulinum* entre los diferentes suelos, la mayoría de los casos declarados al oeste del río Misisipi se debieron a cepas del tipo A, mientras que la mayoría de los casos al este de ese río se debieron a cepas del tipo B.

El **botulismo alimentario** se debe a la ingesta de un alimento en el que *C. botulinum* se ha multiplicado y ha generado su toxina. Aunque en la visión tradicional del botulismo alimentario se ha pensado que este se debía principalmente a la ingesta de alimentos enlatados en el hogar, últimamente en Norteamérica se han atribuido brotes con más frecuencia al consumo de comida preparada en restaurantes incluyendo patatas, cebollas salteadas y ajos picados. También se han producido otros brotes en Estados Unidos por alimentos comerciales sellados en bolsas de plástico en los que se había utilizado exclusivamente la refrigeración para prevenir el desarrollo de las esporas de *C. botulinum*. Se han observado casos de botulismo alimentario por productos no enlatados como el té de peyote, el aromatizante de avellana que se añade a los yogures, el queso de untar, las cebollas salteadas en bocadillos calientes, la ensalada de patatas y el pescado fresco o desecado.

Muchos tipos de alimentos conservados han sido implicados en el botulismo alimentario, aunque las comidas comúnmente referidas son las conservas caseras «poco ácidas» (pH ≥6,0), como los pimientos jalapeños, las zanahorias, las patatas, los espárragos, las aceitunas y las judías. El riesgo de botulismo alimentario es ubicuo, pero los brotes son más frecuentes en las zonas templadas que en los trópicos, donde es menos habitual conservar las frutas, las hortalizas y otros alimentos.

En Estados Unidos se producen cada año aproximadamente 5-10 brotes y 15-25 casos de botulismo alimentario. Hubo 39 casos confirmados de botulismo alimentario en Estados Unidos en 2015, incluido un gran brote de 27 casos asociados con una comida compartida en Ohio. La mayoría de los brotes declarados en los estados continentales de Estados Unidos han sido causados por cepas de tipos A o B proteolíticas, que producen un olor intenso a putrefacción en los alimentos, que algunas personas consideran necesario verificar probándolos, exponiéndose a sí mismas a la toxina en el proceso. Por el contrario, en Alaska y Canadá la mayoría de los brotes se han debido a cepas de tipo E no proteolíticas presentes en la alimentación de los nativos americanos, como las huevas de salmón fermentadas y las aletas de foca, que no muestran signos de deterioro. Otro riesgo de las cepas de tipo E radica en su capacidad para crecer a las temperaturas que mantienen los frigoríficos domésticos (5 °C).

El **botulismo por heridas** es una enfermedad muy poco frecuente de la que se han publicado menos de 400 casos en todo el mundo, aunque tiene relevancia pediátrica, ya que pueden verse afectados adolescentes y niños. Aunque se han producido muchos casos en hombres jóvenes y físicamente activos que corren mayores riesgos de lesiones traumáticas, el botulismo por heridas afecta también a las heridas por aplastamiento en las que no se observan signos de rotura cutánea. En los 15 últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de botulismo por inyección entre los heroinómanos del oeste de Estados Unidos y de Europa, y no siempre con formación evidente de abscesos o celulitis.

En 1962 se declaró un único brote de **botulismo por inhalación** debido a la exposición accidental de tres trabajadores de un laboratorio alemán a una toxina botulínica en aerosol. En Estados Unidos han sido hospitalizados algunos enfermos por sobredosis accidental de toxina botulínica administrada con fines cosméticos o terapéuticos.

PATOGENIA

Todas las formas de botulismo producen la enfermedad por una vía final común. La toxina botulínica viaja por la circulación hasta las sinapsis colinérgicas periféricas, a las que se une de forma irreversible, bloqueando la liberación de acetilcolina e impidiendo la transmisión neuromuscular y neurovegetativa. El **botulismo del lactante** es una enfermedad infecciosa que se produce al ingerir las esporas de cualquiera de las cepas productoras de toxina botulínica, con la posterior germinación, multiplicación y producción de la toxina en el intestino grueso. Esta secuencia es diferente en el **botulismo alimentario,** el cual es una intoxicación producida al ingerir toxina botulínica preformada, contenida en alimentos mal envasados o poco cocinados. El **botulismo por heridas** se produce al germinar y colonizar las esporas de *C. botulinum,* la patogenia de esta forma de botulismo es similar en este aspecto al tétanos. El **botulismo por inhalación** se produce al inhalar la toxina botulínica en aerosol. Un ataque de terrorismo biológico podría provocar brotes pequeños o importantes de botulismo por inhalación o alimentario (v. cap. 741).

Dado que la toxina botulínica no es una *citotoxina,* no provoca alteraciones histopatológicas macroscópicas o microscópicas manifiestas. En la necropsia pueden encontrarse cambios histopatológicos (neumonía, petequias en órganos intratorácicos), pero son cambios secundarios y no cambios primarios atribuibles a la toxina botulínica. Los estudios de velocidad de conducción nerviosa son típicamente normales. Los hallazgos de la electromiografía (EMG) a menudo son inespecíficos y no son diagnósticos (v. más adelante). No existe ninguna técnica diagnóstica para identificar la toxina botulínica unida a la placa neuromuscular. El proceso de curación tras el botulismo consiste en la formación de nuevas motoneuronas terminales desmielinizadas. El paciente recupera la movilidad cuando estos nuevos terminales nerviosos encuentran fibras musculares inmóviles y las reinervan induciendo la formación de una nueva placa motora. En animales experimentales, este proceso lleva unas 4 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico completo del botulismo del lactante va de leve a la muerte súbita fulminante. La toxina botulínica se distribuye por vía hematógena. Dado que la musculatura bulbar dispone de la mayor irrigación y densidad de inervación relativas, todas las formas de botulismo se manifiestan neurológicamente con una parálisis flácida, simétrica y descendente, que comienza en los músculos de los nervios craneales y progresa durante horas o días. La **parálisis bulbar** puede manifestarse con síntomas como rechazo del alimento, dificultad para succionar, llanto débil, babeo e incluso apnea obstructiva. Desafortunadamente, estos indicios clínicos pueden no reconocerse como de origen bulbar (fig. 237.1). Además de parálisis bulbares, los pacientes en fase de progresión pueden presentar debilidad e hipotonía generalizadas en la primera exploración. En el botulismo del lactante no se afecta el cerebro, ya que la toxina botulínica no atraviesa la barrera hematoencefálica.

A diferencia del botulismo producido por *C. botulinum,* la mayoría de los casos infrecuentes causados por la colonización intestinal de *C. butyricum* se han asociado con un divertículo de Meckel acompañado de distensión abdominal, que suele conducir a un diagnóstico equivocado de abdomen agudo. Los casos también infrecuentes de botulismo del lactante por *C. baratii* de tipo F se han caracterizado por su presentación a muy temprana edad, la rapidez de instauración y una mayor intensidad de la parálisis, pero de más breve duración.

Fig. 237.1 Lactante de 3 meses de edad con botulismo del lactante leve que muestra signos de ptosis, cara inexpresiva e hipotonía del cuello, el tronco y las extremidades. En la fotografía no se aprecian otras parálisis bulbares, como oftalmoplejía, llanto débil, dificultad para succionar y disfagia (con babeo). *(De Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism,* N Engl J Med *354:462-471, 2006.)*

En los niños mayores con **botulismo alimentario** o **por heridas,** el comienzo de los síntomas neurológicos sigue un patrón característico de diplopía, ptosis, sequedad de boca, disfagia, disfonía y disartria, con desaparición de los reflejos corneal y nauseoso. Es importante destacar que la toxina actúa solo sobre los nervios motores, por lo que no se observan parestesias en el botulismo, excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El paciente conserva la capacidad de razonar, aunque este hecho puede ser difícil de verificar debido a los problemas para articular.

El **botulismo alimentario** comienza con síntomas gastrointestinales (GI) de náuseas, vómitos o diarrea en alrededor del 30% de los casos. Se cree que estos síntomas se deben a los subproductos del metabolismo de *C. botulinum* o a la presencia de otros contaminantes tóxicos en los alimentos, ya que en el botulismo por heridas no suelen observarse molestias GI. El botulismo alimentario puede producir estreñimiento una vez que comienza la parálisis flácida. El cuadro clínico suele empezar 12-36 h después de la ingestión del alimento contaminado, pero puede tardar entre 2 h y 8 días. El periodo de incubación en el **botulismo por heridas** es de 4-14 días. En esta forma de botulismo puede producirse fiebre, que no aparece en el botulismo alimentario a menos que exista una infección secundaria (con frecuencia, neumonía). Todas las formas de botulismo pueden alcanzar una gravedad clínica muy variable, desde las formas más leves, con una ptosis mínima, aplanamiento de la expresión facial, ligera disfagia y disfonía, hasta la forma fulminante de comienzo inmediato, con parálisis extendida, apnea manifiesta y pupilas fijas y dilatadas. El signo clínico característico del botulismo es la *fatiga con la actividad muscular repetitiva.*

El **botulismo del lactante** se diferencia en los síntomas iniciales aparentes únicamente por el hecho de que el lactante no puede describirlos. La progresión clínica puede ser más rápida y más grave en lactantes muy pequeños. Se estima que el periodo de incubación en el botulismo del lactante es de 3-30 días. Normalmente, el primer indicio de la enfermedad es una disminución de la frecuencia o incluso el cese de la defecación, y, de hecho, el estreñimiento puede ser la principal queja (aunque este signo suele pasar desapercibido). Por lo general, los padres observan que el niño no puede comer, tiene un llanto muy débil y apenas se mueve de forma espontánea. Puede detectarse disfagia por un babeo excesivo. Conforme va avanzando la parálisis, disminuyen los reflejos nauseoso, de succión y corneal. Las parálisis oculares pueden evidenciarse. De forma paradójica, el reflejo pupilar a la luz puede persistir hasta que el niño desarrolla una parálisis grave o puede estar deprimido desde el primer momento. Uno de los signos más característicos y destacados es la pérdida del control cefálico. Pueden observarse opistótonos. Puede producirse una parada respiratoria repentina por una oclusión de las vías respiratorias debida a secreciones sin deglutir o por una obstrucción debida a la flacidez de la musculatura faríngea. La muerte por botulismo es el resultado de una obstrucción de las vías respiratorias o de una parálisis de los músculos respiratorios. En ocasiones se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante por una parada respiratoria que se desencadena al flexionar al lactante para practicarle una punción lumbar o tras la administración de un antibiótico aminoglucósido administrado por sospecha de sepsis (v. más adelante).

En los casos leves o en las fases iniciales de la enfermedad, los signos físicos del botulismo del lactante pueden ser muy sutiles y se pasan por alto fácilmente. Para demostrar la parálisis de los nervios craneales y la fatiga muscular hay que efectuar una exploración muy minuciosa. La ptosis puede pasar desapercibida a menos que se mantenga erguida la cabeza del niño.

Tabla 237.1 Diagnósticos que habían sido considerados en casos posteriormente confirmados por el laboratorio como botulismo del lactante

DIAGNÓSTICO AL INGRESO	DIAGNÓSTICOS CONSIDERADOS POSTERIORMENTE
Sospecha de sepsis, meningitis	Síndrome de Guillain-Barré
Neumonía	Miastenia grave
Deshidratación	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Cuadro vírico	Hipotiroidismo
Hipotonía de etiología desconocida	Ingestión de fármacos Envenenamiento por organofosforados
Estreñimiento	Encefalitis del tronco
Fallo de medro	Envenenamiento por metales pesados (Pb, Mg, As)
Atrofia muscular espinal tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)	Poliomielitis Polineuritis vírica Enfermedad de Hirschsprung Encefalopatía metabólica Déficit de acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del botulismo se realiza mediante análisis especializados que llevan varios días. Por tanto, el diagnóstico clínico constituye la base para la identificación precoz y el tratamiento de todas las formas de botulismo. Los análisis rutinarios, incluidos los del líquido cefalorraquídeo (LCR), son normales a menos que exista deshidratación, desnutrición (acidosis metabólica y cetosis) o infección secundaria.

La **tríada clásica** del botulismo consiste en una parálisis flácida, simétrica, descendente, de comienzo agudo con conservación del sensorio, sin fiebre ni parestesias. La sospecha de botulismo representa una urgencia médica y de salud pública que debe comunicarse inmediatamente por teléfono en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias estadounidenses. En los departamentos de salud estatales (primera llamada) y en los CDC (a cualquier hora) se puede organizar todo lo necesario en lo referente a pruebas diagnósticas, investigaciones epidemiológicas y suministro de antitoxina equina.

El diagnóstico de botulismo se confirma inequívocamente al demostrar la presencia de toxina botulínica en el suero o de toxina o microorganismos de *C. botulinum* en material de heridas, en el líquido del enema o en las heces. *C. botulinum* no forma parte de la flora intestinal normal de los seres humanos, y su presencia junto con un cuadro de parálisis flácida aguda confirma el diagnóstico. Se puede establecer un diagnóstico epidemiológico de botulismo alimentario si se encuentran la toxina y microorganismos de *C. botulinum* en los alimentos consumidos por los pacientes.

La **electromiografía** permite a veces distinguir entre distintas causas de parálisis flácida aguda, aunque los resultados pueden ser variables, e incluso normales, en los pacientes con botulismo. El signo en la EMG distintivo en el botulismo es la facilitación (potenciación) de los potenciales de acción musculares evocados al estimular a frecuencias elevadas (50 Hz). En el botulismo del lactante se puede observar un patrón característico, conocido como **PABPA** (potenciales de acción de unidades motoras breves, pequeños y abundantes), solo en músculos con debilidad clínica. La velocidad de conducción nerviosa y la función de los nervios sensitivos son normales en el botulismo.

Tabla 237.2	Trastornos considerados en el diagnóstico diferencial del botulismo alimentario y el botulismo por heridas
Gastroenteritis aguda	
Miastenia grave	
Síndrome de Guillain-Barré	
Envenenamiento por organofosforados	
Meningitis	
Encefalitis	
Enfermedades psiquiátricas	
Accidente cerebrovascular	
Poliomielitis	
Hipotiroidismo	
Parálisis asociada a aminoglucósidos	
Parálisis por picadura de garrapatas	
Hipocalcemia	
Hipermagnesemia	
Envenenamiento por monóxido de carbono	
Hiperemesis gravídica	
Traumatismos laríngeos	
Complicaciones diabéticas	
Miopatía inflamatoria	
Sobreesfuerzo	

Para poder diagnosticar precozmente el botulismo del lactante se requiere un índice de sospecha elevado (tabla 237.1). El diagnóstico más frecuente al ingresar el paciente sigue siendo «descartar una sepsis». Se debe considerar como probable el diagnóstico de botulismo del lactante si un niño anteriormente sano, habitualmente de 2-4 meses de edad, desarrolla debilidad con dificultad para succionar, deglutir, llorar o respirar. En estos casos resulta muy útil una exploración minuciosa de los nervios craneales. Se han producido casos infrecuentes de coinfección con *C. difficile,* virus respiratorio sincitial o virus de la gripe.

Diagnóstico diferencial

Es frecuente confundir el diagnóstico del botulismo, generalmente con una polirradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré o de Miller Fisher), una miastenia grave o un trastorno del sistema nervioso central (SNC) (tabla 237.2). En Estados Unidos es más frecuente que un grupo de casos de parálisis flácida aguda se deba al botulismo que al síndrome de Guillain-Barré, a intoxicación o a poliomielitis. El botulismo se diferencia de otras parálisis flácidas por el hecho de que las parálisis de nervios craneales son llamativas y desproporcionadas con respecto a la debilidad y la hipotonía más leves que se observan por debajo del cuello, por su simetría y por la ausencia de lesiones en los nervios sensitivos. La atrofia muscular de origen espinal puede ser muy similar al botulismo del lactante en su forma de presentación.

Existen algunas técnicas diagnósticas que pueden ayudarnos a descartar rápidamente el botulismo como causa de la parálisis. El LCR no varía en el botulismo, pero es anormal en muchos trastornos del SNC. Aunque las concentraciones de proteínas en el LCR aumentan en las fases finales del síndrome de Guillain-Barré, pueden ser normales al comienzo de la enfermedad. El diagnóstico por imagen del encéfalo, la columna vertebral y el tórax puede revelar la presencia de hemorragias, inflamación o neoplasias. Una dosis de prueba de cloruro de edrofonio contrarresta brevemente los síntomas de parálisis en muchos pacientes con miastenia grave y, según se ha podido observar, en algunos con botulismo, aunque rara vez se administra en lactantes. Una inspección minuciosa de la piel, en especial del cuero cabelludo, puede revelar la presencia de una garrapata adherida, que es la causante de la parálisis. Se debe buscar una posible intoxicación por organofosfatos, ya que existen antídotos específicos (oximas) y además el paciente puede formar parte de un colectivo expuesto, por lo que algunos de los miembros acabarán desarrollando la enfermedad. Otras pruebas en las que hay que esperar varios días para obtener los resultados son el cultivo de heces para buscar *Campylobacter jejuni* como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, la atrofia muscular espinal y otros trastornos genéticos (como anomalías mitocondriales), y la detección de autoanticuerpos causantes de miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome de Guillain-Barré.

TRATAMIENTO

Se ha autorizado el uso de inmunoglobulina humana antibotulínica por vía intravenosa (IGB-IV, también conocida como BabyBIG *[botulism immune globulin]*) para el tratamiento del botulismo del lactante producido por toxina botulínica de tipos A o B. El tratamiento con IGB-IV consiste en una única inyección intravenosa de 50-100 mg/kg (v. prospecto del producto), que debe administrarse lo antes posible tras la sospecha de botulismo del lactante con el fin de poner término inmediatamente a la toxemia causante de la enfermedad y detener la progresión de la parálisis. *Cuando se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante, no debe retrasarse el tratamiento en espera de confirmación por el laboratorio.* En Estados Unidos, la IGB-IV puede obtenerse en el California Department of Public Health (con atención telefónica las 24 h; http://www.infantbotulism.org). El empleo de IGB-IV acorta la estancia media hospitalaria de aproximadamente 6 a 2 semanas. La mayor parte de la disminución en la duración de la estancia hospitalaria es consecuencia del menor tiempo de ventilación requerido por el paciente y la reducción del número de días en cuidados intensivos. Los costes hospitalarios disminuyen en más de 100.000 dólares por caso (en dólares de 2012 de Estados Unidos).

Los pacientes de más edad con sospecha de botulismo alimentario, por heridas o por inhalación pueden ser tratados con un vial de antitoxina botulínica heptavalente equina autorizada (A-G) (ATBH; https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5910a4.htm), disponible en Estados Unidos en los CDC a través de los departamentos de salud estatales y locales.

Los antibióticos no forman parte del tratamiento del botulismo del lactante o alimentario no complicado, ya que la toxina es fundamentalmente una molécula intracelular que pasa a la luz intestinal tras la muerte celular y la lisis de las bacterias vegetativas. De hecho, es motivo de preocupación que los antibióticos con actividad clostridiocida puedan aumentar la cantidad de toxina libre en el intestino grueso y empeorar el estado clínico del lactante. El uso de antibióticos en pacientes con botulismo del lactante está indicado tan solo para tratar las infecciones secundarias. En estos pacientes deben evitarse los aminoglucósidos, ya que esta clase de antibióticos puede potenciar el efecto de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Sin embargo, el botulismo por heridas requiere un tratamiento agresivo con antibióticos y antitoxina, muy parecido al del tétanos (v. cap. 238), y podría requerir desbridamiento de las heridas para eliminar el origen de la toxina.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento del botulismo se basa en los tres principios siguientes: 1) el signo clínico característico de la enfermedad es la fatiga con la actividad muscular repetitiva; 2) es mejor evitar las complicaciones anticipándose a ellas, y 3) se necesita un tratamiento de soporte meticuloso. El primer principio se aplica sobre todo a la alimentación y la respiración. Es fundamental colocar al paciente en una posición correcta para proteger las vías respiratorias y mejorar la mecánica respiratoria. Hay que colocarlo boca arriba sobre una cuna (o cama) de base rígida, con el cabecero inclinado 30°. Se coloca un pequeño rollo de tela bajo las vértebras cervicales para inclinar la cabeza hacia atrás de manera que las secreciones drenen hacia la faringe posterior y se alejen de las vías respiratorias. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales hacen descender el diafragma, lo que facilita la mecánica respiratoria. Nunca se deben elevar la cabeza y el torso del paciente flexionando la parte central de la cama; en dicha posición, el tórax hipotónico se hunde en el abdomen y compromete la respiración.

Alrededor de la mitad de los pacientes con botulismo del lactante necesitan intubación endotraqueal, y es conveniente practicarla como medida profiláctica. Está indicada en caso de disminución de los reflejos nauseoso y tusígeno, y de obstrucción gradual de las vías respiratorias por las secreciones.

La alimentación debe suministrarse por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta que la fuerza y la coordinación orofaríngeas permitan al niño mamar o la alimentación oral con el biberón. El alimento más adecuado para los lactantes es la leche materna extraída, debido en parte a sus componentes inmunológicos (IgA secretora, lactoferrina, leucocitos). La alimentación mediante sonda ayuda, además, a restablecer el peristaltismo, un factor inespecífico, pero probablemente esencial a la hora de erradicar *C. botulinum* de la flora intestinal. Se desaconseja la alimentación intravenosa (hiperalimentación) debido al riesgo de infecciones y a las ventajas de la alimentación por sonda.

Dado que la sensibilidad y la función cognitiva del paciente se mantienen intactas, resultan beneficiosos los estímulos auditivos, táctiles y visuales. Es esencial mantener un control muy estricto de los estímulos respiratorios centrales, por lo que se deben evitar los sedantes y los depresores del SNC. Una correcta hidratación y el uso de reblandecedores fecales como la lactulosa pueden aliviar el estreñimiento prolongado. No se recomienda el uso de catárticos. Los pacientes con botulismo alimentario y del lactante excretan toxina y microorganismos de *C. botulinum* con las heces, a menudo durante muchas semanas, y conviene extremar las precauciones al manipular sus deposiciones, con la plena participación del personal de control de infecciones del hospital. En los casos graves con parálisis vesical, una ligera presión suprapúbica con el paciente sentado y la cabeza sujeta puede ayudar a vaciar

Tabla 237.3	Complicaciones en el botulismo del lactante
Anemia nosocomial Aspiración Atelectasias recurrentes Colocación incorrecta de la sonda endotraqueal Convulsiones secundarias a hiponatremia Enterocolitis por *Clostridium difficile* Estenosis subglótica Fracturas de los huesos largos Granuloma traqueal Hipotensión Infección del tracto urinario Neumonía Neumotórax Otitis media Reacción postransfusional Secreción inadecuada de hormona antidiurética Sepsis Síndrome de dificultad respiratoria aguda Traqueítis	

completamente la vejiga y reducir el riesgo de infección del tracto urinario (ITU). Las familias de los pacientes afectados pueden necesitar apoyo psicológico y económico, en especial cuando la parálisis botulínica se prolonga.

COMPLICACIONES

La mayor parte de las complicaciones del botulismo son *nosocomiales;* unas pocas son iatrogénicas (tabla 237.3). Aun así, algunos pacientes muy enfermos, paralizados por la toxina, que deben pasar meses o semanas conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos sufren algunas de estas complicaciones de forma inevitable. Las posibles «recaídas» del botulismo del lactante suelen deberse a la premura en el alta hospitalaria o a una complicación subyacente no detectada, como una neumonía, una ITU o una otitis media.

PRONÓSTICO

La transmisión neuromuscular se restablece cuando las terminaciones nerviosas en proceso de regeneración han inducido la formación de una nueva placa motora terminal. Si no se producen complicaciones, sobre todo las relacionadas con la hipoxia, el pronóstico del botulismo del lactante es la recuperación completa. La estancia hospitalaria del botulismo del lactante no tratado es por término medio de 5,7 semanas, aunque varía de forma significativa según el tipo de toxina; los pacientes con enfermedad por toxina de tipo B no tratados permanecen hospitalizados una media de 4,2 semanas y los casos de toxina de tipo A no tratados una media de 6,7 semanas.

En Estados Unidos, la tasa de letalidad entre casos hospitalizados de botulismo del lactante es inferior al 1%. Los pacientes con botulismo del lactante no tratados parecen tener después de la recuperación una mayor incidencia de estrabismo, lo que obliga a realizar controles periódicos y a tratar esta anomalía.

Las tasas de letalidad en el botulismo alimentario y por heridas varían con la edad, y el pronóstico más favorable corresponde a los pacientes más jóvenes. Algunos adultos con botulismo sufren secuelas como debilidad y fatiga crónicas durante más de 1 año.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir el botulismo alimentario consiste en cumplir las medidas de seguridad para la elaboración de conservas caseras (olla a presión y acidificación), evitar los alimentos sospechosos y calentar todas las conservas caseras a 85 °C durante 5 min o más. Para prevenir el botulismo por heridas, lo mejor es no consumir drogas y tratar las heridas contaminadas mediante una limpieza escrupulosa, desbridamiento quirúrgico y administración de los antibióticos apropiados.

Es probable que muchos de los pacientes con botulismo del lactante hayan inhalado y después ingerido esporas de clostridio presentes en el aire. Estos casos no se pueden prevenir. Sin embargo, la **miel** es una fuente claramente conocida y evitable de esporas botulínicas ingeridas por los lactantes. *La miel es un alimento peligroso para los niños menores de 1 año*. Hace tiempo se creía que los jarabes de maíz eran una posible fuente de esporas botulínicas, pero estudios recientes indican lo contrario. La lactancia materna parece retrasar el comienzo del botulismo del lactante y parece reducir el riesgo de muerte súbita en los lactantes que desarrollan la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 238

Tétanos (*Clostridium tetani*)

Mark R. Schleiss

ETIOLOGÍA

El tétanos es un trastorno paralítico espástico agudo provocado por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium tetani.* Así, el tétanos puede ser considerado más como un proceso mediado por toxina que un proceso agudo infeccioso, puesto que hay pocos síntomas provocados por la presencia de microorganismos en replicación o por la respuesta inflamatoria del huésped, o no hay ninguno. A diferencia de otras especies patógenas de clostridios, *C. tetani* no invade tejidos y en cambio provoca la enfermedad mediante la toxina, **tetanospasmina,** más conocida comúnmente como **toxina tetánica.** La tetanospasmina es la segunda sustancia más venenosa conocida, tan solo superada en potencia por la toxina botulínica. Se estima que la dosis letal de la toxina tetánica en humanos es de 10^{-5} mg/kg.

Clostridium tetani es una bacteria anaerobia estricta, grampositiva, esporógena y móvil. El hábitat natural del organismo en todas partes es la tierra, el polvo y los tubos digestivos de distintos animales. *C. tetani* forma esporas terminales, con una morfología clásica en el microscopio de palillo de tambor o raqueta de tenis. La formación de esporas es un aspecto crítico de la persistencia del organismo en el ambiente. Las esporas pueden sobrevivir a la ebullición, pero no al autoclave, mientras que las células vegetativas mueren con los antibióticos, el calor y los desinfectantes habituales.

EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos es una enfermedad de distribución mundial, endémica en muchos países en vías de desarrollo, aunque su incidencia varía considerablemente. Los esfuerzos en salud pública en los últimos años han tenido un gran impacto en la mortalidad asociada al tétanos, aunque aún quedan muchos objetivos por cumplir. Aproximadamente 57.000 muertes fueron causadas por el tétanos en todo el mundo en 2015. De estas, aproximadamente 20.000 muertes ocurrieron en neonatos y 37.000 en niños mayores y adultos. La mayor parte de la mortalidad del **tétanos neonatal (o umbilical)** se produce en el sur de Asia y en el África subsahariana (fig. 238.1). La mortalidad en adultos se debe en su mayor parte al **tétanos materno** después del parto, después de un aborto o por una infección posquirúrgica por *C. tetani.* Los casos de tétanos registrados en Estados Unidos han disminuido más del 95% desde 1947, y las muertes por tétanos han disminuido en más del 99% en el mismo periodo. Desde 2009 hasta 2015 se han registrado un total de 197 casos y 16 muertes por tétanos en Estados Unidos. La mayoría de los casos recientes de tétanos infantil registrados en Estados Unidos han afectado a niños no inmunizados cuyos padres se oponían a su vacunación.

La mayoría de los casos de tétanos no neonatal se deben a una lesión traumática, a menudo una herida penetrante causada por un objeto sucio, como un clavo, una astilla, un trozo de vidrio o una inyección no estéril. El tétanos puede producirse también tras una inyección de drogas ilegales. La enfermedad puede aparecer también tras el uso de material de sutura contaminado y tras la inyección intramuscular de medicinas, sobre todo quinina para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La enfermedad puede aparecer también asociada a mordeduras de animales, abscesos (incluidos los abscesos dentales), perforaciones en las orejas u otras partes del cuerpo *(piercing),* úlceras cutáneas crónicas, quemaduras, fracturas compuestas, congelación, gangrena, cirugía intestinal, escarificación ritual, picaduras de insectos infectadas y circuncisión femenina. Excepcionalmente, pueden presentarse casos sin antecedentes de traumatismo.

PATOGENIA

El tétanos se desarrolla típicamente cuando las esporas (introducidas por una lesión traumática) germinan, se multiplican y sintetizan toxina tetánica. El gen de la toxina se encuentra en un plásmido. La toxina se produce solo por la célula vegetativa, no por la espora. Es liberada tras la fase de replicación vegetativa, que se da bajo condiciones anaerobias. La herida infectada con un potencial de oxidorreducción muy bajo, por tanto, proporciona un ambiente ideal para la transición de espora al estado de crecimiento vegetativo. Tras la muerte y lisis de las bacterias vegetativas, se produce la tetanospasmina. La toxina no tiene una función conocida para los clostridios en el medio

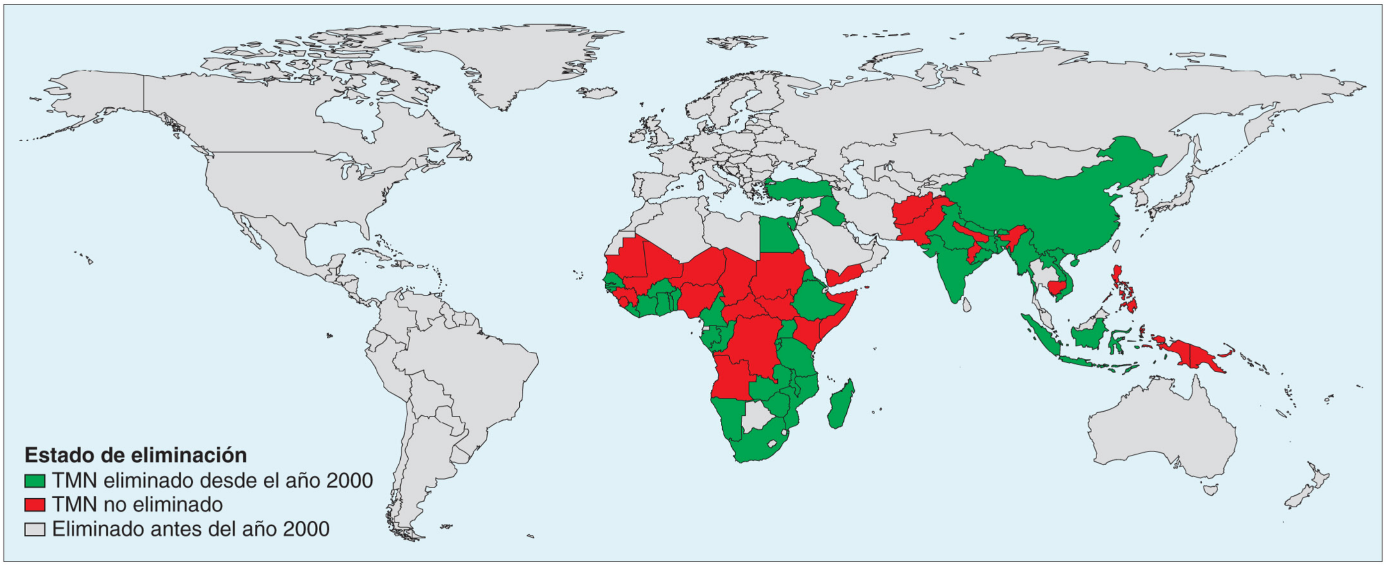

Fig. 238.1 Estado de la eliminación mundial del tétanos materno y neonatal (TMN). *(De la Organización Mundial de la Salud: Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination.* http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en.*)*

del suelo donde suelen encontrarse. La toxina tetánica es una proteína simple de 150 kDa formada por una cadena pesada (100 kDa) y otra ligera (50 kDa) unidas por un enlace disulfuro único. La toxina tetánica se fija a la unión neuromuscular y penetra en el nervio motor por endocitosis, tras lo cual pasa al citoplasma de la motoneurona α por transporte axónico retrógrado, facilitado por dineínas. En el nervio ciático se ha podido medir una velocidad de transporte de 3,4 mm/h. La toxina abandona la motoneurona en la médula espinal y penetra en las interneuronas medulares inhibitorias vecinas, donde impide la liberación de los neurotransmisores glicina y ácido γ-aminobutírico (GABA). La toxina tetánica bloquea así la inhibición normal de los músculos antagonistas, de la que dependen los movimientos voluntarios coordinados; como consecuencia, los músculos afectados experimentan una contracción máxima. Este aspecto de la patogénesis dio lugar al término **trismo,** aplicado clásicamente a las manifestaciones clínicas del tétanos en el individuo afectado. El tétanos también inestabiliza el sistema nervioso autónomo.

La enorme potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. La cadena ligera de 50 kDa (cadena A) de la toxina tetánica es una endoproteasa que contiene zinc y cuyo sustrato es la sinaptobrevina, una proteína que forma parte del complejo de acoplamiento que permite que la vesícula sináptica se fusione con la membrana de la célula neuronal terminal. La escisión de la sinaptobrevina es el objetivo final de la toxina del tétanos, e incluso a dosis bajas la neurotoxina inhibirá la exocitosis de los neurotransmisores en las interneuronas inhibidoras. El bloqueo de GABA y glicina causa los efectos fisiológicos de la toxina del tétanos. La cadena pesada de 100 kDa (cadena B) de la toxina contiene dominios de unión e internalización. Se une a los disialogangliósidos (GD2 y GD1b) en la membrana neuronal. El dominio de translocación ayuda al movimiento de la proteína a través de esa membrana hacia la neurona.

Como *C. tetani* no es un microorganismo invasivo, sus células vegetativas productoras de la toxina permanecen en su lugar de penetración de la herida, que puede mostrar cambios inflamatorios locales y una flora mixta bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos se produce con mayor frecuencia de modo generalizado, pero también puede darse de modo localizado. El periodo de incubación suele ser de 2-14 días, pero puede prolongarse a varios meses después de la herida. El **trismo** (espasmo de los músculos maseteros o mandíbula encajada) es el primer síntoma en cerca de la mitad de los casos en el **tétanos generalizado.** Los síntomas iniciales son cefalea, inquietud e irritabilidad, seguidos a menudo por rigidez, dificultades para masticar, disfagia y espasmo muscular cervical. La denominada sonrisa sardónica del tétanos ***(risus sardonicus)*** se debe a espasmos intratables de los músculos faciales y bucales. Cuando la parálisis se extiende a los músculos del abdomen, la región lumbar, la cadera y el muslo, el paciente puede adoptar una postura arqueada de hiperextensión corporal extrema, u **opistótonos,** con la cabeza y los talones doblados hacia atrás y el cuerpo arqueado hacia delante. En casos graves, solo la cabeza y los talones del paciente tocan la superficie de apoyo. El opistótonos es una posición de equilibrio que se produce por una contracción total y persistente de los músculos oponentes, que adquieren la rigidez en tabla típica del tétanos. El espasmo de los músculos laríngeos y respiratorios puede provocar obstrucción respiratoria y asfixia. Desgraciadamente, el paciente permanece consciente, sufre dolores extremos y teme anticipadamente la siguiente crisis tetánica, ya que la toxina tetánica no altera los nervios sensitivos ni la función cortical. Las crisis se caracterizan por contracciones musculares tónicas, repentinas e intensas, con cierre de los puños, flexión y aducción de los brazos e hiperextensión de las piernas. Sin tratamiento, las crisis pueden durar entre algunos segundos y varios minutos, con periodos intermedios de tregua, pero, conforme avanza la enfermedad, los espasmos duran cada vez más y son agotadores. El mínimo estímulo visual, sonoro o táctil puede desencadenar un espasmo tetánico. El espasmo del esfínter vesical provoca disuria y retención urinaria; puede producirse una defecación forzada. Es frecuente la fiebre, que en ocasiones puede alcanzar los 40 °C, y está producida por la gran cantidad de energía metabólica que consumen los músculos espásticos. Los efectos neurovegetativos más destacados son: taquicardia, anomalías del ritmo cardiaco, hipertensión lábil, diaforesis y vasoconstricción cutánea. La parálisis tetánica suele acentuarse en la primera semana, se estabiliza en la segunda y mejora de forma gradual en las siguientes 4 semanas.

El **tétanos neonatal,** el tétanos generalizado del lactante, suele manifestarse a los 3-12 días del nacimiento. Se presenta en forma de una dificultad progresiva para alimentarse (para succionar y deglutir), hambre y llanto consiguientes. Son características la parálisis o disminución de los movimientos, la rigidez al tacto y los espasmos, con o sin opistótonos. El muñón umbilical, que es normalmente el portal de entrada para el microorganismo, puede retener restos de suciedad, excrementos, sangre coagulada o suero, o bien puede parecer relativamente normal.

El **tétanos localizado** provoca espasmos dolorosos de los músculos vecinos a la zona herida y puede preceder a un tétanos generalizado. El **tétanos cefálico** es una forma poco frecuente de tétanos localizado que afecta a la musculatura bulbar como consecuencia de heridas o cuerpos extraños en la cabeza, las fosas nasales o la cara. También puede asociarse a una otitis media crónica. El tétanos cefálico se caracteriza por retracción palpebral, desvío de la mirada, trismo, sonrisa sardónica y parálisis espástica de la lengua y la musculatura faríngea.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico que produce el tétanos es uno de los más dramáticos que pueden encontrarse en medicina, y el diagnóstico puede establecerse con la clínica. El caso típico es el de un paciente (y/o madre) no inmunizado que ha nacido o ha sufrido una herida en las 2 semanas precedentes, presenta trismo, disfagia, rigidez muscular generalizada y espasmos y conserva el sensorio.

Los análisis de los estudios rutinarios de laboratorio suelen ser normales. Puede observarse una leucocitosis periférica a causa de una infección bacteriana secundaria de la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos mantenidos. El análisis del líquido cefalorraquídeo es normal, aunque las intensas contracciones musculares pueden elevar la presión intracraneal. Las enzimas musculares séricas (creatina cinasa, aldolasa) pueden estar elevadas. Ni el electroencefalograma ni el electrocardiograma registran un patrón característico, aunque la electromiografía puede mostrar una descarga continua en subunidades motoras y acortamiento, o ausencia del intervalo de silencio normalmente observado tras del potencial de acción. No se dispone fácilmente de un ensayo para determinar los niveles de antitoxinas, aunque un nivel de antitoxinas en suero de 0,01 UI/ml o mayor se considera generalmente protector y hace menos probable el diagnóstico de tétanos. *C. tetani* no es siempre visible en la tinción de Gram del material de la herida y solo se aísla en cultivo en aproximadamente el 30% de los casos. La **prueba de la espátula** es una prueba diagnóstica simple que consiste en tocar la orofaringe con una espátula o un depresor lingual. Normalmente esta maniobra provocará un reflejo nauseoso, ya que el paciente trata de expulsar la espátula (prueba negativa). Si hay tétanos, los pacientes desarrollan un espasmo reflejo de los músculos maseteros y muerden la espátula (prueba positiva). Se dice que esta maniobra diagnóstica a pie de cama tiene una alta sensibilidad y especificidad.

Diagnóstico diferencial

El tétanos florido y generalizado en su plena expresión no suele confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo puede deberse a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental, o bien, de forma excepcional, a una encefalitis que afecta al tronco del encéfalo. Tras la mordedura de un animal pueden producirse rabia o tétanos, y la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La **rabia** se distingue del tétanos por la hidrofobia, la intensa disfagia, las convulsiones predominantemente clónicas y la pleocitosis (v. cap. 300). Aunque la **intoxicación por estricnina** puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, raras veces produce trismo, y, a diferencia de lo que ocurre en el tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. La hipocalcemia puede producir tetania, caracterizada por espasmos laríngeos y carpopedales, pero sin trismo. En ocasiones, las crisis epilépticas, el síndrome de abstinencia por narcóticos u otras reacciones a drogas pueden hacer pensar en el tétanos.

TRATAMIENTO

Para tratar el tétanos hay que erradicar *C. tetani*, corregir las condiciones de la herida que puedan favorecer su replicación anaerobia, neutralizar toda la toxina tetánica accesible, controlar las convulsiones y la respiración, prescribir medidas paliativas y de mantenimiento y prevenir las recidivas.

A menudo hay que proceder a la resección y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar los cuerpos extraños o el tejido desvitalizado que han creado las condiciones anaerobias para el desarrollo bacteriano necesarias para la replicación vegetativa. La cirugía se debe realizar sin demora, después de administrar **inmunoglobulina antitetánica (IGT) humana** y antibióticos. Ya no se recomienda la resección del muñón umbilical en el neonato con tétanos.

La toxina tetánica ya no se puede neutralizar con IGT cuando empieza a ascender por los axones hacia la médula espinal. Sin embargo, la IGT debe administrarse lo antes posible con el objetivo de neutralizar la toxina que se difunde desde la herida hacia la circulación antes de que se pueda fijar a grupos musculares distantes. No se ha establecido la dosis óptima de IGT. Algunos expertos recomiendan una sola inyección intramuscular de 500 unidades de IGT para neutralizar la toxina tetánica sistémica, pero también se recomiendan dosis totales de hasta 3.000-6.000 U. El Red Book Committee of the American Academy of Pediatrics recomienda infiltrar parte de la dosis de IGT en la propia herida, aunque la eficacia de este enfoque no ha sido probada. Si no se dispone de IGT, podría ser necesario emplear inmunoglobulina intravenosa (IGIV) humana. Esta contiene 4-90 U/ml de IGT; no se conoce la dosis óptima de IGIV para el tratamiento del tétanos, y no se ha aprobado su uso para esta indicación. En las partes del mundo donde está disponible, otra alternativa es la antitoxina tetánica (ATT) equina. En Estados Unidos no está disponible la ATT. Se recomienda una dosis de 1.500-3.000 U y debe administrarse después de una prueba apropiada de sensibilidad y desensibilización, ya que alrededor del 15% de los pacientes que reciben la dosis habitual de ATT desarrollan la enfermedad del suero. Son preferibles las inmunoglobulinas humanas debido a su mayor semivida (30 días) y a la práctica ausencia de efectos adversos alérgicos y por la enfermedad del suero. Los resultados de los estudios que examinan el beneficio potencial de la administración de IGT son contradictorios. La preparación disponible en Estados Unidos no está autorizada ni formulada para uso intratecal o intravenoso.

El **metronidazol** oral (o intravenoso) (30 mg/kg/día administrados cada 6 h; dosis máxima, 4 g/día) disminuye el número de formas vegetativas de *C. tetani* y se considera actualmente el antibiótico de elección. La penicilina G parenteral (100.000 U/kg/día administradas cada 4-6 h, con un máximo diario de 12 millones de unidades) es una alternativa de tratamiento. Se recomienda el tratamiento antimicrobiano durante un total de 7-10 días.

El tratamiento de soporte y las intervenciones farmacológicas dirigidas al control de los espasmos tetánicos son críticos en el tratamiento del tétanos. Para lograr este objetivo, todos los pacientes con tétanos generalizado deben recibir **relajantes musculares.** El diazepam produce relajación muscular y ayuda a controlar las convulsiones. Tras una dosis inicial de 0,1-0,2 mg/kg cada 3-6 h por vía intravenosa se procede a valorar las dosis hasta controlar los espasmos tetánicos y, posteriormente, se mantiene la dosis efectiva durante 2-6 semanas antes de proceder a retirarlo de forma gradual. También se emplea sulfato magnésico, otras benzodiazepinas (midazolam), clorpromazina, dantroleno y baclofeno. El baclofeno intratecal produce una relajación muscular tan completa que suele provocar apnea; como la mayoría de los fármacos enumerados, el baclofeno solo debe utilizarse en la unidad de cuidados intensivos. Se han descrito índices de supervivencia favorables en el tétanos generalizado con el uso de bloqueantes neuromusculares como el vecuronio y el pancuronio, que producen una parálisis flácida general que obliga a la ventilación mecánica. Para regular la inestabilidad neurovegetativa se emplean bloqueantes α- y β-adrenérgicos convencionales; también ha demostrado ser útil la morfina.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Es muy deseable un tratamiento de soporte minucioso en un ambiente tranquilo, oscuro y aislado. Hay que sedar al paciente y protegerlo contra todos los ruidos, las luces y los contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos; también hay que planificar y coordinar con cuidado todas las manipulaciones terapéuticas y de otro tipo. Puede que no haya que recurrir a la intubación endotraqueal, pero debe practicarse para prevenir la aspiración de secreciones antes de que se produzca un laringoespasmo. Se debe disponer de un equipo de traqueostomía si no se intuba al paciente. La intubación endotraqueal y la succión suelen provocar fácilmente convulsiones tetánicas reflejas y espasmos, por lo que se debe considerar la posibilidad de practicar una traqueostomía precoz en los casos graves no tratados mediante la inducción farmacológica de una parálisis flácida. Se ha utilizado terapéuticamente la toxina botulínica para vencer el trismo.

Son fundamentales la monitorización cardiorrespiratoria, las aspiraciones frecuentes y el mantenimiento de las necesidades hidroelectrolíticas y calóricas del paciente. Se precisa un cuidado muy escrupuloso de la boca, la piel y las funciones vesical e intestinal para evitar úlceras, infecciones y estreñimiento. La administración profiláctica de heparina subcutánea puede ser útil, pero debe sopesarse el riesgo de hemorragia. La enoxaparina sería una alternativa para el paciente en el que la profilaxis de trombosis venosa profunda está justificada.

COMPLICACIONES

Las convulsiones y la parálisis rígida intensa y mantenida del tétanos predisponen al paciente a numerosas complicaciones. La aspiración de secreciones junto con la neumonía es una complicación importante a considerar y podría estar presente al inicio del diagnóstico. Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias hay que recurrir a menudo a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, con sus riesgos correspondientes, como el neumotórax y el enfisema mediastínico. Las convulsiones pueden producir laceraciones en la boca o la lengua, hematomas intramusculares o **rabdomiólisis** con mioglobinuria e insuficiencia renal, o fracturas de huesos largos o de la columna vertebral. Se han descrito las siguientes complicaciones: trombosis venosas, embolias pulmonares, úlceras gástricas con o sin hemorragia, íleo paralítico y úlceras de decúbito. El uso excesivo de relajantes musculares, que son parte integral del tratamiento, puede producir apnea iatrogénica. Las arritmias cardiacas (incluidas las asistolias), la presión arterial inestable y la labilidad térmica reflejan una alteración del control neurovegetativo que puede agravarse si no se mantienen adecuadamente las necesidades de volumen intravascular.

PRONÓSTICO

En el tétanos se produce una recuperación por regeneración de las sinapsis intramedulares, con el consiguiente restablecimiento de la relajación

Tabla 238.1 Vacunación tetánica y el uso de la inmunoglobulina en el tratamiento de las heridas

ANTECEDENTES DE TOXOIDE TETÁNICO ABSORBIDO	HERIDAS LIMPIAS Y PEQUEÑAS		OTRAS HERIDAS*	
	DTPa, Tdpa *o* Td†	IGT‡	DTPa, Tdpa *o* DT†	IGT‡
Desconocidos o <3 dosis	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis	No, en caso de <10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	No, en caso de <5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico§	No
	Sí, en caso de ≥10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	Sí, en caso de ≥5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No

*Como, aunque no se limitan a ellas, heridas contaminadas con suciedad, heces y saliva, heridas penetrantes, avulsiones, heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelaciones.
†Para niños <7 años se utiliza la DTPa. Tdpa se prefiere antes que Td en niños poco inmunizados ≥7 años que no hayan recibido previamente Tdpa.
‡La inmunoglobulina intravenosa debe usarse cuando no esté disponible IGT.
§Otros potenciadores más frecuentes no se necesitan y pueden acentuar los episodios adversos.
DT, vacuna de toxoide diftérico y toxoide tetánico; DTPa, vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular; IGT, inmunoglobulina antitetánica; Td, vacuna de toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; Tdpa, vacuna de toxoide tetánico, toxoide diftérico y tos ferina acelular.
Datos de Tetanus (lockjaw). En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

muscular. Curiosamente, un episodio de tétanos no induce la síntesis de anticuerpos contra la toxina tetánica, probablemente porque las pequeñas cantidades infinitesimales de toxina requeridas para causar la enfermedad no son suficientes para provocar una respuesta inmunitaria. Por tanto, es obligatorio inmunizar de forma activa al paciente con toxoide tetánico durante la convalecencia o al darle el alta hospitalaria, asegurándose de que complete la serie básica de vacunaciones.

El factor que más influye en el pronóstico es la calidad del tratamiento de soporte. La mortalidad es especialmente elevada en los pacientes más jóvenes y los más mayores. Un periodo de incubación prolongado, la ausencia de fiebre y una enfermedad localizada conllevan un pronóstico favorable. El pronóstico suele ser desfavorable cuando el trismo se presenta en menos de 7 días después de la lesión y cuando los espasmos tetánicos generalizados comienzan en menos de 3 días después del comienzo del trismo. La hipoxia cerebral puede causar secuelas, como parálisis cerebral, disminución de la capacidad mental y problemas de conducta, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana de enfermedad. Los índices de mortalidad del tétanos generalizado son del 5-35%, y los del tétanos neonatal van desde menos del 10% con el tratamiento de las unidades de cuidados intensivos hasta más del 75% sin el mismo. El tétanos cefálico tiene un pronóstico especialmente sombrío debido a las dificultades respiratorias y de alimentación.

PREVENCIÓN

El tétanos es una enfermedad que puede prevenirse totalmente y fácilmente; se considera que un título de anticuerpos activos de 0,01 U/ml o mayor protege plenamente. La inmunización activa debe comenzar en la lactancia con la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular (DTPa) a los 2, los 4, los 6 y los 15-18 meses de edad, y continuar con una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad (DTPa) y a los 11-12 años (Tdpa); posteriormente, a intervalos de 10 años durante el resto de la vida adulta con toxoide tetánico y diftérico reducido (Td). La inmunización de las mujeres con toxoide tetánico previene el tétanos neonatal, y las mujeres embarazadas deben recibir una dosis de toxoides de difteria y tos ferina reducidos (Tdpa) en cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. Los programas de inmunización recomendados se actualizan de forma periódica, (http://www.cdc.gov/vaccines/schedules).

Tras la vacunación contra el tétanos se han comunicado en raras ocasiones **reacciones de Arthus** (reacciones de hipersensibilidad de tipo III), una vasculitis localizada asociada con depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Algunas campañas de vacunación masiva en países en vías de desarrollo han provocado a veces reacciones histéricas generalizadas.

Tratamiento de la herida

Las medidas para prevenir el tétanos tras un traumatismo consisten en la inducción de la inmunidad activa frente a la toxina tetánica y la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antitoxina (tabla 238.1). La profilaxis antitetánica representa una parte esencial del tratamiento de cualquier herida, pero las medidas específicas dependen de las características de la lesión y del estado de inmunización del paciente. La prevención del tétanos debe ser actualmente incluida en la planificación de las consecuencias de bombas, desastres naturales y otras posibles acciones con muertes de civiles en masa.

Siempre debe administrarse toxoide tetánico después de una mordedura de perro o de otro animal, aun cuando no es frecuente aislar *C. tetani* en la flora bucal de los perros. En todas las heridas importantes hay que usar IGT humana, excepto en los pacientes totalmente inmunizados (es decir, tres o más dosis recibidas de toxoide tetánico). En cualquier otra circunstancia (p. ej., pacientes con antecedentes de inmunización desconocidos o incompletos; heridas por aplastamiento, punción o proyectiles; heridas contaminadas por saliva, tierra o heces; lesiones por avulsión; fracturas compuestas, o congelaciones), se deben administrar 250 unidades de IGT por vía intramuscular, independientemente de la edad del paciente. Si no se dispone de IGT, puede considerarse la posibilidad de usar IGIV humana. Si no se tiene ninguno de estos productos, pueden administrarse 3.000-5.000 unidades de ATT equina (en las regiones del mundo donde esté disponible) por vía intramuscular después de realizar una prueba de hipersensibilidad. Puede producirse la enfermedad del suero con este agente.

Debe procederse inmediatamente a la limpieza y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar cuerpos extraños y cualquier tejido necrótico que pueda favorecer las condiciones anaerobias. Debe administrarse toxoide tetánico para estimular la inmunidad activa, y puede combinarse con IGT (o ATT) si se utilizan jeringuillas diferentes y puntos de punción muy separados entre sí. Hay que administrar una dosis de recuerdo de toxoide tetánico (preferiblemente Tdpa) a todas las personas que presenten alguna herida si se desconoce su estado de inmunización antitetánica o si esta es incompleta. Se administra una dosis de recuerdo a todas las personas lesionadas que han completado su inmunización primaria si: 1) la herida es limpia y pequeña, pero han pasado 10 años o más desde la última dosis, o 2) la herida es más importante y han pasado 5 años o más desde la última dosis (v. tabla 238.1). Aquellas personas que hayan sufrido una reacción de Arthus tras recibir una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico no deben recibir Td antes de que pasen 10 años desde la dosis anterior, incluso si es con el propósito de prevención del tétanos como parte del tratamiento de una herida. En una situación en la que se demore el tratamiento de la herida, debe procederse inmediatamente a la inmunización activa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 239

Infección por *Clostridium difficile*

Osman Z. Ahmad y Mitchell B. Cohen

La infección por *Clostridium difficile* **(ICD),** conocida también como *colitis seudomembranosa* o diarrea asociada a *C. difficile,* hace referencia a la colonización gastrointestinal (GI) por *C. difficile,* que da lugar a una enfermedad diarreica. Es una causa común de **diarrea asociada a antibióticos** y la causa más frecuente de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, de las cuales

representa un 12%. Se ha observado un aumento en la adquisición de ICD en pacientes ingresados y ambulatorios y se han identificado nuevos factores de riesgo, lo que está impulsando el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

ETIOLOGÍA

Clostridium difficile (que ha sido renombrado como *Clostridioides difficile*) es un bacilo grampositivo, formador de esporas, anaerobio resistente a la destrucción por alcohol. Se adquiere del ambiente o por vía fecal-oral. Los microorganismos que causan una enfermedad intestinal sintomática producen una o ambas de las siguientes toxinas: **toxina A** y **toxina B.** Estas toxinas afectan a las vías de señalización intracelular, lo que da lugar a inflamación y muerte celular. La **toxina binaria** citotóxica, toxina AB, no se halla presente en la mayoría de las cepas, pero se ha detectado en cepas epidémicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que se trataba de una infección infrecuente de pacientes crónicamente enfermos y hospitalizados, pero la incidencia de ICD está en aumento en pacientes pediátricos y está cambiando el marco de su adquisición. La incidencia de ICD en pacientes pediátricos aumentó un 48%, de 2,5 a 3,7 casos/1.000 ingresos pediátricos, entre 2001 y 2006. Un estudio de cohortes de tipo poblacional durante un periodo de tiempo similar observó que el 75% de los casos fueron adquiridos en la comunidad y el 16% no presentaban previamente una hospitalización o una exposición antibiótica. Datos nacionales similares de los CDC estadounidenses para el año 2011 estiman tres casos de ICD adquirida en la comunidad en niños por cada caso adquirido en los servicios médicos. Además de un aumento global de todas las cepas, ha aparecido una *cepa hipervirulenta,* denominada **NAP1/BI/027** (también denominada BI), y se estima que causa el 10-20% de las infecciones pediátricas. Esta cepa produce una toxina binaria y exhibe unos aumentos de 16 y 23 veces en la producción de toxinas A y B, respectivamente. No se comprende completamente el papel específico de esta cepa hipervirulenta en el cambio de la epidemiología de la ICD.

Se produce un estado de portador asintomático con las cepas potencialmente patogénicas. Es un hecho común en neonatos y lactantes de 1 año de edad o menores. Puede producirse una tasa de estado de portador del 50% en niños menores de 1 año de edad, pero esta tasa es menor a los 3 años de edad. Los portadores pueden infectar a otros individuos susceptibles.

Entre los factores de riesgo de la ICD figuran el empleo de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización (sobre todo si la habitación había estado ocupada previamente por un paciente infectado), la cirugía GI, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la quimioterapia, la alimentación enteral, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas del receptor H_2 y la enfermedad crónica.

PATOGENIA

La enfermedad está causada por una infección GI con una cepa productora de toxina. Cualquier proceso que desestructure la flora normal, afecte a la defensa de barrera ácida, altere la respuesta inmunitaria GI normal (p. ej., EII) o inhiba la motilidad intestinal puede dar lugar a infección. Parece que la flora intestinal normal es protectora, lo que confiere una resistencia a la colonización.

Al afectar a las vías de señalización intracelular y a la organización citoesquelética, las toxinas inducen una respuesta inflamatoria y la muerte celular, lo que da lugar a diarrea y formación de seudomembranas. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a la toxina A confieren protección frente a la enfermedad sintomática, y se ha demostrado que en los pacientes con enfermedad recurrente se produce una insuficiencia en la producción de anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por cepas de *C. difficile* productoras de toxinas lleva a un espectro de enfermedades que van de una diarrea leve autolimitada a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta o moco, a colitis seudomembranosa e incluso a la muerte. La **colitis seudomembranosa** describe una diarrea sanguinolenta acompañada de fiebre, dolor abdominal/cólicos abdominales, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se producen afectación del intestino delgado, megacolon tóxico, bacteriemia, formación de abscesos, perforación intestinal y muerte.

Los síntomas de la ICD comienzan generalmente menos de 1 semana después de la colonización y pueden desarrollarse durante la exposición a antibióticos o semanas después de ella. Son generalmente más intensos en ciertas poblaciones, como los pacientes sometidos a quimioterapia, los pacientes con enfermedad GI crónica (p. ej., EII) y algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La **artritis reactiva** asociada con ICD es una complicación ocasional que se da en aproximadamente el 1,4% de los niños con ICD. La artritis reactiva comienza una media de 10,5 días tras los primeros síntomas GI, frecuentemente acompañada por fiebre o exantema. La afectación articular puede ser migratoria o poliarticular y puede asemejarse a una artritis séptica.

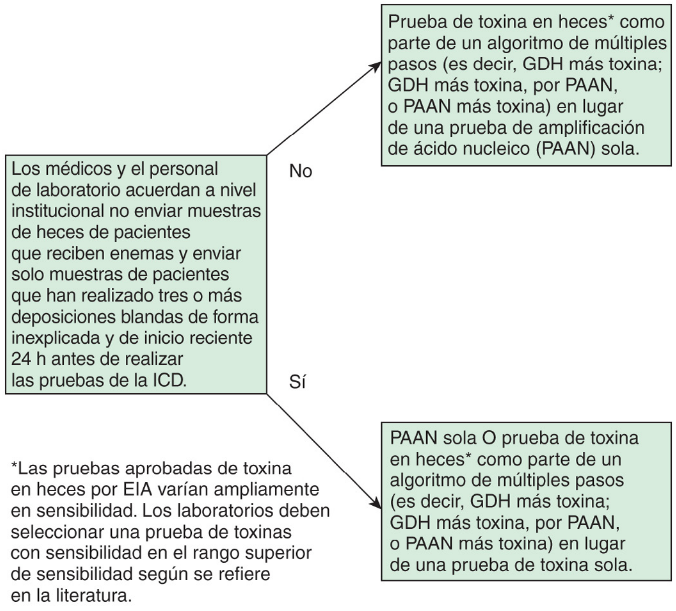

Fig. 239.1 Recomendaciones acerca de las pruebas de laboratorio para la infección por *Clostridium difficile* (ICD) basadas en criterios institucionales previamente acordados para el envío de las heces de los pacientes. EIA, enzimoinmunoanálisis; GDH, glutamato deshidrogenasa. *(De McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America [IDSA] and Society for Healthcare Epidemiology of America [SHEA],* Clin Infect Dis *66(7): e1–e48, 2018, Fig 2.)*

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la ICD debe reservarse para niños con **diarrea,** definida como la deposición de al menos tres heces blandas en un periodo de 24 h o diarrea sanguinolenta (fig. 239.1). La ICD se diagnostica por la detección de una **toxina** de *C. difficile* en las heces de un paciente sintomático. La mayoría de los pacientes acuden con antecedentes de toma reciente de antibióticos, pero la ausencia de exposición antibiótica no debe disuadir a un clínico sagaz de considerar el diagnóstico y de solicitar la prueba apropiada. A la inversa, unas elevadas tasas de estado de portador sin enfermedad en los lactantes deben incitar a una cuidadosa consideración al analizar y tratar a los niños menores de 3 años de edad.

El ensayo de citotoxicidad en cultivo celular fue sustituido como prueba de referencia para la detección de toxina por el **enzimoinmunoanálisis** (EIA), prueba que se realiza en el mismo día para la toxina A y/o la toxina B, con suficiente especificidad (94-100%), pero con una sensibilidad del 88-93%, menor de la ideal. Algunos laboratorios emplean **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos** (PAAN) para suplementar o suplantar los EIA con el fin de mejorar la sensibilidad. Las sensibilidades de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la toxina A/B fueron superiores en comparación con el EIA para la toxina A/B (95% frente al 35%, respectivamente), y la especificidad fue igual (100%). Sin embargo, algunos han cuestionado la importancia clínica de las pruebas con bajo número de copias positivas. Por ejemplo, los resultados positivos de la PCR con *C. difficile* se dan con una frecuencia similar en pacientes con EII con y sin exacerbación de la EII. Un resultado positivo en una prueba de PCR altamente sensible que detecta un número bajo de copias de un gen de toxina en *C. difficile* puede reflejar la colonización en un subconjunto de pacientes con EII, confundiendo la toma de decisiones clínicas en el manejo de las exacerbaciones de la enfermedad. Para abordar este problema, los resultados positivos de la PAAN pueden confirmarse mediante pruebas de toxinas. Además, la exclusión de grandes poblaciones de portadores de la prueba (p. ej., niños menores de 1 año) aumentará el valor predictivo positivo de las pruebas de laboratorio. El cultivo para aislar el microorganismo es una prueba sensible, pero es laboriosa y su realización lleva varios días. El cultivo solo no es específico y no diferencia entre cepas toxigénicas y atoxigénicas.

En la colonoscopia o en la sigmoidoscopia se pueden observar nódulos seudomembranosos y placas características.

Tabla 239.1 Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en niños

DEFINICIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS MÁXIMA	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/ NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Metronidazol × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día	Débil/bajo
	o			
	Vancomicina × 10 días v.o.	10 mg/kg/dosis 4 veces al día	125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Episodio inicial, grave/fulminante	Vancomicina × 10 días v.o. o v.r.	10 mg/kg/dosis 4 veces al día	500 mg 4 veces al día	Fuerte/moderado
	con o sin			
	Metronidazol × 10 días i.v.*	10 mg/kg/dosis 3 veces al día	500 mg 3 veces al día	Débil/bajo
Primera recurrencia, no grave	Metronidazol × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día	Débil/bajo
	o			
	Vancomicina × 10 días v.o.	10 mg/kg/dosis 4 veces al día	125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Segunda o posterior recurrencia	Vancomicina en un régimen cónico y pulsátil†	10 mg/kg/dosis 4 veces al día	125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
	o			
	Vancomicina × 10 días, seguida de rifaximina‡ × 20 días	Vancomicina, 10 mg/kg/dosis 4 veces al día; rifaximina: no hay dosis pediátricas	Vancomicina, 500 mg 4 veces al día; rifaximina, 400 mg 3 veces al día	Débil/bajo
	o			
	Trasplante de microbiota fecal			Débil/muy bajo

i.v., intravenoso; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.

*En casos de infección grave o fulminante por *Clostridium difficile* asociada con una enfermedad crítica, considere la posibilidad de añadir metronidazol intravenoso a la vancomicina oral.

†Régimen cónico y pulsátil: vancomicina, 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 2 veces al día durante 1 semana, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 1 vez al día durante 1 semana, y luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas.

‡No hay dosis pediátricas de rifaximina; no está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense para su uso en niños menores de 12 años.

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clin Infect Dis* 66(7):e1–e48, 2018 (Table 2).

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la ICD implica la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico no vital y la administración de reposición hidroelectrolítica. En los casos leves, este tratamiento puede ser curativo. Los síntomas persistentes o la enfermedad de moderada a grave justifican el tratamiento antimicrobiano frente a *C. difficile*.

El **metronidazol** oral continúa siendo el tratamiento de primera línea en la ICD de leve a moderada en niños (tabla 239.1). Para infecciones más graves, la **vancomicina** oral está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la ICD. La vancomicina muestra unas propiedades farmacológicas ideales para el tratamiento de este patógeno intestinal, ya que no se absorbe por el intestino. Se sugiere el empleo de vancomicina como agente de primera línea en la enfermedad grave que se manifiesta en forma de hipotensión, leucocitosis periférica o colitis seudomembranosa grave. La preocupación por el coste y la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina limita su empleo como tratamiento de primera línea en la enfermedad de leve a moderada. La **fidaxomicina,** un agente de segunda línea no aprobado aún para su empleo pediátrico, es un antibiótico macrólido de espectro estrecho con una eficacia no inferior a la de la vancomicina, pero superior en la prevención de recurrencias. El coste de un ciclo de fidaxomicina puede ser dos veces superior al de la vancomicina y 125 veces superior al del metronidazol. Hay estudios que han demostrado un gran éxito en la eficacia terapéutica del trasplante fecal de donantes no afectados.

El tratamiento en adultos es diferente (tabla 239.2). Dado que el tratamiento de la ICD continúa desarrollándose, los protocolos para adultos pueden ser importantes para niños mayores y adolescentes.

PRONÓSTICO

La tasa de respuesta al tratamiento inicial de la ICD es mayor del 95%; sin embargo, tanto la tasa de fracaso del tratamiento como la tasa de recurrencias han aumentado desde finales de la década de los noventa. Además, el riesgo de posterior reaparición aumenta con cada recurrencia.

Las tasas de recurrencia inicial son del 5-20%, se diagnostican clínicamente y generalmente se producen en las cuatro semanas siguientes al tratamiento. Algunas recurrencias son consecuencia de una erradicación incompleta de la cepa original, y otras son consecuencia de reinfección con una cepa diferente. El tratamiento de la recurrencia inicial implica el retratamiento con el ciclo antibiótico original.

Las **recurrencias** de la ICD pueden ser consecuencia de una respuesta inmunitaria subóptima, de no destruir los microorganismos que han esporulado o de un fracaso en la liberación del antibiótico en el sitio de infección en el caso de íleo o de megacolon tóxico. Por tanto, el tratamiento con vancomicina pulsada o con disminución gradual de la dosis disminuye las tasas de recurrencia. Además de este planteamiento, otros antibióticos (rifaximina o nitazoxanida), polímeros fijadores de la toxina y probióticos (*Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus* GG) se han empleado como tratamiento adyuvante. Aunque no se ha estudiado bien en niños, *S. boulardii* disminuye significativamente las tasas de recurrencia cuando se utiliza como complemento al tratamiento con vancomicina en adultos. Dado que el fracaso a la hora de manifestar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la toxina se acompaña de una mayor frecuencia de ICD recurrente, se ha utilizado la inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad recurrente. En el caso de íleo o de megacolon tóxico puede utilizarse un enema de vancomicina para poner el antibiótico directamente en el sitio de la infección, aunque lo más frecuente es que se intente en primer lugar el tratamiento intravenoso en esta circunstancia.

Se ha empleado el **trasplante de microbiota fecal** (TMF) para hacer frente a la desestructuración de la flora intestinal normal con el fin de permitir la colonización por *C. difficile* (v. tabla 239.2). El TMF implica la instilación de material fecal procedente de un donante sano en el tubo digestivo del paciente por medio de una sonda nasoentérica, un enema, cápsulas o una colonoscopia. Los resultados publicados de TMF en niños con ICD recurrente se limitan a informes de casos y series de casos pequeñas. Existen pocos datos para guiar a los médicos en las indicaciones, la vía, la eficacia y la seguridad del TMF en niños, pero la investigación está en curso. Los trabajos iniciales indican una tasa global de éxito de aproximadamente el 90% en pacientes con ICD recurrente. Los enfoques actuales del TMF no son específicos e implican la reconstitución completa del microbioma intestinal. Se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en la susceptibilidad a las condiciones genéticas y ambientales adquiridas. El trasplante de material fecal de donantes sanos a pacientes con ICD puede restablecer la composición «normal» de la microbiota intestinal, pero existe la preocupación teórica de añadir nuevas susceptibilidades derivadas del microbioma del donante.

Es importante tener en cuenta que la diarrea postinfecciosa puede deberse a otras causas, como el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, la colitis microscópica y la EII. En el paciente asintomático no se recomienda una prueba de curación, y una prueba positiva de recurrencia no es de utilidad hasta al menos la cuarta semana después de la prueba inicial.

PREVENCIÓN

Actualmente, entre las estrategias de prevención de la ICD figuran las siguientes: reconocimiento de los sitios de adquisición comunes (hospitales, guarderías, instalaciones de larga estancia), limpieza ambiental eficaz (es

Tabla 239.2 Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en adultos

DEFINICIÓN CLÍNICA	DATOS CLÍNICOS DE APOYO	TRATAMIENTO RECOMENDADO*	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de ≤15.000 células/ml y nivel de creatinina sérica <1,5 mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día × 10 días *o* FDX, 200 mg 2 veces al día × 10 días Alternar si los agentes mencionados anteriormente no están disponibles: metronidazol, 500 mg 3 veces al día v.o. × 10 días	Fuerte/alto Fuerte/alto Débil/alto
Episodio inicial, grave[†]	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de ≥15.000 células/ml o nivel de creatinina sérica >1,5 mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. × 10 días *o* FDX, 200 mg 2 veces al día × 10 días	Fuerte/alto Fuerte/alto
Episodio inicial, fulminante	Hipotensión o *shock,* íleo, megacolon	VAN, 500 mg 4 veces al día v.o. o por sonda nasogástrica. En caso de íleo, considere la posibilidad de agregar la instilación rectal de VAN. El metronidazol intravenoso (500 mg/8 h) debe administrarse con VAN oral o rectal, especialmente si hay íleo	Fuerte/moderado (VAN oral) Débil/bajo (VAN rectal) Fuerte/moderado (metronidazol intravenoso)
Primera recurrencia		VAN, 125 mg 4 veces al día × 10 días, si se utilizó metronidazol para el episodio inicial *o* Usar un régimen prolongado de VAN en forma cónica y pulsada si se usó el régimen estándar para el episodio inicial (p. ej., 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, 2 veces al día durante 1 semana, 1 vez al día durante 1 semana y después cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas) *o* FDX, 200 mg 2 veces al día × 10 días si se utilizó VAN para el episodio inicial	Débil/bajo Débil/bajo Débil/moderado
Segunda o posterior recurrencia		VAN en un régimen cónico y pulsátil *O* VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. × 10 días, seguida de rifaximina, 400 mg 3 veces al día × 20 días *O* FDX, 200 mg 2 veces al día × 10 días *O* Trasplante de microbiota fecal[‡]	Débil/bajo Débil/bajo Débil/bajo Fuerte/moderado

*Todos los ensayos aleatorizados han comparado los ciclos de tratamiento de 10 días, pero algunos pacientes (en particular los tratados con metronidazol) pueden tener una respuesta retardada al tratamiento, y los médicos deben considerar extender la duración del tratamiento a 14 días en esas circunstancias.

[†]Los criterios propuestos para definir la infección por *Clostridium difficile* (ICD) grave o fulminante se basan en la opinión de expertos. Es posible que sea necesario revisarlos en el futuro al publicar las puntuaciones de gravedad validadas prospectivamente para los pacientes con ICD.

[‡]La opinión del panel es que se deben probar tratamientos antibióticos apropiados para al menos dos recidivas (es decir, tres episodios de ICD) antes de ofrecer un trasplante de microbiota fecal.

FDX, fidaxomicina; VAN, vancomicina; v.o., vía oral (por boca).

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clin Infect Dis* 66(7):e1–e48, 2018 (Table 1).

decir, empleo de soluciones de limpieza cloradas), prácticas adecuadas de prescripción de antibióticos y de IBP, agrupamiento de los pacientes infectados, **precauciones de contacto** y un lavado de manos adecuado con agua y jabón. Hay datos moderados que muestran que los probióticos pueden reducir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile*.

Por último, con el aumento de la incidencia, la morbilidad, la mortalidad y el aumento de los costes sanitarios derivados de la ICD, la **inmunización** para prevenir la propia enfermedad podría convertirse en un paradigma eficaz. Aunque una respuesta inmune fuerte contra las toxinas A y B puede prevenir el desarrollo de ICD, no previene la colonización del huésped por la bacteria. Por tanto, las proteínas de superficie involucradas en la adherencia han sido estudiadas como posibles candidatas a vacunas en animales. Es probable que se necesiten vacunas contra antígenos no tóxicos para prevenir la colonización, reducir la producción de esporas e interrumpir la transmisión de enfermedades, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 240

Otras infecciones por anaerobios

Sindhu Mohandas y Michael J. Chusid

Las bacterias anaerobias son los microorganismos más numerosos que colonizan a los seres humanos. Los anaerobios están presentes en la tierra y son huéspedes normales de todos los animales vivos, pero las infecciones por anaerobios son relativamente poco frecuentes. Los **anaerobios obligados** son intolerantes de forma marcada o total a la exposición al oxígeno. Los **anaerobios facultativos** pueden sobrevivir en presencia de oxígeno ambiental, pero se desarrollan mejor con una reducida tensión de oxígeno. Este capítulo se centra en afecciones debidas a infecciones por bacterias anaerobias obligadas.

Las infecciones por anaerobios se dan con frecuencia cerca de las superficies mucosas, a menudo en forma de **infecciones mixtas** con aerobios. Los

ambientes con reducida tensión de oxígeno proporcionan las condiciones óptimas para la proliferación de los anaerobios. Las zonas traumatizadas, desvascularizadas o con lesiones por aplastamiento son las ideales para las infecciones anaerobias. Suelen penetrar en áreas desvitalizadas tanto microorganismos aerobios como anaerobios, aunque la extensión local y la bacteriemia se deben la mayoría de las veces a los aerobios, más virulentos. Los abscesos evolucionan durante días o semanas y generalmente están formados tanto por aerobios como por anaerobios. Como ejemplos de esas infecciones podemos citar las apendicitis y abscesos como los apendiculares, los pelvianos, los perirrectales, los periamigdalinos, los retrofaríngeos, los parafaríngeos, los pulmonares y los dentales. La **tromboflebitis séptica,** consecuencia de la apendicitis, la sinusitis crónica, la faringitis y la otitis media, constituye una vía para la diseminación hematógena de la infección a órganos vitales como el hígado, el cerebro y los pulmones.

Las infecciones anaerobias están producidas habitualmente por flora endógena. A la infección por estos habitantes anaerobios normales de las mucosas contribuyen el deterioro de las barreras físicas contra las infecciones, el compromiso de la viabilidad tisular, las alteraciones ecológicas de la flora normal y el deterioro de la inmunidad del huésped. Los factores de virulencia de las bacterias anaerobias son cápsulas, toxinas, enzimas y ácidos grasos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones anaerobias pueden desarrollarse en muchos sitios del organismo (tabla 240.1). Los anaerobios coexisten sinérgicamente con los aerobios. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas e incluyen un componente aerobio.

Bacteriemia

Los anaerobios constituyen aproximadamente el 5% de los aislados bacterianos en el torrente sanguíneo en adultos, pero la tasa es menor en los niños. Las bacterias más comúnmente aisladas en sangre en niños son el grupo *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus, Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

El aislamiento de anaerobios a partir de la sangre con frecuencia indica una infección anaerobia primaria grave. Los dos orígenes principales de bacteriemia son el tubo digestivo inferior y las infecciones de heridas. Son factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por anaerobios: las neoplasias, los trastornos hematológicos, el trasplante de órgano sólido, una cirugía reciente (digestiva, obstétrica, ginecológica), la obstrucción intestinal, la posición en decúbito, la extracción dental, la infancia temprana, la anemia falciforme, la diabetes *mellitus,* la esplenectomía y la quimioterapia o el tratamiento con otros fármacos inmunosupresores.

Al igual que con ciertos aerobios, las paredes celulares de los anaerobios gramnegativos pueden contener **endotoxinas** y acompañarse del desarrollo de hipotensión y *shock* cuando se hallan presentes en el sistema circulatorio. Los clostridios producen **hemolisinas,** y la presencia de estos microorganismos en la sangre puede dar lugar a una hemólisis masiva y un colapso cardiovascular.

Sistema nervioso central

La **meningitis** por anaerobios es poco frecuente, pero puede producirse en neonatos como complicación de infecciones de oído y cuello o por defectos anatómicos de las meninges (tractos fistulosos durales). Las infecciones por anaerobios en las derivaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden producirse cuando el extremo distal de la derivación ventriculoperitoneal perfora el tracto intestinal.

Los **abscesos cerebrales** y los empiemas subdurales suelen ser polimicrobianos, y es frecuente la presencia de anaerobios (v. cap. 622). Por lo general, los abscesos cerebrales aparecen como consecuencia de la diseminación de la infección a partir de los senos, el oído medio o el pulmón, y rara vez de endocarditis. *Clostridium perfringens* puede causar abscesos cerebrales y meningitis después de lesiones en la cabeza o después de una cirugía intracraneal. Los abscesos cerebrales pueden requerir drenaje quirúrgico combinado con un tratamiento prolongado con antibióticos.

Vías respiratorias altas

Las vías respiratorias pueden ser colonizadas por aerobios y anaerobios. Las bacterias anaerobias participan en las sinusitis crónicas, las otitis medias crónicas, las infecciones periamigdalinas, los abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos y las infecciones periodontales. Los organismos predominantemente implicados son *Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp.

La enfermedad periodontal por anaerobios es especialmente frecuente en pacientes con una higiene dental defectuosa o que toman fármacos que provocan hipertrofia gingival. La **angina de Vincent,** también conocida como **gingivitis ulcerosa necrosante aguda** o **boca de trinchera,** es una infección aguda fulminante por anaerobios del ribete gingival y del suelo de la boca. Se caracteriza por dolor gingival, mal aliento y formación de seudomembranas. La **angina de Ludwig** es una celulitis aguda de origen dental que afecta a los espacios sublingual y submaxilar y que puede poner en peligro la vida del paciente; la infección se extiende rápidamente al cuello y puede obstruir súbitamente las vías respiratorias.

El **síndrome de Lemierre,** o **sepsis postanginosa,** es una infección supurativa del espacio faríngeo lateral, con una prevalencia en aumento, que comienza habitualmente como una faringitis (v. cap. 409). Puede ser una complicación de la infección por el virus de Epstein-Barr o de otras infecciones bacterianas y virales de la faringe. Se manifiesta generalmente como tromboflebitis séptica unilateral del sistema venoso que provoca múltiples embolias sépticas a los pulmones. Los pacientes presentan faringitis prolongada, dolor de cuello y fiebre. Los signos clínicos son hinchazón dolorosa cervical unilateral, trismo y disfagia, que culminan finalmente con signos de sepsis y dificultad respiratoria. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es *Fusobacterium necrophorum,* aunque pueden producirse infecciones polimicrobianas. Como complicación del síndrome de Lemierre pueden producirse infecciones metastásicas que afectan a músculos, huesos, órganos internos (a menudo, los pulmones) y el cerebro.

Vías respiratorias bajas

Los abscesos pulmonares, el empiema y la neumonía por anaerobios son más frecuentes en niños con disfunción de la deglución o convulsiones, o con un cuerpo extraño inhalado que ocluye un bronquio. Las infecciones son normalmente polimicrobianas. Los niños y los adultos pueden aspirar los contenidos orales o gástricos durante el sueño, los accesos convulsivos o los periodos de inconsciencia. En la mayoría de los casos, los cilios pulmonares y los fagocitos eliminan las partículas y los microorganismos. Si la aspiración es más voluminosa o frecuente, o si un cuerpo extraño bloquea la función depuradora normal de los cilios, se desborda la capacidad de los mecanismos de limpieza de los pulmones y se produce la infección. Los cultivos apropiados deben evitar la contaminación de las muestras con la flora oral mediante el uso de lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar o toracocentesis.

En casos inusuales, sobre todo en pacientes con una higiene dental defectuosa, los contenidos bucales aspirados pueden contener el microorganismo anaerobio *Actinomyces israelii,* lo que da lugar a actinomicosis pulmonar (v. cap. 216). La neumonitis asociada a este microorganismo es notable por su habilidad para atravesar los planos tisulares. Los pacientes afectados desarrollan con frecuencia fístulas en la pared torácica por encima de las áreas de la infección intratorácica. Estas pueden extrudir partículas distintivas y patognomónicas compuestas por colonias bacterianas, denominadas «gránulos de azufre».

Infección intraabdominal

El tubo digestivo está densamente colonizado por anaerobios en toda su longitud. Los microorganismos alcanzan la máxima densidad en el colon, donde los anaerobios superan a los aerobios en una proporción de 1.000:1. La perforación intestinal provoca un vertido de flora intestinal al peritoneo, lo que produce una peritonitis en la que intervienen aerobios y anaerobios. La sepsis secundaria por aerobios se produce antes. Dado que la infección está encerrada en el peritoneo, con frecuencia se forma un absceso que contiene aerobios y anaerobios. Los organismos aeróbicos predominantes son *Escherichia coli* y *Streptococcus* spp. (incluyendo *Enterococcus* spp.), y los anaerobios son el grupo *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

Pueden desarrollarse abscesos hepáticos como complicaciones de una apendicitis, una perforación intestinal, una enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones de las vías biliares. La mucosa intestinal suele estar dañada en los niños con neoplasias malignas sometidos a quimioterapia, y esto induce una translocación de las bacterias y una invasión focal de la pared intestinal. La **tiflitis** es una infección mixta de la pared intestinal en pacientes neutropénicos que suele localizarse en la región ileocecal y que se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre y distensión abdominal. De modo parecido, puede producirse una infección mixta por aerobios y anaerobios de la pared intestinal y el peritoneo en un lactante pequeño como complicación de la **enterocolitis necrosante,** que probablemente es consecuencia de una relativa insuficiencia vascular en el intestino e hipoxia (v. cap. 123.2).

Aparato genital

La enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos se deben a menudo a una infección mixta por aerobios y anaerobios. El sobrecrecimiento de la flora anaerobia puede provocar vaginitis. Los anaerobios contribuyen frecuentemente a la corioamnionitis y el parto prematuro, y pueden provocar bacteriemia por anaerobios en el neonato. Aunque la

Tabla 240.1 Infecciones asociadas a bacterias anaerobias

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Absceso cerebral	Cardiopatía cianótica Fibrosis quística Traumatismo penetrante	Polimicrobiana *Prevotella* *Porphyromonas* *Bacteroides* *Fusobacterium* *Peptostreptococcus*
Empiema epidural y subdural, meningitis	Extensión directa desde una sinusitis, una otitis media, mastoiditis contiguas o un defecto anatómico que afecta a la duramadre	*Bacteroides fragilis*[†] *Fusobacterium* *Peptostreptococcus* *Veillonella*
VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS		
Absceso dental	Escasa higiene periodontal	*Peptostreptococcus*
Angina de Ludwig (celulitis del espacio sublingual-submandibular)	Fármacos que producen hipertrofia gingival	*Fusobacterium*
Gingivitis necrosante (estomatitis de Vincent)		*Prevotella melaninogenica* *Fusobacterium*
Otitis-mastoiditis-sinusitis crónicas	Perforación timpánica Sondas de timpanostomía	*Prevotella* *Bacteroides* *Fusobacterium* *Peptostreptococcus*
Absceso periamigdalino	Faringitis estreptocócica	*Fusobacterium*
Absceso retrofaríngeo	Lesión penetrante	*Prevotella* *Porphyromonas*
Síndrome de Lemierre	Faringitis viral o bacteriana preexistente	*Fusobacterium*
VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS		
Neumonía por aspiración	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana *Prevotella* *Porphyromonas* *Fusobacterium* *Peptostreptococcus*
Neumonitis necrosante	Obstrucción bronquial	*P. melaninogenica*
Absceso pulmonar	Alteración del reflejo nauseoso o de la consciencia Cuerpo extraño aspirado Lóbulo secuestrado Anomalía vascular	*Bacteroides intermedius* *Fusobacterium* *Peptostreptococcus* *Eubacterium* *B. fragilis* *Veillonella*
Émbolos pulmonares sépticos		*Fusobacterium*
INTRAABDOMINAL		
Absceso	Apendicitis	Polimicrobiana *B. fragilis* *Bilophila wadsworthia* *Peptostreptococcus* *Clostridium* spp.
Peritonitis secundaria	Traumatismo penetrante (especialmente del colon)	*Bacteroides* *Clostridium* *Peptostreptococcus* *Eubacterium* *Fusobacterium*
APARATO GENITAL FEMENINO		
Absceso de Bartolino Absceso tuboovárico Endometritis Tromboflebitis pélvica Salpingitis Corioamnionitis Aborto séptico	Vaginosis Dispositivo intrauterino	*B. fragilis* *Bacteroides bivius* *Peptostreptococcus* *Clostridium* *Mobiluncus* *Actinomyces* *Clostridium*
PIEL Y PARTES BLANDAS		
Celulitis	Úlceras de decúbito	Varía según el sitio y la contaminación con la flora oral o entérica
Celulitis perirrectal	Heridas abdominales	*Clostridium perfringens* (mionecrosis)
Mionecrosis (gangrena gaseosa)	Seno pilonidal	*Bacteroides* *Clostridium*
Fascitis necrosante y gangrena sinérgica	Traumatismos Mordeduras humanas y de animales Pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos Varicela	*Fusobacterium* *Clostridium tertium* *Clostridium septicum* Estreptococos anaerobios

(Continúa)

Tabla 240.1 Infecciones asociadas a bacterias anaerobias *(cont.)*

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SANGRE		
Bacteriemia	Infección intraabdominal, abscesos, mionecrosis, fascitis necrosante	*B. fragilis* *Clostridium* *Peptostreptococcus* *Fusobacterium*

*Las infecciones pueden deberse también a bacterias aerobias como únicos agentes o como parte de una infección mixta; el absceso cerebral puede contener estreptococos microaerófilos; las infecciones intraabdominales pueden contener microorganismos entéricos gramnegativos y enterococos, y la salpingitis puede contener *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

†*Bacteroides fragilis* suele aislarse de infecciones subdiafragmáticas, excepto los abscesos cerebrales.

mayoría de estas bacteriemias son pasajeras, los anaerobios producen en ocasiones cuadros invasivos en el recién nacido, incluida la infección del sistema nervioso central (SNC).

Piel y partes blandas

Las infecciones cutáneas por anaerobios pueden deberse a mordeduras, cuerpos extraños y úlceras cutáneas y tisulares debidas a necrosis por presión o por falta de irrigación adecuada. Las mordeduras humanas y de animales inoculan la flora oral y cutánea en los tejidos subcutáneos. La extensión de la infección depende de la profundidad de la mordedura y de las lesiones tisulares por aplastamiento asociadas. En los pacientes inmunocomprometidos, anaerobios orales inusuales como *Capnocytophaga canimorsus* pueden producir infección potencialmente mortal.

La **mionecrosis por clostridios,** o **gangrena gaseosa,** es una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos profundos, sobre todo músculos, producida por *Clostridium perfringens*. La **fascitis necrosante** es una infección polimicrobiana más superficial del espacio subcutáneo de comienzo agudo y progresión muy rápida que conlleva una importante morbimortalidad (v. cap. 685.2). En ocasiones, los patógenos causales son el estreptococo del grupo A (en la prensa popular conocido como la «bacteria devoradora de carne») y *Staphylococcus aureus*. Comúnmente, la fascitis necrosante está producida por una infección combinada de *S. aureus* o bacilos gramnegativos y estreptococos anaerobios denominada **gangrena sinérgica.** Con frecuencia, esta infección es una complicación de la varicela después de una infección secundaria de las vesículas cutáneas. Los pacientes diabéticos pueden desarrollar una gangrena sinérgica particularmente agresiva y destructiva del área inguinal y del escroto o la vulva adyacente conocida como **gangrena de Fournier.** Para limitar la morbimortalidad es necesario identificarlas precozmente y proceder sin demora al desbridamiento quirúrgico y la antibioterapia.

Otras zonas

En ocasiones, el hueso adyacente a una infección por anaerobios se infecta por la extensión directa de la infección contigua en los huesos craneales y faciales o por inoculación directa asociada a un traumatismo en los huesos tubulares. La artritis séptica anaeróbica es poco frecuente y los factores de riesgo son traumatismos y articulaciones protésicas. La mayoría de las infecciones son monomicrobianas, y el organismo aislado está relacionado con la vía de entrada de la infección. *Peptostreptococcus* y *P. acnes* son aislados en infecciones de las articulaciones protésicas, *B. fragilis* y las fusobacterias en infecciones hematógenas, y los clostridios después de un traumatismo.

Las infecciones por anaerobios de riñón (abscesos renales y perirrenales) y de corazón (pericarditis) son poco frecuentes. La **enteritis necrosante** es una infección gastrointestinal poco frecuente, pero a menudo mortal, que se produce cuando un niño o un adulto desnutrido de forma crónica ingiere una comida muy copiosa. Está asociada con el consumo de carne de cerdo y se cree que es causada por *Clostridium welchii* tipo C (un organismo que no suele estar presente en el intestino humano), siendo el organismo transmitido por la carne de cerdo contaminada. La **osteomielitis** por anaerobios, sobre todo de los dedos de las manos y de los pies, puede complicar cualquier proceso capaz de producir necrosis hipóxica, como la diabetes, las neuropatías, las vasculopatías y las coagulopatías.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una infección por anaerobios se requiere un índice elevado de sospecha y la recogida de las muestras adecuadas y apropiadas para su cultivo (tabla 240.2). Las muestras para cultivo deben protegerse de la contaminación por bacterias de la mucosa y de la exposición al oxígeno ambiental. *No* se deben enviar para cultivo los frotis de superficies mucosas o de secreciones nasales, muestras respiratorias y heces, ya que estas zonas suelen albergar microorganismos anaerobios. Son adecuadas para cultivo de anaerobios las muestras aspiradas de zonas infectadas, material de abscesos y muestras de biopsia. Hay que proteger la muestra contra el oxígeno y enviarla al laboratorio de inmediato. Para potenciar la probabilidad de recuperación de los anaerobios estrictos se emplea un medio de transporte anaerobio. La tinción de Gram del líquido de un absceso por presunta infección por anaerobios resulta muy útil porque, aun en el caso de que los microorganismos no crezcan en cultivo, pueden ser vistos en la extensión.

Tabla 240.2 Claves para el diagnóstico de presunción de las infecciones por anaerobios*
Infección contigua o vecina a una superficie mucosa colonizada por bacterias anaerobias (orofaringe, tubo digestivo, aparato genitourinario)
Olor pútrido
Necrosis tisular intensa, abscesos, gangrena o fascitis
Formación de gas en tejidos (crepitación a la exploración o aire visible en las radiografías simples)
Incapacidad de aislamiento de microorganismos con los métodos microbiológicos convencionales para anaerobios, a pesar de la presencia de microorganismos pleomórficos mixtos en los frotis
Incapacidad de aislamiento de microorganismos tras tratamiento previo con antibióticos con actividad frente a anaerobios
Falta de respuesta de la infección a antibióticos con poca actividad frente a anaerobios (p. ej., aminoglucósidos)
«Gránulos de azufre» en secreciones provocadas por actinomicosis
Síndromes mediados por toxinas: botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria, colitis seudomembranosa
Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (v. tabla 240.1)
Tromboflebitis séptica
Síndrome septicémico con ictericia o hemólisis intravascular
Aspecto típico de la tinción de Gram:
Bacteroides spp.: bacilos gramnegativos pequeños, delicados, pleomorfos y pálidos
Fusobacterium nucleatum: bacilos gramnegativos finos, fusiformes, de extremos puntiagudos
Fusobacterium necrophorum: bacilos gramnegativos pleomorfos con extremos redondeados
Peptostreptococcus: cocos grampositivos encadenados parecidos a cocos aerobios
Clostridium perfringens: bacilos grampositivos grandes, cortos, gruesos (con forma de furgón)

*Sospechar una posible infección por anaerobios es esencial antes de cultivar las muestras para garantizar el uso de las técnicas microbiológicas óptimas e instaurar de inmediato el tratamiento adecuado.

La **resistencia a los antimicrobianos** entre los anaerobios ha aumentado de forma consistente con el tiempo, y la sensibilidad de los agentes anaerobios a los agentes antimicrobianos se ha vuelto menos predecible. Puede utilizarse una prueba de detección rápida y sencilla de sensibilidad antibiótica para detectar la producción de β-lactamasas y la posible resistencia a la penicilina. Se recomiendan pruebas de sensibilidad más detalladas, disponibles en los laboratorios de referencia, para los aislamientos recuperados de zonas del cuerpo estériles o los que son clínicamente importantes y se sabe que tienen sensibilidades variables o únicas.

Entre los recientes avances en la detección directa de anaerobios a partir de muestras clínicas se encuentran los métodos basados en genes de ARN ribosomal 16S (16S ARNr), la hibridación de ADN, la desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo por espectrometría de masas (MALDI-TOF EM), la PCR múltiple y las tecnologías de matriz de oligonu-

cleótidos. La MALDI-TOF EM se ha utilizado como un método rápido para identificar agentes infecciosos, incluyendo muchos anaerobios. La secuenciación del gen 16S ARNr puede ser utilizada para aislamientos cuya identificación por EM no es fiable.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por anaerobios suele precisar un drenaje adecuado y un tratamiento antibacteriano apropiado. La antibioterapia varía según los anaerobios implicados, de sospecha o confirmados. Muchas especies de la flora oral anaerobia son sensibles a las penicilinas, aunque algunas cepas sintetizan β-lactamasa. Entre los fármacos activos frente a estas cepas se encuentran el metronidazol, las penicilinas combinadas con inhibidores de β-lactamasas (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam), los carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), la clindamicina, la tigeciclina, el linezolid y la cefoxitina. La penicilina y la vancomicina poseen actividad frente a anaerobios grampositivos.

Se ha observado un aumento de la resistencia a los antimicrobianos entre los anaerobios, en particular en *Bacteroides* spp. Ya no se recomienda la clindamicina en el tratamiento empírico de las infecciones abdominales debido al aumento de la resistencia entre los *Bacteroides*. Los anaerobios suelen acompañarse de microorganismos aerobios, y en el tratamiento empírico deben combinarse antibióticos de amplio espectro. El tratamiento específico se basa en los resultados de los cultivos y en la evolución clínica.

En el caso de las **infecciones de partes blandas** es fundamental mantener una perfusión adecuada de la zona; a veces hay que utilizar un colgajo muscular o cutáneo para garantizar que llegan a la zona afectada los nutrientes y los antibacterianos y que se mantiene una adecuada tensión de oxígeno. A menudo hay que drenar las zonas infectadas para curar la lesión. Las bacterias pueden sobrevivir en los abscesos por la gran cantidad de microorganismos, la falta de actividad bactericida y las condiciones locales, que facilitan la proliferación bacteriana. A veces, la aspiración da buenos resultados con los abscesos de pequeño tamaño, mientras que los de mayor tamaño pueden necesitar incisión y drenaje. Para controlar la fascitis y la mionecrosis hay que practicar un desbridamiento extenso y resecar todos los tejidos desvitalizados. Se ha visto en unos pocos estudios no controlados que el tratamiento adyuvante con **oxígeno hiperbárico** (OHB) es beneficioso. Sin embargo, debe reconocerse que el tratamiento quirúrgico es crítico y nunca debe retrasarse por dar tratamiento con OHB.

Las infecciones no complicadas causadas por organismos anaerobios son tratadas generalmente durante 2-4 semanas. Algunas infecciones, incluyendo la osteomielitis y los abscesos cerebrales, pueden requerir un tratamiento más prolongado de 6-8 semanas.

PATÓGENOS ANAEROBIOS MÁS COMUNES

Clostridium

Diferentes cepas de *Clostridium* provocan enfermedades por proliferación y con frecuencia por producción de toxinas. De las más de 60 especies que se han identificado, solo algunas causan infecciones en los seres humanos. Los microorganismos de *Clostridium* spp. que se aíslan con mayor frecuencia son *C. difficile* (v. cap. 239), *C. perfringens, C. botulinum* (v. cap. 237), *C. tetani* (v. cap. 238), *C. butyricum, C. septicum, C. sordellii, C. tertium* y *C. histolyticum*.

Los clostridios pueden causar síndromes histotóxicos únicos producidos por toxinas específicas (p. ej., gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria), así como infecciones no sindrómicas (p. ej., absceso, infecciones locales, sepsis). Sobre la base del síndrome clínico producido, las especies de clostridios se clasifican en tres grupos: **histotóxicas** (*C. perfringens, C. ramosum, C. novyi, C. septicum, C. bifermentans* y *C. sordellii*), **enterotoxigénicas** (*C. perfringens* y *C. difficile*) y **neurotóxicas** (*C. tetani* y *C. botulinum*).

C. perfringens sintetiza diversas toxinas y factores de virulencia. Sus cepas se designan con letras de la A a la E. La **toxina α** es una fosfolipasa que hidroliza la esfingomielina y la lecitina, y es sintetizada por todas las cepas. Esta toxina causa hemólisis, lisis de las plaquetas, aumento de la permeabilidad capilar y hepatotoxicidad. La **toxina β** es producida por las cepas B y C, y provoca una necrosis hemorrágica del intestino delgado. La **toxina ε,** sintetizada por las cepas B y D, lesiona las células del endotelio vascular al inducir un aumento de la permeabilidad vascular, edema y disfunción orgánica. La **toxina ι,** sintetizada por las cepas E, produce edema dérmico. Existe una enterotoxina que sintetiza las cepas de tipo A y algunas de los tipos C y D. Muchas cepas de *C. perfringens* sintetizan hemolisinas y diferentes enzimas.

Los clostridios pueden estar involucrados en otras infecciones pediátricas polimicrobianas: artritis, osteomielitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (a menudo después de traumatismos o penetración de cuerpos extraños), infecciones intraabdominales, pulmonares, intracraneales y pélvicas; abscesos, y panoftalmitis.

Las especies de *Clostridium* invaden el torrente sanguíneo inmediatamente antes, durante o después de la muerte, lo que conlleva la contaminación de los tejidos que hayan podido ser donados para trasplante. Se ha publicado un brote importante de infecciones por *Clostridium* en 14 receptores de injertos tisulares que habían recibido injertos musculoesqueléticos procesados en un único banco de tejidos. Como resultado de este brote, las recomendaciones para el procesado de los tejidos incluyen ahora un método de tratamiento que destruye las esporas bacterianas.

Mionecrosis (gangrena gaseosa)

Clostridium perfringens es la principal causa de mionecrosis, una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos por anaerobios. La gangrena gaseosa generalmente afecta los músculos comprometidos por una cirugía, un traumatismo o una insuficiencia vascular que se contaminan con esporas de *C. perfringens*, generalmente desde material extraño o desde un dispositivo médico. Las heridas pueden estar contaminadas por esporas de *C. perfringens* de la piel, la suciedad, la tierra y la ropa, especialmente las heridas en la parte inferior del tronco.

En personas inmunocomprometidas, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia, *C. septicum* es una causa clásica de gangrena gaseosa rápidamente mortal. Una clave para establecer el diagnóstico de gangrena gaseosa es el dolor desproporcionado para el aspecto clínico de la herida. La infección progresa con rapidez, produce edema, hinchazón, mionecrosis y, a veces, crepitación en las partes blandas. Son habituales la hipotensión, la confusión mental, el *shock* y la insuficiencia renal. El exudado serosanguinolento desprende un olor dulzón característico. La tinción de Gram del exudado revela la presencia de bacilos grampositivos y algunos leucocitos. Para controlar la infección es fundamental realizar un desbridamiento precoz y completo, con resección del tejido necrótico. Se requiere una valoración repetida y frecuente de la viabilidad del tejido en el quirófano. En infecciones por clostridios puras pueden emplearse dosis elevadas de penicilina (250.000 unidades/kg/día divididas en dosis cada 4-6 h por vía intravenosa [i.v.]) o clindamicina (25-40 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6-8 h). Si, como suele ser el caso, se sospecha una infección bacteriana mixta, se justifica una cobertura antibiótica más amplia, con un agente como piperacilina-tazobactam (300 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h) o meropenem (60 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 8 h). Se justifica el añadido de clindamicina o vancomicina si se sospecha una coinfección estafilocócica o estreptocócica.

El tratamiento de soporte agresivo es esencial, y con frecuencia se requiere la amputación de las extremidades afectadas. El tratamiento con OHB puede reducir la pérdida de tejido y, por lo tanto, el grado de desbridamiento, y ha mostrado beneficios en algunos estudios. Sin embargo, el OHB debe utilizarse únicamente como complemento al tratamiento quirúrgico, que es el principal.

El pronóstico de los pacientes con mionecrosis es desfavorable incluso con un tratamiento agresivo y precoz.

Intoxicación alimentaria

Clostridium perfringens del tipo A produce una enterotoxina que provoca intoxicaciones alimentarias. La intoxicación produce una diarrea acuosa de comienzo agudo con dolor abdominal cólico. Los alimentos que suelen contener la toxina son las carnes y las salsas mal preparadas o mal almacenadas. Normalmente no se llega a establecer un diagnóstico etiológico específico en los niños con intoxicación alimentaria. El tratamiento consiste en la rehidratación y la reposición electrolítica si fuera necesario. La enfermedad remite espontáneamente durante las 24 h posteriores a su inicio. La prevención se basa en el mantenimiento de la comida caliente a 74 °C o más.

Bacteroides y *Prevotella*

Bacteroides fragilis es uno de los patógenos anaerobios más virulentos que se aíslan con mayor frecuencia en hemocultivos y en cultivos de tejidos o de pus. La infección por *B. fragilis* más frecuente en niños es la que se produce como complicación de la **apendicitis.** El microorganismo forma parte de la flora normal del colon, pero no es frecuente en la boca o las vías respiratorias. *B. fragilis* suele formar parte de los abscesos polimicrobianos del apéndice y de otros abscesos intraabdominales, y participa en infecciones genitales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos. Los microorganismos del género *Prevotella* forman parte de la flora oral normal y suelen infectar las encías, los dientes, las amígdalas y los espacios parafaríngeos. Ambos microorganismos, *B. fragilis* y *Prevotella,* intervienen a veces en neumonitis por aspiración y abscesos pulmonares por anaerobios.

Algunas cepas de *B. fragilis* y *Prevotella melaninogenica* sintetizan β-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas. El tratamiento recomendado es ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, metronidazol, clindamicina, imipenem o meropenem. Se ha observado un aumento en las tasas de resistencia a antimicrobianos en *Bacteroides* spp. en las últimas décadas. La resistencia a clindamicina de *B. fragilis* está aumentando en todo el mundo y ha alcanzado el 40% en algunas localidades. Por lo tanto, la clindamicina ya no se recomienda como tratamiento empírico para las infecciones intraabdominales.

El tratamiento debe incluir antibióticos activos frente a los patógenos aerobios más probables, ya que las infecciones en las que intervienen *B. fragilis* y *P. melaninogenica* suelen ser polimicrobianas. A menudo hay que drenar cualquier tipo de absceso presente y desbridar los tejidos necróticos para poder controlar estas infecciones.

Fusobacterium

Los microorganismos del género *Fusobacterium* habitan en el intestino, el aparato respiratorio y los genitales femeninos. Estos microorganismos, que son más virulentos que la mayor parte de la flora anaerobia habitual, causan bacteriemia y una serie de infecciones rápidamente progresivas. Las más frecuentes son el **síndrome de Lemierre,** las infecciones osteoarticulares y las infecciones abdominales y genitales. Algunas cepas sintetizan una β-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas, por lo que se requiere tratamiento con antibióticos como la ampicilina-sulbactam y la clindamicina.

Veillonella

Veillonella spp. se encuentran en la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, el intestino y la vagina. Estos microorganismos anaerobios no suelen provocar infecciones. Se pueden recuperar cepas que forman parte de la flora polimicrobiana causante de abscesos, sinusitis crónica, empiema, peritonitis e infecciones de heridas. *Veillonella* spp. son sensibles a las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina, el metronidazol y los carbapenemes.

Cocos anaerobios

Las especies de *Peptostreptococcus* forman parte de la flora normal de la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo. Estos microorganismos suelen estar presentes en abscesos cerebrales, sinusitis crónicas, otitis crónicas y abscesos pulmonares. Esas infecciones suelen ser polimicrobianas, y el tratamiento debe dirigirse contra los aerobios acompañantes y los anaerobios. La mayoría de los cocos grampositivos son sensibles a la penicilina, las cefalosporinas, los carbapenemes y la vancomicina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Infecciones por micobacterias

Capítulo 241

Principios del tratamiento antimicobacteriano

Stacene R. Maroushek

El tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa puede resultar un reto clínico. Los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes, los patógenos causales muestran comúnmente patrones complejos de resistencia a los medicamentos y los pacientes a menudo presentan enfermedades subyacentes que afectan a la elección del fármaco y a su monitorización. Algunos de los fármacos no han sido bien estudiados en los niños y las recomendaciones actuales se extrapolan de la experiencia con adultos.

No se recomienda el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas con un solo fármaco por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana. Con frecuencia, las pruebas de sensibilidad de los aislados micobacterianos pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Agentes empleados con mayor frecuencia

Isoniazida

La isoniazida **(INH)** es una forma hidrazídica del ácido isonicotínico y es bactericida frente a *M. tuberculosis* de crecimiento rápido. La principal diana de la INH implica al gen *INHA,* que codifica la enoil ACP (proteína transportadora de acilos) reductasa necesaria para el último paso de la vía biosintética del ácido micólico en la producción de la pared celular. La resistencia a la INH se produce después de mutaciones en el gen *INHA* o en otros genes que codifiquen enzimas que activan la INH, como *katG*.

La INH está indicada para el tratamiento de *M. tuberculosis, M. kansasii* y *M. bovis*. La dosificación pediátrica es de 10-15 mg/kg/día por vía oral (v.o.) en una única dosis no superior a 300 mg/día. La dosificación del adulto es de 5 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 300 mg/día. Otra dosificación pediátrica alternativa es 20-30 mg/kg v.o. en una dosis única no superior a 900 mg/dosis administrada dos veces por semana bajo **observación directa del tratamiento (ODT),** en la que se vigila a los pacientes durante la ingesta de cada dosis de medicación antituberculosa para maximizar la probabilidad de que se haya completado el tratamiento. La duración del tratamiento depende de la enfermedad que se está tratando (tabla 241.1). Es necesario que se tome la INH 1 h antes o 2 h después de las comidas porque el alimento disminuye la absorción. Está disponible en forma líquida, en comprimidos y en preparados intravenosos (i.v.) (no aprobados por la FDA estadounidense) e intramusculares (i.m.).

Entre los principales **efectos adversos** se encuentran hepatotoxicidad en el 1% de los niños y en aproximadamente el 3% de los adultos (que aumenta con la edad) y neuropatía periférica relacionada con la dosis. La piridoxina puede prevenir la neuropatía periférica y está indicada en lactantes con lactancia materna y sus madres, niños y jóvenes con alimentación deficiente en leche o carne, adolescentes embarazadas y niños sintomáticos infectados con el VIH. Efectos adversos de menor importancia comprenden exantema, empeoramiento del acné, dolor epigástrico con náuseas y vómitos ocasionales, disminución de la concentración de la vitamina D y mareos. La formulación líquida de INH contiene sorbitol, que con frecuencia causa diarrea y molestias gástricas.

La INH se acompaña de interacciones significativas con otros fármacos (tabla 241.2). El metabolismo de la INH se realiza por acetilación. La velocidad de acetilación tiene mínimo efecto sobre la eficacia, pero los **acetiladores lentos** presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean en combinación con rifampicina. Las pruebas de la función hepática basal de rutina o la monitorización mensual están solamente indicadas en las personas con hepatopatía subyacente, en aquellas que reciben tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos, entre los que se encuentran otros agentes antimicobacterianos, paracetamol, o en aquellas que beben alcohol. Durante el tratamiento único con INH se recomiendan visitas clínicas mensuales para monitorizar su cumplimiento, los efectos adversos y el empeoramiento de la infección.

Rifamicinas

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son una clase de macrólidos desarrollados a partir de *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina es un derivado sintético de la rifamicina B y la rifabutina es un derivado de la rifamicina S. La rifapentina es un derivado ciclopentilo. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN de la micobacteria, lo que produce disminución de la síntesis de ARN. Estos fármacos son generalmente bactericidas a las dosis terapéuticas, pero pueden ser bacteriostáticos a dosis más bajas. La resistencia se produce por una mutación en el gen *(rpoB)* de la ARN polimerasa dependiente del ADN que con frecuencia es inducida por un tratamiento previo incompleto. Se ha demostrado resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifabutina.

La **rifampicina** es activa frente a *M. tuberculosis, M. leprae, M. kansasii* y el complejo *M. avium*. La rifampicina es un fármaco integrante del tratamiento de combinación estándar de la enfermedad activa por *M. tuberculosis* y puede utilizarse como alternativa a la INH en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños que no toleran la INH. La **rifabutina** tiene un espectro similar con mayor actividad frente al complejo *M. avium*. La

Tabla 241.1 Pautas terapéuticas habituales recomendadas para la tuberculosis sensible a fármacos en lactantes, niños y adolescentes

TIPO DE INFECCIÓN O ENFERMEDAD	PAUTA TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* LATENTE[a]		
Sensible a isoniazida	isoniazida más rifapentina, una vez a la semana durante 12 semanas *o*	
	Rifampicina, una vez al día durante 4 meses *o*	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT
	Isoniazida, una vez al día durante 9 meses	Si no es posible el tratamiento diario, se puede administrar dos veces por semana durante 9 meses bajo ODT
Resistente a isoniazida	Rifampicina, una vez al día durante 4 meses	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT
Resistente a isoniazida-rifampicina	Consultar con un especialista en tuberculosis	Moxifloxacino o levofloxacino con o sin etambutol o pirazinamida
INFECCIÓN PULMONAR Y EXTRAPULMONAR		
Excepto meningitis[b]	Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol una vez al día o dos veces por semana, seguida de una pauta de isoniazida y rifampicina[c] durante 4 meses bajo ODT[d] para *M. tuberculosis* sensible a fármacos	Algunos expertos recomiendan un régimen inicial basado en tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) si hay bajo riesgo de resistencia. Es muy deseable la ODT Si solo hay adenopatía hiliar y el riesgo de resistencia es bajo, es suficiente con un tratamiento de 6 meses con isoniazida y rifampicina Se pueden administrar los fármacos 2 o 3 veces a la semana bajo ODT
	9-12 meses de isoniazida y rifampicina para *Mycobacterium bovis* sensible a fármacos	
Meningitis	Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un aminoglucósido[e] o etionamida, 1 vez al día, seguida de una pauta de 7-10 meses de isoniazida y rifampicina, 1 vez al día o 2 veces a la semana (9-12 meses en total) para *M. tuberculosis* sensible a fármacos Al menos 12 meses de tratamiento sin pirazinamida para *M. bovis* sensible a fármacos	En los pacientes que pueden haber adquirido la tuberculosis en áreas geográficas en las que la resistencia a la estreptomicina es frecuente, se pueden utilizar kanamicina, amikacina o capreomicina en lugar de estreptomicina

[a]Resultados positivos de PCT o IGRA, sin enfermedad. Véase el texto para los comentarios y los regímenes adicionales aceptables/alternativos.
[b]La duración del tratamiento puede ser mayor en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pueden estar indicados intervalos de dosificación y fármacos adicionales.
[c]Se debe administrar diariamente la medicación desde las 2 primeras semanas hasta los 2 meses del tratamiento y después se puede administrar 2-3 veces a la semana bajo ODT. (No se recomienda el tratamiento 2 veces a la semana para las personas infectadas por el VIH.)
[d]Si la radiografía de tórax inicial muestra cavidades pulmonares y el cultivo del esputo sigue siendo positivo después de 2 meses de tratamiento, la fase de continuación se extiende 7 meses para alcanzar una duración total del tratamiento de 9 meses.
[e]Estreptomicina, kanamicina, amikacina o capreomicina.
IGRA, análisis de liberación de interferón γ; ODT, observación directa del tratamiento; PCT, prueba cutánea de la tuberculina.
Adaptada de American Academy of Pediatrics: *Red book 2018–2021 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 31. Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.85).

Tabla 241.2 Interacciones de la isoniazida con otros fármacos

SUSTANCIA EMPLEADA CON ISONIAZIDA	EFECTOS
Paracetamol, alcohol, rifampicina	Aumento de la hepatotoxicidad de la isoniazida o de los fármacos enumerados
Sales de aluminio (antiácidos)	Disminución de la absorción de isoniazida
Carbamazepina, fenitoína, teofilina, diazepam, warfarina	Aumento de la concentración, el efecto o la toxicidad de los fármacos enumerados por disminución en el metabolismo
Itraconazol, ketoconazol, agentes hipoglucémicos orales	Disminución de la concentración o el efecto de los fármacos enumerados por aumento del metabolismo
Cicloserina, etionamida	Aumento de los efectos adversos de la cicloserina y la etionamida sobre el sistema nervioso central
Prednisolona	Aumento del metabolismo de la isoniazida

rifapentina se encuentra en fase de estudios clínicos pediátricos y parece tener una actividad similar a la de la rifampicina. La dosis pediátrica de la rifampicina es de 10-15 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. La dosis de rifampicina del adulto es de 5-10 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. Las preparaciones de rifampicina utilizadas comúnmente comprenden cápsulas de 150 y 300 mg y una suspensión que suele formularse a una concentración de 10 mg/ml. La vida útil de la suspensión de rifampicina es corta (aproximadamente de 4 semanas), de modo que no debe combinarse con otros agentes antimicobacterianos. También se dispone de una forma intravenosa de rifampicina para el tratamiento inicial de los pacientes que no pueden tomar preparaciones orales. En los pacientes con insuficiencia hepática es necesario ajustar la dosis. Otras rifamicinas (rifabutina y rifapentina) han sido poco estudiadas en niños y no se recomienda su empleo pediátrico.

La rifampicina puede asociarse con **efectos adversos** como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas; molestias gastrointestinales (GI) con dolor cólico, náuseas, vómitos y anorexia; cefalea; mareos, y fiebre mediada inmunológicamente y síntomas gripales. También pueden producirse trombocitopenia y anemia hemolítica. La rifabutina tiene un espectro de toxicidades similar, a excepción de una mayor incidencia de exantema (4%) y neutropenia (2%). La rifapentina tiene menos efectos adversos, pero se asocia con hiperuricemia y citopenias, en especial linfopenia y neutropenia. Todas las rifamicinas pueden teñir la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, heces, esputo) de *naranja,* e incluso las lentes de contacto. Se debe advertir a los pacientes y sus familias sobre este común, pero por otra parte inocuo, efecto adverso.

Las rifamicinas inducen el sistema de la isoenzima hepática citocromo P450 (CYP) y están asociadas con un aumento del metabolismo y una disminución de la concentración de varios fármacos cuando se administran de modo concomitante. Estos fármacos comprenden la digoxina, corticoides como la prednisona y la dexametasona, la dapsona, el fluconazol, la fenitoína, los anticonceptivos orales, la warfarina y muchos agentes antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. La rifabutina tiene un efecto menor en la disminución de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa.

El uso de pirazinamida en combinación con rifampicina durante un ciclo corto de tratamiento de la tuberculosis latente se ha asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada en los pacientes pediátricos y no debe utilizarse.

No está indicada la monitorización de laboratorio de rutina de las rifamicinas a menos que el paciente esté sintomático. En los pacientes con signos de toxicidad, están indicados el hemograma completo y las pruebas de las funciones renal y hepática.

Pirazinamida

La pirazinamida **(PZA)** es una pirazida sintética análoga de la nicotinamida que es bactericida frente a microorganismos *M. tuberculosis* intracelulares en ambientes ácidos, como el interior de los macrófagos o las lesiones inflamatorias. Una enzima bacteriana específica (pirazinamidasa) convierte la PZA en ácido pirazinoico, que da lugar a niveles de pH bajos no tolerados por *M. tuberculosis*. Se conoce poco acerca de la resistencia, pero puede producirse por alteraciones en la pirazinamidasa bacteriana.

La PZA está indicada en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 2.000 mg/día. La dosificación dos veces por semana con ODT se realiza con solo 50 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 4.000 mg/día. Está disponible en comprimidos de 500 mg a partir de los cuales se puede preparar una suspensión de 100 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** se encuentran trastornos GI (p. ej., náuseas, vómitos y pérdida de apetito) en aproximadamente el 4% de los niños, hepatotoxicidad dependiente de la dosis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico que pueden precipitar la gota en los adultos susceptibles. Aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos tienen concentraciones elevadas de ácido úrico, pero sin secuelas clínicas asociadas. Entre las reacciones leves se hallan artralgias, cansancio y, rara vez, fiebre.

El empleo de PZA en combinación con rifampicina durante el tratamiento en ciclos cortos de la tuberculosis latente se asocia con disfunción hepática grave y muerte, y esta combinación no debe emplearse.

La PZA no requiere monitorización de laboratorio de rutina, pero son recomendables visitas mensuales para reforzar la importancia del tratamiento.

Etambutol

El etambutol es una forma sintética del etilenedi-imino-di-1-butanol dihidrocloruro que inhibe la síntesis del ARN necesaria para la formación de la pared celular. El etambutol es bacteriostático a dosis estándar, pero dosis superiores a 25 mg/kg tienen actividad bactericida. Se desconoce el mecanismo de resistencia, pero esta se desarrolla de forma rápida cuando el etambutol se emplea como agente único frente a *M. tuberculosis*.

El etambutol está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *M. tuberculosis, M. kansasii, M. bovis* y el complejo *M. avium*. El etambutol debe utilizarse únicamente en régimen de tratamiento combinado para *M. tuberculosis*. La dosis diaria es de 15-20 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. La dosificación dos veces por semana se realiza con 50 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis. Se encuentra disponible en comprimidos de 100 y 400 mg.

El principal efecto adverso del etambutol es la **neuritis óptica** y, por ello, este fármaco debe reservarse en general para niños con la edad suficiente como para poder realizar una monitorización fiable de la agudeza visual y de la discriminación cromática. En general, los cambios visuales son dependientes de la dosis y reversibles. Otras reacciones adversas son cefalea, mareos, confusión, hiperuricemia, molestias GI, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y citopenias, en especial neutropenia y trombocitopenia.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas basales y periódicas de agudeza visual y de discriminación cromática, hemogramas completos, concentraciones séricas de ácido úrico y pruebas de función renal y de función hepática.

Agentes empleados con menor frecuencia

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos empleados para las infecciones micobacterianas se encuentran la estreptomicina, la amikacina, la kanamicina y la capreomicina. La **estreptomicina** se aísla de *Streptomyces griseus* y fue el primer fármaco utilizado para tratar *M. tuberculosis*. La **capreomicina,** un polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus,* y la **amikacina,** un derivado semisintético de la kanamicina, son nuevos agentes que están recomendados cuando no se dispone de estreptomicina. Los aminoglucósidos actúan mediante unión irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas e inhibición de la posterior síntesis de proteínas. La estreptomicina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración y la capreomicina es bacteriostática. La resistencia se produce por mutación en el sitio de unión del 30S ribosómico, por disminución en el transporte al interior de las células o por inactivación por enzimas bacterianas. Se ha demostrado resistencia cruzada entre aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*. Se consideran fármacos de segunda línea para el tratamiento de *M. tuberculosis* y solo se deben utilizar cuando se conocen los patrones de resistencia. Los aminoglucósidos se absorben mal por vía oral y se administran mediante inyección intramuscular. La dosificación pediátrica de la estreptomicina varía de 20 mg/kg/día si se administran diariamente a 20-40 mg/kg/día si se administran dos veces por semana; la dosificación es una única dosis diaria por vía intramuscular. Las dosis de capreomicina, amikacina y kanamicina son de 15-30 mg/kg/día en una dosis única por vía intramuscular no superior a 1 g/día. En la insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

Los aminoglucósidos tienen **efectos adversos** sobre los túbulos proximales renales, la cóclea y el aparato vestibular del oído. La nefrotoxicidad y la ototoxicidad constituyen la mayoría de los efectos adversos significativos. En raras ocasiones, los pacientes presentan fiebre o exantema con la administración de aminoglucósidos. Debe evitarse el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos porque los efectos adversos pueden ser aditivos. Un efecto adverso infrecuente, pero grave, sinergístico y dependiente de la dosis es la reacción del aminoglucósido con agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratorias.

Deben monitorizarse basal y periódicamente la audición y la función renal. Entre los signos tempranos de ototoxicidad se incluyen acúfenos, vértigo e hipoacusia. La ototoxicidad parece ser irreversible, pero el daño renal temprano puede ser reversible. Al igual que ocurre con otros aminoglucósidos, las concentraciones máximas y mínimas del fármaco ayudan a la dosificación y el manejo de las manifestaciones tóxicas tempranas.

Cicloserina

La cicloserina, derivada de *Streptomyces orchidaceous* o *Streptomyces garyphalus,* es un análogo sintético del aminoácido d-alanina que interfiere en la síntesis de la pared de la célula bacteriana por inhibición competitiva de los componentes de la D-alanina en su incorporación dentro de la pared de la célula. Es bacteriostática y no se conoce su mecanismo de resistencia.

La cicloserina se emplea para tratar *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La dosis es de 10-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis, sin superar 1 g/día. Está disponible en cápsulas de 250 mg.

El principal efecto adverso es la **neurotoxicidad** con alteraciones psicológicas significativas, como convulsiones, psicosis aguda, cefalea, confusión, depresión y cambios en la personalidad. Los efectos neurotóxicos son aditivos con la etionamida y la INH. La cicloserina también se ha asociado con anemia megaloblástica. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica de base.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye las funciones renal y hepática, hemogramas completos y concentraciones de cicloserina. Los síntomas psiquiátricos son menos frecuentes con concentraciones en sangre inferiores a 30 µg/ml.

Etionamida

La etionamida está estructuralmente relacionada con la INH y es un derivado etílico de la tioisonicotinamida que inhibe la síntesis de péptidos por un mecanismo poco claro que se supone que implica desestructuraciones en la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la NAD fosfato deshidrogenasa. La etionamida es bacteriostática en la mayoría de las concentraciones terapéuticas. Si la etionamida se emplea como único agente terapéutico, desarrolla resistencia rápidamente, aunque el mecanismo es desconocido.

La etionamida se utiliza como alternativa a la estreptomicina o el etambutol en el tratamiento de *M. tuberculosis* y tiene alguna actividad frente a *M. kansasii* y al complejo *M. avium*. Un metabolito, el sulfóxido de etionamida, es bactericida frente a *M. leprae*. Se ha demostrado que la etionamida tiene una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) y se ha empleado como cuarto fármaco en combinación con rifampicina, INH y PZA. La dosis pediátrica es de 15-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis sin superar 1 g/día. Está disponible en comprimidos de 250 mg.

Los trastornos digestivos son frecuentes, y otros **efectos adversos** son alteraciones neurológicas (ansiedad, mareos, neuropatía periférica, convul-

siones, psicosis aguda), elevaciones de las enzimas hepáticas, hipotiroidismo, hipoglucemia y reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica o tiroidea de base. Los efectos psiquiátricos adversos pueden potenciarse con el empleo concomitante de cicloserina.

Además de la estrecha evaluación del estado de ánimo del paciente, la monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de las funciones tiroidea y hepática. En los pacientes diabéticos tratados con etionamida se deben monitorizar las concentraciones de glucosa en sangre.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son derivados fluorados de los antibióticos de la clase quinolona. El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de primera generación y el levofloxacino es el l-isómero más activo del ofloxacino. El **moxifloxacino** y el **gatifloxacino** son los agentes más nuevos con un uso cada vez mayor en la enfermedad micobacteriana pediátrica. El empleo de las fluoroquinolonas no está indicado en niños menores de 18 años, pero los estudios sobre su uso en pacientes pediátricos continúan indicando que pueden emplearse en circunstancias especiales. Las fluoroquinolonas son bactericidas y ejercen su efecto por inhibición de la ADN girasa. Las alteraciones de la ADN girasa producen la relajación del ADN superplegado y roturas en el ADN bicatenario. El mecanismo de resistencia no está bien definido, pero probablemente implica mutaciones en la ADN girasa.

El **levofloxacino** es un fármaco de segunda línea importante en el tratamiento de *M. tuberculosis* multirresistente. El **ciprofloxacino** tiene actividad frente al complejo *Mycobacterium fortuitum* y frente a *M. tuberculosis*. La dosis pediátrica de ciprofloxacino es de 20-30 mg/kg/día v.o. o i.v. sin superar 1,5 mg/día v.o. u 800 mg/día i.v. La dosis del adulto es de 500-750 mg/dosis v.o. divididos en dos dosis o 200-400 mg/dosis i.v. cada 12 h. El ciprofloxacino está disponible en comprimidos de 100, 250, 500 y 750 mg y puede prepararse en suspensiones al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml). La dosis de levofloxacino en niños es de 5-10 mg/kg/día administrada una vez al día, v.o. o i.v., sin superar los 1.000 mg/día, y en adultos es de 500-1.000 mg/día v.o. o i.v. sin superar los 1.000 mg/día. El levofloxacino está disponible en comprimidos de 250, 500 y 750 mg y puede prepararse extemporáneamente una suspensión de 50 mg/ml. La suspensión tiene una vida útil de solo 8 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes de las fluoroquinolonas son **molestias GI,** con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que incluye colitis seudomembranosa. Otros efectos adversos menos frecuentes son depresión de la médula ósea, afectación del SNC (p. ej., disminución del umbral de convulsión, confusión, temblor, mareos, cefalea), elevación de las transaminasas hepáticas, fotosensibilidad y artropatías. La posibilidad de que causen artropatías (p. ej., roturas tendinosas, artralgias, tendinitis) es la razón predominante por la que las fluoroquinolonas no se recomiendan para uso pediátrico. El mecanismo de la lesión parece que implica la desestructuración de la matriz extracelular del cartílago y la pérdida de colágeno, una afectación particularmente relacionada con el desarrollo del hueso y la articulación de los niños.

Las fluoroquinolonas inducen las isoenzimas del CYP que pueden aumentar las concentraciones de teofilina y warfarina administradas concomitantemente. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden potenciar los efectos sobre el SNC de las fluoroquinolonas y deben evitarse cuando se tome una fluoroquinolona. Deben ajustarse las dosis de ciprofloxacino y levofloxacino en pacientes con disfunción renal importante.

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, se debe monitorizar a los pacientes en relación con disfunciones hepáticas y renales, artropatías y alteraciones hematológicas.

Linezolid

El linezolid es un derivado sintético de la oxazolidinona. En la actualidad, no está aprobado el uso de este fármaco para la infección micobacteriana en pacientes pediátricos o adultos, pero presenta actividad frente a algunas especies micobacterianas. Los estudios sobre la eficacia del tratamiento de las infecciones micobacterianas están en proceso. El linezolid inhibe la traslación al unirse al componente 23S ribosómico de la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo el acoplamiento con la subunidad 70S. Se cree que la resistencia se debe a una mutación puntual en el sitio de unión, pero no se ha estudiado en profundidad, ya que solo se han descrito unos pocos casos de resistencia.

Las indicaciones aprobadas del linezolid son para las infecciones bacterianas diferentes de micobacterias, aunque los estudios han demostrado actividad *in vitro* frente a micobacterias de crecimiento rápido (complejo *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus*), *M. tuberculosis* y complejo *M. avium*. La dosis para niños de 0-11 años es de 10 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis divididas cada 8-12 h. Para mayores de 12 años, la dosis es de 600 mg v.o. o i.v. cada 12 h. El linezolid está disponible en comprimidos de 400 y 600 mg y en una suspensión de 20 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** del linezolid se encuentran molestias GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones del SNC (p. ej., mareo, cefalea, insomnio, neuropatía periférica), acidosis láctica, fiebre, mielosupresión y colitis seudomembranosa. El linezolid es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa A y se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos con alto contenido en tiramina. El linezolid debe emplearse con precaución en los pacientes con mielosupresión preexistente.

Además de la monitorización de las molestias GI y las alteraciones del SNC, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos, al menos semanalmente.

Ácido paraaminosalicílico

El ácido paraaminosalicílico **(PAS)** es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA). Es bacteriostático y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis del ácido fólico en una acción similar a la de las sulfamidas. Los mecanismos de resistencia son poco conocidos.

El PAS actúa frente a *M. tuberculosis.* La dosis es de 150 mg/kg/día v.o. divididos en 2-3 dosis. El PAS se dispensa en sobres de 4 g, y los gránulos deben mezclarse con líquido y tragarse enteros.

Entre los **efectos adversos** comunes se encuentran molestias GI; efectos menos frecuentes son hipopotasemia, hematuria, albuminuria, cristaluria y elevación de las transaminasas hepáticas. El PAS puede disminuir la absorción de rifampicina, y la administración simultánea con etionamida potencia los efectos adversos del PAS.

Además de la monitorización de la pérdida de peso, la monitorización de laboratorio de rutina incluye las pruebas de las funciones hepática y renal.

Fumarato de bedaquilina

Se ha recomendado esta diarilquinolina oral para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. El fumarato de bedaquilina debe utilizarse como parte de un tratamiento de combinación y administrarse con observación directa. Aunque está aprobado para pacientes de 18 años y mayores, la bedaquilina puede considerarse para niños, pero teniendo en cuenta cada caso particular.

Entre los **efectos adversos** importantes figuran hepatotoxicidad y un intervalo QT prolongado.

Delamanid

El delamanid es un derivado del dihidro-nitroimidazooxazol aprobado recientemente para su utilización en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana como el ácido metoximicólico y el ácido ketomicólico. Se dispone de estudios limitados en población pediátrica, y el delamanid solo debe utilizarse junto con un especialista en tuberculosis.

Los **efectos adversos** son náuseas, vómitos, mareos, ansiedad, temblores y prolongación del intervalo QT.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Dapsona

La dapsona es una sulfona con características similares a las de las sulfamidas. Similar a otras sulfamidas, la dapsona actúa como antagonista competitivo del PABA, que es necesario para la síntesis bacteriana del ácido fólico. La dapsona es bacteriostática frente a *M. leprae*. No se comprende bien la resistencia, pero se cree que se produce después de alteraciones en el punto de unión del PABA.

La dapsona se emplea en el tratamiento de *M. leprae* en combinación con otros agentes antileprosos (rifampicina, clofazimina, etionamida). La dosis pediátrica es de 1-2 mg/kg/día v.o. en una dosis única sin superar los 100 mg/día durante 3-10 años. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. en una dosis única. La dapsona se encuentra disponible en comprimidos ranurados de 25 y 100 mg y en una suspensión oral de 2 mg/ml. Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia renal.

Se han descrito muchos **efectos adversos** de la dapsona, como anemia hemolítica relacionada con la dosis, especialmente en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), pancreatitis, complicaciones renales (necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, albuminuria), aumento de las enzimas hepáticas, psicosis, acúfenos, neuropatía periférica, fotosensibilidad y un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, exantema, lesión hepática y malestar general. Con el tratamiento puede producirse una *reacción de la lepra,* que consiste en un empeoramiento paradójico, atóxico, de la lepra lepromatosa al inicio del tratamiento. Esta reacción de hipersensibilidad no es una indicación para suspender

el tratamiento. La dapsona debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD o que tomen otros antagonistas del ácido fólico. Las concentraciones de dapsona pueden disminuir con la administración concomitante de rifampicina y pueden aumentar con la administración concomitante de clotrimazol.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, mensuales hasta el sexto mes de tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses. Otras evaluaciones periódicas incluyen pruebas de función renal, con concentraciones de creatinina y análisis de orina, y pruebas de función hepática.

Clofazimina

La clofazimina es un derivado sintético del tartrato de fendimetrazina que actúa mediante unión al ADN micobacteriano en los sitios de guanina. Posee actividad bactericida lenta frente a *M. leprae*. Los mecanismos de resistencia no se han estudiado bien. No se ha demostrado resistencia cruzada entre la clofazimina y la dapsona o la rifampicina.

La clofazimina está indicada como parte de la terapia combinada frente a *M. leprae*. Parece que puede tener alguna actividad frente a otras micobacterias como el complejo *M. avium,* aunque son frecuentes los fracasos terapéuticos. La seguridad y la eficacia de la clofazimina se han estudiado poco en los niños. La dosis pediátrica es de 1 mg/kg/día v.o. como dosis única sin superar los 100 mg/día en combinación con dapsona y rifampicina durante 2 años y después, de forma adicional, como agente único durante más de 1 año. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. La clofazimina debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

El efecto adverso más frecuente es una discromía de color rosa a parduzco de la piel y de la conjuntiva que es reversible y está relacionada con la dosis. Otros **efectos adversos** son una piel seca pruriginosa, exantema, cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, vómitos, neuropatía periférica y elevación de las transaminasas hepáticas.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función hepática periódicas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Cefoxitina

La cefoxitina, un derivado de la cefamicina, es una cefalosporina de segunda generación que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular por unión con las proteínas fijadoras de la penicilina, con lo que se crea una pared celular bacteriana inestable. La resistencia se desarrolla por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina.

La cefoxitina se emplea con frecuencia en el tratamiento combinado de la enfermedad micobacteriana (tabla 241.3). La dosificación pediátrica se

Tabla 241.3 Tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los niños

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO INICIAL
ESPECIES DE CRECIMIENTO LENTO		
Complejo *Mycobacterium avium* (MAC); *Mycobacterium haemophilum; Mycobacterium lentiflavum*	Linfoadenitis	Escisión completa de los ganglios linfáticos; si la escisión es incompleta o la enfermedad es recidivante, claritromicina o azitromicina más etambutol y/o rifampicina (o rifabutina)
	Infección pulmonar	Claritromicina o azitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina (resección pulmonar en algunos pacientes que no responden al tratamiento con fármacos). En la enfermedad grave, con frecuencia se incluye una tanda inicial de amikacina o estreptomicina. Los datos clínicos en los adultos con enfermedad de leve a moderada corroboran que el tratamiento de 3 veces a la semana es tan eficaz como el tratamiento diario, con menor toxicidad. En los pacientes con enfermedad avanzada o cavitaria, los fármacos deben administrarse diariamente
Micobacterium chimaera	Endocarditis de válvula protésica	Retirada de la válvula, tratamiento antimicrobiano prolongado basado en las pruebas de sensibilidad
	Diseminada	Véase el texto
Mycobacterium kansasii	Infección pulmonar	Rifampicina más etambutol con isoniazida diaria. Si se detecta resistencia a rifampicina, debe utilizarse un régimen de tres fármacos basado en las pruebas de sensibilidad
	Osteomielitis	Desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobiano prolongado basado en rifampicina más etambutol con isoniazida
Mycobacterium marinum	Infección cutánea	Ninguno si es leve; rifampicina, TMP-SMX, claritromicina o doxiciclina* en la enfermedad moderada; las lesiones grandes pueden requerir desbridamiento quirúrgico. No requiere pruebas de sensibilidad de forma rutinaria
Mycobacterium ulcerans	Infecciones cutáneas y óseas	Estreptomicina intramuscular y rifampicina oral diarias durante 8 semanas; escisión del tejido necrótico si hay; posible respuesta a termoterapia
ESPECIES DE CRECIMIENTO RÁPIDO		
Complejo *Mycobacterium fortuitum*	Infección cutánea	El tratamiento inicial de la enfermedad grave es amikacina más meropenem i.v., seguido de claritromicina, doxiciclina*, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad *in vitro;* puede requerir escisión quirúrgica. Hasta un 50% de las cepas son resistentes a la cefoxitina
	Infección del catéter	Retirada del catéter y amikacina más meropenem i.v.; claritromicina, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad *in vitro*
Mycobacterium abscessus	Otitis media; infección cutánea	No existe un régimen antimicrobiano fiable debido a la variabilidad en la sensibilidad a los fármacos. Claritromicina más una tanda inicial de amikacina más cefoxitina o imipenem/meropenem; puede requerir desbridamiento quirúrgico en función de las pruebas de sensibilidad *in vitro* (el 50% son resistentes a la amikacina)
	Infección pulmonar (en fibrosis quística)	En la enfermedad grave, claritromicina, amikacina y cefoxitina o imipenem/meropenem en función de las pruebas de sensibilidad *in vitro;* la mayoría de los aislamientos tienen una CMI muy baja ante tigeciclina; puede requerir resección quirúrgica
Mycobacterium chelonae	Infección del catéter, endocarditis de la válvula protésica	Retirada del catéter; desbridamiento, retirada de materiales extraños; recambio valvular, y tobramicina (inicialmente) más claritromicina, meropenem y linezolid
	Infección cutánea diseminada	Tobramicina y meropenem o linezolid (inicialmente) más claritromicina

*La doxiciclina puede utilizarse para tratamientos cortos (es decir, ≤21 días) independientemente de la edad, pero no se recomienda para tratamientos más largos en niños menores de 8 años. Solo el 50% de los aislados de *M. marinum* son sensibles a la doxiciclina.

CMI, concentración mínima inhibitoria; i.v., vía intravenosa; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; v.o., vía oral (por boca).

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018–2021 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.90).

basa en la gravedad de la enfermedad, con un intervalo de 80-160 mg/kg/día divididos cada 4-8 h sin superar los 12 g/día. La dosis del adulto es de 1-2 g/día sin superar los 12 g/día. La cefoxitina se encuentra disponible en formulaciones intravenosas e intramusculares. En la insuficiencia renal es necesario incrementar los intervalos de dosificación.

Los **efectos adversos** son principalmente hematológicos (eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), GI (náuseas, vómitos, diarrea con posible colitis seudomembranosa) y del SNC (mareo, vértigo). Cuando se utiliza con aminoglucósidos pueden producirse efectos adversos aditivos.

En el empleo a largo plazo, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos y pruebas de función hepática y de función renal.

Doxiciclina

La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas y tiene un uso limitado en pediatría. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina actúa disminuyendo la síntesis de proteínas mediante unión a la subunidad 30S del ribosoma y al ARN de transferencia. También puede causar alteraciones en la membrana citoplásmica de las bacterias susceptibles.

La doxiciclina se emplea para tratar *M. fortuitum* (v. tabla 241.3). Aunque puede emplearse para tratar *Mycobacterium marinum,* se han producido fracasos en el tratamiento de adultos. La dosificación pediátrica se basa en la edad y en el peso. En los niños mayores de 8 años de edad y con un peso inferior a 45 kg, la dosis es de 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias. La dosificación en niños de mayor peso y adultos es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina está disponible en cápsulas o comprimidos de 50 y 100 mg y en suspensiones de 25 mg/5 ml y 50 mg/5 ml.

El uso de la doxiciclina en niños está limitado por una **discromía permanente de los dientes,** que empeora con el empleo a largo plazo. Otros **efectos adversos** son fotosensibilidad, disfunción renal y hepática y esofagitis, que pueden minimizarse mediante la dosificación con grandes volúmenes de líquido. La doxiciclina puede disminuir la eficacia real de los anticonceptivos orales. La rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuir la concentración de la doxiciclina.

La monitorización de laboratorio de rutina en el empleo a largo plazo incluye pruebas de función renal y de función hepática, así como hemogramas completos.

Macrólidos

La claritromicina y la azitromicina pertenecen a la familia de los macrólidos. La claritromicina es un derivado metoxi de la eritromicina. Los macrólidos actúan mediante la unión a la subunidad 50S de los ribosomas e inhiben posteriormente la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia de las micobacterias no se conocen bien, pero pueden implicar alteraciones en los sitios de unión. Parece que la claritromicina tiene actividad sinérgica antimicobacteriana cuando se combina con las rifamicinas, el etambutol o la clofazimina.

La **claritromicina** se emplea ampliamente para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por el complejo *M. avium* y tiene también actividad frente a *Mycobacterium abscessus, M. fortuitum* y *M. marinum*. La azitromicina tiene diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con otros agentes macrólidos, no ha sido bien estudiada y no está indicada en las infecciones micobacterianas. La dosis pediátrica de claritromicina en la profilaxis primaria de las infecciones por el complejo *M. avium* es de 7,5 mg/kg/dosis v.o. administrados en dos dosis al día sin superar los 500 mg/día. Esta dosis se utiliza para la enfermedad recurrente por el complejo *M. avium* en combinación con etambutol y rifampicina. La dosis del adulto es de 500 mg v.o. dos veces al día como agente único en la profilaxis primaria o como parte del tratamiento de combinación con etambutol y rifampicina. Se requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal, pero no en la insuficiencia hepática. La claritromicina está disponible en comprimidos de 250 y 500 mg y en suspensiones de 125 mg/5 ml y 250 mg/5 ml.

El principal efecto adverso de la claritromicina son las **molestias GI,** que incluyen vómitos (6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3%). Otros **efectos adversos** son alteraciones del gusto, cefaleas y prolongación de QT si se utiliza con anestésicos inhalados, clotrimazol, agentes antiarrítmicos o azoles. La claritromicina debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

La monitorización de laboratorio de rutina durante el empleo prolongado de claritromicina incluye pruebas periódicas de enzimas hepáticas. La diarrea es un signo temprano de colitis seudomembranosa.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) se formula en un cociente fijo de una parte de TMP por cinco partes de SMX. El SMX es una sulfamida que inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico al inhibir competitivamente el PABA, de modo similar a la dapsona. La TMP bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico y la etapa posterior de biosíntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas al unirse reversiblemente a la dihidrofolato reductasa. La combinación de los dos agentes es sinérgica y con frecuencia bactericida.

La TMP-SMX se emplea con frecuencia en tratamiento combinado en la enfermedad micobacteriana (v. tabla 241.3). La dosificación oral o intravenosa en los pacientes pediátricos con infecciones graves es de 15-20 mg de TMP/kg/día divididos cada 6-8 h y de 6-12 mg de TMP/kg/día divididos cada 12 h en las infecciones leves. La dosis del adulto es de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX cada 12 h. En la insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis. La TMP-SMX está disponible en comprimidos de concentración normal (80/400 mg de TMP/SMX) y de doble concentración (160/800 mg de TMP/SMX) y en una suspensión de 40 mg de TMP y 200 mg de SMX/5 ml.

El efecto adverso más común de la TMP-SMX es la **mielosupresión.** Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Otros **efectos adversos** son alteraciones renales, exantema, meningitis aséptica, alteraciones GI (p. ej., pancreatitis, diarrea) y prolongación del intervalo QT si se administra simultáneamente con anestésicos inhalados, azoles o macrólidos.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos mensuales y determinación periódica de electrolitos y creatinina para monitorizar la función renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 242

Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Lindsay Hatzenbuehler Cameron y Jeffrey R. Starke

La tuberculosis (TB) ha causado enfermedad en los seres humanos durante más de 4.000 años y es una de las infecciones más importantes en todo el mundo.

ETIOLOGÍA

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende cinco micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti* y *M. canetti. M. tuberculosis* es la causa más importante de enfermedad tuberculosa en los seres humanos. Los bacilos tuberculosos son bacilos curvos, débilmente grampositivos, pleomorfos, inmóviles y no esporulados, de 1-5 μm de longitud, típicamente esbeltos y ligeramente curvados. Al microscopio pueden aparecer arrosariados o agrupados en grumos. Son aerobios estrictos y crecen en medios sintéticos que contengan glicerol como fuente de carbono y sales de amonio como fuente de nitrógeno (medios de cultivo de Löwenstein-Jensen). Estas micobacterias crecen mejor a 37-41 °C, producen niacina y carecen de pigmentación. Una pared celular rica en lípidos explica la resistencia a los efectos bactericidas de los anticuerpos y el complemento. Un dato característico de todas las micobacterias es la **ácido-alcohol resistencia,** la capacidad para formar complejos estables de micolato con colorantes arilmetanos (cristal de violeta, carbolfucsina, auramina y rodamina). Las micobacterias resisten a la decoloración con etanol y ácido clorhídrico u otros ácidos.

Las micobacterias crecen muy despacio, con un tiempo de generación de 12-24 h. El aislamiento a partir de especímenes clínicos sobre medios sintéticos sólidos suele tardar 3-6 semanas y el antibiograma requiere 2-4 semanas más. El crecimiento en medio líquido selectivo se puede detectar al cabo de 1-3 semanas, utilizando nutrientes marcados radiactivamente (p. ej., el sistema radiométrico BACTEC), y las susceptibilidades a fármacos se pueden determinar en otros 3-5 días. Una vez detectado el crecimiento

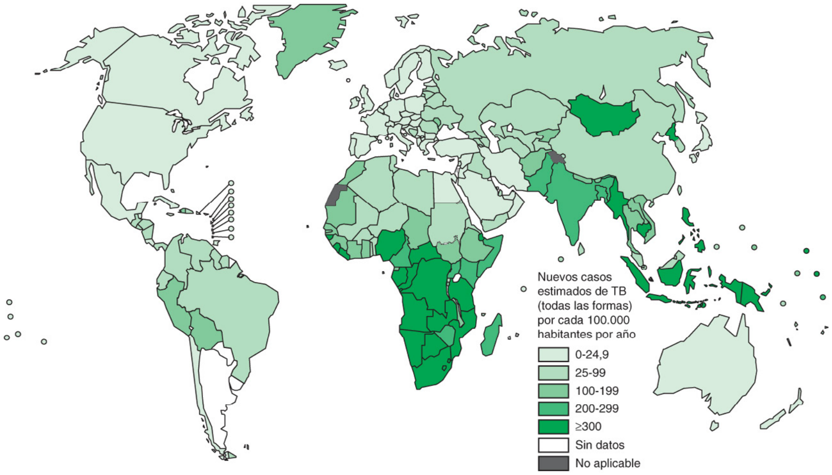

Fig. 242.1 Tasas de incidencia de tuberculosis (TB) estimadas en 2015. *(De World Health Organization:* Global tuberculosis report 2016, *Geneva, 2016, WHO.)*

micobacteriano, puede determinarse en horas la especie de micobacteria presente mediante análisis por cromatografía líquida de alta presión (que analiza la huella digital de ácidos micólicos de cada especie) o sondas de ADN. El perfil de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción de las micobacterias es un instrumento útil para el estudio de la epidemiología del parentesco de cepas de TB tanto en brotes como en epidemiología habitual de la TB en una comunidad.

Estadios clínicos

Hay tres estadios principales de la TB: exposición, infección y enfermedad. La **exposición** significa que un niño ha tenido un contacto significativo (ha compartido el aire) con un adulto o adolescente con TB infecciosa, pero no presenta prueba de infección. En este estadio, la **prueba cutánea de la tuberculina (PCT)** o el **análisis de liberación de interferón γ (IGRA)** son negativos, la radiografía de tórax es normal, la exploración física es normal y el niño no presenta signos o síntomas de enfermedad. Sin embargo, el niño puede estar infectado y desarrollar rápidamente la enfermedad tuberculosa, ya que puede que no haya habido tiempo suficiente para que se vuelva positiva la PCT o el IGRA. La **infección tuberculosa (ITB)** se produce cuando el individuo inhala núcleos goticulares que contienen *M. tuberculosis,* que sobreviven intracelularmente en el interior del pulmón y el tejido linfoide asociado. La ITB se caracteriza por una PCT positiva o un resultado positivo en el IGRA. En este estadio, el niño no tiene signos o síntomas, la exploración física es normal y la radiografía de tórax es normal o pone de manifiesto tan solo granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar. La **enfermedad** se produce cuando aparecen los signos, los síntomas o las manifestaciones radiológicas causadas por *M. tuberculosis*. No todos los individuos afectados tienen el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad. Un adulto inmunocompetente con ITB no tratada tiene aproximadamente un riesgo del 5-10% de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. En cambio, un niño infectado menor de 1 año tiene una probabilidad del 40% de desarrollar la enfermedad en el transcurso de 9 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que desde 2015 la TB ha superado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) como primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa en todo el mundo y que casi una tercera parte de la población mundial (2.500 millones de personas) está infectada por *M. tuberculosis*. Aproximadamente el 95% de los casos de TB se dan en el mundo en desarrollo. Las cifras más elevadas de casos se encuentran en Asia, África y la región oriental del Mediterráneo. Se estima que en el año 2015 hubo 10,4 millones de casos incidentes y 1,8 millones de muertes por TB en todo el mundo (fig. 242.1). El informe mundial de 2016 de la OMS sobre la TB estimó que en 2015 hubo un millón de casos incidentes infantiles, 170.000 muertes asociadas con TB en niños no infectados por VIH y 40.000 muertes asociadas con TB en niños infectados por VIH. La carga global de TB se ve influida por varios factores: la pandemia del VIH, el desarrollo de **tuberculosis multirresistente** y el acceso desproporcionadamente menor de las poblaciones de ámbitos con

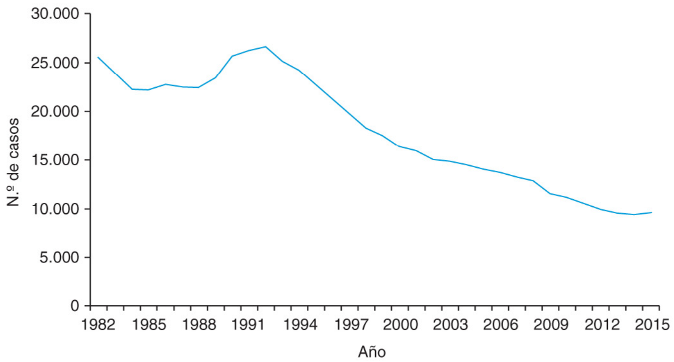

Fig. 242.2 Casos de tuberculosis notificados en Estados Unidos durante 1982-2015 (a partir del 9 de junio de 2016). *(De Centers for Disease Control and Prevention:* Reported tuberculosis in the United States, *2015, Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)*

pocos recursos económicos en todo el mundo a las pruebas diagnósticas y a un tratamiento médico eficaz.

En Estados Unidos, las tasas de casos de TB disminuyeron firmemente durante la primera mitad del siglo XX, mucho antes de la llegada de los fármacos antituberculosos, gracias a la mejora en las condiciones de vida y, probablemente, a una selección genética que favoreció a las personas resistentes al desarrollo de la enfermedad. A finales de la década de los ochenta se produjo un resurgimiento de la TB que se asoció de modo principal con la epidemia del VIH, la transmisión del microorganismo en lugares de concentración de personas, como los centros sanitarios, la enfermedad que se daba en inmigrantes recientes y una mala gestión del control de la TB en la comunidad. Desde 1992 el número de casos de TB notificados ha disminuido cada año hasta 2015, en el que aumentó un 1,6% desde 2014 a 9.557 casos (fig. 242.2). A pesar del aumento en el número de casos informados en 2015, la incidencia de TB en Estados Unidos ha permanecido estable en 3 casos por cada 100.000 personas. De los casos de 2015, 439 (4,6%) se produjeron en niños menores de 15 años (tasa de 1,5 por 100.000 personas), el 55% de los cuales tenían 5 años o menos. Las minorías raciales y étnicas y las personas nacidas en otros países, incluyendo a los niños, se ven afectadas de modo desproporcionado por la TB en Estados Unidos. En 2015, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses notificaron que el 87% de todos los casos de TB se dieron en poblaciones de minorías étnicas. Las tasas de TB en niños asiáticos, negros e hispanos fueron 27, 13 y 12 veces más altas, respectivamente, que en los blancos de origen no hispano (fig. 242.3). La tasa de TB en las personas no nacidas en Estados Unidos fue 13 veces mayor que en las personas nacidas en Estados Unidos y representó el 66% de todos los casos de TB en 2015 (fig. 242.4). Los niños nacidos en el extranjero representaron el 22% del total de casos de TB infantil en 2015. De los niños nacidos en Estados Unidos con TB, el 66% tienen al menos un

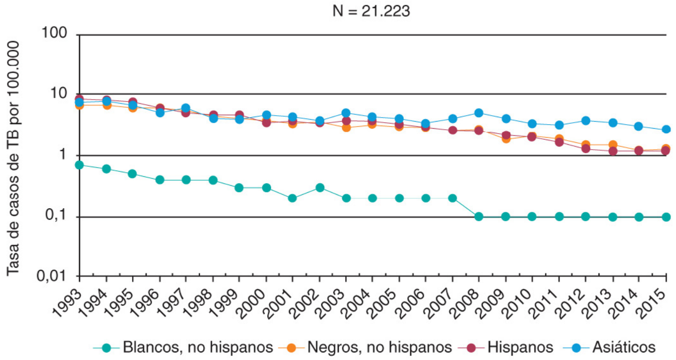

Nota: tasas presentadas en una escala logarítmica.
*Las tasas son por cada 100.000 personas.
No se incluyen múltiples razas o etnias como indios americanos, nativos de Alaska, nativos de Hawái y otros procedentes de islas del Pacífico debido a los pequeños denominadores.

Fig. 242.3 Casos informados de tuberculosis (TB) pediátrica en Estados Unidos, por etnia y raza durante los años 1993-2015. *(De Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention:* Epidemiology of Pediatric Tuberculosis in United States, 1993-2015. *Atlanta, 2015, U.S. Department of Health and Human Services.)*

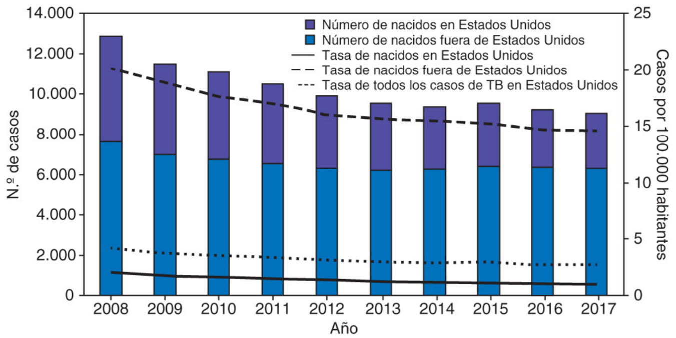

Fig. 242.4 Número y tasa de casos de tuberculosis (TB), por origen nacional, Estados Unidos, 2008-2017. *(De Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, et al: Tuberculosis—United States, 2017,* MMWR *67[11]:317–322, 2018.)*

padre o una madre extranjeros y el 75% de todos los pacientes pediátricos tienen alguna conexión internacional a través de un familiar, un viaje o residencia anterior en un país donde la TB es endémica.

La mayoría de los niños se infectan por *M. tuberculosis* en su hogar por alguna persona próxima a ellos, pero también se han producido brotes de TB en la infancia en las escuelas elementales y las escuelas de enseñanza secundaria, los jardines de infancia, las residencias y centros de día, las iglesias, los autobuses escolares y los equipos deportivos. Los adultos infectados por VIH con TB pueden transmitir *M. tuberculosis* a los niños, y los niños con infección por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar la TB después de la infección. Hay unos grupos específicos en mayor riesgo de contraer la ITB y de progresar a TB (tabla 242.1).

La incidencia de **tuberculosis resistente a fármacos** ha aumentado de forma drástica en todo el mundo. La **tuberculosis multirresistente** se define como resistencia a al menos isoniazida y rifampicina; una **tuberculosis extensamente resistente** incluye TB multirresistente más resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas y a al menos uno de tres fármacos inyectables (kanamicina, capreomicina, amikacina). En 2015, la estimación para la TB multirresistente era del 3,9% de los casos incidentes, pero en países que habían formado parte de la antigua Unión Soviética se registraron tasas de hasta el 32%. En 2015, en Estados Unidos se informó de un total de 89 pacientes con TB multirresistente, el 70,8% de los cuales habían nacido en el extranjero (fig. 242.5). Los CDC informaron de que, entre los niños con TB confirmada por cultivo en Estados Unidos en 2014, el 17,4% tenían resistencia a por lo menos un medicamento de primera línea y el 0,9% padecían TB multirresistente.

Tabla 242.1 Grupos con alto riesgo de adquirir infección tuberculosa y desarrollar la enfermedad en países con baja incidencia
FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA
Niños expuestos a adultos de alto riesgo Personas extranjeras procedentes de países con alta prevalencia Vagabundos Personas que se inyectan drogas Residentes o empleados, presentes o pasados, en instituciones correccionales, refugios para vagabundos y residencias Profesionales sanitarios que atienden a pacientes de alto riesgo (si el control de la infección no es adecuado)
FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA A LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA
Lactantes y niños ≤4 años, en particular <2 años Adolescentes y adultos jóvenes Personas coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana Personas con conversión de la prueba cutánea durante 1-2 años antes Personas inmunodeprimidas, en especial en casos de enfermedad maligna y trasplante de órganos sólidos, tratamientos médicos inmunosupresores como los tratamientos anti factor de necrosis tumoral, diabetes *mellitus*, insuficiencia renal crónica, silicosis y malnutrición
FACTORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS
Antecedentes personales o de contacto de tratamiento de tuberculosis Contactos con pacientes con tuberculosis resistente a fármacos Nacimiento o residencia en un país con una tasa elevada de resistencia a fármacos Mala respuesta al tratamiento estándar Positividad de las extensiones de esputo (bacilos ácido-alcohol resistentes) o de los cultivos ≥2 meses después de iniciar el tratamiento adecuado

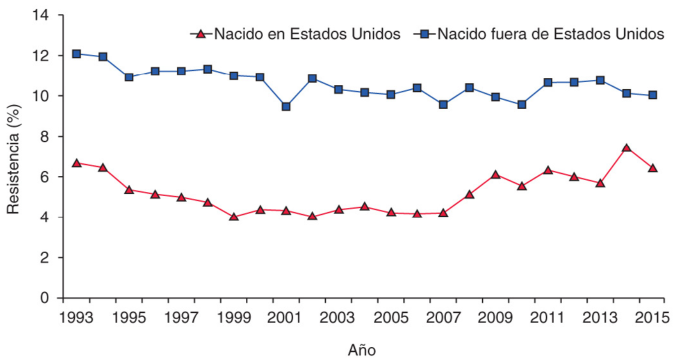

Fig. 242.5 Resistencia primaria a isoniazida en personas nacidas en Estados Unidos y fuera de Estados Unidos entre 1993 y 2015 (a partir del 9 de junio de 2016). Basado en aislamientos iniciales de personas sin antecedentes de tuberculosis. *(De Centers for Disease Control and Prevention:* Reported tuberculosis in the United States, 2015, *Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)*

TRANSMISIÓN

La transmisión de *M. tuberculosis* se produce en general a través de núcleos de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5 µm de diámetro que contienen *M. tuberculosis*. La transmisión pocas veces se produce por contacto directo con un exudado infectado o un fómite contaminado. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene una extensión de esputo positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, un infiltrado extenso en el lóbulo superior o una cavidad, una expectoración copiosa con esputos fluidos y una tos intensa y forzada. Los factores medioambientales, como la circulación deficiente del aire, favorecen la transmisión. La mayoría de los adultos ya no transmiten el microorganismo entre varios días y 2 semanas después de iniciar quimioterapia, aunque algunos pacientes siguen siendo contagiosos durante muchas semanas. Los niños pequeños con TB rara vez infectan a otros niños o a adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en las secreciones endobronquiales de los niños con TB pulmonar y no suele

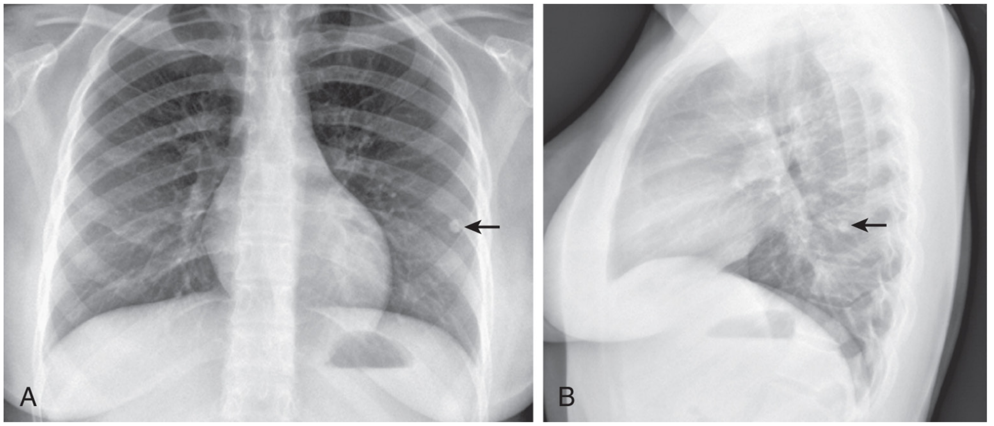

Fig. 242.6 Radiografías anteroposterior **(A)** y lateral **(B)** del tórax de un adolescente que muestran un granuloma calcificado de 7 mm en el lóbulo inferior izquierdo *(flechas). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *39:55–88, 2009.)*

haber tos o esta carece de la fuerza expulsiva necesaria como para suspender partículas infecciosas del tamaño correcto. Los niños y los adolescentes con TB pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen.

También se produce la transmisión a través del aire de *M. bovis* y *M. africanum. M. bovis* puede penetrar la mucosa gastrointestinal (GI) o invadir el tejido linfático de la orofaringe si se ingiere un gran número de microorganismos. La infección humana por *M. bovis* es rara en los países desarrollados, ya que la pasteurización de la leche y los programas de control de TB eficaces para el ganado vacuno la evitan. Aproximadamente, el 46% de los casos de TB infantil con demostración por cultivo de la región de San Diego, California, desde 1994 han sido causados por *M. bovis,* probablemente adquirido por los niños durante visitas a México u otro país, o por el consumo de productos lácteos de países con programas de control subóptimos de la TB veterinaria.

La transmisión zoonótica es una fuente poco común de *M. tuberculosis* que se ha comunicado en adultos expuestos a elefantes y potencialmente a ganado.

PATOGENIA

El **complejo primario** (o complejo de Ghon) de la TB incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En más del 98% de los casos dicha puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos tuberculosos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y los conductos alveolares. La mayoría de los bacilos mueren, pero algunos sobreviven dentro de macrófagos no activados, que los transportan a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Cuando la infección primaria se asienta en el pulmón, suele afectar a los ganglios linfáticos hiliares, aunque un foco del lóbulo superior puede drenar en los ganglios paratraqueales. La reacción tisular en el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos se intensifica durante las 2-12 semanas siguientes a medida que aumenta el número de microorganismos y se produce la **hipersensibilidad tisular.** La porción parenquimatosa del complejo primario suele curarse por completo, mediante fibrosis o calcificación, después de experimentar necrosis caseosa y encapsulación (fig. 242.6). En ocasiones, esta porción continúa aumentando y produce neumonitis focal y pleuritis. Si la caseificación es intensa, el centro de la lesión se licúa y se vacía en el bronquio asociado, para dejar una cavidad residual.

Los focos de infección en los ganglios linfáticos regionales producen alguna fibrosis y encapsulación, pero la curación suele ser menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de esos focos. En la mayoría de los casos de ITB inicial, los ganglios linfáticos conservan su tamaño normal. Sin embargo, los ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales, que aumentan significativamente de tamaño como parte de la reacción inflamatoria del huésped, pueden comprimir un bronquio regional (figs. 242.7 y 242.8). La obstrucción parcial del bronquio causada por compresión externa puede originar hiperinsuflación del segmento pulmonar distal. La obstrucción completa provoca atelectasia. Los ganglios caseosos inflamados se pueden unir a la pared bronquial y erosionarla, para provocar TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso causa obstrucción completa del bronquio. La lesión resultante es una combinación de neumonitis y atelectasia y se ha denominado **lesión de colapso-consolidación** o **lesión segmentaria** (fig. 242.9).

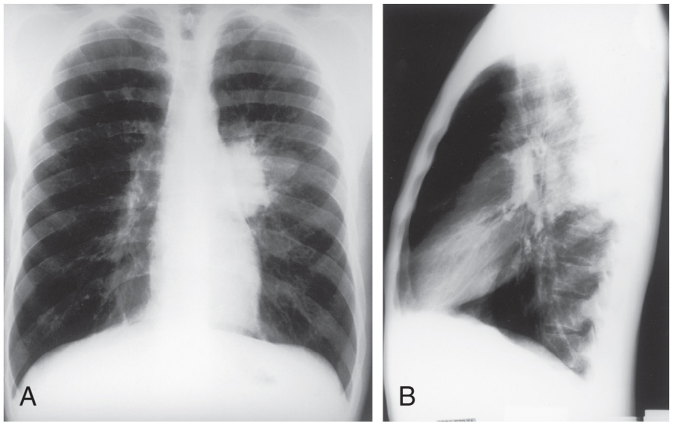

Fig. 242.7 Niño de 14 años de edad con tuberculosis primaria demostrada. Proyecciones frontal **(A)** y lateral **(B)** del tórax que muestran hiperinflación, prominente linfoadenopatía hiliar izquierda y consolidación alveolar que afecta al segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, así como al segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. *(De Hilton SVW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 334.)*

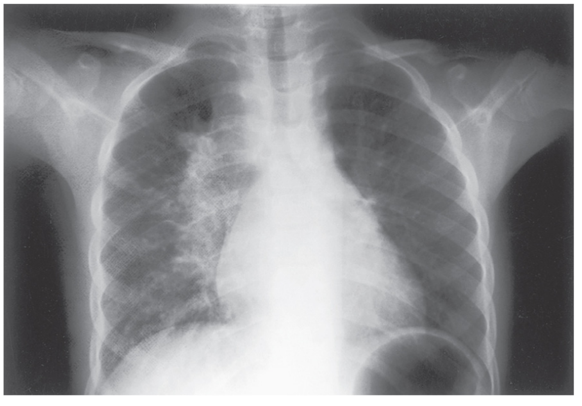

Fig. 242.8 Niño de 8 años de edad con historia de tos. La radiografía anteroposterior de tórax muestra linfoadenopatías hiliar y paratraqueal derechas acusadas, con patología alveolar que afecta a los campos pulmonares derechos medio e inferior. Este también era un caso de tuberculosis primaria. *(De Hilton SVW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 335.)*

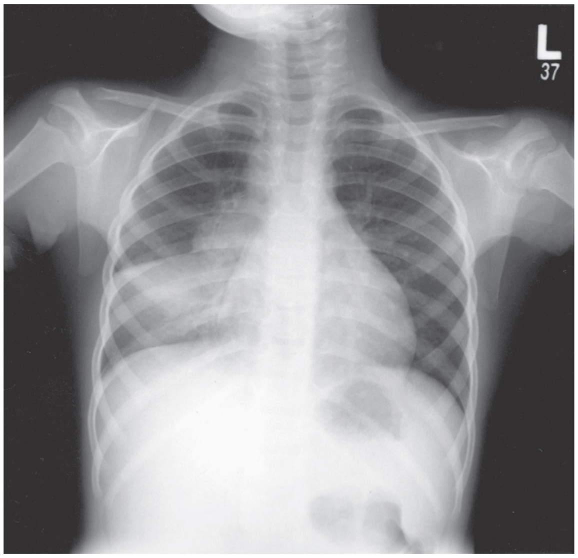

Fig. 242.9 Linfoadenopatía hiliar derecha y lesiones de colapso-consolidación de tuberculosis primaria en un niño de 4 años de edad.

Durante el desarrollo del complejo primario, los bacilos tuberculosos son transportados a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Aunque la siembra de los órganos del sistema reticuloendotelial es habitual, las bacterias suelen proliferar en órganos con condiciones favorables al crecimiento de los gérmenes, como los vértices pulmonares, el encéfalo, los riñones y los huesos. Se produce **tuberculosis diseminada** si el número de bacilos circulantes es grande y la respuesta inmunitaria celular del huésped resulta inadecuada. Con frecuencia, el número de bacilos es pequeño y la diseminación conduce a la aparición de focos metastásicos, clínicamente inaparentes, en muchos órganos. Estos focos remotos suelen encapsularse, pero pueden constituir el origen de la **tuberculosis extrapulmonar** y de la **tuberculosis por reactivación pulmonar.**

El intervalo de tiempo entre la infección inicial y la TB clínicamente aparente es variable. La TB diseminada y la meníngea son manifestaciones tempranas, que muchas veces se producen a los 2-6 meses de la adquisición. La TB ganglionar o endobronquial clínicamente significativa suele aparecer al cabo de 3-9 meses. Las lesiones de los huesos y las articulaciones tardan varios años en desarrollarse, mientras que las lesiones renales se pueden poner de manifiesto décadas después de la infección. Las manifestaciones extrapulmonares son más comunes en los niños que en los adultos; se producen en el 25-35% de los niños con TB y en aproximadamente el 10% de los adultos inmunocompetentes.

La TB pulmonar que se presenta pasado más de 1 año después de la infección primaria suele deberse a la proliferación endógena de bacilos persistentes en lesiones parcialmente encapsuladas. Esta TB por reactivación es rara en niños, mientras que resulta habitual en adolescentes y adultos jóvenes. La forma más frecuente es un infiltrado o una cavidad en el vértice de los lóbulos superiores, donde son máximos la tensión de oxígeno y el flujo sanguíneo.

En las personas infectadas por VIH, el riesgo de diseminación de *M. tuberculosis* es muy elevado. La reinfección puede ocurrir también en personas con enfermedad por VIH avanzada o SIDA. En las personas inmunocompetentes, la respuesta a la infección inicial por *M. tuberculosis* suele proporcionar protección contra la reinfección cuando ocurre una nueva exposición. Sin embargo, se ha descrito reinfección exógena en adultos y niños sin compromiso inmunitario en áreas muy endémicas.

Inmunidad

Los trastornos que producen efectos adversos sobre la inmunidad celular predisponen a la progresión de ITB a enfermedad tuberculosa. Entre los defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente en respuesta a las micobacterias se encuentran la deficiencia de receptor B1 de la interleucina (IL) 12 y las deficiencias completa y parcial de la cadena 1 del receptor de interferón γ (IFN-γ). La ITB se asocia con una respuesta de anticuerpos humorales, que desempeña un papel poco conocido en la defensa del huésped. Poco después de la infección, los bacilos tuberculosos se multiplican en los espacios alveolares libres y en los macrófagos alveolares inactivados. Los sulfátidos de la pared celular micobacteriana inhiben la fusión del fagosoma y los lisosomas del macrófago, y permiten que los microorganismos escapen a la destrucción por las enzimas intracelulares. La **inmunidad mediada por células** se desarrolla 2-12 semanas después de la infección, junto con la hipersensibilidad tisular (fig. 242.10). Una vez que los bacilos entran en los macrófagos, los linfocitos que reconocen a los antígenos micobacterianos proliferan y segregan linfocinas y otros mediadores, que atraen a otros linfocitos y macrófagos hacia el área. Ciertas linfocinas activan los macrófagos y hacen que sinteticen concentraciones elevadas de enzimas líticas, con la consiguiente potenciación de su capacidad micobactericida. Un subconjunto definido de linfocitos reguladores, facilitadores y supresores modula la respuesta inmunitaria. El desarrollo de la inmunidad celular específica evita la progresión de la infección inicial en la mayoría de las personas.

Al parecer, los signos anatomopatológicos en la ITB inicial dependen del equilibrio entre la carga de antígenos micobacterianos, la inmunidad mediada por células, que potencia el efecto bactericida intracelular, y la hipersensibilidad tisular, que favorece la muerte extracelular. Cuando la carga de antígenos es pequeña y el grado de hipersensibilidad tisular alto, se inicia la formación de granulomas, por organización de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Cuando tanto la carga de antígeno como la hipersensibilidad son elevadas, la formación del granuloma es menos organizada. La necrosis tisular resulta incompleta, lo que da lugar a la formación de material caseoso. Cuando el grado de sensibilidad tisular es bajo, como sucede con frecuencia en los lactantes y las personas inmunodeprimidas, la reacción es difusa y la infección no se contiene bien, lo que conduce a diseminación y destrucción tisular local. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen la destrucción celular y el daño tisular en las personas susceptibles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar primaria

El **complejo primario** comprende el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. La inflamación parenquimatosa inicial no suele ser visible en la radiografía de tórax, pero se puede observar un infiltrado localizado inespecífico antes del desarrollo de hipersensibilidad tisular. Todos los segmentos lobares del pulmón experimentan igual riesgo de infección inicial. En el 25% de los casos existen dos o más focos primarios. El dato característico de la TB primaria en el pulmón es el tamaño relativamente grande de la linfoadenitis regional en comparación con el tamaño más o menos pequeño del foco pulmonar inicial (v. figs. 242.7 y 242.8). Conforme se desarrolla la hipersensibilidad retardada, los ganglios linfáticos hiliares continúan aumentando en algunos niños, sobre todo en lactantes, y comprimen el bronquio regional hasta obstruirlo. La secuencia usual es *linfoadenopatía hiliar, hiperinsuflación focal* y después *atelectasia*. Las sombras radiográficas resultantes se han denominado *lesiones de colapso-consolidación* o TB *segmentaria* (v. fig. 242.9). En raras ocasiones, los nódulos caseosos inflamados se adhieren a la pared endobronquial, la erosionan y causan TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso obstruye por completo el bronquio, lo que conduce a infiltrado extenso y colapso. El agrandamiento de los ganglios linfáticos subcarinales puede causar compresión del esófago y, en raras ocasiones, una fístula broncoesofágica.

La mayoría de los casos de obstrucción bronquial tuberculosa en niños se resuelven por completo con el tratamiento adecuado. En ocasiones, existe calcificación residual del foco primario o de los ganglios linfáticos regionales, cuya aparición implica que la lesión ha estado presente durante al menos 6-12 meses. La curación del segmento se puede complicar con fibrosis o retracción asociada a bronquiectasia cilíndrica, aunque esta eventualidad es rara.

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin un grado elevado de linfoadenopatía hiliar. Si la infección primaria produce destrucción progresiva del tejido, la licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de una cavidad tuberculosa primaria de pared fina. En ocasiones, se producen bullas tuberculosas en los pulmones que, si se rompen, pueden dar lugar a un neumotórax. La erosión de un foco de TB del parénquima pulmonar dentro de un vaso linfático o sanguíneo puede derivar en la diseminación de los bacilos y en la radiografía de tórax se observará un patrón **miliar** con pequeños nódulos distribuidos uniformemente (fig. 242.11).

Los síntomas y los signos físicos de la TB pulmonar primaria en niños son sorprendentemente escasos si se considera la intensidad de los cambios radiográficos presentes. Cuando se lleva a cabo una detección de casos activos, hasta un 50% de los lactantes y los niños con TB pulmonar radiográficamente moderada o grave no presentan signos físicos. Es más

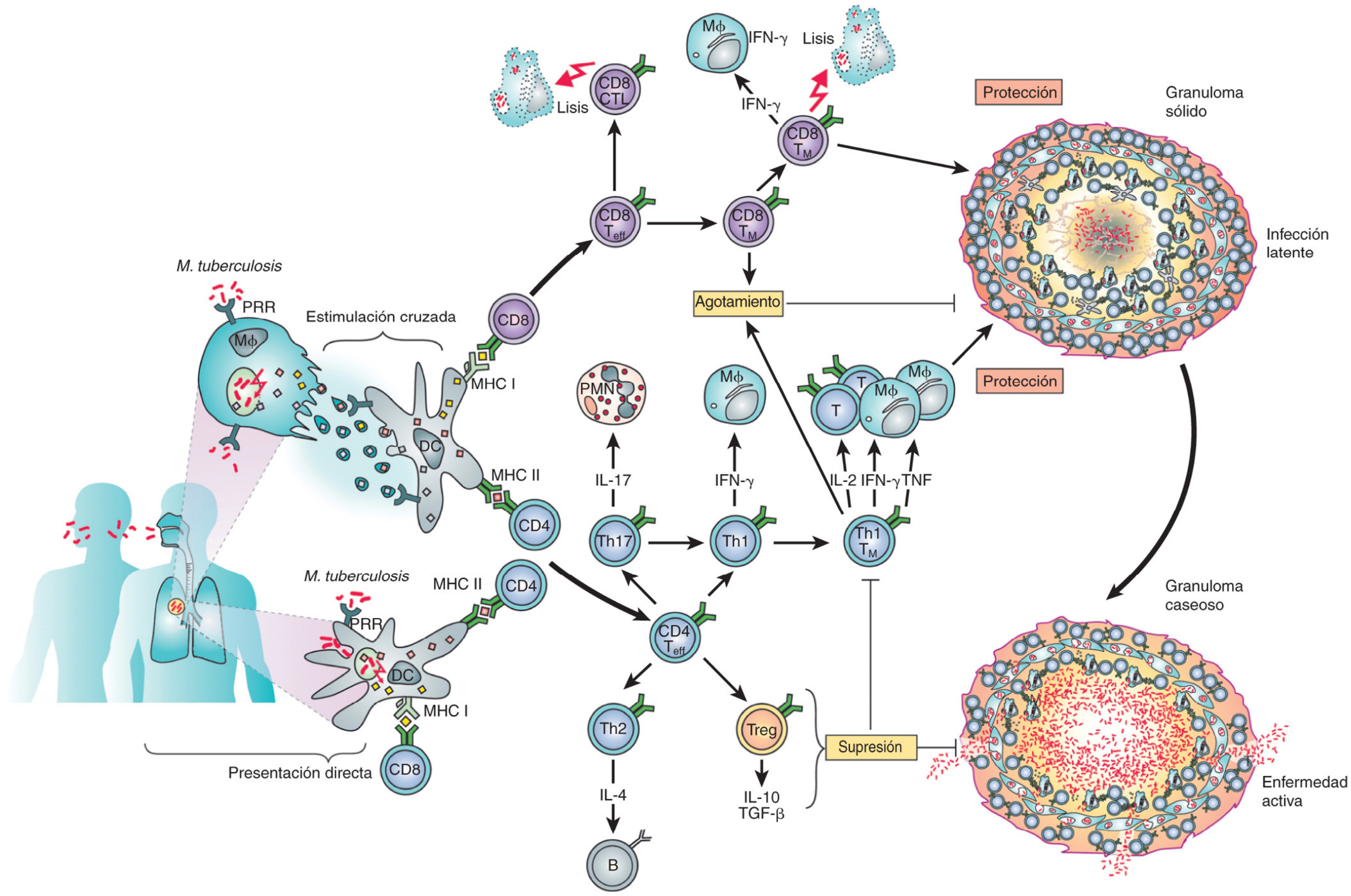

Fig. 242.10 **Visión de conjunto de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis.** El control de *Mycobacterium tuberculosis* es principalmente el resultado del eficaz trabajo en equipo entre las poblaciones de las células T y los macrófagos (Mø). *M. tuberculosis* sobrevive dentro de los macrófagos y las células dendríticas (DC) en el interior del compartimento fagosómico. Los productos génicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II están cargados con péptidos micobacterianos que son presentados a las células T CD4. La estimulación de las células T CD8 requiere la carga de las moléculas del MHC I con péptidos micobacterianos en el citosol, ya sea por salida de los antígenos micobacterianos dentro del citosol o por estimulación cruzada, mediante la cual los macrófagos liberan cuerpos apoptóticos que son portadores de péptidos micobacterianos. Las DC captan estas vesículas y se presentan los péptidos. Las células CD4 T colaboradoras (Th) se polarizan en diferentes subpoblaciones. Las DC y los macrófagos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales reconocen los patrones moleculares en los patógenos. Las células Th1 producen interleucina (IL) 2 por activación de las células T, interferón γ (IFN-γ) o factor de necrosis tumoral (TNF) mediante activación de los macrófagos. Las células Th17, que activan a los granulocitos polimorfonucleares (PMN), contribuyen a la formación temprana de inmunidad protectora en el pulmón después de la vacunación. Las células Th2 y las células T reguladoras (Treg) contrarregulan la protección mediada por las células Th1 a través de la IL-4, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) o la IL-10. Las células T CD8 producen IFN-γ y TNF, que activan a los macrófagos. Estas células también actúan como linfocitos T citolíticos (CTL) mediante la secreción de perforina y granulisina, que lisan las células del huésped y atacan de forma directa a *M. tuberculosis*. Estas células T efectoras (T_{eff}) son sucedidas por las células T memoria (T_M). Las células T_M producen múltiples citocinas, sobre todo IL-2, IFN-γ y TNF. Durante la inclusión activa en el granuloma sólido, *M. tuberculosis* cae en un estado de latencia y se hace inmune al ataque. El agotamiento de las células T está mediado por las interacciones entre las células T y las DC a través de miembros del sistema 1 de muerte programada. Las células Treg secretan IL-10 y TGF-β, que suprimen a Th1. Este proceso permite la resucitación de *M. tuberculosis*, lo que lleva a la caseificación del granuloma y a la enfermedad activa. B, célula B. *(De Kaufman SHE, Hussey G, Lambert PH: New vaccines for tuberculosis.* Lancet *375:2110-2118, 2010.)*

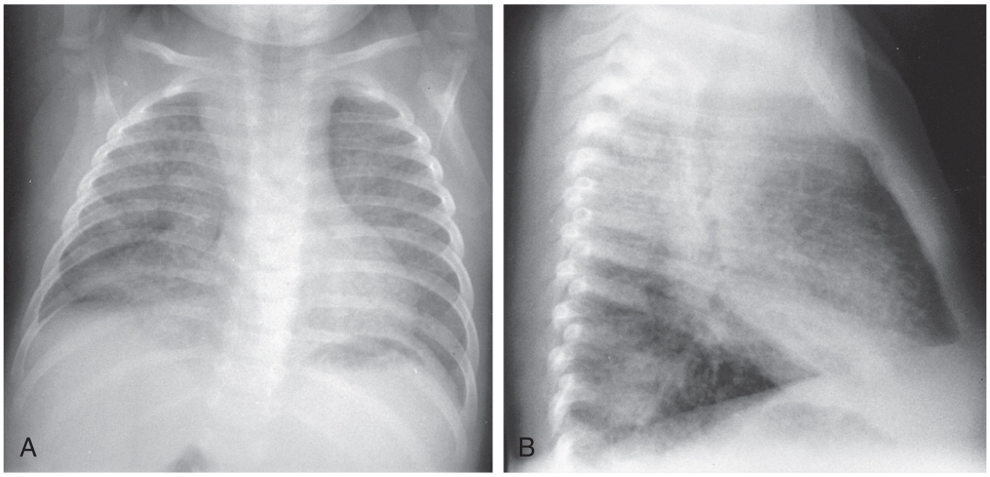

Fig. 242.11 Radiografías anteroposterior **(A)** y lateral **(B)** del tórax de un lactante con tuberculosis miliar. La madre del niño había incumplido dos veces el tratamiento de tuberculosis pulmonar en los 3 años siguientes al nacimiento de este niño.

probable que los signos y los síntomas aparezcan en los lactantes. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea leve. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de la actividad son menos frecuentes. Algunos lactantes presentan dificultad para aumentar el peso o desarrollan un verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que muchas veces no mejora de forma significativa hasta después de varios meses con tratamiento eficaz. Los signos pulmonares son todavía menos habituales. Algunos lactantes y niños pequeños con obstrucción bronquial presentan sibilancias localizadas o disminución de los sonidos respiratorios, que se pueden acompañar de taquipnea o, en raras ocasiones, dificultad respiratoria. Esos síntomas y signos pulmonares en ocasiones se alivian con antibióticos, lo que sugiere superinfección bacteriana.

Enfermedad pulmonar primaria progresiva

Se produce una complicación de la TB infantil, rara, pero grave, cuando el foco primario aumenta de forma progresiva y forma un centro caseoso grande. La licuefacción puede originar la formación de una cavidad primaria asociada con un número elevado de bacilos tuberculosos. Dicho foco puede desprender restos necróticos en el bronquio adyacente, con la consiguiente diseminación intrapulmonar. En los niños con enfermedad localmente progresiva es frecuente la aparición de signos y síntomas significativos, como fiebre alta, tos intensa con producción de esputos, pérdida de peso y sudores nocturnos. Los signos físicos comprenden disminución de los sonidos respiratorios, estertores y matidez o egofonía sobre la cavidad. Con un tratamiento adecuado, el pronóstico de recuperación completa es excelente.

Tuberculosis por reactivación

En adultos, la TB pulmonar se suele deber a la reactivación endógena de un foco infeccioso formado previamente en algún lugar del organismo. Esta forma de TB es rara en la infancia, pero puede producirse durante la adolescencia. Los niños con ITB curada adquirida cuando tenían menos de 2 años rara vez presentan enfermedad pulmonar crónica por reactivación, que es más habitual en aquellos que adquieren la infección inicial cuando tienen más de 7 años de edad. Las localizaciones pulmonares más frecuentes son el foco parenquimatoso original, los ganglios linfáticos o las diseminaciones apicales **(focos de Simon)** establecidas durante la fase hematógena de la infección precoz. Esta forma de enfermedad tuberculosa suele permanecer localizada en los pulmones, porque la respuesta inmunitaria ya establecida impide la mayor diseminación extrapulmonar. Las radiografías suelen mostrar infiltrados extensos o cavidades de paredes gruesas en los lóbulos superiores.

Los niños mayores y los adolescentes con TB por reactivación experimentan fiebre, anorexia, malestar general, sudoración nocturna, tos productiva, hemoptisis y dolor torácico con más frecuencia que aquellos con TB pulmonar primaria. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física suelen ser menores o ausentes, incluso en presencia de cavidades o infiltrados grandes. La mayoría de los signos y los síntomas mejoran al cabo de varias semanas con tratamiento eficaz, aunque es posible que la tos persista durante meses. Esta forma de TB puede ser muy contagiosa si existen expectoración significativa y tos. El pronóstico de recuperación completa es excelente con un tratamiento adecuado.

Derrame pleural

Los derrames pleurales tuberculosos, que pueden ser locales o generalizados, proceden de la descarga de bacilos en el espacio pleural desde un foco pulmonar subpleural o un ganglio linfático caseificado. El derrame pleural local asintomático es tan frecuente en la TB primaria que se considera parte del complejo primario. Los derrames mayores y clínicamente significativos se producen entre meses y años después de la infección primaria. El derrame pleural tuberculoso es infrecuente en niños menores de 6 años y raro en niños menores de 2 años. Los derrames suelen ser unilaterales, aunque a veces se presentan de forma bilateral. Casi nunca se asocian con una lesión pulmonar segmentaria y son poco habituales en la TB diseminada. Muchas veces, la anomalía radiográfica es más extensa de lo que sugieren los síntomas y los signos físicos (fig. 242.12).

El comienzo clínico de la pleuresía tuberculosa suele ser súbito y se caracteriza por fiebre baja o alta, disnea, dolor torácico con la inspiración profunda y disminución del murmullo vesicular. La fiebre y los demás síntomas pueden durar varias semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso. La PCT solo resulta positiva en el 70-80% de los casos. El pronóstico es excelente, pero la resolución radiográfica con frecuencia tarda meses. La escoliosis es una complicación rara de los derrames de evolución prolongada.

Fig. 242.12 Tuberculosis pleural en una chica de 16 años.

Es importante analizar el líquido pleural y la pleura para establecer el diagnóstico de **pleuresía** tuberculosa. El primero suele ser amarillento y solo rara vez está manchado de sangre. La densidad suele ser de 1,012-1,025, la concentración de proteínas es de 2-4 g/dl y la de glucosa puede ser baja, aunque por lo general permanece en los límites normales-inferiores (20-40 mg/dl). En los casos típicos existen entre varios cientos y varios miles de leucocitos por microlitro, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (PMN), seguido después por un porcentaje elevado de linfocitos. Las extensiones con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido pleural rara vez son positivas. Los cultivos del líquido son positivos en menos del 30% de los casos. La medición de los niveles de adenosina desaminasa (ADA) puede mejorar el diagnóstico de la TB pleural. Es probable que la biopsia de la membrana pleural dé lugar a una tinción o un cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes, y se puede demostrar la formación de granulomas.

Enfermedad pericárdica

La forma más frecuente de TB cardiaca es la **pericarditis.** Esta localización es rara y ocurre en el 0,5-4% de los casos de TB infantil. La pericarditis suele producirse por invasión directa o drenaje linfático desde los ganglios linfáticos subcarinales. Los síntomas de presentación son inespecíficos y pueden comprender febrícula, malestar general y pérdida de peso. En niños, el dolor torácico es inusual. Pueden existir roce de fricción pericárdico o tonos cardiacos apagados con pulso paradójico. El líquido pericárdico suele ser serofibrinoso o hemorrágico. La extensión con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido rara vez muestra el microorganismo, pero los cultivos son positivos en el 30-70% de los casos. Los niveles de ADA están elevados en la pericarditis por TB. El cultivo de muestras de biopsia pericárdica puede ser aún más fructífero y con frecuencia la presencia de granulomas sugiere el diagnóstico. En caso de pericarditis constrictiva puede ser necesario realizar una pericardiectomía parcial o completa.

Enfermedad linfohematógena (diseminada)

Los bacilos tuberculosos se diseminan hasta lugares distantes (entre ellos, el hígado, el bazo, la piel y los vértices pulmonares) en todos los casos de ITB. La diseminación linfohematógena suele ser asintomática. En ocasiones, algunos pacientes experimentan TB hematógena prolongada a causa de la liberación intermitente de bacilos tuberculosos cuando un foco caseoso erosiona la pared de un vaso sanguíneo en el pulmón. El cuadro clínico posterior a la diseminación linfohematógena depende de la carga de los microorganismos liberados del foco primario a localizaciones distantes y de la idoneidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Aunque el cuadro clínico puede ser agudo, con más frecuencia es indolente y prolongado, con picos de fiebre que acompañan a la liberación del microorganismo en

el torrente sanguíneo. Es habitual la afectación de varios órganos, lo que da lugar a hepatomegalia, esplenomegalia, linfoadenitis de los ganglios superficiales o profundos y aparición de tubercúlides papulonecróticas en la piel. También se pueden ver afectados los huesos y las articulaciones o los riñones. La meningitis aparece en etapas tardías de la enfermedad. La afectación pulmonar precoz es sorprendentemente leve, pero se vuelve difusa en caso de infección prolongada.

La forma clínicamente más significativa de TB diseminada es la enfermedad miliar, que ocurre cuando un número masivo de bacilos se liberan hacia el torrente sanguíneo y afectan al menos a dos órganos. La **tuberculosis miliar** suele complicar la infección primaria y se produce 2-6 meses después de la infección inicial. Aunque esta forma de enfermedad es más frecuente en lactantes y niños pequeños, también se encuentra en adolescentes y adultos mayores, y se debe a la rotura de una lesión pulmonar primaria hasta entonces cicatrizada. Las manifestaciones clínicas de la TB miliar son proteicas y dependen del número de microorganismos diseminados y de los lugares donde se alojen. Las lesiones son con frecuencia más grandes y numerosas en los pulmones, el bazo, el hígado y la médula ósea que en otros órganos. Puesto que esta forma de TB es más habitual en lactantes y pacientes desnutridos o inmunodeprimidos, se considera probable que la falta de competencia del sistema inmunitario del huésped también desempeña un papel en la patogenia.

El comienzo de la TB miliar rara vez es explosivo y el paciente puede presentar un cuadro grave en pocos días. Sin embargo, la mayoría de las veces el comienzo es insidioso, con signos sistémicos precoces, como anorexia, pérdida de peso y fiebre baja. En este periodo no suele haber signos físicos anormales. En alrededor del 50% de los casos, al cabo de varias semanas se desarrollan linfoadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, momento en el que puede aumentar la fiebre, aunque la radiografía de tórax suele ser normal y no hay síntomas respiratorios o estos son poco intensos. Al cabo de varias semanas más, los pulmones pueden aparecer llenos de tubérculos y el paciente muestra disnea, tos, estertores o sibilancias. Cuando se ven por primera vez en la radiografía de tórax (v. fig. 242.11), las lesiones de la TB miliar suelen ser menores de 2-3 mm de diámetro y confluyen para formar otras más grandes y, a veces, producen infiltración extensa. Cuando la enfermedad pulmonar progresa, un síndrome de bloqueo alveolar puede originar dificultad respiratoria franca, hipoxia y neumotórax o neumomediastino. En el 20-40% de los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran signos o síntomas de meningitis o peritonitis. La cefalea crónica o recurrente en un paciente con TB miliar suele indicar meningitis, mientras que el comienzo de dolor o hipersensibilidad en el abdomen es un signo de peritonitis tuberculosa. Las **lesiones cutáneas** comprenden tubercúlides papulonecróticas, nódulos o púrpura. Los tubérculos coroideos ocurren en el 13-87% de los pacientes y son muy específicos del diagnóstico de TB miliar. Por desgracia, la PCT es negativa en hasta el 40% de los pacientes con TB diseminada.

El diagnóstico de TB diseminada puede ser difícil y requiere un índice elevado de sospecha por parte del clínico. Muchas veces, el paciente se presenta con fiebre de origen desconocido. La sensibilidad de los cultivos precoces de esputo o aspirado gástrico es baja. La biopsia del hígado o la médula ósea, con análisis bacteriológicos e histológicos adecuados, suele proporcionar un diagnóstico precoz. El indicio más importante suele ser la existencia de antecedentes de contacto reciente con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa.

La resolución de la TB miliar es lenta, incluso con tratamiento adecuado. La fiebre suele disminuir tras 2-3 semanas con quimioterapia, aunque es probable que las anomalías radiográficas torácicas no desaparezcan hasta después de muchos meses. En ocasiones, con la administración de corticoides se acelera el alivio sintomático, sobre todo en los casos con bloqueo de vías respiratorias, peritonitis o meningitis. Con un diagnóstico precoz y la quimioterapia adecuada, el pronóstico es excelente.

Enfermedad del tracto respiratorio superior

La TB del tracto respiratorio superior es rara en los países desarrollados, aunque todavía persiste en los subdesarrollados. Los niños con TB laríngea presentan tos similar a la del crup, molestias faríngeas, ronquera y disfagia. La mayoría de ellos sufren enfermedad pulmonar extensa de los lóbulos superiores, aunque en ocasiones presentan el trastorno laríngeo primario con radiografía torácica normal. La TB del oído medio se debe a la aspiración de secreciones pulmonares infectadas al interior del mismo o a diseminación hematógena en niños mayores. Los signos y los síntomas más frecuentes consisten en otorrea unilateral indolora, acúfenos, hipoacusia, parálisis facial y perforación timpánica, y en ocasiones se puede producir aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de las cadenas preauricular o cervical anterior. El diagnóstico es difícil, puesto que las tinciones y los cultivos de líquido ótico suelen resultar negativos y la histología del tejido afectado suele mostrar inflamación aguda y crónica inespecífica sin formación de granulomas.

Enfermedad ganglionar

La TB de los ganglios linfáticos superficiales, conocida frecuentemente como **escrófula,** es la forma más habitual de TB extrapulmonar en niños (figs. 242.13 a 242.15). Históricamente, la escrófula solía deberse a la ingesta de leche de vaca no pasteurizada cargada con *M. bovis*. En la actualidad, los casos se producen 6-9 meses después de la infección inicial por *M. tuberculosis,* aunque algunos casos aparecen años más tarde. Existe afectación de los ganglios amigdalinos, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares, secundaria a la extensión de una lesión primaria de los campos pulmonares superiores o del abdomen. La infección de los ganglios de las regiones inguinales, epitrocleares o axilares se debe a linfoadenitis regional asociada con TB de la piel o del sistema esquelético.

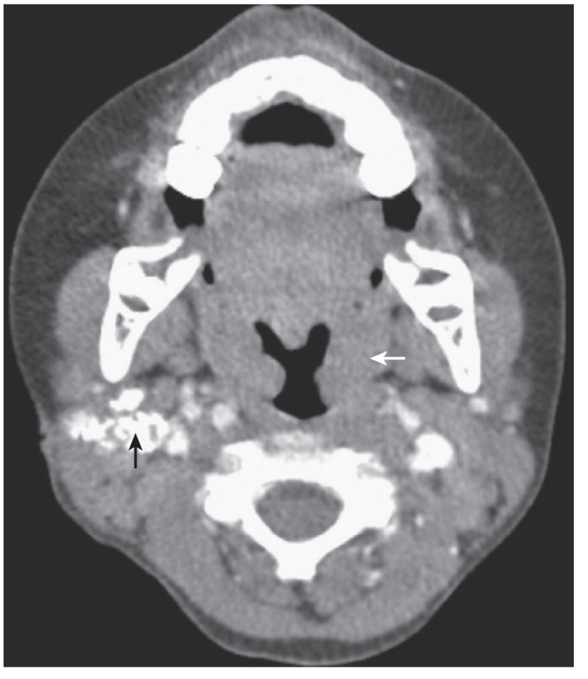

Fig. 242.13 **Escrófula.** TC axial del cuello de un niño de 8 años de edad que muestra una linfoadenopatía cervical derecha calcificada *(flecha negra)* con inflamación amigdalina *(flecha blanca). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities,* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care *39:55–88, 2009.)*

Fig. 242.14 **Escrófula. A,** lesión ulcerativa de 3,2 × 2,1 cm con bordes mal delimitados y base necrótica con induración circundante. **B,** bacilos ácido-alcohol resistentes. *(De Sharawat IK: Scrofula,* J Pediatr *189:236, 2017.)*

Fig. 242.15 Escrófula. Linfoadenitis tuberculosa con fístula en un niño de 4 años asociada a escrofuloderma *(flechas). (De Pereira C, Cascais M, Felix M, Salgado M: Scrofula in a child,* J Pediatr *189:235, 2017.)*

El aumento de tamaño de los ganglios se suele producir de forma gradual en las etapas tempranas de la enfermedad ganglionar. Son firmes, pero no duros, pequeños e indoloros. Muchas veces se notan fijos al tejido subyacente o suprayacente. La enfermedad suele ser **unilateral,** pero cabe la posibilidad de afectación bilateral, debido a los patrones de drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el tórax y la región inferior del cuello. Conforme progresa la infección, afecta a varios ganglios, lo que da lugar a una masa de ganglios adheridos. No suele haber signos y síntomas sistémicos, aparte de la febrícula. La PCT suele ser positiva, pero la radiografía de tórax resulta normal en el 70% de los casos. El comienzo de la enfermedad es en ocasiones más agudo, con un agrandamiento rápido, hipersensibilidad y fluctuación de los ganglios linfáticos y con fiebre elevada. La presentación inicial rara vez consiste en una masa fluctuante sobre una zona con celulitis o cambios de la coloración cutánea.

La TB ganglionar se puede resolver sin tratamiento, pero la mayoría de las veces progresa a caseificación y necrosis. La cápsula del nódulo se rompe y la infección se extiende a los ganglios adyacentes, lo que suele conducir a formación de tractos sinusales de drenaje, que pueden requerir eliminación quirúrgica. Por lo general, la **linfoadenitis tuberculosa** puede diagnosticarse mediante aspiración con aguja fina (AAF) del ganglio y responde bien al tratamiento antituberculoso, aunque los ganglios linfáticos no recuperan el tamaño normal hasta que transcurren meses o incluso años. La extirpación quirúrgica no siempre es necesaria y debe combinarse con la medicación antituberculosa, puesto que la enfermedad de los ganglios linfáticos solo representa una parte de la infección sistémica.

El diagnóstico definitivo de adenitis tuberculosa suele requerir confirmación histológica o bacteriológica, que se obtiene mejor mediante AAF para cultivo, tinción y estudio histológico. Si la AAF resulta infructuosa para establecer el diagnóstico, entonces está indicada la biopsia por escisión del ganglio afectado. El cultivo del tejido ganglionar solo revela microorganismos en alrededor del 50% de los casos. Otros muchos procesos pueden confundirse con adenitis tuberculosa, como infección por **micobacterias no tuberculosas (MBNT),** enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* tularemia, brucelosis, toxoplasmosis, infección piógena o causas no infecciosas, como tumores, quistes de la hendidura branquial e higroma quístico. El problema más frecuente radica en diferenciar entre infección por *M. tuberculosis* y linfoadenitis causada por MBNT en áreas geográficas donde las MBNT son frecuentes. Ambos trastornos se suelen asociar con radiografía de tórax normal y PCT positiva. Un indicio importante para el diagnóstico de adenitis tuberculosa es el enlace epidemiológico con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa. En zonas geográficas donde ambas enfermedades son habituales, puede requerirse el cultivo del tejido afectado para establecer la causa exacta de la enfermedad.

Enfermedad del sistema nervioso central

La TB del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más seria en niños y provoca la muerte si no se administra un tratamiento rápido y adecuado. La **meningitis tuberculosa** se suele deber a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges durante la fase de diseminación linfohematógena de la infección primaria. La lesión inicial aumenta de tamaño y descarga un pequeño número de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. El exudado gelatinoso resultante infiltra los vasos sanguíneos corticomeníngeos y produce inflamación, obstrucción y el consiguiente infarto de la corteza cerebral. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación, lo que explica la frecuente disfunción asociada de los pares craneales III, VI y VII. El exudado también interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia y desde el sistema ventricular a nivel de las cisternas basilares, lo que conduce a hidrocefalia comunicante. La combinación de vasculitis, infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez. Las anomalías profundas que se producen en el metabolismo electrolítico por pérdida de sal o a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) también contribuyen a la fisiopatología de la meningitis tuberculosa.

La meningitis tuberculosa complica alrededor del 0,3% de las ITB no tratadas en niños. Suele producirse entre los 6 meses y los 4 años, aunque en ocasiones ocurre muchos años después de la infección primaria al romperse uno o más tubérculos subependimarios y descargar bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. El primer caso es más frecuente en lactantes y niños pequeños, que pueden experimentar síntomas durante solo varios días antes del comienzo de la hidrocefalia aguda, las convulsiones y el edema cerebral. Lo más habitual es que los signos y los síntomas progresen con lentitud durante semanas y se dividen en tres fases.

La **primera fase,** que en los casos típicos dura 1-2 semanas, se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, irritabilidad, somnolencia y malestar general. No hay signos neurológicos focales, aunque los lactantes pueden experimentar estancamiento o retroceso de las marcas del desarrollo. La **segunda fase** suele comenzar de modo más brusco. Las manifestaciones más frecuentes comprenden letargo, rigidez de la nuca, convulsiones, positividad de los signos de Kernig y Brudzinski, hipertonía, vómitos, parálisis de pares craneales y otros signos neurológicos focales. La enfermedad clínica acelerada suele guardar relación con el desarrollo de hidrocefalia, hipertensión intracraneal y vasculitis. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla. La **tercera fase** está marcada por coma, hemiplejía o paraplejía, hipertensión, postura de descerebración, deterioro de los signos vitales y, en último término, muerte.

El pronóstico de la meningitis tuberculosa está estrechamente relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes en la primera fase tienen una evolución excelente, mientras que la mayor parte de los pacientes en la tercera fase que sobreviven sufren secuelas permanentes; entre ellas, ceguera, sordera, paraplejía, diabetes insípida o retraso mental. El pronóstico de los lactantes jóvenes es en general peor que el de los niños de mayor edad. *Es obligatorio el tratamiento antituberculoso en cualquier niño con meningitis basilar e hidrocefalia, parálisis de pares craneales o ictus sin otra etiología aparente.* Muchas veces, la clave para establecer el diagnóstico correcto es la identificación de un adulto que sufre TB contagiosa en contacto con el niño. Debido al corto periodo de incubación de la meningitis tuberculosa, aún no se ha diagnosticado en muchos casos la enfermedad en el adulto.

Al principio de su curso, el diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil y requiere un grado alto de sospecha por parte del clínico. La PCT es negativa en hasta el 50% de los casos y la radiografía de tórax es normal en el 20-50% de los niños afectados. La prueba de laboratorio más importante para diagnosticar meningitis tuberculosa es el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. El número de leucocitos en el LCR suele ser de 10-500 células/µl. Al principio se pueden encontrar leucocitos PMN, pero en la mayoría de los casos predominan los linfocitos. La concentración de glucosa en el LCR es típicamente inferior a 40 mg/dl y rara vez menor de 20 mg/dl. Hay un aumento de la concentración de proteínas, que puede ser extremadamente elevada (400-5.000 mg/dl), por hidrocefalia y bloqueo espinal. Aunque el LCR lumbar es macroscópicamente anómalo, el análisis del LCR ventricular puede revelar niveles químicos y recuento de células normales, debido a que ese líquido se obtiene desde un sitio proximal a la inflamación y la obstrucción. Al inicio de la primera fase, el LCR puede parecerse al de la meningitis aséptica viral y tarda varias semanas en alcanzar perfiles más graves. El éxito del examen microscópico del LCR con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y del cultivo para micobacterias guarda relación directa con el volumen de la muestra de LCR. No es probable que el análisis o el cultivo de pequeñas cantidades de LCR demuestren la presencia de *M. tuberculosis.* Cuando se pueden obtener 5-10 ml de LCR lumbar, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento es positiva en hasta el 30%

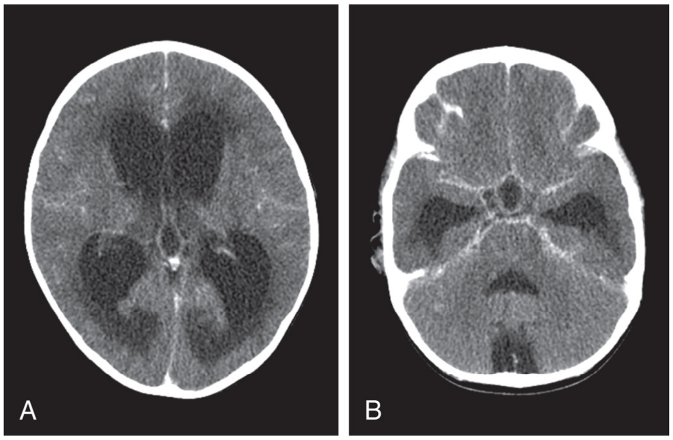

Fig. 242.16 Meningitis tuberculosa en un niño. **A** y **B,** TC poscontraste que muestra un realce intenso en la cisterna supraselar, la cisterna silviana y la cisterna prepontina. Se observa dilatación del sistema ventricular, coherente con hidrocefalia asociada. *(De Lerner A, Rajamohan A, Shiroishi MS, et al: Cerebral infections and inflammation. En Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-20.)*

de los casos y el cultivo lo es en el 50-70% de los casos. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR y los niveles de ADA pueden mejorar el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos orgánicos pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico.

Los estudios radiográficos pueden ayudar en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Durante las primeras fases de la enfermedad es posible que la TC y la RM del encéfalo de pacientes con meningitis tuberculosa sean normales. A medida que la enfermedad progresa, el refuerzo basal y la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz son los hallazgos más frecuentes (fig. 242.16). Algunos niños pequeños con meningitis tuberculosa tienen uno o varios tuberculomas clínicamente silentes, que la mayoría de las veces se localizan en la corteza cerebral o en el tálamo.

Otra manifestación de la TB del SNC es el **tuberculoma,** una masa de tipo tumoral producida por agregación de los tubérculos caseosos que suele manifestarse clínicamente como un tumor encefálico. Los tuberculomas son responsables de hasta el 30% de los tumores encefálicos en algunas áreas del mundo, pero resultan raros en Norteamérica. En adultos suelen tener una localización supratentorial y en niños infratentorial, en la base del encéfalo, cerca del cerebelo (fig. 242.17). Las lesiones suelen ser únicas, aunque a veces se encuentran varias. Los síntomas más frecuentes consisten en cefalea, fiebre, hallazgos neurológicos focales y convulsiones. Por lo general, la PCT es positiva, pero la radiografía de tórax suele ser normal. A veces es necesario realizar la escisión quirúrgica para diferenciar entre tuberculoma y otras masas encefálicas. Sin embargo, la extirpación quirúrgica no es necesaria, ya que la mayoría de los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico. Durante las primeras semanas o en el periodo postoperatorio inmediato se suelen administrar corticoides para disminuir el edema cerebral. En la TC o la RM del encéfalo, los tuberculomas suelen aparecer como lesiones bien delimitadas, rodeadas por una cantidad significativa de edema. El refuerzo por el medio de contraste es con frecuencia impresionante y puede dar a la lesión un aspecto con forma de anillo. Desde la introducción de la TC, se ha reconocido el desarrollo paradójico de tuberculomas en pacientes con meningitis tuberculosa en tratamiento con quimioterapia, en último término eficaz. La causa y la naturaleza de estos tuberculomas se conocen mal, pero se sabe que no representan fracasos del tratamiento antimicrobiano. Esta posibilidad se debe considerar siempre que el estado de un niño con meningitis tuberculosa se deteriore o aparezcan signos neurológicos focales mientras está recibiendo tratamiento. Los corticoides contribuyen al alivio de los signos y los síntomas, en ocasiones intensos. Estas lesiones pueden persistir durante meses o años.

Enfermedad cutánea

La TB cutánea es rara en Estados Unidos, pero tiene una distribución mundial y representa el 1-2% de los casos de TB (v. cap. 685).

Enfermedad ósea y articular

La infección tuberculosa de los huesos y las articulaciones es más frecuente en las vértebras. La manifestación clínica de la **espondilitis tuberculosa** es

Fig. 242.17 Resonancia magnética del cerebro de un niño de 3 años de edad que muestra múltiples tuberculomas protuberanciales.

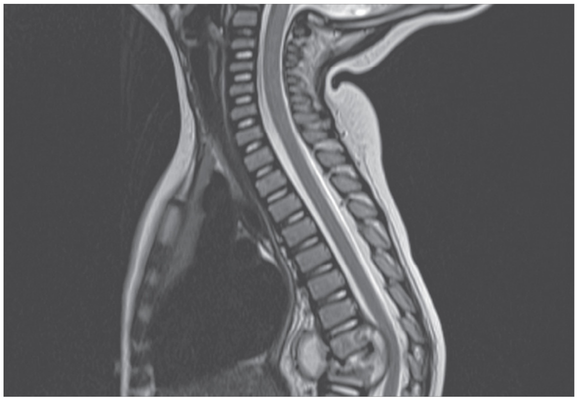

Fig. 242.18 Tuberculosis de la columna vertebral en un niño pequeño. *(De Feder Jr HM, Rigos L, Teti K: Pott's disease in a Connecticut toddler,* Lancet *388:504–505, 2016.)*

la progresión hasta la **enfermedad de Pott,** en la que la destrucción de los cuerpos vertebrales conduce a cifosis con deformidad en forma de joroba (fig. 242.18) (v. cap. 699.4). La **tuberculosis esquelética** representa una complicación tardía de la enfermedad y se ha convertido en una entidad rara desde la introducción de fármacos antituberculosos eficaces, pero es más frecuente en niños que en adultos. Las lesiones óseas tuberculosas pueden recordar a las infecciones piogénicas y micóticas, o a los tumores óseos. *Es posible la afectación ósea multifocal.* La biopsia ósea resulta esencial para confirmar el diagnóstico. Por lo general, no se requiere una intervención quirúrgica para obtener la curación, y el pronóstico es excelente con un tratamiento médico adecuado. También se puede observar una artritis poliarticular estéril (de articulaciones grandes) en pacientes con TB activa en otro sitio.

Enfermedad abdominal y gastrointestinal

La TB de la cavidad oral o de la faringe es muy inusual. La lesión más frecuente es una úlcera indolora en la mucosa, el paladar o las amígdalas, con adenopatías regionales. Rara vez se ha descrito TB de la glándula parótida en países endémicos. La afectación esofágica es poco frecuente en niños, pero se puede asociar con una fístula traqueoesofágica en lactantes. Estas formas de TB suelen estar relacionadas con enfermedad pulmonar extensa y deglución de secreciones respiratorias infecciosas. Cuando no hay

enfermedad pulmonar, se producen por extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos o peritoneales.

La **peritonitis tuberculosa,** más frecuente en hombres jóvenes, es poco habitual en adolescentes y aún más rara en niños. La forma generalizada se puede deber a diseminación hematógena subclínica o miliar y la localizada está causada por extensión directa desde un ganglio linfático abdominal, un foco intestinal o lesiones tuberculosas genitourinarias. Rara vez, los ganglios linfáticos, el epiplón y el peritoneo se apelmazan, y es posible palparlos como una masa indolora, irregular y pastosa. Las manifestaciones típicas comprenden dolor o hipersensibilidad abdominal, ascitis, anorexia y fiebre baja. La PCT suele ser positiva. El diagnóstico se puede confirmar mediante paracentesis, con tinciones y cultivos adecuados, pero este procedimiento se debe realizar con cuidado extremo, para evitar la punción de un asa intestinal adherida al epiplón.

La **enteritis tuberculosa** se debe a la diseminación hematógena o la deglución de bacilos tuberculosos procedentes de los pulmones del propio paciente. El yeyuno y el íleon, cerca de las placas de Peyer, y el apéndice son los puntos afectados con más frecuencia. Las lesiones típicas consisten en úlceras superficiales que causan dolor, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso y febrícula. La adenitis mesentérica suele complicar el cuadro. Las adenopatías pueden causar obstrucción intestinal o erosionar el epiplón para provocar una peritonitis generalizada. La presentación clínica de la enteritis tuberculosa es inespecífica y similar a otras infecciones y trastornos causantes de diarrea. La enfermedad se debe sospechar en cualquier niño con molestias GI crónicas y PCT o IGRA positivos. Para confirmar el diagnóstico suelen ser necesarios la biopsia con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de las lesiones.

Enfermedad genitourinaria

La **tuberculosis renal** es rara en niños debido a que tiene un periodo de incubación mínimo de varios años. Los bacilos tuberculosos suelen alcanzar el riñón durante la diseminación linfohematógena. Con frecuencia se recuperan microorganismos en la orina de pacientes con TB miliar y, en algunos casos, con TB pulmonar, sin que exista enfermedad renal parenquimatosa. En la TB renal verdadera se desarrollan pequeños focos caseosos dentro del parénquima renal, que liberan *M. tuberculosis* hacia los túbulos. Se forma una gran masa cerca de la corteza renal, que descarga bacterias a través de una fístula dentro de la pelvis renal. La infección se extiende después localmente a los uréteres, la próstata o los epidídimos. La TB renal suele ser clínicamente silente en sus estadios tempranos, solo caracterizada por piuria estéril y hematuria microscópica. A medida que progresa la enfermedad aparecen disuria, dolor en los flancos o el abdomen y hematuria macroscópica. En muchos casos se produce superinfección por otras bacterias y puede retrasarse el reconocimiento de la TB subyacente. La enfermedad se puede complicar con hidronefrosis o estenosis ureteral. Los cultivos de orina para *M. tuberculosis* son positivos en un 80-90% de los casos, y la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento de grandes volúmenes de orina es positiva en el 50-70% de los pacientes. La PCT resulta negativa en hasta el 20% de los pacientes. La urografía o una TC suelen revelar lesiones de masa, dilatación de los uréteres proximales, varios pequeños defectos de llenado e hidronefrosis, si existe estenosis ureteral. La mayoría de las veces la enfermedad es unilateral.

La **tuberculosis del tracto genital** es infrecuente en chicos y chicas prepúberes. Esta localización se suele deber a diseminación linfohematógena, aunque en ocasiones se produce por extensión directa desde el tracto digestivo o el hueso. Las adolescentes pueden desarrollar TB del tracto genital durante la infección primaria. Los órganos afectados con más frecuencia son las trompas de Falopio (90-100% de los casos), el endometrio (50%), los ovarios (25%) y el cérvix (5%). Los síntomas más habituales consisten en dolor abdominal bajo y dismenorrea o amenorrea. No suele haber manifestaciones sistémicas y la radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Por lo general, la PCT es positiva. En los chicos adolescentes, la TB genital causa epididimitis u orquitis. La enfermedad se suele manifestar como una tumefacción nodular unilateral e indolora en el escroto. La afectación del glande es muy rara. La presencia de anomalías genitales y una PCT positiva son sugestivas de TB del tracto genital en los adolescentes, tanto hombres como mujeres.

Embarazo y recién nacido

La TB pulmonar y particularmente la extrapulmonar distinta de la linfoadenitis en una mujer embarazada se asocian con un mayor riesgo de prematuridad, retraso en el crecimiento fetal, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. La **tuberculosis congénita** es infrecuente porque el resultado más común de la TB del tracto genital femenino es la infertilidad. La infección primaria en la madre inmediatamente antes o durante el embarazo es más probable que cause infección congénita que la reactivación de una infección previa. La transmisión congénita suele producirse a partir de una lesión en la placenta a través de la vena umbilical, cuando los bacilos tuberculosos infectan el hígado fetal, donde puede producirse un foco primario con afectación ganglionar periportal. Los microorganismos pasan a través del hígado a la circulación principal fetal e infectan muchos órganos. Los bacilos en el pulmón suelen permanecer latentes hasta después del nacimiento, cuando aumentan de modo significativo la oxigenación y la circulación pulmonar. La TB congénita puede estar causada también por la aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado. Sin embargo, la vía de infección más frecuente para el neonato es la transmisión aérea posnatal a partir de un adulto con TB pulmonar infecciosa.

Enfermedad perinatal

Los síntomas de TB congénita se pueden presentar al nacer, aunque por lo general comienzan hacia la segunda o la tercera semana de vida. Entre los signos y los síntomas más habituales se encuentran dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, dificultad para alimentarse, letargo o irritabilidad, adenopatías, distensión abdominal, retraso del crecimiento, exudado ótico y lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas varían en relación con la localización y el tamaño de las lesiones caseosas. En muchos lactantes, la radiografía de tórax es anormal, la mayoría de las veces con un patrón miliar. Algunos lactantes sin signos pulmonares al principio de la enfermedad desarrollan más tarde anomalías intensas, radiográficas y clínicas. Es frecuente la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas y de infiltrados pulmonares. El 30-50% de los pacientes presentan adenopatías generalizadas y meningitis.

En recién nacidos, la presentación clínica de la TB es similar al cuadro causado por la sepsis bacteriana y por otras infecciones congénitas, como sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus. El diagnóstico se debe sospechar en un lactante con signos y síntomas de infección bacteriana o congénita, cuya respuesta al tratamiento antibiótico y de soporte sea mala y en el que la evaluación para otras infecciones no revele datos significativos. El indicio más importante para el diagnóstico rápido de la TB congénita es la existencia de **antecedentes** maternos o familiares de TB. Muchas veces, la enfermedad de la madre solo se descubre después de sospechar el diagnóstico del recién nacido. En lactantes, al principio la PCT es negativa, pero se puede convertir en positiva al cabo de 1-3 meses. La tinción ácido-alcohol resistente positiva del aspirado gástrico recogido a primera hora de la mañana en un neonato suele indicar TB. Puede ser útil realizar tinciones ácido-alcohol resistentes directas del exudado del oído medio, la médula ósea, el aspirado traqueal o el tejido obtenido por biopsia (en especial del hígado). El LCR debe analizarse, cultivarse y enviarse para análisis de PCR. La tasa de mortalidad de la TB congénita sigue siendo muy elevada por el retraso en el diagnóstico; si este es precoz y se administra la quimioterapia adecuada, la recuperación es completa en muchos niños.

Enfermedad en niños infectados por VIH

La mayoría de los casos de TB en niños infectados por VIH se han observado en países subdesarrollados. Sin embargo, la tasa de enfermedad tuberculosa en niños infectados por VIH no tratados es 30 veces superior a la de los niños no infectados por VIH en Estados Unidos. El diagnóstico de TB en un niño infectado por VIH puede ser difícil, debido a que la prueba de reactividad cutánea puede resultar negativa (también con IGRA negativo), la confirmación por cultivo es difícil y las manifestaciones clínicas de la TB son similares a las de otras muchas infecciones y diversos trastornos relacionados con el VIH. La TB en los niños infectados por VIH es con frecuencia más grave y progresiva y suele afectar a órganos extrapulmonares. Los hallazgos radiográficos son similares a los de los niños con sistema inmunológico normal, pero resultan más habituales la enfermedad lobular y la cavitación pulmonar. Los síntomas respiratorios inespecíficos, la fiebre y la pérdida de peso representan las manifestaciones más frecuentes. Las tasas de TB resistente a fármacos tienden a ser más elevadas en los adultos con VIH y probablemente lo sean también en niños infectados por este virus. La enfermedad recurrente y la recidiva se dan más frecuentemente en niños infectados por VIH. El pronóstico es generalmente bueno si la enfermedad tuberculosa no está muy avanzada en el momento del diagnóstico y se dispone de fármacos antituberculosos adecuados.

La tasa de mortalidad de los niños con VIH y TB es elevada, en especial cuando el recuento de linfocitos CD4 disminuye. En los adultos, la respuesta inmunitaria frente a la ITB parece potenciar la replicación del VIH y acelerar

la supresión inmunológica causada por el virus. Este aumento de las tasas de mortalidad se atribuye a la infección progresiva por VIH más que a la TB. Por tanto, los niños con VIH y exposición potencial y/o infección reciente deben ser evaluados sin demora y tratados si se diagnostica la TB. Y a la inversa, se deben hacer pruebas para infección simultánea por VIH en todos los niños con enfermedad tuberculosa.

Los niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) están en situación de alto riesgo de desarrollar el **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria** (SIRI). Se debe sospechar SIRI en los pacientes que experimenten un empeoramiento de los síntomas de la TB mientras están siendo tratados con fármacos antituberculosos (SIRI *paradójico*) o que desarrollen síntomas de TB de nuevo comienzo y datos radiológicos después del comienzo del TARGA (SIRI *desenmascarado*). Los factores que sugieren SIRI son una asociación temporal (en los 3 meses siguientes al comienzo del TARGA), manifestaciones clínicas poco comunes, curso clínico inesperado, exclusión de explicaciones alternativas, evidencia de restablecimiento inmunitario precedente (aumento del recuento de linfocitos CD4) y disminución de la carga viral de VIH. Las manifestaciones clínicas más comunes del SIRI en los niños son fiebre, tos, nuevas lesiones cutáneas, hipertrofia ganglionar en el tórax o el cuello y aparición o aumento de tamaño de tuberculomas en el encéfalo, con o sin meningitis acompañante. El tratamiento del SIRI en los niños VIH positivo con TB debe llevarlo a cabo un clínico con experiencia específica en el tratamiento de la TB.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

Prueba cutánea de la tuberculina

El desarrollo de hipersensibilidad retardada en la mayoría de las personas infectadas por organismos del complejo *M. tuberculosis* convierte la PCT en un instrumento diagnóstico útil. La **PCT de Mantoux** consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteínico purificado estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen hacia la piel, donde liberan linfocinas que inducen induración a través de vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida por una persona especialmente entrenada 48-72 h después de la administración. En algunos pacientes, la induración comienza pasadas 72 h después de la inyección; esto también se considera un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina, o a otros constituyentes del preparado, duran poco (menos de 24 h) y no constituyen un resultado positivo. La sensibilidad a la tuberculina aparece entre 3 semanas y 3 meses (la mayoría de las veces en 4-8 semanas) después de la inhalación de los microorganismos.

Los factores relacionados con el huésped, como edad muy joven, malnutrición, inmunosupresión por enfermedad o fármacos, infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, gripe), inmunización con vacunas de virus vivos y TB sobreaguda, pueden deprimir la reacción a la prueba cutánea en un niño infectado por *M. tuberculosis*. La administración de corticoides puede disminuir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable. Aproximadamente el 10% de los niños inmunocompetentes con enfermedad tuberculosa (hasta el 50% de aquellos con meningitis o enfermedad diseminada) no reaccionan inicialmente al derivado proteínico purificado; la mayoría de ellos lo hacen al cabo de varios meses con tratamiento antituberculoso. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de MBNT, que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. Estas reacciones cruzadas suelen ser transitorias y suelen desaparecer en cuestión de meses o años y producen una induración menor de 10-12 mm, pero pueden producirse mayores áreas de induración. La vacunación previa con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) también puede causar una reacción positiva a la PCT, especialmente si se han administrado dos o más vacunaciones con BCG. Alrededor del 50% de los lactantes que reciben la vacuna BCG no desarrollan nunca una reacción positiva a la PCT y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suele desvanecer al cabo de 2-3 años. En niños mayores y adultos que reciben la vacuna BCG es más frecuente que se produzca una reacción positiva a la tuberculina, pero la mayoría de ellos pierden la reactividad en 5-10 años después de la vacunación. Sin embargo, algunos individuos mantienen la reactividad positiva ante la tuberculina por la vacuna BCG durante muchos años. En caso de positividad a la prueba cutánea, la induración suele ser menor de 10 mm, aunque en algunas personas se producen induraciones más grandes.

El tamaño adecuado de la induración indicativo de una PCT de Mantoux positiva varía de acuerdo con los factores de riesgo y epidemiológicos relacionados. En los niños sin factores de riesgo para TB, las reacciones a la

Tabla 242.2	Recomendaciones de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) o el análisis de liberación de interferón γ (IGRA) en lactantes, niños y adolescentes*
NIÑOS EN LOS QUE ESTÁ INDICADA LA INMEDIATA REALIZACIÓN DE LA PCT O DEL IGRA†	
Contactos con personas con tuberculosis contagiosa confirmada o sospechada (investigación de contactos) Niños con signos radiográficos o clínicos sugestivos de enfermedad tuberculosa Niños inmigrantes de países con infección endémica (p. ej., Asia, Oriente Medio, África, América Latina, países de la antigua Unión Soviética), incluidos los niños de adopción internacional Niños con antecedentes de viajes a países con infección endémica y contacto importante con individuos indígenas de esos países‡ Niños a los que se debe realizar una PCT o un IGRA anuales: • Niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana	
NIÑOS CON MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN DE INFECCIÓN TUBERCULOSA A ENFERMEDAD TUBERCULOSA	
Los niños con otras afecciones médicas, como diabetes *mellitus*, insuficiencia renal crónica, malnutrición e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, y los niños que reciben tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) merecen una consideración especial. En ausencia de una exposición reciente, estos niños no tienen un riesgo mayor de adquirir la infección tuberculosa. En teoría, las deficiencias inmunitarias de base asociadas a estas enfermedades podrían aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad grave. En todos estos pacientes deben incluirse los antecedentes iniciales de exposiciones potenciales a la tuberculosis. Si estos antecedentes o los factores epidemiológicos locales sugieren la posibilidad de exposición, debe considerarse la realización inmediata y periódica de la PCT o el IGRA. **Deben realizarse una PCT o un IGRA iniciales antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, que incluye la administración prolongada de corticoides, trasplante de órgano, el empleo de los antagonistas o bloqueantes del TNF-α o la terapia inmunosupresora en cualquier niño que requiera estos tratamientos**	

*La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin no es una contraindicación para la PCT.
†Comenzar con tan solo 3 meses de edad.
‡Si el niño se encuentra bien, la PCT o el IGRA deben posponerse hasta 10 semanas después de su vuelta.
De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 831.

prueba cutánea suelen representar resultados falsos positivos. La American Academy of Pediatrics (AAP) y los CDC desaconsejan realizar la prueba de forma sistemática en niños y recomiendan la prueba de tuberculina dirigida selectivamente a los niños en peligro, identificados a través de cuestionarios de cribado periódicos (tabla 242.2). La posible exposición a un adulto con (o con riesgo alto de) TB pulmonar contagiosa es el factor de riesgo más importante para los niños. Los límites del tamaño de la reacción para definir como positivo el resultado de la PCT varían con el riesgo de infección de la persona (tabla 242.3). Para los adultos y los niños con el riesgo más alto de que la infección progrese hasta la enfermedad, la sensibilidad de la PCT es muy importante, mientras que la especificidad es más importante en las personas con riesgo bajo de progresión.

Análisis de liberación de interferón γ

Existen dos pruebas en sangre, T-SPOT.*TB* (Oxford Immunotec; Marlborough, MA) y QuantiFERON-TB (QFT, Qiagen; Germantown, MD), que detectan la generación de IFN-γ por las células T del paciente en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). La prueba QFT mide las concentraciones en sangre total del IFN-γ y la prueba T-SPOT.*TB* mide el número de linfocitos productores de IFN-γ. Los antígenos de la prueba no están presentes en *M. bovis*-BCG ni en el complejo *M. avium*, los principales grupos de micobacterias medioambientales, por lo que sería de esperar mayor especificidad respecto a las PCT y menos resultados falsos positivos. Ambas pruebas tienen controles internos positivos y negativos. Los controles internos positivos permiten la detección de una respuesta alérgica, que es útil en niños pequeños e inmunocomprometidos. Las res-

Tabla 242.3 Definiciones de los resultados positivos de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes*

INDURACIÓN ≥5 MM

Niños en contacto estrecho con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada

Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:

- Signos en la radiografía de tórax indicativos de enfermedad tuberculosa activa o previa
- Evidencia clínica de enfermedad tuberculosa†

Niños en tratamiento inmunosupresor‡ o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH

INDURACIÓN ≥10 MM

Niños con mayor riesgo de padecer enfermedad tuberculosa diseminada:

- Niños <4 años
- Niños con otros trastornos médicos, como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes *mellitus,* insuficiencia renal crónica o malnutrición (v. tabla 242.2)

Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:

- Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia
- Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, consumidores de drogas ilícitas, personas que viven en residencias, encarcelados o institucionalizados, o trabajadores inmigrantes en granjas
- Niños que viajan a regiones del mundo con alta prevalencia

INDURACIÓN ≥15 MM

Niños ≥4 años sin ningún factor de riesgo

*Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con BCG; la aparición de eritema en la zona de la PCT no indica un resultado positivo de la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 h de su realización.

†Demostración por los signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio, que deben incluir la tuberculosis en el proceso del diagnóstico diferencial (p. ej., meningitis).

‡Se incluyen las dosis inmunosupresoras de corticoides o de antagonistas del factor de necrosis tumoral α.

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De la American Academy of Pediatrics: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, p 830.

Tabla 242.4 Recomendaciones acerca del empleo de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) y el análisis de liberación de interferón γ (IGRA) en niños

PCT preferida, IGRA aceptable

- Niños <2 años de edad*

IGRA preferida, PCT aceptable

- Niños >2 años de edad que han recibido la vacuna BCG
- Niños >2 años de edad que tienen una alta probabilidad de volver para la lectura de la PCT

Se deben considerar la PCT *y* el IGRA cuando:

Los IGRA inicial y repetido son indeterminados o inválidos

La prueba inicial (PCT o IGRA) es *negativa* y:

- La sospecha clínica de enfermedad tuberculosa es de moderada a alta†
- El niño tiene factores de riesgo de TB y está en alto riesgo de progresión y de un mal desenlace (especialmente en tratamiento con agentes biológicos inmunomoduladores, p. ej., antagonistas del TNF-α)†

La PCT inicial es *positiva* y:

- >2 años de edad e historia de vacunación con BCG
- Se requieren más pruebas para aumentar la adherencia al tratamiento

*Algunos expertos no utilizan IGRA en niños menores de 2 años debido a la relativa falta de datos para este grupo de edad y al alto riesgo de progresión a la enfermedad.

†Un resultado positivo en cualquiera de las pruebas se considera significativo en estos grupos.

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; TB, tuberculosis; TNF, factor de necrosis tumoral.

Adaptada de Starke JR, AAP Committee of Infectious Diseases: Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children, *Pediatrics* 134(6):e1771, 2014.

puestas indeterminadas (QFT)/inválidas (T-SPOT.*TB*) se producen cuando la muestra de ensayo es negativa, pero el control positivo tiene una actividad insuficiente, o cuando el control negativo tiene una actividad de fondo elevada. Los resultados indeterminados o inválidos también son producidos por factores técnicos (p. ej., insuficiente agitación de los tubos QFT, tiempo de procesamiento retrasado). La mayoría de los estudios encuentran tasas indeterminadas o inválidas del 0-10% en niños, que están relacionadas con la edad y el estado inmunológico del niño. En niños de menos de 2 años, las tasas indeterminadas pueden llegar al 8,1%, frente al 2,7% en los niños mayores, aunque los estudios más recientes generalmente muestran tasas mucho más bajas. *Un resultado indeterminado o inválido del IGRA no es ni negativo ni positivo y no puede ser utilizado para guiar las decisiones de tratamiento.*

Al igual que la PCT, los IGRA no pueden diferenciar entre infección tuberculosa y enfermedad. Estas pruebas tienen dos claras ventajas: la necesidad de un único encuentro con el paciente y la ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias, aumentando así la especificidad de la prueba de PCT. Los estudios que comparan el rendimiento de IGRA y PCT en niños han mostrado una sensibilidad comparable (85% en niños confirmados por cultivo) entre las dos pruebas y una especificidad superior de IGRA (95% frente al 49%) en niños inmunizados con BCG y de bajo riesgo.

Ni la PCT ni el IGRA funcionan bien en lactantes y niños pequeños que están desnutridos, gravemente inmunocomprometidos o que presentan una enfermedad tuberculosa diseminada. Los estudios han evaluado el IGRA en niños pequeños y apoyan su uso en niños de 2 a 5 años. Entre los niños inmunocompetentes de 0 a 5 años con TB confirmada por cultivo, el 60% de los niños de menos de 2 años tuvieron un QFT positivo en comparación con el 100% de los niños de 2-5 años, tasas comparables a las de la PCT.

Estudios adicionales en niños sanos expuestos menores de 5 años han mostrado que la correspondencia del IGRA y la PCT alcanza el 89%, y se ha confirmado que el rendimiento del IGRA es adecuado en niños de 2 a 5 años. Por tanto, la mayoría de los expertos apoyan el uso de IGRA para la evaluación de ITB en niños jóvenes con bajo riesgo de infección, especialmente en aquellos que hayan sido vacunados con BCG. También se prefieren los IGRA en los niños que probablemente no vuelvan para la lectura de la PCT. *El uso de PCT e IGRA debe considerarse en los niños en los que la PCT o el IGRA iniciales son negativos y es elevada la sospecha de enfermedad tuberculosa o de riesgo de progresión a enfermedad,* así como en los niños con un resultado inicial indeterminado y en una prueba repetida de IGRA; en los niños de 2 años o más que tienen una PCT positiva y han recibido la vacuna BCG; en los que la familia se muestra reacia a tratar la infección a tenor de un resultado de PCT solo, y en los que se sospeche enfermedad micobacteriana no tuberculosa (tabla 242.4). La mayoría de los estudios no han demostrado una diferencia significativa consistente entre los dos IGRA disponibles comercialmente, y los CDC no recomiendan ninguno preferentemente. Debido a las limitaciones del coste, la OMS no aprueba el uso del IGRA en los países de ingresos bajos y medios, ni siquiera en aquellos con una alta prevalencia de TB.

MUESTREO, SENSIBILIDAD Y CULTIVO MICOBACTERIANOS

La confirmación más específica de TB pulmonar es el aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de una muestra clínica. Las muestras de esputo para cultivo deben recogerse de adolescentes y de niños mayores con capacidad para expectorar. El esputo inducido con un nebulizador a chorro, solución salina inhalada y percusión torácica seguido de aspiración nasofaríngea es eficaz en niños de incluso solo 1 año. La inducción del esputo proporciona muestras tanto para cultivo como para tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes. La muestra para cultivo tradicional en niños de corta edad es el ácido gástrico matinal obtenido antes de que el niño se haya incorporado y el peristaltismo haya vaciado el estómago de las secreciones respiratorias acumuladas que han sido tragadas durante la noche. Sin embargo, incluso en condiciones óptimas, tres aspirados gástricos matinales proporcionan microorganismos en menos del 50% de los casos. Es menor aún el rendimiento del cultivo obtenido por broncoscopia, pero este procedimiento puede revelar una enfermedad endobronquial o una fístula. *Los cultivos negativos nunca excluyen el diagnóstico de TB en un niño.* La presencia de una PCT o un IGRA positivos, una radiografía torácica anormal compatible con TB y el antecedente de exposición reciente a un adulto con TB infecciosa son altamente sugestivos del diagnóstico clínico de enfermedad tuberculosa. En el caso de haber identificado un probable caso origen adulto, se pueden

utilizar los resultados de la prueba de sensibilidad del aislado del adulto para determinar el mejor régimen terapéutico para el niño, excepto en áreas de incidencia muy elevada, donde el caso de la fuente aparente podría no ser el real. Los cultivos deben obtenerse siempre del niño cuando se desconozca el caso origen, haya múltiples casos origen posibles o el caso origen tenga TB resistente posible o confirmada.

El mejor modo de confirmar la TB extrapulmonar es con un cultivo positivo. Sin embargo, en muchas formas de TB, el rendimiento del cultivo es de solo un 25-50%, y un diagnóstico probable es por una combinación de signos y síntomas clínicos, análisis de líquidos orgánicos cuando sea posible, datos radiográficos o histopatológicos de TB y eliminación de otros posibles diagnósticos.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La principal prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) estudiada en niños con TB es la PCR, que utiliza secuencias de ADN específicas como marcadores de microorganismos. En comparación con un diagnóstico clínico de TB pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR es del 25-83% y la especificidad es del 80-100%. Un resultado negativo en la PCR nunca elimina el diagnóstico de TB, y el diagnóstico no se confirma por un resultado positivo en una PCR.

El **GeneXpert MTB/RIF** (Xpert; Cepheid, Sunnyvale, CA) es un ensayo de PCR en tiempo real para *M. tuberculosis* que simultáneamente detecta **resistencia a la rifampicina,** que con frecuencia se utiliza como indicador de TB multirresistente. Este ensayo utiliza un sistema de cartucho incorporado, que proporciona resultados a partir de muestras directas en 2 h y depende menos del operario que los métodos tradicionales de detección por PCR. La sensibilidad y la especificidad de Xpert fueron del 72-77% y el 99% en adultos con extensiones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo y del 98-99% y el 99-100% en adultos con extensiones positivas para BAAR en el esputo, respectivamente. Los estudios pediátricos ponen de manifiesto que, en comparación con los cultivos, la sensibilidad y la especificidad de Xpert es del 62 y el 98% en esputos inducidos o expectorados y del 66 y el 98% en aspiraciones gástricas, respectivamente. Comparado con la microscopia de extensiones, Xpert mejoró la sensibilidad en la detección de casos de TB pediátrica en un 36-44%. La sensibilidad y la especificidad de Xpert para detectar resistencia a rifampicina en muestras de esputo de adultos con TB es del 86% y el 98%, respectivamente. Aunque los cartuchos para el sistema Xpert son caros, ofrecen la ventaja de una rápida detección de TB multirresistente y son especialmente útiles en contextos que no poseen infraestructura de laboratorio. En entornos de bajos recursos, el Xpert puede reemplazar a la microscopia de extensiones. Sin embargo, el sistema no debe sustituir nunca a los cultivos micobacterianos ni a los estudios de sensibilidad a los fármacos.

TRATAMIENTO

Los principios básicos del tratamiento de la TB en niños y adolescentes son los mismos que los del tratamiento en adultos. Se emplean varios fármacos para lograr una curación relativamente rápida y prevenir la aparición de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento (tablas 242.5 y 242.6). La elección del régimen depende de la extensión de la enfermedad, las características del huésped y la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos (v. cap. 241 y tabla 241.1). Como recomiendan la OMS y la AAP, *el tratamiento estándar de la TB intratorácica (enfermedad pulmonar y/o linfoadenopatía hiliar) en niños es un régimen de 6 meses con isoniazida y rifampicina, suplementado durante los 2 primeros meses de tratamiento con pirazinamida y etambutol.* En varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta proporciona una tasa de éxitos próxima al 100%, con una incidencia de reacciones adversas clínicamente significativas inferior al 2%. Un régimen con solo isoniazida y rifampicina durante 9 meses también es eficaz para tratar la TB sensible a los fármacos, pero la necesidad de un tratamiento más largo, los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes y la falta relativa de protección contra la posible resistencia al fármaco inicial han hecho que se favorezca el tratamiento de regímenes con medicaciones adicionales durante un corto periodo de tiempo. La mayoría de los expertos recomiendan la observación directa de la administración de los fármacos, lo que significa que un profesional sanitario observe cuando el paciente toma los medicamentos. Bajo **observación directa del tratamiento (ODT),** la administración intermitente (dos o tres veces a la semana) del fármaco después de un periodo inicial de solo 2 semanas de tratamiento diario es tan eficaz en niños con TB sensible al tratamiento como el tratamiento diario durante el ciclo completo.

La **tuberculosis extrapulmonar** suele estar causada por un pequeño número de micobacterias. En general, el tratamiento para la mayoría de las formas de TB extrapulmonar en niños, entre ellas la linfoadenopatía cervical, es el mismo que se emplea para la TB pulmonar. *Representan excepciones la TB ósea y articular, la diseminada y la del SNC, sobre las que no existen datos adecuados para recomendar 6 meses de tratamiento. Estas afecciones se tratarán entre 9 y 12 meses.* Con frecuencia, el desbridamiento quirúrgico en la enfermedad ósea y articular, así como la derivación ventriculoperitoneal del LCR en la enfermedad del SNC, pueden ser complementos necesarios del tratamiento médico.

No se ha establecido el tratamiento óptimo para la TB en niños con VIH. Los adultos seropositivos con TB pueden tratarse con pautas estándar, que incluyen isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La duración total del tratamiento debe ser de 6-9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos de esputos (lo que sea más largo). Los datos sobre casos pediátricos se limitan a series relativamente pequeñas. *La mayoría de los expertos creen que los niños infectados por VIH con TB sensible a los fármacos deben recibir la pauta estándar con cuatro fármacos durante los 2 primeros meses,*

Tabla 242.5 Fármacos utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis en lactantes, niños y adolescentes

FÁRMACO	FORMAS DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS 2 VECES A LA SEMANA (mg/kg/dosis)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Etambutol	Comprimidos: 100 mg 400 mg	20	50	2,5 g	Neuritis óptica (en general reversible), disminución de la discriminación de los colores rojo-verde, alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad
Isoniazida*	Comprimidos ranurados: 100 mg 300 mg Jarabe: 10 mg/ml	10-15†	20-30	300 mg/día 900 mg, 2 veces a la semana	Elevación leve de las enzimas hepáticas, hepatitis†, neuritis periférica, hipersensibilidad
Pirazinamida*	Comprimidos ranurados: 500 mg	30-40	50	2 g	Efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgias, molestias gastrointestinales
Rifampicina*	Cápsulas: 150 mg 300 mg Jarabe formulado a partir de las cápsulas	15-20	15-20	600 mg	Coloración anaranjada de las secreciones o de la orina, tinción de las lentes de contacto, vómitos, hepatitis, reacción seudogripal, trombocitopenia, prurito Posible ineficacia de los anticonceptivos orales

*El Rifamate es una cápsula que contiene 150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina. Dos cápsulas proporcionan la dosis diaria habitual del adulto (>50 kg) de cada fármaco. El Rifater, en Estados Unidos, es una cápsula que contiene 50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida. También se dispone de isoniazida y rifampicina para administración parenteral. Muchos expertos recomiendan el uso de una dosis diaria de rifampicina de 20-30 mg/kg/día para lactantes y niños pequeños y para formas graves de tuberculosis como la meningitis y la enfermedad diseminada.

†Puede aumentarse la incidencia de efectos hepatotóxicos cuando se utiliza isoniazida en dosis superiores a 10 mg/kg/día en combinación con rifampicina.

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 842.

Tabla 242.6 Fármacos utilizados con menor frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en lactantes, niños y adolescentes*

FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN, PRESENTACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Ácido paraamino-salicílico (PAS)	Sobres: 3 g	200-300 (2-4 veces al día)	10 g	Alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos
Amikacina†	Viales: 500 mg, 1 g	15-30 (administración i.v. o i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Bedaquilina	Comprimidos: 100 mg	Adultos y niños ≥12 años, >33 kg: 400 mg durante 14 días, después 200 mg 3 veces a la semana durante 22 semanas		QTc prolongado, niveles reducidos con la coadministración de efavirenz
Capreomicina†	Viales: 1 g	15-30 (administración i.m.)	1 g	Toxicidad auditiva y vestibular y efectos nefrotóxicos
Cicloserina	Cápsulas: 250 mg	10-20, administrados en dos dosis divididas	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, exantema
Clofazimina	Cápsulas blandas: 50 mg 100 mg	2-3 mg/kg/día	100 mg	QTc prolongado, pigmentación cutánea reversible
Delamanida	Comprimidos: 50 mg 100 mg	Adultos y niños ≥13 años, ≥35 kg: 100 mg 2 veces al día Niños 6-12 años, 20-34 kg: 50 mg 2 veces al día		QTc prolongado, efectos adversos con hipoalbuminemia, evitar si alergia a metronidazol
Estreptomicina†	Viales: 1 g 4 g	20-40 (administración i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos, exantema
Etionamida	Comprimidos: 250 mg	15-20, administrados en 2-3 dosis divididas	1 g	Alteraciones del tubo digestivo, efectos hepatotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hipotiroidismo
Kanamicina	Viales: 75 mg/2 ml 500 mg/2 ml 1 g/3 ml	15-30 (administración i.m. o i.v.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Levofloxacino	Comprimidos: 250 mg 500 mg 750 mg Solución oral: 25/ml Viales: 25 mg/ml	Adultos: 750-1.000 mg (1 vez al día) Niños: 15-20 mg/kg/día	1 g	Efectos teóricos sobre el cartílago en crecimiento, dolor articular, alteraciones del tubo digestivo, exantema, cefalea, inquietud, confusión
Linezolid	Comprimidos: 400 mg 600 mg Jarabe: 20 mg/ml	Niños ≥12 años: 10 mg/kg/día Niños <12 años: 10 mg/kg 2 veces al día	600 mg	Supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, acidosis láctica, toxicidad potencial solapada con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
Moxifloxacino	Comprimidos: 400 mg Solución i.v.: 400 mg/250 ml en solución salina al 0,8%	Adultos y adolescentes: 400 mg Niños: 7,5-10 mg/kg/día	400 mg	Artropatía, artritis
Ofloxacino	Comprimidos: 200 mg 300 mg 400 mg Viales: 20 mg/ml 40 mg/ml	Adultos y adolescentes: 800 mg Niños: 15-20 mg/kg/día	800 mg	Artropatía, artritis

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
*Estos fármacos deben utilizarse mediante consulta con un especialista en tuberculosis.
†Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.
De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30. Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 843–844; y Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al: New/repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations, *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1300-1310, 2017.

y después isoniazida y rifampicina hasta completar un total de al menos 9 meses. Sin embargo, todos los tratamientos deben ser diarios, no intermitentes. Al parecer, los niños con infección por VIH experimentan reacciones adversas a los fármacos antituberculosos con más frecuencia y necesitan vigilancia estrecha durante el tratamiento. La administración conjunta de rifampicina y algunos fármacos antirretrovirales conduce a concentraciones subterapéuticas en sangre de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y a niveles tóxicos de rifampicina. No se recomienda la administración simultánea de esos fármacos. El tratamiento de los niños con VIH suele ser empírico y se basa en la información epidemiológica y radiográfica, puesto que el aspecto en las radiografías de otras complicaciones pulmonares de la infección por VIH en niños, como la neumonitis intersticial linfoide y la neumonía bacteriana, puede ser similar al de la TB. Si no es posible excluir la TB, se debe considerar el tratamiento.

Tuberculosis resistente a fármacos

En muchas áreas del mundo, entre ellas Norteamérica, la incidencia de TB resistente a fármacos es cada vez mayor. Existen dos tipos principales de resistencia a los fármacos. La **resistencia primaria** ocurre cuando una persona se infecta con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco particular. La **resistencia secundaria** se produce cuando el microorganismo resistente emerge como población bacteriana dominante durante el tratamiento. Las principales causas de resistencia farmacológica secundaria son el cumplimiento deficiente del tratamiento por parte del paciente y la prescripción de un régimen inadecuado por parte del médico. Es más probable que el hecho de no tomar según lo prescrito un determinado fármaco conduzca a resistencia secundaria que la falta de cumplimiento en la toma de todos los fármacos. La resistencia secundaria es rara en niños debido al tamaño pequeño de la población de micobacterias. Por tanto, la mayoría de los casos de resistencia en niños son primarios y los patrones de resistencia entre ellos tienden a ser similares a los hallados entre los adultos de la misma población. Los factores predictores principales de TB resistente a fármacos entre adultos son la historia de tratamiento antituberculoso previo, la infección simultánea por VIH y la exposición a otro adulto con TB contagiosa resistente a fármacos.

El tratamiento de la TB resistente a fármacos solo tiene éxito cuando se administran por lo menos dos fármacos bactericidas frente a los que sea sensible la cepa de M. tuberculosis *causal.* Cuando un niño tiene una posible TB resistente a fármacos, por lo general se deben administrar inicialmente al menos cuatro o cinco fármacos hasta que se determine el patrón de sensibilidad y se pueda diseñar un régimen más específico. El plan terapéutico específico se debe individualizar para cada paciente de acuerdo con los resultados de los antibiogramas en los aislados del niño o del caso origen adulto. *Un tratamiento de 9 meses con rifampicina, pirazinamida y etambutol suele ser adecuado para la TB resistente a isoniazida en niños. Cuando existe resistencia a isoniazida y rifampicina, la duración total del tratamiento se debe extender a 12-24 meses, y no se debe emplear la pauta de administración intermitente.* En 2016, la OMS aprobó un régimen de tratamiento más corto, de 9 a 12 meses, para adultos y niños con TB multirresistente que no habían sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea o en los que la resistencia a las fluoroquinolonas de segunda línea o a los agentes inyectables fuese poco probable. Esta recomendación se basó en los resultados de estudios observacionales en adultos y se extrapoló para su uso en niños sobre la base de la plausibilidad biológica.

En el tratamiento de segunda línea para la tuberculosis multirresistente en niños, hay un uso creciente de nuevos medicamentos antituberculosos (bedaquilina y delamanida) y medicamentos con nuevos propósitos (linezolid y clofazimina). La **delamanida** está aprobada para su uso en niños de 6 años y mayores y de 20 kg y más en los que no se puede utilizar un régimen de cuatro medicamentos más pirazinamida debido a la resistencia a los medicamentos, en aquellos que experimentan una intolerancia significativa a los medicamentos o en aquellos con alto riesgo de fracaso del tratamiento. Hay menos pruebas para apoyar el uso de la **bedaquilina** en niños. Se considera aceptable en niños de 12 años de edad y mayores y que pesan más de 33 kg, con las mismas indicaciones especificadas para la delamanida. Se recomienda un electrocardiograma de referencia y la monitorización del QTc en pacientes que reciben bedaquilina o delamanida. Tanto el **linezolid** como la **clofazimina** se consideran ahora agentes centrales de segunda línea en los regímenes de tratamiento para niños con TB multirresistente. Ambos fármacos requieren un control minucioso para detectar efectos adversos y toxicidad. El pronóstico de la TB resistente a uno o a varios fármacos en niños suele ser bueno si la resistencia se identifica pronto en el curso del tratamiento, se administran fármacos adecuados bajo ODT, las reacciones adversas a los mismos son menores y el niño y la familia cuentan con una red de apoyo. El tratamiento de la TB resistente a fármacos en niños siempre debe ser dirigido por un clínico con experiencia específica en la terapéutica de la TB.

Corticoides

Los corticoides son útiles en el tratamiento de algunos niños con enfermedad tuberculosa. Resultan más beneficiosos cuando la reacción inflamatoria del huésped contribuye de modo significativo al daño tisular o al deterioro de la función de los órganos. Existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo en algunos pacientes con **meningitis tuberculosa** al reducir la vasculitis, la inflamación y, en último término, la presión intracraneal. El descenso de la presión intracraneal limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del encéfalo y las meninges. Los ciclos cortos de corticoides pueden ser eficaces en niños con **tuberculosis endobronquial,** que causa dificultad respiratoria, enfisema localizado o lesiones pulmonares segmentarias. En varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que los corticoides pueden aliviar los síntomas y la constricción asociados con el **derrame pericárdico** tuberculoso agudo. Estos fármacos pueden producir una mejoría espectacular de los síntomas en algunos pacientes con derrame pleural tuberculoso y desviación del mediastino. Sin embargo, es probable que no se modifique el curso a largo plazo de la enfermedad. Algunos niños con **tuberculosis miliar** grave mejoran de forma drástica con los corticoides si la reacción inflamatoria es tan grave que causa bloqueo alveolocapilar. No existen pruebas convincentes que apoyen una preparación específica de corticoides. El fármaco utilizado con más frecuencia es la **prednisona,** 1-2 mg/kg/día v.o., en una o dos dosis fraccionadas durante 4-6 semanas y posterior supresión gradual.

Cuidados de soporte

Los niños en tratamiento requieren vigilancia cuidadosa para favorecer el **cumplimiento** del mismo, vigilar la posible aparición de reacciones tóxicas y comprobar que los fármacos administrados son adecuados. Es importante una **nutrición** correcta. Los pacientes deben acudir a consultas mensuales, donde se les proporcionará justo la medicación necesaria hasta la siguiente visita. La **guía anticipada** sobre la administración de los medicamentos a niños es crucial. El médico debe prever las dificultades que pueda experimentar la familia para administrar varios medicamentos nuevos y elegir presentaciones adecuadas para un niño pequeño. El clínico debe comunicar todos los casos de sospecha de TB en un niño al departamento de sanidad local, para asegurar que el paciente y la familia reciban una atención y una evaluación adecuadas.

La **falta de cumplimiento** del tratamiento es el principal problema de la terapéutica de la TB. Se debe informar al paciente y a la familia sobre lo que se espera de ellos mediante instrucciones verbales y escritas suministradas en términos claramente comprensibles. Cerca del 30-50% de los pacientes en tratamiento a largo plazo incumplen de manera significativa la toma de los medicamentos autoadministrados y los clínicos no suelen ser capaces de determinar por adelantado qué pacientes no cumplirán el tratamiento. Es preferible la ODT por el departamento de sanidad local.

Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

En la formulación de las recomendaciones sobre la terapia de la ITB, a menudo denominada *infección tuberculosa latente,* en los niños se deben considerar los siguientes aspectos de la historia natural y del tratamiento: 1) los lactantes y los niños menores de 5 años de edad con ITB se han infectado recientemente; 2) el riesgo de progresión a enfermedad es elevado; 3) los lactantes con ITB sin tratamiento tienen una posibilidad de hasta el 40% de desarrollar la enfermedad tuberculosa; 4) el riesgo de progresión disminuye gradualmente a lo largo de la infancia hasta la adolescencia, cuando el riesgo aumenta; 5) los lactantes y los niños muy pequeños tienen más probabilidades de padecer formas graves de TB, como meningitis y enfermedad diseminada, y 6) los niños con ITB están sometidos al riesgo de desarrollar la enfermedad durante más años que los adultos. Debido a estos factores y al excelente perfil de seguridad de la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina en los niños, existe una tendencia errónea al sobretratamiento en los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes.

Los regímenes de tratamiento principales de la ITB utilizados en niños son: **isoniazida** durante 6-9 meses (diaria, o dos veces a la semana bajo ODT), **rifampicina** e isoniazida diarias durante 3 meses, rifampicina diaria durante 4-6 meses o **rifapentina** e isoniazida una vez a la semana, con un total de 12 dosis. El tratamiento con isoniazida para la ITB parece ser más eficaz en los niños que en los adultos y existen varios ensayos clínicos de gran tamaño que han demostrado una reducción del riesgo del 70-90%. El riesgo de hepatitis relacionada con la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina es mínimo en los lactantes, los niños y los adolescentes, que toleran el fármaco mejor que los adultos.

El análisis de los datos procedentes de varios estudios demuestra que la eficacia disminuye de forma significativa si la isoniazida se toma durante menos de 9 meses. Sin embargo, el estándar internacional es 6 meses de tratamiento con isoniazida debido a consideraciones de los recursos. La isoniazida administrada dos veces por semana se ha utilizado ampliamente para tratar la ITB en los niños, en especial escolares y contactos próximos al paciente caso. Se debe considerar la ODT cuando haya escasa probabilidad de que el niño y la familia cumplan la autoadministración diaria o si el niño corre un riesgo especialmente elevado de desarrollo rápido de la enfermedad (recién nacidos y lactantes, contactos recientes, niños inmunodeprimidos). En los niños sanos que reciben isoniazida, pero que no toman ningún otro fármaco potencialmente hepatotóxico, no son necesarios ni la monitorización bioquímica de rutina ni el aporte com-

plementario de piridoxina. En Europa se ha utilizado un régimen diario de 3 meses con rifampicina e isoniazida y los datos programáticos sugieren que el tratamiento es eficaz, pero este régimen no se recomienda en Estados Unidos. Se utiliza frecuentemente rifampicina sola durante 4-6 meses para el tratamiento de la ITB en lactantes, niños y adolescentes. Este régimen se utiliza con mayor frecuencia cuando se prefiere un régimen de tratamiento más corto y autoadministrado, en los casos de intolerancia a la isoniazida o cuando el niño ha tenido contacto con un caso origen infectado con un microorganismo resistente a la isoniazida, pero sensible a la rifampicina. La rifapentina es una rifamicina con una semivida muy larga, lo que permite la administración semanal junto con isoniazida. Los estudios han demostrado que 12 dosis de isoniazida y rifapentina una vez a la semana son tan eficaces en el tratamiento de la ITB y tan seguras como 9 meses de isoniazida diaria en niños de tan solo 2 años. Este régimen está empezando a ser el preferido para el tratamiento de la ITB en niños con edad apropiada que están expuestos a un contacto con una presunta TB pansensible. Por el riesgo de selección de aislados resistentes al omitir dosis intermitentes de rifamicinas, este régimen de tratamiento se recomienda en la actualidad solamente bajo ODT por los departamentos de salud locales. Los estudios han revelado que los regímenes de tratamiento más cortos para la ITB en niños son tan eficaces como 9 meses de isoniazida y se asocian con tasas superiores de finalización del tratamiento.

En niños con infección tuberculosa multirresistente, el régimen dependerá del perfil de sensibilidad a los fármacos del microorganismo del caso; se debe consultar con un experto en TB.

Se han publicado unos pocos estudios controlados acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento de la ITB en los niños infectados por VIH. Se recomienda una pauta de 9 meses de isoniazida diaria. La mayoría de los expertos recomiendan que cuando los niños infectados por VIH sean tratados con isoniazida se realice monitorización de rutina de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y se les administre piridoxina. No se conoce la duración óptima del tratamiento con rifampicina en los niños infectados por VIH con ITB, pero muchos expertos recomiendan un ciclo de al menos 6 meses.

Se debe administrar isoniazida a los niños menores de 5 años con resultado negativo en la PCT o en el IGRA, pero que han tenido exposición reciente a un adulto con enfermedad tuberculosa potencialmente contagiosa. Esta práctica es frecuentemente conocida como **profilaxis ventana.** Para cuando la sensibilidad retardada se desarrolla (2-3 meses), un niño sin tratamiento ya puede haber desarrollado una TB grave. En estos niños se repiten la PCT o el IGRA 8-10 semanas después de que se haya interrumpido el contacto con el caso origen (entendiendo como *contacto interrumpido* la separación física o la administración de un tratamiento inicial adecuado del caso origen). Si el resultado de la segunda prueba es positivo, el niño debe completar un ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 9 meses de isoniazida o una de las opciones de tratamiento más cortas). Si se inicia un nuevo ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 4 meses de rifampicina o 12 dosis semanales de isoniazida y rifapentina), la fecha de inicio del tratamiento es el primer día del nuevo régimen. Si el resultado de la segunda prueba es negativo, se puede interrumpir el tratamiento de la ITB.

PREVENCIÓN

La primera prioridad de cualquier programa de control de la TB debe ser la identificación y el tratamiento de los casos, lo que interrumpe la transmisión de la infección entre los contactos íntimos. Todos los niños y los adultos con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa y los que estén en contacto íntimo con un adulto con sospecha de una TB pulmonar contagiosa requieren que se estudie una posible ITB (mediante PCT o IGRA) y que sean evaluados lo antes posible. Como media, el 30-50% de los contactos domésticos de casos contagiosos están infectados y el 1% de los contactos tienen ya enfermedad franca. Este esquema se basa en una respuesta eficaz y adecuada de la sanidad pública y en la disponibilidad de recursos. Los niños, en particular los lactantes de menor edad, deben recibir prioridad alta durante las investigaciones de contactos, puesto que su riesgo de infección es elevado y experimentan una probabilidad más alta de desarrollar con rapidez formas graves de TB.

La prueba masiva de grupos grandes de niños para detectar ITB es un proceso ineficiente. Cuando se prueban grupos grandes de niños con riesgo bajo de TB, la gran mayoría de las pruebas cutáneas positivas son en realidad falsos positivos, por la variabilidad biológica o sensibilización cruzada con MBNT. Sin embargo, es aconsejable realizar pruebas en grupos de alto riesgo de adultos o niños, ya que la mayoría de estas personas con positividad para la PCT o el IGRA tienen ITB. La prueba solo está justificada si se cuenta con mecanismos eficaces para asegurar la evaluación adecuada y el tratamiento de las personas con resultado positivo.

Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin

La única vacuna disponible contra la TB es la vacuna BCG. El microorganismo original era una cepa de *M. bovis* atenuada mediante subcultivo cada 3 semanas durante 13 años. Esa cepa se distribuyó a decenas de laboratorios, que continuaron el subcultivo del microorganismo en diferentes medios y bajo distintas condiciones. El resultado ha sido la producción de muchas vacunas BCG, con grandes diferencias en la morfología, las características de crecimiento, la potencia sensibilizadora y la virulencia en animales.

La vía de administración y la pauta de dosificación de las vacunas BCG son variables de eficacia importantes. La vía de administración preferida es la inyección intradérmica con jeringuilla y aguja, puesto que este es el único método que permite medir con exactitud la dosis individual.

Las vacunas BCG son muy seguras en huéspedes inmunocompetentes. En el 0,1-1% de los receptores de la vacuna se producen ulceración local y adenitis supurativa regional. Las lesiones locales no sugieren defectos inmunitarios subyacentes y no afectan al nivel de protección ofrecido por la vacuna. La mayoría de las reacciones son leves y se suelen resolver de modo espontáneo, pero en ocasiones es necesario administrar quimioterapia. Rara vez está indicada la escisión quirúrgica de un ganglio con drenaje supurativo, que se debe evitar en lo posible. La **osteítis** es una complicación infrecuente de la vacunación con BCG que al parecer está relacionada con ciertas cepas de la vacuna que ya no se usan mucho. Los signos sistémicos, como fiebre, convulsiones, pérdida de apetito e irritabilidad, son muy raros después de la vacunación con BCG. Los pacientes profundamente inmunodeprimidos pueden desarrollar infección por BCG diseminada después de la vacunación. Los niños con infección por VIH parecen experimentar tasas de reacciones adversas locales a las vacunas BCG comparables a las tasas observadas en niños inmunocompetentes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la incidencia en esos niños de infección diseminada entre meses y años después de la vacunación.

Las pautas de vacunación recomendadas varían mucho entre los distintos países. La recomendación oficial de la OMS es una sola dosis administrada durante la lactancia, en poblaciones donde el riesgo de TB es elevado. Sin embargo, *los lactantes con infección conocida o sospechada por VIH no deben recibir la vacunación con BCG.* En algunos países, la vacunación repetida es una práctica universal, aunque no hay ensayos clínicos que apoyen esta práctica. En otros, se basa en la PCT o en la ausencia de una cicatriz típica. Se desconocen la edad óptima para la administración y la mejor pauta de dosificación, puesto que todavía no se han realizado ensayos comparativos adecuados.

Aunque se han publicado docenas de ensayos sobre vacunas BCG en varias poblaciones humanas, la mayoría de los datos útiles proceden de varios ensayos controlados que han arrojado resultados dispares. En algunos se demostró que las vacunas BCG ofrecían una protección muy eficaz, mientras que en otros no se halló eficacia alguna. Un metaanálisis de los ensayos publicados sobre la vacuna BCG sugirió que esta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la TB pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la TB diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos. Se ha propuesto una serie de explicaciones para la variedad de respuestas a las vacunas BCG, entre las que se encuentran variaciones metodológicas y estadísticas dentro de los ensayos, interacción con MBNT que aumentan o disminuyen la protección ofrecida por la BCG, diferencias de potencias entre las distintas vacunas BCG y factores genéticos con influencia sobre la respuesta de la BCG dentro de las poblaciones estudiadas. Estas vacunas administradas durante la lactancia tienen poco efecto sobre la incidencia última de TB en adultos, lo que sugiere una disminución de su efecto con el tiempo.

La vacuna BCG ha funcionado bien en algunas situaciones y de forma muy deficiente en otras. Con toda claridad, esta vacunación ha tenido poco efecto en el control último de la TB en todo el mundo, puesto que se han administrado más de 5.000 millones de dosis y la TB sigue siendo epidémica en la mayoría de las regiones. La vacunación con BCG no tiene influencia sustancial sobre la cadena de transmisión, ya que los casos de TB pulmonar contagiosa en adultos que podrían prevenirse con la vacunación representan una pequeña fracción de las fuentes de infección presentes en una población. La mayor utilidad de esta vacuna es prevenir las formas potencialmente mortales de TB en los lactantes y los niños pequeños.

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la TB en Estados Unidos. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la PCT. Sin embargo, puede contribuir al control de la TB en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con PCT negativa y VIH negativo, que presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con TB pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente, y que no pueden ser separados de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado. También se recomienda para los que están conti-

nuamente expuestos a personas con TB producida por bacilos resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la PCT antes de la vacunación con BCG. Después de la vacunación, el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB ha conducido a la preparación y a las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis,* lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la TB.

Prevención de la tuberculosis perinatal

El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosas en el recién nacido o el lactante de menor edad consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe realizar una PCT o un IGRA y, en aquellas con resultado positivo, se debe realizar una radiografía de tórax con la protección abdominal adecuada. Si la radiografía de tórax es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si el niño permanece asintomático, no necesita evaluación ni tratamiento especiales. Los demás componentes de la familia cercana también deben someterse a las pruebas de ITB y a más pruebas de evaluación si está indicado.

Si se sospecha que la madre tiene TB en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si estas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la madre, incluido un examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anómala, pero la historia, la exploración física, el examen del esputo y la evaluación radiográfica no muestran signos de TB activa actual, es razonable asumir que el lactante corre un riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y tanto a ella como al lactante se les debe realizar un seguimiento cuidadoso.

Si la radiografía de tórax o la extensión del esputo de la madre muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniazida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que solo es necesaria si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece TB resistente a fármacos. El tratamiento con isoniazida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre sea negativo durante 3 meses o más. En ese momento se debe hacer una PCT de Mantoux al niño. Si la prueba es positiva, la isoniazida se mantiene hasta un total de 9-12 meses; si es negativa, puede suspenderse la administración del fármaco. Una vez que la madre y el niño están tomando el tratamiento adecuado, por lo general es seguro que la madre amamante al niño, ya que las medicaciones, aunque detectadas en la leche, están presentes en bajas concentraciones. Si se sospecha resistencia a la isoniazida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación continuada del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario hasta que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en TB si el lactante de menor edad está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida.

Aunque se cree que la isoniazida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen ITB asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o en aquellas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la TB pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la TB sensible a los fármacos consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la pirazinamida en el embarazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 243
Enfermedad de Hansen (*Mycobacterium leprae*)

Cristina Garcia-Mauriño y Asuncion Mejias

La **lepra** (enfermedad de Hansen) es una infección heterogénea curable producida por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, la piel y los nervios periféricos. Las manifestaciones de la enfermedad vienen determinadas principalmente por la respuesta inmunológica del huésped a la infección, lo que da lugar a un amplio espectro clínico. La mayor parte de los individuos expuestos nunca desarrollan la enfermedad clínica. La enfermedad de Hansen **(EH)** es en la actualidad la designación aceptada de la lepra y, en contra de la creencia popular, la EH es una enfermedad no muy transmisible y es tratable. Además, la morbilidad y la discapacidad asociadas pueden prevenirse con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado.

MICROBIOLOGÍA

Mycobacterium leprae es un bacilo grampositivo ácido-alcohol resistente intracelular obligado de la familia Mycobacteriaceae que mide 1-8 μm de longitud. Su crecimiento óptimo se logra a 27-33 °C, pero no puede cultivarse *in vitro.* El bacilo se multiplica lentamente, con un tiempo de duplicación de 11-13 días. Es la única bacteria conocida que infecta las **células de Schwann** de los nervios periféricos. La identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en nervios periféricos es patognomónica de lepra.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la lepra es variable, y la mayoría de los casos se identifican en áreas tropicales y subtropicales. El objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminar la lepra como problema de salud pública, definido como una reducción en la prevalencia a menos de 1 caso por 10.000 habitantes, se logró a nivel global en el año 2000. A pesar de un descenso global en la prevalencia la EH continúa afectando a más de dos millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 213.899 nuevos casos se notificaron globalmente en 2014, y más del 94% de los casos se dieron en el sudeste asiático (mayormente en India), África y Sudamérica (mayormente en Brasil). Un total de 8,8% de estos casos se produjeron en niños. En 2016, la OMS publicó *Estrategia mundial para la lepra 2016-2020: avanzando hacia un mundo libre de lepra.*

Desde 1984, la EH es una *enfermedad de declaración obligatoria* en Estados Unidos, con 13.950 nuevos casos registrados de EH a finales de 2015. De los 178 nuevos casos en Estados Unidos informados en 2015, el 72% se produjeron en Texas, Luisiana, Hawái, California, Florida, Nueva York y Arkansas. En Estados Unidos, el 57% de los casos se dieron en inmigrantes, la mayor parte de Asia o de las islas del Pacífico Sur; sin embargo, alrededor de un tercio de los casos de Estados Unidos eran **autóctonos** y no habían tenido contacto con países extranjeros o con personas con lepra. Menos del 3% de los casos en Estados Unidos en 2015 se dieron en niños menores de 16 años. En áreas con alta endemicidad predominan pacientes más jóvenes.

La probabilidad de desarrollar EH viene determinada por diversas variables: edad (con dos picos en la incidencia: 10-14 años y 30 años), sexo (cociente varón:mujer 2:1, sin diferencias observadas en niños), genética, estado inmunitario, tipo de lepra (con un riesgo más elevado en pacientes con enfermedad multibacilar) y, posiblemente, exposición a **armadillos.** La secuenciación completa del genoma ha permitido la identificación de genes y polimorfismos asociados con una mayor susceptibilidad a la lepra (aproximadamente el 5% de las personas son genéticamente susceptibles a la infección por *M. leprae*). Se ha descrito la EH en huéspedes inmunocomprometidos en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea y en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF). No parece que los pacientes con infección por VIH tengan un mayor riesgo de contraer la lepra, de tener una mayor gravedad en la enfermedad o de tener una mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, los clínicos han de tener en cuenta que la infección concomitante del VIH y la lepra puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas de la lepra durante el tratamiento del VIH como consecuencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

No se comprende del todo el mecanismo exacto de la transmisión, pero se piensa que se produce principalmente por la vía respiratoria. La infección natural ocurre en humanos y armadillos, que son el único reservorio no humano reconocido. El riesgo de transmisión de armadillos a humanos parece bajo, y de nuevo el mecanismo no se comprende del todo. El periodo de incubación entre la infección natural y la enfermedad clínica manifiesta en humanos oscila entre 3 meses y 20 años, con una media de 4 años para la lepra **tuberculoide** y 10 años para la lepra **lepromatosa.** Hasta un total de 10^7 bacilos viables por día pueden ser arrojados por las secreciones respiratorias de pacientes con lepra **multibacilar.** El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en los contactos domiciliarios es de 8-10 veces en la enfermedad lepromatosa y de 2-4 veces en la forma tuberculoide. Se ha descrito la transmisión por leche materna y la entrada a través de piel no intacta. También pueden tener un papel en la transmisión de la enfermedad factores ambientales y los humanos infectados de forma subclínica. La infecciosidad de pacientes con EH es desdeñable una vez pasadas las 24 h de la primera administración de tratamiento efectivo.

Fig. 243.1 Lepra tuberculosa en una paciente con una única lesión cutánea con borde elevado y centro aplanado.

PATOGENIA

En la piel, *M. leprae* muestra afinidad por los queratinocitos, los macrófagos y los histiocitos, y en los nervios periféricos el organismo se encuentra en las células de Schwann. Se cree que el mecanismo de la diseminación micobacteriana a partir del tracto respiratorio a la piel y los nervios se produce por vía hematógena, pero no se ha aclarado completamente. *M. leprae* induce desmielinización y se une a la glucoproteína laminina 2 presente en la lámina basal de las células de Schwann de los nervios periféricos, donde se replica lentamente durante varios años. La infección estimula la desdiferenciación de las células de Schwann a células inmaduras a través de la activación de la vía Erk1/2. Esta reprogramación de las células de Schwann parece estar relacionada con la diseminación de la enfermedad. Además de la invasión directa del nervio, la respuesta inmunitaria a la infección también contribuye al daño nervioso. Las células de Schwann expresan moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II y presentan péptidos micobacterianos a las células T CD4 positivas restringidas por el HLA de clase II, que inician una respuesta inflamatoria. Esto explica el daño del nervio observado en la enfermedad paucibacilar y en las reacciones de inversión. La hinchazón en el interior del perineuro da lugar a isquemia, mayor lesión nerviosa y, en último término, fibrosis y muerte axonal.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de la enfermedad es importante para determinar los casos potencialmente infecciosos y el pronóstico. Basándose en la respuesta inmunitaria celular y en la diseminación de la enfermedad, se utilizan con frecuencia dos esquemas de clasificación para la lepra, la escala de Ridley-Jopling y la clasificación de la OMS:

A. La **escala de Ridley-Jopling** se utiliza comúnmente en Estados Unidos y describe los cinco tipos de lepra, de acuerdo con el espectro clínico de la enfermedad, la carga bacilar y los hallazgos en la histopatología.
   1. *Forma tuberculoide:* los pacientes suelen tener una respuesta inmunitaria celular enérgica y específica a los antígenos de *M. leprae* y tienen un pequeño número de lesiones cutáneas, generalmente, de una a tres máculas bien delimitadas o placas con bordes sobreelevados (fig. 243.1) y una sensibilidad disminuida o inexistente. Las lesiones están infiltradas por células T colaboradoras 1 (Th1) que producen abundante interferón (IFN) γ y TNF-α, formando granulomas bien delimitados y con pocos, si es que se encuentran, bacilos dentro de las lesiones.
   2. *Forma limítrofe tuberculoide.*
   3. *Limítrofe.*
   4. *Lepromatosa limítrofe.*
   5. *Forma lepromatosa:* los pacientes no tienen inmunidad celular específica contra *M. leprae* (pero inmunidad intacta contra *Mycobacterium tuberculosis*) y presentan la forma más grave de la enfermedad. Presentan infiltración clínicamente aparente de nervios periféricos y lesiones de la piel (por lo general, muchas lesiones y no todas hipoestésicas o anestesiadas), con una alta carga de bacilos en ausencia de una respuesta inmune efectiva mediada por células. Las biopsias de piel revelan una infiltración extensa de la piel y los nervios, conteniendo ARN mensajero para citocinas Th2 como la interleucina (IL) 4 e IL-10, granulomas mal formados y proliferación incontrolada de bacilos dentro de macrófagos espumosos. Están presentes una gran cantidad de anticuerpos circulantes contra *M. leprae,* pero no confieren inmunidad protectora. Con el tiempo, los pacientes con la forma lepromatosa desarrollan una enfermedad sistémica con afectación simétrica de los nervios periféricos y una dermopatía infiltrativa difusa que incluye el engrosamiento de la piel del rostro y la pérdida de pelo de las pestañas y las cejas (madarosis), lo que lleva a la presentación clásica de la *facies leonina.* También tienen compromiso de la mucosa nasal provocando congestión nasal y epistaxis.

La mayoría de los pacientes se presentan con una forma limítrofe. Desde la tuberculoide limítrofe hasta las formas lepromatosas limítrofes, hay una reducción progresiva de las respuestas inmunitarias celulares, un aumento de la carga bacilar, lesiones cutáneas hipopigmentadas más frecuentes y compromiso de los nervios, y títulos de anticuerpos más altos (fig. 243.2). Se considera que los pacientes con las formas extremas de la enfermedad (tuberculoide y lepromatosa) tienen una inmunidad estable mediada por células, debido a que las manifestaciones de su enfermedad no cambian mucho con el tiempo. En contraste, los pacientes con enfermedad limítrofe tienen una inmunidad inestable mediada por células y presentan cambios en sus manifestaciones clínicas con el tiempo hacia las formas polares (bajo grado) o presentan reacciones de inversión súbita (alto grado). La *lepra indeterminada* es la forma más precoz de la enfermedad y se encuentra con mayor frecuencia en niños pequeños. Los pacientes suelen tener una sola mácula hipopigmentada con bordes mal definidos, sin eritema ni induración. La anestesia es mínima o inexistente, especialmente si la lesión está en la cara. El diagnóstico suele ser de exclusión en el marco de una evaluación de contactos. Las biopsias de tejido muestran evidencia diagnóstica de lepra, pero no cumplen los criterios suficientes para su clasificación. Hasta un 50-75% de estas lesiones se curan espontáneamente, y el resto progresa hacia otra forma de lepra.

B. La **clasificación de la OMS** puede utilizarse cuando la evaluación histológica y el diagnóstico confirmatorio no están disponibles, un escenario común en este campo. Este esquema simplificado está basado en el número de lesiones cutáneas:
   1. Paucibacilar (entre una y cinco manchas).
   2. Multibacilar (más de cinco manchas).

Fig. 243.2 Paciente con lepra limítrofe que se manifiesta por numerosas lesiones hipopigmentadas de bordes mal definidos.

Fig. 243.3 Nervio peroneo superficial engrosado en la lepra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta inmune del huésped determina el espectro clínico de la lepra. Los estudios cutáneos y serológicos sugieren que hasta un 90% de las personas infectadas desarrollan inmunidad después de la exposición, sin manifestar enfermedad clínica. En los individuos genéticamente susceptibles, la respuesta inmunológica celular del huésped a la infección y el tropismo único por los nervios periféricos determina el amplio espectro de las manifestaciones clínicas e histológicas. Independientemente del subtipo de enfermedad, la EH afecta a la piel y a los nervios periféricos. Las lesiones leprosas no suelen picar ni doler.

Afectación cutánea

Las lesiones cutáneas más comunes son **máculas** o **placas** con bordes mal delimitados, con o sin síntomas neurológicos. Son menos frecuentes las lesiones infiltrativas difusas y los nódulos subcutáneos. Las lesiones iniciales son unas máculas hipopigmentadas insidiosas, aunque pueden mostrar un aspecto eritematoso sobre una piel pálida. Las lesiones pueden afectar a cualquier área del cuerpo, son más pronunciadas en áreas más frías (p. ej., los lóbulos de la oreja y la nariz) y se dan con menor frecuencia en el cuero cabelludo, las axilas o el periné. Aproximadamente el 70% de las lesiones cutáneas tienen una menor sensibilidad; el grado de hipoestesia depende de la localización y del tamaño de la lesión y del grado de respuesta inmunitaria Th1. Lo ideal es que el examen de la piel se realice bajo la luz natural del sol y que se evalúen la hipoestesia al tacto ligero, pinchazo, temperatura y la anhidrosis. Estudios en áreas endémicas en niños menores de 15 años han mostrado un predominio de las formas **paucibacilares,** con predominio de lesiones únicas.

Afectación de los nervios

Los nervios periféricos se ven afectados más comúnmente al principio de la enfermedad y deben palparse para comprobar su grosor e hipersensibilidad (fig. 243.3) y evaluarse para comprobar la función motora y sensitiva, sobre todo temperatura y tacto fino. El nervio tibial posterior (maléolo medial) es el nervio afectado con mayor frecuencia, seguido por los nervios cubital (codo), mediano (muñeca), poplíteo lateral (cuello del peroné) y facial. Las lesiones cutáneas que cubren la distribución del tronco de un nervio predicen el compromiso de los nervios en la vecindad. Hay una forma neurítica pura de lepra, que se da más frecuentemente en India y Nepal, en la que los pacientes muestran una neuropatía asimétrica, pero no tienen lesiones cutáneas.

Otros órganos afectados

La afectación ocular que lleva a pérdida de visión es consecuencia tanto de la invasión bacilar directa del ojo como del daño del nervio óptico. Se produce **lagoftalmos** cuando hay destrucción del nervio facial (VII par craneal) y destrucción del nervio trigémino (V par craneal), que causa anestesia de la córnea y de la conjuntiva, lo que lleva a abrasiones. Las lesiones cutáneas faciales se asocian con un riesgo 10 veces mayor de daño del nervio facial. La afectación sistémica de otros órganos se observa principalmente en pacientes con lepra lepromatosa, donde una carga bacilar alta lleva a infiltración de la mucosa nasal, los huesos y los testículos. La afectación renal y la amiloidosis son hallazgos infrecuentes.

Reacciones inmunológicas

Las **reacciones leprosas** hacen referencia a exacerbaciones clínicas agudas que reflejan trastornos del equilibrio inmunológico a la infección por *M. leprae* y se dan en el 30-50% de todos los pacientes con lepra. Estos cambios repentinos se dan en pacientes con lepra limítrofe y lepromatosa, frecuentemente durante los años iniciales después de la infección (en ocasiones como presentación inicial), pero pueden producirse antes, durante y después de haber completado el tratamiento. Hay dos tipos principales de reacciones leprosas, que requieren tratamiento inmediato para prevenir las complicaciones a largo plazo. En niños menores de 15 años, las reacciones leprosas oscilan entre el 1 y el 30% y son principalmente reacciones de tipo 1.

Las **reacciones de tipo 1** (conocidas también como **reacciones inversas**) se dan en una tercera parte de los pacientes con enfermedad limítrofe. Estas reacciones se caracterizan por edema agudo y aumento de eritema, calor e inflamación dolorosa de placas o nódulos cutáneos preexistentes con hinchazón aguda e hipersensibilidad de nervios periféricos que pueden progresar rápidamente hasta causar abscesos y necrosis de los nervios. Puede haber linfocitosis periférica y un aumento de la respuesta citocínica, pero son infrecuentes los síntomas sistémicos y parecen estar asociados con un aumento de la reactividad mediada por Th1 ante los antígenos micobacterianos. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas de CXCL10 en reacciones de tipo 1. Es esencial una rápida y mantenida inversión del proceso inflamatorio con empleo de corticoides para prevenir un daño nervioso continuado.

Las **reacciones de tipo 2,** o **eritema nodoso leproso (ENL),** se dan en las formas limítrofes y lepromatosas, ya que estos pacientes tienen los niveles más altos de antígenos y anticuerpos de *M. leprae,* sobre todo en los primeros 2 años después del comienzo del tratamiento. El ENL se diferencia de las reacciones inversas por el desarrollo de nuevos nódulos subcutáneos dolorosos y eritematosos con una respuesta inflamatoria sistémica acompañante. El ENL se acompaña de elevadas concentraciones circulantes de TNF-α. Los pacientes tienen fiebre alta y signos de toxicidad sistémica y, en los casos graves, el ENL puede poner en peligro la vida del paciente, manifestándose con características similares a las del *shock* séptico. La sedimentación de inmunocomplejos extravasculares da lugar a infiltración de neutrófilos y activación del complemento en la piel y otros órganos. Se producen en grupos pápulas o nódulos dérmicos eritematosos dolorosos (que se asemejan al eritema nodoso), típicamente sobre las superficies de extensión de las extremidades inferiores y en la cara. La sedimentación de inmunocomplejos

contribuye también a poliartralgias migratorias, adenopatías dolorosas y esplenitis, iridociclitis, vasculitis, orquitis y, rara vez, nefritis. Los pacientes manifiestan, o una forma de episodio agudo único, una forma recidivante compuesta de múltiples episodios agudos, o una forma crónica y continua. El manejo de las reacciones de tipo 2 es normalmente más complicado debido a las recurrencias y la afectación sistémica.

El **fenómeno de Lucio (eritema necrosante)** es una reacción infrecuente, pero potencialmente fatal, distinta de las reacciones de tipos 1 o 2 y se da en pacientes con lepra lepromatosa no tratada, en pacientes de ascendencia mexicana. Se trata de una vasculitis necrosante causada por *M. leprae* que invade directamente el endotelio. Clínicamente, los pacientes desarrollan placas violáceas o hemorrágicas, seguidas de úlceras en ausencia de síntomas sistémicos. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH requiere una elevada sospecha clínica y debe considerarse en cualquier paciente con una erupción cutánea hipoestésica o anestésica que no responde al tratamiento estándar, especialmente si ha residido o viajado a una región endémica o si tiene antecedentes de contacto con pacientes leprosos o con armadillos. No hay pruebas fiables para diagnosticar la lepra subclínica. La biopsia de piel de grosor completo y la PCR son las principales pruebas de laboratorio para ayudar en el diagnóstico. Se considera que los pacientes tienen EH si tienen uno o más de tres signos cardinales: pérdida de sensibilidad en una lesión cutánea localizada, engrosamiento de un nervio periférico con pérdida de sensibilidad o debilidad de los músculos inervados por dicho nervio, o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en la biopsia. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de lepra en pacientes que cumplen los tres criterios es del 98%.

Para confirmar el diagnóstico y determinar el grado de afectación nerviosa y el tipo de infiltración, se debe obtener una biopsia de piel de grosor completo de la lesión cutánea más activa. El mejor modo de identificar *M. leprae* es utilizando la *tinción de Fite* en el tejido. Las lesiones de pacientes con la forma lepromatosa revelan numerosos BAAR en conglomerados (globis), mientras que en los pacientes con la forma tuberculoide rara vez se identifican micobacterias, pero el diagnóstico puede realizarse mediante la demostración de granulomas no caseificantes bien formados y afectación nerviosa. La presencia de **inflamación neural** diferencia la lepra de otros trastornos granulomatosos. Se debe llevar a cabo el cultivo micobacteriano de las lesiones para excluir *M. tuberculosis* y las infecciones cutáneas no tuberculosas. Si no hay recursos disponibles, las biopsias de hendidura cutánea *(slit-skin)* representan una alternativa. Las extensiones realizadas de la hendidura cutánea tienen una alta especificidad, pero su sensibilidad es baja, ya que solo el 30% de los adultos y 10-30% de los niños dan positivo en la extensión (por lo general, pacientes con la forma lepromatosa). El índice bacteriano puede variar entre 0 (ausencia de bacilos por 100 campos de inmersión), como se observa generalmente en la enfermedad paucibacilar, y 6 (más de 1.000 bacilos/campo), como puede observarse en la enfermedad multibacilar.

En Estados Unidos se puede obtener una consulta diagnóstica e histopatológica a través del **National Hansen's Disease Program** (**NHDP;**http://www.hrsa.gov/hansens u 800-642-2477). Se pueden remitir muestras (incluidas en formalina o parafina) al NHDP para su análisis anatomopatológico sin cargo. En la práctica clínica no se dispone de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la investigación de *M. leprae,* pero puede llevarse a cabo en el NHDP. En áreas no endémicas, la PCR puede ser de utilidad diagnóstica cuando se distinguen BAAR en el tejido, pero no son típicas las características clínicas y anatomopatológicas. Es detectable el ADN de *M. leprae* por PCR en el 95% de los casos de enfermedad lepromatosa (sensibilidad mayor del 90%) y en el 55% de los casos de lepra tuberculoide (sensibilidad del 34-80%). La PCR ha permitido también la detección del microorganismo en las secreciones nasales de personas asintomáticas. En el NHDP se dispone también de pruebas moleculares para mutaciones causantes de resistencia farmacológica y se utilizan generalmente en el contexto de una recaída.

Los anticuerpos contra *M. leprae* están presentes en el 90% de los pacientes con enfermedad lepromatosa no tratada, en el 40-50% de los pacientes con enfermedad paucibacilar y en el 1-5% de los controles sanos. Sin embargo, las pruebas serológicas son insensibles y no se utilizan para el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es instaurar una terapia antimicrobiana precoz para prevenir una neuropatía permanente. La lepra es curable. El tratamiento eficaz requiere un tratamiento multifarmacológico (TMF) con **dapsona, clofazimina** y **rifampicina.** Se emplea el tratamiento de combinación para prevenir la resistencia antimicrobiana. En Estados Unidos, los clínicos que consideran un diagnóstico y tratamiento de un paciente con EH deben obtener una consulta en el NHDP. Se puede obtener sin cargos la combinación de TMF recomendada en el NHDP (tabla 243.1) y en otros países a través de la OMS (tabla 243.2). En comparación con la OMS, el NHDP aboga por una mayor duración del tratamiento y por la administración diaria en lugar de mensual de rifampicina, ya que los regímenes antimicrobianos más cortos se han asociado con un mayor riesgo de recaída. La duración recomendada por la OMS para la enfermedad tuberculoide es de 6 meses y para la enfermedad lepromatosa de 12 meses.

Antes de comenzar una combinación de TMF, se debe analizar a los pacientes en busca de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se les debe realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática y han de evaluarse para comprobar si presentan tuberculosis activa, en la que debe evitarse la monoterapia con rifampicina. La respuesta al tratamiento se observa clínicamente como un aplanamiento o desaparición de las lesiones cutáneas y una mejora en la función nerviosa, por lo general 1-2 meses después de haber comenzado el TMF. Una mejoría o resolución completa puede llevar 6-12 meses, dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de las lesiones cutáneas se curan sin formación cicatricial.

Son fármacos alternativos para tratar EH la minociclina, la claritromicina y algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino). Dada la escasez de datos, estos antimicrobianos alternativos se utilizan en casos seleccionados de intolerancia a la combinación rutinaria de TMF o por resistencia documentada. Es importante tener en cuenta que algunos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado para la EH pueden mostrar posteriormente pruebas de reacciones crónicas de reincidencia y neuropatías tardías, pero estas son negativas para el bacilo y, por tanto, no se deben considerar recaídas. La neuritis debe ser tratada de forma precoz

Tabla 243.1 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por el NHDP en la enfermedad de Hansen en Estados Unidos

TIPO DE LEPRA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, *y* Rifampicina, 600 mg/día, *y* Clofazimina, 50 mg/día	24 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, *y* Rifampicina, 10-20 mg/kg/día, *y* Clofazimina, 1 mg/kg/día†	
Paucibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, *y* Rifampicina, 600 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, *y* Rifampicina, 10-20 mg/kg/día	

LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa limítrofe; LMT, limítrofe; NHDP, National Hansen's Disease Program; TLMT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide.

*La dosis pediátrica diaria en mg/kg no debe exceder el máximo diario en el adulto.

†La clofazimina solo está disponible a través del programa Investigational New Drug (IND) del NHDP; la formulación mínima es de 50 mg y no se deben cortar las cápsulas. Una dosificación alternativa incluye: clofazimina, 2 mg/kg a días alternos, *o* claritromicina, 7,5 mg/kg/día.

El tratamiento multifarmacológico del NHDP es de administración diaria y de mayor duración que el régimen recomendado por la OMS. Todos los fármacos son para administración oral.

Tabla 243.2 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por la OMS en la enfermedad de Hansen

TIPO DE LEPRA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, *y* Dapsona, 100 mg/día, *y* Clofazimina, 300 mg una vez al mes y 50 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, *y* Dapsona, 50 mg/día, *y* Clofazimina, 150 mg una vez al mes y 50 mg en días alternos	
Paucibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, *y* Dapsona, 100 mg/día	6 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, *y* Dapsona, 50 mg/día	

*En los niños menores de 10 años de edad, las dosis del tratamiento multifarmacológico deben ser en mg/kg y no exceder la dosis máxima diaria en el adulto: rifampicina, 10 mg/kg una vez al mes; dapsona, 2 mg/kg/día, y clofazimina, 1 mg/kg a días alternos.
LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa limítrofe; LMT, limítrofe; OMS, Organización Mundial de la Salud; TLMT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide.

para minimizar la afectación y la discapacidad nerviosa. El tratamiento con corticoides parece mejorar la función nerviosa en dos tercios de los pacientes.

Se ha descrito supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad y se debe monitorizar cada 3 meses durante el tratamiento. Cada año se debe realizar un análisis de orina de cribado. Otras reacciones, como metahemoglobinemia y reacciones de hipersensibilidad a dapsona, son infrecuentes. Debe ser realizada una evaluación oftalmológica de forma rutinaria en todos los pacientes con EH porque pueden producirse complicaciones oculares. Dada la propensión a la invasión testicular en la lepra multibacilar con la consecuente disfunción testicular e infertilidad, los varones deben ser evaluados para detectar de forma precoz el aumento de las concentraciones de hormonas estimulantes del folículo u hormonas luteinizantes y la disminución de los niveles de testosterona.

Después de haber completado el TMF, está justificado realizar un seguimiento anual durante 5 años o más en la paucibacilar y durante 10 años o más en la multibacilar. Es rara la recidiva de la enfermedad después de haber completado el TMF (0,01-4%), y debe distinguirse de las reacciones inmunológicas de la lepra, más comunes. Los pacientes que han tenido un índice bacilar de 4 o más pre-TMF o de 3 o más habiendo completado el tratamiento tienen el mayor riesgo de recidiva (aproximadamente, el 20%). Cuando se produce una recidiva, suele darse 5-10 años después de haber completado el TMF y ser resultado de una reactivación de micobacterias sensibles a los fármacos. Por ello, los pacientes que se espera que tengan una recaída son generalmente tratados con el mismo régimen TMF.

Reacciones de la lepra

Las reacciones inmunológicas de la lepra pueden producirse antes, durante y años después del tratamiento y deben ser tratadas de forma agresiva para prevenir el daño nervioso periférico. Por lo general, los fármacos antimicobacterianos deben continuarse. Puede haber fatiga, malestar o fiebre, y la inflamación asociada con estas reacciones puede causar lesiones nerviosas graves. Un tratamiento temprano con corticoides junto con otros antiinflamatorios o no, una analgesia adecuada y soporte físico en los pacientes con neuritis activa son esenciales para prevenir el daño nervioso. Si los corticoides están indicados durante un tiempo prolongado, la frecuencia de administración de rifampicina debe disminuir de la administración diaria a la administración mensual (para evitar la interacción con otros medicamentos).

En las **reacciones de tipo 1** se recomienda prednisona, 1 mg/kg/día v.o. (40-60 mg), con una lenta disminución gradual (disminución de 5 mg cada 2-4 semanas después de la demostración de mejoría durante 3-6 meses), además del TMF estándar. Si hay datos de deterioro de nervios periféricos, pueden requerirse dosis mayores y disminuciones graduales más largas. La función nerviosa mejora después del tratamiento con corticoides en el 30-80% de los pacientes que no tenían neuritis preexistente. En pacientes que no responden a los corticoides, la ciclosporina puede utilizarse como agente de segunda línea.

En las **reacciones de tipo 2,** se utiliza de forma rutinaria prednisona, 1 mg/kg/día durante 12 semanas. Sin embargo, dada la recurrencia y la cronicidad del ENL se deben considerar los agentes ahorradores de corticoides para evitar complicaciones asociadas a su uso prolongado. La **talidomida** (100-400 mg/día durante 48-72 h, que disminuyen en 2 semanas a 100 mg/día) es efectiva en el tratamiento de este tipo de reacciones. Dada la teratogenicidad de la talidomida (contraindicada en niños menores de 12 años y mujeres en edad fértil), el fármaco está disponible solamente a través de un programa restrictivo de distribución aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Las dosis bajas de **clofazimina** (50-100 mg tres veces a la semana) sola o en combinación con corticoides (300 mg/día con disminución gradual de la dosis a menos de 100 mg/día durante 12 meses) han sido también de utilidad en el tratamiento de pacientes con ENL crónico y se utilizan generalmente hasta que todos los signos de la reacción han disminuido. Se han utilizado otros fármacos inmunosupresores para tratar las reacciones de tipo 2 con resultados inconsistentes, incluyendo ciclosporina, micofenolato y metotrexato. El manejo del fenómeno de Lucio se lleva a cabo con corticoides y con el tratamiento de las infecciones de base.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La lepra es una causa principal de discapacidad física permanente entre las enfermedades comunicables en todo el mundo. Las principales complicaciones crónicas y deformidades de la lepra están causadas por una **lesión nerviosa.** El deterioro nervioso puede ser puramente sensitivo, motor o autonómico, o puede ser una combinación de estas variedades. El pronóstico para detener la progresión del daño tisular y nervioso es bueno si se comienza pronto el tratamiento, pero la recuperación de la función sensitiva y motora es variable y frecuentemente incompleta. Puede producirse deterioro de la función del nervio antes del diagnóstico, durante el TMF o después del TMF y puede desarrollarse durante una reacción o sin signos manifiestos de inflamación cutánea o nerviosa (neuropatía silente). Los pacientes con mayor riesgo de deterioro nervioso son aquellos con lepra multibacilar y daño nervioso preexistente. Estos pacientes deben someterse a una vigilancia mensual regular durante el tratamiento y durante al menos 2 años desde el momento del diagnóstico. En los niños pueden producirse deformidades en el 3-10% de los casos, mayormente en los niños con hipertrofia del nervio. Otros factores que contribuyen al riesgo de deformidades son una mayor edad de los niños, retraso en el acceso a la atención médica, múltiples lesiones cutáneas, enfermedad multibacilar, positividad del frotis, afectación de múltiples nervios y reacción leprosa en el momento de la presentación.

PREVENCIÓN

Además de tratar los casos de lepra activa, las medidas de control de la EH incluyen el seguimiento de los **contactos** del paciente índice. En los países endémicos, está justificada la vigilancia estrecha de los contactos en el hogar de los pacientes con EH, en particular de los pacientes con EH con enfermedad multibacilar, para garantizar un tratamiento precoz si se desarrollan pruebas de EH precoz. Estos contactos en el hogar deben ser examinados al principio y luego anualmente durante 5 años. En las zonas no endémicas, es poco frecuente que se presente la enfermedad en los contactos de los pacientes con EH. Una sola dosis de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tiene una eficacia protectora variable contra la lepra, que oscila entre el 10 y el 80%; una dosis adicional logra una mayor protección. Cualquier caso sospechoso o recién diagnosticado de lepra en Estados Unidos debe ser informado a los departamentos de salud pública locales y estatales, a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y al NHDP. No hay vacunas contra la lepra disponibles o recomendadas para su uso en Estados Unidos. En el ámbito hospitalario, se deben implementar las **precauciones estándar.** Se recomienda la higiene de manos para todas las personas que estén en contacto con un paciente con lepra lepromatosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 244

Micobacterias no tuberculosas

Ericka V. Hayes

Las micobacterias no tuberculosas **(MBNT),** conocidas también como **micobacterias atípicas** o **micobacterias distintas de las tuberculosas** (MBDT), forman parte del género *Mycobacterium* y entre ellas se encuentran especies distintas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de *Mycobacterium leprae*. Las MBNT constituyen un grupo de bacterias muy diverso que difieren de las bacterias del complejo *M. tuberculosis* en su patogenicidad, transmisibilidad interhumana, necesidades nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática y sensibilidad a los fármacos. A diferencia del complejo *M. tuberculosis,* las MBNT se adquieren a partir de fuentes ambientales y no por diseminación entre personas, aunque esto último está en la actualidad en debate, sobre todo en pacientes con fibrosis quística. Su omnipresencia en nuestro medioambiente implica que con frecuencia no esté clara la importancia clínica de su aislamiento a partir de muestras; un cultivo positivo puede reflejar una presencia ocasional o contaminación y no una verdadera enfermedad por MBNT. En pediatría, las MBNT se asocian con linfoadenitis, otomastoiditis, infecciones pulmonares graves y, aunque muy raramente, enfermedad diseminada. El tratamiento es prolongado y engorroso, y con frecuencia requiere intervención quirúrgica adyuvante. La American Thoracic Society (ATS) and la British Thoracic Society (BTS) proporcionan las extensas directrices para el diagnóstico y el tratamiento.

ETIOLOGÍA

Las MBNT abundan en el medioambiente de todo el mundo, existen como saprofitas en el suelo y el agua (en los suministros de agua municipal, el agua del grifo, las bañeras de hidromasaje y las duchas), nichos medioambientales que se supone son fuentes de infecciones humanas. Con la introducción de métodos de identificación molecular como la secuenciación del ADN recombinante 16S, el número de especies de MBNT identificadas ha aumentado a más de 150; la importancia clínica (es decir, el porcentaje de aislados que son agentes causales de verdadera enfermedad por MBNT, y no presencia concomitante) difiere de forma significativa según las especies.

El complejo *Mycobacterium avium* (**MAC,** es decir, *M. avium, Mycobacterium intracellulare* y varias especies relacionadas, pero más raras) y *Mycobacterium kansasii* se aíslan muy a menudo de muestras clínicas, pero la frecuencia de aislamiento de estas especies difiere significativamente según las áreas geográficas. Se han aislado frecuentemente bacterias MAC de medios naturales y sintéticos y se han relacionado satisfactoriamente casos de enfermedad por MAC con exposición en el hogar al agua de la ducha y del grifo. A pesar de que la designación *M. avium* sugiere que la infección humana se adquiere de las aves (*avium* en latín), la tipificación molecular ha establecido que las cepas de *M. avium* que causan linfoadenitis pediátrica y enfermedad pulmonar del adulto representan el subgrupo *M. avium hominis,* que se encuentra fundamentalmente en los humanos y los cerdos, pero no en las aves.

Algunas MBNT tienen nichos ecológicos bien definidos que ayudan a explicar los patrones de infección. El reservorio natural de *Mycobacterium marinum* se encuentra en los peces y otros animales de sangre fría, y el **granuloma de acuario,** lesión cutánea localizada causada por *M. marinum,* sigue a la lesión cutánea en un medioambiente acuático. Las bacterias del complejo *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae* son ubicuas en el agua y han causado brotes de infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas y relacionadas con catéteres venosos. *Mycobacterium ulcerans* se asocia con infecciones cutáneas crónicas graves **(enfermedad de la úlcera de Buruli)** y es endémica principalmente en África occidental y en Australia, aunque existen otros focos. Su incidencia más alta se produce en niños menores de 15 años de edad. *M. ulcerans* se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras medioambientales y solo recientemente se ha recuperado por cultivo a partir de gérridos (un insecto del género *Gerris*) de Benín.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos están expuestos a las MBNT diariamente. En los condados rurales de Estados Unidos, en los que *M. avium* se encuentra con frecuencia en los pantanos, la prevalencia de síntomas de infección por el complejo *M. avium,* determinada por la prueba de sensibilización cutánea, alcanza el 70% en la edad adulta. Sin embargo, siguen siendo en gran medida desconocidas la incidencia y la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad causada por las MBNT, en especial en la enfermedad pediátrica. En los niños australianos, la incidencia global de infección por MBNT es de 0,84 por 100.000, y la linfoadenitis representa dos terceras partes de los casos. En Holanda, la incidencia de enfermedad pediátrica por MBNT es de 0,77 infecciones por 100.000 niños por año, y la linfoadenitis representa el 92% de todas las infecciones.

En comparación, las estimaciones de la prevalencia de MBNT en las muestras respiratorias de los adultos son de 5-15/100.000 personas por año, con importantes diferencias entre países o regiones. Dado que la enfermedad pulmonar por MBNT progresa lentamente, durante años más que meses, y suele tardar varios años en curar, la prevalencia de la enfermedad pulmonar por MBNT es mucho más elevada de lo que las tasas de incidencia pueden sugerir.

El paradigma de que la enfermedad por MBNT es una entidad rara limitada a los países desarrollados está cambiando. En estudios recientes llevados a cabo en países africanos con una elevada prevalencia de infección por VIH se ha encontrado que las MBNT pueden desempeñar un papel mucho mayor de lo que se creía como causa de una enfermedad parecida a la tuberculosis en niños y adultos, por lo que confunden el diagnóstico de tuberculosis.

Aunque se cree generalmente que las infecciones por MBNT se contraen de fuentes medioambientales, un reciente análisis de la secuencia genómica completa de cepas de *Mycobacterium abscessus* de pacientes ingresados en una clínica de fibrosis quística (FQ) en el Reino Unido ha suscitado la posibilidad de transmisión nosocomial entre pacientes con FQ.

PATOGENIA

Los aspectos histológicos de las lesiones causadas por *M. tuberculosis* y MBNT son con frecuencia indistinguibles. La lesión anatomopatológica clásica consiste en granulomas caseificados. En comparación con las infecciones por *M. tuberculosis,* las infecciones por MBNT tienden más a producir *granulomas no caseificados,* pobremente definidos (sin formación de empalizadas) e irregulares o serpiginosos o incluso ausentes, con solo cambios inflamatorios crónicos. La histología refleja probablemente el estado inmunitario del paciente.

En los pacientes con SIDA e infección diseminada por MBNT, la reacción inflamatoria suele ser escasa y los tejidos aparecen llenos con un elevado número de histiocitos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Estas infecciones diseminadas por MBNT se producen típicamente solo cuando el número de linfocitos T CD4 cae por debajo de 50/µl, lo que sugiere que para que haya inmunidad frente a la micobacteria se requieren productos o actividades específicos de las células T.

Los papeles fundamentales del interferón (IFN) γ, la interleucina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α en la patogenia de la enfermedad se demuestran por la elevada incidencia de enfermedad (la mayor parte diseminada) por MBNT en los niños con deficiencias de las vías del IFN-γ y de la IL-12 y en las personas tratadas con agentes que neutralizan el TNF-α.

Las diferencias observadas en la patogenicidad, la relevancia clínica y el espectro de la enfermedad clínica asociada con las diferentes especies de MBNT subrayan la importancia de los factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad por MBNT, aunque siguen sin conocerse en gran medida los factores de virulencia exactos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **linfoadenitis** de los ganglios linfáticos cervicales anterosuperiores o submandibulares es la manifestación más común de la infección por MBNT en niños (tabla 244.1). En ocasiones afecta a los ganglios preauriculares, cervicales posteriores, axilares e inguinales. La linfoadenitis es más habitual en niños de 1-5 años de edad y se ha relacionado con exposición al suelo (p. ej., jugar en areneros) y dentición, aunque no se han encontrado unas condiciones predisponentes exactas. Dada la constante exposición medioambiental a las MBNT, la aparición de estas infecciones podría reflejar también una respuesta inmunitaria atípica de un subgrupo de niños infectados durante o después de su primer contacto con ellas. Sin embargo, en niños sanos con linfoadenitis por MBNT aislada, la inmunodeficiencia es muy rara.

Los niños afectados no suelen presentar síntomas constitucionales y muchas veces se presentan con agrandamiento unilateral, subagudo y de progresión lenta de uno o un grupo de ganglios próximos, de tamaño superior a 1,5 cm, firmes, indoloros, no adheridos y no eritematosos (fig. 244.1).

Tabla 244.1 Principales síndromes clínicos asociados a infección por micobacterias no tuberculosas

SÍNDROME	CAUSAS MÁS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES*
Enfermedad nodular crónica (adultos con bronquiectasias; fibrosis quística)	MAC (*M. intracellulare, M. avium*), *M. kansasii, M. abscessus*	*M. xenopi, M. malmoense, M. szulgai, M. smegmatis, M. celatum, M. simiae, M. goodii, M. asiaticum, M. heckeshornense, M. branderi, M. lentiflavum, M. triplex, M. fortuitum, M. arupense, M. abscessus* subsp. *bolletii, M. phocaicum, M. aubagnense, M. florentinum, M. abscessus* subsp. *massiliense, M. nebraskense, M. saskatchewanense, M. seoulense, M. senuense, M. paraseoulense, M. europaeum, M. sherrisii, M. kyorinense, M. noviomagense, M. mantenii, M. shinjukuense, M. koreense, M. heraklionense, M. parascrofulaceum, M. arosiense*
Linfoadenitis cervical u otras (especialmente en niños)	MAC	*M. scrofulaceum, M. malmoense* (norte de Europa), *M. abscessus, M. fortuitum, M. lentiflavum, M. tusciae, M. palustre, M. interjectum, M. elephantis, M. heidelbergense, M. parmense, M. bohemicum, M. haemophilum, M. europaeum, M. florentinum, M. triplex, M. asiaticum, M. kansasii, M. heckeshornense*
Huésped VIH seropositivo	*M. avium, M. kansasii*	*M. marinum, M. simiae, M. intracellulare, M. scrofulaceum, M. fortuitum, M. conspicuum, M. celatum, M. lentiflavum, M. triplex, M. colombiense, M. sherrisii, M. heckeshornense*
Huésped VIH seronegativo	*M. abscessus, M. chelonae*	*M. marinum, M. kansasii, M. haemophilum, M. chimaera, M. conspicuum, M. shottsii* (pescado), *M. pseudoshottsii* (pescado)
Enfermedad de la piel y de tejidos blandos	Grupo de *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus M. ulcerans*(solo en Australia y países tropicales)	*M. kansasii, M. haemophilum, M. porcinum, M. smegmatis, M. genavense, M. lacus, M. novocastrense, M. houstonense, M. goodii, M. immunogenum, M. mageritense, M. abscessus subsp. massiliense, M. arupense, M. monacense, M. bohemicum, M. branderi, M. shigaense, M. szulgai, M. asiaticum, M. xenopi, M. kumamotense, M. setense, M. montefiorense* (anguilas), *M. pseudoshottsii* (pescado), *M. shottsii* (pescado)
Infección relacionada con el catéter	*M. fortuitum, M. abscessus, M. chelonae*	*M. mucogenicum, M. immunogenum, M. mageritense, M. septicum, M. porcinum, M. bacteremicum, M. brumae*
Infección esquelética (hueso, articulación, tendón)	*M. marinum*, MAC, *M. kansasii*, grupo *M. fortuitum, M. abscessus, M. chelonae*	*M. haemophilum, M. scrofulaceum, M. heckeshornense, M. smegmatis*, complejo *M. terrae/chromogenicum, M. wolinskyi, M. goodii, M. arupense, M. xenopi, M. triplex, M. lacus, M. arosiense*
Infección diseminada		*M. genavense, M. haemophilum, M. xenopi*
Neumonitis por hipersensibilidad	Metalúrgicos; bañera de hidromasaje	*M. immunogenum, M. avium*

*La información disponible es escasa para patógenos seleccionados como *M. xenopi, M. malmoense, M. szulgai, M. celatum* y *M. asiaticum* y las especies recientemente descritas.
MAC, complejo *Mycobacterium avium;* VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 254-1).

Fig. 244.1 Adenopatía cervical con infección por el complejo *Mycobacterium avium*. El ganglio es firme, indoloro, no adherido y no eritematoso.

Fig. 244.2 Ganglio linfático cervical supurativo infectado por el complejo *Mycobacterium avium*.

En ocasiones, los ganglios afectados se resuelven sin tratamiento, pero la mayoría de las veces supuran al cabo de varias semanas (fig. 244.2). El centro del ganglio se convierte en fluctuante y la piel de la superficie se adelgaza y aparece eritematosa, en ocasiones incluso violácea. Finalmente, se rompe y puede formar tractos sinusales cutáneos que pueden drenar de forma persistente, que recuerdan a la escrófula de la tuberculosis (fig. 244.3).

En Estados Unidos y en Europa occidental, el complejo *M. avium* es responsable de alrededor del 80% de las linfoadenitis por MBNT en niños. *M. kansasii* es responsable de la mayoría de los otros casos de linfoadenitis en EE.UU. Se han descrito también *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium haemophilum* como causa de linfoadenitis. *M. malmoense* solo es frecuente en el noroeste de Europa; en el caso de *M. haemophilum*, es probable que su importancia esté infravalorada, ya que la bacteria requiere condiciones de

cultivo específicas (medios enriquecidos con hemina, bajas temperaturas de incubación). En Holanda, según los análisis de la PCR de las muestras de ganglios linfáticos procedentes de casos de linfoadenitis, *M. haemophilum* es la segunda causa más frecuente de esta infección después del complejo *M. avium*. Un estudio sugiere que los niños con linfoadenitis por el complejo *M. avium* son significativamente más jóvenes que los infectados por *M. haemophilum,* lo que posiblemente se relaciona con exposiciones ambientales específicas de la edad. *Mycobacterium lentiflavum* es también una MBNT emergente asociada con la linfoadenitis.

La **enfermedad cutánea** causada por MBNT es rara en niños (v. tabla 244.1). La infección suele seguir a la inoculación percutánea de agua dulce o salada contaminada por *M. marinum*. Al cabo de 2-6 semanas desde la exposición se forma una pápula eritematosa en el sitio de abrasiones menores en los codos, las rodillas o los pies **(granuloma de piscina)** y en las manos y los dedos de los manipuladores de acuarios de peces, producidas principalmente durante la limpieza del tanque **(granuloma de acuario).** Estas lesiones no suelen ser dolorosas y aumentan de tamaño durante 3-5 semanas para formar placas violáceas. Pueden formarse nódulos o pústulas y, en ocasiones, estas lesiones pueden ulcerarse, lo que da lugar a una secreción serosanguinolenta. A veces, las lesiones recuerdan a las de la esporotricosis, con lesiones satélites próximas a la puerta de entrada que se extienden por la piel a lo largo de los linfáticos superficiales. No suele haber adenopatías. Aunque la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas en la piel, las infecciones penetrantes por *M. marinum* pueden dar lugar a tenosinovitis, bursitis, osteomielitis o artritis.

La infección por *M. ulcerans* es la tercera infección micobacteriana más frecuente en pacientes inmunocompetentes, después de la infección por *M. tuberculosis* y *M. leprae,* y produce una enfermedad cutánea en niños que viven en regiones tropicales de África, Sudamérica, Asia y partes de Australia. En algunas comunidades de África occidental, hasta el 16% de la población ha resultado infectada. Los niños menores de 15 años se ven particularmente afectados en las zonas tropicales rurales y representan el 48% de las personas infectadas en África. La infección sigue a la inoculación percutánea a partir de traumatismos menores, como pinchazos y cortes producidos por las plantas o picaduras de insectos. Después de un periodo de incubación de unos 3 meses, las lesiones se presentan como un nódulo eritematoso, normalmente en las piernas o los brazos. La lesión experimenta necrosis central y ulceración. La lesión, conocida frecuentemente como **úlcera de Buruli,** por la región de Uganda donde se describieron un gran número de casos, tiene un borde socavado característico, se expande durante varias semanas y puede dar lugar a destrucción extensa de los tejidos blandos profundos o a afectación ósea. Las lesiones suelen ser indoloras y los síntomas constitucionales son muy infrecuentes. Las lesiones pueden cicatrizar con lentitud durante 6-9 meses o continuar extendiéndose y producir deformidades, contracturas y discapacidad.

Fig. 244.3 Rotura de ganglio linfático cervical infectado por el complejo *Mycobacterium avium,* que se asemeja a la clásica escrófula tuberculosa.

En niños rara vez se producen infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por **micobacterias de crecimiento rápido** como *M. fortuitum, M. chelonae* o *M. abscessus* y suelen seguir a la inoculación percutánea a partir de heridas punzantes o quirúrgicas, a abrasiones menores o a tatuajes. Ha habido un gran brote de furunculosis por *M. fortuitum* relacionado con baños de pies en salones de uñas. La enfermedad clínica suele aparecer tras un periodo de incubación de 4-6 semanas y se manifiesta como celulitis localizada, nódulos dolorosos o un absceso con drenaje. *M. haemophilum* puede producir nódulos subcutáneos dolorosos, que muchas veces se ulceran y supuran en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo después de un trasplante de riñón.

Las MBNT son causa poco frecuente de **infecciones relacionadas con catéteres,** aunque están adquiriendo cada vez más protagonismo en estos cuadros. Las infecciones causadas por *M. fortuitum, M. chelonae* o *M. abscessus* pueden manifestarse como bacteriemia o como infecciones localizadas del túnel del catéter.

La **otomastoiditis,** u otitis media crónica, es una enfermedad extrapulmonar por MBNT infrecuente que afecta de forma específica a niños con sondas de timpanostomía y antecedentes de empleo de antibioterapia tópica o con corticoides. El agente causal más común es *M. abscessus,* seguido por el complejo *M. avium* (v. tabla 244.1). Los pacientes presentan otorrea crónica indolora resistente al tratamiento antibiótico. La TC puede revelar destrucción del hueso mastoideo con inflamación de la mucosa (fig. 244.4).

Un tratamiento retardado o fallido puede llevar a la pérdida permanente de la audición. En circunstancias infrecuentes, las MBNT causan otras infecciones óseas y articulares que son indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis* u otros agentes bacterianos. Tales infecciones suelen producirse por incisiones operatorias o heridas punzantes accidentales. Las infecciones por *M. fortuitum* de heridas punzantes en el pie se asemejan a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Las **infecciones pulmonares** son la forma más frecuente de enfermedad por MBNT en adultos, pero son raras en niños. Las bacterias del com-

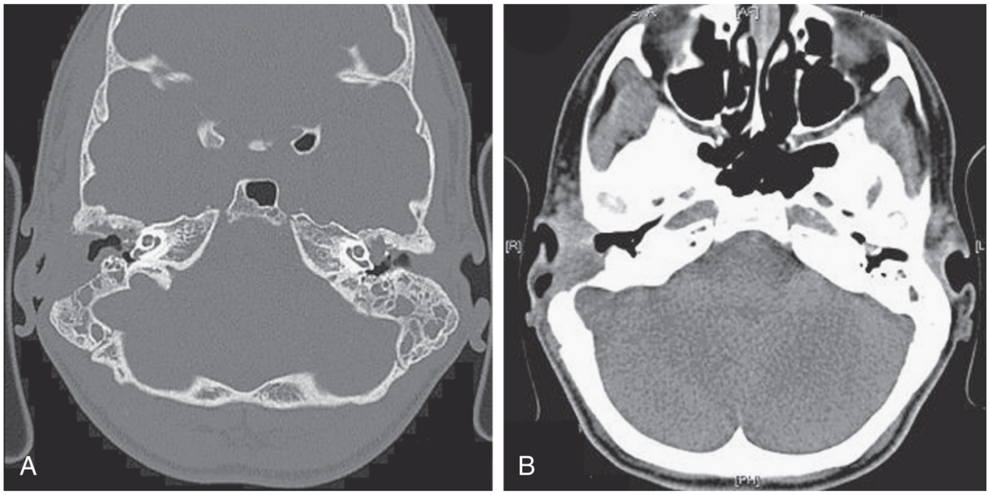

Fig. 244.4 TC del oído medio de un niño de 6 años infectado por *Mycobacterium abscessus* que muestran una extensa destrucción ósea en la mastoides derecha e inflamación asociada de la mucosa del lado derecho. **A,** Ajuste de ventana para tejido óseo. **B,** Ajuste de ventana para tejido blando.

Fig. 244.5 Radiografía de tórax de un niño de 2 años infectado por el complejo *Mycobacterium avium* que muestra un infiltrado del lóbulo superior izquierdo y una linfoadenopatía hiliar izquierda.

plejo *M. avium,* el microorganismo identificado con mayor frecuencia (v. tabla 244.1), son capaces de causar neumonitis aguda, tos crónica o sibilancias, asociadas con linfoadenitis paratraqueal o peribronquial y compresión de las vías respiratorias en niños por lo demás sanos. Síntomas constitucionales asociados como fiebre, anorexia y pérdida de peso se presentan en el 60% de estos niños. Los hallazgos radiográficos torácicos son muy similares a los de la tuberculosis primaria, con infiltrados unilaterales y linfoadenopatía hiliar (fig. 244.5). El derrame pleural es infrecuente. Se han publicado casos raros de progresión hasta la formación de granulomas endobronquiales.

Las infecciones pulmonares suelen producirse en adultos con neumopatía crónica subyacente. El comienzo es insidioso y se caracteriza por tos y cansancio, pérdida de peso progresiva, sudoración nocturna, febrícula y malestar generalizado en los casos graves. Son características las cavidades de paredes finas, con infiltrados mínimos del parénquima adyacente, pero los hallazgos radiográficos pueden recordar a los de la tuberculosis. En las mujeres posmenopáusicas se produce una manifestación particular caracterizada radiológicamente por bronquiectasias y lesiones nodulares, que con frecuencia afectan al lóbulo medio y a la língula.

Las **infecciones pulmonares crónicas** afectan de forma específica a los niños con FQ y están en general causadas por *M. abscessus* y el complejo *M. avium. M. abscessus* afecta principalmente a los niños, mientras que el complejo *M. avium* es más frecuente en los adultos. El porcentaje de pacientes con FQ con al menos un cultivo de esputo positivo para MBNT es globalmente del 6-8,1% y aumenta con la edad; se ha comunicado una prevalencia del 3,9% en los pacientes con FQ menores de 12 años. Resulta destacable la frecuencia de *M. abscessus* en estos pacientes, ya que esta bacteria es un aislado poco habitual en otras categorías de pacientes. Existen indicaciones de que las infecciones por MBNT en pacientes con FQ aceleran además el empeoramiento en la función pulmonar; el tratamiento antimicobacteriano puede producir ganancia de peso y mejoría en la función pulmonar en los pacientes afectados.

La **enfermedad diseminada** suele estar asociada con la infección por el complejo *M. avium* y se produce en niños inmunodeficientes. La primera categoría de pacientes con enfermedad diseminada comprende personas con mutaciones en los genes que codifican el receptor del interferón γ (IFNGR) o el receptor de la IL-12, o en los que codifican la producción de IL-12. Los pacientes con **deficiencia** completa de **IFNGR** sufren enfermedad grave de difícil tratamiento. Aquellos en los que la deficiencia de IFNGR es parcial o presentan mutaciones en la vía de la IL-12 tienen una enfermedad más leve que puede responder a la administración de IFN-γ y al tratamiento antimicobacteriano. La **osteomielitis multifocal** es particularmente frecuente en las personas con la mutación IFNGR1 818del4. Está bien documentada la posibilidad de infecciones múltiples y recurrencia incluso años después de un ciclo de tratamiento. La segunda categoría de pacientes afectados por la enfermedad diseminada es la de los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida **(SIDA).** En estos, la enfermedad diseminada por MBNT suele aparecer cuando los recuentos de células CD4 son menores de 50 células/μl; en los niños más pequeños (especialmente los menores de 2 años) estas infecciones se producen con recuentos más elevados de células CD4. La estimación más reciente de la incidencia de enfermedad diseminada por MBNT es de 0,14-0,2 episodios por 100 persona-años, una disminución de 10 veces en su incidencia en comparación con la existente antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Es probable que la colonización del tracto respiratorio o del tubo digestivo preceda a la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium,* pero los estudios de detección selectiva en las muestras de secreciones respiratorias o de heces no son útiles para predecir la diseminación. La bacteriemia continua de alto grado es común y se infectan múltiples órganos, sobre todo los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el tubo digestivo. También pueden verse afectados el tiroides, el páncreas, la glándula suprarrenal, el riñón, el músculo y el encéfalo. Los signos y síntomas más frecuentes de infección diseminada por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA son fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, anorexia, pérdida marcada de peso, emaciación, debilidad, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es posible que se produzcan ictericia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina o lactato deshidrogenasa, anemia y neutropenia. Mediante estudios de diagnóstico por imagen se suele demostrar un agrandamiento masivo de los ganglios hiliares, mediastínicos, mesentéricos o retroperitoneales. En los niños con SIDA, la supervivencia ha mejorado considerablemente con la disponibilidad del TARGA.

La enfermedad diseminada en niños sin ninguna inmunodeficiencia aparente es extremamente rara.

Tabla 244.2 Criterios diagnósticos para la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MBNT) de la American Thoracic Society

La **evaluación mínima** de un paciente para la enfermedad pulmonar por MBNT debe incluir:
1. Radiografía de tórax o, cuando no hay cavitación presente, TCAR
2. Al menos tres muestras de esputo o respiratorias para cultivo de BAAR
3. Exclusión de otras enfermedades, como la tuberculosis

El **diagnóstico clínico** de MBNT se basa en los síntomas pulmonares, la presencia de nódulos o cavidades, como se observa en una radiografía de tórax o en una TCAR, con bronquiectasia multifocal con múltiples nódulos pequeños, y la exclusión de otros diagnósticos

Diagnóstico microbiológico de la MBNT:
Al menos dos esputos expectorados (o al menos un lavado bronquial) con cultivos positivos para MBNT, o biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar que muestre la presencia de inflamación granulomatosa o BAAR, con uno o más lavados bronquiales o esputos que sean positivos para MBNT

BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.
Datos de Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416, 2007.
De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 254-3).

DIAGNÓSTICO

En las infecciones de los ganglios linfáticos, la piel, el hueso y los tejidos blandos, el aislamiento de la bacteria MBNT causal por cultivo para micobacterias, preferiblemente con confirmación histológica de inflamación granulomatosa, normalmente es suficiente para el diagnóstico (tabla 244.2). El diagnóstico diferencial de la linfoadenitis por MBNT comprende linfoadenitis bacteriana aguda, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* mononucleosis, toxoplasmosis, brucelosis, tularemia y neoplasias malignas, en especial, linfomas. La diferenciación entre MBNT y *M. tuberculosis* puede ser difícil, pero los niños con linfoadenitis por MBNT suelen tener una reacción a la prueba cutánea de Mantoux con menos de 15 mm de induración, afectación unilateral del ganglio cervical anterior, radiografía de tórax normal y ausencia de historia de exposición a tuberculosis del adulto. El diagnóstico definitivo requiere escisión de los

ganglios afectados para cultivo y estudio histológico. La aspiración con aguja fina para la PCR y cultivo puede facilitar un diagnóstico más precoz, antes de la biopsia por escisión.

El diagnóstico de la infección pulmonar por MBNT es difícil en los niños, puesto que muchas especies de MBNT, entre ellas las del complejo *M. avium,* están omnipresentes en nuestro medioambiente y pueden contaminar las muestras clínicas o estar presentes, pero no ser causa de enfermedad. Como consecuencia, el aislamiento de estas bacterias a partir de muestras no estériles (tracto respiratorio y aparato digestivo) no refleja necesariamente una verdadera enfermedad. Para determinar la importancia clínica del aislamiento de las MBNT, constituyen una ayuda importante los criterios diagnósticos de la ATS y la BTS. Estos criterios tienen en cuenta las características clínicas y radiológicas y los hallazgos anatomopatológicos y microbiológicos. Su característica fundamental para hacer un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por MBNT es la necesidad de múltiples cultivos positivos en los que se aísle la misma especie de MBNT. En los niños, el diagnóstico definitivo con frecuencia requiere procedimientos invasivos como la broncoscopia y la biopsia pulmonar o endobronquial; en los pacientes con FQ, es necesario un pretratamiento más agresivo de las muestras para prevenir el sobrecrecimiento por otras especies, en especial, *Pseudomonas* spp. La posibilidad de que el aislamiento de MBNT sea clínicamente importante difiere de forma significativa según la especie; algunas especies tienen más probabilidades de ser agentes causales de enfermedad pulmonar verdadera *(M. avium, M. kansasii, M. abscessus, M. malmoense),* mientras que otras es más probable que sean contaminantes *(Mycobacterium gordonae, M. fortuitum, M. chelonae).*

Los hemocultivos tienen una sensibilidad del 90-95% en los pacientes con SIDA e infección diseminada. Con los sistemas de hemocultivo automatizados, en casi todos los pacientes se puede detectar el complejo *M. avium* dentro de los 7-10 días siguientes a la inoculación. En algunos estudios se ha demostrado que en los adultos los cultivos y las tinciones de las biopsias hepáticas son más sensibles que los hemocultivos o las biopsias de médula ósea. Las sondas de ADN disponibles en el mercado diferencian entre MBNT y *M. tuberculosis*. Si las sondas de ADN no pueden identificar las micobacterias causantes, la secuenciación del ADN de los genes bacterianos constitutivos siempre proporcionará un dato para la identidad de estas MBNT. La identificación de histiocitos que contienen numerosos BAAR en la médula ósea y en las biopsias de otros tejidos proporciona un diagnóstico provisional rápido de infección micobacteriana diseminada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por MBNT es de larga duración y engorroso, por lo que se recomienda la consulta con un experto. El tratamiento conlleva intervención médica, intervención quirúrgica o ambas (v. cap. 241, tabla 241.3). Lo ideal es el aislamiento de la cepa causal, seguido de las pruebas de sensibilidad a los fármacos, ya que esto proporciona los valores iniciales de la sensibilidad a los fármacos. Existen discrepancias importantes entre la sensibilidad a fármacos *in vitro* y la respuesta *in vivo* al tratamiento, explicadas en parte por sinergias, principalmente entre los fármacos antituberculosos de primera línea. *In vitro,* las **micobacterias de crecimiento lento** (*M. kansasii, M. marinum, Mycobacterium xenopi, M. ulcerans* y *M. malmoense*) suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea **rifampicina** y **etambutol;** las bacterias del complejo *M. avium* con frecuencia son resistentes a estos fármacos solos, pero sensibles a la combinación de ambos, y presentan sensibilidad variable a otros antibióticos, principalmente a los macrólidos. Las **micobacterias de crecimiento rápido** *(M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus)* son altamente resistentes a los fármacos antituberculosos y con frecuencia tienen mecanismos de resistencia inducible a los macrólidos. Las sensibilidades a macrólidos, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclinas y glicilciclinas son las más importantes para orientar el tratamiento. En todas las infecciones por MBNT, la politerapia es esencial para evitar el desarrollo de resistencias.

El tratamiento de elección para la linfoadenitis por MBNT es la escisión quirúrgica completa. Se ha demostrado en estudios clínicos que es más eficaz que el tratamiento antibiótico (v. tabla 241.3). Los ganglios deben extirparse mientras son todavía firmes y están encapsulados. La escisión resulta más difícil cuando se ha producido caseificación extensa, con extensión a los tejidos vecinos; en tales casos es más probable que se produzcan complicaciones en forma de daño del nervio facial o infección recurrente. No se aconseja la escisión quirúrgica incompleta, dada la posibilidad de que cause drenaje crónico. Si preocupa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis,* se debe administrar tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida hasta que los cultivos confirmen que la causa es una MBNT (v. cap. 242). Si no es posible usar cirugía para tratar la linfoadenitis por MBNT por algún motivo o si la eliminación del tejido infectado es incompleta, si se produce una recidiva o si el drenaje se convierte en crónico, está justificado un ciclo de quimioterapia durante 3 meses. Los regímenes terapéuticos empleados con más frecuencia combinan **claritromicina** o **azitromicina** con rifabutina o etambutol (v. tabla 241.3). La supuración puede darse aún con antibioterapia. En pacientes seleccionados se puede elegir la estrategia de esperar y ver, ya que la enfermedad se puede resolver espontáneamente, aunque la resolución puede llevar varios meses.

Las lesiones cutáneas postraumáticas por MBNT en pacientes inmunocompetentes suelen cicatrizar de forma espontánea después de la incisión y el drenaje, sin más tratamiento (v. tabla 241.3). *M. marinum* es sensible a rifampicina, amikacina, etambutol, sulfamidas, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. El tratamiento con una combinación de estos fármacos, en particular claritromicina y etambutol, se puede administrar hasta 1 mes después de que haya desaparecido la lesión. No se deben usar corticoides inyectables. Las infecciones superficiales por *M. fortuitum* o *M. chelonae* se suelen resolver después de la incisión quirúrgica y el drenaje abierto, pero las infecciones profundas o relacionadas con catéteres exigen eliminación de las líneas centrales infectadas y tratamiento con amikacina parenteral junto con cefoxitina, ciprofloxacino o claritromicina.

Algunas formas localizadas de enfermedad cutánea por *M. ulcerans* (úlcera de Buruli) pueden cicatrizar de forma espontánea; en la mayoría de las formas se recomienda la escisión quirúrgica con cierre primario o injerto de piel. Las directrices provisionales de la Organización Mundial de la Salud recomiendan el tratamiento con rifampicina y estreptomicina, con o sin cirugía. En la actualidad, se están comprobando en estudios clínicos regímenes exclusivamente orales de rifampicina y fluoroquinolonas o macrólidos. En la experiencia clínica, un tratamiento con fármacos de 8 semanas de duración conduce, en general, a grados de recaída bajos. La **fisioterapia** es esencial después de la cirugía para prevenir contracturas y discapacidades funcionales.

Las infecciones pulmonares se deben tratar inicialmente con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, a la espera de la identificación del cultivo y las pruebas de sensibilidad a los fármacos, especialmente si hay alta sospecha de tuberculosis. En las MBNT de crecimiento lento se recomienda una combinación de rifampicina o rifabutina, etambutol y claritromicina (o azitromicina); las excepciones son *M. kansasii,* para la que se aconseja un régimen de isoniazida, rifampicina y etambutol, y *Mycobacterium simiae,* para la que no se conoce un régimen eficaz y los regímenes se suelen estructurar a tenor de las sensibilidades *in vitro.* El tratamiento debe continuarse al menos 1 año después de la negativización del cultivo. En la enfermedad pulmonar causada por MBNT de crecimiento rápido, el tratamiento óptimo es una combinación de macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefoxitina y carbapenemes; los regímenes de tres o cuatro fármacos se seleccionan en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. En los pacientes con FQ, los antibióticos inhalados pueden ser beneficiosos.

Los pacientes con infección diseminada por el complejo *M. avium* y defectos en la vía de la IL-12 o deficiencia de IFNGR deben tratarse, durante al menos 12 meses, con claritromicina o azitromicina combinada con rifampicina o rifabutina y etambutol. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* para claritromicina son importantes para guiar el tratamiento. Una vez resuelta la enfermedad clínica, se aconseja la profilaxis diaria durante toda la vida con azitromicina o claritromicina para prevenir la enfermedad recurrente. El uso del tratamiento complementario con interferón dependerá del defecto genético específico.

En los niños con SIDA, está indicada la profilaxis con azitromicina o claritromicina para prevenir la infección con el complejo *M. avium*. Aunque existen pocos estudios pediátricos, el U.S. Public Health Service recomienda, o bien **azitromicina** (20 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 1.200 mg/dosis, *o* 5 mg/kg v.o. una vez al día, con un máximo de 250 mg/dosis en pacientes que no toleren dosis mayores), o bien **claritromicina** (7,5 mg/kg/dosis v.o. dos veces al día, máximo 500 mg/dosis) en los niños infectados por VIH con insuficiencia inmunitaria significativa, definida por el recuento de CD4 (niños de 6 años o mayores, recuento de CD4 menor de 50 células/μl; 2-6 años, recuento de CD4 menor de 75 células/μl; 1-2 años, recuento de CD4 menor de 500 células/μl; menores de 1 año, recuento de CD4 inferior a 750 células/μl). La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en los niños mayores de 2 años de edad que reciben TARGA de modo estable durante más de 6 meses y experimentan una recuperación mantenida (superior a 3 meses) de las células CD4 muy por encima del objetivo específico por edad para el comienzo de la profilaxis: más de 100 células/μl en los niños de 6 años o mayores y más de 200 células/μl en los niños de 2-5 años de edad. No existen recomendaciones específicas para interrumpir la profilaxis frente a MAC en los niños menores de 2 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Infecciones por espiroquetas

Capítulo 245

Sífilis (*Treponema pallidum*)

Maria Jevitz Patterson y H. Dele Davies

La sífilis es una infección sistémica crónica de transmisión sexual o vertical (de madre a hijo) que puede ser fácilmente tratada si se detecta precozmente, pero que se manifiesta con síntomas clínicos proteicos y una morbilidad significativa si no se detecta.

ETIOLOGÍA

La sífilis está causada por *Treponema pallidum,* una espiroqueta delicada, móvil, que gira en espiral, con extremos finamente afilados, perteneciente a la familia Spirochaetaceae. Los miembros patógenos de este género comprenden *T. pallidum* (sífilis venérea), *T. pallidum* subespecie *pertenue* (pian o frambesia), *T. pallidum* subespecie *endemicum* (sífilis endémica) y *T. pallidum* subespecie *carateum* (pinta). Puesto que estos microorganismos se tiñen mal y se encuentran por debajo de los límites de detección de la microscopia óptica convencional, su detección en muestras clínicas requiere microscopia en campo oscuro, microscopia de contraste de fases o técnicas de tinción con inmunofluorescencia directa o tinción de plata. *T. pallidum* no se puede cultivar *in vitro.* En los últimos años, laboratorios especializados han utilizado cada vez más la detección avanzada mediante análisis de amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

EPIDEMIOLOGÍA

Además de en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, los pacientes con sífilis son atendidos cada vez con mayor frecuencia por los médicos de atención primaria en clínicas privadas. En los niños y los adolescentes se producen dos formas de sífilis.

La **sífilis adquirida** se transmite casi exclusivamente por contacto sexual, incluida la exposición sexual vaginal, anal y oral. Las vías de transmisión menos frecuentes comprenden transfusión de sangre contaminada o el contacto directo con tejidos infectados. Después de un resurgimiento epidémico de la sífilis primaria y secundaria, que alcanzó un máximo en 1989 en Estados Unidos, la tasa anual disminuyó un 90%, siendo la tasa más baja hasta el año 2000. El número total de casos de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo desde el año 2000, sobre todo en hombres homosexuales y en hombres y mujeres con VIH. A pesar de una disminución en las mujeres durante casi una década, las tasas han aumentado también cada año desde 2004-2008. Los casos de sífilis congénita disminuyeron de forma histórica en 2005, pero aumentaron posteriormente reflejando las tasas entre las mujeres. Desde 2012 las tasas de sífilis congénita han aumentado hasta alcanzar las tasas más elevadas desde 2001 (fig. 245.1). El aumento se produce en todas las regiones y en todas las razas y etnias.

La **sífilis congénita** se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas u ocasionalmente intraparto al ponerse en contacto con lesiones contagiosas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo, dando lugar a abortos tempranos, lactantes pretérmino o de bajo peso, mortinatos, muertes neonatales o lactantes que nacen con enfermedad congénita. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratados o tratadas de modo inapropiado sigue siendo más alta durante los primeros 4 años después de la adquisición de la infección primaria, la infección secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores maternos asociados con más frecuencia a sífilis congénita son el acceso limitado a los recursos asistenciales, una atención prenatal tardía o ausente, la drogadicción, contactos sexuales múltiples, el sexo sin protección, la encarcelación, la prostitución

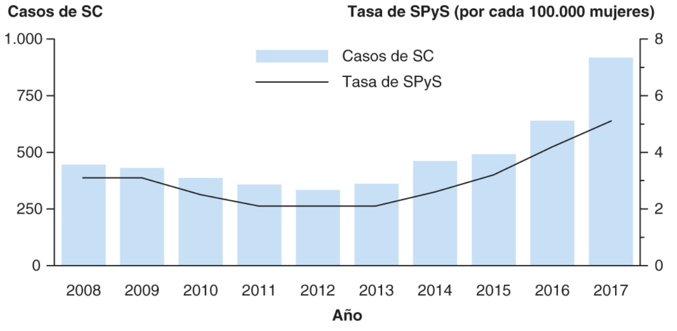

Fig. 245.1 Casos de sífilis por año de nacimiento y tasas y casos informados de sífilis primaria y secundaria en mujeres de 15-44 años, Estados Unidos, 2008-2017. SC, sífilis congénita; SPyS, sífilis primaria y secundaria. *(De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted disease surveillance 2017, Atlanta, 2018. US Department of Health and Human Services. Fig. 49. Disponible en: https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report_CDC-clearance-9.10.18.pdf.)*

y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo. La sífilis congénita puede verse en el contexto de una enfermedad no tratada, tratada inadecuadamente o con tratamiento no documentado previo o durante el embarazo. Además, la madre puede haber sido tratada apropiadamente, pero no haber tenido una respuesta serológica adecuada al tratamiento y que el lactante haya sido evaluado inadecuadamente o tener sífilis congénita documentada. Los casos confirmados de sífilis congénita o adquirida deben ser comunicados a los departamentos de salud locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Muchas personas infectadas con sífilis se encuentran asintomáticas durante años o no reconocen los signos iniciales de la enfermedad ni solicitan tratamiento. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan evaluar a todas las mujeres embarazadas y que los adolescentes se sometan a pruebas en función de la aparición de lesiones o de la presencia de factores de riesgo (aquellos con otras enfermedades de transmisión sexual como el VIH, hombres homosexuales, individuos encarcelados o personas que intercambian sexo por drogas o dinero). Los periodos de enfermedad clínicamente activa se alternan con periodos de latencia. La **sífilis primaria** se caracteriza por chancro y linfoadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después de la inoculación con *T. pallidum* aparece una **pápula indolora** (que puede pasarse por alto) en el sitio de entrada (por lo general, los genitales). La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora, pero muy contagiosa, y con bordes elevados, conocida como **chancro.** Este contiene *T. pallidum* en abundancia. También se pueden encontrar chancros extragenitales en otras localizaciones de entrada primaria que plantean retos diagnósticos. Las lesiones orales pueden ser tomadas erróneamente por úlceras aftosas o herpes. Las lesiones en los pezones pueden confundirse con celulitis o eccema. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados y no son dolorosos a la palpación. El chancro cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratamiento, las manifestaciones de **sífilis secundaria** aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancro, relacionadas con la espiroquetemia, y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso generalizado y afectan de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 245.2). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano, el escroto o la vagina pueden aparecer **condilomas planos,** que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas.** Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oculares, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas. Los pacientes con meningitis pueden no mostrar síntomas neurológicos. Incluso sin tratamiento, la infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias **(periodo latente precoz).** Sigue la **sífilis tardía** y puede ser asintomática **(latente tardía)** o sintomática **(terciaria).** La enfermedad

terciaria se sigue en el 30% de los casos no tratados por **lesiones** neurológicas, cardiovasculares y **gomatosas** (granulomas no supurativos de la piel y del sistema musculoesquelético, producidas por la respuesta de linfocitos T citotóxicos del huésped). En la era preantibiótica, las manifestaciones neurológicas de la sífilis terciaria (***tabes dorsalis*** y **paresia**) eran muy comunes. La evolución clínica y sus manifestaciones tisulares reflejan la inmunopatobiología de las respuestas humorales y de hipersensibilidad tardía del huésped. En los pacientes inmunocomprometidos con el VIH se produce una sólida progresión a través de las etapas solapadas.

Infección congénita

La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión vertical próxima al 100%, con profundos efectos sobre el desenlace del embarazo, presentando endoarteritis obliterante. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. También puede producirse un parto prematuro. Los neonatos pueden infectarse también en el parto por contacto con una lesión genital activa. La mayoría de los lactantes infectados están asintomáticos al nacimiento, incluyendo más de un 40% con siembras en LCR, y se identifican solo por un cribado prenatal de rutina. En ausencia de tratamiento se desarrollan síntomas en semanas o meses. Entre los lactantes sintomáticos al nacimiento o en los primeros meses de vida, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Todas las etapas de la sífilis congénita se caracterizan por una vasculitis, con progresión a necrosis y fibrosis. Los **signos precoces** aparecen gradualmente durante los 2 primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las 2 primeras décadas. Las manifestaciones precoces varían y afectan a múltiples órganos y sistemas, como consecuencia de la espiroquetemia transplacentaria, y son análogas a las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida. Son frecuentes la hepatoesplenomegalia, la ictericia y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematopoyesis extramedular. La linfoadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados.

La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son **osteocondritis y periostitis** características (fig. 245.3), y un exantema mucocutáneo (fig. 245.4*A* y *B*) con lesiones eritematosas maculopapulares o vesiculobullosas seguidas por descamación, que afecta a las manos y los pies (fig. 245.4*C*). Las manchas mucosas, la rinitis persistente **(romadizo)** y los condilomas (fig. 245.5) son manifestaciones muy típicas de la afectación de las mucosas en la sífilis congénita y contienen abundantes espiroquetas. La sangre y las lesiones húmedas abiertas de los lactantes con sífilis adquirida primaria o secundaria son contagiosas en las primeras 24 h después de un tratamiento apropiado.

Es frecuente la afectación ósea. Las anomalías radiológicas son las **líneas de Wimberger** (desmineralización de la cara interna de la metáfisis tibial proximal), múltiples lesiones de osteocondritis en las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas, periostitis de los huesos largos y, rara vez, del cráneo. La osteocondritis es dolorosa y muchas veces provoca irritabilidad y negación a mover la extremidad afectada **(seudoparálisis de Parrot).**

Fig. 245.2 Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, St. Louis, 2002, Mosby.)*

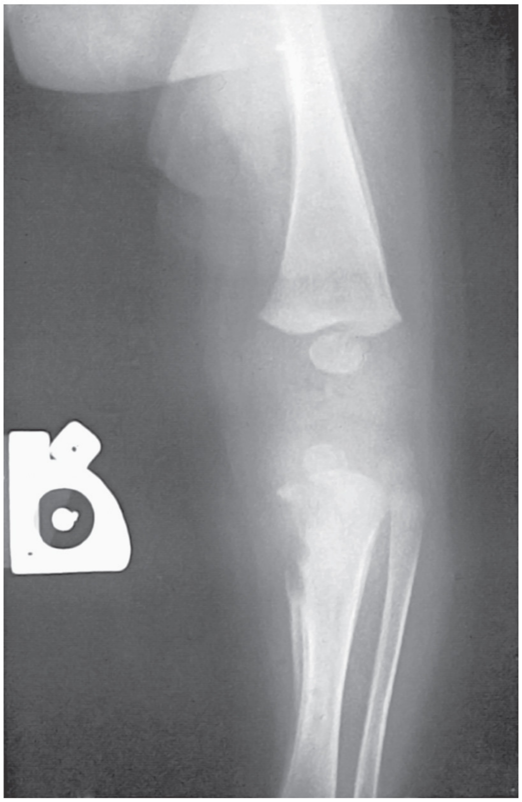

Fig. 245.3 Osteocondritis y periostitis en un neonato con sífilis congénita.

Fig. 245.4 **A** y **B,** Placas papuloescamosas en dos lactantes con sífilis. **C,** Descamación en la palma de la mano de un recién nacido. *(**A** y **B** de Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 196;* **C,** *por cortesía de la Dra. Patricia Treadwell.)*

La neurosífilis congénita suele ser asintomática en el periodo neonatal, aunque pueden aparecer anomalías del LCR, incluso en lactantes asintomáticos. También pueden observarse fallo de medro, coriorretinitis, nefritis y síndrome nefrótico. Entre las manifestaciones clínicas de la afectación renal se encuentran hipertensión, hematuria, proteinuria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia, probablemente en relación con el depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la sífilis congénita precoz comprenden gastroenteritis, peritonitis, pancreatitis, neumonía, afectación ocular (glaucoma y coriorretinitis), hidropesía no inmunológica y masas testiculares.

Las manifestaciones tardías (niños mayores de 2 años de edad) rara vez se ven en los países desarrollados. Son consecuencia principalmente de inflamación granulomatosa crónica de los huesos, los dientes y el sistema nervioso central (SNC), y se resumen en la tabla 245.1. Los cambios esqueléticos se deben a periostitis persistente o recurrente, y el consiguiente engrosamiento del hueso afectado. Las anomalías dentales son frecuentes, entre ellas, los **dientes de Hutchinson** (fig. 245.6). Los defectos en la formación del esmalte conducen a caries repetidas y, en último término, a la destrucción del diente. La **nariz en silla de montar** (fig. 245.7) es una depresión de la raíz nasal y puede asociarse con un tabique nasal perforado.

Otras manifestaciones tardías de sífilis congénita pueden manifestarse en forma de fenómenos de hipersensibilidad. Entre ellas se encuentran queratitis intersticial unilateral o bilateral y la **articulación de Clutton** (v. tabla 245.1). Otras manifestaciones oculares frecuentes comprenden coroiditis, retinitis, oclusión vascular y atrofia óptica. Las gomas de partes blandas (idénticas a las de la enfermedad adquirida) y la hemoglobinuria paroxística por frío son fenómenos de hipersensibilidad raros.

DIAGNÓSTICO

Las limitaciones más importantes de las pruebas disponibles actualmente para la sífilis son molestas, pero los resultados deben interpretarse siempre en el contexto de la anamnesis y la exploración física del paciente. Los médicos deberían ser conscientes de las tasas de prevalencia local y tratar la sífilis siempre que la sospechen en función de los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico de sífilis primaria se confirma cuando se demuestra

Fig. 245.5 Condilomas planos perianales. *(De Karthikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium,* Pediatr Dermatol *19:275–276, 2002.)*

Fig. 245.6 Dientes de Hutchinson como manifestación tardía de la sífilis congénita.

Tabla 245.1 Manifestaciones tardías de la sífilis congénita

SÍNTOMA/SIGNO	DESCRIPCIÓN/COMENTARIOS
Frente olímpica	Prominencia ósea en la frente debido a periostitis persistente o recurrente
Signo clavicular o de Higouménaki	Engrosamiento unilateral o bilateral del tercio esternoclavicular de la clavícula
Tibias en sable	Curvatura anterior de la porción media de la tibia
Escápula escafoidea	Convexidad a lo largo del borde interno de la escápula
Dientes de Hutchinson	Incisivos centrales superiores en forma de clavijas; la dentición se produce durante el sexto año de vida con un esmalte anormal, que da lugar a una escotadura a lo largo de la superficie de mordida
Molares en mora	Primeros molares inferiores anormales (6 años) caracterizados por una pequeña superficie de mordida y un número excesivo de cúspides
Nariz en silla de montar*	Depresión de la raíz nasal, consecuencia de rinitis sifilítica que destruye el hueso y el cartílago adyacentes
Ragadías	Cicatrices lineales que se extienden en un patrón a modo de radios de una rueda a partir de las fisuras mucocutáneas previas de la boca, el ano y los genitales
Paresia juvenil	Infección meningovascular latente; es infrecuente y típicamente se da durante la adolescencia con cambios conductuales, convulsiones focales o pérdida de la función intelectual
Tabes juvenil	Afectación infrecuente de la médula espinal y afectación cardiovascular con aortitis
Tríada de Hutchinson	Dientes de Hutchinson, queratitis intersticial y sordera del VIII par craneal
Articulación de Clutton	Hinchazón articular indolora unilateral o bilateral (por lo general con afectación de las rodillas) debida a sinovitis con líquido articular estéril; suele producirse la remisión espontánea al cabo de varias semanas
Queratitis intersticial	Se manifiesta con intensa fotofobia y lagrimeo, seguido a las pocas semanas o meses de opacificación corneal y de ceguera completa
Sordera del VIII par craneal	Puede ser unilateral o bilateral, se manifiesta a cualquier edad inicialmente en forma de vértigo y de hipoacusia de tonos altos, y progresa a sordera permanente

*Un tabique nasal perforado puede ser una anomalía asociada.

la presencia de *T. pallidum* mediante microscopia en campo oscuro o por detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa en muestras de lesiones cutáneas, placenta o cordón umbilical. Las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR, se utilizan también en algunos laboratorios especializados, pero no están todavía disponibles comercialmente. A pesar de la ausencia de un análisis serológico de referencia verdadero, las pruebas serológicas siguen siendo el principal medio para el diagnóstico de la sífilis y típicamente implican el cribado con una prueba no treponémica seguida de una segunda prueba treponémica de confirmación (fig. 245.8*A*).

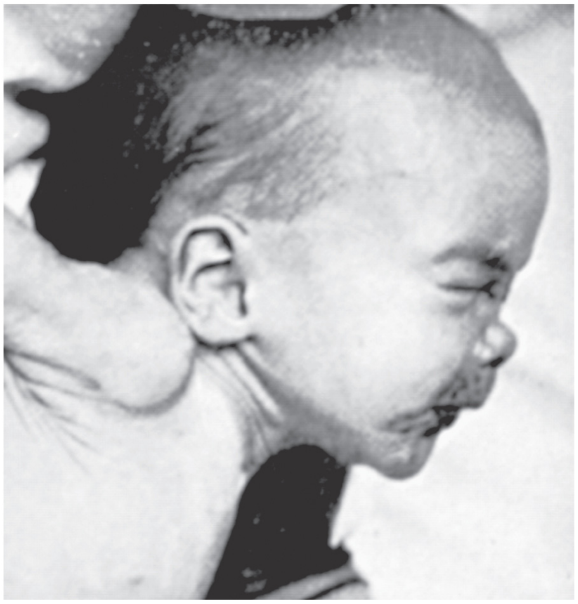

Fig. 245.7 Nariz en silla de montar en un neonato con sífilis congénita.

Las pruebas **Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)** y **reagina plasmática rápida (RPR)** son *pruebas no treponémicas* sensibles que detectan anticuerpos frente a antígenos fosfolípidos de la superficie del treponema que reaccionan de modo cruzado con antígenos cardiolipina-lecitina-colesterol de las células del huésped dañadas. Los resultados cuantitativos de estas pruebas son útiles en el cribado y en la monitorización del tratamiento. Los títulos aumentan durante la enfermedad activa, incluidos el fracaso terapéutico o la reinfección, y disminuyen con tratamiento adecuado (fig. 245.9). Las pruebas no treponémicas suelen volverse arreactivas dentro del primer año de aplicación de un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dentro de los 2 primeros años con tratamiento adecuado para la enfermedad secundaria. El 15-20% de los pacientes se convierten en **serofast** (los títulos no treponémicos persisten a bajos niveles durante largos periodos de tiempo). En la infección congénita, estas pruebas se vuelven negativas a los pocos meses de tratamiento correcto. Ciertas enfermedades, como la mononucleosis infecciosa y otras infecciones, enfermedades autoinmunitarias y el embarazo pueden producir falsos positivos en la prueba VDRL. Los resultados falsos positivos son menos comunes si se emplea el antígeno cardiolipina-lecitina-colesterol purificado. Todas las mujeres deben someterse a un cribado precoz al comienzo del embarazo y en el parto. Todas las pruebas serológicas maternas positivas en relación con la sífilis, con independencia del título, necesitan una investigación concienzuda. Un exceso de anticuerpos puede dar lugar a una lectura falsa negativa a menos que se diluya el suero **(efecto prozona).** También puede haber resultados falsos negativos en el inicio de la sífilis primaria, en la latente de larga duración y en la congénita tardía.

Las **pruebas treponémicas** se utilizan tradicionalmente para confirmar el diagnóstico y miden los niveles de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* (inmunoglobulina [Ig] G, IgM e IgA), que aparecen antes que los anticuerpos no treponémicos. Comprenden la prueba de la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA), la de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la hemaglutinación de partículas contra *T. pallidum*

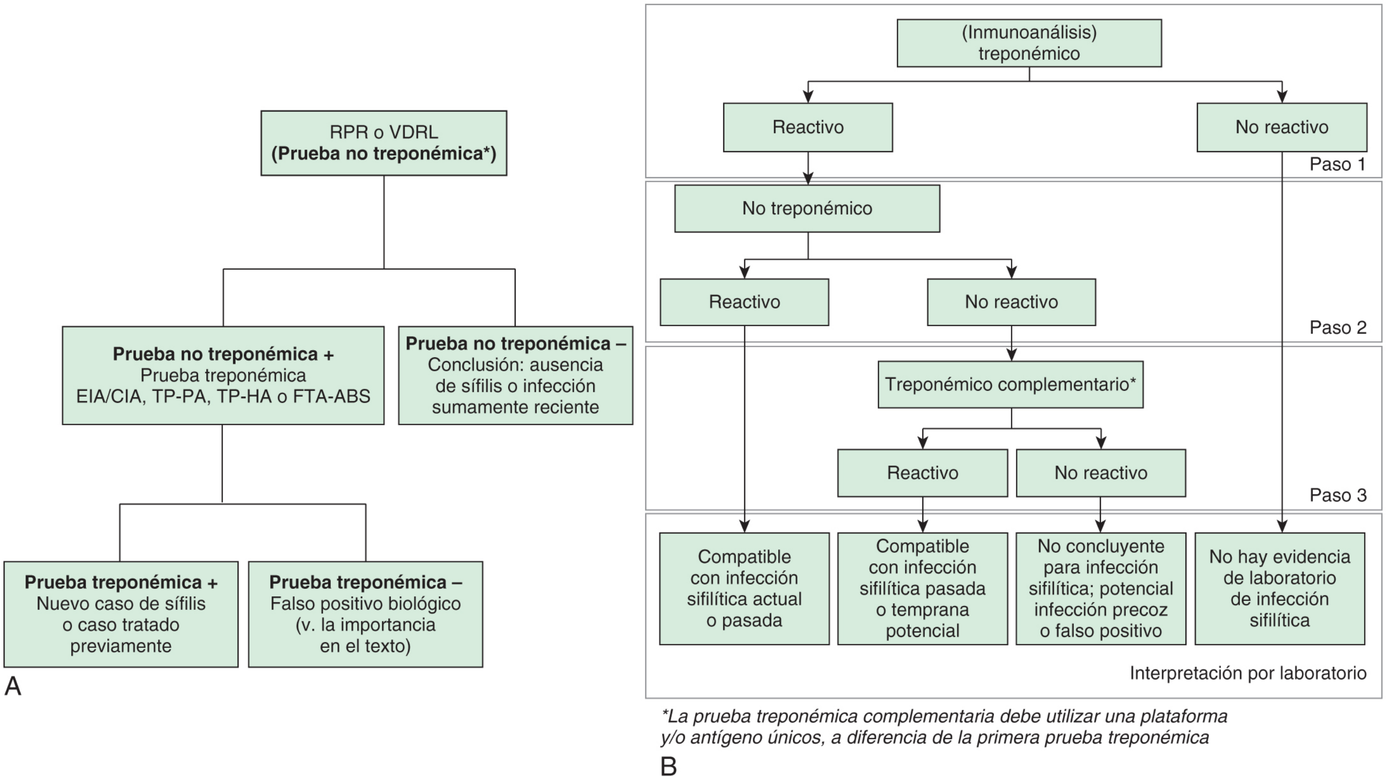

Fig. 245.8 **A,** Algoritmo de pruebas de laboratorio tradicionales para la sífilis. **B,** Algoritmo recomendado de pruebas alternantes. EIA/CIA, inmunoanálisis enzimático/inmunoanálisis de quimioluminiscencia; FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TP-HA, hemaglutinación de Treponema pallidum; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. *Si la prueba no treponémica es positiva cualitativamente, se cuantifica el título. (**A,** *basado en los datos de Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010.* MMWR Recomm Rep *59[RR-12]:1–110, 26–29, 2010.)*

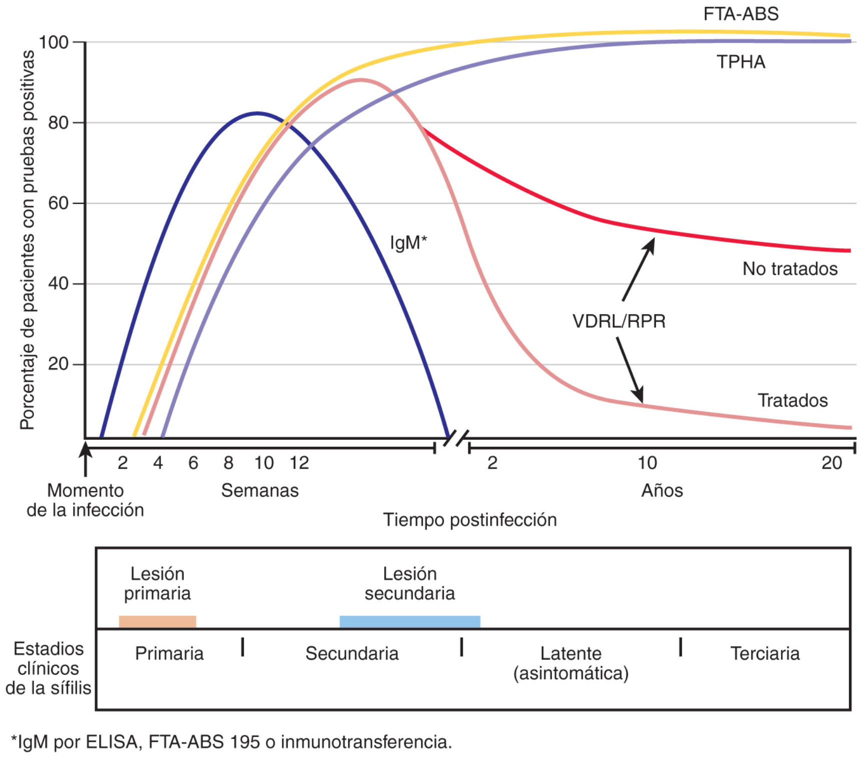

Fig. 245.9 Patrones típicos de la respuesta serológica en pacientes con sífilis. FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TPHA, hemaglutinación de *Treponema pallidum;* VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. IgM por inmunoanálisis. *(De Peeling R, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview.* Bull World Health Organ *82(6):439–446, 2004.)*

(TPPA). Los títulos de anticuerpos contra los treponemas se hacen positivos poco después de la infección inicial y se suelen mantener así durante toda la vida, incluso con tratamiento adecuado (v. fig. 245.9). Estos títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Son útiles tradicionalmente para el diagnóstico inicial de sífilis y para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas no treponémicas, pero no identifican de modo exacto la duración del tiempo de la infección, la respuesta al tratamiento o la reinfección.

Existe una pequeña reactividad cruzada de las pruebas de anticuerpos antitreponémicos con otras espiroquetas, como los organismos causantes de la enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi),* frambesia o pian, sífilis endémica y pinta. En Estados Unidos solo se encuentran sífilis venérea y la enfermedad de Lyme. En esta última, las *pruebas no treponémicas (VDRL, RPR)* son uniformemente negativas.

Se han desarrollado varios inmunoanálisis enzimáticos, de quimioluminiscencia y de flujo múltiple para detectar IgG e IgM frente al treponema. Las pruebas rápidas en el lugar de asistencia están disponibles para permitir que en los entornos con recursos limitados se lleven a cabo programas de cribado de calidad donde de otra forma la OMS se basaría en el tratamiento sindrómico de las infecciones de transmisión sexual y donde los pacientes son tratados por todas las probables causas de su constelación de signos y síntomas. En Estados Unidos, el empleo de inmunoanálisis ha complicado el cribado, porque cambia el algoritmo tradicional: se efectúa la prueba treponémica específica antes de la no treponémica. Dado que la primera sigue siendo positiva de por vida, se requieren datos clínicos y epidemiológicos para proporcionar unas directrices claras con el fin de distinguir la enfermedad curada, la enfermedad latente, pero potencialmente activa, y las pruebas falsas positivas verdaderas. Entre los beneficios del cribado inverso está el aumento de la detección de sífilis precoz transmisible o de la sífilis latente tardía para poder monitorizar la sífilis terciaria. Aunque los CDC siguen recomendando el cribado tradicional (v. fig. 245.8*A*), han elaborado unas directrices para interpretar el algoritmo del cribado inverso (v. fig. 245.8*B*). La interpretación de las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas en el recién nacido puede verse confundida por los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto. La adquisición pasiva de anticuerpos se puede sospechar cuando los títulos en el neonato son al menos cuatro veces menores (es decir, dos tubos de dilución) que el título materno. Puede comprobarse esta conclusión por el descenso gradual de los títulos en el lactante, hasta que dejan de detectarse a los 3-6 meses de edad.

La afectación neurológica puede producirse en cualquier etapa de la sífilis. El diagnóstico de neurosífilis sigue siendo difícil, pero se establece con frecuencia por la demostración de pleocitosis y de un aumento de proteínas en LCR, y por la positividad del VDRL en LCR junto con síntomas neurológicos. La prueba VDRL en LCR es muy específica de neurosífilis, pero relativamente insensible (22-69%). Se hallan en investigación pruebas de PCR y de inmunotransferencia de IgM en el LCR para ayudar en el diagnóstico de la neurosífilis.

La microscopia por fluorescencia directa con anticuerpos o en campo oscuro de raspados de lesiones primarias o de lesiones congénitas o secundarias puede revelar la presencia de *T. pallidum,* con frecuencia cuando la serología todavía no es positiva; sin embargo, esta técnica no suele estar disponible en la práctica clínica. Desde 2015, muchos laboratorios han utilizado diferentes métodos de PCR, como PCR de rutina, PCR anidada, PCR con transcriptasa inversa y PCR cuantitativa dirigida a diferentes secuencias de genes de ADN, como métodos para detectar *T. pallidum* en la enfermedad primaria. No obstante, en la actualidad no existen kits de pruebas disponibles en el mercado, y cada prueba debe ser validada para su uso en cada laboratorio. Además, estas pruebas no son útiles para pacientes asintomáticos y su interpretación puede ser complicada por el hecho de que amplifican tanto a los organismos vivos como a los muertos. El examen de la placenta mediante técnicas macroscópicas y microscópicas puede ser útil para el diagnóstico de la sífilis congénita. Las placentas desproporcionadamente grandes se caracterizan desde el punto de vista histológico por villitis proliferativa focal, arteritis endovascular y perivascular e inmadurez focal o difusa de las vellosidades placentarias.

Sífilis congénita

El diagnóstico de la sífilis congénita requiere una revisión detallada de los antecedentes de tratamiento de sífilis de la madre antes de la concepción y de las pruebas maternas, del tratamiento y la dinámica de la respuesta durante la gestación actual. Independientemente del tratamiento de la madre y de la presencia o ausencia de síntomas en el lactante, es fundamental realizar una evaluación proactiva y tratar a los neonatos expuestos (fig. 245.10 y tabla 245.2). Los lactantes sintomáticos deben ser evaluados y tratados. En la figura 245.10 se muestran las directrices para evaluar y tratar a los lactantes asintomáticos con riesgo de sífilis congénita, debido a que sus madres presentan positividad a las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas. También debe realizarse un cribado en los niños adoptados procedentes de otros países, refugiados e inmigrantes independientemente del historial o informe de tratamiento.

El diagnóstico de neurosífilis en recién nacidos con infección sifilítica se ve confundido por la escasa sensibilidad del VDRL en LCR en este grupo de edad y por la ausencia de anomalías en el LCR. Un resultado positivo del VDRL en el LCR de recién nacidos justifica el tratamiento

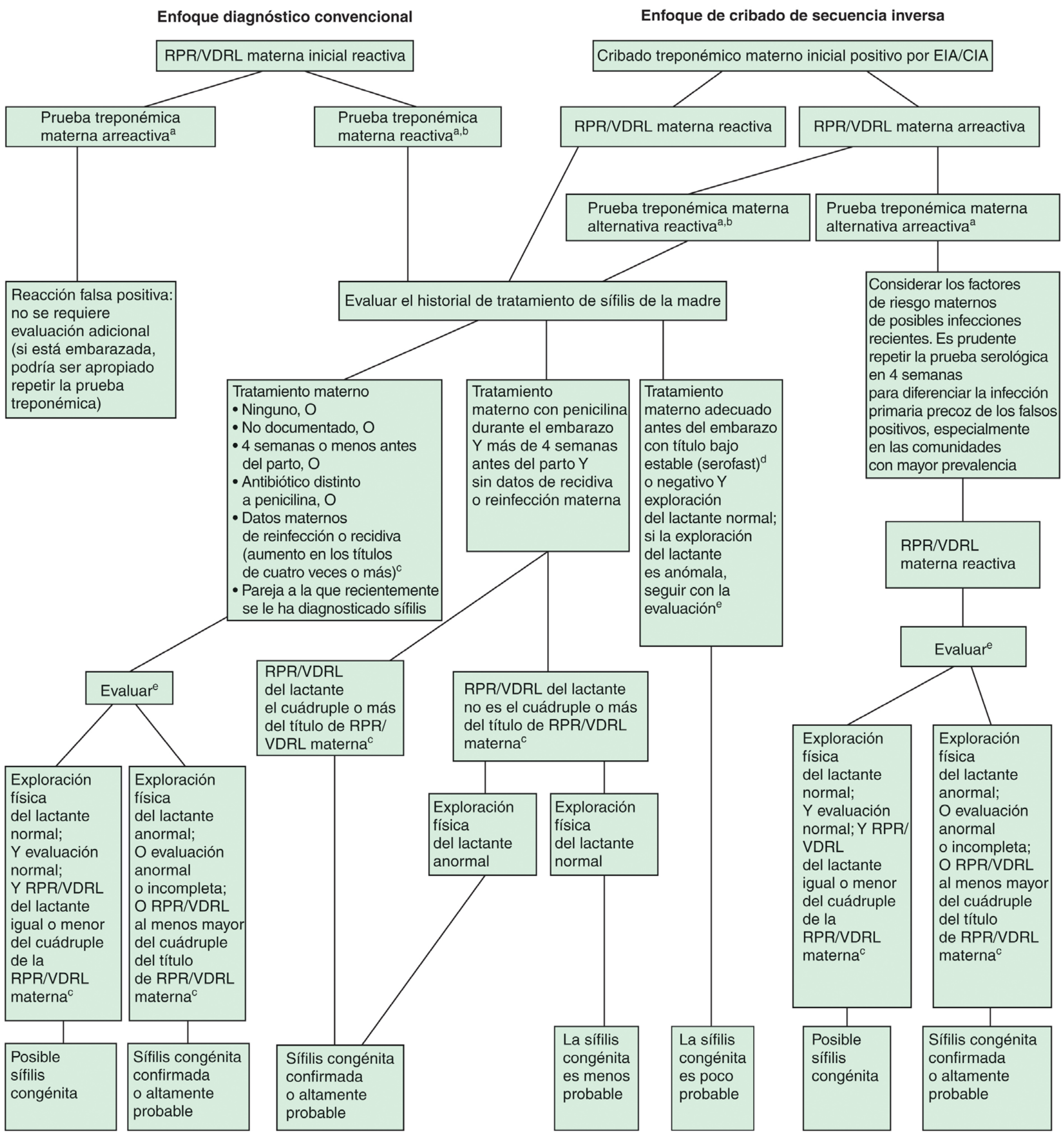

[a] Aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA) (que es la prueba treponémica preferida), prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) o prueba de microhemoaglutinación de anticuerpos contra *T. pallidum* (MHA-TP).
[b] Prueba de detección de anticuerpos ante el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los lactantes de madres infectadas por el VIH no requieren una evaluación o tratamiento diferentes para la sífilis.
[c] Un cambio en el título cuadruplicado es lo mismo que un cambio de dos diluciones. Por ejemplo, un título de 1:64 es cuatro veces mayor que un título de 1:16, y un título de 1:4 es cuatro veces más bajo que un título de 1:16. Cuando se comparan títulos, se debe utilizar el mismo tipo de prueba no treponémica (p. ej., si la prueba inicial fue RPR, la prueba de seguimiento también debe ser RPR).
[d] Los títulos VDRL estables de 1:2 o menos o RPR 1:4 o menos durante más de 1 año después de un tratamiento exitoso se consideran de bajo serofast.
[e] Recuento completo de células sanguíneas y de plaquetas; evaluación en líquido cefalorraquídeo (LCR) del recuento celular, proteínas y VDRL cuantitativo; otras pruebas indicadas clínicamente (p. ej., radiografías torácicas, radiografías de huesos largos, evaluación ocular, pruebas de función hepática, neuroimagen y respuesta auditiva del tronco encefálico).
RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Fig. 245.10 Algoritmo para evaluar y tratar a los lactantes nacidos de madres con pruebas serológicas reactivas para la sífilis. *(De American Academy of Pediatrics:* Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases, *ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Fig. 3.10, p. 779.)*

para neurosífilis, a pesar de que tal positividad podría reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. En la actualidad se acepta que todos los lactantes con diagnóstico de presunción de sífilis congénita deben tratarse con regímenes eficaces para la neurosífilis, porque no puede excluirse de modo fiable una afectación del SNC. El diagnóstico de sífilis pasada la lactancia inicial debe llevar a la consideración de la posibilidad de abuso infantil.

A los lactantes con enfermedad comprobada o muy probable, o con hallazgos anómalos en la exploración, se les debe realizar una completa evaluación que incluya pruebas serológicas (RPR o VDRL), hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, pruebas de función hepática, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, potenciales evocados auditivos y otras pruebas que pudieran estar indicadas.

En los lactantes con un resultado positivo del VDRL o del RPR, pero exploración normal, y cuyas madres hayan recibido un tratamiento inadecuado, no es necesaria una evaluación más amplia si se administra tratamiento parenteral durante 10 días.

TRATAMIENTO

Los objetivos de la detección y el tratamiento tempranos son el tratamiento de la infección actual y la prevención tanto de la enfermedad en estado avanzado como de la transmisión sexual o vertical. *T. pallidum* sigue siendo muy sensible a la penicilina y no existen indicios de aparición de resistencia a ese antibiótico. Por tanto, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección (tabla 245.3; v. http://www.cdc.gov/std/treatment/). La penicilina G parenteral es el único tratamiento eficaz documentado para la

Tabla 245.2 Claves que sugieren el diagnóstico de sífilis congénita

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	SIGNOS CLÍNICOS
Sífilis precoz no tratada en la madre Sífilis latente no tratada en la madre Madre no tratada que ha tenido contacto con un sifilítico conocido durante el embarazo Madre tratada durante menos de 30 días antes del parto Madre tratada de sífilis durante el embarazo con un fármaco distinto de la penicilina Madre tratada de sífilis durante el embarazo sin seguimiento para demostrar una disminución cuádruple en el título Madre coinfectada con VIH	Osteocondritis, periostitis Romadizo, rinitis hemorrágica Condilomas planos Lesiones ampollosas, exantema palmar o plantar Manchas mucosas Hepatomegalia, esplenomegalia Ictericia Anasarca fetal no inmunitario Linfoadenopatía generalizada Signos en el sistema nervioso central; recuento celular elevado o proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia Neumonitis Síndrome nefrótico Villitis o vasculitis placentarias (aumento no explicado del tamaño de la placenta) Retraso del crecimiento intrauterino

En orden decreciente de confianza diagnóstica.
Modificada de Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al., editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant,* ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 556.

Tabla 245.3 Tratamiento recomendado de la sífilis para los mayores de 1 mes de edad

ESTADO	NIÑOS	ADULTOS
Sífilis congénita	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. administradas en forma de 50.000 U/kg cada 4-6 h durante 10 días*	
Sífilis primaria, secundaria y latente precoz†	Penicilina G benzatina‡, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades en dosis única	Penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única O *En caso de alergia a la penicilina y no gestante,* doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días O Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días
Sífilis latente tardía§	Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades, administradas en forma de tres dosis únicas a intervalos de 1 semana (total, 150.000 U/kg hasta la dosis del adulto de 7,2 millones de unidades)	Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana O *En caso de alergia a la penicilina y no gestante,* doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas O Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 4 semanas
Sífilis terciaria		Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana *En caso de alergia a la penicilina y no gestante, consulte con un experto en enfermedades infecciosas*
Neurosífilis‖	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. cada 4-6 h durante 10-14 días en dosis que no superen las del adulto	Penicilina G cristalina acuosa, 18-24 millones de unidades/día administradas en forma de 3-4 millones de unidades i.v. cada 4 h durante 10-14 días¶ O Penicilina G procaína‡, 2,4 millones de unidades i.m. una vez al día, MÁS probenecid, 500 mg v.o. cuatro veces al día, ambos durante 10-14 días¶

*Si el enfermo no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad, es normal el análisis del líquido cefalorraquídeo *(LCR)* y es negativo el resultado de la prueba del Venereal Disease Research Laboratory *(VDRL)* en el LCR, algunos expertos tratarían hasta con tres dosis por semana de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. Algunos expertos sugieren también dar a estos pacientes una dosis única de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m., después de un ciclo de 10 días de penicilina acuosa intravenosa.
†La sífilis latente precoz se define como la adquirida en el año anterior.
‡La penicilina G benzatina y la penicilina G procaína están aprobadas únicamente para la administración intramuscular.
§La sífilis latente tardía se define como aquella de más de 1 año de duración.
‖Los pacientes alérgicos a penicilina deben ser desensibilizados.
¶Algunos expertos administran penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. una vez a la semana durante 3 semanas después de haber completado estos regímenes de tratamiento de la neurosífilis.
i.v., intravenosa; i.m., intramuscular.
De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2015 report of the committee on infectious diseases,* ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 3.74 .

sífilis congénita, la sífilis durante el embarazo y la neurosífilis. Se prefiere la penicilina G cristalina acuosa a la penicilina procaína porque consigue y mantiene mejor la concentración mínima de 0,018 µg/ml (0,03 U/ml) necesaria durante 7-10 días para alcanzar concentraciones treponemicidas prolongadas requeridas para el largo tiempo de división de *T. pallidum*. Aunque se dispone de regímenes con otros fármacos para los pacientes alérgicos a la penicilina, la desensibilización seguida por tratamiento estándar con penicilina representa la estrategia más fiable. El éxito del tratamiento depende también de la integridad de la respuesta inmune del huésped. En el 15-20% de todos los pacientes con sífilis adquirida o congénita tratados con penicilina se produce una reacción febril sistémica aguda transitoria, la denominada **reacción de Jarisch-Herxheimer** (debida a la liberación masiva de antígenos parecidos a endotoxinas durante la lisis

bacteriana). No constituye una indicación para suspender la administración de penicilina.

Sífilis adquirida

Las formas primaria, secundaria y latente precoz se tratan con una sola dosis de penicilina G benzatina (50.000 U/kg i.m.; máximo, 2,4 millones de unidades). Las personas con sífilis latente o terciaria necesitan tres dosis a intervalos de 1 semana. Los pacientes sin neurosífilis alérgicos a la penicilina (en el caso de mujeres, las no embarazadas) pueden tratarse con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas). Se ha documentado *resistencia a macrólidos azálidos* en Estados Unidos (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2058) y más recientemente en todo el mundo (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2059), lo que compromete el empleo eficaz de esta clase de antibióticos. Siempre es necesario un seguimiento serológico cuidadoso. La documentación de la cura serológica es una parte esencial del tratamiento de la sífilis. Un descenso en el título menor del cuádruple refleja un fracaso del tratamiento.

Los CDC recomiendan que todas las personas con sífilis se sometan a pruebas para el VIH. Los pacientes coinfectados con el VIH tienen un mayor riesgo de complicaciones neurológicas y resultan más frecuentes los fracasos terapéuticos. Las guías de los CDC recomiendan el mismo tratamiento para la sífilis primaria y secundaria que en los individuos sin infección por VIH, pero algunos expertos recomiendan tres dosis semanales de penicilina G benzatina. En los pacientes con VIH y sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, antes del tratamiento se debe evaluar el LCR en busca de signos de neurosífilis.

Las parejas sexuales de personas infectadas en cualquier fase de la enfermedad deben ser evaluadas y tratadas. Aquellas personas expuestas al contagio durante 90 días o menos antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas de modo presuntivo incluso si son seronegativas. Las personas expuestas durante más de 90 días antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas si son seropositivas o si no se dispone de pruebas serológicas. Se debe realizar un seguimiento serológico de los pacientes tratados con el fin de establecer la eficacia del tratamiento, también se deben realizar a todos los enfermos las pruebas pertinentes para detección de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas infección por VIH.

Sífilis durante el embarazo

El tratamiento está indicado cuando los hallazgos clínicos o serológicos sugieren infección activa o cuando no se puede excluir con certeza el diagnóstico de sífilis activa. Los objetivos del tratamiento en mujeres embarazadas son la erradicación de la enfermedad materna, la prevención de la transmisión de madre a hijo y el tratamiento de la infección fetal. Las pacientes deben tratarse inmediatamente con la pauta de penicilina adecuada para la fase de la sífilis. Las mujeres que han sido adecuadamente tratadas en el pasado no requieren tratamiento adicional, a menos que la serología cuantitativa sugiera evidencia de reinfección **(aumento al cuádruple del título).** Durante el embarazo *no se deben* administrar doxiciclina ni tetraciclina, y los macrólidos no previenen de modo eficaz la infección fetal. Las enfermas gestantes que sean alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

Sífilis congénita

El tratamiento adecuado de la madre al menos 30 días antes del parto es probable que prevenga la sífilis congénita. Ha de realizarse un seguimiento a todos los hijos de madres con sífilis hasta que la serología no treponémica sea negativa. Debe tratarse al lactante si existe cualquier tipo de incertidumbre sobre la adecuación del tratamiento materno. El objetivo del tratamiento infantil es prevenir el daño a los órganos, la deformidad esquelética y el retraso en el desarrollo. Cualquier lactante con riesgo de sífilis congénita debe someterse a pruebas para el VIH.

La sífilis congénita se trata con penicilina G acuosa (100.000-150.000 U/kg/24 h, divididas cada 12 h i.v. durante la primera semana de vida, y cada 8 h más adelante) o penicilina G procaína (50.000 U/kg i.m. una vez al día) administrada durante 10 días. Ambos regímenes de penicilinas están reconocidos como tratamiento adecuado para la sífilis congénita, pero se consiguen concentraciones más altas de penicilina en el LCR de lactantes tratados con penicilina G acuosa intravenosa que en los tratados con penicilina procaína intramuscular. Se deben hacer serologías de seguimiento cada 2-3 meses en los lactantes tratados para confirmar al menos una disminución de cuatro veces en los títulos de anticuerpos no treponémicos. Los lactantes tratados con neurosífilis congénita deben ser sometidos a evaluación clínica y del LCR a intervalos de 6 meses hasta que el LCR sea normal. A los 2 años estos lactantes deben ser sometidos a una evaluación completa del desarrollo. En un neonato asintomático con riesgo muy escaso y cuya madre fue tratada adecuadamente, sin evidencia de recaída ni de reinfección, pero con un título bajo y estable del VDRL (serofast), no es necesaria más evaluación. Algunos especialistas consideran necesario tratar a esos lactantes con una única dosis de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m.

PREVENCIÓN

La sífilis, incluida la sífilis congénita, es una enfermedad de declaración obligatoria en todo el territorio de Estados Unidos. Está indicado realizar pruebas serológicas en cualquier momento en las personas con lesiones sospechosas, antecedentes de contacto sexual reciente con un individuo con sífilis o diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH. El resurgimiento de la sífilis obliga a los médicos a mantenerse al tanto de sus manifestaciones para evitar diagnósticos tardíos. El tratamiento en el momento oportuno reduce el riesgo de diseminación a la comunidad. A pesar de la secuenciación genómica de *T. pallidum* en 1998, sigue eludiéndonos la creación de una vacuna, dada la capacidad de los treponemas para evadir el sistema inmunitario.

Sífilis congénita

La sífilis congénita es una enfermedad evitable, un evento centinela que indica múltiples oportunidades perdidas. La prevención primaria va ligada a la prevención de la sífilis en las mujeres en edad fértil, mientras que la prevención secundaria se basa en el diagnóstico precoz y en el tratamiento oportuno de las mujeres y sus parejas. El acceso a una atención prenatal integral es clave y en cada una de las visitas se debe realizar una historia de los cuidados llevados a cabo (incluyendo parejas sexuales esporádicas). La detección selectiva prenatal sistemática para sífilis sigue siendo el factor más importante para identificar a los lactantes con riesgo de presentar esta enfermedad. El cribado de todas las mujeres al comienzo de los cuidados prenatales constituye un estándar asistencial basado en pruebas y se exige legalmente en todos los estados de Estados Unidos. En las mujeres embarazadas sin atención prenatal óptima, la detección selectiva serológica para sífilis debe realizarse en el momento de conocer el embarazo. En cualquier mujer que tenga un parto de feto muerto con 20 semanas o menos de edad gestacional, se deben hacer pruebas para sífilis. En las comunidades y las poblaciones con prevalencia elevada de esta enfermedad y en las pacientes con riesgo alto (mujeres con antecedentes de encarcelación, consumo de drogas o múltiples o simultáneas parejas), se deben realizar pruebas por lo menos en otras dos ocasiones: al comienzo del tercer trimestre (28 semanas) y en el parto. En algunos estados es obligatorio repetir las pruebas en el parto en todas las mujeres, lo que subraya la importancia del cribado preventivo. Es posible que aquellas con riesgo alto deban evaluarse con una frecuencia todavía mayor, mensualmente o, si la atención prenatal es inconsistente, en cada visita médica, puesto que pueden experimentar infecciones repetidas durante la gestación o reinfección al final del embarazo. Las pruebas serológicas de seguimiento de todas las mujeres tratadas deben efectuarse después del tratamiento para documentar el descenso de los títulos, la recaída o la reinfección.

Ningún recién nacido debe salir del hospital sin que se haya determinado el estado de la sífilis materna por lo menos una vez durante el embarazo en el parto. En las regiones donde se realiza detección selectiva para sífilis en los recién nacidos se deben conocer los resultados serológicos, tanto de la madre como del hijo, antes del alta. Además, todos los lactantes nacidos de madres infectadas y no sometidos a pruebas deben someterse a pruebas de cribado. Un fuerte vínculo entre los especialistas y los profesionales de la atención primaria sigue siendo esencial para la prevención integral de la sífilis adquirida y congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 246

Infecciones treponémicas no venéreas

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

Las treponematosis no venéreas —la frambesia (o pian), el bejel (o sífilis endémica) y la pinta— están causadas por diferentes subespecies de *Trepone-*

ma pallidum y se dan en áreas tropicales y subtropicales. Los patógenos etiológicos de las treponematosis no venéreas —*T. pallidum pertenue, T. pallidum* subespecie *endemicum* y *Treponema carateum*— no pueden ser diferenciados de subespecies de *T. pallidum* por pruebas serológicas o morfológicas.

Estas enfermedades, al igual que en la sífilis venérea, se caracterizan por una evolución clínica recidivante y una destacada afectación cutánea, pero no se observan en centros urbanos, no se transmiten por vía sexual y no se adquieren por vía congénita. Se transmiten principalmente a través del contacto corporal, una higiene deficiente, condiciones de hacinamiento y un acceso deficiente a la asistencia sanitaria. Los niños actúan como los reservorios más importantes de estos microorganismos, diseminando la infección a través del contacto de piel a piel o de piel a mucosas, y posiblemente a través de fómites.

La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección para la sífilis y las infecciones treponémicas no venéreas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

246.1 Pian o frambesia *(Treponema pertenue)*

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El pian o frambesia es la treponematosis no venérea más prevalente. El patógeno etiológico, *Treponema pertenue,* tiene una gran similitud genómica con *T. pallidum* subespecie *pallidum.* La similitud global de la secuencia entre los genomas de *T. pallidum pertenue* y *T. pallidum* subespecie *pallidum* es del 99,8%. El pian es una infección contagiosa recurrente crónica, que afecta a la piel y a las estructuras óseas, y está causada por la espiroqueta *T. pertenue,* que es idéntica a *T. pallidum* tanto por microscopia como por pruebas serológicas. Se da en las regiones tropicales con fuertes lluvias y temperaturas anuales de 27 °C o más. Casi todos los casos se producen en niños de países tropicales y subtropicales. Según las áreas geográficas, se conoce como «parangi», «bouba», «pian» o «frambesia». Un alto porcentaje de la población está infectado en las áreas endémicas.

T. pertenue se transmite por contacto directo con una lesión infectada por medio de una abrasión cutánea o una laceración. La transmisión se ve facilitada por las condiciones de hacinamiento y mala higiene personal en áreas de selva pluvial de todo el mundo. Afecta predominantemente a los niños, y casi el 75% de los casos se diagnostican en niños menores de 15 años. Esta población también constituye el reservorio para la transmisión de la enfermedad. La lesión papular inicial, la **buba madre,** que constituye la **frambesia primaria,** aparece 2-8 semanas después de la inoculación. La lesión aparece típicamente en las nalgas o las extremidades inferiores. La pápula se transforma en un papiloma elevado, similar a una frambuesa, acompañado a menudo por adenopatía regional. La anatomía patológica cutánea es muy parecida a la de la sífilis venérea y consta de hiperplasia epidérmica y papilomatosis (fig. 246.1). La cicatrización de la buba madre deja una cicatriz hipopigmentada. Las lesiones en **estadio secundario** pueden surgir en cualquier zona del cuerpo, antes o después de la curación de la buba madre, y pueden ir acompañadas de linfoadenopatía, anorexia y malestar general. Aparecen múltiples lesiones cutáneas (bubas hijas, pianomas o frambesias), se diseminan, se ulceran y quedan cubiertas por exudados que contienen treponemas. Las lesiones secundarias curan sin dejar cicatrices. Durante los 5 años siguientes a la lesión primaria es frecuente la aparición de lesiones recidivantes.

Las lesiones se suelen asociar con dolor óseo secundario a periostitis u osteomielitis subyacente, especialmente en los dedos de la mano, la nariz y la tibia. El periodo inicial de actividad clínica va seguido por un periodo de latencia que dura 5-10 años. La aparición de lesiones en estadio terciario se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes infectados, con un comienzo que se produce típicamente en la pubertad, con lesiones solitarias y destructivas. Las lesiones se presentan como papilomas dolorosos en las manos y los pies, ulceraciones cutáneas gomatosas u osteítis. Es frecuente que haya destrucción y deformación de los huesos, así como nódulos yuxtaarticulares, despigmentación e hiperqueratosis dolorosas **(bubas secas)** en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden evolucionar y desarrollar lesiones en estadio terciario al cabo de 5 años o más de la infección no tratada, aunque en la actualidad es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en una zona endémica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada. Las pruebas de aglutinación no treponémicas, como la reagina plasmática rápida y las pruebas del Venereal Diseases Research Laboratory, son positivas en los casos no tratados y pueden usarse para comprobar la curación, ya que se vuelven negativas después del tratamiento. Sin embargo, las pruebas treponémicas (análisis de hemaglutinación para *T. pallidum,* análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum* y absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos) son más específicas y siguen siendo positivas de por vida. Las nuevas tiras de prueba inmunocromatográficas que pueden aplicarse para comprobar la sangre total y el suero constituyen un método simple, barato y sencillo, y no necesitan refrigeración. Sin embargo, tienen menor sensibilidad en comparación con las pruebas de anticuerpos y parecen funcionar mejor en personas con enfermedad más activa.

El diagnóstico diferencial comprende otras afecciones con manifestaciones cutáneas similares como eczema, psoriasis, sarna crónica escoriada, tungiasis, leishmaniasis, micosis cutáneas ulceradas tropicales y verrugas. La afectación ósea puede imitar una dactilitis, que con frecuencia se asocia a drepanocitosis.

El tratamiento de la frambesia consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. para los adultos y 0,6 millones de unidades para los niños menores de 10 años) de acción larga, tanto

Fig. 246.1 Lesiones de frambesia en un paciente con *T p pertenue* y fracaso del tratamiento por resistencia a macrólidos. **A,** Lesión primaria (*rojo,* úlcera de 2,5 cm) en pierna izquierda de un paciente de 11 años con pian observado en la valoración de los 30 meses. La PCR del frotis de las lesiones fue positiva para *T p pertenue* con 23S ARNr salvaje. **B,** Papilomas de frambesia secundarios (múltiples nódulos con superficie granular de color amarillo) vistos en la valoración de los 36 meses. Estas lesiones fueron positivas en la PCR para *T p pertenue* con mutación A2059G en 23S ARNr. **C,** Microfotografía de una biopsia de piel de la lesión papilomatosa más grande del panel **B** con abundantes espiroquetas teñidas de rojo brillante por la tinción inmunohistoquímica de *Treponema pallidum* (aumento ×400). *T p pertenue, Treponema pallidum* subespecie *pertenue. (De Mitja O, Godornes C, Houinei W, et al: Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study,* Lancet *391:1599–1606, 2018. Fig. 2.)*

para el caso índice como para los contactos. Los pacientes alérgicos a este fármaco pueden tratarse con eritromicina, doxiciclina o tetraciclina a las mismas dosis que se empleen para la sífilis venérea (v. cap. 245). Una dosis oral de azitromicina (30 mg/kg; máximo, 2 g) tiene la misma eficacia que la penicilina benzatina. Este tratamiento cura las lesiones de frambesia activa, las convierte en no contagiosas y previene las recidivas. Los miembros familiares, los contactos y los pacientes con infección latente deben recibir la misma dosis que las personas que padecen la enfermedad activa. La erradicación de esta enfermedad en las áreas endémicas se puede obtener mediante el tratamiento de toda la población (tratamiento masivo) con azitromicina, aunque se ha informado de un resurgimiento en aquellos que no recibieron tratamiento masivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

246.2 Bejel (sífilis endémica; *Treponema pallidum* subespecie *endemicum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El bejel, o sífilis endémica, afecta a los niños de comunidades rurales remotas que viven en malas condiciones de higiene. Al contrario que la frambesia, el bejel puede aparecer también en climas templados, así como en los secos y cálidos. La infección por *T. pallidum* subespecie *endemicum* sigue a la penetración de la espiroqueta a través de la piel que ha sufrido un traumatismo o de las mucosas. En las infecciones experimentales, tras un periodo de incubación de 3 semanas se forma una pápula primaria en el punto de inoculación. En las infecciones en seres humanos casi nunca se ve la lesión primaria; sin embargo, se han descrito úlceras primarias que rodean los pezones de las madres que dan el pecho a niños infectados.

Las manifestaciones clínicas de la **fase secundaria** se presentan típicamente 3-6 meses después de la inoculación y se limitan a la piel y las mucosas, y consisten en manchas mucosas muy contagiosas y lesiones similares a condilomas en las zonas húmedas del cuerpo, en especial en las axilas y el ano. Esas lesiones mucocutáneas se resuelven de forma espontánea a lo largo de varios meses, aunque son frecuentes las recidivas. La fase secundaria se sigue de un periodo de latencia variable, antes del bejel tardío o terciario. La fase terciaria puede presentarse pronto en 6 meses o tarde varios años después de la resolución de los síntomas iniciales. Las lesiones de la fase terciaria son idénticas a las de la frambesia y comprenden la formación de gomas en la piel, el tejido subcutáneo y el hueso, que conducen a ulceraciones destructivas dolorosas, tumefacción y deformidad.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

La diferenciación con la sífilis venérea es muy difícil en una zona endémica. El bejel se distingue por la ausencia de chancro primario y la falta de afectación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular durante la fase tardía.

El tratamiento de la infección consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años). La infección tardía se trata con tres inyecciones de la misma dosis, separadas por intervalos de 7 días. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina o tetraciclina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

246.3 Pinta *(Treponema carateum)*

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

La pinta es una infección crónica no venérea causada por *Treponema pallidum* subespecie *carateum,* una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de otros treponemas humanos. Es tal vez la más leve de las treponematosis no venéreas. La enfermedad es endémica en México, América Central, Sudamérica y algunas islas de las Antillas, y afecta en gran medida a los niños menores de 15 años.

La infección sigue a la inoculación directa del treponema a través de la piel erosionada. Después de un periodo de incubación variable, de días, aparece la lesión **primaria** en el sitio de inoculación, como una pequeña pápula eritematosa asintomática, que recuerda a la psoriasis o el eczema localizado. Los ganglios linfáticos regionales a menudo están agrandados. Se pueden ver espiroquetas en el examen con campo oscuro de los raspados cutáneos o de biopsias de los ganglios linfáticos afectados. Después de un periodo de agrandamiento, la lesión primaria desaparece. A diferencia de la pinta primaria, la lesión no se ulcera, pero puede expandirse con producción de resolución despigmentada central. Las lesiones **secundarias,** en 6-8 meses, consisten en pequeñas máculas y pápulas localizadas en la cara, el cuero cabelludo y otras regiones expuestas del cuerpo. Estas lesiones pigmentadas, muy contagiosas, son escamosas y no pruriginosas, y pueden confluir para formar grandes elevaciones similares a placas, que recuerdan a la psoriasis. En la fase tardía o **terciaria** se desarrollan lesiones atróficas y despigmentadas sobre las manos, las muñecas, los tobillos, los pies, la cara y el cuero cabelludo. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica. Para confirmar el diagnóstico se emplean el examen en campo oscuro y pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años de edad). La tetraciclina y la eritromicina proporcionan alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina. Para reducir y eliminar la enfermedad son necesarias campañas de tratamiento y de mejora de las condiciones de vida.

Capítulo 247
Leptospira

H. Dele Davies y Kari A. Simonsen

La leptospirosis es una zoonosis frecuente y generalizada en el mundo causada por espiroquetas móviles y aerobias del género *Leptospira.*

ETIOLOGÍA

Las *Leptospira* spp. forman parte del filo espiroquetas finas y en forma de hélice. Hay 22 especies identificadas dentro del género *Leptospira* y se dividen en más de 300 serovariedades. Hay al menos 10 especies patógenas de *Leptospira*, con serovariedades que presentan preferencia por un huésped específico.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene una distribución mundial, pero la mayoría de los casos se producen en países tropicales y subtropicales, con una carga de morbilidad que afecta desproporcionadamente a las poblaciones con escasos recursos. Las leptospiras sobreviven de días a semanas en condiciones ambientales cálidas y húmedas, como el agua y los terrenos húmedos. En Estados Unidos, los CDC estiman que se producen entre 100 y 200 casos anuales; aproximadamente el 50% de los casos se notifican en Hawái, y los estados ribereños del Pacífico y del sudeste son los que tienen la incidencia más elevada del país. Las leptospiras infectan a muchas especies de animales; entre ellos, ratas, ratones, topos, ganado (vacas, cabras, ovejas, caballos y cerdos), animales salvajes como mapaches o zarigüeyas, y perros domésticos. Los animales infectados eliminan espiroquetas por la orina durante periodos de tiempo prolongados. La mayoría de los casos humanos son consecuencia de exposición al agua o tierra contaminadas con orina de la rata; sin embargo, el reservorio más importante en Estados Unidos es el perro. Los grupos con alto riesgo de leptospirosis son las personas expuestas por motivos laborales o de ocio a tierra o agua contaminadas, a animales infectados, como agricultores, veterinarios, trabajadores de mataderos, inspectores de carne, trabajadores en el control de roedores, trabajadores de laboratorio, trabajadores de alcantarillado y personal militar. La exposición a aguas de inundación contaminadas es también una fuente documentada de infección. Son muy pocos los casos de transmisión a través de mordeduras de animales o directamente de una persona a otra.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las leptospiras entran en el huésped humano a través de las mucosas (sobre todo, ojos, nariz y boca) o de forma transdérmica a través de abrasiones en la piel, o mediante el consumo de agua contaminada. Después de la penetración, circulan en el torrente sanguíneo, lesionando el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, con el consiguiente daño isquémico secundario en los órganos diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de síntomas de la leptospirosis humana oscila desde la infección asintomática hasta una enfermedad grave (5-10% de las infecciones) con disfunción multiorgánica y muerte. La forma de presentación es generalmente abrupta y la enfermedad puede presentar un curso monofásico o, clásicamente descrito, un curso bifásico (fig. 247.1). El periodo de incubación oscila entre 2 y 30 días, después comienza la **fase inicial** o **septicémica,** con 2-7 días de duración, y durante este tiempo se pueden aislar leptospiras de la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros tejidos. Esta fase puede dar paso a un periodo breve de bienestar antes del inicio de la segunda fase sintomática **inmunitaria** o **leptospirúrica,** que se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes de tipo IgM, la desaparición de los microorganismos en la sangre y el LCR, y el desarrollo de síntomas y signos adicionales relacionados con la localización de las leptospiras en los tejidos. A pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, las leptospiras pueden persistir en el riñón, la orina y el humor acuoso. La fase inmunitaria puede durar varias semanas. La infección sintomática puede ser ictérica o anictérica.

Leptospirosis anictérica

La **fase septicémica** de la leptospirosis anictérica tiene un comienzo abrupto con síntomas seudogripales de fiebre, escalofríos, letargo, cefalea intensa, malestar general, náuseas, vómitos y mialgias intensas debilitantes, más notorias en las extremidades inferiores, columna lumbosacra y abdomen. Puede haber bradicardia e hipotensión, pero el *shock* circulatorio es poco frecuente. También pueden existir sufusiones conjuntivales con fotofobia y dolor orbitario (en ausencia de quemosis y exudado purulento), adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En el 10% de los casos aparece un exantema eritematoso transitorio (menos de 24 h), maculopapular, urticarial, petequial, purpúrico o con descamación. Las manifestaciones menos frecuentes son faringitis, neumonitis, artritis, carditis, colecistitis y orquitis. La **segunda fase,** o **fase inmunitaria,** puede seguir a un breve interludio asintomático y se caracteriza por la reaparición de fiebre y meningitis aséptica. Aunque el 80% de los niños infectados tienen perfiles anormales en el LCR, solo el 50% tienen manifestaciones meníngeas. Las anomalías del LCR consisten en una elevación moderada de la presión, pleocitosis con leucocitosis polimorfonuclear inicial seguida de predominio mononuclear que rara vez excede las 500 células/mm^3, valores normales o ligeramente elevados de las proteínas y valores de glucosa normales. La encefalitis, las neuropatías craneales y periféricas, el edema de papila y las parálisis son poco habituales. Durante esta fase es posible la aparición de uveítis, que puede ser unilateral o bilateral, en general tiene carácter autolimitado y rara vez conduce a trastorno visual permanente. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central se resuelven de forma espontánea al cabo de 1 semana, y la mortalidad es casi nula.

Leptospirosis ictérica (síndrome de Weil)

El síndrome de Weil es una forma grave de leptospirosis observada más comúnmente en adultos (mayores de 30 años) que en niños. Las manifestaciones iniciales son similares a las descritas para la leptospirosis anictérica. Sin embargo, la fase inmunitaria se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y, en los casos fulminantes, hemorragia pulmonar y *shock* cardiovascular. La afectación hepática provoca dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa e indirecta y elevación modesta de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La función hepática suele volver a la normalidad después de la recuperación. Los pacientes tienen hallazgos anormales en el análisis de orina (hematuria, proteinuria y cilindros) y es común la uremia, con frecuencia asociada a oliguria o anuria. Se produce insuficiencia renal aguda en el 16-40% de los casos. En el 90% de los pacientes existen anomalías electrocardiográficas, pero la insuficiencia cardiaca congestiva es infrecuente. En más del 50% de los casos se produce trombocitopenia transitoria. Rara vez se producen manifestaciones hemorrágicas, que incluyen epistaxis, hemoptisis y hemorragias pulmonar, digestiva y suprarrenal. Los pacientes con síndrome de hemorragia pulmonar pueden presentar tasas de mortalidad superiores al 50%, aunque la tasa de mortalidad en la enfermedad grave es más baja, del 5-15%.

DIAGNÓSTICO

La leptospirosis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad febril seudogripal aguda con antecedentes de contacto directo con animales o con tierra o agua contaminadas con orina de animales. Puede resultar difícil distinguir clínicamente esta enfermedad del dengue o el paludismo en áreas endémicas.

La mayoría de las veces se diagnostica mediante pruebas serológicas y se confirma con menos frecuencia al aislar los microorganismos en muestras clínicas. La técnica diagnóstica de referencia es la prueba de aglutinación microscópica, un método específico de serogrupo que utiliza suspensiones de antígenos de serovariedades de leptospiras vivas y la microscopia de campo oscuro para aglutinación. Un aumento de al menos cuatro veces en los títulos en sueros pareados confirma el diagnóstico. Las aglutininas suelen aparecer hacia el día 12 de enfermedad y alcanzan un nivel máximo en la tercera semana. Los títulos bajos pueden persistir durante años. En alrededor del 10% de las personas infectadas, las aglutininas no se pueden detectar, presumiblemente debido a que con los antisueros disponibles no se identifican todos los serotipos de *Leptospira.* También se han desarrollado métodos de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), aglutinación en látex e inmunocromatografía, y se han diseñado pruebas diagnósticas mediante PCR. La microscopia de contraste de fases y de campo oscuro es insensible para la detección de espiroquetas, pero los microorganismos pueden identificarse mediante la tinción argéntica de Warthin-Starry o mediante la tinción fluorescente de anticuerpos de líquidos y tejidos corporales. A diferencia de otras espiroquetas patógenas, las leptospiras se cultivan con facilidad en la sangre o el LCR durante los 10 primeros días de enfermedad y en la orina después de la segunda semana por cultivo repetido de un pequeño inóculo (es decir, una gota de sangre o LCR en 5 ml de medio) en medios comercializados. Sin embargo, el inóculo en las muestras clínicas es pequeño, y el crecimiento puede requerir hasta 16 semanas.

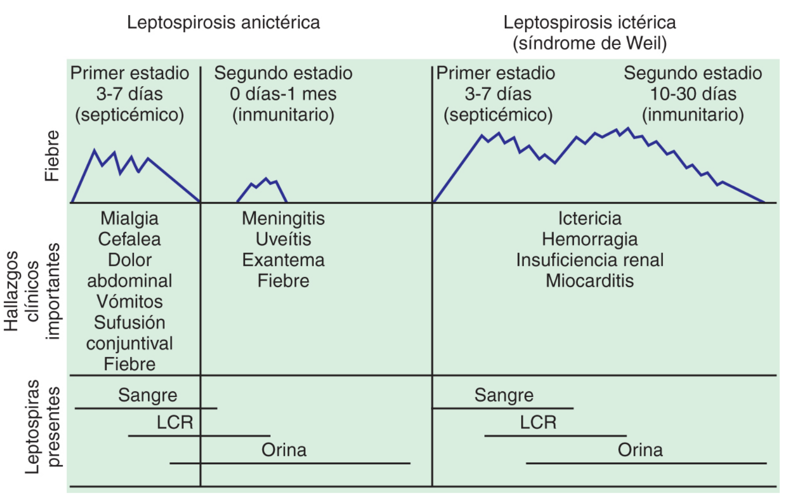

Fig. 247.1 Estadios de la leptospirosis anictérica e ictérica. Correlación entre los hallazgos clínicos y la presencia de leptospiras en líquidos orgánicos. LCR, líquido cefalorraquídeo. *(Reproducida con autorización de Feigin RD, Anderson DC: Human leptospirosis,* CRC Crit Rev Clin Lab Sci *5:413–467, 1975. Copyright CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.)*

TRATAMIENTO

Leptospira spp. presenta sensibilidad *in vitro* a la penicilina y la tetraciclina, pero *in vivo* la eficacia de esos antibióticos para tratar la leptospirosis humana sigue siendo controvertida debido a las tasas de recuperación espontánea naturalmente elevada. Algunos estudios sugieren que el inicio del tratamiento antes del séptimo día de enfermedad suele abreviar el curso clínico y disminuir la gravedad de la infección; por tanto, se debe instituir el tratamiento con penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona o doxiciclina (en niños de 8 años o mayores) tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Existen pruebas de que un ciclo corto (inferior a 2 semanas) de doxiciclina puede utilizarse de forma segura en niños de más de 2 años. Se recomienda administrar penicilina G parenteral (6-8 millones de unidades/m^2/día, divididas en dosis cada 4 h i.v., durante 7 días), y la doxiciclina (2 mg/kg/día divididos en dosis con un máximo de 100 mg dos veces al día) se reserva como alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La ceftriaxona, la cefotaxima y la azitromicina se evaluaron en ensayos clínicos y han demostrado una eficacia similar a la doxiciclina. De modo que estos antibióticos pueden usarse como alternativa en los pacientes en los que está contraindicada la doxiciclina. En enfermedades leves, la doxiciclina oral, la amoxicilina y la ampicilina se han utilizado con éxito. En los casos graves están justificadas medidas sintomáticas, con especial atención al estado cardiopulmonar, la función renal, las coagulopatías y el equilibrio hidroelectrolítico.

PREVENCIÓN

La prevención de la leptospirosis humana se ve facilitada por las medidas de control de roedores y evitando el contacto con agua y tierra contaminadas. Se recomienda la inmunización del ganado y los perros domésticos como medio para eliminar los reservorios animales. El desarrollo de la vacuna para su empleo en humanos ha sido problemático debido a la diversidad de serovariantes de *Leptospira* y sus distribuciones geográficas. Las personas con riesgo de exposición laboral deben utilizar vestimentas protectoras (es decir, botas, guantes y gafas). En el ámbito hospitalario, además de las precauciones estándar, se recomiendan las precauciones para el contacto en exposiciones potenciales a orina infectada. En soldados norteamericanos destinados en los trópicos se ha realizado prevención de la leptospirosis mediante la adminis tración profiláctica de doxiciclina (200 mg v.o. una vez a la semana). Este planteamiento también puede ser eficaz para los viajeros que permanecen en una zona fuertemente endémica durante cortos periodos de tiempo; sin embargo, no hay datos pediátricos específicos como para respaldar cualquier régimen profiláctico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **248**

Fiebre recurrente *(Borrelia)*

H. Dele Davies y Stephen K. Obaro

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y síntomas seudogripales como cefalea, mialgia, artralgia y escalofríos.

ETIOLOGÍA

La fiebre recurrente es una infección que se transmite a través de artrópodos (piojos o garrapatas) y está causada por espiroquetas del género *Borrelia.*

La **fiebre recurrente (epidémica) transmitida por piojos** se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite de persona a persona por *Pediculus humanus,* el piojo del cuerpo humano. La infección humana se produce cuando se aplasta al piojo al rascarse, lo que facilita la entrada de la hemolinfa infectada a través de la piel o las mucosas erosionadas o normales.

La **fiebre recurrente (endémica) transmitida por garrapatas** está causada por varias especies de *Borrelia* y se transmite a los seres humanos a través de garrapatas *Ornithodoros. Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* son las especies habituales del oeste de Estados Unidos, mientras que *Borrelia dugesi* constituye la principal causa de enfermedad en México y América Central. La infección humana ocurre cuando la garrapata libera la saliva,

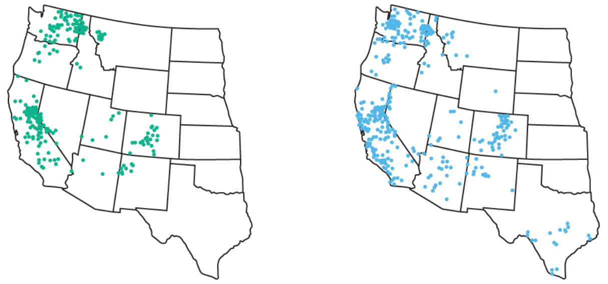

● Cada punto, situado aleatoriamente en el condado de la exposición (cuando se conoce) representa un caso.

● Cada punto, situado aleatoriamente dentro del condado de residencia, representa un caso.

Fig. 248.1 Número de casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas entre 1990 y 2011. Durante el periodo 1990-2011 se publicaron 483 casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas en la zona occidental de Estados Unidos, y la mayoría de las infecciones se transmitieron en California, Washington y Colorado. *(De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]:* Tick-borne relapsing fever: distribution. *Disponible en:* http://www.cdc.gov/relapsing-fever/distribution.*)*

el líquido coxal o los excrementos mientras se alimenta, lo que permite la penetración de las espiroquetas a través de la piel y las mucosas.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente transmitida por piojos tiende a ocurrir en forma de epidemias, en asociación con el tifus. Las epidemias guardan relación con guerras, pobreza, hambre y deficiente higiene personal. Esta forma de fiebre recurrente ya no se observa en Estados Unidos, pero sí en las zonas endémicas de África oriental. Utilizando para su detección molecular la reacción en cadena de la polimerasa del 16S ARNr, hasta un 20,5% de todas las fiebres inexplicadas en el cuerno de África, incluida la zona noroccidental de Marruecos, donde la población vive en casas de adobe, se deben a fiebre recurrente transmitida por garrapatas, siendo la causa más frecuente de infecciones bacterianas.

Las garrapatas del género *Ornithodoros* que transmiten la fiebre recurrente endémica están distribuidas por todo el mundo, incluyendo el oeste de Estados Unidos, prefieren terrenos cálidos, húmedos y de gran altura, y se encuentran en madrigueras de roedores, cuevas y otros sitios de anidamiento (fig. 248.1). Los roedores (p. ej., ardillas, ardillas listadas) son los reservorios principales. Las garrapatas infectadas obtienen acceso a las moradas humanas sobre el huésped roedor. El contacto humano pasa desapercibido con frecuencia, puesto que estas garrapatas blandas tienen una picadura indolora y se desprenden inmediatamente después de una breve ingestión de sangre.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La fiebre recurrente es de naturaleza cíclica, que se explica por la capacidad de los microorganismos *Borrelia* para experimentar variación antigénica continua (fase). Múltiples variantes evolucionan de forma simultánea durante la primera recaída y uno de los tipos se convierte en predominante. Las espiroquetas aisladas durante el episodio febril primario son antigénicamente diferentes de las recuperadas en una recaída subsiguiente. Durante los episodios febriles, las espiroquetas entran en el torrente sanguíneo, inducen el desarrollo de anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina M e inmunoglobulina G y experimentan aglutinación, inmovilización, lisis y fagocitosis. Durante la remisión, las espiroquetas *Borrelia* pueden en ocasiones permanecer en el torrente sanguíneo, aunque la espiroquetemia es insuficiente para producir síntomas. El número de recaídas en los pacientes no tratados depende del número de variantes antigénicas de la cepa infecciosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios febriles de 2-9 días de duración, separados por intervalos afebriles de 2-7 días. La enfermedad transmitida por piojos tiene un periodo de incubación de 2-14 días y presenta intervalos de pirexia, recidiva febril y remisión más prolongados que los de la enfermedad transmitida por garrapatas. El periodo de incubación de esta última suele ser de 7 días, con un abanico de 2-9 días. Ambas formas de fiebre recurrente se caracterizan por un comienzo súbito de fiebre elevada, letargo, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Más adelante pueden aparecer otros síntomas, entre ellos dolor abdominal, tos

productiva, dificultad respiratoria leve y manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hemoptisis, hematuria y hematemesis. Durante la parte final del episodio febril primario puede aparecer un exantema difuso, eritematoso, macular o petequial sobre el tronco y los hombros, que persiste durante 1-2 días. También es posible que se produzcan linfoadenopatía, neumonía y esplenomegalia. La hipersensibilidad hepática asociada con hepatomegalia es un signo frecuente y la mitad de los niños afectados presentan ictericia. Las manifestaciones del sistema nervioso central son letargo, estupor, meningismo, convulsiones, neuritis periférica, deficiencias neurológicas focales y parálisis de pares craneales, y pueden ser la principal característica de las recidivas tardías en la enfermedad vehiculada por garrapatas. Los signos graves comprenden miocarditis, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada.

El periodo sintomático inicial suele terminar a los 2-9 días, con una crisis marcada por diaforesis brusca, hipotermia, hipotensión, bradicardia, debilidad muscular intensa y postración. En los pacientes no tratados, la primera recidiva ocurre al cabo de 1 semana, seguida habitualmente por 3 y, en algunos casos, hasta 10 recaídas; en cada recidiva subsiguiente, los síntomas son más leves y breves, y se prolonga el periodo de remisión afebril.

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica mediante demostración de la presencia de espiroquetas en muestras de sangre por microscopia de campo oscuro o en extensión fina o en gota gruesa, teñidas con tinción de Giemsa o de Wright, y por hemocultivo (fig. 248.2). Durante las remisiones afebriles no se encuentran espiroquetas en sangre. Las pruebas serológicas no están estandarizadas y no suelen estar disponibles. La enfermedad transmitida por garrapatas produce reacción cruzada serológica con otras espiroquetas, entre ellas *Borrelia burgdorferi,* causante de la enfermedad de Lyme. Los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa 16S ARNr, se han usado para detectar fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas o piojos y se ha observado que mejoran la sensibilidad y la especificidad, en comparación con los frotis sanguíneos. Sin embargo, estos análisis ya no están disponibles de rutina para su uso comercial.

TRATAMIENTO

La tetraciclina o la doxiciclina oral o parenteral son los fármacos de elección para tratar la fiebre recurrente transmitida tanto por piojos como por garrapatas. Para los niños mayores de 8 años de edad y los adultos jóvenes se aconseja administrar tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) o doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) durante 10 días. El tratamiento con dosis única de tetraciclina (500 mg v.o.) o eritromicina es eficaz en los adultos, pero se tiene experiencia limitada en niños. Para los enfermos menores de 8 años se recomienda la eritromicina (50 mg/kg/día v.o., divididos cada 6 h) durante un total de 10 días, aunque hay pruebas que demuestran que el tratamiento con doxiciclina durante menos de 2 semanas es seguro en niños mayores de 2 años. También es eficaz la administración de penicilina y cloranfenicol.

La resolución de cada episodio febril, por crisis natural o como consecuencia del tratamiento antimicrobiano, se suele acompañar de la reacción de Jarisch-Herxheimer, que se debe a la eliminación masiva de antígeno. Los corticoides o el tratamiento antipirético previo no previenen la reacción.

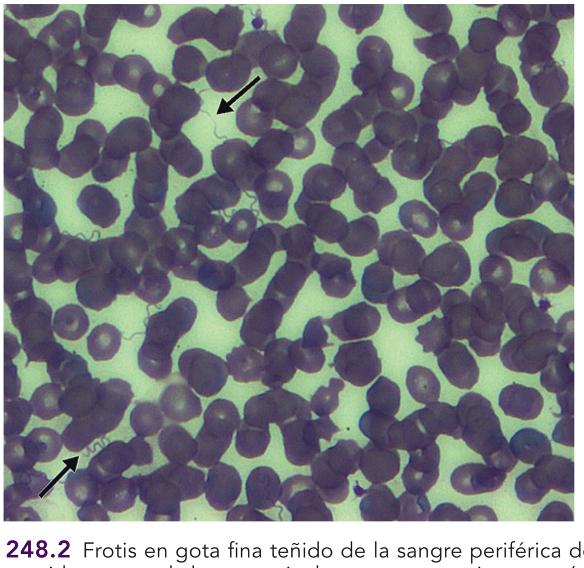

Fig. 248.2 Frotis en gota fina teñido de la sangre periférica de un recién nacido mostrando la presencia de numerosas espiroquetas (señaladas por *flechas negras*) con una amplificación ×63; Colorado, 2011. *(De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child-Colorado, 2011.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *61:174-176, 2012.)*

PRONÓSTICO

Con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad de la fiebre recurrente es menor del 5%. La mayoría de los pacientes se recuperan de su enfermedad, con o sin tratamiento, después de la aparición de anticuerpos contra las borrelias, que aglutinan, matan u opsonizan las espiroquetas. Sin embargo, las mujeres embarazadas y sus recién nacidos tienen más riesgo de complicaciones asociadas a la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, reacción de Jarisch-Herxheimer y parto precipitado o prematuro. La tasa de mortalidad en los recién nacidos puede llegar hasta el 33%.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna. El control de la enfermedad requiere evitar o eliminar los vectores artrópodos. En las epidemias de la enfermedad transmitida por piojos, una buena higiene personal y el despiojе de las personas, las viviendas y los vestidos con insecticidas comerciales pueden prevenir la diseminación. El riesgo de la enfermedad transmitida por garrapatas se puede minimizar en las áreas endémicas si se eliminan los roedores de las viviendas. La administración profiláctica de doxiciclina durante 4 días tras una mordedura de garrapata puede prevenir la aparición de fiebre recurrente por *Borrelia persica.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **249**

Enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*

Stephen C. Eppes y Neal D. Goldstein

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por vector más frecuente en Estados Unidos y se ha convertido en un importante problema de salud pública.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi.* En Norteamérica, *B. burgdorferi,* en sentido estricto, causa la práctica totalidad de los casos; una especie recientemente descubierta en la parte superior del medio oeste de Estados Unidos, *Borrelia mayonii* (perteneciente al grupo *B. burgdorferi sensu lato*), también produce la enfermedad de Lyme, pero la enfermedad es ligeramente diferente, con erupciones más difusas y síntomas gastrointestinales. En Europa las especies *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii* causan también enfermedad. Las tres proteínas principales de la superficie externa, denominadas OspA, OspB y OspC (que son proteínas básicas muy cargadas, con pesos moleculares de alrededor de 31, 34 y 23 kDa, respectivamente), así como la proteína flagelar de 41 kDa, son dianas importantes para la respuesta inmunitaria. Las diferencias en la estructura molecular de las diferentes especies se asocian con diferencias en las manifestaciones clínicas de la borreliosis en Europa y Estados Unidos, como la mayor frecuencia de radiculoneuritis en Europa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme se ha descrito en más de 50 países, distribuidos predominantemente en áreas forestales de Asia; Europa noroccidental, central y oriental, y en el noreste y medio oeste de Estados Unidos. En Europa la mayoría de los casos se producen en los países escandinavos y en Europa Central, especialmente Alemania, Austria y Suiza, mientras que en Estados Unidos el 95% de los casos se produjeron en 16 estados en 2017: Connecticut,

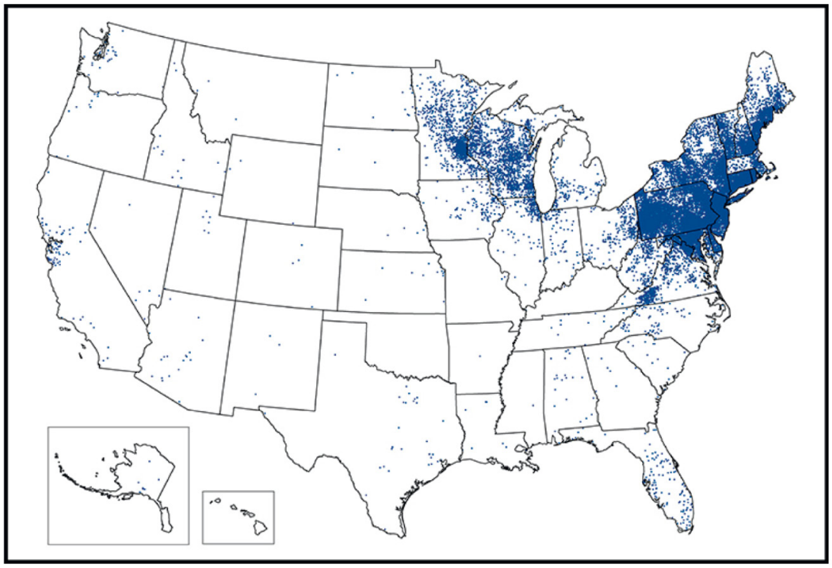

Fig. 249.1 Distribución geográfica de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos *(De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]:* Reported cases of Lyme disease—United States, *2017. Disponible en:* https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/maps-recent.html.*)*

Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Carolina del Norte, Pensilvania, Rhode Island, Vermont, Virginia, Virginia Occidental y Wisconsin (fig. 249.1).

En Estados Unidos, se han comunicado anualmente más de 20.000 casos confirmados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en la última década, y los casos comunicados tendieron al alza desde 1995, con un incremento aproximado de un 9% de casos comunicados en 2017 respecto de 2016. En 2017, el año más reciente del que se dispone de datos nacionales, se registraron más de 29.000 casos confirmados y más de 13.000 casos probables. La incidencia nacional promedio en 3 años se estima en 8,5 casos por cada 100.000 habitantes, y durante la última década la incidencia nacional ha oscilado entre un mínimo de 7 casos por cada 100.000 habitantes (2012) y un máximo de 9,8 casos por cada 100.000 habitantes (2009). En las áreas endémicas, la incidencia anual declarada va de 20 a 100 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra puede llegar a 600 casos/100.000 habitantes en las áreas hiperendémicas. La incidencia declarada de la enfermedad es bimodal. Hay un pico inicial en los niños de 5-14 años seguido de un segundo pico de actividad en los adultos de 55-69 años. En Estados Unidos se diagnostica la enfermedad de Lyme en los niños con una frecuencia ligeramente mayor que en las niñas, y el 94% de los pacientes son de origen europeo. La enfermedad de Lyme en su fase inicial suele producirse entre la primavera y comienzos del otoño, que corresponde con una mayor actividad de la garrapata del ciervo. La enfermedad tardía (principalmente artritis) se da todo el año. En los adultos, la profesión al aire libre y las actividades recreativas constituyen factores de riesgo; en cuanto a los niños, la localización de la residencia en un área endémica es el principal factor de riesgo de infección.

La enfermedad de Lyme está designada como una enfermedad de declaración nacional por los CDC y el Council for State and Territorial Epidemiologists. Los proveedores de atención médica, hospitales, laboratorios y otros están obligados por ley a notificar a los departamentos de salud locales cuando se produzca un caso confirmado o probable de la enfermedad de Lyme. Los departamentos de salud locales a su vez comunican los casos a los departamentos de salud estatales y territoriales; es voluntario, a su vez, que estas autoridades comuniquen los datos a los CDC y, por tanto, es probable que el número real de casos de la enfermedad de Lyme, así como su incidencia, esté infranotificado y subestimado. La enfermedad de Lyme fue la sexta enfermedad de declaración obligatoria más común reportada a los CDC en 2017.

TRANSMISIÓN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de *B. burgdorferi* al ser humano a través de la picadura de una garrapata del género *Ixodes* infectada. En las regiones del este y el medio oeste de Estados Unidos, el vector es ***Ixodes scapularis,*** la garrapata de patas negras habitualmente conocida como **garrapata del ciervo,** responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos. El vector en la costa del Pacífico es *Ixodes pacificus,* la garrapata de patas negras del oeste. Estos animales tienen un ciclo vital de 2 años que se divide en tres fases. Las larvas nacen al principio del verano y, por lo general, no están infectadas por *B. burgdorferi.* Se pueden infectar durante cualquier fase de su ciclo vital mientras se alimentan en un huésped, normalmente un mamífero pequeño como el ratón de patas blancas *(Peromyscus leucopus),* que constituye un reservorio natural de *B. burgdorferi.* Las larvas hibernan para emerger la primavera siguiente en la fase de ninfa, durante la que es más probable la transmisión de la infección. Las ninfas mudan y se transforman en adultas durante el otoño y después estas pasan el segundo invierno pegadas al ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus).* Las hembras depositan sus huevos la primavera siguiente, antes de morir, y el ciclo de 2 años comienza otra vez.

Son varios los factores asociados con aumento del riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde las garrapatas hasta el ser humano. La proporción de garrapatas infectadas varía con el área geográfica y la fase del ciclo vital del artrópodo. En las áreas endémicas del nordeste y el medio oeste de Estados Unidos, un 15-25% de las ninfas de garrapatas y un 35-50% de las garrapatas adultas están infectadas por *B. burgdorferi.* En contraste, *I. pacificus* con frecuencia se alimenta en lagartos, que no son un reservorio competente para *B. burgdorferi,* por lo que se reduce la probabilidad de que estas garrapatas se infecten. El riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde garrapatas *Ixodes* infectadas guarda relación con la duración de la alimentación. En experimentos con animales se ha demostrado que las ninfas infectadas se deben alimentar durante 36-48 h y, en el caso de los adultos, durante 48-72 h, para que el riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* llegue a ser sustancial. Si se reconoce la garrapata y se retira pronto, no se produce la transmisión de *B. burgdorferi.* La mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme no recuerdan la picadura de la garrapata que les transmitió la infección.

Las especies de garrapata que transportan *B. burgdorferi* pueden estar en expansión geográfica en Estados Unidos. *I. scapularis* transmite también otros microorganismos, *Anaplasma phagocytophilum* y *Babesia microti,* así como la especie recientemente descrita, *Borrelia miyamotoi.* La transmisión simultánea puede dar lugar a coinfecciones con estos organismos y *B. burgdorferi.*

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

De modo similar a lo que ocurre con otras infecciones por espiroquetas, la enfermedad de Lyme sin tratar se caracteriza por una infección asintomática que se produce en estadios y una propensión a manifestaciones cutáneas y neurológicas.

La piel es la localización inicial de la infección por *B. burgdorferi.* La inflamación inducida por el microbio conduce a la aparición del exantema característico, denominado **eritema migratorio.** La enfermedad de Lyme diseminada precoz se debe al paso de las espiroquetas, por el torrente sanguíneo, hacia todos los tejidos del cuerpo, donde se adhieren a la superficie de una amplia variedad de células, pero los principales órganos diana son la piel, el sistema nervioso central y periférico, las articulaciones, el corazón y los ojos. Puesto que los microorganismos pueden persistir en los tejidos durante periodos de tiempo prolongados, es posible que los síntomas aparezcan bastante tiempo después de la infección inicial.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme diseminada, tanto precoz como tardía, se deben a la inflamación mediada por la interleucina 1 y otras linfocinas, que se produce en respuesta a la presencia del microorganismo. Es probable que sean pocos los gérmenes que en realidad invaden el huésped, pero las citocinas amplifican la respuesta inflamatoria que conduce a gran parte del daño tisular. La enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos tanto T como B, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos. Los síntomas refractarios de la enfermedad de Lyme tardía pueden tener una base inmunogenética. Es posible que los individuos con los alotipos HLA-DR estén genéticamente predispuestos al desarrollo de artritis de Lyme crónica. Una respuesta autoinflamatoria, aunque infrecuente, puede dar lugar a síntomas clínicos bastante después de que las bacterias hayan sido destruidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se dividen en las fases precoz y tardía (tabla 249.1). La precoz, a su vez, se clasifica como localizada o diseminada. Si no se trata, el paciente puede presentar progresivamente síntomas clínicos de cada fase o signos de enfermedad precoz diseminada o de enfermedad tardía, sin síntomas previos aparentes de los estadios más precoces.

Tabla 249.1 Estadios clínicos de la enfermedad de Lyme

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CALENDARIO DESPUÉS DE LA PICADURA DE LA GARRAPATA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS
Localizada precoz	3-30 días	Eritema migratorio (único), síntomas constitucionales variables (cefalea, fiebre, mialgia, artralgia, cansancio)
Diseminada precoz	3-12 semanas	Eritema migratorio (único o múltiple), síntomas constitucionales más intensos, neuritis craneal, meningitis, carditis, oculopatía
Tardía	>2 meses	Artritis

Fig. 249.2 Manifestaciones cutáneas de la borreliosis de Lyme. **A,** Eritema migratorio en la zona proximal de la pierna, que muestra un aclaramiento central. **B,** Eritema migratorio del brazo que muestra el aspecto en «ojos de toro» característico. (**A,** *de Stanek G, Strle F: Lyme borreliosis.* Lancet *362:1639–1647, 2003.)*

Enfermedad localizada precoz

La primera manifestación clínica de la enfermedad de Lyme en la mayoría de los pacientes es el eritema migratorio (fig. 249.2). Aunque suele aparecer 7-14 días después de la picadura, se han publicado casos en los que la aparición del exantema ha oscilado entre 3 y 30 días. La lesión inicial aparece en el sitio de la mordedura. Por lo general, el exantema es uniformemente eritematoso o tiene aspecto de una lesión en diana con aclaramiento central; rara vez hay áreas vesiculares o necróticas en el centro del exantema. En ocasiones, el exantema es pruriginoso o doloroso, aunque por lo general es asintomático. La lesión puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, aunque las localizaciones más habituales corresponden a las axilas, el área periumbilical, los muslos y las ingles. No es infrecuente que el exantema aparezca en el cuello o la cara, especialmente en los niños pequeños. Sin tratar, el exantema se expande de modo gradual (de aquí el nombre de migratorio) hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste por lo general 1-2 semanas. El eritema migratorio puede asociarse con rasgos sistémicos, como fiebre, mialgia, cefalea o malestar general. La coinfección con *B. microti* o *A. phagocytophilum* durante la infección precoz con *B. burgdorferi* se asocia con síntomas sistémicos más intensos. Estas **coinfecciones** deben sospecharse cuando la enfermedad de Lyme presenta rasgos inusuales, una respuesta deficiente al tratamiento, y fiebre, anemia, leucopenia, enzimas hepáticas elevadas o trombocitopenia prolongadas.

Enfermedad diseminada precoz

En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los pacientes con infección aguda por *B. burgdorferi* desarrollan lesiones de eritema migratorio secundario (múltiple), una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme diseminada precoz, causado por la diseminación hematógena de los microorganismos hasta varios focos de la piel (fig. 249.3). Las lesiones secundarias, que pueden aparecer varios días o incluso semanas después de la primera lesión, suelen ser más pequeñas que las primarias y muchas veces se acompañan de síntomas constitucionales más intensos. Las manifestaciones neurológicas precoces más comunes son la **parálisis del nervio facial periférico** y la **meningitis.** La meningitis de Lyme suele tener un comienzo indolente, los síntomas duran de días a semanas y entre ellos se encuentran cefalea, dolor y rigidez de cervical, y cansancio. La presencia de fiebre es variable.

Los hallazgos clínicos de papiledema, neuropatía craneal (especialmente, el VII par craneal) y eritema migratorio, que se hallan presentes de modo individual o en conjunto en el 90% de los casos, ayudan a diferenciar la meningitis de Lyme de la de origen vírico; en esta rara vez se encuentran presentes los hallazgos descritos. La meningitis aséptica producida por la enfermedad de Lyme puede acompañarse de elevaciones significativas de la presión intracraneal, que en ocasiones dura semanas e incluso meses. Se ha descrito la afectación de todos los pares craneales, excepto el olfatorio, en la enfermedad de Lyme, pero los más comunes son el VI y sobre todo el VII. En áreas endémicas, la enfermedad de Lyme es la causa principal de parálisis del nervio facial periférico. Con frecuencia es la manifestación inicial o la única, y en ocasiones es bilateral. Los hallazgos de laboratorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que indican meningitis se hallan presentes en más de la mitad de los casos de parálisis del nervio facial periférico. La parálisis facial suele durar de 2 a 8 semanas y se resuelve completamente en la mayoría de los casos. Pueden producirse radiculoneuritis y otras neuropatías periféricas, pero son más frecuentes en Europa.

Fig. 249.3 Eritema migratorio múltiple en un niño con enfermedad de Lyme precoz diseminada.

La afectación cardiaca se produce en el 5-15% de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada precoz y, por lo general, adopta la forma de bloqueo cardiaco, que puede ser de primer, segundo o tercer grado, y el ritmo puede fluctuar rápidamente. Rara vez se produce disfunción miocárdica (miocarditis). Los pacientes con sospecha o demostración de enfermedad de Lyme precoz diseminada deben ser sometidos a exploración cardiológica cuidadosa y podrían requerir un electrocardiograma. La carditis de Lyme es una afección tratable y es la única manifestación de la enfermedad de Lyme que ha sido mortal.

De las afecciones oculares descritas en la enfermedad de Lyme, el edema papilar y la uveítis son las más comunes.

Enfermedad tardía

La **artritis,** que comienza entre semanas y meses después de la infección inicial, es la manifestación usual de la enfermedad de Lyme tardía. Suele afectar a las articulaciones grandes, en especial a la rodilla (90% de los casos); la afectación suele ser monoarticular u oligoarticular; ocasionalmente puede ser migratoria. El signo distintivo de la artritis de Lyme es una hinchazón articular, que se debe a derrame sinovial y en ocasiones a hipertrofia de la membrana sinovial. La articulación afectada puede ser solo ligeramente sintomática o dolorosa, aunque los enfermos no experimentan habitualmente el dolor intenso y la toxicidad sistémica que son comunes en la artritis piogénica. Si no se trata, la enfermedad puede durar varias semanas, resolverse y luego seguirse de ataques recurrentes en la misma articulación o en otras.

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía con afectación del sistema nervioso central, conocidas a veces como *neuroborreliosis tardía,* rara vez se producen en niños. En adultos se han atribuido a la enfermedad de Lyme cuadros de encefalitis crónica y polineuritis. Se ha empleado el término *encefalopatía de Lyme* para describir una encefalitis crónica (demostrable por medidas objetivas), pero otra bibliografía ha utilizado este término en referencia a pérdida de memoria y otras secuelas cognitivas después de que se haya tratado esta enfermedad. En ocasiones se ha utilizado el término vago y erróneo *enfermedad de Lyme crónica* para describir sintomatología en individuos que podrían no haber padecido nunca infección bien documentada por *B. burgdorferi,* tienen datos serológicos de infección previa, pero unos síntomas actuales no compatibles con la enfermedad de Lyme o padecen síntomas persistentes después de haber recibido un tratamiento antibiótico apropiado. El tratamiento prolongado no trata los síntomas neuropsiquiátricos crónicos y a veces ha perjudicado al paciente.

Enfermedad de Lyme congénita

En regiones endémicas puede producirse la infección durante el embarazo, aunque la infección congénita parece ser un fenómeno infrecuente. Se ha identificado *B. burgdorferi* en varios abortos y en algunos niños nacidos vivos con anomalías congénitas; sin embargo, los tejidos en los que se ha identificado la espiroqueta no han mostrado datos histológicos de inflamación. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas y cardiacas en unos pocos casos, pero no se ha identificado un patrón de daño fetal que sugiera un síndrome clínico de infección congénita. Además, en estudios realizados en áreas endémicas se ha indicado que no existe diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre los descendientes de mujeres con anticuerpos séricos frente a *B. burgdorferi* y los hijos de mujeres sin tales anticuerpos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Rara vez son de utilidad las pruebas estándar de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Lyme, porque cualquier anomalía de laboratorio asociada suele ser inespecífica. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede ser normal o elevado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar ligeramente elevada. En ocasiones, las transaminasas hepáticas se hallan ligeramente elevadas. En la artritis de Lyme, el recuento leucocitario en el líquido articular puede variar de 25.000 a 100.000/ml, con frecuencia con predominio de células polimorfonucleares. Una VSG menor, una proteína C reactiva y un recuento de neutrófilos absoluto en sangre periférica menor de 10.000 pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Lyme de la artritis séptica. Cuando hay meningitis, suele haber una pleocitosis de bajo grado con predominio linfocítico y monocítico. La concentración de proteínas en el LCR puede estar elevada, pero la concentración de glucosa suele ser normal. La tinción de Gram y los cultivos bacterianos de rutina son negativos. En ocasiones, las pruebas de imagen del LCR (p. ej., resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión monofotónica) revelan anomalías, pero no hay un patrón definitivo en la enfermedad de Lyme. El principal papel de las técnicas de imagen es excluir otros diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

En el contexto epidemiológico apropiado (área endémica, estación), el eritema migratorio es patognomónico. Puede ser difícil el diagnóstico del eritema migratorio porque el exantema puede ser confundido inicialmente con eczema numular, tiña del cuerpo, granuloma anular, picadura de insectos, enfermedades exantemáticas asociadas a garrapatas del sudeste o celulitis. La expansión relativamente rápida del eritema migratorio facilita su diferenciación de esos otros trastornos cutáneos. Las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son menos específicas y pueden confundirse con otras afecciones; la artritis monoarticular o pauciarticular se confunde en ocasiones con una articulación séptica u otras causas de artritis en niños, como la artritis idiopática juvenil o la fiebre reumática; la parálisis del nervio facial debida a enfermedad de Lyme es clínicamente indiferenciable de la parálisis de Bell idiopática, aunque es mucho más común la afectación bilateral en la enfermedad de Lyme; la meningitis de Lyme se produce generalmente en los meses más calurosos, el mismo periodo en que la enfermedad por enterovirus es prevalente. Por tanto, en relación con las manifestaciones de la enfermedad que no sean el eritema migratorio, se recomienda tener una confirmación de laboratorio de infección por *B. burgdorferi.*

Aunque se ha aislado *B. burgdorferi* de la sangre, la piel, el LCR, el miocardio y la membrana sinovial de pacientes con enfermedad de Lyme, es difícil aislar el organismo en cultivo (el cultivo queda en gran medida relegado a laboratorios de investigación). La infección suele identificarse por detección de anticuerpos en suero. Aunque algunos laboratorios ofrecen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico para la enfermedad de Lyme, su sensibilidad puede ser muy baja por las escasas concentraciones de bacterias en muchos sitios, especialmente en el LCR. Otras pruebas basadas en antígenos, incluido un test para detección de antígenos de *B. burgdorferi* en orina, no han demostrado ser suficientemente fiables. Los clínicos deben ser conocedores de que algunos laboratorios emplean pruebas diagnósticas alternativas y/o criterios de interpretación alternativos que no se basan en pruebas, lo que lleva a un falso diagnóstico de enfermedad de Lyme. Los CDC y la Food and Drug Administration recomiendan no utilizar estas pruebas.

Serología

Después de la transmisión de *B. burgdorferi* a partir de una picadura de garrapata, aparecen primero anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M específicos, por lo general en las 2 primeras semanas, alcanzan un máximo a las 6-8 semanas y posteriormente disminuyen. En ocasiones se produce una elevación prolongada o recurrente de IgM a pesar de un tratamiento antimicrobiano eficaz. Los niveles de IgM elevados pasadas 6-8 semanas son a menudo falsos positivos. Los anticuerpos IgG específicos suelen aparecer a las 2-6 semanas, alcanzan un máximo después de 4-6 meses y pueden permanecer elevados durante años, sobre todo en pacientes con artritis. La respuesta de anticuerpos a *B. burgdorferi* puede verse mitigada en pacientes con enfermedad de Lyme precoz que son tratados con prontitud con un antimicrobiano eficaz. *El diagnóstico serológico durante las 4 primeras semanas no es sensible y en ocasiones es preciso repetirlo.*

Con mucho, el método más común utilizado para detectar anticuerpos IgG e IgM es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). *Este método es sensible, pero no tiene una especificidad óptima.* En ocasiones, el ELISA produce resultados falsos positivos porque los anticuerpos reaccionan de modo cruzado en otras enfermedades por espiroquetas (p. ej., *B. miyamotoi,* sífilis, leptospirosis o fiebre recurrente), en ciertas infecciones víricas (p. ej., virus de Epstein-Barr) o que ocurren en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico). El valor pronóstico positivo del resultado por ELISA depende principalmente de la posibilidad de que el paciente tenga la enfermedad de Lyme a tenor de los antecedentes clínicos y epidemiológicos, y de los datos de la exploración física **(probabilidad previa a la prueba).** En relación con los pacientes que hayan estado en regiones endémicas con oportunidades de exposición a la garrapata *Ixodes* y que tengan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Lyme, la probabilidad previa a la prueba es alta, y los resultados positivos por ELISA suelen ser verdaderos positivos. En cuanto a los pacientes que no hayan estado en regiones endémicas y/o que tengan una baja probabilidad de exposiciones a la garrapata *Ixodes* y/o tengan síntomas inespecíficos (baja probabilidad previa a la prueba), las tasas de resultados falsos positivos son altas. La infección por *B. miyamotoi* puede producir falsos positivos en los ELISA para la enfermedad de Lyme. Este síndrome de fiebre recurrente, dolor de cabeza, mialgia, pero sin erupción con neutropenia o trombocitopenia es poco común en la enfermedad de Lyme.

La **inmunotransferencia (Western blot)** está bien estandarizada y se dispone de criterios aceptados para su interpretación. Se considera un resultado positivo 5 de 10 bandas IgG y 2 de 3 bandas IgM. La inmunotransferencia no

es tan sensible como el ELISA, especialmente al comienzo de la infección, pero es muy específica. Cualquier ELISA positivo o equívoco debe confirmarse por inmunotransferencia. Los CDC recomiendan la confirmación por inmunotransferencia de IgM e IgG cuando los síntomas han estado presentes durante 30 días o menos y de IgG solo cuando los síntomas han estado presentes durante más de 30 días. En la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se recomienda esta prueba de dos plataformas como evaluación de laboratorio y se asocia con un alto grado de sensibilidad y especificidad cuando se utiliza de modo apropiado. Hay debate para eliminar el análisis por inmunotransferencia de dos plataformas y sustituirlo por un ELISA de dos plataformas que es más fácil de realizar y de interpretar.

Los clínicos han de saber que la enfermedad de Lyme podría no ser la causa de los síntomas del paciente a pesar de la presencia de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*. El resultado de la prueba puede ser falsamente positivo (como se describe para el ELISA) o el paciente podría haber sido infectado previamente. Los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* que se desarrollan con la infección pueden persistir durante años a pesar de un tratamiento apropiado y de la curación clínica de la enfermedad. Además, y, dado que algunos individuos que se infectan con *B. burgdorferi* son asintomáticos, la tasa de seropositividad de fondo entre los pacientes que nunca han tenido enfermedad de Lyme clínicamente manifiesta puede ser sustancial en las regiones endémicas. Por último, y puesto que los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* persisten después de un tratamiento satisfactorio, no hay razón para obtener pruebas serológicas durante el seguimiento.

TRATAMIENTO

En la tabla 249.2 se dan recomendaciones sobre el tratamiento. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con un régimen oral de tratamiento antibiótico. Por lo general se trata a los niños pequeños con amoxicilina. La doxiciclina tiene las ventajas de una buena penetración en el sistema nervioso central y es activa frente a *A. phagocytophilum*, que puede ser transmitida al mismo tiempo que *B. burgdorferi* en ciertas regiones geográficas. En general, no se debe tratar a los niños menores de 8 años de edad con doxiciclina por el riesgo de tinción permanente de los dientes (aunque por lo general, unos ciclos de 2 semanas o menos suelen ser seguros a este respecto). Los pacientes tratados con doxiciclina deben ser alertados sobre el riesgo de fotosensibilidad en las áreas corporales expuestas al sol mientras toman el medicamento; en caso de exposición solar directa se recomienda llevar mangas largas, pantalones largos y sombrero. La única cefalosporina oral eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Lyme es la cefuroxima axetilo, que es una alternativa para los individuos que no pueden tomar doxiciclina o que son alérgicos a la penicilina. La actividad de los macrólidos, incluida la azitromicina, ha sido limitada.

Normalmente se recomienda el tratamiento parenteral en los pacientes con mayores grados de bloqueo cardiaco o afectación del sistema nervioso central, está aceptado actualmente el tratamiento oral para la meningitis en pacientes ambulatorios. Los pacientes con artritis que no se resuelve después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser tratados otra vez con un régimen oral o recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Suele elegirse la ceftriaxona por su excelente actividad antiborreliósica, su tolerancia y su régimen en una sola dosis al día, lo que puede llevarse a cabo generalmente en régimen ambulatorio.

La parálisis periférica del nervio facial puede ser tratada con un antibiótico oral. Sin embargo, estos pacientes pueden tener una meningitis simultánea. Los pacientes con meningitis pueden necesitar recibir un antibiótico parenteral. La opinión de los expertos está dividida en cuanto a si todo paciente con parálisis facial asociada a enfermedad de Lyme debe someterse a análisis del LCR, pero los clínicos deben considerar la punción lumbar en los pacientes con cefalea significativa, dolor cervical o rigidez de nuca, o edema papilar.

Los pacientes con cardiopatía sintomática, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, o un intervalo PR significativamente prolongado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente. Estos pacientes deben recibir un antibiótico parenteral. Aquellos con bloqueo cardiaco de primer grado leve pueden ser tratados con un antibiótico oral.

En algunos pacientes se produce una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento; es consecuencia de la lisis de las borrelias y se manifiesta con febrícula y mialgias. Los síntomas se resuelven de modo espontáneo en cuestión de 24-48 h, aunque suele ser beneficiosa la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Esos fármacos también pueden ser útiles para tratar los síntomas de la enfermedad de Lyme precoz y la artritis de Lyme. La coinfección con otros patógenos transmitidos por garrapatas *Ixodes* debe ser tratada según las recomendaciones estándar.

Los criterios para el síndrome postenfermedad de Lyme han sido propuestos por la Infectious Disease Society of America. No hay datos claros de que esta afección se relacione con la persistencia del organismo. En estudios llevados a cabo con adultos se ha demostrado un escaso beneficio asociado con el tratamiento prolongado o repetido con antibióticos orales o parenterales.

Tabla 249.2 Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA
Amoxicilina	50 mg/kg/día en tres dosis divididas (máx., 1.500 mg/día)
Doxiciclina	4,4 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 200 mg/día) (v. texto en relación con el empleo de la doxiciclina en niños)
Cefuroxima axetilo	30 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 1.000 mg/día)
Ceftriaxona (i.v.)*,†	50-75 mg/kg/día una vez al día (máx., 2.000 mg/día)
Azitromicina‡	10 mg/kg/día una vez al día durante 7 días
TRATAMIENTO RECOMENDADO EN FUNCIÓN DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA	
Eritema migratorio	Doxiciclina durante 10 días Amoxicilina durante 14 días
Meningitis	Doxiciclina durante 14 días o Ceftriaxona durante 14 días (14-21 para pacientes hospitalizados)
Parálisis de pares craneales§	Doxiciclina durante 14 días
Cardiopatía	Régimen oral o ceftriaxona, 14-21 días (v. texto en relación con los aspectos específicos)
Artritis	Régimen oral durante 28 días
Artritis persistente tras el tratamiento inicial	Régimen oral durante 28 días o Ceftriaxona durante 14-28 días

*La penicilina G es un fármaco parenteral alternativo, pero requiere dosificación más frecuente.
†Se pueden utilizar dosis de 100 mg/kg/día en la meningitis.
‡Para aquellos que no pueden tratarse con amoxicilina o doxiciclina.
§El tratamiento es para prevenir la enfermedad tardía no para tratar la parálisis craneal; se deben evitar los corticoides.

PRONÓSTICO

Existe el concepto erróneo generalizado de que es difícil curar la enfermedad de Lyme y de que los síntomas crónicos y las recidivas clínicas son frecuentes. La razón más probable del fracaso aparente del tratamiento es un error diagnóstico de enfermedad de Lyme.

El pronóstico de los niños tratados por este trastorno es excelente. Los niños tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía. El pronóstico a largo plazo de los enfermos en tratamiento al comenzar la fase tardía también es excelente. Aunque la artritis crónica y recurrente puede darse, sobre todo entre los pacientes con ciertos alotipos HLA (un proceso autoinmunitario), en la mayoría de los niños tratados por artritis de Lyme la curación es permanente y no tienen secuelas. A pesar de la existencia de unos pocos informes de adultos que han desarrollado neuroborreliosis tardía, habitualmente en pacientes con enfermedad de Lyme cuyo tratamiento se retrasó meses o años, son infrecuentes los casos descritos en niños.

PREVENCIÓN

El mejor modo de evitar la enfermedad de Lyme es evitar las áreas infestadas por garrapatas. Se debe explorar a los niños en busca de garrapatas del ciervo después de una exposición conocida o potencial (aunque muchas personas no son capaces de identificar la especie ni la fase de la garrapata). Si se observa que hay una garrapata del ciervo adherida, se debe sujetar la garrapata en las partes bucales con unas pinzas de sujeción; si no se dispone de ellas, se debe cubrir la garrapata con una gasa. El método recomendado para retirar la garrapata es tirar de ella directamente hacia fuera sin retorcer; la infección suele ser evitable si se elimina la garrapata antes de 36 h de haberse fijado al cuerpo; en este momento las garrapatas son planas y no están hinchadas. El riesgo global de contraer la enfermedad de Lyme después de la picadura de una garrapata es bajo (1-3%) en la mayoría de las áreas endémicas. Si la garrapata está hinchada y presente durante más de 72 h (picadura de garrapata de alto riesgo), el riesgo de infección puede aumentar al 25% en las áreas hiperendémicas. Se puede aconsejar a los pacientes y las familias que vigilen el área por si aparece eritema migratorio y que busquen atención médica si se produce la erupción o síntomas constitucionales. Si se produce

la infección, el tratamiento precoz de la infección es muy eficaz. La profilaxis tras picadura de garrapatas de alto riesgo con una sola dosis de doxiciclina en adultos (200 mg v.o.) o 4,4 mg/kg en niños es eficaz en la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad de Lyme. No se recomienda el examen sistemático de las garrapatas eliminadas de seres humanos en busca de *B. burgdorferi,* puesto que se desconoce el valor pronóstico de una prueba positiva para predecir la infección del huésped humano.

Entre las medidas de protección personal que pueden ser eficaces para evitar las picaduras por garrapatas figuran el uso de prendas protectoras adecuadas (pantalones largos remetidos en los calcetines, camisas de manga larga) cuando se entra en una zona infestada por garrapatas y buscar y eliminar las posibles garrapatas adheridas después de haber permanecido algún tiempo en esas zonas, y el empleo de repelentes de garrapatas, como *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET). Puede utilizarse con seguridad esta sustancia química en los pantalones, los calcetines y los zapatos; hay que tener cuidado con la aplicación en grandes dosis o repetidas en la piel, sobre todo en los lactantes, por el riesgo de absorción sistémica y toxicidad. El tratamiento de la ropa con permetrina es también una estrategia de prevención eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9

Infecciones por micoplasmas

Capítulo 250

Mycoplasma pneumoniae

Asuncion Mejias y Octavio Ramilo

Entre las siete especies de *Mycoplasma* aisladas en el sistema respiratorio humano, *Mycoplasma pneumoniae* sigue siendo la especie más frecuente y constituye una causa importante de infecciones respiratorias en niños en edad escolar y adultos jóvenes.

ETIOLOGÍA

Los micoplasmas son los procariotas autorreplicativos más pequeños que causan enfermedades en los seres humanos. Su tamaño de 150-250 nm está más en el orden de los virus que en el de las bacterias. *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria exigente con ADN bicatenario que se distingue por un genoma pequeño (~800.000 pares de bases) y un tiempo de duplicación largo, lo que condiciona que su cultivo sea un proceso lento (5-20 días) comparado con el de otras bacterias. Los aislamientos de *M. pneumoniae* pueden clasificarse en dos grupos genéticos principales (subtipos 1 y 2) basados en la proteína de adhesión P1. La distinción de estos dos subtipos es importante para fines epidemiológicos y clínicos. Al igual que otros micoplasmas, *M. pneumoniae* se distingue por la ausencia completa de pared celular, lo que condiciona: 1) su dependencia de células huésped para obtener nutrientes esenciales; 2) la resistencia intrínseca a β-lactámicos, y 3) su forma pleomórfica y la falta de visibilidad en la tinción de Gram.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *M. pneumoniae* se producen en todo el mundo y durante todo el año. Constituyen una causa frecuente de neumonía extrahospitalaria (NEH) en niños y en adultos, y son responsables de aproximadamente el 20% de todas las NEH en niños de educación primaria y secundaria y de más del 50% de NEH en estudiantes universitarios y militares. La proporción de casos aumenta junto con la edad, como mostró recientemente un estudio poblacional sobre la NEH realizado en Estados Unidos (5% en menores de 5 años; 16% a los 5-9 años y 23% a los 10-17 años).

En contraste con las epidemias agudas y de duración breve asociadas a algunos virus respiratorios, la infección por *M. pneumoniae* es endémica en todo el mundo. Las infecciones suelen producirse durante el verano o al inicio del otoño, aunque se han descrito infecciones por micoplasma a lo largo de todo el año. Los brotes epidémicos de intensidad variable se producen cada pocos años y están probablemente relacionados con la circulación alternante de los dos subtipos de *M. pneumoniae*. La infección se transmite por vía respiratoria a través de gotitas grandes que se diseminan durante el contacto íntimo con una persona sintomática. Son posibles los brotes epidémicos en ambientes cerrados (campamentos militares, universidades, internados), y también se producen epidemias diseminadas a través de los contactos escolares. Las tasas de infecciones dentro de las familias son altas, con tasas de transmisión del 40 hasta el 80% de los contactos del hogar adultos o niños, respectivamente. A diferencia de otras infecciones respiratorias, el periodo de incubación es de 2-3 semanas; por tanto, la evolución de la infección en una población concreta (familia) puede durar varias semanas.

La ocurrencia de enfermedad por micoplasmas guarda relación, en parte, con la edad y la inmunidad previa a la exposición. La enfermedad franca es inusual antes de los 3 años de edad. Los niños menores de 5 años parecen tener una enfermedad leve asociada con afectación de las vías respiratorias altas, vómitos y diarrea. La inmunidad tras la infección no es muy duradera, como lo demuestra la frecuencia de las reinfecciones a lo largo del tiempo. Los dos subtipos de micoplasma son diferentes inmunológicamente, y la infección por un subtipo no parece proporcionar inmunidad ante el otro tipo. El *estado de portador* tras la infección puede durar hasta 4 meses a pesar del tratamiento antibiótico y puede contribuir a la aparición de brotes prolongados. Los niños son a menudo el reservorio desde el cual se propaga el micoplasma. En el ámbito clínico, todavía no hay herramientas disponibles para diferenciar el portador de la infección.

PATOGENIA

La patogenicidad de *M. pneumoniae* depende de su adhesión extracelular y del inicio de la respuesta inmunitaria de la célula huésped. Las células del epitelio respiratorio ciliado son el objetivo de la infección por *M. pneumoniae.* El microorganismo es una estructura alargada, similar a una serpiente, con una organela en un extremo que actúa de mediadora para su adhesión a los receptores de ácido siálico mediante un complejo de proteínas de adhesión (P1, P30, proteínas B y C, P116 y HMW1-3). *M. pneumoniae* rara vez invade más allá de la membrana basal del aparato respiratorio. Los microorganismos virulentos se unen a las superficies de las células epiteliales respiratorias ciliadas localizadas en los bronquios, los bronquiolos, los alveolos y posiblemente en las vías respiratorias altas, y se hunden entre las células, lo que produce ciliostasis y, en último término, desprendimiento de las células. *M. pneumoniae* causa también lesiones citolíticas de la célula huésped, en parte por la producción de peróxido de hidrógeno y posiblemente a través de una toxina de adenosina difosfato que produce ribosilación y vacuolización denominada SDREH (síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria). Esta toxina se asocia a una enfermedad más grave, a veces mortal. Esta bacteria facilita la formación de biopelículas, con diferencias fenotípicas específicas de la cepa, que dificultan la penetración de los antibióticos y su reconocimiento por el sistema inmunológico.

Una vez que *M. pneumoniae* alcanza las vías respiratorias bajas, favorece la activación policlonal de linfocitos B y linfocitos T CD4 + , y amplifica la respuesta inmunitaria con la producción de varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 8, IL-1β, IL-6 e IL-10.

Aunque se ha documentado abundantemente que tanto la inmunidad celular específica como los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* aumentan a lo largo de la vida (probablemente como consecuencia de infecciones repetidas), no se han aclarado todavía los mecanismos inmunológicos que protegen frente a la infección o la resuelven. En humanos los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A nasales se correlacionan con la protección tras la exposición experimental. Un aspecto distintivo de *M. pneumoniae* es su capacidad para inducir la producción de aglutininas frías (anticuerpos IgM) dirigidas contra el antígeno I expresado en la superficie de los eritrocitos. Aunque las respuestas de los anticuerpos no confieren una protección completa contra las reinfecciones, la importancia de una respuesta humoral robusta es evidente, puesto que los pacientes con deficiencias de anticuerpos congénitas, así como aquellos con hipogammaglobulinemia, pueden desarrollar una enfermedad grave y prolongada y tener mayor riesgo de manifestaciones extrapulmonares. En niños con drepanocitosis, o con hemoglobinopatías asociadas a la drepanocitosis, *M. pneumoniae* es un desencadenante infeccioso frecuente de síndrome torácico agudo. Estos niños y también los niños con síndrome de Down pueden desarrollar formas más graves de neumonía por micoplasma. Por otra parte, *M. pneumoniae* no parece ser un patógeno oportunista frecuente en los pacientes con SIDA.

M. pneumoniae se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en numerosos focos extrapulmonares, incluyendo la sangre,

el líquido pleural, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido sinovial. Los mecanismos de la enfermedad extrapulmonar asociados a este patógeno no están claros y parecen ser diferentes en función de la duración de los síntomas en el momento de presentación: diseminación directa frente a un mecanismo inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* son sintomáticas y la mayoría se producen en niños y en adolescentes.

Enfermedades del sistema respiratorio

La traqueobronquitis y la bronconeumonía atípica son los síndromes clínicos más frecuentemente reconocidos y que suelen asociarse con *M. pneumoniae.* Este patógeno es responsable de hasta el 20% de todos los casos de NEH. Aunque el comienzo de la enfermedad puede ser brusco, de modo habitual se caracteriza por el desarrollo gradual de cefaleas, malestar general, fiebre y faringitis, seguidos por progresión de síntomas respiratorios de las vías bajas, entre ellos ronquera y tos no productiva. La aparición gradual en niños con neumonía atípica contrasta con la aparición repentina de la neumonía lobular. El coriza y las molestias digestivas son inusuales y, por lo general, sugieren una etiología vírica. Aunque la evolución clínica en los pacientes no tratados es variable, la tos, el sello distintivo de la infección por *M. pneumoniae,* suele empeorar durante la primera semana de enfermedad y todos los síntomas suelen estar resueltos al cabo de 2 semanas. La tos puede durar hasta 4 semanas y puede acompañarse de sibilancias. Los pacientes suelen recuperarse sin secuelas, aunque algunos individuos pueden desarrollar sibilancias persistentes.

Los signos radiográficos pueden ser inespecíficos, incluso en pacientes con tos intensa. Puede que no haya datos característicos a la auscultación o la percusión, o que solamente haya una cantidad mínima de crepitantes secos. Los hallazgos clínicos suelen ser menos graves que los sugeridos por la radiografía de tórax, lo que explicaría el término «neumonía caminante» que se usa a menudo para describir la NEH causada por *M. pneumoniae.* Los datos radiológicos son variables e inespecíficos, lo cual impide la distinción con patógenos virales o bacterianos. La neumonía se suele describir como intersticial o bronconeumónica y por lo general afecta a los lóbulos inferiores. Hasta en el 30% de los pacientes se aprecian infiltrados difusos bilaterales, neumonía lobar y adenopatías hiliares. No es habitual que se produzcan cantidades significativas de líquido pleural, pero se ha descrito la asociación de infiltrados lobares y neumonía necrosante en pacientes con drepanocitosis, inmunodeficiencias, síndrome de Down y enfermedades cardiopulmonares crónicas. La bronquiolitis obliterante también se ha descrito como una complicación de *M. pneumoniae* en niños por lo demás sanos. El recuento de leucocitos y la fórmula suelen ser normales, mientras que la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están elevadas con frecuencia. El tratamiento antibiótico apropiado acorta la duración de la enfermedad, pero no erradica de manera fiable las bacterias de las vías respiratorias.

Entre los demás **trastornos respiratorios** causados de modo ocasional por *M. pneumoniae* se encuentran infecciones indiferenciadas de vías respiratorias altas, tos de difícil manejo, no productiva, faringitis (habitualmente sin adenopatías marcadas), sinusitis, laringotraqueítis y bronquiolitis. *M. pneumoniae* puede ser un desencadenante frecuente de sibilancias en niños asmáticos o producir colonización crónica y disfunción pulmonar secundaria en adolescentes y adultos con asma. Se han descrito otitis media y miringitis bullosa, asociadas a menudo con otras infecciones virales o bacterianas, pero son raras y su ausencia no debe descartar el diagnóstico de *M. pneumoniae.*

Enfermedad extrapulmonar

A pesar de que son pocos los casos publicados de aislamiento de *M. pneumoniae* en focos extrapulmonares, la mejoría de la sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de esta bacteria ha dado lugar a un incremento de la identificación de este patógeno en focos extrapulmonares, y en particular en el sistema nervioso central (SNC). Los pacientes, con o sin síntomas respiratorios, pueden tener afectación de la piel, el SNC, la sangre, el corazón, el aparato digestivo y las articulaciones. Entre las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* están:

1. ***Afectación del SNC:*** se produce en el 0,1% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* y en el 7-16% de aquellos que requieren hospitalización. Las manifestaciones son la encefalitis, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD), la mielitis transversa, la ataxia cerebelosa, la meningitis aséptica, el síndrome de Guillain-Barré, la parálisis de Bell y la neuropatía periférica. Las manifestaciones de la afectación del SNC ocurren en 3-23 días (media: 10 días) desde el inicio de la enfermedad respiratoria, pero puede que no vayan precedidas de signos de infección respiratoria hasta en el 20% de los casos. Los estudios en niños sugieren que existen dos mecanismos patogénicos para la enfermedad neurológica asociada a *M. pneumoniae:* el primer patrón se caracteriza por la casi ausencia o la ausencia completa de síntomas respiratorios prodrómicos (menos de 7 días) y respuestas no reactivas de IgM. Por otro lado, el segundo patrón se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios (más comúnmente, tos) durante 7 días o más y de IgM reactiva en suero agudo. En el primer grupo *M. pneumoniae* suele identificarse en el LCR por PCR, pero no en el tracto respiratorio, mientras que en los niños que se presentan con 7 días o más de síntomas respiratorios ocurre lo contrario. Estos estudios sugieren que la encefalitis que aparece después de transcurridos 7 días desde el inicio de los síntomas prodrómicos es más probable que se deba a una respuesta autoinmunitaria frente a *M. pneumoniae,* mientras que su aparición temprana en el curso de la enfermedad puede estar asociada con una invasión bacteriana directa del SNC. La afectación del tronco encefálico puede condicionar una distonía grave y trastornos del movimiento. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis mononuclear leve o un aumento de la concentración proteica. El diagnóstico se confirma mediante una PCR positiva del LCR, una PCR positiva de un frotis de garganta o por seroconversión. Los hallazgos en la resonancia magnética consisten en cambios isquémicos focales, ventriculomegalia, edema difuso o lesiones inflamatorias multifocales de la sustancia blanca compatibles con encefalomielitis desmielinizante postinfecciosa (EMDP). Las secuelas a largo plazo se han encontrado en el 23-64% de los casos.
2. ***Afectación dermatológica:*** se han asociado a *M. pneumoniae* una amplia gama de exantemas, y en particular urticaria exantematosa maculopapular, y el síndrome de exantema y mucositis asociado con micoplasma anteriormente conocido como eritema multiforme o síndrome de Ste-

Fig. 250.1 Lesiones labiales observadas en mucositis relacionada con infección por *Mycoplasma pneumoniae.*

Fig. 250.2 Lesiones cutáneas clásicas observadas en exantema relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae.*

vens-Johnson (SSJ). El síndrome de Gianotti-Crosti y el eritema nodoso también se asocian a infecciones por *M. penumoniae.* Aproximadamente el 10% de los niños con NEH por *M. pneumoniae* manifestarán exantema maculopapular. El exantema y la mucositis asociados a micoplasma suelen desarrollarse 3-21 días después de los síntomas respiratorios iniciales, duran menos de 14 días y rara vez se asocian a complicaciones graves (figs. 250.1 y 250.2). *M. pneumoniae* puede también producir una mucositis oral aislada con ausencia de exantema.

3. ***Anomalías hematológicas:*** incluyen grados leves de hemólisis con prueba de Coombs positiva y reticulocitosis menor 2-3 semanas después del comienzo de la enfermedad. La hemólisis grave, que se asocia con títulos altos de criohemaglutininas (≥1:512), es rara. Ocasionalmente se producen trombocitopenia, anemia aplásica y defectos de coagulación.
4. ***Musculoesqueléticas:*** la artritis parece ser menos frecuente en niños que en adultos, pero también se han descrito casos de monoartritis, poliartritis y artritis migratoria. La rabdomiólisis también ha sido documentada, a menudo asociada con otras manifestaciones del sistema de órganos.
5. ***Otros procesos,*** como hepatitis leve, pancreatitis, glomerulonefritis aguda, iritis o uveítis y complicaciones cardiacas (miocarditis, pericarditis y un síndrome similar a la fiebre reumática, sobre todo en adultos), también se han descrito. La infección mortal por *M. pneumoniae* es poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

No existen parámetros clínicos, epidemiológicos o analíticos específicos que permitan un diagnóstico definitivo de la infección por micoplasma. Sin embargo, la neumonía en niños en edad escolar y adultos jóvenes con inicio gradual, sobre todo si la tos es un signo sobresaliente, siempre sugiere enfermedad por *M. pneumoniae.* El mejor método diagnóstico es una combinación de PCR de muestras respiratorias y serología (aguda y convaleciente).

Los **cultivos** en medios especiales (agar SP4) de muestras de secreciones faríngeas o de esputos pueden demostrar la presencia de las colonias clásicas de *M. pneumoniae* en forma de «mora», pero para que crezcan se necesitan normalmente 2-3 semanas, y pocos laboratorios tienen la capacidad para cultivarla. Los requisitos nutricionales exigentes de *Mycoplasma* hacen que los cultivos sean lentos y poco prácticos.

Las **pruebas serológicas** (pruebas de inmunofluorescencia o inmunoanálisis enzimático [IAE], o fijación del complemento) para detectar anticuerpos de IgM e IgG contra *M. pneumoniae* están disponibles en el mercado. Los anticuerpos IgM tienen una tasa elevada de resultados falsos positivos y falsos negativos. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM no se detectan en la primera semana de los síntomas ni en niños con infecciones recurrentes y pueden ser positivos hasta 6-12 meses tras la infección. Un aumento de cuatro veces en el título de IgG frente a *M. pneumoniae,* entre las muestras de suero obtenidas en la fase aguda y durante la convalecencia, entre 2 y 4 semanas después del comienzo de la enfermedad, establece el diagnóstico.

Las **criohemaglutininas** (anticuerpos que reaccionan al frío [IgM] contra glóbulos rojos) pueden detectarse en aproximadamente el 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae.* Estos anticuerpos son inespecíficos, sobre todo en títulos inferiores a 1:64, ya que pueden observarse incrementos modestos de criohemaglutininas en otras infecciones virales. Las criohemaglutininas no deben usarse para el diagnóstico de infecciones por *M. pneumoniae* si se dispone de otros métodos.

Las pruebas basadas en **PCR** para *M. pneumoniae* han reemplazado a otras pruebas diagnósticas. La PCR en muestras nasofaríngeas o faríngeas (la combinación de ambas puede aumentar la sensibilidad) para detectar ADN de *M. pneumoniae* tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% a más del 97%. En los adultos, es más probable que las muestras de esputo produzcan resultados positivos que los hisopos nasofaríngeos o de garganta. Se han usado diferentes cebadores para identificar secuencias génicas de la proteína citoadhesina P1 o del ARN ribosómico (ARNr) 16S. La PCR permite un diagnóstico más rápido en los pacientes en estado crítico y puede volverse positiva antes en el transcurso de la infección que otras pruebas serológicas. La PCR de micoplasma de muestras respiratorias puede ser positiva en sujetos asintomáticos. Sin embargo, la identificación de *M. pneumoniae* mediante PCR (o cultivo) de un paciente con manifestaciones clínicas compatibles sugiere la causa.

Otros métodos de diagnóstico: la espectrometría de masas con desorción/ionización láser del tiempo de vuelo asistida por matriz (MALDI-TOF EM) podría representar una herramienta precisa para la identificación y subtipificación de *M. pneumoniae*. Sin embargo, la necesidad de un cultivo para poder realizar posteriormente la MALDI-TOF EM limita su aplicabilidad en el ámbito clínico. La espectroscopia de Raman mejorada en superficie por nanopartículas con plata (NA-SERS) es un sistema de investigación que no requiere el crecimiento de la bacteria. Parece una herramienta prometedora y sensible para la detección de micoplasmas y la caracterización de cepas.

El diagnóstico de enfermedad extrapulmonar asociada a *M. pneumoniae* es un reto. Aunque se ha identificado *M. pneumoniae* mediante PCR en el LCR de niños con encefalitis, actualmente no se dispone de ninguna prueba fiable para el diagnóstico de focos extrapulmonares o en el SNC asociados a *M. pneumoniae.* Dado que las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* pueden tener una base inmunológica, es aconsejable medir los niveles de anticuerpos IgM e IgG en fase aguda y convaleciente.

TRATAMIENTO

En general, la enfermedad por *M. pneumoniae* es leve y la mayoría de los casos de neumonía pueden tratarse sin hospitalización. Como los micoplasmas carecen de pared celular, muestran una resistencia inherente a antibióticos β-lactámicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular. Además, otras clases de fármacos, como la trimetoprima, la rifampicina o el linezolid, son inactivos contra *M. pneumoniae*. Los estudios sobre la efectividad del tratamiento antimicrobiano para las infecciones por *M. pneumoniae* en niños son contradictorios. Sin embargo, el tratamiento empírico se inicia a menudo sobre la base de la sospecha clínica debido a la dificultad de un diagnóstico definitivo.

Tratamiento antimicrobiano

M. pneumoniae es típicamente sensible a los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y a las tetraciclinas, y a las quinolonas *in vitro.* El tratamiento de micoplasma no asegura su erradicación. Los datos de estudios de observación demostraban que el tratamiento con macrólidos de los niños con NEH por *M. pneumoniae* acortaba de forma notable la evolución de la enfermedad. El tratamiento es más eficaz si se instaura en los 3-4 primeros días del inicio de la enfermedad. Aunque los macrólidos carecen de actividad bactericida, son los preferidos en niños menores de 8 años. En dos estudios multicéntricos sobre neumonía pediátrica extrahospitalaria se demostró que tanto la eritromicina como la claritromicina y la azitromicina tenían la misma eficacia clínica y bacteriológica. Sin embargo, los nuevos macrólidos se toleraban mejor. El tratamiento recomendado es la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 10 días) o la azitromicina (10 mg/kg una vez al día v.o. el día 1 y 5 mg/kg/día una vez al día v.o. los días 2-5). Además de su efecto antibacteriano, los macrólidos podrían poseer propiedades inmunomoduladoras, si bien se desconoce la relevancia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos para el tratamiento de la NEH por *M. pneumoniae.* Las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7-14 días) también son eficaces y pueden usarse en niños mayores de 8 años. Las fluoroquinolonas, como el levofloxacino (750 mg una vez al día durante 7-14 días), son eficaces y bactericidas, pero tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores que los macrólidos, y por el momento no se recomiendan como tratamiento de primera línea en los niños.

Las cepas **resistentes a macrólidos,** asociadas sobre todo a mutaciones en el 23S ARNr, se han publicado en Asia de forma creciente (más del 90% en Japón y en China), y también están presentes en Europa con una gran variabilidad de país a país (0% en Holanda frente a un 26% en Italia). En Estados Unidos y Canadá las tasas oscilan entre el 3,5 y el 13% de los casos. La identificación de las cepas resistentes a macrólidos, aunque no se realiza de rutina en los laboratorios clínicos, puede llevarse a cabo mediante secuenciación e identificación de mutaciones específicas en el gen 23S ARNr. La significancia clínica de las infecciones resistentes a macrólidos no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, los estudios en niños indicaron que la eficacia clínica de las infecciones por *M. pneumoniae* sensibles a los macrólidos es más de cuatro veces mayor en comparación con las infecciones causadas por cepas resistentes (91 frente al 22% respectivamente). Por ello, en los pacientes con infección grave que no responden a los macrólidos en las primeras 48 h de tratamiento, debe considerarse la posibilidad de cepas resistentes, y lo más prudente sería cambiar a un régimen antimicrobiano no macrólido. La doxiciclina (2-4 mg/kg en una o dos dosis divididas durante 10 días; máximo, 200 mg o 100 mg cada 12 h) para niños mayores de 8 años, o levofloxacino (10 mg/kg por dosis cada 12 h en niños menores de 5 años o una vez al día en niños mayores) después de la evaluación del riesgo y los beneficios de usar quinolonas en niños, son alternativas potenciales para las infecciones por *M. pneumoniae* resistentes a los macrólidos. Otras quinolonas como tosufloxacina o garenoxacina se usan en Japón. Hay nuevos cetólidos en desarrollo que parecen prometedores.

Tratamiento complementario

No hay pruebas de que el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas y de otros focos con antimicrobianos modifique la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con manifestaciones graves de focos extrapulmonares pueden beneficiarse del tratamiento antimicrobiano, ya que no puede excluirse la implicación directa de la bacteria. A menudo se administran antibióticos en combinación con terapia inmunomoduladora. A este respecto, los corticoides, con o sin inmunoglobulinas intravenosas, son los fármacos usados con más frecuencia para el tratamiento de las manifestaciones extrapulmonares graves por *M. pneumoniae,* sobre todo en el caso de pacientes con afectación del SNC o exantema y mucositis. Aunque no hay datos definitivos, los estudios de casos sugieren el beneficio que aportan los corticoides en el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave, el SSJ y la anemia hemolítica.

PREVENCIÓN

Se han llevado a cabo ensayos con vacunas inactivadas y vivas atenuadas para *M. pneumoniae* con resultados desalentadores. En los pacientes hospitalizados se recomienda adoptar las precauciones estándar y de transmisión de gotas mientras duren los síntomas. Es importante recalcar que la infección por Micoplasma sigue siendo contagiosa mientras persista la tos y a pesar de un tratamiento antibiótico satisfactorio. La profilaxis con tetraciclinas o azitromicina reduce sustancialmente la tasa de crisis secundarias en los brotes institucionales y en los contactos familiares. La profilaxis antimicrobiana no se recomienda de forma sistemática, pero podría considerarse en pacientes de alto riesgo en casos de enfermedad grave, como los niños con drepanocitosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 251

Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*)

Rosa Rodríguez-Fernández y Asuncion Mejias

ETIOLOGÍA

Las especies de *Mycoplasma* son bacterias pleomórficas pequeñas que carecen típicamente de pared celular y están unidas por una membrana celular. Muchas de las propiedades biológicas de los micoplasmas se deben de hecho a la ausencia de una pared celular rígida, incluyendo la resistencia a los antibióticos β-lactámicos. Estos microorganismos ubicuos son difíciles de cultivar y pertenecen a la familia Mycoplasmataceae de la clase Mollicutes, y representan los microorganismos autorreplicantes más pequeños conocidos hasta la fecha. El genoma completo de muchas de las especies de *Mycoplasma* se encuentra entre los genomas procarióticos más pequeños. La familia Mycoplasmataceae consta de dos géneros responsables de infección en seres humanos: *Mycoplasma* y *Ureaplasma.* De ellos, *Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* y especies de *Ureaplasma, como Ureaplasma urealyticum (biovariante 2) y Ureaplasma parvum (biovariante 1),* son patógenos urogenitales humanos que revisaremos en este capítulo.

Los micoplasmas genitales suelen asociarse a infecciones de transmisión sexual, como cervicitis y uretritis no gonocócica (UNG), o a infecciones puerperales como la endometritis. *M. hominis* y especies de *Ureaplasma* colonizan con frecuencia el aparato genital femenino y pueden causar corioamnionitis, colonización de los recién nacidos e infecciones perinatales. Otras dos especies de *Mycoplasma* genitales, *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans,* se observan en secreciones respiratorias o genitourinarias, más a menudo entre los pacientes infectados por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis y especies de *Ureaplasma* son microorganismos comensales de las vías urogenitales bajas de mujeres y hombres más allá de la pubertad. La prevalencia de colonización por esta bacteria tiene una relación directa con un estatus socioeconómico bajo, cambios hormonales y la etnia y aumenta proporcionalmente con la actividad sexual, siendo más elevada entre individuos con varias parejas sexuales. La colonización femenina es máxima en la vagina y menor en el endocérvix, la uretra y el endometrio, con tasas entre el 40 y el 80% para las especies de *Ureaplasma* y del 21-50% para *M. hominis* en mujeres asintomáticas sexualmente activas. El *Ureaplasma* se aísla con menos frecuencia de la orina que del cuello uterino, pero *M. hominis* está presente en la orina y en el cuello uterino con aproximadamente la misma frecuencia. La colonización masculina es menos frecuente y se produce principalmente en la uretra. Entre los niños prepúberes y los adultos sexualmente inactivos, las tasas de colonización son inferiores al 10%. *M. genitalium* está implicado en cerca del 15-20% de los casos de UNG en los hombres y también desempeña cierto papel en la cervicitis y en la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. Estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demuestran que la colonización del aparato urogenital femenino inferior con *M. genitalium* es menos frecuente que con *M. hominis* o con especies de *Ureaplasma*.

TRANSMISIÓN

Los micoplasmas genitales se transmiten por contacto sexual o por transmisión vertical desde la madre a sus hijos. Al igual que con otras infecciones perinatales, la transmisión vertical puede producirse a través de una infección intrauterina ascendente, por diseminación hematógena desde una infección placentaria, o a través de un canal del parto colonizado en el momento del parto. Las tasas de transmisión entre los neonatos nacidos de mujeres colonizadas con *Ureaplasma* son del 18-88%. Las tasas de colonización son más elevadas en los lactantes con peso inferior a 1.000 g, en nacidos en presencia de corioamnionitis y en los recién nacidos hijos de madres pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo. La colonización neonatal es transitoria y disminuye proporcionalmente con la edad. Los microorganismos se recuperan en muestras de faringe, vagina, recto y, en ocasiones, de los ojos de los recién nacidos hasta 3 meses después del parto.

PATOGENIA

Los micoplasmas genitales pueden producir inflamación crónica del aparato genitourinario y las membranas del líquido amniótico. Estas bacterias generalmente viven en un estado de adherencia al tracto respiratorio o urogenital, pero se pueden diseminar a otros órganos cuando hay una alteración de la mucosa o un sistema inmunológico debilitado o inmaduro, como en los bebés prematuros. *Ureaplasma* puede infectar el saco amniótico en fases tempranas de la gestación, sin rotura de las membranas amnióticas, lo que origina corioamnionitis crónica, clínicamente silente, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa. La adherencia al epitelio traqueal humano fetal puede producir desorganización ciliar, apiñamiento y pérdida de células epiteliales. En estudios *in vitro* se ha demostrado que *Ureaplasma* estimula un aumento de la producción de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral α por los macrófagos. Además, se han detectado concentraciones altas de citocinas proinflamatorias, asociadas posiblemente con el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) de la prematuridad, como proteína-1 quimioatrayente de los monocitos e IL-8, en secreciones traqueales de lactantes de muy bajo peso colonizados por *Ureaplasma.* La inmunidad parece requerir anticuerpos específicos de serotipo. Así pues, la falta de anticuerpos maternos podría aumentar el riesgo de enfermedad entre los recién nacidos prematuros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales síndromes asociados con *Ureaplasma* spp., *M. genitalium* y *M. hominis* se muestran en la tabla 251.1.

Infecciones intrauterinas y neonatales

Corioamnionitis e infecciones de inicio precoz

Los micoplasmas genitales se asocian a una amplia gama de infecciones fetales y neonatales. Las especies de *Ureaplasma* pueden ocasionar

Tabla 251.1 Síndromes clínicos y tratamiento antibiótico para la infección por ureaplasmas y micoplasmas

	UREAPLASMA spp.	*M. HOMINIS*	*M. GENITALIUM*
INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES			
Corioamnionitis	++	++	–
Parto prematuro	++	++	++
Fiebre posparto	++	+++	Desconocido
DBP	+++	+	Desconocido
Infecciones del SNC	+	+	Desconocido
ECN	+	Desconocido	Desconocido
INFECCIONES GENITOURINARIAS			
UNG (aguda/crónica)	++*	–	+++
Cervicitis	–	–	+++
EIP	+	++	+++
INFECCIONES NO NEONATALES/NO GENITOURINARIAS			
Enfermedad del SNC†	+	++	–
Bacteriemia	+	++	–
Infecciones de herida quirúrgica	++	++	–
Artritis	+	++	–
TRATAMIENTO			
Macrólidos	++	–	++
Quinolonas‡	+	++	+
Clindamicina	–	++	+
Tetraciclinas (doxiciclina)	++	+	+

*Solo *Ureaplasma urealyticum* (no *parvum*).

†La enfermedad del SNC comprende: meningitis, absceso cerebral, empiema subdural y derivaciones no funcionantes del SNC.

‡Las quinolonas más comúnmente utilizadas son ciprofloxacino y moxifloxacino.

DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; SNC, sistema nervioso central; UNG, uretritis no gonocócica.

corioamnionitis clínicamente inaparente que provoca aborto espontáneo, aumenta la tasa de mortalidad fetal o de parto prematuro. El papel de *Ureaplasma* en la corioamnionitis clínica es aún desconocido. La asociación entre el nacimiento prematuro y los ureaplasmas sigue siendo incierta. Los estudios han demostrado que las mujeres con *Ureaplasma* spp. detectadas por PCR en líquido amniótico entre las 12 y las 20 semanas de gestación tienen un mayor riesgo de parto prematuro. También pueden recuperarse especies de *Ureaplasma* de muestras traqueales, de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de biopsia pulmonar hasta en el 50% de los lactantes enfermos de menos de 34 semanas de gestación. En un estudio de 351 madres/lactantes se documentó el aislamiento de *U. urealyticum* o de *M. hominis* de la sangre del cordón en el 23% de los lactantes nacidos entre las 23 y las 32 semanas de gestación, y se correlacionó con el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Displasia broncopulmonar

Sigue existiendo controversia sobre el papel de estos microorganismos como causas de insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación asistida, desarrollo de DBP o muerte. Sin embargo, dos metaanálisis de estudios publicados han mostrado que la colonización respiratoria con *Ureaplasma* spp. es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP. No obstante, en estudios de tratamiento con eritromicina en lactantes pretérmino de alto riesgo con colonización traqueobronquial por *U. urealyticum* no se demostró diferencia entre los sujetos tratados y los no tratados en lo que respecta al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Hasta la fecha, no existen pruebas suficientes para apoyar el uso del tratamiento antibiótico en los recién nacidos prematuros en riesgo o con infección confirmada por *Ureaplasma* spp. para prevenir el desarrollo de la DBP.

Infecciones del sistema nervioso central

M. hominis y *Ureaplasma* spp. se han aislado en el LCR de lactantes prematuros y, con escasa frecuencia, de lactantes nacidos a término. Sin embargo, la relevancia clínica de la recuperación de estas bacterias del LCR es incierta, el aislamiento simultáneo de otros patógenos es inusual y la mayoría de los lactantes no presentan signos francos de infección del SNC. Estas bacterias pueden representar verdaderos patógenos y pueden estar asociadas con la enfermedad del SNC en función de la susceptibilidad del huésped, la edad gestacional y la patogenicidad de las bacterias. La pleocitosis del LCR no es una observación consistente y se ha documentado aclaramiento espontáneo de los micoplasmas sin tratamiento específico. La meningitis por *Ureaplasma* spp. se ha relacionado con hemorragia intraventricular e hidrocefalia. Datos limitados sugieren que la meningitis causada por *M. hominis* puede asociarse a una morbimortalidad significativa. En una revisión de 29 casos descritos, 8 recién nacidos (28%) fallecieron y 8 (28%) quedaron con secuelas neurológicas. Su comienzo varía desde 1 a 196 días de vida; sin tratamiento, los microorganismos pueden persistir en el LCR durante días o semanas. La paquimeningitis puede evidenciarse en la resonancia magnética.

Otros: *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. se han descrito también como causas de conjuntivitis neonatal, linfoadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis, abscesos cerebrales, pericarditis, meningoencefalitis y abscesos del cuero cabelludo.

Infecciones genitourinarias

En los adultos y los adolescentes sexualmente activos, los micoplasmas genitales se asocian a enfermedades de transmisión sexual y rara vez a infecciones focales extragenitales. *U. urealyticum* (no *U. parvum*) y *M. genitalium* son patógenos etiológicos conocidos de UNG, principalmente en hombres. Alrededor del 20% de las UNG en hombres pueden deberse a esos microorganismos, solos o con *Chlamydia trachomatis*. Algunas raras complicaciones de la UNG son epididimitis y prostatitis. Se han descrito en mujeres salpingitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica y endometritis asociadas con *M. genitalium* y, en menor medida, con *M. hominis*.

Infecciones no genitales

Las infecciones por *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* son infrecuentes fuera del periodo neonatal. Estas infecciones se han descrito tanto en niños inmunocompetentes como en niños inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con hipogammaglobulinemia, linfoma o trasplante de órgano sólido reciente, que parecen presentar un mayor riesgo de infección.

Se han descrito casos de neumonía, artritis, meningitis, mediastinitis, bacteriemia, infección de injertos aórticos e infecciones de las incisiones de la cesárea por *Ureaplasma* spp. Datos recientes sugieren que *Ureaplasma* spp. están asociadas con el síndrome de hiperamonemia posterior al trasplante, una complicación poco frecuente, pero potencialmente mortal.

M. hominis se notifica con mayor frecuencia en infecciones sistémicas y se ha asociado con enfermedad del SNC (incluyendo meningitis, abscesos cerebrales, empiema subdural y derivaciones no funcionantes), infección de las heridas quirúrgicas, artritis (asociada hasta en un 50% de los casos con manipulación previa del tracto genitourinario), endocarditis de válvula protésica y nativa, osteomielitis y neumonía. En pacientes sometidos a trasplantes de órganos se han comunicado casos de mediastinitis potencialmente letal, infecciones de incisión esternal, pleuritis, peritonitis y pericarditis, con tasas de mortalidad alta. Estas infecciones deben sospecharse en infecciones sistémicas o locales con cultivo negativo, cuando las muestras se hayan recogido adecuadamente y antes de iniciar la terapia antibiótica.

DIAGNÓSTICO

Todas las especies pertenecientes a la clase Mollicutes carecen de pared celular y, por tanto, no son visibles con tinción de Gram. *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. pueden crecer en medios acelulares y necesitan esteroles para crecer, produciendo colonias características en agar. Las colonias de *M. hominis* tienen un diámetro de 200-300 µm, con un aspecto en «huevo frito», mientras que las colonias de *Ureaplasma* spp. son más pequeñas (16-60 µm de diámetro). *M. genitalium* es un microorganismo exigente que puede aislarse con dificultad en cultivos celulares. La mayoría de los laboratorios de microbiología de diagnóstico de los hospitales no están preparados para cultivar estos patógenos, y las pruebas basadas en ácidos nucleicos son el método más utilizado para el diagnóstico. Los análisis basados en PCR tienen mayor sensibilidad y proporcionan un método de detección más práctico. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en el ámbito clínico y no están comercialmente disponibles para fines de diagnóstico.

Infección del aparato genital

La confirmación de una infección del tracto genital resulta difícil por las elevadas tasas de colonización en la vagina y la uretra. La UNG se define típicamente por un exudado uretral nuevo o disuria y en la tinción de Gram del exudado uretral hay cinco leucocitos polimorfonucleares o más por campo de inmersión en aceite y ausencia de diplococos gramnegativos (es decir, *Neisseria gonorrhoeae*). La falta de pared celular dificulta la identificación de esta bacteria mediante la tinción de Gram rutinaria. La detección de *Ureaplasma* spp. o *M. hominis* mediante PCR está disponible para una amplia gama de muestras, como orina, líquido amniótico, tejido placentario, muestras respiratorias, líquido sinovial y frotis de cuello uterino, uretra y vagina. *M. genitalium* suele identificarse por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) de muestras de la primera orina de la mañana en hombres y de frotis vaginales en mujeres.

Neonatos

Se han aislado *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* en orina, sangre, LCR, aspirado traqueal, líquido pleural, material de abscesos y tejido pulmonar. Los recién nacidos prematuros clínicamente enfermos con neumonitis, abscesos focales o enfermedad del SNC (en particular hidrocefalia progresiva, con o sin pleocitosis) y cultivos bacterianos negativos o que no responden al tratamiento antibiótico estándar justifican la práctica de más pruebas para descartar la presencia de micoplasmas genitales. El aislamiento requiere medios especiales con urea para los ureaplasmas y arginina para *M. hominis,* y las muestras clínicas se deben cultivar de inmediato o congelarse a −70 °C para evitar la pérdida de microorganismos. Cuando la muestra se inocula en caldo que contiene arginina (para *M. hominis*) o urea (para *Ureaplasma* spp.), el crecimiento viene indicado por alcalinización del pH. La identificación de *Ureaplasma* spp. sobre agar requiere 1-2 días de crecimiento y visualización con el microscopio de disección, mientras que *M. hominis* se observa a simple vista, pero puede requerir 2-7 días para crecer. Los análisis mediante PCR están disponibles y arrojarán luz sobre la causalidad de estos patógenos cuando se analicen los lugares estériles (LCR, líquido articular, etc.).

TRATAMIENTO

Estos microorganismos carecen de pared celular y, por tanto, los β-lactámicos no son eficaces. También son resistentes a las sulfamidas y a la trimetoprima, ya que no producen ácido fólico. Las rifampicinas carecen de actividad contra la clase Mollicutes (v. tabla 251.1).

A diferencia de otros micoplasmas y ureaplasmas, *M. hominis* es resistente a macrólidos, pero por lo general es sensible a clindamicina y quinolonas. La mayoría de las especies de *Ureaplasma* son sensibles a macrólidos y a quinolonas de generaciones avanzadas, como moxifloxacino, pero a menudo muestran resistencia a ciprofloxacino y clindamicina. La sensibilidad a las tetraciclinas es variable para ambos microorganismos, y cada vez son más numerosos los casos de resistencias. *M. genitalium* es típicamente sensible a macrólidos y moxifloxacino, con resistencias variables a tetraciclinas y clindamicina.

Adolescentes y adultos

El tratamiento recomendado de la UNG debe incluir antibióticos con actividad contra *C. trachomatis,* además de doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) o azitromicina (1 g v.o. en dosis única). La UNG recurrente después de haber completado el tratamiento sugiere la presencia de *M. genitalium* resistente a azitromicina o doxiciclina. Si el tratamiento empírico inicial no incluía macrólidos, se puede indicar un nuevo tratamiento con azitromicina. La azitromicina también se prefiere en niños menores de 8 años y en aquellos con alergia a las tetraciclinas. Por otro lado, si los pacientes recibieron azitromicina inicialmente, el retratamiento con moxifloxacino puede ser muy eficaz. Antes de la introducción de la azitromicina, hasta el 60% de los pacientes con UNG por *M. genitalium* desarrollaron uretritis recurrente o crónica a pesar de 1-2 semanas de tratamiento con doxiciclina.

Las parejas sexuales deben ser también tratadas para evitar la recurrencia del caso índice. Las infecciones por micoplasmas no genitales pueden requerir drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada.

Neonatos

El tratamiento de estas infecciones neonatales es un desafío. La doxiciclina y las quinolonas generalmente se evitan a esta edad debido a la toxicidad asociada. Además, la atribución de causalidad puede ser difícil. En general, el tratamiento de las infecciones neonatales por micoplasmas genitales está indicado cuando se asocian con cultivo puro del microorganismo o si el microorganismo se detecta mediante PCR a partir de un foco normalmente estéril, junto con manifestaciones de la enfermedad compatibles para asegurar el tratamiento de un proceso infeccioso en lugar de una mera colonización.

El tratamiento se basa en la sensibilidad predecible a los antimicrobianos, puesto que las pruebas de susceptibilidad para aislamientos individuales no se encuentran disponibles con facilidad (v. tabla 251.1). En lactantes con infecciones sintomáticas del SNC se han descrito curaciones con cloranfenicol, doxiciclina y moxifloxacino. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la infección asintomática del SNC por micoplasmas genitales, sobre todo en ausencia de pleocitosis. Puesto que los micoplasmas pueden desaparecer espontáneamente del LCR, el tratamiento debe conllevar riesgos mínimos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **10**

Infecciones por clamidia

Capítulo **252**

Chlamydia pneumoniae

Stephan A. Kohlhoff
y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades de las vías respiratorias bajas, entre ellas neumonía infantil y bronquitis y neumonía en adultos.

ETIOLOGÍA

Las clamidias son patógenos intracelulares estrictos que han establecido un nicho particular dentro de la célula huésped. Estos microorganismos causan una variedad de enfermedades en especies animales a casi todos los niveles filogénicos. Los patógenos humanos más significativos son *C. pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). *Chlamydia psittaci* es el patógeno de la psitacosis, una zoonosis importante (v. cap. 254). En la actualidad existen nueve especies reconocidas de clamidia.

Las clamidias tienen una envoltura gramnegativa sin peptidoglucanos detectables, aunque en análisis genómicos recientes se ha revelado que tanto *C. pneumoniae* como *C. trachomatis* codifican proteínas que forman una vía casi completa para la síntesis de peptidoglucanos, incluidas proteínas de unión a la penicilina. Las clamidias también comparten un antígeno lipopolisacárido específico de grupo y el uso de adenosina trifosfato (ATP) del huésped para sintetizar proteínas microbianas. Aunque las clamidias son autótrofas para tres de cuatro trifosfatos de nucleósidos, codifican enzimas funcionales del catabolismo de la glucosa que pueden usarse para generar ATP. Como en la síntesis de peptidoglucanos, esos genes se desactivan por alguna razón. Todas las clamidias codifican también una proteína abundante expuesta en la superficie denominada *proteína mayor de la membrana externa*. La proteína mayor de la membrana externa es el determinante principal de la clasificación serológica de las cepas de *C. trachomatis* y *C. psittaci.*

EPIDEMIOLOGÍA

C. pneumoniae es fundamentalmente un patógeno respiratorio humano. El microorganismo también se ha aislado en especies no humanas, entre ellas caballos, koalas, reptiles y anfibios, en los que también produce infección respiratoria, aunque se desconoce el papel que puedan desempeñar esas infecciones en la transmisión al ser humano. *C. pneumoniae* parece afectar a individuos de todas las edades. La proporción de neumonías extrahospitalarias asociadas a infección por *C. pneumoniae* es del 2-19% y varía con la localidad geográfica, el grupo de edad examinado y los métodos diagnósticos usados. En varios estudios sobre el papel de *C. pneumoniae* en la infección de vías respiratorias bajas dentro de poblaciones pediátricas se han encontrado signos de infección entre el 0 y el 18% de los pacientes a tenor de la serología o cultivo para el diagnóstico. En un estudio, casi

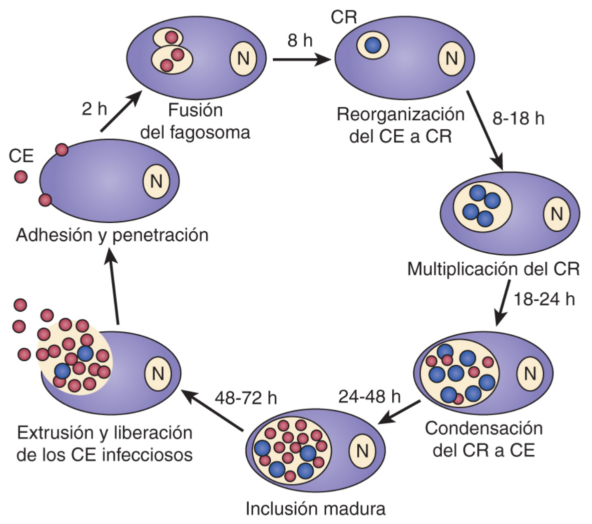

Fig. 252.1 Ciclo vital de las clamidias en las células epiteliales. CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado. *(De Hammerschlag MR: Infections due to Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae in children and adolescents.* Pediatr Rev *25:43–50, 2004.)*

el 20% de los niños con infección por *C. pneumoniae* también estaban infectados por *Mycoplasma pneumoniae. C. pneumoniae* también puede causar el 10-20% de los episodios de síndrome torácico agudo en niños con enfermedad drepanocítica, hasta un 10% de las exacerbaciones de asma, un 10% de los episodios de bronquitis y un 5-10% de los episodios de faringitis en niños. Parece que la infección asintomática es común a tenor de los estudios epidemiológicos.

Es probable que la transmisión ocurra de persona a persona, a través de gotitas respiratorias. Parece que la diseminación de la infección se ve facilitada por una estrecha proximidad, como se pone de manifiesto en los brotes localizados en comunidades cerradas, por ejemplo, reclutas militares y centros para la tercera edad.

PATOGENIA

Las clamidias se caracterizan por un ciclo de desarrollo singular (fig. 252.1) con dos formas, reproductiva e infecciosa, bien diferenciadas: el cuerpo elemental (CE) y el cuerpo reticulado (CR). Después del contagio, los CE infecciosos, que miden 200-400 µm de diámetro, se adhieren a la célula huésped a través de un proceso de unión electrostática y la célula los capta mediante endocitosis, que no depende del sistema de microtúbulos. En el interior celular, el CE permanece dentro de un fagosoma revestido por membrana, que no se funde con el lisosoma de la célula. La membrana de la inclusión carece de marcadores celulares del huésped, pero los marcadores lipídicos viajan a la inclusión, lo que sugiere la existencia de una interacción funcional con el aparato de Golgi. A continuación, los CE se diferencian en CR, que experimentan fisión binaria y al cabo de alrededor de 36 h se diferencian otra vez en CE. Aproximadamente a las 48 h se puede producir liberación por citólisis, o mediante un proceso de exocitosis o extrusión de la inclusión completa, que deja intacta la célula huésped. Las clamidias también pueden entrar en estado persistente después del tratamiento con ciertas citocinas, como el interferón γ, con antibióticos o tras la restricción de determinados nutrientes. Mientras las clamidias se encuentran en estado persistente se reduce su actividad metabólica. La capacidad para causar infección prolongada, con frecuencia subclínica, es una de las principales características de las clamidias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones causadas por *C. pneumoniae* no se pueden diferenciar con facilidad de las producidas por otros patógenos respiratorios, especialmente *M. pneumoniae.* La neumonía se suele manifestar con el cuadro clásico de la neumonía atípica (no bacteriana), que se caracteriza por síntomas generales leves o moderados entre los que se encuentran fiebre, malestar, cefalea, tos y a menudo faringitis. Se ha descrito neumonía grave con derrame pleural y empiema, al igual que infecciones respiratorias más leves que se manifiestan de forma parecida a la tos ferina.

C. pneumoniae puede actuar como un desencadenante infeccioso del asma y causar exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística y producir el síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad drepanocítica. Este microorganismo se ha aislado en aspirados del oído medio de niños con otitis media aguda, la mayoría de las veces como coinfección con otras bacterias. Se ha documentado infección respiratoria asintomática en el 2-5% de los adultos y los niños, y muchos de esos cuadros persisten durante al menos 1 año.

DIAGNÓSTICO

No es posible diferenciar entre *C. pneumoniae* y otras causas de neumonía atípica con los datos clínicos. La auscultación revela estertores y, con frecuencia, sibilancias. El aspecto de la radiografía de tórax suele descubrir afectación más intensa de lo sugerido por la situación clínica del paciente y, en ocasiones, demuestra la presencia de alteración difusa o infiltrados lobares con pequeños derrames pleurales. El recuento de leucocitos puede estar aumentado, con desviación izquierda, pero en general de modo poco notable.

El diagnóstico específico de infección por *C. pneumoniae* se ha basado en el aislamiento del microorganismo en el cultivo tisular. Este microorganismo crece mejor en células HL y HEp-2 tratadas con cicloheximida. La muestra óptima para el cultivo es la de nasofaringe posterior, que se recoge con torundas montadas en soportes de alambre, del mismo tipo que los empleados para *C. trachomatis.* El microorganismo puede aislarse en esputo, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar y líquido pleural, pero pocos laboratorios realizan esos cultivos por las dificultades técnicas que conllevan. Un análisis de amplificación de ácidos nucleicos multiplex (Film Array, Biofire Diagnostics, Salt Lake City, UT) recibió la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense en 2012 para la detección de 17 virus y algunos patógenos típicos de neumonía, como *C. pneumoniae, M. pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. El sistema Film Array combina la extracción de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa encajada, detección y análisis de datos.

El diagnóstico serológico se puede obtener mediante pruebas de microinmunofluorescencia (MIF) o de fijación del complemento (FC). Esta última técnica es específica de género y se usa también para el diagnóstico del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4) y la psitacosis (v. cap. 254). Su sensibilidad es variable en pacientes hospitalizados con infección por *C. pneumoniae* y en niños. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han propuesto modificaciones en los criterios serológicos para el diagnóstico. Aunque la MIF se ha considerado la única prueba serológica aceptable en la actualidad, se han propuesto criterios significativamente más estrictos. La infección aguda, con la prueba MIF, se ha definido como un aumento de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G o como un título de IgM de al menos 16; se ha desaconsejado el empleo de un solo título elevado de IgG. Se consideró que un título de IgG de 16 o mayor indicaba exposición pasada, pero ni los títulos aumentados de IgA ni ninguno de los demás marcadores serológicos se consideraron indicadores válidos de infección persistente o crónica. Como este diagnóstico serológico exige sueros pareados, es siempre un diagnóstico retrospectivo. Los CDC no recomendaron el uso de inmunoanálisis enzimáticos para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae,* debido a la correlación inconsistente entre sus resultados y los de los cultivos. En estudios sobre la infección por *C. pneumoniae* en niños con neumonía y asma se demuestra que más del 50% de los pacientes pediátricos con infección documentada mediante cultivo no tienen anticuerpos detectables con MIF.

TRATAMIENTO

Siguen siendo inciertas la dosis y la duración óptimas del tratamiento antimicrobiano para la infección por *C. pneumoniae.* En la mayoría de los estudios sobre tratamiento se ha utilizado solo la serología para el diagnóstico, por lo que no se puede evaluar la eficacia microbiológica. En algunos pacientes se requiere un tratamiento prolongado durante al menos 2 semanas, puesto que se han descrito recrudescencia de los síntomas y positividad persistente

de los cultivos después de 2 semanas con eritromicina y de 30 días con tetraciclina o doxiciclina.

Las tetraciclinas, los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) y las quinolonas muestran actividad *in vitro.* Al igual que *C. psittaci, C. pneumoniae* es resistente a las sulfamidas. Los resultados de estudios sobre el tratamiento han demostrado que la eritromicina (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días), la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. el día 1, seguidos por 5 mg/kg/día v.o. los días 2-5) son eficaces para la erradicación de *C. pneumoniae* en la nasofaringe de los niños con neumonía en alrededor del 80% de los casos.

PRONÓSTICO

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico varía. Es frecuente que la tos persista durante varias semanas después de este.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 253
Chlamydia trachomatis
Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia trachomatis se subdivide en dos biovariedades: linfogranuloma venéreo (LGV) y tracoma, que es el patógeno etiológico de enfermedades oculogenitales humanas distintas del LGV. Aunque las cepas de ambas biovariedades tienen una homología del ADN casi completa, difieren en las características de crecimiento y la virulencia para el cultivo tisular y para los animales. En los países desarrollados, *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente; causa uretritis en los hombres, cervicitis y salpingitis en las mujeres, y conjuntivitis y neumonía en los lactantes.

253.1 Tracoma
Margaret R. Hammerschlag

El tracoma es la causa prevenible de ceguera más importante en el mundo. Principalmente es producido por los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis.* La enfermedad tiene carácter endémico en Oriente Medio y el sudeste de Asia, y entre los indios navajos del sudoeste de Estados Unidos. En las áreas con tracoma endémico, como Egipto, la infección genital por clamidias está causada por los serotipos responsables de enfermedad oculogenital: D, E, F, G, H, I, J y K. La enfermedad se contagia de un ojo a otro. Las moscas son vectores comunes.

El tracoma comienza como una **conjuntivitis folicular** de aparición típica en la niñez temprana. Los folículos curan y conducen a cicatrización conjuntival, que puede causar entropión, con giro hacia dentro del párpado, de modo que las pestañas producen abrasiones en la córnea. La ulceración corneal secundaria al traumatismo constante provoca cicatrices y ceguera. La sobreinfección bacteriana puede contribuir también a las cicatrices. La ceguera se produce tras años de enfermedad activa.

El tracoma se puede diagnosticar por la clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere basar el diagnóstico de tracoma en al menos dos de cuatro criterios: folículos linfoides en las conjuntivas tarsales superiores, cicatrización conjuntival típica, *pannus* vascular y folículos en el limbo corneal. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de cultivo o de tinción para *C. trachomatis* realizadas durante la fase activa de la enfermedad. Las pruebas serológicas carecen de utilidad clínica debido a la duración larga de la enfermedad y la elevada seroprevalencia en las poblaciones endémicas.

La pobreza y la falta de saneamiento son factores importantes para la difusión del tracoma. Al mejorar las condiciones socioeconómicas, disminuye en gran medida la incidencia de la enfermedad. El tracoma endémico se maneja mediante la administración masiva de fármacos (AMF) con azitromicina en las comunidades afectadas. Las comunidades endémicas deben recibir AMF hasta que los signos clínicos de la enfermedad activa en niños de 1 a 9 años caigan por debajo del 5%. La AMF con una dosis única de azitromicina a todos los residentes de un poblado redujo drásticamente la prevalencia y la intensidad de la infección. Este efecto continuó durante 2 años tras el tratamiento, probablemente por interrupción de la transmisión ocular de *C. trachomatis.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

253.2 Infecciones del aparato genital
Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA
Se estima que en Estados Unidos se producen cada año tres millones de casos nuevos de infección por clamidias transmitida sexualmente. *C. trachomatis* es una causa importante de epididimitis y produce un 23-55% de todos los cuadros de uretritis no gonocócica, aunque esta proporción ha disminuido de forma gradual. Hasta el 50% de los hombres con gonorrea pueden sufrir coinfección por *C. trachomatis.* La prevalencia de cervicitis por clamidias en las mujeres sexualmente activas oscila entre el 2 y el 35%. Las tasas de infección entre las niñas entre 15 y 19 años de edad superan el 20% en muchas poblaciones urbanas y también pueden llegar al 15% en las suburbanas.

Los niños que han sufrido abusos sexuales pueden adquirir infección anogenital por *C. trachomatis,* por lo general asintomática. Sin embargo, puesto que las infecciones rectales y vaginales por *C. trachomatis* adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir hasta 3 años o más, la detección de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño pequeño no constituye prueba absoluta de abusos sexuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
La biovariante tracoma de *C. trachomatis* causa un espectro de enfermedad en adolescentes y adultos sexualmente activos. Hasta el 75% de las mujeres con *C. trachomatis* no presentan síntomas de infección. Este microorganismo puede causar uretritis (síndrome uretral agudo), epididimitis, cervicitis, salpingitis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Los síntomas de las infecciones del aparato genital por clamidias son menos agudos que los de la gonorrea, con exudado por lo general mucoide en vez de purulento. La infección uretral asintomática es común en los hombres sexualmente activos. La autoinoculación desde el tracto genital hasta los ojos puede conducir a conjuntivitis de inclusión simultánea.

DIAGNÓSTICO
El diagnóstico de infección genital por clamidias se obtiene actualmente mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas tienen una sensibilidad alta, quizá un 10-20% mayor que la del cultivo, y al mismo tiempo ofrecen especificidad elevada. Existen en el mercado seis NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la detección de *C. trachomatis,* incluyendo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Amplicor Chlamydia test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ); amplificación con desplazamiento de cadena (ProbeTec, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD); amplificación mediada por transcripción (TMA; Amp CT, Histologic, San Diego, CA) y análisis GeneXpert CT/NG (Cepheid, Sunnyvale, CA). Las dos primeras son pruebas de amplificación del ADN y utilizan cebadores cuyas dianas son secuencias de genes en el plásmido criptogénico de *C. trachomatis,* presentes en cantidad aproximada de 10 copias en cada célula infectada. La TMA es una prueba de amplificación del ARN ribosómico. GeneXpert es una PCR cualitativa a demanda en tiempo real. Todas estas pruebas se encuentran también disponibles como métodos de amplificación conjunta para detección simultánea de *C. trachomatis* y de *Neisseria gonorrhoeae.*

Las NAAT comercializadas han sido aprobadas por la FDA para muestras obtenidas con torundas de cuello uterino y vaginales de niñas adolescentes y mujeres, torundas uretrales de hombres adolescentes y adultos, y orina de pacientes adolescentes y adultos de ambos sexos. El empleo de orina evita la necesidad de realizar una exploración ginecológica clínica y puede facilitar mucho la detección selectiva en ciertas poblaciones, en especial en adolescentes, aunque varios estudios han demostrado en la actualidad que las muestras endocervicales y las torundas vaginales son superiores a la orina en relación con las NAAT. Parece que las muestras vaginales recogidas por la propia paciente son tan fiables como las obtenidas por el personal sanitario.

Los datos sobre el uso de NAAT en muestras vaginales o de orina de niños son muy limitados e insuficientes para establecer recomendaciones. De acuerdo con los CDC, las NAAT se pueden usar como una alternativa al cultivo solo si se dispone de confirmación. Las pruebas confirmatorias deben consistir en una segunda NAAT aprobada por la FDA y dirigida a una secuencia génica distinta de la usada en la prueba inicial.

Se desconoce la etiología de la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica no clamidiana, aunque *Ureaplasma urealyticum* y posiblemente *Mycoplasma genitalium* están implicados en hasta un tercio de los casos (v. cap. 251). Los individuos con infección rectal por una cepa LGV pueden llegar a desarrollar proctocolitis (v. cap. 253.4).

TRATAMIENTO
Los fármacos de primera línea recomendados por los CDC para tratar la infección genital no complicada por *C. trachomatis* en hombres y mujeres no embarazadas incluyen azitromicina (dosis única de 1 g v.o.) y doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días). Los regímenes alternativos comprenden eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), oflo-

xacino (300 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) y levofloxacino (500 mg v.o. una vez al día durante 7 días). Podrían no tolerarse bien las dosis altas de eritromicina. La doxiciclina y las quinolonas están contraindicadas en mujeres embarazadas, y las quinolonas lo están en los individuos menores de 18 años de edad. Para las mujeres embarazadas se recomienda administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. cada 8 h durante 7 días). Los regímenes alternativos en las mujeres embarazadas utilizan eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días).

El **tratamiento empírico** sin diagnóstico microbiológico solo se recomienda para pacientes con riesgo elevado de infección que probablemente no acudan a las visitas de seguimiento, lo que comprende a los adolescentes con varias parejas sexuales. Estos pacientes deben tratarse empíricamente contra *C. trachomatis* y la gonorrea.

Asimismo, se deben tratar las **parejas sexuales** de pacientes con uretritis no gonocócica si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas. También debe recibir tratamiento la pareja sexual más reciente, aunque el último contacto sexual se haya producido más de 60 días antes de la aparición de los síntomas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de las infecciones por clamidias genitales en mujeres son perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y salpingitis. Entre las mujeres con infección por clamidias sin tratar que presentan enfermedad inflamatoria pélvica, hasta el 40% sufren secuelas significativas, alrededor del 17% experimentan dolor pélvico crónico, el 17% pierden la fertilidad y el 9% tendrán un embarazo ectópico (tubárico). El riesgo de complicaciones, sobre todo de salpingitis, puede ser mayor en las chicas adolescentes que en las mujeres de más edad. Además, la salpingitis de las adolescentes conduce con más frecuencia a fibrosis tubárica, obstrucción subsiguiente, infertilidad secundaria y riesgo aumentado de embarazo ectópico. Alrededor del 50% de los recién nacidos hijos de embarazadas con infección no tratada por clamidias se contagian (v. cap. 253.3). El riesgo de adquirir una infección por VIH aumenta de tres a cinco veces en las mujeres con infección por *C. trachomatis.*

PREVENCIÓN

Es esencial tratar a tiempo a los compañeros sexuales para disminuir el riesgo de infección repetida. Estos deben evaluarse y tratarse si han tenido relaciones sexuales durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas en el paciente, y el compañero sexual más reciente debe recibir tratamiento, aunque el último contacto sexual se haya producido hace más de 60 días. Los pacientes y sus parejas sexuales se deben abstener de tener relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento con una sola dosis de medicación o con un ciclo de 7 días.

Se recomienda someter a una exploración anual sistemática para detectar *C. trachomatis* a todas las adolescentes sexualmente activas, a todas las mujeres de 20-25 años de edad y a todas las mujeres mayores con factores de riesgo, como compañeros sexuales nuevos o diversos, o uso inconsistente de anticonceptivos de barrera. La evaluación del riesgo sexual podría aconsejar realizar exploraciones más frecuentes en algunas mujeres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

253.3 Conjuntivitis y neumonía en recién nacidos

Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA

El 5-30% de las embarazadas presentan infección genital por clamidias y el riesgo de transmisión al recién nacido durante el parto oscila alrededor del 50%. El lactante puede desarrollar infección en uno o más lugares, entre ellos conjuntivas, nasofaringe, recto y vagina. La transmisión es rara en caso de cesárea con membranas intactas. La introducción del cribado prenatal sistemático para detección y tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por *C. trachomatis* ha tenido como consecuencia una importante reducción de la incidencia de infección neonatal por clamidias en Estados Unidos. Sin embargo, en aquellos países en los que no se realiza cribado prenatal, como en Holanda, *C. trachomatis* sigue siendo una causa importante de infección neonatal, responsable de más del 60% de las conjuntivitis neonatales.

Conjuntivitis con cuerpos de inclusión

Aproximadamente el 30-50% de los lactantes hijos de madres con infección activa no tratada por clamidias desarrollan conjuntivitis clínica. Los síntomas suelen aparecer 5-14 días después del parto, o antes en caso de niños nacidos después de una rotura prolongada de las membranas. La presentación es muy variable y oscila desde inyección conjuntival leve, con exudado mucoide escaso, hasta conjuntivitis grave con exudado purulento copioso, quemosis y formación de seudomembranas. La conjuntiva puede ser muy friable y podría sangrar al tocarla con una torunda. La conjuntivitis por clamidias se debe diferenciar de la oftalmía gonocócica, que pone en peligro la visión. Por lo menos el 50% de los lactantes con conjuntivitis por clamidias presentan también infección nasofaríngea.

Neumonía

La neumonía por *C. trachomatis* afecta al 10-20% de los lactantes hijos de mujeres con infección por clamidias activa no tratada. Solo desarrollan neumonía alrededor del 25% de los lactantes con infección nasofaríngea por clamidias. La neumonía por *C. trachomatis* tiene una presentación muy característica en la lactancia. Suele comenzar a los 1-3 meses de edad, muchas veces de forma insidiosa, con tos persistente y taquipnea, y sin fiebre. La auscultación revela estertores; las sibilancias son infrecuentes. La ausencia de fiebre y sibilancias ayuda a distinguir entre neumonía por *C. trachomatis* y por virus respiratorio sincitial. Un hallazgo de laboratorio distintivo es la presencia de eosinofilia periférica (más de 400 células/µl). El signo más constante en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, acompañada de mínimos infiltrados intersticiales o alveolares.

Infecciones en otras localizaciones

Los lactantes hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden presentar infección del recto o la vagina. Aunque la infección de esos lugares parece ser totalmente asintomática, puede causar confusión cuando se identifica en una fecha posterior. Las infecciones rectales, vaginales y nasofaríngeas adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir durante 3 años o más.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se consigue mediante aislamiento de *C. trachomatis* en los cultivos de muestras obtenidas de la conjuntiva o de la nasofaringe. Se dispone de datos limitados sobre el uso de NAAT para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en niños. Los resultados limitados sugieren que la PCR es equivalente al cultivo para la detección de *C. trachomatis* en la conjuntiva de los lactantes con conjuntivitis. Sin embargo, los NAAT no están actualmente aprobados por la FDA para su uso con muestras conjuntivales o nasofaríngeas de lactantes. Los laboratorios pueden realizar la validación interna delineada en las guías de laboratorio de los CDC 2014 para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae.*

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para tratar la conjuntivitis y la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes son la eritromicina (base o etilsuccinato, 50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h durante 14 días) y la azitromicina en suspensión (20 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días). El fundamento para usar el tratamiento oral contra la conjuntivitis es que el 50% o más de esos lactantes tienen infección nasofaríngea simultánea o enfermedad de otros lugares, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con gotas de sulfamida o pomada de eritromicina no es eficaz. La tasa de fracaso con eritromicina oral sigue siendo del 10-20%, y algunos lactantes requieren un segundo ciclo terapéutico. Las madres (y sus contactos sexuales) de lactantes con infección por *C. trachomatis* deben recibir tratamiento empírico para la infección genital. Se ha comunicado una asociación entre la administración de eritromicina oral y azitromicina y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes menores de 6 semanas.

PREVENCIÓN

La profilaxis antigonocócica neonatal con pomada tópica de eritromicina no parece prevenir la oftalmía por clamidias ni la colonización nasofaríngea por *C. trachomatis* o la neumonía por clamidias. *El método más eficaz para controlar la infección perinatal por clamidias parece ser la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas.* En 2015, la Sociedad Canadiense de Pediatría recomendó que se dejase de hacer la profilaxis ocular neonatal

en Canadá y que se mejorara la detección prenatal de la clamidia. El programa fue implementado en 2016. En Estados Unidos, la implementación de la evaluación prenatal y el tratamiento de las mujeres embarazadas ha producido una gran disminución de las infecciones perinatales por clamidia. Los CDC recomiendan en la actualidad administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. tres veces al día durante 7 días) como fármacos de primera línea para tratar la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas. La eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y el etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) se recogen como regímenes alternativos. Entre las razones para que el tratamiento materno no consiga prevenir en ocasiones la infección infantil por clamidias se encuentran cumplimiento deficiente y reinfección procedente de un compañero sexual no tratado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

253.4 Linfogranuloma venéreo

Margaret R. Hammerschlag

El LGV es una enfermedad sistémica transmitida sexualmente y causada por los serotipos L_1, L_2 y L_3 de la biovariante LGV de *C. trachomatis.* A diferencia de las cepas de la biovariante tracoma, estas tienen predilección por el tejido linfoide. En Estados Unidos se han comunicado menos de 1.000 casos/año en adultos. Se ha observado un resurgimiento de LGV entre hombres homosexuales en Europa y en Estados Unidos. Muchos de estos hombres estaban también infectados por VIH y eran consumidores de drogas ilícitas, específicamente metanfetaminas. El único caso pediátrico que se ha publicado desde la aparición de grupos de casos nuevos asociados al VIH en 2003 ha sido el caso de un chico de 16 años que acudió con proctocolitis después de haber mantenido relaciones sexuales anales sin protección con un varón de 30 años al que había conocido por Internet. Esta historia se obtuvo después de que se comprobase que el chico era positivo para el VIH. El diagnóstico del LGV, sobre todo cuando se manifiesta con proctocolitis, se basa en un índice de sospecha alto que condicionaría una profundización sobre ciertos aspectos de la historia para solicitar las pruebas pertinentes. Puede que muchos pediatras y gastroenterólogos no estén familiarizados con esta entidad y es posible que no consideren esta posibilidad diagnóstica en la población pediátrica. El diagnóstico puede venir sugerido además por pruebas para *C. trachomatis:* frecuentemente mediante NAAT o mediante el cultivo del microorganismo si es posible. Las NAAT disponibles en la actualidad no distinguirán el LGV de otras biovariantes de *C. trachomatis.* Las NAAT para *C. trachomatis* no están aprobadas por la FDA para la comprobación de muestras rectales, pero los laboratorios pueden realizar una validación interna como se recomienda en las guías de laboratorio de 2014 de los CDC de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Las NAAT han mostrado en muchos estudios clínicos un buen funcionamiento en las muestras rectales. La tipificación de la muestra de *C. trachomatis* se puede hacer por secuenciación a partir de la muestra de NAAT en muchos laboratorios estatales. El intento de asegurar la biovariante de *C. trachomatis* para confirmar el LGV tiene implicaciones terapéuticas, ya que LGV requiere ser tratado con un ciclo de doxiciclina durante 3 semanas; una dosis única de azitromicina no erradicará la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **primera fase del LGV** se caracteriza por aparición de la lesión primaria, una pápula indolora y, por lo general, transitoria, en los genitales. La **segunda fase** se caracteriza por linfoadenitis femoral o inguinal, en general unilateral, con bubones dolorosos de tamaño progresivo. Los ganglios se pueden abrir y drenar, sobre todo en los hombres. En las mujeres, la linfa de la vulva drena hacia los ganglios retroperitoneales. Es frecuente que aparezcan fiebre, mialgias y cefaleas. La **tercera fase** es un síndrome genitoanorrectal, con fístulas rectovaginales, estenosis rectales y destrucción uretral. En hombres homosexuales, la localización rectal de la infección por LGV puede producir proctocolitis aguda grave que puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal o tumor maligno.

DIAGNÓSTICO

El LGV puede ser diagnosticado mediante pruebas serológicas, cultivo de *C. trachomatis* o pruebas moleculares para este patógeno a partir de una muestra aspirada de una buba. La mayor parte de los pacientes con LGV tienen títulos de anticuerpos fijadores del complemento superiores a 1:16. El chancro blando y el virus herpes simple se pueden diferenciar clínicamente del LGV por la presencia simultánea de úlceras genitales dolorosas. La sífilis se distingue por las pruebas serológicas. Sin embargo, también es posible la coinfección.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 21 días). Como alternativa se emplea eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 21 días). También puede ser eficaz la azitromicina (1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas), pero no se dispone de datos clínicos. Las parejas sexuales de los pacientes con LGV deben tratarse si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 30 días previos al comienzo de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 254
Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)

Stephan A. Kohlhoff y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia psittaci, el patógeno de la psitacosis (conocida también como **fiebre de los loros** y **ornitosis**), es principalmente un patógeno animal y solo rara vez causa enfermedad humana. En las aves, la infección por *C. psittaci* se conoce como *clamidiosis aviar.*

ETIOLOGÍA

C. psittaci afecta tanto a aves psitacinas (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, etc.) como a otras no psitacinas (patos, pavos); el rango de huéspedes conocidos abarca 130 especies de aves. El ciclo vital de *C. psittaci* es igual que el de *C. pneumoniae* (v. cap. 252). Las cepas de *C. psittaci* se han analizado de acuerdo con los patrones de patogenicidad, la morfología de las inclusiones en cultivo de tejido, el análisis de endonucleasa de restricción del ADN y los anticuerpos monoclonales, y los resultados indican la existencia de siete serovariedades de aves. El organismo también se ha encontrado en animales domésticos no aviarios, incluyendo ganado vacuno, ovino, porcino, caprino y felino. *C. psittaci* no aviar rara vez ha causado enfermedad en humanos. Dos de estas, la de las psitacinas y la de los pavos, tienen una importancia fundamental en la población aviar de Estados Unidos. Cada una se asocia con determinadas preferencias de huésped y características de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 2005 y 2009 se comunicaron 66 casos de psitacosis en Estados Unidos. De ellos, el 85% estaban relacionados con exposición a aves, incluido un 70% por contacto con aves de jaula, usualmente psitacinas, como cacatúas, periquitos, loros y guacamayos. Entre las aves de jaula no psitacinas, la clamidiosis es más frecuente en pichones, palomas y estorninos. El grupo de individuos con mayor riesgo de contagio de psitacosis comprende cuidadores y propietarios de aves (43% de los casos), y empleados de pajarerías (10%). Los casos descritos muy probablemente infravaloran el número de infecciones reales debido a una falta de conocimiento.

La inhalación de aerosoles con heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados por *C. psittaci* representa la principal ruta de infección. *Las aves fuente permanecen asintomáticas o presentan anorexia, plumaje revuelto, letargo y deposiciones verdes acuosas.* Este trastorno es infrecuente en niños, debido en parte a que no suelen entrar en contacto con aves infectadas. Una actividad de alto riesgo es la limpieza de la jaula. Se han producido varias epidemias importantes de psitacosis en instalaciones de procesamiento de pavos; los trabajadores expuestos a las vísceras de esta ave experimentan el riesgo más alto de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección humana por *C. psittaci* oscila desde clínicamente inaparente hasta grave, que provoca neumonía y afectación multiorgánica. El periodo de incubación medio es de 15 días, con un intervalo de 5-21 días después de la exposición. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La fiebre es elevada y muchas veces se asocia con escalofríos y sudoración. La cefalea puede ser tan intensa como para sugerir meningitis. La tos suele ser seca. En ocasiones se describen síntomas gastrointestinales. La auscultación puede revelar crepitantes. La radiografía de tórax suele ser anormal y se caracteriza por la presencia de infiltrados variables, acompañados en ocasiones de derrames pleurales. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero en ocasiones puede haber un ligero aumento. Es frecuente que aumenten los niveles de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Las complicaciones no pulmonares incluyen pericarditis, endocarditis y miocarditis. La mortalidad se produce en el 5% de los casos.

DIAGNÓSTICO

La psitacosis puede ser difícil de diagnosticar por la presentación clínica variable. El antecedente de contacto con aves o con un caso activo puede ser un indicio importante, pero hasta el 20% de los pacientes con psitacosis no recuerda ninguno. Se ha sugerido, pero no demostrado, el contagio de persona a persona. Entre las demás infecciones que pueden causar neumonía con fiebre alta, cefalea inusualmente intensa y mialgia se encuentran las infecciones respiratorias bacterianas y víricas de rutina, así como las debidas a infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q), infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae,* tularemia, tuberculosis, infecciones micóticas y legionelosis.

Se considera que un paciente padece un caso confirmado de psitacosis si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y el caso se confirma en el laboratorio mediante aislamiento de *C. psittaci* de secreciones respiratorias (p. ej., esputo, líquido pleural o tejidos) o de la sangre, o un aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos (inmunoglobulina [Ig] G) frente a *C. psittaci* mediante fijación del complemento o microinmunofluorescencia (MIF) en una pareja de muestras de suero (de fase aguda y convaleciente) recogidas con un intervalo de por lo menos 2-4 semanas. Se considera un caso probable si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y existe uno de los dos resultados de laboratorio siguientes: serología compatible (p. ej., título de anticuerpos [IgM] mayor o igual a 32 en al menos una muestra de suero obtenida después del comienzo de los síntomas) o detección de ADN de *C. psittaci* en una muestra respiratoria (p. ej., esputo, líquido pleural, tejido) mediante amplificación de una diana específica mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa.

Aunque la microinmunofluorescencia tiene mayor especificidad para *C. psittaci* que la fijación del complemento, pueden producirse reacciones cruzadas con otras clamidias. Por tanto, deben analizarse al mismo tiempo muestras de suero de la fase aguda y de convalecencia en el mismo laboratorio. En los pacientes con enfermedad aguda los resultados de la microinmunofluorescencia pueden ser falsamente negativos. El tratamiento precoz de la psitacosis puede abolir la respuesta de anticuerpos.

Si bien *C. psittaci* crecerá en los mismos medios de cultivo usados para el aislamiento de *Chlamydia trachomatis,* muy pocos laboratorios hacen cultivos para *C. psittaci,* principalmente debido al riesgo biológico potencial. Se han diseñado análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar a *C. psittaci* en muestras respiratorias. Estos análisis pueden distinguir a este patógeno de otras clamidias e identificar los diferentes genotipos de *C. psittaci.* Sin embargo, las pruebas basadas en reacción en cadena de la polimerasa no cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense.

TRATAMIENTO

Los fármacos recomendados para tratar la psitacosis son la doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o la tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) durante al menos 10-14 días después de ceder la fiebre. El tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad grave es el hiclato de doxiciclina (4,4 mg/kg/día divididos en dosis cada 12 h i.v.; máximo, 100 mg/dosis). La eritromicina (500 mg v.o. cuatro veces al día) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. en el primer día, sin exceder 500 mg, seguidos de 5 mg/kg v.o. en los días 2-5, sin superar 250 mg) son fármacos alternativos si están contraindicadas las tetraciclinas (p. ej., niños menores de 8 años de edad y mujeres embarazadas), pero pueden ser menos eficaces. La remisión suele apreciarse antes de 48-72 h. La infección inicial no parece inducir inmunidad a largo plazo. La reinfección y la enfermedad clínica pueden aparecer dentro de los 2 primeros meses después del tratamiento.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la psitacosis es del 15-20% sin tratamiento, pero disminuye a menos del 1% con el tratamiento adecuado. En mujeres embarazadas se ha comunicado enfermedad grave, que conduce a fracaso respiratorio y muerte fetal.

PREVENCIÓN

Se recomiendan varias medidas de control para prevenir la transmisión de *C. psittaci* desde las aves. Los aficionados a la cría de estas deben conocer el riesgo potencial. *C. psittaci* es sensible al calor y a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, mientras que se muestra resistente a los ácidos y los álcalis. Los registros exactos de todas las transacciones relacionadas con aves facilitan la identificación de las fuentes de aves infectadas y las personas potencialmente expuestas. Las aves de adquisición reciente, incluidas las enviadas a concursos, exhibiciones y otros acontecimientos, deben permanecer aisladas durante 30-45 días y sometidas a pruebas o tratadas profilácticamente antes de agregarlas a un grupo de aves. Se debe tener cuidado para prevenir la transferencia de materia fecal, plumas, alimentos u otros materiales entre jaulas. Las aves con signos de clamidiosis (p. ej., exudado ocular o nasal, deposiciones verdes acuosas o pérdida de peso corporal) deben aislarse y no deben ser vendidas ni compradas. Sus manipuladores deben usar prendas protectoras y un gorro quirúrgico desechable, así como un respirador con calificación de eficiencia N95 o superior (no una mascarilla quirúrgica), mientras manipulan las aves sospechosas o limpian sus jaulas. Las aves infectadas deben permanecer aisladas hasta recibir tratamiento completo, en general durante 45 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 11 Infecciones por rickettsias

Capítulo 255 Rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

Las especies de *Rickettsia* han sido divididas clásicamente en los grupos de la *fiebre manchada* y del *tifus* atendiendo a las reacciones serológicas y a la presencia o ausencia del gen de la proteína de la membrana externa *(ompA).* La secuenciación de al menos 45 genomas completos ha refinado estas diferencias. Sin embargo, sigue habiendo controversias acerca de la filogenia y ciertos datos sugieren que la diversidad y la patogenicidad son resultado de pérdidas génicas y de transferencias de genes laterales procedentes de otros procariotas o incluso de eucariotas, lo que oscurece aún más una clasificación taxonómica precisa. Una propuesta consiste en dividir las especies en los grupos de fiebre manchada y en el grupo *transicional* basándose en la relevancia genética; ambas incluyen especies patogénicas y otras que no se sabe si producen enfermedades en el ser humano (tabla 255.1). Cada vez se conoce más acerca de las bases moleculares por las que estas bacterias afectan al hombre, pero aún no se ha definido un sistema de clasificación alternativo basado en mecanismos patogenéticos. La lista de patógenos y de patógenos potenciales en el grupo de la fiebre manchada se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años. Entre ellos están los patógenos transmitidos por garrapatas como *Rickettsia rickettsii,* productor de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. conorii,* que produce la fiebre botonosa o fiebre exantemática mediterránea (FEM); *R. sibirica,* patógeno del tifus por garrapatas del norte de Asia; *R. japonica,* de la fiebre exantemática oriental; *R. honei,* patógeno de la fiebre exantemática de la isla de Flinders o tifus por

Tabla 255.1 Resumen de enfermedades por rickettsias en seres humanos, incluidos los géneros *Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia* y *Coxiella*

GRUPO O PATÓGENO DE ENFERMEDAD		ARTRÓPODO VECTOR/ TRANSMISIÓN	HUÉSPEDES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN*	ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO[†]
GRUPO DE LA FIEBRE EXANTEMÁTICA								
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor* spp. (garrapata de los bosques, garrapata del perro) *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro)	Perros Roedores	Hemisferio occidental	Fiebre, cefalea, exantema*, vómitos, diarrea, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol
Fiebre exantemática mediterránea (fiebre botonosa)	*Rickettsia conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus* (garrapata marrón del perro)	Perros Roedores	África, Mediterráneo, India, Oriente Medio	Escara indolora (mancha negra) con linfoadenopatía regional, fiebre, cefalea, exantema*, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol Azitromicina Claritromicina Fluoroquinolonas
Fiebre africana por picadura de garrapata	*Rickettsia africae*	Picadura de garrapata	Ganado vacuno ¿Cabras?	África subsahariana, Caribe	Fiebre, escaras únicas o múltiples, linfoadenopatía regional, exantema* (puede ser vesicular)	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina**
Linfoadenopatía por picadura de garrapata (TIBOLA) Necrosis y linfoadenopatía transmitida por *Dermacentor* (DEBONEL)	*Rickettsia slovaca, Rickettsia raoultii, Rickettsia sibirica mongolotimonae*	Picadura de garrapata: *Dermacentor*	?	Europa	Escara (cuero cabelludo), linfoadenopatía dolorosa	?	PCR	**Doxiciclina**
Rickettsia sp., genotipo 364D	«*Rickettsia philippi*»	*Dermacentor occidentalis* (garrapata de la costa del Pacífico)		California	Escara, fiebre, cefalea, linfoadenopatía, malestar general	Sin importancia	PCR	**Doxiciclina**
Fiebre manchada transmitida por pulgas	*Rickettsia felis*	Picadura de pulga	Zarigüeyas Gatos Perros	Hemisferio Occidental, Europa	Fiebre, exantema*, cefalea	?	Inicialmente: PCR Tras 1ª semana: IFA	
GRUPO TRANSICIONAL								
Rickettsiosis pustulosa	*Rickettsia akari*	Picadura de garrapata	Ratones	Norteamérica, Rusia, Ucrania, Adriático, Corea, Sudáfrica	Escara indolora, úlcera o pápula; linfoadenopatía regional dolorosa, fiebre, cefalea, exantema* (puede ser vesicular)	↓Leucocitos	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Cloranfenicol
Tifus de Queensland transmitido por garrapatas	*Rickettsia australis*	*Ixodes holocyclus, I. tasmani*	Bandicuts y roedores	Australia, Tasmania	Fiebre, escaras, cefalea, mialgias, linfoadenopatías	↓Leucocitos, ↓plaquetas	Inicialmente: PCR de la escara o torunda de la escara Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina**
GRUPO DEL TIFUS								
Tifus murino	*Rickettsia typhi*	Heces de pulga	Ratas Zarigüeyas	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, exantema*, mialgias, vómitos, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia	AST, ALT ↓Na (ligera) ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: DFA Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Cloranfenicol

Tifus epidémicos (por piojos) (forma recrudescente: enfermedad de Brill-Zinsser)	*Rickettsia prowazekii*	Heces de piojo	Humanos	Sudamérica, América Central, México, África, Asia, Europa oriental	Fiebre, cefalea, dolor abdominal, exantema[*], afectación del SNC	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IgG/IgM, IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol
Tifus de la ardilla voladora (silvestre)	*Rickettsia prowazekii*	¿Heces de piojo? ¿Heces o picadura de pulga?	Ardillas voladoras	Parte oriental de Estados Unidos	Igual que en el caso anterior (generalmente más leve)	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol
TIFUS DE LOS MATORRALES								
Tifus de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	Picadura de nigua: *Leptotrombidium*	¿Roedores?	Sur de Asia, Japón, Indonesia, Corea, China, Rusia, Australia	Fiebre, exantema[*], cefalea, escara indolora, hepatoesplenomegalia, síntomas gastrointestinales	↓Plaquetas AST, ALT	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Cloranfenicol **En caso de resistencia a doxiciclina: rifampicina** Azitromicina
EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS								
Ehrlichiosis monocítica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum* (garrapata «estrella solitaria»)	Ciervos Perros	Estados Unidos ¿Europa? ¿África? ¿Asia?	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias, exantema[*,‡], hepatoesplenomegalia[‡], hinchazón de manos/pies[‡]	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas ↓Na (ligera)	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina
Anaplasmosis granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Picadura de garrapata: especies *Ixodes* *Haemaphysalis longicornis*	Roedores Ciervos Rumiantes	Estados Unidos, Europa, Asia	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	AST, ALT ↓Leucocitos ↓RAN ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR, frotis de sangre Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Rifampicina
Ehrlichiosis «ewingii»	*Ehrlichia ewingii*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum* (garrapata «estrella solitaria»)	Perros Ciervos	Estados Unidos (centro-sur y sudeste)	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología no disponible	**Doxiciclina** Tetraciclina
Infección por *Ehrlichia muris euclairensis*	*Ehrlichia muris euclairensis*	*Ixodes scapularis*	?	Minnesota, Wisconsin	Fiebre, cefalea, malestar, mialgias	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología específica no disponible	**Doxiciclina**
Neorickettsiosis «sennetsu»	*Neorickettsia sennetsu*	¿Ingestión de helmintos de peces? Ingestión de pescado fermentado	Pescado, trematodos	Japón Malasia, Laos	Fiebre, síntomas de «mononucleosis», linfoadenopatía retroauricular y cervical posterior	Linfocitosis atípica	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina
FIEBRE Q								
Fiebre Q: aguda (en relación con la crónica, v. texto)	*Coxiella burnetti*	Inhalación de aerosoles infectados: contacto con animales de parto, mataderos, queso y leche contaminados, ¿garrapatas?	Ganado vacuno Ovejas Cabras Gatos Conejos	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales, tos, neumonía, exantema (niños)	AST, ALT Leucocitos ↓Plaquetas Infiltrado intersticial	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	**Doxiciclina** Tetraciclina Fluoroquinolonas Trimetoprima-sulfametoxazol

*El exantema rara vez se halla en la presentación inicial, pero aparece durante la primera semana de la enfermedad.

†En **negrita** figura el tratamiento preferido.

‡Con frecuencia presente en niños, pero no en adultos.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DFA, inmunofluorescencia directa; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IH, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SNC, sistema nervioso central.

garrapatas de Tailandia; *R. africae,* que origina la fiebre africana por picadura de garrapata; *R. akari,* causante de la rickettsiosis pustulosa, transmitida por ácaros; *R. felis,* causa del tifus transmitido por la pulga del gato, y *R. australis,* del tifus de Queensland transmitido por garrapatas. Una propuesta ha creado la subespecie de *R. conorii,* que incluye la subespecie *conorii* (FEM clásica), la subespecie *indica* (tifus de la garrapata de India), la subespecie *caspia* (fiebre de Astrakhan) y la subespecie *israelensis* (fiebre exantemática israelí). El reconocimiento de *R. parkeri* y de «*R. philippi*» (*Rickettsia* 364D), causantes de la fiebre manchada leve en Norteamérica, y la asociación de una seroprevalencia alta del grupo de infecciones por *Rickettsia* de la fiebre exantemática en seres humanos donde las garrapatas *Amblyomma* contienen con frecuencia *R. amblyommatis,* sugieren que el amplio abanico de estos patógenos que pueden causar fiebre manchada está aún por discernir.

Las infecciones provocadas por otros miembros de este grupo de fiebres exantemáticas y grupos transicionales son clínicamente similares a las de la FEM, con fiebre, erupción maculopapular y escara en el sitio de la picadura de la garrapata. La fiebre exantemática israelí generalmente tiene una evolución más grave, que incluye la muerte en niños. La fiebre africana por picadura de garrapatas es relativamente leve, puede incluir una erupción vesicular y generalmente se manifiesta con múltiples escaras. Se han identificado especies de rickettsias potencialmente patógenas, que incluyen *R. slovaca,* causante de la linfoadenopatía por picadura de garrapata o necrosis y linfoadenopatía transmitida por *Dermacentor. R. aeschlimannii, R. heilongjiangensis, R. helvética, R. massiliae y R. raoultii* causan enfermedades de leves a moderadas en seres humanos, aunque se han descrito pocos casos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de las infecciones responden bien al tratamiento con doxiciclina si se instaura pronto en el curso de la enfermedad; sin embargo, esto supone todo un reto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

255.1 Fiebre manchada de las Montañas Rocosas *(Rickettsia rickettsii)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la rickettsiosis identificada con mayor frecuencia y la más grave en Estados Unidos. Es también la enfermedad vehiculada por vectores más común en este país, después de la enfermedad de Lyme. Aunque considerada infrecuente, la FMMR está infradiagnosticada e infranotificada. La FMMR debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de fiebre, cefalea y exantema en los meses de verano, especialmente tras picaduras de garrapatas. Dado que los retrasos en el tratamiento se acompañan de un curso fulminante de la enfermedad y la muerte, los pacientes en los que se sospeche clínicamente la enfermedad deben ser tratados con prontitud.

ETIOLOGÍA

La FMMR está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria parásita intracelular obligada *R. rickettsii.*

EPIDEMIOLOGÍA

El término **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es histórico, porque el agente fue descubierto en la Bitterroot Range de las Montañas Rocosas de Montana. Son pocos los casos notificados en la actualidad en esta región. Se han notificado algunos en Estados Unidos continentales (excepto Vermont y Maine), región suroccidental de Canadá, México, América Central y América del Sur, pero no fuera del hemisferio occidental. En 2010, los criterios para la declaración de fiebre manchada de las Montañas Rocosas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cambiaron a **rickettsiosis del grupo de la fiebre exantemática,** ya que la serología a menudo no distingue a *R. rickettsii* de la infección por otra *Rickettsia* del grupo de las fiebres exantemáticas. Además, algunos casos se definen como probables mediante inmunoanálisis enzimático. De este modo, en 2012 se declararon 2.802 casos confirmados y probables de rickettsiosis de fiebre exantemática en el Morbidity and Mortality Weekly Reports Summary of Notifiable Diseases. A diferencia de los años previos, la mayoría de los casos se notificaron en estados de la zona sudeste y central, y sobre todo en Misuri, Oklahoma y Arkansas; también se notificó un gran número de casos en Carolina del Norte, Tennessee, Virginia, Nueva Jersey, Georgia, Alabama y Arizona (fig. 255.1). La incidencia de la FMMR ha sido cíclica a intervalos de 25-35 años, pero ha aumentado generalmente en las últimas décadas; la cifra media de casos notificados cada año a los CDC ha aumentado de forma mantenida (515 durante 1993-1998, 946 durante 1999-2004, 2.068 durante 2005-2010 y 3.692 durante 2011-2016), de los cuales aproximadamente el 14% se producen en menores de 19 años. Los hábitats favorables para las garrapatas, como las zonas boscosas, los pastizales costeros y las marismas, son los que más se relacionan con la aparición de la enfermedad y, en el sudeste de Estados Unidos y México, las áreas umbrosas donde se congregan perros y adquieren garrapatas infectadas son los lugares donde los niños presentan un mayor riesgo de infección. Está bien documentada la existencia de focos de riesgo de infección intensa en zonas rurales y urbanas, más recientemente en México. El agrupamiento de casos en familias refleja probablemente unas exposiciones ambientales compartidas. En Estados Unidos, el 90% de los casos se producen entre abril y septiembre, los meses de mayor actividad de humanos en el exterior. La mayor incidencia por

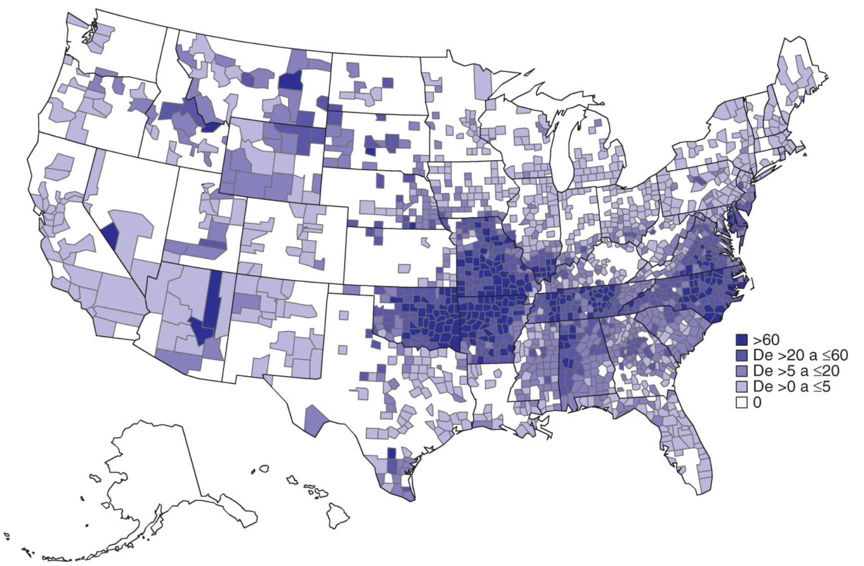

Fig. 255.1 Tasa de incidencia notificada* de rickettsiosis por fiebre manchada†, por condado, en Estados Unidos, 2000-2013. *Según se informa a través de la vigilancia nacional, por cada 1.000.000 de personas al año. Los casos se comunican por condado de residencia, que no siempre es el lugar donde se contrajo la infección. †Incluye la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) y otras rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada. En 2010, el nombre de la categoría de notificación cambió de FMMR a rickettsiosis por fiebre manchada. *(De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States,* MMWR Recomm Rep *65:1–44, 2016, Fig. 1.)*

edades la ostentan los niños mayores de 10 años, y los niños sobrepasan en número a las niñas. Sin embargo, la tasa más alta de mortalidad por FMMR se observa en los menores de 10 años.

TRANSMISIÓN

Las garrapatas son los huéspedes, los reservorios y los vectores naturales de *R. rickettsii.* Se infectan de forma natural mediante transmisión transovárica (paso del microorganismo desde la garrapata infectada a su progenie). Las garrapatas portadoras de rickettsias son sustancialmente menos fecundas que las garrapatas no infectadas; por tanto, la transmisión horizontal, por adquisición de las rickettsias al alimentarse de sangre de animales con rickettsemia, como pequeños mamíferos o perros, contribuye sustancialmente al mantenimiento de infecciones rickettsiósicas en las garrapatas. Las garrapatas no infectadas que se alimentan con garrapatas infectadas se infectan con facilidad, incluso si se alimentan en un huésped inmune, y también es probable que contribuyan a la transmisión y al mantenimiento natural. Las garrapatas transmiten el patógeno a los mamíferos (incluidos los humanos) por la saliva infectada mientras se alimentan. El patógeno *R. rickettsii* en las garrapatas se vuelve virulento después de la exposición a la sangre o con un aumento de temperatura; por ello, cuanto más tiempo se encuentra adherida la garrapata al huésped, más aumenta el riesgo de transmisión. Las principales garrapatas huéspedes de *R. rickettsii* son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), en la región oriental de Estados Unidos y Canadá; *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque), en la región occidental de Estados Unidos y Canadá; *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro), en México y en el sudoeste de Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum* en América Central y América del Sur (fig. 255.2).

Los perros también pueden ser reservorio de *R. rickettsii,* e incluso pueden desarrollar ellos mismos FMMR, y poner en contacto las garrapatas infectadas con los seres humanos. Los estudios serológicos sugieren que muchos pacientes con FMMR probablemente contrajeron la infección a partir de las garrapatas de su propio perro.

Los seres humanos pueden infectarse al intentar retirar una garrapata adherida, porque los líquidos o las heces de la garrapata (con *R. rickettsii*) pueden penetrar en la herida abierta en el sitio de la picadura o a través de las conjuntivas al tocar los ojos con los dedos contaminados. La inhalación de rickettsias aerosolizadas ha producido infecciones graves y muertes en personal de laboratorio, lo que pone de manifiesto otro mecanismo de infección.

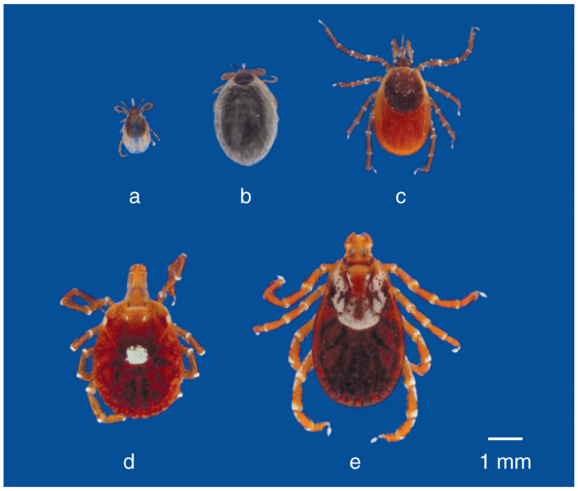

Fig. 255.2 **Garrapatas vectores de los patógenos productores de rickettsiosis humanas.** Ninfa no adherida **(A),** ninfa ingurgitada de sangre **(B)** y hembra adulta **(C)** de *Ixodes scapularis* (la garrapata del ciervo), vector de *Anaplasma phagocytophilum,* y del patógeno parecido a *Ehrlichia muris* (EMLA), patógenos causales de la anaplasmosis granulocítica humana y la ehrlichiosis EMLA, respectivamente. Hembra adulta **(D)** de *Amblyomma americanum* (garrapata de la «estrella solitaria»), vector de *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii*, productores de la ehrlichiosis monocítica humana y de la ehrlichiosis «ewingii», respectivamente. Hembra adulta **(E)** de *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), vector de *Rickettsia rickettsii*, patógeno causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La infección sistémica es más evidente en la piel (exantema), pero casi todos los órganos y tejidos están afectados. Tras la inoculación en la dermis por la saliva de la garrapata, las proteínas de la superficie externa de la *Rickettsia* se unen a las proteínas de la superficie celular del endotelio vascular dando comienzo a un proceso de cambios citoesqueléticos y endocitosis. A continuación, la disolución de las membranas endosomales mediada por la fosfolipasa de la rickettsia permite que escape al citoplasma. Los miembros del grupo de las fiebres exantemáticas provocan la polimerización activa de la actina nuclear en un polo para poder desplazarse e invadir con facilidad a las células vecinas, a pesar de un daño inicial mínimo en las células del huésped. Las rickettsias proliferan y lesionan las células del huésped mediante alteraciones peroxidativas de la membrana, la activación de proteasas o la actividad mantenida de las fosfolipasas. Es probable que algunos aspectos de la infección intracelular estén mediados por efectores proteicos de la rickettsia vertidos en el interior de la célula huésped por un sistema de secreción bacteriano.

El correlato histológico del exantema macular o maculopapular inicial es la presencia de infiltrados perivasculares de células linfoides e histiocíticas con edema, pero sin daño endotelial significativo. La proliferación de las rickettsias en el interior del citoplasma de la célula endotelial provoca una **vasculitis linfohistiocítica o leucocitoclástica** de pequeñas vénulas y capilares, lo que permite la extravasación de eritrocitos intravasculares a la dermis que se manifiesta en forma de erupción petequial (fig. 255.3). Este proceso conduce a la larga a derrames microvasculares, hipoperfusión tisular y posiblemente lesión orgánica final por isquemia. De modo infrecuente, la inflamación lleva a la formación de trombos no oclusivos; muy raramente los vasos pequeños y grandes se obstruyen por completo por trombos, lo que lleva a infarto tisular o a necrosis hemorrágica. La neumonitis intersticial y el derrame vascular pulmonar pueden provocar edema pulmonar no cardiogénico, y la meningoencefalitis puede llegar a producir un edema cerebral notable y herniación.

La presencia del patógeno infeccioso inicia una cascada inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1β, el interferón γ (IFN-γ) y linfocitos T normales expresados y secretados, activados de forma regulada (RANTES). La infección de las células endoteliales por *R. rickettsii* induce la expresión superficial de la E-selectina y una actividad procoagulante, seguida de reclutamiento por quimiocinas de linfocitos, macrófagos y, ocasionalmente, neutrófilos. Se sospecha que la inflamación local y la respuesta inmunitaria contribuyen a la lesión vascular característica de la rickettsiosis; sin embargo, los beneficios de la inflamación y la inmunidad son mayores. El bloqueo de la acción del TNF-α y el IFN-γ en modelos animales disminuye la supervivencia e incrementa la morbilidad, probablemente por intermediarios de oxígeno reactivos, por la expresión de óxido nítrico y por el secuestro de triptófano de las rickettsias, condicionando su muerte en el interior celular. El contacto directo de las células endoteliales infectadas con linfocitos T CD8 y células citolíticas naturales productoras de IFN-γ, acompañado de anticuerpos contra rickettsia, ayuda a controlar la infección. La cronología

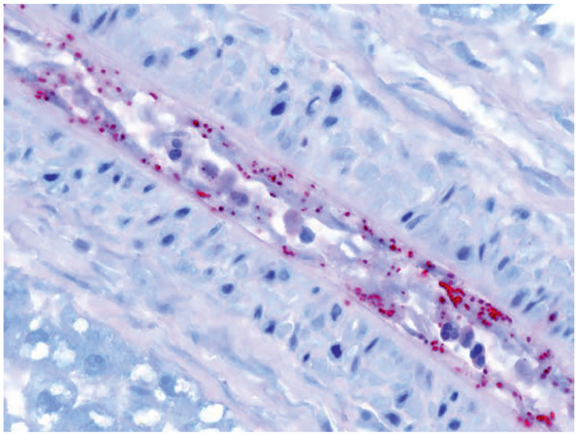

Fig. 255.3 Tinción inmunohistoquímica que muestra *Rickettsia (rojo)* **en una infección de células endoteliales de un vaso sanguíneo.** *(De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States,* MMWR Recomm Rep *65:1–44, 2016, Fig. 20.)*

y el equilibrio entre los aumentos de la permeabilidad vascular mediada por las rickettsias y los beneficios de la inducción de la inmunidad innata y adaptativa probablemente sean determinantes fundamentales de la gravedad y de las consecuencias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la FMMR en niños varía entre 2 y 14 días, con una mediana de 7 días. En el 49% de los casos, los pacientes o los padres señalan el antecedente de extracción de una garrapata adherida, aunque el lugar de mordedura de la garrapata es por lo general inapreciable. Otros importantes datos epidemiológicos son la estancia en un área endémica o haber realizado una visita a una de ellas, los juegos y excursiones en áreas boscosas (especialmente durante la estación típica del año), enfermedad similar en otras personas de su entorno más cercano y un estrecho contacto con un perro. En los pacientes que acuden en busca de cuidados médicos, el cuadro es al principio inespecífico, y la mayoría de los pacientes no se diagnostican durante su primera visita al médico de atención primaria. Las manifestaciones suelen consistir (más del 50%) en fiebre, exantema (afectando frecuentemente a palmas y a plantas), náuseas y vómitos, y cefalea, y con menos frecuencia (menos del 50%) en mialgias, dolor abdominal, diarrea, quemosis, alteración del estado mental, adenopatías y edema periférico. El dolor espontáneo y a la palpación en los músculos de la pantorrilla es particularmente frecuente en los niños.

La típica **tríada clínica de fiebre, cefalea y exantema** se observa en el 58% de los pacientes, y el exantema que afecta a palmas y a plantas que aparece después del tercer día está asociado con un riesgo significativamente más elevado de muerte en niños mexicanos. La fiebre y la cefalea persisten si no se trata el cuadro. La fiebre puede sobrepasar los 40 °C y mantenerse permanentemente elevada o con bruscas fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, sin remisiones y con escasa respuesta a los analgésicos.

El exantema suele aparecer solo después de 1-2 días de enfermedad, y aproximadamente el 3-5% de los niños nunca desarrollan una erupción que es reconocida. Inicialmente se observan discretas máculas o maculopápulas (pálidas, rosadas o rojizas, que palidecen a la presión) en extremidades, de forma característica, incluyendo tobillos, muñecas y piernas (fig. 255.4). En el 65% de los pacientes el exantema se extiende entonces rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo plantas y palmas. Tras varios días, la erupción se hace más petequial o hemorrágica, a veces con púrpura palpable.

En la enfermedad grave, las petequias pueden evolucionar a equimosis y llegar a necrosarse (fig. 255.5). Es infrecuente la obstrucción vascular grave secundaria a la vasculitis rickettsial y la trombosis, pero puede condicionar la aparición de gangrena de los dedos, los lóbulos auriculares, el escroto, la nariz o una extremidad entera.

La infección del **sistema nervioso central** suele manifestarse como cambios del estado mental (33%) o en forma de fotofobia (18%), crisis comiciales (17%) o meningismo (16%). Además, los pacientes pueden manifestar ataxia, coma o hipoacusia. Los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) son habitualmente normales, pero un tercio de los pacientes pueden mostrar pleocitosis (menos de 10-300 células/µl) mononuclear o, con menos frecuencia, con dominio neutrofílico. Algunos (20%) pueden tener proteínas elevadas (menos de 200 mg/dl) en el LCR; la hipoglucorraquia es poco frecuente. Los estudios de neuroimagen revelan a menudo solo sutiles anomalías. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada y signos neurológicos puede observarse una apariencia única, aunque no específica, en «cielo estrellado» en la resonancia magnética cerebral que refleja la misma vasculitis sistémica observada con las lesiones cutáneas.

Otras

La enfermedad pulmonar aparece con más frecuencia en los adultos que en los niños. Sin embargo, en el 33% de los niños examinados se diagnostica un infiltrado o una neumonía en la radiografía de tórax. En estos casos, el cuadro se manifiesta clínicamente con estertores pulmonares, infiltrados y edema pulmonar no cardiogénico. También se pueden observar otros signos como sufusión conjuntival, edema periorbitario, edema del dorso de pies y manos y hepatoesplenomegalia. En casos graves pueden aparecer miocarditis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia vascular.

Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) tienen mayor riesgo de FMMR fulminante, definida como infección por *R. rickettsii* que lleva a la muerte en 5 días. La evolución clínica de la FMMR fulminante se caracteriza por coagulopatía intensa y trombosis extensa, que lleva a insuficiencia renal, hepática o respiratoria. Los signos clínicos asociados a un aumento del riesgo de muerte son alteración del estado mental, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de apoyo inotrópico, coma y necesidad de fluidoterapia de reposición rápida.

Ocasionalmente, la infección de los vasos con rickettsias parece ser un proceso local, como apendicitis o colecistitis. Una evaluación a fondo del paciente revela habitualmente signos de un proceso sistémico y se pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio son frecuentes, pero inespecíficos. La trombocitopenia aparece en el 60% y el recuento de leucocitos es en su mayoría normal, con leucocitosis en el 24% y leucopenia en el 9%. Otras anomalías son una fórmula leucocitaria con desviación izquierda, anemia (33%), hiponatremia (menos de 135 mEq/ml en el 52%) y cifras elevadas de transaminasas séricas (50%).

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por rickettsias se asocia con cuadros graves y mortales. Como no se dispone de una prueba diagnóstica fiable para la confirmación de FMMR en su fase aguda, la decisión inicial para comenzar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica de enfermedad con características epidemiológicas y de laboratorio compatibles. El diagnóstico de FMMR debe tenerse en cuenta en pacientes que acuden de primavera a otoño con un proceso febril agudo acompañado de cefalea y mialgia, especialmente tras la exposición a garrapatas, estancia

Fig. 255.4 Exantema maculopapular con petequias centrales asociado a fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *(De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States,* MMWR Recomm Rep *65:1–44, 2016, Fig. 21.)*

Fig. 255.5 Etapa tardía de un exantema purpúrico petequial que afecta a la planta del pie en un paciente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *(De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States,* MMWR Recomm Rep *65:1–44, 2016, Fig. 22.)*

en bosques o áreas rurales infestadas por garrapatas, o contacto con perros. Los antecedentes de exposición a garrapatas y la aparición de exantema, especialmente en palmas o plantas, junto con hallazgos de laboratorio como un recuento leucocitario normal o bajo con una acusada desviación izquierda, recuento plaquetario relativamente bajo o decreciente y una baja concentración sérica de sodio, son pistas valiosas que apoyan el diagnóstico de FMMR. En pacientes sin exantema o de piel oscura, en los que es difícil apreciarlo, el diagnóstico puede ser especialmente difícil o retrasarse. La mitad de las muertes en la infancia tiene lugar durante los primeros 9 días tras el inicio de la sintomatología. Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica de la enfermedad, el tratamiento no debe retrasarse a la espera de los resultados definitivos de laboratorio. Además, una pronta respuesta al tratamiento precoz sirve de ayuda para el diagnóstico.

Si existe exantema, puede diagnosticarse una rickettsiosis angiotrópica, incluso en el primer o segundo día del cuadro infeccioso, con biopsia de una lesión petequial y la demostración inmunohistológica o inmunofluorescente del antígeno específico de la rickettsia en el endotelio. Aunque muy específica, la sensibilidad de este método es probablemente del 70% como mucho. Además, puede verse influido de modo adverso por tratamientos antimicrobianos previos, selección subóptima de lesiones cutáneas para biopsia o porque la cantidad de tejido sea insuficiente debido a que la lesión está muy localizada. También se pueden evaluar muestras de sangre o de tejidos para detectar ácidos nucleicos de *R. rickettsii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los CDC y en laboratorios de referencia o de la sanidad pública seleccionados; sin embargo, la PCR en sangre es menos sensible que en muestras tisulares y presenta una sensibilidad similar a las pruebas inmunohistológicas, probablemente porque la rickettsemia es generalmente muy baja (menos de 6 rickettsias/ml). Debido a que las escaras son raras en FMMR, el raspado de las escaras o los hisopos de piel no son especímenes útiles para la detección de rickettsemia por PCR.

El diagnóstico definitivo suele obtenerse por serología, que es retrospectiva, porque no se observa un aumento en el título hasta después de la primera semana de la enfermedad. El patrón de referencia para el diagnóstico de la FMMR es un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta, en sueros pareados recogidos durante la fase aguda y la fase de convalecencia (después de 2-4 semanas), o demostración de seroconversión con un título de convalecencia mínimo superior al valor de corte positivo (p. ej., 128). Un título único no es sensible (los pacientes pueden morir antes de la seroconversión) ni específico (un título alto puede representar una infección previa). A pesar del papel histórico de las pruebas de IgM, su papel en el diagnóstico precoz ha sido recientemente motivo de debate y no puede aconsejarse. Con los métodos serológicos actuales, no puede distinguirse fiablemente la FMMR de otras infecciones por rickettsias del grupo de la fiebre manchada. También se producen reacciones cruzadas con las del grupo del tifus, pero los títulos pueden ser menores en este grupo. No se observan reacciones cruzadas en las infecciones por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. Actualmente, los métodos serológicos ELISA solo pueden proporcionar pruebas «probables» en lugar de pruebas confirmadas de infección. No debe emplearse la reacción de Weil-Felix debido a su sensibilidad y su especificidad bajas. La FMMR y el grupo de las fiebres exantemáticas son de declaración obligatoria en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras infecciones por rickettsias se confunden fácilmente con la FMMR, especialmente todas las formas de ehrlichiosis humana y el tifus murino, así como el novedoso grupo de las fiebres exantemáticas secundarias a infecciones por *R. parkeri* o «*R. philippi* str. 364D». La FMMR puede imitar también una variedad de enfermedades por otros patógenos, como meningococcemia y exantema por enterovirus. Los hemocultivos negativos pueden excluir la meningococcemia. La PCR puede diferenciar los enterovirus de *R. rickettsii* en pacientes con meningitis aséptica y provocar pleocitosis en el LCR. Otras enfermedades incluidas en ocasiones en el diagnóstico diferencial son la fiebre tifoidea, la sífilis secundaria, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la fiebre por mordedura de rata, la escarlatina, el síndrome de *shock* tóxico, la fiebre reumática, la rubeola, la infección por parvovirus, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopénica idiopática, la púrpura trombocitopénica trombótica, la púrpura de Henoch-Schönlein, el síndrome hemolítico-urémico, la meningitis aséptica, los trastornos gastrointestinales agudos, el abdomen agudo, la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, los síndromes hemofagocíticos y de activación macrofágica, el dengue y las reacciones a fármacos.

TRATAMIENTO

Los tratamientos que han probado su eficacia frente a la FMMR son las tetraciclinas y el cloranfenicol. El tratamiento de elección ante sospecha de FMMR en un enfermo de cualquier edad, incluidos niños pequeños de menos de 8 años, es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h; máximo, 2 g/día) es una alternativa. El cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos cada 6 h; máximo, 4 g/día) debe reservarse para los enfermos alérgicos a la doxiciclina y para las mujeres gestantes, porque se ha demostrado que el cloranfenicol es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad en comparación con la tetraciclina. Si se utiliza, debe monitorizarse el cloranfenicol para mantener unas concentraciones séricas de 10-30 μg/ml. El cloranfenicol es preferible para las mujeres embarazadas por los potenciales efectos adversos de la doxiciclina sobre los dientes y los huesos en desarrollo del feto y por su mayor riesgo de producción de toxicidad hepática materna. La FMMR es una enfermedad potencialmente mortal en la que es obligatorio instaurar un tratamiento con prontitud, y múltiples estudios recientes demuestran que el riesgo de discromía dental es insignificante en niños menores de 8 años tratados con doxiciclina. El cloranfenicol rara vez se ha asociado con anemia aplásica y ya no está disponible como preparación oral en Estados Unidos. Un beneficio adicional de la doxiciclina sobre el cloranfenicol es su eficacia frente a la infección potencial concomitante por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. No se deben emplear sulfamidas porque se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad con la FMMR. Otros antibióticos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos, no son eficaces. No se ha evaluado el empleo de antimicrobianos alternativos, como las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina).

El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5-7 días, hasta 3 días después de que haya desaparecido la fiebre. Los pacientes tratados suelen tener una defervescencia en 48 h, de modo que el periodo de tratamiento dura habitualmente menos de 10 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

La mayoría de las infecciones remiten rápidamente con un tratamiento antimicrobiano apropiado y no requieren hospitalización u otro tratamiento de soporte. De los pacientes hospitalizados, el 36% precisan cuidados intensivos. Es necesaria una especial atención al estado hemodinámico de los niños con enfermedad grave, debido a que los edemas pulmonar o cerebral iatrogénicos se pueden facilitar por las lesiones microvasculares difusas preexistentes en los pulmones, las meninges y el cerebro. Algunos autores aconsejan el empleo juicioso de corticoides en la meningoencefalitis, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos controlados.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FMMR son el edema pulmonar no cardiogénico por derrames microvasculares pulmonares, el edema cerebral por meningoencefalitis y el daño multiorgánico (hepatitis, pancreatitis, colecistitis, necrosis epidérmica y gangrena) mediado en parte por la vasculitis rickettsial y/o por los efectos acumulados de la hipoperfusión y la isquemia (insuficiencia renal aguda). Las secuelas neurológicas a largo plazo son más frecuentes en pacientes que han permanecido hospitalizados durante 2 semanas o más, y comprenden trastornos del habla y de la deglución, encefalopatía global, disfunciones cerebelosa, vestibular y motora, hipoacusia y ceguera cortical. Las secuelas neurológicas más frecuentes en los niños que sobreviven a cuadros graves de la enfermedad son discapacidades del aprendizaje y problemas de comportamiento.

PRONÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento son factores que se asocian significativamente a la enfermedad grave o a la muerte. Antes de la llegada de tratamientos antimicrobianos eficaces frente a la FMMR, la tasa de mortalidad era del 10% en niños y del 30% en adultos. La tasa de mortalidad global disminuyó hasta un mínimo histórico (0,3-0,4%) durante el periodo 2003-2012. Sin embargo, varios expertos atribuyen esta disminución a la detección y notificación de otras formas emergentes menos virulentas de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas que no pueden diferenciarse fácilmente de la FMMR utilizando las pruebas serológicas actuales. La tasa global de mortalidad en niños de 5-9 años fue del 2,4%, y en Texas se documentó una tasa de mortalidad del 8,5% entre 1986 y 1996, y del 11,8% en Arizona entre 1999 y 2007, y actualmente se han documentado tasas elevadas del 30-40% en brotes en México. El diagnóstico serológico por sí solo subestima la verdadera letalidad de la FMMR, porque los enfermos pueden morir antes de 14 días (antes desarrollar una respuesta serológica). A pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces, se siguen produciendo muertes, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia clínica que permita sospechar el diagnóstico y establecer un umbral suficientemente bajo como para instaurar un tratamiento precoz de tipo empírico. Incluso con la administración de antimicrobianos apropiados,

el retraso en el tratamiento puede dar lugar a lesiones vasculares y orgánicas irreversibles, secuelas a largo plazo o causar la muerte. El tratamiento precoz en casos no complicados conduce generalmente a una rápida remisión de la fiebre en 1-3 días y la recuperación en 7-10 días. Puede observarse una respuesta más lenta si se retrasa la instauración del tratamiento. En los enfermos que sobreviven a pesar de no ser tratados, la fiebre remite en 2-3 semanas.

PREVENCIÓN

No existen vacunas. Como mejor se previene la FMMR es evitando o tratando la infestación por garrapatas en los perros, evitando áreas donde estas residen, usando repelentes de insectos que contengan DEET (dietiltoluamida) o nuevas alternativas (https://www.epa.gov/insect-repellents/find-repellent-right-you), llevando ropa protectora y examinando a conciencia a los niños que hayan estado jugando en el bosque o en el prado en busca de garrapatas. La recuperación de esta enfermedad deja una sólida inmunidad de por vida.

La rápida y completa extracción de las garrapatas adheridas ayuda a reducir el riesgo de transmisión, ya que las rickettsias de las garrapatas necesitan ser activadas antes de volverse virulentas, lo que requiere, al menos, de horas a días de exposición al calor corporal o a la sangre. En contra de la creencia popular, la aplicación de vaselina, isopropil alcohol al 70%, esmalte de uñas o una cerilla encendida no es eficaz para extraer las garrapatas de personas o animales. Estas pueden extraerse con seguridad agarrando sus piezas bucales con unas pinzas y tirando de ellas de forma lenta, pero mantenida, sin giros, para poder extraer la garrapata entera, incluida la boca. Acto seguido, debe desinfectarse el sitio de la picadura. No se debe estrujar a la garrapata ni aplastarla, ya que sus fluidos pueden ser infecciosos. La garrapata extraída debe ser empapada en alcohol o arrojarse al inodoro y, a continuación, hay que proceder a lavarse las manos para evitar la inoculación accidental en las conjuntivas, membranas mucosas o brechas en la piel. No deben administrarse tratamientos antimicrobianos profilácticos debido a que las tetraciclinas y el cloranfenicol solo son bacteriostáticos para las rickettsias; sin embargo, las pruebas para respaldar esta posición son exiguas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

255.2 Fiebre exantemática mediterránea o fiebre botonosa *(Rickettsia conorii)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La FEM o fiebre botonosa está causada por *R. conorii* y sus subespecies relacionadas. Se denomina también, tifus de Kenia por garrapatas, tifus de la India por garrapatas, fiebre exantemática israelí y fiebre de Astrakhan. Se trata de una rickettsiosis angiotrópica de moderada gravedad en los adultos, pero comparativamente más leve en los niños, con linfoadenopatías más frecuentes. A menudo, la FEM está asociada a la presencia inicial de escara en el sitio de la picadura de la garrapata. Pequeñas diferencias en la presentación clínica podrían ser secundarias a la diversidad genética de distintas subespecies de rickettsias.

ETIOLOGÍA

La FEM está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria intracelular obligada *R. conorii.* Existen especies similares de distribución mundial, como *R. sibirica, R. heilongjiangensis* y *R. mongolotimonae* en Rusia, China, Mongolia y Pakistán; *R. australis* y *R. honei* en Australia; *R. japonica* en Japón; *R. africae* en Sudáfrica, y *R. parkeri* y «*R. philippi* str. 364D» en América (v. tabla 255.1). El análisis de antígenos y las secuencias de ADN relacionadas muestran que todas se relacionan estrechamente con un amplio clado genético que incluye especies de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas o exantemáticas como *R. rickettsii,* la causa de la FMMR.

EPIDEMIOLOGÍA

R. conorii se distribuye a lo largo de una extensa región que comprende India, Pakistán, Rusia, Ucrania, Georgia, Israel, Marruecos, sur de Europa, Etiopía, Kenia y Sudáfrica. Los casos notificados de FEM en el sur de Europa han aumentado de forma mantenida desde 1980, y la seroprevalencia es del 11-26% en algunas áreas. El pico en los casos notificados se da en julio y agosto en la cuenca mediterránea; en otras regiones tiene lugar durante los meses cálidos, cuando las garrapatas están activas.

TRANSMISIÓN

La transmisión tiene lugar tras la picadura de la garrapata marrón del perro, *R. sanguineus,* o por otros géneros de *Rickettsia* spp., como *Dermacentor, Haemaphysalis, Amblyomma, Hyalomma* e *Ixodes.* El agrupamiento de casos humanos de fiebre botonosa, garrapatas infectadas y perros infectados implica al perro como vehículo potencial de la transmisión.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología subyacente en la FEM es prácticamente idéntica a la de la FMMR, exceptuando que a menudo se identifican escaras en el sitio primario de la picadura de la garrapata, en donde se produce la inoculación de las rickettsias. La histopatología de la lesión resultante por picadura de garrapata incluye necrosis de los tejidos dérmico y epidérmico, que se acompaña de una costra superficial; una dermis densamente infiltrada por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, dispersos entre capilares y vénulas dañados. Las tinciones inmunohistoquímicas confirman que las lesiones contienen células endoteliales infectadas por rickettsias y potencialmente otras células como macrófagos. La necrosis es resultado de la vasculitis mediada directamente por las rickettsias y de la extensa inflamación local resultante. Las rickettsias liberadas en este sitio se encuentran con un acceso fácil al sistema linfático y a la sangre venosa, lo que provoca una diseminación que causa enfermedad sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos típicos son fiebre (37-100%), un exantema maculopapular que aparece a los 3-5 días del inicio de la fiebre (94-100%), hepatoesplenomegalia (20-83%), mialgias y artralgias (10-42%), cefalea (8-63%), náuseas, vómitos o diarrea (5-28%) y linfoadenopatía (52-54%). El 60-90% de los pacientes presentan una **escara indolora,** la **mancha negra** *(tache noire),* en el sitio inicial de la picadura de la garrapata, a menudo en el cuero cabelludo y con linfoadenopatía regional (50-60%) (fig. 255.6). La infección puede ser grave, con signos similares a los de la FMMR, aunque la morbilidad y la mortalidad en niños son menos frecuentes que en adultos. Los hallazgos pueden ser crisis comiciales, lesiones cutáneas purpúricas, meningitis y déficit neurológico, dificultad respiratoria y/o insuficiencia renal aguda y trombocitopenia grave. Aunque la tasa de mortalidad puede llegar al 10% en los adultos y las infecciones graves aparecen en cerca del 9% de los niños, los fallecimientos pediátricos son infrecuentes. Igual que en la FMMR, existe una forma especialmente grave en pacientes con déficit de G6PD y en pacientes con otras enfermedades subyacentes, como hepatopatía alcohólica o diabetes *mellitus.*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la FEM y de las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada se hace de igual forma que el de la FMMR. Los casos pueden confirmarse por la detección inmunohistológica o inmunofluorescente, o la demostración o la amplificación de ácidos nucleicos de rickettsias en biopsias cutáneas, el cultivo tisular en *shell vial* con centrifugación o la demostración de seroconversión o de un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos frente a las rickettsias del grupo de la fiebre manchada entre los sueros agudo y de convalecencia. Los anticuerpos frente a los antígenos del grupo de la fiebre manchada reaccionan de modo cruzado, de modo que la FMMR o las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada en Estados Unidos o la FEM en Europa, África y Asia no pueden distinguirse por estos métodos. Cuando las escaras están presentes, la biopsia de la escara con

Fig. 255.6 Varias escaras asociadas con la rickettsiosis por *Rickettsia parkeri.* *(De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States,* MMWR Recomm Rep *65:1–44, 2016, Fig. 24.)*

la presentación del tejido o un hisopo de la base para la PCR proporciona una sensibilidad considerablemente mayor que la PCR en la sangre y se recomienda, si está disponible. No se debe suspender el tratamiento mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye afecciones asociadas también con escaras solitarias como el carbunco, el ectima bacteriano, la picadura de araña reclusa parda, la fiebre por mordedura de rata (producida por *Spirillum minus*) y otras rickettsiosis, como la rickettsiosis pustulosa, la fiebre africana por picadura de garrapata, rickettsiosis por *R. parkeri* o *R. philippi* str. 364D, o el tifus de los matorrales. *R. africae,* del grupo de la fiebre manchada, causa el tifus por garrapata africana, enfermedad más leve que la FEM que con frecuencia se asocia con escaras múltiples y, en ocasiones, con un exantema vesiculoso. El tifus por garrapata africana puede contraerse en el norte de África, en donde también existe FEM, y es una infección adquirida con frecuencia por personas que viajan al África subsahariana para realizar safaris en zonas boscosas o de sabana con hierba alta. La rickettsiosis por *R. parkeri* y *R. philippi* str. 364D son infecciones emergentes en América del Norte y del Sur y en los estados occidentales de Estados Unidos, respectivamente. Ambas se presentan a menudo con una escara y otras manifestaciones clínicas más leves similares a las observadas en la fiebre por mordedura de garrapata africana.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

La FEM se trata eficazmente con tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, azitromicina o claritromicina en los adultos. En los niños, el tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina y el cloranfenicol son alternativas, como para la FMMR. También se utilizan la azitromicina (10 mg/kg/día v.o. una vez al día durante 3 días), la azitromicina (10 mg/kg/día una vez al día) y la claritromicina (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis durante 7 días). Aún no se han establecido regímenes de quinolonas específicos para niños, aunque en artículos recientes se sugiere que la utilización de quinolonas se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con la doxiciclina. Puede precisarse la aplicación de cuidados intensivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FEM son similares a las de la FMMR. La letalidad global es menor del 2%, pero la mortalidad es rara en niños. Se han observado infecciones especialmente graves en pacientes con enfermedades subyacentes, como el déficit de G6PD y la diabetes *mellitus.*

PREVENCIÓN

La FEM se transmite a través de picaduras de garrapatas, por lo que su prevención es idéntica a la de la FMMR. Actualmente no existen vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

255.3 Rickettsiosis pustulosa *(Rickettsia akari)* y fiebre manchada transmitida por pulgas

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La rickettsiosis pustulosa está causada por *R. akari,* especie de *Rickettsia* del grupo transicional que se transmite por el ácaro del ratón *Allodermanyssus sanguineus.* El ratón huésped de este ácaro está distribuido mundialmente, en poblaciones de Estados Unidos, Europa y Asia. Los estudios seroepidemiológicos sugieren una alta prevalencia de esta infección en ambientes urbanos. La enfermedad es generalmente leve y se diagnostica con escasa frecuencia. A diferencia de la mayoría de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, el macrófago es una célula diana importante para *R. akari.*

La rickettsiosis pustulosa es bien conocida por producir una erupción variceliforme. De hecho, este exantema se manifiesta al principio como una erupción típica, macular o maculopapular, similar a las observadas en otras rickettsiosis angiotrópicas, y en ocasiones se observa con otras rickettsiosis como la fiebre por mordedura de garrapata africana. Los casos pediátricos son infrecuentes. El paciente acude generalmente con fiebre, cefalea y escalofríos. Hasta en un 90% de los casos existe una lesión papular o ulcerosa indolora en el sitio inicial de la inoculación, que puede estar asociada a linfoadenopatía regional dolorosa a la palpación. En algunos pacientes, el exantema maculopapular, distribuido a lo largo del tronco, la cabeza y las extremidades, puede llegar a ser vesicular. Por lo general, la infección remite espontáneamente y no requiere tratamiento. No obstante, un ciclo corto de doxiciclina acelera la resolución y, en ocasiones, se utiliza en pacientes de más de 8 años de edad y en niños pequeños con enfermedad relativamente grave. Son raras las complicaciones o la muerte; sin embargo, se han descrito ejemplos claros de enfermedad grave en niños como los observados en la FMMR.

La fiebre manchada transmitida por pulgas, producida por *Rickettsia felis,* a menudo se considera dentro del grupo de tifus debido a la transmisión por pulgas. Sin embargo, los estudios filogenéticos la sitúan cerca de la fiebre manchada del género *Rickettsia* o dentro del grupo «transitorio». De manera similar, un agente relacionado con la pulga del gato, *R. asembonensis,* fue aislado de las pulgas del gato y ha sido identificado en muestras ambientales en amplias regiones geográficas. Desde el descubrimiento de *R. felis* en un paciente febril de Texas mediante el uso de métodos de amplificación molecular y su posterior aislamiento de las pulgas de los gatos infectados, las pruebas serológicas moleculares y de reacción cruzada han pretendido identificar infecciones humanas a nivel mundial, algunas de ellas con altas tasas de prevalencia. Todavía no se han realizado aislamientos clínicos en humanos infectados, y muchos pacientes identificados por métodos moleculares carecen de respuestas serológicas o incluso de signos clínicos. Su identificación entre los mosquitos y en relación con la malaria confunde aún más su papel como patógeno humano. Hasta que se resuelvan muchos de los discrepantes hallazgos observados con *R. felis,* su papel como agente infeccioso importante en los seres humanos sigue sin conocerse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 256

Tifus de los matorrales *(Orientia tsutsugamushi)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

El tifus de los matorrales es una causa importante de enfermedad febril aguda en la parte meridional y oriental de Asia y en el Pacífico y podría estar emergiendo en el Medio Oriente y América del Sur. El patógeno causal es diferente de las especies de *Rickettsia,* aunque está relacionado con ellas. La infección es transmitida por las picaduras de garrapatas (fase larvaria) e implica muchas cepas con diversidad antigénica de *Orientia tsutsugamushi,* lo que dificulta el desarrollo de una vacuna.

ETIOLOGÍA

El patógeno causal del tifus de los matorrales, o fiebre tsutsugamushi, es *O. tsutsugamushi,* diferente a otras rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (v. tabla 255.1 en cap. 255). *O. tsutsugamushi* carece tanto de lipopolisacáridos como de peptidoglucanos en su pared celular. Al igual que otras rickettsias angiotrópicas, *O. tsutsugamushi* infecta las células endoteliales y provoca vasculitis, la característica clinicopatológica más sobresaliente de la enfermedad. Sin embargo, este organismo infecta también a los miocitos cardiacos y a los macrófagos. Una nueva especie, *Orientia chuto,* se aisló de un paciente en Oriente Medio, y pruebas definitivas de infección basadas en la serología o la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes de *O. tsutsugamushi* a partir de sangre en fase aguda sugieren un abanico más amplio de tifus de los matorrales y de infecciones relacionadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de un millón de infecciones, y se estima que más de mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo. El tifus de los matorrales tiene lugar predominantemente en Asia, incluyendo las regiones comprendidas en el triángulo que delimitan Corea, Pakistán y el norte de Australia. Fuera de estas regiones tropicales y subtropicales, la enfermedad se extiende a Japón, la región rusa de Prymorsky (en el extremo oriental de este país), Tayikistán, Nepal y la región no tropical de China,

incluyendo el Tíbet. Se han comunicado casos importados en Estados Unidos y otras partes del mundo. El tifus de los matorrales endémico ha estado confinado históricamente a Asia, Oceanía y al triangulo de tsutsugamushi; sin embargo, *Orientia* puede estar distribuida de forma más extendida, con casos confirmados en Sudamérica y casos posibles en África. La mayoría de las infecciones infantiles se adquieren en áreas rurales. En Tailandia, el tifus de los matorrales origina el 1-8% de los procesos febriles agudos de origen desconocido. La infección se produce con más frecuencia durante los meses lluviosos, habitualmente de junio a noviembre. Son más los casos notificados en niños que en niñas.

TRANSMISIÓN

O. tsutsugamushi se transmite a través de la picadura de la larva de un ácaro trombicúlido *(Leptotrombidium),* que actúa como vector y reservorio. La transmisión transovárica vertical (paso del organismo desde las garrapatas infectadas a su progenie) es el mecanismo más importante para su mantenimiento en la naturaleza. Como solo los estadios larvarios se alimentan de sangre, no se ha probado el papel que podría desempeñar la posible transmisión horizontal desde roedores huéspedes infectados a ácaros no infectados, aunque existe la posibilidad de transmisión entre larvas que estén alimentándose simultáneamente. Se reconocen múltiples serotipos de *O. tsutsugamushi* y algunos comparten reactividad antigénica cruzada; sin embargo, no estimulan ningún tipo de inmunidad cruzada protectora.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia del tifus de los matorrales es poco clara. El proceso podría estar estimulado por la infección diseminada de las células del endotelio vascular, que se corresponde con la distribución de la vasculitis y la inflamación perivascular observadas en los exámenes histopatológicos. En las series de autopsia, el resultado principal de las lesiones vasculares es la hemorragia. Sin embargo, es muy probable que la lesión vascular iniciada por la infección rickettsial sea sostenida por una inflamación de mediación inmunitaria que en conjunto produce una fuga vascular significativa. El resultado neto es un compromiso vascular crítico, con el consiguiente daño orgánico final, a menudo evidente en cerebro y pulmones, como sucede en otras rickettsiosis angiotrópicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En los niños, el tifus de los matorrales puede ser leve o grave y puede afectar prácticamente a cada sistema de órganos. Antes de acudir al médico, la mayoría de los enfermos han tenido fiebre durante 9-11 días (rango: 1-30 días). En el 23-93% de los enfermos con tifus de los matorrales se observa linfoadenopatía regional o generalizada, hepatomegalia en cerca de dos tercios y esplenomegalia en alrededor de un tercio de los niños. Al comienzo de la enfermedad se producen síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, vómitos y diarrea, en hasta un 40% de los niños. En el 7-68% de los casos se observa una **escara indolora aislada** con un ribete eritematoso en el punto de mordedura de la nigua y en menos de la mitad se presenta exantema maculopapular; ambos pueden estar ausentes. Se ha descrito linfohistiocitosis hemofagocítica. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentran dentro de los rangos normales, aunque en entre un cuarto y un tercio de los niños se observa trombocitopenia, y cerca del 40% muestran leucocitosis. Las manifestaciones clínicas a menudo responden drásticamente al tratamiento apropiado. Se han descrito resultados adversos en fetos y recién nacidos de madres infectadas, como resultado de la transmisión vertical.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA). La IFA tiene una sensibilidad de más del 90% en pacientes que presentan fiebre durante 11 días o más, pero su interpretación varía con la prevalencia de la infección en las regiones endémicas. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares, la PCR no parece ser muy sensible, y no todos los laboratorios disponen de estos métodos diagnósticos. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunco, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. cada 6 h; máximo, 4 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser monitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. Las alternativas, ahora apoyadas por datos de ensayos aleatorizados, son la azitromicina (10 mg/kg v.o. el primer día, luego 5 mg/kg v.o.; máximo, 500 mg/día) o la claritromicina (15-30 mg/kg/día v.o. divididos cada 12 h; máximo, 1 g/día). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responden rápidamente, en 1-2 días (rango: 1-5 días), a la doxiciclina o al cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* con concentraciones mínimas inhibitorias a la doxiciclina moderadamente mayores. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina, pudiendo desempeñar cierto papel como tratamiento alternativo, sobre todo en las mujeres. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las cinco mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en el 20-35%, y meningoencefalitis, en aproximadamente el 10-25% de niños. Con mucha menor frecuencia se producen insuficiencia renal aguda, miocarditis o síndrome parecido al *shock* séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. Entre los 883 pacientes menores de 20 años en 18 estudios publicados, el índice de mortalidad fue del 11%; la mediana de los estudios fue del 1,6-1,8% y alcanzó el 33%.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi.* La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homólogas, pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones. No se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **257**

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 255.1 en cap. 255) son *Rickettsia typhi,* productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii,* patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii,* por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 257

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 255.1 en cap. 255) son *Rickettsia typhi,* productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii,* patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii,* por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

257.1 Tifus murino, endémico o transmitido por pulgas *(Rickettsia typhi)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

El tifus murino está causado por *R. typhi,* que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, otros roedores y zarigüeyas, y desde estos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) en las pulgas es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettsemia transitoria y sirven como fuentes de bacterias para las pulgas no infectadas que pican durante el periodo de rickettsemia.

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se mantiene gracias a las pulgas de la rata *(Xenopsylla cheopis)* y a las propias ratas (*Rattus* spp.). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. Estudios de vigilancia centinela sugieren que el tifus murino adquirido en viajes ocurre con más frecuencia en las personas que visitan regiones del sudeste de Asia y África. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y el sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de Estados Unidos, lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas y California, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a un *ciclo silvestre* de zarigüeyas y pulgas de gatos *(Ctenocephalides felis).*

TRANSMISIÓN

Normalmente, *R. typhi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio, como las zarigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura. La inoculación directa a través de la picadura de la pulga es factible, aunque a menudo es ineficiente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

R. typhi es una rickettsia angiotrópica que causa enfermedad de modo similar a como lo hace *Rickettsia rickettsii* (v. cap. 255.1). Las *R. typhi* presentes en las heces de las pulgas, depositadas sobre la piel como parte del acto reflejo de la pulga durante su alimentación, alcanzan la herida pruriginosa causada por la picadura de la pulga. Tras un periodo de proliferación local, las rickettsias se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos hasta la sangre, después infectan el endotelio en numerosos tejidos. Igual que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, las del grupo de los tifus infectan las células endoteliales, pero, al contrario que las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, polimerizan la actina intracelular con menor eficacia, tienen una limitada movilidad intracelular y probablemente causan lesiones celulares por lisis mecánica cuando se acumulan en grandes cantidades en el citoplasma de la célula endotelial. La infección intracelular conduce a la lesión de las células endoteliales, al reclutamiento de células inflamatorias y a vasculitis. Los infiltrados de células inflamatorias traen consigo numerosas células efectoras, como macrófagos, que producen citocinas proinflamatorias y linfocitos CD4, CD8 y linfocitos citolíticos naturales que pueden producir citocinas inmunológicas como el interferón γ o participar en respuestas citotóxicas mediadas por células. La proliferación intracelular de las rickettsias del grupo de los tifus se inhibe gracias a mecanismos mediados por citocinas y mecanismos dependientes e independientes del óxido nítrico.

Los hallazgos anatomopatológicos demuestran vasculitis sistémica, como respuesta a las rickettsias en las células endoteliales. Esta vasculitis se manifiesta como neumonitis intersticial, meningoencefalitis, nefritis intersticial, miocarditis y hepatitis leve con infiltrados linfohistiocíticos periportales. Si la vasculitis y la lesión inflamatoria progresan, puede sobrevenir un daño multiorgánico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, el tifus murino es una infección generalmente autolimitada, aunque puede ser grave, similar a otras rickettsiosis angiotrópicas. El periodo de incubación oscila entre 1 y 2 semanas. La presentación es a menudo inespecífica y similar a la de la fiebre tifoidea; la fiebre de origen desconocido es la presentación más frecuente. Los pacientes pediátricos presentan signos típicos del tifus murino con menor frecuencia que en otras rickettsiosis angiotrópicas, como exantema (48-80%), mialgias (29-57%), vómitos (29-45%), tos (15-40%), cefalea (19-77%) y diarrea o dolor abdominal (10-40%). En niños europeos con tifus murino se observa con frecuencia linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia. Se aprecia un exantema petequial en menos del 15% de los niños, siendo generalmente máculas o maculopápulas distribuidas en tronco y extremidades. El exantema puede llegar a afectar a plantas y palmas. Entre las características clínicas comunes, tan solo el dolor abdominal, la diarrea y el dolor de garganta son más frecuentes en niños que en adultos, subrayando la naturaleza leve de la mayoría de los casos en niños. Recientemente se ha descrito un síndrome hemofagocítico asociado al tifus murino. Aunque la afectación neurológica es un hallazgo frecuente en los adultos con tifus murino, en menos del 20% de los niños hospitalizados y en menos del 6% de los niños infectados tratados ambulatoriamente se observan fotofobia, confusión, estupor, coma, crisis comiciales, meningismo y ataxia. Se han registrado malos resultados en la infección durante el embarazo. Sin embargo, tanto la frecuencia como el espectro clínico no están bien documentados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque inespecíficos, los hallazgos de laboratorio son menos graves que en los adultos. Hallazgos potencialmente útiles son leucopenia leve (28-40%) con ligera desviación a la izquierda, trombocitopenia de leve a acusada (30-60%), hiponatremia (20-66%), hipoalbuminemia (30-87%) y elevaciones de la aspartato aminotransferasa (82%) y la alanina aminotransferasa (38%). El incremento de la urea sérica se debe generalmente a mecanismos prerrenales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento está asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad; por ello, el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica. Ocasionalmente, los pacientes acuden con signos sugerentes de faringitis, bronquitis, hepatitis, gastroenteritis o sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy extenso.

La confirmación del diagnóstico se logra habitualmente al comparar los títulos de anticuerpos obtenidos por inmunofluorescencia indirecta en la fase aguda y en la de convalecencia para demostrar un aumento de cuatro veces en dicho título. Los estudios actuales del rendimiento diagnóstico de la amplificación de ácidos nucleicos de *R. typhi* a partir de sangre total en fase aguda muestran una sensibilidad decepcionantemente baja, y el cultivo de *Rickettsia* no está fácilmente disponible. Por tanto, la serología emparejada (en fase aguda y fase convaleciente) para demostrar un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos IgG por IFA sigue siendo el patrón para confirmar la infección aguda. Se desaconseja el uso de pruebas serológicas de IgM para el diagnóstico de infecciones por *Rickettsia*, debido a su sensibilidad y su especificidad limitadas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del tifus murino en pacientes pediátricos son infrecuentes; sin embargo, se han descrito recidivas, estupor, edema facial, deshidratación, rotura esplénica y meningoencefalitis. A veces, el dolor abdominal sobresaliente ha provocado la realización de laparotomías exploradoras con el fin de excluir una perforación de víscera hueca.

PREVENCIÓN

El control del tifus murino dependía de la eliminación de los reservorios de ratas y sus pulgas, lo que continúa siendo una parte importante de dicho control. Sin embargo, tras la identificación de las pulgas del gato como potenciales reservorios y vectores, la presencia de dichas pulgas y de sus huéspedes mamíferos en áreas urbanas y suburbanas, donde tienen contacto íntimo con los humanos, planteará cada vez problemas más difíciles para su control. No se sabe con certeza si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

257.2 Tifus epidémico, transmitido por piojos *(Rickettsia prowazekii)*

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

Se considera que el ser humano es el principal reservorio de *R. prowazekii,* el patógeno causal del tifus epidémico o tifus transmitido por piojos, y de su forma recrudescente, la enfermedad de Brill-Zinsser. Existe otro reservorio en ardillas voladoras, sus ectoparásitos, y potencialmente en garrapatas, en un ciclo silvestre con pequeños roedores. *R. prowazekii* es el miembro más patógeno del género *Rickettsia* y se multiplica intracelularmente en grandes cantidades antes de romper de forma mecánica la membrana de las células endoteliales infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta infección se observa característicamente en invierno, primavera y especialmente en circunstancias en las que la higiene es pobre, como en el hacinamiento, las guerras, las hambrunas, la pobreza extrema y las contiendas civiles. Como se ha observado en un brote reciente en jóvenes en un centro de rehabilitación en Ruanda, las infecciones en niños bajo estas condiciones pueden conducir a resultados adversos graves. Se ha asociado a *R. prowazekii* como causa de algunos casos esporádicos de una enfermedad leve parecida al tifus en Estados Unidos; estos casos están asociados a exposición a ardillas voladoras portadoras de pulgas o piojos infectados. Las cepas de *R. prowazekii* aisladas en estas ardillas parecen ser genéticamente similares a las aisladas durante las epidemias típicas.

La mayoría de los casos de tifus transmitido por piojos en los países en desarrollo son esporádicos, aunque durante los últimos 25 años se han identificado epidemias en África (Etiopía, Nigeria, Ruanda, Burundi), México, América Central, América del Sur, este de Europa, Afganistán, Rusia, India septentrional y China. Tras la guerra civil de Burundi en 1993 se diagnosticaron entre 35.000 y 100.000 casos de tifus epidémico en los refugiados desplazados, y se piensa que se produjeron unas 6.000 muertes por esta causa.

TRANSMISIÓN

El piojo corporal humano *(Pediculus humanus corporis)* se infecta al alimentarse de la sangre de personas rickettsémicas debido a infección endotelial. Las rickettsias ingeridas infectan a las células epiteliales del intestino medio del piojo, tras lo que alcanzan sus heces que, a su vez, se introducen en los huéspedes humanos susceptibles a través de abrasiones o perforaciones en la piel, de las conjuntivas o, raramente, por inhalación de excreciones de piojos, una vez secas, presentes en la vestimenta, la ropa de cama o los muebles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, el tifus transmitido por piojos puede ser leve o grave. El periodo de incubación es generalmente inferior a 14 días. Las manifestaciones clínicas típicas consisten en fiebre, cefalea intensa, dolor abdominal a la palpación y exantema en la mayoría de los pacientes, además de escalofríos (82%), mialgias (70%), artralgias (70%), anorexia (48%), tos seca (38%), mareo (35%), fotofobia (33%), náuseas (32%), dolor abdominal (30%), acúfenos (23%), estreñimiento (23%), meningismo (17%), trastornos visuales (15%), vómitos (10%) y diarrea (7%). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las recientes epidemias en África han revelado una menor incidencia de exantema (25%) y una alta incidencia de delirios (81%) y tos asociada a neumonitis (70%). Inicialmente, el exantema es rosado o eritematoso que blanquea a la presión. En un tercio de los pacientes aparecen máculas rojas, que no blanquean, y petequias, predominantemente en el tronco. Las infecciones identificadas en la era preantibiótica presentaban típicamente una gran variedad de signos del sistema nervioso central, como delirio (48%), coma (6%) y convulsiones (1%). Las estimaciones de la tasa de mortalidad durante las epidemias oscilan entre el 3,5% y el 20%.

La **enfermedad de Brill-Zinsser** es una forma rara de tifus que recidiva meses o años después de la infección primaria, por lo que rara vez se observa en niños. Cuando el paciente sufre rickettsemia, puede transmitir el microorganismo a los piojos, lo que podría ser el acontecimiento inicial que desencadenase un brote cuando las condiciones higiénicas son favorables.

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para el tifus transmitido por piojos o silvestre son idénticos a los del tifus murino. El tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). Otros tratamientos alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) y el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 4 g/día). Debe mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días. Existen pruebas de que también es eficaz una única dosis oral de 200 mg de doxiciclina (4,4 mg/kg en caso de peso inferior a 45 kg).

PREVENCIÓN

Es importante destruir inmediatamente los vectores con insecticidas para controlar la epidemia. Los piojos viven en las ropas mejor que en la piel; por ello, la búsqueda de ectoparásitos debe incluir el examen de estas. En el tifus epidémico, el tratamiento antibiótico y el despioje interrumpen la transmisión, reducen la prevalencia de infección en el reservorio humano y disminuyen el impacto de la epidemia. El polvo con excreciones de piojos infectados es muy estable y capaz de transmitir el tifus, por lo que debe evitarse su inhalación. La infección confiere una sólida inmunidad protectora. Sin embargo, pueden aparecer recrudescencias varios años después, como manifestación de la enfermedad de Brill-Zinsser, lo que implica que esa inmunidad no es completa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 258 Ehrlichiosis y anaplasmosis

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

ETIOLOGÍA

La ehrlichiosis se describió por primera vez en humanos en 1987, cuando se detectaron racimos de bacterias confinadas en vacuolas citoplasmáticas de leucocitos circulantes (mórulas), especialmente en leucocitos **mononucleares,** en sangre periférica de un paciente sospechoso de padecer fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). En 1990 se cultivó el patógeno etiológico, *Ehrlichia chaffeensis,* a partir de la sangre de un paciente infectado y se identificó como la principal causa de la ehrlichiosis humana. Las investigaciones demostraron que las infecciones por *E. chaffeensis* se transmiten por garrapatas *(Amblyomma americanum)* y se dan con mayor frecuencia que la FMMR en algunas áreas geográficas. En 1994, la observación de otros casos en los que se encontraron mórulas solo en el interior de neutrófilos circulantes y en los que la serología a *E. chaffeensis* fue negativa llevó al reconocimiento de otras especies, clasificadas actualmente como *Anaplasma phagocytophilum,* que abarca a varios de los patógenos veterinarios descritos previamente en al menos dos continentes distintos y que causan **anaplasmosis.**

Desde estos primeros descubrimientos en seres humanos, fueron identificadas otras especies de la familia *Anaplasmataceae* como patógenos humanos, como: 1) *Ehrlichia ewingii* en 1996, un patógeno veterinario de neutrófilos caninos transmitido por la garrapata *A. americanum;* 2) *Ehrlichia muris* subespecie *euclairensis* transmitido por *Ixodes scapularis* en 2009, presente solamente hasta ahora en pacientes de Minnesota y Wisconsin en Estados Unidos; 3) infecciones por *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis, transmitida presumiblemente por especies de garrapatas *Ixodes* o *Haemaphysalis concinna,* descubierto por primera vez en 2010 como causa de infecciones seudosépticas en pacientes inmunodeprimidos en Europa y también como causa de enfermedades febriles leves en individuos sanos de China; 4) la *Ehrlichia* de Panola Mountain, una bacteria raramente asociada con infecciones en humanos, pero presente en las garrapatas *A. americanum* en Estados Unidos y con características genéticas del patógeno rumiante *Ehrlichia ruminantium*; 5) *Ehrlichia canis,* el patógeno canino establecido que ha infectado a humanos en Venezuela, y 6) *Anaplasma capra,* causante de fiebre leve después de las mordeduras de las garrapatas *Ixodes persulcatus,* que por el momento solo se ha identificado en China. Estos últimos cinco aún no se han establecido como causas de infección en los niños.

Aunque las infecciones causadas por estos diferentes géneros se han conocido como ehrlichiosis, estudios adicionales han identificado diferencias sustanciales en la biología y el enfoque diagnóstico, de manera que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actualmente las separan en ehrlichiosis, anaplasmosis o indeterminada. El término **ehrlichiosis monocítica humana (EMH)** describe la enfermedad caracterizada por infección de monocitos predominantemente causada por *E. chaffeensis,* **anaplasmosis granulocítica humana (AGH)** describe la enfermedad relacionada con la infección de neutrófilos circulantes causada por *Anaplasma phagocytophilum,* y **ehrlichiosis «ewingii»,** la causada por *E. ewingii* (v. tabla 255.1 en cap. 255).

Todos estos microorganismos son bacterias intracelulares obligatorias, de pequeño tamaño y se transmiten por garrapata, con paredes celulares de tipo gramnegativo. *Neorickettsia sennetsu* es otra bacteria relacionada que es raramente reconocida como causa de enfermedad humana y no se transmite por garrapatas. *E. chaffeensis* altera la señalización y la transcripción celular del huésped una vez en el interior celular. Sobrevive en un endosoma que accede a la vía de reciclaje de receptores, lo que evita la fusión entre fagosoma y lisosoma, permitiendo la formación de una **mórula,** agregado intravacuolar de bacterias. *A. phagocytophilum* sobrevive en una vacuola particular que se decolora por proteínas microbianas que impiden la maduración del endosoma y la función de los lisosomas. Se sabe poco acerca de las vacuolas en las que crecen *E. ewingii* y *E. muris* subespecie *euclairensis*. Estas bacterias son patógenas de las células fagocíticas de los mamíferos, y es característico que cada especie presente una afinidad específica por un tipo de célula huésped: *E. chaffeensis* infecta a fagocitos mononucleares, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* infectan neutrófilos. La infección provoca modificaciones directas en la función de la célula huésped, en parte como consecuencia de cambios en la transducción de la señal intracelular o de la modulación de la transcripción de la célula huésped que disminuye las defensas del huésped frente a la bacteria; sin embargo, las reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped siguen activadas en parte y podrían explicar muchas de las manifestaciones clínicas observadas en todas las formas de ehrlichiosis, como los solapamientos entre los síndromes de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *E. chaffeensis* aparecen en regiones extensas de los estados del sureste, centro-sur y mitad del Atlántico de Estados Unidos, en una distribución similar a la de la FMMR. También se han descrito casos en la parte septentrional de California. Se han comunicado casos sospechosos, con las adecuadas evidencias serológicas y cierta evidencia molecular, en Europa, África, Sudamérica y Lejano Oriente, como China y Corea. Las infecciones humanas por *E. ewingii* solo se han identificado en Estados Unidos en áreas en las que también existe *E. chaffeensis,* quizás debido a un vector artrópodo compartido. Se han documentado infecciones caninas en África subsahariana y Sudamérica.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con EMH y AGH es generalmente elevada (mayores de 51 años), se han observado muchos casos de niños infectados y la tasa de mortalidad para la EMH es del 4% en los niños menores de 5 años. Los aspectos epidemiológicos de la infección por *E. ewingii* son poco conocidos, aunque las infecciones en niños se producen, se reconocen en un nivel 100 veces menor que para *E. chaffeensis*. Todas las infecciones están fuertemente asociadas a exposición a garrapatas y a su picadura, y se identifican predominantemente entre mayo y septiembre. Aunque tanto la ninfa como la garrapata adulta pueden transmitir la infección, es más probable que las ninfas transmitan la infección porque son más activas durante el verano.

TRANSMISIÓN

La principal especie de garrapata de las que hospedan a *E. chaffeensis* y *E. ewingii* es *A. americanum,* la garrapata «estrella solitaria» (v. fig. 255.1*D* en cap. 255). Los vectores de *A. phagocytophilum* son *Ixodes,* como *I. scapularis* (garrapata de patas negras o del ciervo) en los estados orientales de Estados Unidos (v. fig. 255.1 en cap. 255), *Ixodes pacificus* (garrapata de patas negras del oeste) en los estados occidentales, *Ixodes ricinus* (garrapata de la oveja) en Europa, *Ixodes persulcatus* en Eurasia y *Haemaphysalis concinna* en China. Las garrapatas del género *Ixodes* también transmiten *Borrelia burgdorferi, Borrelia miyamotoi, Babesia microti* y, en Europa, flavivirus asociados a las encefalitis transmitidas por garrapatas y virus de Powassan y *E. muris* subespecie *eauclairensis* en Norteamérica. Se han documentado coinfecciones de estos agentes y *A. phagocytophilum* tanto en niños como en adultos.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* sobreviven en la naturaleza fundamentalmente gracias a la transmisión horizontal (de la garrapata al mamífero y de este a la garrapata), ya que estos microorganismos no se transmiten a la progenie de las garrapatas hembra infectadas (transmisión transovárica). El mayor reservorio de *E. chaffeensis* es el ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus),* abundante en muchas partes de Estados Unidos. Parece ser que un reservorio de *A. phagocytophilum* en la parte oriental de Estados Unidos es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus.* El ciervo o los rumiantes domésticos pueden tener también infecciones asintomáticas persistentes, pero las variantes genéticas en estos reservorios podrían no ser infecciosas para los humanos. La transmisión eficiente necesita infecciones persistentes en mamíferos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden causar infecciones persistentes en animales, es muy infrecuente la documentación de infecciones crónicas en humanos. La transmisión de *Ehrlichia* puede producirse en unas pocas horas tras la adhesión de la garrapata, en contraste con la duración habitual de 1-2 días que necesita estar adherida para que se produzca la transmisión de *B. burgdorferi.* La transmisión de *A. phagocytophilum* se produce por la picadura de la pequeña ninfa de *Ixodes* spp., incluida *I. scapularis* (v. fig. 255.1*A* en cap. 255), que es muy activa durante el final de la primavera y el comienzo del verano en el este de Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Aunque la EMH y la anaplasmosis con frecuencia simulan clínicamente la FMMR o el tifus, es rara la vasculitis. Los hallazgos anatomopatológicos consisten en infiltrados linfohistiocíticos perivasculares difusos leves; hiperplasia de células de Kupffer; hepatitis lobular leve, con infrecuentes hepatocitos apoptósicos y, con menor frecuencia, necrosis centrolobulillar, colestasis y esteatosis; infiltrados de fagocitos mononucleares en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, donde ocasionalmente hay presencia de células hemofagocíticas; granulomas hepáticos y de la médula ósea en pacientes con infección por *E. chaffeensis,* e hiperplasia de una o más líneas hematopoyéticas en la médula ósea.

No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos, aunque los exámenes histopatológicos sugieren una activación difusa de los fagocitos mononucleares y unas reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped mal reguladas. Esta activación da lugar a leucopenia y trombocitopenia moderadas o acusadas a pesar de una médula ósea hipercelular, y las muertes se asocian con frecuencia a hemorragia grave o infecciones oportunistas secundarias. Las lesiones hepáticas y específicas de otros órganos tienen lugar a través de un mecanismo desconocido, aparentemente desencadenado por la bacteria, pero con mayor relación con la inducción de efectores de inmunidad innata y adaptativa. Se produce meningoencefalitis con pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EMH, pero es rara en la AGH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son parecidas. Se han comunicado numerosas infecciones pediátricas de EMH y AGH bien descritas y de diversa gravedad, incluyendo casos mortales. Los niños con ehrlichiosis se encuentran con frecuencia enfermos durante 4-12 días, menos tiempo que los adultos. En series de niños con EMH, la mayoría precisaron hospitalización y muchos (25%) requirieron cuidados intensivos; podría representar una descripción preferencial de los casos graves. Sin embargo, la revisión de casos clínicos y la vigilancia electrónica de la AGH de los CDC ha identificado que el 42% de los pacientes de 5-9 años necesitaron ingreso hospitalario y la tasa de mortalidad es

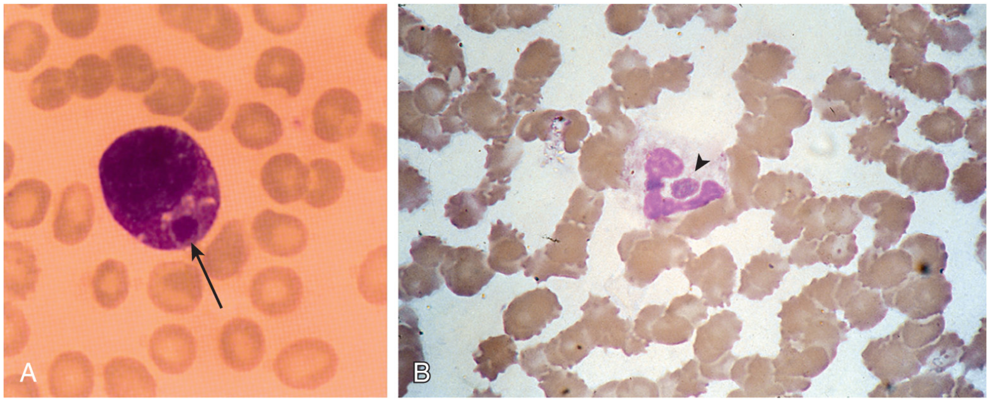

Fig. 258.1 Mórulas en leucocitos de sangre periférica de pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y con anaplasmosis granulocítica humana. **A,** Mórula *(flecha)* que contiene *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. **B,** Mórula *(cabeza de flecha)* que contiene *Anaplasma phagocytophilum* en un neutrófilo. Tinción de Wright, aumentos originales ×1.200. *E. chaffeensis y A. phagocytophilum* tienen una morfología similar, pero son serológica y genéticamente diferentes.

del 4% entre los niños menores de 5 años. Los estudios poblacionales han documentado que con frecuencia se produce seroconversión en niños que se encuentran bien o que tienen solo una leve enfermedad. Se describen menos casos pediátricos de infección por *E. ewingii,* de modo que están poco caracterizadas las manifestaciones relacionadas con esta infección. El periodo de incubación (tiempo desde la última picadura de garrapata o exposición a ella) parece oscilar entre 2 días y 3 semanas. Casi el 25% de los pacientes no refieren una picadura de garrapata.

Clínicamente, las ehrlichiosis son enfermedades febriles inespecíficas. En la EMH son muy comunes la fiebre (casi el 100%), la cefalea (77%) y las mialgias (77%), pero muchos pacientes señalan también dolor abdominal, náuseas y vómitos. La alteración de las funciones intelectuales, acompañada de otros signos de afectación del sistema nervioso central, está presente en el 36%. El exantema es más común en los niños (aproximadamente el 60%). Este exantema es generalmente macular o maculopapular, pero pueden aparecer lesiones petequiales. La fotofobia, la conjuntivitis, la faringitis, la artralgia y la linfoadenopatía son rasgos menos constantes. La linfoadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia se detectan en casi el 50% de los niños con ehrlichiosis. Con más frecuencia que en los adultos, aparece en los niños edema facial, de las manos y de los pies, pero la artritis es rara en ambos grupos.

En la AGH en los niños aparecen manifestaciones clínicas similares, pero menos graves, como fiebre (93%), cefaleas (73%), mialgias (73%), escalofríos (60%); en el 30% o menos de los casos aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. La tos está presente en el 20%; el exantema es sumamente infrecuente y en la mayoría de los casos es un eritema migratorio secundario a una enfermedad de Lyme simultánea.

La meningoencefalitis, con pleocitosis de predominio linfocitario en el LCR, es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave, de la EMH que parece ser muy rara en la AGH. En adultos con meningoencefalitis en el contexto de la EMH, las proteínas del LCR pueden estar elevadas y la glucosa ligeramente disminuida, pero en los niños afectados estos dos parámetros son habitualmente normales. En una serie, el 19% de los pacientes adultos con síntomas del sistema nervioso central y LCR anormal fallecieron, aunque la TC cerebral era normal.

La enfermedad crónica o persistente, sin fiebre o con febrícula, es sumamente improbable que sea una forma de ehrlichiosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

De modo característico, la mayoría de los niños con EMH y EGH manifiestan leucopenia (57-80%) y trombocitopenia (38-93%); las citopenias alcanzan su máximo al cabo de varios días de enfermedad. La linfopenia es frecuente tanto en la EMH como en la AGH, y la neutropenia se describe en adultos con AGH. También puede existir leucocitosis, pero normalmente después de la primera semana de la enfermedad o con tratamiento antimicrobiano eficaz. En los adultos con pancitopenia, el análisis revela generalmente una médula ósea celular o reactiva, y en casi el 75% de las muestras de médula ósea examinadas en pacientes con infección demostrada por *E. chaffeensis* se identifican granulomas o inflamación granulomatosa, sin que este hallazgo aparezca en pacientes con AGH. La elevación de leve a intensa de las transaminasas hepáticas séricas es frecuente, tanto en la EMH (85-92%) como en la AGH (40-50%). Existe hiponatremia (inferior a 135 mEq/l) en la mayoría de los casos. También se ha descrito un cuadro clínico similar al de la coagulopatía intravascular diseminada.

DIAGNÓSTICO

Un retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede contribuir a un incremento en la morbilidad o la mortalidad en los adultos, de modo que en aquellos en los que no se instaura doxiciclina a su ingreso en el hospital tienen más probabilidades de requerir cuidados intensivos y la evolución de su enfermedad y la hospitalización son significativamente más largas. Así pues, el tratamiento debe empezar lo antes posible sobre la base de la sospecha clínica. Debido a que la EMH y la anaplasmosis pueden ser mortales, el tratamiento no debe posponerse hasta que dispongamos de los resultados de las pruebas confirmatorias de laboratorio. De hecho, una pronta respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico.

En varios artículos se documentan pacientes pediátricos con infección por *E. chaffeensis* identificada supuestamente gracias a la presencia de mórulas típicas de *Ehrlichia* en leucocitos de sangre periférica (fig. 258.1*A*). Este hallazgo es tan infrecuente que no puede considerarse una herramienta diagnóstica útil. Por el contrario, el 20-60% de los pacientes con AGH presentan un pequeño, aunque significativo, porcentaje (1-40%) de neutrófilos circulantes (fig. 258.1*B*) que contienen las típicas mórulas.

Las infecciones por *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden ser confirmadas por la demostración de un cambio de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta (IFA) entre sueros pareados. Las pruebas serológicas durante la fase aguda de la infección son a menudo negativas; en consecuencia, la confirmación de la infección aguda requiere la demostración de un incremento de cuatro veces en el título de IgG en sueros pareados. La infección también puede establecerse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demostración de antígeno ehrlichiano en una muestra tisular por inmunohistoquímica o aislamiento del organismo en cultivo celular. Son sugestivos un título específico único de 128 o más o la identificación de mórulas en monocitos o macrófagos en relación con *E. chaffeensis* o en neutrófilos o eosinófilos en relación con *A. phagocytophilum* por microscopia. La infección por *E. ewingii* solo puede confirmarse por PCR, porque no ha sido cultivada y no se dispone de antígenos. La infección por *E. ewingii* induce anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con *E. chaffeensis* en las pruebas serológicas habituales. Los pacientes con AGH tienen reacciones serológicas frente a *E. chaffeensis* hasta en el 15% de los casos, por lo que el diagnóstico serológico depende de que se hagan pruebas con antígenos tanto de *E. chaffeensis* como de *A. phagocytophilum* y la demostración de una diferencia de al menos cuatro veces entre los títulos. Durante la fase aguda de la enfermedad, cuando pueden no detectarse anticuerpos, la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* es sensible en más del 86% de los casos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* han crecido en cultivos tisulares, este método no proporciona un resultado a tiempo ni está generalizado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la presentación inespecífica, la ehrlichiosis puede imitar otras infecciones vehiculadas por artrópodos, como FMMR, tularemia, babesiosis, enfermedad de Lyme, tifus murino, fiebre recurrente y fiebre por garrapatas de Colorado. Otros posibles diagnósticos a considerar son otitis media,

faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, endocarditis, síndromes virales de tipo respiratorio o gastrointestinal, hepatitis, leptospirosis, fiebre Q, colagenosis, síndromes hemofagocíticos y leucemia. Si predominan el exantema y la coagulopatía intravascular diseminada, debe sospecharse la presencia de meningococcemia, sepsis bacteriana y síndrome de *shock* tóxico. La meningoencefalitis podría sugerir meningitis aséptica debida a enterovirus o virus herpes simple, meningitis bacteriana o FMMR. La enfermedad respiratoria grave puede confundirse con una neumonitis de causa bacteriana, vírica o fúngica. Cada vez más evidencia sugiere que la ehrlichiosis o la anaplasmosis pueden ser factores precipitantes para la linfohistiocitosis hemofagocítica.

TRATAMIENTO

Tanto la EMH como la AGH se tratan eficazmente con tetraciclinas, especialmente con doxiciclina, y la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría en las primeras 48 h. Las pruebas *in vitro* revelan que tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* muestran concentraciones mínimas inhibitorias de cloranfenicol por encima de los niveles séricos que pueden alcanzarse con seguridad. Por eso, el régimen recomendado es un tratamiento corto con doxiciclina. Esta puede emplearse con seguridad en niños menores de 8 años, ya que la coloración anómala de los dientes es dosis-dependiente y es improbable que necesiten múltiples ciclos; la experiencia ha demostrado que las consecuencias adversas del uso de doxiciclina en niños de menos de 8 años de edad son extremadamente raras. Existe demasiada poca información como para recomendar tratamientos alternativos; sin embargo, tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* son sensibles *in vitro* a la rifampicina, la cual se ha empleado con éxito en el tratamiento de la AGH en mujeres embarazadas y niños.

El régimen recomendado en pacientes de cualquier edad con AGH y EMH graves o complicadas consiste en doxiciclina (para los que pesan menos de 45 kg, 4 mg/kg/día v.o. o i.v. dos veces al día; máximo, 100 mg/dosis). Un régimen alternativo es la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día). En los niños de más de 45 kg puede usarse la dosis del adulto, de 100 mg cada 12 h por vía oral o intravenosa. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante, al menos, 2-4 días.

Otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos, no son eficaces. Los estudios *in vitro* sugieren que las fluoroquinolonas son activas frente a *A. phagocytophilum;* aunque al menos un paciente recidivó cuando se suspendió el levofloxacino. *E. chaffeensis* es naturalmente resistente a las fluoroquinolonas debido a un cambio de un único nucleótido en *gyrA,* lo que sugiere la posibilidad de un rápido desarrollo de resistencia en *A. phagocytophilum.*

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha comunicado la muerte por EMH en varios pacientes pediátricos, que presentaban compromiso pulmonar e insuficiencia respiratoria en pacientes con o sin compromiso inmunológico. En la actualidad está bien documentado en adultos con EMH y AGH un patrón de afectación pulmonar grave que culmina en lesiones alveolares difusas y en síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) e infecciones nosocomiales u oportunistas secundarias. Un niño con AGH murió al cabo de 3 semanas con fiebre, trombocitopenia y linfoadenopatía, durante las que se sospechó una neoplasia maligna hematológica. Los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., infección por VIH, tratamiento con altas dosis de corticoides, quimioterapia oncológica, inmunosupresión por trasplante de órganos) presentan un riesgo elevado de infección fulminante por *E. chaffeensis,* por *E. ewingii* y de AGH grave.

PREVENCIÓN

La EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son enfermedades transmitidas por garrapatas, de modo que cualquier actividad que suponga una exposición a tales artrópodos vectores supone un incremento del riesgo. Para disminuir el riesgo de EMH o AGH, se deben tomar medidas como evitar áreas infestadas por garrapatas, llevar ropa adecuada de color claro e impregnar la ropa con repelentes de garrapatas, examinar el cuerpo y la ropa tras la exposición, y extraer rápidamente aquellas garrapatas que se hayan adherido. El intervalo entre la adherencia de la garrapata y la transmisión del agente infeccioso puede ser de tan solo 4 h; por ello, cualquier garrapata adherida debe extraerse lo antes posible. No se ha investigado la eficacia de un tratamiento profiláctico frente a la ehrlichiosis o la anaplasmosis tras la picadura de una garrapata. Se desconoce si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser muy poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 259

Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre Q (de fiebre *query* «incógnita», nombre dado después de un brote de enfermedad febril en un matadero de Queensland, Australia) rara vez se informa en niños, pero probablemente está infradiagnosticada. Es una enfermedad que se presenta de forma aguda o crónica en los pacientes sintomáticos.

ETIOLOGÍA

Aunque clasificado previamente en el orden Rickettsiales, *Coxiella burnetii* (el patógeno causal de la fiebre Q) es genéticamente diferente a los géneros *Rickettsia, Orientia, Ehrlichia* y *Anaplasma.* Por ello, atendiendo a la secuenciación de la pequeña subunidad de ARNr, se ha reasignado al orden Legionellales, familia Coxiellaceae. *C. burnetii* es muy contagiosa en hombres y animales; un solo organismo puede causar infección. El patógeno es de declaración nacional obligatoria en Estados Unidos desde 1999 y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo clasifican como patógeno de bioterrorismo de categoría B. A diferencia de *Rickettsia, Coxiella* puede entrar en un ciclo esporogénico de diferenciación que la dota de una alta resistencia a tratamientos químicos y físicos.

C. burnetii reside en el interior de los macrófagos. El microorganismo experimenta una variación de fase en sus lipopolisacáridos, similar a la descrita para las cepas lisas y rugosas de Enterobacteriaceae. A diferencia de *Ehrlichia, Anaplasma* y *Chlamydia,* las cepas de *C. burnetii* sobreviven y proliferan en el interior ácido de los fagosomas formando agregados que contienen con frecuencia más de 100 bacterias.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución mundial, excepto en Nueva Zelanda. Aunque los estudios seroepidemiológicos sugieren que la infección se produce con una frecuencia similar en niños y adultos, los niños acuden con menor frecuencia con enfermedad. Durante una epidemia a gran escala en Holanda entre 2007 y 2009, solo el 3,5% de los individuos a los que se les diagnosticó fiebre Q tenían 19 años o menos. Aunque las infecciones son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, los casos publicados en niños y niñas tienen la misma frecuencia. Aproximadamente el 60% de las infecciones son asintomáticas y solo el 5% de los pacientes sintomáticos requiere hospitalización. Los estudios de seroprevalencia revelan que entre un 6% y un 70% de los niños de comunidades europeas y africanas endémicas muestran indicios de haber pasado la infección, y se estima que la incidencia global de fiebre Q en Francia es de 50 casos por 100.000 habitantes. Es probable que los casos de África sean diagnosticados erróneamente como paludismo, por lo que no pueden establecerse incidencias parecidas. La seroprevalencia en Estados Unidos se ha situado en el 3,1%. Los casos notificados de fiebre Q en Estados Unidos, han sido recibidos de cada estado, aunque el 35% son notificados desde cuatro estados (California, Texas, Colorado e Illinois). En Estados Unidos, han aumentado nueve veces los casos de fiebre Q, desde 17 casos en 2000 a 167 en 2008, lo que refleja un aumento de la incidencia, un aumento en la notificación desde el 11 de septiembre de 2001, una mejora en las herramientas diagnósticas o una combinación de factores. Los casos disminuyeron significativamente en 2008-2013 en relación con 2007, pero volvieron a los altos niveles previos en 2014 (173 casos, incluidos 147 agudos y 39 crónicos). A partir de 2008, los casos notificados en Estados Unidos han sido clasificados como agudos o crónicos. Entre 2002 y 2014, más del 50% de los casos reconocidos en Estados Unidos requirieron hospitalización. Los casos registrados en Asia y Australia también se han incrementado. La mayoría de las infecciones pediátricas se diagnostican de enero a junio en niños que han estado visitando granjas durante la época de nacimiento de los corderos o tras contacto con placentas de perros, gatos y conejos. El mayor brote comunitario (unos 4.000 casos en seres humanos) jamás descrito se produjo en 2007-2012 en Holanda y se asoció con una intensa cría de cabras y ovejas. En 2011, el primer brote multiestatal de fiebre Q en seres humanos se relacionó con la venta interestatal de cabras infectadas; también se publicó un brote procedente de una fuente desconocida. Desde 2000 a 2010, el 60% de los casos declarados a los CDC ocurrió sin una exposición

declarada a ganado. Más del 20% de los casos de fiebre Q aguda o crónica clínicamente reconocida se da en huéspedes inmunocomprometidos o en personas con prótesis valvulares o válvulas nativas o vasos dañados. Estos hallazgos desatacan la necesidad de tener en cuenta la fiebre Q en los individuos con enfermedades compatibles, sobre todo en aquellos que han tenido exposiciones, y en los huéspedes vulnerables. Las investigaciones epidemiológicas y los esfuerzos de control requieren un enfoque de One Health, teniendo en cuenta las interacciones entre los seres humanos, los animales, el medio ambiente y la salud pública.

TRANSMISIÓN

En contraste con otras infecciones por rickettsias, los seres humanos suelen contraer *C. burnetii* por la inhalación de aerosoles (p. ej., polvo de corral contaminado) o por la ingesta (y probablemente aspiración) de alimentos contaminados. Raramente hay garrapatas implicadas en la transmisión. Los principales reservorios son el ganado vacuno, las ovejas o las cabras, pero también se ha descrito la infección en otros ganados y en mascotas. Los organismos se excretan por la leche, la orina y las heces de los animales infectados, pero sobre todo en el líquido amniótico y la placenta. En Francia, el aumento de incidencia se ha asociado con la estación del año en la que soplan los vientos mistrales, que coincide con la época de nacimiento de los corderos, mientras que en Grecia se ha observado una asociación significativa de fiebre Q aguda y consumo de queso en niños. En Nueva Escocia y Maine, la exposición a animales recién nacidos, principalmente gatos, se ha asociado a pequeñas epidemias de fiebre Q en familias. En Europa y Australia, la exposición a rumiantes domésticos es la que supone un mayor riesgo, aunque muchos habitantes de núcleos urbanos en Francia también la contraen sin dicha exposición. La transmisión interpersonal es poco frecuente. La fiebre Q clínica durante el embarazo puede ser consecuencia de una primoinfección o de la reactivación de una infección latente, y se ha asociado con aborto, retraso del crecimiento intrauterino y nacimientos prematuros. Los obstetras y otros profesionales sanitarios relacionados se hallan en riesgo de adquisición de infección por la cantidad de organismos *C. burnetii* secuestrados en la placenta. También se han publicado casos de transmisión sexual y casos achacables a transfusiones de sangre y a trasplante de médula ósea. También se ha informado la transmisión después del *tratamiento con células vivas* (células animales vivas inyectadas).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología de la fiebre Q depende del modo de transmisión, de la ruta de diseminación, de los tejidos afectados y de la evolución de la infección. Cuando se contrae por inhalación, se observan con frecuencia una neumonitis linfocitaria intersticial ligera y exudados intraalveolares ricos en macrófagos y organismos. Cuando está afectado el hígado, puede observarse una hepatitis lobular linfocítica de ligera a moderada. En el parénquima pulmonar u otros tejidos pueden desarrollarse seudotumores inflamatorios aislados. Ocasionalmente se identifican granulomas característicos con anillos de fibrina («en forma de donut») en hígado, médula ósea, meninges y otros órganos, que se asocian con infecciones autolimitadas agudas. Es típico que los tejidos infectados estén también infiltrados por linfocitos e histiocitos.

La recuperación de la infección aguda sintomática o asintomática puede dar lugar a infección subclínica persistente que puede mantenerse por una respuesta mal regulada de citocinas. La persistencia de *C. burnetii* en macrófagos tisulares de las zonas con lesión tisular preexistente induce una inflamación crónica de bajo grado que, finalmente, y dependiendo de la localización afectada, conduce a lesión irreversible de la válvula cardiaca, daño vascular persistente u osteomielitis. La endocarditis de las válvulas nativas o protésicas se caracteriza por infiltrados de macrófagos y linfocitos en las vegetaciones valvulares necróticas fibrinosas y ausencia de granulomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Los niños son menos propensos a desarrollar síntomas que los adultos. En solo un 40-50% de los individuos infectados por *C. burnetii* se llega a desarrollar síntomas. Históricamente, se pensaba que existían dos formas de fiebre Q. La más frecuente es la **fiebre Q aguda,** ahora mejor descrita como **fiebre Q primaria,** que es autolimitada y en los niños se presenta generalmente en forma de fiebre indiferenciada o como un cuadro similar a la gripe con neumonitis intersticial. La infección persistente localizada por *C. burnetii* puede producir lo que históricamente se ha conocido como **fiebre Q crónica.** En adultos, la infección persistente localizada supone generalmente la afectación del sistema cardiovascular: válvulas cardiacas nativas, especialmente aquellas con valvulopatía preexistente, válvulas protésicas u otras prótesis endovasculares. La osteomielitis de la fiebre Q es menos común, pero proporcionalmente más habitual en los niños. Las infecciones localizadas persistentes menos frecuentes de *C. burnetii* son linfoadenitis, infección genital y pericarditis.

Fiebre Q primaria (aguda)

La fiebre Q aguda se desarrolla aproximadamente a las 3 semanas (rango: 14-39 días) de la exposición al patógeno etiológico. La gravedad de la enfermedad en niños varía desde la infección subclínica hasta un cuadro sistémico febril de comienzo súbito caracterizado por fiebre alta, cefalea frontal intensa, tos seca, dolor torácico, vómitos, diarrea, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Aproximadamente el 40% de los niños con fiebre Q aguda presentan fiebre; el 25%, neumonía o un proceso seudogripal; más del 10%, meningoencefalitis, y más del 10%, miocarditis. Otras manifestaciones son pericarditis, hepatitis, hemofagocitosis, rabdomiólisis y un cuadro parecido al síndrome hemolítico urémico. El exantema, que va desde lesiones maculopapulares a purpúricas, es un hallazgo infrecuente en adultos con fiebre Q, pero se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos. Los escalofríos y la sudoración nocturna son frecuentes en los adultos con fiebre Q y menos habituales en los niños. Los signos clínicos importantes que pueden confundir el diagnóstico son fatiga, vómitos, dolor abdominal y meningismo. En algunos pacientes pueden detectarse hepatomegalia y esplenomegalia.

En pacientes pediátricos con fiebre Q aguda, las pruebas de laboratorio de rutina son generalmente normales, aunque pueden revelar una ligera leucocitosis y trombocitopenia. Hasta un 85% de los niños presentan una modesta elevación de las cifras de transaminasas séricas, que habitualmente se normalizan en unos 10 días. Es infrecuente la hiperbilirrubinemia en ausencia de complicaciones. La proteína C reactiva está sistemáticamente elevada en la fiebre Q pediátrica. Las radiografías de tórax son anormales en el 27% de todos los pacientes y, en niños, los hallazgos más frecuentes son infiltrados bilaterales aislados o múltiples con un patrón reticular en los lóbulos inferiores.

La fiebre Q primaria en niños es generalmente una enfermedad autolimitada en la que la fiebre persiste durante solo 7-10 días, en comparación con las 2-3 semanas que dura en los adultos. Sin embargo, se han observado infecciones graves, como miocarditis que ha requerido trasplante cardiaco, meningoencefalitis, pericarditis, hemofagocitosis, trombosis por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, así como cuadros febriles recurrentes que duran varios días.

Infección persistente localizada de fiebre Q

El riesgo de desarrollo de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente llamada *fiebre Q crónica* está fuertemente relacionado con edad avanzada y existencia de enfermedades subyacentes, como lesiones valvulares cardiacas o inmunosupresión. Por ello, raramente se diagnostica en niños. Una revisión detectó solo cinco casos de endocarditis por fiebre Q y seis casos de osteomielitis en niños, ninguno de ellos con inmunodeficiencias predisponentes conocidas. Cuatro de los cinco casos de endocarditis se produjeron en niños con anomalías cardiacas congénitas subyacentes que afectaban a las válvulas aórtica, pulmonar y tricúspide. Cuatro de los seis niños con osteomielitis por fiebre Q habían sido diagnosticados previamente o presentaban un curso clínico compatible con osteomielitis multifocal recurrente crónica idiopática. Un largo intervalo entre la infección y el diagnóstico, y la ausencia de fiebre alta, son comunes en los casos pediátricos de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente fiebre Q crónica.

Aunque la endocarditis por fiebre Q provoca a menudo la muerte del enfermo adulto (23-65% de los casos), no se ha comunicado mortalidad en los niños. La endocarditis asociada con la fiebre Q persistente puede ocurrir meses o años después de la infección aguda y darse en ausencia de fiebre Q aguda reconocida y en ausencia de valvulopatía clínicamente reconocida. También se han mencionado casos de hepatitis crónica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las características de las pruebas de laboratorio en los niños con fiebre Q crónica están poco documentadas; los adultos muestran a menudo una velocidad de sedimentación globular superior a 20 mm/h (80% de los casos), hipergammaglobulinemia (54%) e hiperfibrinogenemia (67%). En los niños, la presencia de factor reumatoide en más del 50% de los casos y de inmunocomplejos circulantes en casi el 90% sugiere un proceso de autoinmunidad. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios, antimúsculo liso y antimitocondriales, anticoagulantes circulantes, test de Coombs directo positivos y anticuerpos antifosfolípido también sugiere esta posibilidad.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque se diagnostica con escasa frecuencia, la fiebre Q en niños a menudo imita otras infecciones respiratorias de la infancia. Debe sospecharse en niños con una enfermedad de tipo gripal, infección del tracto respiratorio alto o bajo, fiebre de origen desconocido, miocarditis, meningoencefalitis, endocarditis con cultivos negativos u osteomielitis recidivante y que vivan en áreas rurales o que estén en contacto con ganado doméstico, gatos o productos animales.

El diagnóstico de la fiebre Q primaria (aguda) se confirma fácil y comúnmente mediante pruebas serológicas en sangre durante el periodo agudo y el convaleciente (separados 3-6 semanas), las cuales muestran, mediante inmunofluorescencia indirecta, un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G frente a antígenos *C. burnetii* de fase II. La respuesta de anticuerpos de fase II frente al patógeno aparece en primer lugar y es mayor que la respuesta de anticuerpos de fase I. La IgG de fase II puede mantenerse elevada durante meses o años, con independencia de los síntomas iniciales o de su ausencia. Por el contrario, la fiebre Q persistente localizada (crónica) se caracteriza por un título de anticuerpos IgG de fase I mayor de 800 que se mantiene durante 6 meses o más, como ocurre en la endocarditis por fiebre Q en pacientes con valvulopatías. Puede haber reacciones cruzadas con los anticuerpos frente a *Legionella* y *Bartonella.*

Aunque se ha considerado que el cultivo es el patrón de referencia, la sensibilidad (en comparación con un estándar compuesto que incluye serología y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) es baja. *C. burnetii* crece en cultivos celulares, llegando a ser positivos en 48 h; sin embargo, su aislamiento y las pruebas de sensibilidad deben realizarse únicamente en laboratorios de bioseguridad especializados. Puede efectuarse la prueba de la PCR en sangre, suero y muestras tisulares, y se dispone de ella en laboratorios de sanidad pública, centros de referencia o de investigación. La PCR ha sido de utilidad en pacientes con títulos equívocos, como ocurre en la infección precoz. La PCR normalmente continúa siendo positiva durante 7-10 días tras la infección aguda. Se ha mejorado la sensibilidad por métodos en tiempo real y empleo de secuencias repetidas como dianas. Se han utilizado también tinciones inmunohistoquímicas, pero su disponibilidad es limitada. La PCR debe realizarse antes o poco después del inicio del tratamiento. La PCR también puede confirmar un diagnóstico serológico de endocarditis en pacientes no tratados. El genotipado ha ayudado en las investigaciones epidemiológicas a confirmar la fuente de la infección. El diagnóstico diferencial depende de la presentación clínica. En los pacientes con enfermedad respiratoria deben considerarse la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae,* legionelosis, psitacosis y la infección por el virus de Epstein-Barr. En pacientes con hepatitis granulomatosa deben tenerse en cuenta infecciones por micobacterias, salmonelosis, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, ehrlichiosis monocítica, anaplasmosis granulocítica, brucelosis y enfermedad por arañazo de gato *(Bartonella henselae),* o trastornos autoinmunitarios, como la sarcoidosis. La **endocarditis con cultivos negativos** sugiere infección por *Brucella, Bartonella* o por microorganismos del grupo HACEK *(Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella),* endocarditis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis no bacteriana o trastornos inflamatorios potencialmente no infecciosos, incluyendo osteomielitis crónica recurrente multifocal y síndrome antifosfolípido.

TRATAMIENTO

La selección de un régimen terapéutico adecuado es difícil en niños debido a que no existen estudios rigurosos, a la limitada ventana terapéutica de aquellos fármacos de eficacia demostrada y a la posible prolongación del tratamiento, necesaria para prevenir las recidivas.

La mayoría de los pacientes pediátricos con fiebre Q experimentan una enfermedad autolimitada que se identifica solo mediante estudios serológicos retrospectivos. Sin embargo, para prevenir posibles complicaciones, los pacientes con fiebre Q aguda deben comenzar el tratamiento en los 3 primeros días de sintomatología, porque un tratamiento comenzado pasados 3 días después del comienzo de la enfermedad tiene poco efecto sobre el curso de la fiebre Q aguda. Dado que en la actualidad no es posible una prueba confirmatoria temprana, y posiblemente porque la tetraciclina y la doxiciclina pueden asociarse a descoloración de los dientes en niños menores de 9 años, está justificado un tratamiento empírico en los casos con sospecha clínica en niños mayores de 8 años o con un riesgo alto de enfermedad grave. La doxiciclina (4 mg/kg/día, dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día) es el fármaco de elección; el ciclo habitual suele durar 2 semanas. Los niños de riesgo alto son los hospitalizados y aquellos con cuadros graves, aquellos que se diagnostican después de un cuadro sintomático prolongado (superior a 2 semanas) sin remisión y los que padecen una valvulopatía de base o que padecen inmunodepresión. La descoloración de los dientes depende de la dosis y de la duración, y es improbable que los niños requieran múltiples ciclos de tratamiento, de manera que los niños con fiebre Q leve pueden tratarse con 5 días de doxiciclina seguidos de 14 días de trimetoprima-sulfametoxazol si persisten los síntomas. Durante el embarazo, la fiebre Q se trata preferentemente con trimetoprima-sulfametoxazol. Las fluoroquinolonas han probado su eficacia y se ha logrado también éxito con una combinación de una fluoroquinolona y rifampicina con tratamiento prolongado (16-21 días). Los macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, son alternativas menos eficaces.

En la fiebre Q focal persistente, especialmente la endocarditis, es obligado un tratamiento durante 18-36 meses. El régimen recomendado en la actualidad para la endocarditis por fiebre Q es una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina durante 18 meses o más. En pacientes con insuficiencia cardiaca puede requerirse la sustitución de las válvulas. Se ha empleado el interferón γ como tratamiento complementario en la fiebre Q intratable.

PREVENCIÓN

La identificación de esta enfermedad en el ganado u otros animales domésticos debe alertar a la comunidad acerca del riesgo de infección humana por exposición a aerosoles en un radio de 15 km. La leche de ganaderías infectadas debe pasteurizarse a temperaturas adecuadas para destruir *C. burnetii.* Esta resiste condiciones ambientales críticas, pero puede ser inactivada con una solución de Lysol al 1%, de formaldehído al 1% o de peróxido de hidrógeno al 5%. No son necesarias medidas especiales de aislamiento porque es rara la transmisión de persona a persona, excepto cuando otros están expuestos a la placenta de una paciente infectada. Se dispone de una vacuna que protege frente a la fiebre Q durante, al menos, 5 años en el caso de trabajadores de mataderos. Debido a que la vacuna produce una fuerte reacción y no se han realizado ensayos clínicos con niños, deberá usarse solo cuando se estime que hay un riesgo extremo. Se han documentado ampliamente agrupamientos de casos producidos de modo secundario, como en mataderos y granjas. Los agrupamientos de casos que se producen en ausencia de tal exposición deben ser investigados como potenciales acontecimientos centinela de ataques bioterroristas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 12
Infecciones fúngicas

Capítulo 260
Fundamentos del tratamiento antifúngico

William J. Steinbach,
Michael Cohen-Wolkowiez
y Daniel K. Benjamin, Jr.

Las infecciones fúngicas invasivas son una de las principales causas de morbimortalidad en el creciente número de niños inmunocomprometidos. Por fortuna, el arsenal terapéutico para estas infecciones ha aumentado de forma considerable desde el cambio de siglo (tablas 260.1 y 260.2).

POLIENOS
Anfotericina B

La anfotericina B desoxicolato es el prototipo de la clase más antigua de antifúngicos, los macrólidos poliénicos. Este fármaco fue en su momento el tratamiento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas, así como el estándar con el que se comparaban todos los antifúngicos más

Tabla 260.1 Posología sugerida de fármacos antifúngicos en niños y recién nacidos

FÁRMACO	FORMULACIONES	POSOLOGÍA PEDIÁTRICA SUGERIDA	COMENTARIOS
Anfotericina B desoxicolato	i.v.	1 mg/kg/día	Por lo general, menos toxicidad en niños que en adultos; no empezar con dosis de prueba menores
Formulaciones lipídicas de anfotericina B	i.v.	5 mg/kg/día	Por lo general, todas las formulaciones lipídicas tienen la misma posología; no existe una indicación clara para usar una formulación respecto a las demás en cuanto a su eficacia clínica
Fluconazol	i.v., v.o.	12 mg/kg/día	La dosis de carga (25 mg/kg) recomendada en neonatos se deduce a partir de simulaciones farmacocinéticas al igual que las recomendadas en niños, pero no está lo bastante estudiada
Itraconazol	v.o.	2,5 mg/kg/dosis dos veces al día	Dividir la posología en dos tomas diarias en los niños; mantener concentraciones estables
Voriconazol	i.v., v.o.	8 mg/kg/dosis dos veces al día i.v. de mantenimiento; 9 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. de mantenimiento	La farmacocinética lineal en los niños requiere dosis más elevadas que en los adultos; dosis de carga de 9 mg/kg/dosis dos veces al día i.v., seguido de la posología de mantenimiento; mantener las concentraciones estables
Posaconazol	i.v., v.o.	Se sospecha que es de 12-24 mg/kg/día divididos en tres dosis al día (suspensión oral)	La posología no está clara en los niños en la actualidad En los adultos la dosis máxima para suspensión oral es de 800 mg/día y lo ideal es dividirla en 2-3 tomas; mantener las concentraciones estables La dosis para adultos intravenosa y de comprimidos de liberación mantenida es de 300 mg dos veces el primer día, después 300 mg una vez al día
Isavuconazol	v.o., i.v.	No hay dosis para niños	Las dosis en adultos para vía intravenosa y comprimidos es de 200 mg tres veces el primer día, después 200 mg una vez al día
Micafungina	i.v.	2-10 mg/kg/día	Dosis máximas en recién nacidos (10 mg/kg/día) y menores en niños; en mayores de 8 años, usar posología de adultos
Anidulafungina	i.v.	1,5 mg/kg/día	Dosis de carga de 3 mg/kg/día
Caspofungina	i.v.	50 mg/m^2/día	Carga con 70 mg/m^2/día, después 50 mg/m^2/día como dosis de mantenimiento

nuevos. La anfotericina B recibe su nombre por sus propiedades anfotéricas, ya que forma sales solubles en entornos tanto ácidos como básicos. Sin embargo, debido a su insolubilidad en agua, la anfotericina B para uso clínico es en realidad el fármaco mezclado con el detergente desoxicolato. La anfotericina B se une al ergosterol, el principal esterol presente en las membranas citoplásmicas fúngicas, y actúa al crear canales transmembrana. La actividad fungicida se debe a la lesión de la barrera que supone la membrana y la posterior muerte celular por la salida de nutrientes esenciales de la célula fúngica.

La anfotericina B se libera de su transportador y se distribuye con gran eficacia con lipoproteínas, tras lo que se capta de forma preferente por los órganos del sistema reticuloendotelial. Después de una semivida de distribución inicial de 24-48 h, se produce una liberación muy lenta y una semivida de eliminación terminal posterior de hasta 15 días. Además de la anfotericina B desoxicolato convencional, se han desarrollado tres formulaciones asociadas a lípidos básicamente diferentes que ofrecen la ventaja de un aumento de la posología diaria del fármaco original, un mejor transporte a los órganos reticuloendoteliales primarios (pulmones, hígado, bazo) y una menor toxicidad. La anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) es una estructura en forma de lazo estrechamente empaquetada de una membrana bicapa, la anfotericina B en dispersión coloidal (ABDC) consta de estructuras disciformes de colesteril sulfato formando complejos con anfotericina B, y la anfotericina B liposómica (anfotericina B-L) consta de vesículas pequeñas de tamaño uniforme de una bicapa lipídica de anfotericina B. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B suelen tener un inicio de acción más lento, debido supuestamente a que se requiere la disociación de la anfotericina B libre respecto del vehículo lipídico. La capacidad de administrar con seguridad dosis diarias mayores de los fármacos originales mejora su eficacia, de modo que son mejores en comparación con la anfotericina B desoxicolato y tienen menos toxicidad. Las formulaciones lipídicas tienen el beneficio añadido de lograr mayores concentraciones tisulares en comparación con la anfotericina B convencional, sobre todo en el hígado, los pulmones y el bazo. Sin embargo, no está del todo claro si estas concentraciones tisulares mayores están verdaderamente disponibles en los microfocos de infección.

La tolerancia de la anfotericina B desoxicolato se ve limitada por sus toxicidades aguda y crónica. Además de interactuar con el ergosterol fúngico, el fármaco también interacciona con el colesterol de las membranas celulares humanas, lo que probablemente explique su toxicidad. Hasta el 80% de los pacientes que reciben anfotericina B desarrollan toxicidad relacionada con la infusión o nefrotoxicidad, sobre todo cuando se usan a la vez fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, vancomicina, ciclosporina o tacrolimús. La función renal suele normalizarse al interrumpir la anfotericina B, aunque la insuficiencia renal permanente puede producirse tras dosis más amplias. La nefrotoxicidad por anfotericina B suele ser menos grave en lactantes y niños que en adultos, debido probablemente al aclaramiento más rápido del fármaco en los niños. Las formulaciones lipídicas parecen estabilizar la anfotericina B en un estado autoasociado, de modo que no está disponible para interactuar con el colesterol de las membranas celulares humanas.

A diferencia de los enfoques antiguos, no existe una dosis total recomendada de anfotericina B y la clave del éxito consiste en administrar dosis altas en la fase inicial del tratamiento y en reducir la frecuencia de la administración (no necesariamente la dosis diaria). No hay datos ni existen opiniones de consenso entre los expertos que indiquen una mayor eficacia de ninguna de las formulaciones lipídicas nuevas de anfotericina B respecto a la anfotericina B desoxicolato convencional. Una excepción es que la anfotericina B-L ha demostrado causar menos efectos adversos relacionados con la infusión que las otras formulaciones lipídicas o que la anfotericina B convencional.

ANÁLOGOS PIRIMIDÍNICOS

5-fluorocitosina

La 5-fluorocitosina (5-FC) es un análogo fluorado de la citosina y su actividad antifúngica se debe a la conversión rápida en 5-fluorouracilo (5-FU) en el interior de las células fúngicas susceptibles. Parece que se desarrolla una resistencia antifúngica clínica y microbiológica rápida a la monoterapia con 5-FC, por lo que los clínicos la han reservado para estrategias combinadas con el fin de aumentar la acción de otros antifúngicos más potentes. Se cree que la acción fungistática de la 5-FC aumenta la actividad antifúngica de la anfotericina B, sobre todo en localizaciones anatómicas donde la penetración de esta última suele ser subóptima, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), las válvulas cardiacas y el cuerpo vítreo. La 5-FC penetra bien en la mayoría de las localizaciones corporales debido a que es una molécula pequeña e hidrosoluble que no se une a proteínas plasmáticas en gran proporción. Una explicación de la sinergia detectada con la combinación de anfotericina B más 5-FC es que los efectos permeabilizantes de la membrana de las bajas

Tabla 260.2 Antifúngicos recomendados para patógenos fúngicos específicos más comunes

ESPECIES FÚNGICAS	FORMULACIONES DE ANFOTERICINA B	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL	FLUCITOSINA	CASPOFUNGINA, MICAFUNGINA O ANIDULAFUNGINA
Aspergillus calidoustus	++	–	–	–	–	–	–	++
Aspergillus fumigatus	+	–	+/–	++	+	++	–	+
Aspergillus terreus	–	–	+	++	+	++	–	+
Blastomyces dermatitidis	++	+	++	+	+	+	–	–
Candida albicans	+	++	+	+	+	+	+	++
Candida glabrata	+	–	+/–	+/–	+/–	+/–	+	+/–
Candida krusei	+	–	–	+	+	+	+	++
Candida lusitaniae	–	++	+	+	+	+	+	+
Candida parapsilosis	++	++	+	+	+	+	+	+/–
Coccidioides immitis	++	+	++	+	++	+	–	–
Cryptococcus spp.	++	+	+	+	+	+	++	–
Fusarium spp.	+/–	–	–	++	+	+	–	–
Histoplasma capsulatum	++	+	++	+	+	+	–	–
Mucor spp.	++	–	+/–	–	+	+	–	–
Scedosporium apiospermum	–	–	+/–	+	+	+	–	+/–
Scedosporium prolificans	–	–	+/–	+/–	+/–	+/–	–	+/–

++, tratamiento(s) preferido(s); +, normalmente activo; +/ – , activo de forma variable; –, normalmente no activo.

concentraciones de anfotericina B facilitan la penetración de la 5-FC en el interior celular. La 5-FC solo está disponible como formulación oral en Estados Unidos, y la posología correcta es de 150 mg/kg/día en cuatro dosis divididas.

La 5-FC puede agravar la mielosupresión en los pacientes con neutropenia y pueden desarrollarse niveles tóxicos cuando se combina con anfotericina B debido a la nefrotoxicidad de esta última y a la reducción del aclaramiento renal que produce la 5-FC. En los pacientes de alto riesgo se requiere monitorizar de forma sistemática la concentración de 5-FC, y deben obtenerse los niveles tras 3-5 días de tratamiento, con el objetivo de lograr un pico menor de 100 µg/ml de 2 h tras la dosis (idealmente, 30-80 µg/ml). Los niveles superiores a 100 µg/ml se asocian con aplasia de la médula ósea. Pueden aparecer uremia, acidosis tubular, leucopenia, trombocitopenia y otros efectos tóxicos en alrededor del 50% de los pacientes en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Casi todos los estudios clínicos sobre la 5-FC corresponden a protocolos antifúngicos combinados para la meningitis criptocócica, debido a que su uso en monoterapia tiene una actividad antifúngica bastante débil por causas intrínsecas. El uso de 5-FC para meningitis por *Candida* en recién nacidos prematuros se desaconseja. Un estudio que evaluó los factores de riesgo y la mortalidad de la candidiasis neonatal en lactantes muy prematuros mostró que los lactantes con meningitis candidiásica que recibieron anfotericina B en combinaciones con 5-FC requerían más tiempo para lograr la esterilización del LCR en comparación con los que recibieron anfotericina B en monoterapia.

AZOLES

Los antifúngicos azólicos inhiben el citocromo $P450_{14DM}$ fúngico (denominado también lanosterol 14α-desmetilasa), que cataliza un paso final de la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular fúngica. De los más antiguos de primera generación, el itraconazol es activo contra *Aspergillus,* pero el fluconazol no lo es, ni tampoco contra otras levaduras. Los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol y isavuconazol) tienen un espectro ampliado de acción antifúngica, que engloba actividad contra mohos, y suelen tener una mayor actividad antifúngica *in vitro.*

Fluconazol

El fluconazol es fungistático y esta actividad no se ve influida por la concentración una vez que se supera la concentración fungistática máxima (independiente de concentración), a diferencia de la actividad fungicida dependiente de concentración de la anfotericina B. Se dispone de fluconazol en forma oral o intravenosa, y la administración oral tiene una biodisponibilidad de alrededor del 90% respecto a la intravenosa. El fluconazol pasa a los tejidos y los líquidos muy rápido, debido probablemente a su lipofilia relativamente baja y a que se une a las proteínas plasmáticas en un grado limitado. Sus concentraciones son 10-20 veces mayores en la orina que en la sangre, lo que lo convierte en un fármaco ideal para tratar las infecciones fúngicas del aparato urinario. Las concentraciones en el LCR y el humor vítreo son de alrededor del 80% de las detectadas simultáneamente en la sangre.

La conversión simple de la dosis correspondiente a adultos de fluconazol basándose en el peso es inadecuada para los pacientes pediátricos. El aclaramiento del fluconazol suele ser más rápido en los niños que en los adultos, con una semivida plasmática media de unas 20 h en niños y de alrededor de 30 h en pacientes adultos. Por tanto, para lograr una exposición comparable en pacientes pediátricos, básicamente hay que duplicar la posología diaria de fluconazol. La posología pediátrica correcta del fármaco debería ser proporcionalmente mayor que en los adultos, por lo general de 12 mg/kg/día. En los recién nacidos, el volumen de distribución es mucho mayor y más variable que en los lactantes y los niños, por lo que se requiere duplicar la posología en pacientes neonatales para lograr unas concentraciones plasmáticas comparables. Se cree que este mayor volumen de distribución se debe a la mayor cantidad de agua corporal que existe en el volumen corporal total de los recién nacidos. Un estudio farmacocinético realizado en lactantes prematuros sugiere que se requieren dosis de mantenimiento de fluconazol de 12 mg/kg/día para lograr exposiciones similares a las de los niños mayores y adultos. Además, una dosis de carga de 25 mg/kg en neonatos ha logrado unas concentraciones de estado de equilibrio de forma más precoz. Aunque esta dosis de carga de fluconazol se ha estudiado en pacientes adultos y neonatales, este enfoque nunca se ha estudiado formalmente en niños. Los efectos secundarios del fluconazol son infrecuentes, pero suelen consistir en molestias digestivas (vómitos, diarrea, náuseas) y exantema cutáneo.

El fluconazol desempeña un papel destacado en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las directrices de consenso sugieren que el uso del fluconazol fungistático para candidiasis invasiva es una alternativa aceptable a la equinocandina como tratamiento inicial en pacientes seleccionados, incluyendo aquellos que no están en estado crítico ni se sospeche que tengan una *Candida* resistente al fluconazol. Aunque la mayoría de las cepas de *Candida albicans* mantienen la sensibilidad al fluconazol, para algunas especies de *Candida* no es el fármaco ideal: *C. krusei* suele ser resistente, y *C. glabrata* lo es a menudo. Cuando se trata la infección causada por estas especies de *Candida,* es fundamental emplear una equinocandina o anfotericina B en lugar de fluconazol. No se ha confirmado el papel del tratamiento antifúngico combinado con fluconazol y otro antifúngico contra la candidiasis invasiva.

La profilaxis con fluconazol para prevenir la candidiasis neonatal sigue siendo un tema controvertido. En el primer ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento realizado con 100 lactantes que pesaban menos de 1.000 g al nacer, los que recibieron fluconazol durante 6 semanas tuvieron menor colonización fúngica y desarrollaron menos casos de infección fúngica invasiva (0 frente al 20%) en comparación con el placebo. Otros estudios han obtenido unos resultados alentadores parecidos y han demostrado que el uso de profilaxis con fluconazol durante 4-6 semanas en lactantes de alto riesgo no incrementa la incidencia de colonización fúngica ni las infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes al fluconazol de forma nativa. Un gran ensayo más reciente estudió la profilaxis con fluconazol en neonatos de peso extremadamente bajo al nacer en escuelas de educación infantil con una incidencia más baja de candidiasis y encontró que la profilaxis con fluconazol llevó a una menor incidencia de candidiasis, pero no tuvo efecto sobre la mortalidad. No se aconseja la aplicación universal de esta estrategia en todas las unidades neonatales, porque la tasa de infecciones por *Candida* es muy variable entre los centros. Las guías de consenso actualmente recomiendan la profilaxis con fluconazol solo en centros con tasas elevadas (superiores al 10%) de candidiasis neonatal.

Itraconazol

En comparación con el fluconazol, el itraconazol aporta el beneficio de ser activo contra el género *Aspergillus,* pero tiene varias limitaciones prácticas, como una absorción oral errática en pacientes de alto riesgo, además de unas interacciones farmacológicas significativas. Estas preocupaciones farmacocinéticas se han resuelto con una formulación intravenosa (ahora ya no disponible) y con una solución oral de mejor absorción para sustituir las impredecibles cápsulas que se utilizaban antes. El itraconazol tiene un volumen de distribución elevado y se acumula en los tejidos. Además, es probable que los niveles unidos a los tejidos tengan más relevancia clínica para el tratamiento de la infección que la concentración sérica. La disolución y la absorción del itraconazol se ven afectadas por el pH gástrico. Los pacientes con aclorhidria o que toman antagonistas de los receptores H_2 podrían tener una menor absorción, mientras que la coadministración de la cápsula con bebidas ácidas, como las colas o el zumo de arándanos, puede aumentar la absorción. La administración con los alimentos aumenta de forma significativa la absorción de la formulación en cápsulas, pero la nueva suspensión oral con una base de ciclodextrina se absorbe mejor con el estómago vacío.

Los efectos secundarios son relativamente escasos y pueden consistir en náuseas y vómitos (10%), elevación de las transaminasas (5%) y edema periférico. Se han notificado casos en adultos de desarrollo de miocardiopatía. Debido a las interacciones farmacológicas significativas, el uso previo o simultáneo de rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital debería evitarse.

El itraconazol está indicado para el tratamiento de infecciones menos graves por micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis), así como para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes de alto riesgo. La plétora de interacciones farmacológicas convierte al itraconazol en un problema en los pacientes complejos que reciben otras medicaciones. Al igual que con la mayoría de los antifúngicos azoles, la monitorización de la concentración sérica del itraconazol es un principio básico en el manejo (por lo general, los niveles de itraconazol deben ser mayores de 0,5-1 µg/ml; niveles mayores de 5 µg/ml pueden estar asociados con un aumento de la toxicidad). Las concentraciones deben revisarse tras 1-2 semanas del tratamiento para asegurar una exposición al fármaco adecuada. Cuando se mide mediante cromatografía líquida de alta presión, se notifican tanto el itraconazol como su metabolito hidroxiitraconazol bioactivo, cuya suma debe tenerse en cuenta al evaluar los niveles del fármaco. El itraconazol ya no se recomienda para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva.

Voriconazol

El voriconazol es un triazol de segunda generación y un derivado sintético del fluconazol. Su espectro de actividad suele ser igual al del itraconazol y su alta biodisponibilidad a la del fluconazol. Hay que destacar que es

fungicida contra *Aspergillus* y fungistático contra *Candida.* Se metaboliza ampliamente en el hígado y tiene una biodisponibilidad oral cercana al 90%. Las enzimas del citocromo P-450 2C19 (CYP2C19) parecen desempeñar un papel destacado en el metabolismo del voriconazol y los polimorfismos de CYP2C19 se asocian con un metabolismo lento del fármaco. Hasta el 20% de los asiáticos no indios tienen una actividad baja de CYP2C19 y desarrollan niveles de voriconazol hasta cuatro veces mayores que los de las personas homocigotas, lo que puede causar más toxicidad.

El voriconazol está disponible como comprimido y suspensión orales, así como en solución intravenosa. En los adultos, el voriconazol presenta una farmacocinética no lineal, tiene una semivida variable de alrededor de 6 h, con una amplia variabilidad entre los pacientes respecto a su concentración sanguínea, y logra una buena penetración en el LCR. A diferencia de lo que sucede en adultos, la eliminación del voriconazol en los niños es lineal. Un estudio farmacocinético multicéntrico y poblacional sobre seguridad que analizó la posología del voriconazol intravenoso en pacientes pediátricos inmunodeprimidos demostró que el peso corporal influía más que la edad a la hora de explicar la variabilidad de la farmacocinética del voriconazol, que debe administrarse en dosis mayores en los pacientes pediátricos que en los adultos. La carga en los adultos se realiza con 6 mg/kg/dosis, tras lo que se pasa a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/dosis, pero los niños deberían empezar y continuar con 9 mg/kg/dosis (v. tabla 260.1) y seguir con una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/dosis. Es fundamental comprender esta necesidad de una dosis mayor al tratar a los niños, que se debe a una farmacocinética básicamente distinta del fármaco en los pacientes pediátricos. Para el éxito terapéutico es fundamental lograr valores séricos de voriconazol de 1-2 µg/ml o mayores. El voriconazol oral se absorbe mejor con el estómago vacío. Por lo general, se prefiere lograr una concentración mínima mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo infectante, pero los niveles mucho mayores de voriconazol se han asociado a toxicidad (generalmente más de 6 µg/ml). Sin embargo, muchos estudios han mostrado una relación inconsistente entre la dosis y los niveles de concentración, subrayando la necesidad de un seguimiento estrecho tras el esquema de dosis inicial y posterior ajuste de dosis según sea necesario en cada paciente. Los principales efectos secundarios del voriconazol consisten en alteraciones visuales reversibles y dependientes de la dosis (aumento del brillo, visión borrosa) en hasta un 33% de los pacientes, elevación de las transaminasas hepáticas al aumentar la posología y reacciones cutáneas ocasionales cuya causa probable es la fotosensibilización. En algunos casos raros a largo plazo (media de 3 años de tratamiento), esta fototoxicidad del voriconazol se ha convertido en carcinoma cutáneo de células escamosas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con voriconazol en pacientes que experimenten fototoxicidad crónica.

El ensayo clínico prospectivo más extenso sobre el voriconazol como tratamiento primario para la aspergilosis invasiva comparó un tratamiento inicial aleatorizado con el fármaco respecto a la anfotericina B y demostró una respuesta y una supervivencia mejores con el voriconazol. *En la actualidad, este fármaco se recomienda en las directrices como tratamiento primario de elección contra la aspergilosis invasiva.* El voriconazol también está indicado para el tratamiento de la candidiasis, pero su naturaleza fungistática hace que a menudo sea subóptimo para tratar a los pacientes en estado crítico o con neutropenia, en los que los antifúngicos de elección son las equinocandinas.

Posaconazol

El posaconazol es un triazol de segunda generación que es un derivado del itraconazol y está disponible en suspensión oral, en una formulación intravenosa y en comprimido de liberación mantenida. El espectro antimicrobiano del posaconazol es similar al del voriconazol; sin embargo, el primero es activo frente a *Zygomycetes* como mucormicosis, y el voriconazol no tiene actividad contra las infecciones por este moho concreto.

Una absorción efectiva de la suspensión oral requiere que se tome el fármaco junto con comida, idealmente con una dieta sin grasa, el posaconazol en un estómago vacío presentará aproximadamente un cuarto de la absorción frente a si se administra junto con alimentos, lo que subraya la relevancia de la dieta para aumentar los niveles séricos del posaconazol en suspensión oral (en oposición a lo que ocurre con el voriconazol). La exposición al posaconazol se maximiza con bebidas ácidas, la administración en dosis divididas y la ausencia de inhibidores de la bomba de protones. La formulación en comprimidos tiene una mejor absorción debido a su liberación retardada en el intestino delgado, pero la absorción seguirá aumentando ligeramente con los alimentos. Si el paciente puede tomar los comprimidos grandes, el comprimido de liberación prolongada es la forma preferida debido a la capacidad de obtener fácilmente niveles del fármaco más altos y estables. Debido al bajo pH (menor de 5) del posaconazol i.v., se requiere un catéter venoso central para su administración. La formulación intravenosa contiene solo cantidades ligeramente inferiores de ciclodextrina en comparación con el voriconazol, por lo que existen preocupaciones teóricas similares sobre la acumulación renal. El posaconazol provoca reacciones hepáticas transitorias, como elevaciones leves o moderadas de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.

La posología pediátrica correcta del posaconazol no se conoce, porque los estudios iniciales aún están en marcha. En pacientes adultos, las dosis superiores a 800 mg/día no provocan un aumento de la concentración sérica, y la división de la dosis diaria en 3-4 dosis/día produce unos niveles séricos mayores que una pauta de 1-2 veces al día cuando se utiliza suspensión oral. Al igual que con el itraconazol y el voriconazol, deben monitorizarse las concentraciones séricas para lograr un valor de 0,7 µg/ml o mayor.

En un ensayo clínico internacional, aleatorizado y con enmascaramiento simple de posaconazol frente a fluconazol o itraconazol en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, el posaconazol fue mejor a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. El número de pacientes que tuvieron aspergilosis invasivas fue menor en el grupo de posaconazol y la supervivencia fue mucho mayor en los que recibieron el fármaco, en comparación con fluconazol o itraconazol. Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional, con doble enmascaramiento, realizado con pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y enfermedad de injerto contra el huésped demostró que el posaconazol no era inferior que el fluconazol a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. *El posaconazol está aprobado para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas, pero ha mostrado una gran eficacia en la experiencia clínica frente a las infecciones recalcitrantes por mohos.*

En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) e infección fúngica invasiva demostrada y refractaria al tratamiento estándar, el posaconazol ha demostrado tolerarse bien y ser bastante eficaz. Este fármaco podría ser muy útil en esta población de pacientes, en la que se requiere un tratamiento a largo plazo con un fármaco oral.

Isavuconazol

El isavuconazol es un triazol que fue aprobado por la FDA en marzo de 2015 para el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva con fórmulas orales (solo en cápsulas) e intravenosas. El isavuconazol tiene un espectro antifúngico similar al del voriconazol y cierta actividad frente a los *Zygomicetes* (aunque no tan potente frente a *Zygomicetes* como el posaconazol). Un ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos demostró no ser inferior al voriconazol frente a la aspergilosis invasiva y otras infecciones por hongos, mientras que otro estudio mostró una buena actividad clínica frente a la mucormicosis. El isavuconazol se administra como sulfato de isavuconazonio. La dosis en pacientes adultos es de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372 mg de sulfato de isavuconazonio) cada 8 h durante 2 días (seis dosis), seguida de 200 mg una vez al día para la dosis de mantenimiento. La vida media es larga (superior a 5 días), presenta una biodisponibilidad del 98% en los adultos y no se ha informado de ningún efecto de los alimentos sobre el isavuconazol oral. A diferencia del voriconazol, la formulación intravenosa no contiene el vehículo ciclodextrina, lo que posiblemente lo hace más atractivo en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia preliminar sugiere una tasa mucho más baja de fotosensibilidad y de trastornos de la piel, así como de trastornos visuales, en comparación con el voriconazol. No existen datos específicos de dosis pediátricas para el isavuconazol; sin embargo, se están iniciando ensayos farmacocinéticos pediátricos.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que interfiere en la biosíntesis de la pared celular mediante la inhibición no competitiva de la 1,3-β-D-glucano sintasa, una enzima presente en los hongos, pero ausente en las células de mamíferos. El 1,3-β-glucano es un polisacárido esencial de la pared celular y proporciona integridad estructural a la pared celular fúngica. Las equinocandinas suelen ser fungicidas *in vitro* contra el género *Candida,* aunque no tan rápidos como la anfotericina B, y son fungistáticas contra *Aspergillus.* Esta clase de fármacos no se metabolizan a través del sistema enzimático CYP, lo que reduce algunas de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios observados con la clase de los azoles. Las equinocandinas parecen tener un efecto antifúngico fungicida prolongado y dependiente de la dosis sobre *C. albicans,* en comparación con el fluconazol, que es fungistático. Hay tres compuestos de esta clase (caspofungina, micafungina y anidulafungina) que están aprobados por la FDA para su uso. Debido al gran tamaño de las moléculas, las equinocandinas solo están disponibles en formulación intravenosa. Dado que

el 1,3-β-glucano es un objetivo selectivo presente solo en las paredes celulares fúngicas y no en las células de los mamíferos, la toxicidad del fármaco es mínima sin una mielotoxicidad o nefrotoxicidad aparente con estos agentes. *Las equinocandinas son el tratamiento principal preferido para la candidiasis invasiva.*

Caspofungina

En la actualidad, no se conoce cuál es la máxima dosis tolerada ni la máxima duración del tratamiento determinada por la toxicidad para la caspofungina. Lo habitual es comenzar con una dosis de carga seguida de una dosis diaria de mantenimiento menor (70 mg seguidos de 50 mg/día en pacientes adultos). Gran parte de la acumulación de la dosis se logra en la primera semana de administración, y la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre la farmacocinética de la caspofungina. Este fármaco se ha evaluado con el doble de la dosis recomendada (100 mg/día en adultos), sin observar efectos adversos, y no está claro si una dosis superior de este fármaco relativamente seguro aumenta su eficacia clínica.

La farmacocinética es ligeramente distinta en los niños, de modo que los niveles de caspofungina son menores en los niños pequeños y su semivida es más corta. Un estudio ha evaluado la farmacocinética de la caspofungina en los niños con neutropenia y ha demostrado que en los pacientes que recibían 50 mg/m^2/día (máximo, 70 mg/día) los niveles eran similares a los de los adultos que recibían 50 mg/día y se mantenían constantes entre los distintos rangos de edad. En este estudio, la posología basada en el peso (1 mg/kg/día) era subóptima cuando se comparaba con pautas basadas en la superficie corporal, por lo que la posología adecuada de la caspofungina sería de una dosis de carga de 70 mg/m^2/día, seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 50 mg/m^2/día.

La caspofungina se ha aprobado para la aspergilosis refractaria o para la intolerancia a otros tratamientos y para la candidemia, así como para otras localizaciones de infecciones invasivas por *Candida.* En el estudio clínico central, los pacientes con aspergilosis invasiva aguda recibieron un tratamiento de rescate después del fracaso del tratamiento primario, y quienes recibieron el fármaco tuvieron una respuesta favorable del 41% con caspofungina. En un ensayo clínico multicéntrico realizado con pacientes que tenían candidiasis invasiva, el 73% de los pacientes que recibieron caspofungina tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento, en comparación con el 62% en el grupo de anfotericina B. Hay que destacar que el tratamiento con caspofungina obtuvo los mismos resultados favorables que el de anfotericina B para todas las principales especies de *Candida,* pero otros estudios han mostrado que algunas infecciones por *C. parapsilosis* no se resuelven con tanta eficacia con una equinocandina. La caspofungina también se ha evaluado frente a la anfotericina B liposómica en el tratamiento empírico de los pacientes con fiebre persistente y neutropenia, y no ha sido inferior que la anfotericina B liposómica en más de 1.000 pacientes.

Se ha descrito que la caspofungina en niños es segura. Su farmacocinética se ha evaluado en lactantes mayores y niños pequeños en dosis de 50 mg/m^2/día y se ha observado que es similar a la dosis de 50 mg/día en adultos. La caspofungina se ha usado en recién nacidos fuera de sus indicaciones aprobadas como monoterapia o como tratamiento complementario para los casos refractarios de candidiasis diseminada. Los recién nacidos con candidiasis invasiva tienen un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central; no se sabe si la posología estudiada de caspofungina proporciona una exposición suficiente para penetrar en el sistema nervioso central a los niveles necesarios para curar la infección. Por tanto, la caspofungina no se recomienda como monoterapia en la candidiasis neonatal.

Micafungina

La farmacocinética de la micafungina se ha evaluado en niños y lactantes de corta edad. Se ha observado una relación inversa entre la edad y el aclaramiento, en la que el aclaramiento sistémico medio era significativamente mayor y la semivida media significativamente más corta en pacientes de 2-8 años en comparación con los de 9-17 años. Por tanto, la posología de la micafungina en los niños depende de la edad y debe ser mayor en niños menores de 8 años. Para lograr unas exposiciones a micafungina equivalentes a las de los adultos que reciben 100, 150 y 200 mg/día, como se ha observado con perfiles de estimulación, los niños requieren dosis superiores a 3 mg/kg.

Varios estudios farmacocinéticos sobre la micafungina en lactantes a término y prematuros han demostrado que el fármaco en los lactantes tiene una semivida más corta y un aclaramiento más rápido en comparación con los datos publicados en niños mayores y adultos. Estos resultados sugieren que los lactantes de menor edad deberían recibir 10 mg/kg/día de micafungina si se usa para tratar la candidiasis invasiva.

El perfil de seguridad de la micafungina es óptimo cuando se compara con otros fármacos antifúngicos. Varios ensayos clínicos, incluidos aquellos en los que se usó la micafungina para el tratamiento de la candidiasis localizada e invasiva, así como los de profilaxis en pacientes después de trasplante de células progenitoras, han demostrado menos efectos adversos en comparación con la anfotericina B liposómica y el fluconazol. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron estos pacientes se relacionaron con el aparato digestivo (náuseas, diarrea). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con la micafungina, y las enzimas hepáticas se elevan en el 5% de los pacientes que reciben este agente. También se han identificado casos de hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal y anemia hemolítica relacionados con el uso de micafungina en la vigilancia poscomercialización del fármaco.

Un estudio multinacional no comparativo y sin enmascaramiento realizado en pacientes adultos y pediátricos con diversos trastornos evaluó el uso de micafungina en monoterapia y en tratamiento combinado en 225 pacientes con aspergilosis invasiva. De los pacientes que solo recibieron micafungina, se observaron respuestas favorables en el 50% del grupo de tratamiento primario y en el 41% del grupo de tratamiento de rescate.

La micafungina en posologías de 100 y 150 mg/día tampoco resultó inferior que la caspofungina en un ensayo clínico aleatorizado internacional con doble enmascaramiento realizado en adultos con candidemia o candidiasis invasiva, y se observó que era mejor que el fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en un estudio aleatorizado efectuado en adultos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

De los tres fármacos de la clase de las equinocandinas, la micafungina ha sido el más estudiado en los niños, incluidos varios estudios farmacocinéticos en recién nacidos. Un subestudio pediátrico que formaba parte de un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento que comparó la micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) como tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva demostró un éxito similar para ambos fármacos. Por lo general, la micafungina se toleró mejor que la anfotericina B liposómica, como lo demostró la presencia de menos efectos adversos que motivasen una interrupción del tratamiento.

Anidulafungina

La anidulafungina tiene la semivida más prolongada de todas las equinocandinas (alrededor de 18 h). En un estudio realizado con 25 niños neutropénicos que recibieron anidulafungina como tratamiento empírico, 4 pacientes del grupo que recibió 0,75 mg/kg/día presentaron efectos adversos como eritema y exantema faciales, elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, fiebre e hipotensión. En un estudio farmacocinético en recién nacidos y lactantes de corta edad, se lograron exposiciones a la anidulafungina comparables a las de los adultos con dosis de 1,5 mg/kg/día (dosis de carga de 3 mg/kg). Un lactante de esta cohorte tratado con membrana de oxigenación extracorpórea logró la menor exposición, lo que sugiere la necesidad de ajustar las dosis en dicha población.

Un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en pacientes adultos sin neutropenia y con candidiasis invasiva demostró que la anidulafungina no era inferior que el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este estudio, la incidencia y los tipos de efectos adversos fueron similares en ambos grupos, y la mortalidad por todas las causas combinadas fue del 31% en el grupo del fluconazol, frente al 23% en el de anidulafungina. En la actualidad, no se dispone de estudios clínicos sobre la anidulafungina en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 261
Candida

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

La candidiasis engloba muchos síndromes clínicos que pueden estar causados por varias especies de *Candida.* La candidiasis invasiva (infecciones por *Candida* de la sangre y otros líquidos corporales estériles) es una causa destacada de mortalidad relacionada con infección en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.

Candida aparece con tres aspectos morfológicos: **blastosporos** ovales o redondos, o **células levaduriformes** (de 3-6 mm de diámetro); **clamidosporos** de doble pared (de 7-17 mm de diámetro), generalmente situados

en el extremo final de una seudohifa, y **seudomicelios,** que son masas de seudohifas y representan la fase tisular de *Candida.* Las **seudohifas** son procesos filamentosos que sobresalen de la célula fúngica sin la conexión citoplasmática de una verdadera hifa. *Candida* crece en condiciones aeróbicas en medios de laboratorio de rutina, aunque su incubación puede necesitar varios días.

Candida albicans es la responsable de la mayoría de las infecciones humanas, pero cada vez es más frecuente aislar *Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida lusitaniae, Candida glabrata* y algunas otras especies en niños hospitalizados. Son importantes las pruebas de identificación y sensibilidad de las especies debido a la frecuencia creciente de resistencia al fluconazol y el aumento en la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans*. *Candida auris* en un patógeno invasivo multirresistente emergente que tiene una presencia mundial y afecta a pacientes inmunocomprometidos; se ha notificado la propagación nosocomial.

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Candida* se ha complicado con la aparición de cepas no *albicans.* La anfotericina B desoxicolato es inactiva frente a alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae.* El fluconazol es útil para muchas infecciones por *Candida,* pero es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y al 5-25% de las de *C. glabrata.* Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en estas cepas clínicas.

261.1 Infecciones neonatales

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

Candida es una causa frecuente de infecciones de la mucosa oral **(muguet)** y de la piel del periné **(dermatitis candidiásica del pañal)** en lactantes de corta edad. Algunas presentaciones infrecuentes son la **candidiasis cutánea congénita,** causada por una infección ascendente hacia el útero durante la gestación y la **dermatitis fúngica invasiva,** una infección cutánea posnatal que causa hemocultivos positivos. La candidiasis invasiva es una complicación infecciosa frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) debido a la mayor supervivencia de los lactantes muy prematuros.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* constituye la tercera causa más frecuente de septicemia en lactantes prematuros. La incidencia acumulada es menor del 0,3% entre los lactantes que pesan más de 2.500 g al nacer ingresados en UCIN. La incidencia acumulada aumenta al 8% en los lactantes que pesan menos de 750 g al nacer. Además, la incidencia varía en gran medida entre las distintas UCIN. En la Neonatal Research Network patrocinada por los National Institutes of Health, la incidencia acumulada de candidiasis entre los lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer es de 2 a 28%. La colonización se asocia a un aumento significativo del riesgo de infección futura por *Candida* invasiva. Hasta el 10% de los lactantes a término se colonizan debido a la transmisión vertical desde la madre en el parto, con unas tasas ligeramente mayores de colonización en lactantes prematuros. Las tasas de colonización aumentan a más del 50% entre los lactantes ingresados en la UCIN hacia el mes de edad. Los antagonistas de los receptores H_2, los corticoides y los antibióticos de amplio espectro facilitan la colonización por *Candida* y su sobrecrecimiento.

Entre los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva en recién nacidos hay que citar la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la administración de antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal, la intubación endotraqueal y la presencia de un catéter venoso central.

PATOGENIA

La inmadurez inmunitaria junto con un desarrollo insuficiente de la capa cutánea, la necesidad de medidas invasivas (tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales) y la exposición a antibióticos de amplio espectro hacen que los lactantes prematuros tengan un gran riesgo de candidiasis invasiva. Los lactantes prematuros también tienen un riesgo elevado de perforaciones intestinales espontáneas y de enterocolitis necrosante. Ambas afecciones requieren cirugía abdominal, exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral total que precisa la colocación de catéteres venosos centrales. Cada uno de estos factores aumenta el riesgo de candidiasis invasiva, al disminuir las barreras fisiológicas que protegen frente a la infección invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de la candidiasis neonatal varía del muguet oral y la dermatitis del pañal por *Candida* (v. cap. 261.2) a la candidiasis invasiva que puede manifestarse con una sepsis abrumadora (v. cap. 261.3). Los signos de candidiasis invasiva en los recién nacidos prematuros suelen ser inespecíficos y consisten en inestabilidad térmica, letargo, apnea, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal y trombocitopenia.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente y corresponde a un cuadro de meningoencefalitis. Las infecciones por *Candida* que afectan al SNC suelen causar abscesos que no provocan alteraciones significativas de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (leucocitos, glucosa, proteínas) aun en presencia de infección del SNC. La endoftalmitis es una complicación infrecuente que afecta a menos del 5% de los recién nacidos con candidiasis invasiva. Además, la candidemia se asocia a un mayor riesgo de retinopatía de la prematuridad grave. La candidiasis invasiva suele complicarse con una afectación renal, que puede limitarse a una candiduria o manifestarse con una infiltración difusa de *Candida* en todo el parénquima renal, o bien por la presencia de *Candida* y detritos en el sistema colector. Debido a la baja sensibilidad de los hemocultivos para *Candida,* la candiduria debe considerarse un marcador sustituto de la candidemia en bebés prematuros. Otros órganos afectados son el corazón, los huesos, las articulaciones, el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones mucocutáneas se diagnostican en la mayoría de las ocasiones por la exploración física directa. El raspado de las lesiones cutáneas puede evaluarse mediante microscopia después de su tinción con Gram o de una suspensión en KOH. El diagnóstico definitivo de una enfermedad invasiva requiere la demostración histológica del hongo en muestras tisulares o su recuperación a partir de líquidos corporales normalmente estériles. Los parámetros hematológicos son sensibles, pero inespecíficos. Aunque más del 80% de los lactantes prematuros con candidiasis invasiva tienen trombocitopenia, esta también se produce en el 75% de los lactantes prematuros con sepsis bacteriana por gramnegativos y casi en el 50% de los lactantes con sepsis bacteriana por grampositivos. Los hemocultivos tienen una sensibilidad muy baja para la candidiasis invasiva. En un estudio de candidiasis demostrada por autopsia en pacientes adultos, la sensibilidad de los hemocultivos múltiples para detectar la enfermedad en un único órgano fue del 28%. Los volúmenes de los hemocultivos en los recién nacidos suelen ser de tan solo 0,5-1 ml, por lo que la sensibilidad en esta población es menor sin lugar a dudas. El volumen de los hemocultivos debería maximizarse todo lo posible para aumentar la sensibilidad. Medios específicos para hongos pueden mejorar la sensibilidad cuando *Candida* está presente como una coinfección con bacterias y también puede disminuir el tiempo hasta la positividad, acelerando el diagnóstico.

La evaluación de los recién nacidos en presencia de candidemia documentada debería constar de una ecografía o una TC craneales para evaluar la presencia de abscesos, una ecografía hepática, renal y esplénica, una ecocardiografía, una exploración oftalmológica, una punción lumbar y un urocultivo. Estas pruebas son necesarias para determinar si está infectado más de un sistema orgánico, que suele ser lo más frecuente.

PROFILAXIS

En las UCIN con una incidencia alta de candidiasis invasiva debería considerarse una profilaxis con fluconazol en lactantes de que pesan menos de 1.000 g al nacer como método coste-efectivo en la reducción de candidiasis invasiva. La administración de fluconazol a dosis de 3 o 6 mg/kg/dosis dos veces por semana disminuye la tasa de colonización por especies de *Candida* y de infecciones micóticas invasivas. No se ha demostrado que con esta posología aumente la frecuencia de infecciones causadas por cepas resistentes a fluconazol, pero se ha sugerido el uso de una clase de antimicóticos alternativa para esta clase de brotes micóticos intercurrentes.

TRATAMIENTO

Cuando no hay manifestaciones sistémicas, el tratamiento antifúngico tópico es el tratamiento de elección para la candidiasis cutánea congénita en lactantes a término. Esta forma de candidiasis en lactantes prematuros puede progresar a una enfermedad sistémica, por lo que se requiere tratamiento sistémico.

Se debería hacer todo lo posible para retirar o sustituir los catéteres venosos centrales una vez que se confirme el diagnóstico de candidemia. El retraso de su extracción se ha asociado de forma sistemática con una mayor morbimortalidad (p. ej., malos resultados del desarrollo neurológico).

Tabla 261.1 Posología de fármacos antifúngicos en lactantes* y número de pacientes menores de 1 año estudiados con los parámetros farmacocinéticos descritos

FÁRMACO	LACTANTES ESTUDIADOS	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	27	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	28	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	17	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	0	5 mg/kg/día
Fluconazol†	65	12 mg/kg/día
Micafungina‡	138	10 mg/kg/día
Caspofungina§	22	50 mg/m²/día
Anidulafungina‡	15	1,5 mg/kg/día

*La posología de voriconazol no se ha estudiado en unidades neonatales.
†Una dosis de carga de 25 mg/kg de fluconazol es necesaria para lograr concentraciones séricas terapéuticas en los primeros días del tratamiento.
‡La micafungina se ha estudiado en lactantes <120 días de vida con esta posología.
§La caspofungina y la anidulafungina deberían evitarse por lo general, porque no se ha estudiado cuál es la posología suficiente para penetrar en el tejido cerebral.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados de suficiente potencia para orientar la duración y el tipo de tratamiento, el tratamiento antifúngico sistémico debería administrarse durante 21 días desde el último cultivo positivo para *Candida* en los lactantes. El tratamiento antimicótico debería elegirse sobre la base de la susceptibilidad de cada hongo. La anfotericina B desoxicolato ha sido el pilar fundamental del tratamiento para la candidiasis sistémica y es activa tanto contra levaduras como contra las formas micélicas. La nefrotoxicidad, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes, pero la anfotericina B desoxicolato se tolera mejor en recién nacidos que en pacientes adultos. *C. lusitaniae* es un patógeno infrecuente en recién nacidos que es resistente a la anfotericina B desoxicolato. La anfotericina liposomal se asocia a peores resultados en los lactantes y solo debería usarse cuando puede descartarse con fiabilidad la afectación del aparato urinario. Es particularmente útil para las infecciones del aparato urinario y alcanza concentraciones altas en la orina. Debe administrarse una dosis de carga para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas a tiempo. El fluconazol es inactivo contra todas las cepas de *C. krusei* y algunas de *C. glabrata.* Además, en los centros en los que se usa profilaxis con fluconazol, debería usarse para el tratamiento otro fármaco, como anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas tienen una actividad excelente contra la mayoría de las especies de *Candida* y se han usado con éxito en pacientes con microorganismos o en quienes han fracasado otros tratamientos. Varios estudios han descrito la farmacocinética de los antifúngicos en los lactantes (tabla 261.1).

PRONÓSTICO

Las cifras descritas de mortalidad después de una candidiasis invasiva en lactantes prematuros han estado de forma constante alrededor del 20% en estudios a gran escala, pero pueden ser tan elevadas como el 50% en lactantes que pesan menos de 1.500 g en el nacimiento. La candidiasis también se asocia con malos resultados del desarrollo neurológico, neumopatía crónica y casos graves de retinopatía de la prematuridad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

261.2 Infecciones en niños y adolescentes inmunocompetentes

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

CANDIDIASIS ORAL

El **muguet oral** es una infección superficial de las mucosas que afecta a alrededor del 2-5% de los recién nacidos sanos. *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia. El muguet oral puede aparecer ya a los 7-10 días de vida. El uso de antibióticos, sobre todo en el primer año de vida, puede causar muguet recidivante o persistente. Se caracteriza por la presencia de un material blanco nacarado similar a la cuajada visible en la mucosa de la lengua, del paladar y bucal. El muguet oral puede ser asintomático o provocar dolor, irritabilidad y reducción de las tomas, lo que causa una ingesta nutricional inadecuada y deshidratación. Es infrecuente después del año de edad, pero puede aparecer en niños mayores tratados con antibióticos. El muguet persistente o recidivante sin un motivo predisponente claro, como un tratamiento antibiótico reciente, requiere evaluar la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, sobre todo una infección por VIH de transmisión vertical o un defecto inmunitario congénito primario.

Los casos leves pueden no requerir tratamiento. Cuando sí es preciso, el antifúngico más utilizado es la nistatina tópica. Para las infecciones recalcitrantes o recidivantes, una dosis única de fluconazol puede ser útil. En los lactantes que toman lactancia materna, puede estar indicado el tratamiento simultáneo del niño y de la madre con nistatina tópica o fluconazol oral.

DERMATITIS DEL PAÑAL

La dermatitis del pañal es la infección más frecuente de las causadas por *Candida* (v. cap. 686) y se caracteriza por un exantema eritematoso confluente con pústulas satélites. Esta dermatitis suele complicar otras dermatitis del pañal no infecciosas y a menudo aparece después de un ciclo de antibióticos orales.

Una práctica habitual es tratar de forma empírica cualquier exantema del pañal de más de 3 días de evolución con antifúngicos tópicos, como nistatina, clotrimazol o miconazol. Si se observa una inflamación significativa, la adición de hidrocortisona al 1% puede ser útil durante los primeros 1-2 días, pero los corticoides tópicos deberían usarse con cautela en los lactantes debido a que los potentes pueden causar efectos adversos. Los cambios frecuentes del pañal y los periodos cortos sin pañales son medidas complementarias fundamentales.

INFECCIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES

Candida puede causar paroniquia y onicomicosis, aunque *Trichophyton* y *Epidermophyton* son etiologías mucho más frecuentes (v. cap. 686). La onicomicosis por *Candida* difiere de las infecciones por tiña debido a su propensión a afectar a las uñas de las manos y no a las de los pies, y por la paroniquia asociada. La paroniquia por *Candida* suele responder al tratamiento consistente en mantener las uñas secas y utilizar un antifúngico tópico. La psoriasis y las disfunciones inmunitarias, como el VIH y las inmunodeficiencias primarias, predisponen a infecciones por *Candida.* Para las infecciones ungueales, puede ser necesario un tratamiento sistémico con azoles. La administración semanal de fluconazol durante 4-12 meses es una estrategia terapéutica eficaz con una toxicidad relativamente baja.

VULVOVAGINITIS

La **vulvovaginitis** es una infección candidiásica frecuente en edad puberal y pospuberal (v. cap. 564). Los factores predisponentes son el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y de antibióticos orales. Las mujeres prepuberales con vulvovaginitis por *Candida* suelen tener un factor predisponente, como diabetes *mellitus* o un tratamiento antibiótico prolongado. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en dolor o prurito, disuria, eritema vulvar o vaginal y un exudado blanquecino u opaco similar al queso. Más del 80% de los casos se deben a *C. albicans.*

La vulvovaginitis por *Candida* puede tratarse con eficacia mediante cremas vaginales o tabletas de nistatina, clotrimazol o miconazol. El tratamiento oral con una dosis única de fluconazol también es eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

261.3 Infecciones en niños y adolescentes inmunodeprimidos

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

ETIOLOGÍA

Candida albicans es la causa más frecuente de candidiasis invasiva entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y se asocia con tasas más elevadas de mortalidad y de afectación de órganos que las especies no *albicans.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Niños infectados por VIH

El muguet oral y la dermatitis del pañal son las infecciones más frecuentes por *Candida* en los niños infectados por VIH. Aparte del muguet oral, estos niños pueden desarrollar otros tres tipos de infecciones orales por *Candida:* candidiasis atrófica, que se manifiesta por un eritema intenso de la mucosa o depapilación de la lengua; candidiasis hiperplásica crónica, que presenta placas blanquecinas orales simétricas, y queilitis angular, en la que existen eritema y fisuración de las comisuras bucales. El tratamiento antifúngico tópico puede ser eficaz, pero suele requerirse un tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol. Los síntomas de disfagia o mala tolerancia oral pueden indicar una progresión a esofagitis por *Candida,* que requiere tratamiento antifúngico sistémico. En pacientes con VIH, la esofagitis también puede deberse a citomegalovirus, VHS, reflujo o linfoma; *Candida* es la causa más frecuente y la esofagitis que causa puede producirse en ausencia de muguet.

La dermatitis y la onicomicosis candidiásicas son más frecuentes en los niños infectados por VIH. Estas infecciones suelen ser más graves que en los niños inmunocompetentes y pueden requerir tratamiento antifúngico sistémico.

Cáncer y pacientes trasplantados

Las infecciones fúngicas, sobre todo las causadas por *Candida* y *Aspergillus,* son un problema significativo en los pacientes oncológicos con neutropenia asociada a quimioterapia (v. cap. 205); el riesgo de estas infecciones aumenta después de 5 días de neutropenia y fiebre, por lo que se suele añadir un tratamiento antifúngico empírico a la pauta antimicrobiana si la fiebre y la neutropenia persisten 5 días o más. Debería usarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles. En los pacientes oncológicos de alto riesgo está justificada una profilaxis contra la infección por *Candida* invasiva. Tanto el fluconazol como las equinocandinas se usan para esta indicación, típicamente en dosis más bajas que las usadas para el tratamiento. Si se utiliza una equinocandina para profilaxis, se debe utilizar anfotericina B liposomal si se justifica el tratamiento empírico.

Los receptores de trasplante de médula ósea tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infecciones fúngicas debido a una duración de la neutropenia muy prolongada. La profilaxis con voriconazol reduce la incidencia de candidemia en los receptores de este trasplante, y aporta un beneficio sobre la profilaxis contra levaduras que no aporta el fluconazol. El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas influye en la duración de la neutropenia después de la quimioterapia y se asocia con un menor riesgo de candidemia. Cuando se produce una infección por *Candida* en esta población, el pulmón, el bazo, el riñón y el hígado se hallan afectados en más de la mitad de los casos.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos también tienen un mayor riesgo de infecciones superficiales e invasivas por *Candida.* Los estudios en receptores de trasplante hepático demuestran la utilidad de la profilaxis antifúngica con anfotericina B desoxicolato, fluconazol, voriconazol o caspofungina en pacientes de alto riesgo (aquellos con un tiempo quirúrgico prolongado, enfermedades asociadas, exposición reciente a antibióticos o fugas biliares).

Infecciones asociadas a catéteres

Las infecciones de un catéter venoso central se producen sobre todo en pacientes oncológicos, pero pueden afectar a cualquier paciente con un catéter central (v. cap. 206). La neutropenia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral se asocian con un mayor riesgo de infección del catéter central por *Candida.* El tratamiento requiere retirar o sustituir el catéter y un ciclo de 2-3 semanas de tratamiento antifúngico sistémico. Se aconseja retirar el catéter venoso central en el momento en el que el resultado del hemocultivo sea positivo y usar un soporte periférico intravenoso o enteral durante al menos 48 h antes de volver a intentar colocar otro catéter venoso central. La retirada del catéter original seguida de la implantación de uno nuevo en una localización anatómica distinta es una alternativa aceptable en caso de que no pueda demorarse el acceso central. Los retrasos en la extracción del catéter se asocian con mayor riesgo de complicaciones metastásicas y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser de sospecha en los pacientes neutropénicos con fiebre prolongada debido a que solo una minoría de pacientes en quienes después se descubre que tienen una infección diseminada presentan hemocultivos fúngicos por hongos. Si se aísla *Candida,* crece con facilidad en los medios rutinarios de hemocultivo, con una identificación del 90% o más de los cultivos positivos en 72 h. La TC muestra datos compatibles con una infección micótica invasiva, pero también se ve limitada por la falta de especificidad de los hallazgos y por la tasa de falsos negativos. Aún no se ha definido el papel del cribado mediante TC. En pacientes de alto riesgo, los análisis seriados de suero para (1,3)-β-D-glucano, un componente polisacárido de la pared celular fúngica, pueden contribuir al diagnóstico de la infección invasiva por *Candida*. Sin embargo, esta prueba no es lo suficientemente sensible o específica para ser utilizada sin una evaluación cuidadosa de las limitaciones del análisis.

Tabla 261.2 Posología de fármacos antifúngicos en niños mayores de 1 año para el tratamiento de la enfermedad invasiva

FÁRMACO	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	5 mg/kg/día
Fluconazol[†]	12 mg/kg/día
Voriconazol[*,‡]	8 mg/kg cada 12 h
Micafungina	2-4 mg/kg/día
Caspofungina	50 mg/m²/día
Anidulafungina	1,5 mg/kg/día

*Se debe usar la posología para adultos en niños mayores de 12 años para el voriconazol y en mayores de 8 años para la micafungina.

†Se deberían utilizar dosis de carga para fluconazol (25 mg/kg), voriconazol (9 mg/kg cada 12 × 24 h), caspofungina (70 mg/m²) y anidulafungina (3 mg/kg).

‡La dosis debe ajustarse en función de los resultados del seguimiento terapéutico del fármaco.

TRATAMIENTO

Las equinocandinas son el tratamiento de elección en los niños con una enfermedad moderada o grave y para aquellos con neutropenia; el fluconazol es aceptable para las infecciones por microorganismos sensibles y una enfermedad menos crítica; los productos de anfotericina B también son aceptables. La elección del antimicótico definitivo debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. El fluconazol no es eficaz contra *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata. C. parapsilosis* muestra una resistencia ocasional a equinocandinas, pero la incidencia global aún es baja. La anfotericina B desoxicolato es inactiva contra alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae,* por lo que se debería realizar un antibiograma para todas las cepas (tabla 261.2). *C. auris,* una especie identificada por primera vez en 2009 que ha producido infecciones nosocomiales en todo el mundo, es resistente a la mayoría de los antifúngicos. Debe utilizarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles.

DEFECTOS INMUNITARIOS PRIMARIOS

La **candidiasis mucocutánea crónica** es un grupo de infecciones por *Candida* de la cavidad oral, el esófago y la mucosa genital, así como afectación de la piel y las uñas, recurrente o persistente y difícil de tratar. Los trastornos inmunitarios genéticos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica son variados y suelen guardar relación con defectos de los linfocitos T o trastornos de la producción de interleucina 17 (v. cap. 151). Los genes o trastornos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica abarcan el síndrome de inmunodeficiencia combinada, el déficit NEMO o IKBG, el déficit de DOCK8, el déficit STAT3 (síndrome de hiperinmunoglobulinemia E autosómico dominante), la poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1, el déficit de CARD9, la ganancia *STAT1* o las mutaciones funcionales, y las mutaciones *IL17RA*.

Las inmunodeficiencias primarias asociadas a un mayor riesgo de infecciones por *Candida* invasiva son la neutropenia congénita grave, el déficit de CARD9, la enfermedad granulomatosa crónica y el déficit de adhesión leucocitario de tipo 1.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 262

Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii

David L. Goldman

ETIOLOGÍA

Mientras que se han descrito más de 30 especies de Cryptococcus, tan solo dos especies (*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*) son las responsables de la gran mayoría de las enfermedades. Estas especies pueden ser clasificadas además mediante técnicas de tipificación serológica y molecular. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos intracelulares facultativos encapsulados. Hay un solapamiento significativo en las enfermedades causadas por estos patógenos. Sin embargo, existen importantes diferencias en la presentación epidemiológica y clínica. La enfermedad criptocócica puede ser producida en raras ocasiones por otras especies (p. ej., *C. laurentii* y *C. albidus*), especialmente en individuos inmunocomprometidos (incluidos los recién nacidos).

EPIDEMIOLOGÍA

C. neoformans se encuentra en climas templados, principalmente en suelos contaminados por guano de determinadas especies de aves como palomas, canarios y cacatúas. También puede encontrarse en madera en descomposición, frutas y verduras, y puede ser portado por las cucarachas. La enfermedad producida por *C. neoformans* se produce principalmente en individuos inmunocomprometidos y especialmente en aquellos con defectos en la inmunidad celular, aunque aparentemente los individuos sanos pueden verse también afectados. Se notificó un gran aumento en la incidencia de criptococosis en relación con la epidemia de SIDA, produciéndose la enfermedad generalmente con inmunosupresión grave (niveles de linfocitos T $CD4^+$ menores de 100/µl). Sin embargo, desde el desarrollo del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de la criptococosis asociada al SIDA ha disminuido drásticamente, excepto en áreas de recursos limitados del mundo como el África subsahariana, donde el TARGA no está fácilmente disponible.

Otros factores de riesgo para la infección criptocócica son la inmunosupresión asociada a trasplante de órgano, la diabetes *mellitus,* la insuficiencia renal, la cirrosis, el uso de corticoides, trastornos reumatológicos, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores (p. ej., etanercept, infliximab y alemtuzumab). En pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano, la criptococosis es la tercera infección por hongos más común después de la candidiasis y la aspergilosis. Los niños con ciertas inmunodeficiencias primarias pueden presentar más riesgo de criptococosis, incluyendo aquellos con síndrome de hiper-IgM, inmunodeficiencia combinada severa, linfopenia $CD4^+$ idiopática, déficit de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o interferón γ, déficit de ligando CD40 y síndrome monoMAC (monocitopenia, linfopenia de linfocitos B y citolíticos).

C. gattii fue reconocido inicialmente por su tendencia a producir enfermedad en regiones tropicales, especialmente entre los pueblos nativos de Australasia, donde el organismo puede encontrarse en asociación con los eucaliptos. En estas regiones, los individuos afectados frecuentemente son inmunocompetentes. Más recientemente, la enfermedad por *C. gattii* se ha observado fuera de estas regiones tropicales. Por primera vez en 1999 se observó un brote de la enfermedad por *C. gattii* que afectó a British Columbia y se extendió a la región del noroeste del Pacífico de Estados Unidos. Los individuos afectados fueron principalmente adultos, y la enfermedad se presentó tanto en individuos inmunocompetentes como en individuos inmunocomprometidos. Con frecuencia se presentaron comorbilidades, incluyendo enfermedades pulmonares y cardiacas crónicas. Una fracción desproporcionada de pacientes (en relación con los infectados con *C. neoformans*) presentaron enfermedad pulmonar. Es típico un periodo de incubación de 2 a 12 meses. En el contexto clínico apropiado, la criptococosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los residentes del noroeste del Pacífico, así como de los viajeros que regresan.

En general, la criptococosis es significativamente menos común en niños que en adultos. La base de esta discrepancia no se comprende bien, pero podría estar relacionada con las diferencias en la exposición o la respuesta inmunitaria. Los estudios serológicos sugieren que la infección subclínica es frecuente en niños que viven en áreas urbanas después de los 2 años. Durante la primera epidemia de SIDA, la incidencia de criptococosis en Estados Unidos se notificó que era del orden del 10% en adultos y del 1% en niños. La serie más grande de criptococosis pediátrica proviene de Sudáfrica y describe 361 casos, lo que representa el 2% de los casos de criptococosis en un periodo de 2 años. Series más recientes de casos pediátricos, incluyendo los de Asia, Estados Unidos y Colombia, destacan el potencial del *Cryptococcus* (incluyendo *C. neoformans*) de causar enfermedades en niños inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos.

PATOGENIA

Como muchos hongos, *C. neoformans* y *C. gattii* sobreviven como saprofitos en el medio ambiente. Sus características de virulencia parecen haber evolucionado como una respuesta adaptativa a los factores estresantes del medio ambiente. Se han identificado varios factores principales, incluyendo la capacidad de crecer a 37 °C, la encapsulación y la producción de melanina. La cápsula de polisacáridos presenta una variedad de actividades biológicas que son importantes en la patogénesis de la enfermedad, incluyendo la interferencia en la opsonización, la inhibición de la quimiotaxis y el aumento de la inflamación no protectora del TH2. El material capsular es vertido por el organismo en los tejidos y fluidos corporales durante la infección y ha sido implicado en el desarrollo de un aumento de la presión intracraneal (PIC), un sello distintivo de la meningoencefalitis criptocócica. La detección del antígeno capsular liberado en el suero y el LCR son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica. El organismo también tiene la capacidad de sufrir variaciones fenotípicas en respuesta a los cambios ambientales a través de una variedad de mecanismos y puede formar células gigantes (del orden de 20 veces su tamaño normal), que son resistentes a la fagocitosis.

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere por la inhalación de formas desecadas del organismo, que tras depositarse en los pulmones son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Una puerta de entrada adicional puede observarse en caso de trasplante de órganos con tejido infectado. Además, la inoculación directa puede producir infección cutánea u oftálmica. Después de la entrada en el tracto respiratorio, se produce una infección que puede ser latente y luego progresar en el contexto de una inmunodeficiencia. De forma alternativa, la infección puede progresar y diseminarse para producir enfermedad sintomática. La inmunidad celular que produce la activación de macrófagos es la defensa principal del huésped para producir una inflamación granulomatosa y, de ese modo, contener la infección criptocócica. La entrada del organismo en el SNC puede producirse por varios mecanismos, como por macrófagos infectados, a través de células endoteliales y entre las uniones estrechas de las células endoteliales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección criptocócica reflejan la vía de inoculación, la cepa infectante y la situación inmunitaria del huésped. La infección puede localizarse en pulmón, SNC, sangre, piel, hueso, ojos y ganglios linfáticos.

Meningitis

La infección del SNC es la manifestación más frecuente de infección criptocócica. La enfermedad es característicamente subaguda o crónica, y los pacientes afectados pueden desarrollar masas cerebrales conocidas como criptococomas y una PIC aumentada. Pueden estar ausentes signos meníngeos importantes (típicos de otras meningitis pediátricas). En una revisión de criptococosis pediátrica de Colombia, los síntomas más frecuentes fueron cefalea (78%), fiebre (69%), náuseas y vómitos (66%), confusión (50%) y meningismos (38%).

A pesar del tratamiento antifúngico, la tasa de mortalidad de la criptococosis permanece elevada, en un rango de entre el 15 y el 40%. La mayor parte de las muertes se producen a las pocas semanas del diagnóstico. Los factores asociados con un mal pronóstico reflejan una carga fúngica elevada y una respuesta deficiente del huésped, incluido un nivel de conciencia alterado, una carga fúngica elevada en el LCR, un número bajo de glóbulos blancos en el LCR (menor de 10 células/mm^3) y el fracaso en la esterilización rápida del LCR. La PIC aumentada es un factor clave en la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica y es especialmente problemática en pacientes con enfermedad por *C. gattii.* Por tanto, el control adecuado del aumento de la PIC es esencial para el manejo adecuado de la meningitis criptocócica (v. más adelante). Las secuelas postinfecciosas son habituales y consisten en hidrocefalia, disminución de la agudeza visual, hipoacusia, parálisis de pares craneales, crisis comiciales y ataxia.

Neumonía

Tras la enfermedad del SNC, la neumonía es la forma más frecuente de criptococosis. Al igual que en la meningitis, la neumonía se produce tanto en individuos inmunocomprometidos como en individuos inmunocompetentes. La enfermedad pulmonar puede presentarse de forma aislada o en el contexto de una meningitis o enfermedad diseminada, que es típica entre los individuos inmunocomprometidos. En este sentido, entre los adultos con neumonía criptocócica asociada al SIDA, más del 90% tenían una infección concomitante del SNC. Los médicos deben tener una alta sospecha de meningitis criptocócica o de enfermedad diseminada en pacientes con neumonía criptocócica, especialmente entre individuos inmunocomprometidos.

La neumonía criptocócica es a menudo asintomática y puede detectarse por radiografías realizadas por otros motivos. En este sentido, se ha descrito la detección de nódulos pulmonares asintomáticos secundarios a *C. neoformans* en niños con sarcomas, que están siendo evaluados en busca de enfermedad metastásica. Entre los pacientes sintomáticos, se han observado una amplia gama de síntomas, entre ellos fiebre, tos, dolor pleurítico en el pecho y síntomas constitucionales como pérdida de peso. En una revisión de 24 pacientes con criptococosis pulmonar, la tos fue el síntoma más común. La enfermedad grave puede provocar insuficiencia respiratoria. Los hallazgos de las radiografías de tórax son variables y pueden presentar una bronconeumonía, nódulos, masas o consolidaciones lobulares mal localizadas. Sin embargo, las cavidades y los derrames pleurales son poco frecuentes. Los pacientes inmunocomprometidos pueden tener infiltrados alveolares e intersticiales que imitan la neumonía por *Pneumocystis* y que generalmente presentan una enfermedad diseminada.

Infección cutánea

La enfermedad cutánea es la mayoría de las veces secundaria a criptococosis diseminada y pocas veces a una inoculación local. Las primeras lesiones son eritematosas, únicas o múltiples, de consistencia variable y dolorosas a la palpación. A menudo se ulceran y aparecen con necrosis central y bordes elevados. La criptococosis cutánea en pacientes inmunodeprimidos puede parecerse al molusco contagioso.

Infección esquelética

La infección esquelética se observa en alrededor del 5% de los pacientes con infección diseminada; sin embargo, es rara en pacientes infectados por VIH. El comienzo de los síntomas es insidioso y crónico. La afectación ósea se caracteriza por tumefacción y sensibilidad de las partes blandas, mientras que la artritis se manifiesta con derrame, eritema y dolor con el movimiento. La enfermedad esquelética es monofocal en un 75% de los casos. Las vértebras representan el sitio más habitual de infección, seguidas por tibia, ilion, costillas, fémur y húmero. La afectación concomitante de huesos y articulaciones deriva de la diseminación por contigüidad.

Síndrome séptico

El síndrome séptico es una manifestación poco frecuente de la criptococosis y se produce casi exclusivamente en pacientes infectados con el VIH. Tras la fiebre, aparecen dificultad respiratoria e insuficiencia multiorgánica, que es a menudo mortal.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado al criptocócico (SIRI-C) se produce en el contexto del SIDA. La mejora de la función inmunitaria debida al tratamiento con TARGA en pacientes con SIDA (o la reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados) puede aumentar la inflamación del organismo, produciendo una exacerbación de los síntomas. Esta situación es similar al SIRI observado con otros patógenos oportunistas. El SIRI puede presentarse como un empeoramiento de los síntomas en alguien con un diagnóstico conocido de criptococosis o en alguien en quien el diagnóstico de criptococosis es subclínico (SIRI desenmascarador). El SIRI es particularmente problemático en la criptococosis del SNC y puede producir un empeoramiento de una PIC aumentada. La magnitud de SIRI-C en la criptococosis pediátrica no está bien caracterizada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se logra por el aislamiento del hongo en cultivo o su visualización en preparaciones histológicas de tejidos infectados o fluidos corporales por tinción con tinta china. Los criptococos pueden crecer fácilmente en medios de cultivo estándar para hongos y bacterias. Las colonias se pueden ver a las 48-72 h cuando se cultivan en condiciones aerobias y a temperatura estándar. El perfil del LCR en pacientes con meningitis criptocócica puede revelar una linfocitosis leve y proteínas elevadas, pero a menudo es normal. La prueba de aglutinación con látex, que detecta el antígeno criptocócico en suero y LCR, es la técnica diagnóstica más útil. Los títulos mayores de 1:4 en líquidos corporales son muy sugestivos de infección, y los mayores de 1:1.024 reflejan la presencia de un gran número de células fúngicas, escasa respuesta inmunitaria del huésped y mayor probabilidad de fracaso terapéutico. La monitorización seriada de los niveles de antígeno criptocócico no es útil para guiar el tratamiento, ya que el antígeno polisacárido se libera activamente en el tejido y puede persistir durante periodos prolongados. Los pacientes con neumonía localizada no suelen tener niveles elevados de antígeno sérico (aunque ocasionalmente se pueden detectar niveles bajos de antígeno, menores de 1:4). Los niveles más altos de antígeno sérico en pacientes con enfermedad pulmonar son indicativos de diseminación fuera de los pulmones. Se ha desarrollado un análisis de flujo lateral en el centro de salud basado en la detección de antígenos polisacáridos para su uso en áreas de recursos limitados.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de los órganos involucrados y de la situación inmunitaria del huésped. Los regímenes de tratamiento no han sido rigurosamente estudiados en niños y generalmente representan extrapolaciones de estudios realizados en adultos. Los enfermos inmunocompetentes con enfermedad asintomática o leve limitada a los pulmones deben ser tratados con fluconazol oral (dosis pediátrica, 6-12 mg/kg/día, y dosis en adultos, 400 mg/kg/día) durante 6-12 meses para prevenir la diseminación de la enfermedad. Entre los tratamientos alternativos se encuentran el itraconazol (dosis pediátrica, 5-10 mg/kg/día divididos en dos tomas diarias, y dosis en adultos, 400 mg/día), el voriconazol y el posaconazol. El tratamiento con fluconazol puede utilizarse también en individuos inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar leve-moderada aislada en ausencia de diseminación o de afectación del SNC, evidenciada por estudios del LCR. Se debe considerar un tratamiento de mantenimiento más prolongado con fluconazol para prevenir la recurrencia en esta cohorte, especialmente entre los pacientes con SIDA si los linfocitos T $CD4^+$ permanecen por debajo de 100/µl. Se debe considerar el tratamiento quirúrgico adyuvante de las lesiones pulmonares que no responden al tratamiento quirúrgico.

En las formas de la enfermedad más graves incluyendo meningitis y cualquier forma de enfermedad diseminada, está indicada un régimen de inducción inicial para promover una rápida disminución de la carga fúngica. La terapia de inducción debe basarse en anfotericina B (1 mg/kg/día) más flucitosina (100-150 mg/kg/día divididos cada 6 h suponiendo una función renal normal) durante un mínimo de dos semanas, manteniendo unas concentraciones séricas de flucitosina de 40-60 µg/ml. Deben considerarse periodos más largos de inducción (4-6 semanas) en los siguientes escenarios: 1) pacientes inmunocompetentes con meningitis criptocócica; 2) meningitis debida a *C. gattii;* 3) complicaciones neurológicas (incluyendo criptococomas), y 4) ausencia de flucitosina en el régimen de inducción. El complejo lipídico de la anfotericina B (3-6 mg/kg/día) puede utilizarse en lugar de la anfotericina B para pacientes con patología renal subyacente o para aquellos que reciben fármacos nefrotóxicos. Después de la inducción, debe administrarse la terapia de consolidación con fluconazol oral (dosis pediátrica, 10-12 mg/kg/día; dosis en adultos, 400-800 mg/día) durante 8 semanas. En pacientes con inmunosupresión, debe administrarse fluconazol de mantenimiento para prevenir las recurrencias. En receptores de trasplante de órganos, la recomendaciones son una terapia de mantenimiento durante 6-12 meses con fluconazol (dosis pediátrica, 6 mg/kg/día; dosis en adultos, 200-400 mg/día). En pacientes con SIDA debe administrarse terapia de mantenimiento prolongada. Los estudios en adultos sugieren que la terapia de mantenimiento puede suspenderse una vez que el paciente haya logrado la reconstitución inmunológica (confirmada por niveles de linfocitos T $CD4^+$ mayores de 100/µl y el nivel de ARN del VIH indetectable o muy bajo que se mantiene durante más de 3 meses). Está indicado un mínimo de 12 meses de tratamiento antifúngico. Se ha descrito el uso de interferón γ adyuvante para pacientes con meningitis criptocócica refractaria en adultos, pero no en pacientes pediátricos.

Aumento de la PIC. El aumento de la PIC contribuye en gran medida a la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica, y está indicado el tratamiento agresivo de este fenómeno. Las directrices actuales indican que en pacientes con aumento de la PIC (mayor de 25 cmH_2O) se debe extraer LCR para lograr una presión de 20 cmH_2O o menos o del 50% si la PIC es extremadamente alta. Las derivaciones ventriculoperitoneales pueden ser necesarias para pacientes con aumento persistente de la PIC. Los corticoides, el manitol y la acetazolamida generalmente no están indicados en el tratamiento del aumento de la PIC, aunque ciertos informes anecdóticos describen su uso en asociación con el criptococoma y el SIRI-C.

SIRI-C. Para prevenir el desarrollo de SIRI-C, la mayoría de los expertos recomiendan retrasar la institución del TARGA de 4 a 10 semanas después

del inicio de la terapia antifúngica. La recurrencia de la enfermedad y la aparición de resistencia a los antimicóticos deben excluirse en el contexto de un diagnóstico de SIRI-C. Las estrategias de tratamiento no se han estudiado bien, pero generalmente consisten en un tratamiento antimicótico junto con agentes antiinflamatorios (p. ej., AINE y corticoides). Puede ser necesario reducir el aumento de la PIC mediante la punción lumbar terapéutica.

PREVENCIÓN

Las personas con riesgo elevado de infección deben evitar la exposición a materiales infectados, como el guano de las aves. El TARGA, eficaz en pacientes con infección por VIH, reduce el riesgo de enfermedad criptocócica. La profilaxis con fluconazol es eficaz para evitar la criptococosis en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos $CD4^+$ menores de 100/µl. Un enfoque alternativo consiste en la monitorización seriada del antígeno criptocócico sérico con tratamiento antifúngico preventivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 263 *Malassezia*

Ashley M. Maranich

El género *Malassezia* incluye los patógenos causantes de la **tiña (pitiriasis) versicolor** (fig. 263.1), se ha asociado con otros procesos dermatológicos y se reconoce ahora como causa infrecuente de fungemia en pacientes con catéteres permanentes. *Malassezia* es una levadura comensal lipofílica con predilección por zonas cutáneas sebáceas. Se considera una parte de la flora cutánea normal, cuya presencia se establece hacia los 3-6 meses.

La historia de la nomenclatura de *Malassezia* es compleja y puede ser origen de confusión. Debido a que las formas levaduriformes pueden ser tanto ovales como redondas, estos microorganismos se denominaron inicialmente *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare.* Las nuevas tecnologías han permitido mejorar el sistema de clasificación, con 13 especies reconocidas. Solo *Malassezia pachydermatitis,* una levadura zoofílica que causa dermatitis en perros, no es lipofílica.

La transformación de las levaduras en hifas facilita la enfermedad invasiva. Los racimos de blastosporos de pared gruesa junto con las hifas confieren a *Malassezia* el aspecto característico de espaguetis con albóndigas.

M. globosa, M. sympodialis, M. restricta, y *M. furfur* son las principales especies que producen pitiriasis versicolor (v. cap. 686). *Malassezia* también se asocia cada vez más con otros procesos dermatológicos. *M. sympodialis* y *M. globosa* se han implicado en la producción de acné neonatal, mientras que *M. globosa* y *M. restricta* son las especies más estrechamente asociadas con la dermatitis seborreica y la caspa. La psoriasis del cuero cabelludo, la foliculitis por *Pityrosporum* y la dermatitis atópica de cabeza y cuello también se han relacionado ocasionalmente con *Malassezia. Malassezia* puede aislarse en tejidos cutáneos sebáceos en personas asintomáticas, lo que significa que su detección no equivale a infección.

Fig. 263.1 Adulto joven con tiña versicolor. Obsérvense las máculas hipopigmentadas características descamativas. El patrón asimétrico en este paciente no es característico de todos los pacientes con esta infección. *(Por cortesía de Ashley M Maranich, MD.)*

El tratamiento primario tradicional de la tiña versicolor es el sulfuro de selenio al 2,5% aplicado a diario durante al menos 10 min durante 1 semana, seguido de aplicaciones semanales o mensuales durante varios meses para evitar la recidiva. Otros fármacos tópicos con eficacia son la terbinafina, el clotrimazol, los azoles tópicos y el tacrolimús. Las afecciones cutáneas de cabeza y cuello asociadas a *Malassezia* pueden tratarse eficazmente con ciclopirox al 1%, con ketoconazol o con champús de zinc piritiona.

El tratamiento oral de la pitiriasis versicolor con fluconazol o itraconazol es más fácil de administrar, pero es más caro, tiene más riesgo de efectos secundarios y es menos eficaz que el tratamiento tópico. Se han usado diversas pautas posológicas con éxito, como fluconazol (300 mg semanalmente durante 2-4 semanas), fluconazol en dosis única de 400 mg e itraconazol (200 mg/día durante 5-7 días o 100 mg/día durante 2 semanas). Con independencia de la pauta escogida, se debe animar a los pacientes a que hagan ejercicio cuando toman estas medicaciones para incrementar la concentración cutánea del fármaco mediante la sudoración.

A pesar del éxito del tratamiento, puede que la repigmentación tarde varios meses. Las recidivas son frecuentes y pueden requerir repetir el tratamiento o cambiarlo por otro.

M. furfur es la especie que con más frecuencia provoca fungemia, y *M. pachydermatis* se ha visto implicada en varios brotes epidémicos de infección en unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de emulsiones lipídicas que contienen triglicéridos de cadena media inhibe el crecimiento de *Malassezia* y puede prevenir la infección. La infección es más frecuente en lactantes prematuros, aunque los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con neoplasias malignas, también pueden infectarse. Los síntomas de la fungemia asociada a catéteres son indistinguibles de otras causas de infección asociadas a catéteres, pero deben sospecharse en pacientes, especialmente recién nacidos, que reciben infusiones de lípidos por vía intravenosa. Comparada con otras etiologías de sepsis fúngica, es infrecuente que la fungemia por *Malassezia* relacionada con catéteres esté asociada a una infección focal secundaria.

Malassezia no crece fácilmente en medios estándares para hongos, sino que su cultivo precisa cubrir el agar con aceite de oliva. El aislamiento de *Malassezia* en hemocultivos se optimiza añadiendo al medio aceite de oliva o ácido palmítico.

La fungemia causada por *M. furfur* u otras especies puede tratarse con éxito mediante la retirada inmediata de la infusión lipídica y del catéter involucrado. En infecciones persistentes o invasivas, el tratamiento con anfotericina B (desoxicolato o formulaciones de complejos lipídicos), fluconazol e itraconazol es eficaz. La flucitosina no es activa frente a *Malassezia.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 264 *Aspergillus*

William J. Steinbach

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos y su nicho ecológico normal consiste en saprofitos del suelo que reciclan el carbono y el nitrógeno. Este género contiene unas 250 especies, pero la mayoría de las enfermedades humanas se deben a *A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus y A. nidulans.* La mayoría de los casos de enfermedad invasiva están causados por *A. fumigatus. Aspergillus* se reproduce por vía asexual mediante la producción de conidios similares a esporas. La mayoría de los casos de enfermedad causados por *Aspergillus* **(aspergilosis)** se deben a la inhalación de conidios transportados por el aire que después germinan en hifas fúngicas e invaden

los tejidos del huésped. Es probable que las personas estén expuestas a los conidios a diario. Cuando una persona inmunocompetente inhala conidios, pocas veces son perjudiciales, supuestamente porque las células fagocíticas los eliminan con eficacia. Las defensas del huésped mediadas por macrófagos y neutrófilos son necesarias para resistir la enfermedad invasiva.

Aspergillus es un patógeno relativamente infrecuente, porque puede ocasionar estados patológicos muy diferentes, dependiendo de las características del huésped, como enfermedad alérgica (hipersensibilidad), saprofítica (no invasiva) o invasiva. Los huéspedes inmunodeficientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva, mientras que los inmunocompetentes atópicos tienden a desarrollar la forma alérgica. Las manifestaciones patológicas consisten en reacciones alérgicas primarias, colonización pulmonar o sinusal, infección localizada del pulmón o la piel, infección crónica del pulmón, enfermedad pulmonar invasiva o enfermedad ampliamente diseminada del pulmón, el cerebro, la piel, el ojo, el hueso, el corazón y otros órganos. Desde el punto de vista clínico, estos síndromes suelen manifestarse con síntomas leves, inespecíficos y de inicio tardío, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, lo que complica establecer un diagnóstico preciso y aplicar un tratamiento a tiempo.

264.1 Enfermedad alérgica (síndromes de hipersensibilidad)

William J. Steinbach

ASMA

Las crisis de asma atópica pueden desencadenarse por la inhalación de esporas de *Aspergillus,* que producen respuestas alérgicas y después broncoespasmo. La exposición a los hongos, sobre todo a *Aspergillus,* debe tenerse siempre en cuenta como desencadenante en un paciente con un episodio de asma, sobre todo en aquellos con asma grave o recalcitrante.

ALVEOLITIS ALVEOLAR EXTRÍNSECA

La alveolitis alveolar extrínseca es una neumonitis por hipersensibilidad debida a la exposición repetitiva por inhalación de materiales desencadenantes, como los conidios de *Aspergillus.* Los síntomas suelen aparecer poco después de la exposición y consisten en fiebre, tos y disnea. No se observa eosinofilia en la sangre ni en el esputo. La exposición crónica al material desencadenante puede causar fibrosis pulmonar.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad por hipersensibilidad debida a la sensibilización inmunológica a antígenos de *Aspergillus.* Se observa sobre todo en pacientes con asma o fibrosis quística. La inhalación de los conidios produce una colonización no invasiva de las vías respiratorias bronquiales, lo que causa inflamación persistente y aparición de respuestas inflamatorias de hipersensibilidad. Las manifestaciones patológicas se deben a respuestas inmunológicas anómalas contra los antígenos de *A. fumigatus* y consisten en sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias e incluso fibrosis.

Hay ocho criterios principales para el diagnóstico de ABPA: obstrucción bronquial episódica, eosinofilia periférica, reactividad cutánea inmediata a los antígenos de ***Aspergillus,*** anticuerpos IgE precipitantes contra el antígeno de ***Aspergillus,*** elevación de la IgE total, anticuerpos de precipitina sérica (IgG específica) contra *A. fumigatus*, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. Los criterios diagnósticos secundarios son la detección repetida de ***Aspergillus*** en el esputo mediante la identificación de los elementos fúngicos con morfología compatible o cultivo directo, expectoración de tapones o fragmentos de color marrón. Desde el punto de vista radiológico, pueden observarse un engrosamiento de la pared bronquial, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales.

El tratamiento consiste en aliviar la inflamación mediante un ciclo prolongado de corticoides sistémicos. La administración simultánea de antimicóticos orales, como itraconazol o voriconazol, se emplea para disminuir la carga fúngica y reducir el estímulo desencadenante de la inflamación. Debido a que la actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE, estos niveles pueden usarse como un marcador para definir la duración del tratamiento. Un área de interés en la investigación es la utilidad de la terapia con anticuerpos anti-IgE en el tratamiento de la ABPA.

SINUSITIS ALÉRGICA POR *ASPERGILLUS*

Se cree que la sinusitis alérgica por *Aspergillus* tiene una etiología similar a la ABPA. Se ha descrito principalmente en pacientes jóvenes y adultos con asma, y puede verse o no en combinación con ABPA. Los pacientes a menudo presentan síntomas de sinusitis crónica o sinusitis aguda recidivante, como congestión, cefalea y rinitis, y se observa la presencia de pólipos nasales y opacificación de múltiples senos en las pruebas de imagen. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar niveles elevados de IgE, anticuerpos precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus* y reactividad cutánea inmediata frente a los antígenos de *Aspergillus.* Las muestras de tejido sinusal pueden contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos fúngicos compatibles con el género *Aspergillus.* El drenaje quirúrgico es un aspecto relevante del tratamiento, acompañado a menudo de ciclos de esteroides sistémicos o inhalados. También puede plantearse el uso de un agente antifúngico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

264.2 Síndromes saprofíticos (no invasivos)

William J. Steinbach

ASPERGILOMA PULMONAR

Los aspergilomas son masas de hifas fúngicas, detritos celulares y células inflamatorias que proliferan sin invasión vascular, por lo general en el contexto de lesiones cavitarias o bronquiectasias preexistentes. Estas lesiones cavitarias pueden deberse a infecciones como tuberculosis, histoplasmosis o abscesos resueltos, o ser secundarias a defectos congénitos o adquiridos, como quistes pulmonares o enfisema bulloso. Los pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico se realiza en pruebas de imagen solicitadas por otras razones, o puede ser que presenten hemoptisis, tos o fiebre. En las pruebas de imagen, inicialmente puede haber engrosamiento de las paredes de una cavidad y después una masa redonda sólida separada de la pared de la cavidad, a medida que la bola fúngica se desarrolla. La detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* en el suero sugiere este diagnóstico. El tratamiento está indicado para el control de las complicaciones, como la hemoptisis. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, pero se ha asociado con riesgos significativos. El tratamiento antimicótico sistémico con fármacos de la clase de los azoles puede estar indicado en determinados pacientes.

ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

La aspergilosis crónica puede ocurrir en pacientes con sistemas inmunitarios normales o con grados leves de inmunosupresión, incluido el tratamiento intermitente con corticoides. Se han propuesto tres categorías principales, cada una con características clínicas que se solapan, para describir las diferentes manifestaciones de la aspergilosis crónica. La primera es la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), que es similar al aspergiloma, salvo que se forman cavidades múltiples que se expanden con la ocupación por las bolas fúngicas. La segunda es la aspergilosis pulmonar fibrosante crónica, donde múltiples lesiones individuales progresan hasta causar una fibrosis pulmonar significativa. La última es la aspergilosis invasiva (AI) subaguda antes denominada aspergilosis pulmonar necrosante crónica, un subtipo lentamente progresivo que se observa en los pacientes con inmunodeficiencia leve o moderada.

El tratamiento basado en las nuevas guías de consenso puede requerir en ocasiones una resección quirúrgica, aunque a menudo está indicado el tratamiento antifúngico a largo plazo. El tratamiento de la AI subaguda es similar al de la aspergilosis pulmonar invasiva; sin embargo, la enfermedad es más indolente, por lo que se hace más hincapié en el tratamiento oral. La instilación directa de antifúngicos en la cavidad de la lesión se ha empleado con cierto éxito.

SINUSITIS

La aspergilosis sinusal se suele manifestar con síntomas de sinusitis crónica que son refractarios al tratamiento antibacteriano. Las pruebas de imagen pueden mostrar un engrosamiento de la mucosa en el caso de la sinusitis por *Aspergillus* o una masa única en el seno maxilar o etmoidal en el aspergiloma sinusal. Si no se trata, la sinusitis puede progresar y extenderse a los senos etmoidales y las órbitas. El tratamiento de la sinusitis consiste en el desbridamiento quirúrgico y el drenaje, incluida la resección quirúrgica de la masa fúngica en los casos de aspergiloma sinusal. El tratamiento de la aspergilosis sinusal invasiva es idéntico al tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva.

OTOMICOSIS

Aspergillus puede colonizar el conducto auditivo externo, con una posible extensión al oído medio y a los espacios aéreos mastoideos si la membrana timpánica no está íntegra debido a una infección bacteriana simultánea. Los síntomas consisten en dolor, prurito, hipoacusia unilateral u otorrea. La otomicosis es más frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad de las mucosas, como los que tienen hipogammaglobulinemia, diabetes *mellitus,* eczema crónico o VIH y los que toman corticoides de forma crónica. Los tratamientos no han sido bien estudiados, pero se ha descrito el uso tópico de instilaciones de ácido acético o bórico, o las cremas de azoles, así como los azoles orales, como el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

264.3 Enfermedad invasiva

William J. Steinbach

La AI se produce después de que los conidios entren en el organismo, escapen a los mecanismos inmunológicos de control y germinen para producir hifas fúngicas que después invaden los parénquimas tisulares y la vasculatura. La invasión de los vasos puede provocar trombosis y necrosis localizada, y facilita la diseminación hematógena. La incidencia de la AI parece estar en aumento en las últimas décadas, debido posiblemente a un mayor uso de terapias inmunosupresoras potentes para una gama de enfermedades cada vez mayor y a los avances en el tratamiento de infecciones diagnosticadas en poblaciones de riesgo. El sitio más común de la primoinfección es el pulmón, pero la primoinfección invasiva se observa también en los senos paranasales y la piel y, de forma excepcional, en otras zonas. La infección secundaria se puede producir después de la diseminación hematógena, con frecuencia a piel, sistema nervioso central (SNC), ojo, hueso y corazón.

La AI es sobre todo una enfermedad de huéspedes inmunodeprimidos y, entre los factores de riesgo en adultos, se encuentran la neutropenia (sobre todo si es intensa y/o prolongada) inducida por cáncer o quimioterapia; el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas, especialmente durante la fase inicial previa al prendimiento o si se complica con una enfermedad de injerto contra el huésped; la disfunción de los neutrófilos o macrófagos, como sucede en la inmunodeficiencia combinada grave o en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC); el uso prolongado de dosis altas de corticoides; el trasplante de órganos sólidos, y, en raras ocasiones, el VIH. Los adultos con neumonía grave por el virus de la gripe también pueden estar en riesgo de padecer AI. Solo se han realizado unos pocos estudios en pacientes pediátricos para identificar los factores de riesgo de AI, hasta el momento no se ha determinado con precisión la incidencia de AI en pacientes pediátricos.

ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más común de aspergilosis. Desempeña un papel destacado en la morbilidad y la mortalidad en las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de AI. Los síntomas de presentación pueden consistir en fiebre a pesar de iniciar un tratamiento antibacteriano empírico de amplio espectro, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados pulmonares. Los pacientes tratados con altas dosis de corticoides son menos propensos a presentar fiebre. Los síntomas en estos pacientes inmunodeprimidos pueden ser muy imprecisos, por lo que es esencial mantener un alto índice de sospecha al evaluar a un paciente de alto riesgo.

Diagnóstico

Las pruebas de imagen pueden ser útiles, aunque no hay signos patognomónicos de la aspergilosis pulmonar invasiva. Como dato característico, se pueden ver múltiples nódulos mal definidos, aunque la consolidación lobar o difusa no es infrecuente y la radiografía de tórax normal no descarta la enfermedad. Uno de los signos radiológicos clásicos en la TC es el **signo del halo,** cuando la angioinvasión produce un nódulo hemorrágico, rodeado por isquemia (fig. 264.1). Al principio, se observa un nódulo rodeado de un borde de opacificación en vidrio esmerilado. Con el tiempo, estas lesiones evolucionan hacia la cavitación o a la formación de lesiones con un signo de **media luna de aire** cuando el pulmón se necrosa alrededor de la masa fúngica, lo que se observa a menudo durante la recuperación de la neutropenia. Por desgracia, estos hallazgos no son específicos de la aspergilosis pulmonar invasiva y también se pueden ver en otras infecciones pulmonares fúngicas, así como en la hemorragia pulmonar y la neumonía organizada. Además, varias revisiones de los resultados de las pruebas de imagen de casos pediátricos de aspergilosis sugieren que la cavitación y la formación de una media luna de aire son menos comunes entre estos pacientes que en los adultos. En la RM, el hallazgo típico de la enfermedad pulmonar es el **signo de la diana,** un nódulo con hiposeñal central en comparación con un realce periférico en anillo.

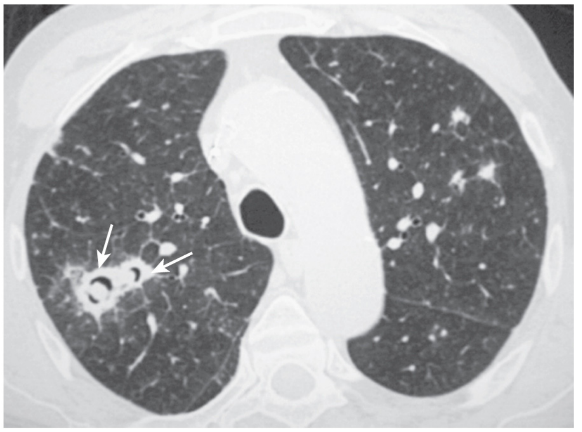

Fig. 264.1 Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel inferior de la tráquea muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire *(flechas)*. Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente sugestivo de aspergilosis angioinvasiva. *(De Franquet T: Nonneoplastic parenchymal lung disease. En Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the Whole Body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 36.14.)*

El diagnóstico de la AI puede complicarse por diversas razones. El diagnóstico definitivo requiere el cultivo de *Aspergillus* en una localización normalmente estéril y la identificación histológica de invasión tisular por hifas fúngicas compatibles con la morfología de *Aspergillus.* Sin embargo, obtener muestras de tejido suele ser prácticamente imposible en pacientes en estado crítico, a menudo neutropénicos. Además, dependiendo del tipo de muestra, un resultado positivo del cultivo puede corresponder a colonización y no a infección; sin embargo, este resultado debe interpretarse de forma conservadora en los pacientes de alto riesgo. El aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivos no es común, debido probablemente a que la fungemia es de bajo nivel e intermitente.

La serología puede ser útil en el diagnóstico de los síndromes alérgicos debidos a ***Aspergillus,*** así como del aspergiloma, pero tiene un escaso rendimiento para la enfermedad invasiva, debido probablemente a la deficiencia de las respuestas inmunitarias en la población inmunodeprimida de alto riesgo. El lavado broncoalveolar (LBA) puede ser útil, pero los resultados negativos no se pueden utilizar para descartar la enfermedad, debido a la falta de sensibilidad. La adición de análisis de biología molecular, como la detección de antígenos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), puede mejorar en gran medida el rendimiento diagnóstico del LBA para la aspergilosis. Se ha desarrollado un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para el galactomanano, uno de los componentes de la pared celular de ***Aspergillus,*** que es el biomarcador molecular de elección para el diagnóstico de la AI en suero, líquido de LBA y LCR. Este nuevo análisis molecular es útil cuando se utiliza en la monitorización seriada del desarrollo de la infección y se ha demostrado que es el más sensible para detectar la enfermedad en pacientes oncológicos o receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas. Las publicaciones previas que indicaban una mayor tasa de reacciones con falsos positivos en los niños que en los adultos se han refutado, y el análisis de galactomanano es eficaz para diagnosticar la AI en los niños. Esta prueba parece tener altas tasas de falsos negativos en pacientes con inmunodeficiencia congénita (p. ej., EGC) e infecciones invasivas por ***Aspergillus.*** Otro análisis molecular, de β-glucano, es un análisis inespecífico para hongos que detecta el componente fundamental de la pared del hongo y se ha usado para diagnosticar la AI. A diferencia del análisis de galactomanano, el análisis de β-glucano no discriminará cuál es la infección micótica que está afectando al paciente. Se están desarrollando análisis basados en PCR para el diagnóstico de la aspergilosis, pero todavía deben optimizarse y aún no se comercializan.

Tratamiento

El éxito del tratamiento de la AI depende de la capacidad de reconstituir la función inmunitaria normal y del uso de antifúngicos eficaces hasta que se pueda lograr la recuperación inmunitaria. Por tanto, la reducción de la

inmunosupresión global mediante la interrupción del uso de corticoides es vital para mejorar el resultado final. En 2016, la Infectious Diseases Society of America publicó las nuevas directrices actualizadas para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus,* que continuaron con lo que decían las directrices previas del cambio en el tratamiento de anfotericina B a voriconazol. El tratamiento de primera elección para todas las formas de AI es el voriconazol (un antifúngico azólico), lo que se basa en múltiples estudios que muestran una mejoría tanto de las tasas de respuesta como de la supervivencia en pacientes tratados con voriconazol en comparación con anfotericina B. Además, el voriconazol se tolera mejor que la anfotericina B y se puede administrar por vía oral o intravenosa. Los tratamientos alternativos recomendados por las guías incluyen la anfotericina B liposomal, el isavuconazol u otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

Los azoles se metabolizan a través del citocromo P-450, por lo que las interacciones farmacológicas pueden ser una complicación significativa, especialmente con algunos agentes quimioterápicos (p. ej., vincristina). También se dispone de otros antifúngicos triazólicos, como el posaconazol, que se ha aprobado para la profilaxis antimicótica y puede ser un fármaco alternativo para el tratamiento de primera línea de la AI. Aunque la posología de itraconazol y voriconazol se ha establecido en pacientes pediátricos, aún no se han completado estudios farmacocinéticos de posaconazol. Un punto importante es que la dosis de voriconazol usada en niños es mayor que la usada en adultos (v. cap. 260).

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que también pueden estar indicados en el tratamiento de la AI, pero por el momento estos fármacos suelen usarse como terapia de segunda línea, sobre todo como tratamiento de rescate. El tratamiento antimicótico combinado ha arrojado resultados contradictorios. Se puede considerar el tratamiento antifúngico combinado con voriconazol más una equinocandina en pacientes seleccionados con AI documentada, pero no se recomienda. No obstante, es posible que el tratamiento combinado sea eficaz en ciertos grupos de pacientes. Es importante destacar que no se recomienda el tratamiento de elección con una equinocandina, pero se puede utilizar una equinocandina en los casos en los que el azol o el antifúngico poliénico están contraindicados. Por desgracia, incluso con las nuevas clases de antifúngicos, las tasas de respuesta completa o parcial para el tratamiento de la AI solo son de alrededor del 50%. Para aumentar la eficacia de los tratamientos antifúngicos, se han usado factores de crecimiento con el fin de incrementar los recuentos de neutrófilos, transfusiones de granulocitos, interferón γ y cirugía.

Poblaciones especiales de pacientes

Los pacientes con EGC constituyen una población pediátrica con un riesgo especial de aspergilosis pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ser la primera infección grave que se identifique en este grupo, y el riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida se estima en un 33%. Al contrario que en la AI clásica en los pacientes con cáncer, la aparición de los síntomas suele ser gradual, con un desarrollo lento de fiebre, fatiga, neumonía y elevación de la velocidad de sedimentación. Los neutrófilos de los pacientes con EGC rodean las colecciones de elementos fúngicos, pero no pueden destruirlos, lo que permite la invasión local con extensión de la enfermedad a la pleura, las costillas y las vértebras, aunque no se observa angioinvasión. En estos pacientes, es mucho menos probable que las pruebas de imagen muestren el signo del halo, los infartos o las lesiones cavitarias, y en su lugar suelen observarse áreas de destrucción tisular debido a los procesos inflamatorios continuos.

ASPERGILOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea puede ser una enfermedad primaria o secundaria a la diseminación hematógena o a la propagación desde estructuras subyacentes. La enfermedad cutánea primaria suele producirse en zonas de alteración de la piel, como lugares de inserción de accesos intravenosos, apósitos adhesivos, o en los sitios de lesión o cirugía. Los lactantes prematuros tienen un riesgo especial, debido a la inmadurez de su piel y a la necesidad de utilizar múltiples accesos venosos. Las enfermedades cutáneas en los pacientes trasplantados tienden a reflejar la distribución hematógena a partir de un sitio primario de infección (a menudo, los pulmones). Las lesiones son pápulas eritematosas induradas que se convierten en lesiones necróticas, ulceradas y dolorosas. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antifúngicos. El voriconazol sistémico se recomienda como tratamiento de primera línea.

ENFERMEDAD NASOSINUSAL INVASIVA

La sinusitis invasiva por *Aspergillus* es un diagnóstico difícil debido a que el cuadro clínico tiende a ser muy variable. Los pacientes pueden presentar congestión, rinorrea, epistaxis, cefalea, dolor o hinchazón facial, inflamación orbitaria, fiebre o aspecto anómalo de los cornetes nasales. Debido a que las pruebas de imagen no invasivas pueden ser normales, el diagnóstico se basa en la visualización directa mediante endoscopia y biopsia. La mucosa sinusal puede aparecer pálida, descolorida, con granulaciones o necrótica, según el estadio y la extensión de la enfermedad. La infección puede invadir estructuras adyacentes, incluidos el ojo y el cerebro. Este síndrome es difícil de distinguir clínicamente de otros tipos de enfermedad fúngica invasiva sinusal, como la zigomicosis, por lo que la obtención de muestras para el cultivo y el estudio histológico es fundamental. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento debe consistir, al igual que en la enfermedad pulmonar invasiva, en voriconazol. Debido a que el voriconazol no es activo frente a la mucormicosis, se debe plantear el uso de formulaciones de anfotericina B a la espera del diagnóstico definitivo.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La localización primaria de la infección por *Aspergillus* tiende a ser pulmonar, pero a medida que las hifas invaden los vasos, los elementos fúngicos pueden desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo, lo que permite que aparezcan focos de infección secundaria. Uno de los lugares que suelen afectarse en la enfermedad diseminada es el SNC. La aspergilosis cerebral también puede ser secundaria a la extensión local de la enfermedad sinusal. La presentación de la aspergilosis cerebral es muy variable, pero puede asociar cambios del nivel de conciencia, crisis comiciales, parálisis, coma y oftalmoplejía. A medida que las hifas invaden los vasos del SNC, se producen infartos hemorrágicos que se abscesifican. Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, pero los pacientes suelen estar demasiado enfermos para tolerar la cirugía. Las pruebas de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico, y es preferible la RM. Las lesiones suelen ser múltiples, localizadas en los ganglios basales, con una intensidad intermedia que no se realza, y no tienen efecto de masa. La TC muestra lesiones hipodensas, bien delimitadas, a veces con realce en anillo y edema. El diagnóstico suele depender de los hallazgos característicos en las pruebas de imagen en un paciente diagnosticado de aspergilosis en otras localizaciones. Se han evaluado los análisis de galactomanano en el LCR y pueden convertirse en una metodología futura para confirmar el diagnóstico. En general, el pronóstico de la aspergilosis del SNC es muy malo, debido probablemente a que los signos aparecen de forma tardía. La reversión de la inmunosupresión es fundamental. La resección quirúrgica de las lesiones puede ser útil. Se cree que el voriconazol es el mejor tratamiento, y el itraconazol, el posaconazol y las formulaciones liposómicas de anfotericina B son las opciones alternativas.

OJO

Los pacientes con infección diseminada por *Aspergillus* pueden desarrollar endoftalmitis y queratitis micóticas. Puede haber dolor, fotofobia y reducción de la agudeza visual, aunque muchos pacientes están asintomáticos. Se debe realizar una evaluación oftalmológica urgente cuando se sospechen estos cuadros. La endoftalmitis se trata con la inyección intravítrea de anfotericina B o voriconazol, junto con una intervención quirúrgica y antifúngicos sistémicos como anfotericina B o voriconazol. La queratitis requiere un tratamiento antifúngico tópico y sistémico.

HUESO

Se puede producir una osteomielitis por *Aspergillus,* sobre todo en las vértebras. La afectación costal se debe a la extensión de la enfermedad en pacientes con EGC y su causa más frecuente es *A. nidulans.* El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antimicóticos sistémicos. Puede aparecer una artritis por diseminación hematógena o extensión local, y el tratamiento depende del drenaje articular en combinación con la terapia antifúngica. La anfotericina B era el tratamiento más usado previamente, aunque el voriconazol es el tratamiento de elección de primera línea.

CORAZÓN

La infección cardiaca puede ser secundaria a la contaminación quirúrgica, a una infección diseminada o a la extensión directa desde un foco contiguo de infección y consiste en endocarditis, miocarditis y pericarditis. El tratamiento requiere una intervención quirúrgica en el caso de endocarditis y pericarditis, junto con antifúngicos sistémicos, a veces de por vida, debido a la posibilidad de una infección recidivante.

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Debido a que el diagnóstico de las infecciones invasivas por *Aspergillus* suele ser complicado y a menudo se retrasa, en los pacientes de alto riesgo es frecuente comenzar un tratamiento antifúngico empírico. En la actualidad,

se debe plantear una cobertura antifúngica con anfotericina B (convencional o liposómica), voriconazol, itraconazol o la equinocandina caspofungina en pacientes con riesgo de presentar una neutropenia prolongada o con signos sugestivos de infecciones fúngicas invasivas. En este momento, nuestra capacidad para diagnosticar y tratar las infecciones causadas por *Aspergillus* sigue siendo subóptima. Un estudio adicional de los análisis de detección antigénica basados en galactomanano y otros componentes de la pared celular de *Aspergillus,* así como la estandarización de los análisis basados en PCR, facilitará el diagnóstico. El tratamiento óptimo sigue siendo otra cuestión difícil de esclarecer, porque las pautas terapéuticas actuales tienden a producir una respuesta completa o parcial solo alrededor de la mitad de las veces. Se están diseñando antimicóticos nuevos que representarán el futuro del tratamiento y que se espera que mejoren la supervivencia, pero la reconstitución inmunitaria sigue siendo de vital importancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **265**

Histoplasmosis *(Histoplasma capsulatum)*

Matthew C. Washam
y Lara A. Danziger-Isakov

ETIOLOGÍA

La histoplasmosis está producida por *Histoplasma capsulatum,* un hongo dimórfico que se encuentra en el ambiente como saprofito en su forma micelial (moho filamentoso) y en los tejidos como parásito levaduriforme.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos variedades de *Histoplasma* producen histoplasmosis en humanos. La variedad más frecuente, *H. capsulatum* var. *capsulatum* se encuentra como saprofito en el suelo de los estados del medio oeste de Estados Unidos, principalmente a lo largo de los ríos Ohio y Misisipi. En algunas zonas de Kentucky y Tennessee, casi el 90% de la población mayor de 20 años muestra resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a la histoplasmina. Se han comunicado casos esporádicos también en estados no endémicos en pacientes sin antecedentes de viajes. En el mundo, *H. capsulatum* var. *capsulatum* es endémico en algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica, el Caribe, China, India, el sudeste asiático y el Mediterráneo. La variedad menos común, *H. capsulatum* var. *duboisii,* es endémica de ciertas zonas del África subsahariana occidental y central.

H. capsulatum prolifera en suelos ricos en nitratos, como áreas muy contaminadas por deyecciones de aves o madera en putrefacción. Las aves portan, a menudo, las esporas en sus alas. Se han comunicado brotes focales de histoplasmosis tras la aerosolización de microconidios en obras realizadas en áreas previamente ocupadas por estorninos, gallineros o por cortar madera podrida, o bien por la quema de bambú expuesto a nidos de mirlos. A diferencia de las aves, los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma.* También se han comunicado brotes focales de histoplasmosis después de exposiciones intensas al guano de murciélagos en cuevas y a lo largo de puentes frecuentados por tales animales. La histoplasmosis no se transmite de forma horizontal de persona a persona, aunque se ha informado transmisión transplacentaria de *H. capsulatum* en madres inmunocomprometidas.

PATOGENIA

La inhalación de microconidios (esporas fúngicas) es la fase inicial de la infección humana. Los conidios alcanzan los alveolos, germinan y proliferan como levaduras. Alternativamente, las esporas pueden permanecer en su forma micelial con la posibilidad de activación. La mayoría de las infecciones iniciales son asintomáticas o autolimitadas. La enfermedad diseminada puede afectar a cualquier órgano. La infección inicial es una bronconeumonía. A medida que la lesión inicial evoluciona, aparecen células gigantes, a lo que sigue la formación de granulomas (caseificantes y no caseificantes) y necrosis central. Los granulomas contienen levaduras viables y la enfermedad puede recidivar. En el momento de la germinación de las esporas, las células levaduriformes son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se replican y acceden al sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático pulmonar y los ganglios linfáticos hiliares. La infección pulmonar primaria suele seguirse de la diseminación y la afectación esplénica. En huéspedes sanos, se produce una respuesta inmunitaria celular específica aproximadamente a las 2 semanas, lo que permite que los linfocitos T sensibilizados activen los macrófagos y destruyan el microorganismo. La lesión pulmonar primaria desaparece en 2-4 meses, aunque puede calcificarse, simulando un complejo de Ghon tuberculoso. Alternativamente, es posible observar calcificaciones en perdigonada en pulmones y bazo. A diferencia de la tuberculosis, puede producirse una reinfección por *H. capsulatum,* lo que puede provocar respuestas exageradas del huésped en algunos casos.

Los niños con inmunodeficiencias, específicamente con deficiencias que afecten a la inmunidad celular, tienen más riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada. Se han notificado inmunodeficiencias primarias con mutaciones en la vía IL-12/IFN-γ en niños con histoplasmosis diseminada, incluyendo déficit de IL-12Rβ1 y de IFN-γR1. Otras inmunodeficiencias primarias identificadas en niños con enfermedad diseminada son las mutaciones *STAT1* con ganancia de función, linfopenia de CD4 idiopática, déficit de AR-DOCK8, déficit de AD-GATA2 y déficit de CD40L ligado al cromosoma X. Los niños con ciertas inmunodeficiencias secundarias (pacientes con cáncer, receptores de trasplantes de órganos sólidos, niños con infección por VIH y niños que reciben terapia inmunomoduladora con inhibidores de TNF-α) también tienen un mayor riesgo de enfermedad diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a *Histoplasma* es frecuente en áreas endémicas, aunque la gran mayoría de las infecciones son subclínicas. Menos del 1% de las personas infectadas presentan las siguientes manifestaciones clínicas.

La **histoplasmosis pulmonar aguda** se produce como consecuencia de una primera exposición o una exposición recidivante del aparato respiratorio a los microconidios. La sintomatología aparece con mayor frecuencia en niños de corta edad; en pacientes mayores, los síntomas son la consecuencia de grandes inóculos en espacios cerrados (p. ej., gallineros, cuevas) o de exposiciones prolongadas (p. ej., acampadas en terrenos contaminados, cortar madera en descomposición). La mediana del tiempo de incubación es de 14 días. Los pródromos son inespecíficos y consisten generalmente en síntomas seudogripales: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos y mialgias. La hepatoesplenomegalia tiene lugar con mayor frecuencia en bebés y niños de corta edad. Las infecciones sintomáticas pueden asociarse a dificultad respiratoria e hipoxia intensas, por lo que pueden requerir intubación, ventilación mecánica y tratamiento con corticoides. La enfermedad pulmonar aguda puede presentarse también como una enfermedad prolongada (de 10 días a 3 semanas), que cursa con pérdida de peso, disnea, fiebre elevada, astenia y cansancio. Los niños que presentan síntomas muestran típicamente una bronconeumonía de aspecto parcheado; pueden presentar o no adenopatías hiliares (fig. 265.1). En niños de corta edad, las lesiones pulmonares (neumonías) pueden coalescer. Las calcificaciones focales o múltiples, en perdigonada, se observan en pacientes convalecientes de infecciones pulmonares agudas.

Las **complicaciones de la histoplasmosis pulmonar** se producen como consecuencia de una respuesta exagerada del huésped frente a los antígenos fúngicos en el interior del parénquima pulmonar o en los ganglios hiliares. Los **histoplasmomas** son lesiones de origen parenquimatoso y suelen ser asintomáticos. Estas lesiones con aspecto de fibroma son habitualmente solitarias y calcificadas en forma concéntrica. De forma excepcional, estas lesiones pueden producir una broncolitiasis asociada a expectoración de «piedras», sibilancias y hemoptisis. En regiones endémicas, estas lesiones pueden parecerse a tumores parenquimatosos y en ocasiones se diagnostican tras la biopsia pulmonar. Los **granulomas mediastínicos** se forman cuando las adenopatías hiliares reactivas coalescen y forman un conglomerado. Aunque suelen ser asintomáticos, los granulomas de gran tamaño pueden comprimir las estructuras mediastínicas, produciendo síntomas de obstrucción esofágica, bronquial o de la vena cava. La extensión local y la necrosis pueden provocar pericarditis o derrame pleural. La **fibrosis mediastínica** es una complicación infrecuente de los granulomas mediastínicos y representa una reacción fibrosa incontrolada desde los ganglios hiliares. Las estructuras mediastínicas se encuentran atrapadas por una masa fibrosa, dando lugar a sintomatología obstructiva. Se ha descrito la aparición de un síndrome de la cava superior, la obstrucción de venas pulmonares con síndrome similar a la estenosis mitral y la obstrucción de la arteria pulmonar con insuficiencia cardiaca congestiva. La disfagia se

Fig. 265.1 Radiografía de un niño de 5 años con histoplasmosis pulmonar aguda en la que se observa linfoadenopatía perihiliar derecha.

asocia a la compresión esofágica, mientras que un síndrome compuesto por tos, sibilancias, hemoptisis y disnea acompaña a la obstrucción bronquial. En raras ocasiones, los niños desarrollan una enfermedad similar a la sarcoidosis con artritis o artralgia, eritema nudoso, queratoconjuntivitis, iridociclitis y pericarditis. La **pericarditis,** con derrames tanto pericárdicos como pleurales, es una afección benigna autolimitada que se desarrolla como resultado de una reacción inflamatoria a una enfermedad mediastínica adyacente. Los derrames son de tipo exudativo y el organismo responsable rara vez se puede cultivar a partir del líquido. La **histoplasmosis progresiva diseminada** puede producirse tanto en lactantes como en niños con inmunidad celular deficiente. La enfermedad diseminada puede producirse ya sea durante la infección aguda inicial en niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias que afectan la función de los linfocitos T (v. Patogenia anteriormente), en lactantes, o como reactivación de un foco latente de infección dentro del sistema reticuloendotelial en niños que adquieren un trastorno inmunosupresor años después de la infección primaria. La histoplasmosis diseminada en un paciente infectado con VIH es una enfermedad definitoria de SIDA. La fiebre es el signo más habitual y se puede prolongar durante semanas o meses antes de que se diagnostique la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, linfoadenopatía y enfermedad pulmonar intersticial. La infección extrapulmonar es característica de la enfermedad diseminada, pudiendo aparecer lesiones osteolíticas, enfermedad de Addison, meningitis, coriorretinitis multifocal y endocarditis. Algunos pacientes desarrollan úlceras de la membrana mucosa y hallazgos cutáneos como nódulos, úlceras o pápulas similares a moluscos. Se ha identificado un síndrome parecido a la sepsis en un pequeño número de pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada, caracterizado por la aparición rápida de conmoción, insuficiencia multiorgánica y coagulopatía. Se ha descrito un síndrome hemofagocítico en pacientes inmunodeprimidos con histoplasmosis diseminada grave. Muchos niños con enfermedad diseminada desarrollan hiperglobulinemia transitoria. Los reactantes de fase aguda elevados y la hipercalcemia se observan con frecuencia, pero no son específicos. La anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia están presentes de forma variable; se pueden observar pruebas de función hepática elevadas y altas concentraciones séricas de enzima convertidora de angiotensina. Las radiografías de tórax son normales en más de la mitad de los niños con enfermedad diseminada.

La **histoplasmosis pulmonar crónica** es una infección oportunista en pacientes adultos con enfisema centrolobulillar. La **histoplasmosis crónica progresiva diseminada** es una infección de progresión lenta debido al *Histoplasma* que se produce en adultos mayores sin inmunosupresión obvia que es uniformemente mortal si no se trata. Estas entidades son raras en los niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico óptimo de la sospecha de histoplasmosis depende de la presentación clínica y del estado inmunológico del paciente. La utilización de pruebas de antígenos en suero y orina junto con pruebas de anticuerpos en suero mediante fijación del complemento e inmunodifusión presenta una sensibilidad diagnóstica >90% para las formas pulmonares agudas y diseminadas de histoplasmosis. Las opciones de pruebas diagnósticas son las siguientes:

La detección del antígeno es la técnica más asequible en pacientes con sospecha de histoplasmosis pulmonar o de histoplasmosis progresiva diseminada. El inmunoanálisis enzimático ha reemplazado al radioinmunoanálisis en muchos laboratorios como método para detectar el antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en orina, sangre, líquido de lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. En pacientes con riesgo de enfermedad diseminada, el antígeno puede identificarse en orina, sangre o líquido del lavado broncoalveolar en más del 90% de los casos. Se ha demostrado que la antigenuria guarda relación con la gravedad de la histoplasmosis diseminada. El suero, la orina y el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con infecciones pulmonares agudas o crónicas pueden mostrar resultados variables en cuanto a la detección del antígeno. En un estudio, la antigenuria estaba presente en el 83% de los pacientes con enfermedad aguda y en el 30% de los pacientes con enfermedad pulmonar subaguda. Puede haber falsos positivos en el análisis del antígeno urinario en pacientes con *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* y *posadasii, Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei.* El análisis de muestras de orina y de suero para la detección del antígeno del histoplasma aumenta la sensibilidad en comparación con el análisis de la orina o del suero de forma aislada. La detección seriada de antígenos en pacientes con enfermedad diseminada es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, pueden hallarse niveles de antigenuria bajos de forma persistente en pacientes que han terminado el tratamiento y que no tienen evidencia de infección activa.

Las pruebas de anticuerpos siguen siendo útiles en el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar aguda, de sus complicaciones y de la enfermedad pulmonar crónica. Los anticuerpos séricos frente a antígenos asociados a levaduras y micelios se miden clásicamente a través de fijación de complemento. Aunque se encuentran títulos superiores a 1:8 en más del 80% de los pacientes con histoplasmosis, los títulos de 1:32 o mayores son mucho más significativos para el diagnóstico de infección reciente. Con frecuencia, los títulos de anticuerpos fijadores de complemento no son significativos en los estadios iniciales de la infección y no se positivizan hasta 4-6 semanas tras la exposición. Un incremento de cuatro veces en los títulos frente a la fase de levadura o micelial, o un título aislado de 1:32 o mayor aportan una evidencia que sugiere una infección activa. Los títulos de fijación de complemento pueden ser falsamente positivos en pacientes con otras micosis sistémicas, como *B. dermatitidis* y *C. immitis,* y falsamente negativos en pacientes inmunodeprimidos. La detección de anticuerpos por inmunodifusión es menos sensible, pero más específica que la fijación de complemento, y se usa para confirmar aquellos títulos positivos de esta última técnica que sean dudosos. La máxima sensibilidad para las pruebas de anticuerpos se consigue combinando la fijación del complemento con las pruebas de inmunodifusión.

La sensibilidad del cultivo de muestras de tejido o de fluidos corporales es generalmente mayor en los niños con histoplasmosis progresiva diseminada o histoplasmosis pulmonar aguda debido a la presencia de un gran inóculo de organismos. *Histoplasma* suele crecer en 6 semanas en agar Sabouraud a 25 °C. La identificación de los macroconidios tuberculados permite establecer solo un diagnóstico de sospecha, porque *Sepedonium* también forma estructuras similares. Es necesario realizar una prueba de confirmación con una sonda de ADN quimioluminiscente para *H. capsulatum* para lograr una identificación definitiva. La levadura se puede recuperar a partir de la sangre o de la médula ósea en más del 90% de los pacientes con histoplasmosis progresiva diseminada. Los cultivos de esputos rara vez se obtienen y son positivos de forma variable en huéspedes normales con histoplasmosis pulmonar aguda. Los cultivos del lavado broncoalveolar tienen una rentabilidad diagnóstica un poco mayor que los esputos. Los hemocultivos son estériles en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y los cultivos de cualquier localización suelen ser estériles en tejidos de los pacientes con la variante sarcoide de la enfermedad.

Pueden observarse levaduras histológicamente en tejidos de pacientes con formas complicadas de la enfermedad pulmonar aguda (histoplasmoma, granuloma mediastínico y fibrosis mediastínica). El tejido debería teñirse con metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff, y la levadura puede observarse dentro o fuera de los macrófagos. En niños con enfermedad diseminada, los organismos pueden identificarse en la médula ósea, el hígado y en lesiones mucocutáneas. En aquellos que están gravemente enfermos, la

tinción de Wright de muestras de sangre periférica puede revelar elementos fúngicos dentro de los leucocitos. El examen del tejido fibrótico de niños con fibrosis mediastínica generalmente no demuestra la presencia de organismos.

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real se ha usado en tejido de biopsia incrustado en parafina y fijado en formalina, y posee una sensibilidad analítica de al menos 6 pg/µl de ADN extraído de tejido y una sensibilidad y una especificidad clínicas del 88,9% y el 100%, respectivamente. Aunque aún no están ampliamente disponibles, los métodos moleculares pueden proporcionar a la larga un diagnóstico más preciso y precoz.

Las pruebas cutáneas son útiles solo en estudios epidemiológicos, debido a que la reactividad cutánea dura toda la vida y la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria en personas por lo demás seronegativas.

TRATAMIENTO

La **histoplasmosis pulmonar aguda** no requiere tratamiento antifúngico en niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos. Debe considerarse el uso de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas, sin exceder 400 mg/día) durante 6-12 semanas en pacientes con infecciones pulmonares agudas que no mejoren clínicamente en 1 mes. Aunque parece que es menos eficaz, el fluconazol puede considerarse como tratamiento alternativo en niños con intolerancia al itraconazol. La experiencia clínica en el tratamiento de la histoplasmosis con los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol) está aumentando, aunque estos fármacos no están recomendados en este momento. *Los pacientes con histoplasmosis pulmonar que desarrollen hipoxia o que requieran ventilación asistida* deben recibir anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) hasta su mejoría; también se recomienda continuar el tratamiento con itraconazol oral durante un mínimo de 12 semanas. Las preparaciones lipídicas de anfotericina no se recomiendan preferentemente en niños con histoplasmosis pulmonar, ya que el preparado clásico es generalmente bien tolerado en esta población de pacientes. Los enfermos con síntomas obstructivos graves causados por afectación granulomatosa del mediastino pueden tratarse secuencialmente, primero con anfotericina B y después con itraconazol durante 6-12 meses. Los pacientes con enfermedad mediastínica más leve pueden tratarse con itraconazol oral en solitario. Algunos expertos recomiendan que la cirugía se reserve para aquellos pacientes que no mejoren tras 1 mes de tratamiento intensivo con anfotericina B. La enfermedad de aspecto sarcoide, con o sin pericarditis, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos durante 2-12 semanas.

La **histoplasmosis progresiva diseminada** generalmente requiere desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4-6 semanas) como piedra angular del tratamiento. Las preparaciones lipídicas de anfotericina pueden utilizarse en pacientes intolerantes a la preparación de fármacos clásica. De modo alternativo, la anfotericina B puede administrarse durante 2-4 semanas seguida de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas) como tratamiento de mantenimiento durante 3 meses, dependiendo de la variación de los niveles antigénicos de *Histoplasma*. En los pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión o síndromes de inmunodeficiencia primaria, puede requerirse un tratamiento más prolongado. Se recomienda monitorizar la concentración sanguínea de itraconazol durante el tratamiento, con el fin de lograr una concentración de 1 µg/ml o mayor, pero inferior a 10 µg/ml para evitar la posible toxicidad del fármaco. También se recomienda monitorizar los niveles antigénicos en orina durante el tratamiento y durante 12 meses después de haberlo acabado para asegurar la curación. Las recidivas son relativamente frecuentes en pacientes inmunocomprometidos con histoplasmosis progresiva diseminada. Puede ser necesario también un tratamiento de supresión de por vida con itraconazol diario (5 mg/kg/día hasta una dosis de 200 mg/día en adultos) si la inmunosupresión no puede ser revertida. En niños infectados por VIH con inmunodepresión grave y que viven en regiones endémicas, puede emplearse itraconazol (2-5 mg/kg cada 12-24 h) de forma profiláctica. Hay que procurar evitar las interacciones entre los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 266
Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis* y *Blastomyces gilchristii*)

Gregory M. Gauthier y Bruce S. Klein

ETIOLOGÍA

Blastomyces dermatitidis y *Blastomyces gilchristii* pertenecen a un grupo de hongos que presentan dimorfismo térmico. En el suelo (22-25 °C) estos hongos crecen en forma de mohos y producen esporas, que son las partículas infecciosas. Tras removerse el suelo, los micelios aerosolizados se fragmentan y las esporas se inhalan a los pulmones (37 °C), se convierten en levaduras patógenas y causan infección. Además de *B. dermatitidis* y *B. gilchristii*, se han identificado recientemente cuatro especies adicionales: *B. percursus*, *B. helicus*, *B. parvus* y *B. silverae*.

EPIDEMIOLOGÍA

B. dermatitidis y *B. gilchristii* causan enfermedades en niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Solo el 2-13% de los casos de blastomicosis se producen en la población pediátrica (promedio de edad: 9,1-11,5 años; intervalo: de 19 días a 18 años). La blastomicosis neonatal y en el lactante es infrecuente. En Norteamérica, la distribución geográfica de los casos de blastomicosis se limita al medio oeste, los estados centrales y orientales del sur de Estados Unidos y las partes de Canadá que circundan los Grandes Lagos y el valle del río San Lorenzo. En estas regiones geográficas, varias zonas son hiperendémicas para blastomicosis (p. ej., condados de Marathon y Vilas en Wisconsin; Washington Parish, Luisiana; zonas central y meridional de Misisipi; Kenora, Ontario). Fuera de Norteamérica se han publicado casos en África (unos 100 casos) e India (menos de 12 casos). *Blastomyces* no se considera endémico en Oriente Medio, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Asia o Australia. En Norteamérica, *Blastomyces* crece en nichos ecológicos caracterizados por suelos arenosos que tienen vegetación en descomposición con un pH ácido y que están cerca del agua. La mayoría de las infecciones por este hongo son esporádicas, aunque se han descrito más de 17 brotes y la mayoría en poblaciones pediátricas. Los brotes se han asociado a la construcción y a actividades al aire libre (acampadas, senderismo, pesca, *rafting* en un río, el uso de una pila de compost comunitaria); sin embargo, algunos brotes carecen de factores de riesgo identificables aparte de la situación geográfica. La gravedad de la infección se ve influida por el tamaño del inóculo inhalado y la integridad del sistema inmunitario del paciente. Aquellos que corren riesgo de desarrollar una infección grave o diseminada son los individuos inmunodeprimidos por trasplante de órganos sólido, con SIDA o con inhibidores del factor de necrosis tumoral α.

PATOGENIA

La capacidad de los fragmentos de los micelios y de las esporas de convertirse en levadura a partir de las esporas en el pulmón es el fenómeno fundamental en la patogenia de la infección por *Blastomyces* y de otros hongos dimórficos. Este cambio morfológico dependiente de la temperatura, conocido como fase de transición, permite que *Blastomyces* evada el sistema inmunitario del huésped y origine la infección. En la forma de levadura, el principal factor de virulencia BAD1 (*Blastomyces* ad*hesin*-1; anteriormente WI-1) aparece en la pared celular que se segrega al medio extracelular y que se vuelve a unir a la quitina de la pared del hongo. BAD1 es una proteína multifuncional que estimula la unión de la levadura a los macrófagos alveolares y al tejido pulmonar (mediante heparán sulfato), bloquea el depósito de complemento en la superficie celular, se une al calcio, suprime capacidad del huésped para producir citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina 17, interferón γ) e inhibe la activación de linfocitos T $CD4^+$. La supresión de *BAD1* elimina la virulencia de la levadura *Blastomyces* en un modelo murino de infección pulmonar.

La fase de transición entre las formas de moho y levadura es un fenómeno complejo que implica una modificación de la composición de la pared celular, el metabolismo, la señalización intracelular y la expresión génica. El cambio morfológico a levadura está regulado por una histidina

cinasa denominada DRK1 (*d*imorphism *r*egulating *k*inase-1). Esta cinasa controla no solo la conversión del moho en una levadura, sino también la producción de esporas, la composición de la pared celular y la expresión de *BAD1;* la pérdida de la expresión del gen *DRK1* debido a la alteración del gen convierte a *B. dermatitidis* en avirulento en un modelo murino de blastomicosis pulmonar. La función de DRK1 se conserva en otros hongos térmicamente dimórficos, como *Histoplasma capsulatum* y *Talaromyces marneffei* (anteriormente *Penicillium marneffei*).

La fase de transición es reversible, y después de un descenso en la temperatura desde 37 °C a 22 °C, el moho se convierte en levadura productora de esporas. El crecimiento como moho favorece la supervivencia en el suelo, permite la reproducción sexual para potenciar la diversidad genética y facilita la transmisión a los nuevos huéspedes (mediante esporas y fragmentos de micelio). La transición de moho a levadura está influenciada por SREB (represor de la biosíntesis de sideróforos en *Blastomyces*) y por *N*-acetilglucosaminas transportadoras (NGT1, NGT2). La falta de *SREB,* que codifica un factor de transcripción GATA, condiciona la falta de conversión hacia mohos a 22 °C. La *N*-acetilglucosamina, que polimeriza para formar quitina, acelera la transición a hifas a través de los transportadores NGT1 y NGT2.

Para poder controlar eficazmente la infección es preciso que los sistemas de inmunidad innata y adaptativa funcionen con normalidad; la inmunidad humoral es indispensable. Los macrófagos y los neutrófilos son capaces de ingerir y destruir conidios de *Blastomyces.* Por el contrario, las levaduras son escasamente destruidas por macrófagos inactivados, son resistentes a especies de oxígeno reactivas y suprimen la producción de óxido nítrico. La inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos T (Th1 y Th17), que activan a los macrófagos y los neutrófilos para facilitar la eliminación de la infección. Después de esta, la inmunidad celular contra *Blastomyces* puede durar al menos 2 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la blastomicosis son heterogéneas y consisten en infección subclínica, neumonía sintomática y enfermedad diseminada. La enfermedad clínica se desarrolla de 3 semanas a 3 meses después de la inhalación de esporas o de fragmentos de micelio. Se estima que las infecciones asintomáticas o subclínicas ocurren en el 50% de los pacientes.

La manifestación clínica más común de la blastomicosis es la **neumonía,** que puede ir desde aguda a crónica. Los síntomas agudos simulan una neumonía extrahospitalaria y consisten en fiebre, disnea, tos, dolor torácico y malestar general (fig. 266.1). Los pacientes con una carga infecciosa abrumadora pueden tener insuficiencia respiratoria, incluyendo un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las pruebas de imagen del tórax suelen mostrar una consolidación del espacio aéreo, lo que puede afectar los lóbulos superiores o inferiores. Otras características radiográficas son los patrones nodular, reticulonodular y miliar. Las adenopatías hiliares y los derrames pleurales son poco comunes. Debido a que las características clínicas y radiográficas pueden simular una neumonía bacteriana, los pacientes pueden ser tratados erróneamente con antibióticos, lo que causa la progresión de la enfermedad y pueden evolucionar a una enfermedad diseminada o a fallo respiratorio, incluyendo SDRA. Los pacientes con neumonía subaguda o crónica presentan fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, tos, pérdida de peso, hemoptisis, disnea y dolor torácico. En la radiografía de tórax pueden observarse lesiones ocupantes de espacio o enfermedad cavitaria que pueden simular un cáncer o una tuberculosis, respectivamente.

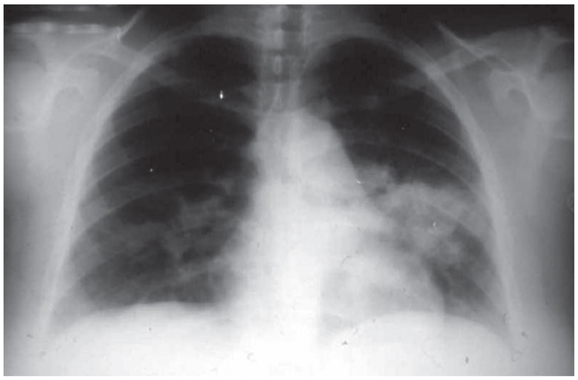

Fig. 266.1 **Infección del pulmón izquierdo en un paciente con síntomas similares a los de la neumonía bacteriana aguda.** Los organismos de *Blastomyces dermatitidis* en el esputo observados con la preparación de hidróxido de potasio y su posterior cultivo confirmaron el diagnóstico. *(De Bradsher Jr RW: Blastomycoses. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors:* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 266-5.)*

La **blastomicosis extrapulmonar** afecta sobre todo a la piel o el hueso, pero puede afectar a casi cualquier órgano. La incidencia de la **blastomicosis extrapulmonar** en niños oscila entre el 38 y el 50%, similar a la tasa en adultos (25-40%). La piel es el sitio más común de blastomicosis extrapulmonar, que suele deberse a la diseminación hematógena. La inoculación directa de *B. dermatitidis* en la piel por un traumatismo o un accidente de laboratorio puede causar una blastomicosis cutánea primaria. Las manifestaciones cutáneas consisten en placas, pápulas, úlceras, nódulos y lesiones verrugosas. El eritema nodoso es infrecuente en la blastomicosis. La diseminación de *B. dermatitidis* provoca destrucción lítica, dolor, inflamación de partes blandas, formación de fístulas y úlceras. Los huesos afectados con más frecuencia son costillas, cráneo, columna y huesos largos. Los pacientes con osteomielitis con frecuencia tienen manifestaciones pulmonares o cutáneas de blastomicosis. La osteomielitis vertebral puede complicarse con absceso paravertebral, abscesos en el psoas y hundimiento de cuerpos vertebrales. La extensión de una osteomielitis de hueso largo puede dar lugar a una fractura patológica o a artritis séptica. La blastomicosis genitourinaria se produce en menos del 10% de los adultos, pero es infrecuente en niños.

La **blastomicosis del sistema nervioso central (SNC)** (absceso cerebral, meningitis) se presenta en menos del 10% de los pacientes inmunocompetentes, pero en más del 40% de las personas con SIDA. La mayoría de los pacientes con blastomicosis del SNC tienen infección clínicamente aparente en lugares que no son el SNC (p. ej., pulmones, piel). Los síntomas de la infección del SNC consisten en cefalea, alteración del nivel de consciencia, amnesia, crisis comiciales, déficit de pares craneales y déficits neurológicos focales. Las complicaciones consisten en hidrocefalia, herniación cerebral, infartos, panhipopituitarismo, debilidad residual y rendimiento escolar escaso. La punción lumbar muestra leucocitosis con predominio de linfocitos, proteínas elevadas y glucosa baja. El crecimiento de *Blastomyces* en cultivo del líquido cefalorraquídeo ocurre en menos del 50% de los pacientes afectados.

La blastomicosis puede complicar el embarazo, y la información clínica se limita a casos clínicos. La infección diseminada con afectación de pulmones, piel y hueso es frecuente. La propagación de la infección a la placenta se ha documentado en exámenes anatomopatológicos; sin embargo, aún se desconoce la frecuencia de la blastomicosis placentaria. La transmisión de *Blastomyces* al feto es infrecuente y se piensa que se produce por transmisión transplacentaria o la aspiración de secreciones vaginales infectadas. Aunque hay pocos datos clínicos, la blastomicosis durante el embarazo no parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de blastomicosis requiere un alto índice de sospecha, debido a que las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden simular otras enfermedades, como neumonía extrahospitalaria, tuberculosis y neoplasias malignas. El diagnóstico erróneo de la blastomicosis, más a menudo como neumonía adquirida en la comunidad, tiene como resultado el retraso del tratamiento y la progresión de la enfermedad, incluida la diseminación y la insuficiencia respiratoria. La blastomicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con neumonía que: 1) viven o visitan áreas en las que este patógeno es endémico; 2) no responden a los antibióticos, o 3) tienen lesiones concomitantes de la piel u osteomielitis. Debe obtenerse una anamnesis meticulosa relativa a riesgos de exposición (p. ej., canoa, *rafting,* senderismo, pesca, zonas al aire libre, exploración de aguas bravas, remodelaciones de la casa, cercanía a trabajos de construcción en carreteras o de edificios, uso de leña apilada para hornos de madera y el uso de una pila de compost comunitario). Además, también debe asegurarse la salud de las mascotas familiares, como los perros, ya que la enfermedad canina puede ser un precursor de infección en seres humanos. La incidencia de blastomicosis en perros es 10 veces más frecuente que en seres humanos, y la infección canina sugiere una fuente de exposición ambiental a *Blastomyces* frecuente.

El crecimiento de *Blastomyces* en el cultivo de esputo, piel, huesos u otras muestras clínicas proporciona un diagnóstico definitivo. Las muestras de esputo deben teñirse con hidróxido de potasio al 10% o blanco calcoflúor. La anatomía patológica muestra la infiltración de neutrófilos,

con granulomas no caseificantes (piogranulomas). La levadura *Blastomyces* en muestras tisulares puede visualizarse usando la tinción de metenamina de Gomori argéntica o de ácido periódico de Schiff (PAS). Las levaduras tienen 8-20 µm de tamaño, cuentan con una doble pared celular refringente y presentan característicamente gemaciones de base amplia entre la célula madre y la célula hija.

Los métodos serológicos deben simultanearse con los frotis micóticos y los cultivos para facilitar el diagnóstico de blastomicosis. El desarrollo de una prueba para antígeno de *Blastomyces* ha reemplazado a métodos serológicos insensibles, como la fijación del complemento y la inmunodifusión. Para realizar la prueba de antígeno a *Blastomyces* pueden obtenerse muestras de orina, suero, líquido cefalorraquídeo y líquido broncoalveolar. La prueba de antígeno urinario de *Blastomyces* tiene una sensibilidad del 76,3-92,9%; sin embargo, presenta reacciones cruzadas por la infección con otros hongos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei,* lo que reduce su especificidad al 76,9-79%. Se ha desarrollado una prueba de anticuerpo contra la proteína BAD1, con una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 94-99%; sin embargo, esta prueba no está disponible comercialmente actualmente. La combinación del antígeno y el anticuerpo contra BAD1 puede incrementar la sensibilidad diagnóstica al 97,6%.

TRATAMIENTO

El tratamiento antifúngico depende de la gravedad de la infección, la afectación del sistema nervioso central, la integridad del sistema inmunitario del huésped y la gestación. Todas las personas diagnosticadas de blastomicosis deberían recibir tratamiento antimicótico. Los **recién nacidos** con blastomicosis deben tratarse con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). Los **niños con infección leve o moderadamente grave** pueden tratarse con itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante 6-12 meses. Los **niños con enfermedad grave o inmunodeficiencia** deben recibir anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) o en formulación lipídica (3-5 mg/kg/día), hasta que haya una mejoría clínica, por lo general, 7-14 días, y luego itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante un total de 12 meses. La **blastomicosis del sistema nervioso central** requiere un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas seguido de itraconazol, fluconazol o voriconazol durante 12 meses o más.

Todas las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar un tratamiento con azoles. El itraconazol puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo y el fluconazol puede causar defectos craneofaciales que simulan un síndrome de Antley-Bixler. El voriconazol y el posaconazol causan anomalías esqueléticas en modelos animales. El tratamiento de la blastomicosis en las **pacientes embarazadas** consiste en anfotericina B lipídica a una dosis de 3-5 mg/kg/día.

En los pacientes tratados con itraconazol, el antimicótico de elección, la *monitorización del tratamiento* debe realizarse en los primeros 14 días de tratamiento (objetivo nivel de itraconazol total: 1-5 µg/ml) y las pruebas funcionales hepáticas deben vigilarse periódicamente. Debido a la vida media larga del itraconazol, los niveles séricos del fármaco pueden obtenerse en cualquier momento del día independientemente de cuando haya sido administrado. Los niveles totales de itraconazol se determinan sumando las concentraciones de itraconazol e hidroxi-itraconazol; el hidroxi-itraconazol es un metabolito que posee actividad antifúngica. El voriconazol, el posaconazol y el sulfato de isavuconazonio poseen actividad frente a *B. dermatitidis.* La experiencia clínica con estos fármacos parece prometedora, pero sigue siendo limitada. Es necesario monitorizar los niveles terapéuticos del voriconazol y del posaconazol (el objetivo son niveles de 1-5 µg/ml). Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) *no deben usarse* para tratar la blastomicosis. Las determinaciones seriadas de la cifra de antígeno urinario para evaluar la respuesta al tratamiento pueden resultar de ayuda en la monitorización de la respuesta al tratamiento antifúngico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 267

Coccidioidomicosis (género *Coccidioides*)

Rebecca C. Brady

ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis (fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto, granuloma coccidioideo) está causada por *Coccidioides* spp., unos hongos dimórficos que habitan en el suelo. *Coccidioides* spp. crecen en el medio ambiente como formas micélicas que contienen esporas (portadores de artroconidios). En su forma parasitaria, aparecen como esférulas endosporulantes únicas en el tejido infectado. Las dos especies reconocidas, *C. immitis* y *C. posadasii,* causan enfermedades similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Coccidioides spp. habitan en el suelo de regiones áridas. *C. immitis* se encuentra principalmente en el Valle de San Joaquín en California. *C. posadasii* es endémico en regiones del sur de Arizona, Utah, Nevada, Nuevo México, oeste de Texas y en regiones de México, Centroamérica y Sudamérica.

Las migraciones de población a zonas endémicas y el número creciente de personas inmunodeprimidas han hecho que la coccidioidomicosis se convierta en un problema de salud significativo. Entre 2000 y 2012, se notificaron 3.453 casos de coccidioidomicosis pediátrica en California, cerca del 9,6% del total de casos de coccidioidomicosis. Durante el mismo periodo, hubo 1.301 hospitalizaciones y 11 muertes asociadas con coccidioidomicosis en la población pediátrica de California. Las tasas de casos y de hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes aumentaron de 0,7 a 3,9 y de 0,2 a 1,2, respectivamente. Estas tasas de casos y de hospitalizaciones fueron más altas en hombres, en el grupo de edad de 12 a 17 años y en los residentes de la región endémica de California.

La infección se debe a la inhalación de las esporas. La incidencia aumenta durante los periodos ventosos y secos que siguen a las estaciones lluviosas. Los fenómenos sísmicos, excavaciones arqueológicas y otras actividades que alteran los sitios contaminados han causado brotes. No se produce el contagio interpersonal. En raras ocasiones, las infecciones se deben a esporas que contaminan los fómites o que crecen por debajo de yesos o vendajes de heridas de los pacientes infectados. También ha habido casos de infección por un trasplante de órganos de donantes infectados y de la madre al feto o recién nacido. Quienes visiten zonas endémicas pueden infectarse, y el diagnóstico puede retrasarse cuando se evalúan en áreas no endémicas. Las esporas son muy virulentas y *Coccidioides* spp. son patógenos potenciales de bioterrorismo (v. cap. 741).

PATOGENIA

Las esporas inhaladas llegan a los bronquiolos terminales, donde se transforman en esférulas tabicadas que resisten la fagocitosis y en las que se desarrollan muchas endosporas. Las endosporas liberadas se transforman en esférulas nuevas y el proceso da lugar a un foco agudo de infección. Las endosporas también pueden diseminarse por vía linfática o hematógena. Al final, predomina una reacción granulomatosa. Tanto la recuperación como la protección frente a la reexposición dependen de una inmunidad celular eficaz.

Los niños con **inmunodeficiencias primarias congénitas** pueden correr más riesgo de infección; entre estos trastornos están el déficit de interleucina 12Rβ1, el déficit de interferón γR1 y las mutaciones *STAT1* de ganancia de función.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico (fig. 267.1) engloba la enfermedad pulmonar y la extrapulmonar. La infección pulmonar se produce en el 95% de los casos y se puede dividir en infecciones primarias, complicadas y residuales. Alrededor del 60% de las infecciones son asintomáticas. Los síntomas en los niños a menudo son más leves que en los adultos. La incidencia de diseminación extrapulmonar en niños se acerca a la de los adultos.

Coccidioidomicosis primaria

El periodo de incubación es de 1-4 semanas, con un promedio de 10-16 días. Los síntomas iniciales consisten en malestar general, escalofríos,

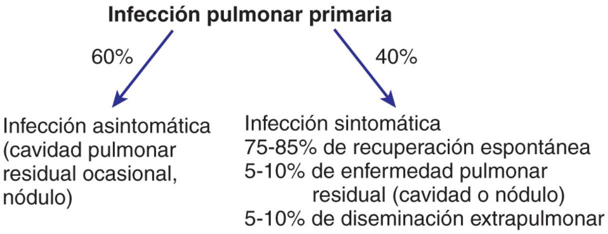

Fig. 267.1 Historia natural de la coccidioidomicosis.

Fig. 267.2 Radiografía de tórax de un hombre de 19 años con coccidioidomicosis primaria aguda. Se observan una linfoadenopatía hiliar sobresaliente y un ensanchamiento mediastínico.

fiebre y sudores nocturnos. El 50-70% de los pacientes tienen molestias torácicas que varían de una opresión leve a un dolor intenso. En ocasiones, se refieren cefalea o dolor de espalda, o ambos. Se puede observar una erupción fina eritematosa macular o urticarial evanescente y generalizada en los primeros días de infección. Puede haber eritema nodoso (con más frecuencia en las mujeres) y, en ocasiones, se acompaña de eritema multiforme, generalmente 3-21 días después de la aparición de los síntomas. La asociación clínica de eritema nodoso, fiebre, dolor torácico y artralgias (especialmente en las rodillas y los tobillos) se ha denominado *reumatismo del desierto* y *fiebre del valle*. La exploración del tórax suele ser normal, incluso si hay signos radiográficos. Puede haber matidez a la percusión, roce de fricción o estertores finos, así como derrames pleurales, que pueden llegar a ser lo suficientemente grandes como para comprometer la función respiratoria. Las linfoadenopatías hiliares y mediastínicas son frecuentes (fig. 267.2).

Infección pulmonar complicada

Las infecciones complicadas son la neumonía grave y persistente, la coccidioidomicosis primaria progresiva, la enfermedad fibrocavitaria progresiva, las cavidades transitorias que se desarrollan en áreas de consolidación pulmonar y el empiema secundario a la rotura de una cavidad en el espacio pleural. Algunas cavidades persisten, tienen paredes delgadas, son periféricas y no causan síntomas; a veces hay hemoptisis leve y pocas veces hay una hemorragia grave. En pocas ocasiones, se produce una insuficiencia respiratoria aguda tras una exposición intensa, lo que se asocia con una mortalidad elevada.

Tabla 267.1	Factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes con coccidioidomicosis activa
INFECCIONES PRIMARIAS	
Infección grave, prolongada (≥6 semanas) o progresiva	
FACTORES DE RIESGO DE DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR	
Inmunodeficiencia primaria o adquirida (incluidos los pacientes que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral)	
Recién nacidos, lactantes, ancianos	
Hombres (adultos)	
Etnicidad filipina, africana, nativa americana o latinoamericana	
Última etapa del embarazo y posparto precoz	
Título de anticuerpo estandarizado de fijación del complemento >1:16 o título en aumento con síntomas persistentes	
Grupo sanguíneo B	
Alelo DRBI*1301 del HLA de clase II	

Coccidioidomicosis pulmonar residual

En la coccidioidomicosis pulmonar residual existen fibrosis y persistencia de nódulos pulmonares. Los nódulos se encuentran presentes en el 5-7% de las infecciones y requieren a veces diferenciarlos de neoplasias malignas en adultos.

Infección diseminada (extrapulmonar)

La diseminación clínicamente aparente se produce en el 0,5% de los pacientes. Su incidencia es mayor en los lactantes, los hombres, las personas con antepasados filipinos, africanos y latinoamericanos, así como en otros países asiáticos. Los trastornos primarios o adquiridos de la inmunidad celular (tabla 267.1) aumentan notablemente el riesgo de diseminación.

Los síntomas suelen ocurrir en los primeros 6 meses de la primoinfección. La fiebre prolongada; la presencia de toxicidad; las lesiones cutáneas, subcutáneas y/o abscesos óseos fríos, así como las lesiones de la laringe, pueden anunciar el inicio. Las lesiones cutáneas específicas de los microorganismos tienen una predilección por el área nasolabial y aparecen inicialmente como pápulas, que evolucionan para formar pústulas, placas, abscesos y placas verrugosas. La biopsia de estas lesiones muestra esférulas. La **meningitis basilar** es la manifestación más común y puede acompañarse de ventriculitis, ependimitis, vasculitis cerebral, abscesos y siringomielia. A menudo hay cefalea, vómitos, meningismo y disfunción de pares craneales. La meningitis no tratada es casi siempre mortal. Las infecciones óseas representan el 20-50% de las manifestaciones extrapulmonares, suelen ser multifocales y pueden afectar a las estructuras adyacentes. La diseminación miliar y la peritonitis pueden simular una tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas inespecíficas tienen una utilidad limitada. El hemograma completo puede mostrar eosinofilia, que puede ser muy intensa en las formas diseminadas.

Cultivo, hallazgos histopatológicos y detección de antígenos

Aunque el cultivo es diagnóstico, solo es positivo en el 8,3% de las muestras del tracto respiratorio y únicamente en el 3,2% de todas las demás localizaciones. *Coccidioides* se aísla de muestras clínicas en forma de moho portador de esporas, por lo que se debe informar al laboratorio y tomar precauciones especiales cuando se sospecha el diagnóstico. La observación de esférulas endosporulantes en las muestras histopatológicas también es diagnóstica.

Se dispone de un enzimoinmunoanálisis (EIA) cuantitativo (MiraVista Diagnostics) que detecta el galactomanano coccidioideo en la orina, el suero, el plasma, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el líquido de lavado broncoalveolar, y que tiene una especificidad excelente y es positivo en el 70% de los pacientes con infecciones graves. Aunque el EIA puede tener una reacción cruzada con otras micosis endémicas, la interpretación suele ser fácil, porque no hay una superposición geográfica apreciable con las zonas endémicas de otras micosis. Además, se ha desarrollado un análisis

de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar directamente el hongo en muestras de tejido y está en proceso de validación, pero todavía no está comercialmente disponible.

Se debería realizar un análisis del LCR en pacientes con sospecha de formas diseminadas. Los resultados en la meningitis son similares a los observados con la meningitis tuberculosa (v. cap. 242). Puede haber una pleocitosis eosinofílica. Las tinciones para hongos y el cultivo suelen ser negativos. Los volúmenes de 10 ml en adultos han mejorado el rendimiento del cultivo.

Serología

Las pruebas serológicas proporcionan información diagnóstica valiosa, pero pueden tener resultados falsos negativos en las fases iniciales de las infecciones autolimitadas y en pacientes inmunodeprimidos. Se emplean tres métodos principales: EIA, fijación del complemento (FC) e inmunodifusión (ID). El EIA y la FC es mejor realizarlos en laboratorios de referencia experimentados.

Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos alcanzan un nivel detectable en el 50% de los pacientes infectados 1 semana después del inicio y en el 90% de los pacientes infectados hacia las 3 semanas. El EIA es sensible y puede detectar anticuerpos IgM e IgG, es menos específico que otros métodos, y puede ser necesaria la confirmación con ID o FC. Los anticuerpos IgG medidos por FC aparecen entre las semanas 2 y 3, pero pueden tardar varios meses; es preciso realizar análisis de seguimiento si las pruebas son negativas y persiste la sospecha clínica. En presencia de títulos de FC de 1:2 o 1:4, una prueba positiva de ID puede ayudar a corroborar su significado. Los anticuerpos IgG específicos pueden persistir durante meses, con títulos elevados en proporción a la gravedad de la enfermedad. Unos títulos de FC mayores de 1:16 son sugestivos de diseminación. La comparación directa de los resultados de las pruebas de anticuerpos FC (IgG) medidos por diferentes técnicas debe interpretarse con precaución. Los títulos de anticuerpos IgG utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad deben analizarse al mismo tiempo que las muestras de suero tomadas a principios de la enfermedad utilizando la misma metodología.

Los anticuerpos contra *C. immitis* aparecen en el LCR del 95% de los pacientes con meningitis y suelen ser diagnósticos. En raras ocasiones, puede haber una «fuga» al LCR en pacientes sin meningitis, pero con altos títulos de IgG en suero. El aislamiento de *Coccidioides* en cultivo de LCR de pacientes con meningitis es poco frecuente, aunque el cultivo de grandes volúmenes de LCR puede mejorar la sensibilidad.

Pruebas de imagen

Durante la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar consolidación, lesiones circunscritas únicas o múltiples, o densidades pulmonares de partes blandas. Suele haber adenopatías hiliares y subcarinales (v. fig. 267.2). Las cavidades tienden a ser de paredes delgadas (fig. 267.3). Los derrames pleurales pueden variar en tamaño. La presencia de lesiones miliares o reticulonodulares son un factor de pronóstico desfavorable. Las lesiones óseas aisladas o múltiples suelen ser líticas y a menudo afectan al hueso esponjoso. Las lesiones pueden afectar a las estructuras adyacentes, y las lesiones vertebrales pueden comprimir la médula.

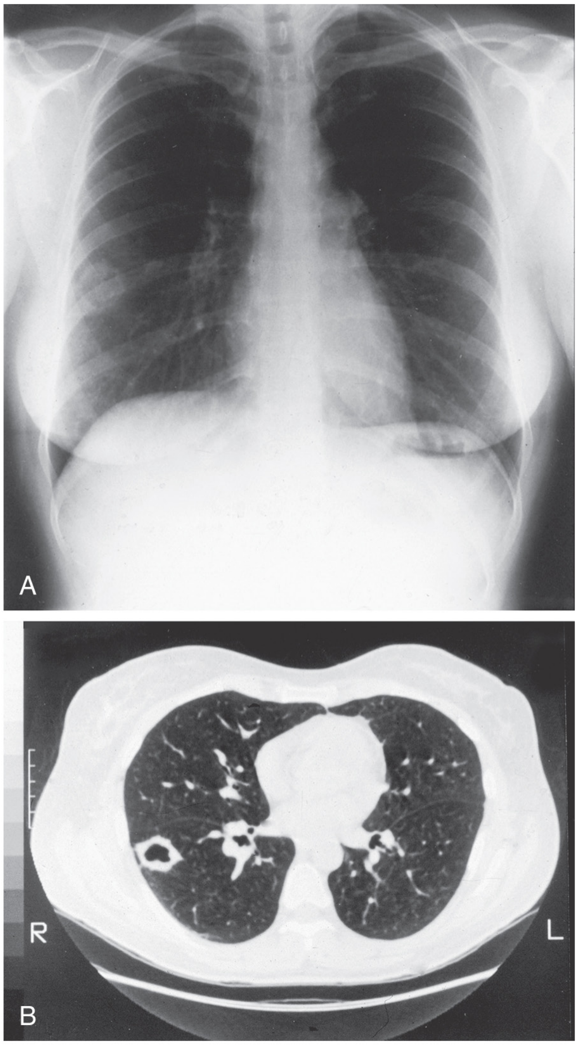

Fig. 267.3 **A,** Radiografía de tórax que muestra una lesión cavitaria crónica en el pulmón derecho de una mujer con coccidioidomicosis. **B,** TC que muestra la misma cavidad en el pulmón derecho.

TRATAMIENTO

Se han desarrollado unas directrices terapéuticas de consenso, basadas en los escasos ensayos clínicos rigurosos llevados a cabo y en las opiniones de expertos sobre el tratamiento de la coccidioidomicosis (tabla 267.2). Debe plantearse la consulta con expertos en las zonas de endemicidad cuando se vaya a elaborar un plan terapéutico.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, debido a que puede ocurrir una recidiva tardía, sobre todo en los que están inmunosuprimidos o tienen manifestaciones graves. El tratamiento se recomienda en todos los pacientes infectados por VIH con coccidioidomicosis activa y recuentos de linfocitos CD4 menores de 250/µl. Después de un tratamiento con éxito, se pueden interrumpir los antifúngicos si el recuento de CD4 es superior a 250/µl, pero debe continuar si se mantiene por debajo de 250/µl y se debe dar por tiempo indefinido en todos los pacientes infectados por VIH con meningitis coccidioidea.

Los tratamientos de primera línea son las preparaciones orales o intravenosas de fluconazol (12 mg/kg/día i.v. o v.o.) e itraconazol (10 mg/kg/día). Deben monitorizarse los niveles séricos de itraconazol.

La anfotericina B es la alternativa de elección para el tratamiento inicial de infecciones graves. La anfotericina B desoxicolato es más barata que las formulaciones lipídicas y suele tolerarse bien en los niños. Una vez que se alcanza una dosis diaria de anfotericina B desoxicolato de 1-1,5 mg/kg/día, la frecuencia de administración puede reducirse a tres veces a la semana. La posología total recomendada es de 15-45 mg/kg y depende de la respuesta clínica. Las formulaciones lipídicas de anfotericina se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal, los que reciben otros fármacos nefrotóxicos o si la anfotericina B desoxicolato no se tolera. Algunos expertos prefieren la anfotericina liposómica para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), ya que alcanza los niveles más altos en el parénquima cerebral. Las preparaciones de anfotericina B no atraviesan la barrera hematoencefálica para tratar con eficacia las infecciones por *Coccidioides* spp., pero pueden enmascarar los signos de meningitis. Las infecciones durante el embarazo deben tratarse con anfotericina B, debido a que los azoles tienen un potencial teratogénico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito como terapia de rescate en las infecciones que no responden a los fármacos estándar.

Infección pulmonar primaria

La coccidioidomicosis pulmonar primaria se resuelve en el 95% de los pacientes sin factores de riesgo para su diseminación; el tratamiento antifúngico no disminuye la frecuencia de diseminación ni las secuelas pulmonares. Cuando se opta por diferir la terapia antifúngica, se recomienda al paciente que acuda a consulta según sea necesario, a intervalos de 1-3 meses durante 2 años y cuando lo precise.

Los pacientes con síntomas significativos o prolongados son más propensos a beneficiarse de los agentes antifúngicos, pero no existen criterios establecidos en los que basar la decisión. Los indicadores comúnmente utilizados en los adultos se resumen en la tabla 267.2. Un ensayo clínico del tratamiento en adultos con infecciones respiratorias primarias evaluó los resultados del tratamiento antifúngico prescrito en función de la gravedad y

Tabla 267.2 Indicaciones para el tratamiento de la coccidioidomicosis en adultos

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
Neumonía aguda, leve	Observación sin tratamiento antifúngico a intervalos de 1-3 meses durante 2 años; algunos expertos recomiendan el tratamiento antifúngico
Pérdida de peso >10%; diaforesis nocturna durante más de 3 semanas; infiltrados en al menos la mitad de un pulmón o en partes de ambos pulmones; linfoadenopatía hiliar prominente o persistente; títulos de FC >1:16; incapacidad para trabajar, síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años
Neumonía aguda no complicada, circunstancias especiales: inmunosupresión, final del embarazo, ascendencia filipina o africana, edad >55 años, otras enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad cardiopulmonar), síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años Tratar con anfotericina B al final del embarazo
Neumonía difusa: los infiltrados reticulonodulares o miliares sugieren una inmunodeficiencia subyacente y posiblemente fungemia, dolor	Tratar inicialmente con anfotericina B si hay una hipoxia significativa o un deterioro rápido, seguida de un azol durante ≥1 año En casos leves, usar un azol durante ≥1 año
Neumonía crónica	Tratar con un azol durante ≥1 año
Enfermedad diseminada, no meníngea	Tratar con un azol durante ≥1 año, salvo en los casos graves o con empeoramiento rápido, en los que se recomienda la anfotericina B
Enfermedad diseminada, meníngea	Tratar con fluconazol (algunos añaden anfotericina B intratecal) y tratan de forma indefinida

FC, fijación del complemento.

los comparó con un grupo no tratado que tenía síntomas menos graves; solo se produjeron complicaciones en los pacientes del grupo de tratamiento y únicamente en quienes se interrumpió la medicación. Si se opta por administrar un tratamiento, se recomienda un ciclo de 3-6 meses de fluconazol (12 mg/kg/día) o itraconazol (10 mg/kg/día).

Neumonía difusa

Las densidades reticulonodulares difusas o los infiltrados miliares, a veces acompañados de una enfermedad grave, pueden aparecer en la fase de diseminación o después de la exposición a un inóculo fúngico de gran tamaño. En este contexto, la anfotericina B se recomienda para el tratamiento inicial, seguida después por la administración prolongada de dosis altas de fluconazol (v. tabla 267.2).

Infección diseminada (extrapulmonar)

Para la infección no meníngea (v. tabla 267.2), el fluconazol y el itraconazol por vía oral son eficaces en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada que no sea extensa, que no progrese rápidamente y que no haya afectado al SNC. Algunos expertos recomiendan dosis más altas para los adultos de las que se han usado en los ensayos clínicos. Un análisis de subgrupos mostró una tendencia a una mejor respuesta en las infecciones óseas tratadas con itraconazol. La anfotericina B desoxicolato se utiliza como una alternativa, sobre todo si hay un empeoramiento rápido y lesiones en lugares críticos. El voriconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de rescate. La duración óptima del tratamiento con azoles no se ha definido con claridad. Se han producido recidivas tardías después de un tratamiento prolongado y una respuesta clínica favorable.

Meningitis

En la actualidad, el tratamiento con fluconazol oral o intravenoso es la alternativa de elección en la meningitis coccidioidea. En los adultos, está recomendada una posología de 400-1.200 mg/día. En niños, la posología es de 12 mg/kg/día. Algunos expertos utilizan anfotericina B por vía intratecal, intraventricular o intracisternal, además de un azol, con la creencia de que la respuesta clínica puede ser más rápida. Los pacientes que responden al azol deben continuar el tratamiento indefinidamente. La hidrocefalia es una complicación común y no siempre es un indicador de fracaso terapéutico. Si fracasa el tratamiento con azoles, está indicado administrar anfotericina B desoxicolato intratecal, con o sin el azol. Se puede producir una vasculitis cerebral, que puede predisponer a isquemia, infarto o hemorragia cerebral. La eficacia de los corticoides a dosis altas no se ha determinado. El tratamiento de rescate con voriconazol ha resultado ser eficaz.

Tratamiento quirúrgico

En las cavidades de localización periférica o si hay hemorragias recidivantes o extensión pleural, la escisión puede ser necesaria. De forma esporádica, puede producirse una fístula broncopleural o una cavitación recidivante como complicaciones quirúrgicas; en raras ocasiones, se puede producir la diseminación de la infección. Se puede plantear un tratamiento perioperatorio por vía intravenosa con anfotericina B. A veces, se precisa el drenaje de los abscesos fríos, la sinovectomía y el legrado o escisión de las lesiones óseas. La administración local y sistémica de la anfotericina B puede emplearse para tratar la enfermedad articular coccidioidea.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en la educación sobre las formas de reducir la exposición. Los médicos que ejercen en regiones no endémicas deben incorporar una anamnesis detallada de los viajes al evaluar a pacientes con síntomas compatibles con coccidioidomicosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 268

Paracoccidioides brasiliensis

Andrew P. Steenhoff

ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana o brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida) es la micosis sistémica más común en América Latina. Es una infección fúngica endémica de Sudamérica, con algunos casos declarados también en Centroamérica y en México. En Brasil se han publicado más del 80% de los casos. El patógeno etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis,* es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

EPIDEMIOLOGÍA

P. brasiliensis un microorganismo que habita en el suelo y está presente únicamente en América Central y del Sur. Los brotes endémicos tienen lugar principalmente en las pluviselvas tropicales de Brasil, con algunos casos esparcidos por Argentina, Colombia y Venezuela. Existe un aumento de la

incidencia en zonas con una altitud moderadamente elevada, con humedad y precipitaciones altas, donde se cultivan el café y el tabaco. El armadillo parece ser un reservorio natural de *P. brasiliensis.* La vía infecciosa más frecuente es la inhalación de conidios. En general, no se cree que la enfermedad sea contagiosa y no se ha confirmado que se transmita de persona a persona. La paracoccidioidomicosis es más frecuente en hombres tras la pubertad, a causa del papel que desempeñan los estrógenos para impedir la transición de los conidios a la forma levaduriforme. Los niños suponen menos del 10% de los casos en conjunto.

PATOGENIA

La invasión de *P. brasiliensis* en el cuerpo humano se basa en una miríada de componentes fúngicos y estrategias para evitar los mecanismos de defensa del huésped. Con el surgimiento de la tecnología CRISPR y el acceso total a diversos bancos de datos (como genomas, transcriptomas, proteomas, metabolomas, lipidomas), los investigadores están preparados para comprender mejor los procesos de virulencia de *P. brasiliensis,* con la esperanza de permitir su traducción en beneficios para los pacientes.

La vía de entrada en el organismo es el aparato respiratorio y la primoinfección se localiza en los pulmones, aunque no todos los pacientes tienen síntomas respiratorios. Una vez que los conidios o los fragmentos de hifas alcanzan los alveolos, se produce la transformación en levadura. A continuación, la infección se disemina a las mucosas nasales, la boca y el tubo digestivo. La inmunidad celular, principalmente a través de linfocitos y la producción de citocinas de Th1, es crucial para contener la infección. Los macrófagos activados por factor de necrosis tumoral α e interferón γ son responsables de la destrucción intracelular de *P. brasiliensis.* Si la respuesta inmune inicial no es exitosa, la respuesta puede cambiar hacia un patrón de Th2, el cual es incapaz de contener la infección, generando una progresión clínica. La levadura puede diseminarse por vía linfohematógena a piel, ganglios linfáticos y otros órganos, y permanecer quiescente en los ganglios linfáticos, lo que causa una infección latente que puede reactivarse más adelante. Se han descrito casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad 30 años o más después de dejar una región endémica.

Desde el punto de vista histopatológico, las células levaduriformes son redondeadas. La célula original es bastante grande y está rodeada por pequeñas yemas, lo que le da el aspecto de una rueda de timón. En las infecciones pulmonares, se observa una reacción inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, con áreas de necrosis. En las infecciones crónicas puede haber fibrosis y calcificación. Las infecciones mucocutáneas se caracterizan por la presencia de ulceración e hiperplasia seudoepiteliomatosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen dos formas clínicas de enfermedad. La forma **aguda** (paracoccidioidomicosis juvenil) es infrecuente, ocurre casi exclusivamente en niños y personas con alteración de su inmunidad y ataca al sistema reticuloendotelial. La sintomatología pulmonar puede estar ausente, aunque las radiografías de tórax a menudo muestran opacidades parcheadas, confluentes o nodulares. El inicio suele ser agudo, con fiebre, malestar general, emaciación, linfoadenopatías y distensión abdominal por linfoadenopatías intraabdominales. La hepatomegalia y la esplenomegalia aparecen de forma casi constante. En los niños se han descrito lesiones óseas localizadas que pueden progresar a enfermedad sistémica. También pueden presentar osteomielitis multifocal, artritis y derrame pericárdico en múltiples localizaciones. Entre los hallazgos inespecíficos de laboratorio se encuentran anemia, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. La paracoccidioidomicosis aguda tiene una mortalidad del 25%. La afectación hepática con ictericia asociada podría tener un peor pronóstico.

Los adultos desarrollan una enfermedad **crónica** progresiva, que se presenta con un cuadro inicial seudogripal, fiebre y pérdida de peso (paracoccidioidomicosis del adulto). La infección pulmonar causa disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física proporciona escasos hallazgos, mientras que las radiografías pueden mostrar infiltrados de un tamaño desproporcionado respecto a la leve sintomatología clínica. La mucositis que afecta a la cavidad oral y sus estructuras, así como a las fosas nasales, puede manifestarse con dolor localizado, cambios en la voz o disfagia. Las lesiones pueden extenderse más allá de la cavidad oral, hacia la piel. También pueden aparecer una linfoadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación suprarrenal (en el 15-50% de los casos) que evoluciona a enfermedad de Addison. Tanto la meningoencefalitis como los granulomas del sistema nervioso central pueden estar presentes al inicio o aparecer como síntomas secundarios. Los adultos que pasan mucho tiempo expuestos a la tierra, como los granjeros, son más propensos a desarrollar la forma crónica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La identificación del hongo en una preparación directa en fresco (con hidróxido potásico) del esputo, de exudados o de pus apoya el diagnóstico en muchos casos. El examen histopatológico de muestras de biopsia mediante tinciones fúngicas especiales es también diagnóstico. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas específicas también se puede realizar en cortes tisulares. El cultivo del hongo en agar Sabouraud-dextrosa o en agar extracto de levadura confirma el diagnóstico. Pueden identificarse anticuerpos frente a *P. brasiliensis* en la mayoría de los pacientes. Los títulos seriados de anticuerpos y la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a los antígenos fúngicos son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. La glucoproteína de 43 kDa (gp43) está presente en el suero de más del 90% de los enfermos con paracoccidioidomicosis cuando se analiza por inmunodifusión y en el 100% cuando se utiliza la inmunotransferencia. Está desarrollándose una prueba de aglutinación en látex con exoantígenos micóticos crudos agrupados para la detección de anticuerpos anti-*P. brasiliensis* que muestra una compatibilidad del 92% con la prueba de inmunodifusión doble. Entre los métodos diagnósticos más recientes que probablemente serán muy útiles en el futuro se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa, la detección de gp43 y el ELISA de captura para detectar inmunoglobulinas E específicas en el suero del enfermo. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina no son fiables, ya que el 30-50% de los pacientes con enfermedad activa no presentan reactividad al principio y una prueba positiva indica una exposición previa, pero no necesariamente una enfermedad activa.

TRATAMIENTO

El itraconazol oral (5-10 mg/kg/día, con una dosis máxima de 200 mg/día) durante 6 meses es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis. También se ha empleado fluconazol, pero se requieren dosis más altas (600 mg/día o más) y periodos de tratamiento más prolongados. Un pequeño número de pacientes han sido tratados con otros azoles: voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Estos medicamentos son sustitutos potenciales del itraconazol, pero son más costosos y pueden tener interacciones con otros medicamentos. La terbinafina es una alilamina que presenta una potente actividad *in vitro* frente a *P. brasiliensis* y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis. Se recomienda administrar anfotericina B en casos de enfermedad diseminada y cuando hayan fracasado otras medidas terapéuticas. De forma histórica, se ha utilizado el tratamiento con sulfamidas, como sulfadiazina, TMP-SMZ (trimetoprima 8-10 mg/kg/día hasta un máximo de 160 mg, sulfametoxazol 40-50 mg/kg/día hasta un máximo de 800 mg) y dapsona, que suelen ser más baratas que los nuevos azoles y las alilaminas. El principal inconveniente es que el ciclo de tratamiento es muy largo y se prolonga meses o años, dependiendo del fármaco seleccionado. Se pueden producir recidivas al finalizar cualquier tipo de tratamiento, incluida la anfotericina B. En pacientes seleccionados con inflamación intensa en áreas como el sistema nervioso central o con lesiones pulmonares que causan insuficiencia respiratoria, existen algunas pruebas de que el uso de prednisona durante 1 o 2 semanas concomitantemente con el tratamiento antimicótico reduce la inflamación de forma más efectiva y puede ser beneficioso. Ocasionalmente, los niños desarrollan un empeoramiento clínico paradójico durante el tratamiento, que consiste en el agrandamiento de nuevos ganglios linfáticos, la formación de fístulas, la fiebre y la pérdida de peso. En esta circunstancia, también se recomiendan los corticoides.

Dos tratamientos que actualmente son objeto de investigación son el uso de la curcumina, un antioxidante que se encuentra en la especia india cúrcuma, y el inhibidor de la calcineurina ciclosporina A. La curcumina ha demostrado tener una mayor actividad antifúngica que el fluconazol contra *P. brasiliensis* cuando se estudió *in vitro* utilizando células epiteliales bucales humanas. Se ha demostrado que la ciclosporina A bloquea el dimorfismo térmico de *P. brasiliensis.* Los modelos animales han demostrado que las vacunas tanto de ADN como de péptidos tienen un gran potencial para el desarrollo de una vacuna que pueda usarse en seres humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **269**

Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*)

Andrew P. Steenhoff

ETIOLOGÍA

La esporotricosis es una infección fúngica infrecuente de distribución mundial, que se produce tanto de forma esporádica como en brotes. El patógeno etiológico, *Sporothrix schenckii,* es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente (a 25-30 °C) y como levadura *in vivo* (37 °C).

EPIDEMIOLOGÍA

S. schenckii se encuentra en todo el mundo, aunque la mayoría de los casos aparecen en Norteamérica, Sudamérica y Japón. La mayoría de los casos de Estados Unidos se han producido en el Medio Oeste, sobre todo en regiones a lo largo de los ríos Misisipi y Misuri. El hongo está presente en la vegetación en estado de putrefacción y se ha aislado sobre todo en musgos del género *Sphagnum,* rosales, agracejos, paja y heno. La esporotricosis puede aparecer como enfermedad profesional de granjeros, jardineros, veterinarios y personal de laboratorio. Se ha comunicado la transmisión a partir de mordeduras y arañazos de animales, en la mayoría de las ocasiones por gatos y armadillos. La transmisión interpersonal es infrecuente. Es una enfermedad infrecuente en lactantes. El mecanismo de transmisión en los niños puede ser zoonótico, aunque no está claro. En una zona endémica de Perú, la incidencia de infección en los niños es mayor que en los adultos; los factores de riesgo para la infección en estos niños es haber jugado en campos de cultivo, vivir en casas con suciedad en el suelo y tener gatos.

PATOGENIA

La enfermedad en el ser humano suele deberse a la inoculación cutánea del hongo en heridas de escasa consideración. La infección pulmonar puede ser secundaria a la inhalación de grandes cantidades de esporas. La infección diseminada es infrecuente, pero puede aparecer en pacientes inmunodeprimidos tras la ingestión o inhalación de esporas. La respuesta inmunitaria celular frente a la infección por *S. schenckii* es neutrofílica y monocítica. Desde el punto de vista histológico, es característica la formación de granulomas no caseosos y microabscesos concomitantes. La inmunidad mediada por linfocitos T parece ser relevante para limitar la infección y los anticuerpos no protegen contra la infección. Por lo general, debido a la escasez de microorganismos, es difícil identificar el hongo en biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esporotricosis cutánea es la forma más frecuente de la enfermedad en cualquier grupo de edad. La afectación cutánea puede ser tanto linfocutánea como cutánea fija, siendo aquella mucho más frecuente que esta (fig. 269.1). La esporotricosis linfocutánea supone más del 75% de los casos infantiles y se produce tras inoculación subcutánea por traumatismos. Después de un periodo de incubación variable, con frecuencia prolongado (1-12 semanas), se desarrolla una pápula eritematosa, aislada e indolora, en el sitio de inoculación. La lesión inicial surge generalmente en una extremidad, aunque en niños puede aparecer en la cara. La pápula inicial aumenta de tamaño y se ulcera. Aunque la infección podría limitarse al sitio de inoculación (forma cutánea fija), aparecen lesiones satélites después de la diseminación linfangítica en forma de múltiples nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación a lo largo de las vías linfáticas que drenan la lesión. Estos nódulos secundarios son granulomas subcutáneos que se adhieren a la piel que los cubre y se ulceran a continuación. La esporotricosis no se cura espontáneamente, de modo que estas úlceras pueden persistir durante años si el paciente no recibe tratamiento. Los signos y los síntomas sistémicos son infrecuentes.

La esporotricosis extracutánea es rara en niños y la mayoría de los casos corresponden a adultos con enfermedades subyacentes, como inmunosupresión y SIDA. La forma más frecuente de esporotricosis extracutánea es la infección osteoarticular. La esporotricosis pulmonar se presenta generalmente como una neumonitis crónica, de modo parecido a como lo hace la tuberculosis pulmonar.

Fig. 269.1 **Esporotricosis.** Pápulas y nódulos eritematosos en la superficie plantar con propagación linfática precoz (esporotricoide). *(De Paller AS, Mancini AJ:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 17.48.)*

DIAGNÓSTICO

Las esporotricosis linfocutánea y cutánea deben distinguirse de otras etiologías de linfangitis nodular, como la infección micobacteriana atípica, la nocardiosis, la leishmaniasis, la tularemia, la melioidosis, el carbunco cutáneo y otras micosis sistémicas como la coccidioidomicosis. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en cultivos a partir del sitio de infección. Es necesario emplear tinciones histológicas especiales, como el ácido peryódico de Schiff o la metenamina argéntica, para identificar levaduras en los tejidos. A pesar de las tinciones especiales, el rendimiento diagnóstico de las biopsias es bajo, debido al escaso número de microorganismos en los tejidos, que son típicamente ovalados o en forma de cigarro. En casos de enfermedad diseminada, la detección de anticuerpos séricos frente a antígenos relacionados con *S. schenckii* puede ser útil para el diagnóstico. En la actualidad, no se comercializan pruebas serológicas, pero están disponibles en laboratorios especializados, como en los Centers for Disease Control and Prevention en Estados Unidos.

TRATAMIENTO

Aunque no se dispone de ensayos clínicos comparativos y de una experiencia extensa en niños, el tratamiento recomendado frente a las esporotricosis ajenas al sistema nervioso central es el itraconazol. La dosis aconsejada en niños es de 5-10 mg/kg/día v.o., con una dosis máxima inicial de 200 mg/día, que puede aumentarse hasta 400 mg/día si no hay respuesta inicial. De modo alternativo, los niños más pequeños que presentan solo la forma cutánea pueden tratarse con una solución saturada de yoduro potásico (1 gota, tres veces al día, aumentando según se tolere hasta un máximo de 1 gota/kg de peso corporal o 40-50 gotas, tres veces al día, lo que sea más bajo). Las reacciones adversas (por lo general, náuseas y vómitos) deben tratarse con una suspensión temporal del tratamiento, que se reinstaurará a dosis más bajas más adelante. El tratamiento se mantiene de 2 a 4 semanas hasta que las lesiones cutáneas hayan desaparecido, lo que sucede generalmente a las 6-12 semanas. Se ha empleado con éxito la terbinafina, una alilamina, en el tratamiento de la esporotricosis cutánea, pero se ha informado que tiene tasas de curación más bajas y tasas de recaída más elevadas que el itraconazol. Los datos de eficacia disponibles son todavía insuficientes como para que pueda recomendarse su uso. La anfotericina B es el tratamiento de elección para las infecciones pulmonares y diseminadas, enfermedades del sistema nervioso central e infecciones en pacientes inmunodeprimidos. El fluconazol oral 12 mg/kg/día (dosis máxima, 400-800 mg/día) se puede utilizar si no se toleran otros fármacos. El posaconazol parece prometedor, pero se necesitan más datos.

El tratamiento con azoles o con una solución saturada de yoduro potásico no debe utilizarse en mujeres embarazadas. La anfotericina B puede usarse con seguridad para los casos de enfermedad pulmonar o diseminada en el embarazo. Las gestantes con enfermedad cutánea pueden ser tratadas con hipertermia local o es posible diferir el tratamiento hasta la finalización del

embarazo. La hipertermia, en la que el área afectada se calienta a 42-45 °C con baños de agua o con compresas calientes, inhibe el crecimiento del hongo. No se produce diseminación al feto ni la gestación agrava la enfermedad. El desbridamiento quirúrgico desempeña un papel significativo en el tratamiento de algunos casos de esporotricosis, sobre todo en la enfermedad osteoarticular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 270

Mucormicosis

Rachel L. Wattier y William J. Steinbach

ETIOLOGÍA

El término mucormicosis se aplica a un grupo de infecciones fúngicas oportunistas causadas por hongos del orden Mucorales, que son hongos primitivos de crecimiento rápido, principalmente saprofitos y ubicuos. Estos microorganismos se encuentran habitualmente en suelo, plantas o sustancias animales en estado de descomposición y en quesos, fruta y pan enmohecidos. Anteriormente, la mucormicosis se denominaba zigomicosis, y los organismos causantes se denominaban zigomicetos, pero esta terminología se ha abandonado debido a la reclasificación de organismos del antiguo filo Zygomycota mediante análisis filogenético molecular.

El género que más comúnmente produce enfermedad de Mucorales son *Rhizopus*, *Mucor*, y *Lichtheimia* (anteriormente, *Absidia*). Las infecciones producidas por los géneros *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella, Rhizomucor, Saksenaea* y *Syncephalastrum* se observan con menos frecuencia. La mucormicosis en el ser humano se caracteriza por una evolución rápida, necrosis tisular e invasión de los vasos sanguíneos.

EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis es ante todo una enfermedad de personas con enfermedades subyacentes que alteran la inmunidad del huésped. Entre los factores predisponentes se encuentran la diabetes, neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre o de órganos, la acidosis persistente, el tratamiento con corticoides o con deferoxamina, la prematuridad y, con menor frecuencia, el SIDA. La mucormicosis es la segunda infección por mohos invasiva más común en huéspedes inmunocomprometidos, después de la aspergilosis.

PATOGENIA

La vía principal de infección es la inhalación de esporas presentes en el medio ambiente. En las personas inmunodeprimidas, si los macrófagos no eliminan las esporas terminarán germinando para producir hifas, lo que lleva a invasión local y destrucción tisular. La adquisición de la infección por vía cutánea o subcutánea puede llevar a la producción de mucormicosis en estas localizaciones. La ingesta de alimentos o suplementos contaminados se ha relacionado con la producción de enfermedad gastrointestinal. Estas infecciones se caracterizan típicamente por invasión vascular que provoca trombosis, infartos y necrosis tisulares, lo que podría limitar la llegada de los antimicóticos y los leucocitos al foco de infección y contribuir a la diseminación de la infección a otros órganos.

Los macrófagos y los neutrófilos constituyen la principal defensa del huésped frente a Mucorales y a otros hongos filamentosos, y proporcionan una inmunidad prácticamente completa frente a la mucormicosis a través de la fagocitosis y de la destrucción oxidativa de sus esporas. Esto podría explicar la predilección de las mucormicosis por pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de los Mucorales tienen mecanismos de virulencia que recogen hierro del huésped, un elemento esencial para el crecimiento celular. El quelante del hierro deferoxamina paradójicamente aumenta la disponibilidad de hierro y la absorción por parte de los miembros de los Mucorales. La acidosis disminuye la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos al mismo tiempo que aumenta la disponibilidad de hierro libre, lo que probablemente explica la propensión a la mucormicosis entre los individuos con acidosis no controlada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen signos o síntomas específicos de las mucormicosis. Pueden manifestarse mediante una diversidad de síndromes clínicos, como enfermedad sinusal/rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada o cutánea/subcutánea.

La **infección sinusal y rinocerebral** ha sido históricamente la forma más frecuente de mucormicosis y afecta principalmente a personas con diabetes *mellitus* o con inmunodepresión. La infección se origina de forma característica en los senos paranasales. Los síntomas iniciales son compatibles con sinusitis, como cefalea, dolor retroorbitario, fiebre y rinorrea. La infección puede evolucionar rápidamente o ser lentamente progresiva. Al inicio de la enfermedad, puede aparecer un compromiso orbitario, que se manifiesta como edema periorbitario, proptosis, ptosis y oftalmoplejía. Con frecuencia, la secreción nasal tiene un aspecto oscuro y sanguinolento. Los tejidos afectados se vuelven rojos, a continuación, violáceos, y después, negros, a medida que se desarrollan trombosis vascular y necrosis tisular. La extensión más allá de la cavidad nasal hacia la boca es común. Es frecuente la afectación ósea como resultado de la presión ejercida desde tejidos adyacentes o por invasión directa e infarto del hueso. Una sinusitis paranasal destructiva con extensión intracraneal puede ser diagnosticada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (fig. 270.1). Se han descrito casos complicados con trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. En pacientes con infección rinocerebral pueden producirse abscesos cerebrales por extensión directa desde las fosas nasales y los senos, habitualmente hacia los lóbulos frontal o frontotemporal. En pacientes con enfermedad hematógena diseminada, los abscesos pueden afectar al lóbulo occipital o al tronco del encéfalo.

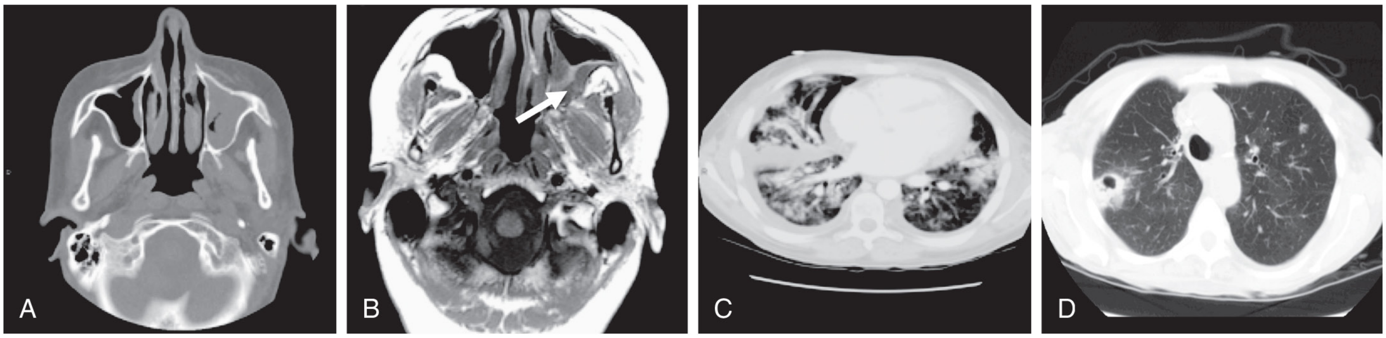

Fig. 270.1 Resultados radiográficos en la mucormicosis sinopulmonar. **A,** En esta tomografía computarizada (TC) se observa un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo, que es indistinguible de la sinusitis bacteriana. **B,** La resonancia magnética revela hiperintensidad de la señal en T2 en la musculatura pterigoide izquierda *(flecha)* junto con un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo. **C,** Múltiples lesiones nodulares heterogéneas y consolidativas con un infarto de vasos pulmonares grandes *(cuña)* y derrames pleurales moderados se muestran en un paciente con cáncer y mucormicosis pulmonar. **D,** La tomografía computarizada mejorada con contraste muestra una cavidad dentro de un infiltrado denso en un paciente con leucemia mielógena aguda y mucormicosis pulmonar. *(De Konotoyiannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors:* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-5; por cortesía de la Dra. Edith Marom, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)*

La **mucormicosis pulmonar** suele afectar a pacientes con neutropenia intensa y se ha vuelto más frecuente en series epidemiológicas recientes. Se caracteriza por fiebre, taquipnea y tos productiva, con dolor torácico de carácter pleurítico y hemoptisis. Se observa una amplia gama de signos radiológicos, como nódulos pulmonares solitarios, consolidación segmentaria o lobar, y cambios cavitarios y bronconeumónicos (v. fig. 270.1). Aunque los hallazgos radiográficos se solapan con otras infecciones micóticas pulmonares invasivas, la presencia de múltiples nódulos (10 o más), derrames pleurales o el signo de halo invertido es más sugestiva de mucormicosis.

La **mucormicosis gastrointestinal** es poco frecuente. El diagnóstico suele retrasarse; solo el 25% de los casos se diagnostican antes del fallecimiento y la mortalidad puede llegar a ser del 85%. Puede ser, bien una complicación de la enfermedad diseminada, bien una infección intestinal aislada en niños diabéticos, inmunodeprimidos o malnutridos, o en lactantes prematuros. Puede afectarse cualquier parte del aparato digestivo, pero por orden de frecuencia destaca el estómago, seguido del colon y el íleon. Puede haber dolor y distensión abdominales, hematemesis, hematoquecia o melenas. No es infrecuente observar perforaciones gástricas o intestinales.

La **mucormicosis diseminada** conlleva una mortalidad muy elevada, especialmente entre las personas inmunodeprimidas. La infección diseminada puede originarse desde cualquiera de los puntos primarios de infección, pero a menudo se origina desde una infección pulmonar. La presentación clínica varía en función de la zona afectada.

La **mucormicosis cutánea y de partes blandas** puede complicar la evolución de quemaduras y heridas quirúrgicas o traumáticas. La enfermedad cutánea primaria puede ser localmente invasiva y progresar a través de todas las capas tisulares, incluidos el músculo, la fascia y el hueso (fig. 270.2). También puede producirse una fascitis necrosante. La infección se presenta como una pápula eritematosa que se ulcera, dejando un área central negra y necrótica. Las lesiones cutáneas son dolorosas y los enfermos afectados pueden mostrarse febriles. En contraste, las lesiones cutáneas secundarias de causa hematógena tienden a ser nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación morfológica directa de los elementos del hongo y del cultivo o por muestras de biopsias de tejidos obtenidas de zonas involucradas. Con la tinción de metenamina argéntica de Gomori (MAG) o con hematoxilina y eosina, los Mucorales muestran hifas anchas (5-25 μm de diámetro) de pared delgada, raramente tabicadas, con bifurcación irregular que forma ángulos rectos cuando se tiñe con metenamina argéntica de Gomori o con hematoxilina-eosina. Debido a su estructura con pared fina y a la falta de una tabicación regular, suelen tener un aspecto retorcido, colapsado o plegado. Los organismos pueden ser difíciles de identificar de forma fiable mediante morfología a partir de muestras de tejido; la inmunohistoquímica o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden proporcionar una identificación más fiable cuando la morfología no es característica. La angioinvasión dentro del tejido es una característica distintiva de la mucormicosis.

Los Mucorales pueden cultivarse en medios habituales de laboratorio a partir de muestras de esputo, líquido de lavado broncoalveolar, lesiones cutáneas o material de biopsia. Los cultivos de muestras que no proceden de tejidos, como el líquido de lavado broncoalveolar, tienen una sensibilidad pobre. Los métodos basados en la PCR pueden mejorar la detección frente al cultivo, pero no han sido evaluados a gran escala. Aunque los Mucorales pueden ser contaminantes de cultivo, el aislamiento en un huésped susceptible debe llevar a la consideración de la enfermedad clínica. Los biomarcadores fúngicos no invasivos, como el galactomanano, o 1,3-β-D-glucano, no detectan los agentes causantes de la mucormicosis.

Fig. 270.2 Presentación cutánea de la mucormicosis. Úlcera crónica que no cicatriza con necrosis después de la inoculación traumática. *(De Konotoyiannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors:* Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-6A.)*

TRATAMIENTO

La mayoría de las formas de mucormicosis pueden ser agresivas y difíciles de tratar, y presenta una mortalidad elevada, excepto la enfermedad cutánea localizada, que tiene resultados relativamente favorables. El tratamiento óptimo de la mucormicosis en niños requiere un diagnóstico precoz y la pronta instauración de farmacoterapia, combinada con un desbridamiento quirúrgico amplio de todos los tejidos desvitalizados. La corrección de los factores predisponentes como la neutropenia, la hiperglucemia y la acidosis, si es posible, representa un componente esencial del tratamiento.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B, ya sean de anfotericina B liposomal o de anfotericina B en complejo lipídico son el pilar de la terapia antifúngica para la mucormicosis. Se recomiendan dosis de al menos 5 mg/kg/día y hasta 10 mg/kg/día, aunque el beneficio de aumentar hasta 10 mg/kg/día no está bien definido. La duración del tratamiento es individualizada, dependiendo de la respuesta clínica y la reconstitución inmunológica.

Otros antifúngicos con actividad contra los Mucorales son el posaconazol y el isavuconazol. Es importante destacar que el voriconazol no es activo contra los agentes de la mucormicosis y en algunos estudios se ha identificado como un factor predisponente para la mucormicosis. Esta asociación no se entiende completamente; algunos estudios sugieren que puede ser un marcador para los pacientes de mayor riesgo en lugar de influir realmente en la susceptibilidad. El posaconazol es activo contra muchos de los Mucorales y se ha mostrado prometedor cuando se usa como tratamiento de rescate, aunque no ha sido evaluado para el tratamiento primario de la mucormicosis. Se han planteado preocupaciones sobre su actividad frente a *Rhizopus oryzae* y *Mucor circinelloides,* dos de los agentes causantes más comunes de la mucormicosis. El posaconazol no se recomienda actualmente para el tratamiento primario, pero se puede utilizar para el tratamiento de rescate o para abandonar un régimen basado en la anfotericina B. El isavuconazol se autorizó recientemente para el tratamiento primario de la mucormicosis sobre la base de un estudio de un solo brazo en el que mostró resultados favorables en comparación con las tasas de respuesta con el tratamiento basado en la anfotericina B. Sin embargo, actualmente no existen datos de dosis pediátricas para el isavuconazol.

Aunque las equinocandinas carecen de actividad significativa contra los Mucorales, los modelos animales han demostrado una sinergia potencial cuando se usan con la anfotericina B en el tratamiento de la mucormicosis experimental. Se ha demostrado que la caspofungina expone el β-glucano de la pared celular de *Rhizopus,* lo que aumenta la actividad de los neutrófilos. Sin embargo, los estudios clínicos que evaluaron el tratamiento combinado con la adición de equinocandina o posaconazol a un régimen basado en anfotericina B han mostrado resultados contradictorios. Actualmente, el tratamiento combinado no se recomienda como tratamiento de elección, pero puede considerarse como terapia de rescate para la enfermedad refractaria. El oxígeno hiperbárico se ha usado de forma esporádica como tratamiento complementario. La quelación del hierro con deferasirox se ha probado como tratamiento de rescate en la mucormicosis refractaria, pero actualmente no se recomienda debido a los resultados adversos en un ensayo clínico pequeño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 271
Pneumocystis jirovecii

Francis Gigliotti y Terry W. Wright

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (neumonitis intersticial de células plasmáticas) es una infección de riesgo vital en pacientes inmunodeprimidos. En las personas inmunocompetentes, la primoinfección suele ser subclínica y pasa desapercibida. Muy probablemente, la enfermedad aparece como consecuencia de la adquisición única o repetida del microorganismo, más que por su reactivación desde un estado de latencia. Incluso en los casos más graves, con muy raras excepciones, los parásitos y la enfermedad se limitan a los pulmones.

ETIOLOGÍA

P. jirovecii es un parásito extracelular común que se encuentra en los pulmones de los mamíferos de todo el mundo. No se ha establecido aún de forma inequívoca su ubicación taxonómica, pero las homologías de sus ácidos nucleicos lo sitúan en una posición más cercana a los hongos a pesar de que comparte características morfológicas y su sensibilidad a fármacos con los protozoos. Debido a la imposibilidad de mantener cultivos viables de *P. jirovecii,* no ha sido posible realizar hasta la fecha estudios exhaustivos sobre la biología básica de este microorganismo. Tanto los análisis fenotípicos como genotípicos demuestran que cada especie de mamíferos se infecta por una cepa (o quizá especie) diferente de *Pneumocystis.* La correlación biológica de estas diferencias ha sido puesta de manifiesto en experimentos animales que demuestran que los microorganismos no se transmiten de unas especies a otras de mamíferos. Estas observaciones han llevado a sugerir que el microorganismo debería ser identificado con un nuevo nombre, que sería *P. jirovecii* para la especie que infecta al ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seguimientos serológicos muestran que la mayoría de las personas se infectan por *P. jirovecii* antes de los 4 años de edad. En niños inmunocompetentes, estas infecciones suelen ser asintomáticas. El ADN de *P. jirovecii* puede detectarse ocasionalmente en los aspirados nasofaríngeos de lactantes sanos. La neumonía por *P. jirovecii* se produce casi exclusivamente en huéspedes con una inmunodepresión grave, incluidos los que tienen inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, o neoplasias malignas, así como en los receptores de trasplante de órganos. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias con riesgo de infectarse son la inmunodeficiencia combinada grave, el déficit de ligando CD40 ligado al cromosoma X, el déficit del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el déficit del modulador esencial del factor κ B nuclear, el déficit del dedicador de la citocinesis 8, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el déficit del dominio 11 del reclutamiento de la caspasa. En los pulmones de lactantes que fallecen con diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante pueden encontrarse pequeñas cantidades de *P. jirovecii.* Este hallazgo podría indicar una relación causa-efecto o que simplemente existe un solapamiento temporal entre la adquisición de la primoinfección por *P. jirovecii* y el síndrome de muerte súbita del lactante.

Sin profilaxis, alrededor del 40% de los lactantes y niños con SIDA, un 70% de los adultos con dicho síndrome, un 12% de los niños con leucemia y un 10% de los receptores de trasplantes de órganos sufren neumonía por *P. jirovecii.* Las epidemias padecidas por los niños debilitados de Europa durante la Segunda Guerra Mundial y después de esta se atribuyen a malnutrición. El uso de los nuevos fármacos inmunosupresores biológicos ha aumentado las poblaciones de riesgo. La adición de inhibidores del factor de necrosis tumoral α para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha provocado un aumento demostrable de neumonía por *P. jirovecii* entre esta población de enfermos, así como el uso de rituximab en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El hábitat natural y el modo de transmisión al ser humano se desconocen. En animales, el contagio se efectúa por vía respiratoria; la transmisión animal-ser humano es poco probable debido a la especificidad de las distintas especies de *P. jirovecii.* Por tanto, la transmisión interpersonal es probable, pero no se ha demostrado de forma concluyente.

PATOGENIA

En los espacios alveolares se encuentran dos formas de *P. jirovecii:* quistes, de 5-8 μm de diámetro que contienen hasta ocho esporozoítos intraquísticos pleomórficos (o cuerpos intraquísticos) y trofozoítos extraquísticos (o formas tróficas), que son células de 2-5 μm derivadas de los esporozoítos exquistados. La terminología de esporozoítos y trofozoítos se basa en similitudes morfológicas con los protozoos, ya que no existe una correlación exacta entre estas formas del microorganismo y las de los hongos. *P. jirovecii* se adhiere a las células epiteliales alveolares tipo I mediante proteínas de adhesión como la fibronectina y/o ligandos dependientes de manosa.

El control de la infección depende de la existencia de una inmunidad celular intacta. Diversos estudios en pacientes con SIDA muestran un aumento de la incidencia de neumonía por *P. jirovecii* que coincide con una marcada reducción de las cifras de linfocitos T $CD4^+$. Tanto en niños mayores como en adultos, el recuento de linfocitos $CD4^+$ proporciona un indicador útil sobre la necesidad de profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii.* Aunque los linfocitos T $CD4^+$ son fundamentales para controlar la infección por *P. jirovecii,* no se conoce todavía con exactitud cuál es la vía efectora final para la destrucción de este microorganismo, pero probablemente dependa de los macrófagos alveolares. Un probable papel de los linfocitos T $CD4^+$ podría ser el de proporcionar algún tipo de ayuda para la producción de anticuerpos específicos que intervendrían en la eliminación de los microorganismos por interacción con el complemento, con fagocitos o con linfocitos T, o por activación directa de macrófagos alveolares.

En ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa, como la que se reproduce en modelos animales de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *P. murina* provoca escasas alteraciones en la histología y en la función pulmonar hasta muy avanzada la enfermedad. Si se administran linfocitos funcionales a ratones con IDCG infectados por *P. murina,* se inicia una rápida respuesta inflamatoria que provoca un infiltrado celular intenso, una reducción marcada de la elasticidad pulmonar y una hipoxia significativa, imitando los cambios característicos de la neumonía por *P. jirovecii* en humanos. Estos cambios inflamatorios se asocian también a una intensa alteración de la función del surfactante. El análisis de subgrupos de los linfocitos T muestra que los linfocitos T $CD4^+$ producen una respuesta inflamatoria que elimina el microorganismo, pero también una lesión pulmonar. Los linfocitos T $CD8^+$ no son eficaces para la erradicación de *P. jirovecii,* pero sí ayudan a modular la inflamación producida por los linfocitos T $CD4^+$. No obstante, en ausencia de estos, la respuesta inflamatoria ineficaz de los linfocitos T $CD8^+$ contribuye significativamente a la producción de lesión pulmonar. Es probable que estos diversos efectos de los linfocitos T sean responsables de las diferentes formas de presentación y pronóstico de la neumonía por *P. jirovecii* que se observan en las distintas poblaciones de enfermos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características anatomopatológicas de la neumonía por *P. jirovecii* son de dos tipos. El primero es la neumonitis intersticial del lactante por células plasmáticas, que se ve en los brotes epidémicos en lactantes debilitados de 3-6 meses de edad. Se produce un infiltrado extenso con engrosamiento del tabique alveolar y las células plasmáticas son sobresalientes. El segundo tipo es una neumonitis alveolar descamativa difusa que se observa en niños y adultos inmunodeprimidos. Los alveolos contienen un gran número de *P. jirovecii* en un exudado espumoso con macrófagos alveolares fagocitando activamente los microorganismos. El tabique alveolar no está tan infiltrado como en el tipo del lactante y no suele haber células plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen al menos tres presentaciones clínicas diferentes de la neumonía por *P. jirovecii.* En los pacientes con intensa inmunodeficiencia congénita o en enfermos de SIDA con cifras muy bajas de linfocitos T $CD4^+$, el comienzo de la hipoxia y de la sintomatología es muy larvado, con taquipnea, a menudo sin fiebre, que evoluciona a aleteo nasal y a tiraje intercostal, supraesternal e infraesternal. En los casos graves hay cianosis. En la neumonía por *P. jirovecii* que se observa en adultos y niños con inmunodeficiencia debida a fármacos inmunosupresores, el inicio de la hipoxia y de los síntomas suele ser más abrupto, con fiebre, taquipnea, disnea y tos, que progresan a compromiso respiratorio intenso. Este tipo es el más frecuente, pero la gravedad de la expresión clínica varía. *En la exploración física no se suelen auscultar crepitantes.* El tercer patrón de presentación se observa en pacientes con una inmunodepresión muy intensa y con neumonía por *P. jirovecii* que parecen responder al tratamiento, pero presentan después un deterioro agudo y aparentemente paradójico que se atribuye a la restauración de su función inmunitaria. Esta situación se denomina *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* y se observa con más frecuencia en los enfermos recién diagnosticados de SIDA y que tienen una neumonía por *P. jirovecii* con una rápida respuesta a la terapia antirretroviral instaurada a la vez que el tratamiento frente a la infección por *Pneumocystis.* También puede aparecer en receptores de un trasplante de células pluripotenciales en quienes se produce el prendimiento cuando están infectados por *P. jirovecii.*

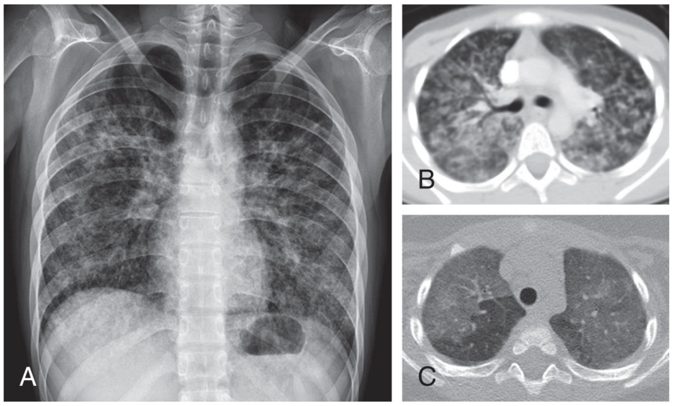

Fig. 271.1 Infección por *Pneumocystis jirovecii* en un niño de 17 años con leucemia linfoblástica aguda e inmunodeficiencia, que se presentó con disnea, fiebre, tos no productiva y recuento de leucocitos disminuido. **A,** La radiografía muestra condensación pulmonar intersticial bilateral difusa. **B,** La tomografía computarizada (TC) realzada con contraste confirma las condensaciones parcheadas bilaterales y de vidrio esmerilado en ambos pulmones. El diagnóstico fue confirmado por una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa a partir de líquido de lavado bronquial. **C,** La TC en un paciente diferente muestra un patrón típico de «pavimento loco» en ambos lóbulos superiores. *(De Westra SJ, Yikilmaz A, Lee EY: Pulmonary infection. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 54-30.)*

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos intersticiales o infiltrados alveolares en vidrio esmerilado (fig. 271.1). Las primeras densidades son perihiliares y progresan en sentido periférico, respetando las áreas apicales hasta el final. La presión arterial de oxígeno (Pao_2) se encuentra invariablemente disminuida. El papel fundamental del laboratorio en el establecimiento del diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es la identificación de los microorganismos en muestras pulmonares mediante diversos métodos. Tras su obtención, las muestras se tiñen habitualmente con uno de cuatro métodos: metenamina argéntica de Grocott-Gomori y azul de toluidina para las formas quísticas, tinciones policromáticas como el Giemsa para los trofozoítos y los esporozoítos, y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para trofozoítos y quistes. El análisis de muestras respiratorias con reacción en cadena de la polimerasa es un método diagnóstico rápido y prometedor, aunque no se ha estandarizado todavía para uso clínico. Los niveles de lactato deshidrogenasa en suero a menudo son elevados, pero no son específicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración de *P. jirovecii* en el pulmón en presencia de signos y síntomas clínicos de infección. Los microorganismos se pueden detectar en muestras recogidas por lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal, biopsia pulmonar transbronquial, cepillado bronquial, aspiración percutánea transtorácica con aguja y biopsia pulmonar abierta. Los esputos inducidos con suero salino hipertónico son útiles si se observa *P. jirovecii,* pero su ausencia no excluye la infección y se debería realizar entonces un LBA. El método más fiable es la biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos el LBA es más práctico. Se estima que el rendimiento diagnóstico de las distintas muestras es del 20-40% en el caso del esputo inducido, del 50-60% para los aspirados traqueales, del 75-95% para el LBA, del 75-85% para la biopsia transbronquial y del 90-100% para la biopsia pulmonar abierta.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado de la neumonía por *P. jirovecii* es trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (15-20 mg TMP y 75-100 mg SMX/kg/día divididos en cuatro tomas) por vía intravenosa, u oral si la enfermedad es leve y no hay malabsorción ni diarrea. La duración del tratamiento es de 3 semanas en los pacientes con SIDA y de 2 semanas en el resto. Por desgracia, la TMP-SMX produce con frecuencia efectos secundarios, sobre todo erupción cutánea y neutropenia en los pacientes con SIDA. Para los pacientes que no toleran o no responden a TMP-SMX tras 5-7 días de tratamiento, se puede emplear la pentamidina isetionato (4 mg/kg/día en dosis única i.v.). Las reacciones adversas son frecuentes y consisten en insuficiencia renal y hepática, hiper- o hipoglucemia, erupción cutánea y trombocitopenia. La atovacuona (750 mg dos veces al día con alimentos, para pacientes mayores de 13 años de edad) es una alternativa terapéutica que se ha empleado sobre todo en adultos con infección leve o moderada. Se tiene todavía poca experiencia en niños pequeños. Los estudios farmacocinéticos con atovacuona muestran que una dosis oral de 30 mg/kg/día dividida en dos tomas en niños de 0-3 meses o mayores de 2 años de edad es segura y adecuada; los niños de entre 4 meses y 2 años precisan una dosis oral de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas. Otros tratamientos eficaces son el glucuronato de trimetrexato o combinaciones de trimetoprima más dapsona o de clindamicina más primaquina.

Algunos estudios en adultos sugieren que la administración de corticoides como tratamiento adyuvante para suprimir la respuesta inflamatoria aumenta la posibilidad de supervivencia en los casos moderados y graves de neumonía por *P. jirovecii.* La pauta recomendada de corticoides en los adolescentes mayores de 13 años y en los adultos es prednisona oral, 80 mg/día divididos en dos tomas los días 1-5, 40 mg/día una vez al día los días 6-10, y 20 mg/día una vez al día los días 11-21. Una pauta razonable en los niños es la administración de prednisona oral, 2 mg/kg/día durante los primeros 7-10 días, seguida de una pauta descendente durante los siguientes 10-14 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los cuidados básicos de soporte dependen de la situación del enfermo, poniendo especial atención al mantenimiento de una adecuada hidratación y oxigenación. Solo el 5-10% de los enfermos con SIDA requieren ventilación mecánica, en comparación con el 50-60% de los enfermos sin SIDA, lo que concuerda con la hipótesis de que la capacidad del enfermo de establecer una respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad y el pronóstico. Se han descrito casos aislados de administración de surfactante en pacientes con neumonía grave por *P. jirovecii,* aunque la utilización de surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es controvertida.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones son efectos secundarios asociados con los fármacos o con la ventilación mecánica. La complicación pulmonar más grave de la neumonía por *P. jirovecii* es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Muy pocas veces, las infecciones por *P. jirovecii* afectan a localizaciones extrapulmonares (p. ej., retina, bazo, médula ósea), pero tales infecciones no suelen ser sintomáticas y también responden al tratamiento.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la neumonitis por *P. jirovecii* es mortal en la mayoría de los huéspedes inmunodeprimidos a las 3-4 semanas del inicio. La mortalidad varía dependiendo de la población de pacientes y se relaciona con la respuesta inflamatoria más que con la carga del microorganismo. Los enfermos con SIDA presentan una mortalidad del 5-10%, mientras que los enfermos con otras patologías subyacentes, como neoplasias malignas, tienen una mortalidad de hasta el 20-25%. Los pacientes que requieren ventilación mecánica presentan una mortalidad del 60-90%. Mientras persiste la inmunodepresión, se mantiene el riesgo de neumonía por *P. jirovecii.* Se debe iniciar o reinstaurar la profilaxis continua al final del tratamiento de los pacientes con SIDA (v. cap. 302).

PREVENCIÓN

Los pacientes con riesgo elevado de neumonía por *P. jirovecii* deben recibir profilaxis. En los lactantes nacidos de madres con VIH y en los lactantes y niños infectados por VIH, esta se basa en la edad y en el recuento de leucocitos CD4 (v. cap. 302). Debido a que el recuento de linfocitos CD4 fluctúa rápidamente durante el primer año de vida, los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis durante el primer año de vida hasta que se descarte la infección por el VIH. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, los que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo por cáncer u otras enfermedades y los receptores de trasplante de órganos también son candidatos a profilaxis. El tratamiento de elección es TMP-SMX (5 mg/kg TMP y 25 mg SMX/kg una vez [o divididos en dos dosis] al día v.o.) y puede darse durante 3 días consecutivos cada semana, o en días alternos. Otras opciones para la profilaxis, en todo caso inferiores a la TMP-SMX, son la dapsona (2 mg/kg/día v.o. una vez al día, máximo 100 mg/dosis, o 4 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 200 mg/dosis), la atovacuona (30 mg/kg/día v.o. en lactantes de 1-3 meses y niños de 24 meses de edad o mayores; 45 mg/kg/día en lactantes y niños de 4-23 meses) y pentamidina en aerosol (300 mg una vez al mes administrados con nebulizador Respirgard II). Por último, la escasa experiencia clínica sugiere que la pentamidina puede administrarse por vía intravenosa una vez al mes para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii.* La profilaxis

debe continuarse mientras el paciente permanezca en estado de inmunodepresión. Algunos pacientes con SIDA que reconstituyen adecuadamente su inmunidad durante el tratamiento antirretroviral de gran actividad pueden interrumpir la profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 13

Infecciones virales

Capítulo 272

Principios del tratamiento antiviral

Mark R. Schleiss

La quimioterapia antiviral suele exigir un equilibrio delicado entre intervenciones sobre pasos cruciales de la replicación viral sin interferir con la función celular del huésped. Los virus necesitan que las funciones celulares estén intactas para completar la replicación, de manera que muchos antivirales provocan una toxicidad celular significativa en el huésped, limitación que ha dificultado el desarrollo de estos fármacos. A pesar de esta limitación, se dispone de varios fármacos autorizados para su uso contra virus, en especial virus herpes, respiratorios y de la hepatitis (tabla 272.1).

Al tomar la decisión de comenzar la medicación antiviral, es fundamental obtener muestras diagnósticas adecuadas para facilitar la elección del fármaco. La selección de un antiviral específico se basa en el fármaco de elección para una situación clínica concreta, su farmacocinética, toxicidad, coste y la posibilidad de desarrollo de resistencia (tabla 272.2). Las posibles enfermedades concurrentes del paciente, como la insuficiencia renal, también deberían considerarse. Se debe monitorizar el tratamiento antiviral estrechamente para detectar los efectos secundarios o las toxicidades, tanto previstos como imprevistos.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* de las cepas virales al tratamiento elegido suelen requerir cultivos tisulares complejos. La potencia de un antiviral se determina por la **dosis inhibitoria del 50% (DI_{50}),** que es la concentración de antiviral requerida para inhibir al 50% el crecimiento de un inóculo viral estandarizado en cultivo celular. Debido a que estos análisis son complejos, los resultados son muy variables, por lo que la relación real entre las pruebas de sensibilidad *in vitro* y la respuesta esperada al tratamiento en ocasiones no está clara. Dado que estos análisis no están disponibles de forma generalizada y completarlos lleva un tiempo considerable, se ofrece cada vez más el **análisis genotípico** de la sensibilidad a antivirales. Estos análisis pueden ser útiles para pacientes en tratamiento antiviral prolongado.

El contexto clínico es esencial a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento antiviral, así como conocer el estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, pocas veces está indicado el tratamiento antiviral en un niño inmunocompetente con citomegalovirus (CMV), mientras que en el paciente inmunodeprimido por un trasplante de un órgano sólido (TOS) o un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) puede salvarle la vida. Asimismo, los antivirales pueden utilizarse con diversas intenciones terapéuticas: se pueden emplear como **tratamiento** para una enfermedad activa, como **profilaxis** para prevenir una infección viral o una enfermedad o como **tratamiento anticipatorio** con el objetivo de reducir el riesgo de progresión a enfermedad (es decir, una señal positiva que indique replicación viral, pero en ausencia de pruebas clínicas de la enfermedad del órgano). En el tratamiento anticipatorio, el paciente a menudo presenta una identificación de ácidos nucleicos virales basada en la reacción en cadena de la polimerasa positiva, en muestras clínicas (sangre o líquidos corporales), pero puede que no refiera síntomas. Sin embargo, los pacientes con TOS o TCPH corren el riesgo de desarrollar la enfermedad en dicho contexto (sobre la infección por CMV), escenario que justificaría el tratamiento anticipatorio con un antiviral. Por el contrario, la profilaxis se administra a pacientes seropositivos con riesgo de reactivación de una infección vírica latente, pero aún sin datos de replicación viral activa o de propagación.

Es fundamental comprender que los virus deben utilizar los componentes de las células del huésped para replicarse. Por tanto, el mecanismo de acción de los fármacos antivirales debe ser selectivo contra funciones específicas de los virus siempre que sea posible, puesto que estas sustancias pueden tener una toxicidad significativa si afectan a la fisiología celular del huésped. Otras de las dianas de acción antiviral más frecuentes de estos fármacos son el mecanismo de entrada viral, su absorción, penetración y decapsidación (amantadina, rimantadina), la transcripción o replicación del genoma viral (aciclovir, valaciclovir, cidofovir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, trifluridina), así como la síntesis y el ensamblaje de proteínas virales (interferones) o modificación proteica (inhibidores de la proteasa), su liberación o su desagregación (oseltamivir, zanamivir, interferones).

La aparición de resistencias al tratamiento antiviral es un problema poco estudiado y subestimado, sobre todo en el contexto de una carga viral elevada, una tasa de mutación viral intrínseca alta y ciclos de tratamiento antiviral prolongados o repetidos. Los virus resistentes tienen más probabilidad de desarrollarse o de seleccionarse en pacientes inmunodeprimidos debido a que dichos pacientes son más propensos a verse expuestos en múltiples ocasiones o a largo plazo al tratamiento antiviral en un contexto de inmunodepresión.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS HERPES

Los virus de la familia herpes tienen gran relevancia como patógenos pediátricos, sobre todo en recién nacidos y niños inmunodeprimidos. La mayoría de los antivirales aprobados son análogos a nucleósidos e inhiben la ADN polimerasa viral, lo que induce una terminación de cadena prematura de la síntesis del ADN viral en las células infectadas.

Aciclovir

El aciclovir es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple (VHS). El perfil de seguridad favorable del aciclovir deriva del requisito para la activación de su forma activa mediante fosforilación de una enzima viral, la timidina cinasa (TK). De este modo, el aciclovir únicamente puede activarse en células ya infectadas por VHS que expresan la enzima TK, una estrategia que maximiza la selectividad y reduce el potencial de toxicidad celular en las células no infectadas. El aciclovir presenta su máxima actividad contra el VHS y también es activo contra el virus de la varicela-zóster (VVZ); el tratamiento está indicado para estas infecciones en diversas circunstancias clínicas. La actividad contra el CMV es menos notoria, y contra el virus de Epstein-Barr (VEB) es mínima, tanto *in vitro* como en clínica. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias no debería emplearse para tratar las infecciones por CMV o VEB.

La mayor utilidad clínica del aciclovir se encuentra en el tratamiento de las infecciones genitales por VHS, ya sean primarias o recidivantes. El tratamiento con nucleósidos por vía oral desempeña un papel importante en el tratamiento del herpes genital primario agudo, el tratamiento de las reactivaciones sintomáticas episódicas y la profilaxis contra la reactivación. El aciclovir también está indicado para los cuadros probados o sospechosos de encefalitis en pacientes de cualquier edad y para el tratamiento de todas las manifestaciones de infección neonatal por el virus, con afectación del sistema nervioso central (SNC) o sin ella. El uso empírico sistemático de aciclovir en la posible infección por VHS en lactantes ingresados con un cuadro febril de foco desconocido en las primeras 4 semanas de vida es controvertido. Está claro que debería utilizarse siempre en lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo de herpes genital primario o en los que presenten cualquier combinación de lesiones vesiculares, crisis comiciales, meningoencefalitis, hepatitis, neumonía o coagulación intravascular diseminada (CID). Algunos expertos recomiendan el uso del aciclovir en todos los neonatos con fiebre. Otros expertos han alegado que una estrategia selectiva basada en la anamnesis y la exploración física es más adecuada a la hora de tomar decisiones sobre el uso del aciclovir en lactantes con fiebre. Dada la seguridad de este antiviral, se debería indicar su uso en estos pacientes si no puede descartarse la infección por VHS.

El aciclovir está indicado como tratamiento de la gingivoestomatitis primaria y la primoinfección genital por VHS. El tratamiento supresor prolongado para el VHS genital y las infecciones orofaríngeas recurrentes (herpes labial) también es eficaz. El aciclovir también se recomienda para infecciones menos frecuentes por VHS, como el panadizo herpético, el eczema herpético y el herpes traumático *(herpes gladiatorum)*. Además, también se usa a menudo para la profilaxis contra la reactivación del VHS en pacientes sometidos a TOS o a TCPH. En pacientes inmunodeprimidos o en

Tabla 272.1 Fármacos antivirales autorizados en la actualidad

ANTIVIRAL	MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Adefovir	Inhibición de la transcriptasa inversa de nucleótidos
Amantadina*	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2
Baloxavir	Inhibe la endonucleasa ácida polimerasa, bloqueando la replicación viral
Beclabuvir	Inhibidor de NS5B del VHC
Boceprevir[†]	Inhibidor de la proteasa serina NS3 del VHC Activo contra el genotipo 1 del VHC
Cidofovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Daclatasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en diversas combinaciones con sofosbuvir, ribavirina e interferón
Dasabuvir	Inhibidor de NS5B del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekira Pak) Actividad limitada al genotipo 1 del VHC
Elbasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con el inhibidor de proteasa NS3/4A grazoprevir bajo el nombre comercial de Zepatier, ya sea con o sin ribavirina
Entecavir	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa Activo contra el VHB
Famciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Fomivirsen[‡]	Oligonucleótido fosforotioato que inhibe la replicación viral por un mecanismo complementario
Foscarnet	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales en el sitio de unión del pirofosfato
Ganciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Grazoprevir	Inhibidor de la proteasa serina NS3-4A del VHC Utilizado en combinación con elbasvir bajo el nombre comercial de Zepatier, con o sin ribavirina
Idoxuridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Interferón α	Producción de múltiples proteínas efectoras que ejercen efectos antivirales; también interactúa directamente con componentes del sistema inmunitario
Interferón α2b más ribavirina	No establecido
Interferón pegilado	Igual que el interferón
Lamivudina (3TC)	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales; activo frente a VHB
Ledipasvir	Inhibidor de NS5A del VHC
Ombitasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en Viekira Pak Activo contra el genotipo 1 del VHC
Oseltamivir	Inhibidor de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y la liberación de la progenie viral
Paritaprevir	Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir, ritonavir y dasabuvir (Viekira Pak), o en combinación con ombitasvir y ritonavir (Technivie/Viekirax)
Penciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Peramivir	Inhibidor de neuraminidasa
Ribavirina	Interferencia con el ARN mensajero
Rimantadina*	Bloquea el canal iónico de la proteína M2
Simeprevir	Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 ± genotipo 4 Utilizado con sofosbuvir o ribavirina e interferón α pegilado
Sofosbuvir	Inhibidor de NS5B del VHC Utilizado en combinación con ledipasvir (Harvoni)
Telaprevir	Inhibidor de la proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 del VHC
Telbivudina	Interfiere con la replicación del ADN del VHB
Tenofovir	Nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa Activo contra el VHB
Trifluridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Valaciclovir	Igual que el aciclovir
Valganciclovir	Igual que el ganciclovir
Velpatasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en combinación con sofosbuvir (Epclusa, Sofosvel, Velpanat) Activo contra los 6 genotipos del VHC
Vidarabina	Inhibición de la ADN polimerasa viral (y, en menor medida, la ADN polimerasa celular)
Zanamivir	Inhibición de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y liberación de la progenie viral
TRATAMIENTOS COMBINADOS APROBADOS POR LA FDA	
Interferón α2b + ribavirina	
Interferón α2a + ribavirina	
Interferón pegilado α2b + ribavirina (3 años y mayores)	
Interferón pegilado α2a + ribavirina (5 años y mayores)	

*Ya no está recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para el tratamiento de la gripe.
[†]Ya no se comercializa en Estados Unidos.
[‡]Ya no está disponible.

Tabla 272.2 Tratamiento antiviral para síndromes clínicos distintos del VIH*

VIRUS	SÍNDROME CLÍNICO	ANTIVIRAL DE ELECCIÓN	ANTIVIRALES ALTERNATIVOS
Gripe A y gripe B	Tratamiento	Oseltamivir (>2 semanas)	Zanamivir (>7 años) Peramivir (>2 años)
	Profilaxis	Oseltamivir (>3 meses)	Zanamivir (>5 años)
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis o neumonía en pacientes de alto riesgo	Ribavirina nebulizada	
Adenovirus	En pacientes inmunocomprometidos: Neumonía Viremia Nefritis Cistitis hemorrágica	Cidofovir	
CMV	Infección congénita por CMV	Ganciclovir (i.v.)	Valganciclovir (si el tratamiento por vía oral es adecuado; la administración oral a largo plazo de valganciclovir está en fase de estudio, pero puede mejorar el pronóstico del desarrollo y la audición)
	Retinitis en pacientes con SIDA	Valganciclovir	Ganciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir intraocular
	Neumonitis, colitis; esofagitis en pacientes inmunodeprimidos	Ganciclovir (i.v.)	Foscarnet Cidofovir Valganciclovir
VHS	Herpes neonatal	Aciclovir (i.v.)	
	Tratamiento supresor después de herpes neonatal con afectación del sistema nervioso central	Aciclovir (v.o.)	
	Encefalitis por VHS	Aciclovir (i.v.)	
	Gingivoestomatitis por VHS	Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.)
	Primoinfección genital	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)
	Herpes genital recidivante	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir
	Supresión del herpes genital	Aciclovir (v.o.)	Valaciclovir Famciclovir
	VHS cutáneo (panadizo, *herpes gladiatorum*)	Aciclovir (v.o.)	Penciclovir (tópico)
	Eczema herpético	Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (leve)	Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.) (si el tratamiento ambulatorio es aceptable)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (moderada o grave)	Aciclovir (i.v.)	
	Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir
	VHS resistente al aciclovir	Foscarnet	Cidofovir
	Queratitis o queratoconjuntivitis	Trifluridina	Vidarabina
VVZ	Varicela, niños sanos	Medidas sintomáticas	Aciclovir (v.o.)
	Varicela, niños inmunodeprimidos	Aciclovir (i.v.)	
	Zóster (ramo no oftálmico del nervio trigémino), niños sanos	Medidas sintomáticas	Aciclovir (v.o.)
	Zóster (ramo oftálmico del nervio trigémino), niños sanos	Aciclovir (i.v.)	
	Zóster, niños inmunodeprimidos	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir

CMV, citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster.
*Para los agentes antivirales frente a la hepatitis B y la hepatitis C, véase la tabla 272.1.

embarazadas, pueden aparecer enfermedades potencialmente mortales por VHS, como la infección diseminada; en estas situaciones estaría justificada la administración de aciclovir.

El aciclovir modifica la evolución de la primoinfección por VVZ, aunque su efecto es modesto. El aciclovir u otro análogo nucleosídico deberían utilizarse siempre en las infecciones localizadas o diseminadas por VVZ, como la neumonía, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La primoinfección por VVZ en embarazadas es otro contexto en el que está indicado el aciclovir, sobre todo si existe una neumonía, dado el gran riesgo de esta situación.

El aciclovir se encuentra disponible en formulaciones tópicas (pomada al 5%), parenterales y orales, incluida una formulación en suspensión oral para su uso pediátrico. El tratamiento tópico se usa poco en la práctica pediátrica y debería sustituirse por otros modos de aplicación, sobre todo en lactantes con lesiones vesiculosas compatibles con una infección herpética en los que esta vía de administración nunca debería emplearse. La biodisponibilidad de las formulaciones orales es escasa, pues solo se absorbe alrededor del 15-30%. Después de la administración sistémica, se produce una distribución tisular amplia y se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco a nivel

renal, pulmonar, hepático, en el miocardio y en las vesículas cutáneas. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente el 50% de las plasmáticas. El aciclovir atraviesa la placenta, y las concentraciones en la leche materna son de alrededor del triple de las plasmáticas. No hay datos sobre la eficacia del tratamiento intrauterino ni del impacto sobre los lactantes alimentados con leche materna (su uso no contraindica la lactancia). La vía de eliminación principal es renal, y se requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. A su vez, la hemodiálisis elimina el fármaco.

El perfil de seguridad del aciclovir es excelente. Resulta tóxico en circunstancias excepcionales: la infusión rápida en un paciente deshidratado o con una insuficiencia renal subyacente permite que cristalice en los túbulos renales y que cause una uropatía obstructiva reversible. Su uso en dosis altas se ha asociado con neurotoxicidad, y su administración prolongada puede provocar neutropenia. Varios estudios recientes sobre su empleo durante el embarazo han subrayado el perfil de seguridad favorable del fármaco, de modo que muchos obstetras lo consideran un tratamiento supresor estándar, por lo general junto con el valaciclovir (v. más adelante), en mujeres embarazadas con antecedentes de infección genital recidivante por VHS. Una complicación infrecuente pero grave del empleo a largo plazo del aciclovir es la selección de cepas de VHS resistentes al fármaco, que suele producirse por mutaciones en el gen de la TK viral. Este fenómeno es infrecuente en la práctica pediátrica, pero debería tenerse en cuenta en cualquier paciente que haya recibido tratamiento antiviral a largo plazo y que tenga una infección por VHS o VVZ sin la respuesta clínica esperada al tratamiento con aciclovir.

Valaciclovir

El valaciclovir es el éster de L-valina de aciclovir y se convierte rápidamente a aciclovir después de su administración oral. Tiene un perfil de seguridad y actividad similar al aciclovir, pero su biodisponibilidad es mayor del 50%, siendo así tres a cinco veces mayor que la de este. Las concentraciones plasmáticas son parecidas a las que se logran con el aciclovir intravenoso. El valaciclovir solo está disponible para la administración oral. Aún no se ha comercializado una formulación en suspensión oral, si bien puede prepararse extemporáneamente una suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) a partir de las cápsulas de 500 mg para uso pediátrico, para cuya población no sería adecuada la dosificación sólida. Su uso como tratamiento supresor en embarazadas con antecedentes de herpes genital recidivante es habitual durante los trimestres segundo y tercero de gestación. Es importante saber la posibilidad de transmisión perinatal del virus que ocasiona un proceso sintomático, a pesar de la profilaxis antiviral prenatal materna. En tales casos debería considerarse la posibilidad de que hubieran surgido virus resistentes al aciclovir.

Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo nucleosídico acíclico que, al igual que el aciclovir, inhibe la ADN polimerasa viral después de ser fosforilado a su forma activa. En comparación con el aciclovir, tiene una semivida intracelular mucho más prolongada, lo que puede conferirle una actividad antiviral superior a nivel intracelular, aunque no hay pruebas de que este efecto le proporcione superioridad clínica. El penciclovir solo está autorizado como formulación tópica (crema de penciclovir al 1%), y está indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por VHS. En niños mayores de 2 años se puede usar de forma tópica en el tratamiento del herpes labial primario o recidivante, o en las infecciones cutáneas por VHS.

El famciclovir es el profármaco (diacetiléster) del penciclovir. A diferencia de este, el famciclovir puede administrarse por vía oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 70%. Después de la administración oral, el famciclovir se desacetila para dar lugar al fármaco original (penciclovir). La eficacia del famciclovir frente a las infecciones por VHS y VVZ parece ser equivalente a la del aciclovir, aunque el perfil farmacocinético es más favorable. El famciclovir está indicado como tratamiento oral de las infecciones por VHS y VVZ. En la actualidad no se dispone de formulación líquida ni en suspensión y la experiencia en su uso pediátrico es muy limitada. El perfil de toxicidad es idéntico al del aciclovir. En un ensayo clínico se observó que el valaciclovir lograba mejores resultados que el famciclovir para la prevención de la reactivación y la reducción de la propagación viral en el contexto de una infección genital recurrente por VHS.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo nucleosídico que tiene semejanza estructural con el aciclovir. Al igual que este, debe fosforilarse para adquirir actividad antiviral, dirigida contra la polimerasa viral. El gen responsable de la fosforilación del ganciclovir no es el *TK,* sino el de la fosfotransferasa UL97. Puede aparecer resistencia antiviral frente al ganciclovir en el CMV con el uso prolongado de antivirales nucleosídicos, lo que debería tenerse en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo sin respuesta clínica ni virológica. El ganciclovir presenta una extensa actividad frente a muchos virus herpes, como el VHS y el VVZ, pero su mayor utilidad es frente al CMV. El ganciclovir fue el primer fármaco antiviral autorizado específicamente para el tratamiento y la prevención de la infección por CMV. Está indicado en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo, como los infectados por el VIH o receptores de trasplantes de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. Una aplicación fundamental es su uso en el tratamiento de la retinitis por CMV, una complicación que compromete la función visual en la infección por el VIH. El ganciclovir puede ser de utilidad en los recién nacidos con una infección congénita sintomática por CMV, y puede ser especialmente útil para mejorar parcialmente la hipoacusia neurosensitiva y las alteraciones del desarrollo que son complicaciones frecuentes de la infección congénita por CMV.

El ganciclovir se suministra en formulaciones parenterales y orales. También se dispone de implantes oculares de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. La biodisponibilidad del ganciclovir oral es escasa, inferior al 10%, y por tanto el tratamiento oral con ganciclovir ha sido sustituido por el profármaco oral, el valganciclovir, que se absorbe bien en el aparato digestivo y se convierte en ganciclovir mediante metabolismo intestinal o hepático. La biodisponibilidad del ganciclovir (a partir del valganciclovir) es de alrededor del 60%, tanto a partir de comprimidos como en solución. Se encuentran concentraciones significativas (suficientes para inhibir las cepas de CMV sensibles) en el humor acuoso, el líquido subretiniano, el LCR y el tejido cerebral. Las concentraciones subretinianas son comparables a los niveles plasmáticos, mientras que las concentraciones intravítreas son inferiores. Las concentraciones del fármaco en el SNC son de alrededor del 24-70% de los niveles plasmáticos. La principal vía de eliminación es renal, y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La reducción de la dosis es proporcional a la disminución del aclaramiento de creatinina. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el ganciclovir, de modo que es necesario administrar dosis adicionales después de la diálisis.

El ganciclovir tiene varias toxicidades destacadas, de las que la principal es la mielosupresión reversible. Esta toxicidad suele requerir la interrupción del tratamiento o la administración asociada de factor estimulante de colonias de granulocitos. También existe un riesgo teórico de carcinogenicidad y de toxicidad gonadal, aunque estos efectos solo se han observado en animales y nunca en pacientes. La decisión de administrar ganciclovir a un paciente pediátrico es compleja y debería tomarse, por lo general, tras consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

Foscarnet

El foscarnet tiene un perfil específico, pues no es un análogo nucleosídico, sino un análogo del pirofosfato con amplia actividad frente a muchos de los virus herpes. El foscarnet, al igual que los análogos nucleosídicos, inhibe la ADN polimerasa viral, pero, a diferencia de dichos análogos, no requiere fosforilarse para adquirir actividad antiviral. Se une a un sitio distinto de la ADN polimerasa viral para ejercer su efecto antiviral, por lo que mantiene actividad contra cepas de VHS y CMV resistentes a los análogos nucleosídicos. Su utilidad clínica se encuentra como fármaco de segunda línea para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo que no puedan tolerar el ganciclovir. Además, es una alternativa para pacientes con enfermedad persistente o refractaria por VHS, CMV o VVZ con sospecha o confirmación de resistencia a los fármacos antivirales.

El foscarnet solo está disponible como formulación parenteral y es un fármaco tóxico que debe administrarse con cautela. La nefrotoxicidad es frecuente, y es habitual observar casos de insuficiencia renal reversible, que se manifiesta como un aumento de la creatinina plasmática. Las anomalías de la homeostasis del calcio y del fósforo son habituales, por lo que los electrólitos y la función renal deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento.

Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleotídico acíclico que requiere su fosforilación a la forma activa (cidofovir difosfato) para ejercer su efecto antiviral. Es análogo al penciclovir y tiene una semivida intracelular prolongada que contribuye a su larga actividad antiviral. El cidofovir es activo contra el VHS, el VVZ y el CMV. A diferencia de la mayoría de los otros agentes con actividad frente a virus herpes, el cidofovir también presenta una actividad de amplio espectro contra otros virus de ADN,

sobre todo contra los poxvirus. El cidofovir posee actividad frente al virus BK, un poliomavirus, y su administración podría estar justificada en casos de reactivación de este virus tras el TOS o el TCPH. El cidofovir es útil en el manejo de infecciones por adenovirus en el huésped inmunocomprometido. La mayor parte de la experiencia clínica con el cidofovir procede del tratamiento de la enfermedad por CMV causada por cepas resistentes al ganciclovir.

El cidofovir se administra por vía intravenosa y se elimina por nivel renal mediante secreción tubular. Se recomienda una prehidratación abundante y la administración simultánea de probenecid. La nefrotoxicidad es frecuente, incluso con una prehidratación apropiada, y la coadministración de cidofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe realizarse con cautela. También puede producir toxicidad reproductiva y carcinogénesis.

Trifluridina

La trifluridina es un análogo nucleosídico pirimidínico con actividad contra el VHS, el CMV y los adenovirus. Se presenta en solución oftálmica al 1% y está aprobada para su uso tópico en el tratamiento de la queratitis y la queratoconjuntivitis por VHS. La trifluridina es el tratamiento de elección para la queratitis por VHS, una enfermedad que siempre debería tratarse tras consultar con un oftalmólogo.

Vidarabina

La vidarabina es un análogo nucleosídico con actividad frente al VHS. Fue el primer fármaco antiviral parenteral para el tratamiento de la infección por VHS, aunque ya no está disponible para su administración intravenosa. Se sigue disponiendo de una preparación tópica para el tratamiento de la queratitis por VHS y se considera un fármaco de segunda línea en esta indicación.

Fomivirsen

El fomivirsen es un compuesto anti-CMV que se empleaba como fármaco de segunda línea en la retinitis por CMV mediante inyección directa en el espacio vítreo. Se trata de un oligonucleótido complementario de ADN 21-mer, que se une directamente al ARN mensajero complementario. Este fármaco es interesante porque fue el primer fármaco complementario de ADN aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). El fármaco ya no está comercializado.

Fármacos nuevos

Hay una gran necesidad de desarrollar antivirales nuevos sin toxicidad para la infección por el VHS. Dos fármacos nuevos están a la espera de su aprobación y serán de suma utilidad para el control y tratamiento de los pacientes sometidos a TOS y a TCPH. El CMX001, un profármaco conjugado lipídico de cidofovir por vía oral, ha mejorado la actividad contra los virus herpes si se compara con el cidofovir por vía parenteral, y su riesgo nefrotóxico es notoriamente menor. Otro fármaco novedoso, el letermovir (AIC246), tiene una gran biodisponibilidad por vía oral y posee un mecanismo de acción nuevo, ejerciendo su efecto antiviral al interferir con el complejo de la terminasa viral. Podría ser una alternativa prometedora a otros antivirales más tóxicos en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, sobre todo en el contexto de los trasplantes. También es activo frente al virus BK y los poxvirus.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Se dispone de tratamientos antivirales para muchos patógenos respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los virus de la gripe A y B. El tratamiento antiviral para infecciones víricas respiratorias es especialmente útil para los lactantes, los niños con enfermedad pulmonar crónica y en aquellos con inmunodepresión.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanosina con amplio espectro de actividad contra varios virus, sobre todo de ARN. Su mecanismo de acción preciso se desconoce por completo, pero es probable que se relacione con la interferencia del procesamiento y la traducción del ARN mensajero viral. La ribavirina está disponible en formulaciones oral, parenteral y nebulizada en aerosoles. Aunque la forma intravenosa es muy eficaz para el tratamiento de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas, esta formulación no está autorizada para su uso en Estados Unidos. Las únicas formulaciones autorizadas en dicho país son la formulación acuosa para la administración en aerosol en la infección por VRS y las formulaciones orales combinadas con interferón α en el tratamiento de la hepatitis C (v. más información de los antivirales en la hepatitis en el cap. 385). La administración de ribavirina mediante aerosol debería considerarse en las enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en niños inmunodeprimidos, en lactantes de corta edad con enfermedad asociada a VRS, así como en lactantes y niños de alto riesgo (niños con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía congénita cianótica). Las pruebas *in vitro* y varios estudios clínicos sin grupo control también sugieren que la ribavirina en aerosol es eficaz para las infecciones por virus parainfluenza, de la gripe y del sarampión.

La ribavirina no suele ser tóxica, sobre todo cuando se administra en aerosol. La ribavirina oral se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la hepatitis C (discutido más adelante). No cabe el uso de la ribavirina oral en el tratamiento de las infecciones virales del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. La ribavirina y sus metabolitos se concentran en los eritrocitos y pueden persistir durante varias semanas y, en pocas ocasiones, puede aparecer anemia. Se han descrito casos de conjuntivitis y de broncoespasmo después de la exposición al fármaco aerosolizado. Cuando se emplee la ribavirina aerosolizada en niños sometidos a ventilación mecánica, hay que tener cuidado para evitar la precipitación de partículas en los tubos del respirador; no está oficialmente aprobado para su uso en pacientes con ventilación mecánica, aunque se han publicado experiencias de este tipo de administración y podría considerarse como un régimen «de breve duración y a dosis altas» (6 g/100 ml de agua administrada durante un periodo de 2 horas tres veces al día) en niños sometidos a ventilación mecánica. Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad observada en los estudios con animales no se han confirmado en la práctica clínica, aunque debería tenerse cuidado para evitar una exposición inadvertida al fármaco aerosolizado entre las profesionales sanitarias embarazadas.

Amantadina y rimantadina

La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas (adamantanos) que comparten similitudes estructurales. Ambas estuvieron indicadas para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A.

El mecanismo de acción de las aminas tricíclicas contra el virus de la gripe A no estaba claro, pero parecía que ejercía su efecto antiviral en la de capsidación del virus. Ambos fármacos se absorben muy bien después de su administración oral y se eliminan por vía renal (el 90% de la dosis no se modifica), por lo que se requiere un ajuste posológico en la insuficiencia renal. La toxicidad de las aminas tricíclicas es modesta y consiste en efectos secundarios sobre el SNC (ansiedad, dificultad de concentración y mareo) y digestivos (náuseas y pérdida de apetito).

Aunque estos fármacos todavía se fabrican y están disponibles, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ya no recomiendan el uso de adamantanos en el tratamiento o la profilaxis contra la gripe, debido a la aparición de una resistencia generalizada.

Oseltamivir, zanamivir y peramivir

El oseltamivir y el zanamivir son activos contra los virus de la gripe A y B, aunque la relevancia de este espectro ampliado de actividad contra la gripe para el control de la enfermedad es discreta, puesto que la gripe B suele ser una enfermedad mucho más leve. Las cepas emergentes de gripe, incluidas la H5N1 y la cepa de la pandemia 2009-2010 H1N1 (gripe porcina), son sensibles al oseltamivir y al zanamivir, pero resistentes a la amantadina. Por tanto, ambos antivirales se están convirtiendo en los antivirales de elección ante la infección por virus de la gripe. Ningún fármaco tiene una actividad apreciable contra otros virus respiratorios. El mecanismo de actividad antiviral de estos fármacos consiste en la inhibición de la neuraminidasa gripal.

El zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad por vía oral y solo está autorizado para su administración inhalatoria. Por esta vía, más del 75% de la dosis se deposita en la orofaringe y gran parte de ella se deglute. La cantidad real que se distribuye a las vías respiratorias y los pulmones depende de factores como el flujo inspiratorio del paciente. Alrededor del 13% de la dosis parece distribuirse a las vías respiratorias y los pulmones, y cerca del 10% de la dosis inhalada se distribuye de forma sistémica. Aun así, las concentraciones locales del fármaco en la mucosa respiratoria exceden en gran medida la concentración necesaria para inhibir los virus de la gripe A y B. La eliminación se produce por vía renal, y no se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, dado que la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es baja.

El oseltamivir se administra como un profármaco esterificado que tiene una elevada biodisponibilidad por vía oral. Se elimina por secreción tubular, y se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal. En ocasiones se observan efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos. Este fármaco está indicado tanto para el tratamiento como para

la profilaxis. La dosis usual para adultos en el tratamiento de la gripe es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Su administración debe iniciarse en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas. Las dosis terapéuticas recomendadas para niños varían en función del peso. La dosis recomendada en los niños menores de 1 año es de 30 mg dos veces al día en niños de 15 kg o menos, 45 mg dos veces al día en niños de 15-23 kg, 60 mg dos veces al día para los que pesen 23-40 kg y 75 mg dos veces al día para niños de 40 kg o más. La dosis para la profilaxis es la misma para cada grupo de peso en los niños mayores de 1 año, pero se administra una sola vez al día en lugar de dos. La administración de oseltamivir está aprobada para el tratamiento de la gripe A y B en niños de 2 semanas de edad o más, mientras que el zanamivir se recomienda para niños de 7 años de edad o más. Las recomendaciones terapéuticas y posológicas para el tratamiento de la gripe en los niños y para la quimioprofilaxis están disponibles en https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Dado que se han descrito síntomas neuropsiquiátricos (narcolepsia) y efectos secundarios psicológicos (intentos autolíticos) con el uso del oseltamivir en algunos grupos de población, se debe suspender su administración si aparecen efectos secundarios psiquiátricos o de comportamiento. A finales de 2014, la FDA aprobó la utilización de otro inhibidor de la neuraminidasa, el peramivir, para el tratamiento de la gripe. Está disponible para su administración en una sola dosis por vía intravenosa. El fármaco está aprobado actualmente para su uso en niños mayores de 2 años. La dosis es de 12 mg/kg, hasta alcanzar un máximo de 600 mg, por infusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos en niños de 2 a 12 años. Los niños de 13 años o mayores deben recibir la dosis estándar del adulto (600 mg i.v. en una sola dosis y una sola vez).

Baloxavir

El baloxavir marboxil (Xofluza) oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en los primeros 2 días desde la aparición de la enfermedad en personas de 12 años o más. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante con un peso de al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. La eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos mayores de 65 años no fueron incluidos en los ensayos clínicos iniciales publicados. No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir en pacientes hospitalizados con gripe.

ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS

La FDA ha aprobado siete antivirales para el tratamiento de adultos con hepatitis B crónica en Estados Unidos. Estos fármacos se clasifican como interferones (IFN-α2b y peginterferón α2a) o análogos de nucleósidos o nucleótidos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudina). La lamivudina se considera actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes adultos, pero la experiencia en niños es limitada. En 2012, el tenofovir fue aprobado por la FDA para niños con hepatitis B crónica de 12 años o más que pesen más de 35 kg. El entecavir fue aprobado en Estados Unidos para su uso en niños de 2 años o más con virus de la hepatitis B (VHB) crónico y evidencia de replicación viral activa y actividad de la enfermedad, y, junto con IFN-α, está emergiendo como régimen antiviral de primera línea para niños con hepatitis B candidatos para el tratamiento antiviral.

El adefovir presenta un perfil de seguridad favorable y es menos probable que se desarrolle resistencia que con la lamivudina, pero la respuesta virológica se limitó a los pacientes adolescentes y fue menor que la de la lamivudina. La mayoría de los expertos recomienda una vigilancia expectante en los niños con infección crónica por hepatitis B, debido a que los tratamientos actuales son solo modestamente efectivos en el mejor de los casos y las pruebas de beneficio a largo plazo son escasas. A menudo se cree que los niños pequeños son inmunotolerantes a la infección por hepatitis B (es decir, tienen ADN viral presente en suero, pero niveles normales de transaminasas y no hay evidencia de hepatitis activa). En estos niños deben monitorizarse las transaminasas y la carga viral, pero normalmente no son considerados candidatos para el tratamiento antiviral.

Solo varias combinaciones de interferones y ribavirina fueron aprobadas por la FDA para tratar a adultos y niños con hepatitis C crónica (v. tablas 272.1 y 272.2). El desarrollo de antivirales nuevos y altamente efectivos para el virus de la hepatitis C (VHC) ha revolucionado el cuidado de los pacientes con esta hepatitis. Estos medicamentos aún no tienen licencia para uso pediátrico. Los medicamentos nuevos son ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir, elbasvir, beclabuvir, grazoprevir, paritaprevir, ombitasvir, velpatasvir y dasabuvir. El ledipasvir, el ombitasvir, el daclatasvir, el elbasvir y el velpatasvir inhiben la fosfoproteína viral codificada, NS5A, que está involucrada en la replicación, ensamblaje y secreción viral, mientras que el sofosbuvir se metaboliza de forma similar a la uridina trifosfato, que funciona como un finalizador de la cadena de ARN cuando es incorporado al ARN naciente por la enzima polimerasa NS5B. El dasabuvir y el beclabuvir también son inhibidores de NS5B. El paritaprevir y el grazoprevir inhiben la proteína no estructural 3 (NS3/4) serina proteasa, una proteína viral no estructural que es producto de la división en 70 kDa de la poliproteína del VHC.

Los esfuerzos realizados en el pasado para tratar el VHC antes de la aparición de estos nuevos tratamientos directos habían arrojado resultados mixtos. Aunque solo el 10-25% de los adultos tratados con interferón tuvieron una remisión mantenida de la enfermedad, el tratamiento con una combinación de interferón y ribavirina logra la remisión en casi la mitad de los adultos tratados. Los ensayos controlados aleatorizados indicaron que los pacientes tratados con interferones pegilados (llamados así porque están formulados y estabilizados con polietilenglicol), como tratamiento dual con ribavirina y como monoterapia, experimentaron tasas de respuesta viral sostenida más elevadas que los tratados con interferones no pegilados. El advenimiento de nuevas terapias directas ha llevado a la remisión permanente de la enfermedad del VHC en pacientes adultos. Los datos sobre el uso de estos agentes en lactantes y niños son limitados. A principios de 2017, la combinación de sofosbuvir con ribavirina y la combinación de dosis fija de sofosbuvir/ledipasvir fue aprobada por la FDA para el tratamiento de niños con infección crónica por el VHC de 12 años y mayores. Los únicos medicamentos actualmente aprobados para niños menores de 12 años siguen siendo el interferón pegilado y la ribavirina. El uso de IFN-α2b en combinación con ribavirina ha sido aprobado por la FDA para la hepatitis C crónica en este grupo de edad.

Existen diferencias significativas en la respuesta al tratamiento antiviral según el genotipo; los pacientes con genotipo 1 tuvieron los niveles más bajos de respuesta virológica sostenida, y los pacientes con genotipo 2 o 3 tuvieron la respuesta más alta. El uso de IFN-ααb en combinación con ribavirina proporciona una respuesta virológica mantenida mucho más favorable en niños con genotipo 2/3 del VHC que en aquellos con genotipo 1 del VHC. Para el genotipo 1 de la hepatitis C tratada con interferones pegilados combinados con ribavirina, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos cerca del gen humano *IL28B,* que codifica el interferón lambda 3, están asociados con diferencias significativas en la respuesta al tratamiento.

INMUNOGLOBULINAS ANTIVIRALES

Las inmunoglobulinas son adyuvantes útiles en el tratamiento de la enfermedad viral. Sin embargo, su utilidad es mayor como profilaxis contra la infección y la enfermedad en pacientes de alto riesgo, mientras que su utilidad es menos clara para el tratamiento de la enfermedad establecida. La **inmunoglobulina (humana) contra el virus de la varicela-zóster (VariZIG)** es muy útil en la profilaxis contra el VVZ en los niños de alto riesgo, sobre todo en lactantes y niños inmunodeprimidos (v. cap. 280). La **inmunoglobulina contra el citomegalovirus [CMV-IG]** es obligatoria para los niños con alto riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, sobre todo en los pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas. Podría ser útil para prevenir las lesiones de fetos infectados cuando se administra a pacientes embarazadas (v. cap. 282). El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VRS. Es eficaz para la prevención de enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en lactantes prematuros de alto riesgo y ha sustituido a la **inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial** (v. cap. 287). La inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG) está indicada en los lactantes nacidos de madres con positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (v. cap. 385).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 273

Sarampión

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en Estados Unidos como resultado de la vacunación generalizada; sin embargo, la presencia de casos autóctonos o importados ha dado lugar en ocasiones a epidemias en este país en estadounidenses con vacunación nula o parcial, o en niños nacidos en otros países (niños adoptados, refugiados, turistas de regreso). En algunas áreas del mundo, el sarampión sigue siendo una amenaza grave para los niños (fig. 273.1).

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus de ARN monocatenario con cubierta lipídica, que pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Morbillivirus.* Otros miembros de este género que afectan a diversos mamíferos son el virus de la peste bovina y el virus canino del moquillo, pero el ser humano es el único huésped del sarampión. De las seis proteínas estructurales fundamentales del virus del sarampión, las dos más relevantes en términos de inducción de inmunidad son la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F). Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la proteína H, y los anticuerpos contra la proteína F limitan la proliferación del virus durante la infección. Se han identificado pequeñas variaciones en la composición genética sin efectos sobre la inmunidad protectora, pero que sirven de marcadores moleculares para distinguir entre los tipos virales. Los genotipos relacionados se han agrupado en clados, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la existencia de 8 clados (A-H) y 23 genotipos. Estos marcadores han sido útiles para evaluar la diseminación endémica y epidémica del sarampión.

EPIDEMIOLOGÍA

La vacuna del sarampión ha cambiado drásticamente la epidemiología de la enfermedad. Antiguamente se distribuía por todo el mundo, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en numerosos países en los que la cobertura de la vacuna es amplia. Desde un punto de vista histórico, en Estados Unidos el sarampión causaba una infección universal en la infancia, con una afectación del 90% de los niños antes de los 15 años. La morbilidad y mortalidad asociadas al sarampión disminuyeron antes de la introducción de la vacuna debido a las mejoras en la asistencia sanitaria y la nutrición. Sin embargo, la incidencia se redujo en gran medida tras la introducción de la vacuna en 1963. La tasa de ataque se redujo de 313 casos por 100.000 habitantes en 1956-1960 a 1,3 casos por 100.000 en 1982-1988.

En 1989-1991 se produjo un brote de sarampión autóctono en Estados Unidos, con más de 55.000 casos, 11.000 ingresos hospitalarios y 123 fallecidos, lo que demostró que la enfermedad aún no estaba controlada. La reaparición se atribuyó a un fallo de la vacuna en un pequeño número de niños en edad escolar y a una escasa cobertura en preescolares, así como a una disminución más rápida de los anticuerpos maternos en lactantes nacidos de madres que nunca habían sufrido infección por el sarampión del tipo salvaje. La aplicación de la vacunación con dos dosis y de estrategias de inmunización más intensivas dio lugar a la interrupción de la transmisión endémica, y en el 2000 el sarampión fue declarado eliminado de Estados Unidos. La tasa actual es de menos de 1 caso por 1.000.000 habitantes.

El sarampión sigue apareciendo como enfermedad importada en Estados Unidos; por tanto, es necesario mantener una inmunidad superior al 90% mediante la vacunación para evitar la aparición de brotes (v. fig. 273.1).

En 2014, Estados Unidos presentó un número récord de casos desde su eliminación en 2000, con 667 casos de sarampión notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se comunicaron 23 brotes, frente a la media de 4 brotes anuales en el periodo 2001-2010. La mayoría de los casos se asociaron a importaciones de otros países (turistas de regreso, adoptados, refugiados), particularmente de Filipinas, con epidemias del año anterior asociadas a epidemias en la región europea de la OMS. Los casos de sarampión se limitan en gran medida a personas no vacunadas. Desde 2014, los casos siguen siendo el resultado de las importaciones que causan brotes multiestatales, pero debido al aumento de la concienciación y a los esfuerzos de vacunación, los casos siguen siendo menos de 200 al año, con 86 casos notificados en 2016 y 120 en 2017.

Se requieren altos niveles de inmunidad contra el sarampión en una población de aproximadamente el 95% para interrumpir la diseminación endémica del sarampión. En Estados Unidos, esto puede lograrse mediante las actuales estrategias de inmunización de dos dosis cuando las tasas de cobertura son altas (cobertura con una dosis de más del 90% a los 12-15 meses y cobertura con dos dosis de más del 95% en los niños en edad escolar). Aunque la cobertura de la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) continúa siendo alta (90-91,5% en niños de 19-35 meses para 2000-2015), existen huecos con tasas de cobertura menores por el rechazo de algunas personas a vacunar a sus hijos. Esta variabilidad de la vacunación ha contribuido a la aparición en los últimos años de brotes en niños en edad escolar.

TRANSMISIÓN

El virus del sarampión utiliza como puerta de entrada al organismo la vía respiratoria y las conjuntivas, tras el contacto con gotas grandes o pequeñas aerosolizadas en las que se encuentra suspendido. Los pacientes pueden transmitir la infección durante 3 días antes y hasta 4-6 días después del inicio del exantema. Alrededor del 90% de las personas expuestas y susceptibles desarrollan el sarampión. No es necesario el contacto cercano, dado que los virus pueden permanecer viables y suspendidos en el aire hasta 1 hora después de que el caso primario abandone la habitación. Se han descrito casos secundarios en aviones, consultas médicas y hospitales por diseminación de virus en aerosol.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por sarampión provoca necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado linfocítico asociado. El sarampión produce una vasculitis microvascular en la piel y en las mucosas orales. La histología del exantema revela edema intracelular y disqueratosis asociados a la formación de células gigantes sincitiales epidérmicas de hasta 26 núcleos. Se han identificado partículas virales en estas células gigantes. En el tejido linforreticular se observa una hiperplasia linfoide muy marcada. La fusión de las células infectadas da lugar a células gigantes multinucleadas **(células gigantes de Warthin-Finkeldey)** patognomónicas del sarampión. Estas células tienen hasta 100 núcleos, así como inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares.

PATOGENIA

La infección del sarampión presenta cuatro fases: periodo de incubación, enfermedad prodrómica, fase exantemática y recuperación. Durante la incubación, el virus del sarampión migra a los ganglios linfáticos regionales. Posteriormente, se produce una viremia primaria que disemina el virus al sistema reticuloendotelial y, a continuación, una viremia secundaria que lo difunde por las superficies corporales. La enfermedad prodrómica se produce después de la viremia secundaria y se asocia a necrosis epitelial y a la formación de células gigantes en los tejidos. Las células de múltiples tejidos son destruidas por fusión de sus membranas plasmáticas y la replicación viral asociada, como ocurre por ejemplo en las células del sistema nervioso central (SNC). La liberación empieza en esta fase prodrómica. Con la aparición del exantema comienza la producción de anticuerpos, lo que limita la replicación viral e inicia la desaparición de los síntomas. El virus del sarampión también infecta a los linfocitos T $CD4^+$, lo que suprime la respuesta inmunitaria Th1 y asocia una cierta inmunosupresión.

El virus del sarampión se adhiere a receptores de la superficie celular para infectar a las células del huésped. Los estudios en primates demuestran que las dianas iniciales del virus son los macrófagos alveolares, las células dendríticas y los linfocitos. El receptor celular parece ser la molécula activadora de la señalización de los linfocitos, o más correctamente CD150. Posteriormente se infectan las células epiteliales respiratorias, pero sin expresar CD150. El mecanismo de infección de los tejidos respiratorios consiste en la unión del receptor PVRL4 (Nectin4), que se expresa en las células de la tráquea, las mucosas orales, la nasofaringe y los pulmones. Estos dos receptores, CD150 y PVRL4 son responsables de la naturaleza linfotrópica y epiteliotrópica de la infección por el virus del sarampión natural, y junto con los efectos inmunosupresores prolongados del sarampión, sugiere que es más característico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que una enfermedad respiratoria.

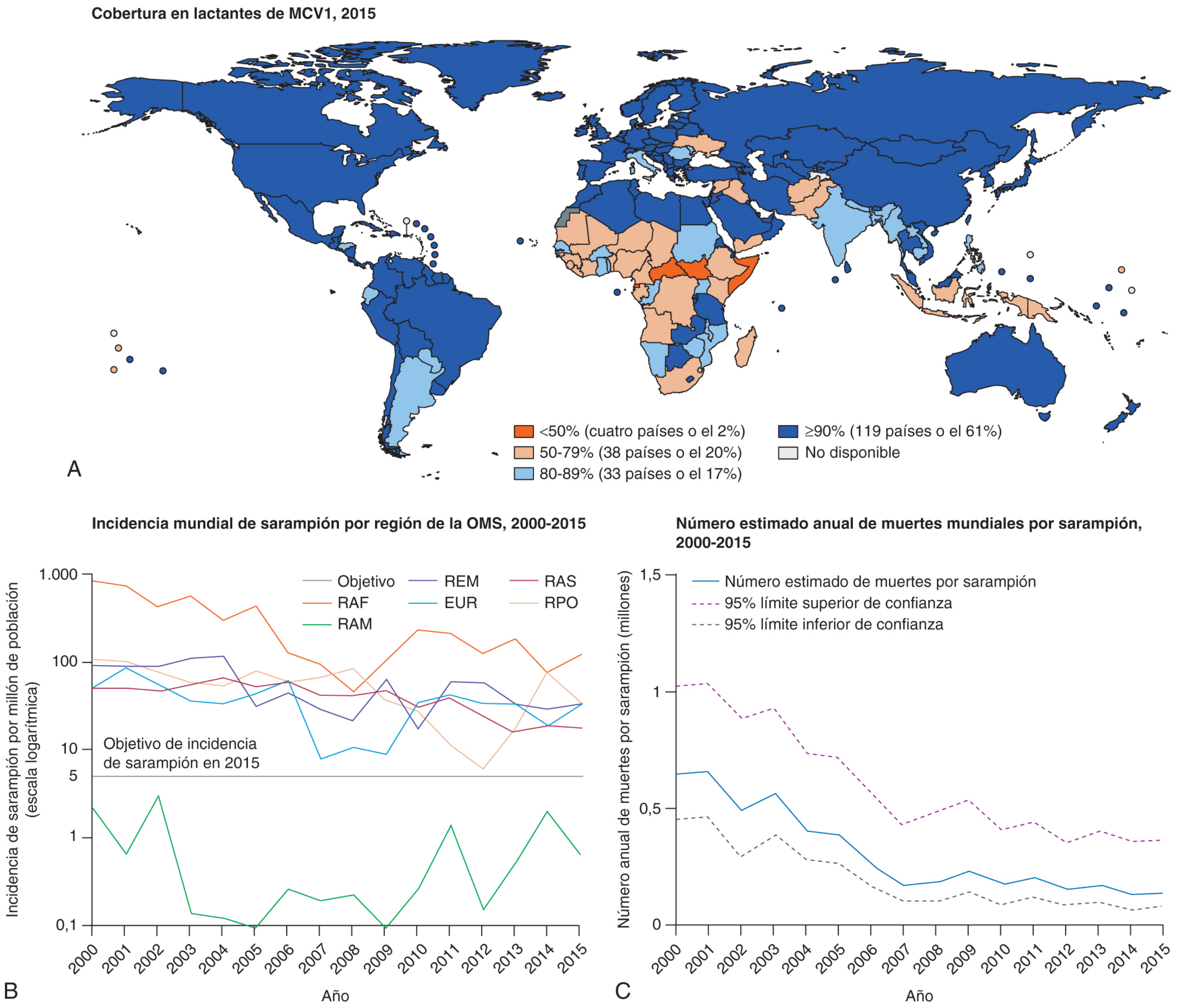

Fig. 273.1 Progresos en el logro de los hitos mundiales en la cobertura de la vacuna contra el sarampión **(A)**, la incidencia del sarampión **(B)** y la mortalidad por sarampión **(C)**. **A,** Hito 1: aumentar la cobertura de rutina con la primera dosis de la vacuna contra el sarampión (MCV1) para niños de 1 año al 90% o más a nivel nacional y al 80% o más en cada distrito. Progreso: el número de países con una cobertura del 90% o más de MCV1 aumentó de 84 (44%) en 2000 a 119 (61%) en 2015. Entre los países con una cobertura nacional del 90% o más de MCV1, el porcentaje con una cobertura del 80% o más en cada distrito fue de solo el 39% de 119 países en 2015. **B,** Hito 2: reducir la incidencia mundial del sarampión a menos de 5 casos por millón de habitantes. Progreso: la incidencia mundial anual del sarampión se redujo en un 75% entre 2000 y 2015, pero solo la Región de las Américas alcanzó el hito de menos de 5 casos por millón de habitantes. **C,** Hito 3: reducir la mortalidad mundial por sarampión en un 95% con respecto a la estimación de 2000. Progreso: el número estimado de muertes anuales por sarampión en el mundo disminuyó en un 79% entre 2000 y 2015. RAF, Región de África; RAM, Región de las Américas; RMO, Región del Mediterráneo Oriental; EUR, Región de Europa; RAS, Región de Asia Sudoriental; RPO, Región del Pacífico Occidental. *(De Moss WJ: Measles,* Lancet *390:2490-2502, 2017, Fig. 2, con datos de Patel MK, Gacic-Dobo M, Strebel PM, et al: Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2015,* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *65:1228-1233, 2016.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión es una infección grave que se caracteriza por fiebre alta, enantema, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema marcado (fig. 273.2). Después de un periodo de incubación de 8-12 días, la fase prodrómica comienza con un cuadro de febrícula, seguido por la aparición de conjuntivitis con fotofobia, coriza, tos intensa y fiebre progresiva. El enantema **(manchas de Koplik)** es el signo patognomónico del sarampión y aparece 1-4 días antes del inicio del exantema (fig. 273.3). Debuta como unas lesiones rojizas individuales con unos puntos de color blanco azulado en el centro, en la cara interna de las mejillas, a la altura de los premolares. Pueden extenderse y afectar a los labios, el paladar duro y las encías. También pueden aparecer en los pliegues conjuntivales y en la mucosa vaginal. Las manchas de Koplik se han descrito en el 50-70% de los casos de sarampión, pero es probable que aparezcan en la gran mayoría de ellos.

La intensidad de los síntomas aumenta durante 2-4 días hasta el primer día de exantema. Este comienza en la frente (alrededor de la línea de implantación del pelo), por detrás de las orejas y en la parte superior del cuello, en forma de una erupción maculopapulosa rojiza. A continuación, se disemina en sentido descendente hacia el torso y las extremidades, alcanzando las palmas y las plantas hasta en el 50% de los casos. El exantema suele confluir en la cara y la parte superior del tronco (fig. 273.4).

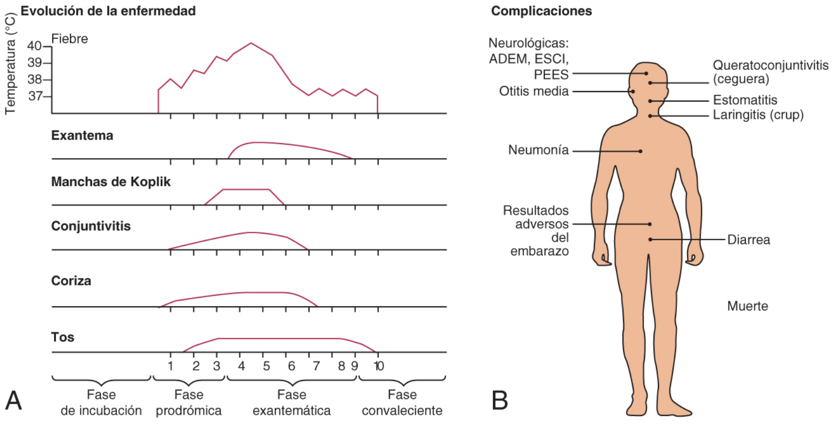

Fig. 273.2 Evolución de la enfermedad del sarampión **(A)** y complicaciones **(B).** EMAD, encefalomielitis aguda desmielinizante; ESCI, encefalitis sarampionosa de cuerpos de inclusión; PEES, panencefalitis esclerosante subaguda. *(Modificada de Moss WJ: Measles,* Lancet *390:2490-2502, 2017, Fig. 4.)*

Fig. 273.3 Manchas de Koplik en la mucosa bucal durante el tercer día del exantema. *(De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Public health image library, imagen n.° 4500. Disponible en:* http://phil.cdc.gov/phil/details.asp.*)*

Cuando aparece el exantema, los síntomas comienzan a remitir. Dicho exantema se desvanece en unos 7 días siguiendo la misma progresión de su inicio, dejando a menudo una fina descamación cutánea. De los síntomas principales del sarampión, la tos es el de mayor duración (a menudo hasta 10 días). En los casos más graves, puede existir una linfadenopatía generalizada, en la que los ganglios cervicales y occipitales son los más llamativos.

INFECCIÓN MODIFICADA POR SARAMPIÓN

Las personas con anticuerpos adquiridos de forma pasiva, como los lactantes o los receptores de hemoderivados, pueden presentar una forma subclínica de sarampión. El exantema puede ser inespecífico, de breve duración o, en pocas ocasiones, completamente inexistente. Asimismo, algunas personas que han sido vacunadas pueden desarrollar un exantema al exponerse al sarampión, pero presentar pocos síntomas adicionales. Las personas con sarampión modificado no se consideran altamente contagiosas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de sarampión se basa casi siempre en datos clínicos y epidemiológicos. El hemograma en la fase aguda suele mostrar leucopenia, con una linfopenia más intensa que la neutropenia. Sin embargo, se han descrito casos de neutropenia absoluta. En el sarampión no complicado por una infección bacteriana, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de la proteína C reactiva son a menudo normales.

Fig. 273.4 Niño con sarampión que presenta el patrón característico de exantema maculopapuloso en la cara y el cuerpo. *(De Kremer JR, Muller CP: Measles in Europe—there is room for improvement,* Lancet *373:356-358, 2009.)*

DIAGNÓSTICO

En ausencia de un brote reconocido de sarampión, se suele recomendar la confirmación del diagnóstico clínico. Se debe obtener confirmación serológica mediante la identificación de anticuerpos plasmáticos de tipo inmunoglobulina M (IgM), que aparecen 1-2 días después del inicio del exantema y permanecen detectables alrededor de 1 mes. Si se recoge una muestra plasmática transcurridas menos de 72 horas tras el inicio del exantema y resulta negativa para los anticuerpos contra el sarampión, debe obtenerse otra muestra. La confirmación serológica también puede realizarse al demostrar que los niveles de anticuerpos tipo IgG se multiplican por cuatro en muestras tomadas 2-4 semanas después. El aislamiento del virus a partir de la sangre, de la orina o de secreciones respiratorias puede llevarse a cabo

mediante cultivo en los CDC o en laboratorios locales o estatales. Se puede realizar también la detección molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero esta es una herramienta que solamente está disponible a través de algunos departamentos sanitarios locales y estatales y a través de los CDC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es poco probable que el sarampión típico se confunda con otra enfermedad, sobre todo si se observan manchas de Koplik. El sarampión avanzado o las infecciones modificadas o atípicas sí pueden confundirse con otras enfermedades e infecciones exantemáticas mediadas por mecanismos inmunitarios como la rubéola, los adenovirus, los enterovirus y el virus de Epstein-Barr. El exantema súbito (en lactantes) y el eritema infeccioso (en niños mayores) también pueden confundirse con el sarampión. *Mycoplasma pneumoniae* y los estreptococos del grupo A también pueden producir exantemas similares al sarampión. El síndrome de Kawasaki puede presentar muchos signos comunes con el sarampión, pero carece de las lesiones intraorales (manchas de Koplik) y de la tos intensa prodrómica. Además, suele haber neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la trombocitosis característica del síndrome de Kawasaki está ausente en el sarampión (v. cap. 191). Las erupciones medicamentosas también pueden confundirse con el sarampión.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del sarampión se deben en gran medida a los efectos patogénicos del virus sobre el aparato respiratorio y el sistema inmunitario (tabla 273.1, fig. 273.2). Hay varios factores que pueden aumentar la probabilidad de su aparición. La morbilidad y mortalidad del sarampión son máximas en los menores de 5 años (sobre todo en los menores de 1 año) y en los mayores de 20 años. En los países en vías de desarrollo, las mayores tasas de mortalidad se han asociado con el hacinamiento, lo que puede atribuirse a que las dosis del inóculo son mayores tras la exposición doméstica. La malnutrición infantil grave deriva además en una respuesta inmunitaria subóptima y una mayor morbimortalidad de la infección. Se ha demostrado que una baja concentración plasmática de retinol en los niños con sarampión se asocia a una mayor morbimortalidad en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. La infección por sarampión reduce la concentración plasmática de retinol, lo que se asocia a una morbimortalidad mayor en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. Los casos subclínicos de hiporretinolemia pueden volverse sintomáticos durante el sarampión. La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor morbimortalidad. El 58% de los pacientes con neoplasias malignas infectados por el sarampión presenta neumonitis y el 20% encefalitis.

La neumonía es la causa más frecuente de fallecimiento por sarampión. Puede aparecer como una **neumonía de células gigantes,** provocada directamente por la infección vírica o por una sobreinfección bacteriana. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus.* Después de una neumonía grave por sarampión, el fallecimiento suele producirse por el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

El crup (laringotraqueítis), la traqueítis y la bronquiolitis son complicaciones frecuentes en lactantes y niños pequeños con sarampión. La gravedad clínica de estas complicaciones suele requerir intubación y ventilación mecánica hasta que se resuelve la infección.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente del sarampión. Su incidencia fue especialmente elevada durante la epidemia de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, debido a la relativamente corta edad de los niños afectados. Otras complicaciones posibles son la sinusitis y la mastoiditis. En ocasiones se observa una traqueítis viral o bacteriana potencialmente mortal. También se han descrito casos de absceso retrofaríngeo.

Se sabe que la infección por sarampión suprime la respuesta de las pruebas cutáneas al antígeno purificado de tuberculina. A su vez, puede haber una mayor tasa de activación de tuberculosis pulmonar en las personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y expuestas al virus.

La diarrea y los vómitos son síntomas frecuentes en el sarampión agudo. En el epitelio del aparato digestivo se observa la formación difusa de células gigantes. La deshidratación es habitual, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Pueden producirse casos de apendicitis o de dolor abdominal debido a obstrucción de la luz apendicular por una hiperplasia linfoide.

En menos del 3% de los niños con sarampión se producen convulsiones febriles. La encefalitis postsarampión ha sido durante mucho tiempo una complicación asociada a esta infección, a menudo con una evolución desfavorable. Se han descrito tasas de 1-3 encefalitis por cada 1.000 casos de sarampión, con cifras más elevadas entre los adolescentes y adultos que en niños preescolares o en edad escolar. Este proceso está causado por un mecanismo inmunológico postinfeccioso más que por un efecto directo del virus. La clínica comienza durante la fase de exantema, con crisis comiciales (56%), letargo (46%), coma (28%) e irritabilidad (26%). En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis linfocítica en el 85% de los casos y una elevación de la concentración de proteínas. La mortalidad de la encefalitis por sarampión es de alrededor del 15%. En otro 20-40% de los pacientes se producen secuelas a largo plazo, como deterioro cognitivo, discapacidades motoras e hipoacusia.

La encefalitis por sarampión en los pacientes inmunodeprimidos se debe a la lesión cerebral directa por el virus. La encefalitis subaguda por sarampión aparece 1-10 meses después del sarampión en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que tienen SIDA, neoplasias malignas linforreticulares e inmunodepresión. Los signos y síntomas consisten en crisis comiciales, mioclonías, estupor y coma. Además de las inclusiones intracelulares, en el tejido cerebral se observan abundantes nucleocápsides y antígenos virales. Casi siempre se produce una enfermedad progresiva que culmina en el fallecimiento.

Una forma grave del sarampión y excepcional en la actualidad es el **«sarampión negro»** o **hemorrágico.** Se presentaba con una erupción cutánea hemorrágica y solía ser mortal. La queratitis, que aparece como múltiples focos epiteliales punteados, se resuelve al recuperarse de la infección. En ocasiones se produce trombocitopenia después del sarampión.

La miocarditis es una complicación infrecuente. Se han descrito también diversas infecciones bacterianas (bacteriemia, celulitis) y síndrome de *shock* tóxico. El sarampión durante el embarazo se ha asociado a una morbilidad materna elevada, abortos y mortinatos, así como a malformaciones congénitas en un 3% de los lactantes nacidos vivos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una complicación crónica del sarampión. Aparece de forma diferida y presenta una evolución casi siempre mortal. Parece deberse a una infección persistente por un virus del

Tabla 273.1 Complicaciones de los casos de sarampión en función de la edad, Estados Unidos, 1987-2000

		N.° (%) DE PERSONAS CON COMPLICACIÓN POR GRUPO DE EDAD				
COMPLICACIÓN	**GLOBAL (67.032 CASOS CON INFORMACIÓN DE LA EDAD)**	**<5 años (*N* = 28.730)**	**5-9 años (*N* = 6.492)**	**10-19 años (*N* = 18.580)**	**20-29 años (*N* = 9.161)**	**>30 años (*N* = 4.069)**
Cualquiera	19.480 (29,1)	11.883 (41,4)	1.173 (18,1)	2.369 (12,8)	2.656 (29)	1.399 (34,4)
Fallecimiento	177 (0,3)	97 (0,3)	9 (0,1)	18 (0,1)	26 (0,3)	27 (0,7)
Diarrea	5.482 (8,2)	3.294 (11,5)	408 (6,3)	627 (3,4)	767 (8,4)	386 (9,5)
Encefalitis	97 (0,1)	43 (0,2)	9 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)	11 (0,3)
Hospitalización	12.876 (19,2)	7.470 (26)	612 (9,4)	1.612 (8,7)	2.075 (22,7)	1.107 (27,2)
Otitis media	4.879 (7,3)	4.009 (14)	305 (4,7)	338 (1,8)	157 (1,7)	70 (1,7)
Neumonía	3.959 (5,9)	2.480 (8,6)	183 (2,8)	363 (2)	554 (6,1)	379 (9,3)

De Perry RT, Halsey NA: The clinical significance of measles: a review, *Clin Infect Dis* 189(Suppl 1):S4-S16, 2004.

sarampión modificado, de tal modo que es capaz de permanecer durante años en el interior de las células del SNC. Pasados 7-10 años, el virus recupera su virulencia y ataca aquellas células del SNC en las que se encontraba protegido. Esta «infección vírica lenta» genera inflamación y muerte celular, con una evolución inexorable a la neurodegeneración.

La PEES es una enfermedad infrecuente y suele seguir la prevalencia del sarampión en la población. La incidencia en Estados Unidos en 1960 fue de 0,61 casos por millón de personas menores de 20 años. En 1980, la tasa había disminuido a 0,06 casos por millón. Entre 1956 y 1982 se notificaron un total de 634 casos al registro nacional estadounidense de PEES. Después de 1982 se notificaron solo unos 5 casos anuales en Estados Unidos y solo 2-3 casos anuales a principios de la década de 1990. Sin embargo, entre 1995 y 2000, los casos notificados en dicho país aumentaron, y en 2000 se comunicaron 13 casos, de los que 9 correspondieron a personas nacidas en otros países. Esta «reaparición» puede deberse a un aumento de la incidencia del sarampión entre 1989 y 1991. A pesar de que la edad de inicio oscila de menos de 1 año a menos de 30 años, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adolescentes. El sarampión a una edad temprana favorece el desarrollo de PEES: el 50% de los pacientes con PEES tuvo el sarampión antes de los 2 años, y el 75%, antes de los 4 años. Los varones se ven afectados con el doble de frecuencia que las mujeres, y parece haber más casos en las poblaciones rurales que en las urbanas. Varias observaciones recientes indican una mayor prevalencia en niños de origen hispano.

La patogenia de la PEES sigue sin dilucidarse. Parece deberse a la interacción de una forma viral imperfecta con un sistema inmunitario alterado o inmaduro. El virus aislado del tejido cerebral de pacientes con PEES carece de una de las seis proteínas estructurales: la proteína de matriz o M. Esta proteína es responsable del ensamblaje, la orientación y la alineación del virus en preparación para la gemación durante la replicación viral. Los virus inmaduros pueden ser capaces de residir y posiblemente de propagarse en las neuronas durante periodos prolongados. El hecho de que la mayoría de los pacientes con PEES se expusiera a una edad temprana sugiere que la inmadurez inmunitaria interviene en la patogenia.

Las manifestaciones clínicas de la PEES comienzan de forma insidiosa 7-13 años después de la primoinfección. Se producen cambios sutiles de conducta o del rendimiento escolar, con irritabilidad, disminución del periodo de atención o episodios de ira. Esta fase inicial **(estadio I)** puede no objetivarse debido a la brevedad o levedad de los síntomas. No hay fiebre, cefalea ni otros síntomas de encefalitis. El **estadio II** se caracteriza por la presencia de mioclonías masivas coincidiendo con la extensión de la inflamación a estructuras cerebrales más profundas, como los ganglios basales. Aparecen movimientos involuntarios y espasmos mioclónicos repetitivos en grupos musculares individuales que evolucionan a espasmos masivos y contracciones que afectan tanto a los músculos axiales como de las extremidades. La conciencia se mantiene. En el **estadio III,** los movimientos involuntarios desaparecen y son sustituidos por coreoatetosis, inmovilidad, distonía y rigidez en tubo de plomo por la destrucción de los centros más profundos en los ganglios basales. El nivel de conciencia se deteriora y aparecen demencia, estupor y coma. El **estadio IV** se caracteriza por la pérdida de función de las regiones vitales que dirigen la respiración, la frecuencia cardiaca y la presión arterial, y poco después se produce el fallecimiento. Las distintas fases clínicas descritas pueden seguir patrones evolutivos diferentes: agudo, subagudo o crónico progresivo.

El diagnóstico de PEES puede establecerse mediante la documentación de una evolución clínica compatible asociada a la presencia de al menos uno de los siguientes datos: 1) detección de anticuerpos contra el sarampión en el LCR, 2) signos electroencefalográficos característicos o 3) signos histológicos típicos y/o aislamiento del virus o del antígeno viral en el tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia.

El análisis del LCR muestra una concentración normal de células, pero un aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgM en diluciones mayores de 1:8. Los patrones electroencefalográficos son normales en el estadio I, pero en la fase mioclónica se observan episodios de supresión-ráfaga que son característicos, pero no patognomónicos, de PEES. La biopsia cerebral ya no está indicada de rutina para el diagnóstico de la PEES.

El tratamiento de la PEES es fundamentalmente de soporte y es similar al que se aplica en otras enfermedades neurodegenerativas. En ensayos clínicos de isoprinosina, con o sin interferón, se sugieren beneficios significativos (tasa de remisión del 30-34%), comparado con los pacientes sin tratamiento (5-10% de remisiones espontáneas).

Se sabe que la carbamacepina mejora notablemente el control de las sacudidas mioclónicas en las primeras etapas de la enfermedad.

Casi todos los pacientes acaban falleciendo por la PEES. La mayoría fallece en 1-3 años tras el inicio de la infección o de la pérdida de mecanismos de control autónomo. La prevención de la PEES depende de la profilaxis de la primoinfección por sarampión mediante la vacunación. La PEES se ha descrito en pacientes sin antecedentes de infección por sarampión y solo expuestos al virus de la vacuna. Sin embargo, en el tejido cerebral de alguno de estos pacientes se encontró el virus salvaje, lo que sugiere un cuadro subclínico previo de sarampión.

TRATAMIENTO

El tratamiento del sarampión consiste en medidas sintomáticas, ya que no existen tratamientos antivirales específicos aprobados para tratar el sarampión. Mantener la hidratación, la oxigenación y el bienestar general son los objetivos terapéuticos. Los antitérmicos son beneficiosos para lograr la comodidad del paciente y el control de la fiebre. En los pacientes con afectación del aparato respiratorio, la humidificación de las vías respiratorias y la administración de oxígeno adicional pueden ser de utilidad. La insuficiencia respiratoria debida a laringotraqueítis o a neumonía puede requerir soporte ventilatorio. La rehidratación oral es eficaz en la mayoría de los casos, pero la deshidratación grave puede precisar un tratamiento intravenoso. El uso profiláctico de antibióticos no está indicado.

La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos tiene una elevada mortalidad. La ribavirina es activa *in vitro* contra el virus del sarampión y se han descrito casos de tratamiento con ella, con o sin gammaglobulina, que sugieren cierto beneficio en pacientes individuales. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados y la ribavirina no está autorizada en Estados Unidos para el tratamiento del sarampión.

Vitamina A

Se sabe desde hace tiempo que la hipovitaminosis A en los niños de países en vías de desarrollo se asocia a una mayor mortalidad por ciertas enfermedades infecciosas, incluido el sarampión. En Estados Unidos, varios estudios realizados a principios de la década de 1990 documentaron que el 22-72% de los niños con sarampión presentaban unos niveles bajos de retinol. Además, en un estudio se demostró una correlación inversa entre la concentración de retinol y la gravedad de la enfermedad. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con vitamina A en países en vías de desarrollo y Estados Unidos han demostrado una menor morbimortalidad por sarampión. El tratamiento con vitamina A está indicado en todos los pacientes con sarampión. Debería administrarse una vez al día durante 2 días a dosis de 200.000 UI en niños de 1 año o más, 100.000 UI en lactantes desde los 6 a los 11 meses y 50.000 UI en lactantes menores de 6 meses.

En niños con signos o síntomas de hipovitaminosis A se recomienda administrar una tercera dosis apropiada para la edad entre 2 y 4 semanas después de la segunda dosis.

PRONÓSTICO

A principios del siglo XX se producían 2.000-10.000 fallecimientos por sarampión; es decir, alrededor de 10 muertes por cada 1.000 casos de la enfermedad. Gracias a las mejoras en asistencia sanitaria y en los tratamientos antimicrobianos, a la mejor nutrición y al menor hacinamiento, la proporción entre fallecimientos y casos disminuyó a 1 de cada 1.000 casos. Entre 1982 y 2002, los CDC estimaron que se produjeron 259 fallecimientos por sarampión en Estados Unidos, con una proporción entre fallecimientos y casos de 2,5-2,8 de cada 1.000 casos de sarampión. La neumonía y la encefalitis fueron las complicaciones más frecuentes en los casos mortales. En el 14-16% de los casos mortales se detectó una inmunodeficiencia. En 2011, de los 222 casos declarados en Estados Unidos, 70 (32%) quedaron ingresados, incluyendo a 17 (24%) con diarrea, 15 (21%) con deshidratación y 12 (17%) con neumonía. No se mencionaron casos de encefalitis ni mortales. En el primer semestre de 2015, de los 159 casos notificados, 22 (14%) fueron hospitalizados, con 5 casos de neumonía y ninguna muerte.

PREVENCIÓN

Los pacientes liberan el virus desde 7 días tras la exposición hasta 4-6 días después del inicio del exantema. La exposición de personas susceptibles al sarampión debería evitarse durante este periodo. En el ámbito hospitalario se deben tomar las precauciones estándar y para patógenos trasmitidos por el aire. Los pacientes inmunodeprimidos con sarampión liberan el virus durante todo el periodo de la enfermedad y deben ser aislados todo ese tiempo.

Vacuna

La vacunación contra el sarampión es la estrategia de prevención más eficaz y segura. La vacuna contra el sarampión está disponible en Estados Unidos

como vacuna combinada con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), y esta última es la que suele recomendarse en la mayoría de las circunstancias (tabla 273.2). Después de la reaparición del sarampión en 1989-1991, se añadió una segunda dosis de vacuna de sarampión al calendario vacunal. Las recomendaciones actuales consisten en una primera dosis a los 12-15 meses, seguida de una segunda a los 4-6 años. Sin embargo, la segunda dosis puede administrarse en cualquier momento después de 30 días de haber recibido la primera dosis, y el calendario actual es un calendario de conveniencia. La seroconversión es ligeramente menor en los niños que reciben la primera dosis antes o a los 12 meses de edad (87% a los 9 meses, 95% a los 12 meses y 98% a los 15 meses), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Sin embargo, se trata de una situación en evolución, en la que los niños de apenas 6 meses de edad no están protegidos de los anticuerpos maternos y son susceptibles de contraer la infección por sarampión. En los niños que no hayan recibido dos dosis a los 11-12 años, debería administrarse una segunda dosis. Los lactantes que reciben una dosis antes de los 12 meses de vida deberían recibir dos dosis adicionales a los 12-15 meses y a los 4-6 años. A los niños que viajan se les debe ofrecer la vacuna primaria contra el sarampión a partir de los 6 meses o una segunda dosis, incluso si son menores de 4 años.

Los efectos secundarios de la vacuna SPR consisten en fiebre (por lo general, 6-12 días después de la vacunación), exantema en alrededor del 5% de los casos y, en pocas ocasiones, una trombocitopenia transitoria. Los niños propensos a presentar convulsiones febriles pueden tener una crisis después de la vacunación, por lo que los riesgos y beneficios deberían ser consensuados con los progenitores. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna SPR ni sus constituyentes y la encefalopatía o el autismo.

Una revisión de los efectos de la vacunación contra el sarampión sobre la epidemiología de la PEES ha demostrado que dicha vacunación protege frente a la PEES y no acelera su evolución ni desencadena la enfermedad en los pacientes que ya están infectados con el virus.

La inmunoglobulina adquirida de forma pasiva puede inhibir la respuesta inmunitaria contra la vacuna viva atenuada del sarampión. Su administración debería diferirse un tiempo variable en función de la dosis de inmunoglobulina administrada (tabla 273.3).

Las vacunas vivas atenuadas no deberían administrarse a mujeres embarazadas ni a pacientes inmunodeficientes ni inmunosuprimidos. Sin embargo, los pacientes con VIH que no tengan una inmunodepresión grave deberían inmunizarse. Dado que el virus del sarampión puede suprimir la respuesta cutánea frente al antígeno de la tuberculosis, las pruebas cutáneas de esta enfermedad deberían realizarse antes o al mismo tiempo que la administración de la vacuna. Las personas infectadas por *M. tuberculosis* deben recibir un tratamiento adecuado en el momento de administrar la vacuna del sarampión.

Profilaxis postexposición

Las personas susceptibles expuestas al sarampión pueden protegerse de la infección mediante la administración de la vacuna o por inmunización con la Ig. La vacuna es eficaz para prevenir o modificar el sarampión si se administra en las primeras 72 horas tras la exposición. La Ig puede administrarse hasta 6 días tras la exposición para evitar o modificar la infección. Los niños inmunocompetentes deberían recibir 0,5 ml/kg (la dosis máxima en ambos casos es de 15 ml/kg) intramuscular, y los que estén gravemente inmunodeprimidos y en embarazadas sin pruebas de inmunidad frente al

Tabla 273.2 Recomendaciones para la inmunización contra el sarampión*

CATEGORÍA	RECOMENDACIONES
Niños no inmunizados, sin antecedentes de sarampión (12-15 meses de edad)	Se recomienda la vacuna SPR o SPRV a los 12-15 meses de edad; la segunda dosis se recomienda al menos 28 días después de haber recibido la primera dosis (o 90 días para la SPRV), normalmente administrada a los 4-6 años de edad
Niños de 6-11 meses en situaciones epidémicas o antes de un viaje internacional	Inmunización con SPR, pero esta dosis no se considera válida y se necesita administrar dos dosis válidas al cumplir el primer año de vida o después. La primera dosis válida debería administrarse a los 12-15 meses de edad. La segunda dosis se recomienda al menos 28 días más tarde y normalmente se administra a los 4-6 años de edad. La SPRV no debe administrarse a niños <12 meses
Niños de guarderías, en la escuela elemental, primaria o secundaria que hayan recibido una dosis de vacuna del sarampión a los 12 meses de edad o más	Administrar la segunda dosis
Estudiantes universitarios y de otras escuelas universitarias que hayan recibido una dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o después	Administrar la segunda dosis
Antecedentes de inmunización antes de cumplir 1 año	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Antecedentes de haber recibido la vacuna del virus inactivado del sarampión o un tipo desconocido de vacuna en 1963-1967	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Administración posterior de una vacuna atenuada o de tipo desconocido junto con Ig	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Alergia al huevo	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Alergia no anafiláctica a la neomicina	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Hipersensibilidad grave (anafilaxia) a la neomicina o la gelatina	Evitar la inmunización
Tuberculosis	Inmunización; si un paciente tiene una tuberculosis no tratada, comenzar el tratamiento antituberculoso antes de la inmunización
Exposición al sarampión	Inmunización y/o administración de Ig, según las circunstancias
Pacientes infectados por el VIH	Inmunización (dos dosis) a menos que exista una inmunodepresión grave; la administración de Ig si hubo exposición a sarampión se basa en el grado de inmunosupresión y los antecedentes de vacunación frente al sarampión
Antecedentes familiares o personales de crisis comiciales	Inmunización; avisar a los progenitores del ligero aumento del riesgo comicial
Paciente receptor de inmunoglobulinas o de sangre	Inmunización tras el intervalo apropiado

Ig, inmunoglobulina; SPR, vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola; SPRV, vacuna contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.
De la American Academy of Pediatrics: Measles. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2018 report of the committee on infectious diseases,* ed 31, Itasca, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Table 3.39, p. 543.

Tabla 273.3 Intervalos sugeridos entre la administración de la inmunoglobulina y la inmunización contra el sarampión*

INDICACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA	DOSIS			
	Vía	Unidades (U) o mililitros (ml)	mg IgG/kg	Intervalo (meses)†
Tétanos (como Ig antitetánica)	i.m.	250 U	10	3
Profilaxis contra la hepatitis A (como Ig):				
Profilaxis de contacto	i.m.	0,02 ml/kg	3,3	3
Viaje internacional	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la hepatitis B (como IgHB)	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la rabia (como IgR)	i.m.	20 UI/kg	22	4
Profilaxis contra la varicela (como IgVariZ)	i.m.	125 U/10 kg (máx. 625 U)	20-40	5
Profilaxis contra el sarampión (como Ig):				
Estándar	i.m.	0,5 ml/kg	80	6
Huésped inmunodeprimido	i.v.		400 mg/kg	8
Profilaxis contra el VSR (anticuerpo monoclonal palivizumab)‡	i.m.	—	15 mg/kg (monoclonal)	Ninguno
Inmunoglobulina contra citomegalovirus	i.v.	3 ml/kg	150	6
Transfusión de sangre:				
Eritrocitos lavados	i.v.	10 ml/kg	Inapreciable	0
Eritrocitos, con adición de adenina-suero salino	i.v.	10 ml/kg	10	3
Concentrados de eritrocitos	i.v.	10 ml/kg	20-60	6
Sangre completa	i.v.	10 ml/kg	80-100	6
Plasma o derivados de plaquetas	i.v.	10 ml/kg	160	7
Sustitución (o tratamiento) de inmunodeficiencias (como IGIV)	i.v.	—	300-400	8
PTI (como IGIV)	i.v.	—	400	8
PTI	i.v.	—	1.000	10
PTI o enfermedad de Kawasaki	i.v.	—	1.600-2.000	11

*Inmunización en forma de vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR), sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV), o monovalente contra el sarampión.

†Estos intervalos deberían proporcionar un tiempo suficiente para que disminuyeran los anticuerpos pasivos en todos los niños y después para que se produzca una respuesta adecuada a la vacuna del sarampión. Los médicos no deberían asumir que los niños tienen una protección completa contra el sarampión durante estos intervalos. Puede que esté indicado administrar dosis adicionales de Ig o de vacuna contra el sarampión después de la exposición a este (v. texto).

‡Los anticuerpos monoclonales, como el palivizumab, no interfieren en la respuesta inmune a las vacunas.

Ig, inmunoglobulina; IgG, inmunoglobulina G; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (antes denominada «idiopática»).

De la American Academy of Pediatrics: *Red book: 2015 report of the committee on infectious disease*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 1.10, p. 39.

sarampión, se recomienda Ig intravenosa a 400 mg. La Ig está indicada para los contactos domésticos de los pacientes con sarampión que son susceptibles de contagio, sobre todo para los lactantes menores de 6 meses de edad, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 274
Rubéola

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La rubéola es una enfermedad leve, con frecuencia exantemática, que afecta a lactantes y niños. Suele ser más grave y asociarse a más complicaciones en adultos. Su aspecto clínico más relevante es la infección transplacentaria y la afectación fetal que forma parte del **síndrome de rubéola congénita (SRC).**

ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola pertenece a la familia Togaviridae y es la única especie del género *Rubivirus.* Se trata de un virus de ARN monocatenario dotado de una cubierta lipídica y de tres proteínas estructurales (una proteína de la nucleocápside asociada al núcleo y dos glucoproteínas, E1 y E2, asociadas con la cubierta). El virus es termosensible a la luz ultravioleta y a los valores extremos de pH, pero es relativamente estable a temperaturas frías. El ser humano es el único huésped conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la rubéola se presentaba en epidemias graves cada 6-9 años con picos menores intercalados cada 3-4 años, y era más habitual en los niños de edad preescolar y escolar. Durante la epidemia de rubéola de 1964-1965 se produjeron unos 12,5 millones de casos asociados a 2.000 casos de encefalitis, más de 13.000 abortos o muertes perinatales, y 20.000 casos de SRC. Después de la introducción de la vacuna en 1969, la incidencia disminuyó un 78% y el número de casos de SRC descendió un 69% en 1976 (fig. 274.1). Una reducción adicional en los casos de rubéola y de SRC se produjo cuando se añadieron ciertas poblaciones de riesgo a las poblaciones en las que estaba indicada la vacunación, como los adolescentes y los estudiantes universitarios. Después de varios años de disminución de su incidencia, durante 1989-1991 se produjo una reaparición de la rubéola y del SRC asociada a una epidemia de sarampión durante dicho periodo (v. fig. 274.1). Por consiguiente, se aplicó una recomendación de dos dosis de vacuna de rubéola, con lo que la incidencia de la enfermedad disminuyó de 0,45 por cada 100.000 en 1990 a 0,1 por cada 100.000 en 1999, con una reducción correspondiente del SRC, con una media de 6 casos anuales de lactantes con SRC notificados de 1992 a 2004. Las madres de estos lactantes solían ser jóvenes, de origen hispano o nacidas fuera de Estados Unidos. El número de casos notificados de

rubéola continuó disminuyendo desde la década de 1990 y a principios de este siglo.

La propagación endémica de la rubéola fue declarada como eliminada en Estados Unidos en 2004 y entre los nativos estadounidenses en 2015. Sin embargo, siguen importándose casos de rubéola a Estados Unidos desde países en los que continúa siendo endémica, con más de 100.000 casos de SRC al año en todo el mundo. En el periodo 2004-2016 hubo 101 casos de rubéola y 11 casos de SRC en Estados Unidos, y todos fueron importados desde focos desconocidos. Tres de los casos de SRC se adquirieron en África. En todo el mundo en 2016 se declararon 22.106 casos de rubéola y 358 casos de SRC, confirmando que no se ha logrado erradicar la rubéola a nivel internacional y justificando la vigilancia y el mantenimiento continuos de cifras altas de inmunidad en Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se dispone de poca información sobre los signos anatomopatológicos de la rubéola posnatal. Los pocos estudios realizados con material de biopsia o autopsia procedente de casos de rubéola muestran signos inespecíficos de inflamación linforreticular y de una infiltración mononuclear perivascular y meníngea. Los signos anatomopatológicos del SRC suelen ser graves y pueden afectar a todos los órganos (tabla 274.1).

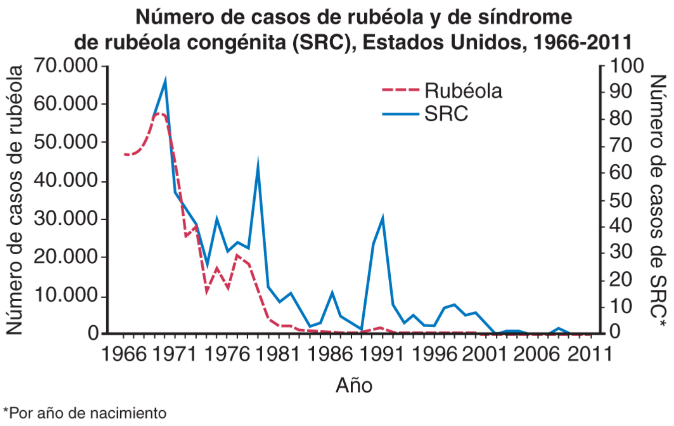

Fig. 274.1 **Número de casos confirmados de rubéola y de síndrome de rubéola congénita en Estados Unidos entre 1966-2011.** Los datos proporcionados sobre la rubéola y el síndrome de rubéola congénito fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades por parte de los departamentos de salud estatales. *(De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013:* MMWR Recomm Rep *62[RR-04]:1-34, 2013.)*

PATOGENIA

Los mecanismos virales que causan la lesión y muerte celular en la rubéola no se conocen por completo, ni en la forma posnatal ni en la congénita. Después de la infección, el virus se replica en el epitelio respiratorio y después se disemina a los ganglios linfáticos regionales (fig. 274.2). A continuación se produce una viremia, que es más intensa a los 10-17 días de la infección. Alrededor de 10 días tras la infección comienza la liberación del virus a partir de la nasofaringe, que puede detectarse hasta 2 semanas después del inicio

Tabla 274.1 Hallazgos anatomopatológicos del síndrome de rubéola congénita

SISTEMA	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
Cardiovascular	Permeabilidad del conducto arterioso Estenosis de la arteria pulmonar Comunicación interventricular Miocarditis
Sistema nervioso central	Meningitis crónica Necrosis parenquimatosa Vasculitis con calcificación
Ojo	Microftalmía Cataratas Iridociclitis Necrosis del cuerpo ciliar Glaucoma Retinopatía
Oídos	Hemorragia coclear Necrosis endotelial
Pulmón	Neumonitis intersticial mononuclear crónica
Hígado	Transformación hepática de células gigantes Fibrosis Desorganización lobulillar Estasis biliar
Riñón	Nefritis intersticial
Glándula suprarrenal	Citomegalia cortical
Hueso	Malformación del osteoide Escasa mineralización del osteoide Adelgazamiento del cartílago
Bazo, ganglios linfáticos	Hematopoyesis extramedular
Timo	Reacción histiocítica Ausencia de centros germinales
Piel	Eritropoyesis en la dermis

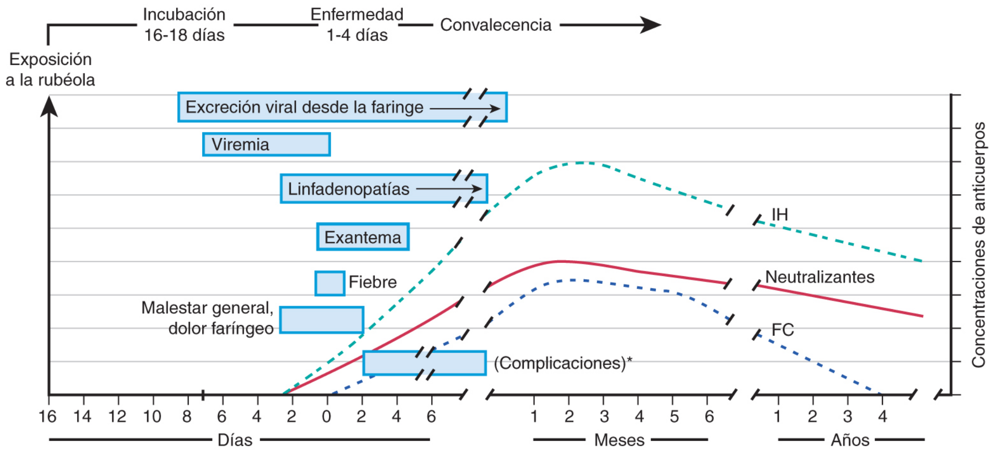

Fig. 274.2 **Fenómenos fisiopatológicos en la infección por el virus de la rubéola adquirida tras el nacimiento.** *Las posibles complicaciones son: artralgias y/o artritis, púrpura trombocitopénica y encefalitis. FC, título de fijación del complemento; IH, título de inhibición de hemaglutinación. *(De Lamprecht CL: Rubella virus. En Beshe RB, editor:* Textbook of human virology, *ed 2, Littleton, MA, 1990, PSG Publishing, p. 685.)*

del exantema. El periodo con mayor riesgo de contagio comprende desde 5 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema.

La infección congénita se produce durante la viremia materna. Tras infectar la placenta, el virus se extiende a través del sistema vascular del feto en desarrollo y puede infectar cualquier órgano fetal. El principal factor de riesgo de presentar defectos congénitos graves se relaciona con el momento de la infección durante el embarazo. La infección materna durante las primeras 8 semanas de gestación da lugar a los defectos más graves y generalizados. El riesgo de defectos congénitos se ha estimado en un 90% si la infección materna se produce antes de la semana 11 de gestación, en un 33% en las semanas 11-12, del 11% en las semanas 13-14 y del 24% en las semanas 15-16. Después de la 16.ª semana de gestación, los defectos son infrecuentes, incluso si se produce la infección del feto.

Las causas de la lesión celular y tisular en el feto pueden ser la necrosis tisular secundaria a insuficiencia vascular, la reducción del tiempo de multiplicación celular, las roturas cromosómicas y la producción de un inhibidor proteico que provoca una detención mitótica en algunos tipos celulares. La característica más distintiva de la rubéola congénita es la cronicidad. Si el feto se infecta al principio de la gestación, el virus persiste en el tejido fetal hasta mucho después del parto. Esta persistencia sugiere la posibilidad de una lesión tisular continua y de la reactivación del virus, sobre todo en el cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **infección posnatal** de la rubéola es una enfermedad leve difícil de distinguir de otras infecciones víricas, sobre todo en los niños. Después de un periodo de incubación de 14-21 días, comienza una fase prodrómica con febrícula, dolor faríngeo, eritema ocular con o sin dolor ocular, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía. Los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales anteriores son los más marcados. En los niños, la primera manifestación de la rubéola suele ser el exantema, que es variable e inespecífico. Comienza en la cara y el cuello en forma de unas máculas pequeñas, irregulares y rosadas que confluyen, y se disemina en sentido centrífugo para afectar al torso y las extremidades, donde tiende a aparecer como máculas separadas (fig. 274.3). Cerca del momento en el que aparece el exantema, al explorar la faringe pueden encontrarse unas lesiones diminutas de color rosado **(manchas de Forchheimer)** o hemorragias petequiales en el paladar blando. El exantema desaparece a partir de la cara y se extiende al resto del cuerpo, de modo que puede que no todo el organismo se afecte en un mismo momento. La duración del exantema suele ser de 3 días y normalmente desaparece sin descamación. Es frecuente que haya infecciones subclínicas, y el 25-40% de los niños puede no tener exantema. Los adolescentes y adultos tienden a ser más sintomáticos y a tener manifestaciones sistémicas, con más de un 70% de mujeres que presenta artralgias y artritis.

Fig. 274.3 Exantema de la rubéola.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la rubéola posnatal se ha descrito la presencia de leucopenia, neutropenia y una trombocitopenia leve.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de rubéola es esencial por motivos epidemiológicos, para el diagnóstico de la infección en mujeres embarazadas y para confirmar el diagnóstico de rubéola congénita. La prueba diagnóstica más frecuente es el análisis de inmunoabsorción enzimática de inmunoglobulina M (IgM) contra la rubéola, que generalmente está presente alrededor de 4 días después de la aparición del exantema. Al igual que con cualquier prueba serológica, el valor pronóstico positivo del análisis disminuye en las poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad y en individuos inmunizados. Los análisis deberían realizarse en caso de antecedentes de exposición o signos clínicos compatibles. La sensibilidad y especificidad relativas de los estuches comerciales utilizados en la mayoría de los laboratorios son del 96-99% y del 86-97%, respectivamente. En los niños con infección congénita, al realizar el análisis se debe tener en cuenta que al principio de la etapa de lactancia pueden producirse resultados falsos negativos debido a la presencia de anticuerpos IgG circulantes maternos. En estos pacientes se debería realizar un análisis de captura de IgM mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa o bien un cultivo viral para lograr la confirmación. El aislamiento viral por medio de un cultivo de secreciones nasofaríngeas, orina en el recién nacido o sangre del cordón umbilical o placenta se puede utilizar para diagnosticar una infección congénita. La prueba de PCR del líquido amniótico durante el embarazo también es un enfoque apropiado para diagnosticar la infección congénita.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La rubéola puede manifestarse con características específicas que sugieran el diagnóstico. Suele confundirse con otras infecciones, porque es infrecuente, se asemeja a otros procesos exantemáticos virales y su expresión clínica es variable. En los casos graves puede parecerse al sarampión. La ausencia de manchas de Koplik y de una fase prodrómica grave, así como la existencia de una evolución más corta, permiten diferenciarla del sarampión. Otras enfermedades que suelen confundirse con la rubéola son las infecciones provocadas por adenovirus, parvovirus B19 (eritema infeccioso), virus de Epstein-Barr, enterovirus, roséola y *Mycoplasma pneumoniae.*

COMPLICACIONES

Las complicaciones que aparecen tras la infección posnatal por rubéola son infrecuentes y no suelen comprometer la vida.

La **trombocitopenia** postinfecciosa se produce en alrededor de 1 de cada 3.000 casos de rubéola, y aparece con más frecuencia en la edad infantil, sobre todo en niñas. Se manifiesta unas 2 semanas después del inicio del exantema con petequias, epistaxis, hemorragia digestiva y hematuria. Suele ser autolimitada.

La **artritis** después de la rubéola se produce sobre todo en adultos, en especial en mujeres. Comienza en la primera semana del inicio del exantema y suele afectar a las pequeñas articulaciones de las manos. También es autolimitada y se resuelve sin secuelas en unas semanas. Se han descrito casos aislados y algunos datos serológicos que relacionan la rubéola con la artritis reumatoide, pero la existencia de una auténtica asociación causal sigue siendo especulativa.

La **encefalitis** es la complicación más grave de la rubéola posnatal. Existen dos formas: un síndrome postinfeccioso que aparece después de una rubéola aguda y una panencefalitis progresiva infrecuente que se manifiesta como una enfermedad neurodegenerativa años después de la rubéola.

La encefalitis postinfecciosa es infrecuente y aparece en 1 de cada 5.000 casos de rubéola. Se presenta en la primera semana tras el inicio del exantema, con cefalea, crisis comiciales, confusión, coma, signos neurológicos focales y ataxia. Puede existir una recrudescencia de la fiebre cuando comienzan los síntomas neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o mostrar una ligera pleocitosis mononuclear y una elevación de las proteínas, o ambas. El virus se aísla pocas veces (o nunca) del LCR o del cerebro, lo que sugiere una patogenia no infecciosa. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pero se han descrito cifras de mortalidad de hasta un 20%, así como secuelas neurológicas a largo plazo.

La **panencefalitis progresiva por rubéola (PPR)** es una complicación excepcional tanto de la rubéola adquirida como del SRC. Su inicio y evolución son similares a los de la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) asociada con el sarampión (v. cap. 273). Sin embargo, a diferencia de la forma postinfecciosa de la encefalitis por rubéola, en la PPR puede aislarse el virus de la rubéola del tejido cerebral, lo que sugiere una patogenia

Tabla 274.2 Manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita en 376 niños después de una rubéola materna*

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE (%)
Hipoacusia	67
Ocular	71
Cataratas	29
Retinopatía	39
Cardiopatía†	48
Persistencia del conducto arterioso	78
Estenosis de la arteria pulmonar derecha	70
Estenosis de la arteria pulmonar izquierda	56
Estenosis de la válvula pulmonar	40
Bajo peso al nacer	60
Retraso psicomotor	45
Púrpura neonatal	23
Fallecimiento	35

*Otros hallazgos: hepatitis, bandas lineales en los huesos, opacidad corneal, glaucoma congénito y retraso del crecimiento.

†Hallazgos en 87 pacientes con SRC y cardiopatía que se sometieron a angiografía cardiaca.

De Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al: Rubella: clinical manifestations and management, *Am J Dis Child* 118:18-29, 1969.

infecciosa, aunque de tipo «lento». Los hallazgos clínicos y la evolución son indistinguibles de los de la PEES y de los de las encefalopatías espongiformes transmisibles (v. cap. 304). El fallecimiento sobreviene a los 2-5 años del inicio.

Otros síndromes neurológicos relacionados de forma no habitual con la rubéola son el síndrome de Guillain-Barré y la neuritis periférica. La miocarditis es una complicación infrecuente.

Síndrome de rubéola congénita

En 1941, un oftalmólogo describió por primera vez un síndrome de cataratas y cardiopatía congénita que asoció correctamente con la infección materna por rubéola a principios de la gestación (tabla 274.2). Poco después de esta primera descripción, se identificó la hipoacusia como un hallazgo frecuente, a menudo asociado con microcefalia. En 1964-1965 se produjo una pandemia de rubéola, con 20.000 casos notificados en Estados Unidos, lo que provocó más de 11.000 abortos espontáneos o terapéuticos y 2.100 muertes neonatales. A partir de esta experiencia, surgió la definición ampliada del SRC, que incluía muchas otras anomalías transitorias o permanentes.

La hipoacusia neurosensorial es el hallazgo individual más frecuente en los lactantes con SRC. La mayoría de estos lactantes presentan cierto grado de crecimiento intrauterino retardado. Los hallazgos retinianos denominados **retinopatía en sal y pimienta** constituyen la anomalía ocular más frecuente, pero su impacto sobre la visión es escaso. El signo ocular más grave es la catarata unilateral o bilateral, que se presenta en alrededor del 33% de los niños (fig. 274.4). Las anomalías cardiacas aparecen en la mitad de los niños infectados durante las primeras 8 semanas de gestación. El conducto arterioso permeable es la cardiopatía más habitual, seguida de lesiones de las arterias pulmonares y valvulopatías. Se ha descrito una neumonitis intersticial causante del fallecimiento en algunos casos. Las anomalías neurológicas son frecuentes y pueden progresar después del nacimiento. La meningoencefalitis se encuentra en el 10-20% de los lactantes con SRC y puede persistir hasta 12 meses. El seguimiento longitudinal realizado durante 9-12 años en lactantes sin retraso mental inicial puso de manifiesto la aparición progresiva de anomalías adicionales sensoriales, motoras y conductuales, como hipoacusia y autismo. También se han encontrado casos infrecuentes de PPR después del SRC. En una minoría de pacientes se ha descrito retraso del crecimiento y talla baja final. También se han publicado casos poco habituales de síndromes de inmunodeficiencia.

Se han identificado manifestaciones tardías del SRC. Además de la PPR, se encuentran diabetes mellitus (20%), disfunción tiroidea (5%), glaucoma y alteraciones visuales asociadas con la retinopatía, que antes se consideraban benignas.

Fig. 274.4 Cataratas bilaterales en un lactante con síndrome de rubéola congénita.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la rubéola adquirida ni para el SRC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La rubéola posnatal suele ser una enfermedad leve que requiere tan solo antipiréticos y analgésicos. Se puede considerar la administración intravenosa de inmunoglobulina o corticoides en la trombocitopenia grave que no remita.

El tratamiento de los niños con SRC es más complejo y requiere una evaluación pediátrica, cardiaca, auditiva, oftalmológica y neurológica, así como un seguimiento, pues muchas manifestaciones pueden no estar presentes al principio o empeorar con el tiempo. El cribado auditivo es fundamental, dado que la intervención precoz puede mejorar la evolución en niños con problemas de audición por SRC.

PRONÓSTICO

La infección posnatal por rubéola tiene un pronóstico excelente. La evolución a largo plazo del SRC es menos favorable y algo variable. En una cohorte australiana evaluada a los 50 años de la infección, muchos pacientes presentaban trastornos crónicos, pero la mayoría se había casado y mostraba buena adaptación social. En una cohorte de Nueva York perteneciente a la epidemia de mediados de la década de 1960, la evolución había sido menos favorable, ya que un 30% de los pacientes llevaba una vida normal, un 30% tenía situaciones de dependencia, pero eran funcionales, y otro 30% requería institucionalización y atención continuada.

La **reinfección** con el virus salvaje se produce en la vida posnatal tanto en personas que se infectaron previamente por él como en personas vacunadas. La definición serológica de la reinfección consiste en la presencia de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG y/o una respuesta IgM en una persona que tiene un nivel documentado de IgG específica contra la rubéola por encima del nivel de corte aceptado. La reinfección puede provocar una respuesta anamnésica de IgG, una respuesta IgM e IgG o una rubéola clínica. Se han publicado 29 casos de SRC después de una reinfección materna. La reinfección con una evolución grave en adultos o niños es infrecuente y se ignora su relevancia.

PREVENCIÓN

Los pacientes con una infección posnatal deberían aislarse de las personas susceptibles durante 7 días después del inicio del exantema. En los pacientes hospitalizados se recomienda la aplicación de aislamiento estándar y respiratorio. Los niños con SRC pueden excretar el virus en las secreciones respiratorias hasta cumplir 1 año y deberían mantenerse las precauciones de contacto hasta ese momento, a menos que los cultivos repetidos de orina y de las secreciones faríngeas sean negativos. Unas precauciones similares se aplican en los pacientes con SRC respecto a su asistencia a la escuela y a guarderías.

La exposición de las mujeres embarazadas susceptibles plantea un riesgo potencial para el feto. En las gestantes expuestas a la rubéola debería extraerse una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de anticuerpos IgG específicos de rubéola; también debería guardarse una muestra congelada para análisis posteriores. Si el resultado del análisis de anticuerpos contra la rubéola es positivo, es probable que la madre sea inmune. Si es negativo, se debería extraer una segunda muestra 2-3 semanas después y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si ambas muestras son negativas, debería extraerse una tercera muestra a las 6 semanas

de la exposición y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si tanto la segunda como la tercera muestra son negativas, no ha habido infección. Una primera muestra negativa y un resultado positivo en las muestras segunda o tercera indican que la madre ha sufrido una seroconversión, lo que sugiere una infección reciente. Debería ofrecerse asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de interrumpir el embarazo. El uso rutinario de la inmunoglobulina en las gestantes susceptibles expuestas a la rubéola no se recomienda, y solo se plantea si el aborto no es una opción viable debido a las preferencias maternas. En tales circunstancias, pueden administrarse 0,55 ml/kg i.m. de inmunoglobulina, sabiendo que la profilaxis puede reducir el riesgo de una infección sintomática sin garantizar la prevención de la infección fetal.

VACUNACIÓN

La vacuna contra la rubéola en Estados Unidos es la cepa atenuada Wistar RA 27/3, que suele administrarse en combinación con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis (SPR) o también con la de la varicela (SPRV), en una pauta de dos dosis a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad. En teoría, puede ser igual de eficaz que la profilaxis postexposición si se administra en los primeros 3 días tras la exposición. La vacuna no debería emplearse en pacientes con una inmunodeficiencia grave (p. ej., en los trasplantados). Los pacientes con infección por el VIH que no presenten una inmunodeficiencia grave pueden vacunarse. La fiebre no es una contraindicación, pero si se sospecha una enfermedad más grave, debería retrasarse la inmunización. Las preparaciones de inmunoglobulina pueden inhibir la respuesta serológica contra la vacuna (v. cap. 197). La vacuna no debería administrarse durante la gestación. Si se produce un embarazo en los primeros 28 días tras la inmunización, la paciente debería recibir asesoramiento sobre los riesgos teóricos para el feto. En estudios realizados con más de 200 mujeres vacunadas de forma inadvertida contra la rubéola al inicio de una gestación, se demostró que ninguno de sus hijos desarrolló un SRC. Por tanto, es probable que no sea necesario interrumpir el embarazo.

Después de una sola dosis de la vacuna RA 27/3, el 95% de las personas de 12 meses o más desarrollan inmunidad serológica, y después de dos dosis el 99% tienen anticuerpos detectables. La vacuna confiere una protección sumamente alta, ya que el 97% de los vacunados están protegidos de la enfermedad clínica después de la primera dosis. Los anticuerpos detectables se mantienen durante 15 años en la mayoría de los individuos después de la primera dosis, y entre el 91-100% tenía anticuerpos al cabo de 12-15 años, después de dos dosis. Aunque los valores de anticuerpos pueden desvanecerse, especialmente después de una dosis de la vacuna, no aumenta la susceptibilidad a la rubéola.

Las reacciones adversas a la vacuna contra la rubéola son infrecuentes en los niños. La administración de la vacuna SPR se asocia a fiebre en el 5-15% de las vacunaciones y a exantema en alrededor del 5%. Las artralgias y las artritis son más frecuentes después de la vacunación contra la rubéola en los adultos. Alrededor de un 25% de las mujeres pospuberales presenta artralgias y un 10% de ellas desarrolla artritis. También pueden producirse casos de neuropatías periféricas y de trombocitopenia transitoria.

Como parte de un esfuerzo global para eliminar la transmisión endémica del virus de la rubéola y el desarrollo de SRC, es vital mantener una tasa elevada de inmunidad en la población mediante la cobertura vacunal y una vigilancia epidemiológica de alta calidad, tanto de esta enfermedad como del sarampión, para lograr el éxito de dicho objetivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 275
Parotiditis

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La parotiditis, o paperas, es una enfermedad autolimitada que fue habitual en su momento, pero ahora es infrecuente en los países desarrollados gracias al uso generalizado de la vacunación. Se caracteriza por la presencia de fiebre, tumefacción e hipersensibilidad dolorosa unilateral o bilateral de las parótidas, y la aparición frecuente de meningoencefalitis y orquitis. Aunque su incidencia es baja en los países con un programa adecuado de vacunación, sigue siendo endémica en el resto del mundo, por lo que es necesario mantener una protección continua mediante la vacuna. Sin embargo, se han notificado brotes de parotiditis en poblaciones con un alto índice de vacunación en Estados Unidos, particularmente entre los estudiantes.

ETIOLOGÍA

El virus de la parotiditis pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Rubulavirus.* Es un virus dotado de un ARN monocatenario pleomórfico encapsulado en una cubierta lipoproteica y posee siete proteínas estructurales. Dos glucoproteínas de superficie, HN (hemaglutinina-neuraminidasa) y F (fusión), median la absorción del virus en las células del huésped y su penetración en ellas, respectivamente. Ambas estimulan la producción de anticuerpos protectores. El virus de la parotiditis solo presenta un serotipo con hasta 12 genotipos conocidos, y el ser humano es el único huésped natural.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la parotiditis afectaba sobre todo a niños pequeños, de 5-9 años, en epidemias que tenían lugar aproximadamente cada 4 años. La infección por el virus se producía sobre todo en los meses de invierno y primavera. En 1968, justo después de la introducción de la vacuna, se notificaron 185.691 casos en Estados Unidos. Tras la introducción de la vacuna, cuyo uso sistemático se recomendó en 1977, la incidencia disminuyó de forma espectacular (fig. 275.1) y la enfermedad pasó a afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, siguieron apareciendo brotes *incluso en poblaciones con un alto índice de vacunación,* debido a fallos de la vacuna con una dosis de vacuna y a una infravacunación de personas susceptibles. Tras aplicar la recomendación de dos dosis de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) para controlar el sarampión en 1989, el número de casos de parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003 se notificaron menos de 300 casos anuales de parotiditis. En 2006 se produjo el mayor brote de parotiditis de los últimos 20 años en Estados Unidos. Se describieron un total de 6.584 casos, el 85% de ellos en ocho estados del Medio Oeste. El 29% de los casos se produjo en pacientes de 18-24 años, la mayoría de ellos estudiantes universitarios. Un análisis de los 4.039 pacientes vistos en los primeros 7 meses de epidemia indicó que el 63% había recibido dos o más dosis de la vacuna SPR. Posteriormente se han documentado varios brotes de parotiditis en poblaciones bien vacunadas en Estados Unidos, algunos en entornos escolares, incluidas las universidades, y en la isla de Guam. Este fenómeno también se da en todo el mundo. La mayoría de los casos en personas vacunadas presentan un contacto cercano que se cree que proporciona una exposición intensa que puede superar la inmunidad a la vacuna y tal vez el desajuste de genotipos entre los genotipos de paperas circulantes y los de la vacuna.

La parotiditis se contagia de persona a persona mediante gotitas respiratorias. El virus aparece en la saliva desde 7 días antes hasta 7 días después del inicio de la tumefacción parotídea. El periodo de máxima infecciosidad es desde 1-2 días antes hasta 5 días después de la tumefacción parotídea. La excreción viral antes del inicio de los síntomas y en personas infectadas asintomáticas dificulta los esfuerzos para contener la infección en las poblaciones susceptibles. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y el Health Infection Control Practices Advisory Committee de Estados Unidos recomiendan 5 días de aislamiento después del inicio de la parotiditis, tanto en el contexto comunitario como en el ámbito sanitario.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El virus de la parotiditis tiene como objetivos las glándulas salivales, el sistema nervioso central (SNC), el páncreas, los testículos y, en menor medida, la glándula tiroides, los ovarios, el corazón, los riñones, el hígado y la sinovial articular.

Después de la infección se produce una replicación viral inicial en el epitelio de las vías respiratorias altas. La infección se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes por el drenaje linfático y se produce una viremia, con diseminación del virus a los tejidos diana. El virus provoca la necrosis de las células infectadas y se asocia a un infiltrado inflamatorio linfocítico. Los conductos de las glándulas salivales están revestidos con un epitelio necrótico, y el intersticio se infiltra con linfocitos. La tumefacción tisular en los testículos puede provocar infartos isquémicos focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis mononuclear, incluso en personas sin signos clínicos de meningitis.

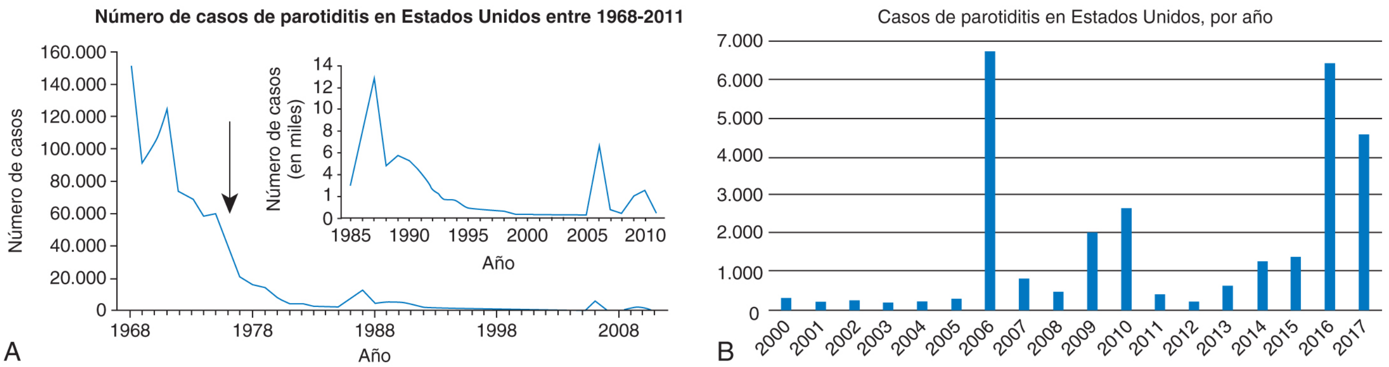

Fig. 275.1 **A,** Número de casos en Estados Unidos desde 1968, inmediatamente después de que se autorizase la vacuna de la parotiditis en 1967, hasta 2011. Tras la autorización de la vacuna y su administración sistemática a partir de 1977 se produjo un declive mantenido *(flecha).* Obsérvense los incrementos nacionales de actividad entre 1986-1987 y en 2006. Los datos proporcionados sobre la parotiditis fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. **B,** Casos de parotiditis en Estados Unidos de 2000 a 2017 que muestran el aumento de la actividad en 2006, 2009, 2010 y 2014-2017. Los datos de parotiditis proporcionados fueron notificados voluntariamente a los CDC por los departamentos de salud estatales. (**A,** *De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps,* MMWR Recomm Rep *62[RR-04]:1-34, 2013;* **B,** *De* Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): *Notifiable Diseases and Mortality Tables. Disponible en:* https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html.*)*

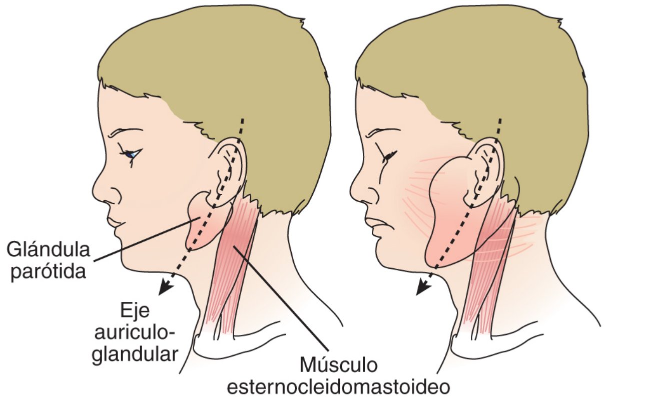

Fig. 275.2 Esquema de una glándula parótida infectada con el virus de la parotiditis *(derecha)* en comparación con una glándula sana *(izquierda).* Una línea imaginaria que pasa por el eje mayor de la oreja divide la glándula parótida en dos partes iguales. Estas relaciones anatómicas no se alteran en la glándula aumentada de tamaño. Suele existir un ganglio linfático cervical hiperplásico por detrás de esta línea imaginaria. *(De Mumps [epidemic parotitis]. En Krugman S, Ward R, Katz SL, editors:* Infectious diseases in children, *ed 6, St. Louis, 1977, Mosby, p. 182.)*

Fig. 275.3 Niño con parotiditis que presenta tumefacción parotídea. *(De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Public health image library [PHIL], imagen n.° 4491. Disponible en:* http://phil.cdc.gov/phil/home.asp.*)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la parotiditis es de 12-25 días, pero suele ser de 16-18 días. La infección por el virus de la parotiditis puede dar lugar a una presentación clínica que oscila desde un estado asintomático (en la era de la prevacunación, entre el 15 y el 24% de las infecciones eran asintomáticas; en la era posterior a la de la vacunación, es difícil medir con precisión las estimaciones) o con síntomas inespecíficos a una enfermedad típica asociada a parotiditis, con o sin complicaciones en otros sistemas. El caso típico se presenta con un pródromo de 1-2 días en forma de fiebre, cefalea, vómitos y dolorimiento. A continuación, aparece la parotiditis, que puede ser unilateral al principio, pero que en el 70% de los casos se hace bilateral (fig. 275.2). La glándula parótida duele con la palpación. La parotiditis puede estar precedida o acompañada de otalgia homolateral. La ingestión de alimentos o líquidos amargos o ácidos puede incrementar el dolor en la región parotídea. A medida que la tumefacción progresa, el ángulo de la mandíbula se borra y el lóbulo de la oreja puede desplazarse en sentido superolateral (v. figs. 275.2 y 275.3). El orificio del conducto de Stenon puede aparecer enrojecido y edematoso. La tumefacción parotídea alcanza su grado máximo en unos 3 días y se reduce en unos 7 días. La fiebre desaparece en 3-5 días, junto con los demás síntomas. Es infrecuente que aparezca un exantema morbiliforme. Las glándulas salivales submandibulares también pueden estar afectadas o aumentar de tamaño sin que exista tumefacción parotídea. También puede haber edema esternal debido a obstrucción linfática. Los síntomas en los individuos vacunados son los mismos, pero tienden a ser menos graves y la parotiditis puede estar ausente.

DIAGNÓSTICO

Cuando la prevalencia de la parotiditis era elevada, su diagnóstico podía basarse en los antecedentes de exposición a esta infección, la presencia de un periodo de incubación adecuado y la aparición de los hallazgos clínicos típicos. La presencia de parotiditis podía confirmarse al objetivarse valores de amilasa sérica elevados. La leucopenia con una linfocitosis relativa era un hallazgo frecuente. En la actualidad, en las poblaciones altamente inmunizadas, en los pacientes con parotiditis de más de 2 días de evolución de causa desconocida podría confirmarse o descartarse la parotiditis mediante métodos virológicos o serológicos. Esto puede realizarse mediante aislamiento del virus en cultivo celular, detección del antígeno viral mediante inmunofluorescencia directa o a través de la identificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa. En la fase de enfermedad aguda, el virus puede aislarse en las secreciones de las vías respiratorias altas (mucosa bucal y orofaríngea [OF]), el LCR o la orina. Sin embargo, la PCR de la mucosa OF se vuelve negativa rápidamente, especialmente en individuos inmunizados, y por tanto debe realizarse en los primeros 3 días de la inflamación de la parótida. Las pruebas serológicas suelen ser el método diagnóstico más adecuado y disponible. El diagnóstico se establece por un incremento significativo de inmunoglobulina G (IgG) plasmática contra el virus de la parotiditis entre muestras tomadas en fase aguda y de convalecencia. Esto se realiza mediante un análisis de fijación del complemento, de neutralización de la hemaglutinación o un inmunoanálisis enzimático. Los anticuerpos IgG contra la parotiditis pueden reaccionar de forma cruzada con anticuerpos frente al virus parainfluenza en las pruebas

serológicas. Para el diagnóstico de infección reciente, lo más habitual es utilizar un inmunoanálisis enzimático para el anticuerpo IgM contra el virus de la parotiditis. Todas las pruebas serológicas son difíciles de interpretar en individuos inmunizados, y los resultados negativos no descartan la infección por paperas. Las pruebas cutáneas de la parotiditis carecen de sensibilidad y especificidad, por lo que no deberían utilizarse.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen otras causas infecciosas y no infecciosas de tumefacción parotídea, especialmente en casos esporádicos. Se ha demostrado que los virus parainfluenza 1 y 3, gripe A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enterovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica y el VIH provocan parotiditis. La parotiditis purulenta, por lo general causada por *Staphylococcus aureus,* es unilateral, muy dolorosa a la palpación y se asocia a leucocitosis. En ella puede haber un exudado purulento por el conducto de Stenon. La adenitis submandibular o cervical anterior debida a una gran variedad de patógenos también puede confundirse con una parotiditis. Otras causas no infecciosas de tumefacción parotídea son la obstrucción del conducto de Stenon, las colagenosis vasculares (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), las enfermedades inmunológicas, los tumores y los fármacos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la parotiditis son la meningitis, con o sin encefalitis, y la afectación gonadal (orquitis, ooforitis). Entre las complicaciones infrecuentes se encuentran la conjuntivitis, la neuritis óptica, la neumonía, la nefritis, la pancreatitis, la mastitis y la trombocitopenia. Las complicaciones pueden producirse en ausencia de parotitis, especialmente en los individuos inmunizados, y las tasas generales de complicaciones en los individuos inmunizados son más bajas que en los no inmunizados y se desplazan hacia las poblaciones adultas.

La infección materna por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del índice de abortos. No se ha asociado ninguna malformación fetal con esta infección intrauterina. Sin embargo, se han descrito casos de parotiditis perinatal en lactantes nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en las fases finales de la gestación.

Meningitis y meningoencefalitis

El virus de la parotiditis es neurotropo, y se piensa que penetra en el SNC a través de los plexos coroideos y que después infecta el epitelio coroideo y las células ependimarias, elementos que pueden encontrarse en el LCR junto con leucocitos mononucleares. La afectación sintomática del SNC se produce en el 10-30% de las personas infectadas, pero se ha observado pleocitosis en el 40-60% de los pacientes con parotiditis por este virus. La meningoencefalitis puede producirse antes, de forma simultánea o después de la parotiditis. Lo más frecuente es que aparezca 5 días tras la parotiditis. Los hallazgos clínicos varían con la edad. Los lactantes y los niños pequeños presentan fiebre, malestar general y letargo, mientras que los niños mayores, los adolescentes y los adultos refieren cefalea y tienen signos meníngeos. En una serie de niños con parotiditis y afectación meníngea, los hallazgos eran fiebre (94%), vómitos (84%), cefalea (47%), parotiditis (47%), rigidez de nuca (71%), letargo (69%) y crisis comiciales (18%). En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 7-10 días. En el LCR de la meningitis por este virus se observa una pleocitosis leucocítica de 200-600/mm^3, con predominio de linfocitos. El contenido de glucosa en el LCR es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede encontrarse una hipoglucorraquia moderada (20-40 mg/dl) en el 10-20% de estos. Las proteínas en el LCR son normales o ligeramente altas.

Otras complicaciones menos frecuentes de la parotiditis en el SNC son la mielitis transversa, la encefalomielitis aguda diseminada **(EAD),** la estenosis acueductal y la parálisis facial. La hipoacusia neurosensorial es infrecuente, pero se estima que aparece en 0,5-5 de cada 100.000 casos de parotiditis. La hipoacusia puede ser transitoria, con una hipoacusia unilateral permanente en 1 de cada 20.000 y rara vez se produce una pérdida bilateral. Hay pruebas que indican que es más probable en los pacientes con meningoencefalitis.

Orquitis y ooforitis

En varones adolescentes y adultos, la orquitis es el segundo hallazgo más frecuente en la parotiditis por detrás únicamente del aumento de tamaño de la glándula parótida. La afectación de niños prepúberes es excepcional, pero después de la pubertad, el cuadro aparece en un 30-40% de los hombres. Comienza unos días tras el inicio de la parotiditis en la mayor parte de los casos, y se asocia a fiebre moderada o alta, escalofríos, dolor intenso y tumefacción testicular. Hasta en el 30% de los casos la orquitis es bilateral. Puede producirse atrofia testicular, pero la esterilidad es infrecuente, incluso en la afectación bilateral.

La ooforitis es infrecuente en las mujeres pospúberes, pero puede provocar dolor intenso y es posible confundirla con una apendicitis si se localiza en la fosa ilíaca derecha.

Pancreatitis

La pancreatitis puede producirse en la parotiditis con o sin afectación de las glándulas parótidas. Es infrecuente que la enfermedad sea grave, pero la presencia de fiebre, dolor epigástrico y vómitos es sugestiva. En los estudios epidemiológicos se ha sugerido que la parotiditis puede asociarse al desarrollo posterior de diabetes mellitus, pero no se ha establecido la presencia de una relación causal.

Afectación cardiaca

Se han descrito casos de miocarditis en la parotiditis. Los estudios moleculares han identificado el virus de la parotiditis en el tejido cardiaco extraído de pacientes con fibroelastosis endocárdica.

Artritis

Se han observado casos de artralgias, monoartritis y poliartritis migratoria en la parotiditis. La artritis se observa con inflamación parotídea o sin ella y suele producirse en las primeras 3 semanas del inicio de la tumefacción parotídea. Suele ser leve y autolimitada.

Tiroiditis

La tiroiditis secundaria a la parotiditis es infrecuente. No se han descrito casos sin inflamación parotídea y puede producirse varias semanas después de la infección aguda. La mayoría de ellos se resuelven, pero algunos recidivan y producen hipotiroidismo.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral específico. Las medidas terapéuticas deben encaminarse a reducir el dolor asociado a la meningitis o la orquitis y a mantener un estado adecuado de hidratación. Si aparece fiebre, pueden administrarse antipiréticos.

PRONÓSTICO

La evolución de la parotiditis es casi siempre excelente, incluso si se complica con encefalitis. A pesar de esto, se han descrito casos mortales secundarios a la afectación del SNC o a miocarditis. No se han registrado muertes por parotiditis en los brotes recientes en Estados Unidos.

PREVENCIÓN

La inmunización con la vacuna del virus vivo de la parotiditis es el método principal de prevención utilizado en Estados Unidos. Se administra formando parte de la pauta de dos dosis de la vacuna SPR, a los 12-15 meses (primera dosis) y a los 4-6 años de edad (segunda dosis). Si no se administra a los 4-6 años, la segunda dosis debería administrarse antes del inicio de la pubertad. En aquellos que viajen, se recomiendan dos dosis en individuos mayores de 12 meses administrados con al menos 28 días de diferencia. El 94% (intervalo, 89-97%) de los vacunados desarrolla anticuerpos después de la primera dosis. Las cifras de anticuerpos alcanzados tras la vacunación son menores que tras la infección natural.

La eficacia media de la vacuna de la parotiditis tras la primera dosis es del 78% (intervalo, 49-92%), y después de dos dosis, del 88% (intervalo, 66-95%). La duración de la eficacia es de 10 años o más después de la primera dosis, y de 15 años o más después de la segunda.

Durante los brotes, una *tercera dosis de SPR* administrada a la población de riesgo se asoció con un mejor control del brote, con un número significativamente menor de casos en los que recibieron la tercera dosis en comparación con los que no la recibieron. A pesar de estos resultados, el modelo apoya el programa actual de dos dosis sin una tercera dosis de refuerzo de rutina porque el régimen actual controla significativamente el tamaño de los brotes, la gravedad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones, mientras que la tercera dosis parece ser una estrategia posible durante un brote.

Al tratarse de una vacuna de virus vivos, la SPR no debería administrarse en mujeres embarazadas o en personas con una inmunodeficiencia o inmunosupresión grave. Los pacientes infectados con el VIH sin inmunodepresión grave pueden recibir la vacuna, puesto que el riesgo de sufrir una infección severa por parotiditis supera al de presentar una reacción vacunal grave. Las personas que presenten reacciones anafilactoides al huevo o a la neomicina

pueden tener riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. En las personas que sufran otros tipos de reacciones al huevo o a otros componentes de la vacuna, no hay por qué restringir su aplicación.

En 2006 se redefinió la evidencia de inmunidad contra la parotiditis mediante la vacunación en respuesta al brote que afectó a varios estados de Estados Unidos. En la actualidad, la evidencia de una inmunidad aceptable frente a la parotiditis requiere uno de los siguientes datos: 1) documentación de una vacunación adecuada a los 12 meses o más, 2) pruebas analíticas de inmunidad, 3) nacimiento antes de 1957 o 4) documentación de parotiditis diagnosticada por un médico. La evidencia de inmunidad mediante documentación de una vacunación adecuada se define como la administración de una dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los niños de edad preescolar y en adultos que no estén en situación de alto riesgo o dos dosis en niños de edad escolar y adultos de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, viajeros internacionales y estudiantes que residan en centros educativos universitarios).

Todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían estar inmunizadas contra la parotiditis. La vacunación adecuada frente a esta enfermedad en profesionales sanitarios nacidos durante 1957 o después consiste en dos dosis de la vacuna del virus vivo de la parotiditis. Los profesionales sanitarios que no hayan recibido esta vacunación y sin otras evidencias de inmunidad deberían recibir dos dosis separadas más de 28 días. Los profesionales sanitarios que solo hayan recibido una dosis previa deberían recibir una segunda dosis. Dado que el hecho de haber nacido antes de 1957 solo implica presunción de inmunidad, los centros sanitarios deberían considerar la recomendación de administrar una dosis de la vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de parotiditis diagnosticada por un médico o datos analíticos de inmunidad frente a la enfermedad. Durante un brote, los centros sanitarios deberían considerar firmemente la recomendación de administrar dos dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan pruebas de inmunidad frente a la parotiditis.

Las **reacciones adversas** a la vacuna con el virus de la parotiditis son infrecuentes. Se han comunicado casos de parotiditis y orquitis. No hay información adecuada para establecer una relación causal de otras reacciones, como las convulsiones febriles, hipoacusia, exantema, púrpura, encefalitis y meningitis, con la cepa del virus de la vacuna de la parotiditis utilizada para la inmunización en Estados Unidos. Las mayores tasas de meningitis aséptica aparecidas después de la vacunación se han asociado con cepas de la vacuna utilizadas en otros países, como las cepas Leningrado 3 y Urabe Am 9. Se han descrito casos de supresión transitoria de la reactividad a la prueba cutánea con tuberculina tras usar esta vacuna.

En 2005 comenzó a comercializarse una vacuna tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (SPRV). Sin embargo, en estudios llevados a cabo en 2010 se demostró un mayor riesgo de convulsiones febriles en niños de 12-23 meses de edad a los 5-12 días de haber recibido la vacuna. No se observó un aumento del riesgo de convulsiones en los niños que recibían la primera dosis de SPRV a partir de los 48 meses de edad. Como resultado, la American Academy of Pediatrics recomienda actualmente administrar la vacuna SPR y la vacuna de la varicela por separado o bien la vacuna SPRV a niños de 12-47 meses de edad. A partir de los 48 meses de edad se prefiere la vacuna SPRV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 276

Poliovirus

Eric A.F. Simões

ETIOLOGÍA

Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta que pertenecen a la familia Picornaviridae, del género *Enterovirus,* de la especie de Enterovirus C e incluyen tres serotipos distintos desde el punto de vista antigénico (tipos 1, 2 y 3). Los poliovirus se diseminan desde el aparato digestivo hasta el sistema nervioso central (SNC), donde causan meningitis aséptica y poliomielitis o polio. Estos virus son extraordinariamente resistentes y conservan su infectividad durante varios días a temperatura ambiente.

EPIDEMIOLOGÍA

El resultado más devastador de la infección por poliovirus es la parálisis, pero el 90-95% de las infecciones son asintomáticas. A pesar de la ausencia de síntomas, las infecciones asintomáticas inducen inmunidad protectora. En alrededor del 5% de todas las infecciones se produce la enfermedad con signos clínicos, pero no paralítica, y la forma paralítica aparece en alrededor de 1 de cada 1.000 lactantes y 1 de cada 100 adolescentes infectados. Antes de la introducción de la vacunación universal en los países industrializados, las epidemias de poliomielitis paralítica se observaban sobre todo en adolescentes. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias, la infección en una época más temprana de la vida produce parálisis infantil. La mejora de las condiciones sanitarias explica la erradicación casi total de la polio en Estados Unidos al principio de la década de 1960, cuando solo alrededor del 65% de la población estaba inmunizada con la vacuna Salk, lo que contribuyó a la desaparición del poliovirus de tipo salvaje circulante en Estados Unidos y Europa.

TRANSMISIÓN

El ser humano es el único reservorio conocido de los poliovirus, que se diseminan por vía fecal-oral. Se han aislado poliovirus en las heces desde más de 2 semanas antes de la parálisis hasta varias semanas después del comienzo de los síntomas.

PATOGENIA

Los poliovirus infectan las células mediante su adsorción al **receptor del poliovirus** (CD155) determinado genéticamente. El virus penetra en la célula, pierde su cubierta y libera el ARN, que se traduce a proteínas responsables de su propia replicación, de la detención de la síntesis de proteínas de la célula huésped y de la síntesis de elementos estructurales componentes de la cápside. Las partículas víricas maduras se producen al cabo de 6-8 horas y se liberan mediante lisis celular.

Una vez que entran en contacto con el huésped, los poliovirus de tipo salvaje y los de la vacuna penetran a través del sistema gastrointestinal. Estudios recientes en primates no humanos demuestran que los lugares principales de replicación están en las células epiteliales $CD155^+$ que tapizan la mucosa del folículo amigdalino y del intestino delgado, así como los macrófagos o células dendríticas en el folículo amigdalino y los parches de Peyer. Se infectan los ganglios linfáticos regionales y se produce una viremia primaria al cabo de 2-3 días. El virus coloniza múltiples sitios, entre ellos el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable que los poliovirus de tipo salvaje accedan al SNC por medio de los nervios periféricos. Las cepas de poliovirus vacunales no se replican en el SNC, lo que explica la seguridad de la vacuna viva atenuada. Algunos **revertientes** ocasionales (por sustitución de nucleótidos) de estas cepas vacunales desarrollan un fenotipo neurovirulento y provocan una **poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV).** La reversión se produce en el intestino delgado y es probable que acceda al SNC por los nervios periféricos. Los poliovirus casi nunca se han cultivado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad paralítica, y los pacientes con meningitis aséptica por poliovirus nunca presentan enfermedad paralítica. Es probable que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la enorme replicación del virus en el sistema reticuloendotelial.

Se desconoce el mecanismo exacto de entrada en el SNC. Sin embargo, una vez en este, el virus puede distribuirse a través de rutas neuronales y es capaz de afectar diferentes puntos del SNC. El efecto es más intenso sobre las neuronas motoras y vegetativas, y se correlaciona con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal (una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos) se asocia a una destrucción neuronal extensa. También se producen hemorragias petequiales y un edema inflamatorio considerable en las áreas de infección por poliovirus. Estos virus infectan sobre todo las motoneuronas de la médula espinal **(células del asta anterior)** y del bulbo raquídeo (núcleos de los pares craneales). Debido a la superposición de la inervación muscular por dos o tres segmentos adyacentes de la médula espinal, los signos clínicos de parálisis en los miembros aparecen cuando ya se ha destruido más del 50% de las motoneuronas. En el bulbo, las lesiones menos extensas causan parálisis, y la afectación de la formación reticular, que contiene los centros vitales encargados del control de la respiración y la circulación, puede tener consecuencias catastróficas. La afectación de las astas intermedia y dorsal y de los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal causa las hiperestesias y mialgias típicas de la poliomielitis aguda. Otras neuronas afectadas son las de los núcleos del techo y el vermis del cerebelo,

la sustancia negra y, en ocasiones, el núcleo rojo de la protuberancia; es posible que haya una afectación variable de los núcleos talámicos, hipotalámicos y palidales, o de la corteza motora.

Aparte de la histopatología del SNC, por lo general se producen cambios inflamatorios en el sistema reticuloendotelial. El edema inflamatorio y la infiltración linfocítica dispersa se asocian con folículos linfocíticos hiperplásicos.

Los lactantes adquieren inmunidad por vía transplacentaria a partir de sus madres, que desaparece a velocidad variable durante los primeros 4-6 meses de vida. Es probable que la inmunidad sea activa durante toda la vida ante la infección natural, pero protege solo contra el serotipo causante de la infección, de modo que puede haber infecciones por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes frente a los poliovirus aparecen varios días después de la exposición, como resultado de la replicación del virus en las amígdalas y en el sistema digestivo y los tejidos linfáticos profundos. Esta producción temprana de anticuerpos IgG circulantes protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local (mucosa), conferida sobre todo por la IgA secretora, proporciona una defensa considerable contra la reinfección subsiguiente del tracto gastrointestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se suele considerar que el periodo de incubación de los poliovirus, desde el contacto hasta los síntomas clínicos iniciales, es de 8-12 días, con un intervalo de 5-35 días. Las infecciones por poliovirus de tipo salvaje pueden seguir varios modelos evolutivos: **infección asintomática** (que ocurre en el 90-95% de los casos y no produce enfermedad ni secuelas), poliomielitis abortiva, poliomielitis no paralítica o poliomielitis paralítica. La parálisis, si se produce, aparece 3-8 días después de los síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de la polio paralítica provocada por las cepas del virus salvaje o de la vacuna son comparables, aunque no se conoce la incidencia de la poliomielitis abortiva y no paralítica en la poliomielitis asociada a la vacuna.

Poliomielitis abortiva

En alrededor del 5% de los pacientes se produce un síndrome inespecífico de tipo pseudogripal 1-2 semanas después de la infección, que se denomina *poliomielitis abortiva.* La fiebre, el malestar general, la anorexia y la cefalea son características notorias, y pueden existir dolor de garganta y dolor abdominal o muscular. Los vómitos aparecen de forma irregular. La enfermedad es breve (no más de 2-3 días). La **exploración física** puede resultar normal o revelar una faringitis inespecífica, dolor a la palpación abdominal o muscular y debilidad. La recuperación es completa y no se producen signos neurológicos ni secuelas.

Poliomielitis no paralítica

Alrededor del 1% de todos los pacientes infectados con el poliovirus de tipo salvaje presenta signos de la poliomielitis abortiva, como una cefalea más intensa, náuseas y vómitos, así como dolor y rigidez de nuca, el tronco y los miembros. Son frecuentes la parálisis transitoria de la vejiga y el estreñimiento. Alrededor de dos tercios de esos niños pasan por un breve interludio asintomático, entre la primera fase **(enfermedad menor)** y la segunda fase (enfermedad del SNC o **enfermedad mayor**). La rigidez de nuca y de columna proporciona la base para el diagnóstico de la poliomielitis no paralítica durante la segunda fase.

La **exploración física** revela signos de rigidez de nuca y de columna, y cambios de los reflejos superficiales y profundos. La flexión suave hacia delante del occipucio y el cuello provocará rigidez de nuca. La caída de la cabeza se demuestra colocando las manos debajo de los hombros del paciente y elevando el tronco. Mientras que la cabeza suele seguir el movimiento del tronco, en la poliomielitis con frecuencia cae hacia atrás sin fuerza, aunque no haya una verdadera parálisis de los flexores del cuello. En los lactantes que no colaboran con la exploración, puede ser difícil distinguir entre resistencia voluntaria y verdadera rigidez de nuca clínicamente significativa. Es posible colocar los hombros del lactante al nivel del borde de la camilla, soportar el peso del occipucio con la mano y después flexionar la cabeza hacia adelante. La rigidez de nuca verdadera persiste durante esta maniobra. Si la fontanela anterior está abierta, puede aparecer tensa o abombada.

Los reflejos son normales en las primeras fases y siguen siéndolo a menos que se produzca parálisis, caso en el que aumentan o disminuyen 12-24 horas antes de esta. Los reflejos superficiales, cremastéricos y abdominales, y los de los músculos espinales y glúteos, suelen ser los primeros en disminuir. Estos últimos pueden desaparecer antes que los abdominales y los cremastéricos. En general, los cambios de los reflejos tendinosos profundos ocurren 8-24 horas después de la disminución de los superficiales e indican una parálisis inminente de las extremidades. Cuando esta se da no hay reflejos tendinosos. En la poliomielitis no se producen alteraciones sensitivas.

Poliomielitis paralítica

La poliomielitis paralítica se produce en alrededor del 0,1% de los pacientes infectados por poliovirus y causa tres síndromes reconocibles que representan un espectro continuo y que se diferencian solo por las zonas del SNC más afectadas: 1) poliomielitis paralítica espinal, 2) poliomielitis bulbar y 3) polioencefalitis.

La **poliomielitis paralítica espinal** puede ser la segunda fase de una enfermedad bifásica, cuya primera fase corresponde a la poliomielitis abortiva. El paciente parece mejorar durante 2-5 días, pero a continuación aparecen cefalea intensa, fiebre y exacerbación de los síntomas sistémicos previos. Existe dolor muscular intenso y es posible que aparezcan anomalías sensitivas y motoras (p. ej., parestesias, hiperestesias, fasciculaciones y espasmos). En la exploración física, la distribución de la parálisis suele ser desigual. Puede haber una afectación de músculos únicos, múltiples o de grupos musculares. Al cabo de 1-2 días *aparece parálisis o paresia flácida asimétrica.* La afectación más frecuente es la de una pierna, seguida por la de un brazo. En las extremidades suelen afectarse más las zonas proximales que las distales. Para detectar la debilidad muscular ligera, muchas veces es necesario aplicar una pequeña resistencia en oposición al grupo muscular que se explora. En este punto, la exploración puede revelar rigidez de nuca, hipersensibilidad muscular, reflejos tendinosos profundos inicialmente hiperactivos (durante un periodo breve), seguidos por abolición o disminución, y paresia o parálisis flácida. En la forma espinal existe debilidad de algunos músculos del cuello, el abdomen, el tronco, el diafragma, el tórax o las extremidades. *La sensibilidad suele estar intacta; las anomalías sensitivas, si existen, sugieren una enfermedad distinta a la poliomielitis.*

La fase paralítica de la poliomielitis es muy variable; durante la observación, algunos pacientes progresan desde la paresia a la parálisis, mientras que otros se recuperan, de forma lenta o rápida. La extensión de la paresia o la parálisis guarda una relación directa con la magnitud de la afectación neuronal; se produce parálisis cuando se destruye más del 50% de las neuronas motoras. La extensión de la afectación suele resultar obvia al cabo de 2-3 días; solo pocas veces se observa una progresión después de este intervalo. La parálisis de los miembros inferiores se suele acompañar de disfunción intestinal y vesical, que va desde la incontinencia transitoria hasta la parálisis con estreñimiento y retención urinaria.

El comienzo y la evolución de la parálisis son variables en los países en vías de desarrollo. La evolución bifásica es infrecuente y suele presentarse como una fase única en la que los síntomas prodrómicos y la parálisis aparecen de forma continua. En dichos países, donde los antecedentes de inyecciones intramusculares preceden a la poliomielitis paralítica en alrededor del 50-60% de los casos, los pacientes pueden presentar inicialmente fiebre y parálisis **(parálisis por provocación).** El grado y la duración del dolor muscular también son variables, oscilando de unos días a una semana por lo general. Algunos pacientes presentan espasmos e hipertonía muscular, con un aumento transitorio de los reflejos tendinosos profundos, mientras que en otros casos se observa parálisis flácida brusca. Una vez que la temperatura se normaliza, en la mayoría de los pacientes la progresión de las manifestaciones paralíticas se detiene. Durante los primeros días o semanas, hay poca recuperación de la parálisis, pero cuando esta existe, se suele producir durante los primeros 6 meses. La recuperación de la fuerza y los reflejos es lenta, y puede continuar mejorando hasta 18 meses después de la enfermedad aguda. La ausencia de mejoría de la parálisis dentro de las primeras semanas o meses después del comienzo suele indicar una parálisis permanente. La atrofia de los miembros afectados, la falta de crecimiento y la deformidad son frecuentes, sobre todo entre los niños en crecimiento.

La **poliomielitis bulbar** puede aparecer como una entidad clínica aislada, sin afectación aparente de la médula espinal. Sin embargo, la infección es un proceso continuo, y la clasificación de la enfermedad como bulbar solo implica un predominio de las manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción de los pares craneales y los centros bulbares. Las manifestaciones clínicas observadas en la poliomielitis bulbar con dificultad respiratoria (aparte de la parálisis de los músculos extraoculares, faciales y masticatorios) comprenden: 1) tono nasal de la voz o el llanto, causado por debilidad del paladar y la faringe (se aprecia sobre todo al pronunciar palabras con consonantes oclusivas de articulación palatal o velar, como «cuco» o «coco»); 2) incapacidad para deglutir con suavidad, lo que origina acumulación de saliva en la faringe e indica una inmovilidad parcial (para confirmar la inmovilidad, se sujeta la laringe suavemente y se pide al paciente que degluta); 3) acumulación de las secreciones faríngeas, lo que puede causar respiraciones irregulares, que aparecen interrumpidas y anómalas hasta el punto de producir la

impresión falsa de debilidad intercostal o diafragmática; 4) ausencia de tos efectiva, demostrada por esfuerzos constantes para aclararse la garganta; 5) regurgitación nasal de saliva y líquidos, como resultado de la parálisis del paladar, con imposibilidad de separar la orofaringe de la nasofaringe durante la deglución; 6) desviación del paladar, la úvula o la lengua; 7) afectación de los centros vitales en el bulbo, que se manifiesta por irregularidad de la frecuencia, la profundidad y el ritmo de la respiración, alteraciones cardiovasculares, entre ellas cambios de la presión arterial (en especial, hipertensión), enrojecimiento y moteado alternantes de la piel y arritmias cardiacas, así como variaciones rápidas de la temperatura corporal; 8) parálisis de una o ambas cuerdas vocales, que causa disfonía, afonía y, en último término, asfixia, a menos que se reconozca mediante laringoscopia y se realice una traqueotomía, y 9) **signo de la cuerda,** que consiste en una angulación aguda entre el mentón y la laringe, causada por debilidad de los músculos hioideos (el hueso hioides se desplaza hacia atrás y estrecha la embocadura hipofaríngea).

En pocas ocasiones, la enfermedad bulbar culmina en parálisis ascendente (tipo Landry), que progresa en dirección cefálica desde la afectación inicial de las extremidades inferiores. La hipertensión y otros trastornos neurovegetativos son habituales en la afectación bulbar y pueden persistir durante una semana o más, o ser transitorios. En ocasiones, la hipertensión se sigue de hipotensión y *shock,* y se asocia con un esfuerzo respiratorio irregular o insuficiente, delirio o coma. Esta forma de la enfermedad bulbar puede ser rápidamente mortal.

La evolución de la enfermedad bulbar es variable; algunos pacientes fallecen como resultado de la afectación extensa y grave de los diversos centros del bulbo; otros se recuperan en parte, pero requieren soporte respiratorio continuado, y algunos se recuperan por completo. La afectación de los pares craneales pocas veces es permanente. La atrofia de los músculos puede resultar evidente, los enfermos inmovilizados durante periodos largos pueden desarrollar neumonía y es posible la formación de cálculos renales por la hipercalcemia y la hipercalciuria secundarias a la reabsorción ósea.

La **polioencefalitis** es una forma infrecuente de la enfermedad, en la que se ven gravemente afectados los centros superiores del encéfalo. Se pueden observar crisis comiciales, coma y parálisis espástica con hiperreflexia. Es frecuente apreciar irritabilidad, desorientación, somnolencia y temblor grueso, con parálisis simultánea o posterior de nervios periféricos o pares craneales. La hipoxia y la hipercapnia causadas por ventilación inadecuada debida a insuficiencia respiratoria pueden producir desorientación sin verdadera encefalitis. Las manifestaciones son comunes a las de las encefalitis de cualquier causa y solo pueden atribuirse a los poliovirus tras realizar el diagnóstico viral específico o si se acompañan de parálisis flácida.

La **poliomielitis paralítica con insuficiencia ventilatoria** se debe a la suma de varios factores que provocan insuficiencia ventilatoria con hipoxia e hipercapnia. Puede afectar a otros muchos sistemas. Puesto que la insuficiencia respiratoria puede aparecer con rapidez, es esencial que se realice una evaluación clínica estrecha y continuada. A pesar de la debilidad de los músculos respiratorios, el paciente puede responder con un esfuerzo respiratorio tan intenso (asociado con ansiedad y miedo) que puede inducir hiperventilación al comienzo, lo que causa alcalosis respiratoria. Tal esfuerzo es agotador y contribuye a la insuficiencia respiratoria.

Existen ciertos patrones característicos de la enfermedad. La poliomielitis espinal pura con insuficiencia respiratoria conlleva tensión, debilidad o parálisis de los músculos respiratorios (sobre todo el diafragma y los intercostales), sin afectación clínica discernible de los pares craneales ni de los centros vitales que controlan la respiración, la circulación y la temperatura corporal. Afecta principalmente a los segmentos cervical y dorsal de la médula espinal. La poliomielitis bulbar pura implica la parálisis de los núcleos motores de los pares craneales, con o sin afectación de los centros vitales. Cuando se hallan afectados los pares craneales IX, X y XII, se produce parálisis de la faringe, la lengua y la laringe, con la consiguiente obstrucción de la vía respiratoria. La poliomielitis bulboespinal con insuficiencia respiratoria afecta a los músculos respiratorios y provoca una parálisis bulbar simultánea.

Los signos clínicos asociados con la alteración de los músculos respiratorios comprenden: 1) expresión de ansiedad; 2) incapacidad para hablar sin pausas frecuentes, por lo que el paciente utiliza frases breves, entrecortadas y disneicas; 3) aumento de la frecuencia respiratoria; 4) movimiento de las alas nasales y los músculos accesorios de la respiración; 5) imposibilidad de toser o inspirar con profundidad; 6) movimientos abdominales paradójicos, causados por inmovilidad diafragmática debida a espasmo o paresia de uno o ambos hemidiafragmas, y 7) inmovilidad relativa de los espacios intercostales, que puede ser segmentaria, unilateral o bilateral. Cuando hay debilidad de los brazos, y sobre todo en los pacientes con parálisis del deltoides, la situación puede ser de parálisis respiratoria inminente, ya que los núcleos de los nervios frénicos se encuentran en áreas adyacentes de la médula espinal. La observación de la capacidad de respiración torácica del paciente mientras se inmovilizan manualmente los músculos del abdomen revela los grados menores de paresia. La inmovilización manual ligera de la caja torácica contribuye a evaluar la eficacia del movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

La poliomielitis debe considerarse en cualquier niño no vacunado, o vacunado de forma incompleta, con una enfermedad paralítica. Esta guía se aplica sobre todo a los países con poliomielitis endémica (Afganistán, Pakistán, Nigeria), pero la propagación de la polio en 2013 desde países endémicos a muchos países no endémicos (Níger, Chad, Camerún, Etiopía, Kenia, Somalia y Siria) y el aislamiento del poliovirus salvaje de tipo 1 en Israel en 2014 y la circulación de poliomielitis paralítica asociada a la vacunación de tipo 1 en Ucrania en 2015 sugiere que el diagnóstico de la polio debería considerarse en todos los países. El diagnóstico de PPAV debe tenerse en cuenta en cualquier niño con enfermedad paralítica aparecida 7-14 días después de recibir la vacuna de poliovirus oral (VPO), aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar en cualquier niño con enfermedad paralítica en países o regiones donde los poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado VPO al niño o a un contacto. La combinación de fiebre, cefalea, dolor de cuello y espalda, parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensitiva y pleocitosis no se suele encontrar en ninguna otra enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomielitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces, con identificación específica de las cepas vacunal y de tipo salvaje. En los casos en los que se sospeche una parálisis flácida aguda, se deben recoger dos muestras fecales separadas 24-48 horas, tan pronto como sea posible una vez que se sospecha el diagnóstico de poliomielitis. Las concentraciones de poliovirus en las heces son elevadas en la primera semana después del comienzo de la parálisis, que es el momento óptimo para recoger las muestras de heces. Los poliovirus se pueden aislar en el 80-90% de los pacientes con enfermedad aguda, mientras que menos del 20% de ellos elimina virus 3-4 semanas después de comenzar la parálisis. Puesto que la mayoría de los niños con poliomielitis espinal o bulboespinal tiene estreñimiento, se pueden usar cánulas rectales para obtener muestras; lo ideal es recoger un mínimo de 8-10 gramos de heces. Desde los laboratorios capacitados para aislar poliovirus, las cepas aisladas deben enviarse a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o a uno de los laboratorios de poliomielitis certificados por la OMS, donde se puede secuenciar el ADN para distinguir entre poliovirus salvaje y cepas de VPO neurovirulentas revertientes. Con el actual plan global de la OMS para la erradicación de la poliomielitis, una gran parte de las regiones del mundo (América, Europa y Australia) ha obtenido el certificado de ausencia de poliovirus; en esas zonas, la mayoría de las veces la poliomielitis se debe a cepas de vacuna. Por tanto, es fundamental diferenciar entre cepas de tipo salvaje y vacunales revertientes.

El LCR suele ser normal durante la enfermedad leve y generalmente muestra pleocitosis, con 20-300 células/mm^3, en los casos con afectación del SNC. Las células del LCR pueden ser polimorfonucleares al principio de la enfermedad, pero cambian a mononucleares poco después. Hacia la 2.ª semana de enfermedad mayor, el recuento de células en el LCR disminuye hasta valores casi normales. En contraste, la cifra de proteínas en el LCR es normal o está solo ligeramente elevada al comienzo de la enfermedad del SNC, aunque suele aumentar hasta 50-100 mg/dl hacia la 2.ª semana de enfermedad. En la polioencefalitis, el LCR puede permanecer normal o mostrar cambios menores. Los análisis serológicos muestran una seroconversión o un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos entre la fase aguda de la enfermedad y 3-6 semanas más tarde.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliomielitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es solo una de las muchas causas de parálisis flácida aguda en niños y adultos. Existen muchas otras causas de parálisis flácida aguda (v. tabla 276.1). En la mayoría de los trastornos, las características clínicas bastan para diferenciar entre estas distintas causas, pero en algunos casos puede que se requieran estudios de conducción nerviosa y electromiogramas, además de biopsias musculares.

La posibilidad de la polio debe tenerse en cuenta en cualquier caso de parálisis flácida aguda, incluso en países donde esta enfermedad se ha erradicado. Los trastornos que se confunden con más frecuencia con la polio son la PPAV, la infección por el virus del Nilo Occidental y otros enterovirus (incluidos EV-A71 y EV-D68), así como el síndrome de Gui-

Tabla 276.1 Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

SITIO, TRASTORNO, FACTOR O AGENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	COMIENZO DE LA PARÁLISIS	PROGRESIÓN DE LA PARÁLISIS	SÍNTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS	DISMINUCIÓN O AUSENCIA DE REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	PARÁLISIS RESIDUAL	PLEOCITOSIS
CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL							
Poliomielitis (salvaje y PPAV)	Parálisis	Periodo de incubación de 7-14 días (intervalo: 4-35 días)	24-48 horas hasta el comienzo de la parálisis completa; proximal → distal, asimétrica	No	Sí	Sí	Meningitis aséptica (leucocitosis polimorfonuclear moderada a los 2-3 días)
Enterovirus no polio (incluyendo EV-A71, EV D68)	Enfermedad mano-pie-boca, meningitis aséptica, conjuntivitis aguda hemorrágica, posiblemente parálisis flácida epidémica idiopática	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	Como en la poliomielitis
Virus del Nilo Occidental	Meningitis, encefalitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	Sí
OTROS VIRUS NEUROTROPOS							
Virus de la rabia		De meses a años	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	Sí	No	±
Virus de la varicela-zóster	Erupción vesicular exantemática	Periodo de incubación de 10-21 días	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	±	±	Sí
Virus de la encefalitis japonesa		Periodo de incubación de 5-15 días	Aguda, proximal, asimétrica	±	±	±	Sí
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ							
Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda	Infección previa, debilidad facial bilateral	De horas a 10 días	Aguda, simétrica, ascendente (de días a 4 semanas)	Sí	Sí	±	No
Neuropatía axonal motora aguda	Parálisis generalizada fulminante, debilidad facial bilateral, afectación de la lengua	De horas a 10 días	1-6 días	No	Sí	±	No

NEURITIS CIÁTICA TRAUMÁTICA AGUDA							
Inyección glútea intramuscular	Aguda, asimétrica	De horas a 4 días	Completa, miembro afectado	Sí	Sí	±	No
Mielitis transversa aguda	Infección previa por *Mycoplasma pneumoniae, Schistosoma,* otros parásitos o virus	Hipotonía aguda simétrica de miembros inferiores	De horas a días	Sí	Sí, pronto	Sí	Sí
Absceso epidural	Cefalea, dolor de espalda, hipersensibilidad raquídea local, meningismo	Completa		Sí	Sí	±	Sí
Compresión de la médula, traumatismo		Completa	De horas a días	Sí	Sí	±	±
NEUROPATÍAS							
Exotoxina de *Corynebacterium diphtheriae*	En los casos graves, parálisis del paladar, visión borrosa	Incubación de 1-8 semanas (parálisis de 8-12 semanas tras el comienzo de la enfermedad)		Sí	Sí		±
Toxina de *Clostridium botulinum*	Dolor abdominal, diplopía, pérdida de acomodación, midriasis	Incubación de 18-36 horas	Rápida, descendente, simétrica	±	No		No
Parálisis por picadura de garrapatas	Síntomas oculares	Periodo de latencia de 5-10 días	Aguda, simétrica, ascendente	No	Sí		No
ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR							
Miastenia grave	Debilidad, fatigabilidad, diplopía, ptosis, disartria		Multifocal	No	No	No	No
TRASTORNOS MUSCULARES							
Polimiositis	Neoplasia, enfermedad autoinmunitaria	Subaguda, proximal → distal	Semanas a meses	No	Sí		No
Miositis vírica		Pseudoparálisis	De horas a días	No	No		No
TRASTORNOS METABÓLICOS							
Parálisis periódica hipopotasémica		Músculos proximales de los miembros y respiratorios	Posprandial súbita	No	Sí	±	No
DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS							
Polineuropatía de la enfermedad crítica	Miembros flácidos y debilidad respiratoria	Aguda, después de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/sepsis	De horas a días	±	Sí	±	No

Modificada de Marx A, Glass JD, Sutter RW: Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance, *Epidemiol Rev* 22:298-316, 2000.

llain-Barré, la mielitis transversa y la parálisis traumática. En el **síndrome de Guillain-Barré,** que es el más difícil de distinguir de la poliomielitis, la parálisis suele ser simétrica y son habituales las alteraciones sensitivas y los signos del tracto piramidal, algo que no ocurre en la poliomielitis. La fiebre, la cefalea y los signos meníngeos son menos marcados, y en el LCR hay pocas células, pero se detecta una concentración elevada de proteínas. La **mielitis transversa** progresa con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores, con anestesia e hipoestesia simultáneas. Son frecuentes los signos neurovegetativos de hipotermia en los miembros afectados y existe disfunción vesical. El LCR suele ser normal. La **neuritis traumática** se produce desde pocas horas hasta unos días después del traumatismo, es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta solo a un miembro. En la extremidad afectada hay disminución o ausencia del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos con dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Los procesos que causan pseudoparálisis no se presentan con rigidez de nuca-espinal o pleocitosis, y comprenden: traumatismo no reconocido, sinovitis transitoria (tóxica), osteomielitis aguda, fiebre reumática aguda, escorbuto y sífilis congénita (pseudoparálisis de Parrot).

TRATAMIENTO

Puesto que no existen fármacos antivirales específicos para la poliomielitis, el tratamiento es de soporte. Está destinado a limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las deformidades esqueléticas y preparar al niño y la familia para el tratamiento prolongado necesario y para la incapacidad permanente, si parece probable que ocurra. Los pacientes con formas de poliomielitis no paralíticas o paralíticas leves pueden tratarse en su domicilio. Durante la fase aguda de la enfermedad, están contraindicados todos los procedimientos quirúrgicos y las inyecciones intramusculares, sobre todo en la primera semana, debido a que pueden inducir una progresión de la enfermedad.

Poliomielitis abortiva

Suele ser suficiente el tratamiento sintomático con analgésicos, sedantes, dieta apetitosa y reposo en cama, hasta que la temperatura del niño sea normal durante varios días. Es deseable evitar el ejercicio durante las 2 semanas siguientes, y 2 meses más tarde se deben hacer exploraciones neurológicas y musculoesqueléticas cuidadosas para detectar cualquier afectación menor.

Poliomielitis no paralítica

El tratamiento de esta forma es similar al de la forma abortiva; en especial, está indicado el alivio de las molestias causadas por tensión y espasmo de los músculos del cuello, el tronco y las extremidades. Los analgésicos son más eficaces cuando se combinan con la aplicación de compresas calientes durante 15-30 minutos cada 2-4 horas. A veces son útiles los baños en agua caliente. Es deseable una cama firme, que se puede improvisar en el domicilio colocando tablas o una lámina de contrachapado debajo del colchón. Se debe usar una férula o un reposapiés para mantener los pies en ángulo recto con las piernas. Puesto que las molestias y los espasmos musculares pueden continuar durante varias semanas, incluso en la forma no paralítica, pueden ser necesarias las compresas calientes y la fisioterapia suave. Estos pacientes también deben someterse a exploraciones exhaustivas 2 meses después de la recuperación aparente, para detectar defectos residuales menores que podrían causar problemas posturales en el futuro.

Poliomielitis paralítica

La mayoría de los pacientes con la forma paralítica requiere hospitalización y es deseable el reposo físico completo en un entorno tranquilo durante las primeras 2-3 semanas. La **alineación corporal correcta** es necesaria para que el enfermo esté cómodo y para evitar una deformidad esquelética excesiva. Mediante el uso de tableros, bolsas de arena y, en ocasiones, férulas ligeras, se consigue una posición neutra, con los pies en ángulo recto respecto a las piernas, las rodillas ligeramente flexionadas y las caderas y la columna rectas. La postura se debe cambiar cada 3-6 horas. Están indicados los **movimientos activos y pasivos** tan pronto como desaparezca el dolor. Las compresas calientes húmedas pueden aliviar el dolor y el espasmo de los músculos. Solo se deben administrar opiáceos y sedantes si no existe afectación de la ventilación, actual o inminente. El estreñimiento es habitual y hay que prevenir la impactación fecal. Cuando se produce parálisis vesical, un estimulante parasimpático, como el betanecol, puede inducir la micción en 15-30 minutos; algunos pacientes no responden a este fármaco y otros lo hacen con náuseas, vómitos y palpitaciones. La paresia vesical pocas veces dura más de unos cuantos días. Si el betanecol fracasa, se deben probar la compresión manual de la vejiga y el efecto psicológico del agua corriente. Si es necesario el sondaje, se tendrá cuidado para prevenir las infecciones del aparato urinario. Se empleará una dieta agradable, con ingesta relativamente alta de líquidos, a menos que el paciente tenga vómitos. Se suministrará sal adicional si la temperatura ambiental es alta o si la aplicación de compresas calientes induce sudoración. La anorexia es frecuente al principio. La dieta y la ingesta de líquido adecuadas se pueden mantener mediante la colocación de un catéter venoso central. El ortopeda y el rehabilitador deben evaluar a estos pacientes en una fase lo más temprana posible de la evolución y deberían ocuparse de su tratamiento antes de que se produzcan deformidades fijas.

El tratamiento de la poliomielitis bulbar pura se dirige a mantener la vía respiratoria y evitar el riesgo de inhalación de saliva, alimentos o vómitos. El drenaje por gravedad de las secreciones acumuladas se favorece en posición prona con la cabeza baja (los pies de la cama elevados 20-25 grados) y la cara girada hacia un lado. Los pacientes con debilidad de los músculos de la respiración o la deglución deben ser atendidos en posición lateral o en semiprono. Es preferible usar sondas de aspiración con puntas rígidas o semirrígidas para la aspiración directa oral y faríngea, y para la aspiración nasofaríngea se pueden emplear sondas blandas y flexibles. El equilibrio hidroelectrolítico se conserva mejor mediante infusión intravenosa, puesto que la alimentación oral o con sonda puede provocar vómitos los primeros días. Además de la vigilancia estrecha para detectar posibles signos de insuficiencia respiratoria, la presión arterial se debe medir al menos dos veces al día, ya que la hipertensión no es infrecuente y en ocasiones conduce a encefalopatía hipertensiva. Los pacientes con poliomielitis bulbar pura pueden requerir traqueotomía por parálisis de las cuerdas vocales o constricción de la hipofaringe; la mayoría de los enfermos que se recuperan sufre poca afectación residual, aunque algunos presentan una disfagia leve y fatiga vocal ocasional, con disartria.

El trastorno de la ventilación se debe reconocer pronto; la ansiedad, la inquietud y el cansancio progresivos constituyen indicaciones precoces para una intervención preventiva. La traqueotomía está indicada en algunos pacientes con poliomielitis bulbar pura, parálisis de la musculatura respiratoria espinal o parálisis bulboespinal, puesto que esos enfermos suelen ser incapaces de toser, a veces durante muchos meses. Con frecuencia se precisa la ventilación mecánica.

COMPLICACIONES

La poliomielitis paralítica se puede asociar a numerosas complicaciones. Durante la fase aguda o de convalecencia, puede producirse una dilatación gástrica aguda brusca, que aumenta la dificultad respiratoria; están indicadas la aspiración gástrica inmediata y la aplicación externa de bolsas de hielo. Las melenas lo bastante graves como para requerir transfusión se pueden deber a erosiones intestinales superficiales, únicas o múltiples; la perforación es infrecuente. Durante la fase aguda es habitual la hipertensión leve, que dura algunos días o semanas y que probablemente se relaciona con lesiones de los centros vasorreguladores en el bulbo y, en especial, con hipoventilación. En las fases avanzadas, la inmovilización puede dar lugar a hipertensión junto con hipercalcemia, nefrocalcinosis y lesiones vasculares. La visión borrosa, la cefalea y una sensación de mareo asociada a hipertensión deben considerarse signos premonitorios de crisis comiciales francas. Las irregularidades cardiacas son infrecuentes, aunque no son raras las anomalías electrocardiográficas sugestivas de miocarditis. En ocasiones se produce un edema agudo de pulmón, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial. La hipercalcemia se debe a la descalcificación esquelética que comienza poco después de la inmovilización y causa hipercalciuria, que a su vez predispone a la formación de cálculos urinarios, sobre todo en presencia de estasis e infección de la orina. La única medida preventiva es la ingesta abundante de líquidos.

PRONÓSTICO

La evolución de la poliomielitis inaparente, de la forma abortiva y de los síndromes de meningitis aséptica siempre es buena, sin secuelas a largo plazo y con una mortalidad casi nula. La evolución de la enfermedad paralítica está determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomielitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar al 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y/o la poliomielitis espinal, la mortalidad varía entre el 5 y el 10%, generalmente debido a causas distintas a la infección por poliovirus.

La parálisis máxima ocurre 2-3 días después del comienzo de la fase paralítica de la enfermedad, con estabilización seguida por un retorno gradual de la función muscular. La fase de recuperación suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. De forma general, la parálisis es más frecuente en varones durante la infancia y en las mujeres durante la edad adulta. La mortalidad y el grado de discapacidad aumentan después de la pubertad. El embarazo se asocia con mayor riesgo

de enfermedad paralítica. La amigdalectomía y las inyecciones intramusculares pueden aumentar el riesgo de adquisición de enfermedad bulbar o localizada, respectivamente. Se han citado el incremento de la actividad física, el ejercicio y el cansancio durante la fase precoz de la enfermedad como factores de mayor riesgo de enfermedad paralítica. Por último, se ha demostrado con claridad que los poliovirus de tipo 1 tienen mayor tendencia a producir poliomielitis natural y los de tipo 3 a producir PPAV.

Síndrome pospolio

Después de un intervalo de 30-40 años, hasta el 30-40% de las personas que sobrevivieron a la poliomielitis paralítica en la infancia puede experimentar dolor muscular y exacerbación de la debilidad existente o desarrollar paresia o nuevas parálisis. Esta entidad, denominada *síndrome pospolio,* solo se ha descrito en personas infectadas en la época en la que existían las cepas salvajes de poliovirus. Una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, la presencia de afectación residual permanente después de la recuperación de la enfermedad aguda y el sexo femenino son factores de riesgo para este síndrome.

PREVENCIÓN

La vacunación es el único método eficaz para prevenir la poliomielitis. Las medidas higiénicas ayudan a limitar la diseminación de la infección entre los niños pequeños, pero la inmunización es necesaria para controlar la transmisión en todos los grupos de edad. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vacuna de poliovirus inactivado (VPI), cuyos métodos de producción han mejorado respecto de los que se usaban al principio y que a veces se denomina VPI potenciada, como de la vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía oral (VPO), para prevenir la infección por poliovirus y la poliomielitis paralítica. Ambas vacunas inducen la producción de anticuerpos frente a las tres cepas de poliovirus. La VPI induce títulos séricos más elevados de anticuerpos IgG, pero la VPO asocia un aumento significativo de la inmunidad mediante IgA en la mucosa de la orofaringe y el tracto gastrointestinal, lo que limita la replicación de las cepas salvajes de poliovirus en esos lugares. La transmisión de los virus salvajes por diseminación fecal está limitada en los receptores de VPO. La inmunogenicidad de la VPI no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos, y la VPI carece de efectos adversos. La vacuna con virus vivos puede experimentar una reversión a la neurovirulencia cuando se multiplica en el tracto gastrointestinal humano, y puede causar PPAV en los niños vacunados o en sus contactos. El riesgo global para los receptores es de 1 caso por cada 750.000 lactantes inmunizados en Estados Unidos hasta 1 caso por cada 143.000 lactantes inmunizados en India. El riesgo de parálisis en los receptores con inmunodeficiencia de linfocitos B puede ser unas 6.800 veces más alto que en los individuos normales. No se ha demostrado que la infección por el VIH dé lugar a una excreción a largo plazo del virus. A partir de enero de 2000 se ha recomendado la vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos solo con VPI, con cuatro dosis a los 2, 4, 6-18 meses y a los 4-6 años.

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud decidió intentar la erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2000, y se han hecho progresos notables en la consecución de este objetivo. Con tal fin, la OMS usó cuatro estrategias básicas: inmunización sistemática, celebración de «Días Nacionales de Inmunización» (DNI), vigilancia de la parálisis flácida aguda e inmunización de «barrido». Esta intervención ha logrado una disminución superior al 99% del número de casos de poliomielitis; a principios de 2002, solo quedaban 10 países endémicos en el mundo. El año 2012 fue cuando se declararon menos casos de poliomielitis y el virus era endémico solamente en tres países (Afganistán, Pakistán y Nigeria). En India no ha habido ningún niño paralizado con el virus de la polio salvaje de tipo 2 desde febrero de 2011. El último caso de infección por el virus de la polio salvaje de tipo 3 se produjo en Nigeria en noviembre de 2012, y el último caso de infección por virus de la polio salvaje de tipo 2 ocurrió en India en octubre de 1999. Esta progresión impulsó a que la asamblea de la OMS de mayo de 2013 recomendase el desarrollo de un *Plan Estratégico Final de Erradicación de la Poliomielitis* para el periodo 2013-2018. Este plan incluía la retirada de la VPO trivalente (VPOt) con VPO bivalente (VPOb) en todos los países para 2016 y la introducción de una dosis inicial de VPI seguida de la sustitución de la VPOb con VPI en todos los países para el año 2019. Mientras se use la VPO existirá la posibilidad de que el virus de la polio derivado de la vacuna (VPDV) adquiera el fenotipo neurovirulento y las características de transmisión de los virus de la polio de tipo salvaje. La aparición del VPDV VPO obedece a la replicación continua en personas inmunodeficientes (VPDVi) o mediante la circulación en poblaciones con una cobertura vacunal baja (VDPVc). El riesgo era mayor con la cepa de tipo 2. Entre 2000 y 2012, el 90% de los 750 casos de parálisis por VPDVc y el 40% de PPAV fueron producidos por cepas del tipo 2. En la actualidad, el 90% de todos los brotes de VDPVc se debe a cepas de este tipo. Entre el 17 de abril y el 1 de mayo de 2016, 155 países y territorios en el mundo pasaron de utilizar la VPOt a la VPOb. La VPOt ya no se utiliza a nivel mundial en ninguna actividad de inmunización rutinaria o complementaria.

En la actualidad existen varios países considerados como prioridad global, dado que se enfrentan con dificultades para la erradicación de la enfermedad. Los poliovirus aún son endémicos en Pakistán, Afganistán y Nigeria. En estos tres países hay varias razones del fracaso a la hora de erradicar la polio. El rechazo de las iniciativas de vacunación contra el virus de la poliomielitis y la calidad de las campañas en áreas de estos países donde la seguridad está comprometida siguen siendo las principales dificultades a las que se enfrentan en 2019. Después de una reunión de un comité de emergencia en noviembre de 2018 que revisó los datos sobre el WPV1 y el VPDVc, la OMS hizo nuevas recomendaciones para los viajeros internacionales a ciertos países y los CDC las aprobaron. Ha habido un aumento del WPV1 (21 casos en Afganistán y Nigeria y 12 en Pakistán en 2018). Además, los brotes de VPDVc2 en Siria, Somalia, Kenia, República Democrática del Congo, Níger y Mozambique, de VPDVc1 en Papúa-Nueva Guinea y de VPDVc3 en Somalia, con la propagación de VPDVc2 entre Somalia y Kenia y entre Nigeria y Níger, ponen de manifiesto que la cobertura vacunal sistemática sigue siendo muy deficiente en muchas zonas de estos países. La propagación continua debido a la escasa inmunidad de grupo y ahora la propagación internacional representan una amenaza significativa para los esfuerzos de erradicación. El comité recomendó que, en los países con WPV1, VPDVc1 o VPDVc3 con riesgo potencial de propagación internacional, todos los residentes y visitantes de larga duración (es decir, más de 4 semanas) de todas las edades recibieran una dosis de VPOb o VPI entre 4 semanas y 12 meses antes de viajar a estos países (actualmente Afganistán, Pakistán, Nigeria, Papúa-Nueva Guinea y Somalia). A estos viajeros se les debe proporcionar un Certificado Internacional de Vacunación Profiláctica para registrar su vacuna contra la polio y una prueba de servicio de vacunación. Se ha aconsejado a estos países que restrinjan en el punto de salida el viaje internacional de cualquier residente que carezca de documentación de vacunación completa, ya sea por aire, mar o tierra. En el caso de los países infectados con VPDVc2 con riesgo potencial de propagación internacional (República Democrática del Congo, Kenia, Nigeria, Níger y Somalia a partir de enero de 2019), se debe alentar a los visitantes a seguir estas recomendaciones (no obligatorias).

En octubre de 2016, el VPDVc2 fue aislado de las aguas residuales en diferentes partes de India, muy probablemente debido al uso de VPOt, que todavía se utilizaba en los dispensarios privados y no fue destruido como se ordenó. Esto ilustra los peligros de la mera utilización de la VPOb. La OMS ha ordenado que los lactantes de todos los países que aún utilizan la VPOb reciban una dosis de VPI, para ofrecer protección contra el virus de la poliomielitis de tipo 2. Todos los países han cumplido con este requisito; véase la figura 276.1 para la situación en noviembre de 2016. A este respecto, estudios recientes realizados en India han demostrado que, siguiendo el curso de la vacuna antipoliomielítica oral, la VPI refuerza la inmunidad serológica y de la mucosa que dura al menos 11 meses. Se calcula que entre 12 y 24 meses después de la retirada de la vacuna Sabin antipoliomielítica de tipo 2, el mundo habrá erradicado la circulación del virus de la poliomielitis de tipo 2 en los seres humanos. El cambio de VPOb a VPI en todo el mundo está previsto que ocurra poco después. Estos esfuerzos pueden verse obstaculizados debido a la incapacidad global de producir VPI en un volumen lo suficientemente grande como para cubrir los 128 millones de bebés que nacen anualmente en el mundo. Este problema fue una crisis durante la introducción mundial sincronizada de la VPOb, cuando varios países (p. ej., India) tuvieron que utilizar dos dosis fraccionadas de VPI (dosis de $\frac{1}{5}$) administradas por vía intradérmica. Para aumentar la escala de la producción de la VPI en países como India, Brasil y China, se ha desarrollado la VPI utilizando las cepas Sabin del poliovirus en Japón y China. Esto mitiga los estrictos requisitos para el cultivo de poliovirus de tipo salvaje que normalmente se requieren para la producción de VPI. Otras estrategias incluyen el desarrollo de adyuvantes para la VPI que podrían reducir potencialmente las cantidades de antígenos necesarias para cada dosis.

En países donde la VPOb está incluida en la vacunación sistemática, lo mejor es que se siga al menos de una dosis de VPI o dos dosis de VPI fraccionada intradérmica. Esta estrategia imita la experiencia estadounidense y de Hungría en la que no se detectaban PPAV después de la estrategia secuencial de VPI seguida de VPO. La OMS debe coordinar la interrupción global sincrónica del uso de VPO, pero la experiencia reciente en los países del cuerno de África y en Israel/Cisjordania sugiere que la detección de la transmisión de los virus de la polio salvaje de tipo 1 en los tres países endémicos es de vital importancia si vamos a dejar de usar la VPO.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

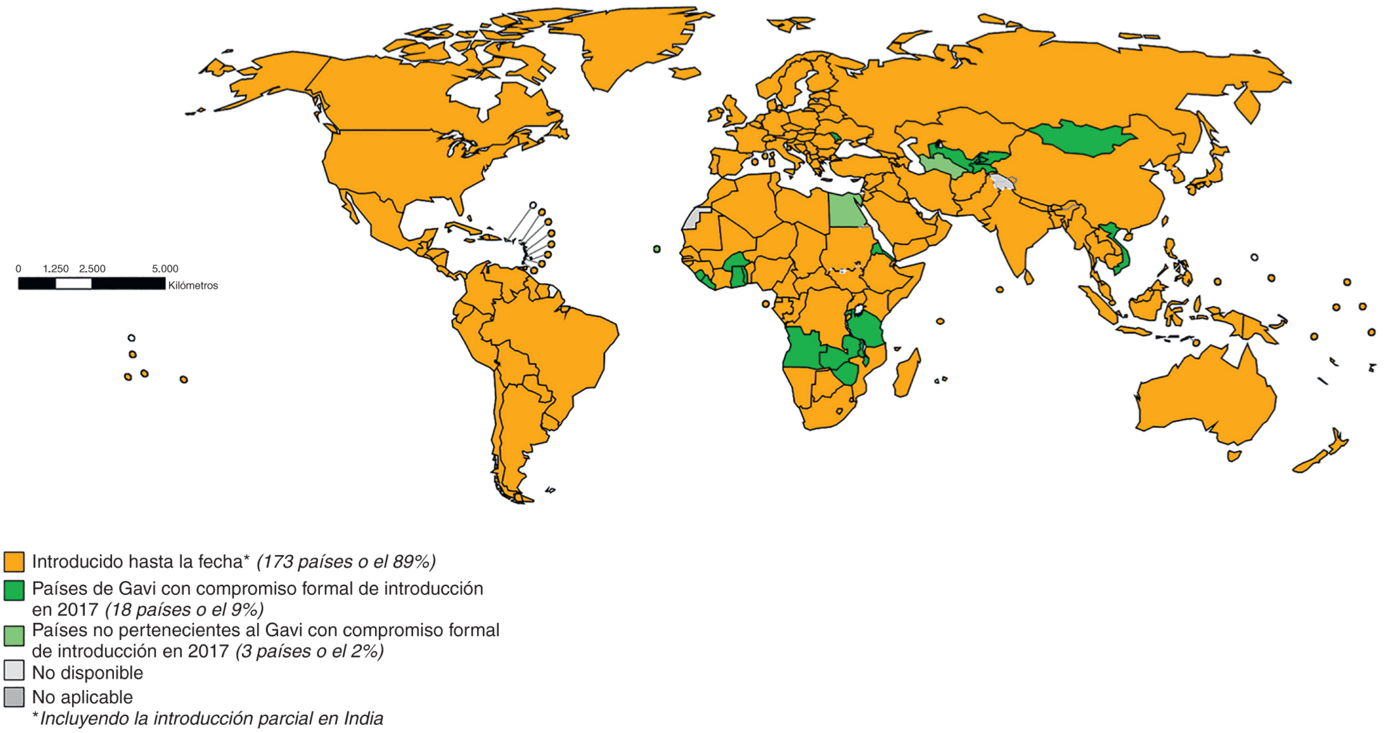

Fig. 276.1 Países identificados por la Organización Mundial de la Salud como usuarios de la vacuna VPI hasta la fecha e introducciones planificadas de acuerdo con el estatus de elegibilidad de Gavi. Base de datos OMS/VPI a partir del 7 de noviembre de 2016. Organización Mundial de la Salud, 2016. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en:* http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/en/. *Consultado el 6 de junio de 2017.)*

Capítulo 277

Enterovirus no polio

Kevin Messacar y Mark J. Abzug

El género *Enterovirus* contiene un gran número de patógenos virales que se propagan a través de vías digestivas y respiratorias causantes de una amplia gama de enfermedades en pacientes de todas las edades. Muchas de las manifestaciones afectan predominantemente a lactantes y niños pequeños

ETIOLOGÍA

Los enterovirus son virus monocatenarios de sentido positivo sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, así llamada por agrupar virus pequeños de ARN. También son miembros de esta familia los rinovirus, los virus de la hepatitis A y los parechovirus. Los subgrupos originales de enterovirus humanos (poliovirus [v. cap. 276], coxsackievirus y echovirus) se diferenciaron en función de sus patrones de replicación en cultivos tisulares y en animales (tabla 277.1). Los enterovirus se han reclasificado recientemente a partir de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, dando lugar a cuatro especies, los poliovirus y los enterovirus humanos A-D. Los tipos específicos de enterovirus se identifican por diferencias antigénicas y de secuencia genética, y los enterovirus descubiertos después de 1970 están clasificados por especie y número (p. ej., enterovirus D68 y A71). Aunque se han descrito más de 100 tipos diferentes, solo 10-15 de ellos son los responsables de la mayoría de las enfermedades. Ninguna enfermedad enterovírica se asocia con un único serotipo específico, aunque ciertas manifestaciones guardan una relación preferente con serotipos específicos. *Los parechovirus humanos estrechamente relacionados pueden provocar presentaciones clínicas similares a las asociadas con los enterovirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones enterovíricas son frecuentes y tienen una distribución mundial. En climas templados se produce un pico epidémico anual durante el verano y el otoño, aunque existe cierto grado de transmisión durante todo el año. Los enterovirus son responsables del 33-65% de las enfermedades febriles agudas y del 55-65% de las hospitalizaciones por sospecha de sepsis en lactantes durante el verano y el otoño en Estados Unidos. En áreas tropicales y semitropicales, los enterovirus circulan normalmente durante todo el año. En general, solo unos pocos serotipos lo hacen de forma simultánea. Se pueden producir infecciones por serotipos diferentes en la misma estación. Los factores relacionados con un aumento de la incidencia y/o de la gravedad son: edad joven, sexo masculino, exposición a niños, higiene deficiente, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo. Más del 25% de las infecciones sintomáticas por enterovirus se producen en niños menores de 1 año. La lactancia materna reduce el riesgo de infección, probablemente gracias a anticuerpos específicos de origen materno.

Los humanos son el único reservorio natural conocido para los enterovirus humanos. Los seres humanos se contagian de una persona a otra por las rutas fecal-oral y respiratoria, aunque los serotipos que ocasionan la conjuntivitis hemorrágica aguda pueden propagarse por vía aérea. El virus puede transmitirse verticalmente, desde la madre al recién nacido antes del nacimiento, durante el periodo perinatal o, posiblemente, a través de la lactancia. Los enterovirus pueden sobrevivir en superficies del entorno, lo que permite su transmisión a través de fómites. Asimismo, se pueden aislar con frecuencia en fuentes de agua residuales y en el suelo húmedo. Aunque la contaminación del agua potable, las piscinas, los estanques o los depósitos hospitalarios puede ser responsables de la transmisión en ocasiones, es más probable que se trate del resultado de la infección humana, en lugar de ser su causa. La transmisión se produce dentro de familias (riesgo de contagio de un 50% o más de los contactos domésticos susceptibles si un familiar se infecta), guarderías, áreas de juego, campamentos de verano, orfanatos y guarderías hospitalarias; durante los brotes epidémicos en guarderías se pueden producir infecciones secundarias graves. El cambio de pañales es un factor de riesgo para la diseminación, mientras que el lavado de manos disminuye el contagio. Se ha sugerido también la transmisión por mordedura de garrapata.

Ha habido brotes epidémicos extensos de infecciones por enterovirus, como epidemias de meningitis (echovirus 4, 6, 9, 13 y 30), epidemias del síndrome de mano-pie-boca asociadas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o enfermedad cardiopulmonar por enterovirus A71, en Asia y Australia; brotes graves de enfermedad boca-mano-pie causados por el virus coxsackie A6 en Estados Unidos y Reino Unido; brotes de enterovirus humano D68 que producen afectación respiratoria asociada con

Tabla 277.1	Clasificación de los enterovirus humanos
Familia	Picornaviridae
Género	*Enterovirus*
Subgrupos*	Poliovirus, serotipos 1-3 Virus coxsackie A, serotipos 1-22, 24 (el 23 se ha **reclasificado** como echovirus 9) Virus coxsackie B, serotipos 1-6 Echovirus, serotipos 1-9, 11-27, 29-33 (los echovirus 10 y 28 se han **reclasificado** como no enterovirus; el echovirus 34 se ha **reclasificado** como coxsackie A 24; los echovirus 22 y 23 se han **reclasificado** en el género *Parechovirus*) Serotipos de enterovirus numerados (el enterovirus 72 se ha **reclasificado** como virus de la hepatitis A)

*Los enterovirus humanos pueden clasificarse en cuatro especies, basándose en su secuencia de nucleótidos y de aminoácidos (enterovirus humanos A-D).

mielitis flácida aguda en Estados Unidos y Europa; brotes de conjuntivitis hemorrágica aguda causados por enterovirus D70 y virus coxsackie A24, por virus coxsackie A24 variante en otras regiones tropicales y de climas templados, así como brotes de uveítis. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la secuenciación genómica ayudan a identificar los brotes y demuestran el carácter común de las cepas epidémicas (dependiendo del brote), las diferencias entre cepas epidémicas y cepas prototípicas más antiguas, los cambios de los subgrupos de virus circulantes a lo largo del tiempo, la cocirculación de múltiples linajes genéticos, las coinfecciones con serotipos de enterovirus diferentes y la asociación entre diferentes genogrupos específicos y/o sustituciones genéticas con sus correspondientes características clínicas y epidemiológicas. Estos análisis han demostrado que los enterovirus experimentan recombinación y deriva genética, que pueden provocar cambios en la secuencia genómica y en la antigenicidad, así como una gran diversidad genética. Por ejemplo, la aparición de nuevos subgenotipos de enterovirus A71 pueden contribuir a los brotes secuenciales y al aumento de la circulación.

El periodo de incubación suele ser de 3-6 días, excepto en la conjuntivitis hemorrágica aguda, que tiene un periodo de incubación de 1-3 días. Los niños infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, con frecuencia eliminan enterovirus cultivables a través del sistema respiratorio durante menos de 1-3 semanas, mientras que la liberación fecal continúa hasta 7-11 semanas. El ARN viral puede excretarse por las mucosas durante el mismo tiempo o incluso más.

PATOGENIA

Las macromoléculas de la superficie celular, incluidos el receptor para poliovirus, la integrina VLA-2 (antígeno de activación muy tardío 2), el factor acelerador de la desintegración/proteína reguladora del complemento (DAF/CD55), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), ICAM-5 y el receptor del virus coxsackie-adenovirus, actúan como receptores virales. Además, el ácido siálico de la célula epitelial respiratoria sirve como receptor para enterovirus D68, enterovirus D70 y variantes de coxsackie A24, y receptores *scavenger* humanos de clase B2 (SCARB2), el ligando 1 de la selectina P humana y DC-SIGN son receptores para enterovirus A71. Después de que el enterovirus se adhiere a su receptor en la superficie celular, un cambio de conformación en las proteínas de la cápside superficial libera un factor hidrofóbico que facilita la penetración y la decapsidación con liberación del ARN vírico en el citoplasma. A continuación, se traduce el ARN de sentido positivo, con síntesis de una poliproteína que se fragmenta por proteasas codificadas en la poliproteína. Varias proteínas producidas después guían la síntesis de ARN de sentido negativo, que actúa como una plantilla para la replicación de nuevo ARN de sentido positivo. El genoma tiene una longitud de alrededor de 7.500 nucleótidos e incluye una región 5′ no codificante muy conservada, relevante para la eficacia de la replicación, y una región poliA 3′, también muy conservada, que flanquea una región continua que codifica proteínas víricas. El extremo 5′ está unido de forma covalente a una pequeña proteína viral (VPg), necesaria para el inicio de la síntesis del ARN. Existe una variación significativa en las regiones genómicas que codifican las proteínas estructurales (con la consiguiente variabilidad de la antigenicidad). Tras la replicación, se produce la escisión adicional de proteínas y el ensamblaje en viriones icosaédricos de 30 nm. Entre las cuatro proteínas estructurales (VP1-VP4) de la cápside vírica, la VP1 es el principal determinante de la especificidad de serotipo. En el virión también existen proteínas reguladoras adicionales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas. La lisis de una célula 5-10 horas después de su infección libera entre 10^4-10^5 viriones.

Después de la adquisición oral o respiratoria, la replicación inicial para la mayoría de los enterovirus ocurre en la faringe y el intestino, posiblemente dentro de las células M de la mucosa. La estabilidad ácida de la mayoría de los enterovirus favorece la supervivencia en el tracto gastrointestinal. Dos o más enterovirus pueden invadir y replicarse en el tracto gastrointestinal simultáneamente, pero la interferencia debida a la replicación de tipo 1 a menudo dificulta el crecimiento del tipo heterólogo. La replicación inicial de la mayoría de enterovirus en la faringe y el intestino se sigue, al cabo de días, por la multiplicación en el tejido linfoide, como las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos regionales. Una viremia primaria transitoria **(viremia menor)** origina una diseminación hasta partes más distantes del sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos lejanos. Las respuestas inmunitarias del huésped pueden limitar la replicación y la progresión fuera del sistema reticuloendotelial y originar una infección subclínica. La infección clínica se produce si la replicación progresa en dicho sistema, y el virus se propaga por medio de una viremia secundaria mantenida **(viremia mayor)** a órganos diana, como el SNC, el corazón y la piel. *El tropismo hacia estos órganos está determinado, en parte, por el serotipo infeccioso.* Algunos enterovirus, como el enterovirus D68, pueden ser ácido-lábiles y se unen a los receptores de ácido siálico en las células epiteliales respiratorias del tracto respiratorio superior e inferior y causan principalmente enfermedades respiratorias. Las respuestas de las citocinas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades respiratorias por estos virus. También se ha demostrado una viremia temprana transitoria después de una infección por enterovirus respiratorio D68.

Los enterovirus pueden lesionar una amplia variedad de órganos y sistemas, como el SNC, el corazón, el hígado, los pulmones, el páncreas, los riñones, los músculos y la piel, debido a necrosis y a la respuesta inflamatoria. Las **infecciones del SNC** se suelen asociar con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), compuesta por macrófagos y linfocitos T activados, y por una respuesta inflamatoria meníngea mixta. La afectación parenquimatosa puede observarse en la sustancia blanca y la sustancia gris cerebrales, el cerebelo, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal; puede existir inflamación linfocítica o mixta, perivascular y parenquimatosa, gliosis, degeneración celular y neuronofagocitosis. En varios brotes epidémicos, la **encefalitis** por enterovirus A71 se ha caracterizado por afectación grave del tronco del encéfalo, la sustancia gris de la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos subtalámicos y dentados. Se suele complicar con edema pulmonar, hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial, que se atribuyen a lesión del tronco del encéfalo, hiperactividad simpática, mioclono, ataxia y respuestas inflamatorias sistémica y del SNC (incluida la expresión de citocinas y quimiocinas). Se ha postulado la reactividad cruzada inmunológica como uno de los mecanismos responsables del daño neurológico y de las secuelas posteriores a la infección por enterovirus A71.

La **miocarditis** por enterovirus se caracteriza por infiltrados inflamatorios mixtos, perivasculares e intersticiales, así como por lesión miocítica, que pueden estar mediados por mecanismos citolíticos virales (p. ej., escisión de distrofina o factor de respuesta sérico) y por el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. La inflamación crónica puede persistir tras la desaparición del virus.

La capacidad de producir infección persistente por parte de los enterovirus es controvertida. La infección persistente se ha implicado en casos de miocardiopatía dilatada y de infarto de miocardio, pero se ha demostrado la presencia de ARN y/o antígenos enterovíricos en tejidos cardiacos en algunas series de casos, pero no en otros. Las infecciones por enterovirus, como el coxsackievirus B4, durante la gestación o después de ella, se han considerado desencadenantes para el desarrollo de autoanticuerpos contra las células beta y de diabetes tipo 1, o ambas, en huéspedes con predisposición genética. También se ha sugerido la infección persistente en el páncreas, el intestino o las células mononucleares de la sangre periférica, con efectos inmunomoduladores a distancia, pero los datos no son concluyentes. Asimismo, la infección persistente por estos virus se ha relacionado con varias enfermedades, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome

de Sjögren, el síndrome de fatiga crónica y tumores del aparato digestivo. La infección temprana por enterovirus se asoció con un menor riesgo de desarrollar leucemia linfocítica y leucemia mieloide en un gran estudio de cohortes retrospectivo taiwanés.

Las **infecciones neonatales** graves pueden producir necrosis, hemorragia, inflamación, endotelitis y enfermedad venooclusiva hepáticas, infiltrados inflamatorios mixtos, edema y necrosis en el miocardio; inflamación, hemorragia, gliosis, necrosis y lesión de la sustancia blanca; inflamación, hemorragia, trombosis y necrosis pulmonares, del páncreas y de las glándulas suprarrenales, así como coagulación intravascular diseminada. Las infecciones intrauterinas se caracterizan por placentitis e infección de múltiples órganos fetales, como el corazón, los pulmones y el cerebro.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes circulantes específicos de tipo parece representar el aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria que media la prevención contra las infecciones enterovíricas y la recuperación de estas. Se producen anticuerpos IgM, seguidos por anticuerpos IgA e IgG de larga duración, así como IgA secretora, que media la inmunidad mucosa. Aunque la reinfección local del aparato gastrointestinal es posible, la replicación suele ser limitada y no se asocia con enfermedad. Los experimentos *in vitro* y con animales sugieren que los anticuerpos heterotípicos pueden potenciar la enfermedad causada por un serotipo distinto. También hay pruebas que sugieren que concentraciones inferiores a las neutralizantes de anticuerpos específicos de serotipos pueden potenciar la infección por enterovirus A71 dependiente de anticuerpos. La defensa innata y celular (macrófagos y linfocitos T citotóxicos) podrían desempeñar un papel destacado en la recuperación de la infección. La respuesta celular alterada al enterovirus A71, incluido el consumo de linfocitos T y de las células citolíticas, se ha asociado a meningoencefalitis grave con o sin edema pulmonar.

La hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia predisponen a las infecciones graves, con frecuencia crónicas, por enterovirus. De modo similar, los recién nacidos infectados durante el periodo perinatal que carecen de anticuerpos maternos específicos de tipo frente al virus infeccioso se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad grave. La enfermedad por enterovirus A71 aumenta después de los 6 meses de edad, cuando disminuyen los valores de anticuerpos maternos específicos de serotipo. Otros factores de riesgo de enfermedad significativa por enterovirus son una edad joven, inmunosupresión (postrasplante o enfermedad linfoide maligna) y, según estudios en modelos animales y/o ciertas observaciones epidemiológicas, el ejercicio, la exposición al frío, la desnutrición y el embarazo. Algunos genes específicos del HLA, polimorfismos génicos de la respuesta inmunitaria (p. ej., interleucina 10 e interferón γ), así como los valores bajos de vitamina A se han asociado con la susceptibilidad al enterovirus A71 y el desarrollo de enfermedades graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde una infección asintomática o enfermedad febril o respiratoria indiferenciada en la mayoría de los pacientes hasta cuadros graves menos frecuentes, como meningoencefalitis, miocarditis y sepsis neonatal. La mayoría de los pacientes que liberan virus son asintomáticos o presentan una enfermedad muy leve, aunque pueden actuar como fuente importante para la diseminación de la infección. La enfermedad sintomática suele ser más frecuente en niños pequeños.

Enfermedad febril inespecífica

La enfermedad febril inespecífica es la manifestación sintomática más frecuente de las infecciones enterovíricas, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Son difíciles de diferenciar clínicamente de infecciones graves, como la infección del tracto urinario, la bacteriemia y la meningitis bacteriana, que a menudo requieren hospitalización con pruebas diagnósticas y la administración de un tratamiento empírico en los lactantes de menor edad por sospecha de infección bacteriana.

La enfermedad suele comenzar con la aparición brusca de fiebre, en general de 38,5-40 °C, malestar general e irritabilidad. Los síntomas asociados son letargo, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos, molestias abdominales, exantema, faringitis y síntomas respiratorios. Los niños mayores pueden presentar cefalea y mialgias. Los signos en la exploración suelen ser inespecíficos y pueden consistir en conjuntivitis leve, eritema leve de la faringe y linfadenopatía cervical. Es posible que se produzca meningitis, pero muchas veces faltan las características clínicas específicas, como hallazgos meníngeos o fontanela anterior abultada, distintivas de los casos con y sin meningitis en lactantes. La fiebre dura una media de 3 días y en ocasiones es bifásica. La duración de la enfermedad suele ser de 4-7 días, aunque puede oscilar entre 1 día y más de 1 semana. Por lo general, el recuento de leucocitos y otras pruebas de laboratorio habituales son normales, aunque puede observarse neutropenia transitoria. En un pequeño número de lactantes se ha observado una infección simultánea por enterovirus y bacterias, pero es infrecuente.

La enfermedad por enterovirus se puede asociar con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas, como erupciones maculosas, maculopapulosas, urticariales, vesiculosas y petequiales. Se han descrito casos raros de púrpura trombocitopénica idiopática y pitiriasis rosácea. En general, la frecuencia de manifestaciones cutáneas guarda una relación inversa con la edad. Los serotipos frecuentemente asociados con exantemas son los echovirus 9, 11, 16 y 25, los virus coxsackie A 2, 4, 6, 9 y 16 y los virus coxsackie B 3-5, así como el enterovirus A71. En ocasiones se pueden recuperar virus de lesiones cutáneas vesiculosas.

Enfermedad de mano-pie-boca

La **enfermedad de mano-pie-boca** es uno de los síndromes exantemáticos más característicos, y en la mayoría de los casos se debe a virus coxsackie A16, a veces en brotes numerosos, pero también se puede deber a enterovirus A71, virus coxsackie A 5, 6, 7, 9 y 10, virus coxsackie B 2 y 5 y a algunos echovirus. Suele ser una enfermedad leve, con o sin febrícula. Cuando la boca está afectada, la orofaringe se inflama y contiene vesículas dolorosas diseminadas por la lengua, la mucosa bucal, la pared faríngea posterior, el paladar, la encía y/o los labios (fig. 277.1), que se pueden ulcerar y dejar lesiones superficiales de 4-8 mm con eritema adyacente. También pueden aparecer lesiones maculopapulosas, vesiculosas y/o pustulosas en los dedos de las manos y de los pies, los pies, las nalgas y las ingles (v. figs. 277.1 y 277.2). Suelen aparecer lesiones cutáneas en las manos y los pies, y son más comunes en las superficies dorsales, aunque también se encuentran a nivel palmoplantar. Las lesiones en manos y pies son generalmente blandas, vesículas de 3-7 mm que se resuelven en alrededor de 1 semana. Por lo general, las lesiones de las nalgas no se convierten en vesículas. Los exantemas vesiculosos diseminados descritos como **eczema coxsackium**

Fig. 277.1 **A,** Ampollas ovales en las palmas de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca (infección por el virus coxsackie A16). **B,** Ampollas ovales en los pies de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. **C,** Erosión de la lengua en un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 109.)*

Fig. 277.2 Enfermedad mano-pie-boca atípica. Exantema vesiculoampolloso en la nalga derecha y la parte posterior del muslo. *(De Waldman A, Thomas L, Thacker S, et al: Vesiculobullous eruption as an atypical hand, foot, and mouth presentation,* J Pediatr *179:273, 2016, Fig. B.)*

pueden complicar un eczema previo. El virus coxsackie A16, en particular, es responsable de complicaciones relativamente graves de la enfermedad mano-pie-boca atípica (y herpangina), que afectan a los adultos y los niños, caracterizadas por fiebre, exantema generalizado (cara, zonas proximales de las extremidades y el tronco, además de las manos, los pies y las nalgas), dolor, deshidratación y descamación de las palmas y las plantas (fig. 277.2). Tras la infecciones por el virus coxsackie A6 y otros virus coxsackie se ha observado **onicomadesis** (descamación ungueal). La enfermedad de mano-pie-boca causada por enterovirus A71 puede estar asociada a afectación neurológica y cardiopulmonar, sobre todo en los niños pequeños (v. más adelante en la sección «Manifestaciones neurológicas»). La enfermedad mano-pie-boca causada por el virus coxsackie A16 también puede estar ocasionalmente asociada con complicaciones como la encefalitis, la parálisis flácida aguda, la miocarditis, la pericarditis y el *shock*.

Herpangina

La **herpangina** se caracteriza por un comienzo súbito de fiebre, faringitis, disfagia y lesiones dolorosas características en la pared faríngea posterior. La temperatura oscila entre normal y 41 °C, y tiende a ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es posible que aparezcan cefalea y dolor de espalda en niños mayores, y en el 25% de los casos se producen vómitos y dolor abdominal. Las lesiones características, que aparecen en los pilares amigdalinos anteriores, el paladar blando, la úvula, las amígdalas, la pared faríngea posterior y, en ocasiones, las superficies bucales posteriores son vesículas y úlceras pequeñas, de 1-2 mm, que aumentan de tamaño durante 2-3 días, hasta llegar a 3-4 mm, y están rodeadas por anillos eritematosos de un diámetro de hasta 10 mm. El número de lesiones puede ser de 1 a más de 15, pero frecuentemente es de alrededor de 5. El resto de la faringe tiene un aspecto normal o muy poco eritematoso. La mayoría de los casos son leves y cursan sin complicaciones. Sin embargo, puede producirse deshidratación debido a la disminución de la ingesta oral y a veces se asocian con meningitis aséptica u otros cuadros más graves. En general, la fiebre dura 1-4 días y los síntomas se resuelven en 3-7 días. Hay varios enterovirus que pueden causar herpangina, como el enterovirus A71, aunque los virus coxsackie A son los implicados con más frecuencia.

Manifestaciones respiratorias

Los síntomas respiratorios, como faringitis y coriza, suelen acompañar a las infecciones enterovíricas y, en algunos casos, dominan el cuadro clínico. Pueden encontrarse síntomas respiratorios de vías altas, sibilancias, exacerbación del asma, apnea, dificultad respiratoria, neumonía, otitis media, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, parotiditis y faringoamigdalitis, en ocasiones con exudado. Las infecciones de vías respiratorias bajas son más prevalentes en pacientes inmunocomprometidos. Se han observado cada vez más brotes y agrupamientos de casos de afectación respiratoria grave, con neumonía y sibilancias (tanto en niños con antecedentes de asma como en niños sanos) asociados a varias estirpes de enterovirus D68.

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm),** causada sobre todo por virus coxsackie B 3, 5, 1 y 2 y echovirus 1 y 6, es una entidad clínica epidémica o esporádica caracterizada por dolor torácico paroxístico debido a miositis con afectación de los músculos de la pared abdominal y torácica. Durante las epidemias, que se producen cada 10-20 años, afecta a niños y adultos, pero la mayoría de los casos ocurre en personas menores de 30 años de edad. Al malestar general, las mialgias y la cefalea, les sigue un comienzo súbito de fiebre y dolor pleurítico espasmódico, que se suele localizar en el tórax o el abdomen superior, y se agrava con la tos, el estornudo, la respiración profunda u otros movimientos. Los espasmos duran desde pocos minutos hasta varias horas, y el dolor puede ser intenso, con respiraciones a menudo rápidas, superficiales y ruidosas, lo que sugiere neumonía o inflamación pleural. Durante los episodios de dolor se nota un roce de fricción pleural en menos del 10% de los pacientes. Las radiografías de tórax suelen ser normales, pero en ocasiones se aprecian infiltrados pulmonares o derrames pleurales. El dolor localizado en el abdomen suele ser espasmódico, lo que sugiere un cólico, obstrucción intestinal, apendicitis o peritonitis. El dolor suele durar 3-6 días, pero puede persistir hasta semanas. Los síntomas pueden producirse siguiendo un patrón bifásico o, menos frecuentemente, de forma recurrente, con menos fiebre en las recurrencias. La pleurodinia se puede asociar con meningitis, orquitis, miocarditis o pericarditis.

En los pacientes con encefalitis por enterovirus A71 puede aparecer un edema no cardiogénico o hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial potencialmente mortales.

Manifestaciones oculares

Las epidemias de **conjuntivitis hemorrágica aguda** suelen deberse a enterovirus D70 y al virus coxsackie A24/A24 variante. Las epidemias son explosivas y se caracterizan por un alto grado de contagio, se extienden sobre todo por contacto ojo-mano-fómite-ojo. Los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos de 20-50 años de edad experimentan las tasas de ataque más altas. La enfermedad se caracteriza por un comienzo súbito de dolor ocular intenso asociado con fotofobia, visión borrosa, lagrimeo, eritema y congestión de las conjuntivas, edema palpebral, linfadenopatía preauricular y, en algunos casos, hemorragias subconjuntivales y queratitis punteada superficial. La hemorragia subconjuntival es el sello distintivo de los casos de enterovirus D70 (más del 70%), pero es más rara en las infecciones por virus coxsackie. El exudado ocular es inicialmente seroso, pero en caso de infección bacteriana secundaria se convierte en mucopurulento. Los síntomas sistémicos, como la fiebre y la cefalea, se producen en más del 20% de los casos; a veces aparece un cuadro clínico sugestivo de fiebre faringoconjuntival. La recuperación suele ser completa en cuestión de 1-2 semanas. En ocasiones hay polirradiculoneuropatía o parálisis flácida aguda tras la infección por enterovirus D70. En la etiología de la queratoconjuntivitis se han visto implicados en ocasiones otros enterovirus.

La uveítis epidémica y esporádica en lactantes causada por los subtipos de enterovirus 11 y 19 puede asociarse a complicaciones graves, como destrucción del iris, cataratas y glaucoma. Los enterovirus se han implicado en algunos casos de coriorretinitis, uveorretinitis, neuritis óptica y maculopatía idiopática aguda unilateral.

Miocarditis y pericarditis

Los enterovirus producen alrededor del 25-35% de los casos de miocarditis y pericarditis con causa identificada (v. caps. 466 y 467). Los virus coxsackie B son la causa más habitual, aunque también pueden estar implicados los coxsackie A y los echovirus. Los adolescentes y los adultos jóvenes (en especial, los varones físicamente activos) se ven afectados de forma desproporcionada. La miopericarditis puede ser la manifestación dominante de la enfermedad o formar parte de un cuadro diseminado, como sucede en los recién nacidos. La enfermedad oscila desde formas relativamente leves a graves. Los síntomas de las vías respiratorias altas suelen preceder a la fatiga, disnea, dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Las presentaciones pueden asemejarse a las del infarto de miocardio; en otros casos, la enfermedad debuta con muerte súbita (incluido un síndrome de muerte súbita aparente del lactante). Un roce de fricción pericárdico indica la afectación del pericardio. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia y el ecocardiograma puede confirmar la dilatación ventricular, la contractilidad disminuida, el

derrame pericárdico o ambos. El electrocardiograma a menudo muestra anomalías del segmento ST, de la onda T y/o del ritmo, y las enzimas miocárdicas suelen estar elevadas en suero. La mortalidad aguda de la miocarditis por enterovirus es del 0-4%. La recuperación es completa, sin incapacidad residual en la mayoría de los pacientes. En ocasiones puede producirse una miocardiopatía crónica, microaneurismas ventriculares inflamatorios o pericarditis constrictiva. El papel de la infección enterovírica persistente en la miocardiopatía dilatada crónica es controvertido. La infección por enterovirus se ha implicado en la aparición de complicaciones cardiacas tardías después de un trasplante de miocardio y crisis coronarias agudas, como infarto de miocardio, endocarditis y miocardiopatía del periparto. La disfunción cardiopulmonar observada en las epidemias de enterovirus A71 se ha producido sobre todo sin signos de miocarditis y puede tener un origen neurógeno; sin embargo, también se han descrito casos de miocarditis verdadera.

Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias

Los síntomas gastrointestinales, como emesis (sobre todo en los casos con meningitis), diarrea, que pocas veces es grave, y dolor abdominal, son frecuentes, aunque no suelen ser características dominantes. Se ha observado diarrea, hematoquecia, neumatosis intestinal y enterocolitis necrosante en lactantes prematuros infectados durante epidemias en unidades neonatales. Se ha implicado a la infección por enterovirus como una causa de gastritis aguda y crónica, invaginación, inflamación intestinal crónica en pacientes con hipogammaglobulinemia, de hepatitis esporádica en niños sanos, hepatitis grave en recién nacidos y pancreatitis que puede dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina transitoria.

Los virus coxsackie B son la segunda causa de orquitis, más frecuente en adolescentes, por detrás tan solo del virus de la parotiditis. La enfermedad suele ser bifásica; después de la fiebre y la pleurodinia o la meningitis, a las 2 semanas aparece una orquitis, a menudo con epididimitis. Los enterovirus también se han implicado en casos de nefritis y nefropatía IgA.

Manifestaciones neurológicas

Los enterovirus son la causa más frecuente de **meningitis** vírica en las poblaciones inmunizadas contra la parotiditis y suponen más del 90% de los casos en los que se identifica el patógeno causal. La meningitis es especialmente habitual en lactantes, sobre todo en los menores de 3 meses, y a menudo en epidemias comunitarias. Los serotipos identificados de forma habitual son los virus coxsackie B 2-5, echovirus 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16 y 30, y los enterovirus D70 y D71. La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos meníngeos específicos, mientras que la rigidez de nuca es evidente en más de la mitad de los niños mayores de 1-2 años. Existe fiebre en el 50-100% de los casos, y puede estar acompañada de irritabilidad, malestar general, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, anorexia, letargo, hipotonía, exantema, tos, rinorrea, faringitis, diarrea y/o mialgias. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días y reaparición posterior de la fiebre con signos meníngeos unos días después. La fiebre se suele resolver en 3-5 días, y los otros síntomas en lactantes y niños pequeños, al cabo de 1 semana. En adultos, los síntomas tienden a ser más intensos y duraderos. Los hallazgos en el LCR comprenden pleocitosis (en general, menos de 500 leucocitos/mm^3, pero, en ocasiones, hasta 1.000-8.000 leucocitos/mm^3, entre los que a menudo predominan los polimorfonucleares durante las primeras 48 horas y los mononucleares más adelante), niveles de glucosa normales o ligeramente bajos (un 10% por debajo de 40 mg/dl) y concentraciones de proteínas normales o ligeramente aumentadas (en general, menos de 100 mg/dl). *Los parámetros del LCR son normales en más de la mitad de los lactantes a pesar de la detección de enterovirus en el LCR y podrían también ser normales en niños mayores poco después del inicio de la enfermedad.* En alrededor del 10% de los niños pequeños se producen complicaciones agudas, como crisis comiciales simples y complejas, obnubilación, hipertensión intracraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ventriculitis, arteriopatía cerebral transitoria y coma. El pronóstico a largo plazo es bueno en la mayoría de los niños con meningitis, incluso en aquellos con complicaciones agudas.

Los enterovirus también producen al menos el 10-20% o más de las **encefalitis** con causa identificada. Los serotipos implicados con frecuencia comprenden los echovirus 3, 4, 6, 9 y 11, los virus coxsackie B 2, 4 y 5, coxsackie A9 y el enterovirus A71. Después de los síntomas inespecíficos iniciales, la encefalitis progresa a un cuadro de encefalopatía caracterizado por confusión, debilidad, letargo y/o irritabilidad. Los síntomas suelen ser generalizados, aunque en ocasiones se pueden encontrar signos focales como crisis comiciales motoras focales, hemicorea, ataxia cerebelosa aguda, afasia, síntomas extrapiramidales y/o anomalías radiológicas localizadas. Es frecuente la presencia de signos meníngeos e índices de LCR similares a los de la meningitis por enterovirus, lo que lleva a la caracterización de la mayoría de los casos como **meningoencefalitis.** La gravedad oscila desde una alteración del nivel de consciencia hasta el coma y el estado de descerebración; los cuadros más graves pueden ir seguidos de secuelas neurológicas a largo plazo (epilepsia, debilidad, parálisis de pares craneales, espasticidad, retraso psicomotor e hipoacusia) o del fallecimiento. En pocas ocasiones se han observado casos de infección persistente o recidivante.

Las epidemias en Asia y Australia por el enterovirus A71, y en menor medida por el virus coxsackie A16, se han caracterizado por la presencia de manifestaciones neurológicas. Muchos de los niños afectados presentaban enfermedad de mano-pie-boca, algunos tenían herpangina y otros no mostraban manifestaciones mucocutáneas. Los síndromes neurológicos observados en algunos de los niños fueron meningitis, meningoencefalomielitis, **parálisis flácida aguda,** síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, encefalomielitis diseminada aguda, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, hipertensión intracraneal benigna y **encefalitis troncoencefálica** (**rombencefalitis** con afectación del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo). La rombencefalitis por enterovirus A71 se caracteriza por mioclono, vómitos, ataxia, nistagmo, temblor, anomalías de los pares craneales y disfunción neurovegetativa, con observación de las lesiones del tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo en la RM. Aunque en algunos casos la enfermedad fue leve y reversible, en otros se observó una progresión rápida a edema y hemorragia pulmonar no cardiogénica (presuntamente neurogénica), insuficiencia cardiopulmonar, *shock* y coma. Se ha comunicado una mortalidad alta, sobre todo en niños menores de 5 años, y en especial en menores de 1 año. Se han descrito déficits neurológicos entre los niños supervivientes, como hipoventilación central, disfunción bulbar, retraso del neurodesarrollo, defectos cerebelosos, síntomas relacionados con déficit de atención/hiperactividad, así como debilidad persistente en las extremidades y atrofia muscular, sobre todo en los pacientes que tuvieron insuficiencia cardiopulmonar o parálisis flácida aguda durante su enfermedad aguda. Aunque los casos más graves se han asociado a enterovirus A71, otros serotipos de enterovirus han dado lugar a cuadros clínicos parecidos (p. ej., virus coxsackie A16 y B5, echovirus 7).

Los pacientes con **déficit de anticuerpos** o **inmunodeficiencias combinadas** (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la leucemia linfocítica aguda y el trasplante) y los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 presentan riesgo de **meningoencefalitis crónica por enterovirus** o, con menor frecuencia, aguda. La primera es más frecuente y se caracteriza por anomalías persistentes del LCR, detección de virus durante años en LCR o en tejido cerebral y encefalitis recidivante con o sin deterioro neurológico progresivo, con deterioro insidioso intelectual o de la personalidad, alteración del nivel de consciencia, crisis comiciales, debilidad motora e hipertensión intracraneal. Aunque la enfermedad puede tener altibajos, los déficits suelen ser progresivos y, en último término, pueden resultar mortales o causar secuelas a largo plazo. También puede aparecer un **síndrome similar a la dermatomiositis,** hepatitis, artritis o miocarditis, así como una infección diseminada. La frecuencia de la meningoencefalitis enterovírica crónica ha disminuido gracias a la sustitución profiláctica de anticuerpos con inmunoglobulina intravenosa en dosis elevadas en pacientes agammaglobulinémicos.

Varios enterovirus no polio, incluyendo los enterovirus D68, D70, A71, los virus coxsackie A7 y A24 y coxsackie B, así como varios echovirus, se han asociado a parálisis flácida aguda con debilidad motora por la afectación de las células del asta anterior. **Mielitis flácida aguda** es un término que se utiliza para designar el síndrome clínico de debilidad aguda de las extremidades flácidas con anomalías en la RM longitudinal en la materia gris de la médula espinal. Las anomalías neurológicas son precedidas comúnmente por una enfermedad prodrómica respiratoria o gastrointestinal febril alrededor de 1 semana antes del comienzo. El compromiso de las extremidades tiende a ser asimétrico y varía de una a cuatro extremidades, con una gravedad que va de una debilidad leve a una parálisis completa. Se ha descrito una disfunción de los nervios craneales, incluida la parálisis bulbar, y una insuficiencia respiratoria que requiere asistencia respiratoria, similar a la poliomielitis por poliovirus, en los casos de mielitis flácida aguda asociada con el enterovirus D68. La afectación sensorial, la encefalopatía, las convulsiones y los cambios en la imagen supratentorial son poco comunes. Se pueden observar mejoras funcionales con el tiempo, pero con frecuencia persiste la atrofia muscular con debilidad de las extremidades y algún grado de discapacidad.

Otros síndromes neurológicos consisten en ataxia cerebelosa, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré (incluyendo la variante de

Miller-Fisher) y la polineuropatía axonal, encefalomielitis diseminada aguda, neuritis periférica, neuritis óptica, hipoacusia súbita, acúfenos o trastornos del oído interno como la neuritis vestibular, así como otras neuropatías craneales.

Miositis y artritis

Aunque la presencia de mialgia es habitual, solo en pocas ocasiones se ha comunicado la existencia de signos directos de afectación muscular, con rabdomiólisis, tumefacción muscular, miositis focal y polimiositis. Se puede observar un síndrome similar a la dermatomiositis y artritis en los pacientes con hipogammaglobulinemia infectados por enterovirus. Es infrecuente que los enterovirus causen artritis en huéspedes sanos.

Infecciones neonatales

Las infecciones neonatales son relativamente frecuentes, con una incidencia de enfermedad clínica comparable o superior a la de las infecciones neonatales sintomáticas por virus del herpes simple, citomegalovirus y estreptococo del grupo B. La infección suele deberse a virus coxsackie B 2-5 y echovirus 6, 9, 11 y 19, aunque se han implicado muchos serotipos de enterovirus en los últimos años, como el coxsackie B1 y el echovirus 30. Los enterovirus pueden adquirirse por vía vertical antes, durante o después del parto (incluida la posible transmisión por la lactancia materna), así como de forma horizontal de otros miembros de la familia, o por transmisión en unidades neonatales (esporádica o epidémica). La infección intrauterina se puede asociar con muerte fetal, anasarca fetal no inmunitario y enfermedad neonatal, además de haberse relacionado con anomalías congénitas, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacer, secuelas del neurodesarrollo, enfermedad y fallecimiento neonatales inexplicados, así como aumento del riesgo de diabetes tipo 1 y esquizofrenia.

La mayoría de infecciones neonatales son asintomáticas, y las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad febril benigna hasta un cuadro multisistémico grave. La mayoría de los recién nacidos afectados nace a término y estaba previamente bien. Los antecedentes maternos suelen revelar una enfermedad vírica reciente antes o inmediatamente después del parto, con fiebre y dolor abdominal. Los síntomas neonatales pueden aparecer a veces ya en el primer día de vida; en general, la enfermedad grave comienza dentro de las dos primeras semanas de vida. Las anomalías frecuentes comprenden fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, anorexia, exantema (por lo general, maculopapuloso, en ocasiones petequial o papulovesiculoso), ictericia, síntomas respiratorios, apnea, hepatomegalia, distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoperfusión. En la mayoría de los pacientes, la evolución es benigna, la fiebre desaparece en una media de 3 días y los otros síntomas en alrededor de 1 semana. En ocasiones se observa un curso bifásico. Una minoría de los pacientes tiene una enfermedad grave, dominada por cualquier combinación de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, coagulopatía y neumonitis. La presencia de crisis comiciales focales o complejas, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca o disminución del nivel de consciencia puede sugerir una meningoencefalitis. Se puede sospechar una miocarditis, muchas veces asociada a la infección por virus coxsackie B, en casos de taquicardia, disnea, cianosis y cardiomegalia. La hepatitis y la neumonitis se asocian más frecuentemente con una infección por echovirus, aunque pueden ocurrir con virus coxsackie B. En recién nacidos prematuros, puede predominar la clínica gastrointestinal. Las pruebas complementarias pueden revelar leucocitosis, trombocitopenia, pleocitosis del LCR, trastornos de la sustancia blanca del SNC, aumento de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, coagulopatía, infiltrados pulmonares y cambios electrocardiográficos.

Las posibles complicaciones de la enfermedad neonatal grave comprenden necrosis del SNC y compromiso neurológico generalizado o focal, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y pericarditis, necrosis e insuficiencia hepáticas, coagulopatía con hemorragia intracraneal y en otros órganos, necrosis y hemorragia de las suprarrenales y neumonitis de evolución rápida e hipertensión pulmonar. Pocas veces se encuentran miositis, artritis, enterocolitis necrosante, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome hemofagocítico con linfohistiocitosis, insuficiencia de la médula ósea y muerte súbita. La mortalidad entre los pacientes con enfermedad grave es significativa y, en la mayoría de los casos, guarda relación con hepatitis, complicaciones hemorrágicas, miocarditis o neumonitis.

La mayoría de los supervivientes de una infección neonatal grave experimenta una resolución progresiva de la disfunción hepática y cardiaca, aunque pueden desarrollarse trastornos cardiacos residuales en forma de una miocarditis calcificada crónica y aneurisma ventricular. La meningoencefalitis se puede asociar con secuelas, como alteraciones del habla y el lenguaje, defectos cognitivos, espasticidad, hipotonía o debilidad, trastornos comiciales, microcefalia o hidrocefalia y anomalías oculares. Sin embargo, la mayoría de los supervivientes no parecen sufrir secuelas a largo plazo. Los factores de riesgo de enfermedad grave comprenden el comienzo de esta durante los primeros días de vida, enfermedad materna justo antes o después del parto, prematuridad, sexo masculino, infección por echovirus 11 o virus coxsackie B, positividad del cultivo virológico, ausencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus infeccioso e indicios de hepatitis grave y/o enfermedad multisistémica.

Receptores de trasplante y pacientes con cáncer

En los receptores de trasplante de células progenitoras y de órganos sólidos se han descrito infecciones enterovíricas graves y/o prolongadas, como neumonía progresiva, diarrea grave, pericarditis, insuficiencia cardiaca, meningoencefalitis y enfermedad diseminada. Además, se han comunicado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, meningitis, encefalitis y miocarditis en niños con cáncer y en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En ambos grupos, estas infecciones muestran una mortalidad elevada.

DIAGNÓSTICO

Los datos indicativos de una infección por enterovirus consisten en hallazgos característicos, como las lesiones de la enfermedad de mano-pie-boca o de herpangina, una estacionalidad concordante, brote comunitario conocido y exposición a enfermedad compatible con enterovirus. En el recién nacido, los antecedentes maternos de fiebre, malestar general y/o dolor abdominal cerca del parto, durante la estación de enterovirus, son sugestivos.

Tradicionalmente, la infección por enterovirus se ha confirmado con cultivos virales con una combinación de líneas celulares. La sensibilidad del cultivo es del orden del 50-75% y aumenta si se cultivan muestras de varios sitios (p. ej., LCR más muestras de orofaringe o recto en los niños con meningitis). En recién nacidos se ha observado una sensibilidad significativa (30-70%) cuando se cultivan muestras de sangre, orina y LCR, además de frotis de las mucosas. Una limitación principal del cultivo es la incapacidad de la mayoría de los virus coxsackie A para crecer en él. El rendimiento del cultivo también puede estar limitado por la presencia de anticuerpos neutralizantes en las muestras de pacientes, la manipulación incorrecta de estas o la insensibilidad de las líneas celulares usadas. El cultivo es relativamente lento y, por lo general, se requieren 3-8 días para detectar el crecimiento. En general, el cultivo de un enterovirus en la muestra tomada en cualquier lugar se puede considerar una prueba de infección reciente; sin embargo, el aislamiento en el recto o en las heces también puede reflejar una excreción más remota. De modo similar, el aislamiento en muestras de una zona mucosa puede sugerir una asociación con la enfermedad, mientras que el aislamiento a partir de muestras de un lugar normalmente estéril (LCR, sangre o un tejido) proporciona una prueba más concluyente de relación causal. La identificación del serotipo mediante tinción de anticuerpos específicos del serotipo o mediante neutralización de la cepa viral solo suele ser necesaria para la investigación de brotes epidémicos, ante alguna manifestación patológica inusual, para el seguimiento o para distinguir entre enterovirus no polio y poliovirus (de tipo vacunal o salvaje).

El análisis directo de ácidos nucleicos ha reemplazado el cultivo debido a su mayor sensibilidad y resultados más rápidos. La detección mediante RT-PCR de áreas muy conservadas del genoma enterovírico identifica la mayoría de los enterovirus, en LCR, suero, orina y exudados conjuntival, nasofaríngeo, orofaríngeo, traqueal y rectal, así como heces, muestras de sangre seca y tejidos como miocardio, hígado y cerebro. Sin embargo, los parechovirus estrechamente relacionados no son detectados por la mayoría de cebadores de la RT-PCR de enterovirus. La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR son elevadas, con resultados disponibles en tan solo1 hora. Se han desarrollado análisis en tiempo real de PCR cuantitativa y de PCR anidada, con una mayor sensibilidad, así como análisis de PCR múltiple con contenido de enterovirus y análisis de amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA), amplificación isotérmica basada en bucles de transcripción inversa, PCR de cultivos enriquecidos y PCR basada en micromatrices. Los resultados de la PCR en muestras de LCR de niños con meningitis y en pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis crónica suelen ser positivos, incluso en los casos con cultivos negativos. Se ha demostrado que la PCR sistemática en el análisis de LCR de lactantes y niños pequeños con sospecha de meningitis durante la temporada de enterovirus disminuye el número de pruebas diagnósticas, la duración de la estancia en el hospital, el uso de antibióticos y el coste global. La PCR de aspirados traqueales de niños con miocarditis muestra una buena concordancia con las muestras miocárdicas. En los recién nacidos y en los lactantes de menor edad enfermos, la PCR del suero y la orina logra un rendimiento mayor que el cultivo. La carga viral en los

neonatos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y el ácido nucleico viral puede persistir en la sangre de los recién nacidos sumamente graves hasta 2 meses.

El análisis de secuencia de ácidos nucleicos amplificados puede usarse para la identificación serotípica y el análisis filogenético, así como para establecer un nexo de transmisión entre los casos. También se han desarrollado análisis de PCR específicos de serotipo (enterovirus A71, enterovirus D68 y virus coxsackie A16). En el caso del enterovirus A71, el rendimiento de muestras distintas al LCR o la sangre (frotis orofaríngeo, nasofaríngeo, rectal, de vesículas y del tejido del SNC) es mayor que el de las muestras de LCR y la sangre, que pocas veces son positivas para el virus. El enterovirus D68 se detecta más fácilmente en muestras respiratorias (es decir, lavado nasal o hisopo nasofaríngeo) en comparación con las muestras de heces/rectales o LCR. Cabe destacar que los análisis de PCR múltiple respiratoria disponibles en el mercado generalmente son incapaces de distinguir los enterovirus (incluido el enterovirus D68) de los rinovirus. También se han diseñado análisis de detección de antígenos frente a serotipos específicos, como el enterovirus A71 con anticuerpos monoclonales.

Las infecciones enterovíricas se pueden detectar serológicamente al observar un aumento en el suero o el LCR de los títulos de anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento, por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o de otros anticuerpos específicos de tipo, o mediante detección de anticuerpos IgM específicos de serotipo. Sin embargo, las pruebas serológicas exigen una sospecha diagnóstica del serotipo causante de la infección o una prueba con una elevada reactividad cruzada. La sensibilidad y la especificidad pueden ser bajas, y en ocasiones existe una reactividad cruzada entre los serotipos. En general, excepto para los estudios epidemiológicos o en los casos graves con signos característicos de serotipo (p. ej., el enterovirus 71), la serología es menos útil que el cultivo vírico o la detección de ácidos nucleicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las infecciones enterovíricas varía en función de la presentación clínica (tabla 277.2).

Los **parechovirus humanos,** miembros de la familia Picornaviridae, son los causantes de numerosas manifestaciones similares a las de los enterovirus no polio. Son virus ARN pequeños que se clasificaban originalmente como echovirus. Se han identificado 19 parechovirus que infectan a humanos; los serotipos 1 y 3 son los principales causantes de infección sintomática. Las epidemias por parechovirus aparecen en la misma estación que las infecciones por enterovirus, con un patrón bienal de circulación en Europa. Se han descrito brotes en el entorno de las guarderías. En los lactantes pequeños, los parechovirus pueden causar una enfermedad similar a la sepsis, similar a la enfermedad por enterovirus, y son una causa común y poco reconocida de meningoencefalitis viral. Los lactantes con infección del SNC por parechovirus pueden mostrar, con mayor frecuencia que los infectados por echovirus, ausencia de pleocitosis en el LCR. También hay una mayor incidencia de anomalías en la RM de la materia blanca y déficits en el desarrollo neurológico a largo plazo con la encefalitis por parechovirus en comparación con la encefalitis por enterovirus. Rara vez se han identificado parechovirus en casos de hepatitis o miocarditis. Las infecciones en niños mayores a menudo no se reconocen o causan enfermedades febriles, respiratorias o gastrointestinales agudas y benignas con pocos hallazgos específicos.

En los lactantes con sospecha de infección enterovírica debe considerarse también la posibilidad de una infección por parechovirus, ya que ambas son indistinguibles. La presencia de un cuadro clínico de exantema característico que afecta a las extremidades con eritema palmoplantar o leucopenia periférica en un contexto de fiebre alta durante la temporada de verano y otoño también debe hacer que se considere la infección por parechovirus. El diagnóstico de la infección por parechovirus se confirma mediante la PCR específica para parechovirus humanos en el LCR, la sangre, las heces y las muestras orofaríngeas o nasofaríngeas.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, dado que no existe un tratamiento específico de las infecciones por enterovirus. Los recién nacidos y los lactantes de menor edad con enfermedad febril inespecífica, así como los niños con meningitis, requieren con frecuencia evaluaciones diagnósticas para descartar una infección bacteriana o por el virus del herpes simple, así como su hospitalización para realizar las pruebas. Los recién nacidos con enfermedad grave, los lactantes y los niños con manifestaciones de la enfermedad preocupantes (p. ej., miocarditis, enfermedad neurológica y/o cardiopulmonar por enterovirus A71, insuficiencia respiratoria por enterovirus D68 y mielitis flácida aguda) pueden requerir medidas de soporte cardiorrespiratorio. La milrinona se ha sugerido como un fármaco especialmente útil en caso de afectación cardiopulmonar grave por enterovirus A71. En recién nacidos con insuficiencia hepática o cardiaca progresiva se ha empleado el trasplante de ambos órganos.

Se ha indicado el uso de inmunoglobulina como tratamiento de infecciones enterovíricas, por dos razones principales: la respuesta inmunitaria humoral a los enterovirus es una defensa clave contra la infección, y la falta de anticuerpos neutralizantes representa un factor de riesgo para sufrir una infección sintomática. Los productos de inmunoglobulinas contienen anticuerpos neutralizantes frente a muchos de los serotipos circulantes habituales, aunque los títulos varían con el serotipo y en los diferentes productos. Se han comunicado casos aislados sin grupo control de utilización de inmunoglobulina intravenosa o de plasma materno obtenido durante la convalecencia para tratar a recién nacidos con enfermedad grave con resultados variables. El único ensayo controlado aleatorizado que se ha publicado fue demasiado pequeño para demostrar beneficios clínicos significativos, aunque los recién nacidos que recibieron inmunoglobulina con títulos neutralizantes altos contra sus propias cepas tuvieron periodos más breves de viremia y viruria. Se ha usado la inmunoglobulina intravenosa e intraventricular para tratar a pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis enterovírica crónica, así como por vía intravenosa en pacientes oncológicos que tenían infecciones graves, con éxito variable. La inmunoglobulina intravenosa y los corticoides se han usado en pacientes con enfermedad neurológica asociada tanto al enterovirus A71 como al

Tabla 277.2 Diagnóstico diferencial de las infecciones por enterovirus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PATÓGENOS BACTERIANOS	PATÓGENOS VÍRICOS
Enfermedad febril inespecífica	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*	Virus de la gripe, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Exantemas/enantemas	Estreptococo del grupo A, *Staphylococcus aureus, N. meningitidis*	Virus del herpes simple, adenovirus, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Enfermedad respiratoria/ conjuntivitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* (no tipificable y tipo b), *N. meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*	Adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincicial, virus parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus
Miocarditis/pericarditis	*S. aureus, H. influenzae* tipo b, *M. pneumoniae*	Adenovirus, virus de la gripe, parvovirus, citomegalovirus
Meningitis/encefalitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis, Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, M. pneumoniae, Bartonella henselae, Listeria monocytogenes*	Virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, virus de la gripe, adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, parechovirus humano
Infecciones neonatales	Estreptococos del grupo B, bacilos entéricos gramnegativos, *L. monocytogenes, Enterococcus*	Virus del herpes simple, adenovirus, citomegalovirus, virus de la rubéola, parechovirus humano

enterovirus D68 y a otros. Este uso combinado ha demostrado modificar el perfil de citocinas tras su administración en pacientes con encefalitis troncoencefálica por el enterovirus A71. En modelos animales se han obtenido resultados prometedores administrando títulos altos de inmunoglobulina frente al enterovirus A71 y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos en regiones con enfermedad epidémica por este virus. Se han desarrollado y evaluado anticuerpos monoclonales contra el enterovirus A71 *in vitro* y en modelos animales. En un estudio retrospectivo se sugirió que el tratamiento de una supuesta miocarditis viral con inmunoglobulina se asociaba con una mejoría de la evolución, aunque en ese estudio no se hicieron diagnósticos virológicos. La evaluación de los corticoides, la ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores en pacientes con miocarditis no ha proporcionado resultados concluyentes. Se han descrito casos aislados de tratamiento satisfactorio de la miocarditis enterovírica con interferón α, y el interferón β se asoció a la eliminación del virus y a una mejoría de la función cardiaca en pacientes con miocardiopatía crónica asociada con la persistencia del enterovirus o del genoma de adenovirus. La actividad del interferón α frente a enterovirus 71 se ha demostrado en modelos animales y en estudios *in vitro,* pero la potencia del interferón es variable.

Se están evaluando antivirales específicos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, como la adhesión, la penetración, la decapsidación, la traducción, el procesamiento proteico, la actividad proteasa y la replicación. Los fármacos en desarrollo comprenden compuestos químicos con actividad farmacológica, ARN de interferencia pequeños y productos de sentido contrario de tipo ADN, análogos de nucleósidos purínicos, péptidos sintéticos, inhibidores enzimáticos de vías de transducción de señales, inductores de interferón y compuestos derivados de plantas. El pleconarilo inhibe la adhesión y decapsidación de los picornavirus (enterovirus y rinovirus). El uso de este fármaco oral se ha asociado con una pequeña aceleración de la resolución de los síntomas en algunos ensayos clínicos con niños y adultos diagnosticados de meningitis por enterovirus, así como con una resolución clínica ligeramente más rápida de las infecciones del tracto respiratorio superior por picornavirus. La experiencia en estudios sin grupo control sugiere posibles beneficios terapéuticos en las infecciones de alto riesgo. Se está realizando un ensayo clínico aleatorizado en recién nacidos con hepatitis grave, coagulopatía y/o miocarditis, en el que se sugieren posibles beneficios virológicos y clínicos del tratamiento. El pocapavir, un agente con un mecanismo de acción similar que se está desarrollando para el tratamiento de las infecciones por virus de la poliomielitis, se ha utilizado en un pequeño número de casos de sepsis grave por enterovirus neonatal. El vapendavir es otro inhibidor de la adhesión que se encuentra en ensayos clínicos para infecciones por rinovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus (incluido el enterovirus A71), pero no ha entrado en los ensayos clínicos para infecciones por enterovirus. El pleconarilo, el pocapavir y el vapendavir no están actualmente disponibles para su uso clínico.

El diseño y la evaluación de posibles agentes terapéuticos frente al enterovirus A71 y enterovirus D68 son una prioridad. Los retos para el tratamiento de enterovirus A71 incluyen una actividad genotípica cruzada limitada de los compuestos candidatos y la elevada tasa de mutagenicidad que favorece la aparición de resistencias. La lactoferrina y la ribavirina han demostrado actividad en modelos *in vitro* y/o animales. Los agentes en investigación rupintrivir y V-7404, que inhiben la 3C-proteasa conservada entre muchos enterovirus y esencial para la infecciosidad, tienen una elevada actividad *in vitro,* incluso contra el enterovirus A71 y el enterovirus D68. El DAS181 es un fármaco en investigación, inhalado, con actividad de sialidasa que tiene actividad *in vitro* contra cepas de enterovirus D68 de reciente circulación. El antidepresivo fluoxetina interactúa con la proteína 2C del enterovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus del grupo B y D; se ha utilizado anecdóticamente para la encefalitis crónica por enterovirus asociada a la agammaglobulinemia y la mielitis flácida aguda asociada al enterovirus D68. Un estudio retrospectivo no demostró eficacia en esta última situación.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

En la gran mayoría de las infecciones por enterovirus, el pronóstico es excelente. La morbilidad y la mortalidad se relacionan sobre todo con miocarditis, síndromes neurológicos, infecciones neonatales graves e infecciones en huéspedes inmunodeprimidos.

PREVENCIÓN

La primera línea de defensa es la prevención de la transmisión a través de la higiene, como el lavado de manos. Se debe evitar compartir utensilios y recipientes para beber, así como otros posibles fómites, y proceder a la desinfección de las superficies contaminadas. También es de suma utilidad evitar los entornos en los que hay probabilidades de exposición. La cloración adecuada del agua potable y de las piscinas puede ser esencial. Se deben tomar precauciones de contacto para todos los pacientes con infecciones por enterovirus en el entorno hospitalario; también se deben incluir precauciones de contagio por gotas para los pacientes con patología respiratoria y, posiblemente, con infección por enterovirus A71. Se ha demostrado que las técnicas de control de la infección, como el aislamiento por cohortes, son eficaces para limitar los brotes epidémicos en las guarderías. La administración profiláctica de inmunoglobulina o plasma de convaleciente se ha utilizado en algunas epidemias en guarderías. Las intervenciones simultáneas para controlar la infección dificultan la determinación de la eficacia de esas estrategias.

Las embarazadas a punto de dar a luz deben evitar el contacto con personas que tengan una posible infección por enterovirus. Si una mujer gestante desarrolla un cuadro clínico atribuible a enterovirus, se aconseja no realizar un parto urgente, a menos que se tema un compromiso fetal o que no se pueda excluir una urgencia obstétrica. Por el contrario, puede ser ventajoso prolongar el embarazo y dar tiempo a que el feto adquiera de forma pasiva anticuerpos protectores de origen materno. No se han hecho pruebas sobre la administración profiláctica de inmunoglobulina (o plasma de madre convaleciente) a recién nacidos hijos de madres con infecciones por enterovirus.

La reposición de anticuerpos de mantenimiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia ha reducido la incidencia de meningoencefalitis por enterovirus crónica, aunque se producen infecciones esporádicas. Las vacunas inactivadas para prevenir las infecciones por enterovirus A71 han demostrado ser seguras y eficaces (más de un 90% contra la enfermedad de mano-pie-boca por enterovirus A71 y más de un 80% contra la enfermedad grave por enterovirus A71) en la fase 3 de los ensayos clínicos. Las vacunas inactivadas contra el enterovirus A71 han sido aprobadas para la prevención de la enfermedad grave de mano-pie-boca en China y están siendo estudiadas en otros países asiáticos. Otras estrategias de vacunación contra el enterovirus A71 están siendo investigadas, incluyendo la subunidad VP1 de la cápside basada en la proteína, el ADN y vacunas de vector, vacunas peptídicas combinadas, vacunas vivas atenuadas, partículas similares al virus, lactancia enriquecida con proteínas de la cápside del enterovirus VP1 o lactoferrina y el uso de vectores virales recombinantes capaces de expresar interferón γ. Entre los retos para el diseño de vacunas frente al enterovirus A71 están la circulación de múltiples tipos de enterovirus A71, la deriva antigénica, la recombinación viral y la posible reactividad cruzada inmunológica con el tejido cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 278

Parvovirus

William C. Koch

Los parvovirus son virus monocatenarios de ADN de tamaño pequeño que infectan a varias especies animales, como mamíferos, aves e insectos. Como grupo, estos virus comprenden varios patógenos animales relevantes. Hay cinco tipos diferentes de parvovirus que infectan a los seres humanos: los dependovirus, también denominados virus asociados a adeno (AAV), el parvovirus B19 (B19V), el bocavirus humano (HBoV), el parvovirus 4 (PARV4) y el bufavirus humano (HBuV). El B19V y el HBoV son los dos únicos parvovirus conocidos patógenos para los seres humanos. De ellos, el B19V es el mejor estudiado y el de mayor relevancia clínica de los parvovirus humanos, y es la causa del **eritema infeccioso** o **quinta enfermedad.** *El bocavirus humano se ha descrito recientemente y constituye uno de los patógenos humanos emergentes.*

ETIOLOGÍA

Los cinco parvovirus humanos se diferencian lo suficiente entre sí como para representar cinco géneros distintos dentro de la familia Parvoviridae. El B19V es un miembro del género *Erythroparvovirus.* El virus se compone de una cápside proteica icosaédrica sin envoltura, que contiene un genoma de ADN monocatenario de alrededor de 5,5 kb de longitud. Este virus es relativamente resistente al calor y a los disolventes. Desde el punto de vista antigénico, es distinto de otros parvovirus de mamíferos y existe un solo serotipo conocido, y se han descrito tres genotipos diferentes. El genoma relativamente pequeño del parvovirus no codifica una ADN polimerasa, de modo que requiere factores de la célula huésped presentes en la fase S tardía

o la coinfección con otro virus para replicar su ADN. El B19V se puede propagar eficazmente *in vitro* solo en células progenitoras eritropoyéticas CD36+ derivadas de médula ósea humana, sangre del cordón umbilical o sangre periférica.

El HBoV es un miembro del género *Bocaparvovirus,* y fue aislado por primera vez de muestras nasofaríngeas de niños con infecciones respiratorias en el año 2005. Se identificó usando la amplificación aleatoria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y mediante métodos de secuenciación diseñados específicamente para detectar secuencias virales previamente desconocidas. El análisis de las secuencias génicas demostró semejanzas entre los parvovirus bovino y canino, y por este motivo se denominó bocavirus humano. Más tarde se identificaron otros tres HBoV en muestras de heces que se denominaron HBoV tipos 2, 3 y 4, junto a la cepa respiratoria aislada inicialmente, el HBoV1. La estructura de la cápside del HBoV y el tamaño del genoma son similares a los del B19V, pero la organización y la replicación genómica son diferentes (aunque no se ha caracterizado por completo hasta la fecha). El HBoV no puede propagarse en medios de cultivo celulares convencionales, pero ha crecido en sistemas de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas pseudoestratificadas.

Los AAV son miembros del género *Dependoparvovirus* y fueron los primeros parvovirus en detectarse en los seres humanos. Inicialmente se consideraron contaminantes en preparados de adenovirus, y de ahí su designación como AAV. Más tarde fueron aislados directamente de muestras tisulares humanas y actualmente se conocen varios serotipos de AAV que infectan a seres humanos. Su ciclo vital es exclusivo y puede adoptar dos vías: 1) una infección lítica con replicación del ADN viral y producción de nuevos virus o 2) mediante integración viral en el ADN de la célula huésped. En presencia de un virus «colaborador», por lo general un adenovirus o un virus herpes, el AAV puede replicar su ADN, produce cápsides y libera nuevos viriones mediante lisis celular. En ausencia de infección de un virus colaborador, el genoma del AAV se integra en el ADN de la célula huésped. Esta característica ha suscitado interés por la posibilidad de que el AAV pueda convertirse en vector potencial para terapia génica. La infección por AAV en el ser humano es frecuente, si bien no hay ninguna asociación patológica conocida y tampoco hay pruebas de patogenicidad, por lo que en este capítulo no hablaremos más de este virus.

El PARV4 se identificó por primera vez en 2005 a partir de la sangre de un adulto con un «síndrome viral agudo», drogadicto por vía intravenosa y coinfectado con el virus de la hepatitis C. Posteriormente se ha aislado el virus en donantes de sangre y en plasma donado en varios países diferentes. Parece estar presente en aproximadamente el 3% de la sangre donada en Estados Unidos y en el 4% de las reservas de plasma. Actualmente no se ha demostrado ninguna asociación patológica ni síntomas clínicos asociados a la infección por este virus. Del mismo modo, el BuV es un parvovirus que se ha descubierto recientemente y que infecta a los seres humanos, pero su papel como patógeno es aún desconocido. Se identificó por primera vez en 2012 en las heces de niños de menos de 5 años con diarrea aguda. El BuV es miembro del género *Protoparvovirus*, y el PARV4 ha sido asignado a un nuevo género de parvovirus, *Tetraparvovirus*. Estamos a la espera de profundizar en el estudio de la epidemiología y de la relevancia clínica de ambos virus.

EPIDEMIOLOGÍA

Parvovirus B19

Las infecciones por parvovirus B19V son frecuentes y de distribución mundial. Las infecciones con síntomas clínicos, como el exantema del eritema infeccioso y las crisis aplásicas transitorias, son más frecuentes en niños de edad escolar y el 70% de los casos se produce a los 5-15 años de edad. Hay una incidencia máxima a finales del invierno y en primavera, aunque se dan infecciones esporádicas durante todo el año. La seroprevalencia aumenta con la edad; un 40-60% de los adultos muestra datos de infección previa.

La transmisión del B19V se produce por vía respiratoria, supuestamente a través de la difusión de gotitas grandes, por diseminación vírica nasofaríngea. La tasa de transmisión es del 15-30% entre los contactos domésticos susceptibles; infecta a las madres con más frecuencia que a los padres. En los brotes epidémicos de eritema infeccioso en las escuelas de educación primaria, las tasas de ataque secundario varían entre el 10 y el 60%. También se producen brotes nosocomiales, con tasas de ataque secundario del 30% entre los trabajadores sanitarios susceptibles.

Aunque la diseminación respiratoria es el principal modo de transmisión, el B19V se puede transmitir a través de la sangre y de hemoderivados, como se ha documentado en niños con hemofilia que recibían factor de coagulación de donantes múltiples. Dada la resistencia del virus a los disolventes, la transmisión por fómites puede ser significativa en el contexto de las guarderías y en otros grupos, pero todavía no se ha descrito.

Bocavirus humano

La mayoría de los estudios publicados han utilizado métodos moleculares para detectar el ADN del HBoV en secreciones respiratorias, muestras fecales, sangre y otros tejidos. Puede detectarse ADN del HBoV (HBoV1) en secreciones respiratorias de niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB) agudas. Su prevalencia es mayor en niños de menos de 2 años, y parece asociarse a enfermedades respiratorias que cursan con sibilancias. Sin embargo, puede aislarse de secreciones respiratorias de niños asintomáticos y a menudo puede observarse como una coinfección con otros patógenos respiratorios comunes de niños de esta edad, como el virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano y el rinovirus. Esto ha generado cierta confusión sobre el cometido patogénico del HBoV en las IVRB agudas, incluyendo el dilema de su posible persistencia en las secreciones tiempo después de una infección subclínica o si requiere la presencia de un virus colaborador. Se han realizado pocos estudios serológicos y epidemiológicos en los que se sugiere que la infección es frecuente en niños menores de 5 años. Los estudios más recientes aportan pruebas de que el virus es patógeno, sobre todo en niños menores de 2 años con sibilancias e IVRB, ya que posiblemente el HBoV sea el único virus aislado en dichos pacientes y es más probable que tenga una respuesta de anticuerpos aguda cuando se combina con pruebas de anticuerpos. Cuando se usa PCR cuantitativa, los títulos virales son mucho más elevados en los casos sintomáticos.

El ADN del HBoV (HBoV2, HBoV3 y HBoV4) se ha detectado también en muestras fecales en estudios procedentes de otros países, pero aún está por determinar su papel en la etiología de la gastroenteritis viral.

PATOGENIA

Parvovirus B19

El principal objetivo de la infección por B19V es la línea celular eritroide, en concreto los precursores eritroides próximos a la fase de pronormoblasto. La infección vírica produce lisis celular, lo que conduce a una reducción progresiva de los precursores eritroides y a una parada transitoria de la eritropoyesis. Parece ser que el virus no tiene efectos sobre la línea de células mieloides. El tropismo por las células eritroides se relaciona con el antígeno del grupo sanguíneo P de los eritrocitos, que es el receptor celular primario para el virus y también puede encontrarse en células endoteliales, placentarias y del miocardio fetal. La trombocitopenia y la neutropenia son frecuentes, pero su patogenia se desconoce.

La infección experimental de voluntarios sanos con B19V produjo una enfermedad bifásica. Entre 7-11 días después de la inoculación, los sujetos presentaban viremia y excreción vírica nasofaríngea, con fiebre, malestar y rinorrea. Sus recuentos de reticulocitos descendieron hasta niveles indetectables, pero solo se observó un descenso leve, sin relevancia clínica, de la concentración sérica de hemoglobina. Los síntomas se resolvieron y los niveles de hemoglobina en suero se normalizaron al aparecer los anticuerpos específicos. Varios sujetos presentaron un exantema asociado con artralgias 17-18 días después de la inoculación. Algunas manifestaciones de la infección por B19V, como las crisis aplásicas transitorias, parecen ser un resultado directo de la infección vírica, mientras que otras, como el exantema y la artritis, puede que sean **fenómenos postinfecciosos** relacionados con la respuesta inmunitaria. La biopsia cutánea de pacientes con eritema infeccioso muestra edema de la epidermis y un infiltrado mononuclear perivascular, compatibles con un proceso inmunitario.

Las personas con **anemia hemolítica crónica** y recambio acelerado de los eritrocitos son muy susceptibles a las alteraciones leves de la eritropoyesis. La infección por B19V causa una detención transitoria de la producción de eritrocitos y una reducción brusca de la hemoglobina plasmática, que con frecuencia requiere transfusión. El recuento de reticulocitos desciende hasta niveles indetectables, lo que refleja la lisis de precursores eritroides infectados. La inmunidad humoral es crucial para controlar la infección. La inmunoglobulina M (IgM) específica aparece al cabo de 1-2 días, seguida por IgG anti-B19V, que conduce al control de la infección, con restauración de la reticulocitosis y aumento de los niveles séricos de hemoglobina.

Las personas con **alteraciones de la inmunidad humoral** presentan un mayor riesgo de infección más grave o persistente por B19V, que se suele manifestar como aplasia eritrocitaria crónica, aunque también se han descrito casos de neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia medular. Los niños que reciben quimioterapia para tratar una leucemia u otros tipos de cáncer, los pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (incluido el SIDA) y los receptores de trasplantes tienen un riesgo de infecciones crónicas por B19V.

Las infecciones de los **fetos** y de los **recién nacidos** son algo parecidas a las de los huéspedes inmunodeprimidos. El B19V se asocia con anasarca fetal no inmunitario y mortinatos en mujeres con primoinfección, pero

no parece ser teratogénico. Como la mayoría de los parvovirus de mamíferos, el B19V puede cruzar la placenta y causar infección fetal durante la primoinfección materna. Los efectos citopáticos de los parvovirus se ven sobre todo en eritroblastos de la médula ósea y en focos de hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo. Es posible que la infección fetal ocurra ya a las 6 semanas de gestación, cuando los eritroblastos aparecen por primera vez en el hígado fetal; después del 4.° mes de gestación, la hematopoyesis cambia a la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal causa una anemia fetal profunda, con la subsiguiente insuficiencia cardiaca de alto gasto (v. cap. 124). Aparece **hídrops (anasarca) fetal,** que se asocia con frecuencia a la muerte del feto. También puede existir un efecto directo del virus sobre el tejido miocárdico, que contribuye a la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el embarazo culminan en un parto a término normal. Se ha publicado que algunos de esos lactantes asintomáticos tienen una infección posnatal crónica por B19V, de significado desconocido.

Bocavirus humano

Hasta la fecha no se han caracterizado a fondo los mecanismos de replicación del HBoV ni su patogenia. El crecimiento del HBoV en cultivo tisular es difícil, si bien, como ya hemos señalado, se ha cultivado el virus en células epiteliales respiratorias primarias. Parece ser que el foco de replicación principal del virus es el aparato respiratorio, ya que es allí donde se ha detectado el virus con más frecuencia y con un número de copias más elevado. También se ha encontrado el HBoV1 ocasionalmente en el suero, lo que sugiere el potencial de diseminación generalizada, y en las heces, pero el número de copias es sumamente bajo. Por el contrario, los tipos 2-4 del HBoV se localizan predominantemente en las heces, pero se desconocen los tipos de células huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parvovirus B19

Muchas infecciones son asintomáticas. Los niños infectados suelen presentar eritema infeccioso, y los adultos, en especial las mujeres, experimentan muchas veces una poliartropatía aguda, con o sin exantema.

Eritema infeccioso (quinta enfermedad)

La manifestación más frecuente de la infección por el parvovirus B19V es el eritema infeccioso, también denominado *quinta enfermedad.* Se trata de un proceso exantemático de la infancia benigno y autolimitado.

El periodo de incubación del eritema infeccioso es de 4-28 días (media de 16-17 días). La fase prodrómica es leve y consiste en febrícula en el 15-30% de los casos, cefalea y síntomas de infección leve de las vías respiratorias altas. El dato característico del eritema infeccioso es el exantema típico, que cursa en tres fases, aunque no siempre se pueden distinguir. La fase inicial se caracteriza por rubefacción facial eritematosa, con frecuencia descrita como un **aspecto de «mejillas abofeteadas»** (fig. 278.1). El exantema se extiende con rapidez o de forma simultánea al tronco y a la zona proximal de las extremidades como un eritema macular difuso en la segunda fase. El aclaramiento central de las lesiones maculares se produce rápidamente y da al exantema un **aspecto reticulado, en encaje** (fig. 278.2). Se respetan las palmas y las plantas, y tiende a ser más notable en las superficies de extensión. Los niños afectados permanecen sin fiebre y no tienen aspecto de enfermos; algunos de ellos tienen petequias. Los niños mayores y los adultos suelen referir un prurito leve. El exantema se resuelve de forma espontánea, sin descamación, pero tiende a desaparecer y reaparecer durante 1-3 semanas. Puede recidivar con la exposición a la luz solar, el calor, el ejercicio y el estrés. También se describen adenopatías y exantemas vesiculares, purpúricos o papulosos atípicos.

Artropatía

La artritis y la artralgia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones. Los síntomas articulares son mucho más frecuentes en adultos y adolescentes mayores infectados por B19V. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres. En una gran epidemia de quinta enfermedad, el 60% de los adultos y el 80% de las mujeres adultas refirieron síntomas articulares. Dichos síntomas oscilan desde poliartralgias difusas con rigidez matinal hasta la artritis franca. Las articulaciones más afectadas son las manos, muñecas, rodillas y tobillos, pero se ha descrito la afectación de casi cualquier articulación. Los síntomas articulares tienen un carácter autolimitado y, en la mayoría de los pacientes, se resuelven antes de 2-4 semanas. Algunos enfermos pueden exhibir un curso prolongado, de muchos meses, lo que sugiere una artritis reumatoide. En algunos de ellos se ha descrito la positividad transitoria del factor reumatoide, pero sin destrucción articular.

Fig. 278.1 **Eritema infeccioso.** Eritema bilateral de las mejillas, que se asemeja a un aspecto de «mejillas abofeteadas». *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)*

Fig. 278.2 **Eritema infeccioso.** Eritema reticulado en la extremidad superior en un paciente con eritema infeccioso. *(De Paller AS, Macini AJ:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)*

Crisis aplásica transitoria

La parada transitoria de la eritropoyesis y la reticulocitopenia absoluta debidas a la infección por B19V causan un descenso súbito de la hemoglobina plasmática en las personas con enfermedades hemolíticas crónicas. Esta aplasia eritrocitaria o las crisis aplásicas transitorias inducidas por el B19V ocurren en pacientes con todos los tipos de hemólisis crónica y/o con un recambio eritrocitario rápido, como en la drepanocitosis, la talasemia, la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de piruvato cinasa. En contraste con los niños diagnosticados solo de eritema infeccioso, los pacientes con crisis aplásicas tienen aspecto de enfermedad, con fiebre, malestar general y letargo, y muestran signos y síntomas de anemia profunda, como palidez, taquicardia y taquipnea. Pocas veces existe exantema. El periodo de incubación de la crisis aplásica transitoria es más breve que el del eritema infeccioso, porque la crisis coincide con la viremia. Los niños con drepanocitosis también pueden tener crisis dolorosas simultáneas por oclusión vascular, lo que confunde aún más la presentación clínica.

Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un riesgo de sufrir infecciones crónicas por parvovirus B19V. La anemia crónica es la manifestación más frecuente, acompañada a veces de neutropenia, trombocitopenia o mielosupresión completa. Se observan infecciones crónicas en personas que reciben quimioterapia oncológica,

en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor para trasplantes y en personas con inmunodeficiencias congénitas, SIDA y defectos funcionales de la producción de IgG, incapaces de generar anticuerpos neutralizantes.

Infección fetal

La primoinfección materna se asocia con hídrops fetal no inmunitario y muerte fetal intrauterina; el riesgo de muerte fetal después de la infección se estima en un 2 a 5%. El mecanismo de la enfermedad fetal parece ser una aplasia eritrocitaria inducida por el virus, en un periodo durante el que la fracción eritroide fetal se está expandiendo con rapidez. Esta situación provoca anemia intensa, insuficiencia cardiaca de alto gasto e hídrops fetal. Se ha detectado ADN vírico en abortos infectados. El segundo trimestre parece ser el periodo más sensible, pero se han descrito muertes fetales en todas las fases de la gestación. Si se sospecha la infección materna por B19V, la ecografía fetal y la medición de la velocidad máxima del flujo sistólico de la arteria cerebral media son procedimientos sensibles y no invasivos para diagnosticar la anemia y el hídrops fetales. La mayoría de los lactantes con infección intrauterina nacen a término con normalidad, incluso algunos de los que mostraban signos ecográficos de hídrops. Algunos de estos lactantes pueden adquirir una infección posnatal crónica o persistente por B19V de significado clínico desconocido. En unos pocos casos se ha descrito una anemia congénita asociada con infección intrauterina por B19V, a veces después del cuadro de hídrops intrauterino. Este proceso puede simular otras formas de anemia hipoplásica congénita (p. ej., síndrome de Blackfan-Diamond). La infección fetal por B19V no se ha relacionado con otros defectos congénitos, pero sí con algunas lesiones óseas. El B19V solo es una de las muchas causas de hídrops fetal (v. cap. 124.2).

Miocarditis

La infección por B19V se ha asociado con casos de miocarditis en fetos, lactantes, niños y algunos adultos. El diagnóstico se ha basado con frecuencia en hallazgos sugestivos de infección por B19V simultánea, pero en muchos casos se ha demostrado la presencia de ADN de B19V en el tejido cardiaco. Se sabe que las células miocárdicas fetales expresan el receptor para el virus B19V (antígeno P), por lo que la miocarditis asociada con el virus es plausible. En los pocos casos en los que se comunicó la histología, se describió un infiltrado de predominio linfocítico. La evolución es variable, desde la recuperación completa hasta la miocardiopatía crónica y la parada cardiaca mortal. Aunque la miocarditis relacionada con el B19V parece ser poco frecuente, es posible que existan datos suficientes para considerar el B19V como una causa potencial de miocarditis linfocítica, sobre todo en lactantes y en personas inmunodeprimidas.

Otras manifestaciones cutáneas

Se han descrito varias erupciones cutáneas atípicas asociadas con la infección por B19V. La mayoría de ellas son de naturaleza petequial o purpúrica, y con frecuencia se encuentran signos de vasculitis en los casos en los que se han realizado biopsias. Entre estos exantemas, el **síndrome papuloso-purpúrico en «guantes y calcetines» (SPPGC)** parece bien establecido en la bibliografía dermatológica como claramente asociado con la infección por B19V (fig. 278.3). El SPPGC se caracteriza por fiebre, prurito y edema-eritema dolorosos en las zonas distales de las extremidades, con una distribución definida en «guantes y calcetines», tras lo cual aparecen petequias acras y lesiones orales. El síndrome es autolimitado y se resuelve en pocas semanas. El SPPGC se describió en un principio en adultos jóvenes, aunque más tarde se han publicado algunos casos en niños. En los casos relacionados con infección por B19V, la erupción se acompaña de pruebas serológicas de infección aguda. También han sido notificadas petequias generalizadas.

Fig. 278.3 Fotografías que muestran el exantema petequial en las extremidades **(A)** notablemente delimitado en los tobillos **(B)** en un niño de 6 años. *(De Parez N, Dehee A, Michel Y, et al: Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child,* J Clin Virol *44:167-169, 2009, Fig. 1.)*

Bocavirus humano

Se han publicado varios estudios en los que se menciona una asociación entre la infección de las vías respiratorias y la infección por el HBoV demostrada mediante PCR de secreciones respiratorias, y sobre todo de secreciones nasofaríngeas. Las manifestaciones clínicas en dichos estudios han oscilado desde síntomas respiratorios leves hasta neumonía. Sin embargo, el papel del HBoV1 como patógeno se ha visto dificultado por la detección del virus en niños asintomáticos y por la frecuente detección de otros virus respiratorios en las mismas muestras. No obstante, los estudios en los que se ha incluido alguna combinación de PCR cuantitativa, PCR sérica y serología han sido mucho más convincentes sobre el papel del HBoV1 como patógeno humano. El uso de la PCR cuantitativa también parece que permite distinguir entre la infección por el HBoV1 (y sibilancias) y una propagación viral prolongada, ya que los pacientes con títulos virales más altos parecen tener más probabilidades de manifestar síntomas, de presentar viremia y de poder aislar el HBoV1 sin otros virus.

Se ha detectado ADN del HBoV2 en las heces del 3-25% de los niños con gastroenteritis, aunque a menudo con otros virus entéricos. También se ha detectado ADN de los HBoV de tipo 2, 3 y 4 en las heces de individuos sanos asintomáticos. Hasta la fecha, hay pocos datos que relacionen los HBoV2, HBoV3 o HBoV4 con la gastroenteritis u otras afecciones clínicas. Se necesitan más estudios para determinar si los HBoV se asocian a algunos casos de gastroenteritis infantil.

DIAGNÓSTICO

Infección por parvovirus B19

El diagnóstico de eritema infeccioso se suele basar en la presentación clínica del exantema típico y en pocas ocasiones requiere confirmación virológica. De modo similar, el diagnóstico de una crisis aplásica transitoria típica en un niño con drepanocitosis suele establecerse en función de la clínica, sin confirmación virológica específica.

Existen pruebas serológicas para diagnosticar la infección por B19V. Las IgM específicas contra el B19V aparecen con rapidez tras la infección y persisten durante 6-8 semanas. Las IgG anti-B19V son útiles como marcadores de infección pasada o de inmunidad, mientras que la IgM anti-B19V es el mejor marcador de infección reciente/aguda en una sola muestra plasmática; la seroconversión de los anticuerpos IgG anti-B19V en muestras de suero pareadas se puede usar también para confirmar la infección reciente. La demostración de IgG anti-B19V en ausencia de IgM, incluso aunque el título sea alto, no es diagnóstica de infección reciente.

El diagnóstico serológico no es fiable en pacientes inmunodeprimidos, y en ellos hay que usar procedimientos para detectar el ADN vírico. Dado que el virus no puede aislarse en cultivo celular estándar, el diagnóstico requiere métodos para detectar las partículas o el ADN del virus, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación con ácido nucleico. Estas pruebas no están disponibles de forma generalizada fuera de los centros de investigación o de los laboratorios de referencia. El diagnóstico prenatal de hídrops fetal inducido por B19V se puede realizar mediante detección de ADN vírico en la sangre fetal o en el líquido amniótico por dichos métodos.

Infecciones por bocavirus humano

Las infecciones por el HBoV1 no pueden distinguirse de otras infecciones respiratorias virales solamente por la clínica. El ADN del HBoV puede detectarse mediante métodos de PCR y actualmente están incluidos en varios análisis de PCR de múltiples virus respiratorios disponibles en el mercado. La PCR cuantitativa resulta de gran ayuda para distinguir entre una infección aguda de la propagación viral persistente, ya que un número

de copias mayor (más de 10^4 genomas de HBoV1/ml) guarda relación con la enfermedad aguda, si bien dicha prueba no está disponible en todos los laboratorios. Asimismo, se han diseñado métodos serológicos para detectar anticuerpos IgM e IgG específicos, pero su disponibilidad tampoco está generalizada y existen problemas de reactividad cruzada entre anticuerpos frente a los diversos tipos de HBoV. El método más fiable para diagnosticar una infección por HBoV1 sería la detección del ADN viral en el suero mediante PCR y en muestras respiratorias mediante PCR cuantitativa, con la detección simultánea de IgM o una respuesta de IgG diagnóstica en muestras apareadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Parvovirus B19

El exantema del eritema infeccioso se debe diferenciar del de la rubéola, el sarampión, las infecciones enterovíricas y las reacciones a fármacos. Con aparición de exantema y artritis en niños mayores se debe considerar el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y otros trastornos del tejido conjuntivo.

Bocavirus humano

Las enfermedades respiratorias y las sibilancias ocasionadas por el HBoV1 no pueden distinguirse clínicamente de otras infecciones respiratorias virales frecuentes, en especial del virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano, el rinovirus, el enterovirus D68 y el virus parainfluenza. La infección por el HBoV1 parece ser prácticamente indistinguible de la infección por el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus, ya que los síntomas clínicos y los intervalos de edad suelen solaparse.

TRATAMIENTO

Parvovirus B19

No existe un tratamiento antiviral específico para el B19V. Se ha usado con algún éxito la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comercializada para tratar los episodios de anemia e insuficiencia de la médula ósea relacionados con el B19V en niños inmunodeprimidos. La administración de anticuerpos específicos puede facilitar la eliminación del virus, pero no siempre son necesarios, puesto que la interrupción de la quimioterapia citotóxica, con la restauración posterior de la función inmunitaria, suele ser suficiente. Cuando no se considera probable una mejoría del estado inmunitario, como ocurre en pacientes con SIDA, la administración de IGIV puede proporcionar solo una remisión temporal y en ocasiones requiere reinfusiones periódicas. En pacientes con SIDA se han descrito casos de eliminación de la infección por B19V después de iniciar un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sin el uso de IGIV.

No se han publicado estudios con grupo control respecto a la posología de IGIV en la aplasia eritrocitaria inducida por B19V. En múltiples casos notificados y en series clínicas limitadas se observó un tratamiento exitoso de la anemia grave secundaria a infección crónica por el B19V utilizando varios regímenes diferentes de IGIV. Habitualmente se recomienda una dosis inicial de 400 mg/kg/día durante 5 días. La dosis y la duración del tratamiento con IGIV debe ajustarse en función de la respuesta al tratamiento.

Se han tratado con éxito fetos infectados por B19V con anemia e hídrops mediante transfusiones intrauterinas de hematíes, aunque esta medida conlleva riesgos significativos. Una vez diagnosticado el hídrops fetal, con independencia de la causa sospechada, debe derivarse a la madre a un centro de tratamiento fetal para realizar más evaluaciones, a causa del elevado riesgo de complicaciones graves (v. cap. 124.2).

Bocavirus humano

No existe ningún tratamiento antiviral específico disponible. Se recomienda el tratamiento sintomático de las IVRB y de la neumonía en función de la gravedad de la clínica. En los niños con enfermedades sibilantes causadas específicamente por la infección por el HBoV1 no hay datos que respalden la respuesta al tratamiento broncodilatador.

COMPLICACIONES

Parvovirus B19

El eritema infeccioso se suele acompañar de artralgias o artritis en adolescentes y adultos, que pueden persistir después de la resolución del exantema. El B19V puede causar púrpura trombocitopénica. La afectación neurológica, incluida la presencia de meningitis aséptica, encefalitis y neuropatía periférica, se ha descrito en personas sanas e inmunodeprimidas. En niños con drepanocitosis puede incrementarse la incidencia de ictus tras las crisis aplásicas transitorias inducidas por B19V. El B19V también provoca un síndrome hemofagocítico asociado con la infección, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.

Bocavirus B19

No hay estudios sobre complicaciones de la infección por HBoV1. La neumonía y las sibilancias de origen viral pueden complicarse con hipoxia e infecciones bacterianas secundarias.

PREVENCIÓN

Parvovirus B19

No es probable que los niños con eritema infeccioso contagien la infección en el momento de la presentación, ya que el exantema y la artropatía son fenómenos inmunitarios postinfecciosos. El aislamiento y la exclusión de la escuela o de la guardería son medidas innecesarias e ineficaces después del diagnóstico.

Los niños con aplasia eritrocitaria inducida por el B19V, incluidas las crisis aplásicas transitorias, son contagiosos al principio y muestran una viremia más intensa. La mayoría de estos niños requieren transfusiones y cuidados de soporte hasta que se estabiliza su situación hematológica. Es necesario su aislamiento en el hospital para evitar el contagio de pacientes susceptibles y del personal. El aislamiento debe continuar durante al menos 1 semana y hasta la desaparición de la fiebre, y estos pacientes no deben ser cuidados por mujeres embarazadas. La exclusión de las embarazadas de lugares de trabajo en los que puedan entrar en contacto con niños con eritema infeccioso (p. ej., los colegios de enseñanza primaria y secundaria) no se recomienda como política general, ya que no es probable que esto reduzca el riesgo. No existen datos que apoyen la administración de IGIV como profilaxis postexposición en embarazadas o en niños inmunodeprimidos. En la actualidad, no se dispone de vacuna, aunque este tema está investigándose.

Bocavirus humano

No hay estudios sobre la prevención de la transmisión de esta infección. En el contexto hospitalario deben observarse las precauciones estándar para limitar la prevención del virus. Como el HBoV1 causa infecciones respiratorias y puede detectarse en las secreciones respiratorias, a veces en títulos sumamente altos, deben considerarse las medidas para limitar el contacto con las secreciones respiratorias, como el aislamiento de contacto y de las gotas respiratorias en los niños pequeños con muchos síntomas. No existe ninguna vacuna y tampoco se han mencionado otras medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 279

Virus del herpes simple

Lawrence R. Stanberry

Existen dos tipos de virus del herpes simple (VHS) íntimamente relacionados, el VHS tipo 1 (VHS-1) y el VHS tipo 2 (VHS-2), que causan varias enfermedades, dependiendo de la localización anatómica donde se inicie la infección, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una primoinfección o de una recidiva. Las infecciones habituales afectan a la piel, el ojo, la cavidad oral y el aparato genital. Las infecciones tienden a ser leves y autolimitadas, excepto en los pacientes inmunodeprimidos y en los recién nacidos, en quienes la infección puede ser grave y potencialmente mortal.

La **primoinfección** se produce en las personas que no han tenido una infección previa por el VHS-1 ni por el VHS-2. Dado que estas personas son seronegativas para el VHS y que no tienen inmunidad preexistente contra el virus, las primoinfecciones suelen ser graves. La **primoinfección no primaria** se produce en personas que ya pasaron una infección por uno de los VHS (p. ej., el VHS-1) y que se infectan por vez primera por el otro tipo de VHS (en este caso, el VHS-2). Como la inmunidad frente a un tipo de VHS proporciona cierta protección cruzada contra la enfermedad causada por el otro tipo de VHS, las primoinfecciones no primarias tienden

a ser menos graves que las auténticas infecciones primarias. Durante las primoinfecciones primaria y no primaria, el VHS establece una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos regionales. El virus se mantiene en este estado de latencia durante toda la vida del huésped, pero se puede reactivar de forma periódica y provocar una **infección recidivante.** Las infecciones recidivantes sintomáticas tienden a ser menos graves y de menor duración que las primoinfecciones. Las infecciones recidivantes asintomáticas son muy frecuentes y no provocan molestias físicas, aunque los pacientes que las padecen son contagiosos y pueden transmitir el virus a personas susceptibles. Se puede producir una reinfección con una nueva cepa del VHS-1 o VHS-2 en una localización anatómica infectada previamente (p. ej., el aparato genital), pero es relativamente infrecuente, lo que sugiere que la inmunidad del huésped (tal vez la inmunidad local específica de cada localización) debida a la infección inicial protege contra la reinfección exógena.

ETIOLOGÍA

El VHS contiene un genoma de ADN bicatenario de alrededor de 152 kb que codifica al menos 84 proteínas. El ADN se encuentra en el interior de una cápside icosadeltahédrica, que está rodeada por una cubierta externa compuesta por una bicapa lipídica, que contiene al menos 12 glucoproteínas virales. Estas glucoproteínas son las principales dianas de la inmunidad humoral, mientras que otras proteínas no estructurales son dianas destacadas de la inmunidad celular. Dos proteínas codificadas, la ADN polimerasa y la timidina cinasa, son dianas de los fármacos antivirales. El VHS-1 y el VHS-2 tienen una composición genética parecida, con una amplia homología del ADN y las proteínas. Una diferencia significativa entre ambos virus radica en los genes de la glucoproteína G, que se han utilizado para desarrollar una nueva generación de pruebas serológicas comerciales precisas y específicas de tipo, que pueden emplearse para discriminar si un paciente se ha infectado por el VHS-1, el VHS-2 o ambos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS son ubicuas y no existen variaciones estacionales en cuanto al riesgo de infección. El único huésped natural es el ser humano, y el modo de transmisión es el contacto directo entre superficies mucocutáneas. No se han documentado transmisiones accidentales a partir de objetos inanimados, como asientos de retretes.

Todas las personas infectadas albergan una infección latente y desarrollan infecciones recidivantes, que pueden ser sintomáticas o pasar desapercibidas, y presentan una contagiosidad periódica. Esto ayuda a explicar la amplia prevalencia del VHS.

El VHS-1 y el VHS-2 tienen la misma capacidad de provocar una infección inicial en cualquier localización anatómica, pero difieren en su capacidad de causar infecciones recidivantes. El VHS-1 tiene una mayor propensión a causar infecciones recidivantes orales, mientras que en el VHS-2 se trata de infecciones genitales. Por este motivo, la infección por el VHS-1 suele deberse al contacto con secreciones orales contaminadas, mientras que la debida al VHS-2 suele estar causada por contacto anogenital.

Las tasas de seroprevalencia del VHS son mayores en los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, aunque en las naciones desarrolladas se observan tasas elevadas de infecciones por el VHS-1 y el VHS-2, al igual que en personas de los estratos socioeconómicos más favorecidos. Las infecciones incidentales por el VHS-1 son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, pero también se encuentran en etapas posteriores de la vida. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) estadounidense, realizada entre 1999 y 2004, mostraron un incremento uniforme de la prevalencia del VHS-1 con la edad, que aumentó del 39% en adolescentes de 14-19 años al 65% en personas mayores de 40-49 años. La seroprevalencia del VHS-1 no se vio influida por el sexo, pero la tasa era mayor en americanos de origen mexicano (80,8%), seguida por afroamericanos no hispanos (68,3%) y blancos no hispanos (50,1%). En la encuesta NHANES llevada a cabo entre 2007 y 2010 se observó una prevalencia global del VHS-2 del 15,5%, con un aumento continuo con la edad desde el 1,5% a los 14-19 años hasta el 25,6% en el grupo de 40-49 años. La tasa era mayor en las mujeres que en los hombres (20,3 y 10,6%, respectivamente) y variaba en función de la raza y del grupo étnico, con una seroprevalencia global del 41,8% en afroamericanos, un 11,3% en estadounidenses de origen mexicano y un 11,3% en personas de raza blanca. Los factores modificables que predecían a una seropositividad para el VHS-2 eran un menor nivel educativo, la pobreza, el consumo de cocaína y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Diferentes estudios hallaron que tan solo un 10-20% de las personas seropositivas para el VHS-2 refería antecedentes de herpes genital, lo que pone de relieve la naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VHS.

En un estudio longitudinal realizado durante 3 años en mujeres adolescentes (12-15 años) del Medio Oeste de Estados Unidos, se encontró que el 44% eran seropositivas para el VHS-1 y el 7% para el VHS-2 al comenzar el estudio. Al final de este, el 49% eran seropositivas para el VHS-1 y el 14% para el VHS-2. Las tasas de ataque, basadas en el número de casos por 100 personas-años, fueron de 3,2 para la infección por el VHS-1 entre todas las participantes y de 4,4 para las que referían tener relaciones sexuales. Este estudio indica que las mujeres jóvenes con actividad sexual tienen una tasa de ataque elevada de herpes genital y sugiere que esta forma de herpes debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier mujer joven que refiera síntomas genitourinarios recidivantes. En este estudio, las participantes que ya tenían anticuerpos contra el VHS-1 mostraban una tasa de ataque significativamente menor para la infección por el VHS-2, y las que se infectaban tenían menos probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática que las que comenzaron el estudio con seronegatividad para el VHS. La infección previa por el VHS-1 parece proporcionar a las mujeres adolescentes cierta protección frente a la infección con el VHS-2 y, si se infectan por el VHS-2, la inmunidad previa para el VHS-1 parece proteger frente al desarrollo de un herpes genital sintomático.

El **herpes neonatal** es una infección infrecuente pero potencialmente mortal del feto o, sobre todo, del recién nacido. No es una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de los estados de Estados Unidos, por lo que no existen datos epidemiológicos fiables acerca de su frecuencia en la población general. En el condado de King (Washington), la incidencia estimada de herpes neonatal fue de 2,6 casos por cada 100.000 nacidos vivos a finales de la década de 1960, de 11,9 casos de 1978 a 1981 y de 31 casos de 1982 a 1999. Este aumento de los casos de herpes neonatal es comparable al incremento de casos de herpes genital. La tasa estimada de herpes neonatal es de 1 por cada 3.000-5.000 nacidos vivos, una cifra superior a las infecciones de transmisión sexual de declaración obligatoria adquiridas en el periodo perinatal, como la sífilis congénita o la conjuntivitis gonocócica. Más del 90% de los casos se debe a una transmisión maternofetal. El riesgo de transmisión es máximo durante una primoinfección primaria o no primaria (30-50%) y es mucho menor cuando la exposición se produce durante una infección recidivante (menos del 2%). El tratamiento de supresión viral del VHS no elimina de forma consistente la posibilidad de infección neonatal. Los lactantes nacidos de madres infectadas tanto con el VIH como con el VHS-2 también tienen un mayor riesgo de adquirir el VIH en comparación con los nacidos de madres positivas para el VIH que no están infectadas con el VHS-2. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres embarazadas están infectadas con el VHS-2 y alrededor del 2% de las gestantes adquieren la infección por el VHS-2 durante el embarazo.

El VHS es una causa destacada de encefalitis mortal esporádica en niños y adultos. En Estados Unidos, la tasa de hospitalización anual de encefalitis herpética se ha calculado en 10,3 ± 2,2 casos/millón en neonatos, 2,4 ± 0,3 casos/millón en niños y 6,4 ± 0,4 casos/millón en adultos.

PATOGENIA

En los huéspedes inmunocompetentes, la patogenia de la infección por el VHS supone una replicación viral en la piel y las mucosas, seguida de la replicación y diseminación en el tejido neural. La infección vírica suele empezar en una puerta de entrada cutánea, como la cavidad oral, la mucosa genital, la conjuntiva ocular o en soluciones de continuidad de los epitelios queratinizados. El virus se replica a nivel local, lo que causa la muerte celular y a veces produce unas respuestas inflamatorias sintomáticas que facilitan el desarrollo de las vesículas y úlceras herpéticas características. El virus también penetra en las terminaciones nerviosas y se disemina más allá de la puerta de entrada, hasta los ganglios sensitivos, por transporte intraneuronal. El virus se replica en algunas neuronas sensitivas y los viriones de la progenie se envían por mecanismos de transporte intraneuronal de vuelta a la periferia, donde se liberan a partir de las terminaciones nerviosas y se replican aún más en la piel o en las superficies mucosas. El movimiento del virus a través de este arco neural es la principal causa del desarrollo de las lesiones herpéticas características, aunque la mayoría de las infecciones por el VHS no alcanza el umbral necesario para provocar una enfermedad reconocible desde el punto de vista clínico. Aunque muchas neuronas sensitivas se infectan de un modo productivo durante la infección inicial, en algunas neuronas infectadas no se produce inicialmente una replicación viral. En estas neuronas, el virus establece una **infección latente,** trastorno en el que el genoma viral persiste en el núcleo neuronal en un estado casi de inactividad metabólica. De forma

intermitente durante la vida del huésped, se pueden producir cambios indefinidos en las neuronas con infección latente, lo que inicia la replicación del virus. Esto sucede a pesar de que el huésped haya establecido varias respuestas humorales y celulares que permitieron un control satisfactorio de la infección inicial. Cuando se reactiva la neurona latente, los virus de la progenie se producen y se transportan por las fibras nerviosas de vuelta a los sitios cutáneos en zonas vecinas a la infección inicial, donde tiene lugar una replicación adicional y se producen infecciones recidivantes. Estas pueden ser sintomáticas (con lesiones herpéticas típicas o atípicas) o asintomáticas. En cualquier caso, el virus se libera en el sitio donde se produce la replicación cutánea y puede transmitirse a las personas susceptibles que entran en contacto con la localización o las secreciones contaminadas. La latencia y la reactivación son mecanismos por los que el virus se mantiene satisfactoriamente en la población humana.

La **viremia,** o diseminación hematógena del virus, no parece tener un papel destacado en las infecciones por el VHS en los huéspedes inmunocompetentes, pero puede producirse en recién nacidos, en personas con eczema y en niños con malnutrición grave. También se observa en pacientes con depresión o defecto de la inmunidad celular, como en la infección por el VIH o en algunos tratamientos inmunosupresores. La viremia puede causar una diseminación del virus a órganos viscerales, como el hígado y las suprarrenales. La diseminación hematógena del virus al sistema nervioso central (SNC) parece suceder solo en recién nacidos.

La patogenia de la infección por el VHS en recién nacidos se complica por su relativa inmadurez inmunológica. La fuente del virus en las infecciones neonatales suele ser la madre, aunque no de forma exclusiva. La transmisión suele producirse durante el parto, aunque se ha documentado que se produce incluso en partos por cesárea con membranas intactas. Las puertas de entrada más habituales son la conjuntiva, el epitelio de la mucosa nasal y oral, así como las soluciones de continuidad y abrasiones de la piel que se producen por el uso de electrodos de cuero cabelludo o por partos con fórceps. La instauración precoz de tratamiento antiviral puede limitar la replicación del virus al sitio de inoculación (piel, ojo o boca), aunque el virus también puede extenderse desde la nariz a las vías respiratorias y provocar neumonía, desplazarse por transporte intraneuronal al SNC y originar encefalitis, o diseminarse por vía hematógena a los órganos viscerales y al cerebro. Los factores que pueden influir en la infección neonatal por el VHS son el tipo de virus, la puerta de entrada, el inóculo de virus al que se expone el niño, la edad gestacional y la presencia de anticuerpos derivados de la madre específicos contra el virus que provoca la infección. La infección latente se establece durante la infección neonatal, y los supervivientes pueden presentar infecciones cutáneas y neurales recidivantes. La infección persistente del SNC puede influir en el desarrollo neurológico del lactante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características distintivas de las infecciones habituales por el VHS son las vesículas y las úlceras cutáneas superficiales. Las infecciones clásicas se presentan con vesículas pequeñas, de 2-4 mm, que pueden estar rodeadas por una base eritematosa. Pueden persistir durante unos días antes de evolucionar a unas úlceras superficiales mínimamente eritematosas. La fase vesiculosa tiende a persistir más tiempo si están afectados los epitelios queratinizados, y es breve (a veces fugaz) cuando la infección se localiza en mucosas húmedas. Dado que las infecciones por el VHS son habituales y que su historia natural está influida por muchos factores, como la puerta de entrada, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una infección inicial o recidivante, las manifestaciones típicas pocas veces son habituales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o no se identifican, y es frecuente que existan presentaciones no clásicas, como pequeñas fisuras cutáneas y pequeñas lesiones eritematosas sin vesículas.

Infecciones orofaríngeas agudas

La **gingivoestomatitis herpética** suele afectar sobre todo a niños de 6 meses a 5 años, pero puede abarcar todo el rango de edades. Es un trastorno sumamente doloroso, con un inicio súbito de dolor bucal, babeo, rechazo de la comida y la bebida, y fiebre de hasta 40-40,6 °C. Las encías presentan una intensa tumefacción y pueden aparecer vesículas en toda la cavidad oral (encías, labios, lengua, paladar, amígdalas y faringe) y en la piel perioral (fig. 279.1). Las vesículas pueden presentar una distribución más extensa de lo que suele verse en la herpangina enterovírica. Durante la fase inicial de la enfermedad, puede haber exudados amigdalinos sugestivos de una faringitis bacteriana. Las vesículas suelen estar presentes solo durante unos pocos días antes de progresar a la formación de úlceras

Fig. 279.1 Vesículas y erosiones periorales agrupadas en un lactante con gingivoestomatitis herpética. *(De Schachner LA, Hansen RC, editors:* Pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1078.)*

superficiales induradas que pueden estar cubiertas por una membrana amarillo-grisácea. Es frecuente que existan adenopatías dolorosas a la palpación a nivel submandibular, submaxilar y cervical. Puede haber halitosis debido al sobrecrecimiento de bacterias anaerobias orales. Sin tratamiento, la enfermedad se resuelve en 7-14 días, aunque las adenopatías pueden persistir durante varias semanas.

En los niños mayores, adolescentes y estudiantes universitarios, la infección inicial por el VHS puede manifestarse como una faringitis y amigdalitis, en lugar de como una gingivoestomatitis. La fase vesiculosa suele haber pasado cuando el paciente consulta con el médico, y los síntomas y signos pueden ser indistinguibles de los de una faringitis estreptocócica, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor faríngeo y placas blancas en las amígdalas. La evolución de la enfermedad suele ser más prolongada que la de la faringitis estreptocócica no tratada.

Herpes labial

La manifestación más frecuente de las infecciones *recidivantes* por VHS-1 la constituyen las **ampollas febriles** o **calenturas.** La localización más habitual del herpes labial es el borde bermellón del labio, aunque pueden aparecer lesiones en la nariz, la barbilla, la mejilla o la mucosa oral. Los pacientes mayores refieren sensaciones de quemazón, hormigueo, prurito o dolor 3-6 horas (pocas veces hasta 24-48 horas) antes de que surjan las lesiones herpéticas. La lesión suele comenzar como un pequeño grupo de pápulas eritematosas que progresan en unas horas para formar una vesícula pequeña con una pared fina. Las vesículas pueden formar úlceras superficiales o convertirse en pustulosas. Las úlceras duran poco tiempo, se secan y forman una costra. La curación completa sin cicatrización, con reepitelización de la piel ulcerada, suele producirse en 6-10 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías locales, pero no síntomas constitucionales.

Infecciones cutáneas

En los niños o adolescentes sanos, las infecciones cutáneas por el VHS suelen deberse a un traumatismo cutáneo con macro- o microabrasiones y la exposición a secreciones infecciosas. Esta situación suele producirse jugando o en deportes de contacto, como la lucha **(herpes del gladiador)** o el rugbi **(herpes de la melé).** Una infección cutánea inicial da lugar a una infección latente que después provoca infecciones recidivantes en el sitio de la infección inicial o cerca de este. A menudo, la erupción herpética está precedida de dolor, sensación de quemazón, prurito u hormigueo desde unas horas o días antes. Al igual que el herpes labial, las lesiones comienzan como un grupo de pápulas eritematosas que progresan a vesículas, pústulas, úlceras y costras, que después se curan sin cicatrización en 6-10 días. Aunque el herpes labial suele originar una lesión única, la infección cutánea por el VHS da lugar a varias lesiones independientes y afecta a una superficie mayor. Puede haber adenopatías regionales, pero pocas veces se encuentran síntomas sistémicos. Las recidivas se asocian en ocasiones con edema local y linfangitis o neuralgia local.

El término **panadizo herpético** suele aplicarse a la infección por el VHS de los dedos de las manos o de los pies, aunque en sentido estricto

Fig. 279.2 Herpes simple, infección de la punta de los dedos (panadizo). *(De Schachner LA, Hansen RC, editors:* Pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1079.)*

se refiere a la infección por el VHS de la paroniquia. En la edad pediátrica, se observa sobre todo en los lactantes y niños pequeños que se chupan el pulgar o los otros dedos de la mano y que presentan una infección oral sintomática o subclínica por el VHS-1 (fig. 279.2). En ocasiones, los adolescentes desarrollan un panadizo herpético por el VHS-2 debido a la exposición a secreciones genitales infecciosas. El inicio de la infección está marcado por la presencia de prurito, dolor y eritema 2-7 días después de la exposición. La cutícula se vuelve eritematosa y dolorosa a la palpación, y puede parecer que contiene pus, aunque si se punciona se obtiene poco líquido. Se desaconseja puncionar la lesión, pues suele prolongar la recuperación y aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria. Las lesiones y el dolor asociado suelen persistir unos 10 días, seguidos de una rápida mejoría y una recuperación completa en 18-20 días. Es frecuente encontrar adenopatías regionales, y puede haber linfangitis y neuralgia. A diferencia de otras infecciones herpéticas recidivantes, los panadizos herpéticos recidivantes suelen ser tan dolorosos como la primoinfección, pero suelen durar menos tiempo.

Las infecciones cutáneas por el VHS pueden ser graves o potencialmente mortales en los pacientes con trastornos cutáneos, como el eczema (eczema herpético), el pénfigo, las quemaduras, la enfermedad de Darier o después de la renovación cutánea con láser. Las lesiones suelen ser ulcerativas y de un aspecto inespecífico, aunque en la piel sana adyacente pueden verse vesículas típicas (fig. 279.3). Si no se tratan, pueden progresar a una infección diseminada y al fallecimiento. Las infecciones recidivantes son habituales, pero suelen ser menos graves que la infección inicial.

Herpes genital

La infección genital por el VHS es frecuente en los adolescentes que tienen relaciones sexuales y en adultos jóvenes, pero hasta el 90% de las personas infectadas *ignora* que lo está. La infección puede deberse a una transmisión genital-genital (habitualmente, por el VHS-2) u oral-genital (generalmente, por el VHS-1). Las personas sintomáticas y asintomáticas excretan periódicamente virus por vía anogenital, por lo que pueden transmitir la infección a sus parejas sexuales o, en el caso de las mujeres embarazadas, a su recién nacido. El herpes genital primario clásico puede estar precedido por un periodo breve de sensación de quemazón local e hipersensibilidad dolorosa antes de que aparezcan las vesículas en las superficies mucosas o en la piel queratinizada de la zona genital y a veces alrededor del ano o en las nalgas y los muslos. Las vesículas en las superficies mucosas duran poco tiempo y se rompen, lo que da lugar a unas úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas por un borde eritematoso. Las vesículas situadas en el epitelio queratinizado persisten varios días antes de progresar al estadio pustuloso, y después se forman costras.

Los pacientes pueden desarrollar uretritis y disuria lo bastante graves como para provocar una retención de orina, así como una linfadenopatía inguinal y pélvica dolorosa bilateral. Las mujeres pueden presentar un exudado vaginal acuoso, y los hombres un exudado uretral mucoide transparente. Es frecuente que exista un dolor local significativo y síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea y mialgias. Se estima que en un 15% de los casos aparece una meningitis aséptica. La evolución del herpes genital primario clásico es de 2-3 semanas desde el inicio hasta la curación completa.

Fig. 279.3 Infección herpética cutánea diseminada en un niño con un eczema subyacente (eczema herpético).

La mayoría de los pacientes con un herpes genital primario clásico presentará al menos una infección recidivante en el año siguiente. El herpes genital recidivante suele ser menos grave y de menor duración que la primoinfección. Algunos pacientes sufren un pródromo sensitivo con dolor, sensación de quemazón y hormigueo en la zona donde acaban por desarrollarse las vesículas. Las infecciones anogenitales recidivantes asintomáticas por VHS son frecuentes, y todas las personas seropositivas para el VHS-2 parecen excretar periódicamente virus a partir de la región anogenital. *La mayoría de las transmisiones sexuales y materno-neonatales del virus se debe a episodios de excreción asintomática.*

Las infecciones genitales causadas por el VHS-1 y el VHS-2 son indistinguibles, pero el VHS-1 causa muchos menos episodios posteriores de infección recidivante; por tanto, saber cuál es el virus causante de la infección tiene un valor pronóstico significativo. La infección genital por el VHS incrementa el riesgo de adquirir la infección por el VIH.

En pocas ocasiones se identifican infecciones genitales por el VHS en niños pequeños y preadolescentes. Aunque esto debería generar una sospecha sobre un posible maltrato sexual, se han documentado casos de autoinoculación, en los que un niño se ha transmitido de forma inadvertida virus de las secreciones orales contaminadas a sus propios genitales.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares por el VHS pueden afectar a la conjuntiva, la córnea o la retina y pueden ser primarias o recidivantes. La conjuntivitis o queratoconjuntivitis suele ser unilateral y a menudo se asocia a blefaritis y a una adenopatía preauricular dolorosa. La conjuntiva tiene un aspecto edematoso, pero pocas veces existe un exudado purulento. Pueden observarse lesiones vesiculosas en los márgenes palpebrales y en la piel periorbitaria. Los pacientes suelen tener fiebre. Si no se trata, la infección suele resolverse en 2-3 semanas. Es inusual que exista una afectación corneal evidente, pero cuando ocurre puede originar úlceras con un aspecto dendrítico o geográfico. La extensión al estroma es inusual, aunque es más probable que se produzca en pacientes tratados de forma inadvertida con corticoides. Cuando se produce, puede asociarse a edema, cicatrices y perforación corneales. Las infecciones recidivantes

tienden a afectar al estroma subyacente y las recidivas reiteradas pueden provocar una cicatrización corneal progresiva y lesiones que pueden o casionar ceguera.

Las infecciones retinianas son infrecuentes, y son más probables en los lactantes con herpes neonatal y en las personas inmunodeprimidas con infecciones diseminadas por el VHS.

Infecciones del sistema nervioso central

La encefalitis por el VHS es la causa principal de encefalitis esporádica no epidémica en niños y adultos estadounidenses. Se trata de una infección aguda necrosante que suele afectar a la corteza frontal y/o temporal y al sistema límbico y, después del periodo neonatal, casi siempre se debe al VHS-1. La infección puede presentarse con signos inespecíficos, como fiebre, cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, crisis comiciales generalizadas y alteración del nivel de consciencia. Las lesiones de la corteza frontal o temporal, o del sistema límbico, pueden originar signos más indicativos de una encefalitis por el VHS, como anosmia, amnesia, conducta peculiar, afasia motora y otros cambios del habla, alucinaciones y crisis comiciales focales. La infección no tratada progresa a coma y al fallecimiento en el 75% de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar un número moderado de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, una hiperproteinorraquia moderada y una glucorraquia normal o algo disminuida. A menudo existe un número moderado de eritrocitos. El VHS también se ha asociado con encefalitis autoinmune (v. cap. 616.4)

El VHS también provoca meningitis aséptica y es la causa más frecuente de meningitis aséptica recidivante **(meningitis de Mollaret).**

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Se pueden producir infecciones graves y potencialmente mortales por el VHS en pacientes con inmunodepresión, como los recién nacidos, las personas con una malnutrición grave, pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (como el SIDA) y los que reciben pautas inmunosupresoras, sobre todo para el tratamiento del cáncer o en los trasplantes de órganos. Las infecciones mucocutáneas, como las mucositis y las esofagitis, son las más frecuentes, aunque sus presentaciones pueden ser atípicas y dar lugar a lesiones que aumentan despacio de tamaño, se ulceran, se vuelven necróticas y se extienden a los tejidos más profundos. Otras infecciones por el VHS son las traqueobronquitis, neumonitis e infecciones anogenitales. Una infección diseminada puede provocar una presentación similar a una sepsis, con afectación hepática y suprarrenal, coagulopatía intravascular diseminada y *shock.*

Infecciones perinatales

La infección por el VHS puede adquirirse en la vida intrauterina, durante el parto o en el periodo neonatal. Las infecciones intrauterinas y puerperales están bien descritas, pero son infrecuentes. La transmisión puerperal puede proceder de la madre o de otro adulto con una infección no genital (por lo general, por el VHS-1), como un herpes labial. La mayoría de los casos de herpes neonatal se deben a la infección y transmisión desde la madre, por lo general durante el paso por un canal del parto infectado de una madre con un herpes genital asintomático. La transmisión se ha documentado en niños nacidos por cesárea. Menos del 30% de las madres de un lactante con herpes neonatal tiene antecedentes de herpes genital. El riesgo de infección es mayor en los lactantes nacidos de madres con una primoinfección genital (más del 30%) en comparación con la infección genital recidivante (menos del 2%). El uso de electrodos de cuero cabelludo también puede aumentar el riesgo. Se han publicado algunos casos infrecuentes de herpes neonatal asociado a las circuncisiones rituales de niños judíos, pero solamente con el contacto oral ritual del lugar de la circuncisión.

Se cree que la infección neonatal por el VHS casi nunca es asintomática. Su presentación clínica refleja el momento de la infección, la puerta de entrada y la extensión de la diseminación. Los lactantes con **infección intrauterina** suelen tener vesículas cutáneas o cicatrices, signos oculares como coriorretinitis y queratoconjuntivitis, y microcefalia o hidranencefalia, que están presentes en el momento del parto. Pocos de ellos sobreviven sin tratamiento, y los que lo logran suelen tener secuelas graves. Los que se infectan durante el parto o en el periodo puerperal presentan alguno de los tres patrones patológicos siguientes: 1) enfermedad localizada en la piel, los ojos o la boca; 2) encefalitis con o sin enfermedad cutánea, ocular u oral **(COO),** o 3) infección diseminada que afecta a varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el hígado, el corazón, las suprarrenales y la piel (fig. 279.4). Aproximadamente, el 20% aparece entre las 5 y 9 semanas de edad.

Los lactantes con enfermedad COO suelen desarrollar el trastorno a los 5-11 días de vida y tienen, por lo general, unas cuantas vesículas pequeñas, sobre todo en la zona de la presentación o en las localizaciones de traumatismos, como los sitios de colocación de electrodos de cuero cabelludo. Si no se tratan, la enfermedad COO puede progresar hasta una encefalitis o una enfermedad diseminada.

Los lactantes con encefalitis suelen presentar signos clínicos sugestivos de meningitis bacteriana a los 8-17 días de vida, como irritabilidad, letargo, alimentación deficiente, hipotonía y crisis comiciales. La fiebre es relativamente infrecuente y solo alrededor del 60% tiene vesículas cutáneas (fig. 279.5). Sin tratamiento, el 50% de los lactantes con encefalitis fallece, y la mayoría de los que sobrevivan tendrá secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con infecciones diseminadas por el VHS suelen enfermar a los 5-11 días de vida. Su cuadro clínico es similar a la sepsis bacteriana, con hiper- o hipotermia, irritabilidad, tomas escasas y vómitos. También pueden presentar dificultad respiratoria, cianosis, crisis apneicas, ictericia, exantema purpúrico y signos de infección del SNC; las crisis comiciales

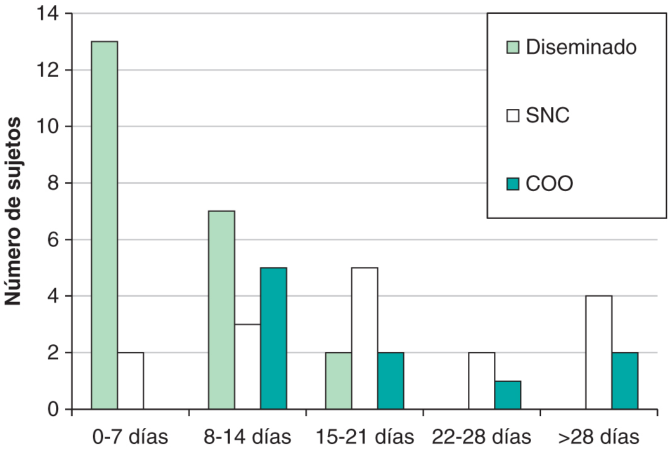

Fig. 279.4 Virus del herpes simple (VHS). Edad de presentación por tipo de enfermedad del VHS. *(De Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, et al: Initial presentation of neonatal herpes simplex virus infection,* J Pediatr *172:121-126, 2016, p. 124.)*

Fig. 279.5 Lesiones vesiculosas-pustulosas en la cara de un recién nacido con infección por el virus del herpes simple. *(De Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection,* Clin Perinatol *24:129-150, 1997.)*

son frecuentes. En alrededor del 75% de los casos se observan vesículas cutáneas. Si no se trata, la infección provoca *shock* y coagulación intravascular diseminada; alrededor del 90% de estos lactantes fallece, y la mayoría de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con herpes neonatal cuyas madres recibieron fármacos antivirales contra el herpes en las semanas previas al parto pueden debutar más tarde que sus homólogos no tratados, aunque aún no se ha aclarado si la evolución natural de la infección de estos lactantes es diferente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de una infección por el VHS, en especial de las que son potencialmente mortales y del herpes genital, debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente por aislamiento del virus o del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los signos histológicos o las pruebas de imagen pueden respaldar el diagnóstico, pero no deberían sustituir a las pruebas específicas del virus. Los análisis de inmunoglobulina M (IgM) contra el virus son especialmente poco fiables, y la demostración de un aumento de cuatro veces o más de los títulos de IgG específica del VHS entre las muestras séricas aguda y de la fase de convalecencia solo tiene utilidad retrospectiva.

El mayor rendimiento para el cultivo del virus se logra cuando se rompe una vesícula sospechosa de ser herpética y se frota con fuerza la base de la lesión para obtener líquido y células. El cultivo de las lesiones secas y costrosas suele tener un rendimiento bajo. Aunque no es tan sensible como el cultivo viral, la detección directa de los antígenos del VHS puede realizarse con rapidez y tiene una especificidad muy buena. El uso de métodos de amplificación de ADN como la PCR para detectar el ADN del VHS es muy sensible y específico, y en ocasiones puede realizarse con rapidez. Es la prueba de elección para estudiar el LCR cuando se sospeche una encefalitis por el VHS.

La **evaluación de los recién nacidos** en quienes se sospeche una infección por el VHS debería incluir la realización de cultivos de las lesiones sospechosas, así como de frotis oculares y orales, y PCR del LCR y la sangre. El estudio de la elevación de enzimas hepáticas en los recién nacidos puede aportar datos indirectos de diseminación del VHS hacia órganos viscerales. El cultivo o la detección antigénica deberían utilizarse para evaluar las lesiones asociadas con una sospecha de herpes genital agudo. Las pruebas de anticuerpos específicos de tipo del VHS-2 son útiles para evaluar a adolescentes o adultos jóvenes con relaciones sexuales que tengan antecedentes de signos y síntomas urogenitales recidivantes inespecíficos inexplicados, pero son menos útiles para el cribado general en poblaciones en las que las infecciones por el VHS-2 tengan una baja prevalencia.

Dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas del VHS tarda al menos unos días en completarse, el tratamiento no se debería aplazar, sino que debería iniciarse de forma precoz para asegurar el máximo beneficio terapéutico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La mayoría de las infecciones autolimitadas por el VHS provoca pocas modificaciones en las pruebas analíticas rutinarias. Las infecciones mucocutáneas pueden causar una leucocitosis moderada con neutrofilia. En la meningoencefalitis por el VHS puede haber un aumento de las células mononucleares y las proteínas en el LCR, la glucosa puede ser normal o reducida y puede haber eritrocitos. El electroencefalograma y la RM cerebral pueden mostrar anomalías del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS después del periodo neonatal. La encefalitis en el periodo neonatal tiende a ser más global y no se limita al lóbulo temporal (fig. 279.6). La infección diseminada puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y anomalías de la hemostasia.

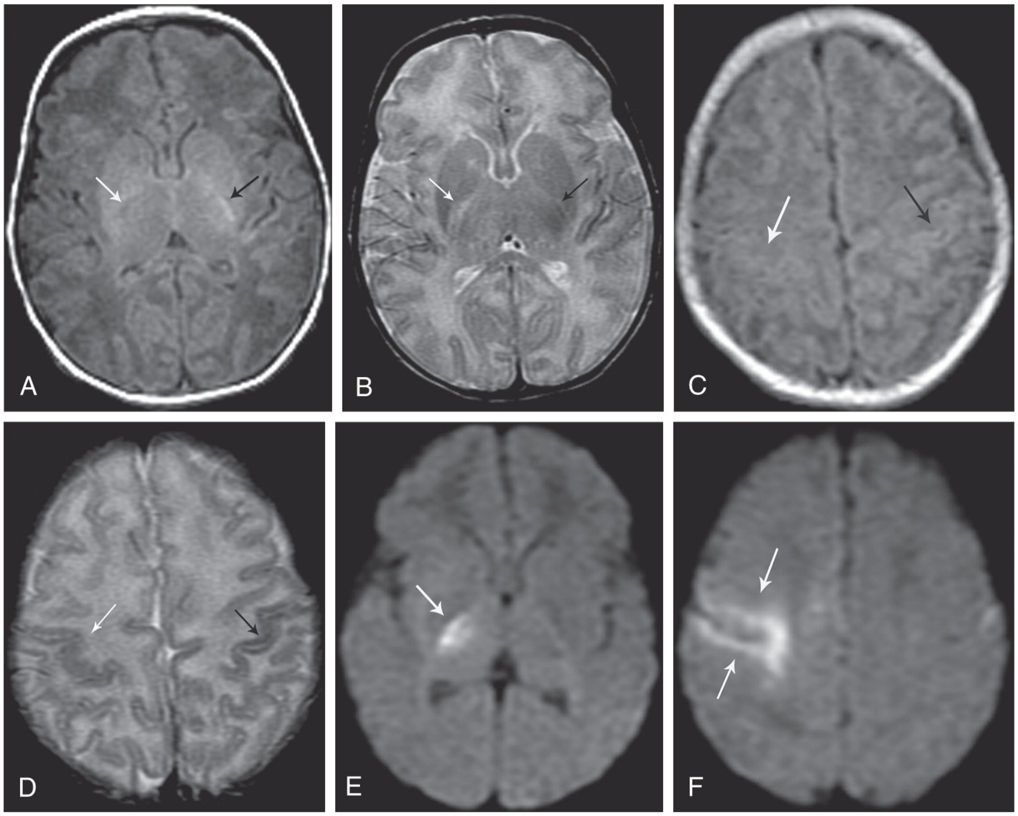

Fig. 279.6 Afectación del tracto corticoespinal y del tálamo en un lactante de 2 semanas. **A,** RM de una imagen axial potenciada en T1 que muestra una pérdida sutil de la hiperintensidad en T1 correspondiente a mielinización de la rama posterior de la cápsula interna derecha *(flecha blanca)*. La hiperintensidad en T1 en la rama posterior izquierda de la cápsula interna está mantenida *(flecha negra)*. **B,** Imagen potenciada en T2 que muestra hallazgos parecidos a los observados en la imagen potenciada en T1. Imágenes axiales potenciadas en T1 **(C)** y en T2 **(D)** a través del vértice que muestran márgenes sutiles de la corteza alrededor del surco central derecho *(flecha blanca)* comparado con el aspecto normal del lado izquierdo *(flecha negra)*. **E** y **F,** imágenes potenciadas en difusión con restricción más extensa de la difusión en la rama posterior de la cápsula interna derecha y del tálamo lateral *(flechas)*, y en las circunvoluciones pre- y poscentral *(flechas)*. *(De Bajaj M, Mody S, Natarajan G: Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection,* J Pediatr *165:404-407, 2014, Fig. 1.)*

TRATAMIENTO

En el capítulo 272 puede consultarse más información sobre los principios del tratamiento antiviral.

Se dispone de tres fármacos antivirales en Estados Unidos (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) para el tratamiento de las infecciones por el VHS. Todos ellos están disponibles en forma oral, pero solo el aciclovir lo está en suspensión. El aciclovir tiene la peor biodisponibilidad, por lo que requiere una posología más frecuente. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, y el famciclovir, profármaco del penciclovir, tienen una biodisponibilidad oral muy buena y se administran una o dos veces al día. El aciclovir y el penciclovir también están disponibles en forma tópica, pero estas preparaciones proporcionan pocos beneficios o ninguno a los pacientes que tienen infecciones mucocutáneas recidivantes por el VHS. El aciclovir es el único con formulación intravenosa. El comienzo precoz del tratamiento proporciona los máximos beneficios terapéuticos. Los tres fármacos tienen un perfil de seguridad excepcional y su uso es seguro en pacientes pediátricos. *Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal.*

La resistencia al aciclovir y al penciclovir es infrecuente en personas inmunocompetentes, pero aparece en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas del virus deberían analizarse para evaluar la sensibilidad a los fármacos en las personas inmunodeprimidas cuya infección por el VHS no responda o empeore cuando se administra aciclovir. El foscarnet y el cidofovir se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por el VHS provocadas por mutantes resistentes al aciclovir.

La trifluridina y el ganciclovir tópicos se utilizan en el tratamiento de la queratitis herpética.

Los pacientes con herpes genital también requieren un asesoramiento para abordar los aspectos psicosociales, como la posible estigmatización, y para ayudarlos a comprender la historia natural y el tratamiento de esta infección crónica.

Infecciones mucocutáneas agudas

En la gingivoestomatitis, la administración de aciclovir oral (15 mg/kg/dosis v.o. cinco veces al día durante 7 días, máximo 1 g/día) en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas reduce la gravedad y la duración de la enfermedad. La odinofagia asociada puede limitar la ingesta oral en los lactantes y niños, lo que supone un riesgo de deshidratación. Debería estimularse la ingesta mediante el uso de bebidas frías, helados y yogur.

En el **herpes labial,** el tratamiento oral es mejor que los antivirales tópicos. Para tratar las recidivas en adolescentes, el valaciclovir oral (2.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (200-400 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) o el famciclovir (1.500 mg v.o. en dosis única) acortan la duración del episodio. El uso diario a largo plazo de aciclovir oral (400 mg v.o. dos veces al día) o de valaciclovir (500 mg v.o. al día) se ha empleado para evitar las recidivas cuando estas son frecuentes o graves.

Varias publicaciones de casos aislados sugieren que el tratamiento del **herpes del gladiador** con aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días) cuando aparezcan los primeros signos del brote puede acortar la evolución de la recidiva. En los pacientes con antecedentes de herpes del gladiador recidivante, se ha descrito que la profilaxis diaria a largo plazo con valaciclovir (500-1.000 mg/día) evita las recidivas.

No se dispone de ensayos clínicos que valoren el beneficio del tratamiento antiviral del **panadizo herpético.** El aciclovir oral en dosis altas (1.600-2.000 mg/día v.o. divididos en dos o tres dosis durante 10 días) al aparecer los primeros signos de la enfermedad aborta algunas recidivas y reduce la duración de otras en los adultos.

En un ensayo clínico en adultos se ha establecido la eficacia del aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) en el tratamiento del **eczema herpético;** sin embargo, las infecciones graves deben tratarse con aciclovir intravenoso. Las infecciones orales-faciales por el VHS pueden reactivarse después de la renovación facial con láser y causar una enfermedad extensa y cicatrizal. Se ha descrito que el inicio del tratamiento en adultos el día previo al procedimiento con valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 10-14 días) o famciclovir (250-500 mg v.o. dos veces al día durante 10 días) es eficaz para evitar las infecciones. Las infecciones por el VHS en **pacientes quemados** pueden ser graves o potencialmente mortales y se han tratado con aciclovir intravenoso (10-20 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas).

Los fármacos antivirales no son eficaces para el tratamiento del **eritema multiforme** asociado al VHS, pero se ha demostrado que su uso diario, como en la profilaxis del herpes labial, previene las *recidivas* del eritema multiforme.

Herpes genital

Los pacientes pediátricos, y por lo general los adolescentes o los adultos jóvenes en quienes se sospeche un primer episodio de herpes genital, deberían tratarse con fármacos antivirales. El tratamiento de la infección inicial reduce la gravedad y la duración de la enfermedad, pero no tiene efecto sobre la frecuencia de las infecciones recidivantes posteriores. Las opciones terapéuticas en los adolescentes consisten en aciclovir (400 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días), famciclovir (250 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días). La opción del valaciclovir dos veces al día evita el tratamiento durante las horas escolares. En los niños más pequeños puede usarse la suspensión de aciclovir en dosis de 10-20 mg/kg/dosis cuatro veces al día, sin exceder la dosis de los adultos. El primer episodio de herpes genital puede ser muy doloroso, por lo que suele estar indicado el uso de analgésicos. Todos los pacientes con herpes genital deberían recibir asesoramiento para ayudarlos a afrontar los aspectos psicosociales y para comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Existen tres opciones estratégicas respecto al tratamiento de las infecciones recidivantes. La elección debe guiarse por varios factores, como su frecuencia y gravedad, el impacto psicológico sobre el paciente y las preocupaciones por la transmisión a una pareja sexual susceptible. La primera opción consiste en no aplicar tratamiento alguno, la segunda opción es aplicar un tratamiento episódico y la tercera se basa en el tratamiento supresor a largo plazo. En el **tratamiento episódico,** la medicación debería iniciarse cuando aparezcan los primeros signos de un brote. Las opciones recomendadas para el tratamiento episódico en los adolescentes son el famciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (800 mg v.o. tres veces al día durante 2 días) o el valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 3 días). El tratamiento supresor a largo plazo ofrece la ventaja de que evita la mayoría de los brotes, mejora la calidad de vida del paciente respecto al impacto psicosocial del herpes genital y, en el caso del valaciclovir diario, también reduce (aunque no elimina) el riesgo de transmisión sexual a una pareja sexual susceptible. Las opciones de **tratamiento supresor a largo plazo** son el aciclovir (400 mg v.o. dos veces al día), el famciclovir (250 mg v.o. dos veces al día) y el valaciclovir (500-1.000 mg v.o. al día).

Infecciones oculares

Las infecciones por el VHS pueden provocar ceguera. El tratamiento debería incluir una consulta con un oftalmólogo.

Infecciones del sistema nervioso central

Los pacientes que hayan superado el periodo neonatal y que tengan encefalitis herpética deberían recibir un tratamiento precoz con aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas administrados en 1 hora durante 14-21 días). Puede que se requiera aplicar tratamiento de la hipertensión intracraneal, de las crisis comiciales y del compromiso respiratorio.

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Las infecciones mucocutáneas y diseminadas graves por el VHS en pacientes inmunodeprimidos deberían tratarse con aciclovir intravenoso (30 mg/kg al día en tres dosis divididas durante 7-14 días) hasta que haya pruebas de su resolución. La administración oral de aciclovir, famciclovir o valaciclovir se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones menos graves por el VHS y para la supresión de las recidivas durante los periodos de inmunosupresión significativa. En algunas ocasiones se produce una resistencia farmacológica en pacientes inmunodeprimidos y, en las personas cuya infección por el VHS no responda al tratamiento farmacológico con antivirales, debería realizarse un análisis de la sensibilidad de sus cepas aisladas. Los virus resistentes al aciclovir también suelen serlo al famciclovir, pero pueden ser sensibles al foscarnet o al cidofovir.

Infecciones perinatales

Todos los lactantes con una infección probada o sospechada por el VHS deberían comenzar de forma precoz un tratamiento con dosis altas de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas). El tratamiento puede interrumpirse en los lactantes en quienes se demuestre la ausencia de infección mediante pruebas de laboratorio. Los lactantes con una enfermedad por el VHS limitada a la piel, los ojos y la boca deberían recibir tratamiento durante 14 días; mientras que en aquellos con una enfermedad diseminada o del SNC, la duración debería ser de 21 días. Los pacientes que reciban tratamiento en dosis altas deberían ser monitorizados para vigilar la aparición de neutropenia.

El **tratamiento supresor con aciclovir** por vía oral durante los 6 meses posteriores a la conclusión del tratamiento intravenoso mejora el desarrollo neurológico de los lactantes con infección del SNC y previene las recidivas cutáneas en los lactantes, con independencia del patrón de la enfermedad.

Los lactantes deberían recibir 300 mg/m^2 por dosis, tres veces al día durante 6 meses. El recuento absoluto de neutrófilos debe vigilarse a las 2 y a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, y después mensualmente.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones por el VHS son autolimitadas, duran desde unos días (infecciones recidivantes) a 2-3 semanas (primoinfecciones) y se curan sin cicatrices. El herpes oral-facial recidivante en pacientes sometidos a dermoabrasión o a renovación facial con láser puede ser grave y originar cicatrices. El herpes genital, debido a que es una infección de transmisión sexual, puede ser estigmatizante y tener consecuencias psicológicas mucho mayores que sus efectos fisiológicos. Algunas infecciones por el VHS pueden ser graves y, si no se aplica un tratamiento antiviral precoz, tener consecuencias serias. Los trastornos potencialmente mortales son el herpes neonatal, la encefalitis herpética y las infecciones por el VHS en pacientes inmunodeprimidos o quemados y en lactantes y niños con malnutrición grave. El herpes ocular recidivante puede provocar cicatrices corneales y ceguera.

PREVENCIÓN

La transmisión de la infección se produce mediante la exposición al virus, tanto por contacto de piel con piel o con secreciones contaminadas. Un lavado adecuado de las manos y el uso de guantes en los casos apropiados proporcionan a los profesionales sanitarios una protección excelente contra la infección por el VHS en el puesto de trabajo. Los profesionales sanitarios con un herpes oral-facial o panadizo herpético activos deberían tomar precauciones, sobre todo al ocuparse de pacientes de alto riesgo, como recién nacidos, personas inmunodeprimidas y todos aquellos con enfermedades cutáneas crónicas. Los pacientes y los progenitores deberían recibir consejos sobre las prácticas higiénicas adecuadas, como el lavado de manos y la evitación del contacto con lesiones y secreciones durante los brotes de herpes activo. En las escuelas y guarderías deberían limpiarse los juguetes comunes y el material deportivo (esterillas) al menos a diario después de su uso. Los deportistas con infecciones herpéticas activas que participen en deportes de contacto, como la lucha libre y el rugbi, deberían excluirse de la práctica deportiva o de los juegos hasta la curación completa de las lesiones. El herpes genital puede prevenirse evitando el contacto genital-genital y oral-genital. El riesgo de adquirir un herpes genital puede limitarse, pero no eliminarse, mediante el uso adecuado y con regularidad de preservativos. La circuncisión masculina se asocia con una disminución del riesgo de infección genital por el VHS. El riesgo de transmitir una infección genital por el VHS-2 a una pareja sexual susceptible puede reducirse, pero no eliminarse, mediante el uso diario de valaciclovir oral por parte de la pareja infectada.

En las **mujeres embarazadas** con **herpes genital activo** en el momento del parto, el riesgo de transmisión de la madre al niño puede reducirse, pero no eliminarse, si el parto se realiza por cesárea. El riesgo de herpes genital recidivante y, por tanto, la necesidad de parto por cesárea puede reducirse, pero no eliminarse, en las mujeres embarazadas con antecedentes de herpes genital mediante el uso diario de las formas orales de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que constituye el tratamiento recomendado por el American College of Obstetrics and Gynecology. Se han documentado casos de herpes neonatal en lactantes que han nacido mediante cesárea, así como en lactantes nacidos de madres que han sido tratadas adecuadamente con antivirales activos frente al herpes durante el último mes de embarazo. Por dicho motivo, el antecedente de parto mediante cesárea o de tratamiento antiviral a término no descarta la posibilidad del herpes neonatal.

Los lactantes nacidos por vía vaginal de mujeres con un *primer episodio* de herpes genital tienen un *riesgo muy elevado* de adquirir la infección por el VHS. Deberían obtenerse cultivos de la nasofaringe, la boca, la conjuntiva, el recto y del ombligo en el momento del parto y a las 12-24 horas de vida (algunos expertos recomiendan añadir pruebas de superficie de PCR). Otros expertos también recomiendan realizar PCR del VHS en sangre. Algunos expertos recomiendan que estos lactantes reciban un tratamiento profiláctico con aciclovir durante al menos 2 semanas. Otros aplican el tratamiento si aparecen signos clínicos o si los cultivos realizados a las 12-24 horas de vida son positivos. Los lactantes nacidos de mujeres con antecedentes de *herpes genital recidivante* tienen un riesgo bajo de desarrollar herpes neonatal. En este contexto, los progenitores deberían recibir información sobre los signos y síntomas de la infección neonatal por el VHS y se les debería instruir para que soliciten asistencia sin demora ante la primera sospecha de infección. En caso de duda, los lactantes deberían ser evaluados y realizar cultivos de la superficie (y PCR) en busca de herpes neonatal, así como PCR en sangre y LCR; se recomienda comenzar el tratamiento con aciclovir intravenoso hasta que los cultivos y los resultados de la PCR sean negativos o hasta que pueda encontrarse otra explicación de los signos y los síntomas.

Las infecciones genitales recidivantes por el VHS pueden prevenirse con el uso diario de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral, fármacos que se han utilizado para prevenir las recidivas del herpes oral-facial (labial) y cutáneo (del gladiador). El aciclovir oral e intravenoso también se ha utilizado para prevenir las infecciones recidivantes por el VHS en los pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, se ha descrito que el uso de protectores solares es eficaz para prevenir el herpes oral-facial recidivante en los pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante inducida por el sol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 280

Infecciones por virus de la varicela-zóster*

Philip S. LaRussa, Mona Marin y Anne A. Gershon

El virus de la varicela-zóster (VVZ) causa infecciones primarias, latentes y por reactivación. La primoinfección se manifiesta como varicela y conduce al establecimiento de una infección latente de por vida en las neuronas de los ganglios sensitivos. La reactivación de la infección latente causa el herpes zóster. Aunque suele ser una enfermedad leve de la infancia, la varicela puede causar una morbimortalidad considerable en niños por lo demás sanos; aumenta la morbimortalidad en lactantes inmunocompetentes, adolescentes, adultos y personas inmunodeprimidas; predispone a infecciones graves por estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*. Puede aparecer una enfermedad con manifestaciones más leves entre personas vacunadas (varicela incidental). La varicela y el herpes zóster pueden tratarse con fármacos antivirales. La primoinfección clínica se puede prevenir mediante inmunización con la vacuna viva atenuada de la varicela. Están disponibles dos vacunas para el herpes zóster para personas de 50 años y mayores para potenciar su inmunidad frente al VVZ, con el fin de reducir las tasas de herpes zóster y su complicación principal, la neuralgia postherpética dolorosa. Una es una vacuna con una subunidad recombinante como adyuvante (no viva) y la otra es una vacuna viva que contiene la misma cepa de VVZ utilizada en la vacuna contra la varicela, pero con mayor potencia.

ETIOLOGÍA

El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus del herpes simple. Los VVZ tienen cubierta y un genoma de ADN bicatenario que codifica 71 proteínas, algunas de las cuales son dianas de la inmunidad celular y humoral.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1995, la varicela era una infección de declaración obligatoria, prácticamente universal, que afectaba a casi todos los niños de Estados Unidos. La mayoría pasaba la enfermedad antes de los 15 años, y menos del 5% de los adultos seguía siendo susceptible. Este patrón de infección a edades más jóvenes es típico de todos los países de climas templados. En áreas tropicales, los niños adquieren la varicela a mayor edad y se da una proporción de casos mayor entre adultos. En Estados Unidos, antes de la introducción de la vacuna de la varicela, las epidemias anuales de varicela se producían en invierno y primavera, y causaban alrededor de 4 millones de casos, 11.000-15.000 hospitalizaciones y 100-150 fallecimientos cada año. La varicela es una enfermedad más grave en los lactantes, adultos y personas inmunode-

*Los hallazgos y conclusiones de este informe son los de sus autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.

primidas, que presentan tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad que los niños sanos. Dentro de los hogares, la transmisión del VVZ a las personas susceptibles se produce con una frecuencia del 65-86%; el contacto más casual, por ejemplo entre los compañeros de clase, se asocia con tasas de ataque más bajas entre los niños susceptibles. Los pacientes con varicela pueden ser contagiosos desde 24-48 horas antes de aparecer el exantema hasta que las vesículas se transforman en costras, en general 3-7 días después del comienzo del exantema, lo que resulta coherente con la evidencia de que el VVZ se propaga mediante la aerosolización del virus en las lesiones cutáneas; la propagación a partir de las secreciones orofaríngeas puede producirse, pero en mucho menor grado. Las personas susceptibles también pueden adquirir la varicela por contacto íntimo y directo con adultos o con otros niños que tengan herpes zóster, de nuevo a partir de la aerosolización del virus de las lesiones cutáneas.

Desde la aplicación del programa de vacunación contra la enfermedad en 1996, la morbimortalidad de la varicela ha sufrido una disminución considerable en Estados Unidos. En 2006, antes de la implantación del programa de dos dosis, la cobertura vacunal de la vacunación con una sola dosis era del 90% y los casos de varicela habían disminuido un 90-91% desde 1995 en los lugares donde se realizaba una vigilancia activa. Los ingresos por varicela se habían reducido un 84% en comparación con las cifras previas a la vacunación. Los fallecimientos habían descendido un 88% de 1990-1994 a 2005-2007; y en menores de 20 años, el descenso en la mortalidad fue del 97%. La disminución de la morbimortalidad se produjo en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 12 meses no candidatos para la vacunación, lo que indica que existe protección frente a la exposición por los efectos indirectos de la vacunación. Aunque la incidencia específica por edad se ha reducido en todos los grupos, la mediana de edad en el momento de la infección ha aumentado y ahora es más frecuente en niños que están en los cursos superiores de la enseñanza elemental que en preescolares. Este cambio epidemiológico destaca la relevancia de ofrecer la vacuna a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles. La continua aparición de infecciones intercurrentes, generalmente de características clínicas leves, así como de brotes en regiones en las que la cobertura vacunal consistía en una sola dosis, junto con la prueba de que una sola dosis tiene una eficacia aproximada del 85% contra la totalidad de varicela, hizo que desde 2006 se adoptaran programas de vacunación sistemática infantil con dos dosis y dosis de recuerdo en todas las personas sin pruebas de inmunidad. Entre 2006 y 2014, la incidencia de varicela disminuyó otro 85% adicional y se declararon menos brotes. Las hospitalizaciones relacionadas con la varicela disminuyeron en un 38% durante el periodo de dos dosis (hasta el 2012). En general, desde los años anteriores a la vacunación, la incidencia de la varicela disminuyó en un 97% y las hospitalizaciones en un 93% hasta el 2014 y el 2012, respectivamente.

El **herpes zóster** se debe a la reactivación del VVZ latente. Es poco frecuente en la infancia y su incidencia no muestra variación estacional. El zóster no se produce tras exposición a un paciente con varicela; la exposición a esta activa la respuesta inmunitaria celular frente al virus en pacientes previamente infectados, lo que reduce la probabilidad de reactivación del virus latente. El riesgo durante toda la vida de sufrir herpes zóster en las personas con antecedentes de varicela es de al menos el 30%, y el 75% de los casos ocurre en mayores de 45 años. Pocas veces aparece en niños sanos menores de 10 años, excepto en los lactantes con infección intrauterina o durante el primer año de vida, que tienen un mayor riesgo de presentar zóster en los primeros años. El herpes zóster en niños por lo demás sanos tiende a ser más leve que la enfermedad de los adultos y se asocia con menos frecuencia a dolor agudo y generalmente no está asociado a neuralgia postherpética. El herpes zóster se da más a menudo, en ocasiones varias veces, en los niños que reciben tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas o por otras enfermedades, y en los infectados por el VIH, y puede ser grave. El virus atenuado en la vacuna de la varicela puede establecer una infección latente y reactivarse como herpes zóster. Sin embargo, el riesgo de desarrollar un herpes zóster posterior es menor tras la vacunación que después de pasar la infección natural por el VVZ, tanto en niños sanos como inmunodeprimidos. Aunque la vacuna del VVZ tipo Oka está atenuada, la gravedad del zóster causado por la cepa Oka parece ser similar a la producida por el VVZ de tipo natural o salvaje; algunos informes indicaron características clínicas más leves entre los receptores de la vacuna, pero sin ser estadísticamente significativas. Los niños vacunados que desarrollan zóster pueden tener una enfermedad producida por la vacuna o por el VVZ salvaje, debido a la varicela intercurrente o a la infección subclínica de algunas personas vacunadas con el VVZ salvaje que se produce en algún momento después de la inmunización.

PATOGENIA

La primoinfección **(varicela)** se debe a la inoculación del virus en la mucosa de las vías respiratorias altas y en el tejido linfoide amigdalino. Durante la primera parte del periodo de incubación de 10-21 días, el virus se replica en el tejido linfoide local y se extiende a los linfocitos T, produciendo una viremia que disemina el virus hasta la piel, donde la inmunidad innata controla la replicación del VVZ durante unos días. Después de superar la inmunidad innata de la piel, se desarrollan lesiones cutáneas generalizadas a medida que finaliza el periodo de incubación. Las respuestas inmunitarias adaptativas del huésped limitan la replicación vírica y facilitan la recuperación del paciente. En niños inmunodeprimidos, el fracaso de las respuestas inmunitarias adaptativas, en especial de las respuestas celulares, permite la replicación vírica continuada, que puede dar lugar a una infección diseminada, con las consiguientes complicaciones de infección en los pulmones, el hígado, el encéfalo y otros órganos. La infección latente se desarrolla durante el periodo de incubación o de la propia enfermedad. El VVZ se transporta de forma retrógrada a través de los axones sensitivos hasta los ganglios de las raíces dorsales de toda la médula espinal y a los ganglios de los pares craneales. La latencia también puede desarrollarse por la viremia, infectando los ganglios espinales y de los pares craneales, así como los ganglios del sistema nervioso autónomo, que no presentan proyecciones a la piel, incluyendo el sistema nervioso entérico del intestino. La latencia del VVZ se produce tan solo en neuronas ganglionares. La **reactivación** posterior del VVZ latente provoca **herpes zóster,** que normalmente se manifiesta como un exantema vesiculoso que presenta una distribución unilateral según los dermatomas. La reactivación del VVZ también puede producirse sin exantema; ejemplos de ello son el dolor dermatológico unilateral sin exantema **(zóster sin herpes),** la meningitis aséptica y la enfermedad gastrointestinal (zóster entérico). Durante el herpes zóster, las neuronas y las células satélite de los ganglios asociados pueden sufrir cambios necróticos. Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster comparten la misma histopatología y en ambas existen partículas infecciosas del VVZ. La varicela desencadena una inmunidad humoral y celular que ofrece una alta protección contra la reinfección sintomática. La supresión de la inmunidad celular contra el VVZ se correlaciona con un mayor riesgo de reactivación del VVZ en forma de herpes zóster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La varicela es una enfermedad exantemática febril aguda, que era habitual en los niños estadounidenses antes de los programas de vacunación infantil universal. Su gravedad es variable, pero suele ser autolimitada. Se puede asociar con complicaciones graves, como sobreinfección bacteriana, especialmente por estafilococos y estreptococos del grupo A, neumonía, encefalitis, trastornos hemorrágicos, infección congénita e infección perinatal potencialmente mortal. El herpes zóster es poco frecuente en niños y, generalmente, causa síntomas cutáneos localizados, aunque se puede diseminar en los pacientes inmunodeprimidos.

Varicela en individuos no vacunados

La enfermedad suele comenzar 14-16 días después de la exposición, aunque el periodo de incubación puede oscilar entre 10 y 21 días. La varicela subclínica es infrecuente; casi todas las personas susceptibles expuestas presentan un exantema, aunque en los casos leves puede pasar desapercibido. Pueden existir síntomas prodrómicos, en especial en los niños mayores y en adultos. La fiebre, el malestar, la anorexia, la cefalea y, en ocasiones, el dolor abdominal leve pueden aparecer 24-48 horas antes de comenzar el exantema. La hipertermia suele ser moderada, por lo general de 37,8-38,9 °C, aunque puede llegar a los 41 °C; la fiebre y otros síntomas sistémicos persisten durante los primeros 2-4 días después del comienzo del exantema.

Las lesiones de la varicela suelen aparecer primero en el cuero cabelludo, la cara o el tronco. El exantema inicial consiste en máculas eritematosas muy pruriginosas, que se convierten en pápulas y después en vesículas llenas de líquido claro, cuyo enturbiamiento y umbilicación comienzan a las 24-48 horas. Mientras las lesiones iniciales se encuentran en la fase de costras, aparecen otras nuevas en el tronco y después en las extremidades; esta presencia simultánea de lesiones en varias fases de evolución es característica de la varicela (fig. 280.1). La distribución del exantema es predominantemente central o centrípeta, observándose la mayor concentración de lesiones en el tronco y en las zonas proximales de las extremidades. También son frecuentes las lesiones ulceradas, que afectan a la mucosa de la orofaringe y a la vagina; en muchos niños aparecen vesículas en los párpados y las conjuntivas, aunque pocas veces se produce afectación corneal y enfermedad ocular grave. El número medio de lesiones de la varicela es de alrededor de 300, pero los niños

Fig. 280.1 **A,** Lesiones de varicela en personas no vacunadas, con la característica disposición en «franjas» o en grupos; la presencia simultánea de lesiones en diversos estadios evolutivos es típica. **B,** Las lesiones de la varicela intercurrente suelen ser maculopapulares y las vesículas son menos frecuentes; la enfermedad suele ser leve, con menos de 50 lesiones. (*A, Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]; B, Por cortesía de los CDC y del Dr. John Noble Jr.).*

sanos pueden presentar desde menos de 10 hasta más de 1.500. En los casos producidos por diseminación doméstica secundaria y en los niños de más edad suele existir un número mayor de lesiones y pueden seguir apareciendo nuevos grupos de lesiones durante más de 7 días. El exantema puede ser mucho más extenso en niños con trastornos cutáneos como eczemas o quemaduras solares recientes. La hipo- o hiperpigmentación de los sitios donde se asentaban las lesiones persiste durante días o semanas en algunos niños, pero la cicatrización intensa es inusual, a menos que las lesiones se sobreinfecten de forma secundaria.

El **diagnóstico diferencial** de la varicela abarca los exantemas vesiculosos causados por otros microorganismos infecciosos, como virus del herpes simple, enterovirus, viruela de los simios, rickettsiosis exantemática y *S. aureus*, reacciones a fármacos, herpes zóster diseminado, dermatitis de contacto y picaduras de insectos (especialmente la varicela intercurrente). La varicela intensa es la enfermedad que se confundía con más frecuencia con la viruela antes de la erradicación de esta última.

Exantemas variceliformes en individuos vacunados

Los exantemas variceliformes que aparecen después de la vacunación pueden deberse al virus salvaje, a la cepa vacunal del virus o a otras etiologías (p. ej., picaduras de insectos, virus coxsackie). Durante los días 0-42 tras la vacunación, la probabilidad de que aparezca un exantema por el virus salvaje o por la cepa vacunal varía en función del programa vacunal de cada país. En las primeras fases de un programa vacunal, el exantema en las dos primeras semanas sigue debiéndose en su mayoría al virus salvaje, lo cual refleja que la exposición a la varicela antes de la vacunación podía conferir protección. El exantema que aparece 14-42 días después de la vacunación puede ser consecuencia del virus salvaje o de las cepas vacunales, lo que refleja exposición e infección antes de la protección derivada de la vacunación o un incidente adverso de la vacunación (exantema asociado a la vacuna), respectivamente. A medida que siga disminuyendo la incidencia de la varicela por el virus salvaje gracias a los programas de vacunación, también disminuirá la circulación del VVZ salvaje, y los exantemas en el intervalo de los primeros 42 días tras la vacuna cada vez serán menos frecuentes por el virus salvaje. Se ha producido la propagación del VVZ vacunal desde una persona vacunada con lesiones en la piel, pero es poco común. La enfermedad resultante en los contactos es asintomática o extremadamente leve con solo unas pocas lesiones vesiculares. No se ha descrito la reversión clínica del virus de la vacuna a la virulencia.

La **enfermedad intercurrente** es la varicela que aparece en personas vacunadas más de 42 días antes del comienzo del exantema y se debe al **VVZ de tipo salvaje.** Una dosis de vacuna contra la varicela tiene una eficacia del 98% para prevenir la varicela moderada a grave, y su eficacia es del 82% (intervalo de confianza [IC] 95%: 79-85%; rango: 44-100%) para prevenir todas las enfermedades tras la exposición al virus salvaje. Esto significa que, después de una exposición cercana al VVZ, como puede suceder en un contacto en el entorno domiciliario o en un brote en el colegio o la guardería, casi 1 de cada 5 niños que recibieron una dosis de vacuna puede experimentar varicela intercurrente. La exposición al VVZ también puede dar lugar a una infección asintomática en el niño previamente inmunizado. El exantema de la enfermedad intercurrente suele ser atípico y de predominio maculopapuloso; la presencia de vesículas es menos frecuente y la enfermedad suele tener carácter leve, con menos de 50 lesiones, menor duración del exantema, menos complicaciones y fiebre escasa o nula. Sin embargo, alrededor del 25-30% de los casos intercurrentes no son leves y tienen signos clínicos más parecidos a los producidos por la infección por cepas salvajes. Los casos intercurrentes son en general **menos contagiosos** que la infección por el virus salvaje en el entorno domiciliario, pero la contagiosidad varía de forma proporcional al número de lesiones: la varicela intercurrente típica (menos de 50 lesiones) presenta un 33% de contagiosidad en comparación con los casos de tipo salvaje, mientras que los casos intercurrentes con 50 lesiones o más son igual de contagiosos que aquellos debidos al virus salvaje. Por tanto, los niños con enfermedad intercurrente deben considerarse potencialmente contagiosos y no deben acudir al colegio hasta que las lesiones hayan alcanzado la fase de costras o, si no existen vesículas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones. Se ha documentado transmisión desde casos intercurrentes en el hogar, la guardería y el colegio.

Dos dosis de vacuna para la varicela confieren mayor protección que una dosis. Un ensayo clínico estimó que la eficacia para prevenir la enfermedad con dos dosis de vacuna es del 98%; el cálculo baja al 92% (IC 95%: 88-95%; rango: 84-98%) en las condiciones de la práctica clínica diaria. La implantación de dos dosis de forma rutinaria en Estados Unidos redujo sustancialmente los brotes en las escuelas que se producían entre los niños que habían recibido solo una dosis. Se han descrito casos de varicela intercurrente en personas que habían recibido dos dosis de vacuna. Sin embargo, estas personas eran menos propensas a tener una enfermedad intercurrente que quienes habían recibido una sola dosis de vacuna. Otros datos sugieren que la varicela intercurrente puede atenuarse aún más entre los receptores de dos dosis de vacuna.

Varicela neonatal

La mortalidad es especialmente alta en los recién nacidos de madres susceptibles que contraen la varicela cerca del momento del parto. Los lactantes cuyas madres desarrollan la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después de este tienen un riesgo elevado de sufrir una varicela grave. El lactante adquiere la infección por vía transplacentaria como resultado de la viremia materna, que puede producirse hasta 48 horas antes del exantema materno. El exantema del lactante suele aparecer hacia el final de la 1.ª semana hasta el comienzo de la 2.ª semana de vida (aunque puede producirse incluso desde el segundo día). Dado que la madre aún no ha desarrollado una respuesta significativa de anticuerpos, el lactante recibe una dosis amplia de virus sin el efecto moderador de los anticuerpos anti-VVZ maternos. Si la madre desarrolla la varicela más de 5 días antes del parto, seguirá pasando los virus al niño cuyo parto es inminente, pero la infección se atenúa debido a la transmisión de anticuerpos maternos específicos contra el VVZ a través de la placenta. Este efecto moderador de los anticuerpos maternos se produce si el parto tiene lugar después de las 30 semanas de gestación, cuando la inmunoglobulina G (IgG) materna puede atravesar la placenta. *Las recomendaciones para la administración de inmunoglobulina antivaricela zóster (IGVZ) reflejan las diferencias en el riesgo de los lactantes expuestos.* Los recién nacidos cuyas madres sufren varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de IGVZ lo antes posible tras el parto. Aunque la varicela neonatal puede darse en alrededor de la mitad de estos lactantes a pesar de la IGVZ, es más leve que sin administración de inmunoglobulina. Todos los lactantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación de madres con varicela activa en el momento del parto (aunque el exantema materno lleve presente más de 1 semana) deben recibir IGVZ. Si la IGVZ no se encuentra disponible, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ofrecer cierto efecto protector (aunque los títulos de anticuerpos específicos de la varicela pueden variar de un lote a otro). Puesto que la varicela adquirida durante el periodo perinatal puede comprometer la vida del lactante, este debe ser tratado con aciclovir (10 mg/kg i.v. cada 8 horas) cuando aparezcan las lesiones. La varicela neonatal también puede seguir a la exposición posparto de un lactante nacido de una madre susceptible al VVZ, aunque la frecuencia de complicaciones disminuye con rapidez en las semanas posteriores al nacimiento. Las recomendaciones para la administración de IGVZ se describen en la sección de profilaxis postexposición. Los lactantes con varicela extrahospitalaria que desarrollan formas graves de la enfermedad, en especial aquellos con complicaciones como neumonía, hepatitis o encefalitis, también deben recibir aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas). Los lactantes con varicela neonatal que reciben un tratamiento antiviral precoz presentan un pronóstico excelente.

Síndrome de varicela congénita

Se puede producir una transmisión *intrauterina* del VVZ, pero debido a que la mayoría de los adultos en climas templados son inmunes, esta

complicación es inusual. Cuando las embarazadas contraen varicela al principio de la gestación, los expertos estiman que se infecta hasta un 25% de los fetos, aunque, por fortuna, la enfermedad clínica en el lactante es infrecuente: el síndrome de varicela congénita se produce en alrededor del 0,4% de los recién nacidos de madres con varicela antes de la semana 13 de gestación y en alrededor del 2% de los lactantes si las madres tuvieron varicela de la semana 13 a la 20 de gestación. En raras ocasiones se han descrito casos de síndrome de varicela congénita en lactantes de madres infectadas después de la 20.ª semana de gestación, y el último de ellos se ha producido a las 28 semanas del embarazo. Antes de que se dispusiera de la vacuna en Estados Unidos, se estimaba que había 44 casos anuales de varicela congénita. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por lesiones cicatrizales con distribución similar al zóster, hipoplasia de miembros y secuelas neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, crisis comiciales y retraso mental), oculares (coriorretinitis, microftalmía y cataratas), renales (hidrouréter e hidronefrosis) y del sistema nervioso autónomo (vejiga neurógena, disfagia y neumonías por aspiración). Es frecuente que los lactantes con síndrome de varicela congénita presenten bajo peso al nacer. La mayoría de los estigmas se puede atribuir a la lesión que el virus induce sobre el sistema nervioso, aunque no se conoce con exactitud la razón por la que ciertas regiones del cuerpo se ven preferentemente afectadas durante la infección fetal. La lesión cutánea característica se ha denominado «cicatriz», que tiene forma en zigzag con distribución *dermatómica.* A menudo se asocia a atrofia de la extremidad afectada (fig. 280.2). Muchos lactantes con manifestaciones graves del síndrome de varicela congénita (atrofia y cicatrización de un miembro) presentan deficiencias neurológicas considerables. En otros casos no hay ni anomalías cutáneas ni de los miembros, pero el lactante puede mostrar cataratas o incluso una aplasia extensa de todo el encéfalo.

Se han descrito casos infrecuentes de anomalías fetales tras el desarrollo de herpes zóster en la madre; no está claro si estos se pueden considerar verdaderos síndromes de varicela congénita y, en el caso de que así fuera, la incidencia de este resultaría excepcional. El herpes zóster materno se asociaba a síndrome de varicela congénita típico en un caso, pero la madre tenía herpes zóster diseminado (a las 12 semanas de gestación).

El diagnóstico de fetopatía por el VVZ se basa sobre todo en los antecedentes de varicela durante la gestación junto con la presencia de las anomalías características en el recién nacido. El virus no se puede cultivar en el recién nacido afectado, pero es posible detectar ADN vírico en muestras tisulares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Debido a que muchos lactantes con síndrome de varicela congénita desarrollan zóster antes del primer año, puede ser posible aislar el VVZ del exantema. Alternativamente, el uso de la PCR para identificar el ADN del VVZ en el líquido vesicular o en las costras de las lesiones del zóster en dicho lactante puede ser diagnóstico. Algunos lactantes presentan anticuerpos IgM específicos contra el VVZ en la sangre del cordón umbilical, aunque estos títulos descienden con rapidez después del parto y puede que sean positivos de forma inespecífica. La biopsia de vellosidades coriónicas y la recogida de sangre fetal para la detección de anticuerpos, virus o ADN vírico se han usado para intentar diagnosticar la infección fetal y la embriopatía. No se ha definido la utilidad de estas pruebas para el tratamiento de los pacientes y el asesoramiento familiar. Puesto que esas pruebas no pueden distinguir entre infección y enfermedad, su utilidad principal puede ser el efecto tranquilizador que proporcionan cuando son negativas. La ecografía puede ser de utilidad para tratar de identificar atrofia en las extremidades, la cual es frecuente en el síndrome de varicela congénita. Un título persistentemente positivo de IgG anti-VVZ después de los 12-18 meses de edad es un indicador fiable de infección prenatal en los niños asintomáticos, al igual que el desarrollo de zóster en el primer año de vida sin evidencia de infección posnatal.

La IGVZ se suele administrar a las embarazadas susceptibles expuestas a la varicela para modificar la gravedad de la enfermedad materna, aunque no se sabe con certeza si esa medida modifica la infección en el feto, si bien algunos datos sugieren que también puede ser beneficiosa para este. De modo similar, se puede administrar aciclovir a la embarazada con varicela grave. Un registro prospectivo del uso de aciclovir en el primer trimestre ha demostrado que la aparición de defectos congénitos es semejante a la observada en la población general. El aciclovir es un fármaco de clase B durante la gestación y solo debería considerarse cuando el beneficio para la madre supere al riesgo potencial para el feto. La eficacia del tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas para prevenir o modificar la gravedad de la varicela congénita no se conoce; aun así, su uso se debe plantear con el fin de proteger a la madre de una enfermedad grave. Por último, dado que la lesión causada por la infección fetal debida a VVZ no progresa después del parto, no está indicado el tratamiento antiviral de los lactantes con síndrome de varicela congénita.

Fig. 280.2 Recién nacido con síndrome de varicela congénita. Se aprecian malformaciones graves en ambas extremidades inferiores y cicatrices en la zona izquierda del abdomen.

COMPLICACIONES

Pueden aparecer complicaciones de la infección por el VVZ (varicela o zóster), y son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. En niños por lo demás sanos, la hepatitis por varicela transitoria asintomática es relativamente frecuente. Se produce trombocitopenia leve en el 1-2% de los niños con varicela y se puede asociar con petequias. La púrpura, las vesículas hemorrágicas, la hematuria y la hemorragia digestiva son complicaciones poco comunes que pueden tener consecuencias graves. Otras complicaciones de la varicela, algunas de ellas infrecuentes, son: ataxia cerebelosa, encefalitis, neumonía, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, artritis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, orquitis y necrosis aguda de la retina. En las poblaciones vacunadas, se espera un descenso del número y de las tasas de las complicaciones relacionadas con la varicela. Los casos esporádicos de complicaciones graves relacionadas con la varicela en personas vacunadas son infrecuentes (meningitis, neumonía, mielitis transversa aguda, encefalitis [un caso mortal en un niño aparentemente inmunocompetente] y sepsis). La varicela intercurrente grave puede producirse en personas sanas, pero los casos parecen ser más frecuentes entre personas inmunocomprometidas a las que normalmente no se les recomienda recibir la vacuna de la varicela.

Además, la reducción de las hospitalizaciones y de los fallecimientos relacionados con la varicela en Estados Unidos desde la aplicación del programa de vacunación contra esta infección constituye una evidencia que respalda la reducción de las complicaciones graves de esta enfermedad gracias a la vacuna. Antes de la introducción de la vacuna se producían anualmente en Estados Unidos unos 105 fallecimientos (siendo la varicela una de las causas subyacentes); durante el periodo 2008-2011, la media anual de fallecimientos por varicela fue de 17. Tanto en la era previa a la vacuna como en la posterior, la mayoría de los fallecimientos (más del 80%) se habían producido en personas sin enfermedades de alto riesgo previas.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas secundarias de la piel, por lo general por estreptococos del grupo A y *S. aureus,* pueden producirse en niños con varicela. Varían desde el impétigo hasta la celulitis, la linfadenitis y los abscesos subcutáneos. El eritema en la base de una vesícula nueva es una manifestación precoz de infección bacteriana secundaria. La reaparición de la fiebre 3-4 días después del exantema inicial también puede indicar una infección bacteriana secundaria. La varicela es un factor de riesgo bien descrito para

las infecciones invasivas graves por estreptococos del grupo A, que pueden culminar en el fallecimiento. Las infecciones más invasivas, como varicela gangrenosa, sepsis bacteriana, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y fascitis necrosante, causan gran parte de la morbimortalidad de la varicela en niños por lo demás sanos. Las enfermedades mediadas por toxinas bacterianas (p. ej., el síndrome de *shock* tóxico) también pueden complicar la varicela. El uso de la vacuna contra la varicela se ha asociado a una disminución sustancial de las invasiones bacterianas invasivas relacionadas con dicha enfermedad.

Encefalitis y ataxia cerebelosa

La encefalitis (1/50.000 casos de varicela en niños no vacunados) y la ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos de varicela en niños no vacunados) son complicaciones neurológicas de la varicela bien descritas; la morbilidad por complicaciones del sistema nervioso central (SNC) es más elevada entre los pacientes menores de 5 años o mayores de 20 años. La meningoencefalitis se caracteriza por rigidez de nuca, alteración del nivel de consciencia y crisis comiciales. En los pacientes con ataxia cerebelosa, hay una aparición gradual de trastornos de la marcha, nistagmo y disartria. Los síntomas neurológicos suelen comenzar 2-6 días después del inicio del exantema, pero pueden ocurrir durante el periodo de incubación o tras la resolución del exantema. La recuperación clínica suele ser rápida, en 24-72 horas, y por lo general completa. Aunque la encefalitis hemorrágica grave, análoga a la causada por el virus del herpes simple, constituye una complicación muy infrecuente en niños con varicela, las consecuencias son similares a las de la encefalitis herpética. El síndrome de Reye (disfunción hepática con hipoglucemia y encefalopatía) relacionado con la varicela y otras infecciones víricas como la gripe es infrecuente desde que no se emplean salicilatos como antipiréticos en estas situaciones (v. cap. 384).

Neumonía

La neumonía varicelosa es una complicación grave que causa gran parte de la mayor morbimortalidad en los adultos y otras poblaciones de alto riesgo, aunque la neumonía también puede complicar la varicela en niños pequeños. Los síntomas respiratorios, que pueden consistir en tos, disnea, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, suelen comenzar 1-6 días después del inicio del exantema. El tabaquismo se ha descrito como un factor de riesgo para la neumonía grave que aparece como complicación de la varicela. La frecuencia de neumonía varicelosa puede ser mayor en las parturientas.

Varicela progresiva

La varicela progresiva, con afectación visceral, coagulopatía, hemorragia grave y desarrollo continuo de nuevas lesiones vesiculosas después de 7 días, es una complicación grave de la primoinfección por el VVZ. Esta forma grave puede estar precedida por dolor abdominal intenso (que puede reflejar la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos o del hígado) y aparición de vesículas hemorrágicas en adolescentes y adultos por lo demás sanos, niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. Aunque es infrecuente en niños sanos, el riesgo de varicela progresiva es más elevado en niños con trastornos congénitos de la inmunidad celular y en aquellos con neoplasias malignas, sobre todo si han recibido quimioterapia durante el periodo de incubación y el recuento absoluto de linfocitos es menor de 500 células/mm^3. La mortalidad de los niños que adquirieron la varicela durante el tratamiento de una neoplasia maligna y que no recibieron fármacos antivirales es de alrededor del 7%, y todas las muertes relacionadas con la varicela se producen dentro de los 3 días siguientes al diagnóstico de **neumonía** por varicela. Los niños que adquieren la enfermedad tras un trasplante de órgano también presentan riesgo de infección progresiva por el VVZ. En pacientes pediátricos que están recibiendo dosis bajas de corticoides sistémicos a largo plazo no parece que aumente el riesgo de varicela grave, pero la varicela progresiva sí aparece en pacientes tratados con dosis altas de corticoides y también se ha descrito en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios, así como en pacientes asmáticos que toman ciclos cortos múltiples de corticoterapia sistémica. Se han descrito signos clínicos inusuales de varicela, como un aspecto hiperqueratósico peculiar de las lesiones y la formación continuada de nuevas lesiones durante semanas o meses en niños con **infección por VIH** terminal no tratada. La vacunación de niños infectados por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T $CD4^+$ mayor o igual al 15%, así como la de niños con leucemia y tumores de órganos sólidos en remisión y cuya quimioterapia ha finalizado o puede ser interrumpida 2 semanas antes de la inmunización, ha reducido este problema. Desde la instauración del programa de vacunación universal en Estados Unidos, muchos niños que, por enfermedad o por un tratamiento sufren inmunosupresión más adelante, se encuentran protegidos frente a este virus; además, la disminución de la incidencia de varicela hace que los niños inmunodeprimidos tengan menos probabilidades de exponerse a la varicela.

Herpes zóster

El herpes zóster se manifiesta en forma de lesiones vesiculosas que se agrupan en uno o, con menos frecuencia, dos dermatomas adyacentes (fig. 280.3). En los ancianos, el herpes zóster suele comenzar con dolor urente o prurito seguido de la aparición de grupos de lesiones cutáneas en un patrón dermatómico. Casi la mitad de los ancianos con herpes zóster sufre complicaciones; la más frecuente de ellas es la neuralgia postherpética, un trastorno doloroso que afecta a los nervios a pesar de la resolución de las lesiones cutáneas herpéticas. Alrededor del 4% de los pacientes sufre un segundo episodio de herpes zóster; pocas veces ocurren tres o más episodios. A diferencia del herpes zóster en los adultos, en los niños es inusual que se asocie a dolor localizado, hiperestesia, prurito, febrícula u otras complicaciones. En los niños, el exantema es leve, con lesiones nuevas que van apareciendo durante unos días (fig. 280.4); los síntomas de neuritis aguda son mínimos y suelen resolverse por completo en 1-2 semanas. Al contrario de lo que sucede en los adultos, la neuralgia postherpética es infrecuente en los niños. Se ha descrito un mayor riesgo de herpes zóster en etapas iniciales de la infancia, entre los niños que adquirieron la infección por el VVZ en la etapa intrauterina o en el primer año de vida.

Los niños inmunodeprimidos pueden sufrir un cuadro de herpes zóster más grave, similar al de los adultos, incluida la neuralgia postherpética. Los pacientes con inmunodepresión también pueden presentar una enfermedad cutánea diseminada similar a la varicela, con o sin exantema

Fig. 280.3 Herpes zóster que afecta al dermatoma lumbar. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors:* Principles and practice of infectious diseases, *ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 1783.)*

Fig. 280.4 Múltiples grupos de vesículas en el brazo de un niño con herpes zóster. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2002, Mosby, Fig. 8-28.)*

dermatomérico inicial, así como diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Los niños con inmunodepresión grave, en especial aquellos con infección avanzada por el VIH, pueden sufrir una enfermedad cutánea inusual, crónica o recidivante, retinitis o afectación del SNC sin exantema. La prueba de un riesgo menor de herpes zóster en los niños vacunados con leucemia, comparados con los que han tenido la varicela, sugiere que el virus de la vacuna se reactiva con menos frecuencia que el VVZ de tipo salvaje. Un estudio de niños vacunados infectados con el VIH no encontró casos de zóster 4,4 años después de la inmunización, lo cual fue significativamente diferente a la tasa en niños que habían tenido la varicela. Los estudios realizados hasta la fecha señalan que el riesgo de herpes zóster en los niños sanos vacunados puede ser menor que el de los niños que tuvieron la varicela de tipo salvaje, aunque se necesitarán muchos más años de seguimiento para determinar si este menor riesgo se mantiene en las personas de edad avanzada, que son los que presentan el máximo riesgo de herpes zóster. El riesgo de herpes zóster en niños sanos después de dos dosis de vacuna de la varicela no se ha evaluado.

DIAGNÓSTICO

La varicela y el herpes zóster se diagnostican normalmente por el aspecto clínico. Las pruebas de laboratorio no se han considerado necesarias para el diagnóstico ni el tratamiento de los niños sanos con varicela o herpes zóster. Sin embargo, a medida que la incidencia de la enfermedad disminuya hasta niveles bajos, será necesaria la confirmación de laboratorio de todos los casos de varicela. La naturaleza atípica de la varicela intercurrente, en la que existe una mayor proporción de exantemas papulosos en lugar de vesiculosos, planteará dificultades diagnósticas.

La leucopenia es típica durante las primeras 72 horas desde el inicio del exantema, seguida por una linfocitosis relativa y absoluta. Los resultados de las pruebas de función hepática también suelen (75%) aumentar ligeramente. Los pacientes con complicaciones neurológicas de la varicela o con herpes zóster no complicado presentan pleocitosis linfocítica leve y un aumento ligero o moderado de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo; la glucorraquia suele ser normal.

Suele ser esencial lograr un diagnóstico de laboratorio rápido del VVZ en los pacientes de alto riesgo, y puede tener relevancia para controlar la infección, sobre todo en los casos de varicela intercurrentes con presentaciones leves o atípicas. La confirmación de las infecciones por el VVZ se puede obtener en la mayoría de los laboratorios de hospitales de referencia y en todos los laboratorios sanitarios estatales estadounidenses. El VVZ se puede identificar con rapidez (15-20 minutos) mediante análisis de fluorescencia directa de células de lesiones cutáneas (contenido vesicular), mediante pruebas de amplificación de PCR (líquido vesicular, costras) en horas o días, en función de la disponibilidad, y en 48-72 horas mediante cultivos celulares rápidos con tinción específica inmunofluorescente (técnica de vial tipo *shell*). En ausencia de vesículas o costras, pueden recogerse raspados de las lesiones maculopapulosas para someterlas a PCR o análisis de fluorescencia directa. Pueden recolectarse virus infecciosos mediante métodos de cultivo tisular; dichos métodos exigen una experiencia concreta y el virus puede tardar días o semanas en crecer. De las pruebas disponibles, la PCR es la de mayor sensibilidad, y permite distinguir entre el virus salvaje y las cepas vacunales. En análisis de fluorescencia directa es específico y menos sensible que la PCR, pero cuando está disponible permite establecer un diagnóstico rápido. Aunque es posible detectar células gigantes multinucleadas mediante tinciones inespecíficas **(frotis de Tzanck),** estas pruebas tienen poca sensibilidad y no diferencian entre VVZ y VHS. La identificación de cepas (genotipificación) permite diferenciar la forma salvaje de la vacunal en un niño vacunado, aunque solo está disponible en laboratorios de referencia muy especializados. Los análisis de laboratorio de las lesiones no pueden distinguir entre la varicela y el herpes zóster diseminado. Los anticuerpos IgG contra el VVZ pueden detectarse con varios procedimientos, y un aumento de cuatro veces o más en su título también confirma la infección aguda (aunque esto obliga a un retraso de 2-3 semanas para recoger una muestra durante la fase de convalecencia); en las personas vacunadas, las pruebas comercializadas no son lo suficientemente sensibles para detectar siempre los anticuerpos después de la vacunación y puede que no se produzca el aumento por cuatro en el título de IgG. Asimismo, la determinación de IgG frente al VVZ puede ser útil para precisar la situación inmunitaria de las personas con antecedentes desconocidos o dudosos de varicela. Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretar las pruebas de inmunidad frente al VVZ, especialmente en pacientes inmunocomprometidos después de una exposición cercana al VVZ. Debido a la posibilidad de resultados falsos positivos, es preferible confiar en la información clínica que en la de laboratorio y, en caso de duda, asumir que el individuo es susceptible a la varicela y proceder en consecuencia. La determinación de anticuerpos IgM contra el VVZ no tiene utilidad para el diagnóstico clínico, puesto que los métodos disponibles comercialmente no son fiables y la cinética de la respuesta de IgM no está bien definida. Se dispone de análisis fiables de IgM específica del VVZ en algunos laboratorios de referencia, como un análisis de captura de IgM en el laboratorio nacional del VVZ de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las pruebas serológicas no son útiles para el diagnóstico inicial del herpes zóster, pero un aumento grande en el título de IgG en el título convaleciente en presencia de exantema zóster atípico es una confirmación. Como sucede con cualquier prueba de laboratorio, un resultado negativo para varicela debe contemplarse en el contexto de las manifestaciones clínicas. Los médicos deben aplicar el sentido común para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica.

TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral modifica el curso tanto de la varicela como del herpes zóster. La resistencia a los fármacos antivirales es infrecuente en el VVZ, pero ha ocurrido en niños con infección por el VIH y otros estados de inmunodepresión en los que las recurrencias de infecciones por el VVZ han condicionado varios ciclos de tratamiento antiviral. El foscarnet y el cidofovir pueden ser de utilidad para el tratamiento de las infecciones por el VVZ resistentes al aciclovir, pero se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

Varicela

El único fármaco antiviral disponible en forma líquida y aprobado para su uso pediátrico es el aciclovir. Dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada en el tratamiento de la varicela, se puede aceptar su uso en todos los niños, adolescentes y adultos con esta infección. Sin embargo, la American Academy of Pediatrics no lo recomienda de forma sistemática para tratar la varicela no complicada en niños por lo demás sanos, debido al beneficio mínimo, el coste del fármaco y el riesgo bajo de complicaciones de la varicela. El aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis), en cuatro dosis al día durante 5 días, se puede emplear para tratar la varicela en individuos con un aumento del riesgo para desarrollar una varicela moderada a grave: personas no embarazadas mayores de 12 años y en niños mayores de 12 meses que sufran trastornos crónicos cutáneos o pulmonares, en personas que reciben corticoides a corto plazo, intermitentes o en forma de aerosol, en los tratados con salicilatos a largo plazo y posiblemente en los casos secundarios ocurridos entre los contactos domésticos. Para aumentar su eficacia, el tratamiento se debe iniciar lo antes posible, preferiblemente en las 24 horas siguientes al comienzo del exantema, ya que su beneficio clínico es menor si se retrasa más de 72 horas desde su aparición. La administración de aciclovir no interfiere en la inducción de inmunidad frente al VVZ. El aciclovir se ha usado con éxito para tratar la varicela en mujeres embarazadas. Algunos expertos recomiendan el uso de famciclovir y de valaciclovir en niños mayores que puedan ingerir comprimidos. Estos fármacos son sumamente activos contra el VVZ por el mismo mecanismo que el aciclovir y se absorben mejor por vía oral que el aciclovir. El valaciclovir (20 mg/kg/dosis; máximo de 1.000 mg/dosis, tres veces al día durante 5 días) está aprobado para tratar la varicela en niños de 2 a menos de 18 años de edad, y tanto el valaciclovir como el famciclovir están aprobados para el tratamiento del herpes zóster en los adultos. La dosis oral de valaciclovir para adultos es de 1 g tres veces al día. Los pacientes que reciben estos antivirales deben estar bien hidratados y, para un uso prolongado, la función renal y el recuento de leucocitos (especialmente los neutrófilos) deben ser monitorizados frecuentemente. Los síntomas adversos más comunes durante el tratamiento con valaciclovir son neurológicos (dolor de cabeza, agitación, mareos) y gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal).

El **tratamiento intravenoso** está indicado en la enfermedad grave y para la varicela en un paciente inmunodeprimido (incluso si se comenzó más de 72 horas después del comienzo del exantema). Cualquier paciente con signos de infección diseminada por el VVZ, como neumonía, hepatitis grave, trombocitopenia o encefalitis, debe recibir tratamiento de inmediato. La administración de aciclovir intravenoso (500 mg/m^2 i.v. cada 8 horas) dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de los síntomas iniciales disminuye la probabilidad de varicela progresiva y de diseminación visceral en los pacientes de alto riesgo. El tratamiento se continúa durante 7-10 días o hasta que no hayan aparecido lesiones nuevas durante 48 horas. No está recomendado retrasar el tratamiento antiviral en personas de alto riesgo hasta que se demuestre con claridad la aparición prolongada de lesiones nuevas, puesto que la diseminación visceral se produce durante el mismo periodo de tiempo.

Se ha detectado VVZ resistente al aciclovir, sobre todo en niños con infección por el VIH. Estos pacientes deben tratarse con foscarnet intravenoso (120 mg/kg/día en tres dosis diarias durante 3 semanas). En caso de insuficiencia renal, se debe adaptar la posología. Se han descrito casos de resistencia al foscarnet con su uso prolongado. En estas situaciones también es de utilidad el cidofovir. Dada la creciente toxicidad del foscarnet y del cidofovir, estos dos fármacos deben instaurarse en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.

Herpes zóster

Los fármacos antivirales son eficaces para tratar el herpes zóster. En los adultos sanos, el aciclovir (800 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días), el famciclovir (500 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) y el valaciclovir (1.000 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) reducen la duración de la enfermedad pero no previenen el desarrollo de neuralgia postherpética. En los niños por lo demás sanos, el herpes zóster es una enfermedad menos grave y pocas veces se produce una neuralgia postherpética. Por tanto, no siempre es necesario administrar un fármaco antiviral a niños con herpes zóster no complicado, aunque algunos expertos aconsejan el aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis) para acortar la duración de la enfermedad. Es fundamental iniciar cuanto antes la terapia antiviral, pues más allá de las 72 horas tras el inicio del exantema cutáneo la eficacia es menor.

En contraste, el herpes zóster en **niños inmunodeprimidos** puede ser grave y la enfermedad diseminada puede resultar mortal. Los pacientes con riesgo elevado de enfermedad diseminada deben recibir aciclovir (500 mg/m^2 o 10 mg/kg i.v. cada 8 horas). El aciclovir, el famciclovir o el valaciclovir por vía oral son una opción para los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster no complicado y que estén considerados de riesgo bajo de diseminación visceral. La neuritis por herpes zóster debe tratarse con los analgésicos adecuados.

El uso de corticoides en el herpes zóster infantil no se recomienda.

Tabla 280.1	Constancia probada de inmunidad a la varicela

La inmunidad a la varicela se considera probada en cualquiera de los siguientes casos:

- Documentación de la vacunación contra la varicela a la edad apropiada:
  - Edad preescolar (igual o mayor de 12 meses): una dosis
  - Escolares, adolescentes y adultos: dos dosis*
- Prueba de laboratorio de inmunidad† o confirmación de enfermedad con pruebas de laboratorio
- Nacimiento en Estados Unidos antes de 1980‡
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela por un profesional sanitario§
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de herpes zóster por un profesional sanitario

*Para niños que recibieron su primera dosis de vacuna con menos de 13 años y el intervalo entre las dos dosis fue de 28 días o más, la segunda dosis se considera válida.

†Se pueden utilizar análisis comerciales para determinar la inmunidad inducida por la enfermedad, pero carecen de sensibilidad para detectar el 100% de la inmunidad inducida por la vacuna (es decir, pueden proporcionar resultados falsos negativos).

‡Para trabajadores sanitarios, embarazadas y personas inmunodeprimidas nacidas antes de 1980, este criterio no es válido como prueba de inmunidad.

§La verificación de los antecedentes puede realizarse por cualquier trabajador sanitario (enfermera, auxiliar de clínica o médico). En las personas que refieran antecedentes de casos atípicos o leves, se recomienda la evaluación por un médico y debería buscarse uno de los siguientes datos: 1) relación epidemiológica con un caso de varicela típico o con un caso confirmado por pruebas de laboratorio o 2) confirmación con pruebas de laboratorio, si se realizaron durante la enfermedad aguda. Si no se dispone de esta información, el antecedente de la enfermedad no es válido, pues otras infecciones pueden simular una varicela leve atípica.

PRONÓSTICO

La varicela primaria tiene una mortalidad de 2-3 por cada 100.000 casos y las tasas más bajas de letalidad corresponden a los niños de 1-9 años (alrededor de 1 fallecimiento por cada 100.000 casos). En comparación con esos grupos de edad, los lactantes presentan un riesgo de fallecimiento cuatro veces mayor, que se convierte en 25 veces mayor entre los adultos. Las complicaciones más frecuentes entre estos pacientes eran la neumonía, las complicaciones del SNC, las infecciones secundarias y los trastornos hemorrágicos. La mortalidad de la primoinfección no tratada en niños inmunodeprimidos era del 7% en la década de 1960. En la era del tratamiento antiviral y con un mejor tratamiento de soporte, el pronóstico ha mejorado con el tratamiento administrado de forma precoz en el curso de la enfermedad, pero aún se producen muertes.

El herpes zóster en niños sanos tiene un pronóstico excelente y suele ser un cuadro autolimitado. Los niños inmunodeprimidos pueden manifestar síntomas graves y, en ocasiones, mortales.

PREVENCIÓN

Es difícil prevenir la transmisión del VVZ, pues las personas infectadas pueden ser contagiosas durante 24-48 horas antes de que aparezca el exantema. El herpes zóster es menos infeccioso que la varicela; sin embargo, se han comunicado casos de transmisión incluso en ausencia de contacto directo con el paciente. Son esenciales las prácticas de control de la infección, como el cuidado de los pacientes infectados en habitaciones aisladas con sistemas de filtración de aire. En todos los trabajadores sanitarios se debe documentar la inmunidad frente a la varicela (tabla 280.1). Los trabajadores sanitarios no vacunados sin otros datos de inmunidad y que hayan tenido una exposición estrecha al VVZ deberían ser apartados de su trabajo durante 8-21 días tras la exposición, dado que son potencialmente infecciosos durante ese periodo.

Vacuna

La varicela es una enfermedad que se puede prevenir mediante vacuna. Esta contiene VVZ vivos atenuados (cepa Oka) y puede administrarse de forma subcutánea. En Estados Unidos, la vacunación contra la varicela se recomienda de forma sistemática con una pauta de dos dosis en niños sanos, a los 12-15 meses y a los 4-6 años. La administración de la segunda dosis antes de los 4-6 años es aceptable, pero debe ser al menos 3 meses después de la primera dosis. Está indicada la administración de un recuerdo con una segunda vacuna en aquellos niños y adolescentes que solo recibieron una dosis. Se recomienda administrar dos dosis a todas las personas sin pruebas de inmunidad. El intervalo mínimo aconsejado entre las dos dosis será de 3 meses en niños de hasta 12 años y de 4 semanas para el resto. La administración de la vacuna de la varicela antes de que pasen 4 semanas de la administración de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad intercurrente, por lo que se recomienda que las vacunas se administren de forma simultánea en sitios distintos o separadas al menos por 4 semanas. La vacuna de la varicela puede administrarse en forma de vacuna monovalente (para todas las personas sanas de 12 meses de edad o más) o como la vacuna tetravalente sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV) (en niños desde los 12 meses a los 12 años).

La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquiera de los componentes de la vacuna; embarazadas; personas con defectos de la inmunidad celular, incluidos los que tienen leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; personas que reciben tratamiento inmunosupresor y personas con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria en parientes de primer grado, a menos que se demuestre competencia inmunitaria en el receptor de la vacuna. Los niños con inmunodeficiencias humorales aisladas pueden recibir la vacuna de la varicela. La vacuna monovalente de la varicela se ha estudiado en ensayos clínicos en niños con leucemia linfocítica aguda y con ciertos tumores sólidos en remisión, pero esta práctica no está recomendada, excepto en un entorno de investigación. La vacuna contra la varicela puede administrarse a pacientes con leucemia, linfoma u otras enfermedades malignas cuya enfermedad esté en remisión, que hayan recuperado la inmunocompetencia y cuya quimioterapia haya terminado por lo menos hace 3 meses.

La vacunación debería considerarse en niños infectados por el VIH con un recuento de linfocitos T $CD4^+$ superior o igual al 15%. Estos niños deben recibir dos dosis de vacuna, separadas por 3 meses. Las directrices específicas para vacunar a estos niños deberían revisarse antes de la vacunación. Los datos señalan que la vacuna de la varicela tiene una eficacia muy elevada para prevenir el herpes zóster entre los niños infectados con el VIH. La vacuna SPRV no debería usarse como sustituto en los niños infectados por el VIH.

Dos vacunas del zóster están aprobadas para utilizarlas con el fin de prevenir la reactivación del herpes zóster y de disminuir la frecuencia de la neuralgia postherpética en individuos de 50 años o más, y se prefiere la vacuna recombinante a la vacuna viva. La vacuna del zóster no está indicada para el tratamiento del zóster o de la neuralgia postherpética.

Efectos secundarios de la vacuna

La vacuna de la varicela es segura y se tolera bien. La incidencia de molestias locales observadas en los tres primeros días tras la vacunación fue ligeramente superior después de la segunda dosis a las mostradas después de la primera (25% frente al 22%). Se describió un exantema variceliforme asociado a la vacuna en el 1-5% de los vacunados sanos (6-10 lesiones eritematosas papulovesiculares), con una incidencia máxima en los días 8-21 tras la vacuna. Las reacciones adversas graves secundarias claramente a la cepa vacunal son infrecuentes y consisten en neumonía, hepatitis, herpes zóster recurrente, exantema grave y cuatro casos mortales. La transmisión del virus de la vacuna a los contactos susceptibles es un incidente sumamente infrecuente en receptores sanos de la vacuna (11 casos de 9 vacunas, todos ellos en presencia de exantema en el vacunado). La vacuna SPRV se asocia a un riesgo mayor de crisis comiciales febriles 5-12 días después de la administración de la primera dosis en niños de 12-23 meses, comparada con la administración simultánea de las vacunas SPR y de la varicela (1 crisis comicial febril adicional por cada 2.500 niños vacunados).

Profilaxis postexposición

La administración de la vacuna a niños sanos en los primeros 3-5 días tras la exposición (es preferible que sea lo antes posible) es eficaz para prevenir o modificar la varicela. En la actualidad, la vacuna contra la varicela se recomienda para el uso postexposición y para el control de los brotes. La administración de aciclovir oral al final del periodo de incubación puede modificar la varicela posterior en los niños sanos, aunque su uso para esta indicación no se recomienda hasta que puedan realizarse más pruebas.

La profilaxis postexposición con títulos altos de inmunoglobulina antivaricela-zóster (IGVZ) se recomienda en niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos expuestos a la varicela. Desde 2012, el producto aprobado para su uso en Estados Unidos es VariZIG. VariZIG es comercialmente adquirible en una amplia red de distribuidores especializados en Estados Unidos (lista disponible en www.varizig.com). La dosis recomendada es de 1 vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso (máximo, 625 unidades), salvo en niños de 2 kg o menos de peso, que deberían recibir 0,5 viales. La dosis debe administrarse por vía intramuscular lo antes posible, pero mantiene su eficacia hasta los 10 días posteriores a la exposición.

Los recién nacidos cuyas madres presenten varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de VariZIG (0,5 viales en aquellos de 2 kg o menos de peso y 1 vial para aquellos que pesan más de 2 kg). VariZIG también está indicado en las mujeres embarazadas y en personas inmunodeprimidas sin inmunidad demostrada, en lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de 28 semanas de gestación (o peso menor de 1.000 g) expuestos a la varicela en el periodo neonatal, con independencia de la inmunidad materna, y en los lactantes prematuros nacidos después de 28 semanas de gestación expuestos a la varicela y cuyas madres no tenían evidencia de inmunidad. Los pacientes que hayan recibido VariZIG deben ser monitorizados estrechamente y tratados con aciclovir, si es necesario, una vez que aparezcan lesiones.

El contacto íntimo entre un paciente de alto riesgo susceptible y una persona con herpes zóster también representa una indicación para la profilaxis con VariZIG. La administración de anticuerpos pasivos o el tratamiento no reducen el riesgo de herpes zóster ni alteran el curso clínico de la varicela ni del herpes zóster cuando se aplican después de comenzar los síntomas.

Aunque se han aprobado preparados de IGIV combinados que contienen anticuerpos anti-VVZ, los títulos varían de un lote a otro. En las situaciones en las que no es posible la administración de VariZIG, puede administrarse IGIV (400 mg/kg una vez en los 10 días siguientes a la exposición). Los pacientes inmunodeprimidos que han recibido una dosis alta de IGIV (más de 400 mg/kg) para otras indicaciones en las 2-3 semanas previas a la exposición al VVZ pueden presentar anticuerpos séricos frente al VVZ.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 281

Virus de Epstein-Barr

Jason B. Weinberg

La **mononucleosis infecciosa** es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por síntomas somáticos sistémicos, sobre todo cansancio, malestar general, fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía generalizada. Descrita en un principio como **fiebre glandular,** su nombre actual procede de la linfocitosis mononuclear, con linfocitos de aspecto atípico, que acompaña a la enfermedad.

ETIOLOGÍA

El VEB es un virus ADN bicatenario que pertenece a los virus herpes gamma; provoca más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Se han caracterizado dos tipos distintos de VEB, **el tipo 1 y el tipo 2 (también denominados tipos A y B),** que tienen una homología de secuencia del 70-85%. El tipo 1 es más prevalente en todo el mundo, aunque el tipo 2 es más común en África que en Estados Unidos y en Europa. Ambos tipos provocan una infección latente persistente durante toda la vida. Se han documentado infecciones duales con ambos tipos en personas inmunodeprimidas. El VEB-1 provoca la transformación del crecimiento *in vitro* de los linfocitos B con más eficacia que el VEB-2, pero no se han identificado manifestaciones patológicas ni diferencias clínicas específicas de cada tipo.

Hasta el 5-10% de los **cuadros pseudomononucleósicos** se debe a una primoinfección causada por otros agentes patógenos, particularmente citomegalovirus, pero también patógenos como *Toxoplasma gondii,* adenovirus, virus de la hepatitis y VIH. No se conoce la causa exacta de la mayoría de estos cuadros pseudomononucleósicos VEB-negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB infecta a más del 95% de la población mundial. Se transmite fundamentalmente a través de las secreciones orales. Entre los niños, la transmisión puede producirse al intercambiar saliva entre ellos, tal y como sucede entre los niños que asisten a guarderías. El VEB se excreta de forma mantenida en las secreciones orales durante más de 6 meses después de la infección aguda y posteriormente lo sigue haciendo de forma intermitente toda la vida. Hasta el 20-30% de las personas sanas infectadas por el VEB excreta el virus en un momento determinado. El VEB se encuentra también en el aparato genital masculino y femenino, y algunos estudios sugieren la posibilidad de que se pueda diseminar por contacto sexual. El contacto no íntimo, las fuentes medioambientales y los fómites no contribuyen a la transmisión del VEB.

En los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos desfavorecidos de los países desarrollados, la infección por el VEB suele ocurrir durante la lactancia y la primera infancia. En África central, casi todos los niños están infectados a los 3 años de edad. Entre las poblaciones más acaudaladas en los países industrializados, la mitad de la población se infecta hacia los 6-8 años, y aproximadamente un 30% de las infecciones se producen en la adolescencia y la primera parte de la vida adulta. En Estados Unidos, la seroprevalencia aumenta con la edad, desde cerca del 54% hacia los 6-8 años hasta el 83% para los de 18-19 años. La seroprevalencia en cada grupo de edad es sustancialmente superior en los estadounidenses de origen mejicano, y también es mayor en los de raza negra no hispanos que en los de raza blanca no hispanos. Las diferencias más grandes están determinadas por los ingresos familiares, por lo que la seroprevalencia es más alta en los de ingresos más bajos.

La epidemiología de las manifestaciones de la enfermedad de mononucleosis infecciosa guarda relación con la edad de adquisición de la infección por el VEB. La primoinfección por VEB durante la infancia suele ser asintomática o con síntomas leves indistinguibles de otras infecciones infantiles. La primoinfección en los adolescentes y adultos se manifiesta en el 30-50% de los casos por la **tríada clásica de astenia, faringitis y linfadenopatías generalizadas,** que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. Es un síndrome que se puede encontrar a cualquier edad, pero suele pasar desapercibido antes de los 4 años, época en la que la mayoría de las infecciones por el VEB son asintomáticas, o después de los 40 años, cuando el VEB ya ha infectado a la mayoría de las personas. Se desconoce la incidencia verdadera del síndrome, pero se estima que afecta a 20-70 por cada 100.000 personas al año. Entre los adultos jóvenes, la incidencia aumenta hasta alrededor de 1 por cada 1.000 personas al año. La prevalencia de los indicios serológicos de haber sufrido una infección

por el VEB aumenta con la edad; casi todos los adultos de Estados Unidos son seropositivos.

PATOGENIA

Después de la transmisión por medio de la saliva a la cavidad oral, el VEB infecta las células epiteliales de la boca y los linfocitos B amigdalares, aunque no está claro qué células son el objetivo inicial primario. Durante la replicación vírica se produce la viremia y la diseminación de los linfocitos B infectados a la sangre periférica y por todo el sistema reticuloendotelial, incluyendo el hígado y el bazo. Las manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa, que se deben a la respuesta inmunitaria del huésped ante la infección por el VEB, se producen tras un periodo de 6 semanas de incubación después de una infección aguda. Los linfocitos atípicos que se detectan frecuentemente en pacientes con mononucleosis infecciosa son principalmente linfocitos T CD8. La activación de los linfocitos T CD8 policlonales se produce de forma precoz durante el periodo de incubación que sigue a la infección, mientras que la expansión de los linfocitos T CD8 específicos del VEB se detecta más cerca del momento de la aparición de los síntomas. Las células *natural killer* (NK) también se expanden en frecuencia y número después de la infección, particularmente un subgrupo de células NK $CD56^{dim}$ $CD16^{-}$, que es más efectivo que otros subgrupos de células NK para reconocer las células infectadas. La respuesta inmune del huésped es eficaz en reducir rápidamente la carga viral del VEB, aunque se puede detectar la eliminación persistente de altos niveles de virus en la orofaringe hasta 6 meses. La eliminación intermitente desde la orofaringe se produce durante varios años después de la infección primaria.

El VEB, como los demás virus herpes, establece una infección latente durante toda la vida, después de la infección primaria. El virus permanece latente principalmente en los linfocitos B de memoria. El genoma del virus persiste como episoma en el núcleo de una célula infectada y se replica con la división celular. La integración vírica en el genoma celular no es típica. Durante la latencia, solo se producen unas pocas proteínas víricas, entre ellas los antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA). Estas proteínas son esenciales para mantener el episoma vírico durante el estado latente. La reactivación con replicación vírica tiene una tasa baja en poblaciones de células con infección latente y es responsable de la excreción vírica intermitente en las secreciones orofaríngeas de las personas infectadas. Es poco probable que la reactivación esté acompañada de síntomas clínicos distintivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adolescentes es de 30-50 días. En los niños puede ser más corto. La mayoría de los casos de primoinfección por el VEB en lactantes y niños pequeños son asintomáticos. En los pacientes mayores, el comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y vago. Los pacientes pueden referir malestar general, cansancio, fiebre aguda o prolongada (más de 1 semana), cefalea, dolor faríngeo, náuseas, dolor abdominal y mialgia. Este periodo prodrómico puede durar 1-2 semanas. La esplenomegalia puede ser tan rápida como para causar molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, lo que puede ser el motivo de la consulta.

La **exploración física** se caracteriza por adenopatías generalizadas (en el 90% de los casos), esplenomegalia (en el 50%) y hepatomegalia (en el 10%). Las adenopatías son más frecuentes en las cadenas cervicales anteriores y posteriores, así como en los ganglios submandibulares, y menos en los ganglios axilares e inguinales. La linfadenopatía epitroclear sugiere en especial una mononucleosis infecciosa. Aunque es frecuente que las enzimas hepáticas estén elevadas, la hepatitis sintomática o la ictericia no son frecuentes. Resulta típica la esplenomegalia hasta 2-3 cm por debajo del borde costal (15-65% de los casos), mientras que el agrandamiento masivo es inhabitual.

Las molestias en la faringe se acompañan a menudo de faringitis moderada o intensa, con hipertrofia notable de las amígdalas y a veces con exudados (fig. 281.1). Se suelen observar petequias en la unión de las porciones dura y blanda del paladar. La faringitis es similar a la propia de una infección estreptocócica. Entre los demás signos clínicos se pueden hallar exantemas y edema palpebral. Los exantemas suelen ser maculopapulosos y se han descrito en el 3-15% de los pacientes. Los pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina o amoxicilina, al igual que con otros betalactámicos, pueden experimentar un «**exantema por ampicilina**» (fig. 281.2). Este exantema vasculítico morbiliforme tiene un probable origen inmunológico y se resuelve sin tratamiento específico. El VEB también puede asociarse con el **síndrome de Gianotti-Crosti,** un exantema simétrico de las mejillas con múltiples pápulas eritematosas que pueden formar placas y que persisten 15-50 días. El exantema parece una dermatitis atópica y puede surgir también en las extremidades y las nalgas.

Fig. 281.1 Amigdalitis con formación de membranas en la mononucleosis infecciosa. *(Por cortesía de Alex J. Steigman, MD.)*

Fig. 281.2 Exantema inducido por amoxicilina en la infección del virus de Epstein-Barr. Exantema maculopapular morbiliforme en la pierna, que apareció poco después de comenzar el tratamiento con amoxicilina. El exantema es típico en pacientes tratados con amoxicilina o ampicilina en el contexto de la infección por el virus de Epstein-Barr. *(De Norman SD, Murray IA, Shetty D, et al: Jaundice, abdominal pain, and fever in a young woman,* Lancet *390:1713-1714, 2017, Fig. A, p. 1713.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de mononucleosis infecciosa se puede establecer por la presencia de síntomas clínicos clásicos, con linfocitosis atípica en sangre periférica. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas serológicas, bien con anticuerpos heterófilos o mediante anticuerpos específicos del VEB.

Diagnóstico diferencial

El VEB es la causa más frecuente de mononucleosis infecciosa. Las enfermedades similares a la mononucleosis infecciosa se pueden deber a una primoinfección por otros agentes infecciosos, como el citomegalovirus, *T. gondii,* adenovirus y el VIH. La faringitis estreptocócica puede originar dolor faríngeo y adenopatías cervicales indistinguibles de las originadas por la mononucleosis infecciosa, pero no se asocia generalmente con hepatoesplenomegalia. En alrededor del 5% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB, los cultivos de muestras faríngeas son positivos para estreptococos del grupo A; este hallazgo representa el estado de portador faríngeo de estreptococos. La falta de mejoría de un paciente con faringitis estreptocócica al cabo de 48-72 horas debe provocar la sospecha de mononucleosis infecciosa. También deben considerarse las neoplasias hematológicas en un paciente con un síndrome pseudomononucleósico infeccioso, particularmente cuando se aprecien adenopatías y hepatoes-

plenomegalia y los resultados de una evaluación inicial de laboratorio no sean consistentes con una etiología infecciosa.

Diagnóstico de laboratorio

La mayoría de pacientes (más del 90%) presenta leucocitosis de 10.000-20.000 células/mm^3 y por lo menos dos terceras partes de esas células son linfocitos; los linfocitos atípicos suelen representar el 20-40% del número total. Las células atípicas son linfocitos T maduros que han experimentado activación antigénica. Comparados al microscopio con los linfocitos normales, los **linfocitos atípicos** son más grandes, con núcleos también mayores colocados de forma excéntrica, con indentaciones y plegados, y con una relación núcleo/citoplasma más baja. Aunque los linfocitos atípicos se pueden ver en muchas otras infecciones asociadas a linfocitosis, el grado más alto de linfocitosis atípica se observa generalmente en la infección por el VEB. Se produce trombocitopenia leve, de hasta 50.000-200.000 plaquetas/mm^3, en más del 50% de los pacientes, pero solo en pocas ocasiones se asocia a púrpura. Se observa una elevación leve de las transaminasas hepáticas en alrededor del 75% de los casos no complicados, pero suele ser asintomática y sin ictericia.

Detección de anticuerpos heterófilos

Los **anticuerpos heterófilos** son anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) de reacción cruzada que aglutinan los eritrocitos de los mamíferos, pero no son específicos del VEB.

Las pruebas de detección de anticuerpos heterófilos, como la prueba **monospot,** son positivas en el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionados con el VEB que se dan en adolescentes y adultos durante la 2.ª semana de la enfermedad, pero solo se detectan en el 50% de los casos de niños menores de 4 años. Las pruebas pueden permanecer positivas durante más de 12 meses. La tasa de falsos positivos es baja, generalmente por debajo del 10%. Una prueba de anticuerpos heterófilos positiva en un paciente con manifestaciones clínicas clásicas de mononucleosis apoya firmemente el diagnóstico. Sin embargo, debido a la naturaleza inespecífica de la prueba de anticuerpos heterófilos, cuando sea necesario un diagnóstico preciso debe realizarse la prueba de anticuerpos específicos para el VEB.

Detección de anticuerpos específicos contra el VEB

Si la prueba de anticuerpos heterófilos es negativa y se sospecha una infección por el VEB, está indicada la prueba de anticuerpos específicos contra el VEB. La medición de anticuerpos contra las proteínas del VEB, incluyendo el antígeno de la cápside viral (VCA), antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA) y el antígeno precoz (EA), se utiliza con mayor frecuencia (fig. 281.3 y tabla 281.1). La fase aguda de la mononucleosis infecciosa se caracteriza por respuestas rápidas de anticuerpos IgM e IgG frente al VCA en todos los casos y por una respuesta IgG frente al EA en la mayoría de los pacientes. La respuesta de IgM al VCA es transitoria, pero puede detectarse durante al menos 4 semanas y a veces hasta 3 meses. La respuesta IgG frente al VCA suele alcanzar su máximo avanzada la fase aguda, con una ligera disminución a lo largo de las semanas o meses siguientes, y después persiste toda la vida a un nivel relativamente estable.

Los anticuerpos IgG anti-EA se suelen detectar durante varios meses, pero pueden persistir o detectarse de manera intermitente, a niveles bajos, durante muchos años. Los anticuerpos contra el componente de tinción difusa del EA (EA-D) se encuentran de forma transitoria en el 80% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, y alcanzan títulos altos en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el componente del EA restringido al citoplasma (EA-R) aparecen de modo transitorio en la convalecencia de la mononucleosis infecciosa, y suelen alcanzar títulos altos en los pacientes con linfoma de Burkitt asociado al VEB. En la fase terminal de la enfermedad pueden verse superados por los títulos de anticuerpos contra el EA-D. También se pueden encontrar niveles altos de anticuerpos contra el EA-D o el EA-R en pacientes inmunodeprimidos con infección persistente por el VEB y replicación vírica activa. Los anticuerpos anti-EBNA son los últimos que aparecen en la mononucleosis infecciosa, y lo hacen de modo gradual 3-4 meses después del comienzo de la enfermedad, para persistir a niveles bajos toda la vida. La ausencia de anti-EBNA cuando existen otros anticuerpos implica una infección reciente, mientras que su detección significa que la infección se produjo al menos 3-4 meses antes. La amplia gama de respuestas de anticuerpos individuales y los diversos métodos de laboratorio a veces pueden dificultar la interpretación del perfil de los anticuerpos. La presencia de anticuerpos IgM contra el VCA proporciona la prueba serológica más útil y específica para el diagnóstico de infección aguda por el VEB, y suele bastar para confirmar el diagnóstico.

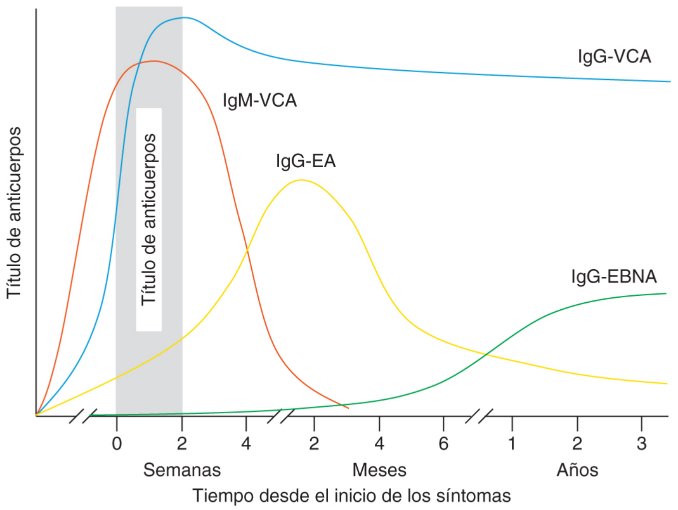

Fig. 281.3 **Cinética de las respuestas de los anticuerpos a los antígenos del virus de Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa.** EA, antígeno precoz; EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral.

Detección del ADN viral

El ADN del VEB puede detectarse y el número de copias del genoma viral cuantificarse en sangre total, en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y en plasma usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. El ADN del VEB puede detectarse en CMSP y en el plasma de pacientes con mononucleosis infecciosa durante un breve periodo de tiempo después de la aparición de los síntomas y en CMSP durante un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, la detección del ADN del VEB no suele ser necesaria para diagnosticar la mononucleosis infecciosa en pacientes inmunocompetentes con manifestaciones típicas de la enfermedad. Por el contrario, las mediciones seriadas del número de copias del genoma del VEB se utilizan a menudo después de un trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas como vigilancia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP). Un número de copias del genoma del VEB muy alto o en aumento constante sugiere un mayor riesgo de ELP, aunque el diagnóstico definitivo se basa generalmente en la biopsia de tejido. La frecuencia y duración de la monitorización del número de copias del genoma del VEB está determinada por el tiempo desde el trasplante y los factores de riesgo como el tipo de trasplante y el grado de inmunosupresión. La medición del número de copias del genoma del VEB puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de la ELP. La medición del número de copias del genoma del VEB también puede usarse como cribado y para determinar el pronóstico de algunas neoplasias asociadas con el VEB, como el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin.

COMPLICACIONES

Muy pocos pacientes con mononucleosis infecciosa presentan complicaciones. La rotura esplénica, ya sea espontánea o después de un traumatismo leve, puede producirse en aproximadamente el 0,1% de los casos, pero rara vez es mortal. La obstrucción de las vías respiratorias debida a la inflamación del tejido linfoide orofaríngeo se produce en menos del 5% de los casos. Se han descrito muchos trastornos neurológicos relacionados con la mononucleosis infecciosa por el VEB. La cefalea es un síntoma común, pero la meningitis

Tabla 281.1 Correlación entre estado clínico y respuestas serológicas a la infección por el VEB

ESTADO CLÍNICO	IgM-VCA	IgG-VCA	IgG-EA	IgG-EBNA
Susceptible	–	–	–	–
Primoinfección aguda	+	+	+/–	–
Primoinfección reciente	+/–	+	+/–	+/–
Infección remota	–	+	+/–	+

EA, antígeno precoz (componente de tinción difusa del antígeno precoz, EA-D); EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral; VEB, virus de Epstein-Barr.

o encefalitis sintomática es infrecuente. Pueden producirse en el 1-5% de los casos manifestaciones neurológicas más graves, como crisis comiciales y ataxia. La distorsión de la percepción de los tamaños, las formas y las relaciones espaciales, denominada ***síndrome de Alicia en el país de las maravillas*** **(metamorfopsia),** puede constituir un síntoma de presentación. Algunos informes sugieren una asociación entre la mononucleosis infecciosa y el posible desarrollo de esclerosis múltiple. Las anomalías hematológicas como la anemia hemolítica leve, la trombocitopenia y la neutropenia son relativamente comunes, pero la anemia aplásica, la trombocitopenia grave y la neutropenia grave son poco frecuentes. Otras complicaciones poco comunes incluyen miocarditis, neumonía intersticial, pancreatitis, parotiditis y orquitis.

Los pacientes con respuestas inmunes alteradas ante una infección primaria, como los individuos con **linfohistiocitosis hemofagocítica** (LHH) primaria o secundaria, pueden desarrollar complicaciones graves, potencialmente mortales, con la infección primaria del VEB. Los pacientes con otras inmunodeficiencias primarias que presentan una falta de control de la infección por el VEB y/o respuestas inflamatorias anómalas ante la infección presentan riesgo de manifestaciones graves de la infección por el VEB, a menudo con mononucleosis infecciosa fulminante, viremia crónica, disgammaglobulinemia y linfoproliferación. Las inmunodeficiencias más comúnmente relacionadas con la infección grave por el VEB tienden a ser aquellas que afectan a aspectos de la función de las células NK, los linfocitos T y los linfocitos NKT. Algunos ejemplos incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX), que es producido por mutaciones en los genes que codifican la proteína asociada a la molécula de señalización de activación linfocítica (MSAL) o el inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (IAPX); inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con déficit de magnesio, infección por el VEB y neoplasia (XMEN), producida por mutaciones en el *MAGT1*, que codifica una proteína transportadora de magnesio; y deficiencias en la cinasa de células T inducible por IL-2 (ITK), CD27 o CD70.

ONCOGÉNESIS

La infección por el VEB, el primer virus humano asociado con malignidad, representa hasta el 2% de los cánceres en todo el mundo. La manipulación de las células infectadas por el VEB para establecer y mantener la latencia puede conducir a la transformación y la oncogénesis. El VEB se asocia con neoplasias linfáticas, como el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, la leucemia agresiva de células NK, el trastorno linfoproliferativo de las células T y NK y las neoplasias de células epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma gástrico.

El **linfoma de Burkitt endémico** es el cáncer infantil más frecuente en África oriental y Nueva Guinea. Estas regiones son holoendémicas para el paludismo por *Plasmodium falciparum* y tienen una alta tasa de infección por el VEB desde edades tempranas. Se cree que la exposición constante al paludismo actúa como un mitógeno para los linfocitos B, lo que contribuye a la proliferación policlonal de los linfocitos B con infección por el VEB, impide el control por parte de los linfocitos T de la población de linfocitos B infectados y aumenta el riesgo de desarrollar linfoma de Burkitt. Aproximadamente, el 98% de los casos de linfoma de Burkitt endémico contienen el genoma del VEB, en comparación con solo el 20% de los casos no endémicos (esporádicos) de linfoma de Burkitt en otras áreas del mundo.

La incidencia de **linfoma de Hodgkin** alcanza el máximo durante la niñez en los países en vías de desarrollo y durante la primera parte de la vida adulta en los países desarrollados. La infección por el VEB aumenta entre dos y cuatro veces el riesgo de linfoma de Hodgkin, y el riesgo de desarrollarlo alcanza su máximo 2,4 años después de la mononucleosis infecciosa. El VEB se asocia con más del 50% de los casos del linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y con alrededor del 25% de los casos del subtipo esclerosante nodular, mientras que es infrecuente en la forma con predominio linfocítico de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos han localizado el VEB en las células de Reed-Sternberg y en sus variantes, que son las células malignas patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin.

Muchos síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida se asocian con una mayor incidencia de linfoma B relacionado con el VEB, sobre todo de linfomas del sistema nervioso central y de leiomiosarcomas. Entre las inmunodeficiencias congénitas que predisponen a los procesos linfoproliferativos relacionados con el VEB, se incluyen el síndrome LPX, la inmunodeficiencia variable común, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como resultado de quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión después de un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, o infección por el VIH, tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Los linfomas pueden ser focales o difusos y, desde el punto de vista anatomopatológico, suelen ser policlonales, aunque pueden ser monoclonales. La ELP asociada con el VEB puede producirse después de un trasplante de órgano sólido y, con menor frecuencia, un trasplante alogénico de médula ósea. Los factores de riesgo más importantes para la ELP son el grado de inmunosupresión de linfocitos T y el estado serológico del VEB del receptor.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa. Los pilares del tratamiento son reposo, una ingesta adecuada de líquidos y nutrientes, y las medidas sintomáticas para tratar la fiebre, las molestias de garganta y el malestar general. El reposo en cama solo es necesario si el paciente presenta cansancio extremo. Tan pronto como se aprecie una mejoría sintomática definida, hay que animar al paciente a reanudar sus actividades normales. Puesto que un traumatismo abdominal cerrado puede predisponer a la rotura del bazo, se debe desaconsejar la participación en deportes de contacto y actividades deportivas extenuantes durante las 2-3 primeras semanas de enfermedad, o mientras persista la esplenomegalia.

No se recomienda el tratamiento antiviral. Aunque los análogos de los nucleósidos como el aciclovir inhiben la replicación viral *in vitro* y disminuyen la duración de la eliminación viral orofaríngea en pacientes con mononucleosis infecciosa, no se ha demostrado que no proporcionen un beneficio clínico consistente en los pacientes con mononucleosis infecciosa o enfermedades malignas asociadas al VEB. Los ciclos cortos de corticoides pueden ayudar en algunas complicaciones seleccionadas de la mononucleosis infecciosa, como la obstrucción de la vía aérea, pero no hay datos suficientes que apoyen el uso de corticoides para controlar los síntomas típicos de la mononucleosis infecciosa. La inmunoterapia adoptiva que implica la infusión de linfocitos T citotóxicos específicos del VEB ha mostrado ser prometedora en los primeros ensayos para los receptores de trasplantes con ELP y para otros pacientes con malignidades asociadas al VEB.

PRONÓSTICO

El pronóstico respecto a la recuperación completa es excelente. Los síntomas principales suelen durar 2-4 semanas, seguidos de una recuperación gradual en los 2 meses posteriores al inicio de los síntomas. La linfadenopatía cervical y la fatiga pueden resolverse lentamente. El cansancio prolongado y debilitante y la sensación de malestar general pueden ser variables durante varias semanas o hasta 6 meses, y son síntomas comunes, incluso en casos sin otras complicaciones. Es conocida la persistencia ocasional del cansancio durante varios años después de sufrir mononucleosis infecciosa. En la actualidad no existen pruebas convincentes que relacionen la infección por el VEB ni la reactivación de la infección con el síndrome de fatiga crónica.

PREVENCIÓN

La vacunación contra el VEB sería una estrategia atractiva para prevenir la enfermedad aguda (mononucleosis infecciosa) y complicaciones como neoplasias asociadas al VEB. Los ensayos clínicos recientes que utilizaron estrategias dirigidas a la glucoproteína de envoltura del VEB gp350 demostraron cierta protección contra la mononucleosis infecciosa sintomática, aunque la vacunación no previno la infección del VEB. Actualmente no hay ninguna vacuna contra el VEB aprobada para uso clínico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 282
Citomegalovirus

William J. Britt

El citomegalovirus (CMV) humano es ubicuo en la población, y los individuos que se infectan permanecen infectados de por vida, con liberación intermitente de virus infecciosos desde las superficies mucosas. La mayoría de las infecciones por el CMV son asintomáticas en los individuos normales, pero es una causa importante de morbilidad, y en algunos casos de mortalidad, en los huéspedes inmunodeprimidos. El CMV sigue siendo una causa bien reconocida de enfermedad en el recién nacido después de sufrir una

infección intrauterina (CMV congénito) y en los receptores de aloinjertos sometidos a inmunosupresión tras el trasplante. El CMV se convirtió en la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/SIDA antes de la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Pueden observarse casos de infecciones masivas por el CMV en pacientes tratados con inmunosupresores biológicos, como los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral. En cada una de estas situaciones clínicas, la asociación de la enfermedad con la infección por el CMV se ha relacionado con valores altos de replicación viral y de afectación orgánica terminal, habitualmente tras la diseminación del virus. Por el contrario, probablemente exista otro grupo de estados patológicos asociado a los efectos crónicos de la infección persistente por el CMV que reflejen la respuesta inflamatoria robusta inducida por este virus. En dichas asociaciones se han incluido la arteriopatía coronaria, la vasculopatía del trasplante y la pérdida de aloinjerto cardiaco, la esclerosis tubular y la pérdida de aloinjerto renal, las exacerbaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria y posiblemente algunos cánceres, como el glioblastoma. Además, continúa el debate sobre el papel del CMV en la senescencia inmunitaria y la disminución de la respuesta inmunitaria observada en el envejecimiento. No se sabe con certeza si la evidencia definitiva vinculará directamente al CMV con estos estados de la enfermedad, pero está claro que la comprensión de la compleja biología de las infecciones por el CMV, incluido el control mediado por el virus de las consiguientes respuestas del huésped a la infección con este virus, proporcionará una nueva perspectiva de cada una de estas enfermedades.

EL VIRUS Y SUS INTERACCIONES CON EL HUÉSPED

El CMV es el mayor de los virus herpes, con un tamaño estimado de 190 nm, con un genoma de ADN bicatenario de 230 kb, aproximadamente un 50% más grande que el genoma del virus del herpes simple y que codifica más de 200 marcos abiertos de lectura, que incluyen 100 proteínas exclusivas de los viriones y un número indeterminado de proteínas no estructurales. La replicación viral se produce en el núcleo de las células infectadas, seguida del ensamblaje viral tanto en el núcleo como en el citoplasma. La estructura del virus es la típica de los virus herpes y consta de una envoltura compleja compuesta de membrana derivada de la célula huésped tachonada de glucoproteínas del virión, una zona amorfa entre la envoltura y la cápside denominada capa de tegumento, y una cápside icosaédrica que contiene el ADN del virión. La capa de tegumento es sumamente inmunógena e induce respuestas de inmunidad adaptativa sólidas, como linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ específicos del CMV que parecen desempeñar un cometido clave en el control de la replicación del CMV en el huésped infectado. Los componentes proteicos de la envoltura viral también son inmunógenos y parece que inducen respuestas de anticuerpos protectoras que han sido relacionadas con la neutralización del virus. Parece que el CMV se replica *in vivo* en casi todos los tejidos y tipos celulares, mientras que la replicación productiva del virus *in vitro* (producción de progenie infecciosa) se produce fundamentalmente en células derivadas del tejido epitelial y la dermis. La bibliografía de 1990 sugería que cada cepa del CMV aislado de individuos sin relación epidemiológica era singular desde el punto de vista genético, un hallazgo que sugiere la existencia de un número infinito de virus distintos en la población humana. Esta observación ha sido validada con tecnologías de secuenciación de nueva generación, y han proporcionado evidencia de que el CMV existe como formas con diversidad genética dentro de un individuo. Estos hallazgos han confirmado que, durante la replicación, la síntesis de ADN del CMV está cargada de tasas de error mucho más elevadas que las que los estudios anteriores habrían predicho y/o potenciales eventos de recombinación si las células permisivas están infectadas con poblaciones de virus genéticamente diversas. Por tanto, las exposiciones repetidas al CMV a lo largo del tiempo podrían llevar a la adquisición de una colección de variantes del CMV, ya que la reinfección de los individuos infectados previamente por cepas nuevas del CMV parece habitual. Estas observaciones han conducido a que muchos investigadores argumenten que el CMV debe expresar un arsenal de funciones de evasión inmunitaria para poder esconderse de la inmunidad protectora del huésped. Esta relación entre el huésped y el virus se ilustra mejor por el hecho de que un individuo con una infección persistente a lo largo de los años pueda mantener una carga viral estable, respuestas de anticuerpos antivirales inquebrantables y, en algunos individuos, hasta un 15% del total de la actividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC) $CD8^+$ en sangre periférica dedicada al reconocimiento de las células infectadas por el CMV, lo que sugiere que se ha establecido una relajación entre la replicación del virus y la inmunidad antiviral innata y adaptativa del huésped. En consecuencia, el CMV persiste eficazmente en un huésped infectado durante toda la vida mientras induce la activación inmunitaria crónica. Esta última característica de la biología de la infección por el CMV ha permitido establecer un vínculo entre el CMV y muchas de las enfermedades crónicas que se han asociado con este virus ubicuo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el CMV pueden adquirirse a través de varios contextos: 1) exposición en la comunidad, 2) transmisión nosocomial y 3) infección intrauterina. La **exposición en la comunidad** se mantiene durante toda la vida y guarda relación con la exposición al CMV que se desprende de las superficies mucosas, como la saliva, las secreciones genitales y la orina. Los picos de exposición ocurren durante la infancia y en la adolescencia y en los primeros años de la vida adulta, y en estos últimos casos se debe, presumiblemente, a la actividad sexual. Las rutas de infección más frecuentes en los lactantes de menor edad son la exposición perinatal a secreciones genitales infectadas durante el parto y la ingestión de leche materna que contiene CMV. La lactancia materna es la vía de transmisión más frecuente en la primera infancia. La ingestión de leche materna de madres seropositivas da lugar a tasas de infección en aproximadamente el 60% de los lactantes. La infección es más frecuente durante los primeros meses de lactancia materna, pero el riesgo se mantiene durante todo el periodo de lactancia. Los lactantes infectados a través de la leche materna excretan virus por la saliva y la orina durante periodos prolongados de meses a años, de modo que sirven de reservorio del virus para propagarse a otros lactantes, niños o adultos. Después de este periodo de exposición intensa al CMV durante el primer año de vida, la infección en el resto de la infancia y en los primeros años de la adolescencia depende de exposiciones concretas, como la incorporación a grupos de niños en guarderías o el contacto con hermanos de edades parecidas infectados. Hasta el 50% de los lactantes de menor edad y de los niños que acuden a instalaciones asistenciales puede excretar el virus, y dicha fuente puede condicionar la aparición de cuadros en niños que acuden a los mismos centros, y en algunos casos en los profesionales adultos que trabajan en ellos. Además, una vez infectados en un centro asistencial, los lactantes pueden transmitir el virus a sus padres y hermanos, proporcionando así un mecanismo para la propagación del CMV dentro de la comunidad. El CMV se transmite durante la infancia y los primeros años de la edad adulta a través de la exposición con la saliva y la orina. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, en la adolescencia y los primeros años de la vida adulta hay un pico de infección que presumiblemente se asocia al contacto sexual. La infección por el CMV se considera una enfermedad de transmisión sexual, y una gran cantidad de datos ha mostrado un aumento en la tasa de infección en la población sexualmente activa, así como en la transmisión entre parejas con CMV discordante. En resumen, la exposición a niños pequeños y la exposición sexual representan los factores de riesgo más consistentes para la adquisición de la infección por CMV.

Las **infecciones nosocomiales** por el CMV están bien descritas y están asociadas a la exposición a hemoderivados que contienen el virus o, con menos frecuencia, a través del trasplante de aloinjerto después de un trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el virus. Antes de las mejoras realizadas en los bancos de sangre que limitaban la cifra de leucocitos en las transfusiones sanguíneas y de la detección más eficiente de donantes infectados por el CMV, la transmisión del CMV a través de transfusiones de sangre no era inusual y guardaba una relación estrecha con el volumen de sangre transfundido. Las infecciones adquiridas mediante transfusión a menudo daban lugar a cuadros sintomáticos, con datos analíticos de hepatitis y trombocitopenia en los niños y los adultos. En los recién nacidos que carecen de anticuerpos frente al CMV por haber nacido de madres sin seroinmunidad al CMV o en casos de prematuridad extrema, pueden desarrollarse infecciones graves y en ocasiones mortales. Del mismo modo, los pacientes inmunodeprimidos que recibían sangre infectada por el CMV también corrían riesgo de desarrollar una infección grave, independientemente de su exposición previa al CMV. Las metodologías que reducen más eficientemente los leucocitos contaminantes y el uso de hemoderivados de donantes seronegativos para el CMV han disminuido de un modo notable la incidencia de infecciones por este virus asociadas a la transfusión. Finalmente, también se ha descrito la transmisión del CMV a través de aloinjertos infectados, y las infecciones surgidas por los CMV transferidos en el aloinjerto son una causa importante de morbilidad el periodo inicial y tardío tras el trasplante. Las infecciones graves y las pérdidas de injertos se asocian, sobre todo, a desigualdades entre el donante y el receptor, como ocurre si el donante tiene un antecedente de infección por el CMV (donante seropositivo) y el receptor no se ha visto expuesto al virus (receptor seronegativo; hay una discordancia D + /R −). Incluso con una terapia antiviral eficaz para modificar las infecciones por el CMV en el periodo inicial posterior al trasplante, la infección por el CMV sigue ligada a una disfunción del injerto a largo plazo y con pérdida del injerto, un problema de especial relevancia en los receptores de trasplantes cardiacos y pulmonares.

La **infección congénita por el CMV** (presente en el momento de nacer) aparece como consecuencia de la transmisión intrauterina del virus. Las tasas de infección congénita publicadas en Estados Unidos oscilan entre el 0,4 y el 1%, con quizás una mejor estimación de aproximadamente un 0,4% basada en un estudio multicéntrico de gran envergadura. En algunas regiones de Asia y África pueden ser de hasta el 2%. Aunque el mecanismo de transmisión sigue siendo un área activa de investigación, parece que el CMV se transfiere al feto en desarrollo a través de la diseminación hematógena del virus hasta la placenta, seguida presumiblemente de una transferencia del virus libre de células hasta el sistema sanguíneo fetal. La tasa de transmisión al feto es de aproximadamente el 30% en las mujeres con primoinfección durante la gestación; las infecciones intrauterinas aparecen también en mujeres previamente inmunes (infección no primaria), aunque con una tasa menor, del orden del 1-2%. Esta última tasa es una estimación, ya que se desconoce el número de mujeres previamente inmunes que experimentan una infección activa durante el embarazo. Es importante señalar que, aunque la tasa de transmisión del CMV es más frecuente después de la primoinfección materna, el número total de lactantes infectados congénitamente nacidos de mujeres con infecciones no primarias en la mayoría de los grupos de población es tres o cuatro veces mayor que los casos resultantes de una primoinfección materna. Esto es especialmente evidente en África, Sudamérica y Asia, donde la seroinmunidad materna al CMV suele superar el 95%. Es interesante señalar que estos grupos de población presentan también las tasas más altas de infecciones congénitas por el CMV. La fuente de la infección no primaria también es, en cierto sentido, controvertida. En los primeros artículos se sugería que la infección no primaria se originaba por la reactivación (recurrencia) de la infección vírica en mujeres seroinmunes, mientras que las referencias bibliográficas más recientes han demostrado que la reinfección por cepas diferentes del CMV desde el punto de vista genético se produce en mujeres previamente infectadas y estos virus recién adquiridos pueden transmitirse al feto en desarrollo. En algunos estudios, las tasas de reinfección llegan a casi el 15-20%, con tasas anuales en torno al 25%. Así pues, la inmunidad al CMV no es ni de cerca protectora, aunque se ha deducido a partir de los datos epidemiológicos existentes que puede modificar el riesgo de transmisión al feto en desarrollo.

Mecanismos de la enfermedad asociada a las infecciones por citomegalovirus

Los mecanismos de la enfermedad asociados a las infecciones por el CMV siguen sin definirse para la mayoría de síndromes clínicos que aparecen tras la infección por este virus. Varios motivos han contribuido a la falta global de conocimientos de la patogenia de las infecciones por el CMV, entre las que se encuentran: 1) la naturaleza asintomática de las infecciones en casi todos los individuos inmunocompetentes; 2) la complejidad de los procesos patológicos subyacentes en los huéspedes inmunodeprimidos, que confunde a menudo la asignación de manifestaciones específicas de la infección por el CMV, 3) el tropismo específico de cada especie del CMV humano y, quizás lo más importante, 4) las limitaciones inherentes a los estudios de observación en humanos. La estricta especificidad de la mayoría de los CMV ha sido una limitación importante en el desarrollo de modelos animales que recapitulen detenidamente las infecciones por el CMV humano. Sin embargo, se han desarrollado modelos en primates no humanos, conejillos de indias y roedores para abordar aspectos específicos de la biología de los CMV. Aunque el CMV se replica en un número limitado de tipos celulares *in vitro,* pueden demostrarse inclusiones, antígenos y ácidos nucleicos del CMV en casi todos los sistemas orgánicos y en casi todos los tipos celulares en los individuos con infecciones diseminadas graves. El virus no muestra tropismo por una célula o un sistema orgánico concreto *in vivo.* La diseminación hematógena se ha relacionado principalmente con virus asociados a células, y normalmente suelen detectarse cifras notables de virus en el plasma, solamente en los huéspedes gravemente inmunodeprimidos con una alta carga viral total de sangre. Es posible recuperar virus y ADN viral de los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales presentes en sangre periférica. Cifras de replicación viral altas pueden dar lugar a patología terminal en determinados órganos, secundaria a un daño celular directo por parte del virus. Estas manifestaciones de las infecciones por el virus parecen deberse a una replicación incontrolada del virus y a la diseminación secundaria a defectos en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa al CMV. En algunos casos se han observado manifestaciones clínicas en pacientes sin cifras significativas de replicación viral, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos indirectos, como respuestas inmunopatológicas al CMV. Dicho mecanismo era claramente operativo en pacientes con vitritis de recuperación inmunitaria, una respuesta patológica mediada por los linfocitos T contra el CMV en los pacientes con VIH/SIDA con retinitis por el CMV que aparecía tras la reconstitución de sus respuestas de linfocitos T específicas del virus después de la terapia antirretroviral activa. Asimismo, el grado de replicación viral no se ha relacionado estrechamente con varias enfermedades crónicas asociadas al parecer al CMV, una observación que concuerda con los mecanismos indirectos de enfermedad, como las respuestas inmunopatológicas. Estos mecanismos están mejor descritos en los modelos animales de la enfermedad del CMV humano.

Desde las primeras observaciones en los pacientes con infecciones invasivas por el CMV en receptores de aloinjertos se comprobó que los tratamientos inmunosupresores que alteraban la función de los linfocitos T predisponían a estos pacientes a padecer infecciones graves. Estas observaciones, que se describieron por primera vez en la década de 1970, fueron confirmadas en múltiples estudios durante la siguiente década. La prueba concluyente de este mecanismo la proporcionó un estudio clínico en el que se demostraba que la expansión *in vitro* de linfocitos T citotóxicos específicos del CMV podía limitar la infección invasiva en los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas. Otras infecciones invasivas, como la retinitis y la colitis en los pacientes con VIH/SIDA y recuentos muy bajos de linfocitos T $CD4^+$, también demostraban claramente la importancia de las respuestas de los linfocitos T y de las infecciones invasivas por el CMV. Otros estudios en receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) han demostrado que la transferencia pasiva de inmunoglobulinas con títulos altos de anticuerpos anti-CMV proporcionan cierto grado de protección frente a la enfermedad invasiva, dato que concuerda con el papel propuesto de los anticuerpos antivirales como limitadores de la diseminación del CMV y de la enfermedad en modelos animales de infecciones invasivas por el CMV. La importancia de las respuestas inmunitarias innatas, como las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T γδ como limitadores de las infecciones invasivas, se ha documentado en modelos animales representativos, aunque las pruebas definitivas para un papel crucial en la resistencia a las infecciones por el CMV en seres humanos son limitadas. Finalmente, parece que algunas moléculas efectoras, como el interferón γ, desempeñan un papel importante en el control de las infecciones locales por el CMV en modelos animales, pero aún no se ha demostrado experimentalmente un cometido similar en seres humanos.

El control de la infección aguda por CMV depende claramente de la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa; sin embargo, no basta con una respuesta sólida de los linfocitos T para eliminar al virus del huésped infectado, ya que este persiste durante toda la vida del huésped, bien como una infección crónica de baja intensidad o bien como una infección latente con una transcripción limitada de regiones específicas de su genoma. La incapacidad del huésped para eliminar por completo al CMV sigue sin comprenderse del todo, pero la gran cantidad de funciones de evasión inmunitaria codificadas por el virus probablemente contribuya a la amortiguación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Entre estas funciones están: 1) la inhibición de las funciones de apoptosis y necroptosis de las células infectadas, 2) la inhibición de las respuestas reguladas por el interferón, 3) la inhibición de la activación de las células NK, 4) la regulación a la baja de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, la inhibición de la función del MHC de clase II y 5) los mecanismos que limitan el reconocimiento de anticuerpos de proteínas de la envoltura, como el enmascaramiento con hidratos de carbono de los sitios de reconocimiento de anticuerpos y la extensa variación en las secuencias de aminoácidos en las proteínas de la envoltura del virión. Aunque cabría esperar que cada una de estas funciones tuviese efectos limitados sobre la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario debido a la redundancia de las actividades antivirales del anfitrión, al actuar conjuntamente probablemente le proporcionen una ventaja al virus que condicionaría su persistencia. Se ha demostrado la importancia de estas funciones de evasión en modelos animales, y también que funciones específicas de evasión inmunitaria facilitan la diseminación y persistencia del virus y la reinfección con virus genéticamente similares, así como reinfecciones con nuevas cepas de virus en animales con inmunidad frente al CMV existente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el CMV reflejan el nivel de replicación del virus y la afectación del órgano diana. Las manifestaciones de infecciones invasivas por el CMV se han relacionado más frecuentemente con síndromes que podrían estar asociados con una infección primaria, definida como una infección en un individuo sin inmunidad al virus. Las infecciones crónicas por el CMV que se han asociado con síndromes de la enfermedad casi siempre tienen manifestaciones concurrentes de las causas subyacentes de la enfermedad primaria, lo que confunde el papel del CMV en el proceso de la enfermedad primaria y su contribución a los síndromes clínicos en estos pacientes.

Paciente normal

En la inmensa mayoría de los pacientes con infecciones agudas por el CMV no hay síntomas ni datos clínicos específicos. Cuando la infección

es sintomática, los datos clínicos de la infección aguda se asemejan más frecuentemente con los del síndrome pseudomononucleósico, con fatiga y en ocasiones adenopatía cervical. Se ha notificado que hasta el 20% de los casos de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos podrían atribuirse al CMV. En la analítica podría destacar una elevación leve de las transaminasas y una disminución del recuento de plaquetas.

Huésped inmunodeprimido

La presentación clínica de la infección por el CMV en los huéspedes inmunodeprimidos suele reflejar la magnitud de la inmunodeficiencia. Aquellos con una inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), pueden debutar con una infección diseminada y síntomas clínicos que reflejan enfermedad en varios sistemas orgánicos, como hígado, pulmones, aparato digestivo y, de forma menos frecuente, el sistema nervioso central (SNC). En los casos con una inmunodepresión menos intensa, como los receptores de TOS, la infección por el CMV puede manifestarse con fiebre, anomalías hematológicas como trombocitopenia y una disfunción hepatocelular leve. A diferencia de los receptores de riñón e hígado, los receptores de corazón y pulmón tienen más riesgo de desarrollar manifestaciones graves de la infección por el CMV, presumiblemente porque el órgano trasplantado es un lugar donde se replica el virus, provoca enfermedad y disfunción potencialmente mortal. Antes de la difusión de los antivirales como profilaxis para los receptores de aloinjertos, la enfermedad clínica solía desarrollarse entre 30-60 días después del trasplante. En la actualidad, la profilaxis antiviral prolongada prácticamente ha eliminado la enfermedad por el CMV en el periodo postrasplante precoz en la mayoría de los TOS, si bien pueden verse manifestaciones tardías de la infección por el CMV tras la suspensión de la profilaxis antiviral. Estas manifestaciones tardías son más problemáticas en los receptores de TCH, ya que pueden indicar defectos en la función del injerto, que condicionan la aparición de infecciones invasivas por el CMV. Finalmente, parece que la función del injerto a largo plazo está influenciada por la infección por el CMV. Este hecho se ha estudiado sobre todo en los receptores de riñón, y algunos investigadores consideran que representa una causa significativa de disfunción y pérdida crónica del injerto. Quizás el impacto más drástico de la infección por el CMV al final del periodo posterior al trasplante se pueda observar en los receptores de trasplantes de corazón, donde parece que el CMV desempeña un papel importante en la esclerosis vascular del trasplante, una vasculopatía de las coronarias del aloinjerto que provoca la pérdida del corazón trasplantado.

Infección congénita

La infección congénita por el CMV puede manifestarse en forma de infecciones sintomáticas (tabla 282.1) en cerca del 10% de los recién nacidos infectados, mientras que el 90% de los lactantes infectados *estará asintomático* en el periodo neonatal y pueden ser identificados solo por los programas de detección de recién nacidos. No es frecuente que haya una **afectación multiorgánica grave,** y solo se produce en menos del 5% de los lactantes con infecciones congénitas por el CMV. La clínica de los lactantes con infecciones congénitas sintomáticas por el CMV puede consistir en hepatoesplenomegalia, exantema petequial, ictericia y microcefalia. Estos síntomas fueron utilizados en los trabajos de la historia natural para clasificar a los lactantes dentro de los grupos con infecciones sintomáticas o asintomáticas; sin embargo, recientemente varios autores han incluido el retraso del crecimiento intrauterino como un dato de infección congénita sintomática para el CMV. La analítica es coherente con los hallazgos clínicos, e incluye hiperbilirrubinemia directa, elevación de las transaminasas hepáticas, trombocitopenia y datos anómalos en la ecografía o tomografía computarizada craneal. Cuando se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) puede demostrarse la encefalitis por la elevación del número de mononucleares y, en algunos casos, por la elevación del contenido de proteínas en el LCR. En menos del 10% de los lactantes con infección sintomática se apreciará coriorretinitis. Finalmente, como la pérdida de audición es la secuela más frecuente a largo plazo que se asocia a la infección congénita por el CMV, la incapacidad del lactante para pasar la prueba de cribado auditiva neonatal debe alertar a los profesionales sanitarios de la posibilidad de una infección congénita por el CMV. La pérdida de audición en los lactantes de más edad y en los niños pequeños también debería alertar al médico sobre la posibilidad de dicha infección, ya que aproximadamente el 50% de los lactantes con pérdida auditiva asociada a infección congénita por el CMV pasará el examen de cribado auditivo inicial, pero en los meses siguientes o en la fase inicial de la infancia irá perdiendo audición. Es importante destacar que la pérdida de audición puede ser progresiva en bebés con hipoacusia secundaria a infecciones congénitas por el CMV. Por último, el diagnóstico de la infección congénita por el CMV debe realizarse en las primeras 2-3 semanas de vida, y no se puede suponer que la infección congénita por el CMV sea la causa de la hipoacusia en los lactantes de más edad sin pruebas de infección por el CMV en el periodo neonatal.

Un aspecto importante del tratamiento clínico de los lactantes con infección congénita por el CMV consiste en diseñar un plan de seguimiento. Como las secuelas permanentes se limitan a trastornos del SNC, el seguimiento a largo plazo debería constar de una valoración adecuada del desarrollo y de la función neuromuscular en los lactantes infectados, remitiéndolos a los especialistas específicos cuando sea preciso. Aproximadamente, el 11% de los lactantes infectados desarrollará pérdida auditiva, y en algunos casos la hipoacusia progresará durante la lactancia. Así pues, es obligatorio someterlos a pruebas auditivas y de seguimiento. Otras secuelas, como la pérdida visual, son infrecuentes, pero las pruebas de visión y las exploraciones oculares integrales deberían incluirse en el plan asistencial de lactantes con infección por el CMV congénita.

Tabla 282.1 Hallazgos en lactantes con infección congénita sintomática por citomegalovirus

HALLAZGOS	LACTANTES (%)
HALLAZGOS CLÍNICOS	
Prematuridad (<37 semanas)	24
Ictericia (bilirrubina directa >2 mg/dl)	42
Petequias	54
Hepatoesplenomegalia	19
Púrpura	3
Microcefalia	35
CIR	28
Un hallazgo clínico	41
Dos hallazgos clínicos	59
DATOS DE LABORATORIO	
ALT elevada (>80 IU/ml)	71
Trombocitopenia (<100.000 k/mm^3)	43
Hiperbilirrubinemia directa (>2 mg/dl)	54
Anomalías en la TC craneal	42

Hallazgos en 70 lactantes con infección congénita sintomática por el CMV identificados mediante un programa de cribado en recién nacidos para lactantes con infección congénita por el CMV en los hospitales de la Universidad de Alabama a lo largo de un intervalo de unos 20 años.

ALT, alanina aminotransferasa; CIR, crecimiento intrauterino retardado; CMV, citomegalovirus.

Infección perinatal

Las infecciones perinatales pueden adquirirse durante el parto o tras la ingestión de leche materna que contenga CMV. En la práctica totalidad de los casos, las infecciones perinatales no se han asociado a ninguna manifestación clínica de infección y, quizás lo que resulta más importante, no se han asociado a ninguna secuela a largo plazo. En casos infrecuentes, como en la transmisión del CMV a través de la leche materna a los lactantes extremadamente prematuros, o en los lactantes nacidos de madres no inmunes, la infección perinatal puede dar lugar a infecciones diseminadas graves con afectación terminal de determinados órganos y en ocasiones con el fallecimiento del paciente. Estas infecciones más graves parecen desarrollarse en lactantes que carecen de anticuerpos antivirales adquiridos por vía transplacentaria, bien por una prematuridad extrema o bien porque la madre carecía de anticuerpos contra el CMV. Sin embargo, faltan pruebas definitivas que apoyen esta explicación.

DIAGNÓSTICO

En los individuos inmunocompetentes, el diagnóstico de la infección por el CMV exige la demostración de la primoinfección. La reactividad serológica al CMV se mantiene durante toda la vida tras la primoinfección; por tanto, la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el CMV no proporciona pruebas de infección aguda. Además, la reactividad de la IgM para el CMV puede detectarse durante periodos prolongados tras la infección aguda y no puede usarse para calcular de un modo fiable la duración de la infección. Del mismo modo, la recuperación del virus de líquidos corporales, como saliva u orina, no permite diagnosticar por sí sola una infección por el CMV, ya que los individuos con infección persistente pueden propagar los virus de forma intermitente. En el huésped inmunodeprimido, es frecuente que pueda recuperarse el CMV en ausencia de datos de una infección invasiva. Así pues, la asignación al CMV como causa de la enfermedad en esta población de pacientes debe hacerse con precaución, debiendo

considerar también otras causas potenciales de estos síntomas y signos clínicos. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en los receptores de trasplantes por el impacto de la inmunosupresión sobre las respuestas de anticuerpos en el receptor del aloinjerto. Además, los anticuerpos de IgM pueden producirse después de una infección no primaria en estos pacientes. Las determinaciones secuenciales de la carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquidos corporales relevantes, como la sangre, y las determinaciones del ADN del CMV en tejido de biopsia, pueden ser de gran valor para establecer que el CMV es la causa de la enfermedad en los receptores de aloinjertos. La detección histopatológica de las células características con cuerpos de inclusión en ojo de búho es poco sensible, pero puede orientar hacia un diagnóstico de infección invasiva por el CMV. La adición de inmunohistoquímica para la detección de proteínas codificadas por el CMV y/o de hibridación *in situ* para la detección de ácidos nucleicos de CMV ha mejorado considerablemente la detección histológica del CMV en muestras de tejido.

Infecciones congénitas

El diagnóstico de las infecciones congénitas por el CMV obliga a recuperar el virus en fase de replicación, los ácidos nucleicos virales, o ambos, en las primeras 2-3 semanas de vida. Entre las fuentes de virus y de ácidos nucleicos virales están la orina, la saliva y la sangre. Los métodos de detección son el cultivo viral sistemático, combinado con inmunofluorescencia y PCR. Aunque la cuantificación del virus en diferentes muestras puede sugerir la probabilidad de secuelas a largo plazo, como hipoacusia en un grupo de recién nacidos infectados, el valor pronóstico para cada individuo sigue siendo limitado. Se ha dedicado un gran esfuerzo a identificar análisis de cribado que pudieran ser idóneos para estas poblaciones de recién nacidos. El interés inicial se centró en las manchas de sangre seca, ya que estas muestras se recogen diariamente como componente de los programas de cribado en el recién nacido. Desafortunadamente, los estudios han indicado que la sensibilidad de las manchas de sangre es demasiado baja para ser considerada útil como cribado. En contraste, el cribado neonatal en la saliva tiene una sensibilidad y una especificidad demostradas, y en la actualidad se realiza en algunas instituciones. La identificación de un lactante infectado mediante el cribado de la saliva requiere confirmación, preferiblemente analizando la orina para detectar la presencia del CMV.

Los primeros trabajos sugerían que los lactantes infectados congénitamente podían identificarse mediante la reactividad de la IgM específica del CMV y que cifras elevadas de esta inmunoglobulina guardaban relación con la gravedad de la enfermedad. Los estudios posteriores han confirmado que, aunque esta prueba tiene cierto valor, la limitación de la sensibilidad de la mayoría de los análisis empleados para detectar IgM en el recién nacido también restringen su utilidad clínica.

Infecciones no congénitas

En los pacientes inmunocompetentes, la demostración de la seroconversión de la IgG específica del CMV o la presencia de anticuerpos IgM específicos para el CMV constituyen una prueba de una infección por el CMV adquirida recientemente. La reactividad de la IgM contra el CMV puede persistir varios meses, dependiendo de la sensibilidad de cada análisis, limitando así el uso de la detección de IgM al momento preciso de la adquisición del CMV. El uso de análisis de avidez de IgG, en el que se extraen anticuerpos que se unen específicamente al CMV con concentraciones crecientes de sustancias caotrópicas, como la urea, se puede aplicar para estimar la duración de la infección. Este análisis se ha utilizado casi de forma exclusiva en el tratamiento de las infecciones por el CMV durante el embarazo para facilitar la definición de las primoinfecciones maternas. La detección del CMV en orina, saliva y sangre, y en muestras de tejido obtenidas de biopsia, puede llevarse a cabo con más fiabilidad mediante PCR, y como pueden cuantificarse los datos, pueden monitorizarse las respuestas al tratamiento. Sin embargo, el cultivo convencional del CMV usando fibroblastos dérmicos humanos, combinados a menudo con detección mediante inmunofluorescencia de los antígenos iniciales inmediatos codificados por el CMV, también sigue siendo una prueba estándar en numerosas instituciones. Las tinciones histológicas sistemáticas permiten detectar las inclusiones nucleares características en las muestras tisulares (ver anteriormente).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los *huéspedes inmunodeprimidos* con enfermedad invasiva por el CMV ha demostrado disminuir la morbimortalidad en el paciente con infecciones diseminadas por el CMV con afectación orgánica terminal. Esto se ha demostrado en los receptores de trasplante y en los pacientes con VIH/SIDA. Asimismo, la profilaxis antiviral puede limitar el desarrollo de una enfermedad clínicamente importante por el CMV en los receptores de trasplante y es el estándar de cuidado en la mayoría de los centros de trasplante. Actualmente hay varios fármacos autorizados para las infecciones por el CMV, como el ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir, y todos tienen una toxicidad considerable. Los fármacos más nuevos, como el letermovir, han sido autorizados para su uso en adultos y se espera que las indicaciones para este fármaco se extiendan a la pediatría. En algunos centros de trasplante, un componente de la profilaxis consiste en la administración de títulos altos de inmunoglobulinas contra el CMV. Al principio, cuando el tratamiento de las infecciones por el CMV con agentes antivirales estaba en sus primeras etapas, el tratamiento con inmunoglobulinas mostró que modificaba la progresión natural de la infección en los receptores de hígado y riñón. La eficacia de los antivirales utilizados en profilaxis ha logrado disminuir en el periodo inmediato posterior al trasplante la necesidad de dichos productos biológicos.

Se ha estudiado en varios ensayos clínicos el tratamiento de los **lactantes con infección congénita** con ganciclovir, y un número significativo de lactantes infectados han sido tratados extraoficialmente con este fármaco en casos de infecciones graves. Dos estudios llevados a cabo por el Collaborative Antiviral Study Group (CASG), financiado por el NIH, ha sugerido que un tratamiento un ciclo de ganciclovir intravenoso durante 6 semanas o con una preparación oral de ganciclovir durante 6 meses podía limitar la hipoacusia y posiblemente mejorar los resultados del desarrollo en los lactantes infectados. Se desconocen los resultados a largo plazo de los recién nacidos tratados, por tanto, es difícil interpretar definitivamente estos estudios. Asimismo, los lactantes con una infección perinatal grave por el CMV tras la ingestión de leche materna con enfermedad de un órgano documentada han sido tratados satisfactoriamente con ganciclovir. Actualmente no existen recomendaciones para el tratamiento de los lactantes con infección congénita por el CMV, aunque los resultados de un estudio más amplio que determinará la eficacia del tratamiento en lactantes con infecciones congénitas por el CMV asintomáticas pueden proporcionar datos suficientes para establecer firmemente las pautas de tratamiento.

PREVENCIÓN

Inmunoprofilaxis pasiva

Como se ha descrito en la sección anterior, la transferencia pasiva de anticuerpos contra el CMV se ha utilizado para limitar la enfermedad, pero no la infección en los receptores de aloinjertos. También se ha considerado una estrategia similar para prevenir la transmisión del CMV intrauterina y la enfermedad basada en estudios en modelos animales y datos observacionales limitados que sugieren un papel de los anticuerpos antivirales en la limitación de la enfermedad después de las infecciones por el CMV en el periodo perinatal. Un ensayo sin grupo control sobre la inmunoglobulina humana realizado en 2005 confirió pruebas que sugerían que la transferencia pasiva de anticuerpos anti-CMV a mujeres embarazadas que sufren una primoinfección por el CMV puede limitar la transmisión y la enfermedad. Este estudio tuvo importantes defectos en el diseño, y los hallazgos de este ensayo fueron controvertidos. Un segundo estudio utilizando la misma preparación de inmunoglobulina no pudo demostrar que las inmunoglobulinas proporcionaban protección contra la transmisión intrauterina o la enfermedad. Por tanto, queda por determinar si los anticuerpos anti-CMV de transferencia pasiva pueden modular la infección y la enfermedad después de la exposición intrauterina al CMV. Ha concluido un ensayo multicéntrico más grande, que ha sido patrocinado por los NIH (NICHD), y los resultados de este estudio deberían estar disponibles en un futuro cercano.

Inmunoprofilaxis activa

La inmunización activa para la prevención de la infección congénita por el CMV (y en receptores de trasplante) ha sido un objetivo de la investigación biomédica a lo largo de 3 décadas. Se han estudiado varias plataformas vacunales, como los CMV atenuados en fase de replicación como vacunas, vacunas basadas en proteínas, vacunas de CMV en vectores de virus heterólogos y vacunas de ADN. En todos los casos se lograba inducir cierto grado de inmunidad en los voluntarios. Se han llevado a cabo estudios a mayor escala usando vacunas de CMV atenuado con replicación competente y vacunas de proteínas recombinantes complementarias. Las estrategias actuales están dirigidas hacia el desarrollo de un CMV replicativo atenuado adecuado que retenga una inmunogenicidad suficiente para inducir respuestas protectoras. En contraste con el estado actual de las vacunas candidatas con CMV atenuados, se han logrado progresos considerables en el uso de proteínas virales recombinantes complementarias. Una glucoproteína B recombinante complementaria, que es un componente proteico importante de la envoltura y diana de anticuerpos neutralizadores, parece inducir la producción de anticuerpos neutralizadores virales y respuestas proliferativas de linfocitos T $CD4^+$. Además, esta vacuna disminuía la adquisición en cerca del 50% en un estudio realizado en mujeres jóvenes. Sin embargo, un examen más a fondo de este ensayo vacunal reveló que la protección duraba muy poco y que la

eficacia de la vacuna no se demostraba convincentemente, dado el pequeño número de individuos del ensayo, a pesar de que era estadísticamente significativa. Un ensayo de seguimiento en mujeres adolescentes utilizando la misma preparación de la vacuna no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la vacuna y los receptores de placebo. Dado que la población potencial hacia la que puede estar destinada una vacuna satisfactoria es muy amplia, es de prever que en un futuro cercano vayan probándose nuevas vacunas. Finalmente, un problema al que se enfrentarán todos los programas vacunales es si puede aumentarse la inmunidad existente en las mujeres seropositivas hasta un nivel en el que puedan prevenirse los daños de la infección en sus descendientes. La población materna con inmunidad previa al CMV antes de llegar a la edad fértil es responsable del mayor número de lactantes infectados congénitamente en la práctica totalidad de las regiones del mundo. Por tanto, la mera recapitulación de la inmunidad adaptativa adquirida naturalmente al CMV con una vacuna puede no ser suficiente para prevenir la infección congénita por el CMV y/o limitar la enfermedad.

Asesoramiento

Los estudios de la progresión natural del CMV han demostrado repetidamente que, para la transmisión, se necesita un contacto estrecho, a menudo directo, con el material infectado, como las secreciones orales y las del aparato genitourinario. Aunque solo algunos datos sugieren que el CMV puede transmitirse a través de fómites, la infectividad puede persistir durante horas en determinadas superficies, como los juguetes. La limitación de la exposición a dichas secreciones y la atención a la higiene, como el lavado de las manos, puede restringir de manera espectacular la adquisición del CMV.

El asesoramiento ha demostrado ser sumamente eficaz para prevenir la infección por el CMV en las mujeres en edad fértil. De hecho, los programas de asesoramiento han demostrado ser más eficaces para limitar la infección por este virus durante el embarazo que cualquiera de las vacunas probadas hasta la fecha. La transmisión sexual es una vía de infección importante y, de hecho, la infección por el CMV se encuadra en las enfermedades de transmisión sexual. Debería considerarse la limitación de dicha transmisión a través de la educación y el asesoramiento en todos los individuos sexualmente activos. Finalmente, se ha demostrado que la adquisición del CMV por parte de los trabajadores sanitarios y otros profesionales asistenciales es menor que en individuos de la misma edad de la población general. Cabe destacar que dichos estudios se llevaron a cabo antes de que se implantasen las medidas de precaución universales en la mayoría de los hospitales. Así pues, la educación del paciente, haciendo hincapié en la descripción de las fuentes de los virus infecciosos en las comunidades y en la atención a las medidas de higiene generales, puede reducir de manera espectacular la diseminación del CMV en la comunidad, y particularmente en mujeres en edad fértil.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 283

Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

Los virus herpes humanos 6 (VHH-6A y VHH-6B) y 7 (VHH-7) causan infecciones ubicuas en lactantes y en la primera infancia. El VHH-6B provoca la mayoría de los casos de **roséola del lactante (exantema súbito** o **sexta enfermedad),** y se ha asociado a otras enfermedades, como encefalitis, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos. Un pequeño porcentaje de los niños con roséola tienen una primoinfección por el VHH-7.

ETIOLOGÍA

El VHH-6A, el VHH-6B y el VHH-7 son los únicos miembros del género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae de virus herpes humanos. El citomegalovirus humano (CMV) es el otro único β-herpesvirus, y comparte una homología genética limitada con el VHH-6 y el VHH-7. Desde el punto de vista morfológico, todos los virus herpes humanos están compuestos por una nucleocápside icosaédrica, un tegumento proteico denso y una envoltura lipídica. Dentro de la nucleocápside, el VHH-6 y el VHH-7 contienen un gran ADN bicatenario lineal que codifica más de 80 proteínas específicas.

Inicialmente se identificaron dos serotipos de VHH-6, las variantes A y B del VHH-6. A pesar de compartir genomas muy conservados, con un 90% de identidad de secuencia, las dos variantes se pueden distinguir por polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, por la reactividad con los anticuerpos monoclonales, por el tropismo celular diferencial y por su epidemiología. Basándose en esto, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus los reclasificó en 2012 como dos especies diferentes.

La detección del VHH-6A es muy poco frecuente, y la VHH-6B es la cepa predominante en personas sanas e inmunodeprimidas según los datos de cultivos celulares y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los informes anteriores sobre la detección del VHH-6A en niños de África no han sido corroborados en una cohorte grande reciente que utiliza un objetivo de PCR más específico

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los niños adquieren una primoinfección por el VHH-6B con rapidez tras la pérdida de anticuerpos maternos en los primeros meses de la lactancia, de modo que el 95% de los niños está infectado con el VHH-6 a los 2 años. La edad a la que se produce la mayoría de los casos de primoinfección por el VHH-6B es a los 6-9 meses de vida. Las infecciones ocurren de forma esporádica y sin predilección estacional o contacto con otros individuos enfermos. La infección por el VHH-7 también es generalizada, pero se produce más tarde y a un ritmo más lento; solo el 50% de los niños tiene evidencia de infección previa con el VHH-7 a los 3 años. La seroprevalencia alcanza el 75% a los 3-6 años. En un pequeño estudio de niños con primoinfección por el VHH-7, el promedio de edad de los pacientes fue de 26 meses, significativamente mayor que la de los niños con infección aguda por el VHH-6.

Los datos preliminares sugieren que la mayoría de los niños adquieren la primoinfección con VHH-6 de la saliva a través de gotitas respiratorias de adultos o niños mayores asintomáticos. Sin embargo, la infección congénita por el VHH-6 se ha descrito hasta en un 1% de los recién nacidos. Se han identificado dos mecanismos de transmisión vertical del VHH-6: transplacentario y mediante integración cromosómica. El VHH-6 es el único virus herpes humano que se integra en el extremo telomérico de los cromosomas humanos con una frecuencia del 0,2-2,2% de la población y pasa de progenitores a hijos a través de la línea germinal. La integración cromosómica del VHH-7 solo se ha sugerido hasta ahora en un único caso informado. La integración cromosómica se ha identificado como el principal mecanismo por el cual el VHH-6 se transmite de forma vertical y es responsable del 86% de las infecciones congénitas, y un tercio de ellas se debe a la variante A del VHH-6, un porcentaje mucho mayor que en la primoinfección en Estados Unidos. Aún no se han determinado las consecuencias clínicas de esta integración cromosómica o infección transplacentaria por el VHH-6. Sin embargo, se ha demostrado la reactivación del virus VHH-6 cromosómicamente integrado después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En una serie de lactantes diagnosticados de infección congénita por el VHH-6 no hubo pruebas de enfermedad en el periodo neonatal precoz. Se supone que la infección primaria por el VHH-7 se propaga por la saliva de los individuos asintomáticos. Se ha detectado ADN del VHH-6 y del VHH-7 en las secreciones cervicales de mujeres embarazadas, lo que sugiere un papel adicional para la transmisión perinatal o sexual de estos virus. La leche materna no parece transmitir el VHH-6 ni el VHH-7.

PATOLOGÍA/PATOGENIA

La primoinfección por el VHH-6B provoca una viremia que puede demostrarse mediante el cultivo conjunto de células mononucleares de sangre periférica del paciente con células mononucleares de sangre de cordón estimuladas por mitógeno. EL VHH-6 tiene un efecto citopático reconocible, que consiste en la aparición de células grandes refringentes mononucleadas o multinucleadas con inclusiones intranucleares, intracitoplasmáticas o ambas. Las células infectadas presentan una vida media ligeramente prolongada en los cultivos; sin embargo, *in vivo* predomina la infección lítica. La infección por el VHH-6 también induce apoptosis de linfocitos T. *In vitro,* el VHH-6 puede infectar a una amplia gama de tipos celulares, como linfocitos T primarios, monocitos, linfocitos *natural killer*, células dendríticas y astrocitos. También se ha documentado infección por el VHH-6 de linfocitos B, así como de las líneas celulares epitelial, endotelial y megacariocítica. La microglía, los oligodendrocitos y los astrocitos humanos se han infectado con el VHH-6 *ex vivo.* El amplio tropismo del VHH-6 se relaciona con el reconocimiento del CD46, presente en la superficie de

todas las células nucleadas, que constituye un receptor celular del virus, el VHH-6 en particular. El CD134, un miembro de la superfamilia TNRF, es el principal receptor de entrada para el VHH-6B, y podría explicar algunas diferencias del tropismo tisular observado entre el VHH-6A y el VHH-6B. La molécula CD4 ha sido identificada como un receptor para el VHH-7. Se ha demostrado *in vitro* la capacidad del VHH-7 para reactivar el VHH-6 latente, pero sigue sin conocerse si este fenómeno se produce *in vivo.*

La primoinfección por el VHH-6 y el VHH-7 se sigue de un **periodo de latencia o persistencia de por vida** del virus en diversos tejidos. El VHH-6 muestra un verdadero estado de latencia viral en monocitos y macrófagos. Se ha descrito la detección de la replicación del VHH-6 en cultivos de células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ primarias, lo que sugiere que la diferenciación celular es un desencadenante de reactivación viral. Esta observación puede ser clínicamente significativa, debido a la posibilidad de que el VHH-6 cause primoinfección o su reactivación durante el TCMH. Además, la infección por el VHH-6 y el VHH-7 puede ser persistente en las glándulas salivales y se puede detectar ADN del VHH-6 y del VHH-7 en la saliva de adultos y niños. El VHH-7 también puede aislarse en cultivos tisulares de saliva, algo que no ocurre con el VHH-6. El ADN del VHH-6 se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños durante la primoinfección y después de ella, así como en necropsias de tejidos cerebrales de adultos inmunocompetentes. Esto convierte al sistema nervioso central (SNC) en un sitio adicional destacado de latencia o persistencia viral. El ADN del VHH-7 también se ha encontrado en el tejido del cerebro adulto, pero con una frecuencia significativamente menor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La roséola del lactante (**exantema súbito** o **sexta enfermedad**) es una enfermedad aguda autolimitada de la lactancia y la primera infancia. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre alta, que puede acompañarse de irritabilidad. La fiebre suele resolverse después de 72 horas («crisis»), pero puede disminuir de forma gradual durante un día («lisis»), coincidiendo con la aparición en el tronco de un exantema morbiliforme de color rosa o ligeramente enrojecido y no pruriginoso, de 2-3 mm (fig. 283.1). El exantema suele durar 1-3 días, pero a menudo se describe como evanescente y puede ser visible solo durante horas, extendiéndose desde el tronco hasta la cara y las extremidades. Debido a que su aspecto, localización y duración son variables, no se considera un dato distintivo de esta enfermedad y puede pasarse por alto. Los signos asociados son escasos, pero pueden consistir en congestión leve de la faringe, la conjuntiva palpebral o el tímpano, y en un aumento de tamaño de los ganglios suboccipitales. En los países asiáticos, suele describirse la presencia de úlceras en la unión uvulopalatogl osa **(puntos de Nagayama)** en recién nacidos con roséola.

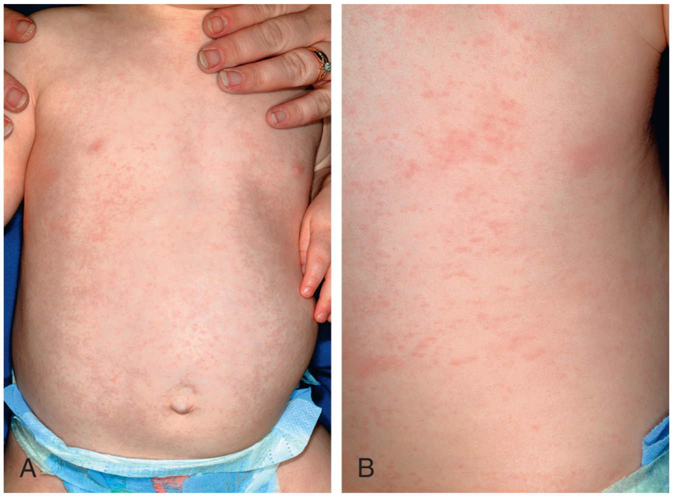

Fig. 283.1 **Roséola del lactante.** Exantema eritematoso, con máculas y pápulas que se blanquean con la presión **(A)** en un lactante con fiebre alta de 3 días previa al desarrollo del exantema. En una inspección más cercana **(B),** algunas lesiones muestran un sutil halo periférico de vasoconstricción. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 434.)*

La fiebre alta (media de 39,7 °C) es el hallazgo más frecuente asociado con la primoinfección por el VHH-6B. La erupción detectada durante la enfermedad o tras la defervescencia se ha descrito en alrededor del 20% de los niños infectados en Estados Unidos. Otros signos y síntomas adicionales son irritabilidad, inflamación timpánica, rinorrea y congestión, molestias gastrointestinales y encefalopatía. Los síntomas de vías respiratorias bajas, como la tos, se identifican con mucha menos frecuencia en niños con primoinfección por el VHH-6B que en los que tienen otras enfermedades febriles. La duración media de la enfermedad debida a primoinfección por el VHH-6B es de 6 días, y el 15% de los niños presenta fiebre durante 6 días o más. La primoinfección por el VHH-6B constituye una carga de enfermedad significativa para el sistema sanitario; en un estudio se ha observado que el 24% de las visitas a los servicios de urgencias correspondientes a lactantes de 6-9 meses se debió a primoinfección por el VHH-6B. Un estudio poblacional sobre la primoinfección por el VHH-6B ha confirmado que un 93% de los recién nacidos tenía síntomas, por lo que eran más propensos a visitar a un médico que los lactantes no infectados. La fiebre era menos frecuente en la infección por el VHH-6B en menores de 6 meses, pero resultó mucho más común en lactantes mayores y niños.

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VHH-7 son mucho menos conocidas. Se ha detectado la primoinfección por el VHH-7 en un pequeño número de niños con roséola en los que la enfermedad resultaba indistinguible de la debida al VHH-6B. También se han comunicado casos secundarios de roséola debidos a la infección por el VHH-7. Además, la primoinfección por el VHH-7 puede ser asintomática o causar una enfermedad febril inespecífica de unos 3 días de duración.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio más característicos en niños con primoinfección por el VHH-6B son un recuento más bajo de leucocitos ($8.900/mm^3$), linfocitos ($3.400/mm^3$) y neutrófilos ($4.500/mm^3$) que en niños febriles sin primoinfección por el VHH-6B. Se han descrito hallazgos hematológicos similares durante la primoinfección por el VHH-7. La trombocitopenia, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la presencia de linfocitos atípicos también se han descrito de forma esporádica en niños con primoinfección por el VHH-6B.

El análisis del LCR en pacientes con encefalitis atribuida al VHH-6 fue normal o mostró una pleocitosis leve con una ligera hiperproteinorraquia, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, que progresa con el paso del tiempo. Se han objetivado áreas de señal hiperintensa en RM potenciada en T2 e imágenes FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado) en el hipocampo, uncus y amígdala, y se ha observado un aumento del metabolismo en el hipocampo mediante tomografía por emisión de positrones.

DIAGNÓSTICO

Aunque la roséola suele ser una enfermedad benigna autolimitada, su diagnóstico permite descartar otros trastornos más graves que causan fiebre y exantema. Una historia de 3 días de fiebre alta en un lactante de 10 meses sin datos de toxemia, con exantema maculopapular en el tronco que se blanquea por presión, sugiere su diagnóstico. El diagnóstico específico del VHH-6 no suele ser necesario, salvo si hay manifestaciones clínicas graves o inusuales que podrían mejorar con tratamiento antiviral.

El diagnóstico de la primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7 se confirma demostrando la replicación del virus en una muestra de sangre de un paciente que presenta una seroconversión. El cultivo viral es la prueba de referencia para documentar la replicación viral activa. Por desgracia, el cultivo es caro, laborioso y solo está disponible en laboratorios de investigación. Otros métodos utilizados para identificar la replicación activa del VHH-6 son la detección de ADN viral por PCR en *líquidos acelulares* como el plasma y la transcripción inversa-PCR (RT-PCR) en muestras de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) diseñadas para detectar la transcripción y producción de proteínas virales. Se suelen publicar trabajos con PCR cuantitativa para determinar el número de copias del genoma del VHH-6 en varias muestras, y se ha comercializado esta técnica. Sin embargo, su papel no está claro, puesto que no se ha establecido el valor específico de ADN que permita discriminar entre pacientes con viremia real de los que tienen un cultivo negativo. Otro factor que complica el uso de análisis moleculares para la detección de replicación activa del VHH-6 es la observación de que los pacientes con integración cromosómica del VHH-6 tienen unas cargas virales persistentemente elevadas de ADN del VHH-6 en el plasma, CMSP y LCR sin que haya enfermedad ni viremia.

Se han descrito y comercializado métodos serológicos para la determinación de las concentraciones de anticuerpos contra el VHH-6 y el VHH-7 en suero o plasma, como los análisis de inmunofluorescencia indirecta, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), análisis de neutralización e inmunotransferencia. Aunque los anticuerpos IgM se producen al inicio de la infección por el VHH-6, diversos análisis diseñados para medir esta respuesta no han resultado útiles en el diagnóstico de la primoinfección o reactivación. La ausencia de anticuerpos IgG en un lactante mayor de 6 meses, combinada con la presencia de replicación de virus, proporciona una evidencia sólida de primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7. Como alternativa, la demostración de seroconversión entre muestras de la fase aguda y de convalecencia confirma la primoinfección, pero carece de utilidad clínica en el contexto agudo. Por desgracia, los análisis serológicos no han resultado fiables para la detección de la reactivación del VHH-6 y tampoco pueden utilizarse para diferenciar entre la infección con las variantes A y B del VHH-6. Además, se ha demostrado una limitada reactividad cruzada de anticuerpos entre el VHH-6 y el VHH-7, lo que complica aún más la interpretación de los análisis serológicos, sobre todo cuando se describen títulos bajos.

Diagnóstico diferencial

La primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7 suele causar una enfermedad febril indiferenciada que puede ser muy difícil de distinguir de otras infecciones víricas comunes de la infancia. Esta distinción también es difícil en las primeras etapas de la roséola, antes incluso del desarrollo de la erupción. Cuando aparece la erupción, la roséola puede confundirse con otras enfermedades exantemáticas de la infancia, sobre todo con sarampión y rubéola. Los niños con **rubéola,** a diferencia de la roséola, a menudo tienen un pródromo caracterizado por febrícula, dolor faríngeo, artralgias y molestias gastrointestinales. En la exploración física se observan ganglios linfáticos notorios en la región suboccipital y retroauricular hasta 1 semana antes de la erupción de la rubéola, que persisten durante la fase de exantema. Además, suele comenzar en la cara y se propaga por el tórax como en el sarampión. A diferencia de la roséola, los síntomas asociados a la infección por el virus del **sarampión** consisten en tos, coriza y conjuntivitis, con fiebre alta coincidiendo con el desarrollo del exantema. La roséola también puede confundirse con la escarlatina, aunque esta última resulta infrecuente en niños menores de 2 años y causa una erupción característica con un tacto similar al papel de lija coincidiendo con la fiebre.

La roséola puede confundirse también con **infecciones por enterovirus** (sobre todo en verano y otoño) o con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. En los niños con fiebre por roséola es frecuente prescribir antibióticos antes de la aparición del exantema, por lo que los niños con erupción cutánea tras la resolución de la fiebre pueden etiquetarse de forma errónea como alérgicos al fármaco.

COMPLICACIONES

Las crisis comiciales son la complicación más frecuente de la roséola, y aparecen hasta en un tercio de los pacientes. Estas crisis también son la complicación más frecuente en niños con primoinfección por el VHH-6B; se producen en alrededor del 15% de los casos, con un pico de incidencia a los 12-15 meses. Se ha descrito también una mayor frecuencia de crisis comiciales parciales o prolongadas, parálisis postictales y crisis comiciales repetidas que en los niños con convulsiones febriles no asociadas al VHH-6. En un estudio limitado a niños con infección por el VHH-6B y crisis comiciales, el 30% de los pacientes sufrieron crisis prolongadas, el 29% focales y el 38% tuvieron dos o más episodios comiciales. En un estudio prospectivo en niños de 2-35 meses de edad con sospecha de encefalitis o de enfermedad grave con fiebre y crisis comiciales, se observó que el 17% tenía una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7, y el estado epiléptico era la expresión clínica inicial más frecuente. En el 30% de los niños con estado epiléptico febril (EEF) se ha identificado una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7.

También se ha sugerido una asociación entre crisis comiciales e infección reactivada o persistente del SNC por el VHH-6. Los estudios en los que se analizaron muestras de tejido cerebral han implicado al VHH-6 hasta en un 35% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), debido a que se han demostrado altas cargas virales en las regiones del lóbulo temporal o el hipocampo. La producción de proteínas del VHH-6 también se ha identificado en un pequeño número de muestras de resección tisular. Los astrocitos primarios obtenidos de estas muestras mostraban niveles indetectables de un transportador de glutamato, lo que sugiere que la pérdida de la capacidad de controlar los niveles de glutamato puede ser un posible mecanismo desencadenante de crisis comiciales recidivantes. Pruebas adicionales han demostrado un aumento en la regulación de los genes relacionados con la quimiotaxis de los monocitos en la amígdala de los pacientes con ELT y ADN del VHH-6 en las muestras. Contrariamente a estos hallazgos, unos pocos datos clínicos sugieren que puede haber un menor riesgo de crisis comiciales recurrentes tras la primoinfección con el VHH-6 y crisis comiciales febriles que con las crisis secundarias a otras causas. Además, los niños con EEF asociado al VHH-6B y al VHH-7 mostraban características epilépticas parecidas y una proporción similar de anomalías electroencefalográficas y de RM del hipocampo a las de los niños con EEF no asociado a dichos virus, lo cual sugiere una patogenia compartida con otras etiologías del EEF.

Se han descrito casos clínicos y una serie pequeña de pacientes con complicaciones adicionales en niños con primoinfección por el VHH-6B, como encefalitis, desmielinización diseminada aguda, encefalitis autoinmunitaria, cerebelitis aguda, hepatitis y miocarditis. Las secuelas a largo plazo de comienzo tardío, como trastornos del desarrollo y rasgos pseudoautistas, son inusuales en los niños con síntomas del SNC durante la primoinfección por el VHH-6B.

La reactivación del VHH-6 se ha documentado en varias poblaciones diferentes, con o sin enfermedad, mediante el uso de distintos métodos de detección. La mejor prueba de reactivación del VHH-6 se ha obtenido en huéspedes inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Dicha reactivación ocurre en alrededor del 50% de los casos, por lo general 2-4 semanas después del trasplante. Muchas de las complicaciones clínicas vistas tras el trasplante se han asociado a la reactivación del VHH-6B, como fiebre, exantema, retraso del prendimiento de las plaquetas o los monocitos y enfermedad de injerto contra huésped, con grados variables de respaldo bibliográfico. La reactivación del VHH-6 se ha asociado con una peor supervivencia general en comparación con los receptores de TCMH que no experimentaron reactivación.

La reactivación del VHH-6 también se ha citado como causa de encefalitis, tanto en personas sanas como inmunodeprimidas. Se ha descrito un síndrome específico de **encefalitis límbica aguda postrasplante (ELAP)** después de un TCPH, y en especial después del trasplante de células progenitoras del cordón umbilical; se caracteriza por disfunción de la memoria a corto plazo, confusión e insomnio con crisis comiciales clínicas o diagnosticadas mediante monitorización electroencefalográfica continua. Se ha detectado ADN del VHH-6B en el LCR de la mayoría de estos pacientes, con una prueba adicional de reactivación mediante la detección de ADN del VHH-6B en el plasma. Además, las proteínas del VHH-6 se han identificado en astrocitos del hipocampo en una muestra de necropsia, lo que sugiere que había una infección activa por el VHH-6B en el momento del fallecimiento. El diagnóstico de ELAP se asocia a un aumento de la mortalidad y de secuelas neurocognitivas a largo plazo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los lactantes con roséola es fundamentalmente sintomático. Se debe aconsejar a los progenitores que mantengan una hidratación adecuada y que empleen antipiréticos para disminuir la fiebre, si el niño tiene muchas molestias. El tratamiento antiviral específico no se recomienda en los casos rutinarios de primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7, pero puede ser beneficioso ante manifestaciones inusuales o graves, como la encefalitis o la ELAP, ya sea por primoinfección o reactivación, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir presentan actividad inhibitoria *in vitro* contra el VHH-6 similar a la observada frente al CMV. Las publicaciones de casos clínicos aislados sugieren que los tres fármacos, solos o en combinación, pueden disminuir la replicación viral del VHH-6, como lo demuestra la reducción de la carga viral tanto en plasma como en LCR. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios, sin que se disponga de ensayos clínicos aleatorizados que orienten su uso. Además, se ha descrito la existencia de resistencia *in vitro* del VHH-6 a los tres fármacos. A pesar de estos inconvenientes, se ha recomendado la administración de ganciclovir o foscarnet como tratamiento de primera línea durante un mínimo de 3 semanas en pacientes con ELAP. El foscarnet parece ser más activo *in vitro* contra el VHH-7, pero no se dispone de datos clínicos.

PRONÓSTICO

La roséola suele ser una enfermedad autolimitada con recuperación completa. La mayoría de los niños con primoinfecciones por el VHH-6B y el VHH-7 también se recupera sin secuelas. Aunque las crisis comiciales son una complicación común de la primoinfección con ambos virus, el riesgo de crisis recidivantes no parece ser mayor que con otras causas de convulsiones febriles.

PREVENCIÓN

Las primoinfecciones por el VHH-6 y el VHH-7 se producen de forma generalizada en todas las poblaciones humanas, y en la actualidad no existe ningún medio capaz de interrumpir su contagio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **284**

Virus herpes humano 8

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

El virus herpes humano 8 (VHH-8) es un virus oncogénico identificado en muestras tisulares de pacientes con **sarcoma de Kaposi (SK).** Debido a esta asociación, también se denomina **virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi.** El VHH-8 es el responsable etiológico de dos trastornos linfoproliferativos adicionales: el **linfoma de derrame primario (LDP)** y la **enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM).**

ETIOLOGÍA

El VHH-8 es un virus herpes humano γ2 genéticamente similar al virus de Epstein-Barr. El virus contiene un gran genoma de ADN que codifica 85-95 proteínas específicas. A la infección le siguen los estados virales lítico y latente, con diferentes grados de replicación viral asociada y manifestaciones clínicas características.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por el VHH-8 varía en función tanto de la localización geográfica como de la población afectada, y coincide de forma aproximada con la epidemiología del SK. El VHH-8 es endémico en África y partes de Sudamérica, con tasas de infección de hasta el 30-60% en la adolescencia. Se han observado cifras de seroprevalencia mayores del 20% en la cuenca del Mediterráneo. En contraste, se han detectado tasas de infección del 5% en Norteamérica, Europa central y Asia. Sin embargo, la prevalencia de infección varía con las conductas de riesgo, de modo que se han observado tasas del 30-75% entre los hombres que tienen relaciones homosexuales en Norteamérica y Europa. El ADN del VHH-8 puede detectarse en la saliva, la sangre, el semen y los tejidos. Basándose en estudios epidemiológicos a gran escala y en la alta prevalencia de la excreción del virus en las secreciones orales, se cree que la saliva es el principal modo de transmisión, mientras que otras rutas menos frecuentes de transmisión del VHH-8 son las transfusiones de sangre, así como los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. La transmisión vertical y a través de la lactancia materna puede ocurrir en las regiones donde el VHH-8 es muy endémico, aunque el riesgo parece ser bajo.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El VHH-8 contiene múltiples genes que afectan a la regulación del ciclo celular y a la respuesta inmunitaria del huésped. Las proteínas virales interfieren con la función de las moléculas supresoras tumorales, inducen la expresión de factores proangiogénicos y estimulan la vía de la diana de la rapamicina, que resulta fundamental para el control del crecimiento y del metabolismo celular. El VHH-8 también codifica un homólogo humano de interleucina 6 (IL-6), que puede unirse a los receptores de citocinas y activarlos, así como actuar como un factor de crecimiento autocrino de la célula huésped. Además, las proteínas virales se asocian con la expresión constitutiva del factor nuclear de transcripción κB (NF-κB). Todas estas proteínas son objetivos potenciales de intervenciones terapéuticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la infección subclínica parece ser común, se ha descrito una primoinfección sintomática por el VHH-8 en niños inmunocompetentes. Los pacientes presentan a menudo fiebre y un exantema maculopapuloso o un síndrome pseudomononucleósico. La recuperación completa es habitual. En los pacientes inmunodeprimidos, la primoinfección se asocia a fiebre, exantema, esplenomegalia, pancitopenia e hiperplasia linfoide, y puede ser bastante grave. Además, los datos preliminares sugieren que la primoinfección asociada a transfusión sanguínea se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.

Incluso en regiones con altas tasas de seroprevalencia, el desarrollo de SK es poco frecuente. El SK tiene varias formas clínicas diferentes; en todas aparecen lesiones multifocales angiogénicas derivadas de las células endoteliales vasculares infectadas por el VHH-8. El SK clásico es una enfermedad indolente que suele afectar a hombres ancianos, con lesiones limitadas en la piel de las extremidades inferiores. El SK endémico es más agresivo, afecta a niños y jóvenes, sobre todo en África, y puede tener participación visceral, así como lesiones cutáneas generalizadas (parches, placas o nódulos). El SK postrasplante y el SK relacionado con el SIDA son las formas más graves, con lesiones diseminadas a menudo en el aparato digestivo y los pulmones, con o sin hallazgos cutáneos.

El **LDP** es una enfermedad infrecuente causada por el VHH-8 que afecta sobre todo a pacientes infectados por el VIH. Se debe a una invasión linfomatosa de las superficies serosas de la pleura, el pericardio y el peritoneo. Asimismo, la **ECM** es un trastorno linfoproliferativo inusual caracterizado por anemia, trombocitopenia, linfadenopatía generalizada y síntomas constitucionales. Se suele asociar con la infección por el VHH-8 y con un alto grado de replicación viral.

DIAGNÓSTICO

Los análisis serológicos, incluido el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la inmunotransferencia, son los métodos diagnósticos principales de la infección por el VHH-8. Sin embargo, estas pruebas tienen una sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas, y son sobre todo una herramienta de investigación. Además, se ha descrito la pérdida de anticuerpos con el tiempo *(serorreversión),* lo que complica aún más el diagnóstico serológico. Se dispone de pruebas de inmunohistoquímica y métodos moleculares para la detección del VHH-8 en muestras tisulares y se utiliza para el diagnóstico del SK, el LDP y la ECM, junto con sus manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SK, el LDP y la ECM combina varios métodos, como los intentos de control de las proliferaciones malignas con regímenes quimioterapéuticos convencionales y agentes biológicos o tratamientos farmacológicos dirigidos contra vías celulares específicas afectadas por las proteínas del VHH-8. El tratamiento antirretroviral combinado (TAC) supone uno de los pilares profilácticos y terapéuticos de la enfermedad por el VHH-8 en los pacientes infectados por el VIH. Cuando el VIH se asocia a SK, a menudo se usa el TAC para el control de la enfermedad leve (p. ej., cutánea), asociado a quimioterapia cuando el cuadro es más grave. En el SK asociado a trasplante, el tratamiento de primera línea consiste en disminuir la inmunosupresión, asociado a menudo a un cambio de los inhibidores de calcineurina por sirolimús (rapamicina) para bloquear las dianas en los mamíferos de la vía de la rapamicina. En la enfermedad grave también es preciso usar quimioterapia tradicional. No está claro el papel del tratamiento específico contra los virus herpes. El valganciclovir oral disminuye la detección del VHH-8 en la saliva, mientras que el ganciclovir se ha asociado a una disminución de las tasas de desarrollo de SK en individuos infectados por el VIH. Sin embargo, por lo general, los resultados del uso de los antivirales en el tratamiento de la enfermedad establecida han sido desalentadores. El pronóstico del LDP suele ser malo, a pesar del uso de quimioterapia, mientras que el tratamiento con rituximab (anti-CD20) ha resultado altamente exitoso para la ECM. Sin embargo, todavía puede producirse una recaída y el desarrollo de linfoma después del tratamiento. El tratamiento con rituximab también puede empeorar el SK sin fármacos adicionales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **285**

Virus de la gripe*

Fiona P. Havers y Angela J.P. Campbell

Las infecciones por el virus de la gripe causan una amplia gama de enfermedades respiratorias responsables de una morbimortalidad significativa en los niños durante las **epidemias estacionales.** La gripe A puede provocar, además, **pandemias globales,** que pueden producirse cuando un **nuevo virus de la gripe A** emerge y se transmite de forma eficiente de persona a persona.

ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de virus grandes de ARN monocatenario en el que se integran tres géneros (tipos): A, B y C. Los tipos A y B son los patógenos humanos principales y provocan enfermedad epidémica. El virus de la gripe tipo C es una causa esporádica de enfermedad de vías respiratorias altas, sobre todo leves. Los virus de la gripe A se dividen a su vez en dos subtipos en función de dos proteínas de superficie que se proyectan a modo de espículas desde la envoltura lipídica, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) (fig. 285.1). Las diferentes cepas se identifican en función de sus diferencias antigénicas en sus HA y NA, y reciben su denominación por el área geográfica en la que se aislaron por primera vez, por el número de cepas aisladas y por el año del aislamiento (p. ej., gripe A/Victoria/361/2011 [H3N2]). Los antígenos HA y NA de los virus de la gripe B y C no reciben designaciones de subtipos, ya que la variación entre los antígenos de estos virus es menor. Sin embargo, los virus de la gripe B se pueden dividir a su vez en estirpes; los virus de la gripe B que circulan actualmente pertenecen a la estirpe B/Yamagata o B/Victoria.

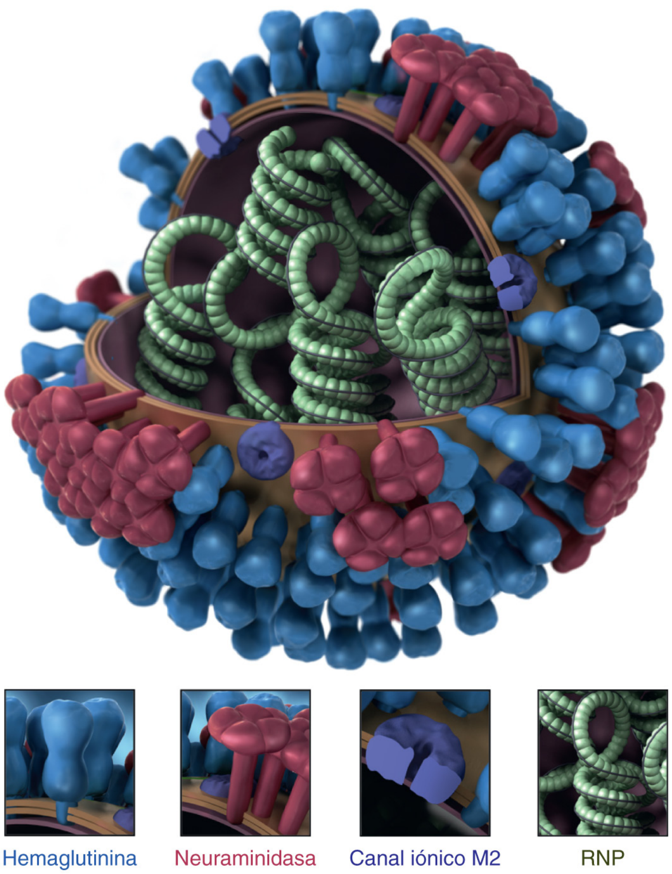

Fig. 285.1 **Representación gráfica del virus de la gripe.** La ampliación en la parte inferior de la figura identifica los constituyentes proteicos de superficie: la hemaglutinina, la neuraminidasa, el canal iónico de proteína de matriz (M2) y la ribonucleoproteína (RNP). *(De los Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Image Library, Imagen n.° 11822. Disponible en:* https://phil.cdc.gov/phil/details.asp; *por cortesía de CDC/Douglas Jordan and Dan Higgins, 2009.)*

EPIDEMIOLOGÍA

La gripe se transmite normalmente a través de gotitas de las vías respiratorias, aunque también puede transmitirse a través del contacto con las secreciones y con partículas aerosolizadas de pequeño tamaño. El periodo de incubación típico dura entre 1 a 4 días, con una media de 2 días. Los adultos sanos generalmente se consideran potencialmente infecciosos desde un día antes de la aparición de los síntomas hasta 5-7 días después. Los niños con primoinfección de gripe presentan una carga viral mayor y una trasmisión del virus más prolongada que los adultos; por tanto, los niños podrían infectar a otros durante un periodo de tiempo más largo. Los brotes de gripe se producen frecuentemente en colegios y en guarderías. Las infecciones nosocomiales por gripe también pueden producirse en los entornos de atención sanitaria, y los brotes en las instalaciones de cuidados de salud de larga estancia y en los hospitales pueden producir una morbilidad significativa.

En Estados Unidos, los virus de gripe estacional pueden detectarse durante todo el año, pero los virus en circulación son más frecuentes en otoño y en invierno. La transmisión dentro de una comunidad es rápida, alcanzando su incidencia máxima a las 2-3 semanas de su introducción.

Variación antigénica

Los virus de la gripe A y B contienen un genoma que consta de ocho segmentos de ARN monocatenario. Las mutaciones puntuales durante la replicación viral, sobre todo en el gen HA, son responsables de los cambios menores dentro de cada subtipo, dando lugar a cepas gripales nuevas con el mismo tipo de HA. Este fenómeno, denominado **deriva antigénica *(drift)*,** se da tanto en el virus de la gripe A como en el de la B. La variación en la composición antigénica de las proteínas de superficie del virus de la gripe se produce casi todos los años, lo que confiere una ventaja selectiva a una cepa nueva, condicionando la aparición de epidemias anuales. Por este motivo, la formulación de la vacuna de la gripe se revisa cada año y se actualiza según sea necesario.

De forma menos frecuente pero más drástica, pueden producirse cambios importantes en el subtipo de virus, lo que da lugar a un nuevo subtipo de virus de la gripe A ante el cual la mayoría de las personas tienen poca o ninguna inmunidad. Este proceso se conoce como cambio antigénico, y puede deberse a una reordenación de segmentos génicos virales cuando hay una infección simultánea por más de una cepa de gripe en un solo huésped, o por adaptación directa de un virus animal a un huésped humano. El cambio antigénico ocurre en el virus de la gripe A, que posee numerosos huéspedes en aves y mamíferos, que actúan como reservorios de las diversas cepas.

Mediante este proceso de **reordenación,** actualmente se conocen 18 proteínas HA y 11 NA potenciales que residen en huéspedes no humanos y que podrían introducirse en ellos, por lo que la protección cruzada inmunológica contra los virus emergentes podría ser escasa. Una pandemia de gripe A puede aparecer cuando un virus con una HA o una NA nueva accede al interior de una población humana no inmunizada contra él y adquiere la capacidad para transmitirse de forma eficiente y mantenida dentro de dicha población. Se han producido cuatro **pandemias globales** importantes desde 1900: en 1918 causada por el virus de la gripe A (H1N1), en 1957 causada por el virus de la gripe A (H2N2), en 1968 causada por el virus de la gripe A (H3N2) y en 2009 causada por el virus de la gripe A (H1N1) designado como A (H1N1)pdm09. La pandemia más grave de la historia reciente ocurrió en 1918, cuando se estimó que la gripe había matado al menos a 50 millones de personas. Probablemente dicha pandemia se debió al resultado de la adaptación directa de un virus de la gripe aviar a un huésped humano, más que a una reordenación. El virus pandémico de 2009 surgió como consecuencia de un reordenamiento de genes de virus bovino, aviar y humano (fig. 285.2), lo que condujo a la aparición de un virus de la gripe A (H1N1)pdm09 nuevo que se propagó rápidamente desde Norteamérica por todo el mundo y que ha sustituido a los virus H1N1 estacionales que circulaban previamente.

Varios virus de la gripe nuevos, todos ellos originados en animales, han causado brotes de infecciones en seres humanos. El virus de la gripe A aviar (H5N1), una cepa virulenta aviar que se identificó por primera vez en 1997, ha causado más de 800 casos documentados en 16 países, con una tasa de mortalidad mayor del 50%. Otro virus aviar nuevo, el virus A (H7N9), ha provocado más 1.300 casos documentados y también parece muy virulento.

*Exención de responsabilidad: los resultados y conclusiones de este documento son los de sus autoras y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

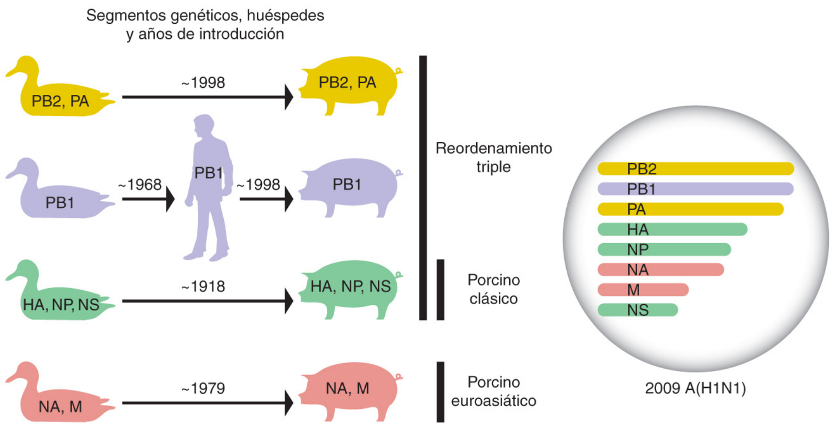

Fig. 285.2 **Orígenes de huésped y de estirpe de los segmentos genéticos del virus de la gripe A (H1N1) de 2009.** HA, hemaglutinina; M, gen de la matriz; NA, neuraminidasa; NP, proteína nuclear; NS, gen no estructural; PA, polimerasa ácida; PB1, polimerasa básica 1; PB2, polimerasa básica 2. El color de cada segmento genético en el interior del círculo indica el huésped. *(De Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A[H1N1] influenza viruses circulating in humans,* Science *325(5937):197-201, 2009.)*

Tabla 285.1 Subtipos de nuevos virus de la gripe A y síndromes clínicos de infecciones en humanos

	VIRUS LPAI	VIRUS HPAI	VIRUS VARIANTES*
Conjuntivitis	H7N2, H7N3, H7N7, H10N7	H7N3, H7N7	H1N1v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio superior	H6N1, H7N2, H7N3, H7N9, H9N2, H10N7	H5N1, H5N6, H7N7	H1N1v, H1N2v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio inferior, neumonía	H7N2, H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Fallo multiorgánico	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	—
Encefalopatía o encefalitis	H7N9	H5N1	—
Resultados mortales[†]	H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v

*Virus variantes de origen porcino.
[†]Elevada mortalidad en casos comunicados: aproximadamente 40% para LPAI H7N9, aproximadamente 50% para HPAI H5N1 y aproximadamente 70% para HPAI H5N6.
HPAI, gripe aviar de elevada patogenicidad; LPAI, gripe aviar de baja patogenicidad.
De Uyeki TM, Katz JM, Jernigan DB: Novel influenza A viruses and pandemic threats, *Lancet* 389:2172-2174, 2017.

Este virus ocasionó su primer brote de infección en seres humanos en China durante la primavera de 2103, produciendo epidemias anuales en los años siguientes en China. Durante las primeras cuatro epidemias anuales, la infección presentó una mortalidad de aproximadamente un 40% de los casos documentados.

Asimismo, nuevas variantes de virus de la gripe A han producido infección en humanos (tabla 285.1). Entre ellos está el virus H3N2v, que causó 372 infecciones humanas confirmadas en Estados Unidos desde 2011 a 2016 y que se transmitieron principalmente a través del contacto con cerdos en las ferias agrícolas. Los virus de la gripe que circulan normalmente en el ganado porcino se designan como virus variantes («v») cuando se detectan en el hombre, y H3N2v y otros virus variantes, como H1N1v y H1N2v, han infectado a humanos de forma esporádica. A diferencia del virus de la gripe A (H5N1) y del A (H7N9), los virus variantes ocasionan, por lo general, síntomas leves, y se han detectado sobre todo en niños. Sin embargo, ninguno de estos virus muestra una transmisión eficiente y mantenida entre los seres humanos.

Gripe estacional

Se calcula que entre 11.000-45.000 niños menores de 18 años ingresan anualmente en Estados Unidos como consecuencia de complicaciones asociadas a la gripe estacional, con aproximadamente 6.000-26.000 hospitalizaciones en niños menores de 5 años. Desde 2004, la cifra de casos mortales pediátricos asociados a la gripe ha oscilado desde 37 a 171 durante las épocas de gripe estacional (358 durante la pandemia de 2009 por el H1N1). La gripe afecta de un modo desproporcionado a los niños con determinadas enfermedades crónicas, como trastornos pulmonares, cardiacos, neurológicos y neuromusculares subyacentes. Los niños muy pequeños, y en especial los menores de 2 años, y los niños con enfermedades crónicas tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves asociadas al cuadro gripal, como neumonía viral y bacteriana, ingreso hospitalario, insuficiencia respiratoria y muerte. Sin embargo, si bien los niños con enfermedades de base tienen más riesgo de desarrollar complicaciones, muchos niños sanos son ingresados con gripe y casi la mitad de los fallecimientos pediátricos asociados a la gripe son niños sin una enfermedad de base conocida.

La gripe también causa una importante morbilidad en centros ambulatorios. Se estima que provoca entre 600.000 y 2.500.000 visitas médicas ambulatorias cada año en los niños menores de 5 años, y se ha identificado en el 10-25% de las visitas de pacientes ambulatorios entre todos los niños con síntomas respiratorios durante la temporada de gripe. La gripe puede también estar infradiagnosticada. Muchos de los que solicitan una asistencia médica por gripe no han sido sometidos a pruebas de laboratorio y no han sido diagnosticados de dicho cuadro. Cada año circulan simultáneamente tres o cuatro tipos o subtipos de virus gripales, como los virus de la gripe A (H3N2), gripe A (H1N1) y gripe B. En cualquier estación suele predominar el subtipo 1, pero es difícil predecir qué virus será el predominante. Así pues, la vacuna antigripal varía cada año y contiene tres o cuatro antígenos que representan los subtipos esperables.

PATOGENIA

Los virus de la gripe infectan el epitelio del aparato respiratorio, sobre todo las células epiteliales cilíndricas ciliadas, usando la HA para unirse a los residuos de ácido siálico. Después de que el virus entre en las células, se replica, habitualmente en las 4-6 horas siguientes, y las nuevas partículas virales son ensambladas y liberadas para infectar a las células vecinas. La replicación se mantiene durante 10-14 días con la primoinfección. El virus de la gripe ocasiona una infección lítica del epitelio respiratorio con pérdida de la función ciliar, disminución de la producción de moco y descamación de la capa epitelial. Estos cambios permiten la invasión bacteriana secundaria, bien directamente a través del epitelio o, en el caso del oído medio, mediante la obstrucción del drenaje normal por la trompa de Eustaquio.

Los mecanismos concretos implicados en la finalización de la primoinfección y la protección contra la reinfección son complejos. Parece que la inducción de citocinas que inhiben la replicación viral, como el interferón

y el factor de necrosis tumoral, así como otras defensas del huésped, como las respuestas inmunitarias celulares y las defensas de anticuerpos locales y humorales, tiene un cometido concreto. Y que los anticuerpos de inmunoglobulina A secretores producidos por la mucosa respiratoria constituyen una respuesta eficaz e inmediata durante la infección gripal. Los valores de anticuerpos séricos que inhiben la actividad de la HA suelen detectarse a las 2 semanas de la infección. Estos anticuerpos también se generan con las vacunas, y los títulos altos de inhibición de HA guardan relación con la protección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe *suele iniciarse de forma brusca,* con predominio de síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, malestar general y anorexia. Al comienzo del cuadro también suele aparecer coriza, faringitis y tos seca, pero de forma menos notoria que los síntomas sistémicos. Las manifestaciones respiratorias pueden consistir en trastornos de las vías respiratorias altas, como laringotraqueítis, que pueden progresar hacia las vías bajas, como bronquiolitis o neumonía. El virus de la gripe provoca generalmente manifestaciones sistémicas, como fiebre alta, mialgias, malestar general y cefalea, con más frecuencia que otros virus respiratorios. Algunas manifestaciones clínicas menos frecuentes pueden ser parotiditis y exantema.

Los niños también pueden manifestar dolor abdominal, vómitos y diarrea; en algunos estudios parece que la diarrea se asociaba más con el virus de la gripe A (H1N1)pdm09 que con el virus de la gripe A (H3N2) o con el virus de la gripe B. La gripe es una enfermedad menos característica en los lactantes y los niños pequeños. Los lactantes o los niños pequeños infectados pueden tener fiebre alta y presentar un aspecto tóxico, que obliga a realizar un estudio diagnóstico completo. La duración típica de la enfermedad febril es de 2-4 días. La tos puede perdurar más y suelen observarse signos de disfunción de las vías respiratorias pequeñas semanas más tarde. Dada la gran capacidad de transmisión del virus, otros miembros de la familia o contactos íntimos de la persona infectada suelen experimentar síntomas parecidos.

COMPLICACIONES

La otitis media y la neumonía son complicaciones frecuentes de la gripe en los niños pequeños. Hasta en el 25% de los casos de gripe documentada desarrollan otitis media aguda. La neumonía que acompaña a la gripe puede ser un proceso viral primario o una infección bacteriana secundaria (como *Staphylococcus aureus*) facilitada por el daño del epitelio respiratorio. La gripe puede producir miositis aguda o rabdomiólisis, caracterizadas por debilidad y dolor muscular, sobre todo de los músculos de la pantorrilla, y mioglobinuria. Otras complicaciones extrapulmonares son la insuficiencia renal aguda, la miocarditis y la sepsis. Pueden aparecer complicaciones del sistema nervioso central, como encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré, más frecuentes en los niños que en los adultos. El síndrome de Reye, aunque prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos, puede ser secundario al uso de salicilatos durante la infección por el virus de la gripe (v. cap. 388). La coinfección bacteriana podría también exacerbar las complicaciones respiratorias de la gripe y provocar una sepsis, una bacteriemia, síndrome del *shock* tóxico y otras manifestaciones. La gripe es particularmente grave en algunos niños, en concreto en aquellos con una enfermedad cardiopulmonar de base, como valvulopatías adquiridas o congénitas, miocardiopatía, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística y trastornos neurológicos. Las mujeres adolescentes y las embarazadas corren un riesgo especial de desarrollar gripe. Los niños que reciben quimioterapia antineoplásica o los que presentan inmunodeficiencia también presentan un mayor riesgo de complicaciones y pueden transmitir el virus durante periodos más largos que los niños inmunocompetentes.

DATOS DE LABORATORIO

Las anomalías analíticas clínicas asociadas a la gripe son inespecíficas. Las radiografías de tórax pueden mostrar datos de atelectasias o infiltrados.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la gripe depende de aspectos epidemiológicos, clínicos y analíticos. En el contexto de una epidemia, el diagnóstico clínico de la gripe en un niño con fiebre, malestar general y síntomas respiratorios puede establecerse basándose en los criterios clínicos; sin embargo, la presentación clínica a menudo es indistinguible de la infección por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial, el virus parainfluenza, el metapneumovirus humano, el adenovirus o incluso los rinovirus. No se exige confirmar la infección del virus de la gripe mediante pruebas diagnósticas para adoptar decisiones sobre la prescripción de medicación antiviral, y cuanto antes se sospeche o se diagnostique la gripe, antes podrá instaurarse el tratamiento antiviral con la consiguiente disminución de una prescripción inadecuada de antibióticos.

Existen varias pruebas diagnósticas para confirmar la gripe en el laboratorio (tabla 285.2). Aunque a veces se emplean pruebas diagnósticas rápidas de la gripe por su facilidad de uso y rapidez de los resultados, es posible que la sensibilidad no sea la óptima para detectar la infección

Tabla 285.2 Pruebas para la detección del virus de la gripe

MÉTODO	MUESTRAS ACEPTABLES	DURACIÓN DE LA PRUEBA	COMENTARIOS
Pruebas diagnósticas de gripe rápidas (detección antigénica)	Torunda, aspiración o lavado nasofaríngeo; torunda, aspirado o lavado nasal; o torunda de garganta	<15 min	Cambio rápido; sensibilidad subóptima
Análisis molecular rápido (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea o nasal	15-30 min	Cambio rápido; sensibilidad elevada
Inmunofluorescencia, tinción de anticuerpos directa (DFA) o indirecta (IFA)	Torunda o lavado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal	1-4 h	Cambio relativamente rápido; se necesita un laboratorio con experiencia
RT-PCR (única y múltiple; en tiempo real y basada en ARN) y otros análisis moleculares (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	Varía por análisis (generalmente 1-8 h)	Sensibilidad excelente, cambio relativamente rápido en comparación con los métodos tradicionales
Cultivo celular rápido (viales en cáscara, mezclas celulares, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	1-3 días	Las cepas del cultivo aportan información importante sobre las cepas y sobre la monitorización de la resistencia antiviral
Cultivo de células de tejido viral (convencional, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	3-10 días	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes
Pruebas serológicas (detección de anticuerpos)	Muestras de suero agudo y convaleciente emparejadas (con el tiempo adecuado)	N/A (no se realizan durante la infección aguda)	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes, útil en investigación

N/A, no aplicable; NP, nucleoproteína; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza virus testing methods.* Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm en Information for Health Professionals (https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm); y de 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines.

Tabla 285.3	Niños y adolescentes con riesgo mayor de complicaciones de la gripe para los que se recomienda el tratamiento antiviral*
Niños menores de 2 años†	
Personas con enfermedades crónicas pulmonares (como asma), cardiovasculares (excepto la hipertensión aislada), renales, hepáticas, hematológicas (como la drepanocitosis), trastornos metabólicos (como la diabetes mellitus) o neurológicos o del desarrollo neurológico (como trastornos del encéfalo, médula espinal, nervios periféricos, y musculares, como parálisis cerebral, epilepsia [trastornos comiciales], ictus, discapacidad intelectual, retrasos del desarrollo moderados a graves, distrofia muscular o lesión medular)	
Personas con inmunodepresión, incluyendo la causada por medicación o por infección por el VIH	
Adolescentes embarazadas o en el puerperio (en las 2 semanas siguientes al parto)	
Personas menores de 19 años con tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o fármacos que contienen salicilato	
Indios americanos y oriundos de Alaska	
Personas con obesidad extrema (índice de masa corporal ≥40)	
Residentes en instituciones asistenciales para crónicos	
Pacientes hospitalizados con riesgo elevado de complicaciones por gripe	

Adaptado para la temporada de gripe 2018-2019.
*El tratamiento antiviral se recomienda en los niños de alto riesgo cuando la gripe se sospecha o se confirma; también se recomiendan los antivirales en los niños hospitalizados o con una enfermedad grave o progresiva.
†Aunque los niños menores de 5 años son considerados de alto riesgo para complicaciones de la gripe, el riesgo máximo se da en los menores de 2 años, con las tasas de hospitalización y de mortalidad más altas entre los lactantes menores de 6 meses.
Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians.* Disponible en https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Para los detalles actuales deben consultarse las recomendaciones actualizadas anualmente en https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm.

por el virus de la gripe, sobre todo en el caso de los virus más novedosos. Las sensibilidades de las pruebas diagnósticas rápidas suelen rondar el 50-70%, comparado con el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Las especificidades son mayores, cercanas al 95-100%. Por tanto, los resultados falsos negativos son más frecuentes que los falsos positivos, particularmente cuando la prevalencia de gripe es elevada (p. ej., durante el pico máximo de gripe en la comunidad). La interpretación de los resultados negativos debería tener en cuenta las características clínicas y el riesgo de complicaciones del paciente. Ante la sospecha clínica de gripe en un paciente con riesgo alto de complicaciones (tabla 285.3), debe administrarse tratamiento empírico precoz, con independencia del resultado negativo de la prueba diagnóstica rápida, y puede llevarse a cabo otro tipo de prueba (p. ej., RT-PCR o pruebas de anticuerpos fluorescentes directos) para confirmarla.

TRATAMIENTO

Los fármacos antivirales son un complemento importante para la vacuna contra la gripe. Hay tres antivirales aprobados para el tratamiento de la gripe en los niños. Los inhibidores de la neuraminidasa (INA), el oseltamivir oral y el zanamivir inhalado pueden usarse para el tratamiento de niños desde el nacimiento y a los 7 años, respectivamente (tabla 285.4). En diciembre de 2012, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de oseltamivir en lactantes desde las 2 semanas de vida, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y la Infectious Diseases Society of America recomiendan su uso en los lactantes de cualquier edad. Un tercer INA, el peramivir, administrado como infusión intravenosa, está aprobado en personas de 2 años o mayores.

La segunda clase de fármacos está representada por un nuevo antiviral contra la gripe llamado baloxavir marboxil, que fue aprobado por la FDA en octubre de 2018. El baloxavir es activo contra los virus de la gripe A y B, pero tiene un mecanismo de acción diferente al de los inhibidores de la neuraminidasa. El baloxavir es un inhibidor de la endonucleasa dependiente de la cápsula que interfiere con la transcripción del ARN viral y bloquea la replicación del virus. Está aprobado para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en personas mayores de 12 años.

La tercera clase de fármacos, los adamantanos, abarcan la amantadina oral y la rimantadina oral, eficaces solamente contra los virus de la gripe A. Las mutaciones genéticas han conferido una resistencia generalizada a los adamantanos entre los virus de la gripe A, incluyendo los virus de la gripe estacionales y muchos virus de la gripe aviar H5N1 y H7N9; *por tanto, esta clase de antivirales no está actualmente recomendada.*

Cuando se instauran pronto en el transcurso de una gripe no complicada, los antivirales pueden disminuir la duración de los síntomas y la probabilidad de complicaciones. En los pacientes hospitalizados, los estudios de observación sugieren que el tratamiento precoz reduce la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Aunque la mayoría de los datos sobre los beneficios potenciales hacen referencia a los adultos, en unos pocos estudios se respalda el uso de antivirales en los niños. Se ha informado de que el tratamiento antiviral dentro de los 2 días siguientes a la aparición de la enfermedad reduce su duración, el riesgo de otitis media y la probabilidad de hospitalización en los niños. El beneficio clínico es máximo cuando el fármaco se administra al principio, especialmente en las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad.

Los CDC recomiendan instaurar el tratamiento lo antes posible en: 1) los pacientes hospitalizados, 2) los que presentan una enfermedad complicada o progresiva y 3) aquellos con riesgo de desarrollar complicaciones gripales (v. tabla 285.3). Las decisiones sobre la instauración del tratamiento antiviral no deberían depender de la confirmación de laboratorio de la gripe. Aunque lo deseable es un tratamiento precoz, el tratamiento incluso pasadas 48 horas desde el inicio de la enfermedad puede ser beneficioso y se recomienda para estas tres categorías de pacientes.

El tratamiento indicado para la gripe no complicada es una dosis de un oseltamivir oral o un zanamivir inhalado dos veces al día durante 5 días; el peramivir intravenoso y el baloxavir oral se administran como una sola dosis. Actualmente se recomienda el oseltamivir por vía oral o entérica para los pacientes hospitalizados y aquellos con una enfermedad grave o con complicaciones. No se ha llegado a la certeza sobre cuál es la duración óptima ni cuál debe ser la dosis en la gripe grave o complicada, y podrían considerarse ciclos de tratamiento más prolongados (p. ej., 10 días de tratamiento).

La evolución clínica, basada en la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, sus enfermedades de base, la probabilidad de la gripe y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas debe tenerse en consideración al adoptar las decisiones de instaurar tratamiento antiviral en pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones. También podría valorarse el tratamiento antiviral en cualquier paciente sintomático, previamente sano y sin riesgo pero con un cuadro gripal confirmado o sospechoso en función del estudio clínico, si el tratamiento puede iniciarse en las primeras 48 horas de la enfermedad.

Es posible que algunos virus de la gripe se vuelvan resistentes durante el tratamiento antiviral; esto se ha notificado con mayor frecuencia en el caso de la resistencia al oseltamivir en los virus de la gripe A (H1N1). Tras el tratamiento con baloxavir, se ha observado en ensayos clínicos la aparición de virus con marcadores moleculares asociados a una menor susceptibilidad al baloxavir. La resistencia antiviral y la susceptibilidad reducida también pueden aparecer ocasionalmente de forma espontánea sin que se conozca la exposición a los fármacos antivirales. Es importante revisar las recomendaciones anuales y las actualizaciones publicadas por los CDC antes de recetar medicamentos antivirales para la gripe (ver https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm).

MEDIDAS SINTOMÁTICAS

Dos componentes importantes del tratamiento de la gripe son una ingesta hídrica adecuada y el reposo. Las sobreinfecciones bacterianas son relativamente frecuentes y deben tratarse convenientemente con antibioterapia. Deben sospecharse ante la recrudescencia de la fiebre, una fiebre prolongada o deterioro del estado clínico. En la gripe no complicada, los pacientes deberían empezar a sentirse mejor al cabo de 48-72 horas del inicio de los síntomas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la recuperación de una gripe no complicada suele ser excelente, aunque la recuperación completa de la actividad normal y la desaparición de la tos puede tardar semanas en lugar de días. La fatiga también puede persistir varias semanas. Sin embargo, la gripe grave puede asociarse a hospitalización y muerte, incluso en niños previamente sanos.

PREVENCIÓN

La vacuna de la gripe es el mejor modo de prevenir la enfermedad. En estudios realizados en niños completamente vacunados, la vacuna de la gripe mostraba una eficacia del 40-60% para reducir el riesgo de enfermedad gripal confirmada por laboratorio. La eficacia de la vacuna puede variar de un año a otro y entre grupos de edad y de riesgo diferentes. Las recomendaciones para la administración de la vacuna antigripal se han ampliado a medida que se

Tabla 285.4 Posología y calendario recomendados de las medicaciones antivirales para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la gripe en niños para la temporada de gripe de 2018-2019: Estados Unidos

FÁRMACO	DOSIS DE TRATAMIENTO**	DOSIS DE QUIMIOPROFILAXIS**
OSELTAMIVIR ORAL*		
Adultos	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Niños ≥12 meses		
Peso corporal		
≤15 kg	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día
>15-23 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día
>23-40 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día
>40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Lactantes de 0-11 meses[†]	3 mg/kg por dosis una vez al día	3 mg/kg por dosis una vez al día
Lactantes a término de 0-8 meses[†]	3 mg/kg por dosis dos veces al día	3 mg/kg por dosis una vez al día para lactantes de 3-8 meses; no recomendado para lactantes <3 meses a menos que la situación se considere crítica debido a los limitados datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad
Lactantes pretérmino	Ver detalles en la nota del pie de la tabla[‡]	No recomendado
ZANAMIVIR INHALADO[§]		
Adultos	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
Niños (≥7 años para tratamiento; ≥5 años para quimioprofilaxis)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
PERAMIVIR INTRAVENOSO		
Adultos	Infusión intravenosa de 600 mg una vez administrada durante 15-30 min	No recomendado
Niños (2-12 años)	Una dosis de 12 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg, mediante infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
Niños (13-17 años)	Una dosis de 600 mg administrada por infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
BALOXAVIR ORAL[††]		
Adultos		
40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
>80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado
Niños		
2-11 años	No recomendado	No recomendado
12-17 años, 40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
12-17 años, >80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado

*El oseltamivir se administra por vía oral sin tener en cuenta las comidas, aunque la administración con las comidas puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. El oseltamivir está disponible como Tamiflu o como una formulación genérica en forma de cápsulas y como polvo para suspensión oral que se reconstituye para proporcionar una concentración final de 6 mg/ml.

[†]Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para niños de tan solo 2 semanas de edad. Dados los datos farmacocinéticos preliminares y los limitados datos de seguridad, el oseltamivir puede ser utilizado para tratar la gripe tanto en lactantes nacidos a término como prematuros desde el nacimiento, ya que es probable que los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos. La dosis aprobada por los CDC y la FDA es de 3 mg/kg por dosis dos veces al día para niños de 9 a 11 meses; la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda 3,5 mg/kg por dosis dos veces al día. La dosis de 3 mg/kg proporciona unos niveles de oseltamivir en niños similar a la que se logra con la dosis aprobada de 75 mg por vía oral dos veces al día para adultos, como se muestra en dos estudios de la farmacocinética del oseltamivir en niños. La AAP recomienda una dosis de tratamiento con oseltamivir de 3,5 mg/kg por vía oral dos veces al día para los lactantes de 9 a 11 meses, sobre la base de datos que indicaban que se necesitaba una dosis mayor de 3,5 mg/kg para lograr los niveles deseados definidos por el protocolo para esta cohorte, como se definió en el estudio CASG 114. Se desconoce si esta dosis mayor mejorará la eficacia o prevendrá el desarrollo de resistencia antiviral. Sin embargo, no existen pruebas de que la dosis de 3,5 mg/kg sea perjudicial o provoque más eventos adversos a los lactantes de este grupo de edad.

[‡]Dosificación de oseltamivir para lactantes prematuros. La recomendación de dosificación basada en el peso para los lactantes prematuros es menor que para los lactantes a término. Los lactantes prematuros pueden tener una menor eliminación de oseltamivir debido a una función renal inmadura, y las dosis recomendadas para los lactantes a término pueden provocar altas concentraciones del medicamento en este grupo de edad. Los datos limitados del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group proporcionan la base para la dosificación de los lactantes prematuros utilizando su edad posmenstrual (edad gestacional más edad cronológica): 1,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de menos de 38 semanas de edad posmenstrual; 1,5 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de 38-40 semanas de edad posmenstrual; y 3,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de más de 40 semanas de edad posmenstrual. Para los niños extremadamente prematuros (de menos de 28 semanas), se debe consultar a un especialista de enfermedades infecciosas pediátricas.

[§]El zanamivir se administra por inhalación utilizando un dispositivo Diskhaler patentado que se distribuye junto con el medicamento. El zanamivir es un polvo seco, no un aerosol, y no debe ser administrado mediante el uso de nebulizadores, ventiladores u otros dispositivos que se utilizan habitualmente para administrar medicamentos en soluciones aerosolizadas. El zanamivir no se recomienda para personas con enfermedades respiratorias crónicas, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que aumentan el riesgo de broncoespasmo.

**La duración del tratamiento antiviral para la gripe no complicada es de 5 días para el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado, y una dosis única para el peramivir intravenoso o el baloxavir oral. La quimioprofilaxis postexposición recomendada con oseltamivir o zanamivir en un ambiente sin brotes es de 7 días después de la última exposición conocida.

[††]El baloxavir marboxil oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en los primeros 2 días desde el inicio de la enfermedad en personas mayores de 12 años. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante que pesen al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes de menos de 12 años o que pesen menos de 40 kg. El estudio de la eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos de más de 65 años no se incluyeron en los ensayos clínicos iniciales publicados (Hayden F, et al; *Clin Infect Dis* 2018). No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir de pacientes hospitalizados con gripe.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians.* Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm; 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines; y de Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 yr with influenza, *J Infect Dis* 207(5):709-720, 2013. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm.

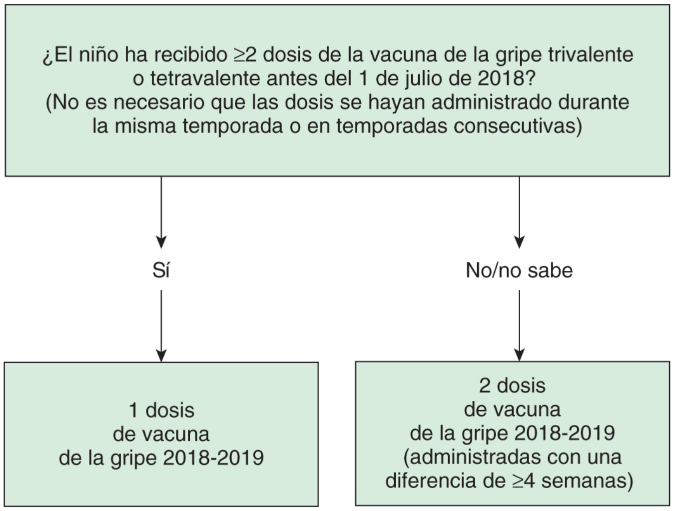

Fig. 285.3 Algoritmo de dosificación de la vacuna antigripal para niños de 6 meses a 8 años (Advisory Committee on Immunization Practices, Estados Unidos, estación de la gripe 2018-2019). *(De Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2018-19 Influenza Season,* MMWR Recomm Rep *67 [No. RR-3]:1-20, 2018.)*

ha ido apreciando el impacto de la gripe en determinados grupos, como las mujeres embarazadas y los lactantes de corta edad. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de Estados Unidos recomienda desde 2008-2009 que todos los niños de 6 meses a 18 años sean vacunados de la gripe, a menos que muestren alguna contraindicación para recibir la vacuna. Desde la temporada 2010-2011 se recomienda la vacunación anual contra la gripe para todas las personas mayores de 6 meses, con raras excepciones. En 2012, el Departamento de Salud de Reino Unido amplió sus programas de vacunación antigripal sin cargos para incluir a todos los niños de 2 a 17 años. Con el fin de proteger a los lactantes menores de 6 meses que son demasiado jóvenes para recibir la vacuna, los contactos familiares y los cuidadores de los niños son grupos para los que se deben hacer esfuerzos adicionales de vacunación. La quimioprofilaxis con fármacos antivirales es una medida de prevención secundaria y no reemplaza a la vacunación.

Vacunas

Hay dos categorías principales de vacunas antigripales estacionales para los niños, la vacuna antigripal inactivada (IIV) y la vacuna antigripal con virus vivos atenuados (LAIV). La IIV, denominada antiguamente vacuna inactivada trivalente, se administra por vía intramuscular, y contiene componentes virales desactivados. La LAIV debilitaba al virus de la gripe y se administra en pulverización intranasal. Ni la IIV ni la LAIV pueden producir gripe. Aunque en 2014-2015, el ACIP y los CDC recomendaron usar la vacuna LAIV en pulverización nasal para los niños sanos de 2-8 años, esta recomendación preferencial fue eliminada en la temporada 2015-2016, y para las temporadas de 2016-2017 y 2017-2018, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional que no se usase la LAIV. Esta decisión se basó en las preocupaciones sobre la baja efectividad contra la gripe A (H1N1)pdm09 en Estados Unidos que se observaron durante las temporadas 2013-2014 y 2015-2016. Después de la revisión de datos adicionales, los CDC y el ACIP recomendaron nuevamente la LAIV que contiene un virus de vacuna actualizado similar al de la gripe A (H1N1)pdm09 como una opción para la vacunación en la temporada 2018-2019. Para la temporada 2018-2019, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional la utilización de la LAIV4.

Deben seguirse unas instrucciones de vacunación especiales para los niños de 6 meses a 8 años: los niños en este grupo de edad que no han recibido previamente un total de dos o más dosis previas de la vacuna trivalente o cuadrivalente requieren dos dosis (administrada con una separación mínima de 4 semanas) de la vacuna contra la gripe de la temporada actual para optimizar la respuesta inmunitaria (fig. 285.3). Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad excelente, y los efectos adversos más frecuentes son dolencias, enrojecimiento, dolor a la palpación o tumefacción en el lugar de la inyección, y congestión nasal tras la pulverización nasal.

Cada año, a finales del verano y principios del otoño, comienzan a distribuirse las vacunas antigripales. La formulación refleja las cepas de los virus de la gripe que se prevé que circulen en la estación gripal siguiente. Desde la temporada 2013-2014, las IIV estaban disponibles en formulaciones trivalentes y tetravalentes. La vacuna trivalente (IIV3) contiene dos cepas de la gripe A y una cepa de la gripe B; la vacuna tetravalente (IIV4) contiene una segunda cepa de la gripe B de un linaje antigénicamente diferente. Aparte de la IIV y la LAIV, desde la temporada 2013-2014 empezó a comercializarse una tercera categoría de vacunas, la vacuna antigripal de hemaglutinina recombinante, en una formulación trivalente, pero no está aprobada para niños.

Lo mejor es que la vacunación se administre antes de que circule el virus en la comunidad, para que los anticuerpos tengan tiempo de alcanzar niveles protectores. Los profesionales sanitarios deben ofrecer la vacunación a finales de octubre, si es posible. La ACIP publica normas de vacunación cada año cuando se formulan y se comercializan las vacunas. Estas normas reciben una gran difusión, pero inicialmente aparecen en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* de los CDC (https://www.cdc.gov/flu/index.htm).

Quimioprofilaxis

No se recomienda la utilización sistemática de medicación antiviral como quimioprofilaxis. Entre las indicaciones para el uso de quimioprofilaxis para prevenir la gripe tras la exposición a una persona contagiosa están: 1) las personas no vacunadas con riesgo alto de complicaciones gripales, 2) las personas en las que están contraindicadas las vacunas o en las que se prevé una eficacia baja y 3) los residentes/pacientes de instituciones asistenciales durante los brotes gripales institucionales. Para la quimioprofilaxis de la gripe pueden usarse el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado; el peramivir y el baloxavir no se recomiendan para la quimioprofilaxis por falta de datos, y los adamantanos no se recomiendan actualmente, dada la resistencia generalizada a ellos. En la tabla 285.4 se muestran las recomendaciones de dosificación y de duración del tratamiento y quimioprofilaxis para la temporada 2018-2019, pero deben consultarse cada temporada las recomendaciones actualizadas de la ACIP y los CDC (https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm).

En general, si la quimioprofilaxis puede instaurarse en las 48 horas siguientes a la exposición, se recomienda administrar quimioprofilaxis tras la exposición a personas con riesgo alto de complicaciones gripales (v. tabla 285.3), durante 7 días después de la exposición más reciente conocida. Una alternativa a la quimioprofilaxis para algunas personas después de una exposición sospechosa consiste en una monitorización estrecha y la instauración precoz del tratamiento antiviral si comienzan a desarrollar síntomas. Para controlar los brotes de gripe en las personas de alto riesgo que viven en instituciones asistenciales para pacientes crónicos, se recomienda la quimioprofilaxis antiviral, con independencia de su estado vacunal, así como para el personal asistencial no vacunado. Los CDC y la Infectious Diseases Society of America recomiendan la quimioprofilaxis antiviral durante un mínimo de 2 semanas y hasta 1 semana después del último caso conocido identificado, lo que sea más largo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 286
Virus parainfluenza*

Holly M. Biggs y Angela J.P. Campbell

Los virus parainfluenza humanos (VPIH) habitualmente producen enfermedad respiratoria en los lactantes y los niños, y son una causa importante de infección de las vías respiratorias bajas en personas inmunodeprimidas. Estos virus provocan enfermedad en las vías respiratorias altas y bajas particularmente asociados con el **crup** (laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis), la **bronquiolitis** y la **neumonía.**

ETIOLOGÍA

Los VPIH son miembros de la familia Paramyxoviridae. Cuatro VPIH causan enfermedad en seres humanos. Se denominan tipos 1-4 y poseen diversas manifestaciones de infección. El tipo 4 se divide en dos subtipos antigénicos,

*Exención de responsabilidad: los resultados y conclusiones de este documento son los de sus autoras y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

4a y 4b. Todos los VPIH tienen un genoma de ARN no segmentado, monocatenario, con una envoltura lipídica derivada de la membrana celular de huésped por gemación. El grupo antigénico principal son las glucoproteínas de superficie hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y fusión (F).

EPIDEMIOLOGÍA

A los 5 años, la mayoría de los niños ha experimentado primoinfección por VPIH de los tipos 1, 2 y 3. Las infecciones por el VPIH-3 se producen antes, calculándose que la mitad de los lactantes están infectados al primer año de vida y alrededor del 90% hacia los 5 años. Los VPIH-1 y VPIH-2 son más comunes después de la lactancia, infectando aproximadamente al 75% a los 5 años. Aunque el VPIH-4 no se detecta con tanta frecuencia, cerca de la mitad de los niños presentan anticuerpos a los 5 años. En Estados Unidos y en climas templados, el VPIH-1 muestra epidemias bianuales, en otoño normalmente, alternando años (fig. 286.1). Se han descrito brotes anuales del VPIH-2 en otoño, pero de forma menos frecuente que el VPIH-1 o el VPIH-3. El VPIH-3 puede ser endémico durante todo el año, con picos a finales de la primavera. En años con menos actividad del VPIH-1, la temporada del VPIH-3 puede extenderse o tener un segundo pico en el otoño (fig. 286.1). La epidemiología del VPIH-4 está menos definida, dado que es difícil de obtener en cultivo tisular y a menudo ha sido excluido en los primeros estudios epidemiológicos; pero un estudio reciente sugiere que puede circular a lo largo del año y alcanzar su máximo en el otoño de los años alternos. Las tendencias nacionales del VPIH se calculan a partir de los datos de los resultados de las pruebas de laboratorio semanales que se comunican de forma voluntaria, y están disponibles en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos (https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss).

Los VPIH se propagan principalmente a través de las vías respiratorias por inhalación de gotitas respiratorias grandes o contacto con secreciones nasofaríngeas infectadas. Los VPIH se caracterizan por causar brotes de enfermedad respiratoria en salas de hospital, clínicas, servicios neonatales y otros centros institucionales. El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los síntomas puede ir de 2 a 6 días. Los niños suelen excretar virus desde la orofaringe durante 2-3 semanas, pero la excreción puede prolongarse, especialmente en los niños inmunodeprimidos, y persistir durante meses. La primoinfección no confiere inmunidad permanente y las reinfecciones son comunes a lo largo de la vida, siendo generalmente leves y autolimitadas, pero pueden producir enfermedad grave de las vías respiratorias bajas, particularmente en niños con el sistema inmunitario comprometido.

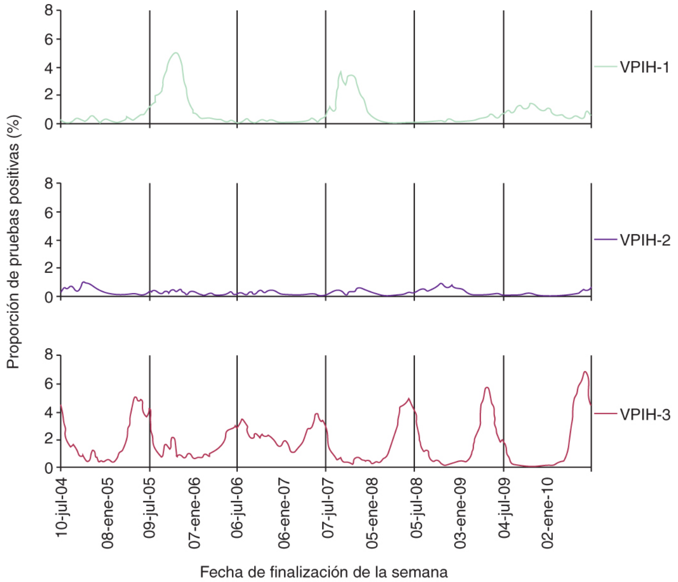

Fig. 286.1 Porcentaje de pruebas de antígeno positivas para los virus parainfluenza humanos 1-3 en un promedio de 3 semanas desde julio de 2004 hasta junio de 2010 notificado al Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos. *(Datos de Abedi GR, Prill MM, Langley GE, et al: Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010,* J Pediatr Infect Dis Soc *5:7-13, 2016, Fig. 1.)*

PATOGENIA

Los VPIH se replican en el epitelio respiratorio. La capacidad para provocar enfermedades en las vías respiratorias grandes está relacionada presumiblemente con su replicación preferencial en laringe, tráquea y bronquios en comparación con otros virus. Algunos VPIH periféricos inducen fusión celular. Durante el proceso de gemación, se pierde la integridad de la membrana celular y el virus puede inducir la apoptosis de la célula huésped. En niños, la enfermedad grave generalmente coincide con el momento de máxima liberación viral. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad probablemente guarde relación con la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección, y con el efecto citopático directo del virus. Los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina A específicos del virus y los anticuerpos séricos contra las glucoproteínas de superficie HN y F son capaces de neutralizar el VPIH, y es probable que ambos contribuyan a la inmunidad del huésped. La citotoxicidad celular también es importante para controlar y eliminar la infección por el VPIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más común de enfermedad producida por el VPIH consiste en una combinación de fiebre o febrícula, rinorrea, tos, faringitis y ronquera y con vómitos o diarrea asociados. Raramente, la infección por VPIH se ha asociado con parotiditis. El VPIH también se ha asociado con una variedad de manifestaciones cutáneas, incluyendo exantemas maculopapulares virales típicos, eritema multiforme y acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti (v. cap. 676.12). Aunque normalmente es leve, puede presentarse una enfermedad por VPIH más grave en las hospitalizaciones con diagnósticos comunes de bronquiolitis, fiebre/posible sepsis y apnea entre los niños más pequeños, laringotraqueítis, neumonía y asma entre los niños más mayores (fig. 286.2). Los VPIH son responsables del 50% de las hospitalizaciones por laringotraqueítis y de al menos el 15% de los casos de bronquiolitis y neumonía. El VPIH-1 y, en menor medida, el VPIH-2 causan más casos de laringotraqueítis; el VPIH-3 es más probable que infecte vías respiratorias de pequeño calibre, provocando neumonía, bronquiolitis o bronquitis. El VPIH-4 causa un cuadro patológico similar al del resto de tipos. Cualquier VPIH

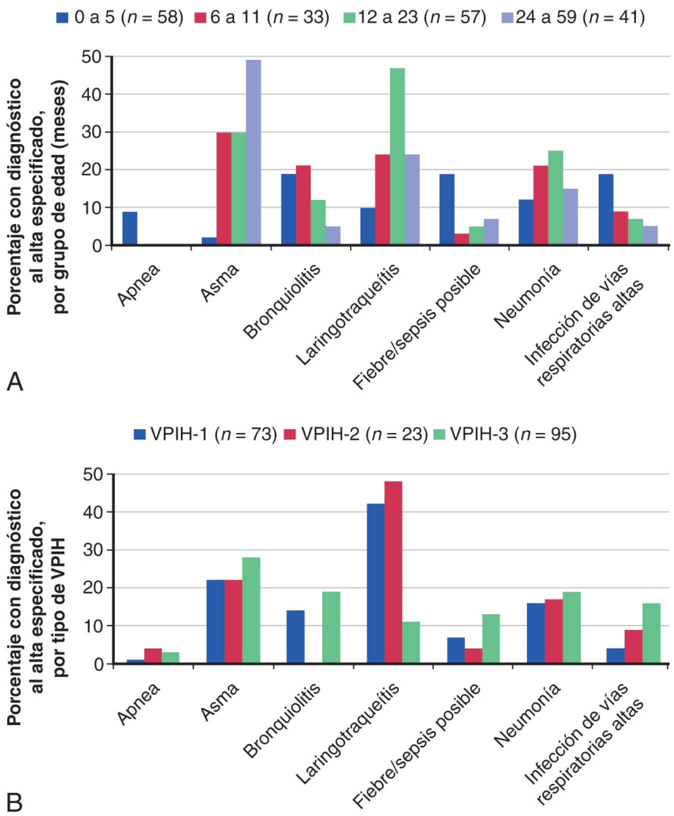

Fig. 286.2 Diagnósticos seleccionados al alta de niños hospitalizados con infección por virus parainfluenza (VPIH), por edad en meses **(A)** y por el tipo de virus **(B)**. *(Datos de Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al: Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization,* J Pediatr *154:694-699, 2009, Table II.)*

puede producir enfermedades de vías respiratorias bajas, particularmente durante la primoinfección o en pacientes con el sistema inmune comprometido. En niños y adultos con neoplasias hematológicas y en los sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, se ha demostrado repetidamente que la linfopenia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad en las vías respiratorias altas a las bajas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de infección por VPIH en niños se basa a menudo en criterios clínicos y epidemiológicos. La laringotraqueítis es un diagnóstico clínico y debe distinguirse de otros posibles diagnósticos, como la aspiración de cuerpo extraño, la epiglotitis, el absceso retrofaríngeo y la estenosis o el hemangioma subglótico. Aunque el **«signo del campanario»** en la radiografía lateral del cuello (estrechamiento progresivo de la región subglótica de la tráquea) es característico de laringotraqueítis, se debe considerar también la posibilidad de epiglotitis aguda, lesión térmica, angioedema y traqueítis bacteriana. La enfermedad de las vías respiratorias inferiores puede ser similar a las enfermedades de otras infecciones víricas; por tanto, el virus debe identificarse específicamente a través de los medios diagnósticos más sensibles en ciertas enfermedades graves, como la neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

Análisis sensibles, específicos y rápidos, como los análisis de reacción en cadena de la polimerasa múltiples, se han vuelto más accesibles y aumentan considerablemente la sensibilidad de la detección del VPIH. En los pacientes inmunodeprimidos, estas plataformas sumamente sensibles proporcionan la capacidad crítica para establecer el diagnóstico precoz mediante la detección de una amplia gama de patógenos virales, como los VPIH, permitiendo de este modo la puesta en marcha de medidas preventivas de la infección y su tratamiento potencial. El diagnóstico de laboratorio convencional se realiza mediante el aislamiento del VPIH en cultivo de tejidos, aunque el tiempo hasta la obtención de resultados puede ser de hasta 1 semana o más; este tiempo puede acortarse a 1-3 días mediante un sistema rápido de cultivo viral en viales de cubierta. En algunos laboratorios se dispone de tinción con inmunofluorescencia directa para la identificación rápida del antígeno del virus en las secreciones respiratorias.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento antiviral concreto aprobado para infecciones por VPIH. Para la laringotraqueítis, dada la posibilidad de un compromiso respiratorio rápido, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz (v. cap. 412). El aire humidificado no ha demostrado ser eficaz. Los corticoides, como la dexametasona por vía oral o parenteral, y con menor frecuencia la budesonida por vía inhalada, mejoran los síntomas a las 6 horas del tratamiento, disminuyen la necesidad de otros fármacos y acortan la estancia hospitalaria. *En general, dada su seguridad, eficacia y coste-efectividad, una sola dosis de dexametasona (0,6 mg/kg) es el tratamiento de elección como parte del tratamiento de la laringotraqueítis en la consulta o el servicio de urgencias.* Una dosis única de dexametasona intramuscular o de budesonida (2 mg [solución de 2 ml] mediante nebulización) puede ser una alternativa a la dexametasona en los niños con dificultad respiratoria grave o vómitos. Esta dosis puede repetirse, pero no hay guías clínicas ni directrices que comparen tratamiento único y múltiple. Los síntomas moderados a graves que persisten más de unos pocos días deben impulsar el estudio de otras causas de obstrucción de las vías respiratorias.

La evaluación de la gravedad de la laringotraqueítis generalmente incorpora una serie de características clínicas que incluyen la presencia y el grado de retracción de la pared torácica, la presencia de estridor en reposo y la evaluación de la afectación neurológica del niño (p. ej., por agitación, ansiedad, letargo). Para los síntomas obstructivos de las vías respiratorias asociados a laringotraqueítis moderada a grave se recomienda administrar adrenalina nebulizada (solución de adrenalina racémica al 2,25%, 0,05 a 0,1 ml/kg/dosis, dosis máxima de 0,5 ml, diluidos en 3 ml de suero salino fisiológico o L-adrenalina, 0,5 ml/kg/dosis en dilución 1:1.000 en suero salino fisiológico, dosis máxima de 5 ml), que puede proporcionar mejoría sintomática temporal. Los niños deben ser observados al menos 2 horas después de recibir tratamiento con el objeto de confirmar la mejoría. Pueden repetirse los tratamientos en función de la duración de los síntomas. El oxígeno debe administrarse ante hipoxemia, siendo razonable el uso de analgésicos y antipiréticos para el control de la fiebre y del malestar asociados. Se limitará el uso de antibiótico a infecciones bacterianas secundarias documentadas en el oído medio o en vías respiratorias inferiores.

La ribavirina tiene una ligera actividad antiviral ante VPIH *in vitro* y en modelos animales. La ribavirina inhalada debe considerarse para niños con inmunodepresión grave con neumonía por VPIH. Sin embargo, la mayoría de los datos no han mostrado mejores resultados, y faltan estudios controlados aleatorizados. Algunas instituciones utilizan inmunoglobulina intravenosa para la neumonía por VPIH en niños con neoplasias hematológicas o que han sido sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; el impacto de esta estrategia de tratamiento en los resultados clínicos está también limitado por la falta de estudios controlados. El uso del antiviral en investigación DAS181, un inhibidor de la proteína de fusión sialidasa, ha demostrado su potencial clínico cuando se utiliza para el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias bajas por VPIH en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, pero se necesitan más estudios. Otras estrategias potenciales para el desarrollo de fármacos son los inhibidores de la hemaglutinina-neuraminidasa, inhibidores de la transcripción e interferinas sintéticas de ARN viral.

COMPLICACIONES

La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar en una infección bacteriana secundaria del oído medio; y la otitis media aguda aparece en el 30-50% de las infecciones por VPIH. Asimismo, la obstrucción de los senos paranasales puede producir sinusitis. La destrucción celular en las vías respiratorias superiores puede dar lugar a invasión bacteriana secundaria y a traqueítis bacteriana, y un antecedente de infección por VPIH de las vías respiratorias inferiores puede predisponer a neumonía bacteriana. Las complicaciones no respiratorias por VPIH son raras, pero consisten en meningitis aséptica, encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, rabdomiólisis, miocarditis y pericarditis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación tras la infección por VPIH es excelente en el niño inmunocompetente sin secuelas pulmonares a largo plazo. Las muertes son poco frecuentes, particularmente en niños inmunocomprometidos con infección de las vías respiratorias inferiores.

PREVENCIÓN

El desarrollo vacunal se centra en la obtención de una vacuna de VPIH-3 vivo atenuado intranasal. Entre los virus candidatos se incluyen un VPIH recombinante (rcp45) derivado del ADN complementario, así como de virus compuestos de VPIH-3 bovino/humano quiméricos derivados de ADN complementario; estos candidatos muestran una buena tolerancia y son inmunógenos en lactantes y niños pequeños. También se están investigando modelos que utilizan el virus quimérico bovino/humano HPIV-3 además de las proteínas F o ambas, F y G, del virus respiratorio sincitial. Aunque aún no se ha avanzado lo suficiente en este campo, se han diseñado dos vacunas vivas atenuadas del VPIH-1 y del VPIH-2 que han pasado la fase 1 de los ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov). La protección aportada por las vacunas será difícil de evaluar, porque es frecuente la reinfección sintomática, y la incidencia de infecciones graves en la población general es baja. No obstante, parece claro que la prevención de la enfermedad respiratoria aguda causada por VPIH, especialmente en lactantes y niños pequeños, resultará económicamente efectiva y clínicamente provechosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 287
Virus respiratorio sincitial

James E. Crowe, Jr.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de bronquiolitis (v. cap. 418) y neumonía viral en los niños menores de 1 año. Está considerado como el patógeno principal del sistema respiratorio durante la primera infancia.

ETIOLOGÍA

El VRS es un virus ARN dotado de envoltura y cuyo genoma monocatenario de sentido negativo se replica totalmente en el citoplasma de las células infectadas. Madura por gemación desde la superficie apical de la membrana

celular. Este virus tiene un genoma no segmentado, por lo que no sufre un cambio antigénico mediante reorganización genómica, a diferencia del virus de la gripe. Pertenece a la familia Pneumoviridae, que contiene virus de ARN de gran envoltura y sentido negativo. Este taxón era anteriormente una subfamilia dentro de los Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como una familia con dos géneros, *Orthopneumovirus* (que incluye el VRS) y *Metapneumovirus* (que incluye el metapneumovirus humano; v cap. 288). Hay dos subgrupos antigénicos del VRS (subgrupo A y B), cuya diferenciación se basa principalmente en la variación secuencial y antigénica de una de las dos proteínas de superficie: la glucoproteína G responsable de la unión a la membrana celular del huésped. Esta variación antigénica, que está causada por mutaciones puntuales debidas a una falta de fidelidad de la ARN polimerasa viral, puede contribuir a la frecuencia con la que el VRS reinfecta a niños y adultos. Sin embargo, las pruebas de exposición en humanos adultos han demostrado que la misma cepa de VRS puede reinfectar el tracto respiratorio superior de forma repetitiva, lo que sugiere que la inmunidad de la mucosa en ese sitio es incompleta o de corta duración.

El VRS se replica en una amplia variedad de cultivos de líneas celulares en monocapa en el laboratorio. En células HeLa o HEp-2, el virus realiza una fusión célula-célula que produce una citopatología característica denominada *sincitial* (células grandes multinucleadas), de la que deriva su nombre. La identificación de sincitios en los cultivos de diagnóstico de las secreciones respiratorias es útil para identificar el VRS, pero no está claro que la formación de sincitios tenga lugar de forma significativa en el epitelio de la vía aérea de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS se distribuye por todo el mundo y aparece en epidemias anuales. En climas templados, estas epidemias se producen cada invierno a lo largo de 4-5 meses. Durante el resto del año, las infecciones son esporádicas y mucho menos comunes. En el hemisferio norte, las epidemias suelen tener un pico de incidencia en enero, febrero o marzo, pero también se han descrito a principios de diciembre y en junio. Algunas áreas de Estados Unidos, como Florida, notifican una incidencia moderada durante todo el año. En el hemisferio sur también hay brotes durante los meses invernales. Los brotes de VRS a menudo se superponen con brotes de virus de la gripe y metapneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y producen una enfermedad más global, sobre todo en niños menores de 6 meses. En los trópicos, el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de brotes anuales generalizados y alta incidencia de la infección durante los primeros 3-4 meses de vida es único entre los virus humanos.

Los anticuerpos séricos maternos IgG anti-VRS adquiridos por vía transplacentaria parecen ofrecer una protección parcial en el neonato si están presentes en alta concentración. La edad de máxima incidencia de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior y de hospitalización es de aproximadamente 6 semanas. Las IgG maternas pueden explicar la menor gravedad e incidencia de las infecciones por el VRS durante las primeras 4-6 semanas de vida, excepto en lactantes prematuros, dado que reciben menos inmunoglobulinas maternas. La lactancia materna proporciona cierta protección contra la enfermedad grave en niñas, pero no en niños. El VRS es uno de los virus más contagiosos que afectan al ser humano. La infección es casi universal entre los niños en el segundo año de vida. La tasa de reinfección es del 10-20% en las epidemias a lo largo de la infancia, con una frecuencia algo menor entre los adultos. En situaciones de alta exposición, como guarderías, la tasa de ataque es casi del 100% en lactantes previamente no infectados y del 60-80% para segundas y posteriores infecciones.

La reinfección puede ocurrir tan solo unas semanas después de la recuperación, pero normalmente se produce durante los brotes anuales subsiguientes. La variación antigénica no es necesaria para la reinfección, como se demuestra de forma experimental por el hecho de que un porcentaje de adultos inoculados repetidamente por un mismo virus pueden reinfectarse varias veces. La respuesta inmunitaria de los lactantes es deficiente en calidad, magnitud y duración. La gravedad de la enfermedad durante la reinfección en la infancia suele ser inferior a la de la primoinfección y parece deberse a una inmunidad parcial, a una fisiología más robusta de las vías respiratorias y a la mayor edad.

La infección asintomática por VRS es rara en niños pequeños. La mayoría de los lactantes presentan coriza y faringitis, a menudo con fiebre y con frecuencia otitis media debido al efecto del propio virus en el oído medio o a una sobreinfección bacteriana después de la disfunción de la trompa de Eustaquio. Las vías respiratorias inferiores presentan diversos grados de afectación, con bronquiolitis y bronconeumonía en alrededor de un 30% de los niños. La tasa de hospitalización para la infección por el VRS en recién nacidos sanos suele ser del 0,5-4%, dependiendo de la región, el sexo, el nivel socioeconómico, la exposición al humo de cigarrillos, la edad gestacional y los antecedentes familiares de atopia. El diagnóstico al ingreso suele ser de bronquiolitis e hipoxia, aunque esta afección a menudo es indistinguible de una neumonía por el VRS en los lactantes y, de hecho, con frecuencia coexisten los dos procesos. Todas las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (excepto la laringotraqueítis) tienen su mayor incidencia desde las 6 semanas hasta los 7 meses de edad, y su frecuencia se reduce a partir de entonces. La bronquiolitis es mucho menos común después del primer año. La terminología utilizada para el diagnóstico de sibilancias asociadas a infección vírica en niños pequeños puede resultar confusa, ya que estos cuadros suelen denominarse *infección respiratoria asociada a sibilancias, bronquitis sibilante, exacerbación de vías respiratorias hiperreactivas* o *ataque de asma*. Debido a que muchos lactantes presentan sibilancias durante la infección por el VRS sin tener *asma* de por vida, es mejor utilizar este término diagnóstico solo más adelante. La neumonía viral aguda es un problema persistente durante la infancia, aunque el VRS pierde relevancia como microorganismo etiológico tras el primer año de vida. El VRS causa el 40-75% de las bronquiolitis hospitalizadas, el 15-40% de las neumonías infantiles y el 6-15% de los casos de laringotraqueítis.

La bronquiolitis y la neumonía debidas a infección por el VRS son más comunes en varones en una proporción de 1,5:1. Otros factores de riesgo con efectos similares en Estados Unidos son tener uno o más hermanos en casa, raza blanca, residencia rural, tabaquismo materno y escolarización materna solo hasta los 12 años. Los factores médicos asociados a un mayor riesgo en recién nacidos son displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia y prematuridad. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por infección causada por el VRS no tiene factores de riesgo fácilmente identificables. Por tanto, cualquier estrategia profiláctica aplicada únicamente en personas con factores de riesgo probablemente solo evitaría un 10% de las hospitalizaciones, incluso aunque tuviese un 100% de eficacia en los pacientes de alto riesgo tratados.

El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas es de unos 3-5 días. El virus se excreta en periodos variables, dependiendo probablemente de la gravedad de la enfermedad y del estado inmunológico. La mayoría de los lactantes con enfermedad en las vías respiratorias bajas excreta el virus 1-2 semanas después de la hospitalización. Se ha documentado la excreción viral durante 3 semanas e incluso más tiempo. La propagación de la infección se produce mediante gotas infectadas que, tanto en suspensión como en contacto con las manos u otros materiales, se inoculan en la nasofaringe de una persona susceptible. Es probable que el VRS se introduzca en la mayoría de las familias por niños escolarizados que sufren reinfección. Por lo general, en unos pocos días, el 25-50% de los hermanos mayores y uno o ambos progenitores adquieren una infección del tracto respiratorio superior, pero los lactantes desarrollan una enfermedad más grave, con fiebre, otitis media o afectación de las vías respiratorias bajas.

La infección nosocomial durante las epidemias del VRS es una preocupación destacada. El virus suele propagarse entre los niños a través de las manos de sus cuidadores u otros fómites. Los adultos con reinfección también están implicados en la propagación del virus. Las precauciones de contacto son suficientes para evitar la propagación si su cumplimiento es meticuloso, ya que el virus no se propaga por aerosol de partículas pequeñas a un nivel apreciable, y una distancia de aproximadamente 2 metros es suficiente para evitar la transmisión por aerosol. Sin embargo, el cumplimiento de las medidas de aislamiento por parte de los cuidadores a menudo no es completo.

PATOGENIA

La bronquiolitis se produce por obstrucción y colapso de las vías respiratorias de pequeño calibre durante la espiración. Los lactantes son especialmente propensos a desarrollar obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre debido al reducido tamaño de sus bronquiolos normales; la resistencia de las vías respiratorias es proporcional a $1/\text{radio}^4$. Apenas se han realizado estudios anatomopatológicos de la enfermedad por el VRS en las vías respiratorias bajas de personas por lo demás sanas. Es probable que el estrechamiento de las vías respiratorias se deba a la necrosis del epitelio bronquiolar inducida por el virus, la hipersecreción de moco y la infiltración por células redondas y el edema de la submucosa circundante. Estas modificaciones causan una obstrucción bronquiolar por moco con la consiguiente hiperinsuflación o colapso del tejido pulmonar distal. En la neumonía intersticial, la infiltración es más generalizada y el desprendimiento epitelial se puede extender a los bronquios y alvéolos. En pacientes mayores, la hiperreactividad del músculo liso puede contribuir al estrechamiento de la vía respiratoria, pero las vías respiratorias de lactantes de corta edad no suelen tener un alto grado de hiperreactividad reversible de su musculatura lisa durante la infección por el VRS.

Varios hechos sugieren que diversos elementos de la respuesta del huésped pueden causar inflamación y contribuir a la lesión tisular. La respuesta inmunitaria que se precisa para eliminar las células infectadas por el virus (linfocitos T citotóxicos en su mayoría) supone una espada de doble filo, ya que reduce la carga viral a expensas de la muerte de la célula huésped, proceso en el que se libera un gran número de factores solubles, como citocinas, quimiocinas y leucotrienos, y las modificaciones de esta respuesta pueden predisponer a algunas personas a una enfermedad más grave. También hay evidencias de que varios factores genéticos pueden predisponer a formas de bronquiolitis más graves.

Los niños que recibieron una vacuna del VRS inactivada mediante formol por vía parenteral en la década de 1960 tuvieron una bronquiolitis más grave y más frecuente tras la exposición al tipo salvaje del VRS que los controles homólogos de la misma edad. Varios niños murieron durante la infección por el VRS adquirida de forma natural tras la vacunación con FI-RSV. Esta complicación ha frenado los progresos en la investigación de la vacuna contra el VRS, debido a nuestras lagunas en la comprensión del mecanismo y a las reticencias a probar nuevas vacunas experimentales que podrían inducir el mismo tipo de respuesta.

Algunos estudios han identificado la presencia de VRS y ARN viral de metapneumovirus humano en las secreciones de las vías respiratorias en un porcentaje elevado de lactantes que requieren cuidados intensivos y ventilación mecánica. Puede que la **coinfección** se asocie a una enfermedad más grave; los resultados positivos del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) deben interpretarse con cuidado, porque esta positividad puede persistir durante periodos prolongados tras la infección, incluso cuando el virus ya no es detectable.

No está claro con qué frecuencia la sobreinfección bacteriana desempeña un papel patogénico en la enfermedad de las vías respiratorias bajas por el VRS. Es probable que la bronquiolitis por el VRS en lactantes sea una enfermedad exclusivamente viral, aunque hay evidencia de que la neumonía bacteriana puede desencadenarse por una infección respiratoria viral, incluido el VRS. Un estudio clínico a gran escala sobre la vacuna antineumocócica demostró que la vacunación infantil redujo la incidencia de neumonía viral en alrededor del 30%, lo que sugiere que, en la actualidad, la interacción entre virus y bacterias no se comprende del todo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el primer signo de infección por el VRS en lactantes es la rinorrea. La tos puede aparecer al mismo tiempo, pero es más frecuente tras un intervalo de 1-3 días, momento en el que también puede haber estornudos y febrícula. Poco después de la tos, los niños con bronquiolitis presentan sibilancias audibles. Si la enfermedad es leve, los síntomas quizá no progresen más allá de esta fase. La auscultación suele revelar crepitantes difusos inspiratorios finos y sibilancias espiratorias. La rinorrea suele persistir durante toda la enfermedad, con fiebre intermitente. Las radiografías de tórax a menudo son normales en esta fase.

Si la enfermedad progresa, la tos y las sibilancias aumentan y aparece disnea, con incremento de la frecuencia respiratoria, retracciones intercostales y subcostales, hiperexpansión del tórax, inquietud y cianosis periférica. La cianosis central, la taquipnea con más de 70 respiraciones por minuto, la apatía y las crisis de apnea son signos de enfermedad grave y potencialmente mortal. En esta fase, el tórax puede mostrar una hiperexpansión significativa, con una auscultación casi silente por el poco intercambio de aire.

Las radiografías de tórax de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis por el VRS son normales en alrededor del 30% de los casos; en el 70% se aprecia hiperexpansión torácica, engrosamiento peribronquial e infiltrados intersticiales. La consolidación segmentaria o lobular es infrecuente, al igual que el derrame pleural.

En algunos lactantes, el curso de la enfermedad puede parecerse al de la neumonía, con un pródromo de rinorrea y tos, seguidas de disnea, dificultad para alimentarse y apatía. Aunque el diagnóstico clínico es de neumonía, a menudo existen sibilancias intermitentes, y la radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento de aire.

La fiebre es un signo inconsistente en la infección por el VRS. En los lactantes de escasa edad, sobre todo en los prematuros, la respiración periódica y los episodios de apnea han sido signos por desgracia comunes, incluso en los casos de bronquiolitis relativamente leve. La apnea no se debe necesariamente a agotamiento respiratorio, sino que más bien parece ser consecuencia de alteraciones del control central de la respiración.

Estas infecciones en huéspedes con inmunodepresión profunda pueden ser graves a cualquier edad. La mortalidad relacionada con neumonía por el VRS en las primeras semanas después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos es elevada tanto en niños como en adultos. La infección por el VRS no parece grave en los pacientes VIH positivos con un control razonable de su enfermedad de base, aunque pueden excretar el virus por secreciones respiratorias durante periodos prolongados.

DIAGNÓSTICO

La bronquiolitis es un diagnóstico clínico. La implicación del VRS se puede sospechar con un grado de certeza variable en función de la estación del año y de la presencia del virus en la comunidad. Otras características epidemiológicas útiles son la presencia de resfriado en contactos mayores del domicilio y la edad del niño, puesto que además del VRS, los únicos virus respiratorios que afectan a los lactantes con frecuencia durante los primeros meses de vida son el metapneumovirus humano, el virus de la gripe, el virus parainfluenza de tipo 3, los rinovirus, los enterovirus y los coronavirus.

Las pruebas de laboratorio habituales tienen poca utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos de bronquiolitis o neumonía por el VRS. El recuento de leucocitos es normal o alto, y la fórmula puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. La hipoxemia medida con pulsioximetría o gasometría arterial es frecuente y tiende a ser más marcada que la que se esperaría según los datos clínicos. Un valor normal o elevado de CO_2 en un paciente con frecuencia respiratoria muy aumentada debe considerarse un signo de insuficiencia respiratoria.

El mayor dilema diagnóstico es diferenciar la infección viral de la infección bacteriana o por clamidias. Cuando la bronquiolitis no se acompaña de infiltrados en la radiografía de tórax, la probabilidad de participación bacteriana es baja. En los lactantes de 1-4 meses, la neumonitis intersticial puede estar causada por *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). En la neumonía por *C. trachomatis* puede haber antecedentes de conjuntivitis, y el comienzo suele ser subagudo. La tos y los crepitantes inspiratorios son prominentes, pero no las sibilancias. No suele haber fiebre.

La consolidación lobular sin otros signos, o con derrame pleural, se considera de origen bacteriano mientras no se demuestre lo contrario. Los demás signos sugestivos de neumonía bacteriana son: neutrofilia, neutropenia en presencia de enfermedad grave, íleo u otros signos abdominales, fiebre y *shock* circulatorio. En estos casos debería iniciarse la administración de antibióticos.

El diagnóstico definitivo de infección por el VRS se basa en la detección de virus vivo en las secreciones respiratorias mediante cultivo celular. Sin embargo, las pruebas de diagnóstico molecular están disponibles en mayor medida actualmente. La presencia de ARN viral (detectado por una prueba de diagnóstico molecular usando reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR]) o de antígenos virales (detectados por una prueba de diagnóstico rápida, normalmente una prueba de inmunotransferencia en membrana con detección de proteínas virales mediante anticuerpos) es muy sugestiva en el contexto clínico adecuado. La prueba de antígeno es menos sensible que el cultivo del virus y el análisis de RT-PCR es más sensible. Las muestras óptimas son el moco aspirado o el líquido de lavado nasofaríngeo de la cavidad nasal posterior del niño. También se considera aceptable un frotis nasofaríngeo o faríngeo, aunque es menos preferible. El aspirado traqueal es innecesario, pero también puede analizarse el líquido de lavado del tubo endotraqueal de pacientes intubados. La muestra se debe colocar en hielo, transportar directamente al laboratorio y procesar de inmediato para cultivo, detección de antígeno o para análisis mediante PCR. El VRS es termolábil, de modo que se degrada en poco tiempo, a menos que se congele a una temperatura baja, como de −80 °C, en los congeladores usados en los laboratorios de experimentación.

TRATAMIENTO

En los casos de bronquiolitis no complicada, el tratamiento es sintomático. Muchos lactantes muestran deshidratación ligera o moderada, por lo que los líquidos se deben administrar con cuidado, en cantidades algo mayores que las necesarias para el mantenimiento. A menudo es útil la alimentación intravenosa o con sonda, cuando la taquipnea dificulta la succión. El oxígeno humidificado y la aspiración de secreciones suelen estar indicados para los lactantes hospitalizados con hipoxia. El tratamiento con cánulas nasales de alto flujo se utiliza para la dificultad respiratoria, que es sobre todo útil para el mantenimiento de la presión. La presión positiva nasal continua en las vías respiratorias se usa en la unidad de cuidados intensivos para los lactantes que tienen un aumento del trabajo respiratorio y la ventilación mecánica se emplea para la insuficiencia respiratoria. El heliox (helio mezclado con oxígeno) puede mejorar la ventilación en los lactantes que tienen dificultad respiratoria grave pero que no requieren grandes cantidades de oxígeno.

Los expertos no coinciden en la utilidad del suero salino en aerosol o del suero salino hipertónico, la adrenalina o los β_2-agonistas en la bronquiolitis por el VRS. La mayoría de los pacientes no muestra una mejoría duradera con un tratamiento prolongado, que se asocia a una frecuencia relativamente alta de efectos secundarios. El uso de corticoides no está indicado, excepto en niños mayores con un diagnóstico establecido de asma; su uso se asocia a la excreción viral prolongada y carece de beneficio clínico comprobado. Las directrices para la práctica clínica de la bronquiolitis de la American Academy of Pediatrics de 2014 recomiendan limitaciones en el uso de agentes α y β-adrenérgicos y de corticoides.

En casi todos los casos de bronquiolitis, los antibióticos no son útiles, y su uso inadecuado contribuye al incremento de las resistencias bacterianas. La neumonía intersticial en lactantes de 1-4 meses puede deberse a *C. trachomatis;* en esos casos puede estar indicado el tratamiento con macrólidos.

La ribavirina es un antiviral que se administra mediante tienda de oxígeno, mascarilla facial o tubo endotraqueal usando el generador de aerosol de partículas pequeñas durante la mayor parte del día un total de 3-5 días. Los primeros ensayos clínicos con pocos pacientes sugirieron un efecto beneficioso modesto sobre la evolución de la neumonía por el VRS, con cierta reducción del periodo de ventilación mecánica y del ingreso hospitalario. Los estudios posteriores no han documentado un efecto beneficioso claro de la ribavirina. En la mayoría de centros médicos no se utiliza actualmente ribavirina para el tratamiento sistemático de la infección por el VRS. El anticuerpo monoclonal palivizumab está autorizado para la profilaxis de lactantes de alto riesgo durante la época del VRS y previene la mitad de los ingresos hospitalarios esperables en dicha población. En ensayos clínicos a pequeña escala en los que se ha utilizado el anticuerpo como tratamiento durante casos de infección establecida no se han demostrado beneficios hasta la fecha. La siguiente generación de anticuerpos monoclonales para el VRS, que son más potentes y duraderos, se encuentra en ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los lactantes hospitalizados con infección por el VRS de vías respiratorias inferiores es baja en los países desarrollados. Casi todos los fallecimientos se dan en lactantes prematuros o pequeños o en los que tienen enfermedades neuromusculares, respiratorias, cardiovasculares o inmunológicas. Sin embargo, se estima que en las zonas más pobres de todo el mundo fallecen cada año más de 160.000 niños debido al VRS. Asimismo, miles de ancianos mueren todos los años en Estados Unidos debido a una infección por el VRS.

Existen sibilancias recidivantes en el 30-50% de los niños con bronquiolitis grave por el VRS en la lactancia, y muchos niños mayores que son diagnosticados de asma tienen una historia de bronquiolitis grave en la infancia. La probabilidad de recidiva de las sibilancias aumenta en presencia de predisposición alérgica (p. ej., eczema, fiebre del heno o antecedentes familiares de asma). En los pacientes mayores de 1 año con bronquiolitis sintomática, aumenta la probabilidad de que, aunque el episodio esté inducido por virus, sea el primer evento de múltiples episodios de sibilancias que después se diagnosticarán como asma o hiperreactividad de las vías respiratorias. El asma es difícil de diagnosticar en los primeros años de vida. No está claro en ese momento si la enfermedad grave con sibilancias por el VRS a edades tempranas causa algunos casos de asma o si las personas susceptibles de sufrir asma presentan sus primeros síntomas al provocarlos la infección por el VRS durante la lactancia. Los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo de lactantes que recibieron palivizumab sugerían que la prevención de la infección grave por el VRS podría disminuir la incidencia de hiperreactividad de las vías respiratorias a una edad posterior.

PREVENCIÓN

Las principales medidas preventivas hospitalarias se destinan a bloquear la diseminación nosocomial. Durante la estación del VRS, los lactantes de alto riesgo deben separarse de todos los que presenten síntomas respiratorios. Hay que emplear batas y guantes, y lavarse las manos con cuidado (aislamiento de contacto) al atender a todos los lactantes con infección por el VRS sospechada o confirmada. Es esencial un alto nivel de cumplimiento de las normas de aislamiento de contacto. Las pruebas virales de laboratorio son adecuadas para el diagnóstico en la enfermedad aguda, pero no están diseñadas para detectar niveles virales bajos. Por tanto, se deben respetar las medidas de aislamiento de contacto para la mayoría de los pacientes ingresados por enfermedad aguda, durante toda la hospitalización. Las pruebas antigénicas rápidas no deben utilizarse para determinar si un paciente requiere o no aislamiento, porque pueden existir bajas concentraciones de virus en las secreciones respiratorias que son infecciosas para los seres humanos, pero por debajo del límite inferior de detección de dichas pruebas. Lo ideal es que los pacientes con infecciones por el VRS o metapneumovirus sean ingresados por separado, dado que la coinfección con ambos virus puede asociarse a una enfermedad más grave.

Inmunoprofilaxis pasiva

La administración de palivizumab (15 mg/kg i.m. una vez al mes), un anticuerpo monoclonal neutralizante murino humanizado contra el VRS, se recomienda para proteger a niños con riesgo alto contra las complicaciones graves de la enfermedad por el VRS. La inmunoprofilaxis reduce la frecuencia y los días totales de hospitalización por estas infecciones en lactantes de alto riesgo al menos en el 50%. El palivizumab se administra mensualmente desde el comienzo hasta el final de la estación del VRS. La profilaxis con palivizumab puede considerarse en los lactantes y niños siguientes:

Lactantes nacidos antes de las 29 semanas de gestación en el primer año de vida.

Lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación, con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (necesidad de una FIO_2 mayor del 21% durante 28 días o más después del parto), en el primer año de vida.

Lactantes menores de 1 año con cardiopatía congénita con inestabilidad hemodinámica significativa después de un trasplante cardiaco (niños menores de 2 años).

Niños de 24 meses de edad o menos con procesos inmunosupresores intensos durante la estación del VRS.

Lactantes en el primer año de vida con anomalías congénitas de las vías respiratorias o una enfermedad neuromuscular que comprometa la eliminación de las secreciones respiratorias.

Se recomienda la administración durante el segundo año de vida a los niños que necesitan 28 días o más de oxigenoterapia después del nacimiento y que reciben un tratamiento continuado para una enfermedad pulmonar crónica (oxígeno, corticoides, diuréticos).

Las recomendaciones para la instauración y la finalización de la profilaxis reflejan las descripciones vigentes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades sobre la estacionalidad del VRS en distintas localizaciones geográficas de Estados Unidos. La instauración en las diferentes áreas de Estados Unidos puede recomendarse para diferentes meses debido a la variación en el inicio de la temporada entre regiones, con recomendaciones especiales para Alaska y Florida. Con independencia del mes en el que se administre la primera dosis, se recalca la recomendación de un número máximo de cinco dosis para cualquier localización geográfica para lactantes de alto riesgo. Las categorías de lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave incluyen a aquellos con una cardiopatía congénita que tenga una repercusión hemodinámica significativa, enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o que hayan nacido antes de la semana 32 y 0 días de gestación, anomalías pulmonares anatómicas congénitas o trastornos neuromusculares y estado inmunológico comprometido; los lactantes con síndrome de Down, fibrosis quística o nativos de Alaska tienen un mayor riesgo, pero la inmunización pasiva no está indicada a menos que presente otra condición de alto riesgo. Se recomienda una segunda temporada de profilaxis con palivizumab solo para los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas y 0 días de gestación que hayan requerido por lo menos 28 días de oxígeno después del nacimiento y que continúen necesitando oxígeno suplementario, tratamiento con corticoides sistémicos de forma crónica o tratamiento diurético dentro de los 6 meses del inicio de la segunda temporada del VSR.

Vacuna

En la actualidad no existen vacunas autorizadas contra el VRS. La dificultad para el desarrollo de vacunas vivas consiste en producir cepas vacunales atenuadas que infecten a los lactantes en la nasofaringe tras su inoculación tópica sin producir síntomas inaceptables y que permanezcan estables genéticamente durante la excreción, proporcionando protección contra una enfermedad grave en caso de reinfección. Los candidatos más prometedores de virus vivos atenuados se han diseñado en el laboratorio a partir de cepas previamente pasadas por frío del VRS según una estrategia similar a la realizada con las cepas vacunales de los poliovirus y la gripe. Están probándose en ensayos clínicos diversas vacunas experimentales sin replicación. Y también nuevas vacunas en ensayos de inmunización materna. El propósito de dichos estudios es demostrar si, reforzando los valores séricos de anticuerpos neutralizadores del VRS en la madre, puede potenciarse la inmunidad en los recién nacidos después de la transferencia transplacentaria de dichos niveles reforzados de anticuerpos maternos al lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 288

Metapneumovirus humano

James E. Crowe, Jr.

ETIOLOGÍA

El metapneumovirus humano (MPVH) es un virus respiratorio que se está convirtiendo en una de las causas más frecuentes de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas en niños de todo el mundo.

El MPVH es un virus con envoltura, dotado de un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido negativo de la familia Pneumoviridae, que comprende virus grandes de ARN de sentido negativo con envoltura. Este taxón fue anteriormente una subfamilia dentro de Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como familia con dos géneros, *Metapneumovirus* (que incluye el MPVH) y *Orthopneumovirus* (que incluye el virus respiratorio sincitial [VRS]; v. cap. 287). El MPVH y los pneumovirus aviarios (PVA) están muy relacionados y se dividen en el género distinto *Metapneumovirus,* porque el orden de los genes en el genoma no segmentado está ligeramente alterado y porque los PVA/MPVH carecen de los genes de dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que se codifican en el extremo 3′ de los genomas del VRS. Se piensa que estas proteínas contrarrestan los interferones de tipo I del huésped. La ausencia de NS1/NS2 en los metapneumovirus (en comparación con los VRS) puede contribuir a la menor patogenicidad del MPVH en comparación con las cepas salvajes del VRS.

El genoma del MPVH codifica nueve proteínas en el orden 3′-N-P-M-F-M2 (orf1 y 2)-SH-G-L-5′. El genoma también contiene una secuencia líder 3′ no codificante, una secuencia a remolque 5′ y regiones intergénicas, lo que concuerda con la organización de la mayoría de los paramixovirus, con la presencia de un promotor viral en el extremo 3′ del genoma. Las proteínas F (fusión), G (glucosilada) y SH (hidrofóbica corta) son proteínas integrales de membrana situadas en la superficie de las células infectadas y de las partículas de los viriones. La proteína F es una proteína de fusión viral integral de membrana clásica de tipo I, que contiene dos repeticiones de héptadas en el dominio extracelular que facilitan la fusión con la membrana. Existe un sitio previsto de escisión proteica cerca de un péptido de fusión hidrofóbico que probablemente se escinde por una proteasa extracelular, lo que activa la proteína F para realizar la fusión. La proteína (G) prevista de adhesión del MPVH presenta las características clásicas de una proteína glucosilada similar a la mucina de tipo II. La proteína G del MPVH difiere de la del VRS porque carece de una estructura de lazo de cisteína. Esta proteína puede inhibir las respuestas inmunitarias innatas. Las proteínas internas del virus parecen tener una función similar a la de los otros paramixovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes del MPVH tienen una periodicidad anual durante finales del invierno y comienzos de la primavera en los climas templados, por lo general solapándose con la segunda mitad de la epidemia anual del VRS (fig. 288.1). La infección esporádica se produce durante todo el año. Es probable que el periodo habitual de excreción viral sea de varias semanas tras la primoinfección en lactantes. El periodo de incubación es de 3-5 días. El ser humano es la única fuente del virus, y no se conocen reservorios animales ni ambientales. Se piensa que la transmisión se produce por contacto íntimo con secreciones contaminadas, a través de aerosoles de partículas grandes, gotitas o superficies contaminadas. Se han descrito infecciones nosocomiales y en los entornos médicos está indicado el aislamiento de contacto, con un lavado de manos meticuloso de los profesionales sanitarios. Este virus afecta con mayor gravedad a los pacientes inmunodeprimidos, ancianos y con hiperreactividad bronquial que a las personas por lo demás sanas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección suele limitarse a la capa superficial de las células del epitelio respiratorio y se asocia con un infiltrado inflamatorio local que consiste en linfocitos y macrófagos. Las personas inmunodeprimidas muestran evidencias de lesión aguda y organizada durante infecciones prolongadas.

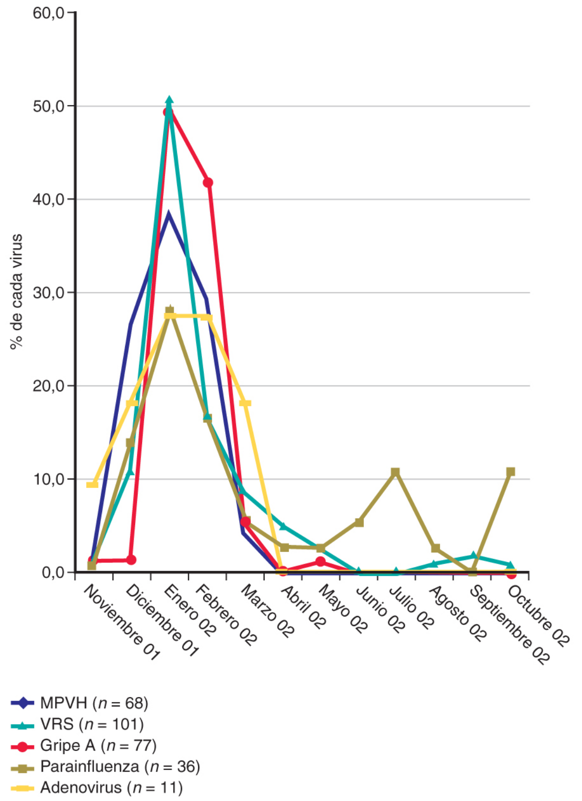

Fig. 288.1 Distribución temporal de los virus respiratorios en los niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas de noviembre de 2001 a octubre de 2002. Los datos se muestran como la proporción mensual detectada de cada virus. MPVH, metapneumovirus humano; VRS, virus respiratorio sincitial. *(De Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children,* Pediatr Infect Dis J *25:320-324, 2006.)*

PATOGENIA

La infección se produce por la inoculación del virus en las vías respiratorias altas y puede propagarse con rapidez a las vías respiratorias bajas, pero no está claro si la diseminación se produce de célula a célula o por aspiración de secreciones infectadas a partir de las vías altas. Una forma grave de enfermedad de las vías respiratorias bajas, sobre todo con sibilancias, se produce en los primeros 12 meses de vida, época en la que las vías respiratorias tienen un diámetro muy pequeño y, por tanto, una resistencia elevada. Los anticuerpos neutralizantes del suero materno que atraviesan la placenta pueden proporcionar una protección relativa contra la enfermedad grave durante varias semanas o meses después del parto. Una vez que la infección está establecida, se sospecha que los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan las células infectadas por el virus, lo que pone fin a la infección, pero también provoca un cierto grado de citopatología. Parece que el virus dispone de mecanismos específicos para inhibir las respuestas de los linfocitos T durante la infección aguda. Las personas con una predisposición subyacente a sufrir hiperreactividad de las vías respiratorias (incluidos los adultos) son susceptibles a presentar sibilancias intensas durante la reinfección en épocas posteriores de la vida, lo que sugiere que el MPVH puede causar hiperactividad del músculo liso, inflamación o aumento de la producción de moco en estas personas. La infección en personas por lo demás sanas se resuelve sin consecuencias aparentes a largo plazo en la mayoría de los casos. La infección por el MPVH se asocia a exacerbaciones del asma en etapas posteriores de la vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EL MPVH se asocia con el resfriado común (complicado con otitis media en alrededor del 30% de los casos) y con enfermedades de las vías respiratorias bajas, como bronquiolitis, neumonía, laringotraqueítis y exacerbación de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. El perfil de signos y síntomas causado por el MPVH es muy similar al originado por el VRS (tabla 288.1). Alrededor del 5-10% de las enfermedades de las vías respiratorias bajas en

Tabla 288.1 Manifestaciones clínicas del metapneumovirus humano en los niños

FRECUENTES (>50%)
Fiebre >38 °C
Tos
Rinitis, coriza
Sibilancias
Taquipnea, tiraje
Hipoxia (saturación de O_2 <94%)
Infiltrados o hiperinsuflación en la radiografía de tórax
MENOS FRECUENTES
Otitis media
Faringitis
Estertores
INFRECUENTES
Conjuntivitis
Disfonía
Encefalitis
Insuficiencia respiratoria mortal en niños inmunodeprimidos

un contexto ambulatorio en pacientes jóvenes por lo demás sanos se asocia a una infección por el MPVH, lo que supone el segundo puesto en incidencia, solo por detrás del VRS. Los niños con infección por el VRS o el MPVH requieren oxígeno suplementario y cuidados médicos intensivos con una frecuencia similar.

Alrededor del 50% de los casos de enfermedad de las vías respiratorias bajas en niños se producen en los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que la corta edad es un factor de riesgo fundamental para sufrir una enfermedad grave. Tanto los adultos jóvenes como los ancianos pueden tener una infección por el MPVH que requiera atención médica, incluida su hospitalización, pero las formas graves son mucho menos frecuentes en los adultos que en los niños pequeños. La enfermedad grave en pacientes pediátricos y mayores es más común en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos con complicaciones por un nacimiento pretérmino, enfermedad cardiaca congénita y enfermedad neuromuscular y puede ser mortal. Un número significativo de pacientes adultos y pediátricos con exacerbación asmática tienen una infección por el MPVH; no está claro si el virus causa sibilancias a largo plazo. Se han descrito coinfecciones por el VRS y el MPVH; las coinfecciones pueden ser más graves, dando lugar a ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Es difícil definir las verdaderas coinfecciones, ya que el genoma viral ARN puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en las secreciones respiratorias durante al menos varias semanas después de la enfermedad, incluso tras haber finalizado la excreción viral.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El virus puede visualizarse solo con microscopio electrónico; crece en cultivos primarios en monocapa de células de riñón de mono, células LLC-MK2 o líneas celulares Vero en los laboratorios de referencia o de investigación, aunque para un aislamiento eficaz se requiere un técnico de laboratorio experimentado. La microscopia de campo claro convencional de los cultivos en monocapa de células infectadas suele mostrar efectos citopáticos solo después de múltiples pasos en cultivo celular. Las características del efecto citopático no son lo suficientemente específicas como para poder identificar el virus tan solo con este método, ni siquiera por parte de un observador con experiencia. La técnica más sensible para la detección del MPVH en muestras clínicas es la RT-PCR, que suele realizarse con cebadores dirigidos contra genes virales conservados. La detección mediante esta modalidad también está disponible en algunas pruebas de PCR múltiple para paneles de virus respiratorios. Los análisis de RT-PCR en tiempo real ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad, incluidos los que se han diseñado para detectar virus de las cuatro estirpes genéticas conocidas. Existen análisis directos de antígenos para la identificación del MPVH en las secreciones nasofaríngeas, pero son menos eficientes que la detección basada en ácidos nucleicos. Algunos laboratorios obtienen buenos resultados mediante tinción con inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o policlonales para detectar el MPVH en secreciones nasofaríngeas y cultivos en *shell vial* o monocapa, con sensibilidades comunicadas que varían entre el 65 y el 90%. Un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos contra el MPVH desde el momento agudo hasta el de convalecencia puede utilizarse en entornos de investigación para confirmar la infección.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las zonas templadas, el diagnóstico debería sospecharse durante el final del invierno en los lactantes o los niños pequeños con sibilancias o neumonía y que tengan una prueba diagnóstica negativa para el VRS. Las enfermedades causadas por el VRS y el MPVH no pueden distinguirse por la clínica. Otros muchos virus respiratorios comunes, como parainfluenza, gripe, adenovirus, rinovirus, enterovirus y coronavirus pueden provocar una enfermedad similar en niños pequeños. Algunos de estos virus pueden identificarse por análisis genéticos mediante PCR o con métodos de cultivo convencionales. Las radiografías de tórax no son muy específicas, y en su mayoría muestran opacidades parahilares, hiperinsuflación, atelectasia y, ocasionalmente, consolidación, pero no derrame pleural o neumotórax.

COMPLICACIONES

La coinfección con bacterias no es habitual en la infección por el MPVH. Es frecuente la complicación local de otitis media, probablemente como resultado de una disfunción de la trompa de Eustaquio causada por el virus.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de tratamiento específico contra la infección por el MPVH. El tratamiento consiste en aplicar medidas de soporte similares a las utilizadas para el tratamiento de la infección por el VRS (v. cap. 287). La tasa de infección pulmonar bacteriana o de bacteriemia asociada con la infección por el MPVH no se ha definido por completo, pero se sospecha que es muy baja. Los antibióticos no suelen estar indicados en el tratamiento de los lactantes hospitalizados por una bronquiolitis o neumonía causada por el MPVH.

Cuidados de soporte

El tratamiento consiste en medidas de soporte, con una atención cuidadosa a la hidratación, la monitorización clínica del estado respiratorio mediante la exploración física y la medición de la saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario, tratamiento con cánulas nasales de alto flujo y presión positiva nasal continua en las vías respiratorias en una unidad de cuidados intensivos para pacientes con aumento del trabajo respiratorio y, si es necesario en el caso de insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

La mayoría de los lactantes y los niños se recuperan de una infección aguda por el MPVH sin consecuencias aparentes a largo plazo. Muchos expertos creen que existe una asociación entre las infecciones graves por el MPVH en la lactancia y el riesgo de sibilancias recidivantes o el desarrollo de asma; sin embargo, no está claro si el virus provoca estos trastornos o si precipita las primeras manifestaciones.

PREVENCIÓN

El único método de prevención de la infección por el MPVH es la reducción de la exposición. Se recomienda adoptar precauciones de contacto durante el periodo de enfermedad asociada al MPVH entre los lactantes y los niños pequeños hospitalizados. Los pacientes con una infección confirmada por este virus deberían estar en habitaciones individuales o con una cohorte de pacientes infectados por el MPVH. Puede ser prudente atender a los pacientes infectados por el VRS en una cohorte separada de los pacientes infectados por el MPVH para evitar la coinfección, que puede estar asociada con mayor gravedad de la enfermedad. Las medidas preventivas consisten en limitar lo máximo posible la exposición a los ambientes contagiosos durante las epidemias anuales (guarderías) y poner énfasis en la higiene de las manos en todos los contextos (incluido el hogar), sobre todo durante los periodos en los que los contactos de los niños de alto riesgo tienen infecciones respiratorias. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben recordar que la infección es universal en los primeros años de vida, por lo que la reducción de la exposición tiene más sentido durante los primeros 6 meses de vida, periodo en el que los lactantes tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 289

Adenovirus

Jason B. Weinberg y John V. Williams

Los adenovirus (ADV) son una causa común de enfermedad en el ser humano. La conjuntivitis es una enfermedad familiar asociada a ADV, pero estos virus también causan enfermedades de las vías respiratorias altas y bajas, faringitis, gastroenteritis y cistitis hemorrágica. Los ADV pueden provocar una enfermedad grave en huéspedes inmunodeprimidos. Los brotes de ADV se producen en comunidades y poblaciones cerradas, como el ámbito militar. No existen antivirales altamente eficaces aprobados contra los ADV. Se dispone de vacunas para los serotipos 4 y 7, pero solo se utilizan para las poblaciones militares.

ETIOLOGÍA

Los ADV son virus sin envoltura, con una cápside proteica icosaédrica. El genoma es un ADN bicatenario contenido en una partícula compleja formada con varias proteínas virales. La variabilidad antigénica en las proteínas de superficie del virión y la secuenciación genómica definen al menos 70 serotipos agrupados en siete especies. Estas difieren en su tropismo tisular y sus órganos diana, de modo que causan infecciones clínicas distintas (tabla 289.1). Los ADV pueden excretarse desde el sistema gastrointestinal durante periodos prolongados y causar infección persistente de las amígdalas y adenoides.

EPIDEMIOLOGÍA

Los ADV circulan en todo el mundo y provocan infecciones endémicas en huéspedes inmunocompetentes durante todo el año. Las infecciones asintomáticas son también habituales. Solo alrededor de un tercio de todos los serotipos de ADV humanos conocidos se asocian con enfermedad sintomática. Los serotipos con más prevalencia según estudios recientes son los ADV de tipo 3, 2, 1 y 5. Se producen epidemias de enfermedades respiratorias, faringitis y conjuntivitis (a menudo grave), sobre todo en escuelas y centros militares. Los brotes de enfermedad respiratoria febril por el ADV-4 y el ADV-7 son una fuente destacada de morbilidad en los cuarteles militares, con tasas de ataque que van desde el 25% a más del 90%. La propagación de ADV se produce por vía respiratoria y fecal-oral. Un factor destacado en la transmisión de ADV, sobre todo en epidemias, es la capacidad de la partícula viral para sobrevivir en objetos inanimados del entorno. Se han descrito brotes nosocomiales.

PATOGENIA

Los ADV se unen a receptores de la superficie celular y se internalizan por endocitosis. La acidificación del endosoma induce cambios estructurales en la cápside viral, lo que facilita la translocación del genoma viral al núcleo celular. La transcripción de ARN mensajero viral y la replicación genómica se producen en el núcleo, donde también se unen las partículas de la progenie del virión. La lisis de la célula libera nuevas partículas infecciosas y causa daños de la mucosa epitelial, desprendimiento de restos celulares e inflamación. El ADV recluta neutrófilos, macrófagos y linfocitos *natural killer* en el foco de la infección e induce la liberación de citocinas y quimiocinas por parte de estas células. Por tanto, la respuesta inmunitaria del huésped contribuye a los síntomas de la infección vírica, pero los mecanismos específicos de la patogenia aún no se conocen con detalle. La especificidad estricta de cada especie de adenovirus ha impedido que los ADV se desarrollen en modelos animales, aunque un reciente trabajo con ADV en un modelo de ratón humanizado parece prometedor. También se han utilizado adenovirus de ratón para estudiar la patogenia de los ADV en modelos murinos.

Tabla 289.1 Serotipos de adenovirus con las infecciones asociadas

ESPECIE	SEROTIPO	FOCO DE INFECCIÓN PREFERENTE
A	12, 18, 31, 61	Digestivo
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66	Respiratorio; renal/epitelio del sistema urinario
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36, 39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67	Ocular
E	4	Respiratorio
F	40, 41	Digestivo
G	52	Digestivo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ADV causan diversos síndromes clínicos comunes en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Estos síndromes son difíciles de distinguir de forma fiable de enfermedades similares causadas por otros patógenos, como el virus respiratorio sincitial (VRS), el metapneumovirus humano (MPVH), el rinovirus humano (RVH), el rotavirus, el estreptococo del grupo A y otros patógenos virales y bacterianos comunes.

Enfermedad respiratoria aguda

Las infecciones del sistema respiratorio son manifestaciones comunes de la infección por ADV en niños y adultos. Los ADV provocan un 5-10% de todas las enfermedades respiratorias infantiles. La primoinfección en lactantes puede presentarse con bronquiolitis o neumonía. La neumonía por ADV puede manifestarse con características más típicas de enfermedad bacteriana (infiltrados lobulares, fiebre alta, derrame paraneumónico). El ADV-14 se ha convertido en una causa importante de enfermedad respiratoria aguda grave en poblaciones militares y civiles, que en algunos casos han dado lugar a ingresos hospitalarios y a fallecimientos. La faringitis por ADV suele asociar síntomas de resfriado, dolor faríngeo y fiebre. El virus puede identificarse en el 15-20% de los niños con faringitis aislada, sobre todo en preescolares y lactantes.

Infecciones oculares

La conjuntivitis folicular común por ADV es autolimitada y no requiere tratamiento específico. Una forma más grave, denominada *queratoconjuntivitis epidémica,* afecta a la córnea y la conjuntiva. La fiebre faringoconjuntival es un síndrome específico que incluye fiebre, faringitis, conjuntivitis no purulenta y linfadenopatías cervicales y preauriculares.

Infecciones digestivas

El ADV puede detectarse en las heces del 5-10% de los niños con diarrea aguda. La mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados, aunque existen formas graves. La infección entérica con ADV suele ser asintomática, y la eliminación del virus después de una infección aguda puede ser prolongada, por lo que el papel causal en estos episodios a menudo es incierto. Los ADV también pueden causar adenitis mesentérica.

Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica consiste en la aparición súbita de hematuria, disuria y urgencia miccional con cultivos bacterianos de orina negativos. El análisis de orina puede mostrar piuria estéril además de eritrocitos; la enfermedad aparece con más frecuencia en hombres jóvenes y se resuelve sin tratamiento en 1-2 semanas.

Otras complicaciones

Con menor frecuencia, los ADV se asocian con miocarditis, hepatitis o meningoencefalitis en personas inmunocompetentes.

Adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

Las personas inmunodeprimidas, sobre todo los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de órgano sólido, tienen un riesgo elevado de enfermedad grave por ADV. Estos pacientes pueden experimentar primoinfección por el ADV. También puede producirse la reactivación de un virus persistente en un receptor de trasplante y la transmisión del virus desde un donante de órganos. La insuficiencia orgánica por neumonía, hepatitis, gastroenteritis e infección diseminada se produce en especial en estos pacientes. La infección por ADV en los receptores de TCPH se suele manifestar como enfermedad pulmonar o diseminada en los primeros 100 días del trasplante. La cistitis hemorrágica producida por el ADV puede ser grave en los receptores de TCPH. Las infecciones por ADV en los receptores de trasplante de órgano sólido

suelen afectar al órgano trasplantado. Los niños inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor que los adultos inmunodeprimidos de infección complicada por ADV, supuestamente por la falta de inmunidad preexistente. Otros factores de riesgo son los injertos deplecionados de linfocitos T, la inmunosupresión de alto nivel y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped. Algunos expertos recomiendan una estrategia de cribado preventivo para detectar y tratar la infección por ADV de forma precoz en pacientes inmunodeprimidos, para impedir la diseminación y la enfermedad grave en esta población vulnerable, aunque no existe una terapia antiviral altamente eficaz.

DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar que los ADV son la etiología de una enfermedad a partir de múltiples características epidemiológicas o clínicas, pero ninguna de ellas es lo bastante específica para establecer el diagnóstico con firmeza. La frecuencia de propagación asintomática del virus dificulta a veces señalar que el virus es la causa. La mayoría de los serotipos de ADV crecen bien en cultivo, aunque este método requiere varios días, por lo que no es útil para la identificación temprana. Las células de muestras respiratorias u oculares pueden analizarse mediante tinción inmunofluorescente con anticuerpos para detectar proteínas del ADV. Los inmunoanálisis enzimáticos disponibles comercialmente pueden usarse para detectar rápidamente el ADV en muestras de pacientes, habitualmente en las heces. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico, y son más útiles clínicamente para el tratamiento de infecciones atribuidas a ADV en huéspedes inmunodeprimidos. En estos pacientes, la determinación del *número de copias del genoma del ADV* mediante PCR en tiempo real puede facilitar el diagnóstico y las determinaciones repetidas pueden facilitar la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento. Los análisis moleculares múltiples capaces de identificar el ADV además de otros patógenos están cada vez más disponibles y son útiles para el diagnóstico rápido. La serología solo suele ser útil en investigaciones epidemiológicas.

COMPLICACIONES

La neumonía por ADV puede provocar insuficiencia respiratoria que precise ventilación mecánica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las neumonías bacterianas secundarias no parecen ser tan comunes tras la infección por ADV como lo son tras la gripe, pero los datos que respaldan este hecho aún son limitados. La neumonía grave por ADV se ha vinculado a enfermedad pulmonar crónica y bronquiolitis obliterante en una minoría de casos. La queratoconjuntivitis epidémica es una forma de infección por ADV que afecta la vista. Casi cualquier forma de infección por ADV puede ser mortal en receptores de TCPH o de órganos sólidos. Los receptores de TCPH con cistitis hemorrágica pueden desarrollar anemia grave refractaria que requiera transfusiones de sangre repetidas. Se ha descrito una mortalidad de hasta el 60-80% en receptores de trasplante con enfermedad diseminada o neumonía por ADV.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte es el elemento fundamental en la mayoría de los casos. Los pacientes con conjuntivitis grave por ADV deberían ser evaluados por un oftalmólogo. Ningún tratamiento antiviral específico ha demostrado producir un beneficio clínico evidente. El cidofovir, análogo nucleosídico, tiene actividad *in vitro* contra la mayoría de los serotipos de ADV. El cidofovir se utiliza por vía tópica para tratar la queratoconjuntivitis epidémica, aunque a menudo se prescriben corticoides tópicos en una fase posterior de la enfermedad para limitar el componente inflamatorio. El cidofovir puede utilizarse por vía intravenosa para infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Este antiviral es muy nefrotóxico; sin embargo, la hidratación, la administración simultánea de probenecid y la posología semanal pueden disminuir esta nefrotoxicidad. Diversos estudios clínicos sugieren que el cidofovir presenta cierto beneficio, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos en el tratamiento de la infección por ADV. Además, no hay directrices ni recomendaciones terapéuticas oficiales. El derivado del cidofovir, el brincidofovir, se tolera mejor que el cidofovir y parece ser prometedor como enfoque para la prevención y el tratamiento de la enfermedad por ADV en pacientes inmunocomprometidos, pero la experiencia sigue siendo limitada. También se han descrito casos aislados de beneficio tras el uso de inmunoglobulina intravenosa. La inmunoterapia de adopción, mediante infusión de linfocitos T específicos del ADV, puede aportar ciertos beneficios en los pacientes inmunodeprimidos con infecciones potencialmente mortales por ADV, pero esta medida aún no se ha estandarizado.

PREVENCIÓN

La transmisión ambiental y por fómites del ADV ocurre fácilmente; por tanto, ciertas medidas sencillas, como el lavado de manos y la limpieza, reducen su propagación. Los ADV son muy inmunógenos y se han utilizado como vectores de terapia génica y en vacunas para otros patógenos, como el paludismo y el VIH, aunque en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna específica contra ADV para uso rutinario. Las vacunas con virus vivos atenuados para los serotipos ADV-4 y ADV-7 se utilizaron de forma eficaz en militares estadounidenses desde 1970 hasta 1999. El cese de su uso motivó brotes generalizados en cuarteles, por lo que se reintrodujeron en el ámbito militar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **290**

Rinovirus

Santiago M.C. Lopez y John V. Williams

Los rinovirus humanos (RVH) son la causa más frecuente de **resfriado común** en adultos y niños. Aunque en su momento se pensó que los RVH solo causaban resfriado común, ahora se sabe que se asocian con infecciones de las vías respiratorias bajas. Muchos RVH no crecen en cultivo. Estudios recientes de herramientas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han revelado que los RVH son una de las causas principales de enfermedad respiratoria infantil de cualquier gravedad.

ETIOLOGÍA

Los RVH son miembros de la familia Picornaviridae («pico» = pequeño; «rna» = genoma de ARN). Se han identificado unos 100 serotipos mediante métodos tradicionales de tipificación viral con antisuero inmune; se clasifican en especies RVHA, RVHB y, recientemente, RVHC, según su similitud de secuencia genética. Los RVHC pueden detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero se han cultivado exclusivamente con métodos altamente específicos. El análisis de la secuencia génica viral demuestra que el RVHC es una especie distinta desde el punto de vista genético. El incremento del número de RVH comunicados en estudios recientes basados en PCR puede deberse en parte a la detección de estos RVHC previamente desconocidos y a una detección optimizada de cepas conocidas de RVHA y RVHB.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo, y no hay una correlación consistente entre los serotipos y las características epidemiológicas o clínicas. Varios estudios sugieren que los RVHC pueden asociarse más estrechamente a infección de las vías respiratorias bajas y asma que otros RVH, pero la gravedad general de la enfermedad no aumenta. Muchos tipos pueden circular simultáneamente en una comunidad y, a su vez, determinadas cepas de RVH pueden aislarse durante estaciones epidémicas consecutivas, lo que sugiere su persistencia en una comunidad durante un periodo prolongado. En climas templados, la incidencia de infección por RVH tiene picos en otoño y primavera, pero estas infecciones se producen durante todo el año. Los RVHC parecen tener una variabilidad estacional, intercambiando su predominio con el RVHA. Los RVH son el principal detonante infeccioso de crisis asmáticas en los niños pequeños; muchos estudios han descrito un fuerte incremento de ataques asmáticos en este grupo de edad cuando se inicia la escuela en otoño. La máxima incidencia de infección por RVH en los trópicos se produce durante la temporada de lluvias, de junio a octubre.

Los RVH están presentes en altas concentraciones en las secreciones nasales y pueden detectarse en las vías respiratorias inferiores. Las partículas de RVH no están envueltas y son bastante resistentes, con persistencia durante varias horas en las secreciones sobre las manos u otras superficies como teléfonos, interruptores, pomos y estetoscopios. Los estornudos y la tos son métodos ineficaces de transmisión. La transmisión ocurre cuando

las secreciones infectadas que se transportan en los dedos contaminados se transfieren a la mucosa nasal o conjuntival. Los RVH están presentes en los aerosoles producidos al hablar, toser y estornudar. Los niños son el reservorio principal de estos virus.

PATOGENIA

La mayoría de los RVH infectan las células epiteliales respiratorias a través de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), pero algunas cepas de RVH utilizan el receptor de lipoproteínas de baja densidad. El receptor de la RVHC es el miembro 3 de la familia relacionada con las cadherinas (CDHR3). Sin embargo, los distintos alelos genéticos de esta proteína confieren una susceptibilidad diferente a la infección por RVHC La infección comienza en la nasofaringe y se extiende a la mucosa nasal y, en algunos casos, alcanza las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores. Los rinovirus no causan una lesión celular directa, por lo que se piensa que muchos de los efectos patógenos se deben a la respuesta inmunitaria del huésped. Las células epiteliales infectadas liberan citocinas y quimiocinas, que inducen un aflujo de neutrófilos a las vías respiratorias superiores. Parece que los mecanismos inmunitarios, tanto innatos como adaptativos, son relevantes en la patogenia y eliminación de la infección por RVH. La inmunoglobulina (Ig) A nasal específica para RVH puede detectarse 3 días después de la infección, seguida a los 7-8 días de la producción de IgM e IgG. La IgG neutralizante contra el RVH puede impedir o limitar la gravedad de la enfermedad en caso de reinfección. Sin embargo, la protección cruzada por anticuerpos de diferentes serotipos de RVH tiene una amplitud y duración limitadas, permitiendo la recurrencia de infecciones. La exposición a alérgenos y los valores elevados de IgE predisponen a los pacientes con asma a padecer síntomas respiratorios más graves en respuesta a la infección vírica. Las anomalías de la respuesta celular del huésped contra esta infección pueden provocar una apoptosis alterada con un aumento de la replicación viral; esto puede causar síntomas graves y prolongados en personas con asma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por RVH son sintomáticas, pero muchas son asintomáticas. Sin embargo, la infección por RVH sintomática induce una respuesta inmunitaria en sangre mucho más robusta que la infección asintomática. Los síntomas típicos son estornudos, congestión nasal, rinorrea y dolor faríngeo, que aparecen tras un periodo de incubación de 1-4 días. La tos y la disfonía están presentes en un tercio de los casos. La fiebre es menos común que con otros virus respiratorios habituales, como el de la gripe, el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus humano. Los niños suelen mostrar síntomas más graves y de mayor duración; el 70% de ellos aún presenta síntomas a los 10 días, en comparación con el 20% de los adultos. Los virus se pueden excretar hasta durante 3 semanas.

Los RVH son los microorganismos más prevalentes asociados con sibilancias agudas, otitis media y hospitalización por enfermedades respiratorias en niños. Son una causa destacada de neumonía grave y exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos. Las hospitalizaciones asociadas a RVH son más frecuentes en lactantes de corta edad que en niños mayores o con antecedentes de sibilancias o asma. La infección por RVH en huéspedes inmunodeprimidos puede ser potencialmente mortal. Ciertas especies de RVH, como el RVHC, pueden ser más patógenas que otras.

DIAGNÓSTICO

El rendimiento del cultivo de RVH es relativamente bajo y además es muy laborioso; el RVHC solo se ha cultivado en cultivos de células epiteliales primarias de vías respiratorias polarizadas, un método sumamente especializado. En la actualidad se dispone de métodos de diagnóstico comerciales sensibles y específicos basados en RT-PCR. Sin embargo, como la RT-PCR comercialmente disponible no diferencia los tipos de RVH, puede ser difícil distinguir una propagación persistente a partir de una infección adquirida recientemente. Se debe tener en cuenta que la infección por RVH puede ser asintomática y que la presencia del virus no siempre demuestra que sea la causa de la enfermedad. El estudio serológico no es práctico, debido a la gran cantidad de serotipos de RVH. El diagnóstico clínico de sospecha en función de los síntomas y la estacionalidad no es específico, dado que muchos otros virus provocan enfermedades similares. Las técnicas de detección rápida de RVH podrían disminuir el uso de antibióticos o procedimientos innecesarios.

COMPLICACIONES

Las posibles complicaciones de infección por RVH consisten en sinusitis, otitis media, exacerbación del asma, bronquiolitis, neumonía y, de forma excepcional, el fallecimiento. Las sibilancias asociadas a RVH durante la lactancia suponen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma infantil. Este efecto parece permanecer hasta la edad adulta, pero no se han dilucidado los mecanismos subyacentes. En un estudio a gran escala se determinó que las variantes genéticas en el locus 17q21 se asociaban a asma en niños que habían experimentado enfermedades con sibilancias por el RVH durante la lactancia. Un estudio prospectivo en una cohorte de prematuros mostró que un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica el receptor de la vitamina D se asociaba con el desarrollo de infección de las vías respiratorias inferiores por RVH. Se necesitan más estudios para determinar los múltiples factores genéticos y ambientales que contribuyen al asma asociado al RVH.

TRATAMIENTO

Las medidas de soporte son el tratamiento fundamental de la infección por RVH. Los síntomas de esta infección suelen tratarse con analgésicos, descongestivos, antihistamínicos o antitusígenos. Los datos sobre la eficacia de dichos medicamentos anticatarrales sin receta son limitados. Si se sospecha con fuerza o se diagnostica una sobreinfección bacteriana, los antibióticos pueden estar indicados. Los antibióticos no son apropiados para las infecciones no complicadas de las vías respiratorias superiores. No se han desarrollado vacunas debido a los numerosos serotipos y la escasa protección cruzada entre ellos.

PREVENCIÓN

El lavado de manos adecuado sigue siendo el pilar para la prevención de la infección por RVH; esta recomendación debe recalcarse con frecuencia, sobre todo en los niños pequeños, dado que son los «vectores» principales de la enfermedad. Una vacuna polivalente inactivada se mostró prometedora en un modelo de primate no humano, pero no hay vacunas o antivirales autorizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 291
Coronavirus

Kevin W. Graepel y Mark R. Denison

El papel que se atribuye a los coronavirus como patógenos humanos es cada vez mayor. Provocan hasta el 15% de los casos de resfriado común y están implicados en enfermedades más graves como laringotraqueítis, exacerbaciones de asma, bronquiolitis y neumonía. Además, hay pruebas de que los coronavirus pueden causar enteritis o colitis ulcerosa en recién nacidos y lactantes. Puede que se haya minusvalorado su papel como causa de meningitis o encefalitis. Cuatro coronavirus son endémicos en el ser humano: los coronavirus humanos (CoV) 229E, OC43, NL63 y HKU1. Además, dos epidemias de coronavirus previamente conocidos provocaban una dificultad respiratoria grave y tasas de mortalidad elevadas entre los individuos infectados. El descubrimiento de que el **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** se debe a un nuevo coronavirus humano **(SARS-CoV)** y del **coronavirus que provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)**, ha demostrado que estos nuevos virus pueden infectar al ser humano a partir de vectores zoonóticos como los murciélagos y los camellos.

ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus con envoltura, de mediano-gran tamaño (80-220 nm) y con el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo más extenso conocido. Estos virus codifican la proteína nsp14-ExoN, que fue la primera enzima correctora de pruebas de ARN conocida y probablemente la responsable del genoma grande y complejo del coronavirus. Los coronavirus reciben su nombre por sus proyecciones proteicas superficiales características en forma de espiga, que dan aspecto de corona en microscopia electrónica de tinción negativa. La organización taxonómica tradicional de los coronavirus ha distinguido tres grupos (1-3) en función

de relaciones antigénicas. Esto se ha cambiado a un sistema de letras basado en relaciones genómicas filogenéticas. El grupo 1 de coronavirus (alfa: α) incluye el **HCoV-229E** y el **HCoV-NL63;** el grupo 2 (beta: β) incluye cuatro patógenos humanos y normalmente se divide en cuatro linajes sin un reconocimiento taxonómico formal. El **HCoV-OC43** y el **HCoV-HKU1** están en el linaje A, mientras que el SARS-CoV está en el linaje B. Los linajes C y D constaban exclusivamente de coronavirus de murciélagos, hasta el descubrimiento del MERS-CoV, que se alinea en el linaje C. Los gammacoronavirus y los deltacoronavirus incluyen exclusivamente patógenos no humanos.

La atención internacional se centró en los coronavirus durante el brote de SARS, que fue responsable de más de 800 fallecimientos en 30 países. Se comprobó que el SARS-CoV, un coronavirus novedoso en el momento de la epidemia, era el responsable del SARS. La detección de coronavirus parecidos en un mercado de ganado vivo en la provincia de Guangdong, en el sudeste de China, junto con la prueba serológica de exposición en los manipuladores de alimentos de dicho mercado, sugiere que este tipo de mercados han facilitado la propagación del SARS-CoV a los seres humanos desde un reservorio animal. Estudios posteriores identificaron coronavirus parecidos al del SARS en muestras fecales procedentes de murciélagos con nariz en herradura chinos asintomáticos que guardan una relación estrecha con el SARS-CoV, pero no son precursores directos y son capaces de infectar células humanas. Así pues, aunque parece que los murciélagos son reservorios de precursores similares al SARS, aún está por identificar el antecedente preciso del SARS-CoV.

Se aisló otro coronavirus nuevo, el **MERS-CoV,** a partir de un hombre con neumonía aguda e insuficiencia renal en Arabia Saudí. Hasta el 1 de marzo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había registrado casi 2.000 casos confirmados de MERS, con casi 700 muertes en todo el mundo (aproximadamente, un 35% de tasa de mortalidad). El MERS-CoV difiere del SARS-CoV por el hecho de que parece menos contagioso, aunque se ha documentado la transmisión entre seres humanos. El MERS-CoV utiliza una dipeptidil peptidasa 4 y una molécula de adhesión celular similar al antígeno carcinoembrionario 5 como su receptor y correceptor celular, respectivamente; el SARS-CoV utiliza ACE-2. Gracias a esta especificidad de receptor, el MERS-CoV es capaz de infectar a células de varios linajes animales, como seres humanos, cerdos y murciélagos, lo que sugiere la posibilidad de movimiento entre varias especies.

EPIDEMIOLOGÍA

Los últimos estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que, a principios de la edad adulta, el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque se dispone de menos información para HKU1 y NL63, los estudios realizados demuestran patrones similares de seroconversión para estos virus en las primeras fases de la infancia. A pesar de que se observa cierto grado de protección específica frente a una cepa tras la infección reciente, las reinfecciones son comunes y se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos para la cepa causal. Las tasas de ataque son similares en diversos grupos de edad. Aunque las infecciones ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de los HCoV. En Estados Unidos se han producido brotes de OC43 y 229E en ciclos alternantes de 2-3 años. Varios estudios independientes sobre la etiología viral en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el mismo periodo, pero de diferentes lugares y países, han confirmado la distribución global de todos los coronavirus humanos conocidos. Tanto los cultivos previos como los estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, rinovirus o metapneumovirus humano. Los estudios en voluntarios demostraron que el OC43 y el 229E se transmiten sobre todo por vía respiratoria. Parece que la propagación por gotitas es la más importante, aunque también puede producirse propagación en aerosoles.

No se han identificado casos naturales o adquiridos en el laboratorio de SARS-CoV desde 2004, pero los mecanismos de introducción, propagación y de enfermedad siguen siendo importantes para la transmisión potencial de la enfermedad entre los seres humanos. El modo principal de transmisión del SARS-CoV es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas o fómites contagiosos. La transmisión por aerosol era menos frecuente y se producía principalmente en el contexto de la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con medicación en aerosoles. No parecía que la transmisión fecal-oral fuese un modo de transmisión eficiente, pero puede que se haya producido por la diarrea profusa observada en algunos pacientes. Aún está por determinar la estacionalidad del SARS-CoV. Este virus no es muy contagioso, y normalmente por cada adulto infectado se producen solamente de dos a cuatro casos secundarios. Durante la epidemia del SARS, un número pequeño de individuos infectados, «superpropagadores», transmitieron la infección a un número mucho mayor de personas, pero se desconoce el mecanismo para este grado de propagación tan alto. Por el contrario, las personas con enfermedad leve, como los niños menores de 12 años, rara vez transmiten la infección a otros. La infectividad guarda relación con el estadio de la enfermedad; la transmisión se producía exclusivamente durante la enfermedad sintomática. Durante el brote de 2003, la mayoría de individuos con infección por SARS-CoV ingresaron en el hospital a los 3-4 días del comienzo de los síntomas. Consecuentemente, la mayoría de las infecciones posteriores ocurrieron dentro del hospital e implicaron a profesionales sanitarios u otros pacientes ingresados.

Hasta el 1 de marzo de 2017, la OMS había registrado casos de MERS-CoV en 27 países, todos ellos relacionados con exposiciones en la península arábiga (aproximadamente, un 80% en Arabia Saudí). Aunque la ruta de transmisión entre los animales y los humanos no se entiende completamente, se propone que el MERS-CoV ha entrado repetidamente en la población humana a través del contacto con las secreciones respiratorias de los camellos y dromedarios y posiblemente con los productos crudos de los camellos (p. ej., la leche no pasteurizada). Los anticuerpos contra el MERS-CoV se encuentran en los dromedarios de todo Oriente Medio, y se han encontrado cepas idénticas a las de los aislamientos humanos de MERS-CoV en camellos de Egipto, Omán, Qatar y Arabia Saudí. Estas cepas no parecen ser altamente patógenas o virulentas en los camellos y probablemente han circulado en los dromedarios durante más de 30 años. A pesar de la transmisión zoonótica bien documentada, la mayoría de los casos notificados se producen por transmisión entre personas en entornos sanitarios, incluidos los brotes en Jordania, Corea del Sur y Arabia Saudí en 2015 y 2016. Los factores de riesgo para brotes nosocomiales del virus MERS-CoV incluyen servicios de emergencia superpoblados, retraso en el diagnóstico o aislamiento y prácticas deficientes en el control de la infección. La transmisión se produce muy probablemente a través de las gotas respiratorias y, por tanto, el riesgo es mayor durante procedimientos que generen aerosoles. Fuera de los entornos de atención de la salud, la transmisión entre personas se ha documentado con poca frecuencia y se asocia principalmente con el contacto cercano dentro de los hogares. Todavía no se ha informado de ninguna transmisión sostenida entre personas.

PATOGENIA DEL SARS Y EL MERS

La enfermedad grave en el SARS y el MERS probablemente resulta tanto del daño virológico directo como de la inmunopatología subsiguiente. Los estudios realizados con el SARS-CoV en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias humanas indican que las células ciliadas son los objetivos principales del virus, mientras que el MERS-CoV infecta preferentemente células del epitelio bronquial, neumocitos tipo I y tipo II, y células del endotelio vascular. Se pueden detectar cargas virales sustanciales en el tracto respiratorio inferior y en la sangre con ambos virus. Sin embargo, la progresión tardía a una enfermedad grave parece ser independiente de la cantidad y el momento de la viremia. Por tanto, la respuesta inmunitaria excesiva del huésped probablemente presente un papel importante en la progresión a enfermedad de las vías respiratorias inferiores y al síndrome de dificultad respiratoria agudo. Las infecciones por CoV se asocian a la síntesis de citocinas inflamatorias y al reclutamiento de células inflamatorias. Las funciones que desempeñan las células inflamatorias son controvertidas, con los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos implicados de forma variable en la protección inmunológica y la inmunopatología. La recapitulación de las características clínicas humanas en modelos animales de infección por el MERS-CoV sigue siendo un desafío, pero se están desarrollando nuevos modelos prometedores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones respiratorias

Hasta el 50% de las infecciones respiratorias por OC43 y 229E pueden ser asintomáticas. Los coronavirus son responsables de hasta el 15% de los resfriados comunes y pueden producir una enfermedad mortal. Los síntomas causados por coronavirus humanos son indistinguibles de los provocados por rinovirus y otros virus respiratorios. El periodo de incubación tiene un promedio de 2-4 días, y los síntomas suelen durar 4-7 días. Los síntomas más comunes consisten en rinorrea, tos, dolor faríngeo, malestar general y cefalea. La fiebre puede ser más frecuente de lo que antes se creía y aparece hasta en el 60% de los casos. El coronavirus NL63 está implicado como causa de laringotraqueítis en niños menores de 3 años. Las infecciones por coronavirus se han relacionado con episodios de sibilancias en niños asmáticos, aunque

con una menor frecuencia y gravedad que las infecciones por rinovirus y el VRS. También se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas, como bronquiolitis y neumonía, en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Como ocurre con el VRS o rinovirus, la detección de coronavirus en casos de infección respiratoria alta suele asociarse con frecuencia con otitis media aguda y aislamiento del virus en el líquido del oído medio.

Secuelas no respiratorias

Existe una cierta evidencia sobre el papel de los coronavirus en patología digestiva, sobre todo en niños pequeños. Se han detectado partículas similares a coronavirus mediante microscopia electrónica en las heces de lactantes con gastroenteritis no bacteriana. Además, varios brotes de enfermedad gastrointestinal, caracterizados por diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, aspirado gástrico bilioso y enterocolitis necrosante clásica, aparecidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales, también se han asociado con la presencia de partículas similares a coronavirus en las heces. En niños mayores y adultos se han observado virus semejantes a coronavirus con una frecuencia similar en personas sintomáticas y asintomáticas, lo que dificulta la distinción entre patógenos y saprofitos del sistema gastrointestinal. El papel de los coronavirus en la etiología de enfermedades neurológicas en animales es bien conocido, como la encefalitis desmielinizante, pero su relación causal con estas enfermedades en el ser humano sigue siendo controvertida. Se han detectado virus por cultivo, mediante hibridación *in situ* y con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tejido cerebral de algunos pacientes con esclerosis múltiple. El coronavirus humano OC43 se ha detectado mediante RT-PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la nasofaringe de un niño con encefalomielitis diseminada aguda. Sin embargo, también se ha recuperado ARN de coronavirus a partir del LCR y del tejido cerebral de adultos sin enfermedad neurológica.

Coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave

Las infecciones por SARS-CoV constaban de una fase de replicación viral y de una fase inmunológica. Durante la primera se producía un incremento progresivo de la carga viral que alcanzaba su máximo en la 2.ª semana de la enfermedad. La aparición de anticuerpos específicos coincidía con la replicación viral máxima. El deterioro clínico en las semanas 2.ª y 3.ª de la enfermedad se caracterizaba por una disminución de la carga viral y signos de lesión tisular, probablemente secundarios a inmunidad por citocinas. No se ha aclarado el motivo por el que niños menores de 12 años presentan una enfermedad más leve. En los estudios serológicos y epidemiológicos se sugiere que las infecciones asintomáticas por SARS-CoV son infrecuentes. El periodo de incubación oscilaba entre 1-14 días, con una media de 4-6 días. Las manifestaciones clínicas eran inespecíficas y consistían sobre todo en fiebre, tos, malestar, coriza, escalofríos o temblores, cefalea y mialgia. La coriza era más frecuente en los niños de menos de 12 años, mientras que los síntomas sistémicos se observaban más a menudo en los adolescentes. Algunos niños pequeños no manifestaban síntomas respiratorios. Los síntomas digestivos, como diarrea, náuseas y vómitos, aparecían hasta en el 30% de los casos. La evolución clínica del SARS-CoV variaba en función de la edad. Los adultos mostraban un grado de afectación mayor, con fiebre, tos, escalofríos, mialgias, malestar general y cefaleas. Tras una mejoría inicial al final de la 1.ª semana, la fiebre volvía a aparecer y desarrollaban dificultad respiratoria, con disnea, hipoxia y diarrea. Estos síntomas progresaban en el 20% de los pacientes hacia una dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria. El 6,9% de los casos presentaba insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda histológica, probablemente como consecuencia de una lesión renal hipóxica. De los pacientes con SARS, el 28,8% tenía anomalías en el análisis de orina, detectándose genoma viral mediante RT-PCR. Por el contrario, los niños menores de 12 años presentaban una enfermedad inespecífica, relativamente leve, y solo una minoría de los casos experimentaba una afección importante de las vías respiratorias bajas, con una duración típica de menos de 5 días. No se produjo ningún caso de fallecimiento ni de síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños menores de 12 años por la infección por el SARS-CoV. La gravedad en los adolescentes se correlacionaba de forma directa con la mayor edad; la hipoxemia y la dificultad respiratoria se observaron en el 10-20% de los pacientes, un tercio de los cuales recibió ventilación mecánica. La tasa de mortalidad secundaria a la infección por el SARS-CoV del brote de 2003 fue del 10-17%. No se produjo ningún fallecimiento pediátrico. La tasa de mortalidad estimada en función de la edad variaba desde menos del 1% para los menores de 20 años a más del 50% para los mayores de 65 años.

Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

El periodo de incubación del MERS-CoV es de 2-14 días. El síndrome generalmente se presenta con características clínicas inespecíficas típicas de las enfermedades respiratorias febriles agudas, e incluye fiebre de bajo grado, rinorrea, dolor de garganta y mialgias. En los casos levemente sintomáticos, los hallazgos radiográficos son generalmente normales. La enfermedad grave se caracteriza por el síndrome de dificultad respiratoria aguda con afectación del espacio aéreo multilobular, opacidades en vidrio esmerilado y derrames pleurales ocasionales en la radiografía. El tiempo medio entre la hospitalización y el traslado a la UCI en la enfermedad crítica es de 2 días. Los factores de riesgo para la enfermedad grave son edad de más de 50 años y comorbilidades como obesidad, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal terminal, cáncer e inmunosupresión. No se han identificado los factores de riesgo genéticos específicos del huésped. La variación de los resultados clínicos no parece explicarse por la variabilidad de la secuencia específica de la cepa viral. Al igual que con el SARS, las manifestaciones extrapulmonares son comunes en la enfermedad grave por el MERS. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea se presentan en una tercera parte de los pacientes, y se ha documentado una lesión renal aguda en la mitad de los pacientes en estado crítico. En tres casos se han observado manifestaciones neurológicas similares a la encefalitis. Los análisis de laboratorio generalmente detectan leucopenia y linfopenia, y de forma ocasional trombocitopenia, anemia y elevación de aminotransferasa. La tasa de mortalidad de los casos permanece en un 35%, aunque la verdadera incidencia de la infección por el MERS-CoV es probablemente subestimada por los datos existentes. La mayoría de los pacientes han sido adultos, aunque se han infectado niños de tan solo 9 meses. No se sabe si los niños son menos susceptibles al virus MERS-CoV o si presentan un cuadro clínico diferente.

DIAGNÓSTICO

Antes no existían pruebas de diagnóstico específicas para las infecciones por coronavirus en la mayoría de los contextos clínicos. El uso de cebadores conservados de PCR para coronavirus en paneles de diagnóstico viral mediante RT-PCR múltiple permite detectar estos virus con relativa sensibilidad. El cultivo viral a partir de muestras clínicas primarias sigue suponiendo un reto para los CoV HKU1, OC43, 229E y NL63, aunque tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV pueden crecer satisfactoriamente en cultivos de muestras respiratorias. El diagnóstico serológico mediante fijación del complemento, neutralización, inhibición de la hemaglutinación, inmunoanálisis enzimático o inmunotransferencia de Western se ha utilizado en el ámbito de la investigación. El diagnóstico de la infección por SARS-CoV puede confirmarse mediante análisis serológicos, detección del ARN viral con RT-PCR o por aislamiento del virus en cultivo celular. La serología es el método diagnóstico más fiable, con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%, pero no se detectan anticuerpos hasta 10 días después del inicio de los síntomas, y la seroconversión de la IgG puede retrasarse hasta 4 semanas. Además, la epidemia del SARS condicionó la inclusión de los cebadores con coronavirus conservados en numerosos análisis diagnósticos de PCR múltiple para que pudieran detectarse con más facilidad estos virus.

El diagnóstico del MERS-CoV debe estar guiado por las características clínicas y en relación con la epidemiología. El pilar para la confirmación de laboratorio de la infección por el MERS-CoV es la RT-PCR en tiempo real. El cribado debe dirigirse a la región anterior del gen de la envoltura (upE), seguido de la confirmación con un análisis dirigido al marco de lectura abierta 1a. La mejor sensibilidad diagnóstica se logra a partir de muestras de las vías respiratorias inferiores recogidas durante la primera semana de la infección, aunque el ARN del MERS-CoV se puede detectar en muestras de las vías respiratorias superiores y de sangre. Alternativamente, la seroconversión puede ser documentada mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, seguido de una microscopia de inmunofluorescencia. Las muestras preferidas para todos los coronavirus endémicos y emergentes son las respiratorias (torundas o aspirados nasofaríngeos), aunque en el contexto de un posible coronavirus nuevo, el suero y las heces pueden dar resultados positivos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La gran mayoría de las infecciones por coronavirus son autolimitadas, aunque la infección puede persistir y en múltiples modelos animales se produce su propagación con una sintomatología escasa o nula. No se dispone de fármacos antivirales para su uso clínico contra los coronavirus, a pesar de que las estrategias dirigidas contra proteasas conservadas y polimerasas de coronavirus han demostrado bloquear su replicación *in vitro* y están en la línea de desarrollo de fármacos. Por tanto, el tratamiento

de la infección por el SARS-CoV es sobre todo de soporte. El papel de los fármacos antivirales e inmunomoduladores sigue sin ser concluyente, aunque hay varios ensayos clínicos en curso. La ribavirina se usó de forma generalizada en el brote de 2003, pero su utilidad es cuestionable, dada su escasa actividad *in vitro* contra el SARS-CoV en concentraciones con relevancia clínica. La identificación de la exonucleasa nsp14 correctora de pruebas en múltiples coronavirus sugiere que dicha actividad puede ser importante en la resistencia a los nucleósidos antivirales y los mutágenos del ARN, como la ribavirina. La corticoterapia sistémica puede estar asociada con un aumento de las tasas de mortalidad en el SARS-CoV y el MERS-CoV y, por tanto, no se recomienda a menos que esté indicado para otra condición médica. Los metaanálisis de los estudios de observación sugieren que el plasma humano en fase convaleciente puede reducir las tasas de mortalidad por el SARS; el uso de productos sanguíneos no ha sido bien estudiado en el MERS. Varias preparaciones de anticuerpos monoclonales han mostrado resultados positivos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV en estudios en animales.

Los desafíos para el desarrollo de vacunas eficaces dirigidas contra los OC43, 229E, HKU1 y NL63 incluyen el hecho de que las infecciones rara vez ponen en peligro la vida y que la reinfección es la regla, incluso en presencia de inmunidad natural de infecciones previas. La durabilidad de la inmunidad frente al SARS-CoV y al MERS-CoV no se conoce bien. Sin embargo, las vacunas eficaces contra el SARS-CoV y el MERS-CoV son sumamente deseables, aunque aún no están disponibles. Una diana potencial de la vacuna es la proteína de espiga viral, que podría administrarse en forma de una proteína recombinante o a través de virus o vectores de ADN. Este enfoque parece ser eficaz contra cepas estrechamente relacionadas con el SARS-CoV, pero no con variantes humanas o animales precoces. Un enfoque vacunal frente al SARS-CoV que recientemente ha presentado resultados satisfactorios en modelos animales utilizaba un mutante de SARS-CoV vivo recombinante con ExoN inactivado, y ha demostrado atenuación y protección en ratones de edad avanzada inmunodeprimidos. Por tanto, los enfoques dirigidos a lograr un desarrollo rápido de virus vivos atenuados estables o proteínas ampliamente inmunógenas que ofrezcan inmunidad cruzada es un área clave de investigación futura. Aunque el SARS-CoV mostró una reproducción y transmisión sintomática controlables gracias a medidas de salud pública, como la cuarentena, estas características no deben asumirse para cualquier nuevo coronavirus humano futuro. El reciente descubrimiento del MERS-CoV nos sirve de recordatorio de que la aparición de coronavirus es probable e impredecible, y recalca la importancia de continuar con los estudios de la replicación, la aparición y la transmisión de estos virus. Por consiguiente, las estrategias de obtención, prueba y desarrollo rápidos de vacunas y de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes parecen resultar esenciales para prevenir la elevada morbimortalidad asociada a las epidemias previas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 292
Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Dorsey M. Bass

La diarrea es la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, con unos 5-10 millones de fallecimientos anuales. En la primera infancia, la infección por rotavirus es la causa individual más significativa de diarrea con deshidratación grave. Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis no solo son agentes principales de mortalidad pediátrica, sino que también conllevan una morbilidad significativa. Se estima que los niños estadounidenses, antes de la disponibilidad de la vacuna, tenían un riesgo de 1:43 de ser hospitalizados debido a diarrea causada por rotavirus, lo que se correspondía con 80.000 ingresos anuales.

ETIOLOGÍA

Los rotavirus, los astrovirus, los calicivirus (como el **agente Norwalk**) y los adenovirus entéricos son los patógenos con relevancia médica que provocan la gastroenteritis viral humana (v. cap. 366).

Los **rotavirus** pertenecen a la familia Reoviridae y causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves. Estos virus tienen forma de icosaedro, similar a una rueda con triple cubierta, que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario. Vistas con microscopio electrónico, las partículas tienen un diámetro aproximado de 80 nm. Los rotavirus se clasifican en serogrupos (A, B, C, D, E, F y G) y subgrupos (I o II). Las cepas de rotavirus son específicas de especie y no son patógenas en huéspedes heterólogos. El grupo A contiene los patógenos humanos comunes y varios virus animales. Los rotavirus del grupo B se han descrito como responsables de enfermedades graves en lactantes y adultos solo en China. Se han descrito brotes humanos ocasionales por rotavirus de grupo C. En cuanto a los otros serogrupos, no afectan al ser humano.

La subagrupación de estos virus se basa en la estructura antigénica de la proteína de la cápside interna, la VP6. La serotipificación de los rotavirus, que se ha descrito solo para el grupo A, se determina mediante análisis de neutralización cruzada clásica y depende de las glucoproteínas de la cápside externa, VP7 y VP4. El serotipo VP7 se denomina *tipo G* (de glucoproteína). Existen diez serotipos G, de los que cuatro causan la mayoría de los casos de enfermedad, y su incidencia varía de un año a otro y entre las distintas regiones. El serotipo VP4 se denomina tipo P. Existen 11 serotipos P. Aunque VP7 y VP4 provocan la formación de anticuerpos IgG neutralizantes, aún no se ha aclarado la función relativa de esos anticuerpos sistémicos en la inmunidad protectora comparados con los anticuerpos IgA de las mucosas y con las respuestas celulares.

Los **calicivirus,** que constituyen la familia Caliciviridae, son virus pequeños, de 27-35 nm, y suponen la causa más común de brotes de gastroenteritis en niños mayores y adultos. Los calicivirus también provocan una enfermedad semejante a los rotavirus en lactantes de corta edad. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con una sola proteína estructural. Los calicivirus humanos se dividen en dos géneros, los norovirus y los sapovirus. Los calicivirus se han denominado según los lugares donde aparecieron los brotes iniciales: Norwalk, Snow Mountain, Montgomery County, Sapporo y otros. Los calicivirus y los astrovirus se denominan a veces **virus redondos pequeños,** debido a su aspecto en el microscopio electrónico.

Los **astrovirus** componen la familia Astroviridae, y son una causa destacada de gastroenteritis vírica en niños pequeños, con una incidencia alta tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Son virus con ARN monocatenario de sentido positivo. Se trata de partículas pequeñas, de unos 30 nm de diámetro, con una forma característica de estrella central de cinco o seis puntas cuando se observan bajo el microscopio electrónico. La cápside consta de tres proteínas estructurales. Hay ocho serotipos humanos conocidos.

Los **adenovirus entéricos** son una causa común de gastroenteritis vírica en lactantes y niños. Aunque existen muchos serotipos de adenovirus y se encuentran en las heces humanas, sobre todo durante las infecciones típicas de las vías respiratorias altas (v. cap. 289) y después de estas, solo los serotipos 40 y 41 originan gastroenteritis. Estas cepas son muy difíciles de aislar en cultivos tisulares. Se trata de virus icosaédricos de 80 nm de diámetro y con un genoma de ADN bicatenario relativamente complejo.

El **virus Aichi** es un picornavirus que se ha asociado con gastroenteritis, y se describió por primera vez en Asia. Se ha propuesto que otros virus pueden causar enfermedad diarreica en los animales, pero no se han identificado con certeza como causantes de gastroenteritis humana. Entre ellos se encuentran los coronavirus, los torovirus y los pestivirus. Los **picobirnavirus,** otro grupo no clasificado de virus ARN monocatenario pequeños, de 30 nm, se han hallado en el 10% de los pacientes con diarrea relacionada con el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los rotavirus originan en todo el mundo más de 111 millones de casos anuales de diarrea en niños menores de 5 años, de los que por lo menos 18 millones son moderadamente graves, y hay alrededor de 500.000 muertes anuales. En Estados Unidos, los rotavirus provocan cada año 3 millones de casos de diarrea, 80.000 hospitalizaciones y 20-40 muertes anuales.

La infección por **rotavirus** es más común en los meses invernales en los climas templados. En Estados Unidos, el pico invernal anual se extiende de oeste a este. A diferencia de la difusión de otros virus invernales, como los de la gripe, esa ola de incidencia aumentada no se debe a una sola cepa o serotipo prevalentes. Desde la adopción de la vacuna, este fenómeno geográfico se ha desvanecido. Por lo general, en cada comunidad concreta

predominan varios serotipos durante una o dos estaciones, mientras que en lugares cercanos pueden prevalecer cepas no relacionadas. La enfermedad tiende a ser más grave en pacientes de 3-24 meses, aunque el 25% de los casos graves se produce en mayores de 2 años, y casi todos los niños presentan indicios serológicos de infección a los 4-5 años. Los lactantes menores de 3 meses están relativamente protegidos por los anticuerpos transplacentarios y tal vez por la lactancia materna. Las infecciones de los recién nacidos y adultos en contacto íntimo con niños infectados suelen ser asintomáticas. Algunas cepas de rotavirus han colonizado durante años y de modo estable las unidades neonatales, infectando a casi todos los recién nacidos, pero sin enfermedad sintomática.

Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis se diseminan con eficacia por vía fecal-oral, y los brotes son frecuentes en los hospitales pediátricos y en las guarderías. El virus se elimina con las heces en concentraciones muy altas, antes de la enfermedad clínica y también varios días después de esta. Se necesitan muy pocos viriones infecciosos para causar enfermedad en un huésped susceptible.

La epidemiología de los **astrovirus** no se ha estudiado tan a fondo como la de los rotavirus, pero en los niños y lactantes representan una causa común de diarrea invernal acuosa entre leve y moderada, mientras que no suelen afectar a los adultos. Los brotes hospitalarios son frecuentes. La gastroenteritis por **adenovirus entéricos** se da durante todo el año, sobre todo en niños menores de 2 años, y se producen epidemias nosocomiales, pero menos frecuentes que las de rotavirus y astrovirus. Los **calicivirus** son más conocidos por originar grandes brotes explosivos entre los niños mayores y los adultos, sobre todo en contextos como colegios, barcos de pasajeros y hospitales. A menudo se identifica un solo alimento que actúa como fuente, por ejemplo el marisco o el agua empleada para la preparación de las comidas. Al igual que los astrovirus y los rotavirus, los calicivirus también se encuentran con frecuencia en las gastroenteritis infantiles invernales.

PATOGENIA

Los virus que causan diarrea en el ser humano infectan y destruyen selectivamente las células de las puntas de las vellosidades en el intestino delgado. Las biopsias a este nivel muestran grados variables de acortamiento de las vellosidades e infiltrado de células redondas en la lámina propia. Es posible que los cambios anatomopatológicos no se correlacionen con la gravedad de los síntomas clínicos, y las lesiones suelen desaparecer antes de la resolución clínica de la diarrea. La mucosa gástrica no se ve afectada, a pesar del uso del término habitual *gastroenteritis,* si bien se ha documentado un retraso del vaciamiento gástrico en la infección por virus Norwalk.

En el intestino delgado, los enterocitos de la parte superior de las vellosidades son células diferenciadas, con funciones tanto digestivas (hidrólisis de los disacáridos) como absortivas (transporte de agua y electrólitos a través de cotransportadores de glucosa y aminoácidos). Los enterocitos de las criptas son células indiferenciadas, que carecen de las enzimas hidrolíticas del borde en cepillo, y son secretoras netas de agua y electrólitos. La infección vírica selectiva de las células de las puntas de las vellosidades intestinales provoca: 1) una disminución de la absorción de sal y agua, y un desequilibrio de la relación entre la absorción y la secreción de líquido por parte del intestino, y 2) una disminución de la actividad disacaridasa y una malabsorción de carbohidratos complejos, en especial la lactosa. La mayoría de las evidencias respaldan el primer mecanismo como factor fundamental en la génesis de la diarrea vírica. Se ha propuesto que una proteína no estructural de los rotavirus (NSP4) actúa como una enterotoxina.

La viremia puede producirse en primoinfecciones graves, pero la **infección extraintestinal** sintomática es excepcional en personas inmunocompetentes, aunque los pacientes inmunodeprimidos pueden experimentar afectación del sistema nervioso central, hepática y renal de forma esporádica. La mayor vulnerabilidad de los lactantes (en comparación con los niños mayores y los adultos) a la morbilidad grave y la mortalidad por virus productores de gastroenteritis puede relacionarse con varios factores, como una disminución de la función de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y un descenso de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, como la acidez y el moco gástricos. La enteritis vírica aumenta mucho la permeabilidad intestinal a las macromoléculas luminales, y se ha sugerido que aumenta el riesgo de alergias alimentarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos, la **infección por rotavirus** empieza tras un periodo de incubación menor de 48 horas (intervalo, 1-7 días), con fiebre leve o moderada y vómitos, seguidos por el comienzo de deposiciones acuosas frecuentes. Los tres síntomas aparecen en el 50-60% de los casos. Los vómitos y la fiebre suelen ceder en el 2.° día de enfermedad, pero la diarrea continúa muchas veces durante 5-7 días. Las deposiciones no contienen sangre macroscópica ni leucocitos. Puede aparecer deshidratación y progresar con rapidez, sobre todo en los lactantes. La forma más grave suele producirse en niños de 4-36 meses. Los niños desnutridos y los que sufren enfermedades intestinales subyacentes, como el síndrome de intestino corto, son más propensos a adquirir una diarrea grave por rotavirus. Los niños con inmunodeficiencia pocas veces experimentan una enfermedad grave y prolongada. El rotavirus se ha asociado con encefalopatía leve con lesiones esplénicas reversibles en raras ocasiones; esto puede evolucionar hacia la cerebelitis. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados permanecen asintomáticos, algunos brotes de enterocolitis necrosante se han asociado con la aparición de una nueva cepa de rotavirus en las unidades neonatales afectadas.

El curso clínico de la enfermedad por **astrovirus** parece similar al de la causada por rotavirus, con la notable excepción de que tiende a ser más leve, con menos deshidratación grave. La **enteritis por adenovirus** suele provocar diarrea de mayor duración, a menudo durante 10-14 días. El **virus Norwalk** tiene un periodo de incubación corto (12 horas), y en la enfermedad relacionada con él suelen predominar los vómitos y las náuseas. Su duración suele ser breve, con un periodo sintomático de 1-3 días. Las características clínicas y epidemiológicas de esta infección recuerdan mucho a la denominada intoxicación alimentaria por toxinas preformadas, como las de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus.*

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico satisfactorio de gastroenteritis vírica aguda en función de las características clínicas y epidemiológicas. Muchos hospitales ofrecen ahora pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en heces para múltiples patógenos diarreicos, que incluyen una variedad de bacterias y protozoos y los cinco agentes virales más frecuentes en una sola prueba. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores del 90%, permite detectar el rotavirus del grupo A, calicivirus y los adenovirus entéricos en muestras fecales. También se dispone de análisis de aglutinación con látex para los rotavirus del grupo A, pero son menos sensibles que el ELISA. Las herramientas de investigación son la microscopia electrónica de las heces, la PCR de ARN para identificar los antígenos G y P, y el cultivo. El diagnóstico de gastroenteritis vírica siempre se debe cuestionar en los pacientes con fiebre alta o persistente, sangre o leucocitos en las heces, o vómitos graves persistentes o biliosos (sobre todo si no existe diarrea).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La deshidratación isotónica con acidosis es el hallazgo más frecuente en niños con enteritis vírica grave. Las heces no muestran sangre ni leucocitos. Aunque el recuento de leucocitos puede ser moderadamente elevado como consecuencia del estrés, no se aprecia la marcada desviación izquierda característica de la enteritis bacteriana invasiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende otras causas infecciosas de enteritis, como las bacterias y los protozoos. En ocasiones, procesos quirúrgicos como apendicitis, obstrucciones intestinales e invaginaciones pueden simular al principio una gastroenteritis vírica.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la enteritis vírica son evitar la deshidratación y tratarla si ya se ha producido. Como objetivo secundario se debe mantener la situación nutricional del paciente (v. caps. 69 y 366).

Los fármacos antivirales no tienen ninguna función habitual en el tratamiento de la gastroenteritis vírica. Los estudios controlados muestran beneficios limitados de fármacos antieméticos o antidiarreicos, y en cambio existe un riesgo significativo de efectos secundarios graves con ambos. Los antibióticos tampoco proporcionan beneficios. Los antieméticos como el ondansetrón pueden ayudar a aliviar los vómitos en niños mayores de 2 años. Se han administrado inmunoglobulinas por vía oral a pacientes con inmunodeficiencias y a personas, por lo demás normales, aquejados de gastroenteritis grave por rotavirus y norovirus, pero es un tratamiento por ahora experimental. Se ha comprobado que la terapia con microorganismos probióticos, como el género *Lactobacillus,* solo es útil en los casos leves y no en la enfermedad causante de deshidratación.

Tratamiento de soporte

La rehidratación oral se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con deshidratación leve o moderada (v. caps. 69 y 366). La deshidratación grave

requiere un tratamiento intravenoso inmediato, seguido de rehidratación oral. Las modernas soluciones de rehidratación que contienen cantidades apropiadas de sodio y glucosa favorecen la absorción óptima de líquido desde el intestino. No existen pruebas de que una fuente de carbohidratos en particular (p. ej., el arroz) o la adición de aminoácidos mejore la eficacia de esas soluciones en los niños con enteritis vírica. Otros líquidos claros, como el refresco que ha perdido el gas, el zumo de frutas y las bebidas para deportistas son inapropiados para la rehidratación de niños pequeños con pérdida fecal significativa. Se debe administrar rehidratación por vía oral (o nasogástrica) durante 6-8 horas, e iniciar la alimentación inmediatamente después. El suministro de líquido a un ritmo lento y mantenido (por lo general, de 5 ml/min) reduce los vómitos y mejora la tolerancia de la terapia oral. La solución de rehidratación se debe mantener como suplemento, para compensar la pérdida excesiva y constante de materia fecal. Los lactantes en estado de *shock* o los niños con vómitos incoercibles requieren inicialmente líquidos intravenosos.

Una vez conseguida la rehidratación, se ha demostrado que la reanudación de una dieta normal para la edad del paciente acelera la recuperación de la gastroenteritis vírica. La administración prolongada (durante más de 12 horas) solo de líquidos claros o de fórmula diluida carece de beneficios clínicos y en realidad prolonga la duración de la diarrea. La lactancia materna se debe mantener incluso durante la rehidratación. Determinados lactantes se pueden beneficiar de los alimentos sin lactosa (como la fórmula de soja o la leche de vaca sin lactosa) durante varios días, aunque suele ser una medida innecesaria en la mayoría de los niños. No se ha demostrado que las dietas hipocalóricas pobres en proteínas y grasas (como la que consiste en plátano, arroz, cereales, compota de manzana y tostadas) sean superiores a una dieta normal.

PRONÓSTICO

La mayoría de los fallecimientos se producen en lactantes que no reciben atención médica apropiada y son atribuidos a la deshidratación. Los niños se pueden infectar por rotavirus todos los años durante los primeros 5 años de vida, pero las infecciones sucesivas suelen ser cada vez más leves. La primoinfección provoca una respuesta inmunitaria predominantemente específica de serotipo, mientras que la reinfección, que suele deberse a un serotipo distinto, induce una respuesta inmunitaria amplia, con anticuerpos heterotípicos dotados de reactividad cruzada. Después de la infección natural inicial, los niños adquieren una protección limitada contra la infección subsiguiente asintomática (38%) y una mayor protección frente a la diarrea leve (73%) y contra la diarrea moderada-grave (87%). Después de la segunda infección natural, la protección aumenta contra la infección posterior asintomática (62%) y la diarrea leve (75%), y es completa (100%) contra la diarrea moderada-grave. Después de la tercera infección natural, la protección es aún más intensa frente a la infección posterior asintomática (74%) y casi completa contra la diarrea leve (99%).

PREVENCIÓN

Una buena higiene reduce la transmisión de la gastroenteritis vírica, pero incluso en las sociedades más higiénicas, casi todos los niños se contagian como resultado de la eficacia de la infección por los virus de gastroenteritis. El lavado de manos correcto y los procedimientos de aislamiento ayudan a controlar las epidemias nosocomiales. La función de la lactancia materna para prevenir o mejorar la infección por rotavirus puede ser pequeña, dada la protección variable observada en diversos estudios. Las vacunas ofrecen la mejor esperanza para controlar estas infecciones ubicuas.

Vacunas

En 1998 se autorizó una vacuna trivalente en Estados Unidos, que después se vinculó con un mayor riesgo de invaginación intestinal, sobre todo durante el periodo de 3-14 días tras la primera dosis y el periodo de 3-7 días después de la segunda dosis. La vacuna se retiró del mercado en 1999. Con posterioridad, dos nuevas vacunas orales vivas contra el rotavirus se han aprobado en Estados Unidos después de amplias pruebas de seguridad y eficacia.

En Estados Unidos se autorizó una vacuna oral viva pentavalente contra rotavirus en 2006. La vacuna contiene cinco rotavirus reordenados aislados de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan un serotipo de la proteína externa VP7 (G1, G2, G3 o G4), y el quinto expresa la proteína P1A (genotipo P[8]) de la cepa progenitora del rotavirus humano. La vacuna pentavalente protege contra la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra en una serie de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debería administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad, y la totalidad de las tres dosis debería completarse antes de las 32 semanas de edad. La vacuna proporciona una protección considerable contra la gastroenteritis por rotavirus, con una eficacia primaria del 98% contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 y del 74% contra la gastroenteritis de cualquier gravedad durante la primera temporada de rotavirus tras la vacunación. Proporciona una reducción del 96% de los ingresos debidos a gastroenteritis por rotavirus durante el 1.er y el 2.° año tras la tercera dosis. En un estudio realizado con más de 70.000 lactantes, la vacuna pentavalente no incrementó el riesgo de invaginación intestinal, aunque en algún estudio se sugiere un aumento leve.

Otra nueva vacuna de rotavirus monovalente fue aprobada en Estados Unidos y también parece ser segura y eficaz. Se trata de una vacuna monovalente de rotavirus humano vivo atenuado, que se administra en dos dosis orales a los 2 y 4 meses de edad. La vacuna tiene un 85% de eficacia contra la gastroenteritis grave y redujo las hospitalizaciones por diarrea en un 42%. A pesar de ser monovalente, resulta eficaz en la prevención de los cuatro serotipos comunes de rotavirus humano.

Los datos preliminares sobre la incidencia de rotavirus de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estadounidenses sugieren que la vacunación redujo en gran medida la carga de enfermedad en Estados Unidos durante la temporada 2007-2008 de rotavirus y posterior. Dada la cobertura incompleta de la población durante este periodo, los resultados sugieren un grado de «inmunidad de grupo» frente a rotavirus. Los estudios realizados en países desarrollados demuestran una protección mayor del 90% contra la enfermedad por rotavirus grave, mientras que en los países en vías de desarrollo solo llega al 50-60%. Se ha descrito una enfermedad asociada a la vacuna en receptores con inmunodeficiencia combinada grave, por lo que en este grupo se contraindica su uso. También se ha visto que los virus derivados de la vacuna pueden experimentar reorganización y convertirse en más virulentos, con la aparición de diarrea en hermanos no vacunados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 293
Virus del papiloma humano

Kristen A. Feemster

Véase también el capítulo 687.

Los virus del papiloma humano (VPH) causan diversas lesiones proliferativas cutáneas y mucosas, como verrugas cutáneas vulgares, lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, cánceres faríngeos orales y papilomas respiratorios potencialmente mortales. La mayoría de las infecciones relacionadas con VPH en niños y adolescentes son benignas (v. también cap. 687).

ETIOLOGÍA

Los virus del papiloma son pequeños (55 nm) y contienen ADN. Están ampliamente diseminados en la naturaleza y pueden infectar a la mayoría de las especies animales de mamíferos y no mamíferos. Las cepas son casi siempre específicas de especie. El ADN viral se divide en una región temprana, que codifica las proteínas asociadas a la replicación y transcripción viral, y una región tardía, que codifica las proteínas de la cápside necesarias para el ensamblaje del virión. Estas proteínas estructurales son también los antígenos inmunodominantes que conducen a las respuestas inmunes específicas de tipo. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH mediante comparación de la homología de secuencias. Los diferentes tipos suelen causar enfermedades en lugares anatómicos concretos; se han determinado más de 30 tipos en muestras tomadas del tracto genital.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes, y la mayoría de las personas sufre infecciones por uno o más de sus tipos en algún momento. No existen reservorios animales para los VPH y se supone que todas las transmisiones se producen de forma interpersonal. Se dispone de pocos indicios para sugerir que también se transmite por fómites. Las verrugas vulgares (incluidas las palmares y plantares) afectan con frecuencia a niños y adoles-

Tabla 293.1 Terminología para describir los resultados de la citología y la histología cervical

DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES	TERMINOLOGÍA EQUIVALENTE
CÉLULAS ESCAMOSAS	
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)	Atipia escamosa
Células escamosas atípicas, sin excluir la LIEAG (CEA-A)	
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	Displasia leve, atipia condilomatosa, cambios relacionados con VPH, atipia coilocítica, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	Displasia moderada, NIC 2, displasia grave, NIC 3, carcinoma *in situ*
CÉLULAS GLANDULARES	
Células endometriales citológicamente benignas en mujeres posmenopáusicas	
Atípicas	
Células endocervicales, NE	
Células endometriales, NE	
Células glandulares, NE	
Células endocervicales, favorecen la neoplasia	
Células glandulares, favorecen la neoplasia	
Adenocarcinoma endocervical in situ	
Adenocarcinoma	
Endocervical	
Endometrial	
Extrauterino	
NE	

NE, no especificado.

centes; infectan las manos y los pies, que son áreas sometidas a frecuentes traumatismos leves.

Los VPH son también la causa más común en Estados Unidos de infección de transmisión sexual vírica. Hasta el 80% de las mujeres con relaciones sexuales adquieren el VPH por transmisión sexual y la mayoría se infecta durante los primeros 3 años de relaciones sexuales. Por tanto, el VPH afecta desproporcionadamente a los jóvenes, ya que el 75% de las nuevas infecciones se producen en jóvenes de 15 a 24 años. El mayor riesgo entre los adolescentes con actividad sexual es la exposición a nuevas parejas sexuales, aunque se puede adquirir el VPH incluso habiendo tenido una sola pareja sexual, lo que subraya la facilidad de transmisión de este virus a través del contacto sexual. Se calcula que después de 11 relaciones sexuales se transmite el 100% de los tipos de VPH que infectan a un individuo a la pareja sexual. Los estudios de parejas demuestran un grado alto de concordancia en la zona genital, así como entre la mano y la zona genital en la otra pareja. Se desconoce si el ADN detectado en la mano es capaz de transmitir partículas infecciosas. A diferencia de otras infecciones transmitidas sexualmente, parece que la transmisión desde las mujeres a los hombres es mayor que en sentido contrario. Esto parece deberse a que los hombres tienen, por lo general, infecciones transitorias o una deposición superficial. A su vez, los hombres no desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada, de modo que las reinfecciones son bastante frecuentes. La prevalencia del VPH en las mujeres disminuye con el tiempo, lo cual sugiere una protección inmunitaria, mientras que en los hombres la prevalencia del VPH permanece alta en todas las edades.

Al igual que sucede con otros muchos patógenos genitales, también se puede producir transmisión perinatal a los recién nacidos. La transmisión desde un cuidador al niño durante los primeros años de la infancia también se ha documentado. Sin embargo, tanto la infección perinatal como la infección en la primera infancia parecen transitorias. Sigue sin estar claro si estas detecciones de ADN del VPH son la simple deposición del ADN del cuidador o una infección verdadera. La detección del ADN del VPH en niños preadolescentes es infrecuente. Se han mencionado casos de detección de ADN del VPH en adolescentes que no son sexualmente activos, pero no siempre se revela una historia de actividad sexual en los adolescentes y, por tanto, es difícil de confirmar. A pesar de que los cuidadores pueden transmitir el VPH a los niños pequeños, si se observan lesiones en niños mayores de 3 años se debe considerar la posibilidad de transmisión sexual.

En los adolescentes, el ADN del VPH se detecta sobre todo sin signos de lesiones. Parece que algunas de estas detecciones son el resultado del depósito por parte del compañero sexual y, por tanto, no representa una infección verdadera. En las mujeres mayores, la detección de ADN del VPH suele asociarse sobre todo a lesión. Esto se debe a que el ADN del VPH detectado en dichas mujeres refleja aquellas infecciones del VPH que se establecieron como infecciones permanentes. Ahora se sabe que la persistencia es un requisito imprescindible para el desarrollo de lesiones precancerosas significativas y de cáncer del cuello uterino.

Alrededor del 15-20% de los adolescentes sexualmente activos presenta VPH detectable en algún momento, con una citología normal. La lesión clínica detectada con más frecuencia en mujeres adolescentes es la alteración cervical denominada **lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)** (tabla 293.1), que parece producirse en el 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH. Las verrugas genitales externas son mucho menos frecuentes, ya que se producen en menos del 1% de los adolescentes, pero aproximadamente el 10% de los individuos desarrollarán verrugas genitales a lo largo de su vida. La LIEBG es un término citológico e histológico que refleja los cambios benignos causados por una infección vírica, y probablemente esté presente en la mayoría de las mujeres, si no en todas, con infección por VPH. Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan lesiones sumamente diminutas o sutiles que no se detectan fácilmente mediante citología. Al igual que la detección de ADN del VPH, la mayoría de las LIEBG regresan de forma espontánea en las mujeres jóvenes y no requieren intervención ni tratamiento. En menos ocasiones, los VPH pueden inducir alteraciones celulares más intensas, denominadas **lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)** (v. cap. 568).

Aunque la LIEAG se considera una verdadera lesión precancerosa, pocas veces progresa a un cáncer invasivo. Aparece en alrededor del 0,4-3% de las mujeres sexualmente activas, mientras que la prevalencia del cáncer de cuello uterino invasivo es de 8 casos por cada 100.000 mujeres adultas. En las poblaciones verdaderamente vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido maltrato sexual, las tasas de enfermedad clínica y de detección de VPH son muy bajas o nulas. En Estados Unidos se producen alrededor de 12.000 nuevos casos y 3.700 fallecimientos anuales por cáncer de cuello uterino. En todo el mundo, este cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad oncológica femenina. El VPH también está asociado con varios cánceres anogenitales, con una estimación de 4.600 casos de cáncer anal y 11.100 casos de cáncer orofaríngeo en hombres y mujeres cada año.

Algunos lactantes pueden adquirir el VPH durante el paso a través del canal del parto infectado, lo que produce **papilomatosis laríngea juvenil** recidivante (también denominada *papilomatosis respiratoria*). También se han descrito casos después del parto por cesárea. Se desconoce cuál es el periodo de incubación máximo para la aparición de lesiones clínicas apreciables (verrugas genitales o papilomas laríngeos) después de la infección perinatal, pero parece ser de 3-6 meses (v. cap. 417.2). Las infecciones pueden aparecer también al realizar la higiene de uno de los progenitores infectados.

Las verrugas genitales pueden representar una infección de transmisión sexual incluso en algunos niños muy pequeños. Como tal, las verrugas genitales que surgen en la infancia deben hacer sospechar de posibles abusos sexuales, con transmisión del VPH durante el contacto forzado. Por tanto,

dichos niños requieren una evaluación completa para detectar posibles abusos (v. cap. 16.1), incluida la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (v. cap. 146). Sin embargo, la presencia de verrugas genitales en un niño no confirma un abuso sexual, ya que las que son transmitidas de forma perinatal pueden no detectarse hasta que el niño sea mayor. La tipificación de los tipos genitales de VPH específicos en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de abuso sexual, ya que los mismos tipos aparecen tanto en la transmisión perinatal como en el abuso.

PATOGENIA

Se cree que la infección inicial del cuello uterino u otras superficies anogenitales por VPH comienza con la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración de este a causa de traumatismos o inflamación. Se cree que el virus permanece relativamente latente al principio, ya que su presencia no se acompaña de ningún indicio de enfermedad clínica. El ciclo vital del VPH depende del programa de diferenciación de los queratinocitos. El patrón de transcripción del VPH varía a través de la capa epitelial, así como a través de las diferentes fases de la enfermedad (es decir, LIEBG, LIEAG, cáncer invasivo). La comprensión de dicha transcripción aumenta el conocimiento de la capacidad del VPH para comportarse como un oncovirus. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7) actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas transcritas E6 y E7 y las proteínas del huésped alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular. Las perturbaciones causadas por E6 y E7 se producen sobre todo a través de la alteración de las antioncoproteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente, lo que contribuye al desarrollo de cánceres anogenitales. La alteración de estas proteínas produce una proliferación celular continuada, incluso bajo las circunstancias de lesión del ADN, lo que da lugar a una proliferación de células basales, anomalías cromosómicas y aneuploidía, que son los rasgos característicos del desarrollo de la lesión intraepitelial escamosa (LIE).

Se encuentran indicios de infección vírica productiva en lesiones benignas, como las verrugas genitales externas y la LIEBG, con expresión abundante de proteínas de la cápside vírica, en los queratinocitos superficiales. La aparición del coilocito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4, una proteína estructural que causa colapso del citoesqueleto. La expresión de bajo grado de proteínas E6 y E7 conduce a la proliferación celular observada en la capa de células basales de la LIEBG. Las LIEAG son una manifestación de la replicación vírica activa y de la expresión de proteínas. Sin embargo, conforme las lesiones avanzan de grado (LIEAG), predomina la expresión de los productos relevantes en el proceso de la transformación celular, como E6 y E7, más que la de las proteínas estructurales L1 y L2, con el resultado de las anomalías cromosómicas y la aneuploidía características de las lesiones de mayor grado. Aún no se han verificado los acontecimientos cruciales que conducen al cáncer, aunque parece que hay varios acontecimientos fundamentales, como la integración viral en el cromosoma huésped y la activación de la telomerasa para alargar los cromosomas y evitar la senectud celular fisiológica. Se han documentado más de 150 tipos de VPH que se clasifican en función de su homología del ADN en cinco géneros, de modo que cada tipo tiene unas características de ciclo vital y de enfermedad distintas. El grupo predominante son los VPH-α, que se asocian a infecciones y cánceres cutáneos y mucosas anogenitales. Los tipos β, γ, μ y ν causan predominantemente lesiones cutáneas benignas, pero pueden ser difíciles de tratar en los individuos con inmunodepresión grave. Los tipos β suelen detectarse sobre todo en la piel, sin lesiones aparentes, pero se asocian al desarrollo de cánceres cutáneos en personas con epidermodisplasia verruciforme u otros tipos de inmunodeficiencias. Las lesiones genitales causadas por VPH-α se pueden agrupar a grandes rasgos en las de potencial de malignidad bajo o nulo (es decir, riesgo bajo) y las de mayor potencial maligno (es decir, riesgo alto). Los tipos de **VPH de bajo riesgo** (tipos 6 y 11) se encuentran sobre todo en las verrugas genitales, y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Los **tipos de VPH de alto riesgo** se asocian a cánceres anogenitales, y sobre todo al cáncer cervical. Parece que los **VPH 16 y 18** son más oncogénicos que otros tipos de VPH, ya que son responsables del 70% de los casos de cáncer cervical, mientras que los otros **12 tipos de alto riesgo** (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73) contribuyen a menos del 1-9%. El VPH 16 parece ser incluso más importante en los cánceres anales y orofaríngeos asociados al VPH, y supone cerca del 90% de estos cánceres. El VPH 16 también se encuentra habitualmente en mujeres sin lesiones o en aquellos con LIEAG, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. Las verrugas genitales y las LIE suelen asociarse a la detección de varios tipos de VPH, incluida una combinación de tipos de bajo y de alto riesgo. Hay datos que demuestran la probabilidad de que surjan lesiones aisladas a partir de un solo tipo de VPH. La detección de varios tipos de VPH refleja la presencia de lesiones cervicales y anales coexistentes. Casi todos (95%) los casos de detección de ADN de VPH de alto y de bajo riesgo, con o sin LIE detectable, se resolverán espontáneamente en 1-3 años. Aunque el VPH 16 tiene un ritmo de regresión más lento que alguno de los otros tipos de alto riesgo, la mayoría de los incidentes con detección de VPH 16 también se resolverá. Los datos sugieren que la eliminación de un tipo de VPH se debe fundamentalmente a la protección inmunitaria natural contra la reinfección por ese mismo tipo. No es frecuente que vuelva a detectarse el mismo tipo de virus y, cuando sucede, suele asociarse a un antecedente de compañero sexual nuevo, lo que sugiere que no se trata de infecciones reactivadas, sino de exposiciones nuevas. Estas detecciones repetidas rara vez dan lugar a una enfermedad de alto grado. Las infecciones persistentes por tipos de alto grado se asocian a un riesgo mayor de desarrollar LIEAG y cáncer invasivo. La progresión de la LIEAG a un cáncer invasivo sigue siendo infrecuente, y solo el 5-15% progresa. Aproximadamente, el 50% de las LIEAG asociadas al VPH 16 y el 80% de las LIEAG no secundarias al VPH 16 remiten espontáneamente en las mujeres jóvenes. En general, las verrugas genitales y vulgares también se resolverán sin tratamiento, aunque pueden tardar años en hacerlo. Las verrugas genitales también pueden convertirse en malignas en procesos sumamente infrecuentes.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocidas están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio, los niños con antecedentes de abuso sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos de riesgo alto y bajo. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, las LIEAG aparecen en adolescentes sexualmente activos. También preocupa que el comienzo de las relaciones sexuales a una edad más temprana contribuya al aumento del cáncer de cuello uterino invasivo observado en las mujeres menores de 50 años en Estados Unidos, y sobre todo de adenocarcinomas cervicales. Las infecciones persistentes por VPH se consideran necesarias, pero no suficientes, para el desarrollo de cánceres invasivos. Otros factores de riesgo asociados para los que hay una evidencia relativamente firme son el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, la infección por *Chlamydia trachomatis* y por virus del herpes simple, así como un mayor número de hijos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de la infección por VPH dependen del sitio de la infección epitelial.

Lesiones cutáneas

Las lesiones típicas de la piel inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circinadas, con una superficie queratinizada (fig. 293.1), mientras que las plantares y palmares son casi planas. Las verrugas múltiples son frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas, de entre 1 y 5 mm, planas y del color de la piel normal.

Fig. 293.1 Verrugas vulgares en la mano izquierda y la pared del tórax. *(De Meneghini CL, Bonifaz E:* An Atlas of Pediatric Dermatology, *Chicago, 1986, Year Book, p. 45.)*

Fig. 293.2 Verrugas vulgares en la mano de una madre y condilomas acuminados perianales en su hijo. *(De Meneghini CL, Bonifaz E:* An Atlas of Pediatric Dermatology, *Chicago, 1986, Year Book, p. 44.)*

Verrugas genitales

Se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervical, intravaginal e intraanal (fig. 293.2). Las verrugas intraanales predominan en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con las verrugas perianales, que pueden aparecer en hombres y mujeres sin antecedentes de coito anal. Aunque es infrecuente, las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en otras superficies mucosas, como las conjuntivas, la lengua, las encías y la nariz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos, incluido el cuello uterino. Las verrugas genitales externas pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor; pueden aparecer aisladas, en grupo o como placas. En el epitelio mucoso, las lesiones son más blandas. Según su tamaño y localización anatómica pueden ser pruriginosas y dolorosas, causar quemazón con la micción, ser friables y sangrar o sobreinfectarse. Los adolescentes se pueden sentir muy afectados por el desarrollo de lesiones genitales. Entre otros trastornos menos habituales causados por los VPH en el área de los genitales externos se encuentran la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

Lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres

Las LIE detectadas por citología suelen ser inapreciables a simple vista y requieren ampliación colposcópica y aplicación de ácido acético. Con esta técnica aparecen blancas y muestran signos de neovascularización. Pueden originarse en el cuello uterino, la vagina, la vulva, el pene y dentro del ano. Las lesiones de células escamosas asociadas al VPH también pueden encontrarse en la orofaringe. Los cánceres invasivos tienden a ser más exofíticos, con vascularización aberrante. Estas lesiones no suelen encontrarse en personas sexualmente inactivas.

Papilomatosis laríngea

El promedio de edad de comienzo de la papilomatosis laríngea recidivante es de 3 años. Los niños presentan ronquera, llanto alterado y, a veces, estridor. El crecimiento rápido de los papilomas respiratorios puede ocluir la vía respiratoria superior y causar compromiso respiratorio. Las lesiones pueden recidivar en cuestión de semanas después de su eliminación y requerir cirugía frecuente, pero no se malignizan a menos que se traten con radioterapia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las verrugas genitales externas y de las verrugas vulgares se puede establecer de modo fiable por inspección visual de una lesión por parte de un observador experto, y no requiere pruebas adicionales para su confirmación. Se debe considerar la realización de una biopsia si el diagnóstico es dudoso, las lesiones no responden al tratamiento o empeoran durante este.

El cribado del cáncer de cuello uterino se inicia con el estudio citológico mediante frotis cervical de Papanicolaou o citología de fluidos. Las directrices del cribado, que fueron actualizadas en 2012 por la American Cancer Society y la Preventive Services Task Force estadounidense, recomiendan iniciar el cribado a los 21 años. Si se realiza antes, es más probable que dé lugar a derivaciones innecesarias para realizar colposcopia, porque es posible que la mayoría de las lesiones de este grupo, ya sean LIEBG o LIEAG, regresen. En las normas se recomienda realizar el cribado mediante citología cada 3 años. A la edad de 30 años, el cribado puede consistir también en una prueba simultánea para el ADN del VPH cada 5 años. No se recomienda realizar esta prueba antes, ya que las infecciones por VPH son extremadamente frecuentes en las mujeres jóvenes, de modo que el valor pronóstico en este grupo de edad es sumamente bajo.

La terminología recomendada para evaluación citológica se basa en el sistema de Bethesda (v. tabla 293.1). Muchos médicos siguen prefiriendo la terminología de la Organización Mundial de la Salud basada en la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 1, 2 y 3 (v. tabla 293.1). Aunque el propósito del cribado es identificar lesiones NIC 3 + , la mayoría de estas lesiones se observan en mujeres remitidas por la presencia de **células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)** o LIEBG en la citología. Por otro lado, existen pocos casos de NIC 3 o cáncer en mujeres menores de 24 años. Por tanto, en las mujeres de 21-24 años, las CEASI y las LIEBG se tratan de la misma manera. La recomendación actual para las mujeres jóvenes con CEASI o LIEBG es repetir la citología cada 12 meses hasta completar 24 meses. En caso de CEASI o LIEBG persistente a los 2 años o 24 meses de seguimiento, se recomienda realizar colposcopia. Las mujeres de 21-24 años con LIEAG en cualquier visita deben ser remitidas para colposcopia y biopsia. En mujeres adultas, la LIEAG se puede tratar sin confirmación histológica. Sin embargo, esta estrategia debe evitarse en las de 21-24 años, porque la LIEAG suele diagnosticarse de forma errónea en este grupo o se resolverá de manera espontánea.

En las mujeres mayores de 21 años se pueden utilizar análisis para VPH de alto riesgo, con el fin de detectar las CEASI. Esta última recomendación se basa en la observación de que las mujeres adultas con CEASI y resultado positivo para VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de tener NIC 2/3 que aquellas con un resultado negativo. Sin embargo, en mujeres con CEASI y una prueba positiva para el VPH para los tipos de alto riesgo, se recomienda repetir la citología para confirmación. En mujeres de 21-24 años remitidas para colposcopia y sin lesión o LIEBG confirmada mediante biopsia o citología de LIEBG o CEASI, se recomienda repetir la citología cada 12 meses. Si las CEASI o la LIEBG persiste durante más de 2 años, o si hay datos de LIEAG en cualquier momento, se recomienda remitir a la paciente para colposcopia. En las mujeres con LIEBG confirmada mediante biopsia después de unas CEASI o una LIEAG, se recomienda observar con citología y colposcopia a intervalos de 6 meses hasta que transcurran 2 años. En el caso de CEASI o LIEAG persistente a los 2 años o con progresión en cualquier momento, se recomienda instaurar tratamiento. En cualquier mujer con LIEAG confirmada mediante histología se realizará colposcopia y citología de seguimiento a intervalos de 6 meses de acuerdo con la paciente. Si la LIEAG sigue persistiendo a los 2 años de seguimiento, se recomienda el tratamiento. Cuando se especifica un NIC 3, debe tratarse. Estas directrices y actualizaciones se pueden consultar en www.asccp.org.

Cada vez están más generalizadas una serie de pruebas muy sensibles para detectar la presencia de ADN, ARN y proteínas del VPH, aunque no se requieren para el diagnóstico de las verrugas genitales externas o de los trastornos relacionados. No hay indicación para utilizar pruebas de ADN del VPH en mujeres menores de 21 años ni en niños. No se recomiendan las pruebas de ADN del VPH en mujeres de 21-30 años, pero es aceptable para el cribado de CEASI.

El diagnóstico de la papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) se establece mediante el examen de la laringe.

No hay recomendaciones para cribado rutinario de lesiones no cervicales u orofaríngeas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tener en cuenta varios trastornos en el diagnóstico diferencial de las verrugas genitales, como el condiloma plano, la queratosis seborreica, los nevos displásicos y benignos, el molusco contagioso, las pápulas perladas del pene y las neoplasias, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

El condiloma plano se debe a sífilis secundaria y se puede diagnosticar mediante microscopia de campo oscuro y pruebas serológicas estándar para sífilis. Las queratosis seborreicas son lesiones hiperpigmentadas localizadas comunes, que pocas veces se asocian con malignidad. El molusco contagioso

está causado por un poxvirus, es muy infeccioso y, a menudo, umbilicado. Las pápulas perladas del pene se forman en la corona del glande y son variantes normales que no requieren tratamiento.

TRATAMIENTO

La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares, cutáneas) acaban por resolverse de modo espontáneo (v. cap. 687). Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse con una amplia variedad de terapias autoaplicadas, como los preparados de ácido salicílico, o aplicadas por el médico (crioterapia, tratamiento con láser y electrocirugía). Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero solo después de un largo periodo. Se recomienda tratar las lesiones genitales si el paciente o los progenitores lo solicitan. Al igual que en las verrugas vulgares, el tratamiento se clasifica en autoaplicado o aplicado por un profesional. Ningún tratamiento ha demostrado más eficacia que los demás. Los regímenes terapéuticos recomendados para que se los aplique el paciente en el caso de las verrugas genitales externas son el podofilox tópico, el imiquimod y las sinecatequinas. La solución de podofilox al 0,5% (con una torunda de algodón) o en gel (con el dedo) se aplica sobre las verrugas visibles dos veces al día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento, y este ciclo se repite cuatro veces. La crema de imiquimod al 5% se aplica a la hora de acostarse, tres veces por semana, en días alternos durante un total de 16 semanas; la zona tratada debe lavarse con agua y jabón neutro 6-10 horas después del tratamiento. Las sinecatequinas (pomada al 15%) son un producto tópico obtenido a partir del extracto de té verde para tratar las verrugas genitales externas y que puede usarse tres veces al día durante un total de 16 semanas. Las terapias aplicadas por un profesional pueden ser tratamientos quirúrgicos (electrocirugía, escisión quirúrgica y cirugía con láser) o realizados en la consulta (crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda, resina de podofilina al 10-25% y ácido bi- o tricloroacético). El tratamiento en consulta se suele realizar una vez por semana durante 3-6 semanas. Las resinas de podofilina han perdido aceptación en favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional no es más eficaz que otras terapias, y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes.

Muchas terapias son dolorosas, y los niños no deben recibir tratamientos genitales dolorosos a menos que se aplique una analgesia adecuada. Tampoco se puede esperar que los progenitores ni los pacientes se autoapliquen terapias dolorosas. Ninguno de los tratamientos aplicados por el paciente están aprobados para su uso en el embarazo, y la resina de podofilina está contraindicada en dicho periodo. Todos los tratamientos no quirúrgicos están contraindicados cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Si se sospecha o se conoce que la exposición al VPH se debe a abusos sexuales, el clínico debe comprobar y mantener la seguridad del niño.

Cuando está indicado, el tratamiento más frecuente para la NIC 2/3 es ablativo, con crioterapia, láser o escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. Una vez que la histología confirma una NIC 1, una LIEBG se puede seguir sin tratamiento de forma indefinida. La decisión de tratar una NIC 1 que persista será consensuada por el médico y la paciente. Los riesgos derivados del tratamiento, incluido un parto prematuro en una paciente embarazada, deben comentarse antes de tomar cualquier decisión. No se recomienda el tratamiento durante la gestación a menos que haya un cáncer invasivo.

La PLJ suele tratarse mediante la extirpación quirúrgica de las lesiones, aunque también se usan láser y microdesbridadores. También hay varios informes que describen el uso de tratamientos complementarios, y que incluyen antivirales y la vacuna cuadrivalente contra el VPH. Sin embargo, la efectividad de la terapia complementaria no es consistente.

COMPLICACIONES

La presencia de lesiones por VPH en el área genital puede causar una vergüenza profunda en el niño o los progenitores. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden sanar presentando hipo- o hiperpigmentación, y con menos frecuencia cicatrices deprimidas o hipertróficas. El tratamiento quirúrgico puede provocar infección y cicatrización. La prematuridad y el bajo peso al nacer en embarazos posteriores son complicaciones de las cirugías ablativas por NIC.

Se estima que el 5-15% de las lesiones NIC 3 no tratadas progresará a cáncer de cuello uterino. La detección precoz y el tratamiento de estas lesiones suelen impedir el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer. A pesar del cribado, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse rápidamente en algunas adolescentes y mujeres jóvenes. Se desconoce la razón por la que ocurre esto, pero es probable que existan defectos genéticos subyacentes en el huésped. Los papilomas laríngeos juveniles pocas veces se malignizan, a menos que hayan sido tratados con radioterapia. Los condilomas vulvares rara vez muestran transformación cancerosa. Otros cánceres asociados al VPH, como los de vagina, vulva, ano, pene y cavidad oral, son mucho más raros que los tumores cervicales, por lo que en la actualidad el cribado no está recomendado para ellos. Sin embargo, los cánceres anal, vaginal y vulvar son más frecuentes en las mujeres con cáncer cervical y, por tanto, se recomienda realizar el cribado de las mujeres con cáncer de cuello uterino para detectar otros tumores anogenitales u orofaríngeos mediante inspección visual, digital o ambas.

PRONÓSTICO

Con todas las formas de tratamiento es frecuente la recidiva de las verrugas genitales, y alrededor de la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o un tercer tratamiento. La recidiva también es evidente en la PLJ. Los pacientes y los progenitores deben ser informados de tal posibilidad. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiquimod y podofilox) no mejora la respuesta y puede aumentar las complicaciones. El pronóstico de la enfermedad del cuello uterino es mejor, con tasas de curación del 85-90% después de un solo tratamiento mediante escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. La crioterapia ofrece una tasa de curación ligeramente menor. La enfermedad recalcitrante debe motivar una evaluación y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en los hombres y mujeres infectados por el VIH.

PREVENCIÓN

El único medio de prevenir la infección por VPH es evitar el contacto directo con las lesiones. El preservativo puede reducir el riesgo de transmisión de VPH, aparte de otras infecciones de transmisión sexual que son factores de riesgo para el desarrollo de LIE. Además, el preservativo parece acelerar la regresión de las LIEBG en mujeres. No fumar es una medida esencial en la prevención del cáncer de cuello uterino. El uso prolongado de anticonceptivos orales y el número de hijos han demostrado ser factores de riesgo de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos asociados a estos factores, por lo que no se recomienda cambiar los consejos al respecto.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia y el desarrollo de enfermedad, en ambos casos con especificidad de tipo, incluida la del cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano. En 2006 se autorizó en Estados Unidos una vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y posteriormente, en 2009, se añadió una forma bivalente (tipos 16 y 18). En 2014 se aprobó una vacuna nonavalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Los tipos a los que se dirige la vacuna nonavalente representan hasta el 85% de los casos de cáncer de cuello uterino. La eficacia de estas vacunas está mediada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los estudios previos a la autorización demuestran una eficacia del 90-100% en la prevención de la infección persistente por VPH, NIC 2/3, adenocarcinoma *in situ*, verrugas anogenitales y lesiones precancerosas vaginales y vulvares. Desde la introducción de la vacuna, datos de trabajos suecos y australianos demuestran una disminución en sus tasas nacionales de verrugas genitales en los 4 años que llevan implantados estos programas de vacunación. Los datos recientes de Estados Unidos muestran reducciones significativas en la prevalencia de los tipos de VPH contenidos en la vacuna cuadrivalente entre las mujeres adolescentes y adultas jóvenes en los años 2009-2012 (posvacuna) en comparación con 2003-2006 (prevacuna). Además, la prevalencia de VPH vacunal fue del 2,1% en las vacunadas, en comparación con el 16,9% en las mujeres sexualmente activas de 14 a 24 años no vacunadas. Un análisis sistemático de 20 estudios realizados en nueve países de ingresos elevados mostró reducciones de al menos un 68% en la prevalencia del VPH 16 y 18 entre jóvenes de 13 a 19 años en países con tasas de vacunación contra el VPH superiores al 50%. Los datos de eficacia disponibles indican que la vacunación contra el VPH confiere inmunidad colectiva además de protección individual.

En Estados Unidos se recomienda la vacunación sistemática de todas las adolescentes a los 11-12 años, que se administra por vía intramuscular en la región deltoidea en una serie de dos dosis a los 0 y 6-12 meses. En 2016 se aprobó y recomendó una serie de dos dosis para las adolescentes más jóvenes que inicien la serie de vacunación contra el VPH antes de los 15 años, basándose en datos de inmunogenicidad que muestran una respuesta inmunológica comparable entre las adolescentes más jóvenes que reciben una serie de dos dosis y las adolescentes mayores que reciben una serie de tres dosis. También se recomienda la vacunación para adultos hasta los 45 años si no han sido vacunados previamente.

Es esencial que la vacunación se realice en la infancia antes de que comience la actividad sexual, puesto que la tasa de adquisición del virus es elevada poco después del inicio de dicha actividad. La vacuna puede administrarse en adolescentes de tan solo 9 años, y se recomienda la revacunación a los 13-26 años en niñas y a los 13-21 en niños. En el caso de los hombres que son homosexuales, bisexuales o tienen relaciones sexuales con hombres, que están inmunodeprimidos (incluyendo la infección por el VIH) o que son transexuales, la vacunación de recuperación puede continuar hasta los 45 años. Para cualquier adolescente que reciba su primera dosis de la vacuna contra el VPH a la edad de 15 años o más, se recomienda una serie de tres dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. La serie de tres dosis también se recomienda para adolescentes y adultos jóvenes de 9-26 años que tengan una enfermedad que comprometa su sistema inmunológico. Las personas que ya están infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación están protegidas contra la enfermedad clínica causada por el resto de los tipos de virus vacunales.

La vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación no ha identificado ningún evento adverso grave atribuible a la administración de la vacuna contra el VPH. Tres grandes estudios observacionales y la monitorización de la seguridad a través de redes de vigilancia activa y pasiva en más de un millón de personas no han identificado ninguna asociación entre la vacunación contra el VPH y problemas como trastornos autoinmunes, accidentes cerebrovasculares o émbolos trombóticos venosos. La vacunación puede causar fiebre en aproximadamente 1 de cada 60 personas y molestias en el lugar de la inyección en 1 de cada 30 receptores de la vacuna. También se ha encontrado que el síncope está relacionado con la administración de la vacuna en el 0,1% de los receptores de la vacuna. Por tanto, se aconseja que los adolescentes permanezcan sentados durante 15 minutos después de la vacunación.

A pesar de un excelente perfil de seguridad y eficacia, la aceptación de la vacuna contra el VPH ha sido lenta. Las tasas de inmunización están sistemáticamente a la zaga de las tasas de las demás vacunas incluidas en el protocolo de inmunización para adolescentes. En 2015, solo el 56,1% de las personas de 13 a 17 años recibieron por lo menos una dosis de la vacuna contra el VPH, en comparación con el 81,6% que recibió por lo menos una dosis de la vacuna meningocócica cuatrivalente y el 86,4% que recibió la dTpa. Entre las razones de la lentitud de la aceptación de la vacuna se incluyen la recomendación inconsistente del proveedor, la falta de conocimiento sobre el VPH, la creencia de los padres de que la vacunación no es necesaria para los adolescentes más jóvenes y los conceptos erróneos sobre la seguridad de la vacuna, entre otras. Existe una creciente cantidad de literatura que evalúa las intervenciones para mejorar la adopción de la vacuna contra el VPH. Una estrategia importante es una recomendación firme y coherente en la que las vacunas contra el VPH se presenten de la misma manera que las vacunas contra la dTpa y el meningococo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 294

Infecciones por arbovirus

Scott B. Halstead

Las infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos son un grupo de infecciones provocadas por mosquitos o garrapatas de varios taxones que se manifiestan normalmente con clínica neurológica o exantemas virales agudos. En países de clima templado, los arbovirus se transmiten durante los meses más cálidos; sin embargo, en países tropicales y subtropicales, los arbovirus pueden transmitirse a lo largo de todo el año incluso en un ciclo urbano (de humano a mosquito a humano) o por artrópodos que se alimentan de otras especies de vertebrados y luego se alimentan de humanos.

ETIOLOGÍA

Las principales infecciones virales transmitidas por artrópodos en Norteamérica comprenden la encefalitis del Nilo Occidental (ENOC), la encefalitis de San Luis (ESL), el Powassan (POW), el grupo de virus relacionados con la encefalitis de California (EC) y, con menos frecuencia, la encefalitis equina occidental (EEOC), la encefalitis equina oriental (EEOR) y la fiebre por garrapatas de Colorado (fig. 294.1). En 2013, el virus Chikungunya (CHIK) emergió de su zoonosis original africana a través de Asia hacia el hemisferio occidental, exponiendo a numerosos estadounidenses que estaban viajando por dicha región. Algunos casos se produjeron a nivel nacional en los estados del sur. En 2015, el virus Zika (ZIK), un flavivirus que también se mantenía en las zoonosis de África, se introdujo en América, de nuevo desde las zonas endémicas de Asia. La transmisión fue limitada dentro del territorio de Estados Unidos. La principal fuente de infección entre los estadounidenses por cada uno de estos virus ha sido el viaje a países tropicales y subtropicales.

En todo el mundo, fuera de Norteamérica, hay muchos arbovirus que plantean importantes problemas de salud (fig. 294.2). Se trata, en orden descendente, de los virus del dengue (DEN; cap. 295), transmitidos en todos los países subtropicales y tropicales; la encefalitis japonesa (EJ), transmitida en el norte, sur y sudeste de Asia; la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG), transmitida en toda Europa y en el norte y este de Asia; la fiebre amarilla (FA; cap. 296), transmitida en ciclos zoonóticos de África y Sudamérica; y la encefalitis equina venezolana (EEV), transmitida en partes de Sudamérica y Centroamérica.

Los patógenos etiológicos pertenecen a diferentes taxones víricos: alfavirus de la familia Togaviridae (CHIK, EEOR, EEV, EEOC), flavivirus de la familia Flaviviridae (DEN, EJ, POW, ESL, ETG, ENOC, FA, ZIK), complejo California de la familia Bunyaviridae (EC) y Reoviridae (fiebre por garrapatas de Colorado). Los alfavirus son virus ARN de sentido positivo, de 69 nm de diámetro y con envoltura. Los estudios sugieren que este grupo de virus tiene un origen marino (específicamente, el océano Antártico) y que posteriormente se han extendido tanto al Viejo como al Nuevo Mundo. El EEV circula en la naturaleza en seis subtipos. Los virus tipo I y III tienen múltiples variantes antigénicas. Los tipos IAB e IC han causado epidemias epizoóticas y humanas. Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo, de 40-50 nm de diámetro y con envoltura, que también evolucionaron desde un antepasado común. Se transmiten por mosquitos (ENOC, ESL, EJ, FA, DEN, ZIK) y por garrapatas (POW, ETG), se distribuyen por todo el mundo y causan muchas enfermedades virales humanas significativas. El serogrupo California, uno de los 16 grupos de bunyavirus, son virus con envoltura, de 75-115 nm, con un genoma ARN de sentido negativo que tiene tres segmentos. Los reovirus son virus de ARN bicatenario de 60-80 nm.

DIAGNÓSTICO

En el caso de las infecciones por arbovirus no descritas por separado, el diagnóstico etiológico se establece mediante el análisis de una muestra del suero en la fase aguda para detectar el virus, el antígeno viral o el ARN viral (enfermedades similares a la gripe o exantemas virales), o mediante la recuperación del virus de tejido del sistema nervioso central (SNC) o del líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico se establece serológicamente con mayor frecuencia. El suero obtenido 5 días o más después del inicio de la enfermedad se analiza para detectar la presencia de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos frente al virus utilizando una prueba de captura de IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), una prueba de inmunofluorescencia indirecta o una prueba de precipitinas. Como alternativa, se puede tomar una muestra de suero de la fase aguda y otra de la convalecencia, para demostrar un aumento de cuatro veces o más en el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación o los títulos de anticuerpos neutralizantes. Están disponibles paquetes comerciales de diagnóstico serológico para infecciones por los virus DEN, CHIK, EJ, ETG, ENOC, FA o ZIK. Se debe analizar el suero y el LCR para detectar la IgM específica de los virus EJ o ENOC. Sin embargo, la IgM puede reflejar una infección pasada, ya que puede estar presente hasta 12 meses después de la infección. En el caso de sospecha de infección por flavivirus, incluyendo el virus Zika, puede ser posible diagnosticar la infección mediante una prueba serológica, recurriendo a la especificidad de los anticuerpos neutralizantes. La más común de estas es la prueba de anticuerpos neutralizantes por reducción de placas. Los laboratorios de referencia ofrecen pruebas para todos los flavivirus patógenos. El diagnóstico también puede establecerse mediante el aislamiento del virus en cultivos celulares, la identificación del ARN viral o la detección de proteínas virales en la sangre (p. ej., NS1 del dengue), en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia cerebral o en los tejidos obtenidos en la autopsia.

PREVENCIÓN

Están autorizadas varias vacunas para la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas en países endémicos y no endémicos. Está disponible una vacuna experimental para la EEV para proteger a los trabajadores de laboratorio. Los viajeros que planeen estar en zonas rurales de Asia durante el periodo de transmisión estacional deben recibir la vacuna

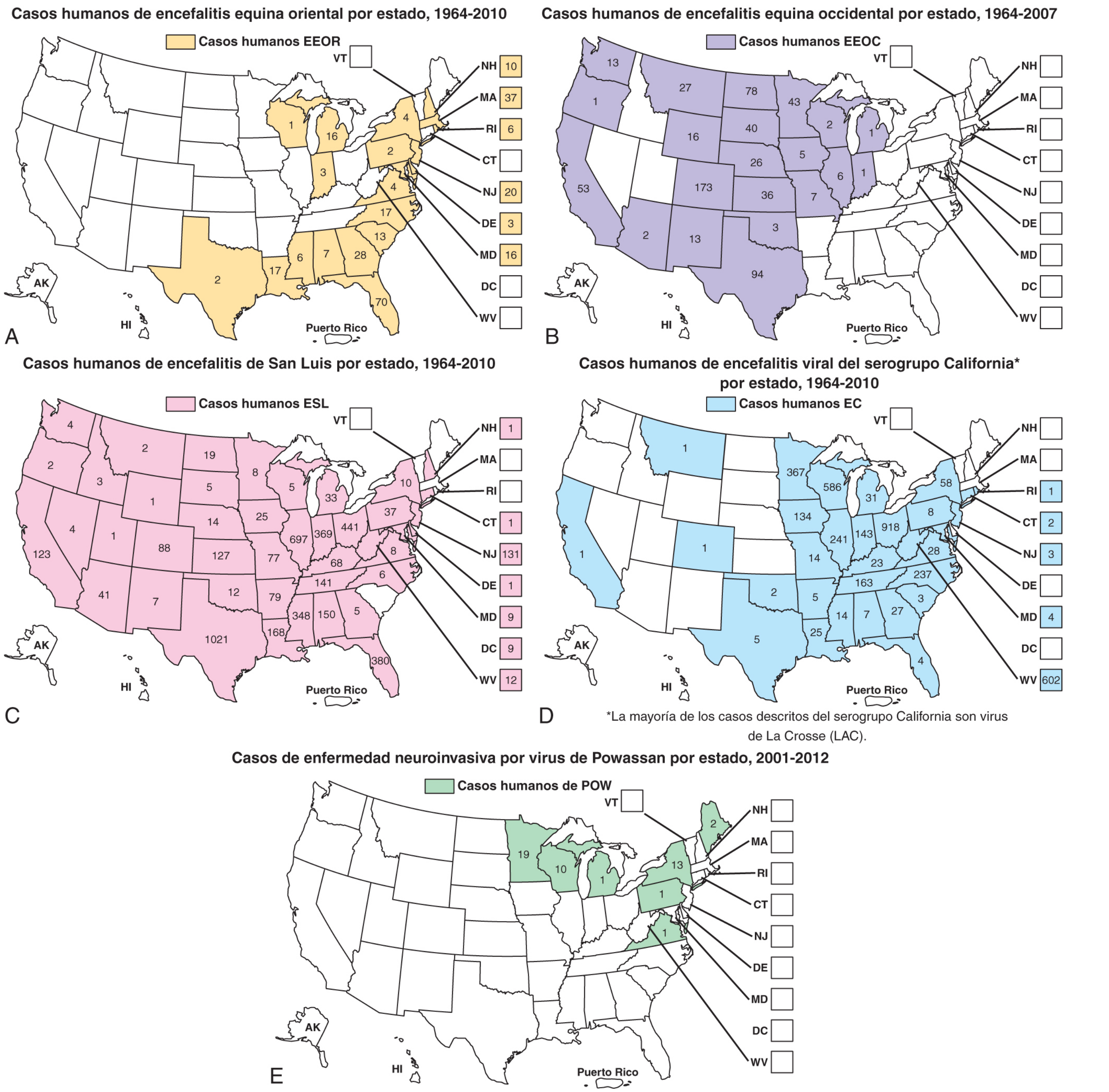

Fig. 294.1 Distribución e incidencia de casos notificados de encefalitis equina oriental **(A),** encefalitis equina occidental **(B),** encefalitis de San Luis **(C),** encefalitis del serogrupo California **(D)** y encefalitis de Powassan **(E)** registrados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1964-2010. *(De la Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en:* http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/arbocase/htm.*)*

contra la EJ. Del mismo modo, los viajeros que planeen viajar, acampar o hacer un pícnic en zonas rurales de Europa y Asia oriental deben consultar a las autoridades sanitarias locales sobre la necesidad de vacunarse contra la ETG. Se ha retirado del mercado una vacuna inactivada fabricada en Japón que se administraba mediante inyección intracerebral en ratones jóvenes y que estaba disponible en todo el mundo debido a la alta incidencia de efectos adversos. En 2008-2009, la vacuna contra la EJ basada en el cultivo de tejidos (Ixiaro) fue autorizada en Europa, Australia y Estados Unidos. En Estados Unidos, esta vacuna está autorizada para su uso en niños y adultos, y está distribuida por Novartis (Basilea). Esta vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 28 días. La dosis final debe completarse al menos 1 semana antes de la llegada prevista del paciente a un área endémica de EJ. Esta vacuna contiene aluminio y sulfato de protamina, y solo ha presentado efectos adversos leves. En los países asiáticos está autorizada y comercializada una vacuna de la EJ viva atenuada de alta eficacia de dosis única desarrollada en China para niños. Esta vacuna se puede administrar conjuntamente con la vacuna del sarampión atenuada con virus vivos sin alterar las respuestas inmunitarias a ninguna de las dos vacunas. En los seres humanos, la infección previa por el virus del dengue proporciona una protección parcial contra la EJ clínica.

Ninguna vacuna contra la ETG tiene licencia o está disponible en Estados Unidos. En Europa están disponibles dos vacunas inactivadas contra la ETG derivadas de cultivos celulares en formulaciones para adultos y pediátricas: FSME-IMMUN (Baxter, Austria) y Encepur (Novartis, Alemania). La formulación para adultos de FSME-IMMUN también está autorizada en Canadá. Otras dos vacunas inactivadas contra la ETG están disponibles en Rusia: TBE-Moscú (Instituto Chumakov, Rusia) y EnceVir (Microgen, Rusia). Los estudios de inmunogenicidad sugieren que las vacunas europeas y rusas

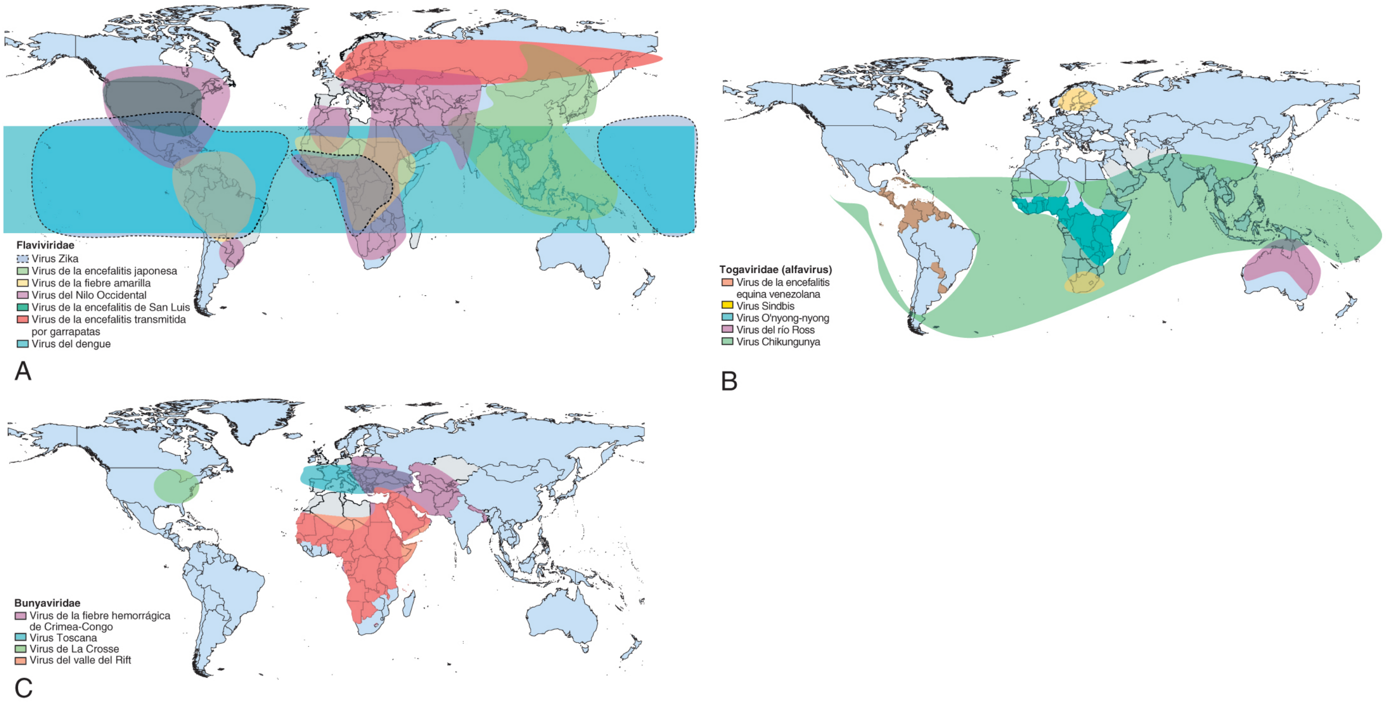

Fig. 294.2 Distribución mundial de las principales infecciones por arbovirus. *(De Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, et al: Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects,* Lancet Child Adolesc *1:134-146, 2017, Fig. 1.)*

deben proporcionar una protección cruzada contra los tres subtipos de virus de la ETG. Tanto FSME-IMMUN como Encepur tienen una serie de tres dosis para la vacunación primaria. Los intervalos específicos recomendados entre las dosis varían según el país y la vacuna. Debido a que la vacunación primaria sistemática requiere 6 meses o más para su finalización, la mayoría de los viajeros a zonas endémicas de ETG encontrarán más práctico evitar las picaduras de garrapatas que la vacunación.

Para todas las enfermedades virales abordadas en este capítulo, se deben tomar medidas personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquitos o garrapatas, especialmente para los residentes a corto plazo en áreas endémicas. Estas medidas incluyen evitar la exposición nocturna al aire libre, usar repelentes de insectos, cubrir el cuerpo con ropa y usar mosquiteras para las camas o en las casas. Los pesticidas comerciales, ampliamente utilizados por los cultivadores de arroz, pueden ser útiles para reducir las poblaciones de mosquitos vectores o garrapatas. El fentión, el fenitrotión y el fentoato son adulticidas y larvicidas efectivos. Los insecticidas pueden aplicarse desde rociadores portátiles o desde helicópteros o aeronaves ligeras.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.1 Encefalitis equina oriental

Scott B. Halstead

En Estados Unidos, la EEOR es una enfermedad de incidencia muy baja, con una mediana de ocho casos anuales en los estados del Atlántico y del Golfo durante el periodo 1964-2007 (fig. 294.1). La transmisión se suele producir en áreas endémicas focales de la costa de Massachusetts, los seis condados del sur de Nueva Jersey y el noreste de Florida. En Norteamérica, el virus se mantiene en pantanos de agua dulce, en un ciclo zoonótico con la implicación de la especie *Culiseta melanura* y de aves. Varias especies de mosquitos se alimentan con sangre virémica de las aves y transmiten el virus a los caballos y a los seres humanos. La actividad del virus varía mucho de año en año, en respuesta a factores ecológicos todavía desconocidos. La mayoría de las infecciones son silentes en las aves, aunque en los faisanes suelen conducir a la muerte, y las epizootias de esas especies se usan como centinelas de los periodos de mayor actividad vírica. Se han descrito casos en las islas caribeñas. La proporción entre caso e infección es más baja en los niños (1:8) y algo mayor en los adultos (1:29).

Las infecciones por este virus producen una encefalitis fulminante, con progresión rápida hasta el coma y la muerte en un tercio de los casos. En los lactantes y niños, el comienzo brusco de fiebre, irritabilidad y cefalea va seguido de letargo, confusión, crisis comiciales y coma. Se observan fiebre, fontanela abombada, rigidez de cuello y parálisis generalizada flácida o espástica. Puede existir un pródromo breve de fiebre, cefalea y mareos. A diferencia de gran parte de las demás encefalitis víricas, el recuento de leucocitos en sangre periférica suele mostrar una leucocitosis marcada, y el LCR puede tener pleocitosis intensa. Se observan cambios anatomopatológicos en la corteza y la sustancia gris, con antígenos víricos localizados en las neuronas. También existen necrosis neuronal, infiltración neutrofílica y formación de manguitos perivasculares de linfocitos.

El pronóstico es mejor para los pacientes con pródromos prolongados; la aparición de crisis comiciales conlleva un pronóstico desfavorable. La mortalidad entre los pacientes es del 33-75%, con cifras más altas en los ancianos. Los déficits neurológicos residuales son frecuentes, sobre todo en los niños.

El diagnóstico de encefalitis puede facilitarse por la TC, la RM y la electroencefalografía. Las crisis comiciales focales o las anomalías focales en la TC, la RM o el electroencefalograma sugieren la posibilidad de encefalitis por herpes simple, que se debe tratar con aciclovir (v. cap. 279).

294.2 Encefalitis equina occidental

Scott B. Halstead

Las infecciones se producen sobre todo en Estados Unidos y Canadá al oeste del río Misisipi (v. fig. 294.1), en especial en áreas rurales, donde el agua embalsada, los regadíos y las tierras inundadas de forma natural proporcionan lugares de cría para la especie *Culex tarsalis.* El virus se transmite mediante un ciclo en el que participan mosquitos, aves y otros huéspedes vertebrados. Los seres humanos y los caballos son susceptibles a la encefalitis. La proporción entre caso e infección varía con la edad; se ha estimado en 1:58 para los niños menores de 4 años y en 1:1.150 para los adultos. Las infecciones son más graves en los extremos de la vida; un 33% de los casos se da en niños menores de 1 año. Se han descrito epidemias humanas recurrentes en Yakima Valley (estado de Washington) y en Central Valley (California). El mayor brote registrado, con 3.400 casos, se extendió por Minnesota, Dakota del Norte y del Sur, Nebraska y Montana en Estados Unidos, y Alberta, Manitoba y Saskatchewan en Canadá. Las

epizootias en los caballos preceden en un plazo de varias semanas a las epidemias humanas. Durante los últimos 20 años solo se han declarado tres casos de EEOC, posiblemente gracias al éxito de la lucha contra los mosquitos.

En la EEOC puede haber un pródromo con síntomas de infección de las vías respiratorias altas. El comienzo suele ser súbito, con escalofríos, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea progresiva, malestar general, náuseas y vómitos, rigidez cervical y desorientación. En los casos típicos, los lactantes se presentan con interrupción súbita de la alimentación, irritabilidad, fiebre y vómitos prolongados. Las crisis comiciales y el letargo progresan con rapidez. En la exploración física, el paciente aparece somnoliento, presenta signos meníngeos y tiene debilidad motora generalizada, con disminución de los reflejos tendinosos profundos. En los lactantes se puede observar abombamiento de la fontanela, parálisis espástica y crisis comiciales generalizadas. En el examen anatomopatológico, los pequeños abscesos focales diseminados, las hemorragias focales pequeñas y las áreas parcheadas de desmielinización son datos distintivos.

La mortalidad es del 3-9%, con cifras mayores en los ancianos. Se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 13% de los casos, y la cifra puede llegar al 30% en los lactantes. Ha habido casos de síndrome de Parkinson como secuela en supervivientes adultos.

294.3 Encefalitis de San Luis

Scott B. Halstead

Se han notificado casos de ESL en casi todos los estados estadounidenses. Las tasas de ataque más altas se dan en los estados del Golfo y en los centrales (v. fig. 294.1). Las epidemias suelen producirse en las áreas urbanas y suburbanas. En la más grande, que sucedió en 1975, se vieron afectados 1.800 habitantes de Houston, Chicago, Memphis y Denver. Es frecuente que los casos se agrupen en zonas con terrenos inundados o aguas residuales, que favorecen la reproducción de los mosquitos. Los vectores principales son las especies *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* en los estados centrales del Golfo, *Culex nigripalpus* en Florida y *Culex tarsalis* en California. El virus de la ESL se mantiene en la naturaleza por un ciclo ave-mosquito. La amplificación vírica aparece en especies de aves que abundan en zonas residenciales (p. ej., gorriones, arrendajo azul y palomas). El virus se transmite a finales del verano y comienzos del otoño. La proporción entre casos e infecciones puede llegar a 1:300. Las tasas de ataque específicas por edad son más bajas en los niños y más altas en personas mayores de 60 años. Los brotes pequeños más recientes ocurrieron en Florida en 1990 y Luisiana en 2001. Durante los últimos 15 años se ha producido un promedio de 18 casos por año.

Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro pseudogripal leve hasta la encefalitis mortal. Puede haber un pródromo de síntomas inespecíficos, con cambios sutiles de la coordinación o las actividades mentales, que dura entre unos días y 1 semana. Los síntomas y signos precoces incluyen fiebre, fotofobia, cefalea, malestar general, náuseas, vómitos y rigidez del cuello. Alrededor de la mitad de los pacientes muestra un comienzo súbito de debilidad, falta de coordinación, alteración del nivel de consciencia, inquietud, confusión, letargo y delirio o coma. Existe una leucocitosis moderada en sangre periférica, y en el LCR se encuentran 100-200 células/mm^3. En la autopsia, el encéfalo muestra focos diseminados de daño neuronal e inflamación perivascular.

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada, con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras epidemias. En los niños, la mortalidad es del 2-5%. En los adultos, la enfermedad cardiovascular hipertensiva subyacente también ha sido un factor de riesgo de mortalidad. La recuperación de la ESL suele ser completa, pero se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 10% de los niños.

294.4 Encefalitis del Nilo Occidental

Scott B. Halstead

El virus de la ENOC se importó a Estados Unidos en 1999 y actualmente sobrevive en un ciclo enzoótico amplio a lo largo de todo el país y en Canadá. Todos los estados del territorio continental estadounidense más nueve provincias de Canadá han notificado infección por este virus en mosquitos, aves, mamíferos o seres humanos, sobre todo en los meses de verano y otoño. Hasta finales de 2015 se habían notificado 43.937 casos en Estados Unidos, de los que un 40-50% eran neuroinvasivos, con 1.911 fallecimientos (fig. 294.3). El ciclo de transmisión del virus es parecido al del virus de la encefalitis japonesa, con epizootas grandes y casos en seres humanos cada 5-10 años. El virus del Nilo Occidental ha aparecido en hemoderivados a través de donantes de sangre virémicos asintomáticos. Desde 2003, los bancos de sangre realizan pruebas de cribado del ARN del virus. Durante el gran brote de 2012 se identificaron 597 donantes de sangre potencialmente virémicos y se rechazó su donación. También se han descrito casos de transmisión en el ser humano a través de la placenta, la leche materna y el trasplante de órganos. En su área de distribución, el virus se mantiene en la naturaleza mediante transmisión entre mosquitos del género *Culex* y varias especies de aves. En Estados Unidos, las infecciones humanas se adquieren en gran medida de *Culex pipiens.* Los caballos son los vertebrados, aparte de las aves, con más probabilidad de enfermar a causa de esta infección. Durante la temporada de transmisión de 2002 se notificaron 14.000 casos equinos, con una mortalidad del 30%. La enfermedad afecta sobre todo a personas mayores de 50 años. El virus de la ENOC está implicado en la etiología de casos humanos estivales esporádicos de encefalitis y meningitis en Israel, India, Pakistán, Rumanía, Rusia, Canadá, Estados Unidos y partes de América Central y del Sur. Todos los virus de la ENOC americanos son similares desde el punto de vista genético y se relacionan con un virus aislado en un ganso en Israel en 1998.

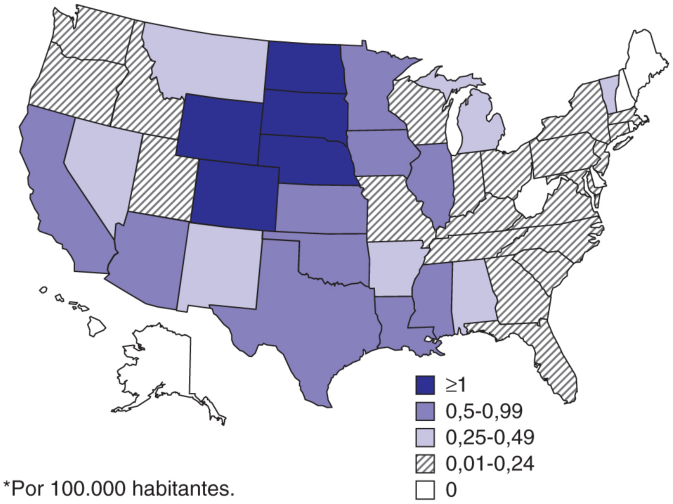

Fig. 294.3 Tasa (por 100.000 habitantes) de casos notificados de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental, Estados Unidos, 2016. *(De Burakoff A, Lehman J, Fischer M, et al: West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases, United States, 2016,* MMWR *67(1):13-17, 2018.)*

La infección por este virus puede ser asintomática, pero cuando hay datos clínicos consisten en un inicio abrupto de fiebre elevada, cefalea, mialgias y signos inespecíficos de vómitos, exantema, dolor abdominal o diarrea. La mayoría de las infecciones se manifiestan como una enfermedad pseudogripal febril, aunque una minoría de pacientes desarrolla meningitis, encefalitis o ambas. Raras veces se presentan arritmias cardiacas, miocarditis, rabdomiólisis, neuritis óptica, uveítis, retinitis, orquitis, pancreatitis o hepatitis. En Estados Unidos, la enfermedad se ha acompañado de linfopenia prolongada y de una enfermedad paralítica asimétrica semejante a la polio, con pleocitosis del LCR, que afecta a las células del asta anterior de la médula espinal. Una manifestación llamativa, pero infrecuente, ha sido la presencia de parkinsonismo y de trastornos de los movimientos (con temblor y mioclonías). Se ha demostrado que las infecciones por este virus progresan hacia nefropatía crónica en un pequeño grupo de pacientes.

Los casos de ENOC y las muertes debidas a esta enfermedad se producen sobre todo en ancianos, aunque muchos estudios serológicos muestran que se ven afectadas personas de todas las edades. En 2015, de un total de 2.175 casos en seres humanos, 1.455 tuvieron un cuadro neuroinvasivo, con 146 fallecimientos y una tasa de mortalidad del 10% (v. fig. 294.2). La parálisis puede provocar una debilidad permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.5 Encefalitis de Powassan

Scott B. Halstead

El virus POW se transmite a través de *Ixodes cookei* entre mamíferos pequeños en la zona oriental de Canadá y Estados Unidos; se le han achacado 39 casos mortales en Estados Unidos desde 2008 (v. fig. 294.1). Otras garrapatas pueden transmitir el virus en un área geográfica más amplia, y existe la preocupación de que *Ixodes scapularis* (también denominado *Ixodes dammini*), un vector competente en el laboratorio, pueda implicarse y adquiera notoriedad en Estados Unidos.

A pesar de la limitada experiencia, esta encefalitis se ha producido sobre todo en adultos con exposición profesional o de ocio, y su tasa de mortalidad es muy alta.

Los casos de encefalitis POW se han producido sobre todo en adultos que viven en zonas enzoóticas con exposición recreativa o profesional; se ha asociado a una morbilidad de larga duración y la tasa de mortalidad por casos es del 10-15%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.6 Encefalitis de La Crosse y de California

Scott B. Halstead

Las infecciones por el virus de La Crosse son endémicas en Estados Unidos; aparecen cada año desde julio hasta septiembre, sobre todo en los estados del norte-centro y centrales (v. fig. 294.1). Las infecciones se producen en ambientes peridomésticos como resultado de las picaduras de mosquitos *Aedes triseriatus,* que suelen criar en los orificios de los árboles. El virus se mantiene verticalmente en la naturaleza por transmisión transovárica, y se puede diseminar entre los mosquitos mediante la cópula y amplificarse en sus poblaciones por infecciones virémicas en varios huéspedes vertebrados. Los huéspedes amplificadores comprenden las ardillas listadas y las comunes, los zorros y las marmotas. Se ha estimado una proporción entre caso e infección de 1:22-300. La encefalitis de La Crosse es, sobre todo, una enfermedad de los niños, que pueden constituir hasta el 75% de los casos. Se ha descrito una media de 100 casos anuales en los últimos 10 años.

El espectro clínico comprende desde una enfermedad febril leve hasta meningitis aséptica y encefalitis mortal. Los niños suelen presentar un pródromo de 2-3 días con fiebre, cefalea, malestar general y vómitos. La enfermedad evoluciona con disminución del nivel de consciencia, letargo y, en los casos graves, crisis comiciales focales o generalizadas. En la exploración física, los niños aparecen aletargados pero no desorientados. Se han descrito signos neurológicos focales, como debilidad, afasia y crisis comiciales locales o generalizadas, en el 16-25% de los casos. El recuento de leucocitos en el LCR es bajo o moderado. En la autopsia del encéfalo existen áreas focales de degeneración neuronal, inflamación y manguitos perivasculares.

La recuperación después de la EC suele ser completa. La tasa de letalidad ronda el 1%.

294.7 Fiebre por garrapatas de Colorado

Scott B. Halstead

El virus causante se transmite por la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni,* que habita en zonas altas de los estados entre las planicies centrales y la costa del Pacífico. La garrapata se infecta por el virus en la fase de larva y mantiene la infección de por vida. Las ardillas comunes y las listadas sirven como reservorios primarios. Las infecciones humanas se producen normalmente en excursionistas y campistas en zonas autóctonas durante la primavera y al principio del verano.

La enfermedad comienza con la aparición brusca de un cuadro pseudogripal, con fiebre alta, malestar general, artromialgias, vómitos, cefalea y deterioro del nivel de consciencia. La aparición de exantema no es común. Los síntomas desaparecen con rapidez después de 3 días de enfermedad. Sin embargo, en alrededor de la mitad de los pacientes reaparece un segundo episodio idéntico a las 24-72 horas, lo que produce la típica curva térmica «en silla de montar» de esta fiebre. El 3-7% de las personas infectadas desarrolla complicaciones, como encefalitis, meningoencefalitis o una diátesis hemorrágica, que pueden ser más comunes en niños menores de 12 años.

La recuperación de esta dolencia suele ser total. Se han declarado tres muertes, todas ellas en personas con signos hemorrágicos.

294.8 Fiebre Chikungunya

Scott B. Halstead

El virus Chikungunya es enzoótico en varias especies de primates no humanos africanos, pero también es endémico en los ciclos de transmisión urbana del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* en África y Asia. El Chikungunya salió de África, y ha producido históricamente pandemias asiáticas en 1790, 1824, 1872, 1924, 1963 y 2005. En 1827, el Chikungunya llegó al hemisferio occidental, predominantemente a la región del Caribe, probablemente a causa de la trata de esclavos. En el 2005 se produjo otra pandemia asiática al este de un brote inicial en Reunión y luego viajó a Asia a través del océano Índico. En 2013, el virus Chikungunya de esta epidemia se introdujo en América Latina.

Las manifestaciones clínicas comienzan 3-7 días después de la picadura del mosquito. Tienen un inicio brusco con fiebre alta y a menudo síntomas articulares intensos (manos, pies, tobillos, muñecas) con poliartralgias y artritis bilaterales. La mayoría de los pacientes pediátricos están relativamente asintomáticos, pero todas las edades son vulnerables a la enfermedad clásica. Pueden presentarse cefalea, mialgias, conjuntivitis, debilidad, linfopenia y un exantema maculopapular. La mortalidad es infrecuente; algunos individuos desarrollan síntomas articulares prolongados (tenosinovitis, artritis) durante aproximadamente un año. El episodio agudo dura unos 7-10 días. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el dengue, la fiebre del Nilo Occidental, enfermedades por enterovirus, leptospirosis, rickettsiosis, sarampión, enfermedad por parvovirus, enfermedades reumatológicas y otras enfermedades por arbovirus en áreas endémicas (p. ej., virus del río Ross). En la figura 294.4 se enumeran los criterios diagnósticos.

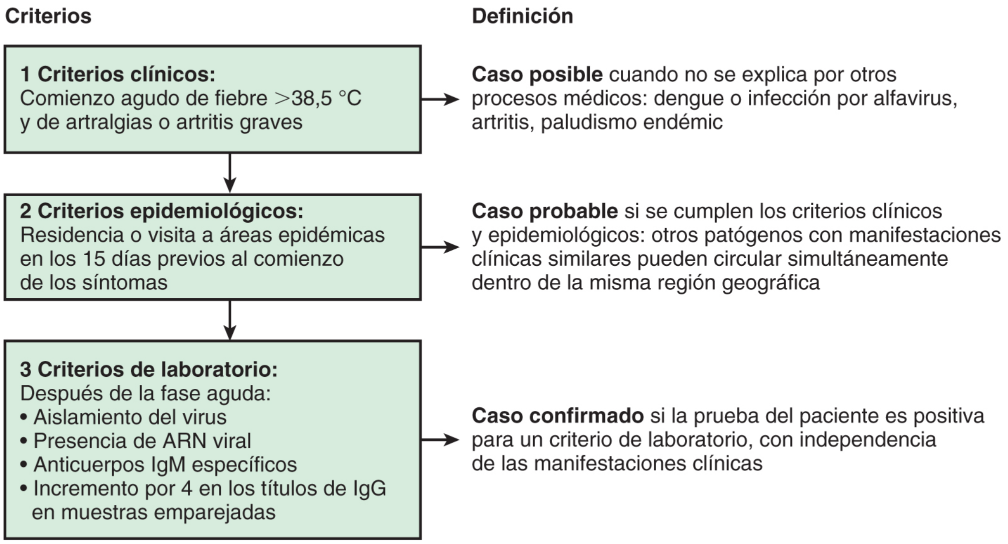

Fig. 294.4 Criterios diagnósticos para la fiebre por el virus Chikungunya. *(De Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al: Chikungunya: a re-emerging virus,* Lancet *379:662-668, 2012, Fig. 6.)*

La incidencia de crisis comiciales febriles es alta en los lactantes. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han atribuido brotes amplios de enfermedad grave y muerte en África y Asia a estas infecciones, sobre todo en adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.9 Encefalitis equina de Venezuela

Scott B. Halstead

El virus EEV se aisló durante una epizootia entre caballos venezolanos en 1938. Los primeros casos en seres humanos se identificaron en 1943 y a lo largo de los últimos 70 años se han producido cientos de miles de casos en caballos y en seres humanos. En 1971, las epizootias se desplazaron a través de América Central y México hasta el sur de Texas. Después de dos décadas de quiescencia, la enfermedad epizoótica emergió de nuevo en Venezuela y Colombia en 1995. Entre diciembre de 1992 y enero de 1993, el estado venezolano de Trujillo presentó un brote de este virus. En total, se notificaron 28 casos de la enfermedad, junto con 12 muertes. En junio de 1993 se produjo un brote de mayor envergadura, en el que murieron 55 personas y 66 caballos. Y en 1995, uno mucho mayor en Venezuela y Colombia. El 23 de mayo de 1995 se notificaron casos similares a la encefalitis equina en el noroeste del país. Finalmente, el brote se extendió hacia el norte y hacia el sur, y causó cerca de 11.390 casos febriles en humanos, así como 16 muertes. Se informó de unos 500 casos en caballos, con 475 muertes.

El periodo de incubación es de 2-5 días y da paso a la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, dolor faríngeo, mialgias, malestar general, postración, fotofobia, náuseas, vómitos y diarrea. En el 5-10% de los casos existe una enfermedad bifásica; la segunda fase está precedida por crisis comiciales, vómitos en escopetazo, ataxia, confusión, agitación y alteraciones leves del nivel de consciencia. En la exploración física se hallan adenopatías cervicales y sufusión conjuntival. Los casos de meningoencefalitis pueden cursar con parálisis de pares craneales, debilidad motora, parálisis, crisis comiciales y coma. El examen microscópico de los tejidos muestra infiltrados inflamatorios en los ganglios linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado y el encéfalo. Los ganglios linfáticos muestran depleción celular, necrosis de los centros germinales y linfofagocitosis. El hígado exhibe una degeneración hepatocelular parcheada, en los pulmones se observa una neumonía intersticial difusa con hemorragias intraalveolares y el estudio del encéfalo revela la presencia de infiltrados celulares focales.

No existe un tratamiento específico para la EEV. El tratamiento consiste en cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

En los pacientes con meningoencefalitis por EEV, la mortalidad oscila entre el 10% y el 25%. Las posibles secuelas pueden ser nerviosismo, pérdida de memoria, cefaleas recidivantes y fatigabilidad.

Se dispone de varias vacunas veterinarias para la protección de los caballos. El virus EEV es muy contagioso en el laboratorio y se debe utilizar contención de bioseguridad de nivel 3. Se dispone de una vacuna experimental para los trabajadores de laboratorio. Varias vacunas se encuentran en trámites para su uso potencial en seres humanos.

294.10 Encefalitis japonesa

Scott B. Halstead

La EJ es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que afecta al ser humano y también a los caballos, cerdos y a otros animales domésticos. Produce infecciones humanas y enfermedad aguda en una gran zona de Asia, el norte de Japón, Corea, China, Taiwán, Filipinas y el archipiélago indonesio, y desde Indochina hasta el subcontinente indio. *Culex tritaeniorhynchus summarosus,* un mosquito que pica por las noches y que se alimenta sobre todo de animales domésticos grandes y de aves, y pocas veces del ser humano, es el vector principal de la EJ zoonótica y humana en el norte de Asia. En el sur de Asia prevalece una ecología más compleja. Desde Taiwán hasta India, *C. tritaeniorhynchus* y los miembros del grupo íntimamente relacionado *Culex vishnui* son los vectores. Antes de la introducción de la vacuna, se producían con regularidad epidemias de EJ en Japón, Corea, China, Okinawa y Taiwán. Durante la década pasada se ha observado un patrón de brotes estacionales recurrentes, cada vez más extendidos, en Vietnam, Tailandia, Nepal e India, con pequeños brotes en Filipinas, Indonesia y el extremo norte de Queensland, en Australia. Las lluvias estacionales se acompañan de un aumento de las poblaciones de mosquitos y una mayor transmisión. Los cerdos actúan como huéspedes amplificadores.

En las áreas endémicas, la incidencia anual oscila entre 1-10 casos por cada 10.000 habitantes. Los más afectados son los niños menores de 15 años, con exposición casi universal al llegar a la edad adulta. La proporción entre caso e infección para el virus EJ se ha estimado entre 1:25 y 1:1.000. Las cifras más altas corresponden a las poblaciones autóctonas de áreas enzoóticas. La EJ también afecta a viajeros que visitan Asia; por tanto, el antecedente de un viaje a ese continente es esencial para el diagnóstico de encefalitis.

Después de un periodo de incubación de 4-14 días, los casos tienen una progresión típica a través de cuatro fases: enfermedad prodrómica (2-3 días), fase aguda (3-4 días), fase subaguda (7-10 días) y convalecencia (4-7 semanas). El comienzo se puede caracterizar por la aparición brusca de fiebre, cefalea, síntomas respiratorios, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y anomalías sensoriales, incluidos episodios psicóticos. Se observan crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas en el 10-24% de los niños con EJ; con menos frecuencia se producen un temblor no intencional similar al parkinsoniano y una rigidez en rueda dentada. La presencia de signos del SNC rápidamente cambiantes (p. ej., hiperreflexia y después hiporreflexia, o respuestas plantares cambiantes) es muy característica. El nivel de consciencia puede variar entre la confusión, la desorientación, el delirio o la somnolencia, y llegar al coma. Suele existir una pleocitosis leve (100-1.000 leucocitos/mm^3) en el LCR, inicialmente polimorfonuclear y que a los pocos días se vuelve de predominio linfocítico. La albuminuria es frecuente. Los casos mortales suelen progresar con rapidez al coma, con fallecimiento del paciente antes de 10 días.

La existencia de EJ se debe sospechar en pacientes expuestos a mosquitos que pican por las noches en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de EJ se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos del virus en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o también por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

No existe tratamiento específico para la EJ, sino que se deben aplicar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

La mortalidad varía entre el 24 y el 42%, y es más alta en los niños de 5-9 años y en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de las secuelas varía entre el 5 y el 70%, y guarda relación directa con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Dichas secuelas son más frecuentes en los menores de 10 años al comienzo de la enfermedad. Las más comunes son el deterioro mental, la inestabilidad emocional intensa, los cambios de personalidad, las anomalías motoras y los trastornos del habla.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.11 Encefalitis transmitida por garrapatas

Scott B. Halstead

El término ETG se refiere a infecciones flavivíricas neurotrópicas transmitidas por garrapatas que se producen en todo el continente eurasiático. En el Lejano Oriente, la enfermedad se denomina *encefalitis rusa de primavera-verano.* La forma europea más leve, con frecuencia bifásica, se denomina simplemente ETG. La ETG se encuentra en todos los países de Europa, excepto en Portugal y en los países del Benelux. La incidencia es especialmente elevada en Austria, Polonia, Hungría, República Checa, Eslovaquia, la antigua Yugoslavia y Rusia, y su incidencia tiende a ser muy focal. La seroprevalencia llega al 50% entre los agricultores y los leñadores. La mayoría de los casos aparece en adultos, pero incluso los niños pequeños se pueden infectar mientras juegan en los bosques o durante los pícnics y acampadas. La distribución estacional de los casos corresponde a la parte central del verano en el sur de Europa, con una estación más prolongada en Escandinavia y en el extremo oriental de Rusia. El virus causal puede excretarse en la leche de las cabras, las ovejas y las vacas. Antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando se consumía leche sin pasteurizar, los casos transmitidos por ese alimento eran comunes.

Los virus se transmiten sobre todo por las garrapatas duras *Ixodes ricinus* en Europa e *Ixodes persulcatus* en el Lejano Oriente. La circulación de los virus se mantiene por una combinación entre la transmisión desde las

garrapatas a las aves, los roedores y mamíferos mayores, y la transmisión entre estadios desde la fase de larva a la de ninfa y la de adulto. En algunas partes de Europa y Rusia, las garrapatas se alimentan de forma activa entre la primavera y el principio del otoño, lo que justifica el nombre de *encefalitis de primavera-verano.*

Después de un periodo de incubación de 7-14 días, la forma europea comienza como una enfermedad febril inespecífica aguda, seguida de una meningoencefalitis en el 5-30% de los casos. La variante del Lejano Oriente causa con más frecuencia encefalitis, con tasas más altas de letalidad y de secuelas. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgia, malestar general, náuseas y vómitos que duran 2-7 días. La fiebre desaparece, pero puede volver 2-8 días después, acompañada de vómitos, fotofobia y signos de irritación meníngea en los niños, y signos encefalíticos más graves en los adultos. Esta fase pocas veces dura más de 1 semana.

No existe tratamiento específico para la ETG y se deben proporcionar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada; la mortalidad en adultos es de alrededor del 1%, pero las secuelas son infrecuentes en los niños. La parálisis unilateral transitoria de una extremidad superior es un hallazgo frecuente en los adultos. Entre las secuelas comunes se encuentran fatiga crónica, cefaleas, trastornos del sueño y alteraciones emocionales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.12 Virus Zika

Scott B. Halstead

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Zika (ZIK), miembro del género *Flavivirus,* se mantiene en complejos ciclos zoonóticos africanos, extendiéndose de vez en cuando a los ciclos de transmisión urbana de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus,* posiblemente durante un periodo de muchos años (fig. 294.5). Tras el descubrimiento del virus en África en 1947, se encontraron anticuerpos humanos muy dispersos por toda Asia tropical. Sin embargo, en todos estos lugares, la enfermedad por ZIK en humanos era leve y rara hasta 2007, año en el que hubo un brote de un exantema febril leve en las islas Yap, en el Pacífico occidental. Cuatro semanas después de un brote en Tahití en 2013-2014, se produjo un pequeño brote de síndrome de Guillain-Barré. En 2015, una epidemia masiva en América del Sur se acompañó, según informes focalizados, y particularmente en Brasil, de infecciones por el ZIK en mujeres embarazadas que produjeron fetos o recién nacidos infectados y afectados. La epidemiología de las infecciones por el ZIK es esencialmente idéntica a la de los virus del dengue y del Chikungunya. Los residentes de las zonas urbanas, y concretamente los que carecen de fuentes adecuadas de agua corriente, son los que corren mayor riesgo. El *Aedes aegypti,* el principal mosquito vector, es muy abundante y está muy extendido por toda América Central y del Sur, México y la región del Caribe. Durante la pandemia americana, se descubrió que el ZIK infectaba el tracto reproductor masculino, se secretaba en la orina y la saliva y se transmitía sexualmente. En 2017, la epidemia del ZIK en los trópicos de América pareció disminuir. Durante el periodo 2015-2016, se notificaron un gran número de infecciones por Zika importadas, algunas de ellas en mujeres embarazadas, en Estados Unidos y en otros países desarrollados de la zona templada. Se notificaron pequeños brotes de infecciones humanas autóctonas por Zika en el sur de Florida durante el verano de 2016.

Desde la perspectiva pediátrica, el daño más importante que puede producir la infección por el ZIK en humanos se denomina *síndrome congénito por el virus Zika* (SCZ), que consiste en microcefalia, desproporción facial, hipertonía/espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad, convulsiones, artrogriposis, anomalías oculares e hipoacusia neurosensorial (tabla 294.1). No se dispone de un conocimiento completo de los antecedentes precisos del SCZ. Parece ser que, cuanto más temprano durante el embarazo se producen las infecciones por el ZIK, mayor es la probabilidad de que se produzca el SCZ y más grave es. La transmisión vertical parece seguir a la viremia por el ZIK, atravesando el útero para infectar la placenta y luego el feto. Sin embargo, se desconocen los factores que afectan a la aparición o gravedad del SCZ, como la edad, el origen étnico o el estado inmunológico previo de la madre. Los estudios *in vitro* han demostrado que los anticuerpos contra el dengue pueden potenciar la infección por el ZIK *in vitro,* en células

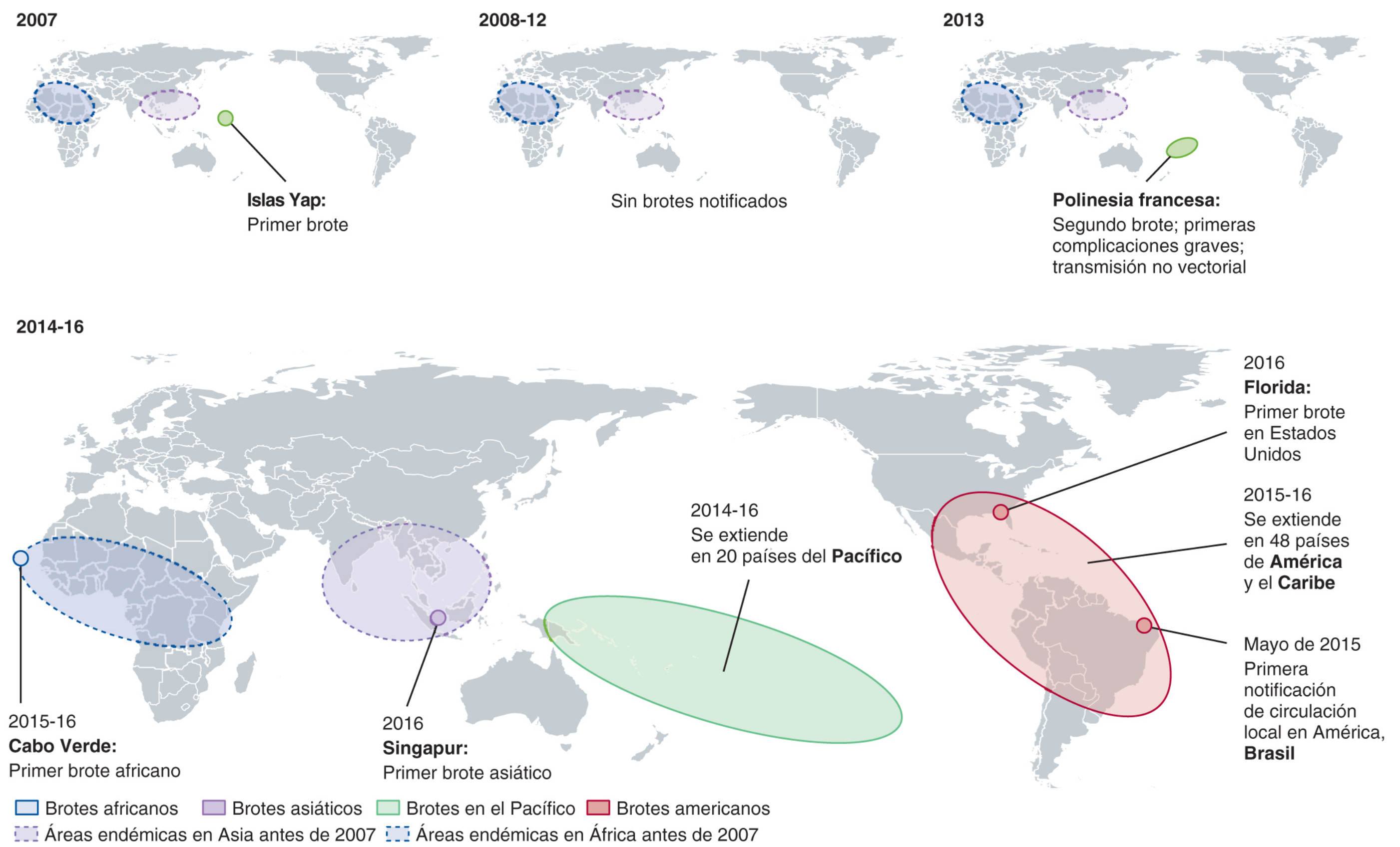

Fig. 294.5 Brotes de virus Zika desde 2007 hasta 2016. *(De Baud D, Gubler DJ, Schaub B, et al: An update on Zika virus infection,* Lancet *390:2099-2109, 2017, Fig. 2.)*

Tabla 294.1 Clasificación de los casos incluidos en protocolo de vigilancia: niños, desde recién nacidos hasta los 2 años, nacidos de madres con alguna evidencia de infección por el virus Zika durante el embarazo

DEFECTOS DE NACIMIENTO ASOCIADOS AL ZIKA

Anomalías estructurales del cerebro o los ojos presentes al nacer (congénitas) y detectadas desde el nacimiento hasta los 2 años. Se incluyó la microcefalia al nacer, con o sin bajo peso, como una anomalía estructural

- **Anomalías cerebrales congénitas seleccionadas:** calcificaciones intracraneales; atrofia cerebral; formación de la cortical anómala (p. ej., polimicrogiria, lisencefalia, paquigiria, esquizofrenia, heterotopía de la materia gris); anomalías del cuerpo calloso; anomalías del cerebelo; porencefalia; hidranencefalia; ventriculomegalia/hidrocefalia
- **Anomalías oculares congénitas seleccionadas:** microftalmía o anoftalmía; coloboma; cataratas; calcificaciones intraoculares; anomalías coriorretinianas que afectan a la mácula (p. ej., atrofia y cicatrices coriorretinales, palidez macular y moteado pigmentario grueso), excluyendo la retinopatía del prematuro; atrofia del nervio óptico, palidez y otras anomalías del nervio óptico
- **Microcefalia al nacimiento:** perímetro cefálico al nacimiento <p3 para el sexo del lactante y la edad gestacional según la calculadora de percentiles en línea INTERGROWTH-21 (http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/)

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO POSIBLEMENTE ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR EL VIRUS ZIKA

Consecuencias de la disfunción neurológica detectadas desde el nacimiento (congénita) hasta los 2 años. La microcefalia de inicio posnatal se incluyó como una anomalía del desarrollo neurológico

- **Anomalías auditivas:** hipoacusia o sordera documentada por pruebas, más frecuentemente los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Incluye la hipoacusia neurosensorial, la hipoacusia mixta y la hipoacusia no explicada de otra forma. Los exámenes de audición para recién nacidos que no han pasado la prueba no son suficientes para el diagnóstico
- **Contracturas congénitas:** múltiples contracturas (artrogriposis) y pie zambo aislado documentado en el nacimiento. Las anomalías cerebrales deberán documentarse para el pie zambo aislado, pero no para la artrogriposis
- **Convulsiones:** documentadas por electroencefalograma o informe médico. Incluye epilepsia o convulsiones no explicadas de otra manera; excluye convulsiones febriles
- **Anomalías del tono corporal:** hipertonía o hipotonía documentada a cualquier edad junto con: 1) una exploración o evaluación fallida de la función motora gruesa, 2) sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años o 3) evaluación por un médico u otro profesional sanitario, como un fisioterapeuta
- **Anomalías del movimiento:** discinesia o distonía a cualquier edad; sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años
- **Anomalías en la deglución:** documentadas por evaluación instrumental o no instrumental, presencia de sonda de gastrostomía o informe médico
- **Posible retraso en el desarrollo:** resultado anómalo en la exploración más reciente del desarrollo (es decir, exploración fallida para el dominio de la motricidad gruesa o para dos o más dominios del desarrollo al mismo tiempo o a la misma edad); evaluación del desarrollo; o revisión de la evaluación por el pediatra del desarrollo. Los resultados de la evaluación del desarrollo se consideran el patrón de referencia si están disponibles
- **Posible deterioro visual:** incluye estrabismo (esotropía o exotropía), nistagmo, falta de fijación y seguimiento a la edad <1 año; diagnóstico de discapacidad visual a la edad ≥1 año
- **Microcefalia de inicio posnatal:** dos mediciones más recientes del perímetro cefálico <p3 para el sexo y la edad del niño basadas en los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud; trayectoria descendente de los percentiles del perímetro cefálico con la medición más reciente <p3. La edad en el momento de la medición se ajusta para la edad gestacional en los bebés nacidos <40 semanas de edad gestacional hasta los 24 meses de edad cronológica

De Rice ME, Galang RR, Roth NM, et al: Vital signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection: US territories and freely associated states, 2018, *MMWR* 67(31):858-866, 2018.

portadoras de receptores Fc, pero hasta el momento no hay pruebas de que una infección previa por dengue altere la posibilidad de que el ZIK atraviese la placenta o aumente el riesgo de padecer SCZ. La transmisión maternofetal del ZIK puede producirse durante el parto. No hay informes de infección por ZIK adquirida por un lactante en el momento del parto que provoque microcefalia. No hay datos que contraindiquen la lactancia materna, aunque el virus se ha identificado en la leche materna. Las pruebas de laboratorio maternas y del recién nacido están indicadas durante las primeras 2 semanas de vida si la madre ha tenido una exposición epidemiológica relevante en las 2 semanas alrededor del parto y ha tenido manifestaciones clínicas de la infección por el ZIK (p. ej., erupción cutánea, conjuntivitis, artralgia o fiebre). Los lactantes y niños que adquieren la infección por el ZIK en el periodo posnatal parecen tener un curso leve, similar al que se observa en los adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El **síndrome congénito por el virus Zika** se define en un feto con evidencia diagnóstica de infección por el ZIK que incluye 1) microcefalia grave (más de 3 DE por debajo de la normalidad), cráneo parcialmente deprimido, suturas craneales solapadas, hueso occipital prominente, piel del cuero cabelludo redundante y deterioro neurológico; 2) anomalías cerebrales, como adelgazamiento de la corteza cerebral, circunvoluciones anómalas, aumento de los ventrículos, calcificaciones subcorticales, anomalías del cuerpo calloso, reducción de la materia blanca e hipoplasia de vermis cerebelosa; 3) hallazgos oculares, como cicatrices maculares, moteado pigmentario focal de la retina, anomalías estructurales (microftalmía, coloboma, cataratas y anomalías posteriores), atrofia coriorretiniana o hipoplasia/atrofia del nervio óptico; 4) contracturas congénitas, incluyendo pie zambo unilateral o bilateral y artrogriposis múltiple congénita; y 5) deterioro neurológico, como hipertonía/espasticidad precoz pronunciada con síntomas extrapiramidales, discapacidades motoras, discapacidades cognitivas, hipotonía, irritabilidad/llanto excesivo, temblores, disfunción de la deglución, deterioro de la visión, deterioro de la audición y epilepsia (v. tabla 294.1).

La infección adquirida por el ZIK puede presentar características similares a las de un síndrome viral no específico. Sin embargo, los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer mielitis y síndrome de Guillain-Barré. Además, el virus puede permanecer presente en la sangre y los fluidos corporales durante meses después de la resolución de los síntomas clínicos.

SEGUIMIENTO

En los lactantes con infección confirmada por el ZIK, es necesario un seguimiento estrecho. La evaluación y el seguimiento apropiados dependen de si el lactante tiene o no signos y síntomas clínicos del SCZ. Se debe realizar un seguimiento estrecho en todos los lactantes del crecimiento y desarrollo, y repetir los exámenes oftalmológicos y los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (v. tabla 294.1).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio para la infección por el ZIK en el neonato son las siguientes: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real en muestras de suero y orina para el ARN del ZIK y ELISA de IgM para el ZIK en suero. Si la IgM es positiva, se utiliza la prueba de neutralización por reducción de placas para confirmar

Tabla 294.2 Recomendaciones de los CDC para el asesoramiento previo a la concepción y la prevención de la transmisión sexual del virus Zika entre personas con posible exposición al virus Zika: Estados Unidos, agosto de 2018

ESCENARIO DE EXPOSICIÓN	RECOMENDACIONES (ESTADO DE ACTUALIZACIÓN)
Solo el varón viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe utilizar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 3 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). **(Recomendación actualizada)**
Solo la mujer viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja tiene previsto concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 2 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). **(No hay cambios en la recomendación)***
Ambos miembros de la pareja viajan a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales durante al menos 3 meses a partir del inicio de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). **(Recomendación actualizada)**
Uno o ambos miembros de la pareja están continuamente expuestos (es decir, viven o viajan frecuentemente a un área con riesgo de transmisión del virus Zika) y la pareja está planeando concebir	La pareja debe hablar con su médico de atención primaria sobre sus planes de embarazo, su riesgo de infección por el virus Zika, los posibles efectos de salud de la infección por el virus Zika en un bebé y las formas de protegerse del Zika. Si cualquiera de los dos miembros de la pareja desarrolla síntomas de infección por el virus Zika o los resultados de las pruebas son positivos para la infección por el virus Zika, la pareja debe seguir los plazos sugeridos anteriormente antes de intentar concebir. **(No hay cambios en la recomendación)***
Hombres con posible exposición al virus Zika cuya pareja está embarazada	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por el tiempo que dure el embarazo. **(No hay cambios en la recomendación)***

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
*Petersen EE, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1077-1081, 2016.
De Polen KD, Gilboa SM, Hills S, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure: United States, August 2018, *MMWR* 67(31):868-870, 2018.

la especificidad de los anticuerpos IgM contra el ZIK y para excluir un resultado IgM falso positivo. Si el LCR está disponible, debe ser analizado para detectar el ARN del ZIK (mediante RT-PCR en tiempo real), así como la IgM frente al ZIK. No es necesario recoger muestras de LCR con el único propósito de analizar la presencia del ZIK, pero puede ser razonable para la evaluación de lactantes con microcefalia o calcificaciones intracraneales. El diagnóstico definitivo de la infección congénita por el ZIK se confirma por la presencia de ARN del ZIK en muestras de suero, orina o LCR obtenidas en los primeros 2 días de vida; los anticuerpos IgM pueden ser positivos o negativos. Un resultado negativo de RT-PCR en tiempo real con un resultado positivo de la prueba de IgM del ZIK indica una probable infección congénita por el ZIK.

Los fetos o lactantes nacidos de madres que dan positivo en las pruebas de infección por el ZIK han de ser estudiados mediante ecografía o para obtener evidencia clínica del SCZ y se debe realizar una evaluación exhaustiva (que incluya un examen oftalmológico, pruebas de laboratorio y consulta con un especialista) antes del alta hospitalaria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los recién nacidos con el SCZ no está claro. Las tasas de mortalidad aguda notificadas entre los neonatos vivos oscilan entre el 4 y el 6%. La combinación de microcefalia relacionada con el ZIK y anomalías cerebrales graves generalmente tiene un mal pronóstico, pero se sabe poco acerca del pronóstico de los recién nacidos con infección congénita con anomalías menos graves o sin anomalías aparentes al nacer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial para la infección congénita por el ZIK incluye otras infecciones congénitas y otras causas de microcefalia.

PREVENCIÓN

La prevención del síndrome congénito por el ZIK incluye evitar, si es posible, los viajes a las regiones endémicas; si no se puede evitar el viaje a las regiones endémicas, es esencial una contracepción cuidadosa (masculina y femenina), especialmente sabiendo que el ZIK puede persistir en el semen durante meses después de una infección primaria (tabla 294.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 295

Fiebre del dengue, fiebre hemorrágica por dengue y dengue grave

Scott B. Halstead

La **fiebre del dengue** es un síndrome benigno causado por varios virus transmitidos por artrópodos y se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias o artralgias, exantema, leucopenia y linfadenopatías. La **fiebre hemorrágica por dengue** (también denominada fiebre hemorrágica de Filipinas, Tailandia o Singapur, dengue hemorrágico o púrpura trombocitopénica aguda infecciosa) es una enfermedad febril grave, a menudo mortal, causada por uno de los cuatro virus del dengue. Se caracteriza por permeabilidad capilar, anomalías de la hemostasia y, en los casos graves, un síndrome de *shock* con pérdida de proteínas **(síndrome de shock por dengue).** En la actualidad se cree que tiene una base inmunopatológica.

Una definición de caso actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009 incluye como **dengue grave** aquellos casos acompañados de pérdida de líquidos que conducen a un *shock,* pérdida de fluidos con dificultad respiratoria, daño hepático evidenciado por elevaciones de ALT o AST mayores de 1.000 U/l, hemorragia grave y alteración de la conciencia o anomalías cardiacas significativas.

ETIOLOGÍA

Existen por lo menos cuatro tipos antigénicos distintos del virus del dengue (1, 2, 3 y 4) que pertenecen a la familia Flaviviridae. Además, otros tres virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan un síndrome febril similar al dengue con exantema (tabla 295.1; v. también cap. 294).

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del dengue se transmiten por mosquitos de la familia Stegomyia. *Aedes aegypti,* un mosquito que pica durante el día, es el vector principal y en él se han recuperado los cuatro tipos de virus. La transmisión se produce

desde humanos virémicos por la picadura del mosquito vector, donde el virus se multiplica durante un periodo de incubación extrínseco y luego por la picadura se transmite a un humano susceptible, lo que se denomina el ciclo de transmisión urbana. En la mayoría de las áreas tropicales, *A. aegypti* está altamente urbanizado y cría en depósitos de agua destinados a la bebida o al baño y en agua de lluvia recogida en cualquier recipiente. Los virus del dengue también se han recuperado en la especie *Aedes albopictus,* por ejemplo, durante las epidemias de Hawái en 2001 y 2015; mientras que los brotes en el área del Pacífico se han atribuido a otras especies *Aedes,* que utilizan para criar el agua atrapada en la vegetación. En el Sudeste Asiático y en África occidental, el virus del dengue puede mantenerse mediante un ciclo que implica a monos de la jungla, habitantes de las copas de los árboles y a especies *Aedes,* que se alimentan de ellos.

En los siglos XIX y XX, las epidemias eran comunes en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia. La fiebre del dengue y la enfermedad similar al dengue son ahora endémicas en Asia tropical, las islas del Pacífico Sur, el norte de Australia, África tropical, la península arábiga, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica (fig. 295.1). La fiebre del dengue también suele afectar a viajeros que visitan esas áreas. Se han descrito casos de enfermedad de origen local en Florida, Arizona y Texas, así como casos importados en pacientes con viajes previos a zonas endémicas. Anualmente se producen más de 390 millones de infecciones por dengue, de las que aproximadamente 96 millones presentan manifestaciones clínicas.

Los brotes de dengue en las áreas urbanizadas infestadas por *A. aegypti* pueden ser explosivos; en las epidemias en suelo virgen, se puede afectar hasta el 70-80% de la población. La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos. Puesto que *A. aegypti* tiene un alcance limitado de vuelo, la diseminación de la epidemia ocurre fundamentalmente a través de seres humanos con viremia y sigue las líneas de transporte principales. Los casos centinela pueden infectar a los mosquitos domésticos; un gran número de infecciones secundarias casi simultáneas ofrece el aspecto de una enfermedad contagiosa. En los lugares donde el dengue es altamente endémico, los niños y los extranjeros susceptibles pueden ser las únicas personas que adquieran la enfermedad sintomática, ya que los adultos desarrollan inmunidad.

Tabla 295.1 Vectores y distribución geográfica de las enfermedades similares al dengue

VIRUS	GÉNERO GEOGRÁFICO Y ENFERMEDAD	VECTOR	DISTRIBUCIÓN
Togavirus	Chikungunya	*Aedes aegypti* *Aedes africanus* *Aedes albopictus*	África, India, Sudeste Asiático, Latinoamérica, Estados Unidos
Togavirus	O'nyong-nyong	*Anopheles funestus*	África oriental
Flavivirus	Fiebre del Nilo Occidental	*Culex molestus* *Culex univittatus*	Europa, África, Oriente Medio, India

Enfermedades similares al dengue

Estas afecciones también pueden aparecer en epidemias. Las características epidemiológicas dependen de los vectores y de su distribución geográfica (v. cap. 294). El virus Chikungunya es enzoótico en primates no humanos y se encuentra diseminado en la zona occidental, central y sur de África. Las introducciones periódicas del virus en el ciclo de transmisión urbana han dado origen a epidemias, condicionando la endemicidad generalizada en la mayor parte de la población de Asia. *A. aegypti* es el vector principal en Asia; en África, los vectores más significativos pueden ser otros mosquitos *Stegomyia.* En el Sudeste Asiático se producen de forma simultánea brotes de dengue y de Chikungunya. Los brotes de fiebre O'nyong-nyong suelen afectar a los pueblos o a las ciudades pequeñas, a diferencia de los brotes urbanos de dengue y Chikungunya. El virus del Nilo Occidental es ahora endémico en ciclos urbanos en países tropicales de todo el mundo. La elevada transmisión en países caribeños y de América Central y del Sur que comenzó en 2013 ha conducido a la aparición de transmisión de Chikungunya en Estados Unidos.

Fiebre hemorrágica por dengue

Esta fiebre se produce en zonas donde se transmiten múltiples tipos de virus del dengue de manera simultánea o secuencial. En la actualidad, la enfermedad es endémica en toda la región tropical de América, Asia, las islas del Pacífico y en partes de África, donde las temperaturas cálidas y las prácticas de almacenamiento de agua en los hogares, además de los sitios de cría al aire libre, originan poblaciones grandes y permanentes de *A. aegypti.* En estas condiciones son frecuentes las infecciones por todos los tipos de virus del dengue. La primoinfección puede ir seguida de otra infección por un virus del dengue diferente, denominada infección secundaria, frecuente en áreas de gran endemicidad.

Las segundas infecciones de dengue son relativamente leves en la mayoría de los casos, y varían desde la infección asintomática hasta una enfermedad indiferenciada de las vías respiratorias altas o una afección similar al dengue, pero también pueden evolucionar hasta la fiebre hemorrágica por dengue. Los extranjeros no inmunes (adultos y niños) expuestos al virus durante los brotes de fiebre hemorrágica sufren la fiebre del dengue clásica o incluso una enfermedad más leve. Las diferencias de las manifestaciones clínicas de las infecciones por dengue entre los nativos y los extranjeros en el Sudeste Asiático se relacionan con la situación inmunológica. La fiebre hemorrágica por dengue puede aparecer durante las primoinfecciones, con más frecuencia en lactantes cuyas madres son inmunes a la enfermedad. La fiebre hemorrágica por dengue o el dengue grave aparecen rara vez en individuos con ascendencia africana debido a la presencia de un gen de resistencia, aún no descrito completamente, que explica la baja incidencia del dengue grave en la mayor parte de África y entre poblaciones africanas en la región tropical de América, a pesar de las elevadas tasas de infección del dengue.

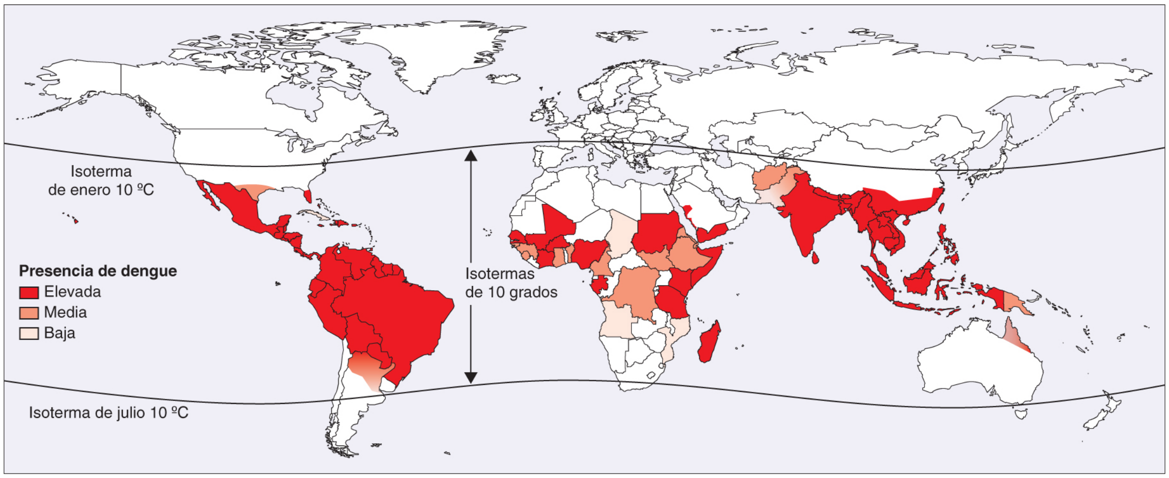

Fig. 295.1 Presencia de dengue a nivel mundial en 2014. *(De Guzman MG, Harris E: Dengue,* Lancet *385:453-462, 2015, Fig. 1.)*

PATOGENIA

Aunque el conocimiento de la patogenia de la forma hemorrágica es incompleto, los estudios epidemiológicos suelen asociar este síndrome con segundas infecciones por los tipos 1-4 del virus del dengue o con lactantes nacidos de madres que han presentado dos o más infecciones de dengue a lo largo de su vida. Los estudios retrospectivos de sueros de madres cuyos hijos lactantes adquirieron la fiebre hemorrágica por dengue y los estudios prospectivos en niños que adquirieron infecciones secuenciales han demostrado que la circulación de anticuerpos potenciadores de la infección en el momento del contagio es el factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad grave. La ausencia de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos potenciadores por transferencia pasiva o producción activa son los factores que mejor se correlacionan con el riesgo de fiebre hemorrágica por dengue. Los monos con infección secuencial o que reciben pequeñas cantidades de anticuerpos potenciadores presentan una viremia más intensa. En seres humanos estudiados durante fases tempranas de infección secundaria por dengue, el nivel de viremia predijo directamente la gravedad de la enfermedad. Cuando los inmunocomplejos del virus del dengue se unen a los receptores Fc de monocitos/macrófagos, se envía una señal que suprime la inmunidad innata e incrementa la producción viral. En el continente americano, el dengue hemorrágico y el síndrome de *shock* por dengue se han asociado con cepas de dengue tipo 1-4 originadas recientemente en el Sudeste Asiático. Los brotes de fiebre hemorrágica por dengue en todo el mundo están correlacionados con infecciones secundarias de dengue, mientras que los brotes recientes en India, Pakistán y Bangladesh están relacionados con cepas importadas de dengue.

Al principio de la fase aguda de estas infecciones secundarias existe una activación rápida del sistema del complemento. Poco antes, o durante el *shock,* se encuentran concentraciones sanguíneas elevadas del receptor del factor de necrosis tumoral, interferón γ e interleucina 2. Los factores C1q, C3, C4 y C5-C8, y los proactivadores de C3, están disminuidos y las tasas de catabolismo de C3 son elevadas. La proteína viral no estructural 1 (NS1) circulante es una toxina viral que activa las células mieloides para que liberen citocinas al unirse al receptor toll 4. También contribuye al aumento de la permeabilidad vascular mediante la activación del complemento, al interactuar y dañar la célula endotelial, e interactuando con los factores de la coagulación y las plaquetas. No se conoce el mecanismo de la hemorragia en la fiebre hemorrágica por dengue, pero es posible la actuación sinérgica de un grado leve de coagulación intravascular diseminada, lesión hepática y trombocitopenia. La lesión capilar permite la fuga de líquido, electrólitos, proteínas pequeñas y, en algunos casos, eritrocitos hacia los espacios extravasculares. Esta redistribución interna del líquido, junto con los déficits causados por el ayuno, la sed y los vómitos, origina hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardiaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia.

No suelen encontrarse lesiones anatomopatológicas como causa de muerte. En casos raros, el fallecimiento puede deberse a hemorragias digestivas o intracraneales. Se observan hemorragias digestivas altas mínimas o moderadas y son comunes las hemorragias petequiales en el tabique interventricular del corazón, sobre el pericardio y en las superficies subserosas de las vísceras principales. Algunas veces se hallan hemorragias focales en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el espacio subaracnoideo. El hígado suele estar aumentado de tamaño, a menudo con lesiones de esteatosis. Existen derrames amarillentos, acuosos y a veces hemáticos en las cavidades serosas de alrededor del 75% de los pacientes en las autopsias.

Los virus del dengue no suelen estar presentes en los tejidos cuando se produce la muerte; se han aislado antígenos o ARN del virus en hepatocitos y en macrófagos en el hígado, el bazo y en los tejidos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre del dengue

El periodo de incubación es de 1-7 días. Las manifestaciones clínicas son variables y la edad del paciente influye en ellas. En los lactantes y los niños pequeños, la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre durante 1-5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos leve. En la mayoría de los niños mayores y los adultos infectados se produce un comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez los 39,4-41,1 °C, por lo general acompañada de dolor frontal o retroorbitario, sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos. En ocasiones la fiebre está precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de «espalda rota»). Durante las primeras 24-48 horas de este proceso febril se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. La frecuencia del pulso puede ser baja en relación con la intensidad de la fiebre. Las mialgias y artralgias aparecen poco después del comienzo y aumentan de intensidad. Entre los días 2 y 6 del estado febril son frecuentes las náuseas y los vómitos, y se pueden desarrollar linfadenopatías generalizadas, hiperestesia o hiperalgesia cutáneas, alteraciones del gusto y anorexia intensa.

Aproximadamente, 1-2 días después de la defervescencia aparece un exantema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1-5 días; se puede producir descamación. Pocas veces existe edema palmoplantar. Más o menos cuando aparece este segundo exantema, la temperatura corporal, que se ha normalizado previamente, puede aumentar un poco y mostrar el característico patrón de fiebre bifásico.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome del *shock* por dengue (FHD/SSD)

La diferenciación entre la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica por dengue es difícil al principio de la enfermedad. Una primera fase relativamente leve, con comienzo brusco de fiebre, malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos, se sigue en un plazo de 2-5 días de un deterioro clínico rápido y *shock*. En esta segunda fase, las extremidades del paciente suelen aparecer frías y húmedas, el tronco caliente y la cara enrojecida, con diaforesis, inquietud, irritabilidad y dolor mesoepigástrico, con oliguria. Son frecuentes las petequias diseminadas por la frente y las extremidades; pueden aparecer equimosis espontáneas y desarrollo fácil de hematomas y hemorragias en los sitios de punción venosa. También es posible que surja un exantema macular o maculopapular, a veces con cianosis perioral y periférica. Las respiraciones son rápidas y con frecuencia dificultosas. El pulso es débil, rápido y filiforme, con sonidos cardiacos débiles. El hígado puede aumentar hasta 4-6 cm por debajo del borde costal, y suele ser firme con una ligera hipersensibilidad dolorosa. Alrededor del 20-30% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue se complican con *shock* (síndrome de *shock* por dengue). El dengue puede ser sutil, apareciendo en pacientes completamente alerta, y se acompaña de aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial diastólica. El *shock* no se debe a insuficiencia cardiaca congestiva, sino a estasis venosa. Al aumentar el compromiso cardiovascular, la presión diastólica aumenta hasta el valor de la sistólica y se estrecha la presión del pulso. Menos del 10% de los pacientes muestra equimosis grandes o hemorragia digestiva, por lo general después de un periodo de *shock* no corregido. Tras un plazo de 24-36 horas de crisis, la convalecencia es bastante rápida en los niños que se recuperan. La temperatura se puede normalizar antes de la fase de *shock* o durante esta. La bradicardia y las extrasístoles ventriculares son comunes durante la convalecencia.

Dengue con signos de alarma y dengue grave

En las zonas hiperendémicas, entre los niños asiáticos, la FHD/SSD continúa siendo el evento principal que constituye una amenaza para la vida, y siempre representa un reto para el médico a la hora de diagnosticarlo utilizando los criterios diagnósticos clásicos de la OMS. Cuando los cuatro virus del dengue se propagaron al hemisferio americano y al sur de Asia, se produjeron millones de infecciones primarias y secundarias de dengue, muchas de ellas en adultos de todas las edades. La enfermedad del dengue en estas áreas presentó un espectro clínico más amplio que derivó en un nuevo algoritmo diagnóstico y nuevas definiciones de caso (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico clínico de fiebre del dengue se basa en un alto índice de sospecha y en el conocimiento de la distribución geográfica y de los ciclos medioambientales de los virus causantes (para causas distintas al dengue, ver cap. 294). Puesto que los signos clínicos varían y existen muchos microorganismos causales posibles, se debe usar el término *enfermedad similar al dengue* hasta que se establezca un diagnóstico específico. El diagnóstico se confirma por medio de aislamiento viral del antígeno o del genoma mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y detección de anticuerpos IgM frente al dengue, añadido a un incremento de cuatro o más veces en los títulos de anticuerpo. Un caso probable corresponde a una enfermedad febril típica aguda con serología positiva en una región con presencia de casos confirmados.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico de **fiebre hemorrágica por dengue** consisten en la presencia de fiebre (bifásica o de 2-7 días de duración) y manifestaciones hemorrágicas menores o mayores, incluyendo una prueba del torniquete positiva, trombocitopenia (igual o inferior a 100.000/mm^3) y signos objetivos de permeabilidad capilar aumentada (hematocrito aumentado un 20% o más), derrame pleural o ascitis (visible por radiografía de tórax o ecografía) o hipoalbuminemia. En los criterios para el diagnóstico del **síndrome de *shock* por dengue** se incluyen los de la fiebre hemorrágica

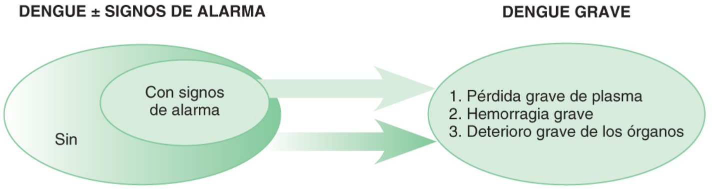

CRITERIOS DE DENGUE ± SIGNOS DE ALARMA

Dengue probable
Vive/viaja a área endémica de dengue
Fiebre y dos de los siguientes criterios:
- Náuseas, vómitos
- Exantema
- Dolores y molestias
- Prueba del torniquete positivo
- Leucopenia
- Cualquier signo de alarma

Dengue confirmado por el laboratorio
(Importante cuando no hay signos de pérdida de plasma)

Signos de alarma*
- Dolor o sensibilidad abdominal
- Vómito persistente
- Acumulación clínica de fluidos
- Sangrado de la mucosa
- Letargo, inquietud
- Aumento del tamaño del hígado >2 cm
- Laboratorio: aumento del HCT junto con una rápida disminución en el recuento de plaquetas

*(requiere observación estricta e intervención médica)

CRITERIOS DE DENGUE GRAVE

Pérdida de plasma grave que conduce a:
- *Shock* (SSD)
- Acumulación de fluidos con dificultad respiratoria

Hemorragia grave evaluada por el médico

Afectación orgánica grave
- Hígado: AST o ALT ≥1.000
- SNC: conciencia alterada
- Corazón y otros órganos

Fig. 295.2 Clasificación sugerida de los casos de dengue y niveles de gravedad. *(De la Organizacion Mundial de la Salud (OMS) y el Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): 2009 Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, Fig. 1.4. Disponible en:* http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1.*)*

del mismo nombre, hipotensión, taquicardia, presión del pulso estrecha (igual o inferior a 20 mmHg) y signos de hipoperfusión (frialdad de las extremidades).

En 2009, la OMS promulgó unas directrices nuevas para el diagnóstico probable de dengue, dengue con signos de alarma y una categoría denominada *dengue grave* (fig. 295.2). La presencia de signos de advertencia en un individuo con dengue probable alerta al médico sobre la posible necesidad de ingreso hospitalario. El dengue grave es una mezcla de síndromes asociados a infección por dengue y se caracteriza por FHD/SSD y, en raras ocasiones, encefalitis o encefalopatía, daño hepático o lesión miocárdica. El dengue grave también incluye dificultad respiratoria, que presagia un edema pulmonar secundario a sobrehidratación, y todo ello como resultado de un tratamiento inexperto (v. las secciones «Tratamiento» y «Complicaciones»).

El diagnóstico virológico se puede establecer mediante pruebas serológicas, por la detección de proteínas virales o ARN viral, o por aislamiento del virus a partir de leucocitos sanguíneos o del suero. Tras las infecciones tanto primarias como secundarias por dengue, aparecen anticuerpos IgM específicos antidengue, que desaparecen después de 6-12 semanas, un dato útil para establecer la cronología de la infección. En las infecciones por dengue secundarias, la mayoría de los anticuerpos pertenece a la clase IgG. El diagnóstico serológico se basa en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG en sueros emparejados, determinado por inhibición de hemaglutinación, fijación del complemento, inmunoanálisis enzimático o prueba de neutralización. Los inmunoanálisis enzimáticos de captura de IgM e IgG, cuidadosamente estandarizados, son muy usados en la actualidad para la identificación de anticuerpos de la fase aguda en pacientes con infecciones primarias o secundarias por dengue, con el empleo de muestras de suero únicas. De forma habitual, estas muestras se deben recoger no antes de 5 días ni después de 6 semanas tras el comienzo de la enfermedad clínica. Quizá no sea posible distinguir el virus infeccioso solo con métodos serológicos, en especial cuando ha existido una infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. El virus se puede recuperar del suero tomado durante la fase aguda después de la inoculación de cultivo de tejido o de mosquitos vivos. El ARN vírico se puede detectar en la sangre o en los tejidos con sondas de ARN complementarias específicas, o amplificándolo primero mediante la PCR o con PCR en tiempo real. Una proteína viral no estructural, la NS1, se libera a la circulación por las células infectadas y se puede detectar mediante anticuerpos monoclonales o policlonales. La detección de NS1 es la base de las pruebas comerciales, incluidas las pruebas rápidas de flujo lateral. Estas pruebas ofrecen un diagnóstico fiable de infección aguda por dengue sin tener que enviar la muestra al laboratorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la fiebre del dengue se incluyen enfermedades similares al dengue, infecciones víricas respiratorias y de tipo pseudogripal, las fases precoces del paludismo, la fiebre amarilla leve, el tifus de los matorrales, la hepatitis vírica y la leptospirosis.

Cuatro enfermedades arbovíricas tienen una evolución similar a la del dengue, pero sin exantema: la fiebre por garrapatas de Colorado, la fiebre por jejenes, la fiebre del valle del Rift y la fiebre del río Ross (v. cap. 294). La causada por garrapatas de Colorado aparece de forma esporádica entre campistas y cazadores en el oeste de Estados Unidos; la debida a jejenes, en la región mediterránea, Oriente Medio, el sur de Rusia y ciertas partes del subcontinente indio; y la fiebre del valle del Rift, en el norte, el este, el centro y el sur de África. La del río Ross es endémica en gran parte del este de Australia, con extensión epidémica a las islas Fiyi. En los adultos, esta afección suele producir artralgias prolongadas e incapacitantes, con afectación de las articulaciones que soportan peso.

Otros trastornos como la meningococemia, la fiebre amarilla (v. cap. 296), otras fiebres hemorrágicas víricas (v. cap. 297), muchas enfermedades rickettsiósicas y otras afecciones graves causadas por diversos patógenos pueden producir un cuadro clínico similar al de la fiebre hemorrágica por dengue, de forma que el diagnóstico etiológico solo se debe establecer cuando los datos epidemiológicos o serológicos apunten a la posibilidad de una infección por dengue.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la fiebre del dengue puede aparecer pancitopenia a los 3-4 días de la enfermedad. La neutropenia puede persistir o reaparecer durante la última fase y continuar en la convalecencia, con recuentos de leucocitos menores de 2.000/mm^3. Las plaquetas pocas veces bajan de 100.000/mm^3. Los tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina, así como los valores de fibrinógeno en plasma, permanecen dentro de límites normales. La prueba del torniquete puede ser positiva. Es posible detectar acidosis leve, hemoconcentración, aumento de las concentraciones de transaminasas e hipoproteinemia durante algunas primoinfecciones por el virus del dengue. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal, focos ectópicos ventriculares, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo P-R.

Las anomalías hematológicas más comunes durante la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de *shock* por dengue son la hemoconcentración, con un aumento superior al 20% del hematocrito, trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia y disminución moderada del nivel de protrombina, que pocas veces es inferior al 40% del control. Los niveles de fibrinógeno pueden estar por debajo de lo normal, y los productos de degradación de la fibrina hallarse elevados. Otras anomalías son una elevación moderada de los niveles séricos de transaminasas, consumo del complemento, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipocloremia ocasional, elevación ligera del nitrógeno ureico sérico e hipoalbuminemia. Las radiografías de tórax muestran derrames pleurales (más en el lado derecho que en el izquierdo) en casi todos los pacientes con síndrome de *shock* por dengue. Puede usarse la ecografía para detectar derrames serosos del tórax o el abdomen. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y la presencia de líquido perivesicular son signos característicos del aumento de la permeabilidad vascular.

TRATAMIENTO

En el caso de la fiebre del dengue sin complicaciones, el tratamiento consiste en medidas de soporte. Se aconseja reposo en cama durante el periodo febril. Se deben administrar antipiréticos para mantener la temperatura corporal por debajo de 40 °C y pueden precisarse analgésicos o sedación suave para controlar el dolor. El ácido acetilsalicílico está contraindicado y no se debe usar, debido a sus efectos sobre la hemostasia. La reposición de líquidos y electrólitos es necesaria para suplir el déficit causado por la sudoración, el ayuno, la sed, los vómitos y la diarrea.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de *shock* por dengue

El síndrome de *shock* por dengue es una urgencia médica que puede darse en cualquier niño que vive en una zona tropical o que presenta un antecedente de viaje reciente a un destino de este tipo. El tratamiento comienza con la sospecha diagnóstica y sabiendo que el *shock* aparece a menudo durante la defervescencia. En las páginas de internet de Ginebra o Nueva Delhi de la OMS pueden encontrarse instrucciones detalladas para el tratamiento: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/dengue_fever/dengue.pdf. El tratamiento de la fiebre hemorrágica por dengue y del síndrome de *shock* por dengue comprende la evaluación inmediata de las constantes vitales y de los grados de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La vigilancia estrecha es esencial por lo menos durante 48 horas, puesto que el *shock* puede producirse o reaparecer con brusquedad, a menudo varios días después del inicio de la fiebre. Los pacientes con cianosis o disnea deben recibir oxígeno. La reposición intravenosa rápida de líquidos y electrólitos suele ser suficiente para el mantenimiento de los enfermos, hasta que se produce la recuperación espontánea. El suero salino fisiológico es más eficaz para tratar el *shock* que el suero salino de Ringer lactato, que, además, es más caro. Cuando la presión diferencial es de 10 mmHg o menor o cuando la elevación del hematocrito persiste después de la reposición de líquidos, están indicados los preparados de plasma o de coloides. La rehidratación oral de los niños que están siendo monitorizados es útil. Las transfusiones profilácticas de plaquetas no han demostrado reducir el riesgo de hemorragia o mejorar los recuentos plaquetarios bajos, y pueden estar asociadas con efectos adversos.

Se debe tener cuidado para evitar la hiperhidratación, que puede contribuir a la insuficiencia cardiaca. Las transfusiones de sangre fresca pueden ser necesarias para controlar la hemorragia; pero durante la hemoconcentración solo se pueden administrar después de la evaluación de los valores de hemoglobina o hematocrito. Los salicilatos están contraindicados debido a su efecto sobre la coagulación sanguínea.

La sedación puede ser necesaria en niños con gran agitación. El uso de vasopresores no ha proporcionado una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte simple. La coagulación intravascular diseminada puede requerir tratamiento (v. cap. 510). Los corticoides no acortan la duración de la enfermedad ni mejoran el pronóstico en los niños que reciben un tratamiento de soporte adecuado.

COMPLICACIONES

La hipervolemia durante la fase de reabsorción de líquidos puede ser potencialmente mortal y viene presagiada por una disminución del hematocrito y una presión diferencial ancha. Puede ser necesaria la administración de digitálicos y de diuréticos.

Las primoinfecciones con fiebre del dengue y las enfermedades similares al dengue suelen ser autolimitadas y benignas. Las pérdidas de líquidos y electrólitos, la hiperpirexia y las convulsiones febriles son las complicaciones más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños. La epistaxis, las petequias y las lesiones purpúricas no son comunes, pero pueden ocurrir en cualquier fase. La deglución de sangre procedente de las epistaxis, que después se vomita o se expulsa por el recto, puede interpretarse por error como hemorragia digestiva. En los adultos, y posiblemente en los niños, los trastornos subyacentes pueden causar una hemorragia clínicamente significativa. Pueden producirse crisis comiciales durante la fase con fiebre alta. De forma excepcional, después de la fase febril, los niños pueden presentar astenia prolongada, depresión del nivel de consciencia, bradicardia y extrasístoles ventriculares.

En áreas endémicas, la fiebre hemorrágica por dengue se debe sospechar en niños que tengan una enfermedad febril con características de fiebre del dengue y que experimenten, además, hemoconcentración y trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Fiebre del dengue

El pronóstico de la fiebre del dengue es bueno, pero debe evitarse la administración de fármacos que supriman la actividad plaquetaria.

Fiebre hemorrágica por dengue

El pronóstico de la fiebre hemorrágica por dengue empeora con la tardanza en el diagnóstico y el retraso en la instauración del tratamiento, o cuando este no es el más conveniente. Se ha descrito una mortalidad del 40-50% en pacientes con *shock,* pero la cifra debe ser inferior al 1% si se proporcionan cuidados intensivos adecuados. Algunas veces se produce daño cerebral residual, causado por un *shock* prolongado o, en ocasiones, por hemorragia intracraneal. Muchos fallecimientos se deben a sobrehidratación.

PREVENCIÓN

Las vacunas contra el dengue se han estado desarrollando continuamente desde la década de 1970. Una de estas vacunas, la Dengvaxia, desarrollada por Sanofi Pasteur, es una mezcla de cuatro quimeras, genes estructurales del virus del dengue acoplados a genes no estructurales de la fiebre amarilla 17D. En 2015, la Dengvaxia completó la fase III de análisis por protocolo en 32.568 niños, vacunados y controles, de entre 2 y 16 años. Estos estudios revelaron una pobre protección de los seronegativos y una buena protección de los seropositivos con una reducción de la hospitalización y de la enfermedad grave en los niños vacunados de 9 años frente a los controles. A partir de estos datos, la OMS aprobó el uso de esta vacuna en niños de 9 años y mayores que viven en países altamente endémicos para el dengue; actualmente está autorizada para su uso en 14 países. Otras vacunas contra el dengue tipo 1-4 están siendo desarrolladas por los National Institutes of Health estadounidenses y por el Instituto Butantan de Sao Paulo, en Brasil, y la compañía Takeda. Los receptores seronegativos de la Dengvaxia que estaban protegidos de manera incompleta frente a la enfermedad aparentemente se sensibilizaron y pudieron experimentar una enfermedad más grave de dengue hospitalizado.

La profilaxis en ausencia de vacuna consiste en evitar las **picaduras de mosquitos** mediante el uso de insecticidas, repelentes y prendas de vestir, con la protección de las casas con malla fina y a través de la destrucción de los lugares de cría de *A. aegypti.* Si se debe acumular agua, una tapa con ajuste hermético o una capa fina de aceite pueden evitar la puesta o la eclosión de los huevos. Se puede añadir un larvicida, como el Abate (O,O'-[tiodi-p-fenileno] O,O,O,O'-tetrametilfosforotioato), disponible en forma granulada al 1% y eficaz a una concentración de 1 ppm, para mejorar la seguridad del agua potable. Los equipos de pulverización de volumen ultrabajo permiten dispensar de modo eficaz el malatión adulticida, desde camiones o aviones, para una intervención rápida en caso de epidemia. Solo los repelentes de mosquitos y las medidas personales antimosquitos son eficaces contra las picaduras de estos insectos en el campo, el bosque o la jungla.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 296
Fiebre amarilla

Scott B. Halstead

La fiebre amarilla es una infección aguda caracterizada en su forma más grave por fiebre, ictericia, proteinuria y hemorragia. El virus se transmite a través de mosquitos y se presenta en forma epidémica o endémica en Sudamérica y en África. Hasta 1900 se producían epidemias estacionales en ciudades de las áreas templadas de Europa y América; en la actualidad, estas epidemias persisten en África occidental, central y oriental.

ETIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae, formada por virus de ARN monocatenario, con envoltura y un diámetro de 35-50 nm.

La fiebre amarilla da lugar a zoonosis en forma de cinco genotipos: el tipo IA en África central y occidental, el tipo IB en Sudamérica, el tipo II en África occidental, el tipo III en África central y oriental y el tipo IV en África oriental. Los tipos IA y IB son capaces de transmitirse entre seres humanos de zonas urbanas por el vector *Aedes aegypti.* En algún momento del siglo XVII, ese virus fue llevado a los trópicos americanos por los esclavos procedentes de África. Más adelante, la fiebre amarilla causó enormes epidemias en las

zonas costeras y en las cuencas fluviales del Atlántico y el Caribe hasta el siglo XX, cuando fueron identificados el virus y los ciclos urbano y salvaje del mosquito, y se desarrolló una vacuna y medidas para la lucha contra estos vectores. Los genotipos de fiebre amarilla de África central/oriental y oriental no han entrado completamente en el ciclo urbano y nunca se han extendido a la costa oriental de África o a países asiáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano y los primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un periodo de incubación de 3-6 días, los virus aparecen en la sangre y pueden actuar como fuente de infección para otros mosquitos. El virus se tiene que replicar en el intestino del mosquito y pasar a sus glándulas salivales para que este pueda transmitirlo. El virus de la fiebre amarilla se transmite en un ciclo urbano (ser humano-*A. aegypti*-ser humano) y un ciclo selvático (mono-mosquitos de la jungla-mono). Las epidemias clásicas de fiebre amarilla en Estados Unidos, Sudamérica, el Caribe y ciertas partes de Europa pertenecían a la variedad urbana. Desde el año 2000, en África occidental ha habido cinco epidemias urbanas, que han afectado a las capitales de Costa de Marfil (Abiyán), Guinea (Conakry) y Senegal (Dakar). En el periodo 2012-2013 se produjeron brotes importantes de fiebre amarilla central/oriental y oriental a lo largo de una zona amplia y predominantemente rural de Darfur asolada por la guerra en el sudeste de Sudán y en regiones próximas del norte de Uganda. A partir de 2015 y hasta mediados de 2016, se dieron fuertes brotes de fiebre amarilla en Ruanda, Angola y la República Democrática del Congo y sus alrededores, donde se registraron 7.000 casos y 500 muertes. Once casos fueron importados a China por trabajadores de Angola. En Sudamérica, los cerca de 200 casos declarados cada año son de fiebre amarilla de la jungla. A finales de 2016 y durante todo el año 2018, una zoonosis generalizada provocó unos 2.000 casos de fiebre amarilla en Brasil. En la época colonial, las tasas de ataque eran muy altas entre los adultos de raza blanca, lo que sugiere que las infecciones subclínicas son infrecuentes en ese grupo de edad. La fiebre amarilla puede ser menos grave en los niños, con una proporción de 2:1 o más entre infecciones subclínicas y casos clínicos. En las áreas donde son comunes los brotes epidémicos de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos afecta a niños, debido a que muchos adultos están ya inmunizados. En África occidental la transmisión de la enfermedad es más intensa durante la estación lluviosa, desde julio hasta noviembre.

En los bosques tropicales, el virus de la fiebre amarilla se mantiene a través de un ciclo de transmisión en el que participan monos y mosquitos que crían en orificios de los árboles (*Haemagogus* en América Central y Sudamérica, y *Aedes africanus* en África). En América, la mayoría de los casos se observan en personas que trabajan en áreas forestales y están expuestas a mosquitos infectados, como turistas y excursionistas. En África, el virus en zoonosis es prevalente en la sabana húmeda y en las zonas de transición a esta, donde otros mosquitos *Aedes* que crían en los árboles transmiten el virus desde los monos hasta los humanos, y entre humanos.

PATOGENIA

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el hígado consisten en: 1) necrosis por coagulación de hepatocitos en la zona media del lobulillo hepático, que respeta las células situadas alrededor de las áreas portales y de las venas centrales; 2) degeneración eosinófila de los hepatocitos **(cuerpos de Councilman);** 3) degeneración grasa microvacuolar, y 4) inflamación mínima. Los riñones muestran necrosis tubular aguda y en el corazón se observa degeneración de fibras miocárdicas e infiltración grasa. El encéfalo puede mostrar edema y hemorragias petequiales. La lesión vírica directa del hígado altera la capacidad del órgano para desempeñar sus funciones de biosíntesis y desintoxicación; ese es el fenómeno patogénico fundamental de la fiebre amarilla. Se cree que la hemorragia se origina por la disminución de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, en algunos casos, por coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, debido a que la patogenia del *shock* en los pacientes con fiebre amarilla parece ser similar a la descrita en el síndrome de *shock* por dengue y en otras fiebres hemorrágicas víricas, el daño viral a las plaquetas y células endoteliales que provoca la liberación de factores hemorrágicos puede ser el mecanismo central de hemorragia en la fiebre amarilla. Las tasas de muerte y de enfermedades graves son más bajas en los africanos subsaharianos negros susceptibles que en otros grupos raciales, lo que sugiere la existencia de un gen de resistencia.

La insuficiencia renal se ha atribuido a factores hemodinámicos (insuficiencia prerrenal que progresa a necrosis tubular aguda).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En África son frecuentes las infecciones abortivas asintomáticas o clínicamente leves; algunos estudios sugieren que los niños experimentan una enfermedad más leve que los adultos. Las infecciones abortivas, caracterizadas por fiebre y cefalea, pueden no diagnosticarse, salvo durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, mialgias, dolor lumbosacro, anorexia, náuseas y vómitos. Los signos físicos durante la fase inicial de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, consisten en postración, inyección conjuntival, rubefacción de la cara y del cuello, enrojecimiento de la punta y los bordes de la lengua y bradicardia relativa. Después de 2-3 días puede haber un periodo breve de remisión, seguido en un plazo de 6-24 horas por la reaparición de la fiebre, con vómitos, dolor epigástrico, ictericia, deshidratación, hemorragia digestiva y de otros tipos, albuminuria, hipotensión, insuficiencia renal, delirio, crisis comiciales y coma. La muerte puede ocurrir a los 7-10 días, y la mortalidad de los casos graves se aproxima al 50%. Algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda de la fiebre amarilla sucumben más tarde por la insuficiencia renal o la lesión miocárdica. Entre las anomalías de laboratorio se pueden encontrar leucopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas séricas, albuminuria y uremia. Los casos graves pueden cursar con hipoglucemia. Se han descrito anomalías en el electrocardiograma, caracterizadas por bradicardia y alteraciones del intervalo ST y de la onda T.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre amarilla se debe sospechar ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos, mialgias e ictericia que se presente en residentes de áreas endémicas o en visitantes no inmunizados que hayan viajado recientemente (en las 2 semanas previas al comienzo de los síntomas) a zonas endémicas. Existen similitudes clínicas entre la fiebre amarilla y la fiebre hemorrágica por dengue. A diferencia del comienzo gradual de la hepatitis vírica aguda, originada por los virus de las hepatitis A, B, C, D o E, la ictericia de la fiebre amarilla aparece después de 3-5 días con fiebre, y muchas veces conlleva una postración intensa. La fiebre amarilla leve es similar al dengue y no se puede distinguir de otras muchas infecciones. La combinación de fiebre e ictericia se puede encontrar en muchas otras enfermedades tropicales, entre ellas paludismo, hepatitis vírica, fiebre recurrente transmitida por piojos, leptospirosis, fiebre tifoidea, infecciones rickettsiósicas, ciertas infecciones bacterianas sistémicas, crisis drepanocítica, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras fiebres hemorrágicas víricas. Los brotes de fiebre amarilla incluyen casi siempre casos con hemorragia digestiva grave.

El diagnóstico específico se basa en la detección de virus o antígenos víricos en muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda o en los análisis de anticuerpos. El inmunoanálisis enzimático para inmunoglobulina (Ig) M es especialmente útil. Los sueros obtenidos durante los 10 primeros días después del comienzo de los síntomas se deben mantener en un congelador a temperatura muy baja (−70 °C) y enviar en contenedores con hielo seco para su análisis. Las muestras de la fase de convalecencia que se emplean en los análisis de anticuerpos se procesan con medios convencionales. Durante la manipulación de las muestras de sangre de la fase aguda, el personal médico debe evitar la contaminación propia o de otras personas (personal de laboratorio y otros operarios) con los contenedores de evacuación. El diagnóstico *post mortem* se basa en el aislamiento del virus en el hígado o en la sangre, la identificación de cuerpos de Councilman en el tejido hepático o la detección de antígeno o de genoma del virus en este.

TRATAMIENTO

Existe la costumbre de mantener a los pacientes con fiebre amarilla en un área sin mosquitos, con el uso de mosquiteras si es necesario. Durante la fase febril de la enfermedad existe viremia. Aunque no se dispone de un tratamiento específico para la fiebre amarilla, el cuidado médico se dirige a la conservación del estado fisiológico mediante las siguientes medidas: 1) esponjas frías y paracetamol para reducir la fiebre; 2) reposición intensa de las pérdidas de líquidos originadas por el ayuno, la sed, los vómitos o la fuga de plasma; 3) corrección del desequilibrio acidobásico; 4) mantenimiento de la ingesta de nutrientes para disminuir la intensidad de la hipoglucemia, y 5) evitar los fármacos metabolizados por el hígado o que tengan toxicidad hepática, renal o para el sistema nervioso central.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la fiebre amarilla consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La hemorragia se debe controlar mediante transfusión de sangre total reciente o de plasma fresco con concentrados de plaquetas si se consideran necesarios. La insuficiencia renal puede requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

PREVENCIÓN

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se elabora con virus vivos atenuados y tiene un largo historial de seguridad y eficacia. Se administra como una sola inyección subcutánea de 0,5 ml, por lo menos 10 días antes de la llegada a una zona endémica de fiebre amarilla. La YF-VAX, fabricada por Sanofi Pasteur, tiene licencia de uso en Estados Unidos. A excepción de los casos que se citan más adelante, se debe considerar la vacunación de todas las personas que viajen a zonas endémicas de Sudamérica y África, aunque la duración de la estancia, las áreas exactas que se van a visitar y la exposición medioambiental o laboral pueden determinar el riesgo específico y la necesidad individual de vacunación. Quienes viajen desde una zona endémica a países receptores de fiebre amarilla (p. ej., desde Sudamérica o África a India) pueden estar obligados a vacunarse contra la enfermedad. Es habitual que los países que exigen a los viajeros la inmunización contra esta enfermedad no proporcionen el visado sin un certificado de vacunación válido. La vacuna tiene 10 años de validez para obtener dicho certificado de cara a los viajes internacionales, aunque la inmunidad real dura por lo menos 40 años y, probablemente, toda la vida. Los anticuerpos de IgM circulan durante años después de la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla.

Desde 1996 se han descrito varios casos de **enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla,** con un mayor riesgo en los ancianos vacunados y unos pocos casos entre personas sometidas a timectomía con anterioridad. La vacuna no se debe administrar a personas con estados sintomáticos de inmunodeficiencia, ni a las que estén recibiendo fármacos inmunosupresores, tengan VIH o a las que se hayan sometido a timectomía. Un estudio reciente ha demostrado que los individuos en tratamiento con corticoides de mantenimiento pueden vacunarse satisfactoriamente. Aunque no se sabe si puede dañar al feto, no se aconseja su uso durante el embarazo. El virus vacunal podría haberse transmitido durante la lactancia. En los niños muy pequeños existe un leve riesgo de encefalitis y muerte después de administrar la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, que no se debe usar en lactantes menores de 6 meses. La residencia o el viaje a zonas con actividad conocida o anticipada de fiebre amarilla (p. ej., selvas de la cuenca amazónica), que suponen un riesgo alto de contagio, justifican la inmunización de los lactantes de 6-8 meses. La vacunación de los niños a partir de esa edad se recomienda sistemáticamente antes de la entrada en áreas endémicas. En personas mayores de 60 años hay que sopesar su administración frente al riesgo de que desarrollen una fiebre amarilla salvaje en los trópicos americanos y una fiebre urbana o salvaje en África. Se debe evitar su administración en personas con alergia al huevo. Como alternativa, se puede realizar una prueba cutánea para aclarar si existe una alergia seria que impida la vacunación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 297

Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas

Scott B. Halstead

Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo no muy definido de síndromes clínicos en el que las manifestaciones hemorrágicas resultan comunes o muy destacadas en los casos graves. Tanto los patógenos etiológicos como las manifestaciones clínicas de los síndromes son diferentes, pero la coagulopatía puede ser una característica patogénica común.

ETIOLOGÍA

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) (tabla 297.1) causan seis fiebres hemorrágicas. Cuatro se deben a togavirus de la familia **Flaviviridae:** enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk, dengue (v. cap. 295) y fiebre amarilla (v. cap. 296). Existen tres originadas por componentes de la familia **Bunyaviridae:** los virus de la fiebre del Congo, Hantaan y del valle del Rift. Otras cuatro son provocadas por virus de la familia **Arenaviridae:** fiebre de Junín, Machupo, Guanarito y Lassa. Dos patógenos forman parte de la familia **Filoviridae:** los virus Ébola y Marburg, que son virus de ARN filamentosos con envoltura, en ocasiones ramificados, a diferencia de cualquier otro virus conocido.

Tabla 297.1 Fiebres hemorrágicas víricas

MODO DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD	VIRUS
Garrapatas	FH de Crimea-Congo* Enfermedad del bosque de Kyasanur FH de Omsk	Congo Enfermedad del bosque de Kyasanur Omsk
Mosquitos†	FH por dengue Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla	Dengue (cuatro tipos) Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla
Desde animales o materiales infectados al ser humano	FH argentina FH boliviana Fiebre de Lassa* Enfermedad de Marburg* FH del Ébola* FH con síndrome renal	Junín Machupo Lassa Marburg Ébola Hantaan

FH, fiebre hemorrágica.
*Los pacientes pueden ser contagiosos y resultan comunes las infecciones nosocomiales.
†El virus Chikungunya se asocia pocas veces con petequias y epistaxis. En algunos estudios se han comunicado manifestaciones hemorrágicas graves.

EPIDEMIOLOGÍA

Con algunas excepciones, los virus causantes de fiebres hemorrágicas se transmiten a los seres humanos a través de un vector no humano. El ecosistema específico requerido para la supervivencia del virus determina la distribución geográfica de la enfermedad. Aunque en general se cree que todas las fiebres hemorrágicas víricas son transmitidas por artrópodos, siete de ellas se pueden contagiar a través de la contaminación ambiental causada por animales o células de animales, o a partir de personas infectadas (v. tabla 297.1). Se han producido infecciones en laboratorios y hospitales por muchos de estos virus. La fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana parecen ser más leves en los niños que en los adultos.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La infección humana esporádica por fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en África permitió el aislamiento original del virus. Se conocen focos naturales en Bulgaria, oeste de Crimea y en las regiones de Rostov del Don y Astracán. También existe una enfermedad en Asia central, desde Kazajistán a Pakistán. Los casos índice dieron paso a la transmisión nosocomial en Pakistán y Afganistán en 1976, en la península arábiga en 1983 y en Sudáfrica en 1984. En la Federación Rusa, los vectores son *Hyalomma marginatum* y *Hyalomma anatolicum,* que, junto con las liebres y las aves, pueden actuar como reservorios víricos. La enfermedad se produce desde junio hasta septiembre, sobre todo en granjeros y en trabajadores de la industria láctea.

Enfermedad del bosque de Kyasanur

Los casos humanos aparecen sobre todo en adultos del área del estado de Mysore, India. Los vectores principales son dos garrapatas Ixodidae, *Haemaphysalis turturis* y *Haemaphysalis spinigera.* Los monos y los roedores arborícolas pueden ser huéspedes amplificadores. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La enfermedad se da en toda la zona sur y central de Rusia y en el norte de Rumanía. *Dermacentor pictus* y *Dermacentor marginatus* pueden actuar como vectores, pero parece demostrada la transmisión directa al ser humano desde topos y ratas almizcleras. La enfermedad humana sigue un patrón de primavera-verano-otoño, paralelo a la actividad de los vectores. La infección aparece con más frecuencia en personas que trabajan al aire libre. También son comunes las infecciones de laboratorio.

Fiebre del valle del Rift

El virus de la fiebre del valle del Rift causa epizootias que afectan a ovejas, vacas, búfalos, ciertos antílopes y roedores en las regiones del norte, centro,

este y sur de África. El virus se transmite a los animales domésticos a través de *Culex theileri* y varias especies *Aedes*. Los mosquitos pueden actuar como reservorios mediante transmisión transovárica. Una epizootia en Egipto durante 1977-1978 produjo miles de infecciones humanas, sobre todo entre veterinarios, granjeros y obreros agrícolas. Se produjeron brotes epidémicos menores en Senegal en 1987, en Madagascar en 1990 y en Arabia Saudí y Yemen entre 2000 y 2001. Las infecciones humanas suelen relacionarse con el sacrificio o el desollado de animales enfermos o muertos. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica argentina

Antes de la introducción de la vacuna se producían cada año, desde abril hasta julio, cientos de miles de casos en la zona productora de maíz al noroeste de Buenos Aires, que linda con el este de la provincia de Córdoba. El virus Junín se ha aislado en los roedores *Mus musculus, Akodon arenicola* y *Calomys laucha.* Infecta a temporeros que migran para cosechar el maíz y que habitan en cabañas contaminadas por los roedores.

Fiebre hemorrágica boliviana

El área endémica se encuentra en la poco poblada provincia del Beni, en la zona amazónica boliviana. Se producen casos esporádicos en familias de agricultores que cultivan maíz, arroz, yuca y judías. En la ciudad de San Joaquín, puede que un trastorno del ecosistema de los roedores domésticos ocasionase un brote de infecciones domésticas, causadas por el virus Machupo, que se transmite por *Calomys callosus* (que suele ser un roedor del campo) infectados de forma crónica. La mortalidad es alta en los niños pequeños.

Fiebre hemorrágica venezolana

En 1989 se produjo una epidemia de enfermedad hemorrágica en la comunidad agrícola de Guanarito, Venezuela, a 320 kilómetros al sur de Caracas. Después, en 1990-1991, se declararon 104 casos con 26 fallecimientos debidos al virus Guanarito. Se ha implicado a las ratas del algodón *(Sigmodon alstoni)* y a las ratas de la caña *(Zygodontomys brevicauda)* como reservorios probables de esta fiebre.

Fiebre de Lassa

El virus Lassa tiene un potencial inusual para el contagio entre seres humanos y ha originado muchas epidemias pequeñas en Nigeria, Sierra Leona y Liberia. En 2012 se produjo un brote de más de 1.000 casos de fiebre de Lassa en la zona central y oriental de Nigeria. Trabajadores sanitarios en África y Estados Unidos también contrajeron la enfermedad. Algunos pacientes con fiebre de Lassa aguda han sido transportados en viajes internacionales por avión, lo que exige una gran vigilancia de los pasajeros y de los componentes de la tripulación. Es probable que el virus se mantenga en la naturaleza en una especie de roedor peridoméstico africano, *Mastomys natalensis.* Es muy posible que la transmisión entre roedores y la infección de los humanos actúen a través de mecanismos establecidos para otros arenavirus.

Enfermedad de Marburg

Previamente, la experiencia mundial en infecciones humanas producidas por el virus de Marburg se limitaba a 26 casos primarios y 5 secundarios en Alemania y Yugoslavia en 1967, a pequeños brotes en Zimbabue en 1975, Kenia en 1980 y 1988 y Sudáfrica en 1983, pero en 1999 se produjo un gran brote en la República del Congo y otro aún mayor en la provincia de Uige, en Angola, con 252 casos y 227 fallecidos en 2005. En el laboratorio y en entornos clínicos, la transmisión se produce por contacto directo con tejidos del mono verde africano, o con sangre o semen humanos infectados. Se ha demostrado un reservorio en murciélagos. Parece que el virus se transmite por contacto cercano entre los murciélagos frugívoros y por aerosoles generados por estos hacia el ser humano.

Fiebre hemorrágica del Ébola

El virus del Ébola se aisló en 1976, durante una epidemia devastadora que afectó a pequeñas aldeas en el norte de Zaire y en el sur de Sudán. Después se han producido brotes menores. Estos brotes fueron inicialmente nosocomiales. Las tasas de ataque más altas se produjeron en niños desde el nacimiento hasta el primer año de vida y en personas de los 15 a los 50 años. Este virus perteneciente a la familia Filoviridae está íntimamente relacionado con el virus del género Marburg. El virus del Ébola produjo un brote epidémico en Kikwit, Zaire, en 1995, y otros posteriores diseminados en Uganda y África central y occidental. El virus se ha aislado en chimpancés y se han detectado anticuerpos en otros primates subhumanos, que aparentemente se infectan desde un reservorio zoonótico en murciélagos. Se cree que el reservorio natural del Ébola son los murciélagos de la fruta. El virus Reston, relacionado con el Ébola, se ha recuperado en monos de Filipinas y cerdos, y ha producido infecciones subclínicas en humanos trabajadores en colonias de monos en Estados Unidos.

En 2014, la zona occidental de África experimentó el mayor brote de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en la historia y la primera transmisión en un área urbana extensa (fig. 297.1). Los países más afectados fueron Liberia, Sierra Leona y Guinea, con casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, así como en Europa y Estados Unidos. El brote fue causado por el virus del Ébola-Zaire (las especies del virus del Ébola son las de Zaire, Sudán, Bundibugyo, Reston y Tai Forest), que tiene una mortalidad de aproximadamente el 55-65%. Hasta el 8 de mayo de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los respectivos gobiernos informaron de un total de 28.616 casos sospechosos y 11.310 muertes (39,5%), aunque la OMS cree que estos datos subestiman sustancialmente la magnitud del brote. El brote había disminuido en gran medida a finales de 2015. En 2018 se produjo un brote en la República Democrática del Congo que afectó a más de 500 personas (de 8 a 80 años), con una tasa de letalidad de aproximadamente el 50% (fig. 297.2).

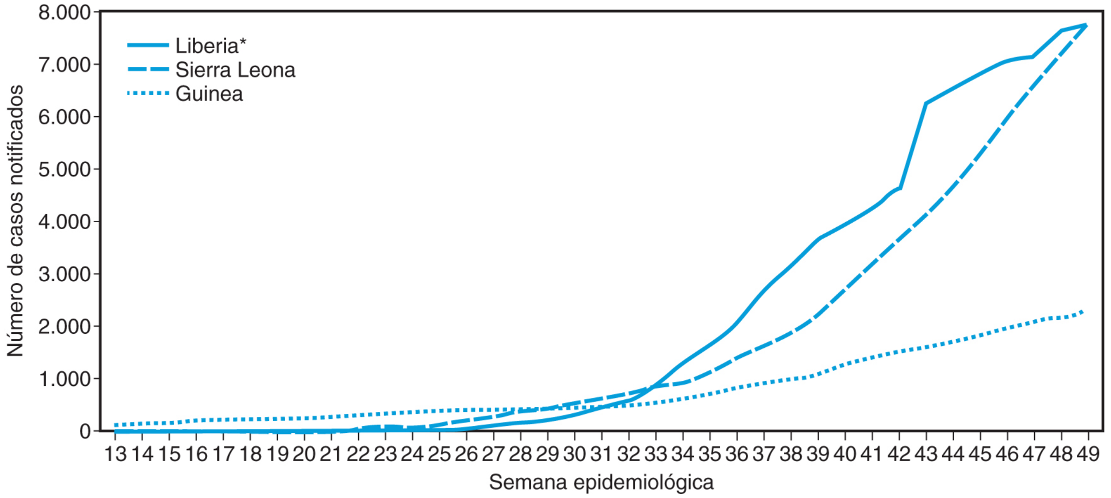

Fig. 297.1 Cifra acumulada de casos comunicados de enfermedad por el virus del Ébola en tres países de la zona occidental de África, a 13 de abril de 2016. Cifras de casos comunicados de Sierra Leona (14.124 casos) y Liberia (10.678), seguidos de Guinea (3.814). *(Datos del número de casos y muertes en Guinea, Liberia y Sierra Leona durante el brote de Ébola de 2014-2016 en África occidental. Disponibles en:* https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html.*)*

Tabla 297.2 Recomendaciones clínicas para la infección por el virus del Ébola

RECOMENDACIÓN	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN
1	Rehidratación oral	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
2	Administración parenteral de fluidos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que son incapaces de beber o que presentan una ingesta oral inadecuada
3	Monitorización sistemática y elaboración de gráficas de los signos vitales y del estado del volumen	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
4	Bioquímica sérica	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
5	Ratio de personal	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
6	Comunicación con la familia y los amigos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
7	Tratamiento analgésico	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que presenten dolor
8	Antibioterapia	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola con alta gravedad de la enfermedad

*La confianza se basa en la calidad de la evidencia para la variable principal.

Modificada de Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al: Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease, *Lancet* 391:700-708, 2018, Table 2.

La EVE puede aparecer tras la exposición a murciélagos frugívoros o su caza, pero lo más frecuente es que se presente tras la exposición a líquidos corporales de individuos infectados (sangre, saliva, sudor, vómitos, diarrea y, con menos frecuencia, a leche humana o semen) (tabla 297.2). La infección persistente después de la recuperación de la EVE aguda ha sido bien documentada, con partículas de virus presentes en los fluidos corporales como el semen durante muchos meses en los supervivientes aparentemente sanos. Los pacientes se vuelven contagiosos una vez que desarrollan síntomas; el periodo de incubación es de 2-12 días (media, 11 días). La media de edad en la epidemia de África occidental fue amplia, pero la mayoría de los pacientes tenían entre 15 y 44 años.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

El área endémica de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), denominada también *fiebre hemorrágica epidémica* y *fiebre hemorrágica coreana,* abarca Japón, Corea, la zona más oriental de Siberia, el norte y el centro de China, regiones europeas y asiáticas de Rusia, Escandinavia, Checoslovaquia, Rumanía, Bulgaria, Yugoslavia y Grecia. Aunque la incidencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y la tasa de mortalidad son menores en Europa que en el noreste de Asia, la lesión renal es la misma. En Escandinavia, esta enfermedad se denomina **nefropatía epidémica,** y está causada por un virus distinto, aunque con relación antigénica, el virus Puumala, que se asocia con el topillo rojo *Clethrionomys glareolus.* Los casos ocurren sobre todo en primavera y verano. No parece existir un factor de edad en la susceptibilidad, pero, debido a los riesgos laborales, los hombres adultos jóvenes suelen ser los más atacados. Las plagas de roedores y las pruebas de infestación por su causa han acompañado a la endemia y a las epidemias. El virus Hantaan se ha detectado en el tejido pulmonar y en las deyecciones de *Apodemus agrarius coreae.* Se han identificado agentes con relación antigénica en ratas de laboratorio y en poblaciones urbanas de estas por todo el mundo. Entre estos ejemplos se encuentran el virus Prospect Hill del roedor salvaje *Microtus pennsylvanicus,* en Norteamérica, y el virus Sin Nombre del ratón de patas blancas en el sur y el sudoeste de Estados Unidos; estos virus provocan el síndrome pulmonar por hantavirus (v. cap. 299). Se supone que la transmisión entre roedores y de roedor al ser humano se produce por vía respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica por dengue (v. cap. 295) y la fiebre amarilla (v. cap. 296) causan síndromes similares en los niños de áreas endémicas.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El periodo de incubación es de 3-12 días, seguido de una fase febril durante 5-12 días y de una convalecencia prolongada. La enfermedad comienza de forma brusca, con fiebre, cefalea intensa, mialgias, dolor abdominal,

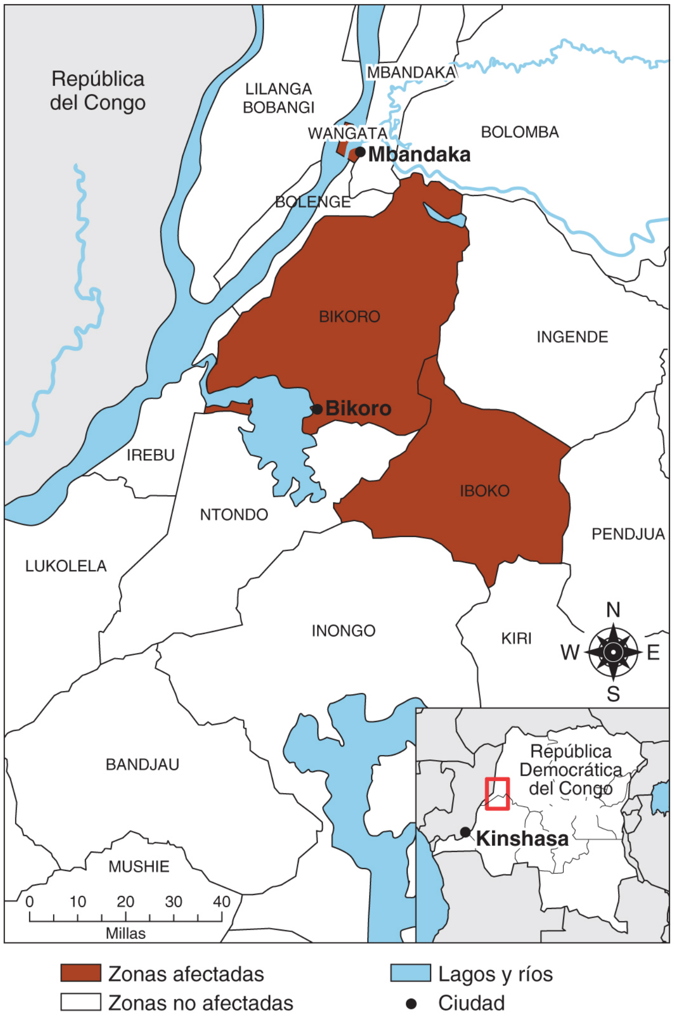

Fig. 297.2 Mapa de las zonas afectadas por Ébola en la República Democrática del Congo, 2018. *(Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, 2018. Disponible en:* https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/drc-map.html.*)*

anorexia, náuseas y vómitos. Después de 1-2 días, la fiebre puede ceder, hasta que el paciente muestra rubefacción de la cara o del tronco e inyección conjuntival. A continuación se desarrolla un segundo periodo febril, durante 2-6 días, con enantema hemorrágico en el paladar plano y un exantema petequial fino en el tórax y el abdomen. Con menor frecuencia aparecen grandes áreas de púrpura y hemorragias en las encías, la nariz, el intestino, los pulmones o el útero. La hematuria y la proteinuria son relativamente infrecuentes. Durante la fase hemorrágica suele producirse taquicardia, con disminución de los tonos cardiacos y, en ocasiones, hipotensión. Suele haber hepatomegalia, pero no hay ictericia. En los casos prolongados pueden presentarse signos del sistema nervioso central, como delirio, somnolencia y disminución progresiva del nivel de consciencia. En las fases iniciales se observan leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia progresiva y anemia cada vez más intensa. En la convalecencia puede existir hipoacusia y amnesia. La mortalidad es del 2-50%.

Enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk

Después de un periodo de incubación de 3-8 días, ambas enfermedades comienzan de forma brusca con fiebre y cefalea. La enfermedad del bosque de Kyasanur se caracteriza por mialgias intensas, postración y afectación bronquiolar; suele presentarse sin hemorragia, pero en ocasiones esta puede localizarse en el aparato digestivo y ser intensa. En la fiebre hemorrágica de Omsk se producen epistaxis moderada, hematemesis y un enantema hemorrágico, pero sin hemorragias profusas; la bronconeumonía es frecuente. En ambas afecciones se encuentran leucopenia y trombocitopenia intensas, dilatación vascular, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias digestivas y también hemorragias petequiales subserosas e intersticiales. La enfermedad del bosque de Kyasanur se puede complicar con degeneración aguda de los túbulos renales y daño hepático focal. En muchos pacientes se origina un cuadro febril recurrente tras un periodo afebril de 7-15 días. Esta segunda fase adopta la forma de una meningoencefalitis.

Fiebre del valle del Rift

La mayoría de las infecciones ha aparecido en adultos con signos y síntomas similares a los de la fiebre del dengue (v. cap. 295). El comienzo es agudo, con fiebre, cefalea, postración, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, conjuntivitis y linfadenopatías. La fiebre dura 3-6 días y a menudo es bifásica. La convalecencia suele ser prolongada. En la epidemia de 1977-1978, muchos pacientes fallecieron después de mostrar signos como púrpura, epistaxis, hematemesis y melena. Esta enfermedad afecta a la úvea y a la capa coriorretiniana posterior, y se produce cicatrización macular, oclusión vascular y atrofia óptica, lo que culmina en pérdida visual permanente en una alta proporción de pacientes que tienen la forma leve o grave de la enfermedad. En la autopsia de un paciente se observó degeneración eosinófila extensa de las células parenquimatosas del hígado.

Fiebres hemorrágicas argentina, venezolana y boliviana, y fiebre de Lassa

El periodo de incubación de todas ellas suele oscilar entre 7 y 14 días; la enfermedad aguda dura 2-4 semanas. El cuadro clínico varía desde la fiebre indiferenciada hasta la enfermedad grave característica. La **fiebre de Lassa** suele ser clínicamente grave en personas de raza blanca. El comienzo a menudo es gradual, con fiebre progresiva, cefalea, mialgias difusas y anorexia (tabla 297.3). Durante la primera semana, entre los signos se encuentran con frecuencia dolor faríngeo, disfagia, tos, úlceras orofaríngeas, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico y abdominal. El dolor pleurítico puede persistir 2-3 semanas. En las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, y con menos frecuencia en la fiebre de Lassa, aparece un enantema petequial en el paladar blando, 3-5 días después del comienzo, y más o menos al mismo tiempo en el tronco. La prueba del torniquete puede ser positiva. El curso clínico de la fiebre hemorrágica venezolana no ha sido bien descrito.

En el 35-50% de todos los pacientes, estas afecciones pueden agravarse con fiebre persistente, toxicidad progresiva, hinchazón de la cara o el cuello, hematuria microscópica y hemorragias francas en el estómago, el intestino, la nariz, las encías y el útero. El síndrome de ***shock* hipovolémico** se acompaña de derrame pleural e insuficiencia renal. Se puede producir **dificultad respiratoria** por obstrucción de las vías respiratorias, derrame pleural o insuficiencia cardiaca congestiva. Un total de un 10-20% de los pacientes experimenta una afectación neurológica tardía, caracterizada por un temblor intencional de la lengua y anomalías asociadas del habla. En los casos graves pueden presentarse temblor intencional de las extremidades, crisis comiciales y delirio. El líquido cefalorraquídeo es normal. En la fiebre de Lassa se

Tabla 297.3 Estadios clínicos de la fiebre de Lassa

ESTADIO	SÍNTOMAS
1 (días 1-3)	Debilidad y malestar general. Fiebre elevada >39 °C, constante con picos de 40-41 °C
2 (días 4-7)	Dolor faríngeo (con placas exudativas blancas) muy frecuente; cefalea; dolor de espalda, torácico, del costado o abdominal; conjuntivitis; náuseas y vómitos; diarrea; tos productiva; proteinuria; hipotensión arterial (sistólica <100 mmHg); anemia
3 (después de 7 días)	Edema facial; crisis comiciales; hemorragias mucosas (boca, nariz, ojos); hemorragias internas; confusión o desorientación
4 (después de 14 días)	Coma y fallecimiento

De Richmond JK, Baglole DJ: Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences, *Br Med J* 327:1271-1275, 2003.

observa hipoacusia neurosensorial al principio de la convalecencia en el 25% de los casos. En la convalecencia prolongada se produce alopecia, y en las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana se aprecian signos de labilidad del sistema nervioso autónomo, como hipotensión postural, enrojecimiento o blanqueamiento espontáneos de la piel y diaforesis intermitente.

Las **pruebas de laboratorio** revelan leucopenia marcada, trombocitopenia leve o moderada, proteinuria y, en la fiebre hemorrágica argentina, anomalías moderadas de la coagulación sanguínea, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de este y elevación de las transaminasas séricas. Desde el punto de vista anatomopatológico, existe necrosis eosinófila focal, a menudo extensa, del parénquima hepático, neumonitis intersticial focal, necrosis focal de los túbulos distales y colectores, y sustitución parcial de los folículos esplénicos por material eosinófilo amorfo. La hemorragia se suele producir por diapédesis, con escasa reacción inflamatoria. La mortalidad es del 10-40%.

Enfermedad de Marburg y fiebre hemorrágica del Ébola

Después de un periodo de incubación de 4-7 días, la enfermedad comienza bruscamente, con cefalea frontal intensa, malestar general, somnolencia, mialgia lumbar, vómitos, náuseas y diarrea. Una erupción **maculopapular** comienza 5-7 días más tarde en el tronco y la parte superior de los brazos. El exantema se convierte en generalizado, con frecuencia hemorrágico, y se exfolia durante la convalecencia. Se acompaña de enantema rojo oscuro del paladar duro, conjuntivitis y edema del escroto o los labios mayores. El agravamiento de la enfermedad se acompaña de hemorragia digestiva. En la fase tardía pueden aparecer depresión, con llanto fácil, e hiperalgesia marcada a los estímulos táctiles. En los casos mortales se produce hipotensión, inquietud, confusión y coma. Durante la convalecencia se pueden observar alopecia y parestesias en la espalda y en el resto del tronco. Existe una leucopenia marcada con necrosis de granulocitos. Los trastornos de hemorragia y coagulación y la trombocitopenia aparecen en todos los pacientes y se correlacionan con la gravedad de la afección; se observan anomalías moderadas de las proteínas de la coagulación, con aumento de las concentraciones séricas de transaminasas y amilasa. Las mujeres embarazadas y los niños pequeños muestran un riesgo alto de enfermedad grave con resultado mortal. La mortalidad de la enfermedad de Marburg es del 25-85%, y la de la fiebre hemorrágica del Ébola del 50-90%. La presencia de una carga viral alta en las muestras sanguíneas obtenidas en la fase aguda implica un mal pronóstico. El ARN viral persiste en los tejidos mucho después de que los síntomas desaparezcan, y el virus ha sido excretado en el semen más de 1 año después de la recuperación.

Las manifestaciones de la EVE pueden presentarse por etapas, pero la mayoría comienza con la aparición brusca de fiebre acompañada de fatiga, debilidad, mialgias, cefalea y dolor de garganta. Estos síntomas se siguen de afectación digestiva con anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. La hemorragia (definida por cualquier signo de sangrado) se aprecia en más del 50%, y constituye una fase posterior grave acompañada a menudo de fugas vasculares, fracaso multiorgánico y muerte. Los que sobreviven mejoran en unos 6-11 días. Se ha informado de una recidiva tardía que produjo meningoencefalitis.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

En la mayoría de los casos, la FHSR se caracteriza por fiebre, petequias, fenómenos hemorrágicos leves y proteinuria también leve, que preceden a una recuperación relativamente sin incidentes de mención. En el 20% de los casos identificados, la enfermedad puede progresar en cuatro fases diferenciadas. La fase febril empieza con fiebre, malestar general y rubefacción de la cara y el tronco. Dura 3-8 días y termina con trombocitopenia, petequias y proteinuria. La fase de hipotensión dura 1-3 días y es posterior a la defervescencia. La pérdida de líquido del compartimento intravascular puede causar una hemoconcentración marcada y aumentan la proteinuria y las equimosis. La fase oligúrica, que suele durar 3-5 días, se caracteriza por oliguria con una orina rica en proteínas, un aumento progresivo de la retención de nitrógeno, náuseas, vómitos y deshidratación. Son comunes la confusión, la inquietud extrema y la hipertensión. La fase diurética, que puede durar días o semanas, suele marcar el inicio de la mejoría clínica. Los riñones muestran poca capacidad de concentración, y la pérdida rápida de líquido puede causar deshidratación grave y *shock*. La pérdida de potasio y sodio puede ser intensa. Los casos mortales cursan con abundante edema retroperitoneal rico en proteínas y con necrosis hemorrágica marcada de la médula renal. La mortalidad es del 5-10%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas fiebres hemorrágicas virales depende de un alto índice de sospecha en las áreas endémicas. En las no endémicas, el antecedente de un viaje reciente, la exposición en el laboratorio o el contacto con un caso previo deben hacer pensar en una fiebre hemorrágica vírica.

En todas estas fiebres, el virus circula en la sangre, al menos de forma transitoria, durante la fase febril precoz. Los togavirus y los bunyavirus se pueden recuperar del suero tomado durante la fase aguda, por inoculación en cultivo de tejido o en mosquitos vivos. Los virus de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana se pueden aislar en muestras de sangre de la fase aguda o de lavados faríngeos mediante inoculación intracerebral en cobayas, hámsteres lactantes o ratones lactantes. El virus de Lassa se puede recuperar en la sangre de la fase aguda o en los lavados faríngeos, por inoculación en cultivos tisulares. Para la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica del Ébola, los lavados faríngeos, la sangre y la orina de la fase aguda se pueden inocular en cultivo tisular, cobayas o monos. Los virus se identifican con facilidad mediante microscopia electrónica y muestran una estructura filamentosa que los diferencia del resto de los patógenos conocidos. Durante la convalecencia aparecen anticuerpos específicos fijadores del complemento e inmunofluorescentes. El virus de la FHSR se recupera a partir del suero o de la orina de la fase aguda por inoculación en cultivo tisular. Se está empezando a disponer de varias pruebas de anticuerpos que utilizan subunidades víricas. El diagnóstico serológico se basa en la demostración de seroconversión o en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG, entre los sueros de la fase aguda y de la convalecencia, tomados con un intervalo de 3-4 semanas. El ARN vírico también se puede detectar en la sangre o en los tejidos, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

El diagnóstico de la EVE se confirma mediante la determinación de IgM con análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que puede tener que repetirse en caso de que sea negativa al principio. Entre los criterios que facilitan el diagnóstico están: la fiebre de más de 38,6 °C sintomática, haber tenido relación con un paciente afectado, con sus fluidos corporales o haber estado en el funeral, residencia o viajes a una región endémica o antecedente de manipulación de murciélagos, roedores o primates de una zona endémica.

La manipulación de la sangre y de otras muestras biológicas es peligrosa, y debe realizarla el personal especialmente entrenado. La sangre y las muestras de autopsia se deben colocar en contenedores metálicos herméticamente sellados, envueltos en material absorbente dentro de una bolsa de plástico sellada y transportados en hielo seco a laboratorios con instalaciones de seguridad de nivel 4 para biocontención. Incluso las pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias se deben realizar con gran precaución.

Diagnóstico diferencial

Los casos leves de fiebre hemorrágica se pueden confundir con casi cualquier infección bacteriana o vírica sistémica autolimitada. Los casos más graves pueden sugerir una fiebre tifoidea, tifus epidémico, murino o de los matorrales, leptospirosis o una de las fiebres maculosas rickettsiósicas, para las que se dispone de fármacos eficaces. Muchas de estas infecciones se pueden adquirir en zonas geográficas o ecológicas endémicas para una fiebre hemorrágica vírica.

El diagnóstico diferencial se realiza con el paludismo, la fiebre tifoidea, la fiebre de Lassa, la gripe y la meningococemia

TRATAMIENTO

La ribavirina intravenosa es eficaz para reducir la mortalidad de la fiebre de Lassa y la FHSR. Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

El tratamiento de estas enfermedades, sobre todo la FHSR, se basa en revertir la deshidratación, la hemoconcentración, la insuficiencia renal y las pérdidas de proteínas, electrólitos y sangre (v. tabla 297.2). Se desconoce la contribución de la coagulopatía intravascular diseminada en las manifestaciones hemorrágicas, y el control de la hemorragia se debe individualizar. Muchas veces se administran transfusiones de sangre fresca y plaquetas. Se han comunicado buenos resultados en algunos pacientes tras la administración de concentrados de factores de la coagulación. No se ha demostrado la eficacia de los corticoides, el ácido ε-aminocaproico, las aminas presoras o los bloqueantes α-adrenérgicos. Los sedantes se deben seleccionar teniendo en cuenta la posibilidad de producir daño renal o hepático. El tratamiento satisfactorio de la FHSR puede requerir diálisis renal.

Las transfusiones de sangre total de donantes inmunes al virus del Ébola y la administración de anticuerpos monoclonales frente al Ébola han mostrado ser efectivas en la disminución de las tasas de mortalidad.

Los pacientes con sospecha de fiebre de Lassa, fiebre del Ébola, fiebre de Marburg o fiebre hemorrágica de Crimea-Congo deben aislarse en una habitación individual con precauciones estándar de contacto y para gotitas respiratorias. Los cuidadores deben adoptar las precauciones de barrera pertinentes para evitar la exposición de piel y mucosas. Todas las personas que entren a la habitación deben llevar guantes, batas y mascarillas o escudos faciales. Antes de abandonar la habitación, los cuidadores deben deshacerse con cuidado de toda la vestimenta de protección y limpiar y desinfectar su calzado. Los protocolos exigen que los equipos asistenciales estén compuestos de dos personas, un observador y un cuidador (v. página de los CDC: http://www.cdc.gov/vhf/ebola).

El tratamiento de la EVE exige a menudo el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con corrección de la hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia e hipoxia, a menudo junto con terapia renal sustitutiva, así como soporte respiratorio (tabla 297.2). En estudios experimentales se han empleado el suero de la convalecencia y anticuerpos monoclonales. Es obligatorio el aislamiento estricto y la adopción de medidas de barrera apropiadas para todos los profesionales sanitarios. Se ha demostrado que varias vacunas son inmunogénicas, y una utilizada en las últimas etapas de la epidemia fue protectora. Se han usado medidas de control de epidemias, aislamientos y cuarentenas para tratar de disminuir la propagación de la epidemia de la zona occidental de África.

PREVENCIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados (Candid-I) para la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) es muy eficaz. Se ha notificado que una forma de vacuna inactivada de encéfalo murino es eficaz para prevenir la fiebre hemorrágica de Omsk. Las vacunas inactivadas contra la fiebre del valle del Rift se usan mucho para la protección de los animales domésticos y los trabajadores de laboratorio. Otra vacuna inactivada contra la FHSR está autorizada en Corea, y en China se hace una amplia utilización de las vacunas de virus muertos y vivos atenuados. Una vacuna glucoproteica en vector vaccinia protege contra la fiebre de Lassa en los monos. Una sola dosis de la vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa o de la vacuna del adenovirus tipo 3 que contenga glucoproteínas de superficie de los virus del Ébola y de Marburg ha demostrado proteger a los monos frente a estos dos virus. La vacuna contra el Ébola administrada junto con la recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa como vector ha mostrado ser eficaz para prevenir los casos de Ébola en una prueba de vacunación en anillo en Guinea y se ha utilizado ampliamente en el brote del Congo de 2018.

La prevención de las **infecciones transmitidas por mosquitos** y por **garrapatas** consiste en el uso de repelentes y de ropas ajustadas que cubran totalmente las extremidades, así como en el examen cuidadoso de la piel después de la exposición, con eliminación de cualquier vector que se encuentre. Las enfermedades transmitidas desde un entorno infectado por roedores se pueden prevenir con métodos de control de dichos roedores; la eliminación de los desperdicios y de los sitios de crianza es particularmente eficaz en áreas urbanas y suburbanas.

Los pacientes deben permanecer aislados hasta que estén libres de virus, o durante 3 semanas después de la enfermedad. Se debe desinfectar la orina,

los esputos, la sangre, las prendas y la ropa de cama del paciente. Hay que usar jeringuillas y agujas desechables, y la aplicación rápida y estricta de protecciones de barrera puede salvar vidas. La mortalidad entre los trabajadores médicos que contraen estas enfermedades es del 50%. Algunas infecciones por el virus del Ébola totalmente asintomáticas motivan una producción intensa de anticuerpos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 298

Virus de la coriomeningitis linfocítica

Daniel J. Bonthius

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un patógeno humano frecuente y una causa destacada de meningitis en niños y adultos. Este virus cruza la placenta e infecta al feto. Además, también es una causa relevante de defectos neurológicos congénitos y encefalopatía en el recién nacido.

ETIOLOGÍA

El VCML pertenece a la familia Arenaviridae, que consta de virus de ARN monocatenario de sentido negativo con envoltura. El nombre de los arenavirus se deriva del latín *arenosus,* debido a los gránulos finos observados dentro del virión mediante microscopia electrónica de cortes ultrafinos.

EPIDEMIOLOGÍA

Como todos los arenavirus, el VCML tiene como reservorio a los roedores. El ratón doméstico común, *Mus musculus,* es tanto el huésped natural como el reservorio primario para el virus, que se transfiere de una generación de ratones a la siguiente mediante infección intrauterina. Los hámsteres y las cobayas también son reservorios potenciales. Aunque estén muy infectados por VCML, los roedores que adquieren el virus de forma transplacentaria suelen permanecer asintomáticos debido a que la infección congénita les proporciona cierta tolerancia inmunológica. Los roedores infectados por el virus excretan durante toda su vida grandes cantidades de este en secreciones nasales, orina, heces, saliva y leche.

Los seres humanos suelen adquirir el VCML al exponerse a fómites contaminados con el virus o por su inhalación en aerosol. La mayoría de las infecciones en personas se produce durante el otoño y el invierno, coincidiendo con la llegada de los ratones a los hábitats humanos. Los seres humanos también pueden contraer el virus mediante un trasplante de órganos. La infección congénita por VCML se produce cuando una mujer adquiere la primoinfección durante el embarazo. El virus atraviesa la placenta durante la viremia materna. El feto también puede contraer el virus durante su paso por el canal de parto debido a la exposición a secreciones vaginales infectadas. Aparte del trasplante de órganos y la transmisión vertical durante el embarazo, no se han descrito casos de transmisión interpersonal del VCML.

El VCML se encuentra presente en el entorno, tiene una gran variedad geográfica e infecta a muchas personas. El virus se encuentra en regiones templadas de todo el mundo y es probable que aparezca en todos los lugares donde se haya introducido el género *Mus* (todos los continentes excepto la Antártida). De acuerdo con un estudio epidemiológico, el 9% de los ratones domésticos está infectado, y se dan agrupamientos considerables en los que la prevalencia es mayor. Los estudios serológicos han demostrado que alrededor del 5% de los adultos posee anticuerpos frente al VCML, lo que indica una exposición e infección previas.

PATOGENIA

El VCML no es un virus citolítico. Por tanto, a diferencia de muchos otros patógenos del sistema nervioso que lesionan directamente el encéfalo al destruir las células cerebrales del huésped, el VCML implica otros mecanismos subyacentes. Además, estos mecanismos patogénicos difieren entre la infección posnatal (adquirida) y la infección prenatal (congénita). Una diferencia crítica en la patogenia de la infección posnatal y prenatal se debe a que el virus infecta el parénquima cerebral en caso de infección prenatal, pero se limita a las meninges y el plexo coroideo en casos posnatales.

En las infecciones posnatales, el VCML se replica en gran medida en el plexo coroideo y las meninges. El antígeno viral en estos tejidos se convierte en el objetivo de una infiltración aguda por células mononucleares dirigida por linfocitos T $CD8^+$. La presencia de grandes cantidades de linfocitos en las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR) produce los síntomas de meningitis que caracterizan la infección adquirida por VCML. A medida que los linfocitos eliminan el virus de las meninges y el LCR, disminuye la densidad celular y los síntomas de meningitis. En definitiva, la sintomatología de la infección adquirida por VCML (posnatal) está mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la presencia de grandes cantidades de linfocitos.

La infección prenatal también inflama los tejidos que rodean el parénquima cerebral; esta inflamación causa algunos de los signos de VCML congénita. En especial, dentro del sistema ventricular, la infección congénita por VCML a menudo provoca inflamación ependimaria, que puede bloquear la salida de LCR al acueducto cerebral y causar hidrocefalia. Sin embargo, a diferencia de los casos posnatales, la infección prenatal por VCML incluye la infección del tejido cerebral y no solo de las meninges o ependimaria. Esta infección del parénquima cerebral produce cambios neuropatológicos que suelen acompañar a la infección congénita. En concreto, el VCML infecta los neuroblastos con actividad mitótica de las regiones periventriculares. A través de un mecanismo desconocido la presencia viral destruye estas células, lo que provoca calcificaciones (característica radiológica de este trastorno). En el cerebro fetal, la infección por VCML de las neuronas y las células gliales también altera la migración neuronal, lo que da lugar a patrones anómalos de las circunvoluciones e interfiere con la mitosis, de modo que causa microcefalia e hipoplasia cerebelosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VCML dependen de si la infección es prenatal o posnatal. La infección congénita por VCML es singular, ya que implica la infección posnatal de una mujer embarazada y la infección prenatal del feto.

Infección adquirida por VCML (posnatal)

La infección posnatal por VCML (durante la infancia o la edad adulta) suele consistir en una enfermedad febril breve de la que el paciente se recupera por completo. La enfermedad clásica consta de dos fases clínicas. En la primera, los síntomas simulan un síndrome viral inespecífico y consisten en fiebre, mialgia, malestar general, náuseas, anorexia y vómitos. Estos síntomas suelen resolverse después de varios días y se siguen de una segunda fase, con afectación del sistema nervioso central (SNC). Los síntomas de esta segunda fase corresponden a una meningitis aséptica, con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia y vómitos. El curso de la enfermedad es bifásico, con una duración típica de 1-3 semanas.

La infección por VCML tiene un espectro clínico amplio. Un tercio de las infecciones posnatales son asintomáticas. Algunos pacientes presentan una enfermedad extraneural que se extiende más allá de los síntomas habituales y pueden tener orquitis, neumonitis, miocarditis, parotiditis, dermatitis, alopecia y faringitis. En otros casos, la enfermedad neurológica puede ser considerablemente más grave y provocar mielitis transversa, síndrome similar al de Guillain-Barré, hidrocefalia y encefalitis. La recuperación de la infección adquirida por VCML suele ser completa, con algún fallecimiento esporádico.

Las infecciones por VCML contraídas tras un trasplante de órgano sólido siempre inducen una enfermedad grave. Varias semanas después del trasplante, los receptores de órganos infectados presentan fiebre, leucopenia y letargo. Tras estos síntomas inespecíficos, el curso de la enfermedad progresa rápidamente a *shock* e insuficiencia multiorgánica. Estos casos son casi siempre mortales.

Infección congénita por VCML

La infección por VCML durante el embarazo puede provocar muerte fetal y aborto espontáneo. Entre los fetos supervivientes, las dos características clínicas típicas de esta infección son los trastornos visuales y la disfunción cerebral.

Los trastornos visuales en la infección congénita por VCML se producen por **coriorretinitis** y cicatrices coriorretinianas. La formación de cicatrices suele ser bilateral y predomina en la periferia del fondo de ojo, con participación ocasional de la mácula.

A pesar de que las lesiones retinianas debidas a la infección congénita por VCML suelen ser graves, son los defectos cerebrales los que causan mayor discapacidad. La infección prenatal por VCML causa, a menudo, macrocefalia o microcefalia. La **macrocefalia** en estos casos se debe casi siempre a hidrocefalia no comunicante por la inflamación del sistema ventricular. La **microcefalia** se produce por interferencia viral en el crecimiento cerebral. Además de las alteraciones del tamaño de la cabeza, las calcificaciones periventriculares también son elementos básicos de la infección congénita por VCML.

Aunque las calcificaciones periventriculares, la hidrocefalia y la microencefalia son, con gran diferencia, las anomalías encefálicas más comunes en la infección congénita por VCML, pueden aparecer, ya sea de forma aislada o en combinación, otras formas de neuropatología, como quistes periventriculares, quistes porencefálicos, encefalomalacia, calcificaciones intraparenquimatosas, hipoplasia cerebelosa y trastornos de la migración neuronal.

Los lactantes con infección congénita por VCML suelen presentar ya durante el periodo neonatal evidencias de alteración neurológica. Los signos más frecuentes son letargo, crisis comiciales, irritabilidad y agitación.

El VCML muestra un tropismo cerebral específico en el feto. Por tanto, a diferencia de otras muchas infecciones congénitas, este virus no suele causar manifestaciones sistémicas. El peso al nacer suele ser adecuado para la edad gestacional. Los exantemas y la trombocitopenia son inusuales en la infección congénita, y la hepatoesplenomegalia se observa solo en raras ocasiones, mientras que los niveles de las enzimas hepáticas a menudo son normales. Los déficits auditivos también son infrecuentes.

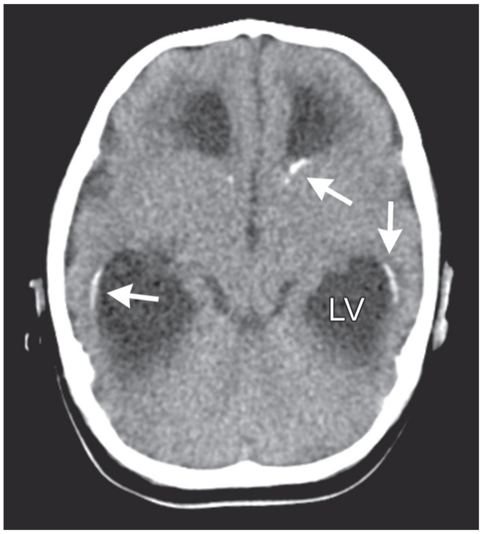

Fig. 298.1 TC craneal de un lactante microcefálico de 2 meses con infección congénita por el virus de la coriomeningitis linfocítica. La TC muestra un aumento del tamaño de los ventrículos laterales *(VL)* y calcificaciones periventriculares *(flechas).*

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la infección adquirida por VCML (posnatal), el hallazgo típico de laboratorio es la pleocitosis en el LCR, que se produce durante la segunda fase de la enfermedad (afectación del SNC). El LCR suele contener de cientos a miles de leucocitos, que son casi todos linfocitos. Sin embargo, también puede aparecer eosinofilia en el LCR. Es frecuente observar una hiperproteinorraquia discreta e hipoglucorraquia.

En la infección congénita por VCML, los hallazgos de laboratorio en el recién nacido dependen de la existencia de infección activa. Si el lactante todavía presenta infección, el estudio del LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica. A diferencia de muchas otras infecciones congénitas, el VCML no suele causar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia o anemia. En muchos casos, los hallazgos más concluyentes se obtienen mediante TC craneal, que a menudo muestra una combinación de microencefalia, hidrocefalia y calcificaciones periventriculares (fig. 298.1).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las infecciones agudas por VCML pueden diagnosticarse mediante aislamiento viral en el LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado para detectar ARN del VCML en pacientes con infecciones activas. Sin embargo, un bebé infectado de forma prenatal puede que ya no tenga el virus al nacer. Por tanto, la infección congénita por VCML se diagnostica con más frecuencia mediante pruebas serológicas. El análisis de anticuerpos inmunofluorescentes detecta inmunoglobulina (Ig) M e IgG y tiene una mayor sensibilidad que los métodos de fijación del complemento, que están más disponibles. Los análisis de anticuerpos inmunofluorescentes están disponibles comercialmente, y su sensibilidad y especificidad los convierten en una herramienta de diagnóstico aceptable. Una prueba más sensible para detectar la infección congénita por VCML es el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que mide los títulos de IgG e IgM para el VCML y se realiza en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

La infección contraída por VCML (posnatal) debe diferenciarse de otras causas de meningitis, como bacterias, hongos, virus y otros patógenos. Las causas virales más comunes de meningitis son los enterovirus, incluidos los virus coxsackie y los echovirus, y los arbovirus, incluidos los virus de la encefalitis de La Crosse y de la encefalitis equina. La infección por VCML es más común en invierno, mientras que los enterovirus y arbovirus suelen adquirirse en verano y principios del otoño.

En el diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML, los principales cuadros que se deben descartar son los demás patógenos capaces de atravesar la placenta y lesionar al feto en desarrollo, como los componentes del acrónimo TORCHS, *Toxoplasma gondii,* virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple y *Treponema pallidum.* La toxoplasmosis, la infección por virus Zika y las infecciones por citomegalovirus son especialmente difíciles de diferenciar de la infección por VCML, porque las tres pueden producir microcefalia, calcificaciones intracerebrales y coriorretinitis. Aunque los datos clínicos pueden ayudar a distinguir el patógeno causal, será necesario identificarlo mediante datos de laboratorio con estudios serológicos y cultivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones en niños con infección congénita por VCML son inespecíficas y engloban los problemas médicos que suelen aparecer en el contexto de las derivaciones ventriculoperitoneales, trastornos comiciales graves y encefalopatía estática. Estas complicaciones incluyen las obstrucciones o infección de las derivaciones, neumonías por aspiración, lesiones causadas por caídas y contracturas articulares.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la infección congénita o adquirida por VCML. Aún no se ha desarrollado una terapia antiviral eficaz. La ribavirina es activa *in vitro* contra el VCML y otros arenavirus, pero su utilidad *in vivo* no está demostrada. Si el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor, debe reducirse su dosis.

Tratamiento de soporte

Los niños con hidrocefalia secundaria a infección congénita por VCML suelen requerir durante la lactancia la colocación de una derivación ventriculoperitoneal para tratar dicha hidrocefalia. Las crisis comiciales a menudo comienzan durante los primeros años de vida, suelen ser difíciles de controlar y precisan la administración de múltiples anticomiciales. El retraso mental por la infección congénita suele ser intenso. En la mayoría de los casos, los niños afectados deberían ser remitidos a centros de atención temprana. La espasticidad que acompaña a la infección congénita por VCML suele ser grave. Aunque la fisioterapia puede ayudar a mantener el rango de movimiento y minimizar las contracturas y espasmos dolorosos, la implantación de una bomba de baclofeno puede ser útil.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con infección adquirida (posnatal) por VCML tiene una recuperación completa sin secuelas permanentes. Pocas veces las infecciones posnatales inducen hidrocefalia, con necesidad de derivación. Más raro aún es que la infección posnatal por VCML sea mortal.

A diferencia de la evolución a menudo benigna de las infecciones posnatales, las formas prenatales suelen provocar una discapacidad grave y permanente. En niños con infección congénita por VCML, la función cerebral casi siempre se ve perjudicada, y la coriorretinitis está presente de forma invariable. El retraso mental, la parálisis cerebral, la ataxia, la epilepsia y la ceguera son secuelas neurológicas habituales. Sin embargo, los niños con infección congénita por VCML tienen una evolución dispar. Aquellos

que combinan microencefalia y calcificaciones periventriculares tienen un deterioro neurológico profundo. La ceguera, la epilepsia refractaria a fármacos, la tetraparesia espástica y el retraso mental son típicos de este grupo. No obstante, los que no tienen microencefalia y calcificaciones periventriculares suelen presentar una evolución más favorable, con afectación motriz, mental y visual menos grave. Los niños con hipoplasia cerebelosa aislada pueden tener ataxia, pero mostrar solo un retraso mental leve o moderado y pérdida visual.

PREVENCIÓN

No existe ninguna vacuna para prevenir la infección por VCML. Sin embargo, se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de infección. Debido a que los roedores, sobre todo los ratones domésticos, son el principal reservorio de VCML, se puede reducir el riesgo de contraer la infección disminuyendo su exposición a secreciones y excreciones de estos animales. Esto se puede lograr eficazmente evitando la cohabitación con ratones. La infección congénita por VCML no se produce a menos que una mujer contraiga una primoinfección durante el embarazo. Por ello, las mujeres deben ser especialmente cuidadosas para evitar el contacto o cohabitación con ratones durante la gestación. Las mujeres embarazadas también deben evitar el contacto con otros roedores usados como mascotas, como los hámsteres y ratones. Esta información debe recalcarse durante las visitas médicas prenatales.

La adquisición del VCML por un trasplante de órganos sólidos representa un riesgo sustancial para los receptores. Los posibles donantes con meningitis o encefalitis previa por VCML suponen un claro riesgo de infección mortal en el receptor. Los profesionales sanitarios, los centros de trasplante y las organizaciones que participan en el sistema de donaciones deben conocer los riesgos derivados de la infección por VCML, y han de pensar en ella en cualquier donante potencial con signos de meningitis aséptica sin patógeno infeccioso identificado. Deben considerarse con cuidado los riesgos y beneficios de ofrecer y recibir órganos de donantes con posible infección por VCML.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **299**

Síndrome pulmonar por hantavirus

Scott B. Halstead

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) está causado por múltiples hantavirus íntimamente relacionados, que se han identificado en el oeste de Estados Unidos, con casos esporádicos en el este (v. fig. 299.1), Canadá y en focos extensos en varios países de Sudamérica. El SPH se caracteriza por un pródromo febril seguido por la aparición rápida de edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión o *shock*. Los casos esporádicos en Estados Unidos provocados por virus relacionados pueden presentar afectación renal. En Argentina y Chile, el cuadro a veces incluye hemorragia digestiva. La transmisión nosocomial solo se ha documentado en esta región geográfica.

ETIOLOGÍA

Los hantavirus son un género de la familia Bunyaviridae, formada por virus con envoltura de lípidos y un genoma de ARN monocatenario de sentido negativo, compuesto por tres segmentos únicos. Se han identificado varios virus patógenos dentro del género, como el virus Hantaan, que causa la variante más grave de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), vista sobre todo en Asia continental (v. cap. 297); el virus Dobrava, que produce la forma más grave de FHSR, observada principalmente en los Balcanes; el virus Puumala, responsable de una forma más leve de FHSR, con una alta proporción de infecciones subclínicas, común en el norte de Europa, y el virus de Seúl, que provoca una variante moderada del mismo trastorno y se transmite de manera predominante en Asia por ratas urbanas y en todo el mundo por ratas de laboratorio. No se conocen enfermedades humanas causadas por el virus Prospect Hill, un hantavirus ampliamente diseminado en los campañoles (ratones de pradera) en Estados Unidos. Cada vez son más numerosos los casos de hantavirus europeos causantes de SPH.

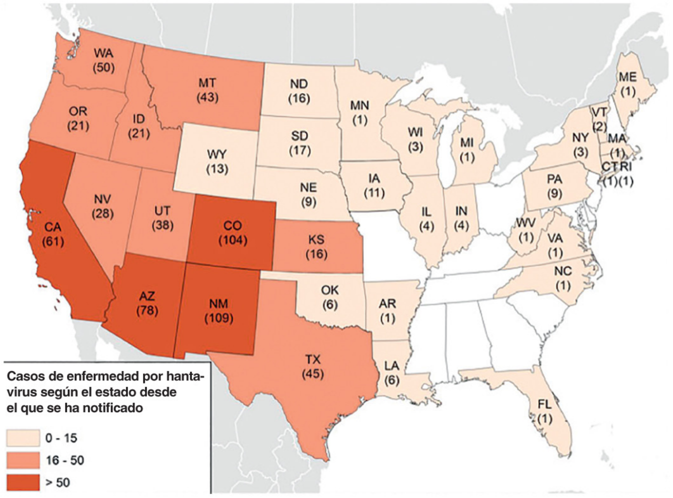

Fig. 299.1 Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se notificó (Estados Unidos, 1993-2016). Hasta enero de 2017 (*n* = 728). *(De los Viral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en:* http://cdc.gov/hantavirus/surveillance/reporting-state.html.*)*

El SPH se asocia con el virus Sin Nombre, aislado en Nuevo México en el ratón ciervo, *Peromyscus maniculatus.* Los múltiples agentes causales de cuadros semejantes al SPH aislados hasta la fecha pertenecen a un solo grupo genético de hantavirus y se relacionan con roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae. Estas especies de roedores solo se encuentran en América, lo que sugiere que el SPH puede ser una enfermedad del hemisferio occidental.

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas con SPH suelen tener antecedentes de estancias recientes al aire libre o de residencia en un área con grandes poblaciones de ratón ciervo. Se han producido grupos de casos entre personas que habían limpiado casas infestadas por roedores. *P. maniculatus* es uno de los mamíferos más comunes en Norteamérica y, allí donde se encuentre, suele ser el miembro dominante de la comunidad de roedores. Alrededor de la mitad de los casos se presentan entre mayo y julio. Los pacientes pertenecen casi en exclusiva al grupo de edad de 12-70 años; el 60% de ellos tiene 20-39 años. Se han comunicado casos esporádicos en niños menores de 12 años. Dos tercios de los afectados son varones, lo que probablemente refleja que realizan más actividades al aire libre. No se sabe si la ausencia casi completa de enfermedad en niños pequeños se debe a una resistencia innata o simplemente a una falta de exposición. Se han obtenido pruebas de transmisión entre humanos en brotes argentinos.

Los hantavirus no causan una enfermedad sintomática en sus huéspedes reservorios, que permanecen infectados y sin síntomas durante toda la vida. Estos roedores infectados diseminan el virus con la saliva, la orina y las heces durante muchas semanas, aunque se desconocen la duración de este proceso y el periodo de máxima infectividad. La presencia de virus infecciosos en la saliva, la sensibilidad de estos animales a la inoculación parenteral de hantavirus y las observaciones de campo de los roedores infectados indican que la mordedura es relevante para la transmisión entre estos animales. Los aerosoles producidos a partir de saliva infecciosa o de los excrementos de los roedores se han implicado en la transmisión de hantavirus al ser humano. Algunos visitantes de áreas con roedores infectados se han contagiado tras una exposición de tan solo 5 minutos. Es posible que los hantavirus se diseminen a través de alimentos contaminados y de fisuras en la piel o en las mucosas; algunas personas se han contagiado por mordeduras de roedores. La transmisión interpersonal es muy infrecuente, pero se ha documentado en Argentina.

PATOGENIA

El SPH se caracteriza por un edema pulmonar brusco y muy grave, que causa anoxia e insuficiencia cardiaca aguda. El virus está presente en los capilares pulmonares, lo que sugiere que el edema pulmonar es una consecuencia del ataque de los linfocitos T a los capilares infectados por él. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de viremia durante la fase aguda. Existe un modelo de SPH en hámster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SPH se caracteriza por un pródromo y una fase cardiopulmonar. La duración media desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la hospitalización es de 5,4 días, y desde que aparecen los síntomas hasta la muerte es de 8 días (mediana de 7 días, con un intervalo de 2-16 días). Los **síntomas prodrómicos** más comunes son la fiebre y las mialgias (100%), la tos o la disnea (76%), los síntomas digestivos, como vómitos, diarrea y dolor periumbilical (76%), y cefalea (71%). La **fase cardiopulmonar** comienza con tos progresiva y disnea. Los signos físicos iniciales más frecuentes son taquipnea (100%), taquicardia (94%) e hipotensión (50%). En los casos más graves se producen edema pulmonar agudo rápidamente progresivo, hipoxia y *shock*. La permeabilidad vascular pulmonar se complica con *shock* cardiogénico asociado a un aumento de la resistencia vascular. La evolución clínica en los pacientes que fallecen se caracteriza por edema pulmonar acompañado de hipotensión intensa, que suele culminar en bradicardia sinusal, disociación electromecánica y taquicardia o fibrilación ventricular. La hipotensión puede ser progresiva, incluso con una oxigenación adecuada. El virus se excreta en la orina durante la fase aguda de la enfermedad; los supervivientes pueden mostrar signos de lesión renal crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SPH se debe considerar en un paciente previamente sano que se presente con un pródromo febril, dificultad respiratoria aguda y trombocitopenia después de exposición al aire libre durante los meses de primavera y verano. El diagnóstico específico de este trastorno se establece por pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra los hantavirus. La aparición precoz de anticuerpos IgG apunta hacia una probable recuperación. El antígeno de hantavirus se puede detectar en los tejidos mediante inmunohistoquímica y por amplificación de las secuencias de nucleótidos de hantavirus, detectadas por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Se debe consultar con el departamento de sanidad estatal o con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para obtener ayuda en el diagnóstico, la investigación epidemiológica y el control de los brotes.

Pruebas de laboratorio

Se observan leucocitosis (mediana, 26.000 células/µl), aumento del hematocrito (como consecuencia de la hemoconcentración), trombocitopenia (mediana, 64.000 células/µl), prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa, disminución de las proteínas séricas, proteinuria y hematuria microscópica. Los pacientes que fallecen suelen presentar coagulación intravascular diseminada, con hemorragia franca y, de forma excepcional, leucocitosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial engloba el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, peste neumónica, psitacosis, neumonía grave por micoplasmas, gripe, leptospirosis, carbunco por inhalación, infecciones rickettsiósicas, tularemia pulmonar, neumonías víricas y bacterianas atípicas, legionelosis, meningococemia y otros síndromes de sepsis. El factor clave para el diagnóstico del SPH es la trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Los pacientes con infección por hantavirus necesitan que se mantenga una oxigenación adecuada, junto con una vigilancia cuidadosa y el soporte de la función cardiovascular. La fisiopatología del SPH recuerda a la del síndrome de *shock* por dengue (v. cap. 295). Se deben administrar fármacos presores o inotrópicos (como la dobutamina), en combinación con una reposición adecuada de volumen para tratar la hipotensión sintomática o el *shock*, pero sin agravar el edema pulmonar. Se ha demostrado que la ribavirina intravenosa carece de utilidad en el SPH, aunque puede salvar la vida si se administra en las fases tempranas de la FHSR y resulta eficaz para prevenir el fallecimiento en el modelo de hámster.

Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, National Center for Infectious Diseases, Viral Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

PRONÓSTICO

En algunas áreas geográficas, la mortalidad es de alrededor del 50%. Las anomalías graves del hematocrito, el recuento de leucocitos, la lactato deshidrogenasa, el tiempo de tromboplastina parcial y una carga viral elevada predicen la mortalidad con una especificidad y sensibilidad altas. La aparición precoz de anticuerpos IgG puede apuntar hacia un pronóstico esperanzador.

PREVENCIÓN

La evitación del contacto con los roedores es la única estrategia preventiva, y es fundamental el control de estos animales en el hogar y alrededores. Se recomiendan prevenciones de barrera para la atención sanitaria, así como centros y prácticas de bioseguridad de nivel 3 para la manipulación en el laboratorio de sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes o de roedores que puedan tener la enfermedad, puesto que los virus pueden ser aerosolizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 300
Rabia

Rodney E. Willoughby, Jr.

El patógeno de la rabia es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo, dotado de envoltura y con forma de bala, que pertenece a la familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*. En la actualidad se conocen 14 especies de *Lyssavirus*. El virus clásico (genotipo 1) de la rabia se distribuye por todo el mundo e infecta de forma natural a una gran variedad de animales. Los otros genotipos tienen una distribución geográfica más restringida y no se han aislado en el continente americano. Siete genotipos de *Lyssavirus* se han asociado con un cuadro clínico de rabia en el ser humano, aunque el tipo 1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos. En el genotipo 1 se han definido diversas variantes genéticas, cada una de las cuales es específica de un reservorio animal concreto, aunque puede haber transmisión cruzada entre especies.

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida. Afecta de forma predominante a poblaciones jóvenes pobres y geográficamente aisladas. Cada año se producen alrededor de 59.000 casos de rabia en seres humanos en África y Asia. En teoría, este virus puede infectar a cualquier mamífero, que a continuación puede transmitir la enfermedad al ser humano, pero los verdaderos reservorios que mantienen la presencia del virus en la población están limitados a los carnívoros terrestres y a los murciélagos. En todo el mundo, la transmisión de origen canino supone más del 90% de los casos humanos. En África y Asia, otros animales actúan como reservorios destacados, como los chacales, las mangostas y los perros mapache. En los países industrializados, la rabia canina se ha controlado en gran medida mediante la inmunización sistemática de las mascotas. En Estados Unidos, los mapaches son el animal que se infecta con más frecuencia a lo largo de la costa oriental. Tres formas filogenéticas de rabia de mofeta son endémicas en el Medio Oeste (norte y sur) y en California, el zorro gris es el portador de rabia en Arizona y Texas, el zorro rojo y el zorro ártico son portadores de la rabia en Alaska, al tiempo que las mangostas portan la rabia en Puerto Rico. También hay casos infrecuentes de rabia en el ganado. Entre las mascotas domésticas de Estados Unidos, el número de gatos infectados es mayor que el de perros, tal vez porque los gatos suelen merodear sin vigilancia y no reciben de modo uniforme la vacuna. La rabia es infrecuente en los pequeños mamíferos, como los ratones, ardillas y

conejos; hasta el momento no se han documentado casos de contagio de estos animales al ser humano.

La epidemiología de la rabia humana en Estados Unidos está dominada por la rabia criptogénica del murciélago. Estos migran en primavera y otoño. Se han identificado murciélagos con rabia en todos los estados de Estados Unidos, salvo en Hawái. En un estudio, la mayor proporción de casos de rabia humana se infectaron por una sola variante de murciélago, y en casi todos los casos de rabia humana asociada a murciélagos no había antecedente de mordedura de dicho animal. En los habitantes de la zona amazónica peruana con exposición a murciélagos infectados por la rabia, hay algunos que poseen anticuerpos neutralizadores del virus de la rabia y han sobrevivido. Los pacientes con anticuerpos positivos recuerdan haber sido mordidos por los murciélagos, pero no recuerdan haber tenido síntomas de la rabia.

En Estados Unidos se producen 30.000 episodios anuales de profilaxis postexposición (PPE) de rabia. Entre uno y tres casos humanos se diagnostican anualmente, la mitad de ellos en la autopsia. Se han producido cinco brotes de rabia asociada con trasplantes de órganos sólidos y de córnea.

TRANSMISIÓN

El virus de la rabia se encuentra en grandes cantidades en la saliva de los animales infectados, y la transmisión se produce casi exclusivamente mediante la inoculación de la saliva infectada a través de una mordedura o arañazo provocado por un mamífero con rabia. Alrededor del 35-50% de las personas que son mordidas por un animal con infección rábica conocida y que no reciben PPE contra la rabia contraen la enfermedad. La tasa de transmisión aumenta si la víctima ha sufrido múltiples mordeduras y si la inoculación se produce en áreas corporales muy inervadas, como la cara y las manos. La infección no se produce tras la exposición de la piel intacta a secreciones infectadas, pero el virus puede entrar en el cuerpo a través de las mucosas intactas. Las afirmaciones de que los espeleólogos pueden contraer la rabia después de inhalar las deyecciones de murciélagos cuando exploran cuevas con una alta densidad de población de estos animales se han puesto en entredicho, aunque la exposición inhalatoria puede producirse en accidentes de laboratorio.

No se han descrito casos de transmisión nosocomial a profesionales sanitarios sanos, pero los cuidadores de un paciente con rabia deben utilizar precauciones de barrera. El virus se inactiva rápidamente en el medio ambiente, y la contaminación de fómites no supone un mecanismo de propagación.

PATOGENIA

Después de la inoculación, el virus de la rabia se replica con lentitud y en bajo número en el músculo o la piel. Es probable que este paso inicial lento explique el largo periodo de incubación de la enfermedad. A continuación, el virus penetra en el nervio motor periférico, para lo que utiliza el receptor nicotínico de la acetilcolina y posiblemente otros receptores. Una vez en el nervio, el virus viaja por transporte axonal rápido, cruzando las sinapsis aproximadamente cada 12 horas. Se produce una diseminación rápida en el cerebro y la médula espinal antes de que aparezcan los síntomas. La infección de los ganglios dorsales es aparentemente inocua, a pesar de que produce una radiculitis característica. La infección se concentra en el tronco del encéfalo, lo que explica la disfunción neurovegetativa y el respeto relativo de la función cognitiva. A pesar de la grave alteración neurológica de la rabia, la histopatología muestra una lesión limitada, ligera inflamación o escasa apoptosis. El rasgo anatomopatológico característico de la rabia lo constituyen los cuerpos de Negri, que están compuestos por nucleocápsides virales agrupadas que crean unas inclusiones citoplásmicas en la histología convencional. Sin embargo, los cuerpos de Negri pueden faltar en casos documentados de infección por este virus. La rabia puede caracterizarse por un trastorno metabólico de la neurotransmisión; la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH_4) provoca graves deficiencias del metabolismo de dopamina, norepinefrina y serotonina.

Después de la infección del sistema nervioso central, el virus viaja en sentido anterógrado a través del sistema nervioso periférico hasta casi todos los órganos inervados, agravando aún más la disautonomía. A través de esta vía, el virus infecta las glándulas salivales. Muchas víctimas del virus acaban falleciendo por una arritmia cardiaca no controlada.

La deficiencia de BH_4, un cofactor esencial para la óxido nítrico sintasa neuronal, provoca el espasmo de las arterias basilares. El inicio del vasoespasmo se ha confirmado en algunos pacientes en los primeros 5-8 días de hospitalización, coincidiendo con la aparición del coma. El aumento de la presión intracraneal se mide regularmente en la fase inicial de la rabia asociado a una elevación del *N*-acetil aspartato en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque rara vez se aprecia en la radiología. Los metabolitos en el LCR compatibles con cetogénesis se asocian a abortos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la rabia es de 1-3 meses; en las heridas craneales graves, los primeros síntomas pueden aparecer en los primeros 5 días tras la exposición, aunque en ocasiones el periodo de incubación puede prolongarse hasta 8 años. La rabia tiene dos formas clínicas principales. La **rabia encefalítica** o **«furiosa»** comienza con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor faríngeo, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. Estos síntomas se suelen acompañar de parestesias y prurito en el sitio de la mordedura o sus alrededores, con extensión a lo largo de la extremidad afectada. Poco después, el paciente comienza a presentar los síntomas típicos de una encefalitis grave, con agitación, alteraciones del sueño o depresión del nivel de consciencia. De forma característica, los pacientes con encefalitis por rabia alternan al principio periodos de lucidez intermitente con otros de encefalopatía profunda. La hidrofobia y la aerofobia son los signos cardinales de la rabia; son específicos del ser humano, pero no universales. Los espasmos fóbicos se manifiestan por agitación y miedo que aparecen al intentar beber y al abanicar aire en la cara, ya que ello provoca asfixia y aspiración debido a espasmos de faringe, cuello y diafragma. Las convulsiones son poco frecuentes y deben apuntar a un diagnóstico alternativo; las discinesias orofaciales y la mioclonía pueden confundirse con las convulsiones. El trastorno es inexorablemente progresivo. Existe una disociación de la actividad electrofisiológica o encefalográfica con los hallazgos de coma troncoencefálico causado por denervación anterógrada. La muerte suele producirse en 1-2 días de hospitalización en los países en vías de desarrollo y tras 18 días de hospitalización en caso de iniciar cuidados intensivos.

Una segunda forma, denominada **rabia paralítica** o **«muda»,** se observa con mucha menos frecuencia y se caracteriza sobre todo por fiebre y debilidad motora ascendente que afecta tanto a las extremidades como a los pares craneales. La mayoría de los pacientes con esta forma de rabia también tiene algún componente de encefalopatía a medida que la enfermedad progresa de forma subaguda.

Algunos casos clínicos sugieren la posibilidad de que haya formas de encefalitis por rabia más leves, y se conoce la existencia de 28 supervivientes. La posibilidad de rabia debe considerarse pronto y con más frecuencia que en la práctica clínica para mejorar los resultados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la encefalitis por rabia debe tener en cuenta todas las formas de infecciones cerebrales graves, el tétanos y algunas intoxicaciones y envenenamientos. La rabia puede confundirse con una encefalitis autoinmunitaria (receptor anti-N-metil-D-aspartato, NMDAR), otras encefalitis infecciosas, enfermedades psiquiátricas, el consumo de drogas y los trastornos de conversión. La rabia paralítica se confunde con el síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico suele retrasarse en los países occidentales, debido a la poca familiaridad del personal médico con la infección. Estas consideraciones subrayan la necesidad de investigar los antecedentes de contacto con un animal que pertenezca a uno de los reservorios conocidos para la rabia, o de determinar si ha habido viajes a regiones endémicas para la rabia.

DIAGNÓSTICO

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) requieren un número mínimo de pruebas para confirmar un caso clínicamente sospechoso de rabia. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el análisis más sensible para el diagnóstico de rabia si se realiza de forma repetida. El virus de ARN de la rabia se ha detectado en saliva, piel y cerebro por la RT-PCR. El virus puede crecer tanto en cultivo celular como después de la inyección en animales, pero ambos métodos requieren un tiempo prolongado. El antígeno de la rabia se detecta por inmunofluorescencia de la saliva o en biopsias de piel pilosa o del cerebro. No se recomiendan las impresiones corneales. El anticuerpo específico de la rabia puede detectarse en el suero o en muestras de LCR, pero la mayoría de los pacientes fallecen siendo seronegativos. Los anticuerpos antirrabia se hallan en el suero de pacientes que han recibido de forma incompleta la vacuna contra la rabia e impiden una interpretación significativa en este contexto. El tratamiento reciente con inmunoglobulina intravenosa puede dar como resultado un falso positivo en el análisis de anticuerpos. Pocas veces se detectan anticuerpos en el LCR después de la vacunación, y su presencia se considera diagnóstica de rabia, con independencia del estado vacunal. Las anomalías de proteínas, glucosa

y células en el LCR son mínimas y no son diagnósticas. Los hallazgos en la RM cerebral son tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La rabia suele ser mortal. Los cuidados críticos convencionales lograron salvar a 6 pacientes de 79 intentos desde 1990. Sobrevivieron 17 de los 80 pacientes con la aplicación del protocolo de Milwaukee (PM) (www.mcw.edu/rabies). El pronóstico neurológico no es bueno en la mitad de los pacientes. Ni la inmunoglobulina antirrábica (IGAR) ni la vacuna alteran la evolución de la enfermedad una vez que aparecen los síntomas. De los 10 supervivientes de rabia tras el uso de productos biológicos, 7 tuvieron resultados neurológicos deficientes. De los 7 supervivientes sin exposición a la vacuna, 2 tuvieron resultados deficientes. Los tratamientos antivirales no han sido eficaces; el favipiravir ha sido administrado a cuatro pacientes como uso compasivo. La ribavirina y la IGAR retrasan la respuesta inmunitaria y deben evitarse. Por el contrario, la aparición de la respuesta normal de anticuerpos a los 7-10 días de evolución se asocia con la eliminación de la carga viral en la saliva y con supervivencia.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de la infección consiste en la vacunación de todos los animales domésticos y en la educación para evitar animales salvajes, vagabundos o que muestren un comportamiento inusual.

Vacunación y control de la fecundidad en reservorios animales

La introducción de la inmunización sistemática antirrábica de las mascotas domésticas en Estados Unidos y Europa a mediados del siglo XX eliminó casi por completo la infección en perros. Desde la década de 1990, los esfuerzos en Europa y Estados Unidos se han dirigido a la inmunización de los reservorios salvajes de la rabia donde esta ha reaparecido. Estos programas han empleado cebos impregnados con la vacuna atenuada de la rabia o glucoproteínas de superficie recombinantes de la rabia insertadas en vaccinia, que se han distribuido por el aire o de forma manual en las áreas habitadas por los animales con rabia. Los contactos humanos con cebos impregnados con la vacuna han sido infrecuentes. Los acontecimientos adversos debidos a dicho contacto han sido escasos, pero el vector vaccinia supone una amenaza para la misma población de riesgo para la propia vaccinia, como las mujeres embarazadas, las personas inmunodeprimidas y los pacientes que tienen dermatitis atópica. El sacrificio masivo de reservorios animales con enfermedad endémica nunca ha funcionado; la vacunación y el control de la fecundidad sí permiten evitar los brotes. Los murciélagos son ubicuos y fundamentales para el control de insectos. Menos del 1% de los murciélagos libres están infectados, pero este porcentaje es mayor del 8% en los murciélagos derribados o en los que habitan en viviendas.

Profilaxis postexposición

La relevancia de la rabia en la mayoría de los centros pediátricos que evalúan una exposición animal exige la aplicación de PPE (tabla 300.1). No se ha documentado ningún caso de rabia en personas que hayan recibido la pauta completa recomendada de PPE desde la introducción de las vacunas celulares modernas en la década de 1970.

Dado el tiempo de incubación de la rabia, la PPE es una urgencia médica y no una emergencia. Se han diseñado algoritmos para ayudar a los médicos a decidir cuándo debe iniciarse la PPE antirrábica (fig. 300.1). La decisión de continuar depende en última instancia de la epidemiología local de la rabia animal, determinada por los programas de vigilancia activa, información que puede obtenerse de los departamentos sanitarios estatales y locales. *Por lo general, los murciélagos, los mapaches, las mofetas, los coyotes y los zorros deberían considerarse infectados por la rabia hasta que se demuestre lo contrario después de sacrificarlos y analizar el tejido encefálico,* mientras que las mordeduras de herbívoros pequeños (ardillas, hámsteres, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y conejos) pueden descartarse. La respuesta a las mordeduras de mascotas, sobre todo de perros, gatos y hurones, depende de las estadísticas de vigilancia locales y de si el animal está vacunado y disponible para su observación.

La estrategia frente a la exposición a murciélagos que no implique mordeduras es controvertida. En respuesta a la observación de que la mayoría de los casos recientes de rabia en Estados Unidos han sido causados por variantes de murciélagos y de que la mayoría de estos pacientes no tenía antecedentes de mordedura del animal, los CDC han recomendado que se considere la PPE antirrábica tras cualquier contacto físico con murciélagos y cuando un murciélago está en la misma habitación que las personas que no puedan referir con precisión una mordedura, asumiendo que no puede recuperarse el animal para su análisis. Entre estas personas se incluyen los niños pequeños, aquellas con discapacidad mental y las que sufren alguna intoxicación. Otros contactos sin mordedura (p. ej., manipulación de una res muerta, exposición a un animal que juega con reses muertas o contacto con sangre o deyecciones de animales potencialmente rabiosos) no suelen requerir PPE.

En todos los casos de exposición documentada debería intentarse recuperar el animal para someterlo a cuarentena y observarlo, o para analizar el encéfalo después de sacrificarlo. Las pruebas disminuyen la necesidad de PPE más de la mitad de las veces. En la mayoría de los casos, la PPE puede aplazarse hasta finalizar la observación o conocer la histología cerebral. En los perros, gatos y hurones, los síntomas de la rabia siempre aparecen a los pocos días de la diseminación viral, por lo que en estos animales un periodo de observación de 10 días es suficiente para descartar la posibilidad de la rabia.

Ningún lapso de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas debería excluir la profilaxis antirrábica. La PPE contra la rabia es más eficaz cuando se aplica enseguida, y debería iniciarse en las personas asintomáticas lo antes posible, con independencia del periodo que haya pasado desde la mordedura. *La vacuna y la IGAR están contraindicadas cuando se inician los síntomas.*

El primer paso en la PPE contra la rabia consiste en la **limpieza exhaustiva de la herida.** Es probable que baste un lavado con agua y jabón al tratarse de un virus con envoltura, y su eficacia está contrastada con una amplia experiencia; pero otros desinfectantes utilizados habitualmente, como los preparados yodados, son viricidas y deberían usarse además del jabón cuando se disponga de ellos. Es probable que el aspecto fundamental de este componente sea que la herida se limpie con un gran volumen de desinfectante y **no se recomienda su cierre primario.** Los antibióticos y la

Tabla 300.1 Guía de profilaxis postexposición contra la rabia

TIPO DE ANIMAL	EVALUACIÓN Y CONDUCTA DEL ANIMAL	RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible para observarlo durante 10 días Rabioso o sospechoso de tener rabia† Desconocido (escapó)	Profilaxis solo si el animal desarrolla signos de rabia* Inmunización e IGAR inmediatas Consultar con las autoridades sanitarias para obtener consejo
Murciélagos, mofetas, mapaches, zorros y la mayoría de los demás carnívoros; marmotas	Debe considerarse rabioso a menos que se sepa que la zona geográfica está libre de rabia o hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que el animal es negativo para la infección†	Inmunización e IGAR inmediatas
Ganado, roedores y lagomorfos (conejos, liebres y pikas)	Debe considerarse de forma individual	Consultar con los responsables de salud pública. Las mordeduras de ardillas, hámsteres, cobayas, jerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y otros roedores, conejos, liebres y pikas casi nunca requieren tratamiento antirrábico

*Durante el periodo de 10 días de observación, al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón causante de la mordedura debe iniciarse el tratamiento de la persona expuesta con IGAR (humana) y la vacuna. El animal debería sacrificarse de inmediato y analizarse.

†El animal debería sacrificarse y analizarse lo antes posible. No se recomienda mantener la observación. La inmunización se interrumpe si la prueba de inmunofluorescencia en el animal es negativa.

IGAR, inmunoglobulina antirrábica.

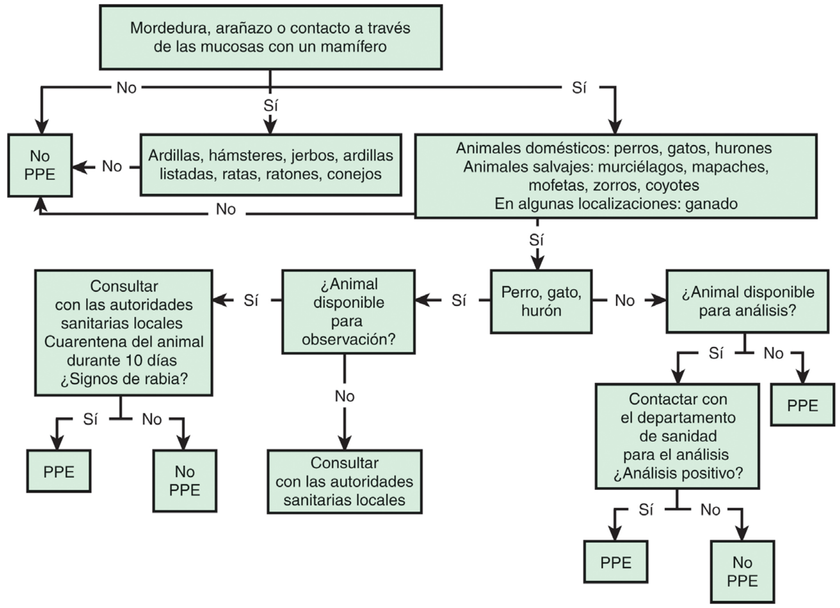

Fig. 300.1 Algoritmo para evaluar a un niño con vistas a la aplicación de profilaxis postexposición (PPE). Este algoritmo o cualquier otro deben usarse de forma conjunta con la información epidemiológica referente a la incidencia de rabia animal en cualquier zona concreta.

profilaxis antitetánica (v. cap. 238) deberían aplicarse utilizando los criterios habituales de cuidados de las heridas.

El segundo componente de la PPE antirrábica consiste en la inmunización pasiva con la IGAR. La mayoría de los fallos de la PPE se atribuyen a no haber administrado IGAR. En los países industrializados se emplea la IGAR humana, que se administra en una dosis de 20 UI/kg. **Se debe infundir la mayor cantidad posible de la dosis alrededor de la herida,** y el resto se inyecta por vía intramuscular en una extremidad alejada de aquella en la que se ha aplicado la vacuna muerta. Al igual que otras inmunoglobulinas, la IGAR interfiere con la toma de vacunas virales vivas al menos durante 4 meses tras recibir la dosis de IGAR. La IGAR humana no está disponible en muchas partes del mundo en vías de desarrollo. La IGAR equina sirve como sustituta de la preparación humana en algunas áreas. Los preparados modernos de IGAR equina se asocian con menos efectos secundarios que los productos previos, compuestos por suero equino en bruto. Por desgracia, una gran proporción de la población mundial no dispone de ningún producto de inmunización pasiva. Diversos productos de anticuerpos monoclonales que podrían subsanar este problema están en la fase de ensayos clínicos.

El tercer componente de la PPE antirrábica es la inmunización con la vacuna inactivada. En la mayor parte del mundo, las vacunas basadas en células han sustituido a las preparaciones previas. En la actualidad, en Estados Unidos se dispone de dos formulaciones: RabAvert (Chiron Behring Vaccines, Maharashtra, India), que es una vacuna purificada cultivada en células de embrión de pollo, e Imovax Rabies (Aventis Pasteur, Bridgewater, NJ), cultivada en células diploides humanas. Tanto en niños como en adultos, ambas vacunas se administran por vía intramuscular en un volumen de 1 ml en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los días 0, 3, 7 y 14 tras la presentación. La inyección en el área glútea se ha asociado a una menor respuesta de anticuerpos, por lo que no debería utilizarse. Las vacunas de la rabia pueden administrarse con seguridad durante el embarazo. En la mayoría de las personas, la vacuna se tolera bien y los efectos secundarios se relacionan con las dosis de refuerzo. Es frecuente que aparezcan dolor y eritema en el sitio de inyección, y en el 10-20% de los casos se observan adenopatías locales, cefalea y mialgias. En alrededor del 5% de las personas que reciben la vacuna de células diploides humanas se produce una reacción alérgica mediada por inmunocomplejos, con exantema, edema y artralgias, varios días después de una dosis de refuerzo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aprobado calendarios basados en el uso de pequeñas cantidades de vacuna intradérmica, dado que también resulta inmunogénica y confiere protección (http://www.who.int/rabies/human/post_exp_prophylaxis/en/), pero ninguno de estos calendarios ha sido aún aprobado para su uso en Estados Unidos. Otras vacunas de rabia derivadas de cultivos celulares están disponibles en los países en vías de desarrollo. Algunas naciones todavía producen vacunas derivadas de tejido nervioso; estos preparados son poco inmunógenos y pueden presentar reactividad cruzada con tejido nervioso humano y producir síntomas neurológicos graves, incluso en ausencia de rabia.

Profilaxis preexposición

La vacuna antirrábica de virus muertos puede administrarse para prevenir la rabia en personas con alto riesgo de exposición al virus de tipo salvaje, como el personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia, los veterinarios y otras personas con probabilidad de exposición a animales rabiosos como parte de su trabajo. La profilaxis preexposición debería considerarse en aquellas personas que vayan a viajar a una región endémica para la rabia, donde exista un riesgo cierto de mordedura o arañazo por parte de un animal infectado por la rabia, sobre todo si es probable que exista escasez de IGAR o de vacuna basada en cultivo celular (v. cap. 200). La inclusión de la vacuna de la rabia en el calendario vacunal está siendo estudiada en algunos países. La pauta de la profilaxis preexposición consta de tres inyecciones intramusculares los días 0, 7 y 21 o 28. La PPE en pacientes que hayan recibido profilaxis preexposición o una pauta completa de PPE consiste en dos dosis de vacuna (días 0 y 3) y no se requiere IGAR. La inmunidad obtenida con la profilaxis preexposición desaparece tras varios años y requiere dosis de refuerzo si reaparece la posibilidad de exposición a animales rabiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 301
Poliomavirus

Gregory A. Storch

Los poliomavirus son virus pequeños (45 nm), sin envoltura, circulares, con ADN bicatenario y un genoma de unos 5.000 pares de bases. Dada la asociación de los poliomavirus animales con tumores en los animales a los que infectan, se ha suscitado la preocupación de que existiese una relación con neoplasias en seres humanos; sin embargo, existen pruebas sólidas de un papel etiológico en neoplasias tan solo en el poliomavirus de la célula de Merkel (v. más adelante). Entre los demás poliomavirus, los patógenos humanos tradicionales son los virus JC y BK. Se ha ampliado de manera espectacular el número de poliomavirus humanos y se han descubierto hasta 12 virus adicionales. Dos de los poliomavirus, denominados virus KI y virus WU, pueden detectarse en muestras respiratorias de niños; la

función de estos virus como patógenos está todavía bajo investigación. El poliomavirus de células de Merkel se asocia al carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroectodérmico inusual de la piel que aparece sobre todo en personas inmunodeprimidas y ancianos. La integración clonal del ADN del poliomavirus de la célula de Merkel está presente en las células del carcinoma de la célula de Merkel, lo que avala el papel etiológico del virus en el desarrollo del tumor. Otro poliomavirus humano se ha aislado de pacientes con **tricodisplasia espinulosa,** una enfermedad cutánea. El nuevo virus se ha denominado provisionalmente poliomavirus asociado a la tricodisplasia espinulosa. La tricodisplasia espinulosa es una alteración cutánea que aparece en pacientes inmunodeprimidos y que consiste en el desarrollo de pápulas foliculares y espinas de queratina. Suele afectar a la cara. Otros dos virus, designados poliomavirus humanos 6 y 7, también se han recuperado de muestras cutáneas humanas. Se ha observado su implicación en exantemas cutáneos pruriginosos en individuos inmunocomprometidos. El poliomavirus humano 9 fue detectado en suero de un receptor de trasplante renal. Otros virus descubiertos más recientemente, el virus de Malawi y el virus de San Luis, se detectaron por primera vez en muestras de heces, pero hasta la fecha no se ha establecido su papel etiológico en enfermedades digestivas o de otro tipo.

Los virus JC y BK tienen tropismo por el epitelio renal; el virus JC también infecta a los oligodendrocitos cerebrales y es el patógeno etiológico de la **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP),** una enfermedad desmielinizante infrecuente y a menudo mortal que afecta a personas inmunodeprimidas, sobre todo a aquellas con SIDA. La LMP se ha descrito en un pequeño número de pacientes que reciben tratamiento con los inmunomoduladores natalizumab (utilizado para tratar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn), efalizumab (empleado para tratar la psoriasis), el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (Rituxan) y con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab (Campath), así como otros múltiples fármacos inmunomoduladores. El virus BK es causa de **nefropatía postrasplante** en receptores de trasplante renal y de cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea. Varios millones de personas en Estados Unidos fueron expuestas al virus simio 40 (SV40) (poliomavirus oncogénico de macacos asiáticos) por vacunas contaminadas de poliomavirus administradas durante los años 1955-1963. No hubo secuelas reconocidas ni mayor riesgo demostrable de cáncer.

Estudios serológicos y epidemiológicos han demostrado que la infección con todos los poliomavirus humanos parece ser generalizada durante la infancia. La primoinfección no se detecta clínicamente. En Estados Unidos, alrededor de la mitad de los niños están infectados por virus BK a los 3-4 años y por virus JC a los 10-14 años; del mismo modo el 60-80% de los adultos son seropositivos para uno o ambos virus. Se cree que la infección por poliomavirus persiste a lo largo de la vida, los virus JC y BK se mantienen en estado latente en el epitelio renal, oligodendrocitos y células mononucleares de sangre periférica. El sitio de latencia del resto de poliomavirus humanos se desconoce en la actualidad. Alrededor del 30-50% de las personas sanas tiene virus BK o JC detectables en tejido renal en la necropsia. La reactivación y la viruria ocurren con mayor frecuencia con el paso de los años, y son más habituales en personas inmunodeprimidas. Basándose en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la viruria BK y JC se produce en el 2,6 y el 13,2%, respectivamente, de las personas menores de 30 años, y en alrededor del 9 y el 50%, respectivamente, de las personas mayores de 60 años.

En caso de viruria asintomática, la **reactivación** de los virus BK y JC se da en el 10-50% de los receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea, así como en el 30% de los receptores de trasplante renal. De los receptores de trasplante renal que presentan viruria para BK, alrededor de un tercio tienen también viremia plasmática. Los receptores con viremia plasmática corren el riesgo de desarrollar nefropatía, cuya expresión clínica puede simular el rechazo del aloinjerto y ocasionar el fracaso de este. La reducción de la inmunosupresión ha sido eficaz en la prevención de la progresión de viremia a nefropatía, por lo que se debe realizar el seguimiento de la carga viral postrasplante mediante PCR, tanto en orina como en plasma. Es esencial distinguir la nefropatía por BK del rechazo, dado que los tratamientos son diferentes: aumento de inmunosupresión en el rechazo y disminución de esta en la nefropatía por BK.

La PCR es el método de elección para detectar los virus BK y JC. La alta seroprevalencia en la población general y la falta de relación clara con la enfermedad clínica limitan la utilidad de las pruebas serológicas, aunque estudios recientes sugieren que los altos niveles de anticuerpos anti-BK en los donantes de trasplantes renales están asociados con un mayor riesgo de enfermedad de la BK en el receptor. No hay tratamientos antivirales con eficacia probada para la infección por virus BK o JC, aunque el cidofovir puede ser eficaz en algunos casos de nefropatía postrasplante relacionada con BK. El tratamiento antirretroviral eficaz del SIDA puede evitar la progresión de la LMP. Los linfocitos T alogénicos específicos del virus BK son un tratamiento potencialmente beneficioso para la LMP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 302
Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ericka V. Hayes

Los recientes avances en la investigación y las mejoras significativas en el tratamiento y el control de la infección por el VIH han permitido una disminución sustancial de la incidencia de casos nuevos de infección por este virus y de SIDA entre los niños. En conjunto, desde el año 2000 al año 2015, se calcula que se ha producido una disminución del 70% en nuevas infecciones en niños entre los 0 y los 14 años, fundamentalmente como consecuencia del tratamiento antirretroviral (TAR) de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH para prevenir la transmisión vertical de madres a hijos. El 70% de los adultos y de los niños con infección por el VIH vive en los países del África subsahariana, donde la enfermedad sigue teniendo un impacto devastador (fig. 302.1). La infección por el VIH progresa con más rapidez en los pacientes pediátricos que en los adultos, y hasta la mitad de los niños sin tratamiento fallece en los primeros 2 años de vida. Esta progresión rápida se correlaciona con una carga viral más alta y con una depleción más rápida de linfocitos CD4 infectados en los lactantes y en los niños que en los adultos. Las pruebas diagnósticas precisas y la rápida instauración de fármacos potentes para inhibir la replicación del VIH han aumentado de forma drástica la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad devastadora.

ETIOLOGÍA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae y al género *Lentivirus,* que contiene virus citopáticos causantes de diversas enfermedades en varias especies animales. El genoma del VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario y tiene 9,2 kb de tamaño. En ambos extremos del genoma existen regiones idénticas, llamadas **repeticiones terminales largas,** que contienen los genes de la regulación y la expresión del VIH. El resto del genoma comprende tres secciones principales: la región **GAG,** que codifica las proteínas del núcleo vírico (p. ej., p24 [cápside proteica: CA], p17 [matriz proteica: MA], p9 y p6, derivadas del precursor p55), la región **POL,** que codifica las enzimas víricas (es decir, la transcriptasa inversa [p51], la proteasa [p10] y la integrasa [p32]) y la región **ENV,** que codifica las proteínas de la envoltura vírica (es decir, la gp120 y la gp41, derivadas del precursor gp160). Otras proteínas reguladoras, como la transactivadora de la transcripción (tat: p14), la reguladora del virión (rev: p19), el factor regulador negativo (nef :p27), la proteína viral (vpr :p15), el factor de infectividad viral (vif :p23), la proteína viral u (vpu en VIH-1: P16) y la proteína viral x (vpx en VIH-2: P15), participan en la transactivación, la expresión del ARNm vírico, la replicación del virus, la inducción de la parada del ciclo celular, la promoción de la importación nuclear de los complejos de transcripción inversa vírica, la inhibición de los receptores CD4 y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, la síntesis de ADN provírico y la liberación e infectividad del virus (fig. 302.2).

El tropismo del VIH por la célula diana está determinado por su envoltura glucoproteica (Env), que consta de dos componentes: una subunidad de

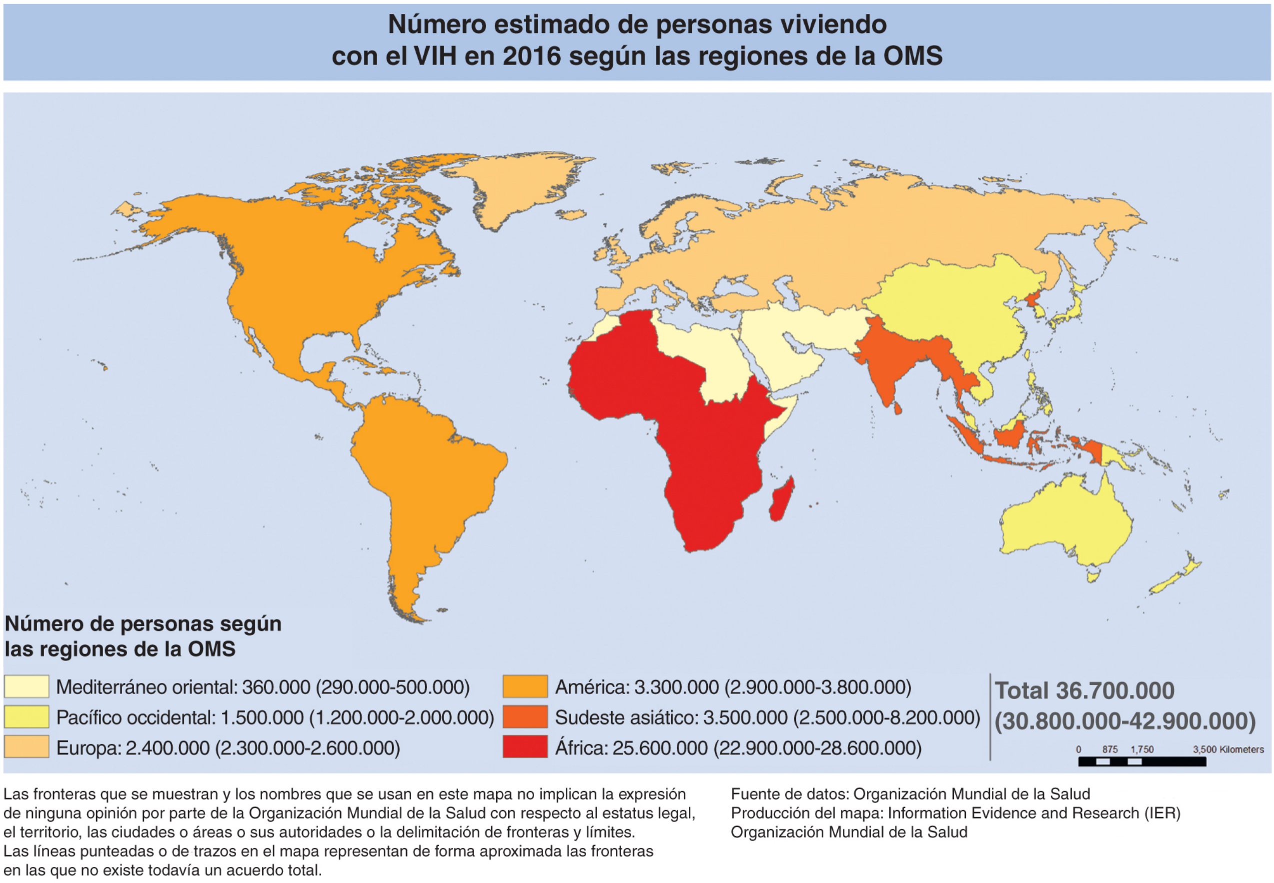

Fig. 302.1 Número estimado de personas que viven con el VIH en 2016 por regiones de la OMS. Datos del informe de la OMS en 2017. *(Por cortesía de la World Health Organization, 2017. Global Health Observatory (GHO) data. Disponible en:* http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/.*)*

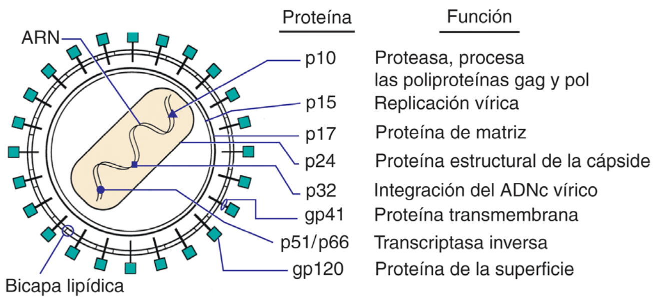

Fig. 302.2 Virus de la inmunodeficiencia humana, proteínas asociadas y sus funciones.

superficie intensamente glucosilada, gp120, y la subunidad glucoproteica transmembrana gp41. Ambas son producidas a partir de la proteína precursora gp160. La glucoproteína gp41 es sumamente inmunógena y se usa para detectar anticuerpos contra el VIH-1 en análisis diagnósticos; la gp120 es una molécula compleja que incluye el **asa V3,** muy variable. Esta región es inmunodominante para los anticuerpos neutralizantes. La heterogeneidad de la gp120 plantea obstáculos fundamentales para la obtención de una vacuna eficaz contra el VIH. También contiene el sitio de unión para la molécula CD4, que es el receptor de la superficie de la célula huésped más común de los linfocitos T. Este tropismo por los linfocitos T $CD4^+$ es beneficioso para el virus, porque reduce la eficacia del sistema inmunitario del huésped. Otras células que tienen CD4 son los macrófagos y las células de la microglía. El hecho de que las células $CD4^-$ también estén infectadas por el VIH y que algunos linfocitos T $CD4^+$ sean resistentes a tales infecciones sugiere que se requieren otros lugares de conexión celular para la interacción entre el VIH y las células humanas. Varias quimiocinas actúan como correceptores para las glucoproteínas de la envoltura, lo que permite la fusión de la membrana y la entrada en la célula. La mayoría de las cepas de VIH muestran un tropismo específico por una de las quimiocinas, incluida la molécula inductora de la fusión **CXCR-4,** que se ha demostrado que actúa como correceptor para la unión del VIH a los linfocitos, y **CCR-5,** un receptor de quimiocina β que facilita la entrada del VIH en los macrófagos. Se ha comprobado *in vitro* que otros receptores de quimiocinas (p. ej., CCR-3) también actúan como correceptores del virus. Otros mecanismos de adherencia del VIH a las células usan anticuerpos antivirales no neutralizantes y receptores del complemento. La porción Fab de esos anticuerpos se une a la superficie del virus, y la porción Fc se une a las células que expresan receptores Fc (macrófagos y fibroblastos), lo que facilita la transferencia del virus a la célula. Otros receptores de la superficie celular, como la proteína de unión a manosa en los macrófagos y la lectina de tipo C específica de DC (DC-SIGN) sobre las células dendríticas, también se unen a la glucoproteína de la envoltura del VIH-1 y aumentan la infectividad del virus. La transferencia intercelular del VIH sin formación de partículas completamente formadas es un mecanismo más rápido de propagación que la infección celular directa por el virus.

Después de la unión vírica, la gp120 y la molécula CD4 experimentan cambios conformacionales y la gp41 interacciona con el receptor de fusión sobre la superficie celular (fig. 302.3). La fusión del virus con la membrana celular permite la entrada de ARN vírico en el citoplasma celular, proceso que implica a las proteínas virales accesorias (nef, vif) y la unión de la ciclofilina A (una proteína celular del huésped) a la proteína de la cápside (p24). La proteína p24 está implicada en desvestir al virus, el reconocimiento por factores de restricción y la importación e integración nuclear de ADN viral recién creado. A continuación, las copias de ADN vírico se transcriben a partir del ARN del virión mediante la actividad de la enzima transcriptasa inversa, que da lugar a la primera hebra de ADN a partir del ARN viral y posteriormente destruye este último y origina la segunda hebra de ADN viral para producir el ADN circular bicatenario. La transcriptasa inversa del VIH-1 es propensa a errores y carece de mecanismos correctores de estos. Así pues, se pueden producir muchas mutaciones, lo que crea una variación genética amplia en las cepas del VIH-1, incluso en un único paciente. Muchos de los fármacos utilizados para combatir la infección por el VIH están diseñados para bloquear la acción de la transcriptasa inversa. El ADN circular se transporta al núcleo celular usando proteínas

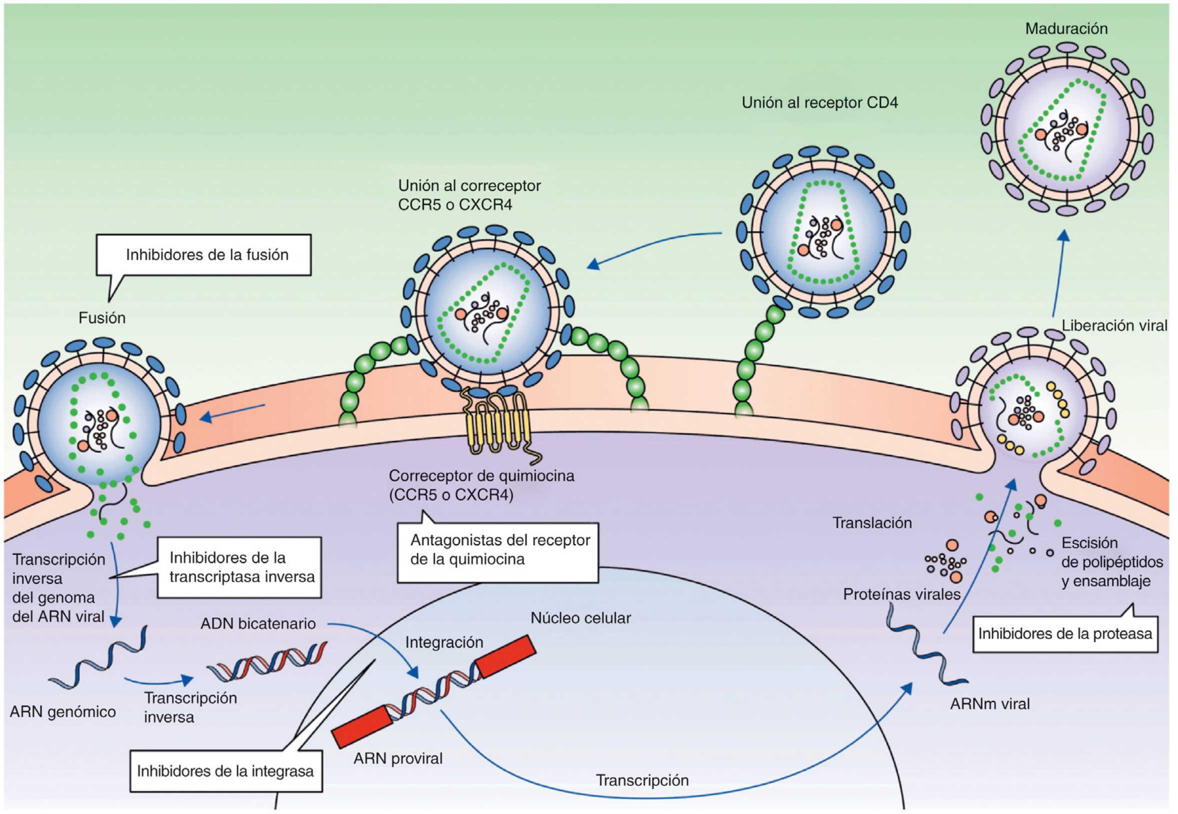

Fig. 302.3 Ciclo replicativo del VIH en el que se muestran los lugares de acción y las diferentes clases de antirretrovirales. *(Adaptada de Walker BN, Colledge NR, Ralston SH, Penman I, editors:* Davidson's principles and practice of medicine, *ed 22, London, 2014, Churchill Livingstone.)*

accesorias virales como vpr, donde se integra (con la ayuda de la integrasa viral) en el ADN cromosómico del huésped y se denomina *provirus.* Este puede permanecer latente durante periodos prolongados, dificultando su erradicación. Los linfocitos T CD4⁺ infectados que sobreviven lo suficiente como para revertir el estado de memoria en reposo se convierten en el reservorio latente del VIH, donde el virus persiste indefinidamente, incluso en pacientes que responden favorablemente al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Los mecanismos moleculares de dicha latencia son complejos y poseen propiedades biológicas singulares del provirus latente (p. ej., ausencia de tat, cambios epigenéticos que inhiben la expresión génica del VIH) y la naturaleza de la célula huésped (p. ej., ausencia de factores de transcripción como el factor nuclear κB). La integración suele producirse cerca de genes activos, lo que permite un alto nivel de producción viral en respuesta a varios factores externos, como el aumento de las citocinas inflamatorias (por la infección con otros patógenos) y la activación celular. Se han diseñado fármacos anti-VIH que bloquean la actividad de la integrasa. Según la expresión relativa de los genes reguladores víricos (tat, rev, nef), el ADN provírico puede codificar la producción del genoma ARN del virus, lo que a su vez conduce a la producción de proteínas virales necesarias para el ensamblaje del virus.

La trascripción del VIH-1 da paso a la traducción. Una poliproteína de la cápside se escinde para producir, entre otros compuestos, la proteasa específica del virus (p10). Esta enzima es crítica para el ensamblaje del VIH-1, ya que escinde las poliproteínas largas en piezas funcionales. Se han desarrollado varios fármacos contra la proteasa del VIH-1 dirigidos a la sensibilidad aumentada de la proteasa vírica, que difiere de las proteasas celulares. La proteína reguladora vif es activa en el ensamblaje del virus y en procesamiento Gag. El genoma de ARN se incorpora después en la cápside vírica recién formada, proceso que requiere dominios de dedo de zinc (p7) y la proteína de matriz (p17). La matriz proteica forma un revestimiento en la superficie interna de la membrana viral, esencial para la gemación de virus nuevos a partir de la superficie de la célula huésped. A medida que el nuevo virus se forma, este experimenta una gemación a través de áreas especializadas de la membrana celular (denominadas *balsas lipídicas*) y se libera. La liberación del virus está facilitada por la viroporina vpu, que induce una degradación rápida de moléculas de CD4 de nueva síntesis que impiden la gemación viral. Además, la vpu contrarresta la inmunidad innata del huésped (p. ej., obstaculizando la actividad de los linfocitos T *natural killer*).

La secuenciación completa del genoma del VIH-1 ha permitido demostrar tres grupos (M [main], O [outlier], N [no M, no O]) probablemente debidos a múltiples infecciones zoonóticas de los primates en diferentes regiones geográficas. La misma técnica permitió identificar ocho grupos en cepas de VIH-2. El grupo M se ha diversificado en nueve subtipos (o clados A-D, F-H, J y K). En cada región del mundo, predominan ciertos clados; por ejemplo, el A en África central, el B en Estados Unidos y Sudamérica, el C en Sudáfrica, el E en Tailandia y el F en Brasil. Mientras que en el grupo O se han identificado algunos subtipos, no se ha observado ninguno en los grupos del VIH-2. Los clados se pueden mezclar en algunos pacientes debido a la recombinación del VIH, de modo que se ha descrito algún cruce entre grupos (p. ej., M y O).

El **VIH-2** tiene un ciclo replicativo similar al del VIH-1 y se sabe que infecta a varias especies de monos. Los subtipos A y B son las principales causas de infección en seres humanos, pero pocas veces infectan a niños. El VIH-2 difiere del VIH-1 en sus genes accesorios (p. ej., no tiene ningún gen *vpu,* pero contiene el gen *vpx,* ausente en el VIH-1). Es más frecuente en África occidental, pero se ha descrito un número creciente de casos en Europa y Asia meridional. El diagnóstico de infección por el VIH-2 es más difícil debido a diferencias en las secuencias genéticas entre el VIH-1 y el VIH-2. Por tanto, varios de los análisis estándar para la confirmación diagnóstica (inmunotransferencia), que son específicos del VIH-1, pueden dar resultados indeterminados ante la infección por el VIH-2. Si se sospecha una infección por el VIH-2 debe utilizarse una combinación de pruebas que detecte anticuerpos frente a péptidos del VIH-1 y del VIH-2. Además, las pruebas de detección rápida del VIH han sido menos fiables en pacientes con sospecha de infección simultánea con VIH-1 y VIH-2, debido a la menor concentración de anticuerpos contra el VIH-2. Las cargas virales del VIH-2 también tienen una disponibilidad limitada. Principalmente, la

infección por el VIH-2 demuestra una etapa asintomática más larga de la infección y disminuciones más lentas de los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ que el VIH-1, y también se transmite de manera menos eficiente de madre a hijo, lo que probablemente esté relacionado con niveles más bajos de viremia propios del VIH-2.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que, en 2015, 1,8 millones de niños menores de 15 años en todo el mundo estaban infectados por el VIH-1; las 150.000 nuevas infecciones anuales en niños supusieron una reducción del 70% desde el año 2000. Aproximadamente, el 80% de las nuevas infecciones en este grupo de edad se produjeron en el África subsahariana. Estas tendencias reflejan la lenta pero constante expansión de medidas de prevención para la transmisión perinatal del VIH a los lactantes. Pero hay que destacar que todavía se producen 110.000 muertes de niños menores de 15 años con VIH en el mundo. Desafortunadamente, a lo largo de 2016 se calculó que unos 16,5 millones de niños se quedaron huérfanos por el SIDA (uno o ambos progenitores fallecidos por la enfermedad).

De manera global, la amplia mayoría de las infecciones por el VIH en la infancia se deben a **transmisión vertical** desde una madre infectada por el virus. En Estados Unidos, cerca de 11.700 niños, adolescentes o adultos jóvenes vivían con infección por el VIH adquirida perinatalmente en 2014. El número de niños estadounidenses con SIDA aumentó cada año desde 1984 a 1992, y luego se redujo en más del 95% a menos de 100 casos anuales en 2003, lo que se debe en gran parte al éxito del cribado prenatal y al tratamiento antirretroviral perinatal de madres y lactantes infectados por el VIH. Entre 2009 y 2013 nacieron 497 lactantes con infección por el VIH adquirida de forma perinatal en Puerto Rico y Estados Unidos. Los niños de minorías raciales y étnicas suponen un grupo desproporcionadamente sobrerrepresentado, en especial en afroamericanos no hispanos y en hispanos. La raza y el origen étnico no son factores de riesgo de infección por el VIH, pero probablemente reflejan otros factores que pueden ser predictivos de un mayor riesgo de infección por el VIH, como la falta de oportunidades educativas y económicas. A partir del 2014, en Nueva York, Florida, Texas, Georgia, Illinois y California se encuentran la mayoría de los casos de VIH adquiridos perinatalmente en Estados Unidos.

Los adolescentes (13-24 años) constituyen una población creciente de personas con infección reciente; en 2015, el 22% de todas las infecciones nuevas por VIH en Estados Unidos se dieron en este grupo de edad, y un 81% de los casos en hombres jóvenes que tenían sexo con hombres (HSH); también se produjeron en este grupo de edad el 8% de los casos de SIDA. Los esfuerzos dirigidos han disminuido los nuevos casos en un 18% entre los jóvenes HSH de 2008 a 2014. Se estima que el 50% de los jóvenes con VIH positivo refería desconocer su diagnóstico, el dato más alto de cualquier grupo. Teniendo en cuenta el largo periodo de latencia entre el momento de la infección y el desarrollo de los síntomas clínicos, es probable que los datos de vigilancia epidemiológica según la definición de caso de SIDA subestimen el impacto de la enfermedad en los adolescentes. Basándose en un periodo de incubación con un promedio de 8-12 años, se ha estimado que el 15-20% de todos los casos de SIDA fueron adquiridos entre los 13 y 19 años de edad.

Los factores de riesgo de infección por el VIH varían según el sexo del adolescente. Por ejemplo, el 91-93% de los varones entre 13-24 años con VIH adquiere la infección por relaciones homosexuales. En contraste, el 91-93% de las mujeres adolescentes con VIH se infecta por contacto heterosexual. Los adolescentes que pertenecen a minorías raciales y étnicas están sobrerrepresentados, en especial entre las mujeres.

Transmisión

La transmisión del VIH-1 se produce por contacto sexual, exposición parenteral a la sangre o transmisión vertical de madre a hijo, por exposición a las secreciones vaginales durante el parto o por la lactancia. La ruta principal de infección en la población pediátrica (menores de 15 años) es esta última, que provoca casi todos los casos nuevos. Las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo varían en función de los recursos económicos de cada país; los estudios en Estados Unidos y Europa han documentado tasas de transmisión del 12-30% en las mujeres no tratadas. Estas tasas son más altas en África y Haití (25-52%), probablemente porque la enfermedad materna esté más avanzada y por la presencia de coinfecciones. *El tratamiento perinatal de las madres infectadas por el VIH con fármacos antirretrovirales ha disminuido de forma espectacular las tasas a menos del 2%.*

La **transmisión vertical** del VIH puede ocurrir antes del parto **(intraútero),** durante este **(intraparto)** o después de él (**posparto** a través de la **lactancia materna**). La transmisión intrauterina se ha sugerido por la identificación del VIH mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos fetales, ya a las 10 semanas de gestación, pero los datos de modelos estadísticos sugieren que la mayoría de las transmisiones intrauterinas se producen con toda probabilidad al final de la gestación, cuando se debilita la integridad de la placenta y se producen microtransfusiones a través de la circulación fetomaterna. En general, se acepta que el 20-30% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero, puesto que ese porcentaje de lactantes presenta datos analíticos de infección (resultado positivo del cultivo o la PCR) en la 1.ª semana de vida. Algunos estudios han comprobado que la detección del virus poco después del nacimiento también se correlaciona con un comienzo precoz de los síntomas y una progresión rápida al SIDA, lo que concuerda con una infección más prolongada durante la gestación.

El porcentaje más alto de niños infectados por el VIH adquiere el virus durante el parto, como demuestra el hecho de que en el 70-80% de los lactantes infectados no existe virus detectable antes de la semana de edad. El mecanismo de transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, y las contracciones intrauterinas durante el trabajo de parto y el alumbramiento podrían aumentar el riesgo de microtransfusiones tardías. La vía menos común de transmisión vertical en los países con altos ingresos es la lactancia materna; sin embargo, supone hasta el 40% de las infecciones perinatales en los países en vías de desarrollo. Se han detectado virus, tanto libres como asociados con células, en la leche de mujeres infectadas por el VIH. El riesgo de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección crónica por el VIH antes del embarazo es del 9-16%, en comparación con el 29-53% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo. Esto sugiere que la viremia experimentada por la madre durante la primoinfección al menos triplica el riesgo de transmisión. Cuando se dispone de una alternativa fácil y segura a la lactancia materna, parece razonable emplear el biberón en vez de la lactancia si se sabe que la mujer está infectada por el VIH o si existe riesgo continuado de exposición sexual o parenteral al virus. Sin embargo, la OMS recomienda que, en los países en vías de desarrollo, donde otras enfermedades (p. ej., diarrea, neumonía y desnutrición) contribuyen sustancialmente a una alta mortalidad en lactantes, el beneficio de la lactancia materna supera al riesgo de transmisión del VIH, y las mujeres infectadas por el virus deben exclusivamente amamantar a sus hijos durante los primeros 6 meses de vida (v. la sección de «Prevención» más adelante).

Varios factores de riesgo influyen en la frecuencia de transmisión vertical: la carga viral materna en el momento del parto, el parto prematuro (con menos de 34 semanas de gestación) y un recuento de CD4 prenatal materno bajo. La variable más decisiva parece ser el grado de viremia materna; las probabilidades de transmisión pueden duplicarse por cada $\log_{10}$ de aumento en la carga viral en el momento del parto. La cesárea programada disminuye la transmisión en un 87% si se asocia al tratamiento con zidovudina (ZDV) de la madre y el hijo. No obstante, puesto que estos datos son anteriores a la introducción del **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA),** es probable que el beneficio adicional de la cesárea sea inapreciable si la carga viral de la madre es menor de 1.000 copias/ml. Es preciso señalar que la transmisión es poco frecuente (0,1% o menos), con viremias de la madre menores de 50 copias/ml.

Las **transfusiones de sangre** o de hemoderivados **infectados** han sido responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos de SIDA. El periodo de mayor riesgo fue el comprendido entre 1978 y 1985, cuando no se disponía de hemoderivados sometidos a detección de anticuerpos anti-VIH. Mientras que la prevalencia de infección por el VIH en las personas con hemofilia tratadas antes de 1985 llegó a ser de hasta el 70%, el tratamiento térmico del concentrado de factor VIII y la detección de anticuerpos anti-VIH en los donantes han eliminado casi del todo la transmisión del virus en esa población. El cribado de los donantes de sangre ha reducido drásticamente el riesgo de infección relacionada con las transfusiones, aunque no lo ha eliminado; el análisis mediante amplificación de ácido nucleico en *minipools* (grupos de 16-24 donaciones) realizado en donaciones de sangre sin reactividad de anticuerpos (para identificar donaciones realizadas durante el periodo de ventana previo a la seroconversión) redujo el riesgo residual de transmisión transfusional del VIH-1 a alrededor de 1 de cada 2 millones de unidades de sangre. Sin embargo, en muchos países con recursos limitados, el cribado sanguíneo no es uniforme, y el riesgo de transmisión transfusional de la infección sigue siendo sustancial en estas localizaciones.

Aunque el VIH puede aislarse pocas veces en la saliva, se encuentra en títulos muy bajos (menos de 1 partícula infecciosa/ml) y no se ha considerado que sea un vehículo de transmisión. Los estudios de cientos de contactos domésticos de personas con el VIH han hallado que el riesgo de transmisión del virus de este modo es casi nulo. Solo se han comunicado algunos casos en los que la orina o las heces (posiblemente carentes de sangre visible) se

han propuesto como un posible vehículo de transmisión del virus, aunque estos casos no han sido verificados por completo.

En la población pediátrica, la transmisión sexual es infrecuente, pero se ha publicado un pequeño número de casos debidos a abusos sexuales. El contacto sexual es una vía fundamental de transmisión en la población adolescente, en la que es responsable de la mayoría de los casos.

PATOGENIA

La infección por VIH afecta a la mayor parte del sistema inmunitario y altera su homeostasia (fig. 302.3). En la mayor parte de los casos, la infección inicial está causada por cantidades bajas de un solo virus. Por tanto, la enfermedad puede evitarse mediante fármacos profilácticos o vacunación. Cuando la mucosa actúa como puerta de entrada para el VIH, las primeras células en infectarse son las dendríticas. Estas se encargan de recoger y procesar los antígenos introducidos desde la periferia y de transportarlos al tejido linfoide. El VIH no infecta la célula dendrítica, pero se une a la molécula DC-SIGN de su superficie, lo que permite al virus sobrevivir hasta que alcanza el tejido linfático (lámina propia, ganglios linfáticos). Una vez en el ganglio linfático, el virus se une selectivamente a las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie, sobre todo los linfocitos T colaboradores (linfocitos $CD4^+$) y las células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Otras células portadoras de CD4, como las de microglía, los astrocitos y las de oligodendroglía, y el tejido placentario que contiene células vellosas de Hofbauer, también pueden infectarse por el VIH. Otros factores (correceptores) son necesarios para la fusión del VIH y su entrada en las células, como las quimiocinas CXCR4 (fusión) y CCR5. Otras quimiocinas (CCR1, CCR3) pueden ser necesarias para la fusión de algunas cepas del VIH. Varios determinantes genéticos del huésped influyen en la susceptibilidad a la infección, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Estas variantes genéticas se ven modificadas en las distintas poblaciones. Una deleción protectora contra la infección por el VIH en el gen CCR5 (CCR5Δ32) es relativamente común en personas de raza blanca, pero es rara en individuos de ascendencia africana. Se ha visto que otros genes que regulan receptores de quimiocinas, ligandos, complejo de histocompatibilidad y receptores de citocinas también influyen en el desarrollo de la infección por el VIH. Por lo general, los linfocitos $CD4^+$ migran a tejidos linfáticos en respuesta a antígenos virales, y después se activan y proliferan, haciéndolos muy susceptibles a la infección por el virus. Esta migración y acumulación de linfocitos CD4 dirigida por antígeno en el tejido linfoide pueden contribuir a la linfadenopatía generalizada característica del síndrome retroviral agudo en los adultos y los adolescentes. El VIH infecta de forma preferente a las mismas células que responden a él (es decir, las células CD4 de memoria, específicas para el VIH), lo que explica la pérdida progresiva de dichas células y la pérdida subsiguiente de control de la replicación del virus. La continua destrucción de células $CD4^+$ de memoria en el sistema gastrointestinal (en el tejido linfático asociado a mucosas GALT) reduce la integridad del epitelio digestivo, lo que facilita el paso de partículas bacterianas al torrente sanguíneo y una mayor respuesta inflamatoria con mayor pérdida de linfocitos $CD4^+$. Cuando esta replicación del virus alcanza un umbral (por lo general, 3-6 semanas después del contagio), se produce una viremia plasmática explosiva. Esta viremia intensa causa infecciones por el VIH agudas, conocidas como **síndrome retroviral agudo,** que se puede presentar de forma similar a cuadros **pseudogripales o pseudomononucleósicos** (es decir, fiebre, exantema, faringitis, malestar linfadenopatía, artralgias, fatiga y enzimas hepáticas elevadas) en el 50-70% de los adultos infectados. Se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral en los 2-4 meses siguientes, con lo que la carga viral en la sangre disminuye de modo sustancial y los pacientes entran en una fase caracterizada por una falta de síntomas y un retorno de los linfocitos CD4 a niveles solo moderadamente bajos. Normalmente, los pacientes adultos que no son tratados eventualmente progresan para alcanzar un punto virológico (estado estable), generalmente entre 10.000-100.000 durante esta latencia clínica. Esto contrasta con los bebés no tratados con el VIH adquirido verticalmente, que pueden alcanzar cargas virales mucho más altas, lo que conduce a una disminución más rápida del recuento de CD4 y a un inicio más temprano de una inmunodeficiencia significativa. El VIH responde rápidamente a la presión del sistema inmunitario desarrollando una población compleja desde el punto de vista genético (cuasiespecies) que consigue evadirlo con éxito. Además, la utilización inadecuada del tratamiento antiviral aumenta la capacidad del virus para desviarse aún más seleccionando mutaciones con ventajas en la resistencia en presencia de fármacos a niveles subterapéuticos. La replicación precoz del VIH-1 en los niños es aparentemente asintomática. Tanto si se analiza mediante el aislamiento del virus como por PCR para secuencias de ácido nucleico vírico, menos del 40% de los lactantes infectados por el VIH-1 presenta pruebas de infección vírica al nacer. La carga viral aumenta entre el 1.^er^-4.° mes, y básicamente todos los lactantes infectados perinatalmente por el virus presentan VIH-1 detectable en la sangre periférica a los 4 meses de edad, excepto aquellos que adquieran la infección a través de la lactancia materna.

En los adultos, el largo periodo de latencia clínica (hasta 8-12 años) no es indicativo de latencia vírica. De hecho, existe un recambio muy alto de virus y linfocitos CD4 (más de mil millones de células diarias), que causa un deterioro gradual del sistema inmunitario, que se evidencia sobre todo por la depleción de linfocitos CD4. Estos pueden destruirse por múltiples mecanismos en niños y adultos: destrucción de células aisladas mediada por el VIH, formación de células gigantes multinucleadas a partir de linfocitos CD4 infectados y no infectados **(formación de sincitios),** respuestas inmunitarias específicas del virus (linfocitos *natural killer,* citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), activación de los linfocitos T mediada por superantígenos (que los convierte en más susceptibles a la infección por el VIH), autoinmunidad y muerte celular programada (apoptosis). La carga viral en los órganos linfoides es mayor que en la sangre periférica durante el periodo asintomático. A medida que los viriones del VIH y sus inmunocomplejos emigran a través de los ganglios linfáticos son atrapados por la red de células foliculares dendríticas. Como la capacidad del VIH para replicarse en los linfocitos T depende del estado de activación de dichas células, la activación inmunitaria que tiene lugar dentro del microentorno de los ganglios linfáticos en la enfermedad por el VIH favorece la infección de nuevos linfocitos CD4, así como la subsiguiente replicación vírica dentro de esas células. Los monocitos y los macrófagos pueden verse infectados por el VIH, pero resisten al efecto citopático del virus y, gracias a su larga vida, explican su función como reservorios del VIH y como efectores de la lesión tisular en órganos como el cerebro. Además, residen en reservorios virales anatómicos en los que son menos eficaces los fármacos disponibles actualmente.

El sistema inmunitario innato responde de manera casi inmediata tras la infección por el VIH al reconocer los ácidos nucleicos virales, una vez que el virus se fusiona en la célula infectada, por el receptor tipo Toll 7. Este vínculo conduce a la activación de citocinas proinflamatorias y del interferón (IFN-α), que bloquea la replicación y la propagación viral. El virus utiliza su propia proteína Nef para disminuir la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y de los ligandos diferentes de dicho complejo para disminuir la actividad anti-VIH mediada por los linfocitos *natural killer* (NK). También modula la diferenciación y la maduración de los NK, desregula la producción de citocinas y aumenta la apoptosis. Aunque no se comprende a fondo el mecanismo mediante el cual el sistema innato desencadena las respuestas inmunitarias adaptativas, las respuestas humorales y celulares se producen en una fase temprana de la infección. Los linfocitos T CD8 desempeñan un papel significativo en la contención de la infección y producen varios ligandos (MIP-1α, MIP-1β, RANTES) que suprimen la replicación del VIH mediante el bloqueo de la unión del virus a los correceptores (CCR5). Se desarrollan linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos para el VIH contra las proteínas víricas tanto estructurales (ENV, POL, GAG) como reguladoras (tat). Los LTC aparecen al final de la infección aguda, cuando la replicación del virus se está controlando por destrucción de las células infectadas por el VIH antes de que se produzcan nuevos virus y por secreción de potentes factores antivirales que compiten con el virus por sus receptores (CCR5). Los anticuerpos neutralizantes aparecen en un momento más tardío de la infección y parecen ayudar a la supresión continuada de la replicación viral durante la latencia clínica. Existen por lo menos dos mecanismos posibles para controlar el nivel de carga viral del estado estacionario durante la latencia clínica crónica. Uno de ellos puede ser la disponibilidad limitada de linfocitos CD4 activados, lo que impide un mayor aumento de la carga viral. El otro mecanismo es el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa, que se ve influida por la cantidad de antígeno vírico y limita la replicación del virus a un estado estacionario. No existe un consenso general sobre cuál de esos dos mecanismos es más relevante. La limitación de los linfocitos CD4 explica el efecto de la terapia antirretroviral, mientras que la respuesta inmunitaria resalta la función del tratamiento inmunomodulador (citocinas, vacunas) para aumentar la eficacia del control mediante la respuesta inmunitaria. Un grupo de citocinas que engloba el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el TNF-β, la interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor estimulador de las colonias de macrófagos tiene una función integral en la estimulación de la expresión del VIH, desde un estado de infección quiescente hasta la replicación vírica activa. Otras citocinas, como el interferón γ (IFN-γ), IFN-β y la IL-13, ejercen un efecto supresor sobre la replicación del VIH. Algunas citocinas (IL-4, IL-10, IFN-γ, factor de crecimiento transformador β [TGF-β]) reducen o potencian la replicación viral según el tipo celular infectado. Las interacciones entre estas citocinas influyen en

la concentración de partículas víricas en los tejidos. No es necesario que las concentraciones plasmáticas de citocinas estén elevadas para que causen sus efectos, puesto que se producen y actúan localmente en los tejidos. La activación de prácticamente todos los componentes celulares del sistema inmunitario (es decir, linfocitos T y B, NK y monocitos) desempeña un papel importante en los aspectos patológicos de la infección por el VIH. Un conocimiento más detallado de las interacciones durante la infección ampliará nuestras opciones terapéuticas. El VIH aislado habitualmente durante el periodo de latencia clínica suele crecer con lentitud en cultivo y produce títulos bajos de transcriptasa inversa. Estas cepas de la primera fase de latencia clínica usan el CCR5 como correceptor. En las fases tardías de la latencia clínica, el virus aislado tiene un fenotipo distinto. Crece con rapidez hasta alcanzar títulos altos en cultivo y usa el CXCR4 como correceptor. El cambio de CCR5-receptor a CXCR4-receptor aumenta la capacidad del virus para replicarse, infectar a una gama más amplia de células diana (el CXCR4 se expresa con más amplitud en las células inmunitarias, tanto en reposo como activadas) y destruir los linfocitos T con más rapidez y eficacia. Como resultado, la fase de latencia clínica termina y se aprecia una progresión hacia el SIDA. Esta **progresión de la enfermedad** tiene una relación cronológica con la alteración gradual de la arquitectura de los ganglios linfáticos y la degeneración de la red de células dendríticas foliculares, con una pérdida de su capacidad para atrapar las partículas de VIH. De este modo, el virus queda libre para volver a circular, con lo que se producen niveles altos de viremia y aumenta la desaparición de linfocitos T CD4 durante las fases avanzadas de la enfermedad.

La evolución clínica de la infección por el VIH muestra gran heterogeneidad. Esta variación viene determinada por factores del huésped y del virus. Los virus VIH que utilizan CXCR4 como correceptor durante el transcurso de la infección se asocian a un deterioro acelerado del sistema inmunitario y a una progresión más rápida del SIDA. Además, varios determinantes genéticos conocidos del huésped (p. ej., variantes en la región del antígeno leucocitario humano, polimorfismos en la región CCR5 como CCR5Δ32) modificaban la evolución de la enfermedad. Es probable que también haya factores virales y del huésped adicionales aún por identificar que contribuyan al curso variable de la infección del VIH en los individuos. Se describen **tres patrones distintos de enfermedad** en los niños. Alrededor del 15-25% de los recién nacidos con VIH en los países desarrollados presenta un **curso de progresión rápida,** con comienzo de los síntomas y evolución al SIDA durante los primeros meses de vida y una mediana de supervivencia sin tratamiento de 6-9 meses. En los países con pocos recursos, la mayoría de los recién nacidos infectados por el virus sufrirá esta enfermedad rápidamente progresiva. Se ha sugerido que si la infección intrauterina coincide con el periodo de expansión rápida de los linfocitos CD4 en el feto, el virus podría afectar a la mayoría de las células inmunocompetentes del organismo. La migración normal de esas células hasta la médula ósea, el bazo y el timo ocasionaría un transporte sistémico eficaz del VIH, que no sería controlado por el sistema inmunitario inmaduro del feto. De ese modo, la infección se establecería antes del desarrollo ontogénico normal del sistema inmunitario y causaría una alteración más grave de la inmunidad. La mayoría de los niños de este grupo presenta virus detectable en plasma (mediana, 11.000 copias/ml) durante las primeras 48 horas de vida. Esta primera prueba de presencia vírica sugiere que el recién nacido fue infectado intraútero. La carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 750.000 copias/ml), y permanece alta durante, por lo menos, los primeros 2 años de vida.

La mayoría de los recién nacidos con infección perinatal (60-80%) en los países desarrollados presenta un segundo patrón, caracterizado por una **progresión mucho más lenta** de la enfermedad, con una mediana del tiempo de supervivencia de 6 años correspondiente al segundo patrón de enfermedad. Muchos pacientes de este grupo muestran resultados negativos de la PCR durante la primera semana de vida, por lo que se considera que se han infectado durante el parto. En el caso típico, la carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 100.000 copias/ml), y después disminuye de forma lenta durante 24 meses. La reducción lenta de la carga viral contrasta con el descenso rápido que se observa en los adultos después de la primoinfección. Esta diferencia solo se puede explicar en parte por la inmadurez del sistema inmunitario en los recién nacidos y los lactantes.

El tercer patrón de enfermedad aparece en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de niños infectados de forma perinatal denominados **supervivientes a largo plazo (SLP)** o **no progresores a largo plazo** que muestran una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas durante más de 8 años. Los mecanismos que explican la demora de la progresión de la enfermedad son unas respuestas eficaces de inmunidad humoral y/o de LTC, los factores genéticos del huésped (p. ej., perfil HLA) y la infección con virus atenuados (gen defectuoso). Un subgrupo de SLP denominados «supervivientes de élite o supresores de élite» no tiene virus detectables en la sangre y pueden reflejar mecanismos diferentes o más eficaces de protección contra la progresión de la enfermedad. Obsérvese que ambos grupos requieren un seguimiento cercano a largo plazo porque más adelante pueden comenzar a progresar con su enfermedad.

Los niños infectados por el VIH experimentan cambios en el sistema inmunitario similares a los observados en los adultos con la misma infección. La depleción absoluta de linfocitos CD4 puede ser menos drástica debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa. Por tanto, un valor de 750 linfocitos CD4/mm^3 en los niños menores de 1 año, por ejemplo, indica una depleción grave de linfocitos CD4 y resulta comparable a menos de 200 linfocitos CD4/mm^3 en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal y solo se suele ver en niños mayores o en los que tienen una enfermedad terminal. Aunque la anergia cutánea es común durante la infección, también se ve con frecuencia en niños sanos menores de 1 año y, por tanto, su interpretación es difícil en los lactantes infectados. La depleción de linfocitos CD4 también disminuye la respuesta a los antígenos solubles, como sucede *in vitro* ante los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A.

La activación policlonal de linfocitos B ocurre en la mayoría de los niños al principio de la infección, como lo evidencia la elevación de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgE y, especialmente, IgG **(hipergammaglobulinemia),** con títulos altos de anticuerpos anti-VIH-1. Esta respuesta puede reflejar una disregulación de la supresión por parte de los linfocitos T de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, así como una potenciación activa mediante los linfocitos CD4 de la respuesta humoral de los linfocitos B. Como resultado, la respuesta inmunitaria a la vacunación infantil puede ser inadecuada. La disregulación de los linfocitos B precede a la depleción de CD4 en muchos niños y puede servir como marcador alternativo de la infección por el VIH en niños asintomáticos para quienes no se disponga de pruebas diagnósticas específicas (PCR, cultivo) o estas sean muy caras. A pesar del aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas, algunos niños carecen de anticuerpos específicos o que confieran protección. La hipogammaglobulinemia es muy infrecuente (menos del 1%).

La afectación del **sistema nervioso central** (SNC) resulta más común en pacientes pediátricos que en adultos. Los macrófagos y la microglía tienen una función significativa en la neuropatogenia del VIH, y los datos disponibles sugieren que también pueden participar los astrocitos. Aunque todavía no están claros los mecanismos específicos de la encefalopatía en los niños, el encéfalo en desarrollo de los lactantes de corta edad se ve afectado al menos por dos mecanismos. El propio virus puede infectar directamente varias células cerebrales o causar una lesión indirecta del SNC por la liberación de citocinas (IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-2) o radicales de oxígeno por parte de los linfocitos o los macrófagos infectados por el VIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH varían mucho entre los lactantes, los niños y los adolescentes. En la mayoría de los lactantes, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, o inespecíficos, como retraso del crecimiento, diarrea crónica o recidivante, síntomas respiratorios o candidiasis oral, y quizá solo se distingan por su persistencia. Aunque los hallazgos sistémicos y pulmonares son frecuentes en Estados Unidos y Europa, la diarrea crónica, la emaciación y la desnutrición grave predominan en África. Los síntomas más comunes que se presentan más en los niños que en los adultos con infección por el VIH son infecciones bacterianas recidivantes, tumefacción parotídea crónica, neumonitis intersticial linfoide (NIL) y comienzo precoz de un deterioro neurológico progresivo. Hay que tener en cuenta que la hinchazón crónica de la parótida y la NIL están asociadas con una progresión más lenta de la enfermedad.

El CDC Surveillance Case Definition para la infección por el VIH se basa en el recuento de linfocitos T CD4$^+$ específico para la edad o en el porcentaje de linfocitos T CD4$^+$ del total de linfocitos (tabla 302.1), salvo cuando se trata de infecciones oportunistas, que definen el estadio 3 (tabla 302.2), invalidan los datos de CD4. Es preciso ajustar el recuento absoluto de CD4 a la edad, ya que los recuentos que son relativamente altos en lactantes normales disminuyen de manera sostenida hasta los 6 años, cuando alcanzan los valores del adulto. El recuento de CD4 antecede al del porcentaje de linfocitos T CD4, y este porcentaje solo se considera si no se dispone de recuento.

Infecciones

Alrededor del 20% de las enfermedades que definen el SIDA en los niños son infecciones bacterianas recidivantes, causadas sobre todo por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella,* por

Tabla 302.1 Estadio de la infección por el VIH* basado en el recuento de linfocitos T CD4+ específico de cada edad o del porcentaje de linfocitos T CD4+ con respecto al total de linfocitos

	EDAD EN LA FECHA DE LA PRUEBA DE LINFOCITOS T CD4+					
	<1 año		1-5 años		≥6 años	
ESTADIO	CÉLULAS/μl	%	CÉLULAS/μl	%	CÉLULAS/μl	%
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750-1.499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

*El estadio se basa, sobre todo, en el recuento de linfocitos T CD4+. El recuento de linfocitos T CD4+ tiene preferencia sobre el porcentaje de linfocitos T CD4+, y este último solo se tiene en cuenta cuando no se dispone del recuento.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, *MMWR* 63(No RR-3):1-10, 2014.

Tabla 302.2 Estadio 3: infecciones oportunistas definidas en la infección por el VIH

Cáncer de cuello uterino, invasivo†
Candidiasis de los bronquios, la tráquea o los pulmones
Candidiasis del esófago
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii,* diseminado o extrapulmonar
Criptococosis, extrapulmonar
Criptosporidiosis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Encefalopatía atribuida al VIH‡
Enfermedad por citomegalovirus (diferente del hígado, el bazo o los ganglios), edad de inicio >1 mes
Herpes simple: úlceras crónicas (duración >1 mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (edad de inicio >1 mes)
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes*
Isosporiasis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma, Burkitt (o término equivalente)
Linfoma, inmunoblástico (o término equivalente)
Linfoma, primario, del cerebro
Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis en cualquier foco, pulmonar†, diseminado o extrapulmonar
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*)
Neumonía, recurrente†
Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
Sarcoma de Kaposi
Septicemia por *Salmonella*, recurrente
Síndrome de emaciación achacable al VIH‡
Toxoplasmosis del cerebro, edad de inicio >1 mes

*Solo en niños menores de 6 años.
†Solo en adultos, adolescentes y niños de 6 años o más.
‡Los criterios diagnósticos sugeridos para estas enfermedades, que podrían ser particularmente importantes para la encefalopatía por el VIH y el síndrome de emaciación por el VIH, se describen en las referencias siguientes: Centers for Disease Control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age, *MMWR* 43(No RR-12), 1994; Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, *MMWR* 41(No RR-17), 1992.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, *MMWR* 63(No RR-3): 1-10, 2014.

alteraciones de la inmunidad humoral. Se pueden ver otros patógenos, como *Staphylococcus, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae* y otros grampositivos y gramnegativos. Las infecciones graves más comunes en los niños infectados por el VIH son la bacteriemia, la sepsis y la neumonía bacteriana, que representan más del 50% del total de infecciones en estos pacientes. La meningitis, las infecciones del sistema urinario, los abscesos profundos y las infecciones óseas y articulares aparecen con menos frecuencia. Las infecciones recidivantes más leves, como la otitis media, la sinusitis y las infecciones de la piel y partes blandas, se producen muy a menudo y pueden tener una evolución crónica y presentaciones atípicas.

Las **infecciones oportunistas (IO)** se suelen ver en niños con depresión grave del recuento de linfocitos CD4. En los adultos, suelen representar la reactivación de una infección latente adquirida en fases tempranas de la vida. En contraste, los niños pequeños suelen tener una primoinfección y a menudo muestran una evolución más fulminante de la enfermedad debido a un déficit de inmunidad previa. Además, los bebés de menos de 1 año tienen una mayor incidencia de infecciones oportunistas definitorias del estadio 3 y, por tanto, tasas de mortalidad más elevadas en comparación con los niños mayores y los adultos, incluso con recuentos de CD4 más altos, lo que refleja que el recuento de CD4 puede predecir en exceso la competencia inmunológica de los bebés pequeños. Este principio se aprecia mejor en el caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*), la infección oportunista más común en la población pediátrica (v. cap. 271). La incidencia máxima de esta neumonía se produce entre los 3 y los 6 meses de edad, en el contexto de una enfermedad adquirida en el periodo perinatal y no diagnosticada, y la mortalidad más alta corresponde a niños menores de 1 año. Las pautas terapéuticas intensivas han mejorado sustancialmente el pronóstico. Aunque la incidencia global de las IO ha disminuido considerablemente desde la época de la terapia antirretroviral combinada, aún ocurren en pacientes con inmunodepleción grave como resultado de la replicación viral no controlada que acompaña a menudo a pacientes con un cumplimiento terapéutico deficiente.

La presentación clínica clásica de la neumonía por *Pneumocystis* cursa con un comienzo agudo de fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada; en algunos niños, el desarrollo más indolente de hipoxemia puede preceder a otras manifestaciones clínicas o radiográficas. En algunos casos, la fiebre puede estar ausente o ser baja, particularmente en los casos más indolentes. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen consistir en infiltrados intersticiales o enfermedad alveolar difusa, que progresa con rapidez. La radiografía de tórax en algunos casos puede tener hallazgos muy sutiles y puede imitar la apariencia radiológica de la bronquiolitis viral. En ocasiones se ven lesiones nodulares, infiltrados lineales o lobulares o derrames pleurales. El diagnóstico se establece mediante demostración de la presencia de *P. jirovecii* con una tinción apropiada del líquido de lavado broncoalveolar; pocas veces es necesaria una biopsia pulmonar abierta. El lavado broncoalveolar y la biopsia de pulmón abierta han mejorado significativamente la sensibilidad (75-95%) para la prueba de *Pneumocystis* respecto al esputo inducido (20-40%), de forma que, si un esputo inducido es negativo, no excluye el diagnóstico. La prueba de PCR en muestras respiratorias también está disponible y es más sensible que la microscopia, pero también tiene menos especificidad; además, no está ampliamente disponible.

El tratamiento de primera línea para la neumonía por *Pneumocystis* es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (15-20 mg/kg/día i.v. de TMP cada 6 horas), con corticoides asociados en enfermedades moderadas y graves, normalmente definido si la PaO_2 es menor de 70 mmHg cuando se respira aire ambiente. Después de la mejoría, el tratamiento con TMP-SMX oral se debe continuar durante un total de 21 días, mientras se disminuye la dosis de corticoides. Un tratamiento alternativo para la neumonía por *Pneumocystis* consiste en la administración intravenosa de pentamidina (4 mg/kg/día). Otras pautas, como la TMP más dapsona, la clindamicina más primaquina o la atovacuona, se emplean como alternativas en los adultos, pero hasta la fecha han sido poco usadas en niños.

Las **micobacterias atípicas (MNT),** sobre todo el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), pueden causar una enfermedad

diseminada en los niños con VIH que sufren inmunosupresión grave. La incidencia de infección por el MAC en niños mayores de 6 años con menos de 100 linfocitos CD4/µl que no han recibido tratamiento antirretroviral se ha estimado hasta en un 10%, pero las terapias combinadas antirretrovirales eficaces, que causan la supresión del virus, han hecho que las infecciones por el MAC sean infrecuentes. La enfermedad diseminada por el MAC se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna; también puede haber diarrea, dolor abdominal y, pocas veces, perforación intestinal o ictericia (debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatías). Los laboratorios pueden identificar anemias significativas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del MAC en la sangre, la médula ósea o los tejidos; la presencia del MAC solo en las heces no confirma el diagnóstico de infección diseminada. El tratamiento puede reducir los síntomas y prolongar la vida, pero solo es capaz de suprimir la infección si persiste una depleción intensa de linfocitos CD4. El tratamiento debe contener por lo menos dos fármacos: claritromicina (o azitromicina) y etambutol. Un tercer fármaco (rifabutina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina) se suele añadir para disminuir la aparición de cepas farmacorresistentes. Es necesaria una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre fármacos con los antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento contra la infección diseminada por el MAC. Se deben aclarar las susceptibilidades farmacológicas y la pauta terapéutica se ajustará de acuerdo con ellas en caso de respuesta clínica inadecuada al tratamiento. A causa del gran potencial de toxicidad de la mayoría de estos medicamentos, la vigilancia sobre los posibles efectos adversos debe ser continua. De forma menos común, las infecciones por MNT pueden no estar focalizadas en estos pacientes, incluyendo linfadenitis, osteomielitis, tenosinovitis y enfermedad pulmonar.

La candidiasis oral es la **infección micótica** más frecuente entre los niños infectados por el VIH. La suspensión oral de nistatina (2-5 ml cada 6 horas) suele resultar eficaz. El clotrimazol o el fluconazol (3-6 mg/kg/día v.o.) son una alternativa válida. La candidiasis oral progresa y afecta al esófago hasta en el 20% de los niños con depleción grave de CD4, que muestran síntomas de anorexia, disfagia, vómitos y fiebre. El tratamiento con fluconazol oral durante 7-14 días proporciona en general una mejoría rápida de los síntomas. La fungemia es infrecuente y, cuando aparece, suele deberse a la presencia de catéteres venosos permanentes, y hasta el 50% de los casos pueden deberse a especies no *albicans.* La histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis diseminadas son infrecuentes en pacientes pediátricos, pero se pueden encontrar en áreas endémicas.

Las **infecciones parasitarias,** como la criptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y solo alguna vez la isosporiasis o la giardiasis, son otras infecciones oportunistas causantes de una morbilidad significativa. Aunque estas infecciones intestinales suelen ser enfermedades autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos, causan una diarrea crónica grave en niños infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4, lo que suele provocar desnutrición. El tratamiento con nitazoxanida ha mejorado parcialmente la diarrea por criptosporidios, pero la reconstitución inmunitaria con TARGA es el factor fundamental para eliminar la infección. Se ha descrito que el albendazol es eficaz contra la mayoría de microsporidios (excluyendo *Enterocytozoon bieneusi*), y la TMP-SMX parece serlo para la isosporiasis.

Las **infecciones víricas,** sobre todo por el grupo de los virus herpes, plantean problemas significativos en los niños infectados por el VIH. El virus del herpes simple (VHS) causa gingivoestomatitis recidivante, que se puede complicar con diseminación cutánea local y a distancia. La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) (varicela) puede ser prolongada y complicarse con sobreinfecciones bacterianas o diseminación visceral, como neumonitis. Los episodios crónicos, atípicos o recidivantes de herpes zóster suelen ser debilitantes y requieren una terapia prolongada con aciclovir; de forma ocasional, el VVZ ha desarrollado resistencia a este fármaco y ha requerido el uso de foscarnet. La infección diseminada por citomegalovirus puede producirse en presencia de una depleción intensa de linfocitos CD4 (menos de 50/mm^3 para mayores de 6 años) y puede afectar a uno o a muchos órganos. Se han comunicado casos de retinitis, neumonitis, esofagitis, gastritis con obstrucción pilórica, hepatitis, colitis y encefalitis, pero esas complicaciones son infrecuentes si se administra TARGA. El ganciclovir y el foscarnet son los fármacos de elección, y suelen administrarse juntos en los niños con retinitis por citomegalovirus potencialmente lesiva para la visión. Las inyecciones intraoculares de foscarnet o los implantes de ganciclovir intraocular junto con valganciclovir oral han sido eficaces en adultos y niños mayores con retinitis por citomegalovirus. El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación y cursar sin el exantema típico. En estos pacientes se suele diseminar al pulmón o el cerebro, con una mortalidad alta. Los niños infectados de VIH con un recuento bajo en CD4 también pueden desarrollar una infección diseminada de molusco contagioso cutáneo. Los virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los adenovirus, pueden presentar síntomas prolongados y una excreción vírica persistente. De forma paralela al aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el tracto genital, también se producen más casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y de neoplasia intraepitelial anal (NIA) en las mujeres adultas infectadas por el VIH-1 que en las que son seronegativas. El riesgo relativo de NIC es 5-10 veces mayor para las mujeres seropositivas para el VIH-1. Para tratar la infección por VPH se utilizan múltiples procedimientos (v. cap. 293), aunque ninguno tiene una eficacia uniforme y la tasa de recidiva es mayor entre las personas infectadas por el VIH-1.

El tratamiento apropiado con agentes antirretrovirales puede dar lugar al **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI),** que se caracteriza por una respuesta inflamatoria aumentada del sistema inmunológico recuperado contra las infecciones oportunistas subclínicas (p. ej., la infección por *Mycobacterium*, la infección por VHS, la toxoplasmosis, la infección por citomegalovirus (CMV), la infección por *Pneumocystis*, la infección por criptococos). Esta condición se observa habitualmente en pacientes con enfermedad progresiva y agotamiento severo de los linfocitos T CD4$^+$. Los pacientes con SIRI desarrollan fiebre y empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la infección oportunista o nuevas manifestaciones (p. ej., agrandamiento de los ganglios linfáticos, infiltraciones pulmonares), generalmente dentro de las primeras semanas después del inicio de la terapia antirretroviral. A menudo es muy difícil determinar si los síntomas representan el SIRI, el empeoramiento de una infección actual, una nueva infección oportunista o la toxicidad del fármaco. Si el síndrome representa el SIRI, agregar agentes antiinflamatorios no esteroideos o corticoides puede aliviar la reacción inflamatoria, aunque el uso de corticoides es controvertido. La inflamación puede tardar semanas o meses en disminuir. En la mayoría de los casos, la continuación del TAR mientras se trata la infección oportunista (con o sin agentes antiinflamatorios) es suficiente. Si se sospecha una infección oportunista antes de iniciar la terapia antirretroviral, se debe iniciar primero el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Sistema nervioso central

La incidencia de afectación del SNC entre los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países con escasos recursos, pero mucho más baja en los países con altos ingresos, con una mediana de edad al comienzo de 19 meses. La afectación puede variar de un retraso sutil del desarrollo a una encefalopatía progresiva con pérdida o falta de progreso de los hitos del desarrollo, deterioro cognitivo, alteración del crecimiento encefálico que conduce a una microcefalia adquirida y disfunción motora simétrica. La **encefalopatía** puede ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse mucho más tarde, cuando se produce una inmunosupresión grave. En caso de progresión, se pueden encontrar una apatía destacada, espasticidad, hiperreflexia y trastornos de la marcha, así como pérdida del lenguaje y de las habilidades motoras finas y/o rudimentarias. La encefalopatía puede progresar de forma intermitente, con periodos de deterioro seguidos de mesetas transitorias estables. Los niños mayores pueden exhibir problemas conductuales y dificultades de aprendizaje. Entre las anomalías asociadas identificadas mediante técnicas de neuroimagen están la atrofia cerebral hasta en el 85% de los niños con síntomas neurológicos, la ventriculomegalia, las calcificaciones de los ganglios basales y, con menos frecuencia, la leucomalacia.

Por fortuna, desde la aparición del TARGA, la incidencia de encefalopatía ha disminuido drásticamente a tasas de tan solo el 0,08% en 2006. Sin embargo, cuando los niños infectados por el VIH pasan por la adolescencia y la edad adulta joven, aparecen otras manifestaciones sutiles de la enfermedad en el SNC, como déficits cognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos. Además, el hecho de vivir con una enfermedad crónica a menudo estigmatizante, la pérdida parental asociada y el requerimiento estricto de un cumplimiento terapéutico de por vida complican estos problemas y hacen que sean muy complejos para estos jóvenes, ya que tienen que asumir la responsabilidad de hacerse cargo de su enfermedad como si fueran adultos.

Los signos neurológicos focales y las crisis comiciales son infrecuentes y pueden implicar la coexistencia de otros procesos patológicos, como tumores del SNC, infección oportunista o ictus. El **linfoma del SNC** se puede presentar con signos neurológicos focales nuevos, cefalea, crisis comiciales y alteraciones del nivel de consciencia. Los signos característicos en las pruebas de neuroimagen consisten en la presencia de masas hiperdensas o isodensas, con realce variable tras la administración de contraste, o una masa infiltrante difusa que se realza con contraste. La **toxoplasmosis del SNC** es excepcional en lactantes de corta edad, pero puede ocurrir en los

adolescentes infectados de forma vertical por el VIH y suele asociarse con la presencia de IgG antitoxoplasma en suero como marcador de infección. Otras infecciones oportunistas del SNC son infrecuentes, y entre los agentes causales están el CMV, el virus JC (que provoca **leucoencefalopatía multifocal progresiva**) y el VHS, así como *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis.* Aunque la incidencia verdadera de trastornos cerebrovasculares (ictus hemorrágicos y no hemorrágicos) no está clara, en las series clínicas extensas estaban afectados el 6-10% de los niños.

Aparato respiratorio

Las infecciones recidivantes del aparato respiratorio superior, como la otitis media y la sinusitis, son muy frecuentes. Aunque los patógenos típicos *(S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis)* son los más habituales, se pueden encontrar patógenos inusuales en las infecciones crónicas, como *P. aeruginosa,* levaduras y anaerobios, que pueden causar complicaciones como sinusitis invasiva y mastoiditis.

La **neumonía intersticial linfocítica (NIL)** es la anomalía crónica de las vías respiratorias bajas notificada con más frecuencia a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en niños infectados por el VIH; se producía en cerca del 25% de los niños con infección por el VIH, aunque su incidencia ha disminuido desde el uso del TARGA. Es un proceso crónico caracterizado por hiperplasia linfoide nodular en el epitelio bronquial y bronquiolar, que a menudo provoca un bloqueo capilar alveolar progresivo en un plazo de meses o años. Produce un patrón reticulonodular difuso crónico característico en la radiografía de tórax, que se acompaña de forma esporádica de linfadenopatía hiliar, lo que permite establecer un diagnóstico de sospecha radiológico antes del inicio de los síntomas. Desde el punto de vista clínico, se observa una aparición insidiosa de taquipnea, tos e hipoxemia leve o moderada, con auscultación normal o estertores mínimos. La enfermedad progresiva se acompaña de hipoxemia sintomática, que suele resolverse con corticoides orales, acompañada por acropaquias. Varios estudios sugieren que la NIL es una respuesta linfoproliferativa a la primoinfección por virus de Epstein-Barr en el contexto de la infección por el VIH. También se asocia a un deterioro inmunológico más lento.

La mayoría de los niños sintomáticos infectados por el VIH sufre al menos un episodio de neumonía durante su enfermedad. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *P. aeruginosa* y otros gramnegativos pueden aparecer en pacientes en situación terminal y suelen asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. Pocas veces, las infecciones bacterianas graves de repetición producen bronquiectasias. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunista más común, pero otros patógenos, como CMV, *Aspergillus, Histoplasma* y *Cryptococcus,* pueden causar una enfermedad pulmonar. Las infecciones por virus respiratorios comunes, como el VRS, los virus parainfluenza, gripe y los adenovirus, pueden suceder a la vez, con un curso prolongado y un periodo de excreción vírica amplio a partir del aparato respiratorio. Las tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se han descrito con frecuencia progresiva en los niños infectados con el VIH de países con pocos recursos, aunque son mucho más comunes en los adultos infectados por el virus. Debido tanto a las interacciones farmacológicas entre la rifampicina y el ritonavir como parte del tratamiento antirretroviral como a la mala tolerancia del tratamiento combinado con múltiples fármacos, el tratamiento conjunto de la infección tuberculosa y del VIH es especialmente complejo en los niños.

Sistema cardiovascular

La disfunción cardiaca, como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación del ventrículo izquierdo, el acortamiento fraccionado disminuido del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardiaca, aparece en el 18-39% de los niños infectados por el VIH en la era previa al TARGA; en los afectados, un porcentaje de CD4 mínimo inferior y una carga viral mayor se asociaban a una función cardiaca más baja. Sin embargo, en una evaluación más actual de niños infectados por el VIH con un TARGA de larga duración se comprobó que los hallazgos ecocardiográficos eran similares a los normales y ninguno tenía una cardiopatía sintomática, lo que sugería que el TARGA ejerce un efecto protector. Lo que aún no está claro es si un aumento de la tasa de enfermedad cardiovascular prematura vista en los adultos se verá también en los niños con hiperlipidemia asociada a la enfermedad o al tratamiento, por lo que se necesitarán estudios para valorar este riesgo. Debido a este riesgo, el control periódico del colesterol y los lípidos, así como la educación en relación con un estilo de vida cardiosaludable, son una parte importante del cuidado del paciente en el VIH pediátrico.

Aparato digestivo y tracto hepatobiliar

Entre las manifestaciones orales de la enfermedad por el VIH hay que citar la candidiasis eritematosa o pseudomembranosa, enfermedad periodontal (p. ej., gingivitis ulcerosa o periodontitis), enfermedad de las glándulas salivales (tumefacción, xerostomía) y, pocas veces, ulceraciones o leucoplasia oral vellosa con úlceras. La afectación del aparato digestivo es común en los niños con VIH. Varios patógenos pueden causar una enfermedad gastrointestinal, como bacterias (*Salmonella, Campylobacter, Shigella,* MAC), protozoos (*Giardia, Cryptosporidium, Isospora,* microsporidios), virus (CMV, VHS, rotavirus) y hongos *(Candida).* Las infecciones por el MAC y por protozoos son más graves y prolongadas en los pacientes con depleción intensa de linfocitos CD4. Dichas infecciones pueden ser localizadas o diseminadas y afectar a cualquier parte del aparato digestivo, desde la orofaringe hasta el recto. Las ulceraciones orales o esofágicas, ya sean de origen vírico o idiopáticas, son dolorosas y suelen interferir con la alimentación. La enteropatía del SIDA, un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de las vellosidades que no se asocia con patógenos específicos, se ha atribuido a la infección directa del intestino por el VIH. La intolerancia a los disacáridos es frecuente en los niños infectados por el VIH con diarrea crónica.

Los síntomas más comunes de enfermedad gastrointestinal son diarrea crónica o recidivante con malabsorción, dolor abdominal, disfagia y fallo de medro. Es fundamental detectar con rapidez la pérdida de peso o el crecimiento deficiente si no existe diarrea. El trastorno del crecimiento lineal a menudo se correlaciona con el nivel de viremia del VIH. Se debe iniciar la alimentación enteral suplementaria, ya sea por vía oral o mediante sonda nasogástrica nocturna, en los casos con problemas de crecimiento más crónicos. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para la administración del suplemento nutricional en los casos graves. El síndrome de emaciación, definido como una pérdida de más del 10% del peso corporal, no es tan frecuente como el fallo de medro en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la malnutrición resultante se asocia con un pronóstico grave. La inflamación hepática crónica es relativamente común y se manifiesta por fluctuaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, con o sin colestasis, y muchas veces no hay identificación de un patógeno etiológico. La colecistitis por criptosporidios cursa con dolor abdominal, ictericia y un aumento de la gamma GT. En algunos pacientes, la hepatitis crónica por CMV, las hepatitis B y C o el MAC pueden causar hipertensión portal e insuficiencia hepática. Varios fármacos antirretrovirales u otros medicamentos, como la didanosina (ddI), los inhibidores de la proteasa (IP), la nevirapina (NVP) y la dapsona, también pueden causar una elevación reversible de las transaminasas.

La pancreatitis con aumento de las enzimas pancreáticas, con o sin dolor abdominal, vómitos y fiebre, puede deberse al tratamiento farmacológico (p. ej., con pentamidina, didanosina o estavudina) o, pocas veces, a infecciones oportunistas por microorganismos como MAC o CMV.

Enfermedad renal

La nefropatía es una presentación inusual de la infección por el VIH y es más frecuente en los niños mayores con síntomas. Como posible causa se ha sugerido el efecto directo del VIH sobre las células epiteliales renales, pero los inmunocomplejos, la hiperviscosidad de la sangre (secundaria a hiperglobulinemia) y los fármacos nefrotóxicos son otros factores posibles. Se ha descrito una amplia gama de anomalías histológicas, como glomeruloesclerosis focal, hiperplasia mesangial, glomerulonefritis necrosante segmentaria y enfermedad de cambios mínimos. En general, la forma focal progresa a insuficiencia renal antes de 6-12 meses, pero otras anomalías histológicas en los niños pueden mantenerse estables, sin causar una insuficiencia renal significativa durante periodos prolongados. El **síndrome nefrótico** es la manifestación más frecuente de enfermedad renal pediátrica, con edema, hipoalbuminemia, proteinuria y uremia, y con una presión arterial normal. Los casos refractarios a los corticoides pueden mejorar con ciclosporina. En algunos pacientes se han observado también poliuria, oliguria y hematuria.

Manifestaciones cutáneas

Muchas manifestaciones cutáneas observadas en niños infectados por el VIH son anomalías inflamatorias o infecciosas no exclusivas de esta infección. Estos trastornos tienden a ser más diseminados y responden de forma menos uniforme al tratamiento convencional que en niños no infectados. La dermatitis seborreica o el eczema grave y que no responde al tratamiento pueden ser signos inespecíficos precoces de infección por el VIH. Los episodios recidivantes o crónicos de VHS, herpes zóster, molusco contagioso, verrugas planas o anogenitales e infecciones por cándida son frecuentes y pueden resultar difíciles de controlar.

También son comunes las erupciones alérgicas por fármacos, en especial las relacionadas con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, y suelen responder a la retirada del fármaco, en ocasiones con

resolución espontánea sin modificar el tratamiento; de forma infrecuente se ha descrito la progresión a síndrome de Stevens-Johnson. La hiperqueratosis epidérmica, con piel escamosa y seca, aparece con frecuencia, y en fases posteriores de la enfermedad se puede observar pelo ralo o alopecia parcial o total.

Enfermedades hematológicas y malignas

Se observa **anemia** en un 20-70% de los niños infectados por el VIH, más a menudo en los que tienen SIDA. La anemia se puede deber a infección crónica, a una nutrición deficiente, a factores autoinmunitarios, a enfermedades relacionadas con virus (p. ej., síndrome hemofagocítico, aplasia eritrocitaria por parvovirus B19) o a efectos adversos de los fármacos (p. ej., ZDV).

Se produce **leucopenia** en casi un 30% de los niños con VIH que no reciben tratamiento, y suele producirse neutropenia. Los múltiples medicamentos que se usan para el tratamiento o prevención de las infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* (TMP-SMX), MAC y CMV (ganciclovir), o los fármacos antirretrovirales (ZDV), también pueden causar leucopenia y/o neutropenia. En los casos en los que no es posible modificar la terapia, puede ser necesario el tratamiento subcutáneo con factor estimulador de las colonias de granulocitos.

Se ha descrito **trombocitopenia** en el 10-20% de los pacientes. La etiología puede ser inmunológica (es decir, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos contra las plaquetas), menos frecuentemente relacionada con toxicidad farmacológica o idiopática. La terapia antirretroviral puede revertir la trombocitopenia en pacientes sin TAR previo. En el caso de trombocitopenia grave mantenida (menos de 10.000 plaquetas/µl), la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o inmunoglobulina anti-D produce mejoría temporal en la mayoría de los pacientes que toman TAR. Si estas medidas no son eficaces, un ciclo de corticoides puede ser una alternativa, pero se debe consultar con un hematólogo. El déficit de factores de coagulación (factores II, VII, IX) no es infrecuente en los niños con enfermedad avanzada por VIH, y muchas veces se corrige sin dificultad mediante la administración de vitamina K. En algunos niños con VIH se ha observado una nueva enfermedad del timo. Se ha visto que estos pacientes tenían unos quistes tímicos multiloculares característicos asintomáticos en el mediastino anterior. El examen histológico muestra cambios focales quísticos, hiperplasia folicular y plasmocitosis difusa con células gigantes multinucleadas. El tratamiento con TARGA puede lograr la resolución, y en algunos casos se ha producido una involución espontánea.

Las enfermedades malignas se han descrito pocas veces en los niños infectados por el VIH y solo representan el 2% de las enfermedades definitorias de SIDA. El linfoma no Hodgkin (incluyendo el linfoma Burkitt), el linfoma primario del SNC y el leiomiosarcoma son las neoplasias encontradas con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH. El virus de Epstein-Barr se asocia con la mayoría de los linfomas y con todos los leiomiosarcomas (v. cap. 281). El sarcoma de Kaposi, causado por el virus herpes humano 8, aparece a menudo entre los adultos infectados por el VIH, pero es excepcional en los niños con VIH en países con abundantes recursos (v. cap. 284).

DIAGNÓSTICO

Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH dan resultados positivos en la prueba de detección de anticuerpos al nacer, debido a la transferencia pasiva de dichos anticuerpos maternos contra el virus a través de la placenta durante la gestación, por ello los anticuerpos no deben ser usados para establecer el diagnóstico del VIH en lactantes. La mayoría de los lactantes no infectados sin exposición permanente (p. ej., los no amamantados) pierde los anticuerpos maternos entre los 6-18 meses de edad y se denominan **seroconversores.** Como una pequeña parte de lactantes no infectados mantiene resultados positivos para los anticuerpos contra el VIH hasta los 24 meses de edad, dicho resultado positivo para anticuerpos IgG (incluidas las pruebas rápidas) no es válido para establecer un diagnóstico definitivo de infección por VIH en lactantes menores de esa edad. La presencia de IgA o IgM anti-VIH en la circulación del lactante puede indicar infección, ya que estas clases de inmunoglobulinas no atraviesan la placenta. Sin embargo, los análisis de IgA y de IgM anti-VIH han sido insensibles e inespecíficos, por lo que no son útiles para su uso clínico. En cualquier niño mayor de 24 meses, la demostración de anticuerpos IgG contra el VIH, por el resultado positivo repetido del inmunoanálisis enzimático y la confirmación con PCR del VIH establece el diagnóstico de infección por el VIH. En los bebés amamantados, se debería realizar el análisis de anticuerpos 12 semanas después de interrumpir la lactancia para identificar a los que se infectan al final de esta por la madre con VIH. Algunas enfermedades (p. ej., sífilis, enfermedades autoinmunitarias) pueden causar resultados falsos positivos o indeterminados. En estos casos se deben realizar pruebas diagnósticas virales específicas (v. más adelante).

En la actualidad se dispone de varias pruebas rápidas para el VIH, con sensibilidad y especificidad mejores que las del inmunoanálisis enzimático estándar. Muchas de esas pruebas nuevas solo requieren un paso, lo que permite comunicar los resultados en menos de media hora. La realización de pruebas rápidas para el VIH durante el parto o justo después de este es crucial para la asistencia de los recién nacidos expuestos al VIH, en los que la situación materna respecto al virus no se conoce durante el embarazo. Una prueba rápida positiva en la madre tiene que ser confirmada con una segunda prueba rápida diferente (que analizan diferentes anticuerpos asociados al VIH) o por una PCR del ARN del VIH (carga viral). Dada la detección temprana del VIH mediante ELISA de cuarta generación (antígeno p24 más anticuerpos IgG e IgM frente a VIH-1 y VIH-2), los Western blot no son apropiados para confirmar la prueba, porque las pruebas de cuarta generación pueden ser positivas antes de que la Western blot sea positiva (es decir, en una infección aguda). En los lactantes con riesgo de inflamación por el VIH-2 (p. ej., nacidos de una mujer infectada por el VIH en la zona occidental de África o que tiene una pareja VIH positiva de África occidental) puede usarse una prueba rápida para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2. Sin embargo, si la prueba del VIH es negativa o si la inmunotransferencia de Western no muestra un patrón inusual, deberá plantearse la realización de otras pruebas. Además, deben someterse a un análisis de PCR para el ADN específico del VIH-2; esta prueba tiene muy baja disponibilidad.

Los análisis diagnósticos virológicos, como la PCR para ADN o ARN del VIH son mucho más útiles en los lactantes de corta edad y permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los lactantes infectados de 1-4 meses (tabla 302.3). A los 4 meses de edad, la PCR del VIH identifica a todos los lactantes infectados que no toman leche materna. Históricamente, la prueba de PCR del ADN del VIH era el ensayo virológico preferido por encima de la prueba de PCR del ARN del VIH en los países desarrollados para los lactantes más pequeños, debido a que se pensaba que el detector de las infecciones adquiridas intraparto en el primer mes de vida era una ventaja modesta para la PCR del ADN. El uso perinatal de la profilaxis con TAR (ya sea de un solo fármaco o de una combinación) para prevenir la transmisión vertical no ha afectado el valor predictivo de las pruebas de diagnóstico viral. La prueba de PCR del ADN del VIH aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) ya no está disponible comercialmente en Estados Unidos, pero existen otras pruebas; sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de ADN del VIH-1 no comerciales (que utilizan reactivos de laboratorio individuales) pueden diferir de la sensibilidad y la especificidad de la prueba comercial aprobada por la FDA. La PCR del ARN del VIH también tiene una mayor sensibilidad para el VIH que no es del subtipo B (poco frecuente en Estados Unidos). Casi el 40% de los recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en los primeros 2 días de vida, y más del 90% es positivo a las 2 semanas de edad. Los análisis de la PCR del ARN de VIH en plasma, que detectan la replicación vírica, pueden ser igual de sensibles que la PCR del ADN para el diagnóstico precoz. Tanto la PCR del ADN como la PCR del ARN están aceptadas como pruebas en lactantes. Los análisis disponibles en el mercado para el VIH-1 no están diseñados para

Tabla 302.3 Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH

PRUEBA	COMENTARIO
PCR del ADN del VIH	Tradicionalmente prueba de elección para diagnosticar la infección por el subtipo B del VIH-1 en lactantes y niños menores de 24 meses; muy sensible y específica a las 2 semanas de edad y disponible; se realiza en células mononucleares de sangre periférica. Teóricamente puede haber falsos negativos en las infecciones del subtipo no B del VIH-1. Tradicionalmente se prefiere esta prueba en lactantes pequeños
PCR del ARN del VIH	Prueba preferida para las infecciones por el subtipo no B del VIH-1. Sensibilidad y especificidad similar a la PCR de ADN del VIH en lactantes y niños menores de 24 meses

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Datos de la American Academy of Pediatrics, Committee of Pediatrics AIDS: Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States, *Pediatrics* 120:e1547-e1562, 2007.

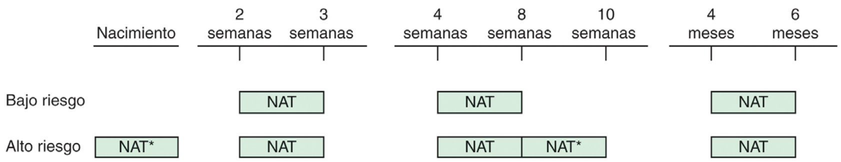

Fig. 302.4 Programas de pruebas virológicas recomendados para los lactantes expuestos al VIH por el riesgo de transmisión perinatal del VIH. Bajo riesgo: los lactantes nacidos de madres que recibieron la terapia antirretroviral estándar durante el embarazo con una supresión viral sostenida (definida normalmente como un nivel de ARN del VIH confirmado por debajo de los límites inferiores de detección de un ensayo ultrasensible) y sin preocupaciones relacionadas con la adherencia materna. Mayor riesgo: los lactantes nacidos de madres que viven con el VIH que no recibieron atención prenatal, no recibieron antirretrovirales antes del parto o durante el parto, recibieron solo medicamentos antirretrovirales durante el parto, iniciaron la terapia antirretroviral a finales del embarazo (a finales del 2.° o 3.er trimestre), se les diagnosticó una infección aguda por VIH durante el embarazo o tuvieron cargas virales detectables de VIH cerca del momento del parto, incluidos aquellos que recibieron medicamentos antirretrovirales combinados y no tuvieron una supresión viral sostenida. *Para los lactantes de mayor riesgo se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas de diagnóstico virológico adicionales al nacer y de 2 a 4 semanas después del cese de la profilaxis antirretroviral (es decir, de 8 a 10 semanas de vida). PAN, prueba de ácido nucleico. *(Del Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en:* http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf. *Consultado el 13/1/18, Fig. 1.)*

cuantificar el ARN del VIH-2 y, por tanto, no deben usarse para monitorizar a los pacientes con dicha infección.

La prueba diagnóstica virológica se debe realizar en las primeras 12-24 horas de vida, especialmente para los lactantes de alto riesgo (p. ej., en aquellos cuya madre no tiene una supresión viral mantenida, un inicio tardío del TARGA o un diagnóstico de VIH agudo durante el embarazo); esta prueba puede identificar a casi el 40% de los niños infectados por el VIH. Parece que muchos de estos niños presentan una progresión más rápida de su enfermedad y necesitan una terapia más agresiva. Los datos sugieren que, si se instaura el TAR en dicho momento, el resultado esperable será mucho mejor. En los niños expuestos con pruebas serológicas negativas a los 1-2 días de vida deben realizarse pruebas adicionales a las 2-3 semanas de vida, a las 4-8 semanas de vida y a los 4-6 meses de vida. Para los lactantes de alto riesgo se debe considerar realizar pruebas diagnósticas adicionales en las semanas 2-4 después del cese de la toma de profilaxis ARV (p. ej., a las 8-10 semanas de vida) (fig. 302.4). Un análisis virológico positivo (es decir, con detección del VIH mediante PCR) sugiere una infección por el VIH y se debe confirmar por una prueba repetida en una segunda muestra, tan pronto como sea posible, porque puede producirse un falso positivo. Por tanto, el diagnóstico de infección por el VIH se puede establecer con dos pruebas virológicas positivas realizadas en muestras de sangre distintas. La infección por el VIH puede ser presumiblemente descartada en lactantes no amamantados con dos o más pruebas virológicas negativas (una cuando el lactante es mayor de 14 días y otra cuando es mayor de 4 semanas) o una prueba virológica negativa (p. ej., prueba de ácido nucleico [PAN] [ADN o ARN]) a la edad de 8 semanas o una prueba negativa de anticuerpos a la edad de 6 meses. La exclusión definitiva de la infección por el VIH en los lactantes no amamantados se basa en dos o más pruebas virológicas negativas, con una obtenida a la edad de 1 mes o más y otra a la edad 4 meses o más, o dos pruebas de anticuerpos contra el VIH negativas de muestras separadas obtenidas a la edad 6 meses o más. Algunos expertos recomiendan que se documente la serorreversión mediante pruebas de anticuerpos a los 12-18 meses de edad; en los lactantes de bajo riesgo con el virus del subtipo B es probable que esto no sea necesario, pero se debe considerar seriamente la posibilidad de realizar pruebas de anticuerpos en lactantes de alto riesgo o infectados con virus que no son del subtipo B.

TRATAMIENTO

El tratamiento disponible en la actualidad no erradica el virus ni cura al paciente, solo suprime el virus durante periodos prolongados y transforma el curso de la enfermedad en un proceso crónico. Las decisiones sobre un posible TAR para pacientes pediátricos con el VIH se basan en la magnitud de la replicación viral (es decir, la carga viral), el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 y la situación clínica. Puesto que el TARGA cambia conforme se introducen nuevos fármacos, las decisiones deben tomarse en consulta con un experto en infección pediátrica por el VIH. La monitorización de la carga viral en plasma y la medición de los valores de CD4 han hecho posible la aplicación de estrategias terapéuticas racionales para la supresión vírica y también la evaluación de la eficacia de una combinación farmacológica concreta. Los principios siguientes forman la base del TARGA:

1. La replicación ininterrumpida del VIH causa una destrucción del sistema inmunitario y una progresión hacia el SIDA.
2. La magnitud de la carga viral predice la velocidad de progresión de la enfermedad y el recuento de linfocitos CD4 refleja el riesgo de infecciones oportunistas y de complicaciones de la infección por el VIH.
3. Las combinaciones del TARGA, que consisten al menos en tres fármacos con dos mecanismos de acción diferentes, deberían ser la pauta inicial. El tratamiento combinado potente que suprime la replicación del VIH hasta un nivel no detectable restringe la selección de mutantes resistentes a los TAR; las cepas resistentes a los fármacos son el principal factor que limita el éxito de la supresión vírica y el retraso en la progresión de la enfermedad.
4. El objetivo de una supresión sostenida de la multiplicación del VIH se consigue mejor mediante el inicio simultáneo de varios TAR combinados a los que el paciente no haya sido expuesto antes y que no exhiban resistencia cruzada con los medicamentos que le han sido administrados previamente.
5. Las interacciones y toxicidades entre fármacos debe ser mínima.
6. La adherencia al complejo régimen de fármacos es crucial para obtener un resultado exitoso.

El aumento de datos ha mostrado un beneficio en los estudios con adultos para comenzar el tratamiento antes, lo que ha llevado a recomendaciones para tratar antes también en los niños. Hay datos sólidos del Children with HIV Early Antiretroviral (CHER) que apoyan el tratamiento de todos los lactantes de menos de 12 meses de edad, independientemente de los síntomas clínicos, la carga viral o el recuento de CD4 del estudio. Se recomienda un tratamiento urgente para los niños de mayor edad con infecciones oportunistas en la etapa 3 o con supresión inmunológica. El tratamiento también se recomienda para los demás niños. En raras ocasiones puede ser necesario aplazar el tratamiento caso por caso basándose en factores clínicos o psicosociales que puedan afectar la adherencia de los cuidadores y el niño.

Tratamiento combinado

En enero de 2019, la FDA aprobó 20 fármacos individuales del TAR, con 21 comprimidos de fórmulas combinadas, así como dos potenciadores farmacocinéticos, para el uso en adultos y adolescentes infectados por el VIH. De estos, 19 fueron aprobados, o al menos alguna parte, para la población pediátrica (0-12 años), con muchos, aunque no todos, disponibles en solución líquida, en polvo o en pequeños comprimidos o cápsulas (tabla 302.4). Los fármacos del TAR se clasifican según su mecanismo de acción: prevenir la entrada del virus en los linfocitos T $CD4^+$, como la capacidad para inhibir las enzimas de la transcriptasa inversa del VIH o de la proteasa, o inhibir la integración del virus en el ADN humano. Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa se puede establecer otra subdivisión: **inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (o nucleotídicos) (ITIN)** e **inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)** (v. fig. 302.3). Los ITIN tienen una estructura similar a la de los constituyentes fundamentales del ADN (p. ej., la timidina y la citosina). Al incorporarse en el ADN actúan como finalizadores de cadena y bloquean una mayor incorporación de nucleósidos, lo que evita la síntesis de ADN vírico. Entre los ITIN, los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina) se encuentran en concentraciones más altas en las células activadas o en división (produciendo más del 99% de los viriones del VIH), y los análogos no timidínicos (didanosina, lamivudina) son más activos sobre las células en reposo, que representan menos del 1% de la población, pero pueden servir como un reservorio de VIH. Se cree que la supresión de la replicación en ambas poblaciones es un componente significativo del control vírico a largo plazo. Los ITINN (p. ej., nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina) actúan de forma diferente a los ITIN. Se adhieren a la transcriptasa inversa y producen un cambio conformacional, lo que reduce la actividad de la enzima. Los **inhibidores de**

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDICOS/NUCLEOTÍDICOS		Efectos adversos asociados a esta clase: acidosis láctica con esteatosis hepática, sobre todo en agentes antiguos de esta clase	
Abacavir (ABC): comprimidos: 300 mg; solución oral: 20 mg/ml Trizivir: combinación de zidovudina (ZDV), lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg) Epzicom: combinación de lamivudina, ABC (300, 600 mg) Triumeq: combinación de ABC, lamivudina, dolutegravir (600, 300, 50 mg)	Niños: ≥3 meses a 13 años: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima: 300 mg cada 12 horas) >25 kg: 300 mg cada 12 horas Niños con recuento estable de CD4 y carga viral indetectable >6 meses mientras toman ABC pueden tomar 16 mg/kg una vez al día (máximo 600 mg) Adolescentes y adultos: 600 mg una vez al día Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 horas Epzicom (>25 kg): 1 comprimido una vez al día Triumeq: 1 comprimido una vez al día	Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, cefalea, diarrea, exantema Menos frecuentes: hipersensibilidad, que puede ser mortal Raros: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, pancreatitis, elevación de los triglicéridos e infarto de miocardio	Puede darse con alimentos Se debe realizar cribado genético para HLAB*5701 antes del inicio del tratamiento con ABC. Si la prueba es positiva, evitar ABC. No reiniciar ABC en pacientes con síntomas similares a hipersensibilidad (p. ej., síntomas pseudogripales)
Didanosina (ddI): polvo para solución oral (preparado con solución de antiácido): 10 mg/ml	2 semanas a <3 meses: 50 mg/m²/dosis cada 12 horas 3-8 meses: 100 mg/m²/dosis cada 12 horas >8 meses: 120 mg/m²/dosis (máximo de 200 mg/dosis) cada 12 horas Adolescentes (>13 años) y adultos <60 kg: 250 mg una vez al día >60 kg: 400 mg una vez al día (para aumentar el cumplimiento)	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos Menos frecuentes: pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías de los electrólitos, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, despigmentación retiniana	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad hasta en un 50%. Tomar 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas. Los comprimidos disueltos en agua son estables durante 1 horas (4 horas en solución tamponada) Interacciones farmacológicas: los antiácidos/antagonistas del ácido gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad; puede disminuir la absorción de fluoroquinolonas, ganciclovir, ketoconazol, itraconazol, dapsona y algunos inhibidores de proteasas. La combinación con d4T aumenta la toxicidad; también frecuente si se combina con tenofovir **Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el ddI ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos**
Didanosina con cubierta entérica: cápsulas, liberación retardada: 125, 200, 250, 400 mg; genérico: 200, 250, 400 mg	20-25 kg: 200 mg una vez al día 25-60 kg: 250 mg una vez al día ≥60 kg: 400 mg una vez al día	Igual que ddI	Igual que ddI
Emtricitabina (FTC): cápsulas: 200 mg; solución oral: 10 mg/ml Truvada: combinación de FTC, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (200, 300 mg) Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg) Atripla: combinación de FTC, TDF, efavirenz (EFV) (200, 300, 600 mg) Descovy: combinación de FTC, tenofovir disoproxil alafenamida (TAF) (200, 25 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, rilpivirina (RPV) (200, 300, 25 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Stribild: combinación de FTC,TDF, elvitegravir (EVG), cobicistat (COBI) (200, 300, 150, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150, 150 mg) Biktarvy: combinación de bictegravir (BIC), FTC, TAF (50, 200, 25 mg)	Lactantes: 0-3 meses: 3 mg/kg una vez al día Niños ≥3 meses a 17 años, solución oral: 6 mg/kg (máx. 240 mg) una vez al día >33 kg, adolescentes y adultos: 200 mg en cápsulas o 240 mg en solución una vez al día Truvada, Descovy, Atripla, Complera, Stribild, Genvoya o Biktarvy: dosis adulta: 1 comprimido diario	Frecuentes: cefalea, insomnio, diarrea, náuseas, decoloración cutánea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, neutropenia	El paciente debe hacerse pruebas para el virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB cuando se finaliza la emtricitabina Puede administrarse sin relación con los alimentos. La solución oral debe refrigerarse si la temperatura es mayor de 25 °C El COBI es un potenciador (agente potenciador) de la farmacocinética que se utiliza para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal. Obsérvese que la solución oral es menos biodisponible y tiene una dosis máxima de 240 mg, mientras que la dosis máxima para las cápsulas es de 200 mg

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Lamivudina (3TC): comprimidos: 150 (ranurado), 300 mg (Epivir, genérico), 100 mg (Epivir HBV) Solución: 5 mg/ml (Epivir HBV), 10 mg/ml (Epivir) Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg) Combinación de Trizivir, Epzicon y Triumeq (v. abacavir) Symfi Lo, combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)	Neonatos (≥32 semanas de edad gestacional hasta 4 semanas de edad para los bebés a término): 2 mg/kg/dosis cada 12 horas ≥4 semanas a <3 meses: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas ≥3 meses a <3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg) ≥3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg) o 10 mg/kg/dosis una vez al día (máx. 300 mg) Para ≥14 kg con comprimido con ranura (150 mg) 14 a <20 kg: 75 mg cada 12 horas o 150 mg al día (si >3 años) ≥20 hasta <25 kg: 75 mg AM y 150 mg PM o 225 mg al día (si >3 años) ≥25 kg: 150 mg cada 12 horas o 300 mg al día Los niños ≥3 años si se encuentran clínicamente estables durante 36 semanas con una carga viral indetectable y un recuento estable de linfocitos CD4 T deben cambiar a 1 dosis diaria de lamivudina (solución oral o comprimidos) en vez de 2 dosis al día Adolescentes y adultos: Combivir (>30 kg), Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 horas Epzicom (>25 kg): 1 comprimido al día Triumeq (>40 kg): 1 comprimido al día Symfi Lo (>35 kg): 1 comprimido al día	Frecuentes: cefalea, náuseas Menos frecuentes: pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipodistrofia	Sin restricciones con la comida Realizar cribado de virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB al retirar la lamivudina La mutación M184V de este fármaco disminuye la aptitud viral y puede ser ventajoso para mantener la inducción de la hipersusceptibilidad a AZT
Estavudina (d4T): cápsulas: 15, 20, 30, 40 mg; solución: 1 mg/ml	14 días y <30 kg: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas >30 kg: 30 mg cada 12 horas	Frecuentes: cefalea, náuseas, hiperlipidemias y lipodistrofia Menos frecuentes: neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática	Sin restricciones con la comida. No debería administrarse con ZDV debido al antagonismo virológico. Mayor incidencia de acidosis láctica. Aumenta su toxicidad si se combina con ddI **Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el d4T ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos**
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF): comprimidos: 150, 200, 250, 300 mg; solución en polvo: 40 mg por cada gramo de polvo Truvada: combinación de FTC, TDF (200, 300 mg) Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg) Atripla: combinación de FTC, TDF, EFV (200, 300, 600 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, RPV (200, 300, 25 mg) Stribild: combinación de FTC, TDF, EVG, COBI (200, 300, 150, 150 mg) Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)	2 a <12 años: 8 mg/kg/dosis una vez al día >12 años y 35 kg, adolescentes >12 años y 35 kg y adultos: 300 mg una vez al día Truvada, Atripla, Complera, Symfi Lo y Stribild: 1 comprimido al día Peso de pacientes para ≥2 años y ≥17 kg: 17 hasta <22 kg: 150 mg al día 22 hasta <28 kg: 200 mg al día 28 a <35 kg: 250 mg al día ≥35 kg: 300 mg al día	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, disminución de densidad ósea, toxicidad renal	Las comidas ricas en grasas aumentan la absorción. La coadministración con ddI puede incrementar la toxicidad por esta, puede disminuir la concentración de atazanavir (ATV) y, por tanto, se requiere refuerzo con ritonavir. El ATV y el lopinavir (LPV) aumentan los niveles de TDF y su potencial toxicidad. Realizar cribado de VHB antes de dar TDF, dado que al retirarlo puede producir una exacerbación de la infección de la hepatitis

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Tenofovir alafenamida (TAF) Descovy: combinación de TAF, FTC (25, 200 mg) Genvoya: combinación de TAF, FTC, EVG, COBI (10, 200, 150, 150 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Biktarvy: combinación de BIC, FTC, TAF (50, 200, 25 mg)	Adolescentes (≥13 años, ≥35 kg): Descovy, Genvoya u Odefsey: 1 comprimido diario Biktarvy: ≥18 años 1 comprimido diario; >12 a 18 años y >35 kg dosis en investigación 1 comprimido diario basado en datos limitados	Frecuentes: dolor de cabeza, diarrea, náuseas o aumento de los lípidos séricos	Una nueva versión del TDF que tiene menos toxicidad renal y ósea Se deben realizar pruebas de detección del VHB antes de administrar el TAF, ya que se puede producir una exacerbación de la hepatitis cuando se suspende el TAF Se concentra en las células más que el TDF, por lo que no está aprobado para las mujeres embarazadas debido a la falta de datos
Zidovudina (AZT, ZDV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 300 mg; suspensión: 10 mg/ml; inyección intravenosa: 10 mg/ml (todo disponible en genéricos) Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg) Trizivir: combinación de ZDV, lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg)	**Profilaxis de bajo riesgo:** ≥35 semanas de gestación al nacimiento: *Desde el nacimiento hasta las 4-6 semanas:* 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) ≥30 a <35 semanas de edad gestacional al nacimiento: *Desde el nacimiento hasta las 2 semanas:* 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) ENTONCES *2 semanas a 4-6 semanas de edad:* 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 2,3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) <30 semanas de gestación al nacer *Desde el nacimiento hasta la edad de 4-6 semanas:* 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) **Profilaxis de alto riesgo y tratamiento:** ≥35 semanas de gestación al nacer: *Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:* 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES Edad >4 semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ≥30 a <35 semanas de gestación al nacer: *Desde el nacimiento hasta las 2 semanas de edad:* 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES 2 semanas a 6-8 semanas de edad: 3 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas ENTONCES Edad >6-8 semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas <30 semanas de gestación al nacer: *Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:* 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES 4 semanas a 8-10 semanas de edad: 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES Edad >8-10 semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas Lactantes >4 kg y ≥4 semanas posparto y niños: 4 kg a <9 kg: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas 9 kg a <30 kg: 9 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas >30 kg, adolescentes y adultos: 300 mg cada 12 horas Dosificación alternativa de la superficie corporal: 180-240 mg/m^2/dosis v.o. cada 12 horas Combivir o Trizivir: 1 comprimido cada 12 horas	Frecuentes: mielosupresión (p. ej., anemia macrocítica, neutropenia), cefalea, náuseas, vómitos, anorexia Menos frecuentes: toxicidad hepática, acidosis láctica con esteatosis hepática, miopatía, lipodistrofia	Puede administrarse con las comidas Interacciones farmacológicas: no debe administrarse con d4T o doxorrubicina La rifampicina puede incrementar el metabolismo La cimetidina, el fluconazol y el ácido valproico pueden disminuir el metabolismo El ganciclovir, el IFN-α y la ribavirina aumentan la toxicidad de ZDV Único antiviral actualmente con formula intravenosa

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS		Efectos adversos asociados a esta clase: exantema, de leve a grave, por lo general en las primeras 6 semanas. Interrumpir el fármaco en caso de exantema grave (con ampollas, descamación, afectación muscular o fiebre)	
Efavirenz (EFV): cápsulas: 50, 200 mg; comprimidos: 600 mg Atripla: combinación de EFV, FTC, TDF (600, 200, 300 mg) Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)	Niños <3 años: consultar con un experto Niños ≥3 años: 10 a <15 kg: 200 mg/día 15 a <20 kg: 250 mg/día 20 a <25 kg: 300 mg/día 25 a <32,5 kg: 350 mg/día 32,5 a <40 kg: 400 mg/día ≥40 kg: 600 mg/día o 367 mg/m^2 de área de superficie corporal Atripla (>40 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario Symfi Lo (>35 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario	Frecuentes: exantema, síntomas del SNC (p. ej., sueños anómalos, alteración de la concentración, insomnio, depresión, alucinaciones) Menos frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas; potencialmente teratógeno, prolongación de QT (cuidado con otros medicamentos que prolonguen el QT), falsos positivos en algunas pruebas de cannabinoides o benzodiacepinas	Las cápsulas pueden abrirse para mezclarse con los alimentos Administrar por la noche antes de acostarse con el estómago vacío para minimizar los efectos secundarios del SNC Tomarlo con comida, especialmente con alimentos grasos, puede aumentar la absorción e incrementar los efectos secundarios del SNC Interacciones farmacológicas: el efavirenz induce/inhibe las enzimas del CYP3A4 y aumenta el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., antihistamínicos, sedantes e hipnóticos, cisaprida, ergotamínicos, warfarina, etinilestradiol) y otros antirretrovirales (inhibidores de la proteasa). Los fármacos que inducen el CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, rifabutina) disminuyen la concentración de efavirenz. La concentración de claritromicina disminuye con el EFV y se debería considerar la azitromicina Úsese con precaución en las adolescentes con potencial reproductivo debido a su posible teratogenicidad Evitar su uso en personas con antecedentes de problemas psiquiátricos o problemas actuales y usarlo con precaución en adolescentes y adultos jóvenes debido a los posibles efectos secundarios afectivos, incluido el aumento de la tendencia al suicidio
Etravirina (ETR): comprimidos: 25, 100, 200 mg	Niños <6 años: consultar con un experto 16 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas 20 a 25 kg: 125 mg cada 12 horas 25 a <30 kg: 150 mg cada 12 horas >30 kg, adolescentes y adultos: 200 mg cada 12 horas	Frecuentes: náuseas, exantema, diarrea Menos frecuentes: reacciones de hipersensibilidad	Administrar siempre seguido de una comida para la absorción; tomarlo con el estómago vacío disminuye la absorción en un 50% Los comprimidos pueden dispersarse en agua Inductor de enzimas del CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 causando múltiples interacciones que deben ser consideradas antes de iniciar ETR. Debería no administrarse en combinación con TPV, FPV, ATV u otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Nevirapina (NVP): comprimidos: 200 mg; comprimidos de liberación extendida (XR): 100, 400 mg; suspensión: 10 mg/ml	**Profilaxis de alto riesgo:** Serie de 3 dosis para lactantes de alto riesgo >32 semanas de gestación al nacer (incluyendo aquellos nacidos de madres que no toman TARGA) NOTA: LAS DOSIS SON UNA DOSIS PLANA, NO POR KG Intervalos de dosificación: 48 horas desde el nacimiento, 48 horas después de la primera dosis, 96 horas después de la segunda dosis Peso al nacer 1,5-2 kg: 8 mg/dosis v.o. Peso al nacer >2 kg: 12 mg/dosis v.o. **Tratamiento (incluyendo profilaxis de alto riesgo con terapia empírica):** ≥37 semanas de gestación al nacer: *Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad:* 6 mg/kg/dosis cada 12 horas ENTONCES Edad >4 semanas: 200 mg/m²/dosis cada 12 horas 34 a <37 semanas de gestación al nacer: *Desde el nacimiento hasta la edad de 1 semana:* 4 mg/kg/dosis cada 12 horas Edades de 1 a 4 semanas: 6 mg/kg/dosis cada 12 horas Edad >4 semanas: 200 mg/m²/dosis cada 12 horas Tenga en cuenta que el ajuste de la dosis es opcional a las 4 semanas para la terapia empírica del VIH para los bebés de alto riesgo con pruebas negativas ≥1 mes a <8 años: 200 mg/m² una vez al día durante 14 días; después la misma dosis cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis) ≥8 años: 120-150 mg/m² una vez al día durante 14 días; luego, cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis) Adolescentes y adultos: 200 mg una vez al día durante 14 días; luego 200 mg cada 12 horas o XR 400 mg al día (después de 14 días de la dosis de entrada)	Frecuentes: exantema, cefalea, fiebre, náuseas, anomalías de las pruebas de función hepática Menos frecuentes: hepatotoxicidad (pocas veces potencialmente mortal), reacciones de hipersensibilidad	Puede darse con o sin comida Interacciones farmacológicas: induce la actividad del CYP450A hepático (incluidos CYP3A y CYP2B6) y disminuye la concentración de los inhibidores de la proteasa (IND, SQV, LPV). No debería administrarse con ATV. También disminuye las concentraciones de ketoconazol (debería usarse el fluconazol como alternativa). La rifampicina disminuye los niveles séricos de la nevirapina. Los anticomiciales y psicotrópicos que usan la misma vía metabólica que la NVP deben monitorizarse. Los anticonceptivos orales también pueden verse afectados La formulación de XR debe ser ingerida entera Para los niños ≤2 años, algunos expertos empiezan con la dosificación cada 12 horas sin la entrada de 14 días de la dosificación diaria. La dosificación de entrada disminuye la aparición de la erupción cutánea al permitir la inducción de las enzimas metabolizadoras del citocromo p450
Rilpivirina (RPV): comprimidos: 25 mg Complera: combinación de RPV, FTC, TDF (25, 200, 300 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)	Pacientes pediátricos: consultar con el experto Adolescentes (>12 años y 35 kg) y adultos: 25 mg v.o. una vez al día Complera u Odefsey: 1 comprimido diario Juluca (>18 años): 1 comprimido diario; solo para uso en adultos con ≥6 meses de supresión virológica sin resistencia para reemplazar la terapia actual	Cefalea, insomnio, exantema, depresión, cambios en el estado de ánimo	Administrar solamente con alimentos, con una comida de 500 kcal. No usar con inhibidores de la bomba de protones; los antiácidos tienen que espaciarse y tomarse 2 horas antes o 4 horas después No debe usarse si la carga viral es >100.000 copias/µl o con fármacos que pueden inducir el CYP3A o con inhibidores de la bomba de protones

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA PROTEASA		Efectos adversos de la clase: gastrointestinales, hiperglucemia, hiperlipidemia (excepto el atazanavir y el darunavir), lipodistrofia, aumento de las transaminasas, aumento de los trastornos hemorrágicos en hemofílicos. Puede inducir el metabolismo del etinilestradiol; debe utilizarse una anticoncepción alternativa (distinta a los anticonceptivos orales que contengan estrógenos). Todos estos fármacos se eliminan por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4, con muchas interacciones farmacológicas. Nota sobre el tratamiento: excepto en casos puntuales, siempre administrarlo con un potenciador (ritonavir [RTV] o cobicistat [COBI])	
Atazanavir (ATV): paquete en polvo: 50 mg/paquete; capsula: 150, 200, 300 mg (nota: las capsulas y los paquetes *no* son intercambiables) Evotaz: combinación de ATV, COBI (300, 150 mg)	Lactantes y niños ≥3 meses y ≥5 kg: 5 a <15 kg: ATV 200 mg (4 paquetes) + RTV 80 mg al día 15 a <25 kg: ATV 250 mg (5 paquetes) + RTV 80 mg al día Nota: las cápsulas no están aprobadas para <6 años o <15 kg Dosificación de la capsula en niños ≥6 años y ≥15 kg: 15 a <35 kg: 200 mg + RTV 100 mg ≥35 kg: 300 mg + RTV 100 mg Adolescentes y adultos: 300 mg + RTV 100 mg Adultos (>18 años): Evotaz: 1 comprimido diario	Frecuentes: elevación de la bilirrubina indirecta; cefalea, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias Menos frecuentes: prolongación del intervalo PR en el ECG; exantema, en pocas ocasiones progresión a síndrome de Stevens-Johnson, diabetes mellitus, nefrolitiasis	Administrar con alimentos para aumentar la absorción. Revisar las interacciones farmacológicas antes de iniciar su uso porque el ATV inhibe las enzimas de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y UGT1A1. Usar con precaución si existen trastornos de la conducción cardiaca o insuficiencia hepática. La combinación con EFV no debería utilizarse para tratamiento de pacientes ya tratados con ATV, dado que disminuye los niveles de este. El TDF, antiácidos, antagonistas de receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la concentración de ATV. En caso de administrarse formulación tamponada de ddI, esta debe darse al menos 2 horas antes de tomar ATV El COBI es un potenciador farmacocinético (agente potenciador) que se utiliza para optimizar los niveles de la droga; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una GFR normal.
Darunavir (DRV): comprimidos: 75, 150, 600, 800 mg; suspensión: 100 mg/ml Prezcobix: combinación de DRV, COBI (800, 150 mg)	<3 años o <10 kg: no utilizar 3 a <12 años: 10 a <11 kg: DRV 200 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 11 a <12 kg: DRV 220 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 12 a <13 kg: DRV 240 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 13 a <14 kg: DRV 260 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 14 a <15 kg: DRV 280 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 15 a <30 kg: DRV 375 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: DRV 450 mg + RTV 100 mg cada 12 horas ≥40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas Adolescentes ≥40 kg y adultos sin mutaciones de DRV: DRV 800 mg + RTV 100 mg una vez al día Adultos (>18 años) sin mutaciones DRV: Prezcobix: 1 comprimido al día Adolescentes ≥40 kg y adultos *con* mutación(es) de DRV: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, cefalea Menos frecuentes: exantema (incluido síndrome de Stevens-Johnson), elevación de lípidos y enzimas hepáticas, hiperglucemia, lipodistrofia	Se debe administrar el DRV con alimentos. Contraindicado para su uso simultáneo con cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas, pimozida o cualquier sustrato esencial del CYP3A4. Usar con precaución en pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores moderados/potentes del CYP3A4. Ajustar la dosis si se toma a la vez rifampicina Contiene residuo sulfa: posible sensibilidad cruzada con la clase de las sulfamidas

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Fosamprenavir (FPV): comprimidos: 700 mg; suspensión: 50 mg/ml	6 meses a 18 años: <11 kg: FPV 45 mg/kg/dosis + RTV 7 mg/kg/dosis cada 12 horas 11 a <15 kg: FPV 30 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas 15 a <20 kg: FPV 23 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas >20 kg: FPV 18 mg/kg/dosis (máximo 700 mg) + RTV 3 mg/kg/dosis (máximo 100 mg) cada 12 horas Adolescentes >18 años y adultos: FPV 700 mg + RTV 100 mg cada 12 horas *o* FPV 1.400 mg + RTV 200 mg una vez al día Si se ha administrado un inhibidor de la proteasa (IP) previamente, la dosis una vez al día no se recomienda	Frecuentes: náuseas, vómitos, parestesias periorales, cefalea, exantema, anomalías de los lípidos Menos frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson, redistribución adiposa, neutropenia, elevación de la creatina cinasa, hiperglucemia, diabetes mellitus, aumento de enzimas hepáticas, angioedema, nefrolitiasis	Los comprimidos se deben administrar con alimentos. La FPV es un inhibidor del sistema CYP450 e inductor, inhibidor y sustrato de CYP3A4, que puede provocar múltiples interacciones farmacológicas. Usar con precaución en las personas alérgicas a las sulfas
Indinavir (IDV): cápsulas: 100, 200, 400 mg	No está aprobado su uso en lactantes o niños Adolescentes y adultos: IDV 800 mg + RTV (100 mg a 200 mg) cada 12 horas	Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, cefalea, mareo, anomalías lipídicas, nefrolitiasis, sabor metálico Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, hepatitis, anemia hemolítica aguda	Reducir la dosis (600 mg IDV cada 8 horas) si hay disfunción hepática leve o moderada. Necesaria hidratación adecuada (al menos 1,5 l/día en adultos) para minimizar el riesgo de nefrolitiasis. El IDV es inhibidor y sustrato del citocromo P450 3A4 y puede causar múltiples interacciones; la rifampicina reduce sus concentraciones; el ketoconazol, el ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumentan la concentración del indinavir. No coadministrar con EFV, astemizol, cisaprida ni terfenadina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r): comprimidos: 100/25 mg, 200/50 mg; solución: 80/20 mg/ml (contiene 42% de alcohol, 15% de propilenglicol)	14 días a 18 años: LPV 300 mg/m²/dosis + RTV 75 mg/m²/dosis cada 12 horas En los niños no iniciados en el tratamiento >1 año se puede utilizar una dosis de 230 mg/m²/dosis cada 12 horas Adolescentes (>18 años) y adultos: LPV 400 mg + RTV 100 mg cada 12 horas *u* 800 mg LPV + 200 mg RTV una vez al día Si se toma con NVP, EFV, FPV o NFV: LPV 600 mg + RTV 150 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, cefalea, náuseas y vómitos, elevación de los lípidos Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, intervalo PR prolongado en ECG	**No administrar antes de la edad posmenstrual de 42 semanas y de la edad posnatal de 14 días debido a posibles toxicidades graves** Sin restricciones alimentarias, pero tiene mejor tolerancia gastrointestinal cuando se toma con la comida o después de las comidas Las pastillas deben tragarse enteras La solución oral debe tomarse con comidas ricas en grasas para aumentar la absorción. Poca palatabilidad de la solución oral difícil de enmascarar con sabores o comidas. Una dosis una vez al día es poco tolerada en la mayoría de los niños, y la variabilidad de la concentración plasmática hace que la dosificación de una vez al día esté contraindicada en los niños. Interactúa con los fármacos que usan el CYP3A4, por lo que puede tener múltiples interacciones
Nelfinavir (NFV): comprimidos: 250, 625 mg	<2 años: no recomendado Niños 2-13 años: 45-55 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 1.250 mg/dosis) Adolescentes y adultos: 1.250 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, astenia, dolor abdominal, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatías, redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, elevación de enzimas hepáticas	Administrar con las comidas para optimizar la absorción; evitar comidas o bebidas ácidas (p. ej., zumo de naranja). Los comprimidos pueden triturarse o disolverse en agua para administrarlos como solución El nelfinavir inhibe la actividad de CYP3A4, lo que puede causar múltiples interacciones farmacológicas. La rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina reducen sus niveles. El ketoconazol, el ritonavir, el indinavir y otros inhibidores de la proteasa los aumentan. No coadministrar con astemizol, cisaprida ni terfenadina El VNF ya no se recomienda para el tratamiento del VIH debido a su menor potencia en comparación con los agentes más nuevos y a la impredecible farmacocinética, especialmente en los adolescentes

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Ritonavir (RTV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 100 mg; solución: 80 mg/ml (contiene 43% de alcohol)	Se utiliza solo para potenciar la acción de otros IP; la dosis varía (v. información específica para cada IP)	Más frecuentes: náuseas, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, aversión al sabor, anomalías de los lípidos, parestesias periorales Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, prolongación del intervalo PR, reacciones alérgicas	La administración con alimentos aumenta la disponibilidad y disminuye los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. La solución de RTV no debe refrigerarse (guardar a 20-25 °C) El RTV es un potente inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6 y además es inductor de CYP3A4 y CYP1A2, lo que provoca su interacción con múltiples fármacos (inhibidores de la proteasa, antiarrítmicos, antidepresivos, cisaprida). Usar con precaución con los corticoides inhalados (se han comunicado síndromes de Cushing)
Saquinavir (SQV): cápsulas de gelatina dura: 200 mg; comprimidos: 500 mg	Lactantes y niños <16 años: no está aprobado su uso Adolescentes y adultos: SQV 1.000 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatía crónica, diabetes mellitus, pancreatitis, elevación de las transaminasas, lipodistrofia, aumento de intervalos QT y PR en el ECG	La administración con comidas ricas en grasas aumenta la biodisponibilidad. El SQV se metaboliza por CYP3A4, lo que puede causar numerosas interacciones farmacológicas: la rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina disminuyen las concentraciones séricas. El saquinavir puede disminuir el metabolismo de antagonistas del calcio, azoles (p. ej., ketoconazol) y macrólidos. Se recomienda realizar un ECG antes de la terapia y está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado
Tipranavir (TPV): cápsulas: 250 mg; solución: 100 mg/ml (contiene 116 UI de vitamina E/ml)	<2 años: no está aprobado 2-18 años (solo tratamiento experimental): TPV 375 mg/m^2/dosis + RTV 150 mg/m^2 (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas *o* TPV 14 mg + RTV 6 mg/kg/dosis (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas Adolescentes (>18 años) y adultos: TPV 500 mg + RTV 200 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, exantema, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas Menos frecuentes: redistribución adiposa, hepatitis, hiperglucemia, diabetes mellitus, hemorragia intracraneal	No requiere restricciones alimentarias y se tolera mejor con alimentos. Puede inhibir la agregación de las plaquetas humanas: usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia (traumatismos, cirugía, etc.) o en los que toman medicaciones simultáneas que puedan incrementar dicho riesgo. El TPV se metaboliza por CYP3A4, lo que produce muchas interacciones farmacológicas. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o que toman tratamiento simultáneo con amiodarona, cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas o pimozida. El TPV contiene residuo de sulfonamida, debe evitarse su uso en pacientes con alergia a esta
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN			
Enfuvirtida (ENF): inyección: el polvo liofilizado de 108 mg reconstituido en 1,1 ml de agua estéril aporta 90 mg/ml	<6 años: no está aprobada Niños ≥6 años a 16 años: 2 mg/kg/dosis s.c. (máx. 90 mg) cada 12 horas Adolescentes (>16 años) y adultos: 90 mg s.c. cada 12 horas	Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la inyección en el 98% de los casos (p. ej., eritema, induración, nódulos, quistes, equimosis) Menos frecuentes: mayor incidencia de neumonía bacteriana, hipersensibilidad, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, elevación de las enzimas hepáticas, hipotensión, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios (p. ej., glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, dificultad respiratoria)	Administrar por vía subcutánea La gravedad de los efectos secundarios aumenta si se aplica por vía intramuscular. Aplicar hielo después de la inyección y masajear la zona para reducir reacciones locales. Los sitios de inyección deben ir rotándose; los sitios recomendados son la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA ENTRADA			
Maraviroc (MVC): solución oral: 20 mg/ml; comprimidos: 25, 75, 150, 300 mg	Neonatos/lactantes: no aprobado ≥2 años y ≥10 kg: dado con inhibidores de CYP3A (EVG, RTV, IP excepto TPV/r): 10 a <20 kg: 50 mg cada 12 horas 20 a <30 kg: 75 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: 100 mg cada 12 horas >40 kg: 150 mg cada 12 horas Se administra con ITIN, T-20, TPV/r, NVP, RAL u otros medicamentos que no afectan a la CYP3A: 10 a <30 kg: no recomendado 30 a <40 kg: 300 mg cada 12 horas >40 kg: 300 mg cada 12 horas Dado con EFV, ETR: no recomendado Adolescentes >16 años y adultos: 150 mg cada 12 horas si se administra con inhibidor potente del CYP3A (p. ej., inhibidor de la proteasa, excepto TPV) 300 mg cada 12 horas si se administra con inhibidores no potentes de CYP3A4 (p. ej., ITIN, TPV, NVP, ENF, RAL) 600 mg cada 12 horas si se administra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., EFV, ETR, rifampicina, fenobarbital)	Frecuentes: fiebre, síntomas similares a infecciones de vías respiratorias altas, erupciones cutáneas, dolor abdominal, síntomas osteomusculares, mareos Menos frecuentes: alteraciones cardiovasculares, ictericia colestásica, rabdomiólisis, miositis, osteonecrosis	Es necesario realizar pruebas para detectar el virus tropical CCR5; el virus no debe tener un tropismo mixto (p. ej., CCR5/CXC4) para que sea eficaz No hay restricciones alimentarias. El MVC es un sustrato de CYP3A4 y de la P-glucoproteína (Pgp), lo que puede causar muchas interacciones farmacológicas Realizar análisis de tropismo para excluir la presencia de CXCR4 VIH antes de administrar MVC. Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad cardiaca o que reciban fármacos con actividad moduladora de CYP3A4 o glucoproteína P
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)			
Bictegravir (BIC) Solo disponible como Biktarvy: combinación de BIC, TAF, FTC (50, 25, 200 mg) Dolutegravir (DTG): comprimidos: 10, 25, 50 mg Triumeq: combinación de ABC, 3TC, DTG (600, 300, 50 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)	Biktarvy: ≥18 años 1 comprimido una vez al día; >12 años a 18 años y >35 kg: dosis en investigación 1 comprimido una vez al día basada en datos limitados Neonatos y lactantes: no aprobado ≥30 hasta <40 kg: 35 mg una vez al día (ARV-naïve o INSTI-naïve) >12 años y ≥40 kg, adolescentes y adultos: 50 mg una vez al día (INSTI-naïve) Si se toma con EFV, FPV/RTV, TPV/RTV o rifampicina: 50 mg cada 12 horas Si el INSTI presenta experiencia con la resistencia asociada o la sospecha de resistencia: 50 mg cada 12 horas Triumeq: 1 comprimido una vez al día (INSTI-naïve, ≥40 kg) Juluca (>18 años): 1 comprimido una vez al día; solo para uso en adultos con ≥6 meses de supresión virológica sin resistencia para reemplazar el régimen actual	Diarrea, náuseas, dolor de cabeza Insomnio, dolor de cabeza, enfermedad neuropsiquiátrica Poco frecuente: sarpullido, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad	No hay restricciones alimentarias Se metaboliza por UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A Sustrato de UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A. Debe tomarse 2 horas antes o 6 horas después de haber tomado laxantes, sucralfato, hierro o suplementos de calcio o medicaciones tamponadas El DTG disminuye la secreción tubular de Cr y aumenta ligeramente la Cr medida, pero no afecta a la FGR
Elvitegravir (EVG): solo se encuentra en dos combinaciones coformuladas con dosis fijas (FDC) en comprimidos Stribild: combinación de EVG, FTC, TDF, COBI (150, 200, 300, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150 mg)	Genvoya: no está aprobado para <25 kg. Dosis para niños y adolescentes (peso ≥25 kg; cualquier índice de madurez sexual [IMS]) y adultos: 1 comprimido cuatro veces al día Stribild: no está aprobado para <35 kg Dosis para adolescentes (peso ≥35 kg y IMS 4 o 5) y adultos: 1 comprimido una vez al día	Nauseas, diarrea y dolor de cabeza	Administrar con alimentos. El EVG se metaboliza por CYP3A4 e induce modestamente a CYP2D6, que puede causar numerosas interacciones farmacológicas. Usar con precaución con fármacos nefrotóxicos. No usar Stribild o Genvoya con ritonavir El COBI es un potenciador de la farmacocinética (agente impulsor) que se usa para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 *(cont.)*

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Raltegravir (RAL): comprimidos recubiertos: 400 mg; comprimido HD: 600 mg comprimidos masticables: 25, 100 mg (ranurados); suspensión de gránulos orales: 100 mg suspendidos en 10 ml de agua para obtener una concentración final de 10 mg/ml	**Tratamiento y profilaxis de alto riesgo (terapia empírica) para neonatos:** >37 semanas de gestación al nacer y >2 kg (suspensión oral): Desde el nacimiento hasta 1 semana de edad: aproximadamente 1,5 mg/kg/dosis una vez al día 2 a <3 kg: 4 mg una vez al día 3 a <4 kg: 5 mg una vez al día 4 a <5 kg: 7 mg una vez al día Si la madre está tomando raltegravir entre 2-24 horas antes del parto, retrasar la primera dosis 24 a 48 horas después del nacimiento. Inicie otro TAR lo antes posible Edad 1-4 semanas: aproximadamente 3 mg/kg/dosis cada 12 horas 2 a <3 kg: 8 mg cada 12 horas 3 a <4 kg: 10 mg cada 12 horas 4 a <5 kg: 15 mg cada 12 horas ENTONCES **Dosificación en lactantes y pediatría** (Suspensión oral) Niños de ≥4 semanas y ≥3 kg a <20 kg: aproximadamente 6 mg/kg/dosis cada 12 horas 3 a <4 kg: 25 mg cada 12 horas 4 a <6 kg: 30 mg cada 12 horas 6 a <8 kg: 40 mg cada 12 horas 8 a <11 kg: 60 mg cada 12 horas 11 a <14 kg: 80 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas Comprimido masticable: 11 a <14 kg: 75 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas 20 a <28 kg: 150 mg cada 12 horas 28 a <40 kg: 200 mg cada 12 horas ≥40 kg: 300 mg cada 12 horas Niño o adolescente ≥25 kg y adultos: comprimido recubierto de película 400 mg cada 12 horas Peso del niño y del adolescente ≥50 kg (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos) Para pacientes sin tratamiento o con supresión virológica en un régimen inicial de 400 mg dos veces al día (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos)	Frecuentes: náuseas, cefaleas, mareos, diarrea, fatiga Menos frecuentes: prurito, elevación de creatina fosfocinasa, miopatía, rabdomiólisis, depresión, hipersensibilidad Raros: erupciones, incluyendo Stevens-Johnson, TEN y reacciones de hipersensibilidad	Sin restricciones con alimentos. Suspensión oral, comprimidos recubiertos y masticables no son intercambiables; los comprimidos masticables y suspensiones tienen una mejor biodisponibilidad oral que los comprimidos recubiertos; por tanto, los comprimidos recubiertos de película de alta dosis se pueden tomar a partir de 25 kg El RAL se metaboliza por glucuronidación UGT1A1 y los inductores de este sistema (p. ej., rifampicina, TPV) disminuyen los valores de RGV, mientras que los inhibidores de este sistema (p. ej., el ATV) aumentarán los niveles de RGV. No administrar rifampicina con raltegravir (HD) una vez al día. No se deben coadministrar antiácidos que contengan aluminio y magnesio. El metabolismo del UGT1A1 es bajo al nacer y aumenta rápidamente durante las primeras 4-6 semanas de vida. No hay datos para los recién nacidos prematuros

Los fármacos antirretrovirales suelen presentar unas interacciones farmacológicas entre sí y con otras clases de medicamentos que deben revisarse antes de iniciar cualquier tratamiento.

La información de esta tabla no es exhaustiva. Pueden consultarse datos actualizados y adicionales sobre posología, interacciones farmacológicas y toxicidad en la página de internet de AIDSinfo en http://www.aidsinfo.nih.gov.

Modificada de *Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.* Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/pediatricguidelines.pdf.

la proteasa (IP) son fármacos potentes, activos sobre buena parte del ciclo replicativo del virus. Los IP se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus se escinden en proteínas individuales, maduras y funcionales del núcleo vírico, encargadas de la producción de viriones infecciosos antes de salir de la célula. La entrada del virus en la célula es un proceso complejo que implica receptores celulares y su fusión. Se han desarrollado varios fármacos para impedir este proceso. El **inhibidor de la fusión,** la enfuvirtida (T-20), que se une a la gp41 viral, provoca cambios conformacionales que impiden la fusión y la entrada del virus en los linfocitos CD4$^+$. El maraviroc es un ejemplo de un antagonista selectivo del correceptor CCR5 que impide la unión del virus con esta quimiocina (un proceso fundamental en la unión y fusión virales con los linfocitos CD4$^+$). Los **inhibidores de la integrasa (INSTI)** (como el raltegravir, dolutegravir, elvitegravir o bictegravir) bloquean la enzima que cataliza la incorporación del genoma viral al ADN del huésped.

Mediante la actuación sobre diferentes puntos del ciclo replicativo del virus, distintas fases de la activación celular y gracias a la llegada del fármaco a todos los tejidos, se puede conseguir la supresión vírica máxima. Las combinaciones de tres fármacos, que consisten en una columna vertebral de dos ITIN: 1) un ITIN análogo de la timidina (abacavir o zidovudina) o tenofovir y 2) un ITIN no análogo de la timidina (lamivudina o emtricitabi-

na) para suprimir la replicación en las células tanto activas como en reposo, añadido a 3) IP potenciado con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir o darunavir), un ITINN (efavirenz o nevirapina) o un INSTI (raltegravir o dolutegravir) que pueden producir supresión a largo plazo del virus. El uso de tres fármacos de tres clases diferentes se debe evitar, pero puede ser necesario en niños con virus con alta resistencia; los fármacos de estos tratamientos solo pueden ser elegidos por un especialista en el VIH con autorización de los farmacéuticos. El tratamiento combinado aumenta la tasa de toxicidad (v. tabla 302.4) y se producen interacciones complejas entre muchos de los fármacos antirretrovirales. Muchos IP son inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450, por lo que presentan interacciones serias con múltiples clases de fármacos, como los antihistamínicos no sedantes y los psicotrópicos, vasoconstrictores, antimicobacterianos, los de efecto cardiovascular, anestésicos, analgésicos y los de efecto gastrointestinal (p. ej., cisaprida). Siempre que se añadan medicamentos nuevos a un tratamiento antirretroviral, en especial un régimen que contenga IP, se debe consultar con un farmacéutico y/o un especialista en el VIH para resolver posibles interacciones farmacológicas. Se ha utilizado el efecto inhibidor del ritonavir (un IP) sobre el sistema citocromo P450 y se han añadido pequeñas dosis del fármaco a otros IP (p. ej., lopinavir, atazanavir, darunavir) para frenar su metabolismo por el sistema P450 y mejorar su perfil farmacocinético. Esta estrategia proporciona niveles farmacológicos más eficaces con menos toxicidad y una posología menos frecuente. Recientemente, el desarrollo del cobicistat proporciona una alternativa al ritonavir. Aunque el cobicistat es un inhibidor potente del citocromo P450 3A, es un inhibidor débil del CYP2D6 y otras isoformas del CYP (p. ej., CYP1A2), por lo que las interacciones farmacológicas con muchos fármacos son más predecibles que para el ritonavir, que también es activo contra estas isoformas. Los estudios preliminares con cobicistat sugieren que su perfil de tolerancia es bueno y que tiene menos efecto sobre los adipocitos (con una acumulación menor de lípidos y una respuesta a la insulina más leve). La mejor solubilidad del cobicistat comparado con el ritonavir puede ayudar al desarrollo de más regímenes combinados de un solo comprimido con cobicistat. Aunque el cobicistat actualmente está aprobado para adolescentes y adultos, no lo está para su uso en embarazadas.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del calendario y las dosis de la TARGA es fundamental para su éxito. Por tanto, la evaluación de la probabilidad del cumplimiento terapéutico es un factor esencial para decidir cuándo se debe comenzar el tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que un cumplimiento inferior al 90% provoca una supresión menos satisfactoria de la carga viral. Además, varios estudios han demostrado que el cumplimiento terapéutico no llega al 50% de los pacientes pediátricos. A su vez, una adherencia escasa al tratamiento da lugar a concentraciones subterapéuticas de los fármacos y potencia el desarrollo de virus resistentes. Existen múltiples dificultades específicas de los niños para lograr un mejor cumplimiento. Los regímenes antirretrovirales combinados suelen ser incómodos de administrar, lo que requiere una dedicación extrema por parte del cuidador y del niño; la reticencia a revelar la enfermedad del niño a otras personas reduce el apoyo social; puede haber una tendencia a omitir dosis si el cuidador habitual no está presente o el niño está en la escuela. La adolescencia añade otros problemas que reducen el cumplimiento. La negación de su infección, el estilo de vida menos estructurado, trastornos de conducta o emocionales, el deseo de mantener un estilo de vida equivalente al de sus compañeros, la depresión, el cansancio que supone un régimen de por vida, la ansiedad y el consumo de alcohol y de sustancias son dificultades añadidas para el cumplimiento a largo plazo en esta población creciente. Por eso, la participación de la familia es esencial en la decisión de iniciar el tratamiento. La educación intensiva sobre la relación entre el cumplimiento terapéutico y la supresión viral, el entrenamiento en la administración del fármaco, las visitas de seguimiento frecuentes, el apoyo por los compañeros, los mensajes a móviles o buscas y la dedicación del cuidador y del paciente (a pesar de los inconvenientes de los efectos adversos, la pauta posológica, etc.) son fundamentales para el éxito del tratamiento antiviral. Para evaluar la adherencia deben usarse varios métodos, como la respuesta de la carga viral, la anotación de las dosis olvidadas durante más de 3-7 días y el recuento de farmacia/píldoras. La evaluación de la aparición de virus resistentes en la secuenciación (genotipo) también puede ser una herramienta útil.

Inicio del tratamiento

La decisión sobre cuándo iniciar el TARGA está evolucionando. Cuando se introdujo por primera vez el TARGA, los regímenes de medicamentos tuvieron efectos secundarios significativos. Esto llevó a decisiones de retrasar la terapia hasta que fuera más beneficiosa, generalmente después de que se hubiera desarrollado una supresión inmunológica avanzada. En una cohorte adulta amplia, el ensayo Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) demostró un gran beneficio al iniciar la terapia de forma precoz en los adultos, incluso antes de que los recuentos de CD4 cayeran en un rango de inmunosupresión; esto se hizo más factible con el desarrollo de medicamentos más seguros y mejor tolerados. En los adultos, también se ha encontrado que el hecho de recibir un TARGA supresor elimina el riesgo de transmisión sexual del VIH a otras personas. Las pautas actuales para adultos recomiendan el inicio del TARGA en todos los adultos con VIH. Al igual que las pautas para adultos, el Panel sobre Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños con VIH también recomienda el tratamiento para todos los niños con VIH. Sin embargo, la urgencia sobre cuándo iniciar el tratamiento y la solidez de las recomendaciones varían según la edad y el recuento de CD4 previo al tratamiento. Esto se debe a los limitados datos específicos pediátricos, así como al hecho de saber que una vez que los pacientes pediátricos comienzan a tomar los medicamentos, el tratamiento deberá continuar de por vida; esto significa que las posibles preocupaciones sobre la adherencia y las toxicidades continuarán durante un periodo prolongado. Para los niños de menos de 1 año de edad, el ensayo CHER ha demostrado claramente el beneficio del TAR temprano e inmediato. Los datos en niños mayores sugieren que las tasas de mortalidad son más bajas y el crecimiento es más normal en los niños menores de 10 años de edad que inician el TARGA inmediato. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.

Los niños menores de 1 año tienen un riesgo alto de progresión de la enfermedad, y las pruebas inmunológicas y virológicas para identificar a los que tienen probabilidad de desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva tienen menos valor predictivo que en los niños mayores. Por tanto, estos lactantes deben ser tratados con TARGA tan pronto como se confirme el diagnóstico de infección por el VIH, sin importar la situación clínica o inmunológica, o la carga viral. Los datos sugieren que los lactantes con el VIH tratados antes de los 3 meses de edad controlan la infección mejor que aquellos en quienes el TARGA comienza después de los 3 meses.

Para niños de entre 1-6 años, se recomienda el tratamiento urgente si el niño tiene una infección oportunista definitoria de estadio 3 o estadio 3 de inmunodeficiencia (CD4 menor de 500 células/µl). Para los niños con VIH moderado y síntomas relacionados o recuentos de CD4 entre 500-999 células/µl, el tratamiento está fuertemente recomendado. El tratamiento también se recomienda para niños asintomáticos o poco sintomáticos con recuentos de 1.000 células/µl o más.

En los niños mayores de 6 años, el tratamiento urgente se recomienda si los niños tienen infecciones oportunistas o inmunodeficiencia en estadio 3 (CD4 menor de 200 células/µl). Para los niños con síntomas moderados relacionados con el VIH o recuentos de CD4 de 200-499 células/µl, se recomienda de nuevo encarecidamente el tratamiento. También se recomienda el tratamiento para los niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos con recuentos de CD4 de 500 células/µl o mayores. Estas guías se revisan anualmente, y los profesionales de la salud deben consultar las actualizaciones regularmente en http://aidsinfo.nih.gov.

Posología

Los niños suelen ser tratados con dosis más altas (por kg de peso) que los adultos, debido a la menor absorción y mayor metabolismo del fármaco. Los datos sobre las dosis del TAR en los recién nacidos, en especial en los prematuros, son limitados. Dada la inmadurez del hígado neonatal, suele ser preciso aumentar el intervalo entre las dosis de los fármacos, cuyo aclaramiento se produce principalmente a través de glucuronidación hepática.

La posología en los adolescentes se debe basar en los estadios de la pubertad de Tanner, en vez de en la edad cronológica. Durante la pubertad temprana (estadios de Tanner I, II y III) se debe emplear el rango de posología pediátrica, mientras que al final de esta (estadios de Tanner IV y V) se han de utilizar las pautas posológicas de los adultos. El dolutegravir y el efavirenz deberían evitarse en las mujeres que puedan quedarse embarazadas y no usan anticonceptivos por su potencial de teratogenicidad; aunque, si una mujer VIH positiva se queda embarazada mientras toma un tratamiento que contenga dolutegravir o efavirenz, la pauta puede continuar, asumiendo que se mantiene la supresión virológica, porque para el momento en el que se determina normalmente el embarazo, el periodo de teratogénesis ha pasado, específicamente para los defectos del tubo neural. Como algunos de los TAR pueden modificar el metabolismo de los anticonceptivos hormonales y disminuir su eficacia, las interacciones deben tenerse en cuenta al escoger los agentes anticonceptivos. Una tabla completa de las interacciones de los medicamentos del VIH con anticonceptivos hormonales se puede encontrar en https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/3/5803. La medroxiprogesterona (DMPA) es una opción razonable fuera de los regímenes que contienen cobicistat. También se deben considerar opciones alternativas de anticoncepción, como el uso de un dispositivo intrauterino.

Cambio del tratamiento antirretroviral

La terapia se debe cambiar cuando el régimen actual se considera ineficaz, a juzgar por el aumento de la carga viral, el deterioro del recuento de linfocitos CD4 o la progresión clínica. El desarrollo de toxicidad o intolerancia a los fármacos es otra razón para contemplar un cambio del tratamiento. Cuando se baraja esta posibilidad, el paciente y la familia deben ser reevaluados sobre el cumplimiento terapéutico. Debido a que este cumplimiento es un problema significativo en esta población, las pruebas de resistencia (mientras se aplica el tratamiento antirretroviral) son esenciales para identificar problemas con el cumplimiento (p. ej., la comprobación de que el virus es sensible a los fármacos utilizados sugerirá falta de cumplimiento) o el desarrollo de resistencias (p. ej., mutaciones que causan resistencia antirretroviral a ciertos fármacos). En ambas situaciones, se deben considerar otros factores contribuyentes, como malabsorción, dosis incorrecta o interacciones farmacológicas. Mientras se consideran las nuevas opciones farmacológicas posibles, se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas potenciales. Al iniciar una nueva pauta en un paciente con fracaso virológico, el nuevo régimen debe incluir al menos dos, pero preferentemente tres, medicamentos antirretrovirales completamente activos, con evaluación de la actividad anticipada basándose en la historia de tratamiento y las pruebas de resistencia genotípica o fenotípica. El objetivo es lograr y mantener la supresión virológica. Si no se puede lograr la supresión virológica, los objetivos de la terapia deben centrarse en la preservación de la función inmunológica y la prevención de la progresión de la enfermedad, así como en la prevención de la aparición de resistencia adicional a los medicamentos (que podría limitar las opciones de tratamiento futuras).

Monitorización del tratamiento antirretroviral

Para garantizar una monitorización adecuada debe realizarse un recuento de CD4, de la carga viral, un hemograma completo, un perfil de bioquímica, un análisis de orina y un perfil sérico de lípidos antes de instaurar o de modificar el TARGA para disponer de valores de base con los que hacer comparativas durante el tratamiento. En el momento del ingreso también se deben realizar pruebas de resistencia genotípica. Los niños deben ser vistos en consulta 1-2 semanas después del inicio del nuevo tratamiento para reforzar y aconsejar sobre la adherencia y detectar posibles efectos secundarios. La vigilancia virológica e inmunológica (PCR de ARN del VIH cuantitativa y recuento de linfocitos CD4) y la evaluación clínica deben realizarse periódicamente durante el tratamiento. La respuesta virológica inicial (es decir, una reducción de por lo menos cinco veces [0,7 $\log_{10}$] en la carga viral) se debe conseguir en las 4-8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento antirretroviral. La respuesta terapéutica máxima suele producirse entre las 12 y las 16 semanas, pero puede ser más tardía (24 semanas) en los lactantes muy pequeños. Así pues, los niveles de ARN del VIH se deben medir a las 4 semanas y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Una vez obtenida la respuesta óptima, hay que medir la carga viral por lo menos cada 3-6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, se debe medir otra vez la carga viral lo antes posible, para verificar los resultados antes de considerar un cambio en el tratamiento. El fracaso virológico se define como una carga viral plasmática repetida de 200 copias/ml o más después de 6 meses de terapia. Los linfocitos CD4 responden con más lentitud al tratamiento satisfactorio, particularmente en pacientes con infección de larga duración y supresión de CD4. Los recuentos de CD4 deben ser monitoreados cada 3-4 meses y potencialmente pueden hacerse con menos frecuencia en adolescentes y adultos con supresión virológica documentada. La toxicidad potencial se debe vigilar de cerca durante las 8-12 primeras semanas y, si no se documenta una toxicidad clínica ni analítica (con hemograma completo y bioquímica sérica), se considera adecuada la vigilancia cada 3-4 meses. Se deben monitorizar de forma específica los posibles efectos tóxicos de los medicamentos utilizados, que pueden ser hematológicos (p. ej., zidovudina), exantema por hipersensibilidad (p. ej., efavirenz), lipodistrofia (p. ej., redistribución de la grasa corporal como ocurre con los IP o los ITIN, pueden pasar años hasta que aparece), hiperlipidemia (elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos), hiperglucemia y resistencia a la insulina (p. ej., inhibidores de la proteasa), así como toxicidad mitocondrial causante de acidosis láctica grave (estavudina, didanosina), alteraciones electrocardiográficas (atazanavir, lopinavir), anomalías del metabolismo mineral óseo (p. ej., tenofovir disoproxil fumarato pero no tenofovir alafenamida) y toxicidad hepática, incluyendo hepatomegalia grave con esteatosis. Después de que el paciente esté en una pauta estable, se pueden hacer análisis fuera del recuento de CD4 y de la carga viral cada 6-12 meses. Una parte importante de cada visita es el asesoramiento continuo sobre la adherencia, dada la necesidad de una excelente adherencia al TARGA para evitar la aparición de resistencia. Las pautas detalladas actuales para el monitoreo de los niños infectados con el VIH durante la terapia se pueden encontrar en http://aidsinfo.nih.gov.

Resistencia al tratamiento antirretroviral

Los niños presentan un mayor riesgo de desarrollar resistencias que los adultos, debido a una mayor carga viral y a la menor disponibilidad de opciones TAR. La alta tasa de mutaciones del VIH (debida sobre todo a la ausencia de mecanismos correctores de errores) da lugar a la producción de virus con múltiples mutaciones diarias en ausencia de TARGA. La incapacidad de reducir la carga viral hasta menos de 40 copias/ml con TARGA por una mala adherencia que conduce a niveles farmacológicos subterapéuticos aumenta el riesgo de desarrollar resistencia por la selección de aquellos virus mutados con una ventaja (p. ej., mutaciones resistentes a los fármacos). Ni siquiera los pacientes tratados con eficacia obtienen una supresión completa de la replicación viral, y la persistencia de la transcripción del VIH y la evolución de las secuencias de la envoltura continúan en reservorios celulares latentes, aunque los datos recientes muestran que esta evolución no parece afectar a la aparición de resistencias a los TAR en pacientes virológicamente suprimidos. La acumulación de mutaciones de resistencia, especialmente en pacientes poco cumplidores, disminuye de forma progresiva la potencia del TAR y plantea al médico la necesidad de encontrar nuevos regímenes terapéuticos. Para algunos fármacos (nevirapina, lamivudina), una sola mutación se asocia a resistencia, mientras que con otros (zidovudina, lopinavir) es necesario que haya varias mutaciones antes de que se desarrolle la resistencia. La evaluación de la resistencia a los fármacos cuando se diseña un nuevo régimen es un estándar de la asistencia. Se dispone de dos tipos de pruebas; el genotipo se utiliza con mayor frecuencia, pero el fenotipo puede ser útil en pacientes seleccionados con resistencia viral compleja debido a la exposición a múltiples regímenes de TARGA.

1. El **fenotipo,** que mide la susceptibilidad del virus a varias concentraciones del fármaco. Esto permite calcular la concentración del fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (IC_{50}). El cociente de la IC_{50} y un IC_{50} de un virus de referencia se denomina cambio de resistencia plegado. Hay que tener en cuenta que esta prueba generalmente se combina con un genotipo cuando se utiliza, pero se reserva en gran medida para pacientes con mutaciones extremadamente complejas.
2. El **análisis genotípico,** que predice la susceptibilidad del virus sobre la base de las mutaciones identificadas en el genoma del VIH aislado en el paciente y es la prueba más usada. Varias páginas en línea (p. ej., http://hivdb.stanford.edu) pueden ayudar a interpretar los resultados. Algunos estudios han demostrado que el éxito del tratamiento ha sido mayor en los pacientes cuyo TAR se ha guiado por la evaluación genotípica o fenotípica.

Ningún método puede detectar resistencias farmacológicas si la cantidad del virus resistente es menor del 10% del total de la población circulante o si solo está presente en el reservorio latente. Se ha de considerar que, si un paciente no ha estado tomando TARGA durante varias semanas, la ausencia de presión selectiva del medicamento hará que la población dominante de virus circulantes revierta al tipo salvaje, y las mutaciones de resistencia pueden pasarse por alto.

Se recomienda realizar las pruebas de resistencia antes de instaurar el tratamiento y antes de cambiarlo porque haya fracasado. Al modificar el tratamiento, deben considerarse los resultados de las pruebas de resistencia en el contexto de los resultados de las pruebas de resistencia previas, en caso de que se hubieran realizado, y de los fármacos usados en los regímenes previos.

Medidas de soporte

Incluso cuando no se disponía de los nuevos fármacos TAR, los cuidados de soporte tenían un impacto significativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los niños infectados por el VIH. Para el éxito del tratamiento es deseable una estrategia multidisciplinaria. Tras la instauración o el cambio en el TARGA, las visitas o los contactos más frecuentes con el paciente/cuidadores para su apoyo y educación les ayudarán con la aceptación y los ajustes del nuevo régimen y contribuirán a un mejor cumplimiento terapéutico. Se debe prestar una atención estrecha al estado nutricional, cuyo equilibrio suele ser delicado y puede requerir suplementación enteral intensiva, especialmente en niños con enfermedad avanzada. Las lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales pueden interferir con la alimentación, por lo que se deben recomendar evaluaciones odontológicas periódicas y la atención cuidadosa a la higiene oral. Paradójicamente, un número creciente de adolescentes con enfermedad adquirida durante el periodo perinatal o por conductas de riesgo presentan obesidad. Algunos adolescentes tienen una acumulación central de grasa (normalmente relacionado con fármacos antiguos) en relación con el TAR; otros asocian malos hábitos dietéticos e inactividad como causa de su obesidad, en paralelo a la epidémica de sobrepeso de Estados Unidos. Hay que valorar su desarrollo de modo regular y se proporcionará fisioterapia, terapia ocupacional y/o logopedia cuando sean necesarias. El reconocimiento del dolor puede ser difícil en los niños pequeños, por lo que se deben implementar, cuando sean necesarios, protocolos farmacológicos y no farmacológicos eficaces para su control.

Vacuna	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	14-16 años
Hepatitis B	Hep B	Hep B			Hep B							
Sarampión, parotiditis, rubéola*						SPR[†]	SPR[†]					
Gripe					Gripe[‡]							
Neumocócica conjugada y *Haemophilus* b			VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib	VNP Hib					Neumocócica[§]	
Difteria, tétanos, tos ferina			DTap	DTap	DTap		DTap					
Polio (inactivada)			Polio	Polio	Polio							
Varicela						Varicela[†]						
Hepatitis A						Hep A[{}]						
Rotavirus*			RV[¶]	RV	RV							

* Ver texto.
† Contraindicada en niños con SIDA o recuento CD4 menor de 500 para niños entre 1 y 5 años o de menos del 15%. Administrar dos dosis separadas por 1-3 meses. En un niño con el sistema inmune reconstituido en tratamiento con TARGA, el recuento de CD4 tiene que mantenerse por encima del umbral al menos durante 6 meses antes de vacunarle con virus vivos.
‡ Revacunación recomendada todos los años. Solo debe usarse la vacuna atenuada, no la LAIV (vacuna intranasal viva contra influenza).
§ Revacunación con vacuna antineumocócica polisacárida (VNP) cada 5 años.
{} Dos dosis separadas al menos 6 meses.
¶ Primera dosis a las 6-14 semanas de vida y dosis final no más tarde de los 8 meses. Si se usa Rotarix solo se precisan dos dosis (2 y 4 meses).

Fig. 302.5 Calendario de vacunación infantil de rutina para los niños y niñas infectados con el VIH.

Deben considerarse los riesgos y beneficios de la vacunación para rotavirus en los recién nacidos de madres infectadas por el VIH. Dado que en los países desarrollados menos del 1% de estos lactantes desarrollará la infección por el VIH, la vacuna debería administrarse. En otras situaciones, la atenuación considerable de las cepas de la vacuna debe tenerse en cuenta y, a menos que el niño tenga síntomas clínicos de SIDA o un porcentaje de CD4 menor del 15%, la vacunación parece ser adecuada. Otras vacunas con bacterias vivas atenuadas (p. ej., el bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) deben evitarse, debido a la alta incidencia de enfermedades relacionadas con el BCG en lactantes infectados por el VIH. Las vacunas contra la varicela y el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se recomiendan en niños que no tengan una inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 del 15% o mayor, recuento absoluto de CD4 de más de 500 células/µl para edades de 1 a 5 años), pero ni la vacuna de la varicela ni la de SPR deben administrarse a niños con inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 menor del 15%, recuento absoluto de células CD4 de menos de 500 células/µl para la edad de 1-5 años). Hay que destacar que las inmunizaciones previas no siempre proporcionan protección, como se demuestra por los brotes de sarampión y tos ferina en niños previamente inmunizados e infectados por el VIH. La duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna suele ser breve, sobre todo si se administran vacunas cuando el recuento de linfocitos CD4 es bajo, y está indicada la reinmunización cuando el recuento de CD4 haya aumentado. Se recomienda que los niños con VIH reciban la vacuna conjugada meningocócica cuadrivalente a una edad más temprana que el programa de rutina. Las vacunas para adolescentes también son importantes, incluyendo el refuerzo de la DTPA y la vacuna contra el VPH. El calendario de vacunas comentadas que se recomienda actualmente para los niños infectados con el VIH se encuentra aquí: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html.

Los regímenes profilácticos son una parte integral del cuidado de los niños infectados por el VIH. Todos los lactantes entre 4-6 semanas y 1 año infectados por el VIH deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con independencia del recuento o porcentaje de CD4 (tablas 302.5 y 302.6). Los lactantes expuestos a madres infectadas por el VIH deben recibir la misma profilaxis hasta que se descarte la infección; sin embargo, no se debe iniciar la profilaxis en caso de existir fuertes indicios de ausencia de infección vírica (p. ej., lactante alimentado con fórmula artificial con dos PCR para VIH negativas en niños de más de 14 días de edad y a las 4 semanas). Cuando el niño infectado por VIH cumpla 1 año de edad, la profilaxis se realizará basándose en el recuento de linfocitos CD4 (v. tabla 302.5). El mejor régimen profiláctico es 150 mg/m^2/día de TMP y 750 mg/m^2/día de SMX (máximo de 329/1.600) en 1-2 dosis diarias 3 días por semana (consecutivamente o en días alternos). Para las reacciones adversas graves a la combinación TMP/SMX se han descrito terapias alternativas con dapsona, atovacuona o pentamidina en aerosol.

La profilaxis contra el MAC debe ofrecerse a los niños infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 menor de 750 células/mm^3 en niños menores de 1 año, menor de 500 células/mm^3 para niños de 1-2 años, menor de 75 células/mm^3 en niños de 2-5 años y menor de 50 células/mm^3 en niños mayores de 6 años) (tabla 302.6). Los fármacos de elección son la azitromicina (20 mg/kg [máximo 1.200 mg] v.o. una vez por semana, o 5 mg/kg [máximo 250 mg] v.o. una vez al día) o claritromicina (7,5 mg/kg v.o. dos veces al día). En contadas ocasiones, la rifabutina a una dosis de 300 mg/día puede ser una alternativa para los niños mayores de 6 años a pesar de que los datos sobre la eficacia son limitados.

Basándose en los datos obtenidos en adultos, la profilaxis primaria contra la mayoría de las infecciones oportunistas puede suspenderse si los pacientes han experimentado una recuperación inmunitaria mantenida (más de 6 meses) mediante TARGA, incluso si los pacientes han tenido infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* o MAC diseminado. Los niños infectados por VIH tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis, y por tanto se les debe realizar una prueba cutánea para la tuberculosis (cinco unidades de derivado proteínico purificado de tuberculina) o un IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) al menos una vez al año; una induración de 5 mm o más debe considerarse positiva para el derivado proteico purificado (PPD). Si el niño vive en contacto estrecho con una persona con tuberculosis, la prueba se realizará con mayor frecuencia. Merece la pena señalar que la sensibilidad al PPD y al IGRA está disminuida en pacientes con inmunosupresión grave. Debe consultarse las Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children (http://aidsinfo.nih.gov) para estas y otras infecciones oportunistas que pueden aparecer en dichas poblaciones. Para reducir la incidencia de otras infecciones potenciales se debe aconsejar a los progenitores sobre: 1) la relevancia de lavarse bien las manos; 2) evitar los alimentos crudos o poco cocidos *(Salmonella);* 3) evitar beber agua de lagos o ríos o bañarse en ellos, y el contacto con animales de granja jóvenes *(Cryptosporidium),* y 4) el riesgo de jugar con mascotas (p. ej., *Toxoplasma* y *Bartonella* de los gatos, *Salmonella* de reptiles).

Tabla 302.5 Recomendaciones para la profilaxis contra la NPJ y la monitorización de linfocitos CD4 en lactantes expuestos al VIH y en niños infectados por este virus, en función de la edad y la situación de infección por el VIH

EDAD/SITUACIÓN DE INFECCIÓN POR EL VIH	PROFILAXIS CONTRA LA NPJ	MONITORIZACIÓN DE CD4
Expuesto al VIH desde el nacimiento hasta 4-6 semanas	No profilaxis	Ninguna
Infección por el VIH razonablemente excluida*	No profilaxis	Ninguna
<1 año, infección por el VIH o infección por el VIH indeterminada	Profilaxis, independientemente del recuento o el porcentaje de CD4	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
Entre 1-5 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <500 células/µl o <15%†	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
>6 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <200 células/µl o <15%†,‡	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA

En Estados Unidos, la National Perinatal HIV Hotline (1-888-448-8675) proporciona ayuda sobre los aspectos de atención perinatal del VIH.
NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.
*Véase el texto.
†Se recomienda la monitorización más frecuente (p. ej., mensual) para los niños cuyos recuentos o porcentajes de linfocitos CD4 se aproximan al umbral para recomendar la profilaxis.
‡Hay que considerar la administración de profilaxis de forma individual para los niños que en otro caso tendrían riesgo de NPJ, como los que sufren un descenso rápido de los recuentos o los porcentajes de linfocitos CD4, o trastornos incluidos en la categoría C. Los niños que han sufrido NPJ deben recibir profilaxis de NPJ hasta que su recuento de CD4 sea de 200 células/mm^3 o mayor para pacientes de 6 años o más, el porcentaje de CD4 sea del 15% o mayor o el recuento de CD4 sea de 500 células/mm^3 o más para pacientes de 1 a menos de 6 años durante más de 3 meses consecutivos después de recibir TARGA durante 6 meses o más.

Tabla 302.6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos*

	RÉGIMEN PROFILÁCTICO		
PATÓGENO	INDICACIÓN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
FUERTEMENTE RECOMENDADOS COMO ESTÁNDAR DE ASISTENCIA			
Neumonía por *Pneumocystis*†	Infectados por el VIH o VIH indeterminado con 1-12 meses; niños infectados por el VIH con 1-5 años y recuento de CD4 <500 células/µl o porcentaje de CD4 <15%; niños infectados por el VIH de 6-12 años con recuento de CD4 <200 células/µl o porcentaje de CD4 <15%; >13 años con un recuento de CD4 <200 o <15%	**TMP-SMX,** 150/750 mg/m^2 de superficie corporal por día o 5-10 mg/kg/día (TPM)/25-50 mg/kg/día (SMX) (máx. 320-1.600 mg) v.o. en 1 o 2 dosis diarias y administradas tres veces semanales en días consecutivos *o* tres veces a la semana en días alternos en 1 o 2 dosis diarias	**Dapsona:** niños ≥1 mes: 2 mg/kg/día (máx. 100 mg) v.o.; o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. una vez a la semana **Atovacuona:** niños de 1-3 meses y >24 meses a 12 años: 30-40 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; niños de 4-24 meses: 45 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; ≥13 años: 1.500 mg una vez al día v.o. **Pentamidina en aerosol:** niños ≥5 años: 300 mg una vez al mes por nebulizador Respirgard II (Marquest, Englewood, CO)
Paludismo	Niños que viven o viajan a zonas con paludismo endémico	Las recomendaciones son las mismas para los niños infectados por el VIH que para los no infectados. Consultar http://www.cdc.gov/malaria para recomendaciones más recientes basadas en la susceptibilidad regional a los fármacos **Mefloquina,** 5 mg/kg peso v.o. semanal (máx. 250 mg) **Atovacuona/proguanil** (Malarone) una vez al día 11-20 kg = 62,5 mg/25 mg (1 comprimido pediátrico) 21-30 kg = 2 comprimidos pediátricos 31-40 kg = 3 comprimidos pediátricos > 40 kg = 1 comprimido de adultos (250 mg/100 mg)	**Doxiciclina,** 2,2 mg/kg de peso corporal (máximo 100 mg) una vez al día v.o. para niños >8 años **Cloroquina,** 5 mg/kg (equivalente a 7,5 mg/kg de fosfato de cloroquina) v.o. hasta 300 mg semanales (solo para regiones donde el parásito es sensible)
Tuberculosis micobacteriana			
Sensible a isoniazida	PCT ≥5 mm *o* Resultado positivo previo de PCT sin tratamiento *o* Estrecho contacto con cualquier persona que tenga TB contagiosa. La TB debe excluirse antes del inicio del tratamiento	**Isoniazida,** 10-15 mg/kg/día (máx. 300 mg) v.o. durante 9 meses *o* 20-30 mg/kg (máx. 900 mg) v.o. dos veces por semana durante 9 meses; está altamente recomendado el TDO	**Rifampicina,** 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses
Resistente a isoniazida	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB resistente a la isoniazida	**Rifampicina,** 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses	Consultar a un experto en TB

Tabla 302.6 Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos *(cont.)*

	RÉGIMEN PROFILÁCTICO		
PATÓGENO	**INDICACIÓN**	**PRIMERA ELECCIÓN**	**ALTERNATIVA**
Multirresistente (isoniazida y rifampicina)	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB multirresistente	La elección del fármaco requiere la consulta con las autoridades de salud pública y depende de la sensibilidad de la cepa del paciente fuente	
Complejo *Mycobacterium avium*[‡]	Para niños ≥6 años con recuento de CD4 <50 células/µl; 2-5 años con recuento de CD4 <75 células/µl; 1-2 años con recuento de CD4 <500 células/µl; <1 año con recuento de CD4 <750 células/µl	**Claritromicina,** 7,5 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. dos veces al día *o* **Azitromicina,** 20 mg/kg (máx. 1.200 mg) v.o. una vez a la semana	**Azitromicina,** 5 mg/kg/día v.o. (máx. 250 mg) *o* Niños ≥5 años **Rifabutina,** 300 mg/día v.o.
Virus de la varicela-zóster[§]	Exposición a varicela o herpes zóster sin antecedentes de varicela *o* Zóster o estado seronegativo para VVZ en análisis sensible y específico para anticuerpos *o* Falta de evidencia de vacunación adecuada para la edad	Inmunoglobulina para varicela-zóster (VariZIG), 125 UI por cada 10 kg (máx. 625 UI) i.m., administrada de forma óptima antes de 96 horas tras la exposición; beneficio potencial hasta 10 días después de la exposición[‖]	Si VariZIG no está disponible y han transcurrido >96 horas desde la exposición: **aciclovir** v.o. 20 mg/kg (máx. 800 mg) cuatro veces al día durante 5-7 días *o* IGIV, 400 mg/kg en dosis única
Patógenos prevenibles con vacunación	Recomendaciones estándar para los niños expuestos o infectados por el VIH	Vacunaciones de rutina (v. fig. 302.5)	
GENERALMENTE RECOMENDADO			
Toxoplasma gondii[¶]	Anticuerpos IgG para *Toxoplasma* e inmunosupresión grave: niños <6 años con porcentaje de CD4 <15%; niños ≥6 años con recuento de CD4 <100 células/µl	TMP-SMX v.o., 150/750 mg/m^2 v.o.; una vez al día o dos veces al día *o* Administración alternativa aceptada para la misma posología: dosis única v.o. tres veces por semana en días consecutivos *o* 2 dosis diarias v.o. tres veces por semana en días alternos	**Dapsona** v.o. diaria (niños ≥1 mes), 2 mg/kg o 15 mg/m^2 de superficie corporal (máx. 25 mg) más **Pirimetamina,** 1 mg/kg/día (máx. 25 mg) v.o. más **Leucovorina,** 5 mg v.o. cada 3 días
Infecciones bacterianas invasivas	Hipogammaglobulinemia (es decir, IgG <400 mg/dl)	IGIV (400 mg/kg cada 2-4 semanas)	
Citomegalovirus	Anticuerpos positivos para CMV e inmunosupresión grave (recuento de CD4 <50 células/µl para >6 años; porcentaje de CD4 <5% para ≤6 años) Para niños de 4 meses a 16 años de edad, valganciclovir solución oral 50 mg/ml a la dosis en miligramos = 7 × BSA × CrCl (hasta el máximo de CrCl de 150 ml/min/1,73 m^2) v.o. una vez al día con la comida (dosis máxima 900 mg/día)	**Valganciclovir,** 900 mg v.o. una vez al día con alimentos en niños mayores que puedan recibir la dosis de adulto	

*La información acerca de estas directrices podría no representar la aprobación de la FDA o el etiquetado de aprobado por la FDA para los productos e indicaciones. En concreto, los términos «seguro» y «eficaz» no deben considerarse sinónimos según las normas jurídicas definidas por la FDA para la aprobación de productos.

[†]La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) diaria reduce la frecuencia de ciertas infecciones bacterianas. En comparación con la dapsona semanal, la dapsona diaria se asocia con menor incidencia de NPJ, pero mayor toxicidad hematológica y ratio de mortalidad. Los pacientes que reciben tratamiento para toxoplasmosis con sulfadiazina-pirimetamina están protegidos contra la NPJ y no necesitan TMP-SMX. La TMP-SMX, la dapsona-pirimetamina y, posiblemente, la atovacuona (con o sin pirimetamina) protegen contra toxoplasmosis; sin embargo, no se han recogido datos prospectivos.

[‡]Pueden producirse interacciones farmacológicas considerables entre rifamicinas (es decir, rifampicina y rifabutina) e inhibidores de proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Se debe consultar con un especialista.

[§]Los niños que reciben rutinariamente inmunoglobulina intravenosa (IGIV) deben recibir VariZIG si la última dosis de esta se administró más de 21 días antes de la exposición.

[¶]La protección contra la toxoplasmosis se obtiene mediante las pautas anti-*Pneumocystis* de elección y posiblemente por atovacuona.

CMV, citomegalovirus; FDA, Food and Drug Administration; i.m., por vía intramuscular; IgG, inmunoglobulina G; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PCT, prueba cutánea de tuberculina; TB, tuberculosis; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol; v.o., vía oral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-expo sed and HIV-infected children, *MMWR Recomm Rep* 58(RR-11):127-128, 2009, Table 1.

PRONÓSTICO

La mejor comprensión de la patogenia de la infección por el VIH en los niños y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales más eficaces han modificado el pronóstico considerablemente en niños con infección por el VIH. Cuanto antes se instaure el TARGA, mejor será el pronóstico. En los lugares donde son posibles el diagnóstico y el tratamiento antirretroviral precoces, ha disminuido la progresión de la enfermedad hacia el SIDA de forma considerable. Desde la aparición del TARGA a mediados de la década de 1990, las tasas de mortalidad en los niños infectados en la etapa perinatal han disminuido más de un 90%, y muchos de estos niños sobreviven hasta la adolescencia o la edad adulta. Incluso aunque solo se logre una reducción parcial de la carga viral, los niños pueden obtener beneficios clínicos e inmunológicos significativos. En general, el mejor indicador pronóstico individual es la supresión mantenida de la carga viral plasmática y la normalización del

recuento de linfocitos CD4$^+$. Si se dispone de las determinaciones de la carga viral y de la cifra de linfocitos CD4, los resultados pueden emplearse para evaluar el pronóstico. Es infrecuente observar una progresión rápida en un lactante con una carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Por el contrario, una carga viral elevada (de más de 100.000 copias/ml) persistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte. El recuento de linfocitos CD4 es otro indicador pronóstico, con una tasa de mortalidad más alta en los pacientes profundamente inmunodeprimidos. Para definir el pronóstico con más exactitud, se recomienda el uso de ambos marcadores (porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral plasmática).

Incluso en los países con pocos recursos, donde el TARGA y las pruebas diagnósticas moleculares son escasos, la utilización de TARGA ha aportado beneficios sustanciales a la supervivencia de los niños infectados por el VIH y ha disminuido el riesgo de mortalidad en más de un 75%. Los niños con infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis*, MAC), encefalopatía o síndrome de emaciación, que son las condiciones definitorias del SIDA, tienen el peor pronóstico, y el 75% de ellos fallece antes de cumplir 3 años. Se documentó un aumento del riesgo de muerte en los niños que no recibieron TMP-SMX como tratamiento preventivo. La fiebre y/o la candidiasis oral persistentes, las infecciones bacterianas graves (p. ej., meningitis, neumonía, sepsis), la hepatitis, la anemia persistente (menos de 8 g/dl) y/o la trombocitopenia (menos de 100.000/mm^3) también indican un mal pronóstico, y más del 30% de estos niños fallece antes de cumplir 3 años. Por el contrario, la linfadenopatía, la esplenomegalia, la hepatomegalia, el NIL y la parotiditis están asociados con una progresión más lenta de la enfermedad y un mejor pronóstico. Con una supresión virológica sostenida y una función inmunológica mantenida, la esperanza de vida es bastante buena. Para los adultos y adolescentes que adquieren el VIH, un TARGA eficaz puede restablecer la esperanza de vida a un nivel casi normal.

PREVENCIÓN

La interrupción de la transmisión perinatal entre madre e hijo mediante el tratamiento antirretroviral ha sido uno de los mayores logros en la investigación del VIH. El TARGA materno disminuyó la transmisión perinatal del VIH-1 a menos del 2% y a menos del 1% si la carga viral era menor de 1.000 copias/ml en el momento del parto. Por tanto, la recomendación actual de los CDC establece que **todas las mujeres gestantes** con pruebas para VIH positivas deben recibir TARGA con independencia de la carga viral o del recuento de CD4 durante el embarazo. Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis con zidovudina durante 6 semanas; la profilaxis durante 4 semanas puede realizarse en lactantes de bajo riesgo. Debe considerarse la posibilidad de administrar una terapia antirretroviral adicional si el riesgo de que el recién nacido adquiera el VIH es alto. Los escenarios de alto riesgo incluyen a los lactantes nacidos de madres que no recibieron medicamentos antirretrovirales ni antes ni después del parto, o que solo recibieron medicamentos antirretrovirales durante el parto; los lactantes nacidos de madres con una carga viral detectable significativa (más de 1.000 copias/ml) cerca del momento del parto a pesar del TAR (particularmente si fue un parto vaginal); los lactantes nacidos de madres cuya situación en cuanto al VIH se desconoce y que dan positivo en el parto o después de este; o los lactantes que tienen un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos contra el VIH después del parto. En estos casos se pueden considerar tres opciones de tratamiento: 1) la adición de tres dosis de nevirapina (al nacer, a las 48 horas y a las 144 horas de vida); 2) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y nevirapina en dosis de tratamiento, o 3) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y raltegravir en dosis de tratamiento (adviértase que las dosis de tratamiento de raltegravir para los recién nacidos son diferentes a las de los niños mayores con una dosis creciente durante las 6 semanas de terapia debido a la evolución del metabolismo hepático en los recién nacidos). El entusiasmo y el apoyo a las pautas de tratamiento (particularmente la opción 2) han sido impulsados por un caso de una aparente cura funcional en un bebé en el 2013 que pasó 2 años sin TAR con supresión virológica antes de que se produjera el rebote de la infección (el llamado bebé del Misisipi), así como una gran cohorte de bebés de alto riesgo y expuestos en Canadá. La mayoría de la experiencia y de los datos que existen son sobre la zidovudina, que puede causar anemia transitoria o neutropenia en los bebés expuestos. También hay un sólido conjunto de datos que respaldan la seguridad de la lamivudina. En cuanto al resto de los medicamentos para el tratamiento de los lactantes de alto riesgo, la nevirapina es la que tiene más experiencia de uso, pero tampoco hay datos sólidos sobre los lactantes prematuros. Existen recomendaciones de dosificación para la nevirapina hasta las 32 semanas, pero el raltegravir solo puede utilizarse a partir de las 37 semanas. *En el caso de los lactantes de alto riesgo, se recomienda encarecidamente consultar a un especialista en el VIH. La línea telefónica nacional sobre el VIH perinatal (888-448-8765) ofrece apoyo las 24 horas del día, los 7 días de la semana, por parte de especialistas en el VIH experimentados para ayudar a manejar a los lactantes de alto riesgo. Las pautas y las dosis actuales recomendadas para la profilaxis en los recién nacidos se actualizan al menos una vez al año y se pueden consultar en http://www.aidsinfo.nih.gov*. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo, un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas a las 4-8 semanas de edad para monitorear la toxicidad de la zidovudina. Esto debe ser en conjunto con 4-6 semanas de profilaxis con zidovudina para el lactante. Si se descubre que el niño está infectado con el VIH, se debe realizar una evaluación en el laboratorio de referencia (p. ej., recuento de CD4, ARN del VIH, recuento sanguíneo completo, química, lípidos, genotipo) y se ha de iniciar el TARGA tan pronto como sea posible. La carga viral y el recuento de linfocitos CD4 deben determinarse al 1er y 3er mes de edad y repetirse cada 3 meses. La cesárea como estrategia de prevención se ha evaluado en un metaanálisis internacional que mostró que la combinación de cesárea programada y tratamiento materno con zidovudina redujo la transmisión en un 87%. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos antes del inicio del TARGA, y el beneficio adicional de la cesárea programada en gestantes que ya reciben TARGA y cuya carga viral es menor de 1.000 copias/ml es inapreciable. Así pues, la cesárea programada a las 38 semanas de gestación solo debería considerarse en las mujeres cuya carga viral en el momento del parto sea mayor de 1.000 copias/ml al final de la gestación para disminuir aún más el riesgo de transmisión vertical.

La OMS recomienda que todas las mujeres reciban un régimen de TARGA adecuado para su propia salud, que deberá continuarse durante el resto de sus vidas. Esta estrategia tiene el potencial de disminuir la transmisión durante la lactancia y en embarazos futuros reduce el riesgo de transmisión a los compañeros sexuales, mejora la supervivencia materna y favorece la adopción de regímenes de tratamiento universales simplificados. En la actualidad no se recomienda que las mujeres VIH positivas amamanten a sus hijos en los países ricos en recursos, y se ha producido al menos un caso de transmisión de madre a hijo a través de la lactancia materna en una madre suprimida virológicamente.

Aunque la forma más eficaz para prevenir la transmisión del VIH posparto es eliminar la lactancia por completo y sustituirla por fórmulas de inicio, existen pruebas de que el destete temprano puede no ser seguro en contextos con recursos muy limitados, debido al alto riesgo de desnutrición y diarrea dada la ausencia de agua limpia para la preparación de biberones. Además, una lactancia materna exclusiva (sin sólidos ni líquidos adicionales aparte del agua) disminuye la transmisión más que la lactancia mixta. Las normas han evolucionado y, actualmente, se recomienda que las madres infectadas por el VIH y que viven en áreas con pocos recursos amamanten a sus hijos hasta los 12 meses de vida, con una lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses, y mantener el TARGA a la madre. En los contextos en los que haya alternativas seguras a la lactancia materna, se recomienda la lactancia artificial. *Las directrices estadounidenses para la prevención de la transmisión desde la madre al niño se actualizan de forma regular en la página https://aidsinfo.nih.gov/, y las normas internaciones se actualizan con regularidad en la página de la OMS (http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en)*.

Debido a que se puede reducir de forma drástica la transmisión perinatal mediante el tratamiento de las madres embarazadas, las pruebas y la identificación de infecciones por VIH en la madre tan pronto como sea posible es extremadamente importante. Nunca se hará suficiente hincapié en los beneficios del tratamiento, tanto para la salud de la madre como para prevenir la transmisión al lactante. El consejo prenatal a todas las embarazadas sobre el VIH-1 y la prueba diagnóstica con consentimiento en todas ellas han reducido en gran medida el número de infecciones nuevas en muchas zonas de Estados Unidos y Europa. Para las mujeres que no se han hecho pruebas diagnósticas durante el embarazo, la prueba rápida de anticuerpos anti-VIH durante el parto o durante el primer día de vida del niño permite proporcionar profilaxis perinatal a un grupo adicional de lactantes de riesgo. Las recomendaciones perinatales actualmente también respaldan la realización de pruebas a las parejas de las mujeres embarazadas para identificar a las parejas seropositivas que pudieran transmitir el virus, lo que conduciría a una infección aguda del VIH que conllevaría un riesgo extremadamente alto de transmisión de madre a hijo.

La prevención de la transmisión sexual conlleva evitar el intercambio de líquidos corporales. En los adolescentes sexualmente activos, los preservativos deben ser una parte integral de los programas para reducir las enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH-1. Las relaciones sexuales sin protección con parejas mayores o con múltiples parejas y el consumo de drogas ilícitas están habitualmente asociados con la adquisición de la infección por el VIH en adolescentes y adultos jóvenes. Son esenciales los esfuerzos educativos sobre el modo de evitar los factores de riesgo, que deben dirigirse a los escolares de más edad y a los adolescentes, e

iniciarse antes del comienzo de la actividad sexual. Además, las nuevas y prometedoras investigaciones para los adultos sexualmente activos pueden traducirse en una mayor prevención para los adolescentes. Tres ensayos clínicos realizados en África han demostrado que la circuncisión masculina se asocia con una reducción del 50-60% del riesgo de adquisición de VIH en los hombres jóvenes. Para las mujeres, el uso de una formulación de gel vaginal de tenofovir al 1% durante las relaciones sexuales redujo la adquisición del VIH en aproximadamente un 40% en un estudio, aunque otros ensayos subsiguientes obtuvieron una eficacia variable; se están investigando otros microbicidas tópicos. Recientemente, un estudio con doble enmascaramiento sobre la profilaxis preexposición (PrEP) en hombres que tienen relaciones homosexuales mediante una dosis diaria de tenofovir y emtricitabina combinados redujo un 44% la incidencia del VIH. La incidencia de transmisión del VIH se redujo un 73% en los participantes que tomaron el fármaco durante al menos el 90% de los días. Los estudios de este régimen en otros grupos, incluyendo parejas heterosexuales serodiscordantes, individuos heterosexuales no comprometidos y usuarios de drogas intravenosas, también mostraron una excelente eficacia (70-92%). Todos los estudios realizados hasta la fecha sobre la PrEP se han realizado en individuos mayores de 18 años, sin embargo, en pacientes adolescentes con un riesgo suficientemente alto de adquirirla, se debe considerar el uso de la PrEP para la prevención del VIH. Además, en un estudio clínico aleatorizado multinacional a gran escala de adultos con discordancia serológica para el VIH se demostró que un tratamiento antirretroviral eficaz en el compañero sexual infectado por el VIH disminuía la transmisión secundaria al compañero sexual no infectado en un 96%. Los ensayos adicionales han confirmado que la supresión virológica elimina la transmisión sexual en las parejas heterosexuales, así como en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, por lo que no se utiliza la frase «U = U» o indetectable = no transmisible. La mayoría de estos ensayos se han realizado en adultos, con una participación limitada de adolescentes y adultos jóvenes. Aunque es probable que gran parte de la eficacia también se observe en los jóvenes, se deben realizar estudios adicionales sobre la eficacia y la aceptabilidad en este grupo de edad.

El curso y el pronóstico de la infección del VIH ha mejorado radicalmente con el TARGA para todas las edades, particularmente debido a los agentes más nuevos con menos efectos secundarios. Con una buena adherencia se puede lograr una supresión virológica prolongada y se puede preservar o reconstituir la función inmunológica. Sin embargo, la adherencia de por vida y los efectos secundarios de los medicamentos son retos importantes que hay que reconocer y que pueden impedir que los pacientes logren buenos resultados. A nivel mundial se han hecho grandes progresos en la prevención de la transmisión de madre a hijo y en el aumento del acceso al TARGA para niños y adultos, lo que es importante para mantener la salud y reducir la transmisión sexual y vertical con supresión virológica. Sin embargo, todavía queda mucho trabajo por hacer para garantizar el fin de la epidemia mundial del VIH, incluido el avance continuo de nuestra comprensión de la latencia inmunológica y los reservorios del VIH, las vacunas contra el VIH y el aumento continuo del acceso al TARGA en todo el mundo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 303
Virus linfotrópicos T humanos I y II

Paul Spearman y Lee Ratner

ETIOLOGÍA

Los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-1) y tipo II (HTLV-2) pertenecen al género *Deltaretrovirus* de la familia Retroviridae. Se trata de virus de ARN monocatenario que codifican transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe el ARN vírico monocatenario en una copia de ADN bicatenario. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano descubierto, aislado en 1979 por el laboratorio Gallo desde un linfoma cutáneo de células T. El virus HTLV-2, estrechamente relacionado con el anterior, fue identificado posteriormente en 1981. El HTLV-1 está asociado con la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA) y la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET), mientras que el HTLV-2 es menos patógeno y raramente está asociado con la leucemia o enfermedades neurológicas.

El HTLV-1 y el HTLV-2 comparten alrededor del 65% de la homología del genoma. El genoma contiene genes *gag, pol* y *env* y la región pX, que codifica proteínas no estructurales, como las proteínas reguladoras Tax y Rex, proteínas nuevas esenciales para la propagación del virus (p30, p12 y p13) y el factor de cremallera de leucina básica HTLV-1 codificado en sentido negativo HBZ. El HTLV-1 y el HTLV-2 infectan células a través del transportador de glucosa ubicuo o a través de la neuropilina 1, que sirven como receptores del virus. El HTLV-1 y el HTLV-2 pueden infectar distintas células, siendo el HTLV-1 el que se encuentra más frecuentemente en los linfocitos T $CD4^+$ y el HTLV-2 muestra preferencia por los linfocitos T $CD8^+$. Tras la entrada del virus a la célula, se produce una doble cadena de ADN, copia del genoma de ARN por transcripción inversa que se transporta al núcleo y se integra en el ADN cromosómico (el provirus), y evade así los mecanismos usuales de vigilancia inmunológica y provoca una infección de por vida.

EPIDEMIOLOGÍA Y FORMAS DE TRANSMISIÓN

El HTLV-1 infecta a 10-20 millones de personas en todo el mundo. Es endémico en el suroeste de Japón (donde más del 10% de los adultos son seropositivos), ciertas áreas del Caribe como Jamaica y Trinidad (6% o menos) y determinadas zonas del África subsahariana (5% o menos). Se encuentran cifras más bajas de seroprevalencia en Sudamérica (2% o menos) y Taiwán (0,1-1%). Existe una microagrupación con una variabilidad destacada dentro de las regiones geográficas.

La seroprevalencia del HTLV-1 y del HTLV-2 en la población general de Estados Unidos es del 0,01-0,03% para cada virus, y las tasas aumentan con la edad. La infección por el HTLV-1 se correlaciona en mayor medida con el nacimiento en áreas endémicas o con el contacto sexual con personas de áreas endémicas. La prevalencia de la infección por el HTLV-2 es mayor en usuarios de drogas intravenosas, con una seroprevalencia del 8,8-17,6% en esta población.

El HTLV-1 y el HTLV-2 se transmiten de la madre a su hijo como virus asociados a células y también a través de secreciones genitales, hemoderivados contaminados y consumo de drogas. La **transmisión de madre a hijo** durante el periodo intrauterino o durante el parto supone menos del 5% de los casos, pero aumenta hasta aproximadamente un 20% con la lactancia materna. Una carga proviral HTLV-1 materna más elevada y una lactancia prolongada están asociadas con un mayor riesgo de transmisión de madre a hijo. En Japón se infectan alrededor del 20-25% de los hijos de madres infectadas por HTLV-1 antes de las recomendaciones que indican a las madres seropositivas que eviten la lactancia materna, con una marcada reducción de transmisión, hasta el 2,5%, después de la restricción de la lactancia materna. El HTLV-2 también se puede transmitir a través de la lactancia materna, pero la tasa de transmisión por esta vía es más baja, cercana al 14%.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por el HTLV-1 y el HTLV-2 se diagnostican mediante cribado con inmunoanálisis enzimáticos de segunda generación y confirmación posterior mediante inmunotransferencia, inmunofluorescencia indirecta o inmunoanálisis lineales. La reacción en cadena de la polimerasa también puede utilizarse para distinguir entre infección por el HTLV-1 o el HTLV-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de por vida de enfermedad asociada a infección por el HTLV-1 se estima en un 5-10% y es máximo si se produce por transmisión vertical. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano que se asoció con la LTA y varias enfermedades no oncológicas, como la enfermedad neurodegenerativa denominada mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH), también conocida como *paraparesia espástica tropical* (PET) y a menudo denominada MAH/PET. La epidemiología geográfica de la LTA y la de la MAH son similares. La **artropatía asociada al HTLV-1** es semejante a la artritis reumatoide, incluida la presencia de factor reumatoide positivo. El tratamiento consiste en antiinflamatorios. La **uveítis asociada al HTLV-1** puede ser unilateral o bilateral, resulta más común entre las mujeres y se resuelve de forma espontánea con frecuentes recidivas durante 1-3 años. Los corticoides tópicos aceleran la recuperación. La **dermatitis infecciosa asociada al HTLV-1** es una enfermedad eczematosa crónica y recidivante que se produce durante la infancia y la adolescencia y que predispone a la infección por estafilococos. La infección por HTLV-1 predispone a la infección diseminada y recidivante por *Strongyloides stercoralis,* a un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa tras infección latente y a sarna grave.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO (LTA)

La distribución por edades de la LTA alcanza el máximo más o menos a los 50 años, lo que subraya el largo periodo de latencia de la infección por el HTLV-1. Las personas infectadas mantienen un riesgo de desarrollar LTA aunque se trasladen a un área con prevalencia baja del virus, y el riesgo de esa enfermedad a lo largo de su vida se estima en el 2-4%. La mayoría de los casos de LTA se asocian con la integración monoclonal del provirus HTLV-1 en el genoma celular de los linfocitos CD4, con una proliferación incontrolada posterior de estos. Existen diversas formas de enfermedad: aguda, linfomatosa, crónica, cutánea latente primaria y cutánea tumoral primaria. La forma aguda de la LTA supone el 55-75% de todos los casos. La linfoproliferación subclínica latente puede resolverse de forma espontánea (el resultado en cerca de la mitad de los casos) o progresar hacia la leucemia crónica, linfomatosa o incluso a LTA aguda. La **linfoproliferación crónica de bajo grado, asociada al HTLV-1 (pre-LTA),** puede persistir durante años con linfocitos anómalos y con o sin adenopatías periféricas antes de progresar hasta la forma aguda. La LTA aguda se caracteriza por hipercalcemia, lesiones osteolíticas, linfadenopatía que respeta el mediastino, hepatomegalia, esplenomegalia, linfomas cutáneos e infecciones oportunistas. Es posible que se desarrolle leucemia con linfocitos malignos polilobulados circulantes, denominados *células en flor,* que poseen marcadores de linfocitos T maduros. La terapia antiviral con zidovudina e interferón α es el tratamiento estándar para la LTA de tipo leucémico en Estados Unidos y Europa. En la LTA linfomatosa, las tasas de respuesta se pueden mejorar usando el anticuerpo monoclonal mogamulizumab anti-CCR4 con quimioterapia. A veces se emplea el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.

MIELOPATÍA ASOCIADA A HTLV-1 (MAH)

La MAH es más frecuente en mujeres que en hombres, y tiene un periodo de incubación breve de 1-4 años tras la infección por el HTLV-1 (frente a los 40-60 años para LTA). La MAH aparece hasta en el 4% de las personas con infección por el HTLV-1, por lo general en la época media de la vida. Se caracteriza por infiltración de células mononucleares en las sustancias gris y blanca de la porción torácica de la médula espinal, lo que provoca una degeneración grave y fibrosis de la sustancia blanca. El HTLV-1 se encuentra en las cercanías de las lesiones, pero no en su interior, lo que sugiere que la reacción inflamatoria reactiva es un mecanismo principal de la enfermedad. El líquido cefalorraquídeo suele tener una hiperproteinorraquia leve y una pleocitosis monocítica modesta, junto con anticuerpos frente al HTLV-1. Las pruebas de neuroimagen son normales o muestran lesiones periventriculares en la sustancia blanca. Desde el punto de vista clínico se observa un comienzo gradual y una progresión lenta de degeneración neurológica simétrica de los tractos corticoespinales y, en menor grado, del sistema sensitivo, lo que culmina en espasticidad o debilidad de las extremidades, lumbalgia e hiperreflexia de las extremidades inferiores, con respuesta plantar en extensión. Puede producirse disfunción vesical e intestinal, e impotencia en los hombres. Algunos pacientes presentan disestesias de las extremidades inferiores, con una disminución de la sensibilidad a la vibración y el dolor. Se suelen conservar la sensibilidad y la función de las extremidades superiores, los nervios craneales y la función cognitiva. Se han intentado regímenes de tratamiento con corticoides, danazol, interferón, plasmaféresis, dosis elevadas de vitamina C y antivirales, todos ellos con mínima eficacia.

HTLV-2

Este virus se identificó por primera vez en pacientes con tricoleucemia, aunque la mayoría de quienes sufren este tipo de leucemia son seronegativos para la infección por el HTLV-2. El virus se ha aislado de forma esporádica en casos de leucemias o mielopatías similares a la MAH, pero existen pocas pruebas de relaciones específicas entre infección por el HTLV-2 y cualquier enfermedad.

PREVENCIÓN

El análisis sistemático de anticuerpos de todos los hemoderivados para el HTLV-1 y el HTLV-2 se realiza en muchos países desarrollados y es eficaz para prevenir las infecciones asociadas a transfusiones sanguíneas. Desafortunadamente, este análisis sistemático no siempre está disponible en países con ingresos bajos o medios con mayor endemicidad. El cribado prenatal y evitar la lactancia materna de madres infectadas por el HTLV-1 es un medio eficaz para reducir la transmisión de madre a hijo del HTLV-1. Las prácticas sexuales seguras para evitar infecciones transmitidas sexualmente, como el uso de preservativo y evitar múltiples parejas sexuales, pueden reducir la transmisión del HTLV-1 y del HTLV-2. No se dispone de vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 304
Encefalopatías espongiformes transmisibles

David M. Asher

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET, enfermedades por priones) son infecciones lentas del sistema nervioso humano. Existen al menos cuatro enfermedades humanas (v. tabla 304.1): kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con sus variantes (ECJ esporádica [ECJe], ECJ familiar [ECJf], ECJ iatrogénica [ECJi] y ECJ variante [ECJv] o nueva variante), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insomnio familiar mortal (IFF), o el aún más infrecuente síndrome de insomnio mortal esporádico. Las EET afectan también a los animales, de las que las más comunes y mejor conocidas son la encefalopatía espongiforme ovina (EEO, tembladera o *scrapie*), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, o «enfermedad de las vacas locas») en el ganado bovino y una enfermedad de adelgazamiento crónico (EAC) del ciervo y el alce, que se encuentra en ciertas regiones de Estados Unidos, Canadá Noruega y Finlandia. Todas las EET tienen manifestaciones clínicas e histopatológicas similares, y todas son infecciones «lentas», con unos periodos de incubación asintomáticos muy largos (a veces años), una duración de varios meses o más y una enfermedad franca limitada al sistema nervioso. Las EET son implacablemente progresivas una vez que empieza la enfermedad y son invariablemente mortales. La alteración neuroanatomopatológica más destacada que se produce en todas las EET, en mayor o menor grado, es la degeneración espongiforme de la sustancia gris cortical cerebral.

ETIOLOGÍA

Todas las EET pueden transmitirse a animales susceptibles mediante inoculación de tejidos de individuos afectados. Aunque los patógenos infecciosos se replican en algunos cultivos celulares, no alcanzan los títulos altos de infecciosidad que se encuentran en los tejidos encefálicos, ni causan efectos citopáticos reconocibles en los cultivos. La mayoría de los estudios previos sobre los patógenos de las EET ha utilizado análisis *in vivo,* usando el aspecto de la enfermedad neurológica típica en animales como demostración de que el patógeno estaba presente e intacto. La inoculación de pequeñas cantidades de patógenos de EET infecciosos en animales receptores susceptibles origina, meses más tarde, la acumulación en los tejidos de grandes cantidades de estos patógenos, con las mismas propiedades físicas y biológicas que el patógeno original. Los patógenos de EET muestran un espectro de resistencia extrema a la inactivación con diversos tratamientos químicos y físicos que es desconocida entre los patógenos convencionales. Esta característica, así como su sensibilidad parcial a los tratamientos proteolíticos y su asociación constante con isoformas anómalas de una proteína normal codificada por el huésped (proteína priónica o PrP), hicieron surgir la hipótesis de que los patógenos de EET probablemente tengan un tamaño subvírico, se compongan de proteínas y carezcan de ácidos nucleicos.

El término **prion** (acrónimo inglés de «agente infeccioso proteináceo»), acuñado por S.B. Prusiner, se ha sugerido como un nombre apropiado para dichos patógenos. La hipótesis del prion propone que el mecanismo molecular por el que se propaga la información específica patógena de los agentes de EET conlleva un cambio autorreplicativo en el plegado de la proteína PrP codificada por el huésped. Este cambio se asocia con una transición desde una estructura rica en hélices α en la conformación sensible a la proteasa nativa (PrP celular o PrP^C) hasta una estructura rica en láminas β, en la conformación resistente a la proteasa, que se relaciona con la capacidad de contagio. También se ha propuesto la existencia de una segunda proteína codificada por el huésped, la «proteína X», que participaría en la transformación, para explicar ciertos hallazgos que en otro caso resultarían desconcertantes.

La hipótesis del prion no se ha aceptado de forma generalizada; se basa en la supuesta existencia de un mecanismo codificador similar al genoma, fundamentado en diferencias de plegado de las proteínas, que no se ha explicado de forma satisfactoria a un nivel molecular. Además, la teoría no ha aclarado todavía de forma convincente las numerosas cepas biológicas del agente de EET que se han observado, aunque se han encontrado diferencias

Tabla 304.1 Características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades priónicas humanas

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FUENTE DE INFECCIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
ECJe	Demencia, mioclonías, ataxia	Desconocida	Mundial; ≈1/1 millón/año; 85-95% de todos los casos de ECJ en Estados Unidos	EEG-CPOA; proteína 14-3-3 en LCR; RM/IPD	1-24 meses (media 4-6 meses)
ECJf	Demencia, mioclonías, ataxia	Asociación genética (mutaciones del gen *PRNP*) ¿Origen exógeno de la infección?	Mundial-grupos geográficos; >100 familias conocidas; 5-15% de casos de ECJ	Pruebas genéticas; EEG-CPOA infrecuentes; RM/IPD (¿?)	Media ≈15 meses
ECJi	Incoordinación, demencia (tardía)	Injertos de duramadre de cadáver, hormonas hipofisarias humanas, trasplante de córnea, instrumentos neuroquirúrgicos, electrodos profundos de EEG	≈1% de casos de ECJ globales; >100 casos (por injertos de duramadre de cadáver); >100 casos por hormonas hipofisarias humanas; 3 casos por trasplante de córnea; 6 casos por instrumentos neuroquirúrgicos, de ellos 2 por electrodos corticales profundos; 4 casos de ECJv en Reino Unido, 3 clínicos y 1 preclínico, por transfusiones de eritrocitos; 1 caso preclínico de ECJv en Reino Unido por administración de factor VIII derivado de plasma humano		1 mes-10 años
ECJv	Anomalías del estado de ánimo y conductuales, parestesias, demencia	Relacionada con la EEB bovina, administración de plasma	>230 casos (v. casos iatrogénicos de ECJv anteriormente): ninguno vivo, mayo de 2017	La biopsia amigdalina puede mostrar PrP[EET]; RM/FLAIR	8-36 meses (media 14 meses)
Kuru	Incoordinación, ataxia, temblores, demencia (tardía)	Relacionada con el canibalismo	Personas de la tribu fore de Papúa-Nueva Guinea (unos 2.600 casos conocidos)	EEG-no CPOA; proteína 14-3-3 en LCR a menudo negativa; RM (¿?)	3-24 meses
GSS	Incoordinación, ataxia crónica progresiva, signos del tracto corticoespinal, demencia (tardía), mioclonías (infrecuentes)	90% genética (mutaciones del gen *PRNP*)	Mundial; >50 familias; ≈1-10/100 millones/año	Secuenciación del gen *PRNP*	2-12 años (media ≈57 meses)
IFF	Alteraciones del sueño, insomnio refractario, hiperactivación neurovegetativa, mioclonías, ataxia, signos del tracto corticoespinal, demencia	Mutación del gen *PRNP* (D 178L); casos esporádicos excepcionales	Unas 27 familias en Europa, Reino Unido, Estados Unidos, Finlandia, Australia, China y Japón	EEG-CPOA pocas veces positivos; RM-sin anomalías en IPD; proteína 14-3-3 en LCR positiva en ≈50%	8 meses-6 años (media: *PRNP* 129 MM 12 ± 4 meses 129 MV 21 ± 15 meses)

CPOA, complejos periódicos de ondas agudas; ECJe, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; ECJf, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica; ECJv, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante; EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; FLAIR, RM con recuperación de la inversión de fluido atenuado; GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF, insomnio familiar mortal; IPD, imagen potenciada en difusión; LCR, líquido cefalorraquídeo; PrP[Sc], proteína priónica *scrapie*.
NOTA: PRNP 120 MM, homocigoto, codifica el aminoácido metionina en ambos codones 129 del gen codificador de la proteína priónica (PRNP) en el cromosoma 20; 129 MV, heterocigoto en el codón 129, codifica la metionina en un cromosoma 20 y la valina en el otro.
Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 2222; y Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: *Greenfield's neuropathology*, ed 8, London, 2008, Hodder Arnold, p. 1239.

específicas de cepas en las formas anómalas de la PrP y se ha propuesto que representan una base molecular para la codificación. Esto no logra explicar por qué una PrP pura no contaminada con ácido nucleico de un huésped infectado no ha transmitido la encefalopatía espongiforme típica asociada consistentemente a este agente capaz de autopropagarse. Un hallazgo que también resulta inquietante, según se ha visto en varios modelos experimentales, es que la PrP anómala y la infectividad no presentan una asociación constante. Especialmente problemático es el hecho de que algunas enfermedades asociadas a mutaciones en el gen *PRNP* y acompañadas de una PrP anómala no transmiten la infección a los animales. Si al final se demuestra que los agentes de EET consisten solo en proteína, sin ningún componente de ácido nucleico, entonces el término *prion* será el apropiado y los primeros impulsores de la hipótesis de los priones demostrarán que fueron unos visionarios. Si los agentes finalmente contienen genomas pequeños de ácido nucleico, sería mejor considerarlos virus atípicos, por lo que se ha sugerido el término *virino.* Hasta que su estructura molecular real y la presencia o ausencia de genoma de ácido nucleico se aclaren con rigor, parece menos polémico denominarlos agentes causantes de EET, aunque la mayoría de los expertos han aceptado el término *prion* (refiriéndose al patógeno de las EET y a veces a la proteína anómala, incluso aunque no sea transmisible).

La primera prueba de que las proteínas anómalas se asocian con las EET fue morfológica: se encontraron fibrillas relacionadas con la EEO (SAF,

scrapie-associated fibrils) en extractos de tejidos de pacientes y animales con encefalopatías espongiformes, pero no en los tejidos sanos. Las SAF se asemejan a las fibrillas amiloides que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden distinguirse de ellas. Se ha demostrado que un grupo de proteínas resistentes a la proteasa antigénicamente relacionadas son componentes de las SAF y están presentes en las placas amiloides halladas en el cerebro de pacientes y animales con EET. Las formas anómalas de PrP se denominan PrP^{Sc} (proteína priónica *scrapie*), PrP-res (proteína priónica resistente a la proteasa), PrP^{EET} (proteína priónica asociada a EET) o PrP^{D} (proteína priónica asociada a enfermedad).

Todavía no está claro si la PrP anómala constituye la partícula infecciosa completa de las encefalopatías espongiformes, si es un componente de esas partículas o simplemente una proteína huésped patológica que no suele separarse de la entidad infecciosa real con las técnicas usadas en la actualidad. La demostración de que la PrP está codificada por un gen del huésped normal parece apoyar la última posibilidad. Sin embargo, varios estudios han sugerido que la información patogénica específica del agente se puede transmitir y replicar por diferentes conformaciones de una proteína con la misma secuencia primaria de aminoácidos, en ausencia de ácidos nucleicos específicos del agente. Se ha comprobado que las propiedades de dos proteínas micóticas son hereditarias sin codificación en ácido nucleico, aunque esas propiedades no se han transmitido de forma natural a los hongos receptores como elementos infecciosos. Cualquiera que sea su relación con las partículas de EET infecciosas reales, está claro que la PrP tiene una función central en la susceptibilidad a la infección, puesto que la PrP normal se debe expresar en los ratones para que estos adquieran una EET o permitan la replicación de los agentes infecciosos. Además, las variaciones heredadas en el fenotipo de PrP se asocian a una mayor susceptibilidad a ECJv y, en menor grado, a la aparición de EET familiar (ECJf y GSS).

Las PrP son glucoproteínas; las PrP resistentes a la proteasa tienen las propiedades físicas de proteínas amiloides. Las PrP de varias especies animales son muy similares en sus secuencias de aminoácidos y su antigenicidad, pero no tienen estructuras idénticas. El huésped codifica la estructura primaria de la PrP, y la fuente del agente infeccioso que provoca su formación no la altera. Se desconoce la función del ubicuo precursor de la PrP sensible a la proteasa (denominado PrP^{C} o PrP-sen, en el caso de la PrP sensible a la proteasa) en las células normales. Se une al cobre y puede participar en la transmisión sináptica normal, pero no es necesario para la vida ni para una función cerebral relativamente normal en ratones y en el ganado. Como ya se ha dicho anteriormente, los animales deben expresar PrP para desarrollar la EEO y para la replicación del agente de la EET. El grado de homología entre las secuencias de aminoácidos de las PrP de diferentes especies animales puede relacionarse con la «barrera de especie», que influye en la susceptibilidad de los animales de una especie a la infección por un agente EET adaptado para crecer en otra especie, aunque el grado de homología entre secuencias no siempre predice la susceptibilidad al mismo agente de EET.

Los intentos de encontrar partículas similares a las víricas o agentes parecidos a virus en los tejidos cerebrales de humanos o animales con encefalopatías espongiformes han fracasado. Se han observado de forma repetida estructuras tubulovesiculares peculiares que recuerdan a algunos virus en cortes finos de tejido cerebral infectado y cultivos celulares, pero no en células normales. Nunca se ha demostrado que esas estructuras se relacionen con la infectividad.

EPIDEMIOLOGÍA

El kuru afectaba hace tiempo a muchos niños a partir de los 4 años, adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo mujeres, que habitaban en un área concreta de Papúa-Nueva Guinea. Su desaparición completa en personas nacidas después de 1957 sugiere que la práctica del canibalismo ritual (finalizada ese año) era probablemente el único mecanismo por el que la infección se contagiaba en Papúa-Nueva Guinea.

Antes se creía que la ECJ, la encefalopatía espongiforme humana más común, solo se daba en adultos mayores. Sin embargo, la ECJi y, con mucha menor frecuencia, la ECJe (hasta la fecha, siete casos en adolescentes, uno de ellos una niña de 14 años), se han producido en gente joven. En una adolescente estadounidense se mencionó un caso de insomnio mortal esporádico. El GSS y los síndromes de insomnio no se han diagnosticado en niños ni en adolescentes. La ECJv muestra una predilección especial por las personas jóvenes; de los 174 casos de ECJ descritos hasta la fecha en Reino Unido hasta 2010, todos excepto 23 eran personas menores de 40 años, y 22 eran menores de 20 años; la edad de inicio más joven fue a los 12 años. Se han identificado casos de ECJ en todo el mundo, con tasas anuales de 0,25-2 casos por millón de habitantes (no ajustadas en función de la edad), y focos de incidencia bastante más alta entre los judíos libios de Israel, en aldeas aisladas de Eslovaquia y en otras zonas circunscritas. La ECJe no se ha relacionado de forma convincente con ninguna exposición común y la fuente de infección sigue siendo desconocida. Los defensores de la hipótesis de priones están convencidos de que la PrP puede plegarse erróneamente de forma espontánea, autorreplicándose y causando ECJe; los escépticos están a favor de algunos agentes ubicuos de la EET, que afortunadamente causan tasas de ataque sumamente bajas, salvo en personas con ciertas mutaciones en el gen *PRNP.* Ninguna de estas etiologías se ha demostrado. El contagio interpersonal solo se ha confirmado en los casos iatrogénicos. Los cónyuges y contactos domiciliarios de pacientes no presentan riesgo de adquirir la ECJ, aunque se han descrito dos casos de ECJ conyugales. Sin embargo, el personal médico expuesto a cerebros de pacientes con ECJ puede tener un riesgo mayor; al menos 20 trabajadores sanitarios han contraído la enfermedad.

La sorprendente semejanza de la ECJ con la EEO hizo temer que los tejidos de ovejas infectadas podían ser una fuente de encefalopatía espongiforme para los humanos. Sin embargo, ningún dato epidemiológico fiable sugiere que la exposición a animales, carnes o productos cárnicos potencialmente contaminados, o a preparados experimentales del agente de la EEO, haya transmitido la EET a personas. El potencial del agente de la EAC para infectar a seres humanos no se ha demostrado y sigue bajo investigación; venados, ciervos y alces en 15 estados de Estados Unidos y dos provincias canadienses se han infectado de forma natural; recientemente se han detectado casos de EAC en renos salvajes y en alces (alce europeo) en Noruega y en Finlandia. El consumo de carne contaminada, incluida la carne de animales infectados por el agente EAC, no se ha implicado como factor de riesgo para la EET humana por estudios epidemiológicos. Sin embargo, un estudio reciente no publicado que requirió varios años mostró evidencia de que la EAC fue transmitida experimentalmente a monos alimentados con carne de ciervos infectados por otro lado sanos, provocando una advertencia de salud de las autoridades canadienses. El brote de EEB en el ganado vacuno (probablemente infectado al comer harina de carne y de huesos contaminados con el agente de la EEO añadida al pienso) fue identificado por primera vez en Reino Unido en 1986, y desde allí se extendió al ganado nativo de al menos otros 27 países (incluidos Canadá y Estados Unidos). Se han notificado más de 190.000 casos de EEB a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), y casi el 97% de ellos procede del Reino Unido. Los casos en el Reino Unido disminuyeron progresivamente después de 1992 y más tarde en otros países; en 2016 solo se notificaron a la OIE dos casos en todo el mundo (en Francia y en España) y ninguno en Reino Unido. El hallazgo de una nueva EET en los ungulados y los felinos de zoológicos británicos, y después en gatos domésticos, hizo temer que algún agente de EEB hubiese adquirido una gama más amplia de huéspedes susceptibles que la EEO y supusiese un riesgo potencial para los humanos. Esta parece ser la explicación más probable para la aparición de la ECJv, descrita por primera vez en adolescentes en Reino Unido en 1996 y que, hasta mayo de 2017, había afectado al menos a 178 personas en dicho país (sin contar aquellas con datos de infección «preclínica» o asintomática por ECJv), y a más de 50 en otros 11 países (un total de 231 casos en todo el mundo): 27 en Francia, 5 en España, 4 en Irlanda, 3 en Holanda, 2 en Italia, 2 en Portugal y casos aislados en Japón y Arabia Saudí. La ECJv se ha observado también en británicos emigrados (más de 6 meses) a Irlanda (dos casos), Francia (un caso), Canadá (un caso), Taiwán (un caso) y Estados Unidos (dos casos). Dos casos adicionales de ECJv (uno en Estados Unidos y otro en Canadá) se han descrito en habitantes de origen saudí (país que no tiene casos reconocidos de EEB, pero que podría haber importado productos cárnicos contaminados de Reino Unido). Un tercer caso de ECJv se confirmó previamente en un ciudadano saudí que residía en Arabia Saudí. El caso más reciente de ECJv diagnosticado en Estados Unidos se dio en un inmigrante que, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), es muy probable que fuera infectado durante los primeros años de su estancia en Kuwait.

No se ha confirmado ningún caso de ECJv en ninguna persona nacida en Reino Unido después de 1989. Sin embargo, el examen de los apéndices resecados en Reino Unido en busca de evidencia de infección subclínica con priones sugirió que cerca de 1 de cada 2.000 personas examinadas tenía una acumulación detectable de PrP^{EET} en los folículos linfoides. Sigue siendo controvertido si esas acumulaciones fueron el resultado de una ECJv subclínica o de otra EET; ninguno de los sujetos hasta la fecha ha precisado atención sanitaria con una EET clínicamente manifiesta.

La transmisión iatrogénica de la ECJ se conoce desde hace más de 30 años (tabla 304.2). Se han producido transmisiones accidentales de ECJ por diversos medios: instrumentos neuroquirúrgicos (ningún caso publicado desde 1980) o quirófanos contaminados; electrodos corticales contaminados durante la cirugía de la epilepsia; inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropina de hipófisis de cadáveres humanos (ya no comercializada en Estados Unidos) y trasplantes de córneas contaminadas y aloinjertos de duramadre humana todavía de uso limitado en Estados Unidos, como los parches biológicos. Los productos farmacéuticos y los injertos tisulares derivados de tejidos neurales humanos o contaminados con ellos, sobre

Tabla 304.2 Transmisión iatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por productos de origen humano

PRODUCTO	NÚMERO DE PACIENTES	TIEMPO DE INCUBACIÓN	
		Media	Rango
Córnea	3	17 meses	16-18 meses
Aloinjerto de duramadre	>100	7,4 años	1,3-16 años
Extracto de hipófisis			
Hormona de crecimiento	>100*	12 años	5-38,5 años
Gonadotropina	4	13 años	12-16 años
Transfusión de eritrocitos	4	¿6 años?	6,3-8,5 años†
Factor VIII de la coagulación derivado de plasma	1	¿>11 años?‡	

*Se han descrito 28 casos entre unos 8.000 receptores de hormona de crecimiento de cadáver en Estados Unidos (el resto de los casos se han descrito en otros países).

†El segundo caso de ECJv transmitido por transfusión (Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al: Preclinical vCJD after blood transfusion in a *PRNP* codon 129 heterozygous patient, *Lancet* 364:527-529, 2004) falleció por causas no relacionadas unos 5 años después de la transfusión, pero se encontró que tenía acumulaciones de PrP anómala en el bazo y en los ganglios cervicales, hallazgo que es específico de la ECJv y que se interpreta como una probable infección preclínica.

‡El diagnóstico de infección por ECJv atribuido a la administración de factor VIII obtenido de plasma (UK Health Protection Agency: se detectó proteína priónica anómala de ECJv en un paciente con hemofilia en el examen *post mortem*, comunicado del 17 de febrero de 2009, http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302) también fue avalado mediante tinción histoquímica para PrP anómala en el bazo de una persona que falleció de otras causas. Ambos pacientes con infecciones «preclínicas» parecían haber fallecido durante el periodo de incubación asintomático de la ECJv.

todo si se obtienen de donantes no seleccionados y de grandes conjuntos de donantes, plantean riesgos especiales.

Los estudios realizados en animales infectados de forma experimental con agentes de la EET sugirieron que la sangre y hemoderivados procedentes de pacientes con infección por ECJ preclínica pueden transmitir la enfermedad a los receptores; como medida preventiva, en la década de 1980 estos productos se retiraron al comprobarse que un donante desarrolló después ECJ y su sangre donada aún no había caducado. Un programa británico de vigilancia ha comunicado ECJv en tres receptores de eritrocitos de donantes que después fueron diagnosticados con la enfermedad y la evidencia en la autopsia de infección preclínica por ECJv en un cuarto receptor de eritrocitos que falleció por otra enfermedad. (La ECJv no se ha presentado en ningún receptor de glóbulos rojos leucorreducidos de un donante que posteriormente haya desarrollado ECJv.) Un estudio realizado durante más de 20 años por la Cruz Roja Americana y los CDC no encontró que ningún receptor de componentes sanguíneos obtenidos de donantes diagnosticados posteriormente con ECJ esporádica (y de un donante con ECJ familiar) desarrollara una EET.

Se objetivó infección preclínica por ECJv en la autopsia de un paciente de Reino Unido con hemofilia A que recibió factor VIII de coagulación derivado de plasma procedente de al menos un donante infectado por ECJv. El factor de coagulación implicado en este hecho no está autorizado en Estados Unidos. Las autoridades de Reino Unido han descrito dos casos de receptores de factores de coagulación derivados del plasma (ambos con antecedentes de transfusión de componentes sanguíneos también) que luego desarrollaron ECJ esporádica, concluyendo que el hallazgo, aunque preocupante, podría ser una coincidencia.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se cree que la puerta de entrada probable para el agente del kuru es el aparato digestivo o las lesiones de la boca o los tegumentos expuestos de forma accidental al agente durante el canibalismo. Se piensa que las personas con ECJv (y los animales con EEB y EET relacionadas con EEB) se han infectado de modo similar con el agente de la EEB, mediante el consumo de algún producto vacuno contaminado. A excepción de la introducción directa en el sistema nervioso, el primer sitio de replicación de los agentes de EET parece estar en los tejidos del sistema reticuloendotelial. Se han detectado títulos bajos de los agentes de EET en la sangre de animales con infección experimental (ratones, monos, hámsteres y ovejas, y en la sangre de personas con ECJv y quizás ECJe); la infectividad se asociaba fundamentalmente a células nucleadas, aunque el plasma es responsable de una proporción considerable de la infectividad total de la sangre. Las células linfoides circulantes parecen ser necesarias para infectar a los ratones por vías periféricas. Algunos indicios limitados sugieren que el agente de la EET se extiende también al sistema nervioso central (SNC) de los ratones por los nervios periféricos ascendentes. Varios investigadores afirmaban haber detectado el agente de ECJ en la sangre humana, aunque la mayoría de los intentos ha fracasado.

En el kuru humano parece probable que la única puerta de salida del agente, al menos en cantidades suficientes para infectar a otras personas, fuesen los tejidos infectados expuestos durante el canibalismo. En la ECJ transmitida de forma iatrogénica, el cerebro y los ojos de pacientes afectados han sido las fuentes probables de contagio. Los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, el bazo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también pueden contener este agente; ninguna de estas fuentes se ha implicado en la transmisión accidental de la ECJ a los seres humanos. En ningún momento durante la evolución de cualquier EET se ha demostrado de manera convincente la presencia de anticuerpos o de inmunidad celular contra los agentes infecciosos, ni en los pacientes ni en los animales. Los ratones deben tener competencia inmunológica para ser infectados por el agente de la EEO a través de rutas de inoculación periféricas.

Entre los cambios típicos de la EET se encuentran la vacuolación y pérdida de neuronas con hipertrofia y proliferación de las células gliales, más notorias en la corteza cerebral de pacientes con ECJ y en el cerebelo de los afectados por kuru. Las lesiones del SNC suelen ser más graves en la sustancia gris, por lo menos al principio de la enfermedad. La pérdida de mielina parece ser secundaria a la degeneración de las neuronas. Por lo general, no existe inflamación, pero a menudo se aprecia un aumento destacado del número y el tamaño de los astrocitos. Los cambios espongiformes no son un hallazgo autópsico llamativo en los pacientes con IFF, y la degeneración neuronal y la gliosis se limitan en gran parte a los núcleos talámicos.

Se encuentran placas amiloides en el encéfalo de todos los pacientes con GSS y, por lo menos, en el 70% de los que tienen kuru; son menos comunes en los casos de ECJ. Estas placas se encuentran con más frecuencia en el cerebelo, pero también aparecen en cualquier lugar del cerebro. En el cerebro de los pacientes con ECJv se han encontrado de forma constante placas rodeadas por halos de vacuolas (descritas como placas floridas o similares a flores). Las placas amiloides de EET reaccionan con antisuero preparado contra PrP, e incluso en ausencia de placas se puede detectar PrP extracelular en el parénquima encefálico mediante inmunotinción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El **kuru** es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebelo y del tronco del encéfalo, con una afectación menos obvia de la corteza cerebral, aunque ya no se ve. El primer signo de kuru suele ser la ataxia cerebelosa, que da paso a una incoordinación progresiva. Los temblores gruesos, similares a escalofríos, son característicos. Aparecen anomalías variables de la función de los pares craneales, con afectación frecuente de la mirada conjugada y la deglución. Los pacientes mueren de inanición y neumonía, o de las quemaduras producidas en incendios al cocinar, por lo general a partir de 1 año después del comienzo. Aunque son comunes los cambios cognitivos, no existe demencia franca ni progresión a un estado de coma, como en la ECJ. No existen signos de encefalitis aguda, como fiebre, cefalea y crisis comiciales.

Se producen casos de **ECJ** en todo el mundo. Los pacientes presentan al principio anomalías sensoriales (más a menudo visuales) o confusión y conducta inapropiada, con progresión a lo largo de semanas o meses hasta la demencia franca, mutismo acinético y, en último término, coma. En algunos casos se presenta ataxia cerebelosa al comienzo de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes tiene movimientos mioclónicos. La supervivencia media de los pacientes con ECJe ha sido menor de 1 año desde los primeros signos de enfermedad, aunque alrededor del 10% vive durante 2 años. La ECJv (tabla 304.3) difiere de la más frecuente ECJe: los pacientes con ECJv son mucho más jóvenes en el momento de la aparición (hasta 12 años) y presentan más a menudo disestesia y cambios conductuales sutiles, que muchas veces se confunden con una enfermedad psiquiátrica. El deterioro mental grave aparece más tarde en la ECJv. Estos pacientes han sobrevivido bastante más que los afectados por ECJe. Se han hecho intentos por subclasificar los casos de ECJ a partir de las diferencias electroforéticas en la PrP^{EET} y la variación en su sensibilidad a la digestión con enzima proteolítica proteinasa (PK); se dice que las diferentes variantes tienen rasgos clínicos en cierto modo diferentes, como la duración de la enfermedad, aunque a la larga todas son mortales.

Tabla 304.3 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica variante y típica

CARACTERÍSTICA	ECJ VARIANTE (PRIMEROS 10 PACIENTES)	ECJ ESPORÁDICA (185 PACIENTES)
Edad al morir, años* (rango)	29 (19-74)	65
Duración de la enfermedad, meses (rango)	12 (8-23)	4
Signos de presentación	Conducta anómala, disestesias	Demencia
Signos posteriores	Demencia, ataxia, mioclonía	Ataxia, mioclonía
Complejos periódicos en el EEG	Infrecuentes	La mayoría
PRNP 129 Met/Met	Todos los analizados (salvo un caso transmitido por transfusión, un caso trasmitido por administración de plasma; un posible caso clínico en Reino Unido sin muestra de tejido para comprobación)	83%
Alteraciones histopatológicas	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (100%)	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (≤15%)
Placas PrP floridas†	100%	0
Patrón de glucosilación PrP^{EET}	Similar a la EEB‡	No similar a la EEB

*Media de edad y duración de ECJv; medias para ECJ esporádica típica.
†Placas densas con periferia pálida formada por células vacuoladas.
‡Caracterizada por un exceso de banda de masa molecular alta (diglucosilada) y banda no glucosilada de 19 kDa glucoforme de PrP-res (Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD, *Nature* 383:685-690, 1996).
EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; Met, codón 129 de un gen *PRNP* codificador de la metionina; *PRNP*, gen codificador de la proteína priónica.
Modificada de Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK, *Lancet* 347:921-925, 1996.

El **GSS** es una enfermedad familiar similar a la ECJ, pero con ataxia cerebelosa y placas amiloides más destacadas. La demencia puede surgir solo en fases avanzadas de la evolución, y la duración media de la afección es más larga que en la ECJe típica. El IFF y el insomnio mortal esporádico se caracterizan por insomnio de gravedad progresiva y disautonomía, así como ataxia, mioclonía y otros signos semejantes a los de la ECJ y el GSS. Se ha descrito un caso de **insomnio mortal** esporádico en un adolescente joven. Ni este último síndrome ni los de insomnio se han diagnosticado en niños ni en adolescentes.

Se ha comunicado una «enfermedad por priones» novedosa que se expresa en varias generaciones con un patrón autosómico dominante asociado a una mutación singular en el gen *PRNP.* Las personas afectadas son de mediana edad y tienen antecedentes de diarrea crónica durante años más neuropatía autónoma y un deterioro mental modesto, pero sin demencia florida; aparecían depósitos de PrP resistente a PK con propiedades amiloides en el cerebro, los tejidos linfoides, el riñón, el bazo y el sistema digestivo. La enfermedad no se transmitía con éxito a tres líneas de ratones susceptibles a varias EET. No está claro que dicho síndrome, que no es una encefalopatía espongiforme y que aparentemente no se asocia a un patógeno infeccioso, se agrupe con las EET. Podría ser resultado del producto génico *PRNP* anómalo propiamente dicho; en caso afirmativo, supondría la misma amenaza potencial para la salud pública que las EET.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las encefalopatías espongiformes se determina la mayoría de las veces por los datos clínicos, después de excluir otras enfermedades. La presencia de proteína 14-3-3 (v. más adelante en «Pruebas de laboratorio») en el LCR puede contribuir a distinguir entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, aunque esta posibilidad no se considera en los niños. Las elevaciones de la concentración de proteína 14-3-3 en el LCR no son específicas de las EET, y son habituales en la encefalitis vírica y otras enfermedades que causan una necrosis rápida del tejido cerebral. La biopsia cerebral puede ser diagnóstica para la ECJ, pero solo se puede recomendar si todavía no se ha excluido una enfermedad que pueda ser tratable, o si existe alguna otra razón de peso para establecer un diagnóstico *ante mortem.* El diagnóstico definitivo requiere el estudio microscópico del tejido encefálico obtenido en la autopsia. La demostración de PrP resistentes a la proteasa en extractos cerebrales aumenta el diagnóstico histopatológico. La acumulación de la PrP anómala en los tejidos linfoides, incluso antes del comienzo de los signos neurológicos, es típica de la ECJv. La biopsia de amígdala palatina puede evitar la necesidad de una biopsia cerebral cuando el diagnóstico *ante mortem* de ECJv está indicado. Hasta la fecha no se ha validado ninguna prueba basada en sangre para pruebas en humanos vivos o animales. La transmisión de la enfermedad a animales susceptibles mediante inoculación de suspensión de cerebro, a pesar de su sensibilidad, especificidad y fiabilidad, se debe reservar para casos de especial interés para la investigación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Casi todos los pacientes con formas esporádicas típicas, iatrogénicas y familiares de ECJ tienen electroencefalogramas (EEG) anómalos conforme progresa la enfermedad; la actividad de fondo se vuelve lenta e irregular, con amplitud disminuida. También puede aparecer una serie de descargas paroxísticas (ondas lentas, ondas agudas, complejos de puntas y ondas) que pueden ser unilaterales o focales, así como bilateralmente sincrónicas. Un ruido fuerte puede precipitar descargas paroxísticas. En el EEG, muchos pacientes presentan complejos periódicos típicos de salvasupresión o de actividad lenta con alto voltaje en algún momento de la enfermedad. Los pacientes con ECJv solo presentaban un enlentecimiento generalizado, sin episodios periódicos de salvas de alto voltaje en el EEG. La TC o la RM pueden mostrar atrofia cortical y ventriculomegalia en fases avanzadas de la ECJ; muchos pacientes con ECJv tienen un aumento de la densidad del pulvinar en la RM. La fiabilidad de la interpretación de las imágenes debería dejarse en manos de radiólogos experimentados.

Puede existir una hiperproteinorraquia modesta en el LCR de los pacientes con EET. Se observaron manchas proteínicas inusuales en las muestras de LCR después de la separación bidimensional en geles y tinción con plata. Las manchas se identificaron como proteínas 14-3-3, que son proteínas normales (sin relación con la PrP) abundantes en las neuronas, pero que no suelen detectarse en el LCR. Sin embargo, el hallazgo de esta proteína en el LCR no es específico de la ECJ, pues también se ha detectado en las muestras de LCR de algunos pacientes con encefalitis víricas agudas e infartos cerebrales recientes. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR no es sensible ni específica, pero es de cierta ayuda para confirmar el diagnóstico de ECJv, sobre todo cuando se acompaña de incrementos de otras proteínas celulares. El diagnóstico suele basarse en reconocer la serie típica de hallazgos clínicos, el curso de la enfermedad y los hallazgos en las pruebas complementarias (examen del LCR, TC o RM, EEG); siempre será confirmado por la histopatología y la detección de PrP^{EET} en la autopsia (o, con menos frecuencia, en la biopsia de amígdala palatina o cerebral). Las técnicas de investigación que amplifican la PrP^{EET} en el LCR, el frotis nasal y la sangre pueden eventualmente mejorar el diagnóstico en vivos, pero permanecen inadecuadamente validadas para el uso sistemático.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz. Los estudios realizados con cultivos celulares y roedores infectados experimentalmente con agentes de EET sugirieron que el tratamiento con clorpromazina, quinacrina y tetraciclinas puede ser beneficioso, sobre todo durante el periodo de incubación de las EET. Los resultados de ensayos clínicos basados en esos estudios no han sido esperanzadores, y no parece probable que dicho tratamiento pueda revertir el daño encefálico grave que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Las infusiones de pentosano polisulfato directamente en los ventrículos cerebrales parecen haber retrasado la progresión de la ECJv al menos en un paciente, pero no revirtieron la lesión cerebral más precoz. Se deben proporcionar cuidados de soporte apropiados a todos los pacientes con ECJ, al igual que para otras enfermedades neurológicas progresivas mortales. Basándose en estudios experimentales en animales, se han sugerido varios regímenes terapéuticos de profilaxis postexposición, pero ninguno ha sido ampliamente aceptado.

CONSEJO GENÉTICO

La EET a veces aparece en familias con un patrón compatible con una herencia autosómica dominante. En pacientes con antecedentes familiares de ECJ, los hallazgos clínicos e histopatológicos son similares a los observados en los casos esporádicos. En Estados Unidos, solo cerca del 10% de los casos de ECJ son familiares. El GSS y el IFF son siempre familiares. En algunas familias afectadas, alrededor del 50% de los hermanos y los hijos de un paciente con EET familiar acaban desarrollando la enfermedad; en otras familias, la «penetrancia» de la enfermedad puede ser menor.

El gen que codifica la PrP está íntimamente relacionado con el que controla los periodos de incubación de la EEO en las ovejas y de la EEO y la ECJ en los ratones, o es idéntico a él. El gen que codifica la PrP en el ser humano se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Tiene un marco de lectura abierto de 759 nucleótidos (253 codones), en los que más de 20 mutaciones puntuales diferentes, así como una variedad de secuencias insertadas que codifican octapéptidos repetidos en tándem adicionales, se han relacionado con la aparición de encefalopatía espongiforme en las familias, con un patrón concordante con una dominancia autosómica de penetrancia variable.

La misma sustitución de nucleótidos en el codón 178 del gen *PRNP* asociada con la ECJ en algunas familias se ha encontrado en todos los pacientes con IFF. La homocigosidad para la valina (V), y sobre todo para la metionina (M) en el codón 129, parece aumentar la susceptibilidad a la ECJi y la ECJe. Casi todos los pacientes con ECJv en los que se estudió el genotipo han sido homocigotos para la M en el codón 129 del gen *PRNP*. Se han producido unas formas poco probables de infección preclínica por ECJv y dos casos de enfermedad típica (uno confirmado y otro no evaluado completamente) en personas con el genotipo heterocigoto 129 MV. Es interesante señalar que, cuando se secuenciaron los genes *PRNP* de apéndices que contienen acumulaciones de lo que parece ser PrP^{EET} en Reino Unido, un número sorprendente de ellos eran homocigotos para V, el genotipo de solo el 10% de los individuos británicos, y nunca se detectó en un caso de ECKv. No está clara la relevancia de este hallazgo. Las autoridades británicas han adoptado la suposición precavida de que algunas personas con PrP^{EET} en los tejidos linfoides pueden tener infecciones latentes. Se sigue sin conocer si la sangre y los tejidos de dichas personas son contagiosos.

Aunque se debate la interpretación de esos datos en lo que respecta a la hipótesis priónica, en las familias afectadas por ECJ o GSS, las personas heterocigotas para mutaciones relacionadas en el gen *PRNP* tienen claramente una probabilidad elevada de desarrollar la encefalopatía espongiforme. Los portadores de mutaciones asociadas a la EET han empleado un diagnóstico genético preimplantacional y una selección *in vitro* de embriones para evitar transmitir el gen mutante a la descendencia. No se conoce el significado de las mutaciones de los genes *PRNP* de las personas que pertenecen a familias sin antecedentes de encefalopatía espongiforme. Parece sensato no alarmar a quienes tengan diversas mutaciones en el gen *PRNP*, puesto que las implicaciones todavía no están claras; en Estados Unidos, dichas personas no pueden donar sangre si un pariente sanguíneo ha sido diagnosticado de ETT, a menos que el donante no tenga una mutación relacionada con la EET

PRONÓSTICO

El pronóstico de todas las encefalopatías espongiformes es siempre negativo. Alrededor del 10% de los pacientes puede sobrevivir más de 1 año, pero con una mala calidad de vida.

APOYO FAMILIAR

La CJD Foundation (http://www.cjdfoundation.org), organizada y mantenida por familiares y amigos de pacientes con ECJ o trastornos relacionados, trabaja estrechamente con los CDC (www.cdc.gov/prions/index.html) y con el National Prion Disease Pathology Surveillance Center, Case Western Reserve University (Cleveland, http://www.cjdsurveillance.com), y es un grupo educativo y de apoyo que supone una fuente útil de información sobre los recursos disponibles para estas enfermedades.

PREVENCIÓN

La exposición al agente de la EEB en productos cárnicos plantea claramente un peligro especial, ahora muy reducido. Las autoridades de Canadá, Estados Unidos y otros países han respondido aplicando progresivamente medidas agrícolas y de salud pública más estrictas durante los últimos 20 años, siendo la medida más eficaz la eliminación de la mayoría de los piensos animales de la mayoría de los materiales procedentes del ganado bovino. Desde 2004 hasta 2012 se declararon tres casos de EEB en ganado vacuno, en Canadá se detectó un caso en una vaca importada de Estados Unidos en 2003. Entre 2003 y 2015 se diagnosticaron 20 casos de EEB en ganado vacuno (un caso importado de Reino Unido en 1993). A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados no implican la exposición a agentes de EEO o EAC en las EET humanas, parece prudente evitar la exposición infantil a carne y otros productos que puedan estar contaminados por cualquiera de estos agentes.

La seguridad de la sangre humana, los hemoderivados y componentes plasmáticos en Estados Unidos y Canadá se logra evitando la donación de personas con antecedentes sugestivos de un mayor riesgo de EET: pacientes tratados con hormonas hipofisarias de cadáver (ya no utilizadas) o aloinjertos de duramadre, pacientes con antecedentes familiares de ECJ (a menos que se demuestre que en la sangre del paciente o del donante afectado por ETT no existe mutación en ningún gen *PRNP*) y personas que pasaron mucho tiempo en países concretos durante los años de prevalencia de EEB. Las personas transfundidas con sangre en Reino Unido y Francia después de 1980 deberían descartarse como candidatos para donar sangre (se aplican políticas similares para los donantes de tejidos y células humanas). Las autoridades de Reino Unido advirtieron recientemente de que las personas tratadas con concentrados de factores de coagulación o antitrombina entre 1989 y 2001 pueden «suponer un riesgo de salud pública por ECJv» y requieren «precauciones de control de infecciones especiales».

En principio, sería mejor identificar a los pocos donantes de sangre y tejidos realmente infectados por una EET en lugar de evitar la donación de todos aquellos con riesgo de exposición, dado que es improbable que la mayoría se haya infectado. Las pruebas de cribado de donantes *ante mortem* para identificar a donantes con infecciones preclínicas por EET se encuentran actualmente en desarrollo, aunque no se han validado. Es poco probable que se adopte alguna prueba para el cribado de donantes de sangre sin implementar simultáneamente una prueba confirmatoria validada altamente específica para evitar las graves implicaciones adversas de los inevitables resultados falsos positivos del cribado.

Se deben tomar precauciones estándar para la manipulación de todos los tejidos, la sangre y los líquidos corporales humanos. Los materiales y las superficies con contaminación por tejidos o líquidos de pacientes con posible ECJ se deben tratar con gran cuidado. Siempre que sea posible, los instrumentos contaminados deben desecharse mediante su envasado cuidadoso e incineración. Los tejidos y los productos biológicos contaminados probablemente no puedan ser liberados completamente de la infectividad sin destruir su integridad estructural y su actividad biológica. Por tanto, los antecedentes médicos y familiares de los donantes de tejidos deben revisarse con cuidado para excluir el diagnóstico de EET. Siempre que sea posible, se debe proceder a un examen histopatológico de los tejidos cerebrales de los donantes fallecidos y a pruebas para detectar PrP anómalas, con el fin de aumentar la seguridad. Aunque no se puede confiar en ningún método de esterilización para eliminar toda la infectividad de las superficies contaminadas, la exposición al calor húmedo, el hidróxido sódico, la lejía, el ácido fórmico concentrado, el detergente acidificado y las sales de guanidina la reducen de forma notable en estudios experimentales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **14**

Tratamiento antiparasitario

Capítulo **305**

Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Beth K. Thielen y Mark R. Schleiss

Los parásitos se dividen en dos grandes grupos taxonómicos: **protozoos,** unicelulares, y **helmintos,** multicelulares. Los agentes quimioterápicos apropiados para un grupo pueden no serlo para el otro, y no todos los fármacos se encuentran fácilmente (tabla 305.1). Algunos fármacos no están disponibles en Estados Unidos, otros lo están solo por solicitud al propio fabricante, a farmacias especializadas o a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La información sobre la disponibilidad de los fármacos y las directrices de los expertos en el control pueden obtenerse contactando con el Centro de Información sobre Enfermedades Públicas Parasitarias de los CDC en el número de teléfono 1-404-718-4745, o mediante correo electrónico en parasites@cdc.gov (L-V, 8 de la mañana a 4 de la tarde, horario occidental). Si se necesita ayuda sobre el tratamiento del paludismo, el profesional sanitario debería llamar a la Malaria Hotline de los CDC marcando el 1-770-488-7788 o 1-855-856-7413, sin coste alguno (L-V, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario occidental). Si es preciso realizar una consulta urgente fuera de hora, los clínicos podrán contactar con el Centro de Operaciones Urgentes de los CDC en el 1-770-488-7100 y solicitar hablar con un médico experto en paludismo o enfermedades parasitarias. El uso de algunos fármacos antiparasitarios no está autorizado en Estados Unidos, pero pueden conseguirse como nuevos fármacos de investigación (IND) en los CDC llamando al número 1-404-639-3670 del Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos y División Global de Migración y Cuarentena.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS PARA PROTOZOOS SELECCIONADOS

Nitazoxanida

La nitazoxanida es una nitrotiazol benzamida, desarrollada inicialmente como vermífugo en veterinaria. Inhibe la piruvato-ferrodoxina oxidorreductasa, la cual es una enzima necesaria para el metabolismo energético anaerobio. En humanos, la nitazoxanida es eficaz contra muchos protozoos y helmintos. Se ha aprobado el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por *Cryptosporidium parvum* y por *Giardia intestinalis* en niños de 1 año o más.

La nitazoxanida está disponible en forma de comprimido y de suspensión oral (100 mg/5 ml) de color rosado y sabor a fresa. La biodisponibilidad de la suspensión es aproximadamente el 70% si se compara con la pastilla. El fármaco se absorbe bien a nivel gastrointestinal, pero debería tomarse con comida, ya que de este modo se duplica su biodisponibilidad. Un tercio se excreta por la orina y dos tercios por las heces en forma del metabolito activo tizoxanida. Aunque estudios metabólicos *in vitro* no han demostrado efectos de la enzima citocromo P450, no se ha realizado todavía ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteración de la función renal o hepática. Además, tampoco se han llevado a cabo aún estudios en embarazadas ni en mujeres lactantes. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea, náuseas y cambios de color de la orina. Otros efectos secundarios raros incluyen anorexia, flatulencia, aumento del apetito, fiebre, prurito y vértigo. Curiosamente, la nitazoxanida ha demostrado tener actividad *in vitro* frente a muchos otros patógenos como el virus de la gripe, rotavirus y hepatitis C, aunque el uso clínico frente a estos virus está en investigación.

Tinidazol

El tinidazol es un nitroimidazol sintético con una estructura química parecida al metronidazol. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tricomoniasis, y para la giardiasis y amebiasis en niños de 3 o más años de edad. Como tratamiento de la giardiasis aporta la ventaja de tener muy pocos efectos secundarios y necesitar una única dosis. Está disponible como comprimido, que puede ser machacado y administrado con la comida. Su mecanismo de acción contra *Trichomonas* puede ser secundario a la generación de radicales nitro libres por el **protozoo.** Se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica.* Al igual que el metronidazol, puede provocar una reacción similar al disulfiram si se combina con alcohol. Tras su administración oral, el tinidazol se absorbe de forma rápida y completa y se distribuye por casi todos los tejidos y fluidos corporales, y cruza incluso la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se excreta a través de la orina y las heces. La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del fármaco. No se ha realizado ningún estudio con enfermos sometidos a diálisis peritoneal ni en pacientes con función hepática alterada. El tinidazol tiene asignada una categoría C en la clasificación del embarazo y puede detectarse en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 3 días después de su finalización.

Atovacuona/proguanil

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona que ha sido utilizada en el pasado, fundamentalmente para la neumonía por *Pneumocystis* en enfermos de SIDA. Su mecanismo de acción es el colapso del potencial de membrana de la mitocondria por interacción con el citocromo B. La atovacuona puede inhibir de forma efectiva la fase hepática de todas las especies de *Plasmodium,* y en 2000 la FDA aprobó la atovacuona/proguanil para la prevención y tratamiento agudo de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en adultos y en niños mayores de 11 años. La atovacuona sola y en combinación con proguanil es el único fármaco que inhibe completamente la fase hepática, lo que ofrece la ventaja de necesitar solamente el uso del fármaco durante 7 días después de abandonar un área endémica de paludismo (en comparación con las varias semanas necesarias de otros fármacos).

El proguanil inhibe la enzima dihidrofolatorreductasa del parásito por el cicloguanil, la forma activa del fármaco. Cuando se utiliza solo tiene una escasa eficacia en la profilaxis, pero cuando es administrado con atovacuona, actúa de modo sinérgico sobre la enzima citocromo B en la mitocondria de los plasmodios, aunque el mecanismo de acción no es conocido.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, para evaluar la profilaxis del paludismo, demostraron que la atovacuona/proguanil era al menos similar (y quizá mejor) a la cloroquina más proguanil, y que la atovacuona/proguanil era también similar a la mefloquina. La combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la de cloroquina más proguanil y que la mefloquina. El tratamiento con atovacuona/proguanil de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* ha demostrado tasas de curación similares o mayores cuando se comparó con otros fármacos utilizados para el tratamiento de *P. falciparum.* Si se compara con otros tratamientos antimaláricos, el tratamiento con atovacuona/proguanil es el de mayor coste.

Derivados de la artemisinina (artemeter, artesunato) y terapias combinadas (artemeter/lumefantrina o Coartem)

La artemisinina es una sesquiterpenlactona aislada de la planta herbácea *Artemisia annua.* Se desarrolló en China, donde se conoce como *qinghaosu.* Las artemisininas y sus derivados actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax,* así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum.* Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam. El Coartem es el primer fármaco que contiene artemisinina aprobado para por la FDA para su uso en pacientes de 5 kg o más. Tiene una dosis combinada fija de dos nuevos antipalúdicos, artemeter (20 mg) y lumefantrina (120 mg). Es altamente efectivo frente al paludismo, con 3 días de tratamiento con tasas de curación superiores al 96% en áreas de multirresistencia. El artesunato está disponible a través de los CDC en un protocolo IND como tratamiento intravenoso para malaria grave.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS FRENTE A HELMINTOS

Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol y tiene similar actividad vermífuga. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa, pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. El albendazol sulfóxido, el principal metabolito con

Tabla 305.1	Medicamentos para las infecciones parasitarias		
Las infecciones parasitarias se encuentran en todo el mundo. Con el aumento de los viajes, la inmigración, el uso de fármacos inmunosupresores y la propagación del VIH, los médicos pueden ver en cualquier lugar las infecciones causadas por parásitos desconocidos antes. La siguiente tabla muestra los fármacos de primera elección y alternativas para la mayoría de las infecciones parasitarias.			
INFECCIÓN	**FÁRMACO**	**DOSIS DE ADULTO**	**DOSIS PEDIÁTRICA**
Queratitis por *Acanthamoeba*			
Fármaco de elección:	Véase la nota[1] (a pie de página)		
Amebiasis *(Entamoeba histolytica)*			
Asintomática			
Fármaco de elección:	Yodoquinol[2]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 1.950 mg) en 3 dosis × 20 días
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Furoato de diloxanida[3]	500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 10 días
Enfermedad intestinal leve a moderada			
Fármaco de elección:	Metronidazol	500-750 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol[4]	2 g en dosis única al día v.o. × 3 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 3 días
Seguido de:	Yodoquinol[2]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. cada 8 horas × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Nitazoxanida[5]	500 mg cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg dos veces al día × 3 días 4-11 años: 100 mg dos veces al día × 3 días >12 años: véase dosis de adulto
Enfermedad intestinal y extraintestinal grave			
Fármaco de elección:	Metronidazol	750 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol[4]	2 g v.o. en dosis única × 5 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 5 días
Seguida de:	Yodoquinol[2]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Meningoencefalitis amebiana, primaria y granulomatosa			
Naegleria fowleri			
Fármaco de elección:	Anfotericina B deoxicolato[6,7]	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11días	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11 días
	más Anfotericina B deoxicolato[6,7]	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1 mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días
	más Rifampicina[7]	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	Fluconazol[7]	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Azitromicina[7]	500 mg i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 500 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Miltefosina[6,7,8]	50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<45 kg: 50 mg dos veces al día (máx. 2,5 mg/kg) × 28 días ≥45 kg: usar dosificación de adulto
	más Dexametasona	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días

[1]Para el tratamiento de la queratitis producida por *Acanthamoeba,* ha tenido éxito el uso tópico de polihexametileno biguanida (PHMB) al 0,02% y de clorhexidina al 0,02% por separado o en combinación en un número importante de pacientes (Tabin G, et al: *Cornea* 20:757, 2001; Wysenbeek YS, et al: *Cornea* 19:464, 2000). La duración esperada del tratamiento es de 6 a 12 meses. El PHMB ya no está disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy pero sí en the O'Brien Pharmacy (1-800-627-4360; distribuida en muchos estados) y en Greenpark Pharmacy (1-713-432-9855; solamente en Texas). Se han utilizado con éxito combinaciones con propamidina isetionato y con hexamidina, pero ahora no están disponibles en Estados Unidos. La neomicina ya no está recomendada debido a los altos niveles de resistencias (*Acanthamoeba* keratitis: Treatment Guidelines from The Medical Letter 143, 8/01/2013). También ha tenido éxito la combinación de clorhexadina, natamicina (pimaricina) y desbridamiento quirúrgico (Kitagawa K, et al: *Jpn J Ophthalmol* 47:616, 2003).

[2]El fármaco no está disponible comercialmente, pero puede ser preparado por cortesía de Expert Compounded Pharmacy, 6744 Balboa Blvd, Lake Balboa, CA 91406 (1-800-247-9767 o 1-818-988-7979 o info@expertpharmacy.org).

[3]El fármaco no está disponible comercialmente en Estados Unidos.

[4]Un nitroimidazol similar al metronidazol, el tinidazol, fue aprobado por la FDA en 2004 y parece ser tan eficaz como el metronidazol y mejor tolerado. Debería administrarse con comida para minimizar los efectos adversos gastrointestinales. Para niños y pacientes que no sean capaces de tomar pastillas, un farmacéutico puede triturar los comprimidos y mezclarlos con jarabe de cereza. Esta suspensión se mantiene estable durante 7 días a temperatura ambiente y deber ser agitada antes de utilizarse. El ornidazol, un fármaco similar, también es utilizado fuera de Estados Unidos.

[5]La nitazoxanida ha sido aprobada por la FDA como suspensión oral pediátrica para el tratamiento de *Cryptosporidium* en niños inmunocompetentes de 1 año o mayores. También ha sido utilizada en pequeños estudios para infecciones por *Balantidium coli*. Además puede ser eficaz para la amebiasis leve a moderada (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003; Rossignol JF, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:1025, 2007). La nitazoxanida está disponible en tabletas de 500 mg y en suspensión oral; se debe tomar con alimentos.

[6]La infestación por *Naegleria* se ha tratado con éxito por vía intravenosa e intratecal tanto con anfotericina B o miconazol, más rifampicina, como con anfotericina B, rifampicina y ornidazol (Seidel J, et al: *N Engl J Med* 306:346, 1982; Jain R, et al: *Neurol India* 50:470, 2002). Se han publicado otros informes que indican beneficios del tratamiento, pero están peor documentados.

[7]Un fármaco aprobado, pero considerado en investigación para esta patología por la FDA.

[8]Si usted tiene un paciente con sospecha de infestación por amebas de vida libre, por favor póngase en contacto con el CDC Centro de Operaciones Urgentes en el 1-800-CDC-INFO y consulte con un experto el uso de este fármaco. Se ha descrito el tratamiento con éxito de la meningitis amebiana primaria debida a *Naegleria fowleri* con miltefosina, aunque no se han realizado ensayos controlados (Linam M, et al: *Pediatrics* 135:e744-e748, 2015).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Acanthamoeba			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7 y 8		
Balamuthia mandrillaris			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7,[9a] y [9b]		
Sappinia diploidea			
Fármaco de elección:	Véase la nota[10]		
Ancylostoma caninum (enterocolitis eosinofílica)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días[12]
o	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días
o	Extracción endoscópica		
Ancylostoma duodenale, véase Anquilostoma			
Angiostrongiliasis (*Angiostrongylus cantonensis* y *Angiostrongylus costaricensis*)			
Fármaco de elección:	Véase la nota[13]		
Anisakiasis (*Anisakis* spp.)			
Tratamiento de elección:	Cirugía o extracción endoscópica		
Alternativa:	Albendazol[7,14]	400 mg v.o. cada 12 horas × 6-21 días	<10 kg/2 años[11] 2 años o más: véase dosis de adulto
Ascariasis (*Ascaris lumbricoides,* vermes redondo)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2años[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única[12]
o	Ivermectina[7]	150-200 µg/kg v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada >15 kg: véase dosis de adulto
Babesiosis (*Babesia microti)*			
Fármaco de elección[15]:	Atovacuona[7]	750 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	20 mg/kg al día (máx. 750 mg) v.o. en 2 dosis × 7-10 días
	más Azitromicina[7]	500-1.000 una vez, luego 250 mg v.o. diarios × 7-10 días. Pueden necesitarse dosis más altas (600-1.000 mg) o tratamientos prolongados (6 semanas o más) en pacientes inmunosuprimidos	10 mg/kg v.o. el día 1 (máx. 500 mg/dosis), luego 5 mg/kg al día (máx. 250 mg/dosis) v.o. días 2-10
o	Clindamicina[7]	300-600 mg i.v. cada 6 horas o 600 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	20-40 mg/kg i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 7-10 días (máx. 600 mg/dosis)
	más Quinina[7]	648 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	10 mg/kg (máx. 648 mg) v.o. tres veces al día × 7-10 días

[9a]Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos de encefalitis amebiana granulomatosa mortal son habitualmente susceptibles *in vitro* a pentamidina, ketoconazol, flucitosina y (algo menos) a anfotericina B. En dos niños se trató con éxito una meningitis crónica por *Acanthamoeba* con una combinación oral de trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina y ketoconazol (Singhal T, et al: *Pediatr Infect Dis J* 20:623, 2001), y en un enfermo de SIDA con fluconazol, sulfadiazina y pirimetamina combinados con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Seijo Martinez M, et al: *J Clin Microbiol* 38:3892, 2000). Se ha tratado con éxito una infección cutánea diseminada en un enfermo inmunodeficiente con pentamidina isetionato por vía intravenosa, clorhexidina tópica y ketoconazol 2% en crema, seguidos por itraconazol oral (Slater CA, et al: *N Engl J Med* 331:85, 1994).

[9b]Una ameba leptomyxida de vida libre que produce enfermedad subaguda granulomatosa mortal del SNC. Varios casos de encefalitis por *Balamuthia* han sido tratados con éxito con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina (también se han utilizado fenotiazinas) combinadas con resección quirúrgica de las lesiones del SNC (Deetz TR, et al: *Clin Infect Dis* 37:1304, 2003; Jung S, et al: *Arch Pathol Lab Med* 128:466, 2004). Los casos publicados y los datos *in vitro* sugieren que la miltefosina puede tener algo de actividad antiamebiana (Aichelburg AC, et al: *Emerg Infect Dis* 14:1743, 2008; Martinez DY, et al: *Clin Infect Dis* 51:e7, 2010; Schuster FL, et al: *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53:121). La miltefosina ahora está disponible comercialmente. Contactar con los CDC y la Agencia de Sustancias Tóxicas y Enfermedades en el 1-770-488-7100 o 1-800-232-4636 (número principal) para asistencia en el tratamiento.

[10]Una ameba de vida libre no conocida anteriormente como patógena en humanos. Se ha tratado satisfactoriamente con azitromicina, pentamidina vía intravenosa, itraconazol y flucitosina, junto con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Gelman BB, et al: *J Neuropathol Exp Neurol* 62:990, 2003).

[11]Datos limitados en niños menores de 2 años, pero se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la larva migratoria cutánea en niños de tan solo 8 meses a una dosis de 200 mg al día durante 3 días (Black MD, et al: *Austalas J Dermatol* 51:281-284, 2010). La OMS también recomienda albendazol en niños menores de 2 años para el tratamiento de las teniasis, estrongiloidiasis, filariasis, anquilostomas, vermes redondos, lombrices intestinales y oxiuros.

[12]Datos limitados en niños menores de 2 años.

[13]La mayoría de los enfermos tiene un curso autolimitado y se recupera por completo. Los analgésicos, los corticoides y la extracción cuidadosa de LCR a intervalos frecuentes pueden aliviar los síntomas de aumento de la presión intracraneal (Lo Re V III, Gluckman, SJ: *Am J Med* 114:217, 2003). Ningún fármaco vermífugo ha resultado eficaz, y algunos enfermos han empeorado con el tratamiento (Slom TJ, et al: *N Engl J Med* 346:668, 2002). El mebendazol o el albendazol más un corticoide pareció acortar el curso de la infección (Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:990, 2008; Chotmongkol V, et al: *Am J Trop Med Hyg* 81:443, 2009).

[14](Repiso Ortega A, et al: *Gastroenterol Hepatol* 26:341, 2003.) Se ha informado del tratamiento satisfactorio con albendazol de un enfermo con anisakiasis (Moore DA, et al: *Lancet* 360:54, 2002).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Balamuthia mandrillaris, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Balantidiasis *(Balantidium coli)*			
Fármaco de elección:	Tetraciclina[7,16]	500 mg v.o. cada 6 horas × 10 días	<8 años: no indicada ≥8 años: 10 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. cuatro veces × 10 días
Alternativas:	Metronidazol[7]	750 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 5 días
	Yodoquinol[2,7]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día (máx. 2 g) v.o. en 3 dosis × 20 días
o	Nitazoxanida[4,7]	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. dos veces al día × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. dos veces al día × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Bailisascariasis *(Baylisascaris procyonis)*			
Fármaco de elección:	Albendazol[7,17]	400 mg v.o. cada 12 horas × 10-20 días	<10 kg/2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días[11] ≥2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días
Infección por *Blastocystis hominis*			
Fármaco de elección:	Véase la nota[18]		
Capilariasis *(Capillaria philippinensis)*			
Fármaco de elección:	Mebendazol[7]	200 mg v.o. cada 12 horas × 20 días	200 mg v.o. dos veces al día × 20 días[12]
Alternativa:	Albendazol[7]	400 mg v.o. al día × 10 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Enfermedad de Chagas, véase Tripanosomiasis			
Clonorchis sinensis, véase Infestación por duelas			
Criptosporidiosis *(Cryptosporidium parvum)*			
Inmunocompetentes			
Fármaco de elección:	Nitazoxanida[4]	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
			4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Infectados por VIH			
Fármaco de elección:	Véase la nota[19]		

[15]Se ha utilizado la exanguinotransfusión en pacientes muy graves y en aquellos con elevada (>10%) parasitemia (Hatcher JC, et al: *Clin Infect Dis* 32:1117, 2001). En pacientes gravemente enfermos, el tratamiento preferido es la clindamicina y la quinina. En pacientes no demasiado graves, el tratamiento combinado con atovacuona y azitromicina fue tan eficaz como aquel con clindamicina y quinina, y podría ser mejor tolerado (Krause PJ, et al: *N Engl J Med* 343:1454, 2000). Los pacientes muy inmunodeprimidos deberían recibir tratamiento durante 6 semanas como mínimo y al menos 2 semanas después del último frotis positivo (Krause PJ, et al: *Clin Infect Dis* 46:370, 2008). Se han empleado dosis altas de azitromicina (600-1.000 mg) combinadas con atovacuona para tratar a los pacientes inmunodeprimidos (Weiss LM, et al: *N Engl J Med* 344:773, 2001). Se ha descrito resistencia a la atovacuona más azitromicina en pacientes inmunodeprimidos tratados con un solo ciclo subcurativo de este régimen (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 50:381, 2010). La mayoría de los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento a menos que la parasitemia persista durante más de 3 meses (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006).

[16]El uso de tetraciclinas está contraindicado o en el embarazo y en niños menores de 8 años.

[17]No se ha demostrado la eficacia de ningún fármaco de forma constante. La combinación de albendazol a 37 mg/kg v.o. y dosis altas de esteroides se ha empleado con buenos resultados (Peters JM, et al: *Pediatrics* 129:e806, 2012; Haider S: *Emerg Infect Dis* 18:347, 2012). El tratamiento con albendazol 25 mg/kg al día v.o. durante 20 días iniciado lo antes posible (hasta 3 días tras la potencial infección) podría evitar la aparición de enfermedad clínica y se recomienda en niños con exposición conocida, como la ingestión de heces de mapache o de tierra contaminada (Murray WJ, Kazacos KR: *Clin Infect Dis* 39:1484, 2004). Si no estuviera disponible el albendazol, podría tratarse con mebendazol, levamisol o ivermectina. La bailisascariasis ocular se ha tratado satisfactoriamente con terapia de fotocoagulación con láser para destruir las larvas intrarretinianas.

[18]La importancia clínica de estos organismos es discutible; se ha observado eficacia con metronidazol, 750 mg cada 8 horas durante 10 días; yodoquinol, 650 mg cada 8 horas durante 20 días; o trimetoprima-sulfametoxazol, un comprimido de LM cada 12 horas durante 7 días (Stenzel DJ, Borenam, PFL: *Clin Microbiol Rev* 9:563, 1996; Ok UZ, et al: *Am J Gastroenterol* 94:3245, 1999). Puede ser habitual la resistencia a metronidazol (Haresh K, et al: *Trop Med Int Health* 4:274, 1999). La nitazoxanida ha sido eficaz en niños (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

[19]No se ha mostrado de forma consistente que la nitazoxanida sea superior a placebo en pacientes infectados por VIH (Amadi B, et al: *Lancet* 360:1375, 2002). En los enfermos infectados por VIH, la base de la terapia es el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se puede probar la nitazoxanida, 500-1.000 mg durante 14 días; la paromomicina, 500 mg cuatro veces al día durante 14-21 días; o una combinación de paromomicina y azitromicina para reducir la diarrea y la malabsorción recalcitrante de los fármacos antimicrobianos, que puede producirse en la criptosporidiosis crónica (Pantenburg B, et al: *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:385, 2009).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Larva cutánea migratoria (*Ancylostoma braziliense, A. caninum*, anquilostoma en perro y gato, erupción progresiva)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7,20]	400 mg v.o. al día × 3-7 días	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. al día × 3 días[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina[7]	200 µg/kg v.o. al día × 1-2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Tiabendazol	Aplicar tópicamente cada 8 horas × 7 días	Aplicar tópicamente tres veces al día × 7 días
Ciclosporiasis *(Cyclospora cayetanensis)*			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)[7,21]	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 7-10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al día × 7-10 días
Cisticercosis, véase Infección por cestodos			
Cistoisoporiasis (*Cystoisospora belli*, denominada antes Isospora)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)[7]	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al días × 10 días
Alternativa:	Pirimetamina *más* leucovorina	50-75 mg v.o. cada 12 horas × 10 días 10-25 mg v.o. al día × 10 días	— —
o	Ciprofloxacina[7]	500 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	—
Infección por *Dientamoeba fragilis*[22]			
	Paromomicina[7]	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Yodoquinol[2]	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días
o	Metronidazol[7]	500-750 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	35-50 mg/kg al día en 3 dosis × 10 días
Diphyllobothrium latum, véase Infección por tenia			
Infección por *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)			
Fármaco de elección:	Extracción mecánica lenta del gusano[23]		
Equinococcus, véase Infección por tenia			
Entamoeba histolytica, véase Amebiasis			
Infección por *Enterobius vermicularis* (lombriz intestinal)[24]			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas[12]
o	Pamoato de pirantel	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas
Fasciola hepatica, véase Infestación por duelas			
Filariasis[25]			

[20]Albanese G, et al: *Int J Dermatol* 40:67, 2001.
[21]Pacientes infectados con VIH pueden necesitar dosis más altas y mantenimiento a largo plazo (Kansouzidou A, et al: *J Trav Med* 11:61, 2004).
[22]Norberg A, et al: *Clin Microbiol Infect* 9:65, 2003.
[23]El tratamiento de elección consiste en la lenta extracción del gusano junto con el cuidado de la herida (*MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1450). Pueden encontrarse las instrucciones en https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/treatment.html. Un tratamiento de 10 días con metronidazol, 250 mg cada 8 horas en adultos, y 25 mg/kg al día en tres dosis en niños, no es curativo, pero disminuye la inflamación y facilita la extracción del gusano. Se ha descrito que el mebendazol, 400-800 mg/día durante 6 días, mata al gusano directamente.
[24]Como habitualmente se infectan todos los miembros de la familia, se recomienda el tratamiento de todos los familiares.
[25]Para disminuir las reacciones alérgicas secundarias a la muerte de las microfilarias durante el tratamiento de las infestaciones por filarias, puede ser necesario administrar antihistamínicos o corticoides, especialmente en las producidas por *Loa loa.* Las bacterias endosimbióticas *Wolbachia* pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de las filarias y en la respuesta del huésped, y constituir una nueva diana terapéutica. El tratamiento con doxiciclina, 100 o 200 mg/día durante 4-6 semanas, en las filariasis linfáticas y en la oncocercosis tiene como consecuencia una considerable disminución de *Wolbachia*, con el subsiguiente bloqueo de la producción de microfilarias y la ausencia de estas cuando se realizó un seguimiento del enfermo durante 24 meses después del tratamiento (Hoerauf A, et al: *Med Microbiol Immunol* 192:211, 2003; Hoerauf A, et al: *BMJ* 326:207, 2003).

Tabla 305.1	Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*		
INFECCIÓN	**FÁRMACO**	**DOSIS DE ADULTO**	**DOSIS PEDIÁTRICA**
Filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*)			
Fármaco de elección[26]:	Dietilcarbamazina[27,28]	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 12 días[29]	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Loa loa			
<8.000 microfilarias/ml[28]			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina[27,28]	9 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días[29]	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol[27]	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
≥8.000 microfilarias/ml[28,30]			
Tratamiento de elección:	Aféresis		
o	Albendazol[27]	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Cualquiera seguido de:	Dietilcarbamacina[27,28]	8-10 mg/kg v.o. en 3 dosis × 21 días[29]	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Mansonella ozzardi			
Fármaco de elección:	Véase la nota[31]		
Mansonella perstans			
Fármaco de elección:	Doxiciclina[7,16,32]	100 mg v.o. cada 12 horas × 6 semanas	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 6 semanas
Mansonella streptocerca[33]			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina	6 mg/kg al día v.o. × 14 días	6 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Ivermectina[7]	150 µg/kg al día v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Eosinofilia pulmonar tropical (EPT)[34]			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina[27]	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14-21 días[26]	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Onchocerca volvulus (ceguera de los ríos)			
Fármaco de elección:	Ivermectina[35]	150 µg/kg v.o. en dosis única, repetir cada 6-12 meses hasta que esté asintomático	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto

[26]La mayoría de los síntomas están producidos por el gusano adulto. Una combinación en dosis única de albendazol (400 mg) con ivermectina (200 µg/kg) o dietilcarbamazina (6 mg/kg) es eficaz para la reducción o la supresión de microfilarias de *Wuchereria bancrofti,* pero no elimina las formas adultas (Addiss D, et al: *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003753, 2004).

[27]Este fármaco no está aprobado por la FDA y no está comercialmente disponible, pero sí lo está bajo aplicación de IND a través del servicio de farmacología de los CDC (Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos de los CDC, teléfono 1-404-639-3670).

[28]La dietilcarbamazina está contraindicada en pacientes con *Onchocerca volvulus,* debido al riesgo de reacción de Mazzotti potencialmente mortal, y en enfermos con infección por *Loa loa* y con niveles de filaremia iguales o superiores a 8.000 mm^3, debido al riesgo de encefalopatía e insuficiencia renal. Algunos expertos usan un nivel de corte igual o superior a 2.500 mm^3.

[29]Para enfermos con microfilarias en sangre, consultores del *Medical Letter* recomiendan comenzar con dosis más bajas que seguirán subiendo progresivamente: el día 1, 50 mg; el día 2, 50 mg cada 8 horas; el día 3, 100 mg cada 8 horas; del día 4 al 14, 6 mg/kg en tres dosis (para *Loa loa* del día 4 al 14, 9 mg/kg en tres dosis). Los regímenes multidosis han mostrado que proporcionan una reducción más rápida de las microfilarias que la dietilcarbamazina en dosis únicas, pero los niveles de microfilarias son similares 6-12 meses después del tratamiento (Andrade LD, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:319, 1995; Simonsen PE, et al: *Am J Trop Med Hyg* 53:267, 1995). En áreas endémicas se utiliza una dosis única de 6 mg/kg para el tratamiento masivo de la población (Figueredo-Silva J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:192, 1996; Noroes J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:78, 1997).

[30]En infecciones intensas con *Loa loa,* la rápida destrucción de las microfilarias puede provocar encefalopatía. Se ha descrito que la aféresis es eficaz para disminuir el número de microfilarias en enfermos muy infectados con *Loa loa* (Ottesen EA: *Infect Dis Clin North Am* 7:619, 1993). Para reducir la microfilaremia también se han utilizado albendazol o ivermectina; se suele preferir el albendazol por su inicio más lento de acción y menor riesgo de encefalopatía (Klion AD, et al: *J Infect Dis* 168:202, 1993; Kombila M, et al: *Am J Trop Med Hyg* 58:458, 1998). El albendazol puede ser útil para el tratamiento de la loasis cuando la dietilcarbamazina es ineficaz o no puede ser utilizada, pero pueden ser necesarios cursos repetidos (Klion AD, et al: *Clin Infect Dis* 29:680, 1999). Para la prevención de loasis se ha recomendado dietilcarbamazina, 300 mg a la semana (Nutman TB, et al: *N Engl J Med* 319:752, 1988).

[31]La dietilcarbamazina no tiene efecto. La ivermectina 200 µg/kg en dosis única ha sido eficaz.

[32]Para cepas que lleven la bacteria *Wolbachia* se prefiere la doxiciclina. En cepas que no llevan *Wolbachia* se ha utilizado con éxito el tratamiento combinado con dietilcarbamacina y mebendazol y la monoterapia con mebendazol. Las evidencias son limitadas y el tratamiento óptimo desconocido. La ivermectina y el albendazol parecen no ser eficaces.

[33]La dietilcarbamazina es potencialmente curativa por su actividad tanto contra los gusanos adultos como contra las microfilarias. La ivermectina es solo activa contra las microfilarias. (*The Medical Letter:* Drugs for parasitic infections, vol 11, 2013.)

[34]Se produce recidiva que puede tratarse con dietilcarbamazina.

[35]El tratamiento anual con ivermectina, 150 µg/kg, puede evitar la aparición de ceguera secundaria a oncocercosis ocular (Mabey D, et al: *Ophthalmology* 103:1001, 1996). La ivermectina mata solo las microfilarias, pero no los gusanos adultos; están apareciendo evidencias que sugieren que la doxiciclina es eficaz a la hora de matar gusanos adultos y de esterilizar a las hembras. El protocolo recomendado por los CDC es doxiciclina, 100-200 mg v.o. al día durante 6 semanas comenzando 1 semana después de una dosis de ivermectina utilizada para reducir la carga de microfilarias. La dietilcarbamazina y la suramina han sido usadas anteriormente en el tratamiento de esta enfermedad, pero no se deberían seguir empleando debido a la disponibilidad de tratamientos menos tóxicos.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Duelas, hermafroditas, infestación			
Clonorchis sinensis (duela hepática china)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días[36]
o	Albendazol[7]	10 mg/kg v.o. × 7 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Fasciola hepatica (duela hepática de ovejas)			
Fármaco de elección:	Triclabendazol[7,37,38]	10 mg/kg v.o. una o dos veces	10 mg/kg v.o. una o dos veces
Alternativa:	Nitazoxanida[7]	500 mg v.o. dos veces al día × 7 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas ≥12 años: véase dosis de adulto
o	Bitionol[3,7]	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes y *Metagonimus yokogawai* (trematodos intestinales)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día[36]
Metorchis conjunctus (duela hepática de Norteamérica)[39]			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día[36]
Nanophyetus salmincola			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	20 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	20 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día[36]
Opisthorchis viverrini (duela hepática del sudeste asiático), *O. felineus* (duela hepática del gato)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días[36]
o	Albendazol[7]	10 mg/kg al día v.o. × 7 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Paragonimus westermani (duela pulmonar)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días[36]
o	Triclabendazol[7,40]	10 mg/kg v.o. cada 12 horas × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días	10 mg/kg v.o. dos veces al día × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días
o	Bitionol[3,7]	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
Giardiasis (*Giardia intestinalis, duodenalis* o lamblia)			
Fármaco de elección:	Metronidazol[7]	250 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	5 mg/kg (máx. 250 mg) v.o. tres veces al día × 5 días
o	Nitazoxanida[5]	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días
			4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
o	Tinidazol[4]	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Alternativas[41]: *o* *o*	Paromomicina[7,42]	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
	Furazolidona[3]	100 mg v.o. cada 6 horas × 7-10 días	6 mg/kg v.o. en 4 dosis × 7-10 días
	Quinacrina[2]	100 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	2 mg/kg v.o. tres veces al día × 5 días (máx. 300 mg/día)

[36]Los datos de la seguridad en niños menores de 4 años son limitados, pero han sido utilizados en masa en campañas de prevención sin que se hayan descrito efectos adversos.

[37]Al contrario que en las infestaciones por otras duelas, la infección por *Fasciola hepatica* puede no responder al prazicuantel. El triclabendazol puede ser seguro y eficaz, pero solo se dispone de datos muy limitados (Graham CS, et al: *Clin Infect Dis* 33:1, 2001). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el servicio de farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (www.pharmaworld.com). Debe administrarse con alimentos para una mejor absorción. Un único estudio ha encontrado que la nitazoxanida presenta una limitada eficacia para el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños (Favennec L, et al: *Aliment Pharmacol Ther* 17:265, 2003).

[38]Richter J, et al: *Curr Treat Option Infect Dis* 4:313, 2002.

[39]MacLean JD, et al: *Lancet* 347:154, 1996.

[40]El triclabendazol podría ser eficaz en dosis de 5 mg/kg una vez al día durante 3 días, o de 10 mg/kg dos veces al día durante 1 día (Calvopiña M, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:566, 1998). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el Servicio de Farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Ahora el fármaco está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (teléfono: 41 43 344 60 60; fax: 41 43 344 60 69; http://www.pharmaworld.com; correo electrónico: info@pharmaworld.com).

[41]El albendazol, 400 mg diarios durante 5 días, solo o en combinación con metronidazol, también puede ser eficaz (Hall A, Nahar Q: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:84, 1993; Dutta AK, et al: *Indian J Pediatr* 61:689, 1994; Cacopardo B, et al: *Clin Ter* 146:761, 1995). El tratamiento combinado con dosis estándar de metronidazol y quinacrina durante 3 semanas ha sido eficaz en un pequeño número de infecciones refractarias (Nash TE, et al: *Clin Infect Dis* 33:22, 2001). En un estudio, la nitazoxanida fue utilizada satisfactoriamente en dosis elevadas para tratar un caso de *Giardia* resistente a metronidazol y albendazol (Abboud P, et al: *Clin Infect Dis* 32:1792, 2001).

[42]No se absorbe; puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Gnatostomiasis (*Gnathostoma spinigerum*)			
Tratamiento de elección[43]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina[7]	200 µg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
±	Extirpación quirúrgica		
Gongilonemiasis (*Gongylonema* sp.)[44]			
Tratamiento de elección:	Extirpación quirúrgica		
o	Albendazol[7]	400 mg al día v.o. × 3 días	10 mg/kg al día v.o. × 3 días
Anquilostomiasis (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
O	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg en dosis única	100 mg v.o. dos veces al día × 3 días o 500 mg en dosis única[12]
O	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días
Quiste hidatídico, véase Infección por tenia			
Hymenolepis nana, véase Infección por tenia			
Infección por *Leishmania*[45]			
Visceral[46]			
Fármaco de elección:	Anfotericina B liposomal[47,48]	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)
o	Miltefosina[49]	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días[7] 12 años: véase dosis de adulto
o	Estibogluconato sódico[27,50]	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Anfotericina B deoxicolato[7]	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días durante 15-20 dosis	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días i.v. durante 15-20 dosis
Alternativa:	Antimoniato de meglumina[3,50]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Pentamidina[7]	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis
Cutánea[51,52]			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico[27,50]	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
o	Anfotericina B liposomal[7]	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)
o	Anfotericina B deoxicolato[7]	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)
o	Miltefosina[49]	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días[7] 12 años: véase dosis de adulto

[43]De Gorgolas M, et al: *J Travel Med* 10:358, 2003. Todos los enfermos deberían tratarse con alguna medicación, independientemente de si se va a realizar o no cirugía.

[44]Eberhard ML, Busillo C: *Am J Trop Med Hyg* 61:51, 1999; Wilson ME, et al: *Clin Infect Dis* 32:1378, 2001.

[45]Se recomienda consultar con médicos expertos en el tratamiento de esta enfermedad. Para aumentar al máximo la eficacia y reducir la toxicidad, se debería individualizar la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento en función de la región en la que se contrajo la enfermedad, la especie que probablemente produjo la infección, el número, la importancia y la localización de las lesiones y los factores del huésped, así como la situación inmunitaria (Murray, HW: *Lancet* 366:1561, 2005; Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016). Algunos de los fármacos y regímenes enumerados solo son eficaces frente a determinadas cepas/especies de *Leishmania* y en determinadas regiones del mundo (Sundar S, Chakravarty J: *Expert Opin Pharmacother* 14:53, 2013).

[46]La infección visceral se debe, la mayoría de las veces, a las especies del Viejo Mundo *Leishmania donovani* (kala-azar) y *Leishmania infantum,* y a la especie *Leishmania chagasi* del Nuevo Mundo. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, de la situación inmunitaria del huésped, de las especies y del área geográfica donde se adquirió la infección. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección en las recomendaciones para leishmaniasis en pacientes con SIDA (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016).

[47]Se han utilizado tres formulaciones lipídicas de anfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Ampliamente apoyada por ensayos clínicos, la FDA aprobó la anfotericina B para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con infecciones por *Leishmania infantum* (Meyerhoff A: *Clin Infect Dis* 28:42, 1999). El complejo lipídico de anfotericina B y la anfotericina B colesteril sulfato también se han empleado con buenos resultados, pero la FDA los considera de investigación.

[48]El protocolo de dosificación aprobado por la FDA para pacientes inmunodeprimidos (p. ej., infección por VIH) es de 4 mg/kg/día los días 1-5, y 4 mg/kg/día los días 10, 17, 24, 31 y 38. El índice de recaídas es alto; puede estar indicado el tratamiento de mantenimiento, aunque no existe consenso sobre la dosis y la duración (Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al: Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B [AmBisome], *J Infect* 32:133-137, 1996).

[49]Para el tratamiento del kala-azar en adultos en India, la miltefosina oral, 100 mg/día (~205 mg/kg/día) durante 3-4 semanas, tuvo una eficacia del 97% después de 6 meses (Jha TK, et al: *N Engl J Med* 341:1795, 1999; Sangraula J, et al: *J Assoc Physicians India* 51:686, 2003). Son frecuentes los efectos adversos GI, y el fármaco está contraindicado en gestantes. La dosis de la miltefosina en un ensayo fuera de registro en niños en India fue de 2,5 mg/kg/día durante 28 días (Bhattacharya SK, et al: *Clin Infect Dis* 38:217, 2004). La miltefosina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la leishmaniasis debido a *Leishmania donovani;* leishmaniasis cutánea debida a *L. braziliensis, L. guyanensis* y *L. panamensis*; y en leishmaniasis mucosa debida a *L. braziliensis* desde 2014, y ahora está disponible comercialmente.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Alternativas:	Antimoniato de meglumina[3,50]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
o	Pentamidina[7,53]	3-4 mg/kg i.v. o i.m. días alternos × 3-4 dosis	2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o días alternos × 4-7 dosis
o	Paromomicina[7,54]	Tópico dos veces por día × 10-20 días	Tópico dos veces por día × 10-20 días
o	Ketoconazol[7]	600 mg diarios × 28 días	
o	Fluconazol[7]	200 mg diarios × 6 semanas	
o	Tratamiento local, incluyendo crioterapia, termoterapia, Sb^v intralesión, paromomicina tópica, terapia fotodinámica o láser		
De las mucosas[54,55]			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico[27,50]	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Anfotericina B liposomal[7]	3 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17 y 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)	2-4 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)
o	Anfotericina B deoxicolato[7]	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)
o	Miltefosina[49]	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días[7] 12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Antimoniato de meglumina[3,50]	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
Infestación por piojos (del cuerpo y de la cabeza) (*Pediculus humanus capitis* y *Pediculus humanus humanus*)			
Fármaco de elección:	Malatión 0,5%[56]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
o	Permetrina 1%[56]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo[57]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
o	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
o	Suspensión de spinosad al 0,9%	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos, aprobado a partir de 6 meses
o	Ivermectina[7,58]	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
o	Loción de alcohol bencílico al 5%	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo

[50]Puede ser repetido o continuado; algunos enfermos pueden necesitar una duración más prolongada (Herwaldt BL: *Lancet* 354:1191, 1999).
[51]La infección cutánea está producida, la mayoría de las veces, por las especies del Viejo Mundo *Leishmania major* y *Leishmania tropica*, y por las especies del Nuevo Mundo *Leishmania mexicana, Leishmania (Viannia) braziliensis* y otras. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.
[52]En un ensayo controlado con placebo en enfermos de 12 años de edad o mayores, la miltefosina oral fue eficaz para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *Leishmania (Viannia) panamensis* en Colombia, pero no por *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, en dosis de unos 2,5 mg/kg al día durante 28 días. Los mareos por cinetosis, las náuseas, el dolor de cabeza y la elevación de la creatinina fueron los acontecimientos adversos más frecuentes (Soto J, et al: *Clin Infect Dis* 38:1266, 2004). Para el tratamiento de lesiones cutáneas por *L. major*, un estudio en Arabia Saudí encontró que el fluconazol oral, 200 mg una vez al día durante 6 semanas, parecía acelerar la curación (Alrajhi AA, et al: *N Engl J Med* 346:891, 2002).
[53]A esta dosis, la pentamidina ha sido eficaz para la leishmaniasis en Colombia, donde el organismo era probablemente *L. (V.) panamensis* (Soto-Mancipe J, et al: *Clin Infect Dis* 16:417, 1993; Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 50:107, 1994); no se ha establecido adecuadamente su efecto frente a otras especies. Actualización basada en las directrices sobre la práctica en *Leishmania* (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202-264, 2016).
[54]La paromomicina tópica debe ser utilizada solo en regiones geográficas donde las especies productoras de leishmaniasis cutáneas tengan un potencial escaso de diseminación a las mucosas. Se ha descrito una formulación de 15% paromomicina/12% cloruro de metilbencetonio (Leshcutan) en parafina líquida blanca para uso tópico que es parcialmente eficaz en algunos enfermos con leishmaniasis cutánea debida a *L. major* en Israel y con *L. mexicana* y *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, donde la diseminación a las mucosas es muy poco frecuente (Arana BA, et al: *Am J Trop Med Hyg* 65:466, 2001). El metilbencetonio es irritante para la piel; las lesiones pueden empeorar incluso antes de que mejoren.
[55]La afectación de las mucosas suele deberse a las especies del Nuevo Mundo *L. (V.) braziliensis, L. (V.) panamensis* o *L. (V.) guyanensis*. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.
[56]Yoon KS, et al: *Arch Dermatol* 139:994, 2003.
[57]Se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para eliminar la progenie que se encuentra en fase de incubación. Los piojos están aumentando su resistencia a las piretrinas y a la permetrina (Meinking TL, et al: *Arch Dermatol* 138:220, 2002). En 2012, la FDA aprobó la loción de ivermectina al 0,5% para el tratamiento del piojo de la cabeza en personas de 6 meses o mayores. No es ovicida, pero parece que evita que las ninfas sobrevivan. Es eficaz en la mayoría de los pacientes cuando se administra una única aplicación sobre el pelo seco sin peine de liendres (www.cdc.gov/lice/head/treatment.html).
[58]La ivermectina es eficaz contra los piojos adultos, pero no tiene efecto sobre las liendres (Jones KN, English JC III: *Clin Infect Dis* 36:1355, 2003).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infestación por piojos (pubis) *(Pthirus pubis)*[59]			
Fármaco de elección:	Permetrina 1%[56]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo[57]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2,con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
o	Malatión 0,5%[56]	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico ×2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
o	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
o	Ivermectina[7,58]	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Loa loa, véase Filariasis			
Malaria (*Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax* y *Plasmodium malariae*): tratamiento			
Infección no complicada por *P. falciparum* o especies no identificadas adquiridas en áreas resistentes a la cloroquina o de resistencia desconocida[60]			
Fármaco de elección[61]:	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil[62]	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días[63]	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Coartem (artemeter-lumefantrina) Dosis fija de 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina por comprimido	4 comprimidos por dosis. Se recomienda un protocolo terapéutico de 3 días con 6 dosis orales en total para los pacientes adultos y pediátricos en función del peso. Estas 6 dosis se deberían administrar en 3 días (4 comp./dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	5 a <15 kg: 1 comp. v.o. por dosis 15 a <25 kg: 2 comp. v.o. por dosis 25 a <35 kg: 3 comp. v.o. por dosis ≥35 kg: 4 comp. v.o. por dosis
o	Sulfato de quinina *más* Doxiciclina[7,16] *o más* Tetraciclina[7,16] *o más* Clindamicina[7,65]	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días[63] 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg v.o. cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días[66]	10 mg sal/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días[64] 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Mefloquina[67,68]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg v.o. seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

[59]En la infestación de las pestañas por piojos *Pthirus pubis,* se utiliza vaselina; también se ha utilizado TMP-SMX (Meinking TL: *Curr Probl Dermatol* 24:157, 1996). Para los piojos del pubis, se ha de tratar con permetrina 5% o ivermectina, del mismo modo que en la sarna. Para el piojo de la cabeza también ha sido eficaz el uso de TMP-SMX junto con permetrina (Hipolito RB, et al: *Pediatrics* 107:E30, 2001).

[60]Existe *P. falciparum* resistente a cloroquina en todas las áreas con paludismo, excepto en Centroamérica al oeste de la zona del canal de Panamá, México, Haití, República Dominicana y la mayoría de Oriente Medio (se ha informado resistencia a la cloroquina en Yemen, Omán, Arabia Saudí e Irán). Para el tratamiento de *P. falciparum* multirresistente en el sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, donde es frecuente la resistencia a mefloquina, puede utilizarse atovacuona/proguanil, artesunato más mefloquina, o artemeter más mefloquina (Luxemburger JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:213, 1994; Karbwang J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:296, 1995).

[61]El paludismo leve o no complicado puede tratarse con fármacos orales.

[62]Para aumentar la absorción y reducir las náuseas y los vómitos se debe tomar con alimentos o con alguna bebida láctea. Se ignora la seguridad durante el embarazo y en general no se recomienda usarlos. Unos pocos pequeños estudios demostraron una evolución normal de las mujeres tratadas con esta combinación normal en los trimestres segundo y tercero (Paternak B, et al: *Arch Intern Med* 171:259, 2001; Boggild AK, et al: *Am J Trop Med Hyg*76:208, 2007). Este fármaco no debe administrarse a enfermos con insuficiencia renal intensa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Se tiene conocimiento de varios informes aislados de resistencia de *P. falciparum* en África, pero los consultores de *Medical Letter* no creen que exista un riesgo alto de adquirir una enfermedad resistente a este fármaco (Schwartz E, et al: *Clin Infect Dis*; 37:450, 2003; Farnert A, et al: *BMJ* 326:628, 2003; Kuhn S, et al: *Am J Trop Med Hyg* 72:407, 2005; Happi C, et al: *Malar J* 5:82, 2006).

[63]Aunque aprobado para una sola dosis diaria, consultores de *Medical Letter* dividen habitualmente la dosis en dos para disminuir la aparición de náuseas y vómitos.

[64]En el sudeste de Asia, ha aumentado la resistencia relativa a la quinina y, por ello, el tratamiento debe continuarse hasta 7 días.

[65]Para uso en el embarazo.

[66]Lell B, Kremsner PG: *Antimicrob Agents Chemother* 46:2315, 2002.

[67]A esas dosis, pueden producirse acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, alteraciones del equilibrio, psicosis tóxica y convulsiones. La mefloquina no debe ser utilizada para el tratamiento del paludismo en el embarazo a menos que no haya otra opción de tratamiento, por el riesgo de muerte del feto (Nosten F, et al: *Clin Infect Dis* 28:808, 1999). El tratamiento del paludismo se debe evitar en personas con depresión activa o con antecedentes de psicosis o convulsiones, y debe ser administrado con precaución a personas con cualquier enfermedad psiquiátrica. La mefloquina puede darse a enfermos que estén recibiendo bloqueantes β si no presentan arritmia subyacente; no debe ser utilizada en enfermos con trastornos de la conducción cardiaca. La mefloquina no debe darse junto con quinina, quinidina o halofantrina, y se requiere precaución al utilizar quinina, quinidina o halofantrina para tratar a enfermos con paludismo que hayan estado recibiendo mefloquina como profilaxis. Se ha informado resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y Tailandia-Camboya, y en la cuenca del Amazonas, donde debe utilizarse a dosis de 25 mg/kg. En Estados Unidos, un comprimido de mefloquina de 250 mg contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de mefloquina base.

[68]*P. falciparum* resistente a mefloquina es un problema significativo en las regiones con malaria de Tailandia y en regiones de Myanmar y Camboya fronterizas con Tailandia. También se ha descrito en la frontera entre Myanmar y China, Laos y Myanmar, y en la región sur de Vietnam. En Estados Unidos, un comprimido de 250 mg de mefloquina contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de fármaco base.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infección no complicada por a *P. falciparum* o especies no identificadas adquiridas en áreas sensibles a la cloroquina o *P. malariae* o *P. knowlesi* no complicados			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
o	Hidroxicloroquina[71]	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
Infección no complicada por a *P. vivax* adquirido en áreas de resistencia a la cloroquina[68]			
Fármaco de elección[61]:	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil[62]	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días[63]	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
	más Primaquina[70]	30 mg base v.o. al día × 14 días	0,5 mg/kg/día v.o. × 14 días
o	Sulfato de quinina *más* Doxiciclina[7,16] *o más* Tetraciclina[7,16] *o más* Clindamicina[7,65] *más* Primaquina[69]	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días[63] 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días[66] 30 mg base al día v.o. × 14 días	10 mg sal/kg v.o. tres veces al día × 3-7 días[57] 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg/ al día en 3 dosis × 3 días 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Mefloquina[67] *más* Primaquina[70]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg v.o. 30 mg base v.o. al día × 14 días	15 mg/kg v.o. seguido a las 12 horas de 10 mg/kg v.o. 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infección no complicada por *P. ovale* y *P. vivax* adquirida en áreas sin resistencia a cloroquina[68]			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina *más* Primaquina[70]	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 30 mg base v.o. al día × 14 días	10 mg base/kg base v.o., luego 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Hidroxicloroquina[71] *más* Primaquina[70]	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 30 mg base v.o. al día × 14 días	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infecciones graves por todas las especies de *Plasmodium*			
Fármaco de elección[72]:	Gluconato de quinidina[73] *más* Doxiciclina[7,16] *o más* Tetraciclina[7,16] *o más* Clindamicina[7,65]	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 100 mg v.o. o i.v. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 tomas × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral[60]	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 4 mg/kg al día v.o. o i.v. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral[60]
Alternativa:	Artesunato[27,74]	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas
Seguido de:	Atovacuona-proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina como más arriba		

[69]*P. vivax* con baja susceptibilidad a cloroquina es un problema significativo en Papúa-Nueva Guinea e Indonesia. Hay también unos pocos informes de resistencia en Myanmar, India, Islas Salomón, Vanuatu, Guyana, Brasil, Colombia y Perú.

[70]El fosfato de primaquina puede producir anemia hemolítica, especialmente en enfermos con eritrocitos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este déficit es muy frecuente entre los habitantes de zonas mediterráneas, asiáticos y africanos. Antes de iniciar un tratamiento, debe efectuarse a los enfermos un análisis para rastreo de la posible deficiencia de G6PD. No debe utilizarse primaquina durante el embarazo.

[71]Si no se dispone de fosfato de cloroquina, el sulfato de hidroxicloroquina es igual de eficaz; 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen a 500 mg de fosfato de cloroquina.

[72]La exanguinotransfusión ha sido de ayuda en algunos enfermos con elevada (mayor del 10%) parasitemia, alteración de consciencia, edema pulmonar o complicaciones renales (Miller KD, et al: *N Engl J Med* 321:65, 1989).

[73]Se recomienda vigilancia continua del ECG, de la presión arterial y de la glucosa, especialmente en mujeres embarazadas y en niños pequeños. En caso de problemas con la disponibilidad de quinidina, se ha de llamar al fabricante (Eli Lilly, 1-800-545-5979) o a la Malaria Hotline de los CDC (1-770-488-7788). La quinidina puede tener mayor actividad antimalárica que la quinina. La dosis de carga debe ser menor u omitirse en los enfermos que hayan recibido quinina o mefloquina. Si fueran necesarias más de 48 horas de tratamiento parenteral, la dosis de quinina o quinidina debe reducirse un 30-50%.

[74]El artesunato oral no está disponible en Estados Unidos; el compuesto intravenoso está disponible a través de la rama para la malaria de los CDC como fármaco nuevo en investigación para los pacientes con una enfermedad grave que no tienen acceso a tiempo o no pueden tolerarla o no responden a la quinidina intravenosa (*Med Lett Drugs Ther* 50:37, 2008). Para evitar el desarrollo de resistencias, los adultos tratados con artesunato deben recibir dosis orales adicionales de atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina; los niños deberían recibir atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina (Nosten F, et al: *Lancet* 356:297, 2000; Van Vugt M: *Clin Infect Dis* 35:1498, 2002; Smithuis F, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:182, 2004). Si se administra artesunato por vía intravenosa, se debería comenzar el tratamiento oral cuando el paciente pueda tolerarlo (SEAQUAMAT group, *Lancet* 366:717, 2005; Duffy PE, Sibley CH: *Lancet* 366:1908, 2005). Se ha publicado una menor sensibilidad al artesunato con una eliminación del parásito más lenta en Camboya (Rogers WO, et al: *Malar J* 8:10, 2009; Dundorp AM, et al: *N Engl J Med* 361:455, 2009).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Malaria, prevención solamente de recaídas de *P. vivax* y *P. ovale*			
Fármaco de elección:	Fosfato de primaquina[70]	30 mg base v.o. al día × 14 días	0,6 mg/kg al día v.o. × 14 días
Malaria: prevención[75]			
Áreas sensibles a la cloroquina[60]			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina[76,77,78]	500 mg sal (300 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 300 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
o	Hidroxicloroquina sulfato[71]	400 mg (310 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 310 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
Áreas de resistencia a la cloroquina[60]			
Fármaco de elección:	Atovacuona/ proguanil[62,77,79,80]	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7 días después del regreso	11-20 kg: 1 comp. pediátrico v.o. diario 21-30 kg: 2 comp. pediátricos v.o. diarios 31-40 kg: 3 comp. pediátricos v.o. diarios >40 kg: 1 comp. adulto v.o. diario
o	Mefloquina[67,77,78,81]	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	<9 kg: 5 mg/kg sal una vez a la semana 9-19 kg: 1/4 de comp. una vez a la semana 19-30 kg: 1/2 de comp. una vez a la semana 31-45 kg: 3/4 de comp. una vez a la semana >45 kg: 1 comp. una vez a la semana
o	Doxiciclina[7,82]	100 mg v.o. diarios	≥8 años: 2 mg/kg al día hasta 100 mg/día
Alternativa en áreas con prevalencia de *P. vivax:*	Primaquina[7,83]	30 mg base v.o. diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso	0,5 mg/kg base (máx. 30 mg) diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso
Malaria: autotratamiento presuntivo[84]			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil Comprimido de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimido pediátrico: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil[62]	4 comp. adultos v.o. diarios × 3 días	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Sulfato de quinina[63] *más* Doxiciclina[7,16]	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	10 mg/kg sal al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días 4 mg/kg v.o. al día en 2 dosis × 7 días
o	Mefloquina[67,68]	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

[75]Ningún régimen farmacológico garantiza una protección total contra el paludismo. Si se desarrolla fiebre en el transcurso de 1 año (especialmente dentro de los primeros 2 meses) después del viaje a una zona con transmisión de malaria, se debe aconsejar a los viajeros que busquen atención médica. Los repelentes para insectos, las mosquiteras de cama impregnadas con insecticida y una vestimenta apropiada son importantes medidas adicionales para la profilaxis del paludismo (*Med Lett* 45:41, 2003). El paludismo en el embarazo es particularmente grave tanto para la madre como para el feto; por tanto, está indicada la utilización de profilaxis si no puede evitarse la exposición.

[76]En el embarazo se ha utilizado la cloroquina en la profilaxis de un modo extenso y sin riesgo.

[77]Para la prevención de un ataque después de salir de áreas endémicas de *P. vivax* y *P. ovale,* lo que incluye casi todas las áreas donde hay paludismo (excepto Haití), algunos expertos prescriben además fosfato de primaquina, 30 mg base/día, o, para niños, 0,6 mg base/kg al día durante las dos últimas semanas de profilaxis. Otros prefieren evitar la toxicidad de la primaquina y solo recomiendan vigilancia para detectar los casos en el supuesto de que se produzcan, particularmente cuando la exposición ha sido limitada o dudosa. Véase también la nota 69.

[78]Comenzando 1-2 semanas antes del viaje y continuando semanalmente durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. La mayor parte de los efectos adversos se producen cuando se reciben tres dosis. Algunos consultores de *Medical Letter* recomiendan comenzar la administración de mefloquina 3 semanas antes de iniciar el viaje y monitorizar la aparición de efectos adversos en el paciente, ya que de este modo se dispone de tiempo para iniciar un régimen alternativo si no se tolera la mefloquina. Esta no debe ser tomada con el estómago vacío, sino con al menos 250 ml de agua. Cuando se empleen dosis pediátricas inferiores a ½ comprimido, se recomienda pedir al farmacéutico que triture el comprimido, calcule las dosis por el peso y los envase en cápsulas de gelatina. No se dispone de datos sobre el uso de este compuesto en niños de menos de 5 kg, pero se pueden emplear dosis de 5 mg/kg extrapolando las dosis en otros grupos de peso.

[79]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001).

[80]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo de paludismo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001). La eficacia protectora de Malarone frente a *P. vivax* es variable, desde el 84% en la parte indonesia de Nueva Guinea (Ling J, et al: *Clin Infect Dis* 35:825, 2002), hasta el 100% en Colombia (Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 75:430, 2006). Algunos consultores de *Medical Letter* prefieren fármacos alternativos si se va a viajar a zonas donde predomina *P. vivax.*

[81]La mefloquina no ha sido aprobada para su uso durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado de que es segura como profilaxis durante los trimestres segundo y tercero del embarazo y posiblemente también durante el inicio del embarazo. No se recomienda mefloquina para enfermos con trastornos de la conducción cardiaca, y se debería evitar la profilaxis con mefloquina en personas con antecedentes depresivos, convulsiones, psicosis u otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito resistencia a la mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y entre Tailandia-Camboya; en estas áreas, debe utilizarse atovacuona/proguanil o doxiciclina para la profilaxis.

[82]Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. El uso de tetraciclinas está contraindicado en el embarazo y en niños menores de 8 años. La doxiciclina puede producir trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal y reacciones de fotosensibilidad.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Microsporidiosis			
Ocular (*Encephalitozoon hellem, Encephalitozoon cuniculi* y *Vittaforma corneae [Nosema corneum]*)			
Fármaco de elección:	Albendazol[7,85] más fumagilina[86]	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosificación de adulto
Intestinal (*Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon [Septata] intestinalis*)			
E. bieneusi[87]			
Fármaco de elección:	Fumagilina	60 mg/día v.o. × 14 días dividido en 3 dosis	
E. intestinalis			
Fármaco de elección:	Albendazol[7,85]	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosificación de adulto
Diseminada (*E. hellem, E. cuniculi, E. intestinalis, Pleistophora* sp., *Trachipleistophora* sp. y *Brachiola vesicularum*)			
Fármaco de elección[88]:	Albendazol[7,85]	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosificación de adulto
Ácaros, véase Sarna			
Infección por *Moniliformis moniliformis*			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación
Naegleria spp., véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Necator americanus, véase Anquilostomiasis			
Oesophagostomum bifurcum			
Fármaco de elección:	Véase la nota[89]		
Onchocerca volvulus, véase Filariasis			
Opisthorchis viverrini, véase Infestación por duelas			
Paragonimus westermani, véase Infestación por duelas			
Pediculus capitis, Pediculus humanus y *Pthirus pubis,* véase Piojos			
Lombrices intestinales, véase *Enterobius*			
Pneumocystis jirovecii (antiguo *Pneumocystis carinii*), neumonía (PCP)[90]			
Enfermedad moderada a grave			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg al día de TMP, i.v. dividido en 3-4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	15-20 mg/kg al día de TMP, en 3 o 4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)
Alternativas:	Pentamidina	3-4 mg i.v. diarios × 21 días	3-4 mg i.v. diarios × 21 días
o	Primaquina *más* Clindamicina[7]	30 mg base v.o. diarios × 21 días 600-900 mg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	0,3 mg/kg base v.o. (máx. 30 mg) diarios × 21 días 15-25 mg/kg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 10 mg/kg v.o. cada 6-8 horas (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)

[83]Algunos estudios han demostrado que la primaquina diaria, comenzando 1 día antes de la salida y continuando hasta 3-7 días después de dejar el área malárica, proporciona una profilaxis eficaz contra *P. falciparum* resistente a cloroquina (Baird JK, et al: *Clin Infect Dis* 37:1659, 2003). Algunos estudios han mostrado menos eficacia contra *P. vivax.* Las náuseas y el dolor abdominal pueden disminuirse si se administra con comida.

[84]El propio viajero puede tomar un ciclo de atovacuona/proguanil, mefloquina, o quinina más doxiciclina como autotratamiento presuntivo en caso de enfermedad febril. El fármaco administrado como autotratamiento debe ser diferente del utilizado para la profilaxis. Esta opción ha de ser utilizada solo en circunstancias excepcionales cuando el viajero no pueda conseguir la oportuna atención médica.

[85]Para pacientes con infecciones por el VIH, continuar hasta la resolución de los síntomas oculares y hasta que el recuento de CD4 sea mayor de 200 células/microlitro durante más de 6 meses después de haber iniciado el tratamiento antiviral.

[86]Lesiones oculares por *E. hellem* en enfermos infectados por VIH han respondido a la fumagilina en colirio preparado a partir de Fumidil-B (biciclohexil fumagilina amónica) utilizado para controlar una enfermedad de abejas melíferas por microsporidios (Diesenhouse MC: *Am J Ophthalmol* 115:293, 1993), disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy (San Jose CA; 1-800-292-6773; www.leiterrx.com). Para lesiones producidas por *V. corneae,* generalmente no es eficaz el tratamiento tópico y puede ser necesaria la queratoplastia (Davis RM, et al: *Ophthalmology* 97:953, 1990).

[87]La fumagilina oral (Sanofi Recherche, Gentilly, Francia) ha sido eficaz para el tratamiento de *E. bieneusi* (Molina J-M, et al: *N Engl J Med* 346:1963, 2002), pero ha sido asociada con trombocitopenia. El TARGA puede conseguir respuesta clínica y microbiológica en pacientes infectados por VIH con diarrea por microsporidios (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004). La octreotida (Sandostatin) ha proporcionado alivio sintomático en algunos enfermos con diarrea intensa.

[88]Molina J-M, et al: *J Infect Dis* 171:245, 1995. No hay un tratamiento establecido para *Pleistophora.* En casos de enfermedad diseminada por *Trachipleistophora* o *Brachiola,* puede intentarse también con itraconazol, 400 mg oral una vez al día más albendazol (Coyle CM, et al: *N Engl J Med* 351:42, 2004).

89El albendazol o el pamoato de pirantel pueden ser eficaces (Ziem JB, et al: *Ann Trop Med Parasitol* 98:385, 2004).

[90]*Pneumocystis* ha sido reclasificado como un hongo. En la enfermedad grave (con una PO_2 igual o menor de 70 mmHg o un gradiente igual o mayor de 35 mmHg con oxígeno ambiental), también debe utilizarse prednisona (Gagnon S, et al: *N Engl J Med* 323:1444, 1990; Caumes E, et al: *Clin Infect Dis* 18:319, 1994).

[91]La profilaxis primaria/secundaria en enfermos con VIH puede interrumpirse una vez que el recuento de CD4 aumente hasta más de 200 por 10^6/l durante más de 3 meses.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad leve a moderada			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	320 mg/1.600 mg (dos comprimidos de LM) v.o. cada 8 horas × 21 días	TMP 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 21 días
Alternativa:	Dapsona *más* Trimetoprima	100 mg v.o. al día × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis
o	Primaquina *más* Clindamicina	30 mg base v.o. al día × 21 días 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días	0,3 mg/kg base v.o. al día (máx. 30 mg) × 21 días 10 mg/kg v.o. tres o cuatro veces al día (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días
o	Atovacuona	750 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Profilaxis primaria y secundaria[91]			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	1 comp. (de potencia sencilla o doble) v.o. diario o 1 comp. de LM prolongada v.o. en 3 dosis/semana	TMP 150 mg/m^2 v.o. en 1-2 dosis durante el día o 3 días consecutivos por semana[92]
Alternativas[91]:	Dapsona[7]	50 mg v.o. cada 12 horas o 100 mg v.o. diarios	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. cada semana
o	Dapsona[7] *más* Pirimetamina[93]	50 mg v.o. diarios o 200 mg v.o. semanales 50 mg v.o. diarios o 75 mg v.o. semanales	
o	Pentamidina en aerosol	300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respirgard II	≥5 años: 300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respirgard II
o	Atovacuona[7]	1.500 mg/día v.o. en 1-2 dosis	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. 4-24 meses: 45 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días >24 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Parásitos intestinales, véase Ascariasis			
Sappinia diploidea, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Sarna *(Sarcoptes scabiei)*			
Fármaco de elección:	Permetrina al 5%[94]	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia a partir de los 2 meses de edad
Alternativas[94,95]:	Ivermectina[7,94,96]	200 µg/kg v.o. × 2 al menos con 7 días de diferencia	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
	Crotamitón al 10%	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8
Esquistosomiasis (bilharziasis)			
Schistosoma haematobium o *S.intercalatum*			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día[36]
Schistosoma japonicum o *S. mekongi*			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día[36]
Schistosoma mansoni			
Fármaco de elección:	Prazicuantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día[36]
Alternativa:	Oxamniquina[97,98]	15 mg/kg v.o. en dosis única	20 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 1 día

[92]Un régimen alternativo de trimetoprima-sulfametoxazol es 1 comprimido de LM a tres dosis por semana. El tratamiento semanal con sulfadoxina 500 mg/pirimetamina 25 mg/leucovorina 25 mg fue una profilaxis eficaz de neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) en enfermos de trasplante hepático (Torre-Cisneros J, et al: *Clin Infect Dis* 29:771, 1999).

[93]Más leucovorina 25 mg con cada dosis de pirimetamina.

[94]En algunos casos puede ser necesario repetir el tratamiento al cabo de 10-14 días (Currie BJ, McCarthy JS: *N Engl J Med* 362:717, 2010). Una segunda dosis de ivermectina tomada a las 2 semanas aumentó la frecuencia de curaciones al 95%, que es equivalente a la obtenida con permetrina al 5% (Usha V, et al: *J Am Acad Dermatol* 42:236, 2000). La ivermectina, sola o combinada con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en pacientes inmunodeprimidos (Del Giudice P: *Curr Opin Infect Dis* 15:123, 2004).

[95]El lindano (γ-hexacloruro de benceno; Kwell) debe reservarse como agente de segunda línea. La FDA ha recomendado que no se utilice para enfermos inmunodeficientes, niños jóvenes, ancianos y en enfermos con un peso menor de 50 kg.

[96]La ivermectina, sola o en combinación con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en enfermos inmunodeficientes (Del Giudice P: *Curr Opin Infect Dis* 15:123, 2004). No se ha establecido la seguridad de la ivermectina oral en el embarazo y en niños pequeños.

[97]La oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que el prazicuantel es menos eficaz (Stelma FF, et al: *J Infect Dis* 176:304, 1997). La oxamniquina está contraindicada en el embarazo.

[98]En el este de África, la dosis debe aumentarse a 30 mg/kg, y en Egipto y Sudáfrica, a 30 mg/kg al día durante 2 días. Algunos expertos recomiendan 40-60 mg/kg a lo largo de 2-3 días en toda África (Shekhar KC: *Drugs* 42:379, 1991).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad del sueño, véase Tripanosomiasis			
Estrongiloidiasis *(Strongyloides stercoralis)*			
Fármaco de elección[99]:	Ivermectina	200 μg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol[7,100]	400 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Infección por tenias			
Adulta (fase intestinal)			
Diphyllobothrium latum (pescado), *Taenia saginata* (carne de vacuno), *Taenia solium* (cerdo) y *Dipylidium caninum* (perro)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	5-10 mg/kg v.o. en dosis única	5-10 mg/kg v.o. en dosis única[36]
Alternativa:	Niclosamida	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única
Hymenolepis nana (Tenia enana)			
Fármaco de elección:	Prazicuantel[7]	25 mg/kg v.o. en dosis única	25 mg/kg v.o. en dosis única[36]
Alternativa:	Niclosamida[101]	2 g v.o. diarios × 7 días	11-34 kg: 1 g v.o. el día 1 y luego 500 mg/día v.o. × 6 días >34 kg: 1,5 g v.o. el día 1 y luego 1 g/día v.o. × 6 días
Larva (fase tisular)			
Echinococcus granulosus (quiste hidatídico, equinococosis)			
Fármaco de elección[102]:	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 1-6 meses	<10 kg/2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg)[11] ≥2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg) × 1-6 meses
Echinococcus multilocularis (equinococosis alveolar)			
Tratamiento de elección:	Véase la nota[103]		
Taenia solium (cisticercosis)			
Tratamiento de elección[104]:	Albendazol	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-30 días; se puede repetir según necesidad	<10 kg/2 años: 7,5 mg/kg v.o. dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad[11] ≥2 años: 7,5 mg/kg v.o. (máx. 400 mg) dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad
	más Esteroides		
Alternativa:	Prazicuantel[7]	50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 15 días	50 mg/kg al día v.o. × 15 días
o	Extirpación quirúrgica		

[99]En los enfermos inmunodeficientes o con enfermedad diseminada, puede ser necesario prolongar o repetir el tratamiento, o usar otros agentes. En pacientes gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral se han utilizado formulaciones veterinarias de ivermectina parenteral y en enema (Chiodini PL, et al: *Lancet* 355:43, 2000; Orem J, et al: *Clin Infect Dis* 37:152, 2003; Tarr PE: *Am J Trop Med Hyg* 68:453, 2003).

[100]El albendazol se debe tomar con alimento; la comida grasa aumenta la biodisponibilidad oral.

[101]La niclosamida debe ser masticada o triturada por completo y tragada con una pequeña cantidad de agua. La nitazoxanida puede ser una alternativa (Ortiz JJ, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96:193, 2002; Chero JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:203, 2007; Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

[102]El tratamiento óptimo depende de múltiples factores, incluyendo el tamaño, la localización y el número de quistes, así como la presencia de complicaciones. En algunos pacientes se prefiere el tratamiento médico únicamente, pero otros podrían beneficiarse de una resección quirúrgica o de un drenaje percutáneo de los quistes. El prazicuantel es útil antes de la cirugía o en el caso de derrame del contenido del quiste durante esta. El tratamiento por aspiración-inyección-reaspiración percutánea (PAIR) con guía de ultrasonidos más albendazol ha sido eficaz para el manejo del quiste hidatídico hepático (Smego RA Jr, et al: *Clin Infect Dis* 37:1073, 2003).

[103]La escisión quirúrgica es la única forma fiable de curación. Algunos trabajos han sugerido que, en casos no resecables, el uso de albendazol o mebendazol puede estabilizar, y a veces curar, la infección (Craig P: *Curr Opin Infect Dis* 16:437, 2003). El tratamiento médico se debe prolongar hasta 2 años o más.

[104]La terapia inicial de los enfermos con cisticercosis parenquimatosa inflamatoria debe ir enfocada al tratamiento sintomático con fármacos anticomiciales. El tratamiento de los cisticercos parenquimatosos con albendazol o prazicuantel es todavía motivo de controversia (Maguire JM: *N Engl J Med* 350:215, 2004). Los enfermos con quistes parenquimatosos que presenten convulsiones deben tratarse con albendazol y esteroides (6 mg de dexametasona o 40-60 mg diarios de prednisona) y algún fármaco anticomicial (Garcia HH, et al: *N Engl J Med* 350:249, 2004). Algunos estudios recientes han mostrado la mejora en los resultados con la combinación de albendazol y prazicuantel (Garcia HH, et al: *Lancet Infect Dis* 14:687, 2014). Los enfermos con quistes subaracnoideos o quistes gigantes en las fisuras deben tratarse al menos durante 30 días (Proaño JV, et al: *N Engl J Med* 345:879, 2001). La intervención quirúrgica o la derivación del LCR están indicadas en casos de hidrocefalia obstructiva; puede administrarse prednisona, 40 mg/día, con la cirugía. Si aparece aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral, se tratarán con prednisona, 60 mg/día, o dexametasona, 4-6 mg/día, junto con albendazol o prazicuantel (White AC Jr: *Annu Rev Med* 51:187, 2000). Cualquier fármaco letal para los cisticercos puede producir lesión irreparable si se utiliza para tratar quistes espinales u oculares, incluso aunque se administren corticoides. Para descartar la presencia de quistes intraoculares, siempre debe realizarse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*			
INFECCIÓN	**FÁRMACO**	**DOSIS DE ADULTO**	**DOSIS PEDIÁTRICA**
Toxocariasis, véase Larva migratoria visceral			
Toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii)*[105]			
Fármaco de elección[106,107]:	Pirimetamina[108]	200 mg v.o. × 1, luego 50-75 mg/día × 3-6 semanas	2 mg/kg al día × 3 días, luego 1 mg/kg al día (máx. 25 mg diarios) × 3-6 semanas[109]
	más Sulfadiacina	1,5 g v.o. cada 6 horas × 3-6 semanas	100-200 mg/kg al día dividido en 4 dosis × 3-6 semanas
	o más Clindamicina	1,8-2,4 g/día i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 3-6 semanas	5-7,5 mg/kg al día i.v. o v.o. en 3-4 dosis (máx. 600 mg/dosis) × 3-6 semanas
	o más Atovacuona	1.500 mg v.o. cada 12 horas	1.500 mg v.o. cada 12 horas
Alternativa:	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)[7]	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas
Triquinelosis *(Trichinella spiralis)*			
Fármaco de elección:	Esteroides para los síntomas graves	Prednisona 30-60 mg v.o. diario × 10-15 días	
	más Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-14 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Mebendazol[7]	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg cada 8 horas × 10 días	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días[12]
Tricomoniasis *(Trichomonas vaginalis)*			
Fármaco de elección[110]:	Metronidazol	2 g v.o. en dosis única o 500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Tinidazol[4]	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Infección por *Trichostrongylus*			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel[7]	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)
Alternativa:	Mebendazol[7]	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días[12]
o	Albendazol[7]	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: 15 mg/kg/día v.o. (máx. 800 mg) × 1-6 meses
Tricuriasis (*Trichuris trichiura*, tricocéfalo)			
Fármaco de elección:	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días[12]
Alternativa:	Albendazol[7]	400 mg v.o. × 3 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina[7]	200 µg/kg v.o. × 3 días	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Tripanosomiasis[111]			
Trypanosoma cruzi (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas)			
Fármaco de elección:	Benznidazol[27]	5-7 mg/kg al día v.o. dividido en 2 dosis × 60 días	≤12 años: 5-7,5 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 60 días >12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Nifurtimox[27,112]	8-10 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días	≤10 años: 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días 11-16 años: 12,5-15 mg/kg al día en 3-4 dosis × 90 días >16 años: véase dosis de adulto

[105]En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se recomienda administrar corticoides además del tratamiento antiparasitario para conseguir un efecto antiinflamatorio.

[106]Para tratar en la toxoplasmosis del SNC en pacientes infectados con VIH, algunos clínicos han utilizado pirimetamina, 50-100 mg/día (tras una dosis de carga de 200 mg), con sulfadiazina y, si aparece sensibilidad a la sulfamida, administran clindamicina, 1,8-2,4 g/día, en dosis divididas en lugar de la sulfamida. La atovacuona más pirimetamina parece ser una alternativa eficaz en pacientes intolerantes a las sulfamidas (Chirgwin K, et al: *Clin Infect Dis* 34:1243, 2002). Este tratamiento se continúa con regímenes a dosis más bajas de los mismos fármacos para una supresión crónica. Para la profilaxis primaria en enfermos por VIH con cifras de células CD4 menores de 100 por 10^6/l, puede utilizarse trimetoprima-sulfametoxazol, pirimetamina con dapsona, o atovacuona con o sin pirimetamina. La profilaxis primaria o secundaria puede interrumpirse cuando el recuento de CD4 aumenta a más de 200 por 10^6/l durante más de 3 meses (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004).

[107]Las mujeres que desarrollan toxoplasmosis durante el primer trimestre del embarazo pueden tratarse con espiramicina (3-4 g/día). Después del primer trimestre, si no hay transmisión documentada al feto, la espiramicina puede continuarse hasta llegar a término. Si se ha producido transmisión en el útero, debe comenzarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina (Montoya JG, Liesenfeld O: *Lancet* 363:1965, 2004). La pirimetamina es un teratógeno potencial y debe ser utilizado solo después del primer trimestre.

[108]Más leucovorina, 10-25 mg, con cada dosis de pirimetamina.

[109]Los neonatos infectados de forma congénita deben tratarse con pirimetamina cada 2 o 3 días y una sulfamida a diario aproximadamente durante 1 año (Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, ed 5, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 290).

[110]Las parejas sexuales deberían tratarse simultáneamente. Se han informado cepas resistentes a metronidazol que pueden tratarse con dosis más elevadas de metronidazol (2-4 g/día durante 7-14 días) o con tinidazol (Hager WD: *Sex Transm Dis* 31:343, 2004).

[111]Barrett MP, et al: *Lancet* 362:1469, 2003.

[112]La adición de interferón γ a nifurtimox durante 20 días en animales de experimentación y en un limitado número de enfermos parece acortar la fase aguda de la enfermedad de Chagas (McCabe RE, et al: *J Infect Dis* 163:912, 1991).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias *(cont.)*

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Trypanosoma brucei gambiense (tripanosomiasis africana occidental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección[113]:	Pentamidina isetionato[7]	4 mg/kg al día i.m. × 7-10 días	4 mg/kg al día i.m. o i.v. × 7-10 días
Alternativa:	Suramina[27]	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7,14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad latente con compromiso del SNC			
Fármaco de elección:	Eflornitina[27,114]	100 mg/kg i.v. cada 6 horas × 14 días	100 mg/kg al día i.v. cuatro veces al día × 14 días
Alternativa:	Melarsoprol[27,115]	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
Trypanosoma brucei rhodesiense (tripanosomiasis del África oriental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección:	Suramina[27]	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad tardía con afectación del SNC			
Fármacos de elección:	Melarsoprol[27,114]	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
Larva migratoria visceral (toxocariasis)[116]			
Fármacos de elección:	Albendazol[7]	400 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	<10 kg/2 años:[11] ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol[7]	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días[12]
Tricocéfalo, véase Tricuriasis			
Wuchereria bancrofti, véase Filariasis			

[113]Para el tratamiento de *T. b. gambiense*, la pentamidina y la suramina tienen la misma eficacia, pero la pentamidina se tolera mejor.
[114]La eflornitina es altamente eficaz frente a las infecciones producidas por *T. b. gambiense*, pero no por *T. b. rhodesiense*. Solo está disponible como suministro limitado en la OMS y los CDC. Las dosis de eflornitina se pueden reducir a 400 mg/kg i.v. en dos dosis durante 7 días cuando se combina con nifurtimox en una dosis de 15 mg/kg al día en tres dosis durante 10 días (Priotto G, et al: *Lancet* 374:56, 2009).
[115]En enfermos debilitados, comenzar tan solo con 18 mg y aumentar la dosis progresivamente. Se ha propuesto un tratamiento previo con suramina para enfermos muy debilitados. Se han utilizado corticoides para evitar la aparición de encefalopatía arsenical (Pepin J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:92, 1995). Hasta un 20% de los enfermos con *T. b. gambiense* no responde a melarsoprol (Barrett MP: *Lancet* 353:1113, 1999). Se recomienda consultar con expertos de los CDC.
[116]Se desconoce la duración óptima del tratamiento; algunos consultores tratan durante 20 días. En caso de síntomas graves o afectación ocular, pueden utilizarse, además, corticoides.
CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; ECG, electrocardiograma; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinal; LCR, líquido cefalorraquídeo; LM, doble dosis; SMX, sulfametoxazol; SNC, sistema nervioso central; TARGA, tratamiento antiviral de gran actividad; TMP, trimetoprima; OMS, Organización Mundial de la Salud.
De Drugs for parasitic infection, *Med Lett* 11(Suppl):e1-e23, 2013. Disponible en: http://www.medicalletter.org.

actividad vermífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 horas. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. El albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de dos infecciones por cestodos (tenias): la neurocisticercosis y la hidatidosis *(Echinococcus granulosus)*. Se utiliza fuera de prospecto para otras numerosas **verminosis,** que incluyen la larva migratoria cutánea (*Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense*), ascaridiasis *(Ascaris lumbricoides)*, la duela china del hígado *(Clonorchis sinensis)*, oxiuriasis *(Enterobius vermicularis)*, filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*), gnatostomiasis (*Gnasthostoma* spp.), uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), microsporidiosis y la larva migratoria visceral (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*). Por lo general, el albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen insuficiencia renal aguda, pancitopenia, granulocitopenia y trombocitopenia. A pesar de la realidad de que el albendazol y otros fármacos antiparasitarios, incluidos el mebendazol, el prazicuantel y la pirimetamina, han sido utilizados durante décadas, el número de fabricantes es escaso y los costes han aumentado en los últimos años.

Ivermectina

La ivermectina es un derivado semisintético de una de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis.* Tras su administración oral, la ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 horas, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 horas. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un periodo de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de dos nematodos (gusanos redondos): la oncocercosis y de la estrongiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de un amplio espectro de **helmintos** y **ectoparásitos,** que incluyen la larva migratoria cutánea *(Ancylostoma braziliense)*, ascaridiasis *(Ascaris lumbricoides)*, loasis, oxiuriasis *(Enterobius vermicularis)*, tricocéfalos *(Trichuris trichiura)*, gnatostomiasis *(Gnathostoma spinigerum)*, infecciones por *Mansonella*,

piojos (*Pediculus humanus* y *Pthirus pubis*), ácaros (*Demodex* spp.) y sarna. Se han utilizado combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para el tratamiento de las filariasis linfáticas. Los combinados con albendazol y el uso fuera de registro de las formulaciones inyectables veterinarias se han empleado para el tratamiento de infecciones complicadas de *Strongyloides,* incluyendo enfermedades diseminadas y síndrome de hiperinfección. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado **reacciones de Mazzotti,** con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis. Hay disponible una formulación tópica para el tratamiento de los piojos de la cabeza, los cuales están llegando a ser muy resistentes debido al uso de productos de venta sin receta como las permetrinas.

Prazicuantel

La actividad antiparasitaria del prazicuantel se localiza en el anillo pirazino isoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, el prazicuantel se absorbe rápidamente con niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es mayor del 80% al cabo de 24 horas. El prazicuantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad del prazicuantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. El prazicuantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la duela china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático y de la esquistosomiasis. Se utiliza para el tratamiento de bastantes especies de trematodos (vermes planos), que incluyen las duelas chinas *(Clonorchis sinensis),* la duela del sudeste asiático *(Opisthorchis viverrini)* y la esquistosomiasis. Se está usando fuera de registro para el tratamiento de trematodos adicionales, que incluyen la duela de Norteamérica *(Metorchis conjunctus), Nanophyetus salmincola,* duelas intestinales (*Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*) y duelas del pulmón (*Paragonimus westermani* y *Paragonimus kellicotti*). También fuera de registro se está empleando para muchas infecciones por cestodos (tenias). En el 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardiaco y convulsiones.

Sección 15 Enfermedades protozoarias

Capítulo 306 Meningoencefalitis amebiana primaria

Matthew D. Eberly

Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia y *Sappinia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos, la cual tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una **meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)** aguda, fulminante y generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** se debe a *Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia,* y es una infección más indolente que aparece de forma típica en individuos inmunodeprimidos y que puede presentarse también como una forma diseminada de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

Naegleria es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoíto y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoíto, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Aunque existen unas 30 especies de *Naegleria,* solo *Naegleria fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Acanthamoeba presenta formas quística y trofozoítica móvil; solo el trofozoíto es invasivo. Algunos casos de **queratitis** por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales aclarados con agua del grifo contaminada. Las infecciones también pueden producirse en personas que utilizan lentes de contacto y que se contaminan con agua infestada, o bien nadando o por limpiar o almacenar las lentes en esa agua. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* producidas en todo el mundo y se han asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor o radioterapia.

Balamuthia mandrillaris se ha visto implicada como etiología de encefalitis amebiana granulomatosa. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba,* la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

Otras amebas de vida libre también pueden causar infección, como lo demuestran los casos publicados de encefalitis granulomatosa por *Sappinia pedata.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se han aislado especies de *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas y, en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. Especies de *Acanthamoeba* han sido aisladas de la tierra, de los vegetales y los champiñones, de aguas salobres y de agua de mar, así como de la mayoría de las fuentes de agua dulce, que también lo son de *Naegleria.* También puede encontrarse en el agua del grifo, ya que la cloración no destruye a *Acanthamoeba. Balamuthia* está presente en el suelo y puede transmitirse por inhalación o contaminación de lesiones cutáneas preexistentes.

La meningoencefalitis por *Naegleria* se ha descrito en todos los continentes excepto en la Antártida. La mayoría de los casos se produce durante los meses de verano en individuos previamente sanos que tienen antecedentes de haberse bañado o haber tenido contacto con agua dulce de ríos o lagos antes de presentar la enfermedad. Entre 1962 y 2017 fueron descritos 143 casos de MAP en Estados Unidos. La mayoría de ellos se produjo en los estados del sur y del suroeste, sobre todo en Florida y Texas, aunque también se produjeron en Kansas, Indiana e incluso en Minnesota. Es interesante recordar que dos casos ocurridos en 2011 en Luisiana se relacionaron con la irrigación sinusal con nebulizadores que contenían agua corriente contaminada. En 2013, un niño también de Luisiana desarrolló MAP debido a la exposición en un parque acuático que utilizaba su agua corriente a partir de un sistema público de agua potable tratada. En 2015, una mujer de 21 años desarrolló una meningoencefalitis por *N. fowleri* posiblemente de una piscina que recibía el agua de una tubería terrestre.

PATOGENIA

Las amebas de vida libre entran en las cavidades nasales por medio de la inhalación o aspiración de agua o polvo contaminados con trofozoítos o quistes. *Naegleria* llega al sistema nervioso central a través del epitelio olfatorio y migra por el nervio olfatorio hasta los bulbos olfatorios localizados en el espacio subaracnoideo y bañado por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este espacio goza de una rica vascularización y es la vía de diseminación hacia otras áreas del sistema nervioso central. Macroscópicamente hay edema cerebral difuso e hiperemia de las meninges. Los bulbos olfatorios presentan necrosis, hemorragias y están rodeados por un exudado purulento. Microscópicamente, la sustancia gris es la que se ve afectada de manera más intensa; llega a presentar una afectación grave en todos los casos. Se puede encontrar un exudado fibrinopurulento a lo largo de los hemisferios cerebrales, del tronco cerebral, del cerebelo y de las porciones superiores de la médula espinal. Se pueden observar acúmulos de trofozoítos en el tejido nervioso necrótico, generalmente en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas.

La vía de invasión y penetración en los casos de meningoencefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* podría ser directa a través del epitelio olfatorio o por vía hematógena, a partir de un foco primario en la piel o en los pulmones. La anatomía patológica

muestra una encefalitis granulomatosa, con células gigantes multinucleadas, sobre todo en las estructuras de la fosa posterior, los ganglios basales, las bases de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. En las lesiones del sistema nervioso central se pueden encontrar tanto trofozoítos como quistes, principalmente localizados en los espacios perivasculares e invadiendo las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo general, los bulbos olfatorios y la médula espinal están respetados. El único caso de encefalitis por *Sappinia* se produjo tras una infección de los senos, y la exploración reveló una masa aislada de 2 cm en el lóbulo temporal con una discreta intensificación del anillo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación de la **infección por *Naegleria*** puede durar apenas 2 días o prolongarse unos 15 días. Los síntomas comienzan de forma aguda y progresan rápidamente. La infección se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, faringitis, congestión nasal o rinorrea, y náuseas y vómitos, que se siguen de alteración del estado mental, rigidez de la nuca, fotofobia, confusión, somnolencia, convulsiones y, finalmente, coma. En la mayoría de los casos, se produce la muerte 3-10 días después del inicio de los síntomas.

La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** puede ocurrir semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas de presentación suelen ser lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central, únicas o múltiples, e incluyen hemiparesia, ataxia, cambios en el comportamiento, convulsiones y disminución del nivel de consciencia. La alteración del nivel de consciencia suele ser un síntoma significativo. La cefalea y la fiebre se producen de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se observa rigidez en el cuello. Pueden darse parálisis de pares craneales, sobre todo de los pares III y VI. También se ha descrito un caso de hidrocefalia aguda y fiebre por *Balamuthia.* La meningoencefalitis amebiana granulomatosa suele resultar mortal tras 4-6 semanas de enfermedad. Los estudios de neuroimagen del encéfalo suelen mostrar la existencia de múltiples lesiones hipointensas que se asemejan a infartos o lesiones con una captación de contraste similar a los granulomas (fig. 306.1).

DIAGNÓSTICO

En la infección por *Naegleria,* el LCR puede confundirse con el de la encefalitis por herpes simple en sus etapas precoces, y más tarde, en la evolución de la enfermedad, con la meningitis bacteriana aguda, con pleocitosis neutrofílica, aumento de proteínas e hipoglucorraquia. Se pueden identificar las amebas móviles en un frotis en fresco de LCR teñido con Wright o Giemsa, pero es frecuente confundirlas con linfocitos o macrófagos. Dado que *Naegleria* son las únicas amebas que se distinguen en estado flagelado en un entorno hipotónico, poner una gota de LCR reciente en 1 ml de agua destilada y mirarlo 1-2 horas después para ver si aparecen flagelados natatorios permite confirmar la presencia de *Naegleria. Naegleria* puede crecer también en una placa de agar sin nutrientes recubierta por *Escherichia coli,* de la que se alimentan.

El diagnóstico de meningoencefalitis granulomatosa amebiana depende del aislamiento o de la identificación histológica de trofozoítos o quistes de *Acanthamoeba* en las muestras de tejido cerebral. En la meningoencefalitis granulomatosa, los hallazgos en el LCR incluyen pleocitosis linfocitaria, incremento moderado de las proteínas y concentración baja de glucosa. Sin embargo, es más difícil aislar los trofozoítos móviles de *Acanthamoeba* que de *Naegleria,* y el LCR es generalmente estéril. *Acanthamoeba* puede cultivarse del mismo agar que se emplea para el cultivo de *Naegleria;* en cambio, *Balamuthia* se debe cultivar en células de mamífero. Se han diagnosticado casos pediátricos de meningoencefalitis por *Balamuthia* mediante biopsias cerebrales *ante mortem,* así como en estudios *post mortem*. La tinción con inmunofluorescencia del tejido cerebral puede diferenciar *Acanthamoeba* de *Balamuthia*. También está disponible una prueba de inmunofluorescencia indirecta.

TRATAMIENTO

La infección por *Naegleria* casi siempre es mortal y el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir un éxito terapéutico. Hasta 2013, solo ha habido conocimiento de dos supervivientes en Norteamérica, con regímenes de anfotericina B, sola o combinada con rifampicina, cloranfenicol, fluconazol o ketoconazol y dexametasona. En 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) norteamericanos introdujeron la **miltefosina,** un fármaco antileishmania, para tratamiento de la MAP. Ese verano, dos niños infectados por *Naegleria* sobrevivieron; ambos habían recibido miltefosina oral como parte del tratamiento, y a uno de ellos se le colocó un drenaje ventricular externo y se le sometió a hipotermia terapéutica. El tratamiento farmacológico recomendado por los CDC para la MAP incluye anfotericina B intravenosa e intratecal, miltefosina oral, junto con azitromicina, fluconazol, rifampicina y dexametasona. La identificación y la iniciación de una terapia combinada de un modo temprano y un tratamiento intensivo del aumento de la presión intracraneal son los elementos claves para un resultado exitoso. Para los casos en los cuales existe sospecha, los médicos deberían contactar con el Centro de Emergencias de los CDC en el (770) 488-7100.

El tratamiento óptimo para la meningoencefalitis amebiana granulomatosa tampoco ha sido establecido todavía. No obstante, la miltefosina se ha empleado con buenos resultados en el tratamiento de los pacientes con infecciones diseminadas por *Balamuthia* o *Acanthamoeba.* Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos mortales suelen ser sensibles *in vitro* a la pentamidina, al ketoconazol, a la flucitosina y, en menor medida, a la anfotericina B. Un paciente fue tratado con éxito con sulfadiazina y fluconazol, y otro fue tratado exitosamente con pentamidina intravenosa seguida de itraconazol oral. La queratitis por *Acanthamoeba* responde a cursos prolongados de manera tópica de propamidina-polimixina B sulfato o de polihexametileno biguanida o gluconato de clorhexidina también tópicos, y a antifúngicos azoles más esteroides tópicos. Se ha objetivado una eficacia limitada con el tratamiento de la infección por *Balamuthia* a base de terapia sistémica con azoles combinada con flucitosina. Más recientemente, la combinación de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, un macrólido y fenotiazinas ha conseguido la supervivencia de dos enfermos con meningoencefalitis por *Balamuthia,* aunque ambos quedaron con un deterioro neuromotor y cognitivo leve.

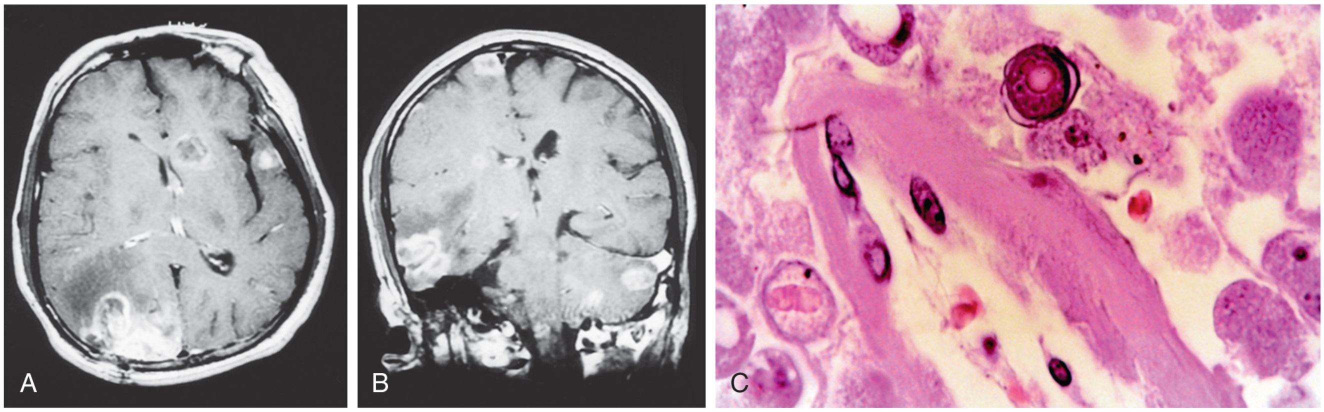

Fig. 306.1 **A** y **B,** RM del encéfalo de un paciente con encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Se observan múltiples lesiones con realce en el hemisferio cerebral derecho, cerebelo izquierdo, encéfalo medio y tronco del encéfalo. **C,** Fotografía con microscopio de la lesión cerebral del mismo enfermo que muestra trofozoítos amebianos perivasculares. En la zona central superior de la imagen se observa un quiste amebiano redondeado con su característica doble pared (hematoxilina-eosina, aumento original ×100). *(De Deol I, Robledo L, Meza A, et al: Encephalitis due to a free-living amoeba [Balamuthia mandrillaris]: case report with literature review,* Surg Neurol *53:611-616, 2000.)*

Los corticoides antes de iniciar un tratamiento eficaz parecen presentar un efecto perjudicial, ya que contribuyen a una progresión rápida de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 307

Amebiasis

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Las especies de *Entamoeba* infectan o colonizan hasta un 10% de la población mundial, sobre todo en áreas con recursos limitados. En la mayoría de los individuos infectados, *Entamoeba histolytica* o las especies relacionadas parasitan la luz del tracto gastrointestinal y causan pocos síntomas o secuelas. Aunque *E. histolytica* es la única especie invasiva, otras especies de *Entamoeba* han sido relacionadas con enfermedades en personas, y la epidemiología molecular está ayudando a detallar la importancia que estos protozoos tienen en la salud pública. La infección por *E. histolytica* invasiva puede producir una **colitis amebiana, abscesos amebianos en el hígado** y, menos frecuentemente, abscesos en otras localizaciones extraintestinales.

ETIOLOGÍA

Cuatro especies de *Entamoeba* idénticas en su morfología, pero distintas genéticamente, suelen infectar a humanos. *Entamoeba dispar,* la especie más prevalente, no causa enfermedad sintomática. Se ha demostrado que *Entamoeba moshkovskii,* que antes se consideraba no patógena, produce diarrea en lactantes y en niños y la infección asintomática puede ser tan frecuente como la infección con *E. dispar* en algunas comunidades. *E. histolytica,* la principal especie patógena, causa un espectro de enfermedades, y puede ser invasora en un 4-10% de los pacientes infectados. Es probable que pacientes anteriormente descritos como portadores asintomáticos de *E. histolytica* basándose en los hallazgos de microscopia albergaran una *E. dispar* o una *E. moshkovskii*. Una cuarta especie, *E. bangladeshi*, fue descubierta en 2012, pero se necesitan más estudios para confirmar su patogenicidad en humanos. Existen otras cuatro especies no patogénicas de *Entamoeba* que pueden colonizar el tracto gastrointestinal humano: *E. coli, E. hartmanni, E. gingivalis* y *E. polecki.*

La infección se adquiere a través de la ingestión de los quistes del parásito, que miden 10-18 µm de diámetro y que contienen cuatro núcleos. Los quistes son resistentes a condiciones medioambientales duras, incluidas las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente para la purificación de las aguas, pero pueden destruirse a 55 °C. Tras su ingesta, los quistes son resistentes a los ácidos gástricos y a las enzimas digestivas, y germinan en el intestino delgado para formar trofozoítos. Estos organismos, grandes y muy móviles, colonizan la luz del intestino grueso y pueden invadir la mucosa. Algunos, excepcionalmente, se transforman en quistes y se eliminan con las heces para infectar a otros hospedadores.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *E. histolytica* varía mucho dependiendo de las regiones geográficas y de la situación socioeconómica. La mayoría de los estudios de prevalencia no ha diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar,* pero las estimaciones más recientes muestran que la infección con *E. histolytica* provoca 100 millones de casos de enfermedad sintomática y unas 2.000-17.000 muertes anuales. Estudios prospectivos demuestran que el 4-10% de los individuos infectados con *E. histolytica* desarrolla colitis amebiana y que menos de un 1% de ellos desarrolla algún tipo de enfermedad diseminada, incluidos abscesos hepáticos amebianos. Estas cifras varían según la zona geográfica; por ejemplo, en Sudáfrica y Vietnam, los abscesos hepáticos representan un número desproporcionadamente grande de los casos de enfermedad invasora por *E. histolytica.* Los abscesos amebianos hepáticos son raros en niños y se observan igual en niños y niñas. La incidencia máxima de formación de abscesos ocurre entre los 30 y los 60 años y es de 10 a 12 veces más prevalente en hombres que en mujeres, posiblemente debido a un efecto inhibitorio de la testosterona sobre los mecanismos de la respuesta innata.

La amebiasis es endémica en África, el sudeste de Asia y el Mediterráneo oriental. En Estados Unidos, la amebiasis se observa con más frecuencia en inmigrantes y en viajeros procedentes de países en desarrollo. Los residentes de instituciones mentales y los hombres que practican sexo con otros hombres presentan también un mayor riesgo de amebiasis invasora. Las vías más frecuentes de infección son los alimentos o las bebidas contaminada con quistes de *Entamoeba,* y el sexo oral-anogenital. Las aguas sin tratar y las heces humanas utilizadas como fertilizantes son importantes fuentes de infección. Los manipuladores de alimentos portadores de quistes de amebas pueden desempeñar un papel en la diseminación de la infección.

PATOGENIA

Los trofozoítos son responsables de la invasión y destrucción tisular. La cisteína proteasa 5 secretada por la ameba induce la hipersecreción de moco por parte las células caliciformes del colon, lo que eventualmente provoca la degradación de la capa mucosa y la exposición de las células epiteliales colónicas. Las amebas entonces se adhieren a las células epiteliales del colon mediante galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Esta lectina también es responsable de la resistencia a la lisis mediada por el complemento. Una vez adheridas a la mucosa colónica, los trofozoítos penetran a través de la capa epitelial destruyendo las células del huésped por citólisis y apoptosis. La citólisis se produce por la liberación de amebaporos (proteínas formadoras de poros), fosfolipasas y hemolisinas por el trofozoíto. La trogocitosis, donde la ameba ingiere trozos de las células vivas e induce la elevación intracelular de calcio que lleva a la apoptosis, fue descrita recientemente como un mecanismo de muerte directa de las células del huésped por parte de la ameba.

Una vez que las células del huésped han sido parcialmente digeridas por las proteasas amebianas, el material degradado llega al interior mediante fagocitosis. La amebiasis invasora precoz produce una significativa inflamación, debida en parte a la activación parasitaria del factor nuclear-κB. Cuando los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa intestinal, los organismos se multiplican y se diseminan lateralmente por debajo del epitelio intestinal para producir las características *úlceras en forma de matraz*. Las amebas producen lesiones líticas similares si llegan al hígado. Estas lesiones se denominan comúnmente *abscesos,* aunque no contienen granulocitos. Las úlceras bien desarrolladas y los abscesos amebianos hepáticos muestran poca respuesta inflamatoria local.

La inmunidad a la infección se manifiesta por una respuesta IgA secretora de la mucosa contra la galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Los neutrófilos parecen ser importantes en la defensa inicial del huésped, pero el daño inducido por *E. histolytica* a la célula epitelial libera sustancias quimiotáxicas de los neutrófilos, aunque *E. histolytica* es capaz de destruir esos neutrófilos, que liberan entonces otros mediadores que dañan aún más las células epiteliales. La disparidad entre la extensión de la destrucción tisular y la ausencia de respuesta inflamatoria local por parte del huésped en presencia de respuestas sistémicas humoral (anticuerpos) y celular puede significar tanto una apoptosis inducida por el parásito como la capacidad del trofozoíto para matar no solo las células epiteliales, sino también neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los polimorfismos del receptor de leptina han sido relacionados con factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la infección por *E. histolytica.* El efecto quimiotáxico de la leptina está disminuido en individuos con un polimorfismo de arginina en posición 223 del receptor de la leptina, y este polimorfismo también disminuye la expresión génica del STAT-3 del huésped, lo que provoca la inducción de la apoptosis por parte de la ameba.

El genoma es funcionalmente tetraploide y contiene evidencia de transferencia lateral con genes de bacterias. Se ha demostrado que el gen de amebaporos-A (Ap-A), junto con otros genes importantes, puede silenciarse epigenéticamente usando plásmidos con secuencias diseñadas específicamente o ARN de horquilla corta. Con perfiles transcripcionales basados en la proteómica y los microarrays se han identificado varios factores de virulencia, incluyendo proteasas de cisteína, las cuales modulan la función de los lisosomas y fagosomas, y un total de 219 proteínas excretoras-secretoras. También se ha demostrado que el microbioma bacteriano influye en la patogenicidad de *E. histolytica,* ya que afecta a la expresión de la lectina, con un aumento en las poblaciones de *Prevotella copri* asociadas con altos índices de diarrea en niños infectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El rango de presentaciones clínicas abarca desde quistes asintomáticos hasta la colitis amebiana, disentería amebiana, ameboma o enfermedad extraintestinal. Hasta un 10% de las personas infectadas desarrolla la enfermedad invasiva en 1 año, por lo que se debería tratar a los portadores asintomáticos. La forma grave es más frecuente en los niños pequeños, las embarazadas, las personas que presentan malnutrición y en aquellos que están recibiendo tratamiento con corticoides, y la enfermedad invasiva es más frecuente en los hombres. La enfermedad extraintestinal suele afectar al hígado, pero existen manifestaciones extraintestinales menos comunes, como los abscesos cerebrales amebianos, la afectación pleuropulmonar y las lesiones ulcerosas en la piel y en el sistema genitourinario.

Colitis amebiana

La colitis amebiana puede producirse durante las 2 semanas siguientes a la infección o puede manifestarse de forma diferida, varios meses después de esta. El inicio suele ser gradual, con dolores abdominales de tipo cólico y aumento del número de deposiciones (6-8/día). A menudo la diarrea se asocia con tenesmo. Casi todas las heces son hemopositivas, pero la mayoría de los pacientes no se presenta con sangre macroscópica en las deposiciones. De forma característica, los signos y síntomas constitucionales suelen estar ausentes; se documenta fiebre en solo un tercio de los pacientes. La colitis amebiana afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente frecuente en los niños de 1-5 años. La colitis amebiana grave en los lactantes y en los niños jóvenes suele ser rápidamente progresiva, con más afectación extraintestinal y elevadas tasas de mortalidad, en particular en los países tropicales. La disentería amebiana puede dar lugar a deshidratación y alteraciones electrolíticas.

Absceso amebiano hepático

El absceso amebiano hepático, una grave manifestación de infección diseminada, es poco frecuente en niños. Aunque se ha asociado el aumento difuso del tamaño del hígado con la amebiasis intestinal, los abscesos hepáticos se producen en menos de un 1% de los individuos infectados y pueden presentarse en pacientes sin antecedentes claros de enfermedad intestinal. El absceso amebiano hepático puede aparecer meses o años después de la exposición, por lo que resulta fundamental obtener una detallada historia de viajes previos. En los niños, la fiebre es el signo clave del absceso hepático amebiano, y se asocia a menudo con dolor y distensión abdominal y aumento doloroso del tamaño del hígado. También pueden darse cambios en la base del pulmón derecho, como elevación del diafragma y atelectasia o derrame.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas complementarias son con frecuencia poco llamativas en la colitis amebiana no complicada. En el absceso amebiano hepático, las pruebas de laboratorio muestran una ligera leucocitosis, una anemia moderada, un aumento de la velocidad de sedimentación y elevaciones de las enzimas hepáticas (en especial, la fosfatasa alcalina). El examen de las heces en busca de amebas es negativo en más de la mitad de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos documentados. La ecografía, la TC o la RM pueden localizar y delinear el tamaño de la cavidad del absceso (fig. 307.1). El hallazgo más frecuente es un absceso único en el lóbulo hepático derecho.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de colitis amebiana se basa en síntomas compatibles junto con la detección de antígenos de *E. histolytica* en las heces o mediante PCR. Este enfoque tiene más del 95% de sensibilidad y especificidad, y junto con una serología positiva es el medio más preciso de diagnóstico en los países desarrollados. En Estados Unidos existen diferentes kits de antígenos en heces comercialmente disponibles, pero la mayoría no pueden distinguir entre *E. histolytica* y *E. dispar*. El examen microscópico de las heces tiene una sensibilidad del 60%. La sensibilidad puede incrementarse hasta el 85-95% si se examinan tres muestras de heces. Por microscopia no se puede diferenciar entre *E. histolytica* y *E. dispar* a menos que se observen eritrocitos fagocitados (específicos de *E. histolytica*). Cuando los resultados de las muestras de heces son negativos y la sospecha de amebiasis sigue siendo elevada, deben realizarse también una endoscopia y biopsias de las áreas sospechosas.

Se dispone de varias pruebas serológicas con anticuerpos antiamebianos. Los resultados serológicos son positivos en el 70-80% de los pacientes con enfermedad invasora (colitis o absceso hepático) ya en el momento de la presentación, y en más del 90% de los enfermos tras 7 días de síntomas. La prueba serológica más sensible, la hemaglutinación indirecta, proporciona un resultado positivo incluso años después de producirse una infección invasora. Por tanto, muchos adultos y niños no infectados en áreas altamente endémicas muestran anticuerpos frente a *E. histolytica*. El método más sensible es la PCR convencional y múltiple a tiempo real en heces, y es el método preferido para distinguir entre *E. histolytica* y las no patógenas *E. dispar* y *E. moshkovskii*. También se han desarrollado diferentes formatos múltiples, incluyendo perfiles de patógenos entéricos con diferentes sensibilidades y especificidades. La técnica de amplificación isotérmica por bucle de ácidos nucleicos (LAMP) y con recombinasas son prometedoras y facilitarán de forma notable el tratamiento, especialmente en los países en desarrollo.

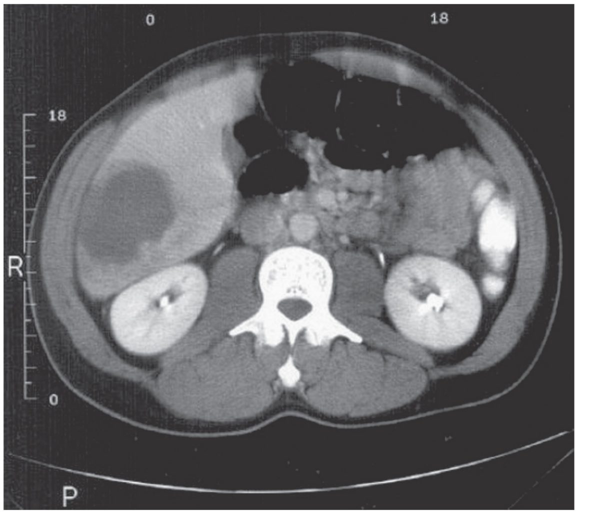

Fig. 307.1 TC abdominal de un paciente con un absceso amebiano hepático. *(De Miller Q, Kenney JM, Cotlar AM: Amebic abscess of the liver presenting as acute cholecystitis,* Curr Surg *57:476-479, 2000, Fig. 1, p. 477.)*

El **diagnóstico diferencial** de la colitis amebiana incluye las colitis bacterianas, micobacterianas y víricas, además de causas no infecciosas como la enfermedad inflamatoria intestinal. El absceso piógeno del hígado secundario a infección bacteriana, el hepatoma y el quiste hidatídico deben también tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del absceso amebiano hepático. Sin embargo, los quistes hidatídicos rara vez se manifiestan con síntomas sistémicos como la fiebre, a menos que haya rotura o fuga de un quiste.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la colitis amebiana se incluyen colitis necrotizante aguda, amebomas, megacolon tóxico, extensión extraintestinal o perforación local y peritonitis. Menos comúnmente se desarrolla una forma crónica de colitis amebiana con recidivas frecuentes a lo largo de varios años. Los amebomas son un foco nodular de inflamación proliferativa que algunas veces se desarrollan en la pared del colon. Antes de iniciar un tratamiento con corticoides para una enfermedad inflamatoria intestinal, debe excluirse la presencia de amebiasis crónica, ya que el tratamiento con corticoides está asociado con altas tasas de mortalidad.

Un absceso amebiano hepático puede romperse hacia el peritoneo, la cavidad pleural, la piel y el pericardio. Se han publicado casos de abscesos amebianos en órganos extrahepáticos, incluyendo el pulmón y el cerebro.

TRATAMIENTO

La amebiasis invasora se trata con un nitroimidazol, como metronidazol o tinidazol, y después un amebicida luminal (tabla 307.1). El tinidazol tiene una eficacia similar al metronidazol, con una dosificación más corta y más simple y efectos adversos menos frecuentes. Los efectos adversos incluyen náuseas, malestar abdominal y un sabor metálico en la boca que desaparecen al finalizar el tratamiento. La terapia con un nitroimidazol debe ir seguida por un tratamiento con algún agente luminal, como paromomicina (de elección) o yodoquinol. En niños mayores de 2 años, también puede utilizarse furoato de diloxanida, pero ya no está disponible en Estados Unidos. La paromomicina no debe administrarse conjuntamente con metronidazol o tinidazol, porque la diarrea es un efecto secundario frecuente de la paromomicina y puede complicar el cuadro. La infección intestinal asintomática por *E. histolytica* debe tratarse preferiblemente con paromomicina o, como alternativa, con yodoquinol o furoato de diloxanida. Para casos de colitis

Tabla 307.1 Tratamiento farmacológico de las amebiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
ENFERMEDAD INVASIVA		
Metronidazol	Colitis o absceso hepático: 750 mg tres veces al día por 7-10 días	Colitis o absceso hepático: 35-50 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7-10 días
o		
Tinidazol	Colitis: 2 g una vez al día por 3 días Absceso hepático: 2 g una vez al día por 3-5 días	Colitis: 50 mg/kg/día una vez al día por 3 días Absceso hepático: 50 mg/kg/día una vez al día por 3-5 días
Seguidos por:		
Paromomicina (de elección)	500 mg tres veces al día por 7 días	25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o		
Furoato de diloxanida†	500 mg tres veces al día por 10 días	20 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o		
Yodoquinol	650 mg tres veces al día por 20 días	30-40 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 20 días
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Paromomicina (de elección)	Igual que la enfermedad invasora	Igual que la enfermedad invasora
o		
Furoato de diloxanida†		
o		
Yodoquinol		

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.
†No disponible en Estados Unidos.

amebiana fulminante, algunos expertos sugieren añadir dehidroemetina (1 mg/kg/día por vía subcutánea o intramuscular, nunca intravenosa), disponible solamente a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Los pacientes en los que se administra dehidroemetina deben ser hospitalizados para vigilancia. La dehidroemetina ha de interrumpirse si se produce taquicardia, depresión de la onda T, arritmias o se desarrolla proteinuria.

Puede estar indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en la colitis fulminante, con el fin de cubrir el posible paso de bacterias intestinales al peritoneo y la translocación al torrente sanguíneo. La perforación intestinal y el megacolon tóxico son indicaciones de cirugía. En el absceso amebiano hepático puede ser necesaria la aspiración guiada por imagen de lesiones grandes o de abscesos del lóbulo izquierdo, si la rotura del absceso es inminente o si el paciente muestra una mala respuesta clínica a los 4-6 días de administración de los fármacos amebicidas. Un metaanálisis Cochrane, que compara metronidazol y metronidazol más aspiración en absceso hepático amebiano no complicado, mostró que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este enfoque. La cloroquina, que se concentra en el hígado, puede ser también un fármaco útil como coadyuvante de los nitroimidazoles para el tratamiento del absceso amebiano hepático. Para confirmar la curación, una vez terminado el tratamiento, se deben repetir los análisis de heces cada 2 semanas hasta su negativización.

Se ha demostrado que el auranofín, un fármaco antirreumático que contiene sales de oro, que inhibe la tiorredoxina reductasa de *E. histolytica,* es activo frente a los trofozoítos amebianos y se ha mostrado como un antiparasitario de amplio espectro prometedor. Recientemente se ha completado la fase uno de los ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones evoluciona hacia un estado de portador asintomático o hacia la erradicación. La infección extraintestinal tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 5%.

PREVENCIÓN

Se puede controlar la amebiasis mediante un saneamiento e higiene adecuados. El examen regular de los manipuladores de alimentos y la investigación en profundidad de los episodios de diarrea pueden ayudar a identificar el origen de la infección. No se dispone de quimioprofilaxis ni de vacuna contra la amebiasis. La inmunización con una combinación de galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina y oligodesoxinucleótidos CpG resulta útil en animales, y una vacuna intranasal con subunidades galactosa-lectina es protectora en los babuinos. Trabajos recientes han confirmado que el fragmento C terminal de la subunidad intermedia biológicamente activa de la galactosa/N-acetil-D-galactosamina es un candidato prometedor a vacuna y también puede prevenir el desarrollo de los abscesos hepáticos

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 308
Giardiasis y balantidiasis

308.1 *Giardia duodenalis*

Chandy C. John

Giardia duodenalis es un protozoo flagelado que infecta el duodeno y el intestino delgado. La infección da lugar a manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta la diarrea aguda o crónica y la malabsorción. La infección es más prevalente en los niños que en los adultos. *Giardia* es endémica en las zonas del mundo con malas condiciones sanitarias. También es una importante causa de morbilidad en los países desarrollados, en los que se asocia con guarderías, residencias para personas con discapacidad mental y brotes transmitidos por alimentos o relacionados con el agua. *Giardia* es un patógeno particularmente significativo en niños con malnutrición y con ciertas inmunodeficiencias (deficiencia en IgA, inmunodeficiencia variable común o hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X).

ETIOLOGÍA

El ciclo vital de *G. duodenalis* (también denominada *Giardia lamblia* o *Giardia intestinalis*) comprende dos estadios: trofozoítos y quistes. *Giardia* infecta a los humanos tras la ingesta de solo 10-100 quistes, los cuales miden 8-10 µm de diámetro. Cada quiste ingerido produce dos trofozoítos en el duodeno. Una vez abiertos los quistes, los trofozoítos colonizan la luz del duodeno y del yeyuno proximal, donde se unen al borde en cepillo del epitelio intestinal y se multiplican por fisión binaria. El cuerpo del trofozoíto tiene forma de lágrima y mide 10-20 µm de longitud y 5-15 µm de ancho. Los trofozoítos de *Giardia* contienen dos núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y cuatro pares de flagelos. A medida que los trofozoítos pasan por el tracto intestinal se enquistan para formar quistes ovales que contienen cuatro núcleos. Los quistes salen con las heces de los individuos afectados y pueden seguir siendo viables en el agua hasta 2 meses después. Su viabilidad no se ve afectada por el empleo de cloro en las concentraciones que se utilizan para potabilizar las aguas.

Las cepas de *Giardia* que infectan a los humanos son biológicamente diversas, como muestran las diferencias en los antígenos, en los patrones de restricción de endonucleasa, en el ADN, en las isoenzimas y en la electroforesis en gel de campo pulsado. Los estudios sugieren que los diferentes genotipos de *Giardia* podrían producir manifestaciones clínicas específicas, pero estos hallazgos parecen variar según la región geográfica en la que se realiza el estudio.

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis es una enfermedad mundial y la *Giardia* es el parásito intestinal más frecuentemente identificado en los laboratorios de salud pública de Estados Unidos, donde se estima que se producen hasta 2 millones de casos anualmente. La infección por *Giardia* suele ser esporádica, pero también es un agente etiológico que a menudo se identifica en los brotes asociados con el agua potable. La prevalencia específica para la edad es más alta durante la infancia y comienza a descender tras la adolescencia. La tasa de portadores asintomáticos de *G. lamblia* en Estados Unidos llega al 20-30% en los niños menores de 36 meses de edad que acuden a guarderías. El estado de portador asintomático puede persistir durante varios meses.

La transmisión de *Giardia* es frecuente en ciertos grupos de alto riesgo que incluyen a los niños y a los trabajadores de las guarderías, a los consumidores de aguas contaminadas, a los viajeros a ciertas áreas del mundo, a los hombres que practican sexo con otros hombres y a las personas expuestas a determinados animales. El mayor reservorio y vehículo de diseminación de *Giardia* parece ser el agua contaminada con quistes de *Giardia,* pero también existe la transmisión alimentaria. El pico estacional de los casos específicos para la edad coincide con la temporada estival de recreo acuático y podría ser el resultado del amplio uso comunal que hacen los niños pequeños de las piscinas, de la baja dosis infectiva y del largo periodo de viabilidad de los quistes. Además, los quistes de *Giardia* son relativamente resistentes a la cloración y a la radiación con luz ultravioleta. La ebullición es eficaz en la inactivación de los quistes.

También existe la transmisión persona-persona, en particular en áreas con malas condiciones higiénicas, con contagio fecal-oral frecuente y hacinamiento. La susceptibilidad individual, la falta de hábito en la utilización del baño, el hacinamiento y la contaminación fecal del medio predisponen a la transmisión de enteropatógenos, incluido *Giardia,* en las guarderías. Estos centros desempeñan un papel importante en la transmisión de la giardiasis en el ámbito urbano; las tasas de brotes familiares secundarios llegan a un 17-30%. Los niños de las guarderías pueden excretar quistes durante meses. Las personas que beben agua de ríos o de fuentes no tratadas durante las acampadas, particularmente en la zona occidental de Estados Unidos, y los residentes de instituciones para discapacitados mentales presentan también un mayor riesgo de adquirir la infección.

Las inmunodeficiencias humorales, como la inmunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a la infección crónica sintomática por *Giardia* en los humanos, lo que sugiere la importancia de la inmunidad humoral en el control de la giardiasis. El déficit selectivo de inmunoglobulina A también se asocia a la infección por *Giardia.* Aunque muchos individuos con SIDA presentan infecciones por *Giardia* relativamente leves, pueden producirse infecciones refractarias al tratamiento en este subconjunto de enfermos. En 1988 se describió una más alta incidencia de infecciones por *Giardia* en pacientes con fibrosis quística, sobre todo en niños mayores y en adultos, pero no han existido confirmaciones posteriores de un riesgo mayor. La leche materna contiene glucoconjugados y anticuerpos inmunoglobulina A secretores que pueden proporcionar protección a los lactantes frente a *Giardia.*

Tabla 308.1 Síntomas y signos clínicos de la giardiasis

SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Diarrea	64-100
Malestar general, debilidad	72-97
Distensión abdominal	42-97
Flatulencia	35-97
Dolores cólicos abdominales	44-81
Náuseas	14-79
Heces esteatorreicas, muy malolientes	15-79
Anorexia	41-73
Pérdida de peso	53-73
Vómitos	14-35
Fiebre	0-28
Estreñimiento	0-27

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de *Giardia* es de 1-2 semanas, pero puede ser más largo. Se produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que depende de la interacción entre *G. lamblia* y el huésped. Los niños expuestos a *G. lamblia* pueden presentar una excreción asintomática del parásito, diarrea aguda infecciosa o diarrea crónica con signos y síntomas gastrointestinales persistentes, incluido el retraso en el crecimiento y dolor abdominal o retortijones. La giardiasis fue la causa del 15% de las diarreas no disentéricas en niños en consultas externas en Estados Unidos en un estudio. La mayoría de las infecciones tanto en niños como en adultos son asintomáticas. Generalmente no hay diseminación extraintestinal, pero en ocasiones los trofozoítos migran a la bilis o a los conductos pancreáticos.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en los niños que en los adultos. La mayoría de los pacientes sintomáticos presenta un periodo limitado de diarrea aguda con o sin febrícula, náuseas y anorexia; en una pequeña proporción de ellos, el curso es intermitente o lento y se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, hinchazón, malestar, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso (tabla 308.1). Las heces inicialmente son profusas y acuosas, y luego se vuelven grasientas, malolientes y flotantes. Las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos fecales. Se pueden dar distintos grados de malabsorción. Las deposiciones anómalas pueden alternarse con periodos de estreñimiento y ritmo intestinal normal. La malabsorción de azúcares, grasas y vitaminas liposolubles está demostrada y puede ser la causa de la notable pérdida de peso. *Giardia* se ha asociado con deficiencia de hierro en niños adoptados internacionalmente. Las manifestaciones extraintestinales parecen ser más frecuentes en adultos que en niños, e incluyen artritis y, según un informe después de un brote, síndrome de fatiga crónica. La giardiasis se ha relacionado con retraso del crecimiento, y las infecciones repetidas por *Giardia* se correlacionan con una disminución de la función cognitiva en niños de áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una giardiasis en los niños que presenten diarrea aguda no disentérica, diarrea persistente, diarrea intermitente y estreñimiento, malabsorción, dolor abdominal crónico e hinchazón, retraso en el crecimiento o pérdida de peso. Se debe mantener un grado elevado de sospecha en el diagnóstico diferencial de los niños que acuden a guardería, en contacto con un caso índice, con historia reciente de viaje a una zona endémica y en niños con inmunodeficiencia humoral. La detección de la giardiasis debe estar estandarizada en niños de adopción internacional de áreas endémicas de *Giardia,* y en los que tengan giardiasis se debe descartar la deficiencia de hierro.

El enzimoinmunoanálisis (EIA) de las heces o las pruebas de detección de anticuerpos mediante fluorescencia directa frente a antígenos de *Giardia* son las pruebas de elección para giardiasis en la mayoría de las situaciones. El EIA es menos dependiente del personal que lo lleva a cabo y es más sensible para la detección de *Giardia* que la microscopia. Algunos estudios han mostrado que una única muestra de heces es suficientemente sensible para la detección de *Giardia* por EIA, mientras que otros sugieren que la sensibilidad es mayor al realizar el test con dos muestras. Tradicionalmente, el diagnóstico de giardiasis se establecía por documentación microscópica de trofozoítos o quistes en muestras de heces, pero se requieren tres muestras de heces para lograr una sensibilidad mayor del 90% mediante este abordaje. En aquellos enfermos en los que el diagnóstico diferencial incluya otras parasitosis intestinales, la microscopia de las heces permite una evaluación de estas infecciones además de la producida por *Giardia.*

La reacción en cadena de la polimerasa y la detección mediante sondas específicas de *Giardia* han sido usadas para la monitorización ambiental y como pruebas clínicas. La reacción en cadena de la polimerasa múltiple para varios parásitos es una opción viable.

En los pacientes con síntomas crónicos en los que se sospeche la giardiasis pero el resultado de las pruebas realizadas en muestras de heces sea negativo, se debe considerar un aspirado o biopsia del duodeno o del yeyuno proximal. En una muestra fresca, los trofozoítos generalmente se ven mediante visión directa al microscopio. Una forma alternativa de obtención de fluido duodenal es el Entero-Test, ya comercializado (Hedeco Corp, Mountain View, CA), aunque este método es menos sensible que la aspiración convencional o la biopsia. La biopsia puede servir para hacer cortes tisulares con el fin de identificar *Giardia* y otros enteropatógenos, y también para ver los cambios en la histología. Se

Tabla 308.2 Tratamiento farmacológico de la giardiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
RECOMENDADO		
Tinidazol	2 g en dosis única	>3 años: 50 mg/kg en dosis única
Nitazoxanida	500 mg dos veces al día durante 3 días	1-3 años: 100 mg (5 ml) dos veces al día, 3 días 4-11 años: 200 mg (10 ml) dos veces al día, 3 días >12 años: 500 mg dos veces al día, 3 días
Metronidazol	250 mg tres veces al día durante 5-7 días	15 mg/kg/día en 3 dosis, 5-7 días
ALTERNATIVA		
Albendazol	400 mg una vez al día durante 5 días	>6 años: 400 mg una vez al día, 5 días
Paromomicina	25-35 mg/kg/día en 3 dosis durante 5-10 días	No recomendado
Quinacrina†	100 mg tres veces al día durante 5-7 días	6 mg/kg/día en 3 dosis, 5 días

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.
†No comercializado. Puede ser preparado por Medical Center Pharmacy en New Haven, CT (203-688-8970) o por Panorama Compounding Pharmacy en Van Nuys, CA (818-988-7979).

debe considerar la realización de una biopsia del intestino delgado en los pacientes que presenten síntomas clínicos característicos, resultados negativos en el examen de heces y de líquido duodenal y uno o más de los siguientes: hallazgos anómalos en la radiografía (como edema y segmentación del intestino delgado), resultado anómalo de la prueba de tolerancia a la lactosa, ausencia de nivel de inmunoglobulina A secretora, hipogammaglobulinemia y aclorhidria. La biopsia duodenal puede mostrar hallazgos consistentes en inflamación crónica, incluyendo infiltrado eosinofílico de la lámina propia.

Los estudios radiográficos con contraste del intestino delgado muestran hallazgos inespecíficos, como el engrosamiento irregular de los pliegues mucosos. El hemograma suele ser normal. La giardiasis no es invasora y no se asocia con eosinofilia periférica.

TRATAMIENTO

Los niños con diarrea aguda en los que se identifica *Giardia* deben recibir tratamiento. Por otra parte, los que manifiesten un retraso en el crecimiento o malabsorción o síntomas digestivos como diarrea crónica también deben ser tratados.

Los excretores asintomáticos generalmente no reciben tratamiento, excepto en determinadas circunstancias, como el control de un brote, para la prevención de la transmisión familiar de niños pequeños a embarazadas y pacientes con hipogammaglobulinemia o con fibrosis quística y en las situaciones que requieren tratamiento antibiótico oral en las que el parásito podría inducir una malabsorción del fármaco.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el tinidazol y la nitazoxanida para el tratamiento de *Giardia* en Estados Unidos. Ambos medicamentos han sido utilizados para tratar *Giardia* en miles de enfermos en otros países y presentan una eficacia y seguridad excelentes frente a *Giardia* (tabla 308.2). El tinidazol tiene la ventaja de ser un tratamiento en dosis única y de tener una eficacia muy elevada (más del 90%), mientras que la nitazoxanida tiene la ventaja de su presentación en forma de suspensión, alta eficacia (80-90%) y muy pocos efectos secundarios. Aunque el metronidazol nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la *Giardia,* también es altamente eficaz (tasa de curación del 80-90%) y su forma genérica es apreciablemente menos cara que el tinidazol o la nitazoxanida. Durante el tratamiento con metronidazol se observan efectos adversos con relativa frecuencia y requiere además una dosificación tres veces al día durante 5-7 días. Las formas farmacéuticas en suspensión de tinidazol y metronidazol deben ser preparadas por una farmacia, ya que ninguno de los dos fármacos se vende en forma de suspensión.

Las alternativas de segunda línea para el tratamiento de los enfermos con giardiasis incluyen albendazol, paromomicina y quinacrina (v. tabla 308.2). El albendazol puede mostrar una eficacia similar a la del metronidazol. El albendazol presenta pocos efectos adversos y es también eficaz frente a muchos helmintos, lo que hace que sea útil cuando se sospechen o identifiquen múltiples parásitos intestinales. La paromomicina es un aminoglucósido no absorbible y es menos eficaz que los demás, pero está recomendada en el caso de giardiasis en embarazadas debido al potencial efecto teratogénico de los demás fármacos. La quinacrina es eficaz y barata, pero no está comercializada y se debe obtener como fórmula magistral (v. tabla 308.2). La quinacrina puede tener efectos secundarios graves en raras ocasiones, como alucinaciones y psicosis, entre otros. Los casos refractarios de giardiasis se han tratado con éxito con diferentes protocolos que incluyen la nitazoxanida, cursos prolongados de tinidazol o tratamientos combinados, principalmente un curso de 3 semanas de metronidazol y quinacrina.

PRONÓSTICO

En algunos pacientes, a pesar de un tratamiento correcto, los síntomas recidivan sin que se pueda documentar una reinfección y sin presentar un estado de inmunodeficiencia como una anomalía en las inmunoglobulinas. Varios estudios han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre cepas de *Giardia,* y en algunos casos se han encontrado cepas resistentes. El tratamiento combinado puede resultar útil en aquellos pacientes en los que la infección persiste tras un tratamiento con un único fármaco, asumiendo que no se ha producido una reinfección y que la medicación se tomó de manera adecuada.

PREVENCIÓN

Las personas infectadas o en riesgo deben lavarse las manos tras cada contacto con heces. Este punto cobra especial importancia en los cuidadores de niños que usan pañales en las guarderías, donde la diarrea es frecuente y la tasa de portadores de *Giardia* es elevada.

Los métodos de purificación de las aguas públicas incluyen la cloración, la sedimentación y la filtración. La inactivación de los quistes mediante cloro requiere la coordinación de múltiples variables, como la concentración de cloro, el pH del agua, la turbiedad, la temperatura y el tiempo de contacto. Estas variables no se pueden controlar correctamente en todos los municipios y es difícil hacerlo en las piscinas. Las personas con diarrea, especialmente los niños que utilicen pañales, no deben usar las piscinas. También se debe evitar tragar agua de las piscinas o beber agua no tratada de pozos, lagos, fuentes, lagunas, riachuelos y ríos.

Los viajeros a áreas endémicas no deben ingerir alimentos crudos que puedan haber crecido, ser lavados o preparados con agua potencialmente contaminada. El agua que se va a beber se puede purificar mediante un filtro con un tamaño de poro menor de 1 μm, o uno avalado por la National Sanitation Foundation para la retirada de los quistes, o bien hirviendo el agua durante al menos 1 minuto. El tratamiento del agua con cloro o yodo es menos eficaz, pero puede emplearse como método alternativo cuando no se puede filtrar ni hervir.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

308.2 Balantidiasis

Chandy C. John

Balantidium coli es un protozoo ciliado; se trata del protozoo más grande que parasita al ser humano. Se pueden identificar en las heces tanto trofozoítos como quistes. La enfermedad por este parásito es poco frecuente en Estados Unidos y generalmente se describe en lugares en los que hay una asociación estrecha entre humanos y cerdos, que son los huéspedes naturales de

B. coli. Como infecta el intestino grueso, los síntomas son los de patología del intestino grueso, similares a los que se describen en la amebiasis y tricuriasis, e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipogastrio, tenesmo y diarrea sanguinolenta. Los síntomas asociados con infección crónica son retortijones abdominales, diarrea acuosa con moco, ocasionalmente diarrea sanguinolenta y úlceras colónicas similares a las de *Entamoeba histolytica.* La diseminación extraintestinal de *B. coli* es muy infrecuente y habitualmente se produce solo en enfermos inmunodeficientes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico, empleando preparaciones directas con salino, se establece con la identificación de los trofozoítos (50-100 µm de largo) o de los quistes esféricos u ovales (50-70 µm de diámetro) en muestras de heces. Los trofozoítos suelen ser más numerosos que los quistes.

El tratamiento recomendado es el metronidazol (45 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 750 mg/dosis) durante 5 días, o tetraciclina (40 mg/kg/día divididos en cuatro tomas vía oral; máximo: 500 mg/dosis) durante 10 días en los mayores de 8 años. Una alternativa es el yodoquinol (40 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 650 mg/dosis) durante 20 días.

La medida de control más importante es la prevención de la contaminación del medio a partir de las heces de cerdo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 309

Cryptosporidium, Cystoisospora, Cyclospora y Microsporidia

Patricia M. Flynn

Los protozoos intestinales formadores de esporas *Cryptosporidium, Cystoisospora* (anteriormente *Isospora*) y *Cyclospora* son importantes patógenos intestinales tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. *Cryptosporidium, Cystoisospora* y *Cyclospora* son parásitos coccidios que infectan predominantemente las células epiteliales que tapizan el tubo digestivo. Los microsporidios fueron considerados anteriormente protozoos formadores de esporas, pero recientemente se han reclasificado como hongos. Los microsporidios son parásitos ubicuos intracelulares obligados que infectan muchos otros sistemas del organismo además del tracto gastrointestinal y producen un espectro mucho más amplio de patología.

CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium se identifica como una importante causa de diarrea producida por protozoos en niños de todo el mundo y es una causa frecuente de brotes diarreicos en guarderías; es además un significativo patógeno en enfermos inmunodeficientes.

Etiología

Cryptosporidium hominis y *Cryptosporidium parvum* producen la mayoría de las criptosporidiosis en humanos. La enfermedad se adquiere por ingestión de ooquistes infecciosos que son excretados en las heces de personas y animales enfermos. Los quistes excretados son inmediatamente infecciosos para otros huéspedes o pueden reinfectar al mismo huésped. Los quistes ingeridos liberan esporozoítos que se unen e invaden las células del epitelio intestinal.

Epidemiología

La criptosporidiosis es una enfermedad diarreica presente en todo el mundo y es más frecuente en países en desarrollo y en niños menores de 2 años. Se ha implicado como agente etiológico de diarrea persistente en zonas poco desarrolladas y como una causa significativa de morbilidad y mortalidad por desnutrición, incluso con efectos permanentes sobre el crecimiento.

La transmisión de *Cryptosporidium* al hombre puede producirse por estrecho contacto con animales infectados, por transmisión de persona a persona o por agua o comida contaminada en el entorno ambiental. Aunque existe transmisión zoonótica, especialmente de las vacas, en personas en estrecho contacto con animales, la transmisión persona a persona es probablemente la responsable de los brotes de criptosporidiosis dentro de hospitales y guarderías, donde se han descrito tasas elevadas de transmisión, de hasta el 67%. Entre las recomendaciones para evitar brotes en guarderías se incluye la exclusión de niños con diarrea, un estricto lavado de manos, uso de ropas protectoras o pañales capaces de retener las heces diarreicas y asignación de responsabilidades y separación de las áreas para cambiar pañales de las destinadas a la manipulación de alimentos.

Algunos brotes de infección por *Cryptosporidium* han sido atribuidos a abastecimientos contaminados de agua canalizada y de aguas para uso recreativo, incluidos los lagos y las piscinas cloradas. Las aguas residuales, provenientes de desagües sin depurar, y los desechos de lecherías y tierras de pasto pueden contaminar tanto las fuentes del agua de bebida como las de uso recreativo. Se estima que hay ooquistes de *Cryptosporidium* en el 65-97% de las aguas superficiales de Estados Unidos. El pequeño tamaño del organismo (4-6 µm de diámetro), su resistencia a la cloración y su capacidad para sobrevivir durante largos periodos fuera del huésped plantean problemas en los abastecimientos públicos de agua.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 2-14 días. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta en forma de una profusa diarrea, acuosa, sin sangre, que puede ir acompañada por dolor cólico abdominal difuso, náuseas, vómitos y anorexia. Aunque menos común en adultos, los vómitos se producen en más del 80% de los niños con criptosporidiosis. También pueden aparecer síntomas inespecíficos como mialgias, debilidad y dolor de cabeza. La fiebre aparece en el 30-50% de los enfermos. En casos graves se produce con frecuencia malabsorción, intolerancia a la lactosa, deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. Recientemente, el espectro clínico y la gravedad de la enfermedad han sido relacionados con las distintas especies infectantes y con los alelos del antígeno leucocitario humano de clases I y II.

En inmunocompetentes, la enfermedad es habitualmente autolimitada, normalmente durante 5-10 días, aunque la diarrea puede persistir durante semanas y la excreción de ooquistes puede continuar también muchas semanas tras la resolución de los síntomas. En individuos con inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia congénita o infección por VIH, es frecuente la cronificación de la diarrea. Los síntomas y la excreción de ooquistes pueden continuar de forma indefinida y desembocar en desnutrición avanzada, consunción, anorexia e incluso la muerte.

La criptosporidiosis en **huéspedes inmunodeficientes** se asocia a menudo con enfermedad de la vía biliar, caracterizada por fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y diarrea. También se han observado casos de pancreatitis. La afectación de las vías respiratorias, con síntomas de tos, disnea, sibilancias, estridor y afonía, es muy poco frecuente.

Diagnóstico

La infección puede ser diagnosticada por microscopia utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada o por reacción en cadena de la polimerasa, pero la inmunodetección de antígenos en la superficie del germen en las muestras de heces con ensayos basados en anticuerpos monoclonales es el método de elección actual. Existen perfiles de pruebas moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cryptosporidium* disponibles comercialmente y que son la prueba estándar.

En heces, los ooquistes aparecen como pequeños cuerpos esféricos (2-6 µm) que se tiñen de rojo con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Como *Cryptosporidium* no invade más allá de la capa epitelial de la mucosa, no se encuentran leucocitos fecales en las muestras de heces. La excreción de ooquistes en las heces puede ser intermitente, por lo que deben recogerse varias muestras fecales (por lo menos tres en un huésped inmunocompetente) para el examen microscópico. El diagnóstico serológico no es útil en la criptosporidiosis aguda.

En secciones tisulares del intestino, *Cryptosporidium* puede encontrarse a lo largo de la región con microvellosidades del epitelio que tapiza el tracto gastrointestinal. Habitualmente, la concentración más elevada se observa en el yeyuno. Los resultados de los cortes histológicos revelan atrofia y alteración de la morfología normal de las vellosidades, aplanamiento del epitelio e inflamación de la lámina propia.

Tratamiento

A menudo, la diarrea por *Cryptosporidium* es autolimitada en enfermos *inmunocompetentes* y no requiere ningún tratamiento antimicrobiano

específico. El tratamiento debe ir dirigido a medidas de soporte, como rehidratación oral o, si las pérdidas de líquido son intensas, por vía intravenosa. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para los niños de 1-3 años de edad; 200 mg dos veces al día v.o. para niños de 4-11 años; 500 mg dos veces al día v.o. para niños de 12 años o más) ha sido aprobada para tratar la diarrea producida por *Cryptosporidium.* Los estudios clínicos realizados no han demostrado de forma definitiva que la nitazoxanida sea superior al placebo en estudios con enfermos infectados por el VIH (con recuentos de CD4 bajos) o inmunodeficientes. Sin embargo, dada la gravedad de la infección en estas poblaciones, se suele iniciar el tratamiento con nitazoxanida. En enfermos adultos infectados por VIH se debería administrar el tratamiento antirretroviral combinado para mejorar la función inmune. Otros fármacos que han sido recomendados como tratamiento en algunos casos publicados o pequeñas series de casos son la inmunoglobulina sérica humana oral o el calostro bovino, la paromomicina, la espiramicina, la azitromicina y la roxitromicina, o una combinación de antibióticos.

CYSTOISOSPORA

Al igual que *Cryptosporidium, Cystoisospora belli* se ha identificado como causa de diarrea en brotes institucionales y en viajeros, y se ha vinculado también con agua y alimentos contaminados. *Cystoisospora* parece ser más frecuente en climas tropicales y subtropicales y en áreas en desarrollo, como Sudamérica, África y el sudeste de Asia. *Cytoisospora* no se ha relacionado con el contacto animal. Es también una causa poco frecuente de diarrea en enfermos con SIDA en Estados Unidos, pero puede infectar hasta al 15% de los enfermos con SIDA en Haití.

El ciclo vital y la patogenia de la infección por *Cystoisospora* spp. son similares a los de *Cryptosporidium,* excepto que los ooquistes excretados en las heces no son inmediatamente infecciosos y deben experimentar una maduración adicional a temperatura inferior a 37 °C. Esto condiciona que la transmisión directa entre las personas sea poco probable. La manifestación clínica más frecuente es una diarrea acuosa sin sangre. Los síntomas de la infección son indistinguibles de la criptosporidiosis, aunque la fiebre puede ser un hallazgo más frecuente. La eosinofilia puede estar presente hasta en un 50% de los casos, en contraste con otras infecciones entéricas por protozoos. El diagnóstico se establece por detección en las heces de los ooquistes ovales, de 22-33 µm de largo por 10-19 µm de ancho, utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Cada ooquiste contiene dos esporoquistes con cuatro esporozoítos cada uno. No se observan leucocitos fecales. Se expulsan pequeñas cantidades de ooquistes, lo que obliga a repetir los estudios en las heces. La presencia de ooquistes en el tubo digestivo casi siempre se asocia a síntomas clínicos. El aspecto histológico del epitelio digestivo muestra achatamiento y atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica e hiperplasia de criptas.

La isosporiasis responde enseguida al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) vía oral (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis; [máximo 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ/dosis] dos veces al día durante 10 días). En enfermos con SIDA, son frecuentes las recaídas, y a menudo necesitan tratamiento con dosis más altas de TMP-SMZ y/o una terapia de mantenimiento. El tratamiento antirretroviral combinado asociado a la recuperación inmune puede también mejorar los síntomas. El ciprofloxacino, o un régimen de pirimetamina sola o con ácido folínico, son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

CYCLOSPORA

Cyclospora cayetanensis es un parásito coccidio parecido a *Cryptosporidium,* aunque de mayor tamaño. El organismo infecta tanto a individuos inmunocompetentes como a inmunodeficientes, y es más frecuente en niños menores de 18 meses. La patogenia y la anatomía patológica de la ciclosporiasis son similares a los de la isosporiasis. Se han observado portadores asintomáticos del organismo, pero los viajeros en los que se encuentra el organismo casi siempre presentan diarrea. Algunos brotes de ciclosporiasis se han vinculado con agua y alimentos contaminados. Entre los alimentos implicados se encuentran frambuesas, lechugas, algunos tipos de guisantes que se consumen crudos, albahaca y otros alimentos frescos. Tras su excreción fecal, los ooquistes deben esporular fuera del huésped para hacerse infecciosos. Este hallazgo explica la ausencia de transmisión de persona a persona.

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiasis son parecidas a las de criptosporidiosis e isosporiasis, y aparecen tras un periodo de incubación de aproximadamente 7 días. La enfermedad moderada por *Cyclospora* se caracteriza por una media de seis deposiciones al día con una duración media de 10 días (rango 3-25 días). La duración de la diarrea en personas inmunocompetentes es generalmente más prolongada en la ciclosporiasis que en otras enfermedades producidas por protozoos intestinales. Entre los síntomas más frecuentes se incluye anorexia, agotamiento, distensión abdominal, dolor o retortijones abdominales, náuseas, dolores musculares, articulares o generalizados por todo el cuerpo, febrícula, escalofríos, dolor de cabeza y pérdida de peso. También pueden aparecer vómitos. Es rara la aparición de heces sanguinolentas. Se ha descrito un caso de enfermedad biliar. La anatomía patológica intestinal muestra inflamación con aplanamiento de la morfología de las vellosidades.

El diagnóstico se establece por identificación de los ooquistes en heces o por pruebas de diagnóstico molecular. Los ooquistes tienen forma de esferas arrugadas, de 8-10 µm de diámetro, y parecen ooquistes de *Cryptosporidium* de gran tamaño. Cada ooquiste contiene dos esporoquistes, cada uno con dos esporozoítos. Los organismos pueden detectarse con una tinción ácido-alcohol resistente modificada, auramina-fenol o se tiñen con tricrómico modificado de forma menos uniforme que el *Cryptosporidium.* También pueden detectarse con tinción de fenosafranina y por autofluorescencia utilizando colorantes azul o verde intensos bajo epifluorescencia con luz ultravioleta. El análisis de múltiples muestras de heces mejora la capacidad de identificar el patógeno. No se observan leucocitos fecales. Ahora existen pruebas comercialmente disponibles con perfiles moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cyclospora,* pudiendo llegar a ser el nuevo estándar.

El **tratamiento** de elección para la ciclosporiasis es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis dos veces al día v.o. durante 7 días, máximo 160 mg TMP y 800 mg SMZ/dosis). El ciprofloxacino o la nitazoxanida son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

MICROSPORIDIA

Los microsporidios son ubicuos e infectan a la mayoría de los grupos animales, incluyendo a los humanos. Se clasifican como hongos, y múltiples especies del filo Microsporidia se han vinculado con algún tipo de enfermedad humana, tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. Las especies más comúnmente relacionadas con enfermedad gastrointestinal son *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis.*

Aunque todavía no es definitivo, la fuente de infección humana probablemente sea zoonótica. Como con el *Cryptosporidium,* hay preocupación por la transmisión mediante contacto profesional y de recreo con fuentes de agua contaminadas. También existen de forma potencial brotes de origen alimentario; los organismos han sido identificados en hortalizas regadas con aguas contaminadas. Se baraja la hipótesis de una trasmisión vectorial, porque una de las especies, *Brachiola algerae,* generalmente infecta a los mosquitos. Finalmente, la transmisión transplacentaria ha sido documentada en animales, pero no en humanos. Una vez infectado, la división intracelular produce nuevas esporas que pueden infectar a células adyacentes, diseminarse a otros tejidos del huésped o excretarse al ambiente a través de las heces. Se han detectado esporas en la orina y en el epitelio respiratorio, lo que sugiere que también podrían ser infecciosos algunos fluidos corporales. Una vez en el ambiente, las esporas de los microsporidios permanecen infecciosas hasta 4 meses.

Inicialmente, la infección intestinal por microsporidios se había observado casi exclusivamente en enfermos con SIDA, pero ha aumentado la evidencia de que es también común la infección en individuos inmunocompetentes. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, muy abundante, acuosa y sin sangre. Pueden aparecer retortijones abdominales y pérdida de peso; es infrecuente la existencia de fiebre. Las infecciones por microsporidios se pueden asociar también a queratitis estromal y encefalitis. También se han informado casos de enfermedad diseminada que incluyen más órganos, como hígado, corazón, riñón, vejiga, tracto biliar, pulmón, sistema musculoesquelético y senos.

Los microsporidios se tiñen con un tricrómico modificado, hematoxilina-eosina, Giemsa, Gram, ácido peryódico de Schiff y tinciones ácido-alcohol resistentes, pero pueden pasar desapercibidos a menudo a causa de su pequeño tamaño (1-5 µm) y por la ausencia de inflamación asociada en los tejidos circundantes. La microscopia electrónica sigue siendo el método de referencia para su detección. Hay disponible una prueba de inmunofluorescencia. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades ofrecen la identificación molecular de *Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis, Encephalitozoon hellem* y *Encephalitozoon cuniculi* utilizando pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) especie específicas.

No hay un **tratamiento** probado para las infecciones intestinales por microsporidios. El albendazol (dosis en adultos, 400 mg dos veces al día v.o. durante 3 semanas; para niños 7,5 mg/kg de peso [máximo 400 mg/dosis] dos veces al día v.o.) suele ser eficaz en la infección por *E. intestinalis,*

pero no en las infecciones causadas por algunas especies de microsporidios. La fumagilina (dosis en adultos, 20 mg tres veces al día v.o. durante 2 semanas) fue eficaz en un pequeño estudio controlado realizado en adultos con infección por *E. bieneusi,* y el tratamiento tópico con este compuesto también ha resultado eficaz en pacientes adultos infectados por VIH con queratoconjuntivitis. Actualmente, la fumagilina no está disponible en Estados Unidos. En las infecciones digestivas se deberían emplear cuidados de soporte con hidratación, corrección de los trastornos electrolíticos y nutrición cuando esté indicado clínicamente. La mejoría de la infección subyacente por VIH con tratamiento antivírico intenso también mejora los síntomas de las microsporidiosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

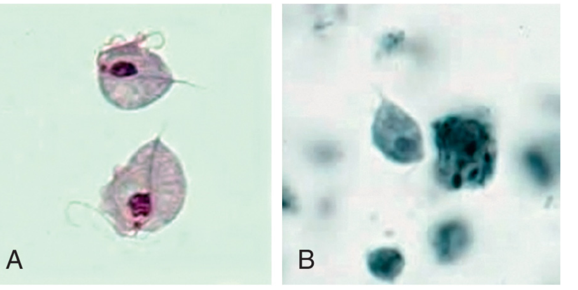

Fig. 310.1 Trofozoítos de *Trichomonas vaginalis* teñidos con Giemsa **(A)** y con hematoxilina férrica **(B)**. *(De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trichomoniasis [página web]. Disponible en: http://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html.)*

Capítulo 310

Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La tricomoniasis está causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis.* Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. La vulvovaginitis es la forma sintomática de la enfermedad, pero *T. vaginalis* también está relacionada con enfermedad inflamatoria pélvica, pérdida de la gestación, prostatitis crónica y riesgo incrementado de la transmisión del VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 276 millones de casos nuevos de tricomoniasis, siendo la infección de transmisión sexual no viral más frecuente globalmente. La mayoría de los hombres y hasta un 30% de las mujeres están asintomáticos. Aunque la enfermedad es fácil de tratar, las secuelas de la infección sin tratamiento siguen siendo causa de morbilidad debido a la alta tasa de reinfección en las parejas sin tratar, a la falta de reconocimiento de los casos asintomáticos y a la poca sensibilización al diagnóstico.

La tricomoniasis es la infección parasitaria más frecuente en Estados Unidos, con un total de 3,7 millones de casos y aproximadamente 1,1 millón de nuevas infecciones cada año. *T. vaginalis* es aislado en más del 60% de las parejas femeninas de un hombre infectado y en el 70% de las parejas sexuales de una mujer infectada. La tricomoniasis vaginal es muy rara antes de la menarquia. Su presencia en niños pequeños debería hacer sospechar un **abuso sexual.**

La tricomoniasis puede ser transmitida a los neonatos durante su paso a través del canal del parto infectado. La infección en estos casos suele ser autolimitada, pero se han descrito casos raros de vaginitis neonatal e infección respiratoria.

PATOGENIA

T. vaginalis es un parásito protozoario flagelado anaerobio. Las secreciones vaginales infectadas contienen de 10^1 a 10^5 o más protozoos/ml. *T. vaginalis* tiene forma piriforme y exhibe motilidad característica en sacudida en el montaje en fresco (fig. 310.1). Se reproduce por fisión binaria. Existe solo como **células vegetativas;** no se han descrito formas quísticas. *T. vaginalis* daña células y tejidos del huésped mediante numerosos mecanismos. Diferentes tipos de moléculas de adhesión permiten la unión de *T. vaginalis* a las células del huésped. El lipoglucano Tv es un glucoconjugado de superficie que se une a la galectina 1 y 3 y desempeña un papel imprescindible en la adhesión, patogénesis y respuesta inmune. Además, es posible que cientos de proteínas de membrana, proteínas BspA y tetraspaninas estén implicadas en la unión celular. Algunas de estas proteínas se encuentran en vesículas exosomas, junto con una alta concentración de oligonucleótidos ARN, los cuales parecen favorecer la posterior adhesión. Esta adhesión es un prerrequisito para la citólisis, y una vez que el parásito se ha unido, secreta hidrolasas, proteasas y moléculas citotóxicas que destruyen o alteran la integridad de las células del huésped. *Trichomonas* es altamente dependiente de hierro para su crecimiento y metabolismo, y se ha comprobado que los ARNm cisteína proteinasa interactúan con otras proteínas del parásito para la regulación postranscripcional en ausencia de proteínas reguladoras de hierro, las cuales están presentes en otros eucariotas. Esta dependencia de hierro puede, en parte, explicar la preferencia de *T. vaginalis* por infectar a mujeres debido a la alta concentración de hierro durante la menstruación. El genoma de *T. vaginalis* es muy grande, con múltiples secuencias repetitivas y transposones con más de 60.000 genes, así como seudogenes aparentemente no funcionales pero que se transcriben. Se cree que este número inusualmente extenso de elementos genéticos tiene una función adaptativa, existiendo diferentes expresiones genéticas en respuesta a diferentes condiciones, dando al organismo una gran flexibilidad para la supervivencia.

En las infecciones que tienen éxito se ha observado que el parásito consigue que la migración de los macrófagos y la producción de citocinas esté reducida. Inicialmente como respuesta a la infección se producen anticuerpos y linfocitos específicos frente al parásito, pero no se consigue una inmunidad protectora duradera, posiblemente también debido a la degradación de los anticuerpos por parte de las proteasas cisteínicas parasitarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación en mujeres es de 5-28 días. Los síntomas pueden empezar o empeorar con la menstruación. La mayoría de las mujeres infectadas con el tiempo desarrolla síntomas, aunque hasta un tercio permanecen asintomáticas. Los síntomas y signos más comunes incluyen flujo vaginal espumoso, grisáceo, copioso y de mal olor, irritación vulvovaginal, disuria y dispareunia. El examen físico puede revelar una secreción espumosa con eritema vaginal y hemorragias cervicales («cérvix en fresa»). La secreción tiene habitualmente un pH mayor de 4,5. Es inusual el malestar abdominal y debe conllevar una evaluación de una enfermedad inflamatoria pélvica (v. cap. 146).

Muchas infecciones en hombres son asintomáticas. Los hombres sintomáticos suelen tener disuria y secreción uretral escasa. *Trichomonas* ocasionalmente causa epididimitis, que incluye prostatitis y ulceración superficial del pene. La infección suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente en el 36% de los hombres. *Trichomonas* ha sido relacionada como causa de uretritis recurrente o recidivante y puede ser aislada en el 3-20% de las uretritis no gonocócicas en hombres. Los fracasos en la terapia estándar para gonococia y *Chlamydia* son tratados frecuentemente con terapia contra *Trichomonas.*

DIAGNÓSTICO

La identificación de *Trichomonas* se puede realizar en la secreción vaginal mediante microscopia de una extensión en fresco. Se estima que esta técnica tiene una sensibilidad del 35-60% comparada con el cultivo y las técnicas de ácidos nucleicos. Aunque *Trichomonas* se ve a veces en la prueba de Papanicolaou y en la orina, estos métodos no se consideran pruebas fiables de la enfermedad. El examen en fresco de material obtenido con asa de platino de la uretra anterior puede revelar el microorganismo en el 50-90% de los hombres infectados. La prueba de referencia para la detección del organismo es el cultivo, pero está siendo cada vez más reemplazada por las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, que son por lo menos igual de sensibles. La prueba APTIMA TV (Hologic/Gen-Probe Inc., Marlborough, MA) y la prueba BD ProbeTec TV Q^x DNA Amplificado (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) son pruebas NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) que están dis-

ponibles comercialmente tanto para hombres como para mujeres. Xpert TV (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA) es un prueba de ácidos nucleicos basada en cartucho que está aprobada por la FDA, pero solamente para su uso en orina, y con hisopos de muestras endocervicales y vaginales en mujeres. Dos kits de diagnóstico rápido, Affirm VP III (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) y el test rápido de *Trichomonas* OSOM (Sekisui Diagnostics, Lexington, MA), han recibido la aprobación de la FDA para su utilización en mujeres y permiten obtener los resultados en 45 minutos y 10 minutos, respectivamente. A los pacientes con *T. vaginalis* se les debe realizar un cribado de otras enfermedades de transmisión sexual. Se han desarrollado formatos de diagnóstico rápido basados en ácidos nucleicos para múltiples enfermedades de transmisión sexual que incluyen *Trichomonas,* y se encuentran en fase de ensayos clínicos.

COMPLICACIONES

La tricomoniasis no tratada ha sido asociada con enfermedad inflamatoria pélvica, parto pretérmino, recién nacidos de bajo peso, endometritis, salpingitis y celulitis del manguito vaginal. La asociación entre tricomoniasis e infertilidad es relativamente débil, pero existen algunas evidencias de que la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual aumenta el riesgo global de enfermedad inflamatoria pélvica. La infección por *T. vaginalis* incrementa el riesgo de adquisición y transmisión del VIH. En los individuos infectados por el VIH, la tricomoniasis se asocia con una mayor carga viral en la secreción vaginal y el semen, así como con niveles más elevados de linfocitos infectados en los fluidos urogenitales.

TRATAMIENTO

En Estados Unidos se utilizan el metronidazol y el tinidazol; en otros países solo se emplea el ornidazol. Ambos, metronidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos; como régimen alternativo, 500 mg dos veces al día v.o. durante 7 días) y tinidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos), se utilizan como primera línea de tratamiento. Para niños infectados antes de la adolescencia, el régimen recomendado es metronidazol, 15 mg/kg/día en 3 dosis v.o. durante 7 días; el uso de tinidazol no está aprobado en niños pequeños. Para pacientes infectados por el VIH, el protocolo de 7 días de metronidazol es superior y el recomendado por encima del protocolo de una única dosis. El gel tópico de metronidazol no es eficaz cuando se usa como la única terapia, pero disminuye los síntomas en individuos con infección grave cuando se emplea conjuntamente con la terapia oral. Las parejas sexuales deben tratarse simultáneamente para prevenir la reinfección. Múltiples ensayos comparativos han valorado la eficacia entre dosis única/ciclo corto de metronidazol y dosis única de tinidazol, y demuestran la no inferioridad o eficacia superior del tinidazol. El tinidazol es más caro que el metronidazol y en general se reserva para fracasos de tratamiento o intolerancia al metronidazol. Un número reducido de pacientes con hipersensibilidad grave a los nitroimidazoles ha sido tratado con supositorios intravaginales de ácido bórico, nitazoxanida y paromomicina con distintos porcentajes de éxito.

Se han publicado fracasos de tratamiento con metronidazol, a pesar de que la mala respuesta se puede superar con altas dosis del fármaco. Las recomendaciones como segunda línea de tratamiento incluyen un ciclo de 7 días con metronidazol, 500 mg dos veces al día, o bien una dosis única de tinidazol. Si este tratamiento fracasa, se recomienda metronidazol o tinidazol a 2 g diarios durante 5 días. Posteriores fracasos en el tratamiento deben remitirse a un especialista en enfermedades infecciosas y pueden requerir pruebas de sensibilidades, disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El metronidazol no ha demostrado ser teratogénico durante el embarazo en humanos, pero actualmente está clasificado como fármaco de categoría C. Un metaanálisis Cochrane anterior demostró la asociación entre el parto prematuro y el tratamiento de la infección por *T. vaginalis* asintomática con metronidazol en el embarazo. Otros estudios no han detectado efectos adversos asociados al tratamiento con metronidazol en este grupo de pacientes. El tratamiento de la tricomoniasis sintomática en el embarazo debe sopesarse frente a los posibles riesgos, especialmente en pacientes sintomáticos, y puede disminuir el riesgo de transmisión perinatal.

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por *T. vaginalis* se logra mediante el tratamiento de todas las parejas sexuales de una persona infectada y con los programas de prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 146). No hay vacuna disponible y la profilaxis farmacológica no está recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 311

Leishmaniasis (*Leishmania*)

Peter C. Melby

Las leishmaniasis son un grupo diverso de enfermedades provocadas por un protozoo intracelular parásito del género *Leishmania,* que se transmite mediante el flebotomo llamado *mosca de la arena*. Se conocen muchas especies de *Leishmania* causantes de enfermedad en humanos, que afectan a la piel y a las superficies mucosas, y a los órganos reticuloendoteliales (tabla 311.1). La infección cutánea suele ser localizada y leve, pero puede producir desfiguración estética. En muy pocas ocasiones, la infección cutánea se disemina o afecta de un modo general a la piel. La infección mucosa y visceral se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

ETIOLOGÍA

Los organismos del género *Leishmania* son miembros de la familia Trypanosomatidae, que incluye dos subgéneros, *Leishmania (Leishmania)* y *Leishmania (Viannia)*. El parásito es dimórfico y existe como flagelado promastigote en el insecto vector y como aflagelado amastigote que reside y se replica en los fagocitos mononucleares del huésped vertebrado. En el vector, **mosca de la arena**, el promastigote en forma procíclica no infecciosa pasa a un estado metacíclico infeccioso (fig. 311.1). En esta transición son fundamentales los cambios que tienen lugar en los polisacáridos terminales del **lipofosfoglucano** de superficie, que permiten la migración anterior de los parásitos desde el intestino medio de la mosca hasta la boca y su inoculación al huésped durante la picadura. El lipofosfoglucano metacíclico también desempeña un papel importante en la entrada y supervivencia de *Leishmania* en las células del huésped. Ya dentro del macrófago, el promastigote se transforma en amastigote y reside y se replica dentro del fagolisosoma. El parásito es resistente al medio ácido y hostil del macrófago, y eventualmente rompe la célula y sale para infectar a otros macrófagos. Los macrófagos infectados tienen menos capacidad de iniciar y responder a una reacción inflamatoria, lo que proporciona al parásito intracelular un aislamiento seguro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las leishmaniasis afectan a 10-20 millones de personas en las regiones endémicas tropicales y subtropicales de todos los continentes, excepto Australia y la Antártida (fig. 311.2). Las distintas formas de la enfermedad tienen diferentes causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica. Puede producirse de forma esporádica en una región endémica o en focos epidémicos. Con raras excepciones, los microorganismos de *Leishmania* que provocan el cuadro cutáneo no desencadenan la enfermedad visceral.

La **leishmaniasis cutánea localizada (LCL)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (Leishmania) major* y *L. (L.) tropica* en el norte de África, Oriente Medio, Asia central y el subcontinente indio. *L. (L.) aethiopica* causa LCL y **leishmaniasis cutánea difusa (LCD)** en Kenia y Etiopía. En el Nuevo Mundo, *L. (L.) mexicana* causa LCL en la región que abarca desde el sur de Texas hasta América Central. *L. (L.) amazonensis, L. (L.) pifanoi, L. (L.) garnhami* y *L. (L.) venezuelensis* originan LCL en Sudamérica, la cuenca amazónica y desde allí hacia el norte. Estos parásitos también pueden provocar LCD. Los miembros del subgénero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis, L. [V.] panamensis, L. [V.] guyanensis* y *L. [V.] peruviana*) son causa de LCL y **leishmaniosis mucosa (LM)** en el norte de Argentina, y desde allí hacia el norte, a Centroamérica. Algunas especies, sobre todo *L. (V.) braziliensis,* en escasas ocasiones provocan **leishmaniasis diseminada (LD)**. La **leishmaniasis visceral (LV)** en el Viejo Mundo se debe a *L. (L.) donovani* en Kenia, Sudán, India, Pakistán y China, y a *L. (L.) infantum* en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia central. *L. tropica* es una causa poco frecuente de infección visceral en Oriente Medio y en India. La LV en el Nuevo Mundo se debe a *L. (L.) infantum* (antiguamente también llamada *L. chagasi*), que se distribuye desde México (rara) hasta América Central y del Sur. Las *L. infantum* pueden causar LCL en ausencia de infección visceral con esta misma distribución geográfica.

El mantenimiento de *Leishmania* en la mayoría de las zonas endémicas se debe a la transmisión a través de un ciclo **zoonótico**. En general, las cepas dermotrópicas del Viejo y Nuevo Mundo se mantienen con los roedores como reservorios, en tanto que los perros domésticos suelen ser

Tabla 311.1 Características clínicas y epidemiológicas de las principales especies de *Leishmania*

	SUBGÉNERO	FORMA CLÍNICA	HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES	PROGRESIÓN NATURAL	GRUPOS DE RIESGO	RESERVORIO PRINCIPAL	PAÍSES O REGIONES DE ALTA CARGA	INCIDENCIA ANUAL ESTIMADA EN TODO EL MUNDO
*Leishmania donovani**	*Leishmania*	LV, LDPK	Fiebre persistente, esplenomegalia, pérdida de peso y anemia en LV; lesiones maculares, papulares o nodulares múltiples no dolorosas en LDPK	LV es mortal en los siguientes 2 años; las lesiones de LDPK son autocurativas hasta en el 85% de los casos en África, pero raramente en Asia	Predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes para LV; niños pequeños en Sudán y sin factores de riesgo claramente establecidos en LDPK	Humanos	India, Bangladesh, Etiopía, Sudán y Sudán del Sur	50.000-90.000 casos de LV; se desconoce el número de casos de LDPK
*Leishmania tropica**	*Leishmania*	LC, LR, raramente LV	Lesiones secas ulceradas, no dolorosas y frecuentemente múltiples	Lesiones de LC a menudo autocurativas en el plazo de 1 año	No están bien definidos los grupos de riesgo	Humanos, pero existen focos zoonóticos	Mediterráneo oriental, Oriente Medio, noreste y sur de África	200.000-400.000 de LC
*Leishmania aethiopica**	*Leishmania*	LC, LCD, LCDs, LC oronasal	Lesiones nodulares cutáneas localizadas; ocasionalmente oronasal; raramente ulceradas	Autocurativas excepto en LCD, en 2-5 años	Evidencias limitadas; adolescentes	Damanes (hiracoideos)	Etiopía, Kenia	20.000-40.000 LC
*Leishmania major**	*Leishmania*	LC	Necrosis rápida, úlceras húmedas múltiples, inflamación intensa	Autocurativas en >50% de los casos en los siguientes 2-8 meses; las lesiones múltiples se curan lentamente y dejan cicatrices importantes	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores	Irán, Arabia Saudí, norte de África, Oriente Medio, Asia central, este de África	230.000-430-000 LC
*Leishmania infantum**	*Leishmania*	LV, LC	Fiebre persistente y esplenomegalia en LV; habitualmente nódulos únicos con mínima inflamación en LC	LV es mortal en 2 años; las lesiones de LC son autocurativas en 1 año y aportan inmunidad	Niños <5 años y adultos inmunodeprimidos; niños mayores y adultos jóvenes en casos de LC	Perros, liebres, humanos	China, sur de Europa, Brasil y Sudamérica para LV y LC; América Central para LC	6.200-12.000 casos de LV en el Viejo Mundo y 4.500-6.800 casos en el Nuevo Mundo; el número de casos de LC es desconocido
Leishmania mexicana†	*Leishmania*	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	A menudo autocurativas en 3-4 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores, marsupiales	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡
Leishmania amazonensis†	*Leishmania*	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	No bien descrito	No están definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, roedores	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡
Leishmania braziliensis†	*Viannia*	LC, LMC, LCD, LR	Las lesiones ulceradas pueden progresar a la forma mucocutánea; los ganglios linfáticos locales son palpables antes y cuando aparecen las lesiones	Puede ser autocurativa en 6 meses; el 2,5% de los casos progresa a LMC	No están bien definidos los grupos de riesgo	Perro, humanos, roedores, caballos	Sudamérica	La mayoría de los 187.200-300.000 casos de LC del Nuevo Mundo‡
Leishmania guyanensis†	*Viannia*	LC, LCDs, LMC	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples que pueden progresar a la forma mucocutánea; ganglios linfáticos palpables	Puede ser autocurativa en 6 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, perezosos, osos hormigueros	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡

*Leishmaniasis del Viejo Mundo.
†Leishmaniasis del Nuevo Mundo.
‡Las estimaciones son de todas las leishmaniasis del Nuevo Mundo, donde *Leishmania braziliensis* supone la gran mayoría de los casos.
LC, leishmaniasis cutánea; LCD, leishmaniasis cutánea difusa; LCDs, leishmaniasis cutánea diseminada; LR, leishmaniasis recidivante; LMC, leishmaniasis mucocutánea; LDPK, leishmaniasis dérmica post-kala-azar; LV, leishmaniasis visceral.
Adaptada de Burza S, Croft SL, Boelaert ML: Leishmaniasis, *Lancet* 392:951-966, 2018 (Table 1).

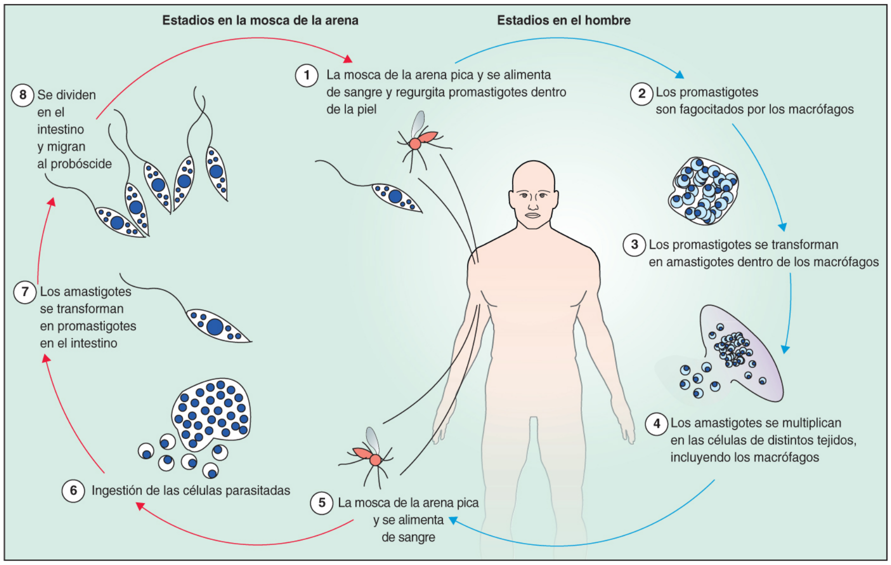

Fig. 311.1 Ciclo de vida de *Leishmania*. *(De Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al: Cutaneous leishmaniasis,* Lancet Infect Dis *7:581-596, 2007, Fig 5.)*

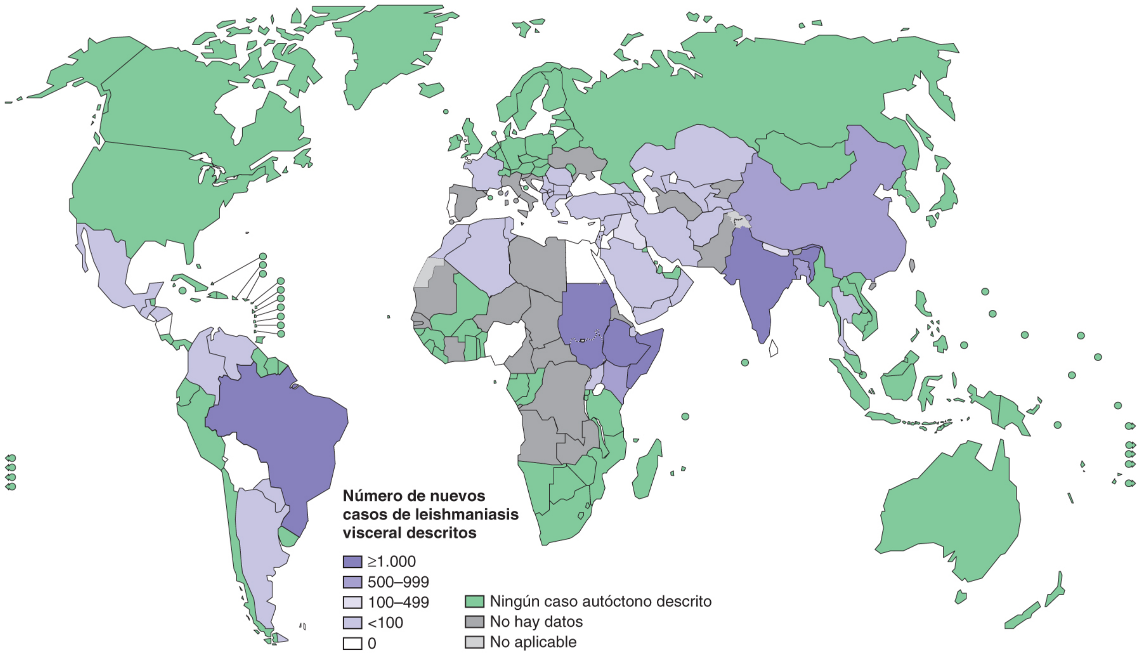

Fig. 311.2 Situación endémica de la leishmaniasis visceral en todo el mundo en 2016. (De la Organización Mundial de la Salud: *Recognizing neglected tropical diseases through changes on the skin: a training guide for front-line health workers,* Geneva, 2018, OMS.)

el reservorio de *L. infantum*. La transmisión entre el reservorio y la mosca de la arena está muy adaptada a las características ecológicas específicas de la región endémica. Las infecciones en humanos se producen cuando sus actividades los sitúan en contacto con el ciclo zoonótico. La transmisión **antroponótica,** en la que los humanos son los presuntos reservorios para la transmisión vectorial, se produce en algunas áreas urbanas de Oriente Medio y Asia central con *L. tropica,* y en la India y Sudán con *L. donovani*. Se han publicado casos de transmisión congénita de *L. donovani* o *L. infantum*.

Hay un resurgir de casos de leishmaniasis en muchos focos endémicos, así como en nuevos focos. Decenas de miles de casos de LCL ocurren en brotes en Siria y Kabul, Afganistán; y en India y Sudán se han producido epidemias graves de LV que han causado más de 100.000 muertes. La LV es la más prevalente entre los más pobres, con viviendas de calidad inferior que contribuyen a la transmisión vectorial y desnutrición que lleva a un aumento de la susceptibilidad del huésped. La aparición de leishmaniasis en nuevas áreas es el resultado de: 1) notable movimiento de población hacia áreas endémicas, en general debido al desarrollo industrial o agrario o a la recolección de madera; 2) aumento de la población reservorio y/o vector como consecuencia del desarrollo agrario o del cambio climático; 3) incremento de la transmisión antroponótica debido a la rápida urbanización de algunos focos, y 4) aumento de moscas de la arena como resultado de la disminución de los programas de control del vector.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El análisis histopatológico de las lesiones en la LCL y en la LD muestra una intensa inflamación granulomatosa crónica de la epidermis y la dermis con relativamente pocos amastigotes. Ocasionalmente, pueden verse neutrófilos e incluso microabscesos. Las lesiones de LCD se caracterizan por una densa infiltración con macrófagos vacuolados que contienen abundantes

amastigotes. La LM se caracteriza por una intensa reacción granulomatosa con llamativa necrosis tisular, que puede incluir al hueso o al cartílago adyacentes. En la LV se produce una destacada hiperplasia de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. En los histiocitos y las células de Kupffer se observan abundantes amastigotes. En la enfermedad avanzada es frecuente la producción de infartos esplénicos, necrosis centrolobulillar e infiltración grasa del hígado, los elementos normales de la médula son reemplazados por histiocitos parasitados y aparece fagocitosis eritrocitaria.

PATOGENIA

Los mecanismos de inmunidad celular determinan la resistencia o susceptibilidad a la infección por *Leishmania.* La resistencia está mediada por interleucinas (IL-12) que generan la expansión de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1); con la inducción de activación macrofágica clásica (M1) y la destrucción parasitaria por interferón γ. La susceptibilidad se relaciona con la expansión de células Th2 productoras de IL-4 y/o con la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β, los cuales son inhibidores de macrófagos mediante destrucción parasitaria y generación de células T reguladoras y macrófagos activados alternativamente (M2). Los pacientes con LM presentan una hiperrespuesta inmunitaria celular que podría contribuir a la destrucción tisular en esta forma de enfermedad. Los pacientes con LCD o LV activa muestran una respuesta inmunitaria celular específica contra *Leishmania* reducida o nula, con llamativa producción de IL-10, pero estas respuestas se recuperan tras un tratamiento adecuado.

En las áreas endémicas, se puede identificar a las personas con infección subclínica mediante una respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío positiva contra antígenos de *Leishmania* **(prueba cutánea de Montenegro)** o mediante la producción inducida por antígenos de interferón γ en una prueba de sangre completa. La infección subclínica ocurre con más frecuencia que la enfermedad cutánea activa o visceral. Factores del **huésped** (genética, enfermedades concomitantes, estado nutricional), del **parásito** (virulencia, tamaño del inóculo) y posiblemente factores específicos del **vector** (genotipo, constituyentes inmunomoduladores de la saliva) influyen en la expresión de la enfermedad como infección subclínica o activa. En las áreas endémicas, la prevalencia de positividad de la prueba cutánea aumenta con la edad, mientras que la incidencia de enfermedad clínica disminuye con esta, lo que indica que la inmunidad se adquiere a lo largo de la vida. Las personas con enfermedad activa previa o infección subclínica son generalmente inmunes a infecciones posteriores; sin embargo, la infección latente puede ocasionar enfermedad activa si el paciente se inmunodeprime.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las diferentes formas de la enfermedad difieren en cuanto a sus causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica.

Leishmaniasis cutánea localizada

La LCL **(botón de Oriente)** puede afectar a personas de cualquier edad, pero en muchas regiones endémicas los niños suelen ser las principales víctimas. Puede presentarse como una o varias lesiones papulares, nodulares, en placas o ulceradas localizadas generalmente en la piel expuesta, como la cara o las extremidades (fig. 311.3). En raros casos se han registrado más de 100 lesiones. Las lesiones suelen comenzar como una pequeña pápula en el lugar de la picadura producida por la mosca de la arena, que crece hasta 1-3 cm de diámetro y que puede ulcerarse a lo largo de semanas o meses. La úlcera no es dolorosa, y está rodeada por un borde nítido, indurado y eritematoso. No hay supuración, a menos que se desarrolle una sobreinfección bacteriana. Las lesiones causadas por *L. major* y *L. mexicana* suelen curarse espontáneamente a los 3-6 meses, y dejan una cicatriz deprimida. Las lesiones producidas por *L. mexicana* en la oreja, llamadas **úlcera del chiclero,** porque eran frecuentes entre los cultivadores de chicle en México y Centroamérica, suelen seguir un curso crónico destructivo. En general, las lesiones por las especies de *L. (Viannia)* tienden a ser más grandes y crónicas. Las linfadenopatías regionales y los nódulos o cordones linfáticos subcutáneos palpables, de aspecto esporotricoide, también son frecuentes en los pacientes infectados por organismos del subgénero *Viannia.* Si las lesiones no se infectan secundariamente, no suele haber más complicaciones, aparte de la cicatriz residual.

Leishmaniasis cutánea difusa

La LCD es una forma rara de leishmaniasis causada por organismos del complejo *L. mexicana* en el Nuevo Mundo y *L. aethiopica* en el Viejo Mundo. La LCD se manifiesta como grandes máculas, pápulas, nódulos o placas no

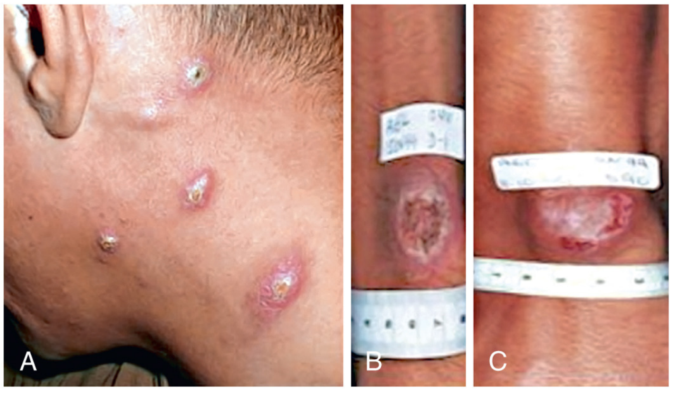

Fig. 311.3 Enfermedad cutánea. **A,** Infección del Viejo Mundo *(Leishmania major)* adquirida en Irak; obsérvense cinco lesiones papulares y nodulares en el cuello. **B,** Infección del Nuevo Mundo *(Leishmania panamensis)* en Colombia; la lesión puramente ulcerativa es característica de la enfermedad del Nuevo Mundo. **C,** Infección ya curada en el enfermo mostrado en **B,** 70 días después de un tratamiento con antimoniato de meglumina durante 20 días; obsérvese el fino tejido cicatricial sobre una plana capa de piel reepitelizada. (**A,** *Por cortesía de P. Weina.* **B,** *Por cortesía de J. Soto.* **A-C,** *Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: Advances in leishmaniasis,* Lancet *366:1561-1577, 2005.)*

ulcerados que afectan a áreas extensas de piel y que se asemejan a una lepra lepromatosa. Se ven afectadas con más frecuencia la cara y las extremidades. Estos pacientes son anérgicos a la prueba cutánea de Montenegro y se piensa que, bajo esta forma grave de leishmaniasis cutánea, subyace un defecto inmunológico.

Leishmaniasis diseminada

En casos raros, los parásitos pueden diseminarse (probablemente por vía hematógena) en un huésped inmunocompetente desde una lesión primaria para provocar un LD. Esto se define por la presencia de más de 10 lesiones (normalmente centenares) que afectan al menos a dos áreas de la piel no contiguas. La LD se ha atribuido a menudo a *L. (V.) braziliensis.* Las lesiones son generalmente úlceras o pápulas inflamatorias, a diferencia de las lesiones nodulares y en forma de placa de la LCD, y alrededor de un tercio de los pacientes tiene afectación mucosa.

Leishmaniasis mucosa

La LM **(espundia)** es una manifestación rara pero grave de leishmaniasis que se produce como resultado de las metástasis hematógenas en la mucosa nasal u orofaríngea de una infección cutánea. En general se debe al complejo *L. (Viannia).* Aproximadamente, la mitad de los pacientes con lesiones mucosas tuvo lesiones cutáneas activas en los 2 años precedentes, pero la LM puede no desarrollarse hasta muchos años después de la resolución de la lesión primaria. Esta leishmaniasis se da en menos del 5% de los individuos que tienen o han tenido una LCL causada por *L. (V.) braziliensis.* Los pacientes con LM a menudo presentan afectación nasal con congestión, rinorrea y epistaxis recurrente. La afectación orofaríngea y laríngea es menos común, pero se asocia con una elevada morbilidad. En etapas tardías se produce destrucción marcada de los tejidos blandos, el cartílago e incluso el hueso, lo que provoca deformaciones visibles de la nariz o boca, perforaciones septales nasales y estrechamiento de la tráquea con obstrucción respiratoria.

Leishmaniasis visceral

La LV **(kala-azar)** afecta en líneas generales a los niños menores de 5 años en América y en la región mediterránea *(L. infantum),* y a los niños mayores y adultos jóvenes en África y Asia *(L. donovani).* Tras la inoculación del parásito por la mosca de la arena, el niño puede presentar una infección completamente asintomática o una enfermedad oligosintomática, que puede resolverse de manera espontánea o evolucionar hacia un kala-azar. Los niños con infección **asintomática** son transitoriamente seropositivos, pero no muestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños **oligosintomáticos** tienen leves síntomas constitucionales (malestar, diarrea intermitente, poca tolerancia al esfuerzo) y fiebre intermitente; la mayoría presenta una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos niños se cura sin tratamiento, pero aproximadamente un 25% de ellos evoluciona a kala-azar activo a los 2-8 meses. En escasas

Fig. 311.4 Leishmaniasis visceral *(Leishmania donovani)* en el estado de Bihar, India. **A,** Hepatoesplenomegalia y emaciación en un hombre joven. **B,** Niños con marcas de quemaduras sobre el bazo o el hígado aumentados de tamaño, como consecuencia de inútiles remedios aplicados por un chamán local. (**A,** *Por cortesía de D. Sacks.* **B,** *Por cortesía de R. Kenney.* **A** *y* **B,** *Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: Advances in leishmaniasis,* Lancet *366:1561-1577, 2005.)*

ocasiones se han descrito periodos de incubación extremadamente largos, de años. Durante las primeras semanas a meses de enfermedad, la fiebre es intermitente, presentan debilidad y falta de energía, y el bazo comienza a crecer. Los signos clínicos clásicos son fiebre elevada, hepatoesplenomegalia marcada y caquexia grave, y se suelen desarrollar a los 6 meses del inicio de la enfermedad, aunque en algunas series un 20% de los pacientes presentó un curso clínico rápido, de 1 mes (fig. 311.4). En la fase terminal del kala-azar, la hepatoesplenomegalia es masiva, hay una gran pérdida de peso, la pancitopenia es pronunciada y aparecen ictericia, edema y ascitis. La anemia puede ser lo suficientemente grave como para precipitar una insuficiencia cardiaca. Los episodios de sangrado son frecuentes, especialmente la epistaxis. Las fases finales se suelen complicar con infecciones bacterianas secundarias, causa frecuente de muerte. La infección a edades jóvenes, coinfecciones con el VIH y la malnutrición pueden constituir factores de desarrollo de una forma de rápida evolución de LV activa. Sin tratamiento específico para la leishmania, más del 90% de los pacientes fallece, siendo este porcentaje del 4-10% en los enfermos tratados. En áreas endémicas, la LV es una causa conocida de **linfohistiocitosis hemofagocítica.**

La LV es una infección oportunista asociada con la **infección por VIH.** La mayoría de los casos se ha dado en el sur de Europa y en Brasil, a menudo como consecuencia del uso de agujas compartidas entre usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral, pero potencialmente podrían darse más casos a medida que las regiones endémicas de LV y VIH convergen. La leishmaniasis también puede ser el resultado de la reactivación de una infección subclínica crónica. Con frecuencia se produce una presentación clínica atípica de LV en los pacientes infectados por el VIH, con una afectación predominante del tubo digestivo y ausencia de la típica hepatoesplenomegalia.

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente por una LV tendrá lesiones cutáneas difusas, un proceso conocido como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar.** Estas lesiones pueden aparecer durante o poco tiempo después del tratamiento (en África), o hasta varios años después (en India). Las lesiones de la leishmaniasis dérmica post-kala-azar son hipopigmentadas, eritematosas o nodulares y suelen afectar a la cara y al torso. Pueden persistir desde algunos meses hasta muchos años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con leishmaniasis cutánea o LM no presentan resultados de pruebas complementarias alteradas, a menos que sufran una infección bacteriana secundaria. Los hallazgos asociados con el kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina, 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/μl), elevación de transaminasas hepáticas e hiperglobulinemia (más de 5 g/dl), que es debida en su mayor parte a inmunoglobulina G.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LCL son: esporotricosis, blastomicosis, cromomicosis, lobomicosis, tuberculosis cutánea, infección atípica por micobacterias, lepra, ectima, sífilis, frambesia y neoplasias. Algunas infecciones, como sífilis, frambesia terciaria, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis, así como sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, granuloma de la línea media, sarcoidosis y carcinomas, presentan también características clínicas similares a la LM. Se debe sospechar con firmeza la posibilidad de LV en pacientes con fiebre prolongada, abatimiento, caquexia, marcada esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia que hayan tenido la posibilidad de exposición en un área endémica. Este mismo cuadro clínico también puede confundirse con paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, esquistosomiasis, brucelosis, absceso amebiano hepático, mononucleosis infecciosa, linfomas y leucemias.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar LCL ante el desarrollo de una o varias lesiones únicas o múltiples lentamente progresivas, no dolorosas, nodulares o ulceradas de un paciente con exposición potencial en un área endémica.

Las pruebas serológicas para LM y LCL generalmente tienen poca sensibilidad y especificidad, y no son muy útiles. Las pruebas serológicas con enzimoinmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o aglutinación directa son muy útiles en la LV debido a la gran cantidad de anticuerpos antileishmania. Una prueba inmunocromatográfica con tira que emplea un antígeno recombinante (K39) tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 80-90% y 95%, respectivamente, para la LV. Las pruebas de diagnóstico serológico son positivas solo en la mitad de los pacientes coinfectados por VIH.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se establece demostrando la presencia de amastigotes en las muestras tisulares o aislando el parásito en cultivo. Los **amastigotes** pueden identificarse en cortes de tejidos, aspirados o frotis teñidos con Giemsa en la mitad de los casos de LCL, pero rara vez en las lesiones de LM. El **cultivo** de una biopsia o aspirado, empleando agar sangre bifásico Novy-McNeal-Nicolle, es positivo solo en aproximadamente un 65% de los casos cutáneos. La identificación de parásitos en frotis, cortes histológicos o en cultivos se consigue con más frecuencia en la LCD que en la LCL. En los pacientes con VL, los resultados de los frotis, aspirados o cultivos de material esplénico, ganglionar o médula ósea suelen ser diagnósticos. La **aspiración esplénica,** realizada por personal experimentado, tiene una sensibilidad diagnóstica mayor, pero rara vez se realiza en Estados Unidos debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un cultivo positivo permite determinar la especie del parásito, en general con isoenzimoanálisis en un laboratorio de referencia, lo que puede tener significado pronóstico y terapéutico.

TRATAMIENTO

No está indicado el tratamiento antileishmania en la LCL no complicada, causada por cepas con una elevada tasa de resolución espontánea y autocuración *(L. major, L. mexicana).* Deben recibir tratamiento las lesiones extensas, muy inflamadas o localizadas en lugares en los que la cicatrización daría lugar a una discapacidad (cerca de una articulación) o a una desfiguración estética (cara, oreja), así como las que afectan a vasos linfáticos o que no empiezan a curarse al cabo de 3-4 meses. Las lesiones cutáneas de las que se sospeche o se sepa que estén causadas por miembros del subgénero *Viannia* (Nuevo Mundo) deben ser tratadas, dada la baja tasa de curación espontánea y el riesgo potencial de desarrollar enfermedad mucosa. De la misma forma, han de recibir tratamiento los pacientes con lesiones por *L. tropica* (Viejo Mundo), que en líneas generales son crónicas y no se curan. Todos los pacientes con LV o LM deben ser tratados.

Los **compuestos antimoniales** pentavalentes (estibogluconato sódico [Pentostam, GlaxoSmithKline, Uxbridge, Reino Unido] y el **antimoniato de meglumina** [Glucantime, Aventis, Strasbourg, Francia]) han sido los fármacos esenciales en el tratamiento de la leishmaniasis durante más de 40 años. Estos fármacos tienen eficacia, toxicidad y pautas similares. Actualmente, la dosis recomendada de **estibogluconato sódico** (disponible en Estados Unidos a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA) es de 20 mg/kg/día i.v. o i.m., durante 20 días (LCL y LCD) o 28 días (LM y LV). Los pacientes con lesiones cutáneas graves, LM, LDC, LD o LV, pueden requerir varios ciclos de tratamiento. La respuesta clínica inicial comienza a la semana de tratamiento, pero la curación clínica completa (reepitelización y cicatrización en LCL y LM, y regresión de la esplenomegalia y normalización de las citopenias en la LV) no suele ser evidente hasta pasadas varias semanas o meses después de finalizado el tratamiento. En la década de los noventa, eran frecuentes tasas de curación con esta pauta del 90-100% en LCL, 50-70% en LM y 80-100% en LV, pero la falta de respuesta al tratamiento, sobre todo en niños, ha llegado a ser muy común en algunas partes de la India, este de África y algunas regiones de Latinoamérica.

Las recidivas son habituales en los pacientes que carecen de una respuesta inmunitaria celular antileishmania eficaz (LCD o los coinfectados por VIH). Los efectos secundarios del tratamiento con antimoniales son dependientes de dosis y duración, y en general incluyen fatiga, artralgias y mialgias (50%), molestias abdominales (30%), elevación de transaminasas (30-80%), elevación de amilasa y lipasa (casi el 100%), cambios hematológicos sutiles (discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas) (10-30%) y cambios inespecíficos de la onda T o en el electrocardiograma (30%). La muerte súbita por toxicidad cardiaca es extremadamente rara y se asocia con dosis muy elevadas de antimoniales pentavalentes.

La **anfotericina B desoxicolato** y las formulaciones lipídicas de anfotericina son muy útiles en el tratamiento de la LV, LM o LD, y en algunas regiones han reemplazado a los antimoniales como primera línea de tratamiento, sobre todo en pacientes con VIH. Sin embargo, el coste prohibitivo de estos fármacos impide usarlos en muchas regiones de escasos recursos del planeta. La anfotericina B desoxicolato, a dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada día o en días alternos durante 14-20 dosis, logró una tasa de curación de LV cercana al 100%, pero a menudo se observó toxicidad renal por anfotericina B. Las formulaciones lipídicas son especialmente atractivas, ya que el fármaco se concentra en el sistema reticuloendotelial y es menos nefrotóxico. La anfotericina B liposomal es muy eficaz, con tasas de curación del 90-100% de la LV en niños inmunocompetentes, algunos de los cuales eran refractarios al tratamiento antimonial. La **anfotericina B liposomal** (Ambisome, Gilead Sciences, Foster City, CA) ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de LV con una dosis recomendada en *pacientes inmunocompetentes* de 3 mg/kg en los días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg), y debe ser considerada de primera línea terapéutica en Estados Unidos. El tratamiento en *pacientes inmunodeprimidos* debería ser prolongado (dosis total recomendada 40 mg/kg). En India se ha demostrado que el tratamiento con una dosis alta única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) fue eficaz (aproximadamente, 95% de eficacia), pero menos en África oriental (58% de eficacia).

El tratamiento parental de LV con el aminoglucósido **paromomicina** (aminosidina) tiene una eficacia similar (95%) a la de la anfotericina B en India. Un protocolo combinado de estibogluconato sódico y paromomicina para ahorrar dosis fue utilizado eficazmente en África oriental. La **miltefosina,** un alquilfosfolípido activador de membrana, ha sido aprobado recientemente como el primer tratamiento oral para LV, con una tasa de curación del 80-90% en pacientes con esta enfermedad en India, cuando se administró por vía oral en dosis de 50-100 mg/día durante 28 días (o 2,5 mg/kg en niños menores de 12 años). La miltefosina está indicada en las infecciones cutáneas causadas por *L. braziliensis, L. guyanensis* y *L. panamensis,* en la enfermedad mucosa por *L. braziliensis* y en la enfermedad visceral por *L. donovani.* Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes, pero no requirieron la interrupción del tratamiento. Se ha descrito una elevada frecuencia de recaídas (hasta un 20%) en niños tratados con miltefosina. Se está investigando de forma activa sobre regímenes de tratamiento combinado para reducir las dosis en la LV. El tratamiento de la LCL con fármacos orales ha obtenido resultados modestos. El ketoconazol ha sido eficaz en el tratamiento de adultos con LCL causada por *L. major, L. mexicana* y *L. panamensis,* pero no por *L. tropica* o *L. braziliensis.* La administración de dosis altas (hasta 8 mg/kg/día durante 4-8 semanas) de fluconazol ha resultado eficaz para tratar la LCL en estudios realizados en el Nuevo y el Viejo Mundo; sin embargo, la experiencia en niños pequeños es limitada. En enfermos americanos con LCL tratados con miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral durante 20-28 días se obtuvo una eficacia del 70-90%. El tratamiento de LCL por vía tópica con una crema de paromomicina ha sido eficaz en determinadas áreas tanto del Viejo Mundo como de América. Se hace claramente necesario un mayor esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las leishmaniasis, especialmente en niños.

PREVENCIÓN

Las medidas de protección personales deben incluir evitar la exposición a las moscas de la arena nocturnas y, si fuese necesario, emplear repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas de permetrina. Allí donde se produzca transmisión peridomiciliaria, la pulverización comunal residual con insecticida ha tenido cierto éxito en reducir la prevalencia de leishmaniasis, pero los efectos a largo plazo son difíciles de mantener. El control o la eliminación de los huéspedes reservorio infectados (p. ej., perros domésticos seropositivos) ha tenido un efecto positivo limitado. Allí donde se sospeche transmisión antroponótica, como en el sur de Asia, el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos, así como el control de los vectores, son medidas esenciales para intentar su eliminación. Algunas vacunas han demostrado ser eficaces en modelos experimentales; la vacunación de humanos y perros domésticos podría desempeñar un papel importante en el control de la leishmaniasis en el futuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 312

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo *Trypanosoma brucei*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Sesenta millones de personas en 36 países tienen alto riesgo de infección por el complejo *Trypanosoma brucei,* agente causante de la enfermedad del sueño. También se conoce como **tripanosomiasis africana humana (TAH).** Esta enfermedad está restringida al África subsahariana, el rango del vector de la mosca tse-tse. Esta es una enfermedad asociada a la pobreza extrema y de la que se observa un incremento cada vez mayor en las zonas rurales remotas. La TAH aparece en dos formas geográfica y clínicamente distintas. *Trypanosoma Brucei gambiense* causa una infección crónica que dura años y afecta predominantemente a gente que vive en África occidental y central **(enfermedad del sueño africana occidental, tripanosomiasis gambiense).** *Trypanosoma brucei rhodesiense* es una zoonosis que provoca una enfermedad aguda que dura varias semanas y que afecta habitualmente a los residentes del este y el sur de África **(enfermedad del sueño africana oriental, tripanosomiasis rodesiense).**

ETIOLOGÍA

La TAH es una enfermedad transmitida por vectores causada por protozoos extracelulares, flagelados cinetoplástidos de dos subespecies de *Trypasonoma brucei.* Es transmitida a los humanos a través de la picadura de *Glossina,* comúnmente conocida como **mosca tse-tse.**

Habitualmente, los humanos contraen la TAH oriental cuando se aventuran desde las ciudades hasta las áreas rurales para visitar los bosques o la ganadería, y destaca la importancia de los reservorios zoonóticos en esta enfermedad. La forma occidental se contrae cerca de los asentamientos y requiere una población vectora pequeña, y por eso resulta particularmente difícil de erradicar. Si bien los reservorios animales se producen, estos son menos importantes para la TAH africana oriental, y el mantenimiento de la infección sigue siendo una infección crónica en los huéspedes humanos.

CICLO VITAL

Trypanosoma brucei pasa por varias etapas de desarrollo en el huésped insecto y en el mamífero. Después de la ingestión de la sangre, formas no proliferativas del parásito **cortas y rechonchas** se transforman en el intestino del insecto en formas procíclicas. Estas formas procíclicas proliferan para, finalmente, transformarse en epimastigotes, que luego se convierten en formas infectivas metacíclicas que migran a las glándulas salivales del insecto. El ciclo vital dentro de la mosca tse-tse es de 15-35 días. En la inoculación del mamífero huésped, la forma metacíclica prolifera en formas **largas y delgadas** en la sangre y los vasos linfáticos; eventualmente penetra en el sistema nervioso central (SNC). Estas formas delgadas aparecen en oleadas en la sangre periférica; a cada oleada le sigue una crisis febril y anuncia la formación de una variante antigénica. Una vez que se ha alcanzado una densidad crítica de formas delgadas

por un mecanismo de quorum, la mayoría en formas no proliferativas rechonchas que son ingeridas por *Glossina,* empieza un nuevo ciclo vital. Algunas formas delgadas permanecen para mantener la infección en el huésped humano.

Se ha descrito la transmisión directa a humanos, bien verticalmente a los niños o de forma mecánica mediante el contacto con las partes infectadas de la boca de la mosca tse-tse durante la alimentación.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH es un problema de salud pública en el África subsahariana. Se da en la región entre las latitudes 14° norte y 29° sur, que corresponde aproximadamente a la zona donde las precipitaciones anuales crean unas condiciones climatológicas óptimas para que la mosca *Glossina* prospere. En 2009, y como consecuencia de los esfuerzos de control intensivos liderados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de casos nuevos de TAH se redujo por debajo de 10.000. En 2015, el número descendió a 2.804 casos, con un 84% de ellos en la República Democrática del Congo. Existe el objetivo de eliminar la tripanosomiasis gambiana como un problema de salud pública en 2030.

La infección por *T. brucei rhodesiense* se limita al tercio oriental del área endémica del África tropical, que se extiende desde Etiopía hasta las fronteras del norte de Sudáfrica. *T. brucei gambiense,* responsable de un 98% de los casos de TAH, está presente principalmente en la mitad occidental de la región endémica del continente. La TAH rodesiense, que tiene un curso agudo y con frecuencia mortal, reduce en gran medida las posibilidades de transmisión de la mosca tse-tse. La capacidad de *T. brucei rhodesiense* de multiplicarse rápidamente en la sangre e infectar a otras especies de mamíferos ayuda a mantener su ciclo vital.

PATOGENIA

En el sitio de picadura de *Glossina*, los antígenos salivales de la mosca, péptidos y proteínas favorecen un microambiente inmunotolerante que facilita la invasión del parásito. Los parásitos metacíclicos inoculados se transforman en la forma delgada, que rápidamente se divide por fisión binaria. Los parásitos, junto con la correspondiente inflamación, los restos celulares y los productos metabólicos pueden dar lugar al desarrollo de un nódulo duro, doloroso y rojo conocido como **chancro del tripanosoma.** Se sigue de la diseminación al sistema sanguíneo y linfático, con la subsiguiente localización en el SNC. Los hallazgos histopatológicos en el cerebro se corresponden con una meningoencefalitis, con infiltrado linfocitario y manguitos perivasculares en las membranas. La aparición de células de la **mórula** de Mott (células grandes, similares a fresas, supuestamente derivadas de las células plasmáticas) es un hallazgo característico de la enfermedad crónica.

Los mecanismos subyacentes de la virulencia en la TAH no están completamente descifrados, pero parecen estar mediados por una interrelación compleja entre factores del tripanosoma, del huésped y de la *Glossina. T. brucei gambiense* secreta una glucoproteína específica, la TgsGP, mientras que *T. brucei rhodesiense* expresa una proteína conocida como proteína asociada a la resistencia del suero (SRA), que interactúa con la apolipoproteína L-1 (ApoL1), en suero humano. Los tripanosomas también secretan moléculas biológicamente activas del huésped que pueden reducir la respuesta inmune. Por ejemplo, se aumenta mucho la producción de adenilato ciclasa de *T. brucei* (TbAdC) cuando un tripanosoma es fagocitado por los macrófagos, lo que provoca un pico en las concentraciones de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), la cual posteriormente activa la proteína cinasa del macrófago y corta la producción de TNF-α, actuando como un caballo de Troya y disminuyendo la respuesta inmune. Otra molécula, la cinesina de cadena larga derivada de *T. brucei* (TbKHC1), disminuye la producción de nitrógeno del huésped, reduciendo la respuesta proinflamatoria y provocando un incremento en la producción de poliaminas de este, las cuales son nutrientes esenciales para el parásito. Otras moléculas derivadas del parásito están implicadas en la modulación de la respuesta de las células B y de los macrófagos, especialmente en infecciones crónicas, lo que ocasiona una situación de inmunotolerancia que permite la proliferación del agente, sin matar al huésped. Aunque se ha descrito extensamente que la variación antigénica de la **glucoproteína de superficie variable (VSG)** de los tripanosomas es un factor importantísimo para evitar la inmunidad adquirida durante la infección, la VSG también inhibe la activación del complemento y la agregación mediadas por anticuerpos, facilitando el establecimiento y mantenimiento de la infección. La VSG es secretada ampliamente, sobre todo en el momento de parasitemia máxima, y puede servir como un señuelo para los anticuerpos y para el factor de complemento, desviando la respuesta inmune frente a los tripanosomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las presentaciones clínicas varían no solo porque hay dos subespecies de organismos, sino también por las diferentes respuestas del huésped en las áreas de población indígena endémica y en los recién llegados o visitantes. Los visitantes generalmente sufren más síntomas agudos, pero los casos no tratados mortales son inevitables para nativos y visitantes por igual. Los síntomas generalmente se dan dentro de las 2-3 semanas de la infección. Los síndromes clínicos de la TAH son el chancro tripanosómico, estadio hemolinfático y estadio meningoencefalítico.

Chancro tripanosómico

El sitio de picadura de la mosca tse-tse debe ser la primera característica de presentación. Un nódulo o chancro (3-4 cm) aparece a los 2-3 días y, en el curso de 1 semana, se convierte en un nódulo doloroso, duro y rojo rodeado de un área de eritema e inflamación. Los nódulos se ven habitualmente en las extremidades inferiores y a veces también en la cabeza. Se resuelven espontáneamente en aproximadamente 2 semanas, sin dejar ninguna cicatriz.

Estadio hemolinfático (estadio 1)

La presentación más común que exhibe la TAH aguda se produce a la vez que la invasión del torrente sanguíneo por los parásitos, a las 2-3 semanas de la infección. Los pacientes habitualmente se presentan con episodios irregulares de fiebre, cada uno de una duración de hasta 7 días, acompañados de cefalea, sudoración y linfadenopatías generalizadas. Los ataques pueden estar separados por intervalos libres de síntomas de días e incluso semanas. Las **linfadenopatías** indoloras no adheridas son más comunes en los ganglios cervicales posteriores y supraclaviculares, y son uno de los signos constantes, particularmente en la forma gambiense. Una característica de la tripanosomiasis en los caucásicos es la presencia de **máculas** irregulares, no pruriginosas y eritematosas, las cuales pueden aparecer un tiempo después del primer episodio febril, generalmente a las 6-8 semanas. La mayoría de las máculas tiene una zona central normal, dando a la erupción un aspecto circinado. La **erupción** se ve principalmente en el tronco y es evanescente, desaparece en una localización para luego aparecer en otra. El análisis de sangre durante este estadio puede mostrar anemia, leucopenia con monocitosis y niveles elevados de inmunoglobulina M. Las manifestaciones cardiacas de la TAH también han sido descritas, pero, en general, se limitan a anomalías electrocardiográficas no específicas de la onda ST-T. Las características histopatológicas muestran un infiltrado linfomonohistiocítico en el intersticio, y no hay penetración en las células miocárdicas, a diferencia de la tripanosomiasis americana (v. cap. 313). No se ha descrito progresión de la patología a insuficiencia cardiaca congestiva y la perimiocarditis es habitualmente autolimitada.

Estadio meningoencefalítico (estadio 2)

Los síntomas y signos neurológicos son inespecíficos, incluyen irritabilidad, insomnio y ansiedad irracional e inexplicable con cambios frecuentes de humor y personalidad. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la invasión del SNC por los organismos. En las infecciones no tratadas por *T. brucei rhodesiense,* la invasión del SNC ocurre a las 3-6 semanas y está asociada con episodios recurrentes de cefalea, fiebre, debilidad y signos agudos de toxemia. La muerte se produce en 6-9 meses como resultado de una infección secundaria o insuficiencia cardiaca.

En la TAH gambiense, los síntomas cerebrales aparecen después, durante los 2 años que siguen a los síntomas agudos. Un incremento de la somnolencia durante el día e insomnio durante la noche refleja la progresión continua de la infección y puede acompañarse de anemia, leucopenia y pérdida de masa muscular. La meningoencefalitis difusa y crónica sin síntomas localizados es la forma que se refiere como **enfermedad del sueño.** La somnolencia y la tendencia incontrolable al sueño son las características principales de este estadio de la enfermedad y se convierten en casi continuos en estadios terminales. El temblor y la rigidez con paso torpe y atáxico sugieren la participación de los ganglios basales. Las alteraciones psicóticas aparecen en alrededor de un tercio de los pacientes no tratados. Mientras que la mayoría de las infecciones no tratadas son mortales, en casos raros, los individuos permanecen asintomáticos, eliminan la parasitemia y llegan a ser seronegativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo puede ser establecido en estadios tempranos por el examen en fresco de una gota gruesa, el cual permite visualizar las formas móviles activas (fig. 312.1). La TAH puede también detectarse en sangre usando una variedad de técnicas sensibles, como frotis de la capa leucocitaria cuantitativos y resinas de miniintercambio aniónico. La **prueba rápida de aglutinación para tripanosomiasis (CATT)** es de valor

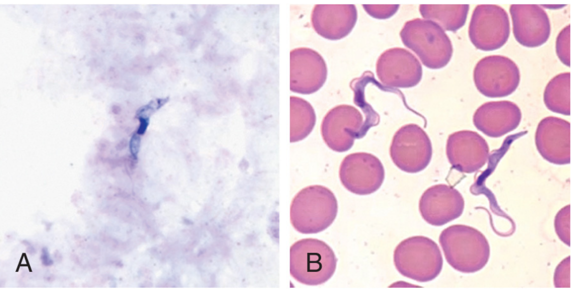

Fig. 312.1 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei* sp. en gota gruesa teñida con Giemsa **(A)** y el frotis de sangre teñido con Wright-Giemsa **(B).** *(De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trypanosomiasis, African [página web], 2018. Disponible en: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafrican/index.html.)*

para fines epidemiológicos y en el cribado de *T. brucei gambiense.* El frotis seco teñido con Giemsa debe ser examinado para detallar las características morfológicas de los organismos. Si la gota gruesa o el frotis de capa leucocitaria es negativo, las técnicas de concentración pueden ayudar. La punción-aspiración de un ganglio linfático agrandado puede ser usada para obtener material para el examen parasitológico. Si es positivo, se debe examinar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en busca de organismos. La presencia de tripanosomas o 5 o más leucocitos/µl, o ambos, indica una enfermedad en estadio 2. Si no se identifican tripanosomas en el líquido cefalorraquídeo, algunos autores recomiendan emplear de 10 a 20 leucocitos/µl como punto de corte para el diagnóstico de la enfermedad tardía. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa han resultado muy sensibles y específicas, pero necesitan un laboratorio con dotación avanzada. Se han desarrollado y validado pruebas de amplificación isotérmica mediadas por asa. Y también algunas pruebas de bajo coste estables, muy específicas y rápidas, como la Sero-Strip HAT y la Sero-K-SeT HAT, que detectan anticuerpos específicos frente a los tripanosomas y pueden resultar útiles como herramienta diagnóstica sobre el terreno cuando el interés se desplaza del control a la eliminación. Otras áreas de investigación activa en el diagnóstico incluyen nuevos biomarcadores, perfiles de citocinas, proteómica y polisomnografía, que están siendo utilizados no solo para identificar la enfermedad, sino también para diferenciar los distintos estadios.

TRATAMIENTO

La elección de los quimioterápicos para el tratamiento depende de la etapa de la infección y de los organismos causantes.

Tratamiento del estadio 1

Las formas hematógenas de ambas TAH, rodesiense y gambiense, pueden ser tratadas con suramina o con pentamidina, las cuales son mejor toleradas que los fármacos del estadio 2 o de la enfermedad del SNC, pero están asociadas con riesgos importantes de toxicidad. La **suramina** es un derivado naftaleno polisulfatado simétrico dado como una solución al 10% para administración intravenosa. Una **dosis de prueba** (10 mg para niños; 100-200 mg para adultos) se administra inicialmente para detectar reacciones idiosincrásicas de *shock* y colapso. En las inyecciones intravenosas siguientes, la dosis es de 20 mg/kg (máximo 1 g), administrada en los días 1, 3, 7, 14 y 21. La suramina es nefrotóxica, y por ello se deben realizar análisis de orina antes de cada dosis. Una marcada proteinuria, sangre o cilindros son una contraindicación a la hora de continuar con suramina. La resistencia es rara, pero ha sido descrita.

La **pentamidina isetionato** (4 mg/kg/día i.m. durante 7-10 días, diarios o en días alternos) se concentra a altos niveles en los tripanosomas y es altamente tripanocida. Es mejor tolerado que la suramina, pero conlleva un riesgo significativo de hipoglucemia, nefrotoxicidad, hipotensión, leucopenia y elevación de enzimas hepáticas. Debido a su potencia, larga vida media y toxicidad, el curso de tratamiento corto es el deseable y está siendo estudiado.

Tratamiento del estadio 2

El tratamiento del estadio tardío de *T. brucei gambiense* ha sufrido notables cambios como consecuencia de los esfuerzos de los programas de la OMS y de la donación de grandes cantidades de fármacos tripanosomicidas, como la eflornitina, la pentamidina, la suramina y el nifurtimox. La combinación de **eflornitina y nifurtimox (NECT)** es el tratamiento de elección para la infección por *T. brucei gambiense* del SNC. Este régimen no es inferior a la monoterapia con eflornitina y la duración es menor. En el tratamiento combinado se emplean 400 mg/kg/día de eflornitina cada 12 horas i.v. durante 7 días, junto con 15 mg/kg/día de nifurtimox cada 8 horas v.o. durante 10 días. Si no se dispone de nifurtimox, es posible administrar eflornitina en monoterapia en una dosis de 400 mg/kg/día cada 6 horas i.v. durante 14 días. Las reacciones adversas con este régimen incluyen fiebre, hipertensión y convulsiones, y el tratamiento combinado con eflornitina y nifurtimox se asocia a episodios menos frecuentes.

El **melarsoprol** es un compuesto del arsénico y es el único tratamiento eficaz para la enfermedad por *T. brucei rhodesiense* tardía. El tratamiento en niños se inicia a 0,36 mg/kg una vez al día i.v., con dosis escalonadas de forma gradual cada 1-5 días hasta 3,6 mg/kg una vez al día i.v.; el tratamiento habitualmente son 10 dosis (18-25 mg/kg dosis total). El tratamiento en adultos es con melarsoprol 2-3,6 mg/kg diario i.v. durante 3 días; y después de 1 semana, 3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días, repetido después de 10-21 días. Un régimen alternativo es 2,2 mg/kg una vez al día durante 10 días. Las guías recomiendan 18-25 mg/kg totales a lo largo de 1 mes. Reacciones como fiebre, dolor abdominal y dolor de pecho son raras, pero pueden ocurrir durante la administración o poco después de esta. Los efectos tóxicos graves incluyen la encefalopatía y la dermatitis exfoliativa.

La dificultad en la administración intravenosa, los efectos adversos graves y la aparición de resistencias farmacológicas han llevado a la investigación para encontrar mejores fármacos antitripanosomiales. Dos fármacos orales, el **fexinidazol** y el **benzoxaborol**, son muy prometedores y actualmente están en ensayos clínicos.

También se están realizando esfuerzos por reducir la toxicidad del melarsoprol aumentando su hidrosolubilidad.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna o de tratamiento profiláctico efectivo, y resulta especialmente difícil por la variación antigénica secundaria provocada por VSG. Una inyección única con pentamidina (3-4 mg/kg i.m.) parece proteger frente a la tripanosomiasis gambiana durante al menos 6 meses, pero la efectividad frente a la forma rodesiana es incierta.

Los programas de control del vector *Glossina* han sido esenciales para controlar la enfermedad junto con el uso de las pantallas, las trampas y las medidas. El control de la infección en los reservorios animales con la administración en masa de fármacos tripanocidas en ganado ha tenido algún éxito. Las ropas de color neutro pueden reducir picaduras. La vigilancia médica móvil de la población en situación de riesgo por personal especializado, y la estrecha colaboración entre la OMS, Médicos Sin Fronteras y los gobiernos africanos, ha desplazado la carga de la enfermedad a programas de control nacional bien organizados y financiados. Se están desarrollando y considerando técnicas transgénicas, incluyendo el empleo de **bacterias endosimbióticas,** que hagan que *Glossina* sea resistente a tripanosomas.

Se ha secuenciado el genoma completo de *T. brucei* con unos 9.000 genes. Aproximadamente, un 10% de estos genes codifica las glucoproteínas de superficie variables. Este avance ha ayudado a identificar los genes relevantes para la enfermedad y su posible prevención, así como a diseñar nuevos fármacos antitripanosomas, incluyendo aquellos con vías metabólicas diana específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 313

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La tripanosomiasis americana, o enfermedad de Chagas, es una enfermedad por el protozoo *Trypanosoma cruzi.* El vector natural es un insecto chupador de sangre de la familia de los Reduviidae, específicamente **triatomíneos,** conocidos también como chiches salvajes, chinches asesinas, chinches besuconas o vinchucas. También puede ser transmitida por vía oral a través de comida contaminada, de forma vertical desde la madre al niño y a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Los signos y los síntomas de la enfermedad aguda normalmente son inespecíficos, mientras que la forma crónica está asociada con miocardiopatía o dilatación gastrointestinal (GI) o disfunción graves.

ETIOLOGÍA

La tripanosomiasis americana es causada por el *T. cruzi,* un protozoo parásito cinetoplástido flagelado. El vector principal del *T. cruzi* son insectos de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, que incluyen *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus.*

CICLO VITAL

T. cruzi presenta tres fases morfológicamente reconocibles: amastigotes, tripomastigotes y epimastigotes (figs. 313.1 y 313.2). Los **amastigotes** son formas intracelulares encontradas en los tejidos de mamíferos; son esféricos, tienen un flagelo corto y crean agrupamientos con forma oval (pseudoquistes) en los tejidos infectados. Los **tripomastigotes** son las formas extracelulares no divisibles, en forma de huso, que se encuentran en la sangre, y son los responsables tanto de la transmisión de la infección al insecto vector como de la extensión de la infección célula-célula. Los **epimastigotes** se encuentran en el intestino medio del insecto vector y se multiplican en el intestino medio y recto de los artrópodos, y se diferencian a formas metacíclicas. Los **tripomastigotes metacíclicos** son la forma infecciosa en humanos y son liberados en la piel de la persona cuando el insecto defeca cerca de la zona de la picadura, entrando a través de las pequeñas lesiones existentes en la piel o en las mucosas. Una vez dentro del huésped, estos se multiplican intracelularmente como amastigotes, los cuales entonces se diferencian en el torrente sanguíneo a tripomastigotes y son liberados a la circulación cuando la célula del huésped se rompe. Los tripomastigotes sanguíneos circulan hasta que entran en otra célula huésped o son absorbidos durante la picadura de otro insecto, completando su ciclo vital.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión natural de esta enfermedad se produce en América del Norte y del Sur, y sobre todo en la parte continental de Latinoamérica. La enfermedad puede surgir en otros lugares debido a la migración y a la transmisión a través de sangre contaminada. Los esfuerzos coordinados multilaterales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el control del vector a gran escala, la selección de donantes de sangre para prevenir la transmisión a través de transfusiones y la detección de casos y tratamiento de la infección crónica en madres infectadas y recién nacidos han detenido de forma efectiva la transmisión en diferentes áreas de América del Sur. El número de casos ha disminuido desde un pico de 24 millones en 1984 hasta una estimación actual de 6-7 millones, con alrededor de 10.000 muertes al año. La transmisión a través de vectores sigue disminuyendo en otras regiones, aunque siguen existiendo retos, como la aparición de la enfermedad en regiones nuevas que se consideraban libres de Chagas, junto con la reaparición ocasional en áreas que ya estaban controladas.

La infección se divide en dos fases principales: aguda y crónica (tabla 313.1). La **infección aguda** es asintomática hasta en un 95% de los individuos infectados, pero puede manifestarse con fiebre, linfadenopatía, organomegalia, miocarditis y meningoencefalitis. La **infección crónica** en el 60-70% de los pacientes es *indeterminada,* lo que significa que el individuo está asintomático pero tiene títulos de anticuerpos positivos. Aproximadamente, el 30% de las personas infectadas pasa a una infección crónica por *T. cruzi* y presenta síntomas. El genoma de *T. cruzi* se ha secuenciado por completo y contiene 12.000 genes, por lo que representa el más expandido de los tripanosomas, y esto posiblemente refleje la capacidad de *T. cruzi* de invadir diversos tejidos del huésped. Se ha encontrado una significativa variabilidad en el genoma y también extensas modificaciones epigenéticas de las proteínas de superficie, que probablemente contribuyan a la evasión inmune. Se han descrito seis *unidades discretas de tipificación*, conocidas como TcI a TcVI. Recientemente se ha identificado un séptimo tipo nuevo llamado TcBat. Las unidades discretas de tipificación pueden diferir según la distribución geográfica, el vector predominante y los huéspedes, y también pueden provocar manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento distintas.

La infección por *T. cruzi* es principalmente una zoonosis, y los humanos son huéspedes accidentales. *T. cruzi* tiene un extenso reservorio selvático y se ha aislado de numerosas especies animales. Los factores de riesgo más importantes de transmisión de la enfermedad a humanos a través del vector natural son la presencia de reservorios y vectores de *T. cruzi,* así como el nivel socioeconómico y educativo de la población. Los insectos vectores se encuentran en zonas rurales, boscosas y adquieren la infección a través de la ingestión de sangre humana o de animales parasitada con tripomastigotes circulantes.

Las condiciones de habitabilidad son muy importantes en la cadena de transmisión. La incidencia y prevalencia de la infección dependen de la adaptación de los triatómidos a las viviendas humanas, así como a la capacidad vectorial de las especies. Los reservorios animales de los redúvidos incluyen perros, gatos, ratas, zarigüeyas, cobayas, monos, murciélagos y mapaches. Los humanos incluso llegan a infectarse cuando los campos situados en zonas enzoóticas comienzan a habitarse por razones agrícolas o comerciales. Se estima que aproximadamente 280.000 inmigrantes de zonas endémicas residentes en Estados Unidos están probablemente infectados por *T. cruzi.* También se ha descrito un incremento en los casos de transmisión **autóctona** en Estados Unidos que han sido confirmados con tipificación

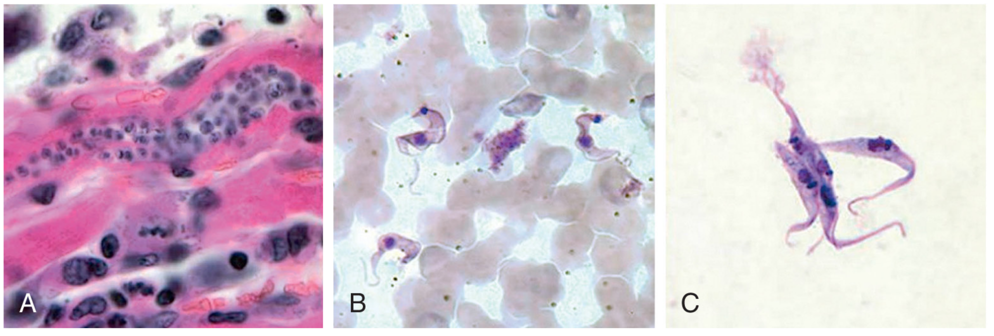

Fig. 313.1 Estadios del *Trypanosoma cruzi.* **A,** Amastigote; **B,** tripomastigote; **C,** epimastigote. *(De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. Trypanosomiasis, American [página web], 2018. Disponible en: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html.)*

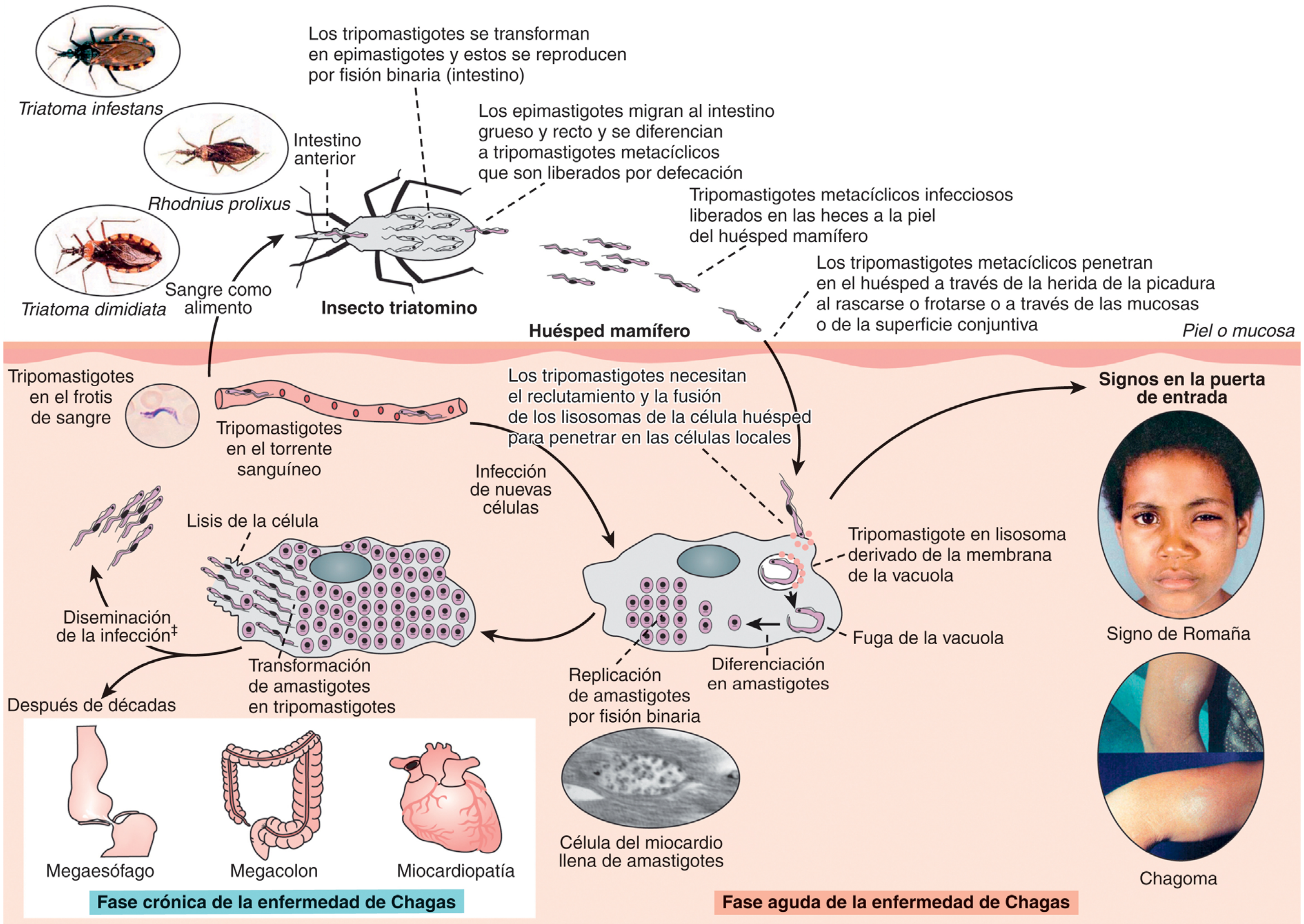

Fig. 313.2 Transmisión vectorial y ciclo vital del *Trypanosoma cruzi*. *(De Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease,* Lancet *375:1388-1400, 2010, Fig 1.)*

molecular, particularmente en California, Luisiana, Texas y Georgia, aunque el número de casos sigue siendo pequeño. Un estudio encontró que el 5,2% de los inmigrantes de Latinoamérica en Los Ángeles que tenían alteraciones en la conducción en el electrocardiograma (ECG) eran positivos a *T. cruzi*.

Los humanos pueden infectarse por vía transplacentaria; ocurre en un 10,5% de las madres infectadas y causan así la enfermedad de Chagas congénita. La infección transplacentaria se asocia con partos prematuros, aborto y placentitis. La transmisión de la enfermedad también puede deberse a transfusiones sanguíneas de donantes asintomáticos en áreas endémicas. La tasa de seropositividad en las áreas endémicas es de hasta un 20%. El riesgo de transmisión a partir de una única transfusión de sangre de un donante chagásico es del 13-23%. El cribado de la sangre para detectar la enfermedad de Chagas se inició en Estados Unidos en 2006 y ha detectado más de 2.200 casos seropositivos desde febrero de 2017 (www.aabb.org). Otra forma reconocida de transmisión es la inyección percutánea como resultado de un accidente de laboratorio. La transmisión oral a través de **alimentos contaminados** es un método de transmisión cada vez más importante conforme los programas de control van frenando la transmisión por vectores con buenos resultados. Aunque la leche materna es una vía muy poco habitual de transmisión, se desaconseja la lactancia materna en los casos de mujeres con infección aguda hasta que reciban tratamiento.

PATOGENIA

Enfermedad aguda

En la puerta de entrada o zona de punción, se desarrolla un infiltrado de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y monocitos. *T. cruzi* es fagocitado por los macrófagos y secuestrado en vacuolas limitadas por membranas. Los tripanosomas lisan la membrana del fagosoma y escapan al citoplasma, donde se replican. Se desarrolla una reacción tisular local, el **chagoma,** y el proceso se extiende a un ganglio linfático cercano (v. fig. 313.2). Aparecen formas sanguíneas y el proceso se disemina. La evasión inmune y la diseminación parecen verse facilitadas por los productos de secreción de las microvesículas de los parásitos y por los exosomas procedentes de células del huésped. Estos incluyen moléculas que facilitan la adhesión parásito-huésped; pequeños ARNt que aumentan la susceptibilidad de las células del huésped a la infección; la *cruzipaína*, la cual digiere las subclases de IgG humana y facilita la invasión de la célula; y otras moléculas con diferentes funciones de los cientos de sustancias encontradas en las microvesículas y en los exosomas. El CCR5 parece desempeñar un papel dual en la gravedad de la enfermedad, ayudando al control de la infección en la fase aguda, pero favoreciendo la inflamación y el daño del tejido miocárdico cuando se regula al alza en la infección crónica. La interacción de estas citocinas y los receptores asociados explican la variabilidad en las manifestaciones de la enfermedad y la progresión a enfermedad crónica. La miocarditis aguda puede aparecer en todos los pacientes con enfermedad aguda, pero con frecuencia es asintomática y puede que se diagnostique exclusivamente en la biopsia.

Enfermedad crónica

La patogenia de la enfermedad de Chagas crónica no se conoce bien, pero recientemente se han conseguido progresos significativos utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa altamente sensible y biomarcadores luminiscentes a tiempo real en modelos animales. Probablemente, el principal mecanismo por el cual se produce la patología cardiaca sean ataques repetidos y esporádicos de **invasión tisular** a partir de una fuente persistente, posiblemente el intestino, lo que provoca infiltración linfocitaria y acumulación de fibrosis. Antes se pensaba que el mecanismo del daño cardiaco era el mimetismo molecular de antígenos del huésped por el parásito y la posterior estimulación autoinmune de los receptores neurológicos, pero este fenómeno no parece producirse sin una infección concomitante.

Tabla 313.1 Hallazgos clínicos y diagnóstico de la enfermedad de Chagas

	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	SIGNOS/SÍNTOMAS CLÍNICOS	DIAGNÓSTICO
FORMAS AGUDAS*			
Vectorial	Países endémicos	Periodo de incubación: 1-2 semanas Signos de la puerta de entrada: lesión cutánea indurada (chagoma) o edema palpebral (signo de Romaña) La mayoría de los casos son leves (95-99%) y no se reconocen Fiebre persistente, fatiga, linfadenopatía, esplenomegalia, erupción morbiliforme, edema En casos raros, miocarditis o meningoencefalitis Anemia, linfocitosis, concentraciones elevadas de AST/ALT Riesgo de mortalidad: 0,2-0,5%	Métodos parasitológicos directos: parasitemia permanente hasta 90 días Examen microscópico de sangre fresca; sangre para tinción de Giemsa y gota gruesa o preparación de capa leucocitaria Métodos de concentración: técnica de microhematocrito o suero precipitado (técnica de Strout) Pruebas de PCR La serología no es útil
Congénita	En países endémicos y no endémicos	Periodo de incubación: del nacimiento hasta varias semanas La mayoría son asintomáticas o tienen una enfermedad leve Partos prematuros, bajo peso al nacimiento, abortos, muerte neonatal, prematuridad Fiebre, ictericia, edema, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, miocarditis, meningoencefalitis Anemia y trombocitopenia Riesgo de mortalidad: <2%	Métodos parasitológicos directos Métodos de concentración: microhematocrito, técnica de Strout La microscopia directa también es útil PCR: la técnica más sensible Serología: a los 9 meses o después
Oral	Áreas restringidas de países endémicos (cuenca del Amazonas) y brotes locales	Periodo de incubación: 3-22 días Fiebre, vómitos, edema periocular, disnea, fiebre, mialgia, postración, catarro, hepatoesplenomegalia, dolor torácico, dolor abdominal, hemorragia digestiva Riesgo de mortalidad: 1-35%	Similar a la vectorial
Por transfusión y trasplante	En países endémicos y no endémicos	Periodo de incubación: 8-160 días; fiebre persistente Características clínicas parecidas a las de los casos vectoriales (excluyendo los signos en la puerta de entrada) El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base	Similar a la vectorial Las técnicas de PCR normalmente dan resultados positivos de días a semanas antes de que los tripomastigotes sean detectados en sangre En algunas circunstancias son necesarias muestras tisulares
Reactivación en pacientes VIH positivos	En países endémicos y no endémicos	Se comporta como otras infecciones oportunistas Reactivación con <200 células CD4 por µl (sobre todo <100/µl) Afectación del SNC (75-90%) como lesiones únicas o múltiples ocupantes de espacio o como una meningoencefalitis necrohemorrágica grave Afectación cardiaca (10-55%): miocarditis, derrame pericárdico o empeoramiento de una miocardiopatía previa Riesgo de mortalidad: 20%	Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales Los parásitos también pueden detectarse en el LCR, en otros líquidos y en muestras tisulares PCR: no es útil en el diagnóstico de las reactivaciones Serología: indicativa de infección crónica y ayuda en casos de sospecha de la enfermedad
Reactivación en otros pacientes inmunodeprimidos	En países endémicos y no endémicos	Reactivación después de un trasplante o en pacientes con neoplasias hematológicas Características clínicas similares a las de aquellos pacientes sometidos a transfusión y aquellos con paniculitis y otros trastornos cutáneos El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base y del diagnóstico temprano	Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales Los parásitos pueden encontrarse en muestras tisulares PCR: incrementos en la carga parasitaria con PCR a tiempo real en muestras seriadas podrían ser indicativos de una reactivación de alto riesgo
FORMAS CRÓNICAS			
Indeterminada	En países endémicos y no endémicos	Asintomático Radiografía torácica y ECG de 12 derivaciones normal	Serología: detección de IgG PCR: baja sensibilidad
Cardiaca y gastrointestinal	En países endémicos y no endémicos	Manifestaciones cardiacas: fatiga, síncope, palpitaciones, mareo, apoplejía; manifestaciones tardías: dolor torácico (atípico), disnea, edema, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva; alteraciones en los electros de 12 derivaciones, en las ecocardiografías o en otras pruebas de funcionalidad cardiaca Gastrointestinal: disfagia, regurgitación, estreñimiento grave (esófago o colon dilatado); alteraciones en la manometría esofágica, en la deglución de bario o en el enema de bario	Serología: detección de IgG PCR: baja sensibilidad

ALT, alanino transaminasa; AST, aspartato transaminasa; ECG, electrocardiograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.
*Incluyendo reactivación en pacientes inmunodeprimidos.
De Pérez-Molina J, Molina I: Chagas disease, *Lancet* 391:82-92, 2008 (Table 2).

T. cruzi muestra parasitismo selectivo por ciertos tejidos. Es **miotrópico** e invade las células musculares lisas, esqueléticas y cardiacas. La adhesión está mediada por receptores que se unen a glucoconjugados complementarios en la superficie de la célula huésped. La adhesión a las células cardiacas origina inflamación en el endocardio y miocardio, edema, necrosis focal en los sistemas de conducción y contráctil, periganglionitis e inflamación linfocítica. El corazón se agranda y pueden producirse trombosis endocárdica o aneurismas. Es habitual encontrar un bloqueo de rama derecha. Los tripanosomas también se adhieren a las células nerviosas y reticuloendoteliales. En los pacientes con afectación gastrointestinal, la destrucción del plexo mientérico conduce a la dilatación patológica de órganos. Los anticuerpos implicados en la resistencia a *T. cruzi* están relacionados con la fase de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina G, probablemente contra varios antígenos principales de superficie, median la inmunofagocitosis de *T. cruzi* por los macrófagos. Las condiciones que disminuyen la inmunidad celular aumentan la gravedad de la infección por *T. cruzi.* Cada vez se dispone de más evidencias de que los factores genéticos del huésped desempeñan un papel importante en la progresión y la gravedad de la enfermedad crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Chagas aguda** en los niños es generalmente asintomática o se asocia con un síndrome febril leve, caracterizado por malestar general, edema facial y adenopatías (tabla 313.1). Los niños suelen presentar signos de inflamación local en la puerta de entrada, lo cual recibe el nombre de **chagomas.** Aproximadamente, un 50% de los niños acude al médico con el **signo de Romaña** (edema indoloro unilateral del ojo), conjuntivitis y linfadenitis preauricular. Suelen quejarse de fatiga y cefalea. La fiebre puede persistir durante 4-5 semanas. Las manifestaciones sintomáticas más graves se presentan en niños menores de 2 años, y pueden incluir linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis. El síndrome agudo puede estar acompañado de una erupción morbiliforme. También se han descrito anemia, linfocitosis, hepatitis y trombocitopenia.

El corazón, el sistema nervioso central, los ganglios periféricos y el sistema reticuloendotelial suelen estar intensamente parasitados. El corazón es el principal órgano diana. La intensa parasitemia puede generar inflamación aguda y dilatación de las cuatro cámaras cardiacas. La miocarditis difusa y la inflamación del sistema de conducción pueden dar lugar al desarrollo de fibrosis. La anatomía patológica muestra los **pseudoquistes** característicos, que son los agregados intracelulares de amastigotes.

La **infección intrauterina** en la mujer embarazada puede ser causa de aborto espontáneo o parto prematuro. En los niños con infección congénita, la anemia grave, la hepatoesplenomegalia, la ictericia y las convulsiones pueden simular una infección congénita por citomegalovirus, una toxoplasmosis o una eritroblastosis fetal. En la meningoencefalitis se puede observar *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Los niños suelen presentar remisión espontánea a las 8-12 semanas, tras lo que comienza una fase crónica indeterminada con parasitemia leve de por vida y desarrollo de anticuerpos contra muchos antígenos de superficie de *T. cruzi.* En la fase aguda, la tasa de mortalidad es del 5-10%, y las muertes se deben a miocarditis aguda, con la consiguiente insuficiencia cardiaca, o a meningoencefalitis. La enfermedad de Chagas aguda debe ser diferenciada del paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis visceral, la brucelosis, la fiebre tifoidea y la mononucleosis infecciosa.

Puede producirse disfunción autonómica y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso central no es frecuente. Cuando se produce una encefalitis granulomatosa en la infección aguda, suele ser de evolución fatal.

La **enfermedad de Chagas crónica** puede ser asintomática o sintomática. La presentación más frecuente de la infección por *T. cruzi* es la **miocardiopatía,** que se manifiesta como insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia y eventos tromboembólicos. Entre las anomalías electrocardiográficas se incluyen el bloqueo auriculoventricular parcial o completo y el bloqueo de rama derecha. El bloqueo de rama izquierda no es frecuente. Se han descrito infartos de miocardio que pueden ser secundarios a embolización desde un aneurisma apical izquierdo o a arteriolitis necrosante de la microvasculatura. Los aneurismas ventriculares apicales izquierdos son patognomónicos de la miocardiopatía chagásica crónica.

En un 8-10% de los pacientes aparecen manifestaciones gastrointestinales de enfermedad de Chagas crónica que implican una disminución de los plexos de Auerbach y Meissner. También hay lesiones pregangliónicas y una reducción del número de células nucleares motoras dorsales del nervio vago. De forma característica, esta afectación se presenta clínicamente como megaesófago y megacolon. En el **megacolon** se suelen hallar fecalomas, vólvulos y dilataciones sigmoideas. La pérdida de ganglios en el esófago produce una dilatación anómala; el esófago puede llegar a tener 26 veces su peso normal y retener hasta 2 l de líquidos. El **megaesófago** se presenta como disfagia, odinofagia y tos. Las anomalías del cuerpo del esófago son independientes de la disfunción esofágica inferior. El megaesófago puede originar una esofagitis o un cáncer esofágico. La neumonía aspirativa y la tuberculosis pulmonar son también más frecuentes en los pacientes con megaesófago.

Personas inmunocomprometidas

Las infecciones por *T. cruzi* en los inmunodeprimidos pueden estar causadas por la **transmisión** desde un donante de productos sanguíneos asintomático o por la **reactivación** de una infección previa debido a inmunosupresión. La donación de órganos a receptores alogénicos puede dar lugar a una forma devastadora de la enfermedad. El trasplante cardiaco en la enfermedad de Chagas ha provocado la reactivación de esta, a pesar de la profilaxis y del tratamiento posquirúrgico con benznidazol. La infección por VIH también da lugar a reactivación en aproximadamente un 20% de los casos; las lesiones cerebrales son más comunes en estos pacientes y pueden parecerse a las de la encefalitis toxoplásmica. La miocarditis también es frecuente y la profilaxis secundaria puede aportar beneficios en algunos pacientes coinfectados por VIH. En los inmunodeprimidos con riesgo de reactivación son necesarias pruebas serológicas y monitorización estrecha.

DIAGNÓSTICO

Es importante realizar una historia clínica cuidadosa, prestando atención a los orígenes geográficos y a los viajes. El examen microscópico de una preparación en fresco de sangre periférica o de una extensión teñida con Giemsa durante la fase aguda de la enfermedad puede mostrar la presencia de tripanosomas móviles, lo cual es diagnóstico de enfermedad de Chagas (v. fig. 313.1). Estos solo se observan en sangre durante las primeras 6-12 semanas de la enfermedad. Las extensiones de capa leucocitaria ayudan a mejorar el rendimiento diagnóstico.

La mayoría de las personas busca ayuda médica durante la fase crónica, cuando los parásitos no se detectan en la sangre y los síntomas clínicos no son diagnósticos. Los métodos serológicos más frecuentes usados para el diagnóstico son el enzimoinmunoanálisis (ELISA), la hemaglutinación indirecta y la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta. No existe una prueba serológica única suficientemente fiable para hacer el diagnóstico, por lo que repetir las pruebas en paralelo o utilizando un método o antígeno diferente es necesario para confirmar una primera prueba serológica positiva y, en caso de resultados discordantes, se puede emplear una tercera prueba. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado dos pruebas, el Ortho *T. cruzi* ELISA Test System y el Abbot Prism Chagas Assay, para el cribado de donantes de sangre, pero no para su uso en muestras clínicas. En Estados Unidos, para muestras clínicas con sospecha de enfermedad de Chagas, se puede contactar con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para ser orientados. Las pruebas que se emplean para confirmar el diagnóstico incluyen el análisis por radioinmunoprecipitación (Chagas RIPA, usado como prueba confirmatoria sin licencia en donantes de sangre en Estados Unidos desde 2006 hasta 2014) y el Western blot, basado en antígenos excretados-secretados por tripomastigotes (TESA-WB). Desde 2014, la prueba de la tira de enzimas para Chagas de Abbott que utiliza antígenos recombinantes de *T. cruzi* ha sido aprobada y usada por la FDA para confirmación en donantes de sangre.

También se dispone de métodos no inmunológicos de diagnóstico. La inoculación en ratones y el **xenodiagnóstico** (técnica que permite que redúvidos no infectados se alimenten con la sangre del paciente para examinar el contenido intestinal del insecto 30 días después) son incómodos y no se realizan de modo rutinario. También es posible cultivar los parásitos en el medio de cultivo Novy-MacNeal-Nicolle. Se ha aplicado la PCR para amplificar secuencias de ADN nuclear o del cinetoplasto, y puede ser altamente sensible en la enfermedad aguda, pero menos fiable en la detección de la enfermedad crónica. La PCR no tiene una sensibilidad suficiente como para ser utilizada en el cribado de la sangre y solo fue positiva en 1 de 22 donantes confirmados en Estados Unidos. Además, existe una variabilidad importante entre los métodos y las cepas de los parásitos. No es posible establecer un diagnóstico de transmisión congénita en recién nacidos mediante serología por la existencia de anticuerpos maternos durante los 6 primeros meses de vida. Es posible emplear el estudio microscópico, el cultivo de parásitos o la PCR. Sin embargo, se recomienda la serología a los 6-12 meses para descartar por completo una infección.

TRATAMIENTO

Para la quimioterapia se han aprovechado las diferencias bioquímicas entre el metabolismo de los tripanosomas americanos y el de los huéspedes mamíferos. Los tripanosomas son muy sensibles a los radicales oxidativos

y no poseen catalasa o glutatión reductasa/glutatión peroxidasa, que son enzimas clave en el barrido de radicales libres. Todos los tripanosomas también han reducido de forma inusual la disulfato reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. Los fármacos que estimulan la generación de H_2O_2 o previenen su utilización son agentes potenciales tripanosomicidas. Otras vías bioquímicas exploradas son la síntesis de ergosterol usando compuestos de azol y la vía hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa usando alopurinol.

El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* en la actualidad se limita a nifurtimox y benznidazol. Ambos son eficaces contra tripomastigotes y amastigotes, y se han utilizado para erradicar los parásitos en la fase aguda de la infección. La respuesta al tratamiento varía según la fase de la enfermedad de Chagas, la duración del tratamiento, la dosis, la edad del paciente y el origen geográfico de este. La media de curaciones en la enfermedad aguda es aproximadamente del 60-80%. La curación de la enfermedad crónica es difícil de valorar debido a las diferentes definiciones de curación que existen, tanto con una serología negativa como con una PCR. En ensayos recientes se ha demostrado que el benznidazol tiene un índice de curación de aproximadamente del 30% utilizando un ELISA y del 46-90% usando PCR. Se está llevando a cabo un ensayo clínico con nifurtimox para la enfermedad crónica. Ninguno de los fármacos es seguro en el embarazo. Los ensayos recientes con posaconazol, fexinidazol y E1224 (un profármaco de ravuconazol) para esta fase crónica han sido decepcionantes.

El **benznidazol** es un derivado nitroimidazólico que puede ser ligeramente más eficaz que el nifurtimox. Un trabajo reciente en metabolómica ha mostrado que el mecanismo de acción primario del benznidazol incluye la unión covalente con las proteínas tioles y con los tioles de bajo peso molecular del tripanosoma, lo que provoca la depleción de estas moléculas y la alteración del metabolismo del parásito. La pauta recomendada en los niños menores de 12 años es de 10 mg/kg/día divididos en dos veces al día v.o. durante 60 días, y en los mayores de 12 años, 5-7 mg/kg/día divididos dos veces al día v.o. durante 60 días. Este fármaco está asociado con una significativa toxicidad, que incluye exantema cutáneo, fotosensibilidad, neuritis periférica, granulocitopenia y trombocitopenia.

El **nifurtimox** genera metabolitos del oxígeno muy tóxicos por acción de las nitrorreductasas, que producen radicales de anión nitro inestables, que reaccionan con el oxígeno y producen radicales libres peróxido y superóxido. El régimen de tratamiento de los niños de 1-10 años es 15-20 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; entre los 11 y 16 años, 12,5-15 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; y en los niños mayores de 16 años, 8-10 mg/kg/día en tres o cuatro dosis diarias v.o. durante 90-120 días. Este fármaco se asocia a debilidad, anorexia, molestias digestivas, hepatitis tóxica, temblor, convulsiones y hemólisis en los pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Con la adopción por parte de la OMS de las estrategias de control y eliminación de la enfermedad de Chagas, tanto la enfermedad crónica como la aguda deberían ser tratadas. Se ha visto que la conversión serológica es una respuesta apropiada para la forma crónica, aunque algunos pacientes que la alcanzan todavía eventualmente pueden desarrollar síntomas. En un estudio se indicaron índices de curación de hasta un 97% para la enfermedad crónica en pacientes menores de 16 años, lo que apoya detecciones y tratamientos tempranos e intensivos. Los continuos esfuerzos por su eliminación necesitarán el desarrollo de pruebas diagnósticas más precisas y fármacos más eficaces, sobre todo para la forma crónica. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en general está en consonancia con las recomendaciones para el manejo de la miocardiopatía dilatada debida a otras causas. Los bloqueantes β han sido válidos en el manejo de estos pacientes. La intoxicación digitálica es frecuente en los pacientes con miocardiopatía por enfermedad de Chagas. Los marcapasos pueden ser necesarios en casos de bloqueo cardiaco grave. Aunque el trasplante cardiaco ha sido utilizado con éxito en pacientes chagásicos, se reserva su uso para las personas con manifestaciones de la enfermedad más graves. La plasmaféresis para eliminar los anticuerpos con actividad adrenérgica ha sido aprobada para pacientes refractarios a este enfoque y ha funcionado en miocardiopatía dilatada por otras causas. Sin embargo, su aplicación en la enfermedad de Chagas no está comprobada.

Para el **megaesófago** se recomienda una dieta ligera y equilibrada. El tratamiento del megaesófago incluye cirugía y dilatación del esfínter esofágico inferior; la parte superior se trata con dilatación neumática. Se han empleado nitratos y nifedipino para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El tratamiento del **megacolon** es quirúrgico y sintomático. El tratamiento de la meningoencefalitis es el de soporte.

En el caso de infección accidental, cuando la penetración de parásitos no plantea duda, se debe comenzar inmediatamente el tratamiento y continuarlo durante 10-15 días. Se recoge sangre y se obtienen muestras para valorar la seroconversión a los 15, 30 y 60 días.

PREVENCIÓN

Programas masivos coordinados de control de vectores, bajo los auspicios de la OMS y la OPS, y la instauración de cribados generalizados de donantes de sangre con vigilancia específica de las madres con infección crónica y de lactantes en riesgo, han eliminado, o al menos reducido drásticamente, la transmisión en la mayoría de los países endémicos. Como la enfermedad de Chagas sigue estando vinculada a la pobreza, la mejora de las condiciones de vida es también esencial para el éxito de su control y erradicación. Los métodos eficaces para el control del vector son la educación de los residentes en áreas endémicas, el empleo de mosquiteras, de insecticidas y la destrucción de las casas de adobe que albergan insectos redúvidos. Los insecticidas piretroides sintéticos pueden ayudar a que las casas estén libres de vectores hasta 2 años y tienen una baja toxicidad en humanos. Se han incorporado pinturas que contienen insecticidas. Se ha demostrado que una vacuna terapéutica constituida por antígenos de *T. cruzi* recombinantes bivalentes es eficaz en los modelos animales de demostración de concepto previos a la clínica, y actualmente está siendo objeto de desarrollo.

Las transfusiones de sangre en áreas endémicas suponen un riesgo a tener en cuenta. El **violeta de genciana,** un agente catiónico anfófilo que actúa de manera fotodinámica, se ha utilizado para matar los parásitos en sangre. La fotoirradiación de sangre con violeta de genciana y ascorbato genera radicales libres y aniones superóxido que son tripanosomicidas. La **mepacrina** y el **maprotilina** se han utilizado también para erradicar los parásitos de las transfusiones de sangre.

Debido a que los inmigrantes pueden llevar la enfermedad a áreas no endémicas, se debe realizar examen serológico a los donantes de sangre que provengan de poblaciones de riesgo. Los donantes potencialmente seropositivos se pueden identificar al determinar si han pasado largos periodos de tiempo en un área endémica. Se puede reducir el riesgo de transmisión de los donantes de sangre y órganos potencialmente infectados mediante métodos de detección basados en cuestionarios. La seropositividad se debe considerar una contraindicación para la donación de órganos, sobre todo para el trasplante cardiaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 314
Malaria *(Plasmodium)*

Chandy C. John

La malaria es una enfermedad aguda y crónica que se caracteriza por paroxismos de fiebre, escalofríos, sudoración, fatiga, anemia y esplenomegalia. Ha desempeñado un papel importante en la historia de la humanidad, quizás causando más daño que cualquier otra enfermedad. Aunque se han conseguido progresos sustanciales en lo que se refiere a combatir la malaria en áreas endémicas, con un descenso del 37% en la incidencia y un 60% de reducción en la mortalidad, esta enfermedad sigue liderando las causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, donde se estima que existen 214 millones de casos y 438.000 de muertes en 2015. Las muertes por malaria en zonas de alta transmisión se producen principalmente en niños menores de 5 años, pero en zonas de baja transmisión, un porcentaje alto de estas muertes puede producirse en niños mayores y en adultos. Aunque no existe malaria endémica en Estados Unidos, se reconocen aproximadamente 1.500-2.000 casos de esta enfermedad importada al año. Los médicos que ejercen en áreas no endémicas deben considerar la posibilidad de malaria ante cualquier niño febril que ha regresado de un área endémica en el último año, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a una enfermedad grave, e incluso a la muerte.

ETIOLOGÍA

La malaria está causada por el protozoo intracelular *Plasmodium,* que se transmite a las personas por la hembra del mosquito *Anopheles.* Hasta 2004, solo se conocían cuatro especies de *Plasmodium* causantes de malaria en

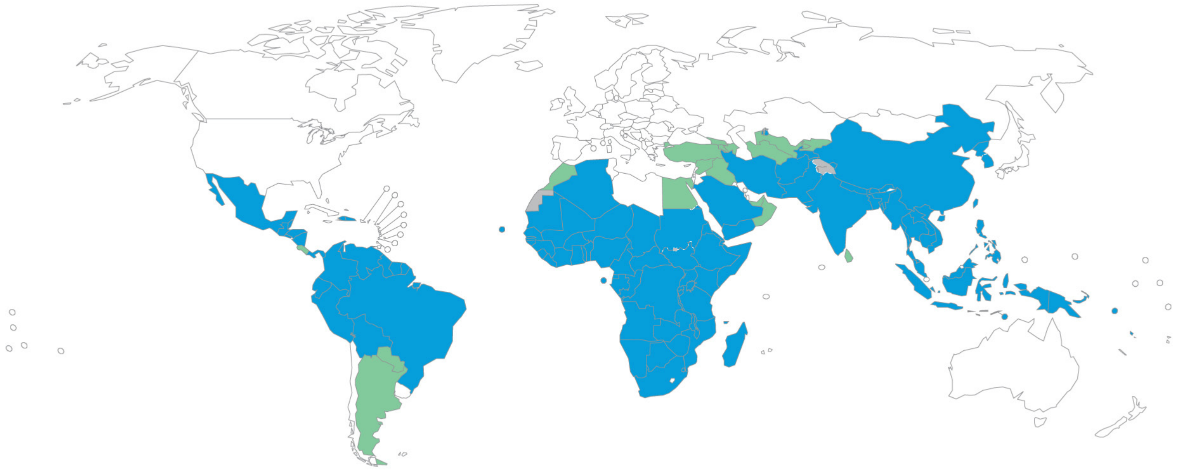

Fig. 314.1 Distribución global de la malaria, 2000 comparado con 2016. *(De World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)*

humanos: *P. falciparum, P. malariae, P. ovale* y *P. vivax.* En 2004, se comprobó que *P. knowlesi* (una especie de malaria propia de primates) podía causar también la enfermedad en humanos, y varios casos de infección por *P. knowlesi* han sido documentados en Malasia, Indonesia, Singapur y Filipinas. La malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea, por agujas contaminadas y de una mujer embarazada a su feto a través de la placenta. El riesgo de transmisión sanguínea es pequeño, pero puede producirse vía sangre completa, concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos y por trasplante de órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria es uno de los principales problemas mundiales, afectando a más de 95 países, con aproximadamente la mitad de la población mundial (fig. 314.1). Las principales áreas de transmisión son África, Asia y Sudamérica. *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en la mayoría de las áreas con esta enfermedad. *P. falciparum* es la especie predominante en África, Haití y Nueva Guinea. *P. vivax* predomina en Bangladesh, Centroamérica, India, Pakistán y Sri Lanka. *P. vivax* y *P. falciparum* predominan en el sudeste asiático, Sudamérica y Oceanía. *P. ovale* es la especie menos frecuente y se transmite principalmente en África. La transmisión de malaria se ha eliminado en casi toda Norteamérica (incluido Estados Unidos), Europa y el Caribe, así como en Australia, Chile, Israel, Japón, Corea, Líbano y Taiwán.

La mayoría de los casos de paludismo en Estados Unidos se produce en visitantes previamente infectados que llegan al país procedentes de áreas endémicas, y entre los ciudadanos estadounidenses que viajan a zonas endémicas sin la adecuada quimioprofilaxis. Las regiones más comunes de adquisición de los 1.700 casos de paludismo comunicados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) entre ciudadanos de Estados Unidos en 2013 estaban en África (82%), Asia (11%) y América Central, el Caribe o Sudamérica (7%). Aunque solamente el 17% de los casos de malaria ocurrió en niños (menores de 18 años), es más probable que los menores de 5 años desarrollen paludismo grave (37%) que las personas de 5 años o más (15%). Las 10 muertes causadas por malaria fueron todas provocadas por *P. falciparum.* Desde la década de 1950, se han documentado casos raros de malaria de aparente transmisión local. Estos casos se deben probablemente a la transmisión desde individuos infectados no tratados, y a menudo asintomáticos, que han viajado a Estados Unidos desde países donde la malaria es endémica, o a mosquitos infectados que son transportados desde áreas de malaria endémica a Estados Unidos en avión.

PATOGENIA

Plasmodium existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual) (fig. 314.2). La notable amplificación de *Plasmodium,* desde aproximadamente 10^2 hasta incluso 10^{14} organismos, se produce en los humanos en un proceso en dos etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda fase en los hematíes (fase eritrocítica). La **fase exoeritrocítica** comienza con la inoculación de los esporozoítos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos, los esporozoítos entran en los hepatocitos del hígado, donde se desarrollan y multiplican asexuadamente en forma de **esquizontes.** Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum, P. malariae* y, aparentemente, *P. knowlesi* se rompen una sola vez y no permanecen en el hígado. Hay dos tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax.* El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días y el segundo permanece quiescente en el hígado durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando recidiva de la infección. La **fase eritrocítica** del desarrollo asexuado de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito, el parásito se convierte en su **forma en anillo,** que crece para transformarse en **trofozoíto.** Estas dos últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica (fig. 314.3). El trofozoíto se multiplica asexuadamente para producir un pequeño número de **merozoítos** eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíe, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en **gametocitos** masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un **cigoto** en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoítos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura.

En el paludismo, la fisiología y la patogenia es distinta según la especie. La infección con cualquiera de las especies provoca **fiebre,** que se produce por la respuesta inmune del huésped cuando los eritrocitos se rompen y liberan merozoítos a la circulación, y la **anemia** se debe a hemólisis y a la supresión de la médula ósea. La malaria grave es más frecuente en *P. falciparum* debido a diferentes procesos, incluyendo una parasitemia de alta densidad, lo que puede provocar una excesiva producción de citocinas proinflamatorias; la citoadherencia de los eritrocitos infectados al endotelio vascular; y la activación policlonal, lo que ocasiona tanto una hipergammaglobulinemia y la formación de inmunocomplejos. La **citoadherencia** de los eritrocitos infectados al endotelio vascular puede provocar la obstrucción del flujo sanguíneo y el daño capilar, con la consecuente pérdida de sangre, de proteínas y de líquidos, así como anoxia tisular. El metabolismo anaeróbico del parásito puede llegar a producir hipoglucemia y acidosis metabólica. Los efectos acumulativos de estos procesos patológicos pueden conducir a fracaso cerebral, cardiaco, pulmonar, renal y hepático.

Tras la infección por *Plasmodium,* la inmunidad no es completa; previene la enfermedad grave, pero permite futuras infecciones. En algunos

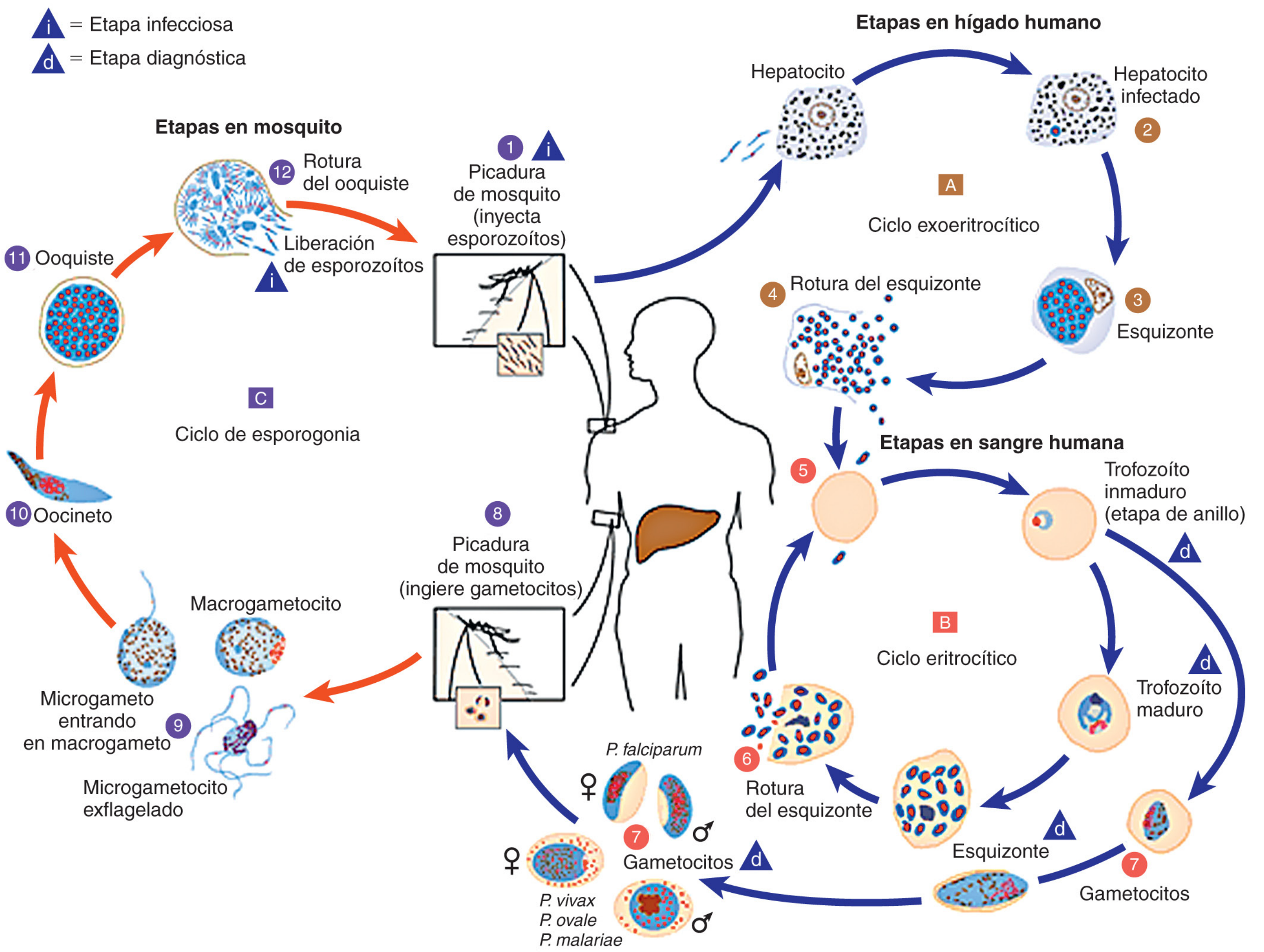

Fig. 314.2 Ciclo vital de *Plasmodium* spp. *(De Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory diagnosis of malaria:* Plasmodium *spp. Disponible en:* https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.htlm.*)*

casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo, pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave. Se producen episodios repetidos de infección porque el parásito desarrolla una serie de estrategias de evasión inmunitaria, como la replicación intracelular, la citoadherencia vascular, que evita que los eritrocitos infectados pasen por el bazo, la variación antigénica rápida y la alteración del sistema inmunitario del huésped, que da lugar a una supresión inmunitaria parcial. La respuesta inmunológica del huésped a las especies de *Plasmodium* incluye mecanismos naturales de prevención de la infección por otras especies de *Plasmodium,* como las que afectan a aves o roedores, así como varias alteraciones en la fisiología de los eritrocitos que previenen o modifican la infección. Los eritrocitos con **hemoglobina S** (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax,* y los que contienen **hemoglobina F** (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum.* En las áreas hiperendémicas, los recién nacidos rara vez caen enfermos debido al paso de anticuerpos maternos y al alto nivel de hemoglobina fetal. Los niños de 3 meses a 2-5 años de edad tienen menos inmunidad específica contra las especies de malaria, y por este motivo sufren ataques anuales debilitantes que pueden llegar a ser mortales. Posteriormente se adquiere inmunidad y los casos de malaria grave son menos frecuentes. Las infecciones graves pueden producirse durante el embarazo, especialmente cuando se trata del primer embarazo, y también durante una estancia larga fuera de la región endémica. Tanto la respuesta de las células B como los anticuerpos son importantes en el desarrollo de una inmunidad biológica y clínica frente a las especies de *Plasmodium.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la fase inicial de la infección, el periodo de incubación, los niños y los adultos permanecen asintomáticos. Los periodos de incubación habituales son: 9-14 días para *P. falciparum,* 12-17 días para *P. vivax,* 16-18 días para *P. ovale* y 18-40 días para *P. malariae.* El periodo de incubación puede prolongarse hasta 6-12 meses para *P. vivax* y puede prolongarse también en pacientes con inmunidad parcial o quimioprofilaxis incompleta. Algunos pacientes experimentan pródromos durante 2-3 días antes de detectar los parásitos en sangre. Los síntomas prodrómicos incluyen cefalea, fatiga, anorexia, mialgias, febrícula y dolor torácico, abdominal o articular.

Los niños con paludismo a menudo no presentan los paroxismos típicos de los adultos (fiebre elevada, escalofríos y posteriormente diaforesis) y pueden tener síntomas no específicos que incluyen fiebre (que puede ser solo febrícula, pero a menudo supera los 40 °C), cefalea, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Con la rotura de los esquizontes, que se produce cada 48 horas con *P. vivax* y *P. ovale,* y cada 72 horas con *P. malariae,* aparece un patrón clásico de procesos febriles cada 48 horas (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 3 días *(P. malarie),* la periodicidad es menos aparente con *P. falciparum* y en las infecciones mixtas, y pueden no ser muy evidentes al comienzo de la infección, cuando la rotura de los esquizontes aún no se ha sincronizado. Los pacientes con primoinfección, como los viajeros de regiones no endémicas, pueden presentar episodios sintomáticos irregulares durante 2-3 días hasta que comienzan los paroxismos; por tanto, la mayoría de estos pacientes con malaria no tienen el patrón febril clásico de la enfermedad. Entre los signos físicos pueden encontrarse esplenomegalia (común), hepatomegalia y palidez por la anemia. Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen anemia,

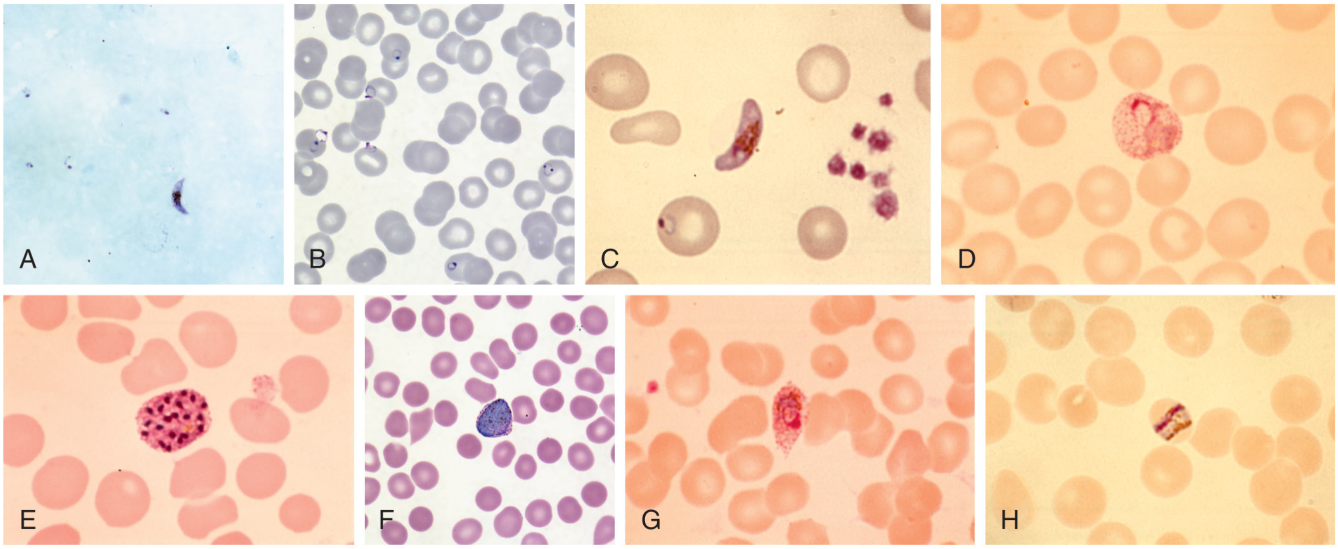

Fig. 314.3 Frotis de sangre en gota gruesa (A) y en extensión fina (B-H) teñidos con Giemsa para el diagnóstico de paludismo y para la identificación de especies de *Plasmodium.* **A,** Se observan múltiples formas en anillo de sello correspondientes a trofozoítos de *Plasmodium falciparum* fuera de los eritrocitos. **B,** Eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoítos en anillo de sello de *P. falciparum,* incluida una forma «en abrazadera» situada contra la superficie interior de la membrana del eritrocito. **C,** Gametocito en forma de banana característico de *P. falciparum.* **D,** Trofozoíto ameboide característico de *Plasmodium vivax.* Los eritrocitos infectados tanto por *P. vivax* como por *Plasmodium ovale* exhiben punteado de Schüffner y tienden a ser de mayor tamaño en comparación con los eritrocitos no infectados. **E,** Esquizonte de *P. vivax.* Por el contrario, rara vez se observan formas maduras de *P. falciparum* en los frotis de sangre porque quedan secuestrados en los vasos capilares sistémicos. **F,** Gametocito esférico de *P. vivax.* **G,** Trofozoíto de *P. ovale.* Observar el punteado de Schüffner y la forma oval del eritrocito infectado. **H,** Característico trofozoíto en banda de *Plasmodium malariae*, que contiene el pigmento intracelular denominado *hemozoína. (A, B y F, De Centers for Desease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en:* https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html*; C, D, E, G y H, Por cortesía de David Wyler, Newton Centre, MA.)*

Tabla 314.1	Criterios de malaria grave de la Organización Mundial de la Salud, 2000
• Alteración de la consciencia • Postración • Dificultad respiratoria • Convulsiones múltiples • Ictericia	• Hemoglobinuria • Sangrado anómalo • Anemia grave • Colapso circulatorio • Edema pulmonar

trombocitopenia y un recuento de leucocitos normal o bajo. La velocidad de sedimentación globular está a menudo elevada.

La infección por *P. falciparum* es la forma más grave de la malaria y se asocia con una alta densidad de parasitemia y una serie de complicaciones (v. fig. 314.4). La complicación más grave y común es la **anemia** grave, que también se asocia con otras especies de malaria. Las complicaciones graves que únicamente aparecen en la malaria por *P. falciparum* incluyen la malaria cerebral, dificultad respiratoria por acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipotensión y diátesis hemorrágica (v. más adelante en la sección «Complicaciones de la malaria por *Plasmodium falciparum*»). El diagnóstico de paludismo por *P. falciparum* en un individuo no inmune constituye una emergencia médica. Pueden darse complicaciones graves y sobrevenir la muerte si el tratamiento adecuado no se instaura con prontitud. En contraste, la malaria causada por *P. ovale, P. vivax* y *P. malariae* suele producir parasitemias inferiores al 2%, y la provocada por *P. falciparum* puede alcanzar parasitemias de hasta más del 60%. Estas diferencias en las parasitemias reflejan el hecho de que *P. falciparum* infecta tanto a los eritrocitos inmaduros como a los maduros, mientras que *P. ovale* y *P. vivax* infectan sobre todo a los eritrocitos inmaduros y *P. malariae* únicamente a los maduros. Al igual que *P. falciparum, P. knowlesi* tiene un ciclo de replicación de 24 horas y puede también alcanzar altas densidades de parasitemia.

La malaria por *P. vivax* se ha considerado durante mucho tiempo menos grave que la provocada por *P. falciparum,* pero recientes estudios sugieren que en ciertas áreas es una causa tan frecuente de enfermedad grave y de muerte como la infección por *P. falciparum.* La enfermedad grave y la muerte por *P. vivax* suelen deberse a anemia grave y, en ocasiones, a rotura esplénica. La malaria por *P. ovale* es la menos común de todas. Es similar al paludismo por *P. vivax* y normalmente aparece junto con *P. falciforme*. La forma más leve y crónica de malaria es la debida a *P. malariae.* El **síndrome nefrótico** es una complicación poco frecuente de la infección por *P. malariae* que no se observa con otras especies de malaria en humanos. El síndrome nefrótico asociado con la infección por *P. malariae* responde escasamente a los esteroides. La infección por *P. malariae* en bajos niveles que no es detectada puede permanecer latente durante años y es, a veces, desenmascarada por una inmunosupresión o un estrés fisiológico como la esplenectomía o el tratamiento con corticoides. La malaria por *P. knowlesi* es, en la mayoría de los casos, no complicada, pero puede desembocar en un proceso grave y muerte si está presente una alta parasitemia.

La **recurrencia** después de un episodio primario puede darse por la supervivencia de las formas eritrocitarias en el torrente sanguíneo. A largo plazo, la recaída se produce por la liberación de merozoítos desde una fuente extraeritrocítica en el hígado, como ocurre con *P. vivax* y *P. ovale,* o desde la propia persistencia en el eritrocito, lo que ocurre con *P. malariae* y rara vez con *P. falciparum.* Una historia de síntomas típicos en una persona después de más de 4 semanas de haber regresado de un área endémica es más probable que esté causada por *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* que por *P. falciparum.* En la encuesta más reciente sobre malaria en Estados Unidos (2013) realizada por los CDC entre los individuos en los que una especie de malaria fue identificada, el 61% de los casos se debió a *P. falciparum,* el 14% a *P. vivax,* el 2% a *P. malariae* y el 4% a *P. ovale,* y el 2% fueron infecciones mixtas. El 94% de las infecciones por *P. falciparum* se diagnosticó dentro de los 30 días desde su llegada a Estados Unidos, y el 99% dentro de los primeros 90 días desde su llegada. En contraste, en el 54% de los casos de *P. vivax,* esto ocurrió más de 30 días después de la llegada a Estados Unidos.

La **malaria congénita** se adquiere de la madre en el periodo prenatal o perinatal, pero casi no se ha declarado en Estados Unidos. La malaria congénita se produce en hijos de madres no inmunes infectadas con *P. vivax* o *P. malariae,* aunque puede observarse en cualquiera de las especies de malaria humana. El primer signo o síntoma se presenta habitualmente entre los 10 y los 30 días de edad (con un rango de 14 horas a varios meses de edad). Los signos y síntomas incluyen fiebre, inquietud, somnolencia, palidez, ictericia, problemas con la alimentación, vómitos, diarrea, cianosis

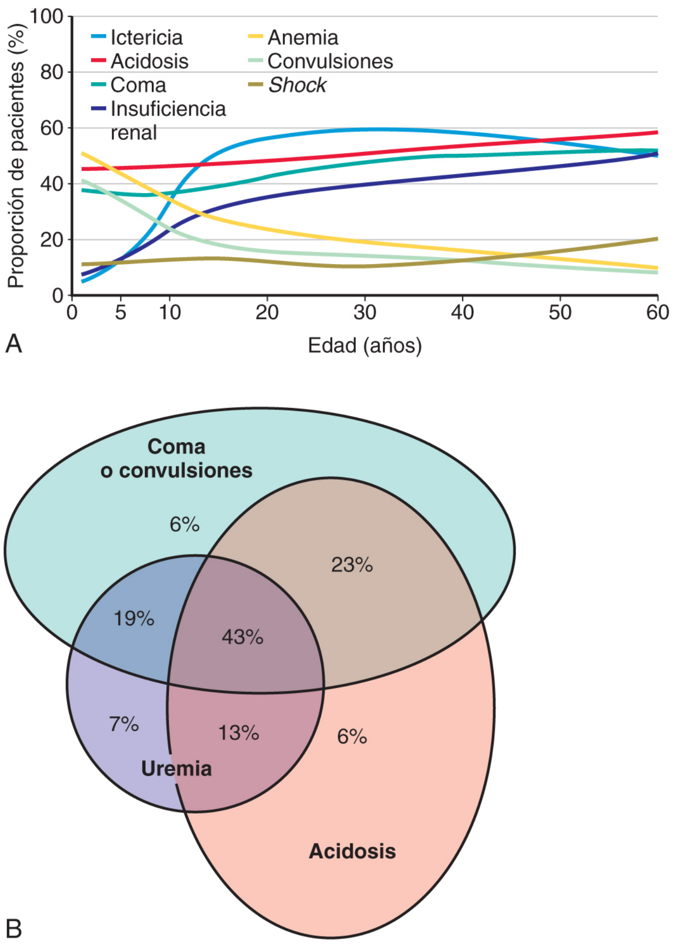

Fig. 314.4 Manifestaciones de malaria grave por *Plasmodium falciparum* según la edad **(A)** y mortalidad en niños asociada a afectación del sistema nervioso central, acidosis y uremia **(B).** Los datos proceden del estudio prospectivo de 3.228 niños con malaria grave por *P. falciparum* en África. La uremia se define en este caso como una concentración de nitrógeno ureico en sangre superior a 7,14 mmol/l. Las áreas superficiales indican la prevalencia relativa de los distintos signos de gravedad, que con frecuencia coexisten. Los porcentajes reflejan la mortalidad observada en relación con los signos de presentación. *(De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria.* Lancet *383:723-735, 2014; basada en los datos de Von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen ICE, et al: Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: findings from a large randomized trial,* Clin Infect Dis *54:1080-1090, 2012.)*

y hepatoesplenomegalia. La **malaria en el embarazo** es el principal problema de salud en países endémicos y está relacionada con consecuencias adversas en el feto o en el neonato como crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacimiento, incluso sin haberse producido transmisión madre-hijo.

DIAGNÓSTICO

Cualquier niño con fiebre o enfermedad sistémica no explicada y que haya viajado o residido en áreas endémicas durante el último año tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Se debe considerar este diagnóstico al margen de la toma de quimioprofilaxis. La aparición de síntomas antes de transcurrido 1 mes desde el regreso del área endémica, la parasitemia mayor del 2%, las formas en anillo con dos puntos de cromatina y los eritrocitos infectados por más de un parásito constituyen criterios que sugieren malaria por *P. falciparum*.

El diagnóstico se establece con la identificación de los parásitos en un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa (v. fig. 314.3) o mediante sondas inmunocromatográficas rápidas (prueba diagnóstica rápida). La tinción de Giemsa es mejor que la de Wright y la de Leishman. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de **gota gruesa** es 20-40 veces la de una extensión fina, y se emplea para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La **extensión fina** permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados, y es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. La identificación de la especie es llevada a cabo por un microscopista con experiencia, que la contrasta con imágenes en color de las distintas especies de *Plasmodium* (v. fig. 314.3). Es imposible distinguir morfológicamente *P. knowlesi* de *P. malariae*, por lo que se requiere la realización de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en laboratorios de referencia o en los CDC. Pese a que *P. falciparum* se identifica con más facilidad en la sangre inmediatamente después del paroxismo febril, la mayoría de los niños tendrá un frotis de sangre positivo independientemente del momento en el cual se haya tomado la muestra. La mayor parte de las recomendaciones indican que por lo menos se obtengan tres frotis negativos para descartar malaria en niños en los que la sospecha sea muy alta, ya que una parasitemia baja podría potencialmente no ser detectada en las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la utilidad de extensiones de sangre repetitivas para la detección de malaria, y la mayoría de los casos descritos y las series documentan un frotis inicial positivo.

El test de la malaria BinaxNOW está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como prueba para el diagnóstico rápido de la malaria. Esta prueba inmunocromatográfica para la proteína rica en histidina de *P. falciparum* (HRP2) y la aldolasa están aprobadas para el diagnóstico de *P. falciparum* y *P. vivax*. La **aldolasa** está presente en las cinco especies de malaria que infectan a los seres humanos. Por tanto, un resultado positivo para *P. vivax* podría deberse a la infección por *P. ovale* y *P. malariae*. La sensibilidad y especificidad para *P. falciparum* (94-99% y 94-99%, respectivamente) y *P. vivax* (87-93% y 99%, respectivamente) son buenas, pero la sensibilidad para *P. ovale* y *P. malariae* es menor. La sensibilidad para *P. falciparum* se reduce con niveles más bajos de parasitemia, por lo que la microscopia se sigue aconsejando en las áreas que dispongan de expertos en esta. La prueba es sencilla de realizar y puede hacerse en el campo o en el laboratorio en 10 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que la microscopia, pero es técnicamente más compleja. Se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia, pero el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados generalmente desaconseja su uso para el diagnóstico de la malaria aguda. La PCR puede detectar parasitemia asintomática en niños con una parasitemia de muy bajo nivel (p. ej., en niños adoptados internacionalmente procedentes de zonas endémicas), con una mayor sensibilidad que la microscopia, y puede ser el método de detección preferido en estos casos, ya que al ser asintomáticos no requieren un tratamiento inmediato.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la malaria es muy amplio e incluye infecciones virales como la gripe y la hepatitis, sepsis, neumonía, meningitis, encefalitis, endocarditis, gastroenteritis, pielonefritis, babesiosis, brucelosis, leptospirosis, tuberculosis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, fiebres hemorrágicas virales, absceso hepático amebiano, neoplasias y colagenopatías vasculares.

TRATAMIENTO

Los médicos al cuidado de pacientes con malaria o que viajen a áreas endémicas necesitan estar informados de toda la actualidad en torno a la malaria, porque la resistencia a los antipalúdicos ha complicado mucho el tratamiento y la profilaxis. La mejor fuente de dicha información es la página de internet sobre malaria de los CDC (http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatment/treatmenttable.pdf), que incluye recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la malaria y un algoritmo para abordar el tratamiento de esta enfermedad (fig. 314.5). En los casos de tratamiento complejo o poco claro, la CDC Malaria Hotline, es un recurso excelente y está disponible para médicos las 24 horas del día (844-856-4713, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario de la costa este de Estados Unidos, de lunes a viernes, y 770-488-7100 el resto del tiempo y festivos; solicitar al operador hablar con el experto en malaria del CDC).

Toda fiebre sin causa evidente en un enfermo no inmune que ha regresado de una zona endémica de P. falciparum *hace menos de 30 días debe considerarse una urgencia médica. Se deben obtener inmediatamente frotis de sangre en gota gruesa y en extensión fina, y todo niño con síntomas de enfermedad grave debe ser hospitalizado.* Si las extensiones son negativas, se deben repetir cada 12 horas hasta que tres hayan sido negativas. Si el paciente está muy grave, se debe comenzar con el tratamiento antipalúdico inmediatamente. El tratamiento ambulatorio generalmente no se utiliza en niños no inmunes, pero puede ser considerado en niños inmunes o semiinmunes que tengan un bajo nivel de parasitemia (menor del 1%), no presenten evidencia de las complicaciones definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS),

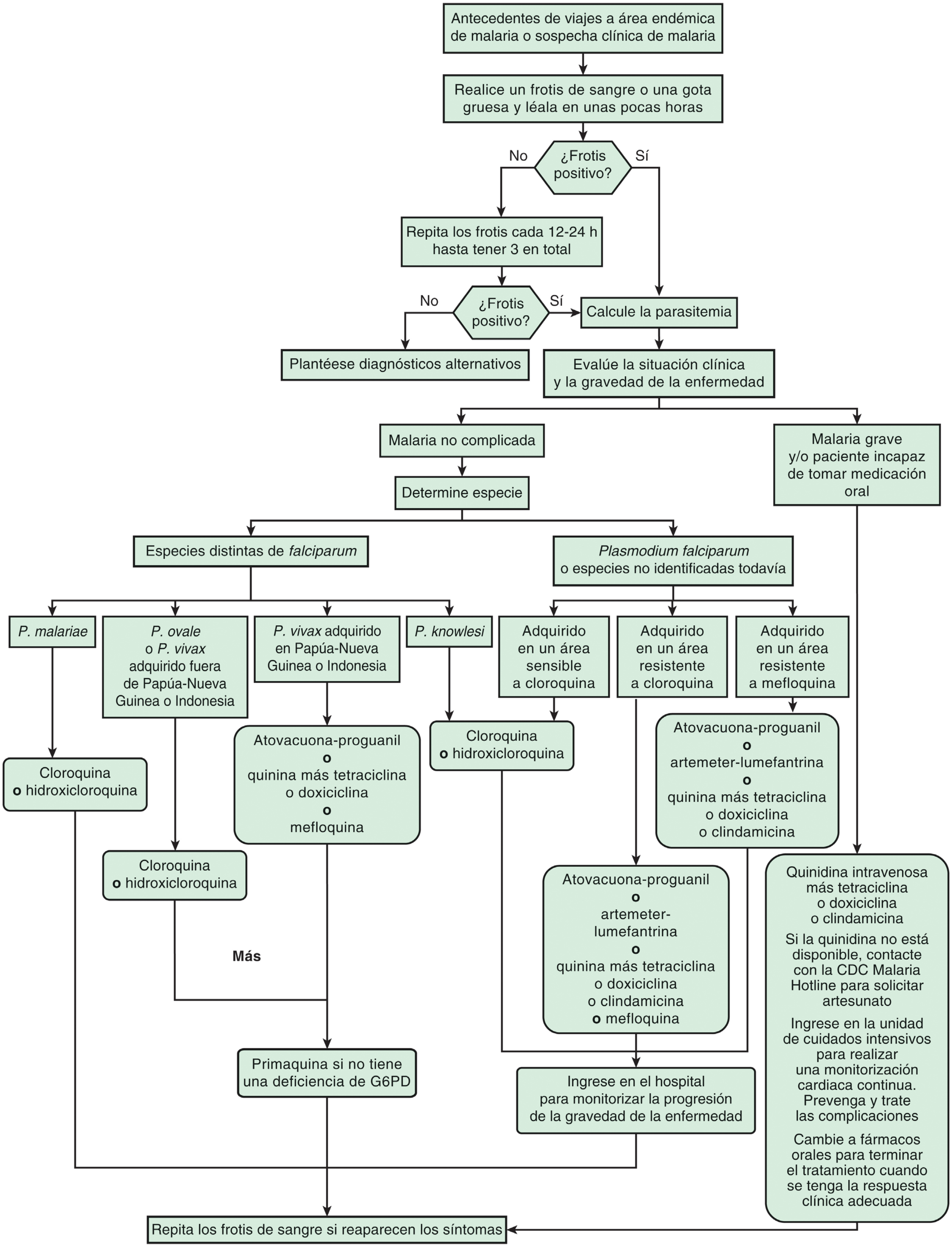

Fig. 314.5 Algoritmo para el abordaje de los pacientes con malaria en Estados Unidos. *(De Centers for Desease Control and Prevention. Disponible en:* http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf.*)*

no presenten vómitos y no tengan apariencia tóxica; se puede contactar con el departamento médico o de urgencias en cualquier momento, y siempre que sea posible garantizar una visita de seguimiento a las 24 horas.

Malaria por *Plasmodium falciparum*

Las regiones palúdicas consideradas sensibles a cloroquina incluyen Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio, excepto Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen. Se debería consultar la página web de los CDC (http://www.cdc.gov/MALARIA/) para obtener información actualizada sobre la sensibilidad a la cloroquina en una región y las opciones terapéuticas actuales. Las personas que hayan viajado a zonas donde *P. falciparum* es sensible a **cloroquina** pueden ser tratadas con esta si no presentan malaria grave. *La malaria adquirida en las zonas con* P. falciparum *resistente a cloroquina o cuando exista cualquier duda acerca de la sensibilidad a este fármaco tras consultar con el CDC, debe ser tratada con otros fármacos.* Los ensayos clínicos realizados en Asia y África han demostrado de forma definitiva que el tratamiento de la malaria grave con artesunato se asocia a una reducción de la mortalidad en comparación con el tratamiento con quinina. Sin embargo, el artesunato todavía no ha sido aprobado en Estados Unidos por la FDA como tratamiento de la malaria ni está disponible, salvo bajo las indicaciones de solicitud especial de los CDC, de forma que el **gluconato de quinidina** intravenoso sigue siendo el tratamiento de primera línea de la malaria grave en Estados Unidos (tabla 314.2). No se recomienda la monoterapia con derivados del artesunato por la aparición de resistencias y los fracasos terapéuticos. A pesar de ello, en los países endémicos, los derivados del artesunato combinados con otros antimaláricos se han convertido en el tratamiento de elección (tablas 314.3 y 314.4). *Los niños con una malaria grave deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos para monitorización de complicaciones, determinación de niveles de quinidina en plasma y aparición de posibles efectos adversos durante la administración de quinidina.* Durante la administración de quinidina se debe controlar de forma continua la presión arterial para detectar hipotensión y el electrocardiograma para ampliación del complejo QRS o una prolongación del intervalo QTc; también debe controlarse periódicamente la cifra de glucosa en sangre para detectar la aparición de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos cardiacos pueden requerir la interrupción temporal del fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta. *Este tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que la parasitemia sea menor del 1%, lo que ocurre habitualmente en las primeras 48 horas, y el enfermo pueda tolerar la medicación oral.* El **gluconato de quinidina** (Estados Unidos), o **sulfato de quinina** (otros países), se administra entonces durante un total de 3 días en malarias adquiridas en África o Sudamérica, o 7 días para malarias adquiridas en el sudeste de Asia. La doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina se administran posteriormente por vía oral para completar el ciclo terapéutico (v. tablas 314.2 y 314.4). Aunque no hay datos que apoyen el uso secuencial de la quinina y **atovacuona-proguanil** o **artemeter-lumefantrina**, la dificultad de mantener el cumplimiento del tratamiento con quinina oral ha llevado a muchos médicos a completar la terapia oral después de la quinina intravenosa con un ciclo completo de atovacuona-proguanil o de artemeter-lumefantrina.

El artesunato o el artemeter parenteral pueden sustituir a la quinina en el tratamiento de la malaria grave en niños y adultos (v. tabla 314). El **artesunato** actualmente está disponible bajo pedido especial a los CDC (770-488-7788) para el tratamiento de casos graves, pero requiere una indicación específica como reacción adversa, contraindicación o falta de disponibilidad de la quinidina. El tratamiento empírico no debe demorarse a la espera de la llegada del artesunato. Los niños que reciben artesunato pueden continuar con artemeter-lumefantrina oral. La administración oral y rectal de estos medicamentos antipalúdicos basados en la artemisinina es eficaz en el tratamiento de la malaria, pero estas formulaciones no están indicadas ni aprobadas en Estados Unidos.

En los pacientes procedentes de zonas donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina, que tienen una infección leve, parasitemia menor del 1%, sin evidencias de complicaciones, sin vómitos y que pueden tomar la medicación por vía oral, debe valorarse la administración de atovacuona-proguanil por vía oral **(Malarone)**, artemeter-lumefantrina **(Coartem)** por vía oral o quinina oral más doxiciclina, tetraciclina o clindamicina (v. tabla 314.2). Sin embargo, como se destaca en la figura 314.5, todos los niños con una malaria clínica (sintomática), incluso los que han comenzado tratamiento oral, deberían ser ingresados para valorar la progresión de la enfermedad. Los niños semiinmunes han sido tratados de modo ambulatorio, pero los datos de la seguridad de este abordaje son limitados. Coartem está aprobado por la FDA para el tratamiento del paludismo no complicado y es una opción atractiva debido a que es un fármaco altamente efectivo y bien tolerado. Las dosis pediátricas están bien establecidas, pero los comprimidos dispersables pediátricos, disponibles en algunos otros países, aún no lo están en Estados Unidos. Coartem no se debe utilizar en niños con prolongación conocida del intervalo QT. Los pacientes que adquieren el *P. falciparum* en Tailandia, Birmania o Camboya deberían tomar preferiblemente Coartem o Malarone en vez de quinina. La **mefloquina** está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos graves. No se recomienda la mefloquina en personas con anomalías de la conducción cardiaca, pero se puede administrar a pacientes que estén recibiendo bloqueantes β si no hay arritmias subyacentes. La quinina o la quinidina pueden exacerbar los efectos secundarios de la mefloquina, y generalmente no se deben utilizar en pacientes que hayan recibido mefloquina, salvo que no exista otra alternativa.

Los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* contraída en áreas sin resistencia a la cloroquina deben recibir tratamiento oral con **fosfato de cloroquina.** Sin embargo, si la parasitemia no desciende rápidamente (en 24-48 horas) y se hace negativa en 4 días, se debe asumir que existe resistencia a la cloroquina y comenzar a tratar con otro régimen antipalúdico.

El tratamiento de soporte es importante, y puede incluir transfusiones de hematíes para mantener el hematocrito por encima del 20%, oxigenoterapia y soporte ventilatorio en el edema pulmonar o la malaria cerebral, rehidratación intravenosa cuidadosa en los casos graves, glucosa intravenosa en las hipoglucemias, anticonvulsivantes en las convulsiones por malaria cerebral y diálisis en la insuficiencia renal. La exanguinotransfusión ha sido recomendada en niños y adultos con parasitemia superior al 10% con complicaciones graves (p. ej., anemia grave, malaria cerebral), pero ningún ensayo clínico aleatorizado ha sido llevado a cabo para evaluar su utilidad y algunos grupos, incluidos los CDC, no recomiendan ya usarlo en la malaria grave. No se recomiendan los corticoides en el tratamiento de la malaria cerebral, ya que no mejoran los resultados.

Malaria por *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae* o *P. knowlesi*

La infección no complicada por *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* por lo general puede ser tratada con **cloroquina,** excepto en áreas con resistencia (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia, v. tabla 314.2). La cloroquina sigue siendo el fármaco de elección para la malaria por *P. vivax* dada la ausencia de datos fiables sobre las alternativas farmacológicas. Las indicaciones para el uso de terapias alternativas son: empeoramiento del cuadro o aparición de nuevos síntomas, persistencia de la parasitemia por *P. vivax* después de 72 horas y, posiblemente, la adquisición de la infección en Oceanía o en India. Los pacientes con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* deben recibir también **primaquina** una vez al día durante 14 días para prevenir las recaídas producidas por los **hipnozoítos** que permanecen latentes en el hígado. Algunas cepas requerirán dos ciclos de primaquina. *Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco se deben realizar análisis adecuados para detectar a los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que en ellos se puede producir una anemia hemolítica.* Desgraciadamente, no existen en la actualidad alternativas a la primaquina para la erradicación de las formas de hipnozoíto de *P. vivax* o *P. ovale.* Si los vómitos impiden la administración oral, la cloroquina se puede administrar por sonda nasogástrica. Con datos basados en la evidencia, la cloroquina más sulfadoxina-pirimetamina debe ser utilizada para el tratamiento de las infecciones por *P. knowlesi.* En los casos de malaria grave, debida a cualquier especie de *Plasmodium*, la quinidina o quinina intravenosa junto con un fármaco de segunda línea (clindamicina, doxiciclina o tetraciclina) es el tratamiento que hay que utilizar, del mismo modo que en la malaria por *P. falciparum.* Los pacientes con cualquier tipo de malaria deben ser vigilados por las posibles recurrencias con frotis de sangre repetidos al final del tratamiento, ya que la recidiva puede producirse más de 90 días después de la terapia cuando se trata de microorganismos con bajo grado de resistencia. Se debe recomendar a las madres residentes en áreas endémicas que consulten para descartar una malaria cada vez que el niño tenga fiebre, dado que en muchos hospitales de las áreas endémicas se dispone ahora de pruebas de diagnóstico rápido exactas. Si el niño está muy enfermo, debe recibir el mismo tratamiento que los niños no inmunes.

COMPLICACIONES DE LA MALARIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

La OMS ha enumerado 10 complicaciones de la malaria por *P. falciparum* que definen la enfermedad como grave (v. tabla 314.1 y fig. 314.4). Las complicaciones más comunes en los niños son anemia severa, alteraciones del nivel de consciencia (incluyendo la malaria cerebral), dificultad respiratoria (debida a la acidosis metabólica), convulsiones múltiples, postración e ictericia.

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013)

(CDC Malaria Hotline: [770] 488-7788 u [855] 856-4713 de forma gratuita de lunes a viernes de 9 a.m. a 5 p.m.; [770] 488-7100 fuera de horario, fines de semana y vacaciones)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA[1]; LA DOSIS PEDIÁTRICA *NUNCA* DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ *P. falciparum* *o* Especie no identificada Si posteriormente se identifica como *P. vivax* o *P. ovale*, tratar con primaquina como se indica más adelante	Resistente a cloroquina o con resistencia desconocida[2] (Todas las regiones con malaria excepto las especificadas más abajo como sensibles a cloroquina)	Atovacuona-proguanil (Malarone)[3] Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil 4 comps. adulto 4 veces/día v.o. × 3 días	Atovacuona-proguanil (Malarone)[3] Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil Comp. infantil = 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil 5-8 kg: 2 comps. infantiles 4 veces/día v.o. × 3 días 9-10 kg: 3 comps. infantiles v.o. 4 veces/día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 21-30 kg: 2 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 31-40 kg: 3 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días >40 kg: 4 comps. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días
		Artemeter-lumefantrina (Coartem)[3] 1 comp. = 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina Se recomienda un esquema de tratamiento de 3 días con un total de 6 dosis orales tanto para pacientes adultos como para niños en función del peso. El paciente debe recibir la dosis inicial, seguida de la segunda dosis 8 horas más tarde, y luego una dosis v.o. 2 veces/día durante los 2 días siguientes 5-<15 kg: 1 comprimido por dosis 15-<5 kg: 2 comprimidos por dosis 25-<35 kg: 3 comprimidos por dosis ≥35 kg: 4 comprimidos por dosis	
		Quinina sulfato más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina Quinina sulfato: 542 mg base (=650 mg sal)[4] 3 veces/día × 3 o 7 días[5] Doxiciclina: 100 mg v.o. 2 veces/día × 7 días Tetraciclina: 250 mg v.o. 4 veces/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días	Quinina sulfato[4] más uno de los siguientes: doxiciclina[6], tetraciclina[6] o clindamicina Quinina sulfato: 8,3 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 3 veces/día × 3 o 7 días[5] Doxiciclina: 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas × 7 días Tetraciclina: 25 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días
		Mefloquina (Lariam y genérico)[7] 684 mg base (=750 mg sal) v.o. como dosis inicial, seguidos de 456 mg base (=500 mg sal) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 1.250 mg sal	Mefloquina (Lariam y genéricos)[7] 13,7 mg base/kg (=15 mg sal/kg) v.o. como dosis inicial, seguidos de 9,1 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 25 mg sal/kg
Malaria no complicada/ *P. falciparum* *o* Especie no identificada	Sensible a cloroquina (Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico)[8] 600 mg base (=1.000 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 300 mg base (=500 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.500 mg base (=2.500 mg sal) *o* Hidroxicloroquina (Plaquenil y genéricos) 620 mg base (=800 mg sal) v.o. inicialmente, seguidos de 310 mg base (=400 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.550 mg base (=2.000 mg sal)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico)[8] 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg *o* Hidroxicloroquina (Plaquenil y genérico) 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg

i.v., intravenoso; v.o., vía oral (por boca).

[1]Si un paciente desarrolla una malaria a pesar de tomar la quimioprofilaxis, no se debería emplear ese fármaco concreto como parte del régimen terapéutico. Utilizar en su lugar una de las otras opciones.

[2]NOTA: hay cuatro opciones (A, B, C y D) disponibles para el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Las opciones A, B y C son igualmente recomendables. Debido a una mayor tasa de reacciones neuropsiquiátricas vistas con las dosis de tratamiento, no se recomienda la opción D (mefloquina) a menos que las otras opciones no se puedan utilizar. Para la opción C, dado que hay más datos sobre la eficacia de la quinina en combinación con doxiciclina o tetraciclina, estas combinaciones de tratamientos generalmente se prefieren a la quinina en combinación con clindamicina.

[3]Tomar con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita en los 30 minutos posteriores a la toma de una dosis, dicha dosis debe repetirse.

[4]Las cápsulas de sulfato de quinina fabricadas en Estados Unidos poseen una dosis de 324 mg; por tanto, dos cápsulas son suficientes para la dosificación de adultos. La dosificación pediátrica puede ser difícil debido a la falta de quinina en forma distinta a las cápsulas.

[5]Para las infecciones adquiridas en el sudeste de Asia, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 7 días. Para las infecciones adquiridas en otros lugares, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 3 días.

[6]La doxiciclina y la tetraciclina no están indicadas en niños menores de 8 años de edad. Para los niños de menos de 8 años con *P. falciparum* resistente a cloroquina, se recomiendan atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina; la mefloquina puede ser considerada si no hay otras opciones disponibles. Para niños menores de 8 años de edad con *P. vivax* resistente a cloroquina, la mefloquina es el tratamiento recomendado. Si no está disponible o no se tolera y los beneficios del tratamiento no superan los riesgos, se debe utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina en su lugar.

[7]El tratamiento con mefloquina no se recomienda en personas que hayan adquirido la infección en el Sudeste Asiático debido a las resistencias al fármaco.

[8]Cuando se trata una infección sensible a cloroquina, se recomienda emplear cloroquina e hidroxicloroquina. Sin embargo, también se pueden emplear regímenes empleados para tratar las infecciones resistentes a cloroquina si están disponibles, son más cómodos o se prefieren.

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA[1]; LA DOSIS PEDIÁTRICA *NUNCA* DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ *P. malariae* o *P. knowlesi*	Todas las regiones	Cloroquina fosfato[8]: tratamiento como viene indicado más arriba *o* Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba	Cloroquina fosfato[8]: tratamiento como viene indicado más arriba *o* Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada/ *P. vivax* o *P. ovale*	Todas las regiones Nota: si se sospecha *P. vivax* resistente a cloroquina, ver fila inferior	Cloroquina fosfato[8] más primaquina-fosfato[9] Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. 4 veces/día × 14 días *o* Hidroxicloroquina más primaquina fosfato[9] Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. diarios × 14 días	Cloroquina fosfato[8] más primaquina-fosfato[9] Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina: 0,5 mg base/kg v.o. 4 veces/día × 14 días *o* Hidroxicloroquina más primaquina fosfato[9] Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 0,5 mg base/kg v.o. diarios × 14 días
Malaria no complicada/ *P. vivax*	Resistente a cloroquina[10] (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia)	Quinina sulfato más doxiciclina o bien tetraciclina más primaquina fosfato[9] Quinina sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba **Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato**[9] **Atovacuona-proguanil:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Mefloquina más primaquina fosfato**[9] **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba	Quinina sulfato más doxiciclina[6] o bien tetraciclina[6] más primaquina fosfato[9] Quinina-sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba **Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato**[9] **Atovacuona-proguanil:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Mefloquina más primaquina fosfato**[9] **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Primaquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada: alternativas para mujeres embarazadas[11-13]	**Sensible a cloroquina** (V. sección de malaria no complicada más arriba para conocer las regiones donde existe sensibilidad a cloroquina)	**Cloroquina fosfato:** tratamiento como viene indicado más arriba *o* **Hidroxicloroquina:** tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable
	Resistente a cloroquina (V. secciones anteriores para conocer las regiones donde existe ***P. falciparum*** y ***P. vivax*** resistentes a cloroquina)	**Quinina sulfato más clindamicina** **Quinina sulfato:** tratamiento como viene indicado más arriba **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba *o* **Mefloquina:** tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable

[9]La primaquina se utiliza para erradicar cualquier hipnozoíto que pueda permanecer inactivo en el hígado y prevenir así las recidivas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Debido a que la primaquina puede causar anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), debe realizarse una determinación de G6PD antes de iniciar el tratamiento. Para las personas con niveles de G6PD en el límite de la normalidad o como alternativa al régimen anterior, se puede administrar primaquina 45 mg por vía oral una vez a la semana durante 8 semanas; se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas y/o medicina tropical si se considera utilizar este régimen alternativo en personas con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe utilizarse durante el embarazo.

[10]NOTA: existen tres opciones (A, B y C) para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax* resistente a cloroquina. Se han documentado elevadas tasas de fracaso terapéutico en casos de *P. vivax* resistente a cloroquina en Papúa-Nueva Guinea y en Indonesia. También se han documentado casos infrecuentes de *P. vivax* resistente a cloroquina en Birmania (Myanmar), India, Centroamérica y Sudamérica. Los pacientes que adquieren infecciones por *P. vivax* fuera de Papúa-Nueva Guinea o de Indonesia deben empezar recibiendo cloroquina. Si no responden a este tratamiento, debe cambiarse a un régimen adecuado para *P. vivax* resistente a cloroquina e informar a los CDC (Malaria Hotline, número indicado arriba). Para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* resistente a cloroquina, las opciones A, B y C son igual de recomendables.

[11]Generalmente no está indicado el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina en mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina o por *P. vivax* resistente a cloroquina. Sin embargo, pueden usarse estos dos fármacos en combinación con quinina (como se recomienda para adultos no gestantes) si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el beneficio supera a los riesgos.

[12]Generalmente no se recomienda el uso de atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina en mujeres embarazadas, sobre todo en el primer trimestre, debido a la falta de datos sobre la seguridad del fármaco. En mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina se podría utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos.

(Continúa)

Tabla 314.2 Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE *PLASMODIUM*	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRIÓ LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS[1]	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA[1]; LA DOSIS PEDIÁTRICA *NUNCA* DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria grave[14-16]	Todas las regiones	**Gluconato de quinidina[14] más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina** **Gluconato de quinidina:** 6,25 mg base/kg (=10 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 1-2 horas, después 0,0125 mg base/kg/min (=0,02 mg sal/kg/min) en infusión continua durante al menos 24 horas. Un régimen alternativo es 15 mg base/kg (=24 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 4 horas, seguidos de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) en 4 horas cada 8 horas, empezando 8 horas después de la dosis de carga (v. prospecto). Una vez que la parasitemia sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, completar el tratamiento con quinina oral a las dosis indicadas más arriba. Ciclos de quinidina/quinina = 7 días en el sudeste asiático; = 3 días en África o Sudamérica **Doxiciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 100 mg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación por esta vía. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días **Tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días **Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información):** **Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), doxiciclina (clindamicina en mujeres embarazadas) o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato**	**Gluconato de quinidina[14] más uno de los siguientes: doxiciclina[4], tetraciclina[4] o clindamicina** **Gluconato de quinidina:** misma dosis, régimen y recomendaciones que para adultos **Doxiciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, puede administrarse i.v. Para niños <45 kg, administrar 2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Para niños >45 kg, usar la misma pauta que en adultos. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días **Tetraciclina:** tratamiento como viene indicado más arriba **Clindamicina:** tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días **Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información):** **Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), clindamicina o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato**

[13]No debe utilizarse la combinación primaquina-fosfato para el tratamiento radical de los hipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* durante el embarazo. Las gestantes con infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* deben ser mantenidas con profilaxis con cloroquina durante toda la gestación. La dosis quimioprofiláctica de cloroquina fosfato es de 300 mg base (500 mg sal) por vía oral una vez a la semana. Tras el parto, las mujeres que no presenten déficit de G6PD se tratarán con primaquina.

[14]Se considera que tienen manifestaciones de enfermedad grave los enfermos con frotis de sangre positivo o antecedentes recientes de posible exposición y sin otra patología identificada que presenten uno o más de los siguientes criterios clínicos: disminución del nivel de consciencia/coma, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, *shock* circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición y/o parasitemia mayor del 5%. La malaria grave se debe más frecuentemente a *P. falciparum*.

[15]Los enfermos diagnosticados con malaria grave deben ser tratados de forma agresiva con antimaláricos parenterales. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con quinidina intravenosa lo antes posible. Los enfermos con malaria grave deben recibir una dosis de carga de quinidina, a menos que ya hayan recibido más de 40 mg/kg de quinina en las 48 horas previas o hayan recibido mefloquina en las 12 horas previas. Cuando se administre quinidina se aconseja consultar con un cardiólogo y con un médico experimentado en el tratamiento de la malaria. Durante la administración de quinidina se debe realizar monitorización continua de la tensión arterial (por hipotensión) y cardiaca (por ampliación del complejo QRS y/o alargamiento del intervalo QTc) y vigilar periódicamente las cifras de glucosa en sangre (por hipoglucemia). Si aparecen complicaciones cardiacas graves, podría estar justificado interrumpir temporalmente el fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta.

[16]Las mujeres embarazadas con malaria grave deben ser tratadas de forma agresiva con antimaláricos parenterales.

De Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf.

Tabla 314.3 Tratamiento de la malaria no complicada en áreas endémicas

	REGÍMENES
Todas las malarias por *Plasmodium falciparum*	Artemeter-lumefantrina, 1,5 mg/kg-9 mg/kg cada 12 horas diarios durante 3 días con leche o alimento. Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días y mefloquina 25 mg base por kg (8 mg/kg al día durante 3 días*)† Dihidroartemisinina-piperaquina, 2,5 mg/kg-20 mg/kg diarios durante 3 días
Malaria por *P. falciparum* sensible	Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días, y una dosis única de sulfadoxinepirimetamina, 25 mg/kg-1,25 mg/kg Artesunato, 4 mg/kg, y amodiaquina*, 10 mg base por kg diarios durante 3 días
Plasmodium vivax‡, *Plasmodium malariae*‡, *Plasmodium ovale*‡, *Plasmodium knowlesi*‡ sensibles a cloroquina	Cloroquina, 10 mg base por kg inmediatamente, seguida de 10 mg/kg a las 24 horas y 5 mg/kg a las 48 horas

*Es preferible emplear los compuestos con dosis fijas precualificados de la Organización Mundial de la Salud antes que diluir los comprimidos. Se dispone de un comprimido pediátrico dispersable de artemeter-lumefantrina de buen sabor.
†Se han descrito elevadas frecuencias de fracaso de artesunato-mefloquina en la frontera entre Tailandia y Birmania.
‡Se puede administrar cualquiera de los tratamientos combinados que incluyen artemisinina, salvo artesunato-sulfadoxina-pirimetamina cuando *P. vivax* es resistente. Los pacientes infectados por *P. vivax* o *P. ovale* deberían recibir un ciclo de primaquina de al menos 14 días para erradicar los hipnozoítos (curación radical). Sin embargo, la deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una contraindicación porque un ciclo de primaquina de 14 días puede producir una anemia hemolítica grave en estos pacientes.
De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

Tabla 314.4 Tratamiento de la malaria grave en adultos y niños en áreas endémicas

- Artesunato, 2,4 mg/kg en inyección intravenosa o intramuscular*, seguido de 2,4 mg/kg a las 12 y 24 horas; siga con una inyección diaria si es necesario†
- Artemeter, 3,2 mg/kg en inyección intramuscular inmediata*, seguida de 1,6 mg/kg al día
- Diclorhidrato de quinina, 20 mg de sal por kg infundido durante 4 horas y seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg de sal por kg infundido durante 2-8 horas cada 8 horas (se puede administrar también mediante inyección intramuscular* si se diluye a 60-100 mg/ml)

El artesunato es el tratamiento de elección. Solo se debería emplear artemeter cuando no se disponga de artesunato. El diclorhidrato de quinina solo se debería administrar cuando no se disponga de artesunato ni de artemeter

*Las inyecciones intramusculares se ponen en la parte anterior del muslo.
†Los niños pequeños con malaria grave tienen menos exposición al artesunato y a su principal metabolito con actividad biológica, la dihidroartemisinina, que los niños mayores y los adultos. Se han sugerido regímenes de dosificación para garantizar una exposición al fármaco similar.
De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

La **anemia severa** (nivel de hemoglobina inferior a 5 g/dl) es la complicación grave más común de la malaria en los niños y es la principal causa de anemia que obliga al ingreso hospitalario en niños africanos. La anemia se asocia con la hemólisis, pero la eliminación de los eritrocitos infectados por el bazo y el deterioro de la eritropoyesis probablemente desempeñen un papel más importante que la propia hemólisis en la patogénesis de la anemia en la malaria grave. El tratamiento primario para la anemia severa es la transfusión de sangre. Con el tratamiento adecuado y oportuno, la anemia severa de la malaria tiene, por lo general, una mortalidad relativamente baja (aproximadamente, un 1%).

La **malaria cerebral** se define como la presencia de coma en un niño con parasitemia por *P. falciparum* en ausencia de otras causas de coma. Los niños con alteración de la consciencia que no se encuentran en estado de coma entran dentro de la categoría más amplia de las *alteraciones del nivel de consciencia*. La malaria cerebral es más común en los niños en zonas de un nivel de transmisión intermedia y en los adolescentes o adultos en zonas de transmisión muy baja. Es menos frecuente en zonas de transmisión muy alta. La malaria cerebral a menudo aparece después de que el paciente haya estado enfermo durante varios días y puede desarrollarse precipitadamente. La malaria cerebral se asocia con una tasa de letalidad del 15-20% y, a largo plazo, con deterioro cognitivo en niños. Las convulsiones repetitivas son frecuentes en niños con malaria cerebral. La hipoglucemia es común, pero los niños con verdadera malaria cerebral difícilmente despiertan del coma incluso después de normalizar sus niveles de glucosa mediante fluidoterapia. La exploración física puede mostrar fiebre alta, convulsiones, fasciculaciones, movimientos rítmicos de la cabeza o extremidades, pupilas contraídas o desiguales, hemorragias retinianas, hemiplejía, reflejos tendinosos ausentes o exagerados y signo de Babinski positivo. La punción lumbar muestra un aumento de la presión y de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo con nula pleocitosis y niveles de glucosa normales. Los estudios sugieren que los hallazgos en la exploración del fondo de ojo de los pacientes con una **retinopatía por malaria** (hemorragias retinianas, blanqueamiento periférico y macular, cambios en los vasos) son específicos de la malaria cerebral y, por ello, los niños con malaria cerebral que no tengan retinopatía deberían valorarse cuidadosamente para descartar otras causas de coma. No obstante, aun así deberían seguir siendo tratados de malaria cerebral, porque un gran conjunto de evidencias sugiere que, incluso en estos niños, *P. falciparum* contribuye a su estado comatoso. El tratamiento de la malaria cerebral al margen de los medicamentos contra la malaria es en gran medida de soporte, e incluye la evaluación y el tratamiento de las crisis y la hipoglucemia. Estudios que han utilizado RM para valorar a los niños con malaria cerebral han documentado que el edema cerebral con aumento de la presión intracraneal es la principal causa de muerte en estos pacientes; sin embargo, el tratamiento con manitol y corticoides no ha mejorado los resultados en estos niños.

La **dificultad respiratoria** es un indicador de mal pronóstico en la malaria grave y parece ser debida a la **acidosis metabólica,** en lugar de la enfermedad pulmonar intrínseca. Hasta la fecha, no se han descrito tratamientos útiles para el tratamiento de la acidosis metabólica en niños con malaria grave y los protocolos primarios frente a la malaria parecen ser la forma más efectiva de manejar la acidosis.

Las **convulsiones** son una complicación común de la malaria grave, especialmente en la malaria cerebral. Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera elección para las crisis, y el diazepam intrarrectal se ha utilizado con éxito en niños con malaria y convulsiones. Muchas crisis se resuelven con una sola dosis de diazepam. Para las convulsiones persistentes, el fenobarbital o la fenitoína son los medicamentos que se utilizan habitualmente. La fenitoína puede ser preferible para el tratamiento de convulsiones, sobre todo en hospitales o clínicas donde el soporte ventilatorio no está disponible. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos entre los dos fármacos, y la fenitoína es considerablemente más costosa que el fenobarbital. Actualmente no se recomiendan fármacos para la profilaxis de las convulsiones en los niños con malaria grave. En un estudio importante sobre niños con malaria grave, la profilaxis con fenobarbital disminuyó la actividad epileptógena, pero aumentó la mortalidad, probablemente debido a la depresión respiratoria asociada al fenobarbital, que pudo haber sido exacerbada por el tratamiento con benzodiazepinas.

La **hipoglucemia** es una complicación propia de los niños, de las embarazadas y de los pacientes tratados con quinina. Pueden presentar una disminución del nivel de consciencia que en ocasiones se confunde con paludismo cerebral. Ante cualquier niño con alteración de la consciencia y malaria se debe determinar el nivel de glucosa, y si no se dispone de medidores de glucosa, se administrará un bolo de dextrosa de forma empírica. La hipoglucemia se asocia con mayor mortalidad y con secuelas neurológicas.

El **colapso circulatorio (malaria álgida)** es una complicación rara que se manifiesta como hipotensión, hipotermia, pulso débil y rápido, respiración superficial, palidez y colapso vascular. Lo más probable es que esté provocado por una sobreinfección bacteriana, ya que hasta el 15% de los niños en áreas endémicas con malaria grave pueden tener bacteriemia de modo concomitante. La muerte puede producirse en horas. En todos los niños con malaria grave e hipotensión o hipoperfusión debe realizarse un cultivo de sangre e iniciar empíricamente tratamiento para sepsis bacteriana.

El **deterioro cognitivo a largo plazo** aparece en el 25% de los niños con malaria cerebral y se produce también en niños con episodios repetidos de la enfermedad sin complicaciones. La prevención de ataques en estos niños mejora el nivel formativo.

El **síndrome de esplenomegalia tropical** es una complicación crónica de la malaria por *P. falciparum* en el que la esplenomegalia masiva persiste después del tratamiento de la infección aguda. Los criterios principales son esplenomegalia (más de 10 cm), IgM superior a dos veces el valor normal, altas concentraciones de anticuerpos frente al antígeno de *P. falciparum* en

estadio sanguíneo y una respuesta clínica a los fármacos antipalúdicos. Este síndrome se da exclusivamente en niños en áreas endémicas con exposiciones repetidas, y se cree que está provocado por una respuesta inmune alterada frente a los antígenos de *P. falciparum*. La profilaxis prolongada contra la malaria (por lo menos durante 1 año, principalmente con cloroquina, quinina o mefloquina) es necesaria para el tratamiento de este síndrome si el niño permanece en un área endémica de malaria. Con la profilaxis antipalúdica, el tamaño del bazo disminuye progresivamente, pero a menudo aumenta de nuevo si la profilaxis se detiene.

Otras complicaciones en niños incluyen **daño renal agudo** e **ictericia,** que se asocia con un peor pronóstico y postración. Muchos casos de la bibliografía demuestran que aunque en niños con malaria grave es rara una insuficiencia renal que requiera diálisis, es frecuente el daño renal agudo que se asocia con un incremento en la mortalidad. La **postración** se define como la incapacidad para permanecer sentado, de pie o comer sin ayuda, en ausencia de alteración del nivel de consciencia. La postración también se ha asociado con un aumento de la mortalidad en algunos estudios, pero la fisiopatología de este proceso no está bien comprendida. Complicaciones poco frecuentes son la hemoglobinuria, el sangrado anómalo y el edema pulmonar. Hay que subrayar que el edema de pulmón es más frecuente en adolescentes que en adultos.

PREVENCIÓN

La prevención de la malaria consiste en la reducción de la exposición a mosquitos infectados y en la quimioprofilaxis. La información más precisa y exacta acerca de las regiones del mundo donde existe riesgo de contraer la enfermedad y sobre las resistencias se puede obtener en los departamentos de salud locales y estatales o en el CDC, o consultando la guía *Health Information for International Travel,* publicada por el Public Health Service de Estados Unidos.

Los que viajen a áreas endémicas deben permanecer en las zonas controladas desde el crepúsculo hasta el amanecer, cuando el riesgo de transmisión es más alto. Deben dormir bajo mosquiteras tratadas con permetrina y pulverizar insecticidas en el interior al anochecer. Durante el día deben vestir con ropa que cubra los brazos y las piernas, metiendo los pantalones por dentro de las botas o zapatos. Se debe aplicar repelente de mosquitos a la ropa fina y a la piel no cubierta por ropa a base de aplicaciones repetidas como indiquen las instrucciones del repelente y al menos cada 4 horas. Los niños nunca deben salir al exterior desde el crepúsculo hasta el amanecer, pero si existiese riesgo de exposición, se debe aplicar N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en solución al 25-35% (no mayor del 40%) en las áreas expuestas, excepto los ojos, la boca y las manos. Las manos se excluyen porque suelen llevarse a la boca. El DEET se lavará posteriormente de la piel del niño en cuanto este entre en la vivienda. La Asociación Americana de Pediatría recomienda evitar las soluciones de DEET en niños menores de 2 meses. Los efectos secundarios del DEET son erupción cutánea, encefalopatía tóxica y convulsiones, pero estas complicaciones casi siempre se deben a la aplicación inadecuada de altas dosis de DEET. La **picaridina** es un repelente alternativo que en ocasiones se tolera mejor. Incluso con estas precauciones se debe llevar inmediatamente al niño al médico si enferma durante el viaje.

La quimioprofilaxis es necesaria para todos los que viajan a los trópicos e incluso para los que hayan nacido allí pero no han vuelto al lugar desde la infancia, incluyendo niños de todas las edades (tabla 314.5). Los

Tabla 314.5 Quimioprofilaxis de la malaria en niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS (ORAL)	VENTAJAS	DESVENTAJAS	USO ÓPTIMO
Área resistente a cloroquina	Mefloquina[*,†]	<10 kg: 4,6 mg base (5 mg sal)/kg/semana 10-19 kg: ¼ comp./semana 20-30 kg: ½ comp./semana 31-45 kg: ¾ comp./semana >45 kg: 1 comp./semana (228 mg base)	Una dosis semanal	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico Efectos secundarios: trastornos del sueño, sueños vívidos	Niños que van a áreas endémicas de malaria durante 4 semanas o más Niños que es poco probable que tomen la medicación diaria
	Doxiciclina[‡]	2 mg/kg diarios (máx. 100 mg)	Barato	No se puede administrar a niños <8 años Dosis diarias Se debe tomar con alimento o produce molestias gástricas Fotosensibilidad	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas y no pueden tomar o conseguir atovacuona/proguanil
	Atovacuona/proguanil[§] (Malarone)	Comp. pediátricos: 62,5 mg de atovacuona/25 mg de proguanil Comp. adultos: 250 mg de proguanil/100 mg de proguanil 5-8 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 9-10 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 11-20 kg: 1 comp. pediátrico una vez diaria 21-30 kg: 2 comp. pediátricos una vez diaria 31-40 kg: 3 comp. pediátricos una vez diaria >40 kg: 1 comp. adulto una vez diaria	Preparado pediátrico Bien tolerado en general	Dosis diarias Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato Los fármacos empleados en las áreas de resistencia a cloroquina se pueden emplear en las áreas sensibles	5 mg base/kg/semana (máx. 300 mg base)	Una dosis semanal Barato Bien tolerado en general	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico	El mejor fármaco para los niños que viajan a regiones con *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax* sensibles a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben iniciarse 1-2 semanas antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y en las fronteras de Tailandia con Camboya y Birmania. Los viajeros a estas áreas deben tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véanse en el texto las precauciones sobre el uso de mefloquina.

‡La doxiciclina se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No utilizar en niños menores de 8 años o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona/proguanil se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 7 días después de la última exposición. Debe tomarse con comida o una bebida láctea. No se recomienda en mujeres embarazadas, niños menores de 5 kg y mujeres que se encuentren dando lactancia a niños menores de 5 kg. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

profesionales sanitarios deben consultar la información más actualizada posible sobre patrones de resistencia antes de prescribir profilaxis a sus pacientes. Se administra cloroquina en las pocas áreas del mundo sin cepas resistentes a la cloroquina. En las zonas donde existe *P. falciparum* resistente a cloroquina, la atovacuona-proguanil, la mefloquina o la doxiciclina se pueden dar como quimioprofilaxis. La **atovacuona-proguanil** se recomienda generalmente para viajes cortos (hasta 2 semanas), ya que se debe tomar diariamente. Existen comprimidos pediátricos y son generalmente bien tolerados, aunque el sabor es a veces desagradable para los niños muy pequeños. Para viajes más largos, es preferible la **mefloquina,** ya que solo se toma una vez por semana. La mefloquina no tiene una formulación pediátrica y tiene un sabor desagradable que, por lo general, requiere que se mezcle «disfrazada» en un alimento, como el sirope de chocolate. La mefloquina no se debe administrar en niños que presenten hipersensibilidad conocida a la mefloquina, estén recibiendo fármacos cardiotrópicos, tengan historia de convulsiones o ciertos trastornos psiquiátricos, o viajen a un área donde exista resistencia a la mefloquina (las fronteras de Tailandia con Birmania y Camboya, las provincias occidentales de Camboya y los estados del este de Birmania). La atovacuona-proguanil se inicia 1-2 días antes del viaje, y la mefloquina se inicia 2 semanas antes del viaje. Es importante que estas dosis sean administradas, tanto para permitir que se alcancen niveles terapéuticos de los fármacos como para estar seguro de que los fármacos son tolerados. La **doxiciclina** es una alternativa para los niños mayores de 8 años de edad. Se debe dar todos los días y debe administrarse con alimentos. Los efectos secundarios de la doxiciclina son las infecciones vaginales por levaduras y la fotosensibilidad. La **primaquina** es una opción para la profilaxis diaria en niños que no toleran ninguna otra alternativa, pero se debería administrar tras consultar con un especialista en medicina de viajes si fuera necesario, y en todos los niños se debería descartar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de prescribir este fármaco, que está contraindicado en los niños que la presentan. Se puede plantear la provisión de medicamentos para el autotratamiento en personas que se niegan a tomar la profilaxis o que se vayan a encontrar en zonas muy remotas donde el acceso a la atención médica sea difícil. La provisión de medicamentos para el autotratamiento de la malaria debe hacerse consultando con un especialista en medicina de viajes, y la medicación siempre debería ser diferente a la utilizada para la profilaxis.

Actualmente, se encuentran en marcha numerosos esfuerzos para prevenir la malaria en países con malaria endémica. Algunos han tenido un gran éxito y han dado lugar a una disminución significativa en la incidencia de malaria en muchos países de África, Asia y América del Sur en la última década. Estas intervenciones incluyen el uso de mosquiteras tratados con insecticida (que han disminuido la mortalidad por cualquier causa en niños menores de 5 años de edad en varias zonas altamente endémicas de malaria en aproximadamente un 20%), la fumigación de interiores con insecticidas de larga duración y el uso de la **terapia combinada con artemisinina** como tratamiento de primera línea de la malaria. La primera vacuna que posee cierto grado de eficacia contra la malaria es la **vacuna RTS,S,** que se basa en la proteína circumsporozoíto de *P. falciparum.* En varios ensayos clínicos, esta vacuna ha demostrado una eficacia del 17-56% frente a la malaria no complicada y del 38-50% frente a la malaria grave en los niños pequeños en zonas endémicas de malaria en periodos de hasta 48 meses después de la vacunación. Dada la eficacia relativamente baja de esta vacuna, no está claro si se empleará como parte de una estrategia combinada, que incluye las intervenciones exitosas anteriormente mencionadas. Muchas otras vacunas también se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico, y se espera que las vacunas futuras mejoren la eficacia de la vacuna RTS,S. Actualmente no existe una vacuna lo bastante eficaz como para incluirse en la prevención de la malaria en viajeros.

El tratamiento **preventivo intermitente** durante la lactancia ha conseguido reducir con especial éxito la incidencia de malaria en el África subsahariana. La administración a los lactantes de **sulfadoxina-pirimetamina** cuando reciben la segunda y tercera dosis de la vacuna de la difteria, el toxoide tetánico y el sarampión y la tos ferina se considera relativamente eficaz y segura. El tratamiento preventivo intermitente se ha administrado también en gestantes, y tres dosis de sulfadoxina-pirimetamina han reducido la frecuencia de lactantes de bajo peso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 315

Babesiosis *(Babesia)*

Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad similar a la malaria, causada por protozoos intraeritrocitarios que son transmitidos por garrapatas de cuerpos duros (ixodes). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van desde una forma subclínica hasta una forma fulminante que lleva a la muerte.

ETIOLOGÍA

Hay más de 100 especies de *Babesia* que infectan a una gran variedad de animales salvajes y domésticos por todo el mundo. Solo unas pocas especies se han descrito infectantes en seres humanos, incluidas el patógeno tipo *Babesia crassa*, *Babesia divergens*, *Babesia duncani, Babesia microti, Babesia venatorum* y *Babesia* sp. XXB/HangZhou y KO1.

EPIDEMIOLOGÍA

La *Babesia* se transmite a los seres humanos a través de los reservorios vertebrados por la especie de garrapatas *Ixodes ricinus. B. microti* es la causa más común de babesiosis en humanos. El reservorio principal de *B. microti* es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus,* y el vector principal es la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis. I. scapularis* también transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme, de la anaplasmosis granulocítica humana, la *Borrelia miyamotoi,* el agente de la ehrlichiosis tipo *Ehrlichia muris* y el virus Powassan, y puede transmitir simultáneamente dos o más microorganismos. El ciervo de cola blanca *(Odocoileus virginianus)* sirve como huésped sobre el cual se alimentan las garrapatas adultas, pero no es un reservorio competente. La babesiosis puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas, y *B. microti* es la que más frecuentemente se ha descrito como agente microbiano transmitido en Estados Unidos. La babesiosis rara vez se adquiere por vía transplacentaria.

La infección en seres humanos por *B. microti* es endémica (la mayor parte de los casos se producen en junio, julio y agosto) en el noreste y en la zona superior del medio oeste de Estados Unidos (fig. 315.1). *B. duncani* infecta a seres humanos a lo largo de la costa norte del Pacífico. Se han descrito infecciones tipo *B. divergens* en Kentucky, Misuri y Washington. En Europa, se dan casos esporádicos causados por *B. divergens, B. microti* y *B. venatorum.* En Asia, *B. venarotum* es endémica en el noreste de China. Se han descrito casos de infección por *B. microti* en Taiwán, China continental y Japón. En China se han documentado casos de *Babesia crassa y Babesia* sp. XXB/HangZhou y de KO1 en Corea. Los casos de babesiosis humana también han sido descritos en África, Australia y América del Sur.

En determinadas zonas y en ciertos años de elevada transmisión, la babesiosis constituye una importante carga de salud pública. En la isla de Nantucket se declararon hasta 280 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que la carga de enfermedad de esta comunidad se sitúa en una categoría calificada como «moderadamente frecuente», similar a la gonorrea. Tasas de incidencia similares se han descrito en otros lugares de la costa sur de Nueva Inglaterra.

PATOGENIA

La patogenia de la babesiosis humana no se conoce bien. La lisis de los eritrocitos infectados con la anemia resultante y la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, probablemente expliquen la mayor parte de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. El bazo desempeña un papel importante en el aclaramiento de la parasitemia, al igual que las células T y B, macrófagos, polimorfonucleares, citocinas, anticuerpos y complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La babesiosis presenta unas manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta la infección fulminante fatal. En los casos clínicamente evidentes, los síntomas comienzan tras un periodo de incubación de 1-9 semanas desde la picadura de la garrapata o de 1 semana y 6 meses después de la transfusión. Los síntomas característicos de la enfermedad moderada a grave comprenden fiebre intermitente de hasta 40 °C, acompañada por una combinación variable de escalofríos, sudoración, mialgia y cefalea.

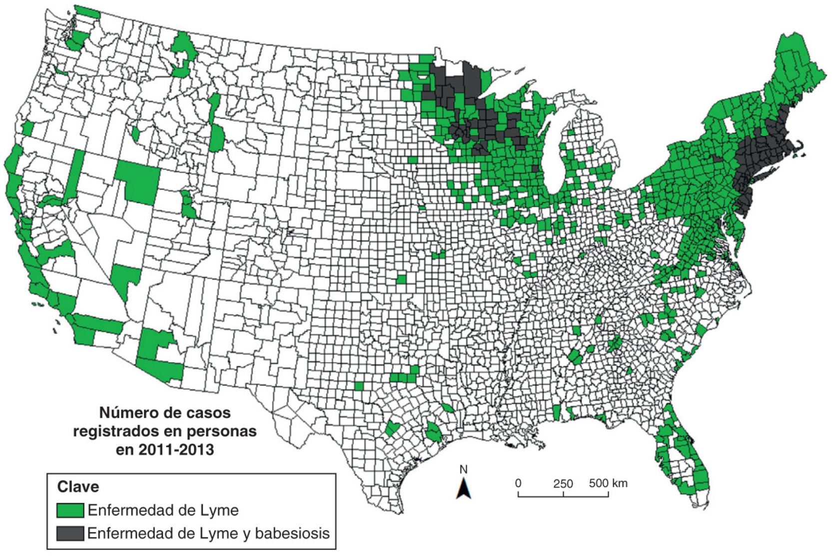

Fig. 315.1 **Número de casos de babesiosis emergente en zonas endémicas para la enfermedad de Lyme.** Este es un mapa basado en los datos obtenidos de los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades que recoge los condados que han registrado casos de enfermedad de Lyme y/o babesiosis desde 2011 a 2013. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme pero menos de 3 casos de babesiosis están representados en color verde. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme y 3 o más casos de babesiosis están en color gris. Ningún condado registró 3 o más casos de babesiosis pero menos de 3 de enfermedad de Lyme. *(Adaptada de Diuk-Wasser M, Vannier E, Krause PJ: Coinfection by Ixodes tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences,* Trends Parasitol *32:30-42, 2016.)*

Con menos frecuencia aparecen artralgia, dolor faríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, labilidad emocional, hiperestesia, inyección conjuntival, fotofobia, pérdida de peso y tos no productiva. Los hallazgos de la exploración física son mínimos; en general solo se objetiva fiebre. En ocasiones se han observado esplenomegalia y/o hepatomegalia, pero el exantema cutáneo es infrecuente. Los hallazgos alterados en las pruebas complementarias incluyen anemia hemolítica moderadamente grave, aumento del recuento de reticulocitos, trombocitopenia, proteinuria y elevación de la bilirrubina, de la urea y de la creatinina. El recuento leucocitario es normal o discretamente bajo, con aumento de las formas en banda, a menudo con neutropenia. Entre las complicaciones se incluyen fallo respiratorio, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, coma y muerte. Los síntomas de babesiosis suelen durar 1-2 semanas, con un periodo de recuperación prolongado que en los huéspedes muy inmunodeprimidos puede llegar hasta el año experimentando una infección recurrente. Dentro de estos pacientes se encuentran aquellos con cáncer, asplenia, que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con VIH/SIDA, aunque se les administraran múltiples ciclos de tratamiento frente a las babesias. Más de un 20% de estos pacientes muere, mientras que el resto se cura después de un promedio de 3 meses (1-24 meses) de tratamiento específico.

Entre los **factores de riesgo de enfermedad grave** se encuentra la edad avanzada, neonatos prematuros, la asplenia anatómica o funcional, tumores malignos concomitantes o infección por VIH/SIDA, los fármacos inmunosupresores y la adquisición de la infección a través de una transfusión de sangre o de un trasplante de órganos. La concurrencia de babesiosis y enfermedad de Lyme se da en un 3-11% de los pacientes, dependiendo de la localización en Estados Unidos. En los niños puede producirse una babesiosis de moderada a grave, pero generalmente la infección es menos grave que en los adultos. Alrededor de la mitad de los niños infectados están asintomáticos o presentan síntomas mínimos. Los neonatos pueden desarrollar una enfermedad grave y habitualmente adquieren la infección por transfusión sanguínea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de *B. microti* se confirma mediante la identificación microscópica de los parásitos en un frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright. Las parasitemias pueden ser extremadamente bajas, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se pueden examinar extensiones gruesas de sangre, pero los organismos pueden confundirse con precipitados de la tinción o cuerpos de inclusión férricos. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba sensible y específica para la detección de ADN de *Babesia,* y puede utilizarse además de o en lugar de los frotis para confirmar el diagnóstico. La subinoculación de la sangre en hámsteres o jerbos y el cultivo *in vitro* son técnicas muy especializadas que solo se realizan en laboratorios con experiencia. Las pruebas serológicas son útiles, en especial para el diagnóstico de la infección por *B. microti.* El análisis serológico con inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos de tipo inmunoglobulina G y M es sensible y específico, y generalmente puede confirmar el diagnóstico de babesiosis, aunque puede reflejar más una infección pasada que un proceso agudo. El diagnóstico se realiza de un modo más fiable en pacientes que han vivido o viajado a una zona donde la babesiosis es endémica, que han experimentado síntomas similares a los de una infección vírica y en los que se identifican parásitos en frotis sanguíneos o con pruebas de amplificación de ADN de *Babesia* en sangre y con anticuerpos en suero. La seropositividad aislada es poco fiable para diagnosticar una infección activa por babesias.

TRATAMIENTO

La combinación de **clindamicina** (7-10 mg/kg cada 6-8 horas [aumentar hasta un máximo de 600 mg por dosis] intravenoso u oral) y **quinina** (8 mg/kg cada 8 horas [aumentar hasta un máximo de 650 mg por dosis] oral) durante 7-10 días fue la primera terapia combinada efectiva para el tratamiento de la babesiosis. Sin embargo, las reacciones adversas son comunes, especialmente acúfenos y malestar abdominal. La combinación de **atovacuona** (20 mg/kg cada 12 horas [aumentar hasta un máximo de 750 mg por dosis] oral) y **azitromicina** (10 mg/kg en dosis única el primer día [aumentar hasta un máximo de 500 mg por dosis] y posteriormente 5 mg/kg una vez al día [aumentar hasta un máximo de 250 mg por dosis] oral) durante 7-10 días es tan efectiva como la clindamicina y la quinina, pero con menos efectos adversos. Se ha empleado la combinación de atovacuona y azitromicina con éxito para tratar la babesiosis en niños, y deben ser consideradas para su uso inicial en niños que experimentan una infección. La combinación de clindamicina con quinina es una alternativa de elección. El fracaso del tratamiento con clindamicina y quinina, y con atovacuona y azitromicina, puede darse en huéspedes muy inmunocomprometidos. Lo recomendado en estos casos es consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Las exanguinotransfusiones pueden hacer descender la parasitemia rápidamente y limpiar los productos tóxicos secundarios de la infección. Las exanguinotransfusiones parciales o completas están recomendadas en niños con una parasitemia de alto grado (del 10% o más), anemia grave (hemoglobina menor de 10 g/dl) o compromiso pulmonar, renal o hepático.

PRONÓSTICO

En algunas áreas altamente endémicas se observa a menudo enfermedad moderada a grave. En un estudio retrospectivo de 136 casos en Nueva York se estimó un índice de mortalidad del 5%, pero puede ser hasta del 21% en huéspedes inmunocomprometidos que hayan adquirido la infección después de una transfusión de sangre. A veces la inmunidad es incompleta, ya

que existen bajos niveles de parasitemia asintomática que persisten hasta 26 meses después de la resolución de los síntomas o formas recidivantes de la enfermedad sintomática en huéspedes inmunocomprometidos.

PREVENCIÓN

La babesiosis se puede prevenir evitando las áreas donde habitan garrapatas, ciervos y ratones. Se recomienda utilizar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo impregnada con dietiltoluamida (DEET), dimetilftalato o permetrina (Permanone) a los que viajen a las zonas con abundante vegetación dentro de las áreas endémicas. El DEET debe ser aplicado directamente sobre la piel. Se deben buscar garrapatas para retirarlas utilizando pinzas. Los posibles donantes de sangre con antecedentes de babesiosis se excluyen de los programas de transfusión para evitar los casos relacionados con transfusiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 316

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Rima McLeod y Kenneth M. Boyer

Toxoplasma gondii es un protozoo apicomplexa, intracelular, obligado, adquirido por vía oral, transplacentaria o, raras veces, por vía parenteral en un accidente de laboratorio, por vía transfusional o a partir de un órgano trasplantado. En los niños inmunológicamente normales, la infección aguda adquirida puede ser o no reconocible, causar linfadenopatía o afectar a prácticamente cualquier órgano. *Una vez adquiridos, los organismos latentes enquistados persisten durante toda la vida del huésped.* En las personas inmunocomprometidas, tanto la adquisición inicial como la reactivación de organismos latentes suelen originar signos y síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) y pueden producir una enfermedad sistémica, como en los trasplantados de médula ósea. Si no se trata, la infección congénita causa a menudo signos o síntomas en el periodo perinatal o más adelante en la vida del niño, la mayor parte de las veces coriorretinitis y lesiones del SNC. También pueden darse otras manifestaciones, como crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, déficits motores y cognitivos, fiebre, adenopatías, erupciones cutáneas, pérdida de audición, neumonitis, hepatitis, trombocitopenia y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La toxoplasmosis congénita no diagnosticada en niños con infección por VIH puede ser fulminante.

ETIOLOGÍA

Toxoplama gondii es un protozoo coccidio que se multiplica únicamente en células vivas. Desciende de un antiguo parásito extracelular, de vida libre, unicelular, llamado *Colpodella,* con el que comparte algunas características ultraestructurales. Los taquizoítos, la forma patógena en las infecciones activas, son ovales o con forma de media luna y miden 2-4 por 4-7 µm. Los quistes tisulares, que miden 10-100 µm de diámetro, pueden contener miles de parásitos latentes denominados **bradizoítos** y pueden permanecer en los tejidos, especialmente en el SNC y el músculo esquelético y cardiaco, durante toda la vida del huésped. *Toxoplasma* puede multiplicarse en todos los tejidos de mamíferos y de aves.

Los **ooquistes,** otra forma del parásito, se forman en el intestino del gato. Los gatos no inmunes recién infectados y otras especies de felinos son los hospedadores definitivos de *T. gondii*, dentro de los cuales se producen intercambios genéticos durante el ciclo sexual. Se transmite a los gatos mediante la ingesta de carne infectada que contiene bradizoítos enquistados o mediante la ingesta de ooquistes excretados por otros gatos recién infectados. Los parásitos se multiplican mediante ciclos esquizogónicos y gametogónicos en el epitelio del íleon distal del intestino del gato. Se excretan ooquistes que contienen dos esporoquistes y, en condiciones adecuadas de temperatura y humedad, cada esporoquiste madura para dar cuatro esporozoítos. Durante aproximadamente 2 semanas, el gato excreta 10^5-10^7 ooquistes/día, los cuales pueden ser viables durante más de 1 año en un ambiente favorable. Los ooquistes esporulan 1-5 días tras la excreción y se transforman en infecciosos. Se destruyen con la desecación o la ebullición, pero no con la exposición a la lejía. Se han aislado ooquistes en la tierra y en la arena frecuentada por gatos y se han asociado algunos brotes con la contaminación del agua y la comida. Los ooquistes y los quistes tisulares son fuente de infección en animales y en humanos (fig. 316.1A y B). Existen tipos definidos desde un punto de vista genético de *T. gondii* que tienen diferente virulencia en los ratones (y quizá en humanos) y que forman un número distinto de quistes en el cerebro de ratones exogámicos. En Estados Unidos hay cuatro líneas clonales predominantes, llamadas **tipos I, II, III** y **IV** (haplogrupo XII), además de unos tipos recombinantes atípicos (fig. 316.1C). Existe un tipo clonal predominante (tipo II) en Francia, Austria y Polonia, y parásitos no arquetípicos en Brasil, Guyana, Guayana Francesa y América Central (fig. 316.1D). Los principales factores de virulencia son las moléculas secretadas que difieren entre las distintas líneas genéticas denominadas **cepas** (fig. 316.1E)

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Toxoplasma* es ubicua en animales y es una de las infecciones latentes más frecuentes en humanos en todo el mundo, infectando y permaneciendo en aproximadamente 2 mil millones de personas. La incidencia varía considerablemente entre humanos y animales en las distintas áreas geográficas. En muchas regiones del mundo, aproximadamente un 3-35% del ganado porcino, un 7-60% del ovino y un 0-9% del vacuno contienen *T. gondii.* Se detectan títulos significativos de anticuerpos en un 50-80% de los residentes de algunas zonas geográficas como Francia, Brasil y Centroamérica, y en menos del 5% en otras áreas. Se estima que la prevalencia actual en Estados Unidos es del 10%, pero varía según las diferencias demográficas. Por ejemplo, en un estudio del condado de Lancaster, la prevalencia en las mujeres embarazas en una comunidad amish fue del 50%. Parece que la prevalencia de infección es más alta en los climas cálidos y húmedos. Los parásitos distintos del tipo genético II son más frecuentes en las madres de lactantes con infección congénita en los climas cálidos y húmedos del sur, en áreas rurales de bajo nivel socioeconómico y en lugares de Estados Unidos de etnia hispana. Estos parásitos no tipo II se asocian más a menudo con partos prematuros e infecciones congénitas graves en Estados Unidos.

Los niños mayores y los adultos normalmente adquieren la infección por vía oral al ingerir carne poco hecha o cruda que contiene quistes o alimentos (p. ej., ensaladas verdes), u otros materiales contaminados con ooquistes procedentes de gatos con infección aguda. Al congelar la carne a −20 °C o calentarla hasta 66 °C, los quistes dejan de ser infecciosos. Se han producido brotes de infección aguda en familias, en reuniones sociales y en restaurantes en los que se ha consumido el mismo alimento infectado. No se tiene constancia de que *Toxoplasma* se transmita de persona a persona, excepto durante la infección transplacentaria de madre a feto y, rara vez, por trasplante de órganos o transfusión sanguínea. Se ha descrito la presencia de *T. gondii* en la próstata y en el esperma de animales pero no se ha demostrado la transmisión sexual entre personas.

Ha habido receptores de trasplantes seronegativos que, al recibir un órgano o médula ósea de un donante seropositivo, han experimentado una enfermedad con riesgo vital que ha requerido tratamiento. Los receptores seropositivos que han recibido un órgano infectado pueden presentar un aumento de los títulos serológicos sin enfermedad asociada. Los accidentes de laboratorio han provocado infecciones e incluso muertes.

Toxoplasmosis congénita

La transmisión al feto se produce cuando una madre inmunológicamente normal adquiere la infección primaria durante la gestación. La transmisión congénita desde madres infectadas antes del embarazo es extremadamente rara, excepto en el caso de mujeres inmunocomprometidas crónicamente. En Estados Unidos, la incidencia de infección congénita varía desde 1 de cada 1.000 hasta 1 de cada 8.000 nacidos vivos. Se estima que 15 millones de personas viven en el mundo con una toxoplasmosis congénita. La incidencia de infección en una población de mujeres embarazadas depende del riesgo general de infección en esa localización específica y de la proporción de población que no estaba previamente infectada.

PATOGENIA

Los niños y los adultos adquieren *T. gondii* al ingerir alimentos que contienen quistes o que están contaminados con ooquistes, en general debido a gatos con infección aguda. Los ooquistes también pueden ser transportados hasta los alimentos por las moscas y las cucarachas. Cuando se ingiere el parásito,

los quistes liberan los bradizoítos o los ooquistes liberan esporozoítos. Posteriormente, estos organismos entran dentro de las células gastrointestinales, donde se multiplican, rompen las células, infectan las células contiguas, penetran en los linfáticos y se diseminan por vía hematógena en todo el cuerpo. Los **taquizoítos** proliferan, produciendo focos de necrosis rodeados por una reacción celular. Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria normal (tanto humoral como celular), los taquizoítos desaparecen de los tejidos. En personas inmunológicamente deficientes, y también en algunas inmunológicamente normales en apariencia, la infección aguda progresa y origina, en ocasiones, una enfermedad que puede llegar a ser letal, como neumonitis, miocarditis o encefalitis.

Durante la infección aguda por *T. gondii* es habitual que se produzcan alteraciones de las poblaciones de linfocitos T, como linfocitosis, aumento de la cifra de $CD8^+$ y disminución del índice $CD4^+$:$CD8^+$. Los cambios característicos en el ganglio linfático comprenden una hiperplasia folicular reactiva con acúmulos irregulares de histiocitos epitelioides que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, y distensión focal de los sinusoides con células monocíticas. La ausencia de células $CD4^+$ en los enfermos con SIDA puede contribuir a las manifestaciones graves de la toxoplasmosis.

Los quistes se forman rápidamente, en apenas 7 días después de la infección, y permanecen durante toda la vida del huésped. Durante la infección latente producen una pequeña o nula respuesta inflamatoria, pero causan una enfermedad por recrudescencia en los pacientes inmunocomprometidos. La **coriorretinitis por recrudescencia** se produce en niños con infección posnatal y en niños mayores y en adultos que adquirieron la infección congénitamente. Las genéticas del parásito y del huésped condicionan el pronóstico.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación, los organismos pueden diseminarse por vía hematógena a la placenta. La infección puede transmitirse al feto por vía transplacentaria o durante el parto vaginal. En las infecciones maternas no tratadas adquiridas durante el primer trimestre, aproximadamente un 17% de los fetos se infectan, y en general presentan una enfermedad grave. En los casos adquiridos en el tercer trimestre, se infectan aproximadamente un 65% de los fetos, en general con una enfermedad que es más leve o insignificante al nacer. Las diferencias en las tasas de transmisión y en las consecuencias se deben, probablemente, al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia, al inóculo de *T. gondii* y a la capacidad inmunológica de la madre y el feto para limitar la parasitemia.

El examen de la placenta de los recién nacidos infectados puede mostrar inflamación crónica y quistes. Se pueden observar taquizoítos con las tinciones de Wright o Giemsa, pero como mejor se detectan es con la técnica de la inmunoperoxidasa. Los quistes tisulares se tiñen bien con el reactivo de Schiff y con tinción de plata, así como con la técnica de la inmunoperoxidasa. En muchos tejidos, especialmente el SNC, coroides y retina, corazón, pulmones, músculo esquelético, hígado y bazo, puede haber áreas extensas o microscópicas de necrosis. En el cerebro se producen áreas de calcificación.

Casi todos los individuos con infección congénita no tratada manifiestan signos o síntomas de infección, como coriorretinitis, antes de la adolescencia. Algunos lactantes con enfermedad grave parecen presentar anergia celular antígeno-específica frente a *Toxoplasma,* hecho que puede ser importante en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección primaria por *T. gondii* son muy variadas y están influidas principalmente por la inmunocompetencia del huésped. Puede no haber signos ni síntomas de enfermedad grave. La reactivación de una toxoplasmosis congénita previamente asintomática se suele poner de manifiesto como toxoplasmosis ocular.

Toxoplasmosis adquirida

Los *niños inmunológicamente normales* que adquieren la infección después del nacimiento no presentan generalmente ningún síntoma clínicamente reconocible. Cuando tienen manifestaciones clínicas, estas pueden incluir prácticamente cualquier combinación de fiebre, rigidez de nuca, mialgias, artralgias, erupción maculopapular que respeta las palmas y las plantas, adenopatías localizadas o generalizadas, hepatomegalia, hepatitis, linfocitosis reactiva, meningitis, absceso cerebral, encefalitis, confusión, malestar, neumonía, polimiositis, pericarditis, derrame pericárdico y miocarditis. La **coriorretinitis** se estima que aparece aproximadamente en un 1% de los casos en Estados Unidos y en el 20% de los casos en epidemias en Brasil 2 años después de la infección. Aproximadamente un 10% de las madres de lactantes con infección congénita también presenta lesiones oculares en las exploraciones oftalmoscópicas indirectas con el ojo dilatado. No es posible distinguir las lesiones coriorretinianas adquiridas de la infección congénita de infección según el aspecto. En algunas áreas de Brasil, un 80% de la población está infectada y un 20% de esta tiene afectación retiniana con un 50% en las personas de más de 50 años. Los síntomas oculares pueden estar presentes unos pocos días o persistir durante meses.

La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda adquirida es el aumento de tamaño de uno o de unos pocos ganglios linfáticos cervicales. Los casos de **linfadenopatía** toxoplásmica son similares a los de mononucleosis infecciosa, a los de enfermedad de Hodgkin o a otras linfadenopatías (v. cap. 517). Los ganglios linfáticos pectorales, mediastínicos, mesentéricos y retroperitoneales pueden estar afectados. La afectación de los ganglios intraabdominales puede asociarse con fiebre, simulando una apendicitis. Los ganglios pueden ser dolorosos, pero no supuran. La linfadenopatía puede aumentar y disminuir durante un periodo de 1-2 años. Sin embargo, casi todos los pacientes con linfadenopatía se recuperan espontáneamente sin tratamiento. Es poco habitual encontrar afectación orgánica relevante en las personas inmunológicamente normales, aunque algunos pacientes han padecido morbilidad significativa, incluidos unos pocos casos de encefalitis, abscesos cerebrales, hepatitis, miocarditis, pericarditis y polimiositis. En personas que han adquirido *T. gondii* en torno al río Maroni, un afluente del Amazonas en Guyana, se ha visto un cuadro con afectación multivisceral y fiebre potencialmente mortal.

Toxoplasmosis ocular

Se estima que *T. gondii* es la causa del 35% de los casos de **coriorretinitis** en Estados Unidos y en Europa occidental (fig. 316.2). En Brasil, son habituales las lesiones retinianas por *T. gondii.* Las manifestaciones clínicas comprenden visión borrosa, miodesopsias, fotofobia, epífora y, si está afectada la mácula, pérdida de la visión central. Los signos oculares en la toxoplasmosis congénita también incluyen estrabismo, microftalmía, microcórnea, cataratas, anisometropía, nistagmo, glaucoma, neuritis óptica y atrofia óptica. Son habituales los episodios recurrentes, pero no se han definido los factores precipitantes. La enfermedad activa recidivante se produce principalmente en la edad de inicio de la escuela y durante la adolescencia. De forma anecdótica, el estrés o los traumatismos parecen precipitar los síntomas. Las recaídas son más frecuentes en el momento de adquirir la infección, y el tratamiento consigue resolver la actividad.

Inmunocomprometidos

En niños mayores **inmunocomprometidos** por SIDA, neoplasias, tratamiento con citotóxicos o corticoides, o fármacos inmunosupresores

Fig. 316.1 El parásito: ciclo de vida de *Toxoplasma,* ancestro, ultraestructura, estadios del ciclo de vida que afectan a las personas, variables genéticas y seroprevalencia global. **A,** Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* y prevención de la toxoplasmosis por interrupción de la transmisión al ser humano. **B,** Riesgo de enfermedad neurológica grave o muerte (ENGM) en niños con toxoplasmosis congénita (TC) de acuerdo con el tratamiento antes del parto. La probabilidad de ENGM de acuerdo con la edad gestacional imputada en el momento de la seroconversión y un intervalo creíble bayesiano (95%). Las líneas discontinuas indican embarazos tratados; las líneas completas embarazos no tratados. (La ENGM es un resultado compuesto que incluye un informe pediátrico a cualquier edad de microcefalia; inserción de una derivación intraventricular; un examen neurológico y de desarrollo anómalo o sospechoso que implica la derivación a un especialista; convulsiones durante la infancia o en una edad posterior que necesiten tratamiento anticonvulsivante; dificultad visual bilateral grave [agudeza visual de Snellen igual o inferior a 6/60 en ambos ojos valorada después de los 3 años]; parálisis cerebral; o muerte por cualquier causa antes de los 2 años de edad, incluida la interrupción del embarazo [la consistencia de los hallazgos de ENGM fue chequeada a través de múltiples valoraciones].) Las secuelas neurológicas graves fueron valoradas con un seguimiento medio de 4 años, las muertes fueron valoradas a los 2 años de edad y el déficit visual bilateral grave fue incluido en el conjunto de resultados de secuelas neurológicas graves. **C,** Probabilidad de infección fetal de acuerdo con la edad gestacional en el momento de la infección maternal antes (n = 451) y después (n = 1.624) de mediados de 1992, cohorte de Lyon (1987-2008).

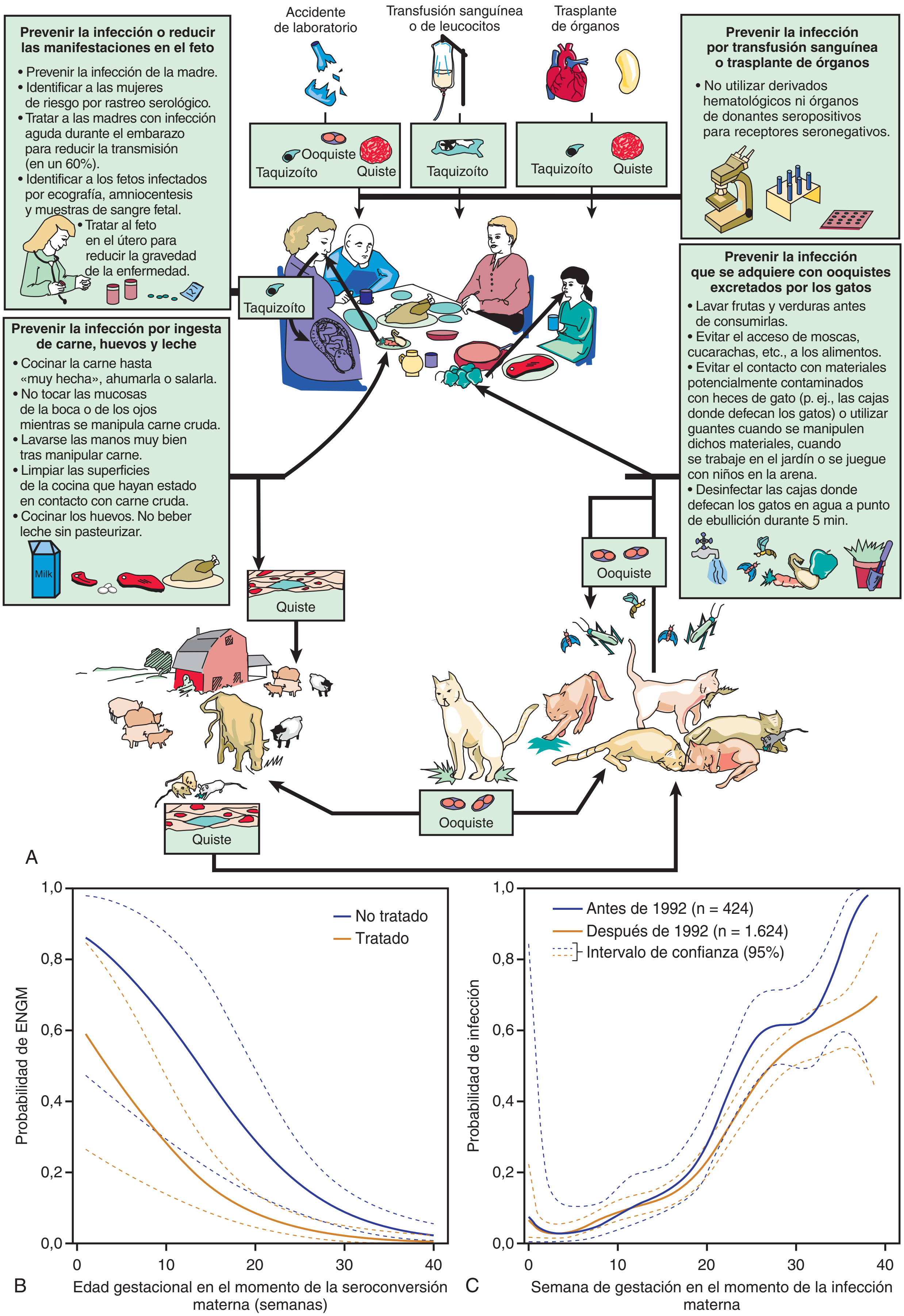

Prevenir la infección o reducir las manifestaciones en el feto
• Prevenir la infección de la madre.
• Identificar a las mujeres de riesgo por rastreo serológico.
• Tratar a las madres con infección aguda durante el embarazo para reducir la transmisión (en un 60%).
• Identificar a los fetos infectados por ecografía, amniocentesis y muestras de sangre fetal.
• Tratar al feto en el útero para reducir la gravedad de la enfermedad.
Accidente de laboratorio
Transfusión sanguínea o de leucocitos
Trasplante de órganos
Ooquiste
Taquizoíto
Quiste
Taquizoíto
Taquizoíto
Quiste
Prevenir la infección por transfusión sanguínea o trasplante de órganos
• No utilizar derivados hematológicos ni órganos de donantes seropositivos para receptores seronegativos.
Taquizoíto
Prevenir la infección por ingesta de carne, huevos y leche
• Cocinar la carne hasta «muy hecha», ahumarla o salarla.
• No tocar las mucosas de la boca o de los ojos mientras se manipula carne cruda.
• Lavarse las manos muy bien tras manipular carne.
• Limpiar las superficies de la cocina que hayan estado en contacto con carne cruda.
• Cocinar los huevos. No beber leche sin pasteurizar.
Milk
Prevenir la infección que se adquiere con ooquistes excretados por los gatos
• Lavar frutas y verduras antes de consumirlas.
• Evitar el acceso de moscas, cucarachas, etc., a los alimentos.
• Evitar el contacto con materiales potencialmente contaminados con heces de gato (p. ej., las cajas donde defecan los gatos) o utilizar guantes cuando se manipulen dichos materiales, cuando se trabaje en el jardín o se juegue con niños en la arena.
• Desinfectar las cajas donde defecan los gatos en agua a punto de ebullición durante 5 min.
Quiste
Ooquiste
Quiste
Ooquiste
A
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Probabilidad de ENGM
No tratado
Tratado
0
10
20
30
40
B
Edad gestacional en el momento de la seroconversión materna (semanas)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Probabilidad de infección
Antes de 1992 (n = 424)
Después de 1992 (n = 1.624)
Intervalo de confianza (95%)
0
10
20
30
40
C
Semana de gestación en el momento de la infección materna

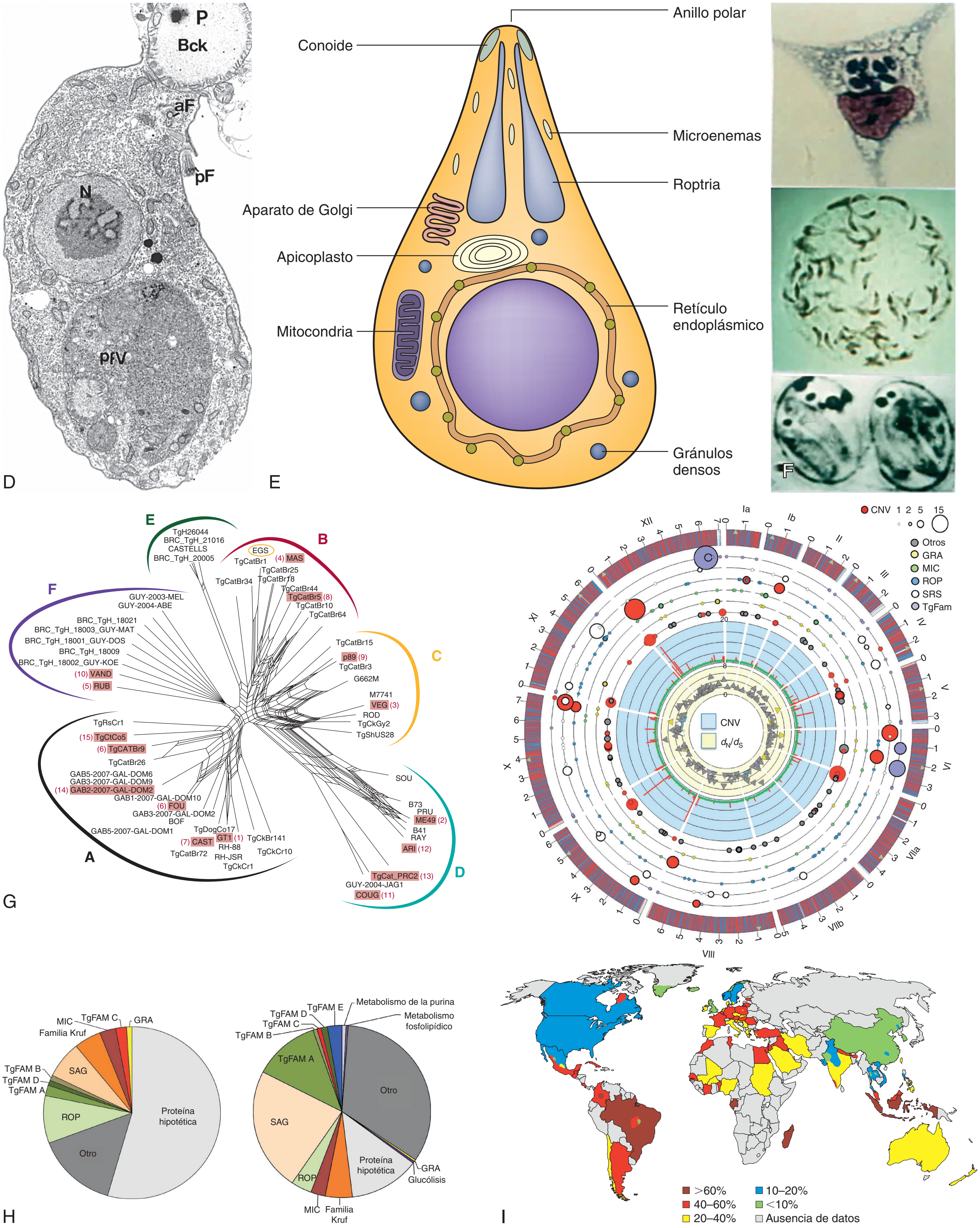

P
Bck
aF
pF
N
PfV
D
Anillo polar
Conoide
Microenemas
Roptria
Aparato de Golgi
Apicoplasto
Retículo endoplásmico
Mitocondria
Gránulos densos
E
F
G
A
B
C
D
E
F
CNV
d_N/d_S
Otros
GRA
MIC
ROP
SRS
TgFam
Proteína hipotética
Otro
ROP
SAG
Familia Kruf
MIC
GRA
TgFAM A
TgFAM B
TgFAM C
TgFAM D
TgFAM E
Metabolismo de la purina
Metabolismo fosfolipídico
Glucólisis
H
>60%
40–60%
20–40%
10–20%
<10%
Ausencia de datos
I

Fig. 316.1 *(cont.)* **D,** *Colpodella vorax*, un ancestro progenitor de los apicomplexa. **E,** Ultraestructura de un taquizoíto de *T. gondii*. **F,** Fotografía con microscopio óptico de arriba abajo, taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto de *T. gondii*. **G,** Caracterización genética de las cepas EGS. Relaciones genéticas de las cepas aisladas de *T. gondii (izquierda)* y posición en los cromosomas *(derecha)*. **H,** Composición del genoma de *T. gondii*. **I,** Estado global de la seroprevalencia de *T. gondii*. *(B, De Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al: Prenatal treatment of serious neurologic sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study,* PLoS Med *7:e1000351, 2010; C, De Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital toxoplasmosis infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years,* Clin Infect Dis *56:1229, 2013; D, De Brugerolle G:* Colpodella vorax*: ultrastructure, predation, life-cycle, mitosis, and phylogenetic relationships,* Eur J Protistol *38(2):113-125, 2002; E, De Wheeler K: Characterization of* Toxoplasma gondii *dense granule protein 1: genetic, functional, and mechanistic analyses (tesis de pregrado), Kelsey Wheeler; F, De Dubey JP, Miller N, Frenkel JK: The* Toxoplasma gondii *oocyst from cat feces,* J Exp Med *132(4):636-662, 1970; G, De McPhillie M, Zhou Y, El Bissati K, et al: New paradigms for understanding and step changes in treating active and chronic, persistent apicomplexan infections,* Sci Rep *6(1), 2016; H, De Lorenzi H, Khan A, Behnke M, et al: Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic* Toxoplasma gondii *genomes,* Nat Commun *7:10147, 2016; I, De Pappas G, Roussos N, Falagas ME: Toxoplasmosis snapshots: global status of* Toxoplasma gondii *seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis,* Int J Parasitol *39(12):1385-1394, 2009.)*

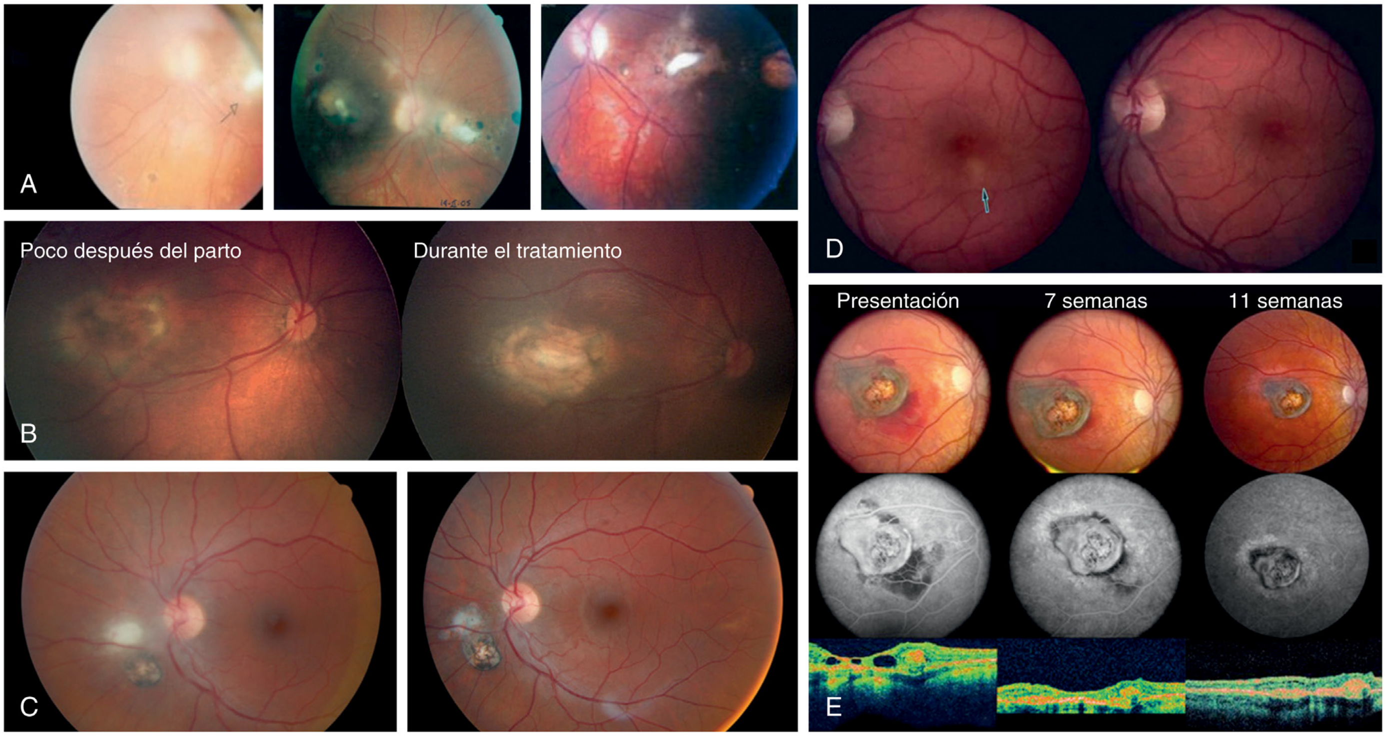

Fig. 316.2 **Coriorretinitis toxoplásmica. A,** Fotografías de la retina de un niño con una vitreítis grave, que es menos intensa que el clásico aspecto de «faro en la niebla» *(izquierda)*. Vitreítis en resolución causada por una lesión activa de base *(centro)*. Lesión curada resuelta sin vitreítis *(derecha)*. **B,** Fotografías de la retina de un recién nacido con una vitreítis activa (*izquierda*, etiquetada «poco después del parto») con aclaramiento de la vitreítis y resolución marcada, aunque no completa, de la actividad de la lesión a las 3 semanas (*derecha*, etiquetada «durante el tratamiento»). **C,** Fotografías retinianas de un niño con una lesión activa en el momento de presentación *(izquierda)* y una lesión cicatrizada *(derecha)*. **D,** Fotografías retinianas que muestran una lesión retiniana activa antes del tratamiento *(izquierda)* y una retina de aspecto normal completamente resuelta al mes de comenzar el tratamiento *(derecha)*. **E,** Membranas neovasculares coroideas (MNVC) activas en un niño. Fotografías del fondo de ojo *(fila superior)*, angiografía con fluoresceína (FA, *fila intermedia*) y tomografía de coherencia ocular (OCT, *fila inferior*) de un niño en el momento de presentación *(primera columna)*, a las 7 semanas de iniciar el tratamiento con inyecciones de ranibizumab (anticuerpo frente a VEGF) *(segunda columna)* y a las 11 semanas de la primera inyección con ranibizumab *(tercera columna)*. *(A-D, Adaptadas de Delair E, Latkany P, Noble AG. et al: Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis,* Ocul Immunol Inflamm *19:91-102, 2011; E, Adaptada de Benevento JD, Jager RD, Noble AG, et al: Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy,* Arch Ophthalmol *126:1152-1156, 2008.)*

administrados por trasplante de órganos, la infección diseminada por *T. gondii* afecta al SNC en un 50% de los casos y puede afectar también al corazón, los pulmones y el tubo digestivo. Los receptores de trasplante de células pluripotenciales presentan un problema particular, porque es difícil diagnosticarles una infección activa por la serología. Tras el trasplante, los títulos de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* pueden mantenerse igual, disminuir o aumentar, y hacerse incluso indetectables. La toxoplasmosis en los enfermos trasplantados es casi siempre consecuencia del trasplante desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo. Por tanto, es básico el conocimiento del estado serológico tanto del donante como del receptor. La infección activa, en general, es fulminante y rápidamente fatal sin tratamiento. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seriada en sangre puede establecer el diagnóstico y monitorizar la eficacia del tratamiento.

La infección congénita por *T. gondii* en lactantes infectados con VIH es rara en Estados Unidos y puede comportarse como una enfermedad grave y fulminante con importante afectación del SNC. En algunas ocasiones puede ser más indolente en su presentación, con déficits neurológicos focales o manifestaciones sistémicas como neumonitis, que se asocia a la depleción de CD4 en los lactantes con una terapia antirretroviral de alta actividad no tratados.

Entre un 25-50% de las personas con anticuerpos frente a *T. gondii* e infección por VIH que no realizan tratamiento antirretroviral experimenta en algún momento **encefalitis toxoplásmica,** que es mortal si no se trata.

El tratamiento antirretroviral de alta actividad y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) para prevenir *Pneumocystis* han disminuido la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con VIH, pero la encefalitis toxoplásmica sigue siendo una forma de presentación en los pacientes adultos con SIDA. Los hallazgos típicos comprenden fiebre, cefalea, alteración del nivel de consciencia, psicosis, deterioro cognitivo, convulsiones y déficit neurológico focal, que incluye hemiparesia, afasia, ataxia, pérdida de visión, parálisis de pares craneales y dismetría o trastornos del movimiento. En los adultos con SIDA, las lesiones retinianas toxoplásmicas suelen ser grandes, con necrosis difusa y con muchos organismos, pero poco infiltrado inflamatorio. El diagnóstico de una probable encefalitis toxoplásmica, basado en estudios neurorradiológicos, en un paciente con SIDA exige iniciar inmediatamente un tratamiento empírico contra *T. gondii.* La mejoría clínica a los 7-14 días y la mejoría en los signos neurorradiológicos dentro de las 3 semanas siguientes al inicio del tratamiento apoyan de forma prácticamente definitiva el diagnóstico de presunción.

Toxoplasmosis congénita

Habitualmente, la toxoplasmosis congénita se produce cuando una mujer adquiere la infección por primera vez durante el embarazo. La mayoría de las veces, la infección materna es asintomática o no presenta signos o síntomas específicos. Al igual que en otros adultos con toxoplasmosis aguda, la linfadenopatía es el síntoma más común.

En los gemelos monocigotos, el patrón clínico casi siempre es similar, mientras que en los dicigotos las manifestaciones clínicas varían, con casos de infecciones congénitas en un solo gemelo. El gen DQ3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II parece ser más frecuente en personas infectadas con VIH y anticuerpos frente a *T. gondii* que desarrollan encefalitis toxoplásmica, y en niños con toxoplasmosis congénita que desarrollan hidrocefalia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de HLA-DQ3 es un factor de riesgo en la gravedad de la toxoplasmosis. Otras variantes alélicas de los genes, que incluyen *COL2A, ABC4R, P2X7R, NALP1, ALOX12, TLR9* y *ERAAP*, también están asociadas con la susceptibilidad.

La infección congénita puede presentarse como una enfermedad neonatal leve o grave, o con secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada ni tratada que aparece en la infancia o incluso posteriormente durante la vida. La infección congénita se presenta con una amplia variedad de manifestaciones que van desde anasarca fetal y muerte perinatal a feto de bajo peso para su edad gestacional, prematuridad, cicatrices retinianas periféricas, ictericia persistente, trombocitopenia leve, pleocitosis del LCR y la tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Más del 50% de los niños con infección congénita son considerados normales en el periodo perinatal, pero prácticamente todos ellos desarrollan afectación ocular más tarde durante su vida, si no se tratan al inicio de la infancia. Los signos neurológicos, como las convulsiones, signo de la puesta de sol con desviación de la mirada hacia abajo e hidrocefalia con aumento del perímetro craneal, pueden ir asociados a un daño cerebral importante o a una inflamación relativamente leve que obstruye el acueducto de Silvio. Si se trata y realiza una derivación de manera precoz a los niños afectados, los signos y síntomas pueden resolverse y el desarrollo puede ser normal.

En 1984 se describió el espectro y la frecuencia de las manifestaciones neonatales de 210 neonatos con infección congénita por *Toxoplasma* identificada a través de un programa de cribado serológico a mujeres embarazadas en Francia. En este estudio, el 10% presentaba una toxoplasmosis congénita grave con afectación del SNC, lesiones oculares y manifestaciones sistémicas generales; el 34% tenía afectación leve con resultados normales en la exploración clínica, excepto la presencia de cicatrices retinianas en el examen directo o calcificaciones intracraneales aisladas en la TC; y el 55% no presentaba manifestaciones detectables. Estas cifras representan una *infraestimación* de la incidencia de infección congénita grave, que se debe a varias razones: los casos más graves, entre ellos los pacientes que murieron, no están incluidos; en ocasiones se realizaba un aborto terapéutico cuando se diagnosticaba una infección aguda en las primeras etapas del embarazo; el tratamiento con **espiramicina** *in utero* puede haber prevenido o disminuido la gravedad de la infección; solo se realizó TC cerebral en 13 de los 210 recién nacidos con infección congénita, y solo en un 77% de ellos se hizo examen de LCR. Las exploraciones de rutina de los recién nacidos suelen ser normales en los niños con infección congénita, pero una evaluación más a fondo puede revelar anomalías significativas. En un análisis de 2012 del estudio NCCCTS (**National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study,** 1981-2009) se demostró que un 72% de los niños tenía cicatrices coriorretinianas en el momento del parto o cerca de este; un 70% presentaba calcificaciones del SNC; un 12% tenía microcefalia; un

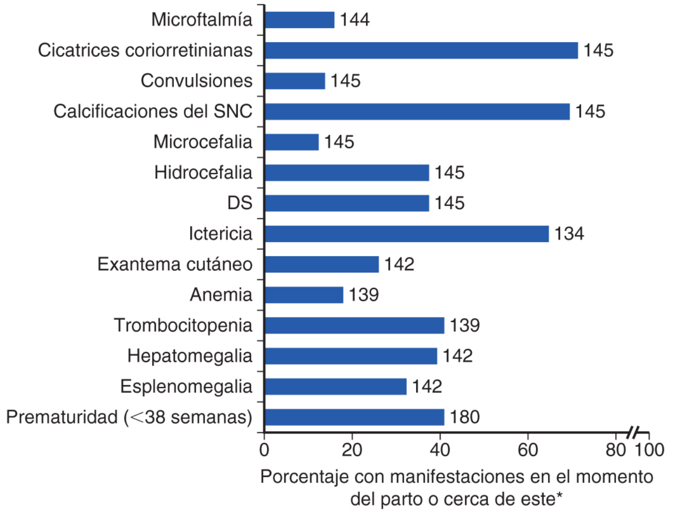

Fig. 316.3 Toxoplasmosis congénita: manifestaciones en el momento de presentación. Estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study) (1981-2009). *Lactantes diagnosticados de toxoplasmosis congénita en el periodo neonatal y derivados al NCCCTS durante el primer año de vida. Los números de la barra del histograma reflejan número de lactantes con esta manifestación y se basa en la información recogida en los certificados de nacimiento. DS, descartar sepsis. El tamaño muestral depende de los registros/diagnósticos en el momento del nacimiento disponibles. *(Adaptada de McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al: Prematurity and severity are associated with Toxoplasma gondii alleles [NCCCTS, 1981-2009],* Clin Infect Dis *54: 1595-1605, 2012.)*

37% hidrocefalia; un 41% trombocitopenia; un 39% hepatomegalia; un 32% esplenomegalia, y un 41% nació de forma prematura (fig. 316.3). En un estudio en Nueva Inglaterra, con 28 lactantes detectados por un programa estatal universal de detección selectiva serológica de inmunoglobulina M (IgM) *T. gondii*-específica, 26 (93%) habían sido considerados como normales en las exploraciones neonatales de rutina, pero en 14 de ellos (50%) se habían detectado anomalías significativas mediante una evaluación más detallada. Las anomalías incluían cicatrices retinianas (7 lactantes), coriorretinitis activa (3 lactantes) y anomalías en el SNC (8 lactantes). En Fiocruz, Belo Horizonte, Brasil, la infección es común y ocurre en 1 de cada 600 nacidos vivos. La mitad de estos niños infectados tiene coriorretinitis activa al nacimiento. Cuando la infección se adquiere dentro del útero y el feto recibe tratamiento con **pirimetamina, sulfadiazina** y **leucovorina** al recibirlo la madre, se pueden prevenir los signos y síntomas del lactante. El recién nacido puede parecer normal sin alteraciones del LCR ni cerebrales u oculares. El inicio rápido del tratamiento intrauterino consigue reducir las secuelas oculares y neurológicas.

Hay también un espectro amplio de síntomas de toxoplasmosis congénita no tratada que aparece durante el primer año de vida (tabla 316.1). Estos niños muestran puntuaciones del CI menores de 70, y muchos presentan convulsiones y disminución importante de la visión.

SIGNOS SISTÉMICOS

Entre un 25 y más del 50% de los lactantes con enfermedad clínicamente evidente al nacer son prematuros. Los parásitos clonales distintos del tipo II se asocian con más frecuencia a prematuridad y enfermedad más grave. Puede producirse retraso en el crecimiento intrauterino, valores bajos del Apgar e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, miocarditis, neumonitis, síndrome nefrótico, vómitos, diarrea y problemas en la alimentación. Pueden presentarse bandas radiolúcidas en las metáfisis e irregularidad de la línea de calcificación provisional de las epífisis, sin reacción perióstica, en las costillas, fémures y vértebras. La toxoplasmosis congénita puede confundirse con eritroblastosis fetal por isosensibilización, aunque el resultado de la prueba de Coombs suele ser negativo en la infección congénita por *T. gondii.*

Tabla 316.1 Signos y síntomas que ocurren antes del diagnóstico o durante la evolución de una toxoplasmosis congénita aguda no tratada en 152 lactantes (A) y 101 de estos mismos niños tras un seguimiento de 4 años o más (B)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	FRECUENCIA DE APARICIÓN EN PACIENTES CON	
	Enfermedad «neurológica»*	Enfermedad «generalizada»†
A. LACTANTES	108 PACIENTES (%)	44 PACIENTES (%)
Coriorretinitis	102 (94)	29 (66)
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo	59 (55)	37 (84)
Anemia	55 (51)	34 (77)
Convulsiones	54 (50)	8 (18)
Calcificaciones intracraneales	54 (50)	2 (4)
Ictericia	31 (29)	35 (80)
Hidrocefalia	30 (28)	0 (0)
Fiebre	27 (25)	34 (77)
Esplenomegalia	23 (21)	40 (90)
Adenopatías	18 (17)	30 (68)
Hepatomegalia	18 (17)	34 (77)
Vómitos	17 (16)	21 (48)
Microcefalia	14 (13)	0 (0)
Diarrea	7 (6)	11 (25)
Cataratas	5 (5)	0 (0)
Eosinofilia	6 (4)	8 (18)
Hemorragia anómala	3 (3)	8 (18)
Hipotermia	2 (2)	9 (20)
Glaucoma	2 (2)	0 (0)
Atrofia del nervio óptico	2 (2)	0 (0)
Microftalmía	2 (2)	0 (0)
Exantema	1 (1)	11 (25)
Neumonitis	0 (0)	18 (41)
B. NIÑOS ≥4 AÑOS	70 PACIENTES (%)	31 PACIENTES (%)
Retraso mental	62 (89)	25 (81)
Convulsiones	58 (83)	24 (77)
Espasticidad y parálisis	53 (76)	18 (58)
Trastorno grave de la visión	48 (69)	13 (42)
Hidrocefalia o microcefalia	31 (44)	2 (6)
Sordera	12 (17)	3 (10)
Normal	6 (9)	5 (16)

*Pacientes con enfermedad no diagnosticada del sistema nervioso central durante el primer año de vida.

†Pacientes con enfermedad no neurológica no diagnóstica en los dos primeros meses de vida.

Adaptada de Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. En Slim JC, editor: *Human toxoplasmosis,* Copenhagen, 1960, Munksgaard, pp. 41-49. Estudio realizado en 1947. Los pacientes más gravemente afectados institucionalizados no se incluyeron en el estudio posterior sobre 101 niños.

Piel

Entre las manifestaciones cutáneas de los lactantes con toxoplasmosis congénita se encuentran erupciones e ictericia y/o petequias secundarias a trombocitopenia, pero también pueden aparecer equimosis o grandes hemorragias secundarias a trombocitopenia. La erupción puede ser fina puntiforme, maculopapular difusa, lenticular, de color rojo oscuro, macular muy definida o papular azulada difusa. Se ha descrito erupción macular que afecta a todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, dermatitis exfoliativa y calcificaciones cutáneas. Puede presentarse **ictericia** con afectación hepática y/o hemólisis, cianosis debido a neumonitis intersticial por infección congénita y edema secundario a miocarditis o síndrome nefrótico. La ictericia y la hiperbilirrubinemia conjugada pueden persistir durante meses.

Alteraciones endocrinas

Las alteraciones endocrinas pueden ser secundarias a la afectación hipotalámica o hipofisaria o a la afectación de las glándulas diana, pero no son frecuentes. Las endocrinopatías descritas en ocasiones incluyen el mixedema, la hipernatremia persistente con diabetes insípida sensible a la vasopresina, precocidad sexual e hipopituitarismo parcial anterior.

Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas de la toxoplasmosis congénita varían desde una encefalopatía aguda masiva hasta síndromes neurológicos sutiles. Se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis como causa potencial de cualquier trastorno neurológico no diagnosticado en un niño menor de 1 año de edad, especialmente si presenta lesiones retinianas.

La **hidrocefalia** puede ser la única manifestación neurológica clínica de la toxoplasmosis congénita y casi siempre exige la colocación de una derivación. Puede presentarse en el periodo perinatal y progresar después de este o, con mucha menos frecuencia, podría aparecer más adelante en la vida del niño. Los patrones de convulsiones son muy variados e incluyen crisis motoras focales, crisis tipo pequeño y gran mal, fasciculaciones, opistótonos e hipsarritmia. La afectación medular o bulbar puede ponerse de manifiesto por parálisis de las extremidades, dificultad para tragar y dificultad respiratoria. La **microcefalia** suele ser reflejo de daño cerebral grave, pero algunos niños con microcefalia por toxoplasmosis congénita tratada presentan una función cognitiva normal o superior. La toxoplasmosis congénita, no tratada, sintomática durante el primer año de vida, puede causar un deterioro sustancial de la función cognitiva y retraso en el desarrollo. También algunos niños con infección subclínica presentan alteraciones intelectuales, si no han sido tratados o a pesar del tratamiento con pirimetamina y sulfamidas. Pasado el periodo neonatal pueden aparecer convulsiones y déficits motores focales, incluso cuando la infección ha sido subclínica al nacer.

Al menos el 50% de los niños con toxoplasmosis congénita presenta anomalías en el LCR. Una cifra de proteínas mayor de 1 g/dl en el LCR es característica de toxoplasmosis grave del SNC y va acompañada habitualmente por hidrocefalia. Se puede demostrar la producción local de anticuerpos específicos IgG e IgM antitoxoplasma en el LCR. La TC cerebral detecta las calcificaciones, determina el tamaño ventricular y demuestra estructuras porencefálicas quísticas (fig. 316.4). Las **calcificaciones** pueden desarrollarse por todo el cerebro, pero existe una mayor propensión para el desarrollo de calcificaciones en el núcleo caudado y en los ganglios basales, el plexo coroideo y en la región subependimaria. La RM y la TC con contraste del cerebro son útiles para detectar lesiones inflamatorias activas. Para realizar un seguimiento del tamaño del ventrículo pueden ser útiles RM de corta duración (menos de 45 segundos) o ecografías. El tratamiento intrauterino y en el primer año de vida produce una mejora de los efectos neurológicos y puede, en muchos casos, hacer que las calcificaciones disminuyan o desaparezcan.

Ojos

Casi todos los lactantes con infección congénita no tratada desarrollan **lesiones coriorretinianas** antes de la edad adulta y pueden presentar alteraciones visuales graves. *T. gondii* causa una **retinitis necrosante focal** en las infecciones congénitas (v. fig. 316.2). Puede producirse un desprendimiento de retina. Cualquier parte de la retina puede verse afectada, bien sea unilateral o bilateralmente, incluida la mácula. El nervio óptico puede resultar dañado, y las lesiones toxoplásmicas que afectan a las proyecciones de las vías visuales en el cerebro o en la corteza visual también pueden afectar a la visión. En asociación con las lesiones retinianas graves y las vitritis, puede aparecer una uveítis anterior y, en ocasiones, producir eritema del ojo externo. Otros hallazgos oculares son células y proteínas en la cámara anterior, grandes precipitados queratínicos, sinequias posteriores, nódulos en el iris y formaciones neovasculares en la superficie de este, a veces con aumento de la presión intraocular y glaucoma. Los músculos extraoculares también pueden ser afectados directamente en raras ocasiones. Otras manifestaciones comprenden estrabismo, nistagmo, alteraciones visuales y microftalmía. En ocasiones ha sido necesaria la enucleación de un ojo ya ciego, disminuido de tamaño y doloroso. El **diagnóstico diferencial** de la toxoplasmosis ocular incluye el coloboma congénito y lesiones inflamatorias debidas a citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, *Bartonella henselae, Toxocara canis, Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis,* virus zóster de la varicela, virus del Zika o vasculitis. La toxoplasmosis ocular es una enfermedad recurrente y progresiva que requiere muchos ciclos de tratamiento. Algunos datos limitados sugieren que la aparición de lesiones en los primeros años de vida puede prevenirse instaurando **tratamiento antimicrobiano** con pirimetamina y sulfamidas durante el primer año de vida, y que el tratamiento del feto infectado *in utero* seguido de tratamiento durante el primer año con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina reduce la incidencia y gravedad de la enfermedad retiniana.

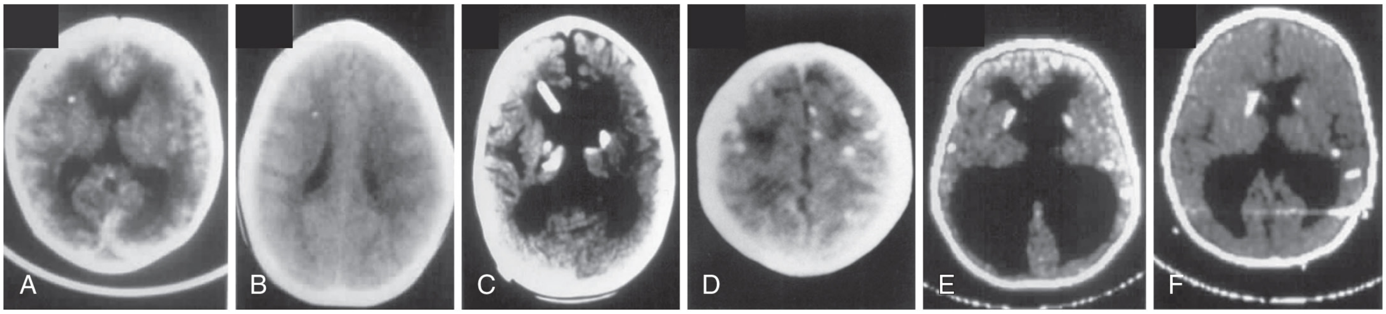

Fig. 316.4 TC craneal de niños con toxoplasmosis congénita. **A,** TC al nacimiento que muestra áreas de hipolucencia, ventrículos ligeramente dilatados y pequeñas calcificaciones. **B,** TC del mismo niño en el primer año de vida (después de tratamiento antimicrobiano durante 1 año). Esta TC es normal salvo la presencia de dos pequeñas calcificaciones. El índice de desarrollo mental (IDM) de este niño en el primer año de vida fue de 140 según la Escala Bayley de Desarrollo del Lactante. **C,** TC de un lactante de 1 año de edad que fue normal al nacimiento. Su meningoencefalitis se hizo sintomática en las primeras semanas de vida, pero no fue diagnosticada correctamente y permaneció sin tratamiento durante sus primeros 3 meses de vida. A los 3 meses de edad, el desarrollo de hidrocefalia y coriorretinitis macular bilateral llevó al diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y se inició tratamiento antimicrobiano. Esta TC muestra significativa atrofia residual y calcificaciones. Este niño presentó una considerable disfunción motora, retraso del desarrollo y deterioro de la función visual. **D,** TC obtenida durante el primer año de vida de un niño con microcefalia. Cabe observar las numerosas calcificaciones. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños cuando tenía 3 años de edad y con la Escala Wechsler de Inteligencia para Primaria y Preescolar cuando tenía 5 años de edad fueron de 100 y 102, respectivamente. El niño recibió terapia antimicrobiana durante su primer año de vida. **E,** TC con hidrocefalia por obstrucción del acueducto, antes de practicarse derivación. **F,** TC del mismo enfermo que en **E,** después de la derivación. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños fueron aproximadamente de 100 cuando tenía 3 y 6 años de edad. *(A-F, Adaptadas de McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial,* Clin Infect Dis *18:38-72, 1994.)*

Oídos

Puede producirse una pérdida auditiva neurosensorial tanto leve como grave. Se desconoce si se trata de un proceso estático o progresivo. La terapia durante el primer año de vida se asocia con una menor frecuencia de pérdida auditiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por *Toxoplasma* se establece por diversos métodos (tabla 316.2): el aislamiento de *T. gondii* en la sangre o los líquidos corporales; la identificación de taquizoítos en cortes o preparaciones de tejidos y líquidos corporales, líquido amniótico o placenta; la identificación de quistes en la placenta o en tejidos del feto o del recién nacido, o de características histológicas típicas en un ganglio linfático permite establecer el diagnóstico. Las pruebas serológicas son muy útiles en el diagnóstico. La PCR es también útil para establecer un diagnóstico definitivo por identificación del ADN de *T. gondii* en el LCR y el líquido amniótico, y además se ha descrito su utilidad en sangre periférica y orina en los lactantes para establecer el diagnóstico definitivo y en pacientes inmunodeprimidos para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento.

Aislamiento

Los parásitos se aíslan mediante inoculación de líquidos corporales, leucocitos o muestras de tejido en ratones o cultivos tisulares. Los líquidos corporales deben ser procesados e inoculados inmediatamente, pero *T. gondii* se ha aislado en tejidos y sangre que se han almacenado durante toda la noche o incluso durante 4-5 días a 4 °C. La congelación o el tratamiento de las muestras con formalina destruye a *T. gondii.* Entre 6 y 10 días tras la inoculación en ratones, o antes si estos mueren, se debe buscar taquizoítos en el líquido peritoneal. Si los ratones inoculados sobreviven 6 semanas y presentan seroconversión, el diagnóstico definitivo se realiza visualizando los quistes de *Toxoplasma* en el cerebro del ratón. Si no se ven quistes, se llevan a cabo **subinoculaciones** de tejido del ratón en otros ratones. El tratamiento con corticoides de los ratones que recibieron estas subinoculaciones parece aumentar la posibilidad del aislamiento del parásito.

El examen microscópico del cultivo de tejido inoculado con *T. gondii* muestra células necróticas densamente infectadas con numerosos taquizoítos extracelulares. El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o en los líquidos corporales refleja infección aguda. A excepción del feto y del neonato, no suele ser posible diferenciar la infección aguda de la crónica aislando *T. gondii* de tejidos como músculo esquelético, pulmón, cerebro u ojo obtenidos por biopsia o autopsia.

La infección aguda puede diagnosticarse mediante la visualización de taquizoítos en cortes tisulares de biopsias, en aspirados de médula ósea o en líquidos corporales como el LCR o el líquido amniótico. Pueden necesitarse técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes o inmunoperoxidasa, porque habitualmente es difícil distinguir los taquizoítos utilizando tinciones normales. Los quistes tisulares son diagnósticos de infección, pero no diferencian entre infección aguda o crónica, aunque la presencia de numerosos quistes sugiere infección aguda reciente. Los quistes placentarios o en los tejidos del recién nacido establecen el diagnóstico de infección congénita. Las características histológicas típicas sugieren el diagnóstico de linfadenitis toxoplásmica.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son útiles para establecer el diagnóstico de infección congénita o adquirida aguda. Cada laboratorio que emita resultados de pruebas serológicas debe establecer unos valores que diagnostiquen la infección en contextos clínicos específicos, interpretar los resultados y asegurar un buen control de calidad antes de que se inicie un tratamiento a partir de sus resultados serológicos. Los resultados serológicos en los que se basa el tratamiento deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

La **prueba del colorante de Sabin-Feldman** es sensible y específica. Mide principalmente anticuerpos IgG. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI/ml), basadas en sueros de referencia estándar internacionales disponibles en la Organización Mundial de la Salud.

La **prueba de inmunofluorescencia indirecta IgG (IFA IgG)** mide los mismos anticuerpos que la prueba de la tinción, y los títulos tienden a ser paralelos. Estos anticuerpos suelen aparecer a las 1-2 semanas de la infección y alcanzar sus títulos más altos (mayores o iguales a 1:1.000) a las 6-8 semanas, para descender a lo largo de meses o años. Habitualmente persisten títulos bajos (1:4 a 1:64) de por vida. El título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la infección.

Una **prueba de aglutinación** (bioMérieux, Lyon, Francia) comercializada en Europa emplea parásitos completos preservados en formalina para detectar anticuerpos IgM. Esta prueba es precisa, de ejecución simple y poco costosa.

La **prueba de detección IFA IgM** es útil para el diagnóstico de infección aguda en los niños mayores, ya que los anticuerpos IgM aparecen antes, habitualmente 5 días tras la infección, y desaparecen antes que los anticuerpos IgG. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM aumentan con rapidez (de 1:50 a menos de 1:1.000) y a continuación descienden hasta títulos bajos (1:10 o 1:20) o desaparecen pasadas unas semanas o meses. Sin embargo, algunos pacientes siguen presentando resultados positivos de IgM con bajos títulos durante varios años. La prueba de IFA IgM detecta IgM específica antitoxoplasma en apenas un 25% de los lactantes con infección congénita al nacer. Los anticuerpos IgM pueden no estar presentes en los inmunocomprometidos con toxoplasmosis aguda ni en pacientes con reactivación de una toxoplasmosis ocular. La prueba de IFA IgM puede arrojar resultados falsos positivos en presencia de factor reumatoide.

El **enzimoinmunoanálisis IgM (ELISA IgM) en doble sándwich** es también útil para detectar anticuerpos IgM antitoxoplasma. En el niño mayor, los anticuerpos IgM antitoxoplasma detectados en plasma por

Tabla 316.2 Generalizaciones en relación con las presentaciones clínicas, las pruebas diagnósticas específicas para *Toxoplasma* y el tratamiento

SITUACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUENTE DE LA MUESTRA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE *TOXOPLASMA*								TRATAMIENTO				
		G	M	A	E	Av	AC/HS	PCR	Subinoculación	Sp	PSL*	Co	Lu	Ninguno
PRENATAL														
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes sin evidencia clínica de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (17-18 semanas)	NS	+	+ [†]No P primer trimestre			
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes y signos de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (puede no ser necesario)	NS		+ [†]No P primer trimestre			
Infección aguda en gestante después de 21 semanas de gestación	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA	NS		+			
Infección congénita en lactante	Lactante	+	+	+	+	L	Aguda	Placenta/capa leucocítica	Placenta/capa leucocítica		+	[‡]		
POSNATAL														
Sintomática aguda	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	NS	NS		+			+
Síntomas agudos autolimitados														
Crónica asintomática	Niño	+	–	–	–	H	Crónica	NS	NS					
Sintomática aguda grave	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	[§]	Líquidos corporales/capa leucocitaria		+			
Inmunodeprimido[¶]	Niño	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	[§]	Líquidos corporales/capa leucocitaria					
Accidente de laboratorio[‖]	Niño	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	NS	NS		+			
Enfermedad ocular														
Cicatriz quiescente**	Niño	+	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	NS	NS					+
Coriorretinitis activa**	Niño	+	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	NS	NS		+			
MNVC activas**	Niño	+	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	NS	NS		+		[††]	

*Pirimetamina y leucovorina se deberían ajustar en función de la granulocitopenia; se deben recoger los hemogramas completos, incluidas las plaquetas, todos los lunes y jueves. Si existe alergia a las sulfamidas, los fármacos alternativos pueden ser clindamicina, azitromicina o claritromicina en lugar de sulfadiazina.

[†]*NO* use pirimetamina durante las primeras 14 semanas de gestación.

[‡]En ocasiones se han empleado corticoides (prednisona) cuando las proteínas del LCR son de 1 g/dl o más, o si una coriorretinitis grave amenaza la visión, y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis activa con riesgo para la vista hayan desaparecido; posteriormente se podría ajustar la dosis y luego suspender los corticoides.

[§]La utilidad de la PCR depende de la situación clínica. Por ejemplo, los siguientes pueden ser útiles para establecer el diagnóstico: PCR de líquidos corporales, como el líquido amniótico o el LCR; células de lavado broncoalveolar en un paciente con neumonía, o tejidos como la placenta en los que la existencia de parásitos o ADN del parásito apoya el diagnóstico de infección.

[¶]En algunos casos, en pacientes inmunodeprimidos no se encuentra una respuesta serológica frente a *T. gondii* detectable. Sin embargo, si la presentación clínica sugiere infección en ausencia de resultados serológicos positivos, se podría realizar un estudio de la capa leucocitaria de la sangre periférica, un estudio histopatológico de tejidos o el análisis de los líquidos corporales mediante PCR o subinoculación. Si la PCR identifica presencia de ADN de *T. gondii* en la muestra, será útil para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR en esta situación ha sido variable. En algunos casos puede estar indicado el tratamiento ante la sospecha.

[‖]Decidir si se debe tratar o no a una persona tras un accidente de laboratorio depende de la naturaleza del suceso, de la serología de dicha persona antes del accidente y de otros factores. Se administra tratamiento cuando existe riesgo de infección.

**Los resultados serológicos dependen de que la infección sea aguda (adquirida recientemente) o crónica. Cuando se analiza el suero de los pacientes con una toxoplasmosis ocular, puede demostrar IgG específica frente a *T. gondii* solo en una muestra de suero no diluido.

[††]Los corticoides (prednisona) se emplean cuando la inflamación o el edema secundarios a la infección ponen en riesgo la visión y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis que amenaza la visión hayan desaparecido; posteriormente se podría reducir la dosis hasta suspender los corticoides.

+, positivo; –, negativo; +/ – , dudoso; A, IgA específica frente a *T. gondii*; AC/HS, aglutinación directa; Av, avidez de IgG específica frente a *T. gondii*; Co, corticoides (prednisona); E, IgE específica frente a *T. gondii*; G, IgG específica frente a *T. gondii*; IG, inmunoglobulina; LA, líquido amniótico; LCR, líquido cefalorraquídeo; Lu, Lucentis (anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular); M, IgM específica frente a *T. gondii*; MNVC, membrana neovascular coroidea; NS, no convencional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PSL, pirimetamina, sulfadiazina, leucovorina (ácido folínico); Sp, espiramicina.

Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant,* ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders.

ELISA IgM mayores de 2,0 (valor de un laboratorio de referencia; cada laboratorio debe establecer sus propios valores para considerar el resultado positivo) indican con un alto porcentaje de probabilidad que la infección se ha adquirido recientemente. El ELISA IgM identifica a cerca de un 50-75% de los pacientes con infección congénita y evita tanto los falsos positivos por el factor reumatoide como los falsos negativos por los niveles elevados de anticuerpos IgG maternos transplacentarios pasivos, como puede ocurrir con la IFA IgM. Los resultados obtenidos con los equipos comercializados deben interpretarse con cuidado porque no son infrecuentes las reacciones falsas positivas. También se debe ser cauteloso y determinar si los equipos han sido estandarizados para el diagnóstico de infección en contextos clínicos específicos, como en el recién nacido. El **ELISA IgA** es, además, una prueba sensible para la detección de infección materna y congénita, con resultados que pueden ser positivos, aunque no lo sean los de ELISA IgM.

El **análisis de aglutinación e inmunoabsorción (ISAGA)** combina el atrapamiento de las IgM del paciente en una superficie sólida y el empleo de organismos fijados en formalina o de partículas de látex recubiertas con antígeno. Se lee como un análisis de aglutinación. No hay falsos positivos por factor reumatoide o por anticuerpos antinucleares (ANA). El **ISAGA**

IgM es más sensible que el ELISA IgM y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante lapsos más largos.

En la actualidad, los ISAGA IgM y los ELISA IgA son las pruebas más útiles para el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido, pero no son positivas en todos los lactantes infectados. El ELISA IgE y el ISAGA IgE también son útiles a veces para el diagnóstico de la infección congénita o adquirida por *T. gondii.* La presencia de anticuerpos IgM en el niño mayor o en el adulto no puede ser utilizada por sí sola como diagnóstico de infección aguda adquirida.

El **análisis de aglutinación diferencial (HS/AC)** compara los títulos de anticuerpos obtenidos mediante taquizoítos fijados en formalina **(antígeno HS)** con los títulos obtenidos a través de taquizoítos fijados en acetona o metanol **(antígeno AC)** para diferenciar infecciones recientes o antiguas en adultos y niños mayores. Este método puede ser particularmente útil para diferenciar infecciones antiguas en embarazadas porque los niveles de IgM o IgA detectables mediante ELISA o ISAGA pueden mantenerse elevados durante meses o años en adultos y niños mayores.

La **prueba de avidez** puede resultar útil para establecer el momento de adquisición de la infección. Un resultado de avidez elevada indica que la infección comenzó más de 12-16 semanas antes, lo que resulta especialmente útil para determinar si la infección fue adquirida en las primeras o últimas 16 semanas de gestación. Un resultado de avidez baja puede persistir durante muchos meses y no es diagnóstico de adquisición reciente de la infección.

Un nivel relativamente elevado de anticuerpos en el humor acuoso o en el LCR demuestra producción local de anticuerpos durante la toxoplasmosis activa ocular o del SNC. Se realiza esta comparación y se calcula un coeficiente [C] de la siguiente manera:

$$C = \frac{\text{Título de anticuerpos en líquido corporal}}{\text{Título de anticuerpos en suero}} \times \frac{\text{Concentración de IgG en suero}}{\text{Concentración de IgG en líquido corporal}}$$

Los coeficientes [C] significativos son mayores de 8 en la infección ocular, mayores de 4 en la infección del SNC congénita y mayores de 1 en la infección del SNC en los pacientes con SIDA. Si el título obtenido mediante la prueba del colorante en plasma es mayor de 300 UI/ml, lo más frecuente es que no sea posible demostrar producción de anticuerpos local significativa mediante esta fórmula, ya sea con la prueba de tinción o con IFA IgM. Los anticuerpos IgM pueden detectarse en el LCR.

La comparación de las pruebas de **inmunotransferencia Western blot** del plasma de madre e hijo puede detectar una infección congénita. Se sospecha infección cuando el plasma de la madre y del hijo contiene anticuerpos que reaccionan con distintos antígenos de *Toxoplasma.*

El **análisis de inmunofiltración ligado a enzimas** con membranas microporosas permite el estudio simultáneo de anticuerpos específicos mediante inmunoprecipitación y la caracterización de los isotipos de anticuerpos mediante inmunofiltración con anticuerpos marcados con enzimas. Este método es capaz de detectar un 85% de los casos de infección congénita en los primeros días de vida.

Las pruebas serológicas en desarrollo incluyen múltiples pruebas de anticuerpos para IgG, IgM e IgA específicas, así como pruebas con punto de corte diseñadas para ofrecer una identificación rápida y exacta de una infección reciente o seroconversión en mujeres embarazadas.

La **PCR** se utiliza para amplificar el ADN de *T. gondii,* que después se detecta mediante sondas de ADN. La detección de genes repetitivos de *T. gondii,* el gen B1 o 300 copias del gen 529 pb en el líquido amniótico es el objetivo de la PCR para establecer el diagnóstico de infección congénita por *Toxoplasma* en el feto. La sensibilidad y especificidad de esta prueba con líquido amniótico obtenido para diagnosticar las infecciones adquiridas entre las semanas 17 y 21 de gestación son de aproximadamente el 95%. Antes y después de ese momento, la PCR para 529 pb, con 300 repeticiones del gen como punto de corte, tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la detección de infección congénita. Se ha empleado la PCR en humor vítreo o en humor acuoso para diagnosticar la toxoplasmosis ocular. Se ha utilizado PCR de leucocitos en sangre periférica, del LCR y de la orina para detectar infección congénita.

Las **pruebas con punto de corte,** como los test de IgG-IgM ICT *Toxoplasma* o un test con nanopartículas de oro, disminuirá el coste e incrementará la facilidad de pruebas de diagnóstico rápido.

Se utiliza la **blastogénesis de linfocitos** ante antígenos de *Toxoplasma* para diagnosticar la toxoplasmosis congénita cuando el diagnóstico es dudoso y otras pruebas resultan negativas. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico porque los linfocitos de la sangre periférica de los neonatos infectados pueden no responder a los antígenos de *T. gondii* debido la tolerancia del sistema inmune en circunstancias específicas.

Toxoplasmosis adquirida

La infección reciente se diagnostica por la seroconversión, desde un título negativo de anticuerpos IgG a un título positivo (en ausencia de transfusión); por un aumento en el título de IgG *Toxoplasma*-específica en dos tubos seriados, obtenidos con una diferencia de 3 semanas y analizados en paralelo, o por la detección de IgM *Toxoplasma*-específicas junto con la positividad de otras pruebas, pero nunca de forma aislada.

Toxoplasmosis ocular

En los niños mayores con coriorretinitis activa por *Toxoplasma* son habituales los títulos de IgG de 1:4 a 1:64. Incluso la presencia de anticuerpos detectables solo cuando el suero se prueba sin diluir es útil para establecer el diagnóstico. El diagnóstico es muy probable con lesiones retinianas características y resultados serológicos positivos. La PCR del humor vítreo o del humor acuoso se ha empleado para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero no se realiza de manera rutinaria debido a los riesgos asociados con la obtención de líquido intraocular.

Personas inmunocomprometidas

En receptores inmunocomprometidos por trasplante de células pluripotenciales, pero no por trasplante renal o cardiaco, los títulos de IgG pueden ser bajos y la IgM *Toxoplasma*-específica puede estar ausente. La demostración de ADN de *Toxoplasma* en plasma, sangre o LCR puede identificar una infección diseminada en los inmunocomprometidos. En los pacientes con SIDA también ha sido útil para el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* la resolución de las lesiones del SNC durante un ensayo terapéutico con pirimetamina y sulfadiazina. Se realizan biopsias cerebrales para establecer el diagnóstico cuando no hay respuesta al ensayo terapéutico y para excluir otros probables diagnósticos como linfoma del SNC.

Toxoplasmosis congénita

Para el diagnóstico prenatal, se utiliza la exploración bisemanal del feto con ecografía, empezando en el momento del diagnóstico de infección aguda en la embarazada, y la PCR en el líquido amniótico. Se puede aislar *T. gondii* de la placenta en el momento del parto.

Las pruebas serológicas son también útiles a la hora de establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Un título persistente o en aumento en la prueba del colorante o en la IFA, así como un resultado positivo del ELISA IgM o del ISAGA IgM, son diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La semivida de la IgM es de unos 2 días, por lo que, si existen pérdidas placentarias, el nivel de IgM en el plasma del lactante disminuye significativamente, por lo general al cabo de 1 semana. Los anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva al feto tardan de varios meses a 1 año en desaparecer del plasma del niño, dependiendo de la magnitud del título original. La semivida de la IgG materna transferida de forma pasiva es de aproximadamente 30 días, de forma que el título se reduce a la mitad cada 30 días. Si el lactante no recibe tratamiento, se demuestra síntesis de anticuerpos antitoxoplasma al tercer mes de vida, aunque la velocidad de síntesis de IgG varía mucho en los lactantes menores de 1 año. Si el lactante recibe tratamiento, la síntesis puede retrasarse hasta el noveno mes y, en raras ocasiones, puede no producirse en absoluto. Cuando un lactante comienza a sintetizar anticuerpos IgG, la infección puede diagnosticarse serológicamente, incluso sin demostrarse elevación de IgM, por un aumento de la proporción IgG específica/IgG total, mientras que esta proporción disminuye si el anticuerpo IgG específico se debe a transferencia pasiva desde la madre.

Los neonatos con sospecha de toxoplasmosis congénita deben ser evaluados con exploración general, oftalmológica y neurológica, TC cerebral o con algunas o, en condiciones óptimas, todas las siguientes pruebas: un intento de aislamiento del parásito en la placenta y en los leucocitos del recién nacido mediante muestra de sangre periférica y de la capa leucocitaria centrifugada; determinación de IgG, IgM, IgA e IgE *Toxoplasma*-específicas y de la cantidad total de IgM e IgG; punción lumbar con análisis de LCR para células, glucosa, proteínas, IgG e IgM *Toxoplasma*-específicas y valor total de IgG; y examen del LCR para *T. gondii* mediante PCR e inoculación en ratones. La presencia de IgM *Toxoplasma*-específica en el LCR no contaminado con sangre o la producción local confirmada de IgG *Toxoplasma*-específica en el LCR establecen el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Muchas de las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita son similares a las que aparecen en otras infecciones perinatales, en particular la infección congénita por citomegalovirus (CMV). Por tanto, ni la calcificación cerebral ni la coriorretinitis son patognomónicas, un cultivo de orina negativo o una PCR para CMV pronto después del nacimiento es una prueba adyuvante útil. El cuadro clínico en el neonato puede ser también compatible con sepsis, meningitis aséptica, sífilis o enfermedad hemolítica. Algunos niños menores de 5 años con coriorretinitis padecen una infección por *T. gondii* adquirida después del nacimiento.

TRATAMIENTO

La **pirimetamina** y la **sulfadiazina** actúan sinérgicamente contra *Toxoplasma,* y el tratamiento combinado está indicado en la mayoría de las formas de toxoplasmosis. Durante el primer trimestre del embarazo, la pirimetamina está contraindicada. La **espiramicina** se utiliza en un intento de prevenir la transmisión vertical al feto en las madres con infección aguda. La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y, por tanto, también la síntesis de ácido fólico, produciendo una depresión de la médula ósea gradual, reversible, dosis-dependiente. La neutropenia es el efecto más habitual, si bien se han descrito casos de trombopenia y anemia. La **neutropenia reversible** es el efecto adverso más frecuente en los niños. A todos los pacientes tratados con pirimetamina se les debe realizar un hemograma dos veces a la semana. La intoxicación con este fármaco puede producir convulsiones. Los efectos tóxicos potenciales de las sulfamidas (p. ej., cristaluria, hematuria, erupciones cutáneas) deben ser monitorizados. Se producen reacciones de hipersensibilidad, especialmente en los pacientes con SIDA. Con el fin de evitar la supresión medular, siempre se debe administrar concomitantemente ácido folínico, en forma de **calcio leucovorina,** con la pirimetamina y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Toxoplasmosis adquirida

Los pacientes con toxoplasmosis adquirida y linfadenopatía no suelen precisar tratamiento específico, a menos que presenten síntomas graves y persistentes o evidencia de lesión en órganos vitales (v. tabla 316.2). Si se da esta circunstancia, se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Los pacientes que parecen inmunocompetentes, pero presentan síntomas graves y persistentes o lesión de órganos vitales (p. ej., coriorretinitis, miocarditis), precisan tratamiento específico hasta que se resuelvan estos síntomas, seguido de tratamiento durante 2 semanas más. Este tratamiento suele administrarse al menos 4-6 semanas. No se conoce la duración óptima. Los niños mayores reciben una dosis de carga de 2 mg/kg/día dividido en dos dosis (máximo 50 mg cada 12 horas) que se dan los dos primeros días de tratamiento. La dosis de mantenimiento se empieza a administrar al tercer día y es de 1 mg/kg/día (máximo 50 mg/día). La sulfadiazina se administra en dosis de 100 mg/kg/día (máximo 4 g/día) divididos en dos dosis diarias. La leucovorina se administra por vía oral a dosis de 5-20 mg tres veces a la semana (o incluso diariamente, dependiendo del recuento leucocitario).

Toxoplasmosis ocular

Los pacientes con toxoplasmosis ocular activa suelen tratarse con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina (v. tabla 316.2). Se tratan mientras la enfermedad es activa y hasta aproximadamente 1 semana después de que la lesión desarrolle una apariencia quiescente (es decir, bordes bien definidos, pigmentación en los márgenes de la lesión y resolución del infiltrado inflamatorio en el vítreo), lo que suele producirse a las 2-4 semanas cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. A los 7-10 días, los bordes de las lesiones retinianas se definen y la agudeza visual vuelve a su estado previo a la lesión aguda. Se han administrado corticoides sistémicos concomitantemente al tratamiento antimicrobiano cuando las lesiones afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico o al paquete maculopapilar. Los corticoides nunca deben darse de forma aislada y el tratamiento con ellos debe iniciarse tras haberse administrado la dosis de carga de pirimetamina y sulfadiazina (2 días). Cuando se producen recaídas, las nuevas lesiones suelen ser contiguas a las previas. Muy raramente es preciso retirar el cristalino y realizar vitrectomía para recuperar la agudeza visual. Las membranas neovasculares coroideas activas como consecuencia de una coriorretinitis por toxoplasma se han tratado con éxito en niños mediante la inyección intravítrea de anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular además de fármacos orales frente al *Toxoplasma.* El tratamiento supresor previene la recurrencia de las lesiones que comprometen la visión.

Personas inmunocomprometidas

La evidencia serológica de infección aguda en un paciente inmunocomprometido, independientemente de la presencia de signos y síntomas o de la demostración de taquizoítos en los tejidos, es una indicación de tratamiento similar al descrito en los individuos inmunocompetentes con síntomas de lesión orgánica (v. tabla 316.2). Es importante establecer el diagnóstico lo más rápido posible e iniciar el tratamiento precozmente. En los inmunocomprometidos distintos de los afectados de SIDA, se debe mantener el tratamiento al menos 4-6 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de enfermedad activa y la resolución de la causa de inmunosupresión. El seguimiento estrecho de estos pacientes es obligado, ya que pueden producirse recidivas que requieren la reinstauración rápida del tratamiento. Las recaídas eran frecuentes en los pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral, y el tratamiento supresor con pirimetamina y sulfamidas, o con TMP-SMX, tradicionalmente se solía mantener de por vida. Ahora es posible interrumpir el tratamiento de mantenimiento cuando el recuento de CD4 se mantiene en más de 200 células/μl durante 4 meses y todas las lesiones se han resuelto. El tratamiento suele inducir una respuesta clínica beneficiosa, pero no erradica los quistes. El tratamiento de los pacientes con SIDA y seropositividad para *T. gondii* se continúa siempre que los recuentos de CD4 sean menores de 200 células/μl. El tratamiento profiláctico de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*) con TMP-SMX reduce de forma significativa la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA.

Toxoplasmosis congénita

Se debe tratar a todos los fetos y recién nacidos infectados con *T. gondii,* tengan o no manifestaciones clínicas de la infección, porque el tratamiento es eficaz en la interrupción de la infección aguda que daña órganos vitales en los lactantes con infección congénita (fig. 316.5; v. tabla 316.2). El feto recibe tratamiento cuando se trata a la madre con pirimetamina y sulfadiazina (con leucovorina). Los lactantes deben recibir tratamiento durante 1 año con pirimetamina (2 mg/kg/día v.o. en dos tomas durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día durante los primeros 2 o 6 meses a partir del tercer día y a continuación 1 mg/kg los lunes, miércoles y viernes), sulfadiazina (100 mg/kg/día v.o. en dos dosis diarias) y leucovorina (5-10 mg v.o. los lunes, miércoles y viernes o más a menudo, dependiendo del recuento de neutrófilos). En el U.S. National Collaborative Study se está comparando la eficacia relativa a la hora de reducir las secuelas de la infección y la seguridad del tratamiento según se mantenga la dosis inicial más elevada de pirimetamina 2 o 6 meses. (La información actualizada sobre este estudio y estos regímenes está disponible contactando con el doctor Rima McLeod en el número 773-834-4131). La pirimetamina y la sulfadiazina están disponibles en forma de comprimidos y pueden prepararse en suspensión. Se ha empleado **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas) cuando la coriorretinitis activa afecta a la mácula o amenaza la visión, o cuando las proteínas en el LCR al nacimiento sobrepasen los 1.000 mg/dl, pero su eficacia no está establecida. La prednisona se mantendrá únicamente mientras el proceso inflamatorio activo en el polo posterior del ojo amenace la visión o las proteínas en el LCR superen los 1.000 mg/dl, y luego se reducirá rápidamente la dosis si la duración del tratamiento ha sido breve.

Embarazadas con infección por *Toxoplasma gondii*

La embarazada inmunológicamente normal que adquirió la infección más de 6 meses antes de la concepción no precisa tratamiento para prevenir la infección congénita. Aunque no se dispone de datos en cuanto al intervalo de tiempo, si la infección se produce durante la concepción o poco tiempo antes de esta, es razonable evaluar al feto por ecografía y por PCR en el líquido amniótico y tratarlo para prevenir la infección congénita del feto (v. tabla 316.2).

El tratamiento de la embarazada que contrae la infección en cualquier momento de la gestación reduce la posibilidad de infección congénita en el hijo. Para la profilaxis de la infección fetal cuando la madre desarrolla toxoplasmosis aguda durante el embarazo se recomienda la **espiramicina** (1 g cada 8 horas v.o., sin alimentos). En Estados Unidos, la espiramicina está disponible con solicitud previa para «uso urgente» a través de la División de Antiinfecciosos de la FDA (301-796-1400) una vez confirmado el diagnóstico de infección aguda en un laboratorio de referencia (Palo Alto Medical Facility Toxoplasma Serology Lab, 650-853-4828). Tras la aprobación, el médico puede contactar con el fabricante de espiramicina, Sanofi Pasteur (1-800-822-2463), para obtener la espiramicina para el paciente. Entre las reacciones secundarias, que son infrecuentes, se incluyen parestesias, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarrea.

Para el tratamiento de una mujer embarazada, en el segundo o tercer trimestre, en cuyo feto se ha confirmado o es probable que sufra la infección, está recomendada la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Tras una dosis de carga de pirimetamina (50 mg dos veces al día) durante 2 días, se administra a partir del tercer día una dosis de pirimetamina de 50 mg una vez al día. Desde el primer día de tratamiento con pirimetamina, se administra también sulfadiazina (1,5-2 g v.o. dos veces al día) y leucovorina (10 mg v.o. una vez al día). En el primer trimestre, cuando existe infección segura, se recomienda utilizar **sulfadiazina** aislada, ya que la pirimetamina es potencialmente teratogénica en ese periodo. El tratamiento con espiramicina se utiliza para las infecciones adquiridas en etapas precoces de la gestación, cuando no se tiene certeza sobre la existencia de infección fetal. El tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina de la madre de un feto infectado reduce la infección en la placenta y la gravedad de la enfermedad en el recién nacido. El retraso en el tratamiento de la madre durante la gestación conduce a una mayor afectación cerebral y ocular en el hijo. La amniocentesis diagnóstica no se debe realizar antes de las 17-18 semanas de gestación en los embarazos que presenten un elevado índice de sospecha de infección fetal.

Preparados en suspensión oral	
Sulfadiazina	**Pirimetamina**
100 mg/ml de suspensión	2 mg/ml en suspensión
1. Triture 10 comprimidos de sulfadiazina de 500 mg en un mortero hasta obtener un polvo fino 2. Añada una cantidad suficiente de agua estéril como para hacer una pasta suave 3. Triture lentamente el vehículo del jarabe hasta alcanzar casi 50 ml de volumen final 4. Transfiera la mezcla a una botella translúcida 5. Añada suficiente vehículo del jarabe hasta alcanzar el volumen necesario o 50 ml de volumen final 6. Agite muy bien 7. Etiquete y marque 7 días de caducidad 8. Almacene en nevera	1. Triture cuatro comprimidos de 25 mg de pirimetamina en un mortero hasta obtener un polvo fino 2. Añada 10 cc de vehículo de jarabe 3. Transfiera la mezcla a una botella translúcida 4. Aclare el motor con 10 cc de agua estéril y transfiéralos a la botella 5. Añada suficiente cantidad de vehículo del jarabe hasta alcanzar el volumen necesario o 50 ml de volumen 6. Agite muy bien 7. Etiquete y marque 7 días de caducidad 8. Almacene en nevera

Medicación:	Sulfadiazina	Pirimetamina	Ácido folínico (calcio leucovorina)
Concentración	100 mg/ml	2 mg/ml	Comprimidos de 50 mg
Dispense	50 ml*	25 ml*	30 comprimidos
Dosis	La mitad del peso actual del lactante en kg equivale al número de ml que se deben administrar por la mañana y la tarde†	La mitad del peso actual del lactante en kg equivale al número de ml que se deben administrar al día‡§	10 mg (dos comprimidos de 5 mg) el lunes, miércoles y viernes. Triture y administre con la leche maternizada, con agua, con leche o con zumo en una dosis. Puede ajustarse en función del recuento de neutrófilos

*Suspendido en una solución glucosada al 2%. La suspensión de la concentración habitual debe hacerse cada semana.
Guarde en nevera.
†Por ejemplo, si el lactante pesa 5 kg, administre 2,5 ml a las 7 de la mañana y otros 2,5 ml a las 7 de la tarde.
‡Por ejemplo, si el lactante pesa 5 kg, administre 2,5 ml diarios.
§En el caso de la pirimetamina, la primera dosis de carga es 1 mg/kg cada 12 horas durante 2 días, y a partir del tercer día, la dosis es 1 mg/kg diario.

Fig. 316.5 Composición y administración de fármacos para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en lactantes. *(Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editors:* Infectious diseases of the fetus and newborn infant, *ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders; y McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial,* Clin Infect Dis *18:38-72, 1994.)*

La sensibilidad global de la PCR en el líquido amniótico es del 85% entre las semanas 17 y 21 de gestación. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico para la detección de infección fetal es del 92% en las primeras y últimas fases de la gestación cuando el LCR presenta 300 copias del gen 529 pb. Después de la semana 24 de gestación, la incidencia de transmisión es relativamente alta, y las embarazadas que se hayan infectado agudamente después de este momento suelen recibir tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina para tratar también al feto.

El control de la toxoplasmosis congénita en Francia incluye la detección serológica sistemática de todas las mujeres en edad reproductiva y de aquellas que son seronegativas de nuevo cada mes durante el embarazo, empezando en la semana 11 de gestación o antes, en el parto y 1 mes después de este. Las madres con infección aguda en las fases tempranas del embarazo y sin evidencia de afectación fetal son tratadas con espiramicina, que disminuye la transmisión. Para el diagnóstico fetal se emplean la ecografía y la amniocentesis para PCR a las 17-18 semanas de gestación, que tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Los intervalos de confianza para la sensibilidad son más elevados al inicio y al final de la gestación. La infección fetal se trata con pirimetamina y sulfadiazina. La interrupción del embarazo es muy infrecuente en la actualidad. El inicio rápido del tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina suele tener resultados excelentes y los niños se desarrollan normalmente. Apenas un 19% presenta signos de infección congénita, como calcificaciones intracraneales (13%) y cicatrices coriorretinianas (6%), aunque un 39% presenta cicatrices coriorretinianas que se detectan durante el seguimiento posterior. Varios estudios han demostrado mejores resultados cuando el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es menor. En Alemania, en mujeres que presentan seroconversión entre las semanas 15 y 17 de gestación y antes de la amniocentesis, la administración de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina ofrece buenos resultados para los bebes aunque a veces la sulfadiazina provoca hipersensibilidad en las madres.

Algunas mujeres con infección crónica que se encuentran inmunodeprimidas han transmitido *T. gondii* al feto. Las embarazadas en estas circunstancias deben ser tratadas con espiramicina durante toda la gestación. No se conoce el mejor tratamiento para la prevención de la toxoplasmosis congénita de los fetos de madres con VIH y un recuento de CD4 inferior a 200 células/µl e infección por *T. gondii* inactiva. Afortunadamente, esta situación ahora es poco frecuente en Estados Unidos. Algunos investigadores sugieren que, si no se interrumpe el embarazo, se debe tratar a la madre con espiramicina o sulfadiazina como tratamientos únicos durante las primeras 14 semanas de gestación y luego con pirimetamina y sulfadiazina hasta llegar a término. En este momento no hay directrices de tratamiento aceptadas de forma universal. En un estudio de adultos con SIDA y encefalitis por toxoplasma, la pirimetamina (75 mg v.o. una vez al día) combinada con clindamicina intravenosa a altas dosis (1.200 mg i.v. cada 6 horas) presentaba la misma eficacia que la sulfadiazina y la pirimetamina para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica. Otros fármacos en experimentación son los macrólidos claritromicina y azitromicina.

PRONÓSTICO

El tratamiento específico precoz de los niños con infección congénita suele controlar rápidamente las manifestaciones activas de la toxoplasmosis, incluidas la coriorretinitis activa, la meningitis, la encefalitis, la hepatitis, la esplenomegalia y la trombocitopenia. En raras ocasiones puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción del acueducto o empeorar durante el tratamiento. Dicho tratamiento parece reducir la incidencia de algunas secuelas, como el deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Sin tratamiento, y también en algunos enfermos tratados, se desarrolla a menudo coriorretinitis. Los niños con mucha afectación al nacimiento pueden tener un desarrollo normal posterior o presentar alteración de leve a moderada de la visión, del oído, de la función cognitiva o de otras funciones neurológicas. Se asocian con peor pronóstico el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la hipoglucemia perinatal, la hipoxia, la hipotensión, las infecciones recurrentes de la derivación y la alteración grave de la visión. El pronóstico no es necesariamente malo en los bebés infectados. Sin embargo, se debe recordar que el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina no erradica el parásito enquistado.

Estudios efectuados en Lyon y París, Francia, demuestran que el resultado de la toxoplasmosis fetal tratada, incluso cuando la infección se produjo al inicio de la gestación, es habitualmente favorable siempre que no se detecte hidrocefalia en la ecografía y que se haya iniciado con prontitud el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. En Europa, El estudio SYROCOT **(Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis)** indicó que el resultado neurológico es mejor cuando se acorta el tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la toxoplasmosis fetal. Un trabajo en Lyon ha mostrado una baja incidencia de enfermedad ocular recurrente en niños con toxoplasmosis congénita que habían sido tratados intraútero y en su primer año de vida. En el NCCCTS (National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study, 1981-2004) efectuado en Estados Unidos se observó que los resultados neurológicos, del desarrollo, auditivos y oftalmológicos son considerablemente mejores para la mayoría de los niños, aunque no todos, que habían sido tratados durante su primer año de vida con pirimetamina y sulfadiazina (más leucovorina) en comparación con niños que, en décadas anteriores, no habían sido tratados o habían recibido tratamiento solo durante 1 mes según los datos publicados.

PREVENCIÓN

Los consejos a la mujer embarazada acerca de los métodos de prevención de la infección (v. fig. 316.1) pueden reducir la adquisición de esta durante la gestación. Las mujeres que no tienen anticuerpos específicos contra *T.*

gondii antes del embarazo solo deben comer la carne bien cocinada y evitar el contacto con los ooquistes excretados por los gatos. Los gatos que viven dentro de las casas, que ingieren comida preparada y no carne cruda, no deberían entrar en contacto ni eliminar ooquistes o quistes de *T. gondii.* La detección selectiva serológica, la monitorización con ecografía y el tratamiento de las embarazadas durante la gestación también reducen la incidencia y las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita. No se dispone de una vacuna protectora.

Las pruebas de punto de corte para facilitar el chequeo durante la gestación, los avances recientes en fármacos para el tratamiento de las infecciones activas y crónicas y los progresos mediante las vacunas para prevenir las infecciones en humanos y la eliminación de ooquistes en los gatos son todos avances que prometen prevenir o mejorar los resultados en las infecciones por *Toxoplasma gondii.*

AGRADECIMIENTOS

Nuestro reconocido agradecimiento a las familias participantes, profesionales médicos y todo el personal del National Collaborative Congenital Toxoplasmosis Study (NCCTS) y a todos los compañeros, por su ayuda en el desarrollo de este capítulo y a la familia Cornwell Mann, a Taking out Toxo (TOT), al TRI y a las becas de investigación R01 AI27530 y R01 AI071319-01 de los NIH, NIAID/DMID por su respaldo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 16

Helmintiasis

Capítulo 317

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La ascariasis se debe al nematodo, o **gusano redondo**, *Ascaris lumbricoides.* Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* habitan en la luz del intestino delgado. El potencial reproductor de *Ascaris* es prodigioso; una hembra fecundada produce 200.000 huevos al día. Los huevos fértiles son ovalados, tienen un recubrimiento mamilado grueso y miden entre 45 y 70 µm de longitud y entre 35 y 50 µm de grosor (fig. 317.1). Después de ser expulsados con las heces, los huevos maduran y se hacen infecciosos en 5-10 días si las condiciones ambientales son favorables. Los gusanos adultos pueden vivir durante 12-18 meses (fig. 317.2).

EPIDEMIOLOGÍA

La ascariasis se da en todo el mundo y constituye la **helmintiasis** más prevalente en humanos. Es más frecuente en las áreas tropicales (Sudamérica, África, Asia), donde las condiciones medioambientales son óptimas para la maduración de los huevos en la tierra. Se estima que, aproximadamente, mil millones de personas están infectadas. Aunque se desconoce el número exacto de casos en Estados Unidos, la máxima prevalencia se produce en áreas de extrema pobreza del sur y en los Apalaches. Las granjas de cerdos de Maine también se asocian a especies de *Ascaris.* Los factores clave relacionados con una prevalencia más alta de infección consisten en malas condiciones socioeconómicas, empleo de las heces humanas como fertilizantes y geofagia. Aunque la infección se puede presentar a cualquier edad, la tasa más alta se da en niños en edad preescolar o escolar temprana. La transmisión es sobre todo por vía mano-boca, pero también puede deberse a la ingesta de fruta y vegetales crudos. Se ve potenciada por la elevada cantidad de huevos puestos por la hembra y por la resistencia de estos en el medio exterior. Los huevos de *Ascaris* permanecen viables a 5-10 °C hasta 2 años.

PATOGENIA

Una vez ingeridos, los huevos de *Ascaris* rompen en el intestino delgado del huésped humano. Las larvas son liberadas, penetran en la mucosa de la pared intestinal y migran hasta los pulmones a través de la circulación venosa. Los parásitos causan **ascariasis pulmonar** cuando entran en los alvéolos y migran por los bronquios y la tráquea (fig. 317.3). A continuación son deglutidos y retornan a los intestinos, donde maduran y pasan a ser gusanos adultos. Las hembras comienzan a poner huevos a las 8-10 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica depende de la intensidad de la infección y de los órganos afectados. La mayoría de los individuos porta cantidades pequeñas o moderadas de gusanos y no presenta signos ni síntomas. Los problemas clínicos más frecuentes se deben a la **enfermedad pulmonar** y a la **obstrucción intestinal o del tracto biliar**. Las larvas que migran por estos tejidos pueden causar síntomas alérgicos, fiebre, urticaria y granulomatosis. Las manifestaciones pulmonares son similares a las del síndrome de Loeffler e incluyen síntomas respiratorios transitorios como tos y disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. En el esputo pueden observarse larvas. Las molestias abdominales inespecíficas se han atribuido a la presencia de gusanos adultos en el intestino delgado, aunque es difícil de determinar la contribución exacta del parásito a estos síntomas. Una complicación más grave se origina cuando una gran masa de gusanos causa una obstrucción intestinal aguda. Los niños con infecciones importantes pueden presentar vómitos, distensión abdominal y retortijones. En algunos casos, los gusanos pueden expulsarse con los vómitos o las heces. A veces, el gusano migra a través de los conductos biliar o pancreático, donde genera colecistitis o pancreatitis. La migración de los gusanos a través de la pared intestinal puede dar lugar a peritonitis. Los gusanos muertos pueden servir de nidos para la

Fig. 317.1 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo *(A. lumbricoides). (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm,* Lancet *367:1521-1532, 2006.)*

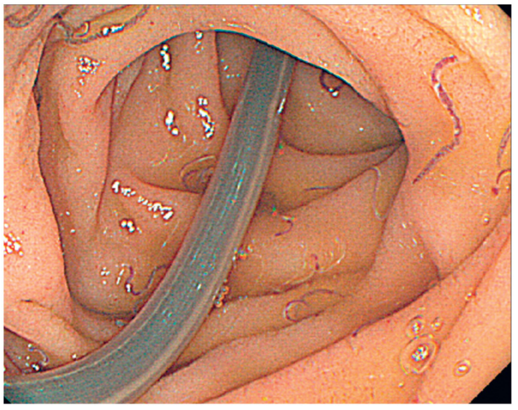

Fig. 317.2 Imagen endoscópica de una coinfección por *Ascaris lumbricoides* intestinal y anquilostoma. El ascárido es largo respecto a la luz y a los múltiples anquilostomas llenos de sangre. *(Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)*

Tabla 317.1 Control clínico y de salud pública de las helmintiasis trasmitidas por el suelo

	DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO	CONTROL DE SALUD PÚBLICA
Diagnóstico	Individual	Nivel comunitario (p. ej., en colegios seleccionados)
Criterio diagnóstico	Parasitológico	Residencia en un área con una prevalencia de helmintiasis trasmitidas por el suelo >20%
Protocolo de tratamiento	Dosis única o múltiples dosis	Tratamiento periódico en masa con una única dosis
Decisión para el tratamiento	Historia de viaje, síntomas y signos, pruebas de laboratorio positivas	Prevalencia estimada de la infección en la población diana
Objetivo del tratamiento	Cura parasitológica	Descenso en la carga de gusanos; reducción de la transmisión
Tratamiento complementario	Basado en los signos y síntomas	Habitualmente, solo si se incluye en el tratamiento en masa (p. ej., suplementación con vitamina A)
Seguimiento	Pruebas parasitológicas; mejoras en las condiciones de salud	No se realizan normalmente
Educación (sanidad/higiene)	Recomendado	Recomendado

De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmited helminth infections, *Lancet* 391:252-262, 2018 (Table 1).

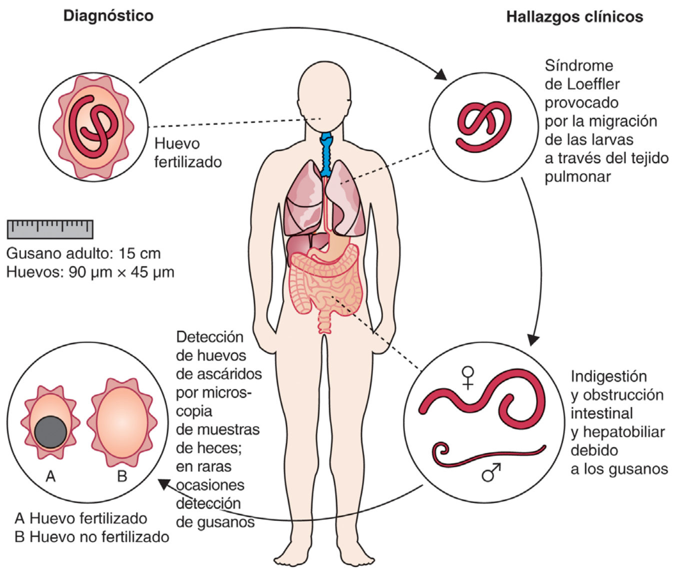

Fig. 317.3 Transmisión de *Ascaris lumbricoides:* diagnóstico y hallazgos clínicos. *(De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addis DG: Soil-transmitted helminth infections,* Lancet *391:252-262, 2018, Fig. 2A.)*

formación de cálculos. Algunos estudios demuestran que la infección crónica por *A. lumbricoides* (que coincide a menudo con infestaciones por otros helmintos) afecta al crecimiento, a la salud general y al desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Se puede emplear el examen microscópico de extensiones de heces para el diagnóstico, ya que el número de huevos excretados por los gusanos hembras adultos es muy elevado (v. fig. 317.1). Para diagnosticar la ascariasis pulmonar o la obstrucción gastrointestinal se precisan fuertes sospechas en el contexto clínico adecuado. La ecografía abdominal puede detectar a los gusanos adultos intraluminales.

TRATAMIENTO

Aunque muchos fármacos son eficaces contra la ascariasis, ninguno ha demostrado ser útil durante la fase pulmonar de la infección. Entre las opciones terapéuticas para la ascariasis gastrointestinal se incluyen el **albendazol** (400 mg v.o. en una dosis única, para todas las edades), el **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, o 500 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) o la **ivermectina** (150-200 μg/kg v.o. en una dosis). El tratamiento de elección de la obstrucción intestinal o biliar es el **citrato de piperazina** (75 mg/kg/día, durante 2 días, con un máximo de 3,5 g/día), que provoca parálisis neuromuscular del parásito y una expulsión rápida de los gusanos, y se administra como jarabe por sonda nasogástrica. En los casos de obstrucción grave puede ser necesaria la cirugía. La **nitazoxanida** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 1-3 años de edad; 200 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para adolescentes y adultos) consigue tasas de curación similares a las del albendazol en dosis única. No se ha descrito resistencia a los fármacos, pero puede ser necesario un tratamiento repetido de la ascariasis, porque la reinfección es frecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la ascariasis es la forma más prevalente de infección por gusanos en el mundo, se ha prestado muy poca atención a su control (tabla 317.1). Los **programas de quimioterapia antihelmíntica** pueden aplicarse de 3 maneras diferentes: 1) con la administración de tratamiento universal a todos los individuos que habiten en un área de elevada endemia, 2) con tratamiento dirigido a los grupos con alta frecuencia de infección, como los niños de escuelas primarias, o 3) con tratamiento individual basado en la intensidad de la infección actual o pasada. Las medidas más eficaces a largo plazo son mejorar la educación y la práctica de medidas sanitarias y servicios de aguas residuales y el abandono del empleo de heces humanas como fertilizante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 318

Uncinariasis (*Necator americanus* y *Ancylostoma* spp.)

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

Existen dos géneros principales de uncinarias, nematodos o gusanos redondos que infectan a los humanos. *Necator americanus,* el único representante de su género, es una importante **uncinaria antropofílica** y la causa más frecuente de infección por uncinarias en el hombre. Las uncinarias del género *Ancyclostoma* comprenden la uncinaria antropofílica principal *Ancylostoma duodenale,* que también causa infección clásica por uncinaria, y la especie **zoonótica** menos frecuente *Ancylostoma ceylanicum* (limitada

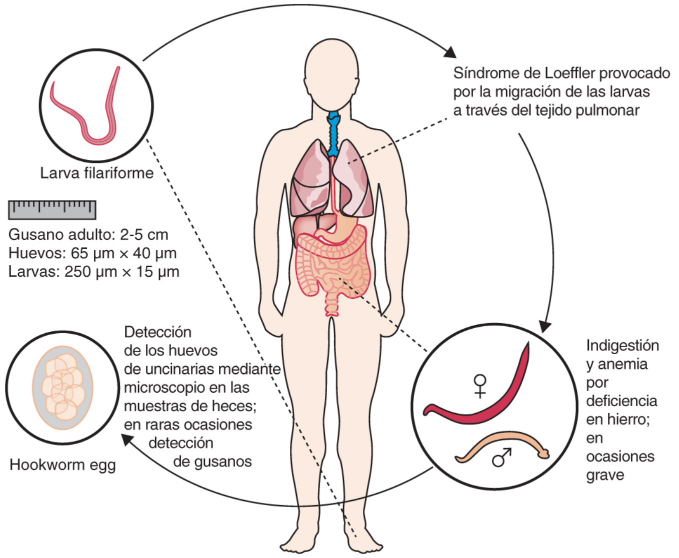

Fig. 318.1 Trasmisión de uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*): diagnóstico y hallazgos clínicos. *(De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections*, Lancet *391:252-262, 2018, Fig 2C.)*

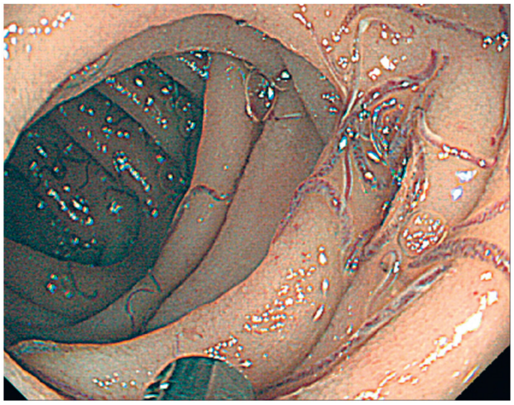

Fig. 318.2 Imágenes de endoscopia de una infección intestinal por uncinarias. *(Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)*

principalmente al sudeste asiático). La infección zoonótica humana por parte de la uncinaria del perro *A. caninum* se asocia con un síndrome de enteritis eosinófila. El estado larvario de *A. braziliense,* cuyos huéspedes definitivos son los perros y los gatos, es la causa principal de la larva migrans cutánea.

Los estados larvarios infecciosos de las uncinarias antropofílicas viven en tierra húmeda y templada, en un estado latente de desarrollo. Las larvas infectan a los humanos a través de la piel (*N. americanus* y *A. duodenale*) o al ser ingeridas *(A. duodenale).* Las que entran en el huésped humano mediante la penetración cutánea experimentan una **migración extraintestinal** a través de la circulación venosa y los pulmones antes de ser deglutidas, mientras que las que entran por ingesta pueden experimentar esta migración o permanecer en el tubo gastrointestinal (figs. 318.1 y 318.2). Las larvas que regresan al intestino delgado sufren dos mudas hasta convertirse en adultos sexualmente maduros, machos y hembras, que varían en longitud de 5 a 13 mm. La cápsula bucal del gusano adulto está dotada de placas cortantes *(N. americanus)* o de dientes *(A. duodenale)* para facilitar la fijación a la mucosa y submucosa del intestino delgado. Las uncinarias pueden permanecer en el intestino entre 1 y 5 años, reproduciéndose y poniendo huevos. Aunque se requieren hasta 2 meses para que las larvas migren de forma extraintestinal y se desarro-

Fig. 318.3 Huevos de helmintos trasmitidos por el suelo. *(De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm,* Lancet *367:1521-1532, 2006.)*

llen hasta ser adultos maduros, las de *A. duodenale* pueden permanecer quiescentes durante muchos meses antes de finalizar su desarrollo en el intestino. Las hembras maduras de *A. duodenale* producen unos 30.000 huevos al día; la producción diaria de huevos de *N. americanus* es inferior a 10.000 (fig. 318.1). Los huevos poseen una cápsula fina y son ovalados, con una medida aproximada de 40-60 µm. Los depositados en la tierra en condiciones adecuadas de humedad y de sombra desarrollan en su interior larvas de primer estadio y eclosionan a continuación. En los días siguientes, y si se dan las condiciones adecuadas, las larvas mudan dos veces para llegar al estadio **infectivo,** y entonces quedan detenidas en un momento del desarrollo y no se alimentan. Migran verticalmente en la tierra hasta que interceptan a un nuevo huésped o agotan sus reservas metabólicas lipídicas y mueren.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por uncinarias es una de las más prevalentes en humanos. El estudio sobre la carga global de enfermedad de 2015 indicó que aproximadamente 428 millones de personas en el mundo estaban infectadas por uncinarias, con estimaciones posteriores que indican que esta infección a nivel global provoca 4,1 millones de años de vida ajustados por discapacidad, liderando probablemente todas las **enfermedades tropicales desatendidas** en años perdidos por discapacidad. Hay también un importante impacto socioeconómico debido a las uncinariasis, que se estima que pueda provocar hasta 139 mil millones de dólares en pérdidas por disminución de la productividad.

Debido a los requerimientos de humedad, sombra y ambiente templado de la tierra, esta infección suele confinarse a las áreas rurales, sobre todo en aquellos lugares donde se emplean heces humanas como fertilizantes o donde las condiciones higiénicas no son saludables. La infección por uncinarias se asocia a *un bajo desarrollo económico y a pobreza,* en las áreas tropicales y subtropicales. África subsahariana, este de Asia y las regiones tropicales de América presentan la prevalencia más elevada de infección por uncinarias. Las tasas elevadas de infección se asocian en gran medida al cultivo de ciertos productos agrícolas, como el té en India; la batata, el maíz, el algodón y las moreras en China; el café en América Central y del Sur, y el caucho en África. No es infrecuente encontrar infecciones mixtas por *N. americanus* y *A. duodenale. N. americanus* predomina en el centro y el sur de América, así como en el sur de China y en el sudeste asiático, mientras que *A. duodenale* es más prevalente en el norte de África, en el norte de la India, al norte del río Yangtsé en China, y entre las poblaciones aborígenes de Australia. La facilidad de *A. duodenale* de resistir en condiciones medioambientales y climáticas más duras puede reflejar su capacidad para detener su desarrollo en los tejidos humanos. La infección por *A. ceylanicum* se produce en India y en el sudeste asiático.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se describió por primera vez en Queensland, Australia, y ha habido dos casos en Estados Unidos. Debido a su distribución global en los perros, se pensó anteriormente que en muchos lugares habría infecciones por *A. caninum* en humanos, pero esta previsión no se ha confirmado.

PATOGENIA

La morbilidad principal de las uncinarias es un resultado directo de las pérdidas sanguíneas intestinales. Los gusanos adultos se adhieren de forma tenaz a la mucosa y submucosa del intestino delgado proximal, para lo que usan sus placas cortantes o dientes y un esófago muscular que crea presión negativa en sus cápsulas bucales. En el punto de fijación, la respuesta inflamatoria del huésped se ve inhibida por la liberación de polipéptidos antiinflamatorios del parásito. La rotura de los capilares en la lámina propia va seguida de extravasación de sangre, parte de la cual es ingerida directamente por las uncinarias. Tras su ingestión, el gusano anticoagula la sangre, lisa los eritrocitos y digiere la hemoglobina liberada. Cada gusano adulto de *A. duodenale* provoca la pérdida de unos 0,2 ml de sangre al día; la pérdida sanguínea es menor en el caso de *N. americanus.* Los individuos con infecciones leves sufren una pérdida muy pequeña de sangre y, en consecuencia, presentan infección por uncinarias y no enfermedad por uncinarias. Existe una correlación directa entre el número de uncinarias adultas en el intestino y la cuantía de la pérdida de sangre por las heces. La enfermedad por uncinarias se produce solo cuando los individuos con infecciones moderadas y graves sufren una pérdida sanguínea lo bastante importante como para desarrollar déficit de hierro y anemia. También puede producirse hipoalbuminemia con el consiguiente edema, y anasarca por la pérdida de presión oncótica intravascular. Estas características dependen, en gran medida, de las reservas dietéticas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños infectados crónicamente con un número moderado a intenso de uncinarias sufren pérdidas sanguíneas intestinales que dan lugar a **déficit de hierro,** que a su vez puede producir anemia y desnutrición proteica. La insuficiencia de hierro prolongada asociada a las uncinarias puede causar un retraso en el crecimiento, así como un déficit cognitivo e intelectual.

Las larvas de uncinaria antropofílicas en ocasiones producen una dermatitis conocida como **picor de la tierra** cuando penetran en la piel humana. Las vesículas y el edema del picor de la tierra se exacerban con infecciones repetidas. La infección por uncinaria zoonótica, sobre todo *A. braziliense,* puede originar una migración lateral de las larvas para producir los tractos cutáneos característicos de la **larva migrans cutánea** (v. cap. 318.1). En la infección por *A. duodenale* y *N. americanus* aparece tos cuando las larvas migran a través de los pulmones y causan laringotraqueobronquitis, por lo general 1 semana después de la exposición. También puede producirse faringitis. La aparición de la eosinofilia coincide con la entrada de las larvas de las uncinarias en el tubo digestivo. Durante este periodo puede producirse dolor abdominal alto, pero al final desaparece.

La infección intestinal crónica puede no acompañarse de síntomas gastrointestinales específicos, aunque se han atribuido dolor, anorexia y diarrea a la presencia de los gusanos. Las manifestaciones clínicas principales están relacionadas con las pérdidas sanguíneas. Los niños con infecciones graves muestran todos los signos y síntomas de **anemia por falta de hierro** y de **desnutrición proteica**. En algunos casos, los niños con enfermedad crónica por uncinaria adquieren un tono amarillo-verdoso conocido como **clorosis.**

Se ha descrito una forma infantil de **ancilostomiasis** debida a la infección grave por *A. duodenale.* Los niños afectados sufren diarrea, melena, retraso en el crecimiento y anemia grave. La ancilostomiasis infantil tiene una mortalidad significativa.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se asocia a dolores abdominales tipo cólico, que suelen exacerbarse después de las comidas y que comienzan en el epigastrio y se irradian hacia fuera. Los casos extremos pueden simular una apendicitis aguda.

DIAGNÓSTICO

Los niños con uncinaria liberan huevos que pueden ser detectados con un examen directo de heces (fig. 318.3). Los métodos cuantitativos determinan si un niño tiene una gran **cantidad de gusanos**, que podría causar enfermedad uncinaria. Los huevos de *N. americanus* y de *A. duodenale* son indistinguibles en su morfología. La identificación de la especie requiere que los huevos eclosionen y se diferencien en larvas infecciosas de tercer estadio; se han desarrollado nuevos métodos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa, pero no se suelen emplear en la práctica clínica.

Por el contrario, los pacientes con enteritis eosinofílica por *A. caninum* no suelen presentar huevos en las heces. La enteritis eosinofílica se diagnostica al demostrar la existencia de úlceras ileales y colónicas mediante colonoscopia y la presencia de eosinofilia significativa en sangre. En ocasiones se puede encontrar una uncinaria canina adulta en la biopsia de colon. Los pacientes con este síndrome desarrollan respuestas serológicas mediante inmunoglobulinas G y E.

TRATAMIENTO

El objetivo de la **desparasitación** es la eliminación de los gusanos adultos con un fármaco **antihelmíntico.** Los antihelmínticos **benzimidazoles,** mebendazol y albendazol, son eficaces para eliminar las uncinarias del intestino, aunque a veces es necesario administrar dosis repetidas. El **albendazol** (400 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) alcanza habitualmente elevadas tasas de curación, aunque las uncinarias adultas de *N. americanus* a veces son refractarias y requieren dosis adicionales. El **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, para todas las edades) también es eficaz. En numerosos países en desarrollo, el mebendazol se administra en dosis única de 500 mg; sin embargo, con este régimen, las tasas de curación pueden no pasar del 10%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a los niños hay que indicarles que mastiquen los comprimidos de albendazol o mebendazol por el peligro de atragantamiento o asfixia que conlleva en su caso que traten de tragarlas. El mebendazol está recomendado en la enteritis eosinofílica asociada a *A. caninum,* aunque las recidivas son frecuentes. Se ha descrito embriotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio al emplear benzimidazoles, por lo que su seguridad durante el embarazo y en niños pequeños es un problema potencial y deben tenerse muy en cuenta los riesgos frente a los beneficios. La OMS apoya en la actualidad el uso de los benzimidazoles en niños infectados de 1 año o mayores, pero con una dosis reducida (200 mg para el albendazol) en el grupo de edad de los más pequeños (1-2 años). El **pamoato de pirantel** (11 mg/kg v.o., 1 vez al día, durante 3 días, máximo 1 g) se emplea en forma líquida y es una alternativa eficaz a los benzimidazoles. Un nuevo fármaco conocido como **tribendimidina** está todavía bajo desarrollo clínico y podrá estar disponible en el futuro. En los niños no suele ser necesario el tratamiento con sales de hierro para corregir la falta de hierro asociada a la infestación por uncinarias.

PREVENCIÓN

En 2001, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS urgió a sus estados miembros a que implementasen programas de desparasitación periódica con el fin de controlar la morbilidad de las uncinarias y de otras infestaciones producidas por helmintos transmitidos por el suelo (v. tabla 317.1 en el cap. 317). Aunque los fármacos antihelmínticos son eficaces en la eliminación de uncinarias del intestino, las elevadas tasas de fracaso terapéutico tras una dosis única de mebendazol y reinfección en niños tras el tratamiento sugieren que la mera administración de fármacos en masa no basta para controlar la uncinaria en las áreas con endemia elevada. Más aún, los datos sugieren que la eficacia del mebendazol disminuye con su uso periódico y frecuente, lo que ha provocado una gran preocupación sobre la posible aparición de **resistencia a los fármacos antihelmínticos.** Con el fin de reducir el peso del tratamiento exclusivamente en los fármacos antihelmínticos, se ha desarrollado una vacuna recombinante humana frente a las uncinarias, con la que se están realizando actualmente ensayos clínicos. El desarrollo económico y las mejoras asociadas en salud pública, educación sanitaria y eliminación de las heces humanas como fertilizantes siguen siendo fundamentales para reducir la transmisión y la endemicidad de las uncinarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

318.1 Larva migrans cutánea

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

La larva migrans cutánea **(erupción serpiginosa)** se origina por larvas de varios nematodos, sobre todo uncinarias, que no son parásitos habituales del hombre. La causa más frecuente es *A. braziliense,* una uncinaria de perros y gatos, pero también pueden producir la enfermedad otras uncinarias animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La larva migrans cutánea suele estar provocada por *A. braziliense,* que es endémica en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico. Los viajeros representan un porcentaje importante de los casos. Recientemente, se han descrito casos autóctonos en Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que han penetrado en la piel, las larvas se localizan en la unión dermoepidérmica y migran en este plano a una velocidad de 1-2 cm al día. La respuesta al parásito se caracteriza por tractos serpiginosos, eritematosos y elevados, que en ocasiones forman ampollas (fig. 318.4). Las lesiones pueden ser únicas o numerosas y se localizan, por lo general, en una extremidad, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. Según migra el organismo, aparecen nuevas áreas afectadas cada varios días. Las lesiones pueden asociarse a un prurito intenso localizado, sin síntomas sistémicos. Se pueden producir sobreinfecciones bacterianas.

DIAGNÓSTICO

La larva migrans cutánea se diagnostica mediante la exploración de la piel. Los pacientes suelen recordar el momento exacto y la localización de la exposición, porque las larvas producen un intenso picor en el lugar de penetración. Puede aparecer eosinofilia, pero es poco frecuente.

TRATAMIENTO

Sin tratamiento, las larvas mueren y el síndrome se resuelve al cabo de varias semanas o varios meses. El tratamiento con **ivermectina** (200 µg/kg v.o. cada día durante 1-2 días; algunos investigadores consideran este fármaco el de primera elección), **albendazol** (400 mg v.o. cada día durante 3 días para todas las edades) o la aplicación tópica de **tiabendazol** aceleran la curación cuando los síntomas justifiquen un tratamiento. La Food and Drug Administration no ha aprobado estos tratamientos para la larva migrans. Queda por aclarar la seguridad de la ivermectina en el caso de los niños pequeños (menos de 15 kg) y las embarazadas. El albendazol debería tomarse con alimentos grasos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 318.4 Erupción serpiginosa de larva migrans cutánea. *(De Korting GW:* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, *Stuttgart, Germany, 1969, FK Schattauer Verlag.)*

Capítulo 319
Tricuriasis (*Trichuris trichiura*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La tricuriasis está producida por *Trichuris trichiura,* un nematodo o gusano redondo, con **forma de látigo,** que habita el ciego y el colon ascendente. El huésped principal es el ser humano, que adquiere la infección al ingerir los huevos embrionados, en forma de tonel (fig. 319.1). Las larvas salen del cascarón en el intestino delgado superior y penetran en las vellosidades intestinales. Los gusanos avanzan con lentitud hacia el ciego, donde las 3/4 partes proximales en forma de látigo permanecen en la mucosa superficial, mientras que la corta porción distal o posterior queda libre en la luz (fig. 319.2). En un plazo de 1 a 3 meses, la hembra adulta comienza a poner huevos y produce unos 5.000-20.000 al día. Después de su excreción con las heces se produce el desarrollo embrionario en unas 2 o 4 semanas bajo condiciones óptimas de temperatura y suelo. El adulto suele vivir cerca de 2 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La tricuriasis aparece por todo el mundo y es mucho más frecuente en las comunidades rurales pobres con condiciones sanitarias inapropiadas y con suelos contaminados por heces animales o humanas. La tricuriasis es una de las helmintiasis humanas más prevalentes, y se estima que mil millones de individuos están infectados en todo el mundo. En muchos lugares donde la desnutrición proteico-calórica y la anemia son frecuentes, la prevalencia por infección de *T. trichiura* puede llegar hasta el 95%. Aunque la tricuriasis

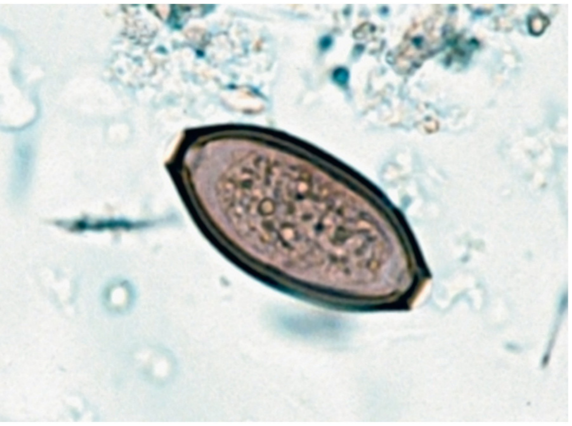

Fig. 319.1 *Trichuris trichiura.* Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. *(De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm,* Lancet *367:1521-1532, 2006.)*

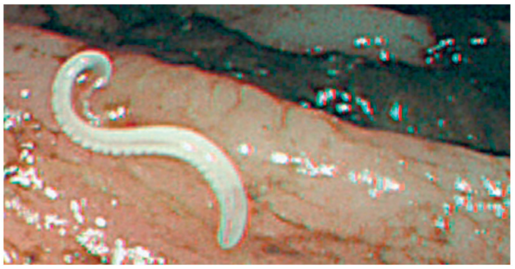

Fig. 319.2 Infección por *Trichuris trichiura. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)*

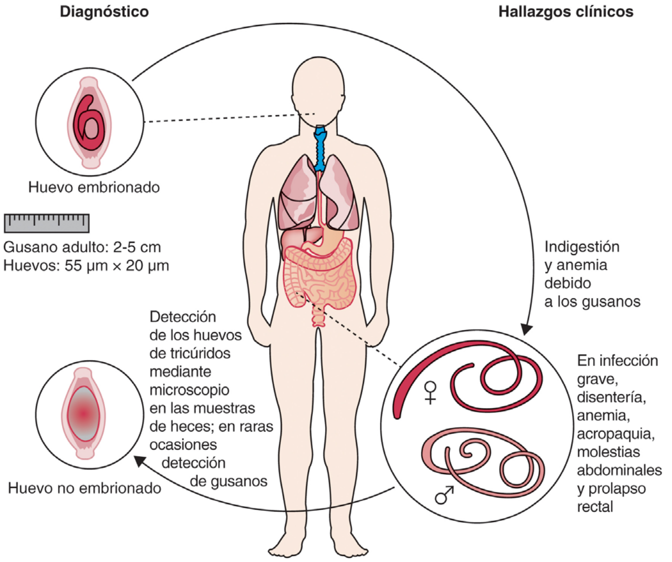

Fig. 319.3 Trasmisión de *Trichuris trichiura:* diagnóstico y hallazgos clínicos. *(De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections,* Lancet *391:252-262, 2018, Fig 2B.)*

existe en la región rural del sudeste de Estados Unidos, no se ha notificado su prevalencia. La mayor tasa de infección se produce en los niños de 5-15 años. La infección comienza después de ingerir huevos embrionados, por contaminación directa de las manos, de los alimentos (fruta y vegetales crudos fertilizados con heces humanas) o de la bebida (fig. 319.3). También puede haber una transmisión indirecta por medio de las moscas o de otros insectos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas porta cantidades pequeñas de gusanos y no presenta síntomas. Algunos individuos pueden tener antecedentes de dolor inespecífico en fosa ilíaca derecha o periumbilical. Los adultos de *Trichuris* succionan aproximadamente 0,005 ml de sangre por gusano al día. Los niños, que son los que tienen más probabilidad de contraer una infección grave, suelen padecer esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas comprenden disentería crónica, prolapso rectal, anemia y retraso en el crecimiento, así como insuficiencia cognitiva y del desarrollo. No hay eosinofilia significativa a pesar de que una parte de los gusanos se encuentra dentro de la mucosa del intestino grueso.

DIAGNÓSTICO

Debido a la elevada puesta de huevos, las extensiones de heces suelen mostrar los huevos característicos de *T. trichiura* en forma de tonel.

TRATAMIENTO

El **albendazol** (400 mg v.o. durante 3 días para todas las edades) es el fármaco de elección y es eficaz y seguro, en parte porque se absorbe mal en el tubo gastrointestinal. Reduce la puesta de huevos en un 90-99% y llega a tasas de curación del 70-90%, aunque puede producirse la reinfección y la nueva producción de huevos por parte de los gusanos vivos que presumiblemente sobreviven. Las alternativas son el **mebendazol** (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días) y la **ivermectina** (200 µg/kg v.o. durante 3 días). El tratamiento durante un solo día con albendazol, nitazoxanida o albendazol más nitazoxanida consigue una frecuencia de curaciones baja y además de corta duración. El tratamiento combinado con **pamoato de oxantel** (20 mg/kg) más 400 mg de albendazol en días consecutivos parece conseguir la frecuencia más alta de curaciones.

PREVENCIÓN

La enfermedad se puede prevenir con el cuidado de la higiene personal, la mejora de las condiciones sanitarias y evitando el uso de heces humanas como fertilizantes (v. tabla 317.1.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 320
Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La enterobiasis, o infección por **oxiuros,** se debe a *Enterobius vermicularis,* que es un nematodo, o gusano redondo, pequeño (1 cm de longitud), blanco y filamentoso que habita en el ciego, en el apéndice y en las áreas adyacentes del íleo y del colon ascendente. La hembra grávida migra durante la noche a las regiones perianal y perineal, donde deposita hasta 15.000 huevos. Dichos huevos son convexos por un lado y aplanados por el otro, y tienen un diámetro aproximado de 30 por 60 µm. Se desarrollan en 6 horas y se mantienen viables hasta 20 días. Habitualmente, los humanos se infectan por vía fecal-oral al ingerir estos huevos infecciosos que se llevan en las uñas, la ropa, las sábanas o el polvo doméstico. Después de la ingesta, las larvas maduran para dar lugar a gusanos adultos en 36-53 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La enterobiasis se produce en individuos de todas las edades y niveles socioeconómicos. Es prevalente en las regiones con climas templados y es la infección por helmintos más frecuente en Estados Unidos. Infecta a un 30% de los niños en todo el mundo, y el hombre es el único huésped conocido. Se da sobre todo en instituciones o familias con niños. La prevalencia es más alta en los niños de 5-14 años de edad. Es común en áreas donde los niños viven, juegan y duermen muy juntos unos de otros, lo que facilita la transmisión de los huevos. Debido al corto ciclo vital del gusano adulto, es probable que el parasitismo crónico sea consecuencia de reinfecciones. La **autoinoculación** puede producirse en los individuos que se llevan las manos a la boca.

PATOGENIA

La infección por *Enterobius* puede causar síntomas por estimulación mecánica e irritación, por reacciones alérgicas y por la migración del gusano hacia localizaciones donde se convierte en patógeno. El cuadro se ha asociado con la infección concurrente por *Dientamoeba fragilis,* la cual provoca diarrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Enterobius* es inocua y rara vez causa problemas médicos graves. Las complicaciones más frecuentes pueden ser picor y sueño interrumpido debido al **prurito perineal** o perianal. La causa precisa y la incidencia del prurito se desconocen, pero pueden estar relacionadas con la intensidad de la infección, con el perfil psicológico del individuo infectado y de su familia o con las reacciones alérgicas al parásito. En la mayoría de los casos no hay eosinofilia, ya que no se produce invasión tisular. La migración aberrante a localizaciones ectópicas puede producir apendicitis, salpingitis crónica, enfermedad inflamatoria pelviana, peritonitis, hepatitis y lesiones ulcerosas en el intestino delgado o grueso.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes de **prurito perianal** nocturno en un niño son un fuerte indicio de enterobiasis. El diagnóstico definitivo se establece por la identificación de los huevos del parásito o los gusanos. El examen microscópico de un celofán adhesivo presionado contra la región perianal a primera hora de la mañana suele demostrar la presencia de huevos (fig. 320.1). Los exámenes repetidos aumentan la probabilidad de detectar huevos; un único examen detecta el 50% de las infecciones; 3 exámenes, el 90%; y 5 exámenes, el 99%. Los gusanos detectados en la región perianal deben ser retirados y preservados en alcohol etílico al 75% hasta que se realice el examen microscópico. Con el fin de obtener muestras para preparaciones húmedas, también se puede realizar una exploración digital rectal. Las muestras de heces de rutina no suelen mostrar huevos de *Enterobius.*

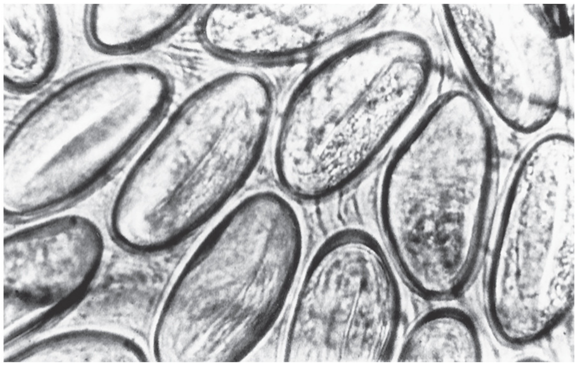

Fig. 320.1 Huevos de *Enterobius vermicularis.* *(De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al:* Tropical infectious diseases, *Philadelphia, 2006, Churchill Livinsgtone, p 1248.)*

TRATAMIENTO

Se deben administrar fármacos antihelmínticos a los individuos infectados y a sus familiares. El tratamiento de elección es una dosis de **albendazol** (400 mg v.o. con otra dosis de recuerdo a las 2 semanas en todos los grupos de edad), que consigue curar más del 90% de los casos. Otras alternativas incluyen **mebendazol** (100 mg v.o. repetida a las 2 semanas) y **pamoato de pirantel** (11 mg/kg base v.o. tres veces durante 1 día hasta alcanzar un máximo de 1 g; repetir a las 2 semanas). El baño matutino elimina una gran cantidad de huevos. El cambio frecuente de ropa interior, pijamas y sábanas disminuye el número de huevos en el entorno y puede limitar el riesgo de autoinfección.

PREVENCIÓN

Los contactos que habiten en la misma casa pueden ser tratados a la vez que los individuos infectados. En circunstancias de exposición repetida, como las de los niños institucionalizados, puede necesitarse un tratamiento repetido cada 3 o 4 meses. Una buena higiene de las manos es la medida más eficaz de prevención.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 321

Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La estrongiloidiasis está causada por el nematodo, o gusano redondo, *Strongyloides stercoralis.* Solo las hembras adultas habitan el intestino delgado humano. El nematodo se reproduce en el huésped humano mediante partenogénesis y libera a la luz intestinal huevos que contienen larvas maduras. Las larvas **rabditiformes** emergen de inmediato de los huevos y son excretadas con las heces, donde pueden visualizarse. Estas larvas pueden diferenciarse en gusanos adultos machos y hembras de vida libre, o bien sufrir una metamorfosis hacia la forma **filariforme** infecciosa. La reproducción sexual se produce solo durante la fase de vida libre. Los humanos suelen infectarse por el contacto de la piel con tierra contaminada con larvas infecciosas (fig. 321.1). Estas penetran en la piel, entran en la circulación venosa y pasan a los pulmones, donde perforan los espacios alveolares y migran por el árbol bronquial. Después son deglutidas y pasan al estómago. Los gusanos hembra adultos se desarrollan en el intestino delgado. La puesta de huevos comienza, aproximadamente, a los 28 días de la infección inicial.

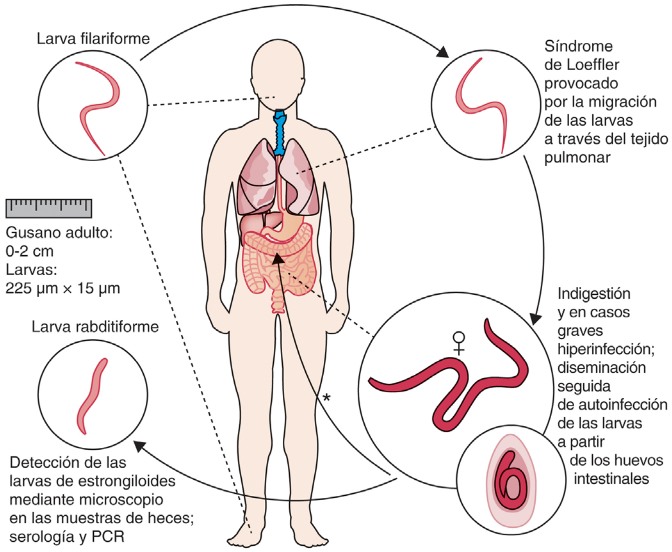

Fig. 321.1 Trasmisión de *Strongyloides stercoralis:* diagnóstico y hallazgos clínicos. *(De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections,* Lancet *391:252-262, 2018, Fig 2D.)*

El **síndrome de hiperinfección** se produce cuando grandes cantidades de larvas se transforman en organismos infecciosos durante su excreción por las heces y reinfectan **(autoinfectan)** al huésped por el tracto gastrointestinal inferior o la región perianal. Este ciclo puede acelerarse en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los que sufren depresión de la función de las células T.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es prevalente en regiones tropicales y subtropicales, y endémica en varias áreas de Europa, en el sur de Estados Unidos y en Puerto Rico. La transmisión requiere condiciones medioambientales adecuadas, en especial una tierra templada y húmeda. Las malas condiciones de salud pública y el hacinamiento se relacionan con niveles altos de transmisión. Los perros y los gatos pueden actuar como reservorios. La prevalencia más elevada en Estados Unidos (4% de la población general afectada) se encuentra en las áreas pobres de Kentucky y Tennessee. La infección puede ser mucho más frecuente entre los residentes de instituciones psiquiátricas, los antiguos prisioneros de guerra en áreas endémicas y en los refugiados e inmigrantes. Como consecuencia de la autoinfección endógena, algunas personas pueden mantenerse infectadas durante décadas. La infección se puede transmitir a través de un trasplante de órganos. Los individuos con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias, malnutrición o inmunosupresión inducida por fármacos (sobre todo corticoides) tienen más riesgo en cuanto al síndrome de hiperinfección. Los pacientes con SIDA pueden sufrir una evolución rápida de estrongiloidiasis diseminada con evolución mortal.

PATOGENIA

La respuesta inicial del huésped a la infección es la producción de inmunoglobulina E y de eosinofilia en la sangre y los tejidos, que de forma presumible previene la diseminación y la hiperinfección en el huésped inmunocompetente. Los gusanos adultos hembra pueden persistir en el tubo digestivo de individuos por lo demás sanos y asintomáticos durante años. Si las personas infectadas adquieren una inmunodepresión, la reducción de la inmunidad celular y humoral puede conducir a un aumento súbito y grave de la carga parasitaria con diseminación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente un 30% de los individuos infectados están asintomáticos. El resto presenta síntomas que se correlacionan con los tres grados de la infección: invasión de la piel, migración de las larvas a través de los pulmones y parasitación del intestino delgado por gusanos adultos. La **larva currens** es la manifestación de una reacción alérgica a las larvas filariformes que migran por la piel, donde dejan tractos urticariales, tortuosos y pruriginosos. Las lesiones, que pueden recurrir, suelen localizarse en la pared abdominal

inferior, las nalgas o los muslos, como consecuencia de la migración larvaria a partir de las deposiciones. Es poco frecuente la enfermedad pulmonar secundaria a la migración de las larvas por el pulmón. En tal caso, simula un **síndrome de Loeffler** (tos, sibilancias, disnea e infiltrados pulmonares transitorios que se acompañan de eosinofilia). La estrongiloidiasis gastrointestinal se caracteriza por indigestión, un dolor abdominal como el de los retortijones, vómitos, diarrea, esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas, malnutrición proteico-calórica y pérdida de peso. En las radiografías se puede observar edema del duodeno con pliegues mucosos irregulares, úlceras y estenosis. La infestación puede ser de naturaleza crónica y se asocia a **eosinofilia.**

La estrongiloidiasis es mortal en potencia debido a la capacidad del parásito de replicarse dentro del huésped y causar una hiperinfección fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. El **síndrome de hiperinfección** se caracteriza por una exageración de la clínica típica en los individuos inmunocomprometidos sintomáticos. El inicio suele ser brusco, con dolor abdominal generalizado, distensión y fiebre. La diseminación masiva de larvas por todo el cuerpo y la introducción de flora intestinal pueden afectar a múltiples órganos, con un resultado de bacteriemia y septicemia. Las manifestaciones cutáneas pueden abarcar petequias y púrpura. La tos, las sibilancias y la hemoptisis indican afectación pulmonar. Mientras que la eosinofilia es una característica predominante de la estrongiloidiasis en los pacientes inmunocompetentes, puede estar ausente en los inmunocomprometidos. Debido a la baja incidencia del cuadro en los países industrializados, a menudo no es diagnosticada correctamente, razón por la que puede retrasarse significativamente el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La estrongiloidiasis intestinal se diagnostica con un examen de heces o de líquido duodenal para determinar la presencia de las larvas características (fig. 321.2). Se deben examinar varias muestras de heces, ya sea por extensión directa, por el método de agar en placa de Koga o la prueba de Baermann. Por otra parte, el líquido duodenal puede obtenerse mediante el **método del hilo encapsulado** (Entero-Test) o por aspiración mediante endoscopia. En los niños con síndrome de hiperinfección se pueden encontrar larvas en el esputo, en el aspirado gástrico y, raras veces, en las biopsias de intestino delgado. Una prueba de inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas para anticuerpos de inmunoglobulina G contra *Strongyloides* puede ser más sensible que los métodos parasitológicos en cuanto al diagnóstico de la infección intestinal en el huésped inmunocompetente. Pero en el diagnóstico de la infección en inmunocomprometidos con síndrome de hiperinfección, la utilidad de este análisis está aún por determinar. Es habitual la eosinofilia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la erradicación de la infección. La **ivermectina** (200 µg/kg/día v.o. una vez al día, durante 2 días) es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis no complicada. Otra alternativa que se puede emplear es el **albendazol** (400 mg v.o. cada 12 horas, durante 7 días). Los pacientes con el síndrome de hiperinfección deben ser tratados con ivermectina durante 7-10 días y pueden requerir ciclos repetidos. Resulta esencial reducir la dosis de los tratamientos inmunodepresores y tratar de forma concomitante las infecciones bacterianas para completar el tratamiento del **síndrome de hiperinfección.** Es preciso realizar un seguimiento estrecho con exámenes de heces repetidos para asegurar la completa eliminación del parásito. Tras el correcto tratamiento, los anticuerpos frente a *Strongyloides* descienden en 6 meses.

Fig. 321.2 Larvas en la estrongiloidiasis intestinal.

PREVENCIÓN

Las medidas sanitarias para prevenir la transmisión por la tierra y de persona a persona son las más eficaces en el control de la enfermedad (v. tabla 317.1). El uso de **zapatos** es una estrategia preventiva de primer orden. Se puede conseguir disminuir la transmisión en las instituciones con la reducción de la contaminación fecal del medioambiente; por ejemplo, con el empleo de ropa de cama limpia. Como la infección es poco frecuente en la mayoría de los entornos, es importante detectar los casos y tratarlos. Los individuos que vayan a recibir corticoides a dosis altas de forma prolongada, tratamiento inmunosupresor antes de un trasplante o quimioterapia antineoplásica deben someterse a una detección selectiva de *S. stercoralis.* Si están infectados, hay que tratarlos antes de iniciar la inmunodepresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 322

Filariasis linfática (*Brugia malayi, Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

Los gusanos *Brugia malayi* **(filariasis malaya),** *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti* **(filariasis de Bancroft)** son nematodos filiformes que causan infecciones similares. Las larvas infecciosas se introducen en el cuerpo humano durante la picadura del **mosquito** vector. Durante un periodo de entre 4 y 6 meses, las larvas se desarrollan hasta originar gusanos adultos sexualmente maduros. Una vez que se ha acumulado un número adecuado de gusanos machos y hembras en los vasos linfáticos aferentes, las hembras adultas sexualmente maduras liberan gran cantidad de microfilarias que circulan por el torrente sanguíneo. El ciclo vital del parásito se completa cuando el mosquito ingiere las microfilarias durante la picadura y mudan para dar lugar a las formas infecciosas de larvas, al cabo de un periodo de 10 a 14 días. Los adultos suelen vivir 5-7 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 120 millones de habitantes de África tropical, Asia y Latinoamérica están infectados; aproximadamente un 10-20% de estos individuos presenta morbilidad clínica significativa atribuible a la filariasis. *W. bancrofti* se transmite en África, Asia y Latinoamérica, y supone el 90% de las filariasis linfáticas. *B. malayi* se localiza en el Pacífico Sur y el sudeste asiático, y *B. timori,* a su vez, está restringida a varias islas de Indonesia. Es raro que los viajeros procedentes de áreas no endémicas que pasan poco tiempo en las áreas endémicas se infecten. Se ha planeado el objetivo de su eliminación global para el año 2020.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las infecciones por *B. malayi, B. timori* y *W. bancrofti,* los síntomas son similares; las manifestaciones de infección aguda comprenden linfadenitis y linfangitis transitorias y recurrentes. Los signos y síntomas iniciales son fiebre episódica, linfangitis de una extremidad, linfadenitis (sobre todo en las áreas inguinal y axilar), cefaleas y mialgias que duran entre varios días y varias semanas. Estos síntomas están producidos por una respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la muerte de los

gusanos adultos. La lesión inicial a los vasos linfáticos puede permanecer subclínica durante años. El síndrome se observa con más frecuencia en las personas de 10 a 20 años de edad. Las manifestaciones de la filariasis linfática crónica se dan en gran medida en los pacientes de 30 o más años y son el resultado de la obstrucción anatómica y funcional del flujo linfático. Esta obstrucción provoca linfedema en miembros inferiores y superiores, en mamas y/o en genitales. La afectación genital masculina en forma de hidrocele es muy frecuente en los cuadros por *W. bancrofti,* pero rara en los casos provocados por el género *Brugia*. El linfedema crónico predispone a que la extremidad afectada sufra sobreinfecciones bacterianas, esclerosis y transformaciones verrugosas de la piel, y termina dando lugar a **elefantiasis,** que puede afectar a más de un miembro, a mamas y a genitales. No es habitual que los niños muestren signos evidentes de filariasis crónica.

Eosinofilia tropical pulmonar

La presencia de microfilarias en el cuerpo no tiene consecuencias patológicas aparentes, excepto en las personas con eosinofilia tropical pulmonar, un síndrome de etiología filarial en el que las microfilarias se encuentran en los pulmones y los nódulos linfáticos, pero no en el torrente sanguíneo. Se produce solo en los individuos que han vivido durante años en áreas endémicas. Se ven afectados con más frecuencia los varones entre 20 y 30 años de edad, aunque en ocasiones también los niños. La presentación incluye tos nocturna paroxística con disnea, fiebre, pérdida de peso y fatiga. En la auscultación se escuchan ruidos crepitantes y roncus. Las radiografías pueden ser normales a veces, pero de forma habitual se observa aumento de la trama broncovascular, opacidades discretas en las regiones medias y basales del pulmón o lesiones miliares difusas (fig. 322.1). Los episodios recidivantes pueden dar lugar a fibrosis intersticial y a insuficiencia respiratoria crónica en los individuos no tratados. Con frecuencia los niños presentan hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. El **diagnóstico** se presume por la residencia en un área endémica de filaria, por la eosinofilia (más de 2.000/µl), por los síntomas clínicos y por el aumento de inmunoglobulina E en suero (más de 1.000 IU/ml), así como por los elevados títulos de anticuerpos contra microfilarias en ausencia de microfilaremia. Aunque se pueden encontrar microfilarias en cortes de pulmones o en nódulos linfáticos, no se recomienda realizar biopsias de estos tejidos en la mayoría de los casos. El criterio diagnóstico final es la respuesta clínica a la **dietilcarbamazina** (2 mg/kg/dosis v.o. tres veces al día, durante 12-21 días); la mayoría de los pacientes mejora con este tratamiento. Si los síntomas reaparecen, se administra un segundo ciclo de antihelmíntico. Es menos probable que los pacientes con síntomas crónicos muestren mejoría, no así los que han presentado una enfermedad de evolución corta.

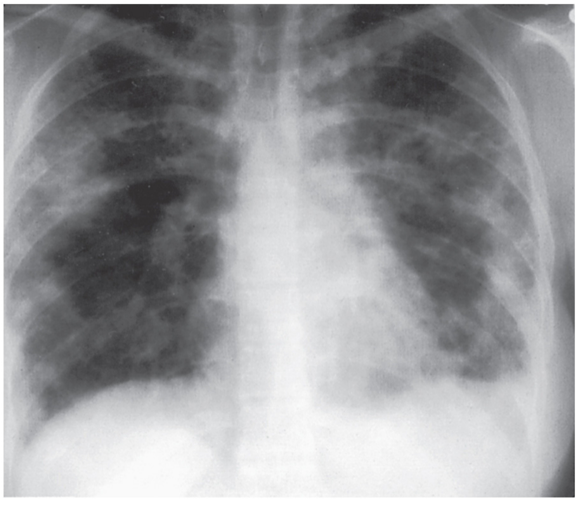

Fig. 322.1 **Radiografía de tórax de una mujer con eosinofilia tropical pulmonar.** Se observan opacidades reticulonodulares diseminadas por ambos pulmones. *(De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors:* Principles and practice of infectious diseases, *ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 3274.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con la demostración de que existen microfilarias en la sangre. Como en la mayoría de los casos la microfilaremia es **nocturna,** las muestras de sangre deben obtenerse entre las 10 de la noche y 2 de la mañana. La sangre anticoagulada se pasa a través de un filtro Nuclepore que se tiñe y se observa al microscopio, en busca de microfilarias. En muestras tisulares obtenidas por biopsia pueden identificarse tanto las microfilarias como los gusanos adultos. La infección por *W. bancrofti* en ausencia de microfilarias en sangre puede diagnosticarse por la detección del antígeno parasitario en el suero. Mediante ecografía pueden visualizarse los gusanos adultos en los vasos linfáticos.

TRATAMIENTO

El empleo de fármacos antifilariales para el tratamiento de la linfadenitis y las linfangitis agudas es controvertido. No existen estudios controlados que demuestren que la administración de fármacos como la dietilcarbamazina modifique el curso de la linfangitis aguda. La dietilcarbamazina puede administrarse a los pacientes asintomáticos para disminuir la intensidad de la parasitemia. Este fármaco también destruye a una parte de los gusanos adultos. Pueden producirse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipotensión e incluso la muerte, sobre todo con altos niveles de microfilarias. Por eso la dosis de **dietilcarbamazina** debe aumentarse de forma gradual (*niños:* 1 mg/kg v.o. en dosis única el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14; *adultos:* 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14). En el caso de los pacientes sin microfilarias en la sangre, se puede administrar la dosis completa el día 1 (2 mg/kg/día v.o. tres veces al día). Pueden necesitarse dosis repetidas para reducir la microfilaremia y destruir los parásitos adultos de los linfáticos. *W. bancrofti* es más sensible que *B. malayi* a la dietilcarbamazina.

Algunos programas globales dirigidos al control y, finalmente, a la erradicación de las filariasis linfáticas en poblaciones endémicas recomiendan en la actualidad una única dosis anual de dietilcarbamazina (6 mg/kg v.o. una vez), en combinación con **albendazol** (400 mg v.o. una vez) durante 5 años (administración de fármacos en masa). En áreas coendémicas de filariasis y **oncocercosis,** se utilizan aplicaciones farmacológicas masivas con dosis únicas de **ivermectina** (150 µg/kg v.o. una vez) y albendazol, a causa de las graves reacciones adversas producidas por la dietilcarbamazina en individuos con oncocercosis. Parecen ser necesarios 5 años de tratamiento anual masivo para detener la transmisión. Los fármacos adyuvantes (p. ej., doxiciclina) que combaten la bacteria endosimbionte *(Wolbachia)* en los parásitos pueden acelerar la erradicación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 323

Otros nematodos tisulares

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ONCOCERCOSIS *(ONCHOCERCA VOLVULUS)*

La infección por *Onchocerca volvulus* produce oncocercosis o **ceguera de los ríos.** La oncocercosis se da principalmente en el oeste de África, pero también en África central y del este, y es la segunda causa más importante de ceguera infecciosa en el mundo. Se han descrito focos aislados en América Central y del Sur, aunque en la actualidad se piensa que esta infección está eliminada en América. Las larvas de *O. volvulus* se transmiten a los humanos por la picadura de las moscas negras *Simulium,* que se alimentan en las corrientes de aguas rápidas. Las larvas penetran en la piel y migran a través del tejido conjuntivo. Finalmente se desarrollan en gusanos adultos que forman una maraña dentro de un tejido fibroso. Los gusanos adultos pueden vivir en el cuerpo humano hasta 14 años. Las hembras producen una gran cantidad de microfilarias que migran a través de la piel, el tejido conjuntivo y los ojos. La mayoría de los individuos infectados están asintomáticos. Los sujetos con infecciones graves presentan manifestaciones clínicas secundarias a las reacciones inflamatorias localizadas del huésped contra

las microfilarias muertas o moribundas y los gusanos adultos subcutáneos rodeados por una cápsula fibrosa. Las reacciones cutáneas y oculares frente a las microfilarias producen dermatitis pruriginosa, queratitis punctata, formación de pannus corneal y coriorretinitis. Los gusanos adultos de los nódulos subcutáneos no son dolorosos y suelen desarrollarse sobre las prominencias óseas de la cadera. El **diagnóstico** puede establecerse con la obtención de porciones de la piel que cubre la escápula, las crestas ilíacas, las nalgas o las pantorrillas. La piel se sumerge en suero salino durante varias horas y se examina después al microscopio en busca de las microfilarias que habrán emergido en el líquido. También puede llegarse al diagnóstico si se evidencian microfilarias en la córnea o en la cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura, o con la detección de gusanos adultos en la biopsia de un nódulo. Antes de tratar las lesiones oculares se debe consultar al oftalmólogo.

Una única dosis de **ivermectina** (150 µg/kg v.o.) es el tratamiento de elección; elimina las microfilarias de *O. volvulus* de la piel durante varios meses, pero no tiene efectos sobre el gusano adulto. El tratamiento con ivermectina debe repetirse en intervalos de 6-12 meses hasta que el paciente esté asintomático o no tenga evidencia de infección ocular. Los efectos secundarios del tratamiento con ivermectina pueden ser fiebre, urticaria y prurito, y son más frecuentes en los individuos no nacidos en áreas endémicas que adquieren la infección tras periodos de exposición intensa, como los voluntarios del Cuerpo de Paz. Los pacientes con una microfilaremia de alta densidad por loasis concurrente pueden desarrollar encefalopatía potencialmente mortal durante el tratamiento con ivermectina. El tratamiento con ivermectina debería retrasarse hasta que se pueda reducir la microfilaremia por *Loa loa*. La **moxidectina** es un fármaco nuevo prometedor. La protección personal supone evitar las áreas donde estas moscas son numerosas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. En África se han desarrollado programas de control del vector para reducir la prevalencia de la oncocercosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo eliminar la oncocercosis en 2020 utilizando la administración de ivermectina en masa. La eliminación solamente puede ser declarada si a los 3 años siguientes al tratamiento no hay detección de microfilarias en las biopsias cutáneas.

El **síndrome del cabeceo** es una forma de epilepsia en niños que viven en áreas focales de Uganda, Tanzania y el sur de Sudán que fue asociado epidemiológicamente con la oncocercosis, pero en el que no se ha establecido un vínculo etiológico. Recientemente, los investigadores han identificado anticuerpos neurotóxicos que tienen reacciones cruzadas con las proteínas de *O. volvulus*, los cuales se han encontrado con más frecuencia en personas con el síndrome del cabeceo que en aquellos de una misma aldea sin el síndrome. Esta enfermedad puede ser un trastorno epiléptico autoinmune desencadenado por la infección por *O. volvulus.*

LOASIS *(LOA LOA)*

La loasis se debe a la infección por el nematodo tisular *Loa loa.* El parásito se transmite a los humanos por las moscas *(Chrysops)* que pican durante el día y que viven en las selvas lluviosas del oeste y el centro de África. La migración de los gusanos adultos por la piel, los tejidos subcutáneos y el área subconjuntival puede originar episodios transitorios de prurito, eritema y edema localizado conocido como **edemas de Calabar,** áreas no eritematosas de edema subcutáneo, de 10-20 cm de diámetro, habitualmente localizadas alrededor de las articulaciones, como la muñeca o la rodilla (fig. 323.1). Se resuelven en un plazo de varios días o semanas y pueden recidivar en la misma localización o en otras. Las personas que han residido largo tiempo en las regiones endémicas pueden tener microfilaremia y eosinofilia, pero suelen estar asintomáticas. Por el contrario, los viajeros a regiones endémicas pueden presentar una respuesta hiperreactiva a la infección por *L. loa* con episodios recurrentes de inflamación, eosinofilia elevada, debilidad y complicaciones graves como glomerulonefritis y encefalitis. El **diagnóstico** suele establecerse por la clínica, ayudado con frecuencia por el propio paciente, que dice haber visto un gusano cruzando por su conjuntiva. Las microfilarias pueden detectarse en frotis de sangre recogidos entre las 10 de la mañana y 2 de la tarde. Los gusanos adultos deben ser retirados de forma quirúrgica cuando sea posible.

El fármaco de elección contra la microfilaremia es la **dietilcarbamazina,** pero este fármaco no elimina los gusanos adultos. Ya que pueden presentarse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte cuando los niveles de microfilarias son elevados, la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual en estos casos (*niños:* 1 mg/kg v.o. el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21; *adultos:* 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21).

Fig. 323.1 Edema de Calabar en la mano derecha. *(De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al:* Tropical infectious diseases, *Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, p. 1165.)*

En los pacientes sin microfilaremia se puede empezar con dosis completas el día 1 (3 mg/kg/día tres veces al día v.o. durante 12 días). También puede emplearse un ciclo de 3 semanas de **albendazol** para reducir despacio los niveles de microfilarias debido a su efecto embriotóxico en los gusanos adultos. Se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides para limitar las reacciones alérgicas secundarias a la destrucción de las microfilarias. Las medidas personales de protección son evitar las áreas donde habitan las moscas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. La dietilcarbamazina (300 mg v.o. una vez a la semana) previene la infección en los viajeros que pasan largos periodos en las áreas endémicas. *L. loa* no cobija endosimbiontes *Wolbachia* y, por tanto, la doxiciclina no tiene efecto en este cuadro.

INFECCIONES POR FILARIAS ANIMALES

Las infecciones zoonóticas por filarias más frecuentes son las que causan los miembros del género *Dirofilaria.* Los gusanos penetran en el ser humano por las picaduras de los mosquitos que contienen larvas de tercer estadio. La zoonosis filarial más común en Estados Unidos es la *Dirofilaria tenuis,* un parásito de los mapaches. En Europa, África y sudeste de Asia, el parásito canino *Dirofilaria repens* es el mayor causante de estas infecciones. El **gusano cardiaco del perro,** *Dirofilaria immitis,* es la segunda zoonosis por filarias más frecuente en el mundo. Otros géneros son los gusanos tipo *Dipetalonema, Onchocerca* y *Brugia,* pero no suelen provocar filariasis zoonótica.

Las filarias animales no tienen un desarrollo normal en el huésped humano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos patológicos se corresponden con el lugar anatómico de la infección y se clasifican en cuatro grupos principales: subcutáneos, pulmonares, oculares y linfáticos. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra una reacción de cuerpo extraño en torno a un parásito muerto o moribundo. La lesión consiste en granulomas con eosinófilos, neutrófilos y necrosis tisular. *D. tenuis* no abandona los tejidos subcutáneos, mientras que *Brugia beaveri* finalmente se localiza en los ganglios linfáticos superficiales. Las infecciones pueden durar hasta varios meses. Las larvas de *D. immitis* migran durante este periodo en los tejidos subcutáneos y suelen dar lugar a una lesión bien circunscrita con forma de moneda en un único lóbulo del pulmón. La radiografía de tórax muestra un nódulo pulmonar solitario de entre 1 y 3 cm de diámetro. El **diagnóstico** definitivo y la curación dependen de la escisión quirúrgica y de la identificación del nematodo en la respuesta granulomatosa. Las infecciones por *B. tenuis* y *B. beaveri* se manifiestan como nódulos dolorosos, gomosos, de 1 a 5 cm en la piel del tronco, las extremidades y alrededor de la órbita. Los pacientes suelen haber realizado actividades que predisponen a la exposición a mosquitos infectados, como la caza o el trabajo en áreas pantanosas. El diagnóstico y el tratamiento se basan en la **escisión quirúrgica.**

ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

Angiostrongylus cantonensis, el **gusano pulmonar de la rata,** es la causa más frecuente de **meningitis eosinofílica** en el mundo. Las ratas son el

huésped definitivo. Los humanos se infectan al ingerir las larvas de tercer estadio presentes en huéspedes intermediarios crudos o poco cocinados como caracoles y babosas, o las de huéspedes de transporte como las gambas de agua dulce, las ranas y los peces. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito brotes relacionados con el consumo de lechugas contaminadas con huéspedes intermediarios o de transporte. Aunque la mayoría de las infecciones se han descrito en el sudeste asiático, el Pacífico Sur y Taiwán, los desplazamientos de las ratas infectadas en barcos han extendido el parásito a Madagascar, África, el Caribe y, en los últimos tiempos, a Australia y Norteamérica. Las larvas penetran en los vasos del tubo intestinal y migran hasta las meninges, donde suelen morir, pero inducen una meningitis eosinofílica aséptica. Los pacientes presentan, en un plazo de 2 a 35 días desde la ingesta de las larvas, cefalea grave, nucalgia o rigidez de nuca, hiperestesias y parestesias (a menudo migratorias), disnea, fiebre, erupciones cutáneas, prurito, náuseas y vómitos. La afectación neurológica varía desde un cuadro asintomático hasta parestesias, dolor agudo, debilidad y focalidad neurológica, como en el caso de parálisis de pares craneales. Los síntomas pueden durar desde semanas a meses, sobre todo las cefaleas. En raras ocasiones, infestaciones muy intensas pueden producir coma y muerte por hidrocefalia. En la exploración inicial no siempre aparece eosinofilia en sangre periférica, pero después hay un pico a las 5 semanas de la exposición, por lo general cuando los síntomas están mejorando. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis con más del 10% de eosinófilos en más de la mitad de los pacientes, con niveles levemente elevados de proteínas, glucosa normal y elevada presión de salida. La TC o RM craneal no muestra alteraciones. El **diagnóstico** se establece por la clínica junto con los antecedentes de viaje y de ingesta de alimentos probablemente contaminados. Se dispone de forma limitada de un enzimoinmunoanálisis, sensible y específico, en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para analizar el líquido cefalorraquídeo o el suero.

El **tratamiento** es principalmente de soporte, ya que la mayoría de las infecciones son leves y los pacientes suelen mejorar a los 2 meses sin secuelas neurológicas. Se deben dar analgésicos para la cefalea. Las punciones lumbares repetidas pueden mejorar la hidrocefalia. Los fármacos antihelmínticos no han demostrado mejorar los resultados y pueden exacerbar los síntomas neurológicos. El empleo de corticoides puede acortar la duración de las cefaleas persistentes y graves. Hay una mayor incidencia de secuelas neurológicas permanentes y de mortalidad en los niños que en los adultos. La infección puede prevenirse evitando ingerir cangrejos, gambas o caracoles crudos o poco cocinados.

ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSIS

Angiostrongylus costaricensis es un nematodo que infecta a varias especies de roedores y causa **angiostrongiliasis** abdominal, descrita sobre todo en Latinoamérica y en el Caribe. La forma de transmisión a humanos, que son huéspedes accidentales, se desconoce. Se especula que las larvas infecciosas presentes en un molusco que es huésped intermediario, como la babosa *Vaginulus plebeius,* contaminan el agua o los vegetales consumidos inadvertidamente por los humanos (cortados en ensaladas o en vegetales contaminados con las secreciones mucosas de estas babosas). Aunque esta babosa no se encuentra en Estados Unidos continental, se ha detectado en flores y productos importados. El periodo de incubación de la angiostrongiliasis abdominal se desconoce, pero los pocos datos disponibles sugieren que va desde 2 semanas hasta varios meses tras la ingesta de las larvas. Las larvas de tercer estadio migran del tubo gastrointestinal a las arterias mesentéricas, donde maduran en formas adultas. Los huevos degeneran y provocan una reacción granulomatosa eosinofílica. Los hallazgos clínicos de la angiostrongiliasis abdominal simulan una **apendicitis,** aunque los primeros son generalmente más indolentes. Los niños pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa tumoral, rigidez abdominal y exploración rectal dolorosa. La mayoría de los pacientes muestra leucocitosis con eosinofilia. En la exploración radiológica puede observarse edema de pared intestinal, espasticidad o defectos de llenado en la región ileocecal y en el colon ascendente. El examen de las heces en busca de huevos y parásitos no es útil para *A. costaricensis,* pero sí puede emplearse para evaluar si hay otros parásitos intestinales. Se dispone de forma limitada de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para el **diagnóstico** en los CDC, pero su especificidad es baja y tiene reacciones cruzadas con *Toxocara, Strongyloides* y *Paragonimus.*

Muchos pacientes son sometidos a laparotomías por sospecha de apendicitis, y entonces se encuentra una masa que va del íleo terminal al colon ascendente. *No se conoce un tratamiento específico para la angiostrongiliasis abdominal.* Aunque el empleo de fármacos antihelmínticos no se ha estudiado de forma sistemática, se ha sugerido el uso de tiabendazol o dietilcarbamazina. El pronóstico suele ser bueno. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque algunos pacientes pueden requerir cirugía. Las bases de la **prevención** son evitar las babosas y la ingesta de alimentos crudos, y de agua que pueda estar contaminada con babosas imperceptibles o con sus secreciones. El control de las ratas también es importante para prevenir la diseminación de la infección.

DRACUNCULIASIS *(DRACUNCULUS MEDINENSIS)*

La dracunculiasis se debe al gusano de Guinea *Dracunculus medinensis.* La OMS ha identificado la dracunculiasis como objetivo de erradicación. En 2016, la transmisión de la infección había quedado confinada a Chad, Etiopía, Mali y la parte sur de Sudán. Los humanos se infectan al beber aguas estancadas contaminadas que contienen formas inmaduras del parásito en el intestino de pequeños crustáceos (copépodos o pulgas de agua dulce). Las larvas son liberadas en el estómago, penetran en la mucosa, maduran y se reproducen. Al cabo de 1 año aproximadamente, la hembra adulta (de entre 1 y 2 mm de diámetro y hasta 1 m de largo) migra y emerge en parte a través de la piel, de forma habitual en las piernas. Cuando la parte del cuerpo afectada se sumerge en el agua se liberan miles de larvas inmaduras. El ciclo se completa cuando las formas larvarias son ingeridas por los crustáceos. Los humanos infectados no presentan síntomas hasta que el gusano llega al tejido subcutáneo, y causa una **pápula de dolor punzante** que puede acompañarse de urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La lesión se transforma en vesícula, se rompe y forma una úlcera dolorosa en la que se ve una parte del gusano. El **diagnóstico** es clínico. Las larvas pueden identificarse con el examen microscópico del fluido secretado.

El **metronidazol** (25 mg/kg/día v.o. dividido en tres dosis durante 10 días, dosis máxima de 750 mg) disminuye la inflamación local. Aunque este fármaco no destruye al gusano, facilita su retirada. El gusano debe ser extraído enrollando poco a poco en un palo fino el largo parásito emergente de hasta 1 m, a lo largo de 1 semana. Los corticoides tópicos acortan el tiempo hasta la curación total y los antibióticos tópicos reducen el riesgo de infección bacteriana secundaria. La dracunculiasis se previene hirviendo o clorando el agua para beber o pasando el agua a través de un tejido antes de consumirla. La erradicación depende de cambios en el comportamiento y la educación.

GNATHOSTOMA SPINIGERUM

Gnathostoma spinigerum es un nematodo propio de perros y gatos, endémico en el sudeste asiático, Japón, China, Bangladesh e India, aunque también ha sido identificado en México y en algunas partes de Sudamérica. La infección se adquiere al ingerir los huéspedes intermediarios que contienen larvas del parásito, como peces de agua dulce, pollo, cerdo, caracoles o ranas poco cocinados o crudos. También se ha descrito la penetración en la piel de las larvas y la transmisión prenatal. A las 24-48 horas de la ingesta de *G. spinigerum* aparecen síntomas y signos no específicos, como malestar generalizado, fiebre, urticaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico. Las larvas atraviesan la pared gástrica y migran a través de los tejidos blandos hasta 10 años. Puede producirse eosinofilia de moderada a grave. La **gnatostomiasis** cutánea se manifiesta en forma de episodios intermitentes de edema localizado, migratorio, sin fóvea, asociados con dolor, prurito o eritema. La focalidad neurológica sugiere afectación del sistema nervioso central, que se manifiesta al principio como neuralgia seguida a los pocos días de parálisis o cambios en el nivel de consciencia. Pueden afectarse múltiples pares craneales y el líquido cefalorraquídeo muestra generalmente pleocitosis eosinofílica. El **diagnóstico** de gnatostomiasis se basa en la presentación clínica y en el contexto epidemiológico. La TC o la RM pueden detectar lesiones en el encéfalo o en la médula espinal. Las pruebas serológicas varían en sensibilidad y especificidad, y están disponibles a través de los CDC.

No existe un tratamiento eficaz bien documentado, aunque se recomienda administrar **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 21 días) como tratamiento de primera línea o **ivermectina** (200 μg/kg durante 2 días) como alternativa, asociado o no a la resección quirúrgica. Pueden ser necesarios varios ciclos. Se han utilizado corticoides para aliviar los déficits neurológicos focales. El tratamiento principal y de elección es la resección quirúrgica del gnatostoma. No se recomienda la resección quirúrgica a ciegas de áreas subcutáneas de inflamación difusa, porque raras veces se puede localizar el parásito. Debe evitarse la ingesta de pescado, pollo o cerdo crudos o poco cocinados, y hay que poner énfasis en la **prevención** en individuos que visitan áreas endémicas o viven en ellas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 324

Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de toxocariasis humana se debe al **gusano redondo del perro,** *Toxocara canis.* Los gusanos hembras adultos de *T. canis* viven en el tubo digestivo de los cachorros y de sus madres lactantes. En las heces de los perros se excreta gran cantidad de huevos que germinan en condiciones de suelo óptimas. Los huevos de *Toxocara* pueden sobrevivir en condiciones relativamente duras y son resistentes a la congelación y a los extremos de humedad y pH. Los humanos ingieren los huevos germinados a través de la tierra, las manos y otros fómites contaminados. Las larvas son liberadas y penetran en la pared intestinal, por donde viajan por la circulación hasta el hígado, los pulmones y otros tejidos. Los humanos no excretan huevos de *T. canis* porque las larvas no pueden completar su maduración en gusanos adultos en el intestino. El **gusano redondo del gato,** *Toxocara cati,* es el responsable de muchos menos casos de **larva migrans visceral** (LMV) que *T. canis.* La ingesta de larvas infecciosas del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis,* rara vez produce LMV, pero puede dar lugar a **larva migrans neurológica** con meningitis eosinofílica mortal. La ingesta de larvas del ascárido de la zarigüeya, *Lagochilascaris minor,* produce LMV en raras ocasiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones humanas por *T. canis* se han descrito en casi todo el mundo, sobre todo en las áreas templadas y tropicales donde los perros son animales domésticos habituales. Los niños pequeños son los que tienen más riesgo por sus hábitos de juego poco higiénicos y su tendencia a meterse los dedos en la boca. Otros comportamientos de riesgo son la **pica**, el contacto con la arena de los cachorros y la institucionalización. En Norteamérica, las prevalencias más altas se dan en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico, en particular en los niños afroamericanos e hispanos de clases sociales bajas. En estudios serológicos realizados en Estados Unidos se observa que el 4,6-7,3% de los niños está infectado. Si se asume la presencia de una población canina ilimitada y no tratada, la toxocariasis es prevalente en aquellos lugares donde son frecuentes las **infecciones por otros geohelmintos,** como la ascariasis, la tricuriasis y la uncinariasis.

PATOGENIA

Las larvas de *T. canis* secretan gran cantidad de proteínas glucosiladas inmunogénicas. Estos antígenos inducen respuestas inmunitarias que originan eosinofilia y producción policlonal de inmunoglobulina E específica frente al antígeno. Las lesiones características son los granulomas que contienen eosinófilos, células gigantes multinucleadas (histiocitos) y colágeno. Los granulomas se suelen encontrar en el hígado, pero también pueden aparecer en los pulmones, el sistema nervioso central y los tejidos oculares. Las manifestaciones clínicas reflejan la intensidad y cronicidad de la infección, la localización anatómica de las larvas y la respuesta granulomatosa del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres síndromes clínicos principales asociados a la toxocariasis humana: LMV, **larva migrans ocular (LMO)** y **toxocariasis encubierta** (tabla 324.1). La presentación clásica de la LMV comprende eosinofilia, fiebre y hepatomegalia, y suele producirse en los niños de entre 1 y 2 años con antecedentes de pica y de exposición a cachorros. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sibilancias, bronconeumonía, anemia, hepatomegalia, leucocitosis, eosinofilia y serología positiva para *Toxocara.* Pueden presentarse manifestaciones cutáneas como prurito, eczema y urticaria. La LMO tiende a aparecer en niños mayores sin signos ni síntomas de LMV. Los síntomas de presentación pueden ser la pérdida de visión unilateral, el dolor ocular, la leucocoria o el estrabismo, que se desarrolla en varias semanas. Los granulomas aparecen en el polo posterior de la retina y pueden confundirse con retinoblastomas. Las pruebas serológicas de *Toxocara* permiten identificar a los individuos con síntomas encubiertos o menos evidentes de infección. Estos niños pueden presentar síntomas no específicos que no constituyen ningún síndrome reconocible. La exploración física suele mostrar hepatomegalia, dolor abdominal, tos, alteraciones del sueño, retraso del crecimiento y cefalea con títulos elevados de anticuerpos contra *Toxocara.* Tan solo un 50-75% de los casos presenta eosinofilia. La prevalencia de serología positiva para *Toxocara* en la población general apoya la idea de que la mayoría de los niños con infección por *T. canis* están asintomáticos y no desarrollarán después secuelas clínicas evidentes. También se ha descrito una correlación entre la serología positiva para *Toxocara* y el asma alérgica.

DIAGNÓSTICO

Se puede establecer un diagnóstico de presunción en un niño pequeño con **eosinofilia** (más del 20%), leucocitosis, hepatomegalia, fiebre, sibilancias y antecedentes de geofagia y exposición a cachorros y perros salvajes. Los datos de las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isohemaglutininas para los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. La mayoría de los pacientes con LMV tiene una cifra absoluta de eosinófilos mayor de 500/µl. La eosinofilia es menos frecuente en los sujetos con LMO. La biopsia confirma el diagnóstico. Cuando no pueden obtenerse biopsias, la prueba serológica estándar que confirma la toxocariasis es el enzimoinmunoanálisis con proteínas excretoras-secretoras obtenidas de larvas de *T. canis* mantenidas *in vitro.* Un título 1:32 se asocia a una sensibilidad cercana al 78% y una especificidad del 92%. La sensibilidad para la LMO es significativamente inferior. El diagnóstico de LMO puede establecerse en pacientes con clínica típica de granuloma retiniano o del polo periférico, o en los que tienen endoftalmitis con títulos de anticuerpos elevados. Los títulos de antitoxocara en el humor vítreo y acuoso son, por lo general, mayores a los obtenidos en plasma. Se debe considerar el diagnóstico de toxocariasis

Tabla 324.1 Síndromes clínicos de toxocariasis humana

SÍNDROME	SÍNTOMAS CLÍNICOS	MEDIA DE EDAD	DOSIS INFECCIOSA	PERIODO DE INCUBACIÓN	HALLAZGOS DE LABORATORIO	ELISA
Larva migrans visceral	Fiebre, hepatomegalia, asma	5 años	Entre moderada y alta	Entre semanas y meses	Eosinofilia, leucocitosis, IgE elevada	Elevado (≥1:16)
Larva migrans ocular	Alteraciones visuales, granulomas retinianos, endoftalmitis, granulomas periféricos	12 años	Baja	Entre meses y años	Habitualmente ninguno	Bajo
Toxocariasis encubierta	Dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, debilidad, hepatomegalia, prurito, exantema	Desde la edad escolar hasta la adulta	Entre baja y moderada	Entre semanas y años	± Eosinofilia, ± IgE elevada	Entre bajo y moderado

ELISA, enzimoinmunoanálisis; IgE, inmunoglobulina E; ±, con o sin.

Adaptada de Liu LX: Toxocariasis and larva migrans syndrome. En Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors: *Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice,* Philadelphia, 2006, Churchill-Livingstone, p 1209.

encubierta en los individuos con debilidad crónica, dolor abdominal o signos de alergia con eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E. En las regiones templadas del mundo, las causas no parasitarias de eosinofilia que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son las alergias, la hipersensibilidad a fármacos, el linfoma, la vasculitis y el **síndrome hipereosinófilo idiopático** (v. cap. 155).

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos no requiere tratamiento, ya que los signos y síntomas son leves y desaparecen en un periodo de entre semanas y meses. Se han empleado varios fármacos antihelmínticos para tratar los casos sintomáticos, a menudo con corticoides adyuvantes para limitar la respuesta inflamatoria como resultado de la liberación de antígenos por los parásitos moribundos. El **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 5 días, para todas las edades) se ha demostrado eficaz tanto en niños como en adultos. También es útil el **mebendazol** (100-200 mg v.o. dos veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades). El tratamiento con antihelmínticos en el caso de enfermedad ocular o del sistema nervioso central debe ampliarse (3-4 semanas). Aunque no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LMO, se ha recomendado un ciclo oral de corticoides, como la **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. durante 2-4 semanas), para inhibir la respuesta inflamatoria local al inicio del tratamiento con antihelmínticos.

PREVENCIÓN

La transmisión puede reducirse con medidas de salud pública que prevengan la contaminación del medioambiente con heces caninas; por ejemplo, mantener a los perros atados e impedir que frecuenten las zonas de recreo de los niños. Se debe evitar que los niños se metan los dedos en la boca o que coman sin lavarse las manos. El recubrimiento con vinilo de las zonas de recreo de arena reduce la viabilidad de los huevos de *T. canis*. El uso veterinario muy extendido de antihelmínticos de amplio espectro eficaces contra *Toxocara* puede reducir la transmisión del parásito a los humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 325

Triquinosis (*Trichinella spiralis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La triquinelosis humana (llamada también **triquinosis**) está causada por el consumo de carne con larvas enquistadas de *Trichinella spiralis,* un nematodo tisular de distribución mundial. Después de la ingesta de carne de cerdo (u otras fuentes de carne comerciales, como caballo) crudas o poco cocinadas, con larvas viables de *Trichinella,* el organismo es liberado del quiste por la digestión de sus paredes con pepsina ácida y queda en la luz del estómago, para pasar después al intestino delgado. Las larvas invaden el epitelio columnar del intestino delgado en la base de las vellosidades y se desarrollan hasta ser gusanos adultos. La hembra de gusano adulta produce unas 500 larvas durante 2 semanas y después se elimina con las heces. Las larvas entran en el torrente sanguíneo y producen una siembra en el músculo estriado, abriéndose camino hasta fibras musculares individuales. Tras un periodo de 3 semanas, se enrollan sobre sí mismas y crecen hasta 10 veces su longitud inicial y se transforman en larvas capaces de infectar a un nuevo huésped si son ingeridas. A veces pueden enquistarse y permanecer viables durante años. Las especies de *Trichinella* **selváticas** (*T. brivoti, T. nativa, T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) presentes en las comidas tradicionales nativas, como la **carne de caza** o de morsa, puede provocar una enfermedad parecida a la causada por *T. spiralis.*

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los esfuerzos de salud pública para controlar la triquinelosis mediante la eliminación de la costumbre de alimentar con desperdicios a los cerdos domésticos, las epidemias y los casos aislados de infección por especies de *Trichinella,* siguen representando un problema de salud en muchas áreas del mundo. La triquinosis es más frecuente en Asia, Latinoamérica y Europa central. Los cerdos alimentados con desperdicios pueden infectarse al ingerir sobras triquinosas no cocinadas, sobre todo carne de cerdo, o cadáveres de animales infectados, como las ratas. Las tasas de prevalencia de *T. spiralis* en los cerdos domésticos van desde el 0,001% en Estados Unidos hasta un 25% o más en China. El rebrote de la enfermedad puede atribuirse al traslado de las poblaciones animales, a los desplazamientos humanos y a la exportación de comida, así como a la ingesta de especies selváticas de *Trichinella* en carne de caza. Desde 1997 hasta 2001, la carne de caza salvaje (especialmente de oso o morsa) fue la fuente más habitual de infección en Estados Unidos. La mayoría de los brotes se deben al consumo de carne de cerdo infectada con *T. spiralis* (o de caballo en las áreas del mundo donde se come) obtenida de una única fuente.

PATOGENIA

Durante las 2-3 semanas siguientes a la infección, las reacciones patológicas se limitan al tubo digestivo e incluyen una atrofia leve, parcial de las vellosidades, junto a un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en la mucosa y submucosa. Las hembras adultas liberan las larvas y estas se diseminan durante varias semanas. El músculo esquelético muestra los cambios más llamativos, con edema y degeneración basófila. La fibra muscular puede contener el gusano enrollado típico, la pared del quiste derivada de la célula huésped y el infiltrado linfocítico y eosinófilo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los síntomas depende del número de larvas viables ingeridas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, y los niños presentan a menudo síntomas más leves que los adultos que han ingerido la misma cantidad de carne infectada. El síntoma más frecuente es la diarrea acuosa, que se corresponde con la maduración del gusano adulto en el tracto gastrointestinal, que se produce la primera o segunda semana después de la ingesta. Los pacientes pueden también presentar molestias abdominales y vómitos, y en los que tienen cargas elevadas de gusanos se puede desarrollar una **enteritis** fulminante. Los síntomas clásicos de edema facial y periorbitario, fiebre, debilidad, malestar general y mialgia aparecen aproximadamente a las 2-3 semanas de la ingesta de la carne infectada, cuando las larvas migran y se enquistan en el músculo. Puede producirse cefalea, tos, disnea, disfagia, hemorragias subconjuntivales y en astilla y erupción macular o petequial. Los pacientes con alta densidad de infección pueden fallecer por miocarditis, encefalitis o neumonía. En los enfermos sintomáticos, la **eosinofilia** es habitual y puede ser muy elevada.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de la triquinelosis requieren una prueba serológica positiva o una biopsia muscular positiva para *Trichinella,* con uno o más síntomas clínicos compatibles (eosinofilia, fiebre, mialgias, edema facial o periorbitario). Para declarar la existencia de un brote pequeño, al menos una persona debe presentar una serología o biopsia positiva para *Trichinella.* Los anticuerpos contra *Trichinella* se detectan aproximadamente a las 3 semanas de la infección. La afectación muscular grave provoca una elevación de los niveles de creatina fosfocinasa y de lactato deshidrogenasa en plasma. No suele necesitarse la biopsia muscular, pero, en caso contrario, la muestra se debe obtener de un músculo doloroso inflamado. El antecedente de ingesta de comida poco cocinada apoya el diagnóstico. Los quistes pueden calcificarse y llegar a visualizarse en las radiografías.

TRATAMIENTO

Si el paciente ha ingerido carne contaminada en la última semana, el tratamiento recomendado de la triquinosis diagnosticada en fase gastrointestinal es el **albendazol,** para erradicar los gusanos adultos (400 mg v.o. dos veces al día durante 8-10 días, para todas las edades). El mebendazol es una alternativa (200-400 mg v.o. tres veces al día durante 3 días seguidos de 400-500 mg tres veces al día durante 10 días). No hay consenso sobre el tratamiento de la fase muscular de la triquinosis. Pueden emplearse corticoides, aunque las evidencias de eficacia son anecdóticas.

PREVENCIÓN

Se pueden destruir las larvas de *Trichinella* si se cocina la carne (a 55 °C o más) hasta que no quede líquido rosado ni carne cruda, o por congelación (a –15 °C) durante 3 semanas o más. El método de congelación para destruir las larvas debe aplicarse solo a la carne de cerdo, ya que la carne de caballo, de oso o de caza puede mantener larvas viables incluso tras su congelación durante 4 semanas. Ahumar, salar y desecar la carne son métodos poco fiables para destruir la *Trichinella.* El seguimiento estricto de las medidas de salud pública, incluidas las normas de alimentación con restos, el control de roedores, la prevención de la exposición de cerdos y otro ganado a cadáveres de animales, la construcción de barreras de protección entre el ganado, los animales salvajes y los animales domésticos y el manejo adecuado de los cadáveres animales por parte de los cazadores puede reducir la infección por *Trichinella.* Las medidas vigentes de inspección cárnica para detección de triquinosis consisten en la visualización directa y tras digestión de las larvas enquistadas en muestras de carne. Las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad en la inspección cárnica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

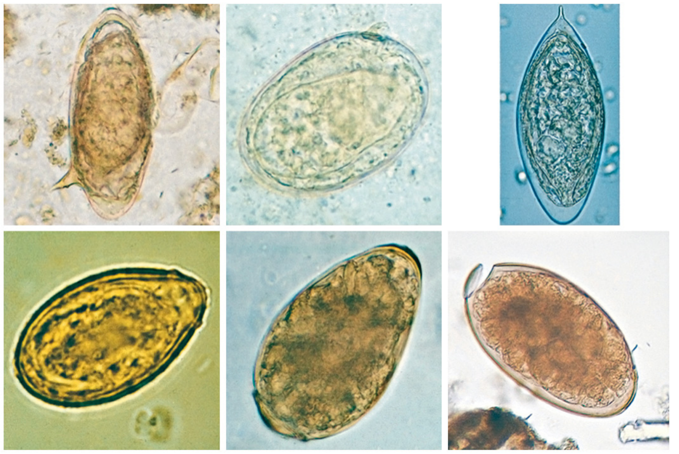

Fig. 326.1 Huevos de trematodos frecuentes en el ser humano. En sentido de las agujas del reloj desde la esquina superior izquierda: *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. haematobium, Clonorchis sinensis, Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica* (obsérvese el opérculo parcialmente abierto). *(De Centers for Disease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en:* http://www.cdc.gov/dpdx/az.html.*)*

Capítulo 326

Esquistosomiasis *(Schistosoma)*

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

El término *esquistosomiasis* **(bilharzia)** engloba los trastornos inflamatorios agudos y crónicos secundarios a la infestación por el parásito *Schistosoma* spp. La enfermedad se relaciona con los efectos focales y sistémicos y las consiguientes respuestas inmunitarias del huésped, desencadenadas por los huevos del parásito depositados en los tejidos. En los individuos afectados, este proceso se manifiesta con frecuencia como un cuadro incapacitante crónico.

ETIOLOGÍA

Los organismos *Schistosoma* son los trematodos o **duelas** que parasitan la sangre. Existen cinco especies de esquistosoma que infectan al ser humano: *Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. mekongi.* Los humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con *cercarias,* la forma infecciosa de vida libre del parásito. Estos organismos móviles, de cola bifurcada, provienen de caracoles infectados y pueden penetrar la piel humana intacta. Cuando alcanzan la madurez, los gusanos adultos migran a localizaciones anatómicas específicas, que son características de cada especie de esquistosoma: los adultos de *S. haematobium* se encuentran en los plexos venosos perivesicales y periureterales, *S. mansoni* en las venas mesentéricas inferiores y *S. japonicum* en las venas mesentéricas superiores. *S. intercalatum* y *S. mekongi* se hallan habitualmente en los vasos mesentéricos. Los gusanos adultos de esquistosoma (de 1 a 2 cm de largo) están claramente adaptados para la vida intravascular. La hembra acompaña al macho en una ranura formada por los bordes laterales de su cuerpo. Tras la fertilización, las hembras comienzan a poner huevos en las pequeñas venas tributarias. Los huevos de las tres especies principales de esquistosoma tienen características morfológicas diferentes: *S. haematobium* tiene un espolón terminal, *S. mansoni* uno lateral y *S. japonicum* es más pequeño, con un espolón corto y curvado (fig. 326.1). Los huevos del parásito provocan una significativa respuesta inflamatoria granulomatosa que les permite ir atravesando los diferentes tejidos del huésped hasta llegar a la luz del tracto urinario o intestinal. Se expulsan al medio exterior en la orina o las heces (según la especie), y allí eclosionan si se depositan en agua dulce. Los miracidios móviles emergen, infectan a los huéspedes intermediarios (caracoles de agua dulce específicos) y se dividen asexualmente. Tras 4-12 semanas, las cercarias infecciosas son liberadas en el agua contaminada por los caracoles.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, y sitúa a más de 700 millones en riesgo, sobre todo niños y adultos jóvenes. Hay 3,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a la esquistosomiasis, siendo la segunda enfermedad parasitaria después de la malaria más discapacitante. La prevalencia está aumentando en muchas áreas a medida que crece la densidad de población y que nuevos proyectos de irrigación proporcionan un hábitat más extenso para los **caracoles** vectores. Los humanos son los principales huéspedes definitivos para las cinco especies de esquistosoma con significación clínica, aunque *S. japonicum* es también una zoonosis, que puede infectar a algunos animales como perros, ratas, cerdos y reses. *S. haematobium* es prevalente en África y en Oriente Medio; *S. mansoni,* en África, Oriente Medio, el Caribe y Sudamérica, y *S. japonicum,* en China, Filipinas e Indonesia, con algunos focos esporádicos en zonas del sudeste asiático. Las otras dos especies son menos prevalentes. *S. intercalatum* se encuentra en África central y occidental, y *S. mekongi* solo en la zona alta del río Mekong, en el Lejano Oriente.

La transmisión depende de la eliminación de los excrementos, de la presencia de los caracoles específicos y de los patrones de contacto con el agua y de hábitos sociales de la población (fig. 326.2). La distribución de la infección en las áreas endémicas muestra que la prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo a los 10-20 años de edad. La exposición al agua infectada comienza en los primeros años en los niños que residen en áreas endémicas. El contacto pasivo de los lactantes con el agua (que acompañan a sus madres en las actividades domésticas diarias) progresa a un contacto más activo con el agua cuando los niños en edad escolar realizan actividades lúdicas, como nadar o chapotear.

La medida de la intensidad de la infección (según la cantidad de huevos en orina o heces) demuestra que las mayores cargas de gusanos se dan en escolares y adolescentes. Aun sabiendo que la esquistosomiasis es más prevalente y grave en los niños y adultos jóvenes, que tienen el máximo riesgo de sufrir secuelas agudas y crónicas, los niños en edad preescolar también muestran manifestaciones significativas de la enfermedad.

PATOGENIA

Tanto las manifestaciones iniciales como las tardías de la esquistosomiasis están mediadas por la respuesta inmunitaria. La esquistosomiasis *aguda,* conocida como **fiebre de los caracoles** o **síndrome de Katayama,** es un proceso febril que representa una enfermedad inmunitaria compleja asociada a una infección y puesta de huevos precoces. La principal patología de la infección aparece más tarde, con la esquistosomiasis *crónica,* en la que la retención de huevos en los tejidos del huésped se relaciona con una lesión granulomatosa crónica. Los huevos pueden quedar atrapados en los lugares de deposición (vejiga, uréteres e intestinos) o ser transportados por la sangre hacia otros órganos, a menudo el hígado y con menos frecuencia los pulmones y el sistema nervioso central. La respuesta del huésped a la

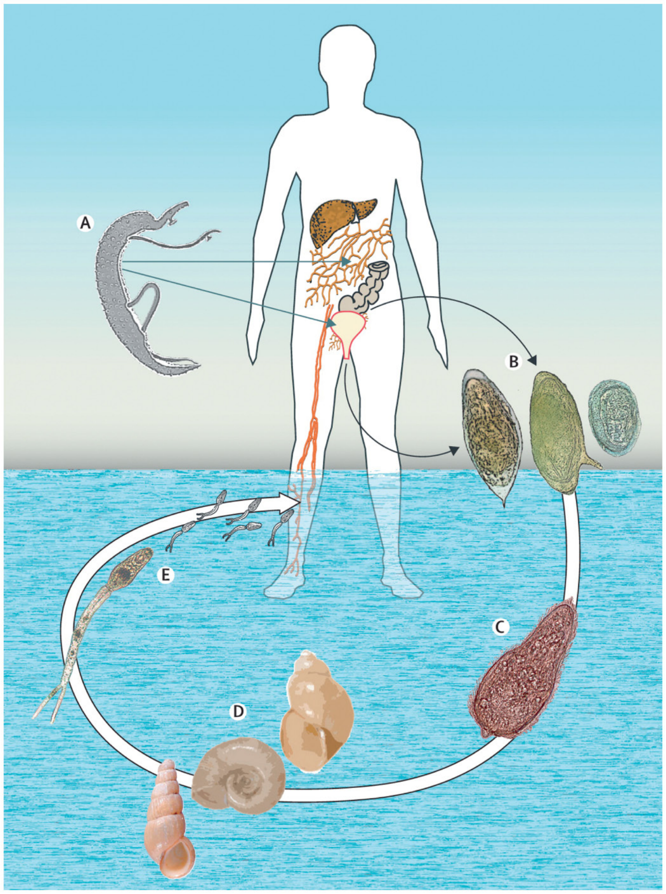

Fig. 326.2 Ciclos vitales de *Schistosoma mansoni, S. haematobium* y *S. japonicum.* **A,** Pareja de gusanos adultos (el macho más grande rodea a la hembra más delgada). **B,** Huevos (de izquierda a derecha, *S. haematobium, S. mansoni* y *S. japonicum*). **C,** Miracidio ciliado. **D,** Caracoles intermediarios (de izquierda a derecha, *Oncomelania, Biomphalaria* y *Bulinus*). **E,** Cercaria. *(De Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH: Human schistosomiasis,* Lancet *383: 2253-2264, 2014, Fig 1.)*

siembra de huevos implica manifestaciones locales y sistémicas. La respuesta inmunitaria celular da lugar a granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos que rodean los huevos atrapados y contribuyen de forma significativa a la destrucción tisular. La formación de granulomas en la pared de la vejiga y en la unión ureterovesical origina las principales manifestaciones de la esquistosomiasis por *S. haematobium:* hematuria, disuria y uropatía obstructiva. Los granulomas intestinales y hepáticos subyacen bajo las secuelas patológicas de las otras infecciones por esquistosoma: úlceras y fibrosis de la pared intestinal, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal debidas a la obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo. Desde el punto de vista sistémico, la inflamación antiesquistosoma aumenta los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que se asocian a aumentos de la proteína C reactiva. Estas respuestas se asocian con la inhibición mediada por hepcidina de la captación y utilización del hierro, lo que conduce a una anemia de inflamación crónica. La infranutrición asociada a la esquistosomiasis puede ser consecuencia de procesos similares asociados a esta inflamación crónica. En algunos animales se ha demostrado la presencia de inmunidad parcial adquirida contra el esquistosoma, que también es posible en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son dos los síndromes clínicos crónicos asociados a la infección por las distintas especies de *Schistosoma:* la **esquistosomiasis urogenital** provocada por *S. haematobium* y la **esquistosomiasis intestinal** causada por *S. mansoni* o *S. japonicum*. La mayoría de los individuos crónicamente infectados presenta solo síntomas leves y quizás no busca atención médica; los síntomas más graves de la esquistosomiasis se dan ante todo en los que sufren infecciones intensas o en los que se han contagiado a lo largo de periodos de tiempo más largos. Además de la morbilidad organoespecífica, los enfermos infectados presentan con frecuencia anemia, dolor crónico, diarrea, intolerancia al ejercicio y desnutrición crónica, que se manifiesta como una detención del crecimiento. La penetración de las cercarias en la piel puede originar un exantema papular pruriginoso conocido como **dermatitis esquistosómica** o **prurito del bañista.** Es más pronunciado en los individuos previamente expuestos y se caracteriza por edema e infiltrados celulares intensos en la dermis y la epidermis. La esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama) puede producirse en particular en los individuos con infecciones intensas a las 4 u 8 semanas de la exposición. Se trata de un síndrome similar a la enfermedad del suero que se manifiesta como un cuadro agudo de fiebre, tos, escalofríos, sudoración, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia y eosinofilia. La esquistosomiasis aguda se suele presentar en personas que visitan por primera vez un área endémica, que sufren la infección primaria a una edad tardía.

Los niños sintomáticos con esquistosomiasis urogenital crónica presentan polaquiuria, disuria y hematuria. El examen de orina muestra eritrocitos, huevos del parásito y, ocasionalmente, eosinófilos en la orina. En las áreas endémicas se han demostrado lesiones entre moderadas y graves en el tracto urinario de más del 20% de los niños infectados. La extensión de la enfermedad se correlaciona con la intensidad de la infección, pero es posible una morbilidad significativa incluso en niños con infecciones poco intensas. Las fases avanzadas de la esquistosomiasis urogenital se caracterizan por insuficiencia renal crónica, infecciones secundarias y cáncer escamoso vesical.

Una complicación importante de la infección por *S. haematobium* es la **esquistosomiasis genital femenina.** Los huevos emigran desde el plexo vesical para quedar alojados en el aparato genital femenino, donde inducen una respuesta inflamatoria granulomatosa que se puede manifestar como una hemorragia por contacto, dolor e incluso infertilidad. Los síntomas debutan a los 10 años con un riesgo aparente de transmisión del VIH 3-4 veces superior. Las lesiones patognomónicas cervicales pueden visualizarse mediante una fotocolposcopia. La **esquistomosis genital masculina** también puede presentarse con hematospermia, dolor y semen grumoso.

Los niños con esquistosomiasis crónica por *S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum* o *S. mekongi* pueden tener síntomas intestinales; los más frecuentes son el dolor abdominal cólico y la diarrea sanguinolenta. Sin embargo, la fase intestinal puede permanecer subclínica, y el cuadro tardío de hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, ascitis y hematemesis puede a veces ser la primera forma de presentación clínica. La enfermedad hepática se debe a la formación de granulomas y a la **fibrosis periportal** subsiguiente; no se produce una lesión hepatocelular apreciable, y la función hepática puede estar preservada durante mucho tiempo. Los huevos de esquistosoma pueden llegar a los pulmones, causando **hipertensión pulmonar** y *cor pulmonale.* Los gusanos de *S. japonicum* pueden migrar a la vasculatura cerebral y producir lesiones localizadas que provoquen convulsiones. En raras ocasiones se ha descrito **mielitis transversa,** compresión medular y otras alteraciones del sistema nervioso central (meningoencefalitis) en niños y adultos jóvenes con infección tanto aguda como crónica por *S. haematobium* o *S. mansoni,* aunque son complicaciones bien reconocidas.

Aunque la cicatrización de los órganos terminales es patognomónica, los niños afectados pueden tener también efectos persistentes a largo plazo de la infección, como retraso del crecimiento, anemia, reducción de la capacidad aeróbica y trastorno cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosoma se pueden encontrar en los excrementos de los individuos infectados; se deben emplear métodos cuantitativos que proporcionen un índice de intensidad de la infección. Para establecer el diagnóstico de esquistosomiasis por *S. haematobium* se debe recoger un volumen de 10 ml de orina en torno a la mitad del día, cuando la excreción de huevos es máxima, y filtrarla para examen microscópico. El examen de heces con el procedimiento de la extensión gruesa de Kato-Katz y la detección de los antígenos del parásito en el suero o la orina del paciente son los métodos de elección para el diagnóstico y la cuantificación de otras infecciones por esquistosoma. También se pueden detectar en orina o en plasma los antígenos esquistosómicos únicos: *antígeno anódico circulante* y *antígeno catódico circulante.*

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con esquistosomiasis se debe basar en la intensidad de la infección y en la extensión de la enfermedad. El tratamiento recomendado es el **prazicuantel** (40 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. haematobium, S. mansoni* y *S. intercalatum;* 60 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. japonicum* y *S. mekongi*). Los niños menores de 5 años con *S. mansoni* pueden necesitar hasta 60 mg/kg/día v.o. tres veces al

día 1 día para conseguir la eliminación. Para eliminar la infección residual puede ayudar un segundo tratamiento 4-6 semanas después.

PREVENCIÓN

La transmisión dentro de las áreas endémicas puede reducirse al disminuir la carga parasitaria en la población. La disponibilidad de fármacos eficaces orales y en dosis única puede contribuir a alcanzar este objetivo. Otras medidas, añadidas a los programas de control nacional basados en fármacos, como la mejoría de las condiciones sanitarias, el tratamiento antiparasitario administrado a todos los niños visitantes, la aplicación local de molusquicidas y la vacunación animal, también pueden ser útiles para detener el ciclo de transmisión. En último término, el control de la esquistosomiasis está muy relacionado con el desarrollo económico y social.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 327
Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

Existen varios **trematodos** o duelas que pueden parasitar al ser humano y causar enfermedad. Las duelas son endémicas en el mundo entero, pero muestran más prevalencia en los lugares menos desarrollados. Entre ellas se encuentran *Schistosoma,* o duelas sanguíneas (v. cap. 326), y las especies de duela que causan infección en el árbol biliar humano, el tejido pulmonar y el tubo gastrointestinal. Estos últimos trematodos se caracterizan por ciclos vitales complejos (fig. 327.1). La reproducción sexual de los gusanos adultos en el huésped definitivo da lugar a huevos que son eliminados con las heces. Las larvas, denominadas **miracidios,** se desarrollan en agua dulce. Estas, a su vez, infectan a ciertas especies de moluscos (caracoles acuáticos o almejas), en los que la multiplicación asexual de las larvas del parásito produce las cercarias. Dichas cercarias buscan entonces un segundo huésped intermediario, que puede ser un insecto, un crustáceo o un pez, o se adhieren a la vegetación para producir **metacercarias** infecciosas. Los humanos adquieren la infección hepática, intestinal y pulmonar al ingerir alimentos no cocinados o poco cocinados, especiados o ahumados, que contienen los quistes del parásito. La «alternancia de

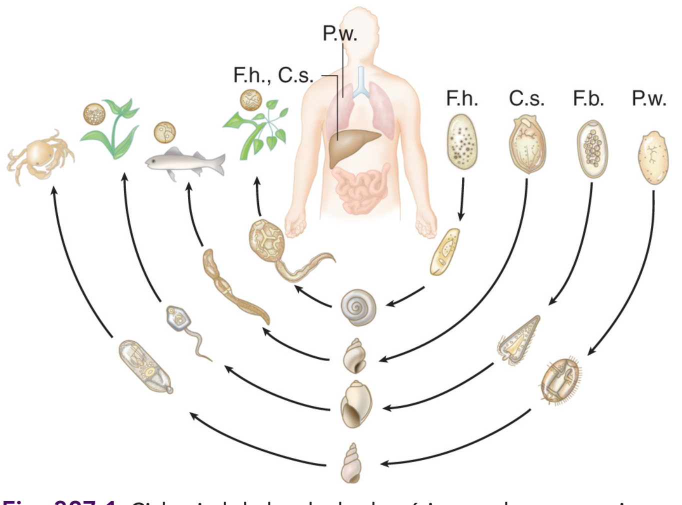

Fig. 327.1 Ciclo vital de las duelas hepáticas, pulmonares e intestinales. C.s., *Clonorchis sinensis;* F.b., *Fasciolopsis buski;* F.h., *Fasciola hepatica;* P.w., *Parogonimus westermani. (Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors:* Principles and practice of infectious diseases, *ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier, Fig 289-2.)*

generaciones» requiere que las fasciolas parasiten a más de un huésped (generalmente tres) para completar su ciclo vital. Como dependen de estas especies no humanas para su transmisión, la distribución de las infecciones por duelas humanas se correlaciona de forma estrecha con la distribución ecológica de los huéspedes intermedios de las duelas. Como grupo, estos parásitos son conocidos habitualmente como **trematodos transmitidos por alimentos.**

DUELAS HEPÁTICAS

Fasciolosis *(Fasciola hepatica)*

Fasciola hepatica, la duela hepática ovina, es un parásito del ganado ovino, bovino y de otros ungulados, y en ocasiones de los humanos. Esta infección afecta aproximadamente a 17 millones de personas en muchos lugares del mundo, en particular en Sudamérica, Europa, África, China, Australia y Cuba. Aunque *F. hepatica* es enzoótica en Norteamérica, se ha informado de muy pocos casos. Los humanos se infectan por la ingesta de metacercarias adheridas a la vegetación, en especial al berro salvaje, la lechuga y la alfalfa. En el duodeno, los parásitos salen del quiste y penetran en la pared intestinal, la cápsula hepática y el parénquima. Allí permanecen unas semanas antes de entrar en los conductos biliares, donde maduran. El adulto de *F. hepatica* (1-2,5 cm) comienza a poner huevos más o menos 12 semanas después de la infección; son huevos grandes (75-140 µm) y operculados. Pasan al intestino con la bilis y salen del cuerpo con las heces (v. fig. 327.1). Al alcanzar agua dulce, los huevos maduran y rompen, liberando los miracidios, que infectan a caracoles específicos como huéspedes intermediarios, multiplicándose en numerosas cercarias. Estas abandonan los caracoles y se enquistan en las plantas acuáticas.

Las **manifestaciones clínicas** suelen producirse durante la fase migratoria hepática del parásito o a su llegada a su hábitat final en los conductos biliares superiores. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatoesplenomegalia. Suele haber una marcada eosinofilia en sangre periférica. A medida que los gusanos entran en los conductos biliares, la mayoría de los síntomas agudos mejora. En raras ocasiones, los pacientes pueden sufrir una ictericia obstructiva o una cirrosis biliar, con signos de colestasis, colangitis ascendente, colelitiasis e ictericia con elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina directa y γ-glutamil transpeptidasa. La infección por *F. hepatica* se diagnostica con la identificación de los huevos característicos en las extensiones de heces o en los aspirados duodenales. El **diagnóstico** se sospecha por la serología y las pruebas de imagen que muestran lesiones hepáticas hipodensas que cambian a lo largo del tiempo. La presentación puede ser espectacular en niños, con edema generalizado, cirrosis hepática y varices esofágicas y, en casos graves, muerte debida a fallo multiorgánico.

El **tratamiento** recomendado de la fasciolosis es el triclabendazol (10 mg/kg v.o. una o dos veces al día) o el bitionol (30-50 mg/kg v.o. una vez al día en días alternos hasta un total de 10-15 dosis). En Estados Unidos, el bitionol generalmente no está disponible, pero puede conseguirse a partir de formulaciones magistrales.

Clonorquiasis *(Clonorchis sinensis)*

La infección de las vías biliares por *Clonorchis sinensis,* la duela hepática oriental o china, es endémica en China, Corea del Sur, el norte de Vietnam y partes de Rusia y Japón, donde existen más de 15 millones de personas afectadas. Los humanos adquieren la infección al ingerir peces de agua dulce crudos o poco cocinados, que contienen las metacercarias enquistadas del parásito bajo las escamas o la piel. Dichas metacercarias rompen los quistes en el duodeno y pasan por la ampolla de Vater hasta el conducto biliar principal y los capilares biliares, donde maduran para dar gusanos adultos hermafroditas (3-15 mm). Los gusanos de *C. sinensis* ponen huevos pequeños operculados (14-30 µm), liberados al intestino por los conductos biliares y más tarde excretados con las heces (v. fig. 327.1). Los huevos maduran y rompen fuera del cuerpo, liberando los miracidios móviles en las corrientes de agua dulce, ríos o lagos. Si penetran en los caracoles adecuados, se desarrollan en cercarias, que a su vez son liberadas por el caracol y pasan a enquistarse bajo la piel o las escamas de los peces de agua dulce.

La mayoría de los individuos con infección por *C. sinensis,* en particular aquellos con pocos organismos, tiene pocos síntomas. En los individuos con infecciones graves, que tienden a ser mayores (más de 30 años de edad), la obstrucción localizada de los conductos biliares se debe al traumatismo local y a la inflamación repetida. En estos casos, la colangitis y la colangiohepatitis pueden aumentar el tamaño hepático y provocar ictericia. En Hong Kong, Corea y otras partes de Asia, el colangiocarcinoma se asocia a la infección crónica por *C. sinensis.*

La clonorquiasis se diagnostica por la presencia de huevos del parásito en el examen de heces o en el aspirado duodenal. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

Una alternativa empleada en adultos es el albendazol (10 mg/kg v.o. una vez al día durante 7 días). En China se ha usado recientemente tribendimidina (400 mg v.o. durante 3 días) con buenos índices de curación.

Opistorquiasis (*Opisthorchis* spp.)

Las infecciones por las especies de *Opisthorchis* son clínicamente similares a las originadas por *C. sinensis. Opisthorchis felineus* y *Opisthorchis viverrini* son duelas hepáticas de perros y gatos que infectan a los humanos por la ingesta de metacercarias presentes en peces de agua dulce. La infección por *O. felineus* es endémica en Europa del Este y en el sudeste asiático, y *O. viverrini* se encuentra sobre todo en Tailandia, donde afecta a unos 10 millones de personas. La mayoría de los individuos están mínimamente sintomáticos; los que sufren infecciones intensas pueden presentar aumento del tamaño hepático, colangitis recidivante e ictericia. El diagnóstico se establece al observar huevos en las muestras de heces o en los aspirados duodenales. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

DUELAS PULMONARES

Paragonimiasis (*Paragonimus* spp.)

La infección en humanos por la duela pulmonar *Paragonimus westermani,* y con menor frecuencia por otras especies de *Paragonimus,* se encuentra en el Lejano Oriente, en áreas localizadas de África occidental y en varias regiones del centro y del sur de América, con afectación aproximadamente de unos 20 millones de personas. La incidencia más alta de paragonimiasis se observa en los niños mayores y en los adolescentes de 11 a 15 años. Aunque *P. westermani* se encuentra en muchos carnívoros, los casos en humanos son relativamente raros y parecen estar asociados a hábitos dietéticos específicos, como la ingesta de jaibas o cangrejos de agua dulce crudos. Estos crustáceos contienen las metacercarias infecciosas en sus tejidos. Tras la ingesta, las metacercarias salen del quiste en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran hacia su hábitat final en los pulmones. Los gusanos adultos (5-10 mm) se encapsulan en el parénquima pulmonar y depositan huevos marrones operculados (60-100 µm), que pasan a los bronquiolos y se expectoran con la tos (v. fig. 327.1). Los huevos se pueden detectar en el esputo o en las heces de los individuos infectados. Si llegan a agua dulce, se rompen y experimentan una multiplicación asexual dentro de caracoles específicos. Las cercarias se enquistan en los músculos y vísceras de los crustáceos y de los cangrejos de agua dulce.

La mayoría de los individuos infectados por *P. westermani* porta cargas bajas o moderadas de gusanos y tiene poca sintomatología. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la tos, la producción de esputos herrumbrosos y la hemoptisis (parecida a la de la tuberculosis), que es el signo principal y se da en un 98% de los niños sintomáticos. No hay hallazgos físicos característicos, pero las pruebas de laboratorio suelen mostrar eosinofilia marcada. Las radiografías de tórax muestran a menudo infiltrados parcheados pequeños o zonas radiolúcidas en los campos pulmonares medios; sin embargo, la radiografía puede parecer normal en 1/5 de los pacientes. En raras circunstancias pueden desarrollarse abscesos pulmonares, derrames pleurales o pericárdicos, o bronquiectasias. Las localizaciones extrapulmonares de *P. westermani* en el cerebro, el peritoneo, los intestinos o el pericardio son muy raras. La paragonimiasis cerebral se produce sobre todo en los individuos con infecciones intensas que habitan en áreas de elevada endemicidad en el Lejano Oriente. La presentación clínica se asemeja a la de una epilepsia jacksoniana o a los síntomas de los tumores cerebrales.

El diagnóstico definitivo se establece al identificar los huevos en las extensiones de heces o de esputo. El **tratamiento** recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días). También puede administrarse triclabendazol (10 mg/kg/día v.o. durante 1-2 días).

DUELAS INTESTINALES

Varias duelas intestinales de animales salvajes y domésticos, entre las que se incluyen *Fasciolopsis buski, Nanophyetus salmincola* y *Heterophyes heterophyes,* pueden infectar por accidente a los humanos cuando se ingieren plantas acuáticas o pescados crudos o poco cocinados. Por ejemplo, *F. buski* es endémica en el Lejano Oriente y la infección se produce tras ingerir metacercarias enquistadas en plantas acuáticas. Estas se desarrollan para dar lugar a duelas grandes (1-5 cm), que viven en el duodeno y en el yeyuno. Los gusanos maduros producen huevos operculados que se excretan con las heces; el organismo completa su ciclo vital en un caracol específico que sirve de huésped intermediario. Los individuos con infección por *F. buski* suelen estar asintomáticos; los aquejados de infecciones intensas sufren dolor abdominal y diarrea, y muestran signos de malabsorción. El diagnóstico de la fasciolopsiasis y de las otras infecciones por duelas intestinales se establece mediante el examen de heces y la identificación de los huevos (v. fig. 327.1). Como en otras infecciones por duelas, el **prazicuantel** es el fármaco de elección (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 328

Infecciones por gusanos planos adultos

Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

Los gusanos planos son formas adultas de **cestodos,** parásitos helmintos multicelulares, que viven en el intestino humano y producen una enfermedad sin riesgo vital. Las formas larvarias invasivas de los cestodos se asocian a quistes, que provocan una enfermedad humana grave como la neurocisticercosis (*Taenia solium*; v. cap. 329) y la equinococosis (principalmente *Echinococcus granulosa* y *E. multilocularis*; v. cap. 330). Los gusanos son planos y multisegmentados, y tienen longitudes variables entre 8 mm y 10 m. La tabla 328.1 resume las características fundamentales de los gusanos planos que afectan a los niños.

ETIOLOGÍA

La **tenia bovina** *(Taenia saginata),* la **tenia porcina** *(T. solium)* y la tenia asiática *(T. asiatica)* son parásitos largos (de entre 4 y 10 m) denominados así según sus huéspedes intermediarios *(T. saginata, T. solium)* o la distribución geográfica (*T. asiatica;* el huésped de las larvas es el cerdo). Las formas adultas solo se encuentran en el intestino humano. El cuerpo del gusano adulto consiste en una serie de cientos o miles de segmentos aplanados **(proglótides)** cuyo órgano de adherencia anterior **(escólex)** ancla el parásito a la pared intestinal. Los segmentos nuevos surgen del extremo distal del escólex, seguidos de otros cada vez más maduros unidos en la parte más distal. Los segmentos terminales grávidos contienen cada uno entre 50.000 y 100.000 huevos, y estos, o incluso las mismas proglótides intactas desprendidas, salen del cuerpo del niño a través del ano (con las heces o de forma independiente de la defecación). Estas tenias difieren de forma significativa en que el estadio intermediario de la tenia porcina (cisticerco) también puede infectar a los humanos y causar morbilidad significativa (v. cap. 329), mientras que la forma larvaria de *T. saginata* no ocasiona enfermedad humana. *T. asiatica* se parece a la tenia bovina y a menudo se confunde con ella.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia bovina y la tenia porcina se encuentran en todo el mundo, con un mayor riesgo de infección en Latinoamérica, África, India, sudeste asiático y China, donde se crían los huéspedes intermediarios a nivel doméstico. La prevalencia en adultos puede no reflejar la que se da en niños pequeños, porque las prácticas culturales determinan cuánto se cocina la carne y qué cantidad se sirve a los niños.

PATOGENIA

Cuando los niños ingieren carne cruda o poco cocida que contiene quistes larvarios, el ácido gástrico y la bilis facilitan la liberación de los escólex inmaduros, que se adhieren a la luz del intestino delgado. Un parásito adquiere nuevos segmentos al crecer en la base del escólex. Los segmentos terminales maduran y al cabo de 2 o 3 meses producen huevos, que se liberan y aparecen en las heces. La superficie de las proglótides sirve como órgano absortivo para «robar» los elementos nutricionales del intestino delgado del niño para que los utilice el parásito. En ocasiones se produce una eosinofilia transitoria antes de que el parásito madure suficiente como para liberar huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito síntomas abdominales inespecíficos en las infecciones por tenias bovinas y porcinas, pero el síntoma más inquietante es la preocupación psicológica que genera visualizar las proglótides en las heces o la ropa interior. Los segmentos liberados del gusano son móviles (sobre todo los de *T. saginata*)

Tabla 328.1 Características clave de los gusanos planos en niños

ESPECIES DEL PARÁSITO	GEOGRAFÍA	FUENTE	SÍNTOMAS	TRATAMIENTOS
Taenia saginata	Asia, África, Latinoamérica	Quistes en terneras	Molestias abdominales, migración de las proglótides móviles, eliminación de segmentos	Prazicuantel *o* niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Taenia solium	Asia, África, Latinoamérica	Cisticercos en cerdos	Mínimos, proglótides en las heces	Prazicuantel *o* niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Taenia asiatica	Asia	Cerdos	Mínimos	Prazicuantel *o* niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Especies de *Diphyllobothrium*	Mundial, a menudo en áreas del norte	Quistes plerocercoides en peces de agua dulce	Suelen ser mínimos; en las infecciones prolongadas o intensas por *Diphyllobothrium latum*, deficiencia de vitamina B_{12}	Prazicuantel *o* niclosamida
Hymenolepis	Mundial, a menudo en áreas del norte	Humanos infectados, roedores	Molestias abdominales leves	Prazicuantel, niclosamida *o* nitazoxanida
Dipylidium caninum	Mundial	Perros y gatos domésticos	Proglótides en heces, prurito que se confunde con oxiuros	Prazicuantel *o* niclosamida

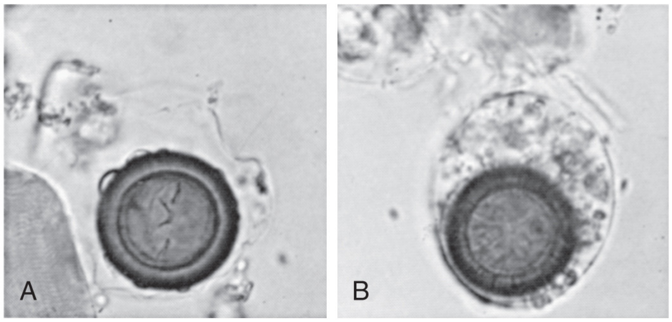

Fig. 328.1 Huevos de *Taenia saginata* en heces (aumento original ×400). **A** y **B,** Los huevos suelen estar teñidos de bilis, son oscuros y prismáticos. Ocasionalmente están rodeados por material celular de la proglótide en la que se ha desarrollado el huevo, más evidente en **B** que en **A.** Las larvas en el interior del huevo muestran tres pares de ganchos **(A),** que a veces pueden verse en movimiento.

y en ocasiones provocan prurito anal. Es raro que las tenias bovinas y porcinas adultas produzcan otros síntomas.

DIAGNÓSTICO

Se deben identificar las especies infecciosas de tenia para valorar el riesgo de enfermedad invasiva. Los portadores de tenias porcinas adultas tienen más riesgo de transmitir huevos en la forma patogénica intermediaria (cisticerco) a ellos mismos o a otros, mientras que los niños con tenia bovina o *T. asiatica* representan un riesgo solo para el ganado. Como las proglótides se suelen excretar intactas, el examen visual en las heces de las que son grávidas es una prueba sensible. Estos segmentos pueden utilizarse para identificar la especie. Los huevos, por el contrario, no suelen encontrarse en las heces y no se puede distinguir entre *T. saginata* y *T. solium* a partir de ellos (fig. 328.1). Si el parásito se elimina por completo, el escólex de cada especie es diagnóstico. El escólex de *T. saginata* tiene solo cuatro ventosas anteriores, mientras que *T. solium* presenta una doble fila de ganchos además de las ventosas. Las proglótides de *T. saginata* tienen más de 20 ramas que surgen de una estructura uterina central, y las de *T. solium* tienen 10 o menos. Los segmentos de proglótide expulsados suelen medir aproximadamente 0,5 por 1-2 por 0,1 cm. Los métodos moleculares permiten distinguir *T. saginata* y *T. asiatica.* Cada vez se dispone de más pruebas de detección antigénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prurito anal puede simular los síntomas de la infección por oxiuros *(Enterobius vermicularis). Diphyllobothrium latum* y *Ascaris lumbricoides* (un gusano redondo largo) pueden confundirse en las heces con *T. saginata* o *T. solium.*

TRATAMIENTO

Todas las infecciones por tenias adultas responden al prazicuantel (25 mg/kg v.o., dosis única). Cuando está disponible, una alternativa para el tratamiento de las **teniasis** es la niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos). La nitazoxanida también es eficaz en ocasiones. El parásito suele expulsarse el mismo día de la administración. El tratamiento con los preparados intestinales basados en electrólitos-polietilenglicol puede aumentar la eficiencia de la eliminación de los escólices.

PREVENCIÓN

La congelación prolongada y la cocción completa de la carne de vacuno y de porcino destruyen las formas quísticas del parásito. Una higiene humana adecuada puede interrumpir la transmisión al impedir la infección del ganado.

DIFILOBOTRIASIS (*DIPHYLLOBOTHRIUM* SPP.)

Etiología

La **tenias del pez** del género *Diphyllobothrium* son los gusanos planos más largos, llegan a alcanzar más de 10 m de longitud y tienen una organización anatómica similar a la de los otros cestodos adultos. Un escólex alargado provisto de ranuras a cada lado **(botrias),** sin ventosas ni ganchos, va seguido por miles de segmentos enrollados en el intestino delgado. La proglótide terminal grávida se desprende periódicamente, pero tiende a desintegrarse antes de la expulsión y libera así los huevos en las heces en lugar de segmentos del gusano intacto en las heces. Al contrario que en las otras tenias, el ciclo vital de *Diphyllobothrium* spp. requiere dos huéspedes intermediarios. Unos pequeños crustáceos (copépodos) de agua dulce adquieren las larvas que provienen de la eclosión de los huevos del parásito. El parásito entra en la cadena alimentaria cuando pequeños peces ingieren los copépodos y son a su vez ingeridos por peces mayores. De esta forma, el parásito joven se concentra en el lucio, la lota, la perca y quizá el salmón en relación con la acuicultura de estas especies. El consumo de estos peces crudos o poco cocinados produce infección en humanos.

Epidemiología

El cestodo del pez es más prevalente en los climas templados de Europa, América del Norte y Asia, pero puede encontrarse en la costa del Pacífico de Sudamérica y África. En Norteamérica, la prevalencia es mayor en Alaska, Canadá y el norte de la parte continental de Estados Unidos. El cestodo puede encontrase en el pescado que se comercializa procedente de esas áreas. Las personas que preparan pescado crudo para uso doméstico o comercial, o que prueban el pescado antes de cocinarlo, tienen más riesgo de infección.

Patogenia

El gusano adulto de *Diphyllobothrium latum* (presente en el norte de Europa) tiene unos receptores de alta afinidad y consume vitamina B_{12} de una forma eficiente para usarlo en la producción constante de grandes cantidades de segmentos y casi 1 millón de huevos diarios. Como consecuencia, la difilobotriasis causa **anemia megaloblástica** en un porcentaje de las infecciones entre el 2 y el 9%. Es interesante recordar que otras especies de *Diphy-*

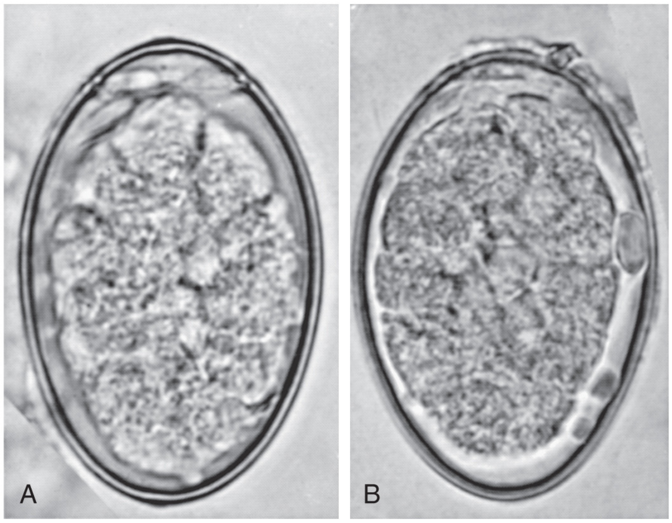

Fig. 328.2 Huevos de *Diphyllobothrium latum* tal como se ven en las heces (×400). **A** y **B,** Se observa un opérculo terminal en forma de casco en el extremo del huevo.

llobothrium no compiten con el huésped por la vitamina B_{12}. Los niños con otras causas de deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico, como la diarrea infecciosa crónica, la enfermedad celíaca o la malabsorción congénita, tienen más probabilidades de desarrollar infección sintomática.

Manifestaciones clínicas

La infección es principalmente asintomática. Pueden aparecer segmentos en las heces. Los pacientes que desarrollan un déficit de vitamina B_{12} o de ácido fólico presentan una anemia megaloblástica con leucopenia, trombocitopenia, glositis y signos de disfunción de los cordones medulares posteriores (pérdida de la sensibilidad vibratoria, propiocepción y coordinación).

Diagnóstico

El examen parasitológico de las heces es útil, ya que los huevos son abundantes y tienen una morfología diferente a la de los otros cestodos. Los huevos son ovoides y presentan un **opérculo** que es una estructura en forma de casco en un extremo, que se abre para liberar el embrión (fig. 328.2). El gusano en sí mismo tiene un escólex y una proglótide diferenciados; sin embargo, no es habitual que se excreten de forma espontánea.

Diagnóstico diferencial

Un segmento o una sección completa del gusano pueden confundirse con *Taenia* o *Ascaris* en las heces. La anemia perniciosa, las mielotoxinas y las deficiencias dietéticas pueden contribuir a causar una difilobotriasis o simular las deficiencias nutricionales asociadas a esta.

Tratamiento

Como en el caso de todas las infestaciones por cestodos adultos, las debidas a *D. latum* responden a prazicuantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única). La niclosamida (50 mg/kg v.o. en una sola dosis) es también eficaz.

Prevención

El estadio intermediario se elimina fácilmente con la cocción o congelación prolongadas del pescado antes de la ingesta. Debido a que los humanos somos el mayor reservorio de gusanos adultos, la educación para la salud es una de las mejores herramientas para prevenir la transmisión, junto con las mejoras sanitarias.

HIMENOLEPIASIS *(HYMENOLEPIS)*

La infección por *Hymenolepis nana,* la **tenia enana,** es muy frecuente en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos son asintomáticos. Sin embargo, las infecciones intensas se han relacionado con diarrea, pérdida de peso, fiebre y eosinofilia. La forma intermedia de *Hymenolepis diminuta* se desarrolla en varios huéspedes (como roedores, garrapatas y pulgas), pero todo el ciclo vital de *H. nana* puede completarse en los humanos. Así pues, es posible una hiperinfección con miles de pequeños gusanos adultos en un niño. Con menos frecuencia se puede producir una infección similar por la especie *H. diminuta.* En las heces se pueden encontrar huevos, pero no segmentos. La infección por *H. nana* responde a prazicuantel (25 mg/kg v.o. en dosis única). La nitazoxanida es eficaz en tres cuartas partes de los niños (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 1-3 años; 200 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños mayores).

DIPILIDIASIS *(DIPYLIDIUM CANINUM)*

Dipylidium caninum es un cestodo frecuente en los perros y gatos domésticos. La infección en humanos es relativamente rara. No se produce una transmisión directa entre las mascotas y los humanos, de forma que la infección humana requiere la ingesta del huésped intermediario, la pulga del perro o del gato. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles por su grado de higiene, su contacto más íntimo con las mascotas y sus actividades en áreas donde pueden encontrarse pulgas. Por eso, los niños presentan el máximo riesgo de ingerir de forma inadvertida las pulgas infectadas por las larvas. El síntoma más frecuente es la eliminación de proglótides por las heces. Las proglótides tienen una forma y tamaño parecidos a los granos de arroz blanco. A veces se han asociado el prurito anal, las molestias abdominales inespecíficas y la diarrea a la dipilidiasis, que puede por ello confundirse en ocasiones con la infección por oxiuros (*E. vermicularis*). La dipilidiasis responde al tratamiento con prazicuantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única) y niclosamida (50 mg/kg v.o. en dosis única). Las medidas de prevención más eficaces son la **desparasitación** de las mascotas y el **control de las pulgas.**

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 329
Cisticercosis

A. Clinton White, Jr. y Philip R. Fischer

ETIOLOGÍA

Taenia solium, denominada también **tenia porcina,** produce dos infestaciones distintas en los niños. En su ciclo vital normal, los niños pueden adquirir el gusano mediante la ingesta de carne de cerdo poco cocinada que contiene quistes larvarios (v. cap. 328). En los intestinos, el quiste se convierte en la forma adulta del gusano. Tras ingerir los huevos, se produce la liberación de las larvas, que invaden a través del intestino y emigran por el torrente circulatorio hacia los músculos (y otros órganos), donde forman quistes tisulares (vesículas de 0,2-2 cm de contenido líquido en las que se aloja un solo **escólex** invaginado). La infestación por la forma quística se denomina **cisticercosis,** y la afectación del sistema nervioso central se llama **neurocisticercosis.** La forma de gusano solo se desarrolla tras la ingesta de carne de cerdo mal cocinada. No es preciso ingerir cerdo para que se desarrolle una cisticercosis, ya que las personas portadoras de un gusano adulto de *T. solium* también pueden autoinfectarse con los huevos por la ruta fecal-oral.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia del cerdo se distribuye ampliamente donde se crían cerdos y existe contacto con material fecal humano. Existe una intensa transmisión en América Central y del Sur, la región sur y sudeste de Asia y gran parte del África subsahariana. En estas zonas, aproximadamente un 30% de los casos de epilepsia puede deberse a la cisticercosis. La mayoría de los casos en Estados Unidos son importados; sin embargo, la transmisión local rara vez se ha demostrado.

PATOGENIA

Habitualmente, los estadios quísticos vivos intactos suprimen la respuesta inmune del huésped y las respuestas inflamatorias. Los quistes de este tipo pueden asociarse a enfermedad cuando obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de los quistes están asintomáticos durante unos años. Los síntomas se desarrollan generalmente cuando los cisticercos empiezan a degenerar, lo que se asocia a la respuesta inflamatoria del huésped. La evolución natural de los quistes es la resolución por reabsorción o calcificación completas, aunque este proceso puede tardar años. Los cis-

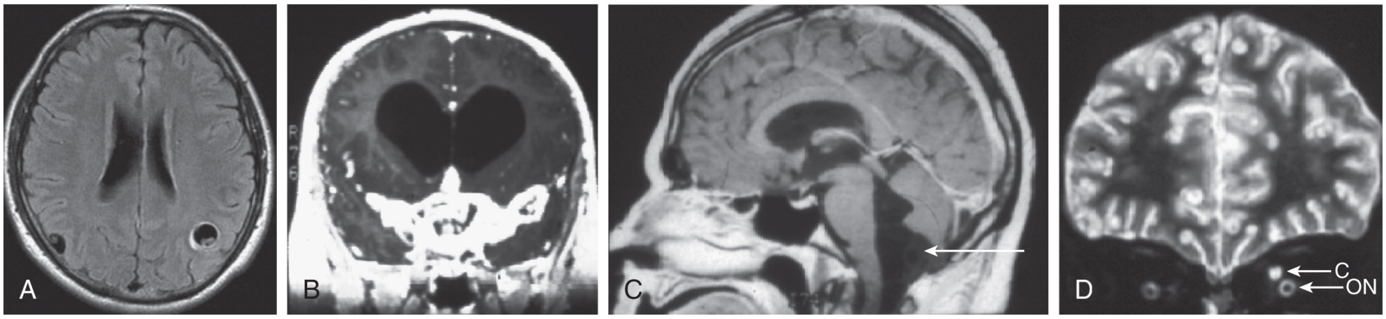

Fig. 329.1 **Neurocisticercosis. A,** RM (potenciada en T1) en la que se muestran dos quistes parenquimatosos con protoescólices. **B,** RM (potenciada en T1) de aracnoiditis basilar por cisticercosis. **C,** RM (potenciada en T1) en la que se observa un quiste bajo el cuarto ventrículo *(flecha)*. **D,** RM (potenciada en T2) que muestra un cisticerco **(C)** encima del nervio óptico (ON).

ticercos también se pueden presentar como nódulos subcutáneos, infecciones oculares o lesiones medulares con mielopatía o radiculopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las **convulsiones** son el primer síntoma en la inmensa mayoría de los niños con una neurocisticercosis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la hidrocefalia, el edema cerebral difuso y alteraciones neurológicas focales. Resulta importante clasificar la neurocisticercosis en parenquimatosa, intraventricular, subaracnoidea, medular u ocular, según la localización anatómica, la presentación clínica y la apariencia radiológica, dado que el pronóstico y el tratamiento varían con la localización.

La neurocisticercosis **parenquimatosa** produce típicamente convulsiones. Estas suelen ser focales, pero con frecuencia se generalizan. Los niños pueden debutar con una convulsión aislada o con epilepsia de repetición. Se han demostrado deficiencias neurocognitivas leves producidas por la sola presencia de cisticercos, aunque se encuentran con más frecuencia en relación con convulsiones mal controladas. En muy raras ocasiones puede producirse una presentación fulminante similar a una encefalitis, después de una infección masiva inicial asociada a edema cerebral. La neurocisticercosis **intraventricular** (hasta un 20% de todos los casos) se asocia con hidrocefalia obstructiva y con signos agudos, subagudos o intermitentes de aumento de la presión intracraneal, habitualmente sin signos localizadores. La neurocisticercosis **subaracnoidea** es infrecuente en los niños. Puede asociarse a una aracnoiditis basilar, que puede debutar con signos de irritación meníngea, hidrocefalia comunicante, infarto cerebral o enfermedad **medular** con radiculitis o mielitis transversa. Los cisticercos tisulares pueden producir hallazgos focales en relación con un efecto masa. La neurocisticercosis **ocular** causa una disminución de la agudeza visual por los cisticercos que flotan en la retina o el humor vítreo, o por desprendimiento de retina o iridociclitis.

DIAGNÓSTICO

Debería sospecharse la existencia de neurocisticercosis en niños que empiezan a sufrir convulsiones o hidrocefalia y tienen antecedentes de residencia en una zona endémica o de contacto con un cuidador de una zona endémica. La RM craneal es el estudio diagnóstico más útil para la enfermedad parenquimatosa. La RM proporciona la mejor información sobre la localización y viabilidad del quiste y sobre la inflamación circundante. A veces es posible observar el **protoescólex** en el interior del quiste, lo que proporciona un signo patognomónico de cisticercosis (fig. 329.1A). La RM también detecta mejor la existencia de aracnoiditis basilar (fig. 329.1B), de quistes intraventriculares (fig. 329.1C) y de otros localizados en la médula espinal. La TC identifica mejor las calcificaciones. En los niños, un quiste parenquimatoso solitario, con o sin captación de contraste, y calcificaciones numerosas son los hallazgos más frecuentes (fig. 329.2). Las radiografías simples pueden mostrar calcificaciones compatibles con cisticercosis en el músculo o en el cerebro. En los niños procedentes de regiones endémicas, la presentación con una lesión solitaria que capta contraste y es redondeada y menor de 2 cm de diámetro, la ausencia de signos o síntomas de otras enfermedades (ausencia de fiebre o ganglios), la ausencia de hallazgos focales y la falta de evidencia de hipertensión intracraneal son muy específicas de la neurocisticercosis.

El diagnóstico serológico mediante inmunotransferencia ligada a enzimas está disponible comercialmente en Estados Unidos y a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La determinación de anticuerpos en el suero es muy específica, pero con frecuencia es negativa en los niños que tienen lesiones solitarias o solo calcificaciones. Las pruebas de detección antigénica y la reacción en cadena de la polimerasa son técnicas diagnósticas prometedoras, pero de momento no están comercializadas en Estados Unidos.

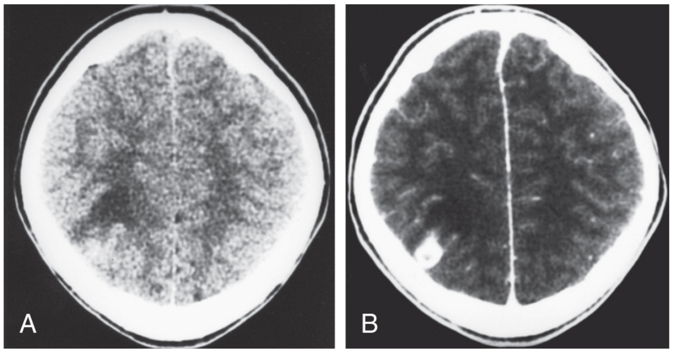

Fig. 329.2 **Neurocisticercosis.** TC de una lesión solitaria de neurocisticercosis con **(A)** y sin **(B)** contraste, donde se observa captación tras el contraste. *(Por cortesía del Dr. Wendy G. Mitchell y del Dr. Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Los Ángeles.)*

Diagnóstico diferencial

La neurocisticercosis se confunde a menudo en la clínica con otros trastornos que cursan con convulsiones. La sospecha clínica se fundamenta en antecedentes de viajes o de contacto con un posible portador de una tenia adulta o en una imagen radiológica sugestiva. En los estudios de imagen, los cisticercos pueden ser difíciles de distinguir de los abscesos cerebrales, los granulomas (incluidos los tuberculomas, las infecciones fúngicas, la histiocitosis de Langerhans y la toxoplasmosis) y los tumores.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la cisticercosis se debería centrar en el tratamiento sintomático de las convulsiones, la hidrocefalia o ambos procesos. Las convulsiones se suelen controlar con fármacos anticonvulsivantes habituales. Si las lesiones se resuelven, se podrá reducir la dosis de anticonvulsivantes hasta suspenderlos. Las convulsiones frecuentes o la aparición de lesiones calcificadas son factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones de repetición e indicación de un tratamiento prolongado o durante toda la vida con anticonvulsivantes.

La tendencia natural de las lesiones **parenquimatosas** activas suele ser la resolución espontánea con o sin fármacos antiparasitarios, pero este proceso suele ser prolongado (meses a años). Los quistes parenquimatosos solitarios se resuelven algo más rápidamente con el tratamiento antiparasitario. Los fármacos antiparasitarios pueden reducir también la frecuencia de convulsiones de repetición. En niños son menos frecuentes otras formas de presentación de la enfermedad. En los adultos con lesiones quísticas, una serie de ensayos controlados aleatorizados sugirieron el doble de disminuciones de recurrencias de crisis generalizadas en pacientes tratados

con albendazol. En el caso de los niños, el beneficio era significativamente menor, quizá debido a que la mayoría de estas infestaciones eran con solo 1-2 quistes. Parece que los corticoides reducen la frecuencia de las convulsiones.

El **albendazol** es el fármaco antiparasitario más empleado (15 mg/kg/día v.o. dos dosis al día). Puede tomarse con una comida grasa para mejorar la absorción. La duración más habitual del tratamiento son 7 días para las lesiones parenquimatosas únicas. Sin embargo, a menudo se necesitan tratamientos más prolongados (meses), dosis más altas (hasta 30 mg/kg/día) o tratamiento combinado con prazicuantel para las lesiones múltiples o la enfermedad subaracnoidea. Por ejemplo, en adultos con más de dos cisticercos, ensayos recientes han observado mejoría en la resolución con la combinación de albendazol, prazicuantel y corticoides. Junto con el albendazol, o como alternativa a este, puede emplearse **prazicuantel** (50-100 mg/kg/día v.o. tres dosis al día durante 28 días). El metabolismo del primer paso es frecuente con los corticoides o los fármacos anticonvulsivantes. Se puede emplear **cimetidina** combinada con prazicuantel para reducir este metabolismo del primer paso. Es posible un empeoramiento de los síntomas tras el uso de cualquiera de los dos fármacos debido a la respuesta inflamatoria del huésped a la muerte del parásito. Hay que administrar prednisona (1-2 mg/kg/día) o dexametasona oral (0,15 mg/kg/día) antes de administrar la primera dosis del antiparasitario y mantenerla durante al menos 2 semanas. Es posible emplear **metotrexato** como fármaco para ahorrar corticoides en los pacientes que necesitan tratamiento antiinflamatorio prolongado.

La mayor parte de los pacientes con una hidrocefalia necesitan una intervención neuroquirúrgica. Algunos casos requieren una ventriculostomía urgente, pero la mayoría se pueden tratar con una cistectomía simple. En los casos de hidrocefalia obstructiva por cisticercosis ventricular, es posible conseguir la curación con una cirugía mínimamente invasiva. La **neuroendoscopia** es el abordaje preferido para los cisticercos en el ventrículo lateral o el tercero. Los cisticercos del cuarto ventrículo pueden eliminarse mediante una endoscopia flexible o a través de una craneotomía suboccipital. Los cisticercos adherentes que no se pueden extirpar pueden tratarse colocando una derivación ventriculoperitoneal. Sin embargo, existe un elevado riesgo de fracaso de la derivación, que se puede reducir en cierta medida mediante el uso de fármacos antiparasitarios y corticoides.

La enfermedad **subaracnoidea** se asocia a mal pronóstico. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el pronóstico mejora mucho con tratamiento agresivo, que debe incluir fármacos antiparasitarios, antiinflamatorios e intervenciones neuroquirúrgicas para la hidrocefalia (p. ej., colocación de una derivación ventriculoperitoneal). Sin embargo, la duración de los tratamientos antiparasitarios y antiinflamatorios con frecuencia es prolongada. La cisticercosis **ocular** se suele tratar quirúrgicamente, aunque se han publicado casos de curación con tratamiento médico exclusivo.

PREVENCIÓN

En las regiones con sistemas de salud pública avanzados, la cisticercosis se puede eliminar en gran medida mediante la inspección de la carne, el rechazo de la carne infectada y el cocinado exhaustivo del cerdo. Este abordaje no funciona en los países en los que la carne se comercializa de un modo no reglamentado. La quimioterapia en masa para los portadores del gusano, el tratamiento masivo de los cerdos y la mejora de la higiene personal han reducido o eliminado la transmisión en algunas regiones. El cribado de las familias y de los responsables de preparar la comida en los casos de cisticercosis tiene un rendimiento muy bajo, en parte por la baja sensibilidad de las pruebas actuales. En los pacientes que describen haber expulsado por las heces un material sugestivo de teniasis se debería administrar prazicuantel, independientemente de los resultados de las pruebas en heces. Las vacunas veterinarias para diferentes infestaciones por cestodos muestran un alto grado de eficacia y tienen una posible función en el control de la transmisión parasitaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 330

Equinococosis (*Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*)

Miguel M. Cabada, Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

ETIOLOGÍA

La equinococosis (**enfermedad hidatídica** o **hidatidosis**) es una infección humana por cestodos grave y extendida (fig. 330.1). Dos grupos de especies principales de *Echinococcus* son los responsables de las diferentes presentaciones clínicas. *Echinococcus granulosus* y las especies relacionadas producen la **hidatidosis** o **quiste hidatídico,** y *Echinococcus multilocularis* provoca la **hidatidosis** o **enfermedad hidatídica alveolar.** El parásito adulto es un pequeño cestodo (2-7 mm) con solo 2-6 segmentos que habita el intestino de perros, lobos, dingos, chacales, coyotes y zorros. Los cánidos se infectan mediante la ingestión de vísceras de ungulados *(E. granulosus)* o ratones *(E. multilocularis).* Estos carnívoros eliminan los huevos del parásito con las heces, que pasan a contaminar la tierra, el pasto y el agua, así como sus propias pieles. Los animales domésticos como las ovejas, las cabras, el ganado y los camellos ingieren huevos del complejo de *E. granulosus* al pastar. Algunas especies de este complejo tienen un ciclo **selvático** que afecta a cérvidos como el alce norteamericano, el alce euroasiático y el ciervo. Para la *E. multilocularis,* el huésped intermediario principal son los pequeños roedores. Los humanos se infectan también al consumir los huevos o mediante contacto directo con los perros infectados o con huevos existentes en el entorno. En Europa, la contaminación de los jardines por excrementos de zorro son el principal riesgo de trasmisión. En las infecciones por *E. granulosus,* las larvas eclosionan, penetran el intestino y los sistemas vascular o linfático las transportan hasta el hígado, los pulmones y, con menos frecuencia, el tejido óseo, cerebral o cardiaco. Las larvas de *E. multilocularis* infectan casi exclusivamente el hígado.

El complejo *Equinococcus granulosus* incluye varias especies reconocidas, previamente clasificadas en grupos genotípicos. Estos son *E. granulosus-sensustricto* (G1-G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) y *E. canadensis* (G6-G10). Las especies dentro del complejo *E. granulosus* muestran variaciones significativas, no solamente en las características genéticas, sino también en la ecología. Mientras *E. granulosussensustricto* se encuentra principalmente en ovejas y perros domésticos en todo el mundo, *E. canadensis* se encuentra en ciclos selváticos de lobo/alce en Norteamérica y Siberia y ha sido identificado en vacas y cerdos en Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe transmisión potencial de este parásito a los humanos siempre que se permita a los perros ingerir las entrañas de los rebaños. Se han detectado quistes hasta en el 10% de la población humana del norte de Kenia y de China occidental. La enfermedad es muy endémica en Oriente Medio y Asia central. En América del Sur, la enfermedad es prevalente en las zonas ovejeras de los Andes, en las zonas de ganado vacuno de la Pampa brasileña/argentina y en Uruguay. Entre los países desarrollados, la enfermedad se registra en Italia, Grecia, Portugal, España y Australia, y está volviendo a surgir en perros de Reino Unido. En cuanto a América del Norte, existe el ciclo salvaje de transmisión poco frecuente en Alaska y también focos del ciclo doméstico en las zonas de ganadería ovina del oeste de Estados Unidos.

La transmisión de *E. multilocularis* se produce sobre todo en el centro de Europa, Siberia, Turquía y China. La transmisión es actualmente infrecuente en las regiones árticas de Norteamérica. La ingestión de roedores infectados por parte de los perros o zorros facilita la transmisión a los niños. Especies distintas, *E. vogeli* y *E. oligarthrus,* tienen principalmente un ciclo selvático que afecta a caninos y felinos, que causa una enfermedad poliquística similar a la hidatidosis alveolar en la parte norte de América del Sur.

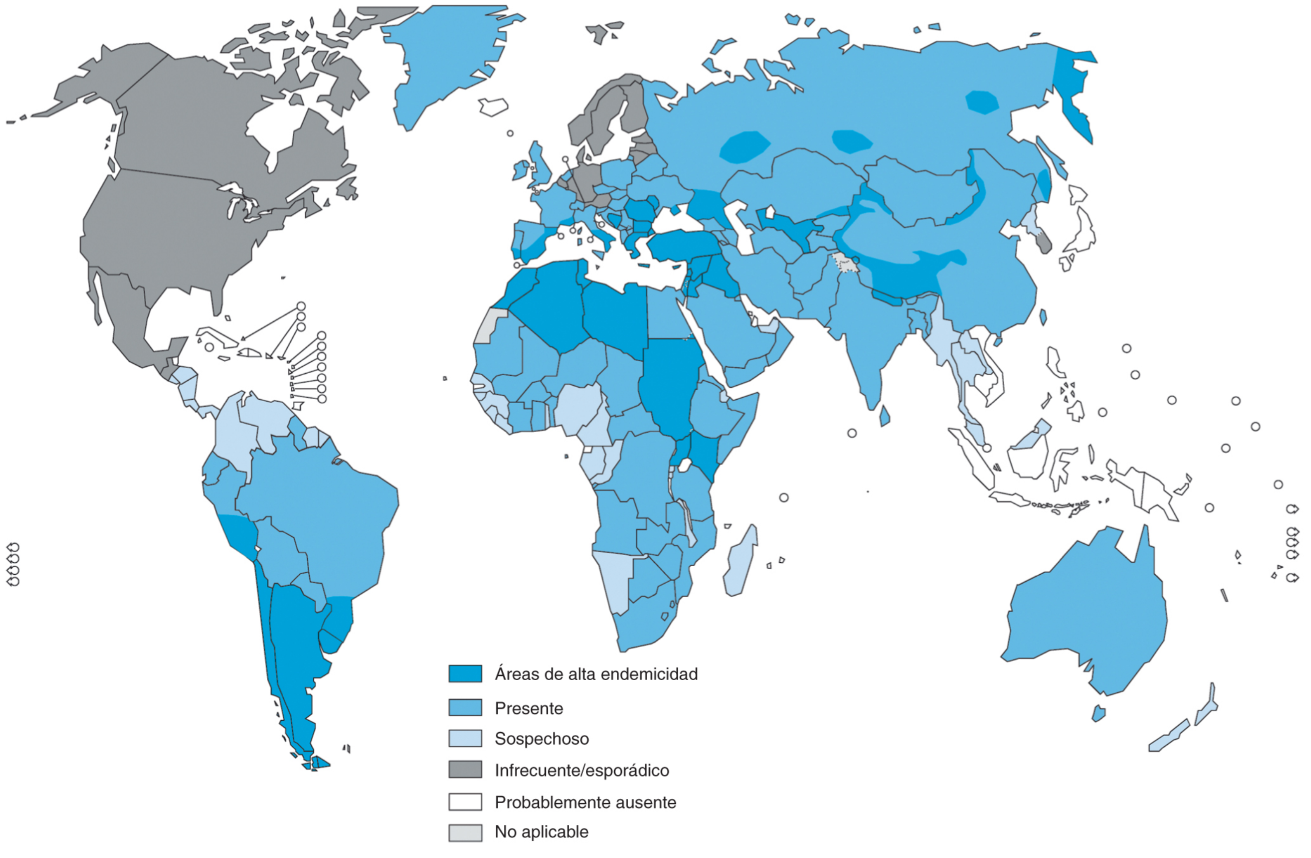

Fig. 330.1 Distribución mundial de *Equinococcus granulosus* y de la equinococosis quística (hidatidosis), 2009. *(De Control of Neglected Tropical Diseases. © Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible en:* http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_echinococcosis_2009.png.*)*

PATOGENIA

Los parásitos del complejo *E. granulosus* suelen adquirirse en la infancia, pero los quistes hepáticos tardan años en crecer hasta ser detectados o causar síntomas. En los niños, la localización más frecuente es en los pulmones, mientras que en adultos el 70% de los quistes se desarrolla en el hígado. También se desarrollan quistes en el hueso, el aparato genitourinario, el bazo, los tejidos subcutáneos y el cerebro. El huésped rodea el quiste primario con una cápsula dura, fibrosa. Dentro de ella, el parásito produce una gruesa capa laminar con la consistencia de la clara de huevo a medio cocer. Dentro de esta capa laminar se encuentra la delgada capa germinal de células responsables de la producción de miles de protoescólices, que permanecen adheridos a la pared o flotan libres en el líquido quístico (vídeo 330.1). Dentro de la cápsula quística primaria pueden desarrollarse pequeñas vesículas hijas. El líquido en un quiste sano es incoloro, cristalino y acuoso. La rotura del quiste, que puede ser secundaria a un traumatismo o durante una cirugía, puede asociarse a una reacción anafiláctica. Los protoescólices liberados hacia los tejidos pueden dar lugar a nuevos quistes.

E. multilocularis casi siempre afecta al hígado. Las lesiones crecen muy lentamente y es infrecuente que debuten en los niños. Las unidades reproductoras secundarias brotan de forma externa y no se delimitan en una estructura única bien definida. Estas lesiones son invasivas y a menudo se interpretan como lesiones malignas. Además, los tejidos quísticos están poco separados de los del huésped, lo que dificulta su resección quirúrgica. Los quistes secundarios también pueden metastatizar a distancia del parásito. La masa quística creciente sustituye al final una porción significativa del hígado y compromete los tejidos y las estructuras adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el hígado, muchos quistes nunca llegan a ser sintomáticos e involucionan de manera espontánea o producen síntomas relativamente inespecíficos. Los quistes sintomáticos pueden producir aumento del perímetro abdominal, hepatomegalia, una masa palpable, vómitos o dolor abdominal. En el pulmón, los quistes producen dolor torácico, tos crónica o hemoptisis. El líquido expectorado que procede de la rotura de los quistes a menudo es descrito como "salado". Se puede notar un efecto masa en el cerebro y en los huesos. Las complicaciones más graves se producen por la compresión de estructuras adyacentes o el escape de líquido quístico. Puede producirse un efecto masa en el encéfalo y el hueso. La rotura del quiste o el escape espontáneo de líquido quístico por un traumatismo o durante la intervención quirúrgica puede causar **anafilaxia.** Después de la rotura de un quiste se puede producir neumonitis por hipersensibilidad. En particular, este escape también puede ser desastroso a largo plazo, ya que cada protoescólex es capaz de formar un nuevo quiste en la cavidad abdominal o con menos frecuencia en el espacio pleural. La ictericia debida a la enfermedad por quiste hidatídico es rara.

En la enfermedad hidatídica alveolar puede ser un diagnóstico accidental, pero a menudo la masa proliferante puede comprometer el tejido hepático o el sistema biliar y provoca ictericia obstructiva progresiva e insuficiencia hepática. También se producen otros síntomas por la expansión de los focos extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO

La ecografía es la herramienta más valiosa, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hidatídica hepática. Se ha comprobado que los criterios ecográficos estandarizados de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de la equinococosis hepática quística tienen una

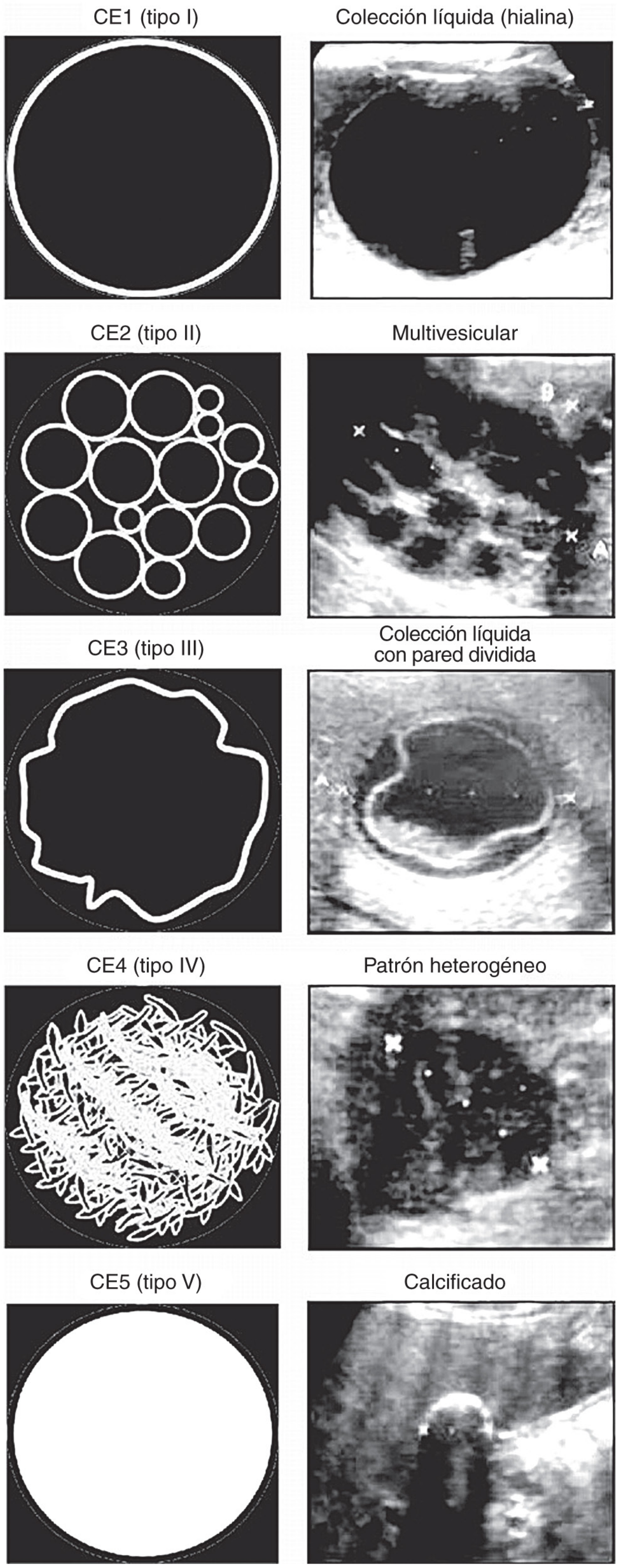

Fig. 330.2 Clasificación ecográfica de la equinococosis quística (CE). La clasificación del grupo de trabajo informal de la OMS sobre equinococosis discrepa de la propuesta por Gharbi y cols. en que incorpora un estadio de «lesión quística» (CL) (indiferenciado) *(no se muestra)* y porque invierte el orden de los tipos 2 y 3 de CE. Los quistes transicionales CE3 pueden dividirse en CE3a (con un endoquiste desprendido) y CE3b (predominantemente sólidos con vesículas hijas). CE1 y CE3a son quistes en estadio precoz, y CE4 y CE5 son quistes en estadio tardío. *(De McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis,* BMJ *344:e3866, 2012, Fig 4.)*

excelente reproducibilidad tanto entre los distintos observadores como en un mismo observador. La estadificación ecográfica tiene un uso directo en la definición del tratamiento óptimo (fig. 330.2). Las radiografías de tórax suelen revelar masas redondeadas características (fig. 330.3). La enfermedad alveolar se parece a un tumor sólido difuso. Los hallazgos en la TC son similares a los de la ecografía y a veces pueden ser útiles para distinguir entre la enfermedad hidatídica quística y alveolar en regiones geográficas donde se producen ambas (fig. 330.4). La TC o la RM son también importantes a la hora de planificar una intervención quirúrgica.

Los estudios serológicos pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de equinococosis quística. Sin embargo, la mayoría de las pruebas de detección de anticuerpos disponibles utilizan antígenos de líquido hidatídico sin purificar, lo que incluye epítopos que presentan reacciones cruzadas con otros helmintos. También se han descrito reacciones cruzadas con otras enfermedades no infecciosas. Además, en algunos niños con equinococosis quística activa puede que no existan concentraciones circulantes de antígenos específicos. Por ello, la sensibilidad y la especificidad de los enzimoinmunoanálisis para el diagnóstico de la equinococosis quística pueden variar del 50 al 100% y del 40 al 100%, respectivamente, dependiendo del antígeno utilizado y del estadio, la localización, el número y la viabilidad de los quistes. La sensibilidad es elevada para la enfermedad hepática u ósea, pero la tasa de falsos negativos puede ser mayor del 50% en la infección pulmonar o del sistema nervioso central.

Diagnóstico diferencial

Los quistes hepáticos benignos son relativamente frecuentes, pero pueden distinguirse de la hidatidosis quística por la ausencia de una pared definida con tres capas, las membranas internas y la arena hidatídica. La densidad de los abscesos bacterianos hepáticos es distinta a la del líquido quístico acuoso que es característico de la infección por *E. granulosus,* pero los quistes hidatídicos pueden complicarse por una infección bacteriana secundaria. Muchas veces la equinococosis alveolar se confunde con un hepatoma o un tumor metastásico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidatidosis quística debería ser individualizado y dirigido en función del estadio y la localización de la enfermedad. Dichos abordajes van desde la extirpación quirúrgica en los casos que responden mal a los fármacos y en los quistes complicados a la vigilancia expectante en los quistes que ya están degenerando. Para las lesiones quísticas **(CE)** tipo 1 o 3a (v. fig. 330.2) menores de 5 cm de diámetro, el tratamiento con **albendazol** (15 mg/kg/día v.o. en dos dosis durante 1-6 meses; máximo 800 mg/día) puede conseguir una elevada frecuencia de curaciones. Los efectos adversos incluyen alopecia ocasional, leves molestias digestivas y aumento de las transaminasas cuando el uso es prolongado. Dado el riesgo de leucopenia, la Food and Drug Administration recomienda monitorizar el hemograma al principio y cada 2 semanas durante el tratamiento. Es posible utilizar tratamiento médico con albendazol en aquellos quistes que no son susceptibles de **APIR** (aspiración percutánea, instilación y reaspiración) o tratamiento quirúrgico, pero los índices de respuesta son bajos.

En las lesiones CE1 y CE3a más grandes, el tratamiento preferido es APIR guiada por ecografía o TC. En comparación con el tratamiento quirúrgico solo, la técnica APIR más albendazol produce una eliminación similar del quiste con menor número de acontecimientos adversos y menos días de ingreso hospitalario. Un posible escape con la técnica APIR es muy infrecuente, pero se administra tratamiento profiláctico con albendazol de forma rutinaria al menos 1 semana antes de la APIR y se debería mantener como mínimo durante 1 mes. La APIR está contraindicada durante el embarazo y para la resolución de quistes con tinte bilioso, que indican la presencia de una fístula biliar, en los que no debe inyectarse una sustancia escolicida porque aumenta el riesgo de complicaciones biliares. La cirugía con albendazol es el tratamiento recomendado para quistes hepáticos CE2 y CE3b. En los centros experimentados se pueden tratar los quistes con tabiques gruesos en su interior (CE2) con un trócar para romper las membranas y drenaje externo o cirugía. Los quistes CE4 y CE5 no requieren una intervención inmediata y son seguidos ecográficamente para detectar signos de reactivación.

La cirugía es el tratamiento de elección de los **quistes** complicados, incluidos los quistes rotos, los quistes en comunicación con el árbol biliar, los quistes pulmonares grandes o los quistes del sistema nervioso central o los huesos. Los quistes torácicos pequeños pueden resolverse con tratamiento médico, pero la mayoría requiere extirpación quirúrgica.

En la cirugía convencional, la pared interna del quiste (solo las capas laminar y germinativa son de origen parasitario) puede separarse con facilidad de la capa fibrosa, aunque algunos estudios sugieren que la extirpación de toda la cápsula da mejores resultados. Se debe tener especial cuidado en no

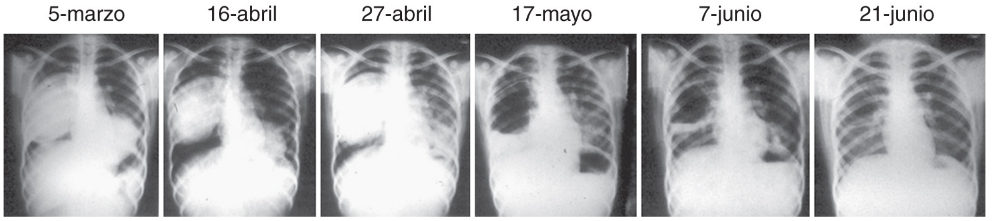

Fig. 330.3 Serie de radiografías simples de tórax de una joven keniata con quistes hidatídicos bilaterales. *Tras 2 meses de tratamiento con albendazol, la rotura brusca del quiste derecho provocó una aspiración masiva y dificultad respiratoria aguda.*

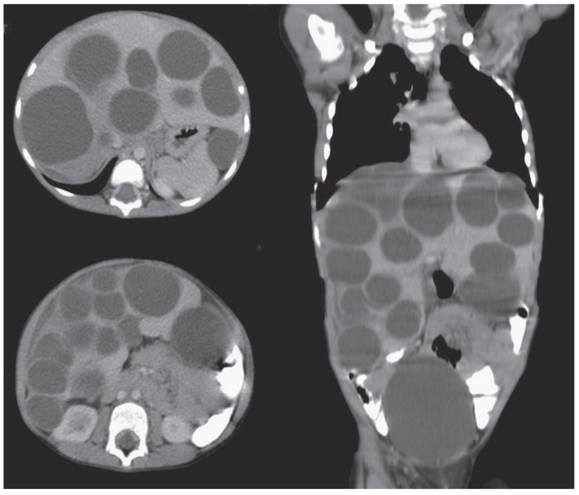

Fig. 330.4 Equinococosis hepática quística (hidatidodis). TC abdominal que muestra hepatomegalia y múltiples quistes hepáticos (más de 20). *(De Ben-Shimol S, Zelcer I: Liver hydatid cysts,* J Pediatr *163:1792, 2013.)*

derramar el contenido del quiste y empapar los paños quirúrgicos en salino hipertónico, porque el líquido del quiste contiene protoescólices viables, cada uno capaz de producir quistes secundarios. Un riesgo adicional es la anafilaxia por un posible escape del líquido quístico, por lo que resulta muy aconsejable que realice la intervención un cirujano con experiencia previa. Cuando los pacientes tienen quistes hepáticos, deberían iniciar el tratamiento con albendazol (idealmente combinado con prazicuantel) durante varios días o semanas antes de la cirugía. Los fármacos antiparasitarios deberían mantenerse durante 4-12 semanas tras la intervención.

La **hidatidosis alveolar** suele necesitar una cirugía radical, que puede incluir hepatectomía parcial, lobectomía o trasplante hepático. El tratamiento médico con albendazol se debería mantener durante 2 años tras la cirugía presuntamente curativa. En los pacientes que no sean candidatos a cirugía o cuyas lesiones no se puedan curar quirúrgicamente, se debería realizar tratamiento supresor con albendazol a largo plazo para retrasar la progresión, pero por lo general la infección recidiva cuando se suspende este fármaco.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen el éxito del tratamiento farmacológico son la edad del quiste (menor de 2 años), su escasa complejidad interna y el pequeño tamaño. La localización no es importante, aunque los quistes en el hueso no responden bien. En el caso de la hidatidosis alveolar, si la resección quirúrgica no tiene éxito, la mortalidad media es del 92% en 10 años después del diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas importantes para interrumpir la transmisión son, sobre todo, el **lavado de manos** adecuado, evitar el contacto con perros en áreas endémicas, hervir o filtrar el agua en las acampadas, la eliminación apropiada de los cadáveres de animales y una adecuada inspección de la carne. Deben instituirse y seguirse normas estrictas para deshacerse de los animales rechazados en los mataderos, de forma que los perros y carnívoros salvajes no accedan a las vísceras. Otras medidas útiles son el control o el tratamiento de la población de perros sin dueño y el tratamiento regular con prazicuantel de las mascotas y los perros de trabajo en las áreas endémicas. Se han desarrollado vacunas para prevenir la infección en los animales herbívoros, pero no se usan mucho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sistema digestivo

PARTE XVII

Sección 1

Manifestaciones clínicas de las enfermedades gastrointestinales

Capítulo 331

Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La función gastrointestinal varía con el grado de madurez; lo que es un fenómeno fisiológico en el recién nacido o lactante podría ser un síntoma patológico en una edad más avanzada. El feto ya es capaz de deglutir líquido amniótico a las 12 semanas de gestación, pero la succión con fines nutritivos del recién nacido se desarrolla hacia las 34 semanas de edad gestacional. Los movimientos faríngeos y orales coordinados necesarios para la deglución de alimentos sólidos se desarrollan durante los primeros meses de vida. Antes de ese momento, el impulso de la lengua es hacia arriba y hacia fuera para extraer la leche del pezón en vez de hacia atrás, lo que empuja los sólidos hacia la entrada esofágica. Hacia el primer mes de vida, los lactantes muestran preferencia por los alimentos dulces y salados. El interés del lactante por los sólidos aumenta hacia los 4 meses. La recomendación de iniciar los alimentos sólidos hacia los 6 meses está basada en conceptos nutricionales y culturales más que en la maduración del proceso de deglución (v. cap. 56). En los lactantes es habitual la aerofagia mientras maman o toman el biberón, y se les ayuda a eructar para prevenir así la distensión gástrica por aire.

En la cavidad oral se pueden observar diversas variaciones anatómicas normales. Un **frenillo lingual excesivamente corto** («anquiloglosia») puede preocupar a los padres, pero es infrecuente que interfiera con la lactancia materna o con biberón, con la alimentación o con el habla, y generalmente no requiere ningún tratamiento. La presencia de **surcos en la superficie** de la lengua (lengua geográfica o escrotal) suele ser un hallazgo normal. Una **úvula bífida** puede ser aislada, aunque en ocasiones se asocia con una hendidura submucosa del paladar blando (fig. 331.1)

La **regurgitación,** que se debe al reflujo gastroesofágico, se observa con frecuencia en el primer año de vida. El retorno involuntario del contenido gástrico a la boca o fuera de ella en general es de escaso volumen, pero también puede ser una regurgitación más enérgica. El volumen suele ser de alrededor de 15-30 ml, aunque en ocasiones es mucho mayor. En la mayoría de casos es un cuadro benigno que coloquialmente los pediatras denominan «el vomitador feliz», aunque posiblemente hambriento. Estos episodios pueden producirse desde una hasta varias veces al día. La regurgitación se resuelve de forma espontánea en el 80% de los niños a los 6 meses y en el 90% cuando tienen 12 meses. Si aparecen complicaciones o persiste la regurgitación, el reflujo gastroesofágico se considera patológico, más que una simple consecuencia del desarrollo, y en este caso está justificada su valoración y tratamiento posterior. Las complicaciones del reflujo gastroesofágico son problemas del desarrollo, neumopatías (apnea o neumonía por aspiración) y la esofagitis con sus secuelas (v. caps. 349 y 350).

Los lactantes y los niños pequeños pueden ser remilgados con la comida, lo que es motivo de preocupación para sus padres. Un niño pequeño es capaz de comer de forma insaciable o negarse a tomar alimentos durante una comida. Los niños pequeños tienen tendencia a tomar solamente ciertos alimentos. Es preciso que los padres valoren la ingesta de alimentos en conjunto a lo largo de varios días y que no se preocupen por una comida concreta. El primer año de vida y la adolescencia son periodos de crecimiento rápido; los elevados requerimientos de nutrientes para el crecimiento pueden asociarse con un apetito voraz. La disminución del apetito del niño pequeño y en edad preescolar suele preocupar a sus padres, acostumbrados al mayor consumo de alimentos durante el primer año de vida. La demostración de un crecimiento apropiado para la edad en una curva de crecimiento disipará la preocupación parental.

El número, el color y la consistencia de las heces pueden presentar grandes variaciones en el mismo lactante y entre lactantes de la misma edad sin que exista para ello una explicación clara. El meconio es un líquido viscoso, estéril, que representa la primera emisión de heces tras el parto en las primeras 48 horas de vida. Cuando se inicia la lactancia, el meconio es sustituido por heces de transición de color pardo-verdoso que a menudo contienen fragmentos más sólidos; a los 4-5 días las heces son de carácter lechoso, de color marrón-amarillento. La frecuencia de la deposición es muy variable en los lactantes sanos y puede oscilar entre ninguna y 7 veces al día. En los alimentados al pecho la frecuencia es mayor, pero de menor volumen y al principio más líquida (heces de transición), y a las 2-3 semanas la deposición es más blanda y menos frecuente. Algunos lactantes pueden tener una deposición cada 1-2 semanas y, acto seguido, iniciar un ritmo de deposiciones más regular. El color de las heces tiene escasa importancia, excepto por la presencia de sangre o por la ausencia de bilirrubina (blanco-grisáceo). La presencia de materia vegetal, como guisantes o maíz, en las heces de un niño pequeño que ya ingiere sólidos es una situación normal y sugiere una masticación deficiente, no una malabsorción. Un patrón de heces líquidas cuya frecuencia es intermitente, conocido como **diarrea del niño pequeño,** se observa con frecuencia entre el primer y tercer año de vida. Estos niños, cuyo crecimiento por otra parte es normal, en general toman un exceso de bebidas dulces. De forma característica, la emisión de estas heces es diurna, pero no nocturna. Estos niños beben demasiados líquidos; la diarrea se resuelve al limitar el consumo de bebidas dulces y aumentar el contenido de grasas en la alimentación.

Con frecuencia, en lactantes y niños pequeños se observa un abdomen protuberante, en especial tras comidas copiosas. Esto se debe a la combinación de la debilidad de la musculatura abdominal, órganos abdominales de tamaño relativamente grande y postura lordótica. Durante el primer año de vida es frecuente la palpación del hígado 1-2 cm por debajo del reborde costal derecho. El hígado sano tiene una consistencia blanda y su tamaño normal para la edad se basa en los valores obtenidos mediante percusión. El lóbulo de Riedel, una delgada proyección, es una variante normal del lóbulo hepático derecho, palpable muy por debajo del reborde costal derecho. También puede ser normal palpar la punta blanda del bazo. En los niños pequeños y delgados se puede palpar fácilmente la columna vertebral y cualquier estructura suprayacente puede confundirse con una masa. Es perceptible la pulsación de la aorta. En el cuadrante inferior izquierdo se pueden palpar las heces en el colon descendente o sigmoide.

La **pérdida de sangre** por el aparato digestivo siempre es patológica, pero la sangre digerida puede malinterpretarse como una hemorragia digestiva. El lactante puede ingerir sangre de la madre en el momento del parto o más adelante, en los niños alimentados al pecho, si la madre presenta una hemorragia cerca del pezón. La hemorragia de origen nasal u orofaríngeo se suele confundir con una hemorragia digestiva (v. cap. 124.4). Los colorantes rojos de las bebidas y de los alimentos sólidos pueden teñir de ese color las heces, pero no producen un resultado positivo en la prueba para la detección de sangre oculta.

La **ictericia** es frecuente en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros, y habitualmente se debe a la incapacidad del hígado inmaduro para conjugar la bilirrubina, lo que causa un aumento de la bilirrubina indirecta (v. cap. 123.3). El aumento persistente de los niveles de bilirrubina indirecta en los niños alimentados al pecho puede deberse a la ictericia inducida por la lactancia materna, que en general es un cuadro benigno en los lactantes a término. Una hiperbilirrubinemia directa es patológica y sugiere una hepatopatía, aunque en los lactantes puede ser el resultado de una infección extrahepática (infección del tracto urinario). La bilirrubina directa debe representar el 15-20% de la bilirrubina total sérica. La hiperbilirrubinemia directa puede suceder a la hiperbilirrubinemia indirecta, ya que el hígado convierte el exceso de bilirrubina indirecta en directa y el paso limitante de la velocidad en la excreción de bilirrubina cambia desde la glucuronidación de bilirrubina por la excreción de bilirrubina directa en los conductos biliares. La hiperbilirrubinemia indirecta, que se observa con frecuencia en los

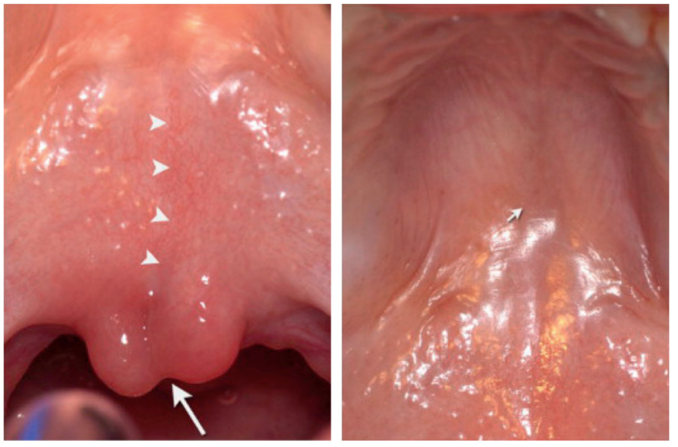

Fig. 331.1 Hendidura submucosa palatina clásica con la tríada de úvula bífida *(flecha grande)*, surco a lo largo de la línea media del paladar blando *(puntas de flecha)* y una escotadura en el borde posterior del paladar duro *(flecha pequeña)*. El surco de la línea media se denomina en ocasiones zona pelúcida, lo que refleja el carácter translúcido de esta área en algunos pacientes. *(De Hasan A, Gardner A, Devlin M, Russell C: Submucous cleft palate with bifid uvula.* J Pediatr *165:872, 2014.)*

recién nacidos sanos, suele causar una coloración dorado-amarillenta de la esclerótica y piel, mientras que la hiperbilirrubinemia directa produce un tono verde-amarillento. El grado de ictericia no siempre se correlaciona directamente con la concentración sérica de bilirrubina. Una elevación de la bilirrubina sérica total requiere una evaluación más detallada, el fraccionamiento de la bilirrubina (directa e indirecta) y un seguimiento constante. La Academia Americana de Pediatría ha publicado guías sobre la evaluación y el tratamiento de la ictericia neonatal y sobre el modo de seguir la hiperbilirrubinemia, para identificar las causas de unas elevaciones atípicas de la bilirrubina y el modo de evitar las complicaciones. Una elevación atípica de la bilirrubina no conjugada se asocia con un riesgo de encefalopatía y de kernicterus. Las elevaciones de la bilirrubina conjugada se revisan en el capítulo sobre colestasis (v. cap. 383.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **332**

Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las enfermedades de los órganos extragastrointestinales pueden causar signos y síntomas similares a los de los trastornos gastrointestinales (GI), y se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial (tabla 332.1). En los niños con un crecimiento y desarrollo normales el tratamiento se podrá iniciar sin una valoración formal, basado en un diagnóstico de presunción tras obtener la anamnesis y la exploración física. La escasa ganancia ponderal o la pérdida de peso con frecuencia tienen un significado patológico y precisan un estudio más detallado.

DISFAGIA

La dificultad para tragar se denomina *disfagia*. La deglución dolorosa se denomina **odinofagia.** El **globo** es la sensación de «nudo en la garganta» y no tiene una etiología clara. La deglución es un proceso complejo que se

Tabla 332.1 Algunas causas extradigestivas de síntomas gastrointestinales en niños
ANOREXIA
Enfermedad sistémica: inflamatoria, neoplásica
Alteración cardiorrespiratoria
Iatrogénica: tratamiento farmacológico, dietas terapéuticas poco apetitosas
Depresión
Anorexia nerviosa
VÓMITOS
Errores congénitos del metabolismo
Fármacos: eritromicina, quimioterapia, antiinflamatorios no esteroideos, marihuana
Hipertensión intracraneal
Tumor cerebral
Infección del tracto urinario
Laberintitis
Insuficiencia suprarrenal
Embarazo
Psicógenas
Migraña abdominal
Envenenamientos/toxinas
Nefropatías
DIARREA
Infección: otitis media, infección del tracto urinario
Uremia
Fármacos: antibióticos, cisaprida
Tumores: neuroblastoma
Pericarditis
Insuficiencia suprarrenal
ESTREÑIMIENTO
Hipotiroidismo
Espina bífida
Retraso del desarrollo
Deshidratación: diabetes insípida, lesiones tubulares renales
Fármacos: opiáceos
Saturnismo
Botulismo del lactante
DOLOR ABDOMINAL
Pielonefritis, hidronefrosis, cólico renal
Neumonía (lóbulo inferior)
Enfermedad pélvica inflamatoria
Porfiria
Enfermedad de Fabry
Angioedema
Endocarditis
Migraña abdominal
Fiebre mediterránea familiar
Malos tratos o abuso sexual
Lupus eritematoso sistémico
Fobia a la escuela
Crisis drepanocítica
Discitis vertebral
Absceso del psoas
Osteomielitis pélvica o miositis
Fármacos
DISTENSIÓN O MASA ABDOMINAL
Ascitis: síndrome nefrótico, neoplasia, insuficiencia cardiaca
Masa o lesión ocupante de espacio: tumor de Wilms, hidronefrosis, neuroblastoma, quiste mesentérico, hepatoblastoma, linfoma
Embarazo
ICTERICIA
Enfermedad hemolítica
Infección del tracto urinario
Sepsis
Hipotiroidismo
Panhipopituitarismo

Tabla 332.2	Causas de disfagia orofaríngea
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Parálisis cerebral Tumores cerebrales Enfermedades cerebrovasculares/ictus Malformación de Chiari Poliomielitis y síndromes pospoliomielitis Esclerosis múltiple Miositis Dermatomiositis Miastenia grave Distrofias musculares Síndrome de distonía adquirido o hereditario Disautonomía	
ENFERMEDADES METABÓLICAS Y AUTOINMUNES Hipertiroidismo Lupus eritematoso sistémico Sarcoidosis Amiloidosis	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Meningitis Botulismo Difteria Enfermedad de Lyme Neurosífilis Infecciones víricas: poliomielitis, virus Coxsackie, herpes, citomegalovirus	
LESIONES ESTRUCTURALES Inflamatorias: absceso, faringitis Membrana congénita Barra del cricofaríngeo Problemas dentales Lesiones cutáneas ampollosas Síndrome de Plummer-Vinson Divertículo de Zenker Compresión extrínseca: osteofitos, ganglios linfáticos, inflamación tiroidea, arteria subclavia derecha aberrante (disfagia lusoria)	
OTRAS Lesión corrosiva Efectos secundarios de los fármacos Posquirúrgica Posradioterapia	

Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia. *Gastroenterol Hepatol* 5(4):269–279, 2009.

Tabla 332.3	Causas de disfagia esofágica
NEUROMUSCULARES Esofagitis eosinofílica Acalasia del cardias Espasmo esofágico difuso Esclerodermia	
ERGE	
LESIONES INTRÍNSECAS Cuerpos extraños, incluyendo pastillas Esofagitis: ERGE, esofagitis eosinofílica, infecciones Estenosis: lesión corrosiva, inducida por pastillas, péptica Membranas esofágicas Anillos esofágicos Divertículos esofágicos Neoplasias Enfermedad de Chagas	
LESIONES EXTRÍNSECAS Compresión vascular Lesión mediastínica Osteocondritis cervical Anomalías vertebrales	

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Adaptada de Gasiorowska A, Faas R: Current approach to dysphagia. *Gastroenterol Hepatol* 5(4):269–279, 2009.

inicia con la masticación y la lubricación de la comida en la boca donde se forma el bolo alimenticio. Éste es propulsado a la faringe por la lengua. La fase faríngea de la deglución es rápida y en ella intervienen mecanismos protectores que impiden la entrada del alimento a las vías respiratorias. La epiglotis desciende sobre la laringe, mientras que el paladar blando se eleva apoyándose sobre la pared nasofaríngea; hay una apnea transitoria mientras el esfínter esofágico superior se abre para permitir el paso del bolo al esófago. En el esófago, la contractilidad muscular coordinada peristáltica propulsa el bolo hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior se relaja poco después de que lo haga el esfínter esofágico superior, de manera que los líquidos dejan rápidamente el esófago y entran en el estómago sin resistencia.

La disfagia se clasifica como orofaríngea y esofágica. En la **disfagia orofaríngea** está afectado el tránsito del bolo desde la cavidad oral al esófago (también se denomina *disfagia de tránsito*). Afecta a los músculos estriados de la boca, la faringe y el esfínter esofágico superior. Las enfermedades neurológicas y musculares se asocian a disfagia orofaríngea (tabla 332.2). Las malformaciones de Chiari, el síndrome de Russell-Silver y el síndrome de maullido de gato pueden presentarse con disfunción del esfínter esofágico superior, que se manifiesta por disfagia con los sólidos. Su complicación más grave es la aspiración que conlleva riesgo para la vida.

En el tránsito de los alimentos hasta la parte superior del esófago está implicada una compleja secuencia de procesos neuromusculares. Las anomalías de los músculos que participan en el proceso de ingestión y de su inervación, fuerza o coordinación se asocian a disfagia del tránsito en lactantes y niños. En estos casos, el problema orofaríngeo suele formar parte de un problema neurológico o muscular más generalizado (botulismo, difteria, enfermedad neuromuscular). Las lesiones dolorosas de la cavidad oral, como la estomatitis vírica o un traumatismo, interfieren con la ingestión. En caso de congestión u obstrucción nasal, la necesidad de respirar afecta negativamente a la succión. Aunque es previsible que las anomalías graves estructurales, dentales y salivales induzcan dificultades, la ingestión transcurre de modo relativamente satisfactorio en la mayoría de niños si tienen hambre.

La **disfagia esofágica** se produce cuando existen dificultades para que el bolo pase por el esófago. La disfagia esofágica puede ser consecuencia de enfermedades neuromusculares o de una obstrucción mecánica (tabla 332.3). Los trastornos primarios de la motilidad que causan una alteración de la función peristáltica y disfagia son poco frecuentes en los niños. La esofagitis eosinofílica puede presentarse con disfagia esofágica. La acalasia es un trastorno de la motilidad esofágica con imposibilidad de relajar el esfínter esofágico inferior, muy poco frecuente en los niños. La motilidad del tercio distal del esófago está alterada tras la corrección quirúrgica de una fístula traqueoesofágica o la acalasia. Las anomalías de la motilidad pueden asociarse a las colagenopatías. La obstrucción mecánica puede ser intrínseca o extrínseca. Los defectos estructurales intrínsecos pueden ser un obstáculo fijo del paso del bolo por una disminución de la luz esofágica debida a una estenosis, membrana o tumor. La obstrucción extrínseca se debe a compresión por anillos vasculares, lesiones mediastínicas o anomalías vertebrales. Los defectos estructurales suelen provocar mayor disfagia para sólidos que líquidos. En los lactantes la membrana esofágica, un vestigio traqueobronquial o un anillo vascular pueden provocar disfagia. Las estenosis esofágicas secundarias a esofagitis (reflujo gastroesofágico crónico, esofagitis eosinofílica e infecciones crónicas) en ocasiones debutan con disfagia como primera manifestación. Los cuerpos extraños en el esófago y las estenosis secundarias a la ingestión de cáusticos también provocan disfagia El anillo de Schatzki, un fino anillo de mucosa cerca del esfínter esofágico inferior, es otra causa mecánica de disfagia recurrente poco frecuente en niños.

Cuando la disfagia se asocia con un retraso del tránsito esofágico, el paciente es capaz de indicar el nivel torácico donde acontece, pero, en general, el paciente localiza los síntomas esofágicos en la escotadura supraesternal. Cuando un paciente señala este punto, la impactación puede encontrarse en cualquier lugar del esófago.

REGURGITACIÓN

La regurgitación es el movimiento involuntario del contenido gástrico hacia el esófago y la cavidad oral. No se asocia a síntomas y los lactantes con regurgitación suelen mostrarse hambrientos inmediatamente después de un episodio. El esfínter esofágico inferior impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago La regurgitación es el resultado del reflujo gastroesofágico a través de un esfínter esofágico inferior incompetente o, en el caso de los lactantes, inmaduro. A menudo es un proceso del desarrollo que se resuelve

Tabla 332.4 Diagnóstico diferencial de los vómitos durante la infancia

LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
FRECUENTES		
Gastroenteritis Reflujo gastroesofágico Sobrealimentación Obstrucción anatómica* Infección sistémica† Síndrome de tos ferina Otitis media	Gastroenteritis Infección sistémica Gastritis Ingestión de tóxicos/envenenamiento Síndrome de tos ferina Medicación Reflujo (ERGE) Sinusitis Otitis media Obstrucción anatómica* Esofagitis eosinofílica	Gastroenteritis ERGE Infección sistémica Ingestión de tóxicos/envenenamiento/ marihuana Gastritis Sinusitis Enfermedad inflamatoria intestinal Apendicitis Migraña Embarazo Medicaciones Abuso de ipecacuana/bulimia Conmoción
INFRECUENTES		
Síndrome adrenogenital Errores congénitos del metabolismo Tumor cerebral (aumento de la presión intracraneal) Hemorragia subdural Intoxicación alimentaria Rumiación Acidosis tubular renal Obstrucción de la unión pelviureteral Seudoobstrucción	Síndrome de Reye Hepatitis Úlcera péptica Pancreatitis Tumor cerebral Aumento de la presión intracraneal Enfermedad del oído medio/laberintitis Quimioterapia Acalasia Vómitos cíclicos (migraña) Estenosis esofágica Hematoma duodenal Errores congénitos del metabolismo Seudoobstrucción Gastroparesia	Síndrome de Reye Hepatitis Úlcera péptica Pancreatitis Colecistitis Tumor cerebral Aumento de la presión intracraneal Conmoción Enfermedad del oído medio/laberintitis Quimioterapia Vómitos cíclicos (migraña) Cólico biliar Cólico renal Porfiria Cetoacidosis diabética Insuficiencia suprarrenal Seudoobstrucción Tumor intestinal Gastroparesia Acalasia Síndrome de la arteria mesentérica superior Síndrome de obstrucción intestinal distal

*Incluye malrotación, estenosis pilórica, invaginación, enfermedad de Hirschsprung, adherencias y hernias.
†Meningitis, sepsis.
ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

con la madurez. La regurgitación se debe diferenciar de los vómitos, que implican un proceso reflejo activo con un diagnóstico diferencial extenso (tabla 332.4).

ANOREXIA

Anorexia significa la ausencia prolongada de apetito. Los centros del hambre y de la saciedad se localizan en el hipotálamo; al parecer, es probable que los nervios aferentes del tracto GI y que llegan a estos centros cerebrales sean elementos responsables importantes de la anorexia que caracteriza a muchas enfermedades gástricas e intestinales (v. cap. 60). La distensión del estómago y del tercio superior del intestino delgado estimula la saciedad y este estímulo es transmitido por aferentes sensoriales que son sobre todo abundantes en el tercio superior del intestino. Los quimiorreceptores intestinales, estimulados por la absorción de nutrientes, también transmiten los impulsos aferentes hasta los centros del apetito. Los impulsos llegan al hipotálamo desde los centros superiores del sistema nervioso central (SNC), influidos posiblemente por el dolor o el trastorno emocional de una enfermedad intestinal. Otros factores reguladores son las hormonas, la leptina y la glucemia, que a su vez son un reflejo de la función intestinal (v. cap. 60).

VÓMITOS

El vómito es un proceso reflejo coordinado que puede estar precedido por el aumento de la salivación y que se inicia con arcadas involuntarias. El descenso violento del diafragma y la contracción de los músculos abdominales y relajación del cardias gástrico expulsan el contenido gástrico al esófago. El proceso está coordinado por el centro del vómito localizado en el bulbo raquídeo, que se encuentra influido directamente por la inervación aferente e indirectamente por la zona gatillo quimiorreceptora y por los centros superiores del SNC. Muchos procesos agudos y crónicos pueden causar vómitos (v. tablas 332.1 y 332.4).

Los vómitos inducidos por obstrucción del tracto GI probablemente están mediados por los nervios aferentes viscerales intestinales que estimulan el centro del vómito (tabla 332.5). Si la obstrucción se produce por debajo de la segunda porción del duodeno, el vómito suele estar teñido de bilis. El vómito puede teñirse también de bilis si es recurrente en ausencia de obstrucción cuando el contenido duodenal refluye hacia el estómago. Las lesiones no obstructivas del aparato digestivo también pueden causar vómitos; comprenden enfermedades del tercio superior del intestino delgado, páncreas, hígado o árbol biliar. Los trastornos metabólicos o del SNC y el síndrome de vómitos cíclicos (tabla 332.6) pueden producir vómitos graves y persistentes. El consumo de marihuana en los adolescentes también ha dado lugar al síndrome de hiperemesis por cánnabis (v. cap. 140.3).

Las complicaciones potenciales de los vómitos se mencionan en la tabla 332.7. En las tablas 332.8 y 332.9 se citan las estrategias de tratamiento general y de las causas específicas de los vómitos.

DIARREA

La mejor definición de la diarrea es la pérdida excesiva de líquido y electrólitos en heces. La diarrea aguda se define como la de presentación súbita >10 ml/kg/día en lactantes y >200 g/24 horas en niños más mayores, de <14 días de duración. Cuando el episodio persiste >14 días se denomina *crónica* o *persistente*.

En un lactante el volumen de las heces es alrededor de 5 ml/kg/día; aumenta hasta 200 g/24 horas en el adulto. El intestino delgado absorbe la mayor parte del volumen de agua; el colon concentra el contenido intestinal contra un elevado gradiente osmótico. El intestino delgado de un

Tabla 332.5 Causas de obstrucción gastrointestinal

ESÓFAGO *Congénitas* Atresia esofágica Anillos vasculares Anillo de Schatzki Vestigio traqueobronquial *Adquiridas* Estenosis esofágica Cuerpo extraño Acalasia Enfermedad de Chagas Colagenosis vascular	Atresia ileal Íleo meconial Divertículo de Meckel con vólvulo o invaginación Hernia inguinal Hernia interna Duplicación intestinal Seudoobstrucción *Adquiridas* Adherencias postoperatorias Enfermedad de Crohn Invaginación Síndrome de obstrucción ileal distal (fibrosis quística) Hematoma duodenal Síndrome de la arteria mesentérica superior
ESTÓMAGO *Congénitas* Membranas antrales Estenosis pilórica *Adquiridas* Bezoares, cuerpos extraños Estenosis pilórica (úlcera) Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia Gastroenteritis eosinofílica Enfermedad de Crohn Epidermólisis ampollosa	COLON *Congénitas* Tapón meconial Enfermedad de Hirschsprung Atresia o estenosis colónica Ano imperforado Estenosis rectal Seudoobstrucción Vólvulo Duplicación del colon *Adquiridas* Colitis ulcerosa (megacolon tóxico) Enfermedad de Chagas Enfermedad de Crohn Colonopatía fibrosante (fibrosis quística)
INTESTINO DELGADO *Congénitas* Atresia duodenal Páncreas anular Malrotación/vólvulo Malrotación/bandas de Ladd	

Tabla 332.6 Criterios para el síndrome de vómitos cíclicos

Para la definición de consenso del síndrome de vómitos cíclicos es preciso que se cumplan todos los criterios:

- Como mínimo 5 episodios en cualquier intervalo, o un mínimo de 3 episodios durante un periodo de 6 meses
- Episodios recurrentes de náuseas y vómitos intensos de 1 hora a 10 días de duración que acontecen como mínimo con una semana de diferencia
- Pauta y síntomas estereotipados en el mismo paciente
- Los vómitos durante los episodios acontecen ≥4 veces/hora durante ≥1 hora
- Restablecimiento del estado general entre episodios
- No es atribuible a otro proceso

De Li, B UK, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:379–393, 2008.

adulto puede absorber 10-11 l/día de una combinación de líquido ingerido y secretado, mientras que el colon absorbe del orden de 0,5 l. Los trastornos que interfieren con la absorción del intestino delgado suelen producir una diarrea profusa, mientras que los que comprometen la absorción colónica cursan con una diarrea de menor volumen. La **disentería** (heces sanguinolentas, frecuentes y de pequeño volumen con moco, tenesmo y urgencia) es el síntoma predominante de la colitis.

La causa de cualquier diarrea es el trastorno del transporte de solutos a través de la pared intestinal; el movimiento del agua a través de las membranas intestinales es pasivo y está determinado por los flujos activos y pasivos de los solutos, sobre todo del sodio, el cloro y la glucosa. La patogenia de la mayor parte de los episodios de diarrea se puede explicar mediante alteraciones secretoras, osmóticas o de la motilidad, o por cualquier combinación de ellas (tabla 332.10).

La **diarrea secretora** se presenta cuando el sistema de transporte de solutos de la célula epitelial intestinal se encuentra en un estado activo de secreción. Suele estar causada por algún secretagogo, como la toxina del cólera, que se une a un receptor en el epitelio de la superficie intestinal y que, por tanto, estimula la acumulación intracelular de adenosina monofosfato cíclico o guanosina monofosfato cíclico. Algunos ácidos grasos y sales biliares intraluminales inducen la secreción de la mucosa del colon mediante este mecanismo. La diarrea no asociada con un secretagogo exógeno también puede presentar un componente secretor (enteropatía congénita por inclusión de microvellosidades). La diarrea secretora suele ser profusa y persiste incluso con el ayuno. La osmolalidad de las heces está indicada principalmente por los electrólitos y el hiato iónico es ≤100 mOsm/kg; se calcula sustrayendo la concentración de electrólitos de la osmolalidad total:

$$\text{Hiato iónico} = \text{osmolalidad de las heces} - \left[\left(\text{Na heces} + \text{K heces}\right) \times 2\right]$$

La **diarrea osmótica** aparece tras la ingestión de solutos no absorbidos. El soluto puede ser cualquiera de los que en general no se absorben (magnesio, fosfato, lactulosa o sorbitol), o no absorbido por algún trastorno del intestino delgado (lactosa en el déficit de lactasa o glucosa en la diarrea por rotavirus). Los carbohidratos malabsorbidos fermentan en el colon y producen ácidos grasos de cadena corta. Aunque los ácidos grasos de cadena corta se pueden absorber en el colon y utilizar como fuente de energía, el efecto neto que producen es el incremento de la carga de solutos osmóticos. Esta forma de diarrea es de volumen menor que la diarrea secretora y remite con el ayuno. El contenido electrolítico no explica la osmolalidad de las heces, dado que existe otro componente osmótico; y el hiato aniónico es >100 mOsm.

Los trastornos de la motilidad se pueden asociar con un tránsito rápido o lento, y en general no se acompañan de una diarrea profusa. La motilidad con tránsito lento se puede asociar con un sobrecrecimiento bacteriano como causa de diarrea. El diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de diarrea aguda y crónica se muestra en la tabla 332.11.

ESTREÑIMIENTO

Cualquier definición de estreñimiento es relativa y depende de la consistencia de las heces, la frecuencia de la deposición y la dificultad para la defecación. Un niño sano puede tener una deposición blanda cada 2 o 3 días sin esfuerzo, lo que no representa estreñimiento. Se considera que un niño que emite heces duras con esfuerzo cada 3 días padece estreñimiento. Éste puede deberse a trastornos de llenado o vaciado del recto (tabla 332.12).

Tabla 332.7 Complicaciones de los vómitos

COMPLICACIÓN	FISIOPATOLOGÍA	ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO
Metabólica	Pérdida de líquido en el vómito Pérdida de HCl en el vómito Pérdida de Na, K en el vómito Acidosis	Deshidratación Alcalosis, hipocloremia Hiponatremia, hipopotasemia Deshidratación
Nutricional	Emesis de calorías y nutrientes Anorexia de alimentos calóricos y nutrientes	Desnutrición, «problemas de desarrollo»
Desgarro de Mallory-Weiss	Arcadas → desgarro en la curvatura menor de la unión gastroesofágica	Vómito forzado en proyectil → hematemesis
Esofagitis	Vómitos crónicos → exposición esofágica al ácido	Pirosis, sangre oculta + heces
Aspiración	Aspiración de vómito, especialmente en el contexto de embotamiento	Neumonía, disfunción neurológica
Shock	Pérdida importante de líquidos en el vómito o por diarrea acompañante	Deshidratación (¿la diarrea acompañante puede explicar la acidosis?)
	Pérdida hemática aguda en hematemesis	Hipovolemia
Neumomediastino, neumotórax	Aumento de la presión intratorácica	Radiografía de tórax
Petequias, hemorragias retinianas	Aumento de la presión intratorácica	Recuento normal de plaquetas

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 318.

Tabla 332.8 Tratamiento farmacológico de los vómitos

TRASTORNO/CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACO	DOSIS
REFLUJO		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
GASTROPARESIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,1-0,2 mg/kg v.o. o i.v. 4 veces día
Agonista motilina	Eritromicina	3-5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
SEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL		
Estimulación de complejos bioeléctricos migratorios intestinales	Octreotida	1 µg/kg s.c. 2-3 veces día
QUIMIOTERAPIA		
Antagonista dopaminérgico	Metoclopramida	0,5-1,0 mg/kg i.v. 4 veces día, con profilaxis antihistamínica de efectos adversos extrapiramidales
Antagonista serotoninérgico 5-HT_3	Ondansetrón	0,15-0,3 mg/kg i.v. o v.o. 3 veces día
Fenotiazinas (efectos adversos extrapiramidales, hematológicos)	Proclorperacina Clorpromacina	Alrededor de 0,3 mg/kg v.o. 2-3 veces día >6 meses de edad: 0,5 mg/kg v.o. o i.v. 3-4 veces día
Esteroides	Dexametasona	0,1 mg/kg v.o. 3 veces día
Cannabinoides	Tetrahidrocannabinol	0,05-0,1 mg/kg v.o. 2-3 veces día
POSTOPERATORIOS		
	Ondansetrón, fenotiazinas	Véase en quimioterapia
CINETOSIS, TRASTORNOS VESTIBULARES		
Antihistamínico	Dimenhidrinato	1 mg/kg v.o. 3-4 veces día
Anticolinérgico	Escopolamina	Adultos: 1 parche/3 días
CRISIS SUPRARRENAL		
Esteroides	Cortisol	2 mg/kg i.v. bolo seguido de 0,2-0,4 mg/kg/h i.v. (±1 mg/kg i.m.)

ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 317.

Un lactante puede tener deposiciones infrecuentes de consistencia normal, lo que representa un patrón normal. El estreñimiento verdadero en el periodo neonatal se debe con mayor frecuencia a enfermedad de Hirschsprung, seudoobstrucción intestinal o hipotiroidismo.

Se produce un defecto del llenado rectal cuando el peristaltismo colónico es ineficaz (en los casos de hipotiroidismo o de consumo de opiáceos y también cuando existe obstrucción intestinal por una alteración estructural o enfermedad de Hirschsprung). La estasis colónica resultante produce una desecación excesiva de las heces, con ausencia de inicio de los reflejos rectales que normalmente desencadenan la defecación. El vaciamiento del recto mediante la evacuación espontánea depende del reflejo de la defecación iniciado por los receptores de presión localizados en la musculatura rectal. Por tanto, la retención de las heces también puede deberse a lesiones que afectan a estos músculos rectales, a las fibras nerviosas aferentes y eferentes sacras de la médula espinal o a los músculos del abdomen y del suelo pélvico. Los trastornos de la relajación del esfínter anal también pueden contribuir a la retención de las heces.

El estreñimiento tiende a autoperpetuarse, cualquiera que sea su causa. La presencia de heces voluminosas y endurecidas en el recto hace difícil e incluso dolorosa la defecación, por lo que se establece un círculo vicioso. La distensión del colon y del recto disminuye la sensibilidad del reflejo de la defecación y la eficacia del peristaltismo. La impactación fecal es frecuente y produce otros problemas. Por último, el contenido de agua del colon proximal se puede filtrar a través de las heces duras retenidas, y es eliminado

Tabla 332.9 Tratamiento de soporte y no farmacológico de los vómitos

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
Todas	Tratar la causa • Obstrucción: cirugía • Alergia: medidas dietéticas (± esteroides) • Error metabólico: tratamiento incorrecto • Enfermedad péptica ácida: antagonistas H_2, IBP, etc.
COMPLICACIONES	
Deshidratación	Fluidoterapia i.v., electrólitos
Hematemesis	Transfusión, corregir la coagulopatía
Esofagitis	Antagonistas H_2, IBP
Malnutrición	Alimentación por sonda NG o NY útil en muchas afecciones crónicas
Íleo meconial	Enema de gastrografín
SOID	Enema de gastrografín; solución equilibrada de limpieza colónica (con polietilenglicol)
Invaginación	Enema de bario; enema para reducción del aire
Hematemesis	Endoscópico: escleroterapia transendoscópica o ligadura transendoscópica con bandas de las varices esofágicas; aplicación de adhesivo de fibrina o electrocauterización con sonda en lesiones seleccionadas del tracto GI superior
Vólvulo sigmoide	Descompresión colonoscópica
Reflujo	Medidas posturales; modificaciones de la alimentación (lactantes: harina de arroz, 1 cucharadita/30 ml de leche artificial)
Componentes psicógenos	Psicoterapia: antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos (p. ej., diazepam: 0,1 mg/kg 3-4 veces día v.o.)

GI, gastrointestinal; H_2, receptor de histamina; IBP, inhibidor de la bomba de protones; i.v., intravenoso; NG, nasogástrico; NY, nasoyeyunal; SOID, síndrome de obstrucción intestinal distal; v.o., vía oral.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 319.

Tabla 332.10 Mecanismos de la diarrea

MECANISMO PRIMARIO	DEFECTO	EXAMEN DE LAS HECES	EJEMPLOS	COMENTARIO
Secretora	Disminución de la absorción, aumento de la secreción, transporte electrolítico	Líquidas, osmolalidad normal; hiato iónico <100 mOsm/kg	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* toxigénica; tumor/síndrome carcinoide, VIP, neuroblastoma, diarrea congénita por cloro, *Clostridium difficile*, criptosporidiasis (SIDA)	Persiste durante ayuno; la malabsorción de sales biliares también puede aumentar la secreción hídrica intestinal; ausencia de leucocitos en heces
Osmótica	Dispepsia, defectos de transporte, ingestión de solutos no absorbibles	Líquidas, ácidas, con sustancias reductoras; aumento de la osmolalidad; hiato iónico >100 mOsm/kg	Déficit de lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa, lactulosa, abuso de laxantes	Cede con el ayuno; aumento de concentración de hidrógeno en aliento con malabsorción de carbohidratos; ausencia de leucocitos en heces
Aumento de la motilidad	Disminución del tiempo de tránsito	Heces blandas o aspecto normal, deposición estimulada por reflejo gastrocólico	Síndrome de intestino irritable, tirotoxicosis, síndrome de vaciamiento rápido posvagotomía	La infección también puede contribuir al aumento de la motilidad
Disminución de la motilidad	Defecto de las unidades neuromusculares: estasis (sobrecrecimiento bacteriano)	Heces blandas o aspecto normal	Seudoobstrucción, asa ciega	Posible sobrecrecimiento bacteriano
Disminución del área de superficie (osmótica, motilidad)	Disminución de la capacidad funcional	Líquidas	Síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, enteritis por rotavirus	Puede requerir la administración de una dieta elemental y alimentación parenteral
Invasión de la mucosa	Inflamación, disminución de la reabsorción colónica, aumento de la motilidad	Sangre y aumento de leucocitos en heces	*Salmonella, Shigella*; amebiasis; *Yersinia, Campylobacter*	Disentería con sangre, moco y leucocitos

VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 274.

por el recto sin que el niño se dé cuenta. Esta **encopresis** involuntaria se puede confundir con una diarrea. Por sí mismo, el estreñimiento no produce efectos adversos sistémicos, pero una ectasia del tracto urinario con un riesgo mayor de infecciones del tracto urinario puede acompañar a los casos graves y de larga evolución, y el estreñimiento puede generar ansiedad y causar un fuerte impacto emocional en el paciente y en su familia.

DOLOR ABDOMINAL

Cada niño tiene una percepción y tolerancia diferentes del dolor abdominal, y ésta es una de las razones por las que la evaluación diagnóstica del dolor abdominal crónico puede resultar difícil. Un niño con **dolor abdominal funcional** (sin etiología orgánica demostrable) puede sentirse tan mal como si la causa fuera orgánica. Esta distinción es una parte extremadamente importante en la evaluación médica ya que la estrategia del tratamiento se basa en si es orgánico o funcional. La normalidad del crecimiento y de la exploración física (incluido el tacto rectal) y la ausencia de anemia o hematoquecia tienen un efecto tranquilizador en un niño en el que se sospecha el origen funcional de un cuadro de dolor abdominal.

La causa específica puede ser difícil de detectar, pero se pueden demostrar la naturaleza y localización de la lesión causante del dolor a partir de

Tabla 332.11 Diagnóstico diferencial de la diarrea

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
AGUDA		
Frecuente		
Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Infección sistémica Asociada con antibioterapia Sobrealimentación	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Intoxicación alimentaria Infección sistémica Asociada a antibióticos	Gastroenteritis (vírica > bacteriana > protozoaria) Intoxicación alimentaria Asociada con antibioterapia
Poco frecuente		
Déficit primario de disacaridasa Colitis tóxica de Hirschsprung Síndrome adrenogenital Síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos	Ingestión de tóxicos Síndrome hemolítico-urémico Invaginación	Hipertiroidismo Apendicitis
CRÓNICA		
Frecuente		
Déficit de lactasa secundario a infección Intolerancia a la proteína de soja/leche de vaca (alergia) Diarrea inespecífica crónica del lactante Ingesta excesiva de zumo de fruta (sorbitol) Enfermedad celíaca Fibrosis quística Enteropatía por SIDA	Déficit de lactasa secundario a infección Síndrome del intestino irritable Enfermedad celíaca Fibrosis quística Intolerancia a la lactosa Ingesta excesiva de zumo de frutas (sorbitol) Giardiasis Enfermedad inflamatoria intestinal Enteropatía por SIDA	Síndrome del intestino irritable Enfermedad inflamatoria intestinal Intolerancia a la lactosa Giardiasis Abuso de laxantes (anorexia nerviosa) Estreñimiento con encopresis
Poco frecuente		
Defectos inmunitarios primarios Enteropatía autoinmunitaria Síndromes IPEX y de tipo IPEX Malabsorción de glucosa-galactosa Enfermedad de inclusión de las microvellosidades/atrofia familiar de las microvellosidades Defectos congénitos del transporte (cloro, sodio) Malabsorción primaria de ácidos biliares Síndrome de Münchhausen por poderes Enfermedad de Hirschsprung Síndrome de Shwachman Tumores secretores Acrodermatitis enteropática Linfangiectasia Abetalipoproteinemia Gastroenteritis eosinofílica Síndrome del intestino corto	Defectos inmunitarios primarios y adquiridos Tumores secretores Seudoobstrucción Deficiencia de sucrasa-isomaltasa Gastroenteritis eosinofílica Tumores secretores	Tumor secretor Tumor intestinal primario Parasitosis y enfermedades venéreas Absceso apendicular Enfermedad de Addison

Síndrome IPEX, síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 272.

Tabla 332.12 Causas de estreñimiento

NO ORGÁNICAS (FUNCIONALES): POR RETENCIÓN

Anatómicas
Estenosis anal, atresia con fístula
Ano imperforado
Desplazamiento anterior del ano
Estenosis intestinal (postenterocolitis necrotizante)
Estenosis anal

Anomalías de la musculatura
Síndrome del abdomen en ciruela pasa *(prune-belly)*
Gastrosquisis
Síndrome de Down
Distrofia muscular

Anomalías musculares o nerviosas intestinales
Enfermedad de Hirschsprung
Seudoobstrucción (miopatía o neuropatía visceral)
Displasia neuronal intestinal
Lesiones de la médula espinal
Anclaje medular
Neuropatía autonómica
Traumatismo de la médula espinal
Espina bífida
Enfermedad de Chagas

Fármacos
Anticolinérgicos
Opiáceos
Anticolinérgicos
Opiáceos
Metilfenidato
Difenilhidantoína
Antidepresivos
Citostáticos (vincristina)
Enzimas pancreáticas (colonopatía fibrosante)
Plomo, arsénico, mercurio
Intoxicación por vitamina D
Calcioantagonistas

Trastornos metabólicos
Hipopotasemia
Hipercalcemia
Hipotiroidismo
Diabetes mellitus, diabetes insípida
Porfiria

Trastornos intestinales
Enfermedad celíaca
Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca
Fibrosis quística (equivalente al íleo meconial)
Enfermedad inflamatoria intestinal (estenosis)
Tumores
Conectivopatías
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia

Diagnósticos psiquiátricos
Anorexia nerviosa

su descripción clínica. Existen dos tipos de fibras nerviosas que transmiten los estímulos dolorosos en el abdomen: en la piel y el músculo las fibras A transmiten el dolor agudo y localizado, y las fibras C transmiten el dolor difuso y de carácter sordo de las vísceras, del peritoneo y del músculo. Estas fibras aferentes tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y algunos axones atraviesan la línea media para ascender hasta el bulbo, el mesencéfalo y el tálamo. El dolor se percibe en la corteza de la circunvolución poscentral, que puede recibir impulsos originados a partir de los lados izquierdo y derecho. En el intestino delgado el estímulo habitual que causa dolor es la presión o el estiramiento. Las lesiones inflamatorias pueden disminuir el umbral doloroso, aunque no se han aclarado los mecanismos a través de los cuales la inflamación causa dolor. Los metabolitos tisulares liberados por las terminaciones nerviosas cercanas explican el dolor causado por la isquemia. La percepción de estos estímulos dolorosos puede estar modulada por eferencias de origen cerebral y periférico. Los factores psicológicos son particularmente importantes. Las características del dolor abdominal se recogen en las tablas 332.13 y 332.14. El dolor que sugiere una etiología orgánica de potencial gravedad se asocia a una edad menor de 5 años, fiebre, pérdida de peso, vómitos teñidos de bilis o sanguinolentos, ictericia, hepatoesplenomegalia, dolor en la fosa lumbar o en localizaciones diferentes de la cicatriz umbilical, despertares nocturnos debidos a dolor, dolor referido al hombro, ingle o espalda, aumento de la velocidad de sedimentación globular y del recuento de leucocitos o de la proteína C reactiva, anemia, edema, hematoquecia o antecedentes familiares convincentes de enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

El **dolor de origen visceral** suele ser sordo y se experimenta en el dermatoma del que deriva la inervación del órgano afectado. Por esta razón el dolor y la hipersensibilidad dolorosa no se experimentan en el lugar del proceso patológico. Los estímulos dolorosos que se originan en el hígado, páncreas, árbol biliar, estómago o intestino superior se perciben en el epigastrio; el dolor originado en la parte distal del intestino delgado, ciego, apéndice o el colon proximal se percibe en la región umbilical, y el dolor procedente del tercio distal del colon, tracto urinario o los órganos pélvicos se suele percibir en la zona suprapúbica. El dolor originado a partir del ciego, colon ascendente y descendente se percibe en el lugar de la lesión porque el mesociego y correspondiente mesocolon es corto. El dolor debido a apendicitis se percibe en la región periumbilical, y el del colon transverso en la región suprapúbica. El cambio en la localización del dolor es una indicación del diagnóstico. Por ejemplo, el dolor periumbilical de unas pocas horas de evolución localizado en la fosa ilíaca derecha indica apendicitis. La irradiación del dolor puede ser útil en el diagnóstico; por ejemplo, en el cólico biliar el dolor irradia hacia el ángulo inferior de la escápula derecha, el dolor pancreático irradia a la espalda y el dolor de un cólico renal irradia a la región inguinal del mismo lado.

Tabla 332.13 Dolor abdominal crónico en niños

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	EXÁMENES CLAVE
NO ORGÁNICO		
Dolor abdominal funcional	Dolor inespecífico, a menudo periumbilical	HC y EF, pruebas específicas
Síndrome del intestino irritable	Espasmos intermitentes, estreñimiento y diarrea	HC y EF
Dispepsia no ulcerosa	Síntomas de tipo úlcera péptica sin alteraciones en el estudio del tracto GI superior	HC; esofagogastroduodenoscopia
TRACTO GASTROINTESTINAL		
Estreñimiento crónico	Antecedentes de retención de heces, signos de estreñimiento en la exploración	HC y EF; radiografía simple de abdomen
Intolerancia a la lactosa	Los síntomas se pueden asociar a la ingesta de lactosa; distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Tratamiento de prueba: alimentación sin lactosa; prueba del aliento de hidrógeno con lactosa
Infección por parásitos (en especial *Giardia*)	Distensión, meteorismo, espasmos y diarrea	Estudio de las heces para descartar huevos y parásitos; inmunoanálisis específicos de *Giardia*
Ingestión excesiva de fructosa o sorbitol	Dolor abdominal inespecífico, distensión, meteorismo y diarrea	Consumo exagerado de manzanas, zumo de frutas o dulces y goma de mascar con sorbitol
Enfermedad de Crohn	Véase el capítulo 362	
Úlcera péptica	Dolor epigástrico urente o penetrante; se agrava al despertar y antes de las comidas; se alivia con antiácidos	Esofagogastroduodenoscopia, exploración radiológica GI con contraste o enteroscopia por RM
Esofagitis	Dolor epigástrico con sensación urente subesternal	Esofagogastroduodenoscopia
Divertículo de Meckel	Dolor periumbilical o en tercio inferior del abdomen; posible presencia de sangre en las heces (generalmente indoloro)	Gammagrafía con hematíes marcados o enteroclisis
Invaginación recurrente	Dolor abdominal paroxístico, espasmódico, grave; posible presencia de sangre en las heces	Identificar la intususcepción durante el episodio o la cabeza de la invaginación en el intestino entre episodios mediante estudios con contraste del tracto GI
Hernia interna, inguinal o de la pared abdominal	Dolor abdominal sordo o dolor en la pared abdominal	EF, TC de la pared abdominal
Apendicitis crónica o mucocele apendicular	Dolor recurrente en fosa ilíaca derecha; a menudo diagnóstico incorrecto, puede ser una causa infrecuente de dolor abdominal	Enema con bario, TC
VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS		
Colelitiasis	Dolor en hipocondrio derecho, puede empeorar con las comidas	Ecografía de la vesícula
Quiste del colédoco	Dolor en hipocondrio derecho, masa con/sin hiperbilirrubinemia	Ecografía o TC en hipocondrio derecho
Pancreatitis recurrente	Dolor persistente que puede irradiar a la espalda, vómitos	Amilasa y lipasa séricas con/sin tripsinógeno sérico; ecografía, TC o RM-CPRE del páncreas
TRACTO GENITOURINARIO		
Infección del tracto urinario	Dolor suprapúbico sordo, dolor en fosa lumbar	Análisis de orina y urocultivo; gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DMSA
Hidronefrosis	Dolor abdominal unilateral o dolor en fosa lumbar	Ecografía renal
Urolitiasis	Dolor agudo y progresivo: en fosa lumbar, región inguinal o testículo	Análisis de orina, ecografía, PIV, TC
Otros trastornos genitourinarios	Dolor suprapúbico o en tercio inferior del abdomen; síntomas genitourinarios	Ecografía renal y pélvica; exploración ginecológica

(Continúa)

Tabla 332.13 Dolor abdominal crónico en niños *(cont.)*

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	EXÁMENES CLAVE
OTRAS CAUSAS		
Migraña abdominal	Véase el texto, náuseas, antecedentes familiares de migraña	HC
Epilepsia abdominal	Puede estar precedido de convulsiones prodrómicas	EEG (puede requerir más de un estudio; incluido EEG tras privación de sueño)
Síndrome de Gilbert	Dolor abdominal leve (¿causal o concomitante?); ligero aumento de bilirrubina no conjugada	Bilirrubina sérica
Fiebre mediterránea familiar	Episodios paroxísticos de fiebre, dolor abdominal intenso, con otras pruebas de poliserositis	HC y EF durante un episodio, análisis del ADN
Crisis falciforme	Anemia	Examen hematológico
Intoxicación por plomo	Dolor abdominal difuso con/sin estreñimiento	Saturnemia
Púrpura de Henoch-Schönlein	Dolor abdominal espasmódico, recurrente, sangre oculta en heces, exantema característico, artritis	HC, EF, análisis de orina
Edema angioneurótico	Edema facial o laríngeo, dolor espasmódico	HC, EF, estudio radiológico con contraste del tracto GI superior, valores séricos del C1 inhibidor de la esterasa
Porfiria aguda intermitente	Dolor agudo desencadenado por fármacos, ayuno o infecciones	Tira reactiva para detección de porfirinas en orina
Síndrome de atrapamiento de nervio cutáneo anterior	Hipersensibilidad dolorosa intensa y localizada (~2 × 2 cm) que es reproducible, la mayoría de las veces en el hipocondrio derecho	Alivio del dolor en los 15 minutos posteriores a la inyección de anestésico local en la pared abdominal; puede requerir cirugía

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EEG, electroencefalograma; EF, exploración física; GI, gastrointestinal; HC, historia clínica; PIV, pielografía intravenosa.

Tabla 332.14 Características distintivas del dolor abdominal agudo pediátrico

ENFERMEDAD	INICIO	LOCALIZACIÓN	REFERIDO	CALIDAD	COMENTARIOS
Pancreatitis	Agudo	Epigástrico, hipocondrio izquierdo	Espalda	Constante, agudo, terebrante	Náuseas, vómitos, dolorimiento
Obstrucción intestinal	Agudo o gradual	Periumbilical, tercio inferior del abdomen	Espalda	Periodos alternantes de cólicos y ausencia de dolor	Distensión, vómitos, estreñimiento, aumento de ruidos intestinales
Apendicitis	Agudo (1-3 días)	Periumbilical, localizado en fosa ilíaca derecha; generalizado con peritonitis	Espalda o pelvis si es retrocecal	Agudo, constante	Anorexia, náuseas, vómitos, dolorimiento local, fiebre con peritonitis
Invaginación	Agudo	Periumbilical, tercio inferior abdomen	No	Espasmódico con periodos sin dolor	Hematoquecia, piernas encogidas
Urolitiasis	Agudo, súbito	Región lumbar (unilateral)	Ingle	Agudo, intermitente, espasmódico	Hematuria
Infección del tracto urinario	Agudo, súbito	Región lumbar	Vejiga	Sordo o agudo	Fiebre, dolorimiento en ángulo costovertebral, disuria, polaquiuria
Enfermedad pélvica inflamatoria	Agudo	Pelvis, fosa ilíaca	Región superior del muslo	Punzante, signos peritoneales	Exudado vaginal, fiebre
Obstrucción del intestino delgado	Agudo o subagudo	Periumbilical	No	Espasmódico difuso	Vómitos y estreñimiento
Rotura de embarazo ectópico	Agudo repentino	Pelvis, fosa ilíaca	No	Agudo, intenso, localizado	Hemorragia vaginal, shock

El **dolor somático** es intenso y suele estar localizado. Cuando una víscera inflamada entra en contacto con un órgano somático como el peritoneo parietal o la pared abdominal, el dolor se localiza en este punto. La peritonitis da lugar a un dolor abdominal generalizado asociado a rigidez, defensa involuntaria, dolorimiento de rebote e hiperestesia cutánea en la exploración física.

El **dolor referido** de localizaciones extraintestinales, debido a las proyecciones centrales compartidas con la vía sensorial de la pared abdominal, puede traducirse en un dolor abdominal, como en la neumonía cuando el dolor pleural parietal es referido al abdomen.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

La hemorragia se puede originar en cualquier punto del tubo digestivo y la identificación de su origen puede suponer un reto (tabla 332.15). Cuando la hemorragia se origina en el esófago, el estómago o el duodeno puede causar **hematemesis.** Al quedar expuesta a los jugos gástricos e intestinales, la sangre se oscurece rápidamente y adopta un aspecto similar al de los posos de café; la hemorragia masiva suele ser roja. La presencia de sangre roja o marrón en las heces, **hematoquecia,** indica que el punto de sangrado es distal o que se ha producido una hemorragia masiva por encima del íleon distal. Las hemorragias de grado leve o moderado originadas por encima del íleon distal suelen producir heces oscuras de consistencia alquitranada, o **melena;** una hemorragia mayor en el duodeno o supraduodenal también puede causar melena.

La causa más frecuente de hemorragia es la lesión erosiva de la mucosa del sistema GI, aunque las varices hemorrágicas secundarias a hipertensión portal son lo suficientemente frecuentes como para requerir su consideración en esta situación. La gastropatía por prolapso produce hemorragias subepiteliales y las lesiones de Mallory-Weiss secundarias a desgarros de la mucosa asociados con los vómitos son causa de hemorragia intestinal superior. En los niños, las malformaciones vasculares son causas poco frecuentes y difíciles de hallar (figs. 332.1 y 332.2). La hemorragia intestinal superior se valora con esofagogastroduodenoscopia. La evaluación del intestino delgado se ve facilitada por la endoscopia con cápsula. La

Tabla 332.15 Diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva pediátrica

LACTANTE	NIÑO	ADOLESCENTE
FRECUENTES		
Enteritis bacteriana Alergia/intolerancia a la proteína de la leche Invaginación Deglución de sangre materna Fisura anal Hiperplasia linfonodular	Enteritis bacteriana Fisura anal Pólipos colónicos Invaginación Úlcera péptica/gastritis Epistaxis deglutida Gastropatía por prolapso (traumático) secundaria a emesis Síndrome de Mallory-Weiss	Enteritis bacteriana Enfermedad inflamatoria intestinal Úlcera péptica/gastritis Gastropatía por prolapso (traumático) secundaria a emesis Síndrome de Mallory-Weiss Pólipos colónicos Fisura anal
POCO FRECUENTES		
Vólvulo Enterocolitis necrotizante Divertículo de Meckel Úlcera de estrés, gastritis Coagulopatía (enfermedad hemorrágica del neonato) Esofagitis	Varices esofágicas Esofagitis Divertículo de Meckel Hiperplasia linfonodular Púrpura de Henoch-Schönlein Cuerpo extraño Hemangioma, malformación arteriovenosa Abuso sexual Síndrome Henoch-Schönlein Enfermedad inflamatoria intestinal Coagulopatía Quiste de duplicación • Angiodisplasia • Angiodisplasia con enfermedad de von Willebrand • Síndrome del nevo azul en tetina de goma	Hemorroides Varices esofágicas Esofagitis Úlcera iatrogénica Telangiectasia-angiodisplasia Enfermedad injerto contra huésped Quiste de duplicación • Angiodisplasia • Angiodisplasia con enfermedad de von Willebrand • Síndrome del nevo azul en tetina de goma

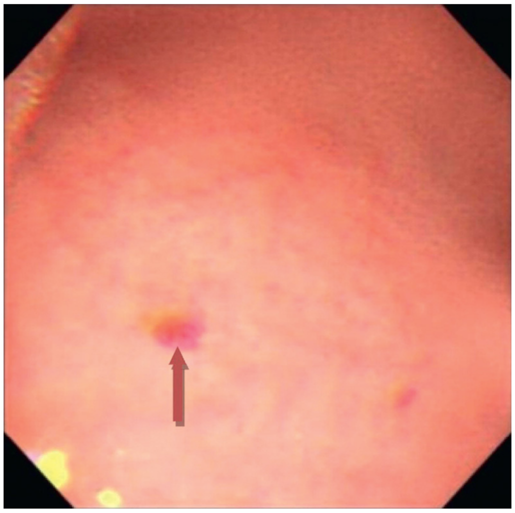

Fig. 332.1 Niño de 7 años que tenía heces melénicas desde hacía días. La panendoscopia mostró múltiples lesiones planas de color rojo cereza en la mucosa gástrica, compatibles con los hallazgos de angiodisplasia en la angiotomografía computarizada. *(De Chuang F, Lin JS, Yeung C, et al: Intestinal angiodysplasia: an uncommon cause of gastrointestinal bleeding in children.* Pediatr Neonatol *52:214–218, 2011. Fig. 2.)*

identificación de estas pequeñas lesiones vasculares se facilita mediante la ingestión de un dispositivo que contiene un vídeo miniaturizado que transmite las imágenes a un ordenador y tiene el tamaño de una cápsula (ingestión en niños más mayores o introducido por vía endoscópica en los más pequeños). La hemorragia GI inferior se investiga con una colonoscopia. En la hemorragia intestinal rápida de localización desconocida, una gammagrafía con eritrocitos marcados es útil para localizar su origen, aunque la angio-TC suele ser diagnóstica. La sangre oculta en heces se detecta con pruebas disponibles comercialmente, que se basan en una reacción química del guayaco y la acción oxidante de un sustrato (hemoglobina) que depara un color azul. La prueba del guayaco es muy sensible, pero las pruebas efectuadas aleatoriamente pueden pasar por alto una pérdida hemática crónica, que puede asociarse a anemia ferropénica. La hemorragia GI puede

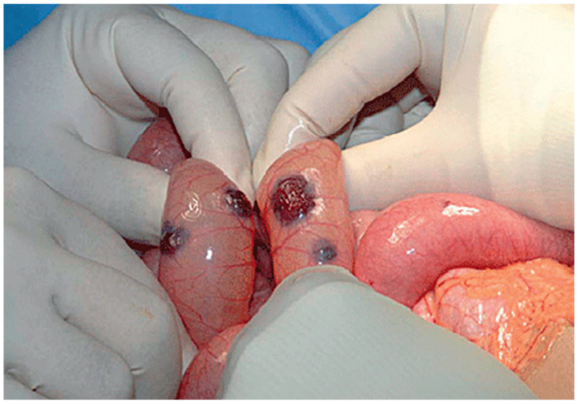

Fig. 332.2 Características quirúrgicas del nevo azul en tetina de goma: estas lesiones son similares a las que aparecen en la piel. *(De Hasosah MY, Abdul-Wahab AA, Bin-Yahab SA, et al: Blue rubber bled nevus syndrome: extensive small bowel vascular lesions responsible for gastrointestinal bleeding.* J Pediatr Child Health *46:63–65, 2010. Fig. 3.)*

producir hipotensión y taquicardia, pero rara vez provoca síntomas GI; las hemorragias gástricas o duodenales súbitas pueden producir náuseas, vómitos o diarrea. Los productos de degradación de la sangre intraluminal pueden llevar al paciente al coma hepático en los casos en los que la función del hígado ya está afectada e inducen hiperbilirrubinemia.

DISTENSIÓN ABDOMINAL Y MASAS ABDOMINALES

La distensión puede deberse a la disminución del tono de la musculatura de la pared o al aumento del contenido líquido, de aire o sólido. La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, o ascitis, induce una distensión en los flancos y anterior del abdomen siempre que su volumen sea importante. Este líquido se desplaza con los movimientos del paciente y produce una onda de percusión. El líquido ascítico suele ser un trasudado con escasa concentración de proteínas, que resulta de la disminución de la presión osmótica coloidal plasmática por hipoalbuminemia, del aumento de la presión venosa portal o de ambas. En los casos de hipertensión portal, la extravasación del líquido se produce probablemente a partir de los linfáticos de la superficie

hepática y de los capilares del peritoneo visceral, pero la ascitis no suele aparecer hasta que disminuyen los niveles séricos de albúmina. La excreción de sodio en la orina disminuye de modo acusado a medida que se acumula líquido ascítico, de forma que el sodio adicional de la alimentación se dirige directamente al espacio peritoneal, extrayendo más agua. Cuando el líquido ascítico contiene una concentración elevada de proteínas suele ser un exudado producido por una lesión inflamatoria o un tumor.

Cuando el líquido induce distensión intestinal se debe sospechar una obstrucción o un desequilibrio entre la absorción y la secreción. A menudo, los factores que causan la acumulación de líquido en la luz intestinal también producen una acumulación de aire. El resultado puede ser la aparición de borborigmos audibles. El origen suele ser aire deglutido, pero la flora endógena puede aumentar considerablemente en los estados de malabsorción y causar una producción excesiva de gas cuando el sustrato alcanza la parte inferior del intestino. La presencia de aire en la cavidad peritoneal (neumoperitoneo) indica la perforación de una víscera hueca y puede asociarse a distensión abdominal en función del grado de extravasación de aire. Una percusión timpánica, incluso sobre órganos sólidos como el hígado, indica una gran acumulación de aire en el peritoneo.

Un órgano abdominal puede aumentar su tamaño de forma difusa o localizada por la presencia de una masa. En el aparato digestivo las masas pueden ser intraluminales, intraparietales o proceder del epiplón o el mesenterio. En el niño con estreñimiento se suelen detectar masas fecales móviles y no dolorosas. La pared intestinal puede presentar alteraciones congénitas, quistes o lesiones inflamatorias; los tumores de la pared intestinal son muy poco frecuentes en los niños. La hepatomegalia, esplenomegalia, dilatación vesical o renal también pueden asociarse a distensión abdominal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **2**

Cavidad oral

Capítulo **333**

Desarrollo de los dientes y sus alteraciones

Vineet Dhar

Los lactantes no tienen dientes durante los primeros 6 meses de vida aproximadamente (periodo predentado). En esta etapa, las crestas alveolares superior e inferior de la boca, denominadas también almohadillas gingivales, albergan los primordios de los dientes primarios (temporales) y de algunos permanentes; los 20 dientes primarios han erupcionado hacia los 3 años. Los dientes permanentes comienzan a erupcionar alrededor de los 6 años y la transición a la dentición permanente íntegra se completa a los 13 años. La etapa de transición entre las denticiones primaria y permanente, en la que existe una mezcla de dientes primarios y permanentes, se denomina dentición mixta.

DESARROLLO DE LOS DIENTES

Formación

Los dientes primarios se forman en las criptas dentarias que se originan a partir de una banda de células epiteliales incorporada en la mandíbula y el maxilar en desarrollo. Hacia la 12.ª semana de la vida fetal, cada una de estas bandas epiteliales **(láminas dentarias)** contiene cinco zonas de rápido crecimiento a cada lado del maxilar superior y de la mandíbula, que se aprecian como abultamientos redondos parecidos a una yema. En cada zona de crecimiento epitelial se produce la organización del mesénquima vecino y ambos elementos actúan de manera coordinada para formar el diente.

Tras la formación de las criptas correspondientes a los 20 dientes primarios aparece otra generación de yemas dentarias en posición lingual (hacia la lengua) que originarán los incisivos, caninos y premolares permanentes y que sustituirán a los dientes primarios. Este proceso tiene lugar hacia el 5.° mes del embarazo para los incisivos centrales y hacia los 10 meses de edad para los segundos premolares. Por otro lado, los molares permanentes 1.°, 2.° y 3.° se originan cuando las láminas dentarias se extienden hacia atrás, más allá del lugar ocupado por los segundos molares de la primera dentición; las yemas de estos dientes se desarrollan aproximadamente al 4.° mes de gestación, 1 año de edad y a los 4-5 años, respectivamente.

Histodiferenciación-morfodiferenciación

A medida que prolifera la yema epitelial, su superficie más profunda se invagina y deja parcialmente encerrada una masa de mesénquima. Las células epiteliales se diferencian en ameloblastos que subyacen bajo una matriz orgánica que forma el esmalte; el mesénquima forma la dentina y la pulpa dentaria.

Calcificación

El depósito de cristales de mineral inorgánico se produce una vez formada la matriz orgánica de soporte, desde los distintos puntos de calcificación que más tarde confluyen. Las propiedades del componente inorgánico de un diente pueden alterarse por trastornos de la formación de la matriz, escasez de minerales o incorporación de sustancias extrañas. Estos trastornos pueden afectar a la coloración, la estructura y el espesor de la superficie del diente. La calcificación de los dientes primarios se inicia a los 3-4 meses de desarrollo intrauterino y finaliza alrededor de los 12 meses de vida posnatal, tras la mineralización de los segundos molares primarios (tabla 333.1).

Erupción

En el momento de la formación de la yema dentaria, cada diente inicia un desplazamiento constante hacia la cavidad oral. En la tabla 333.1 se enumeran las fechas en las que se produce la erupción de los dientes primarios y permanentes.

Anomalías asociadas con el patrón de erupción: el retraso de la erupción de los 20 dientes primarios puede indicar trastornos familiares o bien alteraciones nutricionales o sistémicas, como hipopituitarismo, hipotiroidismo, displasia cleidocraneal, trisomía 21 y otros muchos síndromes. Si es un solo diente o un pequeño grupo de ellos los que no erupcionan, las causas pueden ser locales, como posición anómala de los dientes, dientes supernumerarios, quistes o retención de los dientes primarios. La *caída* prematura de los dientes primarios es la causa más frecuente de *erupción* precoz de los dientes permanentes. Si toda la dentición sale antes de lo que corresponde a la edad y al sexo, debe sospecharse la existencia de pubertad precoz o hipertiroidismo.

Los dientes natales se observan en alrededor de 1/2.000 recién nacidos, generalmente localizados en el sitio de los incisivos centrales inferiores. Los dientes natales existen desde el nacimiento, mientras que la erupción **neonatal de los dientes** es la que se produce en el primer mes de vida. La fijación de los dientes natales/neonatales suele limitarse al borde de la encía, sin apenas raíz ni apoyo óseo. Pueden existir dientes primarios supernumerarios o con erupción precoz. Una radiografía puede diferenciar con facilidad ambas situaciones. Los dientes natales se asocian con fisura palatina, síndrome de Pierre Robin, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Hallermann-Streiff, paquioniquia congénita y otras alteraciones. En un 15-20% de los niños afectados existen antecedentes familiares de dientes natales o de erupción precoz de los dientes.

Los dientes natales o neonatales a veces pueden ocasionar dolor y rechazo del alimento, así como molestias a la madre debido a rozaduras o mordedura del pezón al mamar. También existe un riesgo remoto de desprendimiento y aspiración del diente si este es móvil. Como al nacer la lengua se halla entre las apófisis alveolares, puede resultar herida **(enfermedad de Riga-Fede).** La decisión de extraer los dientes primarios que han erupcionado de forma prematura debe tomarse de forma individualizada.

La **falta de desprendimiento** se ocasiona cuando un diente primario aún no se ha caído antes de la salida de su sucesor permanente. Lo más habitual es que el diente primario se caiga, pero en algunos casos ha de ser extraído, lo que es más frecuente en la región de los incisivos inferiores.

Anomalías asociadas con el desarrollo dental

Existen anomalías tanto por exceso como por defecto en la formación de los dientes. La falta de desarrollo de los dientes puede deberse a factores ambientales, a un defecto genético que afecte solo a los dientes o ser el signo de un síndrome.

Anomalías numéricas: la **anodoncia,** o ausencia de los dientes, se observa cuando no se forma ninguna yema dentaria (displasia ectodérmica o ausencia dentaria familiar) o cuando el sitio de iniciación presenta alguna alteración (paladar hendido). Los dientes ausentes suelen ser los terceros molares, los incisivos laterales maxilares y los segundos premolares mandibulares.

Tabla 333.1 Calcificación, integridad de la corona y erupción

DIENTE	PRIMER SIGNO DE CALCIFICACIÓN	CORONA COMPLETADA	ERUPCIÓN
DENTICIÓN PRIMARIA			
Maxilares			
Incisivos centrales	3-4 meses intraútero	4 meses	7,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	5 meses	8 meses
Caninos	5,5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
Mandibulares			
Incisivos centrales	4,5 meses intraútero	4 meses	6,5 meses
Incisivos laterales	4,5 meses intraútero	4¼ meses	7 meses
Caninos	5 meses intraútero	9 meses	16-20 meses
Primer molar	5 meses intraútero	6 meses	12-16 meses
Segundo molar	6 meses intraútero	10-12 meses	20-30 meses
DENTICIÓN PERMANENTE			
Maxilares			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Incisivos laterales	10 meses	4-5 años	8-9 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	11-12 años
Primer premolar	1,5-1¾ años	5-6 años	10-11 años
Segundo premolar	2-2¼ años	6-7 años	10-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	12-13 años
Tercer molar	7-9 años	12-16 años	17-21 años
Mandibulares			
Incisivos centrales	3-4 meses	4-5 años	6-7 años
Incisivos laterales	3-4 meses	4-5 años	7-8 años
Caninos	4-5 meses	6-7 años	9-10 años
Primer premolar	1¾-2 años	5-6 años	10-12 años
Segundo premolar	2¼-2,5 años	6-7 años	11-12 años
Primer molar	Al nacer	2,5-3 años	6-7 años
Segundo molar	2,5-3 años	7-8 años	11-13 años
Tercer molar	8-10 años	12-16 años	17-21 años

Modificada de Logan WHG, Kronfeld R: Development of the human jaws and surrounding structures from birth to age 15 years. *J Am Dent Assoc* 20:379, 1993.

Si la lámina dental produce un número de yemas mayor de lo normal, aparecen **dientes supernumerarios,** casi siempre en la zona de los incisivos centrales superiores. Dada su tendencia a trastocar la erupción y localización de los dientes normales vecinos, se deben identificar en las radiografías. También se observan dientes supernumerarios en la displasia cleidocraneal (v. cap. 337) y en el paladar hendido.

Anomalías de tamaño: el **emparejamiento,** en el que hay dos dientes juntos, se observa sobre todo en los incisivos inferiores de la dentición primaria. Puede originarse por gemación, fusión o concrescencia. La **gemación** se produce al dividirse el esbozo de un diente y formar una corona bífida o hendida sobre una sola raíz, con un conducto pulpar común; en tal caso, existe un diente adicional en la arcada dental. La **fusión** es la reunión de dientes que no se han desarrollado del todo, debido a presiones, traumatismos o apiñamientos, que persiste hasta que aparece como un solo diente. En la fusión los dientes pueden estar unidos en toda su longitud; otras veces hay una sola corona ancha apoyada en dos raíces. La **concrescencia** es la conjunción de dos raíces de dientes muy próximos por un depósito excesivo de cemento. Este tipo de duplicación, a diferencia de los demás, se encuentra más a menudo en la región de los molares superiores.

La diferenciación anómala puede provocar alteraciones de la morfología dental, como **macrodoncia** (dientes grandes) o **microdoncia** (dientes pequeños). Los incisivos laterales superiores pueden adoptar la forma de una fina lámina (**«laterales en clavija»).**

Anomalías de forma: el ***dens in dente*** o **diente invaginado** se presenta con un aspecto de *diente dentro de un diente*, que se debe a la invaginación del epitelio del esmalte interno debido a una alteración durante la morfodiferenciación.

Fig. 333.1 Amelogénesis imperfecta, tipo hipoplásico. El defecto del esmalte provoca áreas de esmalte ausente o muy delgado, así como surcos y hoyuelos.

El **diente evaginado** se presenta como una cúspide supernumeraria en los dientes anteriores o posteriores, que contiene esmalte, dentina y, en ocasiones, incluso tejido pulpar. En los dientes anteriores, la cúspide tiene forma de garra y se sitúa en el área del cíngulo.

El **taurodontismo** es más frecuente en los molares permanentes y se caracteriza por una cámara pulpar elongada con raíces cortas y atrofiadas, debido a una invaginación ausente o tardía de la vaina radicular epitelial de Hertwig. Puede asociarse con varios cuadros sindrómicos, como el síndrome de Down, el síndrome tricodento-óseo, la displasia ectodérmica (hipohidrótica) y la amelogénesis imperfecta (tipo hipomaduración-hipoplásica).

La **dilaceración** es una inclinación o curvatura anormal en la raíz, debido posiblemente a un traumatismo. Puede ser secundaria a una lesión del diente predecesor primario.

Anomalías de la estructura: amelogénesis imperfecta corresponde a un grupo de trastornos hereditarios que se manifiestan por un defecto de la producción de esmalte de los dientes primarios y permanentes sin evidencia de afectación a nivel sistémico (fig. 333.1). Los dientes están cubiertos solamente por una fina capa de esmalte que se ha desarrollado de forma anómala, a través de la cual se transparenta la dentina amarilla subyacente. Generalmente se afectan más los dientes primarios que los permanentes. Hay poca susceptibilidad para la caries, pero el esmalte tiende a destruirse por abrasión. Puede estar indicado cubrir completamente las coronas para proteger la dentina, reducir la sensibilidad dental y mejorar el aspecto de la dentadura.

La **dentinogénesis imperfecta,** o dentina opalescente hereditaria, es un proceso análogo a la amelogénesis imperfecta en el que los odontoblastos dejan de diferenciarse con normalidad y producen una dentina poco calcificada (fig. 333.2). Este proceso autosómico dominante también puede aparecer en los enfermos con **osteogénesis imperfecta.** La unión entre el esmalte y la dentina está alterada, lo que provoca que el esmalte tienda a desprenderse y la dentina queda expuesta entonces a las abrasiones, y en algunos casos se lesiona hasta la encía. Los dientes son opacos y de aspecto perlado, y las cavidades donde se aloja la pulpa generalmente se obliteran con calcificaciones. Suelen afectarse tanto los dientes primarios como los permanentes. Si existe un desgaste excesivo del diente, puede estar indicado realizar una cobertura completa de los dientes para evitar una pérdida adicional del diente y mejorar el aspecto de la dentadura.

Los trastornos localizados de la calcificación que se relacionan con periodos de enfermedad, malnutrición, prematuridad o traumatismo obstétrico son frecuentes. La **hipocalcificación** se manifiesta por la aparición de manchas blancas y opacas o líneas horizontales en los dientes; la **hipoplasia** es más grave y se manifiesta como puntos o áreas desprovistas de esmalte. Existen ciertas alteraciones sistémicas, como la insuficiencia renal o la fibrosis quística, que se asocian con esmalte defectuoso. El traumatismo local de los incisivos primarios también puede afectar a la calcificación de los incisivos permanentes.

La **fluorosis** (esmalte moteado) puede deberse a una administración sistémica de fluoruro >0,05 mg/kg/día durante la formación del esmalte, lo que puede ser consecuencia del alto contenido de fluoruro del agua potable de la zona en la que se reside (>2,0 ppm), deglución excesiva de pasta de dientes fluorada o inadecuada prescripción médica de flúor. El fluoruro excesivo durante la formación del esmalte afecta a la función de los ameloblastos, lo que provoca desde pequeñas placas blancas e inapreciables en el

Fig. 333.2 Dentinogénesis imperfecta. El brillo azulado y opalescente de estos dientes es la consecuencia de una dentina genéticamente defectuosa. Esta afección puede estar asociada con osteogénesis imperfecta. *(De Nazif MM, Martin BS, McKibben DH, et al: Oral disorders. En Zitelli BJ, Davis HW, editors:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 4, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 703.)*

esmalte hasta discoloración grave y marronácea e hipoplasia. Estos últimos cambios suelen observarse cuando la concentración de fluoruro en el agua potable es >5,0 ppm.

Anomalías de color: la discoloración dental pueden deberse a la incorporación de sustancias extrañas en el esmalte en desarrollo. La hiperbilirrubinemia neonatal puede producir una discoloración entre negra y azul de los dientes primarios. La porfiria produce una coloración pardo-rojiza. Las tetraciclinas se fijan ampliamente a los dientes y a los huesos y, si se administran cuando se está formando el esmalte, pueden ocasionar una discoloración pardo-amarillenta e hipoplasia del esmalte. Estos dientes muestran fluorescencia con la luz ultravioleta. El periodo de riesgo abarca desde alrededor del 4.° mes de embarazo hasta el 7.° año de vida posnatal. El riesgo es máximo si el tratamiento con tetraciclina se repite o prolonga.

La **erupción dental,** sobre todo de los dientes primarios, puede manifestarse con síntomas benignos, como hiperemia gingival, irritabilidad, succión de los dedos y babeo; algunos lactantes están asintomáticos o tienen síntomas no identificados por sus progenitores. La febrícula es un hallazgo inconstante. El tratamiento de los síntomas suele ser innecesario, pero podría consistir en analgésicos orales y mordedores helados. Los remedios «naturales» (homeopáticos) para los síntomas de la erupción pueden contener aditivos tóxicos y deberían evitarse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 334.1 Problemas dentales asociados con enfermedades médicas seleccionadas

ENFERMEDAD	HALLAZGOS DENTALES U ORALES FRECUENTEMENTE ASOCIADOS
Fisura palatina y labio leporino	Ausencia de dientes, dientes extra (supernumerarios), modificación de segmentos de arcadas, dificultades para comer, dificultades para hablar
Insuficiencia renal	Esmalte moteado (dientes permanentes), dismorfología facial
Fibrosis quística	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Inmunosupresión	Candidiasis oral con posible candidiasis sistémica, hiperplasia gingival inducida por la ciclosporina
Bajo peso al nacer	Surco palatino, arco estrecho con intubación oral prolongada; defectos del esmalte de los dientes primarios
Defectos cardiacos con alto riesgo de endocarditis bacteriana	Bacteriemia procedente de procedimientos dentales o traumatismos
Deficiencia de la quimiotaxis neutrofílica	Periodontitis agresiva (pérdida del hueso de sostén periodontal)
Diabetes mellitus tipo I (no controlada)	Periodontitis agresiva
Disfunción neuromotora	Traumatismo oral por caída: maloclusión (abierta), gingivitis por higiene defectuosa
Enfermedad prolongada (generalizada) durante la formación del diente	Hipoplasia del esmalte de la corona de los dientes que se forman durante la enfermedad
Crisis comiciales	Hipertrofia gingival si se usa fenitoína
Infecciones maternas	Sífilis: forma anómala de los dientes
Raquitismo dependiente de la vitamina D	Hipoplasia del esmalte

Capítulo 334 Trastornos de la boca asociados con otras afecciones

Vineet Dhar

Las alteraciones de los dientes y de las estructuras adyacentes pueden aparecer de forma aislada o conjunta con otras alteraciones sistémicas (tabla 334.1). Generalmente, las situaciones médicas que coinciden con el desarrollo dental pueden afectar a la formación o al aspecto de los dientes. El daño que sufren los dientes durante su desarrollo es permanente.

Capítulo 335 Maloclusión

Vineet Dhar

La boca puede considerarse una máquina cuya función es masticar. Los dientes anteriores se contraponen para morder grandes porciones de alimentos. Los dientes posteriores opuestos convierten el alimento en un bolo blando y húmedo. Los carrillos y la lengua obligan al alimento a mantenerse en la zona de contacto de los dientes. Es importante mantener una adecuada relación entre los dientes superiores e inferiores por razones tanto estéticas como fisiológicas.

VARIACIONES DE LOS PATRONES DE CRECIMIENTO

Según el patrón de crecimiento, la oclusión se puede clasificar en tres tipos o clases principales, que se determinan con la mandíbula cerrada sobre el maxilar y con los dientes contactando entre sí (fig. 335.1). Según la clasificación de las maloclusiones de Angle, en la **oclusión de clase I** (normal), las cúspides de los dientes mandibulares posteriores encajan por delante y

por dentro de las cúspides de los dientes maxilares opuestos. Esta relación proporciona un perfil facial normal.

En **la maloclusión de clase II** *(dientes de conejo),* las cúspides de los dientes mandibulares posteriores están por detrás y por dentro de las cúspides correspondientes de los dientes maxilares. Esta variedad frecuente de oclusión aparece en alrededor del 45% de las personas. El aspecto es de un *mentón retraído* (retrognatia o déficit mandibular) o de dientes frontales protruyentes. Como consecuencia, aumenta el espacio entre los dientes superiores e inferiores, lo que estimula al niño a chuparse el dedo o sacar la lengua. Además, los niños con maloclusión de clase II pronunciada tienen mayor riesgo de sufrir lesiones en los dientes incisivos como consecuencia de traumatismos. El tratamiento consiste en la retracción del maxilar mediante ortodoncia o la estimulación mandibular.

En la **maloclusión de clase III** *(submordida),* las cúspides de los dientes mandibulares posteriores se sitúan un diente o más por delante del que le corresponde en el maxilar superior. Los dientes anteriores presentan una mordida cruzada y los incisivos mandibulares sobresalen por delante de los del maxilar superior. El perfil facial aparenta un *mentón saliente* **(prognatismo)** con o sin aspecto de déficit maxilar. En los casos necesarios, el tratamiento consiste en osteotomías reductoras para el exceso mandibular o en la protrusión facial maxilar mediante ortodoncia.

MORDIDA CRUZADA

Por lo general, los dientes mandibulares están situados inmediatamente por dentro de los dientes maxilares, de modo que las cúspides mandibulares o los bordes incisales externos coinciden con la parte central de los dientes maxilares opuestos. Si se invierte esta relación se habla de mordida cruzada. Esta puede ser anterior, si afecta a los incisivos; posterior, si afecta a los molares, o bien puede afectar a uno o varios dientes.

MORDIDAS ABIERTA Y CERRADA

Si los dientes posteriores mandibulares y maxilares contactan entre sí, pero los anteriores aún están separados, se habla de *mordida abierta.* Esta puede responder a un patrón de crecimiento esquelético o a una succión del dedo. Si el niño deja de chuparse el dedo antes de que finalice el crecimiento esquelético y dental, la mordida abierta se puede resolver de forma espontánea. Si los dientes mandibulares anteriores, en posición de sobrecierre, se cierran por dentro de los dientes maxilares anteriores se denomina *mordida cerrada* o *profunda.*

El tratamiento de las mordidas cerrada y abierta consiste en la corrección mediante la ortodoncia, generalmente realizada antes o durante la adolescencia. Algunos casos requieren cirugía ortognática para colocar la mandíbula y el maxilar en una dirección vertical óptima.

APIÑAMIENTO DENTAL

Cuando la mandíbula o el maxilar son demasiado pequeños para que los dientes queden suficientemente alineados puede haber yuxtaposición de los incisivos. Las arcadas dentales crecen al máximo por la parte posterior de la mandíbula y del maxilar, y si a los 7-8 años no hay suficiente espacio para los dientes, esto ya no se resolverá cuando crezcan la mandíbula o el maxilar. Es conveniente que exista cierta holgura entre los incisivos primarios para que la alineación de los dientes definitivos sea adecuada.

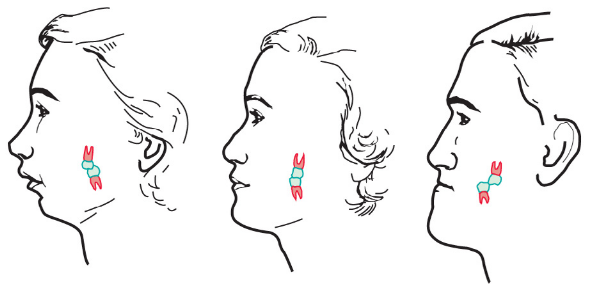

Fig. 335.1 Clasificación de las maloclusiones de Angle. Obsérvese la típica correspondencia entre el perfil de la cara y la disposición de los molares. *(Datos de Borrie FR, Bearn DR, Innes NP, Iheozor-Ejiofor Z: Interventions for the cessation of non-nutritive sucking habits in children.* Cochrane Database Syst Rev *31[3]:CD008694, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD008694.pub2.)*

HÁBITO DE SUCCIÓN

Existen varias teorías contrapuestas para explicar el hábito de los niños de chuparse el dedo, así como consejos contradictorios para intentar corregirlo. La succión prolongada del dedo puede causar una proclinación de los incisivos superiores, una mordida abierta, así como una mordida posterior cruzada. La prevalencia del hábito de succión disminuye de forma constante desde los 2 años hasta alrededor del 10% a los 5 años. Cuanto antes se interrumpa el hábito tras la erupción de los incisivos superiores permanentes (7-8 años), mayor será la probabilidad de que los efectos sobre la dentición sean menores.

Se han sugerido distintos programas terapéuticos, desde modificaciones conductuales hasta la colocación de un dispositivo que sirva de recordatorio cuando el niño intente colocarse el dedo en la boca. Por desgracia, en una revisión sistemática solo se ha encontrado una evidencia de baja calidad sobre la eficacia de intervenciones como los aparatos ortodóncicos y las intervenciones psicológicas. Las posibilidades de éxito son máximas cuando es el propio niño quien desea suprimir el hábito. De cualquier manera, el cese del hábito no rectificará una maloclusión provocada por un patrón de crecimiento anómalo previo.

Capítulo 336

Labio leporino y fisura palatina

Vineet Dhar

Las hendiduras del labio y del paladar son entidades distintas que están íntimamente relacionadas desde los puntos de vista embriológico, funcional y genético. El labio leporino parece deberse a una hipoplasia de la capa mesenquimatosa que causa un fallo de fusión de los procesos nasal y maxilar mediales. El paladar hendido se debe a la ausencia de aproximación o fusión de las láminas palatinas.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la raza blanca, la incidencia del labio leporino, con o sin paladar hendido, es de alrededor de 1/750 recién nacidos y la del paladar hendido aislado es de cerca de 1/2.500. El primero es más frecuente en los varones. Entre las posibles etiologías se encuentran la exposición materna a fármacos, el complejo síndrome-malformación o factores genéticos. Aunque el labio leporino y el paladar hendido pueden aparecer de forma esporádica, parece que existe una susceptibilidad genética considerable. Existen alrededor de 400 síndromes asociados con estas anomalías. Hay familias en las que el labio leporino o la fisura palatina (o ambos) se heredan de forma dominante **(síndrome de van der Woude),** por lo que se precisa una exploración cuidadosa de los progenitores para distinguir este tipo de otros ya que el riesgo de recurrencia es del 50%. Los factores étnicos también afectan a la incidencia de ambas anomalías; la incidencia es máxima en los asiáticos (alrededor de 1/500) y en nativos estadounidenses (alrededor de 1/300) y mínima en afroamericanos (alrededor de 1/2.500). El labio leporino puede asociarse con otras anomalías craneofaciales, mientras que el paladar hendido puede asociarse con trastornos del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El labio leporino puede ir desde una pequeña muesca en el bermellón del labio hasta una separación completa que afecta a la piel, músculo, mucosa, diente y hueso. Las hendiduras labiales pueden ser unilaterales (sobre todo en el lado izquierdo) o bilaterales, y pueden afectar a la cresta alveolar (fig. 336.1).

La hendidura palatina aislada aparece en la línea media y puede afectar solo a la úvula o extenderse por dentro y a través del paladar blando y duro hasta el agujero incisivo. Cuando se acompaña de labio leporino, el defecto puede afectar a la línea media del paladar blando y extenderse hasta el paladar duro por uno o ambos lados, dejando expuestas una o ambas cavidades nasales, según si la hendidura palatina es unilateral o bilateral. El paladar puede tener también una **hendidura submucosa** indicada por una úvula

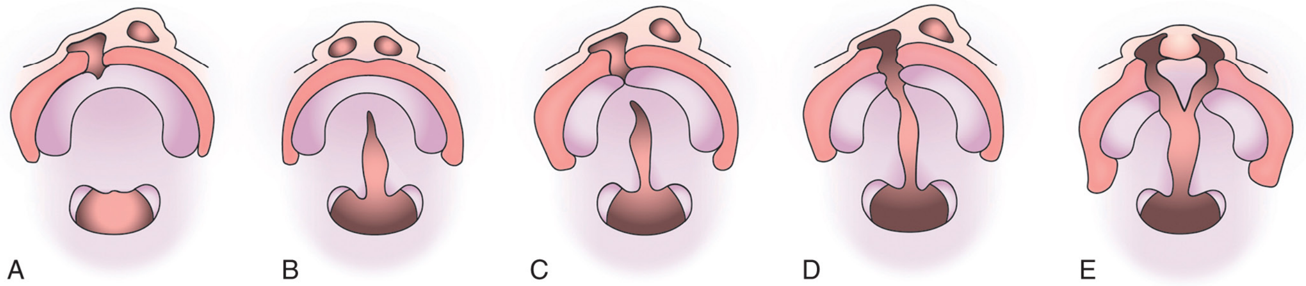

Fig. 336.1 **Hendiduras orofaciales no sindrómicas. A,** Labio leporino y fisura de la apófisis alveolar. **B,** Paladar hendido. **C,** Labio leporino y fisura palatina unilaterales incompletos. **D,** Labio leporino y fisura palatina unilaterales completos. **E,** Labio leporino y fisura palatina bilaterales completos. *(De Shaw WC:* Orthodontics and occlusal management. *Oxford, UK, 1993, Butterworth-Heinemann.)*

bífida, separación parcial de músculo con una mucosa intacta o una muesca palpable en la parte posterior del paladar (v. fig. 336.1).

TRATAMIENTO

El programa completo de tratamiento del niño con labio leporino o fisura palatina puede llevar años de cuidados especiales proporcionados por un equipo formado por un pediatra, cirujano plástico, otorrinolaringólogo, cirujano oral y maxilofacial, odontopediatra, prostodoncista, ortodoncista, logopeda, genetista, trabajador médico social, psicólogo y enfermera de salud pública.

El problema más inmediato de un lactante que nace con labio leporino o paladar hendido es la alimentación. Algunos autores defienden la colocación de un obturador de plástico para facilitar las comidas, pero la mayoría cree que la alimentación del niño puede llevarse a cabo utilizando pezones artificiales suaves con grandes aberturas, o un biberón exprimible, junto con instrucciones para un uso adecuado.

La oclusión quirúrgica del labio leporino suele realizarse a los 3 meses de edad, cuando el lactante ya muestra un aumento de peso satisfactorio y no tiene ninguna infección bucal, respiratoria ni general. La técnica más utilizada es una modificación de la técnica de Millard de rotación-avance; con una línea de sutura escalonada se reduce al mínimo la incisura del labio por retracción del tejido cicatricial. A la edad de 4-5 años conviene revisar la reparación realizada. La cirugía reparadora de la nariz se puede retrasar hasta la adolescencia. La cirugía nasal también se puede realizar en el momento de operar el labio. Los resultados estéticos dependen de la amplitud de la deformidad inicial, la capacidad de cicatrización individual, la ausencia de infección y la habilidad del cirujano.

Como las hendiduras del paladar varían de manera considerable en cuanto a tamaño, forma e intensidad de la deformidad, hay que individualizar el momento oportuno de la reparación quirúrgica. La decisión se toma de acuerdo con ciertos criterios, como la amplitud de la hendidura, la extensión o la suficiencia de las partes que quedan del paladar, la morfología de las zonas circundantes (anchura de la orofaringe) y la función neuromuscular del paladar blando y de las paredes faríngeas. La intervención intenta lograr la unión de los fragmentos hendidos, permitir una voz agradable e inteligible, reducir la regurgitación nasal e impedir la lesión del maxilar en crecimiento.

En un niño por lo demás sano, el cierre del paladar suele practicarse antes de cumplir 1 año, lo que favorece el desarrollo normal del lenguaje. Si la intervención se demora más allá de los 3 años, se puede fijar un bulbo moldeado en la parte posterior de una prótesis dental maxilar para hablar, de modo que al contraerse los músculos faríngeos y velofaríngeos puedan ponerse en contacto los tejidos con el bulbo y se consiga el cierre de la nasofaringe, lo que ayudará a que el niño tenga una voz inteligible.

El paladar hendido generalmente cruza el borde alveolar e interfiere con la formación de los dientes en la región maxilar anterior. Los dientes del área hendida se pueden desplazar, tener una forma anómala o estar ausentes. Los dientes ausentes o no funcionales se sustituyen por dispositivos protésicos.

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

En el postoperatorio inmediato son fundamentales unos cuidados de enfermería especiales. La aspiración suave de la nasofaringe reduce al mínimo el riesgo de complicaciones frecuentes, como atelectasia o neumonía. En la atención postoperatoria es esencial mantener la limpieza y evitar la tensión en las suturas. Se alimenta al bebé con un biberón diseñado específicamente y se le sujetan los brazos por los codos con manguitos. Durante 3 semanas se mantiene una dieta líquida o semilíquida. Las manos del paciente, así como los juguetes y otros cuerpos extraños, deben mantenerse alejados de la zona operada.

SECUELAS

La otitis media recidivante y la hipoacusia subsiguiente son frecuentes como consecuencia del paladar hendido. El desplazamiento de las arcadas maxilares y las malposiciones dentales suelen requerir una corrección ortodóncica. Pueden existir o persistir defectos de dicción y disfunción velofaríngea como consecuencia de una disfunción fisiológica, insuficiencia anatómica, maloclusión o del cierre quirúrgico incorrecto del paladar. Esta habla se caracteriza por la emisión nasal del aire y por una calidad hipernasal para ciertos sonidos, o por una articulación incorrecta compensatoria (paradas glóticas). Tanto antes como, a veces, después de la cirugía palatina, el trastorno del lenguaje se debe a una insuficiencia funcional del paladar y de la musculatura faríngea. Los músculos del paladar blando y de las paredes lateral y posterior de la nasofaringe constituyen una válvula que separa la nasofaringe de la orofaringe durante la deglución y en la producción de ciertos sonidos. Si la válvula no funciona de forma adecuada, es difícil crear en la boca la presión suficiente para emitir sonidos oclusivos como p, b, d o t, o las sibilantes como la s, lo que hace que determinadas palabras se vuelvan ininteligibles. Tras la operación o la aplicación de una prótesis puede ser necesaria la logopedia.

DISFUNCIÓN VELOFARÍNGEA

El trastorno del habla característico del niño con paladar hendido puede deberse también a otras alteraciones óseas o neuromusculares, en las que no es posible lograr un cierre eficaz entre la orofaringe y la nasofaringe durante la deglución y la fonación. La adenoidectomía puede desencadenar hipernasalidad franca en un niño predispuesto a padecer alteraciones en la dicción. Si existe una función neuromuscular adecuada, el movimiento palatofaríngeo se compensa y puede desaparecer el habla defectuosa, aunque se precisa logopedia. En otros casos, la involución lenta de las adenoides permite la compensación gradual de la función muscular palatina y faríngea. Esto puede explicar por qué algunos niños con paladar hendido submucoso, u otra alteración similar predisponente a la incompetencia palatofaríngea, no manifiestan defectos del lenguaje.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la incompetencia velofaríngea son similares a los del paladar hendido, aunque algunos signos clínicos varían. Puede haber habla hipernasal (sobre todo notoria en la articulación de consonantes como p, b, d, t, v, f y s); un llamativo movimiento constrictor de las alas nasales durante el habla; incapacidad para silbar, hacer gárgaras, soplar una vela o inflar un globo; salida de líquido por la nariz al intentar beber tumbado, y otitis media con hipoacusia. La inspección oral puede revelar un paladar hendido, un paladar relativamente corto con una gran orofaringe, una actividad muscular del paladar blando y la faringe mínima, notablemente asimétrica o ausente durante la fonación o el reflejo nauseoso, o una hendidura submucosa.

La incompetencia velofaríngea también puede demostrarse mediante radiografías. Debe colocarse la cabeza con cuidado para obtener una auténtica proyección lateral; se obtiene una placa con el paciente en reposo y otra durante la fonación continua de la vocal u. En caso de que la función sea normal, el paladar blando contacta con la pared faríngea posterior, mientras que en la incompetencia velofaríngea no existe tal contacto.

En algunos casos escogidos de incompetencia velofaríngea puede colocarse el paladar hacia atrás o realizarse una faringoplastia utilizando un colgajo de tejido de la pared faríngea posterior. También se han empleado con éxito dispositivos dentales para el habla. El tipo de cirugía está en relación con los hallazgos detectados durante la nasoendoscopia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **337**

Síndromes con manifestaciones bucales

Vineet Dhar

Muchos síndromes presentan manifestaciones faciales, bucales y dentales acompañantes o características (v. síndrome de Apert, cap. 609.11; enfermedad de Crouzon, cap. 609.11; síndrome de Down, cap. 98.2).

La osteogénesis imperfecta se acompaña con frecuencia de **dentinogénesis imperfecta** (v. cap. 333, fig. 333.2). Según la gravedad del cuadro clínico, el tratamiento de la dentición varía desde una actitud preventiva rutinaria y monitorización con restauraciones hasta la cobertura de los dientes posteriores afectados con coronas de acero inoxidable para evitar una pérdida dental adicional y mejorar el aspecto. La dentinogénesis imperfecta también puede aparecer de forma aislada sin acompañarse de alteraciones óseas.

Otro síndrome, la **displasia cleidocraneal,** cursa con alteraciones orofaciales como protuberancia frontal, hipoplasia maxilar y dientes supernumerarios. Los dientes primarios pueden quedar retenidos mientras los dientes permanentes siguen sin erupcionar. Es frecuente que existan dientes supernumerarios, sobre todo en el área premolar. Puede requerirse una extensa rehabilitación dental para corregir el apiñamiento dental grave, los dientes supernumerarios y la falta de erupción dental.

Las **displasias ectodérmicas** son un grupo heterogéneo de enfermedades en el cual las manifestaciones orales varían desde una afectación pequeña o nula (la dentición es normal) hasta casos en los que los dientes están total o parcialmente ausentes o malformados (cap. 668). Dado que en ausencia de dientes el hueso alveolar no se desarrolla, las apófisis alveolares pueden estar ausentes de forma total o parcial y el sobrecierre mandibular resultante provoca protrusión labial. El desarrollo facial no se altera en ningún otro sentido. Los dientes, si están presentes, varían desde normales hasta pequeños y cónicos. Si existe aplasia de las glándulas salivales labiales y bucales puede asociarse irritación y sequedad de la mucosa oral. Los pacientes con displasia ectodérmica pueden necesitar prótesis dentales parciales o completas, incluso a una edad muy temprana. De esta manera se restablece la altura vertical entre el maxilar y la mandíbula, lo que mejora la posición de los labios y los rasgos faciales, además de restaurar la función masticatoria.

El **síndrome de Pierre Robin** consiste en micrognatia que suele asociarse a un paladar muy ojival o hendido (fig. 337.1). La lengua suele ser de tamaño normal, pero el suelo de la boca está acortado por delante. Puede ocurrir una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo en la inspiración, que generalmente requiere tratamiento para impedir la asfixia. Hay que mantener al lactante en decúbito prono o posición semiprona para que la lengua caiga hacia delante y se alivie la obstrucción respiratoria. Algunos pacientes precisan una traqueotomía. Los procedimientos de distracción mandibular en el recién nacido pueden mejorar el tamaño mandibular, favorecer la respiración y facilitar las tomas orales de alimento.

Puede producirse un crecimiento mandibular espontáneo suficiente en pocos meses para aliviar la posible obstrucción de las vías respiratorias. Con frecuencia, el crecimiento de la mandíbula consigue un perfil normal a los 4-6 años de vida. El 30-50% de los niños con el síndrome de Pierre Robin tienen un **síndrome de Stickler** (tipos I-VI), una enfermedad autosómica dominante que incluye otros hallazgos, como articulaciones prominentes, artritis, hipotonía, articulaciones hiperextensibles, prolapso de la válvula mitral, hipoacusia, problemas raquídeos (escoliosis, cifosis, platispondilia) y alteraciones oculares (miopía elevada, glaucoma, cataratas desprendimiento de retina). Los síntomas pueden variar mucho, incluso en una misma familia. En muchos pacientes con síndrome de Stickler (aunque no en todos) se encuentran mutaciones en los genes que producen colágeno (*COL2A1* en la mayoría; *COL11A1* en otros). El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (síndrome velocardiofacial) es otro síndrome asociado con el síndrome de Pierre Robin.

La **disostosis mandibulofacial** (síndrome de Treacher Collins o síndrome de Franceschetti) es un síndrome autosómico dominante que afecta

Fig. 337.1 Síndrome de Pierre Robin. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *ed 7, Philadelphia, 2000, WB Saunders, p. 144.)*

principalmente a la cara. El aspecto facial es variable, pero se caracteriza por hendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo, colobomas de los párpados inferiores, pómulos hundidos, fístulas ciegas que se abren entre la comisura bucal y la oreja, pabellones auriculares dismórficos, crecimiento atípico del cabello que se extiende hacia las mejillas, mentón retraído y boca grande. Son frecuentes las hendiduras faciales, las alteraciones de las orejas y la sordera. La mandíbula suele ser hipoplásica. Con frecuencia, la rama está poco desarrollada y la apófisis coronoides y el cóndilo mandibular están aplanados, o incluso puede existir aplasia de estos. La bóveda palatina puede ser ojival o hendida. Las maloclusiones dentales son frecuentes. Los dientes pueden faltar, estar desplazados, ser hipoplásicos o disponerse en una mordida abierta. Inicialmente, las principales preocupaciones son la respiración y los problemas para la alimentación. Pueden realizarse cirugías para restablecer la estructura facial normal, que pueden incluir la reparación del paladar hendido, la reconstrucción cigomática y orbitaria, la reconstrucción palpebral inferior, la reconstrucción de los pabellones auriculares y la cirugía ortognática.

La presentación de la **microsomía hemifacial** puede ser muy variable, pero suele caracterizarse por hipoplasia unilateral de la mandíbula, que se puede asociar con parálisis parcial del nervio facial, hipoplasia del oído y fístulas ciegas entre las comisuras de la boca y las orejas. Se puede desarrollar asimetría facial grave y maloclusión como consecuencia de la hipoplasia del cóndilo mandibular en el lado afectado. La deformidad congénita del cóndilo tiende a acentuarse con la edad. Para minimizar esta deformidad podría estar indicada la cirugía craneofacial precoz. Esta alteración se puede asociar con deformidades a nivel vertebral y ocular (espectro óculo-auriculo-vertebral, incluido el síndrome de Goldenhar); por tanto, está indicado el estudio radiológico vertebral y costal para determinar la extensión de la afectación esquelética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 338

Caries dental

Vineet Dhar

ETIOLOGÍA

El desarrollo de la caries dental depende de la interrelación entre la superficie de los dientes, los carbohidratos de la dieta y las bacterias específicas de la boca. Los ácidos orgánicos que se forman durante la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta reducen el pH de la placa dental adyacente al diente hasta el punto que se inicia la desmineralización. Las lesiones incipientes aparecen al principio como **manchas blancas** y **opacas** en el esmalte. Con la pérdida progresiva del mineral del diente aparecen cavitaciones (fig. 338.1).

El grupo de microorganismos *Streptococcus mutans* se asocia con el desarrollo de la caries dental. Estas bacterias pueden adherirse al esmalte, producir abundante ácido y sobrevivir con un pH bajo. Una vez que la superficie del esmalte presenta cavitaciones, los dientes son colonizados por otras bacterias orales (lactobacilos) que producen ácido e intensifican la desmineralización dentaria. La desmineralización provocada por los ácidos bacterianos está en relación con la frecuencia y el tipo de los carbohidratos ingeridos. La sacarosa es el azúcar más cariogénico debido a que el producto intermedio durante el metabolismo bacteriano es el glucano, un polímero que permite a las bacterias adherirse con mayor rapidez a las estructuras de los dientes. Las conductas alimentarias, como el consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o el consumo de caramelos pegajosos, incrementan el potencial cariogénico de los alimentos debido a la retención prolongada del azúcar en la boca.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2011-2012, alrededor del 15% de los niños de 2-8 años tenían uno o más dientes primarios afectados por caries dental (fig. 338.2). En la dentición permanente, más del 10% de los niños de 12-15 años tenían caries dental y un 25% de los niños estaban afectados a los 16-19 años (fig. 338.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La caries dental de la dentición primaria suele comenzar en las fosas y fisuras. Las pequeñas lesiones pueden diagnosticarse con dificultad mediante inspección visual, pero las lesiones mayores se observan como zonas oscuras o cavitaciones de las superficies de oclusión (fig. 338.4). La segunda localización en frecuencia es en las superficies proximales (superficies de contacto entre los dientes). La caries agresiva en los lactantes y en los niños pequeños también se denomina **caries precoz de la infancia** y se atribuye a la colonización temprana del niño por bacterias cariogénicas junto con la frecuente ingestión de azúcar, ya sea en alimentos líquidos o sólidos. El proceso de la caries en esta situación comienza antes y, por consiguiente, puede afectar a los incisivos maxilares en primer lugar, tras lo que progresa a los molares cuando hacen erupción.

Fig. 338.1 Lesiones iniciales de caries (puntos blancos) alrededor de los cuellos de los incisivos centrales maxilares.

La prevalencia de la caries no tratada era significativamente mayor en niños de 3-9 años que vivían en o por dejajo del nivel de pobreza establecido según criterios federales en comparación con los que vivían por encima. Aparte de la alta frecuencia de consumo de azúcar y de la colonización con bacterias cariogénicas, otros factores favorecedores son el bajo nivel

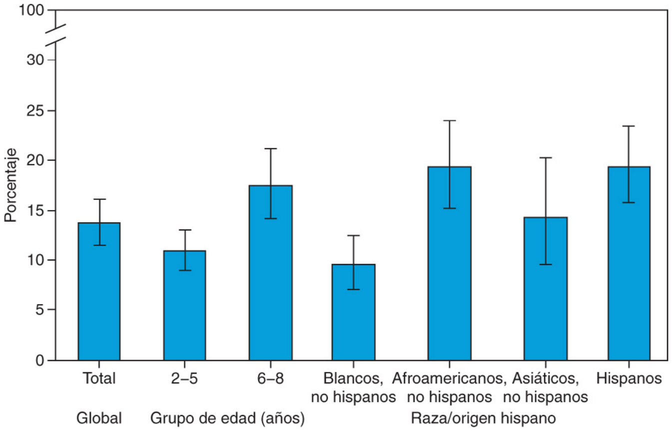

Fig. 338.2 Prevalencia* de caries dental no tratada† en los dientes primarios§ en niños de 2-8 años, por grupo de edad y la raza/origen hispano; National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014. *Los intervalos de confianza del 95% se indican con barras de error. †La caries dental no tratada se define como caries dental (cavidades dentales) que no ha recibido un tratamiento apropiado. Los datos fueron recopilados por odontólogos en el centro de exploración móvil como parte del componente de salud dental del National Health and Nutrition Examination Survey. §Los dientes primarios son los primeros dientes (dientes de leche), que se desprenden y son sustituidos por los dientes permanentes. *(De Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of untreated dental caries in primary teeth among children aged 2-8 years, by age group and race/Hispanic origin—National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014.* MMWR *66[9]:261, 2017.)*

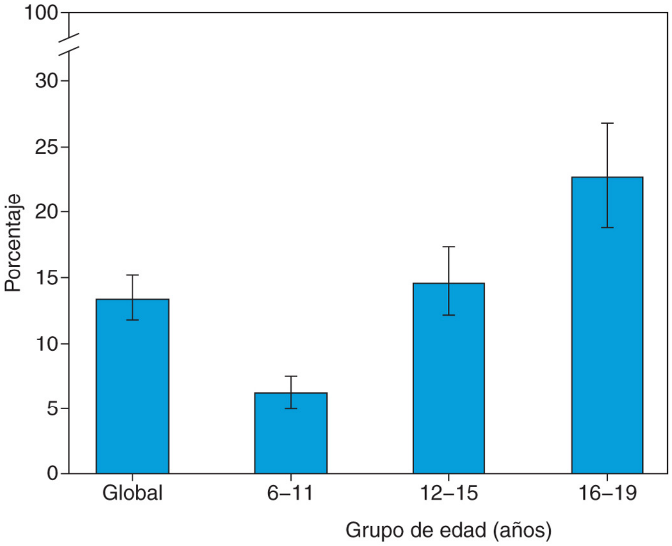

Fig. 338.3 Prevalencia* de caries dental no tratada† en los dientes permanentes en niños y adolescentes de 6-19 años, por grupo de edad; National Health and Nutrition Examination Survey, Estados Unidos, 2011-2014. *Los intervalos de confianza del 95% se indican con barras de error. †La caries dental no tratada se define como caries dental (cavidades dentales) que no ha recibido un tratamiento apropiado. Los datos fueron recopilados por odontólogos en el centro de exploración móvil como parte del componente de salud dental del National Health and Nutrition Examination Survey. *(De Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of untreated dental caries in permanent teeth among children and adolescents aged 6-19 years, by age group—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2011–2014.* MMWR *66[1]:36, 2017.)*

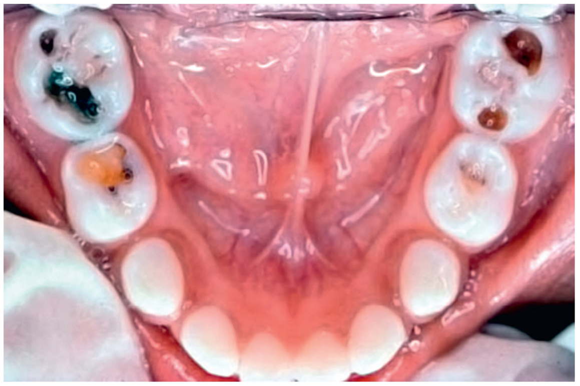

Fig. 338.4 Caries descontrolada en un niño de 3 años. Obsérvense las lesiones oscuras y cavitadas en las superficies de las fisuras de los molares inferiores.

socioeconómico de la familia, la presencia de otros familiares con caries dental, una situación reciente de inmigración del niño, así como la presencia visual de placa dental en este. Los niños que desarrollan pronto caries están predispuestos a padecerla en edades posteriores. Por tanto, una prevención adecuada del desarrollo de caries precoz de la infancia puede dar lugar a la desaparición de los problemas dentales principales en los niños pequeños y menos caries dental en la infancia tardía.

En los adolescentes, la prevalencia de la caries dental era mayor en el grupo de 16-19 años (67%) que en el de 12-15 años (50%). De forma global, la presencia de caries no difería significativamente en función de la raza, el origen hispano o los niveles de pobreza.

COMPLICACIONES

Si no se trata, la caries dental suele destruir la mayor parte de los dientes, se extiende a la pulpa dental (fig. 338.5) y desencadena una inflamación de la pulpa **(pulpitis)** y un dolor manifiesto. La pulpitis puede progresar a necrosis, con invasión bacteriana del hueso alveolar, que provoca un absceso dental (fig. 338.6). Las señales de alarma de una difusión seria de una infección dental se indican en la tabla 338.1. La infección de un diente primario puede alterar el desarrollo normal del diente permanente que lo ha de sustituir. En algunos casos, este proceso puede conducir a la diseminación de la infección a otros espacios faciales (fig. 338.7).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la edad a la que aparece la caries. Los niños menores de 3 años son incapaces de cooperar con el tratamiento dental y con frecuencia se les ha de sedar o incluso aplicarles anestesia general para la corrección de las caries. Después de los 4 años, los niños pueden en general afrontar las reparaciones dentales solamente con anestesia local. Los niños con deterioro neurológico o retraso del desarrollo pueden requerir anestesia general para procedimientos dentales a edades más avanzadas.

El tratamiento dental, usando amalgama de plata, composites plásticos o coronas de acero inoxidable, puede reparar la mayoría de los dientes cariados. Si la caries afecta a la pulpa dental puede ser necesario extraer la misma de forma parcial (pulpotomía) o total (pulpectomía). Si se ha de extraer un diente puede ser necesario aplicar un mantenedor de espacio interdental para evitar la migración de otros dientes, lo que posteriormente puede provocar una malposición de los dientes permanentes que les han de suceder.

El tratamiento médico del dolor y de la infección que acompañan a la caries dental no tratada varía según la extensión del proceso y el estado de salud del paciente. La infección dental circunscrita a la unidad alveolodentaria puede combatirse con medidas locales (extracción, pulpectomía). La antibioterapia oral se indica si la infección dental se asocia con fiebre, celulitis, hinchazón de la cara o si es difícil anestesiar el diente por presentar inflamación. La penicilina es el fármaco de elección, salvo si existen antecedentes de alergia a esta, en cuyo caso la eritromicina y la clindamicina serían los antibióticos de segunda elección. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno, suelen ser fármacos adecuados para aliviar el dolor.

PREVENCIÓN

El cribado, la evaluación del riesgo y el tratamiento preventivo de la caries dental en los niños pequeños debe formar parte del ámbito de los médicos, porque los niños menores de 3 años no suelen recibir cuidados de un

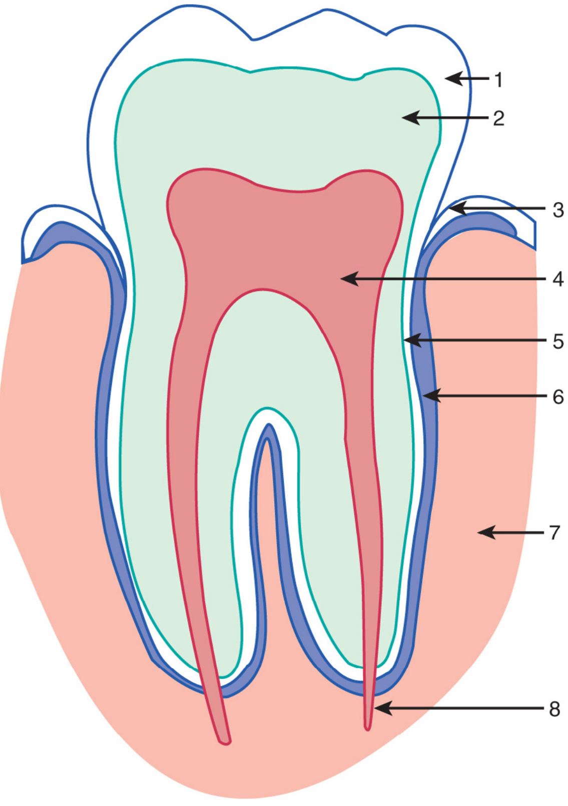

Fig. 338.5 Anatomía dental básica: *1*, esmalte; *2*, dentina; *3*, margen gingival; *4*, pulpa; *5*, cemento; *6*, ligamento periodontal; *7*, hueso alveolar; *8*, fascículo neurovascular.

Fig. 338.6 Tumefacción facial por un primer molar abscesificado. La resolución de la inflamación puede lograrse con un ciclo de antibióticos seguido de la extracción o la endodoncia de la pieza dental afectada.

Tabla 338.1	Señales de alerta sugestivas de la diseminación de una infección dental
• Fiebre	
• Taquicardia o taquipnea	
• Trismo; puede ser relativo debido a dolor, o absoluto debido a una colección en el músculo	
• Elevación de la lengua y del piso de la boca, babeo	
• Celulitis periorbitaria	
• Dificultades para hablar, deglutir y respirar	
• Hipotensión	
• Leucocitosis	
• Linfadenopatías	
• Deshidratación	

De Robertson DP, Keys W, Rautemaa-Richardson R, et al: Management of severe acute dental infections. *BMJ* 350:h1300, 2015 (Box 3, p. 151).

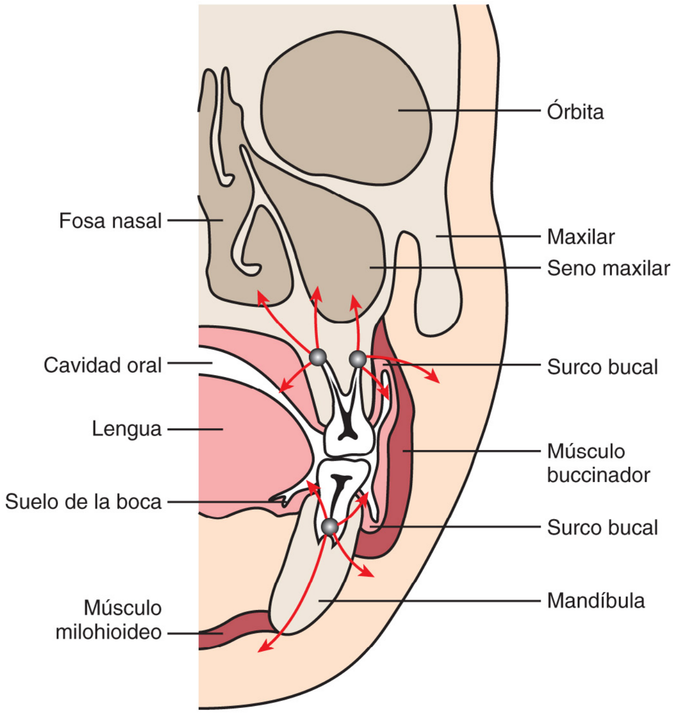

Fig. 338.7 La diseminación de la infección en la región maxilofacial se complica por la variedad de estructuras vitales. Las vías de diseminación se determinan por los planos fasciales, lo que afecta a la presentación y el tratamiento de cada subdivisión de la infección cervicofacial. *(De Robertson DP, Keys W, Rautemaa-Richardson R, et al: Management of severe acute dental infections.* BMJ *350:h1300, 2015. Fig. 3, p. 151.)*

odontólogo. La prevención de la caries en la infancia precoz es crucial, porque, si no se comienza una asistencia odontológica primaria o no tiene éxito, los dientes pueden desarrollar caries que requieran un tratamiento restaurador. Este tratamiento para la caries en niños pequeños puede requerir sedación o anestesia general, con sus costes elevados y posibles riesgos para la salud asociados. Además, la recidiva de las lesiones cariosas es elevada una vez que se desarrollan.

Debido a que los médicos ven en consulta a los lactantes y niños pequeños de forma periódica, desempeñan un papel destacado en el cribado de la caries en niños menores de 3 años; hay que ofrecer instrucciones preventivas, aplicar medidas profilácticas (como el barniz de fluoruro) y remitir al niño al dentista si existen problemas.

Tabla 338.2 Calendario de aplicación suplementaria de fluoruro

	FLUORURO EN EL AGUA DOMÉSTICA		
EDAD	**<0,3 (PPM)**	**0,3-0,6 (PPM)**	**>0,6 (PPM)**
6 meses-3 años	0,25*	0	0
3-6 años	0,50	0,25	0
6-16 años	1,00	0,50	0

*Miligramos de fluoruro diarios.

Fluoruro

La medida preventiva más eficaz contra la caries dental es la fluoración del suministro de agua de las poblaciones con un contenido de fluoruro adecuado. La fluoración del agua con una concentración de fluoruro de 0,7-1,2 mg por litro (ppm) se introdujo en Estados Unidos en la década de 1940. Como en la actualidad la fluoración del suministro de agua es una más de las fuentes de fluoruro, el Department of Health and Human Services propone eliminar el rango de fluoruro y en su lugar limitar la recomendación al límite inferior de 0,7 ppm de fluoruro. El motivo es equilibrar los beneficios de prevenir la caries dental a la vez que se reduce el riesgo de fluorosis. Los niños que viven en zonas con agua deficiente en fluoruro o que consumen sobre todo agua embotellada y que se encuentran en una situación de riesgo de padecer caries se pueden beneficiar de los suplementos de fluoruro de la dieta (tabla 338.2). Si el paciente consume el agua de un suministro privado puede ser necesario un análisis de fluoruros de esta antes de prescribir suplementos de flúor. Para evitar posibles sobredosis, la prescripción de fluoruro no debería de superar los 120 mg. Sin embargo, debido a la confusión respecto a los suplementos de fluoruro entre los médicos y progenitores, la asociación de los suplementos con la fluorosis y la falta de cumplimento de los progenitores con la administración diaria, es posible que los suplementos ya no sean el tratamiento de primera línea para evitar la caries en los preescolares.

La aplicación de fluoruro tópico a diario puede realizarse utilizando una pasta de dientes fluorada. El uso supervisado de una cantidad de pasta menor del tamaño de un guisante (alrededor de 0,25 g) en el cepillo dental en los niños de 3-6 años reduce el riesgo de fluorosis. Los niños menores de 3 años deberían cepillarse con una pizca o una cantidad del tamaño de un grano de arroz de pasta fluorada. Se ha descrito que las aplicaciones profesionales de fluoruro tópico realizadas dos veces al año reducen las caries en alrededor del 30%. El barniz de fluoruro es ideal para las aplicaciones profesionales en los preescolares, por su facilidad de uso, incluso por profesionales no dentistas, así como por su seguridad, debido a la existencia de aplicadores monodosis. Los productos disponibles vienen en recipientes de 0,25; 0,4 o 0,6 ml de barniz, correspondientes a 5,6; 9,0 o 13,6 mg de fluoruro, respectivamente. El barniz de fluoruro debería administrarse 2 veces al año en los preescolares que tengan un riesgo moderado de caries y 4 veces al año en los niños con alto riesgo de caries.

Higiene oral

El cepillado diario, especialmente con pasta de dientes fluorada, ayuda a prevenir la caries dental. La mayoría de los niños menores de 8 años no ha adquirido la coordinación necesaria para conseguir un cepillado dental adecuado. Por tanto, los padres han de responsabilizarse de la higiene oral del niño, adaptando su intervención a las habilidades cambiantes del niño.

Dieta

Los progenitores no suelen conocer que el consumo frecuente de bebidas de fruta edulcoradas tiene un alto potencial cariogénico. El consumo de bebidas edulcoradas en un biberón o sorbiéndolas de una taza debería desaconsejarse y se debe hacer todo lo posible para instruir a los padres a que su hijo tome solo bebidas edulcoradas en las comidas, sin superar los 175 ml diarios.

Selladores dentales

Los selladores dentales plásticos son eficaces para la prevención de la caries en la fosa y fisura de los molares primarios y permanentes. Resultan más eficaces si se aplican poco después de la erupción de los dientes y si se usan en los niños que tienen hendiduras y fisuras profundas en los molares. Se ha demostrado que los selladores reducen la incidencia de caries un 85% en 7 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 339

Enfermedades periodontales

Vineet Dhar

El periodonto incluye la encía, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal (v. fig. 338.5).

GINGIVITIS

Una mala higiene oral provoca la acumulación de placa dentaria en la interfase gingivodental que activa una respuesta inflamatoria con enrojecimiento e hinchazón de la encía a nivel localizado o generalizado. Más de la mitad de los niños estadounidenses en edad escolar presenta gingivitis. En los casos graves la encía sangra de forma espontánea y hay halitosis. El tratamiento consiste en una higiene oral adecuada (cepillado dental cuidadoso acompañado de limpieza de los dientes con hilo dental), con lo que cabe esperar una resolución completa del cuadro. Las fluctuaciones de los niveles hormonales durante el comienzo de la pubertad pueden aumentar la respuesta inflamatoria a la placa. Es improbable que la gingivitis en los niños sanos progrese a periodontitis (inflamación del ligamento periodontal que provoca pérdida del hueso alveolar).

PERIODONTITIS AGRESIVA INFANTIL (PERIODONTITIS PREPUBERAL)

La periodontitis que aparece en los niños antes de la pubertad es una enfermedad rara que comienza frecuentemente entre el momento de la erupción de los dientes primarios y los 4 o 5 años. La enfermedad puede ser localizada o generalizada. Hay una rápida pérdida ósea, lo que con frecuencia lleva a una pérdida prematura de los dientes primarios. A menudo se asocia con procesos sistémicos, como neutropenia, defectos de la adhesión o migración leucocitaria, hipofosfatemia, síndrome de Papillon-Lefèvre, leucemia e histiocitosis de células de Langerhans. Sin embargo, en muchos casos no aparece un problema médico subyacente. No obstante, se requieren estudios diagnósticos para descartar una enfermedad sistémica de base.

El tratamiento comprende una limpieza dental agresiva realizada por un profesional, extracción estratégica de los dientes afectados y antibioterapia. Hay pocos estudios que reflejen el éxito del tratamiento a largo plazo si existe pérdida ósea alrededor de los dientes primarios.

PERIODONTITIS AGRESIVA EN LA ADOLESCENCIA

La periodontitis agresiva localizada (PAL) en adolescentes se caracteriza por una pérdida acelerada de la encía insertada y del hueso alveolar, sobre todo en los dos primeros molares y los incisivos. La prevalencia global en Estados Unidos es inferior al 1%, pero la prevalencia entre los afroamericanos es del 2,5%. Esta forma de periodontitis se asocia con una cepa de la bacteria *Aggregatibacter (Actinobacillus).* Además, los neutrófilos de los pacientes afectados por la periodontitis agresiva pueden tener defectos quimiotácticos o fagocíticos. Si no se trata, los dientes afectados pierden su fijación y se caen. Los métodos terapéuticos varían según la gravedad de la afectación. Los enfermos diagnosticados al comienzo del proceso se suelen tratar con desbridamiento quirúrgico o no quirúrgico junto con tratamiento antibiótico. El pronóstico depende del grado de afectación inicial y del cumplimiento del tratamiento.

La periodontitis agresiva generalizada (PAG) es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y se caracteriza por una pérdida generalizada de la encía insertada interproximal y de hueso, incluidos tres dientes que no son los primeros molares y los incisivos.

HIPERTROFIA GINGIVAL INDUCIDA POR CICLOSPORINA O DIFENILHIDANTOÍNA

La administración de ciclosporina para suprimir el rechazo de los órganos o de la difenilhidantoína como terapia anticomicial, y en algunos casos de los bloqueantes de los canales del calcio, se acompaña de una hipertrofia generalizada de las encías. La difenilhidantoína y sus metabolitos poseen una acción estimulante directa sobre los fibroblastos gingivales que provoca una síntesis acelerada del colágeno. La difenilhidantoína induce menos hiperplasia gingival en los pacientes que mantienen una higiene meticulosa de la boca.

La hiperplasia gingival aparece en el 10-30% de los pacientes tratados con difenilhidantoína. Las manifestaciones graves son el engrosamiento macroscópico de la encía que, a veces, llega incluso a cubrir los dientes, edema y eritema de la encía, infección secundaria que acaba en la formación de abscesos, desplazamiento de los dientes e inhibición de la caída de los dientes primarios con la subsiguiente impactación de los dientes permanentes. El tratamiento se ha de enfocar hacia la prevención y, si es posible, se ha de suprimir la administración de difenilhidantoína o ciclosporina. Los pacientes que han de seguir un tratamiento con dichos fármacos durante mucho tiempo precisan una revisión dental frecuente y una higiene de la boca muy cuidadosa. Las formas graves de hipertrofia gingival han de tratarse con gingivectomía; sin embargo, la lesión recidivará si se continúan administrando los fármacos implicados.

PERICORONITIS AGUDA

Es una inflamación aguda del repliegue gingival que cubre parcialmente la corona de un diente que no ha erupcionado del todo; afecta con mayor frecuencia a los molares permanentes mandibulares. La acumulación de residuos y bacterias entre el repliegue gingival y el diente causa una respuesta inflamatoria. Una variante de esta situación es el absceso gingival debido al atrapamiento de bacterias procedentes de bandas o coronas ortodóncicas. La inflamación se puede asociar con trismo y dolor intenso. Si no se trata puede provocar infección de los espacios faciales y celulitis facial.

El tratamiento consiste en desbridamiento y lavado local, colutorios de solución salina caliente y antibioterapia. Cuando la fase aguda ha remitido, la resección del colgajo gingival evita la recidiva. Un diagnóstico precoz de la impactación parcial de los terceros molares mandibulares y su posterior extracción evitan que se desarrolle la pericoronitis en estas zonas.

ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROSANTE (GINGIVITIS ULCERATIVA NECROSANTE AGUDA)

La enfermedad periodontal necrosante, denominada en el pasado también «boca de trinchera», es una enfermedad periodontal específica asociada con fusobacterias y espiroquetas bucales. Sin embargo, no está claro si las bacterias inician la enfermedad o son invasores secundarios. Es raro que aparezca en los niños sanos de países desarrollados, con una prevalencia en Estados Unidos inferior al 1%, pero se observa más a menudo entre los niños y adolescentes de áreas en desarrollo de África, Asia y Sudamérica. En ciertos países africanos, donde es frecuente que los niños sufran malnutrición proteica, la lesión puede extenderse hasta los tejidos adyacentes, causando necrosis de las estructuras faciales (*cancrum oris* o noma).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal necrosante consisten en necrosis y ulceración de la encía interdental, presencia de una seudomembrana grisácea adherente sobre la encía afectada, halitosis, adenopatías cervicales, malestar y fiebre. El proceso se puede confundir con la gingivoestomatitis herpética aguda. El estudio microscópico con campo oscuro de los residuos procedentes de las lesiones necrosantes demostrará acumulaciones densas de espiroquetas.

El tratamiento de la enfermedad periodontal necrosante se divide en un tratamiento agudo con desbridamiento local, sustancias oxigenantes (aplicación directa de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhidro cuatro veces al día) y analgésicos. Suele producirse una resolución espectacular a las 48 horas tras el inicio del tratamiento. Si un paciente tiene fiebre, los antibióticos (penicilina o metronidazol) pueden ser un tratamiento complementario esencial. Puede ser necesario aplicar una segunda fase de tratamiento si el cuadro agudo ha provocado un daño morfológico irreversible del periodonto. La enfermedad no es contagiosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 340
Traumatismos dentales
Vineet Dhar

Las lesiones traumáticas de la boca se pueden clasificar en tres grupos: lesiones dentales, lesiones de los tejidos blandos (contusiones, laceraciones, abrasiones, punciones, avulsiones y quemaduras) y lesiones de la masa ósea del maxilar o la mandíbula (fracturas maxilares, mandibulares o ambas).

LESIONES DENTALES
Alrededor del 10% de los niños entre los 18 meses y los 18 años sufren traumatismos dentales graves. Las lesiones bucales son las segundas más frecuentes y suponen el 18% de todas las lesiones somáticas en el grupo de edad de 0-6 años. Las lesiones dentales son las más frecuentes de las lesiones bucales, seguidas por las de los tejidos blandos. Hay, al parecer, tres edades en las que existe una mayor propensión: la edad preescolar (1-3 años), en la que abundan, en general, las caídas y el maltrato infantil, la edad escolar (7-10 años), cuando suelen ser secundarios a accidentes de bicicleta y de los patios de recreo, y los adolescentes (16-18 años), cuando los traumatismos dentales suelen deberse a peleas, accidentes deportivos y de tráfico. Las lesiones dentales son más frecuentes en los niños con dientes salientes. Los niños con malformaciones craneofaciales o con déficits neuromusculares también presentan más riesgo de sufrir lesiones dentales. Éstas pueden afectar a los tejidos dentales duros, la pulpa dental (nervio) y las estructuras periodontales (hueso circundante y tejidos de sostén) (fig. 340.1 y tabla 340.1).

Las fracturas de los dientes pueden ser no complicadas (se limitan a los tejidos dentales duros) o complicadas (afectan a la pulpa). Si la pulpa queda al descubierto se contaminará con bacterias, lo que puede provocar infección y necrosis pulpar. En este caso, el tratamiento se complica y el pronóstico es peor.

Los dientes que se afectan con mayor frecuencia son los incisivos maxilares. Las fracturas no complicadas de la corona se tratan cubriendo la dentina expuesta y colocando una restauración estética. Las fracturas complicadas de la corona que afectan a la pulpa dental suelen requerir un tratamiento endodóncico (del conducto radicular). Las fracturas de la raíz y de la corona-raíz suelen requerir extenso tratamiento dental. Si estas lesiones afectan a los dientes primarios pueden provocar un desarrollo alterado de la dentición permanente, por lo que las lesiones significativas de los incisivos primarios han de tratarse mediante extracción.

Las lesiones traumáticas de la cavidad oral deben ser atendidas por el odontólogo lo antes posible, incluso aunque parezca que los dientes están intactos. El conjunto de los datos iniciales (radiografías, patrones de movilidad, respuesta a estímulos específicos) permite al dentista valorar la posibilidad de complicaciones futuras.

LESIONES DE LAS ESTRUCTURAS PERIODONTALES
Los traumatismos dentales que afectan a las estructuras periodontales encargadas del sostén de los dientes generalmente se asocian con desplazamiento o movilidad de éstos. Estas lesiones son más frecuentes en la dentición primaria que en la permanente. Los traumatismos del periodonto se clasifican en contusión, subluxación, intrusión, extrusión y avulsión.

Contusión
Las agresiones que provocan lesiones leves del ligamento periodontal se denominan *contusiones*. Los dientes que sufren estas lesiones no presentan movilidad ni desplazamiento, pero reaccionan muy intensamente a la percusión (golpeo suave de los dientes con un instrumento). Este tipo de lesión no suele requerir tratamiento y se resuelve sin complicaciones. Los incisivos primarios que sufren contusiones pueden cambiar de color; este signo suele ser sinónimo de degeneración pulpar y precisa estudio por el odontólogo.

Subluxación
Los dientes subluxados muestran una movilidad horizontal, vertical o ambas de leve a moderada. Suele haber hemorragia alrededor del cuello del diente, en el reborde gingival. No hay desplazamiento del diente. Muchos dientes subluxados deben inmovilizarse con férulas acrílicas para garantizar la suficiente reparación del ligamento periodontal. Algunos de estos dientes presentarán necrosis de la pulpa.

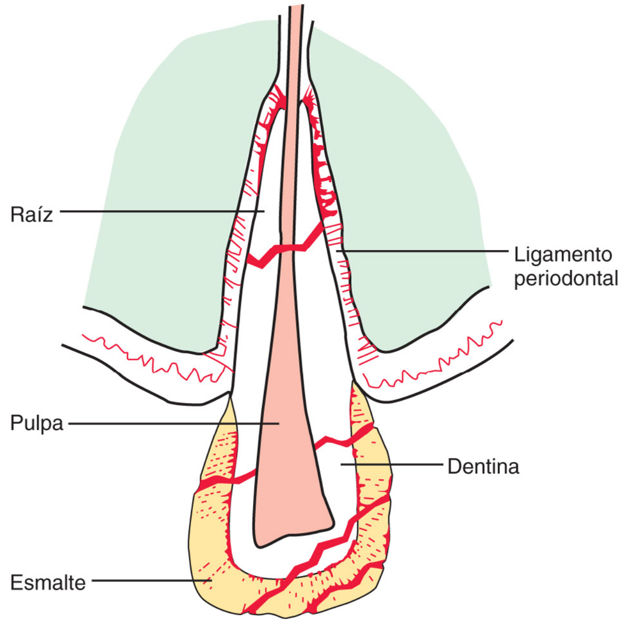

Fig. 340.1 Las fracturas dentales pueden afectar al esmalte, dentina o pulpa, y pueden producirse en la corona o en la raíz de una pieza dentaria. *(De Pinkham JR:* Pediatric dentistry: infancy through adolescence, *Philadelphia, 1988, WB Saunders, p. 172.)*

Intrusión
Los dientes incrustados son impulsados hacia adentro, en ocasiones hasta tal punto que clínicamente no son visibles. Los incisivos primarios incrustados pueden dar la falsa impresión de haber sufrido avulsión (expulsión). Para descartar la avulsión se ha de realizar una radiografía dental (figs. 340.2 y 340.3).

Extrusión
Esta lesión se caracteriza por un desplazamiento del diente desde su alveolo. El diente suele desplazarse hacia el lado lingual, con una fractura de la pared del alveolo. Estos dientes han de tratarse de inmediato; cuanto mayor sea la demora, más probabilidades habrá de que el diente quede fijo en posición anómala. El tratamiento consiste en la reducción (colocación del diente en su lugar) y fijación (férulas acrílicas). Además, con frecuencia la pulpa de estos dientes se necrosa y requiere endodoncia. La luxación hacia fuera de los dientes primarios suele tratarse con extracción, pues las complicaciones de la reducción y la fijación pueden acabar en problemas para el desarrollo de los dientes permanentes.

Avulsión
Si un diente permanente que ha sufrido una avulsión se reimplanta tan pronto como sea posible tras la lesión, existen muchas posibilidades de que el diente reimplantado quede fijo normalmente y el pronóstico es bueno. Sin embargo, si el diente permanece en un ambiente seco durante más de 1 hora, la probabilidad de que sobreviva el ligamento que sujeta el diente en su posición es baja y es frecuente el fracaso (reabsorción de la raíz, anquilosis). A los padres que presencien esta situación de urgencia se les ha de instruir para que:

- Recuperen el diente.
- Laven el diente suavemente. (No se debe restregar. No hay que tocar la raíz. Después de taponar el lavabo, el diente se sujeta por la corona y se lava con agua del grifo.)
- Coloquen el diente en su alveolo. (Vuelva a ponerlo suavemente en su posición normal. No se preocupe si el diente sobresale ligeramente. Si el padre o el niño son aprensivos y no se atreven a reponer el diente, este debe conservarse en leche de vaca fría o en otras soluciones isotónicas frías.)
- Acudan inmediatamente al odontólogo. (Durante el traslado el niño debe mantener el diente en su alveolo con un dedo. El progenitor debe colocar al niño en un asiendo apropiado para su edad, ponerle el cinturón de seguridad y conducir con precaución.)

Tabla 340.1 Lesiones de las coronas dentales

TIPO DE TRAUMATISMO	DESCRIPCIÓN	TRATAMIENTO Y DERIVACIÓN DEL PACIENTE
Lesión del esmalte (poroso)	Fractura incompleta del esmalte sin pérdida de la estructura dental	Al principio puede no requerir tratamiento, aunque debe ser evaluada periódicamente por el odontólogo
Fracturas del esmalte	Solamente fractura del esmalte dental	El diente puede ser pulido o tratado para sustituir el fragmento
Fracturas del esmalte y de la dentina	Fractura de la capa del esmalte y de la dentina del diente. Sensibilidad al frío y al aire. La pulpa se puede necrosar y provocar un absceso periapical	Remitir al paciente lo antes posible al odontólogo; la zona debe ser tratada para preservar la integridad de la pulpa subyacente
Fractura del esmalte y de la dentina con afectación de la pulpa	La contaminación bacteriana puede provocar necrosis de la pulpa, así como absceso periapical. Los dientes pueden parecer sangrantes o tener puntos pequeños rojizos	Remitir al paciente lo antes posible al dentista. El tratamiento dental de elección depende de la intensidad de la lesión, del estado de la pulpa, de la fase del desarrollo del diente, del tiempo transcurrido desde la lesión y de la existencia de otras lesiones en las estructuras de sostén. El objetivo del tratamiento es minimizar la contaminación con el fin de mejorar el pronóstico

De Josell SD, Abrams RG: Managing common dental problems and emergencies. *Pediatr Clin North Am* 38:1325–1342, 1991.

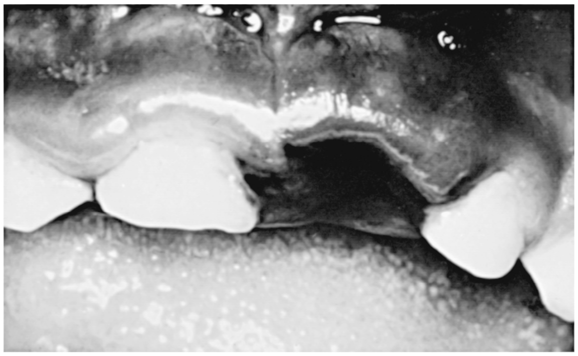

Fig. 340.2 Incisivo primario incrustado que parece arrancado.

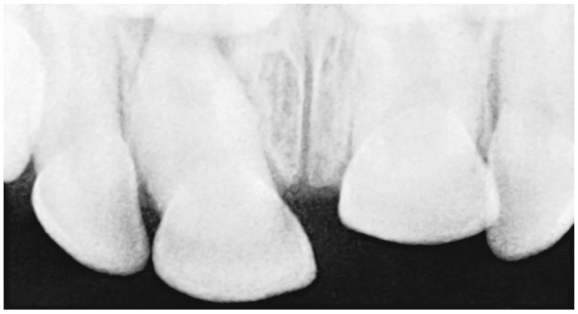

Fig. 340.3 Radiografía oclusal que documenta la intrusión del «diente ausente» presentado en la fig. 340.2.

Una vez reimplantado, el diente ha de inmovilizarse para que quede fijo; generalmente es necesaria la endodoncia. Los primeros signos de las complicaciones que acompañan al reimplante pueden aparecer ya a la semana del traumatismo o retrasarse hasta varios años después. El seguimiento dental estricto está indicado durante 1 año como mínimo.

PROFILAXIS

Para reducir al mínimo las probabilidades de lesiones dentales:

- Todos los niños o adolescentes expuestos a traumatismos deportivos deben llevar puesto un **protector bucal,** construido por el dentista o adquirido en cualquier tienda de artículos deportivos.
- Para proteger la cabeza de las caídas, los niños o adolescentes que tienen problemas neuromusculares o crisis comiciales han de llevar casco, que debe estar provisto, además, de protectores para la cara.
- Los cascos se han de utilizar al montar en bicicleta, esquiar, patinar o ir en monopatín.
- Todos los niños o adolescentes con incisivos salientes deben ser evaluados por un odontólogo u ortodoncista pediátrico.

OTRAS CONSIDERACIONES

Los niños con un traumatismo dental también pueden haber sufrido un traumatismo craneal o cervical, y por tanto en estas situaciones es preciso realizar un estudio neurológico. Debe indicarse la profilaxis del tétanos en cualquier lesión que altere la integridad de los tejidos de la boca. También se ha de considerar siempre la posibilidad de malos tratos infantiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **341**

Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca

Vineet Dhar

CANDIDIASIS OROFARÍNGEA

La infección orofaríngea por *Candida albicans* (muguet, moniliasis) (v. cap. 261.1) es frecuente en los recién nacidos que han tenido contacto con el microorganismo en el canal del parto o con la mama durante la lactancia materna. Las lesiones de la candidiasis orofaríngea (COF) aparecen en forma de placas blancas que cubren toda o parte de la mucosa orofaríngea. Estas placas se pueden desprender del corion subyacente que, característicamente, está inflamado o con hemorragias puntiformes. El diagnóstico se confirma mediante el estudio microscópico directo de los frotis con hidróxido de potasio y cultivo del raspado de las lesiones. La COF suele curarse de forma espontánea en los lactantes sanos, pero el tratamiento con nistatina de la cavidad oral del bebé y de los pezones de las madres lactantes acelera la recuperación.

La COF también constituye un problema considerable durante la terapia mielosupresiva. La **candidiasis sistémica** es una causa principal de morbilidad y mortalidad durante la terapia mielosupresiva, y aparece de forma

Fig. 341.1 Afta grande en un niño. *(De Gürkan A, Özlü SG, Altiaylik-Özer P, et al: Recurrent aphthous stomatitis in childhood and adolescence: a single-center experience.* Pediatr Dermatol *32[4]:476–480, 2015. Fig. 1.)*

casi exclusiva en enfermos que han tenido previamente una candidiasis orofaríngea, esofágica o intestinal. Este hecho significa que una profilaxis de la COF debe disminuir la incidencia de candidiasis sistémica. El uso de lavados con solución de gluconato de clorhexidina al 0,2% junto con antifúngicos sistémicos puede prevenir la COF, la candidiasis sistémica o la esofagitis candidiásica.

ÚLCERAS AFTOSAS

La úlcera aftosa (úlcera dolorosa) es una lesión especial de la boca con tendencia a recidivar (fig. 341.1). El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 341.1. Se ha observado que las úlceras aftosas afectan al 20% de la población. Su etiología es desconocida, pero se han implicado reacciones alérgicas o inmunológicas infecciosas, estrés emocional, factores genéticos y lesiones de los tejidos blandos de la boca. Las lesiones seudoaftosas pueden asociarse a enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Behçet, enteropatía sensible al gluten, síndrome de fiebre-aftas-faringitis-adenitis periódicas, síndrome de Sweet, infección por VIH (sobre todo si las úlceras son grandes y cicatrizan con lentitud), así como neutropenia cíclica. Desde el punto de vista clínico, estas úlceras se caracterizan por la presencia de lesiones bien circunscritas ulcerativas, con una base blanquecina necrótica rodeada de un halo eritematoso. Las lesiones suelen durar 10-14 días y curan sin dejar cicatriz. Los tratamientos sintomáticos sin receta, como la benzocaína y la lidocaína tópica, son eficaces, al igual que los esteroides tópicos. Se ha demostrado que la tetraciclina es beneficiosa en los brotes graves, pero hay que tener cuidado en las mujeres embarazadas, puesto que se clasifica en la categoría D del embarazo según la FDA. En los niños más pequeños (≤8 años), la tetraciclina puede afectar a los dientes en desarrollo y causar su tinción permanente.

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

Tras un periodo de incubación de alrededor de 1 semana, la primoinfección por el virus del herpes simple se manifiesta con fiebre y malestar, por lo general en un niño menor de 5 años (v. cap. 279). La manifestación clínica oral es variable y consiste, entre otros signos, en la presencia de encías eritematosas, hemorragias mucosas y grupos de vesículas pequeñas que aparecen por toda la boca. Suele existir una afectación del margen mucocutáneo y de la piel perioral (fig. 341.1). Los síntomas bucales suelen asociarse a fiebre, linfadenopatías, así como disfagia para sólidos y líquidos. Los síntomas generalmente desaparecen a las 2 semanas sin dejar cicatriz. Estos niños suelen estar deshidratados, por lo que se aconseja la administración de líquidos. Los enjuagues con analgésicos y anestésicos pueden aliviar al paciente. El aciclovir oral, si se toma en los primeros 3 días del periodo sintomático en los pacientes inmunocompetentes, es beneficioso al acortar la duración de los síntomas. Es necesario tener cuidado para evitar la autoinoculación, sobre todo a los ojos.

HERPES LABIAL RECIDIVANTE

Alrededor del 90% de la población mundial desarrolla anticuerpos frente al virus del herpes simple. En los periodos intercríticos se considera que el virus permanece latente en las neuronas sensitivas. A diferencia de la gingivoestomatitis herpética primaria, que se traduce en la clínica por la aparición de múltiples vesículas dolorosas en los labios, lengua, paladar, encías y mucosa, el herpes recidivante se suele limitar a los labios. Los episodios recidivantes no sueles provocar síntomas sistémicos, salvo las molestias provocadas por el dolor y un aspecto antiestético. Se considera que la reactivación del virus se debe a la exposición a las radiaciones ultravioleta, traumatismo tisular, estrés o fiebre. El tratamiento antivírico ofrece pocas ventajas frente al tratamiento paliativo en los pacientes que padecen herpes recidivante, pero que no presentan patología sobreañadida.

Tabla 341.1 Diagnóstico diferencial de las úlceras orales

ENFERMEDAD	COMENTARIO
FRECUENTES	
Úlceras aftosas (úlceras dolorosas)	Lesiones circunscritas y dolorosas, recidivas
Úlceras traumáticas	Accidentes, mordedura crónica de las mejillas o tras anestesia local dental
Enfermedad mano-pie-boca	Lesiones dolorosas de la lengua, en la parte anterior de la cavidad bucal, en manos o en pies
Herpangina	Lesiones dolorosas limitadas al paladar blando y orofaringe
Gingivoestomatitis herpética	Vesículas dolorosas en las zonas de transición mucocutánea, fiebre
Herpes labial recidivante	Vesículas dolorosas en los labios
Quemaduras químicas	Álcali, ácido, aspirina; dolorosas
Quemaduras térmicas	Comida caliente, eléctrica
INFRECUENTES	
Defectos de los neutrófilos	Agranulocitosis, leucemia, neutropenia cíclica; dolorosas
Lupus eritematoso sistémico	Recidivantes; pueden ser indoloras
Síndrome de Behçet	Lesiones similares a las aftosas; asociadas con úlceras genitales; uveítis
Gingivoestomatitis úlcero-necrosante	Estomatitis de Vincent; dolorosas
Sífilis	Chancro o goma; indoloras
Enfermedad de Crohn oral	Similares a las aftosas; dolorosas
Histoplasmosis	Lingual
Pénfigo	Puede limitarse a la cavidad bucal
Síndrome de Stevens-Johnson	Puede limitarse o aparecer inicialmente en la cavidad bucal

PARULIS

El parulis (tumor gomoso) es una pápula rojiza y blanda adyacente a la raíz de un diente afectado por un absceso crónico. Aparece en el punto final de un conducto de drenaje de una fístula dental. El tratamiento consiste en la identificación y extracción del diente afectado o efectuar un tratamiento del conducto radicular en el diente correspondiente.

QUEILITIS

La queilitis, o sequedad de los labios seguida de la aparición de grietas y descamación, y acompañada de una característica sensación urente es habitual en los niños. La queilitis suele estar causada por sensibilidad al contacto con sustancias, el acto de chuparse los labios, deficiencias vitamínicas, inmunodeficiencias, o infecciones fúngicas o bacterianas, y se relaciona a menudo con fiebre. El tratamiento consiste en el uso de agentes antifúngicos o antibacterianos y la aplicación frecuente de vaselina.

ANQUILOGLOSIA

La anquiloglosia o «atadura lingual» se caracteriza por la presencia de un frenillo lingual anormalmente corto que puede dificultar el movimiento de la lengua, pero rara vez interfiere con la alimentación o con el habla. El frenillo puede alargarse de modo espontáneo a medida que el niño crece. En los raros casos en los que la anquiloglosia sea grave, puede afectar a la fonación y se precisa tratamiento quirúrgico.

Fig. 341.2 **Gingivoestomatitis herpética.** Erosiones labiales con múltiples lesiones herpéticas periorales que afectan a la zona de transición mucocutánea. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 398.)*

LENGUA GEOGRÁFICA

La lengua geográfica (glositis migratoria) es una lesión benigna y asintomática que se caracteriza por la aparición de una o más placas lisas, rojo brillantes, que a menudo tienen un borde membranoso amarillento, gris o blanco, en el dorso de una lengua por lo demás normalmente rugosa. Su causa es desconocida y no precisa tratamiento (v. cap. 684).

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal) es una malformación que se manifiesta clínicamente por numerosos surcos pequeños o hendiduras de la superficie dorsal lingual (v. cap. 684). Si la lengua duele, cepillarla o irrigarla con agua puede disminuir las bacterias de las fisuras.

VARIACIONES (NORMALES) DEL DESARROLLO

Nódulos de Bohn

Los nódulos de Bohn son pequeñas anomalías del desarrollo localizadas en las caras bucal y lingual de las crestas maxilar y mandibular y en el paladar duro del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos del tejido glandular de la mucosa. No es necesario tratarlos, pues desaparecen de forma espontánea en unas pocas semanas.

Quistes de la lámina dental

Los quistes de la lámina dental son pequeñas lesiones quísticas situadas a lo largo de la cresta del borde mandibular y maxilar del recién nacido. Estas lesiones proceden de restos epiteliales de la lámina dental. El tratamiento no es necesario ya que desaparecen en unas pocas semanas.

Perlas de Epstein

Las perlas de Epstein son pequeñas lesiones del desarrollo que se localizan en la región del rafe palatino medial debido al atrapamiento de vestigios epiteliales a lo largo de la línea de fusión de las dos mitades palatinas. No requieren tratamiento, porque se desprenden espontáneamente en unas semanas.

Gránulos de Fordyce

Estos gránulos son frecuentes y casi el 80% de los adultos tiene estas granulaciones blanco-amarillentas, dispuestas en la mucosa de la cavidad oral en racimos o en seudoplacas, localizadas sobre todo en los labios o la mucosa de la boca. Se trata de glándulas sebáceas aberrantes. Las glándulas ya están presentes desde el nacimiento, pero se pueden hipertrofiar y hacerse evidentes como pápulas amarillentas discretas por primera vez en el periodo preadolescente en alrededor del 50% de los niños. No precisan tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **342**

Enfermedades de las glándulas salivales y de la mandíbula

Vineet Dhar

Con excepción de la parotiditis (v. cap. 275), las enfermedades de las glándulas salivales son raras en los niños. La hipertrofia bilateral de las glándulas submaxilares puede producirse en el VIH/SIDA, en la fibrosis quística, en la infección por el virus de Epstein-Barr y en la malnutrición, así como, de forma transitoria, durante ataques asmáticos agudos. La emesis crónica se puede acompañar de hipertrofia de las glándulas parótidas. La hipertrofia benigna de la glándula salival se ha asociado con ciertas endocrinopatías: enfermedad tiroidea, diabetes y síndrome de Cushing. Los tumores o las enfermedades infiltrativas son poco frecuentes; entre los signos de alarma se encuentran la parálisis del nervio facial, el crecimiento rápido, la piel fija, las parestesias, la ulceración y los antecedentes de radiación en la cabeza o el cuello.

PAROTIDITIS

La parotiditis aguda a menudo se debe al bloqueo, seguido de inflamación debida a la infección bacteriana. El bloqueo puede deberse a un cálculo salival o a tapones mucosos. Los cálculos pueden eliminarse mediante manipulación física, cirugía o litotricia. La **parotiditis recidivante** es una tumefacción idiopática de la glándula parótida que puede aparecer en niños por lo demás sanos. La tumefacción suele ser unilateral, pero ambas glándulas se pueden ver afectadas de forma simultánea o alternativa. El dolor es escaso; la hinchazón se limita a la glándula y suele durar 2-3 semanas. El tratamiento consiste en la aplicación de calor local, masaje glandular y antibióticos. La **parotiditis supurada** suele deberse a *Staphylococcus aureus*. Suele ser unilateral y puede acompañarse de fiebre. La glándula está hinchada, sensible y dolorosa. La parotiditis supurada responde al tratamiento antibacteriano, basado en el cultivo del pus obtenido del conducto de Stensen o por drenaje quirúrgico. Entre las causas de la parotiditis vírica se encuentran el sarampión (a menudo en brotes epidémicos), el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano 6, los enterovirus y el VIH.

RÁNULA

Se trata de un quiste de una glándula salival principal situada en la región sublingual. Una ránula es una hinchazón blanda y grande, rellena de moco y situada en el suelo de la boca. Aparece a cualquier edad, incluso en la lactancia. El quiste debe ser escindido, y el conducto seccionado ha de exteriorizarse.

MUCOCELE

Se trata de una lesión de la glándula salival provocada por una obstrucción de su conducto excretor. Se presenta con más frecuencia en el labio inferior y tiene el aspecto de una vesícula llena de líquido o un nódulo fluctuante recubierto por una mucosa de color normal. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica con extirpación de la glándula accesoria afectada.

HOYUELOS CONGÉNITOS DE LOS LABIOS

Están causados por tractos fistulosos que llevan a unas glándulas mucosas incluidas en el labio inferior. Gotean saliva, sobre todo con la estimulación salival. Los hoyuelos salivales pueden aparecer como anomalías aisladas o asociados con labio leporino o paladar hendido. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica del tejido glandular.

QUISTE DE ERUPCIÓN

Se trata de una hinchazón indolora y suave que aparece sobre un diente que está erupcionando. Si existe una hemorragia intraquística puede adoptar una coloración azulada o azul-negruzca. En la mayoría de los casos el cuadro no precisa tratamiento y se resuelve de forma espontánea con la erupción completa del diente.

XEROSTOMÍA

La xerostomía también se denomina boca seca y puede acompañar a la fiebre, deshidratación, consumo de fármacos anticolinérgicos, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de Mikulicz (infiltrados leucémicos), síndrome de Sjögren o dosis tumoricidas de radiación si las glándulas salivales están en el campo irradiado. A largo plazo, la xerostomía hace que el enfermo se vuelva muy susceptible a la caries dental.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Véase el capítulo 527.

HISTIOCITOSIS

Véase el capítulo 534.

TUMORES MANDIBULARES

El **fibroma osificante** es un tumor benigno frecuente de la mandíbula o el maxilar. Suele ser asintomático y se descubre en los estudios radiológicos rutinarios. El tratamiento consiste en la resección, debido a la posibilidad de recurrencias. El **granuloma central de células gigantes** es otra lesión frecuente que se considera más reactiva que neoplásica. Aunque suele ser asintomático se puede expandir, lo que puede provocar reabsorción de las raíces dentales y perforación de la lámina cortical. El tratamiento consiste en el legrado completo o en la extirpación quirúrgica. Los **quistes dentígeros** son lesiones frecuentes asociadas con la corona de un diente impactado o retenido. Aunque suelen ser asintomáticos, pueden agrandarse y ser destructivos. El tratamiento consiste en su extirpación quirúrgica.

Los tumores malignos primarios maxilomandibulares en los niños son: linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico, linfosarcoma, ameloblastoma y, rara vez, fibrosarcoma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 343

Diagnóstico radiológico de los procesos dentales

Vineet Dhar

La radiología diagnóstica dental en pediatría sigue el principio ALARA (tan baja como sea razonablemente posible, *As Low As Reasonably Achievable*). En los niños, las radiografías intraorales, como las de aleta de mordida y las radiografías periapicales seleccionadas, se realizan durante las consultas odontológicas rutinarias y se repiten cada 6-24 meses según la valoración del riesgo de caries. Otras radiografías, como las ortopantomografías, las radiografías cefalométricas y la tomografía computarizada de haz cónico (TCHC) dental se realizan cuando está indicado. La exposición acumulada a la radiación debido a las radiografías dentales rutinarias suele ser mínima. Además, se toman precauciones como el uso de película de alta velocidad, colimación del haz, delantales y collares tiroideos protectores, una técnica apropiada y la minimización del número de exposiciones, para que la exposición a la radiación sea mínima.

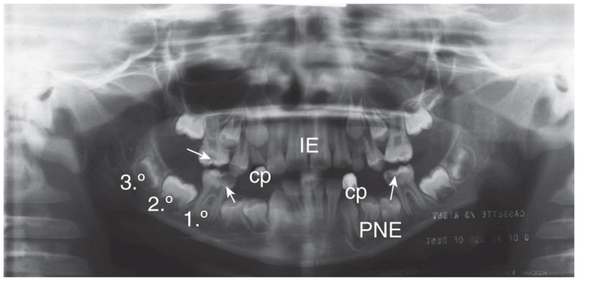

Fig. 343.1 Ortopantomografía de un niño de 10 años que presenta una extensa caries dental de los primeros molares permanentes *(flechas)*, así como estructuras normales: 1.er molar permanente erupcionado, 2.º molar no erupcionado y 3.er molar no erupcionado; incisivos erupcionados *(IE)*, premolares no erupcionados *(PNE)* y caninos primarios erupcionados *(cp)*.

Las **radiografías intraorales de los dientes** son placas directas y muy detalladas que reflejan planos de sección a nivel de los dientes del niño y sus estructuras óseas de sostén. La placa o el receptor de la imagen se coloca lingualmente a los dientes y el haz de rayos X se dirige a través de ellos y sus estructuras de sostén. Las imágenes resultantes permiten detectar caries dental, pérdida de hueso alveolar (enfermedad periodontal), abscesos a nivel de las raíces dentales y traumatismos de los dientes y del hueso alveolar, así como el estado de desarrollo de los dientes permanentes en el interior del hueso.

La ortopantomografía o **radiografía panorámica** proporciona una sola imagen tomográfica del maxilar y la mandíbula que incluye todos los dientes y las estructuras de sostén. El tubo de rayos X gira alrededor de la cabeza del enfermo, con el correspondiente desplazamiento de la **placa radiográfica o del receptor de imagen durante la exposición.** En la imagen panorámica aparecen los dientes, los cuerpos, ramas y cóndilos mandibulares, los senos maxilares y la mayoría de las paredes faciales. Estas imágenes son útiles para detectar alteraciones del número de dientes, el patrón de erupción y de desarrollo dental, lesiones quísticas y neoplásicas, infecciones óseas y fracturas, así como caries dental y enfermedad periodontal (v. fig. 343.1).

Las **radiografías cefalométricas** son proyecciones craneales anteroposteriores y laterales tomadas por un **cefalostato** (aparato que posiciona la cabeza) y utilizan técnicas que muestran de forma clara el esqueleto facial y las partes blandas de la cara. Un protocolo de estudio similar para colocar a los niños se usa en todo el mundo. De acuerdo con estas imágenes, es posible establecer puntos y planos faciales y craneales que se pueden comparar con las imágenes estandarizadas obtenidas a partir de millares de estudios. El estudio periódico con radiografías cefalométricas permite establecer el crecimiento facial del niño. Así se pueden determinar cuantitativamente las relaciones entre el maxilar, la mandíbula, la base del cráneo y el esqueleto facial. Además, permite medir de forma seriada la alineación de los dientes y su relación con el hueso de sostén.

La TCHC dental es una variación de la tomografía computarizada (TC) tradicional. Se utiliza sobre todo para evaluar las regiones oral y maxilofacial y los dientes. La TCHC suele producir una exposición a la radiación menor que la TC tradicional, pero mayor que la radiografía dental convencional. La TCHC tiene varias indicaciones, como la evaluación de las patologías orales-maxilofaciales, el diagnóstico de los traumatismos dentales, el tratamiento endodóncico, la visualización de los dientes anómalos, la evaluación ortodóncica, o la valoración de la fisura palatina, entre otros cuadros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

El esófago

Capítulo 344

Embriología, anatomía y función del esófago

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

El esófago es un conducto muscular hueco, limitado por la faringe en su parte superior y por el estómago en su parte inferior por medio de dos esfínteres que permanecen cerrados tónicamente. Su función primaria es transportar los alimentos ingeridos desde la boca hasta el estómago. No desempeña un papel activo en la digestión de los alimentos, ya que prácticamente no tiene glándulas ni enzimas digestivas y, además, el alimento permanece en contacto con el esófago durante muy poco tiempo.

EMBRIOLOGÍA

El esófago se desarrolla a partir del intestino anterior posfaríngeo y se diferencia del estómago a las 4 semanas de gestación. Simultáneamente, la tráquea crece por delante del esófago en desarrollo y el divertículo traqueobronquial resultante crece y se diferencia en el pulmón. Un trastorno en este estadio provoca anomalías congénitas, como **fístula traqueoesofágica.** La longitud del esófago es de 8-10 cm al nacimiento y se duplica en los primeros 2-3 años de vida, hasta alcanzar una longitud de unos 25 cm en el adulto. A las 8 semanas de gestación la porción abdominal del esófago es tan grande como el estómago; sin embargo, disminuye progresivamente y en el momento del nacimiento tan solo es de unos pocos milímetros, aunque alcanzará una longitud de unos 3 cm a los pocos años de edad. Esta localización intraabdominal, tanto del esófago distal como del **esfínter esofágico inferior** (EEI), constituye un mecanismo antirreflujo destacado, ya que un aumento de la presión intraabdominal se transmite también al esfínter, lo que incrementa su defensa. Se puede observar deglución fetal ya a las 16-20 semanas de gestación, lo que facilita la circulación del líquido amniótico; así, el **polihidramnios** marca un defecto en el proceso de deglución o de una obstrucción esofágica o del tracto gastrointestinal superior. La succión y la deglución no se coordinan totalmente hasta la semana 34 de embarazo, lo que es fundamental en relación con las dificultades para la alimentación de los niños prematuros.

ANATOMÍA

La luz del esófago está tapizada por un epitelio plano poliestratificado, grueso, no queratinizado, con carácter protector, que se transforma súbitamente en epitelio cilíndrico simple a la altura del límite superior gástrico en la **unión gastroesofágica (UGE).** Este epitelio escamoso es relativamente resistente a las secreciones gástricas (a diferencia del epitelio cilíndrico ciliado del aparato respiratorio). Sin embargo, pueden producirse cambios morfológicos debido a la irritación crónica producida por el contenido gástrico (engrosamiento de la capa basal y alargamiento del crecimiento papilar en el epitelio) y generar una metaplasia en el epitelio del esófago distal en el proceso de transformación de epitelio escamoso a cilíndrico. Las capas más profundas del epitelio esofágico son: la lámina propia, la muscular de la mucosa, la submucosa y las dos capas subyacentes de muscular propia (capa circular rodeada por la longitudinal). Los dos esfínteres limitantes del esófago, el **esfínter esofágico superior (EES),** a la altura del músculo cricofaríngeo, y el **EEI,** a la altura de la **UGE,** estrechan el calibre de la luz esofágica en sus límites superior e inferior. La capa muscular propia del tercio superior del esófago es, predominantemente, de carácter estriado, mientras que en los dos tercios inferiores es de carácter liso. Las enfermedades que afectan al músculo estriado (disfunción cricofaríngea y parálisis cerebral) se manifiestan en el esófago superior, mientras que las que afectan al músculo liso (acalasia y esofagitis por reflujo) se manifiestan en el esófago inferior. El músculo del EEI y la «línea Z» de la mucosa de la UGE pueden estar separados por unos pocos centímetros.

FUNCIÓN

El esófago se puede dividir en tres partes: el EES, el cuerpo del esófago y el EEI. En reposo, el tono del EEI suele ser de unos 20 mmHg. Generalmente se consideran como valores anómalos <10 mmHg, si bien parece mantener su capacidad para evitar el reflujo del contenido gástrico con una presión >5 mmHg. La presión del EEI se eleva cuando esta aumenta en el interior del estómago, ya sea debido a contracciones gástricas o del músculo de la pared abdominal («prensa abdominal»), o bien debido a la aplicación de una presión externa sobre esta. También aumenta como respuesta a estímulos colinérgicos, estimulación por la gastrina, alcalinización gástrica o debido a ciertos fármacos (betanecol, metoclopramida o cisaprida). La presión del EES es más variable y suele ser superior a la del EEI; disminuye casi a cero durante el sueño profundo, pero aumenta significativamente durante la prensa abdominal y el estrés. El EES y el EEI se relajan brevemente para permitir el paso de material durante la deglución, los eructos, el reflujo y el vómito. Pueden contraerse en respuesta a niveles subumbral de reflujo (reflejo de cierre esofagoglótico).

La **deglución** se inicia con la elevación de la lengua, que empuja el bolo hacia la faringe. La laringe se eleva y se mueve hacia delante, lo que relaja y mantiene abierto el EES, mientras que los pliegues ariepiglóticos opuestos se cierran. La epiglotis cae hacia atrás cerrando la laringe y dirigiendo el bolo sobre la misma hacia el EES. El paladar blando obstruye la nasofaringe. El peristaltismo primario así originado es una contracción que procede de la orofaringe y limpia el esófago en sentido distal (fig. 344.1). La disfunción relacionada con la deglución orofaríngea puede producirse a varios niveles (tabla 344.1). Casi al mismo tiempo que se relaja el EES al inicio de la deglución también se relaja el EEI, que hasta entonces había permanecido tónicamente contraído, constituyendo una barrera contra el reflujo gastroesofágico (RGE). Sin embargo, la relajación del EEI se prolonga más, hasta que lo atraviesa la onda peristáltica y lo cierra. La velocidad normal de

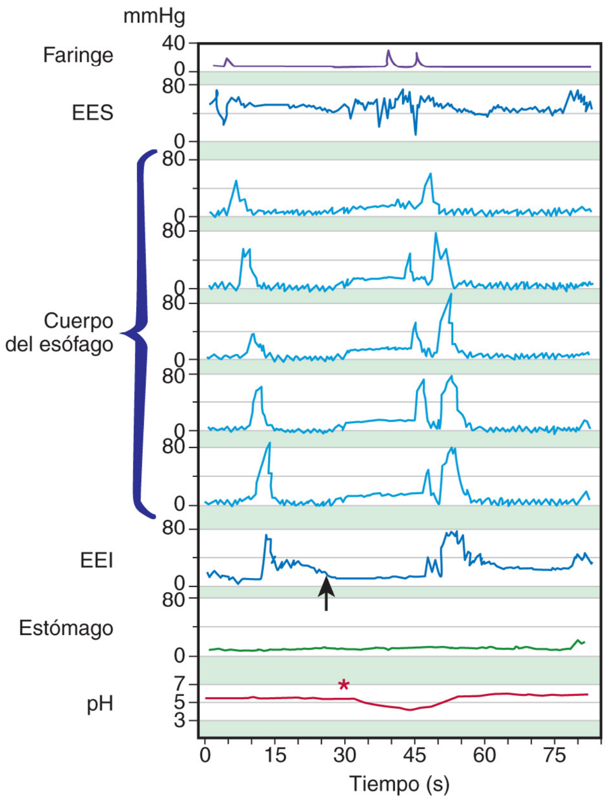

Fig. 344.1 Trazado continuo de la motilidad esofágica que muestra dos degluciones, que vienen indicadas por la contracción faríngea asociada con relajación del esfínter esofágico superior *(EES)*, seguida de peristaltismo en el cuerpo del esófago. El esfínter esofágico inferior *(EEI)* muestra también una relajación transitoria *(flecha)* no asociada con una deglución. Hay un episodio de reflujo gastroesofágico *(*)* registrado por una sonda de pH en el momento de la relajación transitoria del EEI. *(Por cortesía de John Dent, FRACP, PhD and Geoffrey Davidson, MD.)*

Tabla 344.1	Eventos mecánicos de la deglución orofaríngea y evidencia de disfunción
EVENTO MECÁNICO	**EVIDENCIA DE DISFUNCIÓN**
Cierre nasofaríngeo	Regurgitación nasofaríngea Voz nasal
Cierre laríngeo	Aspiración durante el tránsito del bolo
Apertura del esfínter esofágico superior	Disfagia Residuo/aspiración posdeglución Formación de divertículo
Carga de la lengua y propulsión del bolo	Bolo lento mal dirigido
Aclaramiento faríngeo	Residuo posdeglución en la hipofaringe/aspiración

Modificada de Pandolfino JE, Kahrilas PJ: Esophageal neuromuscular function and motility disorders. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, New York, 2016, Elsevier (Table 43.1).

la onda peristáltica esofágica es de unos 3 cm/segundo; la onda tarda por lo menos 4 segundos en recorrer los 12 cm de longitud que mide el esófago en un lactante pequeño y necesita un tiempo significativamente más prolongado en el niño mayor. La estimulación facial con un soplo de aire puede provocar la deglución y despertar el peristaltismo esofágico en lactantes pequeños y sanos, lo que se conoce como el **reflejo de deglución de Santmyer.**

La relajación del EEI, además de permitir el paso del alimento al estómago a través de la UGE, facilita la expulsión del aire deglutido y la expulsión retrógrada del alimento desde el estómago. Quizá como una extensión de estas funciones, el EEI permite episodios breves de reflujo fisiológico que aparecen cinco veces en la primera hora posprandial, sobre todo en el estado de vigilia, pero que son raros en otro momento. La **relajación transitoria del EEI,** no relacionada con la deglución, es el principal mecanismo subyacente responsable del **reflujo patológico** (v. fig. 344.1).

La íntima relación anatómica entre la parte superior del aparato digestivo y el sistema respiratorio obliga a que exista una protección funcional del aparato respiratorio durante la deglución y la expulsión retrógrada del contenido gástrico. Este sistema de protección lo representan el tono del EEI, la constricción del EEI por los pilares del diafragma que lo circundan y la protección del EES tónico. El peristaltismo secundario, similar al peristaltismo primario, pero sin el componente oral, se origina en la parte superior del esófago, desencadenado sobre todo por el RGE, por lo que también limpia el esófago del contenido gástrico que haya podido refluir. Otro reflejo protector es la deglución faríngea (que se inicia por encima del esófago, pero sin participación lingual). Los múltiples mecanismos de protección frente a la aspiración incluyen la coordinación rítmica de la deglución y la respiración, así como una serie de reflejos protectores con aferencias y eferencias esofagofaríngeas que cierran el EES o la laringe. Estos reflejos son: el reflejo contráctil esófago-EES, el reflejo contráctil faringo-EES, el reflejo de cierre esofagoglótico y dos reflejos de aducción faringoglóticos. Estos dos últimos se estimulan por los quimiorreceptores presentes en la superficie laríngea de la epiglotis y los mecanorreceptores situados en los pliegues ariepiglóticos. Es probable que las interacciones entre el esófago y el aparato respiratorio, que causan las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por RGE (ERGE), se puedan explicar por ligeras anomalías en estos reflejos protectores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

344.1 Manifestaciones clínicas frecuentes y técnicas diagnósticas

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica consisten en dolor, obstrucción o dificultad de la deglución, movimiento retrógrado anómalo del contenido gástrico (reflujo, regurgitación o vómito) o hemorragia; la enfermedad esofágica también se puede manifestar por síntomas de carácter respiratorio. El dolor torácico se relaciona con la deglución **(pirosis)** y puede ser un signo de esofagitis, si bien un dolor de características similares puede aparecer en enfermedades cardiacas, pulmonares o del sistema osteomuscular, o bien por una hiperalgesia visceral. El dolor durante la deglución **(odinofagia)** sí relaciona más la enfermedad con la faringe y el esófago, y con frecuencia indica una inflamación de la mucosa. La obstrucción esofágica total aparece de manera aguda como consecuencia de cuerpos extraños intraesofágicos, incluida una impactación del bolo alimenticio; puede ser congénita, como en la atresia esofágica, o puede aparecer al cabo del tiempo como una estenosis péptica que obstruye el esófago. La deglución dificultosa **(disfagia)** puede ser consecuencia de una obstrucción esofágica oclusiva incompleta (debido a compresión extrínseca, estenosis intrínseca o cuerpos extraños) o de una motilidad esofágica anómala (ya sea primaria/idiopática o secundaria a enfermedad sistémica). Una tercera causa de disfagia son las lesiones inflamatorias del esófago sin obstrucción ni alteraciones de la motilidad; la esofagitis eosinofílica, que afecta sobre todo a los niños varones mayores, es relativamente común.

La alteración esofágica más frecuente en los niños es la **ERGE,** que consiste en la expulsión retrógrada del contenido gástrico al esófago. La **esofagitis** puede estar provocada por ERGE, enfermedad eosinofílica, infección o por sustancias cáusticas. La **hemorragia** esofágica puede deberse a una esofagitis grave con resultado de ulceraciones y erosiones que pueden provocar anemia o pruebas positivas para sangre oculta en heces. Si la hemorragia es más grave y aguda puede responder a la rotura de **varices esofágicas,** lo que provocaría una hematemesis que habría que diferenciar de la hemorragia de origen más distal (úlcera gástrica) o más proximal (epistaxis o hemoptisis). Los síntomas respiratorios de la enfermedad esofágica pueden ser consecuencia de la introducción incorrecta del contenido esofágico en el interior del aparato respiratorio o de unas respuestas reflejas anómalas del aparato respiratorio en relación con los estímulos esofágicos.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El esófago se puede estudiar mediante radiología, endoscopia, histología, gammagrafía, manometría, pH-metría (asociada con polisomnografía, si está indicada) e impedancia intraluminal multicanal. Los estudios radiológicos esofágicos con contraste (generalmente bario) se realizan de manera seriada con fluoroscopia, de forma que permitan valorar tanto el peristaltismo como la anatomía. Aunque la mayoría de estos estudios se solicitan para valorar la ERGE, no son sensibles ni específicos a este respecto; sin embargo, pueden detectar complicaciones de la ERGE (estenosis) o situaciones que simulan una ERGE (estenosis pilórica o malrotación con vólvulo intermitente), o una hernia de hiato simultánea como complicación de la ERGE.

La fluoroscopia con bario es óptima para la valoración de las anomalías estructurales (como duplicaciones, estenosis, hernia de hiato, estenosis esofágica congénita, o compresión esofágica extrínseca por un vaso sanguíneo aberrante) y para valorar las posibles causas de las alteraciones de la motilidad (como la acalasia). En ciertas situaciones especiales se utilizan variaciones del estudio radiológico rutinario con bario. Cuando se sospecha una fístula traqueoesofágica *tipo H*, la prueba es más sensible si el radiólogo, con el paciente en decúbito prono, distiende el esófago con bario administrado a través de una sonda nasogástrica. Para valorar la disfagia en los niños, la prueba óptima es una evaluación videofluoroscópica de la deglución con bario de diferentes consistencias (tránsito baritado modificado, vídeo-esofagograma orofaríngeo o tránsito con galletas) que muestra la descoordinación de las fases faríngea y esofágica de la deglución y cualquier aspiración asociada.

En algunos centros, la evaluación endoscópica de la deglución con fibra óptica utiliza la endoscopia nasofaríngea para visualizar la faringe y la laringe durante la deglución de los alimentos realzados con colorantes cuando se sospecha disfagia, penetración laríngea o aspiración. A veces se combina esto con una prueba de sensibilidad del reflejo aductor laríngeo en respuesta a una insuflación calibrada de aire a través del endoscopio a los aritenoides, lo que genera una prueba combinada de evaluación sensitiva endoscópica de la deglución con ayuda de fibra óptica que valora los mecanismos de una posible aspiración. La endoscopia permite la visualización directa de la mucosa esofágica, la extracción de cuerpos extraños y el tratamiento de las varices esofágicas. Permite también la toma de biopsias (mejorando así el diagnóstico de la **ERGE endoscopia-negativa** y permitiendo diferenciar la ERGE de la esofagitis eosinofílica) y ayuda a diagnosticar esofagitis de origen viral o fúngico.

La gammagrafía es útil para valorar la eficacia del peristaltismo y demostrar los episodios de reflujo. Si bien no es una prueba muy sensible, puede ser muy específica de la aspiración y permite la cuantificación del vaciamiento gástrico, orientando así hacia la etiología de la ERGE. La sialografía isotópica

relacionada puede demostrar aspiración e incluso cantidades minúsculas de saliva.

La manometría esofágica valora las alteraciones de la motilidad desde la faringe hasta el estómago; también es capaz de detectar y caracterizar disfunciones que radiológicamente pueden pasar inadvertidas mediante las mediciones de presión sincronizadas y cuantitativas realizadas a lo largo del esófago. La manometría suele ser útil en lactantes pequeños y los esfínteres se estudian de manera óptima con el manguito de Dent en vez de con los simples puertos disponibles para el cuerpo esofágico. Ahora se dispone de la manometría esofágica de alta resolución, junto con el estudio videofluoroscópico de la deglución para evaluar la relajación del EES, así como las presiones faríngea y peristáltica, en algunos centros experimentados.

La monitorización ampliada del pH del esófago distal es una prueba sensible para el estudio de los episodios de RGE ácidos que puede cuantificar la duración y grado de la acidez, pero no el volumen de los episodios de reflujo. Se relaciona con la polisomnografía (un neumograma) cuando se sospecha que el RGE causa apnea o síntomas similares. La impedancia intraluminal multicanal es un método independiente del pH para la detección de los movimientos del bolo en el esófago; con una sonda de pH incorporada puede diferenciar el reflujo gaseoso, el reflujo líquido ácido y el reflujo líquido no ácido, la extensión proximal del reflujo y varias características de la función esofágica, como la dirección del flujo del bolo, la duración de la presencia del bolo y su aclaramiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 345

Anomalías congénitas

345.1 Atresia esofágica y fístula traqueoesofágica

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La atresia esofágica (AE) es la anomalía congénita más frecuente del esófago y su prevalencia es de 1,7/10.000 recién nacidos vivos, de los cuales más del 90% presentan una fístula traqueoesofágica (FTE) asociada. En la forma más frecuente de AE, el esófago superior finaliza en un fondo de saco ciego y la FTE se conecta con el esófago distal (tipo C). En la figura 345.1 se indican los tipos de AE y de FTE, así como sus frecuencias relativas. La causa exacta aún se desconoce; las características asociadas son una edad materna elevada, etnicidad europea, obesidad, nivel socioeconómico bajo y tabaquismo. Este defecto tiene una supervivencia superior al 90%, debido sobre todo al progreso de los cuidados intensivos neonatales, al diagnóstico precoz y al tratamiento adecuado. Los niños con peso <1.500 g al nacer y los que sufren trastornos cardiacos graves asociados presentan el mayor riesgo de mortalidad. El 50% de los lactantes no son sindrómicos, sin otras anomalías, mientras que el resto presentan alteraciones asociadas, siendo las más frecuentes el síndrome VACTERL (anomalías vertebrales, anorrectales [cardiacas], traqueales, esofágicas, renales, radiales [de las extremidades, *limb* en inglés]). Se observan trastornos cardiacos y vertebrales en el 32% y el 24% de los casos, respectivamente. El síndrome VACTERL suele asociarse con una inteligencia normal. A pesar de una baja concordancia entre gemelos y la baja incidencia de casos familiares, los factores genéticos intervienen en la patogenia de la FTE en algunos pacientes, como se sugiere por mutaciones discretas en casos sindrómicos: síndrome de Feingold *(N-MYC)*, síndrome CHARGE (*c*oloboma del ojo, anomalías del sistema nervioso *c*entral, defectos cardiacos [*h*eart], *a*tresia de coanas, *r*etraso del crecimiento y/o del desarrollo, defectos *g*enitales y/o urinarios [hipogonadismo], anomalías del oído [*e*ar] y/o hipoacusia) *(CHD7)* y síndrome de anoftalmía-esofágico-genital *(SOX2)*.

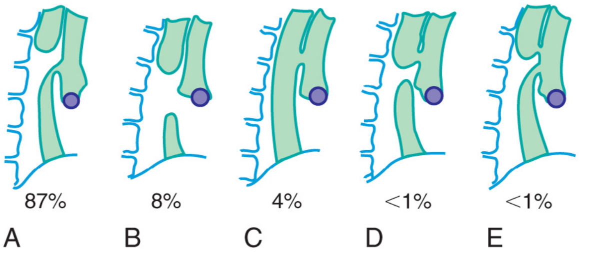

Fig. 345.1 Diagramas de las cinco formas más frecuentes de atresia esofágica y de fístula traqueoesofágica, mostradas por orden de frecuencia.

PRESENTACIÓN

El recién nacido con AE suele presentar hipersalivación y babeo por la boca y la nariz después del nacimiento, así como episodios de tos, cianosis y dificultad respiratoria. La alimentación acentúa estos síntomas, provoca regurgitación y puede causar aspiración. La aspiración del contenido gástrico a través de una fístula distal provoca una neumonitis más lesiva que la que se desarrolla por aspiración de las secreciones faríngeas procedentes de un fondo de saco ciego a nivel superior. El lactante con una FTE aislada en ausencia de AE (fístula «tipo H») puede buscar atención médica en etapas más tardías de la vida en relación con problemas respiratorios crónicos, como broncoespasmo refractario y neumonías de repetición.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar una AE en el recién nacido si aparece una dificultad respiratoria de instauración precoz y existe una incapacidad para pasar la sonda nasogástrica u orogástrica. Los hallazgos en las pruebas de imagen de ausencia de la burbuja gástrica fetal y la presencia de un polihidramnios materno pueden orientar hacia el diagnóstico de AE antes del parto. En las radiografías simples, realizadas para la valoración de la dificultad respiratoria, el extremo de la sonda aparece enrollado en espiral en el bolsillo esofágico y/o se observa distensión gástrica con aire, lo que indica la presencia de una FTE coexistente (fig. 345.2). Por el contrario, en la AE aislada el abdomen

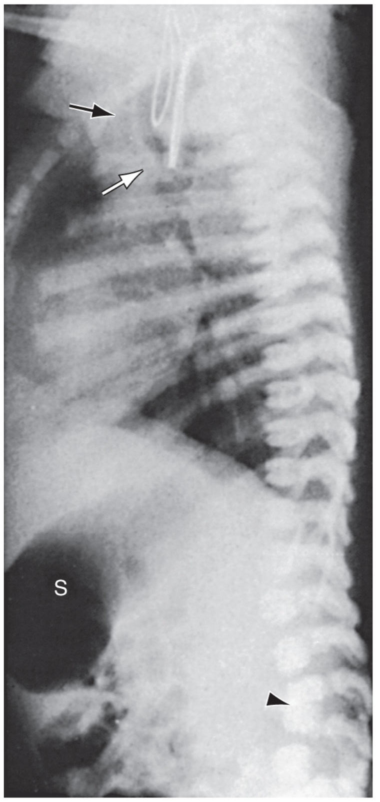

Fig. 345.2 **Fístula traqueoesofágica.** Radiografía lateral que muestra una sonda nasogástrica enrollada *(flechas)* en el segmento proximal de un esófago atrésico. Se sugiere la fístula distal por la dilatación gaseosa del estómago *(E)* y del intestino delgado. La *punta de flecha* marca una fusión vertebral, mientras que un soplo cardiaco y la cardiomegalia sugieren la presencia de una comunicación interventricular. Este paciente presentaba elementos de la anomalía VATER (vertebrales, anorrectales, traqueales, esofágicas, renales y radiales). *(De Balfe D, Ling D, Siegel M: The esophagus. En Putman CE, Ravin CE, editors:* Textbook of diagnostic imaging, *Philadelphia, 1988, WB Saunders.)*

aparece excavado y no tiene aire. La FTE aislada (tipo H) se puede identificar mediante un esofagograma con contraste administrado a presión (fig. 345.3). Además, el orificio se puede detectar mediante broncoscopia o cuando, al inyectar azul de metileno en el tubo endotraqueal durante la endoscopia, dicho colorante se visualiza en el esófago durante la inspiración forzada. El diagnóstico diferencial de las lesiones esofágicas congénitas se muestra en la tabla 345.1.

TRATAMIENTO

En principio, es fundamental mantener una vía aérea permeable, descomprimir la bolsa proximal en el preoperatorio para evitar la aspiración de las secreciones y administrar antibióticos para evitar neumonías. La colocación del niño en decúbito prono minimiza el movimiento de las secreciones gástricas al interior de una fístula distal, y la aspiración esofágica reduce al mínimo la posibilidad de aspiración de las secreciones de un fondo de saco ciego. Hay que evitar la intubación endotraqueal con ventilación mecánica si es posible, ya que puede empeorar la distensión gástrica. La ligadura quirúrgica de la FTE y la anastomosis primaria término-terminal del esófago a través de una toracotomía derecha constituye el tratamiento quirúrgico estándar. En el lactante prematuro o con complicaciones de cualquier naturaleza, el cierre primario se puede demorar mediante la colocación transitoria de una sonda de gastrostomía y la realización de una ligadura de la fístula. Si la distancia entre los extremos terminales atrésicos del esófago es >3-4 cm (>3 cuerpos vertebrales) no se puede realizar la reparación primaria y habrá que interponer un fragmento de estómago, yeyuno o colon a manera de neoesófago. Es necesario prestar especial cuidado para descartar anomalías cardiacas u otras posibles alteraciones asociadas. Es posible realizar una reparación quirúrgica por toracoscopia, que se asocia con un pronóstico favorable a largo plazo.

PRONÓSTICO

La mayoría de los niños con AE y FTE crecen normalmente y pueden llevar vidas sin alteraciones; sin embargo, a veces aparecen complicaciones, sobre todo durante los primeros 5 años de vida. Las complicaciones quirúrgicas incluyen fístula de la anastomosis, refistulización y estenosis en la anastomosis. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, como consecuencia de anomalías intrínsecas de la función esofágica, que se asocia a menudo con retraso del vaciamiento gástrico, supone un reto terapéutico añadido. La

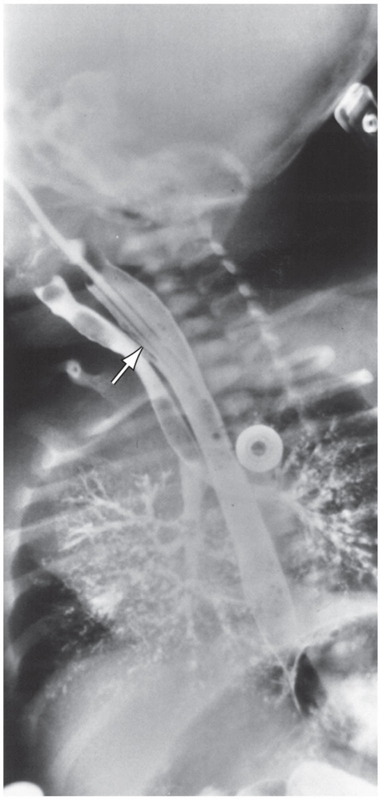

Fig. 345.3 Fístula de tipo H *(flecha)* en un lactante observada en un tránsito baritado en proyección frontal-oblicua. La cara traqueal de la fístula suele ser superior a la cara esofágica. El bario delimita el árbol traqueobronquial. *(De Wyllie R, Hyams JS, editors:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *ed 3, Philadelphia, 2006, Saunders Elsevier, p. 299.)*

Tabla 345.1 Aspectos clínicos de las anomalías del desarrollo esofágico

ANOMALÍA	EDAD DE PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS PREDOMINANTES	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Atresia aislada	Neonatos	Regurgitación de las tomas Aspiración	Esofagograma* Radiografía simple: abdomen sin gas	Cirugía
Atresia + FTE distal	Neonatos	Regurgitación de las tomas Aspiración	Esofagograma* Radiografía simple: abdomen con gas	Cirugía
FTE tipo H	Lactantes a adultos	Neumonía recidivante Bronquiectasias	Esofagograma* Broncoscopia†	Cirugía
Estenosis esofágica	Lactantes a adultos	Disfagia Impactación de alimentos	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación‡ Cirugía§
Quiste de duplicación	Lactantes a adultos	Disnea, estridor, tos (lactantes) Disfagia, dolor torácico (adultos)	Ecografía* RM/TC†	Cirugía
Anomalía vascular	Lactantes a adultos	Disnea, estridor, tos (lactantes) Disfagia (adultos)	Esofagograma* Angiografía† RM/TC/ECO	Modificación de la dieta‡ Cirugía§
Anillo esofágico	Niños a adultos	Disfagia	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación‡ Incisión endoscópica§
Membrana esofágica	Niños a adultos	Disfagia	Esofagograma* Endoscopia†	Dilatación con bujías

FTE, fístula traqueoesofágica.
*Prueba diagnóstica de elección.
†Prueba de confirmación.
‡Estrategia terapéutica primaria.
§Estrategia terapéutica secundaria.
De Madanick R, Orlando RC: Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, New York, 2016, Elsevier, Table 42.2.

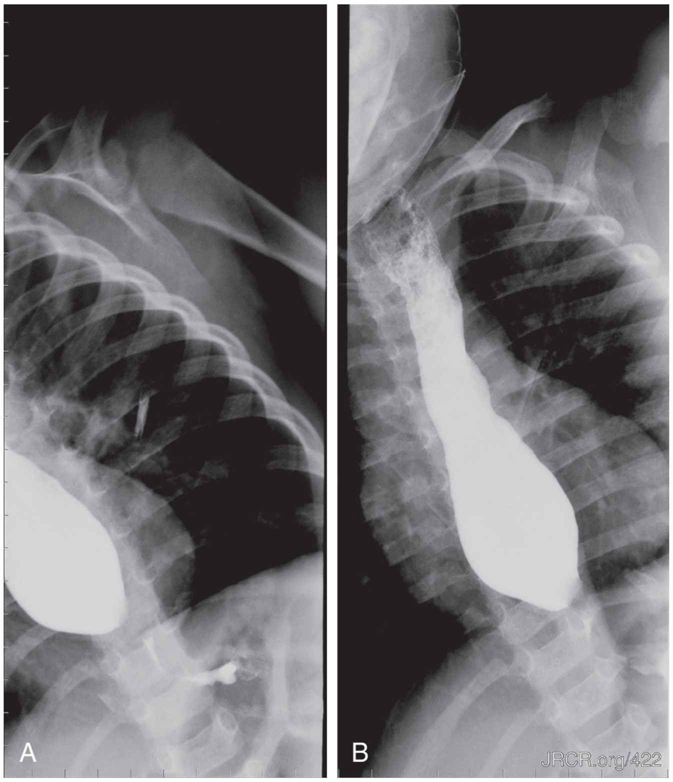

Fig. 345.4 Niño de 18 meses con estenosis esofágica congénita. El esofagograma con bario como contraste muestra una proyección AP **(A)** y un intento infructuoso de obtener una proyección lateral **(B),** debido a una mala colaboración del paciente. Se observa un estrechamiento corto asimétrico del esófago distal, así como una dilatación proximal del esófago. No se observó reflujo gastroesofágico. *(De Serrao E, Santos A, Gaivao A: Congenital esophageal stenosis: a rare case of dysphagia*, J Radiol Case Rep *4[6]:8–14, 2010. Fig. 2.)*

enfermedad por reflujo gastroesofágico contribuye de manera significativa al desarrollo de la enfermedad respiratoria **(enfermedad reactiva de las vías respiratorias),** que a menudo complica la AE y la FTE, y que también empeora con frecuencia las estenosis anastomóticas tras la reparación de la AE.

Muchos pacientes tienen una traqueomalacia asociada que mejora con el crecimiento del niño. Por tanto, es importante centrarse en la prevención de las complicaciones a largo plazo utilizando técnicas de seguimiento adecuadas (endoscopia, pH-impedancia).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

345.2 Hendiduras laringotraqueoesofágicas

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Estas alteraciones infrecuentes aparecen cuando el tabique entre el esófago y la tráquea no se desarrolla totalmente, lo que da lugar a la presencia de un conducto común defectuoso entre el faringoesófago y la luz laringotraqueal, que provoca una incompetencia del cierre laríngeo durante la deglución o el reflujo. Otras anomalías del desarrollo, como la AE y la FTE, se observan en el 20% de los pacientes con hendiduras. La gravedad de los síntomas de presentación depende del tipo de hendidura; con frecuencia se clasifican en cuatro tipos (I-IV) en función de la extensión inferior de esta. En las etapas precoces de la vida, el lactante presenta estridor, asfixia, cianosis, aspiración de las tomas e infecciones pulmonares recidivantes. El diagnóstico es difícil y suele requerir la visualización directa del esófago y de la laringe. Cuando se realiza un estudio radiológico con contraste, este se observa a menudo en el esófago y en la tráquea. El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica, que puede ser compleja si el defecto es extenso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 345.5 Niño de 18 meses con estenosis esofágica congénita. La esofagoscopia mostró una estenosis circunferencial, ligeramente no central en el esófago distal, 2 cm proximal a la unión esofagogástrica. *(De Serrao E, Santos A, Gaivao A: Congenital esophageal stenosis: a rare case of dysphagia*, J Radiol Case Rep *4[6]:8–14, 2010. Fig. 3.)*

345.3 Estenosis esofágica congénita

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La estenosis esofágica congénita (EEC) es una anomalía rara del esófago que tiene relevancia clínica. Aunque se desconoce la incidencia original, se estima que afecta a 1:25.000-50.000 nacidos vivos. El defecto se debe a la separación incompleta entre el tracto respiratorio y el intestino primitivo el 25.° día de vida fetal. La EEC presenta tres tipos histológicos diferentes: membrana esofágica, vestigios bronquiales totales (VBT) y vestigios fibromusculares (VFM). Los síntomas varían según la localización y la gravedad del defecto. Las lesiones más altas presentan síntomas respiratorios, mientras que las más bajas presentan disfagia y vómitos. El esofagograma (fig. 345.4), la RM, la TC y la ecografía endoscópica se utilizan para el diagnóstico. Se realiza una endoscopia (fig. 345.5) para evaluar las anomalías de la mucosa, como estenosis, cuerpos extraños y esofagitis. Las opciones terapéuticas (corrección quirúrgica, dilataciones con bujías) se escogen en función de la localización, la gravedad y el tipo de estenosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **346**

Alteraciones obstructivas y de la motilidad del esófago

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

Tradicionalmente se considera que las alteraciones obstructivas provocan **disfagia** a los *sólidos* de forma más precoz que a los líquidos, y se pueden manifestar cuando la dieta líquida de los lactantes comienza a incorporar sólidos; este hecho contrasta con la **disfagia por dismotilidad,** pues en este último caso la disfagia a los *líquidos* ocurre al mismo tiempo o antes que la disfagia a los sólidos. En la mayoría de los casos de disfagia, el estudio inicial es la radioscopia, que puede incluir la evaluación videorradioscópica de la

deglución, sobre todo si la aspiración es un síntoma primario. Los estudios secundarios suelen ser endoscópicos, si se sospecha obstrucción intrínseca, o manométricos, si se sospecha dismotilidad. Se pueden utilizar otros estudios de imagen en las diferentes situaciones particulares. Las lesiones congénitas pueden precisar cirugía, mientras que las membranas y las estenosis pépticas responden adecuadamente a dilatación endoscópica (o con bujías). Las estenosis pépticas, una vez dilatadas, deberían ser sometidas precozmente a fundoplicatura como medida profiláctica.

EXTRÍNSECAS

Los **quistes esofágicos de duplicación** son las duplicaciones del intestino anterior más frecuentes (v. tabla 345.1). Estos quistes están revestidos por epitelio intestinal, tienen una pared muscular lisa bien desarrollada y se fijan al tracto gastrointestinal normal. La mayoría se localizan en la mitad distal del esófago, en el lado derecho. La manifestación clínica más frecuente es la dificultad respiratoria debido a compresión de las vías respiratorias adyacentes. La disfagia es un síntoma frecuente en los niños mayores. La hemorragia digestiva alta puede deberse a la secreción ácida de la mucosa gástrica de la pared de la duplicación. Los **quistes neuroentéricos** contienen elementos gliales y se asocian con anomalías vertebrales. El diagnóstico se realiza con diversas técnicas, como el tránsito baritado, la TC y la RM torácica o la endoecografía. El tratamiento es quirúrgico; también es posible la resección laparoscópica.

Los **ganglios linfáticos** agrandados situados debajo de la carina o en el mediastino, de origen infeccioso (tuberculosis, histoplasmosis) o neoplásico (linfoma), son las masas externas que con más frecuencia comprimen el esófago y producen síntomas obstructivos. Las **anomalías vasculares** también pueden comprimir el esófago; la *disfagia lusoria* es un término que se refiere a la disfagia producida por una alteración en el desarrollo y que consiste en una arteria subclavia aberrante derecha o en un cayado aórtico doble o situado a la derecha (v. cap. 459.1).

INTRÍNSECAS

La estenosis intrínseca de la luz esofágica puede ser congénita o adquirida. La etiología se deduce de su localización, del carácter de la lesión y de la sintomatología. Las estenosis pépticas se localizan con mayor frecuencia en la parte inferior del esófago, como una zona algo irregular y de algunos centímetros de longitud. Los anillos membranosos finos (incluido el **anillo de Schatzki** en la unión escamoso-cilíndrica) también pueden obstruir esta zona. A la altura del esófago medio, la estenosis congénita se puede asociar con el complejo atresia esofágica/fístula traqueoesofágica. En algunos de estos casos puede haber elementos cartilaginosos que imposibiliten una dilatación satisfactoria; por otra parte, la esofagitis por reflujo puede provocar una estenosis extensa e irregular que aparece más proximal que la estenosis péptica habitual, con frecuencia por una hernia de hiato asociada. Los anillos o membranas congénitas pueden estrechar el esófago superior. La parte superior del esófago puede estar estrechada por una estenosis inflamatoria, que se produce después de una ingestión de cáusticos o de epidermólisis ampollosa. La acalasia cricofaríngea puede manifestarse radiológicamente por una «barra» cricofaríngea en situación posterior en la parte superior del esófago. La **esofagitis eosinofílica** es una de las causas más frecuentes de síntomas esofágicos obstructivos. Aunque la patogenia de la esofagitis eosinofílica aún no se ha explicado por completo y parece variar de un paciente a otro, la endoscopia o la radiología muestran la formación de estenosis en algunos niños con esofagitis eosinofílica, mientras que en otros se observa un esófago no distensible, con un engrosamiento de las capas de sus paredes que se evidencia en la ecografía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 347

Dismotilidad

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

DISMOTILIDAD DE LA PORCIÓN SUPERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR (MÚSCULO ESTRIADO)

La **acalasia** cricofaríngea es un fracaso de la relajación total del esfínter esofágico superior (EES), mientras que este se relaja completamente en la **incoordinación** cricofaríngea, si bien esta relajación no se coordina con la contracción faríngea. Estas situaciones se suelen diagnosticar durante el estudio videofluoroscópico de la deglución (a veces se acompañan de una prominencia cricofaríngea visible denominada *barra*); sin embargo, el diagnóstico más preciso de la disfunción se consigue mediante manometría. En la lactancia existe una forma de incoordinación cricofaríngea autolimitada que remite espontáneamente en el primer año de vida si se mantiene la alimentación a pesar de la disfagia. La acalasia cricofaríngea no autolimitada infantil puede tratarse mediante dilataciones, inyección de toxina botulínica o miotomías transcervicales. Sin embargo, es importante realizar un estudio completo de estos niños, que consta de RM craneal, para diagnosticar las **malformaciones de Arnold-Chiari,** que pueden manifestarse de este modo, pero que es mejor tratar mediante descompresión craneal que por cirugía esofágica. El espasmo cricofaríngeo puede ser lo suficientemente grave como para producir un **divertículo** faríngeo posterior **(Zenker)** por encima del esfínter responsable de la obstrucción; sin embargo, esta situación es infrecuente en los niños.

Las **causas sistémicas** que pueden afectar a la deglución, a la orofaringe, al EES y a la porción superior del esófago son: parálisis cerebral, malformaciones de Arnold-Chiari, siringomielia, parálisis bulbar o alteraciones de los nervios craneales (síndrome de Möbius, parálisis infantil transitoria del nervio laríngeo superior), disfunción muscular transitoria de la faringe, atrofia muscular espinal (incluida la enfermedad de Werdnig-Hoffmann), distrofia muscular, esclerosis múltiple, infecciones (botulismo, tétanos, poliomielitis, difteria), enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (dermatomiositis, miastenia grave, esclerodermia, polineuritis) y disautonomía familiar. Todas estas situaciones pueden provocar la aparición de disfagia. Ciertos fármacos (nitrazepam, benzodiazepinas) y la traqueotomía pueden afectar negativamente a la función del EES y, consecuentemente, provocar disfagia.

DISFUNCIÓN DE LA PORCIÓN INFERIOR DEL ESÓFAGO Y DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (MÚSCULO LISO)

Las causas de disfagia relacionadas con la dismotilidad primaria de la porción más distal del esófago son la acalasia, el espasmo esofágico difuso, el esófago en cascanueces y el esfínter esofágico inferior (EEI) hipertónico. Todas estas situaciones, salvo la acalasia, son poco frecuentes en los niños. Entre las causas secundarias hay que citar la enfermedad de Hirschsprung, la seudoobstrucción, las miopatías inflamatorias, la esclerodermia y la diabetes.

La **acalasia** es una alteración motora primaria del esófago de etiología desconocida, caracterizada por pérdida de la relajación del EEI y del peristaltismo del esófago, lo que contribuye a una obstrucción funcional del esófago distal. Los posibles factores etiológicos de la acalasia son: enfermedades degenerativas, autoinmunitarias (anticuerpos contra el plexo de Auerbach) e infecciosas (enfermedad de Chagas por *Trypanosoma cruzi*). En casos infrecuentes, la acalasia es familiar o forma parte del síndrome de acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal, lo que se denomina **síndrome de la triple A o de Allgrove.** La *seudoacalasia* es la acalasia causada por diversas formas de cáncer debido a la obstrucción de la unión gastroesofágica, la infiltración de la submucosa y de la muscular del EEI, o formando parte del síndrome paraneoplásico con síntesis de anticuerpos anti-Hu. En el estudio anatomopatológico de la acalasia se observa una disminución de las células ganglionares que están disminuidas y rodeadas de fenómenos inflamatorios. Existe una pérdida selectiva de neuronas inhibitorias posganglionares que normalmente producen una relajación del esfínter, lo que deja a las neuronas posganglionares colinérgicas sin oposición. Este desequilibrio produce una presión elevada del EEI en condiciones basales y una relajación insuficiente de dicho esfínter. La pérdida del peristaltismo esofágico puede ser secundaria.

La acalasia se manifiesta por regurgitación y disfagia tanto para sólidos como para líquidos y se puede asociar con malnutrición o con tos crónica; los alimentos retenidos en el esófago pueden provocar la aparición de esofagitis. *Las presentaciones de regurgitación/vómitos crónicos con pérdida de peso y tos crónica han dado lugar a diagnósticos erróneos de anorexia nerviosa y asma, respectivamente.* Habitualmente aparece a los 8,8 años, con una duración media de la sintomatología, antes del diagnóstico, de 23 meses; es infrecuente que aparezca antes de la edad escolar. En las radiografías del tórax se visualiza un nivel hidroaéreo en un esófago dilatado. La **fluoroscopia con bario** refleja un esófago distal que finaliza en punta y que conduce a un EEI cerrado, en forma de «pico de pájaro» (fig. 347.1). Suele venir acompañado de una pérdida del peristaltismo primario en el esófago distal, con retención de alimentos y vaciamiento gástrico incompleto. La manometría es la prueba diagnóstica más sensible y ayuda a diferenciar los tres tipos de acalasia; muestra las características definitorias de aperistaltismo en el cuerpo esofágico distal, así como la relajación incompleta o nula del EEI, a menudo acompañada de alta presión en el EEI y contracciones de baja amplitud en el cuerpo esofágico (fig. 347.2).

Fig. 347.1 Esofagograma con bario de un paciente con acalasia que muestra una dilatación del esófago con estenosis a nivel del esfínter esofágico inferior. Obsérvense las secreciones retenidas situadas por encima del bario en el esófago.

Los objetivos del tratamiento de la acalasia son el alivio de los síntomas, la mejoría del vaciamiento esofágico y la prevención del megaesófago. Las dos posibilidades terapéuticas más eficaces son la dilatación neumática y la miotomía laparoscópica o quirúrgica (Heller). La dilatación neumática es el tratamiento de elección inicial, lo que no impide la práctica de una miotomía en el futuro. Los cirujanos suelen acompañar la miotomía con una técnica antirreflujo para prevenir la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que de otra manera aparece con frecuencia cuando el esfínter pierde competencia. La miotomía laparoscópica es una intervención especialmente efectiva en adolescentes y en varones adultos jóvenes. La miotomía endoscópica peroral (POEM, *peroral endoscopic myotomy*) puede ser una alternativa segura y efectiva a la intervención laparoscópica. Los bloqueantes de los canales del calcio (nifedipino) y los inhibidores de la fosfodiesterasa provocan a menudo un alivio temporal de la disfagia. La inyección de **toxina botulínica** en el EEI por vía endoscópica compensa la pérdida selectiva de neurotransmisores inhibitorios al impedir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y puede ser un tratamiento eficaz. La toxina botulínica es eficaz en el 50-65% de los pacientes y es cara. La mitad de los pacientes pueden requerir la repetición de la inyección al cabo de 1 año. En la mayoría de los casos se acaba requiriendo una dilatación o cirugía.

El **espasmo torácico difuso** provoca dolor torácico y disfagia, y afecta tanto a los adolescentes como a los adultos. Se diagnostica mediante **manometría** y se puede tratar con nitratos o bloqueantes de los canales del calcio.

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** es la causa más frecuente de alteración inespecífica de la función motora del esófago; es probable que esté mediada por el efecto de la inflamación esofágica sobre la musculatura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

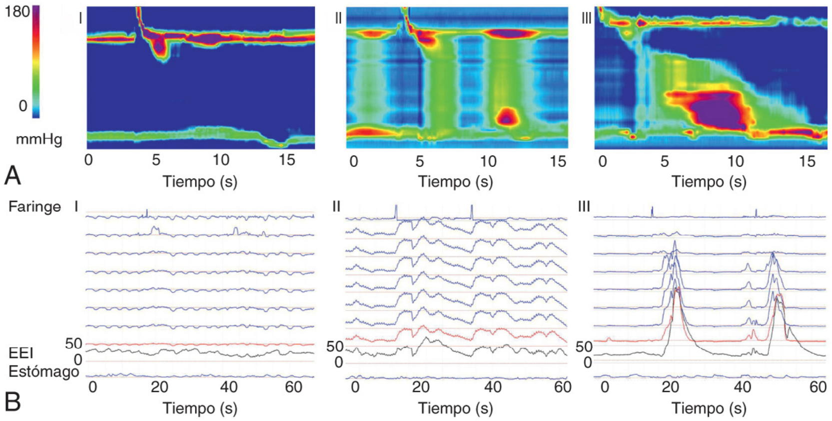

Fig. 347.2 **El tipo de onda residual en la manometría esofágica de alta resolución permite determinar tres subtipos de acalasia. A,** En el tipo I (AI), no se observa presurización distal, mientras que en el tipo II (AII) se observan presurizaciones panesofágicas y en el tipo III (AIII), contracciones espásticas. **B,** Se puede establecer una clasificación similar cuando se usa la manometría convencional. Obsérvese que los registros de presión en la acalasia de tipo II son similares en todos los trazados, lo que es compatible con la presurización panesofágica. *(De Rohof WO, Salvador R, Annese V: Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype.* Gastroenterology *144[4]: 718–725, 2013. Fig. 1.)*

Capítulo 348
Hernia de hiato
Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La herniación del estómago a través del hiato esofágico puede adoptar la forma de una hernia simple por deslizamiento (tipo 1), en la que la unión gastroesofágica se desplaza al interior del tórax, o de una hernia paraesofágica (tipo 2), en la que una parte del estómago (habitualmente el fundus) se insinúa próxima al esófago al lado de la unión gastroesofágica en el hiato (figs. 348.1 y 348.2). En algunos pacientes existe una combinación de los tipos por deslizamiento y paraesofágico (tipo 3). Las hernias por deslizamiento se asocian a menudo con el reflujo gastroesofágico, sobre todo en los niños con retraso del desarrollo. Su relación con las hernias de hiato en el adulto no está clara. El diagnóstico suele establecerse mediante tránsitos gastrointestinales superiores y endoscopias superiores. El tratamiento médico no es el de la hernia en sí, sino el del reflujo gastroesofágico, a menos que el fracaso del tratamiento médico obligue a realizar la corrección de la hernia en el momento de la fundoplicatura.

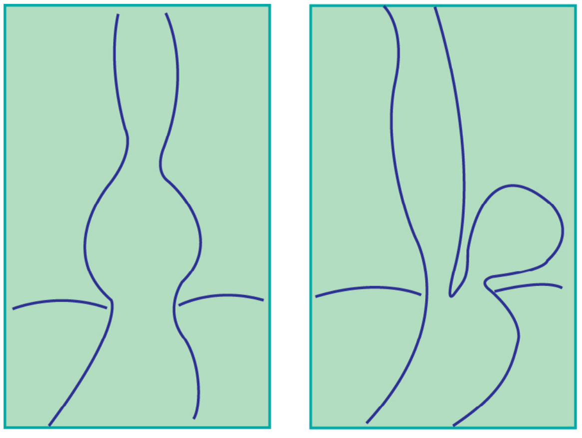

Fig. 348.1 **Tipos de hernia de hiato esofágica. A,** Hernia de hiato por deslizamiento, que es el tipo más frecuente. **B,** Hernia de hiato paraesofágica.

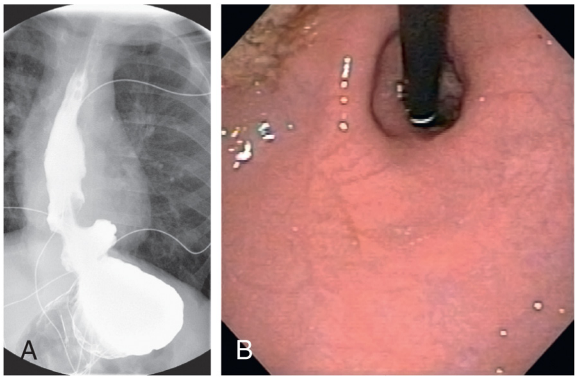

Fig. 348.2 **A,** Tránsito esófago-gástrico-duodenal que muestra una gran hernia de hiato que se extiende por encima del diafragma e impide el paso de contraste del esófago al estómago. También se observa que el contraste refluye al esófago superior. **B,** Visión en retroflexión de la hernia desde el estómago durante una endoscopia alta.

Las hernias paraesofágicas pueden corresponder a una anomalía congénita o asociarse a un vólvulo gástrico, o bien se pueden encontrar tras una fundoplicatura para controlar el reflujo gastroesofágico, especialmente en los casos en los que no se realiza una aproximación de los bordes del hiato esofágico diafragmático dilatado. Los síntomas habituales son la sensación de plenitud tras las comidas y el dolor en la parte superior del abdomen. Es raro que se produzca el infarto del estómago herniado.

Capítulo 349
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la alteración esofágica más frecuente en los niños de todas las edades. El reflujo gastroesofágico (RGE) es el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior (EEI), lo que se produce de modo fisiológico cada día en todos los lactantes, los niños mayores y los adultos. Un ejemplo de RGE fisiológico es la regurgitación natural en los lactantes sanos. La **ERGE** se convierte en **patológica** en los lactantes y en los niños que presentan o manifiestan síntomas molestos debidos a episodios frecuentes o persistentes de RGE con síntomas relacionados con esofagitis o presentaciones extraesofágicas, como síntomas respiratorios o efectos sobre la nutrición.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores que determinan las manifestaciones esofágicas del reflujo son la duración de la exposición esofágica (producto de la duración y frecuencia de los episodios de reflujo), la causticidad del producto refluido y la susceptibilidad del esófago a la lesión. La barrera antirreflujo está formada por el EEI (definido mediante manometría como una zona de presión elevada), mantenido por los pilares del diafragma a la altura de la unión gastroesofágica, junto con las funciones valvuliformes de la anatomía de la unión gastroesofágica. Durante los periodos de aumento de la presión intraabdominal que aparecen en la vida diaria, los factores que incrementan la frecuencia de los episodios de reflujo son el tono insuficiente del EEI, la frecuencia anómala de relajaciones del EEI y la hernia de hiato que evita el aumento proporcional de la presión del EEI por los pilares del diafragma durante la prensa abdominal. Los aumentos de la presión intraabdominal normal pueden acentuarse durante la prensa abdominal o los esfuerzos respiratorios. La duración de los episodios de reflujo incrementa al disminuir la deglución (durante el sueño) y si se presenta un peristaltismo esofágico anómalo. El círculo vicioso aparece cuando la esofagitis crónica produce disfunción esofágica peristáltica (ondas de baja amplitud, propagación anómala de estas), hipotonía del EEI y acortamiento inflamatorio del esófago que induce hernia de hiato; todos estos factores empeoran el reflujo.

La **relajación transitoria del EEI (RTEEI)** es el mecanismo principal que provoca el reflujo y se define como la relajación simultánea del EEI y los pilares contiguos. Los episodios de RTEEI aparecen independientemente de la deglución, reducen la presión del EEI a 0-2 mmHg (por encima de la del estómago) y duran >10-60 segundos. Se producen hacia las 26 semanas de gestación. Un reflejo vasovagal, compuesto por los mecanorreceptores aferentes del estómago proximal, un generador de patrones del tronco del encéfalo y las vías eferentes del EEI, regula los episodios de RTEEI. La distensión gástrica (ya sea posprandial, debida a un vaciamiento gástrico anómalo o a la deglución de aire) constituye el estímulo principal de los RTEEI. Se discute si la ERGE se debe a una frecuencia superior de RTEEI o a una mayor incidencia del reflujo durante las RTEEI; cada mecanismo es probable en diferentes personas. La prensa abdominal durante la RTEEI favorece el reflujo, así como las posiciones que colocan la unión gastroesofágica por debajo de la interfase aire-líquido del estómago. Otros factores que afectan a la dinámica presión-volumen del estómago, como el aumento del movimiento, la prensa abdominal, la obesidad, las comidas copiosas o hiperosmolares, la gastroparesia, una hernia de hiato por deslizamiento de gran tamaño y el incremento del esfuerzo respiratorio (al toser o por sibilancias) pueden tener el mismo efecto.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El **reflujo en lactantes** se hace manifiesto en los primeros meses de vida, alcanza su punto culminante hacia los 4 meses y se resuelve hasta en el 88% de los casos hacia los 12 meses. Casi todos están curados a los 24 meses. Algunos lactantes tienen reflujo recidivante *sin* presentar molestias, rechazo del alimento ni ausencia de ganancia de peso. Los síntomas de ERGE tienden a cronificarse en los **niños mayores,** con una evolución alternante, y se resuelven de manera espontánea en no más de la mitad de los casos, lo que simula la sintomatología del adulto (tabla 349.1). Se ha demostrado que los signos histológicos de esofagitis persisten en lactantes en quienes los síntomas de reflujo se han resuelto de forma natural. La ERGE tiene probablemente predisposiciones genéticas: se ha identificado el agrupamiento familiar de síntomas de ERGE, esofagitis endoscópica, hernia de hiato, esófago de Barrett y adenocarcinoma. Como trastorno continuamente variable y común, es probable una herencia compleja que afecta a muchos genes y factores ambientales. La relación con factores genéticos está indicada por la evidencia sólida de ERGE en estudios con gemelos monocigóticos. Se ha propuesto una forma pediátrica autosómica dominante con manifestaciones otorrinolaringológicas y respiratorias en el cromosoma 13q14, cuyo locus se denomina GERD1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad esofágica indican la presencia de la ERGE y se cree que el mecanismo patogénico se debe por lo general al RGE ácido (tabla 349.2). Aunque menos nocivos para la mucosa esofágica, los episodios de reflujo no ácido desempeñan un papel importante en las manifestaciones de la enfermedad extraesofágica. El **reflujo del lactante** se manifiesta mediante regurgitación (especialmente posprandial), signos de esofagitis (irritación, náuseas, asfixia, aversión a las tomas) y crecimiento retardado; los síntomas desaparecen espontáneamente en la mayoría de los lactantes a los 12-24 meses. En los **niños mayores** puede aparecer la regurgitación en los años preescolares, desapareciendo en parte con el crecimiento, y en la infancia tardía y en la adolescencia pueden sufrir cuadros de dolor abdominal y torácico. Algunos niños se niegan a comer o contorsionan el cuello (arqueamiento, girar la cabeza), lo que se denomina **síndrome de Sandifer.** La sintomatología respiratoria también depende de la edad: en los niños más pequeños la ERGE se puede presentar como apnea obstructiva, estridor o enfermedad de las vías respiratorias bajas, en cuyo caso el reflujo complica la enfermedad primaria de la vía respiratoria, como, por ejemplo, la laringomalacia o la displasia broncopulmonar. La otitis media, sinusitis, hiperplasia linfoide, disfonía, los nódulos en las cuerdas vocales y el edema laríngeo son entidades todas ellas asociadas con la ERGE. Por el contrario, en los niños mayores las manifestaciones de las vías respiratorias se relacionan frecuentemente con el asma o con enfermedades otorrinolaringológicas, como la sinusitis o la laringitis. A pesar de la prevalencia elevada de síntomas de ERGE en niños asmáticos, los datos que apoyan una relación de causalidad son contradictorios.

Los niños con discapacidad neurológica son un grupo que presenta un riesgo mayor de ERGE. No está claro si el mayor riesgo se debe a unos mecanismos defensivos inadecuados y/o a la incapacidad de expresar los síntomas. Es importante tener un elevado nivel de sospecha para la identificación y el tratamiento precoces de los síntomas de ERGE en estos niños.

Tabla 349.1 Síntomas en función de la edad

MANIFESTACIONES	LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES Y ADULTOS
Calidad de vida disminuida	+++	+++	+++
Regurgitación	+++	+	+
Irritabilidad/llanto excesivo	+++	+	–
Vómitos	++	++	+
Rechazo del alimento/trastornos de alimentación/anorexia	++	+	+
Hipo persistente	++	+	+
Retraso de crecimiento	++	+	–
Postura anormal/síndrome de Sandifer	++	+	–
Esofagitis	+	++	+++
Tos persistente/neumonía por aspiración	+	++	+
Sibilancias/laringitis/trastornos del oído	+	++	+
Laringomalacia/estridor/crup	+	++	–
Trastornos del sueño	+	+	+
Anemia/melena/hematemesis	+	+	+
Apnea/BRUE/desaturación	+	–	–
Bradicardia	+	?	?
Pirosis	?	++	+++
Dolor epigástrico	?	+	++
Dolor torácico	?	+	++
Disfagia	?	+	++
Erosiones dentales	?	+	+
Ronquera/globo faríngeo	?	+	+
Asma crónico/sinusitis	–	++	+
Laringoestenosis/nódulos vocales	–	+	+
Estenosis	–	(+)	+
Adenocarcinoma esofágico/Barrett	–	(+)	+

+++, muy frecuente; ++, frecuente; +, posible; (+), raro; –, ausente; ?, desconocido; BRUE, episodio breve inexplicado resuelto *(brief resolved unexplained event);* denominado antes episodio de riesgo vital aparente *(ALTE, apparent life-threatening event).*

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease,* ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 22.3, p. 235.

Tabla 349.2 Síntomas y signos que pueden asociarse con el reflujo gastroesofágico

SÍNTOMAS
Regurgitación recurrente con o sin vómitos
Pérdida de peso o escasa ganancia de peso
Irritabilidad en lactantes
Conducta de rumiación
Pirosis o dolor torácico
Hematemesis
Disfagia, odinofagia
Sibilancias
Estridor
Tos
Ronquera
SIGNOS
Esofagitis
Estenosis esofágica
Esófago de Barrett
Inflamación laríngea/faríngea
Neumonía recurrente
Anemia
Erosión dental
Rechazo del alimento
Posturas cervicales distónicas (síndrome de Sandifer)
Crisis de apnea
Episodios de riesgo vital aparente

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 22.1, p. 235.

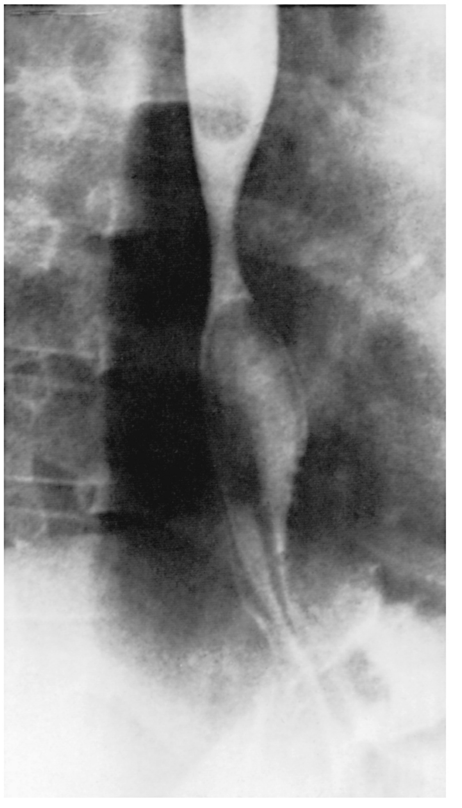

Fig. 349.1 Esofagograma de bario que muestra reflujo gastroesofágico libre. Obsérvese la estenosis causada por esofagitis péptica. Los pliegues gástricos longitudinales por encima del diafragma indican la presencia inusual de una hernia de hiato asociada.

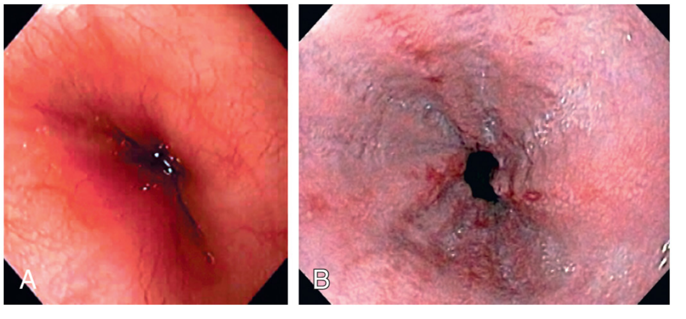

Fig. 349.2 Imagen endoscópica de un esófago normal **(A)** y esofagitis péptica erosiva **(B).**

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos típicos de ERGE, sobre todo en los niños mayores, la historia clínica y la exploración física detalladas suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. Esta evaluación inicial se dirige a identificar los síntomas positivos que sugieren una ERGE y sus complicaciones, así como los negativos que descartan otros diagnósticos. El uso de cuestionarios estandarizados (Cuestionario del Reflujo Gastroesofágico Infantil, el I-GERQ, y su derivado, el I-GERQ-R) facilita la elaboración de la historia clínica, ya que también permite evaluar unas puntuaciones cuantitativas para determinar su discriminación y evaluar la mejoría o el empeoramiento de los síntomas. El médico debe tener en mente la posibilidad de otros diagnósticos importantes en caso de aparecer signos de alarma, como vómitos biliosos, vómitos en proyectil frecuentes, hemorragia gastrointestinal, letargo, organomegalia, distensión abdominal, micro o macrocefalia, hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento, diarrea, fiebre, fontanelas abultadas o convulsiones. Otros diagnósticos diferenciales importantes que se deben considerar en la evaluación de un lactante o de un niño con vómitos crónicos son alergia a los lácteos u otros alimentos, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica, obstrucción intestinal (especialmente la malrotación con vólvulo intermitente), las enfermedades inflamatorias no esofágicas, infecciones, los errores congénitos del metabolismo, la hidronefrosis, hipertensión intracraneal, rumiación y bulimia. El examen inicial se puede complementar con pruebas de diagnóstico dirigidas, según el cuadro clínico de presentación y el diagnóstico diferencial.

En los pacientes con sospecha de ERGE la mayoría de las pruebas esofágicas siempre presentan alguna utilidad. En los niños con vómitos y disfagia se realizan estudios **radiológicos con contraste (generalmente bario)** del esófago y de la parte superior del aparato digestivo para descartar acalasia, constricciones o estenosis esofágicas, hernia de hiato y obstrucción intestinal o de la salida del estómago (fig. 349.1). Estas pruebas tienen una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERGE debido a su duración limitada y a la incapacidad de diferenciar el RGE fisiológico de la ERGE. Además, la radiografía con contraste no valora con exactitud la inflamación de la mucosa ni sirve para establecer una correlación con la gravedad de la ERGE.

La **monitorización extensa del pH esofágico** realizada a la altura del esófago distal, si bien actualmente ya no se considera indispensable para realizar el diagnóstico de la ERGE, es una prueba sensible y aporta datos cuantitativos relevantes sobre los episodios de reflujo ácido, que es el tipo principal de reflujo patológico. La sonda del pH a la altura del esófago distal se coloca a un nivel correspondiente al 87% de la distancia narinas-EEI. Esta localización se identifica basándose en ecuaciones de regresión según la altura del paciente y la visualización radioscópica, o mediante la identificación manométrica del EEI. Los valores normales de exposición del esófago distal al ácido (pH <4) suelen establecerse en menos del 5-8% del periodo total de monitorización, pero estos patrones cuantitativos son insuficientes para establecer o descartar un diagnóstico de ERGE patológica. Las indicaciones fundamentales para la monitorización del pH esofágico son para valorar la eficacia del tratamiento con supresión ácida, la valoración de los episodios de apnea junto con un neumograma y quizá la impedancia, así como la evaluación de las presentaciones atípicas de ERGE, como tos crónica, estridor o asma. Las sondas de pH duales (que añaden una sonda esofágica proximal a la sonda distal estándar) se usan en el diagnóstico de la ERGE extraesofágica, considerando como valor umbral patológico un tiempo de exposición ácida del esófago superior a alrededor del 1% del tiempo de exposición total.

La **endoscopia** permite el diagnóstico de esofagitis erosiva (fig. 349.2) y de complicaciones como las estenosis o el esófago de Barrett; las biopsias esofágicas permiten identificar esofagitis por reflujo histológica en ausencia de erosiones al tiempo que se descartan posibles factores etiológicos alérgicos

o infecciosos. La endoscopia también se aplica con fines terapéuticos para dilatar las estenosis inducidas por el reflujo. Si se sospecha aspiración y vaciamiento gástrico retardado, es útil la gammagrafía con tecnecio.

La prueba de medición de la **impedancia intraluminal** multicanal es laboriosa, pero tiene aplicaciones posibles para el diagnóstico de la ERGE y para comprender la función esofágica en términos de flujo del bolo, aclaramiento de volumen y (junto con la manometría) los patrones motores asociados a la ERGE. Debido al uso de múltiples sensores y de un sensor distal de pH, se puede documentar el reflujo ácido (pH <4), un reflujo débilmente ácido (pH 4-7) y un reflujo débilmente alcalino (pH >7) con la impedancia intraluminal multicanal. Es una herramienta relevante en los pacientes con síntomas respiratorios, sobre todo para determinar la presencia de un reflujo no ácido, pero debe emplearse con cautela en la exploración clínica rutinaria por la escasez de parámetros basados en la evidencia para el diagnóstico y la asociación sintomática.

La manometría esofágica no es útil para demostrar el reflujo gastroesofágico, pero podría tener utilidad para evaluar las relajaciones transitorias y las presiones del EEI.

La **laringotraqueobroncoscopia** valora los signos visibles de la vía respiratoria asociados con la ERGE extraesofágica, como la inflamación laríngea posterior y los nódulos de las cuerdas vocales; permite diagnosticar una aspiración silente (durante la deglución o durante el reflujo) mediante un lavado broncoalveolar y cuantificar posteriormente los macrófagos cargados de lípidos presentes en las secreciones de las vías respiratorias. La detección de pepsina en el líquido traqueal es un marcador de aspiración de los contenidos gástricos asociada a reflujo. La manometría esofágica permite evaluar la dismotilidad, sobre todo antes de la cirugía del reflujo.

El **tratamiento empírico antirreflujo,** usando una prueba autolimitada en el tiempo con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis altas, ha demostrado ser un método de diagnóstico coste-efectivo en los adultos; aunque su valoración formal no se ha realizado todavía en los niños mayores, sí que se ha aplicado a este grupo de edad. Cuando no hay una respuesta a este tratamiento empírico o se precisa aplicar el tratamiento durante periodos de tiempo muy prolongados, hay que realizar una evaluación diagnóstica reglada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERGE se basa en la aplicación de medidas conservadoras y en el cambio de los hábitos de vida, que pueden ponerse en práctica a través de la formación y el apoyo a los padres. Las medidas dietéticas para los lactantes consisten en la modificación de las técnicas de alimentación, de las cantidades administradas y de su frecuencia, si ésta fuera anómala. El espesamiento de la fórmula o el uso de fórmulas precondensadas comerciales aumentan el porcentaje de niños sin regurgitación, reduce la frecuencia diaria de regurgitación y vómitos, e incrementa la ganancia de peso del niño. Sin embargo, se debe proceder con cuidado en el tratamiento de los lactantes pretérmino debido a la posible asociación entre los alimentos espesados con goma xantana y la enterocolitis necrotizante. La evidencia no favorece con claridad un tipo de espesante respecto a otro. La adición de una cucharada de cereal de arroz o avena por cada 30 g de fórmula aumenta la densidad calórica (30 kcal/30 g) y reduce el tiempo de llanto, aunque no modifica el número de episodios de reflujo sin regurgitación. Hay que tener cuidado cuando se usa el cereal de arroz, pues los estudios muestran un mayor riesgo de exposición al arsénico en los niños que consumen arroz y sus derivados. Se puede hacer una prueba corta (2 semanas) con una dieta hipoalergénica en los lactantes para excluir una posible alergia a la leche o a la proteína de soja antes de la administración de fármacos. La combinación de volúmenes de alimentos modificados, fórmulas hidrolizadas para lactantes, medidas posturales apropiadas y evitar la exposición al humo de tabaco mejora los síntomas de la ERGE en el 24-59% de los lactantes con ERGE. Conviene aconsejar a los adultos y a los niños mayores que eviten comidas ácidas o que induzcan el reflujo (tomate, chocolate, menta) y bebidas ácidas (zumos, bebidas carbonatadas o con cafeína, alcohol). Otras medidas esenciales que se deben aplicar a todas las edades son la reducción de peso, si el paciente es obeso, y la eliminación de la exposición al humo del tabaco.

Las **medidas posturales** son fundamentales en los niños que no pueden controlar su postura ellos solos. El reflujo empeora en sedestación y debería evitarse esta posición en los niños con ERGE. La monitorización del pH esofágico ha demostrado que los episodios de reflujo son más frecuentes en los lactantes que están en decúbito supino o lateral que en prono; sin embargo, dado que existe evidencia suficiente para sostener que la posición supina disminuye el riesgo de padecer un síndrome de muerte súbita, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Norteamericana de Nutrición y Gastroenterología Pediátrica recomiendan que el niño adopte una posición supina durante el sueño. Cuando el niño está despierto y es observado puede utilizarse la posición en prono o erguida para minimizar el reflujo. El permanecer en posición supina o semisentada (p. ej., en asientos de coche o en portabebés) en el periodo posprandial favorece el RGE, por lo que debería evitarse. La eficacia de la postura en los niños mayores no está clara, pero algunos estudios han observado una mejoría si, durante el sueño, se adopta una posición en decúbito lateral izquierdo con elevación de la cabeza. Para elevar la cabeza es mejor subir el cabecero de la cama que amontonar almohadas, y evitar así la flexión y compresión abdominales que podrían empeorar el reflujo.

La **farmacoterapia** procura disminuir la acidez del contenido gástrico o evitar su movimiento retrógrado, y debe considerarse en los lactantes y niños sintomáticos en los que se sospecha o se ha demostrado que padecen ERGE. Los **antiácidos** son los fármacos antirreflujo más usados y se dispensan sin receta. Provocan una mejoría rápida, pero transitoria, de los síntomas, ya que neutralizan la acidez. No se aconseja el uso habitual de antiácidos a largo plazo debido a sus efectos secundarios de diarrea (magnesio) y estreñimiento (aluminio); asimismo se han descrito de forma ocasional efectos secundarios más graves relacionados con su administración crónica.

Los **antagonistas de los receptores de la histamina 2** (H2RA) (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) se usan mucho como fármacos antisecretores que actúan inhibiendo selectivamente los receptores de la histamina localizados en las células parietales del estómago. Se ha observado un claro beneficio al administrar H2RA en los casos de esofagitis por reflujo de leve a moderado. Se aconseja la administración de H2RA como tratamiento de primera línea debido a su excelente perfil de seguridad global, pero están siendo sustituidos por IBP en este papel como resultado de una mayor experiencia con el empleo y seguridad en pediatría, la aprobación por la FDA y las formulaciones y dosificaciones pediátricas.

Los inhibidores de la bomba de protones o **IBP** (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) ejercen el efecto antirreflujo más potente, pues bloquean los canales adenosina trifosfatasa hidrógeno-potasio de la vía final común de la secreción ácida gástrica. El efecto de los IBP es superior al de los H2RA en el tratamiento de la esofagitis grave y erosiva. Los estudios farmacodinámicos han indicado que los niños requieren dosis mayores de IBP que los adultos en función del peso. El uso de IBP para tratar a los lactantes y niños en quien se sospeche una ERGE en función de los síntomas es frecuente, aunque una revisión sistemática extensa sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la ERGE pediátrica con IBP no ha observado un claro beneficio de los IBP sobre el placebo en los casos de sospecha de ERGE (llanto, conducta de arqueamiento). Se dispone de pocos datos en la población pediátrica como para poder extraer conclusiones definitivas acerca de las posibles complicaciones asociadas con el uso de IBP, como infecciones respiratorias, infección por *Clostridium difficile,* fracturas óseas (observadas en adultos), hipomagnesemia y lesión renal.

Los **fármacos procinéticos** disponibles en Estados Unidos son la metoclopramida (dopamina 2 y antagonista de la 5-HT_3), el betanecol (agonista colinérgico) y la eritromicina (agonista del receptor de la motilina). La mayoría de estos fármacos aumenta la presión del EEI y algunos mejoran el aclaramiento esofágico o el vaciamiento gástrico. Ninguno afecta a las RTEEI. Los estudios controlados disponibles en la actualidad no han demostrado que tengan una gran eficacia en el tratamiento de la ERGE. En 2009, la FDA publicó una advertencia de seguridad para la metoclopramida al asociar su uso crónico (durante más de 3 meses) con casos de discinesia tardía, un trastorno del movimiento pocas veces reversible. El baclofeno es un agonista del ácido γ-aminobutírico de acción central que disminuye el reflujo al reducir las RTEEI en adultos sanos y en un número pequeño de niños con alteraciones neurológicas y ERGE. Otros fármacos útiles son los agonistas del ácido γ-aminobutírico de acción periférica desprovistos de efectos secundarios centrales y los agonistas metabotrópicos del receptor del glutamato 5, que reducen las RTEEI, según se ha descrito, pero aún se han estudiado poco para esta indicación en niños.

La cisaprida es un agonista de los receptores serotoninérgicos con efecto procinético que solo está disponible en Estados Unidos mediante un programa de acceso limitado debido a sus efectos secundarios cardiacos (prolongación del intervalo QT, arritmias).

La cirugía, generalmente **fundoplicatura,** es un tratamiento eficaz para la ERGE que no responde al tratamiento en los niños, especialmente para aquellos que presentan esofagitis refractaria o estenosis y para los que tienen un alto riesgo de morbilidad por presentar una enfermedad pulmonar crónica. Se puede asociar con una gastrostomía para alimentarse y eliminar el aire. La disponibilidad de fármacos potentes supresores de la acidez obliga a realizar un estudio más riguroso sobre los riesgos relativos (o costes) y los beneficios de este tratamiento relativamente irreversible en comparación con la farmacoterapia a largo plazo. La fundoplicatura corre el riesgo de quedar *demasiado tensa* (lo que produciría disfagia o

acumulación de gas) o *demasiado laxa* (y, por tanto, incompetente). Los cirujanos pueden elegir una técnica *tensa* (360°, Nissen) o variedades de una *laxa* (<360°, Thal, Toupet, Boix-Ochoa), o añadir una técnica de drenaje gástrico (piloroplastia) para mejorar el vaciamiento gástrico, según su experiencia y la enfermedad del paciente. Dos de los factores pronósticos principales son el diagnóstico preciso preoperatorio de la ERGE y la experiencia del cirujano. Los estudios a largo plazo sugieren que las fundoplicaturas se vuelven con frecuencia incompetentes tanto en niños como en adultos, con tasas de recidiva de hasta el 14% para la técnica de Nissen y de hasta el 20% para las de tipo laxo (las tasas pueden ser máximas con los procedimientos laparoscópicos); este hecho, sumado en la actualidad a la potencia del tratamiento con IBP que está disponible, hace que la práctica esté cambiando hacia una farmacoterapia a largo plazo en muchos casos. Los procedimientos de fundoplicatura pueden efectuarse como operaciones abiertas, por laparoscopia o por técnicas endoluminales (gastroplicatura). La experiencia pediátrica es limitada con la aplicación endoscópica de tratamiento de radiofrecuencia (procedimiento de Stretta) a una zona de 2-3 cm del EEI y del cardias para crear una zona de alta presión que reduzca el reflujo.

La disociación esofagogástrica total se realiza en algunos niños con discapacidad neurológica en quienes han fracasado varias fundoplicaturas y que presentan una ERGE grave potencialmente mortal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

349.1 Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Seema Khan y Sravan Kumar Reddy Matta

COMPLICACIONES ESOFÁGICAS: ESOFAGITIS Y SUS SECUELAS (ESTENOSIS, ESÓFAGO DE BARRETT, ADENOCARCINOMA)

La **esofagitis** puede manifestarse como irritabilidad, náuseas y rechazo de las tomas en los lactantes, como dolor epigástrico o torácico en los niños mayores, y rara vez como hematemesis, anemia o síndrome de Sandifer a cualquier edad. La esofagitis erosiva se observa en alrededor del 12% de los niños con síntomas de ERGE y es más habitual en los varones, los niños mayores, aquellos con discapacidad neurológica, en caso de enfermedad respiratoria crónica y en niños con hernia de hiato. La esofagitis grave y prolongada conduce a la formación de estenosis, que generalmente se localizan en el esófago distal y producen disfagia, que precisa dilatación esofágica de manera repetida o, con frecuencia, fundoplicatura. La esofagitis de larga evolución predispone a la metaplasia del epitelio escamoso esofágico normal a epitelio cilíndrico intestinal, denominado esófago de Barrett, que es una lesión precursora del adenocarcinoma de esófago. Un estudio prospectivo multicéntrico extenso de 840 niños consecutivos sometidos a endoscopias electivas observó una incidencia de esofagitis por reflujo del 25,7%, y una incidencia de **esófago de Barrett** de tan solo el 0,12% en niños sin trastornos neurológicos ni alteraciones traqueoesofágicas. Tanto el esófago de Barrett como el adenocarcinoma aparecen con más frecuencia en varones de raza blanca y en pacientes con síntomas de reflujo de larga duración y elevada frecuencia y gravedad. Esta transformación aumenta con la edad y se estabiliza en la quinta década de la vida, por lo que el adenocarcinoma es infrecuente en la infancia. El esófago de Barrett, poco habitual en niños, requiere controles periódicos mediante biopsias, farmacoterapia agresiva y fundoplicatura en caso de lesiones progresivas.

NUTRICIONALES

La esofagitis y la regurgitación pueden ser lo suficientemente graves como para provocar un retraso del crecimiento, debido a un déficit calórico. A veces se precisa alimentación enteral (nasogástrica o nasoyeyunal, o percutánea gástrica o yeyunal) o parenteral para corregir tales déficits.

COMPLICACIONES EXTRAESOFÁGICAS: PRESENTACIONES RESPIRATORIAS («ATÍPICAS»)

En el diagnóstico diferencial de los niños con sintomatología otorrinolaringológica o respiratoria inexplicada o resistente al tratamiento debe incluirse la ERGE. Ésta puede producir síntomas respiratorios por el contacto directo del contenido gástrico refluido con el aparato respiratorio (aspiración, penetración laríngea o microaspiración) o por interacciones reflejas entre el esófago y el aparato respiratorio (al inducir el cierre laríngeo o broncoespasmo). A menudo, la ERGE interacciona con una enfermedad respiratoria primaria, como asma, lo que desencadena un círculo vicioso que empeora ambas enfermedades. Muchos niños con esta sintomatología extraesofágica no tienen síntomas típicos de ERGE, lo que dificulta el diagnóstico. Estas manifestaciones clínicas atípicas requieren un diagnóstico diferencial cuidadoso que permita descartar múltiples alteraciones otorrinolaringológicas (infecciones, alergias, goteo posnasal o abuso de la voz) y pulmonares (asma o fibrosis quística). El tratamiento de la ERGE debe ser más intenso (generalmente ha de incorporar un IBP) y prolongado (por lo general, un mínimo de 3-6 meses). En estos casos, suele requerirse un enfoque multidisciplinar con participación de otorrinolaringología, neumología para la enfermedad de las vías respiratorias y gastroenterología para la ERGE, tanto para realizar las pruebas diagnósticas específicas como para mejorar el tratamiento intensivo.

APNEA Y ESTRIDOR

En algunos estudios epidemiológicos y en algunas publicaciones se han descrito casos que han relacionado estas situaciones patológicas de las vías respiratorias superiores con la ERGE; en determinados pacientes se ha demostrado la relación temporal entre el reflujo y esta patología respiratoria mediante la monitorización esofágica del pH e impedancia intraluminal multicanal; además, en algunos casos se ha observado una mejoría de los síntomas respiratorios al administrar el tratamiento de la ERGE. En un estudio de 1.400 lactantes con apnea se observó que en el 50% de los casos se debía a la ERGE, pero otros estudios no han encontrado dicha asociación. La apnea y la presentación similar a episodios breves inexplicados resueltos (BRUE, *brief resolved unexplained event*, denominados antes episodios de riesgo vital aparente o ALTE, *apparent life-threatening event*) debidos a reflujo suelen ser obstructivos debido a un laringoespasmo y pueden considerarse un reflejo protector anormalmente intenso. Cuando se produce esta apnea, los lactantes suelen estar en posiciones que provocan el reflujo (decúbito supino o sedestación flexionada), en el periodo posprandial precoz, y presentan signos de apnea obstructiva acompañada de esfuerzos respiratorios improductivos. *La evidencia sugiere que en la gran mayoría de los lactantes con apnea y episodios breves inexplicados resueltos la ERGE no es un factor causal.* El estridor se desencadena por el reflujo y en los lactantes generalmente se relaciona con alteraciones anatómicas que predisponen al estridor (laringomalacia o micrognatia). El crup espasmódico, una temida obstrucción episódica de las vías respiratorias superiores, puede ser similar, clínicamente, en los niños mayores. La pH-metría esofágica puede no demostrar una relación entre ambas situaciones debido al efecto tampón del contenido gástrico consecutivo a las fórmulas infantiles y al carácter episódico de estas enfermedades. Los neumogramas pueden no llegar a identificar la apnea que se produce si no están diseñados para identificar una apnea obstructiva determinando el flujo aéreo nasal.

La **laringitis por reflujo** y otras manifestaciones otorrinolaringológicas (también denominadas reflujo laringofaríngeo) pueden atribuirse a la ERGE. Se han citado la **disfonía,** la fatiga vocal, el carraspeo, la tos crónica, faringitis, sinusitis, otitis media y una sensación de globo. Los signos laringofaríngeos de ERGE consisten en edema e hiperemia (de la superficie posterior), úlceras por contacto, granulomas, pólipos, estenosis subglóticas y edema interaritenoideo. La escasez de evaluaciones bien controladas de la asociación contribuye al escepticismo con el que pueden considerarse estas asociaciones. Hay otros factores de riesgo que irritan las vías respiratorias superiores y que podrían predisponer a algunos pacientes con ERGE a presentar los síntomas respiratorios mencionados.

Muchos estudios han indicado que existe una asociación estrecha entre el asma y el reflujo, según se aprecia por la anamnesis, pH-impedancia intraluminal multicanal, endoscopia e histología esofágica**. Los síntomas de ERGE se encuentran presentes en una media del 23% (19-80%) de los niños con asma,** como indica una revisión sistemática de 19 estudios que examinaron la prevalencia de ERGE en asmáticos. La revisión también descubrió alteraciones en el pH en el 63% de los casos y esofagitis en el 35% de los niños asmáticos. Sin embargo, esta asociación no aclara la dirección de la causalidad en los casos individuales, por lo que no indica qué pacientes con asma tienen probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti-ERGE. Se ha de sospechar que la ERGE es un factor que desencadena el asma cuando la enfermedad del reflujo es sintomática, cuando el asma es resistente al tratamiento o dependiente de esteroides y cuando empeora por la noche. Si la endoscopia revela secuelas esofágicas de ERGE se ha de aplicar un tratamiento agresivo (altas dosis y prolongación durante muchos meses).

Las erosiones dentales constituyen las lesiones orales más frecuentes en la ERGE y se distinguen porque se localizan en la superficie lingual de los

dientes. La gravedad parece correlacionarse con la presencia de síntomas de reflujo y de un medio ácido debido al reflujo en el esófago proximal y la cavidad oral. Los otros factores frecuentes que pueden producir erosiones dentales similares son el consumo de zumos y la bulimia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 350

Esofagitis eosinofílica, esofagitis por píldoras y esofagitis infecciosa

Seema Khan

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad esofágica crónica caracterizada por disfunción esofágica e infiltración del epitelio esofágico por ≥15 eosinófilos por campo de gran aumento. Los criterios diagnósticos se han actualizado recientemente después de la conferencia de consenso sobre Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE). El diagnóstico de EEo debería tenerse en cuenta en pacientes con clínica de disfunción esofágica, asociada con la infiltración del epitelio esofágico con al menos 15 eosinófilos (eos) por campo de gran aumento (cga) o alrededor de 60 eos por mm^2, y después de una evaluación cuidadosa de trastornos no-EEo. Los inhibidores de la bomba de protones deberían considerarse otra opción terapéutica en lugar de un criterio diagnóstico para diferenciarla de la ERGE. La EEo es una enfermedad global, con una incidencia y prevalencia en niños de 5 y 29,5 por 100.000, respectivamente. Los lactantes y los niños pequeños presentan con frecuencia vómitos, problemas con las tomas y escasa ganancia de peso, mientras que los niños mayores y los adolescentes por lo general sufren disfagia con los alimentos sólidos acompañada en ocasiones de impactación del bolo alimenticio (fig. 350.1) o estenosis y pueden presentar pirosis, dolor torácico o epigástrico. La mayoría de los pacientes son varones. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 7 años (rango 1-17 años), con una duración de la sintomatología de 3 años. Muchos pacientes presentan otras enfermedades atópicas (o antecedentes familiares positivos) y alergias alimentarias; las anomalías analíticas consisten en eosinofilia periférica y elevación de los niveles de inmunoglobulina E (IgE). En la patogenia participan principalmente vías mediadas por citocinas 2 sintetizadas por linfocitos T colaboradores (interleucina 5 y 13), lo que da lugar a la producción de una potente sustancia quimiotáctica de eosinófilos, la eotaxina 3, por el epitelio esofágico. La escala de referencia endoscópica para la esofagitis eosinofílica (**EREFS;** *eosinophilic esophagitis endoscopic reference score*), basada en las características frecuentemente observadas de edema (E), anillos (R, *rings*), exudados (E; v. fig. 350.2), surcos (F, *furrows*), estenosis (S, *strictures*), es útil para el diagnóstico y para monitorizar la respuesta al tratamiento. La histología muestra una intensa eosinofilia, con un punto de corte aceptable en la actualidad para el diagnóstico de ≥15-20 eosinófilos por campo de gran aumento. Hasta el 30% de los niños con EEo tiene una mucosa de aspecto macroscópico sano. La EEo se diferencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico por enfermedades atópicas concurrentes, su ausencia general de esofagitis erosiva, por la mayor densidad de eosinófilos y por la normalidad de los resultados de la pH-impedancia intraluminal multicanal esofágica. La respuesta favorable al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones ya no debe considerarse diagnóstica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que alrededor del 66% de los niños con EEo también presentan una respuesta histológica y constituyen un grupo respondedor a inhibidores de la bomba de protones. Las observaciones en los niños y adultos con EEo son notables por unas similitudes sorprendentes entre los respondedores y no respondedores a IBP respecto a los síntomas, la histología, la firma molecular y las carac-

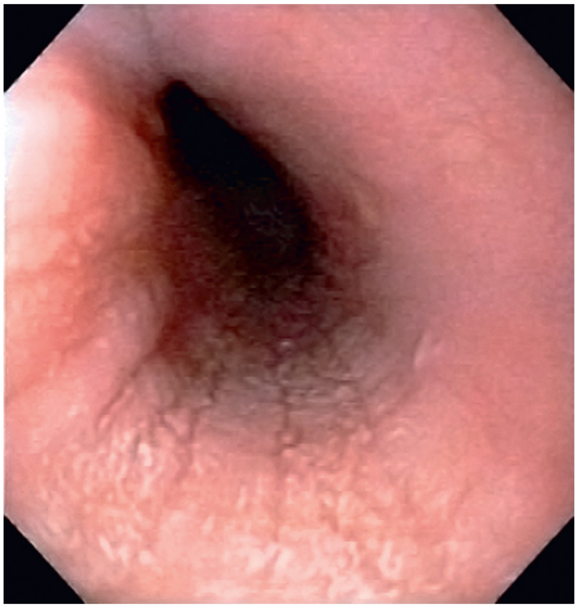

Fig. 350.2 Imagen endoscópica de una esofagitis eosinofílica con el aspecto característico de pliegues y punteado blanquecino de la mucosa.

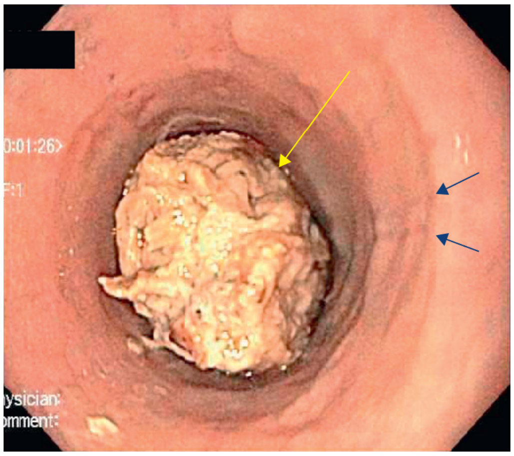

Fig. 350.1 Visualización endoscópica de una impactación esofágica de alimentos *(flecha amarilla)* y anillos de mucosa *(flechas azules).*

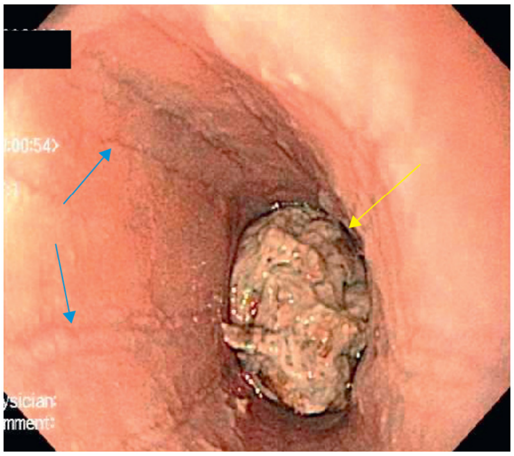

Fig. 350.3 Fotografía endoscópica que muestra la presencia de surcos de la mucosa *(flechas azules)* característicos de la esofagitis eosinofílica en un paciente con impactación de alimentos *(flecha amarilla).*

terísticas mecanicistas. Esta respuesta puede deberse a la acción supresora del ácido o a la inhibición de la vía de las células alérgicas Th-2, un efecto antieosinofílico de los IBP mediado por la inhibición de la secreción de eotaxina 3. La evaluación de la EEo debe constar de una búsqueda exhaustiva de alergias alimentarias (aerodigestivas) y ambientales mediante pruebas de punción cutánea (mediadas por IgE) y con parche (no mediadas por IgE), para guiar las decisiones sobre la eliminación dietética y las futuras exposiciones a alimentos.

El **tratamiento** consiste en restricciones dietéticas que pueden llevarse a cabo de tres formas: dietas de eliminación guiadas por la evidencia circunstancial y los resultados de las pruebas de alergia alimentaria, con una «dieta de eliminación de seis alimentos», en la que se eliminan los principales alergenos alimentarios (leche, soja, trigo, huevo, cacahuete y marisco), así como con una dieta elemental, compuesta solo por una fórmula basada en aminoácidos. Las dietas de eliminación suelen tener éxito y la máxima respuesta histológica se observa en casi el 91% con dieta elemental y en el 72% con la eliminación dietética empírica. Las dietas de eliminación dirigida guiadas por pruebas alérgicas multimodales son comparables a la eliminación alimentaria empírica, lo que respalda que se prescinda de unas pruebas rigurosas. Los principales inconvenientes del tratamiento dietético son su coste, un acceso difícil y una menor calidad de vida. Todo ello influye en la adhesión al tratamiento y el resultado.

Los corticoides ingeridos de acción tópica (fluticasona sin espaciador, suspensión viscosa de budesonida) se han usado con éxito para los pacientes que rechazan, no se adhieren o tienen una mala respuesta a las dietas restrictivas. La remisión histológica se observa en el 65-77% de los niños y adultos tratados con fluticasona durante 3 meses. La recidiva histológica después de interrumpir la fluticasona es frecuente y subraya la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, así como de un enfoque que sopese de forma cuidadosa los riesgos de insuficiencia corticosuprarrenal, así como de desmineralización ósea y de infecciones fúngicas frente al riesgo de la evolución de la EEo de una enfermedad inflamatoria a una fibroestenótica causante de estenosis esofágicas. Se están estudiando varios tratamientos, como anticuerpos contra la interleucina-5 (mepolizumab, reslizumab). Los pacientes requieren endoscopias periódicas y una reevaluación histológica para monitorizar la respuesta al tratamiento del modo más fiable, en particular debido a una discordancia significativa entre los síntomas y la histología en la evolución de la enfermedad. Las guías clínicas expertas hacen hincapié en la necesidad de estudios a largo plazo para desarrollar un tratamiento sistemático y protocolos de seguimiento óptimos.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

La esofagitis infecciosa es infrecuente y afecta, sobre todo, a los niños inmunodeprimidos. Los agentes etiológicos más comunes son los hongos, como *Candida albicans* y *Torulopsis glabrata;* agentes víricos, como el herpes simple, citomegalovirus, VIH y varicela zóster, y, rara vez, infecciones bacterianas, como la difteria y la tuberculosis, o parásitos. Los signos y síntomas típicos son la odinofagia, la disfagia y el dolor retroesternal o torácico, pero también puede haber fiebre, náuseas y vómitos. *Candida* es la causa principal de la esofagitis infecciosa tanto en niños inmunocompetentes como en inmunodeprimidos y se manifiesta con una infección orofaríngea concurrente en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes asintomáticos, también puede ser un hallazgo casual, sobre todo en aquellos con EEo que reciben corticoides tópicos ingeridos. Las infecciones esofágicas de origen viral también se pueden manifestar como enfermedad febril aguda en los huéspedes inmunocompetentes. La esofagitis infecciosa, al igual que otras formas de inflamación esofágica, a veces progresa hasta formar una estenosis esofágica. El diagnóstico de la esofagitis infecciosa se realiza por endoscopia, destacando las placas blancas en la candidiasis, las úlceras superficiales múltiples *(úlceras en volcán)* en las infecciones por virus del herpes simple y una única úlcera profunda en la infección por citomegalovirus. El estudio histopatológico confirma el diagnóstico con la detección de levaduras y seudohifas en *Candida*; la invasión tisular distingue la esofagitis de una mera colonización. Suele describirse la presencia de células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares de Cowdry tipo A (eosinófilas) y tipo B (aspecto en vidrio esmerilado) en el VHS, mientras que las inclusiones tanto intranucleares como intracitoplásmicas producen un aspecto *en ojo de búho* en el CMV. La adición de la reacción en cadena de la polimerasa, el cultivo tisular viral y la inmunocitoquímica aumentan la sensibilidad y la precisión diagnósticas. El tratamiento se realiza con fármacos antimicrobianos adecuados, tratamiento con azoles (sobre todo fluconazol para *Candida*), aciclovir oral para el VHS y valganciclovir oral para el CMV, o, de forma alternativa, ganciclovir intravenoso en la enfermedad grave por CMV.

Tabla 350.1 Fármacos frecuentemente asociados con esofagitis o lesión esofágica

ANTIBIÓTICOS Clindamicina Doxiciclina Penicilina Rifampicina Tetraciclina	**FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS** Bleomicina Citarabina Dactinomicina Daunorubicina 5-fluorouracilo Metotrexato Vincristina
ANTIVIRALES Nelfinavir Zalcitabina Zidovudina	**AINE** Aspirina Ibuprofeno Naproxeno
BIFOSFONATOS Alendronato Etidronato Pamidronato	**OTROS FÁRMACOS** Ácido ascórbico Cloruro de potasio Lansoprazol Multivitamínicos Quinidina Sulfato ferroso Teofilina

De Katzka DA: Esophageal disorders caused by medications, trauma, and infection. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, 2016, Box 46.1.

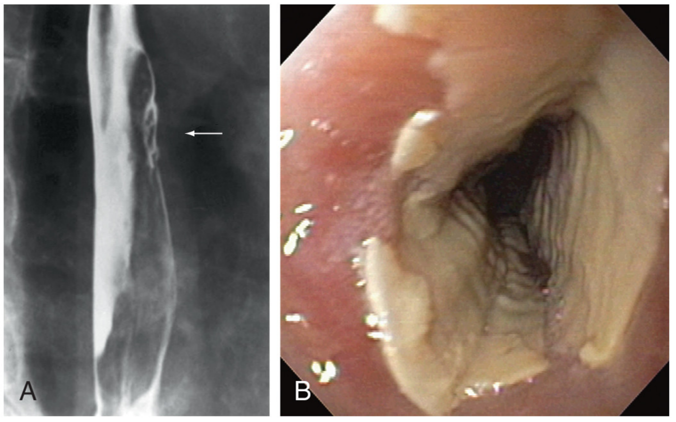

Fig. 350.4 A, Esofagograma baritado que muestra una ulceración esofágica secundaria a tetraciclina. La *flecha* señala un área de ulceraciones. **B,** Imagen endoscópica de una quemadura esofágica inducida por tetraciclina. *(De Katzka DA: Esophageal disorders caused by medications, trauma, and infection. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors:* Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, *ed 10, 2016. Fig. 46.1.)*

ESOFAGITIS «POR PÍLDORAS»

Esta lesión aguda se produce por contacto con un agente lesivo. Las «píldoras» que pueden provocar esofagitis son la tetraciclina, la doxiciclina, el cloruro de potasio, el sulfato ferroso, los antiinflamatorios no esteroideos, la cloxacilina y el alendronato (tabla 350.1). En la mayoría de los casos sucede cuando el medicamento se administra a la hora de acostarse y con una cantidad insuficiente de agua. Clínicamente se manifiesta como una incomodidad de aparición súbita que se acompaña de dolor retroesternal progresivo, odinofagia y disfagia; la endoscopia demuestra una lesión local que se localiza con frecuencia en una de las estenosis fisiológicas del esófago o en una estenosis patológica del esófago no sospechada (fig. 350.4). El tratamiento es de sostén; con frecuencia se administran sucralfato, antiácidos, anestésicos tópicos y dietas blandas o líquidas, si bien no está demostrada su utilidad. La píldora responsable puede volver a administrarse después de la resolución completa de los síntomas, si se considera necesaria, aunque haciendo hincapié en que se ingiera con un volumen adecuado de agua, por lo general de 120 ml.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 351
Perforación esofágica
Seema Khan

La mayoría de las perforaciones esofágicas en los niños son iatrogénicas o bien se deben a traumatismos romos (accidentes de tráfico, heridas por armas de fuego o maltrato infantil). También se han relacionado con la perforación del esófago el masaje cardiaco, la maniobra de Heimlich, el sondaje nasogástrico, la laringoscopia o la intubación endotraqueal traumática, la aspiración de las secreciones de las vías respiratorias realizada de una manera excesivamente vigorosa tras el parto en la reanimación neonatal, la endoscopia alta dificultosa, la escleroterapia de las varices esofágicas, la compresión esofágica por un tubo endotraqueal con manguito y la dilatación como tratamiento de la acalasia y la estenosis. A los casos anteriores hay que añadir la rotura esofágica consecutiva a vómitos forzados en pacientes con anorexia o en casos de ingestión de cáusticos, la ingestión de cuerpos extraños, las impactaciones de alimentos, la esofagitis por píldoras o la esofagitis eosinofílica. También se sabe que la ingesta rápida de bebidas carbonatadas frías puede causar una perforación esofágica.

La rotura esofágica espontánea **(síndrome de Boerhaave)** es menos frecuente y se asocia con incrementos súbitos de la presión intraesofágica consecutiva a ciertas situaciones como el vómito, la tos o la prensa abdominal durante la defecación. También se ha descrito el síndrome de Boerhaave en niños y adultos con esofagitis eosinofílica en el contexto de episodios de emesis forzada por impactación de alimentos en el esófago. En los niños mayores y en los adultos el desgarro aparece en la pared izquierda del esófago distal porque en ese lugar la capa de músculo liso es más débil; en los recién nacidos la rotura espontánea aparece en el lado derecho (síndrome de Boerhaave neonatal).

Los síntomas de la perforación esofágica son dolor, sensibilidad dolorosa cervical, disfagia, crepitación subcutánea, fiebre y taquicardia; se ha observado que varios pacientes con perforaciones a nivel cervical han presentado polidipsia con agua fría al haber intentado aliviar así el dolor en la garganta. Las pruebas de imagen son importantes para un diagnóstico rápido y preciso. Las perforaciones que afectan al esófago torácico proximal tienden a manifestarse clínicamente por sintomatología que afecta al hemitórax izquierdo (neumotórax y derrames), mientras que los signos clínicos del desgarro del esófago distal suelen aparecer en el lado derecho. La radiografía simple (proyecciones posteroanterior y lateral) y la tomografía computarizada (TC) del cuello y el tórax se usan con frecuencia. La TC es más sensible y precisa para el diagnóstico. Los signos de perforación consisten en neumomediastino, ensanchamiento mediastínico, enfisema subcutáneo, neumotórax, hidrotórax, derrame pleural y colapso pulmonar. Si este estudio radiológico fuera normal habría que realizar un esofagograma utilizando un medio de contraste hidrosoluble, aunque podrían pasar inadvertidas más del 30% de las perforaciones esofágicas a nivel cervical. Por tanto, un esofagograma con contraste hidrosoluble negativo obliga a realizar un estudio baritado; la mayor densidad del bario puede demostrar mejor un pequeño defecto, aunque se corra un riesgo mayor de provocar una mediastinitis. La endoscopia también puede ser útil, pero tiene una tasa de falsos negativos del 30%.

El tratamiento se debe individualizar. Los pequeños desgarros en las perforaciones contenidas, con contaminación mínima del mediastino, en pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, se pueden tratar de manera conservadora con antibióticos de amplio espectro, dieta absoluta, drenaje gástrico y nutrición parenteral. Las técnicas endoscópicas se consideran menos invasivas y mórbidas. En la actualidad, se utilizan con más frecuencia y consisten en el uso de clips para defectos menores de 2 cm y la colocación de endoprótesis y suturas para los defectos mayores. Hoy en día, pocas veces se indica la exploración torácica y la reparación quirúrgica directa. La tasa de mortalidad oscila entre el 20% y el 28%, y el peor pronóstico se correlaciona con el retraso diagnóstico y terapéutico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 352
Varices esofágicas
Seema Khan

Las varices esofágicas aparecen en adultos con hipertensión portal con gradientes de presión venosa hepática superiores a 10 mmHg. Si se superan los 12 mmHg se acompañan de riesgo de hemorragia (v. cap. 394). La descompresión espontánea de esta hipertensión a través de la circulación colateral portosistémica, vía vena coronaria y venas gástricas izquierdas, origina las varices esofágicas. La mayoría de ellas son *varices ascendentes;* las que aparecen en ausencia de hipertensión portal y con obstrucción de la vena cava superior se denominan *varices descendentes* y son menos frecuentes. Hay que tratar la causa subyacente que origina la alteración en la vena cava superior. La hemorragia de las varices esofágicas es la causa principal de morbilidad y mortalidad en la hipertensión portal. Clínicamente se manifiesta por la aparición de una hematemesis y melena significativas; mientras que la mayoría de los pacientes presenta una hepatopatía, algunos niños con obstrucción de la vena porta extrahepática pueden haber permanecido previamente asintomáticos. Mientras no se demuestre lo contrario, cualquier niño que presente hematemesis y esplenomegalia padece de varices esofágicas sangrantes. Las causas principales de hipertensión portal pediátrica, atresia biliar y obstrucción de la vena porta extrahepática son muy distintas a las enfermedades que se observan en adultos. Por tanto, los niños tienden a tolerar la hemorragia por varices mejor, debido a una hepatopatía por lo general bien compensada. En los estudios, se ha descrito un riesgo de mortalidad menor del 1% tras la hemorragia inicial de las varices.

La endoscopia alta es la prueba de elección para el diagnóstico de las varices esofágicas, ya que permite realizar un diagnóstico definitivo y proporciona detalles que ayudan a evaluar el riesgo de hemorragia y permite aplicar medidas terapéuticas para cohibir la hemorragia aguda, ya sea mediante escleroterapia o ligadura. Un estudio sobre una serie extensa de niños con atresia biliar e hipertensión portal describió como factores predictivos de hemorragia el hallazgo endoscópico de varices de gran tamaño, marcas rojas y la presencia de varices gástricas. Entre los métodos no invasivos para evaluar las varices se encuentran los estudios de contraste con bario, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la elastografía, pero no se recomiendan en la evaluación diagnóstica rutinaria por su precisión subóptima en comparación con la endoscopia.

La profilaxis primaria con el objetivo de evitar un primer episodio de hemorragia puede disminuir la incidencia de la hemorragia esofágica. Entre las distintas modalidades empleadas se encuentra los β-bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol o nalodol), la escleroterapia, la ligadura y la cirugía de derivación portosistémica. Un consenso de expertos reciente, basado en una revisión amplia de la evidencia disponible, ha propuesto que se debería ofrecer la cirugía de derivación MesoRex a los niños con OVPEH para la profilaxis tanto primaria como secundaria en el contexto apropiado. Debido a que se dispone de una evidencia insuficiente, no se puede recomendar lo mismo respecto a los tratamientos endoscópicos y los betabloqueantes no selectivos para la profilaxis primaria en pediatría. En cambio, los adultos tienen un riesgo menor de hemorragia primaria de las varices con su ligadura endoscópica cuando se compara con los controles no tratados, así como con los pacientes tratados con β-bloqueantes; tan solo se observa una disminución de la mortalidad cuando se compara con el grupo control (v. cap. 394). El tratamiento de la hemorragia aguda por varices debe incluir el control de la estabilidad hemodinámica a través de transfusiones sanguíneas, fármacos vasoactivos (p. ej., octreotida), pautas cortas de antibióticos y endoscopia para proceder a la ligadura o la escleroterapia según sea necesario. La derivación portosistémica intrahepática transyugular debe considerarse en los casos de hemorragia por varices resistentes al tratamiento médico y endoscópico. La profilaxis secundaria para reducir la recurrencia de la hemorragia se realiza con β-bloqueantes no selectivos y obliteración de las varices por medio de tratamientos seriados realizados mediante ligadura o escleroterapia. El único estudio pediátrico controlado aleatorizado ha observado que la ligadura es superior a la escleroterapia para reducir el riesgo de resangrado y complicaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 353
Ingestiones

353.1 Cuerpos extraños en el esófago

Seema Khan

La mayoría (80%) de las ingestiones accidentales de cuerpos extraños se produce en niños, sobre todo de hasta 5 años. Los niños mayores y los adolescentes con retrasos del desarrollo, así como los que padecen enfermedades psiquiátricas, presentan un riesgo mayor. La presencia de un cuerpo extraño alojado en el esófago supone una urgencia y se asocia con una morbilidad y mortalidad elevadas debido a la posibilidad de que se produzca una perforación y una sepsis. Los cuerpos extraños que se ingieren más frecuentemente son las monedas, seguidas por piezas pequeñas de juguetes. Las impactaciones de alimentos son menos comunes en los niños que en los adultos y habitualmente se observan en niños en asociación con la esofagitis eosinofílica *(que se diagnostica en el 92% de los que tienen impactaciones de alimentos y disfagia),* la reparación de una atresia esofágica y la fundoplicatura de Nissen. La mayoría de los cuerpos extraños en el esófago se alojan a nivel del cricofaríngeo (esfínter esofágico superior), cayado aórtico o justo por encima del diafragma, a la altura de la unión gastroesofágica (esfínter esofágico inferior).

Al menos el 30% de los niños con cuerpos extraños en el esófago pueden presentarse totalmente asintomáticos, por lo que la historia clínica en relación con la ingestión de cuerpos extraños ha de ser cuidadosa y detenida. Clínicamente puede aparecer una crisis inicial de asfixia, náuseas y tos, seguida de hipersalivación, disfagia, rechazo de los alimentos, emesis o dolor en la zona del cuello, la faringe o la escotadura esternal. Los síntomas respiratorios, como estridor, sibilancias, cianosis o disnea, pueden aparecer si el cuerpo extraño afecta a la laringe o a la pared posterior membranosa de la tráquea. La hinchazón cervical, el eritema o la crepitación subcutánea indican que la perforación tuvo lugar a la altura de la orofaringe o el esófago proximal.

El diagnóstico de un niño con antecedentes de ingestión de cuerpo extraño se inicia realizando radiografías frontales de tórax, cuello y abdomen, junto con proyecciones laterales de tórax y cuello. La superficie plana de una moneda se puede identificar en la proyección frontal, mientras que el canto se ve en la proyección lateral (fig. 353.1). Lo contrario se aplica si la moneda se encuentra en la tráquea: la superficie plana se verá en la proyección lateral y el canto en la proyección frontal. Las pilas de botón en forma de disco pueden parecer monedas y es posible diferenciarlas por el doble halo y el escalón en las proyecciones frontal y lateral, respectivamente (fig. 353.2). El uso de estas pilas cada vez es más habitual, lo que ha provocado un aumento drástico de las ingestiones accidentales y un incremento marcado de la morbimortalidad. Se cree que esto último se debe a un aumento del diámetro y del cambio a pilas de litio. Se considera que los niños menores de 5 años con ingestión de pilas ≥20 mm tienen el máximo riesgo de eventos catastróficos, como necrosis, fístula traqueoesofágica, perforación, estenosis, parálisis de cuerdas vocales, mediastinitis y fístula aortoentérica (fig. 353.3). Algunos materiales, como el plástico, la madera, el cristal, el aluminio y los huesos, pueden ser radiotransparentes, por lo que se precisa un estudio endoscópico urgente si un paciente presenta los síntomas y no se aprecia el objeto en las radiografías simples. La tomografía computarizada (TC) con reconstrucción tridimensional puede aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de un cuerpo extraño mediante técnicas de imagen. Aunque los estudios con contraste baritado pueden ser útiles en los pacientes asintomáticos con radiografías simples negativas, se desaconseja su realización debido a la posibilidad de aspiración y a que puede dificultar la visualización y extracción del objeto.

En el tratamiento de un niño con un cuerpo extraño esofágico es importante valorar el riesgo de compromiso de las vías respiratorias y obtener una TC torácica y remitir a un servicio quirúrgico cuando se sospeche una perforación de la vía respiratoria. El tratamiento de estos cuerpos extraños

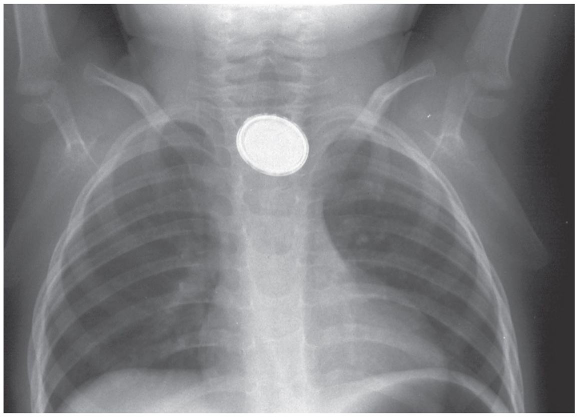

Fig. 353.2 **Pila de botón impactada en el esófago.** Obsérvese el doble anillo. *(De Wyllie R, Hyams JS, editors:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *ed 3, Philadelphia, 2006, Saunders.)*

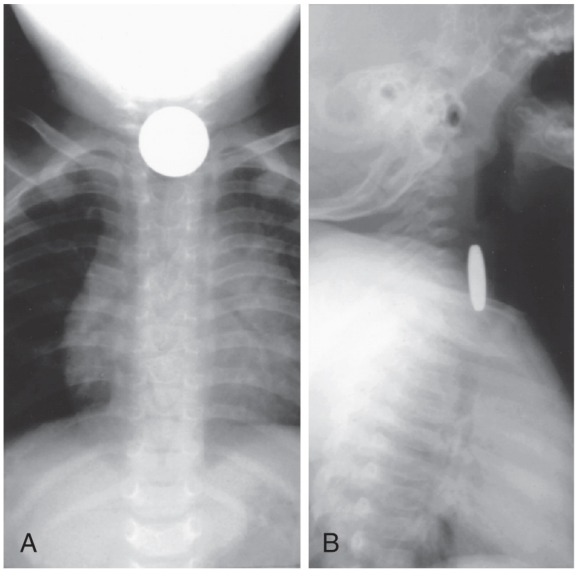

Fig. 353.1 **Radiografías de una moneda en el esófago.** Cuando los cuerpos extraños se alojan en el esófago, la superficie plana del objeto se ve en la proyección frontal **(A)** y el borde se ve en la proyección lateral **(B).** Lo contrario es válido para los objetos alojados en la tráquea. *(Por cortesía de Beverley Newman, MD.)*

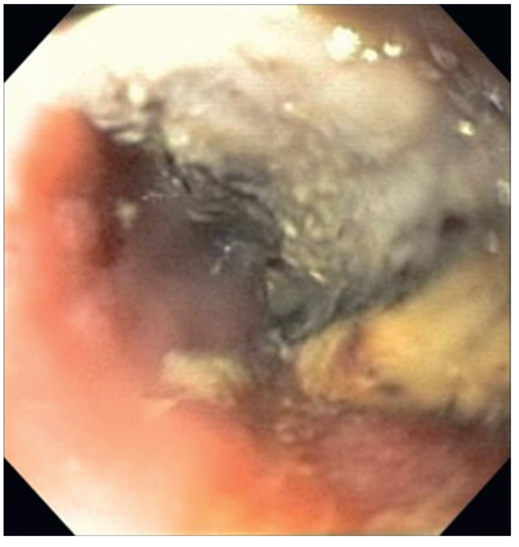

Fig. 353.3 Lesión esofágica grave en la localización de la extracción de una pila de botón (PB), con necrosis y escara. *(De Leinwand K, Brumbaugh DE, Kramer RE: Button battery ingestion in children—a paradigm for management of severe pediatric foreign body ingestions,* Gastrointest Endoscopy Clin N Am *26:99–118, 2016, Fig. 1.)*

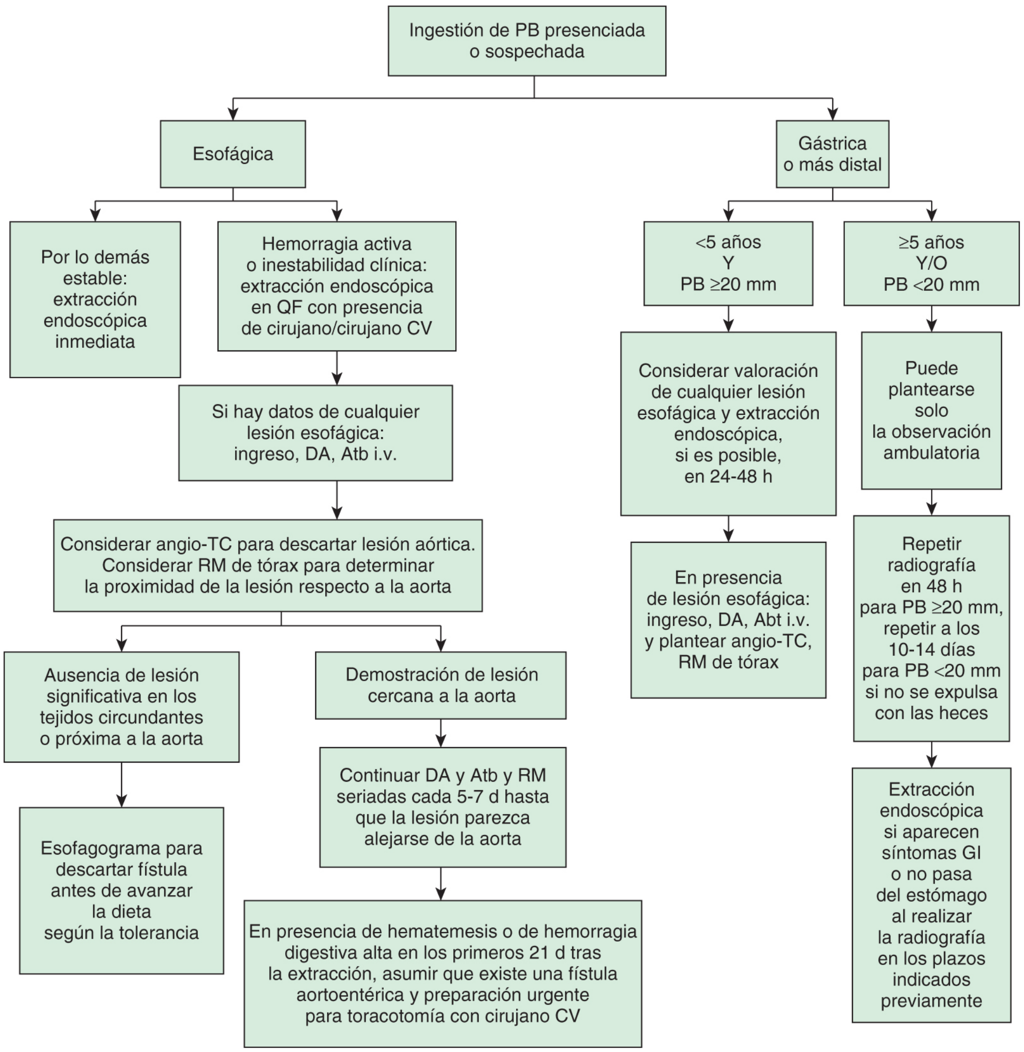

Fig. 353.4 Propuesta de algoritmo terapéutico para la ingestión de pilas de botón (PB) en niños. Atb, antibióticos; CV, cardiovascular; DA, dieta absoluta; GI, gastrointestinal; i.v., intravenoso; PB, pila de botón; QF, quirófano; RM, resonancia magnética; TB, tránsito baritado; TC, tomografía computarizada. *(De Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al: Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN endoscopy committee,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *60[4]:562–574, 2015, Fig. 1.)*

generalmente precisa la visualización endoscópica de estos y de la mucosa subyacente antes de su extracción; empleando instrumental accesorio diseñado adecuadamente para la extracción de cuerpos extraños a través del endoscopio y con un tubo endotraqueal para proteger la vía respiratoria. Se precisa una extracción urgente (en las primeras 12 h tras la presentación) de los objetos punzantes, imanes múltiples o un único imán con un objeto metálico, o de cuerpos extraños asociados con síntomas respiratorios. En particular, las pilas de botón han de extraerse de urgencia (en las primeras 2 h tras la presentación, con independencia del momento de la última ingesta oral del paciente), ya que en 1 hora pueden provocar lesión de la mucosa y, si el tiempo de contacto con el esófago se alarga hasta 4 horas, pueden verse afectadas todas las capas de este (v. fig. 353.3 y 353.4). Los objetos romos asintomáticos y las monedas alojadas en el esófago pueden ser sometidos a observación durante 24 horas, a la espera de su paso al estómago. Si no existen problemas de manejo de las secreciones, las impactaciones de carne pueden ser sometidas a observación durante 24 horas. En los pacientes que han sido sometidos previamente a cirugía esofágica puede ser útil la administración de glucagón (0,05 mg/kg intravenoso [i.v.]) ya que disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y facilita el paso del bolo alimenticio a través del esófago distal. No se aconseja el uso de agentes que ablanden la carne o formen gas ya que pueden provocar perforación. Una técnica alternativa para extraer monedas alojadas en el esófago durante menos de 24 horas, y que solamente ha de ser realizada por personal experimentado en radiología, consiste en colocar una sonda de Foley distalmente a la moneda bajo control radiológico e inflar posteriormente el balón y traccionar hacia arriba del catéter y de la moneda mientras el paciente permanece colocado en decúbito prono oblicuo. Hay que ser cautos con el uso de esta técnica por la posible falta de visualización directa de la mucosa y, cuando no se usa intubación traqueal, por la ausencia de protección de la vía respiratoria. En algunos casos pediátricos no complicados se ha sugerido empujar las monedas esofágicas con una bujía hacia el estómago, lo que puede ser una técnica eficaz, segura y económica cuando no se dispone de endoscopia de forma sistemática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

353.2 Ingestión de cáusticos

Seema Khan

La ingestión de sustancias cáusticas es un problema de salud pública en todo el mundo, causante de una carga importante para los recursos sanitarios. Según una base de datos de pacientes pediátricos hospitalizados en EE.UU. y dados de alta en 2009, el número estimado de ingestión de cáusticos fue de 807 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 731-882), lo que supuso unos gastos hospitalarios totales de 22.900.000 dólares. Las secuelas médicas de la ingestión de cáusticos son esofagitis, necrosis, perforación y estenosis (v. cap. 77). En la mayoría de los casos (70%) se trata de una ingestión accidental de sustancias líquidas alcalinas que producen una necrosis y una licuefacción

Tabla 353.1 Materiales cáusticos ingeribles del entorno doméstico

CATEGORÍA	SUSTANCIAS MÁS LESIVAS	OTRAS SUSTANCIAS
Desatascadores alcalinos, limpiadores de tuberías de ordeñadoras mecánicas	Hidróxido sódico o potásico	Amoniaco Hipoclorito sódico Partículas de aluminio
Desatascadores ácidos	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico	
Limpiadores de WC	Ácido clorhídrico Ácido sulfúrico Ácido fosfórico Otros ácidos	Cloruro amónico Hipoclorito sódico
Limpiadores de hornos y parrillas	Hidróxido sódico Perborato (bórax)	
Limpiadores de dentaduras protésicas	Persulfato (azufre) Hipoclorito (lejía)	
Detergentes de lavaplatos • Líquido • En polvo • En pastilla	Hidróxido sódico Hipoclorito sódico Bicarbonato sódico	
Lejía	Hipoclorito sódico	Sal de amoniaco
Sustancias químicas de piscinas	Ácidos, álcalis, cloro	
Ácido de baterías (líquido)	Ácido sulfúrico	
Pilas de botón	Corriente eléctrica	Sales de zinc o de otros metales
Limpiadores de óxido	Ácido fluorhídrico, fosfórico, oxálico y otros	
Desincrustantes de cal domésticos	Ácido fosfórico Ácido hidroxiacético Ácido clorhídrico	
Limpiadores de barbacoa	Hidróxidos sódico y potásico	
Surfactante glifosato ácido	Herbicida glifosato	Surfactantes
Alisador de cabello	Hidróxido sódico	
Herbicida	Diclorofenoxiacetato, fosfato de amonio, ácido propiónico	

Fuente: National Library of Medicine: *Health and safety information on household products* (página web). http://householdproducts.nlm.nih.gov/
De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 19.1, p. 198.

Tabla 353.2 Clasificación de las causticaciones

GRADO	ASPECTO VISIBLE	SIGNIFICADO CLÍNICO
Grado 0	Antecedentes de ingestión pero sin síntomas ni daños visibles	Capaz de ingerir fluidos inmediatamente
Grado 1	Edema, pérdida del patrón vascular normal, hiperemia, ausencia de lesión transmucosa	Disfagia temporal, capaz de tragar en 0-2 días, ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2a	Lesión transmucosa friable, hemorragia, ampollas, exudados, ulceración superficial diseminada	Reacción cicatricial, ausencia de lesión circunferencial (sin estenosis), ausencia de secuelas a largo plazo
Grado 2b	Grado 2a más ulceración localizada y/o circunferencial	Riesgo bajo de perforación, cicatrización que puede resultar en estenosis tardía
Grado 3a	Ulceración profunda diseminada con necrosis tisular	Riesgo de perforación, riesgo elevado de estenosis tardía
Grado 3b	Tejido necrótico extenso	Riesgo elevado de perforación y muerte, riesgo elevado de estenosis

De Wylie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 19.2, p. 199.

profunda y grave. Las sustancias para desatascar las tuberías son de uso frecuente e insípidas, por lo que su ingestión es más habitual (tabla 353.1), mientras que los **agentes ácidos** (20% de los casos) son amargos, por lo que se ingieren menos; estos producen necrosis por coagulación y una escara protectora algo gruesa, pueden producir gastritis grave y, en el caso de los ácidos volátiles, pueden provocar síntomas respiratorios. La mitad de los casos de ingestiones de cáusticos corresponden a niños menores de 5 años, y los varones se ven afectados con mucha mayor frecuencia.

La ingestión de cáusticos produce signos y síntomas como vómitos, babeo, rechazo a la bebida, quemaduras en la boca, disfagia, disnea, dolor abdominal, hematemesis y estridor. El 20% de los pacientes desarrolla estenosis esofágica. La ausencia de lesiones orofaríngeas no excluye la posibilidad de una afectación esofagogástrica significativa, lo que puede causar una perforación o una estenosis. La ausencia de síntomas normalmente implica que no hay lesiones o que estas son mínimas. Por el contrario, la presencia de hematemesis, dificultad respiratoria o la aparición de, por lo menos, tres síntomas hacen sospechar la presencia de lesiones graves. En todos los niños sintomáticos se considera que la técnica diagnóstica más eficaz es la endoscopia alta, que permite identificar con rapidez la lesión tisular.

Se aconseja la dilución con agua o leche en la fase aguda; sin embargo, se contraindican la neutralización, el vómito inducido y el lavado gástrico. El tratamiento depende de la gravedad y extensión de la lesión (tabla 353.2,

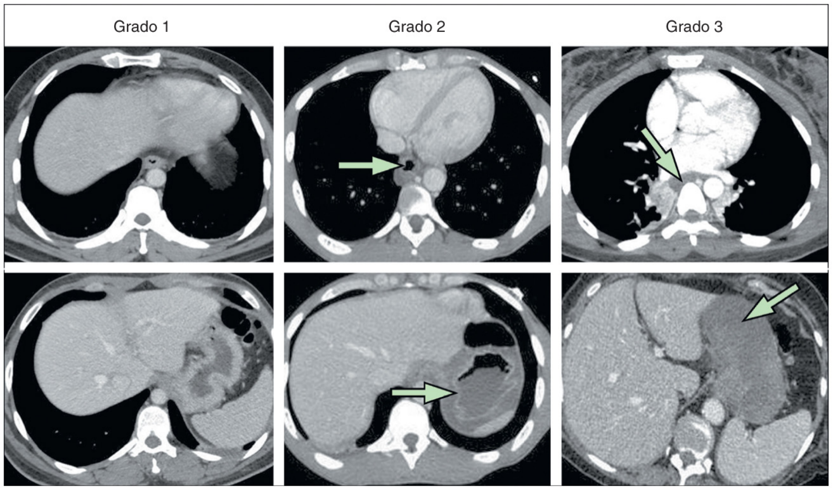

Fig. 353.5 Clasificación mediante tomografía computarizada (TC) de las lesiones corrosivas del esófago y el estómago. Grado 1, aspecto normal; grado 2, edema de la pared y de los tejidos blandos, aumento del realce de la pared *(flecha)*; grado 3, necrosis transmural con ausencia de realce de la pared *(flecha)*. *(De Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, et al: Caustic ingestion,* Lancet *389:2041–2050, 2017, Fig. 1.)*

fig. 353.5). El riesgo de estenosis aumenta en las úlceras circunferenciales, placas blancas y desprendimiento de la mucosa. Se ha descrito que se produce en el 70-100% de la esofagitis cáustica de grados IIB y III. Pueden requerir tratamiento con dilatación y, en algunos casos graves, se precisa resección quirúrgica e interposición de un fragmento de intestino delgado o de colon. Las endoprótesis de silicona (autoexpandibles) colocadas por vía endoscópica tras un procedimiento de dilatación pueden ser una alternativa conservadora en el tratamiento de las estenosis. Muy rara vez se ha observado el desarrollo de un carcinoma esofágico en etapas posteriores sobre la zona afectada. El papel de los corticoides es controvertido; no se recomiendan en las quemaduras de 1.^er^ grado, pero pueden reducir el riesgo de estenosis en la esofagitis cáustica más avanzada. En muchos centros también se usan inhibidores de la bomba de protones y antibióticos en el tratamiento inicial de la esofagitis cáustica basándose en que la reducción de la sobreinfección en el lecho tisular necrótico disminuirá el riesgo de formación de estenosis. Los estudios que han evaluado el papel de los antibióticos en la esofagitis cáustica no han descrito un beneficio clínico significativo, incluso en caso de esofagitis de grado 2 o mayor.

La ingestión de cáusticos puede asociarse a un aumento de carcinoma esofágico (no gástrico).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección **4**

Estómago e intestinos

Capítulo **354**

Desarrollo normal, estructura y función del estómago y los intestinos

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

DESARROLLO

El intestino primitivo se puede identificar desde la 4.ª semana de gestación y está compuesto por los intestinos anterior, medio y posterior. El **intestino anterior** da origen al tracto gastrointestinal superior, que consta del esófago, el estómago y el duodeno hasta el lugar de la inserción del colédoco. El **intestino medio** da origen al resto del intestino delgado y al intestino grueso hasta la mitad del colon transverso. El **intestino posterior** forma el resto del colon y la porción superior del conducto anal. El crecimiento rápido del intestino medio hace que sobresalga fuera de la cavidad abdominal a través del anillo umbilical durante el desarrollo fetal, para después regresar a la cavidad peritoneal y rotar en sentido inverso a las agujas del reloj hasta que el ciego se coloca en el hipocondrio derecho. El proceso se suele completar en la 8.ª semana de gestación.

El hígado procede del divertículo hepático que evoluciona hacia las células parenquimatosas, los conductos biliares, las estructuras vasculares y las células hematopoyéticas y de Kupffer. Los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar se desarrollan primero como cordones sólidos que se canalizan en el 3.^er^ mes de gestación. Las yemas pancreáticas dorsal y ventral nacen a partir del intestino anterior a la 4.ª semana de gestación y se fusionan en la 6.ª semana. La capacidad secretora exocrina está presente desde el 5.° mes.

Las secuencias genómicas reguladoras *cis* gobiernan la expresión génica durante el desarrollo. Los módulos de las secuencias *cis* están ligados y permiten una cascada de regulación génica que controla el desarrollo funcional. Determinados factores extrínsecos tienen la capacidad de influir sobre la expresión génica. En el intestino, diversos factores de crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento β, el factor de crecimiento similar a la insulina y los factores de crecimiento hallados en el calostro humano (factor de crecimiento humano y de crecimiento epidérmico), influyen sobre la expresión génica.

La propulsión del alimento por el tubo digestivo se basa en la acción coordinada de los músculos de la pared intestinal. Las contracciones están reguladas por el sistema nervioso entérico bajo la influencia de una serie de péptidos y hormonas. El sistema nervioso entérico deriva de las células de la cresta neural, cuya migración se produce en dirección craneocaudal y se completa en la semana 24 de gestación. La interrupción de la migración produce la **enfermedad de Hirschsprung.** Los patrones motores del intestino del recién nacido difieren de los del adulto. La motilidad normal del tracto gastrointestinal superior en ayunas se caracteriza por un patrón trifásico denominado complejo motor migratorio. Los complejos motores migratorios son menos frecuentes en los recién nacidos y tienen una actividad fásica no migratoria predominante. Esto da lugar a una propulsión ineficaz, sobre todo en los lactantes prematuros. La motilidad durante la alimentación consiste en una serie de contracciones en anillo que se propagan en dirección caudal a distancias variables.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

La pared del estómago, el intestino delgado y el colon consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. El 85% de la mucosa gástrica está tapizada por glándulas oxínticas, que contienen células secretoras de ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco, y de células mucosas y endocrinas que segregan péptidos con efectos paracrinos y endocrinos. El pepsinógeno es un precursor de la enzima proteolítica pepsina y el factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}. Las glándulas pilóricas se localizan en el antro y contienen células que segregan gastrina. La producción de ácido y los niveles de gastrina están inversamente relacionados entre sí, excepto en los estados de secreción patológicos. La secreción ácida es baja en el momento del nacimiento, aunque aumenta de forma espectacular en 24 horas y, junto con la de pepsina, alcanza un máximo durante los 10 primeros días y disminuye a partir de los 10-30 días tras el nacimiento. La

secreción del factor intrínseco aumenta despacio durante las 2 primeras semanas de vida.

El intestino delgado tiene una longitud de unos 270 cm al nacimiento en un recién nacido a término y crece hasta la longitud del adulto, entre 450 y 550 cm, a los 4 años de edad. La mucosa del intestino delgado está compuesta por vellosidades que son proyecciones digitiformes de la mucosa hacia la luz intestinal, que aumentan significativamente el área de absorción. La superficie mucosa se expande aún más mediante un borde ciliado que contiene enzimas digestivas y mecanismos de transporte para los monosacáridos, los aminoácidos, los dipéptidos y tripéptidos y las grasas. Las células de las vellosidades se originan en criptas adyacentes y se vuelven funcionales a medida que migran desde la cripta hacia la vellosidad. La mucosa del intestino delgado se renueva por completo cada 4-5 días, lo que proporciona un mecanismo rápido de reparación tras dañarse; sin embargo, en los lactantes pequeños o en los niños desnutridos este proceso puede estar retrasado. Las células de las criptas también segregan líquido y electrólitos. Las vellosidades están presentes desde la 8.ª semana de gestación en el duodeno y desde la semana 11 en el íleon.

La actividad disacaridasa se puede medir en la semana 12, pero la actividad lactasa no alcanza niveles máximos hasta la semana 36. Por lo general, incluso los lactantes prematuros toleran fórmulas con lactosa, debido a la recuperación de carbohidratos por las bacterias colónicas. En las poblaciones africanas y asiáticas, los niveles de lactasa pueden empezar a decaer a los 4 años de edad, lo que da lugar a intolerancia a la leche de mamíferos. Los mecanismos que permiten la digestión y absorción de proteínas funcionan desde la semana 20 de gestación, incluidas las enzimas pancreáticas y los mecanismos mucosos para el transporte de aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos.

Los carbohidratos, las proteínas y las grasas se absorben normalmente en la mitad superior del intestino delgado; los segmentos distales representan una reserva amplia de la capacidad absortiva. La mayor parte del sodio, el potasio, el cloruro y el agua se absorbe en el intestino delgado. Las sales biliares y la vitamina B_{12} lo hacen selectivamente en el íleon distal, y el hierro en el duodeno y en el yeyuno proximal. La digestión intraluminal depende del páncreas exocrino. La secretina y la colecistocinina estimulan la síntesis y la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas liberadas a través de la mucosa intestinal superior en respuesta a varios estímulos intraluminales, entre los que se incluyen los componentes de la dieta.

La **digestión de carbohidratos** suele ser un proceso eficiente que se completa en el duodeno distal. La amilasa pancreática escinde el almidón para producir glucosa, oligosacáridos y disacáridos. Los polímeros residuales de glucosa se rompen en la mucosa mediante la glucoamilasa. La lactosa se metaboliza por la lactasa en el borde en cepillo, y forma glucosa y galactosa, mientras que la sacarosa se degrada por la acción de la sacarasa-isomaltasa hasta fructosa y glucosa. El principal transporte intracelular de la galactosa y la glucosa es un proceso dependiente de energía y sodio, mientras que la fructosa se transporta por difusión facilitada.

Las **proteínas** son hidrolizadas por las enzimas pancreáticas, entre las que se incluyen la tripsina, la quimotripsina, la elastasa y las carboxipeptidasas, lo que da lugar a aminoácidos individuales y oligopéptidos. Las enzimas pancreáticas se segregan como proenzimas, que se activan al liberarse la enterocinasa (una enzima de la mucosa). La degradación de los oligopéptidos prosigue en el borde en cepillo mediante las peptidasas hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos. Las proteínas pueden entrar dentro de la célula mediante transportadores no competitivos independientes que pueden transportar los aminoácidos individuales o los dipéptidos y tripéptidos de forma similar a como se realiza en el túbulo renal. El intestino humano es capaz de absorber proteínas antigénicas intactas durante las primeras escasas semanas de vida debido a la existencia de uniones *no herméticas* entre los enterocitos. La entrada de posibles antígenos proteicos a través de la barrera mucosa puede desempeñar un papel en el desarrollo ulterior de síntomas inducidos por alimentos o microorganismos.

La **absorción de grasa** ocurre en dos fases. Los triglicéridos de la dieta se degradan en monoglicéridos y ácidos grasos libres por acción de la lipasa y la colipasa pancreáticas. A continuación, los ácidos grasos libres emulsionados por los ácidos biliares forman micelas con los fosfolípidos y otras sustancias liposolubles y se transportan a la membrana celular, donde se absorben. Las grasas se reesterifican en el enterocito y forman quilomicrones, que se transportan a través de los linfáticos intestinales hasta el conducto torácico. Las grasas de cadena media se absorben de forma más eficiente y pueden entrar directamente en la célula. Después, son transportadas al hígado a través del sistema portal. La absorción de grasa puede verse afectada en cualquier estadio del proceso de digestión y absorción. En la fibrosis quística, existe una disminución de enzimas pancreáticas; la enfermedad hepática colestásica conlleva una menor producción de sales biliares y de formación de micelas; la enfermedad celíaca afecta al área de la superficie mucosa; la formación anormal de quilomicrones ocurre en la abetalipoproteinemia, y la linfangiectasia intestinal afecta al transporte de quilomicrones.

La absorción de grasa es menos eficiente en recién nacidos en comparación con los adultos. Los lactantes prematuros pueden perder hasta un 20% de sus calorías grasas en comparación con ≤6%, o menos, en el adulto. Los factores contribuyentes son una síntesis disminuida de ácidos biliares y de lipasa pancreática y la menor eficiencia de la absorción ileal. La digestión de grasa en recién nacidos está facilitada por las lipasas lingual y gástrica. La lipasa de la leche humana, estimulada por las sales biliares, aumenta la acción de la lipasa pancreática. Por lo general, a los lactantes con malabsorción de grasa se les prescriben fórmulas con un mayor porcentaje de triglicéridos de cadena media, que se absorben independientemente de las sales biliares.

El colon es un tubo saculado de 75-100 cm, formado por tres bandas de músculo longitudinal, denominadas *tenias del colon,* que lo atraviesan a lo largo y pliegan la mucosa formando haustras. Las haustras y las tenias aparecen hacia la semana 12 de gestación. La actividad motora colónica más frecuente es la segmentación rítmica no propulsora que actúa para mezclar el quimo y exponer el contenido a la mucosa colónica. Por lo general, el movimiento en masa dentro del colon se produce después de una comida. El colon extrae agua y electrólitos adicionales del contenido luminal para solidificar las heces parcial o completamente. También actúa recuperando los subproductos de la degradación bacteriana de carbohidratos. Las heces se almacenan en el recto hasta que su distensión desencadena el reflejo de la defecación que, una vez asistido por la relajación voluntaria del esfínter externo, permite la evacuación.

Capítulo 355

Estenosis pilórica y otras anomalías congénitas del estómago

355.1 Estenosis hipertrófica del píloro

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La estenosis hipertrófica del píloro ocurre en aproximadamente 1-3/1.000 lactantes en Estados Unidos. Es más común en personas de raza blanca con ascendencia del norte de Europa, menos habitual en personas de raza negra e infrecuente en asiáticos. Afecta unas 4-6 veces más a los niños que a las niñas (en especial a los primogénitos). El descendiente de una madre, y en menor medida de un padre, que hayan sufrido estenosis del píloro, tiene mayor riesgo de padecer este trastorno, que se desarrolla en aproximadamente el 20% de los descendientes masculinos y en el 10% de los femeninos de una madre que haya sufrido estenosis pilórica. Su incidencia es mayor en lactantes con los grupos sanguíneos B y O. La estenosis pilórica se puede relacionar con otros defectos congénitos, entre los que se incluyen la fístula traqueoesofágica y la hipoplasia o agenesia de frenillo del labio inferior.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la estenosis pilórica, aunque se han implicado muchos factores. Por lo general, no está presente al nacimiento y es más concordante en gemelos monocigóticos que dicigóticos. Es muy infrecuente en los mortinatos y es probable que se desarrolle después del nacimiento. La estenosis pilórica se ha relacionado con la gastroenteritis eosinofílica, el síndrome de Apert, el síndrome de Zellweger, la trisomía 18, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y el síndrome de Cornelia de Lange. Se ha observado una asociación variable entre el uso de eritromicina en los recién nacidos de alto riesgo cuando el fármaco se administra en las primeras 1-2 semanas de vida. También se han descrito casos de mayor incidencia de estenosis pilórica, sobre todo en lactantes de sexo femenino de madres tratadas con antibióticos macrólidos durante el embarazo y la lactancia. Se han implicado una inervación muscular anómala, unas concentraciones séricas elevadas de prostaglandinas e hipergastrinemia en el lactante. Se han observado unas menores concentraciones de óxido nítrico

sintasa neuronal (nNOS) con expresión alterada de la región reguladora del exón 1c de la nNOS, que influye en la expresión del gen nNOS. Una menor concentración de óxido nítrico puede contribuir a la patogenia de la estenosis pilórica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vómito no bilioso es el síntoma inicial de la estenosis pilórica. Inicialmente, el vómito puede ser proyectivo (en escopetazo) o no, pero suele ser progresivo y ocurre justo después de la toma. La emesis puede producirse después de cada toma o puede ser intermitente. Por lo general, los vómitos comienzan después de la 3.ª semana de edad, aunque los síntomas pueden desarrollarse ya en la 1.ª semana de vida o hasta en el 5.° mes. Alrededor del 20% de los pacientes presentan emesis intermitente desde el nacimiento que después progresa al cuadro clínico clásico. Tras el vómito, el lactante está hambriento y quiere alimentarse de nuevo. A medida que siguen los vómitos, la pérdida progresiva de líquido, de iones hidrógeno y de cloruro conduce a alcalosis metabólica hipoclorémica. El conocimiento de la estenosis pilórica ha permitido una identificación más precoz de los pacientes, lo que ha disminuido el número de casos de desnutrición crónica y deshidratación grave, además de permitir en ocasiones la detección de una hipertrofia subclínica de resolución espontánea.

La hiperbilirrubinemia es la asociación clínica más frecuente de la estenosis pilórica, lo que se denomina *síndrome icteropilórico.* La hiperbilirrubinemia no conjugada es más habitual que la conjugada y suele resolverse con cirugía de la estenosis pilórica. Se puede asociar en alrededor del 5% de los lactantes afectados a un menor nivel de glucuronil transferasa. Las mutaciones del gen de la bilirrubina uridina difosfato glucuronosil transferasa *(UGT1A1)* también se han implicado en el cuadro. Si el paciente presenta hiperbilirrubinemia conjugada, se deben estudiar otras etiologías. Se han descrito otros diagnósticos clínicos concurrentes, como la gastroenteritis eosinofílica, la hernia de hiato, la úlcera péptica, el síndrome nefrótico congénito, la cardiopatía congénita y el hipotiroidismo congénito.

Tradicionalmente, el diagnóstico se ha establecido al palpar la masa pilórica. Esta masa es firme, desplazable, con una longitud de unos 2 cm, en forma de aceituna, dura, se palpa mejor desde el lado izquierdo y se localiza por encima y a la derecha del ombligo en la zona mesoepigástrica bajo el reborde hepático. La oliva se palpa mejor después de un episodio de vómitos. Tras una toma, puede visualizarse una onda peristáltica gástrica que progresa a través del abdomen (fig. 355.1).

Hay dos pruebas de imagen que suelen utilizarse para establecer el diagnóstico. La ecografía confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos. Entre los criterios diagnósticos se incluyen un grosor del píloro de 3-4 mm, una longitud pilórica global de 15-19 mm y un diámetro pilórico de 10-14 mm (fig. 355.2). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 95%. Cuando se efectúan estudios con contraste, se demuestra la existencia de un conducto pilórico elongado (signo del cordón), una protuberancia del músculo pilórico hacia el antro (signo del hombro) y la presencia de estrías paralelas de bario en el conducto estrechado, lo que produce el «signo del tracto doble» (fig. 355.3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, en los lactantes pequeños y emaciados sin estenosis pilórica pueden visualizarse ondas gástricas. De forma infrecuente, el reflujo gastroesofágico, con o sin hernia de hiato, puede confundirse con la estenosis pilórica, de la que puede diferenciarse mediante estudios radiográficos. La insuficiencia suprarrenal del síndrome genitosuprarrenal puede parecerse a una estenosis del píloro, pero puede distinguirse por la ausencia de la acidosis metabólica y las concentraciones elevadas de potasio sérico y de sodio urinario que ocurren en dicha insuficiencia suprarrenal (v. cap. 594). Las alteraciones metabólicas congénitas pueden producir emesis recidivante con alcalosis (ciclo de la urea), acidosis (acidemia orgánica) y letargo, coma o crisis comiciales. El vómito con diarrea sugiere gastroenteritis, pero los pacientes con estenosis pilórica a veces presentan diarrea. Pocas veces una membrana o una duplicación pilóricas dan lugar a un vómito proyectivo, un peristaltismo visible y, en el caso de la duplicación, una masa palpable (tabla 355.1). La estenosis duodenal proximal a la ampolla de Vater produce signos clínicos de estenosis pilórica, pero puede diferenciarse por la presencia de una masa pilórica en la exploración física o en la ecografía.

Fig. 355.1 Onda peristáltica gástrica en un lactante con estenosis pilórica.

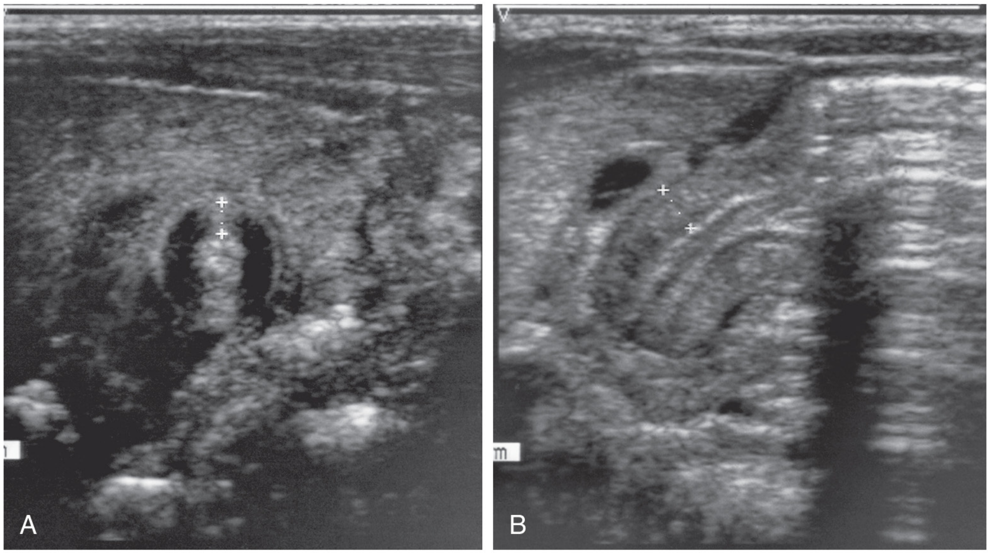

Fig. 355.2 **A,** Ecografía transversal que muestra un engrosamiento de la pared muscular pilórica >4 mm (distancia entre las *cruces*). **B,** Imagen horizontal donde se observa una longitud del conducto pilórico >14 mm (grosor de la pared entre las *cruces*) en un lactante con estenosis pilórica.

Tabla 355.1 Anomalías del estómago

ANOMALÍA	INCIDENCIA	EDAD DE PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS	TRATAMIENTO
ESTÓMAGO				
Atresia gástrica, antral o pilórica	3/100.000, en combinación con membranas	Lactancia	Vómitos no biliosos	Gastroduodenostomía, gastroyeyunostomía
Membrana pilórica o antral	Como la previa	Cualquier edad	Fallo de medro, vómitos	Incisión o escisión, piloroplastia
Microgastria	Infrecuente	Lactancia	Vómitos, desnutrición	Alimentación con goteo continuo o bolsa reservorio yeyunal
Divertículo gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Generalmente asintomático	Generalmente innecesario
Duplicación gástrica	Infrecuente; varones:mujeres, 1:2	Cualquier edad	Masa abdominal, vómitos, hematemesis; peritonitis en caso de rotura	Escisión o gastrectomía parcial
Teratoma gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Masa abdominal superior	Resección
Vólvulo gástrico	Infrecuente	Cualquier edad	Vómitos, rechazo del alimento	Reducción del vólvulo, gastropexia anterior
Estenosis pilórica (forma hipertrófica del lactante y adulta)	Estados Unidos, 3/1.000 (rango, 1-8/1.000 en diversas regiones); varones:mujeres, 4:1	Lactancia	Vómitos no biliosos	Piloromiotomía
Ausencia congénita de píloro	Infrecuente	Infancia, edad adulta	Dispepsia, en casos sintomáticos	Generalmente innecesario

Modificada de Semrin MG, Russo MA: Anatomy, histology, and developmental anomalies of the stomach and duodenum. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, Saunders, 2015, Table 48.1.

Fig. 355.3 **Bario en el estómago de un lactante con vómitos en escopetazo.** La atenuación del conducto pilórico es típica de la estenosis pilórica hipertrófica congénita.

TRATAMIENTO

El tratamiento preoperatorio está dirigido a la corrección de las pérdidas hídrica, acidobásica y de electrólitos. La corrección de la alcalosis es esencial para prevenir la apnea postoperatoria, que puede asociarse con la anestesia. Se puede rehidratar satisfactoriamente a la mayoría de los lactantes en 24 horas. Los vómitos suelen desaparecer cuando el estómago está vacío, y solo a veces el lactante requiere aspiración nasogástrica.

El procedimiento quirúrgico de elección es la piloromiotomía. El procedimiento tradicional de Ramstedt se realiza mediante una incisión transversal corta en la piel. Consiste en seccionar en sentido longitudinal la masa pilórica subyacente, sin cortar la mucosa, y la incisión se cierra. La técnica laparoscópica es igualmente satisfactoria y en un estudio permitió acortar el tiempo hasta reanudar las tomas completas y el alta hospitalaria, así como una mayor satisfacción de los progenitores. El éxito de la laparoscopia depende de la habilidad del cirujano. La mitad de los lactantes puede presentar vómitos postoperatorios, que se atribuyen al edema del píloro en el lugar de la incisión. En la mayoría de los lactantes la alimentación puede iniciarse en las 12-24 horas siguientes a la cirugía y progresar al mantenimiento de la alimentación oral después de 36-48 horas de la cirugía. La persistencia del vómito es sugestiva de una piloromiotomía incompleta, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico u otra causa de obstrucción. El tratamiento quirúrgico de la estenosis pilórica es curativo, con una mortalidad operatoria de 0-0,5%. La dilatación endoscópica con globo ha tenido éxito en lactantes con vómitos persistentes secundarios a una piloromiotomía incompleta.

El tratamiento conservador con alimentación nasoduodenal es aconsejable en pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos. El sulfato de atropina oral e intravenosa (relajante del músculo pilórico) también se ha descrito cuando no se dispone de experiencia quirúrgica, y en algunos estudios se han publicado resultados satisfactorios hasta en el 80% de los casos. En los protocolos conservadores se administra atropina intravenosa a una dosis de 0,01 mg/kg, 6 veces al día 5 minutos antes de cada toma. Durante la infusión de atropina debe monitorizarse continuamente la frecuencia cardiaca mediante electrocardiografía. Las tomas por vía oral se reinician con 10 ml de fórmula, 6 veces al día. El volumen va incrementándose día a día hasta que llegan a tolerar 150 ml/kg/día, a menos que aparezcan vómitos más de 2 veces al día. Cuando los lactantes son capaces de tolerar el volumen total sin vomitar más de 2 veces al día, se administra atropina por vía oral a una dosis de 0,02 mg/kg, 6 veces al día antes de cada toma. El tratamiento conservador tarda más tiempo en hacer efecto y puede que al principio no se toleren las tomas por vía oral, de modo que el estado nutricional del paciente puede agravarse y tener que recurrir a nutrición parenteral total. También se ha postulado que el tratamiento quirúrgico ahorra tiempo y es más coste-efectivo.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

355.2 Obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción de la salida gástrica por atresia pilórica y membranas antrales es poco frecuente y representa <1% de las atresias y diafragmas del tubo

digestivo (v. tabla 355.1). La causa del defecto se desconoce. La atresia pilórica se ha relacionado con la **epidermólisis ampollosa** y se suele manifestar en la lactancia temprana. La distribución por sexos es homogénea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante el primer día de vida, los lactantes con atresia pilórica presentan vómitos no biliosos, dificultades para la alimentación y distensión abdominal. En la mayoría de los casos hay **polihidramnios** y es frecuente el peso bajo al nacer. El aspirado gástrico al nacimiento es grande (>20 ml de líquido) y debe ser retirado para impedir que se produzca aspiración. La rotura del estómago puede ocurrir ya a las 12 primeras horas de vida. Los lactantes con membrana antral pueden presentar síntomas menos llamativos, dependiendo del grado de obstrucción. Los niños de más edad con membranas antrales presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la obstrucción congénita del infundíbulo de salida gástrico viene sugerido por el hallazgo de un estómago grande y dilatado en las radiografías abdominales simples o en la ecografía uterina. Por lo general, la realización de un tránsito esófago-gastro-duodenal es diagnóstica y muestra la presencia de un ojal pilórico. Cuando se realizan estudios con contraste, hay que procurar evitar una posible aspiración. La membrana antral puede tener la apariencia de un tabique delgado cercano al conducto pilórico. En niños de más edad, la endoscopia ha resultado útil para la identificación de las membranas antrales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de todas las causas de obstrucción del infundíbulo de salida gástrico en los recién nacidos comienza con la corrección de la deshidratación y de la alcalosis hipoclorémica. El vómito persistente debe aliviarse mediante descompresión nasogástrica. La reparación quirúrgica o endoscópica ha de realizarse con el paciente estable.

355.3 Duplicación gástrica

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las duplicaciones gástricas son estructuras quísticas o tubulares poco frecuentes que suelen producirse dentro de la pared del estómago (v. tabla 355.1). Suponen un 2-7% de todas las duplicaciones digestivas. La mayoría se localiza en la curvatura mayor y en su mayor parte tienen un diámetro menor de 12 cm y, por lo general, no se comunican con la luz del estómago. Sin embargo, sí comparten la irrigación sanguínea. Las anomalías asociadas ocurren en hasta un 35% de los pacientes. Se han propuesto varias hipótesis etiológicas de los quistes por duplicación, como la teoría del desdoblamiento de la notocorda, la diverticulización, los defectos de canalización y los gemelos caudales.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionan con una obstrucción parcial o completa del vaciamiento gástrico. En el 33% de los pacientes, el quiste puede ser palpable. Las duplicaciones comunicantes pueden producir una úlcera gástrica y asociarse a hematemesis o melenas.

En los estudios radiográficos, suele observarse una masa paragástrica que desplaza el estómago. La ecografía puede mostrar las capas mucosa interna hiperecoica y muscular externa hipoecoica que son típicas de las duplicaciones digestivas. La escisión quirúrgica es el tratamiento de las duplicaciones gástricas sintomáticas.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

355.4 Vólvulo gástrico

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El estómago está fijado longitudinalmente por los ligamentos gastrohepático, gastroesplénico y gastrocólico. En el eje transversal, está fijado por el ligamento gastrofrénico y la inserción retroperitoneal del duodeno. El vólvulo se produce cuando una de estas inserciones está ausente o distendida, lo que permite al estómago rotar sobre sí mismo. En la mayoría de los niños hay otros defectos relacionados, como malrotación intestinal, defectos diafragmáticos, hernia de hiato o anomalías de órganos adyacentes como asplenia. El vólvulo puede producirse en el eje longitudinal, en cuyo caso se trata de un vólvulo organoaxial, o en el eje transversal, lo que da lugar a un vólvulo mesenteroaxial. Se produce un vólvulo combinado si el estómago rota alrededor de los ejes organoaxial y mesenteroaxial.

La presentación clínica del vólvulo gástrico es inespecífica y sugiere una obstrucción intestinal alta. En la lactancia, el vólvulo gástrico se suele asociar con vómitos no biliosos y distensión epigástrica. También se ha asociado con episodios de disnea y apnea en este grupo de edad. Si es agudo, puede progresar rápidamente a estrangulación y perforación. El vólvulo gástrico crónico es más frecuente en los niños de más edad; los niños presentan una historia de emesis, dolor abdominal y distensión, saciedad precoz y fallo de medro.

El diagnóstico viene sugerido en las radiografías abdominales simples por la presencia de dilatación gástrica. Las radiografías abdominales en bipedestación muestran un doble nivel líquido con un «pico de pájaro» característico cerca de la unión esofágica inferior en el vólvulo mesenteroaxial. El estómago tiende a situarse en un plano vertical. En el vólvulo organoaxial se ve un nivel hidroaéreo único, sin el pico de pájaro característico, con el estómago situado en el plano horizontal. El tránsito esófago-gastro-duodenal también se utiliza para ayudar al diagnóstico.

El tratamiento del vólvulo gástrico agudo es la cirugía urgente una vez que se ha estabilizado al paciente. La gastropexia laparoscópica es el abordaje quirúrgico más habitual. En casos seleccionados de vólvulo crónico en pacientes de más edad, la corrección endoscópica ha tenido éxito.

AGRADECIMIENTO

Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

355.5 Gastropatía hipertrófica

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

En niños, la gastropatía hipertrófica es poco frecuente y, al contrario que en los adultos (enfermedad de Ménétrier), suele ser una alteración transitoria, benigna y autolimitada.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la afección es secundaria a infección por citomegalovirus (CMV), pero también se ha implicado a otros patógenos, como el virus herpes simple, *Giardia lamblia* y *Helicobacter pylori.* Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al cuadro clínico no se comprenden por completo, pero podrían consistir en el ensanchamiento de las uniones estrechas entre las células epiteliales gástricas, lo que provocaría pérdidas de líquido y proteínas. En la gastropatía inducida por CMV, existe una asociación con el aumento de la expresión del factor transformador del crecimiento (TGF) α en el tejido de la mucosa gástrica. La infección por *H. pylori* puede incrementar la concentración sérica del péptido similar al glucagón-2 (una hormona intestinal inductora del crecimiento de la mucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas se incluyen vómitos, anorexia, dolor abdominal alto, diarrea, edema (enteropatía hipoproteinémica perdedora de proteínas), ascitis y, pocas veces, hematemesis en caso de ulceración.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El promedio de edad al diagnóstico es de 5 años (rango: 2 días-17 años); la enfermedad suele durar 2-14 semanas. La endoscopia con biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del CMV en los tejidos confirma el diagnóstico. La endoscopia muestra los pliegues gástricos aumentados de tamaño. El tránsito esófago-gastro-duodenal puede mostrar un engrosamiento de los pliegues gástricos. El diagnóstico diferencial incluye la gastroenteritis eosinofílica, el linfoma o carcinoma gástricos, la enfermedad de Crohn y el seudotumor inflamatorio.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático y debe constar de hidratación adecuada, fármacos antisecretores (antagonistas de los receptores H_2 y supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones) y reposición de la albúmina en caso de

hipoalbuminemia sintomática. Cuando se detecta *H. pylori*, se recomienda administrar un tratamiento apropiado. El ganciclovir en la gastropatía CMV-positiva está indicado solo en los casos graves. No hay directrices oficiales sobre la duración del tratamiento. En la práctica, el tratamiento intravenoso se mantiene 24-48 horas, para seguir con valganciclovir oral durante un total de 3 semanas. La recuperación completa es la norma. Debería considerarse el diagnóstico de gastropatía hipertrófica en un niño previamente sano que acude a la consulta con edema de nueva aparición y sin otras causas de pérdida de proteínas. Esta afección no es una enfermedad crónica en los niños y la evolución tiende a ser mucho más grave en los pacientes adultos.

AGRADECIMIENTO
Anna K. Hunter, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 356
Atresia, estenosis y malrotación intestinales

Asim Maqbool, Christina Bales y Chris A. Liacouras

La obstrucción intestinal ocurre en alrededor de 1 de cada 1.500 nacidos vivos. La obstrucción puede ser parcial o completa y puede clasificarse en simple o estrangulante. El primer tipo se relaciona con la imposibilidad de progresión descendente del contenido luminal. La estrangulante se relaciona con un flujo sanguíneo intestinal alterado, además de la obstrucción del flujo del contenido luminal. Si la obstrucción estrangulante no se resuelve pronto, puede provocar infarto y perforación intestinales.

La obstrucción puede clasificarse además en intrínseca o extrínseca, dependiendo de la etiología subyacente. Las causas intrínsecas son las anomalías inherentes de la inervación intestinal, la producción de moco o una anatomía tubular. Entre estas, la alteración congénita de la estructura tubular es la más frecuente y puede manifestarse como obliteración **(atresia)** o estrechamiento **(estenosis)** de la luz intestinal. Más del 90% de las estenosis y atresias intestinales se producen en el duodeno, el yeyuno y el íleon. Hay casos raros que se localizan en el colon y pueden asociarse con atresias más proximales.

Las causas extrínsecas de la obstrucción intestinal congénita consisten en la compresión del intestino por vasos (p. ej., vena porta preduodenal), órganos (p. ej., páncreas anular) y quistes (p. ej., duplicación, mesentérico). Las anomalías de la rotación intestinal durante el desarrollo fetal también constituyen una causa extrínseca específica de obstrucción intestinal congénita. La malrotación se asocia con una inserción mesentérica inadecuada del intestino a la pared abdominal posterior, lo que provoca una vulnerabilidad del intestino a la autoobstrucción debido a una torsión intestinal o vólvulo. La malrotación suele acompañarse de adhesiones congénitas que pueden comprimir y obstruir el duodeno a medida que se extienden del ciego al hipocondrio derecho.

La obstrucción se relaciona típicamente con una distensión del intestino, debido a la acumulación de alimento ingerido, gas y secreciones intestinales proximales al lugar de la obstrucción. A medida que el intestino se dilata, la absorción intestinal disminuye y aumenta la secreción de líquido y electrólitos. La pérdida de líquido y electrólitos produce una hipovolemia intravascular isotónica, por lo general relacionada con hipopotasemia. La distensión intestinal también reduce el flujo sanguíneo al intestino obstruido. A medida que la sangre se redistribuye alejándose de la mucosa intestinal, se produce una pérdida de integridad de la mucosa. Las bacterias proliferan en el intestino estancado, con un predominio de coliformes y anaerobios. Esta proliferación rápida, acoplada a la pérdida de la integridad de la mucosa, permite que las bacterias se desplacen a través del intestino, lo que puede causar endotoxemia, bacteriemia y sepsis.

La presentación clínica de la obstrucción intestinal varía según la causa, el nivel de la obstrucción y el tiempo entre la instauración de la obstrucción y la evaluación del paciente. Los síntomas clásicos de la obstrucción en recién nacidos son náuseas y vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. La obstrucción digestiva alta produce vómitos biliosos, frecuentes y de gran volumen, con escasa o nula distensión abdominal. El dolor es intermitente y suele aliviarse con el vómito. La obstrucción en el intestino delgado distal produce una distensión abdominal moderada o marcada con emesis, que es cada vez más fecaloidea. Tanto las obstrucciones proximales como las distales se asocian en ocasiones con estreñimiento. Sin embargo, las heces meconiales pueden eliminarse inicialmente si la obstrucción se encuentra en la parte alta del tubo digestivo o si se ha desarrollado en una etapa tardía de la vida intrauterina.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal congénita se basa en una combinación de la anamnesis, exploración física y signos radiológicos. En algunos casos, el diagnóstico se sospecha en el periodo prenatal. La ecografía prenatal rutinaria puede detectar la presencia de polihidramnios, que suele acompañar a una obstrucción intestinal alta. La presencia de polihidramnios debería hacer que se aspirase el estómago del lactante nada más nacer. La aspiración de más de 15-20 ml de líquido, sobre todo si es de color bilioso, es muy indicativa de una obstrucción intestinal proximal.

En el periodo posnatal, la prueba diagnóstica inicial es la radiografía simple, que puede proporcionar información valiosa sobre las posibles complicaciones asociadas. En las lesiones totalmente obstructivas, las radiografías simples muestran una distensión intestinal proximal al punto de obstrucción. Las proyecciones en bipedestación o laterales a través de la mesa suelen mostrar una serie de niveles hidroaéreos en las asas distendidas. Debe tenerse cuidado a la hora de utilizar las radiografías simples para determinar la localización de la obstrucción intestinal. Debido a que las haustras del colon no están desarrolladas por completo en los recién nacidos, las obstrucciones de los intestinos delgado y grueso pueden ser difíciles de distinguir con radiografías simples. En estos casos, pueden estar indicados los estudios con contraste del intestino o las imágenes de TC. Se puede administrar contraste por vía oral o nasogástrica para identificar las lesiones obstructivas en el intestino proximal, así como enemas opacos para diagnosticar los cuadros más distales. De hecho, los enemas también pueden tener un papel terapéutico a la hora de aliviar la obstrucción debida a un íleo meconial o a un síndrome de tapón meconial.

El tratamiento inicial de los lactantes y niños con obstrucción intestinal debe dirigirse a la reposición hídrica y la estabilización del paciente. La descompresión nasogástrica suele aliviar el dolor y los vómitos. Después de realizar los cultivos apropiados, suele comenzarse la administración de antibióticos de amplio espectro en los recién nacidos de aspecto grave con obstrucción intestinal y en aquellos con sospecha de infarto por estrangulación. En los pacientes con estrangulación debe realizarse una desobstrucción quirúrgica inmediata antes de que el intestino sufra un infarto, lo que causaría gangrena y perforación intestinal. Una necrosis intestinal extensa provoca un síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7). El tratamiento conservador no quirúrgico suele limitarse a los niños con sospecha de adherencias o estenosis inflamatorias que podrían resolverse con descompresión por vía nasogástrica o fármacos antiinflamatorios. Si no se observan signos clínicos de mejoría en 12-24 horas, suele estar indicada una intervención quirúrgica.

356.1 Obstrucción duodenal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción duodenal se produce en 2,5-10/100.000 nacidos vivos. En la mayoría de los casos, se debe a una atresia (un defecto intrínseco de la formación del intestino). También puede deberse a una compresión extrínseca por estructuras contiguas anómalas (p. ej., páncreas anular, vena porta preduodenal), quistes de duplicación o bridas congénitas asociadas con la malrotación. Aunque las causas intrínsecas y extrínsecas de obstrucción intestinal son independientes, también pueden coexistir. Por tanto, es fundamental tener un alto índice de sospecha de la existencia de más de una etiología subyacente para evitar reintervenciones innecesarias en estos lactantes.

La atresia duodenal aparece en 1/10.000 nacidos vivos y representa el 25-40% de todas las atresias intestinales. A diferencia de las atresias más distales, que probablemente se deban a accidentes vasculares prenatales, la atresia duodenal se produce por un fracaso de la recanalización de la luz intestinal durante la gestación. Durante la 4.ª y 5.ª semanas de desarrollo fetal normal, la mucosa duodenal presenta una proliferación rápida de las células epiteliales. La persistencia de estas células, que deberían degenerar después de la 7.ª semana de gestación, provoca una oclusión de la luz (atresia) en alrededor de 2/3 de los casos y un estrechamiento (estenosis) en el tercio

restante. La atresia duodenal puede adoptar distintas formas, entre las que se incluyen una membrana delgada que obstruye la luz, un cordón fibroso corto que conecta dos fondos de saco duodenales ciegos o un hiato entre los extremos no comunicantes del duodeno. La forma membranosa de la atresia es más habitual y casi siempre se produce cerca de la ampolla de Vater. Una causa poco frecuente de obstrucción consiste en una membrana distensible en «*manga de viento*». Esta forma infrecuente de atresia duodenal provoca una obstrucción situada a unos centímetros en sentido distal al origen de la membrana.

Alrededor del 50% de los lactantes con atresia duodenal son prematuros. Las anomalías congénitas asociadas son frecuentes y consisten en cardiopatía congénita (30%), malrotación (20-30%), páncreas anular (30%), anomalías renales (5-15%), atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica (5-10%), malformaciones esqueléticas (5%) y anomalías anorrectales (5%). De estas anomalías, solo la cardiopatía congénita compleja se ha asociado con una mayor mortalidad. El páncreas anular se ha relacionado con un aumento de las complicaciones tardías, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, pancreatitis, obstrucción del infundíbulo de salida del estómago y obstrucción duodenal recidivante, así como cáncer gástrico. Por tanto, se debe realizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes hasta la vida adulta. Casi la mitad de los pacientes con atresia duodenal tiene anomalías cromosómicas; la trisomía 21 se identifica en hasta un 33% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal característica de la obstrucción duodenal es el vómito bilioso sin distensión abdominal, que suele apreciarse en el primer día de vida. En etapas tempranas de la enfermedad pueden observarse ondas peristálticas. En la mitad de los embarazos existen antecedentes de polihidramnios por una imposibilidad de absorción del líquido amniótico en el intestino distal. Este líquido puede tener un color bilioso debido a los vómitos intrauterinos. La ictericia está presente en un tercio de los lactantes.

El diagnóstico viene sugerido por la presencia de un signo de *doble burbuja* en las radiografías abdominales simples (fig. 356.1). Este aspecto se debe a la distensión del estómago y el duodeno proximal, que presentan aire en su interior y siempre están conectados. En ocasiones, se requieren estudios con contraste para descartar la malrotación y el vólvulo que, si no se resuelve, puede producir infarto intestinal a las 6-12 horas. Los estudios con contraste no suelen ser necesarios y pueden asociarse con aspiración. El diagnóstico prenatal de la atresia duodenal se puede realizar con facilidad mediante ecografía fetal, que muestra una doble burbuja ecográfica. La identificación prenatal de la atresia duodenal se asocia con una menor morbilidad y con menos días de hospitalización.

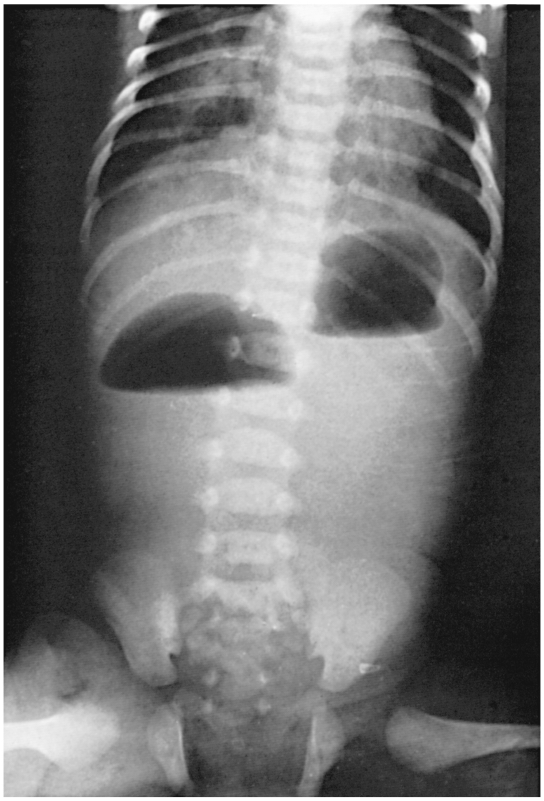

Fig. 356.1 Radiografía abdominal de un lactante recién nacido en posición erecta. Obsérvese la sombra gaseosa de «doble burbuja» en la parte superior y la ausencia de aire en el intestino distal, en este caso por una atresia duodenal congénita.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los lactantes con atresia duodenal consiste en la descompresión nasogástrica u orogástrica y la reposición intravenosa de líquido. Deben realizarse ecocardiogramas, ecografía renal y radiografías de tórax y columna para evaluar la presencia de anomalías asociadas. La corrección definitiva de la atresia suele posponerse hasta que se han evaluado y tratado las anomalías potencialmente mortales.

La reparación quirúrgica habitual de la atresia duodenal es la duodenoduodenostomía. Este procedimiento también es la alternativa de elección cuando existe un páncreas anular de forma asociada o aislada. En tales circunstancias, la duodenoduodenostomía se realiza sin dividir el páncreas. El intestino proximal dilatado puede adelgazarse en un intento por mejorar el peristaltismo. En el postoperatorio, puede colocarse una sonda de gastrostomía para drenar el estómago y proteger las vías respiratorias. Hasta que los lactantes comienzan a alimentarse por vía oral, es necesario un soporte nutricional intravenoso o la colocación de una sonda yeyunal transanastomótica. El pronóstico a largo plazo es excelente y la supervivencia se acerca al 90% en la mayoría de las series.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

356.2 Atresia y obstrucción yeyunales e ileales

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las etiologías principales de la obstrucción congénita del intestino delgado consisten en las anomalías intrínsecas del desarrollo anatómico (estenosis y atresia yeyunoileales), la secreción de moco (íleo meconial) y la inervación de la pared intestinal (enfermedad de Hirschsprung de segmento largo).

Las **atresias yeyunoileales** suelen atribuirse a accidentes vasculares intrauterinos que producen un infarto segmentario y reabsorción del intestino fetal. Los cuadros subyacentes que potencian el compromiso vascular son el vólvulo intestinal, la invaginación, el íleo meconial y la herniación estrangulante a través de un defecto de la pared abdominal asociado con gastrosquisis u onfalocele. Las conductas maternas que favorecen la vasoconstricción, como el tabaquismo y el consumo de cocaína, también podrían estar implicadas. Solo se han descrito unos pocos casos de herencia familiar. En estas familias, se han producido múltiples atresias intestinales con un patrón autosómico recesivo. Las atresias yeyunoileales se han asociado con partos gemelares, bajo peso al nacer y prematuridad. A diferencia de la atresia duodenal, no suelen asociarse a anomalías extraintestinales.

Se han descrito cinco tipos distintos de atresia yeyunal e ileal (fig. 356.2). En el tipo I, una membrana mucosa obstruye la luz, aunque la continuidad entre el intestino proximal y distal se mantiene. En el tipo II, un cordón sólido de diámetro pequeño conecta el intestino proximal y distal. El tipo III se divide en dos subtipos. El IIIa se produce cuando ambos extremos del intestino terminan en asas ciegas acompañadas de un pequeño defecto mesentérico. El tipo IIIb es similar, pero se asocia con un defecto mesentérico extenso y una pérdida de la irrigación normal del intestino distal. El íleon distal se gira alrededor de la arteria ileocólica, de la que procede la totalidad del riego sanguíneo, y da lugar a un aspecto en «mondadura de manzana». Esta anomalía se asocia con prematuridad y, rara vez, con un íleon distal corto y un acortamiento significativo del intestino. El tipo IV consiste en múltiples segmentos de atresia intestinal. Los tipos II y IIIa son los más frecuentes, y cada uno supone un 30-35% de los casos. El tipo I se produce en alrededor del 20% de los pacientes. Los tipos IIIb y IV corresponden al 10-20% restante de los casos y el tipo IIIb es la configuración menos común.

El **íleo meconial** ocurre sobre todo en los lactantes recién nacidos con fibrosis quística, un defecto del transporte de cloruro de las glándulas exocrinas que causa unas secreciones anormalmente viscosas (cap. 432). Alrededor del 80-90% de los lactantes con un íleo meconial tienen fibrosis quística, pero solo el 10-15% de los lactantes con fibrosis quística tienen un íleo meconial.

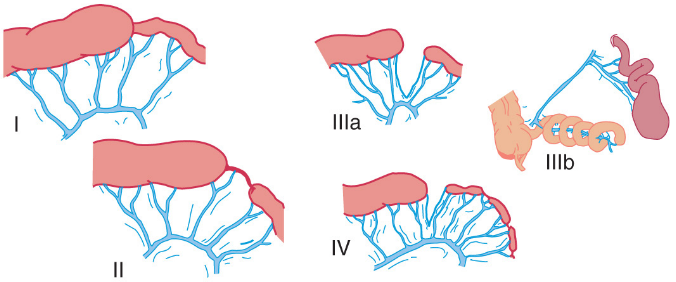

Fig. 356.2 Clasificación de la atresia intestinal. *Tipo I:* obstrucción mucosa producida por una membrana intraluminal con la pared intestinal y el mesenterio intactos. *Tipo II:* los extremos ciegos están separados por un cordón fibroso. *Tipo IIIa:* los extremos ciegos están separados por un defecto mesentérico en forma de V. *Tipo IIIb:* aspecto en «mondadura de manzana». *Tipo IV:* atresias múltiples. *(De Grosfeld J: Jejunoileal atresia and stenosis. En Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, editors:* Pediatric surgery, *ed 4, Chicago, 1986, Year Book Medical Publishers.)*

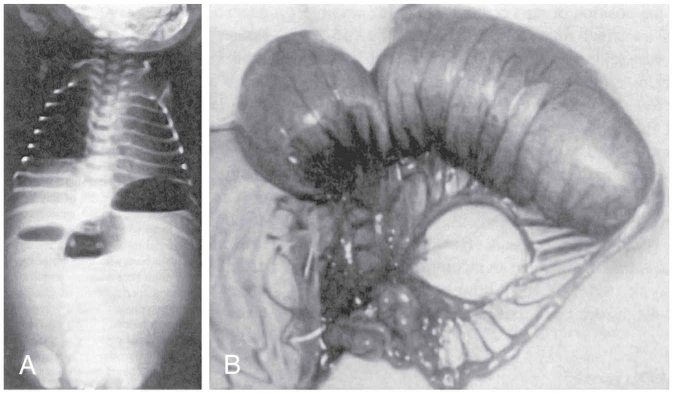

Fig. 356.3 **A,** Radiografía abdominal en un recién nacido con vómitos biliosos que muestra unas asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos. **B,** En la laparotomía se observó atresia yeyunal (mucosa) de tipo I. *(De O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, et al, editors:* Principles of pediatric surgery, *ed 2, St. Louis, 2003, Mosby, p. 493.)*

En el íleo meconial simple, los últimos 20-30 cm del íleon están colapsados y rellenos de heces de color pálido en forma de bolas, y por encima de este aparece un asa dilatada de longitud variable obstruida por meconio denso, de consistencia de un jarabe espeso o pegamento. El peristaltismo no consigue empujar este material muy viscoso hacia delante, por lo que queda impactado en el íleon. En los casos complicados, puede producirse un vólvulo del intestino proximal dilatado, lo que da lugar a isquemia intestinal, atresia y/o perforación. La perforación intraútero produce una peritonitis meconial, que puede producir adherencias y calcificaciones susceptibles de causar una obstrucción.

Tanto la atresia intestinal como el íleo meconial deben distinguirse de la enfermedad de Hirschsprung de segmento largo. Esta afección consiste en una ausencia congénita de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de la pared intestinal. En un pequeño subgrupo (5%) de pacientes, el segmento agangliónico engloba el íleo terminal además de toda la longitud del colon. Los lactantes con enfermedad de Hirschsprung de segmento largo presentan una dilatación del intestino delgado (que sí tiene ganglios, pero sus paredes están hipertrofiadas), una zona hipoganglionar transicional en forma de embudo y un intestino distal aganglionar colapsado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es menos probable que la obstrucción intestinal distal se detecte en el periodo intrauterino en comparación con las formas proximales. En un 20-35% de las atresias yeyunoileales se identifica polihidramnios y puede ser el primer signo de obstrucción intestinal. La distensión abdominal pocas veces está presente al nacer, pero se desarrolla con rapidez tras iniciar las tomas en las primeras 12-24 horas. La distensión suele acompañarse de vómitos, que suelen ser biliosos. Hasta el 80% de los lactantes no logran expulsar el meconio en las primeras 24 horas de vida. La ictericia, asociada a una hiperbilirrubinemia no conjugada, se describe en el 20-30% de los pacientes.

En los pacientes con obstrucción debida a atresia yeyunoileal o enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, las radiografías simples suelen mostrar múltiples niveles hidroaéreos proximales a la obstrucción en bipedestación o en decúbito lateral (fig. 356.3). Estos niveles pueden faltar en pacientes con íleo meconial debido a que la viscosidad de las secreciones en el intestino proximal impide su formación. En su lugar, se puede observar un aspecto típico borroso o en vidrio esmerilado en el hipocondrio derecho. Esta borrosidad se debe a la presencia de pequeñas burbujas de gas que pueden quedar atrapadas en el meconio condensado en la región del íleon terminal. Si existe una peritonitis meconial, también se puede observar una calcificación parcheada, sobre todo en los flancos. Las radiografías simples pueden mostrar signos de neumoperitoneo debido a perforación intestinal. Se puede visualizar aire en las regiones subfrénicas en la radiografía en bipedestación y sobre el hígado en decúbito lateral izquierdo.

Como las radiografías simples de abdomen en los recién nacidos no permiten distinguir de forma fiable el intestino delgado del intestino grueso, suele requerirse un estudio con contraste para localizar la obstrucción. Los enemas hidrosolubles (Gastrografin, Hypaque) son especialmente útiles para distinguir la atresia del íleo meconial y de la enfermedad de Hirschsprung. Un pequeño *microcolon*, sugiere desuso y la presencia de una obstrucción proximal a la válvula ileocecal. La ecografía abdominal puede ser una prueba complementaria fundamental, pues puede distinguir el íleo meconial de la atresia ileal, además de identificar una malrotación intestinal asociada.

TRATAMIENTO

Los pacientes con obstrucción del intestino delgado deben estabilizarse y tener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado antes de la operación o de los intentos radiográficos para la desobstrucción, a no ser que se sospeche la existencia de un vólvulo. Las infecciones documentadas deben tratarse con los antibióticos adecuados. La profilaxis antibiótica se suele utilizar antes de la cirugía.

La atresia ileal o yeyunal requiere la resección de la porción intestinal proximal dilatada, seguida de una anastomosis terminoterminal. Si existe un diafragma mucoso simple, la yeyunoplastia o la ileoplastia con escisión parcial de la membrana son alternativas aceptables a la resección. En el íleo meconial no complicado, los enemas con Gastrografin diagnostican la obstrucción y lavan el material condensado. El Gastrografin es hipertónico y debe usarse con prudencia para evitar la aparición de deshidratación, shock y perforación intestinal. Puede ser necesario repetir el enema transcurridas 8-12 h. La resección tras la reducción no es necesaria si no ha habido complicaciones isquémicas.

Cerca del 50% de los pacientes con íleo meconial simple no responden de forma adecuada a los enemas hidrosolubles y requieren laparotomía. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la obstrucción no puede aliviarse con intentos repetidos de tratamiento conservador y en los lactantes con íleo meconial complicado. La extensión de la intervención quirúrgica depende del grado de patología. En el íleo meconial simple, el tapón puede eliminarse mediante la manipulación o la irrigación entérica directa con *N*-acetilcisteína después de una enterotomía. En los casos complicados, pueden ser necesarios la resección intestinal, el lavado peritoneal, el drenaje abdominal y la creación de un estoma. Suele requerirse nutrición parenteral total.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

356.3 Malrotación

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La malrotación es una rotación incompleta del intestino durante el desarrollo fetal y consiste en la falta de rotación o la rotación incompleta del intestino alrededor de la arteria mesentérica superior. El intestino comienza como un tubo rectilíneo desde el estómago hasta el recto. La rotación e inserción intestinales comienzan en la 5.ª semana de gestación, cuando el intestino medio (del duodeno distal a la zona media del colon transverso) comienza a alargarse y sobresale de forma progresiva hacia el cordón umbilical hasta que queda totalmente fuera de los confines

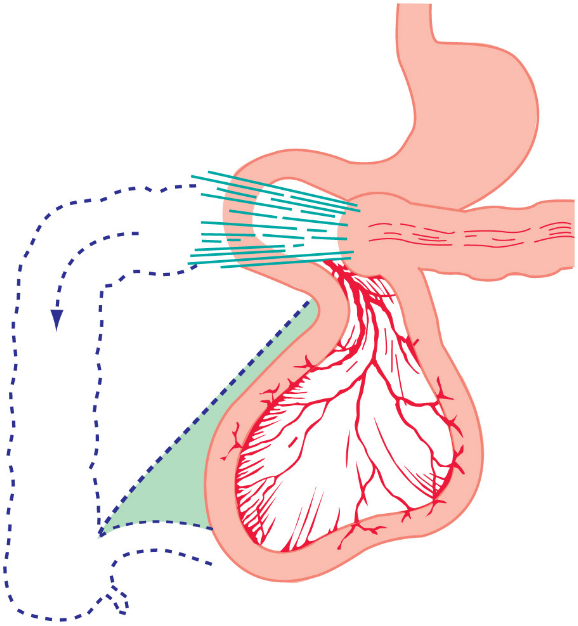

Fig. 356.4 Mecanismo de la obstrucción intestinal con rotación incompleta del intestino medio (malrotación). Las *líneas discontinuas* muestran el recorrido que debería haber seguido el ciego. El fallo en la rotación ha dejado bandas obstructivas a través del duodeno y un pedículo estrecho para el asa del intestino medio, lo que facilita la formación del vólvulo. *(De Nixon HH, O'Donnell B:* The essentials of pediatric surgery, *Philadelphia, 1961, JB Lippincott.)*

de la cavidad abdominal. A medida que el intestino en desarrollo rota dentro y fuera de la cavidad abdominal, la arteria mesentérica superior, responsable de la irrigación de esta sección del intestino, actúa como eje. El duodeno, al volver a entrar en la cavidad abdominal, se mueve hacia la región del ligamento de Treitz, y el colon que le sigue se dirige hacia el hipocondrio izquierdo. Después, el ciego rota en sentido inverso a las agujas del reloj dentro de la cavidad abdominal y se sitúa en el hipocondrio derecho. El duodeno queda fijado a la pared abdominal posterior antes de que el colon haya rotado del todo. Tras la rotación, el colon izquierdo y derecho y la raíz mesentérica quedan fijados al abdomen posterior. Estas fijaciones proporcionan una base amplia de apoyo a la arteria mesentérica superior y al mesenterio, evitando así la torsión de la raíz mesentérica y el acodamiento de los vasos sanguíneos. La rotación abdominal y la fijación se completan hacia el tercer mes de la gestación.

La falta de rotación ocurre cuando el intestino no consigue rotar después de su regreso a la cavidad abdominal. La primera y segunda porciones del duodeno están en su posición normal, pero el resto del duodeno, el yeyuno y el íleon ocupan el lado derecho del abdomen, mientras que el colon se localiza en el izquierdo. El tipo más frecuente de malrotación implica el fracaso del colon para moverse al hipocondrio derecho (fig. 356.4). El ciego se suele localizar en el área subhepática. El fallo en la rotación correcta del ciego se relaciona con la imposibilidad de formar una sujeción de base amplia normal a la pared abdominal posterior. El mesenterio, incluida la arteria mesentérica superior, está sujeto por un pedículo estrecho que puede rotar sobre sí mismo y producir un vólvulo en el intestino medio. Además, bandas de tejido **(bandas de Ladd)** pueden extenderse desde el ciego hasta el hipocondrio derecho, cruzando y, posiblemente, obstruyendo el duodeno.

La malrotación y la ausencia de rotación suelen asociarse a otras anomalías de la pared abdominal, como una hernia diafragmática, gastrosquisis y onfalocele. La malrotación también se asocia con el **síndrome de heterotaxia,** que es un complejo de anomalías congénitas, entre las que se encuentran malformaciones cardiacas congénitas, malrotación, atresia biliar y asplenia o poliesplenia (v. cap. 458.11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia descrita de la malrotación es de 1/500 lactantes. La mayoría (75-85%) de los pacientes presenta síntomas de obstrucción aguda o crónica en el primer año de vida y más del 50% los tienen en el primer mes de vida. Los vómitos son el síntoma más habitual en este grupo de edad. A menudo, los lactantes presentan en la primera semana de vida **vómitos biliosos** y obstrucción intestinal aguda. Los de más edad tienen episodios recidivantes de dolor abdominal que pueden parecerse a un cólico y sugieren un vólvulo intermitente. La malrotación en niños mayores puede presentarse como episodios recidivantes de vómito, dolor abdominal o ambos. En ocasiones, los pacientes se presentan con **malabsorción** o **enteropatía perdedora de proteínas** asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. Los síntomas se deben a un vólvulo o una compresión duodenal intermitentes debido a bandas de Ladd o a otras bandas adherentes que afectan a los intestinos delgado y grueso. Alrededor del 25-50% de los adolescentes con malrotación son asintomáticos. Los que desarrollan síntomas se presentan con una obstrucción intestinal aguda o antecedentes de episodios recidivantes de dolor abdominal, con vómitos y distensión posprandial. Los pacientes de cualquier edad con una anomalía de la rotación pueden desarrollar un vólvulo intestinal agudo potencialmente mortal sin síntomas previos.

Una presentación aguda de una obstrucción del intestino delgado en un paciente sin cirugía intestinal previa suele ser el resultado de un **vólvulo** asociado con una malrotación. Esta es una complicación potencialmente mortal de una malrotación, que se asemeja a un abdomen agudo o sepsis y es la razón principal para que se investiguen siempre los síntomas sugestivos de malrotación. El vólvulo se produce cuando el intestino delgado gira alrededor de la arteria mesentérica superior produciendo un compromiso vascular del intestino. El diagnóstico se puede sospechar en la ecografía, pero se confirma mediante los estudios radiográficos con contraste. La radiografía simple de abdomen es a menudo inespecífica, pero puede poner de manifiesto la ausencia de gas en el abdomen o una obstrucción duodenal con un signo de doble burbuja. El enema de bario es la modalidad de imagen de elección y la prueba de referencia para la evaluación y el diagnóstico de malrotación y vólvulo. La rotación normal está indicada por un asa duodenal en forma de C que cruza la línea media y la unión duodenoyeyunal situada a la izquierda de la columna. El tránsito esófago-gastro-duodenal muestra el mal posicionamiento del ligamento de Treitz y también puede evidenciar un aspecto en sacacorchos del intestino delgado o una obstrucción duodenal con un aspecto en *pico de pájaro* del duodeno. El enema de bario suele mostrar una mala posición del ciego, pero es normal en el 20% de los pacientes. La ecografía muestra la inversión de la arteria y la vena mesentéricas superiores. Una vena mesentérica superior localizada a la izquierda de la arteria mesentérica superior es muy sugestiva de malrotación. La malrotación con vólvulo viene sugerida por una obstrucción duodenal, asas intestinales engrosadas en el lado derecho de la columna, una vena mesentérica superior enrollada alrededor de la arteria mesentérica superior y existencia de líquido libre en el peritoneo.

TRATAMIENTO

La intervención quirúrgica se recomienda en cualquier paciente con una anomalía significativa de la rotación, con independencia de la edad. Si hay un vólvulo, la cirugía se realiza de urgencia, se reduce el vólvulo y se liberan el duodeno y el yeyuno superior de cualquier brida, dejándolos en la cavidad abdominal derecha. El colon se libera de adherencias y se coloca en el abdomen derecho con el ciego en la fosa ilíaca izquierda, por lo general junto con una apendicectomía simultánea. El procedimiento de Ladd puede realizarse por vía laparoscópica en el caso de malrotación sin vólvulo si no hay isquemia intestinal, pero suele efectuarse como un procedimiento abierto si hay vólvulo. El propósito de la intervención quirúrgica consiste en minimizar el riesgo de vólvulo con posterioridad, en lugar de devolver el intestino a una configuración anatómica normal. La isquemia intestinal extensa causada por un vólvulo produce un síndrome de intestino corto (v. cap. 364.7).

AGRADECIMIENTO

Melissa Kennedy, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 357

Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico

357.1 Duplicación intestinal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las duplicaciones del tubo digestivo son anomalías infrecuentes que consisten en estructuras esféricas o tubulares bien formadas y firmemente sujetas al intestino que tienen una irrigación común. El revestimiento interno de las duplicaciones se asemeja al del tubo digestivo. Las duplicaciones se localizan en el borde mesentérico y pueden comunicar con la luz intestinal. Pueden clasificarse en tres categorías: duplicaciones localizadas, duplicaciones asociadas con defectos de la médula espinal y malformaciones vertebrales y duplicaciones del colon. En ocasiones (10-15% de los casos) se encuentran duplicaciones múltiples.

Las **duplicaciones localizadas** pueden ocurrir en cualquier área del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el íleon y en el yeyuno. Suelen ser estructuras quísticas o tubulares dentro de la pared intestinal. Su causa se desconoce, pero su desarrollo se ha atribuido a defectos en la recanalización de la luz intestinal tras el estadio sólido del desarrollo embrionario. Se piensa que la duplicación del intestino que ocurre en asociación con **anomalías vertebrales** y de la **médula espinal** (hemivértebra, espina bífida anterior, banda de conexión entre la lesión y la columna cervical o torácica) surge de la división de la notocorda en el embrión en desarrollo. La **duplicación del colon** suele asociarse con anomalías del aparato urinario y de los genitales. Se puede producir la duplicación completa del colon, el recto, el ano y el íleon terminal. Se piensa que los defectos son secundarios a la duplicación caudal, con la duplicación del intestino distal, el tracto genital y las vías urinarias inferiores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dependen del tamaño, la localización y el revestimiento mucoso. Las duplicaciones pueden producir obstrucción intestinal al comprimir la luz intestinal adyacente, o pueden actuar como punto de partida de una invaginación o ser el lugar de aparición de un vólvulo. Si están revestidas de mucosa secretora de ácido, pueden producir ulceración, perforación y hemorragia del intestino adyacente o hacia su interior. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, vómitos, una masa palpable o hemorragia digestiva aguda. Las duplicaciones intestinales en el tórax **(quistes neuroentéricos)** pueden presentarse con dificultad respiratoria, mientras que las del intestino inferior pueden producir estreñimiento o diarrea, o relacionarse con un prolapso rectal recidivante.

El diagnóstico se sospecha a partir de la anamnesis y la exploración física. Los estudios radiológicos, como los estudios con bario, la ecografía, la TC y la RM son útiles, pero por lo general inespecíficos, y demuestran la presencia de estructuras quísticas o efectos de masa. Las gammagrafías con tecnecio radioisotópico pueden localizar la mucosa gástrica ectópica. El tratamiento de las duplicaciones es la resección quirúrgica y la corrección de los defectos asociados.

357.2 Divertículo de Meckel y otros vestigios del conducto onfalomesentérico

Melissa A. Kennedy, Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El divertículo de Meckel es la anomalía congénita más frecuente del aparato digestivo y se debe a la obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico durante la 7.ª semana de gestación. El conducto onfalomesentérico conecta el saco vitelino al intestino en el embrión en desarrollo y proporciona la nutrición hasta que se establece la placenta. Entre la 5.ª y la 7.ª semanas de gestación el conducto se atenúa y se separa del intestino. Justo antes de esta involución, el epitelio del saco vitelino desarrolla un revestimiento similar al del estómago. El fallo parcial o completo en la involución del conducto onfalomesentérico produce diversas estructuras residuales. El divertículo de Meckel es la más frecuente de estas estructuras y es la anomalía gastrointestinal congénita más habitual, que tiene lugar en el 2-3% de todos los lactantes. El divertículo de Meckel típico es un saco que sobresale del íleon unos 3-6 cm y que surge del borde antimesentérico a 50-75 cm desde la válvula ileocecal (fig. 357.1). Esta distancia depende de la edad del paciente. Al divertículo de Meckel se le refiere adecuadamente con la «regla de los 2», en la cual se explica la presentación clásica de esta anomalía congénita. Se diagnostica aproximadamente en el 2% de la población general, suele localizarse a 50-75 cm en sentido proximal a la válvula ileocecal y tiene aproximadamente 6 cm de largo, puede contener 2 tipos de tejido ectópico (pancreático y gástrico), por lo general aparece antes de los 2 años de edad, y es unas 2 veces más frecuente en el sexo femenino. Aunque su localización es intraabdominal, una presentación infrecuente del divertículo de Meckel es el atrapamiento en una hernia inguinal, umbilical o femoral (hernia de Littre). Otros vestigios del conducto onfalomesentérico rara vez ocurren, como un conducto permeable persistente, un cordón sólido o un cordón con un quiste central y un divertículo asociado con un cordón persistente entre el divertículo y el ombligo.

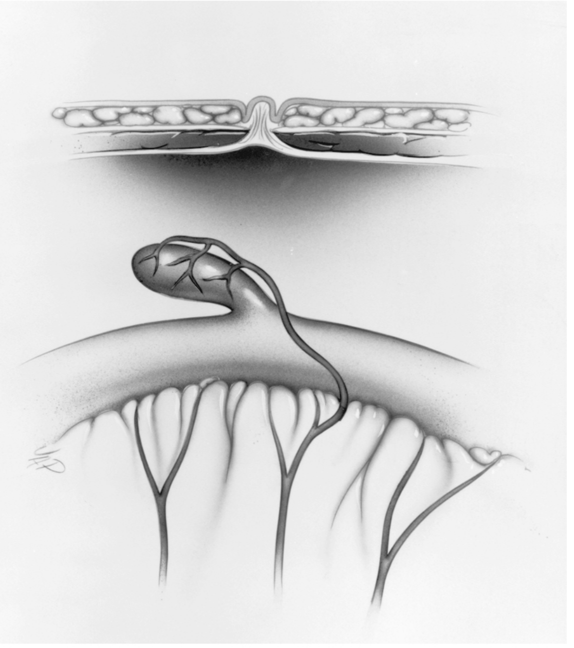

Fig. 357.1 Divertículo de Meckel típico localizado en el borde antimesentérico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del divertículo de Meckel surgen, a menudo, en los primeros 2 años de vida (2,5 años de promedio), pero los síntomas iniciales pueden producirse durante la primera década. La mayoría de los divertículos de Meckel sintomáticos están recubiertos de una mucosa ectópica, incluida una mucosa secretora de ácido que produce hemorragia rectal intermitente indolora por la ulceración de la mucosa ileal normal adyacente. Esta mucosa ectópica tiene un origen gástrico en la mayoría de los casos, pero puede ser pancreática, yeyunal o una combinación de estos tejidos. Al contrario que en la mucosa duodenal superior, el ácido no se neutraliza por el bicarbonato pancreático.

Típicamente se describen las heces como de color ladrillo o confitura de grosella. La hemorragia puede producir una anemia significativa, aunque suele ceder debido a la contracción de los vasos esplácnicos a medida que los pacientes se vuelven hipovolémicos. La hemorragia del divertículo de Meckel puede ser menos llamativa, con heces negruzcas.

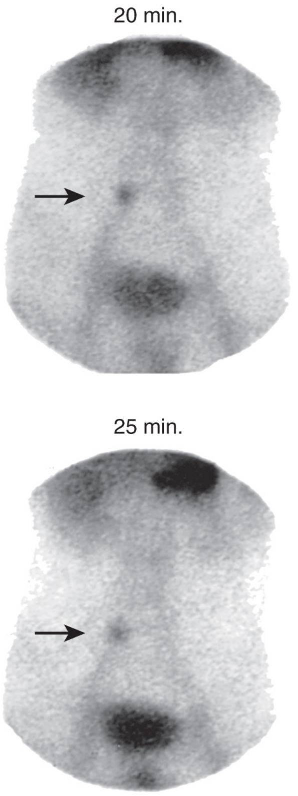

Fig. 357.2 Gammagrafía en un paciente con divertículo de Meckel que muestra la acumulación de tecnecio en la bolsa gástrica superior (debajo) y en la mucosa secretora de ácido del divertículo de Meckel.

Menos a menudo, el divertículo de Meckel se asocia con obstrucción intestinal parcial o completa. El mecanismo más frecuente de la obstrucción ocurre cuando el divertículo actúa como el punto de partida de una invaginación. El promedio de edad de comienzo de la obstrucción es menor que en los pacientes cuya manifestación de presentación es la hemorragia. La obstrucción puede ser causada también por bridas intraperitoneales que conectan vestigios del conducto onfalomesentérico residual con el íleon y el ombligo. Estas bridas producen obstrucción por herniación interna o vólvulo del intestino delgado alrededor de la brida. En ocasiones, el divertículo de Meckel puede inflamarse **(diverticulitis)** y manifestarse de forma similar a una apendicitis aguda. Estos niños tienen una mayor edad, con una media de 8 años. La diverticulitis puede producir perforación y peritonitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los vestigios del conducto onfalomesentérico depende de la presentación clínica. Si un lactante o un niño se presentan con hemorragia rectal significativa indolora, se debe sospechar la presencia de un divertículo de Meckel, porque este cuadro supone el 50% de todas las hemorragias digestivas bajas en niños menores de 2 años de edad.

La confirmación de este divertículo puede ser difícil. Las radiografías abdominales simples no son útiles, y los estudios rutinarios con bario rara vez rellenan el divertículo. El estudio más sensible es la gammagrafía de Meckel, que se realiza tras la infusión intravenosa de pertecnetato de tecnecio-99m. Las células secretoras de moco de la mucosa gástrica ectópica captan el pertecnetato y permiten la visualización del divertículo de Meckel (fig. 357.2). La captación puede realzarse con diversos agentes, como cimetidina, ranitidina, glucagón y pentagastrina. La sensibilidad de la gammagrafía con realce es de alrededor del 85%, con una especificidad aproximada del 95%. Puede haber resultados negativos en pacientes con anemia; aunque los resultados falsos positivos son infrecuentes, se han descrito en pacientes con invaginación, apendicitis, quistes de duplicación, malformaciones arteriovenosas y tumores. Otros métodos para la detección son la gammagrafía con eritrocitos radiomarcados (el paciente debe tener una hemorragia activa), la ecografía abdominal, la angiografía mesentérica superior, la TC abdominal y la laparoscopia exploradora. En los pacientes con obstrucción intestinal o con un cuadro de apendicitis con vestigios del conducto onfalomesentérico, el diagnóstico rara vez se realiza antes de la cirugía.

El tratamiento del divertículo de Meckel sintomático es la extirpación quirúrgica. La diverticulectomía puede realizarse con garantías tanto por vía laparoscópica como por vía abierta, aunque la mayoría de los cirujanos sigue usando el segundo abordaje. Hay un debate considerable acerca del tratamiento adecuado del divertículo de Meckel asintomático y si sería conveniente un tratamiento quirúrgico o mera vigilancia. Sin embargo, los riesgos de complicaciones graves parecen ser mayores que el riesgo quirúrgico en niños menores de 8 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 358

Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung

358.1 Seudoobstrucción intestinal crónica

Asim Maqbool, Kristin N. Fiorino y Chris A. Liacouras

La seudoobstrucción intestinal crónica (SIC) abarca a un grupo de trastornos primarios y secundarios caracterizados como un trastorno de la motilidad cuyo defecto predominante es un deterioro del peristaltismo; los síntomas son compatibles con los de una obstrucción intestinal en ausencia de una obstrucción mecánica (tabla 358.1). La evolución natural de la seudoobstrucción primaria es la de un trastorno progresivo, aunque en ocasiones puede ser secundaria a un gran número de trastornos que pueden alterar, de forma transitoria o permanente, la motilidad intestinal. La causa más frecuente de la seudoobstrucción aguda es el síndrome de Ogilvie (seudoobstrucción aguda del colon). La seudoobstrucción representa un amplio espectro de trastornos patológicos, desde una actividad mioeléctrica anormal hasta anomalías de los nervios (neuropatía intestinal) o de la musculatura (miopatía intestinal) del intestino. Los órganos implicados pueden incluir la totalidad del tracto gastrointestinal o limitarse a ciertos componentes, aunque casi siempre está implicado el intestino delgado. Las anomalías patológicas distintivas se consideran en conjunto por sus similitudes clínicas. Por estos motivos, la SIC puede considerarse más como un síndrome clínico en ocasiones.

La mayoría de las formas congénitas de seudoobstrucción primaria son esporádicas, si bien se han identificado formas autosómicas dominantes *(SOX10)*, autosómicas recesivas *(RAD2I, SGOL1, TYMP, POLG)*, ligadas al cromosoma X *(FLNA, L1CAM)*, y patrones de herencia familiares. Aquellos con seudoobstrucciones autosómicas dominantes tienen una enfermedad de expresión variable. Los pacientes con mutaciones en los genes *TYMP* y *POLG* presentan un síndrome de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (ENGIM); el síndrome MELAS es otra enfermedad mitocondrial asociada con SIC. La ENGIM se caracteriza por dismotilidad intestinal, dolor y distensión abdominales, vómitos, caquexia, ptosis, leucoencefalopatía, neuropatía periférica (parestesias, dolor) y miopatía. El 60% de los pacientes tienen síntomas (a menudo sutiles) antes de los 20 años (v. cap. 358.2). La seudoobstrucción *adquirida* puede ser secundaria a episodios de gastroenteritis aguda, presumiblemente debido a la lesión del plexo mientérico.

En la seudoobstrucción *congénita*, en la mayoría de los casos se observan anomalías de la musculatura o de los nervios. En las miopatías se encuentra implicado el músculo liso, y la capa muscular longitudinal externa está reemplazada por material fibroso. Estas manifestaciones de miopatías viscerales pueden ser fenómenos primarios o secundarios. En

Tabla 358.1 Causas de seudoobstrucción intestinal crónica secundaria en pediatría

AUTOINMUNE Esclerodermia Ganglionitis autoinmune Miositis autoinmune
ENDOCRINA Diabetes mellitus Hipoparatiroidismo Hipotiroidismo
GASTROINTESTINAL Enfermedad celíaca Gastroenteritis eosinofílica Enfermedad intestinal inflamatoria
HEMATOLOGÍA/ONCOLOGÍA Mieloma múltiple Síndromes paraneoplásicos Feocromocitoma Drepanocitosis
INFECCIÓN Enfermedad de Chagas Citomegalovirus Virus de Epstein-Barr Herpes zóster Virus JC Enfermedad de Kawasaki Neuropatía posviral
FÁRMACOS Y TOXINAS Quimioterapia Colirios con ciclopentolato y fenilefrina Diltiazem y nifedipino Síndrome alcohólico fetal Intoxicación por medusas Fármacos opiáceos Postanestesia Lesión por radiación
ENFERMEDADES MITOCONDRIALES Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial
ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS Síndrome de Ehlers-Danlos Distrofia miotónica Distrofia muscular de Duchenne
REUMATOLOGÍA Amiloidosis Dermatomiositis Polimiositis Lupus eritematoso sistémico

De Bitton S, Markowitz JF: Ulcerative colitis in children and adolescents. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, 5th ed, Elsevier, 2016, Philadelphia, Box 44.3, p. 548.

caso de neuropatía puede estar alterado el sistema nervioso entérico y puede haber desorganización ganglionar, hipoganglionosis o hiperganglionosis. Las anomalías de las células intersticiales de Cajal (posible marcapasos intestinal) se consideran mensequimopatías. En otros se han hallado defectos mitocondriales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más de la mitad de los niños con seudoobstrucción congénita presentan síntomas en los primeros meses de vida (tabla 358.2). Dos tercios de los que manifiestan síntomas en los primeros días de vida son prematuros, y alrededor del 40% tiene una malrotación intestinal. En el 75% de todos los niños afectados, los síntomas ocurren en el primer año de vida y en el resto aparecen en los siguientes años. Las mujeres presentan SIC con más frecuencia que los varones durante el primer año de vida y en los niños mayores no hay diferencias en función del sexo. Los síntomas más comunes son la distensión abdominal (85-95% de los pacientes) y los vómitos (55-90%). El estreñimiento, el retraso del crecimiento y el dolor abdominal ocurren en alrededor del 60% de los pacientes y la diarrea en el 25-30%. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se exacerban y remiten; la nutrición deficiente, el estrés psicológico y la enfermedad intercurrente tienden a agravar los síntomas. La afectación del aparato urinario y de la vejiga se da en el 80% de los niños con seudoobstrucción miopática y en el 20% de los que tienen enfermedad neuropática, y puede presentarse como infección recurrente, megavejiga o síntomas obstructivos. El síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal es una manifestación prenatal o neonatal de la SIC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la seudoobstrucción se basa en la presencia de síntomas compatibles en ausencia de una obstrucción mecánica (fig. 358.1). En las radiografías simples de abdomen se observan niveles hidroaéreos en el intestino. Los recién nacidos con signos de obstrucción al nacimiento tienen un microcolon. Los estudios con contraste muestran un tránsito lento del bario; debe plantearse el uso de agentes hidrosolubles. La motilidad esofágica es anómala en cerca de la mitad de los pacientes. Los estudios de motilidad antroduodenal y de vaciamiento gástrico producen resultados anómalos si el intestino superior está afectado (tabla 358.3). Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de las áreas del tracto gastrointestinal que están afectadas. Las formas más leves son más frecuentes en los niños mayores. Aunque resulta antiintuitivo, los niños mayores con SIC pueden presentar distensión abdominal y diarrea, en relación con un *sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado* debido a la alteración de la motilidad. Otras presentaciones pueden consistir en estreñimiento y vómitos biliosos, así como fallo de medro por una disminución de la tolerancia a la alimentación enteral.

Inicialmente, hay que centrarse en descartar una obstrucción anatómica y valorar una afectación vesical, porque es una manifestación extraintestinal frecuente y significativa. Las pruebas manométricas de la existencia de un complejo motor migratorio normal y de actividad posprandial deben redirigir la evaluación diagnóstica. En la SIC debida a miopatía intestinal, la manometría puede mostrar datos de contracciones de baja amplitud, mientras que en la SIC debida a neuropatía entérica se observan contracciones de amplitud normal, pero desorganizadas (no peristálticas o tónicas). La motilidad anorrectal es normal y diferencia la seudoobstrucción de la enfermedad de Hirschsprung. La biopsia intestinal de espesor completo puede mostrar la afectación de las capas musculares o las anomalías del sistema nervioso intestinal intrínseco.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye la enfermedad de Hirschsprung, la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, la obstrucción mecánica, el estreñimiento psicógeno, la vejiga neurógena y el síndrome de la arteria mesentérica superior. Las causas secundarias de íleo o seudoobstrucción que deben tenerse en cuenta son los efectos secundarios de los fármacos, etiologías infecciosas, trastornos metabólicos, trastornos inmunológicos, procesos oncológicos, vasculitis, neuropatías y miopatías (v. tabla 358.1). Como ejemplos, pueden citarse el consumo de opiáceos, la hipopotasemia, el hipotiroidismo, la neuropatía diabética, la porfiria, la amiloidosis, la enfermedad de Chagas, la esclerodermia, el angioedema hereditario, los trastornos mitocondriales y la radiación, que deben descartarse. Otras causas de distensión abdominal, como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la aerofagia pueden manifestarse de forma similar y deberían tenerse en cuenta. *El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es una complicación de la SIC.*

TRATAMIENTO

El soporte nutricional es el eje principal del tratamiento en la seudoobstrucción. El 30-50% de los pacientes precisa nutrición parenteral parcial o completa. Algunos pueden tratarse con la administración de complementos enterales intermitentes, mientras que otros pueden mantenerse con dietas orales selectivas. Suelen usarse fármacos procinéticos, pero no hay estudios que demuestren definitivamente su eficacia. Después de episodios de gastroenteritis vírica puede ocurrir una gastroparesia aislada, que se suele resolver de forma espontánea en 6-24 meses. La eritromicina (un agonista del receptor de la motilina) y la cisaprida (un antagonista del receptor de la 5-HT_4) favorecen el vaciado gástrico y la motilidad del intestino delgado proximal, y pueden ser útiles en este grupo seleccionado de pacientes. La metoclopramida, un fármaco procinético y antinauseoso, es eficaz en la gastroparesia, aunque sus efectos adversos, como la discinesia tardía, pueden limitar su uso. La domperidona, un antidopaminérgico, es un fármaco procinético que puede tenerse en cuenta. El tratamiento del dolor es difícil y requiere un enfoque multidisciplinario.

El sobrecrecimiento bacteriano sintomático en el intestino delgado suele tratarse con antibióticos o probióticos, o ambos, orales y no absorbibles.

Tabla 358.2 Principales similitudes y diferencias de la seudoobstrucción intestinal crónica en niños, adolescentes y adultos jóvenes

	NIÑOS	ADOLESCENTES-ADULTOS JÓVENES
Etiología	Principalmente idiopática	La mitad de los casos son secundarios a enfermedades adquiridas
Histopatología	Miopatías y neuropatías	Sobre todo neuropatías
Inicio de los síntomas	Periodo intrauterino, desde el nacimiento o el comienzo de la lactancia. Hasta el 65-80% de los pacientes están sintomáticos a los 12 meses	Promedio de edad al inicio de 17 años
Características clínicas	Síntomas oclusivos al nacer y/o síntomas crónicos sin intervalos libres La afectación urológica es frecuente y oscila del 36 al 100% en series de casos pediátricos Riesgo elevado de vólvulo del colon y del intestino delgado secundario a dilatación intestinal grave, dismotilidad, bridas congénitas o malrotación asociada	Dolor abdominal crónico y distensión con episodios agudos superpuestos de seudoobstrucción La afectación de la vejiga urinaria se ha descrito en menos ocasiones
Historia natural	La SIC miopática, la afectación urinaria y la malrotación intestinal simultánea son factores de mal pronóstico	La capacidad de restaurar la alimentación oral y la presencia de síntomas antes de los 20 años se asocia con una mortalidad baja, mientras que la esclerosis sistémica y la dismotilidad esofágica e intestinal grave/difusa se asocian con una mortalidad elevada
Enfoque diagnóstico	Las pruebas especializadas (p. ej., manometría intestinal) a menudo son difíciles de realizar; se requieren estudios de imagen no invasivos, sin radiación	Varios enfoques metodológicos, comenzando habitualmente por la endoscopia y las pruebas radiológicas hasta las pruebas funcionales más sofisticadas
Tratamiento nutricional	Para garantizar el crecimiento normal, suelen utilizarse de forma empírica fórmulas muy hidrolizadas y elementales que facilitan la absorción intestinal	Mejorar el estatus nutricional y evitar la desnutrición
Tratamiento farmacológico	Ensayos controlados con pocos pacientes/tamaño muestral pequeño	Ensayos controlados con pocos pacientes/tamaño muestral pequeño; se pueden extraer pocas conclusiones para la mayoría de los fármacos
Tratamiento quirúrgico	Las ostomías de descarga (aunque tienen tasas de complicaciones elevadas) pueden ser útiles; la cirugía como medida transitoria hasta el trasplante puede estar indicada en casos muy seleccionados	Las ostomías de descarga pueden ser útiles; la cirugía de resección puede estar indicada en pacientes seleccionados de forma precisa (casos con disfunción intestinal segmentaria demostrada)

De Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options, *Neurogastroenterol Motil* 29:e12945, 2017, Table 2.

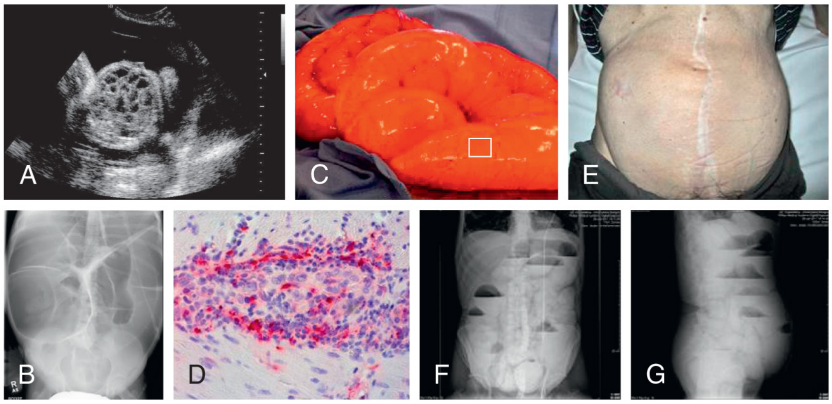

Fig. 358.1 **Visión sinóptica del espectro de la seudoobstrucción intestinal crónica** (SIC). **A** y **B,** Los casos pediátricos más graves presentan evidencia prenatal (intrauterina) de dilatación multivisceral, a menudo del intestino **(B)** y del sistema urinario, asociados a menudo con un pronóstico extremadamente malo. **C** y **D,** Fenotipo de SIC con progresión rápida a dilatación intestinal (± uréter/vejiga urinaria) e insuficiencia intestinal, a menudo debido a una gastroenteritis citada en la anamnesis. Dilatación intestinal masiva **(C)** e histopatología asociada **(D**; corresponde al área del recuadro blanco en **C**) que muestra una neuropatía inflamatoria intensa (de predominio linfocítico) (por tanto, ganglionitis mientérica). Se usó una técnica inmunohistoquímica de fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina con anticuerpos monoclonales específicos anti-CD8 para identificar un subgrupo de linfocitos T. **E** y **G,** Ejemplos de otro fenotipo del síndrome que puede observarse en pacientes que tienen unos síntomas leves e inespecíficos más insidiosos con progresión a SIC clásica con el tiempo. **E,** Abdomen con distensión marcada en un varón de 32 años que presentaba episodios suboclusivos después de varios años de síntomas inespecíficos (similares a dispepsia/síndrome de intestino irritable). Obsérvese los niveles hidroaéreos evidentes detectables en decúbito en las radiografías simples de abdomen anteroposterior **(F)** y lateral **(G)**. (**A,** *De Shen O, Schimmel MS, Eitan R, et al: Prenatal diagnosis of intestinal pseudoobstruction, Ultrasound* Obstet Gynecol *29:229–231, 2007.* **B–G,** *De Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al: Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options,* Neurogastroenterol Motil *29:e12945, 2017.)*

Tabla 358.3 Hallazgos en caso de seudoobstrucción

SEGMENTO GI	HALLAZGOS*
Motilidad esofágica	Anomalías en alrededor de la mitad de los casos de SIC, aunque en algunas series hasta en el 85% de los pacientes se observan anomalías Reducción de la presión del EEI Ausencia de relajación del EEI Cuerpo esofágico: ondas de baja amplitud, mala propagación, ondas terciarias, peristaltismo retrógrado, en ocasiones aperistaltismo
Vaciamiento gástrico	Puede estar retrasado
EGG	Puede haber taquigastria o bradigastria
MAD	Se observa hipomovilidad antral posprandial y se correlaciona con el retraso del vaciamiento gástrico Subtipo miopático: contracciones de baja amplitud, <10-20 mmHg Subtipo neuropático: las contracciones están descoordinadas, desorganizadas La respuesta a la alimentación está ausente El CMM en ayunas está ausente, o el CMM se propaga de forma anómala
Colónico	Ausencia de reflejo gástrico porque no aumenta la motilidad en respuesta a una comida
MAR	Reflejo inhibitorio rectoanal (RIRA) normal

*Los hallazgos pueden variar según el segmento o segmentos del tubo digestivo afectados.
CMM, complejo motor migratorio; EEI, esfínter esofágico inferior; EGG, electrogastrografía; GI, gastrointestinal; MAD, manometría antroduodenal; MAR, manometría anorrectal; SIC, seudoobstrucción intestinal crónica.
De Steffen R: Gastrointestinal motility. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease,* ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 66.

Fig. 358.2 Fotografía de un niño con seudoobstrucción intestinal crónica que mejoró clínicamente después de la realización de una ileostomía. Recibe alimentación enteral a través de su sonda de alimentación yeyunal, mientras que su sonda de gastrostomía se mantiene para facilitar el drenaje. *(De Bitton S, Markowitz JF: Ulcerative colitis in children and adolescents. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 44.3.)*

Este sobrecrecimiento puede asociarse con esteatorrea y malabsorción. La octreotida (un análogo de la somatostatina de acción prolongada) se ha usado en dosis bajas para tratar el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Los pacientes con síntomas de acidosis péptica se tratan con supresores del ácido. Muchos pacientes con SIC se benefician de una gastrostomía y algunos de enterostomías descompresivas (fig. 358.2). La colectomía con anastomosis ileorrectal es beneficiosa si el intestino grueso es el lugar primario de la anomalía de la motilidad. El trasplante intestinal puede ser beneficioso en pacientes seleccionados con SIC. El pronóstico es mejor cuando no hay afectación del tracto urinario y en los pacientes con etiología neuropáticas respecto a los trastornos miopáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.2 Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (ENGIM) es una enfermedad multisistémica autosómica recesiva que se manifiesta inicialmente en forma de trastornos gastrointestinales graves; las manifestaciones neurológicas suelen producirse más tarde y al principio pueden ser sutiles o asintomáticas.

Este trastorno se debe a una mutación en el gen nuclear de ADN *TYMP* que codifica a la timidina fosforilasa, dando lugar a anomalías en la comunicación intergenómica, con la consiguiente inestabilidad del ADN mitocondrial (algunos pacientes tienen mutaciones de *POLG1*). Existen al menos 50 mutaciones individuales con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, y manifestaciones variables dentro de cada familia. En el 30% de las familias se detecta consanguinidad.

Afecta tanto a las mujeres como a los varones y suele diagnosticarse en la segunda o tercera décadas de la vida (promedio de edad: 18 años; intervalo: 5 meses-35 años). Suele debutar alrededor de los 12 años, pero a menudo hay un retraso en el diagnóstico de 5-10 años.

La ENGIM se manifiesta *inicialmente* con síntomas gastrointestinales. La gravedad de la dismotilidad gastrointestinal y de la gastroparesia suele asociarse a saciedad precoz, vómitos posprandiales, seudoobstrucción episódica, estreñimiento y dolor abdominal con calambres, que condicionan una caquexia significativa. Dada la edad de comienzo, la asociación de vómitos, saciedad precoz y caquexia hacen que el diagnóstico se confunda con un trastorno de la alimentación.

En la mayoría de los casos, tras la aparición de los síntomas gastrointestinales aparece ptosis, oftalmoplejía externa progresiva, hipoacusia, miopatía y neuropatías periféricas. Estas últimas pueden ser desmielinizantes o de un tipo desmielinizante axonal mixto manifestándose como debilidad, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos profundos y parestesias. La leucoencefalopatía inicialmente es asintomática y se observa en la RM en forma de lesiones parcheadas, localizadas fundamentalmente en la corteza, aunque también puede verse afectados los ganglios basales y el tronco encefálico. A la larga, las lesiones del sistema nervioso central se vuelven difusas y confluyen. Un pequeño número de pacientes desarrolla deterioro cognitivo o demencia.

El diagnóstico viene sugerido por la constelación de síntomas gastrointestinales y neurológicos, junto con acidosis láctica, fibras rojas rasgadas y fibras con déficit de citocromo C oxidasa en la mayoría de las muestras de biopsia muscular de los afectados. La reducción de la actividad de la enzima timidina fosforilasa y la elevación de la concentración plasmática de timidina y desoxiuridina suelen ser diagnósticas; se recomienda el análisis genético de la mutación de otros genes *(POLG1).*

El tratamiento se dirige al aporte nutritivo suficiente y en evitar las complicaciones infecciosas y de las carencias nutricionales. La domperidona se ha usado para las náuseas y vómitos, los antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la amitriptilina o la gapabentina para el dolor neuropático y la alimentación parenteral para el soporte nutricional. Los opiáceos y muchos fármacos que afectan a la motilidad intestinal o a la función mitocondrial deben evitarse. En un pequeño número de pacientes ha tenido éxito el trasplante de células pluripotenciales.

El pronóstico global no es bueno, y pocos de los afectados sobreviven hasta la cuarta o quinta década de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.3 Encopresis y estreñimiento funcional

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El estreñimiento se define como un retraso o dificultad de la defecación que se prolonga durante más de un mes y cuya intensidad es suficiente para

Tabla 358.4 Criterios diagnósticos de Roma IV para los trastornos de la defecación en neonatos y niños pequeños

TGIF	RANGO DE EDAD	REQUISITOS DE LOS CRITERIOS	CRITERIOS
Estreñimiento funcional	Todos los grupos pediátricos	Debe incluir 1 mes de ≥2 de los siguientes en lactantes de hasta 4 años:	• ≤2 defecaciones semanales • Antecedentes de retención fecal excesiva • Antecedentes de defecaciones difíciles/dolorosas • Antecedentes de unas heces de gran diámetro • Presencia de una gran masa fecal en el recto
		En niños que han adquirido la continencia, se pueden usar los siguientes criterios adicionales:	• ≥1 episodio de incontinencia semanal después de haber adquirido la continencia • Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

TGIF, trastornos gastrointestinales funcionales.
Modificada de Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150:1443–1455, 2016.

Tabla 358.5 Criterios diagnósticos de Roma IV para los trastornos de la defecación en niños y adolescentes

	RANGO DE EDAD	REQUISITOS DE LOS CRITERIOS	CRITERIOS
Estreñimiento funcional	Edad del desarrollo ≥4 años	Debe incluir ≥2 de los siguientes ≥1/sem durante ≥1 mes con criterios insuficientes para diagnosticar un síndrome de intestino irritable	• ≤2 defecaciones semanales en el inodoro • ≥1 episodio semanal de incontinencia fecal • Antecedentes de postura retentiva o de retención voluntaria excesiva de las heces • Antecedentes de defecaciones difíciles/dolorosas • Presencia de una gran masa fecal en el recto • Antecedentes de unas heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro • Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otro cuadro médico
Incontinencia fecal no retentiva	Edad del desarrollo ≥4 años	Antecedentes ≥1 m de los siguientes síntomas:	• Defecación en lugares inapropiados para el contexto sociocultural • Ausencia de datos de retención fecal • Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otro cuadro médico

Modificada de Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150:1456–1468, 2016.

causar molestias al paciente. Otro enfoque de la definición puede consultarse en los criterios de Roma en las tablas 358.4 y 358.5. El estreñimiento funcional, también denominado estreñimiento idiopático o retención fecal, se puede diferenciar del estreñimiento secundario por causas orgánicas en función de la anamnesis y la exploración física. Al contrario que en las malformaciones anorrectales y la enfermedad de Hirschsprung, el estreñimiento funcional típico comienza tras el periodo neonatal. Por lo general, existe una retención intencionada o subconsciente de las heces. La evolución crónica suele precederse de un episodio agudo, que puede ser un factor estresante social, como el inicio del control de esfínteres, el nacimiento de un hermano, el comienzo de la guardería o el maltrato, o también un cambio dietético de la leche materna a la leche de vaca, debido al cambio de la proporción proteínas:carbohidratos, o a una alergia a la leche de vaca. Aunque se ha sospechado que el hierro causa los problemas con el estreñimiento relacionado con la leche de vaca, esto no se ha demostrado o sustanciado en todos los casos. Las heces se vuelven más duras, de menor volumen y difíciles de expulsarse, lo que causa irritación anal y, a menudo, una fisura anal. En los niños pequeños, un entrenamiento coercitivo o demasiado precoz es un factor que puede iniciar un patrón de retención fecal. En los niños mayores, el estreñimiento retentivo puede desarrollarse después de entrar en un contexto donde la defecación es incómoda, como la escuela. Debido a que la defecación es dolorosa, se desarrolla una retención voluntaria de las heces para evitar el estímulo doloroso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los niños tienen urgencia por defecar, las conductas típicas son la contracción de los músculos glúteos con rigidez de las piernas mientras están tumbados, o agarrándose a un mueble cuando están de pie. Algunos se ponen en cuclillas o se esconden esperando a que se les pase el estímulo para defecar. La urgencia por defecar se va pasando a medida que el recto va acomodando su contenido. A medida que cada vez hay que expulsar un volumen mayor de heces, se establece un círculo vicioso de retención. Los cuidadores pueden malinterpretar estas actividades como esfuerzos para defecar, pero es una conducta retentiva. Suele haber antecedentes de sangre en las heces al eliminar una deposición de gran volumen. Los hallazgos sugestivos de una enfermedad subyacente son retraso del crecimiento, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito o fístula o fisura anales persistentes.

En el estreñimiento funcional, la encopresis diurna es frecuente. La encopresis se define como la defecación voluntaria o involuntaria en lugares inapropiados, al menos una vez al mes durante 3 meses consecutivos, una vez que se ha alcanzado una edad cronológica o de desarrollo de 4 años. La **encopresis** no se diagnostica cuando el comportamiento es exclusivamente el resultado de los efectos directos de una sustancia (p. ej., laxantes) o de un proceso médico general (salvo a través de un mecanismo que suponga estreñimiento). La encopresis se divide en retentiva (con estreñimiento e incontinencia por sobreflujo), que supone el 65-95% de los casos, y no retentiva (sin estreñimiento e incontinencia por sobreflujo). La **incontinencia fecal no retentiva** se define como la ausencia de datos de retención fecal (impactación), ≥1 episodio por semana en el mes previo, o la defecación en lugares inapropiados según el contexto social en un niño que previamente había logrado el control de esfínteres y sin datos de procesos anatómicos, inflamatorios, metabólicos, endocrinos o neoplásicos que pudieran explicar los síntomas. La encopresis puede persistir desde la lactancia en adelante (primaria) o puede aparecer después de que se haya logrado un hábito de defecación satisfactorio (secundaria). Los criterios de Roma actualizados (IV) diferencian entre lactantes/niños pequeños y niños mayores que han logrado el control de esfínteres frente a los que no lo han logrado, con fines de valoración práctica.

DIAGNÓSTICO

La exploración física a menudo pone de manifiesto un gran volumen de heces palpables en el área suprapúbica; la exploración rectal revela la presencia de una ampolla rectal dilatada llena de heces con una prueba de sangre oculta en heces negativa. Los niños con encopresis acuden a menudo porque manchan la ropa interior y muchos padres piensan al principio que se trata de diarrea, más que de estreñimiento. En la **encopresis retentiva** son frecuentes las quejas de dificultad para la defecación, dolor abdominal o rectal, trastornos del apetito con un crecimiento alterado, e incontinencia urinaria (diurna,

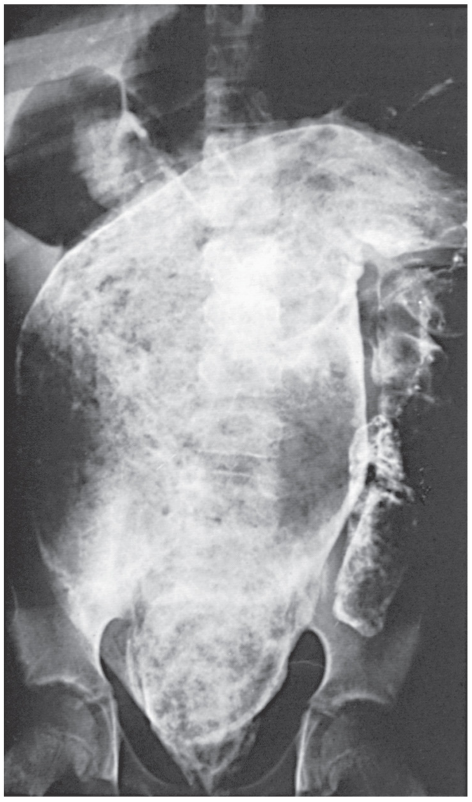

Fig. 358.3 **Enema de bario en un niño de 14 años con estreñimiento grave.** La gran dilatación del recto y del colon distal es típica del megacolon funcional adquirido.

nocturna, o ambas). Los niños presentan a menudo defecaciones de gran volumen que obstruyen el inodoro. También pueden presentar posturas de retención o infecciones urinarias recurrentes. La **encopresis no retentiva** es más frecuente que se produzca como un síntoma solitario y suele tener una etiología psicológica primaria subyacente. Los niños con encopresis pueden bajar su rendimiento escolar, o incluso su asistencia a la escuela, debido al desprecio de sus compañeros de escuela por el olor que desprenden.

También se debe tener en cuenta la localización del ano respecto a las referencias anatómicas perineales en función del sexo. Esto se expresa como el **índice anogenital,** y puede calcularse cuando es necesario. Este índice se determina por la distancia en centímetros desde la vagina o el escroto al cóccix y su valor normal es de 0,39 ± 0,09 en mujeres y de 0,56 ± 0,2 en varones. La presencia de un mechón de pelo o un hoyuelo sobre la columna vertebral o la incapacidad de desencadenar el reflejo cremastérico o la contracción anal sugieren una mielopatía. Se puede sospechar una diastematomielia por la ausencia o disminución de los reflejos de las extremidades inferiores. Las **lesiones de la médula espinal** pueden asociarse a anomalías de la piel suprayacente. Los síntomas del tracto urinario consisten en infección recurrente del mismo y enuresis. Los niños sin indicios de anomalías en la exploración física rara vez precisan una evaluación radiológica.

En los pacientes con estreñimiento refractario al tratamiento debe considerarse la realización de pruebas especiales para descartar trastornos como hipotiroidismo, hipocalcemia, saturnismo, enfermedad celíaca y patología gastrointestinal neuromuscular (tabla 358.6). Los estudios de tránsito colónico con marcadores radiopacos o técnicas de gammagrafía pueden ser de cierta utilidad. Algunos niños seleccionados pueden beneficiarse de una RM de la médula para identificar alteraciones intramedulares, estudios de motilidad para detectar miopatías o anomalías intestinales neuropáticas subyacentes, o un enema baritado para identificar anomalías estructurales. En pacientes con estreñimiento funcional grave, los enemas de contraste hidrosolubles revelan la presencia de un megarrectosigma (fig. 358.3). Los estudios sobre la motilidad anorrectal pueden mostrar un patrón de contracción paradójica del esfínter anal externo durante la defecación, que puede tratarse con modificación de la conducta y con la información proporcionada por el paciente. La motilidad del colon puede guiar el tratamiento en los casos refractarios, y puede poner de manifiesto problemas segmentarios que requerirían una intervención quirúrgica.

Tabla 358.6 Clasificación de Londres de la patología neuromuscular

1. Neuropatías
   - 1.1 Ausencia de neuronas
     - 1.1.1 Aganglionosis*
   - 1.2 Disminución del número de neuronas
     - 1.2.1 Hipoganglionosis
   - 1.3 Aumento del número de neuronas
     - 1.3.1 Ganglioneuromatosis†
     - 1.3.2 DNI, tipo B‡
   - 1.4 Neuropatía degenerativa§
   - 1.5 Neuropatías inflamatorias
     - 1.5.1 Ganglionitis linfocítica¶
     - 1.5.2 Ganglionitis eosinofílica
   - 1.6 Contenido anormal de neuronas
     - 1.6.1 Inclusiones nucleares intraneuronales
     - 1.6.2 Megamitocondrias
   - 1.7 Codificación neuroquímica anormal**
   - 1.8 Inmadurez relativa de las neuronas
   - 1.9 Glía entérica anormal
     - 1.9.1 Aumento del número de la glía entérica
2. Miopatías
   - 2.1 Malformaciones de la muscular propia††
   - 2.2 Degeneración de las células musculares
     - 2.2.1 Leiomiopatía degenerativa/‡‡
     - 2.2.2 Leiomiopatía inflamatoria
       - 2.2.2.1 Leiomiositis linfocítica
       - 2.2.2.2 Leiomiositis eosinofílica
   - 2.3 Hiperplasia/hipertrofia muscular
     - 2.3.1 Hiperplasia de la musculatura de la mucosa
   - 2.4 Contenido anormal de miocitos
     - 2.4.1 Anomalías de las proteínas de los filamentos
       - 2.4.1.1 Miopatía de alfa-actina§§
       - 2.4.1.2 Miopatía de desmina
     - 2.4.2 Cuerpos de inclusión
       - 2.4.2.1 Cuerpos de poliglucosano
       - 2.4.2.2 Anfofílica
       - 2.4.2.3 Megamitocondrias¶¶
   - 2.5 Anomalías del tejido de sostén
     - 2.5.1 Desmosis atrófica***
3. Anomalías de las CIC (mesenquimopatía entérica)
   - 3.1 Redes de CIC anormales†††

CIC, células intersticiales de Cajal; DNI, displasia neuronal intestinal.
*Puede incluir casos raros de hipoganglionosis hipoplásica grave no-enfermedad de Hirschsprung con intervalos intergangliónicos largos (aganglionosis zonal).
†Aunque las neuronas no se han cuantificado formalmente, se observan aumentos marcados de neuronas desorganizadas.
‡Puede incluir un retraso de la maduración neuronal.
§Puede producirse con o sin pérdida neuronal, pero es mejor considerarla una entidad distinta.
¶Puede ocurrir con degeneración y/o pérdida neuronal; la epitelioganglionitis es una variante.
**Incluye la pérdida de neurotransmisores (p. ej., reducción o ausencia de la expresión) o la pérdida de un subgrupo funcional de nervios definidos neuroquímicamente (v. el texto).
††Incluye la ausencia, fusión o capas de músculo adicionales.
‡‡La miopatía de las vísceras huecas puede diagnosticarse en casos familiares con otras características fenotípicas típicas; la miopatía con actividad autofágica y la miopatía con coloración rosada con apiñamiento nuclear son variantes raras en las que los hallazgos degenerativos son menos evidentes.
§§La deficiencia de alfa-actina del músculo liso es la mejor descrita, aunque se han publicado deficiencias de otras proteínas relacionadas con el aparato contráctil de los miocitos.
¶¶La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial causa un aspecto predominantemente degenerativo sobre todo en el músculo longitudinal.
***La ausencia de soporte de tejido conjuntivo se ha descrito casi exclusivamente en el colon.
†††CIC generalmente disminuidas o ausentes, aunque también se ha descrito una morfología anormal.
De Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al: The London classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group, *Gut* 59:882–887, 2010, Table 1, p. 883.

Tabla 358.7 Fármacos y dosis recomendadas para la desimpactación

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
DESIMPACTACIÓN FECAL RÁPIDA		
Supositorios de glicerina	Lactantes y niños que empiezan a andar	
Enema de fosfato	<1 año	60 ml
	>1 año	6 ml/kg peso, hasta 135 ml, dos veces
DESIMPACTACIÓN ORAL LENTA EN NIÑOS MAYORES		
En 2-3 días		
Polietilenglicol con electrolitos		25 ml/kg/h, hasta 1.000 ml/h hasta la salida de líquidos claros por el ano
En 5-7 días		
Polietilenglicol sin electrolitos		1,5 g/kg/día durante 3 días
Leche de magnesia		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Aceite mineral		3 ml/kg dos veces al día durante 7 días
Lactulosa o sorbitol		2 ml/kg dos veces al día durante 7 días

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 183.

Tabla 358.8 Fármacos y dosis sugeridos para el tratamiento de mantenimiento del estreñimiento

MEDICACIÓN	EDAD	DOSIS
DOSIS HABITUALES PARA TRATAMIENTO A LARGO PLAZO (AÑOS)		
Leche de magnesia	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Aceite mineral	>12 meses	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Lactulosa o sorbitol	>1 mes	1-3 ml/kg/día dividido en 1-2 dosis
Polietilenglicol 3350 (MiraLAX)	>1 año	0,7 g/kg/día (máx., 17,5 g/día)
PARA TRATAMIENTO A CORTO PLAZO (MESES)		
Senna en jarabe, comprimidos	1-5 años	5 ml (1 comprimido) con el desayuno, máximo de 15 ml/día
	5-15 años	2 comprimidos con el desayuno, máximo de 3 comprimidos/día
Enemas de glicerina	>10 años	20-30 ml/día (½ glicerina y ½ salino fisiológico)
Supositorios de bisacodilo	>10 años	10 mg/día

De Loening-Baucke V: Functional constipation with encopresis. En Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 185.

Entre las complicaciones de la encopresis retentiva están la incontinencia urinaria diurna y nocturna, la retención urinaria, las infecciones urinarias, la megacistitis y en raras ocasiones el megacolon tóxico.

TRATAMIENTO

El tratamiento del estreñimiento funcional y la encopresis consiste en educar al paciente, aliviar el fecaloma y ablandar las heces. Los progenitores deben comprender que el ensuciamiento, asociado con incontinencia por rebosamiento, está relacionado con la pérdida de la sensibilidad normal y no es un acto voluntario. A menudo, para lograr un hábito intestinal regular resulta útil establecer un programa de entrenamiento intestinal habitual y la adopción de una dieta blanda. Además, a los progenitores y cuidadores se les debe enseñar para que no respondan al ensuciamiento con medidas de represalias o castigos, ya que lo más probable es que los niños se enojen, se avergüencen o se resistan a la intervención. Desde el principio, hay que enseñar a los padres a recompensar a los niños que cumplan los regímenes intestinales y que eviten el esfuerzo defecatorio.

Cuando la exploración física revela la presencia de un fecaloma, suele ser necesario un enema para eliminarlo, al tiempo que se administran laxantes como medicación de mantenimiento. Entre los regímenes típicos se incluye el empleo de preparaciones de polietilenglicol, lactulosa o aceite mineral (tablas 358.7 y 358.8). Debe evitarse el uso prolongado de estimulantes, como la senna o el bisacodilo.

El cumplimiento puede desvanecerse y ante los fracasos de estas estrategias terapéuticas convencionales es preciso adoptar medidas más intensivas. En los niños con trastornos conductuales o psiquiátricos evidentes, se recomienda la participación de un psicólogo o un tratamiento conductista (p. ej., programas de conducta y de retroalimentación). Por lo general, el tratamiento de mantenimiento continúa hasta que se haya establecido un patrón intestinal regular y la asociación de dolor con la expulsión de heces se haya abolido.

En los niños con diarrea crónica o síndrome de intestino irritable, en el que la ansiedad y el estrés tienen un papel importante, la reducción del estrés y las estrategias de afrontamiento pueden tener un cometido importante para la encopresis. Las técnicas de relajación, la inoculación de estrés, las técnicas asertivas y los procedimientos generales para el tratamiento del estrés pueden ser de ayuda y la participación de especialistas en salud conductual es útil.

La neuroestimulación (transcutánea o implante sacro) y la fisioterapia pélvica son enfoques novedosos que se utilizan en pacientes con estreñimiento refractario a la medicación. Los niños con problemas medulares pueden tratarse satisfactoriamente con volúmenes pequeños de líquidos introducidos a través de una cecostomía o una sonda sigmoidea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.4 Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La enfermedad de Hirschsprung, o megacolon agangliónico congénito, es un trastorno del desarrollo (neurocristopatía) del sistema nervioso entérico, caracterizado por la ausencia de células ganglionares en los plexos submucoso y mientérico. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal inferior en los recién nacidos, con una incidencia global de 1 de cada 5.000 nacidos vivos. La proporción varones:mujeres es de 4:1 en la enfermedad de segmento corto y cercana a 2:1 en la aganglionosis colónica total. La prematuridad es infrecuente.

En la enfermedad de segmento largo, la incidencia familiar es mayor. La enfermedad de Hirschsprung puede asociarse a otros defectos congénitos, como los síndromes de Down, Joubert, Goldberg-Shprintzen, Smith-Lemli-Opitz, Shah-Waardenburg, de hipoplasia del cabello-cartílago, neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2), neurofibromatosis, neuroblastoma y de hipoventilación congénita («ciclo de Ondina»), así como con anomalías urogenitales y cardiovasculares. Se ha observado la enfermedad de Hirs-

Tabla 358.9 Características distintivas de la enfermedad de Hirschsprung y el estreñimiento funcional

VARIABLE	FUNCIONAL	ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG
ANAMNESIS		
Inicio del estreñimiento	Después de los 2 años de edad	Al nacer
Encopresis	Frecuente	Muy raro
Retraso del crecimiento	Infrecuente	Posible
Enterocolitis	No	Posible
Entrenamiento forzado de la continencia	Habitual	No
EXPLORACIÓN		
Distensión abdominal	Infrecuente	Frecuente
Escasa ganancia de peso	Raro	Frecuente
Recto	Lleno de heces	Vacío
Exploración rectal	Heces en el recto	Defecación explosiva
Malnutrición	No	Posible
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Manometría anorrectal	Relajación del esfínter anal interno	Ausencia de relajación del esfínter anal interno
Biopsia rectal	Normal	Ausencia de células ganglionares, aumento de la tinción con acetilcolinesterasa
Enema opaco	Gran cantidad de heces, ausencia de zona transicional	Zona de transición, retraso de la evacuación (>24 h)

De Imseis E, Gariepy C: Hirschsprung disease. En Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, et al, editors: *Pediatric gastrointestinal disease*, ed 4, Hamilton, ON, 2004, BC Decker, p. 1035.

chsprung en asociación con microcefalia, retraso mental y facies anómala, así como con autismo, paladar hendido, hidrocefalia y micrognatia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La enfermedad de Hirschsprung se debe a una ausencia de las células ganglionares de la pared intestinal, que se extiende proximalmente y de forma continua desde el ano hasta una distancia variable. La ausencia de la inervación neural se debe a una interrupción de la migración neuroblástica desde el intestino proximal al distal. La falta de los plexos mientérico y submucoso provoca una relajación inadecuada de la pared intestinal y una hipertonía de la misma, lo que puede causar obstrucción intestinal.

Este trastorno suele ser esporádico, aunque se ha demostrado que presenta patrones de herencia dominante y recesiva en grupos familiares. Se han identificado defectos genéticos en múltiples genes que codifican proteínas de la vía de señalización RET (*RET, GDNF* y *NTN*) y que se hallan implicados en la vía del receptor de tipo B de endotelina (EDN) (*EDNRB, EDN3* y *EVE-1*). Ciertas formas sindrómicas de la enfermedad de Hirschsprung se han asociado con los genes *L1CAM, SOX10* y *ZFHX1B* (antiguo *SIP1*).

En el 80% de los pacientes el segmento agangliónico se limita a la región rectosigmoidea. Alrededor del 10-15% de los pacientes tienen una enfermedad de segmento largo, que se define como una enfermedad proximal al colon sigmoide. La aganglionosis intestinal total es infrecuente y supone alrededor del 5% de los casos. Las pruebas histológicas revelan la ausencia de los plexos de Meissner y Auerbach, y unos fascículos nerviosos hipertrofiados con concentraciones altas de acetilcolinesterasa entre las capas musculares y en la submucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse en el periodo neonatal, debido a un cuadro de distensión abdominal, incapacidad de expulsar el meconio y vómitos o aspirado del contenido gástrico bilioso, con intolerancia de las tomas. En el 99% de los lactantes a término sanos, la expulsión del meconio se produce durante las primeras 48 horas de vida. La enfermedad debe sospecharse en cualquier lactante a término (la enfermedad es poco frecuente en los lactantes prematuros) con retraso de la defecación. Algunos lactantes expulsan el meconio con normalidad, aunque más tarde presentan una historia de estreñimiento crónico. Dado que la enfermedad de Hirschsprung se suele diagnosticar en fases tempranas de su evolución, el fallo de medro, asociado a hipoproteinemia por una enteropatía perdedora de proteínas, es una presentación menos frecuente, aunque se sabe que ocurre. Los lactantes con lactancia materna pueden presentar un cuadro menos grave que los alimentados con biberón.

La incapacidad para el tránsito de las heces causa una dilatación del intestino proximal y distensión abdominal. A medida que el intestino se dilata, la presión intraluminal aumenta, disminuye el flujo sanguíneo y se deteriora la barrera mucosa. La estasis permite la proliferación bacteriana, que puede causar una enterocolitis (*Clostridium difficile, Staphylococcus aureus,* anaerobios, coliformes) asociada con diarrea, hipersensibilidad dolorosa intestinal, sepsis y signos de obstrucción intestinal. Los *signos de alerta* en el periodo neonatal en tal caso consisten en obstrucción intestinal neonatal, perforación intestinal, retraso de la expulsión del meconio, distensión abdominal aliviada mediante estimulación con tacto rectal o con enemas, estreñimiento crónico grave y enterocolitis. Para reducir la morbilidad y mortalidad, es esencial reconocer de forma precoz la enfermedad de Hirschsprung antes del inicio de la enterocolitis.

Fig. 358.4 **Proyección lateral de un enema de bario en una niña de 3 años con enfermedad de Hirschsprung.** El segmento distal aganglionar es estrecho, con un intestino ganglionar normal distendido por encima.

En pacientes de más edad, este trastorno debe distinguirse de otras causas de distensión abdominal y estreñimiento crónico (v. tablas 358.6 y 358.9 y

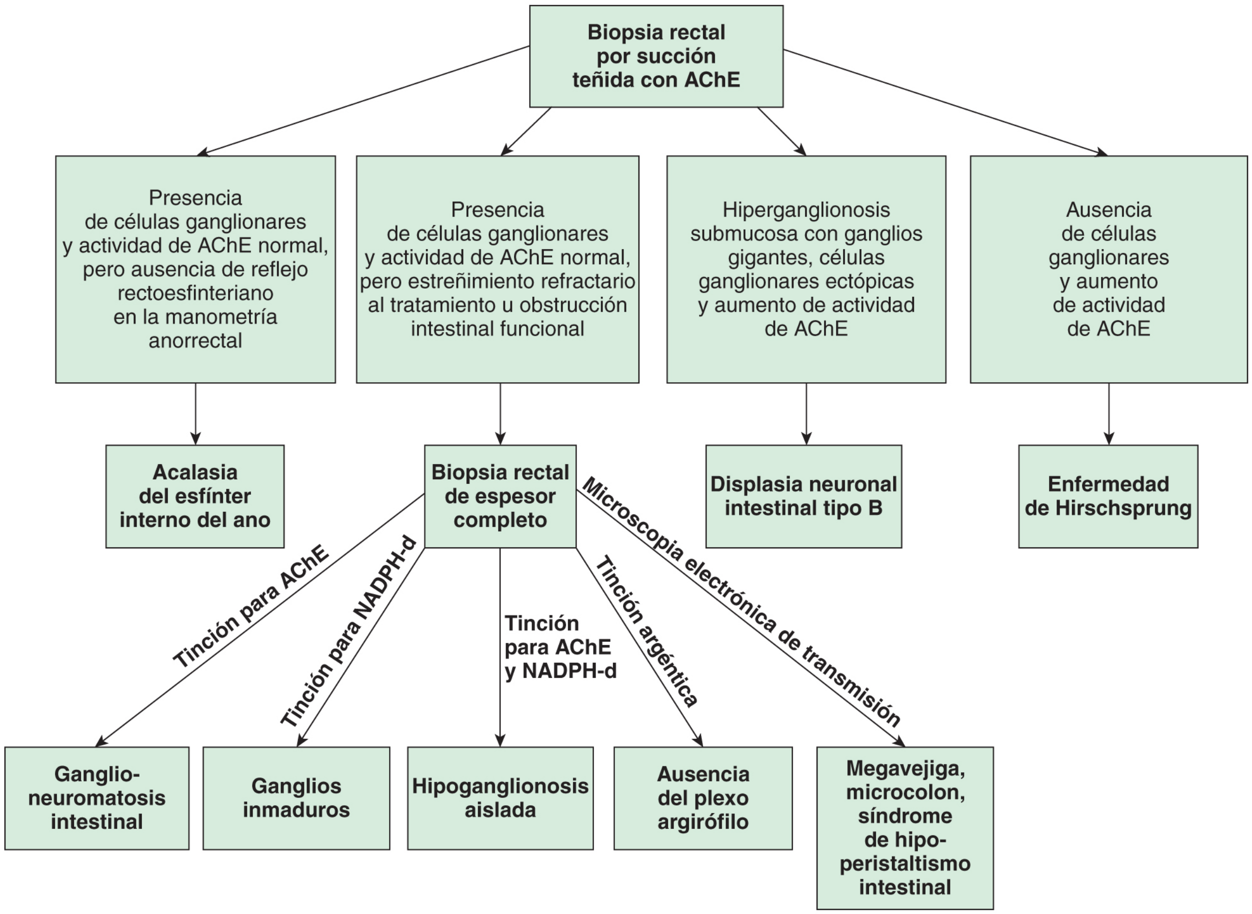

Fig. 358.5 Algoritmo diagnóstico para el estudio del estreñimiento crónico y la obstrucción intestinal funcional en neonatos y niños pequeños. AChE, acetilcolinesterasa; NADPH-d, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato diaforasa. *(De Friedmacher F, Puri P: Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease,* Pediatr Surg Int *29:855–872, 2013, Fig. 1.)*

figs. 358.4 y 358.5). A menudo, la historia clínica revela una dificultad para la defecación, que comienza en la lactancia y responde mal al tratamiento médico. El fallo de medro no es infrecuente. No suele haber incontinencia fecal, urgencia para defecar ni conductas de retención fecal. La distensión abdominal significativa es infrecuente en el estreñimiento no relacionado con la enfermedad de Hirschsprung, al igual que los vómitos. El abdomen es timpánico y aparece distendido, con una gran masa fecal palpable en el abdomen inferior izquierdo. La exploración rectal muestra un ano situado en una posición normal que permite la entrada del dedo con facilidad, pero resulta estrecho a la palpación. El recto suele estar vacío de heces y cuando se retira el dedo, puede haber una expulsión explosiva de heces y gas fétidos. Las heces, cuando se expulsan, pueden estar en forma de pequeñas bolas, tener un aspecto de cinta o una consistencia fluida, a diferencia de las heces voluminosas que se observan en los pacientes con estreñimiento funcional. Los episodios intermitentes de obstrucción intestinal por las heces retenidas pueden asociarse con dolor y fiebre. Puede haber una retención urinaria con dilatación vesical o hidronefrosis, debido a una compresión urinaria.

En los recién nacidos, el diagnóstico diferencial incluye el síndrome de tapón meconial, el íleo meconial y la atresia intestinal. En los pacientes de más edad, debe considerarse la **tríada de Currarino** (malformaciones anorrectales**:** ano ectópico, estenosis anal, ano imperforado; anomalías del hueso sacro: hipoplasia, segmentación defectuosa; y masas presacras: meningoceles anteriores, teratoma, quiste).

DIAGNÓSTICO

Las biopsias rectales por succión son las pruebas de referencia para diagnosticar la enfermedad de Hirschsprung (v. fig. 385.5). El material de biopsia debería contener una cantidad adecuada de submucosa para evaluar la presencia de células gangliónicas. La biopsia rectal se deberá obtener a más de 2 cm de la línea dentada para evitar tomar la biopsia en el área normal de hipoganglionosis, que es de 3-17 mm. Se puede teñir la muestra de biopsia en busca de acetilcolinesterasa, que facilita la interpretación. Los pacientes con aganglionosis muestran un mayor número de fascículos nerviosos hipertrofiados, que se tiñen positivamente para acetilcolinesterasa con ausencia de células ganglionares. La tinción con calretinina puede proporcionar el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung cuando no es suficiente con la tinción de acetilcolinesterasa.

La manometría anorrectal mide la presión del esfínter anal interno mientras se distiende un globo en el recto. En personas sanas, la distensión rectal inicia una relajación del esfínter anal interno (lo que se denomina reflejo inhibitorio rectoanal [RIRA]). En los pacientes con enfermedad de Hirschsprung, el esfínter anal interno no se relaja con la distensión rectal y el RIRA está ausente. Aunque la sensibilidad y la especificidad pueden variar ampliamente, en manos expertas, la prueba puede ser bastante sensible. Sin embargo, la prueba puede ser difícil de realizar en lactantes pequeños desde el punto de vista técnico. Una respuesta normal en la evaluación manométrica descarta el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung; una respuesta equívoca o paradójica requiere una nueva motilidad o biopsia rectal. La sensibilidad y especificidad de la manometría anorrectal superan el 90%.

Lo más probable es que un enema de bario sin preparación intestinal ayude al diagnóstico en los niños mayores de 1 mes, porque el segmento gangliónico proximal podría no presentar una dilatación significativa en las primeras semanas de vida. Los signos clásicos se basan en la presencia de una zona estrecha de transición abrupta entre el colon proximal normal dilatado y un segmento distal agangliónico obstruido de menor calibre. En ausencia de este hallazgo, se debe comparar el diámetro del recto con el del colon sigmoide, porque un diámetro rectal que sea igual o menor que el colon sigmoide sugiere una enfermedad de Hirschsprung. La evaluación radiológica debe realizarse sin preparación previa *(enema con contraste sin preparación)* para evitar la dilatación transitoria del segmento agangliónico. Hasta en el 10% de los recién nacidos con enfermedad de Hirschsprung el estudio con contraste es normal. Esta prueba diagnóstica es más útil en la enfermedad que afecta al colon distal y, en particular, a la zona rectosigmoidea. Puede que no sea fácil identificar una zona de transición en la aganglionosis intestinal total. Son útiles las radiografías tomadas a las 24 horas para mostrar la retención de contraste (fig. 358.4). Si sigue habiendo una cantidad

significativa de bario en el colon, aumenta la sospecha de enfermedad de Hirschsprung, incluso si no se llega a identificar una zona de transición. La exploración con enema baritado es útil para determinar la extensión de la aganglionosis antes de la cirugía y para evaluar otras enfermedades que se presentan como una obstrucción del intestino inferior en el recién nacido. La sensibilidad (~70%) y la especificidad (~50-80%) del enema de bario para el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung son menores que las de otros métodos. En el momento de la cirugía se puede realizar una biopsia rectal de espesor total para confirmar el diagnóstico y el grado de afectación, así como para diferenciar otros trastornos (v. fig. 358.5).

TRATAMIENTO

Una vez que se establece el diagnóstico, el tratamiento definitivo es la intervención quirúrgica. Antiguamente se realizaba una ostomía temporal, y la cirugía definitiva se difería hasta que el niño era mayor. En la actualidad, muchos lactantes se someten a un procedimiento de extracción *(pull-through),* salvo si existe una enterocolitis asociada u otras complicaciones; en tales casos suele requerirse una ostomía de descompresión.

Existen esencialmente tres opciones quirúrgicas. El primer procedimiento quirúrgico satisfactorio, descrito por Swenson, fue extirpar el segmento agangliónico y anastomosar el intestino proximal normal al recto, 1-2 cm por encima de la línea dentada. La operación es técnicamente difícil y dio lugar al desarrollo de otros dos procedimientos. Duhamel describió una técnica para crear un neorrecto, descendiendo un intestino con inervación normal por detrás del recto agangliónico. El neorrecto creado con este procedimiento tiene una mitad agangliónica anterior con sensibilidad normal y una mitad gangliónica posterior con propulsión normal. El procedimiento endorrectal que consiste en una extracción *(pull-through),* descrito por Soave, implica denudar la mucosa del recto agangliónico y pasar un segmento de colon con inervación normal a través del manguito muscular residual, para derivar el intestino patológico desde dentro. Los avances en la técnica han permitido realizar procedimientos de extracción endorrectales por laparoscopia en una sola intervención, que son el tratamiento de elección.

En la **enfermedad de Hirschsprung de segmento ultracorto,** denominada también **acalasia anal,** el segmento agangliónico se limita al esfínter interno. Los síntomas clínicos son similares a los de los niños con estreñimiento funcional. En la biopsia rectal por succión se encuentran células ganglionares, pero la manometría anorrectal es patológica, con incapacidad de relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal. El tratamiento actual, aunque sigue siendo controvertido, consiste en la inyección anal de toxina botulínica para relajar el esfínter anal, así como en la miectomía anorrectal si está indicado.

La enfermedad de Hirschsprung de segmento largo, que afecta a la totalidad del colon y en ocasiones a parte del intestino delgado, representa un problema difícil. En la manometría anorrectal y la biopsia rectal por succión se encuentran signos de enfermedad de Hirschsprung, aunque los estudios radiológicos son difíciles de interpretar porque no se puede identificar una zona de transición colónica. La extensión de la aganglionosis puede determinarse de forma precisa mediante biopsia en el momento de la laparotomía. Cuando todo el colon es agangliónico, a menudo junto con una longitud del íleon terminal, el tratamiento de elección es la anastomosis ileal-anal conservando parte del colon agangliónico para facilitar la absorción de agua, lo que ayuda a que las heces adquieran consistencia.

El pronóstico de la enfermedad de Hirschsprung tratada mediante cirugía suele ser satisfactorio; la gran mayoría de los pacientes alcanzan la continencia fecal. Entre los problemas postoperatorios, hay que citar el estreñimiento, la enterocolitis recidivante, así como estenosis, prolapsos, abscesos perianales y pérdidas fecales. Algunos niños requieren una miectomía o repetir el procedimiento de *pull-through*.

Se puede producir una **enterocolitis** asociada a la enfermedad de Hirschsprung en cualquier momento antes o después de la cirugía y es la causa principal de mortalidad en estos pacientes. La dismotilidad relacionada con la obstrucción parcial, la enfermedad subyacente, una alteración de la función inmunitaria y el microbioma intestinal también pueden contribuir a este proceso fisiopatológico. Una diarrea explosiva, maloliente y/o hemorrágica, la distensión abdominal, la salida explosiva del contenido rectal durante el tacto rectal, una hipoperfusión periférica, el letargo y la fiebre son signos de mal pronóstico. Los principios terapéuticos consisten en hidratación, descompresión proximal y distal (sonda nasogástrica, sonda rectal, irrigación rectal) y el uso de antibióticos de amplio espectro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.5 Displasia neuronal intestinal

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La displasia neuronal intestinal (DNI) corresponde a un grupo de distintas anomalías cuantitativas (hipo- o hiperganglionosis) y cualitativas (inmadurez o heterotopia de las células ganglionares) de los plexos mientérico y/o submucoso. El hallazgo histológico típico corresponde a una hiperganglionosis con presencia de ganglios gigantes. El tipo A es muy infrecuente y se caracteriza por la aplasia o hipoplasia congénita de la inervación simpática. Los pacientes debutan en el periodo neonatal precoz con episodios de obstrucción intestinal, diarrea y heces sanguinolentas. Este tipo corresponde a más del 95% de los casos, se caracteriza por malformación de los plexos parasimpáticos submucoso y mientérico con ganglios gigantes y fibras nerviosas engrosadas, un incremento de la tinción de acetilcolinesterasa y células ganglionares aisladas en la lámina propia. La DNI de tipo B simula una enfermedad de Hirschsprung y los pacientes tienen estreñimiento crónico (v. tabla 358.6 y fig. 358.5). Las manifestaciones clínicas consisten en distensión abdominal, estreñimiento y enterocolitis. Pueden hallarse afectadas varias longitudes del intestino (desde formas segmentarias hasta la totalidad del tracto intestinal). La DNI se ha observado de forma aislada y proximal a un segmento agangliónico. Otras manifestaciones intra- y extraintestinales están presentes en pacientes con DNI. Se ha descrito en todos los grupos de edad, sobre todo en la lactancia, pero también se ha observado en adultos que tenían un estreñimiento desde la infancia.

Algunos pacientes pueden tener también enfermedad de Hirschsprung, prematuridad, síndrome del colon izquierdo pequeño y síndrome de tapón meconial. Los estudios han identificado una deficiencia de sustancia P en pacientes con DNI. La DNI tipo A puede heredarse con un patrón familiar, autosómico recesivo. La mayoría de los casos de DNI tipo B son esporádicos, con una escasa agrupación familiar, lo que sugiere una herencia autosómica dominante.

El tratamiento incluye el del estreñimiento funcional y, si no tiene éxito, está indicada la cirugía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

358.6 Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Wilkie, síndrome del yeso corporal, síndrome de compresión duodenal arteriomesentérica)

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El síndrome de la arteria mesentérica superior se debe a una compresión del tercer segmento del duodeno por la arteria contra la aorta. La malnutrición o los estados catabólicos pueden causar una disminución de grasa mesentérica, que colapsa el duodeno en un ángulo aortomesentérico estrechado. Otras etiologías son la compresión extraabdominal (p. ej., yeso corporal) y la tensión mesentérica, como se produce por una anastomosis en bolsa íleo-anal. La pérdida rápida de peso y la inmovilización son factores de riesgo.

Los síntomas consisten en epigastralgia intermitente, anorexia, náuseas y vómitos. Los factores asociados son la delgadez corporal, el reposo en cama prolongado, la cirugía abdominal y una lordosis lumbar exagerada. El cuadro puede iniciarse semanas después de un factor desencadenante, pero algunos pacientes tienen síntomas crónicos que no se logran diagnosticar. Un ejemplo clásico es el de un adolescente con bajo peso corporal que comienza a vomitar 1-2 semanas después de una cirugía o de la fusión raquídea. El diagnóstico puede retrasarse en el contexto de un trastorno de la alimentación.

El diagnóstico se establece con radiografías mediante la visualización de un corte en el duodeno justo a la derecha de la línea media, con dilatación proximal duodenal y con o sin dilatación gástrica. Aunque el tránsito esófago-gastro-duodenal sigue siendo un pilar del diagnóstico, otras modalidades como la TC, la angiorresonancia o la ecografía pueden ser más apropiadas si se sospechan otras etiologías, como un tumor maligno. La endoscopia alta debería plantearse para descartar una afección intraluminal.

El tratamiento se centra en aliviar la obstrucción, mejorar la nutrición y corregir las anomalías hidroelectrolíticas asociadas. La colocación de los pacientes en decúbito lateral o prono aleja al duodeno de posibles estructuras obstructivas y permite reanudar la ingestión oral. Si la recolocación no alivia los síntomas, puede insertarse una sonda nasoyeyunal de nutrición enteral

pasado el punto de obstrucción o, si no se tolera, recurrir a la nutrición parenteral total. Este tratamiento tiene éxito en la inmensa mayoría de los casos, con la posible retirada de la sonda de alimentación una vez que se ha recuperado peso y que la tolerancia a la alimentación enteral por vía oral se ha restaurado de forma gradual y completa. En ocasiones, los pacientes con una evolución refractaria requieren cirugía para derivar la obstrucción.

AGRADECIMIENTO
Andrew Chu colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 359 Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada

359.1 Íleo

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

El íleo es la incapacidad para el peristaltismo intestinal causada por la pérdida de la motilidad intestinal, sin signos de obstrucción mecánica. En la edad pediátrica, en la mayoría de los casos se asocia a cirugía abdominal o a infección (neumonía, gastroenteritis, peritonitis). El íleo también acompaña a anomalías metabólicas como uremia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia o acidosis, o a la administración de ciertos fármacos, como los opiáceos, la vincristina, así como ciertos fármacos espasmolíticos, como la loperamida, usada durante los episodios de gastroenteritis.

Este trastorno se manifiesta con náuseas, vómitos, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal con dolor asociado y retraso en la defecación y en la expulsión de gases intestinales. Los ruidos intestinales son mínimos o están ausentes, en contraste con la obstrucción mecánica inicial, en la que están hiperactivos. Las radiografías simples de abdomen muestran múltiples niveles hidroaéreos por todo el abdomen. Por lo general, las radiografías seriadas no muestran la distensión progresiva como lo hacen en la obstrucción mecánica. Las radiografías con contraste, si se realizan, revelan un movimiento lento del bario a través de una luz permeable. El íleo posquirúrgico suele resolverse en menos de 72 horas.

El tratamiento del íleo implica la corrección de la anomalía subyacente, medidas sintomáticas de las enfermedades asociadas y reducción de las contribuciones iatrogénicas. Hay que detectar y corregir las anomalías electrolíticas, y los opiáceos, en caso de usarse, deben reducirse en función de la tolerancia. Se emplea descompresión nasogástrica cuando la distensión abdominal se asocia con dolor; las pérdidas de líquidos resultantes deben corregirse con soluciones cristalinas isotónicas. Los fármacos procinéticos, como la eritromicina, no se recomiendan de manera rutinaria. El desarrollo de antagonistas selectivos de los receptores periféricos de opioides, como la naltrexona, es prometedor como alternativa para reducir el íleo postoperatorio, pero no se dispone de datos en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

359.2 Adherencias

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las adherencias son bandas de tejido fibroso secundarias a una lesión peritoneal. Pueden comprimir órganos huecos y son una causa frecuente de obstrucción postoperatoria del intestino delgado. La mayoría son asintomáticas, pero pueden aparecer problemas en cualquier momento desde la 2.ª semana del postoperatorio hasta años después tras la cirugía, con independencia de la extensión de esta. En un estudio, el riesgo de reingreso hospitalario a los 5 años debido a adherencias variaba según la zona operada (2,1% para el colon a 9,2% para el íleon) y el procedimiento (0,3% para la apendicectomía a 25% para la creación/cierre de ileostomía). El riesgo global era del 5,3%, excluida la apendicectomía, y del 1,1% cuando se incluía esta.

El diagnóstico se sospecha en pacientes con dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y antecedentes de cirugía intraperitoneal. Las náuseas y los vómitos aparecen rápidamente tras el inicio del dolor. Al principio, los ruidos intestinales son hiperactivos y el abdomen está plano, mientras que a medida que se desarrolla el cuadro la dilatación intestinal produce distensión abdominal en la mayoría de los pacientes y los ruidos intestinales desaparecen. La fiebre y la leucocitosis son indicativos de necrosis intestinal y peritonitis. Las radiografías simples muestran características obstructivas, y puede ser necesario realizar una TC abdominal o estudios con contraste para definir la etiología.

El tratamiento consiste en descompresión nasogástrica, reposición intravenosa de líquidos y antibióticos de amplio espectro antes de la cirugía. El tratamiento conservador está contraindicado, a no ser que el paciente esté estable y presente signos de mejoría clínica. En los niños con obstrucción recidivante, la plicatura con fibrina de las asas intestinales adyacentes ha reducido el riesgo de problemas recidivantes. Las complicaciones a largo plazo son la infertilidad femenina, el fallo de medro y el dolor abdominal y/o pélvico crónico.

AGRADECIMIENTO
Andrew Chu, MD, colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

359.3 Invaginación

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La invaginación ocurre cuando una porción del tubo digestivo se introduce en un segmento adyacente. Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 5 meses y los 3 años de edad, y la urgencia abdominal más frecuente en niños menores de 2 años. El 60% de los pacientes tiene menos de 1 año, y el 80% de los casos ocurre antes de los 24 meses; es infrecuente en los recién nacidos. La incidencia es de 1-4/1.000 nacidos vivos. La proporción niños:niñas es de 3:1. Muchas invaginaciones del intestino delgado en el intestino delgado y algunas del colon en intestino delgado se reducen de forma espontánea, pero, si no se tratan, la invaginación colónica-ileal puede causas infarto intestinal, perforación, peritonitis y muerte.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 90% de los casos de invaginación en niños son idiopáticos. La incidencia estacional alcanza picos en otoño e invierno. Se ha apreciado una correlación con infección respiratoria previa o concurrente por adenovirus (tipo C) y el trastorno puede complicar una otitis media, una gastroenteritis, una púrpura de Henoch-Schönlein o infecciones de vías respiratorias altas. Se ha observado un aumento ligero de la invaginación en las tres semanas posteriores a la vacuna de rotavirus (sobre todo tras la primera dosis), pero es un efecto secundario muy infrecuente.

Se ha sugerido que la infección gastrointestinal o la introducción de nuevas proteínas alimentarias producen inflamación de las placas de Peyer en el íleon terminal. La hiperplasia nodular linfoide es otro factor de riesgo relacionado. Las grandes acumulaciones de tejido linfoide producen el prolapso mucoso del íleon en el colon, lo que causa una invaginación. En el 2-8% de los pacientes se pueden reconocer **puntos de origen de la invaginación,** tales como un divertículo de Meckel, un pólipo intestinal, neurofibroma, quistes de duplicación intestinal, muñones de apéndices invertidos, leiomiomas, hamartomas, tejido pancreático ectópico, líneas de sutura anastomóticas, sondas de enterostomía, enfermedad linfoproliferativa tras un trasplante, hemangioma o neoplasias malignas como un linfoma o un sarcoma de Kaposi. Las sondas gastroyeyunales y de yeyunostomía también pueden servir como puntos de origen para la invaginación. Los puntos de origen son más frecuentes en los niños >2 años de edad; cuanto mayor es el niño, más elevado es el riesgo de que exista un punto de origen. En el 90% de los adultos hay un punto de origen. La invaginación puede complicar hemorragias mucosas, como ocurre en la púrpura de Henoch-Schönlein, en la púrpura trombocitopénica idiopática o en la hemofilia. La fibrosis quística,

la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn son otros factores de riesgo. La invaginación postoperatoria es ileoileal y suele producirse en los días posteriores a la operación abdominal. La invaginación anterógrada puede producirse raras veces después de la cirugía bariátrica con una derivación gástrica en Y de Roux y hay que señalar que en estos casos no parece haber un punto de origen. La invaginación intrauterina se puede relacionar con el desarrollo de atresia intestinal. La invaginación en los lactantes prematuros es infrecuente.

La invaginación del íleon en el íleon puede ser más frecuente de lo que se pensaba, a menudo es idiopática o se asocia a púrpura de Henoch-Schönlein, y suele resolverse espontáneamente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la mayoría de los casos, las invaginaciones son ileocólicas, menos frecuentemente cecocólicas y, rara vez, solo ileales. Muy pocas veces el apéndice forma el vértice de la invaginación. La porción superior del intestino (el **asa invaginada**) se invagina dentro del intestino inferior y arrastra su mesenterio con ella dentro del asa envolvente o **invaginante.** La constricción del mesenterio obstruye el retorno venoso, tras lo cual se produce la ingurgitación del asa invaginada, con edema y hemorragia de la mucosa, que produce heces sanguinolentas que, a veces, contienen moco. El vértice de la invaginación puede extenderse hasta el colon transverso, descendente, o sigmoide, incluso hasta el ano o a través del mismo en los casos no detectados. Esta presentación debe distinguirse del prolapso rectal. La mayoría de las invaginaciones no estrangulan el intestino en las primeras 24 horas; sin embargo, más tarde pueden producir gangrena intestinal y shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos de niños previamente sanos, se produce un inicio súbito de dolor cólico paroxístico intenso recurrente a intervalos frecuentes, que se acompaña de esfuerzos de defecación con las piernas y rodillas flexionadas y llanto intenso. Al principio, el lactante puede estar cómodo y jugar con normalidad entre los paroxismos de dolor; pero si la invaginación no se reduce, el lactante se va debilitando y se vuelve letárgico. En algunos momentos, el **letargo** suele ser desproporcionado respecto a los signos abdominales. Con la progresión del cuadro, puede desarrollarse un estado similar al shock con fiebre y peritonitis. El pulso se vuelve débil y filiforme, las respiraciones se hacen superficiales y quejosas y el dolor puede manifestarse solo con gemidos. En la mayoría de los casos hay vómitos, que suelen ser más frecuentes al inicio y, en las fases más tardías, se tiñen de bilis. En las primeras horas de síntomas, las heces evacuadas pueden tener aspecto normal. Tras ese periodo, la excreción fecal es pequeña, y más a menudo no hay tránsito intestinal o es escaso, sin expulsión de gas. Por lo general, la sangre suele aparecer en las primeras 12 horas, aunque a veces no lo hace en 1-2 días y rara vez no aparece en absoluto; el 60% de los lactantes expulsan heces que contienen sangre roja y moco (las deposiciones en confitura de grosella). Algunos pacientes solo presentan irritabilidad y letargo alternante o progresivo. La tríada clásica de dolor, masa abdominal palpable en forma de salchicha y heces hemáticas o en confitura de grosella se observa en <30% de los pacientes con invaginación. La combinación de dolor en paroxismos, vómitos y masa abdominal palpable tiene un valor pronóstico positivo >90%; la presencia de rectorragia lo aumenta casi hasta el 100%.

En general, la palpación del abdomen revela una masa en forma de salchicha levemente dolorosa a la palpación, a veces mal definida, que puede aumentar de tamaño y firmeza durante el paroxismo de dolor y se suele localizar en el abdomen superior derecho, con su eje longitudinal en posición cefalocaudal. Si se palpa en el epigastrio, el eje longitudinal es transverso. Cerca del 30% de los pacientes no tiene una masa palpable. La presencia de moco sanguinolento en la exploración rectal apoya el diagnóstico de invaginación. La distensión abdominal y el dolor a la palpación aumentan a medida que la obstrucción se vuelve más aguda. En raras ocasiones, el intestino que progresa sobresale a través del ano. *Este prolapso puede distinguirse del prolapso rectal mediante la separación entre el intestino que sobresale y la pared rectal, que no existe en el prolapso rectal.*

La invaginación ileoileal en niños menores de 2 años puede presentar un cuadro clínico menos típico; los síntomas y signos principales son los de una obstrucción del intestino delgado y a menudo se resuelven espontáneamente. La **invaginación recurrente** se aprecia en el 5-8% de los casos y es más habitual tras la reducción hidrostática que tras la reducción quirúrgica. La invaginación crónica, en la que los síntomas son más leves y se producen a intervalos recurrentes, tiene más probabilidad de ocurrir con una enteritis aguda o después de esta, tanto en niños mayores como en lactantes.

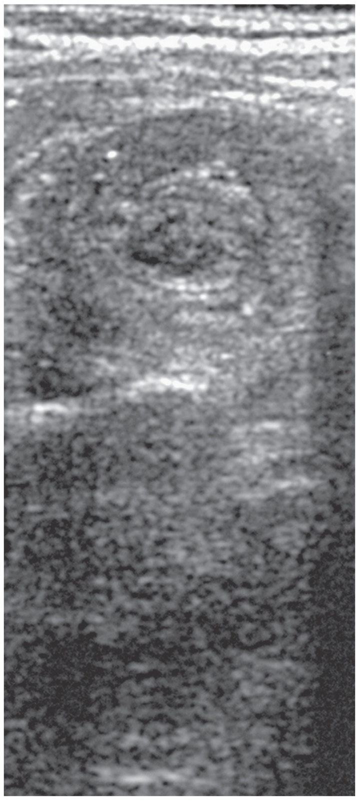

Fig. 359.1 Imagen transversal de una invaginación ileocólica. Obsérvense las asas dentro de las asas del intestino.

DIAGNÓSTICO

Cuando la anamnesis y la exploración física son sugestivas de invaginación suele realizarse una ecografía. Si se obtiene una radiografía simple abdominal, puede mostrar una densidad en el área de la invaginación. Las ecografías de cribado cuando se sospecha una invaginación aumentan el rendimiento de los enemas diagnósticos/terapéuticos y reducen la exposición a la radiación en niños con ecografías negativas. Los hallazgos diagnósticos de la invaginación en la ecografía incluyen una masa tubular en las proyecciones longitudinales y un aspecto en donut o en diana en las imágenes transversales (fig. 359.1). La ecografía tiene una sensibilidad de alrededor del 98-100% y una sensibilidad de alrededor del 98% para el diagnóstico de la invaginación. El aire, los enemas hidrostáticos (suero salino) y, con menor frecuencia, los de contraste hidrosoluble han sustituido a las exploraciones con bario. Los enemas de contraste muestran un defecto de repleción o una imagen en forma de copa en el extremo de avance del medio de contraste, en el punto donde queda obstruido por la invaginación (fig. 359.2). Puede ser visible una columna lineal central de bario en la luz comprimida del asa invaginada y un anillo fino de bario atrapado alrededor del intestino que se invagina en los pliegues de la mucosa del asa envolvente (signo del muelle), en especial tras la evacuación. La regresión del asa invaginada por la presión del enema y su visualización en la radiografía o en la ecografía documentan una reducción satisfactoria. La reducción con aire se asocia con menos complicaciones y menor exposición a radiación que las técnicas tradicionales hidrostáticas con contraste.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede ser especialmente difícil diagnosticar la invaginación en un niño que ya tiene gastroenteritis; un cambio en el patrón de la enfermedad, en el carácter del dolor, el aspecto de los vómitos o el inicio de hemorragia rectal deben alertar al médico. Las heces sanguinolentas y los retortijones abdominales que acompañan a la enterocolitis suelen poder diferenciarse de la invaginación, ya que el dolor es menos intenso y regular, hay diarrea y el lactante se muestra decaído entre los episodios de dolor. La hemorragia producida por un divertículo de Meckel suele ser indolora. Los síntomas articulares, la púrpura o la hematuria, habitualmente, aunque no siempre, acompañan a la hemorragia intestinal de la púrpura de Henoch-Schönlein.

Fig. 359.2 Invaginación en un lactante. La obstrucción es evidente en el colon transverso proximal. El material de contraste entre el asa invaginada y el asa invaginante *(flechas)* es responsable del aspecto en muelle.

Puesto que la invaginación puede ser una complicación de este trastorno, en ocasiones es preciso realizar una ecografía para distinguir entre ambos cuadros.

Es importante distinguir la invaginación del síndrome de obstrucción intestinal distal en los pacientes con fibrosis quística. Este síndrome precisa de un tratamiento anterógrado, que podría ser nocivo en caso de que hubiese una invaginación.

TRATAMIENTO

La reducción de una invaginación aguda es un procedimiento urgente y se debe realizar inmediatamente después del diagnóstico en preparación para una posible cirugía. En pacientes con una invaginación prolongada y signos de shock, irritación peritoneal, perforación intestinal o neumatosis intestinal, no debe intentarse la reducción hidrostática.

La tasa de éxito de la reducción radiológica guiada mediante radioscopia o ecografía es de alrededor del 80-95% en pacientes con invaginación ileocólica. La reducción espontánea de la invaginación se produce en alrededor del 4-10% de los pacientes. Las perforaciones intestinales ocurren en el 0,5-2,5% de los intentos de reducción con bario o hidrostática (suero salino). La tasa de perforación de la reducción con aire varía entre el 0,1% y el 0,2%. La reducción quirúrgica está indicada en presencia de shock refractario, sospecha de necrosis o perforación intestinal, peritonitis y recurrencias múltiples (punto de invaginación sospechoso).

La **invaginación ileoileal** se demuestra mejor mediante ecografía abdominal. La reducción por instilación de agentes de contraste, suero salino o aire puede no ser posible. Tales invaginaciones pueden desarrollarse de forma insidiosa tras cirugía intestinal y precisar otra intervención si no se reducen de forma espontánea. La enfermedad ileoileal es frecuente en la púrpura de Henoch-Schönlein y en otros trastornos no identificables y suele resolverse sin necesidad de ningún tratamiento específico. Si no es posible la reducción operatoria manual o el intestino no es viable, es necesaria la resección de la invaginación con una anastomosis terminoterminal.

PRONÓSTICO

La invaginación ileocólica no tratada en lactantes suele ser mortal; las posibilidades de recuperación están directamente relacionadas con la duración de la invaginación antes de la reducción. La mayoría de los lactantes se recuperan si esta se produce en las primeras 24 horas, pero la mortalidad aumenta con rapidez tras este periodo, en especial después del segundo día. La reducción espontánea durante la preparación para la intervención no es infrecuente.

La **tasa de recidiva** tras la reducción de las invaginaciones es de alrededor del 10% y, tras la reducción quirúrgica, del 2-5%; ninguna ha recidivado después de la resección quirúrgica. La mayoría de las recidivas tienen lugar en las 72 horas posteriores a la reducción. Los corticoides pueden reducir la frecuencia de invaginación recidivante, pero pocas veces se utilizan con este fin. La invaginación recidivante se suele poder reducir con un procedimiento radiológico. Los episodios reductibles y repetidos causados por hiperplasia linfonodular pueden responder al tratamiento de las alergias alimentarias identificables, si existen. Una recurrencia aislada de una invaginación normalmente puede reducirse radiológicamente. En pacientes con recidivas ileocólicas múltiples debe sospecharse la existencia de un punto de invaginación y plantearse una cirugía laparoscópica. Es improbable que una invaginación causada por una lesión como un linfosarcoma, un pólipo o un divertículo de Meckel se reduzca de forma satisfactoria mediante la intervención radiológica. Con el tratamiento quirúrgico adecuado, la reducción laparoscópica conlleva una mortalidad muy baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

359.4 Obstrucciones de asa cerrada

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

La obstrucción de asa cerrada (es decir, **hernia interna**) se debe a la introducción de asas del intestino delgado a través de ventanas creadas por defectos mesentéricos o por adherencias, de modo que las asas quedan atrapadas. La ingurgitación vascular del intestino estrangulado produce isquemia intestinal y necrosis, a no ser que se resuelva rápidamente. La cirugía abdominal previa constituye un factor de riesgo importante. Los síntomas consisten en vómitos biliosos y distensión y dolor abdominales. Los síntomas pueden ser intermitentes si el intestino herniado se desliza entrando y saliendo por el defecto. Los signos peritoneales sugieren isquemia intestinal. Las radiografías simples muestran signos de obstrucción del intestino delgado o aire libre si este se ha perforado. La TC puede identificar y delimitar las hernias internas. El tratamiento de soporte consiste en administración de líquidos intravenosos y antibióticos, asociados a descompresión nasogástrica. La resolución quirúrgica precoz de la obstrucción está indicada para prevenir la necrosis intestinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 360
Cuerpos extraños y bezoares

360.1 Cuerpos extraños en el estómago y el intestino

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Una vez en el estómago, el 95% de todos los objetos ingeridos atraviesan el resto del tracto gastrointestinal sin dificultad. Se estima que la perforación tras la ingestión de un cuerpo extraño ocurre en <1% de los casos de objetos ingeridos y, cuando se produce, tiende a hacerlo en áreas de esfínteres fisiológicos (píloro, válvula ileocecal), ángulos agudos (ángulo duodenal), malformaciones intestinales congénitas (membranas, diafragmas, divertículos) o zonas sometidas a cirugía intestinal previa.

La mayoría de los pacientes que ingieren cuerpos extraños tienen entre 6 meses y 6 años. Las monedas son los cuerpos extraños que se ingieren con más frecuencia en la edad pediátrica, mientras que las impactaciones de carne o de alimentos son los cuerpos extraños accidentales más comunes en adolescentes y adultos. Los pacientes con cuerpos extraños no alimenticios con frecuencia describen antecedentes de ingestión. En los niños pequeños, suele haber un testigo de dicha ingestión. Las preocupaciones inmediatas que surgen son qué tipo de cuerpo extraño es, su localización, su tamaño y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Alrededor del 90% de los cuerpos extraños son opacos. Se deben realizar radiografías rutinarias para deter-

minar el tipo, el número y la localización de los objetos sospechosos. En ocasiones es necesario realizar radiografías con contraste para visualizar la presencia de algunos objetos, como trozos de plástico o juguetes.

En la mayoría de los casos de cuerpos extraños que han progresado por el esófago y alcanzado el estómago está indicado un tratamiento conservador. El tránsito de dichos objetos por el intestino suele durar 4-6 días, aunque algunos pueden tardar hasta 3-4 semanas. Mientras tanto, se debe instruir a los padres para que alimenten al niño con una dieta normal y observen las deposiciones para detectar el objeto ingerido. Se debe evitar administrar purgantes. Los objetos excepcionalmente largos o afilados suelen controlarse mediante radiografías. Los padres o los pacientes deben notificar de forma inmediata al médico si se produce dolor abdominal, vómitos, fiebre persistente y hematemesis o melenas. La ausencia de progresión del objeto en un periodo de 3-4 semanas rara vez implica una perforación, sino más bien una malformación congénita o una anomalía intestinal adquirida.

Ciertos objetos plantean más riesgo que otros. En caso de cuerpos extraños afilados, como alfileres, se requieren evaluaciones semanales. La extirpación quirúrgica es necesaria si el paciente presenta síntomas o signos de obstrucción o perforación, o si el cuerpo extraño no progresa durante varias semanas. Los imanes pequeños utilizados en el cierre de pendientes se han asociado con perforación intestinal. Un imán en el estómago puede que no sea necesario extraerlo en un niño asintomático, pero en el esófago es preciso extraerlo de inmediato. Cuando los imanes se dispersan después de la ingestión pueden atraerse entre sí a través de las paredes intestinales, lo que provoca una necrosis por presión y perforación (fig. 360.1). Los medallones de juguetes baratos que contienen plomo pueden causar **saturnismo.** Las monedas más nuevas también se pueden descomponer cuando se someten a una exposición prolongada al ácido. Sin embargo, a menos que se ingieran muchas monedas, probablemente los metales liberados no plantean un riesgo clínico.

La ingestión de pilas pocas veces causa problemas, pero pueden aparecer síntomas por la liberación de álcalis o de metales pesados (mercurio) a partir de la degradación en el tubo digestivo. Las pilas también pueden generar una corriente eléctrica responsable de quemaduras eléctricas de bajo voltaje en el intestino. Si los pacientes presentan síntomas como vómitos o dolor abdominal, si una pila de gran diámetro (>20 mm de diámetro) permanece en el estómago durante más de 48 horas, o si se ingiere una de litio, debería extraerse. Las pilas mayores de 15 mm que no atraviesen el píloro en 48 horas tienen menos probabilidades de hacerlo espontáneamente y suelen requerir su extracción. En los niños menores de 6 años, no es probable que las pilas mayores de 15 mm pasen de forma espontánea y se deberían extraer por endoscopia. Si el paciente presenta signos peritoneales, se requiere la extracción quirúrgica. Las pilas más allá del duodeno suelen eliminarse por el recto en el 85% de los casos en las 72 horas siguientes. La pila debería identificarse por su tamaño y el código impreso o por la evaluación de una medición duplicada de su compartimento. En Estados Unidos, se puede llamar a The National Button Battery Ingestion Hotline para ayudar a la identificación (202-625-3333). También se puede consultar con los centros nacionales de toxicología de cada país para consultas sobre ingestiones de pilas y de materiales cáusticos. Las pilas de litio provocan lesiones más graves que las alcalinas. Además, las lesiones pueden aparecer en minutos. Las pilas de botón en un niño sintomático deben extraerse, y también en caso de que sean varias las pilas ingeridas.

Fig. 360.1 Radiografía abdominal de un niño de 3 años en la que se observan 3 imanes unidos que han provocado un vólvulo (es decir, torsión intestinal) y muchas perforaciones intestinales. *(Por cortesía de la U.S. Consumer Product Safety Commission. De Centers for Disease Control and Prevention: Gastrointestinal injuries from magnet ingestion in children—United States, 2003–2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep *55:1296–1300, 2006.)*

En niños mayores y adultos, los objetos ovalados >5 cm de diámetro o 2 cm de grosor tienden a localizarse en el estómago y deben extraerse por vía endoscópica. Los objetos finos >6 cm de longitud no pueden sortear el píloro ni el ángulo duodenal y también deben extraerse. En lactantes y niños pequeños, los objetos >3 cm de longitud o >20 mm de diámetro generalmente no pueden atravesar el píloro y deben extraerse. Los imperdibles abiertos plantean un problema considerable y exigen su extracción endoscópica urgente si están accesibles. Las cuchillas de afeitar pueden tratarse con un endoscopio rígido, traccionando de la cuchilla hacia el interior del instrumento. Como alternativa, el endoscopista puede utilizar un capuchón de goma en el extremo del endoscopio para proteger el esófago. Otros objetos afilados (agujas, huesos, alfileres) suelen pasar el estómago, pero con una incidencia de complicaciones de hasta un 35%; siempre que sea posible, deben extraerse mediante un endoscopio si se localizan en el estómago o en el duodeno proximal. Si no es factible extraer los objetos afilados pero no se observa un progreso en su localización durante 3 días, está indicada su extracción quirúrgica. Algunas drogas deben extraerse con cirugía (píldoras de hierro agregadas, paquetes de cocaína); el tratamiento inicial puede incluir los lavados con polietilenglicol por vía oral. Las bolas de droga (heroína, cocaína) suelen verse en imágenes de riñones-uréteres-vejiga o de TC y a menudo se eliminan sin incidentes. Los procedimientos endoscópicos pueden romper el material que los envuelve y ocasionar una toxicidad grave. La cirugía estaría indicada en caso de que se desarrolle toxicidad o si las bolas no progresan o si aparecen signos de obstrucción.

La ingestión de imanes supone un problema para los niños. Se cree que el número de imanes es un factor crítico. Si se ingiere solo uno, la probabilidad de complicaciones es mínima. Si se ingieren ≥2 imanes, los polos magnéticos se atraen entre sí, lo que conlleva un riesgo de obstrucción, de aparición de fístula y de perforación. La extracción endoscópica debe realizarse de urgencia cuando se ingieren varios imanes, después de realizar radiografías. El dolor abdominal o los signos peritoneales requieren una intervención quirúrgica urgente. Si todos los imanes se localizan en el estómago, estaría indicada una extracción endoscópica. Si la ingestión se produjo más de 12 horas antes de la evaluación, o si los imanes están más allá del estómago y el paciente presenta síntomas, debe consultarse con el cirujano general. Si el paciente está asintomático puede considerarse la extracción endoscópica o colonoscópica junto con una evaluación quirúrgica.

Los cuerpos extraños de plomo pueden causar síntomas por saturnismo. Está indicada la extracción endoscópica precoz de los objetos de plomo y se debería realizar un análisis de la concentración sanguínea de dicho metal.

Las bolas de polímeros hidroabsorbentes pueden aumentar su tamaño hasta 400 veces y si se ingieren pueden provocar obstrucciones intestinales. Al principio son de pequeño tamaño y pasan fácilmente el píloro, pero luego aumentan de tamaño rápidamente en el intestino delgado. Estaría indicada su extracción quirúrgica.

En ocasiones, los niños se introducen objetos en el recto; si son pequeños y romos, se suelen eliminar de forma espontánea, pero si son grandes o afilados deben extraerse. Antes de intentar la extirpación endoscópica o con espéculo es indispensable administrar los sedantes adecuados para relajar el esfínter anal. Si el objeto está alojado proximal al recto, suele descender tras un periodo de observación de 12-24 horas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

360.2 Bezoares

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Un bezoar es una acumulación de material exógeno en el estómago o el intestino. Su composición predominante son alimentos o fibra. La mayoría se producen en mujeres con trastornos de personalidad o en personas con alteraciones neurológicas. Los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal presentan un riesgo más elevado. La edad máxima de inicio de los síntomas es la segunda década de la vida.

Los bezoares se clasifican según su composición. Los **tricobezoares,** compuestos por pelo del propio paciente, se deben sobre todo al trastorno psiquiátrico denominado tricotilomanía, y su forma más grave se conoce como síndrome de Rapunzel (bezoar de pelo que sobrepasa el estómago y llega al intestino delgado). Los **fitobezoares,** compuestos por una combinación de material vegetal y animal, y los fitobezoares gástricos son los más frecuentes en los pacientes con trastornos de la motilidad. Los **lactobezoares,**

que solían ser más frecuentes en lactantes prematuros y se atribuían al alto contenido de caseína y calcio de algunas leches para prematuros. El chicle deglutido puede, en algunas ocasiones, provocar la formación de un bezoar.

Los tricobezoares pueden alcanzar un gran tamaño y formar moldes del estómago; pueden penetrar en el duodeno proximal. Se manifiestan con síntomas de obstrucción parcial del infundíbulo de salida del estómago o intestinal, con vómitos, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes se quejan de dolor abdominal, distensión y halitosis intensa. En la exploración física puede observarse una calvicie parcheada y una masa dura en el hipocondrio izquierdo. En ocasiones, los pacientes presentan anemia ferropénica, hipoproteinemia o esteatorrea a causa de una gastritis crónica asociada. Los fitobezoares se manifiestan de forma similar. Los fragmentos desprendidos del bezoar o tricobezoar pueden migrar al intestino delgado como «masas satélites» y causar una obstrucción a ese nivel.

Una radiografía simple de abdomen puede sugerir la presencia de un bezoar, que se confirma con ecografía o TC. En la TC, el bezoar se observa como una masa no homogénea que no se realza, situada a nivel intraluminal del estómago o el intestino. La administración de contraste oral circunscribe la masa.

Por lo general, los bezoares gástricos pueden extraerse por vía endoscópica o, si esta no es eficaz, mediante intervención quirúrgica. Los lactobezoares suelen mejorar cuando se interrumpe la alimentación durante 24-48 horas. La coca-cola se ha usado como disolvente para los fitobezoares gástricos y se ha demostrado su eficacia cuando se combina con endoscopia. Los tricobezoares casi siempre requieren extracción quirúrgica.

Los bezoares de pipas de girasol pueden provocar dolor rectal y estreñimiento como consecuencia de la asociación de las pipas con impactación fecal. Está indicada su extracción endoscópica, ya que este tipo de bezoares son refractarios a los enemas y a los lavados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 361

Enfermedad ulcerosa péptica en niños

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

La enfermedad ulcerosa péptica, causada por la inflamación debida a un desequilibrio entre factores citoprotectores y citotóxicos en el estómago y el duodeno, y se presenta con diversos grados de gastritis o de ulceración franca. La patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica es multifactorial, pero la vía final común para el desarrollo de úlceras es la acción del ácido y de los contenidos cargados de pepsina del estómago sobre la mucosa gástrica y duodenal, así como la incapacidad de los mecanismos de defensa de la mucosa para aplacar estos defectos. En la endoscopia pueden visualizarse anomalías en la mucosa gástrica y duodenal, con o sin alteraciones histológicas. Las lesiones profundas de la mucosa que desestructuran la capa muscular de la mucosa de la pared gástrica o duodenal definen las **úlceras pépticas.** Las úlceras gástricas se localizan generalmente en la curvatura menor del estómago y el 90% de las úlceras duodenales se encuentran en el bulbo duodenal. Aunque no se han realizado estudios pediátricos basados en grandes poblaciones, las tasas de enfermedad ulcerosa péptica en la infancia parecen ser bajas. Los grandes centros pediátricos describen a título anecdótico una incidencia de 5-7 niños con úlceras gástricas o duodenales por cada 2.500 ingresos hospitalarios anuales.

Las úlceras en los niños pueden clasificarse en úlceras pépticas **primarias,** que son crónicas y más frecuentemente duodenales, o **secundarias,** que suelen tener un comienzo más agudo y con mayor frecuencia son gástricas (tabla 361.1). Las úlceras primarias se asocian en la mayoría de los casos con infección por *Helicobacter pylori;* sin embargo, las úlceras pépticas primarias idiopáticas suponen hasta el 20% de las úlceras duodenales en niños. Las úlceras pépticas secundarias pueden ser consecuencia de estrés debido a sepsis, shock o una lesión intracraneal (úlcera de Cushing) o una respuesta a una lesión por quemadura grave (úlcera de Curling). Las úlceras secundarias pueden producirse también como consecuencia del consumo de ácido acetilsalicílico o de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); los estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison (v. cap. 361.1), el síndrome de intestino corto y la mastocitosis sistémica son causas infrecuentes de ulceración péptica.

Tabla 361.1 Clasificación etiológica de las úlceras pépticas

- Positiva para infección por *Helicobacter pylori*
- Inducida por fármacos (AINE)
- *Helicobacter pylori* y AINE positiva
- *H. pylori* y AINE negativa*
- Estado hipersecretor de ácido (síndrome de Zollinger-Ellison)
- Úlcera de la anastomosis tras gastrectomía subtotal
- Tumores (cáncer, linfoma)
- Causas específicas infrecuentes
- Enfermedad de Crohn del estómago o duodeno
- Gastroduodenitis eosinofílica
- Mastocitosis sistémica
- Lesión por radiación
- Infecciones virales (infección por citomegalovirus o por herpes simple, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos)
- Colonización gástrica con *Helicobacter heilmannii*
- Enfermedad sistémica grave
- Úlcera de Cameron (úlcera gástrica en el punto donde una hernia de hiato pasa a través del hiato diafragmático)
- Úlcera idiopática auténtica

*Requiere que se busquen otras causas específicas. AINE, antiinflamatorios no esteroideos. (De Vakil N, Megraud F: Eradication therapy for *Helicobacter pylori, Gastroenterology* 133:985–1001, 2007.)

PATOGENIA

Secreción de ácido

A los 3-4 años de edad, la secreción de ácido gástrico se aproxima a los valores del adulto. El ácido segregado inicialmente por las células oxínticas del estómago tiene un pH de alrededor de 0,8, mientras que el pH del contenido estomacal es de 1-2. Una secreción excesiva de ácido se asocia con una gran masa de células parietales, hipersecreción por las células G antrales y aumento del tono vagal, lo que da lugar a un aumento o mantenimiento de la secreción de ácido en respuesta a las comidas y un aumento de la secreción durante la noche. Los secretagogos que promueven la producción de ácido gástrico son la acetilcolina liberada por el nervio vago, la histamina segregada por las células enterocromafines y la gastrina liberada por las células G del antro. Entre los mediadores que disminuyen la secreción de ácido gástrico y favorecen la producción de mucina protectora están las prostaglandinas.

Defensa de la mucosa

Una capa continua de gel mucoso que sirve como barrera de difusión a los iones hidrógeno y otras sustancias químicas cubre la mucosa gastrointestinal. La producción y secreción de moco se ven estimuladas por las prostaglandinas E_2. Por debajo de la capa mucosa, el epitelio forma una barrera de segunda línea, cuyas características vienen determinadas por la biología de las células epiteliales y sus uniones estrechas. Otra función importante de las células epiteliales es segregar quimiocinas cuando se ven amenazadas por ataques de microorganismos. La secreción de bicarbonato al interior de la capa mucosa, que está regulada por prostaglandinas, es esencial para la neutralización de los iones hidrógeno. Si se produce una lesión de la mucosa, se ocasiona rápidamente una proliferación activa y migración de células de la mucosa, estimulada por el factor de crecimiento epitelial, el factor-α transformador del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina, gastrina y bombesina, que cubre el área del daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la enfermedad ulcerosa péptica varían según la edad del paciente. Se describe hematemesis o melena hasta en la mitad de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica. Los niños de edad escolar y adolescentes tienen como síntomas de presentación más frecuentes el dolor epigástrico y las náuseas, presentaciones similares a las de los adultos. La dispepsia, el dolor abdominal epigástrico y la plenitud se observan también en niños mayores. Los lactantes y los niños más pequeños suelen presentar dificultad en las tomas de alimento, vómitos, episodios de llanto, hematemesis o melena. En el periodo neonatal, la perforación gástrica puede ser la presentación inicial.

El síntoma típico de la úlcera péptica, que es el dolor epigástrico que se alivia con la ingestión de comida, solo se observa en una minoría de los niños. Muchos pacientes pediátricos se quejan de dolor abdominal difuso, que puede ser periumbilical. La gran mayoría de los casos con dolor periumbilical o epigástrico, o con molestias, no tienen úlcera péptica, sino más bien una alteración funcional gastrointestinal, como síndrome del intestino irritable o dispepsia no ulcerosa (funcional). Rara vez, los pacientes con úlcera péptica presentan un dolor abdominal agudo por perforación o síntomas y signos de pancreatitis a causa de una úlcera posterior penetrante. En ocasiones, si la velocidad de la hemorragia es grande y el tiempo de tránsito intestinal está acortado, se puede observar una rectorragia de sangre roja y brillante. Los vómitos pueden ser un signo de obstrucción de la salida del estómago.

El dolor suele describirse como sordo más que agudo o urente, como en los adultos. Puede durar desde minutos hasta horas; los pacientes tienen frecuentes exacerbaciones y remisiones que duran de semanas a meses. El dolor nocturno que despierta al niño es común en los niños de mayor edad. Menos del 33% de los niños presentan antecedentes de dolor ulceroso típico con alivio rápido después de la toma de antiácidos. Rara vez, en pacientes con hemorragia aguda o crónica, la perforación de la úlcera hacia la cavidad abdominal o hacia órganos adyacentes produce shock, anemia, peritonitis o pancreatitis. Si la inflamación y el edema son intensos, puede producirse una obstrucción aguda o crónica del infundíbulo de salida gástrico. *En un niño con una dieta normal para la edad, una anemia ferropénica puede sugerir una ulceración péptica.* Otras causas de anemia ferropénica son la gastritis autoinmune, la hiperplasia gástrica y, posiblemente, el síndrome de Jervell y Lange-Nielson (mutaciones de *KCNQ1).*

DIAGNÓSTICO

La esofagogastroduodenoscopia es el método de elección para establecer el diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica. Puede efectuarse de modo seguro en todas las edades por gastroenterólogos pediátricos experimentados. La endoscopia permite la visualización directa del esófago, el estómago y el duodeno para identificar las lesiones específicas. Se deben obtener muestras de esas tres zonas para la valoración histológica, así como para detectar la presencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia proporciona también la oportunidad de un tratamiento hemostático que incluye el uso de clips, la inyección y el uso de coagulación térmica.

ÚLCERAS PRIMARIAS

Gastritis por *Helicobacter pylori*

H. pylori se encuentra entre las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano. *H. pylori* es un bacilo gramnegativo en forma de S que produce ureasa, catalasa y oxidasa y que puede intervenir en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. El mecanismo de adquisición y transmisión de *H. pylori* no está claro, aunque el modo más probable de transmisión es fecal-oral u oral-oral. Se pueden cultivar microorganismos de *H. pylori* viables a partir de heces o de vómito de pacientes infectados. Los factores de riesgo tales como un bajo nivel socioeconómico en la infancia o miembros familiares afectados, influyen también sobre la prevalencia. En todos los niños infectados con *H. pylori* se desarrolla una gastritis crónica activa histológica, pero con frecuencia son asintomáticos. En niños, la infección por *H. pylori* puede manifestarse con dolor abdominal o vómitos y menos frecuentemente con anemia ferropénica refractaria o retraso del crecimiento. *H. pylori* puede asociarse, aunque raramente, con trombocitopenia autoinmunitaria crónica. La colonización crónica con *H. pylori* puede predisponer a los niños a un riesgo significativamente mayor de desarrollo de úlcera duodenal, cáncer gástrico como adenocarcinoma o linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). El riesgo relativo de carcinoma gástrico es 2,3-8,7 veces mayor en los adultos infectados que en los no infectados. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado al organismo *H. pylori* como carcinógeno del grupo I.

También se han descrito casos de anemia, púrpura trombocitopénica idiopática, talla baja y síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) como posibles manifestaciones extragástricas de la infección por *H. pylori*. En un estudio publicado, la infección por *H. pylori* se ha correlacionado con casos de SMSL, pero no hay evidencia que sugiera la participación de la bacteria en la patogenia de este síndrome.

El **diagnóstico** de la infección por *H. pylori* se efectúa histológicamente por la demostración del microorganismo en las muestras de biopsia (fig. 361.1). La publicación de consenso más reciente recomienda que no se utilicen pruebas basadas en anticuerpos (IgG, IgA) para *H. pylori* en el suero, sangre completa, orina y saliva en el contexto clínico. Las pruebas de urea marcada con ^{13}C en el aliento y las pruebas de antígeno en heces son métodos no invasivos fiables para detectar la infección por *H. pylori* en pacientes que no requieren evaluación endoscópica. Los pacientes deberían suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) 2 semanas antes de la prueba, pues los resultados negativos cuando se toma tratamiento pueden ser falsos negativos. No obstante, en el caso de los niños sintomáticos con sospecha de infección por *H. pylori* se recomienda una endoscopia alta inicial para evaluar y confirmar la enfermedad. La gama de hallazgos endoscópicos en los niños con infección por *H. pylori* varía desde un aspecto macroscópico normal hasta la presencia de una gastritis inespecífica con pliegues rugosos prominentes, nodularidad (fig. 361.2) o úlceras. Dado que la mucosa antral tiene un aspecto endoscópico normal en un número significativo de niños con gastritis primaria por *H. pylori,* siempre se obtendrán biopsias gástricas a partir del cuerpo y del antro del estómago con independencia del aspecto endoscópico. Si se identifica *H. pylori,* incluso en un niño sin síntomas, se debe ofrecer el tratamiento de erradicación (tablas 361.2 y 361.3). La erradicación satisfactoria de *H. pylori* se asocia con la curación de la enfermedad ulcerosa péptica y con un riesgo muy bajo de recidiva. Por tanto, en estos pacientes se debe monitorizar el éxito del tratamiento 4-6 semanas después de interrumpir los antibióticos y al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento con IBP. La erradicación puede evaluarse con la prueba de ^{13}C-urea en el aliento o con el análisis de antígeno en las heces. Si la erradicación fracasa, el paciente debería recibir tratamiento de rescate (fig. 361.3). Debido a la incidencia significativa de resistencia de *H. pylori*

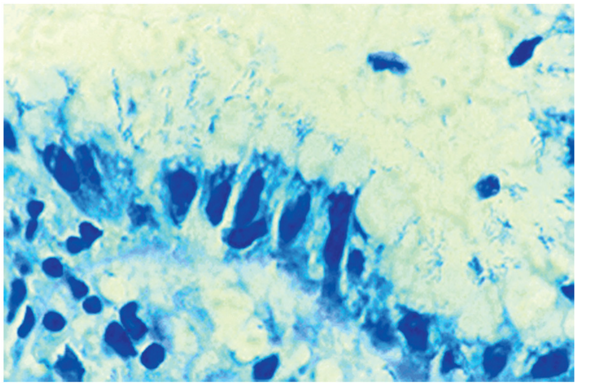

Fig. 361.1 Aspecto de *Helicobacter pylori* en la superficie de la mucosa gástrica con la tinción de Giemsa (gran aumento). *(De Campbell DI, Thomas JE: Helicobacter pylori infection in paediatric practice,* Arch Dis Child Educ Pract Ed *90:ep25–ep30, 2005.)*

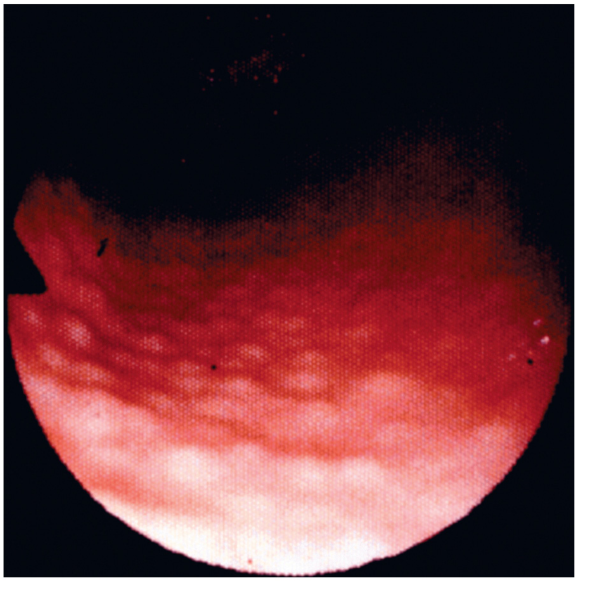

Fig. 361.2 Vista endoscópica de una hiperplasia nodular linfoide del antro gástrico. *(De Campbell DI, Thomas JE: Helicobacter pylori infection in paediatric practice,* Arch Dis Child Educ Pract Ed *90:ep25–ep30, 2005.)*

Tabla 361.2 Tratamientos recomendados para la erradicación de la enfermedad por *Helicobacter pylori* en niños

FÁRMACOS	DOSIS		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Inhibidor de la bomba de protones	1 mg/kg/dosis dos veces al día		1 m
ANTIBIÓTICOS	**PESO**	**DOSIS**	**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**
Amoxicilina	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	500 mg dos veces al día 750 mg dos veces al día 1.000 mg dos veces al día	14 días
Claritromicina	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	250 mg dos veces al día 500 mg por la mañana, 250 mg por la tarde 500 mg dos veces al día	14 días
Metronidazol	15-24 kg 25-34 kg >35 kg	250 mg dos veces al día 500 mg por la mañana, 250 mg por la tarde 500 mg dos veces al día	14 días

Dependiendo de los antecedentes de uso de antibióticos, las combinaciones recomendadas son amoxicilina + claritromicina + IBP o amoxicilina + metronidazol + IBP o claritromicina + metronidazol + IBP. (Modificada de Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al: Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64[6]:991–1003, 2017.)

Tabla 361.3 Tratamiento antisecretor, con dosis pediátricas

FÁRMACO	DOSIS PEDIÁTRICA	PRESENTACIÓN
Antagonistas de los receptores H_2		
Nizatidina	5-10 mg/kg/día divididos en 2 veces al día En mayores de 12 años: 150 mg 2 veces al día	Cápsulas: 150, 300 mg Comprimidos: 75 mg
Ranitidina	4-10 mg/kg/día Dividida en 2-3 veces al día	Jarabe: 75 mg/5 ml Comprimidos: 75, 150, 300 mg
Famotidina	1-2 mg/kg/día Dividida en 2 veces al día	Jarabe: 40 mg/5 ml Comprimidos: 20, 40 mg
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol	1-3,3 mg/kg/día <20 kg: 10 mg/día >20 kg: 20 mg/día Aprobado para su uso en >2 años de edad	Cápsulas: 10, 20, 40 mg
Lansoprazol	0,8-4 mg/kg/día <30 kg: 15 mg/día >30 kg: 30 mg/día Aprobado para su uso en >1 año de edad	Cápsulas: 15, 30 mg Polvo: 15, 30 mg Comprimidos: 15, 30 mg
Rabeprazol	1-11 años (<15 kg): 5 mg/día 1-11 años (>15 kg): 10 mg/día >12 años: comprimido de 20 mg	Cápsulas de la liberación mantenida: 5, 10 mg Comprimido de liberación mantenida: 20 mg
Pantoprazol	1-5 años: 0,3-1,2 mg/kg/día (datos limitados) >5 años: > 15 kg y <40 kg: 20 mg/día > 40 kg: 40 mg/día	Comprimidos: 20, 40 mg Polvo: 40 mg
Esomeprazol	1 mes - <1 año de edad peso 3-5 kg: 2,5 mg peso >5 kg a 7,5 kg: 5 mg peso >7,5 kg a 12 kg: 10 mg 1-11 años de edad peso <20 kg: 10 mg peso >20 kg: 20 mg Aprobado para su uso a partir de 1 mes de edad	Cápsulas: 20, 40 Envases monodosis de liberación retardada: 2,5, 5, 10, 20 mg
Dexlansoprazol	12-17 años: 30-60 mg Aprobado para su uso a los 12-17 años de edad	Cápsulas: 30, 60
Omeprazol bicarbonato sódico	No aprobado para su uso en <18 años de edad en el momento de la publicación	Cápsulas: 20, 40 Polvo para suspensión oral: 20 mg, 40 mg
AGENTES CITOPROTECTORES		
Sucralfato	40-80 mg/kg/día	Suspensión: 1.000 mg/5 ml Comprimidos: 1.000 mg

a la claritromicina, se recomiendan otras opciones terapéuticas si la tasa de resistencia en la comunidad es >15% o desconocida.

Úlceras idiopáticas

Las úlceras pépticas en las que no se identifica *H. pylori* en niños que no tienen antecedentes de ingesta de AINE representan el 15-20% de las úlceras pépticas pediátricas. La patogenia de la úlcera idiopática sigue sin conocerse. Estos pacientes no tienen nodularidad en el antro gástrico ni datos histológicos de gastritis. En las úlceras idiopáticas, la supresión de ácido por sí sola es el tratamiento eficaz de elección. Se pueden utilizar inhibidores de IBP o un antagonista de los receptores H_2. Las úlceras idiopáticas tienen una elevada tasa de recurrencia después de suspender el tratamiento antisecretor. Estos niños deben seguirse estrechamente, y si los síntomas recidivan, se debe volver a comenzar con el tratamiento antisecretor. También es importante considerar cuadros infrecuentes pero posibles, como la enfermedad de Crohn, citomegalovirus (CMV) y el síndrome de Zollinger-Ellison.

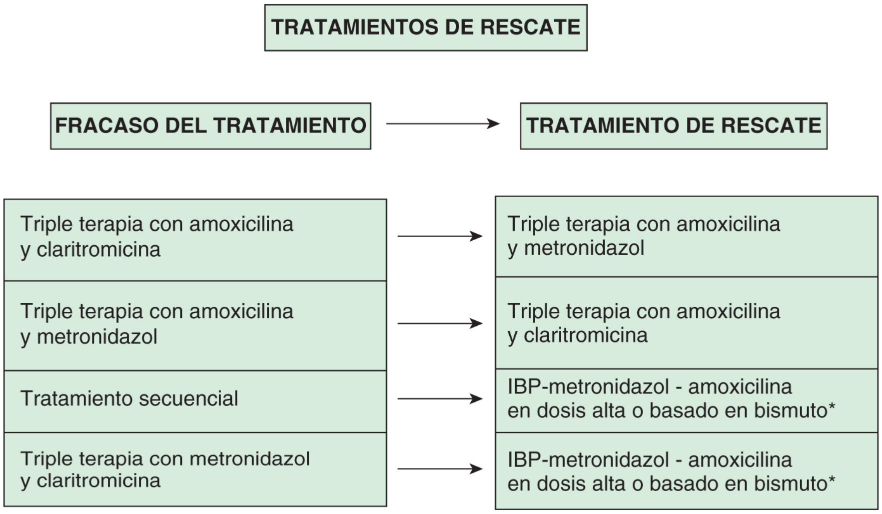

Fig. 361.3 Tratamiento de rescate para el fracaso de la erradicación de *H. pylori.* *Tratamiento basado en bismuto con tetraciclina en lugar de amoxicilina en pacientes >8 años. La dosis de bismuto es de 262 mg cuatro veces al día para pacientes de 8-10 años y de 524 mg cuatro veces al día para los mayores de 10 años (v. tablas 361.2 y 361.3). En adolescentes, se puede plantear el levofloxacino o la tetraciclina. La amoxicilina en dosis alta oscila de 750 mg dos veces al día para un peso corporal de 15-24 kg, 1.000 mg dos veces al día para 25-34 kg y 1.500 mg dos veces al día para >35 kg. *(Adaptada de Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al: Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *64:991–1003, 2017.)*

ÚLCERAS SECUNDARIAS

Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE lesionan la mucosa por irritación local directa y por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la formación de prostaglandinas. Las prostaglandinas favorecen la resistencia de la mucosa a la lesión; por consiguiente, una disminución de su producción aumenta el riesgo de lesión de la mucosa. La intensa gastropatía erosiva producida por los AINE puede culminar en la aparición de úlceras hemorrágicas o perforación gástrica. La localización de estas úlceras es más común en el estómago que en el duodeno, y por lo general se hallan en el antro. El uso de AINE selectivos de la COX-2 también puede causar ulceraciones en el tracto GI.

ÚLCERAS «DE ESTRÉS»

Suelen producirse en las primeras 24 horas del comienzo de una enfermedad crítica en la que hay un estrés fisiológico. En muchos casos, los pacientes sangran por erosiones gástricas más que por úlceras. Alrededor del 25% de los niños que están en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) tiene datos macroscópicos de hemorragia gástrica. Los niños prematuros y los nacidos a término en la unidad de cuidados intensivos neonatales pueden desarrollar también lesiones en la mucosa gástrica, que pueden manifestarse con hemorragia digestiva alta o úlceras perforadas. Aunque las medidas profilácticas para prevenir las úlceras por estrés no están estandarizadas, los fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico se utilizan con frecuencia en la UCIP para reducir la tasa de erosiones o úlceras gástricas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemorragia aguda consiste en la monitorización seriada del pulso, la presión arterial y el hematocrito para garantizar la estabilidad hemodinámica y evitar una anemia y una hipovolemia significativas. Se puede utilizar suero salino isotónico para reanimar a un paciente que presente hipovolemia, tras lo que pueden realizarse transfusiones de concentrados de hematíes en caso de anemia sintomática significativa. Se debe determinar el grupo sanguíneo del paciente y realizar pruebas cruzadas, además de colocar un catéter de gran calibre para la reposición hídrica o de sangre. Se debería colocar una sonda nasogástrica para determinar si la hemorragia se ha detenido. Se puede producir una anemia significativa tras la fluidoterapia de reanimación, debido a un equilibrio o a una hemorragia continuada (que también puede causar un shock). En adultos, la aplicación de un umbral conservador para la transfusión (<7 g/dl frente a 9 g/dl de hemoglobina) logró mejorar la supervivencia y menos episodios de resangrado. Por fortuna, la mayoría de las hemorragias por úlcera péptica cede de forma espontánea.

Los pacientes en quienes se sospecha una hemorragia por úlcera péptica deberían recibir tratamiento intravenoso (i.v.) con IBP en dosis altas, lo que reduce el riesgo de nuevas hemorragias. En algunos centros también se emplea octreotida, que reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la producción de ácido gástrico; otros utilizan un agente procinético para mejorar la visualización endoscópica.

Cuando el paciente está estable desde el punto de vista hemodinámico, está indicado realizar una endoscopia en 24 h para identificar el origen de la hemorragia y tratar un posible foco hemorrágico. Los métodos usados para lograr la hemostasia consisten en dispositivos mecánicos (ligadura con clips), tratamiento mediante inyección (adrenalina diluida al 1:10.000) y termoterapia (sonda térmica). El tratamiento de la úlcera tiene dos objetivos: la cicatrización de la úlcera y la eliminación de la causa primaria. Otras consideraciones importantes son el alivio de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Los fármacos de primera línea para el tratamiento de la gastritis y de la enfermedad ulcerosa péptica en los niños son los antagonistas de los receptores H_2 y los IBP (v. tabla 361.3). Los IBP son más potentes para la cicatrización de la úlcera. También se pueden utilizar agentes citoprotectores como tratamiento complementario si hay lesiones en la mucosa. Se deben utilizar antibióticos en combinación con un IBP para el tratamiento de las úlceras asociadas con *H. pylori* (v. tabla 361.2 y fig. 361.3).

Los antagonistas de los receptores H_2 (ranitidina, famotidina, nizatidina) inhiben competitivamente la unión de la histamina y del receptor de subtipo H_2 de la célula parietal del estómago. Los IBP bloquean la bomba H^+/K^+ ATPasa de la célula parietal gástrica en un modo dependiente de la dosis, reduciendo la secreción de ácido gástrico basal y estimulada. En EE.UU. se dispone de siete IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dexlansoprazol y una combinación de omeprazol y bicarbonato sódico. Aparte de los dos últimos, el resto están aprobados para su empleo en niños y adolescentes, son bien tolerados, con escasos efectos adversos menores tales como diarrea (1-4%), cefalea (1-3%) y náuseas (1%). Cuando se considera la eficacia terapéutica, la evidencia sugiere que todos los IBP tienen una eficacia comparable en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica con empleo de dosis estándar y son superiores a los antagonistas de los receptores H_2. Los IBP tienen su mayor efecto cuando se administran antes de una comida. El pantoprazol y el esomeprazol son los únicos IBP disponibles en formulación i.v. en Estados Unidos. Los IBP i.v. dos veces al día son igual de eficaces que en infusión continua y la recomendación actual es comenzar con IBP i.v. y cambiar a la forma oral tras evaluar su riesgo de nueva hemorragia en el momento de la endoscopia. El tratamiento a largo

plazo con IBP puede causar hipomagnesemia y el riesgo de prolongación del intervalo QT, así como deficiencias de vitamina B_{12} y de hierro y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Los resultados contradictorios de varios estudios sugieren un posible aumento del riesgo de neumonías extrahospitalarias y asociadas a ventilador, así como de infección por *Clostridium difficile.*

Tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*

En pediatría, los antibióticos y las sales de bismuto se han utilizado junto con IBP para tratar la infección por H. pylori (v. tabla 361.2). Las tasas de erradicación en niños varían del 68 al 92% cuando se utiliza un tratamiento doble o triple durante 4-6 semanas. La tasa de cicatrización de la úlcera varía del 91 al 100%. El tratamiento triple proporciona una tasa de curación más alta que el tratamiento doble. Aún ha de establecerse el régimen óptimo para la erradicación de la infección por *H. pylori* en niños, pero el empleo de un IBP en combinación con claritromicina y amoxicilina o metronidazol durante 2 semanas es un tratamiento triple bien tolerado y recomendado (v. tabla 361.2). Aunque los niños <5 años pueden volverse a infectar, la razón fundamental del fracaso terapéutico es un mal cumplimiento o la resistencia a los antibióticos. *H. pylori* ha adquirido más resistencias a la claritromicina o el metronidazol debido al uso generalizado de estos antibióticos para otras infecciones. En el caso de la infección por *H. pylori* resistente, el tratamiento secuencial o de rescate con distintos antibióticos es una opción aceptable (v. fig. 361.3). La pauta de tratamiento secuencial consiste en un ciclo de 10 días con un IBP y amoxicilina (ambos dos veces al día), administrados durante los primeros 5 días, seguidos de tratamiento triple consistente en un IBP, claritromicina y metronidazol durante otros 5 días. Se puede utilizar levofloxacino, rifabutina o furazolidona con amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate, dependiendo de la edad del paciente. Conocer el patrón de resistencia de *H. pylori* en la comunidad a la claritromicina o el metronidazol podría ayudar a escoger el tratamiento inicial o de rescate; si se desconoce, debería presuponerse que es resistente.

Tratamiento quirúrgico

Desde el descubrimiento de *H. pylori* y la disponibilidad de un tratamiento médico moderno, la enfermedad ulcerosa péptica que requiere tratamiento quirúrgico se ha vuelto extraordinariamente rara. Las indicaciones para la cirugía siguen siendo una hemorragia incontrolada, perforación y obstrucción. Desde la introducción de antagonistas de los receptores H_2, el reconocimiento y tratamiento de *H. pylori* y el empleo de IBP, la incidencia de la cirugía por hemorragia y perforación ha disminuido de forma drástica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

361.1 Síndrome de Zollinger-Ellison

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

Este síndrome poco frecuente se caracteriza por enfermedad ulcerosa péptica grave y refractaria causada por hipersecreción gástrica debido a una secreción autónoma de gastrina por un tumor neuroendocrino (gastrinoma). Las formas de presentación clínica son similares a las de la enfermedad ulcerosa péptica con la adición de diarrea. El diagnóstico se sospecha por la presencia de úlceras recidivantes, múltiples o de localización atípica. Más del 98% de los pacientes tiene unas concentraciones elevadas de gastrina en ayunas. El síndrome de Zollinger-Ellison es frecuente en pacientes con **neoplasia endocrina múltiple 1** y poco habitual en la **neurofibromatosis** y la **esclerosis tuberosa.** Un tratamiento precoz y eficaz del aumento de la secreción de ácido gástrico es un componente terapéutico esencial. **Los IBP son los fármacos de elección debido a su larga duración de acción y potencia.** Los antagonistas de los receptores H_2 son también eficaces, pero se requieren dosis más elevadas que las utilizadas en la enfermedad ulcerosa péptica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 362

Enfermedad inflamatoria intestinal

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

El término *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) se utiliza para referirse a dos alteraciones diferentes que producen inflamación intestinal crónica idiopática: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Sus etiologías respectivas no son del todo conocidas y ambas se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles. La mayoría de las veces, la EII comienza durante la preadolescencia/adolescencia o en adultos jóvenes. Se ha observado una distribución bimodal con un comienzo precoz a los 10-20 años y un segundo pico, más pequeño, a los 50-80 años. Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta síntomas antes de los 20 años de edad. Sin embargo, la EII puede aparecer ya en el primer año de vida y se ha observado una mayor incidencia entre niños pequeños desde finales del siglo XX. Los niños con un comienzo precoz de EII tienen una mayor probabilidad de padecer afectación colónica. En los países desarrollados, estas dos enfermedades son causas destacadas de inflamación intestinal crónica en niños algo mayores de un año. Una tercera categoría, menos frecuente, la *colitis indeterminada,* representa alrededor del 10% de los pacientes pediátricos.

En la etiopatogenia de la EII participan tanto factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la enfermedad de Crohn en Estados Unidos es mucho menor en hispanos y asiáticos que en personas de raza blanca y raza negra. El riesgo de EII en miembros de la misma familia de una persona afectada está en torno a un 7-30%; un niño con ambos padres afectados tiene >35% de posibilidades de adquirir la enfermedad. Los familiares de una persona con colitis ulcerosa presentan un riesgo más elevado de padecer colitis ulcerosa que enfermedad de Crohn y viceversa; ambas enfermedades pueden presentarse en la misma familia. El riesgo de presentación de EII entre familiares de una persona con enfermedad de Crohn es algo mayor que en el caso de personas con colitis ulcerosa.

La importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la EII se puede observar por la mayor posibilidad de que afecte a ambos gemelos si estos son monocigóticos. Las tasas de concordancia en gemelos son mayores en la enfermedad de Crohn (36%) que en la colitis ulcerosa (16%). Las alteraciones genéticas asociadas con la EII son el síndrome de Turner, el síndrome de Hermansky-Pudlak, la glucogenosis de tipo Ib y diversas inmunodeficiencias. En 2001, se identificó el primer gen de la EII, *NOD2,* mediante cartografía de asociación. Unos meses después, se identificó el haplotipo de riesgo EII 5. Estos primeros éxitos se siguieron de un periodo prolongado sin que se descubrieran factores de riesgo notables. Desde 2006, el año en el que se publicó el primer estudio de amplio espectro del genoma sobre EII, ha habido un crecimiento exponencial en el ámbito de los factores de riesgo genético validados para la EII (tabla 362.1).

Se encuentra un anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (pANCA) en alrededor del 70% de los pacientes con colitis ulcerosa frente a <20% de los que tienen enfermedad de Crohn y se cree que representa un marcador de un trastorno inmunorregulador genéticamente controlado. Alrededor del 55% de los que tienen enfermedad de Crohn son positivos para el anticuerpo frente a *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Desde su descripción se han reconocido otros muchos marcadores serológicos e inmunitarios de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La EII se debe a una respuesta inmunitaria inadecuada o mal regulada a factores ambientales en un huésped genéticamente susceptible. Una anomalía de la inmunorregulación de la mucosa intestinal puede tener gran importancia en la patogenia de la EII, y consta de la activación de citocinas que desencadenan una cascada de reacciones que finalizan en la inflamación del intestino. Estas citocinas son dianas conocidas o potenciales de los tratamientos de la EII.

Existen numerosos factores ambientales implicados en la patogenia de la EII, pero ninguno de ellos alcanza la importancia de la microflora intestinal. La incidencia creciente de la EII con el tiempo probablemente se deba en parte a alteraciones del microbioma. Se han demostrado asociaciones entre la EII y el lugar de residencia o la inmigración a países industrializados, una dieta occidental, un mayor uso de antibióticos a edades más tempranas, tasas de vacunación altas y menos exposición a microbios a una edad temprana. Es probable que la microflora intestinal desempeñe algún papel en la patogenia de la EII, pero aún debe dilucidarse su mecanismo exacto. Algunos factores

Tabla 362.1 Selección de los genes más importantes asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal, así como funciones fisiológicas y vías asociadas con más frecuencia

	NOMBRE DEL GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	FUNCIÓN DEL GEN Y VÍAS ASOCIADAS	FUNCIÓN FISIOLÓGICA
NOD2	Proteína 2 que contiene un dominio de oligomerización de unión a nucleótidos	Enfermedad de Crohn	Reconocimiento bacteriano y respuesta, activación del NFκB y autofagia y apoptosis	Defensa innata de la mucosa
IL10	Interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Citocina antiinflamatoria, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL10RA	Receptor A de interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Receptor de citocinas antiinflamatorias, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL10RB	Receptor B de interleucina 10	Enfermedad de Crohn	Receptor de citocinas antiinflamatorias, inhibición del NFκB, regulación de JAK-STAT	Tolerancia inmunitaria
IL23R	Receptor de interleucina 23	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Regulación inmunitaria, vías proinflamatorias; regulación de JAK-STAT	Interleucina 23/T colaborador 17
TKY2	Tirosina cinasa 2	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Vía inflamatoria con señalización (interleucina 10 y 6, etc.) mediante actividad intracelular	Interleucina 23/T colaborador 17
IRGM	GTPasa M relacionada con la inmunidad	Enfermedad de Crohn	Autofagia y apoptosis en células infectadas con bacterias	Autofagia
ATG16L1	Proteína 1 similar a la proteína 16 relacionada con la autofagia	Enfermedad de Crohn	Vías de autofagia y apoptóticas	Autofagia
SLC22A4	Miembro 4 de la familia 22 de transportadores de solutos	Enfermedad de Crohn	Transportador de antioxidantes celulares	Transportadores de solutos
CCL2	Ligando 2 de quimiocinas con motivo C-C	Enfermedad de Crohn	Citocina implicada en la quimiotaxis de monocitos	Reclutamiento de células inmunitarias
CARD9	Miembro 9 de la familia con dominio de reclutamiento de caspasas	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Regulación de la apoptosis y activación de la vía del NFκB	Estrés oxidativo
IL2	Interleucina 2	Colitis ulcerosa	Citocina implicada en la activación de células inmunitarias	Regulación de linfocitos T
MUC19	Mucina 19	Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	Proteína mucina formadora de gel	Barrera epitelial

JAK-STAT, Janus cinasa-transductores de la señal y activadores de la transcripción; NFκB, factor nuclear potenciador de la cadena ligera κ de linfocitos B activados.
De Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM: Early-onset paediatric inflammatory bowel disease, *Lancet* 1:147–158, 2017, Table 1, p. 148.

Tabla 362.2 Comparación de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Hemorragia rectal	A veces	Frecuente
Diarrea, moco, pus	Variable	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Variable
Masa abdominal	Frecuente	Ausente
Retraso del crecimiento	Frecuente	Variable
Enfermedad perianal	Frecuente	Infrecuente
Enfermedad rectal	Ocasional	Universal
Pioderma gangrenoso	Infrecuente	Presente
Eritema nodoso	Frecuente	Menos frecuente
Ulceración bucal	Frecuente	Infrecuente
Trombosis	Menos frecuente	Presente
Enfermedad colónica	50-75%	100%
Enfermedad ileal	Frecuente	Ausente, salvo ileítis por reflujo
Enfermedad esófago-gástrica	Más frecuente	Puede observarse gastritis crónica
Estenosis	Frecuente	Infrecuente
Fisuras	Frecuente	Infrecuente
Fístulas	Frecuente	Infrecuente
Megacolon tóxico	Ausente	Presente
Colangitis esclerosante	Menos frecuente	Presente
Riesgo de cánceres intestinales	Aumentado	Muy aumentado
Lesiones discontinuas (áreas respetadas)	Frecuente	Ausente
Afectación transmural	Frecuente	Inusual
Abscesos de las criptas	Menos frecuente	Frecuente
Granulomas	Frecuente	Ausente
Ulceraciones lineales	Infrecuente	Frecuente
Positividad de anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos	<20%	70%

ambientales son específicos de la enfermedad; por ejemplo, el tabaquismo es un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn, pero, paradójicamente, protege frente a la colitis ulcerosa.

Por lo general, es posible diferenciar la colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y por los hallazgos endoscópicos e histopatológicos (tabla 362.2). En cerca del 10% de las personas con colitis crónica no se puede realizar un diagnóstico definitivo; en este caso se denomina *colitis indeterminada.* En ocasiones, en un niño con un diagnóstico inicial de colitis ulcerosa según los hallazgos clínicos puede diagnosticarse más tarde una colitis de Crohn. Esto es especialmente cierto para los pacientes más pequeños, porque la enfermedad de Crohn en esta población de pacientes se puede manifestar más a menudo como una inflamación solo colónica, simulando una colitis ulcerosa. Los tratamientos de ambas alteraciones se solapan.

Las **manifestaciones extraintestinales** son ligeramente más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa (tabla 362.3). El retraso del crecimiento se observa en alrededor del 15-40% de las personas con enfermedad de Crohn en el momento del diagnóstico. La disminución del ritmo de crecimiento se detecta en casi el 90% de los pacientes con enfermedad de Crohn diagnosticada en la infancia o la adolescencia. Entre las manifestaciones extraintestinales por EII, las afectaciones articular, cutánea, ocular, bucal y hepatobiliar suelen asociarse con la colitis, ya sea ulcerosa o de Crohn. La presencia de algunos de estos signos, como la artritis periférica, el eritema nodoso y la anemia, se correlaciona con la actividad de la enfermedad intestinal; la actividad del pioderma gangrenoso se correlaciona peor, mientras que la colangitis esclerosante, la espondilitis anquilopoyética y la sacroilitis no se correlacionan con la actividad de la enfermedad intestinal. Existen tres formas de artritis: artritis periférica migratoria, que afecta sobre todo a las articulaciones grandes, espondilitis anquilopoyética y sacroilitis. La artritis periférica de la EII no suele ser destructiva. La espondilitis anquilopoyética comienza en la tercera década de vida y es más frecuente en personas con colitis ulcerosa que tienen el fenotipo del antígeno leucocitario humano B27. Los síntomas suelen ser lumbalgia y rigidez matutina; las articulaciones típicamente afectadas son la columna, las caderas, los hombros y las articulaciones sacroilíacas. La sacroilitis aislada suele ser asintomática, aunque se observa con frecuencia cuando se realiza una exploración minuciosa. El eritema nodoso es la manifestación cutánea más habitual. Las personas con eritema nodoso o pioderma gangrenoso

Tabla 362.3 Complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

MUSCULOESQUELÉTICAS Artritis periférica Monoartritis granulomatosa Sinovitis granulomatosa Artritis reumatoide Sacroilitis Espondilitis anquilosante Dedos en palillo de tambor y artrosis hipertrófica Periostitis Osteoporosis, osteomalacia Rabdomiólisis Osteomielitis pélvica Osteomielitis multifocal recurrente Policondritis recidivante	CARDIACAS Pleuropericarditis Miocardiopatía Endocarditis Miocarditis
PIEL Y MUCOSAS Lesiones orales Queilitis Estomatitis aftosa, glositis Enfermedad de Crohn oral granulomatosa Fisuras de hiperplasia inflamatoria y mucosa en empedrado Periestomatitis vegetante	MALNUTRICIÓN Disminución de la ingesta alimentaria • EII • Restricción dietética Malabsorción • EII • Resección intestinal • Depleción de sales biliares • Sobrecrecimiento bacteriano Pérdidas intestinales • Electrólitos • Minerales • Nutrientes Aumento de las necesidades calóricas • Inflamación • Fiebre
DERMATOLÓGICAS Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Síndrome de Sweet Enfermedad de Crohn metastásica Psoriasis Epidermólisis ampollosa adquirida Plicomas perianales Panarteritis nodosa Melanoma y cánceres cutáneos no-melanoma	HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS Anemia: deficiencia de hierro (hemorragia) Vitamina B12 (enfermedad o resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano, deficiencia de folato) Anemia de la inflamación crónica Púrpura anafilactoide (enfermedad de Crohn) Hipoesplenismo Anemia hemolítica autoinmunitaria Anomalías de la coagulación Aumento de la activación de los factores de la coagulación Fibrinólisis activada Anticuerpo anticardiolipina Mayor riesgo de trombosis arterial y venosa con accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, oclusiones arteriales y venosas periféricas Linfoma sistémico (no entérico)
OCULARES Conjuntivitis Uveítis, iritis Epiescleritis Escleritis Neuritis retrobulbar Coriorretinitis con desprendimiento de retina Queratopatía de Crohn Anomalías del segmento posterior Vasculopatía retiniana	RENALES Y GENITOURINARIAS Metabólicas • Formación de cristales urinarios (nefrolitiasis, ácido úrico, oxalato) Nefropatía hipopotasémica Inflamación • Absceso retroperitoneal • Fibrosis con obstrucción ureteral • Formación de fístula Glomerulitis Membranonefritis Amiloidosis, síndrome nefrótico
BRONCOPULMONARES Bronquitis crónica con bronquiectasia Bronquitis crónica con infiltrados neutrofílicos Alveolitis fibrosante Vasculitis pulmonar Enfermedad de las vías aéreas pequeñas y bronquiolitis obliterante Enfermedad pulmonar eosinofílica Enfermedad pulmonar granulomatosa Obstrucción traqueal	

(Continúa)

Tabla 362.3 Complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal *(cont.)*

PANCREATITIS Secundaria a medicamentos (sulfasalazina, 6-mercaptopurina, azatioprina, nutrición parenteral) Enfermedad de Crohn ampular Pancreatitis granulomatosa Disminución de la función pancreática exocrina Colangitis esclerosante con pancreatitis	ENDOCRINAS Y METABÓLICAS Retraso del crecimiento, retraso de la maduración sexual Tiroiditis Osteoporosis, osteomalacia
HEPATOBILIARES Colangitis esclerosante primaria (CEP) CEP de los conductos pequeños (pericolangitis) Carcinoma de los conductos biliares Esteatosis hepática Colelitiasis Hepatitis autoinmunitaria	NEUROLÓGICAS Neuropatía periférica Meningitis Disfunción vestibular Seudotumor cerebral Migraña

Modificada de Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 285.

tienen una probabilidad mayor de padecer artritis. Otras manifestaciones infrecuentes que ocurren en la infancia son glomerulonefritis, uveítis e hipercoagulabilidad. Se han descrito casos de enfermedad tromboembólica cerebral en niños con EII.

362.1 Colitis ulcerosa crónica

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática que se localiza en el colon y respeta las vías digestivas altas. La enfermedad suele comenzar en el recto y se extiende de forma proximal hasta una distancia variable. Cuando se localiza en el recto, la enfermedad es una proctitis ulcerosa, mientras que si afecta a todo el colon se denomina pancolitis. Alrededor del 50-80% de los pacientes pediátricos tiene una colitis extensa, mientras que los adultos suelen presentar una enfermedad distal. La *proctitis* ulcerosa tiene menos probabilidad de asociarse con manifestaciones sistémicas, aunque también responde peor al tratamiento que la forma más difusa. En alrededor del 30% de los niños que debutan con proctitis ulcerosa, evoluciona a una forma de extensión proximal. La colitis ulcerosa rara vez se observa en lactantes. En este grupo de edad, es posible que se establezca un diagnóstico erróneo de intolerancia a proteínas de la dieta (proteínas de leche de vaca), que es una alteración transitoria; los síntomas se relacionan directamente con la ingestión del antígeno responsable.

La incidencia de la colitis ulcerosa ha aumentado pero no tanto como lo ha hecho la enfermedad de Crohn; la incidencia varía con el país de origen. Las tasas de incidencia específicas de cada edad de la colitis ulcerosa en Norteamérica son de 2/100.000. La prevalencia de la colitis ulcerosa en los países del norte de Europa y en EE.UU. es de 100-200/100.000 habitantes. Afecta ligeramente más a varones que a mujeres; lo contrario se observa en la enfermedad de Crohn.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación típica de la colitis ulcerosa es la presencia de sangre, moco y pus en las heces y diarrea. Los pacientes con proctitis pueden presentar estreñimiento. Síntomas como el tenesmo, la urgencia, los retortijones abdominales (en especial con la defecación) y los ruidos intestinales nocturnos son comunes. La presentación varía desde una forma insidiosa con progresión gradual de los síntomas hasta una forma aguda y fulminante (tabla 362.4 y figs. 362.1 y 362.2). La **colitis fulminante** se caracteriza por síntomas de fiebre, anemia intensa, hipoalbuminemia, leucocitosis y más de cinco deposiciones sanguinolentas diarias durante 5 días. La cronicidad es una parte importante del diagnóstico; es difícil saber si un paciente tiene una colitis infecciosa subaguda, transitoria o una colitis ulcerosa cuando un niño ha tenido 1-2 semanas de síntomas. Los síntomas más prolongados suelen deberse a una EII. Puede haber anorexia, pérdida de peso y retraso del crecimiento, aunque estas complicaciones son más típicas en la enfermedad de Crohn.

Las **manifestaciones extraintestinales** que son más frecuentes en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn son el pioderma gangrenoso, la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa y la espondilitis anquilopoyética. La ferropenia puede deberse a una hemorragia crónica, así como a una disminución de la ingestión. La deficiencia de folatos es infrecuente, aunque puede acentuarse en niños tratados con sulfasalazina, que interfiere en su absorción. La inflamación crónica y la producción de diversas citocinas inflamatorias interfieren en la eritropoyesis y producen anemia de enfermedades crónicas. La amenorrea secundaria es frecuente durante los periodos de enfermedad activa.

Tabla 362.4 Clasificación de Montreal de la extensión y la gravedad de la colitis ulcerosa

- E1 (proctitis): inflamación limitada al recto
- E2 (lado izquierdo; distal): inflamación limitada hasta la flexura esplénica
- E3 (pancolitis): la inflamación se extiende hasta la zona proximal de la flexura esplénica
- S0 (remisión): asintomática
- S1 (leve): 4 o menos deposiciones al día (con o sin sangre), ausencia de síntomas sistémicos, marcadores inflamatorios normales
- S2 (moderada): 4 deposiciones al día, signos mínimos de síntomas sistémicos
- S3 (grave): 6 o más deposiciones sanguinolentas al día, frecuencia cardiaca igual o mayor de 90 lat/min, temperatura igual o mayor de 37,5 °C, concentración de hemoglobina <10,5 g/dl, velocidad de sedimentación igual o mayor de 30 mm/h

E, extensión; S, gravedad.
De Ordàs I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis, *Lancet* 380: 1606–1616, 2012, Panel 2, p. 1610.

La evolución de la colitis ulcerosa se caracteriza por remisión y recidiva, con frecuencia sin una explicación aparente. Después del tratamiento de los síntomas iniciales, alrededor del 5% de los niños con esta enfermedad entran en una remisión prolongada (>3 años). Cerca del 25% de los niños que debutan con una colitis ulcerosa grave requieren una colectomía en los 5 años siguientes al diagnóstico, en comparación con tan solo el 5% de aquellos en los que la enfermedad es leve. En caso de síntomas recurrentes se debe tener en cuenta la posibilidad de una infección entérica; estas infecciones pueden imitar una reagudización o realmente desencadenarla. Algunos autores consideran que el empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos predispone a la reagudización.

En general se piensa que el riesgo de cáncer de colon comienza a aumentar después de 8-10 años de enfermedad y a partir de entonces lo hace un 0,5-1% al año. Este riesgo se retrasa unos 10 años en personas con una colitis limitada al colon descendente. En casos de proctitis aislada, no se observa un mayor riesgo que en la población general. Dado que el cáncer de colon suele venir precedido por cambios displásicos en la mucosa, se recomienda realizar una colonoscopia con biopsia cada 1-2 años en pacientes con colitis ulcerosa con >8-10 años de evolución. Aunque esta es la actuación rutinaria actual, no se sabe si este enfoque modifica claramente la morbilidad y mortalidad. Dos aspectos sobre este plan de actuación no están claros: 1) en los estudios iniciales se puede haber sobreestimado el riesgo de cáncer de colon y, por

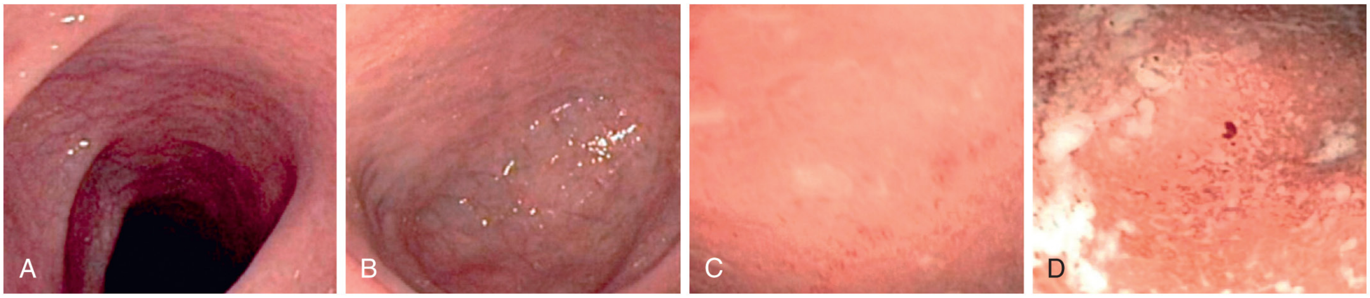

Fig. 362.1 **Puntuación endoscópica Mayo para la colitis ulcerosa. A,** Puntuación 0 = normal; remisión endoscópica. **B,** Puntuación 1 = leve; eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve. **C,** Puntuación 2 = moderada; eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad, erosiones. **D,** Puntuación 3 = grave; hemorragias espontáneas, úlceras. *(Imágenes por cortesía de Elena Ricart. De Ordàs I, Eckmann L, Talamini M, et al: Ulcerative colitis,* Lancet *380:1606–1616, 2012, Fig. 2, p. 1610.)*

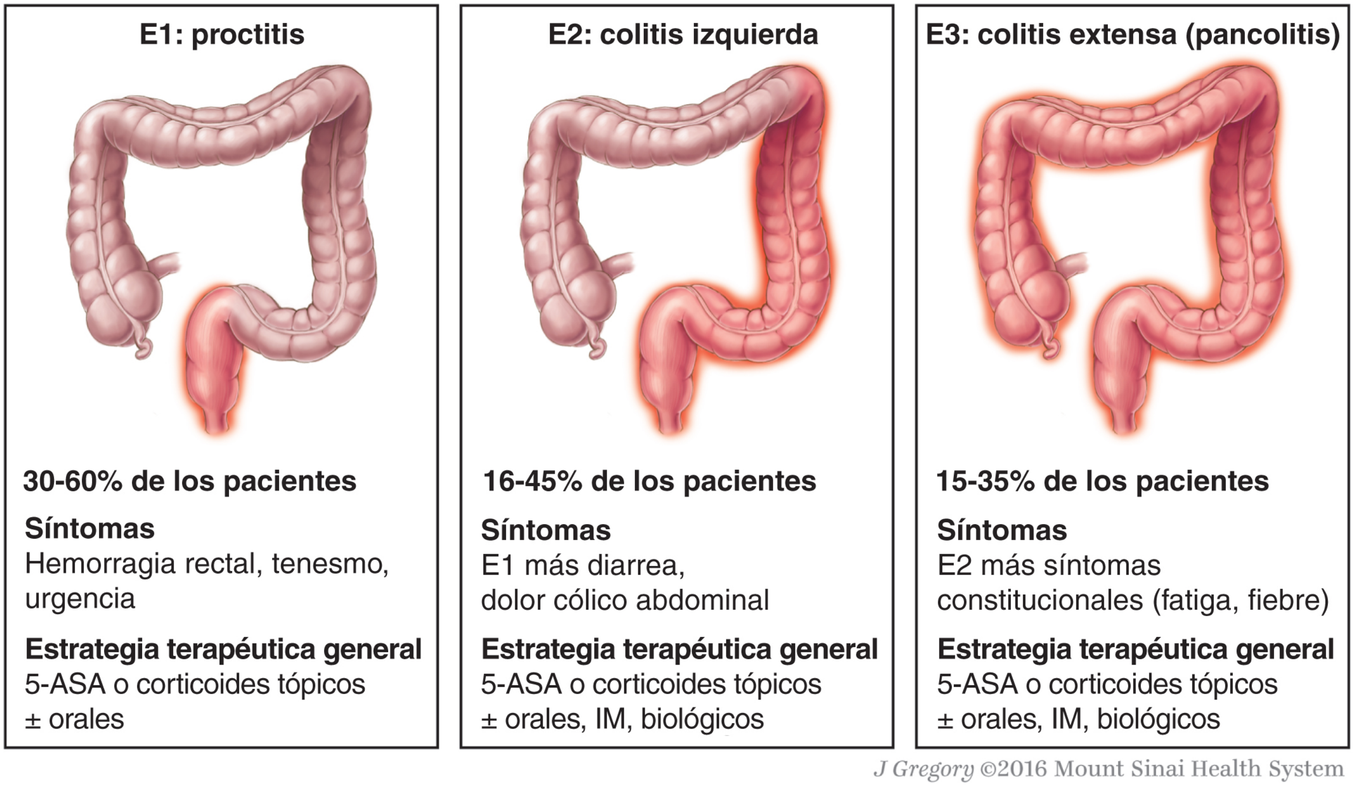

Fig. 362.2 Fenotipos de colitis ulcerosa según la clasificación de Montreal. Los síntomas y la estrategia terapéutica pueden diferir según la extensión de la enfermedad. *(Ilustración de Jill Gregory. Impresa con autorización de Mount Sinai Health System.)*

tanto, se ha puesto un énfasis excesivo en la necesidad de vigilancia, y 2) la detección selectiva de displasia puede no ser adecuada para la prevención de cáncer de colon en la colitis ulcerosa, dado que algunos cánceres no vienen precedidos por displasia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales enfermedades que deben excluirse son la colitis infecciosa, la colitis alérgica y la colitis de Crohn. En todo niño con diagnóstico de colitis ulcerosa se debe realizar un coprocultivo para descartar la presencia de patógenos entéricos, un estudio de las heces en busca de *Clostridium difficile*, huevos y parásitos, y quizá estudios serológicos para la detección de amebas (tabla 362.5). La infección por citomegalovirus puede simular una colitis ulcerosa o asociarse con una exacerbación de la enfermedad existente, por lo general en pacientes inmunodeprimidos. La principal dificultad la presenta la diferenciación de la enfermedad de Crohn, dado que la colitis inicial de esta entidad es idéntica a la de la colitis ulcerosa, sobre todo en los niños más pequeños. El aspecto macroscópico de la colitis o el desarrollo de una enfermedad del intestino delgado conducen, en último término, al diagnóstico correcto, lo que puede ocurrir años después de la manifestación inicial.

Al principio, la colitis del síndrome hemolítico-urémico puede ser idéntica a la colitis ulcerosa precoz. Con el tiempo, los signos de hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en los frotis de sangre), trombocitopenia e insuficiencia renal subsiguiente suelen confirmar el diagnóstico de síndrome hemolítico-urémico. Aunque la púrpura de Henoch-Schönlein puede manifestarse con dolor abdominal y heces sanguinolentas, no suele asociarse con colitis. Se puede descartar la enfermedad de Behçet por sus características típicas (v. cap. 186). Otras posibilidades son la proctitis por radiación, la colitis vírica en personas inmunodeprimidas y la colitis isquémica (tabla 362.6). En lactantes, la intolerancia a las proteínas de la dieta puede confundirse con colitis ulcerosa, aunque la primera es un problema transitorio y mejora con la eliminación de la proteína responsable, mientras que la colitis ulcerosa es muy infrecuente en este grupo de edad. La enfermedad de Hirschsprung puede producir una enterocolitis antes o pocos meses después de la corrección quirúrgica; rara vez se confunde con una colitis ulcerosa.

Tabla 362.5 Agentes patógenos que simulan una enfermedad inflamatoria intestinal

AGENTE	MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
BACTERIAS			
Campylobacter jejuni	Diarrea aguda, fiebre, sangre en heces y leucocitos	Cultivo	Frecuente en adolescentes, puede recidivar
Yersinia enterocolitica	Diarrea aguda → crónica, dolor en la fosa ilíaca derecha, adenitis mesentérica: seudoapendicitis, sangre en heces y leucocitos Manifestaciones extraintestinales, simula la enfermedad de Crohn	Cultivo	Frecuente en adolescentes como FOD, pérdida de peso, dolor abdominal
Clostridium difficile	Inicio tras administración de antibióticos, diarrea líquida → sanguinolenta, seudomembrana en la sigmoidoscopia	Análisis de citotoxinas	Puede ser nosocomial Posible megacolon tóxico
Escherichia coli O157:H7	Colitis, sangre fecal, dolor abdominal	Cultivo y tipificación	Síndrome hemolítico-urémico
Salmonella	Diarrea líquida → sanguinolenta, transmisión por alimentos, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Habitualmente agudo
Shigella	Diarrea líquida → sanguinolenta, leucocitos fecales, fiebre, dolor, retortijones	Cultivo	Síntomas de disentería
Edwardsiella tarda	Diarrea sanguinolenta, retortijones	Cultivo	Ulceración en la endoscopia
Aeromonas hydrophila	Retortijones, diarrea, sangre en heces	Cultivo	Puede ser crónica Ingestión de agua contaminada
Plesiomonas shigelloides	Diarrea, retortijones	Cultivo	Procede de mariscos
Tuberculosis	Rara vez bovina, ahora *Mycobacterium tuberculosis* Área ileocecal, formación de fístulas	Cultivo, PPD, biopsia	Puede simular la enfermedad de Crohn
PARÁSITOS			
Entamoeba histolytica	Diarrea aguda sanguinolenta y absceso hepático, cólico	Trofozoítos en heces, ulceración en matraz de la mucosa colónica, pruebas serológicas	Viaje a área endémica
Giardia lamblia	Olor fétido, diarrea líquida, retortijones, flatulencia, pérdida de peso; ausencia de afectación colónica	Trofozoítos en «forma de búho» y quistes en heces; rara vez intubación duodenal	Puede ser crónica
ENTEROPATÍA ASOCIADA AL SIDA			
Cryptosporidium	Diarrea crónica, pérdida de peso	Microscopia de las heces	Hallazgos mucosos distintos de la EII
Isospora belli	Diarrea crónica, pérdida de peso	Microscopia de las heces	Localización tropical
Cytomegalovirus	Ulceración colónica, dolor, diarrea sanguinolenta	Cultivo, biopsia	Más frecuente cuando se reciben fármacos inmunosupresores

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de colitis o proctitis ulcerosa se basa en la presencia de una manifestación típica en ausencia de causas específicas identificables (v. tablas 362.5 y 362.6) y hallazgos endoscópicos e histológicos típicos (v. tablas 362.2 y 362.4). En un niño con síntomas durante <2-3 semanas se debe ser cauteloso en el diagnóstico de colitis ulcerosa sin antes haber descartado una infección. En un niño con síntomas subagudos en el que se sospeche el diagnóstico, este será firme cuando la biopsia colónica muestre signos de cronicidad. Las pruebas de laboratorio pueden revelar anemia (ya sea ferropénica o de enfermedades crónicas) o hipoalbuminemia. Aunque la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva con frecuencia están elevadas, pueden ser normales incluso en la colitis fulminante. En los casos más graves de colitis es posible que exista leucocitosis. Suelen estar elevados los valores de calprotectina fecal y parece ser un marcador más sensible y específico de inflamación digestiva que los parámetros de laboratorio típicos. El enema de bario es sugestivo pero no diagnóstico de la enfermedad aguda (fig. 362.3) o crónica (fig. 362.4).

El diagnóstico de colitis ulcerosa debe confirmarse mediante exploración endoscópica e histológica del colon (fig. 362.1). Clásicamente, la colitis ulcerosa suele comenzar en el recto con un aspecto macroscópico caracterizado por eritema, edema, pérdida del patrón vascular, granulosidad y friabilidad. Puede existir un *punto de corte*, que marca el límite entre la inflamación y el colon normal, o estar afectado todo el colon. Incluso en las áreas afectadas, la intensidad de la inflamación puede ser variable. La sigmoidoscopia flexible puede confirmar el diagnóstico; la colonoscopia puede evaluar la extensión del trastorno y descartar la colitis de Crohn. En caso de sospecha de colitis fulminante no debe realizarse una colonoscopia debido al riesgo de provocar un *megacolon tóxico* o una perforación durante el procedimiento. El grado de colitis puede evaluarse por el aspecto macroscópico de la mucosa. Por

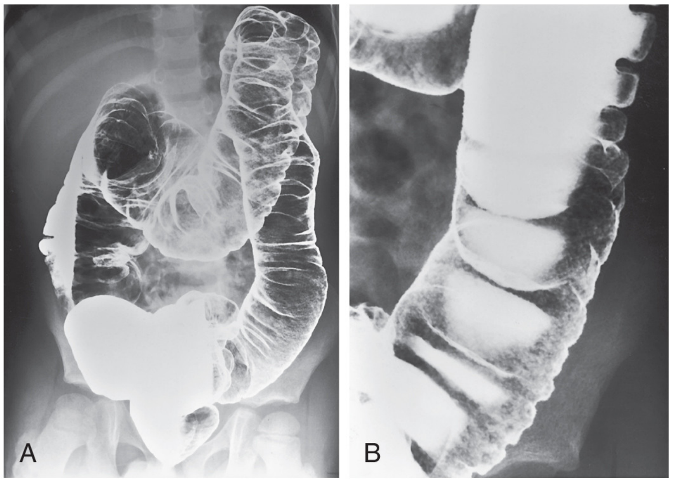

Fig. 362.3 **Colitis ulcerosa.** Enema de bario de doble contraste en un niño de 5 años de edad que tenía síntomas intestinales y extraintestinales intermitentes desde los 3 años. **A,** Pequeñas úlceras distribuidas de modo uniforme por la circunferencia del colon y de modo continuo desde el recto hasta el colon transverso proximal. Este patrón de afectación es típico de la colitis ulcerosa. **B,** En esta visión en cono del sigma en el mismo paciente, las pequeñas úlceras se ven representadas por una fina espiculación del contorno del colon tangencial y por punteado de la superficie del colon de frente. *(De Hoffman AD: The child with diarrhea. En Hilton SW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 260.)*

Tabla 362.6 Trastornos intestinales seudoinflamatorios crónicos, incluyendo enfermedades monogénicas

INFECCIÓN (V. tabla 362.5)
Asociados al SIDA
Toxinas
Inmunitarios-inflamatorios
Inmunodeficiencias combinadas graves
Agammaglobulinemia
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencias variables comunes
Enfermedades por inmunodeficiencia adquirida
Enterocolitis por proteínas de la dieta
Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1
Enfermedad de Behçet
Hiperplasia nodular linfoide
Gastroenteritis eosinofílica
Síndrome de Omenn
Enfermedad de injerto contra huésped
Síndromes IPEX (disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X)
Defectos de la señalización de la interleucina 10
Enteropatía autoinmunitaria*
Colitis microscópica
Síndrome de hiperinmunoglobulina M
Síndrome de hiperinmunoglobulina E
Déficit de mevalonato cinasa
Fiebre Mediterránea familiar
Defectos de fosfolipasa Cγ2
Mutación de *IL10RA*
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar de tipo 5
Síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X de tipo 1 y 2 (gen *XIAP*)
Neutropenias congénitas
Mutación de *TRIM22*
Déficit de adhesión leucocitaria de tipo 1
TRASTORNOS VASCULARES-ISQUÉMICOS
Vasculitis sistémica (LES, dermatomiositis)
Púrpura de Henoch-Schönlein
Síndrome hemolítico-urémico
Granulomatosis con angitis
OTROS
Glucogenosis de tipo 1b
Epidermólisis distrófica ampollosa
Displasia ectodérmica e inmunodeficiencia ligada al cromosoma X
Disqueratosis congénita
Déficit de ADAM-17
Colitis preestenótica
Colitis de derivación
Síndrome de Kindler
Colitis por radiación
Enterocolitis necrosante neonatal
Tiflitis
Colitis de Hirschsprung
Linfoma intestinal
Abuso de laxantes
Endometriosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Síndrome tricohepatoentérico
Síndrome tumoral hamartomatoso asociado al gen de fosfatasa y homólogo de tensina *(PTEN)*

*Puede ser similar al IPEX.

lo general, no se suelen observar úlceras discretas, lo que sería sugestivo de colitis de Crohn. Los hallazgos endoscópicos en la colitis ulcerosa se caracterizan por microúlceras, con aspecto de una anomalía difusa. En los casos de colitis crónica muy grave pueden observarse seudopólipos. La biopsia de la zona intestinal afectada muestra signos de inflamación aguda o crónica de la mucosa. Los hallazgos histológicos típicos son criptitis, abscesos de las criptas, separación de estas por células inflamatorias, focos de

Fig. 362.4 Colitis ulcerosa: cambios tardíos. Este enema de bario de contraste único muestra los cambios finales de la colitis ulcerosa en una joven de 15 años de edad. El colon no tiene características, presenta una reducción del calibre y está acortado. Hay dilatación del íleon terminal (ileítis por reflujo). *(De The child with diarrhea. En Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 262.)*

células inflamatorias agudas, edema, depleción del moco y ramificación de las criptas. Este último signo no se observa en la colitis infecciosa. La presencia de granulomas, fisuras o afectación de todo el espesor de la pared intestinal (observable sobre todo en biopsias quirúrgicas más que endoscópicas) sugiere enfermedad de Crohn.

La **enfermedad perianal,** a excepción de la irritación local leve o las fisuras anales asociadas con la diarrea, debe hacer sospechar al clínico la presencia de enfermedad de Crohn. Las radiografías abdominales simples muestran pérdida de las haustras en un colon lleno de aire o dilatación intensa con megacolon tóxico. En los casos graves, el colon puede estar dilatado; un diámetro >6 cm en adultos, determinado mediante radiografías, es sugestivo de megacolon tóxico. Si es necesario explorar radiológicamente el colon en un niño con una colitis grave (para valorar la extensión de la enfermedad o para intentar descartar una enfermedad de Crohn), a veces es útil realizar un tránsito baritado esófago-gastro-duodenal con placas seriadas del intestino delgado y del colon en las fases tardías del tránsito. Si se sospecha la existencia de un megacolon tóxico, está contraindicado realizar un enema de bario.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

No existe un *tratamiento médico curativo* de la colitis ulcerosa; el objetivo terapéutico es controlar los síntomas y reducir el riesgo de recidiva. El objetivo secundario es minimizar la exposición a los corticoides. La intensidad del tratamiento depende de la gravedad de los síntomas.

En caso de colitis leve o leve a moderada, el fármaco de primera línea que debe utilizarse es un aminosalicilato. La sulfasalazina está compuesta por una molécula de azufre unida al ingrediente activo 5-aminosalicilato (5-ASA). Esta unión evita la absorción precoz del fármaco en el tracto gastrointestinal superior y le permite alcanzar el colon, donde se separan los dos componentes por escisión bacteriana. La dosis de sulfasalazina es de 30-100 mg/kg/24 horas (divididos en 2-4 dosis, por lo general no superiores a 2-4 g/24 horas). La hipersensibilidad al componente sulfa es el principal efecto secundario de la sulfasalazina y se produce en el 10-20% de los pacientes. Debido a la mala tolerancia, la sulfasalazina se usa menos que otros preparados 5-ASA mejor tolerados (mesalamina, 50-100 mg/kg/día; balsalazida, 2,25-6,75 g/día). Se ha demostrado que la sulfasalazina y los preparados 5-ASA constituyen un tratamiento eficaz de la colitis ulcerosa activa y para prevenir las recidivas. Se recomienda continuar la medicación incluso cuando la enfermedad esté en remisión. Estos fármacos también podrían reducir un poco el riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida.

Alrededor del 5% de los pacientes tiene una reacción alérgica a los 5-ASA, que se manifiesta por exantema, fiebre y diarrea sanguinolenta, que puede ser difícil de distinguir de los síntomas de un brote de colitis ulcerosa. Los preparados 5-ASA también se pueden administrar en forma de enema o como supositorio, y son especialmente útiles en la proctitis. También se emplean enemas de hidrocortisona para tratar la proctitis, pero es probable que no sea tan eficaz. Se ha demostrado que el 5-ASA oral y rectal y la monoterapia con un preparado rectal es más eficaz que su uso solo por vía oral para la colitis distal. La budesonida de liberación mantenida también puede inducir remisión en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada.

Se ha demostrado que los probióticos son eficaces en los adultos para mantener la remisión de la colitis ulcerosa, aunque no se ha demostrado que induzcan una remisión durante un brote activo. El papel más prometedor de los probióticos es la prevención de la reservoritis, una complicación posquirúrgica frecuente de la colectomía y la anastomosis entre el íleon y el fondo de saco anal.

Los niños con una pancolitis o colitis de grado moderado o grave refractaria al tratamiento con 5-ASA deben recibir corticoides por vía oral, principalmente prednisona. La dosis inicial habitual de prednisona es 1-2 mg/kg/24 horas (dosis máxima, 40-60 mg). Esta medicación puede administrarse en una dosis única diaria. En la colitis grave, la dosis se divide en dos y puede administrarse por vía intravenosa. Los corticoides se consideran una medicación eficaz para los brotes agudos, pero no son adecuados para el tratamiento de mantenimiento debido a la pérdida de actividad y a los efectos secundarios, como retraso del crecimiento, supresión suprarrenal, cataratas, osteopenia, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, intolerancia a la glucosa, riesgo de infección, trastornos del estado de ánimo y efectos estéticos.

En los pacientes hospitalizados con persistencia de los síntomas a pesar de un tratamiento intravenoso con esteroides durante 3-5 días, se debe plantear una escalada terapéutica o valorar las alternativas quirúrgicas. Se puede usar el índice de actividad validado de la colitis ulcerosa pediátrica para determinar la gravedad real de la enfermedad en función de factores clínicos, y facilitar la determinación de los casos con más probabilidad de responder a corticoides o de los pacientes que precisarán un aumento de la posología (tabla 362.7).

El tratamiento produce la remisión de la enfermedad en la mayoría de los niños en un plazo de 3 meses; sin embargo, el 5-10% sigue teniendo síntomas resistentes al tratamiento después de 6 meses. Muchos niños que requieren ciclos frecuentes de corticoides se tratan con fármacos inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día). Los datos de estudios sin grupo control sugieren un efecto ahorrador de corticoides en muchas personas tratadas. Esta no es una buena opción en los pacientes que no responden a corticoides con colitis grave aguda, ya que la latencia es larga. El uso de tiopurina se ha asociado a trastornos linfoproliferativos. La ciclosporina, que se ha asociado con una mejoría en niños con colitis grave o fulminante, se usa de forma excepcional, debido a un elevado perfil de efectos secundarios, a su incapacidad para cambiar la evolución natural de la enfermedad y al mayor uso del infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al factor de necrosis tumoral (TNF) α, que también ha sido eficaz en algunos casos de colitis fulminante. El infliximab también ha sido eficaz en la inducción y el tratamiento de mantenimiento en niños y adultos con enfermedad de moderada a grave. Los bloqueantes del TNF se asocian con un mayor riesgo de infección (sobre todo tuberculosis) y neoplasias malignas (linfoma, leucemia). El adalimumab también está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave en los adultos. El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos en el aparato digestivo, está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa en los adultos. El tofacitinib, un inhibidor de la Janus cinasa oral, también está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave en adultos. Una combinación específica de 3-4 antibióticos orales de amplio espectro administrada durante 2-3 semanas puede ser eficaz para tratar la colitis ulcerosa pediátrica refractaria a otros tratamientos, pero se está estudiando con más detalle en niños.

Tratamiento quirúrgico

Se realiza una colectomía en los casos de enfermedad intratable, en complicaciones derivadas del tratamiento y en la enfermedad fulminante resistente al tratamiento médico. No se ha observado un efecto beneficioso claro con el empleo de nutrición parenteral total o de una dieta elemental enteral continua en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave. Sin embargo, la nutrición parenteral se emplea si la ingesta oral es insuficiente con el fin de preparar al paciente para cirugía si el tratamiento médico fracasa. Con cualquiera de los fármacos empleados para tratar la colitis ulcerosa, el médico siempre debe sopesar el riesgo de la medicación teniendo en cuenta el hecho de que la colitis puede tratarse con cirugía de manera exitosa.

Tabla 362.7 Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica

PARÁMETRO	PUNTOS
(1) DOLOR ABDOMINAL	
Ausencia de dolor	0
El dolor puede ignorarse	5
El dolor no puede ignorarse	10
(2) HEMORRAGIA RECTAL	
Ausencia de hemorragia	0
Solo pequeñas cantidades, en <50% de las deposiciones	10
Pequeñas cantidades en la mayoría de las deposiciones	20
Grandes cantidades (>50% del contenido de las deposiciones)	30
(3) CONSISTENCIA DE LAS HECES DE LA MAYORÍA DE LAS DEPOSICIONES	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente sin formar	10
(4) NÚMERO DE DEPOSICIONES EN 24 H	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
(5) DEPOSICIONES NOCTURNAS (CUALQUIER EPISODIO QUE DESPIERTE)	
No	0
Sí	10
(6) GRADO DE ACTIVIDAD	
Sin limitación de actividad	0
Limitación de actividad ocasional	5
Actividad gravemente restringida	10
Suma del índice (0-85)	

El tratamiento quirúrgico de la colitis refractaria o fulminante es la colectomía total. El abordaje óptimo consiste en combinar esta con la anastomosis ileorrectal, en la que el cirujano conserva un segmento del recto distal y denuda la mucosa de esta zona (*pull-through* endorrectal). El íleon distal se desciende y se sutura a la zona interna del ano con un reservorio en J creado desde el íleon, justo por encima del manguito rectal. Esta técnica permite al niño mantener la continencia. Por lo general, se realiza una ileostomía temporal para proteger esta delicada anastomosis entre el manguito del reservorio y el recto, que suele cerrarse después de varios meses, restaurando la continuidad intestinal. En ese momento, la frecuencia de las deposiciones suele aumentar, aunque puede mejorar con loperamida. La principal complicación de esta intervención es la *reservoritis,* una reacción inflamatoria crónica del reservorio, que provoca diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y, en ocasiones, febrícula. La causa de esta complicación se desconoce, aunque es más frecuente cuando el reservorio ileal se ha creado por una colitis ulcerosa que por otras enfermedades (poliposis colónica familiar). La reservoritis ocurre en el 30-40% de los pacientes con colitis ulcerosa y suele responder normalmente al tratamiento con metronidazol por vía oral o al ciprofloxacino. Se ha demostrado que los probióticos disminuyen la tasa de reservoritis, así como la recidiva de reservoritis después del tratamiento antibiótico.

Apoyo

Un aspecto esencial del tratamiento de esta enfermedad es el apoyo psicosocial, que debe basarse en una conversación entre el paciente y el médico sobre las manifestaciones y el tratamiento de su enfermedad, el consejo psicológico para el niño cuando sea necesario y el apoyo familiar prestado por un trabajador social o un consejero familiar. En algunas familias, se ha demostrado la utilidad de los grupos de terapia de apoyo. Se debe animar a los niños con colitis ulcerosa a que participen por completo en las actividades

propias de su edad, aunque durante algunos periodos de reagudización es necesario disminuir la actividad.

PRONÓSTICO

La evolución de la colitis ulcerosa está marcada por remisiones y exacerbaciones. La mayoría de los niños con esta enfermedad responde inicialmente al tratamiento médico, y muchos de los que presentan manifestaciones leves continúan respondiendo de forma adecuada y pueden permanecer en remisión durante periodos de tiempo largos recibiendo profilaxis con 5-ASA. Sin embargo, un niño con un cuadro inicial leve puede presentar síntomas refractarios. Más allá de los primeros 10 años de enfermedad, el riesgo de desarrollar cáncer de colon aumenta con rapidez, aunque se puede reducir realizando colonoscopias de control transcurridos 8-10 años del inicio de la enfermedad. Si la biopsia revela la presencia de una displasia importante, debe acelerarse la colectomía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

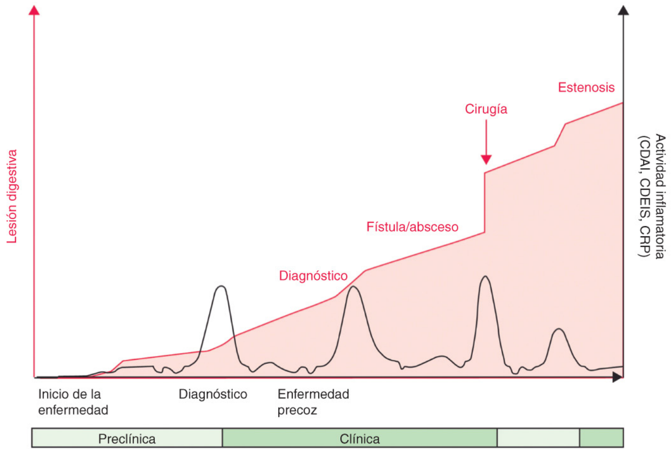

Fig. 362.5 Escala de Lémann. Visualización ejemplar de la escala de Lémann, una técnica nueva para puntuar y estudiar el daño intestinal en la enfermedad de Crohn. CDAI, índice de actividad de la enfermedad de Crohn; CDEIS, gravedad endoscópica de la enfermedad de Crohn; CRP, proteína C-reactiva. *(De Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease,* Lancet *380:1590–1602, 2012, Fig. 5, p. 1596.)*

362.2 Enfermedad de Crohn (enteritis regional, ileítis regional, colitis granulomatosa)

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica e idiopática que afecta a cualquier zona del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Aunque existen muchas similitudes entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, también existen diferencias importantes en la evolución clínica y la distribución de la enfermedad en el tracto gastrointestinal (v. tabla 362.2). El proceso inflamatorio suele ser excéntrico y segmentario, por lo general con zonas parcheadas (zonas de intestino normal intercaladas con zonas inflamadas). Aunque la inflamación de la colitis ulcerosa se limita a la mucosa (a excepción del megacolon tóxico), la afectación gastrointestinal en la enfermedad de Crohn es con frecuencia *transmural*.

En comparación con la enfermedad de inicio en la edad adulta, en los niños es más probable que exista una afectación anatómica más extensa. En la presentación inicial, más del 50% de los pacientes tiene una afectación del íleon y el colon (ileocolitis), un 20% tiene solo enfermedad colónica y la afectación digestiva alta (esófago, estómago, duodeno) se observa hasta en el 30% de los niños. La afectación aislada del intestino delgado es mucho menos frecuente en la población pediátrica en relación con la adulta. La enfermedad colónica aislada es común en los niños <8 años de edad y puede ser indistinguible de la colitis ulcerosa. La localización anatómica de la enfermedad tiende a ampliarse a lo largo del tiempo en los niños.

La enfermedad de Crohn suele tener una distribución bimodal, con un primer pico en la adolescencia. La incidencia de la enfermedad de Crohn ha aumentado. En Estados Unidos, se ha descrito una incidencia de 4,56/100.000 para la enfermedad de Crohn y la prevalencia pediátrica es de 43/100.000.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn puede clasificarse como inflamatoria, estenosante o penetrante. Los pacientes con enfermedad del intestino delgado tienen una mayor probabilidad de tener un patrón obstructivo (muy comúnmente con dolor en la fosa ilíaca derecha) caracterizado por fibroestenosis, mientras que los que padecen enfermedad colónica tienen una mayor probabilidad de tener síntomas debido a la inflamación (diarrea, hemorragia, retortijones). Los fenotipos de la enfermedad cambian con frecuencia a medida que se alarga la duración de esta (la naturaleza inflamatoria se convierte en estenosante o penetrante) (fig. 362.5 y 362.6).

Los signos y síntomas sistémicos son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Son habituales la fiebre, el malestar y la astenia de mínimos esfuerzos. El retraso del crecimiento, con retraso de la maduración ósea y del desarrollo sexual, puede preceder a los otros síntomas en 1-2 años y su probabilidad se duplica en la enfermedad de Crohn con respecto a la colitis ulcerosa. Los niños pueden presentar como única manifestación de esta alteración un retraso del crecimiento. La disminución del ritmo de crecimiento se observa en cerca del 88% de los pacientes prepúberes diagnosticados de enfermedad de Crohn, y suele preceder a los síntomas digestivos. Las causas del retraso del crecimiento son una ingesta calórica inadecuada, la absorción subóptima o la pérdida excesiva de nutrientes, los efectos de la inflamación crónica sobre el metabolismo óseo y el apetito, así como el uso de corticoides durante el tratamiento. Suele producirse amenorrea primaria o secundaria y un retraso de la pubertad. Al contrario que la colitis ulcerosa, la enfermedad perianal (plicomas, fístulas, fisuras profundas, abscesos) es frecuente. La afectación gástrica o duodenal puede asociarse con vómitos y dolor epigástrico recurrentes. La obstrucción parcial del intestino delgado, por lo general secundaria al estrechamiento de la luz intestinal por la inflamación o las estenosis, puede producir síntomas de cólicos abdominales (en especial con las comidas), borborigmos y distensión abdominal intermitente (figs. 362.7 y 362.8). Se debe sospechar estenosis si el niño nota alivio de los síntomas en relación con una sensación brusca de borboteo de los contenidos intestinales en una zona localizada del abdomen. La obstrucción inflamatoria puede distinguirse de la obstrucción inducida por estenosis fibrosa mediante la tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética (PET/RM), que determinará el tratamiento específico (fig. 362.9).

La enfermedad penetrante se demuestra por la formación de fístulas. Las fístulas enteroentéricas o enterocolónicas (entre segmentos del intestino) suelen ser asintomáticas, aunque en caso de flujo importante o de sobrecrecimiento bacteriano pueden contribuir a la malabsorción (fig. 362.10). Las fístulas enterovesicales (entre el intestino y la vejiga) se originan desde el íleon o el colon sigmoide y se manifiestan por signos de infección urinaria, neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterovaginales se originan en el recto, producen secreción fecaloidea vaginal y son difíciles de tratar. Las fístulas enterocutáneas (entre el intestino y la piel abdominal) suelen deberse a antecedentes de anastomosis quirúrgicas previas con fugas. Los abscesos intraabdominales se asocian con fiebre y dolor, aunque pueden producir relativamente pocos síntomas. Los abscesos hepáticos o esplénicos pueden presentarse con o sin una fístula local y los anorrectales suelen originarse justo por encima del ano, a nivel de las criptas de Morgagni. Los patrones de fístulas perianales son complejos a causa de los diferentes planos tisulares. El absceso perianal suele ser doloroso, aunque las fístulas perianales producen por lo general menos síntomas de lo esperado. La presencia de un drenaje purulento se suele asociar a las fístulas perianales. El absceso del psoas secundario a una fístula intestinal puede manifestarse como dolor en la cadera, disminución de la extensión de la fístula (signo del psoas) y fiebre.

Las manifestaciones **extraintestinales** son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa; las que suelen asociarse especialmente con la enfermedad de Crohn son las úlceras aftosas orales, la artritis periférica, el eritema nodoso, las acropaquias, la epiescleritis, los cálculos renales (ácido úrico, oxalato) y la colelitiasis. Cualquiera de las alteraciones extraintestinales descritas en la sección de la EII puede manifestarse en el Crohn (v. tabla 362.3). La artritis periférica no es deformante. La presentación de manifestaciones extraintestinales se suele correlacionar con la presencia de colitis.

La afectación extensa del intestino delgado, en especial en asociación con la resección quirúrgica, puede producir un síndrome del intestino corto,

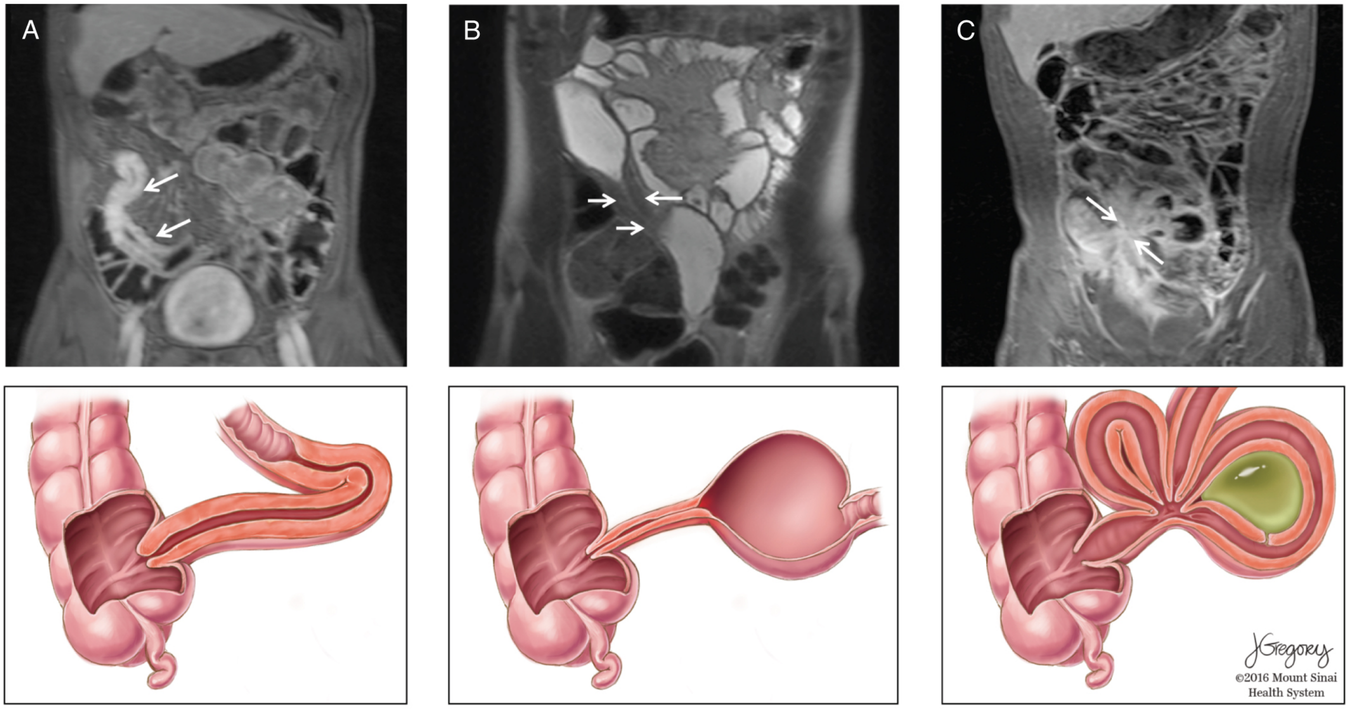

Fig. 362.6 Comportamiento de la EC según la clasificación de Montreal representada en ERM e ilustrada con los síntomas típicos **A,** La ERM potenciada en T1 con saturación de grasa tras la inyección de quelatos de gadolinio muestra engrosamiento parietal y realce en el íleon distal *(flechas)* en un paciente con EC activa. **B,** La ERM potenciada en T2 muestra un estrechamiento del segmento luminal con engrosamiento parietal y dilatación proximal *(flechas),* lo que sugiere la presencia de una estenosis. **C,** La ERM potenciada en T1 con saturación de grasa tras la inyección de quelatos de gadolinio muestra múltiples asas de intestino delgado con realce convergente, sugestivas de fístulas enteroentéricas *(flechas).* La ilustración inferior muestra una fisura o úlcera profunda y transmural que da lugar a la formación de un absceso. EC, enfermedad de Crohn; ERM, enterografía por resonancia magnética; ITU, infección del tracto urinario. *(Ilustración de Jill Gregory. Impresa con autorización de Mount Sinai Health System. De Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L: Crohn's disease,* Lancet *389:1741–1754, 2017, Fig. 1, p. 1744.)*

que es poco frecuente en niños. Las complicaciones de la disfunción o resección del íleon terminal son la malabsorción de ácido biliar con diarrea secundaria y la malabsorción de vitamina B_{12}. La esteatorrea crónica puede provocar oxaluria y cálculos renales secundarios. El incremento de la ingesta de calcio puede reducir en realidad el riesgo de nefrolitiasis secundaria a la inflamación ileal. También aumenta el riesgo de colelitiasis secundaria a la disminución de ácido biliar.

Una enfermedad con esta diversidad de manifestaciones puede tener un impacto considerable en la calidad de vida del niño afectado. Por fortuna, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn puede seguir con sus actividades normales, aunque estas deben limitarse durante los periodos de mayor intensidad de los síntomas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos principales que deben distinguirse de la enfermedad de Crohn son las enteropatías infecciosas (en el caso de la enfermedad de Crohn: ileítis terminal aguda, colitis infecciosa, parásitos intestinales y abscesos periapendiculares) (v. tablas 362.5, 362.6 y 362.8). *Yersinia* puede producir muchos de los signos radiológicos y endoscópicos del intestino delgado distal que aparecen en la enfermedad de Crohn. Los síntomas de disentería bacteriana tienen más probabilidad de confundirse con una colitis ulcerosa que con la enfermedad de Crohn. Se ha observado que la enfermedad celíaca o la infección por *Giardia* producen manifestaciones similares al Crohn, como diarrea, pérdida de peso y enteropatía perdedora de proteínas. Aunque la tuberculosis gastrointestinal es poco frecuente, puede parecerse a una enfermedad de Crohn. La perforación del intestino por un cuerpo extraño (palillo dental) puede simular una enfermedad de Crohn localizada. Aunque el linfoma del intestino delgado puede parecerse a esta alteración, suele asociarse con defectos de relleno nodular del intestino sin ulceración ni estenosis de la luz. En los niños, el linfoma intestinal es mucho menos habitual que la enfermedad de Crohn. El dolor abdominal funcional recurrente puede ser similar al dolor de la enfermedad de Crohn del intestino delgado. La *hiperplasia nodular linfoide* del íleon terminal (un hallazgo normal) puede confundirse con la ileítis del Crohn. Un dolor o una masa con fiebre en la fosa ilíaca derecha pueden deberse a un absceso periapendicular. Esta entidad en ocasiones se asocia también con diarrea.

El retraso del crecimiento puede ser la única manifestación de la enfermedad de Crohn; otros trastornos que deben descartarse son la deficiencia de hormona del crecimiento, o la enteropatía por gluten (enfermedad celíaca), el síndrome de Turner o la anorexia nerviosa. Si la artritis precede a las manifestaciones intestinales, se puede realizar un diagnóstico inicial de artritis reumatoide juvenil. La manifestación inicial puede ser una anemia refractaria que podría confundirse con una alteración hematológica primaria. La enfermedad granulomatosa crónica de la infancia puede producir cambios inflamatorios en el intestino y enfermedad perianal. El estrechamiento antral de esta enfermedad puede confundirse con las estenosis secundarias a la enfermedad de Crohn. Otras inmunodeficiencias o procesos autoinflamatorios y trastornos monogenéticos pueden presentarse con síntomas

Fig. 362.7 Enfermedad de Crohn estenótica. Hay una acusada estenosis del íleon terminal en este muchacho de 16 años de edad. Borramiento inflamatorio de los pliegues de la mucosa y pequeñas úlceras caracterizan el segmento proximal no estenosado. *(De Hoffman AD: The child with diarrhea. En Hilton SW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 267.)*

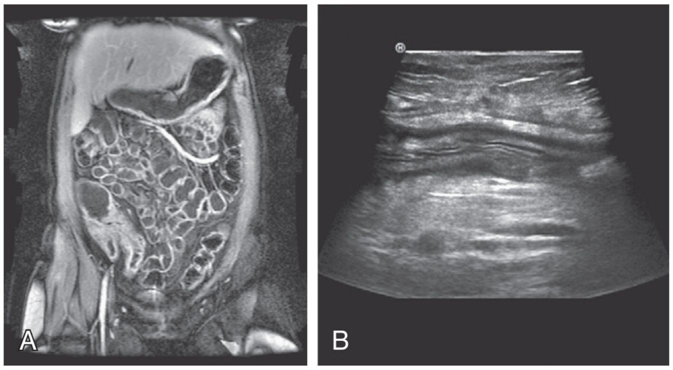

Fig. 362.8 Estenosis en la enfermedad de Crohn. **A,** Enterografía mediante resonancia magnética de una enfermedad de Crohn restringida al íleon terminal (categoría de Montreal 1) con estenosis inflamatoria. **B,** Imagen ecográfica de una estenosis intestinal en la enfermedad de Crohn. (*De Baumgart DC, Sandborn WJ: Crohn's disease,* Lancet *380:1590–1602, 2012,* Fig. 4, *p. 1596.*)

gastrointestinales sugestivos de EII, sobre todo en la enfermedad de inicio muy precoz o de inicio en los lactantes/niños pequeños (v. tabla 362.6).

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Crohn puede manifestarse por una variedad de combinaciones de síntomas (v. fig. 362.6), que al principio pueden ser sutiles (retraso del crecimiento o dolor abdominal aislado), lo que explica por qué el diagnóstico puede retrasarse hasta 1 o 2 años después de su inicio. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn depende del hallazgo de características clínicas típicas de la enfermedad (anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y hallazgos endoscópicos o radiológicos), que descartan enfermedades específicas que simulan la enfermedad de Crohn y demuestran la cronicidad. La historia incluye cualquier combinación de dolor abdominal (en especial en la fosa ilíaca derecha), diarrea, vómitos, anorexia, pérdida de peso, retraso del crecimiento y manifestaciones extraintestinales. Solo el 25% inicialmente tienen la tríada de diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. La mayoría no tienen diarrea, y solo el 25% hemorragia digestiva.

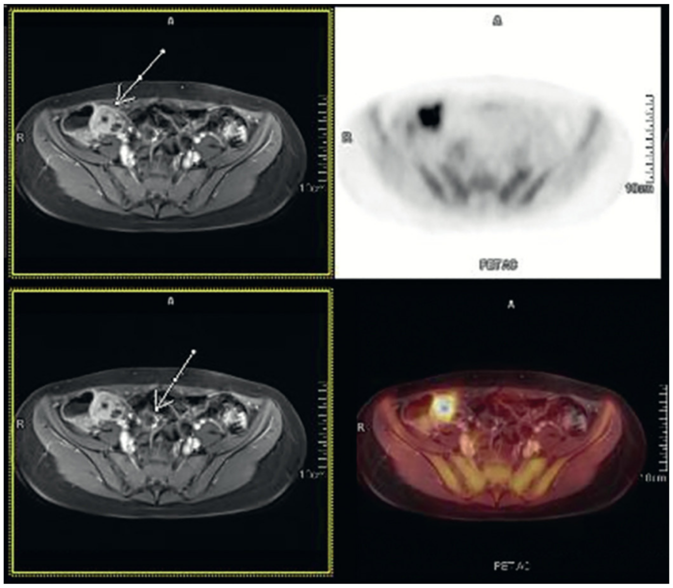

Fig. 362.9 Corregistro y fusión de PET/RM (PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética) *(imagen derecha en la fila inferior)* que muestra una estenosis fibrosa de la última asa intestinal *(arriba, flecha)* con inflamación activa e inflamación simultánea del mesenterio ileocólico *(abajo, flecha). (De Pellino G, Nicolai E, Catalano OA, et al: PET/MR versus PET/CT imaging: impact on the clinical management of small-bowel Crohn's disease,* J Crohn Colitis *10[3]:277–285, 2017, Fig. 3.)*

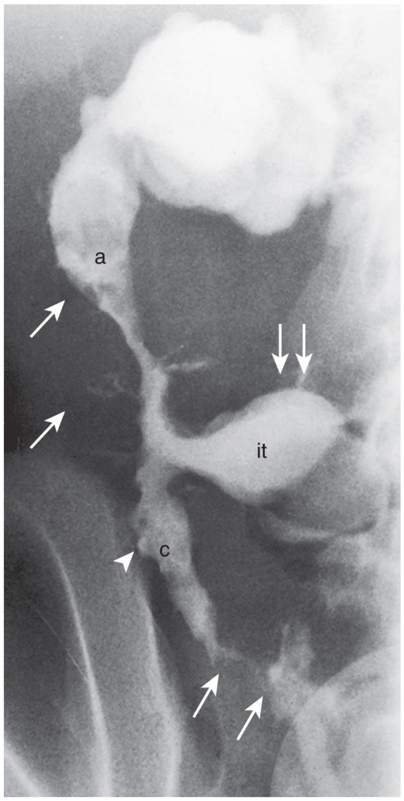

Fig. 362.10 Enfermedad de Crohn: senos y fístula. La ileocolitis intensa ha dado como resultado una fístula ileocecal *(flechas inferiores)* y formación de senos en el colon ascendente *(a) (flechas superiores, a la izquierda). c,* ciego *(punta de flecha); it,* íleon terminal *(flechas superiores, a la derecha). (De The child with diarrhea. En Hoffman AD, Hilton SW, Edwards DK, editors:* Practical pediatric radiology, *ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p. 268.)*

Tabla 362.8 Diagnóstico diferencial de los síntomas de presentación de la enfermedad de Crohn

SÍNTOMA DE PRESENTACIÓN PRIMARIO	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
Dolor en la fosa ilíaca derecha, con o sin masa	Apendicitis, infección (p. ej., *Campylobacter, Yersinia* spp.), linfoma, invaginación, adenitis mesentérica, divertículo de Meckel, quiste ovárico
Dolor abdominal periumbilical crónico o epigástrico	Síndrome de intestino irritable, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, enfermedad péptica
Hemorragia rectal, sin diarrea	Fisura, pólipo, divertículo de Meckel, síndrome de úlcera rectal
Diarrea sanguinolenta	Infección, síndrome hemolítico-urémico, púrpura de Henoch-Schönlein, intestino isquémico, colitis por radiación
Diarrea acuosa	Síndrome del intestino irritable, intolerancia a la lactosa, giardiasis, infección por *Cryptosporidium,* sorbitol, laxantes
Enfermedad perirrectal	Fisura, hemorroide (rara) infección estreptocócica, condiloma (raro)
Retraso del crecimiento	Endocrinopatía
Anorexia, pérdida de peso	Anorexia nerviosa
Artritis	Colagenosis vascular, infección
Anomalías hepáticas	Hepatitis crónica

De Kugathasan S: Diarrhea. En Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS, editors: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 287.

Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar crónicamente enfermos. Con frecuencia presentan pérdida de peso, retraso del crecimiento y desnutrición. El primer signo de retraso del crecimiento es un ritmo más lento de crecimiento en altura, que puede aparecer hasta en el 88% de los pacientes prepuberales con enfermedad de Crohn y suele preceder a los síntomas. Los niños con enfermedad de Crohn suelen estar pálidos, con un menor nivel de energía y poco apetito; este último síntoma se debe, a veces, a la asociación entre las comidas y el dolor abdominal o la diarrea. Puede observarse un dolor difuso a la palpación abdominal o localizado en la fosa ilíaca derecha, donde en ocasiones se palpa una masa blanda o una plenitud. La enfermedad perianal, cuando está presente, puede ser característica. Los plicomas anales grandes (1-3 cm de diámetro) o las fístulas perianales con drenaje purulento son sugestivas de enfermedad de Crohn. Pueden encontrarse acropaquias, signos de artritis y manifestaciones cutáneas.

El hemograma completo suele mostrar anemia, por lo general con un componente ferropénico, así como trombocitosis. A pesar de que la velocidad de sedimentación y la proteína C-reactiva están a menudo elevadas, pueden ser normales. El nivel de albúmina sérica puede estar disminuido, lo que indica una inflamación del intestino delgado o una enteropatía perdedora de proteínas. La calprotectina o la lactoferrina fecales suelen estar elevadas y cada vez se emplean más a menudo como marcadores más sensibles y específicos de inflamación intestinal que los parámetros serológicos. Numerosos marcadores serológicos, inmunitarios y genéticos pueden ser anormales, aunque aún está por definir cuáles son sus mejores aplicaciones.

En los niños con sospecha de enfermedad de Crohn, se debe realizar una exploración de los intestinos delgado y grueso, así como del tubo digestivo alto tanto con endoscopia como con estudios radiológicos. Deberían realizarse una esofagogastroduodenoscopia y una ileocolonoscopia para evaluar adecuadamente el tubo digestivo superior, el íleon terminal y todo el colon. Los hallazgos de la colonoscopia consisten en cambios inflamatorios inespecíficos parcheados (eritema, friabilidad, pérdida del patrón vascular), úlceras aftosas, úlceras lineales, nodularidad y estenosis. La biopsia puede mostrar solo cambios inflamatorios crónicos inespecíficos. Los granulomas no caseificantes, similares a los de la sarcoidosis, son los hallazgos histológicos más típicos, aunque a menudo no están presentes. La inflamación transmural también es característica, pero solo se puede identificar en las muestras quirúrgicas.

Los estudios radiológicos son necesarios para evaluar todo el intestino delgado y buscar signos de enfermedad estenosante o penetrante. En los estudios radiológicos pueden apreciarse diversos signos. Las radiografías abdominales simples pueden ser normales o mostrar una obstrucción parcial del intestino delgado, o bien imágenes en huellas dactilares en la pared colónica. Un estudio con contraste del tracto gastrointestinal superior con seguimiento del mismo a lo largo del intestino delgado muestra la presencia de úlceras aftosas y pliegues nodulares engrosados, así como estenosis de la luz. Las úlceras lineales dan un aspecto de empedrado a la superficie de la mucosa. Las asas intestinales suelen estar separadas por el engrosamiento de la pared intestinal y del mesenterio. Otras manifestaciones radiográficas que pueden sugerir una enfermedad de Crohn más grave son las fístulas entre segmentos intestinales (enteroentéricas o enterocolónicas), los trayectos fistulosos y las estenosis (v. figs. 362.7, 362.8 y 362.10).

El tránsito esofagogastroduodenal con seguimiento del contraste de bario por el intestino delgado solía ser el estudio de elección para la exploración de este último, pero la enterografía por TC y resonancia magnética (RM), así como la ecografía del intestino delgado, cada vez se utilizan más. La RM y la ecografía tienen la ventaja de no exponer al paciente a radiación ionizante. La enterografía por TC y RM también permiten evaluar la presencia de signos extraluminales, como abscesos o flemones. La RM pélvica también es útil para delimitar la extensión de la afectación perianal. La PET/RM puede ayudar a definir las lesiones obstructivas y las de tipo inflamatorio o fibroso (v. fig. 362.9).

La endoscopia con videocápsula es otra modalidad que permite evaluar la mucosa del intestino delgado. Este estudio puede poner de relieve inflamación o ulceración de la mucosa que con las modalidades de imagen tradicionales podría haberse pasado por alto. Sin embargo, la endoscopia con videocápsula está contraindicada en presencia de enfermedad estenótica, pues se requeriría una intervención quirúrgica para extraer una videocápsula que no pueda atravesar el intestino debido a una estenosis. Si se sospecha una enfermedad estenótica, se puede deglutir una cápsula de permeabilidad antes de la videocápsula para evaluar el paso a través del tracto digestivo.

TRATAMIENTO

La enfermedad de Crohn no se cura con tratamiento médico ni quirúrgico. El objetivo terapéutico es aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones de la inflamación crónica (anemia, retraso del crecimiento), evitar las recidivas, minimizar la exposición a corticoides y, si es posible, favorecer la curación de la mucosa.

Tratamiento médico

Las diferentes modalidades terapéuticas específicas utilizadas dependen de la localización de la enfermedad, la gravedad de la inflamación, la edad del paciente y la presencia de complicaciones (abscesos). Tradicionalmente se ha venido utilizando un tratamiento escalonado para la enfermedad de Crohn pediátrica, en el que la enfermedad inicial se trata con corticoides y menos medicación inmunosupresora. El siguiente paso del tratamiento se adoptaría en caso de que aumentase la gravedad de la enfermedad, que el paciente fuese refractario a la medicación o que demostrase dependencia de los corticoides. Se ha propuesto también una estrategia descendente, sobre todo en adultos, después de que en numerosos estudios se demostrase una mayor eficacia. Con esta estrategia, los pacientes con una enfermedad de Crohn moderada a grave se tratan inicialmente con fármacos modificadores de la enfermedad más potentes, con la finalidad de lograr la cicatrización de la mucosa, o una remisión profunda, en las fases iniciales de la enfermedad. Parece que esta alternativa aumenta la probabilidad de remisión a largo plazo, a la vez que disminuye la exposición a corticoides. Se han descrito mejores

tasas de remisión y de crecimiento utilizando el enfoque descendente en pediatría y esta estrategia terapéutica se utiliza cada vez más en los niños. Sin embargo, aún está por determinar el papel preciso de esta estrategia en la población pediátrica.

5-aminosalicilatos

En el caso de una enfermedad leve del íleon terminal o del colon, se intenta un ciclo inicial con mesalamina (50-100 mg/kg/día, máximo 3-4 g). Existen formulaciones farmacéuticas específicas que liberan el compuesto activo 5-ASA en el intestino delgado, el íleon y en el colon, o solo en el colon. Las preparaciones rectales se utilizan para la inflamación del colon distal.

Antibióticos/probióticos

Diversos antibióticos, como el metronidazol (10-22,5 mg/kg/día), se utilizan en las complicaciones infecciosas y son el tratamiento de primera línea para la enfermedad perianal (aunque esta suele recidivar cuando se interrumpe el antibiótico). Además las dosis bajas de antibióticos pueden ser eficaces para el tratamiento de las formas leves o moderadas de Crohn. Hasta la fecha, no se ha demostrado que los probióticos sean eficaces para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn pediátrica.

Corticoides

Los corticoides siguen siendo un pilar fundamental del tratamiento para las exacerbaciones agudas de la enfermedad de Crohn pediátrica, porque suprimen con eficacia la inflamación aguda y alivian los síntomas con rapidez (prednisona, 1-2 mg/kg/día, máximo 40-60 mg). El objetivo es disminuir de forma progresiva las dosis tan pronto como la enfermedad sea quiescente. Las pautas de descenso pueden variar y la enfermedad puede reactivarse durante este proceso. No está indicado continuar los corticoides como tratamiento de mantenimiento, porque, además de sus efectos secundarios, aparece tolerancia y los esteroides no han demostrado que modifiquen la evolución de la enfermedad ni que favorezcan la curación de la mucosa. También se utiliza una formulación especial de budesonida de liberación ileal controlada. Se trata de un corticoide con actividad antiinflamatoria local sobre la mucosa intestinal y con un elevado metabolismo de primer paso hepático que también se emplea en la enfermedad ileal o ileocecal leve o moderada (dosis adulta, 9 mg/día). La budesonida de liberación mantenida parece ser más eficaz que la mesalamina en el tratamiento de la enfermedad ileocólica, pero es menos eficaz que la prednisona. Aunque la budesonida es menos eficaz que los corticoides tradicionales, provoca menos efectos secundarios relacionados con los esteroides.

Inmunomoduladores

Alrededor del 70% de los pacientes necesitan un aumento escalonado del tratamiento farmacológico durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. En algunas personas con una escasa respuesta a la prednisona o que son corticodependientes, los inmunomoduladores, como la azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) o la 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/día) pueden ser eficaces. Dado que el efecto beneficioso de estos fármacos puede retrasarse hasta 3-4 meses después de iniciado el tratamiento, no son útiles de forma aguda; el empleo precoz de estos fármacos puede ayudar a disminuir las dosis acumuladas de prednisona en los primeros 1-2 años de tratamiento. Las variaciones genéticas en los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de estos agentes (tiopurina-*S*-metiltransferasa o TPMT) pueden afectar a las tasas de respuesta y a la potencial toxicidad. Se han desarrollado trastornos linfoproliferativos por el uso de tiopurina en pacientes con EII. Otros efectos tóxicos frecuentes son hepatitis, pancreatitis, aumento de riesgo de cáncer cutáneo, aumento de riesgo de infecciones y un ligero aumento del riesgo de linfomas.

El metotrexato es otro inmunomodulador eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y ha demostrado que mejora la velocidad de ganancia de talla en el primer año de administración. Las ventajas de este fármaco consisten en su posología una vez a la semana por vía subcutánea u oral (10-15 mg/m^2, dosis de adulto 25 mg/semana), así como un inicio de acción más rápido (6-8 semanas) que la azatioprina o la 6-mercaptopurina. Se suele administrar simultáneamente ácido fólico para reducir los efectos secundarios de la medicación. La administración de ondansetrón antes del metotrexato parece disminuir el riesgo de náuseas, que es el efecto adverso más frecuente. La toxicidad más frecuente es la hepatitis. Los inmunomoduladores son eficaces para el tratamiento de las fístulas perianales.

Terapia biológica

El tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a los mediadores de la inflamación se utiliza en los pacientes con enfermedad de Crohn. El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF-α, ha demostrado ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión y la curación de la mucosa en la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave, la curación de las fístulas perianales, el ahorro en el uso de esteroides y la prevención de recidivas postoperatorias. Los datos pediátricos han respaldado además que se logra un mejor crecimiento con la administración de este fármaco. Su inicio de acción es bastante rápido y se administra inicialmente en tres infusiones durante un periodo de 6 semanas (semanas 0, 2 y 6), seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La duración de la respuesta al infliximab es variable y a menudo es necesario intubación aumentando la dosis (dosis mayores o a intervalos más breves). La determinación de los valores séricos de infliximab antes de la infusión puede ayudar a guiar las decisiones de la posología. Los efectos adversos son reacciones a la infusión, mayor incidencia de infecciones (especialmente reactivación de la tuberculosis latente), mayor riesgo de linfoma y desarrollo de autoanticuerpos. El desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (ATI) se asocia con una mayor incidencia de reacciones a la infusión y una menor duración de la respuesta. La posología pautada de forma regular del infliximab, a diferencia de su administración episódica a demanda, se asocia con una reducción de la concentración de ATI. Se debería realizar una prueba de derivado proteico purificado (PPD) para tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

El adalimumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF-α totalmente humanizado que se administra por vía subcutánea, también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn crónicamente activa moderada o grave en adultos y niños. Después de una dosis de carga, suele administrarse cada 2 semanas, aunque a veces es preciso aumentar la dosis escalonadamente. El vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos hacia el aparato digestivo, está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adultos. Al igual que el infliximab, el vedolizumab se administra inicialmente en tres infusiones durante un periodo de 6 semanas seguidas de una dosis de mantenimiento comenzando cada 8 semanas. Sin embargo, el inicio de acción del vedolizumab es más lento en comparación con el infliximab y el adalimumab. Por tanto, puede que se requieran tratamientos concomitantes hasta observar una respuesta. Puede ser necesario aumentar la dosis a cada 4 semanas en algunos pacientes que dejan de responder, pero esto se está estudiando. El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra las interleucinas 12 y 23, se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave activa de forma crónica en adultos. Se administra una dosis de carga por vía intravenosa, seguida de una dosis de mantenimiento por vía subcutánea cada 8 semanas. En la actualidad, se están evaluando nuevas moléculas antiadhesión selectivas y tratamientos de molécula pequeña, como un oligonucleótido antisentido por vía oral dirigido contra SMAD7 que actúa sobre la señalización del TGF-β.

Tratamiento nutricional enteral

La terapia nutricional enteral exclusiva, mediante la cual se aportan todas las calorías que necesita el paciente a través de una fórmula, es eficaz como tratamiento primario y de apoyo. El abordaje con nutrición enteral es rápido en el comienzo de la respuesta y tan eficaz como otros tratamientos. Los estudios pediátricos sugieren una eficacia similar a la prednisona para la mejora de los síntomas clínicos, pero el tratamiento nutricional enteral es mejor que los esteroides para la verdadera curación de la mucosa. Como los pacientes afectados tienen poco apetito y estas fórmulas son relativamente desagradables, se administran en infusión nasogástrica o por gastrostomía, por lo general de noche. Las ventajas son que está relativamente exenta de efectos secundarios, que evita problemas asociados con la administración de corticoides y que trata simultáneamente la rehabilitación nutricional. Los niños pueden participar en las actividades diarias normales. Un inconveniente importante de este abordaje es que los pacientes no son capaces de tomar una dieta normal porque están recibiendo todas sus calorías de la fórmula. Una estrategia novedosa con éxito consiste en administrar el 80-90% de las necesidades calóricas a través de una fórmula, permitiendo que los niños ingieran algo, y podría ser la opción ideal en los niños con problemas de crecimiento.

Los suplementos orales hipercalóricos, aunque son eficaces, no se suelen tolerar porque inducen saciedad precoz o exacerban los síntomas (dolor abdominal, vómitos o diarrea). Sin embargo, deben plantearse en casos de niños cuya ganancia ponderal sea subóptima, incluso aunque no sean candidatos para el tratamiento nutricional enteral exclusivo. Se ha demostrado la eficacia de la administración continua de alimentación nocturna por vía nasogástrica en casos de desnutrición crónica y retraso del crecimiento, con un riesgo de complicaciones mucho menor que la hiperalimentación parenteral.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se debería reservar para indicaciones muy precisas. La tasa de recidiva después de la resección intestinal es elevada (>50% en 5 años); el riesgo de requerir una cirugía adicional aumenta con cada operación. Las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica son: desarrollo de fístulas o estenosis, fuga anastomótica, obstrucción parcial postoperatoria del intestino delgado secundaria a adherencias y el síndrome del intestino corto. La cirugía es el tratamiento de elección en la enfermedad localizada en el intestino delgado o en el colon, que no responde al tratamiento médico, la perforación intestinal, las estenosis fibrosadas con obstrucción parcial sintomática del intestino delgado y la hemorragia incoercible. El absceso intraabdominal o hepático algunas veces puede tratarse con éxito mediante un catéter de drenaje guiado por ecografía o mediante TC y antibioticoterapia intravenosa concomitante. Si este abordaje no es eficaz, se requiere un drenaje quirúrgico abierto. El retraso del crecimiento se consideró en su momento una indicación de resección; si no hay otras indicaciones, esta estrategia no ha demostrado ser beneficiosa y se prefiere un tratamiento médico y/o terapia nutricional.

Con frecuencia, el absceso perianal debe drenarse, a no ser que lo haga de forma espontánea. En general, las fístulas perianales reciben un tratamiento combinado médico y quirúrgico. A menudo, el cirujano coloca un drenaje a través de la fístula para dejar su trayecto abierto y drenando activamente mientras se administra el tratamiento médico, para evitar la formación de un absceso perianal. Una fístula perianal muy sintomática puede requerir una fistulotomía; sin embargo, esta técnica solo debe plantearse si la localización permite no lesionar el esfínter.

El abordaje quirúrgico de la enfermedad de Crohn consiste en extirpar una región intestinal lo más limitada posible. No existen pruebas de que la extirpación del intestino hasta los márgenes libres de lesiones histológicas evolucione mejor que la extirpación exclusiva de las áreas muy afectadas. Esto último reduce el riesgo de síndrome del intestino corto. El abordaje laparoscópico cada vez se utiliza más y permite acortar el tiempo de recuperación postoperatoria. Una técnica para tratar las estenosis sintomáticas del intestino delgado es realizar una plastia de la estenosis en lugar de una resección. El cirujano lleva a cabo una incisión longitudinal a lo largo de la estenosis y después cierra la incisión con suturas transversales. Este abordaje es ideal para estenosis cortas sin enfermedad activa. La tasa de reintervención no es mayor con esta técnica que con la resección y permite preservar la longitud del intestino. El tratamiento médico postoperatorio con agentes tales como mesalamina, metronidazol, azatioprina y, más recientemente, infliximab, se administra con frecuencia para disminuir la probabilidad de recidiva postoperatoria.

La enfermedad perianal grave puede ser incapacitante y difícil de tratar si no responde al tratamiento médico. La derivación del colon puede permitir que esta zona esté menos activa; pero cuando se vuelve a conectar, la actividad de la enfermedad suele recidivar.

Apoyo

Los problemas psicosociales del niño con enfermedad de Crohn son la sensación de ser diferente, la preocupación sobre la imagen corporal, la dificultad para participar de forma completa en actividades propias de su edad y los conflictos familiares secundarios al estrés añadido por la enfermedad. El apoyo social es un componente importante del tratamiento de esta enfermedad. Con frecuencia, los padres están interesados en conocer a niños con problemas similares, aunque los niños suelen rechazarlo. El apoyo social y el consejo psicológico individual son esenciales en la aceptación de un problema difícil en una edad que ya tiene bastantes problemas de ajuste. Los pacientes que están socialmente «conectados» evolucionan mejor. Un aspecto importante del tratamiento es la educación continua sobre la enfermedad, dado que los niños suelen colaborar mejor si comprenden y se anticipan a los problemas. La Crohn and Colitis Foundation of America tiene sedes locales en todo Estados Unidos y financia varios campamentos de 1 semana regionales para niños con esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Crohn es un trastorno crónico asociado con una morbilidad elevada y una mortalidad baja. Los síntomas suelen recidivar a pesar del tratamiento y, muchas veces, sin una explicación aparente. La pérdida de peso y el retraso del crecimiento suelen mejorar con tratamiento y atendiendo a las necesidades nutricionales. Hasta en un 15% de los niños con un retraso del crecimiento precoz secundario a la enfermedad de Crohn, el crecimiento lineal disminuye de forma permanente. La osteopenia es particularmente habitual en personas con desnutrición crónica y exposición frecuente a dosis elevadas de corticoides. La absorciometría de rayos X de doble energía puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar osteopenia. Los fármacos que permiten limitar el uso de corticoides, los ejercicios con pesos y la mejora nutricional, incluida la suplementación con vitamina D y calcio, pueden mejorar la mineralización ósea. Algunas de las manifestaciones extraintestinales pueden, por sí mismas, ser una causa destacada de morbilidad. Entre ellas se incluye la colangitis esclerosante, la hepatitis crónica activa, el pioderma gangrenoso y la espondilitis anquilopoyética.

El área intestinal afectada y las complicaciones del proceso inflamatorio tienden a aumentar con el tiempo, y consisten en estenosis intestinales, fístulas, enfermedad perianal y abscesos intraabdominales o retroperitoneales. La mayoría de las personas con enfermedad de Crohn precisa en alguna ocasión cirugía por alguna de estas complicaciones diversas; la tasa de reintervención es elevada. La cirugía pocas veces es curativa y debe evitarse salvo en las indicaciones específicas citadas previamente. Un tratamiento farmacológico más intensivo y en una fase más temprana de la enfermedad con el objetivo de curar la mucosa puede mejorar el pronóstico a largo plazo, y es un campo en el que se está investigando. El riesgo de cáncer de colon en personas con colitis de Crohn de larga duración se acerca a las tasas observadas en la colitis ulcerosa, y está indicada una colonoscopia de control después de 10 años de enfermedad colónica.

A pesar de estas complicaciones, la mayoría de los niños con enfermedad de Crohn lleva una vida activa y plena, con reactivaciones intermitentes de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

362.3 Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

La EII puede clasificarse según la edad de comienzo: EEI de inicio pediátrico (<17 años), inicio precoz (<10 años), inicio muy precoz (<6 años), inicio en lactantes/niños pequeños (0-2 años) e inicio neonatal (<28 días). La incidencia de EII pediátrica está aumentando y las tasas más elevadas de incremento se observan en niños pequeños. La EEI de inicio muy precoz (EII-IMP) supone hasta el 15% de los casos de EII de inicio pediátrico, con una prevalencia estimada de 14/100.000 niños. Alrededor del 1% de los niños con EII se diagnostican antes de los 2 años.

Aunque la EII es un trastorno complejo en la que la genética, el sistema inmunitario, el microbioma y los factores ambientales intervienen en su desarrollo, los niños con EII-IMP son más propensos a tener una causa monogénica de su enfermedad. Los avances en los análisis genéticos han permitido identificar nuevas vías genéticas relacionadas con el desarrollo de la EII-IMP. Muchas de estas vías contienen genes asociados con inmunodeficiencias primarias (v. tablas 362.1 y 362.6). Los antecedentes familiares de EII en familiares de primer grado son más frecuentes en niños diagnosticados a una edad más precoz. Alrededor del 44% de los niños diagnosticados de colitis ulcerosa antes de los 2 años tienen un familiar de primer grado con EII, frente al 19% de los niños mayores con EII.

La EII-IMP tiene un fenotipo clínico particular, caracterizado por una mayor probabilidad de afectación extensa del colon y una tendencia mayor hacia una evolución más agresiva de la enfermedad que es refractaria a los tratamientos convencionales. Sin embargo, existe un espectro de presentaciones clínicas en esta población, incluidos pacientes con formas más leves de la enfermedad y una evolución más tradicional de esta. Los pacientes más jóvenes con EII pueden presentar cualquier combinación de diarrea, dolor abdominal, vómitos y retraso del crecimiento. Puede producirse una enfermedad perirrectal grave que suele asociarse con formas monogénicas de EII-IMP, incluidas las causadas por mutaciones del gen del receptor de la interleucina 10.

El diagnóstico de EII se confirma en última instancia mediante endoscopia alta e ileocolonoscopia. Se pueden observar los hallazgos histológicos clásicos de EII, aunque los hallazgos atípicos, como la presencia de una apoptosis epitelial extensa, podrían indicar la existencia de una enfermedad monogénica. La mayoría de los niños con EII-IMP tendrán una inflamación asociada del colon en la ileocolonoscopia. Sin embargo, la inflamación puede de ser extensa y afectar a todo el colon, lo que dificulta diferenciar entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; en el 11-22% de los pacientes con EII-IMP se diagnostica inicialmente una *colitis indeterminada.* Además, en el 60% de los pacientes con EII-IMP se establece un diagnóstico inicial de colitis ulcerosa. Sin embargo, debido a que los niños con EII-IMP son más propensos a presentar una extensión de la enfermedad con el tiempo, algunos

pacientes en quienes se diagnosticó inicialmente una colitis indeterminada o una colitis ulcerosa pueden reclasificarse al final como afectados por una enfermedad de Crohn más adelante.

El diagnóstico diferencial de la EII-IMP es similar al de los niños mayores y adultos, incluidas las colitis infecciosas y alérgicas (v. tabla 362.5). Sin embargo, las inmunodeficiencias primarias, como la enfermedad granulomatosa crónica, la inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencias combinada grave, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X son los cuadros principales en el diagnóstico diferencial (v. tabla 362.6). Por tanto, la evaluación inmunológica es un componente crucial del diagnóstico y del tratamiento. Los antecedentes de autoinmunidad, infecciones atípicas, infecciones recidivantes, trastornos cutáneos y/o anomalías del pelo podrían indicar una inmunodeficiencia subyacente. Las pruebas de laboratorio podrían incluir el análisis citométrico de dihidrorrodamina, inmunoglobulinas cuantitativas, títulos vacunales, así como análisis de la función de los linfocitos B y T. Se pueden realizar análisis inmunológicos más específicos en función de la historia clínica. Las modalidades de análisis genéticos, como la secuenciación del exoma completo, son útiles para identificar vías monogénicas raras responsables del desarrollo de la enfermedad.

No existen unas guías de consenso oficiales sobre el tratamiento de los niños con EII-IMP. Los niños más pequeños son más propensos a no responder a los tratamientos convencionales, como la 5-ASA, los inmunomoduladores y las terapias biológicas, y requieren una intervención quirúrgica. Las decisiones quirúrgicas deben tomarse con cautela en los niños muy pequeños, pues la enfermedad puede extenderse desde el colon al intestino delgado con el tiempo. Una enfermedad más extensa y más grave en el momento de la presentación podría explicar las tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los niños más pequeños. Sin embargo, otros niños pueden no responder a los tratamientos convencionales si la inflamación se produce por una enfermedad monogénica sobre la que no actúan dichos tratamientos. Por tanto, en los niños con una inmunodeficiencia primaria o con una enfermedad monogénica nueva subyacente, la vía específica de la enfermedad implicada puede influir en las decisiones terapéuticas. En algunos casos, el trasplante de médula ósea puede ser un tratamiento necesario para la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 363 Gastroenteritis eosinofílica

Ronen E. Stein y Robert N. Baldassano

Esta enfermedad consiste en una serie alteraciones infrecuentes y poco conocidas que tienen en común la infiltración del estómago y el intestino delgado por eosinófilos y eosinofilia periférica. También pueden afectar al esófago y al intestino grueso. La infiltración eosinofílica tisular puede afectar a la mucosa, la muscular o la serosa. La implicación de la capa mucosa es la más frecuente y se diagnostica al identificar una gran cantidad de eosinófilos en muestras de biopsia del antro gástrico o el intestino delgado. La endoscopia puede mostrar gastritis o colitis, ulceración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, así como nódulos. Este proceso puede solaparse clínicamente con trastornos de hipersensibilidad a las proteínas de la dieta que afectan al intestino delgado y al colon. Puede que no haya eosinofilia periférica. En el diagnóstico diferencial también se engloban la enfermedad celíaca, la enfermedad granulomatosa crónica, las enfermedades del tejido conjuntivo y vasculitis (granulomatosis eosinofílica con poliangitis), múltiples infecciones (sobre todo parasitarias), el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad intestinal inflamatoria precoz, fármacos (tacrolimús, enalapril, naproxeno, interferón, rifampicina, azatioprina) y, en pocas ocasiones, los tumores malignos. Son habituales las alergias a múltiples alimentos, las alergias estacionales, la atopia, el eczema y el asma. Los niveles séricos de IgE suelen estar elevados. Puede haber anomalías de laboratorio como hipoalbuminemia, anemia ferropénica y elevación de enzimas hepáticas.

La presentación de la gastroenteritis eosinofílica es inespecífica. Los síntomas se correlacionan a menudo con las capas del aparato digestivo afectadas. La afectación de la mucosa puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemorragia digestiva, enteropatía perdedora de proteínas o malabsorción. La afectación de la muscular mucosa puede provocar obstrucción (especialmente del píloro) o invaginación, mientras que la actividad serosa produce distensión abdominal y ascitis eosinofílica. La presentación en lactantes puede ser similar a la estenosis pilórica. Las pruebas de laboratorio a menudo muestran una eosinofilia periférica, elevación de la concentración sérica de IgE, hipoalbuminemia y anemia.

El curso de la enfermedad suele ser crónico y debilitante, con exacerbaciones graves esporádicas. Aunque las dietas elementales son eficaces casi siempre para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica aislada (v. cap. 350), no siempre tienen éxito para el tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica. El cromoglicato sódico por vía oral y el montelukast tienen éxito en ocasiones. Muchos pacientes requieren tratamiento para las exacerbaciones agudas de la enfermedad con corticoides sistémicos, que a menudo son eficaces. Puede que también se requieran corticoides sistémicos a largo plazo. La budesonida oral (un corticoide con actividad antiinflamatoria local sobre la mucosa intestinal y una absorción sistémica limitada debido a un metabolismo de primer paso hepático elevado) puede utilizarse para el tratamiento a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 364 Trastornos de malabsorción

Raanan Shamir

Todos los trastornos de malabsorción se asocian con una disminución de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta. La malabsorción puede ser consecuencia de un defecto de la **digestión** de nutrientes en la luz intestinal o de la **absorción** por la mucosa. Los trastornos de malabsorción pueden clasificarse en anomalías generalizadas de la mucosa que suelen causar malabsorción de múltiples nutrientes (tabla 364.1), o trastornos de malabsorción de nutrientes específicos (malabsorción de carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos) (tabla 364.2). Casi todos los trastornos de malabsorción se acompañan de diarrea crónica, que agrava aún más la malabsorción (v. cap. 367).

ENFOQUE CLÍNICO

Las características clínicas dependen de la extensión y del tipo del nutriente mal absorbido. Las características de presentación comunes, especialmente en los niños pequeños con malabsorción, son diarrea, distensión abdominal e insuficiencia ponderal, con disminución en los percentiles del crecimiento. En la exploración física se observa distensión abdominal, emaciación muscular y desaparición de la grasa subcutánea, con laxitud de los pliegues cutáneos (fig. 364.1). Las consecuencias nutricionales de la malabsorción son más espectaculares en los niños pequeños, por lo limitado de las reservas de energía y la mayor proporción de ingesta calórica que se utiliza para la ganancia de peso y el crecimiento en altura. En los niños mayores, la malnutrición puede dar lugar a retraso del crecimiento, como se observa comúnmente en los niños con un diagnóstico tardío de enfermedad celíaca (EC). Si no se trata, el crecimiento longitudinal se retrasa, y con una malnutrición prolongada puede producirse la muerte (v. cap. 57). Este desenlace extremo suele quedar restringido a los niños que viven en los países en vías de desarrollo, donde los recursos para proporcionar un apoyo nutricional enteral y parenteral pueden ser limitados. Sin embargo, las causas monogénicas suelen provocar fallo de medro en todos los países. Los hallazgos específicos en la exploración pueden guiar hacia un trastorno concreto: el edema suele asociarse con una enteropatía perdedora de proteínas (EPP), dedos en palillo de tambor con la

Tabla 364.1	Trastornos de malabsorción y diarrea crónica asociados a defectos generalizados de la mucosa
TRASTORNOS DE LA MUCOSA	
Enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca)	
Enteropatías por sensibilidad a la leche de vaca y otras proteínas	
Enteropatía eosinofílica	
ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS	
Linfangiectasia (congénita o adquirida)	
Trastornos que causan inflamación de la mucosa intestinal, enfermedad de Crohn	
DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA MUCOSA INTESTINAL	
Enfermedad por inclusión microvellosa	
Enteropatía en penacho	
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos	
Deficiencia de heparán sulfato en el enterocito	
Anendocrinosis entérica (mutaciones de *NEUROG 3, PCSK1*)	
Síndrome tricohepatoentérico	
TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA	
Trastornos por inmunodeficiencia congénita	
Deficiencia selectiva de IgA (puede asociarse a enfermedad celíaca)	
Inmunodeficiencia combinada grave	
Agammaglobulinemia	
Hipogammaglobulinemia ligada al X	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	
Inmunodeficiencia común variable	
Enfermedad granulomatosa crónica	
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	
Infección por VIH	
Tratamiento inmunosupresor y después del trasplante de médula ósea	
ENTEROPATÍA AUTOINMUNE	
IPEX (disregulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía, *e*nteropatía, herencia ligada al cromosoma *X*)	
Síndromes similares al IPEX	
Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1	
VARIOS	
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado	
Síndrome de intestino corto	
Síndrome de asa ciega	
Enteritis por radiación	
Malnutrición calórico-proteica	
Enfermedad de Crohn	
Seudoobstrucción	

fibrosis quística y la EC, la excoriación perianal y la distensión abdominal por gases con malabsorción de carbohidratos, la erupción perianal y perioral con la acrodermatitis enteropática, las anomalías del pelo con el síndrome de Menkes, síndrome tricohepatoentérico (THE) y las características faciales típicas con el síndrome de Johanson-Blizzard.

Muchos niños con trastornos de malabsorción tienen muy buen apetito e intentan compensar las pérdidas fecales de proteínas y de energía. En la insuficiencia pancreática exocrina, las pérdidas fecales de hasta el 40% de las proteínas ingeridas y de la energía no causan malnutrición, con tal de que se compensen con un aumento del apetito. En las afecciones asociadas con atrofia o inflamación de las vellosidades (EC, enteropatía postinfecciosa), las pérdidas fecales de proteínas y energía suelen ser modestas, pero la asociación de anorexia y una menor ingesta de alimentos da lugar a malnutrición.

La valoración nutricional constituye una parte importante de la evaluación clínica en los niños que padecen trastornos de malabsorción (v. cap. 55). Una malabsorción prolongada de calcio y de vitamina D puede causar una menor densidad mineral ósea y osteopatía metabólica (a menudo refractaria a la vitamina D oral), con un mayor riesgo de fracturas óseas. La malabsorción de vitamina K, con independencia del mecanismo subyacente (malabsorción de grasa, atrofia de la mucosa), puede dar lugar a coagulopatía. Una EPP grave se asocia a menudo con síndromes de malabsorción (EC, trastornos

Tabla 364.2	Clasificación de los trastornos de malabsorción y diarrea crónica en función del nutriente predominante que es malabsorbido
MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS	
Malabsorción de lactosa	
Deficiencia congénita de lactasa	
Hipolactasia (tipo adulto)	
Deficiencia secundaria de lactasa	
Deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa	
Malabsorción de glucosa y galactosa	
MALABSORCIÓN DE LÍPIDOS	
Insuficiencia pancreática exocrina	
Fibrosis quística	
Síndrome de Schwachman-Diamond	
Síndrome de Johanson-Blizzard	
Síndrome de Pearson	
Insuficiencia pancreática exocrina secundaria	
Pancreatitis crónica	
Malnutrición proteicocalórica	
Disminución de la secreción de pancreozimina/colecistocinina	
Deficiencia enzimática aislada	
Deficiencia de enterocinasa	
Deficiencia de tripsinógeno	
Deficiencia de lipasa/colipasa	
Alteración de la circulación enterohepática de sales biliares	
Hepatopatía colestásica	
Defectos de síntesis de ácidos biliares	
Desconjugación de los ácidos biliares (sobrecrecimiento bacteriano)	
Malabsorción de ácidos biliares (enfermedad del íleon terminal)	
Trastornos del borde en cepillo intestinal	
Enteropatía alérgica	
Enteropatía autoinmune	
Trastornos de la formación y el transporte de los quilomicrones por los enterocitos a los linfáticos	
Abetalipoproteinemia	
Hipobetalipoproteinemia homocigota	
Enfermedad por retención de quilomicrones (enfermedad de Anderson)	
Trastornos del flujo linfático	
Linfangiectasia primaria/secundaria	
MALABSORCIÓN DE PROTEÍNAS/AMINOÁCIDOS	
Intolerancia proteica lisinúrica (defecto del transporte de aminoácidos dibásicos)	
Enfermedad de Hartnup (defecto de aminoácidos neutros libres)	
Síndrome del pañal azul (malabsorción aislada de triptófano)	
Enfermedad de la orina de secadero de lúpulo (defecto de la absorción de metionina)	
Síndrome de Lowe (malabsorción de lisina y arginina)	
Deficiencia de enterocinasa	
Enteropatía perdedora de proteínas	
Mutación de *DGAT1*	
Trastornos congénitos de la glucosilación	
Deficiencia de CD55	
MALABSORCIÓN DE MINERALES Y VITAMINAS	
Diarrea congénita de cloruro	
Defecto congénito de la absorción de sodio	
Acrodermatitis enteropática (malabsorción de zinc)	
Enfermedad de Menkes (malabsorción de cobre)	
Raquitismo dependiente de vitamina D	
Malabsorción de folato	
Congénita	
Secundaria a lesión de la mucosa (enfermedad celíaca)	
Malabsorción de vitamina B_{12}	
Anemia perniciosa autoinmune	
Disminución de ácido gástrico (antagonistas de H_2 o inhibidores de la bomba de protones)	
Enfermedad o resección del íleon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn)	
Errores congénitos del transporte y metabolismo de la vitamina B_{12}	
Hipomagnesemia primaria	
INDUCIDOS POR FÁRMACOS	
Sulfasalazina: malabsorción de ácido fólico	
Colestiramina: malabsorción de calcio y lípidos	
Anticomiciales como la difenilhidantoína (causa deficiencia de vitamina D y ácido fólico y malabsorción de calcio)	
Supresión ácida gástrica: vitamina B_{12}	
Metotrexato: lesión de la mucosa	

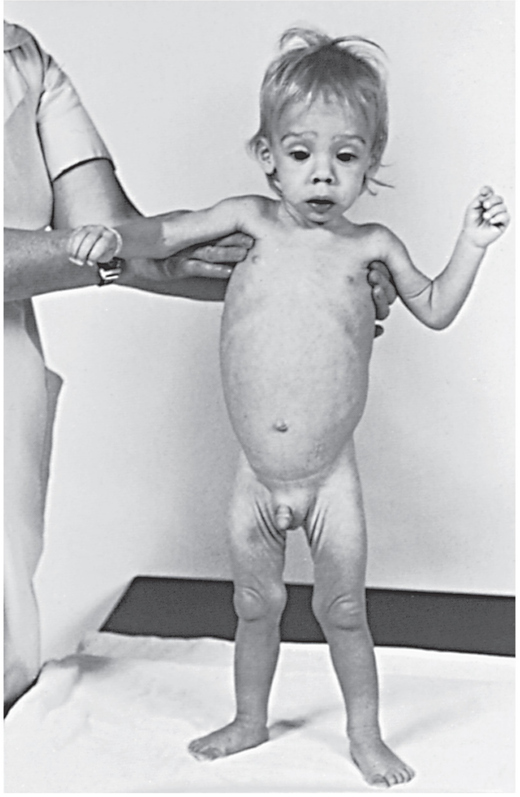

Fig. 364.1 Niño de 18 meses de edad con enfermedad celíaca activa. Obsérvense los pliegues cutáneos laxos, la acusada atrofia muscular proximal y el abdomen globuloso. El niño se ve enfermo.

congénitos de la glucosilación, linfangiectasia intestinal) y causa hipoalbuminemia y edema. Otras deficiencias en nutrientes son la malabsorción de hierro, que causa anemia microcítica y un bajo recuento de reticulocitos, unas bajas concentraciones séricas de folato en afecciones asociadas con atrofia de la mucosa, sobre todo en la porción proximal del intestino delgado, y unas bajas concentraciones séricas de vitamina A y de vitamina E en la malabsorción de grasa.

La evaluación de un niño con malabsorción debe realizarse de forma secuencial. La anamnesis por sí sola puede no ser suficiente para obtener un diagnóstico específico, pero puede dirigir al pediatra hacia un enfoque más estructurado y racional. La diarrea es la principal expresión clínica de la malabsorción. El comienzo de la diarrea en la infancia temprana sugiere un defecto congénito (tabla 364.3). En la diarrea secretora por trastornos como la diarrea congénita por cloruros (DCC) y en la enfermedad de inclusión microvellosa (EIMV), la diarrea es acuosa y abundante, y puede confundirse con orina (v. cap. 367). El comienzo de los síntomas después de la introducción de un alimento concreto en la alimentación de un niño puede proporcionar pistas sobre el diagnóstico, como se observa con la sacarosa en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. La naturaleza de la diarrea puede ser de utilidad: la diarrea acuosa explosiva sugiere malabsorción de carbohidratos; las heces sueltas y voluminosas se asocian con la EC, y las heces pastosas y amarillentas malolientes sugieren una insuficiencia del páncreas exocrino. El color de las heces no suele ser de utilidad; unas heces verdes con «guisantes y zanahorias» no digeridos pueden sugerir un tránsito intestinal rápido en la diarrea de los niños pequeños, que, por sí misma, es una afección autolimitada y no se asocia con fallo de medro.

Después de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio (v. a continuación cap. 364.1), las biopsias intestinales pueden ayudar al diagnóstico. Se suelen realizar para las enfermedades crónicas en lugar de agudas (que pueden ser autolimitadas). La atrofia generalizada de las vellosidades de la mucosa (mucosa plana) se puede asociar con malabsorción de múltiples *macro-* y *micronutrientes* y tiene un diagnóstico diferencial amplio (v. cap. 364.2).

Tabla 364.3 Enfermedades diarreicas que se manifiestan en el periodo neonatal

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Enteropatía congénita	
Enfermedad por inclusión microvellosa	Diarrea secretora
Enteropatía en penacho	Diarrea secretora
Defecto congénito del transporte intestinal	
Malabsorción congénita de glucosa-galactosa	Diarrea ácida Esteatorrea
Malabsorción congénita de ácidos biliares	Diarrea secretora, alcalosis metabólica
Diarrea congénita de cloruro	
Diarrea congénita de sodio (mutación de *GUCY2C*)	Hidramnios, diarrea secretora
Deficiencia enzimática aislada congénita	
Deficiencia congénita de lactasa	Diarrea ácida
Deficiencia congénita de enterocinasa	Fallo de medro, edema
Deficiencia congénita de tripsinógeno	Fallo de medro, edema
Deficiencia congénita de lipasa y/o colipasa	Fallo de medro, heces aceitosas
Anendocrinosis entérica (mutación de *NEUROG 3*)	Acidosis hiperclorémica, fallo de medro
Inmunodeficiencia y enfermedades autoinflamatorias (v. tabla 362.6)	Fallo de medro, infecciones oportunistas, eccema

364.1 Evaluación de niños con sospecha de malabsorción intestinal

Firas Rinawi y Raanan Shamir

La elección de los estudios de investigación se orienta por la anamnesis y la exploración física. En un niño que presenta diarrea crónica o recidivante, el estudio diagnóstico inicial debe constar de coprocultivos y pruebas de anticuerpos para parásitos, estudio microscópico de las heces para buscar huevos y parásitos como *Giardia*, así como leucocitos en heces y calprotectina o lactoferrina para excluir trastornos inflamatorios. También hay que determinar el pH de las heces y la presencia en ellas de sustancias reductoras en la malabsorción de carbohidratos, osmolalidad fecal para diferenciar entre diarrea osmótica y secretora, así como un examen cuantitativo de grasa en heces y de α_1-antitripsina para demostrar la malabsorción de grasas y proteínas, respectivamente. La elastasa-1 fecal puede orientar hacia una insuficiencia pancreática exocrina.

Es de utilidad un hemograma completo y un frotis en busca de anemia microcítica, linfopenia (linfangiectasia), neutropenia (síndrome de Shwachman) y acantocitosis (abetalipoproteinemia). Si se sospecha una EC, se deben determinar las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) en suero y de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TG2). Dependiendo de los resultados de la prueba inicial, se pueden planificar estudios más específicos.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

La determinación de carbohidratos en heces determinando el pH y la cantidad de sustancias reductoras, es una prueba de cribado sencilla cuando está disponible. Las heces ácidas con sustancias reductoras >2+ sugieren malabsorción de carbohidratos. La sacarosa o el almidón en las heces no se reconoce como azúcar reductor hasta después de la hidrólisis con ácido clorhídrico, que los convierte en azúcares reductores.

La **prueba del hidrógeno en el aliento** se utiliza para identificar el carbohidrato específico que se absorbe mal. Después de una noche en ayunas, se administra el azúcar sospechoso (lactosa, sacarosa, fructosa o glucosa) en forma de solución oral (carga de carbohidrato hasta 2 g/kg, máximo total de 25 g, dependiendo del tipo específico de carbohidrato). En la malabsorción, el azúcar no se digiere ni se absorbe en el intestino delgado, pasa al colon y se metaboliza por la microflora intestinal normal. Uno de los productos de este proceso es el gas hidrógeno, que se absorbe por la mucosa del colon y se excreta por la respiración. Un aumento de la concentración del hidrógeno en las mues-

tras de espiración sugiere malabsorción de carbohidratos. Se considera que un aumento del hidrógeno espirado de 20 partes por millón (ppm) por encima del valor basal preferiblemente con síntomas asociados es una prueba positiva. El niño no debe estar tomando antibióticos cuando se realiza la prueba, ya que la flora del colon es esencial para la fermentación del azúcar.

Las **biopsias de la mucosa del intestino delgado** pueden medir directamente la concentración de disacaridasa de la mucosa (lactasa, sacarasa, maltasa, palatinasa). En las deficiencias enzimáticas primarias, las concentraciones de las enzimas en la mucosa son bajas y la morfología de la mucosa del intestino delgado es normal. Las deficiencias enzimáticas primarias pueden diagnosticarse mediante pruebas genéticas (v. caps. 364.9 y 367). Una atrofia vellosa parcial o total debida a trastornos como la EC, o después de una gastroenteritis aguda por rotavirus, puede causar una deficiencia secundaria de disacaridasas y una intolerancia a la lactosa transitoria (v. el diagnóstico diferencial de la atrofia vellosa en cap. 364.2). Las concentraciones de disacaridasas se normalizan después de la curación de la mucosa.

VALORACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE GRASAS

La presencia de glóbulos de grasa en las heces sugiere malabsorción de grasa. La capacidad para asimilar la grasa varía con la edad: un lactante prematuro puede absorber solo el 65-75% de la grasa de la alimentación, un lactante nacido a término absorbe casi el 90% y el niño mayor >95% de la grasa en una alimentación típica. La determinación cuantitativa de la malabsorción grasa requiere la recogida de heces durante 3 días para la evaluación de la excreción de grasa y la determinación del coeficiente de absorción de grasa:

$$\text{Coeficiente de absorción de grasa (\%)} = (\text{ingesta de grasa-pérdidas de grasa en heces/ingesta de grasas}) \times 100$$

donde la ingesta de grasa y las pérdidas de grasa están en gramos. Debido a que los estudios del balance de grasa fecal son laboriosos, caros y desagradables de realizar, suelen preferirse pruebas más sencillas. Entre estas pruebas fecales, la prueba de esteatocrito ácido es la más fiable. La evaluación de las concentraciones de ácidos biliares (AB) en el aspirado de líquido duodenal puede ser también de utilidad cuando se sospecha una deficiencia de AB como origen de la malabsorción de grasas. Las anomalías de la mucosa intestinal afectan no solo a la absorción de grasa, sino también a la esteatorrea y suelen ser menos graves en los trastornos de la mucosa intestinal (EC, enteropatía por proteínas de la leche de vaca) que en la insuficiencia pancrática exocrina.

La insuficiencia pancreática exocrina y otros trastornos de malabsorción de grasa (v. tabla 364.2) suelen estar asociadas con deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Puede determinarse la concentración sérica de vitaminas A, D y E. Un tiempo de protrombina prolongado es una prueba indirecta para valorar la malabsorción de vitamina K y su deficiencia subsiguiente.

VALORACIÓN DE LA ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

Las proteínas de la alimentación y endógenas segregadas al interior del intestino se absorben casi por completo y unas cantidades mínimas de proteínas procedentes de estas fuentes pasan al colon. La mayoría del nitrógeno fecal deriva de las proteínas de las bacterias intestinales. Una pérdida de proteínas excesiva por el intestino suele manifestarse en forma de **hipoalbuminemia.** Sin embargo, la causa más común de hipoalbuminemia en los niños es una nefropatía; por consiguiente, debe determinarse la excreción urinaria de proteínas. Otras causas potenciales de hipoalbuminemia son las infecciones agudas, la hepatopatía (menor producción) y una ingesta proteica inadecuada. De forma excepcional, la hipoalbuminemia puede deberse a un trastorno cutáneo extenso (quemaduras) que provoque una pérdida de proteínas a través de la piel. La medición de la **α_1-antitripsina** fecal es una prueba de detección selectiva útil de la EPP. Esta proteína sérica tiene un peso molecular similar al de la albúmina y, a diferencia de ésta, es resistente a la digestión en el tracto gastrointestinal. Una excreción excesiva de α_1-antitripsina en las heces debe motivar la realización de nuevas pruebas para identificar la causa específica de la pérdida de proteínas por el estómago (enfermedad de Ménétrier) o el intestino.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

La fibrosis quística (cap. 432) es la causa más común de insuficiencia pancreática exocrina en niños; por consiguiente, debe efectuarse una prueba de cloruro en sudor antes de embarcarse en pruebas invasivas para investigar una posible insuficiencia exocrina (v. fig. 364.2). Muchos casos de fibrosis quística se detectan por programas de pruebas genéticas de cribado neonatal; en ocasiones, las mutaciones raras no se detectan.

El cálculo de la elastasa-1 fecal es una prueba sensible para valorar la función pancreática exocrina en la fibrosis quística y la pancreatitis crónicas. La elastasa-1 es una endoproteasa estable que no se ve afectada por las enzimas pancreáticas exógenas. Un inconveniente de la prueba de la elastasa-1 fecal es la falta de una diferenciación plena entre la insuficiencia pancreática exocrina primaria y la disfunción pancreática exocrina secundaria a atrofia de las vellosidades intestinales. La porción proximal del intestino delgado es la localización donde se produce la pancreozimina/colecistocinina; esta última es la hormona que estimula la secreción del páncreas exocrino. La atrofia mucosa puede causar una reducción de la secreción de pancreozimina/colecistocinina y después una insuficiencia pancreática exocrina. La elastasa-1 fecal también puede causar un resultado falso positivo durante los episodios agudos de diarrea.

También puede utilizarse la concentración de tripsinógeno en suero como prueba de cribado para la insuficiencia pancreática exocrina. En la fibrosis quística, las concentraciones se hallan muy elevadas en las primeras etapas de la vida y a continuación disminuyen gradualmente, de modo que, a los 5-7 años de edad, la mayoría de los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática tienen unas concentraciones menores del rango de referencia. Los pacientes con fibrosis quística y función pancreática exocrina adecuada tienden a tener unas concentraciones normales o elevadas. En tales pacientes, observar la tendencia de la estimación seriada de tripsinógeno sérico puede ser de utilidad para monitorizar la función pancreática exocrina. En el síndrome de Shwachman, otra afección asociada con insuficiencia pancreática exocrina, la concentración sérica de tripsinógeno es baja.

Otras pruebas de insuficiencia pancreática (prueba nitroazul de tetrazolio-ácido paraaminobenzoico [NBT-PABA] y del pancreolaurilo) miden la concentración en orina o en aliento de sustancias liberadas y absorbidas a través de la mucosa después de la digestión pancreática. Estas pruebas carecen de especificidad y rara vez se utilizan en la práctica clínica.

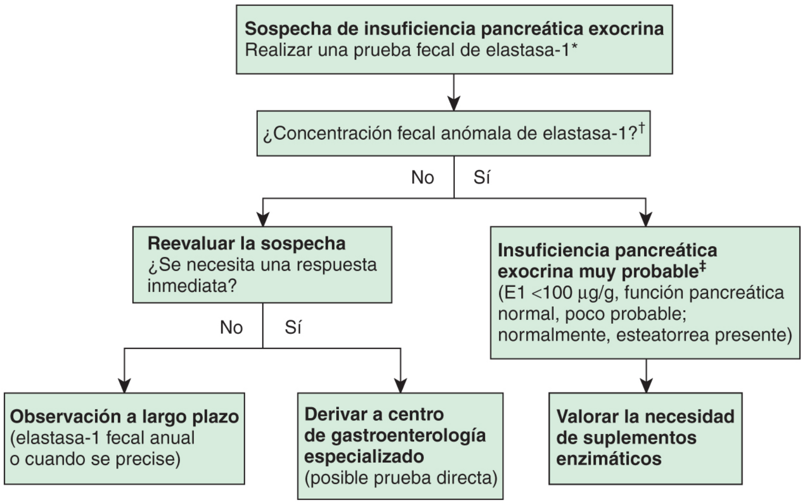

Fig. 364.2 Algoritmo para la evaluación de la función pancreática exocrina. *Si no está disponible, utilizar otra prueba. Efectuar estudios de imagen apropiados del páncreas. †En caso de valores límite, considerar la repetición de la prueba con tres muestras independientes. ‡Considerar el diagnóstico diferencial (sobre todo la atrofia vellositaria y el efecto de dilución de las heces acuosas). GI, gastrointestinal. *(Modificada de Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al: Indirect pancreatic function tests in children,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *40[2]:107–114, 2005.)*

La prueba de referencia para valorar la función pancreática exocrina es el análisis directo del aspirado duodenal para determinar el volumen, el bicarbonato, la tripsina y la lipasa después de la estimulación con secretina y pancreozimina/colecistocinina. Implica la intubación duodenal (v. cap. 375).

VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA MUCOSA INTESTINAL

Para establecer un diagnóstico específico de malabsorción se requiere con frecuencia un examen histológico de biopsias de la mucosa del intestino delgado. Se obtienen durante la endoscopia, que permite efectuar múltiples biopsias, ya que la afectación de la mucosa puede ser parcheada, sobre todo en la EC. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) de las muestras de mucosa y la microscopia electrónica son necesarias en la diarrea congénita para evaluar la atrofia congénita de las microvellosidades. Las lesiones de la mucosa intestinal también pueden ser segmentarias en casos de linfangiectasia intestinal (LI). En estas situaciones, una serie radiográfica del intestino delgado, ecografías repetidas o una linfogammagrafía pueden identificar una región de intestino engrosado responsable de la pérdida de proteínas. Las biopsias intestinales pueden detectar agentes infecciosos como *Giardia lamblia*. Durante la endoscopia, se pueden obtener biopsias de la mucosa para determinar las actividades disacaridásicas de ésta y aspirados duodenales para medir la concentración de enzimas pancreáticas, así como cultivos bacterianos cuantitativos.

PRUEBAS DE IMAGEN

Las radiografías simples y los estudios con bario pueden sugerir un sitio y una causa de trastornos de la motilidad intestinal. Aunque las floculaciones de bario y un intestino dilatado con pliegues de la mucosa engrosados se han atribuido a lesiones malabsortivas difusas tales como en la EC, estas anomalías no son específicas. Las asas intestinales difusas rellenas de líquido durante la ecografía también sugieren malabsorción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.2 Enfermedad celíaca

Riccardo Troncone y Raanan Shamir

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La EC es un trastorno mediado por mecanismos inmunitarios causada por la ingestión de gluten del trigo y prolaminas relacionadas del centeno y la cebada en personas con susceptibilidad genética y que se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la EC, haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y DQ8, y enteropatía. Los anticuerpos específicos de la EC abarcan a autoanticuerpos anti-TG2, como anticuerpos endomisiales (AEM) y anticuerpos frente a formas desaminadas de péptidos de gliadina.

La EC es un trastorno frecuente (con un prevalencia de alrededor del 1% de la enfermedad demostrada por biopsia). Se cree que es poco común en África central y Asia oriental. Aunque la EC se desarrolla en personas con susceptibilidad genética, los factores ambientales pueden influir en el riesgo de desarrollar EC o en la cronología de su presentación. Ni la lactancia materna durante la introducción del gluten ni cualquier modalidad de lactancia materna ha demostrado reducir el riesgo de EC. La introducción más precoz del gluten se ha asociado con el desarrollo más temprano de autoinmunidad en la EC (serología positiva) y EC, pero la incidencia acumulada de ambas en una etapa más avanzada de la infancia no se afecta. Se aconseja introducir el gluten en la dieta del lactante en algún momento entre los 4 y los 12 meses. Se ha propuesto que los agentes infecciosos tienen un papel causal, porque se ha demostrado que las infecciones frecuentes por rotavirus se asocian con un riesgo mayor de desarrollar EC. Es posible que el contacto con gliadina en un momento en el que hay una inflamación intestinal activa altere la permeabilidad intestinal y el aumento de la presentación de antígenos pueda incrementar el riesgo de desarrollar EC, al menos en un subgrupo de personas. El modo de parto, el estatus socioeconómico y el uso de drogas se han asociado con el riesgo de desarrollar EC, pero la evidencia es contradictoria.

GENÉTICA Y PATOGENIA

La agregación familiar y la concordancia en gemelos monocigóticos (que se acerca al 100%) apuntan a una predisposición genética. La asociación más fuerte es con el HLA-DQ2,5 (1 o 2 copias codificadas por los genes DQA1*05 [para la cadena alfa] y DQB1*02 [para la cadena beta]). Esta molécula DQ está presente en >90% de los pacientes con EC. La molécula DQ2,2, sumamente homóloga, confiere un riesgo mucho menor, mientras que los datos disponibles en pacientes con EC y DQ2 negativo indican que casi de forma invariable son HLA DQ8 positivos *(DQA1*0301/DQB1*0302)*. Se ha demostrado un efecto de dosis génica en estudios prospectivos y se ha propuesto una hipótesis molecular de este fenómeno, basada en el impacto del número y la calidad de las moléculas HLA DQ2 sobre la presentación de los péptidos del gluten a los linfocitos T. El locus HLA es el gen más significativo y dominante que se asocia con la EC; sin embargo, se han documentado otros loci que contribuyen a la EC. Se ha observado que la mayoría se asocian con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1. Es interesante señalar que muy pocos polimorfismos asociados a la EC están en las regiones codificantes, ya que a menudo se sitúan en las zonas de unión para los factores de transcripción, influyendo de este modo a la expresión génica.

La EC es un trastorno inflamatorio crónico mediado por linfocitos T con un componente autoinmunitario. La alteración del procesamiento por las enzimas intraluminales, los cambios de permeabilidad intestinal y la activación de los mecanismos inmunitarios innatos pueden estar implicados y preceden a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los epítopos inmunodominantes de la gliadina son muy resistentes a la digestión intraluminal y mucosa; la degradación incompleta favorece los efectos inmunoestimuladores y tóxicos de estas secuencias. Algunos péptidos de la gliadina (p31-43) activan la inmunidad innata y, en especial, inducir la interleucina 15 (IL-15). Esta última, pero también los interferones de tipo 1, pueden alterar el fenotipo tolerogénico de las células dendríticas, provocando la activación de los linfocitos T de la lámina propia por otros péptidos presentados en el contexto de las moléculas HLA-DQ2 o DQ8. Las respuestas de linfocitos T específicos de la gliadina aumentan por la acción de TG2; la enzima convierte unos residuos específicos de glutamina en ácido glutámico, lo que aumenta la afinidad de estos péptidos de gliadina por HLA-DQ2 o HLA-DQ8. El patrón de citocinas producidas después de la activación de la gliadina está dominado por el interferón γ (IFN-γ) (con sesgo Th1); la IL-21 también presentan una mayor expresión. A continuación, se produce una remodelación compleja de la mucosa, que implica unos mayores niveles de metaloproteinasas y de factores de crecimiento, lo que da lugar al clásico hallazgo histológico de mucosa plana. En la enfermedad celíaca también hay un deterioro intenso de la homeostasis de los linfocitos intraepiteliales (LIE). La IL-15 interviene en la expresión de los receptores CD94 y NKG2D de los linfocitos citolíticos naturales, así como en la expresión epitelial de moléculas de estrés, por lo que aumenta la citotoxicidad, la apoptosis celular y la atrofia de las vellosidades. La expresión más evidente de la autoinmunidad es la presencia de anticuerpos séricos contra TG2. Sin embargo, los mecanismos que causan la autoinmunidad son desconocidos en su mayor parte, así como su relevancia patogenética. La EC *potencial*, en la que es posible detectar anticuerpos TG2 in situ sin ninguna anomalía histológica, demuestra que la producción de anticuerpos no necesariamente conduce a daño intestinal. El hallazgo de que los depósitos de IgA en la TG2 extracelular no se limitan al intestino, sino que pueden observarse en el hígado, los ganglios linfáticos y los músculos indica que la TG2 es accesible a los autoanticuerpos derivados del intestino, lo que convierte la EC en una enfermedad sistémica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRASTORNOS ASOCIADOS

Las características clínicas de la EC pueden ser muy variables. Los síntomas intestinales son más frecuentes en niños cuya enfermedad se diagnostica *en los primeros 2 años de vida*; el fallo de medro, la diarrea crónica, los vómitos, la distensión abdominal, la emaciación muscular, la anorexia y la irritabilidad están presentes en la mayoría de los casos (v. fig. 364.3). En ocasiones, existe estreñimiento, con casos que se presentan con invaginación. A medida que la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad se retrasa en la infancia y debido al uso más generalizado de las pruebas de cribado serológico, las manifestaciones extraintestinales, sin ningún síntoma digestivo acompañante, cada vez se identifican con más frecuencia y se ha visto que se ven afectados casi todos los órganos (tabla 364.4). Una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la EC es la anemia ferropénica, que suele ser refractaria al tratamiento con hierro. Puede haber osteoporosis; a diferencia de la situación en adultos, puede revertirse con una dieta sin gluten, con recuperación de unos valores densitométricos óseos máximos normales. Otras manifestaciones extraintestinales son talla baja, pubertad retrasada, artritis y artralgia, epilepsia con calcificaciones occipitales bilaterales, neuropatías periféricas, hipertransaminasemia aislada, hipoplasia del esmalte dental y estomatitis aftosa. Los mecanismos responsables de la gravedad y variedad de las presentaciones clínicas siguen

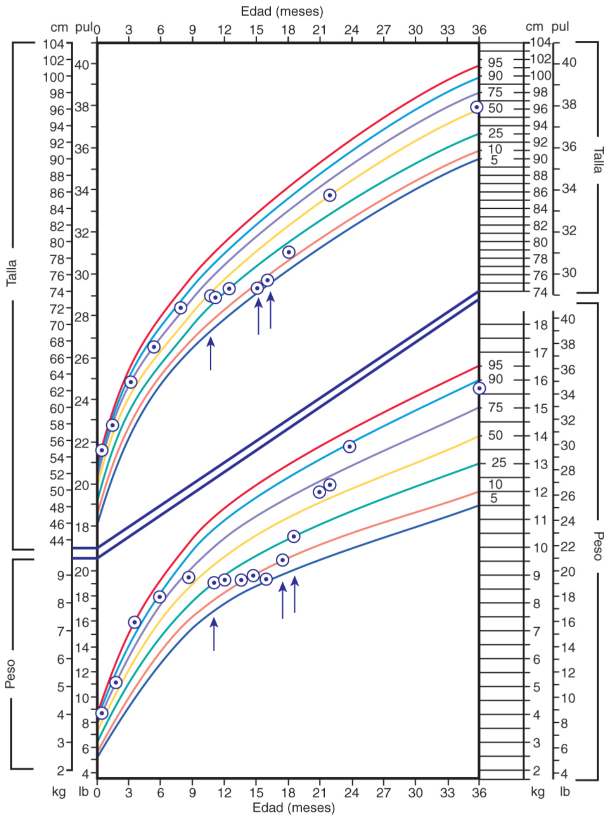

Fig. 364.3 Enteropatía por sensibilidad al gluten. La curva de crecimiento muestra un crecimiento normal inicial desde los 0 hasta los 9 meses, seguido del comienzo de mal apetito con vómitos y diarrea intermitentes tras el inicio de la ingesta de una alimentación que contiene gluten *(flecha única).* Después de que una biopsia confirmara el diagnóstico y del tratamiento con una alimentación sin gluten *(flecha doble),* se observó una mejoría del crecimiento.

sin aclararse. Se ha sugerido la implicación de deficiencias nutricionales o de respuestas inmunitarias anómalas. Existe una EC silente, sobre todo en familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con EC y en personas afectadas por enfermedades asociadas con la EC (tabla 364.5). La biopsia del intestino delgado en personas con EC silente/subclínica muestra una lesión grave de la mucosa compatible con EC. La EC potencial se define cuando los pacientes tienen anticuerpos positivos específicos de la EC, pero sin lesión documentada del intestino delgado (tabla 364.6).

Algunas enfermedades, muchas de ellas con patogenia autoinmunitaria, se observan con una incidencia mayor de lo normal en pacientes con EC. Entre ellas, hay que citar la diabetes de tipo 1, enfermedades tiroideas autoinmune, la enfermedad de Addison, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la colangitis autoinmune, la hepatitis autoinmune y la colangitis biliar primaria. Estas asociaciones se han interpretado como una consecuencia de haplotipos HLA idénticos compartidos, pero no se puede descartar un papel directo del gluten a la hora de fomentar la autoinmunidad. La relación entre la EC y otras enfermedades autoinmunitarias está mal definida; una vez se han establecido estas enfermedades, no se ven influidas por una dieta sin gluten. Otras afecciones asociadas son la deficiencia selectiva de IgA y los síndromes de Down, de Turner y de Williams.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC se basa en una combinación de síntomas, anticuerpos, estatus HLA e histología duodenal. El planteamiento inicial en los pacientes sintomáticos consiste en comprobar la existencia de anticuerpos IgA anti-TG2 y la cantidad de IgA sérica total para descartar un déficit de IgA. Si los anticuerpos IgA anti-TG2 son negativos y la cantidad total de IgA en suero es normal para la edad, es poco probable que la EC sea la causa de los síntomas. Si la prueba de anti-TG2 es positiva, los pacientes deben remitirse a un gastroenterólogo pediátrico para continuar con el estudio diagnóstico, que dependerá de los niveles séricos de anticuerpos.

La IgA anti-TG2 disminuye si el paciente recibe una dieta sin gluten. En pacientes con deficiencia selectiva de IgA, se recomienda analizar los anticuerpos IgG anti-TG2.

Tabla 364.4 Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca

MANIFESTACIÓN	CAUSA(S) PROBABLE(S)
CUTÁNEAS	
Equimosis y petequias	Deficiencia de vitamina K; raramente, trombocitopenia
Edema	Hipoproteinemia
Dermatitis herpetiforme	Autoinmunidad epidérmica (tipo 3) por TGt
Hiperqueratosis folicular y dermatitis	Malabsorción de vitamina A, malabsorción del complejo de la vitamina B
ENDOCRINOLÓGICAS	
Amenorrea, infertilidad, impotencia, pubertad retardada	Malnutrición, disfunción hipotálamo-hipofisaria, disfunción inmunitaria
Hiperparatiroidismo secundario	Malabsorción de calcio y/o vitamina D con hipocalcemia
HEMATOLÓGICAS	
Anemia	Deficiencia de hierro, folato, vitamina B_{12}, o piridoxina
Hemorragia	Deficiencia de vitamina K; raramente, trombocitopenia debida a deficiencia de folato
Trombocitosis, cuerpos de Howell-Jolly	Hipoesplenismo
HEPÁTICAS	
Elevación de los parámetros de las pruebas bioquímicas hepáticas	Hepatitis linfocítica
Hepatitis autoinmune	Autoinmunidad
MUSCULARES	
Atrofia	Malnutrición por malabsorción
Tetania	Malabsorción de calcio, vitamina D y/o magnesio
Debilidad	Atrofia muscular generalizada, hipopotasemia
NEUROLÓGICAS	
Neuropatía periférica	Deficiencias de vitamina B_{12} y tiamina; disfunción neurológica de causa inmunitaria
Ataxia	Lesión cerebelosa y de las columnas posteriores
Lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central	Disfunción neurológica de causa inmunitaria
Convulsiones	Desconocida
ESQUELÉTICAS	
Osteopenia, osteomalacia y osteoporosis	Malabsorción de calcio y vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, inflamación crónica
Osteoartropatía	Desconocida
Fracturas patológicas	Osteopenia y osteoporosis
OTRAS	
Hipoplasia del esmalte	Malabsorción de vitamina D y calcio
Ansiedad, esquizofrenia	Desconocida, incierta
Hemosiderosis pulmonar	Desconocida, incierta
Estomatitis aftosa	Desconocida

Tgt, transglutaminasa tisular.
Modificada de Kelly CP: Celiac disease. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease,* ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier Table 107.1.

Los pacientes con valores de anticuerpos anti-TG2 <10 veces el límite superior de la normalidad deben someterse a una endoscopia alta con múltiples biopsias. En los pacientes con valores positivos de anticuerpos anti-TG2 en o >10 veces el límite superior de la normalidad, debe extraerse sangre para realizar pruebas de HLA y AEM. Si el paciente es positivo para anticuerpos AEM y positivo para la prueba HLA DQ2 o DQ8, se confirma

Tabla 364.5	Guías del National Institute for Health and Care Excellence sobre las indicaciones que deberían motivar la realización de pruebas para la enfermedad celíaca
PRUEBAS CELÍACAS RECOMENDADAS • Síntomas abdominales o gastrointestinales persistentes inexplicados • Retraso del crecimiento • Fatiga prolongada • Pérdida de peso inesperada • Úlceras bucales graves o persistentes • Deficiencia inexplicada de hierro, vitamina B_{12} o folato • Diabetes tipo 1 • Enfermedad tiroidea autoinmune • Síndrome del intestino irritable • Familiares de primer grado de personas con enfermedad celíaca • Dermatitis herpetiforme	
DEBERÍAN CONSIDERARSE LAS PRUEBAS CELÍACAS • Trastornos óseos metabólicos (reducción de la densidad mineral ósea u osteomalacia) • Síntomas neurológicos inexplicados (en particular, neuropatía periférica o ataxia) • Subfertilidad o abortos de repetición inexplicados • Aumento persistente de la concentración de las enzimas hepáticas sin causa conocida • Defectos del esmalte dental • Síndrome de Down • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams • Deficiencia selectiva de IgA	

IgA, inmunoglobulina A.
De Downey L, Houten R, Murch S, Longson D for the Guideline Development Group: Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance, *BMJ* 351: h4513, 2015.

Tabla 364.6	Espectro clínico de la enfermedad celíaca
SINTOMÁTICA Síntomas y signos de malabsorción franca (p. ej.: diarrea crónica, fallo de medro, pérdida de peso) Síntomas y signos extraintestinales (p. ej.: anemia, fatiga, hipertransaminasemia, trastornos neurológicos, talla baja, defectos del esmalte dental, artralgia, estomatitis aftosa)	
SILENTE Ausencia de síntomas aparentes a pesar de evidencia histológica de atrofia vellositaria En la mayoría de los casos se identifica por cribado serológico en grupos de riesgo (v. tabla 364.1)	
LATENTE Pacientes que tienen una histología intestinal normal, pero en algún otro momento han presentado una enteropatía dependiente del gluten	
POTENCIAL Pacientes con serología positiva para la enfermedad celíaca pero sin evidencia de alteración de la histología intestinal. Los pacientes pueden tener o no síntomas y signos de enfermedad y pueden desarrollar o no una enteropatía dependiente del gluten más adelante	

el diagnóstico de EC, debe instaurarse una dieta sin gluten de por vida y el paciente se someterá a seguimiento para comprobar la mejoría de los síntomas y el descenso de los valores de anticuerpos. El análisis del HLA casi siempre es positivo, por lo que puede que dicho análisis no sea necesario en el futuro para establecer el diagnóstico. En el caso infrecuente de resultados negativos para el HLA y/o AEM en un niño con títulos de anticuerpos anti TG2 >10 veces el límite superior de la normalidad, el estudio diagnóstico debe ampliarse, con repetición de las pruebas y de las biopsias duodenales (fig. 364.4). En las personas asintomáticas que pertenecen a grupos de alto riesgo, siempre debe diagnosticarse la EC mediante biopsias duodenales (fig. 364.5). Cuando se indica la obtención de biopsias, deberían obtenerse al menos cuatro fragmentos de la porción descendente del duodeno, y al menos una muestra del bulbo duodenal. El diagnóstico se confirma mediante

Tabla 364.7	Otras causas de mucosa plana
Enteropatía autoinmune Esprúe tropical Giardiasis Enteropatía por VIH Sobrecrecimiento bacteriano Enfermedad de Crohn Gastroenteritis eosinofílica Enteropatía por leche de vaca Alergia alimentaria Inmunodeficiencia primaria Enfermedad injerto contra huésped Quimioterapia y radiación Malnutrición proteicocalórica	

Tabla 364.8	Principios del tratamiento dietético inicial para los pacientes con enfermedad celíaca
Evitar todos los alimentos que contengan gluten de trigo, centeno y cebada (la avena pura suele ser segura) Evitar la malta a menos que esté claramente etiquetada como derivada del maíz Utilizar solo harinas de arroz, maíz, trigo sarraceno, mijo, amaranto, quinoa, sorgo, patata o almidón de patata, soja, tapioca, teff, alubias y nuez El almidón de trigo y los productos que lo contengan solo deberían utilizarse si contienen menos de 20 ppm de gluten y están etiquetados como «sin gluten» Leer todas las etiquetas y estudiar los ingredientes de los alimentos procesados Estar atento a la presencia de gluten en fármacos, suplementos, aditivos alimentarios, emulsificantes o estabilizantes Limitar la leche y los productos lácteos inicialmente en caso de intolerancia a la lactosa Evitar todas las cervezas (a menos que estén etiquetadas «sin gluten») El vino, la mayoría de los licores y las sidras, incluidos el whisky y el brandy, están permitidos	

ppm, partes por millón.

Tabla 364.9	Algunas fuentes potenciales de gluten oculto
Cervezas, cerveza de fermentación alta, otras bebidas fermentadas (las bebidas destiladas son aceptables) Caldo y sopas Caramelos Obleas Bebidas combinadas Salsas y cremas Té de hierbas Sucedáneos de comidas y mariscos Suplementos nutricionales Plastilina Aderezos para ensaladas y adobos Pavos preparados Salsa de soja	

De Kelly CP: Celiac disease. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier. Box 107.3.

una disminución de los anticuerpos y preferiblemente con una mejoría de los síntomas con una dieta sin gluten. La EC no es la única causa de atrofia vellositaria (tabla 364.7). Una sobrecarga de gluten y las biopsias únicamente serán necesarias en casos particulares en los que sigan existiendo dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO

El único tratamiento de la EC es el seguimiento estricto de por vida de una dieta sin gluten. Esto requiere una dieta sin trigo, cebada y centeno (tablas 364.8 y 364.9). A pesar de la evidencia de que la avena es segura

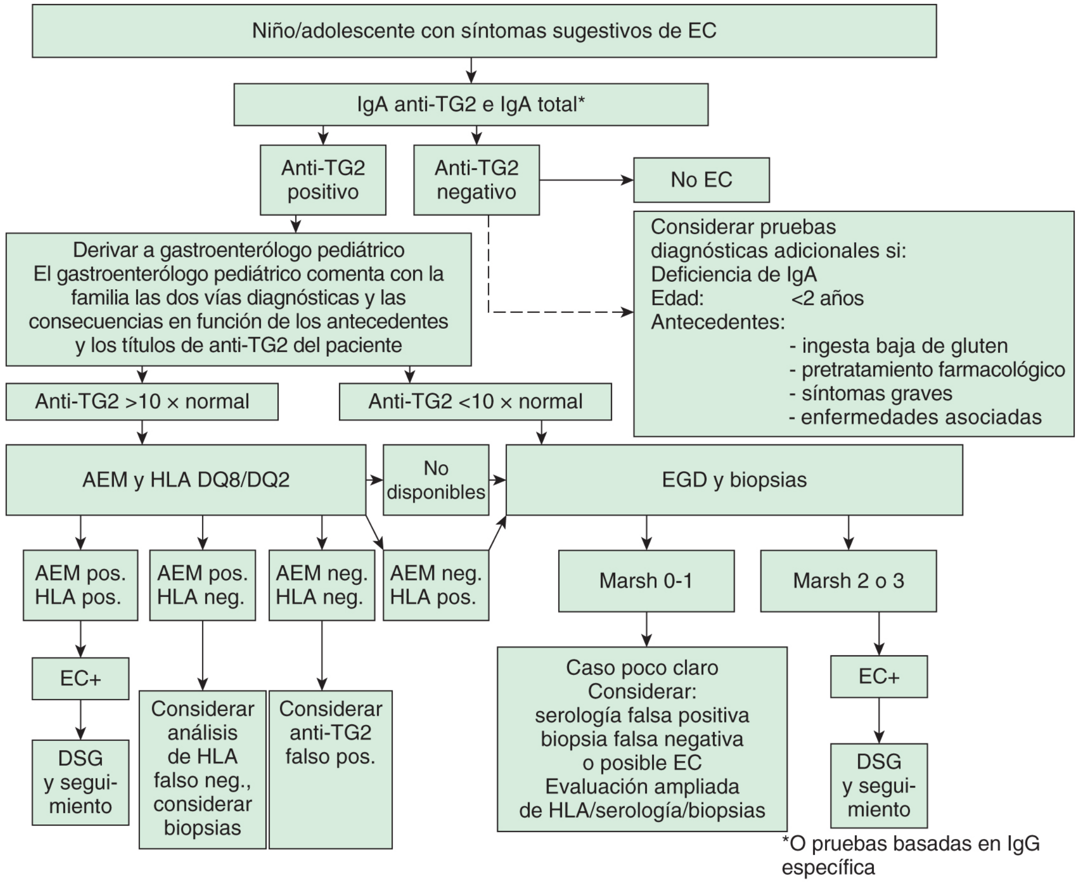

Fig. 364.4 Algoritmo diagnóstico para la enfermedad celíaca en niños/adolescentes sintomáticos, según la ESPGHAN. AEM, anticuerpos antiendomisio; DSG, dieta sin gluten; EC, enfermedad celíaca; EGD, esofagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina. *(Modificada de Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *54[1]:136–160, 2012. Fig. 1.)*

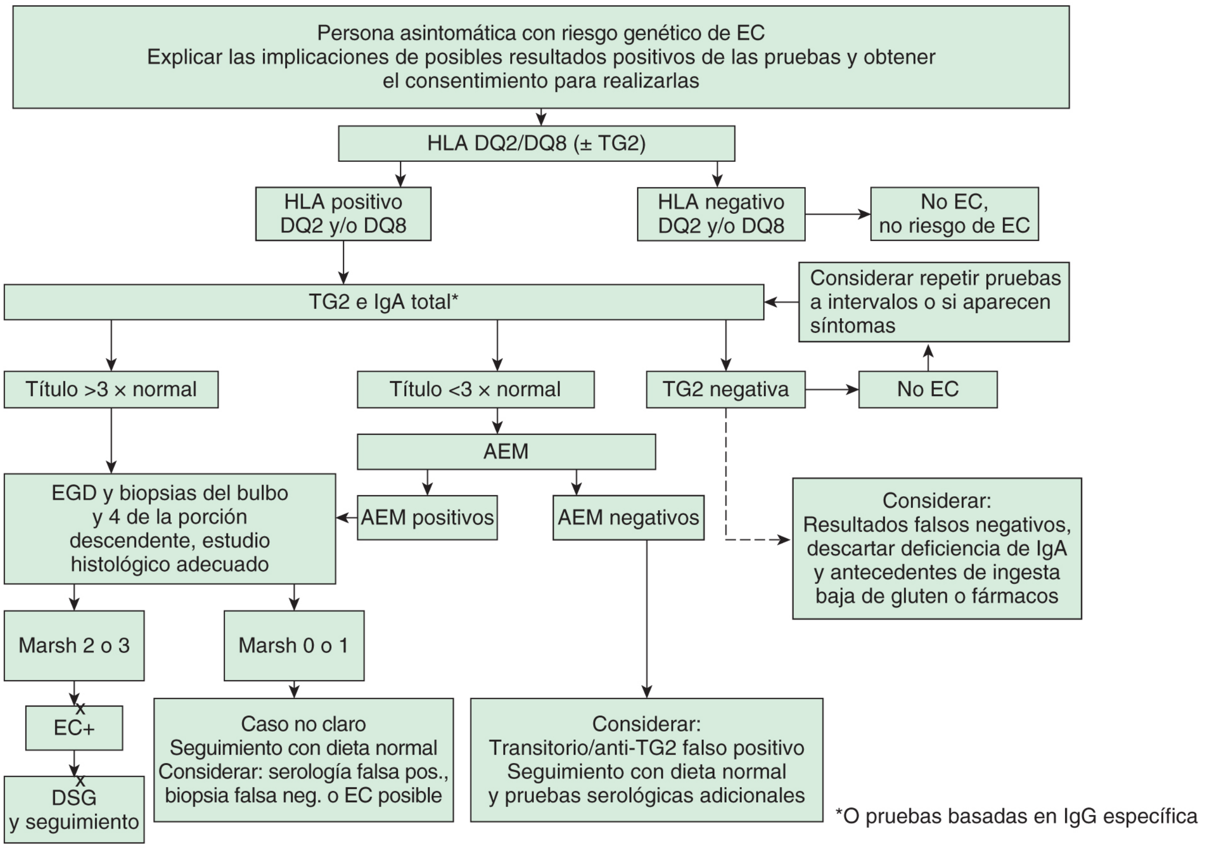

Fig. 364.5 Algoritmo diagnóstico para la enfermedad celíaca (EC) en niños/adolescentes asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo, según la ESPGHAN. AEM, anticuerpos antiendomisio; EGD, esofagogastroduodenoscopia; Ig, inmunoglobulina; HLA, antígeno leucocitario humano; TG2, transglutaminasa. *(Modificada de Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabò IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *54[1]:136–160, 2012. Fig. 2.)*

para la mayoría de los pacientes con EC, existe el temor sobre la posibilidad de una contaminación de este cereal con gluten al cosecharlo, molerlo y transportarlo. Sin embargo, parece sensato añadir cebada a la dieta sin gluten solo cuando ésta esté bien establecida, de modo que las posibles reacciones adversas puedan identificarse con facilidad. Existe un consenso acerca de que todos los pacientes con EC deberían tratarse con una dieta sin gluten con independencia de la presencia de síntomas. Sin embargo, mientras que es relativamente fácil evaluar la mejora de la salud después del tratamiento en pacientes con síntomas clínicos, resulta difícil en pacientes con EC asintomática. Los riesgos más temidos en pacientes con EC silente y que continúan una dieta con gluten son los de tipo nutricional, sobre todo la osteopenia, y el mayor riesgo de otros trastornos autoinmunes. Se sabe poco sobre los riesgos para la salud en los pacientes no tratados con EC potencial.

Algunos pacientes no responden a una dieta sin gluten; la *EC refractaria o sin respuesta* requiere un enfoque sistemático para determinar el diagnóstico correcto, el cumplimiento y las opciones terapéuticas (fig. 364.6).

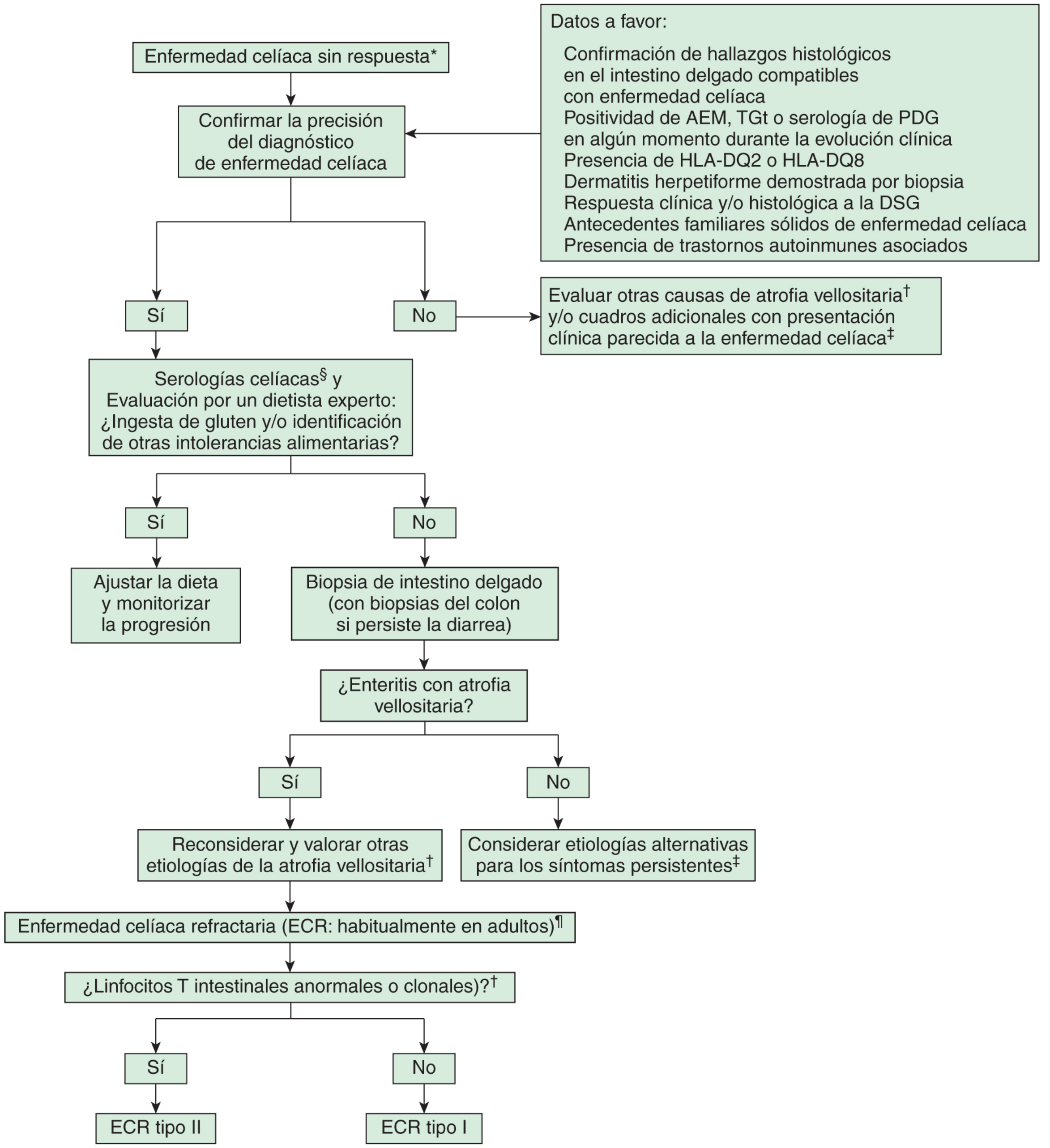

Fig. 364.6 **Algoritmo diagnóstico para el enfoque de los pacientes con enfermedad celíaca sin respuesta.** **La enfermedad celíaca sin respuesta* puede definirse como la persistencia de síntomas y signos a pesar de 6-12 meses de evitación del gluten en la dieta. La TGt anómala puede durar incluso 2-3 años. †Entre las causas no celíacas de atrofia de las vellosidades del intestino delgado que pueden diagnosticarse por error como enfermedad celíaca, se incluyen la enteropatía autoinmune, el esprúe tropical, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la hipogammaglobulinemia, la inmunodeficiencia combinada variable, el esprúe colágeno, la enteritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn y la duodenitis péptica. ‡Entre los cuadros con una presentación clínica similar a la enfermedad celíaca, pero en los que la atrofia de las vellosidades no es evidente, se incluyen el SII, las intolerancias alimentarias, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la enteritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn y la colitis microscópica. §Unas pruebas serológicas positivas para enfermedad celíaca a pesar de 12 m de tratamiento con una DSG sugieren que puede haber una ingestión continuada de gluten. ‖*La enfermedad celíaca refractaria* (ECR) se define como la persistencia o recidiva de los síntomas y signos malabsortivos, con atrofia de las vellosidades intestinales a pesar de una DSG estricta durante más de 12 meses y en ausencia de otros trastornos, incluido un linfoma manifiesto. ¶Se pueden identificar linfocitos intestinales anómalos mediante inmunohistoquímica de los linfocitos intraepiteliales o por citometría de flujo, que muestra un aumento del número de células CD3-positivas que carecen de CD8 o por la identificación de un reordenamiento clonal del gen del receptor del linfocito T mediante análisis molecular. AEM, anticuerpo antiendomisio; ATGt, anticuerpo antitransglutaminasa tisular; DSG, dieta sin gluten; HLA, antígeno leucocitario humano; PDG, péptido desamidado de gliadina. *(Adaptada de Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. Gut 59:547–57, 2010; y Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 108:656–76, 2013.)*

Las guías del Codex Alimentarius definen un alimento sin gluten como aquel con menos de 20 ppm (equivalente a 20 mg de gluten por kg de producto); sin embargo, aunque los métodos analíticos para la detección del gluten ya han alcanzado un grado satisfactorio de sensibilidad, se requiere más información sobre la cantidad diaria de gluten que pueden tolerar los pacientes con EC. Los datos disponibles hasta el momento parecen sugerir que el umbral debería ser <50 mg/día, aunque la variabilidad individual dificulta establecer un umbral universal.

Es esencial que un dietista con experiencia específica en asesoramiento sobre la EC informe a la familia y al niño sobre la restricción dietética. El cumplimiento de una dieta sin gluten puede ser difícil, sobre todo en adolescentes. Se recomienda monitorizar a los niños con EC con consultas periódicas para la evaluación de los síntomas, el crecimiento, realizar una exploración física, un hemograma completo, estudio de enfermedades tiroideas y valorar el cumplimiento de la dieta sin gluten. Las mediciones periódicas de las concentraciones de anticuerpos TG2 para documentar la reducción de sus títulos pueden ser útiles como evidencia indirecta de cumplimiento de la dieta sin gluten, aunque son insensibles a la hora de detectar transgresiones dietéticas leves. Si se duda sobre el cumplimiento, se debería evaluar la salud ósea.

ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN

La EC no es el único trastorno relacionado con la ingestión de gluten. Los síntomas en la alergia al trigo mediada por IgE suelen ser inmediatos (urticaria, angioedema, asma, anafilaxia inducida por el ejercicio). El diagnóstico se basa en la exposición dietética, el análisis *in vitro* de la IgE específica y las pruebas cutáneas

La sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) es un cuadro mal conocido. El diagnóstico se sospecha en pacientes que no tienen EC ni alergia al trigo y aun así muestran síntomas digestivos y extradigestivos tras la ingestión de alimentos que contienen gluten o trigo. En la población general, la incidencia de evitación del gluten autonotificada es del 0,5-13%. Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) suelen presentar síntomas similares y algunos pacientes con SII tienen una respuesta positiva a una dieta sin gluten.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.3 Otros síndromes malabsortivos

Corina Hartman y Raanan Shamir

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y POLARIZACIÓN DE LOS ENTEROCITOS

Este grupo incluye sobre todo dos cuadros caracterizados por unas lesiones histológicas y ultraestructurales típicas en las biopsias intestinales, la enfermedad por inclusión microvellosa (EIM) y la enteropatía en penacho congénita (EPC). El síndrome tricohepatoentérico (THE) o diarrea sindrómica/fenotípica también suele clasificarse en este grupo.

ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN MICROVELLOSA (ATROFIA MICROVELLOSA CONGÉNITA)

La EIM es un trastorno autosómico recesivo, que se manifiesta al nacimiento con *diarrea secretora* acuosa profusa. Se ha descrito también una variante de inicio tardío, con comienzo a los 2-3 meses de vida. Es la causa más grave de diarrea congénita con afectación del desarrollo de la mucosa intestinal. La microscopia óptica de la mucosa del intestino delgado muestra un adelgazamiento difuso de la mucosa, con atrofia vellosa hipoplásica y ausencia de infiltrado inflamatorio. El diagnóstico se realiza con facilidad mediante microscopia óptica, con tinción de PAS y CD10, que muestra un borde en cepillo muy adelgazado o ausente, junto con inclusiones intracelulares positivas para PAS y CD10. La microscopia electrónica muestra ausencia o escasez de microvellosidades en los enterocitos. El citoplasma apical de los enterocitos contiene gránulos secretorios electrodensos; el sello característico es la presencia de microvellosidades en el interior de involuciones de la membrana apical (fig. 364.7). Se observa polihidramnios en la ecografía prenatal y los recién nacidos suelen presentar una diarrea acuosa importante (de hasta 200-330 ml/kg/día) de inicio muy precoz que causa deshidratación y fallo de medro. A pesar de la nutrición parenteral, la diarrea continúa y el tratamiento hídrico inicial es difícil. La EIM y el síndrome de Fanconi que se han descrito en dos pacientes pueden complicar el tratamiento debido a la presencia adicional de acidosis tubular renal, fosfaturia, raquitismo y pérdidas renales de líquidos. Las mutaciones en el gen *MYO5B*, que codifica una proteína motora no convencional, la miosina Vb, se asocian a EIM en una cohorte de pacientes con enfermedad de comienzo precoz.

Las mutaciones de *MYO5B* provocan una localización errónea de las proteínas apicales y una alteración de la polarización de los enterocitos, lo que provoca EIM. Otro gen, el de la t-SNARE sintaxina 3 *(STX3)*, se ha descrito en pacientes con EIM y un fenotipo más leve. Los pacientes con mutaciones en la proteína de unión a STX3 *STXBP2/Munc18-2*, causantes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar tipo 5, también presentan atrofia microvellosa y hallazgos histológicos parecidos a los de la EIM. La pérdida de STX3 o de Munc18-2 inhibe la fusión de las vesículas con la membrana apical, lo que provoca la retención intracelular de las proteínas apicales. También se han identificado mutaciones de *MYO5B* en varios pacientes con un fenotipo similar al de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) con actividad gamma-glutamil transferasa sérica normal y sin enfermedad intestinal.

ENTEROPATÍA EN PENACHO (ENTEROPATÍA EN PENACHO CONGÉNITA)

La EPC (displasia del epitelio intestinal) se presenta en las primeras semanas de vida con diarrea acuosa persistente y es responsable de una pequeña proporción de lactantes con *diarrea refractaria en la lactancia*. La característica distintiva en la biopsia de la mucosa del intestino delgado es la presencia de penachos epiteliales focales (grupos de enterocitos densamente apilados en forma de lágrima con un redondeamiento apical de la membrana plasmática) que afecta al 80-90% de la superficie epitelial. La anatomía patológica típica no aparece inmediatamente después de nacer; otras enteropatías pueden presentar penachos en la superficie epitelial.

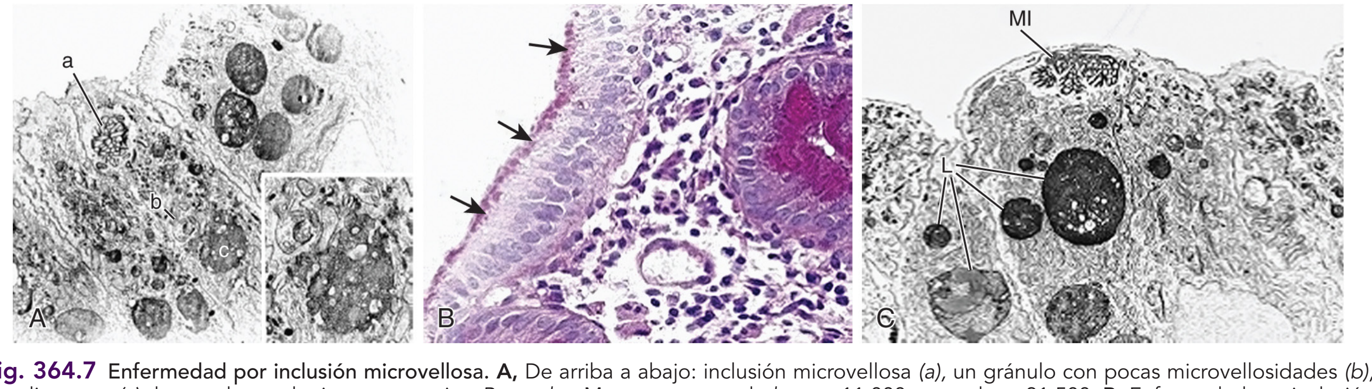

Fig. 364.7 Enfermedad por inclusión microvellosa. **A,** De arriba a abajo: inclusión microvellosa *(a)*, un gránulo con pocas microvellosidades *(b)*, y un lisosoma *(c)* detectado en el mismo enterocito. *Recuadro:* Mayor aumento de *b* y *c* ×11.000, recuadro ×21.500. **B,** Enfermedad por inclusión microvellosa. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) destaca el abundante material PAS-positivo *(flechas)* presente en la porción apical del citoplasma del enterocito. **C,** Enfermedad por inclusión microvellosa. El enterocito de la vellosidad carece de microvellosidades con borde en cepillo, mientras que su citoplasma apical contiene una inclusión microvellosa (MI) y abundantes lisosomas (L) ×5.500. (**A,** *De Morroni M, Cangiotti AM, Guarino A, et al: Unusual ultrastructural features in microvillous inclusion disease: a report of two cases,* Virchows Arch *448[6]:805–810, 2006.)*

La EPC es un cuadro fenotípico y genético heterogéneo. Los estudios genéticos han identificado mutaciones en el gen de la molécula de adhesión de células epiteliales *(EPCAM)* en el 73% de los pacientes y mutaciones en el gen del inhibidor del activador del factor de crecimiento hepatocitario tipo 2 *SPINT2/HAI2* en el 21%. En una minoría de pacientes, no se identifican mutaciones. El fenotipo asociado a las mutaciones del *EPCAM* suele ser una diarrea congénita aislada sin síntomas extradigestivos asociados, salvo artritis de comienzo tardío o queratitis puntiforme superficial. En *la forma sindrómica* de la EPC, la diarrea se asocia a una o más de las siguientes anomalías: queratitis puntiforme superficial (100%), atresia de coanas (50%), de esófago o intestinal, ano imperforado, displasia del pelo, hiperlaxitud cutánea, anomalías óseas, hexadactilia y dismorfismo facial.

No hay un tratamiento específico, por lo que al igual que en la EIM la actitud terapéutica requiere nutrición parenteral permanente con posible trasplante intestinal (v. cap. 365).

SÍNDROME TRICOHEPATOENTÉRICO (DIARREA SINDRÓMICA)

El síndrome THD, denominado también *diarrea sindrómica*, (DS), es una enteropatía congénita que se manifiesta con una diarrea grave de inicio precoz. Los pacientes nacen con una talla baja para la edad gestacional y presentan una diarrea que comienza en los primeros 6 meses de vida. Tienen un fenotipo anómalo, con dismorfia facial (frente prominente, nariz ancha e hipertelorismo), así como una anomalía específica del pelo: **tricorrexis nodosa.** Los pelos son lanosos, se arrancan con facilidad y están poco pigmentados. Pueden observarse lesiones cutáneas anómalas, como manchas en café con leche en las extremidades inferiores. La hepatopatía afecta a alrededor de la mitad de los pacientes con fibrosis extensa o cirrosis. En casos esporádicos, se han descrito anomalías cardiacas y colitis, así como un caso de polihidramnios, anomalías placentarias y hemocromatosis congénita. Los pacientes pueden tener unas respuestas de anticuerpos defectuosas a pesar de unas concentraciones normales de Ig séricas y unas pruebas cutáneas específicas de antígenos deficientes, a pesar de unas respuestas proliferativas positivas *in vitro*. Los pacientes con THE también pueden presentar una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio muy precoz. Las biopsias de intestino delgado muestran una atrofia vellositaria inespecífica con o sin infiltración de células mononucleares de la lámina propia y sin anomalías histológicas específicas en el epitelio. Las mutaciones del gen del dominio con repeticiones de tetratricopéptidos 37 *(TTC37)* (60%) o de *SKIV2L* (40%) se han identificado como causa del síndrome THE. Los enterocitos con mutaciones de *TTC37* presentan una menor expresión de las proteínas asociadas al borde en cepillo NHE-2 y -3, acuaporina-7, el simportador Na + /I- y la H + /K + -ATPasa, o una localización errónea respecto a su patrón normal. El pronóstico de este tipo de diarrea refractaria de la lactancia es desfavorable. El seguimiento a largo plazo de estos niños mostró que, a los 15 años, alrededor del 50% de los pacientes estaban vivos o no requerían nutrición parenteral. Las principales complicaciones son las hepatopatías y las infecciones. La mayoría de los niños logra una talla baja definitiva y la mitad presenta un ligero retraso del desarrollo.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Esta clase de diarreas congénitas se caracteriza por anomalías del desarrollo o de la función de las células enteroendocrinas. Los genes causantes de estos trastornos codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo de todas o de un subgrupo de células endocrinas, o proteínas/endopeptidasas celulares que son necesarias para la producción de hormonas activas a partir de prohormonas. Los cuadros se manifiestan por diarrea *osmótica* y algunos por trastornos endocrinos sistémicos adicionales. El tratamiento consiste en soporte nutricional y reposición hormonal si se precisa. Se han asociado cuatro genes con las enfermedades clasificadas en este grupo: *NEUROG3, RFX6, ARX* y *PCSK1.*

ANENDOCRINOSIS ENTÉRICA

NEUROG3 es un factor de transcripción clave que controla el destino de las células endocrinas en el páncreas y el intestino. Las mutaciones del gen *NEUROG3* producen una malabsorción mucosa generalizada, vómitos, diarrea, fallo de medro, deshidratación y una acidosis metabólica hiperclorémica. La alimentación oral con todo lo que no sea agua produce diarrea. La arquitectura de las vellosidades y las criptas en las biopsias del intestino delgado es normal, pero la tinción para las células neuroendocrinas (p. ej., con anticuerpos anticromogranina) muestra una ausencia completa de esta línea celular secretora con preservación de las células caliciformes y de las células de Paneth.

DEFICIENCIA DE PROPROTEÍNA CONVERTASA 1/3

La deficiencia de proproteína convertasa 1/3 (PC1/3) autosómica recesiva, causada por mutaciones del gen *PCSK1*, se caracteriza por una diarrea malabsortiva congénita, obesidad de inicio precoz y otras anomalías endocrinas. Todas las hormonas funcionales producidas por las células endocrinas, incluidas las del intestino, son procesadas por una serina endoproteasa dependiente de Ca^{2+} específica denominada proproteína convertasa 1/3 (también denominada convertasa neuroendocrina 1). Se ha descrito una *diarrea de inicio neonatal* acuosa crónica en lactantes, con hiperinsulinismo, hipoglucemia, hipogonadismo e hipoadrenalismo. La biopsia de intestino delgado muestra una enteropatía inespecífica.

Suele observarse una deficiencia de hormona del crecimiento, insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida central e hipogonadismo.

SÍNDROME DE MITCHELL-RILEY

El síndrome de Mitchell-Riley es un fenotipo clínico complejo que incluye crecimiento intrauterino retardado grave, diabetes neonatal, anomalías gastrointestinales (páncreas anular, malrotación intestinal, agenesia de la vesícula biliar, anomalías de las vías biliares) y diarrea *osmótica* crónica. Varios probandos descritos previamente con síndrome de Mitchell-Riley tenían mutaciones de *RFX6*. La proteína de unión al ADN RFX6 (factor regulador X6; codificada por *RFX6*) es un factor de transcripción de la familia winged helix que actúa después de la señal de la neurogenina-3 necesario para el desarrollo de las células de los islotes y para la función de las células neuroendocrinas. La tinción con inmunofluorescencia en ratones defectivos para RFX6 muestra que las células endocrinas pancreáticas están presentes, pero no expresan las hormonas de las células de los islotes, como la insulina, el glucagón, la somatostatina o la grelina.

MUTACIONES DEL GEN HOMEOBOX RELACIONADO CON ARISTALESS

El gen homeobox relacionado con aristaless (Arx) codifica un homeodominio que contiene un factor de transcripción necesario para el desarrollo normal de las células enteroendocrinas de ratones y de seres humanos. La expresión de *Arx* se detecta en un subgrupo de progenitores endocrinos positivos para neurogenina-3 y también en un subgrupo de células productoras de hormonas. En ratones, la eliminación de *Arx* del endodermo en desarrollo provoca una disminución de algunos tipos de células endocrinas, como las secretoras de gastrina, de glucagón/GLP-1, de CCK y de secretina, así como un aumento de las células que expresan somatostatina. Las mutaciones del gen *Arx* se asocian con un fenotipo clínico complejo de discapacidad intelectual ligada al X, convulsiones, lisencefalia, anomalías de los genitales y, en ocasiones, diarrea congénita.

ENTEROPATÍA AUTOINMUNE

El término enteropatía autoinmune describe un subgrupo de lactantes con diarrea prolongada grave, ausencia de respuesta a la restricción dietética, presencia de autoanticuerpos intestinales circulantes y/o enfermedades autoinmunes asociadas, así como ausencia de inmunodeficiencia grave. Los síntomas de enteropatía autoinmune se suelen presentar después de los primeros 6 meses de vida, con diarrea crónica, EPP, malabsorción y fallo de medro. El diagnóstico se basa en la identificación endoscópica e histológica de la inflamación, principalmente del *intestino delgado,* pero también del colon. Los hallazgos histológicos en el intestino delgado consisten en una atrofia parcial o completa de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y un aumento de las células inflamatorias crónicas en la lámina propia. Puede haber una linfocitosis intraepitelial marcada similar a la de la EC en un subgrupo de pacientes. También se puede observar criptitis y abscesos de las criptas, que pueden ocultar la presencia de apoptosis. Los análisis inmunológicos señalan la presencia de autoanticuerpos, como *anticuerpos antienterocitos (presentes en alrededor del 85% de los pacientes) y anti-antígeno de 75 kDa relacionado con la enteropatía autoinmune.*

En el diagnóstico diferencial de la enteropatía autoinmune pediátrica se incluyen otras enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, como las enteropatías por sensibilidad a alimentos (p. ej., intolerancia a la leche de vaca y enfermedad celíaca), la enfermedad de Crohn y la enfermedad injerto contra huésped. Es esencial descartar una inmunodeficiencia primaria subyacente, sobre todo en varones con otras características autoinmunitarias (algunos tienen un **síndrome IPEX** (v. cap. 152.5). Se han descrito diferentes fenotipos de pacientes con síndrome IPEX, así como formas seudo-IPEX de enteropatía autoinmunitaria que son independientes del *FOXP3*, y que afectan a mujeres, con o sin trastornos autoinmunes extraintestinales.

Las opciones terapéuticas son limitadas y se basan en soporte nutricional, incluida la nutrición parenteral, y los glucocorticoides seguidos de fármacos

inmunosupresores. El trasplante de células madre hematopoyéticas está indicado en pacientes con un defecto molecular conocido, como el síndrome IPEX.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1

Véase el capítulo 151.

Defectos del transporte y el metabolismo de lípidos

Véase el capítulo 104.3.

Después de la captación desde la luz intestinal, los ácidos grasos y el monoacilglicerol se transportan al retículo endoplásmico (RE), donde se convierten en triglicéridos en varios pasos metabólicos, el último de los cuales depende de la acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1). La apolipoproteína B (ApoB) y la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTTP) actúan en conjunto para incorporar los triglicéridos en los quilomicrones. Los quilomicrones recién formados se desprenden del RE en una vesícula de transporte de prequilomicrones, que después se fusiona con el Golgi, proceso dependiente de Sar1b. A continuación, el quilomicrón se transporta en una vesícula hasta la membrana basal, donde sale de la célula.

ABETALIPOPROTEINEMIA

La abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen Kornzweig) es un trastorno autosómico recesivo raro del metabolismo de las lipoproteínas que se asocia con malabsorción grasa intensa/esteatorrea desde el nacimiento (v. cap. 104.3). Los niños presentan fallo de medro durante el primer año de vida, y se observan heces de color pálido, de olor fétido y voluminosas. El abdomen está distendido y los reflejos tendinosos profundos están ausentes debido a una neuropatía periférica, que es secundaria a deficiencia de vitamina E. El desarrollo intelectual tiende a ser lento. Después de los 10 años de edad, los síntomas intestinales son menos intensos, se puede desarrollar ataxia y hay una pérdida de la sensibilidad de posición y vibratoria, así como el comienzo de temblores intencionales. Estos últimos síntomas reflejan la afectación de las columnas posteriores, el cerebelo y los ganglios basales. En la adolescencia, si no se administra un suplemento adecuado de vitamina E, se desarrolla una retinitis pigmentosa atípica.

El diagnóstico se sospecha por la presencia de acantocitos en un frotis de la sangre periférica y en unas concentraciones plasmáticas extraordinariamente bajas de colesterol (<50 mg/dl); los triglicéridos también están muy bajos (<20 mg/dl). Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad no son detectables, y la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) está casi ausente de la circulación; se produce una acusada acumulación de triglicéridos en los enterocitos vellositarios en la mucosa duodenal. Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen mutaciones del gen *MTTP*. La MTTP cataliza la transferencia de los triglicéridos a las partículas de ApoB nacientes en el RE.

No se dispone de tratamiento específico. Se deben administrar un soporte nutricional y grandes suplementos de vitaminas liposolubles A, D, E y K. La vitamina E (100-200 mg/kg/24 h) parece detener la degeneración neurológica y retiniana. Limitar la ingesta de lípidos de cadena larga puede aliviar los síntomas intestinales; se pueden emplear los triglicéridos de cadena media para suplementar la ingesta de grasa.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA HOMOCIGOTA

Este trastorno (v. cap. 104.3) es un cuadro con herencia dominante que se asocia con mutaciones del gen *APOB*, que codifica la ApoB, la apolipoproteína del quilomicrón naciente. La forma homocigota es indistinguible de la abetalipoproteinemia. Los padres de estos pacientes, como heterocigotos, tienen unas concentraciones plasmáticas reducidas de LDL y de apoproteína-B, mientras que los padres de los pacientes con abetalipoproteinemia tienen concentraciones normales. En la microscopia electrónica de transmisión de las biopsias de intestino delgado, el tamaño de las vacuolas lipídicas diferencia entre la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia: en la hipobetalipoproteinemia hay muchas vacuolas pequeñas, mientras que en la abetalipoproteinemia se ven vacuolas de mayor tamaño.

ENFERMEDAD POR RETENCIÓN DE QUILOMICRONES (ENFERMEDAD DE ANDERSON)

La enfermedad por retención de quilomicrones (ERQ) es un raro trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *SAR1B*, que provocan un tráfico defectuoso de los quilomicrones nacientes en las vesículas de transporte de prequilomicrones entre el RE y el aparato de Golgi, lo que interfiere con el ensamblaje satisfactorio de los quilomicrones y su aporte a la lámina propia. Los pacientes con ERQ tienen esteatorrea, diarrea crónica y fallo de medro. La acantocitosis es infrecuente, y las manifestaciones neurológicas son menos intensas que las observadas en la abetalipoproteinemia. Las concentraciones plasmáticas de colesterol se hallan moderadamente reducidas (<75 mg/dl); los triglicéridos en ayunas son normales, pero las vitaminas liposolubles, sobre todo la A y la E, son muy bajas. El tratamiento ha de ser enérgico y temprano, con vitaminas liposolubles y modificación de la ingesta de grasa en la alimentación, como en el tratamiento de la abetalipoproteinemia.

MUTACIÓN DE DGAT1

El gen *DGAT1* codifica la diacil CoA:diacilglicerol acil transferasa (DGAT1), que convierte los diacilglicéridos en triglicéridos mediante la adición de un residuo acil CoA. En el intestino delgado, la DGAT1 ayuda a reensamblar los triglicéridos, mientras que en el hígado produce triglicéridos a partir de los ácidos grasos sintetizados *de novo* o captados desde la circulación. El mecanismo por el que las mutaciones de *DGAT1* causan diarrea no está claro, pero es probable que implique la acumulación de sustratos lipídicos de DGAT1 en los enterocitos o en la luz intestinal. Se han descrito mutaciones del gen *DGAT1* en pacientes que presentan fallo de medro, EPP, hipoalbuminemia, diarrea de inicio precoz y raquitismo refractario a la vitamina D oral.

ENFERMEDAD DE WOLMAN

Esta rara y mortal enfermedad por tesaurismosis lipídica causa una acumulación de lípidos en muchos órganos, incluido el intestino delgado. Además de vómitos, diarrea intensa y hepatoesplenomegalia, los pacientes tienen esteatorrea como consecuencia de la obstrucción linfática. La disponibilidad de una cantidad insuficiente de colesterol libre para la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales causa insuficiencia suprarrenal; un patrón característico de calcificación suprarrenal subcapsular es un marcador específico de la enfermedad. La deficiencia de lipasa ácida lisosómica (LAL) es la causa subyacente de la enfermedad (v. cap. 104.4). La LAL es una enzima lisosómica que hidroliza los ésteres de colesterol y los triglicéridos en los endolisosomas. Las mutaciones de pérdida de función en el gen *LIPA* se asocian con fenotipos variables. Las mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas, causantes de deficiencia completa de LAL, causan enfermedad de Wolman. Las mutaciones asociadas con una actividad residual de la LAL causan una enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, que es un trastorno menos grave con un fenotipo variable. Las características comunes en lactantes, niños y adultos consisten en elevación de la concentración de aminotransferasa sérica, dislipidemia, hepatomegalia, fibrosis hepática y cirrosis. La enfermedad de Wolman también puede presentarse ya en la lactancia con colestasis neonatal y hepatopatía grave como principales manifestaciones. Se ha descrito una linfohistiocitosis hemofagocítica en algunos lactantes con enfermedad de Wolman. El sello distintivo de la enfermedad es la presencia de *calcificación suprarrenal* en las pruebas de imagen y el diagnóstico definitivo se realiza con pruebas genéticas.

Se ha descrito el trasplante de células madre hematopoyéticas en algunos pacientes, con un resultado variable. Se ha aprobado un tratamiento sustitutivo enzimático recombinante humano para la deficiencia de LAL para su uso en pacientes con deficiencia de esta enzima. Este tratamiento ha permitido que un número pequeño de lactantes con enfermedad de Wolfman alcancen un ritmo de crecimiento relativamente normal y que mejoren su supervivencia. En los niños mayores y los adultos, la enzima ha corregido su dislipidemia y ha producido una mejoría significativa de los marcadores de función hepática.

ENFERMEDAD DE TANGIER

Véase el capítulo 104.

El colesterol libre celular se moviliza, junto con los fosfolípidos, a través de la bomba de salida ABCA1, que los transfiere a un aceptor extracelular ApoA-I y da lugar a la formación de colesterol-lipoproteína de alta densidad (LDL). Las mutaciones de pérdida de función de los genes *ABCA1* en pacientes con enfermedad de Tangier causan una acumulación de colesterol en el intestino, el bazo y las amígdalas, una neuropatía recidivante, manchas de color pardo-anaranjado en el colon y el íleon, así como diarrea en asociación con una disminución de la concentración de colesterol plasmático (ApoA-I y A-II), con un HDL plasmático casi indetectable. Aún no se ha establecido un tratamiento específico para la enfermedad de Tangier.

SITOSTEROLEMIA

Véase el capítulo 104.4.

El sitosterol y otros esteroles se secretan de forma preferente de vuelta a la luz intestinal a través de la bomba de esteroles, los semitransportadores emparejados *ABCG5/8*. Las mutaciones de los transportadores *ABCG5*

(esterolina-1) y *ABCG8* (esterolina-2) producen una salida defectuosa de esterol y aumentan la absorción de esteroles de la dieta. El trastorno se asocia con xantomas tendinosos, aumento de la aterosclerosis y hemólisis. Las concentraciones plasmáticas de fitosteroles (sobre todo sitosterol) suelen ser mayores de 10 mg/dl.

MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares (AB) son compuestos detergentes secretados y excretados por el hígado. Son responsables de la solubilización de los lípidos de la dieta y ayudan a su digestión y absorción. Alrededor del 95% de los AB se reabsorben en el íleon terminal y se transportan de vuelta al hígado, lo que constituye la circulación enterohepática. El transportador apical de sales biliares dependiente de Na+ (ASBT) o el transportador ileal de AB (IBAT) es responsable de la recaptación activa de AB en el íleon terminal. Las mutaciones del gen *ASBT/SLC10A2* son muy raras y son responsables de la malabsorción *primaria* de AB, una enfermedad asociada con diarrea congénita, esteatorrea y disminución del colesterol plasmático. Los AB no absorbidos estimulan la excreción de cloruro en el colon, lo que causa diarrea. La malabsorción *secundaria* de AB puede producirse por una enfermedad ileal, como en la enfermedad de Crohn, y después de la resección ileal. El diagnóstico de malabsorción de AB suele basarse en una menor retención del ácido homocólico conjugado con taurina marcado con ^{75}selenio (^{75}SeHCAT), un aumento de la síntesis de AB (C4 sérico) o un aumento de la pérdida fecal de AB. En la práctica clínica, el diagnóstico suele basarse en la respuesta a los quelantes de AB (p. ej., colestiramina o colesevelam), que también son el tratamiento de elección para este trastorno).

La diarrea crónica de inicio neonatal también se ha descrito en la xantomatosis cerebrotendinosa autosómica recesiva, causada por un error congénito de la síntesis de AB debido a deficiencia de 27-hidroxilasa. Estos niños también presentan cataratas de inicio juvenil y retraso del desarrollo, así como colestasis neonatal como característica inicial. Los xantomas tendinosos se desarrollan en la 2.ª y 3.ª década de la vida. Es esencial establecer el diagnóstico, porque el tratamiento con ácido quenodesoxicólico es eficaz.

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La EPP es una entidad rara causada por varios trastornos intestinales y extraintestinales. Se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas. La presentación clínica de los pacientes con EPP es variable y depende de la causa subyacente, pero suele incluir edema e hipoproteinemia. Antes de diagnosticar una EPP, hay que descartar una alteración de la síntesis (malnutrición, hepatopatía), la pérdida de proteínas por otros órganos (riñón o piel) o la redistribución (estados sépticos). Los trastornos que causan EPP pueden dividirse en los debidos a pérdida de proteínas por una inflamación o anomalías de la superficie mucosa o a alteraciones en los linfáticos intestinales, como la **LI** primaria o secundaria (tabla 364.10).

La LI se caracteriza por una dilatación difusa o local de los linfáticos entéricos y se localiza en la mucosa, la submucosa o la subserosa. La linfa rica en proteínas, lípidos y linfocitos se fuga a la luz intestinal, lo que causa EPP, esteatorrea y depleción de linfocitos. Suele producirse hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, edema, linfopenia, malabsorción de lípidos y de vitaminas liposolubles, así como ascitis quilosa. La LI también puede manifestarse con ascitis, edema periférico e hipoalbuminemia. La etiología de la LI *primaria* se desconoce. Varios genes, como el del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 *(VEGFR3),* el del factor de transcripción homeobox relacionado con prospero *(PROX1)*, el del factor de transcripción forkhead *(FOXC2)* y SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo)-Box 18 *(SOX18)*, intervienen en el desarrollo del sistema linfático y se ha demostrado que su expresión está alterada en la mucosa duodenal en pacientes con LI. Recientemente, se ha descrito una mutación

Tabla 364.10 Causas de enteropatía perdedora de proteínas

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS		AGENTE, ENFERMEDADES *(GEN)*
Infecciones gastrointestinales	Infecciones virales Enfermedades bacterianas y parasitarias Infestaciones gastrointestinales	CMV, rotavirus *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Helicobacter pylori*, enfermedad de *Whipple* Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado *Giardiasis* *Strongyloides stercoralis*
Trastornos inflamatorios gastrointestinales	Enfermedades gástricas Trastornos gastrointestinales	Enfermedad de Ménétrier Gastroenteropatía eosinofílica Enteropatía inducida por alimentos Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa, esprúe tropical Enteritis por radiación EICH, ECN
Neoplasias malignas gastrointestinales	Adenocarcinomas Linfomas Sarcoma de Kaposi	Esofágicas, gástricas, colónicas
Trastornos vasculíticos	Púrpura de Henoch-Schönlein Lupus eritematoso sistémico	
Fármacos	AINE	
Metabólicas/genéticas	Trastornos congénitos de la glucosilación (GDC) Mutaciones del gen *DGAT1* Mutaciones de CD55	GDC-Ib *(MPI)* Deficiencia congénita de heparán sulfato en el enterocito *(ALG6)*
Linfangiectasia intestinal	LI congénita/primaria • Sindrómicas/genéticas/metabólicas	Turner, Noonan, Klippel-Trenaunay-Weber Síndrome de Hennekam *(CCBE1, FAT4)* EPP con displasia esquelética *(FGFR3)* Displasia linfática generalizada *(PIEZO1)*
	Secundarias • Infección • Inflamación • Radioterapia • Neoplasias • Trastornos cardiacos	 Tuberculosis abdominal Enfermedad de Crohn, sarcoidosis Fibrosis retroperitoneal Neoplasias malignas retroperitoneales, linfoma Pericarditis constrictiva, tras operación de Fontan, insuficiencia cardiaca congestiva

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CDG, glucoproteína deficiente en carbohidratos; CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad injerto contra huésped; ENC, enterocolitis necrotizante; EPP, enteropatía perdedora de proteínas; LI, linfangiectasia intestinal.

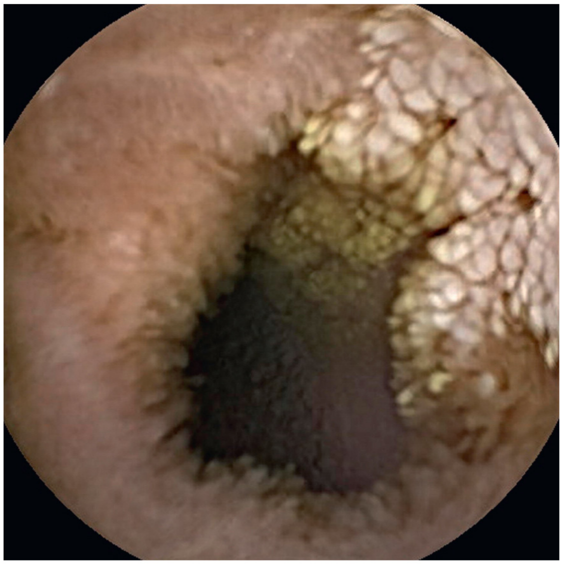

Fig. 364.8 Edema de vellosidades detectado mediante una videoendoscopia con cápsula en el íleon proximal. *(De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity, and recurrent diarrhea,* J Pediatr *161:1177, 2012, Fig. 1.)*

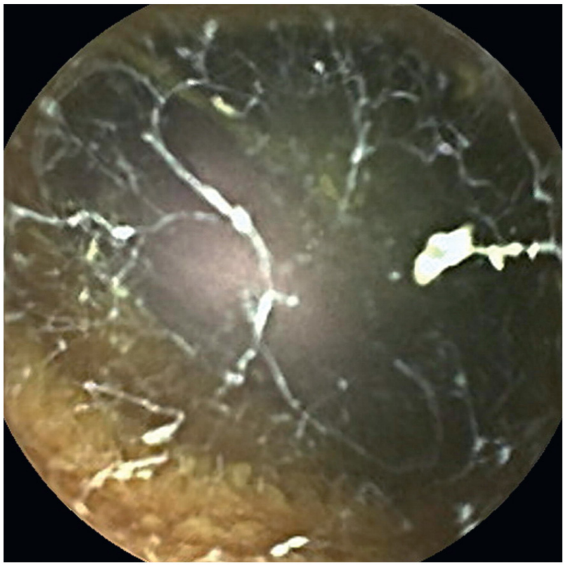

Fig. 364.9 Agregados de líquido linfático rico en proteínas detectados mediante videoendoscopia con cápsula en la luz intestinal. *(De Gortani G, Maschio M, Ventura A: A child with edema, lower limb deformity, and recurrent diarrhea,* J Pediatr *161:1177, 2012, Fig. 2.)*

de CD55, un regulador de la activación del complemento, como causa de EPP primaria. Los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos, asociados con una elevación del aclaramiento de α_1-antitripsina fecal, sugieren el diagnóstico de EPP. Los hallazgos radiológicos de un engrosamiento simétrico y uniforme de los pliegues de la mucosa a lo largo del intestino delgado son característicos, pero inespecíficos. La biopsia de la mucosa del intestino delgado en pacientes con LI puede mostrar una dilatación de los vasos quilíferos con distorsión de las vellosidades y sin infiltrado inflamatorio. Una distribución parcheada y una afectación más profunda de la mucosa causa en ocasiones resultados faltos negativos en la histología del intestino delgado. La endoscopia con videocápsula puede mostrar lesiones similares (figs. 364.8 y 364.9).

El tratamiento de la EPP suele ser de soporte y consiste en una dieta baja en grasas e hiperproteica. En pacientes con LI, se recomienda una dieta baja en grasas e hiperproteica suplementada con triglicéridos de cadena media. Aparte de los ajustes dietéticos, se requiere un tratamiento apropiado de la etiología subyacente, así como tratamiento de soporte para evitar las complicaciones del edema. En raras ocasiones, se requiere nutrición parenteral. Si solo se afecta una porción del intestino, se puede plantear una resección quirúrgica. Algunos pacientes con malformación linfática y anomalías linfáticas generalizadas se han tratado con éxito mediante propranolol. Se ha descrito el uso con éxito de everolimus, un inhibidor de mTOR, en un paciente con LI primaria. El pronóstico depende de la gravedad y de las opciones terapéuticas de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.4 Infecciones e infestaciones intestinales asociadas con malabsorción

Alfredo Guarino y Raanan Shamir

La malabsorción es una consecuencia rara de la infección e infestación intestinales primarias en niños inmunocompetentes, pero es relativamente frecuente en niños malnutridos y se asocia con una mortalidad significativa. La malabsorción suele asociarse con diarrea y causa un círculo vicioso con emaciación y retraso del crecimiento. En los niños que viven en los países en vías de desarrollo, la malabsorción se asocia con retraso del crecimiento a largo plazo que causa talla baja con un cuadro peculiar definido como enteropatía ambiental, en la que no siempre existe diarrea. Por lo general, la malabsorción se asocia con una duración de la infección intestinal mayor de la esperada. La diarrea *prolongada* es una diarrea de inicio precoz que dura más de 7 días, mientras que la *crónica* dura más de 14 días (algunos autores usan 30 días para la definición de crónica).

DIARREA POSTINFECCIOSA

En lactantes y niños pequeños, puede producirse una diarrea crónica después de una enteritis infecciosa, con independencia del tipo de patógeno. La patogenia de la diarrea no siempre está clara y puede relacionarse con una infección persistente o reinfección, deficiencia secundaria de lactasa, alergia a proteínas alimentarias, diarrea asociada a antibióticos o una combinación de estas. En algunos casos, la diarrea postinfecciosa puede ser la manifestación inicial de una diarrea funcional, en cuyo caso no se asocia con malabsorción.

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN EL INTESTINO PROXIMAL

Las bacterias se hallan normalmente presentes en grandes cifras en el colon (10^{11}-10^{13} unidades formadoras de colonias [UFC]/gramo de heces) y tienen una relación simbiótica con el huésped, proporcionando nutrientes y protegiéndolo frente a microorganismos patógenos. Las bacterias suelen estar presentes solo en pequeñas cantidades en el estómago y el intestino delgado, y unas cifras excesivas de bacterias en dichos órganos son perjudiciales. El sobrecrecimiento bacteriano puede deberse a cuadros clínicos que alteran el pH gástrico o la motilidad del intestino delgado, como la obstrucción intestinal parcial, los divertículos, la insuficiencia intestinal, las duplicaciones intestinales, la diabetes mellitus, el síndrome de seudoobstrucción intestinal idiopática y la esclerodermia, así como el uso de inhibidores de la bomba de protones. La prematuridad, la inmunodeficiencia y la malnutrición son otros factores asociados con el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

El diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano suele ser difícil y puede realizarse mediante el cultivo del aspirado del intestino delgado ($>10^5$ UFC/ml) o por la prueba del hidrógeno de lactulosa en el aliento. La lactulosa es un disacárido sintético, que no se digiere por las enzimas del borde en cepillo de la mucosa, pero puede ser fermentado por las bacterias. Un valor basal de hidrógeno espirado alto y un rápido aumento en el hidrógeno en las muestras de aire espirado apoyan el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano, pero son habituales las pruebas falsas positivas.

El sobrecrecimiento bacteriano causa un procesamiento intraluminal ineficaz de la grasa de la alimentación y esteatorrea debido a la desconjugación bacteriana de las sales biliares, malabsorción de vitamina B_{12} y daño del borde en cepillo de las microvellosidades con más malabsorción. El consumo bacteriano de vitamina B_{12} y un aumento de la síntesis de folato disminuyen la concentración de vitamina B_{12} y aumentan la de folato. La

sobreproducción de D-*lactato* (el isómero del L-lactato) puede causar estupor, disfunción neurológica y shock por acidosis con D-láctico. La acidosis láctica debe sospecharse en los niños con riesgo de sobrecrecimiento bacteriano que tengan signos de deterioro neurológico y una acidosis metabólica con elevación del hiato aniónico no explicada por ácidos medibles tales como L-lactato. Se requiere la determinación del D-lactato, ya que el análisis estándar del lactato solo mide el L-isómero.

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano se centra en la corrección de las causas de base, como la obstrucción parcial. El metronidazol oral puede proporcionar alivio durante muchos meses, pero no siempre es eficaz. Se requiere realizar cambios de antibióticos con azitromicina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino y metronidazol. Otras alternativas son los antibióticos orales no absorbibles como aminoglucósidos, nitazoxanida o rifamixina. En ocasiones, puede precisarse un tratamiento antifúngico para controlar un sobrecrecimiento fúngico en el intestino.

ENTEROPATÍA AMBIENTAL (ESPRÚE TROPICAL)

Este cuadro se debe a las interacciones entre patógenos entéricos, enteropatía y malnutrición, y se asocia con una histología intestinal peculiar (enteropatía) que se produce en varios países en vías de desarrollo. Es similar o se solapa con el esprúe tropical y se asocia con una malabsorción evidente o subclínica. Es una causa frecuente de mortalidad infantil en las regiones endémicas, sobre todo en áreas asiáticas, como el sur de India, y en varios países africanos. En los países en vías de desarrollo, ciertos patógenos como rotavirus, *Shigella*, *Cryptosporidium* y *Escherichia coli* enterotoxígena causan la mayoría de las infecciones intestinales que provocan una diarrea moderada o grave y, a menudo, provocan un círculo vicioso con malnutrición, que tiende a progresar a emaciación y retraso del crecimiento ponderal con o sin una asociación clara con diarrea.

Además de un riesgo elevado de mortalidad, la enteropatía ambiental altera el crecimiento normal y el desarrollo cerebral, además de repercutir en la productividad. La etiología de este trastorno no está clara, porque aparece en brotes de enfermedad diarreica aguda y mejora con el tratamiento antibiótico; por tanto, se sospecha una etiología infecciosa. Sin embargo, la enteropatía ambiental incluye mecanismos interrelacionados, como la malabsorción intestinal, el aumento de la permeabilidad, la pérdida de masa intestinal, la inflamación, el aumento de la translocación bacteriana y la alteración de la respuesta inmunitaria. La incidencia está disminuyendo en todo el mundo, debido en gran parte a la mejora de la higiene y del acceso a los nutrientes. Los síntomas clínicos consisten en fiebre y malestar seguidos de diarrea. Después de alrededor de 1 semana, las características agudas remiten y la malabsorción crónica, la diarrea intermitente y la anorexia dan lugar a una intensa malnutrición caracterizada por glositis, estomatitis, queilosis, ceguera nocturna, hiperpigmentación y edema, lo que refleja las diferentes carencias nutricionales. Suele haber una emaciación muscular considerable y habitualmente el abdomen está distendido. Se produce una anemia megaloblástica como consecuencia de las deficiencias de folato y vitamina B_{12}.

El diagnóstico se efectúa por biopsia del intestino delgado, que muestra aplanamiento de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e inflamación intestinal leve, con acumulación lipídica en el epitelio superficial.

El tratamiento requiere suplementación nutricional, con administración de folato y vitamina B_{12}. Para evitar la recidiva se recomienda un tratamiento de 6 meses con ácido fólico oral (5 mg) y antibióticos. Las recidivas se producen en el 10-20% de los pacientes que continúan residiendo en una región tropical endémica. La ampliación de las infraestructuras, sobre todo la mejora de las condiciones de higiene y del acceso a los alimentos, junto con el empoderamiento de las personas mediante intervenciones educativas, son la clave de la prevención en lugar de las intervenciones médicas en casos individuales.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno infeccioso sistémico crónico infrecuente, sobre todo en la infancia. La enfermedad está causada por *Tropheryma whipplei,* que puede cultivarse a partir de un ganglio linfático del tejido afectado.

Los síntomas más frecuentes consisten en diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y artralgias. También son frecuentes la malabsorción, las linfadenopatías, la hiperpigmentación cutánea y los síntomas neurológicos. Se han descrito afectaciones de otros órganos, como los ojos, el corazón y los riñones.

El diagnóstico exige un índice de sospecha alto y se efectúa por la demostración de inclusiones de macrófagos PAS-positivas en el material de biopsia (habitualmente una biopsia duodenal). La identificación positiva mediante la reacción en cadena de la polimerasa para *T. whipplei confirma el diagnóstico.*

El tratamiento requiere antibióticos como trimetoprima sulfametoxazol durante 1-2 años. Recientemente, se ha recomendado un ciclo de 2 semanas de ceftriaxona o meropenem intravenoso, seguido de trimetoprima sulfametoxazol durante 1 año.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.5 Trastornos por inmunodeficiencia

Amit Assa y Raanan Shamir

El 5-50% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan trastornos gastrointestinales, debido a que el intestino es el órgano linfoide más grande del organismo. La malabsorción debida a inflamación o infección intestinal es frecuente en los trastornos de inmunodeficiencia primaria; la diarrea crónica con fallo de medro suele ser el modo de presentación. Pueden estar implicados defectos de la inmunidad humoral y/o celular, como deficiencia selectiva de IgA, agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable (IDCV), inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, o enfermedad granulomatosa crónica. Aunque la mayoría de los pacientes con deficiencia selectiva de IgA están asintomáticos, se puede producir una malabsorción causada por giardiasis o por enteropatía inespecífica con sobrecrecimiento bacteriano. Hasta en el 60% de los niños con IDCV, se ha descrito un síndrome de malabsorción o una diarrea no infecciosa crónica que se manifiesta como una enteropatía de tipo esprúe con atrofia vellositaria. La malabsorción también se ha descrito en alrededor del 10% de los pacientes con IDCV de inicio tardío, a menudo secundaria a giardiasis. La malabsorción debida a diarrea infecciosa (en la mayoría de los casos, relacionada con *Giardia, Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium* y enterovirus) es una complicación bien conocida de la agammaglobulinemia ligada al X. *Cryptosporidium* es el patógeno más frecuente causante de diarrea y malabsorción en los pacientes con síndrome de hiper-IgM. Los niños con IDCG desarrollan una diarrea y malabsorción graves a una edad temprana, en la que intervienen infecciones virales y oportunistas, sobre todo la infección crónica por rotavirus, citomegalovirus y adenovirus. La malabsorción relacionada con inmunodeficiencia se grava por la atrofia vellositaria y la deficiencia secundaria de disacaridasa. En la enfermedad granulomatosa crónica, la función fagocítica está alterada y se desarrollan granulomas en todo el tracto gastrointestinal, lo que simula una enfermedad de Crohn. Además del fallo de medro, se debe tener en cuenta que la malabsorción asociada con la inmunodeficiencia suele complicarse con deficiencias de micronutrientes, incluidas las vitaminas A, E y B_{12}, así como de calcio, hierro y zinc.

Las inmunodeficiencias en los niños suelen ser secundarias en más ocasiones a otros trastornos como el cáncer y la quimioterapia. La malnutrición, la diarrea y el fallo de medro son comunes en los niños con infección por VIH no tratados. El riesgo de infección gastrointestinal se relaciona con la depresión del recuento de CD4. Las infecciones oportunistas son *Cryptosporidium parvum,* citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare, Isospora belli, Enterocytozoon bieneusi, Candida albicans,* astrovirus, calicivirus, adenovirus y los enteropatógenos bacterianos usuales. En estos pacientes, *Cryptosporidium* puede causar diarrea crónica secretora.

La quimioterapia antioncológica puede lesionar la mucosa intestinal, lo que causa malabsorción secundaria de disacáridos como la lactosa. Después del trasplante de médula ósea, la lesión de la mucosa por la enfermedad injerto contra huésped puede causar diarrea y malabsorción. La biopsia del intestino delgado muestra atrofia inespecífica de las vellosidades intestinales, infiltrado de células inflamatorias mixtas y aumento de la apoptosis. La quimioterapia antioncológica y el trasplante de médula ósea se asocian con lesión pancreática que puede causar insuficiencia pancreática exocrina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.6 Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

Yael Mozer-Glassberg y Raanan Shamir

El linfoma (cap. 523) es la neoplasia maligna más frecuente del intestino delgado en pediatría. Los linfomas malignos del intestino delgado se clasifican en tres subtipos: linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin y linfoma mediterráneo. El linfoma de Burkitt es la forma más frecuente en pediatría y suele localizarse en el íleon terminal, con una afectación abdominal extensa. El tipo *occidental* de linfomas no Hodgkin (por lo general, el tipo de linfocitos B grandes) es relativamente infrecuente y puede afectar a varias regiones del intestino delgado. El **linfoma mediterráneo** (denominado por la Organización Mundial de la Salud *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado [EIPID]* o enfermedad de las cadenas pesadas α) es un raro linfoma B extraganglionar de la zona marginal que se produce sobre todo en el intestino delgado proximal. Es una variante de **linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)** que se describe en adultos jóvenes de países en vías de desarrollo y se caracteriza por infiltrados intestinales linfoplasmocíticos con expresión monotípica de cadena pesada α.

La EIPID es más frecuente en la zona proximal del intestino delgado en niños mayores y en adultos jóvenes de la cuenca mediterránea, Oriente Medio, Asia y África. La pobreza y los episodios frecuentes de gastroenteritis durante la lactancia son factores de riesgo. Inicialmente, la presentación consiste en diarrea intermitente y dolor abdominal. Después, hay diarrea crónica con malabsorción, EPP, pérdida de peso, acropaquias y retraso del crecimiento. En los estadios avanzados, es frecuente observar obstrucción intestinal, masas abdominales y ascitis.

A diferencia de los linfomas primarios no inmunoproliferativos del intestino delgado, en los que la enfermedad intestinal suele ser focal, con afectación de segmentos específicos del intestino que deja porciones sin enfermedad entre las áreas afectadas, la afección en la EIPID es difusa, con un infiltrado celular de la mucosa que afecta a grandes segmentos del intestino y, en ocasiones, a toda la longitud de este, por lo que causa malabsorción. Los estudios moleculares e inmunohistoquímicos han demostrado una asociación con la infección por *Campylobacter jejuni*. El diagnóstico diferencial engloba las infecciones entéricas crónicas (parásitos, esprúe tropical), la EC y otros linfomas. Entre los hallazgos radiológicos, hay que citar los defectos múltiples de relleno, las ulceraciones, la estenosis y la hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos en la TC.

El diagnóstico suele establecerse mediante biopsias endoscópicas y/o laparotomía. La endoscopia alta muestra engrosamiento, eritema y nodularidad de los pliegues de la mucosa en el duodeno y el yeyuno proximal. La endoscopia con cápsula puede ser útil para el diagnóstico. A medida que la enfermedad progresa, los tumores suelen aparecer en la porción proximal del intestino delgado y, en pocas ocasiones, en el estómago. El diagnóstico requiere múltiples biopsias de la mucosa duodenal y yeyunal, donde se observan infiltrados densos en la mucosa, consistentes en células seudocentrocíticas y plasmáticas. La progresión a un linfoma linfoplasmocítico de células grandes e inmunoblástico de mayor grado se caracteriza por una mayor atipia plasmocítica con formación de agregados y, más adelante, por láminas de células plasmáticas distróficas e inmunoblastos que invaden la submucosa y la muscular propia. En la mayoría de los casos, hay un marcador sérico (paraproteína de cadenas pesadas) de IgA.

El tratamiento de la EIPID de estadio precoz con antibióticos logra la remisión completa en el 30-70% de los casos (tetraciclina, ampicilina o metronidazol) y algunos pacientes consiguen una remisión duradera que puede prolongarse varios años, pero deberían monitorizarse estrechamente para detectar las recidivas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tratados de EIPID progresan a un linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico que invade la pared intestinal y los ganglios linfáticos mesentéricos, y que puede metastatizar a órganos distantes, con necesidad de un tratamiento agresivo con cirugía y/o quimioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.7 Síndrome de intestino corto

Yaron Avitzur y Raanan Shamir

El síndrome de intestino corto se debe a malformaciones congénitas o a una resección del intestino delgado (tabla 364.11). Su incidencia aumenta con el peso bajo al nacer y con una edad gestacional más precoz y se estima en 7/1.000 nacidos vivos en los lactantes estadounidenses con un peso al nacer menor de 1.500 g. La pérdida de >50% del intestino delgado, con o sin una porción del intestino grueso, puede dar lugar a síntomas de trastorno de malabsorción generalizada o a una deficiencia de nutrientes específicos, dependiendo de la región intestinal extirpada. Al nacimiento, la longitud del intestino delgado es de 200-250 cm; en la etapa adulta crece hasta 300-800 cm. La resección intestinal en un lactante tiene mejor pronóstico que en un adulto, debido al potencial de crecimiento intestinal y de adaptación. Un lactante con tan solo 15 cm de intestino con válvula ileocecal, o 20 cm sin dicha válvula, puede sobrevivir y serle retirada a la larga la nutrición parenteral.

Además de la longitud del intestino, también es importante la localización anatómica de la resección. Los 100-200 cm proximales del yeyuno son el principal sitio para la absorción de carbohidratos, proteínas, hierro y vitaminas hidrosolubles, mientras que la absorción de lípidos se produce en una mayor longitud del intestino delgado. Dependiendo de la región intestinal extirpada, puede producirse una malabsorción de nutrientes específicos. La vitamina B_{12} y las sales biliares solo se absorben en el íleon distal (fig. 364.10). Las resecciones yeyunales suelen tolerarse mejor que la resección ileal, porque el íleon, a diferencia el yeyuno, puede adaptarse para absorber nutrientes y líquidos. La absorción neta de sodio y agua es relativamente mucho mayor en el íleon. La resección ileal tiene un profundo efecto sobre la absorción de líquidos y electrólitos debido a la malabsorción de sodio y de agua por el íleon restante; la malabsorción ileal de las sales biliares estimula la secreción por el colon de líquido y de electrólitos. La presencia del colon en continuidad se tolera mejor y mejora la absorción y la autonomía enteral.

Tabla 364.11	Causas del síndrome de intestino corto
CONGÉNITAS	
Síndrome de intestino corto congénito	
Atresia intestinal	
Gastrosquisis	
RESECCIÓN INTESTINAL	
Enterocolitis necrotizante	
Vólvulo con o sin malrotación	
Enfermedad de Hirschsprung de segmento largo	
Peritonitis meconial	
Enfermedad de Crohn	
Traumatismo	

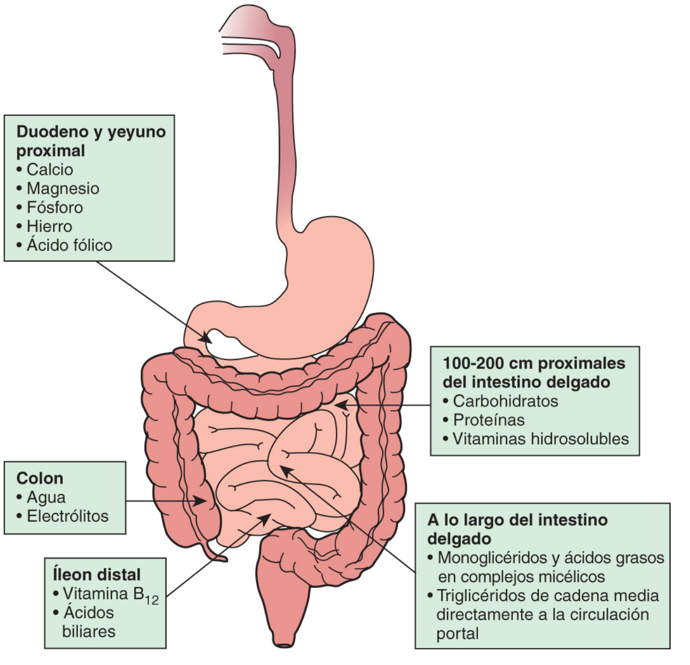

Fig. 364.10 La absorción de nutrientes en el intestino delgado varía según la región.

TRATAMIENTO

Después de la resección intestinal, el tratamiento del síndrome de intestino corto se centra inicialmente en la reposición de las pérdidas masivas de líquidos y electrólitos, mientras el intestino se adapta inicialmente para absorber estas pérdidas. Se suelen añadir inhibidores de la bomba de protones para reducir las secreciones gástricas y mejorar el balance de líquidos. Con frecuencia se proporciona soporte nutricional con nutrición parenteral. Debe insertarse un catéter venoso central para proporcionar el soporte de la nutrición parenteral y de líquidos. Se debe determinar la eliminación fecal por la ostomía y reemplazar adecuadamente las pérdidas de líquidos y de electrólitos. Es de utilidad la determinación del Na^+ urinario para valorar los depósitos de Na^+ en el organismo y evitar la hiponatremia. El mantenimiento de un Na^+ urinario mayor de 20 mmol/l asegura que la ingesta de Na^+ sea adecuada. La introducción precoz de una cantidad incluso pequeña de alimentación enteral por vía oral o por sonda es esencial y mejora la adaptación intestinal.

Después de las primeras semanas posresección, las pérdidas de líquidos y de electrólitos se estabilizan y el tratamiento pasa a centrarse en la rehabilitación intestinal con el aumento gradual del volumen de la alimentación enteral. Debe iniciarse una alimentación enteral continua o en bolo con pequeños volúmenes mediante proteínas parcial o ampliamente hidrolizadas y una fórmula enriquecida con triglicéridos de cadena media si el colon está en continuidad. La leche materna es preferible respecto a la fórmula y su uso debe fomentarse, pues estimula las hormonas intestinales y favorece el crecimiento de la mucosa. La alimentación enteral aumenta también el flujo pancreatobiliar y reduce la hepatotoxicidad inducida por la nutrición parenteral. Se debe dar al lactante una pequeña cantidad de fórmula o leche de la madre por boca tan pronto como sea posible para mantener el interés en la alimentación oral y minimizar o evitar el desarrollo de aversión oral. A medida que se produce la adaptación intestinal, aumenta la alimentación enteral y disminuye la suplementación parenteral. La mucosa intestinal prolifera y el intestino se alarga con el crecimiento.

Alrededor del 60% de los pacientes con síndrome de intestino corto consigue **autonomía enteral** en los 5 años posteriores a la resección intestinal y la mayoría la consigue en los primeros 2-3 años tras la resección. Además de la longitud intestinal, la presencia de la válvula ileocecal, un diagnóstico de enterocolitis necrotizante y los cuidados por un programa de rehabilitación intestinal aumentan la probabilidad de lograr la autonomía enteral.

Los pacientes pueden necesitar varias intervenciones quirúrgicas por problemas de obstrucción o para realizar procedimientos de alargamiento intestinal (alargamiento longitudinal, enteroplastias transversales seriadas, o ambas) con el fin de optimizar la capacidad absortiva intestinal. El procedimiento de alargamiento intestinal está indicado en pacientes con intestino dilatado que no logran progresar hacia la autonomía enteral o en los que presentan un sobrecrecimiento bacteriano refractario.

Las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas son frecuentes y empeoran con el tiempo. Se requiere el tratamiento de las deficiencias específicas de micronutrientes y vitaminas, así como el de los problemas transitorios (como la malabsorción mucosa postinfecciosa). Las infecciones gastrointestinales o el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado pueden causar contratiempos en la progresión hasta la alimentación enteral total en pacientes con función absortiva marginal. Un aumento acusado de la producción de heces o datos de malabsorción de carbohidratos (pH de las heces <5,5 y presencia de sustancias reductoras) contraindica nuevos aumentos de las alimentaciones enterales. El avance de la alimentación enteral continua o en bolo se prosigue a un ritmo lento hasta que todos los nutrientes sean aportados por vía enteral.

En los pacientes con gran producción de heces, puede ser beneficioso añadir fibra soluble y antidiarreicos, como loperamida y anticolinérgicos, aunque estos fármacos pueden causar un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano. La colestiramina puede ser beneficiosa en los pacientes con resección del íleo distal, pero su posible depleción de la reserva de AB puede aumentar la esteatorrea. El sobrecrecimiento bacteriano es común en los lactantes con intestino corto, lo que puede retrasar la progresión de las alimentaciones enterales. El tratamiento empírico con metronidazol o con otros antibióticos (nitazoxanida, rifaximina) suele ser útil. Las dietas ricas en lípidos y sin azúcares simples pueden ser útiles para reducir el sobrecrecimiento bacteriano, así como para mejorar la adaptación.

COMPLICACIONES

Las complicaciones a largo plazo del síndrome de intestino corto incluyen las de la nutrición parenteral: infección del catéter central, trombosis, enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal (EHAII) y colelitiasis. Es fundamental un cuidado apropiado de la vía central para prevenir la infección y la trombosis relacionada con el catéter. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad, puede acontecer en cualquier momento una vez instaurado el tratamiento (meses o años más tarde) y suele ser bacteriana (por un solo microorganismo con más frecuencia que polimicrobiana), aunque en el 20-25% de los episodios sépticos puede observarse una infección fúngica. El uso de un sellado con etanol o con taurolidina puede reducir la incidencia de infecciones del catéter central y prevenir las infecciones.

Algunos pacientes requieren soporte de nutrición parenteral a largo plazo, y la carencia de una vía central es potencialmente mortal; se debe evitar una retirada inapropiada o cambios frecuentes de las vías centrales en el periodo neonatal. La **EHAII** puede dar lugar a colestasis, cirrosis e insuficiencia hepática y es un motivo frecuente de mortalidad o de necesidad de trasplante. La incidencia y la gravedad de la EHAII se han reducido de forma significativa en la última década, debido probablemente al uso reducido de emulsiones lipídicas basadas en la soja y al efecto positivo de las emulsiones lipídicas basadas en omega-3 sobre la colestasis. Otra complicación de la resección del íleo terminal es la deficiencia de vitamina B_{12}, que puede no manifestarse hasta 1-2 años después de retirada la nutrición parenteral. Es fundamental la monitorización a largo plazo en busca de deficiencias de vitamina B_{12}, folato, hierro, vitaminas liposolubles y oligoelementos minerales como zinc y cobre. Pueden producirse cálculos renales como consecuencia de hiperoxaluria secundaria a esteatorrea (el calcio se une al exceso de grasa y no al oxalato, de modo que se absorbe más oxalato y se excreta por la orina). La trombosis venosa y la deficiencia vitamínica se han asociado con hiperhomocisteinemia en el síndrome de intestino corto. Puede producirse pocas veces una diarrea sanguinolenta secundaria a colitis leve parcheada durante la progresión de las alimentaciones enterales. Se desconoce la patogenia de esta *colitis por alimentaciones,* pero suele ser benigna y puede mejorar con una dieta hipoalergénica o mediante el tratamiento con mesalamina

En algunos niños con complicaciones potencialmente mortales de la nutrición parenteral (sobre todo, insuficiencia hepática progresiva y pérdida del acceso vascular), el trasplante de intestino delgado y hepático es el tratamiento de elección (v. cap. 365).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.8 Malnutrición crónica

Yaron Avitzur y Raanan Shamir

La malnutrición primaria es muy frecuente en los países en vías de desarrollo y se relaciona directamente con una mayor carga de enfermedades y mortalidad. En los países desarrollados, la etiología, la evolución clínica y los resultados son diferentes. La American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ha definido la malnutrición en los países desarrollados como un desequilibrio entre los requerimientos y la ingesta de nutrientes que provoca déficits acumulativos de energía, proteínas o micronutrientes que pueden tener una influencia negativa en el crecimiento, el desarrollo y otros resultados relevantes. La malnutrición puede clasificarse como *relacionada con enfermedades* (causada por enfermedades/traumatismos) o *no relacionada con enfermedades* (causada por factores ambientales/conductuales). Puede subdividirse aún más en malnutrición *aguda* (<3 meses; pérdida de peso sin retraso del crecimiento estatural) o malnutrición *crónica* (>3 meses; pérdida de peso y retraso del crecimiento estatural) que puede diferir en cuanto a su etiología, patrones de crecimiento y resultado. La malnutrición crónica se produce sobre todo por una disminución de la ingesta alimentaria, síndromes malabsortivos y aumento de las necesidades nutricionales en niños con enfermedades crónicas. La malnutrición se diagnostica en el 11-50% de los niños hospitalizados y en artículos europeos se sugiere una prevalencia cercana al 20% en los niños con enfermedades crónicas. El abandono infantil y una preparación inadecuada de la fórmula pueden causar una malnutrición grave. La malnutrición puede identificarse evaluando la ingesta dietética, mediante la historia clínica (anorexia, vómitos, disfagia, cambios del estado de ánimo y conductuales, dolor abdominal, diarrea), con mediciones antropométricas (p. ej., reducción del peso para la edad y del peso para la talla, IMC <5.° percentil, circunferencia del tercio medio del brazo < -1 puntuación *z*), por signos clínicos de deficiencias de nutrientes (lengua atrófica en la anemia ferropénica o alopecia en la deficiencia de zinc) y por pruebas de laboratorio que evalúan las deficiencias de vitaminas y micronutrientes. En los adultos se usan instrumentos de cribado para malnutrición con el fin de proporcionar una vía de diagnóstico rápida y simple para los pacientes con riesgo de malnutrición. Se han desarrollado algunas de estas herramientas de cribado para la población pediátrica con el fin de evaluar a los niños en situación de riesgo, pero su uso en la práctica clínica aún es cuestionable.

Los niños malnutridos presentan alteraciones de la inmunidad, enteropatía crónica, mala cicatrización de las heridas, debilidad muscular y reducción del impulso psicológico. La malnutrición tiene consecuencias a corto plazo (mayor discapacidad, morbilidad y mortalidad) y a largo plazo (talla adulta final, déficits del desarrollo, productividad económica). La infranutrición en niños hospitalizados se relaciona con más complicaciones infecciosas, retraso de la recuperación, aumento de la duración de la hospitalización y de los costes, mayor tasa de rehospitalización y mayor mortalidad.

La *rehabilitación nutricional en niños malnutridos* se describe en el capítulo 58.

La malnutrición crónica complicada con deshidratación por diarrea es un fenómeno frecuente. La diarrea infecciosa es habitual en los países tropicales y subtropicales, en el contexto de unas prácticas higiénicas y una calidad del agua deficitarias, en huéspedes inmunodeprimidos (VIH, inmunodeficiencia congénita) y cuando la alteración de la respuesta inmunitaria se debe a la propia malnutrición crónica. En niños con enfermedades crónicas, la diarrea puede estar relacionada con la enfermedad subyacente y debería llegarse al diagnóstico. Algunos ejemplos son la falta de cumplimiento de una dieta sin gluten en la EC, la falta de cumplimiento de un tratamiento con enzimas pancreáticas en la fibrosis quística y la hepatopatía colestásica con malabsorción de grasas. La malnutrición por sí misma puede causar una insuficiencia pancreática exocrina que, a su vez, empeora la malabsorción y la diarrea.

En los lactantes y niños con malnutrición grave, muchos de los signos que suelen utilizarse para evaluar el estado de hidratación o de shock no son fiables. La malnutrición grave podría acompañarse de sepsis, por lo que los niños con shock séptico tal vez no tengan diarrea, sed ni ojos hundidos, pero pueden estar hipotérmicos, hipoglucémicos o febriles. La reserva cardiaca está disminuida y la insuficiencia cardiaca es una complicación frecuente.

A pesar de los signos clínicos de deshidratación, la osmolaridad urinaria puede ser baja en los niños con malnutrición crónica. La capacidad de acidificación renal también está disminuida en los pacientes malnutridos.

El tratamiento de la diarrea en los niños con malnutrición crónica se basa en 3 principios: rehidratación oral para corregir la deshidratación, reanudación rápida de las tomas evitando los periodos de dieta absoluta y tratamiento de la etiología de la diarrea.

Cuando se trate la deshidratación, hay que recordar que en los lactantes deshidratados y malnutridos parece haber una sobreexpansión del espacio extracelular, acompañada de una hipoosmolalidad extracelular y presumiblemente intracelular. Por tanto, las soluciones de rehidratación oral con una osmolaridad reducida o hipotónicas están indicadas en este contexto. Cuando no se puede usar la rehidratación oral, la vía de elección es nasogástrica y se debería evitar el tratamiento intravenoso si es posible.

El tratamiento intravenoso inicial en la deshidratación intensa está diseñado para mejorar la circulación y expandir el volumen extracelular. En los pacientes con edema, la calidad del líquido y el ritmo de administración puede tener que reajustarse desde los niveles recomendados para evitar la sobrehidratación y el edema pulmonar. Se debería realizar una transfusión de sangre si el paciente está en estado de shock o si está muy anémico. Se deben administrar sales potásicas de forma precoz si la diuresis es buena. La mejoría clínica puede ser más rápida si se añade magnesio al tratamiento.

Los niños con malnutrición crónica presentan un riesgo de desarrollar un síndrome de realimentación (v. cap. 58). Por tanto, el aporte calórico inicial no debería superar la ingesta diaria previa y suele comenzar a un 50-75% del gasto energético estimado en reposo, con un incremento rápido a los objetivos calóricos una vez que no haya anomalías graves del sodio, el potasio, el fósforo, el calcio o el magnesio. La corrección de la malnutrición y la recuperación del crecimiento no forman parte del tratamiento primario de estos niños, pero se requiere un plan de rehabilitación nutricional.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.9 Deficiencias enzimáticas

Michael J. Lentze y Raanan Shamir

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Los síntomas de la malabsorción de carbohidratos consisten en diarrea acuosa suelta, flatulencia, distensión abdominal y dolor. Algunos niños están asintomáticos a menos que el carbohidrato se consuma en grandes cantidades. Las disacaridasas se hallan presentes en la membrana del borde en cepillo del intestino delgado. La **deficiencia de disacaridasas** puede deberse a un defecto genético o ser secundaria a una lesión del epitelio del intestino delgado, como ocurre en la infección o en los trastornos inflamatorios.

El carbohidrato no absorbido entra en el intestino grueso y es fermentado por las bacterias intestinales, produciendo ácidos orgánicos y gases como metano e hidrógeno. Los gases pueden causar molestias y el carbohidrato no absorbido y los ácidos orgánicos provocan una diarrea osmótica caracterizada por un pH ácido y presencia de azúcares reductores o no reductores en las heces. El gas hidrógeno puede detectarse en el aliento como signo de la fermentación de **carbohidratos** no absorbidos **(prueba del aliento-H_2).**

DEFICIENCIA DE LACTASA

La deficiencia congénita de lactasa es infrecuente y se asocia con síntomas que se producen con la exposición a la lactosa de la leche. Se han descrito menos de 50 casos en todo el mundo. En pacientes con deficiencia de lactasa congénita, se han observado 5 mutaciones distintas en la región que codifica el gen *LCT*. En la mayoría de los pacientes (84%), se ha observado una homocigosidad para una mutación de terminación 4170T-A (Y1390X; OMIM 223000), denominada Fin (mayor).

La *hipolactasia primaria de tipo adulto* está causada por una disminución fisiológica de la actividad lactasa, que se produce tras el destete en la mayoría de los mamíferos. La lactasa del borde en cepillo se expresa en bajos niveles durante la vida fetal; la actividad aumenta a finales de la vida fetal y alcanza un máximo desde el nacimiento a término hasta los 3 años; después, las concentraciones disminuyen gradualmente con la edad. Esta reducción de las concentraciones de lactasa varía entre los grupos étnicos, de modo que la deficiencia de lactasa se da en alrededor del 15% de los adultos de raza blanca, el 40% de los asiáticos adultos y el 85% de los afroamericanos adultos de Estados Unidos. La lactasa está codificada por un único gen *(LCT)* de unas 50 kb localizado en el cromosoma 2q21. Se ha observado que los polimorfismos C/T (-13910) del gen *MCM6* se relacionaban con la hipolactasia de tipo adulto en la mayoría de las poblaciones europeas. En 3 poblaciones africanas (tanzanos, keniatas y sudaneses), se han identificado 3 polimorfismos de nucleótido único (SNP), G/C (-14010), T/G(-13915) y C/G (-13907), con persistencia de la lactasa y tienen alelos derivados que aumentan de forma significativa la transcripción del promotor del gen de la lactasa *in vitro*.

La *intolerancia secundaria a la lactosa* se produce tras la lesión de la mucosa del intestino delgado (EC, gastroenteritis aguda grave) y suele ser transitoria, y mejora con la curación de la mucosa. La deficiencia de lactasa puede diagnosticarse por la prueba de H_2 en el aliento (2 g/kg hasta 25 g) o por determinación de la actividad de lactasa en la mucosa obtenida por biopsia del intestino delgado. No es obligado realizar una prueba diagnóstica, y con frecuencia basta con reducir o eliminar la lactosa de la dieta para mejorar los síntomas.

El tratamiento de la deficiencia de lactasa consiste en una alimentación sin leche. En los lactantes puede emplearse una fórmula sin lactosa (basada en leche de soja o de vaca). En los niños mayores, se puede consumir una leche baja en lactosa. La adición de lactasa a los productos de la dieta suele acortar los síntomas.

El yogur con cultivo vivo contiene bacterias que producen la enzima lactasa, por lo que la mayoría de los pacientes con deficiencia de lactasa lo toleran. Los quesos curados y el requesón contienen pequeñas cantidades de lactosa y por lo general se toleran bien.

MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

Los niños que consumen grandes cantidades de zumos ricos en fructosa, jarabe de maíz o fructosa natural en zumos de frutas pueden presentar diarrea, distensión abdominal y una ganancia de peso lenta. La restricción de la cantidad de zumo de la dieta mejora los síntomas y ayuda a evitar pruebas innecesarias. La prueba de H_2 en el aliento con fructosa puede ser útil para diagnosticar la malabsorción de fructosa. La razón de esta malabsorción es la menor abundancia del transportador GLUT-5 en la superficie de la membrana del borde en cepillo intestinal, que se produce en alrededor del 5% de la población.

DEFICIENCIA DE SACARASA-ISOMALTASA

La deficiencia de sacarasa-isomaltasa (SI) es un trastorno autosómico recesivo raro con una ausencia completa de sacarasa y una menor actividad digestiva de maltasa. El complejo SI está compuesto por 1.927 aminoácidos codificados por un ARNm de 364 pb. El locus génico en el cromosoma 3 tiene 30 exones que abarcan 106,6 kb. La mayoría de las mutaciones de la SI dan lugar a una carencia de síntesis de proteínas enzimáticas (mutación completa). También se identifican defectos en el procesamiento postraduccional.

Alrededor del 2% de los europeos y americanos son heterocigotos mutantes. La deficiencia de sacarasa es especialmente común en los nativos de Groenlandia (se calcula en un 5%), en los que se acompaña con frecuencia

de deficiencia de lactasa. Se ha observado que las variantes génicas de la SI tienen ciertas implicaciones en el SII, porque se producen con más frecuencia en pacientes con SII que en los controles.

Los síntomas de la deficiencia de SI suelen comenzar cuando el lactante queda expuesto a una alimentación con sacarosa o polímero de glucosa. Puede producirse con la ingesta de fórmula sin lactosa o con la introducción de alimentos en forma de puré, especialmente frutas y dulces. Se observa diarrea, dolor abdominal y un crecimiento deficiente. En ocasiones, los pacientes tienen síntomas al final de la infancia o incluso en la vida adulta, pero una anamnesis cuidadosa indica que los síntomas aparecieron antes. El diagnóstico de la malabsorción por deficiencia de sacarasa-isomaltasa requiere la hidrólisis ácida de las heces en busca de sustancias reductoras, porque la sacarosa es un azúcar no reductor. Otro modo de lograr el diagnóstico es la prueba del hidrógeno en el aliento, un análisis enzimático directo de la biopsia del intestino delgado, o análisis genéticos.

El pilar principal del tratamiento es la restricción de por vida en la alimentación de alimentos que contengan sacarosa, aunque los síntomas pueden disminuir con la edad. La reposición enzimática con una enzima de levadura purificada, la sacarosidasa, es un complemento muy eficaz a la restricción dietética.

MALABSORCIÓN DE GLUCOSA-GALACTOSA

Hay más de 30 mutaciones diferentes del gen del cotransportador de sodio/glucosa *(SGLT1).* Estas mutaciones causan un raro trastorno autosómico recesivo del sistema de cotransporte intestinal de glucosa y galactosa/Na^+ que causa una diarrea osmótica. Dado que la mayoría de los azúcares de la alimentación son polisacáridos o disacáridos con residuos de glucosa o galactosa, la diarrea se produce tras la ingestión de glucosa, leche materna o fórmulas convencionales que contengan lactosa. La deshidratación y la acidosis pueden ser graves y causar la muerte.

Las heces son ácidas y contienen azúcar. Los pacientes con el defecto tienen una absorción de fructosa normal y la función y estructura del intestino delgado son normales en todos los demás aspectos. Una glucosuria intermitente o permanente después de ayunar o después de la carga de glucosa es un hallazgo frecuente debido al defecto del transporte también presente en el riñón. El hallazgo de sustancias reductoras positivas en heces acuosas y una ligera glucosuria a pesar de unas bajas concentraciones de glucosa en sangre son muy sugestivos de malabsorción de glucosa-galactosa. La malabsorción de glucosa y galactosa se identifica fácilmente con la prueba del hidrógeno en el aliento. Es inocuo efectuar la primera prueba con una dosis de 0,5 g/kg de glucosa; en caso necesario, puede efectuarse una segunda prueba utilizando 2 g/kg. El H_2 en el aliento espirado se eleva más de 20 ppm. La biopsia del intestino delgado es de utilidad para documentar una arquitectura vellosa y actividades disacaridasa normales. La identificación de mutaciones de *SGLT1* posibilita el cribado prenatal en familias con riesgo de tener la enfermedad.

El tratamiento consta de una rigurosa restricción de glucosa y galactosa. La fructosa, el único carbohidrato que puede administrarse de modo inocuo, debe añadirse a una fórmula exenta de carbohidratos a una concentración del 6-8%. La diarrea cesa de inmediato cuando se administra dicha fórmula a los lactantes. Aunque el defecto es permanente, más adelante en la vida del paciente se pueden tolerar unas cantidades limitadas de glucosa, como almidones o sacarosa.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

Los trastornos de insuficiencia pancreática exocrina se comentan en el capítulo 376. La fibrosis quística es el trastorno congénito más común asociado con insuficiencia pancreática exocrina. Aunque es infrecuente, la siguiente causa más habitual de insuficiencia pancreática en niños es el síndrome de Shwachman-Diamond. Otros trastornos raros que causan insuficiencia pancreática exocrina son el síndrome de Johanson-Blizzard (esteatorrea intensa, aplasia de las alas de la nariz, hipoacusia, hipotiroidismo, defectos del cuero cabelludo), síndrome de la médula ósea de Pearson (anemia sideroblástica, neutropenia de grado variable, trombocitopenia) y la deficiencia enzimática pancreática aislada (lipasa, colipasa, tripsinógeno, amilasa, lipasa-colipasa). La deficiencia de enterocinasa, una enzima clave que se sintetiza en la porción proximal del intestino delgado y que es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina, se manifiesta desde el punto de vista clínico como insuficiencia pancreática exocrina.

El **síndrome de poliendocrinopatía autoinmune de tipo 1** es un trastorno autosómico recesivo raro, causado por una mutación del gen regulador autoinmunitario *(AIRE)*. La candidiasis mucocutánea crónica se asocia con insuficiencia de las glándulas paratiroides, la corteza suprarrenal, las células β pancreáticas, las gónadas, las células parietales gástricas y la glándula tiroides. La insuficiencia pancreática y la esteatorrea se han asociado con esta afección.

DEFICIENCIA DE ENTEROCINASA (ENTEROPEPTIDASA)

La enterocinasa (enteropeptidasa) es una enzima del borde en cepillo del intestino delgado. Es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina. La deficiencia de esta enzima provoca diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico tras el nacimiento.

El diagnóstico puede realizarse mediante la medición de la concentración enzimática en el tejido intestinal o con análisis genéticos, pues la deficiencia de enterocinasa está causada por una mutación del gen de la serinproteasa-7 *(PRSS7)* en el cromosoma 21q21. El tratamiento de este trastorno autosómico recesivo infrecuente consiste en la reposición con enzimas pancreáticas y la administración de una fórmula hidrolizada proteica con adición de aceite con TCM en la lactancia.

DEFICIENCIA DE TREHALASA

La trehalasa es un disacárido que está presente sobre todo en las setas y se ha aprobado como aditivo en los alimentos desecados. Se hidroliza por la trehalasa intestinal en dos moléculas de glucosa. La deficiencia de trehalasa se ha descrito en el 8% de los habitantes de Groenlandia y solo se han descrito tres casos de esta deficiencia en otros lugares. En la EC no tratada, la actividad de trehalasa está reducida al igual que la de otras disacaridasas y se recupera tras la introducción de una dieta sin gluten.

DEFICIENCIA DE TRIPSINÓGENO

La deficiencia de tripsinógeno es un síndrome infrecuente cuya sintomatología es similar a la de la deficiencia de enterocinasa. La enterocinasa cataliza la conversión de tripsinógeno en tripsina que, a su vez, activa las diversas proenzimas pancreáticas como la quimotripsina, la procarboxipeptidasa y la proelastasa para producir sus formas activas. La deficiencia de tripsinógeno produce diarrea grave, malabsorción, fallo de medro y edema hipoproteinémico poco después de nacer.

El gen del tripsinógeno está codificado en el cromosoma 7q35. El tratamiento es el mismo que el de la deficiencia de enterocinasa, con enzimas pancreáticas y fórmula a base de hidrolizado de proteínas, más adición de aceite de TCM en la lactancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

364.10 Trastornos hepáticos y biliares causantes de malabsorción

Anil Dhawan y Raanan Shamir

La absorción de lípidos y vitaminas liposolubles depende en gran medida de un flujo biliar adecuado que aporte AB al intestino delgado para ayudar a la formación de micelas mixtas de gotitas lipídicas. La mayoría de los trastornos hepáticos y biliares provoca una alteración del flujo biliar, lo que contribuye a la malabsorción de los ácidos grasos de cadena larga y de las vitaminas A, D, E y K. Los trastornos hepáticos que se asocian a una malabsorción significativa y fallo de medro se deben sobre todo a estas categorías:

Síndromes de CIFP y defectos de la síntesis de AB. La CIFP de tipo 1 también se asocia a diarrea crónica secundaria a un defecto en el transporte de la bilis en el intestino. No es inusual que estos niños presenten carencias sintomáticas de vitaminas liposolubles y que presenten fracturas patológicas y neuropatía periférica.

Niños con trastornos de almacenamiento (p. ej., **enfermedad de Wolman**) también presentan un fallo de medro intenso y múltiples carencias vitamínicas.

Los niños con trastornos biliares, como atresia biliar tras una cirugía de portoenterostomía (portoenterostomía de Kasai), fibrosis quística, colangitis esclerosante neonatal, síndrome de Alagille y colangitis esclerosante, constituyen otro grupo importante de trastornos con reducción del flujo biliar en los que la malabsorción podría ser un problema importante.

Una enfermedad hepática crónica de cualquier etiología también podría causar malabsorción lipídica por los mecanismos descritos previamente. Además, la hipertensión portal grave puede causar una enteropatía hipertensiva portal, que provoca un defecto de absorción de nutrientes.

Una hepatopatía descompensada causa anorexia y aumenta el gasto de energía, lo que amplía la discordancia entre la ingesta calórica y la absorción neta, cuya consecuencia es una malnutrición grave. Es esencial instaurar un tratamiento nutricional adecuado para mejorar el pronóstico con o sin

trasplante hepático. Esto suele lograrse utilizando una fórmula láctea rica en triglicéridos de cadena media, suplementos vitamínicos y alimentación enteral continua o en bolo cuando la ingesta oral sea escasa.

La **deficiencia de vitamina D** suele observarse en las pruebas bioquímicas y los niños pueden presentar fracturas patológicas. La administración simultánea de vitamina D con el preparado hidrosoluble de vitamina E (d-α-tocoferol polietilenglicol 1.000 succinato [TPGS]) aumenta también la absorción de la vitamina D. En lactantes de corta edad con **colestasis,** se administra vitamina D_3 oral en dosis de 1.000 UI/kg/24 h. Después de 1 mes, si la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es baja, se recomienda la administración intramuscular de 10.000 unidades/kg o un máximo de 60.000. En los niños con colestasis grave, se sugiere monitorizar la concentración sanguínea de 25-hidroxi vitamina D cada 3-6 meses.

La **deficiencia de vitamina E** en pacientes con colestasis crónica no suele ser sintomática, pero puede manifestarse como un síndrome neurológico progresivo, con neuropatía periférica (que se presenta como pérdida de los reflejos tendinosos profundos y oftalmoplejía), ataxia cerebelosa y disfunción de la columna posterior. Al principio del trastorno, los hallazgos se pueden revertir en parte con tratamiento, mientras que más tarde los signos pueden ser irreversibles. En ocasiones, la identificación de la deficiencia de vitamina E es difícil porque los niveles lipídicos sanguíneos elevados de la colestasis pueden dar lugar a un aumento falso de la concentración sérica de vitamina E. Por tanto, se debe determinar el cociente de vitamina E sérica respecto de los lípidos séricos totales; el nivel normal en pacientes <12 años es $>0{,}6$ y en >12 años es $>0{,}8$. La enfermedad neurológica puede evitarse con el uso de una preparación de vitamina E oral hidrosoluble (TPGS, Liqui-E) en dosis de 25-50 UI/día en recién nacidos y 15-25 UI/kg/día en niños.

La **deficiencia de vitamina K** puede producirse como consecuencia de colestasis y de una mala absorción de las grasas. En los niños con hepatopatía, es fundamental diferenciar entre la coagulopatía relacionada con la deficiencia de vitamina K y una secundaria a la insuficiencia sintética del hígado. La administración intravenosa de una dosis única de vitamina K no corrige la prolongación del tiempo de protrombina en la insuficiencia hepática, pero el estado de deficiencia responde en unas pocas horas. Una fácil producción de equimosis puede ser el primer signo. En la colestasis neonatal, la coagulopatía debida a deficiencia de vitamina K puede presentarse con hemorragias intracraneales y consecuencias devastadoras; por tanto, se debe efectuar una determinación rutinaria del tiempo de protrombina para monitorizar la deficiencia en niños con colestasis. Todos los niños con colestasis deben recibir suplementación frecuente con vitamina K.

La **deficiencia de vitamina A** es infrecuente y se asocia con ceguera nocturna, xeroftalmía y aumento de la mortalidad cuando los pacientes contraen el sarampión. Se deben monitorizar las concentraciones séricas de vitamina A y considerar una suplementación adecuada; hay que tener cuidado, pues las concentraciones elevadas de vitamina A pueden causar lesión hepática.

364.11 Defectos congénitos raros causantes de malabsorción

Corina Hartman y Raanan Shamir

Los trastornos congénitos (primarios) de malabsorción se deben a múltiples tipos de defectos, como defectos estructurales o funcionales de los enterocitos o a trastornos que afectan a otras líneas celulares del tracto gastrointestinal, como las células enteroendocrinas o inmunitarias (v. caps. 364.3 y 367). Las proteínas integrales de la membrana, que cumplen una función de transporte como receptor o como canal a través de la membrana apical o basolateral de los enterocitos para diversos nutrientes, son otra clase de trastornos asociados con trastornos primarios de malabsorción. El estudio histológico del intestino delgado y grueso suele ser normal. La mayoría de estos trastornos se heredan con un patrón autosómico recesivo. La mayoría son infrecuentes y el paciente presenta una heterogeneidad fenotípica amplia debido a genes modificadores y a factores nutricionales y secundarios de otro tipo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Se describen en el capítulo 364.9.

Los pacientes con **síndrome de Fanconi-Bickel (SFB)** presentan nefropatía tubular, raquitismo, hepatomegalia, acumulación de glucógeno en el hígado, el riñón y el intestino delgado, fallo de medro, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial. El trastorno se debe a mutaciones homocigotas de GLUT2 *(SLC2A2)*, el transportador de monosacáridos en la membrana basolateral de los enterocitos, los hepatocitos, los túbulos renales, las células de los islotes pancreáticos y las neuronas cerebrales. Los pacientes presentan hiperglucemia posprandial secundaria a una secreción baja de insulina (alteración de los mecanismos de detección de la glucosa en las células beta) e hipoglucemia en ayunas debido a una alteración del transporte de la glucosa fuera del hígado. El aumento de la concentración intracelular inhibe la degradación del glucógeno, lo que provoca acumulación de este y hepatomegalia. De forma similar, la alteración del transporte de monosacáridos fuera de los enterocitos puede causar una supuesta acumulación de glucógeno y, como consecuencia, la diarrea y la malabsorción que se observan en algunos pacientes. El tratamiento consiste en la sustitución de las pérdidas de electrólitos y de vitamina D y el aporte de almidón de maíz no cocinado para evitar la hipoglucemia. Los pacientes que debutan en el periodo neonatal requieren tomar comidas pequeñas frecuentes y leche sin galactosa.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS

La digestión y la absorción de proteínas en el intestino se realizan por una combinación de proteasas, peptidasas y transportadores de péptidos y de aminoácidos. Los transportadores de aminoácidos son esenciales para la absorción de los aminoácidos a partir de los nutrientes, median la transferencia entre órganos e intercelular de aminoácidos, así como el transporte de aminoácidos entre compartimentos celulares. Debido a sus orígenes ontogénicos, los enterocitos y los túbulos renales comparten transportadores similares de aminoácidos. Su mayor actividad de transportadores intestinales se observa en el yeyuno. Los transportadores que provocan la enfermedad de Hartnup, cistinuria, iminoglicinuria y aminoaciduria dicarboxílica se localizan en la membrana apical, mientas que los que causan intolerancia proteica lisinúrica (IPL) y el síndrome del pañal azul están anclados en la membrana basolateral del epitelio intestinal.

Los aminoácidos dibásicos, como la cistina, la ornitina, la lisina y la arginina se captan por el transportador SLC3A1/SLC7A9 independiente de Na, que es defectivo en la cistinuria. La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria primaria más frecuente. Este trastorno no se asocia con ninguna consecuencia digestiva ni nutricional debido a la compensación por un transportador alternativo. Sin embargo, la hipersecreción urinaria de cistina provoca cálculos recidivantes de cistina, que suponen hasta el 6-8% de todas las urolitiasis en niños. Una hidratación abundante, la alcalinización urinaria y los fármacos tiólicos quelantes de cistina pueden aumentar la solubilidad de este aminoácido. La cistinuria de tipo I *(SLC3A1)* se hereda como un rasgo autosómico recesivo, mientras que la transmisión del tipo no-I *(SLC7A9)* es autosómica dominante con penetrancia incompleta. La cistinuria de tipo I se ha descrito en asociación con el síndrome de deleción 2p21 y el síndrome de hipotonía-cistinuria.

La **IPL** es el segundo trastorno más frecuente del transporte de aminoácidos (v. cap. 103.14). Se debe al transportador y^+LAT-1 (SLC7A7) de la membrana basolateral del epitelio intestinal y renal, así como a la imposibilidad de llevar aminoácidos catiónicos dibásicos citosólicos al espacio paracelular. Este defecto no se compensa por el transportador SLC3A1/SLC7A9 de la membrana apical. Los síntomas de IPL, que aparecen después del destete, consisten en diarrea, fallo de medro, hepatoesplenomegalia, nefritis, insuficiencia respiratoria, proteinosis alveolar, fibrosis pulmonar y osteoporosis. También se han descrito anomalías de la médula ósea en un subgrupo de pacientes con IPL. El trastorno se caracteriza por concentraciones plasmáticas bajas de aminoácidos dibásicos (a diferencia de unos niveles elevados de citrulina, glutamina y alanina) y por una excreción masiva de lisina (así como de ácido orótico, ornitina y arginina de forma moderadamente excesiva) en la orina. Suele producirse hiperamoniemia y coma después de episodios de vómitos, tras el ayuno, o después de la administración de grandes cantidades de proteínas (o de una carga de alanina), debido posiblemente a una deficiencia de ornitina mitocondrial. Algunos pacientes muestran un retraso moderado. Las manifestaciones cutáneas pueden consistir en alopecia, dermatitis perianal y pelo ralo. Algunos pacientes evitan los alimentos que contienen proteínas. La disfunción inmunitaria potencialmente atribuible a la hiperproducción de óxido nítrico secundaria a la acumulación intracelular de arginina podría ser la vía fisiopatológica que explica muchas complicaciones de la IPL, como la linfohistiocitosis hemofagocítica, varios trastornos autoinmunes y una inmunodeficiencia caracterizada de forma incompleta. El tratamiento consta de una restricción de las proteínas en la dieta ($<1{,}5$ g/kg/día), citrulina por vía oral (100 mg/kg/día), que se absorbe bien desde el intestino, y suplementación de carnitina.

La **enfermedad de Hartnup** se caracteriza por la malabsorción de todos los aminoácidos neutros (salvo la prolina), incluido el aminoácido esencial triptófano. Se caracteriza por aminoaciduria, exantema fotosensible similar a la pelagra, cefaleas, ataxia cerebelosa, retraso del desarrollo intelectual y diarrea. El espectro clínico oscila desde pacientes asintomáticos hasta otros con una afectación grave y neurodegeneración progresiva que culmina en el fallecimiento en la adolescencia. La proteína SLC6A19, que es el principal transportador luminal de aminoácidos neutros dependiente de sodio del intestino delgado y los túbulos renales, se ha identificado como la proteína defectuosa. Su asociación con la colectrina y la enzima conversiva de angiotensina (ECA) II es probable que esté implicada en la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad de Hartnup. El triptófano es un precursor de la biosíntesis de NAD(P)H; por tanto, el trastorno puede tratarse con nicotinamida además de una dieta de 4 g de proteínas/kg. También se ha descrito el uso de ésteres liposolubles de aminoácidos y de etiléster de triptófano.

Los defectos del transportador basolateral específico del triptófano (SLC16A10) causan el **síndrome del pañal azul** (indicanuria, síndrome de Drummond). Las bacterias intestinales convierten el triptófano no absorbido en indicán, que es responsable de la coloración azulada de la orina después de su hidrólisis y oxidación. Los síntomas consisten en trastornos digestivos, como vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, fallo de medro, hipercalcemia, nefrocalcinosis, fiebre, irritabilidad y anomalías oculares.

El defecto subyacente de la **iminoglicinuria** es la malabsorción de prolina, hidroxiprolina y glicina debido a un defecto del transportador H^+/aminoácido SLC36A2, con una posible participación de genes modificadores, uno de los cuales (SLC6A20) está presente en el epitelio intestinal. Este trastorno suele ser benigno, pero se han descrito casos esporádicos con encefalopatía, retraso mental, hipoacusia, ceguera, nefrolitiasis, hipertensión y atrofia girada.

El transportador de glutamato neuronal EAAT3 (SLC1A1) está afectado en la **aminoaciduria dicarboxílica.** Este transportador está presente en el intestino delgado, el riñón y el cerebro, y transporta los ácidos aniónicos L-glutamato, L- y D-aspartato y L-cisteína. Se han publicado casos aislados que indican que este trastorno podría asociarse con hiperprolinemia y síntomas neurológicos como el síndrome POLIP (polineuropatía, oftalmoplejía, leucoencefalopatía, seudoobstrucción intestinal).

TRASTORNOS DEL TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Se describen en los capítulos 104.3 y 364.3.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Se han descrito transportadores y receptores del epitelio intestinal para las vitaminas hidrosolubles, pero no para las liposolubles. Estas últimas se absorben sobre todo por los enterocitos por difusión pasiva tras la emulsificación de las grasas por las sales biliares. Las proteínas de transferencia (proteína de unión al retinol, proteína de transferencia de RBP4 y α-tocoferol, TTP1) se han implicado en estados de deficiencia de vitaminas E (ataxia espinocerebelosa) y A (signos oftalmológicos), respectivamente.

La **vitamina B_{12} (cobalamina)** es sintetizada exclusivamente por microorganismos y se adquiere sobre todo a partir de la carne y la leche (v. cap. 481.2). Su absorción comienza con la eliminación de la cobalamina de la proteína ingerida por la acidez gástrica y su unión a la haptocorrina. En el duodeno, las proteasas pancreáticas hidrolizan el complejo cobalamina-haptocorrina, lo que permite la unión de la cobalamina al factor intrínseco (FI), que se origina en las células parietales. El receptor del complejo cobalamina-FI (Cbl-FI) se localiza en la membrana apical de los enterocitos ileales y constituye un heterodímero que consta de cubilina (CUBN) y la proteína *amnionless* (AMN). Después que la captación endocítica en los endosomas, el Cbl-FI y su receptor se unen a la megalina y forman un complejo cobalamina-transcobalamina-2 (después de la escisión del FI) para proseguir la transcitosis. La vitamina B_{12} sale del lisosoma mediante LMBD1 y ABCD4, y se libera al torrente sanguíneo sobre todo a través de un transportador basolateral, la proteína de multirresistencia a fármacos (MRP1). La vitamina B_{12} circulante biológicamente disponible está unida a la transcobalamina (TC), una proteína no glucosilada que transporta el 10-30% de toda la vitamina B_{12}. Los complejos TC-vitamina B_{12} entran en las células mediante dos miembros de la familia del gen del receptor de LDL, CD320 y Lrp2/megalina renal. Como cofactor de la metionina sintasa, la cobalamina convierte la homocisteína en metionina. La deficiencia de cobalamina puede deberse a una ingesta inadecuada de la vitamina (p. ej., lactancia materna de madres veganas), aclorhidria primaria o secundaria (gastritis autoinmunitaria, insuficiencia pancreática exocrina, sobrecrecimiento bacteriano) (v. cap. 364.4), enfermedad ileal (enfermedad de Crohn, cap. 362.2), resección ileal (o gástrica), infecciones *(Diphyllobothrium latum)* y enfermedad de Whipple (v. cap. 367).

Los signos clínicos de la malabsorción de cobalamina congénita, que suelen aparecer en niños desde unos meses hasta más de 10 años de edad, consisten en pancitopenia (con **anemia megaloblástica**), fatiga, fallo de medro y síntomas neurológicos (con retraso del desarrollo). Puede haber infecciones recidivantes y equimosis. Las pruebas de laboratorio muestran una concentración baja de cobalamina sérica, hiperhomocisteinemia, acidemia metilmalónica y proteinuria leve. La prueba de Schilling es útil para diferenciar entre la falta de FI y la malabsorción de cobalamina. Hay varios trastornos autosómicos recesivos raros de deficiencia congénita de cobalamina que afectan a su absorción y transporte (además de otros 7 defectos hereditarios del metabolismo de la cobalamina). Se trata de las mutaciones del gen del FI gástrico *(GIF)* con ausencia de FI (pero con secreción ácida normal y ausencia de autoanticuerpos contra el FI o las células parietales), mutaciones de los genes *AMN* y *CUBN* que codifican subunidades del receptor Cbl-FI en el íleon **(síndrome de Imerslund-Grasbeck),** y las mutaciones del ADNc de la TC 2. Recientemente, se han identificado dos nuevos defectos congénitos en los genes que codifican los transportadores LMBD1 y ABCD4, que son responsables del raro defecto congénito de Cbl-FI causante del atrapamiento de la vitamina B_{12} libre en los lisosomas. Estos trastornos requieren un tratamiento parenteral con cobalamina a largo plazo: inyecciones intramusculares de cobalamina. La sustitución con dosis altas mediante cianocobalamina oral (1 mg cada 2 semanas) no parece ser suficiente para todos los pacientes con deficiencia congénita de cobalamina

El **folato** es una vitamina esencial necesaria para la síntesis de metionina a partir de la homocisteína. Se encuentra sobre todo en las verduras de hoja verde, las legumbres y las naranjas. Después de su captación por los enterocitos, se convierte en 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF). La deficiencia secundaria de folato se debe a una ingesta inadecuada del mismo, atrofia vellositaria (p. ej., EC, EII), tratamiento con fenitoína y trimetoprima, entre otras causas (v. cap. 481.1). Se han descrito varios trastornos hereditarios del metabolismo y el transporte del folato.

Se han descrito hasta el momento tres sistemas de transportadores de folato en mamíferos en diversos tejidos: 1) el transportador bidireccional de folato reducido 1 (RFC1, SLC19A1), 2) los receptores de folato anclados a glucosil-fosfatidilinositol (FOLR1, FOLR2 y FOLR4) responsables de la endocitosis mediada por el receptor de folato y 3) el transportador de folato acoplado a protón (PCFT) humano. La **malabsorción hereditaria de folato** se caracteriza por un defecto del PCFT del borde en cepillo, que causa una alteración de la absorción del folato en la porción proximal del intestino delgado, así como una alteración del transporte del folato al sistema nervioso central. Los síntomas de la malabsorción congénita de folato consisten en diarrea, fallo de medro, anemia megaloblástica (en los primeros meses de vida), glositis, infecciones *(Pneumocystis jirovecii)* con hipoinmunoglobulinemia y anomalías neurológicas (crisis comiciales, discapacidad intelectual y calcificaciones de los ganglios basales). Se puede observar macrocitosis, con o sin neutropenia, células polimorfonucleares multilobuladas, aumento de LDH y bilirrubina, aumento de la saturación de transferrina y disminución del colesterol. En el suero y el LCR se detectan concentraciones bajas de folato. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína, así como la excreción urinaria de ácido formiminoglutámico y de ácido orótico están elevadas. La deficiencia prolongada se documenta mejor mediante el folato de los eritrocitos. El tratamiento consiste en la administración de dosis altas de folato oral (hasta 100 mg/día) o sistémico (intratecal). La sulfasalazina y el metotrexato son inhibidores potentes del PCFT. Por tanto, se puede producir una deficiencia de folato durante el tratamiento con estos fármacos. Aunque el RFC1 presenta una expresión ubicua, incluida la membrana del borde en cepillo en el intestino delgado, no se ha confirmado la participación de RFC1 en la captación intestinal de folato.

Se ha descrito la base molecular del transporte intestinal de otras vitaminas hidrosolubles, como la vitamina C (transportador de vitamina C dependiente de Na^+, SVCT1 y SVCT2), la piridoxina/vitamina B_6 y la biotina/vitamina B_5 (transportador multivitamínico dependiente de Na^+, SMVT); aún no se han observado defectos congénitos de estos sistemas transportadores en seres humanos. Un síndrome de **anemia megaloblástica sensible a tiamina/vitamina B_1,** que se asocia a diabetes mellitus de tipo 1 de inicio precoz y a hipoacusia neurosensorial, está causado por mutaciones de la proteína transportadora de tiamina, THTR-1 (SLC19A2), presente en el borde en cepillo.

TRASTORNOS DE LA ABSORCIÓN DE ELECTRÓLITOS Y MINERALES

La **diarrea congénita de cloruro (DCC)** es una de las causas más frecuentes de diarrea congénita grave, con una prevalencia en Finlandia de 1/20.000. Se debe a un defecto del gen *SLC26A3*, que codifica un intercambiador Cl^-/HCO_3^- independiente de Na^+ en la membrana apical del epitelio ileal y colónico. Se han descrito mutaciones con efecto fundador en pacientes finlandeses, polacos y árabes: V317del, I675-676ins y G187X, respectivamente. El intercambiador Cl^-/HCO_3^- absorbe el cloruro que se origina a partir del ácido gástrico y del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y segrega bicarbonato a la luz, lo que neutraliza la acidez de la secreción gástrica.

En la etapa prenatal, La DCC se caracteriza por polihidramnios materno, dilatación de las asas intestinales fetales y parto prematuro. Los recién nacidos con DCC presentan una diarrea secretora potencialmente mortal durante las primeras semanas de vida. Se han descrito casos de vólvulo en algunos pacientes con DCC. Las pruebas de laboratorio muestran alcalosis metabólica, hipocloremia, hipopotasemia e hiponatremia (con elevación de las actividades plasmáticas de renina y aldosterona). Las concentraciones fecales de cloruro son >90 mmol/l y superan la suma de sodio y potasio fecales. El diagnóstico precoz y una sustitución intensiva de por vida de KCl junto con NaCl (dosis de cloruro de 6-8 mmol/kg/día para lactantes y de 3-4 mmol/kg/día para pacientes mayores) evitan la mortalidad y las complicaciones a largo plazo (como infecciones urinarias, hiperuricemia con calcificaciones renales, insuficiencia renal e hipertensión) y permiten un crecimiento y desarrollo normales. La administración oral de inhibidores de la bomba de protones, colestiramina y butirato puede reducir la gravedad de la diarrea. Los síntomas diarreicos suelen tender a ir desapareciendo con la edad. Sin embargo, es probable que las enfermedades febriles exacerben los síntomas debido a una deshidratación grave y a desequilibrios electrolíticos (v. cap. 71 para el tratamiento con líquidos y electrólitos).

La forma clásica de la **diarrea congénita de sodio (DCS)** se manifiesta por polihidramnios, *diarrea secretora* masiva, acidosis metabólica grave, heces alcalinas (pH fecal >7,5) e hiponatremia debido a las pérdidas fecales de Na^+ (Na^+ fecal >70 mmol/l). La secreción urinaria de sodio es baja o normal. La DCS presenta una heterogeneidad clínica y genética. Una forma sindrómica de DCS con queratitis puntiforme superficial, atresia de coanas o anal, hipertelorismo y erosiones corneales se ha relacionado con mutaciones del gen *SPINT2*, que codifica un inhibidor de serinproteasa, cuya acción fisiopatológica sobre la absorción intestinal de Na^+ no está clara. Esta forma de DCS también se denomina **EPC** (displasia epitelial intestinal), pues suele presentar enterocitos agrupados que forman «penachos» con criptas ramificadas en la histología (descrita en cap. 364.3). Se han identificado dos defectos genéticos hasta el momento en varios pacientes con la forma no sindrómica de DCS. Se ha observado que las mutaciones activadoras dominantes del receptor guanilato ciclasa C *(GUCY2C)* causan un espectro de diarreas secretoras, incluida la DCS no sindrómica en cuatro pacientes. Estas mutaciones se asociaban a una concentración intracelular elevada de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que inducían la inhibición del intercambiador NHE3 mediante su fosforilación por la GMPc cinasa II. Las mutaciones de *SLC9A3*, el gen que codifica el antiportador Na^+/H^+ 3 (NHE3), que es el principal intercambiador Na^+/H^+ del borde en cepillo intestinal, se identificaron en nueve pacientes con DCS no sindrómica. Varios pacientes con mutaciones dominantes de la GC-C y también dos de nueve pacientes con mutaciones recesivas de SLC9A3 desarrollaron EII, lo que implica a NHE3 en la patogenia de la EII en un subgrupo de pacientes. La forma congénita de la **acrodermatitis enteropática** se manifiesta con una deficiencia grave del zinc corporal poco después del nacimiento en niños alimentados con biberón o después del destete de la lactancia materna. Los signos clínicos de este trastorno consisten en anorexia, diarrea, fallo de medro, inmunodeficiencia humoral y celular (mala cicatrización de las heridas, infecciones recidivantes), hipogonadismo masculino, lesiones cutáneas (dermatitis vesicoampollosa en las extremidades y perirrectal, perigenital y en las regiones periorales, así como alopecia) y anomalías neurológicas (temblor, apatía, depresión, irritabilidad, nistagmo, fotofobia, ceguera nocturna e hipogeusia). El defecto genético de la acrodermatitis enteropática se debe a una mutación de la proteína tipo Zrt-Irt 4 (ZIP4, SLC39A4) que se expresa normalmente en la membrana apical y que permite la captación de zinc al citosol de los enterocitos. La fosfatasa alcalina dependiente de zinc y la concentración plasmática de zinc son bajas. Las células de Paneth en las criptas de la mucosa del intestino delgado muestran cuerpos de inclusión. La acrodermatitis enteropática requiere un tratamiento a largo plazo con zinc elemental (1 mg/kg/día). La deficiencia materna de zinc altera el desarrollo embrionario, fetal y posnatal. Las formas *adquiridas* de deficiencia de zinc se describen en el capítulo 67. La deficiencia neonatal transitoria de zinc es un trastorno autosómico dominante con manifestaciones similares a la acrodermatitis enteropática. La enfermedad se debe a mutaciones en ZnT2, el transportador responsable de la presencia de zinc en la leche materna.

La **enfermedad de Menkes** y el **síndrome del cuerno occipital** están causados por mutaciones del gen que codifica el polipéptido alfa de la ATPasa transportadora de Cu^{2+} (ATP7A), denominada también proteína de Menkes o MNK. La proteína ATP7A se expresa sobre todo en los enterocitos, las células placentarias y el SNC, y se localiza en la red *trans*-Golgi para la transferencia de cobre a las enzimas de la vía secretora o a los endosomas para facilitar la salida de cobre. La concentración de cobre en el tejido hepático y cerebral es baja en contraste con el aumento que se detecta en las células de la mucosa, como los enterocitos y los fibroblastos. Las concentraciones plasmáticas de cobre y ceruloplasmina disminuyen en el periodo posnatal. Las características clínicas de la enfermedad de Menkes consisten en degeneración cerebral progresiva (crisis comiciales), dificultades con la alimentación, fallo de medro, hipotermia, apnea, infecciones (urinarias), facies característica, anomalías del pelo (pelo ensortijado), hipopigmentación, cambios óseos y piel laxa. Los pacientes con la forma clásica de la enfermedad de Menkes suelen fallecer antes de cumplir 3 años. Se debería comenzar un tratamiento de prueba con histidinato de cobre antes de las 6 semanas de vida. A diferencia de la enfermedad de Menkes, el síndrome del cuerno occipital suele manifestarse durante la adolescencia con inteligencia límite, anomalías craneofaciales, displasia esquelética (clavículas cortas, pectus excavatum, genu valgo), anomalías del tejido conjuntivo, diarrea crónica, hipotensión ortostática, uropatía obstructiva y osteoporosis. Debería diferenciarse del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo V.

La absorción activa de calcio está mediada por el canal de potencial receptor transitorio 6 (TRPV6) en la membrana del borde en cepillo, la calbindina y la Ca-ATPasa, o el intercambiador Na^+-Ca^{++} para la salida de calcio en la membrana basolateral en la porción proximal del intestino delgado. Aún no se ha descrito un defecto congénito de estos transportadores.

La absorción intestinal del magnesio de la dieta, que se produce mediante el canal de potencial receptor transitorio TRPM6 en la membrana apical, está alterada en la **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria** familiar, que se manifiesta con crisis comiciales y tetania neonatales.

La **absorción intestinal de hierro** consta de varios procesos complejos regulados que comienzan con la captación de hemo que contiene hierro por la proteína transportadora de hemo 1 (HCP1) y Fe^{2+} (después de la reducción luminal de Fe^{3+}oxidado) por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) en la membrana apical, seguida de la salida de Fe^{2+} por la ferroportina 1 (denominada también transportador regulado por hierro [IREG1]) en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales. La hormona hepática hepcidina tiene un papel clave en la homeostasis del hierro al interactuar con la ferroportina. Cuando se une a la ferroportina, la hepcidina induce la fosforilación del exportador de hierro, lo que provoca su interiorización y degradación. La disminución de la concentración de la proteína ferroportina en la superficie celular inhibe la exportación del hierro desde las reservas intracelulares. Por tanto, la hepcidina controla la concentración plasmática de hierro al reducir la absorción del metal en el intestino, al disminuir la liberación de hierro desde los hepatocitos y al evitar el reciclado del hierro por los macrófagos. La deficiencia de hepcidina causa sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria y en las anemias por carga de hierro, mientras que el exceso de hepcidina provoca o contribuye al desarrollo de anemia por restricción de hierro en las enfermedades inflamatorias, las infecciones, algunos cánceres y la enfermedad renal crónica. Se han observado mutaciones del gen de la ferroportina 1 en la forma autosómica dominante de la **hemocromatosis** de tipo 4. Las mutaciones del gen de la hemocromatosis (HFE) (Cys282 Tyr, His63Asn, Ser65Cys) de la hemocromatosis clásica reducen la captación endocítica de transferrina diférrica por el receptor de transferrina 1 (TfR1) en la membrana basolateral del epitelio intestinal. La hepcidina es el gen defectivo de la hemocromatosis juvenil (tipo 2, subtipo B). Una elevación de la hepcidina provoca hipoferremia y un aporte insuficiente de hierro para la eritropoyesis, lo que da lugar a varios tipos de anemia. La elevación de la hepcicina en las anemias por restricción de hierro tiene varias causas. Un ejemplo de causa genética de aumento de la hepcidina es la **anemia ferropénica refractaria al hierro** (AFRHF) familiar, un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación de la matriptasa-2 *(TMPRSS6)*, que es un regulador negativo de la expresión de la hepcidina. Esta anemia se caracteriza por una concentración plasmática de hierro muy baja, ausencia de respuesta al tratamiento con hierro oral y una corrección parcial con hierro parenteral. Las mutaciones del transportador DMT1 *(SLC11A2)* son otra causa de **AFRHF.** El desarrollo de una anemia microcítica hipocrómica grave caracteriza a estos pacientes, aunque, de forma sorprendente, algunos de ellos presentan una carga hepática de hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 365

Trasplante intestinal en niños con fracaso (insuficiencia) intestinal

Jorge D. Reyes y André A.S. Dick

La introducción del tacrolimús y el desarrollo de la extracción multiorgánica abdominal ha permitido la adaptación de varios tipos de injertos intestinales, que pueden contener otros órganos intraabdominales como el hígado, el páncreas y el estómago. Además, la comprensión de que el hígado protege al intestino frente al rechazo demuestra la interacción (huésped frente a injerto e injerto frente a huésped) entre los inmunocitos (aportados con el aloinjerto) del receptor y del donante, que bajo la cobertura de la inmunosupresión permite diversos grados de aceptación del injerto y la minimización en último término del tratamiento farmacológico. Durante los últimos años ha disminuido el número de pacientes en lista de espera y de sometidos a trasplante intestinal, lo que podría deberse a (1) mejoras en el cuidado de los pacientes con insuficiencia intestinal a cargo de un equipo asistencial multidisciplinario intestinal, (2) la introducción de nuevas estrategias de tratamiento lipídico para la hepatopatía colestásica y (3) cirugía correctora que potencia la superficie de absorción y la motilidad, lo que ha aumentado la supervivencia y disminuido la morbilidad.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE INTESTINAL

El **fracaso intestinal** (FI) es la situación de los pacientes que han perdido la capacidad para mantener un soporte nutricional y las necesidades de líquidos adecuadas, necesarias para mantener el crecimiento, por medio de su propio intestino y que dependen permanentemente de la nutrición parenteral total (NPT). La mayoría de estos pacientes tiene un intestino corto como consecuencia de una deficiencia congénita o de una afección adquirida (v. cap. 364.7). En otros, la causa del FI es un trastorno funcional de la motilidad o de la absorción (tabla 365.1). En contadas ocasiones, los pacientes reciben trasplantes intestinales por neoplasias benignas. Entre las complicaciones del fracaso intestinal están la pérdida de accesos venosos, infecciones potencialmente mortales y hepatopatía colestásica inducida por NPT.

Tabla 365.1 Causas de fracaso intestinal en niños que requieren trasplante

INTESTINO CORTO
• Trastornos congénitos
• Vólvulo
• Gastrosquisis
• Enterocolitis necrotizante
• Atresia intestinal
• Traumatismo
DISMOTILIDAD INTESTINAL
• Seudoobstrucción intestinal
• Aganglionosis intestinal (enfermedad de Hirschsprung)
DISFUNCIÓN DE LOS ENTEROCITOS
• Enfermedad por inclusión microvellosa
• Enteropatía en penacho
• Trastornos autoinmunes
• Enfermedad de Crohn
TUMORES
• Poliposis familiar
• Seudotumor inflamatorio

Escasez de accesos venosos

La administración de NPT obliga a la inserción de un catéter venoso central, y solo hay seis sitios fácilmente accesibles (venas yugulares internas, subclavias e ilíacas, de forma bilateral). La pérdida del acceso venoso se produce generalmente en el marco de una sepsis por catéter y trombosis recurrentes; la pérdida del 50% de estos sitios de acceso venoso conlleva un riesgo de no poder ser tratado con NPT.

Infecciones potencialmente mortales

Suelen relacionarse con el catéter; sin embargo, la ausencia de longitudes significativas de intestino puede asociarse con una motilidad anómala del intestino residual (lo que causa una evacuación retrasada o rápida) con diferentes grados de sobrecrecimiento bacteriano y posible traslocación bacteriana o micótica como consecuencia de la pérdida de la función de barrera intestinal y/o pérdida de la inmunidad intestinal. Esta situación puede producir hepatopatía colestásica, fracaso multiorgánico e infecciones metastásicas en pulmones, riñones, hígado y cerebro.

Hepatopatía

El desarrollo de hepatopatía colestásica es la complicación más grave del fracaso intestinal y puede ser consecuencia de los efectos farmacológicos tóxicos de la NPT sobre los hepatocitos, una alteración del flujo biliar y del metabolismo de los ácidos biliares, así como al frecuente desarrollo de traslocación bacteriana y sepsis con liberación de enterotoxinas a la circulación portal. La frecuencia de esta complicación varía dependiendo de la edad y de la etiología del FI; es más habitual en recién nacidos con un intestino muy corto. Los efectos sobre el hígado consisten en transformación grasa, esteatohepatitis y necrosis, fibrosis y luego colestasis. El desarrollo de ictericia clínica (bilirrubina total >3 mg/dl) y la trombocitopenia son factores de riesgo significativos de una mala evolución, dado que estos cambios causan una gastroenteropatía hipertensiva portal, hiperesplenismo, coagulopatía y hemorragia incoercible.

OPERACIÓN DE TRASPLANTE

Selección del donante

Los injertos intestinales se suelen extraer de donantes hemodinámicamente estables, con idéntico ABO y en situación de muerte cerebral que tengan mínimos datos clínicos o de laboratorio sugestivos de isquemia intraabdominal; la congruencia de tamaño varía según la edad de los receptores; las técnicas quirúrgicas actuales permiten realizar reducciones significativas del injerto para intentar cerrar el abdomen. El antígeno leucocitario humano (HLA) es aleatorio y las pruebas de histocompatibilidad no han sido un determinante para la aceptación del injerto. Los criterios de exclusión comprenden los antecedentes de neoplasias malignas, así como datos intraabdominales de infección; no se excluyen las infecciones víricas o bacterianas sistémicas. La preparación del donante se ha limitado a la administración de antibióticos sistémicos y por vía enteral. La profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con pretratamiento del injerto mediante radiación o con un anticuerpo antilinfocítico monoclonal ha variado con el tiempo. Los injertos se conservan en la solución de la Universidad de Wisconsin, al igual que sucede con otros órganos abdominales.

Tipos de injertos intestinales

Los aloinjertos intestinales se utilizan en diversas formas, ya sea como un **intestino delgado aislado** o como injerto compuesto cuando se incluye con el hígado, el duodeno y el páncreas **(injerto hígado/intestino);** cuando este injerto compuesto incluye el estómago y la operación en el receptor requiere la reposición de todo el tubo digestivo del paciente (como sucede en la seudoobstrucción) y el hígado, se habla de **injerto multivisceral.**

La extracción de estos diversos tipos de injertos se centra en la preservación de los vasos arteriales de las arterias celíaca y/o mesentérica superior, así como un drenaje venoso apropiado, que incluiría la vena mesentérica superior o las venas hepáticas en los injertos compuestos. Los injertos compuestos más grandes conservan con ellos las arterias celíaca y mesentérica superior; incluyen injertos multiviscerales, injertos de hígado/intestino delgado e *injertos multiviscerales modificados* en los que se excluye el hígado, pero se sustituye la totalidad del tracto gastrointestinal, incluido el estómago. El injerto de intestino aislado contiene la arteria y vena mesentéricas superiores; puede llevarse a cabo con preservación de los vasos que van al páncreas cuando este órgano se ha asignado a otro receptor. El injerto que se va a utilizar en un receptor concreto se diseca *in situ* y luego se extrae después de la parada cardiaca del donante, con enfriamiento central de los órganos infundiendo una solución de preservación (fig. 365.1).

Se han realizado diversas modificaciones de estos injertos, como la conservación de los ganglios viscerales en la base de las arterias, la inclusión del duodeno y el páncreas del donante para el injerto de hígado e intestino, la inclusión del colon, la reducción del injerto hepático (en el lado izquierdo o derecho) y la reducción variable del injerto intestinal, así como el desarrollo de injertos intestinales de donante vivo.

Operación del receptor

Debido a que muchos niños se han sometido a intervenciones abdominales previas, el trasplante intestinal puede constituir un desafío técnico formidable; la mayoría de los niños requiere una sustitución del hígado debido a la hepatopatía inducida por la NPT y suelen presentar una insuficiencia hepática avanzada. El trasplante de un aloinjerto intestinal aislado implica la exposición de la parte inferior del abdomen, la aorta infrarrenal y la vena cava inferior. La colocación de injertos vasculares utilizando la arteria y la vena ilíacas del donante a estos vasos permite la arterialización y el drenaje venoso del injerto intestinal. En los pacientes que conservan su intestino y luego se someten a enterectomía en el momento del trasplante, se pueden utilizar los vasos mesentéricos superiores originales.

El trasplante de un injerto compuesto mayor exige la resección y sustitución del hígado original en el trasplante de intestino e hígado, y una exenteración abdominal completa en el trasplante multivisceral. De modo similar, la aorta infrarrenal se expone para la colocación de un injerto de conducto arterial (aorta torácica donante) para la arterialización del injerto. El drenaje venoso se logra por medio de las venas hepáticas conservadas, que se remodelan en un conducto único para su anastomosis al hígado del aloinjerto.

Se efectúan las anastomosis intestinales al intestino original proximal y distal, dejando una ostomía del íleon distal del aloinjerto, que se utilizará para la endoscopia y biopsia de vigilancia postrasplante de rutina. Esta ostomía se cierra a los 3-6 meses después del trasplante (fig. 365.2).

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Inmunosupresión

La inmunosupresión en el trasplante intestinal se basaba en la inducción con tacrolimús y corticoides. Esto requería unos niveles elevados de tacrolimús (en el rango nefrotóxico), y aunque las tasas de éxito iniciales fueron altas, se siguieron de tasas de rechazo de >80%, infección y toxicidades farmacológicas tardías. Todo ello dio lugar a una pérdida gradual de pacientes e injertos. La siguiente generación de protocolos incorporó la adición de otros agentes tales como azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rapamicina e inducción con anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina 2 (IL-2). Esto dio lugar a una disminución de la incidencia de la intensidad del rechazo inicial; sin embargo, la capacidad para disminuir la inmunosupresión posteriormente no permitió la estabilización de la supervivencia a largo plazo. La introducción de un *pretratamiento del receptor* con anticuerpos antilinfocíticos y la eliminación del tratamiento del receptor con esteroides han mejorado la supervivencia del trasplante, con una disminución significativa de la incidencia del rechazo y la infección. Ello ha permitido una disminución gradual del tratamiento con fármacos

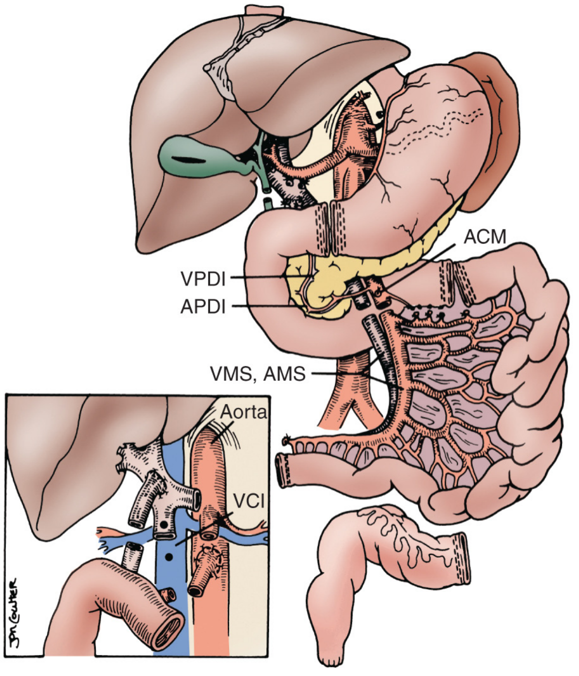

Fig. 365.1 Se puede efectuar la disección de los diversos órganos abdominales *in situ*, proporcionando injertos aislados o compuestos para ajustarse a las necesidades individuales del paciente. Es factible la separación del intestino y del páncreas, con preservación de la arteria pancreaticoduodenal inferior (APDI) y de la vena homónima (VPDI). El empleo de injertos vasculares del donante permite efectuar las anastomosis al pedículo mesentérico superior (AMS y VMS), a la aorta y a la vena cava inferior (VCI) o a la vena porta *(recuadro)*. ACM, arteria cólica media. *(De Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno, et al: Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic and hepatic grafts from the same donor,* Ann Surg *232:680–697, 2000.)*

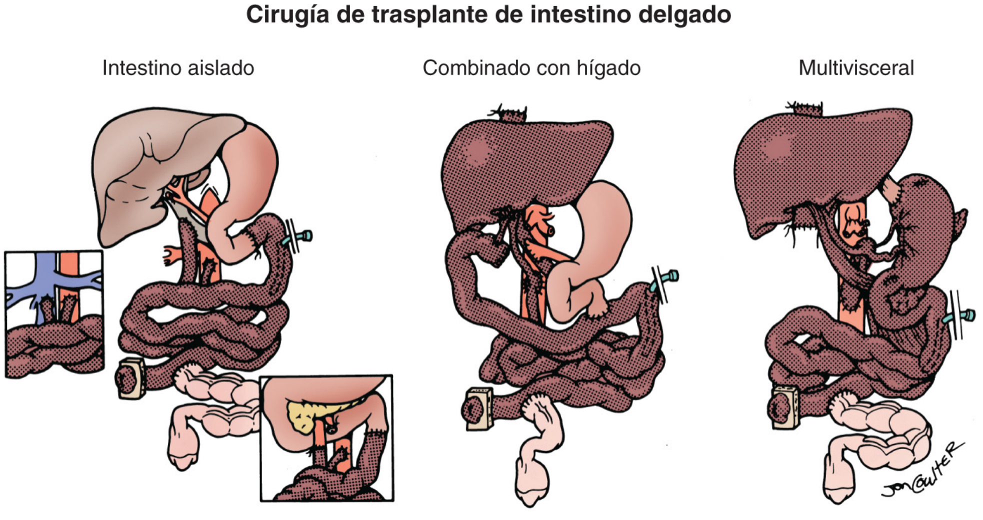

Fig. 365.2 Los tres procedimientos básicos del trasplante intestinal (el injerto está *sombreado*). Con el intestino aislado, el drenaje venoso puede ir a la vena porta receptora *(figura principal)*, a la vena cava inferior *(detalle izquierdo)* o a la vena mesentérica superior *(detalle derecho)*. En el caso de los injertos compuestos, que incluyen el hígado, la arterialización es desde la aorta con drenaje venoso a partir del hígado hasta la vena cava inferior del receptor.

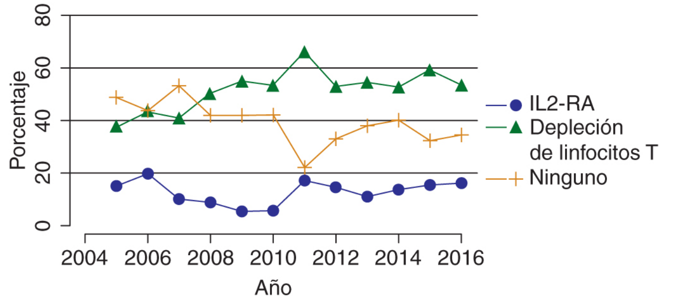

Fig. 365.3 **Agentes de inducción utilizados en receptores de trasplante intestinal.** Inmunosupresión en el momento del trasplante notificada a la OPTN. *IL2-RA*, antagonista del receptor de interleucina-2. *(De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN28. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en* https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.*)*

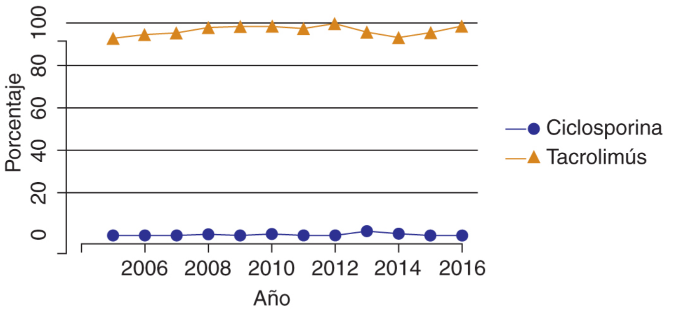

Fig. 365.4 **Utilización de inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante intestinal.** Inmunosupresión en el momento del trasplante notificada a la OPTN. *(De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN29. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en* https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.*)*

inmunosupresores en 3 meses y una disminución de los fenómenos de toxicidad farmacológica. El régimen de inducción inicial más frecuente consiste en el uso de fármacos que producen depleción de linfocitos T, seguidos de antagonistas del receptor de IL-2 (fig. 365.3). Un pilar de la inmunosupresión de mantenimiento consiste en un tratamiento dual con tacrolimús y prednisona. Al año de vida, la mayoría de pacientes reciben solo tacrolimús (fig. 365.4).

Valoración del aloinjerto

No hay herramientas de laboratorio sencillas que permitan una valoración del aloinjerto intestinal. El criterio de referencia para el diagnóstico del rechazo del aloinjerto intestinal ha sido la vigilancia endoscópica seriada con biopsias a través de la ileostomía del aloinjerto. Los signos y síntomas clínicos del rechazo o de infección del aloinjerto pueden superponerse y parecerse entre sí, produciendo una diarrea rápida o un íleo completo con síndromes de seudoobstrucción o hemorragia digestiva. Cualquier cambio en el estado clínico exige la evaluación de rechazo con biopsias endoscópicas, así como una evaluación de infección oportunista, malabsorción y otras infecciones intestinales.

El diagnóstico del *rechazo agudo* se basa en la observación de destrucción de las células epiteliales de las criptas por apoptosis, en asociación con un infiltrado linfocítico mixto. Estos hallazgos histológicos pueden correlacionarse o no con los datos endoscópicos de lesión, que varían de un eritema difuso y friabilidad a úlceras y, en los casos de intenso rechazo, exfoliación de la mucosa intestinal. El *rechazo crónico* del aloinjerto solo puede diagnosticarse por la toma de una muestra de grosor completo del intestino, que pone de manifiesto la vasculopatía típica que puede dar lugar a isquemia progresiva del aloinjerto.

Rechazo y enfermedad de injerto contra huésped

Las tasas de rechazo agudo del aloinjerto intestinal son significativamente mayores que las de cualquier otro órgano, del orden del 80-90%, y el rechazo intenso que provoca el empleo de preparaciones de anticuerpos antilinfocíticos puede ser de hasta el 30%. Los regímenes de tres fármacos y la utilización de anticuerpos antagonistas del receptor de IL-2 han dado lugar a disminuciones significativas de las tasas de rechazo; no obstante, el grado de inmunosupresión fue incompatible con las mejoras de la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto. Se pueden lograr tasas de rechazo del 40% con la utilización de globulina antilinfocítica. Estos protocolos inducen diversos grados de *tolerancia* y en último término minimizan la inmunosupresión, reduciendo así el riesgo de toxicidad farmacológica e infección. El rechazo vascular ha sido un fenómeno infrecuente y el rechazo crónico se ha observado en alrededor del 15% de los casos.

La enfermedad de injerto contra huésped es infrecuente pero potencialmente mortal; la tasa de mortalidad supera el 80% y la mayoría de los receptores fallece de complicaciones infecciosas por fracaso de la médula ósea. La incidencia observada en el trasplante intestinal es del 5-6%. Aunque no hay ningún tratamiento disponible, el diagnóstico precoz, la prevención de la infección y la instauración del tratamiento lo antes posible puede mejorar los resultados.

Infecciones

Las complicaciones infecciosas son la causa más frecuente de morbimortalidad después del trasplante intestinal. Las infecciones más frecuentes (bacteriana, micótica, polimicrobianas) después del trasplante intestinal se deben a la continua necesidad de colocación del catéter venoso durante un periodo de hasta 1 año después del trasplante. Las infecciones secundarias al tratamiento con fármacos inmunosupresores se deben a citomegalovirus (CMV) (incidencia del 22%), infecciones inducidas por el virus de Epstein-Barr (VEB) (incidencia del 21%) y enteritis por adenovirus (incidencia del 40%). A pesar de las mejoras en la monitorización y en las medidas preventivas, el CMV sigue siendo la infección viral más frecuente después del trasplante intestinal. El CMV puede adquirirse a partir de transfusiones sanguíneas, por reactivación de virus endógenos o desde el aloinjerto donado. Los receptores de mayor riesgo para desarrollar infección por CMV son aquellos que no han tenido contacto previo con el virus y que reciben un aloinjerto procedente de un donante seropositivo. Las dos estrategias de prevención para el CMV son la profilaxis universal y el tratamiento preventivo. Las guías de consenso recomiendan la administración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo (donante +/receptor−). Los fármacos preferidos para la profilaxis contra el CMV son ganciclovir y valganciclovir oral.

Los pacientes de mayor riesgo para desarrollar infección por VEB son aquellos con seronegatividad en momento del trasplante y aquellos que necesitan una carga alta de tratamiento inmunosupresor para mantener el injerto. La enfermedad por VEB puede variar desde una viremia asintomática al trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPPT). La incidencia de TLPPT asociado al VEB es mayor en los pacientes que reciben aloinjertos intestinales que los que reciben hígados, corazones o riñones. Los niños tienen una incidencia de TLPPT mayor que los adultos y lo más probable es que presenten un TLPPT VEB +. El diagnóstico precoz y la prevención del TLPPT es esencial, y la base del tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión, aunque algunos pacientes han necesitado quimioterapia. La utilización de anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B, como rituximab, un anticuerpo anti-CD20, ha logrado resultados en el TLPPT en algunos casos anecdóticos. El tratamiento satisfactorio de estas infecciones víricas se consigue por la detección precoz y el tratamiento presintomático, tanto frente al CMV como al VEB, antes del desarrollo de una infección grave potencialmente mortal. Esta estrategia ha mejorado el pronóstico de la enfermedad por CMV, eliminando la mortalidad en la población de pacientes pediátricos (v. caps. 205, 281 y 282).

Resultados

El trasplante intestinal es el estándar de asistencia de los niños con fracaso intestinal que padecen complicaciones graves de la nutrición parenteral total y que no la toleran. Los datos del Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) Annual Report de 2015, y artículos de datos específicos de centros han documentado mejoras notables en las supervivencias a corto y a largo plazo en los trasplantes llevados a cabo en la última década; las tasas de

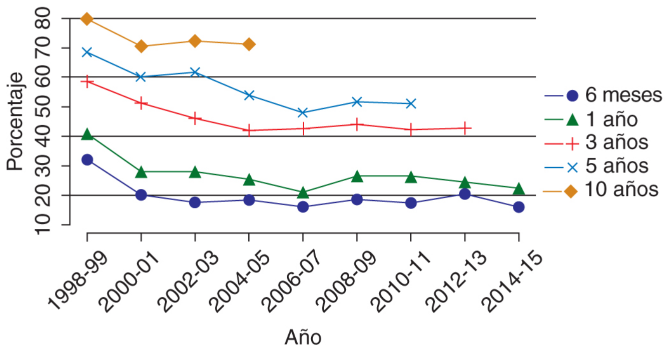

Fig. 365.5 **Fracaso del injerto en receptores de trasplante de intestino sin hígado.** Todos los receptores de intestinos de donante cadáver, incluidos los trasplantes multiorgánicos. Los pacientes se siguieron hasta el retrasplante, el fracaso del injerto, el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2016 (lo que ocurriese primero). Estimaciones calculadas con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados para la edad, el sexo y la raza. *(De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN37. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en* https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.*)*

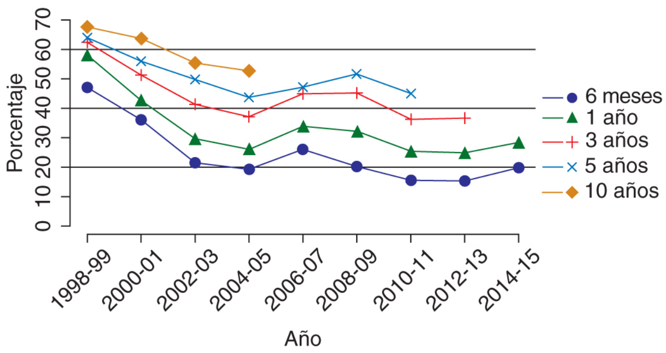

Fig. 365.6 **Fracaso del injerto en receptores de trasplante de intestino con hígado.** Todos los receptores de intestinos de donante cadáver, incluidos los trasplantes multiorgánicos. Los pacientes se siguieron hasta el retrasplante, el fracaso del injerto, el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2016 (lo que ocurriese primero). Estimaciones calculadas con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados para la edad, el sexo y la raza. *(De la Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN] y del Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report. Fig. IN38. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018. Disponible en* https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx.*)*

fracaso del injerto para el trasplante intestinal aislado de donante cadáver en 2013-2014 fueron del 24,5% a 1 año, del 42,4% a los 3 años para los trasplantes en 2011-2012, y del 54% a los 5 años para los trasplantes en 2009-2010 (fig. 365.5). Para los receptores de hígado-intestino durante el mismo periodo de tiempo, las tasas de fracaso del injerto fueron del 27% a 1 año, del 33,3% a los 3 años, del 48,7% a los 5 años y del 51% a los 10 años en 2003-2004 (fig. 365.6). Se espera que, con las estrategias de minimización utilizadas en la actualidad, la supervivencia a largo plazo logre una meseta, como sucede con otros trasplantes de órganos. Además, los estudios de rehabilitación y de calidad de vida han mostrado que más del 80% de los supervivientes logran una independencia total de la NPT y tienen actividades vitales significativas. Por consiguiente, se ha pasado a hacer hincapié en la mejora de los resultados y la calidad de vida a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **366**

Gastroenteritis aguda en niños

Karen L. Kotloff

El término *gastroenteritis* se aplica a la inflamación del aparato digestivo debida sobre todo a infecciones por patógenos bacterianos, víricos o parasitarios (tablas 336.1 a 366.3). Muchas de ellas son enfermedades vehiculadas por alimentos (tabla 366.4). Se suelen describir varios síndromes clínicos, porque tienen etiologías, pronósticos y tratamientos distintos (aunque solapados). La **gastroenteritis aguda** (GEA) engloba la mayoría de los casos infecciosos de diarrea. Las manifestaciones más comunes son diarrea y vómitos, que pueden asociarse también a características sistémicas, como dolor abdominal y fiebre. La **disentería** es un síndrome caracterizado por deposiciones frecuentes de pequeño volumen que contienen sangre visible y que suele acompañarse de fiebre, tenesmo y dolor abdominal. Esto debería distinguirse de la diarrea hemática (deposiciones sanguinolentas de mayor volumen con menos enfermedad sistémica) porque las etiologías pueden diferir. La **diarrea prolongada** (7-13 días de duración) y **persistente** (14 días de duración o más) son importantes debido a su impacto sobre el crecimiento y la nutrición.

CARGA DE LA DIARREA INFANTIL

Aunque la mortalidad global debida a las enfermedades diarreicas ha disminuido de forma sustancial (39%) en las dos últimas décadas, sigue siendo inaceptablemente alta. En 2015, se estima que las enfermedades diarreicas causaron una cifra de 499.000 muertes infantiles (8,6% de toda la mortalidad infantil), por lo que es la 4.ª causa más frecuente de mortalidad infantil en todo el mundo. En el mismo periodo, se observó una disminución menor (10%) de la incidencia de enfermedad diarreica en los niños menores de 5 años. En 2015, se produjeron casi 1.000 millones de episodios a nivel mundial y se estima que causaron 45 millones de años de vida ajustados por discapacidad en niños. Alrededor del 86% de los episodios se produjeron en África y el sur de Asia (63% y 23%, respectivamente). La disminución de la mortalidad por diarrea, a pesar de la ausencia de cambios significativos en la incidencia, se debe a la vacunación preventiva contra rotavirus y a una mejora del tratamiento de los casos, así como a una mejor nutrición de los lactantes y niños. Estas intervenciones han incluido el tratamiento generalizado con solución de rehidratación oral (SRO) en el domicilio y en el hospital, así como un mejor tratamiento nutricional de los niños con diarrea.

Además del riesgo de mortalidad, las tasas elevadas de diarrea pueden asociarse a resultados adversos a largo plazo. Las enfermedades diarreicas, y en especial los episodios recidivantes, prolongados o persistentes en niños pequeños, pueden asociarse a malnutrición, interrupción del crecimiento, carencias de micronutrientes y defectos notables del desarrollo psicomotriz y cognitivo.

PATÓGENOS

Los rotavirus son la causa más frecuente de GEA en los niños a nivel mundial. Otros virus son menos frecuentes. Norovirus y sapovirus son los dos géneros de *Calicivirus* que causan GEA. En la última década, ha predominado de forma global el norovirus de genogrupo II y genotipo 4 (GII.4). De los más de 50 serotipos de adenovirus, el 40 y el 41 son los que se asocian con diarrea con más frecuencia. Los astrovirus se identifican en menos casos (v. tabla 366.1).

Los principales patógenos bacterianos que causan GEA son *Salmonella* no tifoidea (SNT), *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia* (v. tabla 366.2). Hay cinco patotipos de *Escherichia coli* que infectan al ser humano: productora de toxina Shiga (ECTS), denominada también enterohemorrágica (ECEH), enterotoxígena (ECET), enteropatógena (ECEP), enteroagregativa (ECEA) y enteroinvasiva (ECEI). Dos serogrupos de *Vibrio cholerae* (O1 y O139) producen cólera epidémico y causan todos los casos esporádicos. La enfermedad por *Clostridium difficile* puede ser tanto nosocomial como adquirida en la comunidad en los niños. Entre los patógenos bacterianos que causan enfermedades vehiculadas por alimentos debido a su capacidad de producir vómitos y/o enterotoxinas, se incluyen *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus.* La relevancia del aislamiento de *Aeromonas* y *Plesiomonas* en heces diarreicas no está clara.

Tabla 366.1 Etiologías de las gastroenteritis virales

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS AGUDOS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	VEHÍCULO PRINCIPAL Y TRANSMISIÓN	FACTORES DE RIESGO	PRUEBA DIAGNÓSTICA DISPONIBLE COMERCIALMENTE
Calicivirus (incluidos norovirus y sapovirus)	12-48 h	Náuseas, vómitos, retortijones abdominales, diarrea, fiebre, mialgia y cierta cefalea	1-3 días	Interpersonal (fecal-oral y vómito aerosolizado), así como alimentos, agua y fómites contaminados con heces humanas	Muy contagiosos (resistentes al cloro y al calor); producen grandes brotes en entornos cerrados, como cruceros y restaurantes	No. El análisis de las heces o el vómito con PCR cuantitativa-transcriptasa inversa (RT) en tiempo real es el método de elección, disponible en laboratorios de salud pública. Los inmunoanálisis para norovirus tienen una escasa sensibilidad. Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA para detectar estos microorganismos Los CDC realizan la genotipificación de norovirus (GI y GII)
Rotavirus (grupos A-C), astrovirus y adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41)	2-4 días	A menudo comienza con vómitos, seguidos de diarrea acuosa, febrícula	3-8 días	Interpersonal (fecal-oral), fómites. La transmisión de rotavirus por aerosoles es posible	Casi todos los lactantes y niños de todo el mundo se infectaban antes de los 2 años antes de la introducción de la vacuna	Sí. Rotavirus: inmunoanálisis (de elección), aglutinación en látex e inmunocromatografía de las heces. Adenovirus entérico: inmunoanálisis. Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA para detectar estos microorganismos

CDC, Centers for Disease Control and Prevention.
Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, *MMWR* 53(RR-4):1–33, 2004.

Giardia intestinalis, Cryptosporidium spp., *Cyclospora cayetanensis* y *Entamoeba histolytica* son los parásitos más frecuentes causantes de diarrea en Estados Unidos (v. tabla 366.3). Al menos 13 especies de *Cryptosporidium* son patógenas para el ser humano, pero *C. hominis* y en menor medida *C. parvum* son las más frecuentes. El género *Entamoeba* engloba 6 especies que colonizan al ser humano, pero solo *E. histolytica* se considera un patógeno humano. *G. intestinalis* (denominada antes *G. lamblia* y *G. duodenalis*) es un protozoo flagelado que infecta el intestino delgado y el tracto biliar. Otros protozoos que son una causa infrecuente de GEA son *Isospora belli* (denominada ahora *Cystoisospora belli*) y *Blastocystis hominis.*

EPIDEMIOLOGÍA EN ESTADOS UNIDOS Y OTROS PAÍSES DE RENTA PER CÁPITA INTERMEDIA Y ALTA

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo económico. Un acceso insuficiente a una higiene adecuada, al saneamiento y al agua potable limpia son los factores principales responsables de la elevada carga de GEA en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, la GEA infecciosa sigue siendo ubicua en los países de renta per cápita intermedia y elevada, aunque las consecuencias graves han visto reducida su frecuencia. De hecho, el desarrollo económico plantea sus propios riesgos para la transmisión de los patógenos entéricos. La capacidad de una producción masiva y de una distribución generalizada ha dado lugar a grandes brotes con una amplia difusión geográfica de GEA debido a SNT, ECTS y otros patógenos. La globalización ha suscitado un gusto por las frutas y verduras tropicales, lo que crea un mecanismo para la importación de patógenos nuevos. La frecuencia creciente de resistencia a los antibióticos entre las bacterias que causan GEA se ha relacionado con el uso de antibióticos como promotores del crecimiento de los animales criados con un fin alimentario. Las instalaciones de natación recreativa y los sistemas de tratamiento del agua han proporcionado un vehículo para brotes masivos de *Cryptosporidium*, un microorganismo resistente al cloro. Los lugares en los que se sirven alimentos preparados a grandes grupos de personas, como hoteles y cruceros, facilitan los brotes, al igual que las instituciones donde la higiene está comprometida, como guarderías, prisiones y residencias de ancianos. La hospitalización y el tratamiento médico moderno han creado un nicho para la infección nosocomial por la toxina de *C. difficile* (tabla 366.5).

Diarrea endémica. En Estados Unidos, los rotavirus eran la causa más frecuente de GEA que recibía atención médica en niños menores de 5 años hasta la introducción de la vacuna contra rotavirus para la inmunización rutinaria de los lactantes. Se producían epidemias anuales en todo el país, comenzando en el suroeste en noviembre y alcanzando el nordeste en mayo, con afectación de casi todos los niños de 2 años. Desde la introducción de la vacuna, la utilización de la asistencia sanitaria para la GEA ha disminuido de forma marcada. Los norovirus son la causa principal de GEA en niños de Estados Unidos que solicitan asistencia sanitaria, seguidos por los sapovirus, los adenovirus 40 y 41 y los astrovirus (v. tabla. 366.1).

Transmisión a través de los alimentos. El recurso más exhaustivo para describir la carga de diarrea bacteriana y protozoaria en Estados Unidos es la Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) mantenida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (v. tabla 366.4). FoodNet realiza una vigilancia activa basada en pruebas de laboratorio de 9 infecciones entéricas bacterianas y protozoarias transmitidas habitualmente por los alimentos. En los niños de 0-19 años en 2015, SNT era la más frecuente, seguida de *Campylobacter* y *Shigella*, y después de ECTS y *Cryptosporidium. Vibrio, Yersinia* y *Cyclospora* eran los menos frecuentes (tabla 366.5). Los niños menores de 5 años tienen la incidencia más elevada de enfermedad y los ancianos presentan la frecuencia más elevada de hospitalización y mortalidad. Solo el 5% de estas infecciones se asocian con brotes reconocidos.

Los agentes no infecciosos también pueden causar síntomas digestivos transmitidos por los alimentos debido al efecto tóxico directo de los alimentos (setas) o a contaminación (metales pesados) (tabla 366.6).

Brotes de diarrea. El Foodborne Disease Outbreak Surveillance System estadounidense cuantifica las infecciones entéricas asociadas con los brotes transmitidos por alimentos. En 2015, entre todos los grupos de edad, los norovirus eran los agentes más frecuentes (46%), seguidos de SNT (23%). Menos frecuentes eran *C. perfringens* (6%), ECTS (5%), *Campylobacter* (5%) y *S. aureus* (2%), seguidos con mucha menos frecuencia (cada uno el 1%) por *B. cereus*, *Clostridium botulinum, Shigella, Cryptosporidium, Yersinia, Listeria, Vibrio parahaemolyticus* y *Shigella*. Los brotes de patógenos entéricos propagados por contacto interpersonal directo se deben en la mayoría de los casos a norovirus y *Shigella* spp.; otros patógenos son SNT, rotavirus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *C. difficile* y *C. jejuni.*

Tabla 366.2 Etiologías de las gastroenteritis bacterianas

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS AGUDOS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	VEHÍCULO PRINCIPAL Y TRANSMISIÓN	FACTORES DE RIESGO	PRUEBA DIAGNÓSTICA DISPONIBLE COMERCIALMENTE
Bacillus cereus (toxina emética preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de náuseas y vómitos intensos; puede haber diarrea	24 h	Suelo y agua	Arroz y carnes insuficientemente refrigeradas, cocinadas o fritas	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
Bacillus cereus (enterotoxinas formadas *in vivo*)	8-16 h	Retortijones abdominales, diarrea acuosa; puede haber náuseas y vómitos	1-2 días	Suelo y agua	Carnes, guisos, salsas, salsa de vainilla	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
Campylobacter jejuni	1-5 días	Diarrea (el 10-20% de los episodios son prolongados), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos	5-7 días (a veces >10 días), habitualmente autolimitada	Animales salvajes y domésticos y productos animales, incluidas las mascotas	Aves de corral crudas o poco cocinadas, leche no pasteurizada, agua superficial no tratada	Sí. Se requiere el coprocultivo (de rutina en muchos laboratorios, mientras que otros requieren una solicitud especial); PCR múltiple
Toxina de *Clostridium difficile*	Desconocido, puede aparecer semanas después de la interrupción del antibiótico	Diarrea acuosa leve o moderada que puede progresar a una colitis seudomembranosa grave con toxicidad sistémica	Variable	Interpersonal (fecal-oral), sobre todo en centros sanitarios	Inmunodepresión, enfermedad intestinal o cirugía, hospitalización prolongada, antibióticos	Sí. PCR, inmunoanálisis, citotoxicidad tisular
Toxina de *Clostridium perfringens*	8-16 h	Diarrea acuosa, náuseas, retortijones abdominales; la fiebre es infrecuente	1-2 días	Entorno, intestinos humanos y animales	Carnes, aves de corral, salsas, alimentos secos o precocinados con mal control de la temperatura	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
E. coli enterohemorrágico (ECEH), incluido *E. coli* O157:H7 y otros *E. coli* productores de toxina Shiga (ECTS)	1-9 días (generalmente 3-4 días)	Diarrea acuosa que se vuelve hemática en 1-4 días en ~40% de las infecciones; a diferencia de la disentería, las heces hemáticas presentan un gran volumen y la fiebre/toxicidad son mínimas Más habitual en niños <4 años	4-7 días	Alimentos y agua contaminados con heces de rumiantes; personas y animales infectados (fecal-oral); predominantemente países de altos recursos	Carne de vacuno poco cocinada, especialmente hamburguesas, leche y zumos no pasteurizados, frutas crudas, zoológicos interactivos, natación recreativa, guarderías. Los fármacos antipropulsivos y antibióticos aumentan el riesgo de síndrome urémico hemolítico	Sí. Cultivo en agar sorbitol-MacConkey, inmunoanálisis para O157:H7, o PCR para toxina Shiga[†]
E. coli enterotoxígeno (ECET)	1-5 días	Diarrea acuosa, retortijones abdominales, algunos vómitos	3-7 días	Agua o alimentos contaminados con heces humanas	Lactantes y niños pequeños en PIBM y viajeros.	Sí. PCR múltiple[†] o laboratorio de referencia
Salmonella, no tifoidea	1-5 días	Diarrea (el 10-20% prolongada), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos	5-7 días (a veces >10 días), habitualmente autolimitada	Aves de corral, ganado, reptiles, anfibios, aves	Ingesta de alimentos crudos o poco cocinados, manipulación inadecuada de los alimentos, viajeros, inmunodepresión, anemia hemolítica, aclorhidria, contacto con animales infectados	Sí. Coprocultivo rutinario (de elección), PCR múltiple[†]
Shigella spp.	1-5 días (hasta 10 días para *S. dysenteriae* tipo 1)	Retortijones abdominales, fiebre, diarrea Comienza con heces acuosas que pueden ser la única manifestación o progresar a disentería	5-7 días	Personas infectadas o superficies con contaminación fecal (fecal-oral)	Higiene y saneamiento deficientes, hacinamiento, viajeros, guarderías, VRH, prisioneros	Sí. Coprocultivo rutinario (de elección), PCR múltiple[†]

Staphylococcus aureus (enterotoxina preformada)	1-6 h	Comienzo súbito de náuseas y vómitos intensos Retortijones abdominales Puede haber diarrea y fiebre	1-3 días	Aves, mamíferos, productos lácteos y entorno	Carnes, patatas, ensaladas con huevo, pasteles de cremas no refrigeradas o inapropiadamente refrigeradas	No. Los laboratorios de referencia se utilizan para los brotes
Vibrio cholerae O1 y O139	1-5 días	Diarrea acuosa y vómitos que pueden ser profusos y causar una deshidratación intensa y el fallecimiento en horas	3-7 días	Agua y alimentos contaminados con heces humanas	Agua, pescados, mariscos, alimentos de venta callejera contaminados de contextos endémicos o epidémicos; grupo sanguíneo O, deficiencia de vitamina A	Sí. Coprocultivo (requiere medio TCBS especial, por lo que se debe notificar al laboratorio). La prueba rápida es útil en las epidemias, pero no informa de la sensibilidad ni del subtipo, por lo que no debería utilizarse para el diagnóstico rutinario
Vibrio parahaemolyticus	2-48 h	Diarrea acuosa, retortijones abdominales, náuseas, vómitos. La bacteriemia y las infecciones de las heridas son infrecuentes, sobre todo en pacientes de alto riesgo, p. ej., con hepatopatía y diabetes	2-5 días	Estuarios y entornos marinos; actualmente presenta una diseminación pandémica	Pescado o marisco poco cocinado o crudo	Sí. Coprocultivo. Requiere medio TCBS especial, por lo que se debe notificar al laboratorio. El cultivo estándar es aceptable para las heridas y la sangre
Vibrio vulnificus	1-7 días	Vómitos, diarrea, dolor abdominal. Bacteriemia e infecciones de las heridas, sobre todo en pacientes con hepatopatía crónica (se presenta con shock séptico y lesiones cutáneas ampollosas hemorrágicas)	2-8 días	Estuarios y entornos marinos	Mariscos infracocinados o crudos, especialmente ostras, otros pescados contaminados y heridas abiertas expuestas al agua de mar	Sí. El coprocultivo requiere agar TCBS; avisar al laboratorio si se sospecha. Los medios estándar son aceptables para las heridas y los hemocultivos
Yersinia enterocolitica y *Yersinia pseudotuberculosis*	1-5 días	Diarrea (el 10-20% prolongada), retortijones, fiebre y vómitos; diarrea sanguinolenta, bacteriemia, infecciones extraintestinales, diarrea grave en inmunodeprimidos; seudoapendicitis sobre todo en niños mayores	5-7 días (a veces >10 días), habitualmente autolimitada	Productos porcinos, en ocasiones interpersonal y de animales a humanos, transmisión por el agua, transmisión por hemoderivados (puede multiplicarse durante la refrigeración)	Carne de cerdo infracocinada, manipulación inadecuada de alimentos, leche no pasteurizada, tofu, agua contaminada, transfusión de una persona bacteriémica, cirrosis, tratamiento quelante	Sí. Coprocultivo en medios y temperatura especiales. No se realiza en muchos laboratorios a menos que se solicite. Requiere medios especiales para crecer. Cuando es clínicamente relevante, se puede aislar a partir del vómito, la sangre, la faringe, los ganglios linfáticos, el líquido articular, la orina y la bilis

[†]Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA, pero no suelen recomendarse para el diagnóstico en pacientes individuales por la incapacidad de determinar la sensibilidad a los antibióticos para guiar el tratamiento o definir la especie del microrganismo para la investigación de brotes.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, *MMWR* 53(RR-4):1–33, 2004.

FDA, Food and Drug Administration; PIBM, países con ingresos bajos y medios; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TCBS, tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa; VRH, varones que tienen relaciones homosexuales.

Tabla 366.3 Etiologías de las gastroenteritis parasitarias

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS AGUDOS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	VEHÍCULO PRINCIPAL Y TRANSMISIÓN	FACTORES DE RIESGO	PRUEBA DIAGNÓSTICA DISPONIBLE COMERCIALMENTE
Cryptosporidium	1-11 días	Diarrea (por lo general acuosa), distensión abdominal, flatulencia, retortijones, malabsorción, pérdida de peso y fatiga. Los síntomas varían de intensidad. Las personas con SIDA o malnutrición tienen una enfermedad más grave	1-2 semanas; puede remitir y recidivar durante semanas o meses	Interpersonal (fecal-oral). Alimentos y agua contaminados (incluido el agua del suministro público y recreativo contaminado con heces humanas)	Lactantes de 6-18 meses que viven en contextos endémicos en PIBM, pacientes con SIDA, guarderías, ingesta de agua superficial no tratada, VRH, deficiencia de IgA	Solicitar un examen microscópico específico de las heces con tinciones especiales (la tinción con anticuerpos mediante fluorescencia directa es preferible a la tinción acidorresistente) para *Cryptosporidium*. El inmunoanálisis y la PCR son más sensibles que la microscopia
Cyclospora cayetanensis	1-11 días	Igual que *Cryptosporidium*	Igual que *Cryptosporidium*	Productos frescos (bayas importadas, lechuga)	Viajeros, consumo de productos frescos importados de los trópicos	Examen microscópico específico de las heces para *Cyclospora*; PCR múltiple[†] Puede requerir análisis del agua o de los alimentos
Entamoeba histolytica	2-4 sem	Inicio gradual de retortijones, diarrea acuosa y a menudo disentería con retortijones, pero raramente fiebre. Los síntomas pueden variar de intensidad con pérdida de peso. Puede producirse la diseminación al hígado y a otros órganos	Variable, puede ser prolongada (varias semanas a varios meses)	Transmisión fecal-oral Cualquier alimento poco cocinado o alimentos contaminados por un manipulador enfermo después de cocinados; ingesta de agua	Personas que viven o viajan a PIMB, personas institucionalizadas, VRH	Microscopia de heces frescas en busca de quistes y parásitos en 3 muestras; el inmunoanálisis es más sensible; PCR múltiple[†] Serología para las infecciones extraintestinales
Giardia intestinalis	1-4 sem	Diarrea, retortijones estomacales, gas, pérdida de peso; la intensidad de los síntomas puede variar	2-4 sem	Cualquier alimento poco cocinado o alimentos contaminados por un manipulador enfermo después de cocinados; ingesta de agua	Excursionistas que beben agua superficial no filtrada, personas que viven o viajan a PIMB, VRH, deficiencia de IgA	Examen microscópico de las heces en busca de huevos y parásitos; pueden requerirse al menos 3 muestras; el inmunoanálisis es más sensible. PCR múltiple[†]

[†]Se dispone de análisis de PCR múltiple aprobados por la FDA.
IgA, inmunoglobulina A; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PIMB, países de ingresos bajos y medios; VRH, varones que tienen relaciones homosexuales.
Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Diagnosis and management of foodborne illnesses, *MMWR* 53(RR-4):1–33, 2004.

Tabla 366.4 Incidencia de infecciones bacterianas y parasitarias transmitidas por alimentos en 2017 y variación porcentual respecto al promedio de incidencia anual de 2014-2016 según el patógeno en localizaciones de FoodNet*, 2014-2017†

	2017		2017 RESPECTO A 2014-2016	
PATÓGENO	**N.° DE CASOS**	**INCIDENCIA§**	**% DE VARIACIÓN¶**	**(IC 95%)**
BACTERIAS				
Campylobacter	9.421	19,1	10	(2 a 18)
Salmonella	7.895	16,0	−5	(−11 a 1)
Shigella	2.132	4,3	−3	(−25 a 25)
E. coli productora de toxina Shiga**	2.050	4,2	28	(9 a 50)
Yersinia	489	1,0	166	(113 a 234)
Vibrio	340	0,7	54	(26 a 87)
Listeria	158	0,3	26	(2 a 55)
PARÁSITOS				
Cryptosporidium	1.836	3,7	10	(−16 a 42)
Cyclospora	163	0,3	489	(253 a 883)

*Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, Nuevo México, Oregón, Tennessee y condados seleccionados en California, Colorado y Nueva York.
†Los datos de 2017 son preliminares.
§Por 100.000 habitantes.
¶Variación porcentual notificada como aumento o disminución.
**Para *E. coli* productora de toxina Shiga, se combinaron todos los serogrupos porque no se puede distinguir entre serogrupos con pruebas diagnósticas independientes del cultivo. Se excluyeron las notificaciones que solo eran positivas para toxina Shiga en laboratorios clínicos y que eran negativas para la toxina Shiga en un laboratorio de salud pública (n = 518). Cuando se incluyeron estas, la incidencia fue de 5,2, lo que supone un aumento del 57% (IC = 33-85%).
FoodNet, Foodborne Diseases Active Surveillance Network de los CDC; IC, intervalo de confianza.
De Marder EP, Griffin PM, Cieslak PR, et al: Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 2006-2017, *MMWR* 67(11):324–328, 2018 (Table 1, p. 325).

Tabla 366.5 Exposición o situación asociada con patógenos causantes de diarrea

EXPOSICIÓN O SITUACIÓN	**PATÓGENO(S)**
TRANSMITIDOS POR ALIMENTOS	
Brotes transmitidos por alimentos en hoteles, cruceros, centros vacacionales, restaurantes, eventos con banquetes	Norovirus, *Salmonella* no tifoidea, *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Campylobacter* spp., ECET, ECTS, *Listeria, Shigella, Cyclospora cayetanensis, Cryptosporidium* spp.
Consumo de leche o productos lácteos no pasteurizados	*Salmonella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica*, toxina de *S. aureus, Cryptosporidium* y ECTS. *Listeria* pocas veces se asocia con diarrea, *Brucella* (queso de leche de cabra), *Mycobacterium bovis, Coxiella burnetii*
Consumo de carne o aves crudas o poco cocinadas	ECTS (vacuno), *C. perfringens* (vacuno, aves), *Salmonella* (aves), *Campylobacter* (aves), *Yersinia* (cerdo, gallinejas), *S. aureus* (aves) y *Trichinella* spp. (cerdo, carne de caza silvestre)
Consumo de frutas o zumos de frutas no pasteurizadas, verduras, verduras de hoja verde y brotes	ECTS, *Salmonella* no tifoidea, *Cyclospora, Cryptosporidium*, norovirus, hepatitis A y *Listeria monocytogenes*
Consumo de huevos poco cocinados	*Salmonella, Shigella* (ensalada de huevo)
Consumo de marisco crudo	*Vibrio* spp., norovirus, hepatitis A, *Plesiomonas*
EXPOSICIÓN O CONTACTO	
Nadar en agua dulce no tratada o beberla	*Campylobacter, Cryptosporidium, Giardia, Shigella, Salmonella*, ECTS, *Plesiomonas shigelloides*
Nadar en centros acuáticos recreativos con agua tratada	*Cryptosporidium* y otros patógenos potencialmente vehiculados por el agua cuando se mantienen unas concentraciones inadecuadas de desinfectantes
Asistencia sanitaria, cuidados crónicos, exposición o empleo en prisiones	Norovirus, *Clostridium difficile, Shigella, Cryptosporidium, Giardia*, ECTS, rotavirus
Asistencia o empleo en guarderías	Rotavirus, *Cryptosporidium, Giardia, Shigella*, ECTS
Tratamiento antimicrobiano reciente	*C. difficile, Salmonella* multirresistente
Viaje a países con escasos recursos	*Escherichia coli* (enteroagregativa, enterotoxígena, enteroinvasiva), *Shigella, Salmonella* tifoidea y no tifoidea, *Campylobacter, Vibrio cholerae, Entamoeba histolytica, Giardia, Blastocystis, Cyclospora, Cystoisospora, Cryptosporidium*
Exposición a mascotas domésticas con diarrea	*Campylobacter, Yersinia*
Exposición a heces porcinas en ciertas partes del mundo	*Balantidium coli*
Contacto con aves o reptiles jóvenes	*Salmonella* no tifoidea
Visita a una granja o zoológico interactivo	ECTS, *Cryptosporidium, Campylobacter*
EXPOSICIÓN O SITUACIÓN	
Grupo de edad	Rotavirus (6-18 m de edad), *Salmonella* no tifoidea (lactantes desde el nacimiento a los 3 m y adultos >50 años con antecedentes de aterosclerosis), *Shigella* (1-7 años), *Campylobacter* (adultos jóvenes)
Inmunodepresión subyacente	*Salmonella* no tifoidea, *Cryptosporidium, Campylobacter, Shigella, Yersinia*
Hemocromatosis o hemoglobinopatía	*Y. enterocolitica, Salmonella*
SIDA, tratamientos inmunosupresores	*Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora*, microsporidios, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus
Contacto anal-genital, oral-anal o digital-anal	*Shigella, Salmonella, Campylobacter, E. histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium*

ECET, *Escherichia coli* enterotoxígena; ECTS, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.
De Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al: 2017 Infectious Diseases Society for America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea, *Clin Infect Dis* 65(12):e45–80, 2017 (Table 2, p. e48).

Tabla 366.6 Enfermedades no infecciosas vehiculadas por alimentos

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Antimonio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Vómitos, sabor metálico	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en la bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Arsénico	Pocas horas	Vómitos, cólico, diarrea	Varios días	Alimento contaminado	Orina Puede causar eosinofilia	Lavado gástrico, BAL (dimercaprol)
Cadmio	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, mialgia, aumento de la salivación, dolor de estómago	Generalmente autolimitada	Pescado, ostras, almejas, langosta, cereales, cacahuetes	Identificación del metal en el alimento	Tratamiento de soporte
Ciguatera (intoxicación por pescado)	2-6 h 3 h 2-5 días	GI: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea Neurológicos: parestesias, inversión de calor o frío, dolor, debilidad Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, aumento de anomalías de la onda T	Días a semanas o meses	Variedad de pescados de gran arrecife: mero, pargo, coronado y barracuda (más frecuente)	Radioanálisis de toxina en el pescado o una historia compatible	Tratamiento de soporte, manitol i.v. Los niños son más vulnerables
Cobre	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, vómito de color azul o verde	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Identificación del metal en la bebida o alimento	Tratamiento de soporte
Mercurio	1 semana o más	Entumecimiento, debilidad de piernas, parálisis espástica, alteración de la visión, ceguera, coma Las mujeres embarazadas y el feto en desarrollo son especialmente vulnerables	Puede ser prolongada	Pescado expuesto a mercurio orgánico, cereales tratados con fungicidas de mercurio	Análisis de sangre, cabello	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción corta (museinol, muscarina, psilocibina, *Coprinus atramentarius*, ácido iboténico)	<2 h	Vómitos, diarrea, confusión, trastornos visuales, salivación, diaforesis, alucinaciones, reacción de tipo disulfiram, confusión, trastornos visuales	Autolimitada	Setas silvestres (cocinarlas puede no destruir estas toxinas)	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte
Toxinas de hongos de acción prolongada (amanitina)	4-8 h diarrea; 24-48 h insuficiencia hepática	Diarrea, espasmos abdominales que culminan en insuficiencia hepática y renal	A menudo mortal	Setas	Síndrome típico y seta identificada o demostración de la toxina	Tratamiento de soporte, potencialmente mortal, puede requerir soporte vital
Intoxicación por nitrito	1-2 h	Náuseas, vómitos, cianosis, cefalea, mareos, debilidad, pérdida de consciencia, sangre de color chocolate-pardo	Generalmente autolimitada	Carnes curadas, cualquier alimento contaminado, espinacas expuestas a una excesiva nitrificación	Análisis del alimento, sangre	Tratamiento de soporte, azul de metileno
Pesticidas (organofosfatos o carbamatos)	Pocos minutos o pocas horas	Náuseas, vómitos, espasmos abdominales, diarrea, cefalea, nerviosismo, visión borrosa, sacudidas, convulsiones, salivación y miosis	Generalmente autolimitada	Cualquier alimento contaminado	Análisis del alimento, sangre	Atropina; 2-PAM (pralidoxima) cuando la atropina no controla los síntomas, rara vez necesario en intoxicación por carbamato

Pez globo (tetrodotoxina)	<30 min	Parestesias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, parálisis ascendente, insuficiencia respiratoria	Muerte generalmente en 4-6 h	Pez globo	Detección de tetrodotoxina en el pescado	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Escombroide (histamina)	1 min-3 h	Rubefacción, erupción, sensación de quemazón en la piel, boca y faringe, mareos, urticaria, parestesias	3-6 h	Pescado: atún rojo, atún, bonito, caballa, pez vela, pez escolar y mahi	Demostración de histamina en alimento o diagnóstico clínico	Tratamiento de soporte, antihistamínicos
Toxinas de mariscos (diarreica, neurotóxica, amnésica)	Intoxicación diarreica por marisco 30 min-2 h	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal acompañados de escalofríos, cefalea y fiebre	Horas a 2-3 días	Ciertos mariscos, principalmente mejillones, ostras, vieiras y mariscos de la costa de Florida y del golfo de México	Detección de la toxina en el marisco; cromatografía líquida de alta presión	Tratamiento de soporte, generalmente autolimitado
	Intoxicación neurotóxica por marisco: pocos minutos a horas	Hormigueo y entumecimiento de labios, lengua y faringe, mialgias, mareos, inversión de la sensación de frío y calor, diarrea y vómitos				
	Intoxicación amnésica por marisco: 24-48 h	Vómitos, diarrea, dolor abdominal y problemas neurológicos como confusión, amnesia, desorientación, convulsiones y coma				Las personas de edad avanzada son especialmente sensibles a este cuadro
Toxinas de mariscos (intoxicación paralítica por mariscos)	30 min-3 h	Diarrea, náuseas, vómitos que llevan a parestesias de la boca, labios, debilidad, disfasia, disfonía, parálisis respiratoria	Días	Vieiras, mejillones, almejas, berberechos	Detección de toxina en alimento o agua en donde se localiza el pescado; cromatografía líquida de alta presión	Potencialmente mortal, puede requerir soporte respiratorio
Fluoruro de sodio	Pocos minutos a 2 h	Sabor salado o jabonoso, entumecimiento de la boca, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, espasmos, palidez, shock, colapso	Generalmente autolimitada	Alimentos secos (p. ej., leche deshidratada, harina, levadura, preparados para bizcochos) contaminados con insecticidas y rodenticidas que contienen NaF	Análisis del vómito o lavados gástricos Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Talio	Pocas horas	Náuseas, vómitos, diarrea, parestesias dolorosas, polineuropatía motora, pérdida de pelo	Varios días	Alimento contaminado	Orina, pelo	Tratamiento de soporte
Estaño	5 min-8 h, por lo general <1 h	Náuseas, vómitos, diarrea	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Vomitoxina	Pocos minutos a 3 h	Náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos	Generalmente autolimitada	Cereales como trigo, maíz, cebada	Análisis del alimento	Tratamiento de soporte
Zinc	Pocas horas	Retortijones estomacales, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias	Generalmente autolimitada	Recipiente metálico	Análisis de alimento, sangre y heces, saliva u orina	Tratamiento de soporte

BAL, lavado broncoalveolar; GI, gastrointestinal.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and management of foodborne illnesses, *MMWR* 53(RR-4):1–33, 2004.

Diarrea nosocomial. *C. difficile* es la causa más frecuente de infección nosocomial en Estados Unidos. Las enfermedades graves se producen sobre todo en caso de factores predisponentes (p. ej., antibióticos recientes, supresión del ácido gástrico, inmunosupresión, enfermedades concurrentes gastrointestinales). A diferencia de los adultos, las tasas de colostomía y de mortalidad intrahospitalaria no han aumentado en los niños a pesar del incremento de las tasas de infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad o en el hospital, lo que sugiere que puede ser menos patógeno en los niños. Además, las tasas elevadas de estado de portador asintomático (y de presencia de la toxina) en los niños menores de 2 años crean una incertidumbre diagnóstica, por lo que las pruebas y el tratamiento deberían reservarse para los pacientes con datos clínicos que lo respalden (v. tabla 366.2).

Transmisión zoonótica. Muchos patógenos diarreicos se adquieren a partir de reservorios animales (v. tablas 366.1 a 366.3 y 366.5). La capacidad de SNT de transmisión transovárica en gallinas permite la infección de huevos pasteurizados de grado A intactos, lo que es una fuente de brotes a gran escala. Aunque *Campylobacter* es prevalente en las aves, su menor potencial para causar brotes se ha atribuido a su ausencia de diseminación transovárica en gallinas y a unos requisitos exigentes de crecimiento, lo que limita su capacidad de replicarse en los alimentos. Por otra parte, *Campylobacter* tiene un amplio reservorio en los animales domésticos y salvajes y sigue siendo una causa principal de enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos en los países industrializados, habitualmente por el consumo de carne de pollo o de vacuno y leche contaminadas. La ubicuidad de su reservorio animal también ha provocado una amplia contaminación de las aguas superficiales, que ha causado diarrea en excursionistas y campistas que han bebido de arroyos, estanques y lagos en espacios naturales. La predilección de ECTS por causar una colonización intestinal asintomática en animales rumiantes explica por qué los productos lácteos no pasteurizados, las frutas recolectadas de campos donde pasta el ganado y las hamburguesas poco cocinadas son vehículos habituales. El principal reservorio animal de *Yersinia* es el cerdo, por lo que la ingestión de productos porcinos crudos o poco cocinados es un factor de riesgo importante. Las mascotas pueden ser la fuente de SNT (aves jóvenes, anfibios y reptiles asintomáticos), *Campylobacter* y *Yersinia* (cachorros de perro y de gato que suelen tener diarrea).

Estacionalidad. La estacionalidad proporciona una pista para implicar a patógenos específicos, aunque los patrones pueden diferir en los climas tropicales y templados. Los rotavirus y los norovirus presentan un pico en las estaciones frías, mientras que las infecciones entéricas por adenovirus se producen durante todo el año, con un cierto incremento estival. *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* prefieren un clima cálido, mientras que la tendencia de *Yersinia* a tolerar el frío motiva una estacionalidad invernal, con una prevalencia mayor en países septentrionales y la capacidad de sobrevivir en hemoderivados contaminados durante la refrigeración.

EPIDEMIOLOGÍA EN PAÍSES DE RENTA PER CÁPITA BAJA E INTERMEDIA

El estudio GEMS (Global Enteric Multicenter Study) evaluó a niños menores de 5 años de 7 países de renta per cápita baja en África subsahariana y en el sur de Asia que solicitaron asistencia sanitaria por diarrea moderada-grave (fig. 366.1). Aunque se identificó una amplia gama de patógenos, la mayoría de los episodios de diarrea moderada-grave se atribuyeron a cuatro microorganismos: rotavirus, *Cryptosporidium, Shigella* y ECET productora de toxina termoestable (TE) sola o en combinación con toxina termolábil (TL), por lo que se denominó ECET-TE, y, en menor medida, adenovirus 40 y 41. Por otra parte, varios agentes etiológicos que son causas frecuentes de GEA en entornos de altos recursos son notables por su baja frecuencia en entornos con recursos limitados: SNT, ECTS, norovirus y toxina de *C. difficile*. Los tres agentes que se asocian con la mayoría de fallecimientos en niños menores de 5 años son rotavirus (29%), *Cryptosporidium* (12%) y *Shigella* (11%). El estudio MAL-ED (Etiology, Risk Factors, and Interactions of Enteric Infections and Malnutrition and the Consequences for Child Health and Development Project) evaluó los casos menos graves de diarrea extrahospitalaria. Las causas virales predominaban (36,4% de la incidencia global), pero *Shigella* tenía la incidencia atribuible individual más elevada (26,1 episodios atribuibles por 100 niños-años).

Factores de riesgo del huésped

La mayoría de los patógenos presentan una predilección en función de la edad. La incidencia de rotavirus y SNT es máxima en lactantes. La shigelosis tiene un pico en niños de 1-4 años, mientras que *Campylobacter* y *Cryptosporidium* presentan una distribución bimodal, con el máximo número de casos descritos en lactantes y niños pequeños y un pico secundario en adolescentes y adultos jóvenes. *V. cholerae* pandémico y *S. dysenteriae* tipo 1 producen unas tasas de ataque y una mortalidad elevadas en todos los grupos de edad y suelen afectar a personas desplazadas en contextos de emergencias. Algunos patógenos (p. ej., SNT, *Shigella, Campylobacter, Yersinia* y *Cryptosporidium*) son más frecuentes y más graves cuando el huésped está inmunodeprimido o malnutrido.

Otros factores de riesgo de GEA son la inmunodeficiencia, el sarampión, la malnutrición y la ausencia de lactancia materna exclusiva o predominante. La malnutrición aumenta varias veces el riesgo de diarrea y de mortalidad asociada, mientras que el retraso del crecimiento moderado o grave incrementa la probabilidad de mortalidad asociada a diarrea. La fracción de tales muertes por diarrea infecciosa que son atribuibles a deficiencias nutricionales varía con la prevalencia de las deficiencias; las fracciones atribuibles más elevadas se dan en África subsahariana, sur de Asia y Latinoamérica andina. Los riesgos son especialmente altos con la malnutrición, en particular cuando se asocia con deficiencia de micronutrientes. La deficiencia de vitamina A es responsable de 157.000 fallecimientos por diarrea, sarampión y paludismo. La deficiencia de zinc provoca unas 116.000 muertes por diarrea y neumonía. En la tabla 366.7 se resumen algunos de los factores de riesgo más importantes asociados a la diarrea infantil en su conjunto, sobre todo en presencia de deficiencia de micronutrientes.

PATOGENIA DE LA DIARREA INFECCIOSA

Las propiedades intrínsecas del microorganismo ayudan a definir el modo de transmisión y el periodo de incubación (tabla 366.8). Los enteropatógenos que son infecciosos en inóculos pequeños (*Shigella,* ECTS, norovirus, rotavirus, *G. intestinalis, Cryptosporidium* spp., *C. difficile, E. histolytica*) se transmiten con facilidad por contacto interpersonal a través de la vía fecal-oral. Los patógenos con dosis infecciosas más grandes, como el cólera, SNT, ECET y *Campylobacter*, suelen requerir una transmisión a través de alimentos o del agua (v. tablas. 366.1 a 366.3). Los patógenos que producen toxinas preformadas (*S. aureus,* toxina emética de *B. cereus*) tienen periodos de incubación más cortos (1-6 h) frente a las 8-16 h de los que deben elaborar enterotoxinas *in situ* (p. ej., enterotoxina de *C. perfringens* y *B. cereus*). Se observan periodos de incubación de 1-5 días con los patógenos que se adhieren al epitelio y elaboran enterotoxinas (p. ej., *V. cholerae,* ECET) o citotoxinas (p. ej., *S. dysenteriae* tipo 1 y ECTS) o con los que invaden y alteran el epitelio intestinal (*Shigella,* SNT, *Campylobacter* y *Yersinia*). La necesidad de los protozoos de realizar un ciclo vital para desencadenar procesos patogénicos da lugar a un periodo de incubación más amplio. Otras propiedades que afectan a la transmisibilidad son la biodisponibilidad, conferida por una diseminación fecal copiosa y/o prolongada, una infectividad amplia en el ambiente y una resistencia a la desinfección (factores que presentan los norovirus y *Cryptosporidium*), o un reservorio ambiental o animal extenso (p. ej., *Campylobacter*). La capacidad de evitar la vigilancia inmunitaria mediante cambios antigénicos frecuentes (p. ej., norovirus) o una gran diversidad de serotipos (p. ej., *Shigella*) mantiene una población de huéspedes susceptibles.

La GEA viral causa una infección citolítica de los extremos de las vellosidades del intestino delgado que provoca una menor absorción de agua, una malabsorción de disacáridos, inflamación y activación de citocinas. La proteína NSP4 de rotavirus actúa como una enterotoxina viral que provoca una diarrea secretora. Además, los rotavirus activan el sistema nervioso entérico, lo que disminuye el vaciado gástrico y aumenta la motilidad intestinal. Existe una susceptibilidad genética a la infección tanto por rotavirus como por norovirus que está mediada por los antígenos de grupo histosanguíneo en la superficie de las células epiteliales y en las secreciones mucosas (fig. 366.2).

Los patógenos que se manifiestan sobre todo como una diarrea secretora se adhieren a la superficie del epitelio y estimulan la secreción de agua y electrólitos mediante la activación de la adenilato ciclasa y el aumento del AMPc intracelular (*V. cholerae* y ECET productora de toxina termolábil) y/o del GMPc (ECET productora de toxina termoestable) (figs. 366.3 y 366.4). El fenotipo diarreógeno de *C. difficile* se atribuye a la producción de toxinas A (una enterotoxina) y B (una enterotoxina y citotoxina). *C. difficile* NAP1 hipervirulento y epidémico también sintetiza una toxina binaria, que puede fomentar la colonización y aumentar la producción de toxina.

Shigella, SNT, *Campylobacter* y *Yersinia* poseen un fenotipo invasivo y causan diarrea por diversos mecanismos que suelen implicar la producción de citocinas inflamatorias con o sin la producción asociada de toxinas (fig. 366.5). La patogénesis de *Shigella* (la causa más frecuente de disentería bacilar) se ha caracterizado con gran detalle. Después de la invasión, *Shigella* induce una destrucción e inflamación extensas del epitelio intestinal, con aparición de úlceras y microabscesos que se manifiestan con heces diarreicas que contienen sangre y pus. La producción de enterotoxinas contribuye a la

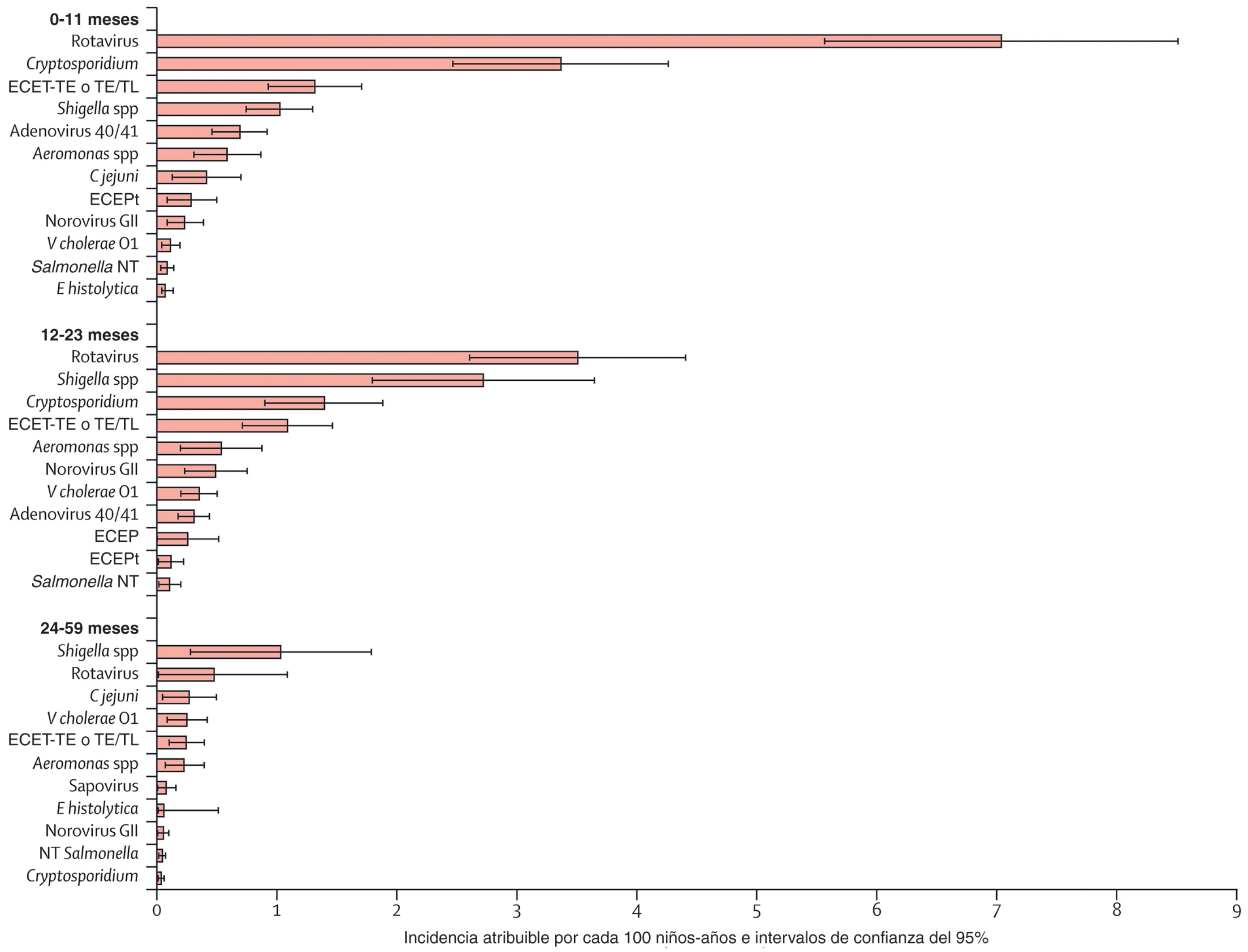

Fig. 366.1 Incidencia atribuible de diarrea moderada a grave en función del patógeno por cada 100 niños/año por estratos de edad combinando todas las localizaciones. Las barras muestran las tasas de incidencia y las barras de error muestran los intervalos de confianza del 95%. ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, enterotoxígena; NT, no tifoidea; TE, toxina termoestable; TL, toxina termolábil. *(Modificada de Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries [the Global Enteric Multicenter Study, GEMS]: a prospective, case-control study,* Lancet *382[9888]:209–222, 2013, Fig. 4.)*

diarrea secretora, que se puede observar en fases precoces de la shigelosis o como única manifestación. Un único serotipo de *Shigella*, *S. dysenteriae* tipo 1, elabora la toxina Shiga, que aumenta la gravedad de la enfermedad y es responsable del desarrollo del síndrome urémico hemolítico (SUH).

Los esporozoítos de *Cryptosporidia* liberados de quistes ingeridos penetran en las células epiteliales intestinales y se transforman en trofozoítos en el ambiente intracelular, pero extracitoplásmico. Después de su multiplicación asexual y su desarrollo sexual, se liberan en el colon como ooquistes infecciosos capaces de causar autoinfección. Los factores del huésped, en particular la función de los linfocitos T, desempeñan un papel crucial en la gravedad de la enfermedad. Los quistes de *Cyclospora* no son infecciosos en las heces recién expulsadas, sino que deben esporular en el ambiente durante 1-2 semanas para convertirse en infecciosos; suelen transmitirse a través de productos y agua contaminados (v. tabla 366.4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIARREA

Hallazgos generales. La diarrea suele definirse como la evacuación de al menos tres defecaciones anormalmente blandas o líquidas diarias. La expulsión frecuente de heces formadas no es diarrea, como tampoco lo es la expulsión de heces blandas o pastosas de los lactantes que reciben lactancia materna. Las pistas clínicas sobre la posible etiología de la gastroenteritis se indican en la tabla 366.9.

Muchas guías previas dividían a los pacientes en subgrupos con una deshidratación leve (3-5%), moderada (6-9%) y grave (≥10%). Sin embargo, es difícil distinguir entre la deshidratación leve y moderada a partir solo de los signos clínicos. Por tanto, la mayoría de las guías actuales combinan la deshidratación leve y moderada y simplemente utilizan los grados de deshidratación nula, cierta y grave. Los signos individuales que mejor predicen la deshidratación son el tiempo de llenado capilar prolongado >2 s, la turgencia cutánea anómala, la hiperpnea (respiración rápida y profunda sugestiva de acidosis), la sequedad de las mucosas, la alacrimia y el aspecto general (incluido el nivel de actividad y la sed). La probabilidad de deshidratación se incrementa con el aumento del número de signos. La taquicardia, la alteración del nivel de consciencia y la frialdad de las extremidades con o sin hipotensión sugieren una deshidratación grave.

Diarrea viral. Los síntomas de GEA por rotavirus suelen comenzar con vómitos seguidos por la expulsión frecuente de heces acuosas no sanguinolentas, asociados a fiebre en alrededor de la mitad de los casos (v. tabla 366.1). La diarrea carece de leucocitos fecales, pero las heces contienen moco en el 20% de los casos. La recuperación con resolución completa de los síntomas suele producirse en 7 días. Aunque se observa una malabsorción de disacáridos en el 10-20% de los episodios, pocas veces es clínicamente significativa.

Otros agentes virales causan síntomas similares y no se pueden distinguir de rotavirus en función de los hallazgos clínicos. En el contexto de un brote, el patrón de un periodo de incubación breve (12-48 h), una duración breve de la enfermedad y el agrupamiento de los casos son características compartidas por los calicivirus y las toxinas bacterianas preformadas. Sin embargo, a diferencia de las toxinas preformadas, los calicivirus causan infecciones secundarias, que confirman la contagiosidad del brote. Las enfermedades diarreicas causadas por infecciones por adenovirus entéricos tienden a ser

Tabla 366.7 Factores de riesgo demostrados con relaciones biológicas directas con la diarrea: riesgos relativos u *odds ratio* e intervalos de confianza del 95%

	MORBILIDAD POR DIARREA	MORTALIDAD POR DIARREA
Ausencia de lactancia materna (0-5 m)	RR = 2,7 (1,7-4,1) comparado con lactancia materna exclusiva	RR = 10,5 (2,8-39,6) comparado con lactancia materna exclusiva
Ausencia de lactancia materna (6-23 m)	RR = 1,3 (1,1-1,6) comparado con lactancia materna exclusiva	RR = 2,2 (1,1-4,2) comparado con lactancia materna exclusiva
Peso bajo	(comparado con ≥2 ZPE)	(comparado con ≥1 ZPE)
−2 a ≤1 ZPE		OR = 2,1 (1,6-2,7)
−3 a ≤2 ZPE	RR = 1,2 (1,1-1,4)	OR = 3,4 (2,7-4,4)
≤3 ZPE		OR = 9,5 (5,5-16,5)
Retraso del crecimiento estatural		
−2 a ≤1 ZTE		OR = 1,2 (0,9-1,7)
−3 to ≤2 ZTE		OR = 1,6 (1,1-2,5)
< − 3 ZTE		OR = 4,6 (2,7-14,7)
Emaciado		
−2 a ≤1 ZPT		OR = 1,2 (0,7-1,9)
−3 to ≤2 ZPT		OR = 2,9 (1,8-4,5)
≤3 ZPT		OR = 6,3 (2,7-14,7)
Deficiencia de vitamina A (frente a no deficiente)		RR = 1,5 (1,3-1,8)
Deficiencia de zinc (frente a no deficiente)	RR = 1,2 (1,1-1,2)	RR = 1,2 (1,0-1,6)

OR, *odds ratio*; RR, riesgo relativo; ZPE, puntuación Z de peso para la edad; ZPT, puntuación Z de peso para la talla; ZTE, puntuación Z de talla para la edad.
Modificada de Walker CL, Rudan I, Liu L, et al: Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea, *Lancet* 381:1405–1416, 2013.

Tabla 366.8 Comparación de tres mecanismos patogénicos generales de infección entérica

PARÁMETRO	TIPO DE INFECCIÓN I	II	III
Mecanismo	No inflamatoria (enterotoxina o adherencia/invasión superficial)	Inflamatoria, destrucción epitelial (invasión, citotoxina)	Penetrante
Localización	Intestino delgado proximal	Colon	Intestino delgado distal
Enfermedad	Diarrea acuosa	Disentería	Fiebre entérica
Examen de las heces	Ausencia de leucocitos fecales ↑leve o nula de lactoferrina	Leucocitos polimorfonucleares fecales ↑↑ lactoferrina	Leucocitos mononucleares fecales
Ejemplos	*Vibrio cholerae* ECET *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* También[†]: *Giardia intestinalis* *Rotavirus* Norovirus *Cryptosporidium* spp. ECEP, ECEA *Cyclospora cayetanensis*	*Shigella* ECEI ECTS SNT *Vibrio parahaemolyticus* *Clostridium difficile* *Campylobacter jejuni* *Entamoeba histolytica**	*Yersinia enterocolitica* *Salmonella typhi*, *S. paratyphi* y ocasionalmente SNT, *Campylobacter* y *Yersinia*

*Aunque la disentería amebiana implica inflamación tisular, los leucocitos suelen ser picnóticos o estar ausentes, al haber sido destruidos por las amebas virulentas.
[†]Aunque estos patógenos no son habitualmente enterotóxicos, suelen alterar la fisiología intestinal por adherencia, entrada en las células superficiales, inducción de citocinas o toxinas que inhiben la función celular.
Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practices of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone.
ECEA, *E. coli* enteroagregativa; ECEI, *E. coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxígena; ECTS, *E. coli* productora de toxina Shiga; STN, *Salmonella* no tifoidea.

más prolongadas que las de rotavirus (7-10 días), mientras que los astrovirus se asocian a una evolución más corta (~5 días), por lo general sin vómitos significativos.

Diarrea bacteriana. Aunque existe un solapamiento considerable, la fiebre >40 °C, la presencia de sangre evidente en las heces, el dolor abdominal, la ausencia de vómitos antes del inicio de la diarrea y una frecuencia elevada de las defecaciones (>10/día) son más frecuentes con los patógenos bacterianos (v. tablas 366.2 y 366.9). Aunque la fiebre alta y la presencia de sangre evidente en las heces suelen estar ausentes en la enteritis bacteriana, su presencia indica una probabilidad elevada de una etiología bacteriana. Los agentes bacterianos clásicos (SNT, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*) producen cinco síndromes.

1. La diarrea aguda es la presentación más frecuente y puede acompañarse de fiebre y vómitos. Se puede observar una bacteriemia asintomática

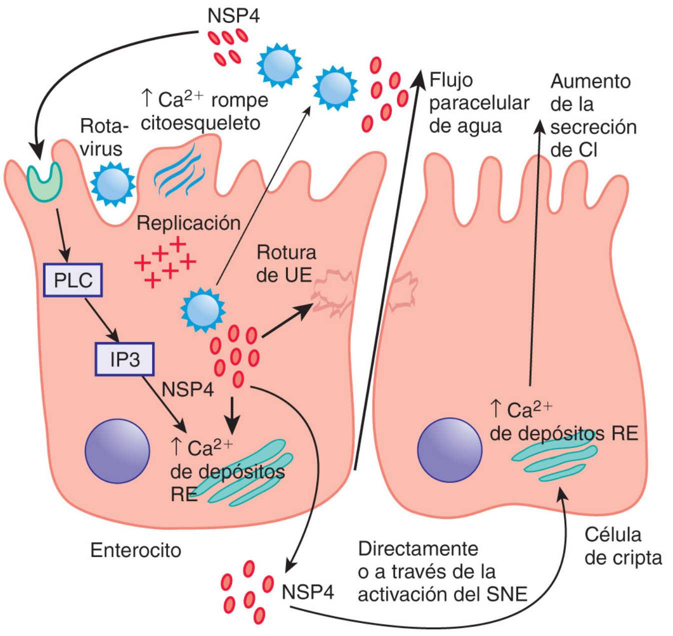

Fig. 366.2 Patogenia de la infección y diarrea por rotavirus. NSP4, proteína no estructural 4; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico; SNE, sistema nervioso entérico; UE, unión estrecha. *(Modificada de Ramig RF: Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection,* J Virol *78:10213–10220, 2004.)*

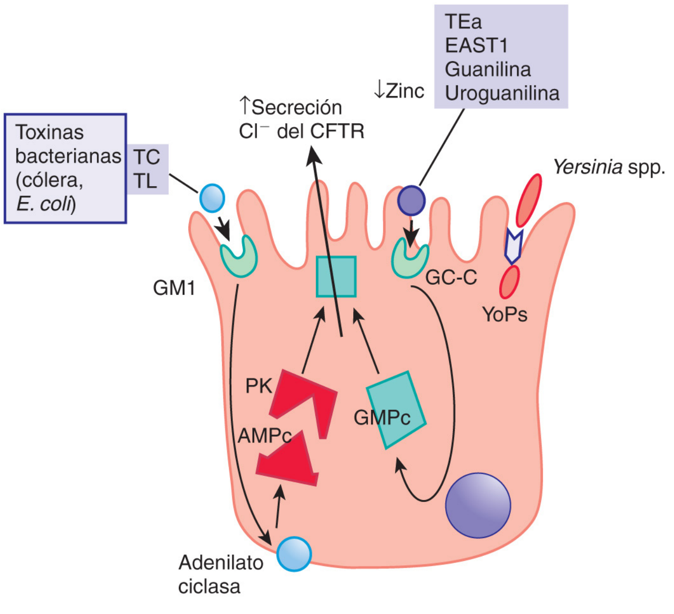

Fig. 366.3 Mecanismo de la diarrea secretora y penetrante. AMPc, adenosina monofosfato cíclico; CFTR, regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística a través del que se secreta el cloruro; EAST 1, toxina termoestable 1 de *E. coli* enteroagregativa; GC-C, guanilato ciclasa, el receptor transmembrana para TEa y otras toxinas; GM1, gangliósido que contiene un residuo de ácido siálico y actúa como receptor de TC y de TL; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; PK, proteína cinasa; TC, toxina del cólera; TEa, toxina termoestable a; TL, toxina termolábil; YoPs, proteínas externas de *Yersinia* que alteran las funciones de la célula huésped para favorecer la enfermedad. *(Modificada de Thapar M, Sanderson IR: Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries,* Lancet *363:641–653, 2004; y Montes M, DuPont HL: Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, et al, editors:* Infectious diseases, *ed 2, London, 2004, Mosby, pp. 31–52.)*

asociada con la GEA por SNT no complicada en niños por lo demás sanos menores de 2 años que viven en países industrializados.

2. La diarrea hemática o la disentería franca suele estar causada por *Shigella.* La disentería suele estar precedida por diarrea acuosa, que suele ser la única manifestación clínica de una infección leve. La progresión a disentería indica colitis y puede producirse en horas o días. Los pacientes con una infección grave pueden presentar más de 20 deposiciones disentéricas diarias. Las enfermedades disentéricas debidas a *Campylobacter* se han confundido con la enfermedad inflamatoria intestinal.
3. La enfermedad no focal invasiva **(fiebre entérica)** es una enfermedad febril asociada con bacteriemia sin infección localizada. La diarrea puede ser mínima o ausente. Aunque la fiebre entérica suele deberse a *S. typhi* o *paratyphi* A y B, puede producirse por la diseminación sistémica de los enteropatógenos bacterianos clásicos. Aunque la fiebre entérica causada por *S. typhi* o *paratyphi* A y B afecta sobre todo a niños de edad preescolar y escolar en países endémicos, otros enteropatógenos bacterianos son la causa más frecuente de enfermedad en lactantes (sobre todo menores de 3 meses), inmunodeprimidos y niños malnutridos. Otros factores de riesgo adicionales son la anemia hemolítica y las lesiones intravasculares para SNT y la sobrecarga de hierro, la cirrosis y el tratamiento quelante para la sepsis por *Yersinia.* Los clones específicos de SNT que han surgido en África subsahariana descritos antes causan enfermedades de tipo fiebre entérica, a menudo en ausencia de GEA. La sepsis por *Shigella* es infrecuente y se observa con más frecuencia en huéspedes malnutridos e inmunodeprimidos.
4. Las invasiones extraintestinales invasivas pueden deberse a invasión local o a una diseminación bacteriémica (tabla 366.10). Entre los ejemplos de invasión local, se incluyen la adenitis mesentérica, la apendicitis y, en raras ocasiones, la colecistitis, la trombosis venosa mesentérica, la pancreatitis, así como los abscesos hepáticos o esplénicos. La diseminación bacteriémica puede causar neumonía, osteomielitis, meningitis (3 cuadros que son más frecuentes con SNT), abscesos, celulitis, artritis séptica y endocarditis. *Shigella* puede causar infecciones contiguas no invasivas, como vaginitis e infecciones del tracto urinario.
5. La transmisión vertical de *Shigella,* SNT y *Campylobacter* puede producir una infección perinatal, causante de un espectro de enfermedades desde la diarrea aislada o hematoquecia a la sepsis neonatal fulminante. Una especie de *Campylobacter, C. fetus,* es particularmente virulenta en las mujeres embarazadas y puede causar corioamnionitis, aborto, así como sepsis y meningitis neonatales.

El dolor abdominal de tipo cólico y la diarrea no hemática son los primeros síntomas de la infección por ECTS, en ocasiones con vómitos. En unos días, la diarrea se vuelve hemática y el dolor abdominal empeora. La diarrea hemática dura 1-22 días (mediana, 4 días). A diferencia de la disentería, las heces asociadas con la colitis hemorrágica por ECTS son voluminosas y pocas veces se acompañan de fiebre. ECET produce una diarrea acuosa secretora que afecta a los lactantes y niños pequeños en los países en vías de desarrollo y es el agente etiológico principal de la diarrea del viajero, de la que supone alrededor de la mitad de todos los episodios en algunos estudios. ECEP sigue siendo una de las principales causas de diarrea persistente asociada con malnutrición en lactantes de países en vías de desarrollo. ECEI, que es casi idéntica desde los puntos de vista genético, bioquímico y clínico a *Shigella,* causa brotes infrecuentes transmitidos por alimentos en países industrializados. ECEA se ha asociado con diarrea persistente en personas inmunodeprimidas y con diarrea esporádica en lactantes en países con niveles diversos de desarrollo económico, aunque en otros estudios no se ha observado una asociación patógena.

La toxina de *C. difficile* se asocia con varios síndromes clínicos. El más frecuente consiste en diarrea acuosa moderada, febrícula y dolor abdominal leve. En ocasiones, la enfermedad progresará a una *colitis seudomembranosa* completa caracterizada por diarrea, dolor cólico abdominal y fiebre. La mucosa del colon presenta placas amarillentas sobreelevadas de 2-5 mm. Los casos mortales se asocian con megacolon tóxico, toxicidad sistémica e insuficiencia multiorgánica, relacionada posiblemente con la absorción sistémica de la toxina. La toxina emética de *S. aureus* y *B. cereus* se asocia a una enfermedad caracterizada por vómitos, mientras que la diarrea es la manifestación principal de las enterotoxinas de *C. perfringens* y *B. cereus.*

Diarrea por protozoos. Las enfermedades debidas a protozoos intestinales tienden a ser más prolongadas, en ocasiones durante 2 semanas o más, pero suelen ser autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos (v. tabla 366.3). Por lo general, la duración y la gravedad de la diarrea por *Cryptosporidium* se ven fuertemente influidas por el estado inmunitario y nutricional del huésped. Se debería sospechar una etiología protozoaria cuando exista una enfermedad diarreica prolongada caracterizada por episodios de diarrea en ocasiones explosiva con náuseas, dolor cólico abdominal y distención abdominal. Las heces suelen ser acuosas, pero pueden ser

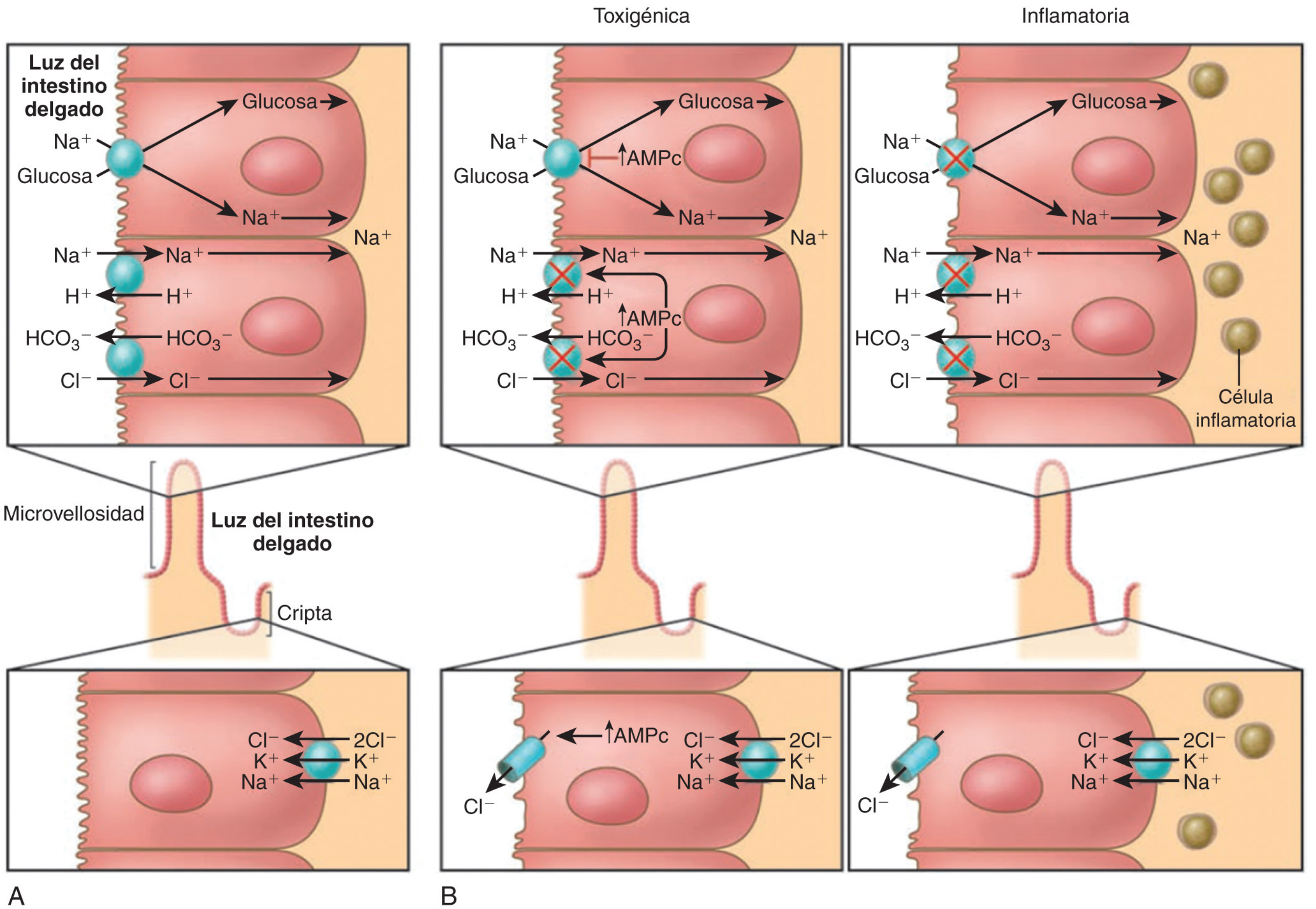

Fig. 366.4 **Movimiento de Na+ y Cl− en el intestino delgado. A,** Movimiento en personas sanas. El Na^+ se absorbe por dos mecanismos diferentes en las células absortivas de las microvellosidades: la absorción estimulada por glucosa y la absorción electroneutra (que corresponde al acoplamiento de los intercambios de Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-). **B,** Movimiento durante la diarrea provocada por una toxina e inflamación. *(De Petri WA, Miller M, Binder HJ, et al: Enteric infections, diarrhea and their impact on function and development*, J Clin Invest *118:1277–1290, 2008.)*

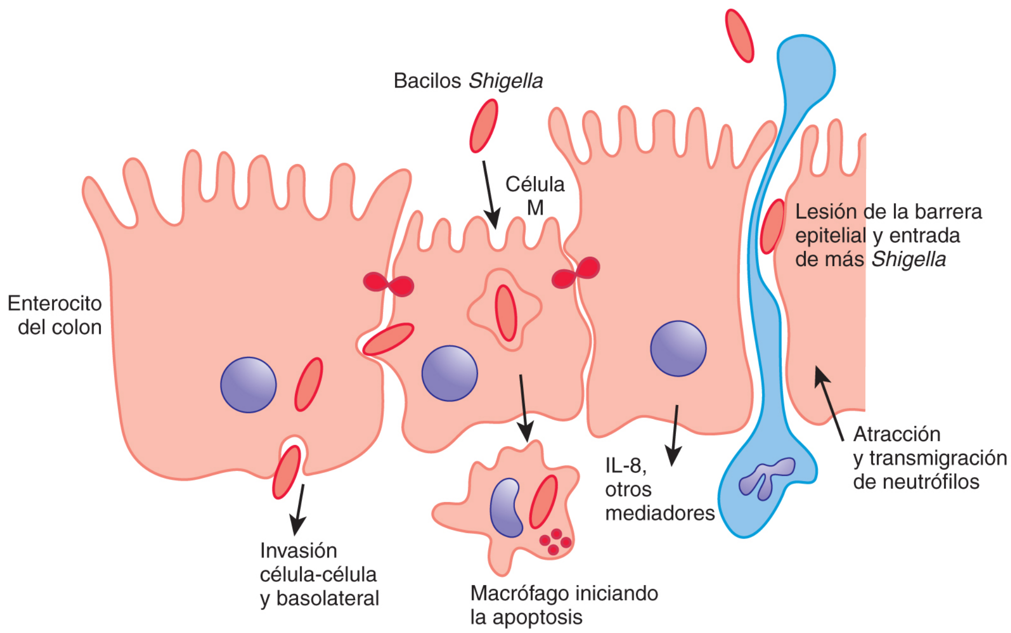

Fig. 366.5 **Patogenia de la infección y diarrea por *Shigella*.** IL-8, interleucina-8. *(Modificada de Opal SM, Keusch GT: Host responses to infection. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, et al, editors:* Infectious diseases, *ed 2, London, 2004, Mosby, pp. 31–52.)*

Tabla 366.9 Presentaciones clínicas sugestivas de etiologías de diarrea infecciosa

HALLAZGO	PATÓGENOS PROBABLES
Diarrea persistente o crónica	*Cryptosporidium* spp., *Giardia lamblia, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica, Salmonella* no tifoidea *Yersinia* y *Campylobacter* spp.
Sangre visible en las heces	ECTS, *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Entamoeba histolytica, Vibrio parahaemolyticus* no colérico, *Yersinia, Balantidium coli* y *Aeromonas*
Fiebre	No muy discriminatoria. Las infecciones virales, bacterianas y parasitarias pueden causar fiebre. Por lo general, las temperaturas más elevadas sugieren una etiología bacteriana o *E. histolytica*. Los pacientes infectados por ECTS suelen estar afebriles en el momento de la presentación
Dolor abdominal	ECTS, *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Vibrio* spp. no colérico, *Clostridium difficile*
Dolor abdominal intenso, a menudo heces muy sanguinolentas (en ocasiones no hemáticas) y fiebre mínima o nula	ECTS, *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y *Yersinia enterocolitica*
Dolor abdominal persistente y fiebre	*Y. enterocolitica y Y. pseudotuberculosis;* puede simular apendicitis
Náuseas y vómitos de ≤24 h de duración	Ingestión de enterotoxina de *Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus* (síndrome emético de incubación corta)
Diarrea y retortijones abdominales de 1-2 días de duración	Ingestión de *Clostridium perfringens* o *Bacillus cereus* (síndrome emético de incubación larga)
Vómitos y diarrea no hemática	Norovirus (suele aparecer febrícula durante las primeras 24 h en el 40% de las infecciones); la diarrea suele durar 2-3 días o menos; otras diarreas virales (p. ej., rotavirus, adenovirus entérico, sapovirus, astrovirus) suelen durar 3-8 días
Diarrea acuosa crónica, a menudo de un año o más de duración	Diarrea de Brainerd (diarrea secretora epidémica, el agente etiológico no se ha identificado); síndrome del intestino irritable postinfeccioso

ECTS, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.
De Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al: 2017 Infectious Diseases Society for America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea, *Clin Infect Dis* 65(12):e45–80, 2017 (Table 3, p. e54).

Tabla 366.10 Complicaciones intestinales y extraintestinales de las infecciones entéricas

COMPLICACIÓN	PATÓGENO(S) ENTÉRICO(S) ASOCIADO(S)
COMPLICACIONES INTESTINALES	
Diarrea persistente	Todas las causas
Diarrea recidivante (por lo general, personas inmunodeprimidas)	*Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium, Giardia*
Megacolon tóxico	*Shigella, C. difficile, E. histolytica*
Perforación intestinal	*Shigella, Yersinia, C. difficile, E. histolytica*
Prolapso rectal	*Shigella,* ECTS, *C. difficile*
Enteritis necrotizante-necrosis hemorrágica yeyunal	Toxina beta de *Clostridium perfringens* tipo C
COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES	
Deshidratación, anomalías metabólicas, malnutrición, deficiencia de micronutrientes	Todas las causas
Bacteriemia con diseminación sistémica de patógenos bacterianos, incluida endocarditis, osteomielitis, meningitis, neumonía, hepatitis, peritonitis, corioamnionitis, infección de tejidos blandos y tromboflebitis séptica	*Salmonella* no tifoidea, *Shigella, Yersinia, Campylobacter*
Diseminación local (p. ej., vulvovaginitis e infección del tracto urinario)	*Shigella*
Seudoapendicitis	*Yersinia, Campylobacter* (ocasionalmente)
Faringitis exudativa, adenopatías cervicales	*Yersinia*
Rabdomiólisis y necrosis hepática	Toxina emética de *Bacillus cereus*
COMPLICACIONES POSTINFECCIOSAS	
Artritis reactiva	*Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Cryptosporidium, C. difficile*
Síndrome de Guillain-Barré	*Campylobacter*
Síndrome urémico hemolítico	ECTS, *Shigella dysenteriae* 1
Glomerulonefritis, miocarditis, pericarditis	*Shigella, Campylobacter, Yersinia*
Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA)	*Campylobacter*
Eritema nodoso	*Yersinia, Campylobacter, Salmonella*
Anemia hemolítica	*Campylobacter, Yersinia*
Perforación intestinal	*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Entamoeba histolytica*
Osteomielitis, meningitis, aortitis	*Salmonella, Yersinia, Listeria*

ECTS, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.
De los Centers for Disease Control and Prevention: Managing acute gastroenteritis among children, *MMWR Recomm Rep* 53:1–33, 2004.

grasientas y fétidas, debido a la malabsorción simultánea de los lípidos, lo que es más frecuente cuando la carga de parásitos es elevada. En ocasiones, la diarrea puede alternarse con estreñimiento.

Además de la diarrea, *E. histolytica* causa otros síndromes. La disentería amebiana se caracteriza por diarrea hemática o mucoide, que puede ser profusa y provocar deshidratación o desequilibrios electrolíticos. La amebiasis hepática se limita a la formación de abscesos en el hígado, lo que puede suceder con o sin enfermedad intestinal.

COMPLICACIONES INTESTINALES Y EXTRAINTESTINALES

Las principales complicaciones de la diarrea de cualquier causa son la deshidratación y las alteraciones electrolíticas o acidobásicas, que pueden ser potencialmente mortales (v. tabla. 366.10). Evitar las demoras en el diagnóstico y el tratamiento, así como instaurar un tratamiento de soporte apropiado con hidratación oral, enteral o intravenosa puede evitar o tratar la mayoría de estas complicaciones. Los niños que presentan episodios frecuentes de diarrea aguda o episodios prolongados o persistentes (observados sobre todo en contextos de escasos recursos) tienen un riesgo de crecimiento y nutrición deficientes, así como de complicaciones como infecciones secundarias y deficiencias de micronutrientes (hierro, zinc, vitamina A). Garantizar un soporte nutricional continuado durante los episodios diarreicos es importante, porque la limitación prolongada de la dieta puede aumentar los síntomas diarreicos. Reestablecer una dieta normal suele restaurar la anatomía y la función de las vellosidades, con la resolución de las heces diarreicas.

Las GEA virales suelen ser autolimitadas y se resuelven después de varios días. En raras ocasiones, la hiperplasia linfoide asociada a la GEA viral provoca una **invaginación.** Las complicaciones de la GEA bacteriana pueden deberse a la diseminación local o sistémica del microorganismo; en los niños malnutridos y en las poblaciones infectadas por el VIH, la **bacteriemia** asociada es bien conocida. Se puede producir megacolon tóxico, perforación intestinal y prolapso rectal, en particular en asociación con *Shigella* en países en vías de desarrollo y con *C. difficile*. La complicación más temida de la diarrea pediátrica en Estados Unidos es el **SUH,** que es la causa principal de insuficiencia renal adquirida en la infancia. Se produce en el 5-10% de los pacientes infectados con ECTS. Suele diagnosticarse 2-14 días después de la diarrea. Es improbable que el SUH se produzca una vez que la diarrea lleva 2-3 días resuelta y que no hay evidencia de hemólisis. Entre los factores de riesgo, se incluyen la edad de 6 meses a 4 años, la diarrea hemática, la fiebre, la leucocitosis y el tratamiento con antibióticos y fármacos antipropulsivos. El 66% de los pacientes ya no excretan el microorganismo cuando desarrollan un SUH (cap. 538.5).

La **seudoapendicitis** secundaria a la adenitis mesentérica es una complicación notable de *Yersinia* y, en ocasiones, de *Campylobacter.* Los niños mayores y los adolescentes se afectan con más frecuencia. Suele presentarse con fiebre y dolor abdominal con hipersensibilidad dolorosa localizada en la fosa ilíaca derecha, con o sin diarrea y se puede confundir con apendicitis. La TC o la ecografía puede ser útil para distinguir una verdadera apendicitis.

Las complicaciones mediadas por mecanismos inmunitarios que se atribuyen a la reactividad cruzada inmunológica entre antígenos bacterianos y los tejidos del huésped se observan con más frecuencia en adultos que en niños. Entre ellas, se incluyen la artritis reactiva después de la infección con los enteropatógenos bacterianos clásicos y el síndrome de Guillain-Barré después de la infección por *Campylobacter.*

Las enfermedades protozoarias persistentes pueden causar una escasa ganancia de peso en personas jóvenes e inmunodeprimidas, pérdida de peso, malnutrición o deficiencias vitamínicas. La infección por *Entamoeba* puede causar colitis ulcerosa, dilatación del colon y perforación. El parásito puede diseminarse por vía sistémica y causar sobre todo abscesos hepáticos. En contextos de alto riesgo, es crucial descartar una infección por *Entamoeba* y tuberculosis antes de iniciar los corticoides por una supuesta colitis ulcerosa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El médico debería tener en cuenta las enfermedades no infecciosas que pueden presentarse con la expulsión de sangre rojo brillante por el recto, o hematoquecia (tabla 366.11). En un lactante o un niño pequeño sin síntomas sistémicos, puede tratarse de fisuras anales, invaginación intermitente, pólipos juveniles y divertículo de Meckel. La enterocolitis necrotizante puede causar una hemorragia digestiva baja en lactantes, sobre todo en neonatos prematuros. La enfermedad inflamatoria intestinal debería tenerse en cuenta en los niños mayores. Entre los ejemplos de causas no infecciosas de diarrea no hemática, se incluyen las diarreas secretoras congénitas, los trastornos endocrinos (hipertiroidismo), las neoplasias, la intolerancia alimentaria y los fármacos (sobre todos los antibióticos). Entre las causas no infecciosas de diarrea crónica o recidivante, se incluyen la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, la intolerancia a las proteínas de la leche y la deficiencia congénita o adquirida de disacaridasa. Un dolor abdominal significativo debería suscitar las sospechas de otros procesos infecciosos en el abdomen, como apendicitis y enfermedad pélvica inflamatoria. Los vómitos prominentes con o sin dolor abdominal pueden ser una manifestación de estenosis pilórica, obstrucción intestinal, pancreatitis, apendicitis y colecistitis.

Tabla 366.11 Diagnóstico diferencial de la disentería aguda y la enterocolitis inflamatoria

PROCESOS INFECCIOSOS ESPECÍFICOS
• Disentería bacilar (*Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Shigella boydii; Escherichia coli* invasiva)
• Campylobacteriosis *(Campylobacter jejuni)*
• Disentería amebiana *(Entamoeba histolytica)*
• Disentería ciliar *(Balantidium coli)*
• Disentería bilharziósica *(Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni)*
• Otras infecciones parasitarias *(Trichinella spiralis)*
• Vibriosis *(Vibrio parahaemolyticus)*
• Salmonelosis *(Salmonella typhimurium)*
• Fiebre tifoidea *(Salmonella typhi)*
• Fiebre entérica *(Salmonella choleraesuis, Salmonella paratyphi)*
• Yersiniosis *(Yersinia enterocolitica)*
• Disentería espirilar *(Spirillum spp.)*
PROCTITIS
• Gonocócica *(Neisseria gonorrhoeae)*
• Herpética (virus herpes simple)
• Clamidiásica *(Chlamydia trachomatis)*
• Sifilítica *(Treponema pallidum)*
OTROS SÍNDROMES
• Enterocolitis necrotizante del recién nacido
• Enteritis necrotizante
• Enterocolitis seudomembranosa *(Clostridium difficile)*
• Tiflitis
PROCESOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS
• *E. coli* enteropatógena y enteroagregativa
• Tuberculosis gastrointestinal
• Micosis gastrointestinal
• Enteritis parasitaria
SÍNDROMES SIN CAUSA INFECCIOSA CONOCIDA
• Colitis ulcerosa idiopática
• Enfermedad celíaca
• Enfermedad de Crohn
• Enteritis por radiación
• Colitis isquémica
• Inmunodeficiencia, incluida la infección por VIH
• Enteritis alérgica

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practices of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone.

Evaluación clínica de la diarrea

En la evaluación inicial de todos los pacientes con GEA, el médico debería centrarse en el estado de hidratación y el balance electrolítico del paciente, así como en los signos de sepsis o de infección bacteriana invasiva, que podría complicar una GEA bacteriana (fig. 366.6). Cuando el paciente está estabilizado, la anamnesis y la exploración física pueden centrarse en la detección de los factores y exposiciones de riesgo, así como en las características clínicas que pueden sugerir agentes etiológicos específicos (v. tablas. 366.5 y 366.6).

Entre los elementos importantes de la anamnesis, se incluyen la duración de la diarrea y una descripción de las heces (frecuencia, cantidad, presencia de sangre o moco), la fiebre (duración, magnitud), los vómitos (inicio, cantidad y frecuencia), así como la cantidad y tipo de ingesta oral de sólidos y líquidos. Se deberían evaluar los signos clínicos de deshidratación (tabla 366.12): diuresis (número de pañales mojados al día y momento desde la última micción), si los ojos aparecen hundidos, si el niño está activo, si el niño bebe de forma enérgica, así como la fecha y la cifra de la medición más reciente del peso. Una pérdida de peso documentada puede utilizarse para calcular el déficit de líquido. Los antecedentes médicos deberían identificar las enfermedades concurrentes que podrían aumentar el riesgo o la gravedad de la GEA.

Algunos signos físicos se evalúan mejor antes de interactuar directamente con el niño, para que permanezca tranquilo, como el aspecto general

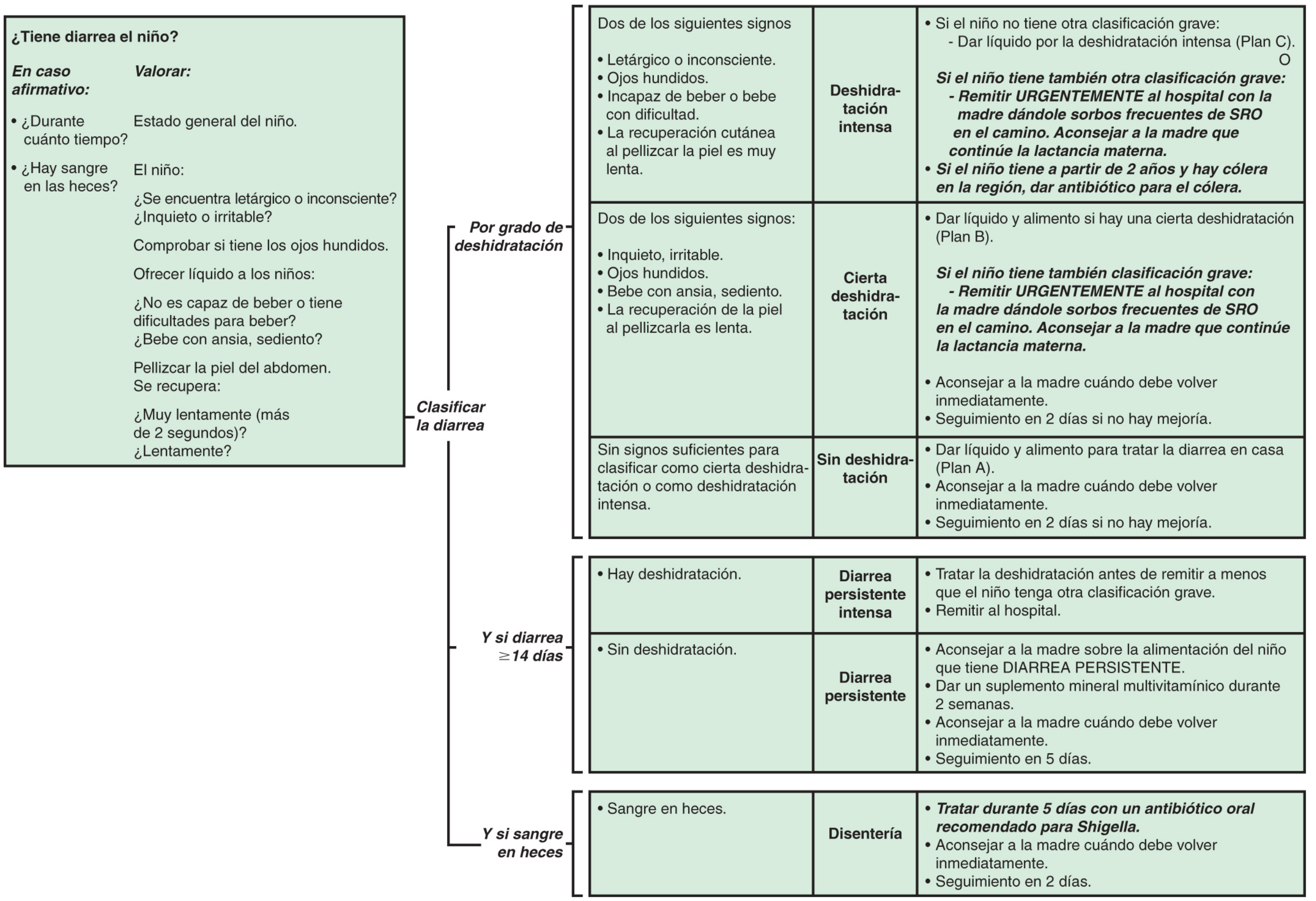

Fig. 366.6 Protocolo del tratamiento integrado del niño enfermo para el reconocimiento y tratamiento de la diarrea en los países en vías de desarrollo. SRO, solución de rehidratación oral.

Tabla 366.12 Signos clínicos asociados con deshidratación

SÍNTOMA	DESHIDRATACIÓN MÍNIMA O NULA	CIERTA DESHIDRATACIÓN	DESHIDRATACIÓN GRAVE
Estado mental	Bien; alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Apático, letárgico, inconsciente
Sediento	Bebe normalmente; podría rechazar los líquidos	Sediento; deseoso de beber	Bebe con dificultad; incapaz de beber
Frecuencia cardiaca	Normal	Normal o aumentada	Taquicardia, con bradicardia en la mayoría de los casos
Calidad de los pulsos	Normales	Normales o disminuidos	Débiles, filiformes o impalpables
Respiración	Normal	Normal, rápida	Profunda
Ojos	Normales	Ligeramente hundidos	Muy hundidos
Lágrimas	Presentes	Disminuidas	Ausentes
Boca y lengua	Húmedas	Secas	Parcheadas
Pliegue cutáneo	Recuperación instantánea	Recuperación en <2 s	Recuperación en >2 s
Llenado capilar	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
Extremidades	Calientes	Frías	Frías; moteadas; cianóticas
Diuresis	Normal o disminuida	Disminuida	Mínima

Modificada de Duggan C, Santosham M, Glass RI: The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, *MMWR Recomm Rep* 41(RR-16):1–20, 1992; y Organización Mundial de la Salud: *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*, Geneva, 1995, Organización Mundial de la Salud; y Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and management of foodborne illnesses, *MMWR* 53(RR-4):1–33, 2004.

(actividad, respuesta a la estimulación) y los patrones respiratorios. La turgencia cutánea se evalúa pinzando un pequeño pliegue cutáneo en la pared lateral del abdomen a nivel del ombligo. Si el pliegue no vuelve enseguida a su posición normal después de liberarlo, el tiempo de recuperación elástica se considera ligeramente retrasado (≥2 s). El exceso de tejido subcutáneo y la hipernatremia pueden causar un resultado falso positivo y la malnutrición puede prolongar el tiempo de recuperación elástica. Para medir el tiempo de llenado capilar, se presiona la superficie palmar del extremo distal de la yema del dedo hasta que se produce su blanqueamiento, con el brazo del niño a nivel del corazón. El tiempo transcurrido hasta la restauración del color normal después de la liberación suele ser mayor de 2 segundos si existe deshidratación. Se debería evaluar el nivel de humedad de las mucosas, la presencia de lágrimas y la temperatura de las extremidades.

Diagnóstico de laboratorio

La mayoría de los casos de GEA no requieren pruebas diagnósticas de laboratorio. Las muestras de heces podrían examinarse para detectar la presencia de moco, sangre, neutrófilos o lactoferrina fecal (un producto de los neutrófilos). La presencia de más de 5 leucocitos por campo de gran aumento o un análisis de lactoferrina positiva en lactantes que no reciben lactancia materna sugiere una infección por un enteropatógeno bacteriano clásico; los pacientes infectados por ECTS y *E. histolytica* suelen tener resultados negativos de las pruebas.

El diagnóstico de laboratorio de la GEA viral puede ser útil cuando se sospecha un brote, cuando los casos se relacionan con un brote sospechado o cuando se piensa que el agrupamiento de los pacientes limitaría la diseminación de la infección. El método de elección para el análisis de norovirus es la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-PCRc) en tiempo real, que está disponible en la mayoría de los laboratorios de salud pública y de virología. En Estados Unidos, se dispone de pruebas comerciales para el diagnóstico de rotavirus y de adenovirus entéricos, pero no para astrovirus.

Los cultivos de heces para la detección de bacterias son costosos, por lo que las peticiones deberían limitarse a los pacientes con características clínicas predictivas de GEA bacteriana, que tengan una enfermedad moderada-grave o inmunodepresión, en brotes con sospecha de síndrome urémico-hemolítico, o que tengan unos antecedentes epidemiológicos muy sugestivos. Con el fin de optimizar la recuperación de patógenos, las muestras de sangre para cultivo deben transportarse y sembrarse con rapidez; si esto no es posible, se deben utilizar medios de transporte especiales. Si el niño no ha expulsado heces y se van a administrar antibióticos, se debería realizar un frotis rectal enseguida. Después de introducir la punta de la torunda en el medio que se utilizará para el transporte, se inserta suavemente en el recto del niño y se rota 360 grados. Una torunda rectal con una muestra bien recogida está teñida o cubierta de material fecal. Mediante los métodos de cultivo estándar para heces utilizados en los laboratorios de microbiología se recuperan los géneros *Shigella* y *Salmonella.* Si se sospecha la presencia de los géneros *Campylobacter, Yersinia* o *Vibrio,* se debería notificar al laboratorio a menos que se usen medios para su detección de forma rutinaria. Todas las muestras de heces deberían sembrarse también en medios específicos para la detección de *E. coli* 0157:H7 o analizarse directamente para la presencia de la toxina tipo Shiga (o ambas). La adquisición nosocomial de un enteropatógeno bacteriano es muy improbable, salvo *C. difficile.* Por tanto, los análisis microbiológicos de heces no suelen estar indicados para pacientes en quienes la diarrea se produce más de 3 días después del ingreso, a menos que el paciente esté inmunodeprimido o para el estudio de un brote hospitalario (v. tabla 366.2). En las heces también pueden analizarse patógenos bacterianos mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT); si es positiva, la muestra debería cultivarse automáticamente para realizar un antibiograma.

Para los niños mayores de 2 años que hayan recibido recientemente antibióticos o que tengan otros factores de riesgo, la evaluación de la infección por *C. difficile* puede ser apropiada. El análisis de citotoxinas detecta la toxina B, pero también se dispone de análisis para la toxina A en algunos laboratorios, aunque este último es laborioso. Se dispone de varias pruebas comerciales para detectar *C. difficile* productor de toxina en las heces, como inmunoanálisis enzimáticos para las toxinas A y B, análisis de citotoxicidad en cultivo celular y PCR. Las sensibilidades del cultivo celular y de la PCR son superiores a las del inmunoanálisis. Se desaconseja analizar la toxina de *C. difficile* en niños menores de 2 años, porque el microorganismo y sus toxinas suelen detectarse en lactantes asintomáticos (v. tabla. 366.2).

La evaluación para los protozoos intestinales causantes de diarrea suele estar indicada en pacientes que han viajado recientemente a un área endémica, que tienen contacto con aguas no tratadas y que presentan síntomas sugestivos. El método más utilizado es la microscopia directa de las heces en busca de quistes y trofozoítos. Sin embargo, este método es laborioso y carece de sensibilidad, debido en parte a que el patógeno puede liberarse de forma intermitente. El análisis de tres muestras de días diferentes es óptimo y las técnicas de concentración fecal ofrecen cierta ventaja. La sensibilidad y la especificidad de la microscopia mejoran sustancialmente si se usan anticuerpos inmunofluorescentes disponibles comercialmente para la visualización de quistes de *Cryptosporidium* y *Giardia.* Además, se dispone de inmunoanálisis enzimáticos para *Cryptosporidium, Giardia* y *Entamoeba,* que son más sensibles y específicos que la microscopia directa y proporcionan una herramienta diagnóstica útil (no todos los kits comerciales distinguen entre *E. histolytica* patógena y *E. dispar* no patógena). También se dispone de métodos moleculares (NAAT).

Varios *paneles moleculares múltiples rápidos* independientes de cultivo para la detección de patógenos gastrointestinales bacterianos y protozoarios directamente en muestras de heces están aprobados por la FDA, como xTag GPP (14 patógenos), Verigene EP (9 patógenos) y FirmArray GI (22 patógenos). Estos métodos ofrecen varias ventajas sobre el diagnóstico convencional, como la necesidad de un menor volumen de las muestras, una cobertura amplia sin necesidad de seleccionar pruebas específicas, una mayor capacidad de detectar coinfecciones, una sensibilidad mayor y un plazo más corto para obtener los resultados. Sin embargo, su uso es controvertido, porque las pruebas disponibles no proporcionan especificidad de cepa ni permiten realizar un antibiograma para ayudar en la detección de brotes y en las decisiones terapéuticas.

La mayoría de los episodios de deshidratación diarreica son isonatrémicos y no requieren una medición de los electrólitos séricos. Las mediciones de electrólitos son más útiles en los niños con deshidratación grave, cuando se administran líquidos intravenosos, si existen antecedentes de diarrea acuosa frecuente (pero la piel se nota pastosa al pellizcarla, sin recuperación retrasada, lo cual sugiere hipernatremia) o cuando se han administrado líquidos de rehidratación inapropiados en el domicilio. Si se sospecha un SUH, se debe realizar un hemograma completo con revisión del frotis periférico, las plaquetas, los electrólitos séricos y las pruebas de función renal. Los pacientes con shigelosis pueden presentar aumento de neutrófilos inmaduros o incluso una reacción leucemoide. Se debería realizar un hemocultivo si se sospecha una infección bacteriana sistémica. Esto incluye a los lactantes y los niños con fiebre y/o sangre en las heces menores de 3 meses, inmunodeprimidos o que tengan anemia hemolítica u otros factores de riesgo. Si la diarrea persiste sin que se identifique una causa, puede estar indicado realizar una evaluación endoscópica. Las muestras de biopsia ayudan a diagnosticar una enfermedad inflamatoria intestinal o a identificar patógenos que puedan simularla. Se debe realizar una prueba del sudor si se sospecha una fibrosis quística.

TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento de la GEA consisten en SRO para rehidratación y mantenimiento más la reposición de las pérdidas continuas en las heces diarreicas y el vómito después de la rehidratación, la continuación de la lactancia materna y la realimentación con una dieta sin restricción apropiada para la edad en cuanto se corrija la deshidratación. Se recomienda la suplementación con zinc en los niños de países en vías de desarrollo.

Hidratación

Los niños, sobre todo los lactantes, son más susceptibles que los adultos a la deshidratación debido a los mayores requerimientos basales de líquidos y electrólitos por kilogramo y a que son dependientes de los demás para satisfacer estas demandas (tabla 366.13). *La deshidratación debe evaluarse y corregirse con rapidez, en 4-6 h según el grado de deshidratación y los requerimientos diarios estimados.* En caso de vómitos, se pueden administrar pequeños volúmenes de SRO inicialmente con un cuentagotas, una cucharilla o una jeringa, comenzando con tan solo 5 ml cada vez. El volumen se aumenta según la tolerancia. La SRO de baja osmolalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contiene 75 mEq de sodio, 64 mEq de cloruro, 20 mEq de potasio y 75 mmol de glucosa por litro, con una osmolaridad total de 245 mOsm/l, es el estándar de asistencia en la actualidad y es más eficaz que los líquidos domiciliarios. Los refrescos, los zumos de fruta, el té y otros líquidos domiciliarios no son adecuados para la rehidratación ni para el tratamiento de mantenimiento, porque tienen una concentración de glucosa y osmolalidades inapropiadamente altas y unas concentraciones de sodio bajas. En las tablas 366.12 y 366.13 se presenta un plan de evaluación clínica y una estrategia terapéutica para los niños con diarrea moderada o grave. La reposición para las pérdidas por vómitos o heces se describe en la tabla 366.13. La rehidratación oral también puede administrarse por una sonda nasogástrica si es preciso, aunque no es la vía habitual.

Un pequeño porcentaje de niños, incluidos los que tienen una deshidratación grave o los que no toleran líquidos orales, requieren rehidratación inicial intravenosa, pero la rehidratación oral es el modo de elección para la rehidratación y la reposición de las pérdidas continuas. En la tabla 366.13 se recogen los signos de deshidratación grave que podrían necesitar reanimación intravenosa. Entre las limitaciones para la SRO, se pueden citar el shock, la disminución del nivel de consciencia, el íleo, la invaginación, la intolerancia a los carbohidratos (rara), los vómitos graves y una producción abundante de heces (>10 ml/kg/h).

Alimentación enteral y selección de la dieta

La continuación de la lactancia materna y la realimentación con una dieta sin restricción apropiada para la edad en cuanto la deshidratación mejore o se haya resuelto ayuda a recuperarse del episodio. Los alimentos con carbohidratos complejos (arroz, trigo, patatas, pan y cereales), frutas frescas, carnes magras, yogur y verduras deberían reintroducirse mientras se administra SRO para reponer las pérdidas continuas por vómitos o heces

Tabla 366.13 Tratamiento con líquidos y nutricional de la diarrea

GRADO DE DESHIDRATACIÓN*	TRATAMIENTO DE REHIDRATACIÓN	REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS DURANTE EL MANTENIMIENTO†
Cierta deshidratación	Lactantes‡ y niños: SRO, 50-100 ml/kg en 3-4 h. Continuar lactancia materna. Después de 4 h, administrar alimentos cada 3-4 h a los niños que suelen recibir alimentos sólidos	Lactantes y niños: <10 kg de peso corporal: 50-100 ml de SRO por cada episodio diarreico o vómito, hasta ~500 ml/día >10 kg peso corporal: 100-200 ml SRO por cada episodio diarreico o vómito, hasta ~1 l/día Reposición de pérdidas según lo previo mientras continúe la diarrea o los vómitos
Deshidratación grave	Los lactantes malnutridos pueden beneficiarse de bolos frecuentes de menor volumen, de 10 ml/kg de peso corporal debido a la menor capacidad de aumentar el gasto cardiaco con una reanimación de mayor volumen Lactantes (<12 meses) y niños (12 meses a 5 años) sin malnutrición: administrar bolos de 20-30 ml/kg de solución cristaloide isotónica intravenosa (p. ej., suero salino isotónico) en 30-60 min. Repetir los bolos según se precise para restaurar una perfusión adecuada. Después, administrar 70 ml/kg en 2,5-5 h. (Obsérvese que los tiempos de infusión más lentos son para lactantes). Reevaluar al lactante o al niño con frecuencia y ajustar el ritmo de infusión si se precisa. Cambiar a SRO, leche materna y alimentación según se ha descrito en caso de cierta deshidratación, cuando el niño pueda beber, la perfusión sea adecuada y el estado mental sea normal. Ajustar los electrólitos y administrar dextrosa en función de los parámetros bioquímicos	Lactantes y niños: <10 kg de peso corporal: 50-100 ml de SRO por cada episodio diarreico o vómito, hasta ~500 ml/día >10 kg peso corporal: 100-200 ml de SRO por cada episodio diarreico o vómito, hasta ~l l/día Adolescentes y adultos: A demanda, hasta ~2 l/día Reponer pérdidas según las indicaciones previas mientras la diarrea o los vómitos persistan En caso de incapacidad de beber, administrar por sonda nasogástrica o administrar glucosa al 5% y suero salino fisiológico con 20 mEq/l de cloruro de potasio por vía i.v.

*Se dispone de varias escalas para clasificar la gravedad de la deshidratación en los niños pequeños, pero no existe un único método estándar validado. Obsérvese que los signos de deshidratación pueden estar enmascarados en caso de hipernatremia. La Organización Mundial de la Salud define una cierta deshidratación como la presencia de dos o más de los signos siguientes: inquietud/irritabilidad, ojos hundidos, bebe ansiosamente, sediento y recuperación lenta del pliegue cutáneo. La deshidratación grave se define como dos o más de los siguientes signos: letargo/inconsciencia, ojos hundidos, incapaz de beber/bebe con dificultad y recuperación muy lenta del pliegue cutáneo (>2 s).

†Una vez que la rehidratación se ha completado, se deben reanudar los líquidos de mantenimiento junto con una dieta normal apropiada para la edad, que se ofrecerá cada 3-4 h. Los niños que recibían previamente una fórmula con lactosa pueden tolerar el mismo producto en la mayoría de los casos. La fórmula diluida no parece conferir ningún beneficio.

‡Los lactantes alimentados con lactancia materna deberían continuar la lactancia durante toda la enfermedad.

Se puede administrar SRO a todos los grupos de edad, con cualquier causa de diarrea. Es seguro en presencia de hipernatremia, así como de hiponatremia (excepto en presencia de edema). Algunas formulaciones disponibles comercialmente que se pueden usar como SRO son Pedialyte Liters (Abbott Nutrition), CeraLyte (Cero Products) y Enfalac Lytren (Mead Johnson). Las bebidas populares que no deberían utilizarse para rehidratación son el zumo de manzana, Gatorade y los refrescos comerciales.

SRO, solución de rehidratación oral.

Modificada de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 52(RR-16):1–16, 2003; y de la Organización Mundial de la Salud. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses, ed 2. (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/).

y para mantenimiento. Los alimentos grasos o con una gran cantidad de azúcares simples (zumos, refrescos carbonatados) deberían evitarse. La densidad energética usual de cualquier dieta utilizada para el tratamiento de la diarrea debe ser de alrededor de 1 kcal/g, con la intención de proporcionar una ingesta de energía mínima de 100 kcal/kg/día y una ingesta proteica de 2-3 g/kg/día. En circunstancias seleccionadas, cuando sea problemática una ingesta adecuada de alimento denso en energía, también puede ser útil la adición de amilasa a la dieta mediante técnicas de germinación.

Si la dieta normal incluye fórmula para lactantes, no debería diluirse ni cambiarse a un preparado sin lactosa a menos que haya una malabsorción de lactosa evidente. Con la excepción de una intolerancia aguda a la lactosa en un pequeño subgrupo, la mayoría de los niños con diarrea son capaces de tolerar la leche y las dietas que contengan lactosa. *La retirada de la leche y su sustitución por formulaciones especializadas exentas de lactosa son innecesarias.* Aunque los niños con diarrea persistente no sean intolerantes a la lactosa, la administración de una carga de lactosa que supere 5 g/kg/día puede asociarse con unas tasas de diarrea mayores y de fracaso del tratamiento. Las estrategias alternativas para reducir la carga de lactosa al tiempo que se alimenta a los niños malnutridos con diarrea prolongada incluyen la adición de leche a los cereales, así como la sustitución de la leche por productos lácteos fermentados como el yogur.

En pocas ocasiones, cuando la intolerancia a la alimentación impide la administración de formulaciones basadas en leche de vaca o de leche entera, puede requerirse la administración de dietas especializadas sin leche, tales como la dieta a base de pollo desmenuzado o pasado por una licuadora o una formulación elemental. Aunque esta última es eficaz en algunos contextos, es inalcanzable en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Además de las formulaciones de arroz-lentejas, se ha demostrado que la adición de plátano verde o de pectina a la dieta es eficaz en el tratamiento de la diarrea persistente. La figura 366.7 presenta un algoritmo para el tratamiento de los niños con diarrea prolongada en los países en vías de desarrollo.

En los niños de países con rentas per cápita bajas o intermedias, donde la combinación de diarrea y malnutrición es máxima y donde el acceso a fórmulas de marcas registradas y a ingredientes concretos está limitado, debe promoverse el uso de alimentos locales adecuados para la edad en la mayoría de los casos de diarrea aguda. Incluso en los niños en los que podría ser necesario evitar la lactosa, pueden usarse dietas completas desde el punto de vista nutricional a base de ingredientes locales con la misma eficacia que las preparaciones comerciales o los ingredientes especializados. Estas mismas conclusiones también pueden aplicarse al tratamiento de los niños con diarrea persistente, aunque los datos son escasos.

Suplementación con zinc

La suplementación con zinc en niños con diarrea en los países en vías de desarrollo disminuye la duración y gravedad de la diarrea y podría evitar la recidiva en una gran proporción de casos. La administración de zinc para tratar la diarrea puede reducir de manera notable la mortalidad por cualquier causa en un 46% y los ingresos hospitalarios en un 23%. Además de mejorar las tasas de recuperación de la diarrea, la administración de zinc en contextos comunitarios aumenta el uso de la SRO y reduce la utilización inadecuada de antibióticos. Todos los niños mayores de 6 meses con diarrea aguda en áreas de riesgo deben recibir zinc oral (20 mg/día) en alguna forma a lo largo de 10-14 días durante y después de la diarrea. El papel del zinc en poblaciones bien nutridas, con sus reservas de zinc conservadas en países desarrollados es más incierto.

Tratamientos adicionales

El empleo de bacterias probióticas no patógenas para la prevención y el tratamiento de la diarrea ha sido satisfactorio en algunos contextos, aunque

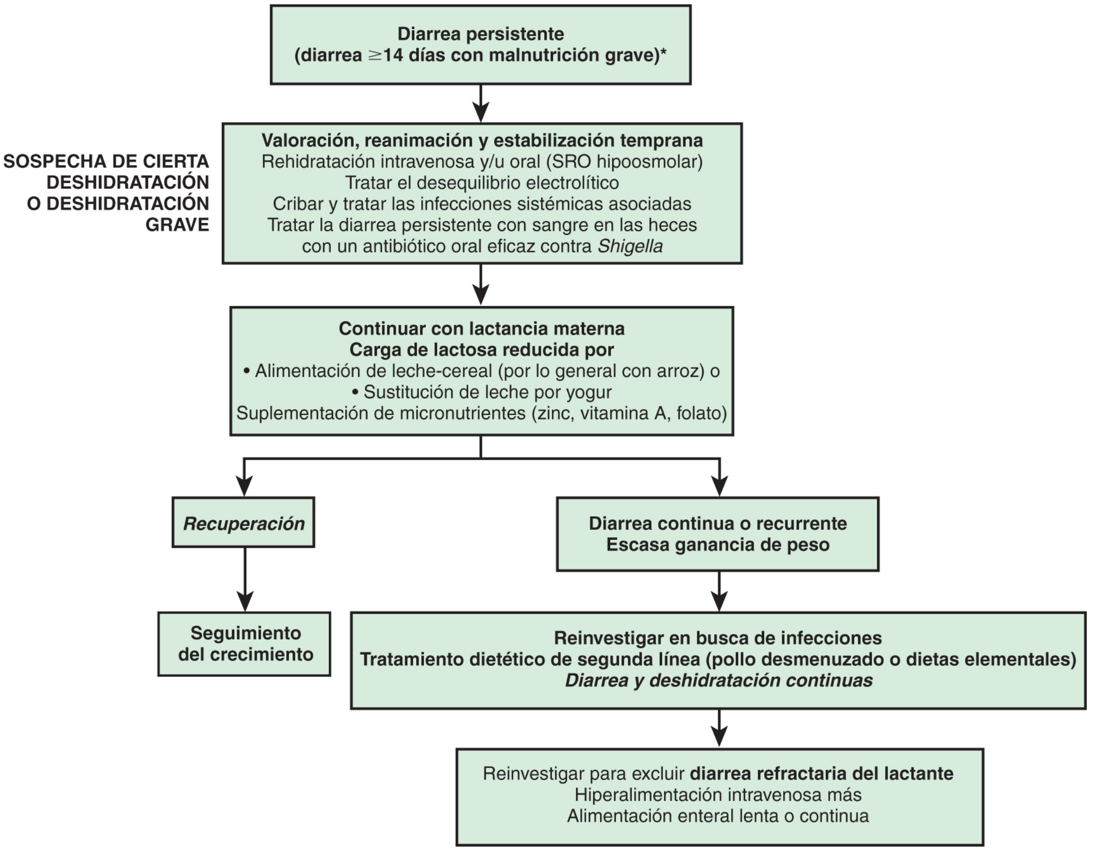

Fig. 366.7 Tratamiento de la diarrea persistente. SRO, solución de rehidratación oral. *Los niños con malnutrición grave requieren derivación urgente para hospitalización y tratamiento específico.

la evidencia no respalda recomendar su uso en todas las situaciones. Hay diversos microorganismos *(Lactobacillus, Bifidobacterium)* que tienen un buen registro de seguridad; no se ha estandarizado el tratamiento y no se ha identificado cuál es el microorganismo más eficaz (y seguro). Se ha demostrado que *Saccharomyces boulardii* es eficaz en la diarrea asociada a antibióticos y en la causada por *C. difficile*, y hay una cierta evidencia de que podría evitar la diarrea en guarderías. En dos ensayos aleatorizados y controlados con placebo a gran escala que evaluaron la eficacia de dos formulaciones de probióticos basados en *Lactobacillus,* no se logró reducir la puntuación de una escala de gravedad clínica en lactantes y niños preescolares canadienses con gastroenteritis aguda. *Lactobacillus rhamnosus GG* o un producto probiótico combinado que contenía *L. rhamnosus* R0011 y *L. helveticus* R0052 han demostrado una eficacia variable; la reducción es más evidente en casos de diarrea infantil por rotavirus.

El ondansetrón (preparado de absorción por la mucosa oral) reduce la incidencia de vómitos, lo que permite una rehidratación oral más eficaz, y está bien establecido en el tratamiento urgente de la GEA en contextos con abundantes recursos, donde reduce los requerimientos de líquidos intravenosos y la hospitalización. Debido a que los vómitos persistentes pueden limitar el uso de SRO, se puede administrar una única dosis sublingual de un comprimido soluble oral de ondansetrón (4 mg para los niños de 4-11 años y 8 mg para los mayores de 11 años [por lo general, 0,2 mg/kg]). Sin embargo, la mayoría de los niños no requieren un tratamiento antiemético específico; el uso cuidadoso de SRO suele ser suficiente. Los fármacos antipropulsivos (loperamida) están contraindicados en los niños con disentería y es probable que no tengan papel alguno en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda en niños por lo demás sanos. De modo similar, antieméticos como las fenotiazinas tienen poca utilidad y se asocian con efectos secundarios potencialmente graves (letargo, distonía, hipertermia maligna).

Tratamiento antibiótico

Un tratamiento antibiótico juicioso en las infecciones bacterianas sospechadas o demostradas puede reducir la duración y la intensidad de la enfermedad y evitar complicaciones (tabla 366.14). Varios factores justifican limitar su uso. En primer lugar, la mayoría de los episodios de GEA son autolimitados en niños por lo demás sanos. En segundo lugar, la prevalencia creciente de la resistencia a los antibióticos ha suscitado un uso restringido de estos fármacos. En tercer lugar, los antibióticos pueden empeorar el pronóstico, porque algunos estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico de la infección por ECTS aumenta el riesgo de SUH y prolonga la excreción de SNT sin mejorar el resultado clínico. Por tanto, los antibióticos se usan sobre todo para tratar las infecciones graves, evitar las complicaciones en huéspedes de alto riesgo, o limitar la diseminación de la infección. Se debería realizar la confirmación microbiológica (cultivo) de la etiología y un antibiograma antes del tratamiento, si es posible.

El tratamiento de la infección por *C. difficile* requiere una consideración especial. La suspensión del antibiótico responsable, si es posible, es el primer paso. Se debería instaurar un tratamiento antibiótico dirigido contra *C. difficile* si los síntomas son graves o persistentes. No se aconseja realizar el análisis de *C. difficile* en niños con diarrea menores de 2 años a menos que exista una evidencia sólida para implicar a esta bacteria como agente etiológico. Esta recomendación se basa en las tasas elevadas de infección asintomática con cepas toxigénicas y no toxigénicas y en la escasa frecuencia de manifestaciones clínicas características no atribuidas a otros patógenos en este grupo de edad. La vancomicina y el metronidazol orales durante 7-14 días (fármacos de primera línea) han mostrado una eficacia equivalente en un ensayo aleatorizado prospectivo; sin embargo, se prefiere el metronidazol debido al menor coste y a un potencial más reducido de inducir enterococos resistentes a vancomicina. El 20% de los adultos tratados por una diarrea por *C. difficile* tienen una recidiva, pero la frecuencia en niños se desconoce. La primera recidiva debería tratarse con otro ciclo de antibióticos en función de la gravedad de la enfermedad. Para la enfermedad recidivante, se ha propuesto un régimen en dosis descendente y/o pulsado de vancomicina oral durante 4-6 semanas. Si los síntomas no persisten, no es necesario realizar una prueba para comprobar la curación. El papel de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a *C. difficile* en niños no se ha establecido. El trasplante fecal se está evaluando para tratar la colitis persistente o recidivante por *C. difficile.* La *fidaxomicina* es un agente alternativo aprobado para pacientes ≥18 años de edad; se recomienda para el episodio inicial (grave y no grave) y las recidivas. La dosis adulta es de 200 mg/12 h durante 10 días por vía oral. El *bezlotoxumab,* un anticuerpo monoclonal contra las toxinas A y B de *C. difficile,* ha demostrado reducir la tasa de recidivas.

El tratamiento antibiótico para las infecciones parasitarias se muestra en la tabla 366.14.

Tabla 366.14 Tratamiento antibiótico para la diarrea infecciosa

MICROORGANISMO	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Shigella spp.	En países con renta per cápita alta, se recomienda un tratamiento juicioso para limitar la creciente resistencia a los antibióticos, porque la mayoría de los casos de shigelosis son autolimitados. El tratamiento debería reservarse para la enfermedad moderada o grave (necesidad de hospitalización, enfermedad sistémica o complicaciones), los pacientes inmunodeprimidos, o para evitar o mitigar los brotes en ciertos contextos (p. ej., guarderías o manipulación de alimentos). También hay que considerar el tratamiento de los pacientes con molestias significativas, enfermedades concurrentes intestinales, instituciones, o exposición doméstica a personas de alto riesgo. La OMS recomienda los antibióticos empíricos para todos los niños de países en vías de desarrollo con disentería asumiendo que la mayoría de los casos se deben a *Shigella*	*Primera línea:* • Ciprofloxacino* 15 mg/kg/día v.o. divididos en dos tomas diarias × 3 días; O • Ceftriaxona 50-100 mg/kg/día i.v. o i.m., en una toma diaria × 3 días para la enfermedad grave que requiera tratamiento parenteral; O • Azitromicina* 12 mg/kg una dosis el primer día, después 6 mg/kg una vez al día los días 2-4 (ciclo total: 4 días) *Segunda línea:* • Cefixima 8 mg/kg una vez al día durante 3 días; O • Trimetoprima-sulfametoxazol 4 mg/kg/día de TMP y 20 mg/kg/día de SMX dos veces al día durante 5 días (si se conoce la sensibilidad o probablemente basado en datos locales)
ECET	Diarrea acuosa en un viajero que vuelva de un área endémica que interfiera con actividades planificadas o que sea persistente	*Primera línea:* • Azitromicina* 12 mg/kg una dosis el primer día, después 6 mg/kg una vez al día los días 2 y 3 (ciclo total: 3 días) *Segunda línea:* • Ciprofloxacino* 15 mg/kg/día v.o. divididos en dos tomas × 3 días
ECTS	Evitar los antibióticos y los fármacos antipropulsivos	
Salmonella, no tifoidea	Los antibióticos para la gastroenteritis no complicada en los huéspedes sin otras patologías son ineficaces y pueden prolongar la excreción, por lo que no se recomiendan El tratamiento debería reservarse para la infección en lactantes menores de 3 meses y pacientes con inmunodepresión, neoplasias malignas, enfermedad GI crónica, colitis grave, anemia hemolítica, o infección por VIH La mayoría de las cepas son multirresistentes a antibióticos	Véase el tratamiento de *Shigella*. Los pacientes sin bacteriemia pueden recibir tratamiento oral durante 5-7 días. Los pacientes con bacteriemia (demostrada o hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos en un huésped de alto riesgo) deberían recibir tratamiento parenteral durante 10-14 días. Las infecciones invasivas focales o diseminadas (p. ej., osteomielitis, meningitis) y los pacientes bacteriémicos con VIH/SIDA deberían recibir tratamiento parenteral durante 4-6 semanas
Yersinia spp.	No se suelen requerir antibióticos para la diarrea, que suele ser autolimitada y los beneficios clínicos de los antibióticos no se han establecido La bacteriemia y las infecciones invasivas focales deberían tratarse El tratamiento con deferoxamina debería suspenderse en las infecciones graves o con bacteriemia asociada	Para la bacteriemia o las infecciones invasivas focales, utilizar cefalosporinas de tercera generación. También se pueden considerar el carbapenem, la doxiciclina (para niños ≥8 años) más un aminoglucósido, TMP-SMX, o una fluoroquinolona en dosis recomendadas para la sepsis. Comenzar por vía i.v. y después cambiar a v.o. cuando el paciente esté clínicamente estable, para un ciclo total de 2-6 semanas
Campylobacter spp.	La disentería, la gastroenteritis moderada y grave o con riesgo de enfermedad grave (p. ej., anciano, embarazada o inmunodeprimido) y la bacteriemia o la infección invasiva focal deberían tratarse. El tratamiento de la gastroenteritis parece eficaz si se administra en los 3 días posteriores al inicio de la enfermedad	*Para la gastroenteritis o la disentería:* • Eritromicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 5 días; O • Azitromicina v.o. 10 mg/kg/día × 3 días *Para la bacteriemia o la infección invasiva focal:* • Considerar macrólidos parenterales o carbapenemes hasta disponer de los resultados del antibiograma. La resistencia a las fluoroquinolonas es >50% en algunas zonas del mundo
Clostridium difficile	Colitis • Interrumpir los antibióticos causales si es posible; • Se sugiere consultar con el servicio de enfermedades infecciosas si es persistente o recidivante	*Primera línea (colitis leve-moderada)* • Metronidazol v.o. 30 mg/kg/día divididos cada 6-8 h × 10 días; máx. 500 mg/dosis; O • Vancomicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 6 h × 10 días, máx. 125 mg/dosis *Segunda línea (colitis grave)* • Vancomicina v.o. 40 mg/kg/día divididos cada 6 h × 10 días, máx. 500 mg/dosis; O • En caso de íleo, administrar la misma dosis v.r. como 500 mg/100 ml de suero salino fisiológico en enema de retención con o sin metronidazol i.v. 30 mg/kg/día divididos cada 8 h × 10 días, máx. 500 mg/dosis • La fidaxomicina aún no está aprobada para niños; véase el texto
Entamoeba histolytica	Tratar las siguientes situaciones: • Excretores asintomáticos de quistes • Enfermedad intestinal leve o moderada • Enfermedad grave intestinal o extraintestinal (incluidos abscesos hepáticos)	*Excretores asintomáticos de quistes:* • Yodoquinol v.o. 30-40 mg/kg/día, máx. 2 g, divididos cada 6 h × 20 días; O • Paromomicina v.o. 25-35 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días; *Enfermedad intestinal leve o moderada y enfermedad intestinal o extraintestinal grave:* • Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7-10 días; O • Tinidazol v.o. 50 mg/kg, dosis única, máx. 2 g (para niños ≥3 años) × 3 días, O 5 días para la enfermedad grave SEGUIDO DE (para prevenir la recidiva) • Yodoquinol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 20 días; O • Paromomicina v.o. 25-35 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días

(Continúa)

Tabla 366.14 Tratamiento antibiótico para la diarrea infecciosa *(cont.)*

MICROORGANISMO	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Giardia intestinalis	Síntomas persistentes	• Tinidazol v.o. 50 mg/kg, dosis única, máx. 2 g (para niños ≥ 3 años); O • Nitazoxanida v.o.; O – 1-3 años: 100 mg/12 h × 3 días – 4-11 años: 200 mg/12 h × 3 días – Mayores de 11 años: 500 mg/12 h × 3 días • Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7 días (máx. 250 mg por dosis)
Cryptosporidium spp.	Tratar a los huéspedes inmunodeprimidos e infectados por el VIH, aunque la eficacia es dudosa Puede que el tratamiento no sea necesario en huéspedes no inmunodeprimidos	*Niños inmunocompetentes:* • Nitazoxanida, al igual que para *Giardia* *Trasplantes de órgano sólido:* • Nitazoxanida, al igual que para *Giardia,* × ≥14 días; reducir la inmunosupresión si es posible y considerar la paromomicina combinada con azitromicina para los síntomas graves o el fracaso del tratamiento *Niños infectados por el VIH:* • El tratamiento antirretroviral combinado es el tratamiento primario • Nitazoxanida, al igual que para *Giardia,* generalmente durante 3-14 días, mientras se espera la recuperación de los linfocitos CD4; O • Considerar paromomicina sola o combinada con azitromicina en casos graves o si fracasa el tratamiento
Cyclospora spp *Isospora belli* (ahora denominada *Cystoisospora belli*)	Todos los niños sintomáticos	TMP 5 mg/kg/día y SMX 25 mg/kg/día v.o. divididos cada 12 h × 7-10 días (los niños infectados por el VIH pueden requerir ciclos más largos)
Blastocystis hominis	La relevancia de *B. hominis* como causa de enfermedad es controvertida, por lo que el tratamiento debería reservarse para quienes tengan síntomas sugestivos y no presenten otro patógeno que pudiese ser la causa	• Metronidazol v.o. 30-40 mg/kg/día divididos cada 8 h × 7-10 días; O • Nitazoxanida, como para *Giardia;* O TMP-SMX como para *Cyclospora;* O Tinidazol, como para *Giardia*

ECEI, *Escherichia coli* enteroinvasiva; ECEP, *E. coli* enteropatógena; ECET, *E. coli* enterotoxígena; GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; máx., máximo; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMX, sulfametoxazol; TMP, trimetoprima; v.r., vía rectal.

*La azitromicina y las fluoroquinolonas deberían evitarse en pacientes que tomen el antipalúdico artemeter. Estos fármacos pueden prolongar el intervalo QT en el ECG y causar arritmias.

PREVENCIÓN

Promoción de la lactancia materna exclusiva

La lactancia materna exclusiva (ausencia total de administración de otro líquido o alimento durante los primeros 6 meses de vida) protege a los lactantes pequeños de la enfermedad diarreica al potenciar la inmunidad pasiva y por la reducción de la ingesta de alimento y agua potencialmente contaminados. En los países en vías de desarrollo, la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida se considera ampliamente como una de las intervenciones más eficaces para reducir el riesgo de mortalidad infantil prematura y puede evitar el 12% de todos los fallecimientos de niños menores de 5 años. La suplementación con vitamina A reduce la mortalidad de cualquier causa un 25% y la mortalidad específica de la diarrea un 30%.

Inmunización frente a rotavirus

Se han aprobado tres vacunas orales vivas contra rotavirus: la vacuna humana-bovina pentavalente G1, G2, G3, G4, P[8] de tres dosis (RotaTeq), la vacuna humana monovalente G1P[8] de dos dosis (ROTARIX) y la vacuna humana-bovina monovalente 116E G6P[11] de tres dosis (Rotavax). Las vacunas han permitido unas reducciones sustanciales de las hospitalizaciones asociadas a rotavirus y a todas las causas para la enfermedad diarreica tanto en lactantes vacunados (protección directa) como en personas no vacunadas (protección indirecta o «de rebaño»), así como unas reducciones de las consultas por diarrea menos grave causada por rotavirus. En algunos países, se han demostrado reducciones de la mortalidad por diarrea de cualquier causa.

La inclusión en los programas vacunales se ha diferido en los contextos de recursos bajos, donde se produce el mayor número de casos de enfermedad grave y de muertes; sin embargo, Gavi (Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización) ha apoyado la introducción de la vacuna contra rotavirus en más de 40 países hasta el momento. Aunque la eficacia de la vacuna contra la GEA grave por rotavirus es menor (50-64%) en los países con altos recursos, el número de GEA graves por rotavirus que se previene por cada niño vacunado es mayor, debido a la tasa basal sustancialmente mayor de gastroenteritis grave por rotavirus en los países en vías de desarrollo. Se han descrito casos de infección por rotavirus asociada a la vacuna (virus vivo) en niños con inmunodeficiencia combinada grave, pero se ha demostrado la seguridad de la vacuna en poblaciones infectadas por el VIH.

En muchos países, se dispone de dos vacunas aprobadas contra el **cólera** inactivadas y por vía oral (Dukoral para niños a partir de 2 años y ShanChol para niños a partir de 1 año), pero en la actualidad no tienen indicaciones específicas en contextos endémicos y epidémicos en los que podrían reducir la carga de diarrea grave y la mortalidad en niños pequeños. Para los viajeros, recientemente se ha aprobado una vacuna oral viva contra el cólera en monodosis (Vaxchora) para adultos en Estados Unidos. Además, se dispone de dos tipos de vacuna contra la fiebre tifoidea: una vacuna polisacárida que se administra por vía intramuscular y que puede usarse en niños mayores de 2 años (Vivotif) y una vacuna viva atenuada por vía oral que se puede administrar en niños mayores de 6 años (Typhim Vi). Desde hace poco, se dispone de vacunas polisacáridas conjugadas contra la fiebre tifoidea que podrían utilizarse en niños menores de 2 años. En 2018, la Organización Mundial de la Salud publicó unas recomendaciones para el uso de esta vacuna en lactantes y niños a partir de 6 meses que viviesen en áreas endémicas, con campañas de vacunación de rescate, si es posible, para niños de hasta 15 años. La vacuna aún no está disponible en Estados Unidos ni en Europa.

Mejora del agua y de las instalaciones sanitarias y promoción de la higiene personal y doméstica

Gran parte de la reducción de la prevalencia de la diarrea en el mundo desarrollado se debe a la mejora de los estándares de higiene, saneamiento y abastecimiento de aguas. Como dato llamativo, se estima que el 88% de todas las muertes por diarrea en todo el mundo pueden atribuirse a agua no segura, saneamiento inadecuado y mala higiene. El lavado de las manos con jabón y la seguridad en el desecho de los excrementos pueden reducir el riesgo de diarrea un 48% y un 36%, respectivamente y se estima que la mejora de la calidad del agua produce una reducción del 17%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

366.1 Diarrea del viajero

Karen L. Kotloff

La diarrea del viajero es una complicación común de los visitantes a países en vías de desarrollo y está causada por diversos patógenos, dependientes en parte de la estación y de la región visitada. Es la causa más frecuente (28%) de problema sanitario asociado a viajes en la infancia. La diarrea del viajero puede manifestarse con diarrea acuosa o con disentería. Sin tratamiento, el 90% de los casos se resuelven en una semana y el 98% en un mes tras el inicio. Algunos individuos desarrollan una diarrea más grave o persistente y se deshidratan o presentan malestar general y pueden experimentar complicaciones sistémicas, como bacteriemia y perforación intestinal. Los niños menores de 2 años tienen un riesgo mayor de presentar diarrea del viajero, así como una enfermedad más grave. Según FoodNet, los patógenos identificados con más frecuencia en viajeros en Estados Unidos fueron *Campylobacter* (42%), SNT (32%) y *Shigella* (13%). ECET y los protozoos intestinales (*G. intestinalis* y *E. histolytica*) también son importantes.

TRATAMIENTO

Para los lactantes y niños, la rehidratación, según se describe en el capítulo 366, es apropiada, seguida de una dieta estándar. Los adolescentes y los adultos deben aumentar la ingesta de líquidos ricos en electrólitos. El caolín-pectina, los anticolinérgicos, *Lactobacillus* y el salicilato de bismuto no son tratamientos eficaces. La loperamida, un fármaco antipropulsivo y antisecretor, reduce el número de deposiciones en los niños de mayor edad con diarrea acuosa y mejora el pronóstico cuando se combina con antibióticos en la diarrea del viajero, pero no debe utilizarse en los pacientes febriles o tóxicos con disentería, o en aquellos con diarrea sanguinolenta ni en niños menores de 6 años.

La eficacia de los antibióticos depende de los patógenos y de su perfil de sensibilidad. A la hora de elaborar un plan de tratamiento, se deben sopesar los posibles efectos secundarios frente al tratamiento necesario para una enfermedad breve y autolimitada como es la diarrea del viajero. Los antibióticos no se recomiendan para la diarrea leve que es tolerable, no resulta molesta y no interfiere con las actividades planificadas. Cuando se requiere tratamiento empírico en el extranjero, se recomienda la azitromicina para los niños pequeños. Las fluoroquinolonas se recomiendan para los niños mayores y los adultos como tratamiento de segunda línea, así como para los más pequeños. Un tratamiento de corta duración (3 días) es eficaz. Los viajeros deben recordar que la diarrea puede ser un síntoma de otras enfermedades graves, como el paludismo. Por tanto, si la diarrea persiste o si aparecen otros síntomas, como fiebre, los viajeros deben buscar atención médica. Para obtener información actualizada sobre los patógenos locales y sus patrones de resistencia, puede consultarse la página de internet www.cdc.gov/travel.

Si el paciente ha regresado a casa con diarrea, se puede realizar una evaluación microbiológica antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Una diarrea prolongada debería motivar que se realicen más estudios sobre posibles infecciones parasitarias o SNT. Los antibióticos profilácticos para los viajeros no se recomiendan.

PREVENCIÓN

En la consulta previa al viaje, se debería aconsejar a los cuidadores sobre la prevención de la diarrea, los signos, síntomas y tratamiento de la deshidratación, así como sobre el uso de la SRO. La SRO y los antibióticos apropiados para la edad deberían incluirse en un botiquín convencional. Los viajeros deberían beber bebidas embotelladas o enlatadas, o agua hervida. Deben evitar el hielo, las ensaladas y las frutas que no hayan pelado ellos mismos. Si es posible, los alimentos se deben tomar calientes. El pescado crudo o semicrudo constituye un riesgo, al igual que comer en un restaurante en lugar de en una casa particular. Las piscinas y otros sitios acuáticos recreativos también pueden estar contaminados.

No se recomienda la quimioprofilaxis rutinaria para los niños o adultos previamente sanos. Sin embargo, los viajeros deberían llevar azitromicina (menores de 16 años) o ciprofloxacino (mayores de 16 años) y comenzar con tratamiento antibiótico si desarrollan diarrea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 367

Diarrea crónica

Anat Guz-Mark y Raanan Shamir

DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La diarrea **crónica** se define como un volumen de heces mayor de 10 g/kg/día en lactantes/niños pequeños y mayor de 200 g/día en niños mayores con una duración de 4 semanas. La diarrea **persistente** comienza de forma aguda, pero dura más de 14 días. En la práctica, esto significa evacuar deposiciones sueltas o acuosas más de 3 veces al día. *Despertarse por la noche para defecar suele ser un signo de una diarrea de causa orgánica.* Su epidemiología responde a 2 patrones diferentes. En los países en vías de desarrollo, la diarrea crónica suele deberse a una infección intestinal que dura más de lo esperado. Este síndrome suele definirse como una **diarrea prolongada (persistente)** y no hay una distinción clara entre esta y la diarrea crónica. En los países con un nivel socioeconómico elevado, la diarrea crónica es menos habitual y su etiología es más variada, con un patrón relacionado con la edad. El pronóstico de la diarrea depende de su causa y oscila desde afecciones benignas y autolimitadas, como la diarrea de los niños pequeños, hasta enfermedades congénitas graves, como la enfermedad por inclusión microvellosa, que puede causar un fracaso intestinal progresivo.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la diarrea suelen dividirse en **secretores** y **osmóticos,** pero *a menudo intervienen ambos*. Además, pueden contribuir *trastornos inflamatorios y de la motilidad*. La diarrea secretora suele asociarse con grandes volúmenes de heces acuosas y persiste cuando se retira la alimentación oral. La diarrea osmótica depende de la alimentación oral y los volúmenes de heces no suelen ser tan masivos como en la forma secretora (fig. 367.1).

La **diarrea secretora** se caracteriza por flujos activos de agua y electrólitos hacia la luz intestinal, que son secundarios a la inhibición de la absorción neutra de NaCl en los enterocitos de las microvellosidades o a un incremento de la secreción electrógena de cloruro en las células de las criptas secretoras debida a la apertura del canal de cloruro regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El resultado es una mayor secreción desde las criptas que la absorción en las vellosidades, que persiste durante el ayuno. Los otros componentes de la maquinaria secretora de iones en el enterocito son: 1) el cotransportador Na-K-2Cl para la entrada de cloruro en el enterocito, 2) la bomba Na-K (que reduce la concentración intracelular de Na^+, lo que determina el gradiente que dirige una mayor entrada de Na^+) y 3) el canal

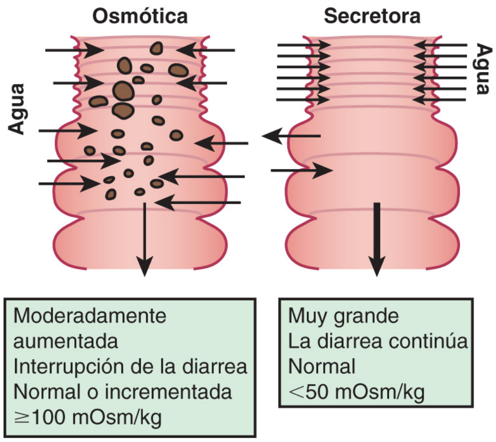

Fig. 367.1 Vías de diarrea osmótica y secretora. La diarrea osmótica se debe a una lesión funcional o estructural del epitelio intestinal. Los solutos no absorbidos y con actividad osmótica arrastran agua hacia la luz. La osmolalidad de las heces y el hiato iónico suelen estar aumentados. La diarrea se interrumpe en los niños cuando no comen. En la diarrea secretora, los iones se bombean de forma activa al intestino por la acción de secretagogos exógenos y endógenos. Por lo general, no existe una lesión intestinal. La osmolalidad y el hiato iónico están dentro del rango de referencia. Se pierden grandes volúmenes de heces con independencia de la ingesta alimentaria.

Tabla 367.1 Principales etiologías de diarrea crónica en niños mayores y menores de 2 años

ETIOLOGÍA	MENORES DE 2 AÑOS	MAYORES DE 2 AÑOS
Infecciones	+++	+++
Síndrome postenteritis	+++	+++
Inmunodeficiencia	++	Rara
Enfermedad celíaca	+++ (tras la introducción del gluten)	+++
Alergia alimentaria	+++	+
Enfermedad inflamatoria intestinal	+ (rara)	+++
Insuficiencia pancreática	++	++
Colestasis e insuficiencia de ácidos biliares	++	++
Fibrosis quística	++	+
Intolerancia a la lactosa	++ (sobre todo postinfecciosa)	+++
Linfangiectasia intestinal	+	+
Trastornos de la motilidad	++	Raros
Síndrome del intestino corto	+++	+
Diarrea de los niños pequeños y funcional	++	++
Ingesta excesiva de zumos de frutas y líquidos	++	++
Trastornos diarreicos congénitos, incluidos los defectos estructurales de los enterocitos y los síndromes de malabsorción enzimáticos o de transporte	++	Improbables

selectivo de K^+ (que permite al K^+, una vez que ha entrado en la célula junto con el Na^+, volver al líquido extracelular).

La secreción electrógena está inducida por un incremento de la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), guanosina monofosfato cíclico (GMPc) o calcio en respuesta a las enterotoxinas microbianas, o a moléculas endógenas endocrinas o no endocrinas, como las citocinas inflamatorias. Otro mecanismo de diarrea secretora es la inhibición de la vía electroneutra acoplada al NaCl, que implica los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^-. Los defectos de los genes de estos intercambiadores son responsables de la diarrea congénita de Na^+ y Cl^-, respectivamente.

La **diarrea osmótica** se debe a la presencia de nutrientes no absorbidos en la luz intestinal, debido a uno o más de los siguientes mecanismos: 1) lesión intestinal (como en las infecciones entéricas), 2) reducción de la superficie de absorción funcional (como en la enfermedad celíaca), 3) déficit de una enzima digestiva o transportadora de nutrientes (como en la deficiencia de lactasa), 4) disminución del tiempo de tránsito intestinal (como en la diarrea funcional) y 5) sobrecarga de nutrientes que supera la capacidad digestiva (p. ej., sobrealimentación, sorbitol de los zumos de frutas). Con independencia del mecanismo, la fuerza osmótica generada por los solutos no absorbidos arrastra el agua a la luz intestinal. Un ejemplo de diarrea osmótica es la intolerancia a la lactosa. La lactosa, si no se absorbe en el intestino delgado, alcanza el colon, donde se fermenta hasta producir ácidos orgánicos de cadena corta, liberando hidrógeno que se detecta en la prueba del aliento de lactosa, lo que genera una sobrecarga osmótica. Otro factor de riesgo para la diarrea osmótica crónica que suele observarse en pacientes con síndrome de intestino irritable asociado a diarrea son los alimentos que contienen oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables.

En muchos niños, la diarrea crónica puede deberse a la combinación de varios mecanismos.

ETIOLOGÍA

En la tabla 367.1 se resumen las etiologías principales de la diarrea crónica en los lactantes y niños.

Infecciosa

Las **infecciones entéricas** son la causa más frecuente con gran diferencia de diarrea persistente o crónica en los países en vías de desarrollo e industrializados, pero el pronóstico suele ser bastante diferente. En los primeros, otros procesos asociados, como VIH/SIDA, paludismo o tuberculosis, provocan malnutrición que altera la respuesta inmunitaria del niño, potenciando de este modo la probabilidad de que se prolongue la diarrea o de que se adquiera otra infección entérica. En los niños con VIH/SIDA, la infección viral deteriora por sí misma la función inmunitaria y puede desencadenar un círculo vicioso con malnutrición. Las infecciones secuenciales con el mismo patógeno o con otros diferentes también pueden causar diarrea crónica. *Escherichia coli* enteroadhesiva y *Giardia lamblia* se han implicado en la diarrea crónica en los países *en vías de desarrollo,* mientras que en los países *desarrollados,* la diarrea infecciosa crónica suele seguir una evolución benigna y la etiología suele ser viral, sobre todo por rotavirus y norovirus (tabla 367.2).

Tabla 367.2 Lista comparativa de patógenos prevalentes y cuadros en niños con diarrea infecciosa persistente en países industrializados y en vías de desarrollo

MICROORGANISMO/ENFERMEDAD	
PAÍSES INDUSTRIALIZADOS	**PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO**
Clostridium difficile *Escherichia coli* enteroagregativa	*E. coli* enteroagregativa *E. coli* atípica *Shigella* *E. coli* productora de enterotoxina termoestable/termolábil
Astrovirus Norovirus Rotavirus* Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) Síndrome de diarrea postenteritis	Rotavirus* *Cryptosporidium* *Giardia lamblia* Esprúe tropical

*Más frecuentes en países industrializados que en países en vías de desarrollo como patógeno de diarrea crónica.

La diarrea crónica en viajeros a países en vías de desarrollo o expatriados de ellos puede depender del país de origen. Sin embargo, los patógenos comunes son *E. coli., Shigella, Campylobacter, Salmonella* y los virus entéricos. Otros patógenos menos frecuentes son las amebas, *Strongyloides* y el esprúe tropical.

Los microorganismos oportunistas provocan diarrea de forma exclusiva, más grave o por periodos más prolongados, en poblaciones específicas, como los niños inmunodeprimidos. Determinados patógenos causan diarrea crónica o exacerbaciones en numerosas enfermedades crónicas. *Clostridium difficile* o citomegalovirus actúan como patógenos oportunistas en pacientes oncológicos y en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias. *Cryptosporidium* puede inducir una diarrea prolongada grave en pacientes con SIDA.

El **sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado** produce una diarrea crónica por una interacción directa entre el microorganismo y el enterocito o por la desconjugación y dihidroxilación de las sales biliares y

la hidroxilación de los ácidos grasos, debido a una proliferación anómala de las bacterias en el intestino proximal.

El **síndrome diarreico postenteritis** (cap. 364.4) es una afección clínico anatomopatológica en la que la lesión de la mucosa del intestino delgado persiste después de una gastroenteritis aguda. La sensibilización a antígenos alimentarios, una deficiencia secundaria de disacaridasa, infecciones persistentes, la reinfección con un patógeno entérico, o los efectos adversos de la medicación pueden ser responsables del síndrome diarreico postenteritis, al parecer por disregulación de la microbiota intestinal. La diarrea funcional, que puede guardar relación con la patogenia del síndrome de intestino irritable, puede deberse a complicaciones de una gastroenteritis aguda.

Inflamatoria/inmunológica

La **enfermedad celíaca** (cap. 364.2) es una intolerancia permanente al gluten que tiene una base genética y que afecta a alrededor de 1/100 personas, dependiendo del origen geográfico. En el huésped genéticamente susceptible, la gliadina, la proteína principal del gluten, reacciona con el sistema inmunitario para inducir atrofia vellositaria. Una reducción de la superficie de absorción intestinal es responsable de la diarrea en la enfermedad celíaca, que es reversible si se instaura una dieta estricta sin gluten.

La **alergia alimentaria (sobre todo alergia a las proteínas de la leche de vaca,** cap. 176) puede manifestarse como diarrea crónica durante la lactancia. Una respuesta inmunitaria anómala a las proteínas alimentarias puede causar una proctitis/colitis o una enteropatía. La **gastroenteritis eosinofílica** se caracteriza por infiltración eosinofílica de la pared intestinal y muestra una asociación estrecha con la atopia. Sin embargo, mientras que la diarrea en la alergia alimentaria responde a la retirada del alimento responsable, esto no siempre sucede en la gastroenteritis eosinofílica, en la que podría necesitarse inmunosupresión.

Las enfermedades intestinales inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enfermedad intestinal inflamatoria indeterminada, son causas destacadas de diarrea crónica, que a menudo se asocian a dolor abdominal, elevación de marcadores inflamatorios y aumento de las concentraciones de calprotectina o lactoferrina (v. cap. 362). La edad de inicio de la enfermedad intestinal inflamatoria es amplia, y se han descrito casos infrecuentes en el primer mes de vida, pero el pico de incidencia en la infancia se produce durante la adolescencia. La gravedad de los síntomas es sumamente variable, con un patrón caracterizado por periodos prolongados de bienestar, seguidos de exacerbaciones.

Los **procesos autoinmunes** pueden afectar al epitelio intestinal de forma aislada o en asociación con síntomas extraintestinales. La **enteropatía autoinmune** se asocia con la producción de anticuerpos antienterocito y anti-célula caliciforme, sobre todo inmunoglobulina A, pero también inmunoglobulina G, dirigidos contra los componentes del borde en cepillo o el citoplasma del enterocito, así como por una respuesta autoinmunitaria celular con activación de los linfocitos T de la mucosa. El **síndrome IPEX** (disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X) se asocia con mutaciones génicas variables y fenotipos de diarrea crónica (en el cap. 364.3 se describe con más detalle la enteropatía autoinmune y el síndrome IPEX).

La **inmunodeficiencia** puede presentarse como una diarrea crónica en la infancia. En estos casos (p. ej., inmunodeficiencia combinada grave o SIDA), el niño se puede infectar por un patógeno oportunista, puede presentar una diarrea persistente debido a un patógeno que suele causar una gastroenteritis aguda, o puede infectarse por varios patógenos diferentes recidivantes que provocan una lesión de la mucosa intestinal. Otros defectos inmunorreguladores, observados en pacientes con agammaglobulinemia, deficiencia aislada de inmunoglobulina A e inmunodeficiencia común variable, pueden causar una diarrea infecciosa persistente.

Deficiencia pancreática

La diarrea crónica puede ser una manifestación de una mala digestión debida a **trastornos pancreáticos** exocrinos (v. caps. 376 y 378.2). En la mayoría de los pacientes con **fibrosis quística,** la insuficiencia pancreática provoca malabsorción de grasas (esteatorrea) y proteínas. En el **síndrome de Shwachman-Diamond,** la hipoplasia pancreática exocrina puede asociarse a neutropenia, cambios óseos y pérdida intestinal de proteínas. Los defectos enzimáticos pancreáticos específicos aislados causan malabsorción de grasas y/o proteínas. La pancreatitis familiar, asociada a una mutación del gen del tripsinógeno, puede asociarse a insuficiencia pancreática y diarrea crónica. Las mutaciones en *CFTR, CTRC, PRSS1, PRSS2, SPINK1* y *SPINK5* se asocian a pancreatitis hereditaria.

Trastornos del hígado y de los ácidos biliares

Los trastornos hepáticos y la **colestasis** pueden causar una disminución de las sales biliares, lo que provoca malabsorción de grasas y causa diarrea crónica en forma de esteatorrea. La pérdida de ácidos biliares puede asociarse a enfermedades del íleon terminal, como enfermedad de Crohn o a una afección tras una resección ileal. En la **malabsorción primaria de ácidos biliares,** los recién nacidos y los lactantes de corta edad presentan diarrea crónica y malabsorción de grasa debido a mutaciones del transportador ileal de ácidos biliares. Además de la malabsorción de grasas, la pérdida de ácidos biliares por la luz intestinal es una forma de diarrea secretora por sí misma (denominada **diarrea colorreica,** que suele asociarse a una dermatitis del pañal significativa).

Malabsorción de carbohidratos

Algunas mutaciones genéticas raras (caps. 364.9 y 364.11) pueden causar malabsorción de carbohidratos. Lo más frecuente es que la **intolerancia a la lactosa** sea *secundaria* a una deficiencia de lactasa causada por una lesión de la mucosa intestinal (por lo general como parte de un síndrome postenteritis, que es un proceso autolimitado). Dependiendo de la etnicidad, una pérdida progresiva y relacionada con la edad de la actividad de lactasa puede comenzar alrededor de los 7 años. Afecta a alrededor del 80% de la población de raza no blanca y la hipolactasia adquirida puede ser responsable de diarrea crónica en niños mayores que toman leche de vaca (deficiencia de lactasa de tipo adulto).

De forma similar, la **malabsorción de fructosa** es frecuente en los países occidentales, con estimaciones de hasta el 40% de la población. Estas personas no pueden absorber la fructosa y suelen desarrollar distensión y dolor abdominales, diarrea y flatulencia. No suelen tener hepatopatía. Esto contrasta con la **intolerancia hereditaria a la fructosa,** un trastorno genético infrecuente con una incidencia estimada de 1/20.000-30.000. Esta enfermedad se asocia con mutaciones del gen *ASDOB,* que codifica la enzima aldolasa B, que se encuentra sobre todo en el hígado e interviene en el metabolismo de la fructosa. Las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa pueden tener náuseas, dolor/distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoglucemia. La ingestión continua de fructosa provoca *hepatomegalia* y, en última instancia, cirrosis.

Enteropatía perdedora de proteínas

La diarrea crónica puede ser la manifestación de una obstrucción del drenaje linfático intestinal responsable de una enteropatía perdedora de proteínas con esteatorrea, diarrea y linfopenia. Aparte de la **linfangiectasia intestinal,** muchas enfermedades que causan lesión de la mucosa intestinal también pueden provocar una enteropatía perdedora de proteínas, que se caracteriza por hipoproteinemia y elevación de la α_1-antitripsina fecal (v. cap. 364.3).

Trastornos de la motilidad

Dentro de los trastornos de motilidad intestinal están el desarrollo y la función anormales del sistema nervioso entérico, como la **enfermedad de Hirschsprung** y la **seudoobstrucción intestinal crónica** (que abarca las formas neurógena y miógena). Otros trastornos de la motilidad pueden ser secundarios a procesos extraintestinales, como el *hipertiroidismo* y la *esclerodermia.* Los trastornos de la motilidad se asocian con estreñimiento o diarrea, o con ambos, pero el primero suele dominar el cuadro clínico.

Síndrome del intestino corto

El síndrome del intestino corto es la etiología individual más frecuente de fracaso intestinal en pediatría (cap. 364.7). Muchas anomalías intestinales, como las estenosis, la atresia segmentaria, la gastrosquisis y la malrotación pueden requerir una resección quirúrgica, pero la causa primaria más frecuente de intestino corto es la enterocolitis necrotizante. En raras ocasiones, un niño puede nacer con intestino delgado corto congénito. En estas afecciones, el intestino residual puede ser insuficiente para realizar sus funciones de digestión y absorción, lo que provoca diarrea crónica grave, malnutrición y fallo de medro y requiere tratamiento a largo plazo con nutrición parenteral.

Diarrea inespecífica, incluida la diarrea de los niños pequeños

La etiología más benigna y frecuente de diarrea crónica es la diarrea crónica inespecífica, que engloba la **diarrea funcional** (o **diarrea de los niños pequeños**) en los menores de 4 años de edad y el **síndrome del intestino irritable** a partir de los 5 años. Es la causa principal de diarrea crónica en niños por lo demás sanos. La diarrea de los niños pequeños se define por la expulsión diaria indolora recidivante de 4 o más defecaciones no formadas de gran volumen, durante 4 semanas o más, con inicio en la lactancia o en los años preescolares. No suele haber defecación nocturna. El niño no parece afectado por la diarrea, no hay signos de fallo de medro y los síntomas se resuelven espontáneamente en la edad escolar.

La diarrea también puede deberse a una **ingesta excesiva de líquidos y de hidratos de carbono no absorbibles.** Si la ingesta de líquidos del niño es mayor de 150 ml/kg/24 h, dicha ingesta debería reducirse a no más de 90 ml/kg/24 h para reducir la frecuencia y el volumen de las defecaciones. Si los antecedentes alimentarios sugieren que el niño ingiere una cantidad significativa de zumos de frutas, debería reducirse la cantidad de los zumos responsables. *El sorbitol, que es un azúcar no absorbible, está presente en los zumos de manzana, pera y ciruela, y puede causar diarrea en los niños pequeños.* Los zumos de manzana y de pera contienen más cantidad de fructosa que de glucosa, lo que se cree que causa diarrea en los niños pequeños. En los niños mayores, el síndrome del intestino irritable suele asociarse a dolor abdominal y puede relacionarse con ansiedad, depresión y otros trastornos psicológicos (cap. 368). Cuando la causa de la diarrea sigue sin determinarse y la evolución clínica no concuerda con trastornos orgánicos, se debería tener en cuenta un trastorno **simulado.**

Trastornos diarreicos congénitos

La etiología más grave de diarrea crónica engloba varias afecciones heterogéneas congénitas que suelen denominarse **síndrome de diarrea refractaria o prolongada,** que se debe a un defecto permanente de la estructura o función del intestino, cuya consecuencia es un fracaso intestinal progresivo y a menudo irreversible. Recientemente se han identificado las bases genéticas y moleculares de varias causas de diarrea prolongada y se ha propuesto una clasificación nueva para los **trastornos diarreicos congénitos (TDC)** (tabla 367.3). Los TDC son un grupo de enteropatías, graves pero infrecuentes, con una presentación clínica similar a pesar de una patogenia y resultado diferentes. La diarrea puede ser secretora u osmótica, dependiendo del defecto específico. A menudo se produce una diarrea grave al nacer o poco después, pero en sus formas más leves puede pasar desapercibida durante varios años. Los TDC pueden clasificarse en cuatro grupos: defectos de la digestión, absorción y transporte de nutrientes y electrólitos; defectos de la diferenciación y polarización de los enterocitos; defectos de la diferenciación de las células endocrinas; y defectos de la modulación de la respuesta inmunitaria intestinal.

Aunque los TDC son enfermedades raras, en la mayoría de los trastornos específicos se conocen sus defectos genéticos y su transmisión. La incidencia de otros trastornos genéticos asociados a los TDC puede oscilar desde 1/2.500 para la fibrosis quística, 1/5.000 para el déficit de sacarosa-isomaltasa, 1/60.000 para el déficit congénito de lactasa, a 1/400.000 para el síndrome tricohepatoentérico. En la mayoría de los TDC, como el síndrome IPEX, o el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, es probable que la aplicación de la secuenciación del exoma aumente la identificación de más pacientes con estas causas inusuales de diarrea crónica. Algunos TDC son más frecuentes en determinados grupos étnicos en los que son comunes los matrimonios consanguíneos, o en ciertas regiones geográficas por el efecto de fundador. El déficit congénito de lactasa es más frecuente en Finlandia; la intolerancia proteica lisinúrica tiene una incidencia mayor en Finlandia y Japón por el efecto fundador, y en estos dos grupos étnicos se observó una mutación específica. Se identificó un defecto en el gen *DGAT1* usando la secuenciación del exoma completo en una familia de judíos askenazíes y se asoció a un inicio precoz de vómitos y diarrea no sanguinolenta con enteropatía perdedora de proteínas. Se pueden consultar TDC específicos en los capítulos 364.3 y 364.11.

La mayoría de los casos de síndrome diarreico prolongado no son fáciles de tratar. Su evolución natural guarda relación con la enfermedad intestinal primaria y con el defecto específico en la absorción del nutriente. El tratamiento es más favorable en los trastornos de la motilidad y en la enteropatía autoinmunitaria que en los defectos estructurales de los enterocitos. Los niños con trastornos de la motilidad pueden manifestar síntomas persistentes, pero rara vez son mortales; sin embargo, los niños con defectos estructurales de los enterocitos tienen una evolución más grave, peor pronóstico, y tienen más probabilidades de ser candidatos a trasplante intestinal (v. cap. 365). Algunos TDC de comienzo tardío pueden ser relativamente leves y se diagnostican más tarde.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Debido al amplio espectro de las etiologías, el enfoque médico debería basarse en algoritmos diagnósticos que comienzan con la valoración de las causas infecciosas, y después con la edad del niño, el patrón ponderal y a continuación los factores clínicos y epidemiológicos. El inicio precoz en el periodo neonatal es infrecuente y puede sugerir una afección congénita o grave (v. también tabla 364.3), aunque las infecciones y la alergia alimentaria son más frecuentes en este grupo de edad, y deberían ser una de las primeras opciones del diagnóstico diferencial junto con las malformaciones gastrointestinales (GI). En una etapa posterior de la lactancia y hasta los 2 años de edad, las infecciones y alergias son las más frecuentes, mientras que las enfermedades inflamatorias son más habituales en los niños mayores y los adolescentes. La enfermedad celíaca y la diarrea inespecífica funcional siempre deberían tenerse en cuenta, con independencia de la edad, debido a su frecuencia relativamente elevada a cualquier edad.

Los antecedentes familiares y personales pueden proporcionar indicaciones útiles que sugieran una etiología congénita, alérgica o inflamatoria. Los antecedentes de *polihidramnios* son compatibles con una diarrea congénita de cloruro o de sodio (donde se observa el hallazgo ecográfico típico de dilatación de las asas intestinales fetales), con la fibrosis quística y con otros TDC, así como los antecedentes familiares de diarrea crónica o refractaria en un familiar que se manifiesta en el primer mes de vida, al igual que la *consanguinidad.* Un inicio agudo de diarrea que evoluciona de forma prolongada sugiere una diarrea postenteritis, una deficiencia secundaria de lactasa, sobrecrecimiento del intestino delgado, o el inicio de una diarrea crónica inespecífica (diarrea del niño pequeño). La presencia de diarrea con alimentos concretos puede indicar una causa nutricional, como la intolerancia a nutrientes específicos (fructosa). La evaluación antropométrica es un paso esencial para evaluar si la diarrea ha afectado a la ganancia de peso y al crecimiento, lo que proporciona una estimación de la gravedad de la diarrea. La normalidad del peso y del crecimiento sugieren una diarrea funcional que puede responder a un tratamiento dietético simple. Debería señalarse que un niño con una diarrea funcional puede recibir un «tratamiento» inapropiado con una dieta hipocalórica diluida para tratar de reducir la diarrea, lo que altera el crecimiento.

La exploración física inicial debería incluir una evaluación general y del estado nutricional. La deshidratación, el marasmo o el kwashiorkor requieren unas intervenciones de soporte precoces para estabilizar al paciente. La evaluación nutricional debería comenzar con la evaluación de las curvas de peso y altura, así como del índice de peso para la altura, con el fin de determinar el impacto de la diarrea sobre el crecimiento. El peso suele verse afectado antes que la altura, pero con el tiempo el crecimiento lineal también se ve afectado, y ambos parámetros pueden ser igual de anómalos a largo plazo. La valoración del estado nutricional engloba la historia dietética, la exploración física, así como pruebas bioquímicas y nutricionales. La ingesta calórica debería determinarse cuantitativamente, hay que determinar los requisitos de energía y se debería apreciar de forma detallada la relación entre las modificaciones de peso y la ingesta de energía. La evaluación de la composición corporal puede realizarse mediante la medición de la circunferencia en la zona media del brazo y el grosor del pliegue tricipital, o mediante un análisis de impedancia bioeléctrica, con un escáner de absorciometría de rayos X de emisión dual, o con pletismografía de aire. Los marcadores bioquímicos, incluida la albúmina, la prealbúmina, la proteína transportadora de retinol, el hierro sérico y la transferrina, pueden ayudar a clasificar la malnutrición, al igual que la semivida de las proteínas séricas puede distinguir entre malnutrición a corto y largo plazo. Siempre debe considerarse la evaluación de las concentraciones de micronutrientes. Las carencias de zinc, magnesio, vitamina A y folato se asocian a diarrea crónica y, por tanto, deberían administrarse siempre que fuese necesario.

En lactantes con diarrea crónica, se debe realizar una anamnesis cuidadosa de la alimentación, que proporcione pistas sobre la alergia o una intolerancia alimentaria específica, como la alergia a la proteína de la leche de vaca, o la deficiencia de sacarosa-isomaltasa. Los síntomas asociados y determinadas pruebas aportan pistas diagnósticas de importancia. Los signos de inflamación general, como fiebre, deposiciones con moco o sangre, y el dolor abdominal sugieren una enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de eczema o asma se asocia a un trastorno alérgico, mientras que las manifestaciones extraintestinales específicas (artritis, diabetes, trombocitopenia, etc.) pueden sugerir una enfermedad autoinmune. Determinadas lesiones cutáneas pueden sugerir una **acrodermatitis enteropática,** que podría responder a la suplementación de zinc. Determinadas anomalías faciales y un pelo lanoso se asocian a diarrea fenotípica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los estudios microbiológicos de las muestras de heces deberían incluir una lista exhaustiva de bacterias, virus y protozoos. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal proximal puede evaluarse utilizando la prueba de hidrógeno en el aliento con lactulosa, aunque los resultados falsos positivos son frecuentes (v. cap. 364.4).

Los primeros estudios diagnósticos de un niño con diarrea crónica deberían incluir siempre una valoración de una posible inflamación intestinal midiendo la calprotectina o la lactoferrina fecal, así como pruebas serológicas para enfermedad celíaca (v. cap. 364.2). El papel de la biopsia de mucosa

Tabla 367.3 Clasificación de los trastornos diarreicos congénitos en función de su defecto molecular y de su herencia

ENFERMEDAD	NOMBRE DEL GEN	LOCALIZACIÓN DEL GEN	TRANSMISIÓN E INCIDENCIA	MECANISMO
DEFECTOS DE DIGESTIÓN, ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DE NUTRIENTES Y ELECTRÓLITOS				
GENES QUE CODIFICAN ENZIMAS DEL BORDE EN CEPILLO				
Deficiencia congénita de lactasa	*LCT*	2q21.3	AR, 1/60.000 en Finlandia; menor en otros grupos étnicos	Osmótica
Déficit congénito de sacarasa-isomaltasa	*SI*	3q26.1	AR, 1/5.000; incidencia mayor en Groenlandia, Alaska, y Canadá	Osmótica
Déficit congénito de maltasa-glucoamilasa	No definido	—	Pocos casos descritos	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN TRANSPORTADORES DE MEMBRANA				
Malabsorción de glucosa-galactosa	*SLC5A1*	22q13.1	AR, se han descrito unos pocos cientos	Osmótica
Malabsorción de fructosa	No definido	—	Hasta el 40%	Osmótica
Síndrome de Fanconi-Bickel	*SLC2A2*	3q26.2	AR, raro, frecuencia mayor en la consanguinidad	Osmótica
Acrodermatitis enteropática	*SLC39A4*	8q24.3	AR, 1/500.000	Osmótica
Diarrea de cloruro congénita	*SLC26A3*	7q31.1	AR, esporádica; frecuente en algunas etnias	Osmótica
Intolerancia proteica lisinúrica	*SLC7A7*	14q11.2	AR, aproximadamente 1/60.000 en Finlandia y Japón; rara en otros grupos étnicos	Osmótica
Malabsorción primaria de ácidos biliares	*SLC10A2*	13q33.1	AR	Secretora
Fibrosis quística	*CFTR*	7q31.2	AR, 1/ 2.500	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN ENZIMAS PANCREÁTICAS				
Déficit de enterocinasa	*PRSS7*	21q21	AR	Osmótica
Pancreatitis hereditaria	*PRSS1* *PRSS2* *SPINK1* *CTRC*	7q34 7q34 5q32 1p36.21	AD, casos con mutaciones compuestas en genes diferentes; las mutaciones de SPINK1 también pueden ocasionar pancreatitis tropical	Osmótica
Ausencia congénita de lipasa pancreática	*PNLIP*	10q25.3	AR	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS				
Abetalipoproteinemia	*MTP*	4q27	AR, cerca de 100 casos descritos; frecuencia mayor en judíos askenazí	Osmótica
Hipobetalipoproteinemia	*APOB*	2p24.1	Autosómica codominante	Osmótica
Enfermedad de retención de quilomicrones	*SAR1B*	5q31.1	AR, cerca de 40 casos descritos	Osmótica
GENES QUE CODIFICAN OTROS TIPOS DE PROTEÍNAS				
Diarrea de sodio congénita (DSC)	*SPINT2* (solo DSC sindrómica) *SLC9A3*	19q13.2 5p15.33	AR	Osmótica
Síndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*	7q11	AR	Osmótica
Mutación activadora de guanilato ciclasa C	*GUCY2C*	12p12.3	AD	Secretora
GENES QUE CODIFICAN OTRAS ENZIMAS				
Defecto de la síntesis de triglicéridos	*DGAT1*	8q24.3	AR	Enteropatía perdedora de proteínas
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN Y POLARIZACIÓN DEL ENTEROCITO				
Enfermedad por inclusión microvellosa	*MYO5B*	18q21.1	AR; rara; frecuencia mayor entre los indios Navajo	Secretora
Enteropatía congénita en penacho	*EPCAM*	2p21	AR; 1/50.000-100.000; frecuencia mayor entre los árabes	Secretora
Síndrome tricohepatoentérico	*TTC37* *SKIV2L*	5q15 6p21.33	AR; 1/400.000	Secretora
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS				
Diarrea de malabsorción congénita	*NEUROG3*	10q22.1	AR; pocos casos descritos	Osmótica
Déficit de proproteína convertasa 1/3	*PCSK1*	5q15	AR	Osmótica
DEFECTOS DE LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA INTESTINAL				
Síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1	*AIRE*	21q22.3	AR; AD (1 familia)	Secretora
Síndrome de disregulación inmunitaria y poliendocrinopatía ligado al X (IPEX).	*FOXP3*	Xp11.23	Ligado al cromosoma X (se han descrito casos autosómicos), muy raro	Secretora
Síndrome similar al IPEX	No definido	—	No ligado al X	Secretora

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

viene condicionado por la evaluación diagnóstica invasiva en consulta con un gastroenterólogo pediátrico.

La evaluación no invasiva de las funciones de digestión-absorción y de la inflamación intestinal desempeña un papel clave en el estudio diagnóstico (tabla 367.4). Las anomalías de la función de digestión-absorción sugieren una afectación del intestino delgado, mientras que la inflamación intestinal, como se demuestra por el incremento de calprotectina y de óxido nítrico rectal, sugiere colitis.

La determinación de la naturaleza osmótica frente a secretora de la diarrea en neonatos y lactantes con una diarrea prolongada es especialmente importante. El **hiato osmolar fecal,** denominado en ocasiones hiato iónico fecal, se calcula con la fórmula 290 mOsm/kg (u osmolalidad fecal medida)

Tabla 367.4 Pruebas no invasivas para determinar las funciones de digestión-absorción intestinales, así como la inflamación intestinal

PRUEBA	VALORES DE REFERENCIA	IMPLICACIÓN
Concentración de α_1-antitripsina	<0,9 mg/g heces	Aumento de la permeabilidad intestinal y pérdida de proteínas
Esteatocrito	<2,5% (>2 años de edad) de incremento sobre los valores relacionados con la edad (<2 años)	Malabsorción de grasa
Sustancias reductoras fecales	Ausentes	Malabsorción de carbohidratos
Concentración de elastasa	>200 µg/g heces	Función pancreática
Concentración de quimotripsina	>7,5 U/g >375 U/24 h	Función pancreática
Sangre oculta en heces	Ausente	Pérdida de sangre fecal/inflamación
Concentración de calprotectina fecal	<100 µg/g (en niños de hasta 4 años) <50 µg/g (mayores de 4 años)	Inflamación intestinal
Leucocitos fecales	<5/campo microscópico	Inflamación colónica
Lactoferrina fecal	Ausente	Inflamación
Óxido nítrico en el dializado rectal	<5 µM de NO_2^-/NO_3^-	Inflamación rectal
Prueba dual de absorción de azúcares (celobiosa/manitol)	Proporción de excreción urinaria: 0,010 ± 0,018	Aumento de la permeabilidad intestinal
Carga oral de xilosa	25 mg/dl	Disminución de la superficie intestinal

menos [2 × (Na fecal + K fecal)]. Si el hiato osmolar es mayor de 100 mOsm/kg, la osmolalidad se debe a solutos osmóticamente activos ingeridos o no absorbidos o de los iones no medidos. En cambio, en la diarrea secretora suele observarse un hiato bajo (<50 mOsm/kg). También es importante medir la concentración de Cl^- en las heces para descartar un TDC, que se caracteriza por un hiato osmolar bajo debido a pérdidas fecales de Cl^- elevadas (>90 mmol/l).

Mientras que en la mayoría de las etiologías de diarrea crónica el cuadro puede agravarse por la alimentación y las heces tienen características osmóticas o mixtas, en caso de diarrea secretora se debe evaluar la presencia de defectos congénitos en los enterocitos, defectos de la respuesta inmunitaria intestinal (IPEX y enteropatía autoinmune), así como trastornos de malabsorción de ácidos biliares. Debido al solapamiento entre las características secretoras y osmóticas de la diarrea en muchas enfermedades, también se ha introducido una clasificación basada en la respuesta al reposo intestinal. La diarrea grave que persiste con el reposo intestinal es característica de las **enteropatías congénitas** (enfermedad por inclusión microvellosa, enteropatía en penacho, diarrea sindrómica). La diarrea que desaparece con el reposo intestinal puede corresponder a síndromes de malabsorción de carbohidratos o de lípidos, así como a defectos de las células endocrinas. En la mayoría de las demás etiologías, la diarrea puede disminuir significativamente, pero no desaparecer, en respuesta al reposo intestinal, incluidas algunas enfermedades congénitas, así como en enteropatías inflamatorias adquiridas y de otro tipo.

La histología es esencial para establecer el grado de afectación de la mucosa, observando cambios en las células epiteliales o identificando microorganismos intracelulares específicos, como citomegalovirus, o la presencia de parásitos. La microscopia electrónica es esencial para detectar anomalías estructurales celulares, como la enfermedad por inclusión microvellosa. La inmunohistoquímica permite el estudio de la activación inmunitaria de la mucosa, así como de otros tipos celulares (células de músculo liso y neuronas entéricas).

Las pruebas de imagen tienen un papel fundamental en la estrategia diagnóstica. La ecografía abdominal puede ayudar a detectar anomalías hepáticas o pancreáticas o un aumento del grosor de la pared ileal distal que sugiera una enfermedad inflamatoria intestinal. Una radiografía simple de abdomen preliminar es útil para detectar una distensión por gas que sugiere obstrucción intestinal o aumento de retención de heces en el colon. El gas intramural o portal puede observarse en la enterocolitis necrotizante o en la invaginación intestinal. Las anomalías estructurales, como los divertículos, la malrotación, la estenosis, el asa ciega e intestino corto congénito, así como los trastornos de motilidad, pueden apreciarse después de una comida con bario y un tránsito seriado de todo el intestino. La endoscopia con cápsula puede realizarse cuando el paciente pesa más de 10 kg y permite explorar la totalidad del tubo digestivo en busca de cambios estructurales, inflamación o sangrados; la nueva SmarPill mide la presión, el pH y la temperatura a medida que avanza por el tubo digestivo, valorando la motilidad.

Se deben realizar estudios específicos cuando existan dudas diagnósticas concretas. Las pruebas de punción y de parche pueden respaldar un diagnóstico de alergia alimentaria. No obstante, una dieta de eliminación, suspendiendo el alimento nocivo sospechoso de la dieta y con una sobrecarga posterior, es la estrategia más fiable para establecer el diagnóstico. La malabsorción de ácidos biliares puede estudiarse mediante la retención del análogo de ácidos biliares ^{75}Se-ácido homocólico-taurina (^{75}SeHCAT) en la circulación enterohepática. Está indicado realizar una gammagrafía con octreotida radiomarcada cuando se sospecha una proliferación neoplásica de células APUD (captación y descarboxilación de precursores de aminas). En otras enfermedades, diversas pruebas de imagen específicas, como la TC o la colangiopancreatorresonancia magnética retrógrada endoscópica o la colangiopancreatorresonancia magnética, pueden tener una utilidad diagnóstica significativa.

Una vez que se han descartado los patógenos infecciosos y que se ha realizado una evaluación nutricional, puede llevarse a cabo un enfoque escalonado del niño con diarrea crónica. Las etiologías principales de la diarrea crónica deben investigarse en función de las características de la diarrea y los nutrientes específicos afectados. La secuenciación del exoma completo o el análisis molecular específico puede ser esencial en los niños con sospecha de TDC. El enfoque diagnóstico secuencial es esencial para minimizar el uso innecesario de procedimientos invasivos y los costes globales, a la vez que se optimiza el rendimiento de la evaluación diagnóstica (tabla 367.5).

TRATAMIENTO

La diarrea crónica asociada con una alteración del estado nutricional siempre debería considerarse una enfermedad grave y el tratamiento debería comenzarse de forma precoz. Dicho tratamiento consta de medidas generales de soporte, rehabilitación nutricional, dieta de eliminación y fármacos. El tratamiento farmacológico consiste en medicaciones para etiologías específicas, así como intervenciones destinadas a contrarrestar la secreción de líquidos y/o estimular la restauración del epitelio intestinal alterado. Debido a que el fallecimiento se debe en la mayoría de los casos a deshidratación, la reposición de las pérdidas hidroelectrolíticas es la intervención precoz fundamental.

La rehabilitación nutricional suele ser esencial y se basa en una evaluación clínica y bioquímica. En la malnutrición moderada o grave, la ingesta calórica debería incrementarse de forma cuidadosa para evitar la aparición del síndrome de realimentación y puede incrementarse progresivamente al 50% o más por encima de las cantidades diarias recomendadas. La capacidad de absorción intestinal debería monitorizarse con pruebas de función digestiva. En los niños con esteatorrea, los triglicéridos de cadena media pueden ser la fuente principal de lípidos. Una dieta sin lactosa debería comenzarse en todos los niños con diarrea crónica, como recomienda la Organización Mundial de la Salud. La lactosa suele sustituirse por maltodextrina o por una combinación de carbohidratos complejos. Una fórmula sin sacarosa está indicada en la deficiencia de sacarasa-isomaltasa. Las dietas semielementales

Tabla 367.5 Estudio diagnóstico secuencial para los niños y lactantes con diarrea crónica

EVALUACIÓN INICIAL
- Antecedentes personales y familiares: ecografía prenatal; antecedentes de alimentación; antecedentes familiares de diarrea prolongada; consanguinidad
- Exploración física: dismorfismo; anomalías esqueléticas; organomegalia; dermatitis
- Estudio de enfermedades infecciosas: coprocultivos; parásitos; virus
- Estudio alérgico: prueba de dieta de eliminación

⇩

PRUEBAS DE LABORATORIO
- Análisis de heces: volumen fecal después del ayuno; electrólitos e hiato iónico en heces; pH y sustancias reductoras; esteatocrito; leucocitos fecales y calprotectina; elastasa fecal; α_1-antitripsina
- Análisis de sangre y de suero: electrólitos séricos; perfil lipídico; albúmina y prealbúmina; amilasa y lipasa; marcadores inflamatorios; amoníaco; serología celíaca

⇩

PRUEBAS DE IMAGEN
- Ecografía abdominal: engrosamiento de la pared intestinal; trastornos hepáticos y biliares
- Estudios radiológicos y con contraste: malformaciones congénitas; signos de trastornos de la motilidad

⇩

ENDOSCOPIAS E HISTOLOGÍA INTESTINAL
Endoscopia e histología estándar yeyunal/colónica*; morfometría; tinción con PAS; inmunohistoquímica intestinal; microscopia electrónica

⇩

INVESTIGACIÓN GENÉTICA
- Análisis molecular específico
- Secuenciación del exoma completo

⇩

OTRAS INVESTIGACIONES ESPECIALES
Prueba del sudor; pruebas del aliento con carbohidratos específicos; medición de ^{75}SeHCAT; anticuerpos antienterocito; estudio de enfermedades metabólicas; estudios de la motilidad; marcadores de tumores neuroendocrinos

*La decisión de realizar una endoscopia alta o baja puede respaldarse por las pruebas no invasivas. PAS, ácido peryódico de Schiff; ^{75}*SeHCAT*, ^{75}Se-ácido homocólico-taurina.

Tabla 367.6 Tratamiento antimicrobiano de la diarrea persistente

	FÁRMACO	INDICACIONES	POSOLOGÍA	DURACIÓN
Antibióticos	Trimetoprima-sulfametoxazol	*Salmonella* spp., *Shigella* spp.	6-12 mg/kg/día (de trimetoprima) en 2 dosis divididas al día v.o.	5-7 días
	Azitromicina	*Shigella* spp., *Campylobacter*	día 1: 12 mg/kg/día una vez al día v.o. días 2-5: 6 mg/kg/día una vez al día v.o. *alternativa: 10 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días	5 días
	Ciprofloxacino	*Shigella* spp.	20-30 mg/kg/día en 2 dosis divididas, v.o. o i.v.	3 días
	Ceftriaxona	*Shigella* spp.	50-100 mg/kg/día una vez al día i.m. o i.v.	2-5 días
	Metronidazol	*Giardia, Amebiasis, Blastocystis, Clostridium difficile*	15-35 mg/kg/día en 2-3 dosis divididas v.o.	7-10 días
	Paromomicina	*Amebiasis*	25-35 mg/kg/día en 3 dosis divididas v.o.	7 días
	Vancomicina	*Clostridium difficile*	40 mg/kg/día en 4 dosis divididas v.o.	10 días
Antiparasitario	Nitazoxanida	*Amebiasis, Giardiasis, Blastocystis, Cryptosporidiosis*	100 mg cada 12 h para niños de 12-47 meses 200 mg cada 12 h para niños de 4-11 años 500 mg cada 12 h para niños mayores de 11 años	3 días
	Albendazol	Infección por *Ascaris,* ancilostómicos y oxiuros	400 mg	Una toma

Depende del perfil de sensibilidad local. i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

o elementales tienen el doble objetivo de superar la intolerancia alimentaria (que puede ser la causa principal de la diarrea crónica, sobre todo en la lactancia y la primera infancia) y de facilitar la absorción de nutrientes. La secuencia de eliminación debería graduarse desde dietas menos restringidas hasta más restringidas, por ejemplo, desde un hidrolizado de proteínas de leche de vaca hasta una fórmula basada en aminoácidos, dependiendo de la situación del niño. En los lactantes con un compromiso grave, puede ser conveniente comenzar con una alimentación basada en aminoácidos.

La nutrición enteral o parenteral debería considerarse cuando la nutrición oral no es factible o fracasa. La nutrición enteral puede administrarse por una sonda nasogástrica o de gastrostomía, y está indicada en los niños que no pueden alimentarse por vía oral, ya sea por enfermedades intestinales primarias o por una debilidad extrema. En la emaciación extrema y en los casos de lesión significativa de la mucosa intestinal, la nutrición enteral podría no tolerarse, y se requiere **nutrición parenteral.**

La suplementación con micronutrientes y vitaminas forma parte de la rehabilitación nutricional y evita problemas adicionales, sobre todo en los niños malnutridos de países en vías de desarrollo. La suplementación con zinc es un factor destacado tanto en la prevención como en el tratamiento de la diarrea crónica, porque favorece la absorción de hierro, restaura la proliferación epitelial y estimula la respuesta inmunitaria. La rehabilitación nutricional tiene un efecto beneficioso general sobre el estado general del paciente, la función intestinal y la respuesta inmunitaria.

La **diarrea funcional** en los niños puede beneficiarse de una dieta basada en el principio de las «4 F» (disminución de fructosa y fluidos, aumento de grasa *[fat]* y fibra). El uso de probióticos en la diarrea persistente infecciosa y postinfecciosa en los niños parece ser una opción prometedora como tratamiento complementario, con reducción de la duración de los síntomas, pero aún existe poca evidencia para recomendar su uso rutinario.

El tratamiento farmacológico consiste (dependiendo de la etiología) en antibióticos, supresión inmunitaria y medicamentos que pueden inhibir la pérdida de líquido y favorecer el crecimiento celular. Si se detecta un patógeno bacteriano, se deberían prescribir antibióticos específicos. El tratamiento antibiótico empírico puede usarse en niños con sobrecrecimiento bacteriano

en el intestino delgado, o en quienes se sospeche una diarrea infecciosa. En la tabla 367.6 se resume el tratamiento antibiótico de la diarrea persistente infecciosa. La inmunosupresión debería considerarse en situaciones concretas, como la enteropatía autoinmunitaria y la enfermedad inflamatoria intestinal.

El tratamiento también puede dirigirse a modificar procesos fisiopatológicos específicos. La secreción de iones puede reducirse mediante sustancias antisecretoras, como el racecadotrilo (inhibidor de la encefalinasa). Se ha descrito que los absorbentes, como la diosmectita, proporcionan un cierto beneficio, con reducción de la duración de la diarrea infecciosa. En la diarrea causada por tumores neuroendocrinos, la enfermedad por inclusión microvellosa y la diarrea grave inducida por enterotoxina, se puede valorar la realización de un tratamiento de prueba con octreotida (análogo de la somatostatina). El zinc fomenta el crecimiento del enterocito y la absorción de iones, y puede ser eficaz cuando la atrofia intestinal y la secreción de iones se asocian. Sin embargo, cuando han fracasado otros intentos y otras medidas de soporte nutricional, la única opción para tratar a los niños con fracaso intestinal, además de mantener un crecimiento y desarrollo adecuados, puede ser la nutrición parenteral a largo plazo o el trasplante intestinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

367.1 Diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos

Shimon Reif y Raanan Shamir

La incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE) originados en el tracto gastrointestinal (GI) está aumentando en todo el mundo. Los TNE suelen considerarse neoplasias malignas de crecimiento lento con una evolución benigna. De hecho, los TNE GI bien diferenciados pueden mostrar un comportamiento clínico indolente, pero varios estudios recientes indican que a menudo ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico. El tumor más frecuente en pediatría es el **carcinoide,** que en la mayoría de los casos es un tumor de bajo grado, sobre todo cuando es pequeño (<1 cm). Se distribuye por igual entre los intestinos delgado y grueso y suele encontrarse en el apéndice. La mayoría de los carcinoides se detectan de forma casual y son asintomáticos, sobre todo los que se localizan en el apéndice. Algunos pacientes con TNE (alrededor del 10%) desarrollarán una diarrea secretora que requiere control sintomático para optimizar la calidad de vida y los resultados clínicos. Estos pacientes presentan un síndrome carcinoide, caracterizado por una producción excesiva de uno o varios péptidos que, cuando se liberan a la circulación, ejercen sus efectos endocrinos y pueden medirse con métodos radioinmunológicos (en el plasma o como sus metabolitos urinarios). Por tanto, estos péptidos actúan como marcadores tumorales. En los tumores clínicamente funcionantes, los péptidos secretados provocan un síndrome reconocible que puede incluir diarrea acuosa. En comparación con el carcinoide, los tumores secretores de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPomas) son mucho menos frecuentes. Debido a que el VIP es un péptido vasoactivo más potente, los tumores que lo secretan causan una diarrea más profusa. Hasta el 70% de los pacientes tienen volúmenes mayores de 3 l/día. Aunque los TNE son una causa infrecuente de diarrea acuosa, deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial cuando la diarrea sea inusualmente grave o tenga una evolución crónica (con aparición de depleción hidroelectrolítica). Los TNE GI pueden asociarse con rubefacción, palpitaciones o broncoespasmo. Además, los pacientes pueden tener antecedentes familiares positivos de síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1 o 2 (tabla 367.7).

Las pruebas basales deberían incluir la determinación de cromogranina A plasmática y de ácido 5-hidroxiindolacético urinario (metabolito de la serotonina) y de otros parámetros bioquímicos específicos en función del síndrome que se sospeche (v. tabla 367.7). El mejor modo de localizar cualquier TNE es un método con múltiples modalidades. Puede que se

Tabla 367.7 Diarrea causada por tumores neuroendocrinos

TUMOR Y TIPO CELULAR	LOCALIZACIÓN	MARCADORES	SIGNOS DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL	TRATAMIENTO
Carcinoide	Células argentafines intestinales, por lo general en el intestino medio, también en el intestino anterior y posterior, árbol bronquial ectópico	**Serotonina (5-HT), 5-HIAA urinario*** (diagnóstico) También producen sustancia P, neuropéptido K, somatostatina, VIP, cromogranina A	Diarrea secretora, dolor abdominal cólico, rubefacción, sibilancias (y lesión valvular cardiaca si se localiza en el intestino anterior)	Resección Análogos de somatostatina (paliativo) MEN-1 genético
Gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison	Páncreas, intestino delgado, hígado y bazo	**Gastrina**	Úlceras pépticas múltiples, diarrea secretora	Bloqueantes H_2, IBP, resección tumoral, (gastrectomía) MEN-1 genético
Mastocitoma	Cutáneos, intestino, hígado y bazo	**Histamina, VIP**	Prurito, rubefacción, apnea Si VIP, diarrea	Bloqueantes H_1 y H_2, esteroides, resección si es solitario
Carcinoma medular	Células C del tiroides	**Calcitonina, VIP, prostaglandinas**	Diarrea secretora	Tiroidectomía radical ± linfadenectomía (MEN-2A/B genético, CMT familiar)
Ganglioneuroma, feocromocitoma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma	Células cromafines; abdominal > otras localizaciones; extrasuprarrenal o suprarrenal	**Metanefrinas y catecolaminas, VIP** VMA, HMA en el neuroblastoma	Hipertensión, taquicardia, palpitaciones paroxísticas, diaforesis, ansiedad, diarrea acuosa†	Bloqueo α-adrenérgico (PA) y β-adrenérgico perioperatorio con soporte de la volemia, resección tumoral MEN-2 genético (gen *RET*), VHL, NF-1, SDH
Somatostatinoma	Páncreas	**Somatostatina**	Diarrea secretora, esteatorrea, colelitiasis, diabetes	Resección MEN-1 genético
VIPoma	Páncreas	**VIP, prostaglandinas**	Diarrea secretora, aclorhidria, hipopotasemia	Análogos de somatostatina, resección MEN-1 genético

*Las sustancias en negrita son los marcadores principales.

†Se ha descrito diarrea solo en pacientes adultos con feocromocitoma.

CMT, carcinoma medular de tiroides; H_1, receptor de histamina de tipo 1; H_2, receptor de histamina de tipo 2; HMA, ácido homovanílico; IBP, inhibidor de la bomba de protones; MEN-1, neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; NF-1, neurofibromatosis de tipo 1; PA, presión arterial; SDH, succinato deshidrogenasa; VHL, enfermedad de von Hippel-Lindau; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; VMA, ácido vanililmandélico.

Modificada de Spoudeas HA, editor: *Paediatric endocrine tumors. A multidisciplinary consensus statement of best practice from a working group convened under the auspices of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED) and the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG),* Crawley, West Sussex, 2005, Novo Nordisk.

requiera un estudio corporal total con TC, RM y gammagrafía de receptores de somatostatina (porque casi todos los TNE expresan receptores de membrana para pequeños péptidos, como la somatostatina), mediante tomografía por emisión de positrones con galio-68. Las intervenciones terapéuticas pueden consistir en tratamiento quirúrgico, farmacológico y con radioisótopos. Entre los detalles que se deben tener en cuenta al tomar las decisiones terapéuticas se incluyen la extensión y localización de la enfermedad, el grado tumoral, el ritmo de progresión de la enfermedad, los síntomas y las enfermedades concurrentes.

La resección del tumor es el tratamiento de elección cuando es pequeño y localizado. Sin embargo, esta resección es potencialmente peligrosa y puede precipitar crisis adrenérgicas potencialmente mortales. Los tumores carcinoides menores de 2 cm localizados en el apéndice pueden tratarse con apendicectomía simple. Los tumores mayores de 2 cm o localizados en la base del apéndice requieren una hemicolectomía derecha. Por fortuna, las metástasis (sobre todo hepáticas) son infrecuentes en los pacientes pediátricos. El estudio bioquímico del tumor confirmará el tipo de TNE y su clasificación. El tratamiento farmacológico puede consistir en el uso de análogos de somatostatina de acción prolongada. Esto suele producir una mejoría sintomática marcada, incluso de la diarrea. Sin embargo, la mejoría es transitoria en la mayoría de los casos y muchos pacientes desarrollan resistencia a la somatostatina. El everolimus, un inhibidor más específico de la diana de rapamicina (mTOR), por vía oral se ha descrito como tratamiento complementario de la octreotida sobre todo en pacientes adultos. Los datos sugieren un efecto positivo del ondansetrón (un antagonista de los receptores de serotonina tipo 3) sobre la diarrea. El tratamiento radioisotópico de receptores peptídicos también se ha descrito como modalidad terapéutica.

El diagnóstico de TNE en pediatría requiere una derivación a genética para descartar un síndrome familiar de predisposición tumoral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 368
Trastornos funcionales digestivos

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) constituyen un grupo de afecciones que se relacionan con el aparato digestivo o gastrointestinal (GI). Estos trastornos no pueden explicarse por completo por anomalías anatómicas o bioquímicas (infecciosas, inflamatorias). Los TFD suelen afectar a niños con una amplia gama de manifestaciones y se definen sobre todo por sus síntomas. Los criterios basados en síntomas utilizados para clasificar los TFD se han desarrollado por el consenso y la opinión de expertos con el auspicio de la Fundación Roma y se denominan Criterios de Roma IV. Los TFD plantean dificultades diagnósticas, pues no hay pruebas anatómicas ni de laboratorio que se utilicen para definirlos. Los criterios definitorios de los TFD no aspiran a basarse por completo en diagnósticos de exclusión, sino que pretenden basarse en criterios objetivos, inequívocos y precisos derivados de la presentación definida al realizar la anamnesis y la exploración física. Estos criterios aspiran a ser uniformes, fiables, reproducibles y a minimizar las evaluaciones/pruebas innecesarias con un bajo rendimiento diagnóstico o una relevancia escasa. Los TFD suelen coexistir a lo largo del espectro de los trastornos GI, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, o el síndrome de intestino irritable (SII). Los TFD pueden verse influidos por factores estresantes psicosociales, o ser un resultado de un episodio por lo demás benigno de dolor abdominal. El eje cerebro-intestinal probablemente desempeñe un papel destacado en la fisiopatología de muchos TFD. Algunas manifestaciones de los TFD pueden relacionarse con una disbiosis y con la microbiota intestinal. Algunos de estos trastornos también pueden tener un componente genético. Los factores estresantes físicos o psicológicos durante las primeras etapas de la vida pueden manifestarse más adelante como TFD. Las respuestas maladaptativas o la falta de habilidades de afrontamiento adecuadas pueden complicar el tratamiento de los TFD, pero también pueden permitir un enfoque terapéutico útil mediante el uso de terapias conductivas.

Los TFD engloban dos grupos de edad: lactantes y niños pequeños o niños mayores y adolescentes. La aerofagia, el estreñimiento funcional y los vómitos cíclicos afectan a ambos grupos de edad (fig. 368.1).

La **regurgitación del lactante** consiste en la salida retrógrada involuntaria del contenido gástrico desde el estómago en sentido proximal y lo más frecuente es que se denomine reflujo gastroesofágico (tabla 368.1). Cuando el contenido que refluye llega a la orofaringe y es visible, se denomina regurgitación. Este fenómeno es normal en los lactantes sanos, a menos que el proceso cause complicaciones, como inflamación esofágica, disfagia, dificultades de alimentación, ingesta oral inadecuada para satisfacer las necesidades con el consiguiente fallo de medro, o la incapacidad de proteger la vía aérea con riesgo de aspiración; en este contexto, la denominación correcta es *enfermedad* por reflujo gastroesofágico (cap. 349). A diferencia del vómito, la regurgitación no incluye la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca. La rumiación es un fenómeno diferente, en el que los alimentos ingeridos y deglutidos vuelven a la cavidad oral, se mastican de nuevo y se degluten otra vez.

La **rumiación del lactante** se define como la regurgitación habitual del contenido gástrico a la orofaringe para permitir que vuelva a masticarse y a deglutirse (tabla 368.2). Se cree que es una forma de autoestimulación y puede producirse en el contexto de una privación emocional o sensorial. La regurgitación del contenido gástrico se realiza sin esfuerzo y puede volver a masticarse e ingerirse de nuevo, o expulsarse de la orofaringe. La rumiación del lactante se produce entre los 3 y los 8 meses de edad y no responde a las medidas utilizadas para tratar la regurgitación. Este fenómeno no se produce durante la socialización/interacción con las personas ni durante el sueño y no se asocia con malestar. El tratamiento se basa en la empatía y los cuidados del lactante. El tratamiento conductual es importante para lograr la resolución de este fenómeno.

El **cólico del lactante** (cap. 22.1) es un proceso normal del desarrollo que se asocia con quejidos frecuentes, irritabilidad y dificultades para consolar al lactante (tabla 368.3). No se identifican factores desencadenantes. Este fenómeno suele producirse entre el mes y los 4 meses de edad. La conducta típica suele motivar la consulta con un pediatra o un gastroenterólogo pediá-

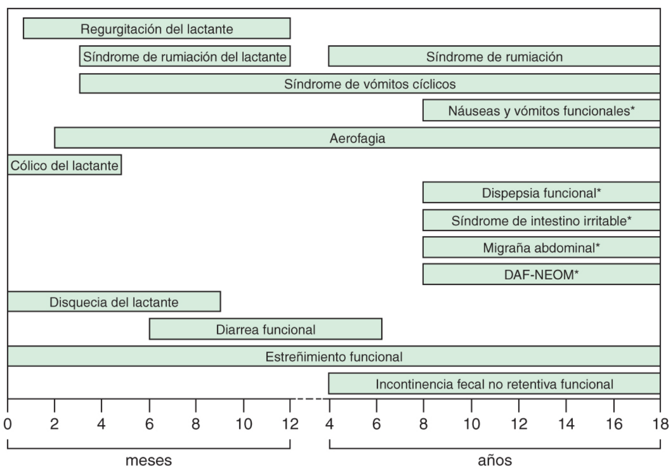

Fig. 368.1 Distribución por edades de los trastornos funcionales digestivos en lactantes, niños pequeños, niños mayores y adolescentes. *La anamnesis puede que no sea fiable por debajo de esta edad. DAF-NEOM, dolor abdominal funcional no especificado de otro modo. *(Modificada de Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler,* Gastroenterology *150[6]:1443-1455.e2, 2016.)*

Tabla 368.1	Criterios diagnósticos de la regurgitación del lactante
Debe incluir los siguientes dos criterios en lactantes por lo demás sanos de 3 semanas a 12 meses de edad: 1. Regurgitación 2 o más veces al día durante 3 semanas o más 2. Ausencia de náuseas, hematemesis, aspiración, apnea, fallo de medro, dificultades de alimentación o de deglución, o postura anómala	

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

Tabla 368.2	Criterios diagnósticos del síndrome de rumiación del lactante
Debe incluir todo lo siguiente durante al menos 2 meses: 1. Contracciones repetitivas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua 2. Regurgitación sin esfuerzo del contenido gástrico, que se expulsa de la boca o se vuelve a masticar y a ingerir 3. Tres o más de los siguientes: a. Inicio entre los 3 y los 8 meses b. No responde al tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la regurgitación c. No se acompaña de signos de malestar d. No se produce durante el sueño ni cuando el niño interactúa con personas del entorno	

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

Tabla 368.3	Criterios diagnósticos del cólico del lactante
Para fines clínicos, debe incluir todo lo siguiente: 1. Lactante menor de 5 meses cuando los síntomas comienzan y desaparecen 2. Periodos recidivantes y prolongados de llanto, nerviosismo o irritabilidad del lactante notificados por los cuidadores que se producen sin causa evidente y que no se pueden prevenir o resolver por estos 3. No hay evidencia de fallo de medro, fiebre ni enfermedades	
Los «quejidos» son vocalizaciones intermitentes y se han definido como una «conducta que no llega a ser de llanto, pero que tampoco corresponde a la de un lactante despierto y contento». Los lactantes suelen fluctuar entre el llanto y los quejidos, por lo que los dos síntomas son difíciles de distinguir en la práctica	
Con fines de investigación clínica, el diagnóstico de cólico del lactante debe cumplir los criterios diagnósticos previos y también incluye los dos siguientes: 1. El cuidador refiere que el lactante ha llorado o se ha quejado durante 3 o más horas al día durante 3 o más días en una semana en una entrevista telefónica o en persona con un investigador o clínico 2. Se confirma que el tiempo total de llanto y quejidos en el grupo seleccionado de lactantes es de 3 h o más cuando se mide con al menos un diario conductual de 24 h cumplimentado de forma prospectiva	

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

trico ante la sospecha de que el niño tenga dolor abdominal. Los pacientes suelen recibir un tratamiento innecesario para el reflujo gastroesofágico, gases o la sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca o a la soja, lo que motiva cambios dietéticos y el uso de fármacos para tratar la acidez o los gases. Los probióticos se han evaluado como posible tratamiento y pueden ser más beneficiosos para los lactantes que reciben lactancia materna en lugar de leche de vaca. También puede resultar eficaz calmar al niño en un lugar sosegado y tranquilo. Tranquilizar a los progenitores y proporcionarles educación, apoyo y garantizar unas habilidades de afrontamiento adecuadas, así como ayudar a los familiares es crucial. Se trata de un fenómeno autolimitado que se resuelve por sí mismo.

La **diarrea funcional** también suele denominarse *diarrea de los niños pequeños* (tabla 368.4). Este cuadro descarta la esteatorrea. El consumo excesivo de zumo de frutas con carbohidratos no absorbibles (sorbitol) junto con una dieta baja en lípidos favorece este proceso osmótico. Se debe evaluar la dieta en busca de otras posibles etiologías, así como valorar la posibilidad de infecciones, inflamación y el uso de antibióticos o laxantes. Además, es importante evaluar el crecimiento y descartar una impactación fecal y la encopresis mediante el tacto rectal. La diarrea suele tener color fecal, ser indolora, líquida-acuosa y puede contener alimentos no digeridos. El crecimiento no suele afectarse. Los cambios dietéticos, como reducir la ingesta del zumo de fruta y de fructosa, son útiles para resolver los síntomas.

La **disquecia del lactante** se manifiesta en los lactantes que realizan esfuerzos antes de la defecación, asociados con un malestar visible, llanto, discoloración facial rojo/púrpura, con síntomas persistentes durante 10-20 min aliviados por la defecación, lo que se limita a lactantes menores de 9 meses.

Tabla 368.4	Criterios diagnósticos de la diarrea funcional
Debe incluir todo lo siguiente: 1. Defecación recidivante indolora diaria de 4 o más heces voluminosas y no formadas 2. Los síntomas duran más de 4 semanas 3. Inicio entre los 6 y los 60 meses 4. Ausencia de fallo de medro si la ingesta calórica es adecuada	

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

Tabla 368.5	Criterios diagnósticos del estreñimiento funcional
Debe incluir 1 mes de al menos 2 de los siguientes en lactantes de hasta 4 años: 1. Dos o menos defecaciones semanales 2. Antecedentes de retención fetal excesiva 3. Antecedentes de defecación dolorosa o con heces duras 4. Antecedentes de heces de gran diámetro 5. Presencia de una masa fecal voluminosa en el recto	
En niños que han adquirido el control de esfínteres, se pueden usar los siguientes criterios adicionales: 6. Al menos un episodio semanal de incontinencia después de la adquisición del control de esfínteres 7. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro	

De Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler, *Gastroenterology* 150(6):1443–1455.e2, 2016.

No existe una obstrucción ni anomalías anales asociadas; se producen varias defecaciones diarias que no se asocian con otros problemas de salud. Se cree que la disquecia representa una contracción descoordinada de la musculatura intraabdominal con relajación del suelo pélvico. Una anamnesis, una exploración neurológica y un tacto rectal adecuados para descartar anomalías anatómicas o neuromusculares son cruciales. Es previsible que el crecimiento sea normal. El tratamiento se basa en tranquilizar a los progenitores. No se requieren laxantes, supositorios ni manipulación rectal, que pueden ser contraproducentes.

El **estreñimiento funcional** (cap. 358.3) se asocia con conductas retentivas, que, a su vez, se pueden relacionar con factores estresantes sociales o cambios de las situaciones sociales (tabla 368.5), que suelen producirse coincidiendo con cambios dietéticos de los lactantes y con el comienzo del control de esfínteres en los niños pequeños. Se observa la expulsión de heces duras de gran calibre menos de dos veces por semana en el contexto de conductas retentivas. En los niños que han logrado previamente el control de esfínteres, se suele observar incontinencia fecal o encopresis. También se observa a menudo la expulsión de heces de gran calibre que obstruyen el inodoro. La exploración abdominal puede mostrar una masa palpable y mediante el tacto rectal puede apreciarse una gran masa fecal en el recto. El diagnóstico diferencial del estreñimiento es amplio. El estreñimiento funcional y el causado por un tránsito lento son frecuentes. Los factores dietéticos también pueden estar implicados. Las malformaciones anorrectales, así como los problemas neuromusculares y de la motilidad también pueden manifestarse de este modo. La enfermedad de Hirschsprung forma parte del diagnóstico diferencial. La evaluación y el tratamiento se basan en una anamnesis y una exploración física exhaustivas. La anamnesis defecatoria que se remonte hasta los primeros 1-2 días de vida es fundamental, pues casi todos los niños realizan su primera defecación en las primeras 48 horas de vida. La evaluación de los signos y síntomas asociados, así como de las tendencias de crecimiento son importantes. La tabla 368.6 recoge los signos de alerta. Las pruebas de imagen son importantes y la biopsia rectal por succión, o incluso la biopsia rectal de espesor completo pueden ser necesarias para descartar la enfermedad de Hirschsprung en los casos con un alto índice de sospecha. El tratamiento consta de cambios dietéticos y del estilo de vida, así como de fármacos para ablandar las heces. Los laxantes osmóticos son preferibles a los laxantes estimulantes. El objetivo es lograr una defecación indolora y eliminar el miedo y la retención relacionados con la defecación. La modificación de la conducta, con tranquilización y los sistemas de recompensas de incentivos positivos son útiles. Suele recomendarse evitar el entrenamiento del control de esfínteres hasta que los síntomas se resuelvan y el niño muestre interés o disponibilidad para llevarlo a cabo.

Tabla 368.6	Signos de alerta potenciales en el estreñimiento
Expulsión del meconio >48 h después del parto en un recién nacido a término	
Inicio del estreñimiento en el primer mes de vida	
Antecedentes familiares de enfermedad de Hirschsprung	
Heces en cinta	
Sangre en las heces en ausencia de fisuras anales	
Fallo de medro	
Vómitos biliosos	
Distensión abdominal intensa	
Anomalías de la glándula tiroides	
Ectopia anal	
Ausencia del reflejo anal o cremastérico	
Disminución de la fuerza/tono/reflejos de las extremidades inferiores	
Hoyuelo sacro	
Mechón de pelo sobre la columna vertebral	
Desviación de la hendidura glútea	
Cicatrices anales	

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468.e2, 2016 (Table 3, p. 1465).

Tabla 368.7 Criterios diagnósticos* de las náuseas y vómitos funcionales

NÁUSEAS FUNCIONALES
Deben incluir todo lo siguiente durante los últimos 2 meses:
1. Náuseas molestas como síntoma predominante, que se producen al menos dos veces por semana y por lo general sin relación con las comidas
2. No se asocian siempre con vómitos
3. Después de una evaluación apropiada, las náuseas no se pueden explicar por completo por otra afección médica

VÓMITOS FUNCIONALES
Deben incluir todo lo siguiente:
1. En promedio, uno o más episodios por semana
2. Ausencia de vómitos autoinducidos o de criterios para un trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos o para la rumiación
3. Después de una evaluación apropiada, los vómitos no se pueden explicar por completo por otra afección médica

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.
De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1457).

TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las **náuseas y los vómitos funcionales** pueden coexistir o pueden producirse de forma independiente entre sí (tabla 368.7). Estas afecciones se producen sin dolor abdominal asociado. La presentación puede acompañarse de *síntomas neurovegetativos* como diaforesis, palidez, taquicardia y mareo. El diagnóstico diferencial engloba etiologías anatómicas, inflamatorias, infecciosas y de la motilidad. La ansiedad y otros trastornos conductuales pueden presentarse con estos TFD y deberían evaluarse y tratarse en consonancia. La ciproheptadina puede ser eficaz para tratar las náuseas.

La **rumiación** en los niños *mayores* y los adolescentes puede asociarse con una sensación desagradable o molestias, como presión o quemazón abdominal (tabla 368.8). La regurgitación repetida y la remasticación o la repulsión oral del contenido gástrico regurgitado se produce poco después de la ingestión de los alimentos y no ocurre durante el sueño. No se precede de la expulsión activa del contenido gástrico ni de náuseas y no se puede explicar

Tabla 368.8 Criterios diagnósticos* para el síndrome de rumiación en niños

Debe incluir todo lo siguiente:
1. Regurgitación y remasticación o expulsión de alimentos de forma repetida que:
   a. Comienza poco después de la ingestión de una comida
   b. No se produce durante el sueño
2. No se precede de náuseas
3. Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica. Se debe descartar un trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.
De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1458).

por otra afección médica. También puede haber *trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos,* que deben tenerse en cuenta. No es necesario que los niños mayores y los adolescentes requieran tratamiento para el reflujo gastroesofágico o que no respondan a él para que se realice este diagnóstico. Se puede identificar un evento desencadenante antes de los síntomas y puede producirse después de la resolución de una enfermedad infecciosa o asociado a estrés psicosocial. Otros problemas GI que deben tenerse en cuenta son los trastornos anatómicos, infecciosos, inflamatorios y de la motilidad. Una distinción importante entre la rumiación y otras etiologías GI de vómitos es saber si la regurgitación se realiza sin esfuerzo o de forma forzada, así como la secuencia temporal, que suele ser inmediatamente después de la ingestión de alimentos. Debido a que este comportamiento tiene un componente conductual significativo, el tratamiento psicológico-conductual es clave.

Los pacientes con problemas neurocognitivos suelen presentar **aerofagia,** en la que la deglución de aire es excesiva, se produce durante todo el día con distensión abdominal progresiva y expulsión reiterada de gas mediante eructos o flatulencias. Los síntomas pueden ser más graves en los niños que no pueden eructar. Mascar chicle y deglutir líquidos de forma apresurada pueden ser factores de riesgo en los niños con una cognición normal. Los síntomas no son atribuibles a otras causas, como obstrucciones parciales, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, dismotilidad GI (seudoobstrucción) ni a trastornos malabsortivos. El dolor abdominal, las náuseas y la saciedad precoz se han descrito como síntomas GI asociados, al igual que las dificultad para dormir, las cefaleas y los mareos. La ansiedad es un problema concurrente habitual y puede contribuir a la conducta. El tratamiento es multidisciplinar y puede incluir terapia conductual y fármacos ansiolíticos.

TRASTORNOS DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

Dispepsia funcional

La **dispepsia funcional** incluye la plenitud posprandial y la saciedad precoz, así como el dolor o la pirosis a nivel epigástrico que aparece solo con la defecación y no se puede explicar por completo por una afección médica adicional o subyacente (tabla 368.9). Se pueden distinguir dos subtipos: *síndrome de malestar posprandial* (los síntomas pueden impedir que se finalice una comida o manifestarse por distensión, náuseas y eructos excesivos después de una comida) y *síndrome de dolor epigástrico* (dolor/pirosis a nivel epigástrico suficiente para impedir o alterar las actividades normales, con dolor no generalizable ni localizable en otras regiones abdominales o torácicas y que no se alivia por la defecación o la expulsión de flatulencias). Se ha implicado a la alteración del reflejo de acomodación gástrica, la alergia alimentaria, un retraso del vaciamiento gástrico, o una gastroparesia posviral. También se ha sospechado un aumento de la hipersensibilidad visceral. En el diagnóstico diferencial, se incluyen las etiologías GI de dolor epigástrico. Las causas que deben investigarse pueden guiarse por los antecedentes familiares y por las características de los síntomas, como el dolor abdominal y otros signos de alarma (tablas 368.10 y 368.11). La evaluación se basa en los síntomas. Las medidas terapéuticas iniciales consisten en una dieta de prueba (evitación de los alimentos picantes, el café y los AINE) y cambios del estilo de vida si se pueden identificar desencadenantes alimentarios, así como tratamiento reductor del ácido gástrico. Suele realizarse una evaluación por un gastroenterólogo pediátrico y una endoscopia alta/esofagogastroduodenoscopia. Se puede intentar un tratamiento adicional con ciproheptadina para mejorar la acomodación

Tabla 368.9	Criterios diagnósticos* de la dispepsia funcional
Debe incluir uno o más de los siguientes síntomas molestos al menos 4 días al mes: 1. Plenitud posprandial 2. Saciedad precoz 3. Dolor o pirosis a nivel epigástrico que no se asocia con la defecación 4. Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica.	
En la dispepsia funcional, ahora se distinguen los siguientes subtipos: 1. El síndrome de malestar posprandial consiste en plenitud posprandial molesta o saciedad precoz que impide terminar una comida normal. Las características a favor de este cuadro son la distensión abdominal superior, las náuseas posprandiales o los eructos excesivos 2. Síndrome de dolor epigástrico, que consta de todo lo siguiente: presencia molesta (lo suficientemente intensa para interferir con las actividades normales) de dolor o pirosis de localización epigástrica. El dolor no es generalizado ni se localiza en otras regiones abdominales o torácicas y no se alivia por la defecación ni por la expulsión de flatulencias. Los criterios a favor pueden ser: a) dolor urente pero sin componente retroesternal y b) el dolor suele inducirse o aliviarse por la ingestión de una comida, pero puede producirse en ayunas	

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.
De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1460).

Tabla 368.10	Síntomas de alarma que suelen requerir una evaluación adicional en niños con dolor abdominal crónico
• Dolor que despierta al niño del sueño • Dolor persistente en el hipocondrio derecho o la fosa ilíaca derecha • Vómitos significativos (biliosos, prolongados, cíclicos o con un patrón preocupante para el médico) • Fiebre inexplicada • Síntomas del tracto genitourinario • Disfagia • Odinofagia • Diarrea crónica grave o diarrea nocturna • Pérdida de sangre gastrointestinal • Pérdida de peso involuntaria • Desaceleración del crecimiento lineal • Pubertad retrasada • Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y enfermedad ulcerosa péptica	

Tabla 368.11	Signos de alarma que suelen requerir una evaluación adicional en niños con dolor abdominal crónico
• Hipersensibilidad dolorosa localizada en el *hipocondrio* derecho • Hipersensibilidad dolorosa localizada en la *fosa ilíaca* derecha • Hinchazón o masa localizada • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Ictericia • Hipersensibilidad dolorosa en el ángulo costovertebral • Artritis • Hipersensibilidad vertebral • Enfermedad perianal • Hallazgos físicos anómalos o inexplicados • Hematoquecia • Anemia	

Tabla 368.12	Criterios diagnósticos* del síndrome de intestino irritable
Debe incluir todo lo siguiente: 1. Dolor abdominal de al menos 4 días/mes asociado con uno o más de los siguientes: a. Relacionado con la defecación b. Cambio de la frecuencia de las defecaciones c. Cambio de la forma (aspecto) de las heces 2. En niños con estreñimiento, el dolor no se resuelve con la resolución del estreñimiento (los niños en quienes el dolor se resuelve tienen un estreñimiento funcional, no un síndrome de intestino irritable) 3. Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica	

*Los criterios se cumplen durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.
De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1461).

gástrica o para disminuir la hipersensibilidad visceral. Puede considerarse el uso de amitriptilina o de fármacos procinéticos. La estimulación eléctrica del estómago directa o percutánea es una opción potencial para los pacientes refractarios al tratamiento convencional.

SII pediátrico

El **SII pediátrico** puede clasificarse en cuatro grupos: SII con estreñimiento predominante (SII-E), SII con diarrea predominante (SII-D), SII con estreñimiento y diarrea, y SII inespecificado. En el SII existe dolor abdominal durante al menos 4 días al mes asociado con la defecación y/o un cambio de la frecuencia de las defecaciones respecto al estado basal y/o un cambio de la forma/aspecto de las heces (tabla 368.12). Hay que señalar que el dolor no desaparece después de la resolución del estreñimiento; si lo hiciera, se reclasificaría como estreñimiento funcional. De hecho, el SII-E suele confundirse con el estreñimiento funcional. El SII no se puede explicar por una afección médica adicional o subyacente. Se cree que el eje cerebro-intestinal está implicado en la fisiopatología del SII y en ella interviene un componente estresante psicosocial. La hipersensibilidad visceral puede atenuarse o amplificarse por los factores estresantes psicosociales. Puede haber dolor abdominal o rectal. Se sabe que se produce un fenómeno de SII *postinfeccioso* en los niños, adolescentes y adultos y puede estar determinado por citocinas inflamatorias. Puede haber alteraciones coincidentes de la microbiota intestinal o por disbiosis, sin que se haya establecido aún si son la causa o la consecuencia. En el diagnóstico diferencial GI se incluyen trastornos anatómicos, infecciosos, inflamatorios y de la motilidad, así como afecciones asociadas con la malabsorción. La distinción entre estos trastornos GI y el SII se basa en la anamnesis y la exploración física. Los marcadores de inflamación, sobre todo en las heces, como la calprotectina fecal son clínicamente útiles (v. tablas 368.10 y 368.11). El tratamiento sintomático puede consistir en la modificación de la dieta para reducir o restringir los alimentos que pueden provocar síntomas o causar gas (v. la sección sobre la fibra y el apartado sobre los oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables en cap. 57). La modificación de la microbiota mediante el uso de probióticos ha sido eficaz; el tratamiento farmacológico para el SII se recoge en la tabla 368.13. Se ha demostrado que el aceite de menta reduce el dolor en niños con SII. La terapia cognitivo-conductual es importante para identificar los posibles factores estresantes psicosociales y para ayudar a identificar los mecanismos de afrontamiento. Los datos preliminares sugieren que la neuroestimulación transcutánea también puede ser útil.

Migraña abdominal

La **migraña abdominal** comparte algunas características con el síndrome de vómitos cíclicos. El paciente presenta patrones y síntomas estereotípicos, que generalmente se inician de forma aguda, son intensos, duran al menos una hora, son periumbilicales o generalizados y suelen ser debilitantes durante un brote (tabla 368.14). Los episodios pueden acompañarse de anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia y palidez. Se producen a intervalos de semanas o meses, con brotes que aparecen a lo largo de un periodo de al menos 6 meses. Entre los **brotes,** los pacientes recuperan el nivel basal de funcionamiento y están asintomáticos. Entre los desencadenantes, se incluye la alteración de la higiene del sueño, la fatiga y los viajes.

Tabla 368.13 Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de intestino irritable

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL SII • Los síntomas leves suelen responder a cambios de la dieta • Se pueden utilizar antiespasmódicos a demanda para el dolor abdominal o los síntomas posprandiales • Los antidepresivos pueden mejorar el dolor abdominal y los síntomas globales. Se puede plantear su uso en pacientes con síntomas moderados o graves
SII CON ESTREÑIMIENTO (SII-E) • La fibra puede aliviar el estreñimiento en pacientes con síntomas leves • El polietilenglicol puede aumentar la frecuencia de las defecaciones, pero tal vez no mejore los síntomas globales o el dolor abdominal • Se puede probar la lubiprostona o la linaclotida en pacientes cuyos síntomas no hayan respondido al polietilenglicol
SII CON DIARREA (SII-D) • La loperamida a demanda puede reducir la urgencia defecatoria posprandial y la frecuencia de las defecaciones, pero no mejora los síntomas globales • La rifaximina y la eluxadolina han mostrado una eficacia modestamente superior al placebo a la hora de aliviar los síntomas • El alosetrón debería reservarse para las mujeres con SII-D crónico y grave que no responda a otros fármacos

SII, síndrome de intestino irritable.
De Drugs for irritable bowel syndrome, *The Medical Letter* 58(1504):121–126, 2016 (p. 121).

Tabla 368.14 Criterios diagnósticos* de la migraña abdominal

Debe incluir todos los siguientes que han de producirse al menos 2 veces:
1. Episodios paroxísticos de dolor abdominal intenso, periumbilical agudo, en la línea media o difuso de 1 h o más de duración (debería ser el síntoma más grave y molesto)
2. Los episodios están separados por semanas o meses
3. El dolor es incapacitante e interfiere con las actividades normales
4. El patrón y los síntomas son estereotípicos en cada paciente individual
5. El dolor se asocia con dos o más de los siguientes:
   a. Anorexia
   b. Náuseas
   c. Vómitos
   d. Cefalea
   e. Fotofobia
   f. Palidez
6. Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica

*Los criterios se cumplen durante al menos 6 meses antes del diagnóstico.
De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1462).

Suelen aliviarse por el sueño. El diagnóstico diferencial engloba afecciones anatómicas, infecciosas o inflamatorias, trastornos hepatobiliares y pancreáticos, afecciones neurológicas y metabólicas, así como trastornos psiquiátricos. La obstrucción anatómica de los tractos GI o urológico debería incluirse en el diagnóstico diferencial. Se debe evitar la exposición a los desencadenantes conocidos una vez identificados. A semejanza de la profilaxis para el síndrome de vómitos cíclicos, la ciproheptadina, el propranolol y la amitriptilina pueden ser eficaces. El pizotifeno oral (antiserotoninérgico y antihistamínico) es un fármaco profiláctico eficaz. Los tratamientos antimigrañosos, como los triptanos, pueden ser eficaces para abortar los brotes. Este trastorno comparte muchas características tanto con el síndrome de vómitos cíclicos como con la migraña y puede evolucionar a migraña en la edad adulta.

Tabla 368.15 Criterios diagnósticos del estreñimiento funcional en niños con dolor abdominal crónico

Debe incluir 2 o más de las siguientes situaciones que se producen al menos una vez a la semana durante un mínimo de un mes con criterios insuficientes para un diagnóstico de síndrome de intestino irritable:
1. Dos o menos deposiciones en el inodoro por semana en un niño con una edad de desarrollo de al menos 4 años
2. Al menos 1 episodio de incontinencia fecal por semana
3. Antecedentes de postura retentiva o de retención fecal voluntaria excesiva
4. Antecedentes de defecación dolorosa o con heces duras
5. Presencia de una masa fecal voluminosa en el recto
6. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

Después de una evaluación apropiada, los síntomas no se pueden explicar por completo por otra afección médica.

De Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent, *Gastroenterology* 150(6):1456–1468, 2016 (p. 1464).

Dolor abdominal funcional no especificado de otro modo

El **dolor abdominal funcional no especificado de otro modo** se produce al menos 4 veces al mes con dolor abdominal intermitente o continuo no asociado con una actividad particular o coincidente con *otro evento fisiológico*, como la menstruación o las comidas, no se puede explicar por una afección médica adicional o subyacente y tiene una duración a partir de 2 meses. En muchos aspectos, es un TFD de exclusión, pues no cumple los criterios de SII, de dispepsia funcional ni de migraña abdominal. Los factores estresantes psicosociales también pueden estar implicados. Puede haber una mayor coincidencia con la hipotensión ortostática postural. Los enfoques conductuales pueden ser útiles para identificar y manejar los factores estresantes y agravantes.

TRASTORNOS FUNCIONALES DE LA DEFECACIÓN

Estreñimiento funcional

El **estreñimiento funcional** en los niños y los adolescentes puede iniciarse en relación con un factor estresante social, o un cambio de la situación social y alcanza su máximo durante el aprendizaje del control de esfínteres, cuando aparecen las conductas retentivas (tabla 368.15). Puede producirse una encopresis sin que el niño lo perciba si el recto presenta una distensión crónica suficiente. El cuadro suele asociarse a anorexia, distensión abdominal y dolor. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración física, incluido el tacto rectal. No se requiere una radiografía abdominal para establecer el diagnóstico si se puede realizar un tacto rectal para apreciar la masa fecal. El diagnóstico diferencial del estreñimiento en los niños y los adolescentes es similar al de los lactantes y los niños pequeños, al igual que la evaluación y el tratamiento del estreñimiento (v. tabla 368.6). El tratamiento consiste en la desimpactación, seguida de medidas dietéticas y del estilo de vida, laxantes osmóticos para ablandar las heces y enfoques conductuales similares a los utilizados para los niños más pequeños descritos previamente (cap. 358.3).

Incontinencia fecal no retentiva

La **incontinencia fecal no retentiva** se produce en el contexto de ausencia de retención fecal y tiene lugar en contextos inapropiados para una sociedad y cultura específicas, sin evidencia de una afección médica adicional o subyacente, con una duración a partir de un mes en un niño de 4 años o mayor. Estos pacientes tienen, por lo demás, unos patrones y una función defecatorios normales, lo que les diferencia del estreñimiento funcional. En estos casos, puede sospecharse una alteración o trastorno emocional. Se requiere una anamnesis y una exploración física exhaustivas para apreciar por completo qué factores están implicados en este cuadro. La exploración rectal es importante para diferenciar esta afección del estreñimiento funcional y de la encopresis. Debido a la comorbilidad significativa de los problemas del eje conductual y emocional, la participación de profesionales de la salud conductual es esencial para la evaluación y el tratamiento de este cuadro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 369
Síndrome de vómitos cíclicos

Asim Maqbool, B U.K. Li y Chris A. Liacouras

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno idiopático que se manifiesta como vómitos cíclicos, habitualmente de inicio súbito y con una intensidad/frecuencia elevada (4/h, 12-15 episodios/día) de vómitos, con una resolución al final y regreso a un estado basal normal entre los episodios. Los brotes típicos duran 24-48 h y suelen responder enseguida a la hidratación. Para cumplir los criterios de SVC, se deben descartar trastornos orgánicos identificables después de una evaluación apropiada (tabla 369.1).

La prevalencia del SVC en la infancia se estima en alrededor del 2%, con un predominio en poblaciones de raza blanca, aunque también se produce en las de ascendencia afroamericana o asiática y en las de origen étnico hispano. Existe un ligero predominio femenino. La mediana de edad al inicio es de 5 años, pero puede comenzar en la lactancia y la adolescencia. Por lo general, el diagnóstico se retrasa 2,5 años a pesar de los múltiples episodios y consultas a urgencias. Según la historia natural del SVC, la mayoría de los niños lo superarán durante la preadolescencia o la adolescencia y muchos de ellos desarrollarán migrañas. También hay unos subgrupos de inicio pediátrico más tardío (promedio de edad, 13 años) y adulto (promedio de edad, 32 años), lo que indica que en una minoría puede comenzar o persistir en la edad adulta.

Una característica clínica fundamental del SVC es su patrón constante y estereotípico de presentación en los pacientes. Por lo general, los síntomas comienzan a la misma hora, a menudo durante las primeras horas de la mañana, duran lo mismo y presentan síntomas neurovegetativos idénticos de palidez y apatía, náuseas incoercibles, dolor abdominal y, en menos de la mitad, cefalea y fotofobia. Los brotes de SVC se producen un mínimo de 5 veces, o 3 veces en un periodo de 6 meses. En alrededor de la mitad de los casos hay un ciclo al menos de forma mensual y algunos ciclos cada 3-4 meses. Los demás pacientes tienen episodios esporádicos impredecibles que pueden asociarse con un desencadenante específico. Entre los posibles desencadenantes, se incluyen las enfermedades infecciosas, el estrés y especialmente las emociones (vacaciones), la privación de sueño (noches sin dormir), los desencadenantes dietéticos (chocolate, glutamato monosódico), la alergia alimentaria, el inicio de la menstruación y los cambios del tiempo. Por lo general, los episodios de vómitos son particularmente intensos, con más de 4 episodios de vómitos por hora en la fase máxima y puede expulsarse contenido gástrico o, con frecuencia, ser vómito seco. Aunque la mayoría de los episodios duran 2 días, la duración puede oscilar desde unas horas hasta, en casos infrecuentes, 10 días. Los episodios de SVC son debilitantes, a menudo requieren rehidratación i.v. y motivan la hospitalización del paciente. Existe una variación estacional aparente en alrededor del 33% de los pacientes, con más episodios en invierno y menos en verano. En algunos pacientes adolescentes, se desarrolla una *forma coalescente* con náuseas diarias entre los episodios de vómitos (que se vuelven menos frecuentes).

Tabla 369.1 Definición de consenso para los criterios diagnósticos y las señales de alerta del síndrome de vómitos cíclicos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
- Crisis episódicas (2 o más) de náuseas intensas y vómitos paroxísticos que duran horas o días en un periodo de 6 meses
- El patrón y los síntomas son estereotípicos en cada paciente individual
- Los episodios están separados por semanas o meses
- Se recupera el estado basal entre los episodios
- El cuadro no es atribuible a otro trastorno

SEÑALES DE ALERTA
- Vómitos biliosos, hipersensibilidad dolorosa abdominal y/o dolor abdominal intenso
- Los episodios se precipitan por una enfermedad intercurrente, el ayuno y/o una comida hiperproteica
- Anomalías neurológicas (cambios del nivel de consciencia, anomalías oftalmológicas, asimetría/cambios focales, ataxia)
- Patrón atípico de progresión/deterioro a partir de una presentación típica para el paciente individual hacia un patrón más continuo o crónico

Modificada de Rome IV Criteria: de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379–393, 2008.

Existen múltiples trastornos *concurrentes* que pueden comprometer aún más la calidad de vida entre los episodios, como la ansiedad, el síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento, la fatiga crónica o la energía limitada, los trastornos del sueño, el síndrome de taquicardia ortostática postural, las náuseas diarias y el síndrome de dolor regional complejo.

En todos los casos de SVC, no se puede identificar una etiología causal subyacente (anatómica, infecciosa, inflamatoria, neoplásica y metabólica/endocrina). Los niños con SVC suelen tener antecedentes familiares positivos de migrañas; los episodios de ambos trastornos comparten muchas características clínicas. Aunque la fisiopatología no se conoce por completo, existe evidencia que sugiere un posible papel contribuyente de una hipersensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (incluido el factor liberador de corticotropina), una disregulación del sistema nervioso autónomo (predominio simpático), una disfunción mitocondrial (16519T y 3010A) y mutaciones nucleares *(RYR2)*. Aunque el papel del cánnabis se desconoce en el SVC, el *síndrome de hiperemesis inducido por cánnabis* comparte muchas características con el SVC, como el alivio sintomático con duchas calientes (cap. 140.3).

Los pacientes con vómitos crónicos siempre deberían evaluarse en busca de posibles etiologías distintas al SVC. En el diagnóstico diferencial, se incluyen las anomalías GI (malrotación, quistes de duplicación, quistes del colédoco, invaginaciones recidivantes), los trastornos del SNC (neoplasia, epilepsia, patología vestibular), la nefrolitiasis, la coledocolitiasis, la hidronefrosis, los trastornos metabólicos-endocrinos (ciclo de la urea, los trastornos mitocondriales, el metabolismo de los ácidos grasos, la enfermedad de Addison, la porfiria, el angioedema hereditario, la fiebre mediterránea familiar), la apendicitis crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las pruebas de laboratorio se basan en una anamnesis y exploración física cuidadosas y pueden incluir, si está indicado, una endoscopia, radiografías GI con contraste, RM cerebral y estudios metabólicos (lactato, ácidos orgánicos, amoníaco). Los vómitos biliosos suelen sugerir una obstrucción del intestino delgado y se consideran una señal de alerta; sin embargo, los niños con SVC pueden tener vómitos teñidos de bilis. La hipersensibilidad dolorosa abdominal también es infrecuente en el SVC y requiere un estudio adicional. Una apendicitis aguda y crónica puede simular un SVC. La cirugía abdominal previa puede aumentar el riesgo de obstrucciones intestinales parciales relacionadas con adherencias (v. tabla 369.1).

Entre las causas no gastrointestinales de vómitos frecuentes, se incluyen los trastornos renales, metabólicos, endocrinos y neurológicos. Las anomalías renales que deben tenerse en cuenta son la obstrucción aguda o crónica de la unión pieloureteral que se presenta con hidronefrosis (crisis de Dietl) y la nefrolitiasis. También hay que tener en cuenta los trastornos metabólicos, sobre todo en lactantes o niños pequeños menores de 2 años. El ayuno o las comidas hiperproteicas que provocan vómitos son una señal de alerta de trastornos metabólicos, como los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidemias orgánicas o la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa. La porfiria aguda intermitente puede presentarse en la adolescencia, desencadenada por el alcohol o los fármacos. Los trastornos endocrinos, como la cetoacidosis diabética, la enfermedad de Addison y el feocromocitoma, pueden simular episodios de SVC. Aunque se trata de una presentación atípica, los tumores del SNC pueden causar vómitos cíclicos y papiledema; la alteración del nivel de consciencia y los hallazgos neurológicos focales son señales de alerta que requieren pruebas de neuroimagen. El embarazo puede manifestarse con síntomas similares a los del SVC.

En los niños que cumplen los criterios diagnósticos del SVC y que no tienen señales de alerta, se deberían realizar pruebas de cribado sencillas en busca de anomalías de los electrólitos, acidosis, hipoglucemia y disfunción renal durante los episodios, así como una radiografía del tracto gastrointestinal superior para descartar una malrotación. Si el cuadro se presenta con señales de alerta gastrointestinales (vómitos biliosos, hipersensibilidad dolorosa abdominal), metabólicas (inducido por el ayuno o las comidas) y neurológicas (papiledema, alteración del nivel de consciencia), requiere una evaluación adicional (v. tabla 369.1).

En el tratamiento de los episodios agudos, la hidratación precoz y agresiva (sobre todo con glucosa) puede acortar su duración, además de corregir las pérdidas de líquido. La reducción de la estimulación sensorial externa, a semejanza del enfoque terapéutico de las migrañas, también puede ser bene-

ficiosa (tabla 369.2). Con independencia de la intervención, los episodios al final se resolverán de forma espontánea con recuperación de un estado basal normal. Los triptanos pueden utilizarse como *medicación abortiva* en los pacientes con antecedentes familiares de migrañas, al comienzo de los síntomas. El ondansetrón puede reducir las náuseas y los vómitos. La sedación puede reducir la gravedad o interrumpir un episodio de SVC; se pueden utilizar fármacos como los antihistamínicos (p. ej., difenhidramina y prometazina). También pueden utilizarse el lorazepam o el diazepam por vía rectal. Estas medidas son empíricas; la ausencia de base de evidencia limita nuestro conocimiento de la eficacia. Para los casos refractarios, que son raros pero graves, se han utilizado anestésicos generales. Un cambio drástico de la presentación de los episodios sugiere una señal de alerta, como una hidronefrosis o una obstrucción del intestino delgado por un vólvulo.

El tratamiento *profiláctico* comienza con medidas del estilo de vida (ingesta de líquidos de mantenimiento, calorías adecuadas, higiene del sueño y ejercicio), incluida la evitación de los alimentos desencadenantes conocidos (alérgenos, chocolate, queso curado, glutamato monosódico; tabla 369.3). Las recomendaciones de los regímenes profilácticos incluyen la ciproheptadina en pacientes menores de 5 años y la amitriptilina a partir de los 5 años; el propranolol puede usarse como agente secundario en ambos grupos. Se han publicado algunos artículos sugestivos de que los suplementos como la coenzima Q10 y la L-carnitina pueden ser un complemento útil. Cuando

Tabla 369.2 Tratamiento de soporte y tratamiento abortivo en el síndrome de vómitos cíclicos

TRATAMIENTO DE SOPORTE		
Tratamiento hidroelectrolítico	Suero glucosado y suero salino fisiológico en una infusión individual o en Y	
Nutrición	• Reanudación de la nutrición enteral lo antes posible • Si no se tolera la nutrición enteral y se cumplen los criterios, comenzar la nutrición parenteral después de 3-4 días	
Fármacos	Antieméticos	Ondansetrón • 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. cada 4-6 h (máximo 16 mg/dosis) • Efectos secundarios: estreñimiento, prolongación del QTc Alternativa: granisetrón
	Sedantes	Difenhidramina • 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h • Efectos secundarios: depresión respiratoria, alucinaciones Clorpromazina 0,5-1 mg/kg/dosis cada 6-8 h + difenhidramina i.v.
	Analgésicos	Ketorolaco 0,5 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h (dosis máxima 30 mg)
Tratamiento de los signos y síntomas específicos	Dolor epigástrico • Tratamiento reductor del ácido con antagonista de receptor H_2 o un IBP Diarrea • Antidiarreicos Hipertensión • IECA de acción corta, como el captopril	
Tratamiento de las complicaciones específicas	• Deshidratación y déficits de electrólitos: reponer los déficits calculados • Acidosis metabólica: determinar la etiología y rectificar • SIADH: restringir la ingesta de agua libre • Hiperemesis: reducción del ácido i.v. • Pérdida de peso: nutrición enteral o parenteral	
TRATAMIENTO ABORTIVO		
Antimigrañosos (triptanos)	Sumatriptán • 20 mg por vía intranasal al inicio del episodio • Efectos secundarios: dolor/quemazón cervical, vasoespasmo coronario • Contraindicaciones: migraña de la arteria basilar	
RECUPERACIÓN Y REALIMENTACIÓN		
• Alimentación a demanda cuando el niño refiera que el episodio se ha resuelto		

Los fármacos citados son para su uso fuera de las indicaciones aprobadas.

Modificada de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379–393, 2008.

Tabla 369.3 Cambios profilácticos del estilo de vida y opciones farmacológicas para el síndrome de vómitos cíclicos

MEDIDAS DEL ESTILO DE VIDA	
Tranquilización y guía anticipada	• Los episodios no son intencionados • La historia natural del SVC es de resolución con el tiempo
Evitación de los desencadenantes	• Identificación de los desencadenantes de la dieta («diario del vómito») y evitación de los factores precipitantes • El chocolate, el queso y el glutamato monosódico pueden ser alimentos desencadenantes • El ayuno es un desencadenante habitual • Las emociones son un posible desencadenante • Exceso de actividad/agotamiento • Evitar la privación de sueño y realizar una higiene del sueño adecuada
Controlar los desencadenantes	• Proporcionar energía suplementaria en forma de carbohidratos para los episodios inducidos por el ayuno • Provisión de tentempiés entre las comidas, antes de dormir y antes del ejercicio
Intervenciones del estilo de vida similares a las de la migraña	• Ejercicio aeróbico y evitar el ejercicio excesivo • Horario fijo de las comidas, evitar saltarse las comidas • Consumo nulo o moderado de cafeína

(Continúa)

Tabla 369.3	Cambios profilácticos del estilo de vida y opciones farmacológicas para el síndrome de vómitos cíclicos *(cont.)*	
ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PROFILÁCTICAS		

	Edad <5 años
	Antihistamínicos:
	• Ciproheptadina
	  • 0,25-0,5 mg/kg/día en dos dosis divididas o en una sola dosis al acostarse
	  • Efectos secundarios: aumento del apetito, ganancia de peso, sedación
	• Pizotifeno
	β-bloqueantes: (2.ª elección)
	• Propranolol
	  • 0,25-1 mg/kg/día, en la mayoría de los casos, 10 mg 2-3 × /día
	  • Efectos secundarios: letargo, reducción de la tolerancia al ejercicio
	  • Contraindicado en caso de asma, diabetes, cardiopatías y depresión
	  • Reducir la dosis a lo largo de 1-2 semanas hasta suspender
		Edad ≥5 años
		Antidepresivos tricíclicos:
		• Amitriptilina
		  • Comenzar con 0,25-0,5 mg/kg al acostarse y aumentar semanalmente 5-10 mg hasta llegar a 1-1,5 mg/kg
		  • Monitorizar el ECG en busca de una prolongación del intervalo QTc en el momento basal antes del inicio y 10 días después de alcanzar la dosis máxima
		  • Efectos secundarios: estreñimiento, sedación, arritmias, cambios conductuales
		Alternativas: nortriptilina
		β-bloqueantes: (2.ª elección)
		• Propranolol
		Otros fármacos:
		Anticomiciales:
		• Fenobarbital 2 mg/kg al acostarse
		• Efectos secundarios: sedación, deterioro cognitivo
		Alternativas:
		• Topiramato, ácido valproico, gabapentina, levetiracetam

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS		
	• L-carnitina 50-100 mg/kg/día divididos 2-3 × /día, dosis máxima de 2 g 2 × /día • Coenzima Q10 200 mg 2 × /día divididos 2-3 × /día, dosis máxima de 100 mg 3 × /día	

Los fármacos citados son para su uso fuera de las indicaciones aprobadas. SVC, síndrome de vómitos cíclicos.
Modificada de Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(3):379–393, 2008.

el tratamiento convencional fracasa, se han añadido anticomiciales como el topiramato. En las pacientes con SVC catamenial, los anticonceptivos orales con estrógenos en dosis baja o el acetato de medroxiprogesterona pueden prevenir los episodios. Puede ser necesario tratar los *trastornos concurrentes,* sobre todo la ansiedad (terapia cognitivo-conductual, ansiolíticos) y el síndrome de taquicardia ortostática postural (líquidos, sal, fludrocortisona) para el tratamiento eficaz del SVC.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 370

Apendicitis aguda

John J. Aiken

La apendicitis aguda sigue siendo la afección quirúrgica aguda más común en los niños y una causa destacada de morbilidad en la infancia y de costes sanitarios, que se asocian sobre todo con la apendicitis complicada/perforada (AP). La máxima incidencia de apendicitis aguda se produce en niños en la segunda década y alrededor de 100.000 niños reciben tratamiento en hospitales pediátricos por apendicitis cada año. El amplio espectro de presentación clínica en la apendicitis aguda se ha asociado con una variación práctica significativa en la evaluación, los métodos diagnósticos y el tratamiento del dolor abdominal y la sospecha de apendicitis. La estrategia tradicional del uso indiscriminado de la tomografía computarizada (TC) para evitar los diagnósticos erróneos y la cirugía precoz con el fin de evitar la progresión a la perforación no se ha validado en revisiones amplias y ha dado lugar a unas tasas elevadas de apendicectomía y a una exposición excesiva a la radiación. Las tasas de perforación se han mantenido alrededor del 40% y las de apendicectomía negativa en cifras de hasta el 10-20% en las últimas décadas. En la práctica actual, la mayoría de los centros han adoptado las guías de práctica clínica (GPC) que combinan la anamnesis, los hallazgos de la exploración física, los datos de laboratorio y las escalas de riesgo de apendicitis para estandarizar la asistencia y mejorar la precisión diagnóstica y los resultados, así como para una utilización de los recursos teniendo en cuenta los costes. La ecografía apendicular se ha convertido en una prueba de imagen muy sensible y específica para el diagnóstico y ha permitido una disminución significativa del uso de la TC y de la exposición a la radiación en la evaluación inicial de los niños que presentan dolor abdominal y una sospecha de posible apendicitis. Aunque la apendicectomía precoz sigue siendo el tratamiento estándar en la apendicitis aguda, los avances de las pruebas de imagen, la mejora de los regímenes antibióticos, el mayor uso de los procedimientos de drenaje percutáneo por los radiólogos intervencionistas y los nuevos datos sobre las tasas de éxito elevadas con el tratamiento antibiótico inicial exclusivo han dado lugar a un aumento del tratamiento inicial no quirúrgico de la apendicitis tanto simple como complicada (absceso, flemón). La apendicectomía laparoscópica (AL, técnica mínimamente invasiva) se ha convertido en el método quirúrgico de elección tanto para la apendicitis simple como para la AP y la cirugía abierta se reserva como alternativa para casos seleccionados o cuando la AL es técnicamente difícil y/o se considera insegura.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de apendicitis aguda aumenta con la edad, desde una tasa de 1-2 por 10.000 niños desde el nacimiento a los 4 años, hasta 10-28 por 10.000 niños menores de 14 años anualmente. Los niños tienen un riesgo a lo largo de la vida del 7-9% y se diagnostica una apendicitis en el 1-8% de los que acuden a urgencias para la evaluación del dolor abdominal. La apendicitis es más frecuente en niños mayores, con una incidencia máxima entre los 10 y los 18 años; es rara en los niños menores de 5 años (<5% de los casos) y excepcional (<1% de los casos) en los menores de 3 años.

Los lactantes con apendicitis suelen recibir un diagnóstico erróneo de sepsis y, debido al retraso diagnóstico, se presentan en estadios avanzados de la enfermedad. La mayoría de los casos en lactantes son primarios, pero algunos pueden asociarse a enfermedad de Hirschsprung, fibrosis quística, hernia inguinal, prematuridad, síndrome de tapón meconial, o síndromes multiorgánicos complejos.

La incidencia de la apendicitis aguda es mayor en los varones, personas de raza blanca e hispanas en comparación con los afroamericanos y asiáticos; los hispanos, asiáticos y los pacientes sin seguro privado tienen más probabilidades de perforación. Existe un pico de incidencia de apendicitis en el tercer trimestre entre julio y septiembre y, en Estados Unidos, la incidencia es mayor en las regiones del oeste y central del norte en comparación con los estados centroatlánticos. Las razones de estas disparidades étnicas, geográficas y socioeconómicas siguen sin estar claras y puede que se deban a diferencias culturales de interacción con el sistema médico, limitaciones del acceso a la asistencia o diferencias en la progresión de la enfermedad en función de la raza.

La mortalidad es baja (<1%), pero la morbilidad sigue siendo alta, sobre todo en asociación con la AP. Hasta el 40% de los niños tienen una AP en

la presentación y las tasas de perforación se acercan al 90% en los niños pequeños (<3 años). Los niños con apendicitis simple (no perforada) suelen recuperarse con facilidad, con una tasa de complicaciones baja y un regreso rápido al estado premórbido y a las actividades completas. En cambio, la AP se asocia con una morbilidad postoperatoria sustancial, incluidas unas tasas de reingreso estimadas en el 12,8%, una tasa de absceso intraabdominal postoperatorio de alrededor del 20%, una tasa de infección de la herida quirúrgica (IHQ) de alrededor del 20%, una duración de la hospitalización (DH) prolongada, la necesidad de una exposición prolongada a antibióticos, un mayor uso postoperatorio de la TC y un retraso significativo del retorno al bienestar y a las actividades normales. El Healthcare Cost and Utilization Project estimó que la apendicitis con peritonitis supuso 25.410 ingresos hospitalarios pediátricos en 2012, con una DH promedio de 5,2 días y unos costes promedio de 13.076 dólares.

FISIOPATOLOGÍA

Lo más probable es que la entidad clínica de la inflamación apendicular aguda seguida de perforación, formación de absceso y peritonitis sea una enfermedad con varias etiologías, cuya vía final común implique la invasión de la pared apendicular por bacterias. En la apendicitis aguda se ha implicado a etiologías genéticas, ambientales e infecciosas (bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias). Los antecedentes familiares casi triplican el riesgo de apendicitis. Una vía hacia la apendicitis aguda comienza con la obstrucción luminal; se ha descrito la implicación de material fecal condensado, la hiperplasia linfoide, la ingestión de un cuerpo extraño, los parásitos y los tumores. La obstrucción de la luz apendicular comienza una cascada progresiva que implica el aumento de la presión intraluminal, la congestión y edema linfáticos y venosos, la alteración de la perfusión arterial, la isquemia de la pared apendicular, la proliferación bacteriana y la invasión de la pared, además de necrosis. Esta secuencia se correlaciona con la progresión de la enfermedad clínica desde una apendicitis simple a una forma gangrenosa y, después a la perforación apendicular.

Debido a que el apéndice tiene la máxima concentración de tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), algunos autores han planteado la hipótesis de que este órgano puede tener una función inmunitaria similar a la del timo o de la bolsa de Fabricio. Los folículos linfoides submucosos, que pueden obstruir la luz apendicular, son escasos al nacer, pero se multiplican de forma constante durante la infancia y alcanzan un número máximo durante la adolescencia, cuando la apendicitis aguda es más frecuente.

Es probable que la infección entérica intervenga en muchos casos de apendicitis aguda en asociación con la ulceración mucosa y la invasión bacteriana de la pared apendicular. Se ha implicado a bacterias tales como *Yersinia, Salmonella* y *Shigella* spp. y virus tales como el de la mononucleosis infecciosa, la parotiditis, Coxsackie B y adenovirus. Además, las publicaciones de casos aislados demuestran la producción de apendicitis a partir de cuerpos extraños ingeridos, en asociación con tumores carcinoides del apéndice o infestación por *Ascaris* y, en casos raros, después de traumatismos abdominales contusos. Los niños con fibrosis quística tienen una mayor incidencia de apendicitis y se cree que la causa es el moco condensado anormal. La apendicitis en recién nacidos es infrecuente y requiere una evaluación en busca de fibrosis quística así como de enfermedad de Hirschsprung.

La apendicectomía disminuye el riesgo de colitis ulcerosa y aumenta el de *colitis asociada a Clostridium difficile* recidivante. Los apendicolitos y la apendicitis son más frecuentes en los países desarrollados con dietas refinadas y bajas en fibra que en los países en vías de desarrollo con una dieta alta en fibra; no se ha establecido una relación de causalidad entre la fibra de la dieta y la apendicitis. En un análisis de la heredabilidad genética de la apendicitis realizado en una base de datos amplia, un locus tenía relevancia genómica y se identificó un gen candidato *(PITX2)*, que se asociaba con protección frente al riesgo de apendicitis. Los antecedentes familiares se asocian con un aumento de casi el triple del riesgo de apendicitis y los factores genéticos pueden suponer el 30% de dicho riesgo.

Características clínicas

La apendicitis infantil tiene un espectro muy amplio de presentación clínica; menos del 50% de los casos tienen la presentación clásica. Los signos y síntomas en la apendicitis aguda pueden variar según el momento de la presentación, la edad del paciente, la localización abdominal/pélvica del apéndice y, lo que es más importante, la variabilidad individual de la evolución del proceso patológico. Los niños en una fase precoz del proceso patológico pueden tener un buen estado general, con síntomas leves, hallazgos escasos en la exploración física y unas pruebas de laboratorio normales, mientras que aquellos con perforación y peritonitis avanzada pueden presentar una enfermedad grave con obstrucción intestinal, insuficiencia renal y shock séptico. En la mayoría de los pacientes con apendicitis, el inicio de la enfermedad es insidioso y se caracteriza por malestar inespecífico generalizado o anorexia en las primeras 12 h y una progresión creciente y constante de la gravedad de los signos y síntomas durante 2-3 días con dolor abdominal en aumento, fiebre y taquicardia; la perforación es frecuente a partir de las 48 h de enfermedad. Por tanto, la ventana diagnóstica antes de la perforación en la apendicitis aguda en los niños es breve (48-72 h) en la mayoría de los casos y un porcentaje elevado de pacientes se presentan con perforación.

El dolor abdominal es siempre el síntoma *principal* de la apendicitis aguda y comienza poco después (horas) del inicio de la enfermedad. Al igual que sucede con otros órganos viscerales, el apéndice carece de fibras de dolor somático, por lo que la inflamación apendicular precoz causa un dolor vago, mal localizado, no relacionado con la actividad ni la posición, a menudo de tipo cólico y de localización periumbilical debido a la inflamación del apéndice distendido. La progresión del proceso inflamatorio en las siguientes 24 h implica a las superficies peritoneales parietales adyacentes, lo que causa un dolor localizado en la fosa ilíaca derecha (FID); *esto explica la descripción clásica del dolor centroabdominal periumbilical que migra a la FID. La posición del apéndice es un factor crucial que influye en la interpretación de los signos y síntomas de presentación así como en el diagnóstico preciso.* Cuando el apéndice tiene una posición retrocecal o pélvica, la enfermedad suele tener una progresión más lenta y es probable que la presentación clínica se retrase. El dolor localizado en la FID causa un espasmo de los músculos de la pared abdominal suprayacente y, a partir de ese momento, el dolor se exacerba por los movimientos de forma predecible. El niño suele referir unas molestias intensas durante el traqueteo al ir en coche al hospital, se mueve con cautela y tiene dificultades para pasar a la camilla de exploración. La mitad de los pacientes tienen náuseas y vómitos, que suelen aparecer unas horas *después* del inicio del dolor abdominal. La anorexia es un hallazgo habitual y constante en la apendicitis aguda, pero los pacientes afectados en ocasiones tienen hambre. La diarrea y los síntomas urinarios también son frecuentes, sobre todo en casos de AP en los que es probable la presencia de inflamación cerca del recto y de un posible absceso pélvico. La micción dolorosa puede que no se deba a disuria, sino a la presión transmitida al peritoneo inflamado. A medida que la apendicitis progresa, suele asociarse con íleo adinámico, que causa estreñimiento y un posible diagnóstico erróneo.

Debido a que las infecciones entéricas pueden causar apendicitis, la diarrea puede ser una manifestación y se puede diagnosticar una gastroenteritis. A diferencia de esta, el dolor abdominal en la apendicitis inicial es *constante* (no de tipo cólico ni se alivia con la defecación), los vómitos pueden adquirir un aspecto bilioso y ser persistentes, y la evolución clínica empeora de forma constante en lugar de mostrar un patrón oscilante como el que suele verse en la gastroenteritis viral. La fiebre es frecuente en la apendicitis y suele ser febrícula, a menos que se haya producido una perforación. La mayoría de los pacientes presentan una taquicardia al menos leve, probablemente secundaria al dolor y la deshidratación. La progresión temporal de los síntomas, desde un dolor leve y difuso, malestar y anorexia, hasta un dolor intenso localizado, fiebre y vómitos suele producirse con rapidez (24-48 h) en la mayoría de los casos. Si el diagnóstico se retrasa más de 48 h, es probable que se produzca una perforación (>65%). Después de varios días de progresión de la apendicitis, los pacientes suelen mostrar signos y síntomas que evidencian una enfermedad avanzada, con empeoramiento y dolor difuso, distensión abdominal y vómitos biliosos sugestivos de la aparición de obstrucción del intestino delgado. El apéndice retrocecal puede presentar síntomas sugestivos de artritis séptica de la cadera o de un absceso del músculo psoas.

Un elemento fundamental del tratamiento de la apendicitis es la evitación de la sepsis y de las complicaciones infecciosas que causan un aumento de la morbilidad, que se observa sobre todo en la AP.

Se pueden cultivar bacterias de la superficie serosa del apéndice antes de una perforación micro- o macroscópica y la invasión bacteriana de las venas mesentéricas (pileflebitis) puede causar (raramente) una trombosis y un posible absceso hepático o hipertensión portal. Se ha descrito un periodo después de la perforación en el que el dolor y los síntomas agudos disminuyen, supuestamente por la eliminación de la presión intraapendicular. Si, después de la perforación, el epiplón o el intestino adyacente son capaces de compartimentar la contaminación fecal, la evolución de la enfermedad es menos predecible y es probable un retraso de la presentación. Si la perforación causa una peritonitis difusa, el niño suele tener un dolor abdominal vago en aumento y un rápido desarrollo de toxicidad que se pone de manifiesto por deshidratación y signos de sepsis con hipotensión, oliguria, acidosis y fiebre alta. Los niños pequeños tienen un omento poco desarrollado y suelen

ser incapaces de controlar la diseminación de la infección. La perforación y la formación de un absceso con apendicitis puede causar la formación de una fístula intestinal, celulitis y abscesos escrotales a través de un conducto peritoneovaginal permeable (hernia inguinal indirecta), u obstrucción del intestino delgado. El diagnóstico más probable en los niños que presentan signos y síntomas de obstrucción mecánica del intestino delgado en quienes no se ha realizado una cirugía abdominal previa es una apendicitis complicada.

Exploración física

El elemento básico para el diagnóstico de la apendicitis aguda sigue siendo una anamnesis y una exploración física cuidadosas y exhaustivas, pero todos los médicos conocen la naturaleza misteriosa de la apendicitis aguda, saben que no siempre se manifiestan los rasgos clínicos compatibles o típicos en todos los pacientes y que el diagnóstico puede resultar una cura de humildad incluso para los médicos más experimentados. Un elemento fundamental de la evaluación inicial es la *evolución temporal* de la enfermedad en relación con los signos y síntomas específicos de presentación. En algunos pacientes, el diagnóstico puede realizarse de forma fiable solo con la anamnesis y la exploración física; en la práctica actual, el uso selectivo de las pruebas de imagen avanzadas ha mejorado la precisión diagnóstica y ha permitido un progreso significativo a la hora de disminuir las tasas de apendicectomía negativa.

La exploración física comienza con la inspección del comportamiento del niño, así como con el aspecto del abdomen. Debido a que la apendicitis suele tener un inicio insidioso, los niños pocas veces consultan antes de 12 horas del inicio de la enfermedad. Los niños con una apendicitis temprana (18-36 horas) suelen tener un aspecto levemente enfermo y se mueven con vacilación, encorvados hacia delante y con frecuencia con una ligera cojera de predominio derecho. En decúbito supino, con frecuencia yacen muy quietos, sobre el lado derecho, con las rodillas hacia arriba para relajar los músculos abdominales, y cuando se les pide que adopten un decúbito plano o que se incorporen, se mueven con cautela y pueden utilizar la mano para proteger la FID. Al comienzo de la apendicitis, el abdomen suele estar plano; la distensión abdominal sugiere una enfermedad más avanzada característica de perforación o de desarrollo de obstrucción del intestino delgado. La auscultación puede mostrar unos ruidos intestinales normales o hiperactivos en la apendicitis inicial, que se sustituyen por ruidos hipoactivos a medida que la enfermedad progresa a perforación. *El uso sensato de la analgesia con morfina para aliviar el dolor abdominal no modifica la precisión diagnóstica ni interfiere en la adopción de decisiones quirúrgicas; los pacientes deberían recibir un tratamiento analgésico adecuado.* La hipersensibilidad dolorosa abdominal localizada es el hallazgo individual más fiable en el diagnóstico de la apendicitis aguda. McBurney describió el punto clásico del dolor localizado a la palpación en la apendicitis aguda, que es la unión de los tercios lateral y medio de la línea que une la espina ilíaca anterosuperior derecha y el ombligo, pero el dolor puede localizarse también en cualquier punto aberrante del apéndice. Además, el dolor localizado a la palpación es un hallazgo posterior y menos constante cuando el apéndice tiene una posición retrocecal (>50% de los casos). Cuando el apéndice se sitúa por completo en la pelvis, el dolor a la palpación en la exploración abdominal suele ser mínimo. Un toque suave en el brazo del niño al comienzo de la exploración asegurándole que la exploración abdominal será igualmente suave puede ayudar a establecer confianza y a aumentar la probabilidad de llevar a cabo una exploración fiable y reproducible. Lo mejor es comenzar la exploración en el abdomen inferior izquierdo de modo que el inicio de la exploración no sea incómodo, y dirigirla en el sentido contrario a las agujas del reloj en dirección al abdomen superior izquierdo, abdomen superior derecho y, por último, abdomen inferior derecho. Esto debería reducir la ansiedad, permitir la relajación de la musculatura abdominal y aumentar la confianza. El médico realiza varios círculos en el abdomen con una presión cada vez mayor. Un abdomen blando, compresible, indoloro a la palpación es un dato tranquilizador. En la apendicitis, cualquier movimiento de la pared abdominal, como la tos (signo de Dunphy), puede desencadenar dolor. Un hallazgo constante en la apendicitis aguda es la defensa o rigidez del músculo de la pared abdominal suprayacente en la FID. Esta rigidez puede ser voluntaria para proteger el área del dolor de la mano del explorador o involuntaria, si la inflamación ha progresado a una peritonitis causante de espasmo del músculo suprayacente.

El dolor abdominal a la palpación puede ser vago o incluso faltar al comienzo de la apendicitis y es con frecuencia difuso después de la rotura. El dolor de rebote y el dolor de rebote referido (signo de Rovsing) también son hallazgos relevantes en la apendicitis aguda, pero no siempre están presentes. El dolor de rebote se desencadena por la palpación profunda del abdomen seguida por la liberación súbita de la mano del explorador. Esta maniobra suele ser muy dolorosa para el niño, y se ha demostrado una mala correlación con la peritonitis, de modo que debe evitarse. Una percusión suave con los dedos es una prueba mejor de la irritación peritoneal. De modo similar, el tacto rectal es incómodo y probablemente no contribuya a la evaluación de la apendicitis en la mayoría de los casos pediátricos. Los signos del psoas y del obturador interno consisten en la aparición de dolor con la distensión pasiva de estos músculos. El signo del psoas se desencadena con la flexión activa del muslo derecho o la extensión pasiva de la cadera y suele ser positivo en los casos de apéndice retrocecal. El signo del obturador se demuestra por dolor del aductor después de la rotación interna del muslo flexionado y es típicamente positivo en los casos de apéndice pélvico. La exploración física puede mostrar una masa en la FID que corresponde a una masa inflamatoria (flemón) alrededor del apéndice o un absceso intraabdominal localizado (colección de líquido).

ESCALAS DE RIESGO DE APENDICITIS

Varias escalas de riesgo se utilizan con frecuencia como herramientas para favorecer la estandarización del enfoque de los niños con dolor abdominal y sospecha de apendicitis. El objetivo es maximizar la precisión diagnóstica en la apendicitis aguda y guiar las pruebas de imagen y la utilización de recursos. Todas ellas combinan el valor predictivo de los síntomas constantes, los hallazgos de la exploración física y los datos de laboratorio para obtener una puntuación numérica. Las más utilizadas son la escala de Alvarado y la Escala de Apendicitis Pediátrica (PAS, *Pediatric Appendicitis Score*). La PAS combina elementos de la anamnesis (migración del dolor, anorexia, náuseas, vómitos) con los hallazgos de la exploración física (dolor en la FID, hipersensibilidad de rebote, fiebre) y los datos de laboratorio (leucocitos >10.000, polimorfonucleares neutrófilos >75%) para asignar una puntuación de riesgo en el rango bajo, intermedio o alto para la apendicitis aguda (tabla 370.1). Unas puntuaciones ≤4 sugieren una probabilidad muy baja de apendicitis, mientras que unas cifras ≥8 son muy sensibles y específicas del cuadro. Las puntuaciones intermedias, de entre 4 y 7 en la PAS, se consideran no concluyentes y suelen dar lugar a la realización de pruebas de imagen avanzadas. La ecografía (apendicular) dirigida tiene una sensibilidad y especificidad elevadas (~90%) en el diagnóstico de la apendicitis aguda en centros experimentados con la técnica y se ha convertido en la prueba de imagen de elección para la sospecha de apendicitis. Los beneficios notables de la ecografía respecto a la TC son su buena tolerancia, su carácter no invasivo y la ausencia de exposición a radiación ionizante. La TC se reserva para los casos en los que no se visualiza el apéndice en la ecografía, o cuando los hallazgos ecográficos no son concluyentes.

Se ha demostrado que el uso de las escalas de riesgo de apendicitis, junto con el criterio clínico, tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para la apendicitis aguda (80-90%) y su aplicación ha reducido la variabilidad de la práctica, ha mejorado la precisión diagnóstica, ha reducido la exposición preoperatoria a la radiación y ha permitido una utilización eficiente de los recursos. Todos estos elementos son importantes para las iniciativas actuales de mejora de la calidad y de la seguridad. Su mayor utilidad hasta el momento parece ser la predicción de qué pacientes tienen una probabilidad baja del diagnóstico de apendicitis (valor predictivo negativo) y pueden evitar la pruebas de imagen, en particular la exposición a radiación ionizante.

Tabla 370.1 Escalas de apendicitis pediátrica

DATO	PUNTUACIÓN
Fiebre >38 °C	1
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Hipersensibilidad dolorosa a la tos/percusión/saltos	2
Hipersensibilidad dolorosa en la fosa ilíaca derecha	2
Migración del dolor	1
Leucocitosis >10.000 (10^9/l)	1
Neutrofilia polimorfonuclear >7.500 (10^9/l)	1
Total	10

De Acheson J, Banerjee J: Management of suspected appendicitis in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 95:9–13, 2010.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han empleado varias pruebas de laboratorio en la evaluación de niños con sospecha de apendicitis. Individualmente, ninguna de ellas es muy sensible o específica para la apendicitis, pero en conjunto pueden influir en el nivel de sospecha y la toma de decisiones del médico para solicitar una consulta con el cirujano pediátrico, el alta o pruebas de imagen.

Se solicita un hemograma completo con fórmula y un análisis de orina. El recuento leucocitario al comienzo de la apendicitis puede ser normal, pero lo habitual es que esté ligeramente elevado (11.000-16.000/mm^3) con desviación izquierda a medida que la enfermedad progresa en las primeras 24-48 horas. Mientras que un recuento leucocitario normal nunca descarta por completo una apendicitis, un recuento de <8.000/mm^3 en un paciente con historia de enfermedad de >48 horas debe considerarse muy sospechoso de un diagnóstico alternativo. El recuento leucocitario puede ser muy elevado (>20.000/mm^3) en la AP y rara vez en los casos sin perforación; un recuento leucocitario muy elevado, aparte de los casos de AP avanzada, debería suscitar la sospecha de un diagnóstico alternativo. El análisis de orina muestra a menudo algunos leucocitos o hematíes, debido a la proximidad del apéndice inflamado con el uréter o la vejiga, pero debe estar libre de bacterias. La orina suele estar concentrada y contiene cetonas por la disminución de la ingesta oral y por los vómitos. La hematuria macroscópica es infrecuente y cuando se asocia a lesiones cutáneas purpúricas y artritis puede indicar una púrpura de Henoch-Schönlein.

Los electrólitos y la bioquímica hepática suelen ser normales, a menos que haya un retraso en el diagnóstico que cause una intensa deshidratación y/o sepsis. La amilasa y las enzimas hepáticas son útiles solamente para excluir diagnósticos alternativos tales como pancreatitis y colecistitis y no se suelen determinar si la apendicitis se sospecha con fuerza. La proteína C-reactiva (CRP) aumenta en proporción al grado de inflamación apendicular. No ha demostrado que tenga una sensibilidad ni especificidad elevadas en el diagnóstico de la apendicitis; algunos estudios han demostrado una asociación entre la gravedad de la enfermedad (AP y formación de abscesos) y una concentración elevada de CRP. En este contexto, la CRP puede emplearse para identificar a los pacientes con apendicitis complicada, que se puede tratar inicialmente sin cirugía mediante antibióticos y drenaje de las colecciones líquidas.

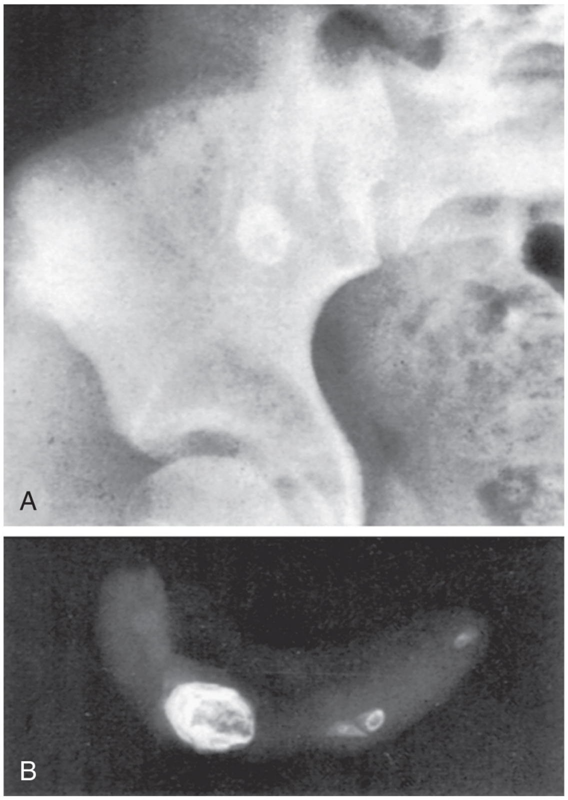

Fig. 370.1 Se observan apendicolitos calcificados en la proyección anteroposterior en cono invertido de la fosa ilíaca derecha **(A)** y en el apéndice extirpado de una niña de 10 años de edad con apendicitis aguda **(B).** *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol 2, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1682.)*

PRUEBAS DE IMAGEN

Después de una evaluación inicial meticulosa, que incluya anamnesis, exploración física, revisión de los signos vitales y pruebas de laboratorio, si el diagnóstico sigue siendo dudoso, los estudios radiográficos pueden mejorar sustancialmente la precisión diagnóstica.

Radiografías simples

En la mayoría de los casos, la ecografía y la TC apendiculares se han convertido en los estudios predominantes en los casos no concluyentes de apendicitis aguda. La placa simple de abdomen puede ser útil en casos raros seleccionados de dolor abdominal/sospecha de apendicitis aguda. Pueden mostrar varios hallazgos sugestivos de apendicitis aguda, que incluyen asas centinela de intestino e íleo localizado, escoliosis por espasmo del músculo psoas, nivel hidroaéreo en el colon por encima de la fosa ilíaca derecha (signo de corte del colon), una masa de partes blandas en la FID o un apendicolito calcificado (5-10% de los casos); son normales en el 50% de los pacientes, tienen una sensibilidad baja y no se suelen recomendar (fig. 370.1). Las placas simples son muy útiles en la evaluación de los casos complicados en los que se sospeche una obstrucción del intestino delgado o aire libre.

Ecografía

La ecografía se ha convertido en la herramienta de primera elección para los niños que requieran una prueba de imagen para evaluar una sospecha de apendicitis aguda. Se ha demostrado que la ecografía tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 90% en centros pediátricos experimentados con esta técnica y presenta ventajas considerables, como un coste bajo, fácil disponibilidad y rapidez, así como evitación de la sedación, los agentes de contraste y la exposición a la radiación. La ecografía puede ser especialmente útil en mujeres adolescentes, un grupo con una tasa elevada de apendicectomías negativas (apéndice normal en la cirugía), debido a su disponibilidad para evaluar la patología ovárica sin radiación ionizante. Se emplea la compresión abdominal graduada para desplazar el ciego y el colon ascendente e identificar el apéndice, que suele tener el aspecto típico de una diana (fig. 370.2). Los criterios ecográficos para la apendicitis consisten en un grosor de la pared ≥6 mm, distensión luminal, ausencia de compresibilidad, una masa compleja en la FID o un apendicolito. El apéndice visualizado suele coincidir con el sitio del dolor y de la hiperalgesia localizados. Además, la ecografía puede identificar una AP en la *evaluación inicial*; el tratamiento inicial de la AP se basa cada vez más en los procedimientos de drenaje percutáneo, los antibióticos de amplio espectro y el tratamiento no quirúrgico. Un apéndice aumentado de tamaño (>6 mm), la hiperemia, la incompresibilidad de la pared apendicular, la sensibilidad dolorosa localizada y presencia asociada de estriación de la grasa mesentérica o de líquido son compatibles con una apendicitis aguda. Los hallazgos sugestivos de apendicitis avanzada en la ecografía comprenden un engrosamiento asimétrico de la pared, formación de abscesos, líquido libre asociado intraabdominal/pélvico, edema de los tejidos circundantes y una disminución del dolor local a la compresión. *La principal limitación de la ecografía es la incapacidad para visualizar el apéndice, que se describe hasta en el 25-60% de los casos.* Se ha propuesto que debe visualizarse un apéndice normal para descartar el diagnóstico de apendicitis por ecografía; sin embargo, en una publicación se concluyó que, en los pacientes en quienes no se visualizó el apéndice en la ecografía y que no tenían signos de cambios inflamatorios secundarios, la probabilidad de apendicitis era menor del 2%. Algunos factores disminuyen predeciblemente la sensibilidad y fiabilidad de la ecografía para la apendicitis, como la obesidad, la distensión intestinal y el dolor incontrolado.

Tomografía computarizada

La TC ha sido el estudio de imagen de referencia para la evaluación de los niños con sospecha de apendicitis aguda y tiene una sensibilidad del 97%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 98% y un valor predictivo negativo del 98% (figs. 370.3 y 370.4). Las ventajas de la TC son su fácil disponibilidad, un tiempo de adquisición rápido y la ausencia de dependencia del operador. La TC conlleva los efectos negativos significativos de exposición de los niños a la radiación ionizante y unos costes mayores. La exploración puede realizarse utilizando contraste intravenoso y enteral (oral o rectal); sin embargo, la administración de contraste enteral tiene varios inconvenientes, como el aumento de la distensión abdominal, el riesgo de vómitos y de aspiración, así como

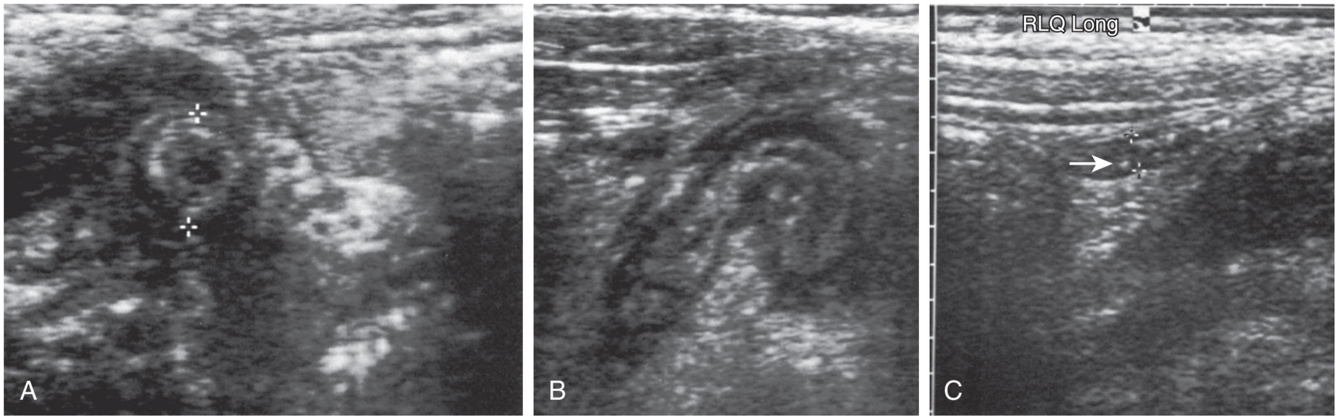

Fig. 370.2 **Exploración ecográfica de pacientes con apendicitis. A,** Ecografía transversal del apéndice que muestra el «signo en diana» característico. En este caso, la porción más interna es ecotransparente, compatible con líquido o pus. **B,** Proyección longitudinal de otro paciente que muestra las capas hiperecoicas e hipoecoicas alternantes con una capa hipoecoica más externa, indicativo de líquido periapendicular. **C,** La ecografía longitudinal de la fosa ilíaca derecha (FID) muestra un apéndice dilatado no compresible. El eco brillante en el interior del apéndice representa un apendicolito con sombreado acústico *(flecha). (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol 2, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1684.)*

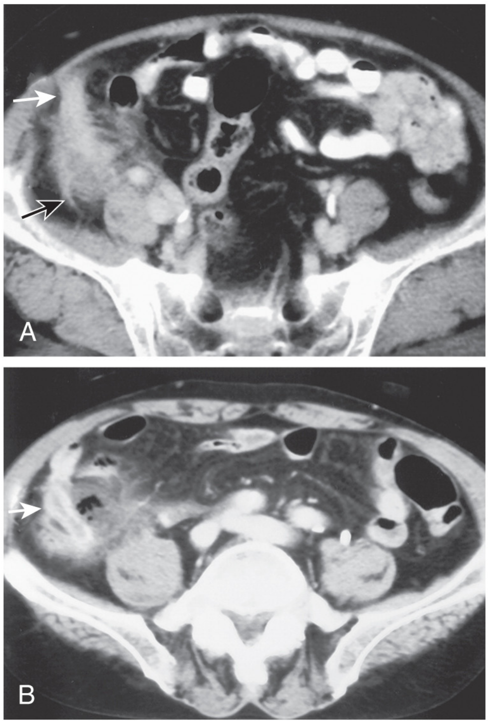

Fig. 370.3 **A,** Se observa un flemón (flecha abierta) alrededor de un apéndice hipertrofiado *(flecha sólida)* en una apendicitis perforada. **B,** Se muestra aire extraluminal adyacente al apéndice realzado por la pared *(flecha)* en una apendicitis perforada. *(De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and non-perforated appendicitis with CT,* Clin Imaging *28[6]:422–427, 2004.)*

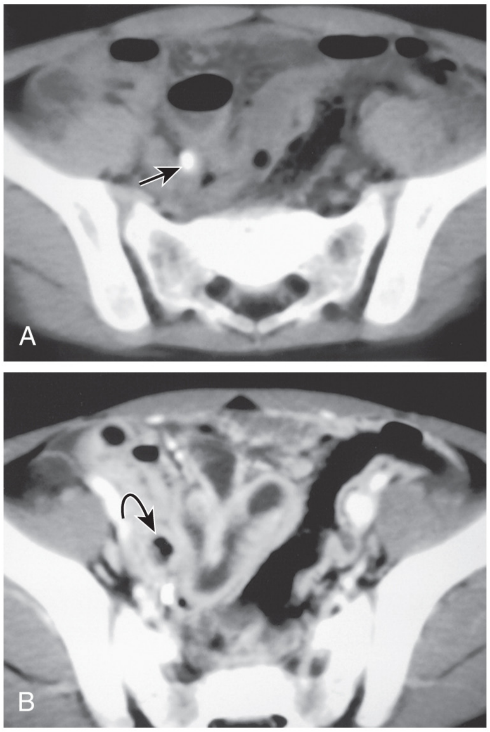

Fig. 370.4 **A,** La TC realzada con precontraste revela un apendicolito *(flecha)* en una apendicitis perforada. **B,** La TC realzada poscontraste (1 cm por debajo del nivel de **A**) muestra aire en el apéndice *(flecha curva),* asociado con realce de la pared ileal en una apendicitis perforada. *(De Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP: Evaluation of perforated and non-perforated appendicitis with CT,* Clin Imaging *28[6]:422–427, 2004.)*

la mayor exposición a la radiación, sin que haya mejorado demostrar la precisión diagnóstica. El uso de contraste oral debería reservarse para los pacientes en quienes se sospechen diagnósticos alternativos, en particular la enfermedad de Crohn. Dado que el hallazgo de las estrías de la grasa circundante es un componente crítico de la evaluación por TC de la apendicitis, la TC es menos fiable en los niños delgados con una grasa corporal mínima.

La evitación del contraste enteral, la TC dirigida y el uso de protocolos pediátricos específicos pueden disminuir significativamente las dosis de radiación sin sacrificar la precisión diagnóstica. El uso de escalas de apendicitis, junto con las GPC, así como la mayor experiencia con la ecografía apendicular, ha dado lugar a una disminución del uso de la TC (<6,6% en la mayoría de las publicaciones), sin afectar de forma negativa al tiempo hasta la apendicectomía o a las tasas de apendicectomía.

Resonancia magnética y gammagrafía con leucocitos marcados

Se ha demostrado que la resonancia magnética (RM) es al menos equivalente a la TC en la exactitud diagnóstica de la apendicitis y no conlleva exposición a radiación ionizante; sin embargo, su uso en la evaluación de la apendicitis

es limitado porque está menos disponible, se asocia a unos costes mayores, suele requerir sedación, y no ofrece un acceso equivalente para el drenaje percutáneo de las colecciones líquidas. Su utilidad puede ser mayor en las adolescentes cuando la ecografía es equívoca. También se ha utilizado gammagrafía con leucocitos marcados con isótopos en algunos centros para la evaluación de casos atípicos de posible apendicitis en niños y se ha demostrado que posee una elevada sensibilidad (97%) pero solo una modesta especificidad (80%).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se cree que la apendicitis aguda es sensible al tiempo, por lo que cualquier retraso del diagnóstico o del tratamiento puede aumentar el riesgo de perforación y su morbilidad asociada. El diagnóstico incorrecto de apendicitis solo se ve superado por el de meningitis como causa de demandas por mala praxis profesional en urgencias pediátricas. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas siguen siendo fundamentales en la evaluación inicial de los niños con síntomas abdominales. La anamnesis clásica en la apendicitis aguda, aunque posiblemente no sea la más frecuente, es una historia de 24 h de dolor centroabdominal difuso que migra y se localiza en la FID. Se debería determinar el recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria, pues es un componente de la mayoría de las escalas de riesgo de apendicitis. También se suele realizar un análisis de orina y una prueba de embarazo en las pacientes adecuadamente seleccionadas. Las GPC se han convertido en práctica común en muchos centros para la evaluación de los pacientes con dolor abdominal y sospecha de apendicitis para reducir la variabilidad de la práctica y mejorar la precisión diagnóstica y la utilización de los recursos. Se ha demostrado que las GPC tienen un valor predictivo positivo y negativo elevado (~95%) y que disminuyen tanto la DH como los costes sin aumentar la morbilidad o las complicaciones. Estas guías combinan la anamnesis, la exploración física y los datos de laboratorio iniciales con las escalas predictivas con el fin de agrupar los pacientes en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto para el diagnóstico de apendicitis aguda. Por lo general, los pacientes de riesgo bajo pueden recibir el alta sin pruebas de imagen, en los de riesgo alto debería llevarse a cabo una consulta quirúrgica y en el grupo no concluyente o de riesgo intermedio, lo más probable es que un periodo de observación o la realización de pruebas de imagen avanzadas resulte beneficioso. Si la evaluación inicial da lugar a un nivel de sospecha elevado de apendicitis, el siguiente paso debería ser una consulta con cirugía pediátrica, con la probabilidad de que se realice una apendicectomía sin más estudios. En los pacientes con una sospecha baja de apendicitis, el niño puede recibir el alta explicando a la familia la historia natural y la progresión de la apendicitis aguda y aconsejándola que regresen para una nueva evaluación si el niño no mejora con líquidos y una dieta blanda en las siguientes 24 horas. En el grupo de pacientes con una puntuación de riesgo intermedio se debería realizar una ecografía dirigida del apéndice si el centro tiene experiencia con la técnica. Si en la ecografía no se visualiza el apéndice, o si este se visualiza pero los hallazgos no son concluyentes, las siguientes opciones serían el ingreso para un periodo de observación y una reevaluación programada, una TC o una laparoscopia diagnóstica.

Otra estrategia consiste en el uso de unidades de observación, donde se pueda monitorizar al niño con líquidos intravenosos, medición seriada de los signos vitales y reexploración programada. Al final de un periodo de observación, generalmente de 12-24 h, el clínico decide si da el alta basándose en un estado clínico tranquilizador, si realiza una laparoscopia diagnóstica y una apendicectomía o si lleva a cabo pruebas de imagen avanzadas. El periodo de observación puede efectuarse en el domicilio, siempre que el paciente esté bien desde el punto de vista fisiológico; una unidad de observación hospitalaria tiene la ventaja de poder proporcionar líquidos intravenosos. Una estrategia de observación parece más útil en los pacientes que presenten una evolución corta de la enfermedad (<12 h) cuando las pruebas de imagen probablemente tienen una menor sensibilidad y especificidad. Si el cuadro de los pacientes observados sigue siendo dudoso, las pruebas de imagen avanzadas deberían proporcionar datos más fiables en una fase posterior del proceso diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de enfermedades que pueden simular una apendicitis aguda es extensa, porque muchas afecciones gastrointestinales, ginecológicas e inflamatorias pueden manifestarse con una anamnesis, signos y síntomas patológicos similares. El diagnóstico diferencial abarca incluso enfermedades frecuentes, y engloba la gastroenteritis, la adenitis mesentérica, la diverticulitis de Meckel, la invaginación, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes mellitus, la drepanocitosis, la faringitis estreptocócica, la neumonía lobar inferior, la colecistitis, la pancreatitis, la infección del aparato urinario (ITU), la enteritis infecciosa y, en mujeres, la torsión ovárica, el embarazo ectópico, la rotura/hemorragia de quistes ováricos y la enfermedad pélvica inflamatoria (incluido el absceso tuboovárico). La *apendicitis epiploica* es una inflamación de las estructuras rellenas de grasa de la superficie antimesentérica del colon y puede presentarse con dolor agudo en la fosa ilíaca después de su torsión, trombosis y lesión isquémica de la estructura. Las infecciones virales, bacterianas y parasitarias pueden simular estrechamente una apendicitis aguda. El linfoma digestivo, los tumores del apéndice (carcinoide en los niños) y los tumores ováricos son raros, pero también pueden simular una apendicitis aguda. La púrpura de Henoch-Schönlein puede presentarse inicialmente como un dolor abdominal intenso. Entre las causas urinarias del dolor abdominal, pueden citarse las ITU, la nefrolitiasis y la pielonefritis. En los pacientes con pielonefritis, la fiebre y el recuento de leucocitos probablemente sean mucho mayores, habrá síntomas de disuria y la hipersensibilidad dolorosa se localiza más en el flanco o el ángulo costovertebral. En raras ocasiones, la apendicitis puede recidivar en el muñón de una apendicectomía previa. *Se ha demostrado históricamente que los niños menores de 3 años y las adolescentes tienen un riesgo particularmente alto de recibir un diagnóstico incorrecto.*

Las enfermedades virales son frecuentes en la infancia, suelen asociarse a dolor abdominal y vómitos, por lo que simulan una apendicitis aguda. El paciente típico con apendicitis aguda describe un dolor abdominal como síntoma principal y, por lo general, los síntomas de enfermedad sistémica, como la cefalea, los escalofríos y las mialgias son infrecuentes en la apendicitis y frecuentes cuando la enfermedad viral es el diagnóstico correcto.

El diagnóstico de apendicitis en las adolescentes es especialmente difícil y en algunas series se han descrito tasas de apendicectomía negativa de hasta el 30-40%. Los quistes de ovario suelen ser dolorosos debido a su rotura, un aumento rápido de tamaño o una hemorragia. La rotura de un folículo ovárico asociada con ovulación causa frecuentemente dolor lateralizante a mitad de ciclo *(mittelschmerz)*, pero no hay progresión de los síntomas y falta la enfermedad sistémica. Los tumores y la torsión del ovario pueden simular también una apendicitis aguda, aunque la torsión ovárica se caracteriza típicamente por un comienzo agudo de dolor intenso y asociado con náuseas y vómitos más frecuentes y forzados que los que suelen verse al comienzo de la apendicitis. En la enfermedad pélvica inflamatoria, el dolor suele ser suprapúbico, bilateral y de mayor duración. La necesidad de un diagnóstico urgente exacto en mujeres se ve influida por la preocupación de que la AP puede predisponer a la paciente a un embarazo ectópico futuro o a infertilidad tubárica, aunque los datos no han demostrado de modo homogéneo una mayor incidencia de infertilidad después de la AP. Por estas razones, en las mujeres se deberían realizar estudios diagnósticos complementarios (ecografía, TC, RM o laparoscopia diagnóstica) sin demasiadas restricciones para mantener bajas las tasas de apendicectomías negativas.

La torsión de un testículo no descendido y la epididimitis son frecuentes, pero se deben descubrir en la exploración física. La diverticulitis de Meckel es un cuadro infrecuente, pero la presentación clínica simula estrechamente la apendicitis y el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la cirugía. La peritonitis espontánea primaria suele observarse en niñas prepúberes o en pacientes con síndrome nefrótico o cirrosis y se suele confundir con apendicitis.

Las presentaciones atípicas de la apendicitis se esperan en asociación con otras situaciones o afecciones, como embarazo, enfermedad de Crohn, tratamiento con esteroides o con inmunosupresores. La apendicitis en asociación con enfermedad de Crohn tiene con frecuencia una presentación prolongada, con un patrón atípico de dolor abdominal recurrente pero localizado. Debería reconocerse que la apendicitis *pasada por alto* es la causa más común de obstrucción del intestino delgado en niños sin antecedentes de cirugía abdominal previa.

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos deberían iniciarse enseguida cuando se realice o se sospeche con fuerza el diagnóstico de apendicitis. Los antibióticos disminuyen sustancialmente la incidencia de infecciones postoperatorias de la herida, de IHQ y de abscesos intraabdominales, que son la causa de la mayor parte de la morbilidad y de los costes en la AP. Muchos autores creen que el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro hasta el comienzo de los antibióticos tiene un impacto mayor sobre las tasas de complicaciones postoperatorias, la DH y los costes globales que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía.

El régimen antibiótico debe dirigirse frente a la flora bacteriana típica que se encuentra en el apéndice, que incluye microorganismos anaerobios (*Bacteroides, Clostridia* y *Peptostreptococcus* spp.) y bacterias aerobias gram-

negativas (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* y *Klebsiella* spp.). Muchas combinaciones de antibióticos han demostrado una eficacia equivalente en estudios controlados en términos de tasas de infección de la herida, resolución de la fiebre, DH e incidencia de complicaciones. El régimen antibiótico estándar solía consistir en tres antibióticos (ampicilina, gentamicina y clindamicina). Se han realizado estudios exhaustivos de distintos regímenes antibióticos, dirigidos sobre todo a disminuir los costes y la frecuencia posológica mientras se mantiene la eficacia. Tanto la piperacilina/tazobactam como la cefoxitina han demostrado una eficacia equivalente y pueden disminuir la DH y los costes farmacéuticos en comparación con el régimen de tres antibióticos.

En la apendicitis simple (no perforada), una dosis preoperatoria de un solo fármaco de amplio espectro (piperacilina/tazobactam) o equivalente es suficiente. En la AP, el antibiótico se continúa por vía i.v. durante 2-3 días tras la intervención hasta que el niño está afebril (≥24 h), con tolerancia de una dieta normal y listo para el alta. Algunos centros prefieren añadir metronidazol en la AP para aumentar la cobertura contra los anaerobios. La decisión de dar de alta a los pacientes con AP tratados con apendicectomía primaria con prescripción de un ciclo de antibióticos orales (por lo general, de 3-5 días) sigue siendo controvertida. La literatura no respalda que los resultados sean mejores en la AP si los antibióticos se amplían más allá de un ciclo de 4-5 días.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de apendicitis o que se sospecha con fuerza, el tratamiento estándar para la apendicitis aguda, tanto simple como complicada, en la práctica habitual es la apendicectomía inmediata en la mayoría de los casos. La AL (técnica mínimamente invasiva) es el abordaje quirúrgico de elección (65-70%) tanto en la apendicitis simple como en la AP. En la última década, se ha producido una reducción marcada de la técnica abierta. Se ha demostrado que el abordaje laparoscópico se asocia a una ligera mejora de las medidas de resultado clínico (tasa de infección de la herida, absceso intraabdominal, necesidades de analgésicos, estética de la herida y reanudación de la actividad completa), aunque los costes pueden ser mayores. El abordaje laparoscópico (laparoscopia diagnóstica/AL) tiene ventajas particulares para los pacientes obesos, cuando se sospechan diagnósticos alternativos y en las mujeres adolescentes para evaluar la presencia de patología ovárica y los diagnósticos alternativos a la vez que se evita la radiación ionizante asociada con la TC. La operación debería realizarse de forma semiprogramada, en las 12-24 h posteriores al diagnóstico. Los niños con apendicitis suelen tener una deshidratación al menos leve y deberían recibir tratamiento de soporte antes de la cirugía, con reanimación mediante líquidos para corregir la hipovolemia y las anomalías electrolíticas, antipiréticos para disminuir la fiebre y antibióticos de amplio espectro. Estos aspectos fundamentales de la asistencia garantizan una anestesia segura y optimizan los resultados. En la mayoría de los casos, el tratamiento preoperatorio puede realizarse durante el periodo de evaluación diagnóstica y se puede llevar a cabo una apendicectomía inmediata. El tratamiento analgésico comienza incluso antes de que se realice un diagnóstico definitivo, y es apropiado consultar con una unidad del dolor, si está disponible. La cirugía de emergencia (por ejemplo, de madrugada) *raramente* está indicada en la apendicitis aguda y solo debería realizarse en los raros casos en los que la reanimación fisiológica requiera el control urgente de una sepsis intraabdominal avanzada no susceptible de drenaje percutáneo mediante radiología intervencionista, o cuando no se disponga de esta. No se ha demostrado una correlación entre el momento de la cirugía y las tasas de perforación o la morbilidad postoperatoria cuando la intervención se realiza en las 24 h posteriores al diagnóstico. Cuando se compara la apendicectomía de emergencia (en las 5 h posteriores al ingreso) con la apendicectomía urgente (en las 17 h posteriores a la hospitalización), no se han observado diferencias de AP, tiempo quirúrgico, tasa de rehospitalización, complicaciones postoperatorias, DH, o costes hospitalarios. Además, en ocasiones se descubre una patología imprevista (tumores apendiculares, linfoma intestinal, anomalías renales congénitas, enfermedad de Crohn) en la intervención, y puede que se requiera una consulta intraoperatoria con otros especialistas y/o la evaluación histopatológica de una sección congelada. El abordaje laparoscópico, junto con los protocolos estandarizados de recuperación postoperatoria acelerada y una duración optimizada (un solo fármaco) y más corta de los regímenes antibióticos, han permitido la reducción de la DH en la apendicitis tanto simple como complicada (perforada). La DH promedio en la mayoría de los centros es de alrededor de 24 h para la apendicitis simple y de 4-5 días para los casos perforados que se recuperan sin complicaciones postoperatorias. En la apendicitis simple, algunos centros han iniciado el alta en el mismo día de la operación.

APENDICITIS PERFORADA

Un área de especial interés y que supone un reto particular es el tratamiento de la apendicitis aguda es el grupo de pacientes con una presentación diferida (>48 h de síntomas). En la mayoría de los centros con gran carga asistencial, debido a que la apendicitis aguda suele tener un inicio insidioso de malestar generalizado, hasta el 40-50% de los pacientes tienen una presentación diferida. Esta cohorte de pacientes tiene una incidencia elevada de AP en el momento de la presentación (40-59%) y una DH un 56% mayor que los que se presentan en las primeras 24 h tras el inicio de los síntomas. El riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias (IHQ, absceso intraabdominal, obstrucción del intestino delgado) se acerca al 20-30% en los niños con AP frente a un riesgo de alrededor del 3% en los pacientes con apendicitis simple.

Las opciones terapéuticas para los niños que presentan una AP consisten en apendicectomía primaria después de un periodo breve de estabilización con líquidos intravenosos y antibióticos, antibióticos solos y antibióticos junto con drenaje percutáneo de las colecciones/abscesos intraabdominales. En la última década se ha producido una tendencia hacia el tratamiento no quirúrgico en los niños con una presentación tardía y una sospecha de AP para evitar la tasa elevada de complicaciones en estos pacientes y las posibles dificultades técnicas del tratamiento quirúrgico en el contexto de una inflamación intraabdominal/peritonitis marcadas. Basándose en el estado del paciente, los hallazgos de las pruebas de imagen y la disponibilidad de radiólogos intervencionistas experimentados, el tratamiento no quirúrgico inicial de la AP mediante drenaje de las colecciones de líquidos, la administración de líquidos intravenosos y los antibióticos de amplio espectro han tenido éxito en más del 90% de los pacientes. Se inicia la administración de antibióticos, que suele continuarse por vía intravenosa durante 1-2 días junto con analgésicos. Si el niño presenta una recuperación clínica con resolución de la fiebre y del dolor y puede tolerar una dieta normal, se pasa a la administración oral de los antibióticos y se le da de alta para completar un ciclo de antibióticos de forma ambulatoria (por lo general, 7-10 días de ciprofloxacino/metronidazol). En los pacientes que no presentan una recuperación clínica, se realiza una apendicectomía inmediata. Este tratamiento no quirúrgico y, en particular, la transición a los antibióticos orales, ha contribuido a una reducción de la DH y de los costes en el tratamiento de la AP. En los pacientes en quienes no se realiza una apendicectomía primaria habrá que tomar una decisión sobre una apendicectomía de intervalo (AI) en 4-6 semanas, siempre que no respondan al tratamiento no quirúrgico después del alta con reaparición del dolor, la fiebre o los vómitos.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA APENDICITIS NO COMPLICADA

Varios estudios en adultos han demostrado que el tratamiento de la apendicitis solo con antibióticos es muy eficaz. Además, otros cuadros similares a la apendicitis, como la diverticulitis, los abscesos intraabdominales en la enfermedad de Crohn y los abscesos tuboováricos, se tratan de forma primaria solo con antibióticos y la cirugía se reserva a los fracasos del tratamiento médico. Estos resultados han dado lugar a que muchos centros evalúen el tratamiento no quirúrgico inicial de la apendicitis aguda (simple) en los niños y se están realizando en la actualidad varios estudios controlados aleatorizados. Los estudios previos mostraron una tasa de éxito para el tratamiento no quirúrgico de la apendicitis simple en niños del 75-80%, sin un aumento de las tasas de AP en los pacientes que no responden al tratamiento no quirúrgico inicial. La estrategia con antibióticos solos/no quirúrgica en la apendicitis aguda presenta las ventajas de evitar las complicaciones quirúrgicas y el riesgo de la anestesia general, así como una intervención quirúrgica que puede no ser necesaria. En algunos centros pediátricos, el tratamiento no quirúrgico se ofrece en un protocolo experimental. Los criterios de selección para el tratamiento no quirúrgico suelen consistir en una duración de los síntomas menor de 48 h, una edad mayor de 7 años, la confirmación en las pruebas de imagen de una apendicitis aguda no perforada, un diámetro apendicular menor de 1,2 cm, la *ausencia* de apendicolito, absceso o flemón, un recuento de leucocitos mayor de 5.000 y menor de 18.000 células/µl. La vía clínica para los niños incluidos consiste en 1-2 días iniciales de antibióticos intravenosos de amplio espectro y analgésicos. Si el niño muestra una recuperación clínica con resolución del dolor y de la fiebre y tolera una dieta normal, se le da de alta para completar 7-10 días de antibióticos orales. Si no se observa la recuperación clínica, se realiza una apendicectomía inmediata. En los primeros ensayos no quirúrgicos, se observó que los factores predictivos del fracaso del tratamiento no quirúrgico eran una duración del dolor mayor de 48 h, la presencia de un apendicolito, una masa inflamatoria o un absceso en las pruebas de imagen, así como una elevación de los

parámetros de laboratorio (leucocitos >18.000, CRP >4 mg/dl). Las publicaciones sobre esta estrategia sugieren una reanudación más rápida de todas las actividades y unos costes menores asociados con la hospitalización en el caso del tratamiento no quirúrgico; sin embargo, otros autores han descrito que los pacientes con un tratamiento no quirúrgico tenían más visitas posteriores a urgencias, pruebas de imagen avanzadas y hospitalizaciones en comparación con los tratados mediante cirugía en la primera visita.

APENDICITIS RECIDIVANTE

En los estudios prospectivos sobre la incidencia de la apendicitis recidivante precoz (en un año), esta oscila entre el 10 y el 20% en pacientes tratados inicialmente sin cirugía. El riesgo a lo largo de la vida de apendicitis recidivante en los niños tratados sin cirugía se desconoce. Sigue habiendo controversias sobre el tratamiento no quirúrgico inicial de la AP. En la mayoría de los estudios se ha descrito una tasa significativamente menor de complicaciones (infecciones de la herida, abscesos intraabdominales, obstrucción intestinal, reintervenciones) en los pacientes con un tratamiento inicialmente no quirúrgico de la AP en comparación con la AP tratada con apendicectomía primaria; en otras revisiones se ha respaldado la apendicectomía precoz en la AP debido a que el tratamiento no quirúrgico inicial y la apendicectomía diferida se asociaban a un periodo significativamente mayor hasta la reanudación de las actividades normales y a una tasa de eventos adversos del 30% frente al 55% en la cohorte no quirúrgica inicial. Además, los costes en los pacientes con tratamiento no quirúrgico inicial y apendicectomía diferida eran mayores. La necesidad de una AI diferida en pacientes con apendicitis complicada tratados inicialmente sin cirugía se está evaluando en la actualidad. Aunque en los casos de AP en el momento de la presentación se tiende inicialmente al tratamiento no quirúrgico, los datos siguen siendo inciertos y no hay datos convincentes para recomendar una misma estrategia en todos los pacientes.

APENDICECTOMÍA DE INTERVALO

En los pacientes con AP tratados inicialmente sin cirugía, la decisión de realizar una AI, por lo general en 4-6 semanas, es otra área en la que no existe consenso sobre el tratamiento. La mayoría de los cirujanos suele recomendar la AI para evitar la apendicitis recidivante y para confirmar el diagnóstico original, basándose en publicaciones que describen una incidencia de patología imprevista en el 30% de las piezas de AI. Esto se ha cuestionado, de modo que el tratamiento no quirúrgico de la apendicitis simple está ganando aceptación y muchos autores ponen en duda el riesgo de apendicitis recidivante (5-20%) al creer que es menor. El riesgo a lo largo de la vida de apendicitis recidivante se desconoce. Las decisiones respecto a la AI deben tomarse de forma individualizada para sopesar los riesgos de apendicitis recidivante frente a los riesgos de la anestesia y las enfermedades concurrentes, como la obesidad, las cardiopatías congénitas y las enfermedades respiratorias crónicas, entre otras.

APENDICOLITOS INCIDENTALES

El tema de los apendicolitos incidentales es una cuestión intrigante para los pediatras. Estos pacientes no tienen apendicitis, pero en las pruebas de imagen se detecta la presencia de un apendicolito, que se define como una calcificación en la luz apendicular. En los adultos, la incidencia de apendicolitos incidentales detectados mediante TC varía entre menos del 1% hasta el 10%. Tienen un aspecto denso y laminado característico cuando se comparan con otras calcificaciones abdominales, como los flebolitos (calcificaciones venosas) y en las mujeres, con las calcificaciones ováricas, que se observan sobre todo en los tumores ováricos. Pueden apreciarse en las radiografías simples, en las ecografías y en la TC. Cuando se diagnostica un apendicolito durante la evaluación de un niño con dolor abdominal y sospecha de apendicitis, el hallazgo de dicho apendicolito confirma el diagnóstico, por lo que estaría indicada la consulta quirúrgica y una apendicectomía inmediata. Los apendicolitos pueden detectarse durante la evaluación de pacientes sin signos de apendicitis, como en pruebas de imagen solicitadas después de un traumatismo o por quejas abdominales inespecíficas en pacientes con una probabilidad baja de apendicitis. En tales casos, la preocupación es que el apendicolito pueda aumentar el desarrollo eventual de una apendicitis aguda. Además, existe la preocupación de que si la apendicitis se desarrolla en asociación a un apendicolito pueda tener una evolución rápida y que se perfore precozmente. Algunos médicos creen que un apendicolito puede asociarse a dolor recidivante en la FID.

Los apendicolitos incidentales pueden ser transitorios y, en la mayoría de los estudios de seguimiento a corto plazo, tienen un riesgo bajo de apendicitis aguda subsiguiente. Además, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar apendicitis en los pacientes con apendicolitos incidentales es de alrededor del 5%, similar al de la población normal. Este riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que acuden con dolor abdominal o en los menores de 19 años. Los apendicolitos incidentales detectados radiográficamente suelen tratarse con observación, un seguimiento planificado y educando a los pacientes sobre los signos de una apendicitis aguda. Una vez comentados los riesgos y los beneficios con la familia, y ante la persistencia del apendicolito, lo mejor es tomar una decisión individualizada entre el médico y la familia respecto a la apendicectomía programada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 371

Afecciones quirúrgicas del ano y el recto

371.1 Malformaciones anorrectales

Christina M. Shanti

Para comprender por completo el espectro de las anomalías anorrectales se debe tener en cuenta la relevancia del complejo esfinteriano, una masa de fibras musculares que rodean el anorrecto (fig. 371.1). Este complejo es la combinación de los músculos puborrectal, elevador del ano, esfínteres externo e interno y esfínter externo superficial, todos los cuales se reúnen en el recto. Las malformaciones anorrectales se definen por la relación del recto con este complejo e incluyen diversos grados de estenosis hasta la atresia completa; la incidencia es de 1/3.000 nacidos vivos. Las preocupaciones significativas a largo plazo se centran en el control intestinal y en las funciones urinaria y sexual.

EMBRIOLOGÍA

El intestino caudal embrionario se forma tempranamente como la parte del tubo intestinal primitivo que se extiende hasta el pliegue de la cola en la segunda semana de la gestación. Aproximadamente en el día 13 se desarrolla un divertículo ventral, la alantoides o vejiga primitiva. La unión de la alantoides y del intestino caudal embrionario se convierte en la cloaca, en la que evacuan sus contenidos los tubos genital, urinario e intestinal. Está cubierta por una membrana cloacal. El tabique urorrectal desciende para dividir este conducto común formando unas crestas laterales, que crecen y se fusionan a mitad de la séptima semana. La apertura de la porción posterior de la membrana (la membrana anal) se produce en la octava semana. Cuando existe un fracaso en cualquiera de estos procesos, se puede ocasionar un espectro clínico de anomalías anogenitales.

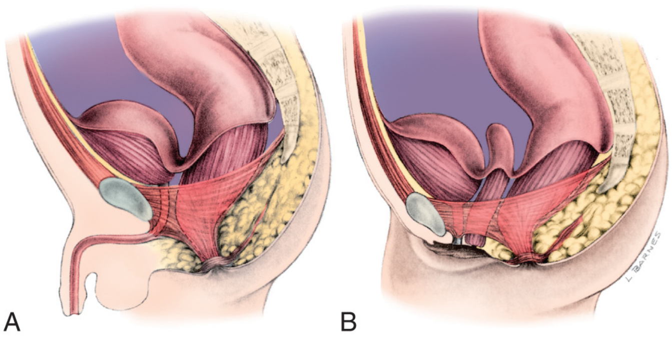

Fig. 371.1 Anatomía anorrectal normal en relación con las estructuras pélvicas. **A,** Varón. **B,** Mujer. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *New York, 1989, Springer-Verlag, p. 3.)*

El **ano imperforado** puede dividirse en lesiones bajas, en las que el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano, y lesiones altas, en las que esto no se ha producido. La mayoría de los pacientes con ano imperforado tienen una fístula. Hay un espectro de malformaciones tanto en varones como en mujeres. En los varones, las lesiones bajas suelen manifestarse con manchas de meconio en alguna parte del perineo a lo largo del rafe medio (fig. 371.2*A*). Las mujeres con lesiones bajas manifiestan también un espectro que abarca desde un ano que es solo ligeramente anterior sobre el cuerpo perineal hasta una fístula rectovestibular que se abre en la mucosa húmeda del introito distal en el himen (fig. 371.3*A*). Un ano imperforado alto en un varón no tiene una apertura o fístula cutánea aparente, pero suele tener una fístula en el tracto urinario, ya sea en la uretra o en la vejiga (v. fig. 371.2*B*). Aunque en ocasiones hay una fístula rectovaginal, en las mujeres las lesiones altas suelen ser anomalías cloacales en las que el recto, la vagina y la uretra evacuan en un conducto común o tronco cloacal de longitud variable (v. fig. 371.3*B*). La categoría interesante de varones con ano imperforado y ausencia de fístula se da principalmente en casos de trisomía 21. Las lesiones más frecuentes son la fístula rectouretral bulbar en los varones y la fístula rectovestibular en las mujeres; la segunda lesión más frecuente en ambos sexos es la fístula perianal (fig. 371.4).

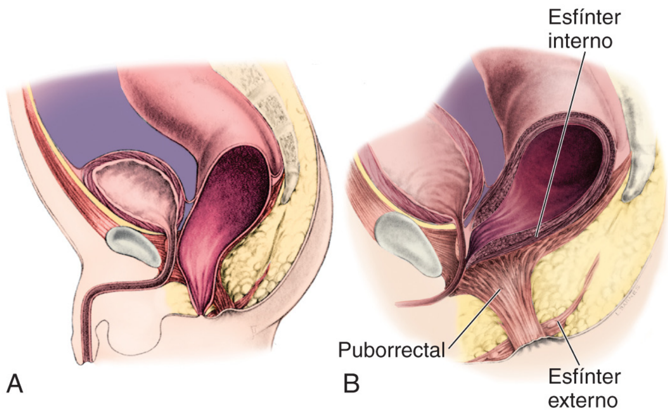

Fig. 371.2 Ano imperforado en varones. **A,** Lesiones bajas. **B,** Lesiones altas. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *New York, 1989, Springer-Verlag, pp. 7, 26.)*

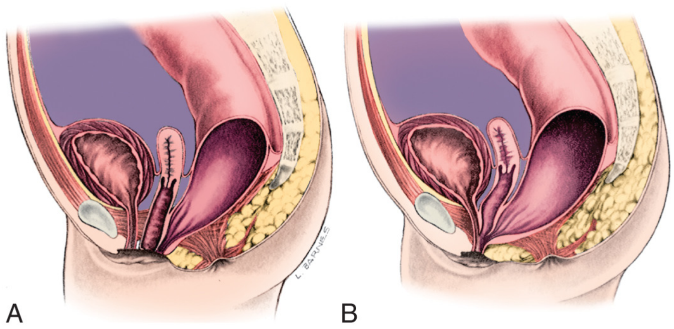

Fig. 371.3 Ano imperforado en mujeres. **A,** Fístula vestibular. **B,** Cloaca. *(De Peña A:* Atlas of surgical management of anorectal malformations, *New York, 1989, Springer-Verlag, pp. 50, 60.)*

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Hay muchas anomalías asociadas con las malformaciones anorrectales (tabla 371.1). Las principales son anomalías de los riñones y del tracto urinario, junto con anomalías del sacro. Con frecuencia, este complejo

Tabla 371.1	Malformaciones asociadas
GENITOURINARIAS	
• Reflujo vesicoureteral	
• Agenesia renal	
• Displasia renal	
• Duplicación ureteral	
• Criptorquidia	
• Hipospadias	
• Útero bicorne	
• Tabiques vaginales	
VERTEBRALES	
• Disrafia vertebral	
• Médula anclada	
• Masas presacras	
• Meningocele	
• Lipoma	
• Dermoide	
• Teratoma	
CARDIOVASCULARES	
• Tetralogía de Fallot	
• Comunicación interventricular	
• Transposición de los grandes vasos	
• Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	
GASTROINTESTINALES	
• Fístula traqueoesofágica	
• Atresia duodenal	
• Malrotación	
• Enfermedad de Hirschsprung	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
• Espina bífida	
• Médula anclada	

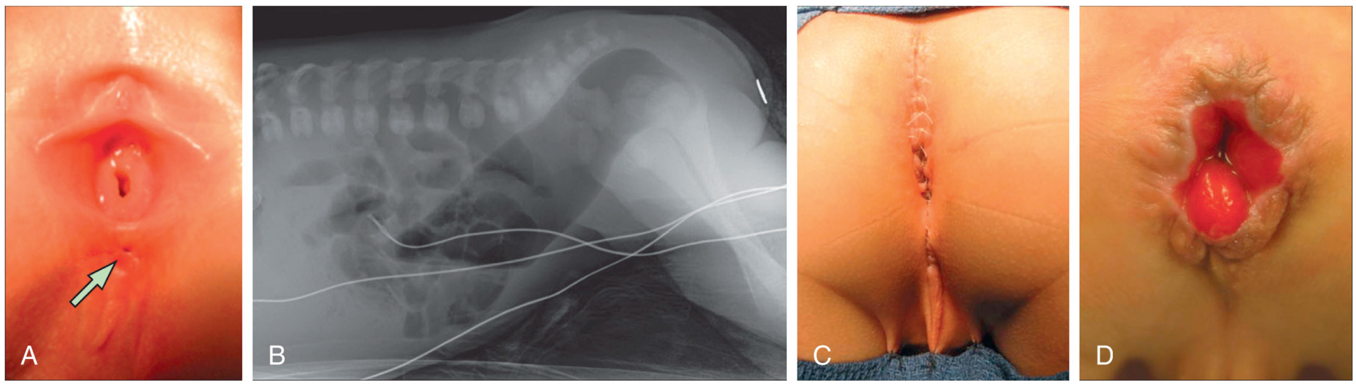

Fig. 371.4 Imágenes pre- y postoperatorias de malformaciones anorrectales. **A,** Fístula rectoperineal, imagen preoperatoria. **B,** Radiografía lateral a través de la mesa que muestra al neonato en decúbito prono y gas por debajo del cóccix. **C,** Aspecto postoperatorio después de una anorrectoplastia sagital posterior. **D,** Imagen postoperatoria de una amplia anoplastia permeable y prolapsada. *(De Bischoff A, Bealer J, Pená A: Controversies in anorectal malformations,* Lancet Child/Adolesc *1:323–330, 2017, Fig., p. 324.)*

recibe la denominación de *síndrome de regresión caudal.* Los varones con fístula rectovesical y los pacientes con cloaca persistente tienen un riesgo del 90% de defectos urológicos. Otras anomalías asociadas frecuentes son las de tipo cardiaco y la atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica. Estas anomalías se pueden agrupar en cualquier combinación en un paciente dado. Cuando se combinan, se acompañan con frecuencia de anomalías de la cara radial de la extremidad superior, que se denomina anomalía VACTERL (*v*ertebral, *a*nal, *c*ardiaca, *t*raqueal, *e*sofágica, *r*enal, extremidad [*l*imb]).

Las malformaciones anorrectales, en particular la estenosis anal y la atresia rectal, también pueden presentarse como tríada de Currarino, que consta de agenesia sacra, masa presacra y estenosis anorrectal. Estos pacientes tienen un ano en embudo, presentan defectos óseos del sacro en la radiografía simple y tienen una masa presacra (teratoma, meningocele, quiste dermoide, quiste entérico) en la exploración o en las pruebas de imagen. Se trata de un trastorno autosómico dominante debido en la mayoría de los pacientes a una mutación del gen *MNX1.*

Existe una buena correlación entre el grado de desarrollo sacro y la función futura. Los pacientes con un sacro ausente suelen tener incontinencia fecal y urinaria permanente. Es frecuente que estos defectos se asocien a anomalías vertebrales y a diferentes grados de disrafismo. La médula anclada aparece en alrededor del 25% de los pacientes con malformaciones anorrectales. La liberación de la médula anclada puede mejorar la continencia urinaria y rectal en algunos pacientes, aunque pocas veces revierte los defectos neurológicos establecidos. El diagnóstico de los defectos raquídeos puede tratar de realizarse en los tres primeros meses de vida mediante ecografía vertebral, aunque la RM es la prueba de imagen de elección si se sospecha una lesión. En los pacientes de mayor edad se requiere una RM.

MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

Lesiones bajas

La exploración de un recién nacido incluye la inspección del periné. La ausencia de un orificio anal en la posición correcta obliga a realizar una evaluación más detallada. Las formas leves de ano imperforado suelen denominarse *estenosis anal* o *ano ectópico anterior.* Suele tratarse de un ano imperforado con una fístula perineal. La posición normal del ano en el periné es aproximadamente en el punto medio (cociente 0,5) entre el cóccix y el escroto o el introito. Aunque los síntomas, sobre todo estreñimiento, se han atribuido a un ano ectópico anterior (cociente <0,34 en mujeres; <0,46 en varones), muchos pacientes no tienen síntomas.

Si no son visibles el ano ni la fístula, puede haber una lesión baja o un *ano cubierto.* En estos casos, hay unas nalgas bien formadas y con frecuencia un rafe engrosado o *asa de cubo.* Después de 24 h puede verse cómo el meconio hace protrusión, lo que crea un aspecto azul o negro. En estos casos puede efectuarse un procedimiento perineal inmediato seguido de un programa de dilatación.

En un varón, la fístula perineal (cutánea) puede tener un trayecto en sentido ventral a lo largo del rafe a través del escroto e incluso hacia abajo, hacia el cuerpo del pene. Suele ser un trayecto delgado, con un recto normal a unos pocos milímetros de la piel. En <10% de estos pacientes se observan anomalías extraintestinales.

En una mujer, una lesión baja se introduce en el vestíbulo (la mucosa húmeda fuera del himen, pero en el interior del introito). En este caso, el recto ha descendido a través del complejo esfinteriano. Los niños con una lesión baja suelen poder tratarse inicialmente con manipulación y dilatación perineales. La visualización de estas fístulas bajas es tan importante para la evaluación y el tratamiento que se debe intentar evitar la introducción de una sonda nasogástrica durante las primeras 24 h para permitir que se distiendan el abdomen y el intestino, empujando el meconio hacia abajo en dirección a la parte distal del recto.

Lesiones altas

En un varón con un ano imperforado alto, el periné se muestra plano. Puede haber expulsión de aire o meconio por la uretra cuando la fístula es alta, penetrando en la uretra bulbar o prostática o incluso la vejiga. En las *fístulas rectobulbouretrales* (las más comunes en los varones), el mecanismo esfinteriano es satisfactorio, el sacro puede estar infradesarrollado y hay un hoyuelo anal. En las *fístulas rectoprostaticouretrales,* el sacro está mal desarrollado, el escroto puede ser bífido y el hoyuelo anal está cerca del escroto. En las *fístulas rectovesicales,* el mecanismo esfinteriano está mal desarrollado y el sacro es hipoplásico o falta. En los varones con trisomía 21 puede haber todas las características de una lesión alta, pero no hay fístula, el sacro y los mecanismos esfinterianos suelen estar bien desarrollados y el pronóstico es bueno.

En las mujeres con ano imperforado alto, puede haber el aspecto de una fístula rectovaginal. Las verdaderas fístulas rectovaginales son infrecuentes. La mayoría son fístulas rectovestibulares descritas con anterioridad o formas de una anomalía cloacal.

Cloaca persistente

En esta anomalía, persiste el estado embriológico en el que el recto, la uretra y la vagina se comunican en un orificio común, la cloaca. Es importante darse cuenta de este hecho, ya que la reparación requiere con frecuencia el reposicionamiento de la uretra y de la vagina, así como del recto. Los niños de ambos sexos con una lesión alta requieren una colostomía antes de la reparación.

Atresia rectal

La atresia rectal es un defecto infrecuente que se da en solo el 1% de las anomalías anorrectales. Tiene las mismas características en ambos sexos. La característica singular de este defecto es que los pacientes afectados tienen un conducto anal y un ano normales. El defecto se descubre a menudo mientras se toma la temperatura rectal. Hay una obstrucción a unos 2 cm por encima del nivel de la piel. Estos pacientes requieren una colostomía protectora. El pronóstico funcional es excelente porque tienen un mecanismo esfinteriano normal (y una sensibilidad normal), que reside en el conducto anal.

ENFOQUE DEL PACIENTE

La evaluación también debe identificar las anomalías asociadas (v. tabla 371.1). Se debe realizar una inspección cuidadosa del periné para determinar la presencia o ausencia de una fístula. Si la fístula está en esta localización, es una lesión baja. El invertograma, o radiografía en posición invertida, tiene poca utilidad, pero una radiografía lateral transversal a las 24 horas de vida (para dar tiempo a que el intestino se distienda con el aire deglutido) con un marcador radiopaco en el periné puede mostrar una lesión baja al poner de manifiesto la burbuja de gas rectal a menos de 1 cm de la piel perineal (v. fig. 371.4). Una radiografía simple de todo el sacro, que englobe ambas alas ilíacas, es esencial para identificar las anomalías sacras y la idoneidad del sacro. Se debe realizar una ecografía abdominopélvica y un cistouretrograma miccional (CUGM). El médico también debería introducir una sonda nasogástrica para identificar la atresia esofágica y debería realizar un ecocardiograma. En los varones con una lesión alta, el CUGM a menudo identifica la fístula rectourinaria. En las mujeres con una lesión alta, suele ser necesaria una evaluación más invasiva, con vaginograma y endoscopia, para detallar de forma cuidadosa la anomalía cloacal.

Una evaluación clínica adecuada y un análisis de orina proporcionan datos suficientes en el 80-90% de los pacientes varones para determinar la necesidad de una colostomía. Los músculos esfinterianos de tipo voluntario rodean la parte más distal del intestino en los casos de fístulas perineales y rectouretrales; la presión intraluminal intestinal puede ser lo suficientemente alta como para vencer el tono de estos músculos antes de que pueda verse el meconio en la orina o en el periné. La presencia de meconio en la orina y un borramiento del pliegue interglúteo son indicaciones para la creación de una colostomía protectora. Los hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de una fístula perineal representan una indicación para una anoplastia sin una colostomía protectora. La ecografía es útil no solo para la evaluación del tracto urinario, sino también para estudiar las anomalías vertebrales en el recién nacido y para determinar hasta qué distancia al periné ha descendido el recto.

En más del 90% de los casos, puede establecerse el diagnóstico en niñas mediante inspección perineal. La presencia de un orificio perineal único es una cloaca. Una masa pélvica palpable (hidrocolpos) refuerza este diagnóstico. Una fístula vestibular se diagnostica por la separación cuidadosa de los labios mayores exponiendo el vestíbulo. El orificio rectal se localiza inmediatamente por delante del himen en los genitales femeninos y en el vestíbulo. Es fácil diagnosticar una fístula perineal. El orificio rectal se localiza en alguna parte entre los genitales femeninos y el centro del esfínter y está rodeado por piel. Menos del 10% de estas pacientes no expulsa meconio a través de los genitales o del periné después de 24 horas de observación. Estas pacientes pueden requerir una placa lateral transversal.

REPARACIÓN QUIRÚRGICA

En ocasiones, una fístula perineal, si se abre en una buena posición, puede tratarse mediante dilatación simple. Se emplean dilatadores de Hegar, comenzando con uno del n.° 5 o del n.° 6 y dejando que el niño se vaya a su casa cuando la madre pueda utilizar un n.° 8. En casa se efectúan dos dilataciones diarias, aumentando el tamaño cada pocas semanas hasta

que se consiga utilizar el n.° 14. Al año de edad, las heces suelen estar bien formadas y no se necesitan ya más dilataciones. Cuando se alcanza el tamaño n.° 14, el explorador suele poder insertar un meñique. Si el anillo anal es blando y flexible, puede reducirse la frecuencia de la dilatación o suspenderla.

A veces no hay una fístula visible, pero puede observarse el recto que se llena con meconio y que hace protrusión en el periné, o se sospecha de otro modo un ano cubierto. Si se confirma por la radiografía simple o ecografía del periné que el recto está a <1 cm de la piel, el médico puede efectuar un procedimiento perineal menor para perforar la piel y efectuar luego una dilatación o realizar una anoplastia perineal simple.

Cuando el orificio de la fístula está muy próximo al introito o al escroto, suele ser apropiado moverlo hacia atrás quirúrgicamente. Esto requiere también una dilatación postoperatoria para prevenir la formación de estenosis. Este procedimiento puede efectuarse en cualquier momento desde el periodo neonatal hasta 1 año de edad. Es preferible esperar hasta que se hayan realizado dilataciones durante varias semanas y el niño sea mayor. Es algo más fácil efectuar la disección del anorrecto en este momento. Se utiliza el abordaje sagital posterior de Peña, haciendo una incisión alrededor de la fístula y luego en la línea media hasta el sitio de la pared posterior de la nueva localización. La disección se continúa en la línea media utilizando un estimulador muscular para asegurarse de que hay músculo suficiente en ambos lados. La fístula debe disecarse en dirección cefálica a lo largo de varios centímetros para permitir un posicionamiento posterior sin tensión. Si es apropiado, se hace la resección de parte de la fístula distal antes de la anastomosis a la piel perineal.

En los niños con una lesión alta, se realiza una colostomía de doble cañón. Este procedimiento separa de modo eficaz la corriente fecal del tracto urinario. Permite también realizar un colostograma con aumento de presión antes de la reparación para identificar la posición exacta del recto distal y de la fístula. La reparación definitiva o anorrectoplastia sagital posterior (ARPSP) se efectúa aproximadamente al año de edad. Se realiza una incisión en la línea media, con frecuencia separando el cóccix e incluso el sacro. Con empleo de un estimulador muscular, el cirujano permanece estrictamente en la línea media y divide el complejo esfinteriano e identifica el recto. Entonces se abre el recto en la línea media y se identifica la fístula desde el interior del recto. Esto permite una división de la fístula sin lesionar el tracto urinario. A continuación, se efectúa la disección del recto en sentido proximal hasta que se haya ganado una longitud suficiente para suturarlo a una posición perineal apropiada. Después se suturan los músculos del complejo esfinteriano alrededor (y especialmente detrás) del recto.

Otros abordajes quirúrgicos (como el abordaje anterior) también se utilizan, pero el de mayor popularidad es el laparoscópico. Esta intervención permite dividir la fístula bajo visualización directa y la identificación del complejo esfinteriano mediante transiluminación del periné. Otras técnicas de imagen en el tratamiento de las malformaciones anorrectales son la ecografía endorrectal tridimensional, la RM intraoperatoria y la ARPSP asistida con colonoscopia, que puede facilitar una intervención técnicamente mejor. Ninguno de estos procedimientos o innovaciones ha demostrado mejorar los resultados.

Puede realizarse un procedimiento similar en niñas con anomalías altas con variantes para separar la vagina y el recto desde el interior del tronco cloacal. Cuando el tronco es más largo de 3 cm es un procedimiento especialmente difícil y complejo.

Por lo general, la colostomía puede cerrarse 6 semanas o más después de la ARPSP. Dos semanas después de cualquier procedimiento anal, la familia efectúa dos dilataciones diarias. Al realizar dilataciones frecuentes, cada una de ellas no es tan dolorosa y hay menos traumatismo tisular, inflamación y cicatrización.

EVOLUCIÓN

La capacidad de lograr la continencia rectal depende de elementos tanto motores como sensitivos. Debe haber un tejido muscular adecuado en el complejo esfinteriano y una ubicación correcta del recto en el complejo. También tiene que existir una inervación intacta del complejo de los elementos sensitivos, así como una presencia de estos elementos sensitivos en el anorrecto. Los pacientes con lesiones bajas tienen una mayor probabilidad de lograr una continencia verdadera. Sin embargo, son más propensos al estreñimiento, lo que causa incontinencia por rebosamiento. Es fundamental seguir estrechamente a todos estos pacientes y que el estreñimiento y la dilatación anal sean tratados adecuadamente hasta que se logre el entrenamiento para ir al baño con éxito. Las tablas 371.2 y 371.3 resumen los resultados de la continencia y del estreñimiento en relación con la malformación encontrada.

Tabla 371.2 Tipos de malformaciones anorrectales en función del sexo

MASCULINAS (PORCENTAJE DE PROBABILIDADES DE CONTROL INTESTINAL*)
- Fístula rectoperineal (100%)
- Fístula rectobulbouretral (85%)
- Ano imperforado sin fístula (90%)
- Fístula rectoprostaticouretral (65%)
- Fístula recto-cuello vesical (15%)

FEMENINAS (PORCENTAJE DE PROBABILIDADES DE CONTROL INTESTINAL*)
- Fístula rectoperineal (100%)
- Fístula rectovestibular (95%)
- Ano imperforado sin fístula (90%)
- Fístula rectovaginal (anomalía rara)†
- Cloaca (70%)‡

*Siempre que los pacientes tengan un sacro normal, sin fijación medular y que se realice una operación técnicamente correcta sin complicaciones.

†Las anomalías rectovaginales son extremadamente infrecuentes; su pronóstico suele ser similar al de la fístula rectovestibular.

‡La cloaca constituye un espectro; los casos con una longitud del conducto común <3 cm tienen el mejor pronóstico funcional.

De Bischoff A, Bealer J, Pená A: Controversies in anorectal malformations, *Lancet Child/Adolesc* 1:323–330, 2017 (Panel, p. 323).

Tabla 371.3 Estreñimiento y tipo de malformación anogenital

TIPO	PORCENTAJE
Fístula vestibular	61
Fístula uretral bulbar	64
Atresia/estenosis rectal	50
Imperforado sin fístula	55
Fístula perineal	57
Cloaca larga	35
Fístula prostática	45
Cloaca corta	40
Fístula del cuello vesical	16

Modificada de Levitt MA, Peña A: Outcomes from the correction of anorectal malformations, *Curr Opin Pediatr* 17:394–401, 2005.

Los niños con lesiones altas, sobre todo los varones con fístulas uretrales rectoprostáticas y las mujeres con anomalías cloacales, tienen menos probabilidades de ser continentes, pero suelen poder lograr un patrón de defecación socialmente aceptable (sin colostomía) con un programa de tratamiento intestinal. A menudo, el programa del tratamiento intestinal consta de un enema diario para mantener vacío el colon y al paciente limpio hasta el siguiente enema. Si se tiene éxito con este programa, un procedimiento de *enema anterógrado continente* (EAC) o enema anterógrado continente de Malone (EACM) puede mejorar la calidad de vida del paciente. Estos procedimientos proporcionan acceso al colon derecho, ya sea llevando el apéndice fuera del ombligo de modo que no haya reflujo o poniendo un botón de plástico en la fosa ilíaca derecha para tener acceso al ciego. A continuación, el paciente puede sentarse en el inodoro y se le puede administrar un enema por el EAC, limpiando así por lavado el colon en su totalidad. Los regímenes anterógrados pueden producir tasas de limpieza en 24 horas de hasta el 95%. Un interés especial tiene el hallazgo clínico de que la mayoría de los pacientes mejora su control a medida que crecen. Los pacientes que llevan pañales en la escuela primaria suelen utilizar ropa interior normal en la enseñanza secundaria. Algunos grupos han utilizado esta evidencia de influencias psicológicas para comenzar una modificación conductual de forma precoz, con buenos resultados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.2 Fisura anal

Christina M. Shanti

La fisura anal es una laceración de la unión mucocutánea del ano. Es una lesión adquirida de etiología desconocida que se atribuye sobre todo a una deposición forzada de heces duras, pero normalmente se produce en lactantes menores de 1 año de edad cuando las deposiciones son frecuentemente bastante blandas. Las fisuras pueden ser la consecuencia, y no la causa, del estreñimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele haber antecedentes de estreñimiento, con una defecación reciente dolorosa, que puede corresponder al acontecimiento concreto de formación de la fisura tras la evacuación de heces duras. A continuación, el paciente retiene las heces de forma voluntaria para evitar una defecación dolorosa. Esto agrava el estreñimiento y da lugar a que las heces sean más duras. Puede haber dolor con la defecación y sangre roja brillante en la superficie de las heces.

El diagnóstico se establece por inspección del área perineal. Las caderas del lactante se mantienen en flexión aguda, las nalgas se separan para expandir los pliegues de la piel perianal y la fisura se hace evidente como una laceración menor. A menudo, el paciente tiene un pequeño *apéndice cutáneo* (plicoma) periférico a la lesión, que representa un tejido granulomatoso epitelizado, secundario a la inflamación crónica. En la exploración rectal puede haber heces duras en la ampolla y palparse cierto espasmo.

TRATAMIENTO

Los progenitores han de comprender el origen de la laceración y el mecanismo del ciclo del estreñimiento. El objetivo es garantizar que el paciente tenga unas heces blandas para que el ano no se distienda excesivamente. El proceso de curación puede tardar varias semanas e incluso meses. Un único episodio de fecaloma con la defecación de unas heces duras puede exacerbar el problema. El tratamiento requiere que se identifique la causa primaria del estreñimiento. Está indicado el uso de modificación de la dieta y de la conducta, así como un laxante. Los padres han de ajustar la dosis del laxante a la respuesta del paciente. Para ablandar las heces lo mejor es aumentar la ingesta de agua o utilizar polietilenglicolato oral (MiraLAX o GlycoLAX). No hay base científica que respalde una intervención quirúrgica, incluido el estiramiento del ano, la esfinterotomía anal «interna» o la escisión de la fisura, que además no están indicadas.

Las *fisuras anales crónicas* en los pacientes de más edad se han asociado con estreñimiento, cirugía rectal previa, enfermedad de Crohn y diarrea crónica. Se tratan inicialmente como fisuras en los lactantes con ablandadores de heces, con la adición de baños de asiento. La nitroglicerina tópica al 0,2% reduce el espasmo anal y cicatriza las fisuras, pero suele asociarse a cefalea. Los antagonistas de los canales del calcio, como la pomada de diltiazem al 2% y la crema de nifedipino al 0,5%, son más eficaces y causan menos cefaleas que la nitroglicerina. La inyección de toxina botulínica (1,25-25 unidades) también es eficaz y probablemente simule la acción química de una esfinterotomía interna, que es el tratamiento más eficaz en los adultos, aunque rara vez se usa en los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.3 Absceso y fístula perianales

Christina M. Shanti

Los abscesos perianales suelen manifestarse durante la lactancia y son de etiología desconocida. Las fístulas parecen ser secundarias a los abscesos, en lugar de ser su causa. Se ha propuesto su relación con anomalías congénitas de las criptas de Morgagni, lo cual sugiere que unas criptas más profundas (3-10 mm en lugar de los 1-2 mm normales) provocan el atrapamiento de detritos y criptitis (fig. 371.5).

Entre los cuadros asociados al riesgo de una fístula anal están la enfermedad de Crohn, la tuberculosis, la enfermedad pilonidal, las hidradenitis, el VIH, traumatismos, cuerpos extraños, quistes dérmicos, teratomas sacrococcígeos, actinomicosis, linfogranuloma venéreo y radioterapia.

Los microorganismos aislados con más frecuencia de los abscesos perianales son una mezcla de flora aerobia *(Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus)* y anaerobia (*Bacteroides* spp., *Clostridium, Veillonella*). En el 10-15% hay un crecimiento puro de *E. coli, S. aureus* o *Bacteroides fragilis.* Existe un fuerte predominio masculino en los menores de 2 años de edad afectados. Este desequilibrio se corrige en los pacientes mayores, en los que la etiología cambia a las afecciones asociadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la leucemia o los estados de inmunodepresión.

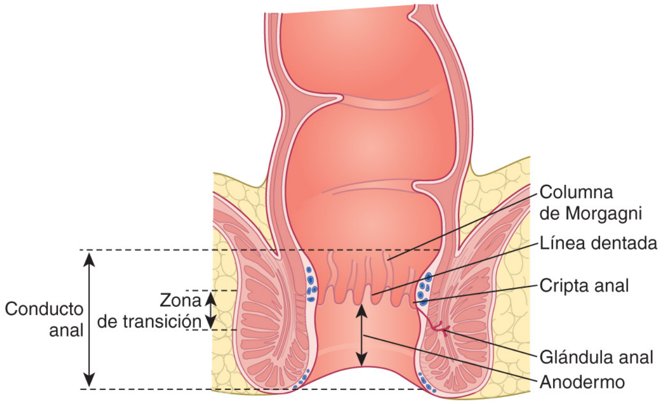

Fig. 371.5 Anatomía del conducto anal. *(Adaptada de Brunicardi FC, Anderson DK, Billar TR, et al:* Schwartz's principles of surgery, *ed 8, New York, 2004, McGraw-Hill.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los pacientes de menor edad, los síntomas suelen ser leves y pueden consistir en febrícula, dolor rectal leve y un área de celulitis perianal. A menudo, el absceso drena de forma espontánea y se resuelve sin tratamiento. En los pacientes mayores con afecciones de base predisponentes, la evolución puede ser más grave. Una inmunodepresión puede enmascarar la fiebre y permitir una progresión rápida a un cuadro de toxemia y sepsis. Los abscesos en estos pacientes pueden ser más profundos en la fosa isquiorrectal, o incluso en el espacio supraelevador, a diferencia de los pacientes menores, en quienes suelen estar adyacentes a la cripta afectada.

La progresión a una fístula en pacientes con abscesos perianales se produce hasta en el 85% de los casos y suele manifestarse con drenaje por la piel perineal o con múltiples recidivas. A semejanza de la formación de abscesos, las fístulas tienen un fuerte predominio masculino. La evaluación histológica de los trayectos fistulosos suele revelar un revestimiento epitelial de células planas poliestratificadas, asociado con una inflamación crónica. También podría revelar una etiología alternativa, como granulomas de la enfermedad de Crohn o incluso signos de tuberculosis.

TRATAMIENTO

Los lactantes sin enfermedad predisponente y afección autolimitada no suelen requerir ningún tratamiento, porque el trastorno suele ser autolimitado. Incluso en casos de fistulización, se aconseja un tratamiento conservador (observación), porque la fístula suele desaparecer espontáneamente. En un estudio, el 87% de las fístulas (en 97/112 niños) se cerraron después de un promedio de 5 meses de observación y de tratamiento conservador. Los antibióticos no son útiles en estos pacientes. En ocasiones, cuando el paciente está demasiado incómodo, el absceso puede drenarse con anestesia local. Las fístulas que requieren una intervención quirúrgica pueden tratarse mediante fistulotomía (destechamiento o apertura), fistulectomía (escisión del tracto, dejándolo abierto para que cicatrice de forma secundaria) o colocación de una sutura gruesa a través de la fístula, que sale por el ano y se ata sobre sí misma. En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria ha sido de utilidad la administración de tacrolimús tópico.

Los niños mayores con enfermedades predisponentes también podrían evolucionar bien con una intervención mínima. Si las molestias son mínimas y no hay fiebre ni otros signos de enfermedad sistémica, la higiene local y los antibióticos son la mejor opción. El peligro de una intervención quirúrgica en un paciente inmunodeprimido es la creación de una herida aún mayor que no cicatrice. No cabe duda de que algunos pacientes con síntomas sistémicos graves requieren una intervención más agresiva junto con el tratamiento de la afección predisponente. Deben administrarse antibióticos de amplio espectro, con una escisión amplia y drenaje en caso de sepsis y celulitis progresiva.

Las fístulas en pacientes mayores se asocian sobre todo con la enfermedad de Crohn o con antecedentes de cirugía de *pull through* intestinal para tratar

la enfermedad de Hirschsprung o, en casos infrecuentes, una tuberculosis. Estas fístulas suelen ser refractarias al tratamiento y requieren las medidas terapéuticas de la afección predisponente.

Las complicaciones del tratamiento consisten en la recidiva y, en pocas ocasiones, incontinencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.4 Hemorroides

Christina M. Shanti

La enfermedad hemorroidal afecta tanto a niños como a adolescentes y suele relacionarse con una dieta pobre en fibra y una hidratación escasa. En los niños más pequeños, la presencia de hemorroides también debería hacer sospechar una hipertensión portal. Un 33% de los pacientes con hemorroides requiere tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación depende de la localización de las hemorroides. Las hemorroides externas se producen por debajo de la línea dentada (figs. 371.5 y 371.6) y se asocian a dolor y prurito intensos, debido a menudo a una trombosis aguda. Las hemorroides internas se localizan por encima de la línea dentada y se manifiestan sobre todo con hemorragia, prolapso e incarceración ocasional.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, un tratamiento conservador con modificación de la dieta, reducción de los esfuerzos de defecación y evitando pasar un periodo prolongado sentado en el inodoro, suele resolver esta afección. Las molestias pueden tratarse con analgésicos o antiinflamatorios tópicos, como pramoxina e hidrocortisona, y baños de asiento. La evolución natural de la enfermedad consiste en aumento del dolor con picos a las 48-72 horas, con una remisión gradual a medida que el trombo se organiza e involuciona en las siguientes 1-2 semanas. En los casos en los que el paciente con hemorroides externas presenta un dolor muy intenso poco después del inicio de los síntomas, puede estar indicada la trombectomía. Lo ideal es realizarla con una infiltración local de bupivacaína al 0,25% con epinefrina al 1:200.000, seguida de la incisión de la vena o del plicoma y la extracción del coágulo. Esto proporciona un alivio inmediato. La recidiva es infrecuente y el seguimiento posterior es innecesario.

Las hemorroides internas pueden volverse dolorosas cuando el prolapso provoca incarceración y necrosis. El dolor suele resolverse con la reducción de tejido hemorroidal. El tratamiento quirúrgico se reserva a los pacientes en quienes fracasa el tratamiento conservador. Las técnicas descritas consisten en la ligadura con banda elástica, la escisión abierta y el uso de una grapadora transanal. Las complicaciones son infrecuentes (<5%) y consisten en recidiva, hemorragia, infección, ausencia de cicatrización de la herida y formación de fístulas.

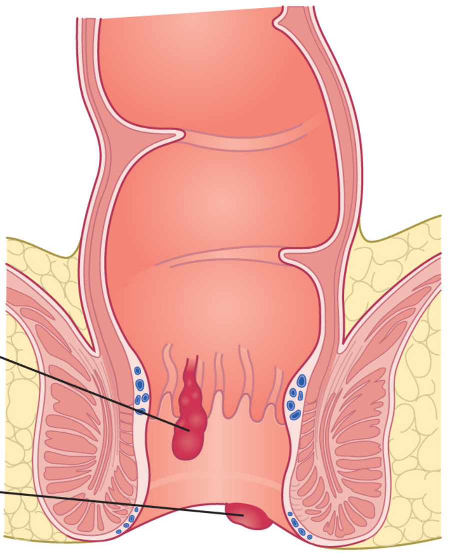

Fig. 371.6 Formación de las hemorroides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.5 Prolapso de la mucosa rectal

Christina M. Shanti

El prolapso de la mucosa rectal es la exteriorización de la mucosa rectal a través del ano. El infrecuente episodio en que están incluidas todas las capas de la pared rectal se denomina *procidencia* o *rectocele.* En la mayoría de las veces en las que el tejido rectal sobresale por el ano se debe a un prolapso y no a pólipos, hemorroides, invaginación u otro tejido.

La mayoría de los casos de prolapso son idiopáticos y suelen aparecer a los 1-5 años de edad. El prolapso suele presentarse cuando el niño comienza a incorporarse y luego se resuelve aproximadamente a los 3-5 años de edad, cuando el sacro ha adoptado una forma más adulta y la luz del ano se orienta hacia atrás. Por tanto, la totalidad del peso de las vísceras abdominales no empuja hacia abajo en el recto, ya que tiene un desarrollo más temprano.

Otros factores predisponentes son los parásitos intestinales (sobre todo en áreas endémicas), la malnutrición, la diarrea, la colitis ulcerosa, la tos ferina, el síndrome de Ehlers-Danlos, el meningocele (asociado generalmente con procidencia debido a la falta de soporte muscular perineal), la fibrosis quística y el estreñimiento crónico. Los pacientes tratados quirúrgicamente de ano imperforado pueden tener diversos grados de prolapso de la mucosa rectal, algo especialmente frecuente en pacientes con mal desarrollo de los esfínteres. El prolapso rectal también presenta una incidencia mayor en pacientes con problemas mentales y conductuales. Estos pacientes son particularmente difíciles de tratar y es más probable que no respondan al tratamiento médico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, el prolapso del recto ocurre durante la defecación, especialmente en el entrenamiento de la continencia. La reducción del prolapso puede ser espontánea o realizarse manualmente por el paciente o la familia. En los casos graves, la mucosa prolapsada se vuelve congestionada y edematosa, lo que dificulta su reducción. Por lo general este trastorno no es doloroso o produce una incomodidad leve. Si el recto está exteriorizado tras la defecación, puede traumatizarse por la ropa interior y producir hemorragia y humedad, con posible ulceración. El aspecto del prolapso varía desde el rojo brillante hasta el rojo oscuro y parece una colmena. Puede tener una longitud de hasta 10-12 cm. Véase el capítulo 372 para su diferenciación de un pólipo prolapsado.

TRATAMIENTO

La valoración inicial debe incluir las pruebas necesarias para descartar las alteraciones predisponentes, sobre todo la fibrosis quística y las lesiones de las raíces sacras. La reducción de la protrusión se ayuda con la presión mediante compresas tibias. Un método fácil de reducción consiste en cubrir el dedo con un trozo de papel higiénico, introducirlo en la luz de la masa y empujar suavemente hacia el interior del recto del paciente. Justo a continuación, se extrae el dedo. El papel higiénico se adhiere a la membrana mucosa, permitiendo la liberación del dedo; el papel se expulsa más tarde, cuando se ablanda.

El tratamiento conservador consiste en la reducción manual cuidadosa del prolapso tras la defecación, intentar no empujar excesivamente durante la defecación (sin que los pies del paciente se apoyen en el suelo), el uso de laxantes y ablandadores de las heces para evitar el estreñimiento, prevenir las afecciones inflamatorias del recto y tratar la parasitosis intestinal si existe. Si todo esto falla, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. Las operaciones quirúrgicas existentes se asocian a una cierta morbilidad, por lo que debe probarse primero el tratamiento médico.

Las inyecciones esclerosantes se han asociado a complicaciones como vejiga neurógena. Nosotros hemos observado que la cauterización lineal es eficaz y tiene pocas complicaciones, salvo la recidiva. En el quirófano, el prolapso se recrea por tracción sobre la mucosa. Con un bisturí eléctrico, se hacen quemaduras lineales a través de casi todo el grosor de la mucosa. Se suelen poder hacer ocho quemaduras lineales en el exterior y cuatro en el interior de la mucosa prolapsada. En el periodo postoperatorio inmediato puede producirse aún el prolapso, pero en las siguientes semanas las áreas quemadas se contraen y mantienen la mucosa en el interior del conducto

anal. La resección en manguito de Delorme trata el prolapso de la mucosa por un abordaje transanal mediante la incisión, el prolapso y la amputación de la mucosa redundante. El defecto resultante de la mucosa se aproxima a continuación con una sutura reabsorbible.

En los pacientes con procidencia o prolapso de espesor completo, o con invaginación de la porción rectosigmoidea (debido por lo general a mielodisplasia u otras lesiones de las raíces sacras), existen opciones más invasivas. Las que con mayor frecuencia utilizan los cirujanos pediátricos en la actualidad son: una modificación del procedimiento de Thiersch que implica la colocación de una sutura subcutánea para intentar estrechar la abertura anal. Las complicaciones consisten en obstrucción, impactación fecal y formación de fístula. La rectopexia laparoscópica es eficaz y puede practicarse con carácter ambulatorio. La rectosigmoidectomía perineal de Altemeier es una resección transanal de espesor completo del intestino redundante con una anastomosis primaria al ano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

371.6 Seno y absceso pilonidales

Christina M. Shanti

La etiología de la enfermedad pilonidal sigue sin esclarecerse. Se han propuesto tres hipótesis para explicar su origen. La primera afirma que traumatismos, como los que se producen en una sedestación prolongada, impactan el pelo en el interior del tejido subcutáneo, que sirve como nido para la infección. Otra sugiere que en algunos pacientes hay folículos pilosos en los tejidos subcutáneos, quizá debido a alguna anomalía embriológica, y que estos sirven como punto focal para la infección, especialmente con secreción de aceites del pelo. Una tercera hipótesis es que el movimiento de las nalgas altera un pliegue de la línea media especialmente profundo y sitúa bacterias y pelo debajo de la piel. Esta teoría surge de la mejora aparente de los resultados a corto y largo plazo de operaciones que cierran la herida fuera de la línea media, obliterando la fisura congénita profunda.

La enfermedad pilonidal suele presentarse en la adolescencia o en adultos jóvenes con una cantidad significativa de vello en la línea media sacra y coccígea. Puede presentarse en forma de absceso agudo, con hinchazón eritematosa dolorosa, caliente y fluctuante. También puede presentarse en forma de uno o más tractos sinusales. Esta enfermedad no se resuelve con tratamiento no quirúrgico. Un absceso agudo debe drenarse y mantenerse abierto con un taponamiento bajo anestesia apropiada. Se prescriben antibióticos orales de amplio espectro que cubran las cepas habituales (*S. aureus* y *Bacteroides* spp.), y la familia del paciente retira el taponamiento a lo largo de 1 semana. Cuando el taponamiento se ha eliminado del todo, se puede mantener limpia la zona con un baño o ducha. La herida suele cicatrizar completamente en 6 semanas. Una vez cicatrizada, se debe programar una escisión electiva para evitar recidivas. En algunos artículos solamente se aconseja esto cuando la enfermedad recidiva. Por lo general, los pacientes que presentan tractos sinusales pueden tratarse con una única escisión programada.

La mayoría de los cirujanos identifican cuidadosamente la extensión de cada tracto sinusal y escinden toda la piel y el tejido subcutáneo afectado hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Algunos cierran la herida en la línea media; otros la dejan abierta y la taponan para que cicatrice por segunda intención. Este método se ha modificado mediante la aplicación de apósitos asistidos por vacío (esponja VAC). Este sistema aplica aspiración continua a un apósito poroso, que suele cambiarse cada 3 días, lo cual puede hacerse en casa con la ayuda de una enfermera. Algunos marsupializan la herida suturando los bordes de la piel hasta la fascia que cubre el sacro y el cóccix. Parece que hay mejores resultados con la escisión y cierre en un modo en que la sutura no esté en la línea media. Actualmente parece haber cierto entusiasmo con métodos menos radicales como el de Bascom, en el cual se tratan los trayectos sinusales simples con pequeños procedimientos locales y limitando la escisión solamente a los tejidos desvitalizados, manteniendo la incisión fuera de la línea media. La recidiva y los problemas de cicatrización de la herida son relativamente frecuentes, con cifras del 9-27%. La variedad de tratamientos y procedimientos existentes indican que todos ellos se asocian a complicaciones notables y a retrasos en la recuperación de una actividad normal. Aun así, es raro que los problemas persistan más de 1-2 años. Los casos recalcitrantes se tratan con un colgajo glúteo grande y de grosor completo, o con injerto cutáneo.

En niños sanos se ve con relativa frecuencia un hoyuelo localizado en pliegue interglúteo de la línea media, a la altura del cóccix. No hay evidencia indicativa de que este pequeño seno produzca ningún problema al paciente. Un seno dérmico abierto es una situación benigna y asintomática que no requiere una intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 372
Tumores del tubo digestivo

Danielle Wendel y Karen F. Murray

La mayoría de los tumores del tubo digestivo son polipoides. También suelen ser tumores sindrómicos y neoplasias con una identificación genética conocida (v. tabla 372.1). Suelen manifestarse como una rectorragia indolora, pero cuando son grandes pueden causar obstrucción o actuar como puntos de origen de una invaginación. La mayoría de los tumores intestinales pueden englobarse en dos grupos: tumores hamartomatosos o adenomatosos.

TUMORES HAMARTOMATOSOS

Los hamartomas son tumores benignos compuestos de tejidos que suelen encontrarse en un órgano, pero que no tienen una organización normal. Los pólipos juveniles, de retención o inflamatorios son pólipos hamartomatosos, que constituyen los tumores intestinales más frecuentes de la infancia. Se presentan en el 1-2% de los niños. Los pacientes suelen debutar en la 1.ª década, sobre todo a los 2-5 años, y de forma excepcional por debajo del año de edad. Los pólipos pueden localizarse en cualquier punto del tubo gastrointestinal (GI), sobre todo en el colon rectosigmoideo; suelen ser solitarios pero pueden ser múltiples.

Desde el punto de vista histológico, los pólipos juveniles están compuestos por colecciones hamartomatosas de elementos glandulares y estromales rellenos de moco, con un infiltrado inflamatorio, cubiertas por una fina capa de epitelio. Estos pólipos suelen ser voluminosos, vasculares y propensos a sangrar a medida que su crecimiento supera su irrigación sanguínea, lo que causa ulceración de la mucosa o autoamputación, con hemorragia procedente de una arteria central residual.

Los pacientes suelen presentar una rectorragia indolora tras la defecación. La hemorragia suele ser escasa e intermitente; en pocas ocasiones, los datos de presentación pueden incluir una anemia ferropénica y/o hipoalbuminemia. Puede producirse una hemorragia profusa, pero suele ser autolimitada, que requiere medidas de soporte hasta que cede de forma espontánea tras la autoamputación. En ocasiones, se precisa una polipectomía endoscópica para controlar la hemorragia. El dolor abdominal o los retortijones son infrecuentes, a menos que se asocien con invaginación. Los pacientes pueden presentar prolapso, con una masa pediculada edematosa y oscura que sobresale por el recto. El prolapso se asocia a un exudado mucoso y la presencia de prurito.

Los pacientes que presentan rectorragia requieren un estudio exhaustivo; el diagnóstico diferencial engloba la fisura anal, otros síndromes de poliposis intestinal, el divertículo de Meckel, la enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones intestinales, la púrpura de Henoch-Schönlein o coagulopatías.

El diagnóstico y el tratamiento se realizan mejor por endoscopia. Los pólipos se pueden visualizar mediante ecografía o con pruebas de imagen tomográficas, pero esto no ofrece ventajas terapéuticas. La colonoscopia permite realizar una biopsia, polipectomía con asa de diatermia y visualización de lesiones sincrónicas; hasta el 50% de los niños tiene al menos un pólipo adicional y alrededor del 20% pueden tener más de 5 pólipos. Los pólipos resecados deben remitirse para su estudio histológico a fin de lograr un diagnóstico definitivo.

Síndrome de poliposis juvenil

Los pacientes con síndrome de poliposis juvenil (SPJuv) presentan múltiples pólipos juveniles, como mínimo 5, pero por lo general entre 50 y 200. Los

Tabla 372.1 Características generales de los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal

SÍNDROME	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE INICIO (RANGO)	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS						
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, pólipos gástricos	1.ª década	≈10-50%	*PTEN, SMAD4, BMPR1* Autosómico dominante	Posible rectorragia, dolor abdominal, invaginación	Anomalías congénitas en el 20% de los casos del tipo no familiar Malformaciones arteriovenosas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos grueso y delgado	1.ª década	Aumentado	*LKB1/STK11* Autosómico dominante	Posible rectorragia, dolor abdominal, invaginación	Manchas pigmentadas melánicas orocutáneas
Síndrome de Cowden	Colon	2.ª década	No aumentado	Gen *PTEN*	Macrocefalia, cánceres de mama/tiroides/endometrio, retraso del desarrollo	
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Colon	2.ª década	No aumentado	Gen *PTEN*	Macrocefalia, cánceres de pene moteado, tiroides/mama, hemangiomas, lipomas	
PÓLIPOS ADENOMATOSOS						
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Intestino grueso, a menudo >100	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen *APC*), autosómico dominante	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR, pólipos GI altos, osteoma, hepatoblastoma, cáncer de tiroides
Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)	Colon (en menor número)	>18 años	Aumentado	Gen *APC*	Mismas que la PAF	Menos lesiones asociadas
Poliposis asociada al MYH	Colon	>20 años	Riesgo alto	*MYH* Autosómico recesivo	Mismas que la PAF	Puede confundirse con PAF esporádica o PAFA; menos manifestaciones extraintestinales
Síndrome de Gardner	Intestinos grueso y delgado	16 años (8-34 años)	100%	5q (gen *APC*)	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, osteomas múltiples, fibromas, quistes epidermoides
Cáncer de colon no poliposo hereditario (síndrome de Lynch)	Intestino grueso	40 años	30%	Genes de reparación de incongruencia de ADN Autosómico dominante	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., ovario, uréter, páncreas, estómago)

APC, poliposis adenomatosa del colon; GI, gastrointestinal; HCEPR, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; PTEN, fosfatasa y homólogo de tensina.

pólipos pueden limitarse al colon o distribuirse por todo el tracto gastrointestinal. Suele haber antecedentes familiares (20-50%) con un patrón autosómico dominante de penetrancia variable. Se han identificado alteraciones de las vías del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) en algunos pacientes y familias con este síndrome. Alrededor del 50-60% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones de los genes *SMAD4* o *BMPR1A*. Se dispone de pruebas genéticas para ambas de estas mutaciones. El diagnóstico clínico del SPJuv se establece por la presencia de uno de los siguientes: un total de 5 o más pólipos juveniles en el colon a lo largo de la vida, pólipos juveniles extracolónicos, o cualquier número de pólipos juveniles en un paciente con antecedentes familiares de SPJuv.

Desde el punto de vista histológico, estos pólipos son idénticos a los pólipos juveniles solitarios; sin embargo, el riesgo de cáncer digestivo es muy superior (10-50%). La mayoría de las neoplasias malignas son colorrectales, aunque se han descrito tumores gástricos, digestivos altos y pancreáticos. El riesgo de neoplasia maligna es mayor en pacientes con una mayor carga de pólipos y antecedentes familiares. Por tanto, estos pacientes deberían someterse a una esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia y tránsitos con contraste digestivos altos rutinarios. Se debería realizar una polipectomía o biopsia de los pólipos seriada si es posible. Si se observa displasia o degeneración maligna, está indicada una colectomía total.

La poliposis juvenil del lactante se caracteriza por la formación precoz de pólipos (<2 años de edad) y puede asociarse a una enteropatía perdedora de proteínas, hipoproteinemia, anemia, fallo de medro e invaginación. Puede requerirse una intervención endoscópica o quirúrgica precoz.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJeg) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente (alrededor de 1:120.000) que se caracteriza por pigmentación mucocutánea y poliposis hamartomatosa digestiva extensa. Las lesiones pigmentadas maculares pueden ser pardo oscuras o azul oscuras y se observan sobre todo en los labios y la mucosa oral, aunque también pueden aparecer en las manos, los pies o el periné. Las lesiones pueden atenuarse en la pubertad o la edad adulta.

Los pólipos aparecen sobre todo en el intestino delgado (en orden de prevalencia, yeyuno, íleon, duodeno), pero también pueden localizarse en el colon o el estómago. Desde el punto de vista histológico, se definen por un epitelio normal que rodea fascículos de músculo liso dispuestos en un patrón ramificado o frondoso. Los síntomas debidos a los pólipos GI en el SPJeg son similares a los de otros síndromes de poliposis, con hemorragia y retortijones abdominales debido a la obstrucción o a invaginación recidivante. Los pacientes pueden requerir laparotomías repetidas y resecciones intestinales.

El diagnóstico de SPJeg se realiza por la clínica en pacientes con pólipos hamartomatosos demostrados por histología si se cumplen dos de las siguientes tres condiciones: antecedentes familiares positivos con patrón de herencia autosómica dominante, hiperpigmentación mucocutánea y polipo-

sis del intestino delgado. Las pruebas genéticas pueden mostrar mutaciones del gen *LKB1/STK11* (19p13.3), que codifica una serina-treonina cinasa con funciones de gen supresor tumoral. Hasta el 94% de los pacientes con características clínicas de SPJeg tiene una mutación en este locus. Solo el 50% de los pacientes son SPJeg tienen un familiar afectado, lo que sugiere una tasa elevada de mutaciones espontáneas.

Los pacientes con SPJeg tienen un mayor riesgo de cánceres GI y extraintestinales. El riesgo de desarrollar cáncer de por vida oscila en un rango del 47-93%. Los tumores colorrectales, de mama y del aparato reproductor son los más habituales. La vigilancia GI debe comenzar en la infancia (hacia los 8 años de edad o cuando aparezcan síntomas) con endoscopia alta y baja. El intestino delgado puede evaluarse con pruebas radiológicas, mediante enterorresonancia magnética, endoscópicamente mediante enteroscopia con balón o de pulsión, o por endoscopia con videocápsula. Los pólipos >1,5 cm deberían extirparse, aunque la resección no disminuye el riesgo de cáncer y se realiza sobre todo para evitar las complicaciones. Debería realizarse un cribado para la detección de cánceres de mama, ginecológicos y testiculares de forma rutinaria a partir de los 18 años.

Síndrome de tumor hamartomatoso relacionado con el gen de fosfatasa y homólogo de tensina

Las mutaciones del gen supresor proteintirosina fosfatasa y homólogo de tensina *(PTEN)* se asocian con varios síndromes autosómicos dominantes infrecuentes, como el de Cowden y el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Estos pacientes presentan hamartomas múltiples en la piel (99%), el cerebro, la mama, la tiroides, el endometrio y el tubo GI (60%). Otras manifestaciones extraintestinales son la macrocefalia, el retraso del desarrollo, los lipomas y la pigmentación genital. Los pacientes tienen mayor riesgo de cánceres de mama y de tiroides. El riesgo de cáncer GI no parece estar elevado.

TUMORES ADENOMATOSOS

Síndromes de poliposis asociados a la poliposis adenomatosa del colon

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el síndrome más frecuente de poliposis genética (incidencia, 1:5.000-1:17.000 personas) y se caracteriza por la presencia de muchos pólipos adenomatosos en todo el colon, así como por manifestaciones extraintestinales. La PAF y los síndromes relacionados (PAF atenuada, síndromes de Gardner y Turcot) se relacionan con mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa del colon *(APC),* un supresor tumoral localizado en 5q21. El gen *APC* regula la degradación de la β-catenina, una proteína que interviene en la regulación del citoesqueleto, la organización de la arquitectura tisular, la migración y adherencia celulares y muchas otras funciones. La acumulación intracelular de β-catenina puede ser responsable de la proliferación de las células epiteliales del colon y de la formación de adenomas. Se han descrito más de 400 mutaciones del gen *APC,* y hasta el 30% de los pacientes no tiene antecedentes familiares (mutaciones espontáneas).

Los pólipos suelen aparecer al final de la primera década de la vida o en la adolescencia (promedio de edad, 16 años). En el momento del diagnóstico, se observan ≥5 pólipos adenomatosos en el colon y el recto. En la edad adulta joven, el número suele aumentar a varios cientos (en ocasiones miles). Los pólipos adenomatosos (o adenomas) son lesiones precancerosas situadas en el seno del epitelio del intestino y presentan varios grados de displasia. Sin una intervención, el riesgo de desarrollar cáncer de colon es del 100% hacia la 5.ª década de la vida (el promedio de edad en el momento del diagnóstico de cáncer es de 40 años). Pueden desarrollarse otros adenomas GI, sobre todo en el estómago y el duodeno (50-90%). El riesgo de carcinoma periampular o duodenal está significativamente elevado (riesgo durante toda la vida del 4-12%). La incidencia de neoplasias malignas extraintestinales es mayor en la PAF, como hepatoblastoma en pacientes jóvenes (1,6% antes de los 5 años de edad) y cáncer folicular o papilar de tiroides en adolescentes.

Las *manifestaciones extraintestinales* de PAF pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse al final de la infancia. Las lesiones pueden ser una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores desmoides, quistes epidermoides, osteomas, fibromas y lipomas. Muchos de estos tumores benignos de partes blandas aparecen antes del desarrollo de los pólipos intestinales. La expresión de los hallazgos extraintestinales puede depender de la localización de la mutación en el gen *APC.*

Otros síndromes asociados con mutaciones del gen *APC* son el síndrome de Gardner, que suele caracterizarse por múltiples pólipos colorrectales, tumores desmoides y neoplasias de partes blandas, como fibromas, osteomas (por lo general, mandibulares), quistes epidermoides y lipomas. El síndrome de Gardner se consideró en el pasado una entidad clínica específica, pero comparte muchas características con la PAF. Hasta el 20% de los pacientes con PAF presentan las manifestaciones extraintestinales clásicas que se asociaron en su momento con el síndrome de Gardner. Algunos (aunque no todos) los casos de *síndrome de Turcot* también se relacionan con el gen *APC.* Estos pacientes presentan poliposis colorrectal y tumores primarios encefálicos (meduloblastoma). La PAF atenuada se caracteriza por un riesgo muy aumentado de cáncer colorrectal, pero con menos pólipos que la PAF clásica (media, 30 pólipos). El promedio de edad cuando se diagnostica el cáncer en esta forma de PAF es de 50-55 años. Los tumores GI altos y las manifestaciones pueden estar presentes, pero son menos habituales.

La presentación clínica de la PAF es variable. Los pólipos suelen ser sésiles, de tamaño variable y asintomáticos al principio. Si aparecen síntomas, pueden consistir en rectorragia (posiblemente con anemia secundaria), retortijones y diarrea. La existencia de síntomas en el momento de la presentación no se correlaciona con los cambios malignos. El diagnóstico debería sospecharse a partir de los antecedentes familiares y la realización posterior de una colonoscopia lo confirma. El estudio histológico de los pólipos biopsiados muestra una arquitectura adenomatosa (a diferencia de los pólipos inflamatorios o adenomatosos que se observan en otros síndromes de poliposis), con grados variables de displasia. Se dispone de pruebas genéticas de las mutaciones del gen *APC,* y los pacientes índice deberían someterse a ellas. Si se identifica una mutación, se debería efectuar un cribado en los familiares afectados y habría que ofrecer un consejo genético adecuado. Si el paciente índice no muestra una mutación definida, los familiares se pueden someter a pruebas genéticas, que podrían identificar mutaciones de novo del gen *APC.* Los niños en quienes se identifiquen estas mutaciones deben someterse a una monitorización cuidadosa, con colonoscopia cada 1-2 años. Cuando se identifican pólipos, debería realizarse una colonoscopia anual. Los pacientes también deberían someterse a una endoscopia alta después de que aparezcan pólipos colónicos para monitorizar la aparición de lesiones gástricas y, sobre todo, duodenales.

El tratamiento de la PAF requiere una proctocolectomía profiláctica para evitar un cáncer. Los procedimientos de *pull-through* ileoanales restauran la continuidad intestinal, con un resultado funcional aceptable. La resección debería llevarse a cabo una vez que la poliposis sea extensa (>20-30) o alrededor de los 15 años. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el sulindaco, y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, como el celecoxib, podrían inhibir la progresión de los pólipos. Sin embargo, no se han establecido directrices y su eficacia a la hora de prevenir la malignización de los pólipos existentes se desconoce.

Carcinoma

Los carcinomas primarios del intestino delgado o del colon son excepcionales en los niños. El desarrollo de un adenocarcinoma en la adolescencia o la edad adulta precoz suele asociarse con una predisposición genética o un síndrome como la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el carcinoma de colon no poliposo hereditario, el SPJeg, la exposición a la radiación o los trastornos intestinales inflamatorios como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

El carcinoma colorrectal, aunque es infrecuente (incidencia publicada de 1 caso por 1.000.000 de personas menores de 19 años), es el carcinoma GI primario más común en la infancia. Muchos casos son espontáneos (es decir, no se asocian con una predisposición genética ni un síndrome). Desde el punto de vista histológico, los tumores tienden a ser poco diferenciados y con una anatomía patológica agresiva. Los pacientes pueden estar asintomáticos, o presentar signos y síntomas inespecíficos, como dolor abdominal, estreñimiento y vómitos. El retraso diagnóstico es frecuente. Muchos pacientes debutan con una enfermedad de estadio avanzado, con metástasis micro- o macroscópicas en el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica es la modalidad terapéutica principal, aunque en los casos de presentación diferida y en la enfermedad de estadio avanzado, la resección completa puede ser imposible. La quimioterapia y la radioterapia tienen un papel limitado en los pacientes con enfermedad metastásica.

OTROS TUMORES GASTROINTESTINALES

Linfoma

El linfoma es la neoplasia maligna GI más frecuente de la población pediátrica. Alrededor del 30% de los niños con linfoma no Hodgkin (LNH) tienen tumores abdominales. Los pacientes con inmunodepresión tienen una mayor incidencia de linfoma. Los trastornos predisponentes son el VIH/SIDA, la agammaglobulinemia, la enfermedad celíaca crónica y el trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El linfoma puede aparecer en cualquier lugar del tubo GI, pero es más frecuente en la región ileocecal y en la porción distal del intestino delgado. Los síntomas de presentación consisten en dolor abdominal de tipo cólico, vómitos, obstrucción o masa

palpable. El linfoma debería sospecharse en pacientes mayores de 3 años que presenten invaginación. El tratamiento consiste en una combinación de resección quirúrgica y quimioterapia, dependiendo de la magnitud de la carga tumoral.

Hiperplasia nodular linfoide

Los folículos linfoides de la lámina propia y la submucosa del intestino suelen agregarse en las placas de Peyer, sobre todo en el íleon distal. Estos folículos pueden volverse hiperplásicos, formando nódulos que sobresalen a la luz intestinal durante las épocas de proliferación linfoide durante el desarrollo, como la primera infancia y la adolescencia. Algunas etiologías sugeridas son infecciosas (por lo general *Giardia*), alérgicas o inmunológicas. La hiperplasia nodular linfoide (HNL) se ha descrito en lactantes con enterocolitis secundaria a sensibilidad a las proteínas dietéticas. Este fenómeno también se ha descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Castleman. Los pacientes pueden estar asintomáticos o, sobre todo en casos de inmunodeficiencia, pueden presentar dolor abdominal, rectorragia, diarrea o invaginación. La HNL suele resolverse de forma espontánea. No es probable que el uso de antiinflamatorios o de dietas de eliminación modifique la evolución clínica, aunque en los casos de dolor intenso o hemorragia, los corticoides pueden ser eficaces.

Tumor carcinoide

Los carcinoides son tumores neuroendocrinos de las células enterocromafines que pueden aparecer en todo el tubo GI, pero en los niños suelen observarse en el apéndice. Su diagnóstico suele ser accidental durante una apendicectomía. La resección completa de los tumores pequeños (<1 cm) con márgenes quirúrgicos libres es curativa. Los tumores apendiculares >2 cm obligan a realizar una resección quirúrgica adicional, por lo general una hemicolectomía derecha. Los tumores carcinoides extraapendiculares (intestino delgado, recto, estómago) son más propensos a metastatizar. Un tumor carcinoide metastásico intrahepático puede causar un síndrome carcinoide. El tumor sintetiza serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP) o histamina y las concentraciones elevadas de estas sustancias provocan retortijones, diarrea, trastornos vasomotores (rubefacción), broncoconstricción e insuficiencia cardiaca derecha. El diagnóstico se confirma por la elevación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario. El alivio sintomático de los síntomas carcinoides puede lograrse con la administración de los análogos de la somatostatina (octreotida).

Leiomioma

Los leiomiomas son tumores benignos infrecuentes que pueden aparecer en cualquier lugar del tubo GI, aunque son más habituales en el estómago, el yeyuno o el íleon distal. La edad de presentación es variable, desde el periodo neonatal hasta la adolescencia. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar una masa abdominal, obstrucción, invaginación, vólvulo o dolor y hemorragia por necrosis central del tumor. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Desde el punto de vista anatomopatológico, estos tumores pueden ser difíciles de distinguir de los leiomiosarcomas malignos. Los tumores de músculo liso aparecen con una incidencia mayor en niños con VIH o en los que requieren inmunosupresión después de un trasplante.

Tumores de las células estromales gastrointestinales

Los tumores de las células estromales gastrointestinales (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*) son tumores mesenquimatosos intestinales que probablemente deriven de las células intersticiales de Cajal o de sus precursores. Desde el punto de vista histológico, puede que se diagnostiquen como tumores originados del músculo liso o de las células neurales. La Organización Mundial de la Salud reconoció los GIST en 1990 como una neoplasia específica. Por lo general, los GIST aparecen en adultos, después de la 3.ª década de vida. También se han descrito casos pediátricos, por lo general en adolescentes, con un predominio femenino. En la población pediátrica, los tumores se observan con más frecuencia en el estómago, aunque pueden aparecer en cualquier localización del tubo GI o incluso en el mesenterio o el epiplón. Muchos pacientes (~45%) presentan una enfermedad metastásica sobre todo a los ganglios linfáticos, aunque también se producen metástasis al peritoneo o al hígado. Los pacientes pueden estar asintomáticos durante años o décadas, o pueden presentar una masa abdominal, hemorragia digestiva baja u obstrucción. El tratamiento consiste en una resección quirúrgica de la enfermedad local. Las tasas de recurrencia son altas y se recomienda una vigilancia postoperatoria precoz. Los GIST que aparecen en adultos suelen asociarse a una mutación del oncogén *KIT*. Esta mutación se observa con menos frecuencia en los GIST pediátricos (aproximadamente el 15%). El tratamiento adyuvante de las lesiones *KIT*$^+$ consiste en imatinib o sunitinib, inhibidores de la tirosincinasa disponible en forma de tratamiento oral. Los pacientes con enfermedad persistente o metástasis podrían beneficiarse del tratamiento.

Tumores vasculares

Las malformaciones vasculares y los hemangiomas son infrecuentes en los niños. La presentación habitual es una rectorragia indolora, que puede ser crónica o aguda, con una hemorragia masiva o incluso mortal. No suele haber síntomas asociados, aunque se han descrito casos de invaginación. En la mitad de los pacientes coexisten hemangiomas cutáneos o telangiectasias. Estas lesiones pueden asociarse a un síndrome de nevo azul en tetina de goma o a una telangiectasia hemorrágica hereditaria y a otros síndromes. Alrededor de la mitad de estas lesiones se sitúan en el colon y pueden identificarse en la colonoscopia. Durante los episodios de hemorragia aguda, la hemorragia puede localizarse mediante gammagrafías con eritrocitos marcados, angiografía mesentérica o endoscopia. La hemorragia colónica puede controlarse mediante endoscopia. La intervención quirúrgica solo se requiere de forma ocasional para lesiones aisladas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 373

Hernias inguinales

John J. Aiken

Las hernias inguinales son una de las afecciones más habituales que se observan en la práctica pediátrica, con una incidencia global del 0,8-4,5% en recién nacidos a término y en niños. Esta cifra asciende a casi el 30% en neonatos prematuros y de peso bajo al nacer (<1 kg). La reparación de la hernia inguinal congénita es el procedimiento quirúrgico que se realiza con más frecuencia en cirugía pediátrica. La frecuencia de esta afección, junto con su morbilidad potencial de lesión isquémica del intestino, el testículo o el ovario, hace que el diagnóstico y el tratamiento apropiados sean un aspecto esencial de la labor cotidiana de los pediatras y los cirujanos pediátricos. La mayoría de las hernias inguinales en los lactantes y niños corresponde a hernias **indirectas congénitas** (99%) como consecuencia de un proceso vaginal (PV) permeable, una evaginación del peritoneo en el área inguinal importante en el descenso testicular. En raras ocasiones, existe algún defecto/deficiencia en la musculatura de la pared abdominal en las hernias inguinales indirectas. Las hernias inguinales son más frecuentes en varones que en mujeres (proporción 8:1), pero las mujeres tienen una incidencia mayor de hernias inguinales bilaterales (~25%) respecto a los varones (~12%). En los niños se observan otros dos tipos de hernia inguinal de forma infrecuente: **directas** o adquiridas (0,5-1%) y **femorales** (<0,5%). Las hernias femorales son mucho más frecuentes en mujeres (proporción 2:1). Alrededor de la mitad de las hernias inguinales se manifiestan clínicamente en el primer año de vida, la mayoría en los primeros 6 meses. La incidencia de incarceración en las hernias no tratadas es del 6-18% en todas las edades. El riesgo de incarceración es máximo en la lactancia. Algunas publicaciones han descrito tasas de incarceración del 30-40% en el primer año de vida, lo que requiere una identificación y reparación quirúrgica rápidas para minimizar la morbilidad y las complicaciones relacionadas con la incarceración y la estrangulación. La reparación laparoscópica de la hernia (RLH) ha surgido cada vez más en muchos centros como una alternativa eficaz a la reparación abierta de la hernia (RAH) tradicional.

EMBRIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las hernias inguinales indirectas en los lactantes y niños son congénitas y se deben a una interrupción del desarrollo embrionario, el fracaso de la obliteración del PV, y no a una debilidad de la musculatura de la pared abdominal. La anatomía pertinente del desarrollo de la hernia inguinal indirecta congénita se relaciona con el desarrollo de las gónadas y con el descenso del testículo, a través del conducto inguinal, hacia el interior del escroto al final de la gestación. Los testículos descienden desde la cresta

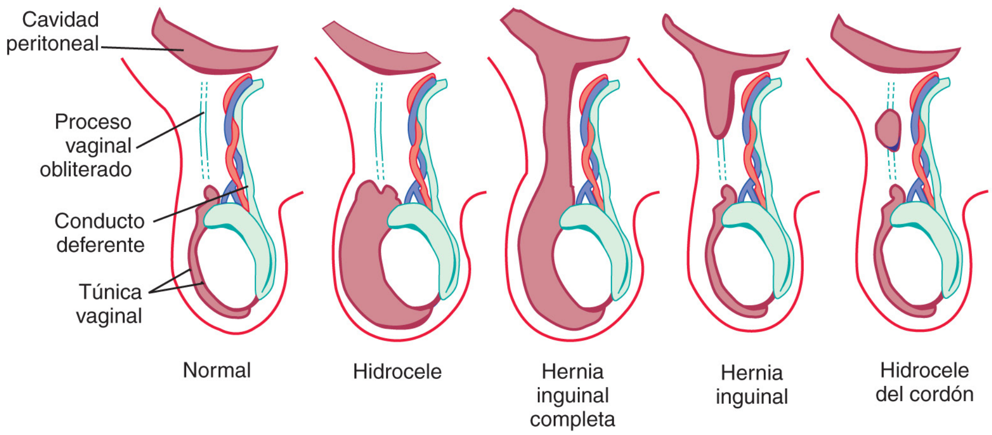

Fig. 373.1 Hernia e hidroceles. *(Modificada de Scherer LR III, Grosfeld JL: Inguinal and umbilical anomalies,* Pediatr Clin North Am *40:1121–1131, 1993.)*

urogenital, en el retroperitoneo, al área del anillo interno hacia la semana 28 de gestación. El descenso final del testículo al escroto se produce en una etapa avanzada de la gestación, entre las semanas 28 y 36, guiado por el PV y el gubernaculum. El PV es una evaginación del peritoneo en la región inguinal, se halla presente en el feto en desarrollo en la semana 12 de gestación y se desarrolla lateral a los vasos epigástricos inferiores y desciende en sentido anterior junto con el cordón espermático en el interior de la fascia cremastérica a través del anillo inguinal interno. El testículo acompaña al PV en su salida del abdomen y descenso hacia el escroto. El gubernaculum testis, formado a partir del mesonefros (riñón en desarrollo) se fija al polo inferior de los testículos y los dirige a través del anillo inguinal interno y del conducto inguinal hasta el escroto. El testículo pasa a través del conducto inguinal en unos pocos días, pero tarda unas 4 semanas en migrar desde el anillo externo hasta su posición final en el escroto. Las estructuras similares a un cordón del gubernaculum en ocasiones pasan a localizaciones ectópicas (periné o región perineal), lo que da lugar a testículos ectópicos.

En las últimas semanas de gestación, o poco después del parto, las capas del PV suelen fusionarse entre sí y obliteran la comunicación desde la cavidad peritoneal a través del conducto inguinal hasta el testículo. El PV también se oblitera a nivel distal justo por encima de los testículos y la porción de PV que rodea a la gónada se convierte en la túnica vaginal. En las mujeres, el PV se oblitera antes, alrededor de los 7 meses de gestación, lo que explica por qué ellas tienen una incidencia mucho menor de hernia inguinal. El cierre adecuado del PV *sella* eficazmente la abertura entre la cavidad abdominal y la región inguinal, lo que deja confinadas las vísceras abdominales en la cavidad abdominal. La ausencia del cierre del PV permite que líquido o vísceras escapen de la cavidad abdominal al conducto inguinal extraabdominal y explica diversas anomalías inguinoescrotales observadas a menudo en la lactancia y la infancia. La involución del PV izquierdo precede a la del derecho, lo que concuerda con la mayor incidencia de hernias inguinales indirectas derechas (60%).

Los ovarios también descienden a la pelvis desde la cresta urogenital, pero no salen de la cavidad abdominal. La porción craneal del gubernaculum en las mujeres se diferencia en el ligamento ovárico, y la cara inferior se convierte en el ligamento redondo, que pasa a través del anillo interno y termina en los labios mayores. El PV en las mujeres también se denomina conducto de Nuck.

Las hormonas androgénicas producidas por el testículo fetal, unos receptores adecuados en el órgano diana y factores mecánicos tales como un aumento de la presión intraabdominal, se combinan para regular el descenso completo del testículo. Los testículos y las estructuras del cordón espermático (vasos espermáticos y conducto deferente) se localizan en el retroperitoneo, pero se ven afectados por aumentos de la presión intraabdominal como consecuencia de su inserción íntima al PV en descenso. El nervio genitofemoral tiene también un papel destacado: inerva el músculo cremáster, que se desarrolla en el interior del gubernaculum, y una división experimental o la lesión de ambos nervios en el feto evita el descenso testicular. También se ha propuesto que la ausencia de la regresión del músculo liso (presente para proporcionar la fuerza para el descenso testicular) interviene en el desarrollo de hernias inguinales indirectas. Varios estudios han investigado los genes implicados en el control del descenso testicular para evaluar su papel en el cierre del PV permeable, por ejemplo el factor de crecimiento hepatocitario y el péptido del gen relacionado con la calcitonina. A diferencia de las hernias del adulto, no parece haber ninguna deficiencia de la síntesis de colágeno asociada con las hernias inguinales infantiles (fig. 373.1).

Una **hernia inguinal directa** se produce por una debilidad de la musculatura de la pared abdominal en la región inguinal, en particular del músculo transverso del abdomen, que constituye el suelo del conducto inguinal. Una hernia inguinal directa se origina **medial** a los vasos epigástricos inferiores profundos y se sitúa por fuera de la fascia cremastérica; el saco herniario protruye directamente a través de la pared posterior del conducto inguinal y no a través del anillo externo. La **hernia femoral** se origina medial a la vena femoral y desciende inferior al ligamento inguinal a lo largo del conducto femoral.

Incidencia

La incidencia de las hernias inguinales directas en recién nacidos a término se estima en el 3,5-5,0%. La incidencia de hernia en recién nacidos prematuros y de peso bajo al nacer es considerablemente mayor, del 9-11%, y se acerca al 30% en neonatos de peso muy bajo al nacer (<1.000 g) y prematuros (<28 semanas de gestación). La hernia inguinal es mucho más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción varones/mujeres de alrededor de 8:1. Alrededor del 60% de las hernias inguinales se localizan en el lado derecho, el 30% se localizan a la izquierda y el 10% son bilaterales. La incidencia de hernias bilaterales es mayor en las mujeres (20-40%) y niños pequeños (<2 años). Se ha documentado una incidencia mayor de hernia inguinal congénita en gemelos y en familiares de pacientes con hernia inguinal. En el 11,5% de los pacientes hay antecedentes de otra hernia inguinal en la familia. Las hermanas de las mujeres afectadas tienen el máximo riesgo, con un riesgo relativo de 17,8. En general, el riesgo de los hermanos de un paciente es de alrededor de 4-5, al igual que el riesgo de una hermana de un paciente. Se han sugerido un modelo de umbral multifactorial y una dominancia autosómica dominante con penetrancia incompleta, así como una influencia del sexo como explicación de este patrón de herencia.

La hernia inguinal, el hidrocele escrotal (comunicante y no comunicante) y el hidrocele del cordón espermático son anomalías secundarias a grados diversos de ausencia de cierre del PV. El cierre del PV suele estar incompleto al nacer; el cierre continúa en el periodo posnatal y la tasa de permeabilidad es inversamente proporcional a la edad del niño. Se ha estimado que la tasa de permeabilidad del PV puede llegar a ser del 80% en el momento de nacer y disminuye hasta alrededor del 40% durante el primer año de vida y alrededor del 20% de los varones tienen un PV permeable a los 2 años de edad. La permeabilidad del PV tras el nacimiento es una abertura desde la cavidad abdominal hasta la región inguinal y por tanto representa una hernia potencial, pero no todos los pacientes con esta alteración desarrollarán una hernia clínica. La hernia inguinal se produce cuando el contenido intraabdominal escapa de la cavidad abdominal y entra en la región inguinal a través de un PV permeable. En función del grado de permeabilidad del PV, la hernia puede estar confinada en la región inguinal o descender al escroto. La ausencia completa de la obliteración del PV predispone a una hernia inguinal completa caracterizada por una protrusión de contenido abdominal al interior del conducto inguinal con

Tabla 373.1	Factores predisponentes para las hernias

- Prematuridad
- Urogenitales
  - Criptorquidia
  - Extrofia de la vejiga o de la cloaca
  - Genitales ambiguos
  - Hipospadias/epispadias
- Aumento del líquido peritoneal
  - Ascitis
  - Derivación ventriculoperitoneal
  - Catéter de diálisis peritoneal
- Aumento de la presión intraabdominal
  - Reparación de defectos de la pared abdominal
  - Ascitis grave (quilosa)
  - Peritonitis meconial
- Enfermedad respiratoria crónica
  - Fibrosis quística
- Enfermedades del tejido conjuntivo
  - Síndrome de Ehlers-Danlos
  - Síndrome de Hunter-Hurler
  - Síndrome de Marfan
  - Mucopolisacaridosis

extensión al escroto. La obliteración del PV distalmente (alrededor del testículo) con persistencia proximal da lugar a la hernia inguinal directa clásica con un bulto en el conducto inguinal.

Un **hidrocele** se produce cuando solo entra líquido en el PV permeable. La hinchazón puede existir solamente en el escroto (hidrocele escrotal), únicamente a lo largo del cordón espermático en la región inguinal (hidrocele del cordón espermático), o desde el escroto hasta el conducto inguinal e incluso al interior del abdomen (hidrocele abdominoescrotal). Un hidrocele se denomina **hidrocele comunicante** si muestra fluctuación en tamaño, y aumenta con frecuencia después de la actividad y se reduce en otros momentos, cuando el líquido se descomprime hacia la cavidad peritoneal a menudo tras situarse en decúbito supino. En ocasiones, los hidroceles en los niños mayores siguen a un traumatismo, inflamación, torsión del apéndice testicular o tumores que afectan al testículo.

Aunque se desconocen las razones de la ausencia de cierre del PV, este es más frecuente en los casos con testículo no descendido (criptorquidia) y prematuridad. Además, la persistencia continuada del PV es dos veces más frecuente en el lado derecho, presumiblemente relacionada con un descenso posterior del testículo derecho e interferencia por la vena cava inferior y la vena ilíaca externa en desarrollo. Los factores de riesgo identificados como contribuyentes a la ausencia de cierre del PV y al desarrollo de la hernia inguinal congénita se enumeran en la tabla 373.1. Los pacientes con fibrosis quística tienen una incidencia de alrededor del 15% de hernia inguinal, que se atribuye a una alteración de la embriogénesis de las estructuras del conducto de Wolf causante de una ausencia del conducto deferente e infertilidad en los varones con esta afección. Hay también una mayor incidencia de hernia inguinal en pacientes con **síndrome de feminización testicular** y otros trastornos del desarrollo sexual. La tasa de recidiva después de la reparación de una hernia inguinal en pacientes con un trastorno del tejido conjuntivo se aproxima al 50%, y a menudo el diagnóstico de trastornos del tejido conjuntivo en los niños se debe al estudio después del desarrollo de una hernia inguinal recidivante.

Presentación clínica y diagnóstico

Una hernia inguinal suele manifestarse como un bulto o una masa intermitente y asintomática en la región inguinal o el escroto. En la mayoría de los casos, se observa en la exploración física rutinaria o la aprecia un progenitor; la observación después del baño o de la micción es lo habitual. En las mujeres, la masa suele presentarse en la porción superior de los labios mayores. A veces, el bulto o la masa es más visible en los momentos de irritabilidad o cuando aumenta la presión intraabdominal (llanto, esfuerzo, tos). La mayoría de las hernias inguinales se presentan clínicamente en los niños pequeños, alrededor del 50% en el primer año y la mayoría son asintomáticas u oligosintomáticas. La historia clásica obtenida de los padres es la de una hinchazón intermitente en las ingles, los labios o el escroto, que se reduce de forma espontánea pero que va aumentando de tamaño o se hace más persistente y más difícil de reducir. En la exploración física, los **signos característicos** son: presencia de una masa firme y lisa que emerge a través del anillo inguinal externo lateral al tubérculo púbico y que aumenta de tamaño al incrementar la presión intraabdominal. Cuando el niño se relaja, la hernia suele reducirse de forma espontánea o mediante presión suave, primero hacia atrás para liberarla del anillo externo y después hacia arriba, hacia la cavidad peritoneal. En los varones, el saco herniario contiene intestino; las lactantes de sexo femenino suelen tener en el saco herniario un ovario y la trompa de Falopio.

El diagnóstico de hernia inguinal es clínico y suele realizarse por la anamnesis y la exploración física. Los métodos utilizados para mostrar la hernia en la exploración varían en función de la edad del niño. Si este es tranquilo, se puede hacer que contraiga los músculos abdominales estirándole en posición supina en la cama con las piernas extendidas y los brazos alzados por encima de la cabeza. La mayoría de los lactantes forcejean para liberarse, con lo que aumenta la presión intraabdominal y se exterioriza la hernia. A los niños mayores se les puede pedir que hagan la maniobra de Valsalva inflando un globo o tosiendo. La exploración del niño de más edad debe realizarse en bipedestación y la exploración después de orinar también puede ser de utilidad. Cuando aumenta la presión intraabdominal, la masa que sobresale es obvia en la inspección de la región inguinal o puede palparse por el dedo explorador invaginando el escroto para palpar en el anillo externo. Otra prueba sutil y menos definitiva es el *signo del guante de seda* que describe la sensación de las capas del saco herniario según se deslizan sobre las estructuras del cordón espermático con desplazamiento del cordón espermático por debajo del dedo índice en el tubérculo del pubis. En ausencia de un relieve, el hallazgo de un mayor grosor de las estructuras del conducto inguinal a la palpación sugiere también el diagnóstico de hernia inguinal. En la exploración, se debe apreciar la posición de los testículos, porque los testículos retráctiles son frecuentes en lactantes y varones pequeños y pueden simular una hernia inguinal con un bulto en la **región del anillo externo.** Dado que en las mujeres alrededor del 20-25% de las hernias inguinales son hernias **deslizantes** (el contenido del saco herniario se adhiere dentro del saco y, por tanto, no es reducible), en el conducto inguinal puede palparse una trompa de Falopio o el ovario en forma de una masa firme, levemente móvil, no dolorosa a la palpación en los labios o en el conducto inguinal. Una hernia **femoral** se manifiesta como una protrusión en la cara medial del músculo, por debajo de la región inguinal y no entra en el escroto ni los labios mayores.

Debido a que la mayoría de las hernias de los niños pequeños se reducen espontáneamente, la exploración física en la consulta puede llevar a error. En los lactantes y los niños con una historia muy sugestiva de hernia inguinal y una exploración física equívoca se puede solicitar una ecografía o bien remitirlos al cirujano pediátrico. La utilización de la laparoscopia diagnóstica se usa cada vez más para evaluar la sospecha de una hernia inguinal, sobre todo en lactantes en los que el riesgo de incarceración y de lesión potencial de los intestinos o los testículos es elevado. En un niño mayor con riesgo bajo de incarceración, puede tranquilizarse a los progenitores e informarles del riesgo bajo de incarceración y de morbilidad. Si existe una hernia inguinal, es previsible que cada vez se observe más. Planificar un periodo de observación es sensato y seguro, y se puede pedir a los progenitores que realicen fotografías digitales en su domicilio si se observa el bulto.

EVALUACIÓN DE LA TUMEFACCIÓN INGUINOESCROTAL AGUDA

Es frecuente en la práctica pediátrica que en un lactante o en un niño aparezca de forma repentina una masa inguinoescrotal junto con dolor/molestias. El diagnóstico diferencial incluye hernia inguinal incarcerada, hidrocele agudo, torsión de un testículo no descendido, infección (epididimitis/orquitis) y linfadenitis inguinal supurativa. Es probable que lo más difícil sea diferenciar entre la hernia inguinal incarcerada y el hidrocele agudo, ya que un lactante o un niño con una hernia inguinal incarcerada pueden tener hallazgos asociados sugestivos de obstrucción intestinal, como dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal, vómitos e interrupción de las defecaciones, y pueden parecer enfermos. Si se realizan radiografías simples, suelen mostrar una distensión intestinal con múltiples niveles hidroaéreos. Los lactantes con hidrocele agudo pueden tener molestias, pero son consolables y toleran las tomas sin signos ni síntomas sugestivos de obstrucción intestinal.

En la exploración del niño con hidrocele escrotal agudo se puede notar una cierta movilidad de la masa. Además, la región inguinal aparece aplanada y la masa está confinada al escroto. En la hernia incarcerada, la masa inguinal no es móvil, y existe un marcado engrosamiento de esta, que asciende desde la masa escrotal por la zona inguinal y que incluye el anillo interno. Un médico experimentado puede realizar una exploración bimanual para ayudar

a diferenciar las anomalías inguinales. El explorador palpa el anillo interno por el recto, al tiempo que con la otra mano aplica una presión suave en la región inguinal sobre dicho anillo. En los casos de una hernia inguinal indirecta, puede palparse una víscera intraabdominal que se extiende a lo largo del anillo interno.

Otro método de evaluación diagnóstica es la **transiluminación** para determinar si la masa contiene solo líquido (hidrocele) o asas intestinales (hernia); sin embargo, hay que tener en cuenta que esta técnica puede ser equívoca porque la pared delgada del intestino del lactante puede ser parecida a la del hidrocele y ambas pueden transiluminarse. Esta es también la razón por la cual no se recomienda la aspiración para determinar los contenidos de una masa inguinal. La **ecografía** puede ayudar a distinguir entre una hernia, un hidrocele y una adenopatía. Es una prueba sencilla y bien tolerada. Se debe establecer un diagnóstico precoz para evitar complicaciones potenciales de una hernia incarcerada, que puede desarrollarse rápidamente. La laparoscopia diagnóstica es una herramienta eficaz y fiable en este marco, pero requiere anestesia general.

La existencia de una adenopatía supurativa en la región inguinal puede confundirse con una hernia inguinal incarcerada. La exploración del área de drenaje de los ganglios linfáticos inguinales regionales puede revelar una lesión cutánea superficial infectada o costrosa. Además, el edema asociado con la linfadenopatía inguinal suele localizarse más abajo y lateral que la masa de una hernia inguinal y puede haber otros ganglios linfáticos asociados en el área. La torsión de un testículo no descendido puede manifestarse como una masa eritematosa y dolorosa en la ingle. La ausencia de una gónada en el escroto homolateral debe sugerir este diagnóstico. Las etiologías infecciosas suelen presentar tumefacción e hipersensibilidad dolorosa del testículo, pero a menudo hay síntomas urinarios asociados y la tumefacción se limita al escroto, sin extensión al conducto inguinal.

Hernia incarcerada

La incarceración es una consecuencia habitual de una hernia inguinal no tratada en los lactantes y se presenta como una masa *irreducible* en el conducto inguinal, el escroto o los labios mayores. Las estructuras contenidas pueden incluir el intestino delgado, el apéndice, el epiplón, el colon, la vejiga o, raras veces, un divertículo de Meckel. En las mujeres, el ovario, la trompa de Falopio, o ambos, se incarceran con frecuencia. Raras veces, el útero en las lactantes puede verse también arrastrado al interior del saco herniario. Una **hernia estrangulada** es aquella que está muy constreñida a su paso por el conducto inguinal y, como consecuencia, su contenido ha sufrido isquemia o se ha gangrenado. La incidencia de incarceración de una hernia inguinal es del 6-18% durante la infancia y el 66% de las hernias incarceradas se producen en el primer año de vida. El máximo riesgo se observa los lactantes menores de 6 meses, con incidencias de incarceración del 25-30%. Las publicaciones difieren, pero muchas señalan que los antecedentes de prematuridad confieren un mayor riesgo de incarceración en el primer año de vida.

Pese a que la incarceración puede tolerarse en adultos durante años, la mayoría de las hernias inguinales no reducibles en niños, a menos que se traten, progresan con rapidez a la *estrangulación* con infarto de los contenidos de la hernia o a obstrucción intestinal. Al principio, la presión sobre las vísceras herniadas deteriora el drenaje linfático y venoso. Esto causa una hinchazón de las vísceras herniadas con mayor compresión del conducto inguinal que provoca, en última instancia, la oclusión total de la irrigación arterial a las vísceras atrapadas. Se producen cambios isquémicos progresivos, que culminan en gangrena y/o perforación de la víscera herniada. También existe riesgo de isquemia testicular por la compresión de los vasos sanguíneos testiculares como consecuencia de la hernia estrangulada. En las mujeres, la herniación/incarceración del ovario le confiere un riesgo de torsión, con la isquemia resultante.

Los síntomas de una hernia incarcerada son irritabilidad, intolerancia a las tomas y distensión abdominal en el lactante, y dolor en los niños mayores. A las pocas horas, el lactante se vuelve inconsolable; la ausencia de gases o de defecación indica una obstrucción intestinal completa. Existe una masa algo tensa, no fluctuante, en la región inguinal, que puede descender al escroto o a los labios mayores. La masa está bien definida, puede ser dolorosa y no se reduce. Con el comienzo de los cambios isquémicos, el dolor se intensifica y los vómitos se hacen biliosos o fecaloideos. Puede observarse sangre en las heces. Por lo general, la masa es muy dolorosa a la palpación y, a menudo, existe edema y enrojecimiento de la piel que la recubre. Los testículos pueden ser normales, mostrar un hidrocele reactivo, o pueden estar hinchados e indurados en el lado afectado por la congestión venosa como consecuencia de la compresión de las venas espermáticas y los vasos linfáticos en el anillo inguinal por la masa herniaria estrangulada. Las radiografías abdominales muestran características de obstrucción intestinal parcial o completa y presencia de gas dentro de los segmentos intestinales incarcerados, que puede verse por debajo del ligamento inguinal o dentro del escroto.

Genitales ambiguos

Los lactantes con problemas de diferenciación sexual suelen presentar hernias inguinales que, a menudo, contienen una gónada y que requieren consideraciones especiales. En las lactantes con hernias inguinales, sobre todo si la presentación consiste en masas inguinales bilaterales, debe sospecharse el **síndrome de feminización testicular,** porque >50% de pacientes con feminización testicular tienen una hernia inguinal (v. cap. 606). A la inversa, la verdadera incidencia de feminización testicular en niñas lactantes con hernias inguinales es difícil de determinar, pero es de alrededor de 1%. En las que tienen fenotipo femenino, si el diagnóstico de feminización testicular se sospecha antes de la intervención, se deben realizar pruebas de detección con un frotis bucal en busca de cuerpos de Barr y una evaluación genética apropiada antes de proceder a reparar la hernia. Asimismo, puede establecerse en ocasiones el diagnóstico en el momento de la operación al identificar una gónada anómala (testículo) dentro del saco herniario, o la ausencia de útero en la laparoscopia o la exploración rectal. En las lactantes normales, el útero se palpa con facilidad como una estructura definida en la línea media por debajo de la sínfisis pubiana en la exploración rectal. El diagnóstico preoperatorio del síndrome de feminización testicular u otros trastornos de la diferenciación sexual, como la disgenesia gonadal mixta y el seudohermafroditismo selectivo, posibilita que la familia reciba consejo, y la gonadectomía debe practicarse a la vez que la reparación de la hernia si está indicada.

Indicaciones quirúrgicas

La presencia de una hernia inguinal en niños constituye una indicación de una reparación quirúrgica, ya que no se resuelve de forma espontánea y la cirugía precoz elimina el riesgo de incarceración y de las posibles complicaciones asociadas, en especial en los primeros 6-12 meses de vida. El momento de la reparación quirúrgica depende de varios factores, como la edad, el estado general del paciente o las enfermedades concurrentes. En los lactantes (<1 año) a término sanos diagnosticados de hernia inguinal, la reparación debe efectuarse con prontitud (2-3 semanas) después del diagnóstico, porque hasta el 70% de las hernias inguinales incarceradas que requieren una cirugía urgente para su reducción y reparación ocurren en lactantes menores de 11 meses. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la reparación herniaria programada (lesión intestinal, atrofia testicular, hernia recurrente, infección de la herida) es baja (alrededor del 1%), pero aumenta hasta el 18-20% cuando la reparación se practica de forma urgente en el momento de la incarceración. La incidencia de atrofia testicular tras la incarceración en lactantes <3 meses de edad es de hasta un 30%. Por tanto, estaría justificada una reparación electiva precoz en los lactantes; se deben tener en cuenta los riesgos anestésicos a la hora de determinar el momento de la cirugía programada para la reparación de una hernia inguinal. Entre los factores de riesgo de apnea después de la anestesia general, hay que citar la prematuridad, las anomalías congénitas múltiples, los antecedentes de apnea y de bradicardia, la enfermedad pulmonar crónica, una edad posconcepcional menor de 60 semanas en el momento de la cirugía y la anemia. Por desgracia, aunque este grupo de pacientes sería ideal para la reparación de la hernia inguinal bajo anestesia regional (raquídea/caudal), dicha reparación en este grupo suele ser técnicamente muy compleja incluso para cirujanos pediátricos experimentados y el éxito es difícil de lograr con técnicas regionales. La ventaja de una técnica regional sobre el resultado se pierde si se requiere una sedación intravenosa adicional. Después de la reparación, se debería observar a los lactantes a término menores de 3 meses y a los prematuros de menos de 60 semanas de edad posconcepcional durante un mínimo de 12 horas en el postoperatorio y, posiblemente, durante toda la noche después de una anestesia general por si desarrollan apnea y bradicardia.

En niños mayores de 1 año, el riesgo de incarceración es menor y la reparación puede programarse con menos urgencia. Para la hernia reducible rutinaria, se debería realizar una cirugía programada poco después del diagnóstico. La reparación programada de la hernia inguinal en niños sanos puede hacerse de forma segura en un contexto ambulatorio, y se espera una recuperación completa en 48 horas. El bloqueo caudal o el bloqueo local del nervio inguinal con anestésicos locales disminuye el dolor postoperatorio y optimiza la recuperación. Los antibióticos profilácticos no se emplean de modo rutinario, salvo si existen afecciones asociadas tales como cardiopatía

congénita o la presencia de una derivación ventriculoperitoneal. *La operación debería realizarse en un centro con la capacidad de ingresar al paciente en una unidad de hospitalización en caso de necesidad si surgen problemas o complicaciones.*

Existe controversia sobre el momento óptimo de la herniorrafia inguinal en los lactantes prematuros y de peso bajo al nacer. En las últimas dos décadas, la mayoría de los cirujanos pediátricos han planificado la reparación de la hernia poco antes del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Este grupo tiene una tasa elevada de incarceración, pero también un riesgo alto de complicaciones postoperatorias relacionadas con la anestesia con la cirugía programada, como apnea, bradicardia, imposibilidad de extubación, inestabilidad hemodinámica (5-10%) e incluso parada cardiorrespiratoria. Además, este grupo también tiene una tasa mayor de complicaciones postoperatorias relacionadas con la cirugía, como infección de la herida (5-10%) y hernia recidivante (10%). En la actualidad, se están realizando estudios para obtener datos basados en la evidencia sobre el momento de la reparación de la hernia inguinal en lactantes prematuros, pero no existe consenso. El tratamiento de cada paciente debe individualizarse, y es importante consultar con los servicios de neonatología y de anestesia pediátrica. La operación de reparación de la hernia inguinal se realiza en la mayoría de los casos bajo anestesia general, pero se puede efectuar con anestesia raquídea/caudal en lactantes seleccionados de alto riesgo en quienes sea preferible evitar la intubación (p. ej., debido a enfermedad pulmonar crónica o a displasia broncopulmonar). En este contexto, la reparación abierta (RAH) es preferible al abordaje laparoscópico, pues se puede realizar con técnicas locales/regionales.

Una hernia irreducible e incarcerada, sin signos de estrangulación, en un paciente clínicamente estable, debe controlarse inicialmente sin cirugía, a menos que haya signos de obstrucción intestinal, peritonitis o inestabilidad hemodinámica, porque el 70-95% de las hernias inguinales incarceradas se reducen con éxito. La reducción manual se realiza mediante una técnica quirúrgica denominada taxis, primero con tracción en sentido caudal y posterior para liberar la masa del anillo inguinal externo, y después hacia arriba para reducir los contenidos de vuelta a la cavidad peritoneal. Los intentos de reducción suelen requerir sedación (intravenosa) y analgésicos, por lo que es fundamental tener una experiencia apropiada con la monitorización y el manejo de la vía aérea. Además, si la reducción de la hernia incarcerada tiene éxito, el lactante puede desarrollar con rapidez somnolencia y apnea, lo que requiere medidas de soporte importantes por un personal experimentado. Otras técnicas recomendadas para ayudar en la reducción no quirúrgica de una hernia inguinal incarcerada son la elevación de la parte inferior del tronco y las piernas. La aplicación breve de una compresa de hielo debe evitarse en los lactantes por el riesgo de hipotermia, pero puede aplicarse durante periodos breves en los niños mayores. Si la reducción tiene éxito pero es difícil, el paciente debe ser observado (varias horas) para asegurarse de que se toleran las tomas y no hay preocupación de haber reducido un intestino necrótico; afortunadamente, esto es bastante inusual. Debido al riesgo de incarceración recidivante precoz después de una reducción satisfactoria, se recomienda realizar la herniorrafia después de un breve periodo (1-4 días), ya que para entonces el edema es menor, la manipulación del saco es más fácil y el riesgo de complicaciones se reduce.

Si la hernia inguinal no se puede reducir, o si se sospecha una reducción incompleta, se debería realizar la reducción quirúrgica de forma urgente. Además, en cualquier paciente que presente una historia prolongada de incarceración de una hernia inguinal, signos de irritación peritoneal, u obstrucción del intestino delgado, se debería realizar de forma urgente una intervención con reducción y reparación quirúrgicas de la hernia. El tratamiento inicial consta de sondaje nasogástrico, líquidos intravenosos y administración de antibióticos de amplio espectro. Cuando se ha corregido el desequilibrio hidroelectrolítico y el estado del niño es satisfactorio, se realiza la exploración. En la práctica actual, el abordaje laparoscópico puede tener ventajas, pues la insuflación de la cavidad abdominal expande el anillo interno, lo que puede ayudar a la reducción de la víscera incarcerada, además de permitir la visualización de la víscera en busca de una posible lesión isquémica y/o perforación. El riesgo de complicaciones postoperatorias, como atrofia testicular, isquemia intestinal, infecciones de la herida y recidiva de la hernia es mayor después de la reparación urgente de la hernia inguinal, de un 4,5-33% frente al 1% en las reparaciones programadas de la hernia en lactantes a término sanos.

Una presentación frecuente en las mujeres es un ovario irreducible en la hernia inguinal en una paciente por lo demás asintomática. La masa inguinal es blanda e indolora a la exploración suave y no existe tumefacción ni edema, por lo que no hay datos sugestivos de estrangulación. Esto es una hernia *deslizante,* con la trompa de Falopio y el ovario unidos a la pared del saco herniario, lo que impide la reducción a la cavidad abdominal. Los intentos demasiado entusiastas de reducir la hernia no están justificados y pueden ser perjudiciales para la trompa y para el ovario. En esta situación se desconoce el riesgo de que la incarceración, que se debe en la mayoría de los casos a la torsión del ovario, cause una estrangulación. La mayoría de los cirujanos pediátricos recomienda la reparación programada de la hernia a las 24-48 horas.

El aspecto necrótico de los ovarios y los testículos en la cirugía no indica siempre una lesión irreversible ni predice la funcionalidad futura. Muchos estudios han señalado que, incluso cuando los ovarios tienen un aspecto isquémico persistente después de liberar la incarceración y de resolver la torsión, la mayoría de ellos, si se preservan, se recuperarán y mostrarán signos de desarrollo folicular. De forma similar, los testículos de aspecto isquémico después de aliviar la incarceración sobreviven hasta en el 50% de los casos. La atrofia testicular se produce en el 2,5-15% de las hernias incarceradas. Debido a la posibilidad de que se mantenga la funcionalidad, en la actualidad se recomienda evitar la resección testicular a menos que exista una necrosis evidente.

Reparación abierta de la hernia inguinal

La técnica abierta para la reparación programada de la hernia inguinal en lactantes y niños ha sido el estándar de asistencia desde su introducción hace más de 50 años. La operación se realiza a través de una pequeña incisión (2-3 cm) en el pliegue cutáneo inguinal. El procedimiento consiste en la apertura del conducto inguinal, la reducción de los contenidos del saco herniario (si está presente), la separación cuidadosa de dicho saco de las fibras del músculo cremáster, de los vasos del cordón y del conducto deferente para evitar la lesión de estas estructuras en el conducto inguinal, la sección del saco herniario y su ligadura alta en el anillo interno, lo que evita la protrusión del contenido abdominal en el conducto inguinal. El hidrocele comunicante se trata con la misma técnica, la separación de las estructuras del cordón espermático del saco herniario, la ligadura alta de la porción proximal de dicho caso y la apertura de la porción distal del saco para liberar el hidrocele. En los niños mayores que tienen un hidrocele no comunicante, el abordaje puede realizarse mediante una incisión escrotal, evitando la manipulación de los vasos del cordón espermático y del conducto deferente. La reparación abierta de la hernia inguinal tiene una tasa baja de recidiva, de lesión del conducto deferente y de atrofia testicular (~1-2%).

En las mujeres, la reparación quirúrgica es técnicamente más sencilla porque se puede ligar el saco herniario y el ligamento redondo sin temor a lesionar el ovario y sus vasos, que suelen permanecer en el abdomen. El saco herniario y el ligamento redondo se seccionan de su inserción distal en los labios mayores, se disecan en su parte proximal separándolos de las fibras del músculo cremáster hacia el anillo interno y se realiza su ligadura alta en el anillo interno. En las lactantes, la apertura del saco para visualizar el ovario y la trompa de Falopio puede ayudar a evitar la lesión de estas estructuras durante la ligadura con sutura del saco y también permite descartar un síndrome de feminización testicular. Si el ovario y la trompa de Falopio se hallan en el interior del saco y no se pueden reducir, lo más habitual es ligar con sutura el saco distalmente a estas estructuras y cerrar el anillo interno después de haber reducido el saco y su contenido a la cavidad abdominal.

Reparación laparoscópica de la hernia inguinal

Aunque la reparación abierta clásica de la hernia inguinal es la técnica más habitual, la mayoría de los cirujanos pediátricos realizan la reparación laparoscópica (RLH). Se han descrito varias técnicas, tanto transperitoneales como preperitoneales, dependiendo de las preferencias del cirujano. Al igual que en la técnica abierta, el procedimiento laparoscópico consiste básicamente en la ligadura alta del saco herniario inguinal indirecto (PV) en el anillo interno para evitar la protrusión de las vísceras abdominales en el conducto inguinal. La técnica laparoscópica permite confirmar el diagnóstico, así como la inspección del lado contralateral en busca de una hernia o de un PV permeable (hernia potencial). Las ventajas de la reparación laparoscópica (RLH) en comparación con la reparación abierta (RAH) son un mejor resultado estético, una hospitalización más corta, una recuperación más rápida y una mayor capacidad de visualizar y reparar una hernia contralateral.

En la RLH, el conducto inguinal no se explora y las estructuras del cordón espermático no se manipulan, lo que puede disminuir el riesgo para los vasos testiculares o el conducto deferente, en particular en los pacientes más jóvenes. Los inconvenientes de la RLH en los lactantes y los niños más pequeños son el mayor riesgo asociado con la anestesia general, los posibles efectos hemodinámicos de la insuflación abdominal (acidosis) y las dificultades técnicas de la RLH. Los tiempos quirúrgicos han sido

similares con la RAH y la RLH; sin embargo, existe una gran variabilidad con la RLH según la experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico. Los procedimientos laparoscópicos deberían realizarse siempre de forma rápida y con presiones de insuflación bajas para evitar el riesgo de compromiso respiratorio y de desarrollo de acidosis. El dolor postoperatorio en ambas técnicas se trata con paracetamol oral durante 24-48 h; los niños mayores pueden requerir un periodo breve de opiáceos postoperatorios. En un estudio prospectivo y aleatorizado, el abordaje laparoscópico se asoció a menos dolor y a una percepción de los progenitores de una recuperación más rápida y de un mejor aspecto estético de la herida. En la actualidad, los resultados, las tasas de recidiva, los parámetros de recuperación, las complicaciones y la satisfacción de la familia parecen similares para ambos abordajes (RAH y RLH), y no se dispone de evidencia para recomendar uno respecto al otro.

Exploración inguinal contralateral

La mayoría de los niños (85%) presentan una hernia inguinal unilateral. Existe controversia respecto a cuándo proceder a la exploración de la ingle contralateral. El único objetivo de la exploración contralateral es evitar la aparición de una hernia en dicho lado en una fecha posterior. Las ventajas de la exploración contralateral consisten en evitar la ansiedad de los padres y, posiblemente, una segunda anestesia, el coste de la cirugía adicional y los riesgos de incarceración contralateral. Los inconvenientes son la posible lesión de los vasos del cordón espermático, del conducto deferente y de los testículos, el aumento del tiempo quirúrgico y de anestesia y el hecho de que, en muchos lactantes, es un procedimiento innecesario.

Con la introducción de las técnicas mínimamente invasivas y de la laparoscopia, gran parte del debate sobre la exploración inguinal contralateral se ha resuelto, pues la laparoscopia permite la evaluación del lado contralateral sin el riesgo de lesionar las estructuras del cordón espermático ni del testículo. Cuando se realiza una RAH, el laparoscopio puede introducirse a través de una incisión umbilical, o se puede pasar un endoscopio oblicuo de 30 o 70 grados a través del saco herniario abierto del lado afectado antes de su ligadura. Si se muestra la permeabilidad del lado contralateral, el cirujano puede proceder a la reparación bilateral de la hernia; en caso contrario, se evitan la exploración y las posibles complicaciones. Cuando se realiza una RLH, el lado contralateral se visualiza con facilidad. El inconveniente de este abordaje engloba los riesgos inherentes de la laparoscopia y que con ella no se puede diferenciar entre un PV permeable y una hernia verdadera (figs. 373.2 y 373.3). En caso de lactantes y niños con factores de riesgo para desarrollar hernia inguinal o con cuadros médicos que aumentan el riesgo derivado de la anestesia general, debe mantenerse un umbral bajo para la exploración contralateral sistemática.

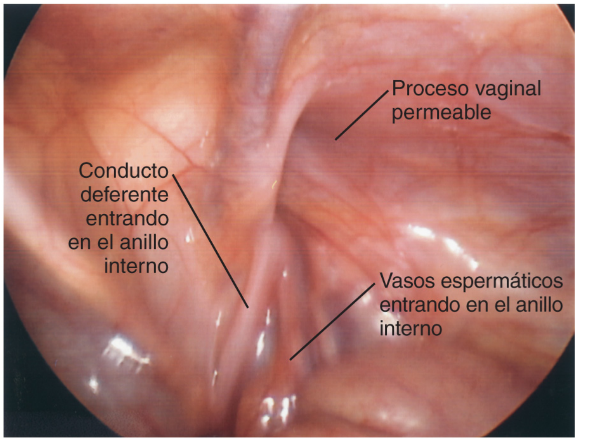

Fig. 373.2 Imagen laparoscópica de un proceso vaginal permeable en el lado derecho.

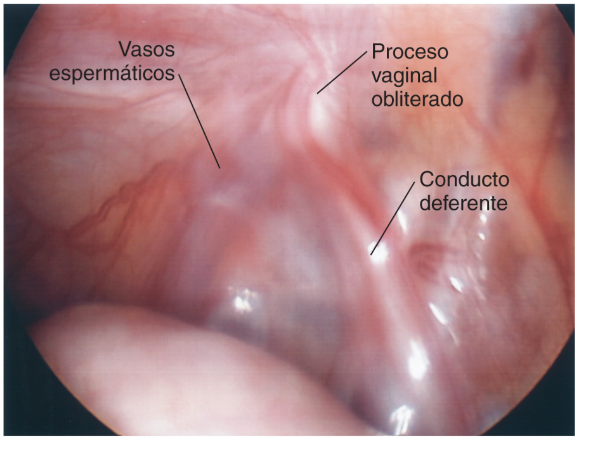

Fig. 373.3 Imagen durante una laparoscopia diagnóstica de un proceso vaginal obliterado en el lado izquierdo.

HERNIA INGUINAL DIRECTA

Las hernias inguinales directas son raras en niños (alrededor del 0,5-1%). Aparecen como masas en la ingle que se extienden hacia los vasos femorales con el ejercicio o la prensa abdominal. La etiología radica en un defecto o debilidad muscular en el suelo del conducto inguinal, *medial* respecto de los vasos epigástricos. Por tanto, las hernias inguinales directas en niños suelen considerarse problemas adquiridos. En un tercio de los casos, el paciente tiene antecedentes de una reparación anterior de hernia indirecta en el lado de la directa, lo que sugiere una posible hernia directa no detectada en la primera cirugía, o una lesión de los músculos del suelo del conducto inguinal en el momento de la primera herniorrafia. Los pacientes con **trastornos del tejido conjuntivo,** como el síndrome de Ehlers-Danlos o el síndrome de Marfan, y mucopolisacaridosis, como el síndrome de Hunter-Hurler, tienen un mayor riesgo de desarrollar hernias inguinales directas, al margen de o tras la reparación de una hernia inguinal indirecta.

La reparación quirúrgica consiste en el refuerzo del suelo del conducto inguinal y se han descrito muchas técnicas estándar, parecidas a las técnicas reparadoras utilizadas en los adultos. La reparación puede efectuarse por una incisión limitada y, por consiguiente, la RLH no ofrece ventaja significativa alguna. La recidiva tras la reparación, en contraste con lo que ocurre en adultos, es excepcional. Debido a que la zona de debilidad muscular suele ser pequeña y los tejidos pediátricos tienen mayor elasticidad, la reparación primaria suele ser posible. En niños, la reparación de la hernia directa rara vez requiere material protésico (malla) u otros abordajes como la reparación preperitoneal. Los niños mayores con una hernia inguinal directa y un trastorno del tejido conjuntivo pueden ser la excepción, y un abordaje laparoscópico y material protésico en dichos casos pueden ser útiles en la reparación.

HERNIA FEMORAL

Las hernias femorales son raras en niños (<1% de las hernias inguinales pediátricas) y son más frecuentes en el sexo femenino, con una proporción de 2:1). Son excepcionales en la lactancia y aparecen por lo general en niños mayores. Se cree que son un defecto adquirido en la mayoría de los casos. Las hernias femorales representan una protrusión a través del conducto femoral. La protrusión de la hernia femoral se localiza por debajo del ligamento inguinal y se suele proyectar hacia la cara medial de la zona proximal del muslo. En la exploración física o en el momento de la reparación de la hernia indirecta, las hernias femorales suelen pasar más inadvertidas que las hernias directas. La reparación de una hernia femoral implica el cierre del defecto en el conducto femoral, suturando generalmente el ligamento inguinal al ligamento pectíneo, a la fascia pectínea o a ambos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones tras la reparación programada de una hernia inguinal son poco frecuentes (≈1,5%), pero significativamente más elevadas en asociación con incarceración (≈10%). El riesgo más importante de la reparación electiva de una hernia inguinal tiene que ver con la necesidad de una anestesia general. Se debería plantear una anestesia raquídea/caudal en función de la experiencia del cirujano y del equipo anestésico. Las complicaciones quirúrgicas se relacionan con factores técnicos (recidiva, criptorquidia o *testículo atrapado* iatrogénico, lesión inadvertida del conducto deferente o de los vasos espermáticos), mientras que otras están relacionadas con el trastorno subyacente, tal como isquemia intestinal, infarto de la gónada y atrofia testicular en relación con una hernia incarcerada. Las complicaciones quirúrgicas más críticas de la reparación de la hernia inguinal son la lesión de los vasos testiculares o del conducto deferente, la atrofia testicular o una

criptorquidia (testículo atrapado) iatrogénica. Dado que la RLH no suele implicar una exploración o manipulación inguinal de los vasos testiculares ni del conducto deferente, el riesgo de lesión es potencialmente menor, pero no se dispone de datos que lo respalden en la actualidad.

Infección de la herida

La infección de la herida se produce en <1% de las reparaciones inguinales programadas en lactantes y niños, pero la incidencia aumenta al 5-7% en asociación con la incarceración y la reparación de urgencia. El paciente suele tener fiebre e irritabilidad 3-5 días después de la cirugía y la herida muestra calor, eritema y fluctuación. El tratamiento consiste en abrir y drenar la herida, con un breve ciclo de antibióticos y curas diarias. Los microorganismos más frecuentes son los grampositivos (*Staphylococcus* y *Streptococcus* spp.) y debe plantearse la cobertura de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. La herida cicatriza generalmente en 1-2 semanas con una baja morbilidad y un buen resultado estético.

Hernia recidivante

La tasa de recidivas de la hernia inguinal tras su reparación programada suele ser del 0,5-1%, y alcanza el 2% en lactantes prematuros. La tasa de recidiva tras la operación de urgencia de una hernia incarcerada es significativamente mayor, de un 3-6% en la mayoría de las series extensas. La verdadera incidencia de la recidiva es casi con seguridad aún mayor, dado el problema de un seguimiento exacto a largo plazo. En el grupo de pacientes con hernia inguinal recidivante, en el 50% la recidiva ocurre al año de la reparación inicial y en el 75% a los 2 años siguientes. La recidiva de una hernia indirecta puede deberse a un problema técnico en el procedimiento original, como falta de identificación adecuada del saco, fallo en la ligadura alta del saco a nivel del anillo interno o desgarro del saco que deja una tira de peritoneo a lo largo de las estructuras del cordón. La recidiva como hernia directa puede deberse a lesiones del suelo inguinal (fascia transversal) en el procedimiento original o, con más probabilidad, a la falta de identificación de una hernia directa en la exploración original. Los pacientes con *trastornos del tejido conjuntivo* (deficiencia del colágeno) o afecciones que *aumentan la presión intraabdominal* (derivaciones ventriculoperitoneales, ascitis, enfermedad pulmonar crónica, diálisis peritoneal) tienen un mayor riesgo de recidiva.

Criptorquidia (testículo atrapado) iatrogénica

La criptorquidia iatrogénica describe una mala colocación de los testículos tras la reparación de la hernia inguinal. Esta complicación suele relacionarse con una alteración de la sujeción testicular en el escroto en el momento de la cirugía o con la falta de reconocimiento de un testículo no descendido en el procedimiento original, lo que permite la retracción del testículo hasta la región del anillo externo. En el momento de completar la reparación de la hernia inguinal se deberían colocar los testículos en una posición intraescrotal declive. Si el testículo no permanece en esta posición, debe realizarse una orquidopexia en el momento de la reparación de la hernia.

Incarceración

La incarceración de una hernia inguinal puede causar una lesión de los intestinos, la trompa de Falopio y el ovario, o el testículo homolateral. Se ha descrito que la incidencia de incarceración de una hernia inguinal indirecta congénita es del 6-18% y llega hasta el 30% en los lactantes <6 meses de edad. La lesión intestinal que requiere la resección del intestino no es frecuente, y solo se produce en el 1-2% de las hernias incarceradas. En los casos de incarceración en los que la hernia se reduce de una manera no quirúrgica, la probabilidad de lesión intestinal es baja, pero estos pacientes deben vigilarse estrechamente durante las 6-12 horas posteriores a la reparación de una hernia persistente para detectar signos y síntomas persistentes de obstrucción intestinal, como fiebre, vómitos, distensión abdominal o heces sanguinolentas. La laparoscopia permite inspeccionar las vísceras reducidas en busca de lesiones o de necrosis en algunos casos.

La incidencia notificada de infarto testicular y la consiguiente atrofia testicular con la incarceración es del 4-12%, con tasas superiores en los casos irreducibles que requieren reducción y reparación quirúrgicas urgentes. La lesión testicular puede estar producida por la compresión de los vasos gonadales por la masa de la hernia incarcerada o por el daño infligido durante la reparación quirúrgica. Los lactantes de menor edad tienen un riesgo superior, con tasas notificadas de infarto testicular de hasta el 30% en lactantes <2-3 meses de edad. Estos problemas subrayan la necesidad de una pronta reducción de las hernias incarceradas y de una reparación precoz una vez que se conoce el diagnóstico, para evitar episodios repetidos de incarceración.

Lesión del conducto deferente y fertilidad masculina

De una manera similar a los vasos gonadales, el conducto deferente puede lesionarse como consecuencia de la compresión de una hernia incarcerada o durante la reparación quirúrgica. Existe poca información acerca de esta lesión porque es improbable que se reconozca hasta la vida adulta; incluso entonces, posiblemente solo se identificará si la lesión es bilateral. Aunque en muchos estudios se ha documentado la vulnerabilidad del conducto deferente, no existen buenos datos sobre la incidencia real de esta complicación. Una revisión notificó una incidencia de lesión del conducto deferente del 1,6% basándose en la anatomía patológica de los segmentos del conducto deferente en las muestras de saco herniario. Esto puede ser exagerado, ya que otros han demostrado que las inclusiones glandulares pequeñas observadas en el saco herniario pueden representar restos del conducto de Müller y no tienen relevancia clínica. También se desconoce la relación entre la infertilidad masculina y la reparación previa de una hernia inguinal. Parece que hay una asociación entre los varones infértiles con atrofia testicular y recuentos anormales de espermatozoides y una herniorrafia previa. También se ha descrito una relación entre varones estériles con anticuerpos espermáticos autoaglutinantes y una herniorrafia inguinal previa. La etiología propuesta es que la lesión quirúrgica del conducto deferente durante la reparación de una hernia inguinal puede causar una obstrucción del conducto con derivación de los espermatozoides a los linfáticos testiculares, y esta rotura de la barrera hematotesticular produce un estímulo antigénico que da lugar a la formación de anticuerpos espermáticos autoaglutinantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Páncreas exocrino

Capítulo 374

Embriología, anatomía y fisiología del páncreas

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El páncreas humano se desarrolla a partir de los primordios ventral y dorsal del endodermo duodenal primitivo, en torno a la 5.ª semana de gestación (v. fig. 374.1). El primordio dorsal, más grande, que origina la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas, crece directamente a partir del duodeno. El primordio ventral, de menor tamaño, se desarrolla en forma de uno o dos brotes terminales, a partir del hígado primitivo, y acaba dando lugar a la porción principal de la cabeza pancreática. En torno a la semana 17 de gestación se unen los primordios dorsal y ventral, conforme se desarrollan los brotes germinales y tiene lugar la rotación intestinal. El conducto ventral origina la porción proximal del conducto pancreático principal de Wirsung, que desemboca en la ampolla de Vater. El conducto dorsal origina la porción distal del conducto de Wirsung y del accesorio de Santorini, que drena de forma independiente en alrededor del 5% de las personas. Las variaciones de la fusión pueden justificar las diversas anomalías embriológicas del páncreas. La agenesia pancreática se ha asociado con la deleción de un par de bases en el gen del factor promotor de insulina-1 *HOX*, *PDX1 (PAGEN1), PTF1A (PAGEN2),* haploinsuficiencia de *GATA6* y gen *FS123TER*. Otros genes recesivos que afectan a la organogénesis del páncreas son *IHH, SHH* (o *sonic hedgehog*), *SMAD2* y el factor transformador del crecimiento (TGF)-1β.

El páncreas se sitúa transversal en el epigastrio, entre el duodeno y el bazo, en el retroperitoneo (fig. 374.2). La cabeza, que se apoya sobre la vena cava y la vena renal, se adhiere al asa en forma de C del duodeno y rodea la porción distal del conducto biliar. La cola pancreática llega hasta el hilio esplénico izquierdo y pasa por encima del riñón izquierdo. Está separada del estómago por el epiplón menor.

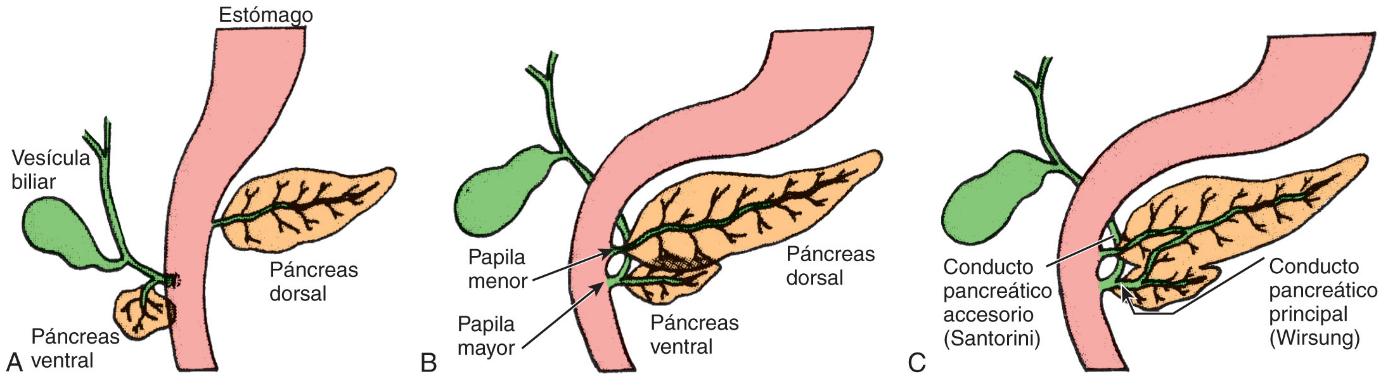

Fig. 374.1 Desarrollo del páncreas exocrino. **A,** Edad gestacional, 6 semanas. **B,** Edad gestacional, 7-8 semanas. El páncreas ventral ha rotado, pero aún no se ha fusionado con el páncreas dorsal. **C,** Los sistemas ductales pancreáticos ventral y dorsal se han fusionado. *(De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor:* Practice of pediatrics, *vol 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row, Fig. 16.1.)*

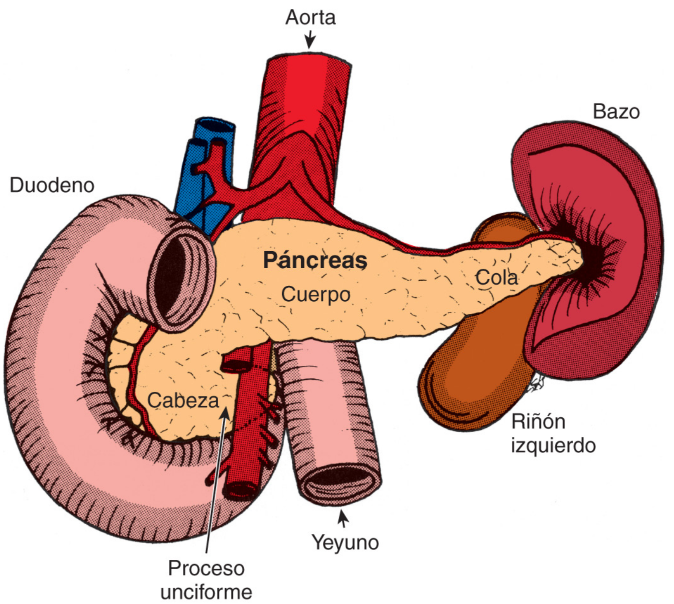

Fig. 374.2 Visión anterior del páncreas: relación con las estructuras contiguas. *(De Werlin SL: The exocrine pancreas. En Kelly VC, editor:* Practice of pediatrics, *vol 3, Hagerstown, MD, 1980, Harper and Row, Fig. 16.2.)*

Hacia las 13 semanas de gestación se pueden identificar las células exocrinas y endocrinas. A las 16 semanas aparecen los acinos primitivos que contienen gránulos inmaduros de cimógeno. A las 20 semanas se observan los gránulos maduros de cimógeno que contienen amilasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno y lipasa. Las células centroacinares y ductales, que segregan agua, electrólitos y bicarbonato, están presentes también a partir de las 20 semanas. La estructura tridimensional definitiva del páncreas está formada por una serie compleja de conductos ramificados, rodeados por grupos arracimados de células epiteliales. A las 8 semanas de gestación se detectan las células que contienen glucagón, y los islotes de Langerhans aparecen entre las 12 y las 16 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

374.1 Anomalías anatómicas pancreáticas

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La **agenesia pancreática** completa o parcial es una afección infrecuente. La agenesia completa se asocia con diabetes neonatal grave y el recién nacido suele morir muy pronto (v. cap. 607). La agenesia pancreática parcial o dorsal suele ser asintomática, pero se puede asociar con diabetes, cardiopatía congénita, poliesplenia y pancreatitis recurrente. La agenesia pancreática también se relaciona con malabsorción.

El **páncreas anular** se debe a la rotación incompleta del esbozo pancreático izquierdo (ventral), lo que puede deberse a mutaciones recesivas de los genes *IHH* o *SHH*. Los pacientes afectados suelen presentar en la época de lactancia síntomas de oclusión intestinal completa o parcial, o bien en la 4.ª-5.ª década de la vida. Son frecuentes los antecedentes de polihidramnios materno. Otras anomalías congénitas, como el síndrome de Down, la fístula traqueoesofágica, la atresia intestinal, el ano imperforado, la malrotación y las anomalías cardiorrenales, así como la pancreatitis, pueden asociarse a un páncreas anular. Algunos niños presentan vómitos crónicos, pancreatitis o cólico biliar. La duodenoyeyunostomía es el tratamiento de elección. Se desaconseja dividir el anillo pancreático, ya que el páncreas anular suele asociarse con diafragma o estenosis duodenales.

En alrededor del 3% de la población existen restos pancreáticos ectópicos en el estómago o en el intestino delgado. El 70% de los casos se encuentra en la parte superior del tubo digestivo. Suelen identificarse en los estudios con contraste baritado por su aspecto típicamente umbilicado, pero es infrecuente que tengan relevancia clínica. En la endoscopia se ven como nódulos amarillos irregulares de 2-4 mm de diámetro. Los restos pancreáticos pueden originar, a veces, una invaginación o provocar una hemorragia u oclusión intestinal.

El **páncreas divisum** se observa en el 5-15% de la población y es la anomalía más frecuente en el desarrollo pancreático. La falta de fusión de los esbozos pancreáticos dorsal y ventral hace que la cola, el cuerpo y parte de la cabeza del páncreas drenen a través del pequeño conducto accesorio de Santorini, en vez de por el conducto principal de Wirsung. Algunos investigadores creen que esta anomalía se puede asociar a pancreatitis recidivante cuando existe una obstrucción relativa del flujo de salida del páncreas ventral. El diagnóstico se establece por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o por colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (CPRM). La pancreatitis en pacientes con páncreas divisum se asocia a mutaciones en el gen *CFTR*. La esfinterotomía no se aconseja, a menos que haya otras anomalías, o que el paciente tenga un dolor de tipo pancreatobiliar clásico, pancreatitis recidivante o pancreatitis crónica y que no se encuentre ninguna otra etiología.

Los **quistes del colédoco** consisten en dilataciones del árbol biliar y suelen manifestarse con síntomas biliares como ictericia, dolor y fiebre. A veces pueden presentarse como una pancreatitis. El diagnóstico se suele establecer con facilidad mediante ecografía, TC, gammagrafía del árbol biliar o CPRM. De manera similar, el coledococele, un quiste intraduodenal del colédoco, puede presentarse con pancreatitis. Su diagnóstico puede resultar difícil y requiere CPRM, CPRE o ecografía endoscópica.

Algunas enfermedades infrecuentes, como los síndromes de Ivemark (mutación del gen GDF) y de Johanson-Blizzard (mutación del gen UBR1), incluyen disgenesia o alteración de la función del páncreas entre otras características. Muchos de estos síndromes se asocian a disgenesia renal y hepática, además de a las alteraciones pancreáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

374.2 Fisiología pancreática

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

El acino constituye la unidad funcional del páncreas exocrino. Las células acinares se organizan en un semicírculo que rodea la luz. Los conductos que drenan los acinos están revestidos por células centroacinares y ductales. Esta organización facilita la mezcla de las secreciones de los distintos tipos celulares.

La célula acinar sintetiza, almacena y segrega más de 20 enzimas. Estas enzimas se acumulan en los gránulos de cimógeno, algunas en forma inactiva. La concentración relativa de las distintas enzimas en el jugo pancreático está modificada y quizá controlada por la dieta, probablemente mediante regulación de la síntesis del ARN mensajero específico. Las principales enzimas implicadas en la digestión son la *amilasa,* que escinde el almidón en maltosa, isomaltosa, maltotriosa y dextrinas, así como la *tripsina* y la *quimotripsina,* unas endopeptidasas segregadas por el páncreas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno se activa en la luz intestinal por la enterocinasa, una enzima del borde en cepillo. A continuación, la tripsina activa el tripsinógeno, el quimotripsinógeno y la procarboxipeptidasa en sus respectivas formas activas. Para activarse, la lipasa pancreática necesita la *colipasa,* una coenzima que también se encuentra en el líquido pancreático. La lipasa libera los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos, lo que origina un monoglicérido.

La secreción exocrina del páncreas depende de estímulos de tipo nervioso y hormonal. La acetilcolina colabora en la fase cefálica, mientras que la colecistocinina (CCK) actúa en la fase intestinal. Los aminoácidos y los ácidos grasos luminales liberan la CCK desde la mucosa duodenal. La regulación por retroalimentación de la secreción pancreática está mediada por proteasas pancreáticas en el duodeno. La digestión de un péptido liberador de CCK, sensible a la tripsina, segregado a la luz del intestino delgado o de un péptido «monitor» segregado al jugo pancreático inhibe la secreción de CCK.

Las células centroacinares y ductales segregan agua y bicarbonato. La secreción de este último está controlada por retroalimentación y regulada por el pH de la luz duodenal. La secretina, cuyas células abundan en el duodeno, estimula, junto con la CCK, la producción de bicarbonato.

Aunque la digestión necesita una función pancreática normal, una digestión inadecuada solo aparece después de un descenso considerable de la función pancreática, como cuando la secreción de lipasa y colipasa disminuye en un 90-98% dando lugar a una digestión inadecuada de las grasas.

Pese a que la amilasa y la lipasa ya están presentes en el páncreas en las primeras etapas de la gestación, el lactante segrega muy poca cantidad de ambas. En el duodeno, los niveles enzimáticos del adulto no se alcanzan hasta finales del primer año de vida. La digestión del almidón presente en muchas fórmulas para lactantes depende en parte de los bajos niveles de amilasa salival que llegan al duodeno, lo que justifica la diarrea de los lactantes alimentados con fórmulas ricas en polímeros de glucosa o almidón. La secreción neonatal del tripsinógeno y quimotripsinógeno alcanza alrededor del 70% de los niveles de un lactante de 1 año de edad. Los bajos niveles de amilasa y lipasa en el duodeno de los lactantes se pueden compensar, de manera parcial, con la amilasa salival y la lipasa lingual. Esto explica la intolerancia relativa al almidón y las grasas de los lactantes prematuros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 375
Pruebas de función pancreática

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

La función pancreática se puede medir por métodos directos e indirectos. La medición de la *elastasa fecal* es una prueba indirecta que se ha convertido en el método de cribado estándar para la insuficiencia pancreática. Tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90%. En comparación con el contenido de grasa fecal en 72 horas en pacientes tanto con insuficiencia como con suficiencia pancreática, una cifra de elastasa fecal de 100 µg/g de heces tiene un valor pronóstico del 99% para descartar una insuficiencia pancreática basándose en una cantidad de grasa anormal en las heces. Puede haber resultados falsamente anómalos en muchas enteropatías y cuando las deposiciones son muy sueltas. La actividad de otras enzimas pancreáticas en las heces se mide muy pocas veces en la actualidad.

PRUEBAS DIRECTAS

Antiguamente se utilizaba un tubo de triple luz para aislar las secreciones pancreáticas en el duodeno. La medición de la concentración de bicarbonato y la actividad enzimática (*tripsina, quimotripsina, lipasa* y *amilasa*) se realizaba en las secreciones aspiradas. Esta prueba es laboriosa y se utiliza poco. La prueba directa más utilizada es la recogida del jugo pancreático mediante endoscopia tras estimulación con secretina y/o colecistocinina. Una recogida de heces de 72 horas para el análisis cuantitativo del contenido de grasa es la prueba de referencia para el diagnóstico de malabsorción. La recogida suele realizarse en el domicilio y se pide a uno de los padres que vaya anotando la dieta, para calcular la ingestión de grasa. Se utiliza un recipiente de plástico sellable, previamente pesado, que debe mantenerse en el congelador. La congelación permite conservar la muestra y reduce el olor. Se colocan pañales desechables al lactante, con la cara plástica en contacto con la piel, para que pueda recogerse toda la muestra en el recipiente. En condiciones normales, la absorción de la grasa es superior al 93% de su ingestión. La presencia de malabsorción de grasa no diferencia entre la disfunción pancreática y las enteropatías, como la enfermedad celíaca. El examen cualitativo de las heces en busca de glóbulos de grasa microscópicos puede dar resultados falsos positivos y falsos negativos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 376
Enfermedades del páncreas exocrino

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

ENFERMEDADES ASOCIADAS A INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

Aparte de la fibrosis quística (FQ), las enfermedades que cursan con insuficiencia pancreática son infrecuentes en los niños. Entre ellas se encuentran el síndrome de Shwachman-Diamond, el síndrome de Johanson-Blizzard, el síndrome de Ivemark, el síndrome de Pearson, los déficits enzimáticos aislados, el déficit de enterocinasa (v. cap. 364), la pancreatitis crónica, la malnutrición proteicocalórica (v. caps. 57 y 364), y la enfermedad multisistémica neurológica, endocrina y pancreática de inicio en la lactancia (EMNEPL).

FIBROSIS QUÍSTICA (v. cap. 432)

A finales del primer año de vida, el 85-90% de los niños con FQ tiene una insuficiencia pancreática, que, si no se trata, en muchos casos puede causar malnutrición. Cuando se trata la insuficiencia pancreática asociada mejoran la absorción y el crecimiento y se normalizan las deposiciones. La función pancreática en niños con FQ puede monitorizarse con determinaciones seriadas de elastasa fecal. El 10-15% de los niños presentan una obstrucción intestinal neonatal denominada íleo meconial; en una etapa posterior de la vida, una complicación intestinal frecuente es el síndrome de obstrucción intestinal distal, que es específico de la FQ. El 10% de los pacientes con FQ desarrollan una hepatopatía grave. El 10-15% de los pacientes con FQ tienen una función pancreática suficiente y su presentación suele ser más tardía, con pancreatitis recurrente, infertilidad masculina y bronquiectasias crónicas. La FQ forma parte del cribado

neonatal en todos los estados de Estados Unidos y en la mayoría de países de Occidente.

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND (v. cap. 157)

El SSD es un síndrome autosómico recesivo (1:20.000 recién nacidos), que se debe a una mutación del gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond *(SBDS)* en el cromosoma 7, lo que causa disfunción ribosómica en el 90-95% de los pacientes. Los signos y síntomas del síndrome consisten en insuficiencia pancreática, neutropenia (que puede ser cíclica), defectos de la quimiotaxis de los neutrófilos, disostosis metafisaria, fallo de medro y talla baja. Algunos pacientes con SSD tienen afectación hepática o renal, enfermedad dental o dificultad en el aprendizaje. El SSD es una de las causas más frecuentes de neutropenia congénita.

El cuadro suele debutar en la lactancia con retraso del crecimiento y esteatorrea. Se han descrito fenotipos más variados, incluida la ausencia de lipomatosis pancreática en las pruebas de imagen, niveles normales de elastasa fecal y normalidad del estudio radiológico del esqueleto. Estos niños se pueden distinguir con relativa facilidad de los que padecen FQ porque tienen unos niveles normales de cloruro en el sudor, les faltan las mutaciones del gen de la FQ, presentan unas lesiones metafisarias típicas y, en el estudio con TC y RM, el páncreas graso tiene un aspecto hipodenso (fig. 376.1).

A pesar del tratamiento sustitutivo pancreático adecuado y de la corrección de la malabsorción, el retraso del crecimiento suele continuar. La insuficiencia pancreática suele ser transitoria y la esteatorrea puede mejorar de forma espontánea con la edad. Son habituales las infecciones piógenas recidivantes (otitis media, neumonía, osteomielitis, dermatitis, sepsis) y representan una causa frecuente de fallecimiento. El 70% de los pacientes presenta trombocitopenia y el 50% anemia. Se puede desarrollar anemia aplásica o un *síndrome mielodisplásico* y se ha descrito que en el 24% de los casos se transforma en una *leucemia mieloide aguda*. En la anatomía patológica se observa una sustitución de los acinos pancreáticos por grasa, con poca fibrosis. Las células de los islotes y los conductos son normales. El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los pacientes que desarrollan leucemia mieloide aguda.

SÍNDROME DE PEARSON

El síndrome de Pearson (médula ósea-páncreas) se debe a una depleción de genes mitocondriales contiguos que afecta a varios genes mitocondriales, lo que altera la fosforilación oxidativa y se manifiesta en los lactantes con **anemia macrocítica** grave y **trombocitopenia variable.** Las células de la médula ósea presentan vacuolas en las células precursoras mieloides y eritroides, así como sideroblastos en anillo. Además de su papel en la insuficiencia grave de la médula ósea, la insuficiencia pancreática contribuye al fracaso del crecimiento. Las mutaciones del ADN mitocondrial se transmiten a través de la herencia materna a ambos sexos o son esporádicas.

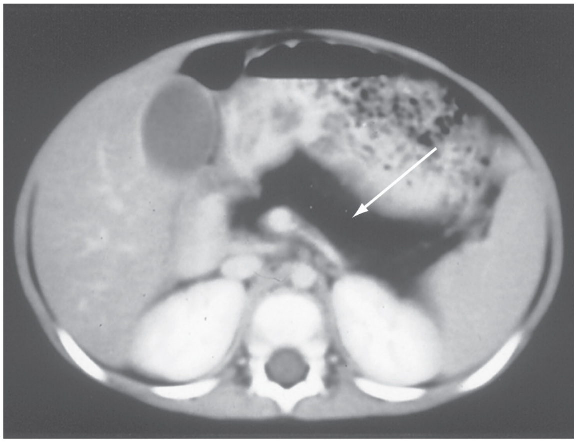

Fig. 376.1 Aspecto en la TC del páncreas en un paciente con síndrome de Shwachman-Diamond. Obsérvese que el páncreas *(flecha)* conserva un tamaño y forma normales, pero es muy graso, por lo que parece una estructura muy hipodensa. *(Por cortesía del profesor Peter Durie, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario.)*

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Las características del síndrome de Johanson-Blizzard son una deficiencia del páncreas exocrino, aplasia o hipoplasia de las alas nasales, sordera congénita, hipotiroidismo, retraso del desarrollo, talla baja, defectos del cuero cabelludo ectodérmicos, ausencia de dientes permanentes, malformaciones urogenitales y ano imperforado. Este síndrome se debe a una mutación en el gen *UBR1* del cromosoma 15. La proteína UBR1 actúa como ubiquitina ligasa.

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS AISLADAS

Se han observado casos aislados de déficit de tripsinógeno, enterocinasa, lipasa y colipasa. Aunque la enterocinasa es una enzima del borde en cepillo, su déficit provoca una insuficiencia pancreática porque las proteasas pancreáticas permanecen inactivas, de modo que el tripsinógeno no puede convertirse en tripsina en el duodeno. Los déficits de tripsinógeno o enterocinasa cursan con fallo de medro, hipoproteinemia y edema. El déficit aislado de amilasa suele ser un trastorno del desarrollo y se corrige a los 2-3 años de edad.

OTROS SÍNDROMES ASOCIADOS A LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

La agenesia del páncreas, la hipoplasia pancreática congénita y la rubéola congénita son causas infrecuentes de insuficiencia pancreática. También se ha descrito insuficiencia pancreática asociada a la atresia y estenosis duodenales, y puede aparecer también en los lactantes con hipoglucemia hiperinsulinémica familiar o no familiar, que requieren pancreatectomía en el 95-100% de los casos para controlar la hipoglucemia. Se han descrito mutaciones en al menos 6 genes. La insuficiencia pancreática, que puede verse en los niños con enfermedad celíaca e hiponutrición, se recupera con rehabilitación nutricional.

La EMNEPL es una enfermedad rara debida a mutaciones del gen *PTRH2*. Las manifestaciones neurológicas dominan el fenotipo (microcefalia, discapacidad intelectual, atrofia cerebelosa, sordera y neuropatía), pero la mayoría de los pacientes presentan insuficiencia pancreática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 377
Tratamiento de la insuficiencia pancreática

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

El tratamiento más importante de la insuficiencia pancreática (IP) consiste en la terapia sustitutiva enzimática pancreática (TSEP). Las cápsulas de enzimas modernas cuentan con una cubierta entérica para protegerlas de la degradación del ácido gástrico y de su autodigestión en el intestino delgado. Es frecuente que los pacientes cambien de un producto a otro usando un cociente de lipasa 1:1, ajustándolo después para lograr la máxima eficacia (tabla 377.1).

La North American CF Foundation ha publicado las directrices de posología según la edad y la ingestión de grasas (tabla 377.2). Como estos productos contienen un exceso de proteasa en comparación con la lipasa, por lo que la dosis se calcula a partir de las necesidades de lipasa. La dosis de TSEP en niños suele establecerse mediante ensayo y error. La dosis adecuada es aquella que se sigue de la reanudación del crecimiento normal y de la normalización del contenido de grasa de las heces (lo que puede verificarse con una recogida de la grasa fecal de 72 horas), así como la normalización de la consistencia y color de las deposiciones. Dado que los preparados enzimáticos carecen de elastasa, no puede usarse la elastasa fecal para confirmar la idoneidad de la TSEP. La sustitución enzimática debe fraccionarse y administrarse al comienzo y durante cada comida. Las enzimas no deberían masticarse, aplastarse ni disolverse con los alimentos, pues esto permitiría

Tabla 377.1 Productos de sustitución enzimática pancreática aprobados por la FDA para la insuficiencia pancreática exocrina*

FÁRMACO	DOSIS DISPONIBLES	COSTE ($)[†]
LIBERACIÓN INMEDIATA		
Viokace (Allergan)[‡,§,‖]	10.440 o 20.880 unidades de lipasa[¶]	8,80
LIBERACIÓN RETARDADA		
Creon (Abbvie)	3.000, 6.000, 12.000, 24.000, o 36.000 USP unidades de lipasa[¶,**]	8,20
Pancreaze (Janssen)	2.600, 4.200, 10.500, 16.800, o 21.000 unidades de lipasa[¶,**]	8,80
Pertzye (Digestive Care)	4.000, 8.000, 16.000, o 24.000 unidades de lipasa[¶,**]	8,40
Zenpep (Allergan)	3.000, 5.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, o 40.000 unidades de lipasa[¶,**]	9,60

*Los productos de pancrelipasa no son intercambiables. Todos estos productos contienen una combinación de lipasas, proteasas y amilasas de origen porcino.
†Coste de compra del mayorista aproximado para una dosis (lo más cercano posible a 35.000 unidades USP de lipasa utilizando las formulaciones disponibles) para un paciente de 70 kg. El CAM es el coste de adquisición del mayorista, o el precio del fabricante publicado a los mayoristas; el CAM representa los precios de catálogo o de lista publicados y puede que no corresponda al precio transaccional real. Fuente: AnalySource Monthly. Cinco de septiembre de 2017. Reimpresa de First Databank, Inc. Todos los derechos reservados. ©2017. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy/.
‡Viokace solo está aprobado para su uso en adultos.
§Debería utilizarse en combinación con un inhibidor de la bomba de protones para maximizar la absorción en el duodeno.
‖Aprobado por la FDA solo para el tratamiento de adultos con IPE debido a pancreatitis crónica o pancreatectomía.
¶No debería triturarse ni masticarse.
**Las cápsulas pueden abrirse y el contenido espolvorearse en un alimento ácido suave (pH ≤4,5) como la compota de manzana.
De The Medical Letter: Pancreatic enzyme replacement products, *Med Lett* 59(1531):170, 2017.

Tabla 377.2 Terapia de sustitución enzimática pancreática: declaración de consenso de la North American CF Foundation

Lactantes (hasta 12 meses)	2.000-4.000 U de lipasa/120 ml de leche materna o fórmula
12 meses-4 años	1.000 U de lipasa/kg/comida inicialmente, ajustando la dosis a la respuesta
Niños mayores de 4 años y adultos	500 U de lipasa/kg/comida inicialmente, hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida o 10.000 unidades de lipasa/kg/día o 4.000 unidades de lipasa/g de grasa ingerida por día

MÁS: la mitad de la dosis de la comida estándar administrada con los tentempiés.

que el ácido gástrico penetrase en el recubrimiento entérico y las destruyese. Las enzimas también deben administrarse con los tentempiés, que contienen grasas. Si los suplementos enzimáticos se administran a dosis superiores a las recomendadas no mejoran la absorción, pueden retrasar el crecimiento y provocar una colopatía fibrosante (v. más adelante).

Un problema importante ha sido la ingestión de enzimas por los lactantes. La importancia de una ingestión enzimática correcta en los lactantes y los niños es obvia, pero puede resultar difícil alimentar al lactante con microesferas, aunque sean muy pequeñas. Las microesferas con cubierta entérica pueden mezclarse con puré de manzana para su administración por boca o aplastadas para administrarlas por sonda. Los pacientes tratados de esta forma consiguen ganar peso y crecimiento estatural. Se han desarrollado enzimas pancreáticas preparadas específicamente para los lactantes y los niños pequeños con gránulos de menor tamaño.

El tratamiento de la IP exocrina mediante sustitución enzimática oral suele corregir la malabsorción proteica, pero la esteatorrea es difícil de corregir por completo. Los factores que contribuyen a la malabsorción son una dosificación inadecuada, una cronología incorrecta de las dosis en relación al consumo de alimentos o del vaciamiento gástrico, la inactivación de la lipasa por el ácido gástrico, y la observación de que la *quimotripsina* en el preparado enzimático digiere e inactiva a la *lipasa*.

Cuando no se consigue una absorción adecuada de la grasa, la neutralización de la secreción ácida gástrica con un agente bloqueante de los receptores H_2 o, con más frecuencia, con un inhibidor de la bomba de protones disminuye la inactivación de la enzima con el ácido del estómago y mejora el paso de lipasa al intestino. El recubrimiento entérico de los preparados también protege la lipasa de la inactivación por el ácido.

Los efectos no deseados del TSEP consisten en reacciones alérgicas y litiasis renal. La colopatía fibrosante, que es una fibrosis y estenosis colónica, aparece a los 7-12 meses después de una sobredosis grave de TSEP.

Los pacientes con IP requieren suplementos de vitaminas liposolubles, debido a la malabsorción leve-moderada continua que se produce a pesar del TSEP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 378
Pancreatitis

378.1 Pancreatitis aguda

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad pancreática más habitual en los niños y su frecuencia está aumentando. En la actualidad, se suelen ver al menos 50 casos anuales en los grandes centros pediátricos. En los niños, las lesiones contusas abdominales, las enfermedades multisistémicas como el síndrome urémico hemolítico y la enfermedad intestinal inflamatoria, los cálculos biliares o la microlitiasis (barro biliar) y la toxicidad farmacológica son las etiologías más frecuentes. Aunque muchos fármacos y toxinas pueden causar PA en personas susceptibles, en los niños, el ácido valproico, la l-asparaginasa, la 6-mercaptopurina y la azatioprina son las causas más comunes de pancreatitis inducida por fármacos. En los adolescentes, debería tenerse en cuenta el alcohol. Otros casos se producen después de un trasplante de órganos o se deben a infecciones y trastornos metabólicos, así como a mutaciones de genes de susceptibilidad (v. cap. 378.1). Solo el 10-20% de los casos son idiopáticos (tabla 378.1).

Después de una alteración inicial, como una desestructuración u obstrucción de los conductos, se produce una activación prematura del tripsinógeno para formar tripsina en la célula acinar. A continuación, la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas, lo que causa una autodigestión, una mayor activación enzimática y la liberación de proteasas activas. Las hidrolasas lisosómicas comparten su localización con las proenzimas pancreáticas en las células acinares. Se produce una pancreastasis (concepto similar a la colestasis), con una síntesis continua de enzimas. La lecitina se activa por la fosfolipasa A2 y la transforma en lisolecitina tóxica. La fosfolipasa es una sustancia inestable y puede ser activada por cantidades mínimas de tripsina. Después de la agresión inicial se produce una liberación de citocinas y otros mediadores proinflamatorios.

El páncreas sano está protegido de la autodigestión por proteasas pancreáticas que son sintetizadas como proenzimas inactivas, enzimas digestivas que son segregadas dentro de los gránulos secretores a un pH de 6,2 y con una concentración baja de calcio, lo que minimiza la actividad de la tripsina, la presencia de inhibidores de la proteasa en el páncreas, tanto en el citoplasma como en los gránulos de cimógeno, así como por enzimas que son segregadas directamente al interior de los conductos.

Desde el punto de vista histopatológico el edema intersticial aparece rápidamente. Después, a medida que avanza la pancreatitis, se desarrolla

Tabla 378.1 Etiología de las pancreatitis aguda y recidivante infantiles

FÁRMACOS Y TOXINAS
- Ácido valproico
- Alcohol
- 5-Aminosalicitatos
- Arabinósido de citosina
- Azatioprina
- Cánnabis
- Carbamazepina
- Cimetidina
- Corticoides
- Dapsona
- Didanosina
- Enalapril
- Eritromicina
- Estrógenos
- Furosemida
- Hidrocarburos volátiles
- Interferón α
- Intoxicación por organofosforados
- Isoniazida
- L-Asparaginasa
- Lamivudina
- Lisinopril
- 6-Mercaptopurina
- Mesalamina
- Metildopa
- Metronidazol
- Octreotida
- Péptido-1 similar a glucagón
- Pentamidina
- Procainamida
- Retrovirales: DDC, DDI, tenofovir
- Rifampicina
- Sobredosis de paracetamol
- Sulfonamidas: sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoxazol
- Sulindaco
- Tetraciclina
- Tiazidas
- Venenos (araña, escorpión, lagarto monstruo de Gila)
- Vincristina

GENÉTICAS
- Gen de la fibrosis quística *(CFTR)*
- Gen de la quimotripsina C *(CTRC)*
- Gen del inhibidor de la tripsina *(SPINK1)*
- Gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)*

INFECCIOSAS
- Ascariasis
- Enterovirus
- Fiebre tifoidea
- Gripe A, B
- Hepatitis A, B
- Leptospirosis
- *Mycoplasma*
- Paludismo
- Parotiditis
- Rabia
- Rubéola
- Sarampión
- Shock séptico
- Síndrome de Reye: varicela, gripe B
- Virus Coxsackie B
- Virus ECHO
- Virus de Epstein-Barr
- Virus herpes

OBSTRUCTIVAS
- Anomalías de los conductos pancreáticos
- Ascariasis
- Coledococele
- Colelitiasis, microlitiasis y coledocolitiasis (cálculos o barro biliar)
- Complicación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Enfermedad ampular
- Malformaciones de las vías biliares
- Páncreas divisum
- Postoperatorio
- Quiste de duplicación
- Quiste del colédoco
- Tumor

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
- Acidemia orgánica
- Colagenosis vasculares
- Diabetes mellitus
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad de Kawasaki
- Hemocromatosis
- Hiperlipidemia: tipo I, IV, V
- Hiperparatiroidismo/hipercalcemia
- Insuficiencia renal
- Lipodistrofia parcial congénita
- Lupus eritematoso sistémico
- Malnutrición
- Panarteritis nudosa
- Pancreatitis autoinmunitaria (enfermedad sistémica relacionada con IgG4)
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Síndrome hemolítico urémico
- Trasplante de médula ósea, corazón, hígado, riñón y páncreas
- Traumatismo craneal
- Tumor cerebral
- Úlcera péptica
- Vasculitis
- Veneno de escorpión

TRAUMÁTICAS
- Hipotermia
- Lesión contusa
- Maltrato infantil
- Quemaduras
- Traumatismo quirúrgico
- Yeso corporal total

una necrosis localizada y confluente, ruptura de los vasos sanguíneos con hemorragia y puede aparecer una respuesta inflamatoria dentro del peritoneo.

El diagnóstico de pancreatitis en niños se realiza cuando 2 de los 3 siguientes criterios están presentes: dolor abdominal, amilasa sérica y/o actividad de lipasa al menos 3 veces mayor que el límite superior de la normalidad, y datos característicos en las pruebas de imagen compatibles con PA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de PA en los niños se ha definido por un comité de consenso.

Pancreatitis aguda leve: PA que no se asocia a insuficiencia orgánica, complicaciones locales o sistémicas y que suele resolverse en la primera semana tras la presentación. Es la forma más frecuente de PA pediátrica.

El paciente con PA tiene dolor abdominal moderado o intenso, vómitos persistentes y posiblemente fiebre. El dolor es epigástrico o situado en cualquier hipocondrio y continuo, lo que a menudo hace que el niño adopte una postura antiálgica con flexión de las caderas y rodillas, sentado en posición erecta o tumbado sobre uno de los lados. Se encuentra mal, irritable, y tiene un aspecto crítico. El abdomen puede estar distendido y sensible a la palpación, en la que, a veces, se detecta una masa. En las primeras 24-48 horas aumenta la intensidad del dolor, los vómitos también empeoran y puede ser necesario ingresar al niño para fluidoterapia, corrección electrolítica y analgesia. No hay insuficiencia orgánica y las pruebas de imagen no muestran necrosis peripancreática o pancreática. El pronóstico en cuanto a la recuperación completa es excelente en los casos agudos no complicados después de 4-7 días.

Pancreatitis aguda moderadamente grave: PA con insuficiencia/disfunción orgánica transitoria (<48 h de duración) o desarrollo de complicaciones locales o sistémicas, como agravamiento de una enfermedad concurrente diagnosticada con anterioridad (p. ej., enfermedad pulmonar o renal). Las pruebas de imagen pueden mostrar una necrosis (peri-)pancreática estéril. El pronóstico para estos pacientes también es excelente, pero la recuperación puede ser prolongada.

Pancreatitis aguda grave: PA con desarrollo de disfunción orgánica que persiste más de 48 h. La insuficiencia orgánica persistente puede ser única o múltiple. La PA grave es infrecuente en la infancia. Es una enfermedad potencialmente mortal y que conduce a un estado crítico, con náuseas intensas, vómitos y dolor abdominal que pueden acompañarse de shock, fiebre alta, ictericia, ascitis, hipocalcemia y derrame pleural. A veces se observa una coloración azulada periumbilical (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Grey Turner). El páncreas se necrosa y puede transformarse en una masa hemorrágica inflamatoria. La mortalidad, que ronda el 20%, se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con insuficiencia multiorgánica: shock, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, hemorragia digestiva e infección sistémica o intraabdominal. El porcentaje de necrosis observada en la TC y la ausencia de realce del tejido pancreático en la TC (sugestiva de necrosis) pueden predecir la gravedad de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PA suele consistir en la determinación de la actividad sérica de la amilasa y de la lipasa. En la actualidad, se considera que la lipasa sérica es la prueba de elección para la PA, pues es más específica que la amilasa para la enfermedad pancreática inflamatoria y debería determinarse cuando se sospeche una pancreatitis. La lipasa sérica se eleva en 4-8 horas, alcanza un máximo a las 24-48 horas y permanece elevada 8-14 días más que la amilasa sérica. Una lipasa sérica mayor de 7 veces el límite superior de referencia obtenida en las primeras 24 h de la presentación puede predecir una evolución grave. La lipasa sérica puede elevarse en enfermedades no pancreáticas. Durante los primeros 4 días se observa una elevación característica de los niveles séricos de amilasa. Existen una serie de procesos que también pueden causar hiperamilasemia sin pancreatitis (tabla 378.2). El aumento de la amilasa salival puede hacer que el médico diagnostique por error una pancreatitis en un niño con dolor abdominal, pero el laboratorio puede separar las isoenzimas de amilasa en las fracciones pancreática y salival. El 10-15% de los pacientes presenta unos niveles séricos iniciales de amilasa normales.

En la PA también pueden producirse otras alteraciones de laboratorio, como hemoconcentración, coagulopatía, leucocitosis, hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, aumento de la γ-glutamil transpeptidasa e hiperbilirrubinemia.

Los hallazgos en las radiografías de tórax y abdomen pueden ser inespecíficos como atelectasia, infiltrados basales, elevación del hemidiafragma, derrame pleural izquierdo (rara vez derecho), derrame pericárdico y edema pulmonar. En la radiografía de abdomen puede aparecer un asa centinela, dilatación del colon transverso (signo de amputación), íleo, calcificación pancreática (en caso de episodio recidivante), borramiento de los márgenes del psoas izquierdo, un seudoquiste, opacidad abdominal difusa (ascitis) y burbujas peripancreáticas de aire extraluminal.

La TC tiene un papel destacado en el diagnóstico y seguimiento de los niños con pancreatitis. Es posible encontrar un aumento del tamaño del páncreas, un páncreas hipoecoico, edematoso y ecotransparente, masas pancreáticas, colecciones líquidas y abscesos (fig. 378.1). Las pruebas de imagen normales en el momento del diagnóstico no son infrecuentes. En adultos, los hallazgos de la TC son la base de un sistema pronóstico ampliamente aceptado (tabla 378.3). La ecografía es más sensible que la TC para el diagnóstico de colelitiasis. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) son esenciales para investigar la pancreatitis recurrente, una pancreatitis que no se resuelve, así como las enfermedades asociadas a patología de la vesícula biliar. La ecografía endoscópica ayuda también a visualizar el sistema pancreatobiliar. Las complicaciones de la PA se enumeran en la tabla 378.4.

Tabla 378.2 Diagnóstico diferencial de la hiperamilasemia

ENFERMEDADES PANCREÁTICAS
• Pancreatitis crónica o aguda
• Complicaciones de la pancreatitis (seudoquiste, ascitis, absceso)
• Pancreatitis facticia
PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES
• Parotiditis (virus de la parotiditis, *Staphylococcus aureus*, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Barr)
• Sialoadenitis (cálculo, radiación)
• Trastornos alimentarios (anorexia nerviosa, bulimia)
PATOLOGÍA INTRAABDOMINAL
• Enfermedades del árbol biliar (colelitiasis)
• Perforación de úlcera péptica
• Peritonitis
• Obstrucción intestinal
• Apendicitis
ENFERMEDADES SISTÉMICAS
• Acidosis metabólica (diabetes mellitus, shock)
• Insuficiencia renal, trasplante renal
• Quemaduras
• Embarazo
• Medicamentos (morfina)
• Traumatismo craneal
• Circulación extracorpórea

TRATAMIENTO

Con el tratamiento médico se pretende aliviar el dolor y restaurar la homeostasis metabólica. Se debe administrar analgesia en dosis adecuadas. Hay que restablecer y mantener el balance hídrico, electrolítico y mineral. En los enfermos con vómitos resulta útil la aspiración nasogástrica. La realimentación precoz disminuye la tasa de complicaciones y la duración de la hospitalización. Mientras el paciente vomite, debe ser mantenido en dieta absoluta. La recuperación suele ser completa a los 4-5 días.

Los antibióticos profilácticos no se recomiendan, pero se usan antibióticos para tratar una necrosis pancreática infectada. Hay que suprimir la secreción de ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones. La alimentación enteral por vía oral, sonda nasogástrica o sonda nasoyeyunal (en los casos graves o en los que no toleran las alimentaciones orales o nasogástricas) a los 2-3 días del comienzo reduce la duración de la hospitalización, la tasa de complicaciones y la supervivencia en pacientes adultos con PA grave. En los niños, rara vez es necesario el tratamiento quirúrgico de la PA no traumática; en caso de realizarse, puede consistir en el drenaje del material necrótico o de los abscesos. El tratamiento endoscópico para la coledocolitiasis, las estenosis ductales y para el drenaje de las colecciones líquidas es el estándar de asistencia cuando está indicado.

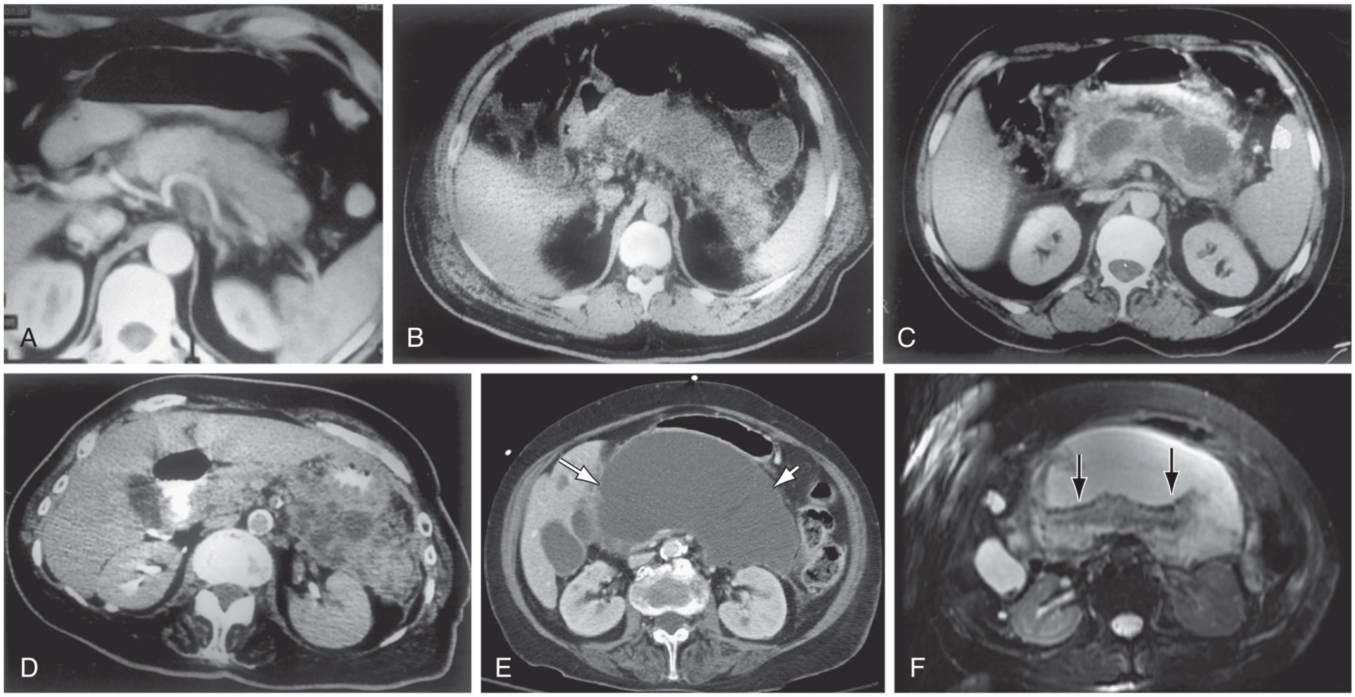

Fig. 378.1 **Aspecto de la pancreatitis en la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM).** **A,** Pancreatitis aguda leve. TC helicoidal de fase arterial. Aumento de tamaño difuso del páncreas sin acumulación de líquido. **B,** Pancreatitis aguda grave. El parénquima pancreático no realza debido a la necrosis de todo el páncreas. **C,** Seudoquiste pancreático. Se observa una colección líquida redondeada con una cápsula delgada en el epiplón menor. **D,** Pancreatitis aguda grave y formación de un absceso peripancreático. Se observa la formación de un absceso peripancreático en el espacio peripancreático y pararrenal anterior izquierdo. **E,** Necrosis pancreática. Se observa una colección con atenuación líquida bien definida en el lecho pancreático *(flechas blancas)* en la imagen de TC con contraste. **F,** La misma colección tiene un aspecto más complejo en la imagen de RM potenciada en T2. Los detritos internos y el tejido necrótico se observan mejor debido al mayor contraste de los tejidos blandos de la RM *(flechas negras).* (**A-D,** *De Elmas N: The role of diagnostic radiology in pancreatitis,* Eur J Radiol *38[2]:120–132, 2001, Figs. 1, 3b, 4a y 5.* **E** *y* **F,** *De Soakar A, Rabinowitz CB, Sahani DV: Cross-sectional imaging in acute pancreatitis,* Radiol Clin North Am *45[3]:447–460, 2007, Fig. 14.)*

Tabla 378.3 Definiciones revisadas de las características morfológicas de la pancreatitis aguda

PANCREATITIS EDEMATOSA INTERSTICIAL
Inflamación aguda de los tejidos del parénquima pancreático y peripancreático pero sin necrosis tisular reconocible
- Criterios de TCRC
  - Realce del parénquima pancreático con el contraste intravenoso
  - Ausencia de necrosis peripancreática

PANCREATITIS NECROTIZANTE
Inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y/o peripancreática
- Criterios de TCRC
  - Ausencia de realce del parénquima peripancreático con el contraste intravenoso
  - Presencia de hallazgos de necrosis peripancreática

ACUMULACIÓN AGUDA DE LÍQUIDO PERIPANCREÁTICO
Líquido peripancreático asociado con pancreatitis edematosa intersticial sin necrosis peripancreática asociada. Se aplica solo a áreas donde se observa líquido peripancreático en las primeras 4 semanas tras el inicio de pancreatitis edematosa intersticial y sin las características de un seudoquiste
- Criterios de TCRC
  - Se produce en el contexto de una pancreatitis edematosa intersticial
  - Colección homogénea con densidad líquida
  - Confinada por los planos fasciales peripancreáticos normales
  - Ausencia de pared definible que encapsule la colección
  - Adyacente al páncreas (ausencia de extensión intrapancreática)

SEUDOQUISTE PANCREÁTICO
Colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida, habitualmente fuera del páncreas, con escasa o nula necrosis. Suele producirse más de 4 semanas después del inicio de una pancreatitis edematosa intersticial
- Criterios de TCRC
  - Bien circunscrito; habitualmente redondo u oval
  - Densidad líquida homogénea
  - Ausencia de componente no líquido
  - Pared bien definida que está totalmente encapsulada
  - La maduración suele requerir más de 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis aguda; se produce después de una pancreatitis edematosa intersticial

COLECCIÓN NECRÓTICA AGUDA
Colección que contiene cantidades variables de líquido y de necrosis asociadas con pancreatitis necrotizante; la necrosis puede incluir el parénquima pancreático y/o el tejido peripancreático
- Criterios de TCRC
- Se produce solo en el contexto de una pancreatitis aguda necrotizante
- Densidad heterogénea y no líquida de grados diversos en distintas localizaciones (algunas se visualizan homogéneas en una fase precoz de su evolución)
- Ausencia de pared definible que encapsule la colección
- Intrapancreática y/o extrapancreática

NECROSIS TABICADA
Colección encapsulada y madura de necrosis pancreática y/o peripancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Suele producirse más de 4 semanas después del inicio de una pancreatitis necrotizante
- Criterios de TCRC
  - Heterogénea con densidad líquida y no líquida, con localizaciones diversas (algunas se pueden visualizar homogéneas)
  - Pared bien definida que está totalmente encapsulada
  - Intrapancreática y/o extrapancreática
  - La maduración suele necesitar 4 semanas tras el inicio de la pancreatitis aguda necrotizante

TCRC, TC realzada con contraste.
De PA Banks, TL Bollen, C Dervenisy, et al: The Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus *Gut* 62:102–111, 2013.

Tabla 378.4	Complicaciones de la pancreatitis aguda

LOCALES
Seudoquiste
Necrosis estéril
Necrosis infectada
Absceso
Hemorragia digestiva
- Relacionada con pancreatitis
- Rotura de la arteria esplénica o de seudoaneurisma de la arteria esplénica
- Rotura de la vena esplénica
- Rotura de la vena porta
- Trombosis de la vena esplénica causante de hemorragia por varices gastroesofágicas
- Hemorragia de seudoquiste o de absceso
- Hemorragia posnecrosectomía

No relacionadas con pancreatitis
- Desgarro de Mallory-Weiss
- Gastropatía alcohólica
- Gastropatía de la mucosa relacionada con el estrés

Complicaciones esplénicas
- Infarto
- Rotura
- Hematoma
- Trombosis de la vena esplénica

Fistulización a u obstrucción del intestino delgado o del colon
Hidronefrosis

SISTÉMICAS
Insuficiencia respiratoria
Insuficiencia renal
Shock
Hiperglucemia
Hipocalcemia
Coagulación intravascular diseminada
Necrosis grasa (nódulos subcutáneos)
Retinopatía

PSICOSIS

De Tenner S, Steinberg WM: Acute pancreatitis. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 58.7, p. 991).

PRONÓSTICO

Los niños con PA leve presentan un buen pronóstico y se recuperan en 4-5 días. Cuando la pancreatitis se asocia con traumatismo o enfermedad sistémica, el pronóstico suele depender del cuadro médico asociado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

378.2 Pancreatitis aguda recidivante y crónica

Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

La pancreatitis aguda recidivante (PAR) se define como ≥2 episodios distintos de PA con normalización de las enzimas a su valor basal entre ellos. La pancreatitis crónica (PC) se define como la presencia de dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos (incluidas calcificaciones pancreáticas, inflamación y fibrosis), o insuficiencia exocrina más hallazgos de imagen, o insuficiencia endocrina más hallazgos de imagen. La mayoría de los niños con PC describen una historia de PAR y tienden a ser mayores en el momento del diagnóstico en comparación con los niños con PAR, lo que sugiere que la PAR y la PC son un continuum de enfermedad.

La PAR y la PC en los niños suelen deberse a mutaciones genéticas o a anomalías congénitas de los conductos pancreáticos o biliares (tablas 378.5 y 378.6). Las mutaciones del gen *PRSS1* (tripsinógeno catiónico) localizado en el brazo largo del cromosoma 7, del gen *SPINK 1* (inhibidor de la tripsina pancreática) localizado en el cromosoma 5, del gen de la fibrosis quística *(CFTR)* y de la quimotripsina C *(CTRC)* pueden provocar PC (fig. 378.2).

Tabla 378.5	Factores que contribuyen a la etiología de la pancreatitis crónica
	N.° (%)*
Pacientes con pancreatitis crónica que tienen antecedentes de ≥1 episodios de pancreatitis aguda	73 (96)
Factores de riesgo de pancreatitis	
Genéticos	51 (67)
PRSS1	33 (43)
SPINK1	14 (19)
CFTR	11 (14)
CTRC	2 (3)
Autoinmunitarios	3 (4)
Obstructivos	25 (33)
Páncreas divisum	15 (20)
Disfunción del esfínter de Oddi	1 (1)
Colelitiasis	3 (4)
Defecto de unión del conducto pancreático	2 (3)
Obstrucción del conducto pancreático	1 (1)
Otros	5 (7)
Tóxicos/metabólicos	8 (11)
Alcohol (determinado por el médico)	1 (1)
Tabaquismo pasivo (exposición)	3 (4)
Hiperlipidemia	1 (1)
Fármacos	1 (1)
Enfermedades metabólicas	1 (1)
Otros	1 (1)
Ninguno citado	8 (11)

*El total supera el 100% porque algunos niños tienen más de 1 factor.
De Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al: Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden, *J Pediatr* 166:890–896, 2015 (Table II, p. 892).

Tabla 378.6	Clasificación de la pancreatitis crónica	
PANCREATITIS CALCIFICANTE CRÓNICA	**PANCREATITIS OBSTRUCTIVA CRÓNICA**	**PANCREATITIS SENSIBLE A CORTICOIDES**
Alcohol Tabaquismo Genética Idiopática Inicio juvenil Tropical	**Estenosis** Traumatismo contuso Endoprótesis endoscópica Pancreatitis aguda Estenosis anastomótica **Tumor** Adenocarcinoma NMPI Cistoadenoma seroso, tumor de células de los islotes	**Pancreatitis autoinmune** Tipo 1 Tipo 2 (PCDI)

PCDI, pancreatitis centroductal idiopática; NMPI, neoplasia mucinosa papilar intraductal.
De Majumder S, Chari ST: Chronic pancreatitis, *Lancet* 387:1957–1966, 2016 (Fig. 1, p. 1958).

El tripsinógeno catiónico tiene un sitio de escisión sensible a la tripsina. La pérdida de este sitio de escisión en la proteína patológica permite una activación descontrolada del tripsinógeno a tripsina, que causa una autodigestión del páncreas. Las mutaciones del gen *PRSS1* actúan de un modo autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. Los síntomas suelen comenzar en la 1.ª década, pero suelen ser leves al principio. Aunque se produce la recuperación espontánea de cada episodio en 4-7 días, cada

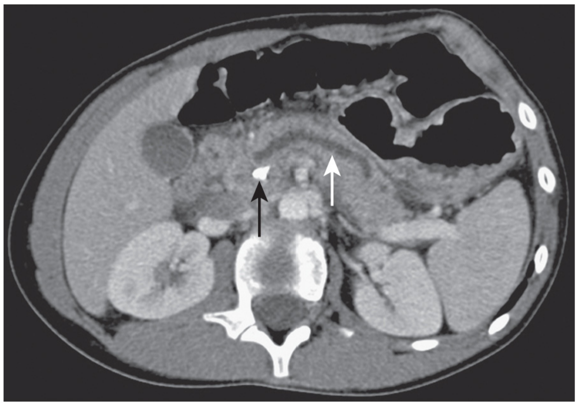

Fig. 378.2 **Pancreatitis crónica.** Tomografía computarizada que muestra calcificación en la cabeza del páncreas *(flecha negra)* y dilatación del conducto pancreático *(flecha blanca)* en un paciente de 12 años. *(Por cortesía del Dr. Janet Reid. De Wyllie R, Hyams JS, editors:* Pediatric gastrointestinal and liver disease, *ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders.)*

vez son más graves. La pancreatitis hereditaria puede diagnosticarse por la presencia de la enfermedad en generaciones sucesivas de una familia. Una evaluación durante los intervalos asintomáticos puede ser infructuosa hasta que se desarrollan calcificaciones, seudoquistes o insuficiencia pancreática exocrina y endocrina (fig. 378.3; v. fig. 378.2). La PC es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pancreático. Se han descrito múltiples mutaciones del gen *PRSS1* asociadas con pancreatitis hereditaria.

El inhibidor de la tripsina actúa como un mecanismo infalible para prevenir la autoactivación descontrolada de la tripsina. Las mutaciones en el gen *SPINK1* se han asociado a pancreatitis recidivante o PC. En las mutaciones del gen *SPINK1* se pierde este mecanismo infalible; este gen puede ser modificador y no el factor etiológico directo.

Las mutaciones del gen de la fibrosis quística *(CFTR),* que causa fibrosis quística con suficiencia pancreática o que no suele producir enfermedad pulmonar, pueden causar una PC, debido posiblemente a obstrucción ductal. Los pacientes con genotipos asociados a efectos fenotípicos leves corren más riesgo de desarrollar pancreatitis que aquellos con genotipos asociados a fenotipos moderados a graves.

Una mutación del gen de la quimotripsina C, que origina una pérdida de función, también puede causar pancreatitis recidivante. Las indicaciones para las pruebas genéticas son los episodios recurrentes de PA, PC, antecedentes familiares de pancreatitis o pancreatitis inexplicada en niños.

Otras enfermedades que se asocian a pancreatitis crónica recidivante son la hiperlipidemia (de tipos I, IV y V), el hiperparatiroidismo y la ascariasis. Antes se pensaba que la mayoría de los casos de pancreatitis recidivante en la infancia eran idiopáticos; con el descubrimiento de familias de genes asociadas con la pancreatitis recurrente esto ha cambiado. Las anomalías congénitas de los sistemas ductales, como el páncreas divisum, son más frecuentes de lo que se creía antes.

La pancreatitis autoinmune (PAI) suele manifestarse con ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso. El páncreas suele aparecer aumentado de tamaño y es hipodenso en la TC. La patogenia se desconoce. El **tipo I** es una enfermedad sistémica y se asocia a valores séricos altos de IgG4. Además de la pancreatitis en la enfermedad de tipo 1, el paciente puede tener fibrosis retroperitoneal, inflamación orbitaria, aortitis, colangitis esclerosante, vasculitis cutánea, fibrosis pulmonar y sialoadenitis. Estas manifestaciones extrapancreáticas también pueden estar presentes en ausencia de pancreatitis (tabla 378.7). La biopsia tisular muestra fibrosis, plasmocitosis y una tinción positiva para IgG4; la concentración de IgG4 no siempre está elevada.

El **tipo 2** se limita a una afectación difusa o focal exclusivamente del páncreas. La concentración de IgG4 es normal. *Ambos tipos responden a los corticoides.* Los niños con PAI suelen tener el tipo 2.

La pancreatitis tropical juvenil es la forma más frecuente de PC en los países ecuatoriales en vías de desarrollo. La máxima prevalencia se encuentra en el estado indio de Kerala. La pancreatitis tropical se produce durante la etapa final de la infancia o al comienzo de la edad adulta y se manifiesta con dolor abdominal y una insuficiencia pancreática irreversible, seguida de diabetes mellitus en 10 años. Los conductos pancreáticos están obstruidos con secreciones condensadas, que después pueden calcificarse. Esta afección se asocia con mutaciones del gen *SPINK* en el 50% de los casos.

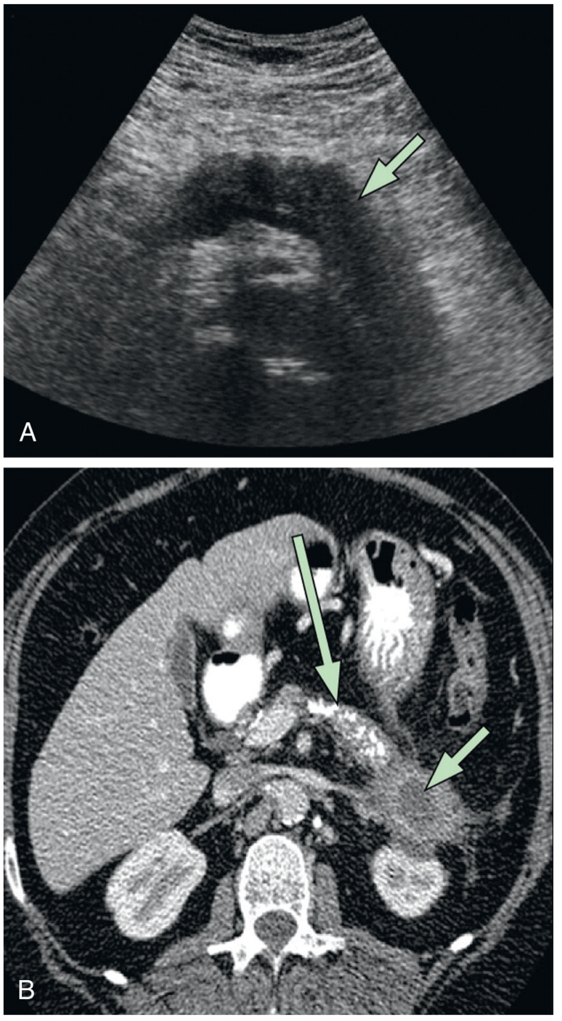

Fig. 378.3 **Ejemplos de ecografía y de imágenes con multidetector en pacientes con pancreatitis crónica. A,** Ecografía transabdominal que muestra un páncreas hipoecoico y con tumefacción uniforme *(flecha),* típico de pancreatitis autoinmunitaria. **B,** TC multidetector que muestra cálculos pancreáticos en un páncreas atrófico *(flecha larga)* y un seudoquiste en la cola del páncreas *(flecha corta). (De Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis,* Lancet *377:1184–1197, 2011, Fig. 5, p. 1191.)*

Se debe realizar una valoración diagnóstica exhaustiva en todos los niños que sufran más de un episodio de pancreatitis. Es necesario determinar los niveles séricos de los lípidos, del calcio y del fósforo, examinar las heces en busca de áscaris y realizar una prueba de sudor. La radiografía simple de abdomen puede mostrar la presencia de calcificaciones pancreáticas, mientras que la ecografía o la TC abdominales son útiles para identificar la presencia de un seudoquiste. Hay que explorar el árbol biliar para descartar la existencia de litiasis. Después del consejo genético se puede realizar la evaluación de los genotipos de *PRSS1, SPINK1, CFTR* y *CRTC.* Las pruebas electrofisiológicas, como la medición de la diferencia de potencial nasal, se pueden recomendar cuando el diagnóstico de fibrosis quística no está claro.

La CPRM y CPRE son técnicas que se emplean para definir la anatomía de la glándula y son imprescindibles siempre que se plantee la cirugía. La CPRM es la prueba de elección cuando no se prevé la realización de un tratamiento endoscópico y debería efectuarse como parte de la evaluación de cualquier niño con pancreatitis idiopática que no remita o que recidive, así como en los pacientes con un seudoquiste antes del drenaje. En estos casos puede detectarse un defecto anatómico que haya pasado desapercibido con anterioridad, y que puede requerir una intervención endoscópica o quirúrgica. Entre los tratamientos endoscópicos hay que citar la esfinterotomía, la extracción de los cálculos, el drenaje de los seudoquistes y la inserción

Tabla 378.7	Clasificación de los trastornos crónicos actualmente identificados como parte de la enfermedad relacionada con IgG4
Pancreatitis autoinmune (pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica) Fibrosis angiocéntrica eosinofílica (afecta a las órbitas y a las vías respiratorias altas) Mediastinitis fibrosante Paquimeningitis hipertrófica Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática con depósitos tubulointersticiales extensos Seudotumor inflamatorio (afecta a las órbitas, los pulmones, los riñones y otros órganos) Tumor de Küttner (afecta a las glándulas submandibulares) Enfermedad de Mikulicz (afecta a las glándulas salivales y lagrimales) Fibroesclerosis multifocal (suele afectar a las órbitas, la glándula tiroides, el retroperitoneo, el mediastino y otros tejidos y órganos) Periaortitis y periarteritis Aneurisma aórtico inflamatorio Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond) Tiroiditis de Riedel Mesenteritis esclerosante Afecciones consideradas previamente trastornos individuales y ahora identificadas como parte de la enfermedad relacionada con IgG4	

De Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH: IgG4-related disease, *Lancet* 385: 1460–1471, 2015 (Panel 1, p. 1461).

de endoprótesis pancreáticas o biliares. Todos ellos permiten corregir con éxito sin cirugía trastornos que antes requerían una intervención quirúrgica. En pacientes con dolor intratable se realiza una pancreatectomía total con transfusión de células de los islotes en centros especializados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 379
Colecciones líquidas pancreáticas

Michael Wilschanski y Steven L. Werlin

La formación de un seudoquiste pancreático es una secuela infrecuente de la pancreatitis aguda o crónica.

Un seudoquiste pancreático es una colección circunscrita de líquido rico en enzimas pancreáticas, sangre y tejido necrótico que suele localizarse en la transcavidad de los epiplones. Suele ser una complicación de una pancreatitis, aunque en los niños se producen con frecuencia después de un traumatismo abdominal. Pueden aumentar de tamaño o extenderse en casi cualquier dirección, lo que produce una amplia variedad de síntomas (v. fig. 378.1*C*).

Hay que sospechar un seudoquiste pancreático cuando el episodio de pancreatitis no remita o cuando aparezca una masa después de uno de estos episodios. Suelen manifestarse con dolor, náuseas y vómitos, pero muchos pacientes están asintomáticos. Los signos más frecuentes son una masa palpable en el 50% de los pacientes e ictericia en el 10%. Otros signos son la ascitis y el derrame pleural (generalmente izquierdo).

Los seudoquistes pancreáticos pueden detectarse por ecografía transabdominal, TC, colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y ecografía endoscópica. Debido a su facilidad, disponibilidad y fiabilidad, la ecografía es la prueba de primera elección. Los estudios ecográficos seriados han demostrado que la mayoría de los seudoquistes pequeños (<6 cm) se resuelven de forma espontánea. En los pacientes con pancreatitis aguda se suele recomendar una revisión ecográfica a las 4 semanas después de la curación del episodio agudo para valorar la posible formación de un seudoquiste.

TRATAMIENTO DE LAS COLECCIONES LÍQUIDAS Y DE LA NECROSIS

El drenaje percutáneo o endoscópico de los seudoquistes ha sustituido al drenaje quirúrgico abierto, salvo en los casos de seudoquistes recidivantes o complicados. Aunque se debe dejar que el seudoquiste madure durante 4-6 semanas antes de intentar el drenaje quirúrgico, el drenaje percutáneo o endoscópico puede realizarse antes. En algunos casos, se lleva a cabo la creación endoscópica de una quistogastrostomía. Cuando se prevé un tratamiento quirúrgico, se realiza una CPRM o una CPRE para definir las anomalías anatómicas y para ayudar al cirujano a planificar la vía de abordaje. La ecografía es útil cuando se opta por un abordaje endoscópico.

En la **pancreatitis necrotizante** existe tanto necrosis de la glándula pancreática como de la grasa peripancreática. En las fases iniciales, la colección necrótica es una mezcla de tejido semisólido y sólido. A lo largo de un periodo de 4 semanas o más, la colección se vuelve más líquida y se encapsula por una pared visible. En este momento, el proceso se denomina necrosis pancreática tabicada. Una necrosis estéril no requiere tratamiento, salvo en los casos raros que obstruyan una víscera cercana (p. ej., obstrucción duodenal, de un conducto biliar o gástrica).

El desarrollo de una necrosis *infectada* es la indicación principal para un tratamiento antibiótico de amplio espectro. La aparición de fiebre y leucocitosis, así como el aumento del dolor abdominal, sugieren una infección del tejido necrótico. La TC puede mostrar signos de burbujas aéreas en la cavidad necrótica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 380
Tumores pancreáticos

Meghen B. Browning, Steven L. Werlin y Michael Wilschanski

Los tumores pancreáticos pueden tener un origen endocrino o no endocrino. Los de origen endocrino comprenden los gastrinomas y los insulinomas (tabla 380.1). Estos y otros tumores funcionantes aparecen en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) que se hereda de forma autosómica dominante. Se ha de sospechar la existencia de un tumor pancreático si se detecta una hipoglucemia acompañada de unos niveles de insulina mayores de los esperados o úlceras gástricas refractarias (síndrome de Zollinger-Ellison) (v. cap. 372). La mayoría de los gastrinomas se localiza fuera del páncreas. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Si no se encuentra el tumor primario o si ha metastatizado puede no ser posible la curación. En ese caso estará indicado el tratamiento con una dosis alta de un inhibidor de la bomba de protones para suprimir la secreción ácida gástrica.

Los insulinomas y la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia originan una hipoglucemia sintomática, debida a mutaciones en varios genes, sobre todo *GUUD1 y KATP*. Cuando fracasa el tratamiento médico, la pancreatectomía masiva, subtotal o total es el tratamiento de elección. Estos niños pueden desarrollar una insuficiencia pancreática y diabetes como complicación de la cirugía.

El **síndrome de la diarrea acuosa-hipopotasemia-acidosis** suele deberse a la secreción del péptido intestinal vasoactivo (VIP) por un tumor de células no-α (VIPoma) (v. tabla 367.7). Los niveles de VIP suelen aumentar en el suero, aunque no siempre. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Cuando no es posible, los síntomas se pueden controlar con el acetato de octreotida (somatostatina cíclica), un análogo sintético de la somatostatina. Se han identificado también otros tumores pancreáticos que segregan diversas hormonas, entre otras glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. El tratamiento es la resección quirúrgica cuando sea posible.

Tabla 380.1 Síndromes asociados con tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp)*

SÍNDROME	INCIDENCIA/10⁶/AÑO	MALIGNIDAD (%)	HORMONA
Insulinoma	1-2	<10	Insulina
Gastrinoma (SZE)	0,5-1,5	60-90	Gastrina
VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, DAHA, cólera pancreático)	0,05-0,2	>60	VIP
Glucagonoma	0,01-0,1	50–80	Glucagón
Somatostatinoma	Raro	>70	Somatostatina
GRFoma	Desconocida	>30	GH-RF
ACTHoma	Infrecuente	>95%	ACTH
TNEp secretor de PTH-rP	Raro	84%	PTH-rP
Tumor carcinoide pancreático	Raro (<1% de todos los carcinoides)	77%	Serotonina, taquicininas
TNEp secretor de renina	Raro	Desconocida	Renina
TNEp secretor de eritropoyetina	Raro	Desconocida	Eritropoyetina
TNEp secretor de hormona luteinizante	Raro	Desconocida	Hormona luteinizante
TNEp secretor de colecistocinina (CCKoma)	Raro	Desconocida	CCK

DAHA, diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria; GH-RF, factor liberador de hormona del crecimiento; PP, polipéptido pancreático; PTH-rP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

*Estos síndromes también pueden estar causados por un tumor neuroendocrino gastrointestinal (carcinoide).

De Jensen RT, Norton JA, Oberg K: Neuroendocrine tumors. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Elsevier, 2016, Philadelphia, Table 33.1.

Los pancreatoblastomas, adenocarcinomas de páncreas, cistoadenomas y sarcomas pancreáticos son infrecuentes. Los pancreatoblastomas son los tumores pancreáticos más frecuentes en niños pequeños y son tumores embrionarios malignos que segregan α-fetoproteína y pueden contener elementos tanto endocrinos como exocrinos. Hay que valorar el uso de quimioterapia preoperatoria en aquellos tumores que no se pueden resecar en un principio. La resección puede ser curativa; se ha administrado quimioterapia citorreductora, aunque no se ha determinado su eficacia.

Los sarcomas pancreáticos primarios son muy infrecuentes, pero pueden incluir el sarcoma de Ewing, el rabdomiosarcoma o el sarcoma indiferenciado de tejidos blandos. Se tratan con múltiples modalidades terapéuticas, como quimioterapia y resección o radiación.

El carcinoma del páncreas exocrino es un problema significativo en los adultos, y supone el 2% de los diagnósticos de cáncer y el 5% de las muertes atribuibles al mismo. Es muy raro en la infancia. Se desconoce una etiología específica. Existen diversos síndromes genéticos, como las mutaciones de los genes *PRSS1* y *MEN-1,* que pueden aumentar la incidencia del cáncer de páncreas en la edad adulta. El tumor seudopapilar sólido del páncreas, denominado también tumor de Frantz, es un carcinoma pancreático más indolente que suele observarse en mujeres adolescentes y adultas jóvenes. Los síntomas de presentación típicos son dolor o masa abdominal e ictericia. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica total. El pronóstico es muy bueno.

Las lesiones pancreáticas de la **enfermedad de von Hippel-Lindau** suelen ser benignas y quísticas. Los cistoadenomas, adenocarcinomas familiares y tumores de las células de los islotes son menos comunes. Se han descrito metástasis; sin embargo, aún no se recomienda la terapia citorreductora tras la resección quirúrgica. La TC sugiere el diagnóstico.

El pronóstico es bueno tras la resección completa de los tumores endocrinos, pero malo en el caso de los sarcomas y carcinomas, excepto en subtipos raros. Los niños que sobreviven a una pancreatectomía parcial o completa pueden presentar una reserva pancreática endocrina y exocrina disminuida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

El hígado y el sistema biliar

Capítulo 381

Morfogénesis del hígado y de las vías biliares

Stacey S. Huppert y William F. Balistreri

Las tres capas germinales embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo) se generan durante las primeras fases del proceso embrionario de formación de la gástrula. El hígado y las vías biliares se originan a partir de células del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y su desarrollo se puede dividir en tres procesos distintos (fig. 381.1). En primer lugar, mecanismos desconocidos determinan que el endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiera la *competencia* para recibir las señales originadas en el mesodermo cardiaco. Estas señales, que adoptan la forma de diversos factores de crecimiento fibroblásticos y de proteínas morfogenéticas del hueso, condicionan la *especificación* de las células que poseen el potencial para formar el hígado y activan genes específicos de este. Durante este periodo de decisión del destino hepático, varios factores de transcripción «pioneros», como *Foxa* y *Gata4,* se unen a lugares de unión específicos en la cromatina compactada, abren la estructura local de la cromatina y marcan determinados genes como competentes. No obstante, dichos genes solo se expresarán si están correctamente inducidos por factores de transcripción adicionales. A continuación, las células recién especificadas se separan del endodermo del intestino anterior en su parte ventral y emigran sobre la 4.ª semana de gestación humana en dirección craneal y ventral hacia el septum transversum para empezar la *morfogénesis* hepática.

El crecimiento y el desarrollo del hígado recién formado exigen la interacción con las células endoteliales. Ciertas proteínas son importantes para el desarrollo del hígado en modelos animales (tabla 381.1). Además de estas proteínas, el microARN, que consta de pequeños ARN monocatenarios no

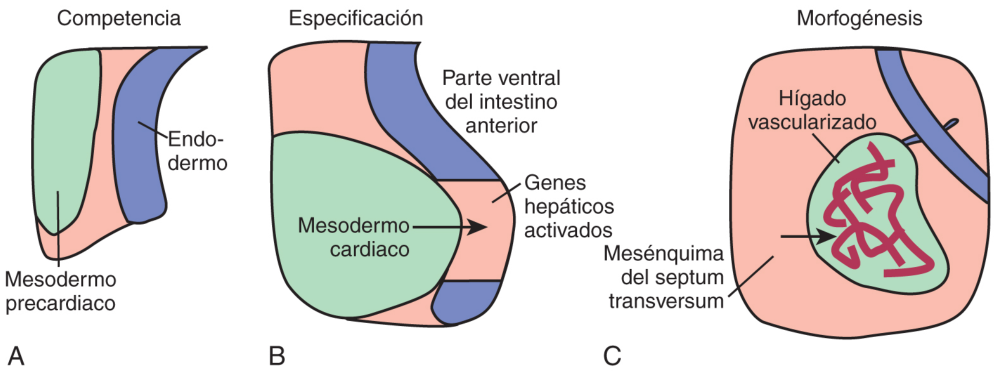

Fig. 381.1 **Procesos implicados en el desarrollo precoz del hígado. A,** El endodermo de la parte ventral del intestino anterior adquiere la *competencia* para recibir señales originadas en el mesodermo cardiaco. **B,** Células específicas del endodermo de la parte ventral del intestino anterior sufren un proceso de *especificación* y activación de genes específicos del hígado bajo la influencia de las señales del mesodermo. **C,** Esta *morfogénesis* hepática se inicia a medida que las células recién especificadas emigran hacia el septum transversum bajo la influencia de moléculas de señalización y de la matriz extracelular liberada por células mesenquimatosas del septum transversum y de las células endoteliales primitivas. *(De Zaret K7S: Liver specification and early morphogenesis,* Mech Dev *92:83–88, 2000.)*

Tabla 381.1	Factores de crecimiento, receptores, proteincinasas y factores de transcripción seleccionados necesarios para el desarrollo hepático normal en modelos animales
INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL MESODERMO CARDIACO	
• Factores de crecimiento fibroblástico (FGF) 1, 2, 8	
• Receptores de FGF 1, 4	
INDUCCIÓN DEL DESTINO DE LOS HEPATOCITOS A TRAVÉS DEL SEPTUM TRANSVERSUM	
• Proteínas morfogenéticas óseas 2, 4, 7	
ESTIMULACIÓN DEL CRECIMIENTO Y PROLIFERACIÓN DE LOS HEPATOBLASTOS	
• Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)	
• Receptor c-met de HGF	
• Factores de transcripción «pioneros» Foxa1, Foxa2 y Gata4, Gata6	
• Factores de transcripción Xbp1, Foxm1b, Hlx, Hex, Prox1	
• Vía de señalización Wnt, β-catenina	
ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE HEPATOCITARIA	
• HGF	
• Factor de crecimiento transformante β y sus efectores posteriores Smad 2, Smad 3	
• Factor nuclear hepatocitario (HNF) 1α, 4α, 6	
ESPECIFICACIÓN DE LA ESTIRPE CONLANGIOCÍTICA	
• Jagged 1 (ligando de Notch) y receptores Notch 1, 2	
• HNF6, HNF1β	
• Vía de señalización Wnt, β-catenina	
• Proteína de ordenación vacuolar Vps33b	

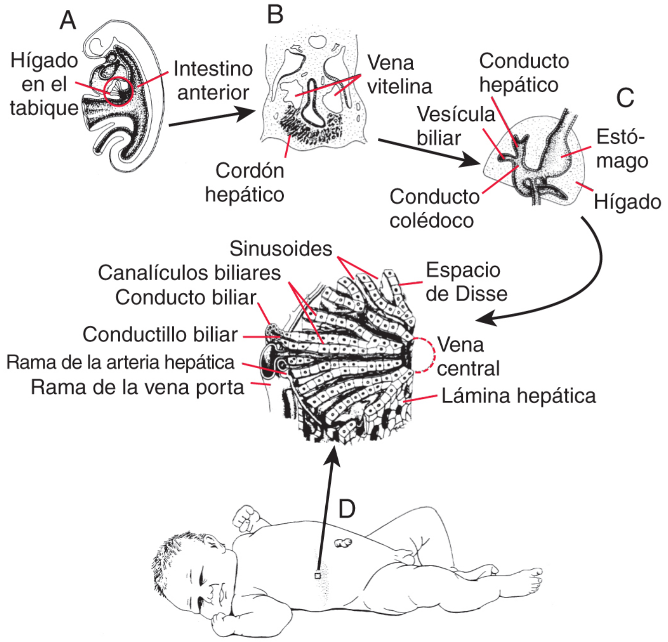

Fig. 381.2 **Morfogénesis hepática. A,** Crecimiento en sentido ventral de un divertículo hepático a partir del endodermo del intestino anterior en el embrión de 3,5 semanas. **B,** El divertículo hepático que aumenta de tamaño entre las dos venas vitelinas da origen a cordones epiteliales (hígado) que se convierten en el parénquima hepático, alrededor del cual se alinean los endotelios de los capilares (sinusoides) (embrión de 4 semanas). **C,** Hemisección de un embrión de 7,5 semanas. **D,** Representación tridimensional de los lobulillos hepáticos en el recién nacido. *(De Andres JM, Mathis RK, Walker WA: Liver disease in infants. Part I: developmental hepatology and mechanisms of liver dysfunction,* J Pediatr *90:686–697, 1977.)*

codificantes, interviene en la regulación de la expresión génica y el desarrollo hepatobiliar en modelos de pez cebra y ratón.

En el seno del mesenterio ventral, la proliferación de las células emigradas forma cordones hepáticos anastomosados y la red de hepatocitos primitivos, sinusoides y mesénquima de los tabiques forma la arquitectura básica del lobulillo hepático (fig. 381.2). La porción *craneal* sólida del divertículo hepático (pars hepatis) acaba formando el parénquima hepático y los conductos biliares intrahepáticos. Los lobulillos hepáticos se pueden identificar ya en la 6.ª semana de gestación humana. Las estructuras del canalículo biliar, que incluyen microvellosidades y complejos de unión, son lugares especializados de la membrana del hepatocito que aparecen en fases muy tempranas de la gestación, de manera que hacia la 6.ª-7.ª semana ya se pueden identificar grandes canalículos rodeados de varios hepatocitos.

Los hepatocitos y las células de los conductos biliares (colangiocitos) se originan tanto a partir de los hepatoblastos como de precursores comunes. La señalización por la vía de Notch, que está alterada en el síndrome de Alagille, potencia la diferenciación del hepatoblasto para formar el epitelio biliar, mientras que el factor de crecimiento hepatocitario antagoniza la diferenciación. El desarrollo de los conductos biliares intrahepáticos está determinado por el patrón de desarrollo y la ramificación de la vena porta. Alrededor de la 8.ª semana de gestación, los hepatoblastos primitivos adyacentes al mesénquima que rodea las ramas de la vena porta forman un manguito cilíndrico, comenzando en el hilio hepático, denominado *placa ductal.* A partir de las 12 semanas de gestación se produce una «remodelación» de la placa ductal, de modo que algunos de sus segmentos experimentan una dilatación tubular y una desaparición gradual de las células excesivas de la placa ductal. La ramificación del árbol biliar continúa durante toda la vida fetal humana y en el momento del nacimiento las ramas más periféricas de las venas portales aún están rodeadas de placas ductales; se requieren otras 4 semanas para que den lugar a los conductos portales definitivos. La falta de remodelación de la placa ductal da lugar a la persistencia de configuraciones primitivas de

dicha placa, anomalía denominada *malformación de la placa ductal*. Esta lesión histopatológica se ha observado en biopsias hepáticas de diversas afecciones hepáticas, como la fibrosis hepática congénita, la enfermedad de Caroli y la atresia biliar.

La porción *caudal* (pars cystica) del divertículo hepático origina la vesícula biliar, el conducto cístico y el colédoco. Las porciones distales de los conductos hepáticos derecho e izquierdo se forman a partir de los conductos extrahepáticos, mientras que las porciones proximales se desarrollan a partir de las primeras placas ductales intrahepáticas. Los conductos biliares intrahepáticos y el árbol biliar intrahepático en desarrollo mantienen la continuidad luminal y la permeabilidad desde el principio de la organogénesis (v. fig. 381.2*C*).

El flujo hepático fetal de sangre deriva de la arteria hepática y de las venas porta y umbilical, que forman el seno portal. El flujo de sangre venosa portal se dirige principalmente hacia el lóbulo hepático derecho, mientras que el flujo umbilical lo hace hacia el izquierdo. El conducto venoso deriva la sangre desde las venas porta y umbilical hasta la vena hepática, evitando que atraviese la red de sinusoides. Después del nacimiento, el conducto venoso se cierra cuando empieza la ingesta oral. La saturación de oxígeno es menor en la sangre venosa portal que en la umbilical, de forma que la oxigenación del lóbulo hepático derecho es menor que la del lado izquierdo y su actividad hematopoyética es mayor.

El transporte y las actividades metabólicas del hígado se ven facilitados por la organización estructural de los cordones de hepatocitos, que forman hileras separadas por sinusoides que convergen hacia las tributarias de la vena hepática (la vena central), localizada en el centro del lobulillo (v. fig. 381.2*D*). Así quedan establecidas las vías y el patrón del flujo de entrada y salida de sustancias del hígado. Además del aporte arterial de la circulación sistémica, el hígado recibe un aporte de sangre venosa desde la vía digestiva a través del sistema porta. Los productos del sistema hepatobiliar se liberan por dos vías distintas: a través de la vena hepática y a través de la vía biliar que los devuelve al intestino. El hígado secreta proteínas plasmáticas y otros elementos del plasma. Los nutrientes absorbidos y circulantes llegan al hígado a través de la vena porta o la arteria hepática, atraviesan los sinusoides y después pasan a la circulación sistémica a través de la vena central. Los componentes de la bilis se transportan a través de una serie de conductos de calibre cada vez mayor, que empiezan en los canalículos biliares para seguir por los conductos biliares y culminar en el colédoco.

La secreción de bilis se detecta por primera vez hacia la semana 12 de gestación. Los principales componentes de la bilis cambian según el estadio del desarrollo. Cerca del nacimiento, la cantidad de colesterol y fosfolípidos es relativamente pequeña; las bajas concentraciones de ácidos biliares, la ausencia de ácidos biliares secundarios derivados de la acción bacteriana y la existencia de ácidos biliares poco frecuentes reflejan la baja velocidad de flujo biliar y la inmadurez de las vías sintéticas de los ácidos biliares.

El hígado alcanza un tamaño máximo relativo en la 9.ª semana de gestación y representa alrededor del 10% del peso del feto. En las primeras fases del desarrollo el hígado es un órgano hematopoyético principal. En la 7.ª semana, el número de células hematopoyéticas supera al de hepatocitos funcionales en el primordio hepático. Estos hepatocitos inmaduros son más pequeños que los maduros (alrededor de 20 µm frente a 30-35 µm) y contienen menos glucógeno. En el niño a término la masa hepatocitaria se incrementa hasta dominar el órgano a medida que aumentan el tamaño de los hepatocitos y el contenido de glucógeno. La hematopoyesis ha desaparecido casi por completo del hígado al 2.° mes de vida posnatal en niños nacidos a término. Dado que la densidad de hepatocitos aumenta al hacerlo la edad gestacional, se produce una disminución relativa del volumen de la red sinusoidal. El hígado representa un 5% del peso corporal al nacer y solo un 2% en el adulto.

En el recién nacido sano, varios procesos metabólicos son inmaduros, en parte por la persistencia de un patrón fetal en la actividad de varios procesos enzimáticos. Muchas de las funciones hepáticas del feto las realiza el hígado de la madre, que le aporta nutrientes y actúa como vía de eliminación de los productos finales del metabolismo y las toxinas. El metabolismo del hígado fetal se dedica sobre todo a la producción de proteínas requeridas para el crecimiento. Cerca del momento del nacimiento, las principales funciones son producir y almacenar nutrientes esenciales, excretar bilis y establecer los procesos de eliminación. La adaptación extrauterina exige la síntesis de enzimas nuevas. La modulación de estos procesos depende del aporte de sustratos y de hormonas por parte de la placenta y, en el periodo posnatal, de los aportes dietéticos y hormonales.

ULTRAESTRUCTURA DEL HÍGADO

Los hepatocitos tienen varias características ultraestructurales que reflejan su función biológica (fig. 381.3). Los hepatocitos, como otras células epiteliales, muestran polarización, lo que significa que su estructura y su función están orientadas en una dirección. Uno de los resultados de esta polaridad es que las distintas regiones de la membrana plasmática del hepatocito tienen funciones especializadas. En la superficie *sinusoidal* se produce el transporte bidireccional y a este nivel tiene lugar la entrada de los materiales que alcanzan el hígado a través de la vena porta y la salida del hepatocito de los compuestos secretados por el hígado. Las membranas *canaliculares* de los hepatocitos adyacentes forman los canalículos biliares, que están conectados por uniones estrechas, que impiden la reentrada al sinusoide de los compuestos secretados. Dentro del hepatocito, las actividades metabólicas y sintéticas se hallan contenidas en el interior de numerosos orgánulos celulares. La oxidación y el metabolismo de diversos tipos de sustratos, la oxidación de los ácidos grasos, los procesos fundamentales de la gluconeogénesis y el almacenamiento y la liberación de la energía se producen en las abundantes mitocondrias.

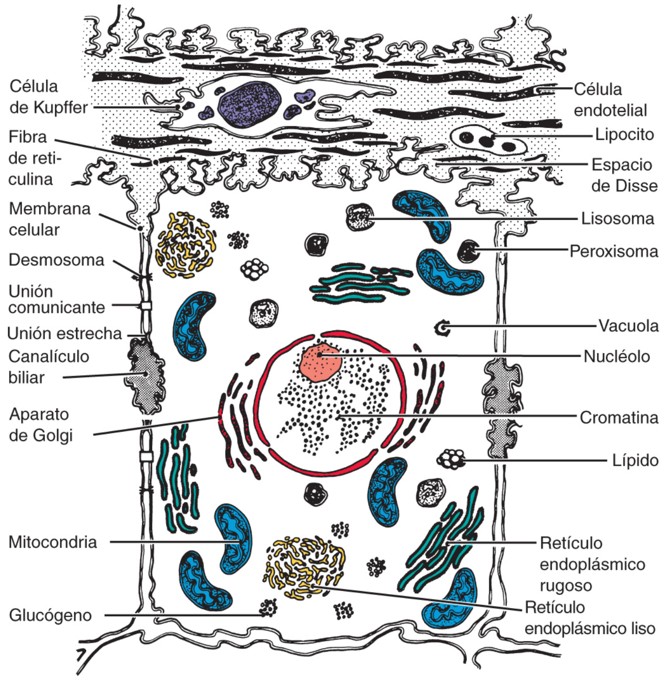

Fig. 381.3 Esquema de la ultraestructura y los orgánulos de los hepatocitos. *(De Sherlock S: Hepatic cell structure. En Sherlock S, editor:* Diseases of the liver and biliary system, *ed 6 Oxford, 1981, Blackwell Scientific, p. 10, con autorización de Blackwell Scientific.)*

En el retículo endoplásmico, que es una red continua de túbulos y cisternas de superficie lisa o rugosa, se producen diversos procesos, como la síntesis de proteínas y triglicéridos, y el metabolismo de los fármacos. La baja actividad fetal de las enzimas ligadas al retículo endoplásmico explica la relativa ineficacia del metabolismo xenobiótico (de los fármacos). En el aparato de Golgi se empaquetan las proteínas y es posible que también participe en la secreción de bilis. Los peroxisomas de los hepatocitos son orgánulos citoplasmáticos rodeados por una membrana única que contienen enzimas, como las oxidasas y catalasas, y las enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos y los ácidos biliares. Los lisosomas contienen numerosas hidrolasas que participan en la digestión intracelular. El citoesqueleto del hepatocito está constituido por actina y otros filamentos, y se distribuye por toda la célula, aunque se concentra sobre todo cerca de la membrana plasmática. Los microfilamentos y los microtúbulos intervienen en la endocitosis mediada por receptor, en la secreción biliar y en el mantenimiento de la arquitectura y la motilidad del hepatocito.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado regula la glucemia sérica de forma estrecha mediante varios procesos, como el almacenamiento del exceso de hidratos de carbono en forma de glucógeno, un polímero de glucosa que se hidroliza con rapidez a esta durante el ayuno. Los hepatocitos mantienen la glucemia sérica produciendo glucosa libre mediante glucogenólisis o gluconeogénesis. Inmediatamente después del nacimiento el lactante depende de la glucogenólisis hepática. En el hígado

fetal existe actividad gluconeogénica a bajo nivel y aumenta con rapidez tras el nacimiento. La síntesis de glucógeno fetal empieza hacia la 9.ª semana de gestación, pero los depósitos de glucógeno aumentan con más rapidez al final del embarazo, momento en el que el hígado contiene unas reservas de glucógeno 2-3 veces mayores que en el hígado adulto. La mayor parte de este glucógeno almacenado se utiliza durante el periodo posnatal inmediato. La reacumulación de glucógeno empieza a las 2 semanas de vida posnatal y los depósitos de glucógeno alcanzan los niveles adultos hacia la 3.ª semana de vida en los recién nacidos a término sanos. Las fluctuaciones de la glucemia en los niños prematuros se deben en parte a que la regulación eficiente de la síntesis, el almacenamiento y la degradación del glucógeno solo se desarrollan al final del embarazo. Los hidratos de carbono de la dieta, como la galactosa, se convierten en glucosa, pero en las primeras fases de la vida se depende mucho de la gluconeogénesis, sobre todo si las reservas de glucógeno son limitadas.

Metabolismo de las proteínas

En la fase de crecimiento fetal rápido, la velocidad de síntesis de las poliaminas con importancia fisiológica viene determinada por unas descarboxilasas específicas, cuya actividad es mayor que en el hígado maduro. La velocidad de la síntesis de albúmina y de proteínas de secreción en el hígado en desarrollo es paralela a los cambios cuantitativos en el retículo endoplásmico. El feto humano empieza a sintetizar albúmina hacia la 7.ª-8.ª semana de desarrollo y su producción aumenta en proporción inversa a la de α-fetoproteína, que es la proteína fetal predominante. Hacia el 3.^{er}-4.º mes de gestación el hígado fetal produce fibrinógeno, transferrina y lipoproteínas de baja densidad. A partir de este periodo, el plasma fetal contendrá ya todas las principales clases de proteínas, pero sus concentraciones serán mucho menores que las observadas en los adultos.

Los patrones *posnatales* de síntesis de proteínas varían con la clase de proteína. Todas las clases de lipoproteínas aumentan de forma abrupta 1 semana después del nacimiento y alcanzan niveles que se modifican muy poco hasta la pubertad. Las concentraciones de albúmina son bajas en el recién nacido (unos 2,5 g/dl) y alcanzan valores de adulto tras varios meses (alrededor de 3,5 g/dl). Los niveles de ceruloplasmina y de los factores del complemento aumentan muy despacio hasta alcanzar los valores del adulto a lo largo del primer año de vida. Por el contrario, los niveles de transferrina en el momento del parto son similares a los del adulto, disminuyen durante 3-5 meses y vuelven a elevarse hasta llegar a sus valores definitivos. Los bajos niveles de actividad de las proteínas específicas tienen importancia en la nutrición de los lactantes. Un nivel bajo de actividad de la cistationina γ-liasa (cistationasa) altera la vía de trans-sulfuración que permite convertir la metionina de la dieta en cisteína. Por tanto, esta última ha de aportarse en la dieta. También puede haber necesidades dietéticas similares de otros aminoácidos azufrados, como la taurina.

Metabolismo de los lípidos

La oxidación de los ácidos grasos es una fuente fundamental de energía en las primeras fases de la vida que complementa a la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Los recién nacidos muestran una intolerancia relativa al ayuno prolongado, en parte por su limitada capacidad de cetogénesis hepática. En los primeros días de vida se produce una maduración rápida de la capacidad hepática para oxidar ácidos grasos. La leche es la principal fuente de calorías en las primeras fases de la vida; esta dieta rica en grasa y baja en hidratos de carbono requiere una gluconeogénesis activa para mantener la glucemia. Cuando el aporte de glucosa es limitado, la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos endógenos puede aportar energía para la gluconeogénesis hepática y también es un combustible alternativo para el metabolismo del cerebro. Cuando se produce un exceso de hidratos de carbono el hígado produce triglicéridos. Los procesos metabólicos en los que participan los lípidos y las lipoproteínas son predominantemente hepáticos, de forma que la inmadurez o una enfermedad hepática altera las concentraciones de lípidos y lipoproteínas.

Biotransformación

Los recién nacidos tienen una menor capacidad para metabolizar y desintoxicar determinados fármacos por la falta de desarrollo de su componente microsómico hepático, lugar en el que se producen las reacciones oxidativas, reductoras, hidrolíticas y de conjugación necesarias para estas biotransformaciones. Los principales componentes del sistema de las monooxigenasas, como el citocromo P450, citocromo-*c* reductasa y la forma reducida de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato, están presentes en cantidades bajas en las preparaciones microsómicas de origen fetal. En los recién nacidos a término se detecta un nivel muy bajo de actividad de uridina difosfato glucuronosiltransferasa hepática y de las enzimas que participan en la oxidación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Las diferencias de la farmacocinética dependientes de la edad varían entre los distintos compuestos. La semivida del paracetamol en un recién nacido es parecida a la del adulto, mientras que la teofilina tiene una semivida de unas 100 horas en un prematuro comparadas con 5-6 horas en un adulto. Estas diferencias en el metabolismo y otros factores, como la unión a las proteínas plasmáticas y el aclaramiento renal, requieren el uso de posologías adecuadas de cada fármaco para maximizar la eficacia y evitar su toxicidad. Ejemplos muy extremos de la susceptibilidad del recién nacido a la toxicidad de los fármacos son las respuestas al cloranfenicol (síndrome del *niño gris*) o al alcohol benzoílo y sus metabolitos, en las que influyen la ineficacia de la glucuronidación y la conjugación con glicina, respectivamente. Las bajas concentraciones de antioxidantes (vitamina E, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) en el hígado fetal y del recién nacido aumentan también la susceptibilidad a los efectos perniciosos de la toxicidad del oxígeno y las lesiones oxidativas por peroxidación lipídica.

Las enzimas microsómicas hepáticas también catalizan las reacciones de conjugación (que convierten los fármacos o los metabolitos en formas hidrosolubles que se pueden eliminar a través de la bilis). Los recién nacidos tienen una actividad baja de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa, que convierte la bilirrubina no conjugada en un conjugado con glucurónido fácil de eliminar y es la enzima que limita la velocidad de la excreción de bilirrubina. La actividad transferasa madura con rapidez tras el nacimiento, con independencia de la edad gestacional, lo que indica que los factores que condicionan el desarrollo posnatal de la actividad de esta enzima dependen más del parto que de la edad. La actividad de los microsomas se puede estimular administrando fenobarbital, rifampicina u otros inductores del citocromo P450. También existen fármacos, como la cimetidina, que pueden inhibir la actividad P450 microsómica.

Función excretora hepática

La función excretora hepática y el flujo de bilis se relacionan de forma estrecha con la excreción y recirculación enterohepática de los *ácidos biliares*. Estos son el principal producto de la degradación del colesterol y se incorporan a micelas mixtas junto con colesterol y fosfolípidos. Estas micelas actúan como un vehículo eficaz para la solubilización y absorción intestinal de los compuestos lipófilos, como las grasas de la dieta o las vitaminas liposolubles. La secreción de ácidos biliares por los hepatocitos es el principal determinante del flujo de bilis en el animal adulto. Por tanto, la madurez de los procesos metabólicos de los ácidos biliares afecta a toda la función excretora hepática, incluida la excreción biliar de los compuestos exógenos y endógenos.

El hígado humano sintetiza dos ácidos biliares fundamentales, los ácidos cólico y quenodesoxicólico. Antes de su excreción se conjugan con la glicina y la taurina. En respuesta a una comida, la contracción de la vesícula biliar hace llegar los ácidos biliares al intestino para ayudar en la digestión y absorción de las grasas. Tras participar en la digestión de las grasas, los propios ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal mediante procesos de transporte activo específico, para después regresar al hígado a través de la sangre de la vena porta. En el hígado son captados por los hepatocitos y excretados de nuevo en la bilis. Esta circulación enterohepática afecta en el adulto al 90-95% de la reserva de ácidos biliares circulantes. Los que no se reabsorben a nivel del íleon llegan al colon, donde la flora bacteriana produce mediante procesos de dihidroxilación y desconjugación los ácidos biliares secundarios (desoxicolato y litocolato). En el adulto, la composición de la bilis refleja la excreción de los ácidos biliares primarios y secundarios, que se reabsorben en la parte distal del intestino.

Las concentraciones intraluminales de ácidos biliares son bajas en los recién nacidos y aumentan con rapidez después de nacer. La expansión de la reserva de ácidos biliares es esencial porque son necesarios para estimular el flujo biliar y absorber lípidos, que son un componente principal de la dieta neonatal. Los receptores nucleares, como el receptor farnesoide X, controlan la homeostasis intrahepática de ácidos biliares mediante varios mecanismos, como la regulación de la expresión de los genes que codifican 2 proteínas clave, la colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1) y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Estas proteínas son esenciales para la síntesis y secreción de sales biliares, respectivamente. La expresión neonatal de estos receptores nucleares varía dependiendo del modelo animal estudiado y en el ser humano se desconoce en su mayor parte.

Debido a la reabsorción ileal ineficaz de ácidos biliares y a una baja velocidad de aclaramiento hepático de los ácidos biliares de la sangre portal, existe un incremento de su concentración sérica en recién nacidos sanos, a menudo alcanzando valores que en un adulto serían indicativos de hepatopatía. En lactantes de bajo peso al nacer y en lactantes a término después de situaciones de estrés perinatal, como hipoxia o infección, pueden observarse fases transitorias de colestasis fisiológica y esteatorrea fisiológica, aunque son infrecuentes en recién nacidos a término sanos.

Tabla 381.2 Causas de los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares y de la circulación enterohepática

DEFECTOS DE LA SÍNTESIS O EL TRANSPORTE DE ÁCIDOS BILIARES
- Errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares (deficiencia de reductasa, deficiencia de isomerasa)
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3)
- Colestasis intrahepática (hepatitis neonatal)
- Defectos adquiridos de la síntesis de ácidos biliares secundarios a una hepatopatía grave

TRASTORNOS DE LA LLEGADA DE LOS ÁCIDOS BILIARES AL INTESTINO
- Enfermedad celíaca (contracción perezosa de la vesícula biliar)
- Obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos (p. ej., atresia biliar, colelitiasis)

PÉRDIDA DE LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES
- Fístulas biliares externas
- Fibrosis quística
- Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (con precipitación de ácidos biliares, aumento de la absorción yeyunal y «cortocircuitos»)
- Captación inducida por fármacos de los ácidos biliares en la luz intestinal (p. ej., colestiramina)

MALABSORCIÓN DE LOS ÁCIDOS BILIARES
- Malabsorción primaria de los ácidos biliares (ausencia o ineficacia del transporte activo a nivel ileal)
- Malabsorción secundaria de ácidos biliares
- Enfermedad o resección ileal
- Fibrosis quística

CAPTACIÓN DEFECTUOSA O ALTERACIONES DEL METABOLISMO INTRACELULAR
- Enfermedad parenquimatosa (hepatitis aguda, cirrosis)
- Regurgitación de las células
- Derivación portosistémica
- Colestasis

Muchos de los procesos relacionados con la inmadurez del recién nacido en la morfogénesis y función del hígado, como se ha descrito con anterioridad, están implicados en la mayor susceptibilidad de los lactantes a la hepatopatía asociada con la nutrición parenteral. La menor reserva de sales biliares, la depleción de glutatión hepático y el defecto de sulfatación contribuyen a la producción de ácidos biliares litocólicos tóxicos y de colestasis, mientras que las deficiencias de aminoácidos esenciales, incluidas la taurina y la cisteína, y la infusión excesiva de lípidos pueden causar esteatosis hepática en estos lactantes. Pasado el periodo neonatal, los trastornos del metabolismo de los ácidos biliares pueden causar distintos efectos sobre la función hepatobiliar e intestinal (tabla 381.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 382

Manifestaciones de las enfermedades hepáticas

James E. Squires y William F. Balistreri

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

Las alteraciones congénitas y adquiridas de la función y la estructura hepáticas (agudas o crónicas) se pueden manifestar por patrones variables de respuesta del hígado frente a la lesión celular. Las lesiones hepatocitarias pueden deberse a una infección vírica, fármacos o toxinas, hipoxia, trastornos inmunológicos y estructurales, o errores congénitos del metabolismo. La lesión puede causar infiltración de células inflamatorias y muerte celular (necrosis), que se pueden seguir de un proceso de curación con formación de cicatriz (fibrosis) y con riesgo de formación de nódulos (regeneración). La cirrosis es el resultado final de todas las hepatopatías fibrosas progresivas.

La **colestasis** es una respuesta alternativa o concomitante a las lesiones secundarias a la obstrucción intra o extrahepática del flujo biliar. Se produce la acumulación en el suero de las sustancias que se excretan en la bilis en condiciones normales, como los ácidos biliares, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los oligoelementos. La acumulación de pigmento biliar en el parénquima hepático puede verse en una biopsia del hígado. En la obstrucción *extrahepática* la bilis aparece en los conductos biliares intralobulillares o por todo el parénquima en forma de lagos biliares o infartos. En la colestasis *intrahepática* se produce una lesión de los hepatocitos o un trastorno de la fisiología hepática, con la consiguiente reducción de la velocidad de secreción de solutos y agua. Entre las causas se encuentran las alteraciones de la actividad enzimática o del transportador canalicular, de la permeabilidad del aparato canalicular biliar, de los orgánulos responsables de la secreción biliar o de la ultraestructura del citoesqueleto del hepatocito. El resultado final puede resultar indistinguible a nivel clínico de una colestasis obstructiva.

Desde el punto de vista histológico, la **cirrosis** se define como la presencia de bandas de tejido fibroso que unen espacios porta y áreas centrales entre sí y forman nódulos parenquimatosos. Este trastorno es un estadio final de cualquier tipo de hepatopatía aguda o crónica. La cirrosis puede ser *macronodular,* en la que existen nódulos de tamaño variable (hasta de 5 cm) separados por tabiques anchos, o *micronodular,* en la que el tamaño de los nódulos es uniforme (<1 cm) y los tabiques son delgados. También existen formas mixtas. La cicatrización progresiva altera el flujo hepático, con el consiguiente trastorno de la función de los hepatocitos. Además, se produce hipertensión portal por el incremento de la resistencia intrahepática al flujo sanguíneo portal.

El hígado puede verse afectado de forma secundaria por trastornos neoplásicos (metástasis) o no neoplásicos (enfermedades de depósito, infiltración grasa), pero también por distintas afecciones infecciosas o sistémicas. Asimismo, puede sufrir una congestión crónica pasiva (insuficiencia cardiaca congestiva) o una hipoxia aguda, con la consiguiente lesión hepatocitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepatomegalia

El hígado puede aumentar de tamaño por muchos mecanismos (tabla 382.1). Su tamaño normal se determina mediante índices clínicos relacionados con la edad, como el grado de extensión del margen del hígado por debajo del reborde costal, la extensión de la zona de matidez a la percusión o la longitud del eje vertical del hígado determinada con pruebas de imagen. En los niños el hígado normal se palpa hasta 2 cm por debajo del reborde costal derecho. En los recién nacidos se considera indicativo de hepatomegalia que el margen del órgano esté a más de 3,5 cm por debajo del reborde costal a nivel de la línea medioclavicular derecha. La extensión del hígado se puede medir percutiendo el margen superior de la zona de matidez y palpando el reborde inferior sobre la línea medioclavicular derecha. Este parámetro puede ser más fiable que la extensión del margen hepático por sí sola. Puede existir una mala correlación entre ambos valores.

La extensión del hígado aumenta de forma lineal según el peso corporal y la edad para ambos sexos y es de unos 4,5-5 cm a la semana de vida hasta alrededor de 7-8 cm en niños de 12 años y 6-6,5 cm en niñas de la misma edad. El polo inferior del lóbulo derecho del hígado se extiende hacia abajo (lóbulo de Riedel) y en algunas personas es palpable como una masa ancha. En algunos pacientes cirróticos, se puede palpar el lóbulo hepático izquierdo hipertrofiado a nivel epigástrico. El desplazamiento caudal del hígado por el diafragma (hiperinflación) o los órganos torácicos puede dar una falsa impresión de hepatomegalia.

En la exploración del hígado hay que valorar su consistencia, su contorno, la presencia de hipersensibilidad, masas o soplos, así como el tamaño del bazo, junto con la documentación de la presencia de ascitis o estigmas de una hepatopatía crónica.

La ecografía es útil para valorar el tamaño y la consistencia del hígado y también el tamaño de la vesícula biliar. La longitud de la vesícula biliar varía normalmente entre 1,5 y 5,5 cm (media 3) en lactantes y 4-8 cm en adolescentes, mientras que su anchura mide 0,5-2,5 cm en todos los grupos de edad. La distensión de la vesícula biliar puede observarse en lactantes con sepsis. La vesícula falta con frecuencia en lactantes con atresia biliar.

Ictericia

La discoloración amarillenta de la esclera, la piel y las mucosas es un signo de hiperbilirrubinemia (v. cap. 123). La ictericia se detecta clínicamente

Tabla 382.1 Mecanismos de hepatomegalia

INCREMENTO DEL NÚMERO O TAMAÑO DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS INTRÍNSECAS

Depósito

Grasa: malnutrición, obesidad, enfermedades metabólicas hepáticas (enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos o similares al síndrome de Reye), infusión de lípidos (nutrición parenteral total), fibrosis quística, secundario a fármacos, gestacional

Enfermedades específicas de depósito lipídico: enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Wolman

Glucógeno: glucogenosis (múltiples defectos enzimáticos); nutrición parenteral total; hijos de madre diabética; síndrome de Beckwith, diabetes mellitus tipo 1 mal controlada (síndrome de Mauriac)

Otros: deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hipervitaminosis A

Inflamación

Aumento de tamaño de los hepatocitos (hepatitis)
- Vírica: aguda y crónica
- Bacteriana: sepsis, abscesos, colangitis
- Tóxicos: fármacos
- Autoinmunitario

Aumento de tamaño de las células de Kupffer
- Sarcoidosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Síndrome de activación de los macrófagos

INFILTRACIÓN DE CÉLULAS

Tumores hepáticos primarios: benignos

Hepatocelulares
- Hiperplasia nodular focal
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Adenoma hepatocelular

Mesodérmicos
- Hemangioendotelioma infantil
- Hamartoma mesenquimal

Masas quísticas
- Quiste de colédoco
- Quiste hepático
- Hematoma
- Quistes parasitarios
- Abscesos piogénicos o amebianos

Tumores hepáticos primarios: malignos

Hepatocelulares
- Hepatoblastoma
- Hepatocarcinoma

Mesodérmicos
- Angiosarcoma
- Sarcoma embrionario indiferenciado

Tumores secundarios o metastásicos
- Linfoma
- Leucemia
- Enfermedad linfoproliferativa
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO VASCULAR

Obstrucción intrahepática al flujo de la vena hepática
- Enfermedad venooclusiva
- Trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari)
- Membrana en la vena hepática

Suprahepático
- Insuficiencia cardiaca congestiva

Enfermedad pericárdica/taponamiento/pericarditis constrictiva

Tras cirugía de Fontan

Hematopoyéticos: drepanocitosis, talasemia

AUMENTO DE TAMAÑO DEL ESPACIO BILIAR

Fibrosis hepática congénita

Enfermedad de Caroli

Obstrucción extrahepática

IDIOPÁTICA

Varios cuadros
- Lóbulo de Riedel
- Variante normal
- Descenso del diafragma

en niños y adultos cuando la concentración sérica de bilirrubina alcanza 2-3 mg/dl (34-51 µmol/l); es posible que los recién nacidos no presenten ictericia hasta que sus valores de bilirrubina sean >5 mg/dl (>85 µmol/l). La ictericia puede ser el primer y único signo de disfunción hepática. Se debe sospechar una hepatopatía en un lactante con ictericia leve, pero que presenta una orina oscura o heces acólicas (de color claro), situación que exige la realización inmediata de estudios para determinar la causa.

La determinación de la concentración total de bilirrubina sérica permite medir cuantitativamente la ictericia. La bilirrubina aparece en el plasma en 4 formas: bilirrubina *no conjugada* unida firmemente a la albúmina, *bilirrubina libre* (la causante del kernicterus porque atraviesa las membranas celulares), *bilirrubina conjugada* (la única fracción presente en la orina) y *fracción δ* (bilirrubina unida mediante enlaces covalentes a la albúmina), que aparece en el suero en los trastornos de la excreción hepática de bilirrubina conjugada en pacientes con enfermedad hepatobiliar. Esta fracción δ permite la persistencia en la circulación de la bilirrubina conjugada y retrasa la resolución de la ictericia. Aunque los términos *directa* e *indirecta* se usan como sinónimos de *conjugada* y *no conjugada,* esta equivalencia no es exacta cuantitativamente porque la fracción directa incluye tanto la bilirrubina conjugada como la fracción δ.

Dentro de las pruebas para valorar la ictericia en un lactante o en un niño mayor se debe incluir la determinación de bilirrubina conjugada y no conjugada. Una hiperbilirrubinemia no conjugada puede indicar mayor producción, hemólisis, menor eliminación hepática o la existencia de un trastorno del metabolismo de la bilirrubina (tabla 382.2). La hiperbilirrubinemia conjugada refleja una menor excreción por lesión de los hepatocitos o trastornos en la vía biliar, que se pueden deber a obstrucción, sepsis, toxinas, inflamación y enfermedad genética o metabólica (tabla 382.3).

Prurito

Los pacientes con hepatopatía crónica, asociada con frecuencia con colestasis (hiperbilirrubinemia conjugada), pueden tener un prurito intenso y generalizado. Los síntomas pueden ser generalizados o localizados (con frecuencia en las palmas de las manos y las plantas de los pies), suelen empeorar por la noche, empeoran con el estrés y el calor y mejoran con el frío. El prurito no guarda relación con el grado de hiperbilirrubinemia, de forma que es posible que algunos pacientes con ictericia grave no lo presenten.

La patogenia del prurito sigue sin conocerse, aunque se han descrito varias sustancias sospechosas de causarlo, como los ácidos biliares, la histamina, la serotonina, los metabolitos de la progesterona, los opioides endógenos, el ácido lisofosfatídico (un potente activador neuronal) y la enzima que lo sintetiza (autotaxina). En última instancia, se sospecha que se trata de un proceso multifactorial, como lo demuestra el alivio del prurito después de distintos tratamientos, entre los que se incluyen los agentes quelantes de ácidos biliares (colestiramina), los agentes coleréticos (ácido ursodesoxicólico), los antagonistas de los opiáceos, los antihistamínicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina) y algunos antibióticos. La plasmaféresis, el tratamiento con sistemas de recirculación de adsorbentes moleculares y la derivación quirúrgica de la bilis (derivación biliar parcial y total) se han empleado para intentar aliviar el prurito refractario al tratamiento médico.

Angiomas en araña

Las arañas vasculares *(telangiectasias)* se caracterizan por tener una arteriola central pulsátil de la que se irradian unas pequeñas vénulas ondulantes y pueden aparecer en pacientes con hepatopatías crónicas. Suelen ser más

Tabla 382.2 Diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada

INCREMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA A PARTIR DEL GRUPO HEMO

Enfermedad hemolítica (hereditaria o adquirida)

Hemólisis isoinmunitaria (neonatal, reacción transfusional aguda o tardía, autoinmunitaria)
- Incompatibilidad Rh
- Incompatibilidad ABO
- Otras incompatibilidades de grupo sanguíneo

Esferocitosis congénita
Eliptocitosis hereditaria
Picnocitosis infantil
Defectos enzimáticos eritrocitarios
Hemoglobinopatías
- Drepanocitosis
- Talasemia
- Otras

Sepsis
Microangiopatía
- Síndrome hemolítico-urémico
- Hemangioma
- Traumatismos mecánicos (válvulas cardiacas)

Eritropoyesis ineficaz
Fármacos
Infecciones
Hematoma encapsulado
Policitemia
- Madre diabética
- Transfusión fetal (receptor)
- Pinzamiento tardío del cordón

RETRASO DE LA LLEGADA DE LA BILIRRUBINA NO CONJUGADA (DEL PLASMA) AL HEPATOCITO

Insuficiencia cardiaca congestiva derecha
Derivación portocava

DISMINUCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE BILIRRUBINA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA DEL HEPATOCITO

Posible deficiencia de enzimas transportadoras
Inhibición competitiva
- Ictericia por leche materna
- Síndrome de Lucey-Driscoll
- Inhibición por fármacos (contrastes radiológicos)

Otros
- Hipotiroidismo
- Hipoxia
- Acidosis

DISMINUCIÓN DEL ALMACENAMIENTO DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA EN EL CITOSOL (REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS Y Y Z)

Inhibición competitiva
Fiebre

DISMINUCIÓN DE LA BIOTRANSFORMACIÓN (CONJUGACIÓN)

Ictericia neonatal (fisiológica)
Inhibición (fármacos)
Hereditaria (Crigler-Najjar)
- Tipo I (deficiencia completa de la enzima)
- Tipo II (deficiencia parcial)

Enfermedad de Gilbert
Disfunción hepatocelular

RECIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Ictericia por leche materna
Obstrucción intestinal
- Atresia ileal
- Enfermedad de Hirschsprung
- Fibrosis quística
- Estenosis pilórica

Administración de antibióticos

prominentes en el área de distribución de la vena cava superior (en la cara y el tórax). Su tamaño oscila entre 1 y 10 mm y se aclaran centralmente con la presión. Parecen deberse a trastornos del metabolismo estrogénico en presencia de disfunción hepática.

Eritema palmar

Los pacientes con una hepatopatía crónica muestran un eritema prominente, que suele afectar más a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Como posibles causas se han identificado a las concentraciones anormales de estradiol sérico y a alteraciones regionales en la circulación periférica.

Xantomas

La gran elevación de los niveles séricos de colesterol (>500 mg/dl) asociada con ciertas formas de colestasis crónica (sobre todo el síndrome de Alagille) puede hacer que se depositen lípidos en la dermis y el tejido subcutáneo. Pueden aparecer nódulos pardos, primero sobre las superficies extensoras de las extremidades; rara vez hay xantelasmas palpebrales.

Hipertensión portal

La hipertensión portal se produce cuando existe un aumento de la resistencia portal y/o un aumento del flujo portal. El sistema portal drena el área esplácnica (porción abdominal del tubo digestivo, bazo y páncreas) hacia los sinusoides hepáticos. La presión portal normal es de 1-5 mmHg. La hipertensión portal se define como una presión portal superior a 6 mmHg. Clínicamente, existe una hipertensión portal significativa cuando la presión supera un umbral de 10-12 mmHg. La hipertensión portal es la principal complicación de la cirrosis, causante directa de dos de las complicaciones más frecuentes y potencialmente mortales, la ascitis y la hemorragia secundaria a varices.

Ascitis

La ascitis es consecuencia del aumento de la presión hidrostática y la presión osmótica en el interior de los capilares hepáticos y mesentéricos, lo que resulta en el traspaso de líquido de los vasos sanguíneos a los linfáticos, superando la capacidad de drenaje del sistema linfático. La ascitis se puede asociar también con el síndrome nefrótico y otros trastornos de la vía urinaria, con enfermedades metabólicas (como las enfermedades por depósito lisosómico), con cardiopatías congénitas o adquiridas y con el hídrops fetal. Entre los factores que favorecen la acumulación de líquido dentro del abdomen se encuentran: una menor presión coloidosmótica del plasma (albúmina), un aumento de la presión hidrostática capilar, un incremento de la presión coloidosmótica del líquido ascítico y una menor presión hidrostática del líquido ascítico. La retención renal anómala del sodio desempeña un papel central.

Hemorragia digestiva

La hepatopatía crónica puede manifestarse como una hemorragia gastrointestinal. La hemorragia puede deberse a gastropatía hipertensiva portal, ectasia vascular antral gástrica o rotura de varices. La hemorragia por varices clásicamente es de origen esofágico, pero puede deberse a varices gástricas, duodenales, periostomales o rectales. La hemorragia por varices se puede deber a un incremento de la presión dentro de estas, lo que provoca cambios del diámetro de la variz y un aumento de la tensión parietal. Cuando esta tensión supera la resistencia de la pared se produce la rotura física de la variz. Dado el alto flujo de sangre y la elevada presión en el sistema de colaterales portosistémicas, junto con la ausencia de un mecanismo natural de taponamiento, la intensidad de la hemorragia puede ser sorprendente.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática puede manifestarse con cualquier disfunción neurológica, pero lo más probable es que se presente son signos más sutiles, como deterioro del rendimiento escolar, trastornos del sueño, depresión o arrebatos emocionales. Puede ser recidivante y se desencadena por enfermedades intercurrentes, fármacos, hemorragia o trastornos electrolíticos o acidobásicos. La presentación de la encefalopatía hepática depende de la presencia de derivaciones portosistémicas, de alteraciones en la barrera hematoencefálica y de la interacción de metabolitos tóxicos con el sistema nervioso central. Entre las posibles causas destacan los trastornos del metabolismo del amoníaco, las neurotoxinas sinérgicas, la disminución del metabolismo del oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral o los falsos neurotransmisores con desequilibrios en los niveles plasmáticos de aminoácidos.

Tabla 382.3 Diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal y del lactante

Categoría	Entidades
INFECCIOSA	Sepsis bacteriana generalizada Hepatitis vírica • Hepatitis A, B, C, D, E • Citomegalovirus • Virus de la rubéola • Virus herpes: herpes simple, virus herpes humano 6 y 7 • Virus de la varicela • Virus Coxsackie • Virus ECHO • Reovirus tipo 3 • Parvovirus B19 • VIH • Adenovirus Otras • Toxoplasmosis • Sífilis • Tuberculosis • Listeriosis • Infección del tracto urinario
TÓXICAS	Sepsis Relacionadas con la nutrición parenteral Relacionadas con fármacos, suplementos dietéticos, hierbas
METABÓLICAS	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos • Tirosinemia Trastornos del metabolismo de los lípidos • Enfermedad de Wolman • Enfermedad de Niemann-Pick (tipo C) • Enfermedad de Gaucher Enfermedad por depósito de ésteres de colesterol Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono • Galactosemia • Fructosemia • Glucogenosis IV Trastornos de la síntesis de ácidos biliares Otros trastornos metabólicos • Deficiencia de α_1-antitripsina • Fibrosis quística • Hipopituitarismo • Hipotiroidismo • Síndrome de Zellweger (cerebrohepatorrenal) • Enfermedad de Wilson • Hepatopatía aloinmune gestacional (antes denominada *enfermedad neonatal por depósito de hierro*) • Cirrosis infantil de la India/sobrecarga de cobre en la lactancia • Trastornos congénitos de la glucosilación • Hepatopatías mitocondriales • Deficiencia de citrina
GENÉTICAS/CROMOSÓMICAS	Trisomías 17, 18, 21
SÍNDROMES DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA	Hepatitis neonatal «idiopática» Síndrome de Alagille Colestasis intrahepática (colestasis intrahepática familiar progresiva [CIFP]) • Deficiencia de FIC-1 • Deficiencia de bomba exportadora de sales biliares (BSEP) • Deficiencia de MDR3 • Deficiencia de la proteína 2 de la unión estrecha • Mutaciones del receptor farnesoide X (FXR) Colestasis recurrente familiar benigna asociada con linfedema (síndrome de Aagenaes) Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal y colestasis) Enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos intrahepáticos)
ENFERMEDADES EXTRAHEPÁTICAS	Atresia biliar Colangitis esclerosante Estenosis del conducto biliar Anomalías en la unión entre los conductos colédoco y pancreático Perforación espontánea del conducto biliar Quiste del colédoco Masa (neoplasia, cálculo) Tapón mucoso/biliar («bilis condensada»)
OTRAS	Shock e hipoperfusión Asociada con enteritis Asociada con obstrucción intestinal Lupus eritematoso neonatal Enfermedad mieloproliferativa (trisomía 21) Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) Síndrome COACH (coloboma, oligofrenia, ataxia, hipoplasia del vermis cerebeloso, fibrosis hepática) Defectos de los cilios de los colangiocitos

Trastornos endocrinos

Los trastornos endocrinos son más frecuentes en adolescentes mayores y adultos con hepatopatía que en niños. Reflejan alteraciones de las funciones hepáticas de síntesis, almacenamiento y metabolismo, incluidas aquellas relacionadas con el metabolismo hormonal en el hígado. Las proteínas que se unen a las hormonas en el plasma se sintetizan en el hígado y las hormonas esteroideas se conjugan en este y se excretan en la orina; un fallo de estas funciones puede tener consecuencias clínicas. También pueden producirse trastornos endocrinos como consecuencia de malnutrición o de deficiencias específicas.

Disfunción renal

Las enfermedades sistémicas y las toxinas pueden afectar al hígado y al riñón de forma simultánea o la hepatopatía parenquimatosa puede causar un trastorno secundario de la función renal. En los trastornos hepatobiliares se pueden producir alteraciones del metabolismo renal del agua y el sodio, un deterioro de la capacidad de concentración renal y alteraciones del metabolismo del potasio. La ascitis de los cirróticos se puede deber a una retención inadecuada de sodio a nivel renal y expansión del volumen plasmático o a una retención de este elemento secundaria a la disminución del volumen plasmático efectivo.

El **síndrome hepatorrenal** es una insuficiencia renal funcional en los pacientes con una hepatopatía terminal. La fisiopatología del síndrome hepatorrenal se relaciona con la vasodilatación esplácnica, la angiogénesis mesentérica y la disminución del volumen sanguíneo efectivo, lo que resulta en la disminución de la perfusión renal. Su principal característica es una vasoconstricción renal intensa (mediada por mecanismos neurogénicos, hemodinámicos o humorales) con una vasodilatación sistémica simultánea. El diagnóstico se confirma por la presencia de oliguria (<1 ml/kg/día), un patrón característico de anomalías de electrólitos urinarios (sodio urinario <10 mEq/l, excreción fraccionada de sodio <1%, cociente creatinina orina/creatinina plasmática <10 y sedimento urinario normal), por la ausencia de hipovolemia y mediante exclusión de otras enfermedades renales. El mejor tratamiento del síndrome hepatorrenal es un trasplante renal a tiempo, con el que es previsible la recuperación completa de la función renal.

Afectación pulmonar

El **síndrome hepatopulmonar (SHP)** se caracteriza por la típica tríada de hipoxemia, dilataciones vasculares intrapulmonares y hepatopatía. Hay un cortocircuito derecha-izquierda de la sangre a nivel pulmonar debido al aumento de tamaño de los vasos pulmonares, lo que impide una exposición adecuada de los glóbulos rojos que discurren por el centro del vaso a los alveolos ricos en oxígeno. Se cree que el desvío de los mediadores vasodilatadores mesentéricos alejándose del hígado desempeña un papel. El SHP se debe sospechar e investigar en cualquier niño con una hepatopatía crónica y antecedentes de disnea o intolerancia al ejercicio y en cuya exploración se observe cianosis (sobre todo en los labios y los dedos), acropaquias digitales y saturaciones de oxígeno inferior al 96%, sobre todo en posición erecta.

El tratamiento es un trasplante de hígado a tiempo, al que suele seguir la resolución de la enfermedad pulmonar.

La **hipertensión portopulmonar** es un trastorno caracterizado por el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo arterial pulmonar en el contexto de una hipertensión portal. Se define por la presión arterial pulmonar superior a 25 mmHg en reposo y superior a 30 mmHg durante el ejercicio; elevación de la resistencia vascular pulmonar con presión de oclusión arterial pulmonar o una presión telediastólica ventricular izquierda menor a 15 mmHg. Aunque la fisiopatología no está clara, la deficiencia de la prostaciclina sintasa endotelial y el aumento de la endotelina-1 circulante se han implicado como causa de la vasculopatía. Los estudios de autopsia han demostrado la coexistencia de hipertensión portal, tromboembolia microscópica de la arteria pulmonar y proliferación endotelial y del músculo liso, así como la presencia de agregados de plaquetas que contribuyen al desarrollo de hipertensión portopulmonar. Los síntomas que sugieren el diagnóstico son la disnea de esfuerzo, la fatiga, el síncope, las palpitaciones y el dolor torácico. El tratamiento dirigido a la arteria pulmonar es la piedra angular de las medidas terapéuticas, junto con la valoración de un trasplante hepático.

Colangitis de repetición

La infección ascendente del sistema biliar se suele producir en las hepatopatías colestásicas infantiles y por lo general se debe a la infección por microorganismos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas* y *Enterococcus.* El trasplante hepático es el tratamiento definitivo en niños con colangitis de repetición, sobre todo tras fracasar el tratamiento médico.

Otras manifestaciones de disfunción hepática

Entre los signos y síntomas inespecíficos de la hepatopatía aguda o crónica se incluyen: anorexia, que suele afectar a los pacientes con hepatitis anictérica o con cirrosis asociada a colestasis crónica; dolor o distensión abdominal secundaria a ascitis; peritonitis espontánea o visceromegalia; malnutrición o retraso del crecimiento, y hemorragia, que se puede deber a trastornos de la síntesis de factores de la coagulación (obstrucción biliar con deficiencia de vitamina K o lesión hepática extensa) o a la hipertensión portal con hiperesplenismo. Cuando se produce hiperesplenismo puede haber una reducción de la síntesis de factores específicos de la coagulación, producción de proteínas cualitativamente alteradas o trastornos del recuento y función de las plaquetas. Las alteraciones del metabolismo de los fármacos pueden prolongar la semivida biológica de los fármacos utilizados con más frecuencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

382.1 Evaluación de los pacientes con sospecha de disfunción hepática

James E. Squires y William F. Balistreri

La evaluación adecuada de un lactante, niño o adolescente con una posible hepatopatía comienza con una anamnesis detallada y exacta, una exploración física bien hecha y la adecuada interpretación de los signos y síntomas. La evaluación posterior se facilita mediante una elección juiciosa de las pruebas diagnósticas, seguidas de pruebas de imagen y/o de una biopsia hepática (fig. 382.1). La mayoría de las denominadas pruebas de «función» hepática no miden ninguna función hepática específica; así, una elevación de los niveles de aminotransferasas séricas indica una lesión hepatocitaria, un incremento de los niveles de inmunoglobulinas puede reflejar la existencia de una respuesta inmunológica frente a la lesión y una elevación de la bilirrubina sérica trasluce alguno de los diversos trastornos que alteran el metabolismo de la bilirrubina (v. tabla 382.2). Cualquier prueba bioquímica aislada ofrece una información limitada que se debe situar en el contexto adecuado del cuadro clínico. El enfoque más coste-efectivo es familiarizarse con los fundamentos teóricos, las implicaciones y las limitaciones de una serie de pruebas seleccionadas para tratar de responder a preguntas específicas. Los lactantes de corta edad deben ser evaluados prontamente para identificar a los pacientes que necesitan un tratamiento médico específico o una intervención quirúrgica.

En un paciente con sospecha de hepatopatía se deben responder las siguientes dudas: ¿existe una hepatopatía?; en caso afirmativo, ¿de qué naturaleza?, ¿qué gravedad tiene el trastorno?, ¿existe un tratamiento específico?, ¿cómo se puede monitorizar la respuesta al tratamiento? y ¿qué pronóstico tiene?

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Entre las pruebas de laboratorio que se suelen utilizar para detectar o confirmar una posible hepatopatía destacan la determinación de los niveles de aminotransaminasas séricas (tabla 382.4), bilirrubina (total y fraccionada), fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil-transpeptidasa (GGT), así como del tiempo de protrombina (TP) o del índice normalizado internacional (INR) y del nivel sérico de albúmina. Estas pruebas son complementarias, permiten estimar las funciones de síntesis y excreción, y pueden sugerir la naturaleza del trastorno (p. ej., inflamación o colestasis).

La gravedad de la hepatopatía se puede reflejar en los signos clínicos o las alteraciones bioquímicas. Los primeros consisten en la aparición de encefalopatía, hemorragia por varices, ictericia progresiva, aparente disminución del tamaño de la masa hepática por necrosis masiva o inicio de ascitis. Las alteraciones bioquímicas que reflejan la gravedad son la hipoglucemia, la acidosis, la hiperamoniemia, los trastornos electrolíticos, la hiperbilirrubinemia mantenida, la hipoalbuminemia grave o una prolongación del TP o el INR que no responde a la administración parenteral de vitamina K.

Las lesiones hepáticas agudas (parenquimatosas) producidas por hepatitis víricas, hepatopatías inducidas por fármacos o toxinas, shock,

Tabla 382.4 Causas de elevación de la concentración sérica de aminotransferasas*
ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, ALT > AST (<150 U/L O 5 × NORMAL)
Causas hepáticas
Deficiencia de α_1-antitripsina
Enfermedad de Wilson
Esteatosis y esteatohepatitis
Fármacos y toxinas
Hemocromatosis
Hepatitis autoinmune
Hepatitis viral crónica (B, C y D)
Causas no hepáticas
Enfermedad celíaca
Hipertiroidismo
ELEVACIONES AGUDAS INTENSAS, ALT > AST (>1.000 U/L O >20-25 × NORMAL)
Causas hepáticas
Enfermedad de Wilson
Fármacos y toxinas
Hepatitis autoinmune
Hepatitis isquémica
Hepatitis viral aguda
Ligadura de la arteria hepática
Obstrucción aguda de los conductos biliares
Síndrome de Budd-Chiari agudo
ELEVACIONES AGUDAS INTENSAS, AST > ALT (>1.000 U/L O >20-25 × NORMAL)
Causa hepática
Fármacos o toxinas en un paciente con lesión hepática alcohólica subyacente
Causa no hepática
Rabdomiólisis aguda
ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, AST > ALT (<150 U/L, <5 × NORMAL)
Causas hepáticas
Cirrosis
Lesión hepática relacionada con el alcohol (AST/ALT > 2:1, AST casi siempre <300 U/l)
Causas no hepáticas
Ejercicio agotador
Hipotiroidismo
Macro-AST
Miopatía
ELEVACIONES CRÓNICAS LEVES, ALT > AST (<150 U/L O 5 × NORMAL)

*Casi cualquier hepatopatía puede causar unas elevaciones moderadas de las aminotransferasas (5-15 × normal).

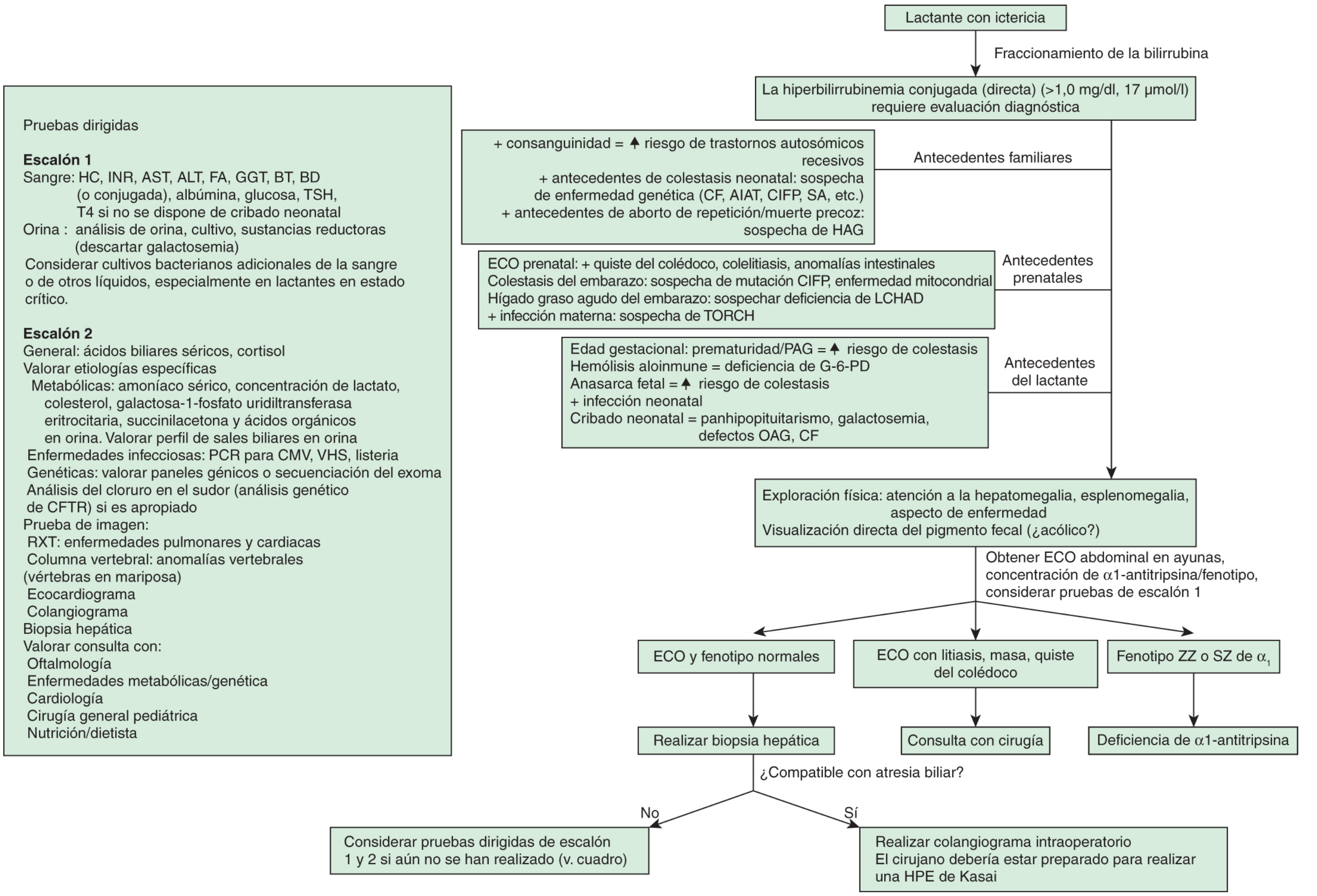

Fig. 382.1 Algoritmo terapéutico para niños de 2-8 semanas de vida con colestasis, basado en guías de práctica clínica. A1AT, deficiencia de alfa-1 antitripsina; ALT, alanina aminotransferasa; SA, síndrome de Alagille; AST, aspartato aminotransferasa; BD, bilirrubina directa; BT, bilirrubina total; CF, fibrosis quística; CFTR, receptor transmembrana de la fibrosis quística; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; CMV, citomegalovirus; ECO, ecografía; FA, fosfatasa alcalina; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; HAG, hepatopatía aloinmune gestacional; HC, hemograma completo; HPE, hepatoportoenterostomía; INR, índice normalizado internacional; LCHAD, deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga *(long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase)*; OAG, oxidación de los ácidos grasos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PEG, pequeño para la edad gestacional; RXT, radiografía de tórax; TSH, tirotropina; VHS, virus herpes simple. *(Datos de Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *64[1]:154–168, 2017; y de Feldman AG, Mack CL: Biliary atresia: clinical lessons learned,* J Pediatr Gastroenterol Nutr *61[2]:167–75, 2015.)*

hipoxemia o enfermedades metabólicas se sospechan por una elevación considerable de los niveles de aminotransferasas séricas. La colestasis (enfermedad obstructiva) implica la regurgitación de los componentes de la bilis hacia el suero, con la consiguiente elevación de los niveles de bilirrubina total y conjugada y de los ácidos biliares. El aumento de las concentraciones de FA, de la 5′-nucleotidasa y de la GGT séricas también se considera un indicador sensible de obstrucción o inflamación de la vía biliar. El fraccionamiento del nivel de bilirrubina sérica total en conjugada y no conjugada es útil para distinguir las elevaciones secundarias a hemólisis de las asociadas a una disfunción hepática. El aumento predominante de los niveles de bilirrubina conjugada se considera un indicador relativamente sensible de enfermedad hepatocelular y disfunción excretora hepática.

La alanina aminotransferasa (ALT, transaminasa glutámico-pirúvica sérica) es específica del hígado, mientras que la aspartato aminotransferasa (AST, transaminasa glutámico-oxalacética sérica) se produce también en otros órganos. Las elevaciones más marcadas de ALT y AST se pueden observar en pacientes con lesiones hepatocelulares agudas, que pueden causar un aumento de varios miles de veces en las hepatitis víricas agudas, las lesiones por tóxicos (p. ej., paracetamol), la hipoxia o la hipoperfusión (v. tabla 382.4). Tras un traumatismo abdominal cerrado, las elevaciones paralelas de las aminotransaminasas pueden indicar una lesión hepática de forma precoz. El hecho de que los niveles de AST y ALT aumenten o disminuyan de forma diferencial en ocasiones aporta información útil. En la hepatitis aguda la elevación de ALT puede ser mayor que la de AST; lo contrario ocurre en las hepatopatías alcohólicas, las infecciones fulminantes por virus ECHO y en algunas enfermedades metabólicas. En las hepatopatías crónicas y en las obstrucciones biliares intra- y extrahepáticas se producen incrementos menos marcados de estas enzimas. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y otras formas de hígado graso no alcohólico cursan con niveles elevados de aminotransaminasas séricas.

La función de síntesis hepática se mide a través de los niveles de albúmina y proteínas séricas y del TP y el INR. También puede resultar útil determinar los niveles de globulinas séricas y las cantidades relativas de cada fracción de las globulinas. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria suelen tener unos niveles elevados de γ-globulina y unos títulos altos de anticuerpos antimúsculo liso, antinucleares y antimicrosomas hepáticos y renales. También se pueden observar anticuerpos antimitocondriales en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. La elevación de los niveles de α-fetoproteína puede sugerir la presencia de un hepatoma, hepatoblastoma o tirosinemia hereditaria. La hipoalbuminemia se debe a la disminución de síntesis de albúmina y puede complicar una hepatopatía grave y servir como indicador pronóstico. Los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o una hepatopatía grave pueden tener deficiencias de factor V y también de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Si se produce una prolongación del TP

o del INR como consecuencia de la malabsorción intestinal de la vitamina K (por la colestasis) o del menor aporte en la dieta de esta vitamina, su administración parenteral debería corregir la coagulopatía y normalizar estos valores en 12-24 horas. *La falta de respuesta a la administración de vitamina K parenteral indica una hepatopatía grave.* Los valores bajos mantenidos de factor VII son indicadores de mal pronóstico en pacientes con hepatopatías fulminantes.

La interpretación de los resultados de las pruebas bioquímicas sobre la estructura y la función hepáticas se debe realizar teniendo en cuenta los cambios secundarios a la edad. La actividad de la FA varía mucho según la edad. Los niños con un crecimiento normal tienen unos valores de FA significativamente elevados por la llegada al suero de la isoenzima originada en el hueso, sobre todo en adolescentes en fases de crecimiento rápido. Por tanto, no debe considerarse sugestivo de enfermedad hepática o biliar un incremento aislado de FA si todas las demás pruebas de función hepática son normales. Otras enzimas, como la 5′-nucleotidasa y la GGT están elevadas en los cuadros de colestasis y pueden ser más específicas de enfermedad hepatobiliar. La 5′-nucleotidasa no se encuentra en el hueso. La GGT tiene una actividad elevada en las primeras fases de la vida, que se reduce de forma rápida con la edad. Las concentraciones de colesterol aumentan durante toda la vida pero pueden estar muy elevados en los pacientes con colestasis tanto intra- como extrahepática, mientras que pueden estar bajos en las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis.

Los valores de amoníaco sérico se deben interpretar con cuidado por la variabilidad en sus determinantes fisiológicos y las dificultades inherentes a su determinación en laboratorio.

BIOPSIA HEPÁTICA

Esta prueba combinada con los datos clínicos puede orientar sobre la etiología de la lesión hepatocelular o la enfermedad colestásica en la mayoría de los casos. Las muestras de tejido hepático se pueden usar para establecer un diagnóstico histológico exacto en los pacientes con colestasis neonatal, hepatitis crónica, EHNA y otras formas de hígado graso no alcohólico, enfermedades metabólicas hepáticas, colestasis intrahepática, fibrosis hepática congénita o hipertensión portal de causa no identificada. La muestra también puede emplearse para realizar análisis enzimáticos ante la sospecha de una metabolopatía congénita y para analizar el depósito de sustancias como hierro, cobre u otros metabolitos específicos. Las biopsias hepáticas permiten estudiar las respuestas a los tratamientos o detectar complicaciones de estos que pueden causar hepatotoxicidad, como el ácido acetilsalicílico, los antiinfecciosos (minociclina, ketoconazol, isoniazida), los antimetabolitos, los antineoplásicos o los anticomiciales.

En lactantes y niños se puede obtener con facilidad una biopsia hepática mediante punción por vía percutánea. La cantidad de tejido obtenida suele bastar, incluso en lactantes pequeños, para realizar la interpretación histológica y el análisis bioquímico en caso necesario. La biopsia hepática percutánea es segura incluso en niños de tan solo 1 semana de vida. Las contraindicaciones al abordaje percutáneo incluyen prolongación del TP o INR, trombocitopenia, sospecha de lesiones vasculares, quísticas o infecciosas en el trayecto de la aguja y ascitis grave. Si la transfusión de plasma fresco congelado o plaquetas no consigue corregir el TP prolongado, el INR o la trombocitopenia, se tendrá que obtener la muestra de tejido por técnicas alternativas, como una laparotomía abierta (muestra en cuña) realizada por los cirujanos o la vía transyugular bajo control ecográfico o fluoroscópico y realizada por un radiólogo intervencionista pediátrico experimentado en una sala dotada de fluoroscopia. El riesgo de complicaciones como hemorragia, hematoma, fístula arteriovenosa, neumotórax o peritonitis biliar es bajo.

PRUEBAS DE IMAGEN HEPÁTICAS

Existen diversas técnicas para valorar la forma, el tamaño y la arquitectura del hígado, así como la anatomía de las vías biliares intra- y extrahepáticas. Aunque las técnicas de imagen no permiten realizar un diagnóstico histológico o bioquímico exacto, pueden ayudar a responder algunas preguntas específicas, como si la hepatomegalia se debe a la acumulación de grasa o glucógeno o si existe un tumor o un quiste. Estas pruebas también permiten guiar estudios adicionales, como la biopsia percutánea, y también realizar una derivación rápida de los pacientes con obstrucción biliar a un cirujano. La elección del procedimiento de imagen debe formar parte de una estrategia diagnóstica pensada con cuidado y que evite la repetición innecesaria de pruebas.

La *radiografía simple* puede sugerir hepatomegalia, aunque la exploración física cuidadosa proporciona una valoración más fiable del tamaño hepático. El hígado podría tener una densidad inferior a la normal en los pacientes con infiltración grasa, o superior en los que tienen depósitos de metales pesados, como hierro. Una masa hepática o en las vías biliares puede desplazar las asas de intestino llenas de aire. Se pueden reconocer calcificaciones hepáticas (neoplasias o parásitos) en los vasos (trombosis de la vena porta) o en la vesícula o la vía biliar (cálculos). También se pueden observar acumulaciones de gas dentro del hígado (absceso), en la vía biliar o en la circulación portal (enterocolitis necrotizante).

La *ecografía* informa sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo hepáticos. Se observa una mayor ecogenicidad en el hígado graso y se pueden detectar masas de tan solo 1-2 cm. La ecografía ha sustituido a la colangiografía para la detección de cálculos en la vesícula o la vía biliar. Incluso en neonatos, la ecografía permite determinar con precisión el tamaño vesicular, detectar dilataciones de la vía y definir un quiste en el colédoco. En los lactantes con atresia biliar la ecografía puede mostrar una vesícula biliar pequeña o ausente, falta de visualización del colédoco y presencia del signo del cordón triangular (una densidad ecogénica de forma triangular/tubular a nivel de la bifurcación de la porta y que se corresponde con restos fibrosos en el hilio hepático). En las enfermedades metabólicas (glucogenosis) o en la esteatosis hepática (obesidad, malnutrición, alimentación parenteral, corticoides) puede observarse un parénquima hepático hiperecogénico. En los pacientes con hipertensión portal la ecografía Doppler permite valorar la permeabilidad de la vena porta y demostrar la circulación colateral, al tiempo que valora el tamaño del bazo y el volumen de ascitis. Esta técnica permite detectar cantidades relativamente pequeñas de *ascitis*. La ecografía Doppler ha resultado útil para valorar la permeabilidad de los vasos tras el trasplante hepático. En pacientes con lesiones hepáticas, los agentes intravenosos más nuevos consistentes en burbujas de gas insoluble con una cubierta lipoproteica han permitido la caracterización ecográfica de la lesión con contraste, sin los riesgos asociados que suelen acompañar a las modalidades de imagen más tradicionales, como la TC (radiación, lesión renal inducida por contraste) y la *resonancia magnética* (RM; sedación).

La *TC* aporta una información similar a la de la ecografía, pero es menos adecuada para los pacientes menores de 2 años por el pequeño tamaño de las estructuras, la escasez de grasa intraabdominal para contraste y la necesidad de emplear una sedación profunda o anestesia general. La TC puede resultar más exacta que la ecografía para diagnosticar lesiones focales, como tumores, quistes o abscesos. La TC con contraste puede mostrar neoplasias, cuya densidad es muy similar a la del parénquima hepático normal. Cuando se sospeche la presencia de un tumor hepático, la TC se considera en la actualidad la técnica de elección para definir la extensión anatómica si se trata de una lesión sólida o quística y su vascularización. También puede mostrar diferencias sutiles en la densidad del parénquima hepático y el coeficiente de atenuación hepático medio es menor en la infiltración grasa.

La *RM* es una alternativa útil que limita la exposición a radiación. La colangiografía por RM puede ser útil para distinguir las lesiones de la vía biliar. La RM con gadoxetato disódico puede ayudar a detectar y caracterizar lesiones hepáticas focales conocidas o sospechadas. La TC o la RM permiten valorar el nivel exacto de la obstrucción con más exactitud que la ecografía a la hora de distinguir la colestasis obstructiva de la no obstructiva. La TC y la ecografía se pueden usar también para guiar la realización de biopsias con aguja fina por vía percutánea, para la aspiración de lesiones específicas o para realizar una colangiografía.

La *elastografía* es un nuevo método no invasivo para la valoración de la *rigidez* hepática, un parámetro del desarrollo de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatías. Se han desarrollado métodos basados en la ecografía y en la RM. Estas técnicas no invasivas permiten controlar la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis, caracterizan mejor los tumores hepáticos y permiten una clasificación pronóstica de enfermedades como el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica y la EHNA.

La *gammagrafía* se basa en la captación selectiva de un radiofármaco. Los más usados son azufre coloidal marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que es fagocitado por las células de Kupffer, agentes ácido iminodiacético-^{99m}Tc, captados por los hepatocitos y excretados en la bilis igual que la bilirrubina, y galio 67, que se concentra en las células neoplásicas e inflamatorias. La resolución anatómica de la gammagrafía hepática suele ser menor que la conseguida con TC, RM o ecografía.

La gammagrafía con azufre coloidal ^{99m}Tc puede detectar lesiones focales (tumores, quistes, abscesos) >2-3 cm de diámetro. Esta técnica permite evaluar a los pacientes con sospecha de cirrosis y con captación hepática parcheada y desplazamiento de la captación del coloide del hígado a la médula ósea.

La *colangiografía* (visualización directa de las vías biliares intra y extrahepática tras la inyección de material opaco) es necesaria en algunos pacientes para valorar la causa, localización o extensión de la obstrucción biliar. La

colangiografía transhepática percutánea con aguja fina es la técnica de elección en lactantes y niños pequeños. La probabilidad de opacificar la vía biliar es excelente en los pacientes con conductos dilatados en la TC, la ecografía o la RM. Se ha utilizado la colangiografía percutánea transhepática para delimitar el sistema de conductos biliares.

La *colangiopancreatografía retrógrada endoscópica* es un método alternativo para explorar los conductos biliares en niños mayores. Se sonda la papila de Vater bajo visualización directa con un fibroendoscopio y se inyecta contraste dentro de los conductos biliares y pancreáticos para resaltar la anatomía. La ventaja de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es que permite intervenciones endoscópicas en el árbol biliar extrahepático (extracción de cálculos, colocación de endoprótesis).

La angiografía selectiva del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o la arteria hepática permite visualizar la circulación hepática o portal. Esta técnica permite la exploración tanto del sistema arterial como venoso del hígado. Se suele requerir una angiografía para determinar la irrigación de los tumores antes de la cirugía, y también es útil en pacientes con sospecha o diagnóstico conocido de hipertensión portal. Esta técnica permite valorar la permeabilidad del sistema porta, la magnitud del flujo colateral y el calibre de los vasos evaluados a la hora de plantearse un procedimiento de derivación vascular. La RM aporta una información similar.

PLANTEAMIENTO DIAGNÓSTICO ANTE LOS LACTANTES CON ICTERICIA

Los lactantes con buen aspecto pueden tener ictericia colestásica. La atresia biliar y la hepatitis neonatal son las causas más frecuentes de colestasis a comienzos de la lactancia. La atresia biliar comporta un mal pronóstico a menos que se identifique de modo precoz. La mejor forma de resolver este trastorno es con la reconstrucción quirúrgica precoz (45-60 días de edad). La anamnesis, la exploración física y la detección de una hiperbilirrubinemia conjugada por medio de la determinación de la bilirrubina total y directa son las primeras etapas en la evaluación del lactante ictérico (v. fig. 382.1). Se debe consultar con un gastroenterólogo pediátrico a comienzos de la evaluación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 383
Colestasis

383.1 Colestasis neonatal

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La colestasis neonatal se define desde el punto de vista bioquímico como la elevación prolongada de la concentración sérica de bilirrubina pasados los primeros 14 días de vida. La ictericia que aparece después de 2 semanas de vida sigue progresando o no se resuelve a esa edad debe evaluarse determinando el nivel de bilirrubina conjugada.

La colestasis en el recién nacido puede deberse a infecciones o a anomalías genéticas, metabólicas o de carácter indefinido que producen obstrucción *mecánica* del flujo de bilis o afectación *funcional* de la función hepática de excreción y de secreción de la bilis (v. tabla 383.1). Las lesiones mecánicas incluyen el estrechamiento o la obstrucción del conducto colédoco, y la atresia biliar es la anomalía obstructiva prototípica en este caso. El deterioro funcional de secreción de bilis puede deberse a defectos congénitos o a lesión de las células hepáticas o del aparato secretor biliar.

La colestasis neonatal puede ser una enfermedad extra o intrahepática (fig. 383.1). Las características clínicas de todas las formas de colestasis son similares entre sí. En un recién nacido afectado, el diagnóstico de algunos cuadros como galactosemia, fibrosis quística, sepsis o hipotiroidismo es relativamente sencillo, pero en la mayoría de los casos la causa de colestasis es más incierta. Es especialmente difícil diferenciar entre atresia biliar y hepatitis neonatal idiopática.

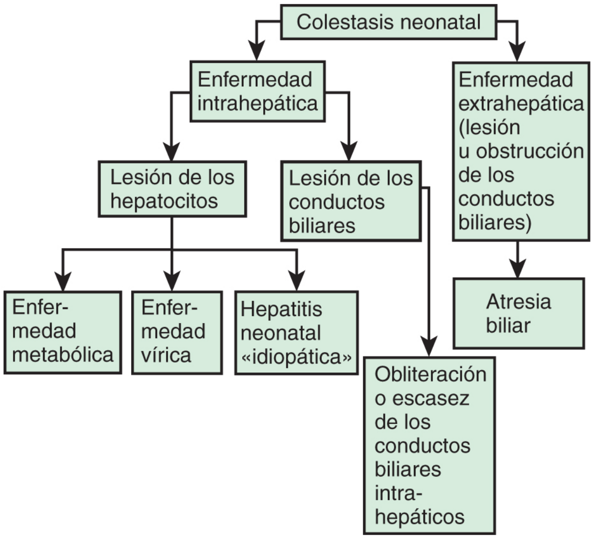

Fig. 383.1 Colestasis neonatal. Enfoque conceptual del grupo de enfermedades que se presentan como colestasis en el recién nacido. Hay áreas que se solapan. Los pacientes con atresia biliar extrahepática pueden tener cierto grado de lesión intrahepática. A los pacientes con hepatitis neonatal «idiopática» puede descubrírseles en el futuro que tienen una enfermedad primaria de origen metabólico o vírico.

MECANISMOS

La hepatopatía metabólica causada por errores congénitos de la síntesis o el transporte de los ácidos biliares se asocia con acumulación de ácidos biliares tóxicos y con fracaso de la producción normal de ácidos biliares tróficos y coleréticos. Las manifestaciones clínicas e histológicas son inespecíficas y similares a las observadas en otras formas de lesión hepatobiliar neonatal. También es posible que ciertos mecanismos autoinmunitarios causen algunas de las formas enigmáticas de lesión hepática neonatal.

Algunas manifestaciones histológicas de lesión hepática al comienzo de la vida no se observan en pacientes mayores. La transformación de los hepatocitos en células gigantes ocurre con frecuencia en lactantes con colestasis y puede aparecer en cualquier forma de lesión hepática neonatal. Sin embargo, es más frecuente y más grave en las formas intrahepáticas de colestasis. Los hallazgos clínicos e histológicos de pacientes con hepatitis neonatal o con atresia biliar tienen ciertas similitudes pero hay características distintivas. El proceso básico común a todas es una lesión inicial no identificada causante de inflamación de los hepatocitos o de las células del tracto biliar. Si el epitelio del conducto biliar es la localización predominante de la enfermedad puede producirse colangitis que culmina en esclerosis progresiva y estrechamiento del árbol biliar, siendo el último estadio la obliteración completa *(atresia biliar)*. La lesión de los hepatocitos puede presentar el cuadro clínico e histológico de la «hepatitis neonatal». Esta explicación no es válida para el mecanismo preciso, pero sí para los casos bien documentados de evolución posnatal inesperada de las enfermedades; los lactantes que al principio se consideraba que tenían hepatitis neonatal, con un sistema biliar permeable en la colangiografía, pueden más tarde manifestar una atresia biliar.

Las anomalías funcionales de la producción de flujo biliar también pueden causar colestasis neonatal. El flujo biliar depende directamente de que la excreción de ácidos biliares sea eficaz. Durante la fase de relativa ineficacia del transporte y del metabolismo de los ácidos biliares por los hepatocitos que se produce al principio de la vida, las lesiones hepáticas leves pueden reducir aún más el flujo biliar e inducir la producción de ácidos biliares atípicos y potencialmente tóxicos. La afectación selectiva de un solo paso en el proceso secuencial de excreción hepática produce la manifestación de un síndrome colestásico completo. Se encuentran defectos específicos en la síntesis de ácidos biliares en lactantes con diversas formas de colestasis intrahepática (tabla 383.1). Las formas graves de colestasis familiar han sido asociadas con hemocromatosis neonatal, una enfermedad gestacional mediada por aloinmunidad (anticuerpos maternos contra hepatocitos fetales) que responde a la inmunoglobulina intravenosa materna. Se sabe que la sepsis produce colestasis, posiblemente mediada por una endotoxina producida por *Escherichia coli*.

EVALUACIÓN

La identificación de la colestasis requiere una evaluación precoz para diagnosticar con precisión la causa (tabla 383.2). Aunque la colestasis en el recién nacido puede ser la expresión inicial de numerosos trastornos (algunos graves), las manifestaciones clínicas suelen ser parecidas y aportan pocas claves respecto a la etiología. Los lactantes afectados presentan ictericia, coluria, heces claras o acólicas y hepatomegalia, todo ello a causa de la disminución del flujo biliar bien por lesión de los hepatocitos o bien por obstrucción del conducto biliar. La disfunción de la síntesis hepática puede causar hipoprotrombinemia y hemorragias. La administración de vitamina K debe ser el tratamiento inicial de los bebés con colestasis para prevenir hemorragias (intracraneales).

Al contrario que la hiperbilirrubinemia no conjugada, que puede ser fisiológica, la colestasis (elevación de cualquier grado de la bilirrubina conjugada) en el recién nacido **siempre es patológica** y es imperativo diferenciar la causa con prontitud. La prioridad máxima es reconocer las afecciones que causan la colestasis y cuáles tienen tratamiento específico para prevenir una lesión adicional y evitar las complicaciones a largo plazo, como sepsis, endocrinopatía (hipotiroidismo o panhipopituitarismo), hepatotoxicidad nutricional causada por una enfermedad metabólica concreta (galactosemia) u otras enfermedades metabólicas (tirosinemia).

Otra posible enfermedad metabólica tratable, la deficiencia de lipasa ácida lisosómica (D-LAL), es una rara enfermedad por almacenamiento lisosómico autosómica recesiva que provoca una mutación del gen de la lipasa ácida lisosómica *(LIPA)*. La mutación causa una disminución de la actividad de la LAL, lo que conlleva la acumulación de colesteril ésteres y, en menor grado, de triglicéridos en múltiples órganos, como el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales, los ganglios linfáticos, la mucosa intestinal, el endotelio vascular y el músculo esquelético. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede presentarse con dos fenotipos principales: enfermedad de Wolman de inicio en la lactancia y enfermedad por almacenamiento de colesteril ésteres más tardía. La D-LAL suele presentarse en los lactantes con una evolución aguda grave que progresa a insuficiencia hepática. La sebelipasa alfa (enzima LAL humana recombinante) está aprobada para el tratamiento de los pacientes con D-LAL.

La enfermedad hepatobiliar puede ser la primera manifestación de una deficiencia homocigótica de α_1-antitripsina o de fibrosis quística. La hepatopatía neonatal también puede asociarse con sífilis congénita e infecciones víricas específicas, sobre todo por virus ECHO y virus herpes, incluidos los citomegalovirus. Estos patógenos suponen un pequeño porcentaje de casos de síndrome de hepatitis neonatal. Los virus de la hepatitis (A, B y C) rara vez causan colestasis neonatal.

Los trastornos mitocondriales pueden presentarse con insuficiencia hepática neonatal, o colestasis; en este grupo destacan los defectos de la cadena respiratoria y los síndromes de depleción del ADN mitocondrial (tabla 383.3).

La etapa última y fundamental en la evaluación de los recién nacidos con colestasis consiste en diferenciar la atresia biliar extrahepática de la hepatitis neonatal.

Tabla 383.1 Subtipos propuestos de colestasis intrahepática

A. Trastornos del transporte de membrana y secreción
   1. Trastornos de la secreción canalicular
      a. Transporte de ácidos biliares: deficiencia BSEP
         i. Persistente, progresiva (CIFP tipo 2)
         ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 2)
      b. Transporte de fosfolípidos: deficiencia de MDR3 (CIFP tipo 3)
      c. Transporte de iones: fibrosis quística (CFTR)
      d. Defecto de la unión estrecha (deficiencia de TJP2)
   2. Trastornos complejos multiorgánicos
      a. Deficiencia de FIC1
         i. Persistente progresiva (CIFP tipo 1, enfermedad de Byler)
         ii. Recurrente benigna (CIRB tipo 1)
      b. Colangitis esclerosante neonatal *(CLDN1)*
      c. Síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis *(VPS33B)*
B. Trastornos de la biosíntesis, conjugación y regulación de los ácidos biliares
   1. Deficiencia de Δ^4-3-oxoesteroide-5β-reductasa
   2. Deficiencia de 3β-hidroxi-5-C_{27}-esteroide deshidrogenasa isomerasa
   3. Deficiencia de oxiesterol 7α-hidroxilasa
   4. Deficiencia de ácido biliar-CoA ligasa
   5. Deficiencia de BAAT (hipercolanemia familiar)
   6. Deficiencia de receptor farnesoide X (FXR)
C. Trastornos de la embriogénesis
   1. Síndrome de Alagille (defecto de Jagged 1, síndrome de escasez de conductos biliares)
   2. Malformación de la placa ductal (NPPAR, HPPAD, enfermedad de Caroli)
D. No clasificada («hepatitis neonatal» idiopática): mecanismo desconocido

Nota: la deficiencia de FIC1, la deficiencia de BSEP y algunos de los trastornos de la biosíntesis de ácidos biliares se caracterizan clínicamente por unos bajos niveles de GGT sérica a pesar de la presencia de colestasis. En todos los demás trastornos enumerados el nivel de GGT sérica está elevado.

BAAT, transportador de ácido biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GGT, γ-glutamil transpeptidasa; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante (quistes solo en el hígado); NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recesiva (quistes en el hígado y riñón).

De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the study of liver diseases single-topic conference, *Hepatology* 42(1):222–235, 2005.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA

Hepatitis neonatal

El término *hepatitis neonatal* implica colestasis intrahepática (v. fig. 383.1), que tiene varias formas (v. tablas 383.1 y 383.3).

Tabla 383.2 Valor de las pruebas específicas para la evaluación de pacientes con sospecha de colestasis neonatal

PRUEBA	VALOR DE LA PRUEBA
Fraccionamiento de la bilirrubina sérica (es decir, evaluación del nivel sérico de bilirrubina conjugada)	Indica colestasis
Valoración del color de las heces (¿tiene el bebé heces pigmentadas o acólicas?)	Indica flujo biliar hacia el intestino
Medición de ácidos biliares en suero y orina	Confirma colestasis; un nivel bajo indica un error congénito de la biosíntesis de ácidos biliares
Función de síntesis hepática (albúmina, estudio de coagulación)	Indica gravedad de la disfunción hepática
Fenotipo de α_1-antitripsina	Sugiere (o excluye) un fenotipo ZZ del inhibidor de proteasa
Tiroxina y tirotropina	Sugiere (o excluye) endocrinopatía
Actividad enzimática de lipasa ácida lisosómica	Sugiere (o excluye) deficiencia de lipasa ácida lisosómica
Cloruro en sudor y análisis de mutación	Sugiere (o excluye) fibrosis quística
Aminoácidos en suero y orina y sustancias reductoras en orina	Sugiere (o excluye) hepatopatía metabólica
Ecografía	Sugiere (o excluye) quiste de colédoco; puede detectar el signo del cordón triangular, sugestivo de atresia biliar
Biopsia hepática	Distingue la atresia biliar; sugiere diagnóstico alternativo

Tabla 383.3 Clasificación fenotípica de las hepatopatías mitocondriales primarias

Defectos de la CR (transporte de electrones) (OXPHOS)
- Insuficiencia hepática neonatal
  - Deficiencia del complejo I
  - Deficiencia del complejo IV (mutaciones de *SCO1*)
  - Deficiencia del complejo III (mutaciones de *BCS1L*)
  - Deficiencia del coenzima Q
  - Deficiencias de múltiples complejos (mutaciones de factores de transferencia y elongación)
  - Síndrome de depleción del ADNmt (mutaciones de *DUGOK*, *MPV17*, *POLG*, *SUCLG1*, *C10orf2/Twinkle*)
- Disfunción o insuficiencia hepática de inicio tardío
  - Enfermedad de Alpers-Huttenlocher (mutaciones de *POLG*)
  - Síndrome de la médula ósea-páncreas de Pearson (deleción del ADN mitocondrial)
  - Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (mutaciones de *TYMP*)
  - NHN (mutaciones de *MPV17*)

Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
  - 3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga
  - Deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa I y II
  - Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa

Deficiencias de enzimas del ciclo de la urea

Deficiencia de flavoproteína de transferencia de electrones y de flavoproteína de transferencia de electrones deshidrogenasa

Deficiencia de fosfoenolpiruvato carboxicinasa (mitocondrial); hiperglucemia no cetósica

Deficiencia de citrina; colestasis intrahepática neonatal causada por deficiencia de citrina (mutaciones de *SLC25A13*)

CR, cadena respiratoria; NHN, neurohepatopatía de los navajos; OXPHOS, fosforilación oxidativa.

De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches, and outcomes, *J Pediatr* 163(4):942–948, 2013, Table 1, p. 943.

La **hepatitis neonatal idiopática,** que puede ser esporádica o corresponder a una forma familiar, es una enfermedad de causa desconocida. Presumiblemente, los pacientes con la forma esporádica tienen una enfermedad metabólica o vírica específica aunque todavía sin definir. Por otra parte, las formas familiares pueden reflejar una alteración genética o metabólica. En el pasado, en esta categoría se incluía a los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina.

El **síndrome de Aagenaes** es una forma de colestasis intrahepática familiar asociada con linfedema de las extremidades inferiores. El motivo de esta asociación se desconoce y puede atribuirse a la disminución del flujo linfático hepático o a una hipoplasia linfática hepática. Los pacientes suelen presentar episodios de colestasis con elevación de los niveles séricos de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y ácidos biliares. Entre episodios, los pacientes suelen permanecer asintomáticos y los indicadores bioquímicos mejoran. En comparación con otros tipos de colestasis neonatal hereditaria, los pacientes con este síndrome tienen un pronóstico relativamente bueno. El locus genético del síndrome de Aagenaes se ubica en un intervalo de 6,6 cM del cromosoma 15q.

El **síndrome de Zellweger (cerebrohepatorrenal)** es un trastorno genético autosómico recesivo infrecuente caracterizado por una degeneración progresiva del hígado y los riñones. La incidencia se estima en 1/100.000 nacimientos; la enfermedad suele tener un desenlace mortal hacia los 6-12 meses de edad. Los niños afectados presentan hipotonía generalizada grave y una afectación intensa de la función neurológica con retraso psicomotor. La forma de la cabeza es anómala y la cara inusual, hay hepatomegalia, quistes en la corteza renal, calcificación en forma de puntos en las rótulas y el trocánter mayor, así como anomalías oculares. En la exploración ultraestructural se observa la ausencia de peroxisomas en las células hepáticas. El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante el análisis de la actividad de las enzimas peroxisómicas (dihidroacetona-fosfato aciltransferasa), metabolitos peroxisómicos, o técnicas de cribado molecular. La RM realizada en el tercer trimestre permite analizar la formación de circunvoluciones y la mielinización cerebral, lo que facilita el diagnóstico prenatal de este síndrome.

La **enfermedad neonatal por depósito de hierro (hemocromatosis neonatal, hepatopatía aloinmune gestacional)** es una enfermedad de progresión rápida caracterizada por el aumento de los depósitos de hierro en el hígado, el corazón y los órganos endocrinos sin que se incrementen en el sistema reticuloendotelial. Los pacientes presentan insuficiencia multiorgánica y menor supervivencia. Se han registrado casos de incidencia familiar, y es frecuente que en la misma familia haya varios recién nacidos afectados de forma repetida. Se trata de un trastorno aloinmune con anticuerpos maternos dirigidos contra el hígado fetal. La lesión hepática provoca una disminución de la expresión hepática de hepcidina y, por tanto, la disregulación del flujo de hierro placentario. La hemocromatosis neonatal (o pérdida del feto) parece ser una **enfermedad aloinmune gestacional** y la recurrencia de la hemocromatosis neonatal grave en los embarazos de riesgo puede reducirse mediante el tratamiento materno con inmunoglobulina intravenosa semanal en dosis altas (1 g/kg) desde las 18 semanas de edad gestacional.

Los hallazgos de laboratorio consisten en hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia e hipoprotrombinemia profunda. Los niveles de aminotransferasas séricas pueden estar elevados al principio, pero se normalizan al avanzar la enfermedad. El diagnóstico suele confirmarse mediante biopsia de la mucosa bucal o por RM que pone de manifiesto siderosis extrahepática. El pronóstico es malo, aunque el trasplante hepático puede ser curativo.

Aunque el trasplante hepático para los lactantes con hemocromatosis neonatal tiene una tasa elevada de pérdida del injerto y de mortalidad, los resultados son equivalentes a los de los receptores de la misma edad con insuficiencia hepática aguda por otras causas. Se ha descrito que la inmunoterapia con exanguinotransfusión e inmunoglobulina i.v. mejora el resultado y reduce la necesidad de trasplante hepático en pacientes con hemocromatosis neonatal. El diagnóstico diferencial engloba la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Trastornos del transporte, secreción, conjugación y biosíntesis de ácidos biliares

La colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP 1) o enfermedad de FIC 1 (antes denominada **enfermedad de Byler**) es una forma grave de colestasis intrahepática. La enfermedad fue descrita inicialmente en el grupo Amish de Jacob Byler. Los pacientes afectados presentan esteatorrea, prurito, raquitismo por deficiencia de vitamina D, cirrosis de desarrollo gradual y unos niveles bajos de γ-glutamil transpeptidasa (GGT). La **CIFP 1** (deficiencia de FIC-1) se ha localizado en el cromosoma 18q12 y se debe a un defecto en el gen de F1C1 (ATP8B1; v. tablas 383.3 y 383.5). El F1C-1 es una adenosina trifosfatasa de tipo P que funciona como aminofosfolípido flipasa, facilitando la transferencia de fosfatidil serina y de fosfatidil etanolamina desde la hemilámina exterior a la interior de la membrana celular. El F1C-1 puede intervenir también en la absorción intestinal de ácidos biliares como se sugiere por el alto nivel de la expresión en el intestino. Un F1C-1 defectivo puede dar lugar también a otra forma de colestasis intrahepática: la **colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) tipo I.** La enfermedad se caracteriza por brotes recidivantes de colestasis, ictericia y prurito intenso. Los episodios varían de unos pocos al año hasta 1 por década, pero pueden afectar intensamente la calidad de vida. La CIFP tipo 1 puede deberse a una mutación finalizadora, un cambio del marco de lectura y a mutaciones por deleción; la CIRB tipo I se debe a mutaciones de aminoácido y de tipo *split*. Por lo general, los pacientes con CIRB tipo I tienen unos niveles séricos normales de colesterol y de GGT.

La **CIFP tipo 2** (deficiencia de BSEP) se ha localizado en el cromosoma 2q24 y es similar a la CIFP 1. La enfermedad se debe a defectos de la proteína BESP, un transportador canalicular de ácidos biliares dependiente de adenosina trifosfato *(ABCB11).* La hepatopatía progresiva es consecuencia de la acumulación de ácidos biliares secundaria a la reducción de la secreción canalicular de ácidos biliares. También se han descrito mutaciones del gen *ABC11* en otro trastorno, CIRB tipo 2, caracterizado por brotes recidivantes de colestasis.

A diferencia de la CIFP 1 y la CIFP 2, los pacientes con **CIFP tipo 3** *(enfermedad MDR3)* tienen niveles *altos* de GGT. La enfermedad se debe a defectos en una fosfolípido flipasa canalicular, MDR3 *(ABCB4),* que da lugar a una translocación deficiente de la fosfatidilcolina a través de la membrana canalicular. Las madres heterocigotas para este gen pueden desarrollar colestasis intrahepática durante el embarazo.

La **hipercolanemia familiar** se caracteriza por una concentración sérica elevada de ácidos biliares, prurito, retraso del crecimiento y coagulopatía. La hipercolanemia familiar es un rasgo genético complejo asociado con mutación de la ácido biliar coenzima A (CoA):aminoácido *N*-aciltransferasa (codificada por el gen del transportador de ácidos biliares *[BAAT]*), así como por mutaciones de la proteína 2 de la unión estrecha (codificada por *TJP 2,* denominado también *ZO-2*). La mutación de BAAT, que es una enzima que conjuga ácidos biliares, anula la actividad enzimática. Los pacientes homocigotos para esta mutación tienen solo ácidos biliares no conjugados en la bilis. La mutación tanto de BAAT como de TJP 2 puede alterar el trans-

Tabla 383.4 Defectos moleculares causantes de hepatopatía

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN, SUSTRATO	TRASTORNO
ATP8B1	FIC1	ATPasa de tipo P, aminofosfolípido translocasa que voltea la fosfatidil serina y la fosfatidil etanolamina desde la capa externa a la capa interna de la membrana canalicular	CIFP 1 (enfermedad de Byler), CIRB 1, CFG
ABCB11	BSEP	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); actúa como bomba transportadora de ácidos biliares a través del dominio canalicular	CIFP 2, CIRB 2
ABCB4	MDR3	Proteína canalicular con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); trabaja como fosfolípido flipasa en la membrana canalicular	CIFP 3, CIG, colelitiasis
AKR1D1	5β-reductasa	Gen de la Δ^4-3-oxoesteroide 5β-reductasa; regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
HSD3B7	C27-3β-HSD	Gen 3β-hidroxi-5-C_{27} esteroide óxido reductasa (C_{27}-3β-HSD); regula la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis intrahepática crónica
CYP7BI	CYP7BI	Oxiesterol 7α-hidroxilasa; regula la vía ácida de la síntesis de ácidos biliares	SAB: colestasis neonatal con hepatitis de células gigantes
JAG1	JAG1	Proteínas transmembrana de la superficie celular que interactúan con receptores Notch para regular el destino celular durante la embriogénesis	Síndrome de Alagille
TJP2	Proteína de las uniones estrechas	Pertenece a la familia de homólogos de la guanilato cinasa asociados a la membrana implicados en la organización de la unión intercelular epitelial y endotelial; regula la permeabilidad paracelular	Colestasis intrahepática
NR1H4	Receptor nuclear de hormonas	Receptor farnesoide X (FXR), un receptor nuclear de hormonas que regula el metabolismo de los ácidos biliares	Colestasis intrahepática
BAAT	BAAT	Enzima que transfiere la parte de ácido biliar desde el tioéster acil coenzima A a la glicina o a la taurina	CHF
EPHX1	Epóxido hidrolasa	La epóxido hidrolasa microsómica regula la activación y desintoxicación de sustancias químicas exógenas	CHF
ABCC2	MRP2	Proteína canalicular con cassette fijadora de ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte canalicular de los conjugados GSH y arsénico	Síndrome de Dubin-Johnson
ATP7B	ATP7B	ATPasa de tipo P; funciona como bomba exportadora de cobre	Enfermedad de Wilson
CLDN1	Claudina 1	Proteína de unión estrecha	CEN
CIRH1A	Cirhina	¿Señalización celular?	CIINA
CFTR	CFTR	Canal de cloruro con cassette de unión a ATP (familia de proteínas ABC); regula el transporte de cloruro	Fibrosis quística
PKHD1	Fibrocistina	Proteína implicada en la función ciliar y en la tubulogénesis	NPPAR
PRKCSH	Hepatocistina	Se ensambla con la subunidad IIα de glucosidasa en el retículo endoplásmico	HPPAD
VPS33B	Proteína de ordenación vacuolar 33	Regula la fusión de proteínas a la membrana celular	ARC

*γ-glutamil transpeptidasa baja (CIFP tipos 1 y 2,CIRB tipos 1 y 2, ARC).

ARC, síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis*; ATP, adenosina trifosfato; BAAT, transportador de ácidos biliares; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CEN, colangitis esclerosante neonatal con ictiosis, vacuolas leucocíticas y alopecia; CFG, colestasis familiar de Groenlandia; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva*; CIG, colestasis intrahepática de la gestación; CIINA, cirrosis infantil india de Norteamérica; CIRB, colestasis intrahepática recurrente benigna; GSH, glutatión; HCF, hipercolanemia familiar; HPPAD, hepatopatía poliquística autosómica dominante; NPPAR, nefropatía poliquística autosómica recesiva; SAB, defecto de síntesis de ácidos biliares.

De Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al: Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the study of liver diseases single-topic conference, *Hepatology* 42(1):222–235, 2005.

porte y la circulación de los ácidos biliares. Los pacientes con hipercolanemia familiar suelen responder a la administración de ácido ursodesoxicólico.

Se ha propuesto que la **biosíntesis defectuosa de ácidos biliares** es un factor desencadenante o perpetuante de los trastornos colestásicos neonatales; la hipótesis es que los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares provocan una ausencia de ácidos biliares primarios tróficos o coleréticos y una acumulación de metabolitos atípicos (hepatotóxicos). Los errores congénitos de la biosíntesis de ácidos biliares son una causa de hepatopatía aguda y crónica; su detección precoz permite instaurar la sustitución de los ácidos biliares precisos, con lo que se revierte la lesión hepática. Se han descrito varios defectos específicos, que se detallan a continuación:

- La **deficiencia de Δ^4-3-oxoesteroide-5β reductasa,** el cuarto paso en el proceso de degradación del colesterol a ácidos biliares primarios, se manifiesta en forma de colestasis intensa e insuficiencia hepática que aparece poco después del nacimiento, con coagulopatía y lesión hepática grave semejante a la tirosinemia. La histología hepática se caracteriza por alteración lobulillar con células gigantes, transformación seudoacinar y estasis de bilis en los canalículos. La espectrometría de masas mostrará un aumento de la excreción urinaria de ácidos biliares y el predominio de los ácidos oxo-hidroxi y oxo-dihidroxicolenoico. El diagnóstico puede realizarse mediante el análisis de las mutaciones de *SRD5B1 (AKR1D1),* el gen que codifica la Δ4-3-oxosteroide 5β-reductasa. El **tratamiento** con ácido cólico y ursodesoxicólico conlleva la normalización de los datos bioquímicos, histológicos y clínicos.
- La **deficiencia de la 3β-hidroxi-Δ^5-C^{27}-esteroide óxido reductasa (3β-HED),** el segundo paso en la biosíntesis del ácido biliar a partir del colesterol, causa CIFP. Los pacientes suelen tener ictericia y mayores niveles de aminotransferasa y hepatomegalia; los niveles de GGT y de

Tabla 383.5 Colestasis intrahepática familiar progresiva

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Transmisión	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	18q21-22	2q24	7q21
Gen	*ATP8B1/F1C1*	*ABCB11/BSEP*	*ABCB4/MDR3*
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3
Localización	Hepatocito, colon, intestino, páncreas; en las membranas apicales	Hepatocito, membrana canalicular	Hepatocito, membrana canalicular
Función	Aminofosfolípido flipasa dependiente de ATP; efectos desconocidos en la señalización celular	Transportador de ácidos biliares dependiente de ATP	Translocación de fosfatidilcolina dependiente de ATP
Fenotipo	Colestasis progresiva, diarrea, esteatorrea, retraso del crecimiento, prurito intenso	Hepatitis de células gigantes colestásica rápidamente progresiva, retraso del crecimiento, prurito	Colestasis de inicio más tardío, hipertensión portal, mínimo prurito, litiasis intraductal y en la vesícula biliar
Histología	Colestasis leve inicial; bilis canalicular granular gruesa en ME	Hepatitis de células gigantes neonatal, bilis canalicular amorfa en ME	Proliferación de conductillos biliares, fibrosis periportal, en ocasiones cirrosis biliar
Características bioquímicas	γGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	γGT sérica normal; concentraciones de ácidos biliares altas en suero y bajas en la bilis	γGT sérica elevada; FC biliar baja o ausente; LPX sérica ausente; concentraciones normales de ácidos biliares en la bilis
Tratamiento	Derivación biliar, exclusión ileal, trasplante hepático, pero tras el THO, aparece diarrea, esteatorrea, esteatosis hepática	Derivación biliar, trasplante hepático	AUDC si secreción residual de FC; trasplante hepático

ATP, adenosina trifosfato; AUDC, ácido ursodesoxicólico; BCEP, péptido epítopo de linfocitos B; BSEP, bomba exportadora de sales biliares; CIFP, colestasis intrahepática familiar progresiva; FC, fosfatidilcolina; γGT, γ-glutamil transpeptidasa; LPX, lipoproteína X; ME, microscopia electrónica; THO, trasplante hepático ortotópico.

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children,* ed 4, New York, 2014, Cambridge University Press.

coliglicina sérica son *normales.* La histología es variable, oscilando desde hepatitis de células gigantes hasta una hepatitis crónica. El diagnóstico, sugerido mediante espectrometría de masas por la detección en orina de ácidos biliares C^{24} que conservan la estructura 3β-hidroxi-Δ^5, puede confirmarse mediante el análisis genético de las mutaciones de *HSD3B7*, el gen que codifica la 3β-HSD. El tratamiento con ácidos biliares primarios, por vía oral para disminuir la actividad de la colesterol 7α-hidroxilasa, limitar la producción de ácidos biliares 3β-hidroxi-Δ^5 y facilitar el aclaramiento hepático, ha sido eficaz para revertir la lesión hepática.

DEFICIENCIA DE ÁCIDO BILIAR-COENZIMA A LIGASA

La conjugación con los aminoácidos glicina y taurina es el paso final de la síntesis de ácidos biliares. Hay dos enzimas que catalizan la amidación de los ácidos biliares. En la primera reacción se forma un tioéster de CoA por la ácido biliar-CoA ligasa, que es la enzima limitante de la velocidad. La otra reacción implica el acoplamiento de glicina o taurina y la cataliza una ácido biliar-CoA:aminoácido *N*-aciltransferasa citoplásmica. Los pacientes afectados presentan hiperbilirrubinemia conjugada, retraso del crecimiento o deficiencia de vitaminas liposolubles, y en ellos se ha identificado una mutación del gen de dicha enzima. La administración de conjugados del ácido biliar primario (ácido glicocólico) puede ser beneficiosa y puede corregir la malabsorción de las vitaminas liposolubles y mejorar el crecimiento.

TRASTORNOS DE LA EMBRIOGÉNESIS

El **síndrome de Alagille** (displasia arteriohepática) es el síndrome más común con hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos. La *escasez* de conductos biliares (con frecuencia denominada por error *atresia biliar intrahepática*) designa una ausencia o una acusada reducción del número de conductos biliares interlobulillares en las tríadas portales, con ramas de tamaño normal de la vena porta y de la arteriola hepática. La biopsia en las primeras fases de la vida pone de manifiesto con frecuencia un proceso inflamatorio que afecta a los conductos biliares; las posteriores muestras de biopsia revelan una disminución de la inflamación con reducción residual del número y diámetro de los conductos biliares, análogo al *síndrome de los conductos biliares evanescentes* observado en adultos con trastornos de mediación inmunitaria. La evaluación seriada de la histología hepática sugiere con frecuencia una destrucción progresiva de los conductos biliares.

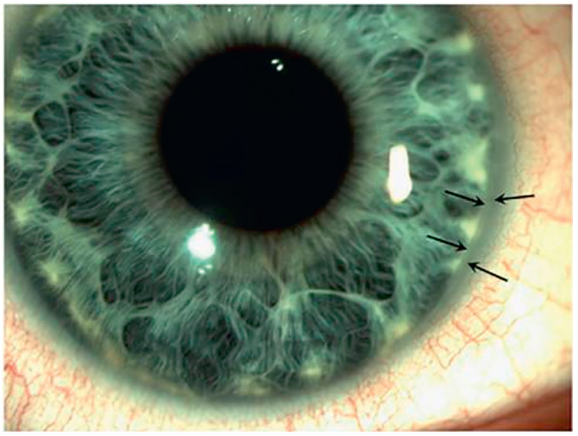

Fig. 383.2 Embriotoxón posterior. *(De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management,* Eur J Hum Genet *20[3]:251–257, 2012, Fig. 1.)*

Las **manifestaciones clínicas** del síndrome de Alagille se expresan en grado variable y pueden ser inespecíficas, incluidos rasgos faciales inusuales (frente ancha, ojos hundidos y muy separados, nariz larga y recta y mandíbula poco desarrollada). También puede haber anomalías oculares (embriotoxón posterior, microcórnea, drusas del disco óptico, cámara anterior superficial), anomalías cardiovasculares (por lo general, estenosis pulmonar periférica, a veces tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, comunicación interventricular o interauricular, coartación aórtica), defectos vertebrales (vértebras en mariposa, vértebras fusionadas, espina bífida oculta, anomalías costales) y nefropatía tubulointersticial (tabla 383.6, figs. 383.2-383.3). Otros hallazgos, como talla baja, insuficiencia pancreática, vasculopatía (síndrome de Moyamoya, ictus) y espermatogénesis defectuosa, pueden reflejar o producir una deficiencia nutricional. Es probable que los pacientes con síndrome de Alagille tengan prurito, xantomas con hipercolesterolemia marcada y complicaciones neurológicas por deficiencia de vitamina E si no se trata. Las mutaciones

Tabla 383.6	Criterios clásicos, basados en 5 sistemas orgánicos, para el diagnóstico del síndrome de Alagille
SISTEMA/PROBLEMA	**DESCRIPCIÓN**
Hígado/colestasis	Suele presentarse como ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada en el periodo neonatal, a menudo con heces pálidas
Dismorfia facial	Frente ancha, ojos hundidos, en ocasiones con hendiduras palpebrales ascendentes, orejas prominentes, nariz recta con punta bulbosa y barbilla puntiaguda que confiere a la cara un aspecto un tanto triangular
Cardiopatía congénita	Con más frecuencia, estenosis periférica de la arteria pulmonar, pero también atresia pulmonar, comunicación interauricular, comunicación interventricular y tetralogía de Fallot
Anomalías del esqueleto axial/vertebrales	Se pueden observar vértebras en «mariposa» en una radiografía anteroposterior, y en ocasiones hemivértebras, fusión de vértebras adyacentes y espina bífida oculta
Ojo/embriotoxón posterior	Defectos de la cámara anterior, en la mayoría de los casos embriotoxón, que es la prominencia del anillo de Schwalbe en la unión entre el iris y la córnea

De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management, *Eur J Hum Genet* 20(3):251–257, 2012, Table 1, p. 252.

Fig. 383.3 Vértebras en mariposa observadas en las regiones torácica y lumbar superior. El niño se había sometido a cirugía cardiaca, lo que explica la presencia de las suturas metálicas visibles. *(De Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management,* Eur J Hum Genet *20[3]:251–257, 2012, Fig. 2.)*

del gen humano Jagged 1 *(JAG1)*, que codifica un ligando del receptor Notch, están vinculadas con ~90% de los pacientes con síndrome de Alagille. El síndrome de Alagille tipo 2 se debe a mutaciones en *NOTCH2.* Aunque la cirrosis y las manifestaciones de hepatopatía terminal son infrecuentes al comienzo de la vida, algunos pacientes pueden desarrollar más adelante estas complicaciones, El tratamiento a largo plazo incluye la monitorización de la función cardiaca y renal, así como el cribado para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

ATRESIA BILIAR

El término *atresia biliar* es impreciso, porque la anatomía de los conductos biliares anormales varía mucho de unos pacientes a otros. Una denominación más exacta que refleje la fisiopatología sería la de colangiopatía obliterante no quística. La *colangiopatía obliterante* puede dividirse en dos tipos principales: quística y no quística. Entre los trastornos quísticos se engloban los diferentes tipos de **quistes del colédoco**, mientras que las formas no quísticas son variantes diferentes de la atresia biliar además de la colangitis esclerosante neonatal.

La **atresia biliar quística** es una variante infrecuente de la atresia biliar (alrededor del 10-20% de los casos) y tiene un pronóstico relativamente favorable, sobre todo con cirugía precoz. Este trastorno suele diagnosticarse erróneamente como un quiste del colédoco. Sin embargo, se puede diferenciar por la ausencia de revestimiento epitelial en la atresia biliar, así como por la falta de comunicación con los conductos biliares intrahepáticos que se observa en la colangiografía intraoperatoria.

Hay tres variantes principales de **atresia biliar no quística** (fig. 383.4). El **primer tipo** (atresia biliar corregible), que se presenta solo en el 7% de los casos, se caracteriza por la permeabilidad de los conductos biliares extrahepáticos proximales con atresia del conducto biliar distal. En el

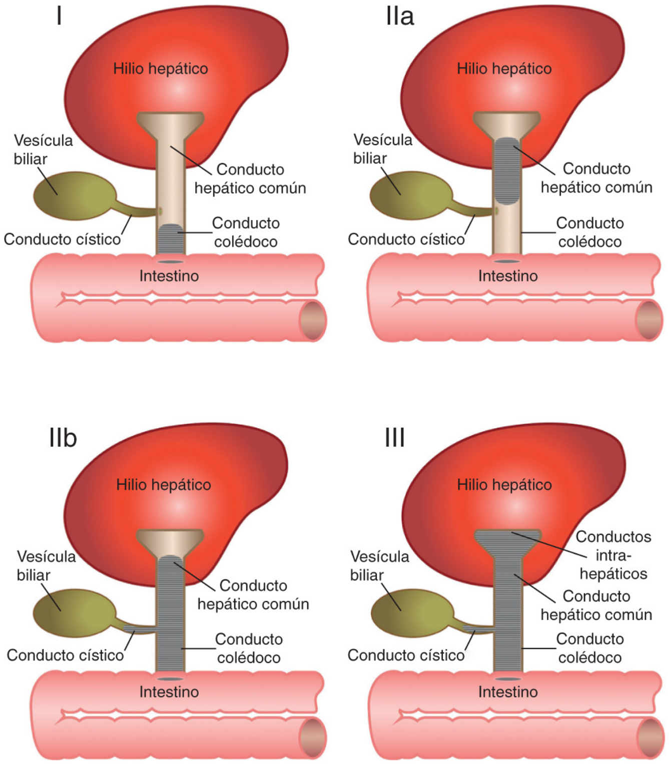

Fig. 383.4 Clasificación de la atresia biliar en función del área de afectación *(color gris)*. Tipo I: atresia del conducto biliar distal con conducto biliar extrahepático proximal permeable. Tipo IIa: atresia del conducto hepático común. Tipo IIb: atresia del conducto hepático común, del conducto cístico y del conducto colédoco. Tipo III: ausencia de permeabilidad de todo el sistema biliar extrahepático y de los conductos biliares intrahepáticos en el hilio. *(Modificada de A-Kader HH, Feerick J, Rodriguez-Davalos M: After two centuries biliary atresia remains the darkest chapter in pediatric hepatology,* Ann Pediatr Child Health *3[2]:1044, 2015, Fig. 2.)*

segundo tipo, que se observa en el 15% de los casos, existe una atresia del conducto hepático común a distintos niveles. En algunos casos, se observa la permeabilidad de la vesícula biliar, el conducto cístico y el conducto colédoco. La vesícula biliar y los conductos biliares permeables se pueden utilizar como conducto biliar. En el **tercer tipo** (la variante más *frecuente*) no hay permeabilidad de todo el sistema biliar extrahepático y de los conductos biliares intrahepáticos en el hilio.

La atresia biliar también se puede clasificar en tres categorías en función de la presencia o ausencia de anomalías asociadas. El tipo más frecuente, denominado atresia biliar *perinatal,* afecta a alrededor del 70% de los pacientes y no se asocia a otras anomalías ni malformaciones. Los pacientes puede que no tengan ictericia al nacer. Un proceso evolutivo da lugar a ictericia progresiva y a heces acólicas. Otro tipo, que se observa en alrededor

del 15% de los casos, se puede asociar con malformaciones heterotáxicas, como situs inversus, malrotación, poliesplenia, interrupción de la vena cava inferior y cardiopatía congénita. Este tipo también se denomina **síndrome de malformación esplénica con atresia biliar** y suele conllevar un pronóstico desfavorable. Otras malformaciones congénitas, como los quistes del colédoco, las anomalías renales y las malformaciones cardiacas, se pueden observar en el tercer tipo, que afecta al 15% restante de los casos.

La atresia biliar se detecta en 1/10.000-15.000 nacidos vivos. La atresia biliar es más frecuente en los países del este asiático. Los pacientes pueden ser nacidos a término o prematuros. Las pruebas de detección selectiva de atresia biliar no son universales en todos los lactantes tras el nacimiento, pero se han utilizado con cierto éxito tarjetas de color para heces que ayudan a detectar heces acólicas (fig. 383.5). Además, en cualquier lactante con ictericia persistente o de nueva aparición pasadas 2 semanas de vida se debe realizar un cribado de colestasis determinando las concentraciones de bilirrubina total y conjugada.

Diferenciación entre hepatitis neonatal idiopática y atresia biliar

Puede ser difícil diferenciar claramente entre lactantes con atresia biliar, que requieren corrección quirúrgica, y lactantes con enfermedad intrahepática (hepatitis neonatal) y conductos biliares permeables. Ninguna técnica bioquímica o de imagen es del todo satisfactoria por sí sola. Los esquemas diagnósticos integran los datos clínicos, los antecedentes, así como los hallazgos bioquímicos y radiológicos.

La hepatitis neonatal idiopática tiene una incidencia familiar de alrededor del 20%, mientras que la atresia biliar es improbable que recidive en la misma familia. En unos pocos lactantes con atresia biliar de comienzo fetal aumenta la incidencia de otras anomalías, como el síndrome de poliesplenia con heteroataxia abdominal, malrotación, levocardia y anomalías vasculares intraabdominales. Las heces acólicas persistentes sugieren obstrucción biliar (atresia biliar), pero los pacientes con hepatitis neonatal idiopática grave pueden tener una afectación transitoria grave de la excreción biliar. La presencia de heces bien pigmentadas descarta la atresia biliar. Mediante la palpación del hígado se puede encontrar un tamaño o consistencia anómala en pacientes con atresia biliar extrahepática; este hallazgo es menos frecuente en la hepatitis neonatal idiopática.

La ecografía abdominal es un instrumento diagnóstico útil para evaluar la colestasis neonatal, ya que permite detectar coledocolitiasis, perforación del conducto biliar u otras anomalías estructurales del árbol biliar como un quiste del colédoco. En pacientes con atresia biliar, mediante ecografía se pueden detectar anomalías asociadas como poliesplenia y malformaciones vasculares abdominales. En estos enfermos, la vesícula biliar no se visualiza o se ve una microvesícula. La ecografía en niños con colestasis intrahepática causada por hepatitis neonatal idiopática, fibrosis quística o nutrición parenteral total puede revelar hallazgos similares. En pacientes con atresia biliar puede observarse el signo ecográfico del cordón triangular, que es una masa fibrosa en forma de cono craneal a la bifurcación de la vena porta (figs. 383.6 y 383.7). La densidad ecogénica, que representa los restos fibrosos en el hilio hepático en casos de atresia biliar tratados mediante cirugía, puede ser de ayuda diagnóstica para evaluar a pacientes con colestasis neonatal. La ecografía de alta frecuencia ofrece una resolución espacial mucho mejor al sacrificar la profundidad de penetración y puede ser mejor que la ecografía convencional en el proceso diagnóstico de la atresia biliar.

La gammagrafía hepatobiliar con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio es una prueba sensible pero inespecífica en casos de atresia biliar. No identifica otras anomalías estructurales del árbol biliar o anomalías vasculares. La falta de especificidad de la prueba y el retraso intrínseco (5 días de precarga de fenobarbital) hacen que esta técnica sea poco práctica y de utilidad limitada para la evaluación de niños con sospecha de atresia biliar.

Fig. 383.5 Ejemplo de una tarjeta de color para heces utilizada en la prefectura de Tochigi desde agosto de 1994 a marzo de 2011. Consistía en 7 imágenes fotográficas del color de las heces tomadas en lactantes sanos y con atresia biliar. Las imágenes 1-3 muestran un color anormal de las heces, mientras que las imágenes 4-7 reflejan un color normal de estas. *(De Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al: Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan,* J Pediatr *166[4]:897–902, 2015, Fig. 2.)*

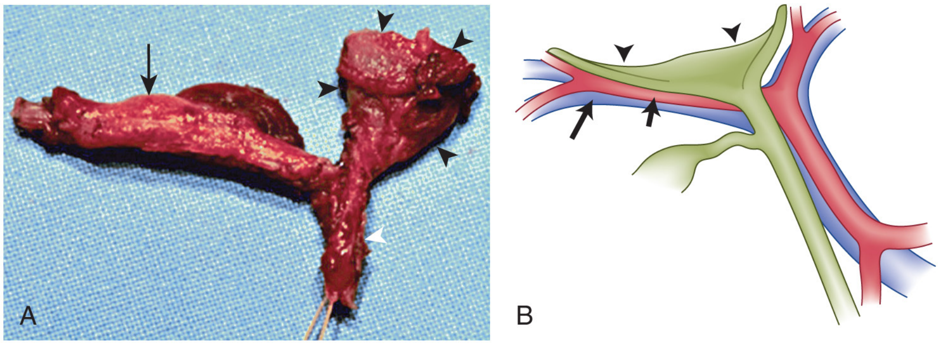

Fig. 383.6 Hallazgos quirúrgicos de la atresia biliar. **A,** Fotografía de una pieza quirúrgica de conductos biliares extrahepáticos obliterados donde se observa el resto ductal fibroso *(puntas de flecha negras)* en el hilio hepático, la vesícula biliar atrésica *(flecha)* y el conducto colédoco fibroso *(punta de flecha blanca)*. El resto ductal fibroso es una masa triangular de forma cónica. **B,** Dibujo esquemático que representa la relación anatómica entre el resto ductal fibroso y los vasos sanguíneos alrededor del hilio hepático. El resto ductal fibroso triangular en forma de cono *(puntas de flecha negras, verde)* está situado en posición anterior y ligeramente superior a la vena porta *(flecha larga, azul)* y la arteria hepática *(flecha corta, rojo)*. (**A,** *De Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al: A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis,* J Pediatr Surg *32[11]:1555–1559, 1997.)*

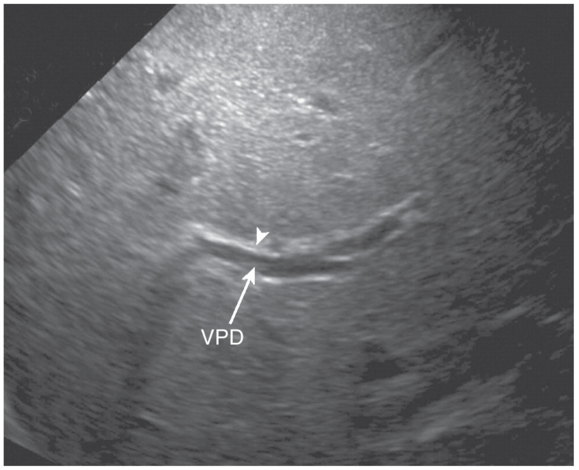

Fig. 383.7 **Atresia biliar en un varón de 8 semanas con hiperbilirrubinemia conjugada.** La ecografía transversal muestra el signo del cordón triangular que se observa como un cordón lineal de ecogenicidad *(punta de flecha)* a lo largo de la vena porta derecha (VPD). *(De Lowe LH: Imaging hepatobiliary disease in children*, Semin Roentgenol *43[1]:39–49, 2008, Fig. 1B.)*

El papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el proceso diagnóstico de la atresia biliar sigue sin determinarse. De forma similar, la utilidad de la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) en el diagnóstico de la atresia biliar no se ha establecido.

La biopsia hepática percutánea es una técnica muy útil para evaluar enfermedades hepatobiliares neonatales, ya que proporciona los datos discriminatorios más fiables. La atresia biliar se caracteriza por proliferación de los conductos biliares, presencia de tapones de bilis y edema y fibrosis portal o perilobulillar, mientras que la arquitectura hepática lobulillar básica se conserva intacta. En la hepatitis neonatal hay enfermedad hepatocelular difusa grave, con distorsión de la arquitectura lobulillar, notable infiltración con células inflamatorias y necrosis hepatocelular focal; los conductillos biliares presentan poca alteración. La transformación en células gigantes se encuentra en lactantes con cualquiera de las dos enfermedades y carece de especificidad diagnóstica.

Los cambios histológicos observados en pacientes con hepatitis neonatal idiopática también pueden darse en otras enfermedades, como la deficiencia de α_1-antitripsina, galactosemia y varias formas de colestasis intrahepática. Aunque puede detectarse una escasez de conductos biliares intrahepáticos mediante biopsia hepática incluso en las **primeras** semanas de vida, las biopsias posteriores muestran en estos pacientes un patrón más característico.

Tratamiento de los pacientes con sospecha de atresia biliar

Todos los pacientes en quienes se sospeche una atresia biliar deben someterse a laparotomía exploratoria y colangiografía directa para determinar la presencia y el punto de obstrucción. El drenaje directo se puede hacer en los pocos enfermos con lesiones corregibles. Cuando no se encuentra una lesión susceptible de corrección, el examen de fragmentos congelados del hilio hepático puede detectar la presencia de epitelio biliar y determinar el tamaño y la permeabilidad de los conductos biliares residuales. En algunos casos el colangiograma indica que el árbol biliar es permeable, pero de calibre reducido, lo que sugiere que la colestasis no se debe a obliteración del tracto biliar, sino a escasez de conductos biliares o a una disminución notable del flujo en presencia de enfermedad intrahepática. En estos casos debe evitarse la sección transversal o la disección adicional del hilio hepático.

En pacientes en los que no se encuentre una lesión corregible debe realizarse una **hepatoportoenterostomía de Kasai.** La razón para esta operación es que puede haber minúsculos restos de conductos biliares, representantes de canales residuales, en el tejido fibroso del hilio hepático; estos canales pueden continuarse directamente con el sistema de conductos intrahepáticos. En estos casos, la sección transversal del hilio hepático con anastomosis del intestino a la superficie proximal de la sección puede permitir el drenaje. Si no se restablece el flujo con rapidez en los primeros meses de vida se produce una obliteración progresiva y cirrosis. Si se encuentran canales microscópicos con permeabilidad superior a 150 µm de diámetro es probable el restablecimiento postoperatorio del flujo biliar. *La tasa de éxito para el restablecimiento de un flujo biliar adecuado mediante la operación de Kasai es mucho mayor (90%) si se realiza antes de la 8.ª semana de vida.* Por tanto, hay que subrayar la importancia de remitir y evaluar de forma precoz a los lactantes con sospecha de atresia biliar. Se requiere la información de los pacientes, un mayor conocimiento por parte de los profesionales sanitarios y una implementación más amplia del programa de tarjetas de heces para evitar un diagnóstico tardío y lograr unos resultados favorables.

Algunos pacientes con atresia biliar, incluso los del tipo incorregible, obtienen beneficios a largo plazo con intervenciones como la técnica quirúrgica de Kasai. En la mayoría de los casos persiste cierto grado de disfunción hepática. Los pacientes con atresia biliar suelen tener inflamación persistente del árbol biliar intrahepático, que sugiere la existencia de un trastorno dinámico donde se ve afectado todo el sistema hepatobiliar al completo. Ello puede explicar el desarrollo final de complicaciones como hipertensión portal. El beneficio a corto plazo de la hepatoportoenterostomía es la descompresión y el drenaje suficientes para prevenir el comienzo de cirrosis y mantener el crecimiento hasta que se pueda hacer un trasplante de hígado. El uso de corticoides después del procedimiento de Kasai no ha demostrado mejorar las tasas de supervivencia del paciente ni del hígado nativo. De forma similar, no hay datos convincentes que respalden el uso de antibióticos ni de agentes coleréticos después de la cirugía.

TRATAMIENTO DE LA COLESTASIS CRÓNICA

En cualquier forma de colestasis neonatal, ya sea por hepatitis neonatal idiopática, colestasis intrahepática o atresia biliar, los pacientes afectados presentan un riesgo mayor de progresión y de sufrir complicaciones de la colestasis crónica. Esto refleja los diversos grados de capacidad funcional hepática residual y se debe directa o indirectamente a la disminución del flujo biliar. Cualquier sustancia normalmente excretada a la bilis se retiene en el hígado, con la consiguiente acumulación en tejidos y en plasma. Las sustancias involucradas son los ácidos biliares, bilirrubina, colesterol y oligoelementos. La disminución de la liberación de ácidos biliares al intestino proximal causa una digestión y absorción inadecuadas de triglicéridos de cadena larga y de vitaminas liposolubles de la dieta. El deterioro del metabolismo hepático puede alterar el equilibrio hormonal y el uso de los nutrientes. La afectación progresiva del hígado puede causar cirrosis biliar, con hipertensión portal e insuficiencia hepática.

El tratamiento de los pacientes con colestasis es empírico y se guía por una monitorización cuidadosa (tabla 383.7). No se conoce ningún tratamiento eficaz que detenga la progresión de la colestasis o que impida la lesión hepatocelular adicional y la cirrosis. Un problema principal es el retraso del crecimiento, debido en parte a malabsorción y malnutrición resultantes de una digestión y absorción ineficaces de grasa de la dieta. El consumo de fórmulas con triglicéridos de cadena media puede mejorar el equilibrio calórico. La colestasis crónica y una supervivencia prolongada hacen que los niños con enfermedad hepatobiliar puedan tener deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La enfermedad metabólica ósea es habitual. Es esencial monitorizar el estatus de las vitaminas liposolubles en los pacientes.

En la colestasis crónica se produce un **síndrome neuromuscular degenerativo** causado por deficiencia de vitamina E; los niños afectados presentan arreflexia progresiva, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad vibratoria. Se han encontrado lesiones morfológicas específicas en el sistema nervioso central, nervios periféricos y músculos. Estas lesiones son evitables y en la actualidad son raras; pueden revertirse potencialmente en niños menores de 3-4 años. Los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas bajas de vitamina E, aumento de la hemólisis de peróxido de hidrógeno y una proporción baja de vitamina E sérica respecto a los lípidos totales (<0,6 mg/g en niños menores de 12 años y <0,8 mg/g en niños mayores). La deficiencia de vitamina E puede prevenirse con la administración oral de dosis altas (hasta 1.000 UI/día); los pacientes incapaces de absorber la cantidad suficiente pueden requerir que se les administre D-α-tocoferol polietilenglicol-1.000 succinato por vía oral. Se deberían controlar los niveles séricos para comprobar la eficacia del tratamiento.

El **prurito** es una complicación especialmente incómoda de la colestasis crónica, a menudo con aparición de xantomas. Ambos hallazgos parecen deberse a la acumulación de colesterol y ácidos biliares en suero y tejidos. Es difícil eliminar estos compuestos retenidos cuando los conductos biliares

Tabla 383.7 Tratamiento médico sugerido de la colestasis persistente

ALTERACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Malnutrición por malabsorción de los triglicéridos de cadena larga de la dieta	Sustitución con una dieta o complementos que contengan triglicéridos de cadena media
Malabsorción de vitaminas liposolubles	
Deficiencia de vitamina A (ceguera nocturna, piel gruesa)	Sustitución con 10.000-15.000 UI/día
Deficiencia de vitamina E (degeneración neuromuscular)	Sustitución con 50-400 UI/día, como tocoferol-α o TPaGS, por vía oral
Deficiencia de vitamina D (enfermedad del metabolismo óseo)	Sustitución con 5.000-8.000 UI/día de vitamina D_2 o 3-5 μg/kg/día de 25-hidroxicolecalciferol
Deficiencia de vitamina K (hipoprotrombinemia)	Sustitución con 2,5-5 mg en días alternos de derivados hidrosolubles de menadiona
Déficit de micronutrientes	Complementos de calcio, fosfato o zinc
Deficiencia de vitaminas hidrosolubles	Complementos con el doble de la dosis diaria recomendada
Retención de constituyentes biliares, como colesterol (prurito o xantomas)	Administrar ácidos biliares coleréticos (ácido ursodesoxicólico, 15-30 mg/kg/día)
Hepatopatía progresiva; hipertensión portal (varices hemorrágicas, ascitis, esplenomegalia)	Tratamiento provisional (control de la hemorragia, restricción de sal, espironolactona)
Hepatopatía terminal (insuficiencia hepática)	Trasplante

TPGS, D-α-tocoferol polietilenglicol-1.000 succinato.

están obstruidos, pero si hay cierto grado de permeabilidad de dichos conductos, la administración de ácido ursodesoxicólico puede aumentar el flujo biliar o interrumpir la circulación enterohepática de ácidos biliares y disminuir así los xantomas y mejorar el prurito (v. tabla 383.7). El tratamiento con ácido ursodesoxicólico también puede reducir los niveles de colesterol sérico. La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/24 horas. La inhibición del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio evita la reabsorción de ácidos biliares en el íleon terminal, se está investigando y puede proporcionar un beneficio terapéutico para aliviar el prurito y mejorar la calidad de vida.

La derivación biliar externa parcial (DBEP) es eficaz en el tratamiento del prurito refractario al tratamiento médico y conlleva un pronóstico favorable en un grupo seleccionado de pacientes con colestasis crónica que aún no han desarrollado cirrosis. La técnica quirúrgica implica la resección de un segmento intestinal que se va a utilizar como conducto biliar. Un extremo del conducto se fija a la vesícula biliar y el otro se exterioriza a la piel, formando un estoma. El principal inconveniente del procedimiento es la necesidad de por vida de tener que utilizar una bolsa de ostomía. La colecistectomía en botón abierta y la DBEP laparoscópica son abordajes quirúrgicos modificados, que según las publicaciones son eficaces para aliviar el prurito. La exclusión ileal se ha utilizado con éxito, pero es menos eficaz que la DBEP. Por desgracia, en algunos pacientes que siguen teniendo prurito, el trasplante de hígado es la única alternativa que queda.

La fibrosis y cirrosis progresivas llevan al desarrollo de hipertensión portal y, en consecuencia, a ascitis y varices hemorrágicas. La presencia de ascitis es un factor de riesgo para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. *El primer paso en el tratamiento de los pacientes con ascitis es descartar la peritonitis bacteriana espontánea y restringir la ingesta de sodio a 0,5 g (alrededor de 1-2 mEq/kg/24 horas).* No hay necesidad de restringir los líquidos en pacientes con una función renal adecuada. Si esto es ineficaz, los diuréticos pueden ser útiles. El diurético de elección es la espironolactona (1-3,3 mg/kg/día por vía oral o dividido cada 12 horas). Si este fármaco solo no controla la ascitis, puede ser beneficioso añadir otro diurético como tiazida o furosemida. Los pacientes con ascitis pero sin edema periférico tienen riesgo de reducción del volumen plasmático y de la diuresis durante el tratamiento con diuréticos. La ascitis a tensión altera el flujo sanguíneo renal y la hemodinámica sistémica. La paracentesis y la infusión de albúmina intravenosa pueden mejorar la hemodinámica, la perfusión renal y los síntomas. El seguimiento consiste en asesoramiento dietético y control de la concentración sérica y urinaria de electrólitos.

En pacientes con hipertensión portal es habitual la aparición de hemorragias por varices e hiperesplenismo. Es esencial determinar la causa de hemorragia, porque los episodios de hemorragia digestiva en pacientes con hepatopatía crónica pueden deberse a gastritis o a úlcera péptica. Puesto que el tratamiento de estas complicaciones es diferente, es necesario un diagnóstico diferencial (a veces mediante endoscopia) antes de empezar el tratamiento. Si el paciente presenta depleción de volumen se hará una transfusión sanguínea evitando transfundir en exceso, lo que podría provocar más hemorragia. En niños no se recomienda el uso de taponamiento con balón porque puede causar complicaciones significativas. La escleroterapia o la ligadura endoscópica de las varices pueden ser medidas paliativas útiles para tratar las varices hemorrágicas y mejores que las alternativas quirúrgicas.

En los casos de hepatopatía avanzada el trasplante hepático tiene un éxito superior al 90%. Si la operación es técnicamente factible prolongará la vida y corregirá el error metabólico en enfermedades como la deficiencia de α_1-antitripsina, tirosinemia y la enfermedad de Wilson. El éxito depende de unos cuidados intra-, pre- y postoperatorios adecuados y del uso prudente de agentes inmunosupresores. La escasez de donantes de hígados pequeños limita la posibilidad de trasplantes en niños y lactantes. El uso de trasplantes de tamaño reducido a partir de donantes vivos aumenta las posibilidades de tratar con éxito a los niños pequeños.

PRONÓSTICO

En pacientes con hepatitis neonatal idiopática la variabilidad del pronóstico refleja lo heterogéneo de la enfermedad. En casos esporádicos, un 60-70% se recuperan sin presentar signos de alteración hepática estructural o funcional. En alrededor del 5-10% de los casos hay fibrosis o inflamación persistente, y un porcentaje menor presenta hepatopatía más grave, como cirrosis. En lactantes la muerte suele producirse al comienzo de la evolución de la enfermedad, y se debe a hemorragia o sepsis. Entre los lactantes con hepatitis neonatal idiopática de tipo familiar solo se recuperan el 20-30%; un 10-15% evolucionará a hepatopatía crónica con cirrosis. Puede ser necesario el trasplante de hígado.

383.2 Colestasis en niños mayores

H. Hesham Abdel-Kader Hassan y William F. Balistreri

La mayoría de los casos de colestasis con inicio tras el periodo neonatal se deben a hepatitis vírica aguda o a la exposición a fármacos hepatotóxicos. Sin embargo, muchas de las enfermedades causantes de colestasis neonatal también pueden producir colestasis crónica en pacientes de más edad. Por tanto, hay que evaluar a los niños mayores y los adolescentes con hiperbilirrubinemia conjugada para descartar hepatitis vírica aguda o crónica, deficiencia de α_1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatopatía asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune, daño hepático de origen farmacológico y síndromes de colestasis intrahepática. Otras causas son la obstrucción por colelitiasis, tumores abdominales, adenopatías o la inflamación hepática por ingestión de fármacos. El tratamiento de la colestasis en niños mayores es similar al propuesto para la colestasis neonatal (v. tabla 383.7).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 384
Enfermedades metabólicas del hígado

Anna L. Peters y William F. Balistreri

Las enfermedades metabólicas del hígado, aunque individualmente son raras, en conjunto representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. Esto se debe a que el hígado desempeña un papel central en las fases de síntesis, degradación y regulación del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas, lípidos, oligoelementos y vitaminas. Por tanto, los errores congénitos del metabolismo producen anomalías metabólicas, defectos o deficiencias enzimáticas específicas y trastornos del transporte de las proteínas que pueden afectar de forma primaria o secundaria a este órgano (tabla 384.1). La hepatopatía puede surgir cuando la ausencia de una enzima produce un bloqueo de una vía metabólica, cuando se acumulan sustratos no metabolizados en sentido proximal al bloqueo, cuando existe deficiencia de una sustancia esencial producida distalmente a una reacción química aberrante o cuando se sintetiza un metabolito anómalo. El espectro de cambios anatomopatológicos consiste en: **lesión del hepatocito,** con el consiguiente fracaso de otras funciones metabólicas, lo que a menudo causa cirrosis y/o cáncer hepático; **depósito** de lípidos, glucógeno u otros productos, que se manifiesta en forma de hepatomegalia, a menudo con complicaciones específicas del metabolismo (hipoglucemia con enfermedad por depósito de glucógeno); y ausencia de cambios estructurales a pesar de los pronunciados **efectos metabólicos,** como se observa en los pacientes con defectos del ciclo de la urea. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades metabólicas del hígado se parecen a las de infecciones, intoxicaciones y enfermedades hematológicas e inmunológicas (tabla 384.2).

Muchas enfermedades metabólicas se detectan en programas de cribado metabólico neonatal extendido (v. cap. 102). Las claves se obtienen por los antecedentes familiares de enfermedad similar o por la observación de que el comienzo de los síntomas se asocia estrechamente con un cambio en los hábitos dietéticos; por ejemplo, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, los síntomas siguen a la ingestión de fructosa (sacarosa). Los datos clínicos y de las pruebas de laboratorio guían con frecuencia la evaluación. La biopsia hepática permite un estudio morfológico y la realización de análisis enzimáticos, así como análisis cuantitativos y cualitativos de otros elementos (p. ej., del contenido de cobre hepático en la enfermedad de Wilson). También se dispone del diagnóstico genético/molecular. Estos estudios requieren la colaboración de laboratorios experimentados y una cuidadosa atención en la obtención y manipulación de las muestras. El tratamiento depende del tipo específico de defecto y, aunque relativamente poco frecuentes, en conjunto suponen hasta el 10% de las indicaciones para trasplante hepático en la edad pediátrica, una cifra que puede ser superior debido a que el carácter agudo de algunas de estas enfermedades puede impedir un estudio diagnóstico completo antes del trasplante.

Tabla 384.1	Errores congénitos del metabolismo que afectan al hígado

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS
- Trastornos del metabolismo de la galactosa
  - Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa)
- Trastornos del metabolismo de la fructosa
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa (deficiencia de aldolasa)
  - Deficiencia de fructosa-1,6 difosfatasa
- Glucogenosis
  - Tipo I
  - Von Gierke Ia (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa)
  - Tipo Ib (defecto de transporte de glucosa-6-fosfatasa)
  - Tipo III Cori/Forbes (deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno)
  - Tipo IV Andersen (deficiencia de la enzima ramificante del glucógeno)
  - Tipo VI Hers (deficiencia de fosforilasa hepática)
- Trastornos congénitos de la glucosilación (múltiples subtipos)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS
- Trastornos del metabolismo de la tirosina
  - Tirosinemia hereditaria tipo I (deficiencia de fumarilacetoacetato)
  - Tirosinemia, tipo II (deficiencia de tirosina aminotransferasa)
- Defectos congénitos de enzimas del ciclo de la urea
  - Deficiencia de CPS (deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa I)
  - Deficiencia de OTC (deficiencia de ornitina transcarbamoilasa)
  - Citrulinemia tipo I (deficiencia de argininosuccinato sintetasa)
  - Aciduria argininosuccínica (deficiencia de argininosuccinato)
  - Argininemia (deficiencia de arginasa)
  - Deficiencia de N-AGS (deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa)
- Enfermedad de la orina del jarabe de arce (múltiples defectos posibles*)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
- Enfermedad de Wolman (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
- Enfermedad de almacenamiento de colesteril éster (deficiencia de lipasa ácida lisosómica)
- Hipercolesterolemia familiar homocigota (deficiencia de receptor de lipoproteína de baja densidad)
- Enfermedad de Gaucher tipo I (deficiencia de β-glucocerebrosidasa)
- Niemann-Pick tipo C (mutaciones NPC 1 y 2)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES
- Deficiencia en la síntesis de los ácidos biliares (varias deficiencias enzimáticas específicas)
- Síndrome de Zellweger-cerebrohepatorrenal (múltiples mutaciones en los genes de biogénesis del peroxisoma)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS METALES
- Enfermedad de Wilson (mutaciones ATP7B)
- Sobrecarga hepática de cobre
- Cirrosis india de la infancia
- Enfermedad neonatal por almacenamiento de hierro

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA
- Crigler-Najjar (mutaciones de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
  - Tipo I
  - Tipo II
- Enfermedad de Gilbert (polimorfismo de la bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa)
- Síndrome de Dubin-Johnson (mutación de la proteína resistente a múltiples fármacos-2)
- Síndrome de Rotor

VARIOS
- Deficiencia de α_1-antitripsina
- Citrulinemia tipo I (deficiencia de citrina)
- Fibrosis quística (mutaciones del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística)
- Protoporfiria eritropoyética (deficiencia de ferroquelatasa)
- Poliquistosis renal
- Hepatopatías mitocondriales (v. tabla 383.3 y cap. 388)

*La enfermedad de la orina del jarabe de arce puede estar causada por mutaciones de la α-cetodeshidrogenasa de cadena ramificada, cetoácido descarboxilasa, lipoamida deshidrogenasa o dihidrolipoamida deshidrogenasa.

384.1 Déficit hereditario de la conjugación de la bilirrubina (hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica familiar)

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La bilirrubina es el producto metabólico final del hemo. Antes de la excreción a la bilis primero se glucuronida y se vuelve hidrosoluble por la enzima bilirrubina-uridina difosfoglucuronato glucuronosil transferasa (UDPGT). La actividad de la UDPGT resulta deficiente o alterada en tres trastornos distintos desde los puntos de vista genético y funcional (síndromes de Crigler-Najjar [CN], tipos I y II y síndrome de Gilbert), y produce hiperbilirrubinemia **no conjugada** congénita no obstructiva no hemolítica. La UGT1A1 es la isoforma primaria de UDPGT requerida para la glucuronidación de la bilirrubina. La ausencia completa de actividad UGT1A1 causa CN de tipo I, mientras que el CN de tipo II se

Tabla 384.2	Manifestaciones clínicas que sugieren la posibilidad de enfermedad metabólica
Vómitos recurrentes, retraso ponderoestatural, talla baja	
Rasgos dismórficos	
Ictericia, hepatomegalia (± esplenomegalia), insuficiencia hepática fulminante, edema/anasarca	
Hipoglucemia, acidemia orgánica, acidemia láctica, hiperamoniemia, hemorragia (coagulopatía)	
Retraso del desarrollo/retraso psicomotor, hipotonía, deterioro neuromuscular progresivo, crisis comiciales, miopatía, neuropatía	
Disfunción/insuficiencia cardiaca	
Olores inusuales	
Raquitismo	
Cataratas	

debe a una disminución de la actividad UGT1A1 a alrededor del 10% de lo normal.

El **síndrome de Gilbert** es el síndrome de hiperbilirrubinemia hereditaria más frecuente y se produce en el 5-10% de la población de raza blanca. Los polimorfismos frecuentes que provocan una inserción TA en la región promotora del gen *UGT1A1* causan una menor unión de la proteína de unión a TATA y disminuyen la actividad génica normal un 30%. El genotipado del cebador replicador puede diferenciar todos los genotipos de los promotores de *UGT1A1* y puede proporcionar el diagnóstico definitivo. A diferencia de los síndromes de CN, el síndrome de Gilbert suele producirse tras la pubertad, no se asocia a hepatopatía crónica y no requiere tratamiento. Las manifestaciones de la enfermedad consisten en elevaciones leves fluctuantes de la concentración sérica total de bilirrubina de 1 a 6 mg/dl, sin datos de lesión hepática ni de hemólisis. Debido a que la UGT1A1 cataliza la glucuronidación hidrosoluble y la desintoxicación de muchos sustratos aparte de la bilirrubina (p. ej., fármacos, hormonas, toxinas ambientales e hidrocarburos aromáticos), las mutaciones del gen *UGT1A1* se han implicado en el riesgo de cáncer y predisponen a la toxicidad farmacológica y a episodios de ictericia sobre todo con la quimioterapia antioncológica.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO I (DEFICIENCIA DE GLUCURONILTRANSFERASA)

El CN tipo I es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen *UGT1A1* que producen un codón de terminación prematura o una mutación del marco de lectura y la ausencia completa de actividad UGT1A1. Se han identificado al menos 59 mutaciones hasta el momento. Los progenitores de los niños afectados tienen defectos parciales en la conjugación determinados por el análisis de enzimas hepáticas específicas o por determinación de la formación de glucurónidos, pero tienen unas concentraciones séricas normales de bilirrubina no conjugada.

Manifestaciones clínicas

En lactantes afectados homocigóticos se desarrolla una grave hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida. Sin tratamiento, se alcanzan concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada de 25-35 mg/dl en el primer mes, lo que puede causar **encefalopatía bilirrubínica (kernicterus).** Las heces son de color amarillo pálido. Una concentración persistente de hiperbilirrubinemia no conjugada >20 mg/dl sin hemólisis pasada la primera semana de vida es sugestiva de este síndrome.

Diagnóstico

El diagnóstico del CN tipo I se basa en la temprana edad de comienzo y en la extremada elevación de bilirrubina en ausencia de hemólisis. En los lactantes afectados, la bilis no contiene glucurónido de bilirrubina y la concentración de bilirrubina es la bilis es <10 mg/dl en comparación con la concentración normal de 50-100 mg/dl. El diagnóstico se establece midiendo la actividad de la glucuroniltransferasa hepática en una muestra de hígado obtenida mediante biopsia hepática percutánea; debe evitarse la biopsia hepática abierta, ya que la anestesia y la cirugía pueden desencadenar kernicterus. También es posible el diagnóstico por ADN y puede ser preferible. La identificación del estado heterocigoto en los padres también es muy sugestiva del diagnóstico. El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada se comenta en el capítulo 123.3.

Tratamiento

Hay que mantener la concentración sérica de bilirrubina no conjugada por debajo de 20 mg/dl durante las primeras semanas de vida e incluso en cifras menores en lactantes con bajo peso al nacer. Para ello suelen hacer falta varias transfusiones de sangre y **fototerapia** en el periodo neonatal inmediato. Los suplementos de fosfato cálcico por vía oral mejoran la eficacia de la fototerapia al formar complejos con la bilirrubina en el intestino. El tratamiento con fenobarbital (inductor de la enzima CYP450) debe considerarse para determinar la capacidad de respuesta y diferenciar entre el CN de tipo I y II. Los pacientes con CN tipo I no responden al tratamiento con fenobarbital.

El riesgo de kernicterus persiste en la vida adulta, aunque pasado el periodo neonatal la cantidad de bilirrubina necesaria para lesionar el cerebro es mucho mayor (por lo general >35 mg/dl). Por tanto, se suele continuar con la fototerapia durante los primeros años de vida. En lactantes mayores y en niños pequeños se aplica sobre todo durante el sueño a fin de no interferir en las actividades diarias. A pesar de administrar luz de intensidad creciente durante periodos de tiempo más largos, la respuesta de la bilirrubina sérica decrece con la edad. También puede usarse un tratamiento coadyuvante con colestiramina o agar, agentes quelantes de los productos de la fotobilirrubina, para interrumpir la recirculación enterohepática de bilirrubina.

El tratamiento precoz de las infecciones intercurrentes, los episodios febriles y otros tipos de enfermedad puede ser útil para prevenir el desarrollo posterior de kernicterus, que también puede darse con niveles de bilirrubina de 45-55 mg/dl. Todos los pacientes descritos con CN tipo I acaban por presentar kernicterus grave en la edad adulta joven.

El trasplante hepático ortotópico cura la enfermedad y ha tenido éxito en un pequeño número de pacientes. El trasplante de hepatocitos aislados se ha descrito como tratamiento puente al trasplante hepático, pero la mayoría de los pacientes terminaron precisando un trasplante hepático ortotópico. Otras modalidades terapéuticas consisten en plasmaféresis y limitación de la producción de bilirrubina. Esta última opción, inhibiendo la producción de bilirrubina, es posible mediante la inhibición de la hemooxigenasa con metaloporfirina.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO II (DEFICIENCIA PARCIAL DE GLUCURONILTRANSFERASA)

El CN tipo II es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones homocigóticas de cambio de aminoácido en el gen de UGT1A1 que dan lugar a una menor actividad enzimática (parcial). Hasta la fecha se han identificado más de 45 mutaciones. La enfermedad de tipo II puede diferenciarse de la de tipo I por el acusado descenso del nivel sérico de bilirrubina que se produce en la enfermedad de tipo II después del tratamiento con fenobarbital secundario a un elemento inducible de respuesta al fenobarbital en el promotor de UGT1A1.

Manifestaciones clínicas

Cuando este trastorno aparece en el periodo neonatal suele haber hiperbilirrubinemia no conjugada durante los 3 primeros días de vida; la concentración sérica de bilirrubina puede tener un nivel compatible con ictericia fisiológica o alcanzar niveles patológicos. Por lo general, los niveles se mantienen elevados durante y después de la 3.ª semana de vida, en 1,5-22 mg/dl; una concentración en la zona inferior de este rango puede plantear dudas sobre si existe hiperbilirrubinemia crónica. El desarrollo de kernicterus es inusual. El color de las heces es normal y el lactante no presenta signos clínicos ni síntomas de la enfermedad. No hay evidencia de hemólisis. Las enzimas hepáticas, la albúmina y el TP/INR suelen ser normales.

Diagnóstico

La concentración de bilirrubina en la bilis es casi normal en los pacientes con CN tipo II. Los lactantes y niños pequeños ictéricos con el síndrome de CN tipo II responden muy deprisa a la administración de 5 mg/kg/día de fenobarbital oral, que reduce la concentración de bilirrubina sérica a 2-3 mg/dl en el plazo de 7-10 días.

Tratamiento

El nivel de bilirrubina sérica se logra reducir a largo plazo con la administración continuada de fenobarbital en dosis de 5 mg/kg/día. El tratamiento debe ser de por vida. Debe sopesarse el beneficio estético y psicosocial frente al riesgo de una dosis eficaz, ya que hay un pequeño riesgo a largo plazo de kernicterus incluso en ausencia de enfermedad hemolítica. El orlistat, un inhibidor irreversible de la lipasa intestinal, aumenta la excreción de

grasa fecal y puede disminuir la concentración plasmática de bilirrubina no conjugada (alrededor del 10%) en pacientes con CN de tipos I y II.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA HEREDITARIA

La hiperbilirrubinemia conjugada puede deberse a varias afecciones infrecuentes que son trastornos autosómicos recesivos caracterizados por una ictericia leve asintomática. En estos cuadros, la transferencia de bilirrubina y otros aniones orgánicos desde el hepatocito a la bilis es defectuosa. La hiperbilirrubinemia conjugada crónica leve suele detectarse durante la adolescencia o al comienzo de la vida adulta, pero puede presentarse ya en el segundo año de vida. Los resultados de otras pruebas hepáticas rutinarias son normales. La ictericia puede exacerbarse por infecciones, embarazo, el uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol y cirugía. No suele haber morbilidad y la esperanza de vida es normal.

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

El síndrome de Dubin-Johnson es un defecto hereditario autosómico recesivo de la secreción de glucurónido de bilirrubina por los hepatocitos. El defecto de la función excretora no se limita a la excreción de bilirrubina conjugada, sino que también afecta a varios aniones orgánicos que suelen excretarse desde las células hepáticas a la bilis. La enfermedad se debe a la falta de función de una proteína resistente a múltiples fármacos 2 (MRP2, codificada por el gen *ABCC2*), un transportador canalicular dependiente de la adenosina trifosfato. Se han identificado más de 10 mutaciones diferentes, incluyendo una mutación heterocigota compuesta en el gen CMOAT, que afectan a la localización de MRP2 con el resultado de un aumento de la degradación o a la alteración de la actividad del transportador MRP2 en la membrana canalicular. La excreción de bilis y el nivel sérico de ácidos biliares son normales. La excreción urinaria total de coproporfirina es cuantitativamente normal, pero la excreción de coproporfirina I aumenta hasta alrededor del 80% con una disminución concomitante de la excreción de coproporfirina III. Normalmente, la coproporfirina III es superior al 75% del total. En la colangiografía no se logra ver el tracto biliar y la radiografía de la vesícula biliar también es anómala. La histología hepática muestra una arquitectura normal, pero los hepatocitos contienen un pigmento negro similar a la melanina. La función hepática es normal y el pronóstico es excelente. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, la fatiga, la ictericia, la coluria y la hepatomegalia leve. La intensidad de la ictericia es variable y empeora con las enfermedades intercurrentes. En raras ocasiones, el síndrome de Dubin-Johnson puede presentarse en el periodo neonatal con hiperbilirrubinemia conjugada grave >20 mg/dl y hepatoesplenomegalia. No hay ningún tratamiento que esté indicado para la enfermedad que se presenta fuera del periodo neonatal.

Síndrome de Rotor

El síndrome de Rotor es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones inactivadoras bialélicas de *SLCO1B1* y SLCO*1B3,* que causan deficiencias funcionales de las proteínas OATP1B1 y OATP1B. Se debe destacar que estas mutaciones pueden suponer un riesgo elevado de toxicidad farmacológica. Estos pacientes presentan un cuadro similar al síndrome de Dubin-Johnson, con hiperbilirrubinemia conjugada asintomática leve y fluctuante. La concentración sérica total de bilirrubina es de 2-5 mg/dl. A diferencia del síndrome de Dubin-Johnson, la excreción urinaria total de coproporfirina está elevada, con un relativo aumento de la cantidad de isómero coproporfirina I. Si se realiza una biopsia hepática, no se observa pigmentación anómala, a diferencia del síndrome de Dubin-Johnson. La vesícula biliar aparece normal en las radiografías. El síndrome de Rotor es benigno y no hay ningún tratamiento indicado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.2 Enfermedad de Wilson

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es un trastorno autosómico recesivo que puede asociarse a hepatopatía, cambios degenerativos en el cerebro, hepatopatía y anillos de Kayser-Fleischer (K-F) en la córnea (fig. 384.1) La incidencia es de alrededor de 1/30.000 recién nacidos a nivel mundial. Se dispone de un tratamiento específico, pero esta enfermedad es progresiva y potencialmente mortal si no se trata. La evaluación diagnóstica precoz de la enfermedad de Wilson en todos los pacientes mayores de 5 años que presenten cualquier tipo de hepatopatía facilita el comienzo rápido del tratamiento de la enfermedad, el consejo genético apropiado, el cribado de los familiares de primer grado y también permite el tratamiento adecuado de la hepatopatía no wilsoniana una vez descartada una toxicosis por cobre.

PATOGENIA

El gen patológico de la enfermedad de Wilson está en el cromosoma 13 (13q14.3) y codifica la *ATP7B,* una adenosina trifosfatasa (ATPasa) tipo P transportadora de cobre, que se expresa de forma principal en los hepatocitos y es crítica para la excreción biliar de cobre y para su incorporación en la ceruloplasmina. La ausencia o el mal funcionamiento de la ATP7B causa una disminución de la excreción biliar de cobre y a una acumulación difusa de este en el citosol de los hepatocitos. Con el tiempo, cuando las células hepáticas se sobrecargan, el cobre es redistribuido a otros tejidos que incluyen el cerebro y los riñones, en los que es tóxico, sobre todo como potente inhibidor de procesos enzimáticos. El cobre iónico inhibe la piruvato oxidasa en el cerebro y la ATPasa en las membranas, lo que causa una disminución del contenido de la adenosina trifosfato-fosfocreatina y potasio en el tejido.

Se han identificado más de 500 mutaciones, de las que se ha confirmado un papel patogénico en la enfermedad en más de 380; las pruebas genéticas deberían poder identificar una variante patológica. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos. Las mutaciones que anulan la función del gen se asocian con un comienzo de síntomas de la enfermedad ya a los 2-3 años de edad, momento en el que es posible que la enfermedad de Wilson no se tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial. Las mutaciones más leves pueden asociarse con síntomas neurológicos o hepatopatía a una edad tan tardía como los 80 años. Las mutaciones patógenas de *ATP7B* más frecuentes dan lugar a una proteína que se une al cobre, pero que es incapaz de transportarlo de forma eficaz a la superficie apical de los hepatocitos para realizar su función de exportación del cobre. La inhibición farmacológica de las vías de señalización de p38 y de Jun N-terminal cinasa/proteína cinasa activada por mitógeno (JNK/MAPK) in vitro puede rescatar este defecto y son nuevas dianas terapéuticas posibles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas de la enfermedad de Wilson hepática consisten en hepatomegalia asintomática (con o sin esplenomegalia), hepatitis subaguda o crónica e insuficiencia hepática aguda (con o sin anemia hemolítica). La enfermedad de Wilson puede manifestarse como cirrosis criptogénica, hipertensión portal, ascitis, edema, varices hemorrágicas u otros efectos de la disfunción hepática (retraso de la pubertad, amenorrea o alteraciones de la coagulación).

Las presentaciones de la enfermedad son variables, con tendencia a mostrar patrones familiares. La hepatopatía es la manifestación patológica más frecuente en la infancia y puede preceder a los síntomas neurológicos hasta en 10 años. Las mujeres son tres veces más propensas que los varones a presentar insuficiencia hepática aguda. Cuando la enfermedad de Wilson

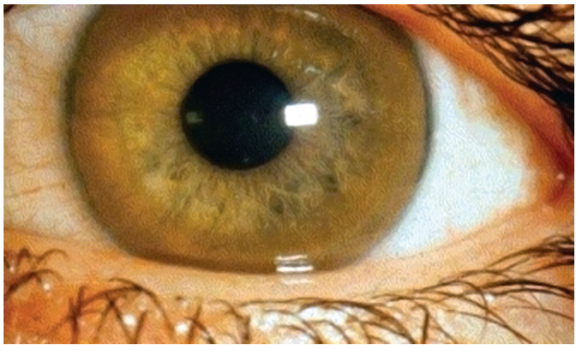

Fig. 384.1 Anillo de Kayser-Fleischer. Se observa una discoloración parduzca en el margen externo de la córnea debida al depósito de cobre en la membrana de Descemet. En esta imagen se aprecia con claridad contra el iris de color verde claro. Se requiere una exploración con lámpara de hendidura para su detección con seguridad. *(De Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al: Wilson's disease,* Lancet *369:397–408, 2007.)*

se presenta después de los 20 años, los *síntomas neurológicos* son la manifestación más frecuente.

Pueden surgir **trastornos neurológicos** de forma insidiosa o abrupta, con temblor intencional, disartria, distonía rígida, parkinsonismo, movimientos coreiformes, ausencia de coordinación motora, deterioro del rendimiento escolar, psicosis, o alteraciones conductuales. Los pacientes jóvenes con hepatopatía de Wilson no presenten anillos de K-F hasta en el 50% de las ocasiones, pero se observan en el 95% de los pacientes cuando hay síntomas neurológicos. Las **manifestaciones psiquiátricas** consisten en depresión, alteraciones conductuales, ansiedad, conducta obsesivo-compulsiva, o psicosis.

La **anemia hemolítica** con prueba de Coombs negativa puede ser una manifestación inicial, posiblemente asociada con la liberación de grandes cantidades de cobre por los hepatocitos dañados; esta forma de enfermedad de Wilson suele ser mortal si no se realiza un trasplante. Durante los episodios hemolíticos, la excreción urinaria y el nivel sérico de cobre libre están muy elevados. Puede haber síntomas del síndrome de Fanconi renal e insuficiencia renal progresiva con alteraciones del transporte tubular de aminoácidos, glucosa y ácido úrico. Entre las manifestaciones inusuales hay que citar artritis, pancreatitis, nefrolitiasis, infertilidad o abortos de repetición, miocardiopatía e hipoparatiroidismo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los pacientes con enfermedad de Wilson, se observan todos los grados de lesión hepática, con esteatosis, balonización y degeneración de los hepatocitos, gránulos de glucógeno, inflamación mínima y células de Kupffer engrosadas como los hallazgos más frecuentes. La característica anatomopatológica más temprana de la enfermedad de Wilson es la esteatosis leve, que puede simular una esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica. Además, es posible que no se puedan distinguir estas alteraciones de las propias de la hepatitis autoinmunitaria. Con el daño parenquimatoso progresivo se desarrollan fibrosis y cirrosis. Los cambios ultraestructurales afectan principalmente a las mitocondrias e incluyen un aumento de la densidad del material de la matriz, inclusiones de material lípido y granular y aumento del espacio entre crestas, con dilatación de las puntas de las crestas.

DIAGNÓSTICO

Debe pensarse en la enfermedad de Wilson en niños y adolescentes con hepatopatía aguda o crónica inexplicada, síntomas neurológicos de causa desconocida, hemólisis aguda, enfermedades psiquiátricas, cambios conductuales, síndrome de Fanconi o enfermedad inexplicada ósea (osteoporosis, fractura) o muscular (miopatía, artralgia). La sospecha clínica se confirma estudiando los indicadores del metabolismo del cobre.

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson tiene una disminución de los niveles séricos de ceruloplasmina (<20 mg/dl). La incapacidad de incorporar el cobre a la ceruloplasmina da lugar a una proteína plasmática con una semivida más corta y, por tanto, a una concentración menor en estado estacionario de ceruloplasmina en la circulación. Los niveles séricos de ceruloplasmina deben interpretarse con cautela. Los estados inflamatorios agudos y la elevación de la concentración de estrógenos (embarazo, tratamiento hormonal, o uso de anticoncepción oral) pueden aumentar falsamente dichos niveles. Además, la ceruloplasmina sérica puede encontrarse reducida en la hepatitis autoinmune, la enfermedad celíaca, la aceruloplasminemia familiar o en portadores heterocigotos de mutaciones ATP7B (variantes leves de la enfermedad de Menkes: síndrome del cuerno occipital) que no presentan enfermedad con sobrecarga de cobre. El nivel sérico de cobre libre puede estar elevado al comienzo de la enfermedad de Wilson (>1,6 µmol/día), y la excreción urinaria de cobre (por lo general <40 µg/día) está aumentada a >100 µg/día y a menudo hasta 1.000 µg o más al día. La excreción habitual de cobre en la orina en pacientes con enfermedad de Wilson no tratada es >1,6 µmol/24 h en adultos y >0,64 µmol/24 h en niños. En casos dudosos puede ser de ayuda diagnóstica la respuesta del cobre urinario a la quelación. Antes de una recogida de orina de 24 horas, se administra a los pacientes dos dosis de 500 mg de d-penicilamina, con un intervalo de 12 horas entre ellas; los pacientes afectados excretan >1.600 µg/24 horas.

La demostración de los anillos de K-F, que pueden no existir en los niños más pequeños, requiere la exploración con lámpara de hendidura por un oftalmólogo. Estos anillos desaparecen después del tratamiento adecuado. La biopsia hepática puede determinar la extensión y gravedad de la hepatopatía y para medir el contenido hepático de cobre (normalmente <10 µg/g de peso seco), pero solo es necesaria si los signos clínicos y las pruebas no invasivas no permiten un diagnóstico definitivo o si se sospecha otra hepatopatía. La acumulación de cobre hepático es la característica distintiva de la enfermedad de Wilson y la determinación de la concentración de cobre en el parénquima hepático es el método diagnóstico de elección. Un contenido hepático de cobre >250 µg/g de peso seco (>4 µmol/g de peso seco) es el principal dato bioquímico para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson, pero la reducción del umbral a 1,2 µmol/g de peso seco mejora la sensibilidad sin afectar de manera importante a la especificidad. En portadores asintomáticos, el nivel de cobre hepático puede ser intermedio. En las etapas finales de la enfermedad de Wilson el contenido hepático de cobre puede no ser fiable, porque la cirrosis provoca una distribución variable del metal en el hígado y causa errores de muestreo.

En los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Wilson, debería realizarse el cribado de la enfermedad presintomática. Este cribado debería incluir la determinación del nivel sérico de ceruloplasmina y de la excreción urinaria de cobre en 24 h. Si estos resultados son anómalos o dudosos habrá que hacer una biopsia hepática para determinar la morfología y el contenido hepático de cobre. Se puede realizar el cribado genético, ya sea por análisis de ligamiento o por análisis directo de mutación de ADN, especialmente si se conoce la mutación del caso probando o si el paciente procede de una región en la que una mutación específica sea prevalente, como en Centroeuropa y Europa del Este, donde la mutación *H1069Q* se halla presente en el 50-80% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica la enfermedad de Wilson, se debería iniciar un tratamiento de por vida, centrado en limitar la ingesta de cobre y favorecer su excreción mediante medidas dietéticas y farmacológicas. Una dieta normal contiene 2-5 mg de cobre diarios. En los pacientes con enfermedad de Wilson, la ingesta dietética de cobre debería limitarse a menos de 1 mg/día. Deben evitarse alimentos con alto contenido en cobre como el hígado, los mariscos, los frutos secos y el chocolate. Si el contenido de cobre del agua potable es superior a 0,1 mg/l puede ser necesario desmineralizarla.

El tratamiento inicial en pacientes sintomáticos es la administración de agentes quelantes del cobre, que causa una rápida excreción del exceso de cobre depositado. El tratamiento quelante consiste en administrar 1 g/día de d-penicilamina (β,β-dimetilcisteína) por vía oral en dos dosis antes de las comidas en adultos y 20 mg/kg/día en pacientes pediátricos, o dihidrocloruro de trietileno tetramina (TETA, trientina) en dosis de 0,5-2,0 g/día en adultos y 20 mg/kg/día en niños. Como respuesta a la quelación, la excreción urinaria de cobre aumenta, con una acusada mejoría de las funciones hepática y neurológica y desaparición de los anillos de K-F.

Alrededor del 10-50% de los pacientes tratados inicialmente con penicilamina por síntomas neurológicos tiene un empeoramiento de su enfermedad. Los efectos tóxicos de la penicilamina se dan en el 10-20% y consisten en reacciones de hipersensibilidad (es decir, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico y polimiositis), interacción con colágeno y elastina, deficiencia de otros elementos como zinc, anemia aplásica y nefrosis. Como la penicilamina es un antimetabolito de la vitamina B6, es necesario administrar un complemento de esta vitamina. Por estas razones, la trientina es la alternativa preferida y se considera el tratamiento de primera línea en algunos pacientes. La trientina tiene pocos efectos secundarios conocidos. El tetratiomolibdato de amonio es otro agente quelante alternativo que está en fase de investigación para pacientes con enfermedad neurológica; los resultados iniciales sugieren que un número significativamente menor de pacientes experimenta deterioro neurológico con este fármaco que con penicilamina. La dosis inicial es de 120 mg/día (20 mg entre las comidas tres veces al día y 20 mg con las comidas tres veces al día). Los efectos secundarios consisten en anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevaciones leves de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST). Debido a su potente efecto reductor de la concentración de cobre, el tetratiomolibdato de amonio también posee efectos antiangiogénicos.

También se ha usado el **zinc** como tratamiento coadyuvante, de mantenimiento o como tratamiento primario en pacientes presintomáticos, debido a su peculiar capacidad de dificultar la absorción intestinal de cobre. El acetato de zinc se puede administrar (adultos) en dosis de 25-50 mg de zinc elemental tres veces al día y 25 mg tres veces al día en niños mayores de 5 años. Los efectos secundarios se limitan sobre todo a molestias digestivas, pero también pueden incluir quimiotaxis de leucocitos y elevación de la concentración sérica de lipasa y/o amilasa. Las guías actuales recomiendan el tratamiento de todos los pacientes sintomáticos con enfermedad de

Wilson con un fármaco quelante (penicilamina o trientina). Se debería aconsejar a los pacientes que no interrumpan de forma repentina estos fármacos, pues la interrupción brusca del tratamiento puede precipitar una enfermedad de Wilson fulminante. El zinc puede considerarse un tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad neurológica, pero la monoterapia exclusiva con zinc en los pacientes con hepatopatía sintomática es una postura controvertida y no recomendada. Los antioxidantes (vitamina E y curcumina) y las chaperonas farmacológicas (4-fenilbutirato y curcumina) pueden emplearse como tratamientos coadyuvantes, pero se necesitan más estudios.

PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Wilson no tratada mueren a causa de las complicaciones hepáticas, neurológicas, renales o hematológicas. El tratamiento médico raramente es eficaz en los pacientes con insuficiencia hepática aguda. El pronóstico en pacientes tratados de forma precoz y continua con penicilamina es variable y depende del momento de comienzo y de la respuesta individual a la quelación. Debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante de hígado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada debida a enfermedad de Wilson. El trasplante hepático para la enfermedad neurológica progresiva sigue siendo motivo de controversia. El trasplante hepático es curativo, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 85-90%. En los hermanos asintomáticos del enfermo, el inicio precoz de un tratamiento quelante o con zinc puede prevenir las manifestaciones de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.3 Cirrosis infantil india

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La cirrosis infantil india (CII) es una hepatopatía crónica de lactantes y niños pequeños específica del subcontinente indio, pero se han descrito variantes de este síndrome en otras poblaciones y se han denominado en consonancia (cirrosis infantil tirolesa o norteamericana). Se han descrito enfermedades parecidas a la CII en Oriente Medio, África occidental y Centroamérica. Los niños afectados presentan ictericia, prurito, letargo y hepatoesplenomegalia con progresión rápida a cirrosis. La CII grave no tratada tiene una mortalidad del 40-50% en 4 semanas. Desde el punto de vista histológico, la CII se caracteriza por necrosis del hepatocito, cuerpos de Mallory, fibrosis intralobulillar, inflamación y depósito hepático excesivo de cobre. El tratamiento es de soporte, sobre todo en los estadios finales de la enfermedad. La quelación del cobre con D-penicilamina ha sido beneficiosa en casos preictéricos de CII en estudios sin enmascaramiento, aunque no está claro si estos casos eran simplemente menos graves y habrían mejorado de forma espontánea sin tratamiento.

La etiología de la CII no se ha logrado esclarecer. En su momento, se consideró que la ingestión excesiva de cobre en el contexto de una susceptibilidad genética a la toxicosis por el metal era la causa más probable. Los datos epidemiológicos han demostrado que la teoría de la toxicidad por cobre es improbable. El aumento del contenido hepático de cobre, por lo general >700 μg/g de peso seco, que se observa en la CII solo aparece en los estadios avanzados de la enfermedad y se acompaña de niveles incluso mayores de zinc (metal no hepatotóxico). Además, los utensilios contaminados con cobre usados para alimentar a los bebés y que se implicaron en la ingesta excesiva del metal solo se han observado en el 10-15% de todos los casos. La hipótesis actual implica el uso posnatal de remedios terapéuticos hepatotóxicos locales, aunque el agente causal exacto se desconoce. La CII norteamericana se debe a mutaciones del gen *UTP4.*

En las últimas décadas ha aumentado la concienciación sobre esta enfermedad, se ha reducido su incidencia hasta el punto de haberse eliminado casi del todo en algunas áreas de India. Sin embargo, probablemente se estén dejando sin diagnosticar casos establecidos y atípicos debido a la falta de confirmación histológica y al desconocimiento de las manifestaciones variables y de la evolución natural de esta enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.4 Hepatopatía aloinmune gestacional (enfermedad neonatal por depósito de hierro)

Anna L. Peters y William F. Balistreri

La enfermedad neonatal por depósito de hierro (ENDH), denominada también **hemocromatosis neonatal,** es una forma rara de hepatopatía fulminante que se presenta en los primeros días de vida. Esta enfermedad no se relaciona con las formas familiares de hemocromatosis hereditaria que ocurren en la vida adulta. La ENDH tiene una tasa elevada de recidiva en familias, con una probabilidad de alrededor del 80% de que los niños posteriores se vean afectados. La ENDH puede ser una enfermedad autoinmune gestacional y también se ha clasificado como una **hepatopatía aloinmune gestacional.** Durante la gestación, el sistema inmunitario materno se sensibiliza a un antígeno desconocido de la superficie de los hepatocitos fetales. La inmunoglobulina G materna contra este antígeno fetal cruza a continuación la placenta e induce una lesión hepática mediante la activación del sistema inmunitario. El dato característico de la hepatopatía aloinmunitaria gestacional es la lesión hepatocitaria mediada por el complemento, que se diagnostica por la detección del complejo C5b-9 en las pruebas inmunohistoquímicas en el tejido hepático de los lactantes afectados. El hecho de que los lactantes afectados puedan nacer de forma prematura o con crecimiento intrauterino retardado aporta una evidencia adicional del «insulto» gestacional. Algunos lactantes con ENDH también tienen disgenesia renal.

El exceso de hierro no unido a transferrina observado en la hepatopatía aloinmunitaria gestacional puede deberse a la lesión hepática fetal que causa una disminución de la síntesis de proteínas claves en el transporte y la regulación del hierro. El patrón de siderosis extrahepática parece depender de la capacidad normal de varios tejidos de importar hierro no unido a transferrina y no exportar hierro celular. En la actualidad se cree que la lesión del hígado fetal es el principal acontecimiento que conduce al desarrollo del fenotipo de hemocromatosis neonatal, una prueba más de que no se trata de una enfermedad por sobrecarga primaria de hierro.

La ENDH es una enfermedad progresiva y rápidamente mortal que se caracteriza por hepatomegalia, hipoglucemia, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia e hiperbilirrubinemia. La coagulopatía es refractaria al tratamiento con vitamina K. La biopsia hepática muestra una lesión hepática grave con inflamación aguda y crónica, fibrosis y cirrosis; en algunos casos, no hay hepatocitos supervivientes. El diagnóstico se establece en los neonatos ante una hepatopatía grave y los datos de siderosis extrahepática observada en la RM, que muestra un aumento del depósito de hierro en órganos como el páncreas o el corazón, o por un aumento de la tinción con hierro en la biopsia de glándulas submucosas orales. El diagnóstico diferencial engloba otras causas de insuficiencia hepática, como la deficiencia de citrina, la hepatitis por virus herpes simple (VHS) y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.

El pronóstico de los lactantes afectados suele ser malo. Se ha demostrado que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) combinada con la exanguinotransfusión de doble volumen elimina la IgG materna causante de la enfermedad y mejora los resultados en los neonatos con ENDH. El trasplante hepático también debería valorarse de forma precoz. Las recidivas de la ENDH en embarazos posteriores pueden modificarse con la administración materna de IGIV una vez a la semana desde la semana 14 de gestación hasta el parto. La experiencia más extensa corresponde a 48 mujeres que habían tenido lactantes previos con ENDH y que dieron a luz con éxito a 52 bebés tras un tratamiento con IGIV. La mayoría de los lactantes tenía evidencia bioquímica de hepatopatía con elevación de la α-fetoproteína y la ferritina. Todos los niños sobrevivieron con tratamiento médico o sin él.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

384.5 Otras hepatopatías metabólicas

Anna L. Peters y William F. Balistreri

DEFICIENCIA DE α_1-ANTITRIPSINA

La deficiencia de α_1-antitripsina es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *SERPINA1.* La α_1-antitripsina, un inhibidor de la proteasa (Pi, *protease inhibitor*) sintetizado en el hígado, protege los tejidos

alveolares del pulmón de la destrucción por la elastasa de los neutrófilos (v. cap. 421). La α_1-antitripsina está presente en más de 20 diferentes alelos codominantes, de los que solo unos cuantos se asocian con Pi defectivos. El alelo más frecuente del sistema Pi es M y el fenotipo normal es PiMM. El alelo Z predispone a una deficiencia clínica; los pacientes con hepatopatía suelen ser homocigotos PiZZ y sus niveles séricos de α1-antitripsina son <2 mg/ml (alrededor del 10-20% de lo normal). La incidencia del genotipo PiZZ entre la población de raza blanca se estima en 1/2.000-4.000 nacidos vivos. Un pequeño porcentaje de pacientes homocigotos para la deficiencia del principal Pi sérico, la α_1-antitripsina, desarrollan colestasis neonatal o cirrosis infantil más tardía. Los heterocigotos compuestos PiZ-, PiSZ y PiZI no son una causa de hepatopatía por sí solos, pero pueden actuar como genes modificadores incrementando el riesgo de progresión de otras hepatopatías, como la esteatosis hepática no alcohólica y la hepatitis C. El fenotipo nulo solo causa enfermedad pulmonar y se debe a codones de terminación en el exón codificante del gen *SERPINA1* o a la deleción completa de los exones codificantes de *SERPINA1* que provoca una ausencia de la proteína α_1-antitripsina.

El polipéptido α_1-antitripsina recién formado entra normalmente en el retículo endoplásmico, donde sufre una modificación enzimática y se pliega antes del transporte a la membrana plasmática, donde se excreta como glucoproteína de 55 kDa. En los pacientes afectados con PiZZ, la velocidad a la que se pliega el polipéptido α_1-antitripsina disminuye y este retraso permite la formación de polímeros que son retenidos en el retículo endoplásmico. El modo en el que los polímeros causan lesión hepática no se ha dilucidado por completo, pero las investigaciones indican que la acumulación de proteína plegada de forma anómala provoca una activación de las vías de estrés y proinflamatorias en el retículo endoplásmico y la muerte celular programada del hepatocito. En las biopsias hepáticas de pacientes se pueden ver los péptidos α_1-antitripsina polimerizados por microscopia electrónica e histoquímicamente como glóbulos ácido periódico de Schiff positivos resistentes a la diastasa, sobre todo en los hepatocitos periportales, pero también en las células de Kupffer y del epitelio biliar. El patrón de lesión hepática neonatal puede ser muy variable y las biopsias hepáticas pueden demostrar necrosis hepatocelular, infiltración de células inflamatorias, proliferación de conductos biliares, fibrosis periportal o cirrosis.

La evolución de la hepatopatía es muy variable en los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina. Varios estudios prospectivos efectuados en Suecia han demostrado que solo el 10% de los pacientes desarrolla una hepatopatía clínicamente significativa en la cuarta década de la vida, lo que indica que otros rasgos genéticos o factores ambientales probablemente influyan en el desarrollo de la hepatopatía. Los lactantes con hepatopatía son indistinguibles de otros niños con hepatitis neonatal «idiopática», de los que constituyen alrededor del 5-10%. La ictericia, las heces acólicas y la hepatomegalia se hallan presentes en la primera semana de vida, pero la ictericia suele desaparecer hacia los 2-4 meses de vida. Después se puede producir la resolución completa, una hepatopatía persistente o el desarrollo de cirrosis. Los niños de mayor edad pueden tener hepatomegalia asintomática o manifestaciones de hepatopatía crónica o de cirrosis, con datos de hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis debida a deficiencia de α_1-antitripsina tienen un riesgo elevado de desarrollar carcinoma hepatocelular. En los niños no es típico el enfisema, pero se ha descrito un riesgo mayor de desarrollar asma. El tabaquismo favorece el desarrollo de enfermedades pulmonares, por lo que se debe aconsejar a los progenitores que dejen de fumar y que reduzcan la exposición como parte de la guía anticipada y se debería aconsejar a los niños mayores y adolescentes que no fumen, así como asesorarles para que dejen de fumar si ya lo hacen.

El tratamiento es de soporte, aunque se están realizando investigaciones dirigidas a desarrollar tratamientos para la hepatopatía asociada a la deficiencia de α_1-antitripsina que estimulan la degradación intracelular de los polímeros de proteína Z con un plegamiento anómalo. El trasplante hepático está indicado para el carcinoma hepatocelular o para la hepatopatía terminal con hipertensión portal, con una supervivencia de alrededor del 90%.

DEFICIENCIA DE CITRINA

La colestasis intrahepática neonatal causada por la deficiencia de citrina (CINDC) se presenta en los primeros meses de vida con manifestaciones que inicialmente pueden ser indistinguibles de otras causas de colestasis neonatal, especialmente la atresia biliar. Los pacientes pueden presentar ictericia, hepatomegalia, disfunción hepática con coagulopatía, infiltración grasa hepática e hiperamoniemia con o sin hipoglucemia. Los pacientes presintomáticos pueden ser identificados a través del cribado metabólico del recién nacido por la presencia de hipergalactosemia, hipermetioninemia e hiperfenilalaninemia, aunque no todos los pacientes son identificados mediante dicho cribado.

Las mutaciones del gen *SLC25A13* causan CINDC con una herencia autosómica recesiva. Este gen codifica la citrina, una proteína transportadora mitocondrial (transportador de aspartato-glutamato fijador de calcio) implicada en el ciclo de la urea, la gluconeogénesis y la glucólisis. Las mutaciones son más frecuentes en personas con ascendencia del este de Asia. Los lactantes afectados presentan hipergalactosemia, elevación de la concentración de ácidos biliares, coagulopatía dependiente de vitamina K y elevación de las concentraciones de citrulina y metionina. El tratamiento es de soporte, con suplementación de vitaminas liposolubles y alimentación con una fórmula baja en galactosa/lactosa y enriquecida en triglicéridos de cadena media. Los pacientes con una afectación más grave pueden desarrollar una insuficiencia hepática que precise un trasplante hepático en el primer año de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 385

Hepatitis vírica

M. Kyle Jensen y William F. Balistreri

La hepatitis vírica sigue siendo uno de los principales problemas sanitarios tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados; se han realizado progresos significativos en los intentos de identificar y tratar a las personas infectadas. Este trastorno está causado por los cinco virus hepatotropos patógenos reconocidos hasta la fecha: virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE) (tabla 385.1). Otros muchos virus (y enfermedades) pueden causar hepatitis, generalmente como parte de una enfermedad multisistémica, como los virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la rubéola, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 y arbovirus (tabla 385.2).

Los virus hepatotropos constituyen un grupo heterogéneo de agentes infecciosos que causan una enfermedad clínica aguda similar. En la mayoría de los pacientes pediátricos la fase aguda no causa enfermedad clínica o esta es leve. La morbilidad se relaciona con los casos infrecuentes de **insuficiencia hepática aguda (IHA)** en los pacientes susceptibles, o con el desarrollo de una enfermedad crónica y las complicaciones acompañantes que suelen causar varios de estos virus (B, C y D).

ASPECTOS COMUNES A TODAS LAS FORMAS DE HEPATITIS VÍRICA

Diagnóstico diferencial

Lo que suele hacer que el paciente con hepatitis consulte con el médico es la ictericia clínica, caracterizada por la coloración amarillenta de la piel y las mucosas. El hígado suele estar agrandado, con hipersensibilidad dolorosa a la palpación y percusión. Puede haber esplenomegalia y linfadenopatías. Los síntomas extrahepáticos (exantemas, artritis) se observan con más frecuencia en las infecciones por VHB y VHC. Los signos clínicos de hemorragia, alteración del nivel de consciencia e hiperreflexia deberían buscarse con atención porque marcan el comienzo de la encefalopatía y la IHA.

En el periodo neonatal, la infección es una causa común de hiperbilirrubinemia conjugada; la causa infecciosa es un agente bacteriano (p. ej., *Escherichia coli, Listeria,* sífilis) o un virus no hepatotropo (p. ej., enterovirus, citomegalovirus y virus herpes simple, que también puede causar una hepatitis grave no ictérica). Siempre se deben excluir las enfermedades metabólicas (déficit de α_1-antitripsina, fibrosis quística, tirosinemia) y las causas anatómicas (atresia biliar, quistes del colédoco) y hereditarias de colestasis intrahepática.

En las últimas etapas de la infancia se deben excluir la obstrucción extrahepática (cálculos biliares, colangitis esclerosante primaria, patología pancreática), afecciones inflamatorias (hepatitis autoinmunitaria, artritis inflamatoria juvenil, enfermedad de Kawasaki), disregulación inmunitaria (linfohistiocitosis hemofagocítica), trastornos infiltrativos (tumores malignos), toxinas/medicaciones, trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson,

Tabla 385.1 Características de los virus hepatotropos

VIROLOGÍA	VHA ARN	VH ADN	VHC ARN	VHD ARN	VHE ARN
Incubación (días)	15-19	60-180	14-160	21-42	21-63
Transmisión					
• Parenteral	Infrecuente	Sí	Sí	Sí	No
• Fecal-oral	Sí	No	No	No	Sí
• Sexual	No	Sí	Infrecuente	Sí	No
• Perinatal	No	Sí	Infrecuente (5-15%)	Sí	No
Infección crónica	No	Sí	Sí	Sí	No
Enfermedad fulminante	Infrecuente	Sí	Infrecuente	Sí	Sí

VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.

Tabla 385.2 Causas y diagnóstico diferencial de hepatitis en la edad pediátrica

INFECCIOSA
Virus hepatotropos
- Hepatitis por virus no A no
- Virus de la hepatitis A (VHA)
- Virus de la hepatitis B (VHB)
- Virus de la hepatitis C (VHC)
- Virus de la hepatitis D (VHD)
- Virus de la hepatitis E (VHE)

Infección sistémica que puede incluir hepatitis
- Adenovirus
- Arbovirus
- Citomegalovirus
- Enterovirus
- Paramixovirus
- Rubéola
- Varicela zóster
- VIH
- Virus Coxsackie
- Virus de Epstein-Barr
- Virus «exóticos» (p. ej., fiebre amarilla)
- Virus del herpes simple

Otros

INFECCIONES HEPÁTICAS NO VÍRICAS
Absceso
Amebiasis
Brucelosis
Histoplasmosis
Leptospirosis
Sepsis bacteriana
Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis
Tuberculosis
Otras

AUTOINMUNES
Hepatitis autoinmune
Colangitis esclerosante
Otras (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis inflamatoria juvenil)

METABÓLICAS
Deficiencia de α_1-antitripsina
Tirosinemia
Enfermedad de Wilson
Otras

TÓXICAS
Iatrogénica o inducida por fármacos (p. ej., paracetamol)
Ambiental (p. ej., pesticidas)

ANATÓMICAS
Quiste del colédoco
Atresia biliar
Otras

HEMODINÁMICAS
Shock
Insuficiencia cardiaca congestiva
Síndrome de Budd-Chiari
Otras

HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA
Idiopática
Síndrome de Reye
Otras

De Wyllie R, Hyams JS, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease,* ed 3, Philadelphia, 2006, WB Saunders.

fibrosis quística) o una infección (virus de Epstein-Barr, varicela, paludismo, leptospirosis o sífilis.

Patogenia

La respuesta aguda del hígado a los virus hepatotropos implica una lesión citopática directa, así como una lesión de mediación inmunitaria. Todo el hígado está afectado. La necrosis suele ser más acusada en las áreas centrolobulillares. En las áreas portales predomina una reacción inflamatoria mixta aguda, pero afecta también a los lobulillos. La arquitectura lobulillar permanece intacta, aunque puede ocurrir frecuentemente degeneración balonizante y necrosis de células parenquimatosas aisladas o en grupos. Es infrecuente el cambio graso excepto en la infección por el VHC. Es común la proliferación de conductos biliares, pero no su lesión. Se observa hiperplasia difusa de las células de Kupffer en los sinusoides. Los recién nacidos responden con frecuencia a la lesión hepática formando *células gigantes*. En **la hepatitis fulminante** se produce un colapso parenquimatoso que sobreviene sobre la situación que se ha descrito. Con el restablecimiento, el hígado retorna a su morfología normal en 3 meses desde el comienzo de la infección aguda. Si se desarrolla hepatitis crónica, el infiltrado inflamatorio se establece en las áreas periportales y con frecuencia lleva a cicatrización progresiva; estas dos marcas distintivas de la hepatitis crónica se observan en el VHB y el VHC.

Perfiles bioquímicos comunes en la fase infecciosa aguda

La lesión hepática aguda causada por estos virus se manifiesta en forma de tres perfiles bioquímicos hepáticos funcionales principales. Sirven como guía importante para el diagnóstico, el cuidado de soporte y la monitorización en la fase aguda de la infección por todos los virus. Como reflejo de *lesión citopática* en los hepatocitos, se produce una elevación de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La magnitud de la elevación de las enzimas no se correlaciona con la extensión de la necrosis hepatocelular y tiene escaso valor pronóstico. Suele haber una lenta mejoría en los niveles durante varias semanas, pero los niveles de AST/ALT se retrasan con respecto al nivel de bilirrubina sérica, que tiende a normalizarse primero. Unos niveles de aminotransferasa que disminuyen rápidamente pueden predecir un mal desenlace, sobre todo si su disminución se produce junto con una elevación del nivel de bilirrubina y un tiempo de protrombina (TP) prolongado; esta combinación de hallazgos suele indicar que se ha producido una lesión hepática masiva.

La *colestasis,* definida por la elevación de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, se debe a un flujo biliar anormal a nivel canalicular y celular debido a la lesión hepática y los mediadores inflamatorios. La elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica, de 5′-nucleotidasa y de γ-glutamil transpeptidasa marcan la colestasis. La ausencia de marcadores de colestasis no excluye la progresión a la cronicidad en las infecciones por el VHC o por el VHB.

El marcador principal de la lesión hepática es la *alteración de la función sintética.* La disfunción sintética se refleja en una combinación de anomalías de la síntesis proteica (prolongación del TP, elevación del índice normalizado internacional [INR], hipoalbuminemia), trastornos metabólicos (hipoglucemia, acidosis láctica, hiperamoniemia), aclaramiento defectuoso de los fármacos dependientes de la función hepática y alteración del nivel de consciencia con aumento de los reflejos tendinosos profundos (encefalopatía hepática). La monitorización de la función sintética debe ser el centro principal en el seguimiento clínico para definir la gravedad de la enfermedad. En la fase aguda, el grado de disfunción sintética del hígado guía el tratamiento y ayuda a establecer los criterios de intervención. *Las anomalías de la función sintética hepática son un marcador de insuficiencia hepática y constituyen una indicación para una pronta remisión a un centro de trasplantes.* Es necesaria la valoración seriada porque la disfunción hepática no progresa de modo lineal.

HEPATITIS A

La hepatitis A es la forma más prevalente; este virus es también responsable de la mayoría de las formas de hepatitis agudas y benignas. Aunque puede ocurrir insuficiencia hepática fulminante por el VHA, es infrecuente (<1% de los casos en EE.UU.) y más habitual en adultos que en niños, así como en comunidades hiperendémicas.

Etiología

El VHA es un virus ARN perteneciente a la familia de los picornavirus. Es termoestable y tiene un rango de huéspedes que se limita al ser humano y otros primates.

Epidemiología

La infección por VHA tiene una distribución mundial, pero es más prevalente en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos el 30-40% de la población adulta da muestras de haber tenido infecciones por VHA. Se cree que la hepatitis A supone alrededor del 50% de todas las hepatitis víricas agudas clínicamente manifiestas en Estados Unidos. Como consecuencia de la enérgica puesta en práctica de los programas de vacunación infantil, la prevalencia de los casos sintomáticos de VHA en todo el mundo ha disminuido de modo significativo. Sin embargo, brotes en países en vías de desarrollo y en guarderías (donde puede producirse fácilmente la diseminación del VHA a partir de niños pequeños infectados no ictéricos), así como múltiples brotes vehiculados por alimentos y agua en los últimos años, han justificado la entrada en vigor de programas intensificados de vacunación universal.

El VHA es muy contagioso. La transmisión es casi siempre por contacto interpersonal. Se propaga sobre todo por vía fecal-oral. La transmisión perinatal se produce raramente. No se conoce otra forma de transmisión. La infección por VHA durante el embarazo o en el momento del parto no parece aumentar las complicaciones de la gestación ni enfermedades clínicas del recién nacido. En Estados Unidos el mayor riesgo de infección se da por contacto con personas infectadas, en guarderías infantiles y por contactos domiciliarios. La infección también se ha asociado con contacto con alimentos o agua contaminados y después de haber viajado a zonas endémicas. Siguen produciéndose brotes debidos a contagio a partir de una fuente común por alimentos y agua, incluidos algunos por mariscos contaminados, bayas congeladas y verduras crudas; en alrededor de la mitad de los casos no se conoce el origen.

El promedio del periodo de incubación del VHA es de unas 3 semanas. La excreción fecal del virus comienza tarde en el periodo de incubación, alcanza un máximo justo antes del comienzo de los síntomas y se resuelve a las 2 semanas después del comienzo de la ictericia en los pacientes de más edad. La duración de la excreción fecal vírica es prolongada en los lactantes. Por tanto, el paciente es contagioso antes de que se manifiesten los síntomas clínicos y permanece así hasta que cesa la eliminación vírica.

Manifestaciones clínicas

El VHA solo causa hepatitis aguda. Con frecuencia se trata de una enfermedad anictérica, con síntomas clínicos indistinguibles de otras formas de gastroenteritis vírica, sobre todo en los niños pequeños.

La enfermedad tiene una probabilidad superior de ser sintomática en los adolescentes mayores o adultos, en pacientes con trastornos hepáticos de base y en los inmunodeprimidos. Suele tratarse de una enfermedad aguda febril con un comienzo súbito de anorexia, náuseas, malestar, vómitos e ictericia. La duración típica de la enfermedad es de 7-14 días (fig. 385.1).

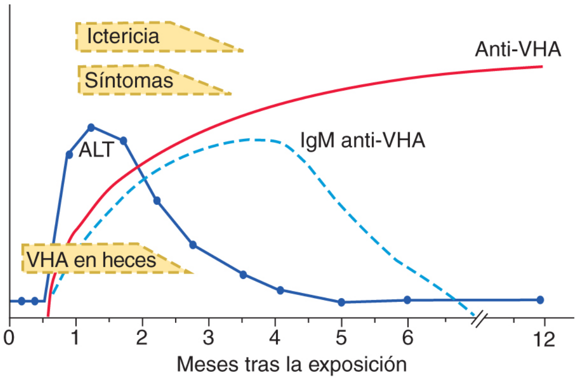

Fig. 385.1 **Curso serológico de la hepatitis A aguda.** ALT, alanina aminotransferasa; IgM, inmunoglobulina de clase M; VHA, virus de la hepatitis A. *(De Goldman L, Ausiello D:* Cecil textbook of medicine, *ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 913.)*

Otros órganos y sistemas pueden verse afectados durante la infección aguda por el VHA. Los ganglios linfáticos regionales y el bazo pueden hallarse aumentados de tamaño. La médula ósea puede hallarse moderadamente hipoplásica y se ha descrito anemia aplásica. El tejido del intestino delgado puede mostrar cambios en la estructura de las vellosidades y puede producirse ulceración del tracto gastrointestinal, sobre todo en los casos mortales. Se han descrito pancreatitis y miocarditis agudas, aunque raramente, y pueden producirse nefritis, artritis, vasculitis leucocitoclástica y crioglobulinemia como consecuencia de inmunocomplejos circulantes.

Diagnóstico

La infección aguda por el VHA se diagnostica detectando anticuerpos frente al VHA, específicamente inmunoglobulina (Ig) M anti-VHA por radioinmunoanálisis o, rara vez, por identificación de partículas víricas en las heces. Se dispone de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para su empleo en investigación (tabla 385.3). Se detecta anti-VHA cuando los síntomas son clínicamente manifiestos y permanecen positivos durante 4-6 meses después de la infección aguda. Se suele detectar un anti-VHA neutralizante (IgG) en las 8 semanas siguientes al comienzo de los síntomas y se determina como parte del anti-VHA total en el suero. Esta IgG anti-VHA confiere protección a largo plazo. Casi siempre aumentan los niveles de ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, 5′-nucleotidasa y γ-glutamil transpeptidasa, que no son útiles para diferenciar la causa de la hepatitis.

Complicaciones

Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pueden producirse diversas complicaciones. La *IHA* debida a infección por el VHA es una complicación infrecuente del VHA. Los pacientes con riesgo de esta complicación son adolescentes y adultos, pero también los pacientes inmunodeprimidos o aquellos con trastornos hepáticos de base. El grado de la viremia por el VHA puede relacionarse con la gravedad de la hepatitis. En Estados Unidos, el VHA representa menos del 0,5% de la IHA de los pacientes pediátricos; el virus es responsable de hasta el 3% de la mortalidad en la población adulta con IHA. En áreas endémicas del mundo el VHA causa hasta un 40% de todos los casos de IHA pediátrica. El VHA también puede progresar a un *síndrome de colestasis prolongada* que aparece y desaparece durante muchos meses. El prurito y la malabsorción grasa son problemáticos y requieren soporte sintomático con medicaciones antipruriginosas y suplementos de vitaminas liposolubles. Este síndrome se da en ausencia de cualquier disfunción de la síntesis hepática y se resuelve sin dejar secuelas.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para la hepatitis A. El tratamiento de soporte consta de hidratación intravenosa a demanda, junto con agentes antipruriginosos y vitaminas liposolubles para la forma colestásica prolongada de la enfermedad. La monitorización seriada en busca de signos de IHA es prudente y, si se diagnostica, una derivación temprana a un centro de trasplantes puede salvar la vida del paciente.

Prevención

Los pacientes infectados por el VHA son contagiosos desde 2 semanas antes y hasta aproximadamente 7 días después del comienzo de la ictericia y deben

Tabla 385.3 Pruebas diagnósticas en sangre: serología y reacción en cadena de la polimerasa vírica

VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
INFECCIÓN ACTIVA/AGUDA				
IgM anti-VHA (+) PCR sanguínea positiva*	IgM anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (–) ADN del VHB (+) (PCR)	Anti-VHC (+) ARN del VHC (+) (PCR)	IgM anti-VHD (+) PCR sanguínea positiva HBsAg (+) Anti-HBs (–)	IgM anti-VHE (+) PCR sanguínea positiva*
INFECCIÓN PASADA (RECUPERADA)				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) IgG anti-HBc (+)†	Anti-VHC (+) PCR sanguínea (–)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (–)	IgG anti-VHE (+) PCR sanguínea (–)
INFECCIÓN CRÓNICA				
N/A	IgG anti-HBc (+) HBsAg (+) Anti-HBs (–) PCR (+) o (–)	Anti-VHC (+) PCR sanguínea (+)	IgG anti-VHD (+) PCR sanguínea (–) HBsAg (+) Anti-HBs (–)	N/A
RESPUESTA A LA VACUNA				
IgG anti-VHA (+)	Anti-HBs (+) Anti-HBc (–)	N/A	N/A	N/A

*Herramienta de investigación.
†Aún conlleva un riesgo de reactivación.
HBc, núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B; HBs, superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; Ig, inmunoglobulina; N/A, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHA, virus de la hepatitis A.

Tabla 385.4 Indicaciones y recomendaciones posológicas actualizadas para la inmunoglobulina humana GamaSTAN S/D para la profilaxis pre- y postexposición contra la infección por hepatitis A

INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN POSOLÓGICA ACTUALIZADA
Profilaxis preexposición	
Viaje de hasta 1 mes	0,1 ml/kg
Viaje de hasta 2 meses	0,2 ml/kg
Viaje a partir de 2 meses	0,2 ml/kg (repetir cada 2 meses)
Profilaxis postexposición	0,1 ml/kg

De Nelson NP: Updated dosing instruction for immune globulin (human) gamaSTAN S/D for hepatitis A virus prophylaxis, *MMWR* 66(36):959–960, 2017, Table, p. 959.

ser excluidos de la escuela, las guarderías o el trabajo durante este periodo. Es necesario lavarse cuidadosamente las manos, sobre todo después de cambiar los pañales y antes de preparar o servir la comida. En el medio hospitalario se recomiendan las precauciones de contacto y habituales durante 1 semana después del comienzo de los síntomas.

Inmunoglobulina

Las indicaciones para la administración intramuscular de Ig son la profilaxis pre y postexposición (tabla 385.4). La Ig se recomienda para la profilaxis *preexposición* de las personas susceptibles que viajen a países donde el VHA es endémico y proporciona una protección eficaz hasta durante 2 meses. La *vacuna contra el VHA* administrada en cualquier momento antes del viaje es la opción preferida como profilaxis *preexposición* en personas sanas, pero la Ig proporciona una profilaxis adecuada en niños *menores de 1 año,* pacientes alérgicos a los componentes de la vacuna o aquellos que prefieran no vacunarse. Si se planifica un viaje con menos de 2 semanas de plazo, los pacientes mayores, los huéspedes inmunodeprimidos y los que tengan una hepatopatía crónica u otras afecciones médicas deberían recibir *tanto* la Ig como la vacuna contra el VHA.

La Ig como profilaxis en situaciones *postexposición* se debería utilizar lo antes posible (no es eficaz si se administra más de 2 semanas después de la exposición). Se usa de forma exclusiva en niños menores de 12 meses, huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con hepatopatía crónica o en quienes tengan contraindicaciones para la vacuna; la Ig se debe usar preferentemente en mayores de 40 años y es opcional en personas sanas de 1-40 años. Una estrategia alternativa consiste en inmunizar a los pacientes previamente no vacunados que tengan *al menos 1 año* con la dosis apropiada de vacuna en función de la edad en cuanto sea posible. La Ig no se recomienda de rutina para el caso de exposición esporádica fuera del domicilio (p. ej., protección de personal hospitalario o compañeros de colegio). La vacuna presenta varias ventajas respecto a la Ig, como la protección más prolongada, la disponibilidad y la facilidad de administración, con un coste similar o inferior a la de la Ig.

Vacuna

La disponibilidad de dos vacunas frente al VHA inactivadas, muy inmunógenas y seguras, ha tenido un enorme impacto sobre la prevención de la infección por VHA. Ambas se han aprobado para niños mayores de 1 año. Se administran por vía intramuscular en dos dosis, con 6-12 meses de intervalo. La tasa de seroconversión infantil supera el 90% tras la dosis inicial y se acerca al 100% tras la segunda dosis; el título de anticuerpos protectores persiste durante más de 10 años en la mayoría de los pacientes. La respuesta inmunitaria en personas inmunodeprimidas, pacientes mayores y casos de enfermedades crónicas puede estar por debajo de los niveles óptimos. En estos pacientes está indicada la combinación de la vacuna con la Ig para la profilaxis pre y postexposición. La vacuna frente al VHA puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas. Se ha aprobado una vacuna combinada frente al VHA y VHB para adultos mayores de 18 años. En personas sanas de al menos 1 año de vida es preferible administrar la vacuna en vez de la Ig como profilaxis pre y postexposición (tabla 385.3).

En Estados Unidos y en otros países se recomienda la vacunación universal para todos los niños mayores de 1 año. Sin embargo, los estudios han observado que menos del 50% de los adolescentes de EE.UU. han recibido incluso una sola dosis de la vacuna y menos del 30% han recibido todas las dosis. La vacuna es eficaz para controlar los brotes agudos de hepatitis A debido a una seroconversión rápida y al prolongado periodo de incubación de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico es excelente, sin secuelas a largo plazo. La única complicación temible es la IHA. Sin embargo, la infección por el VHA sigue siendo causa de morbilidad grave y tiene un elevado impacto socioeconómico en las epidemias y en áreas endémicas.

HEPATITIS B

Etiología

El VHB, un miembro de la familia Hepadnaviridae, tiene un genoma de ADN circular parcialmente bicatenario compuesto por unos 3.200 nucleótidos. Se han identificado cuatro genes constitutivos: S (superficie), C (núcleo), X y P (polímero). La superficie del virus tiene partículas denominadas antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), que consta de partículas esféricas de 22 nm de diámetro, y partículas tubulares de

22 nm de ancho con una longitud variable de hasta 200 nm. La porción interna del virión contiene antígeno nuclear de la hepatitis B (HBcAg), la nucleocápside que codifica el ADN vírico y un antígeno no estructural denominado antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), un antígeno soluble no particulado derivado del HBcAg por autoescisión proteolítica. El HBeAg es útil como marcador de la replicación vírica activa y suele correlacionarse con los niveles de ADN del VHB. La replicación del VHB tiene lugar sobre todo en el hígado, aunque también se produce en los linfocitos, el bazo, los riñones y el páncreas.

Epidemiología

El VHB se ha detectado en todo el mundo y se calcula que 400 millones de personas presentan una infección crónica. Las regiones de mayor prevalencia de infección por VHB son África subsahariana, China, zonas de Oriente Medio, la cuenca del Amazonas y las islas del Pacífico. En Estados Unidos la población nativa de Alaska tenía la tasa de prevalencia más elevada antes de la entrada en vigor de sus programas de vacunación universal. Se ha estimado que en Estados Unidos hay 1,25 millones de personas que son portadoras crónicas del VHB, con unos 300.000 casos nuevos cada año, y una incidencia máxima entre adultos de 20-39 años. Uno de cada cuatro portadores crónicos del VHB desarrollará secuelas serias a lo largo de su vida. Se cree que el número de casos nuevos anuales en niños es bajo, pero es difícil de determinar porque muchas de las infecciones infantiles son asintomáticas. En Estados Unidos, desde 1982, cuando se introdujo la primera vacuna para el VHB, la incidencia global de la infección por el VHB se ha reducido en más de la mitad. Desde la entrada en vigor de los programas de vacunación universal en Taiwán y Estados Unidos se ha conseguido un progreso sustancial hacia la eliminación de la infección por el VHB en niños en dichas naciones. De hecho, en Alaska, donde la infección por el VHB alcanzó proporciones casi epidémicas, la vacunación universal del recién nacido con cribado en masa e inmunización de los nativos de Alaska vulnerables eliminó casi por completo la infección sintomática por el VHB y el carcinoma hepatocelular (CHC) secundario.

El VHB se halla presente en elevadas concentraciones en la sangre, suero y exudados serosos, y en concentraciones moderadas en saliva, exudado vaginal y semen. Se produce una transmisión eficaz por la exposición a la sangre y el contacto sexual. Los factores de riesgo para la infección por el VHB en niños y adolescentes incluyen el uso de drogas intravenosas o hemoderivados, la acupuntura o los tatuajes con agujas contaminadas, el contacto sexual, los cuidados en instituciones y el contacto estrecho con portadores. En alrededor del 40% de los casos no se identifican factores de riesgo. No se cree que el VHB se transmita por exposición indirecta, como compartir los juguetes. Después de la infección, el periodo de incubación es de 45-160 días, con un promedio de alrededor de 120 días. El factor de riesgo principal para adquirir el VHB en niños sigue siendo la exposición perinatal cuando la madre es HBsAg-positiva. El riesgo máximo de transmisión se da cuando la madre es portadora del antígeno HbeAg; hasta el 90% de los lactantes de estas madres desarrolla una infección crónica si no se les trata. Otros factores de riesgo son una carga viral materna elevada del VHB (títulos de HBeAg/ADN del VHB) y el nacimiento de un hijo previo que desarrolló infección por VHB pese a una profilaxis apropiada. En la mayoría de los casos perinatales, los marcadores serológicos de infección y la antigenemia aparecen 1-3 meses después del nacimiento, lo que sugiere que la transmisión ha ocurrido en el momento del parto; la fuente puede ser el virus presente en el líquido amniótico, en las heces o en la sangre de la madre. La inmunoprofilaxis con inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB) y la vacunación frente al VHB administradas en las 12 horas siguientes al parto es una medida eficaz de prevenir la infección y protege a más del 95% de los recién nacidos de madres con HBsAg. De los 22.000 niños nacidos cada año en Estados Unidos de madres con HBsAg, más del 98% reciben inmunoprofilaxis y están por tanto protegidos. Los lactantes que no reciben todas las dosis de la vacuna (p. ej., niños sin hogar, adoptados internacionales y niños nacidos fuera de Estados Unidos) presentan la mayor incidencia de desarrollar una infección crónica por el VHB. Estos niños y todos los nacidos de madres con HBsAg deben seguir controles para determinar el HBsAg y los anticuerpos anti-HBs y pautar las revisiones correspondientes. Las madres (HBeAg positivas) de estos niños que desarrollan una infección crónica por VHB deberían recibir tratamiento antiviral durante el tercer trimestre en los embarazos subsiguientes.

Se detecta HBsAg de modo inconstante en la leche de madres infectadas. La lactancia natural por madres infectadas a niños no inmunizados no parece conllevar un riesgo de hepatitis mayor que en el caso de los niños alimentados con fórmula.

El riesgo de desarrollar una infección crónica por VHB, definida como positividad de HBsAg durante más de 6 meses, se relaciona inversamente con la edad de la adquisición. En Estados Unidos, aunque menos del 10% de las infecciones se dan en niños, suponen el 20-30% de todos los casos crónicos. El riesgo de infección crónica es del 90% en niños menores de 1 año; el riesgo es del 30% en los niños de 1-5 años y del 2% en los adultos. La infección crónica por VHB se asocia con el desarrollo de hepatopatía crónica y de CHC. El riesgo de carcinoma es independiente de la presencia de cirrosis y fue la causa de mortalidad relacionada con cáncer más prevalente en adultos jóvenes en Asia, donde el VHB era endémico.

El VHB tiene diez genotipos (A-J). El genotipo A es pandémico, B y C son prevalentes en Asia, D se observa en el sudeste de Europa, E en África, F en Estados Unidos, G en Estados Unidos y Francia, H en Centroamérica, I en el sudeste de Asia y J en Japón. Además, hay variantes genéticas que se han hecho resistentes a algunos agentes antivíricos.

Patogenia

La respuesta aguda del hígado al VHB es similar a otros virus. La persistencia de cambios histológicos en pacientes con hepatitis B indica el desarrollo de hepatopatía crónica. El VHB, a diferencia de otros virus hepatotropos, es un virus predominantemente no citopatógeno que lesiona sobre todo por procesos inmunomediados. La gravedad de la lesión del hepatocito refleja el grado de respuesta inmunitaria; cuanto mayor es esta, mayor es la probabilidad de eliminación del virus y más grave es la lesión en los hepatocitos. El primer paso en la hepatitis aguda es la infección de los hepatocitos por el VHB, que da lugar a la expresión de antígenos víricos en la superficie celular. Los antígenos víricos principales pueden ser el HBcAg y el HBeAg de la nucleocápside, que junto con las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I convierten a la célula en el objetivo de la lisis por linfocitos T citotóxicos.

El mecanismo de desarrollo de hepatitis B crónica se conoce peor. Para que los hepatocitos sigan estando infectados, la proteína nuclear o la proteína del complejo principal de histocompatibilidad de clase I puede que no se reconozcan, que no se activen los linfocitos citotóxicos o que otro mecanismo aún desconocido interfiera y destruya los hepatocitos. Este fenómeno de tolerancia predomina en los casos adquiridos perinatalmente, lo que da lugar a una elevada incidencia de infección persistente por VHB en los niños con inflamación escasa o nula del hígado, enzimas hepáticas normales y carga viral del VHB muy elevada. Aunque rara vez se desarrolla la hepatopatía terminal, el riesgo inherente de CHC es muy elevado, lo que puede relacionarse en parte con ciclos de replicación vírica no controlados.

Se ha observado IHA en lactantes de madres portadoras crónicas que tienen anti-HBe o se hallan infectadas con una cepa mutante del *precore*. Este hecho llevó a proponer que la exposición intrauterina al HBeAg en niños de portadoras crónicas induce probablemente tolerancia al virus una vez que se produce la infección en el periodo posnatal. En ausencia de esta tolerancia, el hígado se ve atacado masivamente por los linfocitos T y el paciente presenta IHA.

Los mecanismos de mediación inmunitaria se hallan también implicados en afecciones extrahepáticas que pueden asociarse con la infección por VHB. Puede haber inmunocomplejos circulantes que contengan HBsAg en pacientes con panarteritis nudosa, glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa, polimialgia reumática, vasculitis leucocitoclástica y síndrome de Guillain-Barré.

Manifestaciones clínicas

Muchos casos agudos de infección por VHB en niños son asintomáticos, como se demuestra por la elevada tasa de pacientes con marcadores séricos en ausencia de antecedentes de hepatitis aguda (tabla 385.5). El episodio sintomático agudo habitual es similar al de las infecciones por VHA y VHC, aunque puede ser más grave y es más probable que afecte a la piel y las articulaciones (fig. 385.2).

La primera prueba bioquímica de infección por el VHB es la elevación de los niveles de ALT, que empiezan a aumentar justo antes de la aparición de fatiga, anorexia y malestar, que tienen lugar alrededor de 6-7 semanas después de la exposición. En algunos niños la enfermedad puede venir precedida de pródromos similares a la enfermedad del suero, caracterizados por artralgia o lesiones cutáneas, como urticaria o erupción purpúrica, macular o maculopapular. También puede producirse una acrodermatitis papular denominada síndrome de Gianotti-Crosti. Otras enfermedades extrahepáticas asociadas con infecciones por VHB en niños son poliarteritis nodosa, glomerulonefritis y anemia aplásica. La ictericia, que puede existir en alrededor del 25% de los pacientes infectados, suele comenzar alrededor de la 8.ª semana tras la exposición y dura unas 4 semanas.

Tabla 385.5 Interpretación típica de los resultados de las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B

HBsAg	ANTI-HBC TOTAL	IgM ANTI-HBc	ANTI-HBs	ADN DEL VHB	INTERPRETACIÓN
–	–	–	–	–	Nunca infectado
+	–	–	–	+ o –	Infección aguda precoz; transitoria (hasta 18 días) después de la vacunación
+	+	+	–	+	Infección aguda
–	+	+	+ o –	+ o –	Infección aguda en resolución
–	+	–	+	–	Recuperado de una infección pasada e inmune
+	+	–	–	+	Infección crónica
–	+	–	–	+ o –	Falso-positivo (es decir, susceptible); infección pasada; infección crónica de «bajo nivel»; o transferencia pasiva de anti-HBc al neonato nacido de una madre HBsAg-positiva
–	–	–	+	–	Inmune si la concentración de anti-HBs es ≥10 mUI/ml después de completar la serie vacunal; transferencia pasiva tras la administración de inmunoglobulina contra la hepatitis B

–, negativo; +, positivo; anti-HBc, anticuerpo contra el antígeno nuclear *(core)* de la hepatitis B; anti-HBs, anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; ADN HBV, ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina de clase M.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR* 67(1):1–29, 2018, Table 1, p. 7.

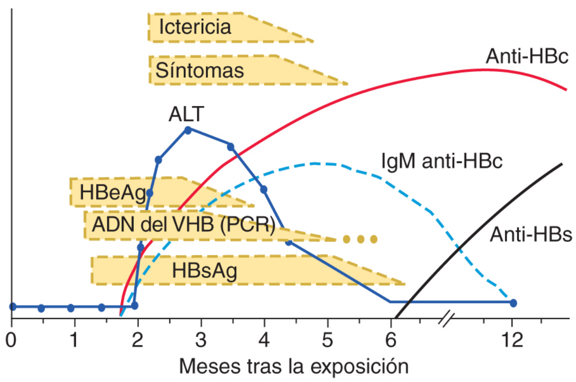

Fig. 385.2 Curso serológico de la hepatitis B aguda. ADN del VHB, ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; HBc, núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e del virus de la hepatitis B; HBs, superficie del virus de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina de clase M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. *(De Goldman L, Ausiello D:* Cecil textbook of medicine, *ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 914.)*

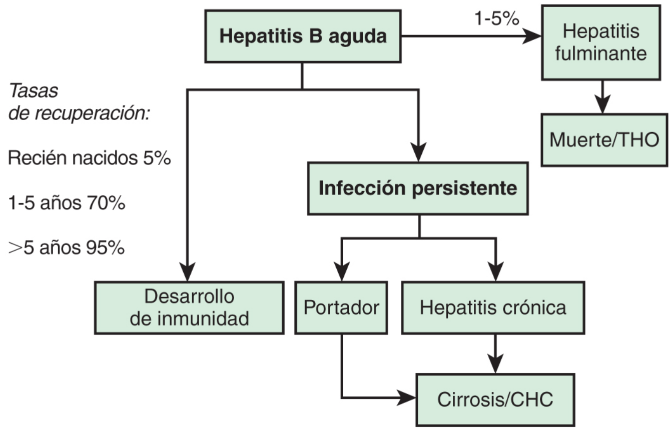

Fig. 385.3 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). CHC, carcinoma hepatocelular; THO, trasplante hepático ortotópico.

En la evolución habitual de la resolución de la infección por VHB los síntomas duran 6-8 semanas. El porcentaje de niños con signos clínicos de hepatitis es más elevado con VHB que con VHA, y la tasa de IHA también es mayor. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero el «estado de portador crónico» complica hasta el 10% de los casos adquiridos en la edad adulta. La tasa de desarrollo de la infección crónica depende en gran medida del modo y de la edad de adquisición, y es de hasta el 90% en los casos infectados en la etapa perinatal. La cirrosis y el CHC se observan solo con la infección crónica. La infección crónica por VHB tiene 3 fases identificadas: inmunotolerante, inmunoactiva e inactiva. La mayoría de los niños se encuentra en la fase inmunotolerante, contra la que aún no existe un tratamiento eficaz. La mayor parte de los tratamientos se dirigen contra la fase inmunoactiva de la enfermedad, que se caracteriza por inflamación activa, elevación de la concentración de ALT/AST y fibrosis progresiva. La seroconversión espontánea del HBeAg, definida por la aparición de anticuerpos anti-HBe y la pérdida del HBeAg, se produce en la fase inmunotolerante, aunque a una tasa baja del 4-5% anual. Es más frecuente en el VHB adquirido en la infancia que en las infecciones de transmisión en la etapa perinatal. La seroconversión puede durar muchos años, durante los cuales puede producirse una lesión significativa del hígado. No se han realizado estudios a gran escala que evalúen con precisión los riesgos y morbilidad a lo largo de la vida de los niños con infección crónica por VHB, lo que dificulta tomar decisiones sobre el fundamento, la eficacia y el momento en el que se deben aplicar unos tratamientos subóptimos. Se han descrito casos de reactivación de la infección crónica en niños inmunosuprimidos (tratados con quimioterapia, inmunomoduladores biológicos como infliximab o agentes que causan depleción de los linfocitos T), lo que aumenta el riesgo de IHA o causa una hepatopatía fibrosa rápidamente progresiva (tabla 385.6).

Diagnóstico

El perfil serológico de la infección por el VHB es más complejo que el de la infección por el VHA y varía en función de si la enfermedad es aguda o crónica (fig. 385.3, v. tabla 385.5). Para confirmar el diagnóstico de infección aguda por VHB se utilizan varios antígenos y anticuerpos (v. tabla 385.3). Para la detección selectiva rutinaria de esta infección son necesarios múltiples marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs). El HbsAg es un marcador serológico precoz de la infección y se encuentra en casi todas las personas infectadas; su elevación coincide estrechamente con el comienzo de los síntomas. La persistencia del HBsAg más de 6 meses define el estado de infección crónica. Durante la recuperación de la infección aguda, debido a que los niveles de HBsAg disminuyen antes de que desaparezcan los síntomas, el anticuerpo IgM contra HBcAg (IgM anti-HBc) podría ser el único marcador de infección aguda. La IgM anti-HBc se eleva poco después de la infección y permanece positiva durante muchos meses antes de su sustitución por IgG anti-HBc, que persiste durante años. El anti-HBs marca la recuperación serológica y la protección. Las personas inmunizadas con vacuna de la hepatitis B solo tienen anticuerpos anti-HBsAg, mientras que en aquellas con una infección resuelta se detectan anti-HBs y anti-HBc. El HBeAg se halla presente en las infecciones activas agudas o crónicas y es un marcador de infectividad. El desarrollo de anti-HBe (denominado

Tabla 385.6 Causas de reactivaciones de hepatitis en pacientes con hepatitis B crónica

CAUSA DE REACTIVACIÓN	COMENTARIO
Espontánea	Los factores que precipitan la replicación viral no están claros
Tratamiento inmunosupresor	Las reactivaciones suelen observarse durante la suspensión del fármaco; se requiere un tratamiento antiviral preventivo
Tratamiento antiviral para el VHB	
Interferón	Las reactivaciones suelen observarse durante el segundo o tercer mes de tratamiento en el 30% de los pacientes; pueden preceder a la respuesta virológica
Análogo de nucleósido	
Durante el tratamiento	Las reactivaciones no son más frecuentes que con el placebo
VHB farmacorresistente	Se pueden producir consecuencias graves en pacientes con hepatopatía avanzada
Al suspender la medicación	Las reactivaciones se deben a la reaparición rápida de VHB de tipo salvaje; se pueden producir consecuencias graves en pacientes con hepatopatía avanzada
Tratamiento contra el VIH	Las reactivaciones pueden producirse debido a la toxicidad directa del TARGA o con la reconstitución inmunitaria; el VHB aumenta el riesgo de hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales
Variación genotípica	
Mutantes del promotor del prenúcleo y del núcleo	Las fluctuaciones de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa son frecuentes con los mutantes del prenúcleo
Sobreinfección con otros virus de hepatitis	Se puede asociar con la replicación del VHB

TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHB, virus de la hepatitis B.
De Wells JT, Perillo R: Hepatitis B. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 79.1.

Tabla 385.7 Factores positivos y negativos que se deben tener en cuenta en la decisión de tratar la hepatitis B con peginterferón o con un análogo de nucleósido o de nucleótido

FÁRMACO	FACTORES POSITIVOS	FACTORES NEGATIVOS
Peginterferón	Duración finita del tratamiento	Incomodidad de la inyección subcutánea
	Respuesta duradera sin tratamiento	Efectos secundarios frecuentes
	Desaparición más rápida del HBsAg	Eliminación del HBsAg en una pequeña minoría de pacientes dependiendo del genotipo
	Inmunoestimulador e intrínsecamente antiviral	
		Riesgo potencial de reactivación de ALT en pacientes con fibrosis hepática avanzada
	Mejor tolerabilidad en comparación con su uso en la hepatitis C	Contraindicación relativa en pacientes mayores de 60 años o con enfermedades concurrentes
Análogo de nucleósido o de nucleótido	Efectos secundarios insignificantes	Ligero riesgo de nefropatía con análogos de nucleótido (adefovir, tenofovir)
	Comodidad; aceptación fácil por los pacientes	El coste del fármaco puede ser considerable durante su uso a largo plazo
	Inhibición potente de la replicación del virus farmacorresistencia reducida con los análogos de nucleósido de tercera generación	Se requiere un tratamiento largo o indefinido en pacientes tanto HBeAg-positivos como HBeAg-negativos
		Problemas de acceso en los países en vías de desarrollo

HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.
De Wells JT, Perillo R: Hepatitis B. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 79.4.

seroconversión) señala la mejoría y es un objetivo del tratamiento en los pacientes con infección crónica. Puede detectarse ADN del VHB en el suero de pacientes con infección aguda y en portadores crónicos. Se observan títulos elevados de ADN en pacientes con HBeAg y suelen disminuir una vez que se desarrolla anti-HBe.

Complicaciones

La IHA con coagulopatía, encefalopatía y edema cerebral es más frecuente por VHB que por el resto de virus hepatotropos. El riesgo de IHA aumenta más cuando hay infección simultánea o sobreinfección por VHD, o en un huésped inmunodeprimido. La mortalidad por esta complicación es superior al 30%. El trasplante de hígado es el único tratamiento eficaz. Los cuidados de soporte dirigidos a mantener a los pacientes hasta entonces y la derivación temprana a un centro de trasplantes puede salvar la vida del paciente. Como se ha indicado, la infección por el VHB puede causar también hepatitis crónica, que puede provocar cirrosis, complicaciones de la hepatopatía terminal y CHC. La glomerulonefritis membranosa con depósito de complemento y HBeAg en los capilares glomerulares es una complicación rara de la infección por VHB.

Tratamiento

El tratamiento de la infección *aguda* por VHB es en gran medida de soporte. La monitorización estrecha de la insuficiencia hepática y de las enfermedades concurrentes extrahepáticas es fundamental. El tratamiento de la infección *crónica* por VHB está en fase de evolución; en la actualidad, ningún fármaco logra una erradicación completa del virus. La historia natural de la infección crónica por VHB en los niños es compleja y no hay datos fiables del pronóstico a largo plazo en los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento de la infección crónica por el VHB en niños debe ser individualizado y efectuado bajo la atención de un hepatólogo pediátrico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es reducir la replicación viral, definida por la ausencia de ADN viral detectable en el suero y el desarrollo de anti-HBe (denominado seroconversión). El desarrollo de anti-HBe transforma la enfermedad en una forma inactiva, por lo que disminuye la infectividad, la lesión hepática activa y la inflamación, la progresión a fibrosis y la infectividad, así como el riesgo de CHC. El tratamiento solo está indicado en pacientes con la forma inmunoactiva de la enfermedad, caracterizada por la elevación de la ALT y/o AST, con fibrosis en la biopsia hepática, que conlleva un mayor riesgo de cirrosis para el niño durante la infancia.

Estrategias terapéuticas

El interferón *α-2b* (IFN-α2b) tiene efectos inmunomoduladores y antivirales (tabla 385.7). Se ha utilizado en niños, con tasas de respuesta viral a largo plazo similares a la cifra del 25% descrita en adultos. El uso del interferón

(IFN) se ve limitado por su administración subcutánea, la duración del tratamiento durante 24 semanas y los efectos secundarios (síntomas seudogripales, mielosupresión, depresión, cambios retinianos, trastornos autoinmunitarios). El IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Una ventaja del IFN en comparación con otros tratamientos es que su uso no se acompaña de aparición de resistencia viral.

La lamivudina es un análogo nucleosídico sintético que inhibe la enzima viral transcriptasa inversa. En los niños mayores de 2 años, su empleo durante 52 semanas ha producido la eliminación del HBeAg en el 34% de los pacientes con una ALT del doble de lo normal; el 88% se mantenía en remisión al año. Tiene un buen perfil de seguridad. La lamivudina tiene que utilizarse durante un mínimo de 6 meses después de la eliminación del virus y la aparición de una cepa viral mutante (YMDD) plantea un obstáculo para su uso a largo plazo. El tratamiento combinado en niños usando IFN y lamivudina no ha parecido mejorar las tasas de respuesta en la mayoría de las series.

El adefovir (un análogo de purina que inhibe la replicación viral) está aprobado para su uso en niños mayores de 12 años, en quienes un estudio prospectivo de 1 año ha demostrado una seroconversión del 23%. No se observó resistencia viral en dicho estudio, pero sí se ha descrito en adultos.

El entecavir (un análogo de nucleósido que inhibe la replicación viral) está aprobado actualmente para su uso en adolescentes mayores de 2 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% en adultos con mínima aparición de resistencias. Los pacientes en los que se desarrolla resistencia a la lamivudina presentan más riesgo de desarrollarla también frente al entecavir.

El tenofovir (un análogo de nucleótido que inhibe la replicación viral) también está aprobado para su uso en adolescentes mayores de 12 años. Los datos prospectivos han demostrado una tasa de seroconversión del 21% con una tasa de resistencia muy baja. Los pacientes con mutaciones que confieren resistencia a lamivudina no presentan una tasa de resistencia superior. Existe preocupación acerca de su uso prolongado y los efectos sobre la densidad mineral ósea.

El peginterferón α_2 posee el mismo mecanismo de acción que el IFN, pero únicamente se administra una vez a la semana. Este fármaco no está aprobado en Estados Unidos, pero se recomienda para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en otros países. Los pacientes más propensos a responder a los fármacos disponibles en la actualidad tienen títulos séricos bajos de ADN del VHB, son HBeAg-positivos, tienen inflamación hepática activa (ALT mayor del doble del límite superior de referencia durante al menos 6 meses) y una enfermedad recientemente adquirida.

En la actualidad, los pacientes inmunotolerantes (con concentraciones normales de ALT y AST, HBeAg-positivos y carga viral elevada) no se consideran candidatos para el tratamiento, aunque la aparición de nuevos paradigmas terapéuticos permite albergar esperanzas para este subgrupo amplio, aunque difícil de tratar, de pacientes.

Prevención

Las estrategias de prevención más eficaces consisten en la detección selectiva de las mujeres embarazadas y el uso de IGHB y vacuna frente al virus de la hepatitis B en los lactantes (tablas 385.5 a 385.11). El riesgo de infección crónica por el VHB en las madres HBsAg y HBeAg-positivas es del 10% en comparación con el 1% en las madres HBeAg-negativas. Este conocimiento ofrece estrategias de detección selectiva que pueden afectar a la madre y al lactante mediante el uso de fármacos antivirales durante el tercer trimestre. Las guías sugieren que las madres con una carga de ADN viral del VHB superior a 200.000 UI/ml deben recibir un antiviral como telbivudina, lamivudina o tenofovir durante el tercer trimestre, en especial si ya han tenido un hijo con infección crónica por VHB tras haber recibido IGHB y la vacuna frente a la hepatitis B. Esta práctica ha resultado ser segura, con un crecimiento y desarrollo normales en los lactantes de las madres tratadas.

Deben quedar identificados y vacunados los contactos domésticos, sexuales y compartidores de agujas de los pacientes con infección crónica por VHB si son susceptibles a la infección por VHB. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de contacto perinatal e íntimo de transmisión del VHB. Este no se disemina por la lactancia materna, besos, abrazarse o compartir agua o utensilios. Los niños con VHB no deben ser excluidos de la escuela, juegos, guarderías o trabajo, a menos que sean propensos a morder. Un grupo de apoyo podría ayudar a los niños a hacer frente del mejor modo posible a su enfermedad. Las familias no deben sentirse obligadas a revelar el diagnóstico, ya que esta información puede dar lugar a prejuicios o discriminación hacia el paciente o su familia. Todos los pacientes HBsAg-positivos deben ser notificados al departamento de salud estatal o local, y se diagnostica cronicidad si siguen siendo positivos transcurridos 6 meses tras la administración de la IGHB.

La IGHB está indicada solo en circunstancias específicas después de la exposición y proporciona solo una protección temporal (3-6 meses). Desempeña un papel esencial para prevenir la transmisión perinatal cuando se administra en las primeras 12 horas tras el parto.

Tabla 385.8	Estrategia para eliminar la transmisión del virus de la hepatitis B en Estados Unidos*
• Cribado del HBsAg en todas las mujeres embarazadas	
Análisis del ADN del VHB en las mujeres embarazadas HBsAg-positivas, con sugerencia de tratamiento antiviral materno para reducir la transmisión perinatal cuando el ADN del VHB sea >200.000 UI/ml	
Profilaxis (vacuna e inmunoglobulina contra la hepatitis B) en lactantes nacidos de mujeres HBsAg-positivas[†]	
• Vacunación universal de todos los lactantes comenzando al nacer[‡,§] como protección para los lactantes nacidos de madres infectadas por VHB no identificadas en la etapa prenatal	
• Vacunación rutinaria de los niños no vacunados previamente menores de 19 años	
• Vacunación de los adultos con riesgo de infección por VHB, incluidos los que solicitan protección contra el virus sin reconocer un factor de riesgo específico	

*Fuentes: Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents, *MMWR Recomm Rep* 54(No. RR-16):1–31, 2005; Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: immunization of adults, *MMWR Recomm Rep*55(No. RR-16):1–33, 2006.

[†]Consultar en la tabla 385.9 las recomendaciones profilácticas para lactantes nacidos de madres con estatus desconocido de HBsAg.

[‡]En las 24 h posteriores al parto en los lactantes médicamente estables que pesen ≥2.000 g.

[§]Consultar en la tabla 385.9 las recomendaciones posológicas para lactantes que pesen <2.000 g.

HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR* 67(1):1–29, 2018, Box 2, p. 5.

Vacunación universal

Solo hay dos vacunas antigénicas (Recombivax HB y Engerix-B) que están aprobadas para su empleo en niños y son las únicas preparaciones autorizadas para los lactantes menores de 6 meses. Pueden utilizarse 3 vacunas de combinación para una dosificación de inmunización posterior y permiten integrar la vacuna del VHB en el programa de inmunización regular. El perfil de seguridad de la vacuna del VHB es excelente. La mayoría de los efectos secundarios descritos son dolor en el sitio de inyección (hasta en el 29% de los casos) y fiebre (hasta en el 6% de los casos). La seropositividad es superior al 95% con todas las vacunas, lo que se consigue después de la segunda dosis en la mayoría de los pacientes. La tercera dosis sirve como refuerzo y puede tener un efecto para mantener la inmunidad a largo plazo. En pacientes inmunosuprimidos y en lactantes <2.000 g de peso al nacimiento se recomienda una cuarta dosis (la dosis del nacimiento no cuenta como parte de la serie de 3 dosis) y en estos lactantes debería comprobarse la presencia de anti-HBs y HBsAg después de completar estas dosis. En este grupo de lactantes, si el nivel de anti-HBs es <10 mUI/ml, debería repetirse la serie de tres dosis. A pesar de las disminuciones del título de anti-HBs con el tiempo, la mayoría de las personas vacunadas siguen protegidas frente a la infección por el VHB.

Las recomendaciones actuales para la vacunación se indican en las tablas 385.9 a 385.11.

El análisis posvacunal en busca de HBsAg y anti-HBs debe realizarse a los 9-18 meses. Si el resultado es positivo para anti-HBs, el niño es inmune al VHB. Si el resultado es positivo solo al HBsAg, se debe aconsejar a los padres para que se vuelva a evaluar al niño por un hepatólogo pediátrico. Si el resultado es negativo tanto para HBsAg como para anti-HBs se debe administrar una segunda serie completa de vacuna de la hepatitis B, seguida de una prueba para ver si hay anti-HBs con el fin de determinar si se requieren más dosis.

Es permisible la administración de cuatro dosis de la vacuna cuando se utilizan vacunas combinadas después de la dosis al nacimiento; esto no modifica la respuesta a la vacuna.

Tabla 385.9 Pautas vacunales de la hepatitis B para lactantes, en función del peso al nacer del lactante y del estatus materno de antígeno de superficie de la hepatitis B

PESO AL NACER	ESTATUS MATERNO DE HBsAg	VACUNAS DE ANTÍGENO ÚNICO		VACUNAS DE ANTÍGENO ÚNICO + COMBINADA[†]	
		DOSIS	EDAD	DOSIS	EDAD
>2.000 g	Positivo	1	Nacimiento (≤12 h)	1	Nacimiento (≤12 h)
		IGHB[‡]	Nacimiento (≤12 h)	IGHB	Nacimiento (≤12 h)
		2	1-2 meses	2	2 meses
		3	6 meses[§]	3	4 meses
				4	6 meses[§]
	Desconocido*	1	Nacimiento (≤12 h)	1	Nacimiento (≤12 h)
		2	1-2 meses	2	2 meses
		3	6 meses[§]	3	4 meses
				4	6 meses[§]
	Negativo	1	Nacimiento (≤24 h)	1	Nacimiento (≤24 h)
		2	1-2 meses	2	2 meses
		3	6-18 meses[§]	3	4 meses
				4	6 meses[§]
<2.000 g	Positivo	1	Nacimiento (≤12 h)	1	Nacimiento (≤12 h)
		IGHB	Nacimiento (≤12 h)	IGHB	Nacimiento (≤12 h)
		2	1 mes	2	2 meses
		3	2-3 meses	3	4 meses
		4	6 meses[§]	4	6 meses[§]
	Desconocido	1	Nacimiento (≤12 h)	1	Nacimiento (≤12 h)
		IGHB	Nacimiento (≤12 h)	IGHB	Nacimiento (≤12 h)
		2	1 mes	2	2 meses
		3	2-3 meses	3	4 meses
		4	6 meses[§]	4	6 meses[§]
	Negativo	1	Alta hospitalaria o 1 mes de edad	1	Alta hospitalaria o 1 mes de edad
		2	2 meses	2	2 meses
		3	6-18 meses[§]	3	4 meses
				4	6 meses[§]

*En las madres se debería extraer sangre y analizarla para HBsAg lo antes posible después del ingreso para el parto; si la madre es HBsAg-positiva, el lactante debería recibir IGHB lo antes posible, pero no después de 7 días.
[†]Pediarix no debería administrarse en menores de 6 semanas de vida.
[‡]La IGHB debería administrarse en una localización anatómica distinta a la de la vacuna.
[§]La dosis final de la serie vacunal no debería administrarse antes de las 24 semanas de vida (164 días).
HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IGHB, inmunoglobulina contra la hepatitis B.
De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR* 67(1):1–29, 2018, Table 3, p. 12.

Tabla 385.10 Dosis recomendadas de la vacuna contra la hepatitis B por grupo y tipo vacunal

	VACUNA DE ANTÍGENO ÚNICO				VACUNA COMBINADA			
	RECOMBIVAX		ENGERIX		PEDIARIX*		TWINRIX[†]	
Grupo de edad (años)	*Dosis (µg)*	*Vol. (ml)*	*Dosis (µg)*	*Vol. (ml)*	*Dosis (µg)*	*Vol. (ml)*	*Dosis (µg)*	*Vol. (ml)*
Nacimiento-10	5	0,5	10	0,5	10*	0,5	N/A	N/A
11-15	10[‡]	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11-19	5	0,5	10	0,5	N/A	N/A	N/A	N/A
≥20	10	1	20	1	N/A	N/A	20[†]	1
PACIENTES DE HEMODIÁLISIS Y OTRAS PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS								
<20	5	0,5	10	0,5	N/A	N/A	N/A	N/A
≥20	40	1	40	2	N/A	N/A	N/A	N/A

*Pediarix está aprobada para su uso en personas de 6 semanas a 6 años (antes del 7.° cumpleaños).
[†]Twinrix está aprobada para su uso en personas ≥18 años.
[‡]La formulación adulta se administra en una pauta de 2 dosis.
NA, no aplicable.
De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR* 67(1):1–29, 2018, Table 2, p. 10.

Profilaxis postexposición

Las recomendaciones para la profilaxis postexposición encaminadas a la prevención de la infección por el VHB dependen de las condiciones bajo las que la persona está expuesta al VHB (v. tabla 385.11). Nunca se debe posponer la vacunación en caso de no disponer de registros escritos de la historia de inmunización del individuo expuesto, pero se debe hacer todo lo posible para obtener dichos registros.

Poblaciones especiales

Los pacientes con cirrosis pueden no responder tan bien a la vacuna frente al VHB y se deben volver a determinar los anticuerpos anti-HBs. Los estudios en adultos sugieren que las dosis más elevadas o los intervalos más cortos entre las dosis pueden aumentan la eficacia de la inmunización. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con frecuencia no han sido inmunizados o no desarrollaron una inmunidad completa frente al

Tabla 385.11 Pautas vacunales de la hepatitis B para niños, adolescentes y adultos	
GRUPO DE EDAD	PAUTA* (EL INTERVALO REPRESENTA EL TIEMPO EN MESES DESDE LA PRIMERA DOSIS)
Niños (1-10 años)	0, 1 y 6 meses 0, 1, 2 y 12 meses
Adolescentes (11-19 años)	0, 1 y 6 meses 0, 12 y 24 meses 0 y 4-6 meses[†] 0, 1, 2 y 12 meses 0, 7 días, 21-30 días, 12 meses[‡]
Adultos (≥20 años)	0, 1 y 6 meses 0, 1, 2 y 12 meses 0, 1, 2 y 6 meses[§] 0, 7 días, 21-30 días, 12 meses[‡]

*Consultar más información en los prospectos. Para todas las edades, cuando la pauta de la vacuna contra la hepatitis B se interrumpe, la serie vacunal no necesita reiniciarse. Si la serie se interrumpe después de la 1.ª dosis, la 2.ª dosis debería administrarse lo antes posible y la 2.ª y la 3.ª dosis deberían distanciarse al menos 8 semanas. Si solo se ha retrasado la 3.ª dosis, debería administrarse lo antes posible. La dosis final de vacuna debe administrarse al menos 8 semanas después de la 2.ª dosis y debería aplicarse al menos 16 semanas después de la 1.ª dosis; el intervalo mínimo entre la 1.ª y la 2.ª dosis es de 4 semanas. Las dosis inadecuadas de la vacuna contra la hepatitis B o las dosis recibidas después de un intervalo posológico más corto de lo recomendado deberían readministrarse, utilizando la posología o pauta correcta. Las dosis vacunales administradas ≤4 días antes del intervalo o edad mínima se consideran válidas. Debido a la pauta acelerada específica para Twinrix, la guía de 4 días no se aplica a las primeras 3 dosis de esta vacuna cuando se administran según una pauta de 0, 7, 21-30 días y 12 meses (nueva recomendación).

[†]Una pauta de dos dosis de la formulación adulta de Recombivax (10 µg) está aprobada para adolescentes de 11-15 años. Cuando se programan para recibir la segunda dosis, los adolescentes >15 años deberían cambiarse a una serie de 3 dosis, de modo que las dosis 2 y 3 consistan en la formulación pediátrica administrada según una pauta apropiada.

[‡]Twinrix está aprobada para su uso en personas ≥18 años y está disponible en una pauta acelerada, con administración de las dosis a los 0, 7, 21-30 días y 12 meses.

[§]Una pauta de 4 dosis de Engerix administrada en dos dosis de 1 ml (40 µg) según una pauta de 0, 1, 2 y 6 meses se recomienda para los pacientes adultos de hemodiálisis.

De Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al: Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR* 67(1):1–29, 2018, Table 4, p. 13.

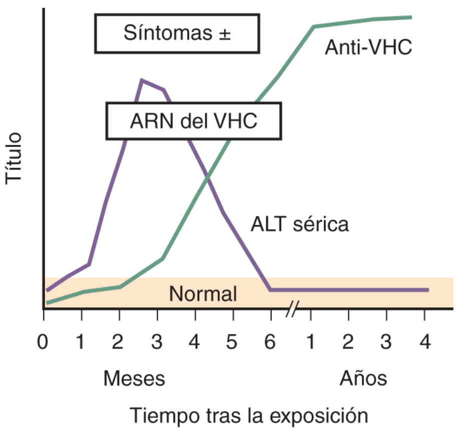

Fig. 385.4 Curso típico de la infección aguda por el virus de la hepatitis C *(VHC)* seguida de recuperación. Puede haber o no síntomas durante la infección aguda. Anti-HCV, anticuerpo contra el VHC. ALT, alanina aminotransferasa. *(Modificada de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/Training/Serology/training.htm#one.)*

VHB, como demuestran las concentraciones inadecuadas de anti-HBs. Estos pacientes presentan riesgo de sufrir una infección fulminante por el VHB (reactivación) cuando se comienza un tratamiento inmunosupresor como parte de su régimen terapéutico, específicamente con agentes biológicos, como infliximab.

Pronóstico

En general, el pronóstico después de una infección aguda por el VHB es favorable, a pesar del riesgo de IHA. El riesgo de desarrollo de infección crónica hace que los riesgos de la cirrosis hepática y del CHC sean un aspecto destacado. La transmisión perinatal causante de cronicidad es responsable de la alta incidencia de CHC en adultos jóvenes en áreas endémicas. Hay que señalar que la infección por VHB y sus complicaciones se controlan y evitan de modo eficaz por la vacunación y se están realizando múltiples ensayos clínicos para mejorar las pautas terapéuticas y guiar los tratamientos.

HEPATITIS C

Etiología

El VHC es un virus de ARN monocatenario, clasificado como un género distinto de la familia Flaviviridae, que tiene una heterogeneidad genética marcada. Presenta seis genotipos principales y numerosos subtipos y cuasiespecies, lo que permite que el virus escape a la vigilancia inmunitaria del huésped. La variación genotípica puede explicar en parte las diferencias en el curso clínico y en la respuesta al tratamiento. El genotipo 1b es el más común en Estados Unidos y el que menos responde a los fármacos pediátricos aprobados.

Epidemiología

En Estados Unidos, la infección por el VHC es la causa más común de hepatopatía crónica en adultos y ocasiona 8.000-10.000 muertes anuales. Se ha estimado que existen alrededor de 4 millones de personas infectadas en Estados Unidos y 170 millones de personas en todo el mundo. Alrededor del 85% de los adultos infectados lo están de forma crónica. En niños la seroprevalencia del VHC es del 0,2% en los menores de 11 años y del 0,4% en los niños de 11 años o mayores. Sin embargo, pueden existir más niños infectados, ya que solo se ha identificado un pequeño porcentaje de niños infectados por el VHC y, por tanto, una cifra incluso menor recibe tratamiento. Se debe implementar la identificación y el cribado apropiado de los pacientes infectados.

En Estados Unidos, los factores de riesgo de transmisión de VHC incluían la transfusión de sangre antes de 1992 como la vía de infección más común, pero, con las actuales prácticas de cribado de los donantes de sangre, el riesgo de transmisión del VHC es de aproximadamente el 0,001% por unidad transfundida. El consumo de drogas por vía intravenosa o la exposición a hemoderivados procedentes de personas infectadas por el VHC supone más de la mitad de los casos en adultos en Estados Unidos. La transmisión sexual, en especial en caso de múltiples parejas sexuales, es la segunda causa más habitual de infección. Entre otros factores de riesgo hay que citar la exposición laboral; alrededor del 10% de las infecciones nuevas no tienen fuente de contagio conocida. En niños, la transmisión perinatal es el modo más prevalente de transmisión (v. tabla 385.1). Se produce la transmisión vertical hasta en el 5% de los lactantes nacidos de madres virémicas. La coinfección por el VIH y unos títulos de viremia elevada (ARN del VHC positivo) en la madre pueden aumentar la tasa de transmisión hasta el 20%. El periodo de incubación es de 7-9 semanas (intervalo de 2-24 semanas).

Patogenia

El patrón de la lesión hepática aguda es indistinguible del de otros virus hepatotropos. En los casos crónicos se encuentran agregados o folículos linfoides en los tractos portales, ya sean solos o como parte de una infiltración inflamatoria general de las áreas portales. Con frecuencia también se observa esteatosis en estas muestras hepáticas. El VHC parece causar lesión principalmente mediante mecanismos citopáticos, aunque en ocasiones estos son inmunomediados. El componente citopático parece ser leve, ya que la enfermedad aguda suele ser la menos grave de todas las infecciones por virus hepatotropos.

Manifestaciones clínicas

La infección *aguda* por VHC tiende a ser leve y de comienzo insidioso (fig. 385.4 ; v. también tabla 385.1). Rara vez se produce IHA. Sin embargo, el VHC es el virus hepatotropo con mayor probabilidad de causar infección crónica (fig. 385.5). En adultos infectados menos del 15% eliminan el virus;

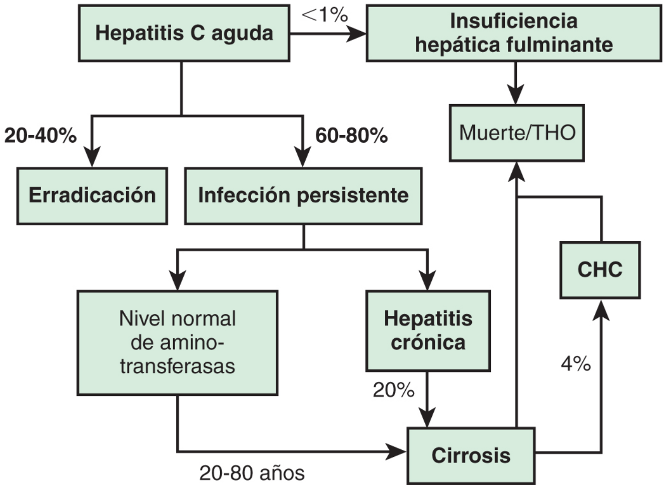

Fig. 385.5 Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). CHC, carcinoma hepatocelular; THO, trasplante hepático ortotópico. *(De Hochman JA, Balistreri WF: Chronic viral hepatitis: always be current!* Pediatr Rev *24[12]:399–410, 2003.)*

el resto desarrollan hepatitis crónica. En estudios pediátricos el 6-19% de los niños logró una eliminación sostenida espontánea del virus durante un seguimiento de 6 años.

La infección *crónica* por VHC también es clínicamente silente hasta que se desarrolla una complicación. Los niveles séricos de aminotransferasas fluctúan y en ocasiones son normales, pero la inflamación histológica es universal. La progresión de la fibrosis hepática es lenta durante varios años, a menos que haya factores concurrentes, que pueden acelerar la progresión de la fibrosis. Alrededor del 25% de los pacientes infectados progresa al final a cirrosis, insuficiencia hepática y, en ocasiones, CHC primario en un periodo de 20-30 años desde el comienzo de la infección aguda. Aunque la progresión es rara en la edad pediátrica, se ha descrito cirrosis y CHC por el VHC en niños. Las afecciones concurrentes a largo plazo constituyen la base teórica para el diagnóstico y el tratamiento en los niños con VHC.

La infección crónica por el VHC puede asociarse con vasculitis de pequeños vasos y es una causa común de crioglobulinemia esencial mixta. Otras manifestaciones extrahepáticas observadas predominantemente en adultos son vasculitis cutánea, porfiria cutánea tarda, liquen plano, neuropatía periférica, cerebritis, poliartritis, glomerulonefritis membranoproliferativa y síndrome nefrótico. También puede haber anticuerpos frente al músculo liso, anticuerpos antinucleares y niveles bajos de hormona tiroidea.

Diagnóstico

Las pruebas clínicas disponibles para detectar infección por VHC se basan en la determinación de anticuerpos frente a antígenos del VHC o en la detección de ARN (v. tabla 385.3); nada de lo anterior puede predecir la gravedad de la hepatopatía.

La prueba serológica más utilizada es el enzimoinmunoanálisis de tercera generación para detectar anti-VHC. El valor predictivo de este análisis es mayor en poblaciones de alto riesgo, aunque las tasas de falsos positivos pueden alcanzar el 50-60% en poblaciones de bajo riesgo. También puede haber falsos negativos porque los anticuerpos sigan siendo negativos durante hasta 1-3 meses después del comienzo clínico de la enfermedad. El anti-VHC no es un anticuerpo protector y no confiere inmunidad; suele presentarse al tiempo que el virus.

El análisis virológico más utilizado para el VHC es un análisis por PCR, que permite la detección de pequeñas cantidades de ARN de VHC en suero y en muestras tisulares a los pocos días de la infección. La detección con PCR *cualitativa* es especialmente útil y muy sensible en pacientes con infección perinatal o reciente, hipogammaglobulinemia o inmunosupresión. La PCR *cuantitativa* ayuda a identificar a los pacientes con probabilidad de responder al tratamiento y a monitorizar la respuesta a este.

El cribado en busca del VHC debe incluir a todos los pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de consumo de drogas ilegales (incluso si fue una sola vez), recepción de factores de coagulación fabricados antes de 1987 (cuando se introdujeron los procedimientos de inactivación) o de hemoderivados antes de 1992, hemodiálisis, hepatopatía idiopática y niños nacidos de madres infectadas por el VHC (PCR cualitativa en la lactancia y anti-VHC después de los 12-18 meses de edad). No se recomienda el cribado de rutina de todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan actualmente realizar pruebas de cribado a toda la población nacida entre 1945 y 1965.

También se debe determinar el genotipo del VHC, sobre todo cuando se considera el tratamiento, ya que la respuesta a los agentes terapéuticos actuales varía bastante. El genotipo 1 solía responder mal, mientras que los genotipos 2 y 3 tenían una respuesta más favorable. Sin embargo, los fármacos más nuevos han motivado variaciones de la duración del tratamiento y del pronóstico (como se comentará más adelante).

Los niveles de aminotransferasas suelen fluctuar durante la infección por VHC y no se correlacionan con el grado de fibrosis hepática. La biopsia hepática era antes el único medio para valorar la presencia y extensión de la fibrosis hepática, aparte de los signos manifiestos de hepatopatía crónica. Sin embargo, las modalidades no invasivas más recientes mediante elastografía por ecografía o resonancia magnética se usan en la actualidad para estimar el grado de fibrosis y disminuir la necesidad de biopsia. Esta tecnología, asociada a los nuevos regímenes farmacológicos, ha eliminado la necesidad de la biopsia en muchos casos de VHC. En la actualidad, la biopsia hepática está indicada sobre todo para descartar otras causas de hepatopatía franca.

Complicaciones

El riesgo de IHA debida al VHC es bajo, pero el riesgo de hepatitis crónica es el mayor de todos los virus de la hepatitis. En adultos, los factores de riesgo de progresión a fibrosis hepática son una edad más avanzada, obesidad, sexo masculino e incluso una ingesta moderada de alcohol (dos bebidas de 30 ml al día). La progresión a la cirrosis o CHC es una causa principal de morbilidad y la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos en Estados Unidos.

Tratamiento

En adultos, el *peginterferón* (subcutáneo, semanalmente) combinado con ribavirina (oral, diariamente) fue el tratamiento estándar de las infecciones por el genotipo 1 del VHC hasta el año 2012. En la actualidad, el tratamiento de primera línea recomendado para adultos con VHC consiste en uno o dos fármacos orales con propiedades antivirales de acción directa durante 12-24 semanas dependiendo del genotipo del VHC y de otros factores clínicos. Los estudios demuestran que estos tratamientos son más eficaces y mejor tolerados. Estos mismos fármacos se están evaluando en la actualidad en niños y adolescentes.

Tradicionalmente, los pacientes con mayor probabilidad de responder tenían una hepatitis leve, una duración de la infección más corta, unos títulos víricos bajos e infección por los genotipos 2 o 3. Los pacientes con infecciones por el genotipo 1 responden mal. La respuesta a peginterferón alfa/ribavirina puede predecirse por los polimorfismos de nucleótidos aislados próximos al gen 28B de la interleucina, pero con las nuevas pautas terapéuticas, se están observando tasas de respuesta excelentes con tratamientos más cortos sin IFN.

El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta vírica sostenida (RVS), definida por la ausencia de viremia tras un periodo variable después de haber cesado las medicaciones; la RVS se asocia con una mejora histológica y un menor riesgo de morbilidad.

La historia natural de la infección por VHC en niños aún está por definir. Se cree que los niños tienen una mayor tasa de eliminación espontánea del virus que los adultos (hasta el 45% hacia los 19 años). Un estudio multicéntrico siguió a 359 niños infectados con VHC a lo largo de 10 años. Solo el 7,5% eliminó el virus y un 1,8% progresó a una cirrosis descompensada. El tratamiento en adultos con infección *aguda* por VHC en un estudio piloto mostró una RVS del 88% en pacientes con genotipo 1 (tratados con IFN y ribavirina durante 24 semanas). Estos datos, si se confirman, podrían suscitar la cuestión de si los niños, con una duración más corta de la infección y menos afecciones concurrentes que los adultos, podrían ser candidatos ideales para el tratamiento. Dados los efectos adversos del tratamiento actual, esta estrategia no se recomienda fuera del marco de los estudios clínicos.

El peginterferón, el IFN-α2b y la ribavirina están aprobados para su empleo por la Food and Drug Administration (FDA) en niños mayores de 3 años con hepatitis C crónica. Los estudios de monoterapia con IFN en niños han demostrado una RVS mayor que en adultos, con un mejor cumplimiento y menos efectos secundarios. Varios estudios han mostrado una RVS de hasta el 49% para el genotipo 1. Los factores asociados con una mayor probabilidad de respuesta son una edad inferior a 12 años, genoti-

pos 2 y 3 y, en pacientes con el genotipo 1b, un título de ARN <2 millones de copias/ml de sangre, así como la respuesta viral (PCR a las semanas 4 y 12 de tratamiento). Los efectos secundarios de las medicaciones obligan a la suspensión del tratamiento en una elevada proporción de pacientes; entre ellos hay que citar síntomas seudogripales, anemia y neutropenia. Los efectos a largo plazo de estas medicaciones también deben ser evaluados, ya que se observaron diferencias significativas en el peso, la estatura, el índice de masa corporal y la composición corporal de los niños. La mayoría de estos efectos mejoraron tras la interrupción del tratamiento, pero las puntuaciones z de la estatura siguieron retrasados.

El tratamiento puede plantearse en todos los niños infectados con los genotipos 2 y 3, ya que la tasa de respuesta al tratamiento con peginterferón y ribavirina es del 80-90%. Si el niño tiene virus de genotipo 1b, la elección terapéutica es más controvertida a medida que se dispone rápidamente de regímenes más novedosos.

Las guías pediátricas recomiendan el tratamiento para erradicar la infección por VHC, evitar la progresión de la hepatopatía y el desarrollo de un CHC y eliminar el estigma asociado con la infección por VHC. El tratamiento debe plantearse en los pacientes con evidencia de fibrosis avanzada o de lesión en la biopsia hepática. Un tratamiento aprobado consiste en 24-48 semanas de peginterferón y ribavirina (debería suspenderse si aún se detecta virus en la PCR a las 24 semanas de medicación). Además, el sofosbuvir solo o en combinación con ledipasvir está aprobado por la FDA para niños de 12-17 años. La combinación está indicada para los genotipos 1, 4, 5 y 6 del VHC, mientras que el sofosbuvir con ribavirina está indicado para los genotipos virales 2 o 3; ambos regímenes se usan en niños con cirrosis leve o nula.

Tratamientos más recientes

En la actualidad, se dispone de varias pautas sin IFN en adultos para todos los genotipos del VHC, por lo que la probabilidad de lograr la erradicación del virus es incluso mayor con tratamientos exclusivamente por vía oral y sin el uso de IFN, lo que evita sus efectos adversos. Con el rápido desarrollo de nuevas medicaciones y combinaciones, la revisión frecuente de recursos actualizados, como www.hcvguidelines.org, será fundamental para prestar una asistencia óptima (tabla 385.12).

Prevención

Todavía no se dispone de vacuna para prevenir el VHC, aunque investigaciones en curso sugieren que se dispondrá de ella en el futuro. Las preparaciones de Ig disponibles en la actualidad no son beneficiosas, debido probablemente a que la Ig producida en Estados Unidos no contiene anticuerpos contra el VHC porque los donantes de sangre y plasma son sometidos a cribado en busca de anti-VHC y se excluyen del conjunto de donantes. Se ha observado que los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VHC son protectores y podrían preparar el camino para desarrollar una vacuna.

Una vez que se identifica la infección por VHC, los pacientes deben ser sometidos a cribado anualmente con ecografía hepática y α-fetoproteína para el CHC, así como para detectar cualquier dato clínico de hepatopatía. La vacunación del paciente afectado frente al VHA y VHB previene la sobreinfección con estos virus y el mayor riesgo de padecer insuficiencia hepática grave.

Pronóstico

Se deben comprobar los títulos víricos anualmente para documentar una remisión espontánea. En la mayoría de los pacientes se desarrolla hepatitis crónica. El daño hepático progresivo es mayor en los pacientes con factores de comorbilidad, como consumo de alcohol, variaciones del genotipo vírico, obesidad y predisposiciones genéticas de base. Se aconseja con firmeza la remisión a un hepatólogo pediátrico para aprovecharse de los regímenes de monitorización actualizados y para optimizar su inclusión en los protocolos de tratamiento cuando se disponga de ellos.

HEPATITIS D

Etiología

El VHD, el más pequeño de los virus animales conocidos, se considera defectivo por su incapacidad para producir infección sin la concurrencia del VHB. Este virus de 36 nm de diámetro es incapaz de fabricar su propia cubierta proteínica; su capa externa la forma el exceso de HBsAg procedente del VHB. El núcleo interno del virus es ARN circular monocatenario que expresa el antígeno del VHD.

Epidemiología

El VHD puede producir infección simultánea con la primoinfección por VHB (coinfección) o bien el VHD puede infectar a una persona que ya estaba infectada por VHB (sobreinfección). La transmisión suele producirse por contacto entre familiares o por contacto íntimo en zonas de gran prevalencia, que son sobre todo países en vías de desarrollo (v. tabla 385.1). En zonas de prevalencia baja, como Estados Unidos, la vía parenteral es, con mucho, la más frecuente. En Estados Unidos la infección por VHD en niños es infrecuente, pero debe pensarse en ella cuando se produce IHA. El periodo de incubación de la sobreinfección por VHD es de alrededor de 2-8 semanas, mientras que en la coinfección es similar al de la infección por VHB.

Patogenia

La hepatopatía en la hepatitis asociada al VHD no tiene rasgos distintivos, salvo que la lesión suele ser grave. En contraste con el VHB, el VHD lesiona directamente por mecanismos citopáticos. Los casos más graves de infección por VHB parecen ser el resultado de la coinfección por VHB y VHD.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la hepatitis D son similares, pero por lo general más graves que los producidos por otros virus hepatotropos. El curso clínico depende del mecanismo de infección. En la coinfección es habitual la hepatitis aguda, mucho más grave que la infección exclusiva por VHB, pero el riesgo de evolución a hepatitis crónica es bajo. En la sobreinfección la enfermedad aguda es infrecuente, pero la hepatitis crónica es habitual. Sin embargo, el riesgo de IHA es máximo con la sobreinfección. Debe pensarse en hepatitis D en cualquier niño con IHA.

Diagnóstico

El VHD no se ha aislado ni se han definido los antígenos circulantes. Se diagnostica por detección de anticuerpos IgM dirigidos contra el VHD; estos anticuerpos se desarrollan unas 2-4 semanas después de la coinfección y unas 10 semanas tras la sobreinfección. Se ha comercializado una prueba para

Tabla 385.12 Estudios activos con combinaciones de antivirales de acción directa en niños con infección crónica por el virus de la hepatitis C

	GENOTIPO	RECLUTAMIENTO ESTIMADO	RANGO DE EDAD (AÑOS)	IDENTIFICADOR	FINALIZACIÓN
Sofosbuvir + ledipasvir, con o sin ribavirina	1,4,5,6	222	3-17	NCT02249182	Julio de 2018
Sofosbuvir + ribavirina	2,3	104	3-17	NCT02175758	Abril de 2018
Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, con o sin dasabuvir, con o sin ribavirina	1,4	74	3-17	NCT02486406	Septiembre de 2019
Sofosbuvir + daclatasvir	4	40	8-17	NCT03080415	Junio de 2018
Sofosbuvir + ledipasvir	1,4	40	12-17	NCT02868242	Abril de 2019
Sofosbuvir + velpatasvir	1-6	200	3-17	NCT03022981	Diciembre de 2019
Glecaprevir + pibrentasvir	1-6	110	3-17	NCT03067129	Mayo de 2022
Gratisovir + ribavirina	1-6	41	10-17	NCT02985281	Junio de 2017

De Indolfi G, Serranti D, Resti M: Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc* 2:298–304, 2018 (Table 1, p. 299).

detectar anticuerpos anti-VHD. Los análisis de PCR para ARN viral están disponibles como herramientas de investigación (v. tabla 385.2).

Tratamiento

El tratamiento se basa en medidas de soporte una vez que se identifica la infección. Hasta la fecha no se dispone de tratamientos específicamente dirigidos contra el VHD. El tratamiento se basa fundamentalmente en controlar y tratar la infección por VHB, sin el que el VHD no puede inducir hepatitis. Trabajos de investigación con una muestra pequeña sugieren que el IFN es el tratamiento de elección, pero estudios en curso siguen buscando la estrategia terapéutica ideal y el tratamiento debe personalizarse para cada paciente.

Prevención

No hay vacuna para la hepatitis D. Dado que la replicación del VHD no se produce sin la coinfección por VHB, la inmunización contra el VHB también previene la infección por VHD. La vacuna de la hepatitis B y las IGHB se usan con las mismas indicaciones que para la hepatitis B sola.

HEPATITIS E

Etiología

El VHE ha sido clonado mediante técnicas moleculares. Este virus ARN tiene forma de esfera sin cubierta, con espículas y su estructura es similar a la de los calicivirus.

Epidemiología

La hepatitis E es la forma epidémica de lo que antes se denominaba hepatitis no A no B. La transmisión es fecal-oral (con frecuencia a través del agua) y se asocia con la eliminación del virus en las heces en forma de partículas de 27-34 nm (v. tabla 385.1). La máxima prevalencia de infección por VHE se registra en el subcontinente indio, Oriente Medio, sudeste asiático y México, sobre todo en zonas con malas condiciones de saneamiento. Sin embargo, la prevalencia parece estar aumentando en Estados Unidos y otros países desarrollados y se ha sugerido que es la causa más frecuente de ictericia y hepatitis aguda en el mundo. El periodo medio de incubación es de alrededor de 40 días (intervalo de 15-60 días).

Patogenia

El VHE parece actuar como un virus citopático. Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los de otros virus de la hepatitis.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica que produce la infección por VHE es similar a la del VHA, pero suele ser más grave. Al igual que con el VHA, no hay enfermedad crónica (la única excepción observada hasta la fecha es la hepatitis E crónica que se produce en pacientes inmunodeprimidos, como después de un trasplante). Además de causar a menudo un cuadro más grave que el VHA, el VHE tiende a afectar a pacientes mayores, con un pico de edad de 15-34 años. El VHE es un patógeno destacado en las mujeres embarazadas, en las que causa IHA con una elevada mortalidad. El VHE también puede descompensar una hepatopatía crónica preexistente.

Diagnóstico

La tecnología de ADN recombinante ha dado lugar al desarrollo de anticuerpos frente a las partículas de VHE; además hay análisis de IgM e IgG para distinguir entre infecciones agudas y resueltas (v. tabla 385.3). Los anticuerpos IgM contra antígenos víricos se hacen positivos alrededor de la primera semana de enfermedad. Puede detectarse ARN del virus en heces y suero mediante PCR.

Prevención

Una vacuna recombinante de la hepatitis E es muy eficaz en adultos. No hay datos que sugieran que la Ig sea eficaz en la prevención de las infecciones por VHE. La inmunoglobulina de donantes múltiples de áreas endémicas puede mostrarse eficaz.

ESTRATEGIA FRENTE A LA HEPATITIS AGUDA O CRÓNICA

La identificación del deterioro del paciente con hepatitis aguda y desarrollo de IHA es una contribución fundamental del pediatra de atención primaria (fig. 385.6). Si se identifica la IHA el clínico debe remitir inmediatamente al paciente a un centro de trasplantes; esta medida puede salvar la vida del paciente.

Una vez que se ha identificado la infección crónica, se recomienda un seguimiento estrecho y la remisión a un hepatólogo pediátrico para incluir

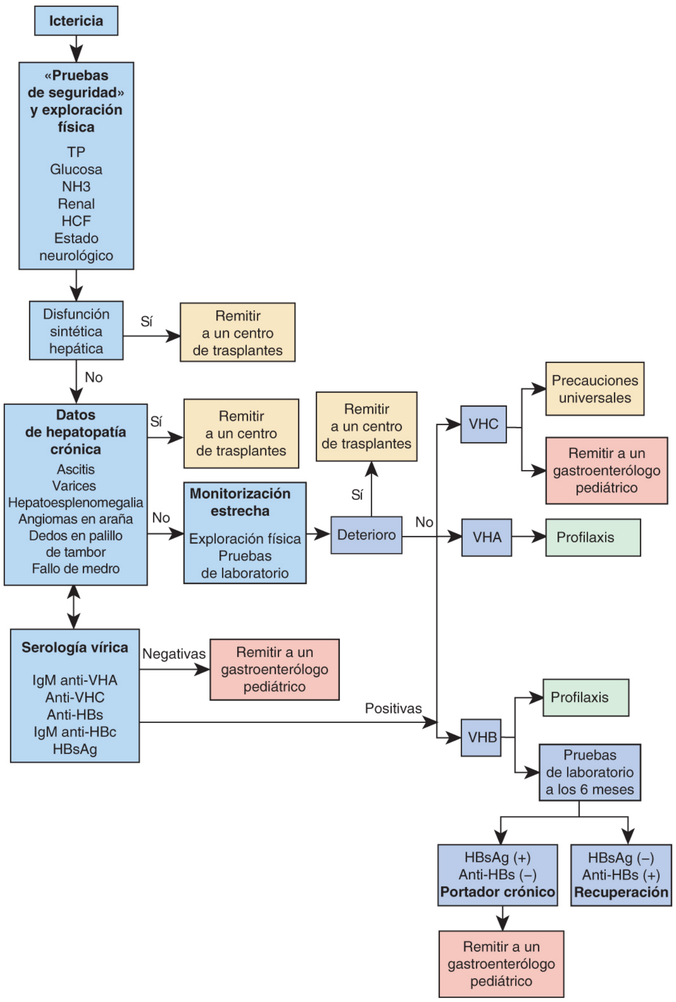

Fig. 385.6 **Enfoque clínico de la hepatitis vírica.** HBc, núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HCF, hemograma completo con fórmula; IgM, inmunoglobulina M; NH_3, amoníaco; TP, tiempo de protrombina; VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

al paciente en ensayos clínicos controlados apropiados. El tratamiento de la infección crónica tanto por el VHB como por el VHC en niños debe ser realizado preferiblemente empleando datos de estudios controlados pediátricos, ya que aún están por definir las indicaciones, la cronología, el régimen y los resultados, y no pueden ser extrapolados de los datos de los adultos. Todos los pacientes con hepatitis vírica crónica deben evitar, en la medida de lo posible, someter el hígado a nuevas agresiones; se recomienda la vacuna del VHA. Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol, la obesidad y hay que tener mucho cuidado cuando se toman nuevos medicamentos, incluidos los de uso sin receta y los compuestos de fitoterapia.

La adopción internacional y la facilidad de los viajes continúan cambiando la epidemiología de estos virus. En Estados Unidos la infección crónica por VHB y VHC tiene una elevada prevalencia entre los pacientes procedentes de adopción internacional; se requiere vigilancia para establecer un diagnóstico precoz con el fin de ofrecer un tratamiento apropiado, así como medidas profilácticas para limitar la diseminación vírica.

La hepatitis crónica puede ser una enfermedad estigmatizante en niños y sus familias. El pediatra debe ofrecerles, con defensa proactiva, apoyo apropiado, así como la formación requerida en relación con su círculo social. Se dispone de datos científicos e información sobre los grupos de apoyo para las familias en las páginas de internet de la American Liver Foundation (www.liverfoundation.org) y la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (www.naspghan.org), así como a través de los centros de gastroenterología pediátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 386

Absceso hepático

Joshua K. Schaffzin y Robert W. Frenck, Jr.

Los abscesos hepáticos pueden tener dos etiologías infecciosas: piógena, en la que intervienen bacterias, o parasitaria, como en el caso de la amebiasis, ascariasis, o toxocariasis. Los abscesos hepáticos suelen ser difíciles de detectar, debido a su presentación inespecífica, y el diagnóstico requiere un índice de sospecha elevado. El diagnóstico radiográfico suele ser de ayuda, pero a menudo está indicada una confirmación adicional para diferenciar los abscesos infecciosos de un quiste hidatídico y de las causas no infecciosas, como un tumor maligno (hepático primario o metástasis). El diagnóstico diferencial también engloba las lesiones traumáticas (incluidas las debidas a procedimientos, como un catéter vascular mal colocado).

Los **abscesos hepáticos piógenos** son infrecuentes en la infancia, pero se han descrito a cualquier edad. Las bacterias pueden invadir el hígado por cuatro vías: hematógena a través de la arteria hepática (p. ej., en presencia de bacteriemia), a través de las vías biliares, a través de la vena porta (sepsis portal) y directamente por infección contigua. En los recién nacidos, la infección a través de la vena porta puede incluir la vena umbilical (p. ej., en presencia de onfalitis o de una lesión causada por un catéter venoso umbilical). Los abscesos hepáticos piógenos cuya fuente es desconocida se clasifican como criptogénicos. Los niños que tienen una enfermedad granulomatosa crónica (EGC), síndrome de hiperinmunoglobulina E (hiper-IgE), o neoplasias malignas presentan un riesgo mayor de absceso hepático. Los abscesos hepáticos piógenos también son infrecuentes en los adultos, aunque la incidencia anual es mayor en el sudeste de Asia (estimada en 17,6/100.000 habitantes) que en Estados Unidos o Europa (estimada en 2-5/100.000 habitantes). Tienden a ser más frecuentes en los varones, en pacientes mayores y en aquellos con diabetes o con antecedentes de trasplante hepático o de neoplasia maligna.

Los signos y síntomas clínicos de un absceso hepático piógeno son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga, náuseas, dolor abdominal (con o sin hipersensibilidad dolorosa en el hipocondrio derecho) y hepatomegalia; la ictericia es infrecuente. Las anomalías más habituales en las pruebas de laboratorio son la elevación de los marcadores inflamatorios y la hipoalbuminemia. Las pruebas de función hepática suelen mostrar una elevación anómala y la leucocitosis es frecuente. La confirmación radiológica suele obtenerse mediante ecografía o TC (fig. 386.1). Las radiografías de tórax pueden mostrar una elevación del hemidiafragma derecho con un derrame pleural ipsilateral. Las lesiones solitarias del lóbulo hepático derecho son las más frecuentes, aunque pueden aparecer abscesos solitarios en cualquier lóbulo hepático o como lesiones diseminadas múltiples (como en las formas diseminadas de candidiasis, bartonelosis o, raramente, brucelosis).

En los cultivos de los abscesos hepáticos piógenos suelen crecer poblaciones mixtas. En los niños, *Staphylococcus aureus, Streptococcus* spp., los microorganismos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Serratia* en pacientes con EGC), así como los microorganismos anaerobios son los más frecuentes. En los adultos, predomina *K. pneumoniae,* seguida de *E. coli,* mientras que los microorganismos aerobios grampositivos y anaerobios son menos frecuentes. Los hemocultivos suelen ser positivos y pueden ser útiles para determinar un plan de tratamiento.

Debido a la amplia gama de microorganismos causales (gramnegativos aerobios, *S. aureus* y microorganismos anaerobios), el tratamiento antibiótico empírico debe ser amplio. Entre las posibles opciones de antibióticos empíricos, pueden citarse la piperacilina-tazobactam, la ampicilina-sulbactam, o el metronidazol con una cefalosporina de tercera generación. Dependiendo de la prevalencia local y del grado de sospecha, se puede añadir vancomicina para cubrir a *S. aureus* resistente a meticilina. El tratamiento se puede modificar en función del antibiograma. La duración del tratamiento no está estandarizada y debería basarse en la resolución de la fiebre, la mejoría de los marcadores clínicos e inflamatorios, así como la monitorización ecográfica seriada. Muchas fuentes recomiendan completar 4-6 semanas de tratamiento, usando la vía parenteral durante las primeras 2 semanas. Dependiendo del tamaño y de la extensión de la(s) lesión(es), se puede añadir un drenaje percutáneo o quirúrgico con el fin de obtener muestras para su cultivo y de acortar la duración de la enfermedad. Entre las opciones percutáneas, se incluyen la aspiración con una única introducción de una aguja o de un catéter, o la inserción de un catéter de drenaje continuo. En adultos, salvo que existan datos de rotura o de diseminación, se debería intentar en primer lugar el drenaje percutáneo para las lesiones grandes (≥5-7 cm de diámetro). En muchas series de casos de abscesos hepáticos piógenos en lactantes prematuros, se ha descrito la resolución completa con antibioterapia exclusiva, y algunos autores defienden esta opción como tratamiento inicial en las lesiones más pequeñas. La resolución se puede monitorizar mediante la evolución de los marcadores inflamatorios y/o con pruebas de imagen seriadas.

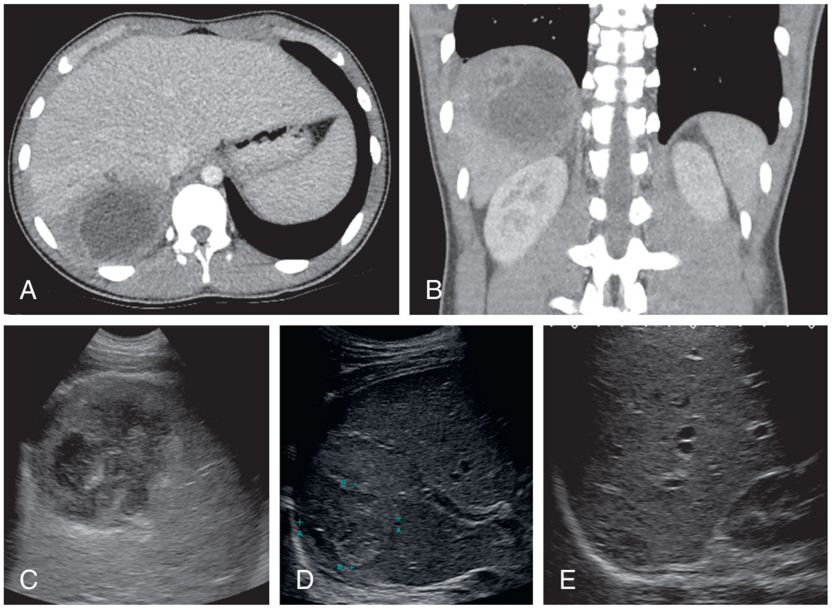

Fig. 386.1 Imágenes de TC (**A** y **B**) y ecografía **(C)** de un absceso hepático criptogénico en un varón de 16 años sin factores de riesgo conocidos. La lesión se drenó por vía percutánea y en los cultivos crecieron múltiples microorganismos anaerobios (*Fusobacterium nucleatum* y *Parvimonas micra*). El paciente se trató con éxito con 2 semanas de tratamiento parenteral seguidas de 4 semanas de tratamiento oral y se le siguió con ecografías seriadas a los 5 días **(D)** y 34 días **(E)** del drenaje. *(Por cortesía del Dr. Alexander Towbin, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio.)*

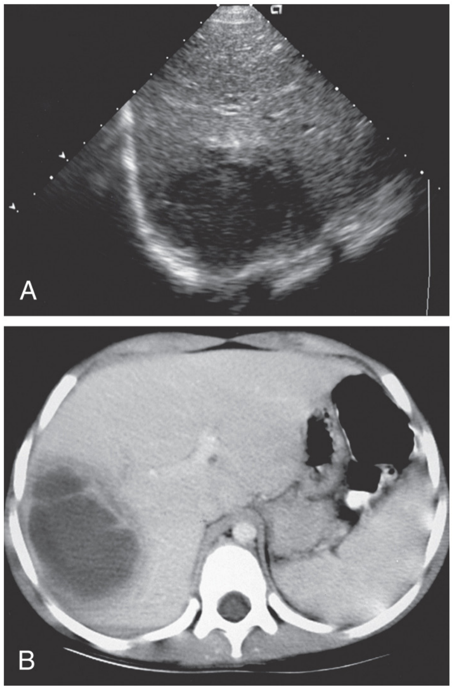

Fig. 386.2 Absceso amebiano. **A,** Ecografía que muestra una masa hipoecoica en el lóbulo derecho del hígado rodeada por un anillo más hipoecoico. **B,** TC que muestra una masa de baja atenuación en el lóbulo derecho del hígado con un halo prominente. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *vol 2, 10 ed, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1473.)*

El **absceso amebiano hepático** (AAH) es la manifestación extraintestinal más frecuente de la infección por *Entamoeba histolytica.* Aunque es más frecuente en las áreas endémicas, se pueden diagnosticar casos en Estados Unidos en viajeros a áreas endémicas y en inmigrantes procedentes de ellas. La presentación puede diferirse meses o años. El AAH es más frecuente en adultos de 18-55 años y muestra un predominio masculino. Los trofozoítos invaden la mucosa del colon y llegan al hígado a través de la circulación portal. Los pacientes pueden no tener una colitis asociada. Suele haber fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, anorexia y pérdida de peso. Las pruebas de laboratorio suelen mostrar una leucocitosis sin eosinofilia y un aumento de la fosfatasa alcalina. La ecografía o la TC muestra el absceso (fig. 386.2).

El diagnóstico de AAH suele confirmarse mediante ELISA del suero. La serología se considera fiable en áreas no endémicas, pero puede ser propensa a los falsos negativos en fases iniciales de la infección y no permite distinguir una infección activa de la exposición previa. El análisis de *E. histolytica* en las heces es específico, pero poco sensible y los pacientes con AAH pueden no tener microorganismos detectables en sus heces. El análisis más sensible y específico de las heces es la PCR, seguida de la detección del antígeno fecal. La microscopia es la prueba menos fiable, porque *E. histolytica* no se puede distinguir microscópicamente con facilidad de sus congéneres clínicamente benignos *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii.*

Antes de que existiese un tratamiento eficaz, la mortalidad asociada a AAH era elevada, pero desde entonces ha disminuido de forma significativa. El tratamiento consiste en 7-10 días de un nitroimidazol (en la mayoría de los casos metronidazol) para destruir los trofozoítos, seguido de 7 días de un fármaco luminal (como la paromomicina) para destruir los quistes colónicos. En los pacientes con abscesos grandes (≥5-7 cm de diámetro), la asociación de aspiración percutánea al tratamiento médico puede ser beneficiosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 387
Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

El hígado puede verse afectado por un gran número de enfermedades sistémicas, bien como resultado de un proceso patológico primario o bien como complicación secundaria de una enfermedad o del tratamiento asociado.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (cap. 362) se asocian con enfermedad hepatobiliar, que incluye procesos autoinmunitarios e inflamatorios relacionados con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune [HAI]), toxicidad medicamentosa (tiopurinas, metotrexato, 5-ASA, productos biológicos), malnutrición y trastornos fisiológicos (hígado graso, colelitiasis), translocación bacteriana e infecciones sistémicas (absceso hepático, trombosis de la vena porta), hipercoagulabilidad (infarto, Budd-Chiari) y complicaciones a largo plazo de estas hepatopatías, como colangitis ascendente, cirrosis, hipertensión portal y carcinoma biliar. Las manifestaciones hepatobiliares pueden seguir progresando aunque los síntomas intestinales estén bien controlados y no se relacionan ni con la gravedad ni con la duración de la enfermedad intestinal.

La **colangitis esclerosante** es la enfermedad hepatobiliar asociada con mayor frecuencia con la EII y se presenta en el 2-8% de los pacientes adultos con colitis ulcerosa, y con menor frecuencia en la enfermedad de Crohn. A la inversa, el 70-90% de los pacientes con colangitis esclerosante tiene colitis ulcerosa. En los pacientes pediátricos con EII el diagnóstico suele establecerse en la segunda década de la vida, a una media de edad de 14 años. La colangitis esclerosante se caracteriza por inflamación y fibrosis progresivas de segmentos de conductos biliares intra- y extrahepáticos y puede progresar a una obliteración completa. Se ha demostrado una susceptibilidad genética. Muchos pacientes están asintomáticos y se diagnostican inicialmente por las pruebas de función hepática que revelan una elevación de las funciones de fosfatasa alcalina (FA), 5′-nucleotidasa o γ-glutamil transpeptidasa (GGT). También puede haber en el suero anticuerpos antinucleares o frente al músculo liso. El 10-15% de los pacientes adultos presenta síntomas consistentes en anorexia, pérdida de peso, prurito, fatiga, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia; también puede haber colangitis aguda intermitente acompañada de fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho. Puede desarrollarse hipertensión portal con la enfermedad progresiva. Estos síntomas son menos frecuentes en niños en los que la enfermedad hepatobiliar se reconoce con frecuencia por un cribado de rutina de las pruebas de función hepática. Aproximadamente el 11% de los niños con colangitis esclerosante presentan inicialmente manifestaciones hepáticas y la EII asintomática acompañante se descubre solo en una endoscopia posterior.

La colangiografía por resonancia magnética es una prueba diagnóstica de primera línea establecida para la colangitis esclerosante. Los hallazgos característicos consisten en un aspecto arrosariado e irregular de los conductos biliares intra- y extrahepáticos. La biopsia hepática suele mostrar fibrosis e inflamación periductales, colangitis fibroobliterativa y fibrosis portal, pero puede no ser necesaria para el diagnóstico en pacientes con evidencia radiológica de colangitis esclerosante. Sin embargo, la biopsia es necesaria para evaluar un solapamiento con una hepatitis autoinmune o con una colangitis esclerosante autoinmune.

La colangitis esclerosante presenta una estrecha asociación con neoplasias malignas hepatobiliares (colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar), con una incidencia descrita que varía entre el 9% y el 14%. En una serie a gran escala, los pacientes con EII y colangitis esclerosante tenían un incremento de 10 veces del riesgo de carcinoma colorrectal y un aumento de 14 veces del riesgo de cáncer pancreático respecto a la población general. La serología tumoral (CA 19-9) y las pruebas de imagen en proyección transversal pueden constituir una estrategia de cribado útil para identificar a los pacientes con colangitis esclerosante que presenten mayor riesgo de colangiocarcinoma.

No hay ningún tratamiento médico definitivo para la colangitis esclerosante; el trasplante hepático es la única opción a largo plazo para la cirrosis progresiva y la enfermedad autoinmunitaria puede recidivar en el aloinjerto en el 20-25% de los pacientes. El tratamiento a corto plazo intenta mejorar el drenaje biliar y frenar el proceso obliterante. El ácido ursodesoxicólico, en

dosis de 15 mg/kg/24 horas, puede mejorar el flujo de bilis y los parámetros de laboratorio, pero no se ha demostrado que mejore el pronóstico clínico. Las estenosis biliares extrahepáticas dominantes pueden dilatarse o someterse a la colocación de endoprótesis por vía endoscópica. El tratamiento inmunosupresor con corticoides y/o azatioprina puede mejorar los parámetros bioquímicos, pero ha sido decepcionante en la detención de la progresión histológica a largo plazo. El tratamiento sintomático debe iniciarse cuando haya prurito (rifampicina, ácido ursodesoxicólico, difenhidramina), malnutrición (suplementación enteral) y colangitis ascendente (antibióticos) según esté indicado. La colectomía total no ha sido beneficiosa en la prevención o tratamiento de las complicaciones hepatobiliares en pacientes con colitis ulcerosa. Sin embargo, en pacientes con hepatopatía terminal que requieran trasplante hepático, los que presentan una EII activa tienen 10 veces más probabilidades de perder sus injertos.

La HAI asociada a EII se puede parecer mucho a la colangitis esclerosante asociada a la EII, afección denominada a menudo **síndrome de solapamiento** o colangitis esclerosante autoinmunitaria (CEA). Estos pacientes suelen tener hiperglobulinemia (aumento acusado de los niveles séricos de inmunoglobulina [Ig] G). Algunos niños son diagnosticados inicialmente de HAI y posteriormente se encuentra que tienen colangitis esclerosante después de la colangiografía; en otros casos, la HAI se presenta mucho después de haber diagnosticado colangitis esclerosante asociada a EII. La biopsia hepática en pacientes con CEA muestra hepatitis en interfase, además de lesión de los conductos biliares asociada con colangitis esclerosante. La medicación inmunosupresora (corticoides y/o azatioprina) es el pilar principal del tratamiento de la CEA; no parece que la respuesta a largo plazo sea tan favorable como en la HAI sola. La supervivencia a largo plazo en niños con CEA parece ser similar a la de los que tienen colangitis esclerosante, con una supervivencia mediana (50%) global sin trasplante hepático de 12,7 años.

La **esteatosis hepática** puede ser también más prevalente en pacientes adultos con EII, oscilando entre un 25% y un 40% en una serie extensa y con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la EII. Los cálculos biliares son más prevalentes en los que tienen enfermedad de Crohn (11%) que en aquellos con colitis ulcerosa (7,5%) y en personas sanas (5%). Sin embargo, la prevalencia verdadera de estas enfermedades hepáticas asociadas a la EII en los pacientes pediátricos es desconocida.

SEPSIS BACTERIANA

La sepsis puede simular una hepatopatía y debe descartarse en cualquier paciente en estado crítico que tenga colestasis en ausencia de una elevación acusada de los niveles séricos de aminotransferasas o FA, incluso cuando no sean manifiestos otros signos de infección. Los microorganismos gramnegativos son los que se aíslan con mayor frecuencia de los hemocultivos, en especial *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.* Se cree que los lipopolisacáridos y otras endotoxinas bacterianas interfieren con la secreción biliar al alterar de modo directo la estructura o la función de las proteínas de transporte de la membrana de los canalículos biliares. El nivel sérico de la bilirrubina está aumentado, por lo general con predominio de la fracción conjugada. Las actividades séricas de la FA y las aminotransferasas también pueden encontrarse elevadas. La biopsia hepática muestra colestasis intrahepática con escasa o nula necrosis del hepatocito. También son comunes la hiperplasia de las células de Kupffer y un aumento de las células inflamatorias. Pueden observarse unos hallazgos parecidos en la sepsis urinaria.

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (v. cap. 364.2) puede cursar con elevación de la concentración de aminotransferasa y prolongación del tiempo de protrombina, así como con cambios anatomopatológicos hepáticos, como inflamación lobular y periportal leve. Todas estas alteraciones típicamente mejoran con una dieta sin gluten. Los síntomas gastrointestinales pueden encontrarse ausentes. Otras enfermedades hepáticas autoinmunes (HAI, colangitis esclerosante primaria) también se han asociado con la enfermedad celíaca, aunque puede que no respondan tan bien a una dieta sin gluten.

CARDIOPATÍA

La lesión hepática puede producirse como complicación de una insuficiencia cardiaca congestiva aguda o crónica grave (cap. 469), cardiopatía congénita cianótica (caps. 456 y 457) y shock isquémico agudo. En todas las afecciones, tanto la congestión pasiva como un menor gasto cardiaco pueden contribuir al daño hepático. El aumento de la presión venosa central se transmite a las venas hepáticas, vénulas más pequeñas y, en último término, a los hepatocitos circundantes, lo que causa atrofia hepatocelular en la zona centrolobulillar del hígado. Debido a la disminución del gasto cardiaco hay una reducción del flujo de sangre arterial hepático, con lo que se produce hipoxia centrolobulillar. La necrosis hepática causa acidosis láctica, aumento de los niveles de aminotransferasas, colestasis, aumento del tiempo de protrombina y, posiblemente, hipoglucemia debido a una alteración del metabolismo hepatocelular. Puede producirse ictericia, hepatomegalia dolorosa y, en algunos casos, ascitis y esplenomegalia. Sin embargo, los niveles de aminotransferasas con frecuencia se encuentran mínimamente elevados y la fibrosis es lentamente progresiva, porque la inflamación o la muerte celular son mínimas.

Después de un shock hipovolémico agudo, los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse extremadamente, pero se normalizan con rapidez cuando mejoran la perfusión y la función cardiaca. En lactantes con síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo y coartación de la aorta puede producirse necrosis hepática o insuficiencia hepática aguda. Unas presiones sistémicas venosas elevadas después de procedimientos de Fontan pueden casar también disfunción hepática, marcada por un tiempo de protrombina prolongado y cirrosis cardiaca. El objetivo del tratamiento en todas las causas de hepatopatía de origen cardiaco es mejorar el gasto cardiaco, reducir las presiones venosas sistémicas y monitorizar otros signos de hipoperfusión. La hepatopatía, aunque sea leve, puede influir sobre la mortalidad tras una cirugía cardiaca, obteniéndose peores resultados a medida que la hepatopatía empeora progresivamente. En adultos con cirrosis sometidos a cirugía cardiaca, la mortalidad global es del 17%, pero varía de modo importante del 5% en los casos de enfermedad leve al 70% en los casos de hepatopatía avanzada.

COLESTASIS ASOCIADA CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CRÓNICA

La nutrición parental total (NPT) puede causar diversas hepatopatías, como la esteatosis hepática, daño en la vesícula biliar y conducto colédoco, y colestasis. Esta es la complicación más grave y puede provocar una fibrosis progresiva y cirrosis. Es el principal factor limitante del empleo a largo plazo de la NPT tanto en niños como en adultos. Los factores de riesgo de la colestasis asociada a la NPT son la duración prolongada de la NPT (sobre todo lípidos basados en soja), prematuridad, bajo peso al nacimiento, sepsis, enterocolitis necrosante y síndrome de intestino corto.

La patogenia de la colestasis asociada a la NPT es multifactorial. Sepsis, exceso de ingesta calórica, cantidades elevadas de proteína, grasa o carbohidratos, toxicidades específicas de aminoácidos, deficiencias de nutrientes y toxicidades relacionadas con componentes como manganeso, aluminio y cobre pueden contribuir a la lesión hepática. El tipo (basados en soja), el volumen y la frecuencia de los lípidos administrados pueden ser un factor significativo. Un ayuno enteral prolongado compromete la integridad de la mucosa y aumenta la translocación mucosa bacteriana. El ayuno disminuye también las hormonas enterales como la colecistocinina, que estimula el flujo biliar. La sepsis, en especial debida a bacterias gramnegativas, y las toxinas asociadas pueden exacerbar el daño hepático.

Los hallazgos histológicos precoces consisten en esteatosis macrovesicular, colestasis canalicular e inflamación periportal. Estos cambios pueden regresar después del cese de la NPT a corto plazo. La duración prolongada de la NPT se ve marcada por proliferación de conductos biliares o ductopenia, fibrosis portal y expansión de las tríadas portales y puede progresar a cirrosis y a hepatopatía terminal.

El comienzo clínico se ve marcado típicamente por un inicio gradual de colestasis, que se desarrolla más de 2 semanas después de la NPT. En los lactantes de bajo peso al nacimiento, el comienzo de la ictericia puede superponerse con la fase de hiperbilirrubinemia (no conjugada) fisiológica. En cualquier lactante ictérico que haya recibido NPT durante más de 1 semana deben analizarse de forma fraccionada las determinaciones de bilirrubina que se le practiquen. Con una duración prolongada puede producirse hepatomegalia o esplenomegalia. Pueden aumentar las concentraciones séricas de ácidos biliares. Los aumentos de las concentraciones de las aminotransferasas séricas pueden constituir hallazgos tardíos. Una elevación de la actividad de FA sérica puede deberse a raquitismo, complicación común de la NPT en los lactantes de peso bajo al nacer.

Además de la colestasis, las complicaciones biliares de la nutrición intravenosa consisten en colelitiasis y desarrollo de barro biliar, asociado con unos contenidos vesiculares densos y condensados. Pueden ser asintomáticos. También puede producirse una esteatosis hepática o una elevación de los niveles séricos de aminotransferasas en ausencia de colestasis, sobre todo en niños de mayor edad. Esto suele ser leve y se resuelve una vez que se suspende la NPT. Los niveles séricos de bilirrubina y de ácidos biliares permanecen dentro de la gama de la normalidad. También se deben considerar otras causas de hepatopatía, sobre todo si persisten datos de disfunción hepática a pesar de retirar la NPT y de dar comienzo a las alimentaciones enterales. Si siguen elevados los niveles séricos de FA o de aminotransferasas puede requerirse una biopsia hepática para un diagnóstico exacto.

El tratamiento de la colestasis asociada a la NPT se centra en evitar una lesión hepática progresiva limitando la duración de la infusión cuando sea posible. La alimentación enteral se comenzará tan pronto como se tolere y se debe evitar un ayuno prolongado. Incluso volúmenes pequeños de nutrientes administrados por tomas orales intermitentes o por goteo nasogástrico continuo estimulan el flujo biliar, la recirculación enterohepática de ácidos biliares y la motilidad intestinal, y favorecen la función de barrera mucosa, lo que reduce el riesgo de translocación bacteriana. Unas mejores soluciones de NPT que satisfagan las necesidades específicas de los recién nacidos pueden prevenir las deficiencias y evitar toxicidades. Siempre se debe considerar el riesgo de una mayor lesión hepática cuando se sopesa la opción de continuar de modo indefinido con la NPT y se debe hacer todo lo posible para intentar avanzar las tomas enterales cuando sea posible. Existe preocupación acerca de que las infusiones lipídicas de soja empleadas en la NPT puedan ser un factor causal de la colestasis asociada a la NPT, como resultado de los ácidos grasos omega-6 proinflamatorios. Se han empleado varias estrategias para minimizar la exposición a estos ácidos grasos, como limitar los lípidos totales y/o emplear fuentes alternativas de lípidos, como aceite de pescado o aceite de oliva para aportar más ácidos grasos omega-3. Los efectos a largo plazo de estas estrategias sobre el crecimiento o el déficit de ácidos grasos se desconocen, aunque existen algunos datos que indican que pueden mejorar la colestasis asociada con la NPT.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede ser beneficioso para mejorar la ictericia y la esplenomegalia. Otros tratamientos, como la administración de antibióticos para reducir el sobrecrecimiento bacteriano o la administración oral de taurina o colecistocinina, siguen siendo experimentales.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) (v. cap. 432) está causada por mutaciones del gen *CFTR,* que alteran el transporte de cloruro a través de las membranas apicales de las células epiteliales en numerosos órganos (incluidos los colangiocitos). Muchos pacientes con CF tienen algún signo de enfermedad hepatobiliar, pero menos de un tercio de estos desarrollan una hepatopatía significativa desde el punto de vista clínico. Las complicaciones hepatobiliares suponen alrededor del 2,5% de la mortalidad global en los pacientes con CF. El comienzo de la enfermedad hepática tiene lugar a una media de edad de 10 años y más del 90% de los casos se presentan a los 20 años.

La **cirrosis biliar focal** es la lesión hepática patognomónica de la CF y se ha propuesto que se debe, en parte, a la alteración de la función secretora del epitelio de los conductos biliares. El bloqueo de los conductillos biliares debido a las secreciones viscosas provoca inflamación periductal, proliferación de los conductos biliares y aumento de la fibrosis en los tractos portales focales. Puede producirse una progresión gradual a cirrosis multilobulillar y dar lugar a hipertensión portal y hepatopatía terminal en el 1-8% de los pacientes. La hepatopatía tiende a ocurrir principalmente en pacientes varones con insuficiencia pancreática y precisa 2 mutaciones del CFTR sin función residual. Un gen candidato modificador de los fenotipos clínicos de la hepatopatía relacionada con la CF, que muestra una asociación estrecha, es SERPINA1. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales de análisis de mutaciones antes de que podamos predecir en qué pacientes con CF se desarrollará la hepatopatía. Los factores de riesgo clínicos que pueden asociarse con hepatopatía son una mayor edad, insuficiencia pancreática, ser varón y, posiblemente, los antecedentes de íleo meconial.

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (10-15 mg/kg/día) puede ser beneficioso para mejorar la función hepática, presumiblemente al mejorar el flujo biliar; se requieren nuevas investigaciones para determinar si existe un beneficio verdadero a largo plazo. Dado que es difícil predecir en qué pacientes se desarrollará hepatopatía, la profilaxis no es posible. La progresión de la hepatopatía suele ser lenta; la preocupación principal es el desarrollo de hipertensión portal y las complicaciones asociadas.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

La hepatopatía es frecuente en pacientes que han recibido trasplante de células progenitoras (TCP) hematopoyéticas, tanto si las células se extraen de la médula ósea como de la sangre periférica (caps. 161-165). La etiopatogenia es variada e incluye infecciones (víricas, bacterianas o micóticas), toxicidad por nutrición parenteral, quimioterapia o radiación, enfermedad venooclusiva (EVO) o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), o bien hemosiderosis secundaria a sobrecarga de hierro por las frecuentes transfusiones de sangre. La EICH, la toxicidad medicamentosa y la sepsis son las causas más comunes de disfunción hepática después del TCP alogénico.

Con frecuencia, el diagnóstico es difícil debido a la coexistencia de múltiples factores de riesgo. Para efectuar el diagnóstico correcto hay que considerar la evolución clínica, los síntomas y los signos, así como las pruebas bioquímicas de función hepática y serológicas de virus. Puede requerirse una biopsia hepática percutánea; la histología puede revelar la presencia de una lesión extensa de los conductos biliares en la EICH, inclusiones víricas en la enfermedad por citomegalovirus o la lesión endotelial característica en la EVO. Es esencial diagnosticar la causa de modo exacto, ya que el tratamiento de la EICH difiere de modo acusado del de otras afecciones (p. ej., el tratamiento de la EICH implica iniciar una inmunosupresión) y puede empeorar una hepatitis secundaria a infecciones.

La **EICH del hígado** puede ser aguda o crónica, pero a menudo se produce con la presencia de EICH en otros órganos diana como la piel y el intestino (cap. 163). La EICH hepática está causada por una reacción inmunológica contra el epitelio de los conductos biliares, lo que ocasiona colangitis no supurativa. Las características histológicas de la EICH son la pérdida de conductos biliares intralobulillares, lesión endotelial de las vénulas hepáticas y portales, y necrosis hepatocelular.

El comienzo suele producirse en el momento del prendimiento del donante (días 14-21 después del TCP). En la EICH aguda los niveles séricos de aminotransferasas pueden elevarse de modo acusado en ausencia de un aumento de los niveles de bilirrubina, FA y GGT, lo que simula una hepatitis vírica. La EICH aguda puede presentarse de forma precoz (días 14-21) y tardía (>70 días) tras el TCP alogénico. En la EICH hepática crónica los niveles séricos de aminotransferasas no se hallan tan acusadamente elevados y la colestasis es más prominente, con elevaciones marcadas de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, GGT y FA. Otros signos y síntomas pueden ser hipersensibilidad dolorosa hepática, coluria, heces acólicas, prurito y anorexia.

La **EVO hepática** suele comenzar 1-3 semanas después del TCP. La incidencia es del 5-39% en pacientes pediátricos, con una mortalidad del 0-47% Los factores de riesgo son los traumatismos, pautas de acondicionamiento con dosis elevadas, coagulopatías, anemia drepanocítica, leucemia, policitemia vera, talasemia mayor, abscesos hepáticos, radiación, EICH, sobrecarga de hierro, hepatopatía preexistente y una edad más joven. La EVO está causada por obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y de las venas lobulillares pequeñas, con lesión resultante de los hepatocitos y sinusoides circundantes. No se asocia con formación de trombos, a diferencia del síndrome de Budd-Chiari, que implica la oclusión de las venas hepáticas de mayor tamaño o de la vena cava inferior por una membrana, masa o trombo.

Los cambios anatomopatológicos en pacientes con EVO se muestran mejor con tinciones especiales (tricrómico) que resaltan las venas centrales. Las lesiones pueden ser parcheadas. Más adelante en el curso de la enfermedad, las vénulas hepáticas pueden estar completamente obliteradas.

Los síntomas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia dolorosa, rápida ganancia de peso y ascitis, aunque la ictericia puede estar ausente en cerca del 33% de los pacientes pediátricos con EVO. La EVO se resuelve en la mayoría de los pacientes, pero puede causar insuficiencia multiorgánica, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática fulminante. Las formas menos graves pueden caracterizarse por ictericia y ascitis con una lenta resolución; en los casos muy leves los cambios histológicos pueden ser la única manifestación. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades, como EICH, miocardiopatía congestiva, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

El tratamiento de la EVO con defibrotida, un agente con propiedades antitrombóticas y trombolíticas, en dosis de 20-40 mg/kg/día, ha sido eficaz en ensayos multicéntricos en pacientes adultos y pediátricos. Las tasas de respuesta completa varían entre un 36% y un 76%, y la tasa de supervivencia >100 días tras el TCP es del 32-79%, observándose resultados mejores en los pacientes pediátricos. La toxicidad observada es escasa; sin embargo, los pacientes pediátricos poseen un riesgo más elevado de hemorragia con el tratamiento en comparación con los adultos. El ácido ursodesoxicólico oral puede disminuir la incidencia de hepatopatía grave en pacientes sometidos a TCP y se ha demostrado que reduce la incidencia de EVO y de mortalidad relacionada con el trasplante en adultos. El tratamiento de soporte consiste en hidratación por vía intravenosa y perfusión renal.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia drepanocítica (cap. 489.1) o talasemia (cap. 489.10) pueden presentar disfunción hepática debido a asociación con hepatitis vírica crónica o aguda, hemosiderosis por tratamiento frecuente con transfusiones, crisis hepáticas por colestasis intrahepática grave, secuestro o necrosis isquémica. La colelitiasis y la hemosiderosis son frecuentes y tratables. Las transfusiones de gran volumen se asocian con mayor contenido hepático de hierro y fibrosis. El tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro suele ser

segura y eficaz, pero debe manejarse de forma adecuada y monitorizarse con pruebas de imagen y con la concentración sérica de ferritina.

La **crisis drepanocítica hepática** o «hepatopatía falciforme» se da en alrededor del 10% de los pacientes con drepanocitosis. Se presenta con intenso dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis e ictericia. El nivel de bilirrubina puede estar muy elevado, mientras que los niveles séricos de FA pueden aumentar solo de forma moderada. Puede ser difícil distinguirla de la hepatopatía drepanocítica debida a hepatitis vírica o de la colecistitis/coledocolitiasis aguda; por tanto, hay que excluir estas afecciones. Por lo general, la crisis drepanocítica hepática es autolimitada y los síntomas se resuelven en 1-3 semanas. La **colestasis drepanocítica intrahepática** se presenta con hepatomegalia, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia y coagulopatía, y puede progresar a insuficiencia hepática aguda, dejando al trasplante hepático como única opción terapéutica. El trasplante conlleva un riesgo elevado de pérdida del injerto debido a complicaciones vasculares.

A veces, los niños con drepanocitosis tienen elevaciones benignas de los niveles de bilirrubina >20 mg/dl, pero no acompañados de dolor intenso ni fiebre. No hay alteración del hematocrito ni del recuento de reticulocitos, ni asociación con crisis hemolítica.

TRASTORNOS HISTIOCÍTICOS

La histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1) es la histiocitosis más frecuente y afecta típicamente a los huesos y a la piel. Sin embargo, puede provocar infiltración de órganos de alto riesgo, como el hígado, causando inflamación periportal y colangitis esclerosante. La afectación hepática a menudo se acompaña de un peor pronóstico. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) (v. cap. 534.2) es una patología inflamatoria multiorgánica, grave y potencialmente mortal, asociada con activación de macrófagos, que simula un cuadro de sepsis. La manifestación hepática de la LHH suele ser la insuficiencia hepática aguda con infiltrados inflamatorios portales y hemofagocitosis en la biopsia hepática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

387.1 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Bernadette E. Vitola y William F. Balistreri

La **enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)** es un espectro de hepatopatías fuertemente asociadas con la obesidad y es la hepatopatía crónica más frecuente en los niños. La EHGNA puede variar de hígado graso solo a una tríada de infiltración grasa, inflamación y fibrosis, denominada **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA),** que se asemeja a la hepatopatía alcohólica, pero que se produce con poca o nula exposición al etanol. En los niños, a diferencia de los adultos, la EHNA posee dos tipos anatomopatológicos diferentes. Los hallazgos de la **EHNA de tipo 1** son similares a los observados en adultos, caracterizados por esteatosis y degeneración baloniforme de los hepatocitos y/o fibrosis periportal. La **EHNA de tipo 2** se caracteriza por esteatosis e inflamación portal.

Muchos pacientes con EHGNA están asintomáticos. La histología hepática obtenida de los datos de autopsia sugiere que el 10% de los niños y el 38% de los niños obesos de 2-19 años tienen EHGNA. El riesgo es menor en niños afroamericanos. La elevación del nivel sérico de las aminotransferasas no constituye un marcador sensible ni específico de la EHGNA. En el 21-23% de los pacientes pediátricos con EHGNA la concentración sérica de ALT es normal. Aunque la ecografía detecta la EHGNA, ninguna modalidad de imagen actual distingue entre la esteatosis simple y la EHNA. Puede requerirse una biopsia hepática para establecer el diagnóstico. No se dispone de biomarcadores fiables que sirvan de alternativa a la biopsia hepática.

Se cree que la prevalencia estimada de enfermedad del hígado graso en adultos es de hasta el 15-20% de EHGNA globalmente y del 2-4% de EHNA. Los factores de riesgo en las cohortes pediátricas son la obesidad, ser varón, etnia blanca o sudamericana, hipertrigliceridemia y resistencia a insulina. La esteatosis hepática sola puede ser benigna, pero hasta una cuarta parte de los pacientes con EHNA pueden desarrollar fibrosis progresiva con cirrosis resultante. El pronóstico a largo plazo de la EHNA que se ha desarrollado en la infancia es desconocido.

En los niños diagnosticados de EHGNA se deben descartar trastornos comórbidos, como diabetes, hipertensión, dislipidemia y apnea obstructiva del sueño. En los niños obesos y con sobrepeso que tengan otros factores de riesgo y que sean mayores de 3 años se debe descartar la EHGNA determinando los niveles de aminotransferasa y obteniendo una ecografía hepática, aunque ninguna de estas pruebas sea muy sensible o específica. La RM se utiliza en ensayos clínicos, pero se necesitan más estudios antes de su empleo rutinario en la asistencia de los pacientes. **La deficiencia de lipasa ácida lisosómica (D-LAL)** es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones del gen *LIPA* que puede causar un síndrome de tipo esteatosis hepática. A diferencia de los pacientes con EHGNA, los que tienen D-LAL suelen presentar una esteatosis microvesicular o mixta micro- y macrovesicular, pero no cambios macrovesiculares.

Se han realizado pocos ensayos terapéuticos en niños y adolescentes con EHGNA/EHNA demostrada mediante biopsia. Aunque no exista un tratamiento definitivo para la EHGNA, una pérdida de peso gradual es eficaz para lograr normalizar la concentración sérica de ALT y mejorar la EHGNA. Puede ser útil consumir alimentos con un índice glucémico bajo y sustituir los ácidos grasos poliinsaturados por grasas saturadas. Las vitaminas E y C no proporcionan beneficios adicionales a la eficacia de la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) a la hora de mejorar la histología hepática y las anomalías bioquímicas en la EHGNA pediátrica. Sin embargo, se ha demostrado que la vitamina E mejora la degeneración baloniforme en niños con EHNA pediátrica. La metformina ha producido resultados mixtos en el tratamiento de la EHGNA. Las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) mejoran la histología hepática en adultos con EHNA, pero no se han estudiado en niños. Dado que el microbioma intestinal posee un papel potencial en la patogenia de la EHGNA, se está investigando el papel de los probióticos como coadyuvante de las modificaciones del estilo de vida. Un estudio preliminar que empleó ácido docosahexaenoico ω-3 en niños con EHGNA demostró una mejoría de la sensibilidad a la insulina, los niveles de ALT y triglicéridos, el IMC y la histología. El bitartrato de cisteamina (de liberación lenta), un precursor potencial del glutatión, un antioxidante, puede reducir los niveles de enzimas hepáticas, así como los niveles séricos de leptina y adiponectina, y también es un candidato potencial para el tratamiento de la EHGNA. El GLP-1 es un neuropéptido (incretina) que tiene un efecto antihiperglucémico. Un metaanálisis ha demostrado una disminución de la ALT y una mejora de los hallazgos en las pruebas de imagen, así como de las manifestaciones histológicas en adultos con EHGNA y diabetes tratados con agonistas de GLP-1. En adultos, un fármaco similar al factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF-19) ha mostrado resultados preliminares positivos. El FGF-19 regula el metabolismo de los ácidos biliares, de los carbohidratos y energético.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 388 Hepatopatías mitocondriales

Samar H. Ibrahim y William F. Balistreri

Una amplia variedad de trastornos mitocondriales se asocian con hepatopatía. Los hepatocitos tienen abundantes mitocondrias debido a que las funciones de biosíntesis y detoxificación del hígado son muy dependientes de la adenosina trifosfato. Los defectos de la función mitocondrial pueden alterar la fosforilación oxidativa, aumentar la generación en las especies reactivas del oxígeno, interferir con otras vías metabólicas y activar los mecanismos de muerte celular.

Los trastornos mitocondriales pueden dividirse en primarios, en los que el defecto mitocondrial es la causa principal del trastorno, y secundarios, en los que la función mitocondrial se ve afectada por una lesión exógena o una mutación genética que afecta a las proteínas no mitocondriales (v. cap. 105.4). Los trastornos mitocondriales primarios pueden estar causados por mutaciones que afectan al ADN mitocondrial (ADNmt) o por genes nucleares que codifican proteínas o cofactores mitocondriales (v. cap. 383, tabla 383.3 y tabla 388.1). Se pueden observar patrones específicos (tabla 388.2). Entre los trastornos mitocondriales secundarios se encuentran las enfermedades con una etiología incierta, como el síndrome de Reye, trastornos causados por toxinas endógenas o exógenas, fármacos o metales

Tabla 388.1 Clasificación genotípica de las hepatopatías mitocondriales primarias y afectación orgánica

GEN	COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA	HISTOLOGÍA HEPÁTICA	OTROS ÓRGANOS IMPLICADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Deleción	Múltiple (Pearson)	Esteatosis, fibrosis	Riñón, corazón, SNC, músculo	Anemia sideroblástica, trombocitopenia y neutropenia variables, diarrea persistente
MPV17	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo, tracto gastrointestinal	Afectación multisistémica de inicio en la vida adulta: miopatía, oftalmoplejía, estreñimiento grave, parkinsonismo
DGUOK	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	Riñones, SNC, músculo	Nistagmo, hipotonía, síndrome de Fanconi renal, acidosis
MPV17	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, SNP	Hipotonía
SUCLG1	I, III, IV	Esteatosis	Riñones, SNC, músculo	Miopatía, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria
POLG1	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis	SNC, músculo	Insuficiencia hepática precedida por síntomas neurológicos, convulsiones intratables, ataxia, regresión psicomotora
C10orf2/ Twinkle	I, III, IV	Esteatosis	SNC, músculo	Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, pérdida de habilidades
BCS1L	III (GRACILE)		SNC + músculo + riñones	Tubulopatía renal de tipo Fanconi
SCO1	IV	Esteatosis, fibrosis	Músculo	
TRMU	I, III, IV	Esteatosis, fibrosis		Insuficiencia hepática infantil con recuperación posterior
EFG1	I, III, IV	Esteatosis	SNC	Encefalopatía grave, rápidamente progresiva
EFTu	I, III, IV	Desconocida	SNC	Acidosis láctica grave, encefalopatía rápidamente mortal

GRACILE, retraso del crecimiento, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica y muerte precoz; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.
De Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic approaches and outcomes, *J Pediatr* 163:942–948, 2013 (Table 2, p. 944).

Tabla 388.2 Fenotipos hepáticos de las citopatías mitocondriales

- Insuficiencia hepática del lactante
- Colestasis neonatal
- Síndrome de Pearson
- Enfermedad de Alpers
- Hepatopatía crónica
- Toxicidad mitocondrial inducida por fármacos

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editores: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 71.2, p. 876).

y otras afecciones en las que la lesión mitocondrial oxidativa puede verse implicada en la patogenia de la lesión hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial de cualquier tipo afectan a 1 de cada 20.000 niños menores de 16 años. Se han descrito hepatopatías en el 10-20% de los pacientes con trastornos de la cadena respiratoria. Los trastornos mitocondriales primarios, incluidos los síndromes de depleción del ADNmt (SDM), se producen en 1/5.000 nacidos vivos y son una causa conocida de insuficiencia hepática aguda en niños menores de 2 años.

Se han identificado más de 200 mutaciones puntuales, deleciones, inserciones y reestructuraciones patogénicas que afectan al ADNmt y al ADN nuclear que codifica proteínas mitocondriales. La genética mitocondrial es única porque las mitocondrias son capaces de replicar, transcribir y traducir su ADN independientemente. Un hepatocito normal contiene aproximadamente 1.000 copias de ADNmt. La fosforilación oxidativa (el proceso de producción de adenosina trifosfato) se produce en la cadena respiratoria localizada en la membrana mitocondrial interna y se divide en 5 complejos multienzimáticos: dinucleótido de nicotinamida adenina reducido coenzima Q reductasa (complejo I), succinato-coenzima Q reductasa (complejo II), coenzima Q-citocromo c reductasa reducida (complejo III), citocromo-*c* oxidasa (complejo IV) y adenosina trifosfato sintasa (complejo V). Los componentes peptídicos de la cadena respiratoria están codificados por genes nucleares y del ADNmt, por lo que las mutaciones en cualquier genoma pueden dar lugar a trastornos de la fosforilación oxidativa. A partir del pequeño ADNmt circular bicatenario de 16,5 kilobases se sintetizan trece polipéptidos esenciales. El ADNmt también codifica los 24 ARN de transferencia necesarios para la síntesis de proteínas intramitoncondriales, mientras que los genes nucleares codifican más de 70 subunidades de la cadena respiratoria y una variedad de enzimas y cofactores necesarios para el mantenimiento del ADNmt, incluyendo la ADN polimerasa γ (POLG), la timidina cinasa 2 y la desoxiguanosina cinasa.

La expresión de los trastornos mitocondriales es compleja y los estudios epidemiológicos se ven obstaculizados por dificultades técnicas de la recogida y el procesamiento de muestras tisulares requeridas para establecer un diagnóstico exacto, la variabilidad de la expresión clínica y el hecho de que la mayoría de los trastornos muestra herencia materna con penetrancia variable (v. cap. 97). Además, el ADNmt muta con una frecuencia 10 veces superior que el ADN nuclear debido a carencia de intrones, histonas protectoras y un sistema de reparación eficaz en las mitocondrias. La genética mitocondrial muestra también un efecto umbral en el que el tipo e intensidad de mutación requerida para la expresión clínica varía entre las personas y los sistemas orgánicos, lo que puede explicarse mediante el concepto de heteroplasmia, que consiste en que las células y los tejidos albergan ADNmt normal y mutado en diversas cantidades debido al reparto aleatorio durante la división celular. Las mutaciones, deleciones o duplicaciones de los genes mitocondriales o nucleares pueden causar enfermedades, mientras que las mutaciones de los genes nucleares que controlan la replicación, transcripción y traducción del ADNmt pueden causar un **SDM** o un trastorno de la traducción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos del sistema de fosforilación oxidativa pueden afectar a cualquier tejido en grado variable, y los órganos más vulnerables son los que más dependen de la energía. Se debe considerar el diagnóstico de un trastorno mitocondrial en un paciente de cualquier edad que presente una afectación multisistémica progresiva que no puede explicarse por un diagnóstico específico. Los síntomas gastrointestinales consisten en vómitos, diarrea, estreñimiento, retraso del crecimiento y dolor abdominal; algunos trastornos mitocondriales tienen presentaciones gastrointestinales características. El síndrome medular-pancreático de Pearson se presenta con anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina, mientras que la encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial se presenta con seudoobstrucción intestinal crónica y caquexia. Las presentaciones hepáticas van desde colestasis crónica, hepatomegalia, cirrosis y esteatosis a insuficiencia hepática fulminante y muerte. Los pacientes con ciertas enfermedades mitocon-

driales pueden tener una concentración normal o mínimamente elevada de lactado incluso en el contexto de una crisis metabólica. La proporción molar lactato:piruvato (L:P) se ha propuesto como prueba de cribado para los trastornos mitocondriales, porque refleja el equilibrio entre el producto y el sustrato de la reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa. Una proporción L:P ≥25 se ha considerado muy sugestiva de una disfunción de la cadena respiratoria; sin embargo, una elevación del lactato o de la proporción L:P también puede representar una disfunción mitocondrial secundaria a una hepatopatía grave.

HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES PRIMARIAS

Insuficiencia hepática neonatal

Una forma de presentación común de defectos de la cadena respiratoria es una insuficiencia hepática grave caracterizada por ictericia, hipoglucemia, coagulopatía, disfunción renal e hiperamoniemia, de comienzo en las primeras semanas o meses de vida. La deficiencia de **citocromo-*c* oxidasa** (complejo IV) es la más frecuente en estos lactantes, aunque los complejos I y III y los SDM también están implicados (v. tablas 388.1 y 383.3) Los hallazgos bioquímicos clave consisten en la elevación importante de la concentración de lactato plasmático, la elevación de la proporción molar entre lactato y piruvato plasmático (L:P) (>25) y la elevación de la proporción entre β-hidroxibutirato y acetoacetato (>4,0). Los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo y vómitos. La mayoría de los pacientes tiene además afectación neurológica que se manifiesta por una succión débil, apnea recidivante o epilepsia mioclónica. La biopsia hepática muestra predominantemente esteatosis microvesicular, colestasis, proliferación de conductos biliares, depleción de glucógeno y sobrecarga de hierro. Con el tratamiento estándar el pronóstico es muy malo y la mayoría de los pacientes fallece por insuficiencia hepática o infección en los primeros meses de vida.

Síndrome de Alpers (síndrome de Alpers-Huttenlocher o polidistrofia hepatopática de Alpers)

Entre los criterios diagnósticos se encuentran las convulsiones de tipo mixto resistentes al tratamiento con un componente focal; la regresión psicomotora episódica desencadenada por infecciones intercurrentes y la hepatopatía con o sin insuficiencia hepática aguda. El síndrome de Alpers se presenta desde la lactancia hasta los 8 años con crisis comiciales, hipotonía, dificultades en la alimentación, regresión psicomotora y ataxia. Los pacientes presentan hepatomegalia e ictericia y tienen una progresión más lenta a la insuficiencia hepática que los que tienen deficiencia de la citocromo-*c* oxidasa. La elevación de los niveles de lactato y piruvato en sangre o líquido cefalorraquídeo apoyan el diagnóstico, además de los hallazgos electroencefalográficos característicos (actividad lenta de gran amplitud con polipuntas), respuestas evocadas visuales anormales asimétricas y áreas de baja densidad o atrofia en los lóbulos occipital o temporales en la tomografía computarizada cerebral. En algunos pacientes se ha observado déficit del complejo I en las mitocondrias hepáticas o musculares. La enfermedad es hereditaria con carácter autosómico recesivo y se han identificado mutaciones en la subunidad catalítica del gen nuclear del ADNmt *POLG* en múltiples familias con síndrome de Alpers, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico molecular de dicho síndrome. Los pacientes con mutaciones de *POLG* son propensos a sufrir disfunción hepática *inducida por valproato*.

Síndrome de depleción del ADN mitocondrial

El SDM se caracteriza por una reducción específica del tejido del número de copias del ADNmt, lo que causa deficiencias de los complejos I, III y IV. El SDM presenta heterogeneidad fenotípica y las formas de la enfermedad multisistémica y localizada incluyen las presentaciones miopática, hepatocerebral y restringida al hígado. Los lactantes con la forma hepatocerebral se presentan en el periodo neonatal. Los primeros síntomas son metabólicos y rápidamente progresan a la insuficiencia hepática con hipoglucemia y vómitos. Esta etapa es seguida por la afectación neurológica, tanto del sistema nervioso central como del periférico. Las pruebas complementarias se caracterizan por acidosis láctica, hipoglucemia y elevación importante de la α-fetoproteína en plasma. En algunos pacientes se ha observado sobrecarga de hierro con elevación de la saturación de transferrina, aumento de la concentración de ferritina y acumulación de hierro en los hepatocitos y en las células de Kupffer. La muerte suele producirse al año de edad. Se ha descrito la recuperación espontánea en un paciente con enfermedad restringida al hígado. La herencia es autosómica recesiva y se han identificado mutaciones en el gen nuclear de la desoxiguanosina cinasa *(DGUOK)* en muchos pacientes con SDM hepatocerebral. La timidina cinasa 2 se ha implicado en la forma miopática; no se ha identificado ningún defecto genético conocido en el SDM restringido al hígado. Otros muchos genes nucleares, como *POLG*, *MPV17,* el gen de la helicasa Twinkle y *SUCLG1,* se han implicado en el SDM hepatocerebral. Las biopsias hepáticas de pacientes con SDM muestran esteatosis microvesicular, colestasis, necrosis biliar citoplásmica focal y citosiderosis en los hepatocitos y en las células sinusoidales. Los cambios ultraestructurales son característicos, con transformación oncocítica de las mitocondrias, que se caracteriza por mitocondrias con crestas escasas, matriz granulosa e inclusiones densas o vesiculares. Si el complejo II codificado por el ADN nativo es normal y las actividades de los otros complejos se encuentran reducidas, se deben cuantificar las copias de ADNmt para descartar un SDM. El diagnóstico se establece por la demostración de un bajo cociente de ADNmt (<10%) con respecto al ADN nuclear en los tejidos afectados y/o pruebas genéticas. Es importante señalar que la secuencia del genoma mitocondrial es normal.

Neurohepatopatía de los navajos

La neurohepatopatía de los navajos (NHN) es una neuropatía sensitivomotora autosómica recesiva con hepatopatía progresiva que se encuentra solo en los indios navajos del suroeste de Estados Unidos. La incidencia es de 1/1.600 nacidos vivos. Los criterios diagnósticos consisten en neuropatía sensitiva, neuropatía motora, anestesia corneal, hepatopatía, complicaciones metabólicas o infecciosas (como retraso de crecimiento, talla baja, retraso puberal o infección sistémica) y datos de desmielinización del sistema nervioso central en las imágenes radiológicas y en las biopsias de nervios periféricos. Una mutación del gen *MPV17* está implicada en la patogenia de la NHN. Hay que destacar que este es el mismo gen implicado en la SDM (v. antes), lo que demuestra que la NHN puede ser un tipo específico de SDM presente solo en navajos. La NHN se divide en tres variaciones fenotípicas atendiendo a la edad de presentación y los hallazgos clínicos.

La primera, la **NHN clásica** se presenta en la lactancia con un deterioro neurológico intenso y progresivo, que se manifiesta clínicamente en forma de debilidad, hipotonía, pérdida de sensibilidad con mutilación en partes acras, úlceras corneales y escaso crecimiento. La hepatopatía, presente en la mayoría de los pacientes, es secundaria y variable; incluye elevaciones asintomáticas de las pruebas de función hepática, episodios parecidos al síndrome de Reye y carcinoma hepatocelular o cirrosis. Los niveles de γ-glutamil transpeptidasa tienden a estar más elevados que en otras formas de NHN. La biopsia hepática puede mostrar inflamación crónica de los tractos portales y cirrosis, pero hay menos colestasis, degeneración balonizante de los hepatocitos y transformación de células gigantes que otras formas de NHN.

La **NHN de la lactancia** se presenta entre los meses 1 y 6 de vida con ictericia y retraso del crecimiento y progresa a insuficiencia hepática y fallecimiento a los 2 años de edad. Los pacientes tienen hepatomegalia con elevaciones moderadas de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y γ-glutamil transpeptidasa. La biopsia hepática muestra formación seudoacinar, células gigantes multinucleadas, inflamación portal y lobulillar, colestasis canalicular y esteatosis microvesicular. Los síntomas neurológicos progresivos no suelen ser detectables al inicio, sino que se desarrollan con posterioridad.

La **NHN de la infancia** se manifiesta desde los 1-5 años con un comienzo agudo de insuficiencia hepática fulminante que causa el fallecimiento en meses. La mayoría de los pacientes tiene datos de neuropatía en la presentación. Las biopsias hepáticas son parecidas a las de la NHN de la lactancia, a excepción de que también se observa una balonización y necrosis significativas de los hepatocitos, proliferación de conductos biliares y cirrosis.

No hay un tratamiento eficaz para ninguna de las formas de NHN y los síntomas neurológicos con frecuencia impiden el trasplante hepático. La mutación idéntica *MPV17* se observa en pacientes con las formas del lactante y clásica de NHN, lo que subraya la heterogeneidad genética de este cuadro.

Síndrome de Pearson

El síndrome de la médula ósea-páncreas de Pearson comienza en el periodo neonatal con anemia macrocítica grave, trombocitopenia y neutropenia variables, y sideroblastos en anillo en la médula ósea. En los primeros años de la infancia aparece un cuadro de diarrea y malabsorción de grasa secundario a la fibrosis pancreática extensa, la atrofia acinar y la atrofia vellosa parcial del intestino delgado. La afectación hepática consiste en hepatomegalia, esteatosis y cirrosis. La insuficiencia hepática y la muerte se han descrito antes de los 4 años. Otras características del síndrome son la enfermedad tubular renal, la fotosensibilidad, la diabetes mellitus, el hídrops fetal y la aparición tardía de afectación visual, temblor, ataxia, debilidad muscular proximal, oftalmoplejía externa y retinopatía pigmentaria. La

aciduria metilglutacónica es un marcador diagnóstico útil. En la mayoría de los pacientes se han descrito deleciones extensas del ADNmt, que causan una deficiencia de los complejos I y III. Las deleciones del ADNmt pueden detectarse en los fibroblastos cultivados de los pacientes, así como en los linfocitos de sangre periférica.

Síndrome de la atrofia vellosa

Los niños con esta enfermedad presentan un cuadro de anorexia grave, vómitos, diarrea crónica y atrofia vellosa en el primer año de vida. La afectación hepática cursa con elevación leve de los niveles de aminotransferasas, hepatomegalia y esteatosis. La acidosis láctica empeora con las infusiones intravenosas de dextrosa o la nutrición enteral. La diarrea mejora a los 5 años en asociación con la normalización de las biopsias intestinales. Posteriormente los pacientes sufren retinosis pigmentaria, ataxia cerebelosa, sordera neurosensorial y debilidad muscular proximal, falleciendo al final de la primera década de la vida. La enfermedad se atribuye a defectos en la reorganización del ADNmt. En el músculo de los pacientes afectados se observó déficit del complejo III.

Síndrome GRACILE

El acrónimo GRACILE resume las características clínicas más importantes, que consisten en restricción del crecimiento fetal (peso al nacer menor de 4 DE), aminoaciduria (causada por una tubulopatía de tipo Fanconi), colestasis (con esteatosis y cirrosis), sobrecarga de hierro, acidosis láctica grave y muerte precoz. El síndrome se asocia con mutaciones del factor de ensamblaje BCS1L del complejo III. En el estudio anatomopatológico del hígado se observa esteatosis microvesicular y colestasis con acumulación importante de hierro en los hepatocitos y las células de Kupffer. El contenido hepático de hierro disminuye levemente con la edad, a la vez que aumenta la fibrosis y la cirrosis. Se observan anomalías de la concentración de aminotransferasas y de la coagulación, pero la causa de la muerte se relaciona más con la depleción de energía que con la insuficiencia hepática. Alrededor de la mitad de estos pacientes fallecen en las primeras 2 semanas de vida.

Mutaciones de los genes de los factores de elongación y de traducción nucleares

Las mutaciones de los genes de los factores de traducción nuclear *(TRMU)* de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria se han identificado como la etiología de un cuadro de insuficiencia hepática aguda que se manifiesta en los 6 primeros meses de vida. El déficit de la cadena respiratoria es similar al observado en el SDM, en el que la actividad del complejo II codificado por el ADN nativo era normal y existía déficit de los complejos I, III y IV. La mutación del factor de elongación EFG1 (gen *GFM1*) se asocia con un cuadro de restricción del crecimiento fetal, acidosis láctica y disfunción hepática que progresa a insuficiencia hepática y muerte. La mutación en el factor de elongación EFTu se manifiesta con acidosis láctica grave y encefalopatía letal con afectación hepática leve.

Hepatopatías mitocondriales secundarias

Las hepatopatías mitocondriales secundarias están causadas por la exposición a un metal, fármaco, toxina o metabolito endógeno hepatotóxico. En el pasado, la hepatopatía mitocondrial secundaria más común era el **síndrome de Reye,** cuya prevalencia alcanzó un máximo en la década de 1970 y que tenía una tasa de mortalidad superior al 40%. Aunque la mortalidad no ha cambiado, la prevalencia ha disminuido desde más de 500 casos en 1980 a unos 35 casos anuales desde entonces. La disminución de la incidencia notificada del síndrome de Reye puede estar relacionada en parte con la mayor precisión de los diagnósticos modernos de las enfermedades infecciosas, metabólicas o tóxicas, lo que reduce el porcentaje de casos idiopáticos o verdaderos del síndrome. El síndrome de Reye está precipitado en una persona genéticamente susceptible por la interacción de una infección vírica (gripe, varicela) y el empleo de salicilato y/o antieméticos. Clínicamente se caracteriza por una enfermedad vírica precedente que parece estar en resolución y el comienzo agudo de vómitos y encefalopatía (v. tabla 388.3). Los síntomas neurológicos pueden progresar rápidamente a crisis comiciales, coma y muerte. La disfunción hepática se halla invariablemente presente cuando se desarrollan los vómitos, con coagulopatía y aumento de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y amonio. Hay que destacar que los pacientes permanecen anictéricos y los niveles séricos de bilirrubina son normales. Las biopsias hepáticas muestran esteatosis microvesicular sin datos de inflamación o necrosis hepática. La muerte suele ser secundaria al aumento de la presión intracraneal y herniación cerebral. Los pacientes que sobreviven tienen una recuperación plena de la función hepática, pero deben ser sometidos a un cribado exhaustivo en busca de oxidación de ácidos grasos y defectos del transporte de ácidos grasos (tabla 388.4).

Tabla 388.3	Estadificación clínica del síndrome de Reye y de las enfermedades parecidas al síndrome de Reye
Síntomas en el momento del ingreso:	
I.	Por lo general tranquilo, **letárgico** y somnoliento, vómitos, pruebas de laboratorio indicativas de disfunción hepática
II.	Letargo profundo, **confusión,** delirio, agresividad, hiperventilación, hiperreflexia
III.	Embotado, **coma ligero** ± crisis comiciales, rigidez de **decorticación**, reacción pupilar intacta a la luz
IV.	Crisis comiciales, coma que avanza a estado profundo, **rigidez de descerebración,** pérdida de los reflejos oculocefálicos, pupilas fijas
V.	Coma, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, parada respiratoria, pupilas dilatadas fijas, **flacidez/descerebración** (intermitente); electroencefalograma isoeléctrico

Tabla 388.4 Enfermedades que presentan un cuadro clínico o patológico similar al del síndrome de Reye

- Enfermedad metabólica
  - Aciduria orgánica
  - Trastornos de la fosforilación oxidativa
  - Defectos del ciclo de la urea (carbamoilfosfato sintetasa, ornitina transcarbamilasa)
  - Defectos del metabolismo de la oxidación de ácidos grasos
  - Deficiencias de acil-coenzima A deshidrogenasa
  - Deficiencia de carnitina sistémica
  - Deficiencia hepática de carnitina palmitoiltransferasa
  - Deficiencia de 3-OH, 3-metilglutaril-coenzima A liasa
  - Fructosemia
- Infecciones o intoxicaciones del sistema nervioso central (meningitis), encefalitis, encefalopatía tóxica
- Shock hemorrágico con encefalopatía
- Ingestión de fármacos o toxinas (salicilato, valproato)

Las anomalías adquiridas de la función mitocondrial pueden estar causadas por varios fármacos y toxinas, como ácido valproico, cianuro, amiodarona, cloranfenicol, hierro, la toxina emética de *Bacillus cereus* y análogos de nucleósidos. El ácido valproico es un ácido graso ramificado que puede ser metabolizado a la toxina mitocondrial ácido 4-envalproico. Los niños con defectos subyacentes de la cadena respiratoria parecen más sensibles a los efectos tóxicos de este fármaco y se ha descrito que precipita insuficiencia hepática en pacientes con **síndrome de Alpers** y **deficiencia de citocromo-*c* oxidasa.** Los análogos de nucleósidos inhiben directamente los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los inhibidores de la transcriptasa inversa zidovudina, didanosina, estavudina y zalcitabina utilizados para tratar a los pacientes infectados por VIH inhiben la POLG de las mitocondrias y pueden bloquear la elongación del ADNmt, lo que ocasiona depleción de este. Otras afecciones que pueden causar estrés oxidativo mitocondrial son la colestasis, esteatohepatitis no alcohólica, deficiencia de α_1-antitripsina y enfermedad de Wilson.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Las pruebas de cribado engloban análisis bioquímicos habituales (perfil metabólico exhaustivo, INR, α-fetoproteína, CPK, fósforo, hemograma completo, amoníaco, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos séricos (tanto 3-hidroxibutirato cuantitativo como acetoacetato cuantitativo), ácidos grasos libres totales, perfil de acilcarnitina sérica, carnitinas séricas libre y total, ácidos orgánicos urinarios y aminoácidos séricos) (tabla 388.5). Estos resultados guiarán las pruebas posteriores de confirmación para establecer un diagnóstico molecular. La genotipificación, incluido el cribado monogénico o de panel para las enfermedades mitocondriales frecuentes, se utiliza en la práctica clínica. La secuenciación del exoma o del genoma completo también es útil y está sustituyendo al análisis monogénico o de panel génico. Sin embargo, la identificación de múltiples variantes génicas de significado

Tabla 388.5	Investigaciones escalonadas ante la sospecha de hepatopatías mitocondriales
ESCALÓN 1 Concentración plasmática pre-/posprandial de lactato, glucosa, ácidos grasos libres y 3-OH Concentración plasmática de carnitina, acilcarnitinas Concentración plasmática de aminoácidos, creatina cinasa, timidina Concentración urinaria de ácidos orgánicos y aminoácidos, reabsorción tubular de fosfato, proporción albúmina/creatinina, lactato/proteínas en LCR (si es posible) Electrocardiografía y ecocardiografía Electroencefalografía y potenciales evocados visuales Mutaciones frecuentes de *POLG, DGUOK, MPV17* y *TRMU*	
ESCALÓN 2 Análisis tisular **Biopsia hepática:** (si es posible). Tejido para microscopia óptica, microscopia electrónica y tinción con rojo aceite O Tejido congelado para análisis de la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y número de copias del ADNmt **Biopsia muscular:** tejido para microscopia óptica, microscopia electrónica, tinción con rojo aceite O e histoquímica para complejos de la cadena respiratoria Tejido congelado para análisis de la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y número de copias del ADNmt **Biopsia cutánea:** preparación para cultivo de fibroblastos	
ESCALÓN 3 RM/ERM craneal	
ESCALÓN 4 Cribado molecular ampliado. Se guiará por el fenotipo clínico, los resultados del análisis tisular y los medios de cada centro Los genes sugeridos en la actualidad son *SUCLG1, BCS1L, SOC1, TFSM, TWINKLE, ACAD9, EARS2, GFM1, RRM2B, TK2* y *SUCLA2*	

De Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier (Box 71-3, p. 876).

incierto requerirá una confirmación clínica y bioquímica detallada para su interpretación. Puede que se requiera tejido (biopsia hepática, fibroblastos cutáneos y biopsia muscular) para realizar un diagnóstico bioquímico específico.

TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS MITOCONDRIALES

No hay un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes con hepatopatías mitocondriales; la afectación neurológica impide con frecuencia el trasplante hepático ortotópico. Los pacientes con trastornos mitocondriales presentan un riesgo de empeoramiento relacionado con el trasplante de su enfermedad metabólica subyacente, sobre todo los que tienen una enfermedad relacionada con *POLG.* Se han propuesto varias combinaciones terapéuticas de fármacos, como antioxidantes, vitaminas, cofactores y aceptores de electrones, pero no se han completado estudios controlados aleatorizados para evaluarlas. Las estrategias terapéuticas son de soporte y consisten en la infusión de bicarbonato sódico para la acidosis metabólica aguda, transfusiones para la anemia y la trombocitopenia, así como enzimas pancreáticas exógenas para la insuficiencia pancreática. Se deben interrumpir o evitar los fármacos que pueden agravar la hepatopatía, como el valproato sódico, la tetraciclina y los antibióticos macrólidos, la azatioprina, el cloranfenicol, las quinolonas y el linezolid. Se debería evitar el Ringer lactato, porque los pacientes con disfunción hepática pueden no ser capaces de metabolizar el lactato. El propofol debería evitarse durante la anestesia debido a la posible interferencia con la función mitocondrial. En pacientes con acidosis láctica, la concentración de lactato debería monitorizarse durante los procedimientos. Es importante mantener el anabolismo realizando una ingesta equilibrada de lípidos y carbohidratos a la vez que se evitan ingestas desequilibradas (p. ej., solo glucosa a un ritmo intravenoso alto) o el ayuno durante más de 12 horas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 389
Hepatitis autoinmune

Benjamin L. Shneider y Frederick J. Suchy

HEPATITIS AUTOINMUNE
Hepatopatía crónica

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio crónico del hígado que se manifiesta por elevación de la concentración sérica de transaminasas, de autoanticuerpos séricos hepáticos y/o hipergammaglobulinemia. El perfil serológico de autoanticuerpos define dos tipos principales de hepatitis autoinmune: HAI tipo 1, con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos anti-músculo liso (SMA), y HAI tipo 2, con positividad para anticuerpos antimicrosómicos de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM-1). El proceso inflamatorio puede dirigirse tanto a los hepatocitos como, en menor medida, al epitelio de los conductos biliares. La cronicidad se basa en la duración de la hepatopatía (por lo general >3-6 meses) o en la evidencia de descompensación hepática crónica (hipoalbuminemia, trombocitopenia) o en los signos físicos de hepatopatía crónica (dedos en palillo de tambor, telangiectasias en araña, esplenomegalia, ascitis). La gravedad es variable; los niños afectados pueden tener solo signos bioquímicos de disfunción hepática, lesiones propias de hepatopatía crónica o presentar insuficiencia hepática.

La **hepatitis crónica** también puede causarla una infección vírica persistente (v. cap. 385), fármacos (v. cap. 390), enfermedades metabólicas (v. cap. 384), hepatopatía grasa o trastornos desconocidos, que pueden tener características de autoinmunidad (tabla 389.1). Más del 90% de las infecciones por hepatitis B en el primer año se vuelven crónicas, mientras que en niños mayores de esa edad y en adultos dicho porcentaje es de un 5-10%. Se produce hepatitis crónica en más del 50% de las infecciones agudas por virus de la hepatitis C. La transmisión se puede producir durante el periodo neonatal a partir de una madre infectada o en adolescentes por el consumo de drogas parenterales. La hepatitis A no causa hepatopatía crónica. La hepatitis E puede causar cuadros crónicos en pacientes inmunodeprimidos. Los **medicamentos** de uso habitual en niños que pueden causar hepatopatía crónica, que puede simular una hepatitis autoinmune, son la isoniazida, la metildopa, la pemolina, la nitrofurantoína, el dantroleno, la minociclina y las sulfonamidas. Las **enfermedades metabólicas** que pueden producir hepatitis crónica son la deficiencia de α_1-antitripsina, los errores congénitos de la biosíntesis de los ácidos biliares y la enfermedad de Wilson. La **esteatohepatitis no alcohólica,** por lo general asociada con obesidad y resistencia a insulina, es otra causa frecuente de hepatitis crónica. Puede progresar a cirrosis, pero responde a la pérdida de peso. En muchos casos la causa de hepatitis crónica se desconoce; en algunas ocasiones hay que pensar en un mecanismo autoinmunitario, dados los hallazgos de anticuerpos antinucleares y anti-SMA y la afectación multisistémica (artropatía, tiroiditis, exantema, anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva).

La **hepatitis autoinmune** es una constelación clínica sugestiva de proceso inmunitario que responde al tratamiento inmunosupresor (tabla 389.2). Suele ser un trastorno primario y específico del hepatocito, mientras que en la colangiopatía y la colangitis esclerosante autoinmunes se lesionan predominantemente a los conductos biliares intra- y extrahepáticos. En los niños puede ser más común la superposición del proceso que afecta tanto a la lesión directa del hepatocito como del conducto biliar. La hepatitis de novo se observa en un subgrupo de receptores de trasplante hepático cuya enfermedad inicial no era autoinmune.

ETIOLOGÍA
Linfocitos T
Gen regulador autoinmunitario

La hepatitis autoinmune se produce en un paciente con predisposición genética después de que un desencadenante desconocido provoque una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que se dirigen contra autoantígenos hepáticos. Un infiltrado denso de células mononucleares portales invade el parénquima circundante y consta de linfocitos T y B, macrófagos y células plasmáticas. Los mecanismos inmunopatógenos que subyacen a la hepatitis autoinmune no se han definido. Los factores desencadenantes pueden consistir en mimetismo molecular, infecciones, fármacos y el entorno (toxinas) en un huésped susceptible. Varias moléculas de tipo antígeno leucocitario humano de clase II, en especial las isoformas DR3, DR4 y DR7. Los péptidos autoantigénicos son procesados por poblaciones de células presentadoras

de antígenos y son presentados a linfocitos T efectores CD4 y CD8. Los linfocitos T $CD4^+$ que reconocen un péptido hepático autoantigénico orquestan la lesión del hígado. La lesión mediada por células debida a las citocinas liberadas por los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ y/o la citotoxicidad mediada por anticuerpos también pueden intervenir. También existen pruebas de que los linfocitos T reguladores de los pacientes con hepatitis autoinmune presentan alterada su capacidad para controlar la proliferación de células efectoras CD4 y CD8. El citocromo P450 2D6 es el principal autoantígeno en la hepatitis autoinmune de tipo 2.

Los hepatocitos recubiertos de anticuerpos pueden sufrir lisis por el complemento o por linfocitos citolíticos naturales que constan de Fc. Las mutaciones heterocigóticas del **gen regulador autoinmunitario *(AIRE)*,** que codifica un factor de transcripción que controla la selección negativa de los timocitos autorreactivos, pueden observarse en algunos niños con hepatitis autoinmune de los tipos 1 y 2. Las mutaciones del gen *AIRE* también causan **poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica** (denominada también síndrome de poliendocrinopatía autoinmune) en la que la hepatitis autoinmune se produce en alrededor del 20% de los pacientes.

Tabla 389.1 Trastornos causantes de hepatitis crónica

- Hepatitis vírica crónica
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Hepatitis D
- Hepatitis autoinmune
  - Anticuerpos antiactina positiva
  - Anticuerpos antimicrosómicos de hígado-riñón positiva
  - Anticuerpos antiantígeno hepático soluble positiva
  - Otras (incluye anticuerpos contra lipoproteínas o asialoglucoproteínas específicas del hígado)
  - Síndrome de solapamiento con la colangitis esclerosante y autoanticuerpos
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Enfermedad celíaca
- Hepatitis inducida por fármacos
- Trastornos metabólicos asociados con hepatopatía crónica
  - Enfermedad de Wilson
  - Esteatohepatitis no alcohólica
  - Deficiencia de α_1-antitripsina
  - Tirosinemia
  - Enfermedad de Niemann-Pick tipo 2
  - Glucogenosis tipo IV
  - Fibrosis quística
  - Galactosemia
  - Anomalías de la biosíntesis de ácidos biliares

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas comunes a los casos sin tratar consisten en infiltrados inflamatorios de linfocitos y células plasmáticas que expanden las zonas portales y a menudo penetran en el lobulillo (hepatitis de interfase), necrosis parcheada de los hepatocitos de moderada a grave, que se extiende fuera de la lámina limitante, varios grados de necrosis, fibrosis y zonas de colapso del parénquima que engloban tríadas portales adyacentes o situadas entre una tríada portal y una vena central (necrosis en puente), y grados variables de lesión del epitelio del conducto biliar. La distorsión de la arquitectura hepática puede ser grave; puede haber cirrosis en niños en el momento del diagnóstico. Las características histológicas en la insuficiencia hepática aguda pueden verse oscurecidas por la necrosis masiva y el colapso multilobulillar. Otras características histológicas pueden sugerir un diagnóstico alternativo: en la deficiencia de α_1-antitripsina se observan unos gránulos típicos positivos al ácido periódico de Schiff, resistentes a la diastasa, mientras que en la esteatohepatitis no alcohólica y a menudo en la enfermedad de Wilson se observa esteatosis macro y microvesicular. La lesión de los conductos biliares puede sugerir una colangiopatía autoinmune o un síndrome de solapamiento. El análisis ultraestructural puede orientar hacia los distintos tipos de trastornos por depósito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas y la evolución de la hepatitis autoinmune son muy variables. Los signos y síntomas en el momento de presentación abarcan un amplio espectro de enfermedades, incluido un gran número de pacientes asintomáticos y algunos con comienzo agudo, incluso fulminante. En el 25-30% de los enfermos con hepatitis autoinmune, sobre todo niños, la enfermedad puede parecerse a la hepatitis vírica aguda. En la mayoría de los casos comienza de forma insidiosa y los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fatiga, malestar, cambios conductuales, anorexia y amenorrea, a veces durante muchos meses antes de que se observe ictericia o signos de

Tabla 389.2 Clasificación de las hepatitis autoinmunes

VARIABLE	HEPATITIS AUTOINMUNE DE TIPO 1	HEPATITIS AUTOINMUNE DE TIPO 2
Autoanticuerpos característicos	Anticuerpo antinuclear* Anticuerpo frente al músculo liso* Anticuerpo antiactina† Autoanticuerpos frente a antígeno hepático soluble y antígeno hepatopancreático‡ Anticuerpo citoplásmico perinuclear antineutrofílico atípico	Anticuerpo antimicrosómico de hígado-riñón de tipo 1* Anticuerpo frente al citosol hepático de tipo 1* Anticuerpo antimicrosómico hígado-riñón de tipo 3
Variación geográfica	Mundial	Mundial; rara en Norteamérica
Edad en la presentación	Cualquier edad	Predominantemente en la infancia y vida adulta
Sexo	Mujeres ~75% de los casos	Mujeres ~95% de los casos
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	Común	Común§
Intensidad clínica	Gama amplia, variable	Generalmente grave
Características histopatológicas en la presentación	Gama amplia, de enfermedad leve a cirrosis	Generalmente avanzada
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Recidiva después de la retirada del fármaco	Variable	Común
Necesidad de mantenimiento a largo plazo	Variable	~100%

*El método convencional de detección es la inmunofluorescencia.
†Las pruebas para este anticuerpo rara vez se hallan disponibles en los laboratorios comerciales.
‡Este anticuerpo se detecta por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas.
§La poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica se ve solo en pacientes con la enfermedad de tipo 2.
Modificada de Krawitt EL: Autoimmune hepatitis, *N Engl J Med* 354:54–66, 2006.

hepatopatía crónica. Las manifestaciones extrahepáticas pueden ser artritis, vasculitis, nefritis, tiroiditis, anemia con prueba de Coombs positiva y erupción cutánea. Las características clínicas iniciales en algunos pacientes pueden indicar cirrosis (ascitis, hiperesplenismo, varices esofágicas hemorrágicas o encefalopatía hepática).

Los casos graves pueden cursar con ictericia entre leve y moderada. Pueden observarse telangiectasias en araña y eritema palmar. La palpación del hígado puede producir dolor y se detecta una ligera hepatomegalia, que tal vez no se aprecie en pacientes con cirrosis. El bazo suele estar aumentado de tamaño. En los casos avanzados puede existir edema y ascitis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos se asocian con la gravedad del cuadro inicial. En muchos casos asintomáticos la aminotransferasa sérica oscila entre 100 y 300 UI/l, mientras que en pacientes jóvenes sintomáticos pueden alcanzarse niveles superiores a 1.000 UI/l. La concentración sérica de bilirrubina puede ser normal en los casos leves pero suele ser de 2-10 mg/dl en los casos más graves. Las actividades de la fosfatasa alcalina sérica y de la γ-glutamil transpeptidasa son normales o un poco elevadas, pero pueden estar más elevadas en la colangiopatía autoinmune o en los cuadros que se solapan con la colangitis esclerosante. Los niveles séricos de γ-globulina pueden mostrar elevaciones policlonales marcadas. Es frecuente la hipoalbuminemia. Hay prolongación del tiempo de protrombina, la mayoría de las veces por deficiencia de vitamina K, aunque también a consecuencia de afectación de la función hepatocelular. Existe anemia normocrómica normocítica, leucopenia y trombocitopenia, que se agravan cuando se desarrolla hipertensión portal e hiperesplenismo.

La mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune presenta hipergammaglobulinemia. Los niveles plasmáticos de inmunoglobulina G suelen superar los 16 g/l. Los patrones característicos de **autoanticuerpos** séricos definen varios subgrupos de hepatitis autoinmune (v. tabla 389.2). El más frecuente (tipo 1) se asocia con la formación de anticuerpos no específicos de órgano, como los antiactina (músculo liso) y ANA. Alrededor del 50% de estos pacientes tiene entre 10 y 20 años. En otra forma (tipo 2) que suele afectar a niños de 2-14 años se detectan títulos elevados de anticuerpos microsómicos hígado-riñón. Un subgrupo formado fundamentalmente por mujeres jóvenes puede presentar autoanticuerpos frente a un antígeno hepático soluble, pero no frente a proteínas nucleares o microsómicas. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos se pueden ver con especial frecuencia en la colangiopatía autoinmune. Los autoanticuerpos son raros en niños sanos, de forma que títulos de tan solo 1:40 deben considerarse significativos. Hasta un 20% de los pacientes con hepatitis autoinmune aparente pueden no tener autoanticuerpos en el momento de la presentación, pero tienen características histológicas y una evolución clínica compatibles con el trastorno. Otros autoanticuerpos menos frecuentes son el factor reumatoide, los anticuerpos anticélulas parietales, los anticuerpos antitiroideos y los anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). Puede existir anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas específicas para la hepatitis autoinmune; es un diagnóstico clínico basado en ciertos criterios diagnósticos. Se han desarrollado criterios diagnósticos para adultos con sistemas de puntuación, que se han modificado ligeramente para su uso en niños, aunque estos sistemas se crearon como herramientas de investigación y no de diagnóstico. Algunos factores diagnósticos positivos importantes son el sexo femenino, el aumento primario de las transaminasas, pero no de la fosfatasa alcalina (ni de la GGT), los niveles elevados de γ-globulina, la presencia de autoanticuerpos (con más frecuencia antinucleares, antimúsculo liso o antimicrosómicos hígado-riñón) y hallazgos histológicos típicos (fig. 389.1). Entre los factores negativos se incluyen la ausencia de marcadores víricos (hepatitis B, C y D) de infección, de antecedentes de consumo de medicamentos o de exposición a hemoderivados y el consumo de alcohol insignificante.

Hay que excluir las enfermedades comunes que pueden producir hepatitis crónica (v. tabla 389.1). El diagnóstico diferencial comprende la deficiencia de α_1-antitripsina (v. cap. 384), así como la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.5). La primera se descarta mediante fenotipificación de α_1-antitripsina y la segunda midiendo la ceruloplasmina plasmática, la excreción urinaria de cobre en 24 horas y/o el nivel hepático de cobre. Puede producirse hepatitis crónica activa en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, pero la disfunción hepática de estos pacientes se debe con más frecuencia a pericolangitis o a colangitis esclerosante. La enfermedad celíaca (v. cap. 364.2) se asocia con hepatopatía, que es similar a la hepatitis autoinmune, y se deben efectuar pruebas serológicas

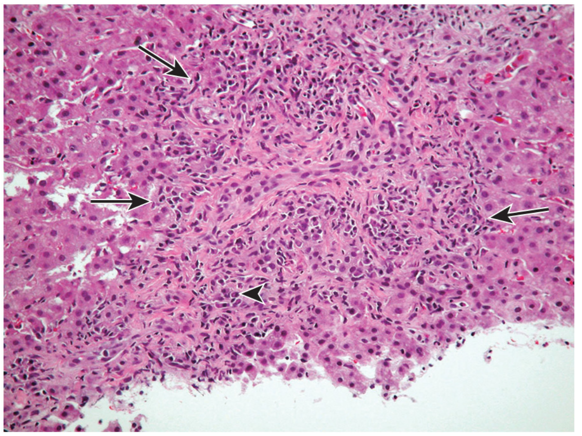

Fig. 389.1 **Hepatitis autoinmune.** Biopsia hepática que muestra expansión de los tractos portales con moderados infiltrados linfocíticos portales ricos en células plasmáticas *(punta de flecha).* Hay una extensa hepatitis de interfase *(flechas).* Aumento original ×20. *(Por cortesía de Margret Magid, Mount Sinai School of Medicine.)*

apropiadas, incluidos análisis para anticuerpos antitransglutaminasa tisular o anticuerpos antiendomisiales. Es necesaria la ecografía para detectar un posible quiste de colédoco u otras alteraciones estructurales del sistema biliar. La colangiografía por resonancia magnética (RM) puede ser de mucha utilidad para el cribado en busca de colangitis esclerosante. A medida que se extiende el uso de la colangiografía por RM se diagnostican más casos de síndrome de solapamiento con características de la colangitis esclerosante primaria y la hepatitis autoinmune (tabla 389.3). Los pacientes con colangitis esclerosante primaria pueden tener una elevación de la concentración de γ-globulina y autoanticuerpos, por lo que los hallazgos de la biopsia hepática en estos niños pueden ser especialmente importantes. La observación en la ecografía de venas dilatadas u obliteradas sugiere la posibilidad de un síndrome de Budd-Chiari. El diagnóstico de hepatopatía autoinmune en el contexto de la insuficiencia hepática aguda es difícil y debería tenerse cuidado a la hora de aplicar enfoques estandarizados. Se ha descrito una hepatitis autoinmune «seronegativa», por lo que la ausencia de los marcadores autoinmunes clásicos no descarta este diagnóstico.

TRATAMIENTO

La prednisona, con o sin azatioprina o 6-mercaptopurina, mejora las características clínicas, bioquímicas e histológicas en la mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune y prolonga la supervivencia en la mayor parte de los enfermos graves. El objetivo es suprimir o eliminar la inflamación hepática con los mínimos efectos secundarios. Se deben administrar dosis iniciales de prednisona de 1-2 mg/kg/24 horas hasta que los valores de aminotransferasa regresan a menos del doble del límite superior normal, tras lo cual se reduce la dosis de 5 en 5 mg durante 2-4 meses hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 0,1-0,3 mg/kg/24 horas. En pacientes con poca respuesta, que muestran efectos secundarios graves o que no pueden mantenerse con dosis bajas de esteroides se puede añadir azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas, hasta 100 mg/24 horas), con control frecuente para evitar la mielosupresión. La medición de la actividad de la tiopurina metiltransferasa debe realizarse antes de comenzar el tratamiento con los fármacos tiopurínicos azatioprina y 6-mercaptopurina. Los pacientes con actividad baja (prevalencia del 10%) o ausente (prevalencia del 0,3%) presentan riesgo de sufrir mielotoxicidad grave inducida por fármacos por la acumulación del fármaco no metabolizado. La determinación de los metabolitos del fármaco nucleótido 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina es útil para conocer por qué el paciente no responde a una dosis estándar de fármaco tiopurínico y puede ayudar a evitar la mielosupresión y la hepatotoxicidad. El tratamiento solo con corticoides en días alternos debe usarse con mucha cautela, aunque la adición de azatioprina a los esteroides a días alternos puede ser un planteamiento eficaz que minimiza la toxicidad relacionada con los corticoides. En pacientes con una presentación leve y relativamente asintomática, algunos expertos prefieren empezar con dosis más bajas de prednisona (10-20 mg) asociadas con la administración simultánea precoz de 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/24 horas) o de azatioprina (1,5-2 mg/kg/24 horas). Los pacientes con síndrome de solapamiento de colangitis esclerosante/hepatitis autoinmune responden de modo similar al tratamiento inmunosupresor. No existen criterios diagnósticos precisos para enfermedades autoinmunes en el contexto de

Tabla 389.3 Síndromes de solapamiento de las hepatitis autoinmunes

	HEPATITIS AUTOINMUNE CON CARACTERÍSTICAS DE SOLAPAMIENTO DE:		
	Colangitis biliar primaria*	**Colangitis esclerosante primaria**	**Colestasis**
Características clínicas y de laboratorio	AMA + FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN	AMA − FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN EII frecuente Colangiograma anormal (excepto en la enfermedad de pequeños conductos)	AMA − FA sérica habitualmente > 2 veces el LSN No CU Colangiograma normal
Histología	Colangitis destructiva Ductopenia Colestasis	Ductopenia Proliferación colangiolar Tractos portales fibrosos y edematosos	Infiltrados linfoplasmocitarios portales y acinares Colangitis linfocítica destructiva Edema hepatocitario
Tratamiento	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) si FA ≤2 × LSN Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día) si FA > 2 × LSN y/o lesiones ductales floridas	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día)	Prednisona (10 mg/día) en combinación con azatioprina (50 mg/día) y/o AUDC en dosis baja (13-15 mg/kg/día) dependiendo del nivel de FA y de las características histológicas

*La colangitis biliar primaria se denominaba antes cirrosis biliar primaria.

AMA, anticuerpos antimitocondriales; *AUDC*, ácido ursodesoxicólico; *CU*, colitis ulcerosa; *EII*, enfermedad inflamatoria intestinal; *FA*, concentración de fosfatasa alcalina; *LSN*, límite superior de la normalidad.

Tomada de Czaja AJ: Autoimmune hepatitis. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 90.4).

la colangitis esclerosante. Los marcadores autoinmunitarios y los niveles de inmunoglobulinas a menudo se encuentran elevados en los niños con colangitis esclerosante, pero no indican necesariamente un diagnóstico de hepatitis autoinmune coincidente. El agente colerético ácido ursodesoxicólico a menudo se utiliza en las enfermedades de las vías biliares, pero los ensayos en adultos con colangitis esclerosante primaria no han observado eficacia y los pacientes han sufrido toxicidad con dosis más elevadas. La combinación de budesonida con azatioprina es potencialmente útil para el tratamiento de los pacientes no cirróticos. La budesonida es un corticoide con un aclaramiento de primer paso hepático y menos efectos adversos sistémicos, incluyendo supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Para tratar los casos refractarios al tratamiento estándar se ha utilizado ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato y sirolimus. El uso de estos fármacos debe reservarse a médicos con gran experiencia en su manejo, ya que los agentes tienen una ventana terapéutica más restringida.

La evolución histológica no necesariamente ha de valorarse mediante biopsias hepáticas secuenciales, aunque la remisión bioquímica no asegura la resolución histológica. Por tanto, el seguimiento mediante biopsia hepática es fundamental en pacientes en los que se considera interrumpir el tratamiento con corticoides. Cuando han desaparecido los síntomas y las anomalías bioquímicas, y la biopsia muestra resolución del proceso necroinflamatorio, está justificado intentar la disminución gradual de la medicación hasta interrumpirla. La incidencia de recaídas después de haber interrumpido el tratamiento es elevada.

La recidiva puede requerir la reinstauración de dosis de inducción de inmunosupresión de alto nivel para controlar la recurrencia de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La respuesta inicial al tratamiento de la hepatitis autoinmune suele ser rápida, con una tasa de remisión superior al 75%. Los niveles de transaminasas y de bilirrubina descienden hasta valores casi normales a menudo en los primeros 1-3 meses. Cuando existen alteraciones de la albúmina sérica y del tiempo de protrombina, también remiten pero en un plazo más largo (3-9 meses). En pacientes que cumplen los criterios para una reducción paulatina hasta la supresión del tratamiento (25-40% de los niños), al 50% se le suprime toda la medicación y el otro 50% suele sufrir recaídas tras un periodo de tiempo variable que, por lo general, responden al nuevo comienzo de tratamiento. Muchos niños no cumplirán los criterios para interrumpir la inmunosupresión y deberán seguir con la dosis más baja de prednisona que reduzca al mínimo la actividad bioquímica de la enfermedad. Hay que sopesar de forma cuidadosa y persistente los riesgos de una inmunosupresión continuada y la evolución de la hepatitis, lo que requiere una detección selectiva constante de las complicaciones terapéuticas (determinación de la velocidad de crecimiento lineal, exploración oftalmológica, densidad ósea, control de la presión arterial). En ocasiones se producen brotes intermitentes de hepatitis que obligan a repetir los ciclos de tratamiento con prednisona.

Algunos niños padecen una forma de hepatitis relativamente resistente a los esteroides. En esos casos conviene investigar más en profundidad la etiología de la enfermedad en busca de la posible existencia de colangitis esclerosante o de enfermedad de Wilson. La falta de cumplimiento del tratamiento médico es una de las causas más frecuentes de «resistencia» a dicho tratamiento. La hepatitis autoinmune puede evolucionar a cirrosis a pesar de que responda bien al tratamiento farmacológico y de que aumente la esperanza de vida. El tratamiento con corticoides en la enfermedad autoinmune fulminante puede ser de utilidad, aunque debe administrarse con cautela, dada la predisposición de estos pacientes a las infecciones bacterianas y micóticas sistémicas.

El trasplante hepático ha tenido éxito en pacientes con hepatopatía terminal o fulminante asociada con hepatitis autoinmune (v. cap. 368). La enfermedad recidiva tras el trasplante en aproximadamente el 30% de los pacientes y se asocia con elevación de la concentración de autoanticuerpos séricos y hepatitis de la interfase en la biopsia hepática. Los pacientes suelen responder bien al aumento de la inmunosupresión, en particular a la adición de azatioprina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 390
Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

El hígado es el principal lugar donde se metabolizan los fármacos y es especialmente susceptible de sufrir lesiones estructurales y funcionales por la ingestión, la administración parenteral o la inhalación de sustancias químicas, fármacos, derivados vegetales (remedios caseros), suplementos

fitoterápicos o nutricionales o toxinas ambientales. En todos los niños con disfunción hepática debe investigarse el posible consumo de fármacos o la exposición a toxinas en el hogar o en el lugar de trabajo de los padres. El cuadro clínico de la enfermedad puede variar desde anomalías bioquímicas asintomáticas de la función hepática hasta la insuficiencia fulminante. La lesión hepática puede ser la única característica clínica de una reacción adversa medicamentosa o puede acompañarse de manifestaciones sistémicas y daño en otros órganos. En los pacientes hospitalizados, los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con la enfermedad subyacente. Después del paracetamol, los antimicrobianos, los suplementos y los fármacos de acción en el sistema nervioso central son los fármacos implicados con mayor frecuencia en el daño hepático infantil.

Existe una preocupación cada vez mayor sobre los efectos insidiosos que pueden causar las hepatotoxinas ambientales. Muchas toxinas ambientales, como los plastificantes, el bifenilo A y los ftalatos son ligandos de receptores nucleares que activan mediante transcripción los promotores de muchos genes implicados en el metabolismo lipídico y de xenobióticos y pueden contribuir a la obesidad y a la esteatohepatitis no alcohólica. Algunos suplementos fitoterápicos, adelgazantes y de culturismo se han asociado con lesión hepática o incluso con insuficiencia hepática (tabla 390.1) en relación con su toxicidad intrínseca o debido a la contaminación con toxinas fúngicas, pesticidas o metales pesados.

El metabolismo hepático de fármacos y toxinas está mediado por una secuencia de reacciones enzimáticas que en gran parte transforman las moléculas hidrófobas, menos solubles, en compuestos hidrófilos menos tóxicos que pueden excretarse en la orina o la bilis con más facilidad (v. cap. 72). El tamaño hepático relativo, el flujo sanguíneo hepático y el grado de unión a proteínas influyen también sobre el metabolismo medicamentoso. La fase 1 del proceso conlleva la activación enzimática del sustrato para formar intermediarios reactivos que contienen un grupo carboxilo, fenol, epóxido o hidroxilo. En este proceso participan de forma combinada la monooxigenasa, la citocromo-*c* reductasa, varias hidrolasas y el sistema del citocromo P450 (CYP). La inducción inespecífica de estas vías enzimáticas, que por lo general se produce durante una infección vírica intercurrente, con emaciación y con la administración de ciertos medicamentos como los anticomiciales, puede alterar el metabolismo de los fármacos y aumentar su posible hepatotoxicidad. Un solo agente puede metabolizarse mediante más de una reacción bioquímica. Los intermediarios reactivos con capacidad lesiva de las células se conjugan por vía enzimática en las reacciones de la fase 2 con ácido glucurónico, sulfato, acetato, glicina o glutatión. Algunos medicamentos pueden metabolizarse directamente en estas reacciones de conjugación sin pasar primero por la fase de activación. La fase 3 es la excreción dependiente de energía de los metabolitos de los medicamentos y sus conjugados por un conjunto de transportadores de membrana en el hígado y el riñón, como la proteína 1 resistente a múltiples fármacos.

Las vías de biotransformación se expresan pronto en el feto y en el lactante, pero muchas enzimas de la fase 1 y la fase 2 son inmaduras, sobre todo en el primer año de vida. La CYP3A4 es la principal CYP hepática que se expresa en la etapa posnatal y metaboliza más de 75 medicamentos terapéuticos utilizados comúnmente y varios contaminantes medioambientales y procarcinógenos. La actividad de la CYP3A4 hepática se expresa poco en el feto, pero aumenta después del nacimiento hasta alcanzar el 30% de los valores del adulto al mes y el 50% de los valores del adulto entre los 6 y los 12 meses de edad. La CYP3A4 puede inducirse por numerosos medicamentos, como fenitoína, fenobarbital y rifampicina. El aumento de la producción de metabolitos tóxicos puede sobrepasar la capacidad de las reacciones de fase 2. A la inversa, numerosos inhibidores de la CYP3A4 de diferentes clases medicamentosas, como eritromicina y cimetidina, pueden causar la acumulación tóxica de sustratos de CYP3A4. Por el contrario, aunque la CYP2D6 se halla también regulada en el desarrollo (maduración a los 10 años), su actividad depende más de polimorfismos genéticos que de la sensibilidad a los inductores e inhibidores ya que más de 70 variantes alélicas de CYP2D6 influyen significativamente sobre el metabolismo de muchos fármacos. La uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A6, enzima de fase 2 que glucuronida el paracetamol, también está ausente en el feto humano, aumenta ligeramente en el recién nacido, pero no alcanza los valores del adulto hasta un poco después de los 10 años. Los mecanismos para la captación y la excreción de los iones orgánicos también pueden estar deficitarios en una fase temprana de la vida. La afectación del metabolismo de los medicamentos por medio de reacciones de fase 1 y fase 2 presentes en los primeros meses de vida se sigue de un periodo de metabolismo aumentado de muchas sustancias hasta los 10 años en comparación con el de los adultos.

Los polimorfismos genéticos de los genes que codifican enzimas y transportadores que median en las reacciones de fase 1, 2 y 3 pueden asociarse también con una alteración del metabolismo medicamentoso y con un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Algunos casos de hepatotoxicidad idiosincrásica pueden deberse a aberraciones (polimorfismos) en la fase 1 del metabolismo de fármacos que producen intermediarios con un potencial hepatotóxico inusual, junto con una ineficacia relativa, congénita o adquirida, de las reacciones de conjugación de la fase 2. Los estudios de asociación genómica han identificado asociaciones con el HLA en ciertos casos de lesión hepática inducida por fármacos y toxinas **(LHIF).** Los niños pueden ser menos susceptibles que los adultos a las reacciones hepatotóxicas; la lesión hepática por el uso del anestésico halotano rara vez aparece en niños, al igual que la toxicidad por paracetamol es menos frecuente en lactantes que en adolescentes, mientras que la mayoría de los casos de hepatotoxicidad mortal asociada con valproato sódico se han registrado en niños. La administración excesiva o prolongada de paracetamol con fines terapéuticos, junto con la reducción de la ingesta de calorías o proteínas, puede producir hepatotoxicidad en niños. En este contexto, el metabolismo del paracetamol podría estar afectado por la disminución de la síntesis de metabolitos sulfatados y glucuronados, y de las reservas de glutatión. La inmadurez de las vías de metabolismo hepático de los fármacos puede impedir la degradación de un agente tóxico; en otras circunstancias, la misma inmadurez podría limitar la formación de metabolitos tóxicos. La hepatotoxicidad grave por valproato sódico a menudo se asocia con un trastorno mitocondrial hereditario subyacente (síndrome de Alper).

La hepatotoxicidad química puede ser predecible o idiosincrásica. La primera implica una gran incidencia de lesiones hepáticas en personas expuestas, dependiendo de la dosis. Es comprensible que sólo unos pocos medicamentos de uso clínico figuren en esta categoría. Estos agentes pueden lesionar el hepatocito de forma directa al alterar los lípidos de la membrana (peroxidación) o desnaturalizando las proteínas; entre ellos se incluyen el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno. La lesión indirecta puede deberse a interferencia con las vías metabólicas esenciales para la integridad celular o a distorsión de los constituyentes celulares por unión covalente de un metabolito reactivo; como ejemplos cabe citar la lesión hepática producida por paracetamol o por antimetabolitos como el metotrexato o la 6-mercaptopurina.

La **hepatotoxicidad idiosincrásica** es imprevisible y da cuenta de la mayoría de las reacciones adversas. Aunque se creía que las reacciones idiosincrásicas son independientes de la dosis, nuevos datos apuntan a que las dosis más elevadas de fármacos metabolizados en el hígado conllevan un riesgo mayor de hepatotoxicidad. Las reacciones idiosincrásicas frente a fármacos en algunos pacientes pueden reflejar la presencia de vías metabólicas aberrantes para esas sustancias, posiblemente en relación con polimorfismos genéticos, con producción de intermediarios tóxicos (la isoniazida y el valproato sódico pueden causar daño hepático por este mecanismo). La duración del uso del medicamento antes de que se produzca la lesión hepática es variable (de semanas a ≥1 año) y la respuesta a nuevas exposiciones puede estar retrasada.

Una reacción idiosincrásica también puede estar mediada inmunológicamente a consecuencia de una sensibilización previa (hipersensibilidad), cuyas manifestaciones extrahepáticas pueden ser fiebre, erupción cutánea, artralgia y eosinofilia. La duración de la exposición antes de la reacción suele ser de 1-4 semanas y la lesión se produce más rápido cuando hay una reexposición. En algunos estudios se indica que los óxidos de areno, generados por el metabolismo oxidativo (CYP) de los anticomiciales aromáticos (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina), pueden desencadenar la patogenia de algunas reacciones de hipersensibilidad. Los óxidos de areno, formados in vivo, pueden unirse a macromoléculas celulares y alterar así la función celular y, posiblemente, poner en marcha los mecanismos inmunológicos de lesión hepática.

Aunque se ha prestado mucha atención a la producción de metabolitos con reactividad química en la patogenia de la hepatotoxicidad, cada vez hay más evidencia de que el proceso es multifactorial, en especial por lo que hace al papel que desempeña el sistema inmunitario del huésped. La activación de células de Kupffer hepáticas no parenquimatosas y la infiltración por neutrófilos perpetúan la lesión tóxica por muchos medicamentos mediante liberación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, así como de citocinas. Las células estrelladas también pueden activarse, lo que puede causar fibrosis y cirrosis hepáticas.

El espectro anatomopatológico de la hepatopatía inducida por fármacos es muy amplio, rara vez específico, y puede recordar a otras enfermedades del hígado (tabla 390.2). Las hepatotoxinas predecibles, como el paracetamol, producen necrosis centrolobulillar de los hepatocitos. La esteatosis es una característica destacada de la toxicidad por tetraciclina (microvesicular) y por etanol (macrovesicular). Se puede observar una hepatitis colestásica asociada con la lesión producida por estolato de eritromicina y por clorpromazina. Es posible que la colestasis sin inflamación sea un efecto tóxico de los estrógenos y los esteroides anabolizantes. El consumo de anticonceptivos orales y de andrógenos también se ha asociado con la aparición de

Tabla 390.1 Remedios fitoterápicos, suplementos dietéticos y productos adelgazantes hepatotóxicos

REMEDIO	USOS POPULARES	FUENTE	COMPONENTE HEPATOTÓXICO	TIPO DE LESIÓN HEPÁTICA
Medicina fitoterápica ayurvédica	Múltiples	Múltiples	Incierto (puede contener contaminantes de metales pesados)	Hepatitis
Barakol	Ansiolítico	*Cassia siamea*	Incierto	Hepatitis o colestasis reversible
Cimicífuga	Síntomas menopáusicos	*Cimicifuga racemosa*	Incierto	Hepatitis (causalidad incierta)
Té de arbusto	Fiebre	*Senecio, Heliotropium, Crotalaria* spp.	Alcaloides pirrolizidínicos	SOS
Cáscara sagrada	Laxante	*Cascara sagrada*	Glucósido antraceno	Hepatitis colestásica
Hoja de chaparral (gobernadora, arbusto de la creosota)	Tonificante hepático ungüento para quemaduras, pérdida de peso	*Larrea tridenta*	Ácido nordihidroguayerético	Hepatitis aguda y crónica, IHF
Chaso/onshido	Pérdida de peso	—	*N*-nitro-fenfluramina	Hepatitis aguda, IHF
Medicinas chinas (tradicional)				
Jin bu huan	Somnífero, analgésico	*Lycopodium serratum*	Levo-tetrahidropalmitina	Hepatitis aguda o crónica o colestasis, esteatosis
Ma huang	Pérdida de peso	*Ephedra* spp.	Efedrina	Hepatitis grave, IHF
Shou-wu-pian	Antienvejecimiento, neuroprotección, laxante	Extracto de la raíz de *Polygonum multiflorum*	Antraquinona	Hepatitis aguda o colestasis
Syo-saiko-to	Múltiples	Raíz de *Scutellaria*	Diterpenoides	Necrosis hepatocelular, colestasis, esteatosis, granulomas
Consuelda	Té de hierbas	*Symphytum* spp.	Alcaloides pirrolizídinicos	SOS agudo, cirrosis
Camedrio	Pérdida de peso, fiebre	*Teucrium chamaedry, T. capitatum, T. polium*	Diterpenoides, epóxidos	Hepatitis aguda y crónica, IHF, lesión autoinmune
Celidonia mayor	Colelitiasis, SII	*Chelidonium majus*	Alcaloides isoquinolínicos	Hepatitis colestásica, fibrosis
Extracto de hoja de té verde	Múltiples	*Camellia sinensis*	Catequinas	Hepatitis (causalidad cuestionada)
Herbalife	Suplemento nutricional, pérdida de peso	—	Varios; efedra	Hepatitis grave, IHF
Hydroxycut	Pérdida de peso	*Camellia sinensis*, entre otros constituyentes	Incierto	Hepatitis aguda, IHF
Impila	Múltiples	*Callilepsis laureola*	Antracilato de potasio	Necrosis hepática
Kava	Ansiolítico	*Piper methysticum*	Kavalactona, pipermetistina	Hepatitis aguda, colestasis, IHF
Kombucha	Pérdida de peso	Alcaloide del liquen	Ácido úsnico	Hepatitis aguda
Limbrel (Flavocoxid)	Artrosis	Bioflavonoides vegetales	Baicalina, epicatequina	Lesión mixta aguda hepatocelular-colestásica
Lipokinetix	Pérdida de peso	Alcaloide del liquen	Ácido úsnico	Hepatitis aguda, ictericia, IHF
Muérdago	Asma, infertilidad	*Viscus album*	Incierto	Hepatitis (en combinación con escutelaria)
Aceite de clavo	Odontalgia	Varios alimentos, aceites	Eugenol	Necrosis zonal
Pennyroyal (aceite de menta poleo)	Abortivo	*Hedeoma pulegoides, Mentha pulegium*	Pulegón, monoterpenos	Necrosis hepatocelular grave
Próstata	Prostatismo	Múltiples	Incierto	Colestasis crónica
Sasafrás	Té de hierbas	*Sassafras albidum*	Safrol	CHC (en animales)
Senna	Laxante	*Cassia angustifolia*	Alcaloides sennósidos; antrona	Hepatitis aguda
Escutelaria	Ansiolítico	*Scutellaria*	Diterpenoides	Hepatitis
Valeriana	Sedante	*Valeriana officinalis*	Incierto	Elevación de las enzimas hepáticas

CHC, carcinoma hepatocelular; IHF, insuficiencia hepática fulminante; SOS, síndrome de obstrucción sinusoidal.

De Lewis JH: Liver disease caused by anesthetics, chemicals, toxins, and herbal preparations. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease,* ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 89.6).

Tabla 390.2 Patrones de la lesión hepática por fármacos	
ENFERMEDAD	**FÁRMACO**
Necrosis centrolobulillar	Paracetamol Tetracloruro de carbono Cocaína Éxtasis Hierro Halotano
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico Tetraciclina Tolueno Metotrexato
Hepatitis aguda	Isoniazida Fármacos anti-factor de necrosis tumoral Ácido valproico
Hipersensibilidad general	Sulfamidas Difenilhidantoína Minociclina
Fibrosis	Metotrexato
Colestasis	Clorpromazina Anilina Eritromicina Paraquat Estrógenos Sertralina
Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)	Irradiación más busulfán Arsénico Ciclofosfamida
Trombosis venosa portal y hepática	Estrógenos Andrógenos
Barro biliar	Ceftriaxona
Adenoma hepático o carcinoma hepatocelular	Anticonceptivos orales Esteroides anabólicos

tumores hepáticos benignos y malignos. Algunas reacciones idiosincrásicas a fármacos pueden producir patrones mixtos de lesión con colestasis difusa y necrosis celular. La hepatitis crónica se ha asociado con el uso de metildopa y nitrofurantoína.

Las manifestaciones clínicas pueden ser leves e inespecíficas, como fiebre y malestar. En casos de hipersensibilidad pueden destacar la fiebre, las erupciones cutáneas y las artralgias. En pacientes graves hospitalizados es posible que sea difícil diferenciar los signos y síntomas de toxicidad hepática por fármacos de los secundarios a la enfermedad subyacente. El diagnóstico diferencial debe incluir hepatitis víricas agudas y crónicas, enfermedad del tracto biliar, septicemia, hepatopatía isquémica e hipóxica, infiltración maligna y hepatopatía metabólica hereditaria.

Los datos de laboratorio en hepatopatías relacionadas con toxinas o fármacos son muy variables. La lesión hepatocitaria puede aumentar la actividad de las aminotransferasas plasmáticas y el nivel de bilirrubina, así como afectar a la función de síntesis como demuestra el descenso sérico de los factores de coagulación y de albúmina. Puede haber hiperamoniemia en la insuficiencia hepática o en la inhibición selectiva del ciclo de urea (valproato sódico). La detección selectiva toxicológica en muestras de sangre y orina puede contribuir a detectar el fármaco o la toxina a la que se ha expuesto el paciente. Puede ser necesaria la biopsia hepática percutánea para diferenciar entre lesión por fármacos y complicaciones de una enfermedad subyacente o una infección intercurrente. Se puede observar un síndrome de los conductos biliares evanescentes en un pequeño porcentaje de pacientes con LHIF idiosincrásica.

Puede haber una ligera elevación de la actividad sérica de aminotransferasas (por lo general <2-3 veces lo normal) durante el tratamiento con fármacos, sobre todo anticomiciales, capaces de inducir vías microsómicas para el metabolismo de los medicamentos. La biopsia hepática muestra proliferación del retículo endoplásmico liso, pero ninguna lesión hepática significativa. Las anomalías en las pruebas hepáticas a menudo se resuelven con la continuidad del tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la lesión hepática inducido por fármacos o toxinas es sobre todo de soporte. Debe evitarse el contacto con el agente causal. Los corticoides pueden estar indicados en la enfermedad inmunomediada. El tratamiento con *N*-acetilcisteína, estimulante de la síntesis de glutatión, es eficaz para prevenir o atenuar la hepatotoxicidad cuando se administra en las 16 horas siguientes a una sobredosis aguda de paracetamol y parece mejorar la supervivencia de pacientes con lesión hepática grave incluso hasta 36 horas después de la ingestión (v. cap. 77). La L-carnitina por vía intravenosa puede ser útil para tratar la hepatotoxicidad inducida por ácido valproico. Puede ser necesario realizar un trasplante hepático ortotópico para tratar la insuficiencia hepática inducida por fármacos o toxinas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de LHIF depende de su tipo y la gravedad. La lesión suele remitir por completo cuando se suprime el factor hepatotóxico. Sin embargo, la mortalidad por necrosis hepática submasiva con insuficiencia hepática fulminante supera el 50%. La hiperbilirrubinemia, la coagulopatía y la elevación de la creatinina sérica se asocian con un mayor riesgo de muerte o la necesidad de un trasplante hepático. Con el consumo continuado de ciertos medicamentos, como el metotrexato, los efectos de la hepatotoxicidad pueden avanzar de un modo insidioso hasta producir cirrosis, incluso con pruebas hepáticas normales o casi normales. Un tratamiento prolongado con andrógenos puede producir neoplasias. Rara vez se justifica volver a usar un fármaco del que se sospecha que ha causado daño hepático, ya que puede causar una necrosis hepática mortal.

PREVENCIÓN

La prevención de la lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo un reto. La monitorización de las pruebas bioquímicas hepáticas puede ser útil en algunos casos, pero tal vez sea difícil mantenerla para los agentes que se usan durante muchos años. Estas pruebas pueden ser fundamentales en los pacientes con una hepatopatía preexistente. En el caso de los fármacos con un potencial hepatotóxico especial, incluso aunque los episodios sean infrecuentes en los niños, como con el uso de la isoniazida, se debería aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el fármaco cuando aparezcan náuseas, vómitos, dolor abdominal y fatiga hasta que se descarte una lesión hepática. Los síntomas evidentes de hepatopatía, como la ictericia y la coluria, pueden aparecer cierto tiempo después de una lesión hepatocelular grave. La monitorización de los metabolitos tóxicos y la genotipificación pueden ser eficaces a la hora de prevenir una toxicidad grave con el uso de azatioprina. Los avances en la farmacogenómica, como el uso de chips génicos para detectar variantes de algunas de las enzimas del CYP, ofrecen la promesa de lograr un enfoque personalizado para prevenir la hepatotoxicidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **391**

Insuficiencia hepática aguda

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

La insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico secundario a necrosis masiva o a afectación funcional grave de los hepatocitos. Las funciones hepáticas de síntesis, excreción y desintoxicación están muy afectadas. En adultos, la encefalopatía hepática ha sido un rasgo diagnóstico esencial. Sin embargo, en pediatría, esta definición restrictiva puede ser problemática, porque en lactantes y niños puede ser difícil detectar la encefalopatía hepática precoz y algunos niños con insuficiencia hepática aguda puede que no desarrollen encefalopatía. La definición aceptada en los niños incluye pruebas bioquímicas de lesión hepática aguda (por lo general de una duración <8 semanas), ausencia de datos de hepatopatía crónica y coagulopatía de base hepática definida como un tiempo de protrombina (TP) >15 segundos o un índice normalizado internacional (INR) >1,5 no corregido por la vitamina K

en presencia de encefalopatía hepática clínica, o un TP >20 segundos o un INR >2 con independencia de la presencia de encefalopatía hepática clínica.

La insuficiencia hepática en el periodo perinatal puede asociarse con lesión hepática prenatal e incluso cirrosis. Como ejemplos cabe citar la hepatopatía aloinmune gestacional (HAG), la tirosinemia, la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) y algunos casos de infección vírica congénita (virus herpes simple [VHS]). La hepatopatía suele detectarse en el momento del nacimiento o pasados varios días de aparente bienestar. La enfermedad de Wilson fulminante y la hepatitis autoinmune fulminante también se producen en niños mayores antes asintomáticos, pero, por definición, con una hepatopatía preexistente. Otras formas de insuficiencia hepática aguda sobre crónica pueden producirse cuando un paciente con una hepatopatía subyacente, como atresia biliar, desarrolla una descompensación hepática después de una lesión hepática vírica o inducida por fármacos. En algunos casos de insuficiencia hepática, sobre todo en la forma idiopática de la insuficiencia hepática aguda, el comienzo de la encefalopatía comienza más tarde, de 8 a 28 semanas después del inicio de la ictericia.

ETIOLOGÍA

Infección

La insuficiencia hepática aguda puede ser una complicación de una **hepatitis vírica** (A, B, D y, raramente, E), del virus de Epstein Barr, del virus del herpes simple, adenovirus, enterovirus, gripe A, citomegalovirus, parvovirus B19, virus herpes humano-6, infección por varicela zóster, parechovirus y de otras enfermedades respiratorias. La tasa de insuficiencia hepática fulminante en personas jóvenes con infecciones combinadas de los virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis D (VHD) es anormalmente elevada. Las mutaciones en el prenúcleo y/o en la región promotora del ADN del VHB se han asociado con hepatitis grave y fulminante. El VHB también causa algunos casos de insuficiencia hepática fulminante en ausencia de marcadores serológicos de infección por VHB, pero con detección de ADN de VHB en el hígado. El virus de la hepatitis es una causa poco frecuente de insuficiencia hepática fulminante en Estados Unidos, pero puede afectar a mujeres embarazadas, en quienes la mortalidad asciende drásticamente hasta el 25%. Los pacientes con hepatitis C crónica están en riesgo si se sobreinfectan con virus de la hepatitis A.

Hepatitis autoinmune

La insuficiencia hepática aguda se debe a **hepatitis autoinmune** en alrededor del 5% de los casos. Los pacientes tienen un marcador autoinmunitario positivo (p. ej., anticuerpo antinuclear, anticuerpo antimúsculo liso, anticuerpo microsómico de hígado-riñón) y posiblemente una elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina G. Si se puede realizar una biopsia, la histología hepática suele mostrar una hepatitis de interfase y un infiltrado de células plasmáticas.

Enfermedades metabólicas

Entre las enfermedades metabólicas asociadas con insuficiencia hepática, se incluyen la enfermedad de Wilson, la esteatosis hepática aguda del embarazo, la galactosemia, la tirosinemia familiar, la intolerancia hereditaria a la fructosa, los defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos y las deficiencias del transporte de electrones mitocondrial, en particular los trastornos por depleción del ADN mitocondrial. Los pacientes con enfermedad de Wilson que presentan insuficiencia hepática aguda suelen tener concentraciones altas de bilirrubina, *bajas* de fosfatasa alcalina, bajas de ácido úrico, una concentración de aspartato aminotransferasa mayor que de alanina aminotransferasa y una anemia hemolítica Coombs-negativa.

Neoplasias

La insuficiencia hepática aguda puede producirse con neoplasias malignas como la leucemia, el linfoma y la **LHH familiar.** La insuficiencia hepática aguda es una característica común de la LHH causada por varios defectos génicos, infecciones por virus sobre todo del grupo herpes y otras afecciones, como trasplante de órganos y neoplasias malignas. La alteración de la función de los linfocitos citolíticos naturales y citotóxicos con una hemofagocitosis y sobreproducción de citocinas incontroladas es característica de las formas genéticas y adquiridas de LHH. Los pacientes con LHH presentan una combinación de fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, concentración muy alta de ferritina, actividad baja de células asesinas naturales y niveles altos de CD25 soluble; también pueden tener hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea o hepática (v. cap. 534).

Hepatopatía aloinmune gestacional

La HAG es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda neonatal. En este proceso aloinmune, los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G maternos se unen a antígenos hepáticos fetales y activan la cascada terminal del complemento, lo que causa lesión de los hepatocitos y el fallecimiento. Los lactantes con HAG presentan unas cifras bajas/normales de aminotransferasas desproporcionadas con su grado de insuficiencia hepática. Pueden tener una hipoglucemia significativa, ictericia, coagulopatía e hipoalbuminemia. La concentración de alfa-fetoproteína suele estar elevada, al igual que la de ferritina sérica.

Lesión hepática inducida por fármacos

Diversos fármacos y agentes químicos hepatotóxicos pueden causar lesión hepática inducida por fármacos e insuficiencia hepática aguda. En ocasiones puede producirse una lesión hepática predecible tras la exposición a tetracloruro de carbono y a la seta *Amanita phalloides* o por una sobredosis de paracetamol. Este último fármaco es la etiología identificable más frecuente de insuficiencia hepática en niños y adolescentes en varios países. Además de la ingestión aguda voluntaria de una dosis masiva, también puede producirse un error terapéutico causante de una lesión hepática grave en niños enfermos que reciban dosis de paracetamol superiores a las recomendaciones en función del peso durante muchos días. Estos pacientes pueden tener una reducción de las reservas de glutatión después de una enfermedad prolongada y de un periodo de mala nutrición. Puede haber lesión idiosincrásica por el uso de fármacos y drogas como el halotano, la isoniazida, el éxtasis y el valproato sódico. Los suplementos fitoterápicos y adelgazantes son causas adicionales de insuficiencia hepática (v. cap. 390).

Causas vasculares

La isquemia y la hipoxia debidas a la oclusión vascular hepática, la insuficiencia cardiaca grave, la cardiopatía congénita cianótica, o el shock circulatorio pueden provocar insuficiencia hepática.

Insuficiencia hepática aguda idiopática

La insuficiencia hepática aguda idiopática supone el 40-50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en la infancia. La enfermedad es esporádica y no suele asociarse a los factores de riesgo de las causas comunes de hepatitis vírica. Es probable que la etiología de estos casos sea heterogénea, incluidos virus no identificados o variantes, una activación inmunitaria excesiva y trastornos genéticos o metabólicos no diagnosticados. Cada vez se identifican más algunos niños que presentan una hepatitis aguda indeterminada o una insuficiencia hepática aguda y que muestran signos de activación inmunitaria, como una elevación marcada de la concentración de sIL-2R, pero que nunca cumplen los criterios diagnósticos de LHH.

Se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda recidivante con inicio en la lactancia debida a mutaciones del gen de la secuencia amplificada en el neuroblastoma *(NBAS).* Los episodios suelen precipitarse por la fiebre y se caracterizan por crisis de vómitos y letargo. Existe una elevación masiva de la concentración de aminotransferasas y coagulopatía. La biopsia hepática muestra una esteatosis microvesicular prominente. La mayoría de los pacientes se recuperan con normalización de la función hepática después del control de la fiebre y del mantenimiento del balance energético con la infusión de glucosa intravenosa. La función de la proteína NBAS sigue sin conocerse, pero parece intervenir en el transporte retrógrado entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia hepática suele mostrar una necrosis hepatocitaria masiva confluente o parcheada. La necrosis multilobulillar o en puente puede asociarse con colapso del entramado de reticulina del hígado. Puede haber regeneración hepatocitaria escasa o nula. Según la causa de la lesión puede observarse un patrón de necrosis segmentaria. La lesión centrolobulillar se asocia con hepatotoxicidad por paracetamol o con shock circulatorio. En ocasiones, el hallazgo histológico predominante es una grave disfunción de los hepatocitos más que necrosis celular (p. ej., se observa infiltrado graso microvesicular de los hepatocitos en el síndrome de Reye, los defectos de la β-oxidación y la toxicidad por tetraciclina).

PATOGENIA

Los mecanismos que causan insuficiencia hepática aguda son poco conocidos. Se ignora la razón por la cual solo cerca del 1-2% de los pacientes con hepatitis vírica sufre insuficiencia hepática. La destrucción masiva de los hepatocitos puede deberse tanto a un efecto citotóxico directo del virus como a una respuesta inmunitaria frente a los antígenos del virus. Un 33-50% de los pacientes con insuficiencia hepática provocada por VHB negativiza el antígeno plasmático de superficie de la hepatitis B en el plazo de pocos días tras la presentación y a menudo no tienen antígenos ni ADN del VHB detectables en plasma. Estos hallazgos sugieren una respuesta hiperinmune

frente al virus subyacente a la necrosis hepática masiva. En la lesión hepática producida por fármacos, como paracetamol e isoniazida, se forman metabolitos hepatotóxicos que se unen de forma covalente a elementos celulares macromoleculares; la insuficiencia hepática aguda puede ser secundaria al agotamiento de los sustratos intracelulares implicados en la desintoxicación, en concreto del glutatión. Sea cual sea la causa inicial de lesión hepatocitaria, son varios los factores que pueden contribuir a la patogenia de la insuficiencia hepática, como las alteraciones de la regeneración de los hepatocitos y de la perfusión del parénquima, endotoxemia y disminución de la función reticuloendotelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La insuficiencia hepática aguda puede ser el rasgo inicial de la hepatopatía o puede complicar una hepatopatía ya conocida (agudización de una insuficiencia hepática crónica). Los antecedentes de retraso del desarrollo y/o de disfunción neuromuscular pueden indicar un defecto subyacente mitocondrial o de la β-oxidación. Por lo general, un niño con insuficiencia hepática aguda antes estaba sano y a menudo no tiene factores de riesgo de padecer hepatopatía, como exposición a toxinas o hemoderivados. Suele haber ictericia progresiva, fetor hepático, fiebre, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Un signo ominoso es la rápida disminución del tamaño del hígado sin mejoría clínica. Pueden aparecer diátesis hemorrágica y ascitis.

Hay que observar atentamente al paciente en busca de encefalopatía hepática, que al principio se caracteriza por trastornos leves del nivel de consciencia o de la función motora. En los lactantes, los únicos síntomas pueden ser irritabilidad, falta de apetito y alteración del ritmo del sueño; en niños mayores se puede encontrar asterixis. Los pacientes a menudo están somnolientos, confusos o reaccionan de forma agresiva al despertarse y, por último, solo responden a los estímulos dolorosos. Puede haber una evolución rápida a grados más profundos de coma en los que aparecen respuestas de extensión y posturas de descerebración y descorticación. La respiración suele ser agitada al principio, pero puede producirse insuficiencia respiratoria en la fase IV del coma (tabla 391.1). La patogenia de la encefalopatía aguda se relaciona probablemente con el aumento de la concentración sérica de amoníaco, falsos neurotransmisores, aminas, aumento de la actividad del receptor de ácido γ-aminobutírico, o aumento de la concentración circulante de compuestos de tipo benzodiazepínico endógenos. La disminución del aclaramiento hepático de estas sustancias puede causar una disfunción marcada del sistema nervioso central. Los mecanismos responsables del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal en la insuficiencia hepática aguda (IHA) sugieren una lesión tanto citotóxica como vasogénica. Cada vez hay más evidencia de una respuesta inflamatoria (síntesis y liberación de factores inflamatorios a partir de la microglía y las células endoteliales activadas) que actúa en sinergia con la hiperamoniemia para causar un edema grave de los astrocitos y cerebral.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niveles séricos de bilirrubina directa e indirecta y de aminotransferasa pueden estar muy elevados. Las actividades de la aminotransferasa sérica no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden disminuir conforme el paciente empeora. La concentración sanguínea de amoníaco suele aumentar, pero puede producirse coma hepático en pacientes con un nivel normal de amoníaco. El TP y el INR siempre están prolongados, y a menudo no mejoran tras la administración parenteral de vitamina K. Puede haber hipoglucemia, sobre todo en lactantes. Asimismo, también puede aparecer hipopotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica o alcalosis respiratoria.

TRATAMIENTO

Algunos de los tratamientos específicos de las causas identificables de insuficiencia hepática aguda son la N-acetilcisteína (paracetamol), aciclovir (virus del herpes simple), penicilina (setas del género *Amanita*), análogos de nucleós(t)idos como entecavir (virus de la hepatitis B [VHB]) y prednisona (hepatitis autoinmune). La inmunosupresión con corticoides también debería considerarse en niños que presenten la forma indeterminada de insuficiencia hepática fulminante con activación inmunitaria para evitar la progresión a trasplante hepático o al fallecimiento. Sin embargo, varios ensayos controlados han mostrado un pronóstico peor en pacientes tratados con corticoides sin una base inmunitaria de la lesión hepática. El tratamiento de la HAG consiste en una combinación de exanguinotransfusión de doble volumen para eliminar los anticuerpos reactivos existentes, seguida inmediatamente de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dosis alta (1 g/kg) para bloquear la activación del complemento inducida por anticuerpos. El tratamiento de otros tipos de insuficiencia hepática fulminante es de soporte, ya que no se conoce ninguno que revierta la lesión del hepatocito o que favorezca la regeneración hepática.

Los lactantes o niños con insuficiencia hepática aguda deben ser atendidos en una institución con capacidad para efectuar un trasplante hepático en caso necesario y ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con control permanente de las funciones vitales. Puede ser necesaria la intubación endotraqueal para prevenir la aspiración, reducir el edema cerebral por hiperventilación y facilitar la limpieza pulmonar. En el coma avanzado, a menudo hacen falta ventilación mecánica y oxígeno suplementario. Se debe evitar el empleo de sedantes, a menos que sean necesarios en el paciente intubado, porque estos agentes pueden agravar o precipitar la encefalopatía. Los opiáceos pueden tolerarse mejor que las benzodiazepinas. El empleo profiláctico de inhibidores de la bomba de protones debe ser considerado por el elevado riesgo de hemorragia digestiva.

Debe evitarse la hipovolemia y ser tratada cautelosamente con infusiones de líquidos *isotónicos* y hemoderivados. La disfunción renal puede deberse a deshidratación, necrosis tubular aguda o insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorrenal). Hay que administrar soluciones intravenosas de electrólitos y glucosa para mantener la diuresis, corregir o prevenir la hipoglucemia y mantener una concentración normal de potasio en sangre. La hiponatremia es habitual y debe evitarse; suele deberse a dilución y no a depleción de sodio. Es posible que se requieran complementos parenterales de calcio, fósforo y magnesio. La hipofosfatemia, probablemente un reflejo de regeneración hepática, y la administración temprana de fósforo se asocian con un mejor pronóstico en la insuficiencia hepática aguda, mientras que la hiperfosfatemia predice un fracaso de la recuperación espontánea. La coagulopatía debe tratarse mediante administración parenteral de vitamina K. Se pueden utilizar plasma fresco congelado, crioprecipitado, plaquetas, factor VII activado o concentrados de complejo de protrombina para tratar una hemorragia clínicamente significativa, o se pueden administrar si es necesario realizar un procedimiento invasivo, como la colocación de una vía central o de un monitor intracraneal. La plasmaféresis permite corregir de forma temporal la diátesis hemorrágica sin producir sobrecarga de volumen. La hemofiltración continua es útil para tratar la sobrecarga de líquidos, la insuficiencia renal aguda y la hiperamoniemia.

Se debe hacer un seguimiento permanente del paciente por posibles infecciones, como sepsis, neumonía, peritonitis e infecciones del tracto urinario. Al menos el 50% de los enfermos presenta infecciones graves. Los agentes patógenos más frecuentes son microorganismos grampositivos *(Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis)*, pero también hay infecciones por gramnegativos y hongos.

Tabla 391.1 Fases de la encefalopatía hepática

	FASES			
	I	II	III	IV
Síntomas	Periodos de letargo, euforia, inversión del sueño diurno-nocturno; puede estar alerta	Somnolencia, conducta inapropiada, agitación, grandes cambios del estado de ánimo, desorientación	Estupor, pero despertable, confundido, habla incoherente	Coma IVa responde a estímulos dolorosos IVb sin respuesta
Signos	Trastornos al dibujar figuras y realizar tareas mentales	Asterixis, fetor hepático, incontinencia	Asterixis, hiperreflexia, reflejos extensores, rigidez	Arreflexia, sin asterixis, flacidez
Electroencefalograma	Normal	Ondas θ lentas generalizadas	Ondas trifásicas acusadamente anómalas	Enlentecimiento bilateral acusadamente anormal, ondas δ, silencio eléctrico cortical

La hemorragia digestiva, las infecciones, el estreñimiento, los sedantes, el desequilibrio electrolítico y la hipovolemia pueden desencadenar una encefalopatía, que hay que detectar y corregir. Inicialmente debe restringirse o suprimirse la ingestión de proteínas dependiendo del grado de encefalopatía. Si se desarrolla una encefalopatía o hiperamoniemia, se puede administrar lactulosa o rifamixina. La N-acetilcisteína no es eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática aguda no asociada con paracetamol.

El edema cerebral es una complicación extraordinariamente grave de la encefalopatía hepática que responde mal a medidas como la administración de corticoides y a la diuresis osmótica. Puede ser útil la monitorización de la presión intracraneal para prevenir el edema cerebral intenso, mantener la presión de perfusión cerebral y establecer la idoneidad de un paciente para trasplante hepático.

El soporte hepático temporal continúa siendo evaluado en pacientes con insuficiencia hepática como medida transitoria hasta el trasplante hepático o la regeneración del hígado. Los sistemas no biológicos, esencialmente una forma de diálisis hepática con un dializado que contenga albúmina, y los dispositivos de soporte hepático biológico que implican la perfusión de la sangre del paciente a través de un cartucho que contiene líneas celulares hepáticas o hepatocitos de cerdo pueden depurar algunas toxinas, mejorar las anomalías bioquímicas del suero y, en algunos casos, mejorar la función neurológica, pero ha habido pocos datos de mejora de la supervivencia y son pocos los niños que han sido tratados con este método.

El trasplante ortotópico de hígado puede salvar la vida de pacientes en fase avanzada (III, IV) de coma hepático. Los aloinjertos de tamaño reducido y el trasplante a partir de donantes vivos son avances importantes en el tratamiento de lactantes con insuficiencia hepática. El trasplante hepático parcial auxiliar, ortotópico o heterotópico, es útil en un pequeño número de niños y en algunos casos ha permitido que se regenere el hígado original y pueda suspenderse la inmunosupresión. El trasplante ortotópico de hígado no debe hacerse en pacientes con insuficiencia hepática y disfunción neuromuscular secundaria a un trastorno mitocondrial, ya que es probable que tras la operación persista un deterioro neurológico progresivo.

PRONÓSTICO

Los niños con insuficiencia hepática aguda evolucionan mejor que los adultos. La mejoría de la supervivencia puede atribuirse a los cuidados intensivos esmerados y al trasplante de hígado en los casos necesarios. El estudio prospectivo más extenso del Pediatric Acute Liver Failure Study Group evaluó a 709 niños a los 21 días: el 50,3% de los pacientes sobrevivieron únicamente con cuidados de soporte, el 36,2% sobrevivieron tras el trasplante hepático y el 13,4% fallecieron. Un sistema de puntuación basado en valores máximos de bilirrubina sérica total, el TP y la concentración de amoníaco plasmático predijo la supervivencia sin trasplante. El pronóstico varía mucho según la causa de insuficiencia y la fase de la encefalopatía hepática. La tasa de supervivencia con cuidados de soporte puede ser de hasta el 90% en la sobredosis de paracetamol y en la infección fulminante por el virus de la hepatitis A. Por el contrario, solo cabe esperar la recuperación espontánea en el 40% de los pacientes con insuficiencia hepática causada por la forma idiopática (indeterminada) de insuficiencia hepática aguda o por enfermedad de Wilson de comienzo agudo. El pronóstico de recuperación espontánea también es malo en pacientes con déficits mitocondriales, síndromes hemofagocíticos, enfermedad por herpes simple y reacciones farmacológicas idiosincrásicas. En pacientes que llegan a la fase IV de coma (v. tabla 391.1), el pronóstico es muy malo. La herniación del tronco del encéfalo es la causa de muerte más común. Las complicaciones graves como sepsis, hemorragia profusa o insuficiencia renal aumentan la mortalidad. El pronóstico es especialmente malo en pacientes con necrosis hepática e insuficiencia multiorgánica.

Una edad inferior a 1 año, encefalopatía de estadio 4, un INR >4, un TP >90 s, una concentración baja de factor V y la necesidad de diálisis antes del trasplante se han asociado con una mayor mortalidad. La concentración sérica de bilirrubina antes del trasplante o la elevación de las enzimas hepáticas no son predictivas de supervivencia después del trasplante. Una concentración plasmática de amoníaco superior a 200 µmol/l se asocia con un riesgo de mortalidad 5 veces superior. Los niños con insuficiencia hepática aguda tienen mayor probabilidad de fallecer mientras se hallan en la lista de espera en comparación con los que tienen otros diagnósticos que requieran trasplante hepático. Debido a la gravedad de su enfermedad, la supervivencia a los 6 meses después del trasplante de hígado es de alrededor del 75% para la insuficiencia hepática aguda, una cifra significativamente menor que la tasa del 90% o mayor que se logra en niños con hepatopatía crónica. Los pacientes que se recuperan de una insuficiencia hepática fulminante solamente con cuidados de sostén no suelen desarrollar cirrosis o hepatopatía crónica. La anemia aplásica se da en alrededor del 10% de los niños con la forma idiopática de insuficiencia hepática fulminante y suele ser mortal sin un trasplante de médula ósea. Los supervivientes a largo plazo presentan un CI y una capacidad visual espacial promedio, pero tienen deficiencias mayores que las esperadas de las habilidades motoras, la atención, la función ejecutiva y la calidad de vida relacionada con la salud.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 392

Enfermedades quísticas del hígado y las vías biliares

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

Las lesiones quísticas del hígado se pueden encontrar inicialmente en lactantes o durante la infancia. La fibrosis hepática puede producirse también como parte de un defecto del desarrollo asociado (tabla 392.1). La nefropatía quística suele asociarse y determina con frecuencia la presentación clínica y el pronóstico. La práctica totalidad de las proteínas codificadas por genes

Tabla 392.1 Síndromes asociados con fibrosis hepática congénita

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Nefropatía poliquística autosómica recesiva	Malformación de la placa ductal, síndrome de Caroli
Nefropatía poliquística autosómica dominante	Malformación de la placa ductal, síndrome de Caroli
Hepatopatía poliquística autosómica dominante	Raramente, insuficiencia cardiaca congestiva
Síndrome de Jeune	Distrofia torácica asfixiante, con displasia tubular renal quística, síndrome de Caroli
Síndrome de Joubert	Defectos del sistema nervioso central, malformaciones cardiacas
Síndrome COACH	Hipoplasia del vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma ocular y fibrosis hepática
Síndrome de Meckel-Gruber	Displasia renal quística, desarrollo anómalo de los conductos biliares con fibrosis, encefalocele posterior y polidactilia
Síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos tipo 1b	Deficiencia de fosfomanosa isomerasa 1, diarrea crónica, enteropatía perdedora de proteínas
Síndrome de Ivemark tipo 2	Displasia renal-hepática-pancreática autosómica recesiva
Nefronoptisis tipo 3	Degeneración tapetorretiniana
Síndrome de Bardet-Biedl	Degeneración retiniana, obesidad, deformidades de las extremidades, hipogonadismo
Síndrome oral-facial-digital tipo 1	Hendiduras orales, hamartomas o quistes de la lengua, anomalías digitales, quistes pancreáticos
Síndromes diversos	Linfangiectasia intestinal, enterocolitis quística, síndrome de costilla corta (Beemer-Langer), osteocondrodisplasia

De Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: *Liver disease in children,* ed 3, New York, 2014, Cambridge University Press, p. 713.

mutados en las enfermedades quísticas combinadas del hígado y del riñón se localizan, al menos parcialmente, en los cilios primarios de las células tubulares renales y en los colangiocitos.

Un quiste hepático solitario congénito (no parasitario) puede producirse en la infancia y en ocasiones se identifica en la ecografía prenatal. Puede haber distensión y dolor abdominales y es posible palpar una masa mal definida en el hipocondrio derecho. Lo mejor es no tratar estas lesiones benignas a menos que compriman la estructuras adyacentes o que se produzca una complicación, como una hemorragia intraquística. El tratamiento quirúrgico suele reservarse para los pacientes sintomáticos y los quistes que presentan un crecimiento progresivo.

QUISTES DEL COLÉDOCO

Se trata de dilataciones congénitas del conducto colédoco que pueden causar obstrucción biliar progresiva y cirrosis biliar. Los tipos más frecuentes son los quistes cilíndricos (fusiformes) y esféricos (saculares) de los conductos extrahepáticos (v. tabla 392.1). Los quistes del colédoco se clasifican según el método de Todani (fig. 392.1). Los quistes del colédoco de tipo I son la variante más frecuente y consisten en una dilatación sacular o fusiforme del conducto colédoco. Los de tipo II son divertículos congénitos que protruyen desde el conducto colédoco. Los de tipo III o coledococeles consisten en una herniación del segmento intraduodenal del conducto colédoco en el duodeno. En los de tipo IVa, o **enfermedad de Caroli,** hay múltiples quistes intra y extrahepáticos. Los de tipo IVb solo afectan a conductos extrahepáticos. Los quistes hepáticos solitarios (tipo V) son muy raros.

La etiopatogenia de los quistes de colédoco sigue siendo incierta. En algunas publicaciones se ha sugerido que la unión de los conductos colédoco y pancreático antes de su entrada en el esfínter de Oddi permitiría el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el conducto colédoco, lo que causa inflamación, debilitamiento localizado y dilatación del conducto. También se ha propuesto que un segmento estenótico congénito del árbol biliar es el causante de la elevación de la presión intraluminal y de la dilatación biliar proximal. Otras posibilidades son que los quistes de colédoco sean malformaciones del conducto homónimo o que ocurran como parte del cuadro de una enfermedad infecciosa, incluida la hepatitis neonatal y la atresia biliar.

Alrededor del 75% de los casos se producen durante la infancia. El lactante suele presentarse con ictericia colestásica; si la obstrucción biliar no se alivia puede producirse un desarrollo rápido de disfunción hepática grave, con ascitis y coagulopatía. Rara vez se palpa una masa abdominal. En niños mayores se encuentra la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa en menos del 33% de los pacientes. Puede haber síntomas de colangitis aguda (fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y leucocitosis). Se diagnostica mediante ecografía; con esta técnica se han detectado quistes en el periodo prenatal. La colangiografía con resonancia magnética es útil para la evaluación preoperatoria de la anatomía de los quistes de colédoco.

Los quistes del colédoco pueden evolucionar a un colangiocarcinoma, por lo que el tratamiento de elección es la escisión primaria del quiste y una coledocoyeyunostomía en Y de Roux. La evolución postoperatoria puede complicarse con colangitis recidivante o estenosis del punto de anastomosis. Se requiere un seguimiento a largo plazo para garantizar que no aparece una neoplasia maligna.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva

La nefropatía poliquística autosómica recesiva (NPAR) se presenta predominantemente en la infancia (v. cap. 541.2). El aumento de tamaño en ambos riñones está causado por una dilatación generalizada de los túbulos colectores. El trastorno se asocia invariablemente con fibrosis hepática congénita (FHC) y diversos grados de ectasia de los conductos biliares, que se describen con detalle más adelante.

El gen de la nefropatía y hepatopatía poliquística *(PKHD1),* mutado en la NPAR, codifica una proteína denominada fibroquistina/poliductina, que se localiza en los cilios del dominio apical de las células colectoras renales y de los colangiocitos. El defecto primario en la NPAR puede ser una disfunción ciliar relacionada con la anomalía de esta proteína. La fibroquistina/poliductina parece desempeñar un papel en la regulación de la adhesión, repulsión y proliferación celular y/o la regulación y el mantenimiento de los túbulos colectores renales y los conductos biliares, pero se desconoce su papel exacto en el epitelio normal y en el quístico. La hepatopatía y la nefropatía son independientes y su gravedad es variable; no se explican por el tipo de mutación *PKHD1.* La variabilidad fenotípica entre los hermanos afectados

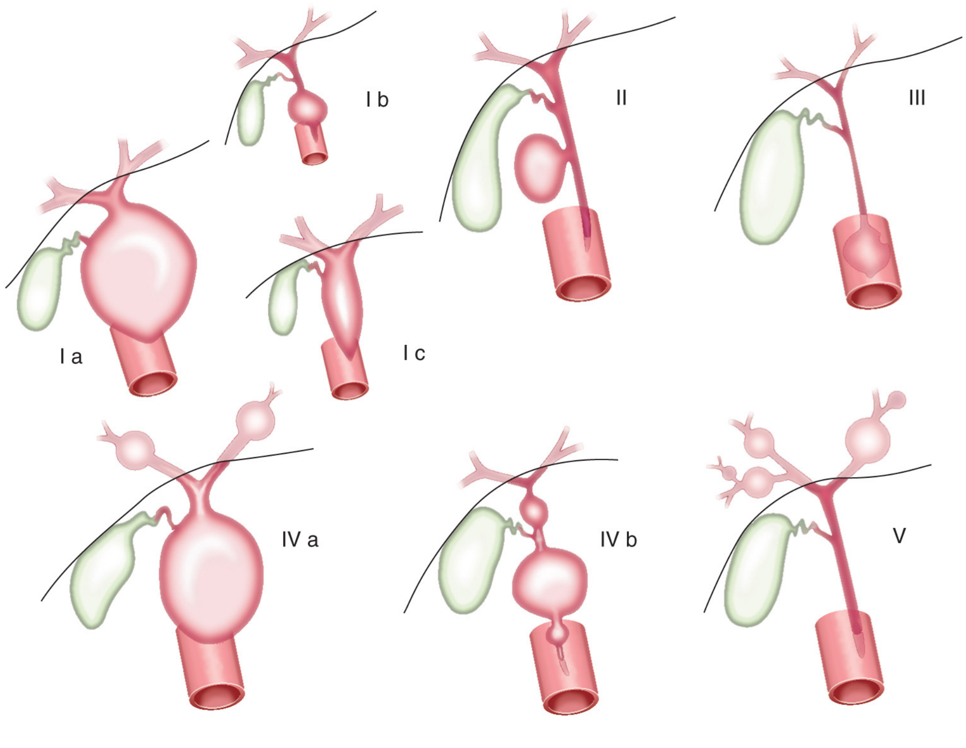

Fig. 392.1 **Clasificación de Todani et al de los quistes del colédoco.** Ia, tipo común; Ib, dilatación segmentaria; Ic, dilatación difusa; II, divertículo; III, coledococele; IVa, quistes múltiples (intra y extrahepáticos); IVb, quistes múltiples (extrahepáticos); V, dilataciones únicas o múltiples de los conductos intrahepáticos (enfermedad de Caroli). *(De Savader SJ, Benenati JF, Venbrux AC, et al. Choledochal cysts: Classification and cholangiographic appearance.* AJR Am J Roentgenol *1991;156:327–31.)*

sugiere la importancia de genes modificadores, así como posiblemente factores ambientales.

En la NPAR los quistes se originan de expansiones ectásicas de los túbulos colectores y de los conductos biliares, que permanecen en continuidad con sus estructuras de origen. La NPAR suele presentarse al comienzo de la vida, a menudo poco después del nacimiento, y por lo general es más grave que la nefropatía poliquística autosómica dominante (NPAD). La ecografía fetal puede visualizar riñones ecogénicos de gran tamaño, descritos también como brillantes, con líquido amniótico escaso o ausente (oligohidramnios). Sin embargo, en muchos casos las características de la NPAR no se visualizan en la ecografía hasta el tercer trimestre o hasta después del parto.

Los pacientes con NPAR pueden morir en el periodo perinatal por insuficiencia renal o disgenesia pulmonar. Los riñones suelen estar muy aumentados de tamaño y ser disfuncionales. La insuficiencia respiratoria se produce por compresión torácica debida al gran engrosamiento de los riñones, a retención de líquidos o a hipoplasia pulmonar concomitante. Los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en una familia tienden a reproducirse conforme a un prototipo, pero hay cierta variabilidad en la gravedad del cuadro y su momento de presentación en la misma familia. En los pacientes que sobreviven a la etapa de lactancia debido a que tienen un genotipo renal más leve, la hepatopatía puede ser un componente destacado del trastorno. La hepatopatía en la NPAR se relaciona con una malformación congénita del hígado, con grados variables de fibrosis periportal, hiperplasia de conductos biliares, ectasia y disgenesia biliar. Los síntomas iniciales se relacionan con el hígado en el 26% de los pacientes. Esto se puede manifestar clínicamente como una dilatación quística variable del árbol biliar intrahepático con fibrosis hepática congénita. La fibrosis hepática congénita y la enfermedad de Caroli probablemente se deben a una anomalía de la remodelación de la placa ductal embrionaria del hígado. La **malformación de la placa ductal** se refiere a la persistencia de un exceso de estructuras embrionarias de los conductos biliares en los tractos portales. Los pacientes con NPAR que presentan colangitis recidivantes o complicaciones de la hipertensión portal pueden requerir un trasplante combinado de hígado y riñón.

Dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad/síndrome de Caroli)

En la enfermedad de Caroli, existe una ectasia aislada o una dilatación segmentaria no obstructiva de los conductos intrahepáticos de mayor calibre. El síndrome de Caroli es la variante más frecuente, en la que las malformaciones de los conductos biliares de pequeño calibre se asocian con fibrosis hepática congénita. Una dilatación sacular congénita puede afectar a varios segmentos de los conductos biliares intrahepáticos; los conductos dilatados están tapizados por epitelio cúbico y se continúan con el sistema principal de conductos, que suele ser normal. Los quistes del colédoco también se han asociado con la enfermedad de Caroli. La dilatación de los conductos biliares produce estancamiento de la bilis y formación de barro biliar y cálculos intraductales. Hay una notable predisposición a la colangitis ascendente, que puede agravarse por la formación de cálculos en el interior de los conductos biliares patológicos.

Los pacientes afectados suelen tener síntomas de colangitis aguda en la infancia o como adultos jóvenes. Aparece fiebre, dolor abdominal, ictericia leve y prurito, además de palparse un hígado ligeramente aumentado de tamaño y doloroso. Durante los episodios de infección aguda se puede observar elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina, del nivel de bilirrubina directa y leucocitosis. En pacientes con enfermedad de Caroli las características clínicas pueden deberse a una combinación de episodios recidivantes de colangitis, que reflejan las anomalías de los conductos intrahepáticos, con hemorragia por hipertensión portal causada por fibrosis hepática. La ecografía muestra los conductos intrahepáticos dilatados, pero el diagnóstico definitivo y la extensión de la enfermedad deben precisarse mediante colangiografía transhepática percutánea, endoscópica o por resonancia magnética.

La colangitis y la sepsis se deberían tratar con los antibióticos adecuados. Los cálculos pueden requerir cirugía. La hepatectomía parcial puede ser curativa en casos raros en que la enfermedad quística está confinada a un solo lóbulo. El pronóstico es reservado, en gran parte por la dificultad para controlar la colangitis y la litiasis biliar, y por el riesgo significativo de que se desarrolle colangiocarcinoma.

Fibrosis hepática congénita

La FHC suele asociarse con la NPAR y se caracteriza en términos anatomopatológicos por fibrosis difusa periportal y perilobulillar de bandas anchas, que contienen estructuras similares a conductos biliares distorsionados y que a menudo comprimen o incorporan venas centrales o sublobulillares (v. tabla 392.1). Se aprecian islotes de parénquima hepático con una forma irregular que contienen hepatocitos de aspecto normal. Se ha establecido una asociación entre la enfermedad de Caroli y los quistes de colédoco. La mayoría de los pacientes tiene nefropatía, sobre todo una NPAR, y rara vez nefronoptisis. También hay FHC como parte del síndrome COACH (hipoplasia del vérmix *c*erebeloso, *o*ligofrenia, *a*taxia congénita, *c*oloboma y fibrosis *h*epática). Se ha descrito FHC en niños con un trastorno congénito de la glucosilación causado por mutaciones del gen codificador de la fosfomanosa isomerasa (v. cap. 105.6).

Se han definido varias formas clínicas de fibrosis hepática congénita: hipertensiva portal (la más frecuente), colangítica, mixta y latente. El comienzo del trastorno suele ser en la infancia, con hepatoesplenomegalia o hemorragia secundaria a hipertensión portal. Un estudio reciente ha observado que la esplenomegalia, como marcador de hipertensión portal, es de aparición precoz y se encontró en el 60% de los niños menores de 5 años.

Puede haber colangitis, ya que estos pacientes presentan alteraciones de las vías biliares incluso sin enfermedad de Caroli. La función hepatocelular suele estar bien conservada. Los niveles de aminotransferasas y bilirrubina suelen ser normales en ausencia de colangitis y coledocolitiasis; la actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede estar ligeramente elevada. El nivel sérico de albúmina y el tiempo de protrombina son normales. La biopsia hepática raramente es necesaria para establecer el diagnóstico, en especial en los pacientes con nefropatía evidente.

El tratamiento de este trastorno se debe enfocar al control de la hemorragia causada por varices esofágicas y el tratamiento antibiótico enérgico de la colangitis. Los ocasionales episodios de hemorragia leve pueden tratarse con escleroterapia endoscópica o ligadura con banda elástica de las varices. Tras hemorragias más graves, la anastomosis portocava puede aliviar la hipertensión portal. El pronóstico puede mejorar mucho mediante una intervención de derivación, pero la supervivencia en algunos pacientes puede verse limitada por la insuficiencia renal.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La NPAD (v. cap. 541.3) es la nefropatía quística hereditaria más frecuente y afecta a 1/1.000 nacidos vivos. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes renales, engrosamiento de estos y una serie de manifestaciones extrarrenales. La expresión clínica de la enfermedad tiene un alto grado de variabilidad intra- e interfamiliar.

La NPAD está causada por la mutación en uno de dos genes, *PKD1* o *PKD2,* que suponen el 85-90% y el 10-15% de los casos, respectivamente. Las proteínas codificadas por estos genes, poliquistina 1 y poliquistina 2, se expresan en las células de los túbulos renales y en los colangiocitos. La poliquistina 1 funciona como mecanosensor en los cilios, detectando el movimiento del líquido a través de los túbulos y transmitiendo la señal a través de la poliquistina 2, que actúa como canal del calcio.

Los quistes dilatados, no comunicantes, son los observados con mayor frecuencia. La NPAD raramente se asocia con otras lesiones hepáticas, como malformación de la placa ductal, fibrosis hepática congénita y microhamartomas biliares (los denominados complejos de von Meyenburg). Alrededor del 50% de los pacientes con insuficiencia renal tiene quistes hepáticos demostrables que derivan del tracto biliar, pero sin continuidad con él. Los quistes hepáticos aumentan con la edad. En un estudio, la prevalencia de los quistes hepáticos en los pacientes de 15-24 años era del 58%. El origen de los quistes hepáticos parece estar influido por los estrógenos. Aunque la frecuencia de aparición de quistes es similar en ambos sexos, el desarrollo de grandes quistes hepáticos es en gran parte una complicación propia de mujeres. Los quistes hepáticos a menudo son asintomáticos, pero pueden causar dolor y, en ocasiones, complicarse con hemorragia, infección, ictericia por compresión de los conductos biliares, hipertensión portal con varices hemorrágicas u obstrucción del flujo venoso de salida por compresión mecánica de las venas hepáticas, lo que da lugar a hepatomegalia dolorosa y ascitis exudativa. Puede producirse un colangiocarcinoma. Los aneurismas de arterias cerebrales asociados con la enfermedad pueden causar hemorragia subaracnoidea.

Algunos pacientes con hepatopatía poliquística muy sintomática y anatomía patológica favorable pueden beneficiarse de la resección o fenestración del hígado. Puede ser necesario tener que realizar un trasplante combinado de hígado y riñón. Existen numerosos datos sobre el papel del monofosfato cíclico de adenosina en la proliferación epitelial y la secreción de fluidos en la enfermedad quística hepática y renal experimental. Varios ensayos clínicos en adultos han demostrado que los análogos de la somatostatina pueden detener la expansión del quiste hepático al bloquear la generación de monofosfato cíclico de adenosina inducido por secretina y la secreción de fluidos por los colangiocitos.

HEPATOPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La hepatopatía poliquística autosómica dominante es una entidad clínica y genética distinta en la que se desarrollan múltiples quistes y no se asocian con nefropatía quística. Los quistes hepáticos surgen del tracto biliar, pero no se continúan con él. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones, y los quistes suelen aumentar de tamaño durante el embarazo. Los quistes rara vez se identifican en niños. Las complicaciones quísticas se relacionan con los efectos de compresión local, infección, hemorragia o rotura. Los genes asociados con la hepatopatía poliquística autosómica dominante son *PRKCSH* y *SEC63,* que codifican la hepatoquistina y Sec63, respectivamente. La hepatoquistina es un sustrato adK-H de proteína cinasa C, que interviene en el plegamiento y maduración apropiados de las glucoproteínas. Se ha localizado en el retículo endoplásmico. El gen *SEC63* codifica la proteína SEC63P, que es un componente de la maquinaria de translocación de proteínas en el retículo endoplásmico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 393.1	Afecciones asociadas a hidropesía de la vesícula biliar
Colelitiasis	
Colecistitis	
Enfermedad de Kawasaki	
Faringitis estreptocócica	
Infección estafilocócica	
Leptospirosis	
Ascariasis	
Oxiuros	
Crisis drepanocítica	
Fiebre tifoidea	
Talasemia	
Nutrición parenteral total	
Ayuno prolongado	
Hepatitis vírica	
Sepsis	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Adenitis mesentérica	
Enterocolitis necrotizante	

Capítulo 393

Enfermedades de la vesícula biliar

Frederick J. Suchy y Amy G. Feldman

La incidencia de patologías de la vesícula biliar, sobre todo colelitiasis y discinesia biliar, ha aumentado en la infancia y se ha asociado con un aumento del número de colecistectomías.

MALFORMACIONES

La ausencia congénita de vesícula biliar afecta a alrededor del 0,1% de la población. La hipoplasia o carencia de vesícula biliar puede asociarse con atresia biliar extrahepática o fibrosis quística. La duplicación de la vesícula biliar es rara. La ectopia de la vesícula puede producirse con una situación de esta en posición transversa, intrahepática, izquierda o posterior. La vesícula biliar multitabicada, que se caracteriza por la presencia de múltiples tabiques que dividen su luz, es otra anomalía congénita infrecuente de este órgano.

HIDROPESÍA AGUDA

En la tabla 393.1 se enumeran las condiciones asociadas con hidropesía de la vesícula biliar.

En lactantes y niños puede producirse una distensión aguda de la vesícula biliar no litiásica y no inflamatoria. Se define por la ausencia de cálculos, infección bacteriana o anomalías congénitas del sistema biliar. El trastorno puede presentarse en infecciones agudas y en la enfermedad de Kawasaki, aunque a menudo no se logra identificar la causa. La hidropesía de la vesícula biliar también puede aparecer en pacientes con nutrición parenteral prolongada, presumiblemente por ectasia de la vesícula durante el periodo de ayuno. Este trastorno se diferencia de la colecistitis alitiásica por la ausencia de un proceso inflamatorio significativo y por el pronóstico, que suele ser benigno.

Los pacientes suelen tener dolor en el hipocondrio derecho, con una masa palpable. Puede haber fiebre, vómitos e ictericia, que suelen asociarse con enfermedad sistémica como infección por estreptococos. La ecografía muestra una vesícula muy distendida, sin aumento de la densidad ecogénica ni dilatación del árbol biliar. La hidropesía aguda suele tratarse de modo conservador con atención en los cuidados de soporte y en el tratamiento de la enfermedad intercurrente; rara vez se requiere la colecistotomía y el drenaje. La resolución espontánea y la normalización de la función de la vesícula suelen producirse tras un periodo de varias semanas. En caso de requerirse la laparotomía se encuentra una vesícula grande, edematosa, que contiene bilis blanca, amarilla o verde. En ocasiones se observa obstrucción del conducto biliar por adenopatías mesentéricas. En caso de vesícula gangrenosa está indicada la colecistectomía. El examen anatomopatológico de las paredes de la vesícula muestra edema e inflamación leve. Los cultivos de bilis suelen ser estériles.

COLECISTITIS Y COLELITIASIS

La colecistitis alitiásica aguda, que suele ser de origen infeccioso, es infrecuente en niños. Los agentes patógenos suelen ser estreptococos (grupos A y B), microorganismos gramnegativos, sobre todo *Salmonella* y *Leptospira interrogans,* así como por varias infecciones víricas (hepatitis A, virus de Epstein-Barr [VEB] y citomegalovirus). Puede encontrarse una infestación parasitaria por *Ascaris* o *Giardia lamblia.* La colecistitis alitiásica puede asociarse a un traumatismo abdominal o quemaduras, o a una enfermedad sistémica grave, como leucemia, hepatopatía terminal y vasculitis sistémica.

Las características clínicas consisten en dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, fiebre e ictericia. En el hipocondrio derecho hay defensa y dolor. La ecografía muestra una vesícula dilatada y con paredes gruesas, sin cálculos. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica y el nivel de bilirrubina directa están elevados. La leucocitosis es habitual.

Los pacientes pueden recuperarse con tratamiento de la infección sistémica y biliar. Dado que la vesícula biliar puede volverse gangrenosa, es útil la ecografía diaria en la monitorización de la distensión de la vesícula biliar y del grosor de la pared. La colecistectomía es necesaria en pacientes que no consiguen mejorar con el tratamiento conservador. La colecistostomía-drenaje es un planteamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

La colelitiasis es relativamente rara en niños por lo demás sanos y es más habitual en pacientes con diversas condiciones predisponentes (tabla 393.2). En raras ocasiones, se detectan cálculos de la vesícula biliar mediante ecografía en el feto, pero suelen ser asintomáticos y se resuelven de forma espontánea durante el primer año de vida. En un estudio ecográfico de 1.570 niños (6-19 años) la prevalencia global de litiasis de la vesícula biliar fue del 0,13% (0,27% en niñas). En publicaciones más antiguas, se observó de forma constante que más del 70% de los cálculos biliares eran de tipo pigmentario, un 15-20% eran cálculos de colesterol y el resto estaban compuestos de una mezcla de colesterol, matriz orgánica y bilirrubinato de calcio. Los cálculos de pigmento negro, compuestos sobre todo de bilirrubinato de calcio y de matriz glucoproteica, son una complicación frecuente de las anemias hemolíticas crónicas. Sin embargo, debido a la obesidad, los cálculos de colesterol predominan en la infancia, mientras que el número de pacientes con cálculos biliares asociados a anemia hemolítica ha permanecido estable.

Los cálculos de pigmento pardo se forman sobre todo en lactantes como consecuencia de infección del tracto biliar. La bilirrubina no conjugada es el componente predominante, formado por una elevada actividad β-glucuronidasa de la bilis infectada. Los cálculos de colesterol están compuestos puramente de colesterol o contienen más del 50% de colesterol junto con una matriz glucoproteica de mucina y bilirrubinato de calcio. También se han descrito en niños cálculos de carbonato de calcio.

Los pacientes con enfermedad hemolítica (incluida la anemia drepanocítica, talasemias y enzimopatías de los eritrocitos) y enfermedad de Wilson tienen mayor riesgo de colelitiasis por pigmento negro. En la anemia drepanocítica pueden formarse cálculos pigmentarios antes de los 4 años de

Tabla 393.2	Afecciones asociadas a colelitiasis
Enfermedad hemolítica crónica (anemia drepanocítica, esferocitosis, talasemia, enfermedad de Gilbert)	
Resección o enfermedad del íleon	
Fibrosis quística	
Cirrosis	
Colestasis	
Enfermedad de Crohn	
Obesidad	
Resistencia a la insulina	
Nutrición parenteral prolongada	
Prematuridad con complicaciones médicas o quirúrgicas	
Ayuno prolongado o rápida disminución de peso	
Tratamiento de cáncer infantil	
Cirugía abdominal	
Embarazo	
Sepsis	
Colestasis intrahepática familiar progresiva genética *(ABCB4, ABCG5/G8)*	
Cefalosporinas	

edad y se han detectado en el 17-33% de pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años. La variación genética en el promotor de uridina difosfato-glucuronil-transferasa 1A1 (los genotipos [TA]7/[TA]7 y [TA]7/[TA]8) subyace en el **síndrome de Gilbert,** una forma crónica relativamente común de hiperbilirrubinemia no conjugada, y es un factor de riesgo de formación de cálculos pigmentarios en la drepanocitosis.

La cirrosis y la colestasis crónica también aumentan el riesgo de cálculos biliares pigmentarios. Los lactantes prematuros con drepanocitosis pueden tener también cálculos biliares; su tratamiento suele resultar complicado debido a factores como resección intestinal, enterocolitis necrosante, nutrición parenteral prolongada sin alimentación enteral, colestasis, transfusiones de sangre frecuentes y uso de diuréticos. La colelitiasis en niños prematuros con frecuencia es asintomática y se podría resolver de forma espontánea. Se han encontrado cálculos de pigmento pardo en lactantes con ictericia obstructiva e infección de los conductos biliares intra- y extrahepáticos. Estos cálculos suelen ser radiotransparentes debido a su menor contenido en fosfato y carbonato de calcio y a una mayor cantidad de colesterol que en los cálculos de pigmento negro. El déficit de MDR3 causado por mutaciones *ABCB4* es un síndrome colestásico relacionado con la alteración de la excreción de fosfolípidos biliares. Se asocia con colelitiasis sintomática y recurrente. Los pacientes pueden presentar litiasis intrahepática, barro biliar o microlitiasis en el árbol biliar.

La obesidad desempeña un papel cada vez más importante como factor de riesgo de colelitiasis por colesterol en niños, especialmente en niñas adolescentes. Los cálculos de colesterol también se encuentran en niños con trastornos de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, incluidos pacientes con enfermedad ileal y malabsorción de ácidos biliares, como los sometidos a resección ileal, pacientes con enfermedad de Crohn y fibrosis quística. En estos enfermos también puede haber cálculos pigmentarios.

La formación de cálculos de colesterol se debe a un exceso de colesterol relacionado con la capacidad de transporte de este por las micelas de la bilis. La sobresaturación de la bilis con colesterol, que conduce a la formación de cristales y cálculos, podría deberse a la disminución de la concentración de ácidos biliares o al aumento de la concentración de colesterol en la bilis. Otros factores desencadenantes que pueden ser importantes en la formación de litiasis son la estasis de la vesícula biliar o la presencia en la bilis de mucoproteínas anómalas o pigmentos biliares que podrían servir de matriz para la cristalización del colesterol.

El empleo prolongado de ceftriaxona (una cefalosporina de tercera generación) en dosis altas se ha asociado con la formación de precipitados de sal de calcio-ceftriaxona *(seudolitiasis biliar)* en la vesícula biliar. El barro biliar o la colelitiasis pueden detectarse en más del 40% de los niños tratados con ceftriaxona durante al menos 10 días. En casos infrecuentes los niños se vuelven ictéricos y tienen dolor abdominal; los precipitados suelen resolverse espontáneamente varios meses después de la suspensión del medicamento.

La colecistitis aguda o crónica a menudo se asocia con colelitiasis. La forma aguda puede precipitarse por la impactación de un cálculo en el conducto cístico. La proliferación de bacterias en el interior de la luz vesicular obstruida puede contribuir al proceso y causar sepsis biliar. La colecistitis calculosa crónica es más frecuente. Puede desarrollarse de forma insidiosa o seguir a varios episodios de colecistitis aguda. El epitelio de la vesícula biliar suele presentar ulceraciones y cicatrices.

Más del 50% de los pacientes con cálculos biliares presentan síntomas y el 18% sufren complicaciones como primer signo de la existencia de colelitiasis, como pancreatitis, coledocolitiasis o colecistitis aguda por litiasis. La característica clínica fundamental de la colelitiasis es el dolor abdominal recurrente, que a menudo es cólico y localizado en el hipocondrio derecho. Los niños mayores pueden tener intolerancia a los alimentos grasos; la colecistitis aguda se caracteriza por fiebre, dolor en el hipocondrio derecho y a menudo masa palpable. La ictericia es más frecuente en niños que en adultos. El dolor puede irradiarse a la región subescapular derecha. Una radiografía abdominal simple puede revelar la presencia de cálculos opacos, pero los cálculos radiotransparentes no se ven; por tanto, la ecografía es el método de elección para detectar los cálculos. La gammagrafía hepatobiliar es un complemento útil para demostrar la colecistitis cuando no se visualiza la vesícula biliar.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar una elevación de la concentración de las aminotransferasas, leucocitosis y una hiperbilirrubinemia leve. Unas elevaciones marcadas de la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina o la GGT obligan a realizar una evaluación precoz de una coledocolitiasis.

Los pacientes con colecistitis y fiebre persistente o sospecha de obstrucción deberían hospitalizarse y se les debería administrar antibióticos. La colecistectomía es curativa. La colecistectomía laparoscópica se efectúa de rutina en lactantes y niños sintomáticos con colelitiasis. Los cálculos del conducto colédoco son inusuales en niños, están presentes en el 2-6% de las colelitiasis y a menudo se asocian con ictericia obstructiva y pancreatitis. Sin embargo, se debe realizar una colangiografía quirúrgica en el momento de la cirugía para detectar cálculos no sospechados del conducto colédoco. La colangiografía endoscópica retrógrada con extracción de los cálculos del conducto colédoco es una opción antes de la colecistectomía laparoscópica en los niños mayores y adolescentes.

Los pacientes asintomáticos con colelitiasis plantean un problema terapéutico más difícil. Los estudios en adultos indican un intervalo de tiempo de más de una década entre la formación inicial de un cálculo biliar y el desarrollo de los síntomas. Se ha descrito la resolución espontánea de la colelitiasis en lactantes y en niños. Sin embargo, si se difiere la cirugía en cualquier paciente, se debe aconsejar a los padres sobre los signos y síntomas compatibles con colecistitis u obstrucción del conducto colédoco por un cálculo biliar. En los pacientes con hemólisis crónica o enfermedad ileal puede efectuarse la colecistectomía al mismo tiempo que otro procedimiento quirúrgico. Dado que la cirugía laparoscópica puede efectuarse con seguridad en niños con drepanocitosis, la colecistectomía programada se realiza con más frecuencia en el momento del diagnóstico de la colelitiasis, antes de que se desarrollen los síntomas o las complicaciones. En casos asociados con hepatopatía, obesidad intensa o fibrosis quística, el riesgo quirúrgico de colecistectomía puede ser sustancial, de modo que es preciso sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de la operación.

DISCINESIA BILIAR

La discinesia biliar es un trastorno de la motilidad del tracto biliar que puede causar un cólico biliar en niños, a menudo con náuseas e intolerancia a los alimentos grasos, pero los síntomas pueden solaparse con los del dolor abdominal funcional. No se observan cálculos biliares en las pruebas de imagen. La disfunción del esfínter de Oddi puede ser una variante que se puede manifestar con dolor abdominal crónico y pancreatitis recidivante. El diagnóstico se basa en una gammagrafía con colecistocinina-ácido diisopropil iminodiacético o en una ecografía tras una comida grasa que muestre una fracción de eyección de la vesícula biliar inferior al 35%. También puede observarse la reproducción del dolor al administrar colecistocinina, así como la ausencia de relleno de la vesícula biliar en una exploración ecográfica por lo demás normal. Aunque la colecistectomía laparoscópica se realiza en muchos pacientes con este trastorno, la mejora sintomática a corto y largo plazo es muy variable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 394

Hipertensión portal y varices

Amy G. Feldman y Frederick J. Suchy

La hipertensión portal, definida como una elevación de la presión portal >10-12 mmHg o un gradiente de presión venosa hepática >4 mmHg, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños con hepatopatía. La hipertensión portal se produce cuando existe un aumento de la resistencia portal o del flujo sanguíneo a través del sistema portal. Cuando existe hipertensión portal, los niños pueden desarrollar varices, esplenomegalia, ascitis y hemorragia digestiva.

ETIOLOGÍA

La hipertensión portal puede deberse a una obstrucción del flujo portal en cualquier punto a lo largo del sistema venoso portal (pre, intra o posthepático). En la tabla 394.1 se enumeran los trastornos asociados con hipertensión portal.

La **trombosis de la vena porta** es la causa más frecuente de hipertensión portal extrahepática. Puede ocurrir a cualquier nivel de la vena porta. En los neonatos, la trombosis de la vena porta puede producirse por una infección umbilical (onfalitis) con o sin antecedentes de cateterismo de la vena umbilical, deshidratación y/o sepsis. Entre las anomalías del desarrollo infrecuentes que producen hipertensión portal extrahepática, se incluyen la agenesia, atresia, estenosis o membranas de la vena porta. En los niños mayores, la trombosis de la vena porta puede deberse a infección intraabdominal (apendicitis, peritonitis, pancreatitis), enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria o infección biliar. La trombosis de la vena porta también se asocia a estados de hipercoagulabilidad, como deficiencias del factor V Leiden, de proteína C o de proteína S. La vena porta puede ser reemplazada por restos fibrosos o contener un trombo organizado. Al menos la mitad de los casos registrados no tienen causa conocida. Es poco frecuente que la hipertensión presinusoidal se deba a un aumento del flujo en el sistema portal a consecuencia de una fístula arteriovenosa congénita o adquirida.

Tabla 394.1	Causas de hipertensión portal
HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRAHEPÁTICA	
Agenesia, atresia, estenosis de la vena porta	
Trombosis o transformación cavernosa de la vena porta	
Trombosis de la vena esplénica	
Aumento del flujo portal	
Fístula arteriovenosa	
HIPERTENSIÓN PORTAL INTRAHEPÁTICA	
Enfermedad hepatocelular	
Hepatitis vírica aguda y crónica	
Cirrosis	
Fibrosis hepática congénita	
Enfermedad de Wilson	
Deficiencia de α_1-antitripsina	
Glucogenosis tipo IV	
Hepatotoxicidad	
Metotrexato	
Nutrición parenteral	
Enfermedad del tracto biliar	
Atresia biliar extrahepática	
Fibrosis quística	
Quiste del colédoco	
Colangitis esclerosante	
Hipoplasia de vías biliares intrahepáticas	
Hipertensión portal idiopática	
Obstrucción postsinusoidal	
Síndrome de Budd-Chiari	
Enfermedad venooclusiva	

Las causas intrahepáticas de hipertensión portal son numerosas. La causa más frecuente de hipertensión portal infantil es la **cirrosis,** que tiene muchas etiologías conocidas, como la atresia biliar, la hepatitis autoinmune, la hepatitis vírica crónica y las hepatopatías metabólicas, como la deficiencia de α_1-antitripsina, la enfermedad de Wilson, la glucogenosis tipo IV, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la fibrosis quística.

También puede contribuir la infiltración portal por células malignas o granulomas. Se ha descrito una forma idiopática de hipertensión portal caracterizada por esplenomegalia, hiperesplenismo e hipertensión portal sin oclusión de las venas porta o esplénica ni enfermedad hepática evidente. En algunos pacientes se ha observado fibrosis portal no cirrótica.

Durante la infancia también se observan causas postsinusoidales de hipertensión portal. El **síndrome de Budd-Chiari** se produce por obstrucción de venas hepáticas en cualquier punto entre las venas hepáticas eferentes y la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. En la mayoría de los casos no se logra encontrar una causa específica, pero puede producirse trombosis por estados de hipercoagulabilidad hereditarios y adquiridos (deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C o S, mutaciones del factor V Leiden o de protrombina, hemoglobinemia paroxística nocturna, embarazo, anticonceptivos orales) y pueden complicar neoplasias hepáticas o metastásicas, colagenosis vascular, infecciones y traumatismos. Otras causas del síndrome de Budd-Chiari son el síndrome de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal, aspergilosis, tratamiento con dacarbazina, síndromes autoinflamatorios/fiebre recidivante y membranas en la vena cava inferior.

El **síndrome de obstrucción sinusoidal** (enfermedad venooclusiva) es la causa más frecuente de obstrucción de la vena hepática en niños, donde se ocluyen las vénulas hepáticas centrolobulillares o sublobulillares. El trastorno se produce con más frecuencia en trasplantados de médula ósea tras la irradiación corporal total con o sin los fármacos citotóxicos, pero también se puede observar en pacientes que reciben azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y en los que toman remedios fitoterápicos que contienen alcaloides pirrolizidínicos.

FISIOPATOLOGÍA

La principal anomalía hemodinámica en la hipertensión portal es el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, que se produce tanto si la resistencia tiene una causa intrahepática (p. ej., cirrosis), como si se debe a una obstrucción de la vena porta. La derivación portosistémica debería descomprimir el sistema portal y reducir por ello la presión portal de forma significativa. Sin embargo, a pesar de la aparición de numerosas colaterales que derivan la sangre portal hacia las venas sistémicas, la hipertensión portal se mantiene por un aumento global del flujo venoso portal. Se consigue una circulación hiperdinámica mediante taquicardia, aumento del gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica y mayor dilatación esplácnica. En conjunto, el aumento del flujo portal probablemente contribuye a una elevación de la presión transmural de las varices. Dicho aumento se debe a la contribución del flujo hepático y colateral; sin embargo, el flujo sanguíneo portal real que llega al hígado está reducido. También es probable que la disfunción hepatocelular y el cortocircuito portosistémico induzcan la producción de diversos factores humorales que causan vasodilatación y aumento del volumen plasmático.

Muchas complicaciones de la hipertensión portal pueden atribuirse a la aparición de una circulación colateral significativa. Los vasos colaterales pueden formarse en zonas donde el epitelio absortivo se une al estratificado, sobre todo en el esófago y la región anorrectal. Las colaterales submucosas superficiales, en especial las del esófago y el estómago, y en menor grado las del duodeno, el colon y el recto, son proclives a romperse y sangrar con el aumento de la presión. En la hipertensión portal la vascularización del estómago también es anómala y muestra notables comunicaciones arteriovenosas subcutáneas entre la muscular de la mucosa y los precapilares y venas dilatados. La lesión resultante, una ectasia vascular que se ha denominado *gastropatía congestiva*, conlleva un riesgo significativo de hemorragia gástrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia es la presentación más habitual de la hipertensión portal en la infancia. En series amplias de niños con hipertensión portal, el 66% presentaba hematemesis o melenas, en la mayoría de los casos por rotura de una variz esofágica. En menos ocasiones, los pacientes sangran por una gastropatía portal, ectasia del antro gástrico o varices estomales, intestinales o anorrectales. El riesgo de una primera hemorragia en niños con cirrosis es del 22%, pero aumenta al 38% en caso de varices conocidas a lo largo

de un periodo de 5 años. El 15-25% de los niños con atresia biliar tienen una hemorragia en el seguimiento a largo plazo. La edad de la primera hemorragia depende de la etiología subyacente de la hipertensión portal. La hemorragia, sobre todo en niños con obstrucción de la vena porta, puede desencadenarse por enfermedades febriles intercurrentes leves. El mecanismo a menudo no queda claro; es posible que el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos contribuyan a dañar la integridad de una mucosa gástrica congestionada o interfieran en la función de las plaquetas. La tos durante una enfermedad respiratoria también puede aumentar la presión en el interior de las varices.

La esplenomegalia es el segundo hallazgo más frecuente en los niños con hipertensión portal y puede descubrirse inicialmente en una exploración física rutinaria. Dado que más de la mitad de los pacientes con obstrucción de la vena porta no presentan hemorragia hasta los 6 años de edad, se debería tener en cuenta una hepatopatía subyacente en cualquier niño con esplenomegalia, sobre todo si existen citopenias asociadas. La mayoría de los niños con esplenomegalia están asintomáticos.

La ascitis es el signo de presentación de la hipertensión portal en el 7-21% de los niños. Se puede desarrollar en cualquier momento con cirrosis o si existe una obstrucción de la vena porta de comienzo reciente. Los niños con hipertensión portal también pueden presentar retraso del crecimiento, encefalopatía hepática mínima y alteración de la calidad de vida. Algunos desarrollan una **biliopatía hipertensiva portal,** en la que se produce una obstrucción de la vena porta debido a la compresión externa de los conductos biliares por la transformación cavernosa de la vena porta.

Los niños con hipertensión portal también pueden desarrollar complicaciones pulmonares, como **síndrome hepatopulmonar** (SHP) e **hipertensión portopulmonar** (HT-PP). El SHP se define como un defecto de oxigenación arterial inducido por dilatación microvascular intrapulmonar, consecuencia de la liberación a la circulación venosa de diversas moléculas vasoactivas endógenas, como la endotelina 1 y el óxido nítrico. El SHP se produce en ≥10% de los pacientes con hipertensión portal. Los pacientes con SHP pueden presentar disnea, cianosis, acropaquias y arañas vasculares. La HT-PP se define por una presión arterial pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo o una presión telediastólica ventricular izquierda menor de 15 mmHg. Los pacientes con HT-PP se presentan en la mayoría de los casos con disnea de esfuerzo. Desde el punto de vista histológico, estos pacientes tienen una arteriopatía pulmonar con fibrosis laminar de la íntima.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica o bajo sospecha de obstrucción de la vena porta, un ecografista experto debería ser capaz de demostrar la permeabilidad de dicha vena y el uso de ecografía Doppler permite comprobar la dirección del flujo en el sistema portal. El patrón de flujo se correlaciona con la gravedad de la cirrosis y la encefalopatía. Es más probable que la inversión del flujo de sangre de la vena porta (hepatófugo) se asocie con hemorragia por varices. La ecografía también es eficaz para detectar la existencia de varices esofágicas. Otra característica destacada de la obstrucción extrahepática de la vena porta es la denominada transformación cavernosa de esta, en la cual se forma un amplio complejo de pequeños vasos colaterales en el sistema venoso paracoledociano y epicoledociano para evitar el paso por la obstrucción. Otras técnicas de imagen, a menudo menos necesarias, también contribuyen a definir la anatomía de la vena porta; la TC con contraste y la angiografía por resonancia magnética aportan una información similar a la de la ecografía. La arteriografía selectiva del eje celíaco, la arteria mesentérica superior y la vena esplénica pueden ser útiles para dibujar un mapa exacto de la anatomía vascular extrahepática, que no es necesario para el diagnóstico, pero puede ser útil para planificar la descompresión quirúrgica de la hipertensión portal. El recuento plaquetario, la longitud del bazo medida por ecografía y la albúmina sérica son los mejores factores predictivos no invasivos para el diagnóstico de hipertensión portal en los niños.

En un paciente con hipoxia (SHP) se observa la dilatación microvascular intrapulmonar mediante ecocardiografía con contraste de burbujas, que muestra un retraso de la aparición de las microburbujas en el corazón izquierdo tras la inyección de un bolo de solución salina en una vena periférica.

La endoscopia es el método más fiable para detectar varices esofágicas e identificar el origen de la hemorragia digestiva. Aunque la hemorragia de varices esofágicas o gástricas es más frecuente en niños con hipertensión portal, hasta un tercio de los pacientes, sobre todo aquellos con cirrosis, puede presentar hemorragia de otro origen como gastropatía hipertensiva portal o úlceras gástrica o duodenal. Hay una relación estrecha entre el tamaño de las varices, valorado mediante endoscopia, y la probabilidad de hemorragia. La existencia de puntos rojos sobre las varices en el momento de la endoscopia es un factor predictivo destacado de hemorragia inminente.

TRATAMIENTO

En la hipertensión portal hay dos tipos de tratamiento: urgente, si la hemorragia pone en peligro la vida, y profiláctico, dirigido a prevenir la hemorragia inicial o las siguientes. Hay que subrayar que muchos tratamientos se basan en la experiencia adquirida al tratar adultos con hipertensión portal; hay pocos ensayos aleatorizados de tratamientos para la hipertensión portal en la población pediátrica.

El tratamiento de pacientes con hemorragia aguda por varices debe centrarse en su estabilización. Se debería realizar una reanimación con líquidos, inicialmente con infusión de cristaloides, seguida de la reposición de eritrocitos. Hay que procurar evitar una hipertransfusión en los niños con hemorragia inducida por hipertensión portal, pues podría causar un llenado excesivo del espacio intravascular y aumentar la presión portal. Un objetivo razonable de hemoglobina tras una hemorragia por varices es de 7-9 g/dl. Puede ser necesario corregir la coagulopatía mediante vitamina K y/o la transfusión de plaquetas o plasma fresco congelado. Se debe colocar una sonda nasogástrica para constatar la presencia de sangre en el estómago y controlar la hemorragia activa. Se administrará por vía intravenosa un bloqueante de los receptores H2 o un inhibidor de la bomba de protones para reducir el riesgo de hemorragia por erosiones gástricas. Se deberían considerar los antibióticos intravenosos, pues existe un riesgo elevado de complicaciones infecciosas durante la hemorragia por varices.

Se debería iniciar un tratamiento farmacológico para reducir la presión portal en pacientes con hemorragia continua. Por lo general se utiliza vasopresina o uno de sus análogos, que se cree que actúan aumentando el tono vascular visceral y disminuyendo así el flujo sanguíneo portal. La vasopresina se administra inicialmente en forma de bolo de 0,33 U/kg durante 20 minutos, seguida de infusión continua cada hora de la misma dosis o de 0,2 U/1,73 m^2/minuto. El fármaco tiene una semivida de unos 30 minutos. Su empleo puede verse limitado por efectos secundarios como vasoconstricción, que puede afectar a la función cardiaca y a la perfusión del corazón, intestino y riñones, lo que a su vez podría exacerbar la retención de líquidos. En la mayoría de los casos, se usa la octreotida, un análogo de la somatostatina, pues disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y tiene pocos efectos secundarios. Se administra inicialmente en un bolo de 1 µg/kg seguido de una infusión intravenosa continua de 1,0-5,0 µg/kg/h. Un total de un 15% de los niños con hemorragia por hipertensión portal tendrán una hemorragia persistente a pesar de iniciar algún tipo de vasoconstricción esplácnica.

Después de un episodio de varices hemorrágicas o en pacientes con hemorragia que no pueda controlarse con tratamiento farmacológico, se debería realizar una endoscopia con ligadura de las varices mediante banda o escleroterapia de las varices. Se prefiere la ligadura endoscópica con banda, pues se ha demostrado en adultos que es más eficaz y tiene menos efectos secundarios. Para los niños más pequeños en quienes no se pueda utilizar el dispositivo de banda, se pueden inyectar esclerosantes de forma intra- o paravaricosa hasta la resolución de la hemorragia. Los tratamientos de escleroterapia pueden asociarse con hemorragias, bacteriemia, ulceración esofágica y aparición de estenosis. Después de la ligadura con banda o la esclerosis, se debería repetir la endoscopia hasta que se obliteren las varices.

En pacientes que siguen sangrando, a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico para controlar la hemorragia, puede colocarse de forma urgente un tubo de Sengstaken-Blakemore para detenerla mediante compresión mecánica de las varices gástricas y esofágicas. El uso de este dispositivo es infrecuente en la actualidad, pero puede ser la única alternativa para controlar las hemorragias potencialmente mortales hasta que se pueda realizar un procedimiento más definitivo. Conlleva un índice significativo de complicaciones y una tasa de hemorragia elevada cuando se retira; además, supone un riesgo especialmente alto de aspiración pulmonar y los niños no lo toleran bien sin la sedación adecuada e intubación.

Se han ideado varias intervenciones quirúrgicas para desviar el flujo sanguíneo portal y reducir la presión. Una derivación portocava desvía casi todo el flujo sanguíneo portal hacia la vena cava subhepática inferior derecha. Aunque la presión portal se reduce mucho por el desvío significativo de sangre del hígado, los pacientes con hepatopatía parenquimatosa tienen un alto riesgo de encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática, aunque sea leve, puede afectar la función cognitiva, incluyendo el rendimiento escolar. Las técnicas de derivación más selectiva, como la derivación mesocava o esplenorrenal distal, pueden descomprimir

eficazmente el sistema portal a la vez que permiten el flujo de una mayor cantidad de sangre al hígado. El pequeño tamaño de los vasos plantea dificultades técnicas para realizar estas operaciones en lactantes y niños pequeños, y además existe un riesgo significativo de fracaso por trombosis de la derivación. Una derivación puede ser una buena opción para un niño con una función hepática relativamente bien conservada, como ocurre en ocasiones en pacientes con atresia biliar, fibrosis hepática congénita o fibrosis quística. En los niños con trombosis de la vena porta extrahepática, una derivación Meso-Rex (derivación entre vena mesentérica superior y vena porta izquierda) puede restablecer con éxito el flujo sanguíneo fisiológico portal y el flujo de entrada de factores hepatotróficos. En una amplia experiencia monocéntrica, el 84% de los niños con trombosis idiopática de la vena porta extrahepática se trataron con éxito mediante una derivación Meso-Rex. El crecimiento y la función cognitiva mejoran después de este procedimiento.

La derivación portosistémica intrahepática transyugular, en la que se coloca una endoprótesis mediante radiología intervencionista entre la vena hepática derecha y la rama derecha o izquierda de la vena porta, puede ayudar a tratar la hipertensión portal en niños, sobre todo en los que necesitan un alivio temporal antes del trasplante hepático. El procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular puede precipitar una encefalopatía hepática y es propenso a las trombosis.

El trasplante hepático ortotópico constituye un tratamiento mucho mejor para la hipertensión portal por enfermedad intrahepática y cirrosis. Una intervención previa de derivación no excluye un trasplante exitoso, pero hace que la operación sea técnicamente más difícil.

El tratamiento a largo plazo con β-bloqueantes inespecíficos, como propranolol, se ha utilizado mucho en adultos con hipertensión portal. Estos agentes pueden actuar reduciendo el gasto cardiaco y mediante la inducción de vasoconstricción esplácnica. En adultos se han recogido datos que demuestran que los β-bloqueantes pueden reducir la incidencia de varices hemorrágicas y aumentar la supervivencia a largo plazo. Se cree que hay efecto terapéutico cuando la frecuencia cardiaca se reduce al menos un 25%. Hay pocas publicaciones acerca del uso de este tratamiento en niños.

PRONÓSTICO

La hipertensión portal secundaria a enfermedad intrahepática tiene mal pronóstico ya que suele ser progresiva y a menudo se asocia con deterioro de la función hepática. Debe intentarse el tratamiento precoz de la hemorragia aguda y prevenir su recidiva con los métodos disponibles. En último término, los pacientes con hepatopatía progresiva y varices esofágicas graves requieren un trasplante hepático ortotópico. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para el SHP y debe plantearse también en pacientes con hipertensión portal secundaria a obstrucción de la vena hepática o a enfermedad venooclusiva grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 395
Trasplante hepático

Jorge D. Reyes y Evelyn Hsu

Las tasas de supervivencia para el trasplante hepático pediátrico superan en la actualidad el 90% en Estados Unidos, debido en gran medida a las mejoras realizadas en el manejo de cuidados críticos de los niños con insuficiencia hepática, así como a los avances en los cuidados perioperatorios y el manejo de la inmunosupresión. Los protocolos de interrupción de la inmunosupresión que aumentan la tolerancia han introducido la posibilidad del trasplante sin la necesidad de una inmunosupresión a largo plazo. En Estados Unidos, un sistema de asignación nacional empareja los donantes de órganos con los candidatos de la lista de espera (la Organ Procurement and Transplantation Network and the United Network for Organ Sharing [UNOS]); esta organización ha asumido la responsabilidad de asignar los escasos órganos a los pacientes con mayor necesidad y ha llevado a cabo revisiones continuas con este objetivo en mente, la más significativa en 2002, con la adopción del sistema de puntuación de la gravedad Pediatric End-Stage Liver Disease and Medical End-Stage Liver Disease (para adolescentes).

INDICACIONES

Las enfermedades para las que está indicado el trasplante hepático pueden clasificarse en los siguientes grupos:

- *Enfermedad obstructiva del tracto biliar:* atresia biliar, colangitis esclerosante, lesión traumática o posquirúrgica.
- *Enfermedades metabólicas con afectación parenquimatosa:* deficiencia de α_1-antitripsina, tirosinemia tipo I, glucogenosis tipo IV, enfermedad de Wilson, hepatopatía aloinmune gestacional (HAG, antes denominada hemocromatosis neonatal), fibrosis quística.
- *Enfermedades metabólicas sin afectación parenquimatosa:* Crigler-Najjar tipo I, hipercolesterolemia familiar, oxalosis primaria (con afectación renal), acidemia orgánica, defectos del ciclo de la urea.
- *Hepatitis aguda:* insuficiencia hepática fulminante, inducida por virus, toxinas o fármacos.
- *Hepatitis crónica con cirrosis:* hepatitis B o C, autoinmune.
- *Colestasis intrahepática:* hepatitis neonatal idiopática, síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva, trastornos de la síntesis de ácidos biliares.
- *Tumores hepáticos primarios:* benignos (hamartomas, hemangioendotelioma), hepatoblastoma irresecable y carcinoma hepatocelular.
- *Varias:* cirrosis criptogénica, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, hepatopatía y nefropatía poliquística, cirrosis inducida por nutrición parenteral total.
- *Nuevas indicaciones:* enfermedad del injerto contra el huésped (una complicación del trasplante de médula ósea), hemofilia y derivaciones portosistémicas.

La **atresia biliar** es la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en niños y supone más de la mitad de todos los trasplantes pediátricos realizados en Estados Unidos, seguida de las hepatopatías metabólicas y los errores congénitos del metabolismo, las enfermedades colestásicas autoinmunes y familiares, así como la necrosis hepática aguda. La atresia biliar puede adoptar dos patrones clínicos: una forma adquirida para la que puede haber un agrupamiento no aleatorio de posibles etiologías (80% de los casos) y una forma sindrómica/embrionaria que incluye otras anomalías, como poliesplenia, vena porta preduodenal, malrotación intestinal, anomalías del situs y ausencia de la vena cava retrohepática. La hepatoportoenterostomía mejora la supervivencia si se realiza en los primeros 60 días de vida, aunque algunos pacientes con un drenaje exitoso desarrollan posteriormente cirrosis con hipertensión portal (varices hemorrágicas y ascitis). Los niños con atresia biliar (o con cualquier otro trastorno biliar obstructivo) que no logran un drenaje satisfactorio presentarán un deterioro continuo y una hepatopatía terminal. Por lo general, requerirán un trasplante hepático en el primer año de vida.

Los **errores congénitos del metabolismo** se deben a un solo déficit enzimático que causa la alteración de la síntesis, el catabolismo, el transporte o la función de los hidratos de carbono, las grasas o las proteínas. Estos trastornos pueden agruparse en enfermedades que causan hepatopatía parenquimatosa con la subsiguiente cirrosis y hepatopatía terminal, así como cáncer hepático (es decir, deficiencia de α1-antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística, colestasis intrahepática familiar progresiva) y errores congénitos que se manifiestan sobre todo por su deficiencia enzimática hepática, sin lesión hepatocelular; es decir, las complicaciones se producen en sistemas «satélite» como el cerebro (complicaciones hiperamoniémicas), el riñón (hiperoxaluria tipo 1) o el corazón (hipercolesterolemia familiar). Algunos trastornos metabólicos conllevan un riesgo de descompensación durante toda la vida de los pacientes, mientras que otros se manifiestan sobre todo tras la adolescencia. El trasplante hepático es una forma de sustitución enzimática; el valor y el riesgo/beneficio de esta intervención en ausencia de cirrosis han llevado a la búsqueda de alternativas posibles, como la terapia génica y el trasplante de hepatocitos, pero el beneficio terapéutico de estas modalidades de tratamiento aún no está claro.

Aunque algunos niños con **necrosis hepática aguda** sobreviven sin trasplante, representan alrededor del 13% de los trasplantes hepáticos pediátricos y requieren la mayor intensidad de tratamiento y soporte multimodales ya diseñados. Este diagnóstico carece de una clara etiología en la mayoría de los casos y la supervivencia postrasplante es variable, aunque es peor que en la población general, debido probablemente a aspectos multifactoriales relacionados con las enfermedades concurrentes y la lista de espera/disponibilidad de opciones de trasplante.

Las **neoplasias malignas hepáticas primarias** son raras en la infancia (<2% de todas las neoplasias malignas pediátricas) y representan menos del 5% de los trasplantes pediátricos. El hepatoblastoma supone la mayor

parte de los casos (75% de los tumores hepáticos primarios en la infancia) y suele presentarse en un estadio avanzado; la quimioterapia adyuvante y la hepatectomía total con trasplante han permitido lograr la curación y una supervivencia a largo plazo en la mayoría de estos niños. La International Society of Pediatric Oncology y varios hospitales americanos han descrito una supervivencia >85%.

El impacto de la hepatopatía crónica y su repercusión en el crecimiento, el desarrollo y la calidad de vida de los niños pueden ser devastadores. El trasplante hepático es un tratamiento y método curativo válido. La asignación de hígados de donantes cadáver en Estados Unidos sigue las guías basadas en la gravedad de la hepatopatía según se reflejan en el sistema de puntuación Pediatric End-Stage Liver Disease/Model for End-Stage Liver Disease (PELD/MELD) implementado en 2002, que se calcula a partir de las cifras medibles de bilirrubina, albúmina o creatinina (dependiendo de la edad) y del índice normalizado internacional. El sistema de puntuación PELD se creó inicialmente a partir de una cohorte de 884 niños de la lista de espera para trasplante hepático pediátrico y su finalidad es predecir la mortalidad, la descompensación o el trasplante en un plazo de 3 meses. Desde 2002, el número de trasplantes de hígado realizados en niños en Estados Unidos se ha mantenido relativamente estable, mientras que el número de estos trasplantes realizados en adultos ha aumentado de forma constante alrededor de un 10% anual. Debido a un algoritmo de asignación que prioriza a los adultos locales frente a los niños en estado crítico a nivel nacional, una proporción significativa de hígados de donantes cadáver pediátricos se han trasplantado a adultos sin haberse ofrecido jamás a niños. Este y otros aspectos subrayan la importancia de abogar a favor de los niños en este campo creciente.

Algunas de las **contraindicaciones del trasplante hepático** son una infección no controlada de origen extrahepático, las neoplasias malignas extrahepáticas y las enfermedades gravemente incapacitantes y no corregibles en otros sistemas orgánicos, sobre todo el cerebro, el corazón y los pulmones. Aunque se han realizado trasplantes combinados de hígado y corazón en adultos y niños, estos casos requieren una consideración especial y centros dedicados a las complejidades del tratamiento postrasplante.

INNOVACIONES TÉCNICAS

No hay limitaciones en cuanto a la edad o peso para el trasplante hepático; para aumentar la disponibilidad de injertos hepáticos destinados a los niños y con el fin de optimizar la cronología del trasplante, se han desarrollado técnicas que permiten el uso de injertos de tamaño reducido o segmentarios (un lóbulo derecho o izquierdo del hígado, o el segmento lateral izquierdo del lóbulo izquierdo); esto permite implantar un hígado de un donante de mayor tamaño en un niño, lo que supera el obstáculo de la discordancia de tamaño. En la misma época, se han desarrollado técnicas para el uso de segmentos procedentes de donantes vivos (por lo general el segmento lateral izquierdo para receptores pediátricos pequeños) y de injertos de hígado dividido obtenidos de donantes fallecidos, en los que el segmento lateral izquierdo se trasplanta a un niño y los segmentos restantes del lóbulo derecho y el segmento medial del lóbulo izquierdo se trasplantan a un adulto, lo que permite una mayor utilización de los injertos de donante cadáver sin afectar a la mortalidad de la lista de espera de adultos. La reducción de un injerto hepático se realiza ex vivo (es decir, fuera del cuerpo); la cirugía de obtención de injertos hepáticos divididos puede realizarse ex vivo o in situ (en donantes en situación de muerte cerebral y con estabilidad hemodinámica). Los donantes adecuados para las variantes de injertos descritas anteriormente deberían ser jóvenes (menores de 45 años), sanos y no obesos; sin embargo, las variaciones dependen de la gravedad de la enfermedad y la urgencia para realizar el trasplante. No todos los centros tienen el grado de experiencia quirúrgica necesaria para realizar estas cirugías más complejas, por lo que las opciones pueden ser limitadas para los niños en los centros que solo acepten órganos de tamaño concordante.

La implantación de un hígado (ya sea del órgano completo o de un segmento) implica la resección del hígado nativo y requiere 4 anastomosis: la vena cava suprahepática, la vena porta, la arteria hepática y el conducto colédoco. Las modificaciones del procedimiento suelen implicar la conservación (o no) de la vena cava retrohepática, la realización (o no) de una derivación portocava temporal para descomprimir el sistema venoso esplácnico durante la fase anhepática, así como el uso de homoinjertos vasculares de vena o arteria ilíaca donante para sustituir el vaso aferente nativo (en función de la presencia de anomalías o trombosis en el receptor o de trombosis de los vasos nativos). El conducto colédoco del donante puede conectarse a un asa intestinal del receptor (asa en Y de Roux) o al conducto colédoco nativo. Los datos publicados por la UNOS del análisis de los tipos de injertos y sus resultados han mostrado una mayor supervivencia del injerto en los niños menores de 3 años con injertos de donantes vivos en comparación con los injertos reducidos, divididos o completos de donantes cadáver. Sin embargo, pasado el primer año, la supervivencia del paciente y la del injerto se igualaban con independencia del tipo de injerto.

INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo a largo plazo de la inmunosupresión clínica eficaz después de un trasplante de órgano sólido consiste en inhibir la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas inducidas por antígenos e interrumpir el reconocimiento del complejo principal de histocompatibilidad aloinmune. Para evitar un debilitamiento de la respuesta del huésped contra la infección, se debería lograr este objetivo a la vez que se mantiene la inmunocompetencia del huésped. Un aspecto esencial es la prevención del rechazo agudo y crónico, así como la preservación de la capacidad de revertir un rechazo agudo refractario. Estos esfuerzos han sido satisfactorios; el reto para el futuro del trasplante hepático pediátrico radica en lograr la supervivencia a largo plazo y mejorar la calidad de vida, lo que implica intrínsecamente el uso de estrategias encaminadas a minimizar la toxicidad a largo plazo del tratamiento farmacológico inmunosupresor, que puede consistir en insuficiencia renal, complicaciones cardiovasculares e infecciones. Las estrategias para minimizar la medicación, evitar los corticoides y prescindir por completo de fármacos se han implementado en pacientes seleccionados y bajo una supervisión médica cuidadosa.

El tratamiento inmunosupresor de inducción inmediatamente peri- o postrasplante puede incluir la inducción de anticuerpos anti-linfocito con anticuerpos depletores (monoclonales o policlonales), como el anticuerpo globulina antitimocito o el uso de anticuerpos quiméricos humano-ratón que bloquean el receptor de interleucina 2 del linfocito T, evitando así la activación y la replicación de linfocitos T seleccionados por antígeno. Los corticoides actúan suprimiendo la producción de anticuerpos y la síntesis de citocinas (interleucina 2 e interferón γ), y reduciendo la proliferación de linfocitos T (colaboradores, supresores y citotóxicos), linfocitos B y neutrófilos. La inmunosupresión de mantenimiento se logra mediante el uso de inhibidores de la actividad de la calcineurina fosfatasa (ciclosporina o tacrolimus); estos fármacos interfieren con la producción y la liberación de interleucina 2, un factor crítico en la respuesta de linfocitos T citotóxicos. Los inhibidores de la calcineurina fosfatasa son más eficaces cuando se dirigen a la inhibición del rechazo celular agudo mediado por linfocitos T. El tacrolimus es el pilar de la mayoría de los regímenes inmunosupresores y su capacidad de aumentar o iniciar la inmunosupresión de mantenimiento sin necesidad de administrar corticoides es especialmente beneficiosa en los niños. La inmunosupresión complementaria, como la azatioprina o el micofenolato mofetilo, que inhiben la síntesis de nucleósidos purínicos y por tanto la proliferación de linfocitos T y B, y la formación de anticuerpos, puede añadirse para mejorar el perfil antirrechazo, permitir la disminución de la dosis de calcineurina o tratar el rechazo crónico. La rapamicina, un macrólido que se une a su diana molecular (la diana del receptor de rapamicina en mamíferos), disminuye la producción de interleucina 2 y a su vez, la activación y la proliferación de linfocitos T y B.

COMPLICACIONES

Las complicaciones postrasplante pueden relacionarse con afecciones previas del receptor y con la correspondencia y tipo de donante, con las respuestas inmunológicas al injerto y la necesidad de tratamiento inmunosupresor mejorado, y con los efectos tóxicos de estos fármacos o con las infecciones debidas a una inmunosupresión excesiva. Las complicaciones postrasplante pueden producirse con una incidencia específica variable a lo largo de un curso temporal bastante bien definido (precoces, tardías, remotas).

Las complicaciones más previsibles son aquellas inherentes a la cirugía del trasplante: disfunción primaria del injerto, trombosis de la arteria hepática, estenosis u oclusión venosa portal/hepática y estenosis biliares. La disfunción primaria del injerto es rara en receptores pediátricos debido a los criterios de selección de los donantes potenciales. La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente y precoz, que se produce en el 5-10% de los receptores, puede tener consecuencias devastadoras sobre el injerto (necrosis aguda y gangrena, y fugas biliares/estenosis/bilomas) y puede precisar un retrasplante urgente. Las estenosis/oclusiones de la vena hepática o de la vena porta son raras y por lo general se producen tiempo después del trasplante. La estenosis biliar es la complicación quirúrgica más frecuente (10-30%) tras el trasplante hepático y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier disfunción postrasplante de un aloinjerto hepático. El tratamiento de estas complicaciones es variable y puede consistir en técnicas radiológicas intervencionistas, reintervenciones o retrasplante. Los avances en la técnica de radiología intervencionista han permitido una estrategia menos invasiva e igual de eficaz para resolver estas complicaciones.

El rechazo suele producirse después de las primeras 2 semanas postrasplante y su incidencia es máxima (30-60%) en los primeros 90 días. Su diagnóstico se sospecha por las alteraciones en las pruebas de función hepática; raramente existen signos sistémicos como fiebre, dolor abdominal, ascitis o hidrotórax de nueva aparición. El diagnóstico del rechazo se debe confirmar mediante una biopsia. En los algoritmos terapéuticos se incluyen corticoides a dosis elevadas y anticuerpos antilinfocito. El rechazo crónico es menos frecuente (5-10%) y se caracteriza por el daño progresivo y la pérdida de conductillos biliares, que se acompaña de colestasis; el tratamiento consiste en la mejora prolongada de la inmunosupresión de mantenimiento con corticoides y otros fármacos.

La necesidad de tratar el rechazo puede aumentar el riesgo del paciente de sufrir toxicidad farmacológica o una infección. Las infecciones más frecuentes relacionadas con el trasplante son las causadas por citomegalovirus y por el virus de Epstein-Barr, para las que existen unos algoritmos bien definidos de profilaxis y de cribado. La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante** (ELPT) inducida por el virus de Epstein-Barr es una complicación específica de la inmunosupresión excesiva y la infección que se observa en alrededor del 10% de los pacientes. Se trata fundamentalmente con la suspensión de la inmunosupresión, junto con tratamiento antiviral; algunos pacientes requieren quimioterapia.

RESULTADOS

Los avances clínicos, quirúrgicos y del tratamiento farmacológico inmunosupresor logrados desde la década de 1990 han mejorado de forma espectacular la supervivencia del trasplante hepático infantil. Los datos del UNOS ponen de manifiesto una supervivencia a 1 año del paciente con atresia biliar y del injerto del 95% y el 87%, respectivamente. En la evaluación de 461 supervivientes a 5 años de un trasplante hepático en un registro norteamericano se observó una supervivencia del primer injerto del 88%. Un 12% requirió un segundo injerto y un 2% necesitó un tercer trasplante. Los mismos investigadores publicaron un estudio de 167 supervivientes a 10 años y observaron que solo el 30% del grupo tenía un «resultado ideal» de normalidad de enzimas asociadas al hígado, ausencia de retrasplante y ninguna evidencia de ELPT, rechazo crónico, hipertensión o enfermedad renal. La supervivencia a más largo plazo depende intrínsecamente de la idoneidad del tratamiento inmunosupresor prolongado, el seguimiento de protocolos terapéuticos y la prevención de la infección/la toxicidad/el rechazo crónico.

Los trasplantados hepáticos pediátricos tienen una supervivencia excelente y mantenida después del trasplante en la infancia. Esta mejora de la supervivencia hace que la nueva frontera asistencial deba enfrentarse con los problemas del crecimiento, la pérdida del paciente con un injerto funcionante, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. Los objetivos en este campo se han redirigido a descubrir los protocolos de inducción y las estrategias a largo plazo que puedan minimizar el tratamiento farmacológico, e incluso lograr la tolerancia y una vida libre de la carga de la inmunosupresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7
Peritoneo

Capítulo 396
Malformaciones peritoneales

Asim Maqbool y Chris A. Liacouras

Las bandas o bridas peritoneales congénitas representan porciones anatómicamente no absorbidas del epiplón y del mesenterio, y se presentan con mayor frecuencia en la región duodenal, la flexura duodenoyeyunal, la unión ileocecal y el colon ascendente. Aunque por lo general son benignas, son una posible causa de oclusión intestinal o vólvulo del intestino medio, causantes de necrosis intestinal. De forma ocasional, el contenido abdominal puede herniarse a través de formaciones anulares provocadas por ligamentos peritoneales anómalos. Pueden producirse otras muchas alteraciones durante el desarrollo del peritoneo, aunque casi nunca adquieren relevancia clínica. La ausencia del epiplón o su duplicación son excepcionales. Los quistes epiploicos aparecen sobre conductos linfáticos obstruidos dentro del epiplón. Pueden ser traumáticos o congénitos, pero suelen ser asintomáticos. El dolor abdominal o la obstrucción parcial del intestino delgado se deben a la obstrucción o torsión del intestino delgado por la tracción sobre el epiplón.

Los quistes mesentéricos también son infrecuentes y pueden coexistir con los quistes epiploicos. Pueden originarse en el retroperitoneo, el mesenterio del intestino delgado, o incluso el colon sigmoideo. Los quistes mesentéricos afectan en la mayoría de los casos al intestino delgado, pero también se han descrito en asociación con el colon. Los quistes pueden ser únicos o múltiples y a menudo son grandes. La presentación es variable, pero en la mayoría de los casos existe dolor abdominal y se aprecia una masa abdominal en la exploración. También puede haber otros síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, estreñimiento o heces sueltas. Los quistes mesentéricos son en su mayoría lesiones benignas, pero pueden actuar como puntos para una torsión e invaginación. Los quistes suelen estar bien definidos y se identifican en las pruebas de imagen con ecografía o TC. El tratamiento consiste en su escisión simple, que se puede realizar por laparoscopia en la mayoría de los casos, con resultados excelentes y generalmente un buen pronóstico.

AGRADECIMIENTO

Melissa Kennedy, MD colaboró en la versión previa de este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 397
Ascitis

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

La ascitis consiste en la acumulación patológica de líquido en el interior de la cavidad abdominal. Se han descrito múltiples causas de ascitis en distintos grupos de edad (tabla 397.1 a 397.3). En los niños las más comunes son las enfermedades hepática, renal y cardiaca, pero la ascitis también puede deberse a enfermedades cardiacas, traumatismos, infecciones o neoplasias.

La ascitis se caracteriza por la distensión abdominal. Una ascitis moderada puede provocar saciedad precoz y disnea. Se puede acumular una cantidad considerable de líquido intraperitoneal antes de que aparezcan los signos clásicos de la ascitis: protrusión en los flancos, matidez a la percusión, matidez cambiante, oleada líquida y *signo de chapoteo* (la percusión sobre el abdomen de una persona en decúbito supino por encima del ombligo se vuelve mate a medida que el paciente se posiciona en decúbito prono y el líquido ascítico se estanca en regiones declives). La herniación umbilical puede asociarse con ascitis a tensión. La ecografía permite detectar pequeñas cantidades de líquido ascítico.

La paracentesis abdominal puede ofrecer un alivio sintomático y puede ser diagnóstica de la causa de la ascitis. La determinación del gradiente de albúmina entre el suero y la ascitis puede ayudar a determinar la causa de la ascitis. Un gradiente superior a 1,1 g/dl (ascitis de gradiente elevado) es consistente con la ascitis debida a hipertensión portal, mientras que un gradiente <1,1 g/dl (ascitis de bajo gradiente) es indicativo de ascitis de etiología diferente a la hipertensión portal.

La evolución, el pronóstico y el tratamiento de la ascitis dependen por completo de su causa. En la mayoría de los pacientes el tratamiento consiste en la restricción del sodio en la dieta y tratamiento diurético con espironolactona, añadiendo furosemida en los casos más graves. Los suplementos de albúmina también pueden ayudar a la movilización del líquido ascítico. Los casos resistentes pueden precisar paracentesis de gran volumen o derivación portosistémica intrahepática transyugular. El riesgo de peritonitis bacteriana espontánea aumenta cuando existe cualquier tipo de ascitis.

Tabla 397.1	Causas de ascitis fetal
Trastornos gastrointestinales	Ascitis quilosa
Peritonitis meconial	Trastornos cardiacos
Malrotación intestinal	Arritmia
Atresia del intestino delgado o del colon	Insuficiencia cardiaca
Invaginación	Anomalías cromosómicas
Vólvulo	Trisomía
Fibrosis quística	Síndrome de Turner
Atresia biliar	Neoplasia
Malformaciones venosas portales	Hematológicas
Infección	Anemia hemolítica
Parvovirus	Hemocromatosis neonatal
Sífilis	Enfermedad metabólica
Citomegalovirus	Niemann-Pick tipo C
Toxoplasmosis	Trastornos congénitos de la glucosilación
Hepatitis aguda materna	Enfermedad de Wolman
Trastornos genitourinarios	Enfermedad por almacenamiento lisosómico
Hidronefrosis	Otras
Poliquistosis renal	Maltrato materno/fetal
Obstrucción urinaria	Idiopática
Quiste de ovario	
Cloaca persistente	

De Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503–513, 2011 (Table 1).

Tabla 397.2	Causas de ascitis neonatal
Trastornos hepatobiliares	Trastornos genitourinarios
Cirrosis	Uropatía obstructiva
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Válvulas de la uretra posterior
Fibrosis hepática congénita	Ureterocele
Hepatitis vírica	Estenosis ureteral distal
Síndrome de Budd-Chiari	Atresia ureteral
Atresia biliar	Himen imperforado
Perforación de los conductos biliares	Rotura vesical
Malformación de la vena porta	Lesión vesical por cateterismo de la arteria umbilical
Hamartoma mesenquimatoso roto	Síndrome nefrótico
Trastornos gastrointestinales	Rotura de quiste del cuerpo lúteo
Malrotación intestinal	Cardiacas
Perforación intestinal	Arritmia
Apendicitis aguda	Insuficiencia cardiaca
Atresia intestinal	Hematológicas
Pancreatitis	Hemocromatosis neonatal
Ascitis quilosa	Otras
Linfangiectasia intestinal	Cutis marmorata telangiectásica congénita
Obstrucción de conductos linfáticos	Vitamina E intravenosa
Traumatismo de los conductos linfáticos	Seudoascitis
Extravasación de la nutrición parenteral	Duplicación del intestino delgado
Enfermedad metabólica	Traumatismo abdominal
	Idiopática

De Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503–513, 2011 (Table 2).

397.1 Ascitis quilosa

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

La ascitis quilosa hace referencia al líquido peritoneal que contiene drenaje linfático con un aspecto lechoso característico, rico en triglicéridos. La ascitis quilosa se puede producir por una anomalía congénita, lesión u obstrucción de la porción intraabdominal del conducto torácico. Puede aparecer a cualquier edad, pero es infrecuente. En la población pediátrica la causa más frecuente es la malformación linfática (linfangiectasia). Su etiología

Tabla 397.3	Causas de ascitis en lactantes y niños
Trastornos hepatobiliares	Neoplasia
Neoplasias	Linfoma
Cirrosis	Tumor de Wilms
Fibrosis hepática congénita	Sarcoma renal de células claras
Hepatitis aguda	Glioma
Síndrome de Budd-Chiari	Tumor de células germinales
Perforación de los conductos biliares	Tumor ovárico
Trasplante hepático	Mesotelioma
Trastornos gastrointestinales	Neuroblastoma
Apendicitis aguda	Enfermedad metabólica
Atresia intestinal	Trastornos genitourinarios
Pancreatitis	Síndrome nefrótico
Duplicación pilórica	Diálisis peritoneal
Serositis	Cardiacas
Enfermedad de Crohn	Insuficiencia cardiaca
Enteropatía eosinofílica	Seudoascitis
Púrpura de Henoch-Schönlein	Enfermedad celíaca
Ascitis quilosa	Mesotelioma quístico
Linfangiectasia intestinal	Quiste epiploico
Obstrucción de conductos linfáticos	Quiste ovárico
Traumatismo del conducto linfático	Otras
Extravasación de nutrición parenteral total	Lupus eritematoso sistémico
Infecciosas	Derivación ventriculoperitoneal
Tuberculosis	Toxicidad por vitamina A
Abscesos	Enfermedad granulomatosa crónica
Esquistosomiasis	Traumatismo no accidental
	Enteropatía perdedora de proteínas
	Idiopática

Modificada de Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB: Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52(5):503–513, 2011 (Table 3).

engloba lesiones quirúrgicas de los linfáticos, traumatismos, cirrosis, bandas peritoneales, linfangiomatosis generalizada, procesos inflamatorios crónicos del intestino e infecciones por micobacterias. Los tumores malignos son una causa frecuente en los adultos, pero son raros en la población pediátrica. Las anomalías congénitas del sistema linfático pueden asociarse con los síndromes de Turner, Noonan, uñas amarillas y de Klippel-Trenaunay-Weber. Otras etiologías son el síndrome nefrótico, la miopatía visceral familiar, la sarcoidosis, la malrotación y vólvulo intestinales, la pancreatitis, la pericarditis constrictiva, la enfermedad de Behcet y después de la apendicectomía.

La forma de presentación más frecuente es la distensión abdominal indolora y puede acompañarse de escaso aumento de peso y deposiciones blandas. El edema periférico es frecuente. La ascitis quilosa masiva puede provocar edema escrotal, herniación inguinal y umbilical, así como dificultad respiratoria.

El diagnóstico se basa en la demostración de líquido ascítico lechoso, obtenido por paracentesis después de la alimentación grasa. El análisis del líquido ascítico mostrará un alto contenido de proteínas y triglicéridos, así como linfocitosis. En el caso de que el enfermo no haya ingerido nada por vía oral, el líquido puede tener un aspecto seroso. Es frecuente encontrar hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y linfopenia.

El tratamiento consiste en administrar una dieta rica en proteínas y pobre en grasas, con suplementos de triglicéridos de cadena media, que se absorben directamente en la circulación portal y disminuyen la producción de linfa. La alimentación parenteral está indicada en el caso de que los trastornos nutricionales persistan a pesar de la alimentación oral y también para reducir de manera importante el flujo linfático y así facilitar el sellado en los lugares de fuga de la linfa. En la ascitis quilosa se ha utilizado la administración subcutánea de octreotida, un análogo de la somatostatina. El mecanismo no es totalmente conocido; sin embargo, disminuye el flujo sanguíneo intestinal, lo que reduce la presión portal y también inhibe la secreción linfática a través de receptores de somatostatina en la pared intestinal. La única indicación para repetir la paracentesis es la presencia de dificultad respiratoria debida a la distensión abdominal. La linfangiografía con embolización complementaria puede ser muy eficaz para tratar la ascitis quilosa cuando se ha localizado el sitio de la fuga. Por último, la laparotomía puede estar indicada si el tratamiento conservador no ha tenido éxito, para realizar una posible ligadura quirúrgica de los vasos linfáticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 398
Peritonitis

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

La inflamación del revestimiento peritoneal de la cavidad abdominal puede deberse a procesos infecciosos, autoinmunitarios, neoplásicos y químicos. La peritonitis infecciosa suele definirse como primaria (espontánea) o secundaria. En la primaria el foco de infección se localiza fuera del abdomen y llega a la cavidad peritoneal por vía hematógena, linfática o transmural. La peritonitis secundaria se inicia en la propia cavidad abdominal por la extensión o rotura de una víscera intraabdominal o de un absceso dentro de un órgano. El concepto de peritonitis terciaria hace referencia a una enfermedad difusa o localizada recidivante, y se asocia con peores pronósticos que la peritonitis secundaria.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes tienen dolor e hipersensibilidad abdominales, así como rigidez en la exploración. La peritonitis puede deberse a la rotura de una víscera hueca, como el apéndice o un divertículo de Meckel, a la alteración del peritoneo por un traumatismo o un catéter de diálisis peritoneal (DP), o a una peritonitis química por otro líquido corporal (como bilis y orina). La peritonitis meconial se describe en el capítulo 123.1. La peritonitis se considera una urgencia quirúrgica y requiere exploración y lavado del abdomen, salvo en la peritonitis bacteriana espontánea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

398.1 Peritonitis aguda primaria

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se suele hablar de peritonitis primaria cuando hay una infección bacteriana de la cavidad peritoneal sin un foco intraabdominal claro. La mayoría de los pacientes son niños con ascitis secundaria a cirrosis y síndrome nefrótico. La infección puede deberse a la translocación de bacterias intestinales, así como a disfunción inmunitaria. De forma excepcional, la peritonitis primaria se produce en niños previamente sanos. Los neumococos (más frecuentes), estreptococos del grupo A, enterococos, estafilococos y bacterias entéricas gramnegativas, sobre todo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae,* son los encontrados con mayor frecuencia. Las peritonitis por *Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis* y *Mycobacterium bovis* son raras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo puede ser insidioso o rápido y se manifiesta por fiebre, dolor abdominal y aspecto tóxico. Puede cursar con vómitos y diarrea. Es frecuente encontrar hipotensión y taquicardia, junto con una respiración superficial rápida debida al malestar. La palpación abdominal puede mostrar un signo de rebote doloroso y rigidez abdominal. Los sonidos abdominales son mínimos o están ausentes. Sin embargo, los signos y los síntomas pueden ser sutiles en ocasiones y se necesitan más controles en los pacientes cirróticos con ascitis que presentan leucocitosis, azoemia o acidosis metabólica inexplicadas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La leucocitosis periférica con predominio marcado de polimorfonucleares es frecuente, pero el número de leucocitos puede estar afectado por el hiperesplenismo previo en los enfermos cirróticos. Los pacientes con síndrome nefrótico suelen tener proteinuria, y una hipoalbuminemia en estos casos se asocia con mayor riesgo de peritonitis. La radiografía del abdomen muestra una dilatación de los intestinos grueso y delgado, con aumento de la separación entre las asas, secundario al engrosamiento de la pared intestinal. Puede resultar muy complicado distinguir la peritonitis primaria de la apendicitis en los enfermos sin antecedentes de síndrome nefrótico o cirrosis, por lo que el diagnóstico de peritonitis primaria se establece por TC, laparoscopia o laparotomía. En un niño con nefropatía o hepatopatía conocida y ascitis, la presencia de signos peritoneales justifica la necesidad de una paracentesis diagnóstica. El líquido infectado suele contener ≥250 leucocitos/mm^3, de los cuales más del 50% son polimorfonucleares.

La peritonitis primaria suele ser monomicrobiana. La presencia de flora bacteriana mixta en el líquido ascítico o de aire libre en la radiografía de abdomen, en niños en los que se sospecha peritonitis primaria, obliga a realizar una laparotomía para buscar una perforación como posible foco intraabdominal de infección. La inoculación de líquido ascítico obtenido en la paracentesis directamente en frascos de hemocultivo aumenta el rendimiento de los cultivos. Debe iniciarse de inmediato el tratamiento parenteral con antibióticos de amplio espectro, como cefotaxima, que se modificará en función del antibiograma (p. ej., vancomicina para el neumococo resistente). Este tratamiento debe prolongarse durante 10-14 días.

Una variante de la peritonitis primaria es la **ascitis neutrocítica con cultivo negativo,** que se caracteriza por un líquido ascítico con recuento citológico superior a 500 células/mm^3, un cultivo negativo, ausencia de foco intraabdominal de infección y ausencia de tratamiento antibiótico previo. Se debe tratar de forma parecida a la peritonitis primaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

398.2 Peritonitis aguda secundaria

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

Este cuadro suele deberse a la entrada de bacterias entéricas en la cavidad peritoneal a través de un defecto necrótico de la pared intestinal o de otra víscera obstruida o infartada, o tras la rotura de un absceso visceral intraabdominal. Lo más frecuente es que este tipo de peritonitis sea secundaria a la perforación del apéndice. Otras causas pueden ser las hernias incarceradas, la rotura de un divertículo de Meckel, el vólvulo del intestino medio, la invaginación, el síndrome hemolítico urémico, la úlcera péptica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colecistitis necrosante, la enterocolitis necrosante, la tiflitis y la perforación traumática.

La peritonitis neonatal suele aparecer como complicación de la enterocolitis necrosante, pero puede asociarse a íleo meconial o a la rotura espontánea (o inducida por indometacina) del estómago o del intestino. Después de la pubertad, las bacterias del aparato genital femenino *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis)* pueden llegar hasta la cavidad peritoneal a través de la trompa de Falopio y provocar una peritonitis secundaria. La presencia de un cuerpo extraño, como un catéter ventriculoperitoneal o un catéter de DP puede aumentar el riesgo de peritonitis, ya que los microorganismos de la piel, como *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus* y *Candida albicans,* pueden contaminar la derivación. La peritonitis secundaria es consecuencia de los efectos tóxicos directos de las bacterias, así como de la liberación sistémica de mediadores inflamatorios en respuesta a los microorganismos y sus productos (lipopolisacárido/endotoxina). El desarrollo de sepsis depende de varios factores del huésped y de la enfermedad, así como de la rapidez del tratamiento antibiótico y quirúrgico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son similares a los de la peritonitis primaria y consisten en fiebre, dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos. Los signos físicos de la inflamación peritoneal son dolor de rebote, rigidez de la pared abdominal, escasez de movimientos corporales (el niño está tumbado y quieto) y disminución o ausencia de los sonidos intestinales debido al íleo paralítico. La exudación masiva del líquido hacia la cavidad peritoneal, así como la liberación sistémica de sustancias vasodilatadoras, puede desencadenar rápidamente un cuadro de shock. Es frecuente encontrar un aspecto tóxico, irritabilidad y agitación. Pueden aparecer atelectasia en las bases y cortocircuitos intrapulmonares, con progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las pruebas de laboratorio muestran un recuento periférico de leucocitos >12.000/mm^3, con un predominio notable de polimorfonucleares. En la radiografía de abdomen se observa aire libre en la cavidad peritoneal, signos de íleo u obstrucción, líquido peritoneal y borramiento de la sombra del psoas. Otros hallazgos en el líquido peritoneal sugestivos de peritonitis secundaria son la elevación de las proteínas totales (>1 g/dl) e hipoglucemia (<50 mg/dl).

TRATAMIENTO

Se debe iniciar de inmediato la reanimación agresiva con líquidos y el soporte de la función cardiovascular. Es indispensable estabilizar al paciente antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento antibiótico debe cubrir los microorganismos que predominan en el foco sospechoso de infección. A diferencia de la peritonitis primaria, la peritonitis secundaria es típicamente polimicrobiana. En el caso de perforación en la porción inferior del tracto gastrointestinal, la combinación de ampicilina, gentamicina y clindamicina o metronidazol cubre bien las infecciones por *E. coli, Klebsiella* y *Bacteroides* spp., así como por enterococos. Una alternativa podría ser la piperacilina/tazobactam o un carbapenem (imipenen-cilastatina, meropenem, ertapenem o doripenem). La cirugía de reparación de la víscera perforada se realiza después de estabilizar al paciente e iniciar el tratamiento antibiótico. Los cultivos intraoperatorios del líquido peritoneal indican si es preciso cambiar el antibiótico. El tratamiento empírico para la peritonitis relacionada con el catéter de diálisis peritoneal puede incluir cefepima o cefazolina intraperitoneal más ceftazidima. Se pueden prevenir las infecciones graves por los catéteres de diálisis peritoneal con una buena higiene del catéter y una retirada/sustitución temprana si hay signos de infección progresiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

398.3 Peritonitis aguda secundaria localizada (absceso peritoneal)

Asim Maqbool, Jessica W. Wen y Chris A. Liacouras

ETIOLOGÍA

Los abscesos intraabdominales aparecen con menor frecuencia en los lactantes y en los niños que en los adultos, pero pueden producirse en las vísceras intraabdominales (hígado, bazo, riñones, páncreas, trompas de Falopio y ovarios) o en los espacios interintestinal, periapendicular, subdiafragmático, subhepático, pélvico o retroperitoneal. Los abscesos periapendiculares y pélvicos suelen deberse a una perforación del apéndice. La inflamación transmural, con aparición de fístulas, puede provocar que surjan abscesos intraabdominales en los niños con enfermedad inflamatoria intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre prolongada, la anorexia, los vómitos y la astenia hacen pensar en un absceso intraabdominal. El recuento periférico de leucocitos es alto, al igual que la velocidad de sedimentación eritrocitaria. El absceso apendicular se asocia a dolor localizado y a una masa palpable en la fosa ilíaca derecha. La distensión abdominal, el tenesmo rectal, asociado o no a la emisión de pequeñas cantidades de heces mucosas, y la irritación vesical sugieren un absceso pélvico. El tacto rectal puede revelar una masa dolorosa anterior. Las acumulaciones de gas en el espacio subfrénico, la atelectasia basal, la elevación del hemidiafragma y el derrame pleural pueden asociarse al absceso subdiafragmático. El absceso del psoas puede originarse por extensión de la infección procedente de una apendicitis retroperitoneal, enfermedad de Crohn o absceso perirrenal o intrarrenal. Los signos abdominales pueden ser mínimos y se presentan en forma de cojera, dolor en la cadera y fiebre. La ecografía, la TC y la RM permiten localizar el absceso intraabdominal; la RM proporciona la mejor resolución para valorar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Se debe drenar el absceso y administrar un tratamiento antibiótico adecuado. El drenaje se puede realizar con control radiológico (ecografía o TC) y se puede dejar un catéter permanente, o bien quirúrgicamente, dependiendo de la localización del absceso. Se instaura una cobertura antibiótica inicial de amplio espectro con ampicilina, gentamicina y clindamicina o ciprofloxacino y metronidazol, que se modificará en función de los resultados del antibiograma. El tratamiento de la rotura apendicular complicada con la formación de un absceso puede resultar problemático, ya que la presencia del flemón intestinal puede dificultar la resección quirúrgica. Dicho tratamiento suele consistir en la administración intensiva de antibióticos durante 4-6 semanas seguida de una apendicectomía de intervalo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 399

Hernia epigástrica

John J. Aiken

Las hernias epigástricas pediátricas son hernias ventrales en la línea media de la pared abdominal, entre la apófisis xifoides del esternón y el ombligo. Las hernias epigástricas son con más frecuencia congénitas que adquiridas. El defecto suele contener solo grasa peritoneal sin un saco peritoneal ni vísceras abdominales. Como la mayoría de las hernias epigástricas son pequeñas y asintomáticas, se desconoce su verdadera incidencia, pero se ha descrito que varía en la infancia desde menos del 1% hasta el 5%. La etiología de las hernias epigástricas se desconoce. Existen dos hipótesis principales. La de las lagunas vasculares propone que la protrusión se produce a través de pequeños espacios creados cuando las lagunas vasculares atraviesan la línea alba, mientras que la hipótesis de la decusación de las fibras tendinosas afirma que la hernia epigástrica se produce solo en sitios donde los pacientes afectados no tienen líneas triples de decusación. Además, las colagenosis no diagnosticadas, el aumento de la presión intraabdominal y, en los pacientes mayores, una incisión previa en la línea media pueden intervenir en el desarrollo de la hernia epigástrica. Las hernias epigástricas pueden ser únicas o múltiples y son 2-3 veces más frecuentes en los varones que en las mujeres. A través del pequeño defecto de la línea media se suele producir una herniación de grasa preperitoneal hacia la pared superficial del abdomen, aunque a medida que el defecto se agranda progresivamente, existe la rara probabilidad de una herniación del contenido intraabdominal. Las hernias epigástricas (incisionales) pueden producirse en un sitio de incisión previa o asociarse con derivaciones ventriculoperitoneales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las hernias epigástricas suelen presentarse en los niños pequeños como una masa visible o palpable en la línea media, entre el ombligo y la apófisis xifoides del esternón, observada por los progenitores o por el médico de atención primaria. La masa es casi siempre pequeña (<1 cm) y asintomática. Suele estar siempre presente, pero es más evidente en los momentos de irritabilidad o cuando el niño hace prensa abdominal. En ocasiones, la masa es intermitente y el niño refiere dolor localizado a su nivel. La exploración física demuestra una masa firme, directamente en la línea media, en cualquier sitio entre el ombligo y la apófisis xifoides. La masa puede ser intermitente si la grasa se reduce con la relajación de los músculos abdominales. Por lo general, las hernias epigástricas contienen solo grasa preperitoneal y la mayoría no se puede reducir debido al pequeño tamaño del defecto fascial. Pocas veces se observa un defecto fascial sin una masa palpable. La herniación de los intestinos o de las vísceras abdominales en una hernia epigástrica sería muy infrecuente, si el defecto aumenta de tamaño con el tiempo. La masa puede ser dolorosa en la exploración, pero no es frecuente la estrangulación de los contenidos herniarios. La exploración física es casi siempre diagnóstica y no se suelen requerir pruebas de imagen, aunque pueden ser útiles si el diagnóstico no está claro. La ecografía suele mostrar una masa pequeña isoecoica respecto a la grasa subcutánea adyacente y que puede tener una conexión a través de un pequeño defecto fascial con la grasa preperitoneal. La RM podría ser útil para el diagnóstico, pero no suele utilizarse.

La historia natural de la hernia epigástrica es un aumento de tamaño gradual en el tiempo a medida que se va expulsando de modo intermitente más grasa preperitoneal a través del defecto al hacer esfuerzos de prensa abdominal o cuando se produce un aumento de la presión intraabdominal. Si no se trata, el defecto puede aumentar de tamaño y permitir la herniación de vísceras intraabdominales en el interior de un saco peritoneal, lo que sucede sobre todo en adultos. Las hernias epigástricas no se resuelven espontáneamente y, por tanto, la reparación quirúrgica es el tratamiento recomendado. Se debe marcar cuidadosamente el sitio antes de la intervención, porque la masa y el defecto pueden ser difíciles de localizar en una pared abdominal relajada después de la inducción de la anestesia. Se efectúa una incisión transversal limitada sobre la masa y se realiza la disección para delimitar los bordes del defecto fascial. Si hay grasa herniada, se libera por disección de los tejidos subcutáneos y se puede reducir o ligar y extirpar. El defecto se cierra utilizando una sutura absorbible. La piel se cierra con una sutura intradérmica reabsorbible. Las complicaciones postoperatorias son infrecuentes y la tasa de recidiva es baja.

399.1 Hernia incisional

John J. Aiken

La aparición de una hernia en el lugar de una laparotomía previa no es frecuente en la infancia. Las hernias incisionales también se pueden producir en los sitios de incisión de los puertos laparoscópicos utilizados en la cirugía mínimamente invasiva. Entre los factores que aumentan el riesgo de la hernia incisional se incluyen el aumento de la presión intraabdominal, la infección de la herida y la incisión en la línea media. Los sitios de los puertos laparoscópicos plantean dificultades técnicas para visualizar la fascia en una incisión pequeña. Es preferible realizar incisiones abdominales transversales por su mayor resistencia y vascularización sanguínea, que reducen la probabilidad de infección de la herida y de hernia incisional. Aunque la mayoría de estas hernias necesitará reparación quirúrgica, la intervención se debe retrasar hasta que el estado clínico del niño sea óptimo. Algunas desaparecen, sobre todo las de los lactantes. Algunos autores recomiendan el vendaje elástico para evitar el crecimiento de la hernia y facilitar su curación espontánea. El tratamiento inicial debería ser conservador y la reparación debería diferirse hasta alrededor del año de edad. La incarceración es muy infrecuente en las hernias incisionales, pero es una indicación para una reparación inmediata. Los recién nacidos con defectos de la pared abdominal tienen mayor tendencia a desarrollar hernias a través de una incisión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Aparato respiratorio

PARTE XVIII

Sección 1
Desarrollo y función

Capítulo 400
Abordaje diagnóstico de las neumopatías

Julie Ryu, James S. Hagood y Gabriel G. Haddad

ANAMNESIS

La anamnesis comienza con una narrativa que ofrecen los progenitores o los cuidadores, con aportaciones de los pacientes. Debe incluir preguntas sobre síntomas respiratorios (disnea, tos, dolor, sibilancias, ronquidos, apnea, cianosis, intolerancia al ejercicio), así como su cronicidad, el momento del día o la noche en el que aparecen y si se asocian con alguna actividad, como el ejercicio o la ingesta de alimento. Además, el aparato respiratorio interactúa con otra serie de sistemas, y pueden ser importantes las preguntas sobre los aparatos cardiovascular y digestivo y sobre los sistemas nervioso central, hematológico e inmunitario. Las preguntas sobre reflujo gástrico, malformaciones congénitas (malformaciones de la vía aérea, discinesia ciliar) y estado inmunitario pueden tener importancia en los pacientes con neumonías de repetición. Es esencial preguntar por los antecedentes familiares, y se deben incluir preguntas sobre los hermanos y otros familiares cercanos con síntomas similares o con enfermedades crónicas con componente respiratorio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La disfunción respiratoria produce con frecuencia alteraciones detectables del patrón respiratorio. En la tabla 81.1 se recogen los valores de la frecuencia respiratoria normal, que dependen de muchos factores, especialmente de la edad. Es necesario medir repetidamente la frecuencia respiratoria, ya que es muy sensible a estímulos externos, sobre todo en niños pequeños. La frecuencia respiratoria durante el sueño es más reproducible en los lactantes que la obtenida durante la alimentación o el ejercicio. La frecuencia respiratoria es muy variable en los lactantes, pero la media es de 40-50 respiraciones/min durante las primeras semanas de vida y, en general, menor de 60 respiraciones/min en los primeros días de vida.

Las alteraciones del control de la respiración pueden determinar que el niño respire a baja frecuencia o de forma periódica. Los trastornos mecánicos producen cambios compensadores dirigidos generalmente a modificar la ventilación minuto para mantener la ventilación alveolar. La disminución de la distensibilidad pulmonar conlleva un aumento de la fuerza muscular y de la frecuencia respiratoria, lo que determina incrementos variables de las retracciones de la pared torácica (tiraje) y del aleteo nasal. Los movimientos respiratoros de los niños con neumopatías restrictivas son superficiales. La aparición de un quejido espiratorio es frecuente cuando el niño intenta aumentar su **capacidad residual funcional (FRC),** cerrando la glotis al final de la espiración. La FRC es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración a volumen corriente. Los niños con una neumopatía obstructiva pueden respirar más lenta y profundamente. Cuando la obstrucción es **extratorácica** (de la nariz al tercio medio de la tráquea), la inspiración dura más que la espiración, y con frecuencia se ausculta un estridor inspiratorio (un sonido monofónico predominantemente inspiratorio) (fig. 400.1). Cuando es **intratorácica,** la espiración dura más que la inspiración y el paciente suele emplear los músculos respiratorios accesorios. La obstrucción intratorácica produce atrapamiento aéreo y, por tanto, un volumen residual mayor, además de un posible aumento de la FRC (fig. 400.2).

En lactantes pequeños, la utilidad de la *percusión pulmonar* se ve limitada porque no se puede discriminar bien entre los sonidos que se originan en tejidos muy próximos entre sí. En adolescentes y adultos la percusión suele ser mate en las neumopatías restrictivas y en los trastornos en los que hay derrame pleural, neumonía y atelectasia, y timpánica en las enfermedades obstructivas (asma y neumotórax).

La *auscultación* confirma la presencia de prolongación inspiratoria o espiratoria y aporta información sobre la simetría y la calidad del desplazamiento de aire. Además, con frecuencia detecta sonidos anómalos o adventicios, como **estridor**; **crepitantes** o **estertores,** sonidos discontinuos de tono alto durante la inspiración y más raramente en la fase inicial de la espiración, que indican que se han abierto espacios aéreos que estaban cerrados, y **sibilancias,** sonidos musicales continuos, que se deben en general a la aparición de flujo turbulento en las vías respiratorias estrechas (tabla 400.1). Las **acropaquias** constituyen un signo de hipoxia crónica y de neumopatía crónica (fig. 400.3), pero pueden tener un origen extrapulmonar (tabla 400.2).

GASOMETRÍA ARTERIAL

La función principal del aparato respiratorio es eliminar dióxido de carbono de la sangre venosa sistémica que llega a los pulmones y añadir oxígeno. La composición del gas inspirado, la ventilación, la perfusión, la difusión y el metabolismo de los tejidos tienen una influencia importante sobre los gases de la sangre arterial.

La presión total de la atmósfera al nivel del mar es 760 torr. Al aumentar la altitud disminuye la presión atmosférica. La presión atmosférica total es igual a la suma de las presiones parciales que ejercen todos los gases que componen la atmósfera. El aire alveolar está humidificado al 100%, por lo que en los cálculos del gas alveolar se supone que el gas inspirado también está humidificado al 100%. A una temperatura de 37 °C y una humedad del 100%, el vapor de agua ejerce una presión de 47 torr, independientemente de la altura. En la naturaleza, la atmósfera está formada por un 20,93% de oxígeno. La **presión parcial de oxígeno en el gas inspirado (PiO_2)** al nivel del mar es, por lo tanto, (760 − 47) × 20,93% = 149 torr. Cuando se respira oxígeno al 40% al nivel del mar, la PiO_2 es (760 − 47) × 40% = 285 torr. A mayores altitudes, respirando diferentes concentraciones de oxígeno, la PiO_2 es menor que al nivel del mar, dependiendo de la presión atmosférica que exista. En Denver (altitud de 1609 m y presión barométrica de 632 torr), la PiO_2 en el aire ambiente es (632 − 47) × 20,93% = 122 torr, y con oxígeno al 40% es (632 − 47) × 40% = 234 torr.

El **volumen minuto** es el producto del V_T y la frecuencia respiratoria. Parte del V_T ocupa las vías respiratorias de conducción (espacio muerto anatómico), que no contribuye al intercambio de gases en los alvéolos. La **ventilación alveolar** es el volumen de aire atmosférico que entra en los alvéolos, y se calcula como (V_T – espacio muerto) × frecuencia respiratoria. La ventilación alveolar es inversamente proporcional a la PCO_2 arterial ($PaCO_2$). Cuando la ventilación alveolar se reduce a la mitad, la $PaCO_2$ aumenta al doble. Por el contrario, el aumento de la ventilación alveolar al doble reduce la $PaCO_2$ en el 50%. La **PO_2 alveolar (PAO_2)** se calcula con la **ecuación del aire alveolar** como se señala a continuación, donde R es el cociente respiratorio. Con fines prácticos, se sustituye la $PACO_2$ por la **PCO_2 arterial** ($PaCO_2$), y se asume que R es 0,8. De acuerdo con la ecuación del aire alveolar, para una PiO_2 determinada, un aumento de la $PaCO_2$ de 10 torr da lugar a una disminución de la PAO_2 de 10 ÷ 0,8, o 10 × 1,25, o 12,5 torr. Es decir, se producen cambios inversamente proporcionales de la PAO_2 con una magnitud de 1,25 veces los cambios de la $PACO_2$ (o la $PaCO_2$).

Después de haber determinado la composición del gas alveolar por las condiciones del gas inspirado y el proceso de la ventilación, el intercambio de gases se produce mediante el proceso de difusión y equilibrado del gas alveolar con la sangre capilar pulmonar. La difusión depende de la barrera alveolocapilar y del tiempo disponible para que se alcance el equilibrio. En personas sanas, el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar es completo tanto para el oxígeno como para el dióxido de carbono. En enfermedades en las que hay un aumento anormal de la barrera alveolocapilar (enfermedades intersticiales alveolares), o cuando disminuye el tiempo disponible para que se alcance el equilibrio (aumento de la velocidad del flujo

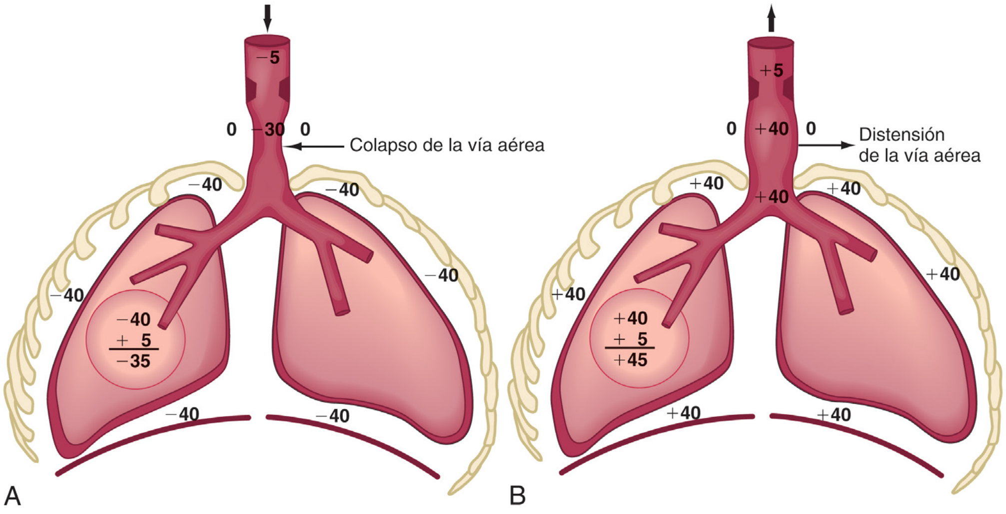

Fig. 400.1 **A,** En la obstrucción de la vía aérea extratorácica, el aumento de la presión negativa durante la inspiración se transmite en sentido ascendente hasta el lugar de la obstrucción. Esto da lugar a colapso de la vía aérea extratorácica por debajo del lugar de la obstrucción. Obsérvese que se comparan las presiones con la presión atmosférica, que tradicionalmente se representa como 0 cmH_2O. La presión de retroceso elástico pulmonar se elige arbitrariamente como 5 cmH_2O en aras de la sencillez. **B,** Durante la espiración, la presión positiva por debajo del lugar de la obstrucción lleva a la distensión de la vía aérea extratorácica y a una mejora de los síntomas.

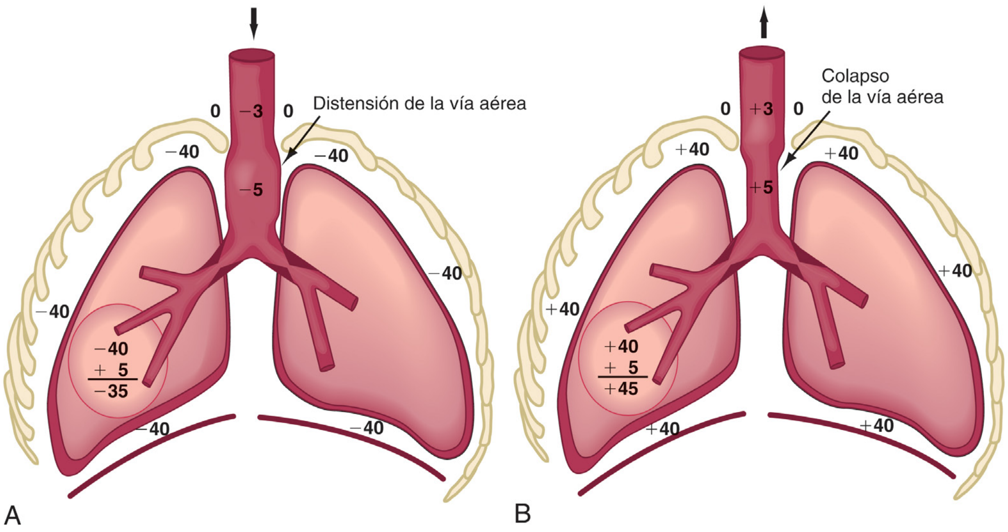

Fig. 400.2 **A** y **B,** En la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar, un segmento de la vía aérea intratorácica aún mayor que en la obstrucción de la vía aérea intratorácica extrapulmonar, está sometido a cambios de presión. Estas lesiones se asocian a un marcado aumento de la obstrucción de la vía aérea durante la espiración.

Tabla 400.1 Sonidos respiratorios

SONIDOS BÁSICOS	MECANISMOS	ORIGEN	ACÚSTICA	IMPORTANCIA
Pulmonar	Flujo turbulento, remolinos, otros	Vía aérea central (espiración), lobular o segmentaria (inspiración)	Ruido filtrado de paso bajo (<100 a >1.000 Hz)	Ventilación regional, calibre de la vía aérea
Traqueal	Flujo turbulento, flujo que impacta contra las paredes de la vía aérea	Faringe, laringe, tráquea, vías aéreas grandes	Ruido con resonancias (<100 a >3.000 Hz)	Configuración de la vía aérea superior
SONIDOS ADVENTICIOS				
Sibilancias	Vibración de la pared de la vía aérea, formación de remolinos, otros	Vías aéreas centrales e inferiores	Sinusoidal (<100 a >1.000 Hz, duración habitualmente >80 ms)	Obstrucción de la vía aérea, limitación al flujo
Roncus	Rotura de películas líquidas, vibración de la pared de la vía aérea	Vías aéreas de mayor tamaño	Serie de sinusoides rápidamente atenuados (habitualmente <300 Hz y duración <100 ms)	Secreciones, colapsabilidad anormal de la vía aérea
Crepitantes	Tensión-relajación de la pared de la vía aérea	Vías aéreas centrales e inferiores	Deflexiones de onda rápidamente atenuadas (duración habitualmente <20 ms)	Cierre de las vías aéreas, secreciones

Modificada de Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR: Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope, *Am J Respir Crit Care Med* 156[3]:974–987, 1997.

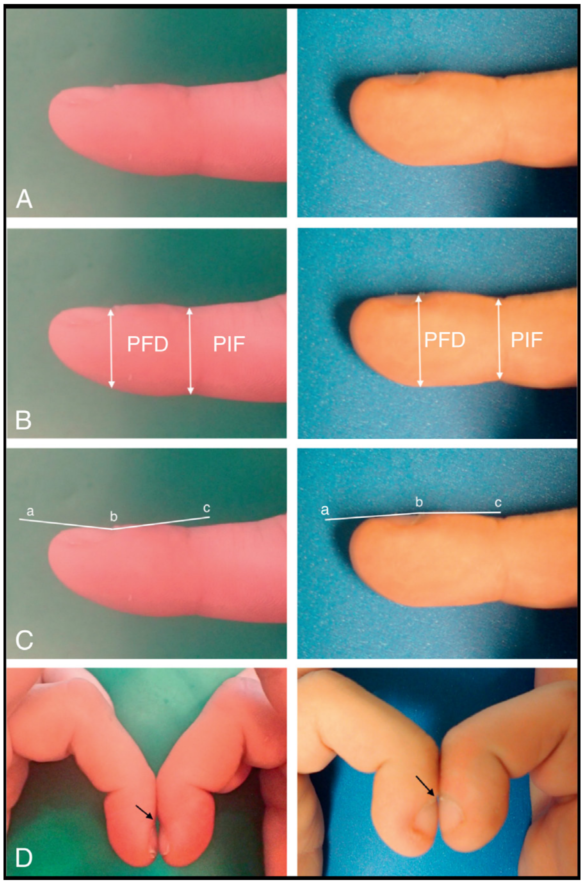

Fig. 400.3 **A,** Dedo de la mano normal y con acropaquia vistos de perfil. **B,** El dedo normal muestra una razón de profundidad de la falange distal *(PFD)*/profundidad interfalángica *(PIF)* <1. El dedo con acropaquia tiene una razón PFD/PIF >1. **C,** El dedo normal de la izquierda tiene un perfil normal *(abc)* con un ángulo <180°. El dedo con acropaquia muestra un ángulo del perfil >180°. **D,** El signo de Schamroth se observa en el dedo con acropaquia como pérdida del espacio romboidal entre las bases de las uñas *(flecha)* que se observa en el dedo normal. *(De Wilmott RW, Bush A, Deterding RR, et al:* Kendig's disorders of the respiratory tract in children, *ed 9, Philadelphia, 2019, Elsevier [Fig. 1.14 , p. 20].)*

Tabla 400.2	Enfermedades no pulmonares asociadas a acropaquias
CARDIACAS	
Cardiopatías congénitas cianóticas	
Endocarditis bacteriana	
Insuficiencia cardiaca crónica	
HEMATOLÓGICAS	
Talasemia	
Metahemoglobinemia congénita (infrecuente)	
DIGESTIVAS	
Enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	
Disentería crónica, esprúe	
Poliposis colónica	
Hemorragia digestiva grave	
Linfoma del intestino delgado	
Cirrosis hepática (incluyendo deficiencia de α_1-antitripsina)	
Hepatitis crónica activa	
OTRAS	
Deficiencia tiroidea (acropaquia tiroidea)	
Tirotoxicosis	
Pielonefritis crónica (infrecuente)	
Tóxicos (p. ej., arsénico, mercurio, berilio)	
Granulomatosis linfomatoidea	
Enfermedad de Fabry	
Enfermedad de Raynaud, esclerodermia	
Enfermedad de Hodgkin	
Familiar	
ACROPAQUIAS UNILATERALES	
Trastornos vasculares (p. ej., aneurisma de la arteria subclavia, fístula arteriovenosa braquial)	
Subluxación de hombro	
Lesión del nervio mediano	
Traumatismo local	

De Pasterkamp H: The history and physical examination. En Wilmott RW, Boat TF, Bush A, et al, editors: *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children,* ed 8, Philadelphia, 2012, Elsevier.

sanguíneo), la difusión es incompleta. Debido a su mayor solubilidad en un medio líquido, el dióxido de carbono es 20 veces más difusible que el oxígeno. Por lo tanto, las enfermedades con trastornos de la difusión se caracterizan por **gradientes alveoloarteriales de oxígeno ($A\text{-}aO_2$)** elevados e hipoxemia. No se produce una elevación significativa del CO_2 como consecuencia de un defecto de la difusión salvo que también haya hipoventilación.

La sangre venosa que llega a los pulmones se «arterializa» después de haber finalizado la difusión. Después de la arterialización completa, la sangre capilar pulmonar debe tener las mismas PO_2 y PCO_2 que los alvéolos. La composición de los gases de la sangre arterial es diferente de la de los alvéolos, incluso en condiciones normales, porque en los pulmones normales hay una determinada cantidad de ventilación del espacio muerto, además de mezcla venosa. La ventilación del espacio muerto hace que la $PaCO_2$ sea mayor que la $PACO_2$, mientras que la mezcla venosa, o cortocircuito de derecha a izquierda, hace que disminuya la PaO_2 en comparación con la composición del gas alveolar (fig. 400.4). La PaO_2 refleja la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre, que es un componente relativamente pequeño del contenido total de oxígeno sanguíneo. Por cada 100 torr de PO_2 hay 0,3 ml de O_2 disueltos en 100 ml de sangre. El contenido total de oxígeno sanguíneo está formado por el oxígeno disuelto y el oxígeno unido a la hemoglobina (Hb). Cada gramo de Hb transporta 1,34 ml de O_2 cuando está saturada al 100% con oxígeno. Por lo tanto, 15 g de Hb transportan 20,1 ml de oxígeno. El **contenido arterial de oxígeno (CaO_2)**, expresado en ml de O_2/dl de sangre, se puede calcular como ($PaO_2 \times 0{,}003$) + ($Hb \times 1{,}34 \times SO_2$), donde Hb se expresa en gramos de Hb por cada decilitro de sangre y SO_2 es el porcentaje de saturación de la oxihemoglobina. La relación entre la PO_2 y la cantidad de oxígeno que transporta la Hb es la base de la curva de disociación de la O_2-Hb (fig. 400.5). La PO_2 a la que la Hb está saturada en un 50% se denomina P_{50}. A un pH normal, la Hb está saturada al 94% a una PO_2 de 70, y se consigue un aumento adicional escaso de la saturación con valores de PO_2 mayores. Cuando la PO_2 es <50 hay una fuerte caída de la saturación y, por tanto, del contenido de oxígeno.

La capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos es el producto del contenido de oxígeno y el gasto cardiaco. Cuando la Hb está saturada hasta casi el 100%, la sangre contiene aproximadamente 20 ml de oxígeno por cada 100 ml, o 200 ml/l. En un adulto sano, el gasto cardiaco es aproximadamente 5 l/min, el transporte de oxígeno 1.000 ml/min y el consumo de oxígeno 250 ml/min. La sangre venosa mixta que vuelve al corazón tiene una PO_2 de 40 torr y está saturada con oxígeno al 75%. El contenido de oxígeno de la sangre, el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno son determinantes importantes de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta. En condiciones estables del contenido de oxígeno sanguíneo y de su consumo, la saturación venosa mixta es un indicador importante del gasto cardiaco. En esta situación, la disminución de la saturación venosa mixta indica reducción del gasto cardiaco.

Las observaciones clínicas y la interpretación de los valores de la gasometría arterial son fundamentales para localizar el origen de la lesión y estimar su gravedad (tabla 400.3). Los gases sanguíneos reflejan la hipoventilación alveolar global, que se manifiesta por elevación de la $PACO_2$ con una reducción proporcional de la PaO_2, según lo determina la ecuación del aire alveolar. Un aumento de la $PaCO_2$ de 20 torr reduce la PaO_2 en 20 × 1,25 o 25 torr. Si no hay una enfermedad parenquimatosa ni cortocircuito intrapulmonar, estas lesiones responden muy bien al oxígeno suplementario, que consigue revertir la hipoxemia. Se observan valores similares de los gases sanguíneos, que muestran hipoventilación alveolar y respuesta al oxígeno suplementario en pacientes con depresión del centro respiratorio e ineficacia de la función neuromuscular, alteraciones que dan lugar a una insuficiencia respiratoria. Se puede distinguir fácilmente a estos

pacientes de los que tienen una obstrucción de las vías respiratorias por su débil esfuerzo respiratorio.

En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares (asma, bronquiolitis), los gases sanguíneos reflejan el desequilibrio ventilación-perfusión y la mezcla venosa. En esas enfermedades, la obstrucción no es uniforme en todas las zonas de los pulmones, lo que hace que haya áreas hiperventiladas y áreas hipoventiladas. La sangre capilar pulmonar que procede de las áreas hiperventiladas tiene mayor PO_2 y menor PCO_2, mientras que la procedente de áreas hipoventiladas tiene menor PO_2 y mayor PCO_2. Una PCO_2 sanguínea menor en las áreas hiperventiladas puede compensar la mayor PCO_2 en las áreas hipoventiladas, porque la curva de disociación de la Hb-CO_2 es relativamente lineal. En la enfermedad leve predominan las áreas hiperventiladas, lo que da lugar a hipocapnia. La elevación de la PaO_2 en las áreas hiperventiladas no puede compensar la reducción de la PaO_2 en las áreas hipoventiladas por la forma de la curva de disociación de la O_2-Hb. La consecuencia es la mezcla venosa, la desaturación arterial y la disminución de la PaO_2 (v. fig. 400.4). Al aumentar la gravedad de la enfermedad, aumenta el número de áreas hipoventiladas, lo que da lugar a la normalización de la $PaCO_2$ y a una reducción adicional de la PaO_2. Una $PaCO_2$ normal o ligeramente elevada en el asma debe ser contemplada con preocupación como un posible indicador de insuficiencia respiratoria inminente. En la obstrucción grave de las vías aéreas intrapulmonares predominan las áreas hipoventiladas, lo que lleva a hipercapnia, acidosis respiratoria e hipoxemia. El grado en el que el oxígeno suplementario incrementa la PaO_2 depende de la gravedad de la enfermedad y la magnitud de la mezcla venosa.

En las enfermedades alveolares e intersticiales, los gases sanguíneos reflejan tanto el cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda como la barrera a la difusión. La hipoxemia es el dato fundamental de estas enfermedades y aparece en fases tempranas de la enfermedad. La $PaCO_2$ es normal o está reducida. Se observa un aumento de la $PaCO_2$ únicamente en las fases tardías de la enfermedad, cuando la fatiga muscular y el agotamiento ocasionan hipoventilación. En comparación con otras lesiones, en el cortocircuito y los trastornos de la difusión la respuesta al oxígeno suplementario es relativamente escasa.

La mayor parte de las entidades clínicas se manifiesta con lesiones mixtas. Un niño con un anillo vascular también puede tener una zona de atelectasia; la gasometría arterial refleja estos dos procesos. Los valores de la gasometría reflejan la lesión más dominante.

La gasometría arterial posiblemente sea la prueba única más útil y rápida para estudiar la función pulmonar. Aunque esta prueba no especifica la

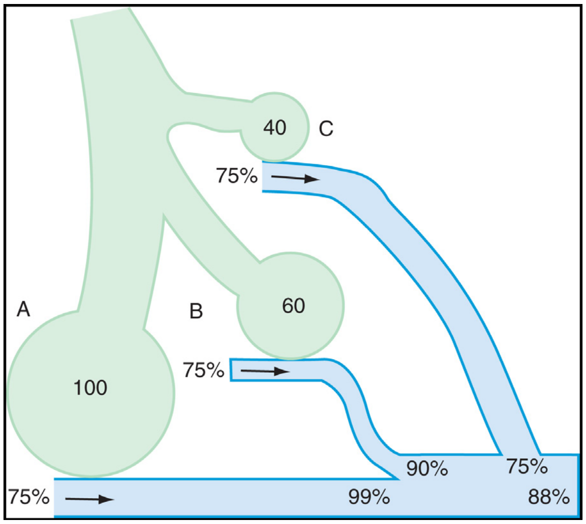

Fig. 400.4 Diagrama que muestra los efectos de la disminución de los cocientes ventilación-perfusión sobre la oxigenación arterial en los pulmones. Se ilustran tres unidades alveolocapilares. La unidad *A* tiene una ventilación normal y una PO_2 alveolar de 100 mmHg (se muestra por el numero del centro del espacio). La sangre que circula por esta unidad eleva su saturación de oxígeno del 75% (la saturación de la sangre venosa mixta) al 99%. La unidad *B* tiene un cociente ventilación-perfusión menor y una PO_2 alveolar menor, 60 mmHg. La sangre que atraviesa esta unidad alcanza una saturación de tan solo el 90%. Por último, la unidad *C* no está ventilada. Su PO_2 es equivalente a la de la sangre venosa, que atraviesa la unidad sin modificaciones. La saturación de oxígeno de la sangre arterial refleja las contribuciones ponderadas de estas tres unidades. Si se asume que cada unidad tiene el mismo flujo sanguíneo, la sangre arterial tendría una saturación de tan solo el 88%. El desequilibrio ventilación-perfusión es el mecanismo más frecuente de hipoxemia arterial en las enfermedades pulmonares. El oxígeno suplementario incrementa la PO_2 arterial elevando la PO_2 alveolar en unidades pulmonares que, como B, tienen un cociente ventilación-perfusión >0.

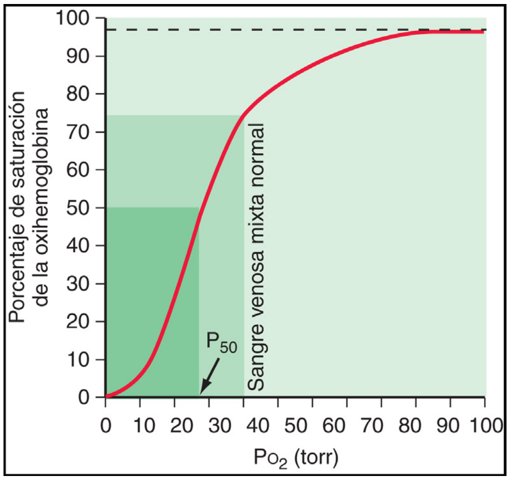

Fig. 400.5 Curva de disociación de la oxihemoglobina. La P_{50} de la sangre del adulto es de aproximadamente 27 torr. En condiciones basales, la sangre venosa mixta tiene una PO_2 de 40 torr y una saturación de oxihemoglobina del 75%. En la sangre arterial, estos valores son 100 torr y 97,5%, respectivamente. Obsérvese que hay una brusca disminución de la saturación de la oxihemoglobina con valores de PaO_2 <50 torr, pero se consigue un aumento relativamente pequeño de la saturación con valores de PO_2 >70 torr.

Tabla 400.3 Interpretación de los valores de la gasometría arterial

LESIÓN	EFECTO	GSA TÍPICA
Obstrucción de la vía aérea central (por encima de la carina), o Depresión del centro respiratorio, o Función neuromuscular ineficaz	Hipoventilación alveolar uniforme	Aumento temprano de la PCO_2 Reducción proporcional de la PO_2 dependiendo de la ecuación del aire alveolar Respuesta al oxígeno suplementario: excelente
Obstrucción de la vía aérea intrapulmonar	Mezcla venosa Desequilibrio ventilación-perfusión	Leve: ↓ PCO_2, ↓ PO_2 Moderada: PCO_2 «normal», ↓↓ PO_2 Grave: ↑↑ PCO_2, ↓↓↓ PO_2 Respuesta al oxígeno suplementario: buena
Patología alveolar-intersticial	Defecto de la difusión cortocircuito D → I	Disminución temprana de la PO_2 dependiendo de la gravedad PCO_2 normal o baja. ↑ PCO_2 si aparece fatiga Respuesta al oxígeno suplementario: moderada a mala

GSA, gasometría arterial.

causa de la enfermedad ni la naturaleza propia del proceso patológico, puede proporcionar una valoración global del estado funcional del sistema respiratorio e indicios de la patogenia de la enfermedad. Dado que la detección de la cianosis depende del color de la piel, la perfusión y la concentración sanguínea de Hb, su detección clínica mediante inspección es poco fiable como signo de hipoxemia. La hipertensión arterial, la diaforesis y la taquicardia son signos tardíos de hipoventilación, que además no son exclusivos de este cuadro.

El intercambio gaseoso se valora con mayor exactitud midiendo directamente la presión parcial de oxígeno (PO_2), la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) y el pH arteriales. La muestra de sangre se debe obtener en condiciones anaeróbicas en una jeringa heparinizada que contenga la cantidad justa de solución de heparina para desplazar el aire de la jeringa. Se debe sellar la jeringa, colocarla en hielo y analizarla inmediatamente. Aunque en muchos procesos no existen alternativas a esta técnica, es necesaria una punción arterial, y en gran medida ha sido sustituida por la monitorización no invasiva, como el análisis de muestras de sangre capilar y/o la saturación de oxígeno.

Hay que tener en cuenta la edad y la situación clínica del paciente al interpretar las presiones parciales de los gases sanguíneos. Salvo en los neonatos, se considera anormal un valor de PO_2 arterial <85 mmHg cuando el niño respira aire ambiente al nivel del mar. El cálculo del gradiente alveoloarterial de oxígeno es útil para determinar el estado de oxigenación arterial, sobre todo cuando el paciente no respire aire ambiente o tenga hipercapnia. Una PCO_2 arterial >45 mmHg suele indicar hipoventilación o desequilibrio ventilación-perfusión grave, salvo que refleje la compensación respiratoria de una alcalosis metabólica (v. cap. 68).

TRANSILUMINACIÓN DEL TÓRAX

En los lactantes de hasta 6 meses se puede diagnosticar un neumotórax (v. cap. 122.14) mediante transiluminación de la pared torácica con una sonda luminosa de fibra óptica. La presencia de aire libre dentro del espacio pleural suele ocasionar un halo de luz de gran tamaño en la piel que rodea la sonda. La comparación con la región torácica contralateral es generalmente muy útil para interpretar los hallazgos. Esta prueba es poco fiable en los pacientes mayores y cuando hay atelectasia o enfisema subcutáneo.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Radiografía de tórax

Siempre que se pueda se deben realizar radiografías posteroanterior y lateral (en posición erecta y en inspiración completa), excepto cuando el niño se encuentre en una situación médica inestable (fig. 400.6). Aunque pueden ser útiles en esta última situación, las radiografías obtenidas con aparatos portátiles pueden generar imágenes algo distorsionadas. Las radiografías obtenidas en espiración con frecuencia se interpretan incorrectamente, aunque puede ser útil comparar las radiografías en inspiración y espiración en niños con sospecha de aspiración de un cuerpo extraño (la ausencia de vaciamiento del pulmón indica obstrucción bronquial: cap. 414). Aunque las radiografías obtenidas en decúbito son difíciles de interpretar cuando existe líquido dentro de una cavidad o en el espacio pleural, si se sospecha derrame pleural (v. cap. 429) está indicado realizar radiografías en decúbito.

Radiografía de la vía respiratoria superior

Una radiografía lateral del cuello puede aportar información muy valiosa sobre una obstrucción de la vía aérea superior (v. cap. 412) y, principalmente, sobre el estado de los espacios retrofaríngeo, supraglótico y subglótico (que también se deben visualizar en una radiografía posteroanterior) (fig. 400.7). Con frecuencia es fundamental saber en qué fase de la respiración se obtuvo la radiografía para poder interpretarla bien. También son útiles las radiografías amplificadas de la vía aérea. Los pacientes con sospecha de obstrucción no deben quedarse solos en el departamento de radiología.

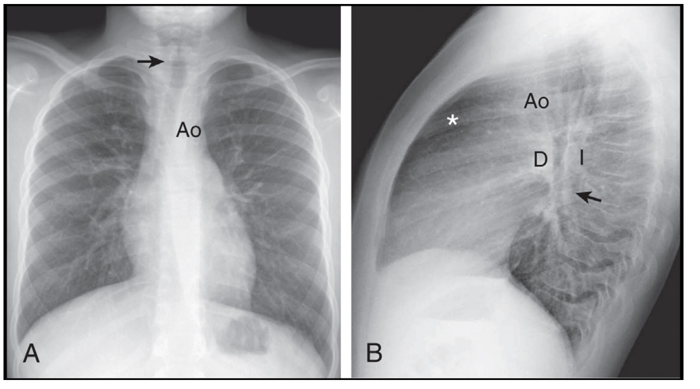

Fig. 400.6 Aspecto normal de la tráquea y los pulmones en una radiografía de tórax. **A,** En la proyección frontal hay un estrechamiento normal de la tráquea subglótica *(flecha)*. La tráquea se dirige hacia abajo con un diámetro bastante uniforme hasta el nivel de la carina aparte de una ligera indentación lisa a nivel del cayado aórtico *(Ao)*. Los pulmones están insuflados de forma simétrica, con arborización normal de los vasos pulmonares. Los hemidiafragmas son convexos, no están aplanados. El tamaño del corazón normal es menor del 50% de la dimensión transversal del tórax. **B,** En la proyección lateral, la tráquea tiene un diámetro uniforme hasta el nivel del cayado aórtico, a excepción de una pequeña impresión lisa por el cayado aórtico por delante (Ao). Los hemidiafragmas son convexos. El corazón ocupa menos del 50% de la dimensión anteroposterior del tórax y no debe ocupar el espacio claro retroesternal *(asterisco)*. El bronquio intermediario *(flecha)* tiene un trayecto posterior a la arteria pulmonar derecha *(D)*, y el cayado de la arteria pulmonar izquierda *(I)* se proyecta detrás de la carina. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology—The requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier [Fig. 2.11].)*

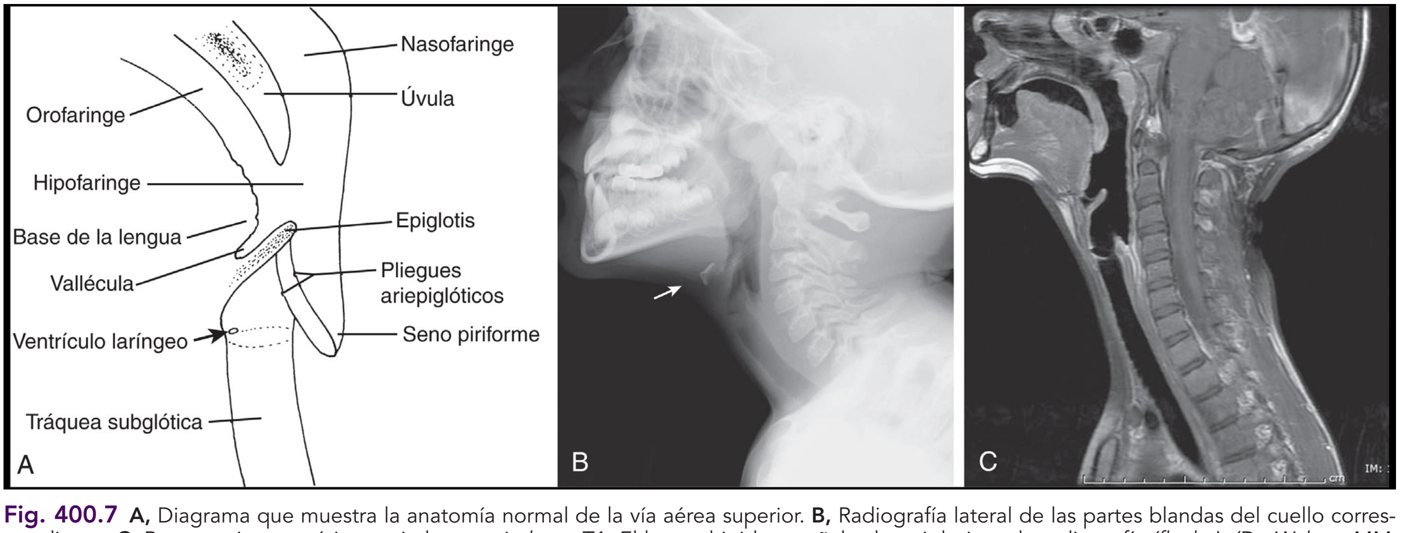

Fig. 400.7 **A,** Diagrama que muestra la anatomía normal de la vía aérea superior. **B,** Radiografía lateral de las partes blandas del cuello correspondiente. **C,** Resonancia magnética sagital potenciada en T1. El hueso hioides «señala» la epiglotis en la radiografía *(flecha)*. *(De Walters MM, Robertson RL editors:* Pediatric radiology—The requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier [Fig. 2.5].)*

Radiografías sinusales y nasales

Hay incertidumbre sobre la utilidad general de la exploración radiológica de los senos por el elevado número de radiografías con hallazgos positivos (sensibilidad y especificidad bajas). Estas pruebas no son necesarias para confirmar el diagnóstico de sinusitis en niños menores de 6 años. La tomografía computarizada (TC) está indicada cuando se requiere cirugía, en casos de complicaciones debidas a sinusitis en pacientes con inmunodeficiencia y en casos de infección sinusal recurrente que no responden al tratamiento médico.

Tomografía computarizada y resonancia magnética del tórax

La TC y la resonancia magnética (RM) del tórax pueden ofrecer imágenes de mayor calidad y sensibilidad de lo que es posible con otras modalidades de imagen. La TC del tórax identifica las alteraciones tempranas en niños con fibrosis quística antes de que se puedan detectar cambios patológicos con radiografías simples de tórax o con pruebas de función pulmonar. Sin embargo, deben hacerse varias consideraciones. La TC de tórax convencional precisa dosis de radiación mucho mayores que las radiografías simples (v. cap. 736). El tiempo necesario para realizar una TC del tórax, y los artefactos que introduce el movimiento respiratorio y corporal, exigen el uso de sedación para esta técnica en muchos lactantes y niños pequeños. Sin embargo, las mejoras de los equipos y los programas informáticos han reducido de manera drástica las dosis de radiación necesarias además del tiempo de estudio, lo que evita la necesidad de sedación en muchos pacientes. La TC del tórax es particularmente útil para evaluar lesiones muy pequeñas (p. ej., metástasis tempranas, lesiones mediastínicas y pleurales, lesiones parenquimatosas sólidas o quísticas, embolia pulmonar y bronquiectasias). El uso de un medio de contraste intravenoso durante la TC realza las estructuras vasculares, lo que permite distinguir los vasos de otras densidades de partes blandas. En la RM no se utilizan radiaciones ionizantes, pero los tiempos de estudios siguen siendo prolongados y es necesaria la sedación para reducir el movimiento espontáneo. La utilidad de la RM del tórax está limitada fundamentalmente al análisis de la anatomía mediastínica, hiliar y vascular. La RM no permite evaluar correctamente las estructuras y lesiones parenquimatosas.

Radioscopia

La radioscopia resulta especialmente útil para valorar el estridor y los movimientos anómalos del diafragma o el mediastino. Muchos procedimientos, como la aspiración con aguja y la biopsia de una lesión periférica, se realizan mejor con la ayuda de radioscopia, TC o ecografía. La grabación en vídeo, que no incrementa la exposición a la radiación, permite un estudio detallado al poder reproducirse la visualización tras una corta exposición a la radioscopia.

Tránsito baritado

El tránsito baritado, que se realiza con fluoroscopia y con radiografías, está indicado para el estudio de pacientes con neumonías de repetición, tos persistente de etiología indeterminada, estridor o sibilancias mantenidas. La técnica se puede modificar usando bario de distintas texturas y espesores, que van de líquidos poco espesos a sólidos, lo que permite evaluar la mecánica de la deglución, la presencia de anillos vasculares (v. cap. 413) y la existencia de fístulas traqueoesofágicas (v. cap. 345), sobre todo ante la sospecha de aspiración. La esofagografía con contraste también se ha usado para valorar a los recién nacidos con sospecha de atresia esofágica, aunque esta técnica se asocia a un elevado riesgo de aspiración pulmonar y, en general, no se recomienda. El tránsito baritado suele ser útil para valorar un posible reflujo gastroesofágico (v. cap. 349), aunque debido a la elevada incidencia de reflujo asintomático en los lactantes, la aplicación clínica de los hallazgos puede no resultar sencilla.

Arteriografía pulmonar y aortografía

La arteriografía pulmonar se ha usado para realizar una valoración detallada de la vascularización pulmonar. Esta técnica de imagen ha sido útil también para estudiar el flujo sanguíneo pulmonar y diagnosticar malformaciones congénitas, como agenesia lobular, pulmón hipertransparente unilateral, anillos vasculares y malformaciones arteriovenosas. Además, la arteriografía pulmonar a veces puede resultar también útil para valorar lesiones sólidas o quísticas. La aortografía torácica muestra el cayado aórtico y sus ramas principales, así como la circulación pulmonar sistémica (bronquial). Sirve para valorar los anillos vasculares y la sospecha de secuestro pulmonar. Aunque la mayoría de las hemoptisis se originan en las arterias bronquiales, la arteriografía bronquial no suele ser útil para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia intrapulmonar en niños. La ecocardiografía en tiempo real y Doppler, así como la TC torácica, son métodos no invasivos que suelen aportar una información parecida; por lo tanto, actualmente la arteriografía se realiza con poca frecuencia.

Relación ventilación-perfusión y gammagrafía pulmonar

La fuerza gravitacional aleja al pulmón de la zona no dependiente de la pleura parietal. En consecuencia, los alvéolos y las vías respiratorias de las zonas no dependientes (los lóbulos superiores en la posición erguida) de los pulmones están sometidos a mayor presión intrapleural negativa durante la respiración a volumen corriente y se mantienen relativamente más insuflados que los alvéolos y las vías respiratorias de las zonas dependientes (los lóbulos inferiores en la posición erguida). Los alvéolos no dependientes son menos distensibles porque ya están más insuflados. Por lo tanto, la ventilación se produce preferentemente en las zonas dependientes del pulmón, que son más susceptibles de expandirse durante la inspiración a volumen corriente. Aunque la perfusión también es mayor en las zonas dependientes de los pulmones porque la presión hidrostática en la arteria pulmonar es mayor por la gravedad, el aumento de la perfusión es mayor que el aumento de la ventilación en las porciones dependientes del pulmón. Así, los cocientes favorecen la ventilación en las porciones no dependientes y la perfusión en las porciones dependientes. Como las vías respiratorias de la zona dependiente del pulmón son más estrechas, se cierran antes durante la inspiración. El volumen pulmonar al que empiezan a cerrarse las vías respiratorias inferiores se denomina **capacidad de cierre.** En los niños normales la FRC es mayor que la capacidad de cierre. Durante la respiración a volumen corriente las vías respiratorias se mantienen permeables tanto en las porciones dependientes del pulmón como en las no dependientes. En los recién nacidos la capacidad de cierre es mayor que la FRC, lo que lleva a la perfusión de alvéolos poco ventilados durante la respiración a volumen corriente. Por lo tanto, la PaO_2 de los recién nacidos normales es menor que la de los niños de mayor edad.

Esta relación se altera en diversos estados fisiopatológicos. El movimiento de aire en las vías áreas poco perfundidas se denomina **ventilación del espacio muerto.** Los ejemplos de ventilación del espacio muerto incluyen tromboembolia pulmonar e hipovolemia. La perfusión de alvéolos poco ventilados se denomina **cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar** o **mezcla venosa.** Los ejemplos incluyen neumonía, asma y enfermedad de la membrana hialina. En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares, la capacidad de cierre está aumentada de forma anómala y puede ser mayor que la FRC. En estas condiciones, la perfusión de los alvéolos poco ventilados durante la respiración a volumen corriente da lugar a mezcla venosa.

La técnica habitual de gammagrafía utiliza una inyección venosa de un material (albúmina sérica humana macroagregada marcada con Tc^{99m}) que se queda atrapado en el lecho capilar pulmonar. La distribución de la radiactividad, proporcional al flujo del lecho capilar pulmonar, es útil para evaluar la embolia pulmonar, así como las malformaciones congénitas cardiovasculares y pulmonares. Los cambios agudos de la distribución de la perfusión pulmonar pueden ser el reflejo de alteraciones de la ventilación pulmonar.

También se puede valorar la distribución de la ventilación pulmonar realizando una gammagrafía tras la inhalación de un gas radiactivo, como el xenón-133. Tras la inyección intravenosa del gas disuelto en suero salino se pueden valorar tanto la perfusión como la ventilación pulmonar realizando un registro continuo de la velocidad de aparición y desaparición del xenón en el pulmón. La aparición de xenón al poco tiempo de la inyección da la medida de la perfusión, y la velocidad de eliminación durante la respiración mide la ventilación en la población pediátrica. La principal indicación de esta prueba es demostrar defectos de la distribución arterial pulmonar, que se pueden producir en las malformaciones congénitas y en la embolia pulmonar. La **TC con reconstrucción helicoidal** tras la inyección de contraste es muy útil para la valoración de los trombos y embolias pulmonares. Se pueden demostrar con facilidad alteraciones de la ventilación regional en el enfisema lobar congénito, la fibrosis quística y el asma.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Tradicionalmente los volúmenes pulmonares se miden con un espirograma (fig. 400.8). El **volumen corriente (V_T)** es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante cada respiración; en reposo, el V_T es normalmente de 6-7 ml/kg de peso corporal. La **capacidad inspiratoria** es la cantidad de aire que se puede inspirar con un esfuerzo inspiratorio máximo después de la espiración a V_T. El **volumen de reserva espiratorio** es la cantidad de aire espirado con un esfuerzo espiratorio máximo después de la espiración a V_T.

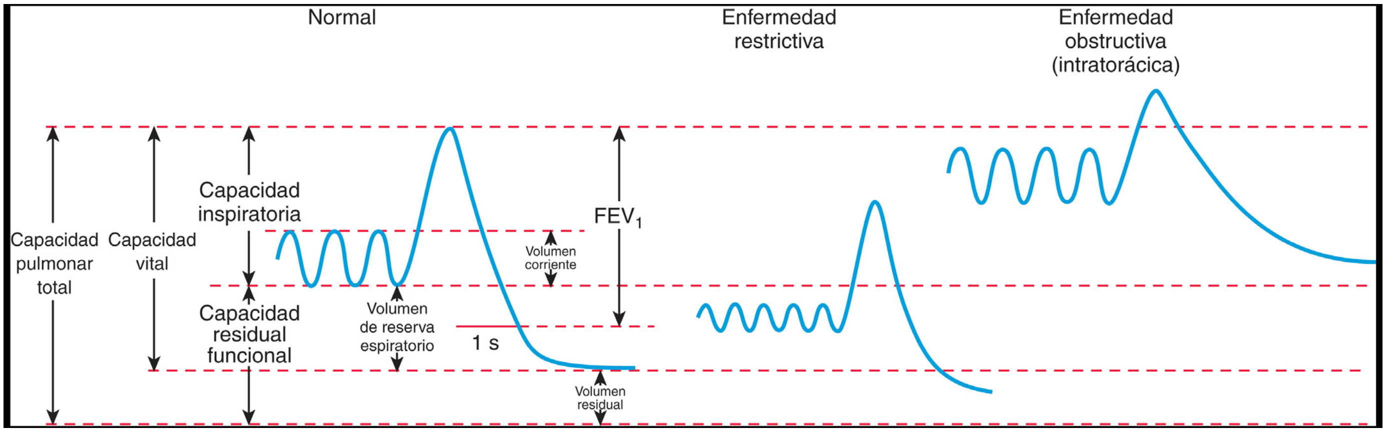

Fig. 400.8 **Espirograma que muestra los volúmenes y capacidades.** El volumen espiratorio máximo en 1 segundo *(FEV_1)* es el máximo volumen que se puede expulsar en 1 segundo después de una inspiración máxima. Las enfermedades restrictivas habitualmente se asocian a una disminución de los volúmenes y las capacidades pulmonares. La obstrucción de la vía aérea intratorácica produce atrapamiento aéreo y aumento anormal de la capacidad residual funcional y el volumen residual. El FEV_1 y la capacidad vital están reducidos en las enfermedades restrictivas y obstructivas. El cociente del FEV_1 a la capacidad vital es normal en las enfermedades restrictivas, aunque está reducido en las obstructivas.

El volumen de gas que queda en los pulmones después de la espiración máxima se denomina **volumen residual.** Se define la **capacidad vital (VC)** como la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con una inspiración y una espiración máximas. La VC, la capacidad inspiratoria y el volumen de reserva espiratorio están reducidos en las enfermedades pulmonares, aunque también dependen del esfuerzo. La **capacidad pulmonar total (TLC)** es el volumen de gas que ocupan los pulmones después de la inspiración máxima.

La **relación flujo-volumen** es un método útil para detectar a la cabecera del paciente o la consulta una mecánica pulmonar anormal y medir la respuesta al tratamiento, con dispositivos relativamente económicos y fáciles de utilizar. Después de una inspiración máxima, el paciente espira de manera forzada a través de una boquilla hacia el dispositivo hasta que llega al volumen residual, tras lo cual realiza una inspiración máxima (fig. 400.9). Se representa el flujo en función del volumen. El **flujo espiratorio forzado máximo ($FEF_{máx}$)** se genera en la primera parte de la espiración, y es un indicador utilizado frecuentemente de obstrucción de las vías respiratorias en el asma y en otras lesiones obstructivas. Siempre que se genere una presión máxima de forma constante durante la espiración, la reducción del flujo refleja el aumento de la resistencia de las vías respiratorias (R_{vr}). El volumen total espirado durante esta maniobra es la **capacidad vital forzada (FVC)**. El **volumen espirado en 1 segundo** se denomina **volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV_1)**. El cociente FEV_1/FVC se expresa como porcentaje de la FVC. El $FEF_{25-75\%}$ es el flujo medio entre el 25 y el 75% de la FVC, y se considera que es relativamente independiente del esfuerzo. Los valores y las formas individuales de las curvas flujo-volumen muestran cambios característicos en los trastornos respiratorios obstructivos y restrictivos (fig. 400.10). En la obstrucción de las vías respiratorias intrapulmonares, como ocurre en el asma y la fibrosis quística, hay reducción de $FEF_{máx}$, $FEF_{25-75\%}$, FVC y FEV_1/FVC. También hay una concavidad característica en la porción media de la curva espiratoria. En las enfermedades pulmonares restrictivas, como la neumonía intersticial (v. cap. 327.5) y la cifoescoliosis (v. cap. 445.5) está reducida la FVC, con valores de los flujos respiratorios y el cociente FEV_1/FVC relativamente conservados. La curva flujo-volumen adopta una forma oblonga en sentido vertical, en comparación con la curva normal. Los cambios en la forma de la curva flujo-volumen y en los valores individuales dependen del tipo de enfermedad y de su gravedad. Las determinaciones seriadas ofrecen información útil sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

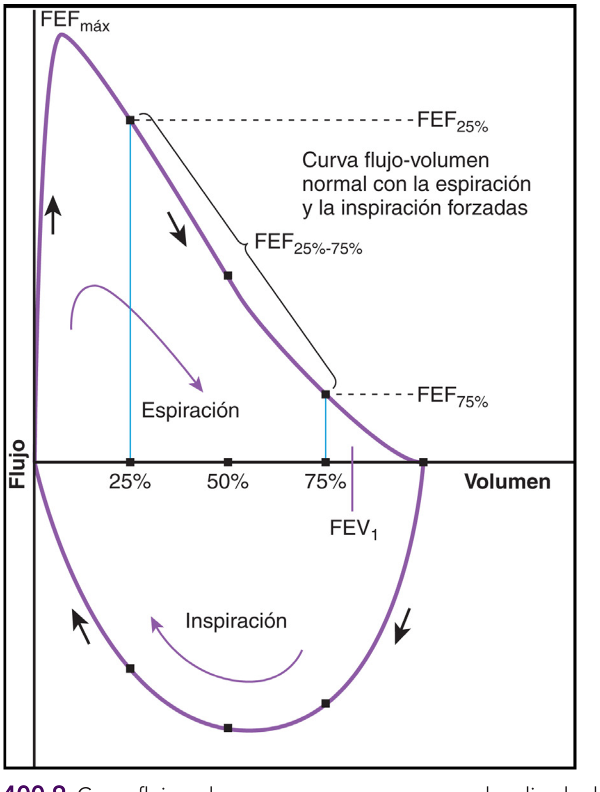

Fig. 400.9 Curva flujo-volumen en una persona normal realizada después de una inspiración máxima, seguida por una espiración completa forzada y una inspiración completa forzada. El flujo espiratorio forzado máximo *($FEF_{máx}$)* representa el flujo máximo durante la espiración. Se alcanza poco después del inicio de la espiración. La disminución del flujo respiratorio es gradual hasta que llega a cero al finalizar la espiración. El $FEF_{25-75\%}$ representa el flujo medio del 25% ($FEF_{25\%}$) al 75% ($FEF_{75\%}$) del volumen espiratorio máximo forzado *(FEV)*, también llamado *capacidad vital forzada* (FVC). El FEV_1 es el volumen expulsado después de 1 segundo de espiración forzada. Normalmente el FEV_1 es aproximadamente el 80% de la FVC.

La FRC tiene implicaciones fisiopatológicas importantes. La distensibilidad de la pared torácica es un importante determinante de la FRC. Como la pared torácica y los pulmones retroceden en direcciones opuestas en reposo, la FRC se alcanza en un punto en el que el retroceso elástico hacia fuera de la pared torácica contrarresta el retroceso del pulmón hacia dentro. Este equilibrio se alcanza a un volumen pulmonar menor en las costillas de un lactante pequeño porque tienen una orientación mucho más horizontal y el diafragma es más plano y menos convexo. En consecuencia, el lactante no puede duplicar la eficiencia del movimiento hacia arriba y hacia afuera de las costillas con una orientación oblicua o mediante el desplazamiento inferior de un diafragma con forma de cúpula, como el del adulto, para expandir la capacidad torácica. Esto hace que la distensibilidad del tórax sea muy elevada en comparación con los niños mayores y los adultos (fig. 400.11). La FRC medida en los lactantes es mayor de lo esperado porque los músculos respiratorios del lactante mantienen la caja torácica en una posición inspiratoria

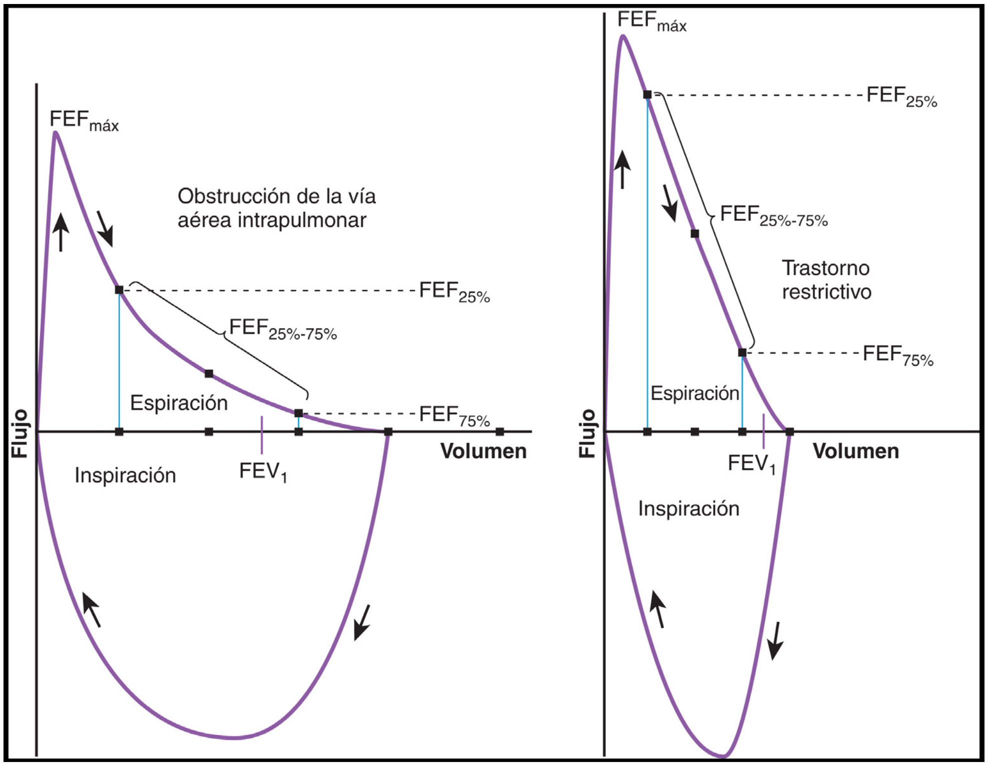

Fig. 400.10 **Curvas flujo-volumen en la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar y los trastornos restrictivos.** Obsérvese que en la obstrucción de la vía aérea intrapulmonar están reducidos el flujo espiratorio forzado máximo *($FEF_{máx}$)*, el $FEF_{25\text{-}75\%}$ y el cociente entre el volumen espiratorio forzado en un segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC%). La porción media del bucle espiratorio es cóncava. En los trastornos restrictivos el bucle flujo-volumen asume una forma oblonga más vertical con reducción de la FVC, pero no del cociente FEV_1/FVC%. Los flujos espiratorios e inspiratorios están relativamente poco afectados.

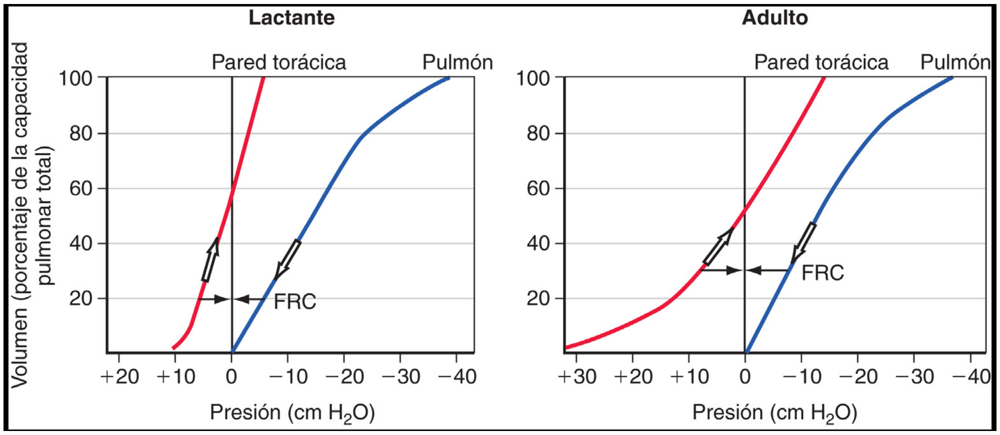

Fig. 400.11 **Esquema de la interacción entre el retroceso elástico de la pared torácica y el pulmonar en lactantes en comparación con los adultos.** El retroceso elástico de una pared torácica relativamente más distensible se equilibra con el retroceso elástico pulmonar hasta una menor capacidad residual funcional (FRC) en los lactantes que en los adultos.

en todo momento. Además, los lactantes pequeños tienen cierto grado de atrapamiento aéreo durante la espiración.

La composición del gas alveolar se modifica durante la inspiración y la espiración. La PO_2 alveolar **(PAO_2)** aumenta, y la **PCO_2** alveolar **($PACO_2$)** disminuye, durante la inspiración, cuando aire atmosférico nuevo entra en los pulmones. Durante la espiración disminuye la PAO_2 y aumenta la $PACO_2$ conforme la sangre capilar pulmonar sigue retirando oxígeno de los alvéolos y añadiendo CO_2 (fig. 400.12). La FRC actúa como un amortiguador que minimiza los cambios de la PAO_2 y la $PACO_2$ en inspiración y espiración. La FRC representa el entorno que está disponible para que se realice el intercambio de gases en la sangre capilar pulmonar en todo momento.

A menudo se encuentra una disminución de la FRC en las enfermedades alveolointersticiales y las deformidades torácicas. La principal consecuencia fisiopatológica de la disminución de la FRC es la **hipoxemia.** La FRC reducida a lugar a una rápida disminución de la PAO_2 durante la espiración porque se dispone de un volumen escaso para el intercambio gaseoso. Por lo tanto, la PO_2 de la sangre capilar pulmonar se reduce de forma excesiva durante la espiración, lo que lleva a una disminución de la **PO_2 arterial (PaO_2).** Cualquier aumento de la PAO_2 (y, por lo tanto, de la PaO_2) durante la inspiración no puede compensar la reducción de la PaO_2 durante la espiración. La explicación de este fenómeno radica en la forma de la curva de disociación de la O_2-Hb, que es sigmoidea (v. fig. 400.5). Como la mayor parte del oxígeno de la sangre está combinada con la Hb, es el porcentaje de **oxihemoglobina (SO_2)** lo que se promedia, no la PO_2. Aunque un aumento de la PO_2 arterial no puede incrementar la saturación de la O_2-Hb por encima del 100%, hay una desaturación rápida de la Hb por debajo de una PO_2 de 50 torr; por lo tanto, la disminución de la SO_2 durante la espiración

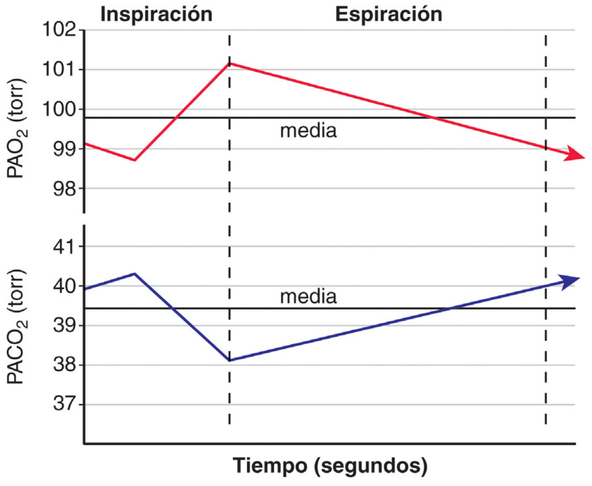

Fig. 400.12 La PO_2 aumenta y la PCO_2 disminuye durante la inspiración, cuando entra en los pulmones aire atmosférico limpio. Durante la espiración se produce el cambio opuesto a medida que la sangre capilar pulmonar sigue retirando O_2 y añadiendo CO_2 de los alvéolos, sin enriquecimiento atmosférico. Obsérvese que en la primera parte de la inspiración, la PO_2 alveolar sigue disminuyendo y la PCO_2 sigue aumentando por la inspiración del espacio muerto que está ocupado por el gas espirado previamente. *(Modificado de Comroe JH:* Physiology of respiration, *ed 2, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers, p 12.)*

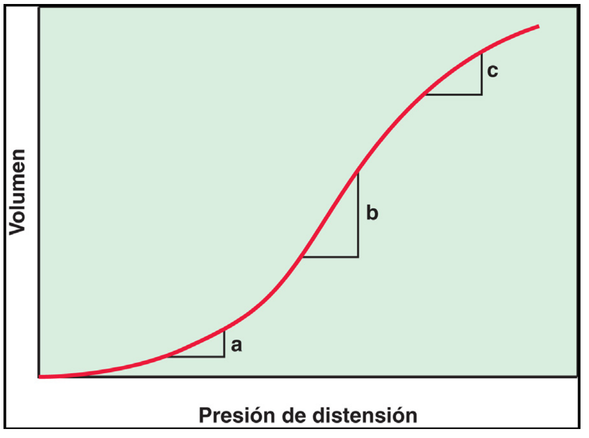

Fig. 400.13 La distensibilidad pulmonar depende significativamente de la capacidad residual funcional (FRC). El mismo cambio de presión se asocia a un cambio de volumen menor cuando la FRC está anormalmente reducida *(a)* o anormalmente elevada *(c)* que en condiciones normales *(b).*

como consecuencia de una FRC baja lleva a desaturación arterial global e hipoxemia. Las consecuencias fisiopatológicas adversas de la disminución de la FRC mejoran mediante la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y aumentando el tiempo inspiratorio durante la ventilación mecánica.

La relación presión-volumen pulmonar depende mucho de la FRC (fig. 400.13). La distensibilidad pulmonar se reduce a valores anormalmente bajos o elevados de la FRC.

La FRC está anormalmente aumentada en la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas, lo que lleva a espiración incompleta, y está anormalmente reducida en las enfermedades alveolointersticiales. A valores excesivamente bajos o elevados de la FRC, la respiración a volumen corriente requiere mayores presiones de inflado que a una FRC normal. Las alteraciones de la FRC conllevan un aumento del trabajo respiratorio con la respiración espontánea e incrementan el barotrauma durante la ventilación mecánica.

Puede ser difícil medir la función pulmonar en lactantes y niños pequeños por la falta de colaboración. Se ha tratado de vencer esta limitación creando unas pruebas estándar que no necesiten de la participación activa del paciente. Las pruebas de función respiratoria solo permiten comprender de forma parcial los mecanismos de la enfermedad respiratoria en estas edades tan tempranas.

La mayoría de las neumopatías, tanto restrictivas como obstructivas, causan alteraciones en el volumen pulmonar y sus subdivisiones. Las enfermedades restrictivas en general reducen la **TLC.** En la TLC se incluye el volumen residual, que no se puede determinar directamente y se tiene que medir de forma indirecta con técnicas de dilución de gases o, a ser posible mediante **pletismografía.** La enfermedad restrictiva también disminuye la **CV.** Las enfermedades obstructivas producen atrapamiento aéreo, con aumento del volumen residual y la FRC, sobre todo si se evalúan estas medidas en relación con la TLC.

La obstrucción de la vía aérea normalmente se evalúa determinando el flujo aéreo durante una maniobra de espiración forzada. En la enfermedad obstructiva avanzada el **flujo espiratorio máximo** se reduce. La disponibilidad de dispositivos sencillos que permiten medir este valor a la cabecera del enfermo hace que esta técnica sea útil en niños con obstrucción de la vía aérea. La valoración del flujo máximo exige de un esfuerzo voluntario, y los flujos máximos pueden no estar alterados en caso de obstrucción leve a moderada. Otras medidas de flujo necesitan que el niño inspire hasta la TLC y después espire todo lo que pueda y a la mayor velocidad posible durante varios segundos. Esto hace necesaria su colaboración y una buena fuerza muscular para que las medidas sean reproducibles. El **FEV_1** se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad obstructiva. **El flujo espiratorio medio máximo,** el flujo medio durante el 50% central de la FVC, es un indicador más fiable de obstrucción leve; sin embargo, al tratarse de una medida sensible a cambios del volumen residual y de la CV, es poco útil en niños con enfermedad grave. La determinación de las relaciones flujo-volumen durante las maniobras de FVC supera alguna de estas limitaciones al expresar los flujos espiratorios en función del volumen pulmonar.

El **espirómetro** se utiliza para medir la CV y sus subdivisiones y también las velocidades de flujo espiratorio (o inspiratorio) (v. fig. 400.8). Un sencillo manómetro permite medir la fuerza inspiratoria y espiratoria máxima que genera un sujeto, que en condiciones normales es de al menos 30 cmH_2O. Esto sirve para valorar el componente neuromuscular de la ventilación. Los valores normales teóricos de CV, FRC, TLC y volumen residual se obtienen a partir de unas ecuaciones de predicción en función de la altura.

Los flujos medidos con la espirometría incluyen el **FEV_1** y el **flujo mesoespiratorio máximo.** Se obtiene más información con la curva de flujo espiratorio máximo-volumen, en la cual se representa el flujo espiratorio en función del volumen pulmonar espirado (expresado como CV o TLC). El flujo para volúmenes pulmonares inferiores a aproximadamente el 75% de la CV es relativamente independiente del esfuerzo. El flujo espiratorio para volúmenes pulmonares bajos (inferiores al 50% de la CV) depende mucho más de las vías respiratorias de menos calibre que el flujo para volúmenes pulmonares altos **(FEV_1).** El flujo al 25% de la CV es un índice útil del funcionamiento de las vías respiratorias pequeñas. Un flujo bajo a un volumen pulmonar alto y un flujo normal a un volumen pulmonar bajo indican una obstrucción de la vía respiratoria alta.

La **resistencia de la vía respiratoria (R_{AW})** se mide mediante pletismografía, o se puede expresar como la recíproca de la R_{AW}, la **conductancia de la vía respiratoria.** Como los valores de la R_{AW} cambian según el volumen al cual se miden, es conveniente utilizar la **resistencia de la vía respiratoria específica,** SR_{AW} ($SR_{AW} = R_{AW}$/volumen pulmonar), que es casi constante en pacientes mayores de 6 años (suele ser <7 s/cmH_2O).

La **capacidad de difusión del monóxido de carbono** se relaciona con la del oxígeno y se mide reinhalando de un contenedor con una concentración inicial conocida de monóxido de carbono, o con una técnica de respiración única. Una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono refleja una reducción de la superficie capilar alveolar eficaz o una disminución de la capacidad de difusión del gas a través de la membrana alveolocapilar. Los trastornos primarios de la difusión son raros en los niños, de forma que esta prueba generalmente solo se emplea en niños con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias y en aquellos expuestos a fármacos tóxicos para el pulmón (pacientes oncológicos) o a radioterapia torácica. El intercambio gaseoso regional se puede estimar adecuadamente con la gammagrafía de ventilación-perfusión con xenón. La gasometría arterial permite determinar también la eficacia del intercambio alveolar de gases.

Las pruebas de función pulmonar, aunque no suelen llevar a un diagnóstico, son útiles para definir el tipo de proceso (obstrucción, restricción) y el grado de alteración funcional, para seguir la evolución y el tratamiento de la enfermedad, y para estimar el pronóstico. También son útiles en la valoración preoperatoria y para confirmar la existencia de trastornos funcionales en pacientes que refieren molestias subjetivas, pero que tienen una exploración física normal. En la mayoría de los pacientes con

enfermedad obstructiva se debe repetir la prueba tras la administración de un broncodilatador.

La mayoría de las pruebas necesita la comprensión y la colaboración del paciente. Su interpretación se facilita mucho si se conocen las condiciones de la prueba y el comportamiento del paciente durante la misma. Los lactantes y niños pequeños que no colaboran en la prueba pueden ser estudiados con una serie limitada de alternativas, que con frecuencia exigen sedación. Los flujos y las presiones durante la respiración a volumen corriente, asociados o no a una interrupción transitoria del flujo, pueden ser útiles para valorar determinados aspectos de la R_{AW} o de su obstrucción y para medir la distensibilidad de los pulmones y el tórax. El flujo espiratorio se puede estudiar en lactantes sedados mediante compresión pasiva del tórax y el abdomen con un chaleco que se infle con rapidez. En los niños sedados también se pueden realizar métodos de dilución de gases o pletismográficos para valorar la FRC y la R_{AW}.

La medición de la **fracción exhalada de óxido nítrico** (FENO) se utiliza como medida indirecta de la inflamación eosinófila de las vías aéreas inferiores. Se puede emplear como parte de la evaluación diagnóstica del asma, como herramienta para predecir o evaluar la respuesta del individuo al tratamiento inflamatorio, y para monitorizar el cumplimiento del tratamiento. Hay diversos dispositivos comerciales para medir la FENO. Es necesario cierto grado de colaboración, aunque se ha medido la FENO en niños en edad preescolar. Los valores de corte normales varían dependiendo de la edad y el dispositivo. Se ha empleado la FENO para distinguir el asma (particularmente en el asma alérgica) de otros fenotipos con sibilancias. La EFNO alcanza un rendimiento diagnóstico moderado para la detección del asma en niños, con valores de sensibilidad, especificidad y oportunidad diagnóstica de 0,79, 0,81 y 16,52, respectivamente. Los niños a los que se controla utilizando la FENO pueden tener menos agudizaciones del asma. Se considera que una disminución de la FENO del 20% indica una respuesta positiva al tratamiento antiinflamatorio. Algunos estudios que han utilizado la FENO han ofrecido resultados contradictorios, y es probable que la FENO pueda ser más útil en algunos fenotipos de asma que en otros.

La medición del **óxido nítrico nasal** (NOn) se consigue recogiendo el gas inspirado de una narina durante el cierre glótico, y se correlaciona con la inflamación de la mucosa nasal. Hay mucho interés en el uso del NOn para diagnosticar la **discinesia ciliar primaria** (DCP, v. cap. 404) por los desafíos en el diagnóstico de la DCP con las técnicas de que se dispone actualmente. Un valor de corte inferior o igual a 77 nl/min mostró una sensibilidad y una especificidad excelentes utilizando una técnica estandarizada en múltiples centros. La sensibilidad y la especificidad descritas, de 0,95 y 0,94, respectivamente, son excelentes. El equipo para medir el NOn todavía no ha sido autorizado por la FDA en Estados Unidos.

MICROBIOLOGÍA: ANÁLISIS DE LAS SECRECIONES PULMONARES

El diagnóstico específico de una infección respiratoria inferior depende del manejo adecuado de las muestras obtenidas con las técnicas precisas. Con frecuencia se hacen cultivos de muestras de nasofaringe o garganta, pero podrían no corresponderse con los cultivos de las vías aéreas inferiores obtenidos con técnicas más directas. Se prefieren las muestras de esputo, que en los pacientes que no pueden expectorar se suelen conseguir realizando un frotis en la parte profunda de la garganta nada más toser o mediante nebulización de suero salino. Las muestras también se pueden obtener directamente del árbol traqueobronquial mediante aspiración nasotraqueal (en general muy contaminadas), por aspiración transtraqueal a través de la membrana cricotiroidea (útil en adultos y adolescentes, pero peligrosa en niños) y, en lactantes y niños, mediante la inserción de una sonda traqueal por laringoscopia directa o a través de un tubo endotraqueal recién colocado. También se puede obtener la muestra por broncoscopia. La punción pulmonar percutánea y la biopsia abierta son los únicos métodos para conseguir una muestra totalmente libre de flora oral.

Se asume en general que la muestra obtenida por expectoración directa es de origen traqueobronquial, pero con frecuencia este no es su verdadero origen, sobre todo en niños. La presencia de macrófagos alveolares (células grandes mononucleadas) es característica de la secreción traqueobronquial. Las secreciones nasofaríngeas y traqueobronquiales pueden contener células cilíndricas ciliadas, que se encuentran con frecuencia en el esputo. Las secreciones nasofaríngea y oral contienen además una gran cantidad de células escamosas. En el esputo puede haber células escamosas y ciliadas.

Durante el sueño el transporte mucociliar hace que las secreciones traqueobronquiales asciendan hacia la faringe de forma continua y allí se deglutan. Un aspirado gástrico a primera hora de la mañana, en ayunas, suele contener material de origen traqueobronquial adecuado para el cultivo de bacilos acidorresistentes.

La ausencia de polimorfonucleares en un frotis de esputo o de **lavado broncoalveolar (LBA)** teñido con el colorante de Wright y que contenga un número adecuado de macrófagos sugiere que no hay una infección respiratoria inferior de naturaleza bacteriana, siempre y cuando el paciente tenga un recuento y un funcionamiento normales de los neutrófilos. Los eosinófilos indican una enfermedad alérgica. La técnica de tinción de hierro puede mostrar gránulos de hemosiderina dentro de los macrófagos, lo que sugeriría hemosiderosis pulmonar. También se debe realizar una tinción de Gram de las muestras. La presencia de bacterias dentro de los macrófagos y los neutrófilos o cerca de los mismos puede ser significativa. La neumonía vírica puede producir inclusiones intranucleares o citoplásmicas, que se pueden visualizar en las extensiones teñidas con el colorante Wright, y las técnicas de Gram y de plata permiten identificar hongos.

El análisis microbiológico se ha expandido tanto por los avances en el campo de la genómica como por el aumento de la velocidad con la que se pueden identificar los microorganismos. Bacterias específicas en los pulmones de niños con fibrosis quística (v. cap. 432) están relacionadas con la morbilidad y la mortalidad. Hay correlación entre la edad del paciente y la morbilidad y la mortalidad (como cabría esperar), aunque hay importantes microorganismos que se correlacionan negativa o positivamente con procesos patogénicos tempranos o tardíos. *Haemophilus influenzae* (v. cap. 221) se correlaciona negativamente con la edad del paciente en la fibrosis quística, y, por el contrario, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* (v. cap. 232.3) tienen una elevada correlación positiva. La diversidad de la microbiota es mucho mayor en las personas sanas y en los pacientes jóvenes con fibrosis quística que en la población de mayor edad y más enferma.

Además, los microbiomas (v. cap. 196) del aparato respiratorio de fumadores y no fumadores son muy diferentes. En todos los pacientes, la mayoría de las bacterias que se encuentran en los pulmones también están presentes en la cavidad bucal, pero algunas bacterias, como *Haemophilus* y las enterobacterias, son mucho más prevalentes en los pulmones que en la boca. Las principales diferencias en la composición del microbioma entre fumadores y no fumadores se encuentran en la boca. Por ejemplo, las concentraciones *Neisseria* son mucho menores en fumadores que en no fumadores.

EL MICROBIOMA (v. cap. 196)

Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo (v. cap. 450.5) es una forma más directa de detectar un trastorno de la difusión y otras formas de enfermedad respiratoria. El ejercicio es un potente estímulo que provoca broncoespasmo en pacientes susceptibles, por lo que la prueba de esfuerzo puede ser útil para el diagnóstico de pacientes con asma que se manifiesta solo con la actividad. Las medidas de frecuencia cardiaca y respiratoria, la ventilación minuto, el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la gasometría arterial realizadas con cargas de esfuerzo progresivas suelen aportar una valiosa información sobre la naturaleza funcional de la enfermedad. Con frecuencia una sencilla valoración de la tolerancia al ejercicio del paciente y otras pruebas de función respiratoria más estáticas pueden permitir diferenciar entre enfermedades respiratorias y no respiratorias en niños.

Estudios del sueño

Véase el capítulo 31.

VISUALIZACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y PRUEBAS BASADAS EN LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL PULMÓN

Laringoscopia

La valoración del estridor, de los trastornos de la vocalización y de otras alteraciones de la vía aérea superior normalmente requiere una visualización directa. Aunque la laringoscopia indirecta (con espejo) puede ser razonable en niños mayores y adultos, no suele utilizarse en lactantes y niños pequeños. La laringoscopia directa se puede realizar con un instrumento rígido o flexible. El uso seguro de un endoscopio rígido para explorar las vías respiratorias altas exige anestesia tópica y sedación o anestesia general, mientras que la laringoscopia flexible en general se puede realizar en la consulta con o sin sedación. Otras ventajas del laringoscopio flexible son que se puede valorar la vía respiratoria sin distorsionarla (como con el endoscopio rígido) y que también permite estudiar mejor la dinámica de la misma. La elevada frecuencia de lesiones

concomitantes en las vías aéreas superiores e inferiores hace recomendable una exploración de las mismas por encima y por debajo de la glotis, aunque la principal indicación del estudio sea un proceso de la vía aérea superior (estridor).

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

La broncoscopia es la inspección de la vía aérea. La broncoscopia flexible se utiliza frecuentemente en pediatría para ver las vías aéreas. Hay endoscopios de diversos tamaños que permiten ver las vías aéreas proximales y distales. Muchos broncoscopios de fibra óptica también tienen un canal que permite extraer líquido, y en los endoscopios de mayor calibre permite la inserción de herramientas como pinzas, cestas o cepillos. El endoscopio más pequeño es un broncoscopio de 2,2 mm de diámetro externo que no tiene canal; por lo tanto, solo permite ver las vías aéreas. El broncoscopio más pequeño con canal tiene 2,8 mm de diámetro externo, con un canal de trabajo de 1,2 mm. En los endoscopios «de adulto» de mayor tamaño (4,9-5,5 mm de diámetro externo y 2,0 mm de canal de trabajo) se pueden insertar instrumentos pequeños, como pinzas. Los broncoscopios terapéuticos requieren un canal aún mayor (canal de trabajo de 2,8 mm, que requiere un diámetro externo mayor, de 6,0-6,3 mm), por lo que no se emplean a menudo en la población infantil. Se dispone de un endoscopio pequeño (4,1 mm de diámetro externo) con un canal de trabajo de mayor tamaño (2,0 mm), que puede facilitar que la broncoscopia intervencionista pediátrica se realice con más frecuencia en el futuro.

La visualización de la vía aérea ha mejorado gracias a los nuevos avances en óptica y en herramientas insertables. La **broncoscopia con luz de banda estrecha** y **de autofluorescencia** son dos técnicas que pueden facilitar la detección de lesiones en las vías aéreas. El aspecto de estos endoscopios no difiere del de los broncoscopios convencionales, aunque utilizan anchos de banda de la luz diferentes para resaltar la vascularización de la mucosa y la submucosa. Estos broncoscopios permiten ver lesiones de las mucosas de las vías aéreas que serían difíciles de ver o que no se verían con luz blanca normal. El broncoscopio de autofluorescencia utiliza los fluoróforos, como triptófano, colágeno, elastina y porfirinas, del tejido de las vías aéreas para emitir fluorescencia cuando se los irradia con una fuente de luz. Los cambios en las concentraciones de los fluoróforos en la mucosa bronquial aparecerían como una lesión irregular cuando se ven con el broncoscopio de autofluorescencia. El broncoscopio con luz de banda estrecha también utiliza las características de absorción de la luz de la Hb para mejorar las imágenes de los vasos sanguíneos. Este broncoscopio utiliza longitudes de onda azules de 390-445 nm para ver los capilares de la capa mucosa, y longitudes de onda verdes a 530 y 550 nm para detectar los vasos sanguíneos gruesos de la zona submucosa, más profunda. Ambos tipos de broncoscopio permiten detectar hallazgos que no se verían con la luz blanca normal. Se utilizan con una frecuencia cada vez mayor en adultos, en los que se realizan biopsias de las lesiones para detectar lesiones premalignas y malignas. Estos endoscopios no son invasivos y se tolerarían bien en niños, aunque actualmente solo están disponibles en tamaños de «adulto», más grandes.

En la **EBUS**, o **ecografía endobronquial**, se utiliza un endoscopio que permite captar imágenes ecográficas con la punta del endoscopio, y también contiene un canal de trabajo para realizar biopsias con aguja. Esta tecnología es particularmente útil para evaluar los ganglios linfáticos mediastínicos. Puede utilizarse para el diagnóstico de otras enfermedades, como la sarcoidosis y la tuberculosis, y para la estadificación de los cánceres de pulmón. Actualmente se está investigando la EBUS en pacientes pediátricos mayores como alternativa a la aspiración con aguja fina transtorácica guiada por TC para la evaluación de los ganglios mediastínicos. La EBUS ofrece la ventaja de que no se utiliza radiación, aunque no se ha estudiado mucho en pediatría.

La **termoplastia bronquial** (TB) es una tecnología que se puede utilizar para tratar a pacientes con asma grave. Se utiliza el canal de trabajo de un broncoscopio de fibra óptica para administrar energía térmica dirigida en las vías aéreas para realizar ablación del músculo liso de las vías respiratorias (MLVR). La ablación del MLVR puede reducir la capacidad de contracción de los bronquios. También puede influir en la función que desempeña el MLVR en la inmunomodulación, lo que en último término alteraría la fisiopatología del asma. La TB requiere un canal de trabajo de al menos 2,0 mm, lo que limita esta tecnología a broncoscopios de un diámetro externo de al menos 4,1 mm. En general la TB se realiza en tres sesiones de broncoscopia para realizar la ablación de diferentes partes del pulmón: lóbulo inferior derecho, lóbulo inferior izquierdo y los dos lóbulos superiores. Habitualmente no se realiza ablación del lóbulo medio por el posible riesgo de estenosis. Los tratamientos se dividen en tres sesiones diferentes para que los tiempos de tratamiento sean más cortos (30-60 min por sesión) y reducir el riesgo de irritación generalizada. Los pacientes también reciben esteroides orales durante 3 días antes de la intervención para reducir la inflamación de las vías aéreas asociada a la técnica de ablación. Aunque la TB es cada vez más importante en el tratamiento del asma grave en la población adulta, todavía se desconocen las implicaciones a largo plazo de la ablación del músculo liso de las vías respiratorias en un niño. En estudios en adultos que investigaron la TB como herramienta terapéutica en el asma, estudios pequeños mostraron una mejoría de los síntomas clínicos, y en una cohorte de pacientes de menor tamaño (12 pacientes) no se vieron alteraciones estructurales significativas en las radiografías de tórax 5 años después de la intervención.

La herramienta diagnóstica más utilizada con la broncoscopia de fibra óptica es el **lavado broncoalveolar (LBA).** El LBA es el método utilizado para obtener una muestra representativa de líquido y secreciones de la vía aérea inferior, que es útil para el diagnóstico citológico y microbiológico de las enfermedades pulmonares, sobre todo en los pacientes que no consiguen expectorar. Se suele realizar tras la inspección general de las vías aéreas y antes de obtener muestras de tejido con un cepillo o pinza de biopsia. Tras enclavar con suavidad el endoscopio en un bronquio lobular, segmentario o subsegmentario, se instila y aspira repetidamente suero salino estéril sin bacteriostático en un volumen suficiente como para estar seguros de que el líquido aspirado contiene material originado en los espacios alveolares. Se puede realizar un LBA sin broncoscopia en pacientes intubados instilando y aspirando salino a través de una sonda introducida por el tubo endotraqueal y enclavada a ciegas en las vías respiratorias distales, aunque el LBA sin broncoscopia es menos preciso y, por lo tanto, genera resultados menos fiables. En cualquiera de las técnicas, la presencia de macrófagos alveolares en la muestra obtenida indica que existe material de origen alveolar. Como la técnica del LBA exige del paso de equipo por la vía aérea superior, existe riesgo de que la muestra se contamine por secreciones de esta. Es importante realizar un estudio citológico cuidadoso y un cultivo microbiológico cuantitativo para la interpretación correcta de los datos. El LBA evita con frecuencia la necesidad de realizar pruebas más invasivas, como la biopsia pulmonar abierta, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

La broncoscopia diagnóstica con LBA está indicada en la neumonía o atelectasia persistente o de repetición, las sibilancias de causa no determinada o localizadas y persistentes, la posible presencia de un cuerpo extraño, la hemoptisis, la sospecha de malformaciones congénitas, las masas, las neumopatías intersticiales y las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. Por su parte, la broncoscopia terapéutica con LBA se utiliza en la obstrucción bronquial por una masa, por cuerpos extraños o por tapones de moco, y en la realización de una limpieza o lavado general de los bronquios. El paciente al que se realiza una broncoscopia ventila alrededor del endoscopio flexible, mientras que en el caso de la broncoscopia rígida, la ventilación se realiza a través del propio endoscopio. La broncoscopia rígida se prefiere para la extracción de cuerpos extraños y la resección de masas de tejido. También está indicada en pacientes con hemoptisis masivas. En los demás casos el fibrobroncoscopio flexible tiene muchas ventajas: puede introducirse a través de un tubo endotraqueal o de traqueostomía, se puede introducir en bronquios que salen de las vías aéreas en ángulo agudo, y puede insertarse de forma eficaz y segura con anestesia tópica y sedación consciente.

Sea cual sea el instrumento utilizado, el procedimiento realizado o su indicación, las complicaciones más frecuentes se relacionan con la sedación. Entre las más frecuentes relacionadas con la propia broncoscopia se encuentran la hipoxemia transitoria, el laringoespasmo, el broncoespasmo y las arritmias cardíacas. Las infecciones iatrogénicas, la hemorragia, el neumotórax y el neumomediastino son raros, aunque se han descrito como complicaciones de la broncoscopia y del LBA. Cuando se sospecha la presencia de absceso pulmonar o hemoptisis se deben realizar preparativos previos a la broncoscopia para tener el control definitivo de la vía aérea, teniendo en cuenta la posibilidad de que el pus o la sangre puedan inundarla. El edema subglótico es una complicación más frecuente de la broncoscopia rígida, ya que los fibrobroncoscopios flexibles son más pequeños y existe menos riesgo de que dañen la mucosa. La laringotraqueítis después de la broncoscopia se trata con oxígeno, humidificación, aerosoles de vasoconstrictores y corticoides, según necesidad.

Toracoscopia

La cavidad pleural se puede explorar con un toracoscopio, que es parecido a un broncoscopio rígido. El toracoscopio se introduce a través de un espacio intercostal y se desinfla parcialmente el pulmón, lo que permite que el operador visualice la superficie pulmonar, la superficie pleural

del mediastino y el diafragma y la pleura parietal. Se pueden introducir múltiples instrumentos de toracoscopia, que permiten realizar una biopsia endoscópica del pulmón o la pleura, la resección de bullas pleurales, la abrasión pleural y la ligadura de anillos vasculares.

Toracocentesis

Se puede extraer líquido del espacio pleural mediante una punción con aguja con fines diagnósticos o terapéuticos. En general, se debe extraer la mayor cantidad de líquido posible, y se realiza una radiografía de tórax en bipedestación tras acabar el procedimiento. Las complicaciones de la toracocentesis son infecciones, neumotórax y hemorragia. La toracocentesis se puede complicar por la punción o el desgarro de la cápsula hepática del lado derecho y de la cápsula esplénica en el lado izquierdo. Las muestras obtenidas siempre se deben cultivar, y también es conveniente realizar estudios microscópicos para identificar datos de infección bacteriana, así como determinaciones de proteínas totales y recuento diferencial. También puede ser útil medir la lactato deshidrogenasa, la glucosa, el colesterol, los triglicéridos (derrame quiloso) y la amilasa. Si se sospecha una neoplasia maligna se debe realizar un estudio citológico.

El origen de los trasudados se encuentra en factores mecánicos que modifican la velocidad de formación o de reabsorción del líquido pleural, y por tanto no suelen precisar más estudios diagnósticos, mientras que los exudados se deben a inflamación u otra enfermedad de la superficie pleural o del pulmón subyacente, por lo que requieren más estudios diagnósticos. En general, los trasudados tienen un contenido en proteínas <3 g/dl, un cociente entre las proteínas pleurales y séricas <0,5 y un recuento leucocítico <2.000/mm^3 con predominio de mononucleares y concentraciones bajas de lactato deshidrogenasa. Los exudados, sin embargo, presentan concentraciones elevadas de proteínas y predominio de polimorfonucleares (aunque en los derrames malignos o tuberculosos pueden predominar los mononucleares). Los exudados complicados necesitan con frecuencia un drenaje continuado con tubo de tórax y tienen un pH <7,2. Los derrames tuberculosos se caracterizan por glucosa baja y colesterol alto.

Punción pulmonar

La punción pulmonar percutánea se realiza con la misma técnica que la toracocentesis y es el método más directo para obtener muestras bacteriológicas del parénquima pulmonar, y es la única técnica, además de la biopsia pulmonar abierta, que no se asocia con ningún riesgo de contaminación por la flora oral. Tras inyectar un anestésico local se introduce una aguja unida a una jeringa que contiene suero salino estéril no bacteriostático por la parte inferior del espacio intercostal de la zona de interés, utilizando una técnica aséptica. Después se introduce la aguja con rapidez hacia el pulmón y se procede a inyectar y aspirar el suero salino antes de retirar la aguja. Estas maniobras se deben realizar lo más rápidamente posible. Con este procedimiento se suelen obtener unas pocas gotas de líquido procedente del pulmón, que se deben cultivar y estudiar con el microscopio.

Esta punción pulmonar está indicada especialmente cuando hay infiltrados de causa no determinada, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos susceptibles a microorganismos poco frecuentes y que no responden al tratamiento. Las complicaciones son las mismas que para la toracocentesis, aunque la incidencia de neumotórax es mayor y parece depender en cierta medida de la naturaleza del proceso subyacente. En pacientes con distensibilidad pulmonar baja, como los niños con neumonía por *Pneumocystis,* la incidencia llega al 30%, y el 5% necesitará un tubo de tórax. El LBA ha reemplazado a la punción pulmonar en la mayoría de los casos.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar puede ser el único método para llegar a un diagnóstico, sobre todo en las enfermedades no infecciosas de evolución lenta. En lactantes y niños pequeños, los métodos de elección son la biopsia toracoscópica y la biopsia quirúrgica abierta, que tienen una morbilidad baja en manos expertas. La realización de biopsias a través del broncoscopio pediátrico, de solo 3,5 mm de diámetro, limita el tamaño de la muestra y la capacidad diagnóstica. El cirujano puede inspeccionar la superficie pulmonar y elegir el lugar idóneo para la biopsia, lo que le permite obtener una muestra adecuada. En niños mayores se pueden realizar biopsias transbronquiales con pinzas flexibles que se introducen por el fibrobroncoscopio, el tubo endotraqueal o el broncoscopio rígido, en general bajo control fluoroscópico. Esta técnica se debe usar sobre todo en enfermedades difusas, como la neumonía por *Pneumocystis,* o tras el rechazo de un trasplante pulmonar. Las limitaciones diagnósticas secundarias al pequeño tamaño de la biopsia se pueden paliar obteniendo varias muestras. El riesgo de neumotórax tras la broncoscopia aumenta cuando se realizan biopsias transbronquiales como parte del procedimiento; sin embargo, la oportunidad de obtener biopsias con anestesia tópica y sedación consciente supone ventajas.

Prueba del sudor

Véase el capítulo 432.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 401
Síntomas respiratorios crónicos o recurrentes

Anne G. Griffiths

Los síntomas del aparato respiratorio, como tos, sibilancias y estridor, aparecen con frecuencia o persisten durante periodos prolongados en un número elevado de niños; otros niños tienen infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes, con o sin síntomas. Puede ser difícil determinar la causa de estos hallazgos crónicos porque los síntomas pueden deberse a una sucesión próxima de infecciones agudas del aparato respiratorio no relacionadas entre sí o a un único proceso fisiopatológico. Para muchas enfermedades respiratorias agudas y crónicas no hay pruebas diagnósticas específicas y que se realicen con facilidad. La presión por parte de la familia del niño afectado para ofrecerle un remedio rápido debido a la preocupación por los síntomas relacionados con la respiración puede complicar la tarea diagnóstica y terapéutica.

Un abordaje sistemático del diagnóstico y el tratamiento de estos niños incluye la evaluación de si los síntomas son la manifestación de un problema leve o de un proceso potencialmente letal; la determinación del mecanismo patogénico subyacente más probable; la selección del tratamiento más sencillo y eficaz del proceso subyacente, que muchas veces es tan solo tratamiento sintomático, y la evaluación cuidadosa del efecto del tratamiento. Si este abordaje no consigue identificar el proceso responsable ni generar una mejoría, es necesario un estudio diagnóstico más extenso y tal vez invasivo, que puede incluir una broncoscopia.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Las manifestaciones clínicas que sugieren que una enfermedad del aparato respiratorio puede ser potencialmente letal o asociarse a la posibilidad de discapacidad crónica se enumeran en la tabla 401.1. Si no se detecta ninguno de estos hallazgos, es probable que el proceso respiratorio crónico sea benigno. Los lactantes activos, bien nutridos y con un crecimiento adecuado que consultan con respiración ruidosa de forma intermitente pero sin otras alteraciones físicas o de laboratorio necesitan únicamente tratamiento sintomático y tranquilizar a los padres. Los síntomas de aspecto benigno pero persistentes ocasionalmente son los precursores de un problema grave de las vías aéreas inferiores. Por el contrario, a veces los niños (p. ej., en el asma relacionada con infecciones) tienen episodios potencialmente letales de repetición, pero con pocos síntomas, o sin síntomas, en los intervalos. Puede ser útil repetir las exploraciones durante un periodo prolongado, tanto cuando el niño parece estar sano como cuando tiene síntomas, para determinar la gravedad y la cronicidad de la enfermedad pulmonar.

TOS RECURRENTE O PERSISTENTE

La tos es una respuesta refleja del aparato respiratorio inferior a la estimulación de los receptores de irritación o de la tos en la mucosa de la vía aérea. La causa más frecuente de tos recurrente o persistente en los niños es la reactividad de la vía aérea (asma). Como los receptores de la tos también residen en la faringe, los senos paranasales, el estómago y el conducto auditivo externo, puede ser necesario buscar el origen de la tos persistente fuera de los pulmones. Los estímulos específicos de la vía aérea inferior incluyen

Tabla 401.1 Indicadores de una enfermedad grave y crónica del aparato respiratorio inferior en niños

Fiebre persistente
Limitación progresiva de la actividad
Retraso del crecimiento
Imposibilidad de ganar peso adecuadamente
Acropaquias
Taquipnea persistente y ventilación trabajosa
Dificultad respiratoria e intolerancia al ejercicio
Expectoración purulenta crónica
Hiperinsuflación persistente
Hipoxemia intensa y mantenida
Infiltrados refractarios en la radiografía de tórax
Alteraciones persistentes de la función pulmonar
Hemoptisis
Antecedentes familiares de neumopatías hereditarias
Cianosis e hipercapnia
Infecciones no pulmonares poco habituales (oportunistas) o recurrentes

Tabla 401.2 Diagnóstico diferencial de la tos recurrente y persistente en niños

TOS RECURRENTE
Enfermedad reactiva de la vía aérea (asma)
Drenaje desde la vía aérea superior
Aspiración
Infecciones recurrentes del aparato respiratorio en pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos
Malformación de Chiari sintomática
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Neumonitis por hipersensibilidad (alérgica)
TOS PERSISTENTE
Hipersensibilidad de los receptores de la tos después de una infección
Enfermedad reactiva de la vía aérea (asma)
Sinusitis crónica
Rinitis crónica (alérgica o no alérgica)
Bronquitis o traqueítis causada por infección o exposición al humo
Bronquiectasias, incluyendo fibrosis quística, discinesia ciliar primaria e inmunodeficiencia
Tos como hábito
Aspiración de cuerpo extraño
Aspiración recurrente por incompetencia faríngea, hendidura traqueolaringoesofágica o fístula traqueoesofágica
Reflujo gastroesofágico, con o sin aspiración
Tos ferina
Compresión extrínseca del árbol traqueobronquial (anillo vascular, neoplasia, ganglio linfático, quiste pulmonar)
Traqueomalacia, broncomalacia
Tumores endobronquiales o endotraqueales
Tuberculosis endobronquial
Neumonitis por hipersensibilidad
Micosis
Inhalación de irritantes, como el humo de tabaco
Irritación del conducto auditivo externo
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Tabla 401.3 Características de la tos y otras manifestaciones clínicas, y posibles causas

SÍNTOMAS Y SIGNOS	POSIBLE ETIOLOGÍA SUBYACENTE*
Hallazgos auscultatorios (sibilancias, crepitantes/estertores, sonidos respiratorios diferenciales)	Asma, bronquitis, neumonía, neumopatía congénita, aspiración de cuerpo extraño, alteración de la vía aérea
Características de la tos (p. ej., tos con atragantamiento, calidad de la tos, inicio de la tos desde el nacimiento)	Malformaciones congénitas de la vía aérea o de los pulmones
Alteraciones cardiacas (incluyendo soplos)	Cualquier enfermedad cardiaca
Dolor torácico	Asma, funcional, pleuritis
Deformidad de la pared torácica	Cualquier neumopatía crónica, trastornos neuromusculares
Tos húmeda o productiva diaria	Bronquitis crónica, neumopatía supurativa
Acropaquias	Neumopatía supurativa, cortocircuito arteriovenoso
Disnea (en ejercicio o en reposo)	Deterioro de la función pulmonar por cualquier neumopatía o cardiopatía crónica
Retraso del desarrollo	Deterioro de la función pulmonar, inmunodeficiencia, fibrosis quística
Dificultades para la alimentación (incluyendo atragantamientos y vómitos)	Deterioro de la función pulmonar, aspiración, trastornos anatómicos
Hemoptisis	Bronquitis, aspiración de cuerpo extraño, traumatismo por aspiración, hemorragia pulmonar
Inmunodeficiencia	Infecciones respiratorias o no respiratorias recurrentes, atípicas y típicas
Medicamentos o drogas	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhaladores, consumo de drogas
Alteración del neurodesarrollo	Aspiración
Neumonía recurrente	Inmunodeficiencia, problema pulmonar congénito, malformación de la vía aérea
Síntomas de infección de la vía aérea superior	Puede coexistir o ser un desencadenante de un problema subyacente

*No se trata de una lista exhaustiva, solo se mencionan las enfermedades respiratorias más frecuentes.

Modificada de Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al: Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand, *Med J Aust* 184(8):398–403, 2006, Table 2, p. 399.

secreciones excesivas, aspiración de material extraño, inhalación de partículas de polvo o gases nocivos, aire frío o seco, y una respuesta inflamatoria a microorganismos infecciosos o procesos alérgicos. La tabla 401.2 enumera algunas de las enfermedades responsables de la tos crónica. La tabla 401.3 presenta las características de la tos que pueden ayudar a distinguir su origen. La información útil adicional puede incluir el antecedente de enfermedades atópicas (asma, eccema, urticaria, rinitis alérgica), la variación estacional o ambiental en la frecuencia o la intensidad de la tos, los antecedentes familiares de enfermedades atópicas, todo lo cual sugiere una causa alérgica; síntomas de malabsorción o antecedentes familiares indicativos de fibrosis quística; síntomas relacionados con la alimentación, indicativos de aspiración o reflujo gastroesofágico; un episodio de atragantamiento, indicativo de aspiración de un cuerpo extraño; cefalea o edema facial asociado a sinusitis, y antecedente de tabaquismo en niños mayores y adolescentes, o presencia de un fumador en el hogar (tabla 401.4).

La exploración física puede aportar mucha información sobre la causa de la tos crónica. El drenaje faríngeo posterior combinado con tos nocturna sugiere una enfermedad crónica de la vía aérea superior, como sinusitis. La hiperinsuflación del tórax sugiere obstrucción crónica de la vía aérea, como en el asma y la fibrosis quística. Las sibilancias espiratorias, con o sin disminución de la intensidad de los sonidos respiratorios, son muy indicativas de asma o bronquitis asmática, aunque también pueden ser compatibles con un diagnóstico de fibrosis quística, broncomalacia, anillo vascular, aspiración de material extraño o hemosiderosis pulmonar. La auscultación cuidadosa

Tabla 401.4 Indicios clínicos sobre la tos

CARACTERÍSTICA	PENSAR EN
En *staccato*, paroxística	Tos ferina, fibrosis quística, cuerpo extraño, géneros *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.
Seguida por estridor inspiratorio	Tos ferina
Todo el día, nunca durante el sueño	Tos como hábito
Perruna, bitonal	Laringotraqueítis aguda, tos como hábito, traqueomalacia, traqueítis, epiglotitis
Ronquera	Afectación laríngea (laringotraqueítis aguda, afectación del nervio laríngeo recurrente), papilomatosis
Inicio súbito	Cuerpo extraño, embolia pulmonar
Durante el ejercicio o después	Enfermedad reactiva de la vía aérea
Acompaña a la ingesta de alimentos o líquidos	Aspiración, reflujo gastroesofágico, fístula traqueoesofágica
Aclarar la garganta	Goteo posnasal, tic vocal
Productiva (esputo)	Infección, fibrosis quística, bronquiectasias
Tos nocturna	Sinusitis, enfermedad reactiva de la vía aérea, reflujo gastroesofágico
Estacional	Rinitis alérgica, enfermedad reactiva de la vía aérea
Paciente inmunodeprimido	Neumonía bacteriana, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, hongos
Disnea	Hipoxia, hipercapnia
Exposición a animales	*Chlamydia psittaci* (aves), *Yersinia pestis* (roedores), *Francisella tularensis* (conejos), fiebre Q (ganado ovino y vacuno), hantavirus (roedores), histoplasmosis (palomas)
Geográfica	Histoplasmosis (valles de los ríos Mississippi, Missouri, Ohio), coccidioidomicosis (suroeste de Estados Unidos), blastomicosis (norte y medio oeste de los Estados Unidos)
Los días de trabajo, con mejoría los días sin trabajo	Exposición laboral

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p. 19.

durante la espiración forzada puede mostrar sibilancias espiratorias que de otra manera no se detectan bien y son el único indicador de una enfermedad reactiva de la vía aérea subyacente. Los crepitantes gruesos sugieren bronquiectasias, como las que produce la fibrosis quística, aunque también pueden aparecer en los empeoramientos agudos o subagudos del asma. Las acropaquias se ven en la mayor parte de los pacientes con bronquiectasias, aunque tan solo en algunas otras enfermedades respiratorias con tos crónica (v. tabla 401.2). La desviación traqueal sugiere aspiración de cuerpo extraño, derrame pleural o masa mediastínica.

Es importante dejar tiempo suficiente para la exploración a fin de detectar tos espontánea. Si no se produce tos espontánea, pedir al niño que haga una inspiración máxima y que después sople con fuerza de manera repetida habitualmente induce el reflejo de la tos. La mayor parte de los niños puede toser cuando se les pide a los 4-5 años de edad. Los niños que generalmente tosen con tanta frecuencia como varias veces por minuto probablemente tengan tos como hábito (tic) (v. cap. 37). Si la tos es húmeda, se debe intentar por todos los medios obtener esputo; muchos niños mayores pueden conseguirlo. A veces es posible recoger pequeñas cantidades de esputo con un hisopo faríngeo insertado rápidamente en la parte inferior de la faringe mientras el niño tose con la lengua protruyendo. El esputo mucoide transparente suele asociarse a una reacción alérgica o a bronquitis asmática. El esputo turbio (purulento) sugiere una infección de la vía aérea, aunque también puede reflejar un aumento de la celularidad (eosinofilia) por un proceso asmático. El esputo muy purulento es característico de las bronquiectasias (v. cap. 430). La expectoración maloliente sugiere infección pulmonar por anaerobios. En la fibrosis quística (v. fig. 432 el esputo, aunque sea muy purulento, raras veces tiene mal olor.

Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles en la evaluación de la tos crónica. Solo puede considerarse que reflejan procesos de la vía aérea inferior las muestras de esputo que contienen macrófagos alveolares. La eosinofilia en el esputo sugiere asma, bronquitis asmática o reacciones pulmonares por hipersensibilidad (v. cap. 418), pero una respuesta de células polimorfonucleares sugiere infección; si no se dispone de esputo, la presencia de eosinofilia en las secreciones nasales también sugiere enfermedad atópica. Si la mayor parte de las células del esputo son macrófagos, debe sospecharse hipersensibilidad postinfecciosa de los receptores de la tos. Los macrófagos del esputo se pueden teñir para determinar su contenido de hemosiderina, que permite diagnosticar la hemosiderosis pulmonar (v. cap. 435), o su contenido de lípidos, que en grandes cantidades sugiere aspiración repetida, aunque no es específico. Algunas veces los niños pueden expectorar moldes parciales de las vías respiratorias, que se pueden caracterizar buscando causas de una bronquitis plástica. En los niños cuya tos persiste más de 6 semanas se debe descartar fibrosis quística independientemente de la raza u origen étnico (v. cap. 432). El cultivo de esputo es útil para la evaluación de la fibrosis quística, aunque no lo es tanto para otras enfermedades, porque la muestra se puede contaminar con flora faríngea.

La evaluación hematológica puede mostrar anemia microcítica debida a hemosiderosis pulmonar (v. cap. 435) o hemoptisis, o la eosinofilia que acompaña al asma y otras reacciones pulmonares por hipersensibilidad. Los infiltrados en la radiografía de tórax sugieren fibrosis quística, bronquiectasias, cuerpo extraño, neumonitis por hipersensibilidad, tuberculosis u otra infección. Cuando se sospecha tos como equivalente asmático, un ensayo de tratamiento broncodilatador puede tener valor diagnóstico. Si la tos no responde a los tratamientos iniciales puede estar justificada la realización de técnicas diagnósticas más específicas, como una evaluación inmunológica o alérgica, pruebas de imagen del tórax y los senos paranasales, esofagogramas, pruebas para detectar reflujo gastroesofágico (v. cap. 349) y estudios microbiológicos especiales incluyendo pruebas rápidas para virus. También puede estar indicada la evaluación de la morfología ciliar, la endoscopia nasal, la laringoscopia y la broncoscopia.

Se debe sospechar **tos como tic o trastorno de tos somático** (tos psicógena o tos como hábito) en cualquier niño con tos que haya durado de varias semanas a varios meses, que haya sido refractaria al tratamiento y que desaparezca con el sueño o con la distracción. Habitualmente la tos tiene un inicio súbito y es intensa, y tiene un carácter rudo o estridente, o es tos perruna. Suele ser llamativa la disociación entre la intensidad de la tos y la afectación del niño. Esta tos puede no estar presente si el médico escucha fuera de la sala de exploración, aunque de manera fiable aparecerá inmediatamente cuando se preste atención directa al niño y al síntoma. Generalmente comienza con una infección de la vía aérea superior, aunque después se mantiene. El niño pierde muchos días de colegio porque la tos altera la rutina del aula. Este trastorno es responsable de muchas intervenciones médicas y muchos ciclos de medicación innecesarios. Se puede tratar asegurando que no hay un trastorno pulmonar patológico y que el niño debe reiniciar su actividad completa, incluyendo la asistencia al colegio. Esta tranquilidad, junto con técnicas logopédicas que permiten que el niño reduzca la tensión osteomuscular en el cuello y el tórax y que incrementan la conciencia que tiene el niño de las sensaciones iniciales que desencadenan la tos, ha tenido mucho éxito. La autohipnosis es otra terapia eficaz, que muchas veces es efectiva con una sola sesión. La denominación «tos como tic» o «trastorno de tos somática» es preferible a «tos como hábito» o «tos psicógena», porque no conlleva estigma y además la mayor parte de estos niños no tiene problemas emocionales significativos. Cuando desaparece la tos, no vuelve a surgir convertida en otro síntoma. Pese a todo, el paciente o su familia pueden tener otros síntomas, como un síndrome del intestino irritable.

ESTRIDOR RECURRENTE FRECUENTE O PERSISTENTE

El **estridor,** un sonido inspiratorio rudo de tono medio asociado a obstrucción del área laríngea o de la tráquea extratorácica, a menudo está

Tabla 401.5	Causas de estridor recurrente o persistente en niños
RECURRENTE	
Laringotraqueobronquitis alérgica (espasmódica)	
Infecciones respiratorias en un niño con estrechamiento anatómico por lo demás asintomático de las vías aéreas grandes	
Laringomalacia	
PERSISTENTE	
Obstrucción laríngea	
• Laringomalacia	
• Papilomas, hemangiomas, otros tumores	
• Quistes y laringoceles	
• Membranas laríngeas	
• Parálisis bilateral de los abductores de las cuerdas vocales	
• Cuerpo extraño	
Enfermedad traqueobronquial	
• Traqueomalacia	
• Membranas traqueales subglóticas	
• Tumores endobronquiales o endotraqueales	
• Estenosis traqueal subglótica, congénita o adquirida	
Masas extrínsecas	
• Masas mediastínicas	
• Anillo vascular	
• Enfisema lobular	
• Quistes broncógenos	
• Agrandamiento de la tiroides	
• Cuerpo extraño esofágico	
Fístula traqueoesofágica	
OTROS	
Reflujo gastroesofágico	
Macroglosia, síndrome de Pierre Robin	
Síndrome del maullido de gato	
Disfunción paradójica de las cuerdas vocales	
Hipocalcemia	
Parálisis de las cuerdas vocales	
Crisis de Chiari	
Laringoespasmo episódico neonatal grave causado por mutaciones de *SCN4A*	

acompañado por tos perruna y voz ronca. El estridor se observa la mayor parte de las ocasiones en niños con laringotraqueobronquitis aguda o crup (v. cap. 412); los cuerpos extraños y los traumatismos también pueden causar estridor agudo. Sin embargo, algunos niños contraen estridor recurrente o tienen estridor persistente desde los primeros días o semanas de vida (tabla 401.5). La mayor parte de las malformaciones congénitas de las vías aéreas grandes que producen estridor se hacen sintomáticas poco después del nacimiento. El aumento del estridor cuando un niño está en decúbito supino sugiere **malacia de la vía aérea,** como laringomalacia o traqueomalacia. Es importante señalar que cuando se evalúa para detectar una causa anatómica específica de los sonidos respiratorios anormales, no es infrecuente identificar otras malformaciones congénitas adicionales de la vía aérea. La presencia en la anamnesis de ronquera o afonía sugiere afectación de las cuerdas vocales. La disfagia asociada puede también sugerir un anillo vascular. En un niño con estridor (y sibilancias) intermitente que acompaña la actividad física y no responde a los tratamientos antiasmáticos se puede sospechar una **disfunción paradójica de las cuerdas vocales.** Este diagnóstico se puede sospechar por la historia clínica y se confirma mediante laringoscopia durante una prueba de esfuerzo si se consigue desencadenar los síntomas. El tratamiento puede consistir en logopedia y modificación de la conducta.

En el estridor recurrente o persistente la exploración física habitualmente aporta pocos datos, aunque se deben evaluar los cambios de gravedad y de intensidad por los cambios de posición del cuerpo. Las radiografías anteroposterior y lateral, la esofagografía con contraste, la fluoroscopia, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden ser herramientas diagnósticas útiles. En la mayor parte de los casos es necesaria la observación directa mediante laringoscopia para hacer un diagnóstico definitivo. La mejor forma de obtener imágenes no distorsionadas de la laringe es mediante laringoscopia de fibra óptica.

SIBILANCIAS RECURRENTES O PERSISTENTES

Véase también el capítulo 418.

Los padres a menudo consultan porque el niño tiene sibilancias cuando, de hecho, están describiendo sonidos respiratorios que se pueden oír sin estetoscopio, producen una resonancia palpable en todo el tórax y aparecen principalmente en inspiración. Algunos de estos niños tienen estridor, aunque muchos tienen sonidos audibles cuando se ha limpiado de forma incompleta de alimentos o secreciones la vía aérea supraglótica.

Las sibilancias verdaderas constituyen una manifestación relativamente frecuente y particularmente problemática de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas *inferiores* en los niños. La localización de la obstrucción puede estar en cualquier lugar desde la tráquea intratorácica hasta los bronquios pequeños o los bronquiolos grandes, aunque el sonido se genera por la aparición de turbulencias en las vías aéreas de mayor tamaño que se colapsan con la espiración forzada (v. cap. 400). Los niños menores de 2-3 años son particularmente propensos a las sibilancias porque el broncoespasmo, el edema de la mucosa y la acumulación de un exceso de secreciones tienen un efecto obstructivo relativamente mayor en sus vías aéreas de menor tamaño. Además, las vías aéreas de los niños pequeños, que son muy distensibles, se colapsan con más facilidad en la espiración activa. No son infrecuentes los episodios aislados de sibilancias agudas, como los que ocurren en la bronquiolitis, aunque la aparición de sibilancias recurrentes o persistentes durante más de 4 semanas sugiere otros diagnósticos (v. tabla 418.1 en cap. 418). En la mayor parte de las ocasiones, las sibilancias recurrentes o persistentes en los niños se deben a reactividad de la vía aérea. En su aparición pueden contribuir de forma importante factores ambientales inespecíficos, como el humo de tabaco.

La aparición en el nacimiento o poco después de sibilancias recurrentes o persistentes sugiere otros diversos diagnósticos, como malformaciones estructurales congénitas, entre ellas malacia de la vía aérea inferior y traqueobroncomalacia (v. cap. 413). Las sibilancias asociadas a la fibrosis quística son más frecuentes en el primer año de vida. El inicio súbito de sibilancias intensas en un niño previamente sano debe sugerir la aspiración de un cuerpo extraño.

La aparición de sibilancias o tos asociadas a taquipnea e hipoxemia puede indicar una **neumopatía intersticial** (v. cap. 427.5). Sin embargo, muchos pacientes con neumopatías intersticiales no tienen síntomas aparte de respiración rápida en la exploración física inicial. Aunque las radiografías de tórax pueden ser normales en las neumopatías intersticiales, la presencia de alteraciones difusas en la radiografía de tórax puede justificar la evaluación adicional en los pacientes en los que se sospecha una neumopatía intersticial, con los hallazgos característicos que se describen en la TC de alta resolución y la biopsia pulmonar.

Pueden hacer falta exploraciones repetidas para comprobar la existencia de sibilancias en un niño con síntomas episódicos, y el estudio se debe dirigir a evaluar el movimiento de aire, la adecuación de la ventilación y la presencia de una neumopatía crónica, con hallazgos como hiperinsuflación fija del tórax, retraso del crecimiento y acropaquias. Se debe evaluar a los pacientes para detectar disfagia orofaríngea cuando se sospecha aspiración recurrente. Las acropaquias indican una infección pulmonar crónica, y rara vez son llamativas en el asma no complicada. Se debe buscar desviación traqueal por la aspiración de un cuerpo extraño. Es esencial descartar sibilancias secundarias a insuficiencia cardiaca congestiva. La presencia de rinitis alérgica, urticaria, eccema o ictiosis vulgar sugiere un diagnóstico de asma o bronquitis asmática. Debe explorarse la nariz para detectar pólipos, que pueden aparecer en enfermedades alérgicas y en la fibrosis quística.

La eosinofilia en el esputo y la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina E sugieren reacciones alérgicas. Un aumento del 15% del volumen espiratorio máximo en 1 segundo en respuesta a un broncodilatador confirma la reactividad de la vía aérea. Se debe valorar la realización de estudios microbiológicos específicos, pruebas de imagen especiales de la vía aérea y las estructuras cardiovasculares, estudios diagnósticos para diagnosticar fibrosis quística y una broncoscopia, si la respuesta es insatisfactoria.

INFILTRADOS PULMONARES RECURRENTES Y PERSISTENTES

Los infiltrados pulmonares radiográficos debidos a una neumonía aguda habitualmente desaparecen en 1-3 semanas, aunque en un gran número de niños, particularmente lactantes, los infiltrados no desaparecen por completo en un periodo de 4 semanas. Estos niños pueden tener o no fiebre, y pueden mostrar una amplia variedad de síntomas y signos respiratorios. Los infiltrados persistentes o recurrentes plantean un desafío diagnóstico (tabla 401.6).

Los síntomas asociados a los infiltrados pulmonares crónicos en las primeras semanas de vida (pero no relacionados con síndrome de dificultad respiratoria neonatal) sugieren una infección contraída durante la vida

Tabla 401.6 Enfermedades asociadas a infiltrados pulmonares recurrentes, persistentes o migratorios después del periodo neonatal

Aspiración
- Incompetencia faríngea (p. ej., paladar hendido)
- Hendidura laringotraqueoesofágica
- Fístula traqueoesofágica
- Reflujo gastroesofágico
- Aspiración de lípidos
- Disfagia neurológica
- Disfagia del desarrollo

Malformaciones congénitas
- Quistes pulmonares (malformación adenomatoidea quística)
- Secuestro pulmonar
- Estenosis bronquial o bronquio aberrante
- Anillo vascular
- Cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha grande
- Linfangiectasia pulmonar

Enfermedades genéticas
- Déficit de α_1-antitripsina
- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria (incluyendo síndrome de Kartagener)
- Drepanocitosis (síndrome torácico agudo)

Inmunodeficiencia, deficiencia de los fagocitos
- Estados de inmunodeficiencia humoral, celular o combinada
- Enfermedad granulomatosa crónica y defectos relacionados de los fagocitos
- Síndromes de hiperinmunoglobulina E
- Estados de déficit de complemento

Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias
- Asma
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Hemosiderosis pulmonar
- Enfermedades del colágeno vascular

Infección, congénita
- Citomegalovirus
- Rubéola
- Sífilis

Infección, adquirida
- Citomegalovirus
- Tuberculosis
- VIH
- Otros virus
- *Chlamydia*
- *Mycoplasma, Ureaplasma*
- Tos ferina
- Hongos
- *Pneumocystis jirovecii*
- Larva migratoria visceral

Infección bacteriana tratada inadecuadamente

Neumonitis intersticial y fibrosis
- Neumonitis intersticial usual
- Linfocítica (sida)
- Trastornos genéticos de la síntesis y secreción de surfactante
- Descamativa
- Aguda (Hamman-Rich)
- Proteinosis alveolar
- Inflamación y fibrosis medicamentosas o inducidas por la radiación

Neoplasias y enfermedades similares a neoplasias
- Tumores pulmonares primarios o metastásicos
- Leucemia
- Histiocitosis
- Neumonías eosinófilas

Otras etiologías
- Bronquiectasias
  - Congénitas
  - Postinfecciosas
- Sarcoidosis

intrauterina o durante el paso por el canal del parto. La aparición temprana de infiltrados pulmonares también puede asociarse a fibrosis quística o malformaciones congénitas que dan lugar a aspiración u obstrucción de la vía aérea. Un antecedente de infiltrados recurrentes, como en el **síndrome del lóbulo medio** (v. caps. 430 y 437), unido a sibilancias y tos puede reflejar la aparición de asma, incluso en el primer año de vida.

Se ha planteado una asociación controvertida con respecto a los infiltrados pulmonares recurrentes en la hemosiderosis pulmonar relacionados con la hipersensibilidad de la leche de vaca o con causas desconocidas que aparecen en el primer año de vida. Los niños con antecedentes de displasia broncopulmonar a menudo tienen episodios de dificultad respiratoria asociada a sibilancias y nuevos infiltrados pulmonares. La **neumonía recurrente** en un niño con cuadros frecuentes de otitis media, nasofaringitis, adenitis o manifestaciones dermatológicas sugiere un estado de inmunodeficiencia, déficit de complemento o un defecto de los fagocitos (v. caps. 148, 156 y 160). También se debe sospechar discinesia ciliar primaria en los pacientes con episodios frecuentes de otitis media y enfermedad sinopulmonar supurativa, con o sin heterotaxia acompañante, o con antecedentes de dificultad respiratoria neonatal (v. cap. 433). Se puede sospechar un secuestro pulmonar en pacientes con hallazgos recurrentes en la radiografía que aparecen en la misma localización, tanto durante la enfermedad como cuando están bien (v. cap. 423). También pueden verse bronquiectasias por tracción en la radiografía con hallazgos persistentes en una región determinada de la radiografía en pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias. Se debe prestar mucha atención a la posibilidad de que los infiltrados representen una neumonitis intersticial linfocítica o una infección oportunista asociada a la infección por el VIH (v. cap. 302). Una historia de tos paroxística en un lactante sugiere síndrome pertussoide o fibrosis quística. Los infiltrados persistentes, especialmente con pérdida de volumen, en un niño pequeño que gatea pueden sugerir aspiración de un cuerpo extraño. La hiperinsuflación y los infiltrados sugieren la presencia de fibrosis quística o asma crónica. La presencia de infiltrados con una exploración física sin hallazgos reseñables debe llevar a sospechar proteinosis alveolar (v. cap. 434), infección por *Pneumocystis jirovecii* (v. cap. 271), trastornos genéticos de la síntesis y la secreción del surfactante pulmonar como causa de neumonitis intersticial, o tumores. Se debe evaluar con atención el crecimiento para determinar si el proceso pulmonar ha tenido efectos sistémicos, lo que indicaría una gravedad y una cronicidad importantes, como en la fibrosis quística y la proteinosis alveolar. Las cataratas, la retinopatía y la microcefalia sugieren infección intrauterina. La rinorrea crónica se puede asociar a enfermedad atópica, intolerancia a la leche de vaca, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria y sífilis congénita. La ausencia de amígdalas y ganglios linfáticos cervicales sugiere un estado de inmunodeficiencia.

Se deben realizar estudios diagnósticos de forma selectiva, de acuerdo con la información obtenida de la anamnesis y la exploración física, y con un conocimiento detallado de las enfermedades que se enumeran en la tabla 401.6. Puede ser útil la evaluación citológica del esputo, si se puede conseguir. La TC de tórax muchas veces ofrece detalles anatómicos más precisos en relación con los infiltrados, o caracteriza mejor una región con una alteración anatómica. La broncoscopia está indicada para detectar cuerpos extraños, malformaciones congénitas o adquiridas del árbol traqueobronquial, y obstrucción por masas endobronquiales o extrínsecas (v. caps. 413-417). La broncoscopia permite recoger secreciones, que pueden ser sometidas a estudio citológico y microbiológico. El líquido del lavado alveolar es diagnóstico en la proteinosis alveolar y la hemosiderosis pulmonar persistente, y puede sugerir un síndrome de aspiración. Se puede realizar una biopsia ciliar de la superficie epitelial inferior de los cornetes nasales, o de la vía aérea inferior durante la broncoscopia. Si se han realizado todos los estudios correspondientes y todavía no se ha diagnosticado el trastorno, la biopsia pulmonar podría ofrecer un diagnóstico definitivo, por ejemplo en las neumopatías intersticiales y las micosis.

El tratamiento médico o quirúrgico óptimo de los infiltrados pulmonares crónicos a menudo depende del diagnóstico específico, aunque las enfermedades crónicas pueden ser autolimitadas (infecciones víricas graves y prolongadas en lactantes); en estos casos, el tratamiento sintomático puede mantener una función pulmonar adecuada hasta que se produzca la mejoría espontánea. Las medidas útiles incluyen tratamiento inhalatorio y fisioterapia si hay secreciones excesivas, antibióticos en las infecciones bacterianas, oxígeno suplementario en la hipoxemia, y mantenimiento de una nutrición adecuada. Como el pulmón de un niño pequeño tiene una notable capacidad de recuperación, en último término se puede alcanzar una función pulmonar normal con el tratamiento a pesar de la gravedad de la agresión pulmonar que se produjo en la lactancia o la primera infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

401.1 Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares

Susanna A. McColley

Los síntomas respiratorios frecuentemente se originan en procesos extrapulmonares. El aparato respiratorio se adapta a las necesidades metabólicas y tiene una respuesta exquisita a las aferencias corticales; por lo tanto, es frecuente que haya **taquipnea** cuando hay agresiones metabólicas como fiebre, mientras que la disnea se puede relacionar con ansiedad. En la mayor parte de las ocasiones la **tos** se origina en trastornos de las vías aéreas superior o inferior, aunque se puede originar en el sistema nervioso central, como en la tos como tic o la tos psicógena, y puede ser un síntoma importante en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. No es frecuente que el **dolor torácico** se origine en procesos pulmonares en niños por lo demás sanos; es más frecuente que tenga una causa neuromuscular o inflamatoria. La **cianosis** puede deberse a trastornos cardiacos o hematológicos, y la **disnea** y la **intolerancia al ejercicio** pueden tener diversas causas extrapulmonares. Estos trastornos se pueden sospechar por la anamnesis y exploración física, o se pueden contemplar en niños en los que los estudios diagnósticos ofrecen hallazgos atípicos o que tienen una respuesta escasa al tratamiento habitual. La tabla 401.7 enumera las causas más frecuentes de estos síntomas.

EVALUACIÓN

En la evaluación de un niño o un adolescente con síntomas respiratorios es importante obtener unos antecedentes médicos personales y familiares detallados, y una revisión por aparatos exhaustiva para evaluar la posibilidad de un origen extrapulmonar. Una exploración física completa también es esencial para obtener indicios sobre una enfermedad extrapulmonar.

Diversos trastornos de otros órganos, y muchas enfermedades sistémicas, pueden asociarse a afectación significativa del aparato respiratorio. Aunque lo más frecuente es encontrar estas complicaciones en pacientes con diagnósticos conocidos, la enfermedad del aparato respiratorio a veces es el único síntoma o el síntoma más llamativo en el momento de la primera consulta. La aspiración aguda durante una toma puede ser el síntoma inicial de una enfermedad neuromuscular en un lactante que inicialmente parece tener un tono y un desarrollo musculares normales. Las complicaciones pueden ser potencialmente mortales, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos. El inicio de los síntomas respiratorios puede ser insidioso; por ejemplo, la afectación vascular pulmonar en pacientes con una vasculitis sistémica puede manifestarse como una alteración en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono antes del comienzo de los síntomas. La tabla 401.8 enumera trastornos que suelen acarrear complicaciones respiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 401.7 Síntomas y signos respiratorios que se originan fuera del aparato respiratorio

SÍNTOMA O SIGNO	CAUSA(S) NO RESPIRATORIA(S)	FISIOPATOLOGÍA	INDICIOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO
Dolor torácico	Cardiopatía	Inflamación (pericarditis), isquemia (arteria coronaria anómala, enfermedad vascular)	Dolor precordial, roce en la exploración; dolor con el esfuerzo, irradiación al brazo o el cuello
Dolor torácico	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Inflamación y/o espasmo esofágico	Pirosis, dolor abdominal
Cianosis	Cardiopatía congénita	Corto circuito de derecha a izquierda	Inicio neonatal, falta de respuesta al oxígeno
	Metahemoglobinemia	Las elevadas concentraciones de metahemoglobina interfieren con la liberación de oxígeno a los tejidos	Exposición a fármacos o toxinas, falta de respuesta al oxígeno
Disnea	Exposición a toxinas, efecto adverso de fármacos o sobredosis	Variable, aunque a menudo hay acidosis metabólica	Exposición a fármacos o toxinas confirmada por la anamnesis o el cribado toxicológico, saturación de oxígeno normal medida mediante pulsioximetría
	Ansiedad, trastorno de angustia	Aumento del esfuerzo respiratorio y de la percepción de los esfuerzos respiratorios	Aparece en situaciones estresantes, otros síntomas de ansiedad o depresión
Intolerancia al ejercicio	Anemia	Liberación insuficiente de oxígeno en los tejidos	Palidez, taquicardia, antecedente de hemorragia, antecedente de alimentación inadecuada
Intolerancia al ejercicio	Desacondicionamiento	Se explica por sí misma	Antecedente de inactividad, obesidad
Hemoptisis	Hemorragia nasal	El flujo retronasal de la sangre hace que parezca que tiene un origen pulmonar	La anamnesis y los hallazgos físicos sugieren un origen nasal; normalidad de la exploración y la radiografía del tórax
	Hemorragia digestiva alta	La hematemesis simula una hemoptisis	La anamnesis y la exploración física sugieren un origen digestivo; normalidad de la exploración y la radiografía del tórax
Sibilancias, tos, disnea	Cardiopatía congénita o adquirida	Sobrecarga de la circulación pulmonar (comunicación interauricular, comunicación interventricular, conducto arterial permeable), disfunción ventricular izquierda	Soplo Refractaria a broncodilatadores Cambios radiográficos (vascularización pulmonar prominente, edema pulmonar)
Sibilancias, tos	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Respuesta laríngea y bronquial al contenido del estómago Broncoconstricción de mecanismo vagal	Vómitos, dolor, pirosis Refractaria a broncodilatadores

Tabla 401.8 Trastornos con complicaciones frecuentes del aparato respiratorio		
TRASTORNO(S) SUBYACENTE(S)	**COMPLICACIONES RESPIRATORIAS**	**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**
Trastornos autoinmunitarios	Vasculopatía pulmonar, neumopatía restrictiva, derrame pleural (especialmente lupus eritematoso sistémico), enfermedad de la vía aérea superior (granulomatosis de Wegener)	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, oximetría, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono, radiografía de tórax, endoscopia de la vía aérea superior, y/o TC
Enfermedad del sistema nervioso central (estable o progresiva)	Aspiración de contenido oral o gástrico	Estudio de la deglución mediante videofluoroscopia, sonda de pH esofágico, fibrobroncoscopia
Inmunodeficiencia	Infección, bronquiectasias	Radiografía de tórax, fibrobroncoscopia, TC de tórax
Enfermedad hepática	Derrame pleural, síndrome hepatopulmonar	Radiografía de tórax, evaluación de ortodesoxia
Neoplasias malignas y sus tratamientos	Infiltración, metástasis, derrame maligno o infeccioso, infección parenquimatosa, enfermedad injerto contra huésped (trasplante de médula ósea)	Radiografía de tórax, TC de tórax, fibrobroncoscopia, biopsia pulmonar
Enfermedad neuromuscular	Hipoventilación, atelectasia, neumonía	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, medición de la fuerza de los músculos respiratorios
Obesidad	Neumopatía restrictiva, síndrome de apnea obstructiva del sueño, asma	Espirometría, determinación de los volúmenes pulmonares, polisomnografía nocturna

TC, tomografía computarizada.

Capítulo 402
Síndrome de muerte súbita del lactante

Fern R. Hauck, Rebecca F. Carlin, Rachel Y. Moon y Carl E. Hunt

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte súbita e inesperada de un lactante que queda sin explicación tras un estudio *post mortem* que debe incluir una autopsia completa, la investigación del lugar de la muerte y la revisión de la historia médica. La autopsia resulta fundamental para identificar las posibles explicaciones naturales de una muerte súbita e inesperada, como malformaciones congénitas o infecciones, y para diagnosticar traumatismos por maltrato infantil (tablas 402.1 a 402.3; v. cap. 16). La autopsia habitualmente no puede distinguir de forma fiable el SMSL de la asfixia intencionada, pero la valoración del lugar de la muerte y la historia médica pueden resultar útiles cuando haya incoherencias. **Muerte súbita e inesperada del lactante (MSIL)** es un término que generalmente abarca todas las MSIL que se producen durante el sueño, incluyendo el SMSL (CIE-10 R95), la asfixia y la estrangulación accidentales en la cama (CIE-10 W75) y las muertes de causa mal definida, también conocidas como indeterminadas (CIE-10 599).

EPIDEMIOLOGÍA

El SMSL es la tercera causa de muerte en lactantes en Estados Unidos, y representa aproximadamente el 7% de todas las muertes en lactantes. Es la causa más frecuente de muerte en el periodo posneonatal y supone el 21% de todas las muertes entre 1 mes y 1 año de edad. La incidencia anual de SMSL en Estados Unidos permaneció estable en 1,3-1,4 por cada 1.000 nacidos vivos (unos 7.000 lactantes cada año) antes de 1992, momento en el cual se empezó a recomendar que los lactantes durmieran en una posición distinta al decúbito prono para reducir el riesgo de SMSL. Desde entonces, y sobre todo tras el inicio de la campaña nacional «Dormir de espaldas» en 1994, se ha observado una disminución progresiva de la incidencia de este síndrome hasta estabilizarse en 2001 en 0,55 por cada 1.000 nacidos vivos (2.234 lactantes). La incidencia ha disminuido más lentamente desde ese momento; en 2015 la tasa fue de 0,39 por cada 1.000 nacidos vivos (1.568 lactantes). El descenso del número de muertes por SMSL en Estados Unidos y en otros países del mundo se ha atribuido al cada vez más frecuente uso del decúbito supino para dormir. En 1992, el 82% de los lactantes estudiados de Estados Unidos eran colocados en decúbito prono para dormir. Aunque en otros varios países ha disminuido la prevalencia de niños que duermen en decúbito prono hasta el 2% o menos, en Estados Unidos, en 2010 (el último año para el que se recogieron estos datos en el estudio National Infant Sleep Position), un 13,5% de los lactantes seguían siendo colocados en esta postura para dormir, y se colocaba al 11,9% en decúbito lateral. En los lactantes negros estas cifras de prevalencia eran incluso mayores: el 27,6% en decúbito prono y el 16,1% en decúbito lateral en 2010.

Cada vez hay más datos de que muertes de lactantes clasificadas previamente como SMSL están siendo clasificadas actualmente por evaluadores médicos y forenses como muertes por otras causas, sobre todo **asfixia y estrangulación accidentales en la cama** y **muertes de causa mal definida.** Entre 1994 y 2013 ha aumentado siete veces la incidencia de la asfixia y la estrangulación accidentales en la cama, desde 0,03 hasta 0,21 muertes por cada 1.000 recién nacidos vivos. También ha aumentado la incidencia de muertes de causa mal definida entre 1995 y 2013, de 0,21 a 0,28 muertes por cada 1.000 recién nacidos vivos. Estas muertes súbitas e inesperadas de lactantes se asocian principalmente a entornos poco seguros para dormir, como posición en decúbito prono, compartir la superficie para dormir con otras personas, y la ropa de cama blanda en el entorno del sueño. De acuerdo con estas tendencias y la elevada frecuencia de muchos de los factores de riesgo ambientales del sueño que se asocian tanto al SMSL como a otras MSIL, relacionadas con el sueño, más adelante se describirán medidas de reducción del riesgo que se pueden aplicar a todas las MSIL relacionadas con el sueño.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque no existen hallazgos patognomónicos, ni se requiere ningún hallazgo concreto en la autopsia para diagnosticar el SMSL, hay algunos que se ven habitualmente en el estudio autópsico. En el 68-95% de los lactantes que murieron por SMSL se encuentran hemorragias petequiales, que pueden ser más extensas que en las muertes neonatales por otras causas. Con frecuencia existe edema pulmonar, que puede ser importante. Se desconocen las causas de estos hallazgos. Los lactantes que murieron de SMSL tenían mayores concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el líquido cefalorraquídeo. Estos aumentos pueden estar relacionados con polimorfismos del VEGF (v. «Factores de riesgo genéticos», a continuación, y tabla 402.4) o podrían indicar episodios hipoxémicos recientes porque el VEGF es activado por la hipoxia.

En los lactantes que sufren SMSL se observan varios cambios identificables en los pulmones y otros órganos. En casi el 65% de estos lactantes se observan pruebas estructurales de asfixia crónica de bajo grado preexistente, y en otros estudios se han identificado marcadores bioquímicos de asfixia. Algunos estudios han mostrado alteraciones de los cuerpos carotídeos, compatibles con el papel patogénico de una alteración de la función de los quimiorreceptores arteriales periféricos en el SMSL. Numerosos estudios han mostrado alteraciones cerebrales que podrían causar o contribuir a una reducción de la respuesta autónoma a un factor estresante exógeno, habiéndose descrito cambios en el hipocampo y el tronco del encéfalo; este último es la principal área responsable de la regulación respiratoria y autónoma. Los núcleos afectados del tronco del encéfalo incluyen el núcleo retrotrapezoidal y el núcleo motor dorsal del vago, que son los principales

Tabla 402.1 Diagnóstico diferencial de la muerte súbita inesperada del lactante

CAUSA DE LA MUERTE	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES	POSIBLES DIAGNÓSTICOS QUE INTRODUCEN CONFUSIÓN	DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA (%)
EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
Natural			18-20*
Infecciones	Historia, autopsia y cultivos	Si hallazgos mínimos: SMSL	35-46†
Malformación congénita	Historia y autopsia	Si hallazgos mínimos: SMSL	14-24†
Lesión accidental	Antecedente, investigación de la escena, autopsia	Maltrato infantil	15*
Maltrato infantil	Autopsia e investigación de la escena	Lesión accidental	13-24*
Otras causas naturales	Historia y autopsia	Si hallazgos mínimos: SMSL o asfixia intencionada	12-17*
NO EXPLICADA EN LA AUTOPSIA			
SMSL	Historia, investigación de la escena, ausencia de causa explicable en la autopsia	Asfixia intencionada	80-82
Asfixia intencionada (filicidio)	Confesión del asesino, ausencia de causa explicable en la autopsia	SMSL	Desconocida, pero <5% de todas las MSIL
Asfixia o estrangulación accidental en la cama (AEAC)	Anamnesis e investigación sobre el terreno, en situación ideal con recreación con un maniquí	Asignado al código de la CIE-10 (SMSL) para la base de datos de estadísticas vitales de Estados Unidos No explicado No determinado	Varía según los evaluadores médicos y los forenses individuales
Mutaciones genéticas	*SCN5A*, *SCN1B-4B*, *SCN4A*, síndromes de QT largo, más tabla 402.4	Puede no haber antecedentes familiares por mutaciones recesivas, mutaciones *de novo* o penetrancia incompleta	Desconocida, tal vez <10%

*Como porcentaje de todas las muertes súbitas e inesperadas de lactantes explicadas en la autopsia.
†Como porcentaje de todas las causas naturales de muerte súbita e inesperada de lactantes explicadas en la autopsia.
CIE-10, Clasificación Internacional de las Enfermedades, versión 10; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante; MSIL, muerte súbita e inesperada del lactante.
Modificada de Hunt CE: Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms and risk for recurrence in siblings, *Am J Respir Crit Care Med* 164(3):346-357, 2001.

Tabla 402.2 Enfermedades que pueden producir eventos que suponen una clara amenaza para la vida* o muerte súbita

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- Malformación arteriovenosa
- Hematoma subdural
- Convulsiones
- Hipoventilación central congénita
- Trastornos neuromusculares (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)
- Crisis de Chiari
- Síndrome de Leigh

CARDIACAS
- Fibroelastosis subendocárdica
- Estenosis aórtica
- Arteria coronaria anómala
- Miocarditis
- Miocardiopatía
- Arritmias (síndrome de QT largo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueo cardiaco congénito)

PULMONARES
- Hipertensión pulmonar
- Parálisis de cuerdas vocales
- Aspiración
- Enfermedad laringotraqueal

DIGESTIVAS
- Diarrea y/o deshidratación
- Reflujo gastroesofágico
- Vólvulo

ENDOCRINAS Y METABÓLICAS
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hiperpirexia maligna
- Deficiencia de acil de cadena larga o media coenzima A
- Hiperamonemias (deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea)
- Glutaricoaciduria
- Deficiencia de carnitina (sistémica o secundaria)
- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo I
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidosis láctica congénita
- Deficiencia de biotinidasa

INFECCIÓN
- Septicemia
- Meningitis
- Encefalitis
- Absceso cerebral
- Pielonefritis
- Bronquiolitis (virus respiratorio sincitial)
- Botulismo del lactante
- Tos ferina

TRAUMATISMO
- Maltrato infantil
- Asfixia accidental o intencionada
- Traumatismo físico
- Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes

INTOXICACIÓN (INTENCIONADA O ACCIDENTAL)
- Ácido bórico
- Monóxido de carbono
- Salicilatos
- Barbituratos
- Ipecacuana
- Cocaína
- Insulina
- Otros

*La terminología recomendada actualmente es «episodios breves resueltos inexplicados».
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders, p. 98.

Tabla 402.3 Diagnóstico diferencial de la muerte súbita del lactante recurrente en un hermano

IDIOPÁTICA Síndrome de muerte súbita del lactante recurrente
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Hipoventilación central congénita Trastornos neuromusculares Síndrome de Leigh
CARDIACA Fibroelastosis endocárdica Síndrome de Wolff-Parkinson-White Síndrome de intervalo QT largo u otra canalopatía cardiaca Bloqueo cardiaco congénito
PULMONAR Hipertensión pulmonar
ENDOCRINA-METABÓLICA Véase la tabla 402.2
INFECCIÓN Trastornos de la defensa inmunitaria del anfitrión
MALTRATO INFANTIL Filicidio o infanticidio Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders, p. 101.

focos de quimiorrecepción central e impulso respiratorio. También se han descrito alteraciones estructurales y de la expresión del gen *PHOX2B,* que interviene en la maduración neuronal, en una proporción significativamente mayor de lactantes con SMSL que de testigos.

El bulbo raquídeo ventral ha sido el objeto principal de estudios realizados en los lactantes muertos por SMSL. Es un área de integración de las funciones vitales autónomas, como la respiración, la activación y la función quimiosensible. Algunos lactantes con SMSL presentan hipoplasia del núcleo arqueado, y hasta el 60% tiene datos anatomopatológicos de hipoplasia bilateral o unilateral menos extensa. En consonancia con el aparente solapamiento entre los posibles mecanismos del SMSL y las muertes fetales tardías inesperadas, aproximadamente el 30% de las muertes intrauterinas súbitas no explicadas también tienen hipoplasia del núcleo arqueado. Tras la muerte, el estudio de imagen mediante espectrometría de masas del tejido bulbar ha identificado expresión anómala de 41 péptidos, especialmente en los núcleos del rafe, el hipogloso y piramidales, que incluyen componentes para el crecimiento neuronal/glial/axonal relacionado con el desarrollo, el metabolismo celular, la citoarquitectura y la apoptosis. Estos hallazgos sugieren que los lactantes con SMSL tienen un desarrollo neurológico anómalo que contribuye a la patogenia del trastorno; estas alteraciones sugieren un retraso en la maduración neurológica.

Los estudios sobre los neurotransmisores del núcleo arqueado han identificado también alteraciones de varios tipos de receptores importantes para el control del sistema autónomo en general y del control de la ventilación y la activación en particular. Se ha encontrado una disminución importante de la unión a los receptores del cainato, los receptores colinérgicos de tipo muscarínico y los receptores de serotonina (5-HT). Estudios del bulbo ventral han identificado déficits morfológicos y bioquímicos de las neuronas 5-HT y disminución de la unión a receptores de ácido γ-aminobutírico de tipo A. Análisis inmunohistoquímicos muestran aumento del número de neuronas 5-HT y de la fracción de neuronas 5-HT que tienen una morfología inmadura, lo que indica fracaso o retraso de la maduración de estas neuronas. Hay mayores concentraciones neuronales de interleucina (IL)-1β en los núcleos arqueado y dorsal del vago de lactantes con SMSL que en los controles, lo que quizá puede contribuir a interacciones moleculares que afectan a las respuestas cardiorrespiratoria y de activación.

Los datos de neuroanatomía patológica ofrecen datos convincentes de una alteración de la homeostasis de la 5-HT, lo que genera una vulnerabilidad subyacente que contribuye al SMSL. La 5-HT es un neurotransmisor importante, y las neuronas 5-HT del bulbo tienen proyecciones extensas hacia neuronas del tronco del encéfalo y la médula espinal que influyen en la

Tabla 402.4 Genes identificados para los cuales la distribución de los polimorfismos difiere en lactantes con síndrome de muerte súbita del lactante y lactantes control

CANALOPATÍAS CARDIACAS Genes del canal iónico de potasio *(KCNE2, KCNH2, KCNQ1, KCNJ8)* Gen del canal iónico de sodio *(SCN5A)* (síndrome de QT largo 3, síndrome de Brugada) Conexina 43 codificada por GPD1-L (síndrome de Brugada) *SCN3B* (síndrome de Brugada) *CAV3* (síndrome de QT largo 9) *SCN4B* (síndrome de QT largo 10) *SNTA-1* (síndrome de QT largo 11) *RyR2* (taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica)
SEROTONINA (5-HT) Proteína transportadora de 5-HT *(5-HTT)* Intrón 2 de *SLC6A4* (polimorfismo de número variable de repeticiones en tándem [VNTR]) Gen de la quinta variante de Ewing (*FEV*) de 5-HT
GENES RELATIVOS AL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Secuencia homeótica pareada 2a *(PHOX2A)* *PHOX2B* Factor reorganizado durante la transfección *(RET)* Enzima de conversión de la endotelina 1 *(ECE1)* Secuencia homeótica de la leucemia de linfocitos T *(TLX3)* Engrailed-1 *(EN1)* Tirosina hidroxilasa *(THO1)* Monoaminooxidasa A *(MAOA)* Intercambiador de sodio/protones 3 (*NHE3*) (control respiratorio bulbar)
INFECCIÓN E INFLAMACIÓN Complemento C4A Complemento C4B Interleucina-1RN (gen que codifica el antagonista del receptor [ar] de la IL-1; proinflamatoria) Interleucina 6 (IL-6; proinflamatoria) Interleucina 8 (IL-8; proinflamatoria; asociada a la posición en decúbito prono para dormir) Interleucina 10 (IL-10) Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (proinflamatorio) Factor de necrosis tumoral (TNF) α (proinflamatorio)
OTROS Polimorfismos del ADN mitocondrial (ADNmt) (producción de energía) Flavina monooxigenasa 3 (*FMO3*) (enzima que metaboliza la nicotina; factor de riesgo con madres fumadoras) Acuaporina 4 (alelo T y genotipo CT/TT asociado a tabaquismo materno y aumento del cociente de peso cerebral/corporal en lactantes con SMSL) *SCN4A* (miotonía no distrófica, laringoespasmo)

Modificada de Hunt CE, Hauck FR: Sudden infant death syndrome: gene-environment interactions. En Brugada R, Brugada J, Brugada P, editors: *Clinical care in inherited cardiac syndromes,* Guildford, UK, 2009, Springer-Verlag London.

activación y el impulso respiratorios, en el control cardiovascular (incluida la presión arterial), la regulación circadiana y el sueño no REM (movimientos oculares rápidos), la termorregulación y los reflejos de las vías respiratorias superiores. Se ha observado disminución de la inmunorreactividad de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en el núcleo dorsal del vago, el núcleo solitario y el bulbo ventrolateral. En lactantes con SMSL hay alteraciones extensas en las áreas serotoninérgicas del tronco del encéfalo, como aumento del número de neuronas 5-HT, menor densidad de puntos de unión al receptor 5-HT_{1A} en regiones del bulbo implicadas en la función homeostática y menor cociente de densidad de unión del transportador de 5-HT (5-HTT) a número de neuronas 5-HT en el bulbo. Los lactantes varones con SMSL tienen menor densidad de unión a receptores que las lactantes mujeres con SMSL. En conjunto, todos estos estudios relacionados con la 5-HT indican que la síntesis y la disponibilidad de 5-HT están reducidas en las vías 5-HT, y que la concentración de 5-HT y de su principal enzima biosintética (hidroxilasa

Tabla 402.5 Factores de riesgo asociados al síndrome de muerte súbita del lactante

FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y PERINATALES
Elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína en el 2.° trimestre
Tabaquismo
Consumo de alcohol
Consumo de drogas (cocaína, heroína)
Deficiencia nutricional
Asistencia prenatal inadecuada
Nivel socioeconómico bajo
Menor edad
Menor nivel educativo
Madre soltera
Intervalo corto entre gestaciones
Hipoxia intrauterina
Retraso del crecimiento fetal
FACTORES DE RIESGO DEL LACTANTE
Edad (máximo a los 1-4 meses)
Sexo masculino
Raza y etnicidad (afroamericanos, indios estadounidenses, nativos de Alaska, otras minorías)
Retraso del crecimiento
Ausencia de lactancia materna
Ausencia de chupete
Prematuridad
Posición de decúbito prono o decúbito lateral para dormir
Enfermedad febril reciente (infección leve)
Vacunaciones inadecuadas
Exposición al tabaco (prenatal y posnatal)
Superficie blanda para dormir, cama blanda
Compartir la cama con los progenitores o con otros niños
Agresión térmica, calentamiento excesivo
Época fría, sin calefacción central

de triptófano) en el tejido bulbar es menor en los lactantes con SMSL que en los testigos de la misma edad.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Se han producido descensos del 50% o más en la incidencia de SMSL en Estados Unidos y en todo el mundo, como consecuencia de la realización de campañas educativas para reducir los factores de riesgo de esta enfermedad (tabla 402.5). Aunque muchos de ellos no son modificables y la mayoría de los modificables no han cambiado de forma apreciable, la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo notificada por las mismas madres ha disminuido un 25% durante la última década en Estados Unidos.

Factores de riesgo ambientales no modificables

El nivel socioeconómico bajo se ha relacionado de forma constante con un mayor riesgo, aunque el SMSL afecta a lactantes de todos los niveles sociales. En Estados Unidos el riesgo de SMSL es 2-3 veces mayor en indios estadounidenses, afroamericanos y nativos de Alaska que en pacientes blancos, mientras que hispanos, asiáticos y personas originarias de las islas del Pacífico tienen la menor incidencia. Parte de esta disparidad se puede explicar por la mayor concentración de pobreza y otras condiciones adversas en algunas, aunque no en todas, las comunidades con la mayor incidencia.

El mayor riesgo de SMSL se produce a los 1-4 meses de edad, y la mayor parte de los pacientes mueren antes de los 6 meses. En algunos países se ha observado una reducción de esta edad característica al tiempo que disminuía la incidencia del proceso; ahora las muertes se producen antes y hay un aplanamiento de la edad de incidencia máxima. También ha disminuido, o incluso ha desaparecido, la mayor prevalencia de SMSL en los meses invernales, en algunos países al disminuir la frecuencia de niños que duermen en decúbito prono, lo que parece confirmar la interacción ya descrita entre la postura durante el sueño y algunos factores más frecuentes en los meses fríos (como el calentamiento excesivo como consecuencia de las temperaturas interiores elevadas, o de envolver a los lactantes con mantas y ropas gruesas, o las infecciones). Se ha observado que los lactantes varones tienen una probabilidad un 30-50% mayor de estar afectados por el SMSL que las lactantes mujeres.

Factores de riesgo ambientales modificables

Factores relacionados con la gestación

El riesgo de SMSL se asocia a numerosos factores obstétricos, lo que sugiere que el entorno intrauterino de los lactantes que van a padecer un SMSL es subóptimo. Los lactantes suelen ser hijos de familia numerosa, independientemente de la edad de la madre, y proceden de gestaciones con intervalos más cortos entre embarazos sucesivos. Las madres de los lactantes afectados suelen recibir menos asistencia prenatal y la inician en fases tardías de la gestación. Otros factores de riesgo son bajo peso al nacer, parto pretérmino y menor velocidad de crecimiento intrauterino y posnatal.

Tabaquismo

Existe una asociación significativa entre la **exposición intrauterina al tabaquismo** y el riesgo de SMSL. En los estudios realizados antes de la campaña destinada a reducir la incidencia de SMSL, esta era 2-3 veces mayor en los hijos de fumadoras, y pasó a ser 4 veces mayor en los estudios realizados tras la implantación de dicha campaña. El riesgo de muerte aumenta al hacerlo el número de cigarrillos por día. Resulta más difícil interpretar la influencia del tabaquismo del padre del lactante y de otros miembros de la familia porque guarda una estrecha correlación con el tabaquismo materno. Parece que el tabaquismo paterno tiene un pequeño efecto independiente, pero los datos sobre otros miembros de la familia son inconstantes. No se cree que el efecto del tabaquismo prenatal sobre el riesgo de SMSL se deba al menor peso al nacimiento que a menudo se encuentra en los lactantes nacidos de madres fumadoras.

Es muy difícil valorar el efecto independiente de la **exposición del lactante al humo** del tabaco ambiental, ya que las conductas de los progenitores con respecto al tabaco durante la gestación y después de la misma están muy relacionadas. Sin embargo, se halla un aumento de 2 veces del riesgo de SMSL en lactantes expuestos solo al humo del tabaco ambiental de la madre. Existe una relación dosis-respuesta con el número de habitantes de la casa que fuman, el número de personas que fuman en la misma habitación en la que está el lactante y el número de cigarrillos fumados. Estos datos indican que mantener al paciente libre de humo del tabaco ambiental puede reducir aún más el riesgo de SMSL de un lactante.

Consumo de drogas y alcohol

La mayoría de los estudios relaciona el consumo prenatal de drogas, especialmente opiáceos, por parte de la madre con el SMSL, con un aumento del riesgo de 2-15 veces. Los estudios que analizan la asociación entre el consumo prenatal o posnatal de alcohol por la madre y el SMSL ofrecen resultados contradictorios. Sin embargo, un estudio realizado con indios de las planicies del norte ha demostrado que la ingesta de alcohol en el periodo próximo a la concepción, y sobre todo el abuso del alcohol en el primer trimestre, se asociaban a un riesgo 6 y 8 veces mayor, respectivamente, de SMSL. En un estudio de cohortes danés se encontró que las madres que ingresaban en el hospital por un trastorno relacionado con alcohol o drogas en cualquier momento antes o después del nacimiento de sus lactantes tenían un riesgo 3 veces mayor de que su lactante muriera de SMSL, y en un estudio holandés se observó que el consumo materno de alcohol en las 24 horas previas a la muerte del lactante se asociaba a un aumento del riesgo de SMSL de 2-8 veces. Los hermanos de lactantes con síndrome alcohólico fetal tienen 10 veces más riesgo de SMSL que los controles. Aunque hay resultados contradictorios sobre el consumo de drogas y el SMSL en conjunto, el consumo de drogas durante el periodo prenatal, especialmente de opiáceos, se asocia a mayor riesgo de SMSL, con un aumento de 2 a 15 veces. Los datos sobre el consumo de cannabis y SMSL son muy escasos, y solo un estudio neozelandés describe resultados sobre el consumo por la madre después del parto. Este estudio encontró que el consumo nocturno de cannabis se asociaba a un aumento del riesgo de SMSL de 2 veces, mientras que el consumo diurno no se asociaba a mayor riesgo.

Entorno de sueño del lactante

Se ha demostrado de forma constante la relación entre la postura de decúbito prono para dormir y el riesgo de SMSL. Al disminuir la frecuencia de esta postura en la población general ha aumentado la razón de riesgos de sufrir SMSL en los lactantes que todavía la utilizan para dormir. *El mayor riesgo de SMSL se da en lactantes que no suelen dormir en decúbito prono, pero a los que se colocó en esta postura en su último sueño («prono no habitual») o a los que se encontró en esta postura («prono secundario»).* La postura de «prono no habitual» puede ser más frecuente en las guarderías u otros centros de cuidado infantil fuera del hogar, lo que confirma la gran importancia que tiene educar a todas las personas encargadas del cuidado de lactantes sobre las posturas adecuadas para dormir.

Dormir en decúbito lateral: factor de riesgo significativo. Las recomendaciones iniciales de la campaña para reducir el riesgo de SMSL con-

sideraban que dormir en decúbito lateral equivalía casi a dormir en decúbito supino en relación con la reducción del riesgo de SMSL. Sin embargo, estudios posteriores documentaron que los lactantes que duermen en esta postura tenían un riesgo de morir de SMSL doble que los que dormían en decúbito supino. Este aumento del riesgo puede relacionarse con la inestabilidad relativa de la postura. Los lactantes colocados en decúbito lateral que ruedan hasta acabar en decúbito prono tienen un riesgo muy elevado; en un estudio se vio que tienen una probabilidad de morir por SMSL casi 9 veces mayor que los lactantes colocados en decúbito supino. Aunque la mayor parte de los casos de SMSL se sigue encontrando a lactante en decúbito prono, en la actualidad se atribuye una mayor proporción de casos de SMSL a la colocación en decúbito lateral para dormir que a la posición en decúbito prono. Las recomendaciones actuales son colocar en decúbito supino para dormir a todos los lactantes excepto a los que tienen enfermedades médicas específicas, en los que puede estar justificada la recomendación de otra postura, como los lactantes con un problema anatómico o funcional de las vías respiratorias superiores.

Al principio muchos padres y profesionales sanitarios tenían miedo de que dormir en decúbito supino se pudiera asociar a consecuencias adversas, como dificultades para conciliar el sueño, vómitos o aspiración. Sin embargo, hay datos que indican que el riesgo de regurgitación y atragantamiento es máximo en los lactantes que duermen en decúbito prono. Algunos profesionales de enfermería de la sala de recién nacidos siguen tendiendo a favorecer la colocación en decúbito lateral en los recién nacidos, lo que sirve como modelo de una práctica asistencial inadecuada de los lactantes para los padres. Los lactantes que duermen en decúbito supino no tienen más episodios de apnea o cianosis, y en Escandinavia incluso disminuyó la frecuencia de episodios potencialmente mortales aparentes después del aumento de la postura de decúbito supino. En lactantes estadounidenses que mantenían la misma postura para dormir a los 1, 3 y 6 meses de edad, no se observó que ningún síntoma clínico ni motivo de consulta médica ambulatoria (como fiebre, tos, sibilancias, problemas respiratorios o problemas para dormir, vómitos, diarrea o enfermedades respiratorias) fuera significativamente más frecuente en los lactantes que dormían en decúbito lateral o en decúbito supino que en los lactantes que dormían en decúbito prono. De hecho, tres síntomas fueron menos frecuentes en los lactantes que dormían en decúbito supino o lateral: fiebre al mes de edad, congestión nasal y dificultades para dormir a los 6 meses. Las visitas ambulatorias por infecciones de oído también fueron menos frecuentes en los lactantes de 3 y 6 meses que dormían en decúbito supino y en los de 3 meses que dormían en decúbito lateral. Estos resultados han tranquilizado a padres y médicos, y deberían contribuir a la aceptación universal de la postura de decúbito supino como la más segura y adecuada para el sueño de los lactantes.

Superficies blandas para dormir y ropa de cama suave o suelta. Las superficies blandas para dormir y la ropa de cama blanda o suelta, como edredones, almohadas, protectores para cunas, animales rellenos, colchonetas de espuma, fundas de colchón acolchadas, borreguitos, almohadas de bolas de poliestireno y colchones viejos o blandos, también aumentan el riesgo de SMSL. Tampoco se recomiendan los elementos para colocar a los lactantes durante el sueño, como almohadas y cuñas, que a menudo se comercializan para mantener a los lactantes de lado o en ángulo para evitar el reflujo. De acuerdo con las investigaciones de que se dispone, no se recomienda **fajar a los lactantes,** o envolverlos en una manta, como estrategia para reducir el SMSL. Los lactantes que ruedan hasta la posición de decúbito prono mientras están fajados tienen un riesgo muy elevado de SMSL. Los sacos de dormir, que pueden tener un fajado incorporado, son una alternativa aceptable.

Calentamiento excesivo. El **calentamiento excesivo** cuando se utilizan indicadores como temperatura elevada en la habitación, antecedente de fiebre, sudoración y exceso de ropa de vestir o de cama, también aumenta el riesgo de SMSL. Algunos estudios han demostrado la interacción entre el calentamiento excesivo y la postura de decúbito prono, de forma que el calentamiento excesivo solo incrementa el riesgo de SMSL en los lactantes que duermen en decúbito prono. Las altas temperaturas del ambiente exterior no se han asociado a aumento de la incidencia de SMSL en Estados Unidos.

Compartir la cama. Varios estudios han relacionado el hecho de **compartir la cama** con un mayor riesgo de SMSL. El hecho de compartir la cama es particularmente peligroso cuando se comparte con otros niños, cuando un progenitor duerme con el niño en un sofá, en un canapé o en otra superficie blanda o limitada, cuando la madre fuma, y cuando la persona con la que comparte la cama ha consumido alcohol o fármacos o medicamentos que alteran el nivel de activación. Los lactantes de menos de 4 meses tienen aumento del riesgo incluso si sus madres no fuman. En un metaanálisis de 19 estudios se encontró que los lactantes de riesgo bajo (es decir, aquellos que eran amamantados y que nunca habían estado expuestos al humo de tabaco durante la vida intrauterina o después del parto) seguían teniendo un riesgo 5 veces mayor de SMSL hasta los 3 meses de edad si compartían la cama. El riesgo también se incrementa cuanto mayor sea el tiempo que se comparte el lecho durante la noche, mientras que volver a colocar al bebé en su cuna no se asocia a aumento del riesgo. El hecho de compartir la habitación pero no la cama se asocia a tasas menores de SMSL, por lo que se recomienda.

Prácticas y exposiciones en la alimentación del lactante

La lactancia materna se asocia a menor riesgo de SMSL. En un metaanálisis se encontró que la lactancia materna se asociaba con una reducción del riesgo de SMSL del 45% después de ajustar las variables de confusión, y que este efecto protector era mayor con la lactancia materna exclusiva que con la lactancia parcial.

En la mayoría de los estudios se ha visto que el uso del **chupete** se asocia a menor riesgo de SMSL. Aunque no se sabe si este efecto se debe al propio chupete o a los comportamientos asociados de los padres o del lactante, el uso del chupete es protector, incluso aunque se salga durante el sueño. Se han planteado preocupaciones sobre la recomendación del chupete como método para prevenir el SMSL por miedo a las posibles consecuencias adversas de su uso, sobre todo la dificultad para la lactancia materna. Sin embargo, en ensayos clínicos bien diseñados no se ha encontrado ninguna relación entre el uso de chupete y la duración de la lactancia materna.

En general no se ha demostrado que las infecciones de las vías respiratorias superiores sean un factor de riesgo independiente de SMSL; sin embargo, tanto estas como otras infecciones leves pueden influir en la vía causal del SMSL cuando están presentes otros factores de riesgo. Así, se ha observado mayor riesgo de SMSL en los pacientes que dormían en decúbito prono o muy arropados, o los que dormían con la cabeza tapada, tras una enfermedad de este tipo.

No se ha observado una asociación adversa entre la vacunación y el SMSL. De hecho, los lactantes que mueren por SMSL tienen menor probabilidad de estar vacunados que los lactantes control, y en los lactantes vacunados no se ha observado ninguna relación temporal entre la vacunación y el fallecimiento. En un metaanálisis de estudios de casos-controles en el que se ajustaron los posibles factores de confusión, el riesgo de SMSL en lactantes vacunados contra la difteria, el tétanos y la tos ferina era la mitad que en lactantes no vacunados.

La incidencia de SMSL sigue siendo elevada en indios estadounidenses, nativos de Alaska y afroamericanos. Esto puede deberse en parte a las diferencias de grupo en la adopción de la postura de decúbito supino para dormir o a otras prácticas de reducción de riesgo. Se deben realizar más esfuerzos para abordar esta persistente disparidad y asegurar que la educación para reducir el riesgo de SMSL llegue a todos los padres y a las demás personas que atienden a los niños, como otros familiares y personal de centros de día.

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

Como se resume en la tabla 402.4, se han identificado muchas diferencias genéticas entre lactantes que mueren por SMSL, lactantes sanos y lactantes que mueren por otras causas. Los polimorfismos que se producen con mayor incidencia en los lactantes con SMSL que en los controles corresponden a múltiples genes de canalopatías iónicas cardiacas que son proarrítmicas, genes de desarrollo del sistema nervioso autónomo, genes proinflamatorios relacionados con la infección y la inmunidad, y varios genes de la 5-HT.

En numerosos estudios se ha confirmado la importancia de una vía hacia el SMSL en la que está implicada la disfunción de los canales de sodio o de potasio cardiacos que da lugar a **síndrome de QT largo (SQTL)** u otros trastornos proarrítmicos. El SQTL es una causa conocida de muerte inesperada y súbita en niños y adultos y se debe a prolongación del potencial de acción cardiaco, que aumenta la despolarización o disminuye la corriente de repolarización (fig. 402.1). El primer dato que respaldó la participación causal del SQTL en el SMSL fue un extenso estudio italiano en el que un intervalo QT corregido >440 ms en un electrocardiograma (ECG) realizado los días 3-4 de la vida se asociaba a una razón de riesgos de tener SMSL de 41. Posteriormente varias descripciones de casos han aportado datos preliminares de que los polimorfismos de las canalopatías cardiacas se asocian a SMSL. El SQTL se asocia a polimorfismos relacionados con mutaciones principalmente de aumento de función del **gen del canal de sodio** *(SCN5A)* que codifica las subunidades α formadoras de poros del canal, que son fundamentales, o de proteínas esenciales de interacción con el canal. El SQTL también se asocia con polimorfismos que suponen principalmente pérdida de función de genes del canal de potasio. Recientemente se ha reconocido que el **síndrome de QT corto (SQTC)** es otra causa de arritmias potencialmente mortales y de muerte súbita, con frecuencia durante el reposo o el sueño. Se ha establecido una asociación causal entre mutaciones que suponen ganancia de función de genes como *KCNH2* y *KCNQ1* y el SQTC, y algunas de las muertes que se han producido en lactantes, lo que indica que el SQTC puede estar también relacionado causalmente con el SMSL.

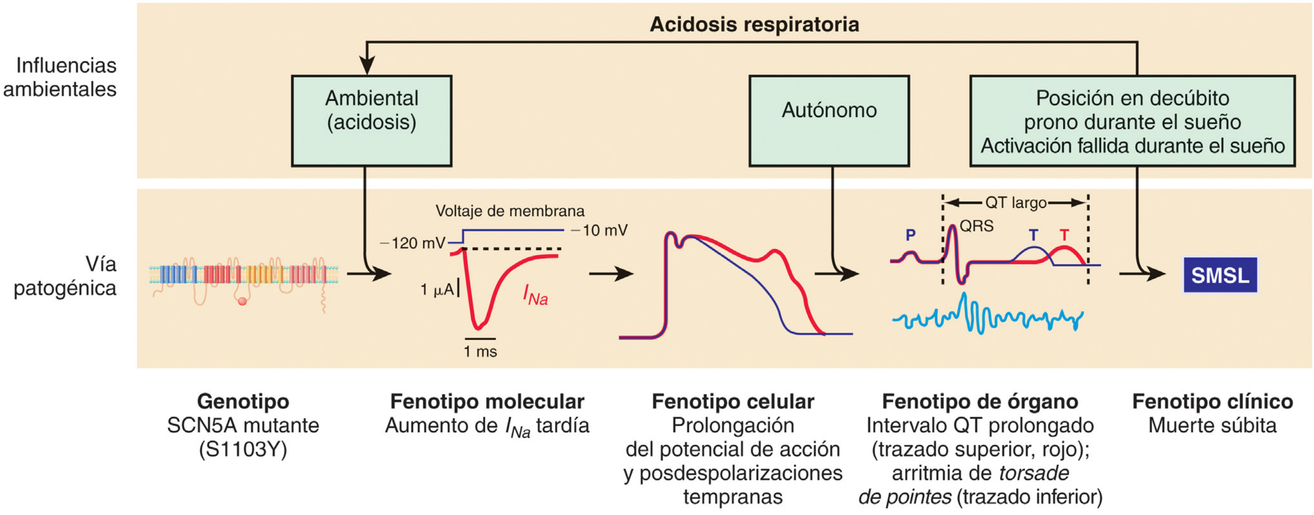

Fig. 402.1 Vía patogénica proarrítmica para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) desde el genotipo del paciente hasta el fenotipo clínico, en la que se señalan las influencias ambientales. La alteración genética (en este caso un polimorfismo del canal de Na^+ cardiaco SCN5A) produce un fenotipo molecular de aumento de la corriente tardía de Na^+ (I_{Na}) bajo la influencia de factores ambientales como la acidosis. Debido a su interacción con otras corrientes iónicas que en sí mismas pueden estar alteradas por factores genéticos y ambientales, la corriente tardía de Na^+ produce un fenotipo celular de prolongación de la duración del potencial de acción, además de posdespolarizaciones tempranas. La prolongación del potencial de acción de las células del miocardio ventricular y la interacción adicional con factores ambientales, como la inervación autónoma, que, a su vez, pueden verse modulados por factores genéticos, produce un fenotipo de tejido-órgano de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y arritmia con taquicardia ventricular polimorfa en entorchado *(torsade de pointes)* en el corazón completo. Si esto se mantiene o si degenera en fibrilación ventricular se produce el fenotipo clínico del SMSL. Factores ambientales y múltiples factores genéticos pueden interactuar a muchos niveles diferentes para producir los fenotipos característicos a los niveles molecular, celular, hístico, orgánico y clínico. *(De Makielski JC: SIDS: genetic and environmental influences may cause arrhythmia in this silent killer,* J Clin Invest *116[2]:297-299, 2006.)*

Además del SQTL y el SQTC, los otros polimorfismos de las canalopatías iónicas cardiacas también son proarrítmicos; entre ellos está el síndrome de Brugada *(BrS1, BrS2)* y la taquicardia ventricular paroxística catecolaminérgica *(CPVT1)*. En conjunto estas mutaciones de los canales iónicos constituyen un sustrato proarrítmico mortal en algunos lactantes (v. fig. 402.1) y pueden explicar el 10% o más de los casos de SMSL.

La alteración de la regulación respiratoria central es un importante trastorno biológico en el SMSL, y en lactantes muertos por SMSL se han identificado polimorfismos genéticos que afectan a las neuronas serotoninérgicas y adrenérgicas. La monoaminooxidasa A metaboliza estos dos neurotransmisores, y en un estudio reciente se ha observado una elevada asociación entre el SMSL y una baja expresión de los alelos en varones, lo que tal vez contribuya a la mayor incidencia del SMSL en varones. Muchos genes están implicados en el control de la síntesis, el almacenamiento, la captación por la membrana y el metabolismo de la 5-HT. Los polimorfismos en la región promotora del gen de la proteína 5-HTT se producen con mayor frecuencia en el SMSL que en los lactantes control. El alelo «L» largo aumenta la eficacia del promotor y reduce la concentración extracelular de 5-HT en las terminaciones nerviosas en comparación con el alelo «S» corto. Los lactantes blancos, afroamericanos y japoneses con SMSL tenían mayor probabilidad que los controles de la misma etnicidad de tener el alelo «L» (largo), y también hubo una asociación negativa entre el SMSL y el genotipo S/S. El genotipo L/L se asoció a aumento de los transportadores de 5-HT en los estudios de neuroimagen y en los estudios de unión post mórtem. Sin embargo, en una gran base de datos de lactantes con SMSL de San Diego no se encontró ninguna relación entre el SMSL y el alelo L o el genotipo LL.

También se ha observado una asociación entre el SMSL y un polimorfismo del intrón 2 del 5-HTT, que regula de forma diferencial la expresión de *5-HTT*. Hubo asociaciones positivas entre el SMSL y las distribuciones del genotipo del intrón 2 en lactantes afroamericanos que murieron de SMSL en comparación con controles afroamericanos. El gen *FEV* humano se expresa específicamente en neuronas 5-HT centrales del encéfalo, y se ha predicho que participa en la especificación y el mantenimiento del fenotipo neuronal serotoninérgico. Se ha identificado una mutación por inserción en el intrón 2 del gen *FEV,* y la distribución de esta mutación difiere significativamente en el SMSL en comparación con lactantes control.

Los estudios genéticos moleculares en fallecidos por SMSL han identificado también mutaciones relacionadas con el desarrollo embrionario precoz del sistema nervioso autónomo (v. tabla 402.4). Se han identificado mutaciones con cambio de proteína relacionadas con los genes *PHOX2a, RET, ECE1, TLX3* y *EN1,* particularmente en lactantes afroamericanos que murieron de SMSL. Ocho polimorfismos del gen *PHOX2B* se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el SMSL que en los lactantes control. En un estudio se ha descrito una asociación entre el SMSL y un alelo específico del gen de la tirosina hidroxilasa *(THO1),* que regula la expresión génica y la producción de catecolaminas.

Múltiples estudios han observado una alteración en la expresión de genes que intervienen en la regulación del proceso inflamatorio y el sistema inmunitario. Se han descrito diferencias entre los lactantes con SMSL y los controles en los dos genes del factor *C4* del complemento. Algunos lactantes con SMSL tienen polimorfismos con pérdida de función de la región promotora del gen de la IL-10, otra citocina antiinflamatoria. Los polimorfismos de la IL-10 se asociaron a disminución de la concentración de IL-10, y podrían contribuir al SMSL mediante el retraso del inicio de la producción de anticuerpos protectores o la reducción de la capacidad de inhibición de la producción de citocinas inflamatorias. Sin embargo, en otros estudios más extensos no se encontraron diferencias en los genes de la IL-10 entre lactantes con SMSL y lactantes control de la misma edad.

Se ha descrito una asociación entre polimorfismos mononucleotídicos del gen proinflamatorio que codifica la IL-8 y los lactantes con SMSL a los que se encontró en decúbito prono en comparación con los lactantes con SMSL a los que se encontró en otras posiciones durante el sueño. *IL-1* es otro gen proinflamatorio, y en lactantes que murieron por SMSL se ha descrito una mayor prevalencia del antagonista del receptor de la IL-1, lo que predisponía a mayor riesgo de infecciones. También se han descrito asociaciones significativas entre el SMSL y polimorfismos del VEGF, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNFα). Estas tres citocinas son proinflamatorias, y estos polimorfismos de aumento de función darían lugar a una mayor respuesta inflamatoria ante estímulos infecciosos o inflamatorios, y de esta forma contribuirían a un desequilibrio patógeno entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Como dato preliminar, se han encontrado concentraciones elevadas de IL-6 y VEGF en el LCR de lactantes con SMSL. No hubo diferencias entre grupos en el polimorfismo IL6-174G/C en un estudio noruego de SMSL, aunque los datos conjuntos indicaron, pese a todo, que había activación del sistema inmunitario en el SMSL, lo que implicaba a genes que participan en dicho sistema. Casi todos los lactantes con SMSL de un estudio tuvieron antecedentes de postura en decúbito prono durante el sueño y expresión de HLA-DR en la mucosa laríngea, y la expresión elevada de HLA-DR se asoció a concentraciones elevadas de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo.

INTERACCIONES GENES-ENTORNO

Las interacciones entre los factores de riesgo genéticos y ambientales determinan el riesgo real de SMSL en lactantes individuales (fig. 402.2). También es importante que hay una interacción dinámica entre la vulnerabilidad genética o intrínseca y el entorno del sueño (fig. 402.3). Parece existir una interacción entre la postura de decúbito prono para dormir y los trastornos de la capa-

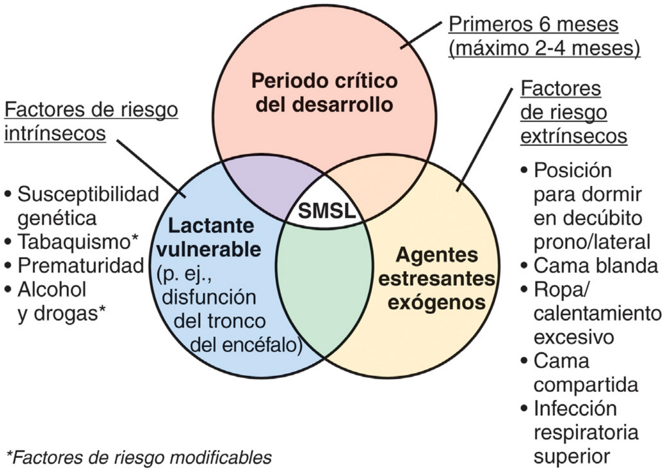

Fig. 402.2 Ilustración esquemática del modelo de tipo de riesgo para el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), que muestra las interacciones fundamentales entre los factores de riesgo intrínsecos (que incluyen los factores de riesgo genéticos) que hacen que un lactante sea vulnerable, un periodo crítico del desarrollo o una edad, y los agentes estresantes exógenos o factores de riesgo extrínsecos. *(Modificada de Filiano JJ, Kinney HC: A perspective on the neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple risk model,* Biol Neonate *65[3-4]:194-197, 1994.)*

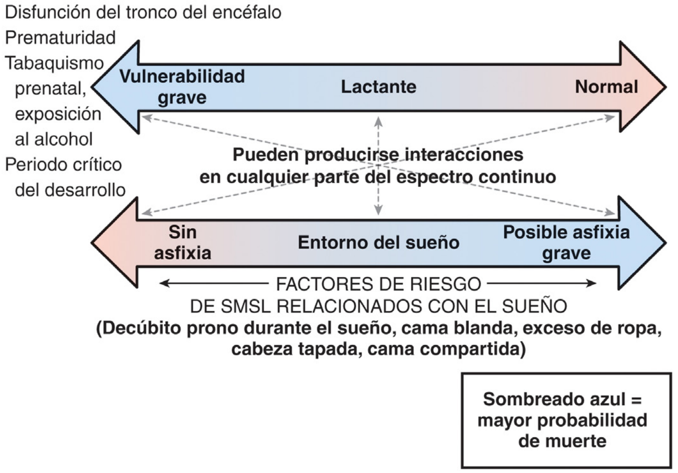

Fig. 402.3 Interacciones dinámicas entre la vulnerabilidad intrínseca al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y el grado de riesgo del entorno del sueño, que va de no productor de asfixia (completamente seguro) a posible asfixia grave (muy inseguro). La vulnerabilidad intrínseca se podría relacionar con factores de riesgo genéticos, exposiciones durante la vida fetal o al comienzo de la lactancia, u otros factores. *(Modificada de Hunt CE, Darnall RA, McEntire BL, Hyma BA: Assigning cause for sudden unexpected infant death,* Forensic Sci Med Pathol *11[2]:283–288, 2015.)*

cidad de respuesta ventilatoria y de activación. Algunos lactantes sanos que duermen en decúbito prono pueden dormir en algunas ocasiones apoyando la cara por completo o casi por completo, aunque los lactantes sanos normales se despiertan antes de que estos episodios lleguen a ser potencialmente mortales. Sin embargo, los lactantes que tienen una respuesta insuficiente de activación ante la hipoxia pueden correr peligro de muerte súbita por los consiguientes episodios de obstrucción de las vías respiratorias y asfixia. También puede haber vínculos entre factores de riesgo modificables (como cama blanda, postura de decúbito prono para dormir y estrés térmico) y factores de riesgo genéticos, como alteraciones de la ventilación y la activación y déficits de la regulación térmica o metabólica. Por ejemplo, la deficiencia del control cardiorrespiratorio podría estar relacionada con polimorfismos del 5-HTT o de los genes relacionados con el desarrollo del sistema nervioso autónomo. Los lactantes afectados podrían tener mayor riesgo de padecer hipoxemia relacionada con el sueño, por lo que serían más susceptibles a los efectos adversos asociados a la postura para dormir o a una ropa de cama insegura. Los lactantes con mayor riesgo de hipoxemia relacionada con el sueño podrían tener también mayor riesgo de padecer arritmias mortales en presencia de un polimorfismo de una canalopatía iónica cardiaca.

En más del 50% de las víctimas del SMSL se ha documentado una enfermedad febril reciente, con frecuencia relacionada con una infección respiratoria superior (v. tabla 402.5). Infecciones benignas podrían aumentar el riesgo de SMSL si interactuaran con respuestas proinflamatorias o alteraciones de la respuesta inmunitaria determinadas genéticamente. También puede haber deficiencias de la respuesta inflamatoria por la desgranulación de los mastocitos, que se ha descrito en lactantes fallecidos por SMSL. Esto concuerda con una reacción anafiláctica a una toxina bacteriana, y algunos familiares de los fallecidos por SMSL presentan también una capacidad excesiva de liberación de mediadores y de desgranulación de los mastocitos, lo que sugiere que la mayor susceptibilidad a una reacción anafiláctica es otro factor genético que influye en la consecuencia mortal de estas infecciones por lo demás leves. Las interacciones entre las infecciones respiratorias superiores u otras enfermedades leves y factores como dormir en decúbito prono, también podrían ser importantes en la patogenia del SMSL.

El aumento del riesgo de SMSL asociado a la exposición fetal y neonatal al humo de tabaco se puede relacionar, al menos en parte, con factores genéticos o epigenéticos, como los que afectan al control autónomo del tronco del encéfalo. Estudios en lactantes han encontrado una disminución de la reactividad ventilatoria y de activación ante la hipoxia después de la exposición fetal a la nicotina, y la exposición posnatal a la nicotina se ha asociado a disminución de la autorreanimación tras la apnea. Se produce disminución de la inmunorreactividad del tronco del encéfalo a determinadas isoformas de la proteína cinasa C y de la óxido nítrico sintasa neuronal en ratas expuestas al humo de tabaco en el periodo prenatal, otra posible causa de disminución de la reactividad a la hipoxia. La exposición al tabaco también incrementa la susceptibilidad a las infecciones víricas y bacterianas y aumenta la unión de las bacterias después del recubrimiento pasivo de las superficies mucosas por los componentes del humo, lo que implica interacciones entre el tabaco, el control cardiorrespiratorio y el estado inmunitario. La flavina monooxigenasa 3 *(FMO3)* es una de las enzimas que metabolizan la nicotina, y recientemente se ha identificado un polimorfismo que aparece con más frecuencia en lactantes con SMSL que en los controles, y con más frecuencia en aquellos lactantes cuyas madres referían tabaquismo intenso (v. tabla 402.4). Este polimorfismo incrementaría la concentración de nicotina, y así constituye un posible factor de riesgo genético de SMSL en lactantes expuestos al humo de tabaco.

En lactantes con una canalopatía iónica cardiaca, el riesgo de arritmia mortal durante el sueño puede aumentar mucho por alteraciones predisponentes que incrementan la inestabilidad eléctrica, entre las que podrían estar el sueño REM con ráfagas de activación vagal y simpática, infecciones respiratorias leves o cualquier otra causa de hipoxemia o hipercapnia relacionada con el sueño, especialmente las que producen acidosis. La postura de decúbito prono para dormir se asocia a aumento de la actividad simpática.

GRUPOS DE LACTANTES CON MAYOR RIESGO DE SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

Hermanos de un lactante muerto por síndrome de muerte súbita del lactante nacidos posteriormente

Los hermanos que nacen tras la muerte de un primer hijo por causas no infecciosas tienen un riesgo significativamente mayor de morir por la misma causa, incluido el SMSL. El riesgo relativo es 9,1 para la misma causa de muerte recurrente, frente a 1,6 para una causa de muerte diferente. El riesgo relativo de recurrencia del SMSL (intervalo: 5,4-5,8) es similar al riesgo relativo de las causas de muerte no recurrente (intervalo: 4,6-12,5). El riesgo de mortalidad recurrente en lactantes debida a la misma causa que en el hermano índice parece estar aumentado hasta un grado similar en los hermanos posteriores, tanto para las causas explicables como para el SMSL. Este aumento del riesgo de recurrencia en familias con casos de SMSL concuerda con la presencia de factores genéticos de riesgo que interactúan con factores de riesgo ambientales (v. tablas 402.4 y 402.5 y figs. 402.2 y 402.3). Sin embargo, el SMSL recurrente en una familia debe alertar también al médico para que sospeche otras causas de muerte súbita e inesperada (v. tabla 402.2).

Prematuridad

A pesar de las reducciones mayores del 50% en el SMSL y la MSIL en lactantes prematuros desde el inicio de la campaña para dormir en decúbito supino en Estados Unidos en 1994, el riesgo de muerte sigue siendo significativamente mayor en estos lactantes que en los lactantes nacidos a término. El riesgo aumenta al reducirse la edad gestacional. En comparación con los lactantes nacidos a las 37-42 semanas, la razón de riesgos de SMSL es máxima en los lactantes nacidos a las 24-28 semanas de gestación (2,57; intervalo de

confianza del 95%: 2,08, 3,17). Incluso con una edad gestacional de 33-36 semanas al nacimiento el riesgo de SMSL sigue estando muy aumentado en comparación con los recién nacidos a término. La edad cronológica de máxima incidencia del SMSL es posterior en los lactantes prematuros; la edad cronológica en el momento de la muerte es inversamente proporcional a la edad gestacional en el momento del nacimiento.

Aunque los lactantes prematuros tienen mayor riesgo de apnea, la apnea de la prematuridad en sí misma no parece relacionarse con mayor riesgo de SMSL. Por el contrario, es probable que este mayor riesgo se relacione en parte con la inmadurez de las respuestas del tronco del encéfalo; en estudios fisiológicos se han encontrado alteraciones de las activaciones corticales, menor sensibilidad de los barorreflejos y deterioro del control autónomo. También son importantes los factores de riesgo sociodemográficos y ambientales. Los lactantes prematuros tienen más factores de riesgo sociodemográficos totales que los lactantes nacidos a término. Además, los lactantes prematuros tienen más probabilidad de ser colocados en decúbito prono en su domicilio; esto puede deberse en parte a que muchas veces se coloca en decúbito prono a estos lactantes mientras reciben ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos neonatal, y a menudo no se ofrece un buen modelo de prácticas seguras en el sueño durante el resto de la estancia en la UCIN. La asociación entre la postura en decúbito prono y el SMSL en lactantes prematuros y con bajo peso al nacimiento es igual o mayor que esta asociación en lactantes nacidos a término.

Estudios fisiológicos

Se han realizado estudios fisiológicos en la fase inicial de lactancia de lactantes sanos, algunos de los cuales murieron posteriormente por SMSL. También se han realizado estudios fisiológicos en grupos de lactantes que se creía que tenían mayor riesgo de SMSL, especialmente lactantes que habían padecido episodios breves resueltos inexplicados (EBRI; previamente conocidos como episodios de riesgo vital aparente; cap. 403) y los hermanos siguientes de lactantes que habían muerto por SMSL. En conjunto, estos estudios han indicado que hay alteraciones del tronco del encéfalo relacionadas con la neurorregulación del control cardiorrespiratorio y de otras funciones autónomas, lo que concuerda con los hallazgos autópsicos y los estudios genéticos de los lactantes fallecidos por SMSL (v. «Anatomía patológica» y «Factores de riesgo genéticos»). Además de las alteraciones en la sensibilidad de los quimiorreceptores, se han encontrado otras alteraciones fisiológicas en los patrones respiratorios, el control de la frecuencia cardiaca y respiratoria o de la variabilidad de dicha frecuencia, y la sensibilidad a la activación por la asfixia. Una deficiencia de la respuesta de activación puede ser un prerrequisito necesario para que se produzca SMSL, aunque puede ser insuficiente si no hay otros factores de riesgo genéticos o ambientales. La **autorreanimación (boqueo)** es un componente crucial de la respuesta de activación ante la asfixia, y el fracaso de la autorreanimación puede ser el fallo final y fisiológico más devastador en los casos de SMSL. En un estudio, la mayor parte de los lactantes a término normales de menos de 9 semanas se despertó en respuesta a una hipoxia leve, algo que solo pasó en el 10-15% de los lactantes normales mayores de 9 semanas. Estos datos sugieren que la capacidad de responder a estímulos hipóxicos de intensidad leve-moderada puede ser mínima en el intervalo de edad que se asocia al mayor riesgo de SMSL.

Aparentemente, la capacidad de acortar el intervalo QT al aumentar la frecuencia cardiaca está alterada en algunos lactantes que murieron por SMSL, lo que sugiere que pueden estar predispuestos a sufrir arritmias ventriculares. Aunque esto concuerda con las observaciones en algunos lactantes fallecidos por SMSL de polimorfismos de los genes de los canales iónicos cardiacos (v. tabla 402.4), no existen datos sobre el intervalo QT anteriores a la muerte en estos lactantes que confirmen la importancia de este hallazgo. Los lactantes a los que se realizó un estudio fisiológico y que después fallecieron por SMSL varias semanas después tenían mayor frecuencia cardiaca y menor variabilidad de la frecuencia cardiaca en todos los estados del ciclo del sueño-vigilia y menor variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la vigilia. Estos lactantes con SMSL tenían intervalos QT más prolongados que los lactantes control durante el sueño REM y no REM, especialmente en las últimas horas de la noche, cuando es probable que se produzcan la mayor parte de los casos de SMSL. Sin embargo, en solo uno de estos lactantes con SMSL el intervalo QT medía más de 440 ms.

Se ha planteado la hipótesis de que la menor variabilidad y el incremento de la frecuencia cardiaca observados en los lactantes que murieron posteriormente por SMSL pueden explicarse en parte por una disminución del tono vagal, tal vez relacionada con una neuropatía vagal o con una alteración del tronco del encéfalo en las áreas responsables del control parasimpático del corazón. El análisis del espectro de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es un método para evaluar el control simpático y parasimpático del corazón. Si se compara el espectro de potencia de la frecuencia cardiaca antes y después de las apneas obstructivas en lactantes asintomáticos clínicamente, aquellos que posteriormente murieron por SMSL no tenían las disminuciones de los cocientes de potencia de frecuencia baja a frecuencia elevada que se observaron en los lactantes que sobrevivieron. Por tanto, algunos lactantes pueden tener una capacidad diferente de respuesta autónoma ante las apneas obstructivas, lo que podría indicar una alteración del control del sistema nervioso autónomo asociada a una mayor vulnerabilidad frente a las agresiones endógenas o exógenas que produciría una menor estabilidad eléctrica del corazón; esto puede generar una vulnerabilidad al SMSL.

Los monitores cardiorrespiratorios domiciliarios con memoria han registrado los acontecimientos terminales en algunos lactantes que murieron por SMSL. Sin embargo, estos registros no incluyeron pulsioximetría y no identificaron obstrucción respiratoria debido a que emplearon la impedancia transtorácica para detectar la respiración. En la mayoría de los casos se produjo una progresión súbita y rápida a bradicardia grave que no se asoció a apnea central o que aparentemente ocurrió demasiado pronto como para ser explicada por la apnea central. Estas observaciones son compatibles con un trastorno del control autónomo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, o con obstrucción respiratoria que produce bradicardia o hipoxemia y se asocia a menor capacidad de autorreanimación o activación.

ESTRATEGIAS CLÍNICAS

Monitorización domiciliaria

No es posible prevenir el SMSL en lactantes individuales porque no se puede identificar de forma prospectiva a los lactantes que en el futuro presentarán SMSL ni se ha establecido una intervención eficaz, aunque pudieran identificarse prospectivamente los lactante en riesgo. Los estudios sobre el patrón cardiorrespiratorio y otras alteraciones del sistema autónomo no tienen la sensibilidad ni la especificidad suficientes como para resultar útiles desde el punto de vista clínico como pruebas de cribado. La vigilancia electrónica domiciliaria con la tecnología existente no reduce el riesgo de SMSL. Aunque la prolongación del intervalo QT en un lactante se puede tratar si se diagnostica, no se ha determinado la utilidad del ECG posnatal sistemático como técnica de cribado ni la coste-efectividad del diagnóstico y el tratamiento, ni la seguridad del tratamiento de los lactantes (v. cap. 456). El cribado electrocardiográfico parental no es útil, en parte porque es frecuente que se produzcan mutaciones espontáneas.

Reducción del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante

La reducción de las conductas de riesgo y el aumento de las conductas protectoras en los cuidadores de los lactantes para conseguir una reducción adicional y la posible eliminación del SMSL es un objetivo fundamental. La reciente estabilización de la frecuencia de colocación de los lactantes en decúbito supino para dormir en Estados Unidos en aproximadamente el 75% en todas las razas, y en solo el 56% en afroamericanos, es una causa de preocupación, y son necesarios nuevos esfuerzos educativos. Las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) para reducir el riesgo de SMSL se actualizaron en 2016, y tienen como objetivo reducir el riesgo de todas las muertes súbitas e inesperadas del lactante relacionadas con el sueño. Las directrices son adecuadas en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones los médicos y otros profesionales sanitarios pueden recomendar algunas alternativas. Los principales componentes de las directrices de la AAP son:

- Se debe colocar a los lactantes a término y prematuros en decúbito supino durante el sueño. No tiene ningún efecto negativo sobre la salud. No se recomienda dormir en decúbito lateral.
- Los lactantes deben dormir sobre un colchón firme. No se deben utilizar camas de agua, sofás, colchones u otras superficies que sean blandas. Además, no se deben usar para dormir asientos de coche, sillas de bebé, balancines y otros dispositivos para sentarse. Dormir en posición erguida puede producir reflujo gastroesofágico u obstrucción de las vías respiratorias superiores por la flexión de la cabeza.
- Se recomienda la lactancia materna. Cuando sea posible, las madres deben amamantar de manera exclusiva, o deben alimentar al lactante con leche materna extraída hasta que el lactante tenga 6 meses de edad.
- Se recomienda que los lactantes duerman en la misma habitación que sus padres pero en su propia cuna o cuco, que debe cumplir las normas de seguridad de la Consumer Product Safety Commission. Colocar la cuna o el cuco cerca de la cama de la madre facilita la lactancia y el contacto con el lactante. Si los padres llevan al lactante a la cama de adulto para amamantarle o tranquilizarle, deben devolver al lactante a una superficie para dormir separada cuando ellos ya estén listos para dormirse.
- Se deben evitar los materiales blandos y las ropas de cama sueltas en el lugar donde duerme el niño y no se deben poner encima, debajo, ni cerca de él. Entre ellos se incluyen almohadas, edredones, mantas, borreguillo,

protectores almohadillados en la cuna y juguetes blandos. Se puede usar una ropa de dormir, como un saco de dormir, en lugar de sábanas.

- Hay que considerar el uso de un chupete a la hora de acostarse y durante la siesta. El chupete se debe usar cuando se acuesta al lactante para dormir y no es necesario volver a ponerlo si lo expulsa. En lactantes alimentados con lactancia materna se debe retrasar la introducción del chupete hasta que esté bien establecida la lactancia materna.
- Las madres no deben fumar durante el embarazo ni después del parto, y no se debe exponer al lactante al humo ambiental.
- Las madres no deben, beber alcohol o consumir drogas durante el embarazo ni después del parto.
- Se debe evitar el calentamiento excesivo y el exceso de ropa. El lactante debe usar ropa ligera mientras duerme y se debe ajustar el termostato a una temperatura agradable.
- Las gestantes deben recibir unos cuidados prenatales periódicos, siguiendo las directrices de las visitas prenatales.
- Se debe vacunar a los lactantes siguiendo las recomendaciones de la AAP y de los Centers for Disease Control and Prevention. No hay datos de que las vacunaciones aumenten el riesgo de SMSL. De hecho, datos recientes indican que las vacunaciones pueden tener un efecto protector contra el SMSL.
- Se debe evitar el uso de dispositivos comerciales que no sean compatibles con las recomendaciones para un sueño seguro.
  No se recomiendan los dispositivos diseñados para mantener la postura durante el sueño, para «proteger» a un lactante que comparte la cama o para reducir el riesgo de reinhalación, porque no hay pruebas que confirmen su seguridad o su eficacia.
- La monitorización domiciliaria de la función cardiorrespiratoria o de la saturación de O_2 puede resultar útil en algunos casos seleccionados que padezcan una inestabilidad extrema, aunque no hay datos de que su uso reduzca la incidencia de SMSL, por lo que no se puede recomendar con este fin.
- Los lactantes deben estar algún tiempo en decúbito prono mientras están despiertos y vigilados. Alternar la posición de la cabeza del niño y su orientación en la cuna puede minimizar también el riesgo de aplanamiento de la cabeza por el decúbito supino (plagiocefalia posicional).
- No se puede recomendar el fajado como estrategia para reducir el SMSL. Si se faja a los lactantes, se debe usar una manta ligera que esté más apretada alrededor de los hombros y más suelta alrededor de las caderas para evitar la displasia de cadera. Siempre se debe colocar en decúbito supino a los lactantes fajados, y cuando puedan girar a la posición de decúbito prono se debe poner fin al fajado.
- Los profesionales sanitarios, el personal de las plantas de neonatología y de las unidades de cuidados intensivos neonatales y aquellas personas que atiendan a niños deben adoptar las recomendaciones para la reducción del SMSL desde el momento del nacimiento, para actuar como modelos de sueño seguro para los cuidadores.
- Los medios de comunicación y los fabricantes deben seguir las directrices para un sueño seguro en sus mensajes y su publicidad.
- La campaña nacional «Dormir seguro» debe continuarse poniendo un énfasis adicional en estrategias para incrementar la lactancia materna a la vez que se reduce el uso compartido de la cama y la exposición al humo de tabaco. La campaña debe seguir centrándose especialmente en los grupos que tienen una incidencia elevada de SMSL, como estrategias educativas adaptadas a los distintos grupos raciales o étnicos individuales. También se debe incluir en estos programas educativos a los cuidadores secundarios, como cuidadores de centros de día, abuelos, padres de acogida y «canguros». Se debe intentar también introducir las recomendaciones sobre el sueño durante la gestación, y de forma ideal en el programa educativo de la educación secundaria.
- Deben seguir investigándose y vigilándose los factores de riesgo, las causas y los mecanismos fisiopatológicos del SMSL y de otros casos de MSIL relacionada con el sueño, con el objetivo último de prevenir por completo estas muertes. Las agencias de financiación federales y privadas deben mantener su compromiso con esta investigación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

402.1 Colapso posnatal súbito e inesperado

Sarah Vepraskas

EPIDEMIOLOGÍA

El colapso posnatal súbito e inesperado (CPSI) es un fenómeno infrecuente pero potencialmente mortal en un recién nacido a término por lo demás sano que incluye cualquier trastorno que produzca la interrupción transitoria o permanente de la respiración o insuficiencia cardiorrespiratoria. El CPSI lleva a la muerte a casi la mitad de los lactantes que lo padecen, y produce secuelas importantes en muchos supervivientes.

En algunas definiciones el CPSI incluye tanto los episodios de riesgo vital aparente (denominados actualmente EBRI) como la MSIL, que se produce durante la primera *semana de vida posnatal*. MSIL es un término que abarca todas las MSIL. Algunos EBRI pueden ser de riesgo bajo y requerir intervenciones sencillas como cambios de posición, estimulación breve o técnicas para eliminar la obstrucción de las vías respiratorias; estos episodios, aparentemente más benignos, contrastan con el CPSI, que puede llegar a ser mortal.

La definición de CPSI que se utiliza en el informe de la AAP sobre sueño seguro y contacto piel con piel (CPP) es la de la British Association of Perinatal Medicine e incluye cualquier lactante a término o casi a término (definido como >35 semanas de gestación) que cumple los siguientes criterios: 1) está bien en el momento del nacimiento (puntuación de Apgar a los 5 minutos normal, y se considera que está suficientemente bien para recibir los cuidados habituales); 2) de forma inesperada tiene un colapso hasta un estado próximo a la muerte de causa cardiorrespiratoria, de manera que es necesaria la reanimación con ventilación con presión positiva intermitente; 3) presenta el colapso en los primeros 7 días de vida, y 4) muere, requiere cuidados intensivos o presenta encefalopatía. La mayor parte de los episodios descritos se produce en las 2 horas siguientes al parto, a menudo en el momento del primer intento de dar lactancia materna. Para poder diagnosticar un CPSI se deben excluir otras posibles enfermedades médicas que hacen que los lactantes tengan alto riesgo, como prematuridad (<35 semanas de gestación), asfixia perinatal, sepsis o malformaciones congénitas.

Se estima que la incidencia de CPSI es de 2,6-133 por cada 100.000 nacidos vivos. Sin embargo, la incidencia varía mucho porque no hay consenso sobre la definición, hay diferencias en los criterios de inclusión y exclusión, y no existe un sistema de notificación estandarizado. Además, no se ha establecido un consenso para la codificación del CPSI, lo que probablemente contribuya a que se notifique de forma insuficiente.

Las estimaciones publicadas del CPSI son menores que las observadas en el hospital, y reflejan únicamente los episodios muy graves. Cuando se describe el momento de aparición del CPSI, aproximadamente la tercera parte de los episodios descritos se produce en las primeras 2 horas, otra tercera parte entre las 2 y las 24 horas, y otra tercera parte entre 1 y 7 días después del nacimiento.

PATOGENIA

No se conoce por completo el mecanismo del CPSI. Muchos de los episodios se pueden relacionar con asfixia o atrapamiento. También se ha planteado la hipótesis de que la transición de la vida fetal a la vida extrauterina podría hacer que el recién nacido fuera más vulnerable durante la primera hora de vida. Durante el parto hay un súbito aumento inicial de la secreción de adenosina y prostaglandinas, seguido por un aumento súbito de catecolaminas en el periodo posnatal. Un recién nacido sano está estimulado y despierto después del parto e inicia los movimientos respiratorios continuos. Poco después del nacimiento hay una rápida disminución del neuromodulador inhibidor adenosina, a medida que la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial aumenta rápidamente y contribuye al aumento de la actividad en el recién nacido en comparación con el feto. Después de las descargas hormonales hay un periodo de menor reactividad a los estímulos externos y aumento del tono vagal; es posible que la inestabilidad autónoma haga que los lactantes sean vulnerables durante este periodo de transición.

También es posible que una alteración del control cardiorrespiratorio por una lesión isquémica hipóxica que se ha producido varios días antes del parto pudiera contribuir a los casos mortales de CPSI. Se encontró gliosis leve de las áreas del tronco del encéfalo que participan en el control cardiorrespiratorio en la autopsia de 7 lactantes con CPSI. Sin embargo, no hay datos suficientes que permitan establecer una asociación entre los episodios hipóxicos intrauterinos y el CPSI.

FACTORES DE RIESGO

Muchos de los casos de CPSI descritos se producen mientras el lactante está en decúbito prono, durante el CPP con sus madres. Tradicionalmente se considera que el CPP debe iniciarse en el momento del parto y durar continuamente hasta el final de la primera toma.

Otros factores de riesgo de CPSI son el primer intento de toma, compartir la cama, que la madre esté en posición de episiotomía, primiparidad de la madre, y dejar solos a los padres con el lactante durante la primera hora después del nacimiento.

El CPP y dormir en la misma habitación que el niño han pasado a ser una práctica habitual en los recién nacidos sanos y concuerdan con la iniciativa de hospital amigable con los lactantes (Baby-Friendly Hospital Initiative,

BFHI), un programa de ámbito mundial puesto en marcha por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), para favorecer y reconocer a los hospitales y centros obstétricos que fomentan el nivel asistencial óptimo para la alimentación de los lactantes y el establecimiento del vínculo madre-hijo. La iniciativa BFHI reconoce y premia a los centros obstétricos que aplican con éxito los «Diez pasos para el éxito de la lactancia materna», el cuarto de los cuales es iniciar la lactancia materna en la primera hora tras el nacimiento; el séptimo recomienda la práctica de dormir en la misma habitación que el lactante. El informe clínico de la AAP sobre sueño seguro y CPP en el periodo neonatal revisa las pruebas que respaldan la recomendación de CPP y dormir en la misma habitación que el lactante durante el periodo neonatal, a la vez que aborda los problemas de seguridad y ofrece sugerencias para mejorar la seguridad después del parto. La literatura médica que respalda el CPP también resalta la importancia de que no se deje sin vigilancia a la madre y al niño durante este periodo inicial.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Solo se debe hacer el diagnóstico de CPSI después de haber excluido otras causas patológicas. En un estudio de 45 casos de colapso inesperado en recién nacidos se encontró que una tercera parte de los lactantes tenían un trastorno patológico clínico subyacente, como sepsis, cardiopatía congénita dependiente de la permeabilidad del conducto arterial, hernia diafragmática congénita, hemorragia intracraneal o un trastorno metabólico (un lactante con síndrome de Zellweger y otro con un trastorno metabólico no identificado). Otras causas adicionales que se deben tener en consideración son obstrucción de las vías respiratorias, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia, trombosis vascular o embolia, e hipertensión pulmonar neonatal. El diagnóstico diferencial del CPSI es amplio, y muchas enfermedades se superponen con los diagnósticos diferenciales del EBR I (cap. 403), la MSIL y el SMSL.

En los lactantes que sobreviven al episodio se debe realizar un estudio para detectar una patología subyacente, estudio que se debe adaptar a los detalles específicos de cada caso. Se debe realizar una anamnesis y una exploración física completas antes de iniciar el estudio diagnóstico, para poder centrar la evaluación. Los análisis de laboratorio que se deben realizar son electrólitos; evaluación metabólica con glucosa, amoníaco y lactato; evaluación infecciosa con hemocultivos, análisis de orina y urocultivos, y análisis del LCR con cultivo. También se pueden realizar radiografías de tórax, pruebas de neuroimagen, ecocardiograma, ECG, y cribado metabólico completo (que en la mayor parte de los estados estadounidenses se incluye como parte del cribado neonatal). También se debe valorar la realización de una autopsia en caso de muerte por un supuesto CPSI, porque la causa subyacente del episodio se puede descubrir durante la autopsia.

EVOLUCIÓN

Se piensa que aproximadamente la mitad de los casos de CPSI llevan a la muerte. Una revisión de 17 y 45 casos de CPSI en Alemania y Reino Unido mostró una tasa de mortalidad del 42 y el 27%, respectivamente. En el estudio alemán, casi dos terceras partes de los casos supervivientes tenían defectos neurológicos, y en el estudio del Reino Unido la tercera parte de los lactantes murió o tenía defectos neurológicos residuales. Las tasas de mortalidad y de alteraciones neurológicas descritas en estos dos estudios que se mencionan son comparables a las de otras descripciones de casos que se han publicado.

TRATAMIENTO

Hay datos que sugieren que el tratamiento con hipotermia puede mejorar la evolución neurológica después de un episodio de CPSI que da lugar a encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) (v. cap. 120.4). Se consideró que el tratamiento con hipotermia de 4 pacientes con EHI después de un CPSI había sido eficaz, y en el seguimiento a los 24 meses tres niños tenían un desarrollo normal y uno tenía parálisis cerebral leve.

PREVENCIÓN

Se pueden utilizar los factores de riesgo de CPSI conocidos para elaborar estrategias preventivas. En concreto, se debe insistir en la seguridad durante el CPP y en el ingreso hospitalario en la misma habitación que el niño.

No se ha demostrado que las iniciativas desarrolladas para estandarizar el procedimiento del CPP neonatal inmediato reduzcan el riesgo de CPSI. Se debe evaluar con frecuencia al recién nacido, observando la respiración, la actividad, el color, el tono y la postura, para asegurarse de que está en una postura que evita la obstrucción de la respiración y los episodios que llevan al CPSI. También se ha sugerido que miembros del personal con formación realicen monitorización continua durante el CPP. Sin embargo, esta medida puede interferir en el establecimiento del vínculo madre-hijo. Algunos autores han propuesto la oximetría de pulso continua durante este periodo, aunque no hay pruebas que respalden esta práctica, y esta monitorización excesiva podría generar una preocupación innecesaria en los padres. Como muchos casos de CPSI se producen en las primeras horas de vida, la unidad de obstétrica debe tener personal que pueda realizar evaluaciones frecuentes del recién nacido, a la vez que fomenta el desarrollo del vínculo entre la madre y su hijo.

Muchos de los mismos problemas de seguridad que se plantean durante el CPP inmediatamente después del parto siguen aplicándose durante la estancia de la madre y el hijo en la misma habitación, si la madre no recibe orientaciones sobre prácticas seguras de compartir la habitación. No se debe permitir que duerman juntos en la unidad de cuidados posparto. Se debe informar a las madres y a los familiares de los riesgos de dormir juntos. Se debe determinar la dotación de personal para satisfacer las necesidades tanto de la madre como de su hijo a fin de poder hacer evaluaciones frecuentes, tener tiempos de respuesta rápidos a las luces de llamada, y disponer de tiempo para la educación de las madres.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **403**

Episodios breves resueltos inexplicados y otros episodios agudos en lactantes

Joel S. Tieder

INTRODUCCIÓN

Los lactantes a menudo presentan cambios agudos y autolimitados de la respiración, el tono, el estado mental y el color de la piel. Habitualmente estos episodios son manifestaciones normales de la inmadurez del desarrollo. Pese a todo, los cuidadores pueden preocuparse porque el episodio agudo pudiera haber sido potencialmente mortal o porque sea un signo de un problema médico no diagnosticado, y solicitan asistencia médica. En la mayor parte de los casos, después de una anamnesis y una exploración física completas, el médico podrá determinar si el episodio ha sido un proceso benigno o normal, como reflujo gastroesofágico (RGE) o respiración periódica del recién nacido. Sin embargo, en ocasiones el episodio no tiene una explicación sencilla y genera incertidumbre sobre el riesgo relacionado con una causa subyacente grave o un episodio futuro. Esta situación plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos tanto para la familia como para el médico.

Históricamente se temía que estos episodios fueran precursores del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y se denominaban *SMSL potencialmente mortal, muertes en la cuna abortadas* o *episodios aparentemente letales (ALTE).* Estos términos ya no se emplean porque actualmente sabemos que estos episodios no se asocian a SMSL y raras veces plantean riesgo vital. El uso clínico de ALTE como término diagnóstico plantea problemas adicionales porque depende de la interpretación subjetiva que hace el cuidador e incluye una constelación de síntomas inespecíficos. Tampoco distingue a los pacientes con buen aspecto de aquellos que tienen síntomas.

La mejor forma de describir la mayor parte de estos episodios agudos en lactantes es como episodios breves resueltos inexplicados (BRUE). Un BRUE es un diagnóstico de exclusión y se debe utilizar solo cuando el episodio sea transitorio y siga sin haber una explicación después de una evaluación médica adecuada.

DEFINICIÓN

Un BRUE es un episodio que aparece en un lactante menor de 1 año de edad, que habitualmente dura menos de 30 segundos y, según la descripción del observador, es un episodio súbito y breve, y actualmente resuelto, en el que se produjo al menos uno de los siguientes datos:

- Cianosis o palidez.
- Respiración ausente, reducida o irregular.

- Marcado cambio del tono, con hipertonía o hipotonía.
- Alteración del nivel de reactividad.

El diagnóstico de BRUE se aplica solo a los lactantes que estaban asintomáticos antes del episodio y durante la evaluación, y cuando no se encuentra ninguna explicación para el episodio a pesar de haber realizado una anamnesis y una exploración física completas.

Se considera que los lactantes que han tenido un BRUE tienen riesgo bajo o alto de un episodio posterior o de un trastorno subyacente grave basándose en factores del paciente, las características del episodio, y factores adicionales de la anamnesis y la exploración física.

Se define un lactante de riesgo bajo como:

- Edad >60 días.
- Edad gestacional ≥32 semanas y edad posconcepcional ≥45 semanas.
- Aparición de tan solo 1 BRUE (ningún BRUE previo, y no aparecen en agregados).
- Duración del episodio <1 min.
- No ha sido necesaria reanimación cardiopulmonar (RCP) por un profesional médico cualificado.
- No hay datos preocupantes en la anamnesis.
- No hay datos preocupantes en la exploración física.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia de los BRUE. Sin embargo, los estudios de pacientes con ALTE ofrecen algunos datos porque los BRUE son un subgrupo de lo que previamente se consideraba ALTE. La hospitalización por un ALTE era frecuente; 1 de cada 2,5-9,4/1.000 lactantes ingresaba en el hospital por un ALTE. Los episodios agudos que no llevan a hospitalización son aún más frecuentes, de acuerdo con extensos estudios epidemiológicos de lactantes sanos. Hasta el 43% de los lactantes normales a los que se siguió longitudinalmente con monitorización domiciliaria tuvo un episodio de apnea de 20 segundos durante un periodo de 3 meses. El 5% de los padres a los que se preguntó cuando su lactante tenía 1 año de edad recordaba un episodio apneico.

Los BRUE no son precursores del SMSL. Se desconoce la tasa de mortalidad después de un BRUE por una causa subyacente, aunque también es probable que sea muy infrecuente. Las pocas descripciones de mortalidad en estudios de ALTE se limitan a pacientes que no cumplían los criterios de BRUE por la presencia de otros síntomas o de un diagnóstico que explica el cuadro.

Sin embargo, en los pacientes que consultan con un BRUE se deben valorar diversos riesgos. El primero es el riesgo de un diagnóstico grave subyacente. Aunque todos ellos son infrecuentes, los médicos deben tener en consideración una amplia variedad de trastornos, como arritmias cardiacas, trastornos metabólicos y lesión del encéfalo (tabla 403.1). El riesgo de un diagnóstico grave subyacente en un paciente con un BRUE es mucho menor que la incidencia descrita en la investigación sobre ALTE, en la que muchos de los pacientes tenían enfermedades subyacentes o síntomas persistentes (p. ej., infección de las vías respiratorias inferiores). En los lactantes que cumplen los criterios de riesgo bajo, la probabilidad de una causa grave subyacente es extremadamente baja. En los lactantes de alto riesgo se desconoce la probabilidad, aunque es posible que sea mucho menor de lo que sugiere la investigación sobre ALTE. El segundo es el riesgo de recurrencia del episodio, que actualmente se desconoce. Estos episodios pueden ser estresantes para los cuidadores, particularmente cuando se desconoce la causa. El tercero es el riesgo de que los cuidadores se preocupen innecesariamente por su hijo sano. Los médicos deben ser conscientes de los desafíos a los que se enfrentan los cuidadores cuando perciben la amenaza de perder a su hijo, cuando hay incertidumbre médica o cuando su hijo está hospitalizado. En cuarto lugar están los riesgos asociados a la asistencia médica, como las infecciones nosocomiales y la inexactitud de las pruebas.

ANAMNESIS INICIAL

Una anamnesis y una exploración física adecuadas son fundamentales para evaluar a un lactante que ha sufrido un episodio agudo (tabla 403.2). Se debe intentar caracterizar el episodio e interpretar la experiencia subjetiva del cuidador para obtener una descripción objetiva. Las siguientes preguntas pueden guiar este proceso:

¿Qué hacía el lactante antes, durante y después del episodio? Es probable que un episodio que se ha producido durante una toma o después tenga una explicación distinta de uno que se ha producido durante el sueño o después del llanto. La secuencia de los acontecimientos también puede ofrecer información diagnóstica. Un **espasmo del llanto** comienza con llanto, seguido por un periodo de apnea, cianosis peribucal, cambio del nivel de conciencia y retorno a la situación inicial.

¿Ha cambiado de color el lactante? A menudo es normal que los lactantes tengan un color azulado **(cianosis peribucal o acrocianosis)** alrededor de los labios o de las manos por inmadurez circulatoria. Cuando los lactantes lloran o se enfadan también es frecuente que se pongan rojos o morados. El objetivo del médico es distinguir un cambio de color menos preocupante de la **cianosis central,** que es la coloración azul de la cara, el tronco, las encías o la lengua, y que puede indicar hipoxemia.

¿Ha tenido el lactante una apnea central u obstructiva, o simplemente atragantamiento o arcadas? Es normal que los lactantes tengan pausas respiratorias de hasta 20 segundos mientras están despiertos y dormidos. Estas pausas pueden reflejar la **respiración periódica del recién nacido,** o el sueño REM normal. Son mucho más preocupantes los periodos en los que no hay movimiento de aire durante más de 20 segundos. La **apnea obstructiva** produce movimiento paradójico del diafragma y de la vía aérea superior. En los lactantes se debe la mayor parte de las ocasiones a infecciones de la vía aérea superior e inferior (p. ej., bronquiolitis) y puede preceder a la detección de los síntomas que se ven habitualmente en las infecciones respiratorias víricas. Los lactantes también tienen frecuentemente arcadas o se atragantan brevemente durante las tomas o poco después, o cuando tienen RGE o vómitos. La consiguiente pausa refleja en la respiración para proteger la vía aérea a veces se denomina **laringoespasmo.** La **apnea central** siempre es preocupante y se produce cuando el tronco del encéfalo no controla correctamente los músculos respiratorios. Se puede ver en lesiones encefálicas por **traumatismo no accidental** y en algunos trastornos poco habituales, como el **síndrome de hipoventilación central congénita.**

¿Ha habido un cambio preocupante del tono muscular? Las crisis convulsivas en los lactantes son preocupantes y difíciles de diagnosticar, y raras veces se manifiestan como actividad convulsiva típica. Se pueden manifestar como ausencias epilépticas, periodos de aumento o disminución episódica del tono o **espasmos del lactante.** Es normal que los lactantes tengan movimientos de sacudida rápidos por la inmadurez neurológica y los reflejos del lactante (p. ej., reflejos de Moro, de sobresalto y tónico asimétrico del cuello), y a veces pueden tener manifestaciones similares a las convulsiones. Una de las causas más graves de convulsiones o apnea central, y en la que el tiempo es fundamental, es la lesión cerebral no diagnosticada por un traumatismo no accidental, que puede no producir otros síntomas ni hallazgos en la exploración física en la consulta inicial.

¿Ha habido una alteración del nivel de reactividad? Puede ser difícil evaluar los cambios episódicos del nivel de conciencia y del estado mental en los lactantes por la inmadurez neurológica y la variabilidad en los ciclos sueño-vigilia. Sin embargo, los cambios súbitos en los que el lactante parece perder la conciencia después de un episodio de apnea o de cambio de color pueden ser preocupantes e indicar hipoxemia, hipoglucemia o convulsiones.

¿El episodio se ha resuelto espontáneamente, o ha sido necesaria una intervención? Los lactantes con atragantamiento por RGE, vómitos o dificultades para alimentarse generalmente mejoran espontáneamente o con ayuda para limpiar la vía aérea. Es probable que haya una causa subyacente más grave si ha estado indicada y se ha realizado RCP, aunque puede ser difícil evaluar este aspecto si el episodio no fue visto por personas con formación médica.

Anamnesis adicional

Una anamnesis cuidadosa y detallada puede llevar a una explicación; los elementos fundamentales se resumen en las tablas 403.1 y 403.2. El médico debe preguntar por otros síntomas (p. ej., fiebre, síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores [IVRS], escupir). Son importantes los antecedentes de problemas respiratorios, alteraciones prenatales o perinatales, prematuridad y problemas en el crecimiento y el desarrollo. Los lactantes prematuros, particularmente los que siguen teniendo menos de 43 semanas después de corregir por la edad gestacional, tienen mayor riesgo de presentar una causa subyacente, como apnea de la prematuridad. Una anamnesis cuidadosa sobre la alimentación puede detectar disfagia orofaríngea o problemas relacionados con RGE (p. ej., laringoespasmo).

Los antecedentes familiares dirigidos pueden mostrar riesgo de muerte súbita, arritmias cardiacas y enfermedades metabólicas, genéticas y neurológicas.

Los antecedentes sociales, particularmente si los obtiene alguien cualificado para detectar traumatismos no accidentales, pueden mostrar un traumatismo reciente, compromiso previo del bienestar del niño, drogadicción, intoxicación o abuso de medicamentos, y exposiciones ambientales (p. ej., tabaquismo pasivo y moho). Es importante saber quién ha observado el episodio, quién cuida normalmente al lactante y si hay discrepancias en la explicación del episodio.

Valorar la exposición a enfermedades infecciosas. Los lactantes expuestos a familiares vacunados de una forma insuficiente tienen riesgo de tos ferina. Las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) y otros virus respiratorios, así como la tos ferina, se pueden manifestar con apnea antes del inicio de los síntomas de la IVRS.

Tabla 403.1 Abordaje de los BRUE basado en los síntomas: posibles trastornos que se podrían confundir con un BRUE

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS	CAUSAS FRECUENTES Y/O PREOCUPANTES QUE SE DEBEN CONSIDERAR	HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LA ANAMNESIS	HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS A VALORAR
Gastrointestinales	RGE Invaginación Vólvulo Disfagia orofaríngea	Tos, vómitos, atragantamiento o boqueo relacionado temporalmente con las tomas, o regurgitación del contenido gástrico Dificultades en la alimentación Toma reciente antes del episodio Irritabilidad después de las tomas Leche en la boca/nariz Vómitos biliosos Se lleva las piernas al tórax Heces sanguinolentas/mucosas Letargo después del episodio	Contenido gástrico en la nariz y la boca Atragantamiento, arcadas o desaturación de oxígeno relacionado temporalmente con la toma, o regurgitación del contenido gástrico	Tránsito digestivo superior para detectar alteraciones anatómicas Evaluación clínica de la deglución Ecografía abdominal Sonda de pH
Enfermedades infecciosas	Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (VRS, tos ferina, neumonía) Bacteriemia Meningitis Infección urinaria	Síntomas de IVRS previos Múltiples episodios el día de la presentación Exposición a personas enfermas Orina maloliente	Fiebre/hipotermia Letargo Aspecto de gravedad Coriza Tos Sibilancias Taquipnea	Recogida de muestra NF para VRS, tos ferina Radiografía de tórax HC y hemocultivo Análisis y cultivo del líquido cefalorraquídeo Análisis y cultivo de orina
Trastornos neurológicos	Crisis convulsivas Espasmos del llanto Síndrome de hipoventilación central congénita Trastornos neuromusculares Malformaciones congénitas del encéfalo y el tronco del encéfalo Neoplasia maligna Hemorragia intracraneal	Múltiples episodios Pérdida de conciencia Cambio del tono Movimientos musculares anómalos Desviación ocular Desencadenantes previos	Edema de papila Movimientos musculares anómalos Hipertonía o flacidez Reflejos anómalos Microcefalia o macrocefalia Rasgos dismórficos Signos de traumatismo o intoxicación (v. «Maltrato infantil», más adelante)	EEG Pruebas de neuroimagen
Trastornos respiratorios/ ORL	Apnea de la prematuridad Apnea del lactante Respiración periódica Malformaciones de la vía aérea Aspiración Cuerpo extraño Apnea obstructiva del sueño	Prematuridad Cuerpo extraño Aspiración Respiración ruidosa	Sibilancias Estridor Crepitantes Roncus Taquipnea	Radiografía de tórax Radiografía del cuello Laringoscopia Broncoscopia Esofagoscopia Polisomnografía
Maltrato infantil	Traumatismo craneal no accidental Asfixia Intoxicación Síndrome facticio (previamente síndrome de Munchausen) por poderes	Múltiples episodios Vómitos o irritabilidad no explicados BRUE recurrentes Discrepancias en la anamnesis Antecedentes familiares de muerte no explicada, SMSL o BRUE Un solo testigo del episodio Retraso en la solicitud de asistencia	Hematomas (especialmente en un niño que no se mueve) Traumatismo ótico, hemotímpano Abdomen agudo Extremidades dolorosas Hemorragia/traumatismo oral Desgarros del frenillo Irritabilidad no explicada Hemorragias retinianas Depresión del estado mental	Serie ósea Tomografía computarizada/ RM craneal Exploración del fondo de ojo con dilatación si las pruebas de imagen craneales sugieren traumatismo Cribado de tóxicos Evaluación por trabajador social
Trastornos cardiacos	Arritmias (síndrome de QT largo, síndrome de Wolff-Parkinson-White) Miocardiopatía Cardiopatía congénita Miocarditis	Dificultades en la alimentación Retraso del crecimiento Diaforesis Prematuridad	Alteraciones de la frecuencia/ritmo cardiaco Soplo Disminución de los pulsos femorales	Presión arterial en las cuatro extremidades Mediciones de la saturación de oxígeno antes y después del conducto arterial ECG Ecocardiograma Electrólitos séricos, calcio, magnesio
Trastornos metabólicos/ genéticos	Hipoglucemia Errores innatos del metabolismo Trastornos electrolíticos Síndromes genéticos, incluyendo los que cursan con malformaciones craneofaciales	Episodio inicial grave Múltiples episodios Episodio asociado a un periodo de estrés o ayuno Retraso en el desarrollo Malformaciones asociadas Retraso del crecimiento Enfermedades graves/frecuentes Antecedentes familiares de BRUE, consanguinidad, trastorno convulsivo o SMSL	Rasgos dismórficos Microcefalia Hepatomegalia	Electrólitos séricos; concentraciones de glucosa, calcio y magnesio Lactato Amoniaco Piruvato Nitrógeno orgánico urinario y aminoácidos séricos Cribado neonatal

BRUE, episodio breve resuelto inexplicado; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; GI, gastrointestinal; IVRS, infección de las vías respiratorias superiores; NF, nasofaríngeo; ORL, otorrinolaringología; RGE, reflujo gastroesofágico; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante; VRS, virus respiratorio sincitial.
De Kliegman RK, Lye PS, Bordini BJ, et al: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 5.3.

Tabla 403.2 Datos importantes en la historia clínica de un BRUE

ANTES DEL EPISODIO	
Estado del niño	Despierto o dormido
Localización del niño	Decúbito prono o supino, tumbado o erguido, en cuna/asiento de coche, con almohadas, mantas
Actividad	Tomas, llanto, sueño
DURANTE EL EPISODIO	
Esfuerzo respiratorio	Ninguno, superficial, boqueo, aumentado Duración de las pausas respiratorias
Color	Pálido, rojo, cianótico Periférico, corporal total, peribucal, iluminación de la habitación
Tono/movimiento	Rígido, tonicoclónico, disminuido, flácido Focal o difuso Posibilidad de suprimir los movimientos
Nivel de conciencia	Alerta, interactivo, somnoliento, arreactivo
Duración	Tiempo hasta la respiración normal, el tono normal, la conducta normal Historia detallada de las acciones del cuidador durante el episodio para ayudar a definir la evolución temporal
Síntomas asociados	Vómitos, expectoración, sangre en boca/nariz, giro de ojos
DESPUÉS DEL EPISODIO	
Estado	Retorno a la situación inicial, somnoliento, postictal, llorando Si está alterado después del episodio, tiempo transcurrido hasta el retorno a la situación inicial
INTERVENCIONES	
Qué se ha hecho	Estimulación suave, soplar en la cara, boca a boca, reanimación cardiopulmonar
Quién realizó la intervención	Profesional médico o cuidador
Respuesta a la intervención	Resolución del episodio o autolimitado
Duración de la intervención	Durante cuánto tiempo se realizó la intervención
HISTORIA CLÍNICA	
Historia de la enfermedad actual	Enfermedades previas, fiebre, exantema, irritabilidad, contactos enfermos
Antecedentes médicos	Prematuridad, exposiciones prenatales, edad gestacional, traumatismo del parto Respiración ruidosa desde el nacimiento Cualquier problema médico, enfermedades médicas previas, hospitalizaciones previas Retraso en el desarrollo Medicamentos
Historia de las tomas	Arcadas, tos con las tomas, escasa ganancia de peso
Antecedentes familiares	Problemas neurológicos Arritmias cardiacas Muerte súbita, muertes infantiles, BRUE Problemas neonatales Consanguinidad
Antecedentes sociales	Situación en el hogar Cuidadores Exposición al humo de tabaco Medicamentos en el hogar

BRUE, episodio breve resuelto inexplicado.
De Kliegman RK, Lye PS, Bordini BJ, et al: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 5.4.

Exploración física

Una exploración física cuidadosa puede mostrar un diagnóstico causal o subyacente. Las alteraciones en el crecimiento y en la circunferencia de la cabeza pueden reflejar problemas de alimentación, del desarrollo y neurológicos. Las alteraciones en las constantes vitales y la pulsioximetría pueden sugerir causas infecciosas, cardiacas y neurológicas. Una exploración cuidadosa de la piel y la boca puede mostrar signos sutiles. Por ejemplo, debe sospecharse maltrato infantil en lactantes con hematomas, petequias o desgarro del frenillo. Los signos de un trastorno de la vía aérea, como estridor inspiratorio o espiratorio o estertores, pueden llevar al diagnóstico de infección respiratoria, anillo vascular, hemangioma, laringomalacia, traqueomalacia o dismorfia facial.

Exploraciones

En el pasado era frecuente que los médicos realizaran sistemáticamente pruebas a los lactantes que consultaban por estos episodios realizando un hemograma completo (HC), los correspondientes cultivos y el estudio para detectar RGE. Sin embargo, se sabe que es poco probable que estas pruebas muestren una causa, e incluso es más probable que lleven a un resultado falso positivo. A su vez, los falsos positivos pueden contribuir a omisiones diagnósticas, estudios adicionales innecesarios, perjuicios para los pacientes, mayor preocupación de los padres y aumento de los costes.

En los lactantes de riesgo bajo no se recomienda la realización rutinaria de análisis de laboratorio y pruebas diagnósticas (HC, cultivos bacterianos, gasometría y glucemia, paneles metabólicos, análisis de orina, estudio para detectar RGE, radiografía de tórax, estudios de neuroimagen, electroencefalograma [EEG], estudio del sueño). *Las pocas situaciones en las que se puede considerar este estudio en la población de riesgo bajo incluyen:*

- Estudio para detectar *tos ferina* en pacientes inmunizados de forma insuficiente o expuestos.
- El ECG puede mostrar síndrome de QTc largo, particularmente cuando hay antecedentes familiares preocupantes.
- Las pruebas médicas rápidas pueden ayudar a diagnosticar causas víricas subclínicas, aunque estas pruebas pueden ser positivas por infecciones recientes que pueden no ser la causa del episodio índice.
- Un breve periodo de pulsioximetría continua y observaciones seriadas para detectar hipoxemia y apnea.

En los lactantes de alto riesgo pueden no ser necesarias pruebas de cribado sistemáticas. Se debe realizar un estudio por las preocupaciones generadas por la anamnesis y exploración física, o para caracterizar mejor los BRUE de repetición.

- La pulsioximetría continua y la monitorización cardiorrespiratoria durante un periodo de observación pueden ayudar a caracterizar los episodios de repetición.
- La evaluación de la deglución por un experto en alimentación cualificado podría mostrar disfagia orofaríngea en lactantes prematuros o pequeños.
- El estudio de imagen craneal con TC o RM está indicado cuando se sospecha traumatismo no accidental por la presencia de hematomas en lactantes no ambulatorios, patrones de hematomas preocupantes, antecedentes de muerte no explicada en un hermano, o una descripción inconstante del episodio.
- La consulta con el neurólogo, el EEG y el estudio de imagen craneal pueden llevar al diagnóstico de epilepsia si existe la sospecha de convulsiones. Sin embargo, es razonable realizar estas consultas y pruebas de forma ambulatoria en los lactantes que tengan buen aspecto.
- Consulta con el otorrinolaringólogo para detectar trastornos anatómicos de la vía aérea (p. ej., laringomalacia, traqueomalacia y fístula traqueoesofágica).
- Consulta con neumología o medicina del sueño para detectar trastornos de la respiración (p. ej., apnea central y apnea obstructiva del sueño).

Tratamiento

Aunque hay debate sobre la utilidad del ingreso hospitalario, los lactantes de riesgo bajo tienen una probabilidad mucho menor de beneficiarse del ingreso que los de alto riesgo. En todos los BRUE es infrecuente que un ingreso hospitalario lleve al diagnóstico de un trastorno subyacente grave. Sin embargo, a veces un periodo de observación más prolongado en una consulta o un servicio de urgencias puede ayudar a caracterizar los episodios de repetición, en caso de que reaparezcan, y reduce la incertidumbre de los padres por un episodio recurrente. Otros beneficios adicionales de la hospitalización incluyen las evaluaciones seriadas de la alimentación, la respiración, el sueño y los patrones sociales. *La decisión del ingreso hospitalario debe incorporar las necesidades y preferencias de la familia y del paciente, y la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho junto con el médico de atención primaria.* Cuando se sopesan los riesgos y beneficios de esta decisión, es importante reconocer que un ingreso hospitalario puede incrementar innecesariamente el estrés para la familia y el paciente al generar falsas alarmas y complicaciones iatrógenas. Se debe valorar la educación sobre RCP para todas las familias. No se debe realizar monitorización domiciliaria de las apneas. Un estrecho seguimiento ambulatorio estrecho por un médico de atención primaria es importante para detectar episodios de repetición y dar apoyo a los cuidadores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos del aparato respiratorio

Capítulo 404

Trastornos congénitos de la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

NARIZ DEL RECIÉN NACIDO NORMAL

Al contrario de los niños y los adultos que respiran preferentemente a través de la nariz, salvo que una obstrucción nasal lo impida, la mayor parte de los recién nacidos debe respirar forzosamente por la nariz. La existencia de una obstrucción nasal importante en el momento del nacimiento, como la atresia de coanas, puede representar una amenaza para su vida, salvo que se establezca una vía alternativa a la nasal para respirar. La congestión nasal con obstrucción es frecuente en los primeros años de vida y puede alterar la calidad de la respiración durante el sueño; se puede asociar a vía respiratoria nasal estrecha, infección vírica o bacteriana con congestión, hipertrofia adenoidea o estímulos estrogénicos maternos similares a los de la rinitis gestacional. El tamaño de la vía respiratoria nasal interna se duplica durante los primeros 6 meses de vida, lo que permite que se resuelvan los síntomas en muchos lactantes. Los niños afectados mejoran con medidas de soporte como lavado de las vías nasales con suero salino con una jeringuilla con pera de goma y gotas nasales de suero salino, descongestionantes nasales tópicos o, si está indicado, antibióticos.

FISIOLOGÍA

La nariz es la responsable del calentamiento y la humidificación iniciales del aire inspirado y del olfato. En la cavidad nasal anterior, el flujo de aire turbulento y los gruesos pelos facilitan el atrapamiento de las partículas de gran tamaño; el resto de la vía respiratoria nasal se encarga del filtrado de partículas de hasta solo 6 µm. En la región de los cornetes, el flujo de aire se hace laminar y la corriente de aire se estrecha y se dirige hacia arriba, lo que facilita el depósito de partículas, el calentamiento y la humidificación. El paso por la nariz contribuye al 50% de la resistencia total a la respiración normal. El aleteo nasal, un signo de dificultad respiratoria, reduce la resistencia al flujo inspiratorio a través de la nariz y puede mejorar la ventilación (v. cap. 400).

Aunque la mucosa nasal se encuentra más vascularizada (sobre todo en la región de los cornetes) que las vías respiratorias bajas, el epitelio de superficie es parecido y está constituido por células ciliadas, células caliciformes, glándulas submucosas y una capa cobertora de moco. Las secreciones nasales contienen lisozima e inmunoglobulina (Ig) A (IgA) secretora, ambas con actividad antimicrobiana, e IgG, IgE, albúmina, histamina, bacterias, lactoferrina y desechos celulares, así como glucoproteínas mucosas, que le confieren propiedades viscoelásticas. El moco fluye hacia la nasofaringe, ayudado por las células ciliadas, y a este nivel la vía aérea se ensancha y el epitelio se vuelve escamoso; las secreciones son eliminadas mediante deglución. La capa de moco se recambia cada 10-20 minutos aproximadamente. Se calcula que cada día se producen entre 0,1 y 0,3 mg/kg de moco, la mayor parte por las glándulas submucosas.

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Las *malformaciones congénitas nasales estructurales* son infrecuentes en comparación con los trastornos adquiridos. Los huesos nasales pueden faltar por una deficiencia congénita, de forma que no se desarrolla el puente nasal y se produce *hipoplasia nasal.* Pueden observarse casos de ausencia congénita de la nariz *(arrinia),* de duplicación total o parcial o de aparición de una narina única de posición central; estos cuadros pueden aparecer de forma aislada, pero normalmente suelen formar parte de síndromes malformativos complejos. En muy raras ocasiones se pueden encontrar *dientes supernumerarios* en la nariz, o crecimiento hacia ella de dientes localizados en el maxilar.

Los huesos nasales pueden presentar malformaciones suficientemente importantes como para estenosar gravemente la vía respiratoria a este nivel. Con frecuencia esta estenosis se asocia a un paladar duro alto y estrecho. Los niños con este trastorno pueden presentar una obstrucción significativa al flujo aéreo durante las infecciones de las vías respiratorias superiores y son más susceptibles a la aparición de hipoventilación crónica o de repetición (v. cap. 31). En raros casos, las alas nasales son demasiado delgadas y su soporte resulta insuficiente, lo que provoca obstrucción inspiratoria; también se puede producir obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con extensión quística hacia la nasofaringe y aparición de dificultad respiratoria.

ATRESIA DE COANAS

Es la malformación congénita nasal más frecuente, y tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 7.000 recién nacidos vivos. Hay un tabique óseo (90%) o membranoso (10%) unilateral o bilateral entre la nariz y la faringe; la mayor parte de los casos son una combinación de atresia ósea y membranosa. Se desconoce la patogenia, aunque las teorías incluyen persistencia de las membranas bucofaríngeas o ausencia de rotura de la membrana buconasal. El defecto unilateral es más frecuente, y el cociente mujer:varón es de aproximadamente 2:1. El 50-70% de los lactantes afectados tiene otras malformaciones congénitas (síndrome CHARGE [v. más adelante], Treacher-Collins, síndrome de Kallmann, asociación VATER [malformaciones vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales], síndrome de Pfeiffer), sobre todo en los casos bilaterales.

El **síndrome CHARGE** (*c*oloboma; cardiopatía [*h*eart disease]; *a*tresia o estenosis de coanas; *r*etraso del crecimiento y del desarrollo y/o malformaciones del sistema nervioso central [SNC]; alteraciones *g*enitales y/o hipogonadismo, y malformaciones del oído [*e*ar] [oído externo, medio o interno] y/o sordera) es una de las malformaciones que se asocian con más frecuencia a atresia de coanas; aproximadamente el 10-20% de los pacientes con atresia de coanas lo tiene. La afectación del SNC (~90%) incluye reducción de la función de los pares craneales I, V, VII, VIII, IX y X, así como defectos visuales y auditivos. La mayoría (~90%) de los pacientes con síndrome CHARGE tiene mutaciones autosómicas dominantes de nueva aparición en el gen *CDH7,* que está implicado en la organización de la cromatina. Pueden detectarse inmunodeficiencias que se superponen con las del síndrome de deleción de 22q11.2.

Manifestaciones clínicas

Los recién nacidos tienen una capacidad variable de respirar por la boca, por lo que la obstrucción nasal no produce los mismos síntomas en todos los lactantes. Cuando la obstrucción es unilateral, el lactante puede estar asintomático durante un periodo prolongado, con frecuencia hasta que sufre la primera infección respiratoria, momento en el cual las secreciones nasales unilaterales o la obstrucción nasal persistente pueden sugerir el diagnóstico. Los lactantes con atresia de coanas bilateral que tienen dificultad para respirar por la boca hacen esfuerzos enérgicos para inspirar, con frecuencia aspiran los labios y presentan cianosis. Entonces el niño con dificultad respiratoria llora, lo que alivia la cianosis y le calma, y se normaliza el color de la piel, aunque este ciclo se repetirá cuando cierre la boca. Los lactantes capaces de respirar por la boca tienen dificultad respiratoria al mamar y deglutir, y presentan cianosis cuando intentan alimentarse.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la imposibilidad de introducir una sonda firme a través de ambas narinas hasta 3-4 cm dentro de la nasofaringe. La placa atrésica se puede visualizar directamente en una rinoscopia con fibra óptica. La anatomía se valora mejor con una tomografía computarizada (TC) de alta resolución (fig. 404.1).

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la colocación temprana de una vía respiratoria oral, de modo que se mantiene la boca abierta, o la intubación. Se puede emplear una vía respiratoria oral estándar (como la empleada en anestesia) o una tetina de alimentación, en la punta de la cual se pueden hacer agujeros grandes para que entre el aire. Tras establecer una vía oral, el lactante puede recibir alimentación mediante sonda hasta que pueda comer y respirar sin la vía respiratoria asistida. En los casos bilaterales está indicada la intubación o, con menor frecuencia, la traqueotomía. Si el niño no padece ningún otro trastorno médico grave se debe plantear la cirugía en el periodo neonatal; el tratamiento de elección es la reparación transnasal mediante la introducción de endoscopios de aumento pequeños e instrumentos y taladros quirúrgicos de menor calibre. Tras la reparación se suelen dejar colocadas endoprótesis durante algunas semanas para evitar el cierre o estenosis, aunque un extenso

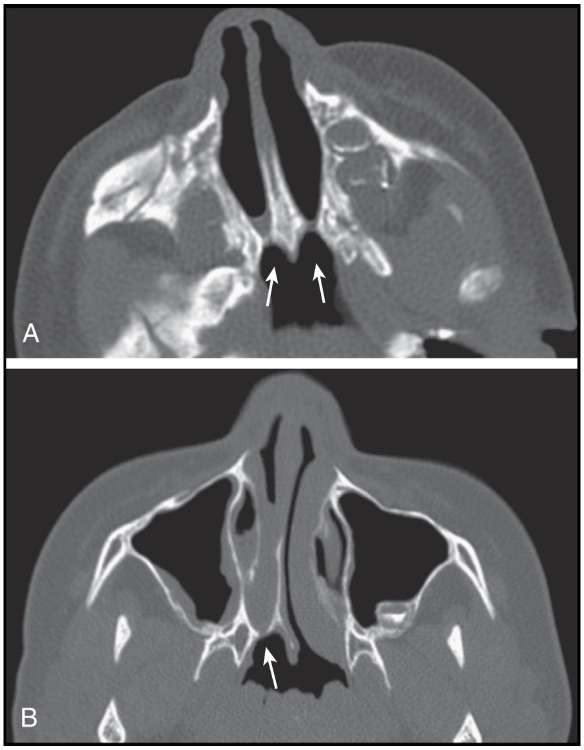

Fig. 404.1 Atresia de coanas. **A,** La TC axial de un recién nacido de 1 día de edad con dificultad respiratoria grave muestra atresia de coanas óseas bilaterales, con retención de líquido en la cavidad nasal derecha, arqueamiento medial de la pared nasal lateral y engrosamiento del vómer *(flechas)*. **B,** La TC axial de un niño de 12 años de edad con obstrucción nasal crónica y rinorrea purulenta muestra atresia ósea unilateral *(derecha)*, con líquido en la cavidad nasal *(flecha)*. *(De Coley BD (ed):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12,vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.13.)*

metaanálisis demostró que la colocación de endoprótesis no aporta ninguna ventaja. Otra opción es la reparación transpalatina, que se realiza cuando no se puede introducir un endoscopio transnasal a través de la nariz por el grosor de la atresia ósea o la estenosis. La traqueotomía se debe plantear en los casos de atresia bilateral en los que el niño tiene algún otro trastorno potencialmente mortal y cuando no sea adecuada o posible una reparación quirúrgica precoz de la atresia de coanas. La corrección quirúrgica de una atresia unilateral se puede retrasar varios años. En los casos tanto unilaterales como bilaterales son frecuentes las reestenosis que necesitan dilatación o reintervención. Se ha utilizado la mitomicina C para prevenir la aparición de tejido de granulación y la reestenosis, aunque su eficacia es cuestionable.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL TABIQUE NASAL

La **perforación del tabique** la mayor parte de las veces se adquiere tras el parto por alguna infección, como sífilis o tuberculosis, o por un traumatismo; raras veces es congénita. Las cánulas de presión positiva continua en la vía respiratoria son una causa de perforación iatrogénica. El traumatismo del parto es la causa más frecuente de desviación septal observada en el momento del nacimiento. Cuando se diagnostica de forma precoz se puede corregir mediante un realineamiento inmediato con sondas romas, aplicadores de algodón y anestesia tópica. La corrección quirúrgica formal, cuando es necesaria, se suele retrasar para evitar las alteraciones del crecimiento del macizo mediofacial.

Las **desviaciones septales leves** son frecuentes y, en general, asintomáticas; la formación anómala del tabique es infrecuente salvo que existan otras malformaciones asociadas, como paladar hendido o labio leporino.

También se ha descrito la ausencia congénita aislada de un tabique nasal membranoso.

ESTENOSIS DE LA ABERTURA PIRIFORME

Los lactantes con esta malformación ósea de la abertura nasal anterior presentan en el momento del nacimiento o poco después obstrucción nasal grave, que produce respiración ruidosa y dificultad respiratoria, que empeoran con la alimentación y mejoran con el llanto. Puede aparecer de forma aislada o asociada a otras malformaciones como holoprosencefalia, hipopituitarismo y malformaciones cardiacas y urogenitales. El diagnóstico se hace cuando en la TC de la nariz (fig. 404.2) se ve una anchura de la abertura piriforme menor de ~11 mm. Habitualmente se prueba el tratamiento médico (descongestionantes nasales, humidificación, inserción de una vía respiratoria nasofaríngea, tratamiento del reflujo) durante unas 2 semanas; si el niño sigue teniendo dificultades para alimentarse y respirar, puede ser necesaria la reparación por una vía de abordaje sublabial anterior. Se utiliza un taladro para agrandar las aberturas óseas anteriores estenóticas.

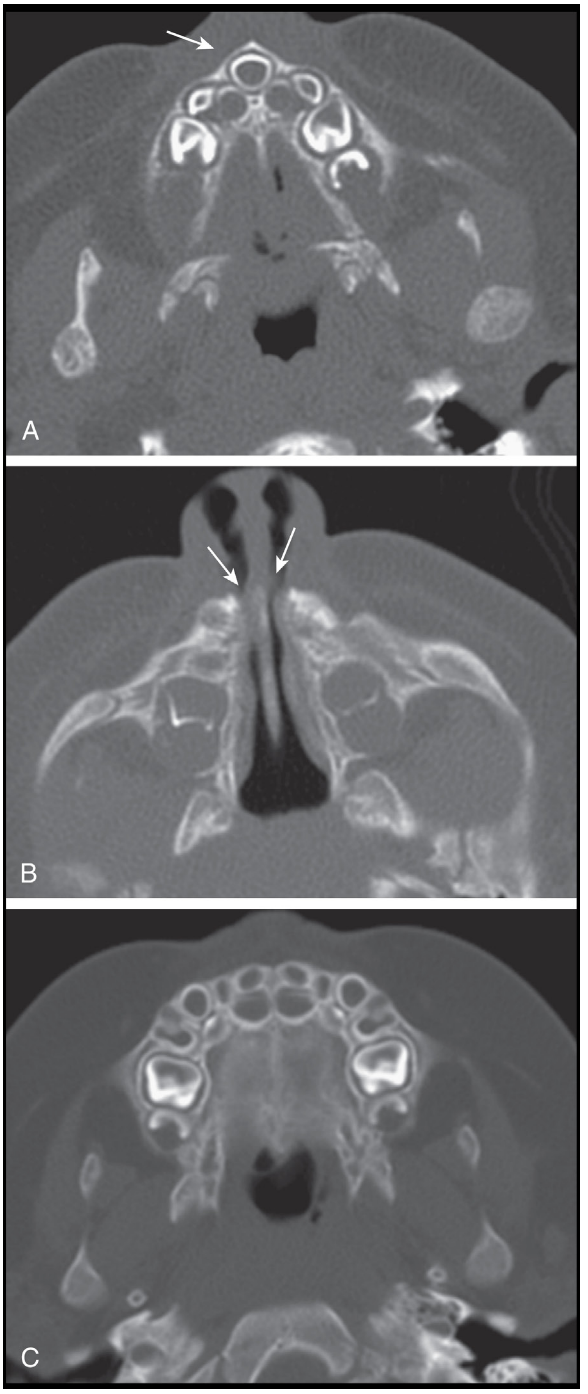

Fig. 404.2 Estenosis congénita de la abertura piriforme nasal en un lactante de 1,5 meses de edad con episodios de dificultad respiratoria durante la lactancia materna . **A,** La TC axial muestra un paladar duro triangular y un megaincisivo maxilar central solitario *(flecha)*. **B,** La TC axial muestra estrechamiento de las vías respiratorias nasales anteriores inferior *(flechas)*. **C,** Maxilar de un lactante normal para comparación. *(De Coley BD (ed):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.14.)*

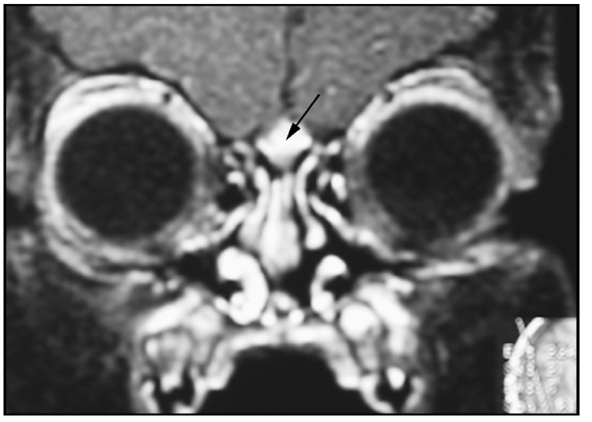

Fig. 404.3 TC frontal de un dermoide nasal con extensión intracraneal *(flecha). (De Manning SC, Bloom DC, Perkins JA, et al: Diagnostic and surgical challenges in the pediatric skull base.* Otolaryngol Clin North Am *38:773-794, 2005. Fig. 2.)*

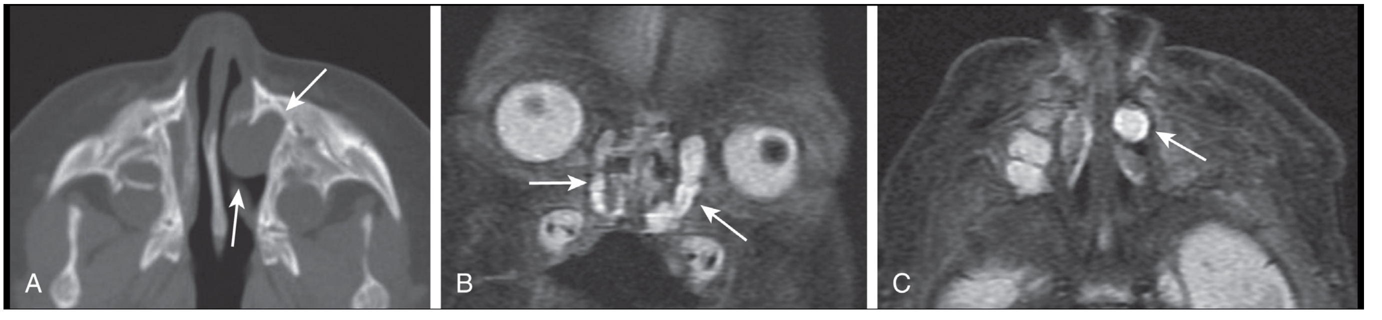

Fig. 404.4 Mucoceles congénitos del conducto nasolagrimal en un recién nacido de 1 día de edad. **A,** La TC axial muestra una masa redonda de partes blandas nasal izquierda con dilatación del conducto y el canal nasolagrimales ipsolaterales *(flechas).* **B** y **C,** Las RM frontal y axial con recuperación de la inversión con eco de espín rápido muestran dilatación quística bilateral de los sacos y los conductos nasolagrimales *(flechas). (De Coley BD (ed.):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, vol 1, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 8.15, p. 78.)*

MASAS CONGÉNITAS DE LA LÍNEA MEDIA NASAL

Los *dermoides, gliomas* y *encefaloceles* (en orden decreciente de frecuencia) aparecen dentro o fuera de la nariz, y en ocasiones presentan conexiones intracraneales o pueden extenderse hacia el interior del cráneo, con una comunicación con el espacio subaracnoideo. La teoría sobre el desarrollo embrionario de las masas nasales congénitas de la línea media nasal es la retracción defectuosa del divertículo dural. Los dermoides y epidermoides son los tipos más frecuentes de masas congénitas de la línea media nasal, y se ha descrito que representan hasta el 61% de las lesiones. Los dermoides nasales son firmes, no compresibles e indoloros, y tienen con frecuencia una fosita o una excavación en el dorso de la nariz (en ocasiones con pelo). Pueden predisponer a la aparición de infecciones intracraneales si hay una fístula o un seno intracraneal, aunque es más frecuente la infección de repetición del propio dermoide; debido al riesgo de infección grave, en los dermoides nasales siempre está indicada la extirpación quirúrgica. Los gliomas, o tejido encefálico heterotópico, son masas firmes, mientras que los encefaloceles presentan una consistencia blanda y aumentan de tamaño cuando el niño llora o realiza una maniobra de Valsalva. El diagnóstico se basa en la exploración física y las pruebas radiológicas. Con la TC se observan mejor los detalles óseos, pero la resonancia magnética (RM) es útil también debido a su mayor capacidad de determinar la extensión intracraneal (fig. 404.3). Suele ser necesaria la resección quirúrgica de estas masas, y la extensión y la vía de abordaje de la cirugía dependen del tipo y el tamaño de la masa.

Otras masas nasales son *hemangiomas, obstrucción congénita del conducto nasolagrimal* (que puede manifestarse con una masa endonasal) (fig. 404.4), pólipos nasales y algunos tumores, como el rabdomiosarcoma (v. cap. 527). Los pólipos nasales no suelen estar presentes en el momento del nacimiento, mientras que las demás lesiones aparecen ya desde el nacimiento o en los primeros días de vida (v. cap. 406).

Un desarrollo escaso de los senos paranasales y una vía respiratoria nasal estrecha se asocian a infecciones crónicas o de repetición en el síndrome de Down (v. cap. 98.2).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En los niños con trastornos nasales congénitos se realiza un tratamiento paliativo de la vía respiratoria hasta que se establece el diagnóstico. Este se realiza con una combinación de endoscopia de fibra óptica y técnicas de imagen, principalmente TC. En caso de malformaciones congénitas susceptibles de corrección con cirugía, como la atresia de coanas, la operación se realiza una vez que se considera que el niño está sano y sin problemas potencialmente mortales, como una cardiopatía congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 405
Trastornos adquiridos de la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Tumores, perforaciones septales y otras alteraciones adquiridas de la nariz y los senos paranasales se pueden manifestar con epistaxis. Un traumatismo de la parte media de la cara con fractura nasal o facial puede acompañarse también de epistaxis. El traumatismo nasal puede causar un *hematoma septal;* si se retrasa el tratamiento se puede producir necrosis del cartílago septal y la consiguiente *deformidad en silla de montar*. Otras alteraciones que pueden causar un cambio de la forma de la nariz y los huesos paranasales, con obstrucción pero con pocos síntomas de otro tipo,

son las *lesiones fibroóseas* (fibroma osificante, displasia fibrosa, fibroma cementante) y los *mucoceles de los senos paranasales*. Estas entidades pueden sospecharse en la exploración física y se confirman mediante TC y biopsia. Aunque se considera que son lesiones benignas, todas pueden producir grandes modificaciones de la anatomía de las estructuras óseas circundantes y con frecuencia requieren una intervención quirúrgica para su tratamiento.

405.1 Cuerpos extraños en la nariz

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

ETIOLOGÍA

Niños pequeños y niños con retraso del desarrollo se introducen con frecuencia cuerpos extraños (alimento, canicas, pinturas, pequeños juguetes, gomas de borrar, bolitas de papel, botones, pilas, judías, piedras, trozos de esponja y otros objetos pequeños) en la nariz; esto constituye hasta el 1% de las visitas a un servicio de urgencias pediátrico. Los cuerpos extraños pueden pasar desapercibidos durante periodos prolongados porque inicialmente producen pocos síntomas y son difíciles de ver. Los primeros síntomas son obstrucción unilateral, estornudos, molestias en general leves y raras veces dolor. Los síntomas clínicos iniciales son antecedentes de inserción de cuerpos extraños (86%), rinorrea mucopurulenta (24%), mal olor nasal (9%), epistaxis (6%), obstrucción nasal (3%) y respiración a través de la boca (2%). La irrigación causa tumefacción de la mucosa porque algunos cuerpos extraños son higroscópicos y aumentan de tamaño cuando absorben agua; los signos de obstrucción local y las molestias pueden agravarse con el tiempo. El paciente también puede presentar un olor corporal generalizado, que se denomina *bromhidrosis*.

DIAGNÓSTICO

La rinorrea y la obstrucción nasal unilaterales deben sugerir la presencia de un cuerpo extraño, que con frecuencia se puede ver en la exploración con un espéculo nasal o con un otoscopio ancho introducido en la nariz. Puede que se tengan que extraer las secreciones purulentas para poder ver realmente el cuerpo extraño; se necesita luz de cabeza directa, un aspirador y descongestionantes tópicos. El objeto se suele situar en la parte anterior, pero los intentos poco hábiles de extracción pueden empujarlo hacia una zona más profunda. Un cuerpo extraño que lleva mucho tiempo puede quedar incluido en tejido de granulación o mucosa y aparecer como una masa nasal. Una radiografía lateral de cráneo facilita el diagnóstico si el cuerpo extraño es metálico o radiopaco, o si se sospecha la presencia de un cuerpo extraño pero la exploración física con endoscopia de los senos o rinoscopia anterior es negativa.

TRATAMIENTO

Se realiza una exploración inicial de la nariz para determinar si existe un cuerpo extraño y si se debe extraer urgentemente. Después se planifica la extracción del cuerpo extraño en la consulta o en el quirófano. La extracción precoz minimiza el peligro de aspiración y de necrosis del tejido local, y esta maniobra habitualmente se puede realizar con ayuda de anestesia tópica, con pinzas o aspiración nasal. Otras técnicas no invasivas de uso habitual son simplemente soplar y la técnica del «beso de la madre».

El método del «beso de la madre» ha sido útil en situaciones agudas, en las que una persona ocluye la narina no afectada y entonces, sellando por completo la boca del niño, intenta desalojar el cuerpo extraño soplando por la boca. En un método similar se utiliza una bolsa de Ambu sobre la boca, con la narina no afectada ocluida. Otras opciones no invasivas incluyen soplar aire en una pajita en la boca de un niño y aplicar oxígeno a un flujo elevado (10-15 l/min) en la narina no afectada. Otra opción es la inserción de un extractor de Katz (fabricado específicamente para la extracción de cuerpos extraños de la nariz y el oído) por encima del objeto y distal al mismo, con inflado del catéter y retirada con tracción suave. Si se observa mucha tumefacción, hemorragia o crecimiento excesivo de tejido puede ser necesaria la anestesia general para eliminar el objeto. La infección suele desaparecer con rapidez una vez extraído el objeto, y en general no es necesario ningún tratamiento adicional. Se pueden utilizar imanes para extraer cuerpos extraños metálicos; se puede utilizar lidocaína al 2% para matar los insectos vivos antes de su extracción, y se debe evitar la irrigación cuando haya sustancias vegetales o esponjas debido al riesgo de que el cuerpo extraño se hinche. La edad (>5 años) y la presencia de un cuerpo extraño disciforme predicen la necesidad de extraer el cuerpo extraño en el quirófano.

COMPLICACIONES

Las complicaciones graves incluyen desplazamiento posterior y aspiración, traumatismo producido por propio objeto o por los intentos de extracción, infección, y estenosis de las coanas. La infección es frecuente y causa rinorrea purulenta, maloliente o sanguinolenta. La lesión hística local secundaria a la presencia de un cuerpo extraño durante mucho tiempo y la lesión por álcalis por la aspiración de una pila de botón pueden producir pérdida local de tejido y destrucción del cartílago. Posteriormente se puede formar una sinequia o una cicatriz en banda, lo cual produce obstrucción nasal. La pérdida de mucosa y cartílago septal puede causar una perforación septal o nariz en silla de montar. Las pilas de botón son especialmente peligrosas cuando se introducen en la nariz; liberan sustancias alcalinas que producen dolor y destrucción hística local en cuestión de horas. Los imanes también pueden asociarse a riesgo de perforación y necrosis del tabique.

El tétanos es una complicación poco frecuente de los cuerpos extraños nasales de larga evolución en niños no vacunados (v. cap. 238). El síndrome de shock tóxico también es infrecuente, y la mayoría de las veces se debe al taponamiento con gasas dentro de la nariz (v. cap. 208.2); se deben administrar antibióticos orales cuando se haga un taponamiento.

PREVENCIÓN

Los objetos tentadores, como los abalorios redondos y brillantes, deberían ponerse al alcance del niño solo bajo supervisión de un adulto. Las pilas de botón deberían guardarse fuera del alcance de los niños pequeños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

405.2 Epistaxis

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Aunque son infrecuentes durante la lactancia, las hemorragias nasales son frecuentes en niños entre los 3 y los 8 años de edad, y su incidencia disminuye tras la pubertad. También son más frecuentes durante los meses de invierno. El diagnóstico y el tratamiento dependerán de la localización y la causa de la epistaxis.

ANATOMÍA

El origen más frecuente del sangrado es el plexo de Kiesselbach, una región del tabique anterior en la que convergen ramas de la carótida interna (arterias etmoidales anterior y posterior) y de la carótida externa (arteria esfenopalatina y ramas terminales de la arteria maxilar interna). La fina mucosa de esta zona y su localización anterior la exponen al aire seco y a los traumatismos.

ETIOLOGÍA

La epistaxis puede ser primaria (idiopática; la mayoría de los casos) o secundaria de acuerdo con su causa, y esto tiene implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Las causas más frecuentes de epistaxis secundaria originada en la parte anterior del tabique suelen ser traumatismos causados por los propios dedos, cuerpos extraños, aire seco e inflamación, como la que se debe a infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis y rinitis alérgica (tabla 405.1). Con frecuencia hay un antecedente familiar de epistaxis infantil. En niños se utilizan a menudo inhaladores de corticoides nasales, cuyo uso crónico se puede asociar a hemorragia de la mucosa nasal. Los lactantes pequeños con reflujo gastroesofágico importante hacia la nariz raras veces presentan epistaxis secundaria a la inflamación de la mucosa. La susceptibilidad aumenta por las infecciones respiratorias y en invierno, cuando el aire seco irrita la mucosa nasal y produce fisuras y costras. Se puede producir una hemorragia grave en los niños con malformaciones vasculares congénitas, como *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (v. cap. 459.3), varicosidades, hemangiomas y, en niños con trombopenia, deficiencia de factores de la coagulación (especialmente enfermedad de von Willebrand, v. cap. 504), hipertensión, insuficiencia renal o congestión venosa. La epistaxis recurrente a pesar de la cauterización se asocia a trastornos leves de la coagulación. Puede haber antecedentes familiares de hemorragia anormal (epistaxis o de otras localizaciones); está indicado el estudio específico para detectar enfermedad de von Willebrand, porque el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial pueden ser normales, a pesar de tener un trastorno hemorrágico. Los pólipos nasales y otras masas intranasales pueden causar epistaxis. Las hemorragias nasales unilaterales, recidivantes y con frecuencia graves pueden ser el signo inicial de los **angiofibromas nasales juveniles,** que afectan a varones adolescentes.

Tabla 405.1	Posibles causas de epistaxis
Epistaxis digitorum (introducción del dedo en la nariz)	
Rinitis (alérgica o vírica)	
Sinusitis crónica	
Cuerpos extraños	
Neoplasias o pólipos intranasales	
Irritantes (p. ej., humo de tabaco)	
Desviación septal	
Perforación septal	
Traumatismo, incluyendo maltrato infantil	
Malformación vascular o telangiectasia (telangiectasia hemorrágica hereditaria)	
Hemofilia	
Enfermedad de von Willebrand	
Disfunción plaquetaria	
Trombocitopenia	
Hipertensión	
Leucemia	
Hepatopatía (p. ej., cirrosis)	
Fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides tópicos)	
Abuso de cocaína	

De Kucik CJ, Clenney T: Management of epistaxis, *Am Fam Physician* 71(2): 305-311, 2005.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La epistaxis se suele producir sin previo aviso y la sangre fluye lentamente, pero sin obstáculos, por una narina y, en ocasiones, por las dos. En los niños con lesiones nasales se puede producir una hemorragia tras un ejercicio físico. Cuando la hemorragia se produce de noche, el niño puede tragarse la sangre y solo se percibirá si el niño vomita o tiene una deposición con sangre. La epistaxis posterior puede manifestarse como una hemorragia nasal anterior, pero si la hemorragia es abundante, el vómito con sangre puede constituir el primer síntoma.

TRATAMIENTO

La mayor parte de las epistaxis se interrumpen de forma espontánea en pocos minutos. Se debe ejercer compresión sobre las narinas y conseguir que el niño permanezca lo más quieto posible, en posición erecta y con la cabeza inclinada hacia adelante para que la sangre no pase hacia la garganta. También puede ser útil aplicar compresas frías sobre la nariz. Si estas medidas no consiguen interrumpir la hemorragia se puede aplicar una solución tópica de oximetazolina o fenilefrina (al 0,25-1%). Si persiste la hemorragia puede ser necesario introducir gasas en la parte anterior de la nariz; cuando la hemorragia es posterior habrá que hacer un taponamiento tanto anterior como posterior. Una vez controlada la hemorragia, si se ha identificado el punto sangrante, su cauterización con nitrato de plata puede prevenir problemas posteriores. Como el cartílago del tabique se nutre a través del mucopericondrio que lo reviste, solo se deberá cauterizar un lado del tabique cada vez para evitar el riesgo de perforación septal. En invierno, y en ambientes secos, el uso de un humidificador, las gotas nasales de suero salino y la aplicación en el tabique de vaselina pueden ayudar a prevenir la hemorragia. Las pomadas previenen la infección, aumentan la humedad, reducen la hemorragia y se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Se han utilizado cremas con antisépticos (p. ej., mupirocina) en las epistaxis porque se ha visto que muchos pacientes con epistaxis idiopática tienen colonización bacteriana de la nariz, con la consiguiente inflamación, formación de neovasos e irritación, todo lo cual probablemente cause una epistaxis. Sin embargo, los estudios que muestran la eficacia de los antisépticos en la epistaxis son equívocos. Se debe plantear la realización de técnicas de ligadura quirúrgica o embolización en los pacientes con epistaxis grave a pesar de las medidas médicas conservadoras. En los niños con epistaxis graves o recurrentes se pueden necesitar transfusiones, y está indicada la valoración por parte de un otorrinolaringólogo, igual que en el caso de hemorragias bilaterales o que no se originan en el plexo de Kiesselbach. En los niños con epistaxis recurrente, la electrocauterización bipolar puede ofrecer mejores resultados a corto plazo que la cauterización química con nitrato de plata, aunque los resultados fueron equívocos después de 2 años. El abordaje de la epistaxis secundaria supone la identificación de la causa y la aplicación de un tratamiento nasal adecuado y un tratamiento médico sistémico correcto. En los casos de epistaxis graves de repetición puede ser necesaria una valoración hematológica (para descartar coagulopatía o anemia) y también una endoscopia nasal y pruebas radiológicas para llegar a un diagnóstico definitivo. En los pacientes con un trastorno hematológico de base se deben reponer los factores de la coagulación deficitarios (v. cap. 503). La epistaxis unilateral profusa asociada a una masa nasal en un adolescente varón próximo a la pubertad puede ser indicativa de un **angiofibroma nasofaríngeo juvenil.** Este infrecuente tumor se ha descrito también en un niño de 2 años y en personas de 30-40 años, aunque la máxima incidencia se produce en varones adolescentes y preadolescentes. La TC con contraste y la RM forman parte de la valoración inicial, aunque en ocasiones también se necesitarán una arteriografía, embolización o cirugía extensa.

Asimismo, puede ser necesaria la cirugía en las hemorragias originadas en la arteria maxilar interna y en otros vasos que sangran hacia la cavidad nasal posterior.

PREVENCIÓN

Evitar la costumbre de introducir el dedo en la nariz y prestar atención a una humidificación adecuada del dormitorio durante los meses secos del invierno contribuye a evitar muchas epistaxis. Una atención precoz a las infecciones y alergias nasales es beneficiosa para la higiene nasal. El abandono precoz de los inhaladores de corticoides nasales previene la epistaxis en curso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 406

Pólipos nasales

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

ETIOLOGÍA

Los pólipos nasales son tumores pedunculados benignos formados por mucosa nasal edematosa y, en general, con fenómenos inflamatorios crónicos. Se originan habitualmente en el seno etmoidal y se localizan en el meato medio. En ocasiones aparecen dentro del antro maxilar y pueden llegar hasta la nasofaringe (pólipo antrocoanal).

Se estima que entre el 1 y el 4% de la población presentará pólipos nasales en algún momento; la incidencia de pólipos nasales aumenta con la edad. Los pólipos antrocoanales representan solo el 4-6% de todos los pólipos nasales en la población general, aunque suponen aproximadamente un tercio de los pólipos en la población infantil. Los pólipos grandes o múltiples pueden provocar obstrucción completa de la nariz. Los pólipos que se originan en el seno etmoidal suelen ser pequeños y múltiples, mientras que los pólipos antrocoanales suelen ser únicos y de gran tamaño.

La fibrosis quística (FQ; v. cap. 432) es la causa más frecuente de pólipos nasales en la infancia y hasta el 50% de los pacientes con FQ tienen poliposis nasal obstructiva, que es infrecuente en niños sin FQ. Por lo tanto, se debe sospechar FQ en cualquier niño menor de 12 años con pólipos nasales, aunque no presente los síntomas respiratorios o digestivos típicos. La poliposis nasal se asocia también a sinusitis crónica (v. cap. 408) y rinitis alérgica. En estudios poblacionales extensos se ha visto un elevado riesgo familiar de tener rinosinusitis crónica con poliposis. Además, en un elevado número de estudios se ha visto que las concentraciones bajas de vitamina D se correlacionan con rinosinusitis crónica polipoidea, probablemente en relación con la función que desempeña la vitamina D como inmunomodulador en el epitelio respiratorio. En la *tríada de Samter*, los pólipos nasales se asocian a sensibilidad al ácido acetilsalicílico y asma; esta enfermedad es infrecuente en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se produce una importante obstrucción nasal, que causa de forma secundaria habla hiponasal y respiración oral. También se puede producir una importante rinorrea mucoide o mucopurulenta unilateral. La exploración de las vías respiratorias nasales muestra masas brillantes grisáceas, similares a uvas, comprimidas entre los cornetes y el tabique nasal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar una exploración externa de la nariz y una rinoscopia. Los pólipos etmoidales se distinguen con facilidad del tejido vascularizado del cornete, que es rojo o rosado; los pólipos antrocoanales pueden tener un aspecto más carnoso (fig. 406.1). Los pólipos antrocoanales pueden prolapsarse hacia la nasofaringe; la nasofaringoscopia flexible puede facilitar este diagnóstico. La presencia prolongada de pólipos etmoidales en niños puede ensanchar el puente de la nariz y erosionar las estructuras óseas adyacentes. Los tumores de la nariz producen más destrucción local y distorsión de la anatomía. La TC de la porción mediofacial es fundamental para realizar el diagnóstico y planificar el tratamiento quirúrgico (fig. 406.2).

TRATAMIENTO

Los descongestionantes locales y sistémicos no suelen resultar eficaces para reducir el tamaño de los pólipos, aunque pueden aliviar los síntomas secundarios al edema de la mucosa. Los inhaladores intranasales de corticoides, y en ocasiones los esteroides sistémicos, pueden reducir algo el tamaño de los pólipos y aliviar los síntomas, y han sido útiles en niños con FQ y en adultos con pólipos nasales. El tratamiento tópico con esteroides nasales, como fluticasona, mometasona y budesónida, mejora los síntomas nasales, aunque se encontró que no tenía ningún efecto en los pacientes con FQ. La doxiciclina (100 mg al día) tiene un efecto significativo sobre el tamaño de los pólipos nasales, los síntomas nasales y los marcadores mucosos y sistémicos de inflamación. Los pólipos se deben resecar quirúrgicamente cuando obstruyan por completo la nariz, la deformen o causen una rinorrea incontrolable. Si no se puede eliminar el mecanismo patogénico de base (como FQ), los pólipos pueden reaparecer al cabo de poco tiempo. La cirugía sinusal endoscópica funcional consigue una resección más completa de los pólipos y sirve para tratar las enfermedades nasales asociadas; en algunos casos se reduce así la necesidad de practicar operaciones frecuentes. También se deben administrar inhaladores nasales de corticoides de forma preventiva cuando se haya producido la cicatrización después de la cirugía.

Los pólipos antrocoanales no responden a las medidas médicas y se deben extraer con cirugía, habitualmente mediante cirugía endoscópica del seno, o de forma alternativa con una intervención de Caldwell mínimamente invasiva. Como estos pólipos no se asocian a ninguna otra enfermedad de base, el riesgo de reaparición es mucho menor que en otros tipos de pólipos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

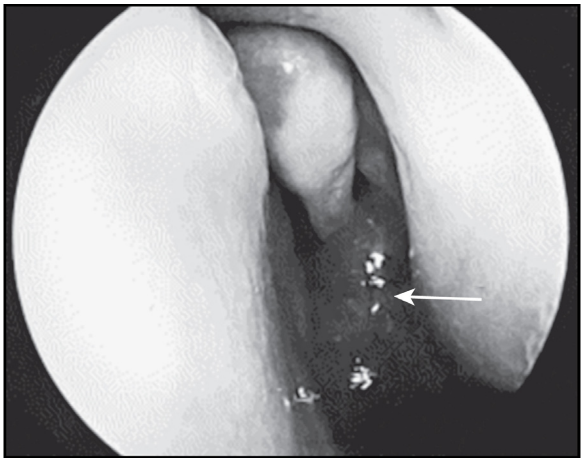

Fig. 406.1 Imagen endoscópica de un pólipo antrocoanal *(flecha). (De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A, et al: Surgical approaches to antrochoanal polyps in children*, Int J Pediatr Otorhinolaryngol *46:197-205, 1998.)*

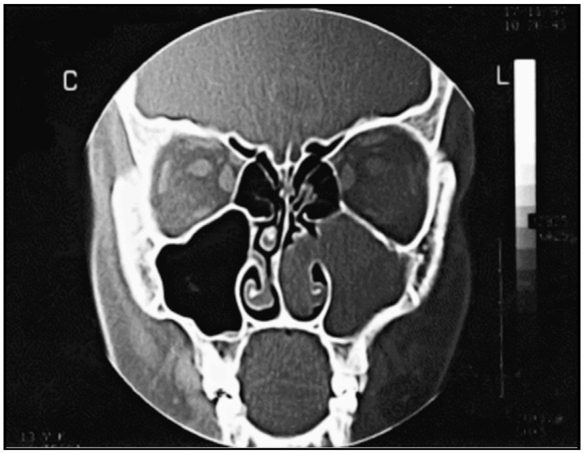

Fig. 406.2 Imagen de TC típica de un pólipo antrocoanal aislado en el lado izquierdo. *(De Basak S, Karaman CZ, Akdilli A, et al: Surgical approaches to antrochoanal polyps in children*, Int J Pediatr Otorhinolaryngol *46:197-205, 1998.)*

Capítulo 407

Resfriado común

Santiago M.C. Lopez y John V. Williams

El resfriado común es una infección vírica aguda del tracto respiratorio superior que cursa con rinorrea y obstrucción nasal como síntomas principales. No se producen síntomas ni signos sistémicos como cefalea, mialgias y fiebre, o son leves. El resfriado común con frecuencia se denomina *rinitis infecciosa,* pero como también puede producir afectación autolimitada de la mucosa de los senos sería más correcto hablar de *rinosinusitis*.

ETIOLOGÍA

Los patógenos que con mayor frecuencia son responsables del resfriado común son más de 200 tipos de rinovirus humanos (RVH; v. cap. 290), aunque este síndrome se puede deber a muchas familias de virus distintas (tabla 407.1). Los RVH se asocian a más del 50% de los resfriados en adultos y niños. En niños pequeños, otras causas víricas del resfriado común incluyen virus respiratorio sincitial (VRS; v. cap. 287), metaneumovirus (MNV) humano (v. cap. 288), virus paragripales (VPG; v. cap. 286) y adenovirus (v. cap. 289). Los síntomas del resfriado común también pueden estar producidos por virus gripales, enterovirus distintos al virus de la poliomielitis, y coronavirus humanos. Muchos virus que producen rinitis también están asociados con otros síntomas y signos como tos, sibilancias y fiebre.

EPIDEMIOLOGÍA

Los resfriados se producen en cualquier momento del año, pero la incidencia es mayor desde principios del otoño hasta finales de la primavera, lo que refleja la prevalencia estacional de los patógenos víricos asociados a los síntomas del resfriado. En el hemisferio septentrional, la máxima incidencia de la infección por RVH se produce a principios del otoño (agosto-octubre) y a finales de la primavera (abril-mayo). La incidencia estacional de los VPG habitualmente alcanza su máximo a finales del otoño y finales de la primavera, y es máxima entre diciembre y abril para el VRS y los virus gripales, los MNV humanos y los coronavirus. Los adenovirus se detectan con una prevalencia baja durante toda la estación fría, y los enterovirus también se pueden detectar durante los meses de verano o a lo largo de todo el año.

Los niños pequeños presentan un promedio de 6-8 resfriados cada año, pero el 10-15% tiene al menos 12 infecciones al año. La incidencia de esta enfermedad disminuye al aumentar la edad, de modo que los adultos solo sufren 2-3 resfriados por año. La incidencia de la infección depende principalmente de la exposición al virus. Los niños que acuden a guarderías fuera de su hogar durante el primer año de vida tienen un 50% más resfriados que los niños atendidos solo en su casa. La diferencia de la incidencia de esta enfermedad entre ambos grupos de niños disminuye al aumentar el tiempo que han estado en la guardería, aunque la incidencia de los resfriados sigue siendo mayor en los niños del grupo de guardería durante los 3 primeros años de vida. Cuando empiezan la escuela primaria, los niños que han asis-

Tabla 407.1 Patógenos asociados al resfriado común

ASOCIACIÓN	PATÓGENO	FRECUENCIA RELATIVA*	OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS FRECUENTES
Microorganismos asociados principalmente al resfriado común	Rinovirus humanos Coronavirus	Frecuente Frecuente	Sibilancias/bronquiolitis
Microorganismos asociados principalmente a otros síndromes clínicos que también producen síntomas de resfriado común	Virus respiratorio sincitial Metaneumovirus humano Virus gripales Virus paragripales Adenovirus Enterovirus Virus de Coxsackie A Otros enterovirus distintos al virus de la poliomielitis	Ocasional Ocasional Frecuente Infrecuente Infrecuente Infrecuente	Bronquiolitis en niños de <2 años Neumonía y bronquiolitis Gripe, neumonía, laringotraqueítis Laringotraqueítis, bronquiolitis Fiebre faringoconjuntival (conjuntivitis palpebral, secreción ocular acuosa, eritema faríngeo) Herpangina (fiebre y pápulas ulceradas en la orofaringe posterior) Meningitis aséptica

*Frecuencia relativa de los resfriados producidos por el microorganismo.

tido a guarderías tienen resfriados con menos frecuencia que aquellos que no han acudido. La deficiencia de lectina de unión a manosa con deterioro de la inmunidad innata se puede asociar a aumento de la incidencia de resfriados en niños.

PATOGENIA

Los virus responsables del resfriado común se diseminan por tres mecanismos: contacto directo con las manos (autoinoculación de la propia mucosa nasal o de las conjuntivas después de tocar a una persona o un objeto contaminado), inhalación de aerosoles de partículas pequeñas transportadas por el aire y debidas a la tos, o depósito de aerosoles de partículas grandes que se expulsan durante un estornudo y aterrizan sobre la mucosa nasal o conjuntival. Aunque los distintos patógenos del resfriado común podrían diseminarse por cualquiera de estos mecanismos, parece que algunas vías de transmisión son más eficientes que otras para un virus determinado. Los estudios sobre RVH y VRS indican que el contacto directo es un método eficiente de transmisión, aunque también se pueden transmitir por aerosoles de partículas grandes. Por el contrario, parece que el método más eficaz de transmisión de los virus gripales y los coronavirus son los aerosoles de partículas pequeñas.

Los virus respiratorios han desarrollado distintos mecanismos para evitar las defensas del anfitrión. Las infecciones por RVH y adenovirus hacen que se desarrolle una inmunidad protectora específica de serotipo. Se pueden producir infecciones repetidas por estos patógenos porque existe un gran número de serotipos distintos de cada virus. Los virus gripales modifican los antígenos que presentan en su superficie debido a deriva genética, comportándose igual que si existieran múltiples serotipos del virus. No está bien definida la interacción entre los coronavirus (v. cap. 291) y la inmunidad del anfitrión, aunque parece que existen múltiples cepas diferentes de coronavirus capaces de inducir al menos inmunidad protectora a corto plazo. Hay cuatro tipos de VPG, dos subgrupos antigénicos de VRS y cuatro genotipos de MNV. Además de la diversidad antigénica, muchos de estos virus pueden reinfectar las vías respiratorias superiores porque la inmunoglobulina A (IgA) mucosa inducida por la infección previa tiene una duración corta, y el breve periodo de incubación de estos virus permite el establecimiento de una nueva infección antes de que se produzcan las respuestas inmunitarias de memoria. Aunque la respuesta adaptativa del anfitrión frente a estos virus no evita completamente la reinfección, la gravedad de la enfermedad se ve moderada por la inmunidad preexistente.

La infección vírica del epitelio nasal se puede asociar a destrucción del revestimiento epitelial, como sucede con los virus gripales y los adenovirus, pero a veces no se producen lesiones histológicas aparentes, como sucede con los RVH, los coronavirus y el VRS. Con independencia de las lesiones histológicas, la infección del epitelio nasal se asocia a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por liberación de distintas citocinas inflamatorias e infiltración de la mucosa por células inflamatorias. Parece que esta respuesta inflamatoria aguda es responsable, en parte o en gran medida, de muchos de los síntomas del resfriado común. La eliminación de la mayoría de los virus respiratorios alcanza su máximo 3-5 días después de la inoculación, lo que a menudo coincide con el inicio de los síntomas; pueden persistir niveles bajos de eliminación de virus durante hasta 2 semanas en una persona en recuperación por lo demás sana. La inflamación puede obstruir los orificios sinusales o la trompa de Eustaquio y predisponer a la sinusitis bacteriana o a la otitis media, respectivamente.

El sistema inmunitario del anfitrión es responsable de la mayoría de los síntomas del resfriado, y no la lesión directa del tracto respiratorio. Las células infectadas liberan citocinas, como interleucina-8, que atraen leucocitos polimorfonucleares a la mucosa y al epitelio nasales. Los RVH también aumentan la permeabilidad vascular en la submucosa nasal, por la liberación de albúmina y bradicinina, lo que puede contribuir a los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del resfriado común varían dependiendo de la edad y del virus. En los lactantes puede predominar la fiebre y la secreción nasal. La fiebre es infrecuente en niños mayores y adultos. Los síntomas del resfriado común suelen empezar 1-3 días después de la infección vírica. El primer síntoma que se percibe es con frecuencia dolor o «picor» de garganta, al que siguen pronto rinorrea y obstrucción nasal. El dolor de garganta habitualmente se resuelve con rapidez, de forma que el segundo y el tercer día de la enfermedad predominan los síntomas nasales. Se produce tos en aproximadamente dos tercios de los resfriados en niños, por lo general tras la aparición de síntomas nasales. La tos puede persistir otras 1-2 semanas tras la resolución de los demás síntomas. Los virus gripales, el VRS, los MNV y los adenovirus tienen más probabilidad que los coronavirus y los RVH de producir fiebre y síntomas constitucionales. Otros síntomas de un resfriado pueden incluir cefalea, ronquera, irritabilidad, dificultad para dormir y disminución del apetito. No suele haber vómitos y diarrea. Este resfriado común dura aproximadamente una semana, aunque el 10% puede durar dos.

Los signos físicos del resfriado común se limitan a las vías respiratorias superiores. La rinorrea suele resultar evidente en la exploración. Durante el transcurso de la enfermedad es frecuente que cambie el color o la consistencia de las secreciones, sin que ello indique sinusitis ni sobreinfección bacteriana, aunque puede indicar acumulación de leucocitos polimorfonucleares. La exploración de la cavidad nasal puede poner de manifiesto tumefacción y aspecto eritematoso de los cornetes, aunque este hallazgo es inespecífico y su valor diagnóstico es escaso. Durante el transcurso de un resfriado es frecuente que haya una presión anómala en el oído medio. En la exploración también se puede detectar linfadenopatía cervical anterior e inyección conjuntival.

DIAGNÓSTICO

La función más importante del médico que atiende a un paciente con resfriado es excluir otros trastornos que puedan ser más graves o que se puedan tratar. El diagnóstico diferencial del resfriado común incluye trastornos no infecciosos y otras infecciones de las vías respiratorias superiores (tabla 407.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio habituales no son útiles para el diagnóstico ni el tratamiento del resfriado común. La presencia de eosinófilos en un frotis de la secreción nasal (tinción de Hansel) puede ser útil si se sospecha rinitis alérgica (v. cap. 168). El predominio de leucocitos polimorfonucleares en la secreción nasal es característico de los resfriados no complicados y no indica sobreinfección bacteriana. En un resfriado no complicado son frecuentes

Tabla 407.2 Enfermedades que pueden simular un resfriado común

ENFERMEDAD	DATOS DIFERENCIADORES
Rinitis alérgica	Prurito importante y estornudos, eosinófilos nasales. La tinción de Hansel puede facilitar el diagnóstico
Rinitis vasomotora	Puede estar desencadenada por irritantes, cambios de tiempo, alimentos especiados, etc.
Rinitis medicamentosa	Antecedente de uso de descongestionantes nasales
Cuerpo extraño	Secreción maloliente unilateral Secreciones nasales hemorrágicas
Sinusitis	Presencia de fiebre, cefalea o dolor facial, o edema periorbitario o persistencia de rinorrea o tos durante más de 10-14 días
Estreptococosis	Secreción nasal mucopurulenta que produce escoriación de las narinas, sin tos
Tos ferina	Inicio de tos paroxística persistente o intensa
Sífilis congénita	Rinorrea persistente que se inicia en los primeros 3 meses de vida

las alteraciones radiográficas autolimitadas de los senos paranasales; los estudios de imagen no están indicados en la mayoría de los niños con rinitis simple.

Los patógenos víricos responsables del resfriado común se pueden detectar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cultivo, detección de antígenos o métodos serológicos. Estos estudios no suelen estar indicados en los pacientes con resfriado porque el diagnóstico etiológico específico solo resulta útil cuando se plantea un tratamiento con antivíricos, como en el caso de los virus gripales. Los cultivos, la PCR y la detección de antígenos bacterianos solo resultan útiles cuando se sospecha una infección por estreptococos del grupo A (v. cap. 210) o *Bordetella pertussis* (v. cap. 224). El aislamiento de otros patógenos bacterianos en muestras de la nasofaringe no es indicativo de infección nasal bacteriana y no es un factor predictivo específico del responsable etiológico en la sinusitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento del resfriado común es principalmente de soporte y preventivo, según las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics y las directrices del United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence.

Tratamiento antivírico

No se dispone de un tratamiento antivírico específico para las infecciones por RVH. La ribavirina, que está aprobada para el tratamiento de la infección grave por VRS, no sirve para el tratamiento del resfriado común. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir tienen un efecto escaso sobre la duración de los síntomas asociados a la infección por el virus gripal en niños. El oseltamivir también reduce la frecuencia de otitis media secundaria a la infección por el virus gripal. La dificultad para distinguir la infección por el virus gripal de la producida por otros patógenos responsables del resfriado común, y la necesidad de iniciar rápidamente el tratamiento para que sea eficaz (en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas), son limitaciones prácticas a la utilización de estas sustancias en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores. *Los tratamientos antibacterianos carecen de utilidad en el resfriado común y se deben evitar para minimizar los posibles efectos adversos y la aparición de resistencia a antibióticos.*

Tratamiento de soporte y sintomático

Los profesionales a menudo recomiendan intervenciones de soporte. El mantenimiento de una hidratación oral adecuada puede ayudar a prevenir la deshidratación y fluidificar las secreciones y calmar la mucosa respiratoria. El remedio casero habitual de ingerir líquidos templados puede calmar la mucosa, aumentar el flujo mucoso nasal y soltar las secreciones respiratorias. La solución salina nasal tópica puede eliminar transitoriamente las secreciones, y la irrigación nasal con solución salina puede reducir los síntomas. No se ha estudiado bien el aire frío humidificado, aunque puede soltar las secreciones nasales; sin embargo, se deben limpiar los humidificadores y vaporizadores de vapor frío después de cada uso. La Organización Mundial de la Salud desaconseja el uso de tratamiento con vapor caliente y frío para el tratamiento del resfriado.

Hay controversia sobre el uso de tratamientos orales **de venta sin receta** (que a menudo contienen antihistamínicos, antitusivos y descongestionantes) para los síntomas del resfriado en niños. Aunque algunos fármacos son útiles en adultos, ningún estudio ha demostrado su eficacia en los niños, y pueden producirse efectos adversos graves. Los más pequeños no pueden ayudar a evaluar la gravedad de los síntomas, por lo que los estudios realizados en niños se han basado en general en las observaciones de los padres u otros adultos, un método que probablemente no sea sensible para detectar los efectos del tratamiento. Debido a la ausencia de datos directos de eficacia y de la posibilidad de efectos adversos indeseables, es recomendable que no se utilicen productos para la tos y el resfriado de venta sin receta en lactantes y niños menores de 6 años. La decisión de utilizar o no estos tratamientos en niños mayores se debe valorar sopesando la probabilidad de mejoría clínica con los posibles efectos adversos de estos medicamentos. Los síntomas más graves o molestos del resfriado cambian durante el transcurso de la enfermedad. Es razonable que los tratamientos sintomáticos, si se utilizan, se dirijan a controlar los síntomas molestos específicos, y se debe estar seguro de que el cuidador comprende el efecto deseado y de que puede determinar la dosis adecuada del fármaco.

El zinc, administrado en pastillas orales en pacientes previamente sanos, reduce la duración de los síntomas de un resfriado común, aunque no su intensidad, si se inicia en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas. El zinc inhibe la función de la proteasa 3C del RVH, una enzima esencial para la replicación del RVH, aunque no se ha demostrado ningún efecto antivírico de esta sustancia en vivo. El efecto del zinc sobre los síntomas ha sido inconstante, y en algunos estudios se describen efectos muy importantes en adultos, mientras que en otros no se han visto mejorías. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen disminución del gusto, mal sabor de boca y náuseas.

Fiebre

Los resfriados no complicados habitualmente no producen fiebre, por lo que en general no está indicado el tratamiento antipirético. Los AINE pueden reducir las molestias que generan la cefalea y las mialgias relacionadas con el catarro.

Obstrucción nasal

Se pueden utilizar fármacos adrenérgicos tópicos u orales como descongestionantes nasales en niños mayores y adultos. Se comercializan adrenérgicos tópicos eficaces, como xilometazolina, oximetazolina y fenilefrina, en forma tanto de gotas como de inhalador nasal. Existen también preparados de menor potencia para uso en niños pequeños, aunque no se recomienda el empleo de estas sustancias en niños menores de 6 años. La absorción sistémica de las imidazolinas (oximetazolina y xilometazolina) se ha asociado en muy pocos casos a bradicardia, hipotensión y coma. Se debe evitar el uso prolongado de adrenérgicos tópicos para que no se produzca la aparición de **rinitis medicamentosa,** un efecto de rebote aparente que causa sensación de obstrucción nasal al interrumpir la administración del fármaco. Los adrenérgicos orales son menos eficaces que los tópicos y se asocian ocasionalmente a efectos sistémicos, como estimulación del sistema nervioso central, hipertensión y palpitaciones. La seudoefedrina puede ser más eficaz que la fenilefrina por vía oral para tratar la congestión nasal. Los vapores aromáticos (como el mentol) en fricción externa pueden mejorar la percepción de permeabilidad nasal, aunque no afectan a la espirometría.

Las gotas nasales de suero salino (lavado, irrigación) pueden mejorar los síntomas nasales y se pueden utilizar en todos los grupos de edad.

Rinorrea

Los antihistamínicos de primera generación pueden reducir la rinorrea en un 25-30%. Parece que su efecto sobre este síntoma se debe a su acción anticolinérgica, más que a su efecto antihistamínico, por lo que los antihistamínicos de segunda generación o «no sedantes» carecen de efecto sobre los síntomas del resfriado común. Los principales efectos adversos asociados al uso de antihistamínicos son la sedación y la hiperactividad paradójica. La sobredosis puede asociarse a depresión respiratoria y alucinaciones. La rinorrea también se puede tratar con bromuro de ipratropio, un anticolinérgico

tópico. Este fármaco produce un efecto comparable a los antihistamínicos y no se asocia a sedación, aunque produce irritación nasal y epistaxis como complicaciones más frecuentes.

Dolor de garganta

El dolor de garganta del resfriado común no suele ser intenso, pero en ocasiones está indicado el tratamiento con analgésicos suaves, sobre todo si también hay mialgias o cefalea. La administración de paracetamol en las infecciones por RVH se asocia a supresión de las respuestas de anticuerpos neutralizantes, aunque esta observación parece carecer de importancia clínica. No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los niños que tienen una infección respiratoria por el riesgo de síndrome de Reye en aquellos con gripe (v. cap. 388). Los **antiinflamatorios no esteroideos** tienen cierta eficacia en el alivio de la molestia causada por un resfriado, aunque no hay datos claros de su efecto sobre los síntomas respiratorios.

Tos

En general no es necesario suprimir la tos en pacientes con catarro. Parece que la tos se produce en algunos casos por irritación de las vías respiratorias superiores secundaria al goteo posnasal. En estos casos la tos es más importante cuando los síntomas nasales son más intensos, y puede ser útil el tratamiento con un antihistamínico de primera generación. Las pastillas para la tos y los caramelos pueden tener una eficacia transitoria, y es poco probable que sean perjudiciales en niños en los que no plantean riesgo de aspiración (mayores de 6 años). La **miel** (5-10 ml en niños de ≥1 año de edad) tiene un ligero efecto en el alivio de la tos nocturna, y es poco probable que sea perjudicial en niños mayores de 1 año. Se debe evitar la miel en niños menores de 1 año debido al riesgo de botulismo (v. cap. 237).

En algunos pacientes la tos se puede deber a una **enfermedad reactiva de la vía respiratoria inducida por el virus** y puede persistir días o semanas tras la resolución de la enfermedad aguda; se puede tratar con broncodilatadores o con otros tratamientos. La codeína y el bromhidrato de dextrometorfano no tienen efecto sobre la tos de los resfriados, y pueden producir efectos tóxicos. Los expectorantes, como la guaifenesina, no son antitusivos eficaces. La combinación de aceites de alcanfor, mentol y eucalipto puede aliviar la tos nocturna, aunque hay pocos estudios sobre su eficacia.

Tratamientos ineficaces

La vitamina C, la guaifenesina y la inhalación de aire humidificado y caliente no son más eficaces que el placebo para el tratamiento de los síntomas del resfriado.

La equinácea es un tratamiento herbal popular para el resfriado común. Aunque los extractos de equinácea tienen efectos biológicos, no es eficaz como tratamiento del resfriado común. La falta de estandarización de los distintos productos comerciales que contienen esta sustancia supone un gran obstáculo para la valoración racional de su posible utilidad.

No hay datos de que el resfriado común y la rinitis purulenta aguda persistente de menos de 10 días de duración se beneficien de los antibióticos. De hecho, hay datos de que los antibióticos producen efectos adversos significativos cuando se administran en la rinitis purulenta aguda.

COMPLICACIONES

La complicación más frecuente del resfriado común es la **otitis media aguda** (**OMA;** v. cap. 658), que puede venir indicada por la nueva aparición de fiebre y dolor de oído después de los primeros días de síntomas del resfriado. Se describe OMA en el 5-30% de los niños con un resfriado, siendo su incidencia mayor en los que acuden a una guardería. El tratamiento sintomático de los síntomas del catarro común no afecta a la aparición posterior de la OMA.

La **sinusitis** es otra complicación del resfriado común (v. cap. 408). La inflamación autolimitada de los senos forma parte de la fisiopatología del resfriado común, pero el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias altas de origen vírico en adultos y el 5-13% en niños se complican con una sinusitis bacteriana aguda. Puede resultar difícil distinguir los síntomas del propio catarro de los de la sinusitis bacteriana. Se debe plantear este último diagnóstico cuando la rinorrea o la tos diurna persistan sin mejorar durante al menos 10-14 días, si los síntomas agudos empeoran a lo largo del tiempo o si aparecen signos agudos de afectación más grave de los senos, como fiebre y dolor o tumefacción facial. No se ha demostrado que el tratamiento sintomático del resfriado modifique la frecuencia de aparición de sinusitis bacteriana. La neumonía bacteriana es una complicación infrecuente del resfriado común.

La agudización del **asma** es una complicación potencialmente grave, del resfriado común. Los virus del resfriado son responsables de la mayoría de las exacerbaciones del asma en niños, y no hay datos de que su tratamiento prevenga esta complicación; sin embargo, se están realizando estudios en pacientes con asma previa para determinar la eficacia del tratamiento preventivo o agudo al inicio de los síntomas de una infección del tracto respiratorio superior.

Aunque no es una complicación, otra consecuencia importante del resfriado común es la administración inadecuada de antibióticos para esta enfermedad, lo que contribuye al problema de las crecientes resistencias a antibióticos de las bacterias patógenas respiratorias, además de los efectos adversos de los antibióticos.

PREVENCIÓN

En general no existe quimioprofilaxis ni inmunoprofilaxis para el resfriado común. La vacunación y la quimioprofilaxis de la gripe con frecuencia permiten prevenir el resfriado causado por este patógeno, pero la gripe es responsable de un porcentaje tan solo pequeño de los casos. Se recomienda el palivizumab para prevenir la infección respiratoria inferior por VRS en lactantes de alto riesgo, aunque no previene las infecciones respiratorias superiores por este virus. La vitamina C, el ajo y la equinácea no previenen el resfriado común. La profilaxis con vitamina C puede reducir la duración de los síntomas del resfriado. La deficiencia de vitamina D se asocia a mayor riesgo de infección vírica del tracto respiratorio en algunos estudios, aunque la profilaxis con vitamina D no reduce la incidencia ni la gravedad del resfriado común en adultos; no hay estudios en niños. El sulfato de zinc tomado durante un mínimo de 5 meses puede reducir la incidencia de aparición de resfriados. Sin embargo, debido a la duración de uso y a los efectos adversos de mal sabor de boca y náuseas, no es una modalidad preventiva recomendada en niños.

La transmisión del RVH por el contacto entre las manos, seguida por la autoinoculación, se puede prevenir con lavado de manos frecuente y evitando tocarse la boca, la nariz y los ojos. En algunos estudios se ha visto que el uso de geles antisépticos con alcohol y tratamientos virucidas para las manos se asoció a una menor transmisión. En una situación experimental los desinfectantes virucidas y los pañuelos de papel impregnados con virucidas también redujeron la transmisión de los virus del resfriado; en condiciones naturales ninguna de esas intervenciones previene el resfriado común.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 408
Sinusitis

Diane E. Pappas y J. Owen Hendley[1]

La sinusitis es una enfermedad frecuente durante la infancia y la adolescencia. Existen dos tipos habituales de sinusitis aguda: vírica y bacteriana, que se asocian a una morbilidad aguda y crónica significativa y a posibles complicaciones graves. La sinusitis micótica es infrecuente en pacientes inmunocompetentes, aunque también puede aparecer. El resfriado común produce una *rinosinusitis* vírica autolimitada (v. cap. 407). Aproximadamente el 0,5-2% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en los niños y adolescentes se complican por una sinusitis bacteriana aguda sintomática. Algunos niños con trastornos predisponentes de base tienen una sinusopatía crónica que no parece infecciosa. Los métodos para el diagnóstico adecuado y el tratamiento óptimo de la sinusitis siguen siendo controvertidos.

Habitualmente los senos etmoidales y maxilares ya están presentes en el momento del nacimiento, aunque solo los primeros se encuentran neumatizados. Los senos maxilares no se neumatizan hasta los 4 años de edad. Los senos esfenoidales existen ya a los 5 años, mientras que los frontales se empiezan a desarrollar a los 7-8 años y su desarrollo no se completa hasta la adolescencia. Los orificios de drenaje de los senos son estrechos (1-3 mm) y

[1]Fallecido.

drenan hacia el complejo ostiomeatal del meato medio. Los senos paranasales son estériles en condiciones normales y se mantienen así gracias al sistema de depuración mucociliar.

ETIOLOGÍA

Entre los patógenos bacterianos que producen **sinusitis bacterianas agudas** en niños y adolescentes destacan *Streptococcus pneumoniae* (~30%; v. cap. 209), *Haemophilus influenzae* no tipificable (~30%; v. cap. 221) y *Moraxella catarrhalis* (~10%; v. cap. 223). Aproximadamente el 50% de los aislados de *H. influenzae* y el 100% de los de *M. catarrhalis* producen β-lactamasas, y alrededor del 25% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina. *Staphylococcus aureus,* otros estreptococos y los anaerobios son causas poco frecuentes de sinusitis bacteriana aguda en niños. Aunque *S. aureus* (v. cap. 208.1) es un patógeno poco habitual en la sinusitis aguda en niños, la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un problema importante. En niños con sinusopatía *crónica* se aíslan con frecuencia *H. influenzae,* estreptococos α y β-hemolíticos, *M. catarrhalis, S. pneumoniae* y estafilococos coagulasa-negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

La sinusitis bacteriana aguda puede producirse a cualquier edad. Entre los trastornos predisponentes se encuentran las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores (asociadas a la asistencia a guarderías o a que el niño tenga hermanos en edad escolar), la rinitis alérgica y la exposición al humo del tabaco. Los niños con inmunodeficiencias, especialmente de la producción de anticuerpos (inmunoglobulina [Ig]G, subclases de IgG e IgA; v. cap. 150), fibrosis quística (v. cap. 432), disfunción ciliar (v. cap. 433), trastornos de la función fagocítica, reflujo gastroesofágico, malformaciones anatómicas (paladar hendido), pólipos nasales, abuso de cocaína y cuerpos extraños nasales (incluidas las sondas nasogástricas) pueden presentar una sinusopatía crónica o recurrente. La inmunodepresión debida a trasplante de médula ósea o a neoplasias con neutropenia y linfopenia importantes predispone a padecer sinusitis micótica grave *(Aspergillus, Mucor),* con frecuencia con extensión intracraneal. Los pacientes con intubación nasotraqueal o sondas nasogástricas pueden tener obstrucción de los orificios sinusales y presentar sinusitis por los microorganismos multirresistentes existentes en la unidad de cuidados intensivos.

La sinusitis aguda se define por una duración de <30 días, la subaguda por una duración de 1-3 meses, y la crónica por una duración mayor de 3 meses.

PATOGENIA

La sinusitis bacteriana aguda suele producirse tras una infección respiratoria superior de causa vírica. Inicialmente, el paciente presenta una rinosinusitis vírica; la evaluación de los senos paranasales mediante resonancia magnética (RM) muestra anomalías (engrosamiento, edema, inflamación de la mucosa) de estos en el 68% de los niños sanos en la evolución normal de un resfriado común. Se ha comprobado que al sonarse la nariz se genera suficiente presión como para empujar las secreciones nasales hacia los senos. Las bacterias de la nasofaringe que entran en los senos se suelen eliminar con rapidez, pero la inflamación y el edema que se producen en la rinosinusitis vírica pueden bloquear el drenaje de los senos y alterar la depuración mucociliar de las bacterias. Las condiciones de crecimiento son favorables y se producen títulos elevados de bacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños y adolescentes con sinusitis pueden consultar con síntomas inespecíficos como congestión nasal, rinorrea purulenta (unilateral o bilateral), fiebre y tos. Otros síntomas menos frecuentes son mal aliento (halitosis), disminución del sentido del olfato (hiposmia) y edema periorbitario (tabla 408.1). Los niños no suelen referir cefalea ni dolor facial. Otros síntomas adicionales son molestias en los dientes del maxilar y dolor o presión que se agudiza al inclinarse hacia delante. La exploración física puede poner de manifiesto eritema con tumefacción de la mucosa nasal y rinorrea purulenta. En adolescentes y adultos se puede detectar dolor a la presión en los senos. La transiluminación muestra un seno opaco que transmite poco la luz.

Puede ser difícil diferenciar la sinusitis bacteriana de un resfriado, aunque se han identificado determinados patrones indicativos de sinusitis, como *persistencia* de congestión nasal, rinorrea (de cualquier tipo) y tos diurna durante ≥10 días sin mejoría; síntomas intensos con temperatura ≥39 °C y secreción nasal purulenta durante 3 días o más, y *empeoramiento de los síntomas,* ya sea por recurrencia de los síntomas tras una mejoría inicial o por aparición de nuevos síntomas como fiebre, secreción nasal y tos diurna (enfermedad bifásica; fig. 408.1).

Tabla 408.1 Criterios convencionales para el diagnóstico de sinusitis sobre la base de la presencia de al menos 2 síntomas mayores o 1 síntoma mayor y ≥2 menores

SÍNTOMAS MAYORES	SÍNTOMAS MENORES
• Secreción nasal anterior purulenta • Secreción nasal posterior purulenta o coloreada • Congestión u obstrucción nasal • Congestión o repleción facial • Dolor o presión facial • Hiposmia o anosmia • Fiebre (solo en la sinusitis aguda)	• Cefalea • Dolor, presión o repleción en el oído • Halitosis • Dolor dental • Tos • Fiebre (en la sinusitis subaguda o crónica) • Astenia

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *CID* 54:e72–e112, 2012, Table 2, p. e78.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la sinusitis bacteriana *aguda* se basa en la anamnesis. La persistencia de síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores, con tos y rinorrea, durante más de 10 días sin mejoría, o la aparición de síntomas respiratorios graves, con fiebre de al menos 39 °C y rinorrea purulenta durante 3-4 días consecutivos, indican que se ha producido una sinusitis bacteriana aguda como complicación. Se aíslan bacterias en los aspirados del seno maxilar del 70% de los niños a los que se estudia con estos síntomas graves o persistentes. Los niños con sinusitis *crónica* tienen antecedentes de síntomas respiratorios persistentes, como tos, rinorrea o congestión nasal, que duran más de 90 días.

El *cultivo del aspirado de los senos* es el único método exacto para diagnosticar este cuadro, pero no es útil para la práctica habitual en pacientes inmunocompetentes. Puede ser una técnica necesaria en pacientes inmunodeprimidos con sospecha de sinusitis micótica. En adultos la *endoscopia rígida nasal* es un método menos invasivo para obtener material del seno para cultivo, pero detecta un número excesivo de cultivos positivos en comparación con los aspirados. Los hallazgos radiológicos (radiografía simple de los senos, tomografía computarizada [TC]) comprenden opacificación, engrosamiento de la mucosa y presencia de niveles hidroaéreos, pero no tienen valor diagnóstico total, y no se recomiendan estas exploraciones en niños por lo demás sanos. Estos hallazgos sirven para confirmar la presencia de inflamación sinusal, pero no permiten distinguir si su origen es bacteriano, vírico o alérgico.

Dada la inespecificidad del cuadro clínico, el diagnóstico diferencial debe incluir infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgicas y no alérgicas y cuerpos extraños nasales. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se caracterizan por rinorrea clara y generalmente no purulenta, tos y fiebre al comienzo, pero los síntomas no duran en general más de 10-14 días, aunque algunos niños (10%) tienen síntomas que persisten incluso más de 14 días. En un reciente estudio en el que se obtuvieron muestras nasales, estaban presentes nuevos virus en el 29% de los episodios de sinusitis en niños, lo que sugiere que la causa de los síntomas persistentes en muchos casos son infecciones secuenciales de las vías respiratorias superiores. La rinitis alérgica puede ser estacional, y el estudio de las secreciones nasales pone de manifiesto una eosinofilia significativa.

TRATAMIENTO

No está claro si el tratamiento antimicrobiano es útil en la sinusitis aguda bacteriana diagnosticada clínicamente. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo se comparó la administración durante 14 días de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o un placebo a niños con diagnóstico clínico de sinusitis, y se vio que los antimicrobianos no influían sobre la resolución de los síntomas, su duración o los días de baja escolar. En un estudio similar en adultos se observó mejoría de los síntomas el día 7 de tratamiento, pero no el día 10. Las principales directrices recomiendan el tratamiento antimicrobiano de la sinusitis bacteriana aguda grave desde el inicio o con empeoramiento a lo largo de la evolución para facilitar la resolución de los síntomas y evitar las complicaciones supurativas, aunque el 50-60% de los niños con este cuadro se puede recuperar sin antimicrobianos.

El tratamiento inicial con amoxicilina (45 mg/kg/día dividido en dos dosis iguales) es adecuado en la mayoría de los niños con sinusitis aguda

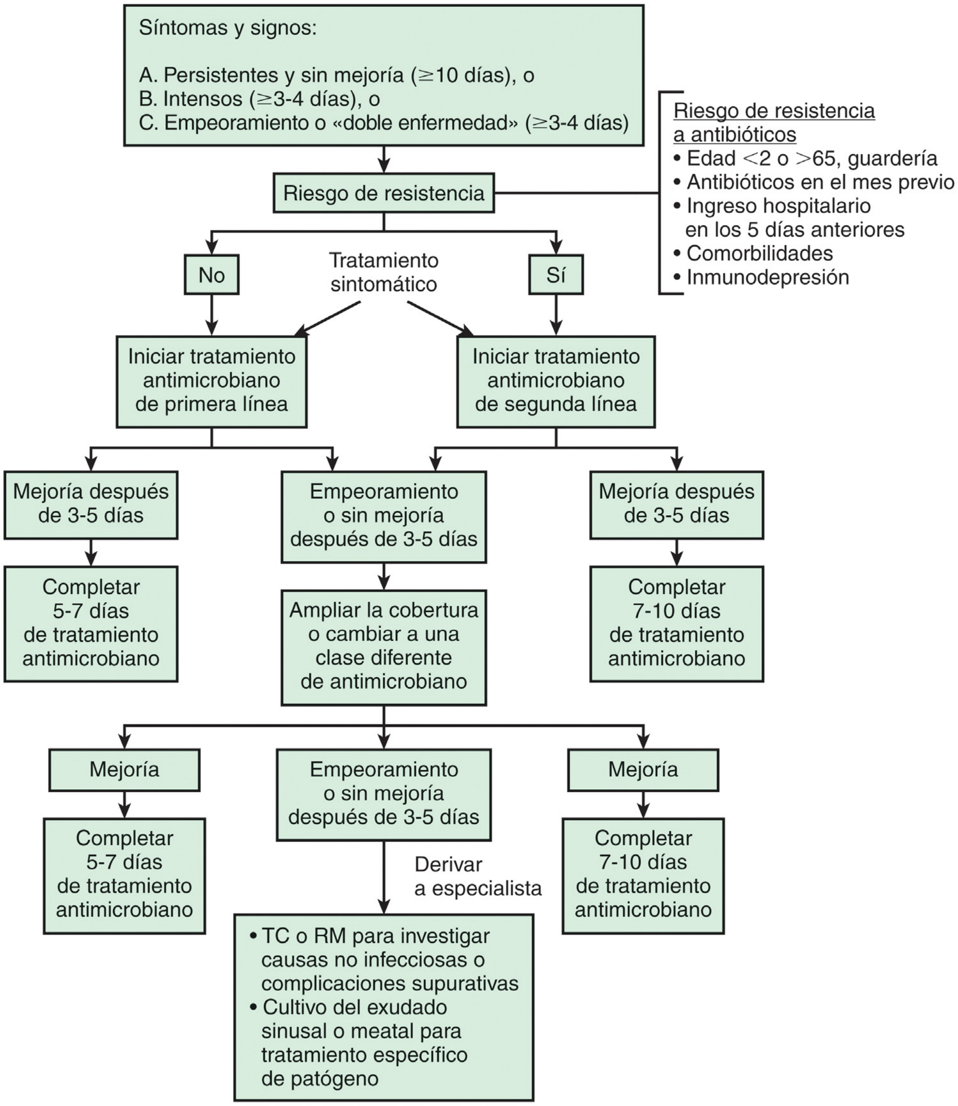

Fig. 408.1 Algoritmo para el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda. *(De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults.* Clin Infect Dis *54(8):e72-e112, 2012, Fig. 1.)*

bacteriana no complicada leve o moderada (tabla 408.2). Como tratamientos alternativos en niños alérgicos se puede emplear cefdinir, cefuroxima axetilo, cefpodoxima o cefixima. En niños mayores el levofloxacino es un antibiótico alternativo. *Ya no están indicados la azitromicina ni la trimetoprima-sulfametoxazol debido a la elevada prevalencia de resistencia a los antibióticos.* En niños con factores de riesgo que puedan justificar la infección por bacterias resistentes a los antibióticos (tratamiento antibiótico en los 1-3 meses anteriores, asistencia a guarderías o menores de 2 años) y en los que no responden al tratamiento inicial con amoxicilina durante 72 horas, o con sinusitis grave, se debe realizar un tratamiento con dosis elevadas de amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día de amoxicilina). Se puede administrar ceftriaxona (50 mg/kg, i.v. o i.m.) en niños que vomitan o que tienen riesgo de mal cumplimiento terapéutico; posteriormente se debe dar un ciclo de antibióticos orales. La ausencia de respuesta a estos tratamientos justifica la derivación a un otorrinolaringólogo para una valoración adicional porque puede ser necesaria la aspiración del seno maxilar para cultivo y realización de pruebas de sensibilidad (tabla 408.3). Todavía está por determinar la duración adecuada del tratamiento de la sinusitis; una opción razonable es individualizar el tratamiento, aunque en general se recomienda mantenerlo durante un mínimo de 10 días o hasta 7 días después de que desaparezcan los síntomas (v. fig. 408.1).

La sinusitis frontal puede evolucionar con rapidez hasta producir complicaciones intracraneales graves, por lo que se debe empezar un tratamiento con ceftriaxona parenteral hasta conseguir una mejoría clínica notable (figs. 408.2 y 408.3). Después se completa el tratamiento con antibioterapia oral.

El uso de descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos y corticoesteroides intranasales no se ha estudiado de forma adecuada en los niños, y no se recomienda como tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda no complicada. De igual modo, los lavados nasales o las inhalaciones nasales de suero salino pueden fluidificar las secreciones y ejercer un ligero efecto vasoconstrictor, aunque no se ha valorado su efecto de forma sistemática en los niños.

COMPLICACIONES

La estrecha proximidad de los senos paranasales al encéfalo y los ojos condiciona que en los pacientes con una sinusitis bacteriana aguda se puedan producir graves **complicaciones orbitarias y/o intracraneales** que progresen con rapidez. Las complicaciones orbitarias, entre las que destaca la *celulitis periorbitaria* y, con mayor frecuencia, *orbitaria* (v. cap. 634), con frecuencia son secundarias a una etmoiditis bacteriana aguda. La infección se puede extender directamente a través de la lámina papirácea, el delgado hueso que forma la pared lateral del seno etmoidal. La celulitis periorbitaria produce eritema y tumefacción de los tejidos que rodean al globo ocular, mientras que la celulitis orbitaria afecta a las estructuras intraorbitarias y causa proptosis, quemosis, disminución de la agudeza visual, diplopía, trastornos

Tabla 408.2 Regímenes antimicrobianos en la rinosinusitis bacteriana aguda en niños

INDICACIÓN	PRIMERA LÍNEA (DOSIS DIARIA)	SEGUNDA LÍNEA (DOSIS DIARIA)
Tratamiento empírico inicial	Amoxicilina-clavulanato (45 [mg/kg]/día v.o. 2/d)	• Amoxicilina-clavulanato (90 [mg/kg]/día v.o. 2/d)
ALERGIA A β-LACTÁMICOS		
Hipersensibilidad tipo I		• Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día v.o. cada 12-24 h)
Hipersensibilidad no tipo I		• Clindamicina* (30-40 [mg/kg]/día v.o. 3/d) más cefixima (8 [mg/kg]/día v.o. 2/d) o cefpodoxima (10 [mg/kg]/día v.o. 2/d)
Riesgo de resistencia a antibióticos o fracaso del tratamiento inicial		• Amoxicilina-clavulanato (90 [mg/kg]/día v.o. 2/d) • Clindamicina* (30-40 [mg/kg]/día v.o. 3/d) más cefixima (8 [mg/kg]/día v.o. 2/d) o cefpodoxima (10 [mg/kg]/día v.o. 2/d) • Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día v.o. cada 12-24 h)
Infección grave que requiere ingreso hospitalario		• Ampicilina/sulbactam (200-400 [mg/kg]/día i.v. cada 6 h) • Ceftriaxona (50 [mg/kg]/día i.v. cada 12 h) • Cefotaxima (100-200 [mg/kg]/día i.v. cada 6 h) • Levofloxacino (10-20 [mg/kg]/día i.v. cada 12-24 h)

*Se encuentra resistencia a la clindamicina (~31%) frecuentemente en aislados de *Streptococcus pneumoniae* del serotipo 19A en diferentes regiones de Estados Unidos.

2/d, 2 veces al día; i.v., por vía intravenosa; v.o., por vía oral; 3/d, 3 veces al día.

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *CID* 54:e72–e112, 2012, Table 9, p. e94.

Tabla 408.3 Indicaciones de la derivación a un especialista

- Infección grave (fiebre alta persistente con temperatura >39 °C; edema orbitario; cefalea intensa, trastorno visual, alteración del estado mental, signos meníngeos)
- Infección recalcitrante con ausencia de respuesta a ciclos prolongados de tratamiento antimicrobiano
- Paciente inmunodeprimido
- Múltiples problemas médicos que podrían poner en peligro la respuesta al tratamiento (p. ej., insuficiencia hepática o renal, hipersensibilidad a antimicrobianos, trasplante de órgano)
- Patógenos poco habituales o resistentes
- Sinusitis micótica o enfermedad granulomatosa
- Infección nosocomial
- Defectos anatómicos que causan obstrucción y requieren una intervención quirúrgica
- Múltiples episodios recurrentes de rinosinusitis bacteriana aguda (3-4 episodios por año), que sugieren sinusitis crónica
- Rinosinusitis crónica (con o sin pólipos o asma) con exacerbaciones recurrentes de rinosinusitis bacteriana aguda
- Evaluación de inmunoterapia por rinitis alérgica

De Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *CID* 54:e72–e112, 2012, Table 14, p. e106.

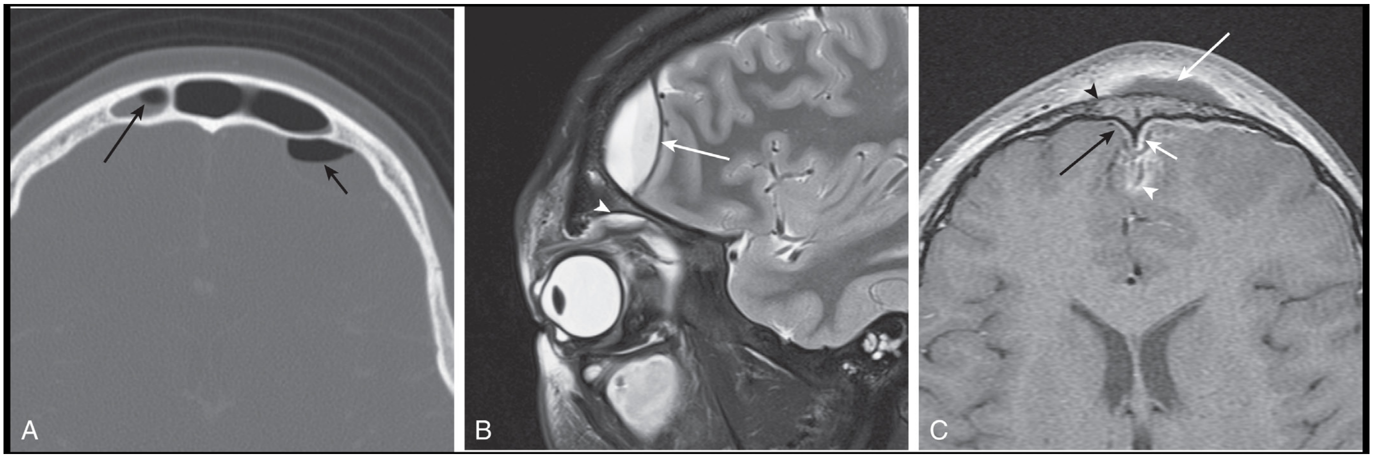

Fig. 408.2 Sinusitis aguda complicada. A, Sinusitis frontal y absceso epidural. La tomografía computarizada axial muestra un nivel hidroaéreo en el seno frontal *(flecha larga)*. También hay un nivel hidroaéreo intracraneal asociado a un absceso epidural *(flecha corta)*. **B,** Sinusitis frontal, absceso epidural y absceso orbitario. La resonancia magnética (RM) sagital potenciada en T2 con supresión de la grasa (SG) muestra un absceso epidural biconvexo *(flecha)* que contiene un nivel de sedimento. También hay un pequeño absceso subperióstico extraconal superior *(cabeza de flecha)*. Hay tumefacción de las partes blandas periorbitarias, y se observan secreciones en el antro maxilar. **C,** Tumor blando de Pott, osteomielitis frontal y empiema subdural. La RM axial potenciada en T1, con SG y realzada con gadolinio muestra tumefacción del cuero cabelludo ventral a un absceso subperióstico frontal elíptico con intensidad de señal baja y realce periférico *(flecha blanca larga)*. Hay realce del hueso frontal subyacente, compatible con osteomielitis *(cabeza de flecha negra)*. También hay realce de la duramadre *(flecha negra)* y un pequeño empiema subdural interhemisférico frontal izquierdo *(flecha blanca corta)* con realce sutil de las leptomeninges y la corteza frontales adyacentes causado por meningitis y cerebritis *(cabeza de flecha blanca)*. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology, the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 10.40.)*

Fig. 408.3 TC axial con contraste de una niña de 11 años con obnubilación, con un absceso adyacente al lóbulo frontal secundario a sinusitis frontal. La TC muestra una cavidad de forma elíptica llena de líquido y con refuerzo periférico adyacente al lóbulo frontal, con desviación contralateral de la línea media. *(De Parikh SR, Brown SM: Image-guided frontal sinus surgery in children,* Operative Tech Otolaryngol Head Neck Surg *15:37-41, 2004.)*

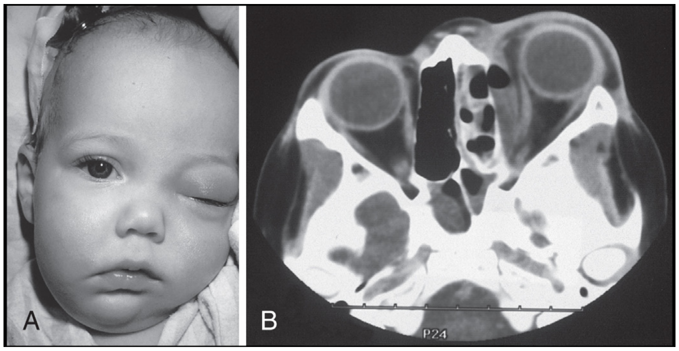

Fig. 408.4 Complicaciones orbitarias de la sinusitis aguda. A, Lactante de 11 meses de edad con tumefacción del ojo izquierdo y reducción del movimiento ocular. **B,** En la TC axial se ve opacificación de los senos y una masa inflamatoria con un nivel hidroaéreo que desplaza lateralmente el recto medial. *(De Cooper, ML, Slovis T: The sinuses. En Slovis T, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 43-7, p. 573.)*

de los movimientos oculares y dolor ocular (fig. 408.4). La valoración debe incluir TC de las órbitas y los senos y consulta con el otorrinolaringólogo y el oftalmólogo. Debe iniciarse un tratamiento con antibióticos intravenosos. La celulitis orbitaria puede obligar a realizar un drenaje quirúrgico de los senos etmoidales o la órbita.

Las **complicaciones intracraneales** pueden ser absceso epidural, meningitis, trombosis del seno cavernoso, empiema subdural y absceso cerebral (v. cap. 622). En los niños con alteración del estado mental, rigidez de nuca, cefalea intensa, signos neurológicos focales o signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos) se debe realizar con urgencia una TC de encéfalo, órbitas y senos para descartar complicaciones intracraneales de una sinusitis bacteriana aguda. Los niños negros y los varones tienen más riesgo, aunque no hay datos de que haya un aumento del riesgo por el nivel socioeconómico. Se debe empezar de forma inmediata un tratamiento con antibióticos de amplio espectro intravenosos (en general cefotaxima o ceftriaxona combinada con vancomicina) hasta que se conozcan los resultados del cultivo y de las pruebas de sensibilidad. En el 50% de los casos el absceso es una infección polimicrobiana. Los abscesos pueden drenarse quirúrgicamente. Otras complicaciones son osteomielitis del hueso frontal **(tumor blando de Pott),** que se caracteriza por tumefacción y edema en la frente (fig. 408.2), y **mucocele,** que es una lesión inflamatoria crónica localizada con frecuencia en los senos frontales y que puede crecer y desplazar el ojo, con la consiguiente diplopía. En general se debe recurrir al drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La prevención se realiza con lavado de manos frecuente y evitando el contacto con las personas resfriadas. Como la sinusitis bacteriana aguda puede aparecer como complicación de una gripe, la prevención de la gripe con la correspondiente vacuna anual previene algunos casos de sinusitis. La inmunización y la quimioprofilaxis contra el virus gripal con oseltamivir o zanamivir pueden ser útiles para prevenir los resfriados causados por este patógeno y las complicaciones asociadas; sin embargo, la gripe solo es responsable de un pequeño porcentaje de los resfriados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **409**

Faringitis aguda

Robert R. Tanz

Faringitis se refiere a la inflamación de la faringe, y puede producir eritema, edema, exudados o un enantema (úlceras, vesículas). La inflamación faríngea se puede relacionar con la exposición a factores ambientales, como humo de tabaco, contaminación ambiental y alérgenos; contacto con sustancias cáusticas y alimentos y líquidos calientes, y microorganismos infecciosos. La faringe y la boca pueden estar alteradas en varias enfermedades inflamatorias, como síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPEAFA), enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome de Stevens-Johnson y lupus eritematoso sistémico (LES). Las causas no infecciosas habitualmente son evidentes a partir de la anamnesis y la exploración física, aunque puede ser más difícil distinguir entre las numerosas causas infecciosas de faringitis aguda.

Las infecciones agudas del aparato respiratorio superior generan un número elevado de visitas a los pediatras, y en muchas aparece dolor de garganta como síntoma o dato de faringitis en la exploración física. La tarea clínica habitual es distinguir causas importantes, potencialmente graves y tratables de faringitis aguda de otras causas autolimitadas que no precisan un tratamiento específico ni seguimiento. En concreto, la identificación de los pacientes que tienen **estreptococos del grupo A** (EGA; *Streptococcus pyogenes;* v. cap. 210) y el tratamiento con antibióticos constituyen lo esencial del paradigma terapéutico.

CAUSAS INFECCIOSAS

Virus

En Norteamérica y en la mayoría de los países industrializados, el EGA es la causa bacteriana más importante de faringitis aguda, aunque los virus predominan como causa infecciosa aguda de faringitis. Las infecciones víricas del tracto respiratorio superior habitualmente se diseminan mediante contacto con las secreciones bucales o respiratorias y se producen la mayoría de las veces en otoño, invierno y primavera, es decir, la estación respiratoria. Los virus importantes que producen faringitis incluyen virus gripales y paragripales, adenovirus, coronavirus, enterovirus, rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple (VHS) y metaneumovirus humanos (MNVH) (tabla 409.1). En la mayoría de los casos, excepto en la mononucleosis,

la faringitis vírica es leve. Aparecen gradualmente síntomas inespecíficos comunes como rinorrea y tos, antes de que sean llamativos. Sin embargo, los hallazgos específicos son en ocasiones útiles para identificar el virus responsable (tabla 409.2).

Se observa **gingivoestomatitis y vesículas ulceradas** en toda la faringe anterior y en los labios y la piel peribucal en la infección bucal primaria por el VHS. Es frecuente que haya fiebre elevada y dificultad para tomar líquidos por vía oral. Esta infección puede durar 14 días.

Las lesiones **papulovesiculares** y las **úlceras** en la orofaringe posterior, el dolor de garganta intenso y la fiebre son característicos de la **herpangina,** causada por diversos enterovirus. En el **exantema vírico de manos, pies y boca** hay vesículas o úlceras en toda la orofaringe, y vesículas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y en ocasiones en el tronco y las extremidades; el virus de Coxsackie A16 es el microorganismo más frecuente, aunque el enterovirus 71 y el virus de Coxsackie A6 también pueden producir este síndrome. Las infecciones enterovíricas tienen su máxima frecuencia en verano.

Diversos adenovirus producen faringitis. Cuando se produce simultáneamente **conjuntivitis,** el síndrome se denomina *fiebre faringoconjuntival.* La faringitis tiende a resolverse en 7 días, aunque la conjuntivitis puede persistir hasta 14 días. La fiebre faringoconjuntival puede ser epidémica o esporádica; los brotes se han asociado a la exposición en piscinas.

Un eritema faríngeo difuso e intenso con manchas de Koplik, el enantema patognomónico, precede al característico exantema del sarampión. La esplenomegalia, la linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia pueden indicar una mononucleosis infecciosa por el VEB en un adolescente con amigdalitis exudativa. La infección primaria por el VIH se puede manifestar como **síndrome retrovírico agudo** con faringitis no exudativa, fiebre, artralgias, mialgias y adenopatías.

Tabla 409.1 Microorganismos que producen faringitis

VIRUS	BACTERIAS
Adenovirus	*Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A)
Coronavirus	*Arcanobacterium haemolyticum*
Citomegalovirus	*Fusobacterium necrophorum*
Virus de Epstein-Barr	*Corynebacterium diphtheriae*
Enterovirus	*Neisseria gonorrhoeae*
Virus del herpes simple (1 y 2)	Estreptococos del grupo C
Virus de la inmunodeficiencia humana	Estreptococos del grupo G
Metaneumovirus humanos	*Francisella tularensis*
Virus gripales (A y B)	*Yersinia pestis*
Virus del sarampión	*Chlamydophila pneumoniae*
Virus paragripales	*Chlamydia trachomatis*
Virus respiratorio sincitial	*Mycoplasma pneumoniae*
Rinovirus	Infección mixta por anaerobios (angina de Vincent)

Tabla 409.2 Características epidemiológicas y clínicas que sugieren una faringitis por estreptococos del grupo A y una faringitis vírica

CARACTERÍSTICA, POR POSIBLE AGENTE ETIOLÓGICO
Por estreptococos del grupo A
• Inicio súbito de faringitis
• Edad 5-15 años
• Fiebre
• Cefalea
• Náuseas, vómitos, dolor abdominal
• Inflamación faringoamigdalina
• Exudados faringoamigdalinos parcheados
• Petequias en el paladar
• Adenitis cervical anterior (ganglios dolorosos a la palpación)
• Presentación en invierno y principios de primavera
• Antecedente de exposición a faringitis estreptocócica
• Exantema escarlatiniforme
Vírica
• Conjuntivitis
• Coriza
• Tos
• Diarrea
• Ronquera
• Estomatitis con úlceras bien definidas
• Exantema vírico

De Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 55(10):e86–e102, 2012, Table 4, p. e91.

Bacterias distintas a los estreptococos del grupo A

Además del EGA, las bacterias que producen faringitis incluyen estreptococos de los grupos C y G, *Arcanobacterium haemolyticum, Francisella tularensis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila* (previamente *Chlamydia*) *pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Fusobacterium necrophorum* y *Corynebacterium diphtheriae. Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* se pueden cultivar en el exudado faríngeo de niños con faringitis, aunque no se ha determinado su importancia como causa de faringitis.

La faringitis por estreptococos de los grupos C y G y por *A. haemolyticum* se ha diagnosticado la mayoría de las veces en adolescentes y adultos. Es similar a la faringitis por estreptococos β-hemolíticos del grupo A (EGA). Puede haber un exantema escarlatiniforme en las infecciones por *A. haemolyticum*.

Se ha señalado que *F. necrophorum* es una causa bastante frecuente de faringitis en adolescentes mayores y adultos (15-30 años de edad). La prevalencia en diversos estudios ha variado del 10 al 48% de los pacientes con faringitis no causada por EGA, aunque no se han realizado estudios de vigilancia extensos. Se detectó *F. necrophorum* mediante PCR en el 20,5 de los pacientes con faringitis en un estudio realizado en una consulta de salud universitaria y en el 9,4% de una muestra de conveniencia de personas asintomáticas; en algunos pacientes se detectó más de una especie bacteriana mediante PCR. Los pacientes que tenían faringitis por *F. necrophorum* presentaban síntomas y signos similares a los de la faringitis por EGA: aproximadamente un tercio tenían fiebre, un tercio tenían exudados amigdalinos, dos tercios tenían adenopatías cervicales anteriores, y la mayoría no tenía tos. Es difícil cultivar este microorganismo en muestras faríngeas, y generalmente no se dispone de estudio diagnóstico mediante PCR. La faringitis por *F. necrophorum* se asocia a aparición de **síndrome de Lemierre** (v. cap. 410), tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Aproximadamente el 80% de los casos de síndrome de Lemierre están producidos por esta bacteria. Los pacientes consultan inicialmente con fiebre, dolor de garganta, faringitis exudativa y absceso periamigdalino. Los síntomas pueden persistir, aparece dolor y tumefacción en el cuello y el paciente tiene aspecto tóxico. Puede producirse shock séptico junto con complicaciones metastásicas por embolias sépticas que pueden afectar a pulmones, huesos y articulaciones, sistema nervioso central, órganos abdominales y partes blandas. La tasa de letalidad es del 4-9%.

Las infecciones faríngeas gonocócicas habitualmente son asintomáticas, aunque pueden producir faringitis ulcerada o exudativa aguda con fiebre y linfadenitis cervical. Se debe evaluar a los niños pequeños con enfermedad gonocócica confirmada para detectar abuso sexual.

La difteria es muy infrecuente en la mayoría de los países desarrollados gracias a una vacunación extensa con toxoide diftérico. Sin embargo, sigue siendo endémica en muchas áreas del mundo, como los países del antiguo bloque soviético, África, Asia, Oriente Próximo y Latinoamérica. Se debe sospechar en pacientes con viajes recientes a estas zonas y en pacientes no vacunados. Los principales hallazgos físicos son cuello de toro (tumefacción extrema del cuello) y una seudomembrana faríngea de color gris que puede producir obstrucción respiratoria.

La ingestión de agua, leche o carne poco cocinada y contaminada por *F. tularensis* puede producir tularemia orofaríngea. Puede haber dolor de garganta intenso, amigdalitis, adenitis cervical, úlceras bucales y una seudomembrana (como en la difteria). *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* producen faringitis, aunque otras infecciones respiratorias superiores e inferiores son más importantes y se reconocen con más facilidad. La aparición de tos intensa o persistente secundaria a una faringitis puede indicar una infección por uno de estos microorganismos.

Estreptococos del grupo A

La faringitis estreptocócica es relativamente infrecuente antes de los 2-3 años de edad, es bastante frecuente en niños de 5-15 años, y su frecuencia dis-

minuye en la adolescencia tardía y la edad adulta. La enfermedad se produce durante todo el año, aunque es más prevalente en invierno y primavera. Se disemina rápidamente entre hermanos y compañeros de colegio. El EGA produce el 15-30% de las faringitis en niños en edad escolar.

La colonización de la faringe por EGA puede producir un estado de portador asintomático o una infección aguda. Después de un periodo de incubación de 2-5 días, la infección faríngea por EGA se manifiesta clásicamente como inicio rápido de dolor de garganta intenso y fiebre (v. tabla 409.2). La faringe está enrojecida, y las amígdalas están aumentadas de tamaño y a menudo cubiertas por un exudado blanco, grisáceo o amarillento que puede estar teñido de sangre. Puede haber petequias o lesiones en «rosquilla» en el velo del paladar y en la faringe posterior, y la úvula puede estar enrojecida y tumefacta (v. fig. 411.1). La superficie de la lengua puede recordar a una fresa cuando las papilas están inflamadas y son prominentes («lengua de fresa»). Inicialmente la lengua está a menudo recubierta por una capa blanca y con las papilas tumefactas se denomina «*lengua de fresa blanca*» (v. fig. 210.1*B*). Cuando el revestimiento blanco desaparece después de varios días, la lengua a menudo está bastante enrojecida, y se denomina «*lengua de fresa roja*» (v. fig. 210.1*C*). Los ganglios linfáticos cervicales anteriores a menudo están aumentados de tamaño y son dolorosos a la palpación. La infección muchas veces produce cefalea, dolor abdominal y vómitos, aunque si no hay faringitis clínica, los síntomas y signos gastrointestinales no se deben atribuir al EGA. Es frecuente que haya dolor de oídos, aunque las membranas timpánicas habitualmente son normales. La faringitis por EGA no produce diarrea, tos, coriza, úlceras, laringotraqueítis/laringitis/ronquera ni conjuntivitis, y su presencia aumenta la probabilidad de una causa vírica (v. tabla 409.2).

Los pacientes infectados por EGA que producen exotoxina pirógena estreptocócica A, B o C pueden tener el fino exantema papular rojo (en «papel de lija») de la escarlatina (v. fig. 210.1*A*). Comienza en la cara y después se generaliza. Las mejillas están enrojecidas y el área peribucal tiene un color rojo menos intenso (más pálido), lo que da el aspecto de palidez peribucal. El exantema palidece con la presión y puede ser más intenso en los pliegues cutáneos, especialmente en la fosa antecubital, las axilas y los pliegues inguinales (líneas de Pastia o signo de Pastia). Las líneas de Pastia a veces son petequiales o ligeramente hemorrágicas. La fragilidad capilar puede producir petequias distales a un torniquete o a la constricción por la ropa, lo que es una prueba del torniquete positiva o fenómeno de Rumpel-Leeds. El eritema desaparece en varios días, y cuando desaparece el exantema habitualmente se descama como una quemadura solar leve. A veces hay una descamación en lámina alrededor de los bordes libres de las uñas de los dedos de las manos. La exotoxina pirógena estreptocócica A, codificada por el gen *spe A*, es la exotoxina que se asocia con más frecuencia a la escarlatina.

La proteína M es un importante factor de virulencia del EGA que facilita la resistencia a la fagocitosis. La proteína M es codificada por el gen *emm* y determina el tipo M (o tipo *emm*). Con métodos moleculares se han identificado más de 200 genes *emm* (tipos *emm,* tipos M). La proteína M es inmunógena y protege frente a la reinfección por el tipo M homólogo; una persona puede tener múltiples episodios de faringitis por EGA a lo largo de su vida porque la inmunidad natural es específica del tipo M y no previene la infección por un nuevo tipo M. En una comunidad pueden circular simultáneamente numerosos tipos M de EGA, y entran y salen de las comunidades de forma impredecible y por motivos desconocidos.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las faringitis estreptocócicas y víricas a menudo se superponen. En particular, puede ser difícil distinguir la faringitis de la mononucleosis de la faringitis por EGA. Los médicos que únicamente aplican el juicio clínico muchas veces sobrestiman la probabilidad de una etiología estreptocócica. Se han elaborado diversos sistemas de puntuación clínica para ayudar a identificar a los pacientes que probablemente tengan faringitis por EGA. Los criterios desarrollados por Centor para adultos y modificados para niños por McIsaac asignan 1 punto a cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura >38 °C, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudado en las amígdalas, y edad 3-14 años. Se resta un punto en caso de edad ≥45 años. En el mejor de los casos, una puntuación de McIsaac ≥4 se asocia a una prueba de laboratorio positiva para EGA en menos del 70% de los niños con faringitis (tabla 409.3), por lo que también sobrestima la probabilidad de EGA. *En consecuencia, el estudio de laboratorio es esencial para un diagnóstico exacto.* La mejor aplicación de los hallazgos clínicos y los sistemas de puntuación es ayudar al médico a identificar a los pacientes que necesitan un estudio. La evaluación indiscriminada de los pacientes puede llevar a diagnósticos y tratamientos excesivos. Las pruebas para detectar los anticuerpos estreptocócicos son útiles para evaluar a pacientes con faringitis aguda.

El cultivo faríngeo y las pruebas de detección rápida de antígenos (PDRA) son las pruebas diagnósticas del EGA de que se dispone en la práctica clínica habitual. El cultivo faríngeo en una placa con agar sangre sigue siendo el método de referencia para diagnosticar faringitis estreptocócica. Hay cultivos falsamente negativos como consecuencia de errores en la obtención de las muestras o de tratamiento antibiótico previo, y cultivos falsamente positivos como consecuencia de un error de identificación de otras bacterias como EGA.

Las PDRA estreptocócicas detectan el carbohidrato del grupo A del EGA. Las utilizan la inmensa mayoría de los pediatras que ejercen en consultas. Todas las PDRA tienen una especificidad muy elevada, en general ≥95%, de modo que cuando una PDRA es positiva se asume que es exacta y que no es necesario el cultivo faríngeo. Como las PDRA generalmente son mucho menos sensibles que el cultivo, se recomienda la confirmación de un resultado negativo de una prueba rápida con un cultivo faríngeo. Las PDRA y el cultivo faríngeo tienen sesgo de espectro: son más sensibles cuando la probabilidad previa de EGA es elevada (los síntomas y signos son típicos de una infección por EGA, mayores puntuaciones de McIsaac), y menos sensibles cuando la probabilidad previa es baja. Las directrices de expertos recomiendan no realizar pruebas cuando los pacientes tengan síntomas y signos más indicativos de una infección vírica.

Muchos laboratorios han sustituido el cultivo faríngeo por una de las **pruebas moleculares de EGA,** que son muy sensibles y específicas. Se dispone de diversos métodos para amplificar el ADN de un gen de EGA específico procedente de un frotis faríngeo en menos de 1 hora. En diversos estudios se han descrito valores de sensibilidad y especificidad ≥98% en comparación con el cultivo faríngeo estándar. El resultado de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) generalmente coincide con el análisis molecular cuando se utiliza para resolver las discrepancias entre los resultados del cultivo y los de las pruebas moleculares. Algunas de estas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han sido aprobadas por la FDA para su uso en laboratorios de diagnóstico inmediato, y se pueden utilizar como

Tabla 409.3 Valor predictivo positivo de la puntuación de McIsaac en niños en estudios clínicos*

PUNTUACIÓN	McISAAC, 2004 (*N* = 454) (%)	EDMONSON, 2005 (*N* = 1.184) (%)	TANZ, 2009 (*N* = 1.848) (%)	FINE, 2012 (*N* = 64.789) (%)
0	—	—	7	17
1	—	0,5	19	23
2	20,5	8,9	20	34
3	27,5	42,4	29	50
≥4	67,8	48,2	49	68
Prevalencia de EGA	34	38	30	37

*Se asigna un punto por cada uno de los criterios siguientes: antecedente de temperatura >38 °C, ausencia de tos, adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación, tumefacción o exudados en las amígdalas, y edad 3-14 años. Obsérvese que la puntuación de Centor carece solo del criterio de edad. El valor predictivo positivo se refiere a la proporción de pacientes con EGA documentado con la prueba de detección rápida de antígenos o con cultivo de exudado faríngeo.

prueba inicial para detectar EGA o como prueba de confirmación cuando la PDRA es negativa. Al contrario que el hemocultivo y las PDRA, las pruebas moleculares pueden no tener sesgo de espectro, es decir, aunque la sensibilidad de la prueba es muy elevada, es independiente de la probabilidad previa de que un EGA sea la causa de la enfermedad (utilizando los síntomas y signos, y la puntuación de McIsaac), lo que incrementa la posibilidad de identificar un portador crónico de EGA que realmente tiene una enfermedad intercurrente no debida a EGA (se comenta más adelante). Sin embargo, la capacidad de estas pruebas independientes de ofrecer un resultado definitivo en menos de 1 hora hace que sean atractivas (hay una prueba que tarda menos de 15 minutos; la posibilidad de realizar un frotis a un niño sintomático, pedirle que espere o enviarlo a su domicilio, y prescribir por vía electrónica un antibiótico cuando la prueba sea positiva puede acelerar el inicio del tratamiento y la vuelta posterior al colegio y a sus actividades. Todavía no está clara la utilidad de las pruebas moleculares en el diagnóstico de la faringitis por EGA por tres problemas: 1) son tan sensibles que pueden llevar al tratamiento innecesario demás pacientes portadores de lo que normalmente se realizaría con PDRA y/o cultivo; 2) salvo que se siga una técnica rigurosa, pueden ser propensas a la contaminación con ADN de EGA exógenos procedentes de otros frotis, un problema importante en la consulta del médico cuando estas pruebas las realiza personal sin formación como técnico de laboratorio, y 3) son mucho más caras que el cultivo faríngeo.

El estudio de bacterias distintas a EGA se realiza con poca frecuencia, y se debe reservar a pacientes con síntomas persistentes y síntomas indicativos de faringitis bacteriana específica distinta a EGA, por ejemplo cuando se sospecha infección gonocócica o abuso sexual. Hacen falta medios de cultivo especiales y una incubación prolongada para detectar *A. haemolyticum*. Un hemograma completo con muchos linfocitos atípicos y una prueba de aglutinación de mononucleosis en portaobjetos positiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico clínico de mononucleosis infecciosa por el VEB. A menudo no se dispone de cultivos víricos, y generalmente son demasiado costosos y lentos como para tener utilidad clínica. La PCR es más rápida, y el estudio mediante PCR multiplex (panel de virus respiratorios) para patógenos respiratorios puede identificar diversos virus y bacterias en pocas horas. Esto puede ser útil para determinar las necesidades de aislamiento en pacientes hospitalizados, determinar el pronóstico del paciente y con fines epidemiológicos, aunque al no haber tratamiento específico para la mayoría de las infecciones víricas, este estudio habitualmente no es necesario o útil. De hecho, puede ser difícil interpretar estas pruebas salvo que el paciente tenga síntomas o signos característicos de un patógeno específico.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico para la mayoría de las faringitis víricas. Sin embargo, el tratamiento sintomático inespecífico puede ser una parte importante del plan terapéutico general. Un antipirético/analgésico oral (paracetamol o ibuprofeno) puede aliviar la fiebre y el dolor de la faringitis. Los aerosoles y las pastillas con anestésicos (generalmente contienen benzocaína, fenol o mentol) pueden producir alivio local en los niños en los que su uso sea adecuado en relación con su desarrollo. En ocasiones se utilizan corticoesteroides sistémicos en niños con datos de obstrucción de las vías respiratorias superiores por la mononucleosis. Aunque los corticoesteroides se utilizan con frecuencia en adultos con faringitis, no hay estudios a gran escala con datos de seguridad y eficacia en niños. *No se pueden recomendar los corticoesteroides para el tratamiento de la mayoría de las faringitis pediátricas.*

El tratamiento antibiótico de la faringitis bacteriana depende del microorganismo identificado. De acuerdo con los datos de susceptibilidad *in vitro*, a menudo se propone la penicilina oral en pacientes con aislados de estreptococos del grupo C, y se recomienda eritromicina oral en pacientes con *A. haemolyticum*, pero se desconoce la utilidad clínica de este tratamiento.

La mayoría de los episodios de faringitis por EGA no tratados se resuelve sin complicaciones en varios días, aunque el tratamiento antibiótico temprano acelera la recuperación clínica en 12-24 horas y también reduce las complicaciones supurativas de la faringitis por EGA, como el absceso periamigdalino y la adenitis cervical. *La principal indicación y finalidad del tratamiento antibiótico es la prevención de la fiebre reumática aguda (FRA);* es muy eficaz cuando se inicia en los 9 días siguientes al inicio de la enfermedad. El tratamiento antibiótico no previene la glomerulonefritis postestreptocócica aguda (GNPEA). No se debe retrasar el tratamiento antibiótico en niños con faringitis sintomática y positividad de las pruebas para detectar EGA. Se puede iniciar el tratamiento antibiótico empírico cuando hay un diagnóstico clínico de escarlatina, cuando un niño sintomático tenga un contacto en el hogar con un caso documentado de faringitis estreptocócica, o cuando haya antecedentes de FRA en el paciente o en un familiar, aunque se debe realizar una prueba diagnóstica para confirmar la presencia de EGA, y se deben suspender los antibióticos si no se identifican EGA.

Se dispone de diversos antimicrobianos eficaces en la faringitis por EGA (tabla 409.4). Los estreptococos del grupo A son siempre sensibles a la penicilina y a todos los demás antibióticos β-lactámicos. La penicilina es económica, tiene un espectro de actividad estrecho y produce pocos efectos adversos. A menudo se prefiere la amoxicilina en niños por su sabor, por estar disponible en forma de comprimidos masticables y jarabe, y por la comodidad de la administración única diaria. La duración del tratamiento con penicilina y amoxicilina orales es de 10 días. Una dosis intramuscular

Tabla 409.4 Tratamiento recomendado de la faringitis estreptocócica aguda

LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES				
	PESO <27 kg	**PESO ≥27 kg**	**VÍA**	**DURACIÓN**
Amoxicilina	50 mg/kg una vez al día (máximo 1.000 mg)		Oral	10 días
Penicilina V	250 mg 2 veces/día	500 mg 2 veces/día	Oral	10 días
Penicilina G benzatina	600.000 unidades	1,2 millones de unidades	i.m.	Una vez
Penicilina G benzatina + penicilina G procaína	900.000 unidades + 300.000 unidades	900.000 unidades + 300.000 unidades	i.m.	Una vez

PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA			
	DOSIS ORAL	**FRECUENCIA**	**DURACIÓN**
Cefalosporinas*	Varía con el fármaco elegido		10 días
Eritromicina			
Etilsuccinato	40 mg/kg/día hasta 1.000 mg/día	2 veces/día	10 días
Estolato	20-40 mg/kg/día hasta 1.000 mg/día	2 veces/día	10 días
Claritromicina	15 (mg/kg)/día hasta 500 mg/día	2 veces/día	10 días
Azitromicina†	12 mg/kg el día 1; 6 mg/kg los días 2-5	1 vez/día	5 días
Clindamicina	20 (mg/kg)/día hasta 1,8 g/día	3 veces/día	10 días

*Se prefieren las cefalosporinas de primera generación; la dosis y la frecuencia varían de unos fármacos a otros. No se deben utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata (anafilácticas) a la penicilina o a otros antibióticos β-lactámicos.

†La dosis máxima es 500 mg el primer día y 250 mg los días posteriores.

única de penicilina benzatina, o una combinación de penicilina G benzatina y procaína, es eficaz y garantiza el cumplimiento. No es necesario el estudio de seguimiento del EGA después de finalizar el tratamiento, y no se recomienda salvo que reaparezcan los síntomas.

Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden recibir un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro estrecho de primera generación (cefalexina o cefadroxilo) si la reacción previa a la penicilina no fue una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I. Frecuentemente se trata a los pacientes alérgicos a la penicilina durante 10 días con eritromicina, claritromicina o clindamicina, o durante 5 días con azitromicina.

El mayor uso de macrólidos y de otros antibióticos relacionados por diversas infecciones, especialmente el azálido, eritromicina, se asocia a mayor prevalencia de resistencia del EGA a estos fármacos en muchos países. Aproximadamente el 5% de los EGA en Estados Unidos, y más del 10% en Canadá, son resistentes a los macrólidos (la resistencia a los macrólidos incluye la resistencia a los azálidos), aunque hay una elevada variación local en ambos países. La incidencia es mucho mayor en muchos países europeos y asiáticos. Algunas cepas de EGA resistentes a macrólidos también son resistentes a clindamicina. Aunque no es un problema importante para el tratamiento de la faringitis, la resistencia a la clindamicina puede ser importante en el tratamiento de las infecciones invasivas por EGA. El uso de los macrólidos y de otros antibióticos relacionados se debe restringir a los pacientes que no puedan recibir de manera segura un β-lactámico por faringitis por EGA. ***No*** se deben utilizar tetraciclinas, fluoroquinolonas o sulfonamidas para tratar la faringitis por EGA.

PORTADORES CRÓNICOS DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Los portadores de estreptococos son pacientes que siguen albergando EGA en la faringe a pesar de un tratamiento antibiótico correcto o cuando se encuentran bien. Tienen pocos datos, o ninguno, de una respuesta inmunitaria contra el microorganismo. Se desconoce la patogenia del estado de portador crónico; seguramente no se relaciona con la resistencia a penicilinas ni con el incumplimiento del tratamiento, y hay pocas pruebas directas que respalden el concepto de copatogenicidad (presencia de organismos productores de β-lactamasas en la faringe). El estado de portador generalmente plantea poco riesgo a los pacientes y a sus contactos, aunque puede introducir confusión en el estudio de episodios posteriores de faringitis. Un niño que está colonizado de forma crónica por EGA (portador de estreptococos) puede tener un resultado positivo para EGA si se obtiene cuando se evalúa al niño por una faringitis que realmente está causada por una infección vírica. Los pacientes con faringitis de repetición con pruebas positivas generan ansiedad en sus familias y sus médicos. Habitualmente no es necesario intentar eliminar el estado de portador crónico. Por el contrario, se debe evaluar y tratar la faringitis clínica independientemente del estado de portador crónico, utilizando criterios clínicos para determinar la necesidad de realizar pruebas, tratando a los pacientes con positividad de las pruebas de la manera habitual y evitando los antibióticos en los pacientes que tengan pruebas negativas. Este abordaje a menudo requiere mucho esfuerzo para tranquilizar al paciente y a su familia de que el estado de portador crónico no es un riesgo significativo para la salud. La opinión de expertos sugiere que se podría intentar la erradicación en circunstancias seleccionadas: un brote comunitario de FRA o GNPEA; antecedentes personales o familiares de FRA; un brote de faringitis por EGA en una comunidad cerrada o semicerrada, una residencia de ancianos o un centro sanitario; episodios repetidos de faringitis sintomática por EGA en una familia con diseminación en «pelota de ping-pong» entre los familiares a pesar de un tratamiento correcto; cuando se plantea la amigdalectomía por el estado de portador crónico o por faringitis estreptocócica recurrente; y en caso de ansiedad extrema e intratable relacionada con el estado de portador de EGA («estreptofobia») entre los familiares. La clindamicina administrada por vía oral durante 10 días es un tratamiento eficaz (20 mg/kg/día divididos en 3 dosis; dosis en el adulto: 150-450 mg 3 veces/día). También se ha utilizado amoxicilina-clavulanato (40 mg de amoxicilina/kg/día hasta 2.000 mg de amoxicilina/día dividido en 3 dosis diarias durante 10 días) y 4 días de rifampicina oral (20 mg/kg/día hasta 600 mg divididos en 2 dosis) más penicilina benzatina intramuscular una vez o penicilina oral durante 10 días (la rifampicina se inicia el primer día de tratamiento con penicilina).

FARINGITIS RECURRENTE

La verdadera faringitis recurrente por EGA puede producirse por varios motivos: reinfección por el mismo tipo M si no se han desarrollado anticuerpos específicos de tipo, cumplimiento inadecuado del tratamiento antibiótico oral, resistencia a macrólidos si se utiliza un macrólido para el tratamiento, o infección por un nuevo tipo M. Lamentablemente, el médico no dispone de la determinación del tipo M del EGA en la infección aguda. El tratamiento con penicilina benzatina intramuscular elimina el incumplimiento del tratamiento. Las recurrencias aparentes pueden representar una faringitis de otra causa en presencia de un estado de portador de estreptococos. El estado de portador crónico de EGA es particularmente probable si la enfermedad es leve y por lo demás no es típica de una faringitis por EGA.

La amigdalectomía puede reducir la incidencia de faringitis durante 1-2 años en niños con episodios frecuentes de faringitis documentada (≥7 episodios el año previo o ≥5 cada uno de los 2 años previos, o ≥3 cada uno de los 3 años previos). Sin embargo, la frecuencia de las faringitis (por EGA y por otros microorganismos) generalmente disminuye a lo largo del tiempo. Dos años después de la amigdalectomía, la incidencia de faringitis en niños con afectación grave es similar en aquellos a los que se ha realizado la amigdalectomía y aquellos a los que no se ha realizado. Pocos niños tienen una enfermedad tan grave, y la escasa utilidad clínica de la amigdalectomía en la mayoría se debe sopesar con los riesgos de la anestesia y la cirugía. *Un antecedente no documentado de faringitis recurrente es una base inadecuada para recomendar la amigdalectomía.*

La faringitis recurrente por EGA es raras veces, o nunca, un signo de un trastorno inmunitario. Sin embargo, la faringitis recurrente puede formar parte de una fiebre recurrente o un síndrome autoinflamatorio, como el síndrome FPEAFA. Puede producirse faringitis prolongada (>1 semana) en la mononucleosis infecciosa y el síndrome de Lemierre, aunque también sugiere la posibilidad de otro trastorno como neutropenia, síndrome febril recurrente o enfermedad autoinmunitaria como LES o EII. En estos casos la faringitis sería uno de los diversos hallazgos clínicos que en conjunto sugerirían el diagnóstico subyacente.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Las infecciones víricas del tracto respiratorio pueden predisponer a las infecciones bacterianas del oído medio y a la sinusitis bacteriana. Las complicaciones de la faringitis por EGA incluyen complicaciones supurativas locales como absceso parafaríngeo y enfermedades no supurativas posteriores como FRA, GNPEA, artritis reactiva postestreptocócica, y posiblemente TNAPAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados a estreptococos) (a veces denominados SNAI [síntomas neuropsiquiátricos agudos infantiles] o SNAP [síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo pediátrico], reconociendo que muchas infecciones distintas a EGA pueden predisponer a estos síndromes).

PREVENCIÓN

Se están desarrollando vacunas dirigidas a prevenir las infecciones por diversos virus (p. ej., VRS) y EGA. Una vacuna recombinante multivalente frente a distintos tipos M de EGA utiliza las porciones terminales de diversas proteínas M para aprovechar su capacidad inmunógena. Otras vacunas contra el EGA se basan en epítopos más conservados, a fin de evitar la necesidad de hacer coincidir la vacuna con los tipos M prevalentes en una comunidad o una población a tratar. Ninguna de las vacunas en investigación frente al EGA está próxima a su autorización o a su uso. Un reciente estudio exhaustivo de la respuesta inmunitaria a la infección faríngea por EGA durante la infancia plantea dudas sobre la mejor forma de diseñar vacunas eficaces. Esto se complica por la variedad de situaciones clínicas y de síndromes clínicos asociados al EGA y la necesidad de determinar los beneficios clínicos previstos de la vacunación. La profilaxis antimicrobiana con penicilina oral a diario previene las infecciones recurrentes por EGA, aunque se recomienda solo para prevenir las recurrencias de la FRA.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 410

Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/ absceso periamigdalino

Diane E. Pappas y J. Owen Hendley[1]

Los *ganglios linfáticos retrofaríngeos* y *faríngeos laterales,* que drenan las superficies mucosas de la vía respiratoria y del aparato digestivo superiores, se localizan en el cuello entre los *espacios retrofaríngeo* (que se encuentra entre la faringe y las vértebras cervicales y se extiende hacia el mediastino superior) y *faríngeo lateral* (limitado por la faringe en su parte medial, por la vaina carotídea en su parte posterior y por los músculos de la apófisis estiloides en la parte lateral). Los ganglios linfáticos de los espacios cervicales profundos están intercomunicados, lo que permite que las bacterias de una celulitis o un absceso ganglionar puedan pasar a los demás ganglios de estas regiones profundas del cuello. Se produce así una infección de los ganglios secundaria a la extensión de una infección localizada en la orofaringe. Los **abscesos retrofaríngeos** se pueden deber a traumatismo penetrante en la orofaringe, infección dental u osteomielitis vertebral. Una vez infectados, los ganglios evolucionan en tres fases: *celulitis, flemón* y *absceso*. La infección de los espacios retrofaríngeo y faríngeo lateral puede causar una afectación de la vía respiratoria o una mediastinitis posterior, lo que hace esencial el diagnóstico precoz. Utilizando un análisis de una base de datos nacional de 2009, se estima que su incidencia es 4,6 por cada 100.000 niños en Estados Unidos.

ABSCESO RETROFARÍNGEO Y FARÍNGEO LATERAL

Los **abscesos retrofaríngeos** son más frecuentes en menores de 3-4 años; como los ganglios retrofaríngeos involucionan después de los 5 años, esta infección es mucho menos frecuente en niños mayores y adultos. En Estados Unidos, la formación de abscesos tiene lugar sobre todo en invierno y a principios de primavera. Los niños padecen este trastorno con más frecuencia que las niñas, y aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen antecedentes de infección ótica, nasal o faríngea reciente.

Las manifestaciones clínicas de los abscesos retrofaríngeos son inespecíficas y consisten en fiebre, irritabilidad, reducción de la ingesta por vía oral y babeo. También se puede observar rigidez de cuello, negativa a moverlo o tortícolis. El niño que ya habla podría referir dolor de garganta y de cuello. Otros signos son voz apagada, estridor y dificultad respiratoria, e incluso apnea obstructiva del sueño. La exploración física puede poner de manifiesto un abultamiento en la pared faríngea posterior, pero este aparece en menos del 50% de los lactantes con un absceso retrofaríngeo. También puede aparecer una linfadenopatía cervical. Los abscesos faríngeos laterales suelen cursar con fiebre, disfagia y un abultamiento prominente de la pared posterior de la faringe, que a veces se acompaña de desplazamiento medial de la amígdala.

El diagnóstico diferencial lo integran la epiglotitis aguda y la aspiración de cuerpos extraños. En un niño pequeño con una capacidad limitada para mover el cuello también se debe descartar meningitis. Otros diagnósticos diferenciales son linfoma, hematomas y osteomielitis vertebral.

La incisión y el drenaje y cultivo de un ganglio abscesificado permite realizar un diagnóstico definitivo, pero la tomografía computarizada (TC) puede resultar útil para identificar un posible absceso retrofaríngeo, faríngeo lateral o parafaríngeo (figs. 410.1 y 410.2). Con la TC se pueden identificar y localizar de forma precisa las infecciones profundas del cuello, pero solo es capaz de detectar con exactitud la formación de abscesos en el 63% de los pacientes. Las radiografías de partes blandas del cuello durante la inspiración y con el cuello en extensión pueden mostrar ensanchamiento del espacio retrofaríngeo o un nivel hidroaéreo en su interior. La TC con contraste puede mostrar una zona clara central, un refuerzo con contraste en forma de anillo o un aspecto festoneado de las paredes del ganglio. Se cree que el festoneado de la pared del absceso es un hallazgo tardío y predice la formación del absceso.

Las infecciones retrofaríngeas y faríngeas laterales suelen ser polimicrobianas, y entre los patógenos responsables se encuentran estreptococos del grupo A (v. cap. 210), bacterias anaerobias orofaríngeas (v. cap. 240) y *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1). En niños menores de 2 años ha habido un aumento de la incidencia de absceso retrofaríngeo, particularmente por *S. aureus,* incluyendo cepas resistentes a meticilina. Se puede identificar una mediastinitis en la TC de algunos de estos pacientes. Otros patógenos son *Haemophilus influenzae, Klebsiella* y *Mycobacterium avium-intracellulare.*

Las opciones terapéuticas incluyen antibioterapia intravenosa asociada o no a drenaje quirúrgico. Se puede usar con éxito una cefalosporina de tercera generación combinada con ampicilina-sulbactam o clindamicina, que cubre anaerobios. La creciente prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina puede influir en el tratamiento antibiótico empírico. Se ha demostrado que más del 50% de los niños con un absceso retrofaríngeo o faríngeo lateral identificado en la TC se pueden tratar sin necesidad de

[1]Fallecido

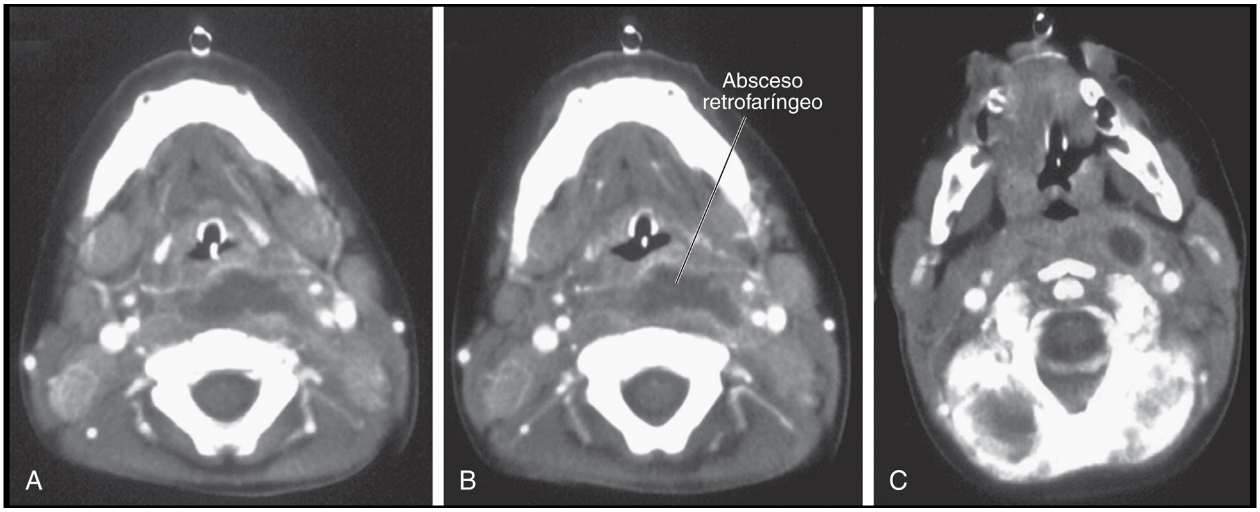

Fig. 410.1 TC de un absceso retrofaríngeo. **A,** Corte de TC al nivel de la epiglotis. **B,** Cortes secuenciales de TC que muestran una lesión con refuerzo periférico. **C,** Secuencia adicional de cortes de TC que muestra la extensión inferior de la lesión. *(De Philpott CM, Selvadurai D, Banerjee AR: Paediatric retropharyngeal abscess,* J Laryngol Otol *118:925, 2004.)*

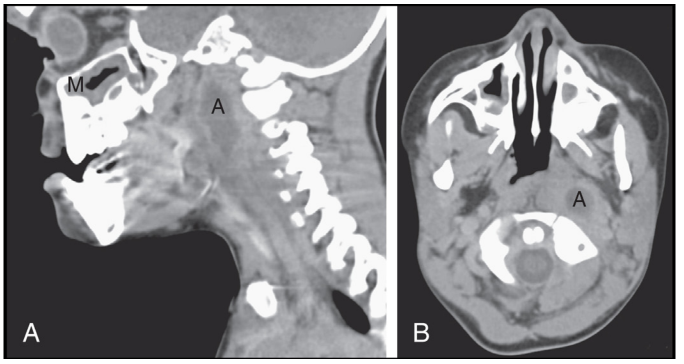

Fig. 410.2 TC de un absceso parafaríngeo en un niño de 3 años. **A,** Corte sagital que muestra el absceso parafaríngeo *(A)* y tumefacción de la mucosa *(M)* del seno maxilar. **B,** Corte transversal del absceso parafaríngeo *(A).*

drenaje quirúrgico; cuanto mayor sea el niño, más probable es que el tratamiento antimicrobiano solo consiga resolver el absceso. Este drenaje será necesario en los pacientes con dificultad respiratoria o que no mejoran tras la antibioterapia intravenosa. Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento; el ciclo de tratamiento habitual es antibioterapia intravenosa durante varios días, y cuando el paciente empieza a mejorar habitualmente se inicia la antibioterapia oral.

Las complicaciones de los **abscesos** retrofaríngeos y faríngeos laterales incluyen obstrucción importante de la vía respiratoria superior, rotura que causa neumonía por aspiración y extensión al mediastino. También se pueden producir casos de tromboflebitis de la vena yugular interna y erosión de la vaina de la arteria carótida.

Una infección infrecuente, pero característica, del espacio parafaríngeo es la **enfermedad de Lemierre,** en la cual la infección orofaríngea se extiende hasta causar tromboflebitis de la vena yugular interna y abscesos pulmonares sépticos (fig. 410.3). El microorganismo responsable es *Fusobacterium necrophorum,* una bacteria anaerobia que forma parte de la flora orofaríngea. La presentación típica es un adolescente o un adulto joven sano que refiere antecedentes de faringitis reciente y que presenta una enfermedad grave con fiebre, hipoxia, taquipnea y dificultad respiratoria. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos cavitados, con frecuencia bilaterales, y muchas veces asociados a derrame pleural. Los hemocultivos pueden ser positivos. El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa prolongada con penicilina o cefoxitina, y puede ser necesario el drenaje quirúrgico de los abscesos metastásicos extrapulmonares (v. caps. 409 y 411).

CELULITIS Y/O ABSCESO PERIAMIGDALINO

La celulitis y el absceso periamigdalinos son relativamente más frecuentes que las infecciones profundas del cuello y se producen por invasión bacteriana de la cápsula amigdalina, lo que determina una celulitis y/o formación de abscesos en los tejidos que la rodean. El típico paciente con un absceso periamigdalino es un adolescente con antecedentes recientes de faringoamigdalitis aguda. Las manifestaciones clínicas son dolor de garganta, fiebre, trismo, voz apagada y confusa, y disfagia. La exploración física pone de manifiesto un abultamiento asimétrico de la amígdala con desplazamiento de la úvula. Este aumento de tamaño asimétrico tiene valor diagnóstico, pero en ocasiones se ve mal por el trismo. La TC es útil para identificar el absceso, pero recientes estudios pequeños en adultos y niños han demostrado que se puede utilizar la ecografía para diferenciar el absceso periamigdalino de la celulitis periamigdalina y evitar la exposición a la radiación, además de la necesidad de sedación que a menudo conlleva la TC en los niños. Los patógenos más frecuentes son estreptococos del grupo A y anaerobios orofaríngeos mixtos; habitualmente en la aspiración con aguja se aíslan más de cuatro bacterias por absceso.

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y antibioterapia eficaz frente a estreptococos del grupo A y anaerobios. El drenaje quirúrgico se puede hacer mediante aspiración con aguja, incisión y drenaje o mediante amigdalectomía. La aspiración con aguja se puede realizar en la parte superior, media o inferior de la amígdala para localizar el absceso. Se puede utilizar la ecografía intrabucal para diagnosticar y guiar la aspiración con aguja de un absceso periamigdalino. Cuando el paciente no colabora se puede realizar bajo anestesia general. Aproximadamente el 95% de los abscesos periamigdalinos se resuelve tras la punción y la antibioterapia, aunque en un pequeño porcentaje de los pacientes hay que repetir la punción con aspiración. El 5% de los pacientes en los que el absceso no se resuelve tras la aspiración necesita una incisión y drenaje. La amigdalectomía se debe plantear en los pacientes que no mejoran a las 24 horas de antibioterapia y aspiración, que tienen antecedentes de absceso periamigdalino o amigdalitis de repetición o complicaciones de un absceso periamigdalino. La complicación más peligrosa, aunque sea rara, es la rotura del absceso con la consiguiente neumonitis por aspiración. Existe un riesgo del 10% de recidiva del absceso periamigdalino.

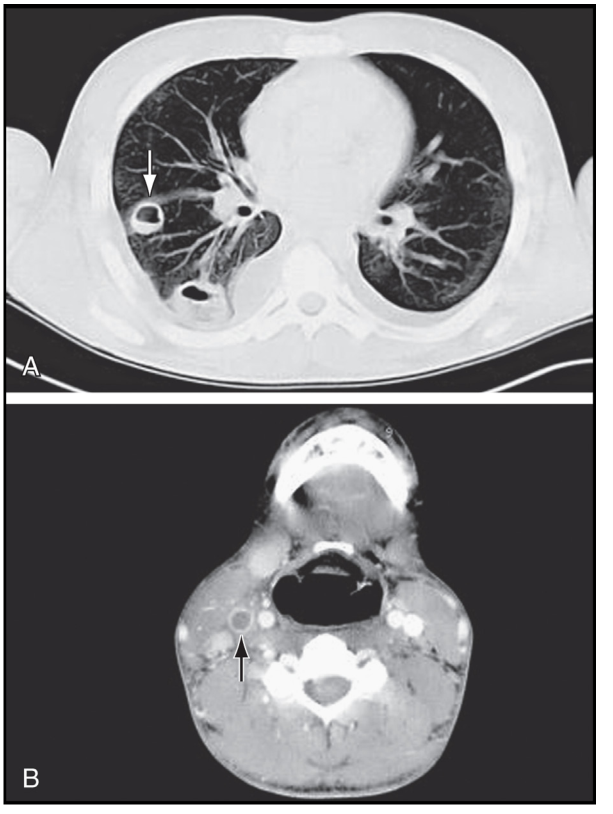

Fig. 410.3 TC de la enfermedad de Lemierre. **A,** TC que muestra infiltrados pulmonares con aspecto nodular *(flecha).* **B,** TC del cuello que muestra trombosis de la vena yugular interna derecha *(flecha). (De Plymyer MR, Zoccola DC, Tallarita G: An 18 year old man presenting with sepsis following a recent pharyngeal infection,* Arch Pathol Lab Med *128:813, 2004. Reproducida con autorización de Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2004. College of American Pathologists.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 411
Amígdalas y adenoides
Ralph F. Wetmore

ANATOMÍA

El *anillo de Waldeyer* (el tejido linfático que rodea los orificios de entrada de las cavidades nasal y oral en la faringe) incluye las amígdalas palatinas, la amígdala faríngea o adenoides, el tejido linfático que rodea al orificio de la trompa de Eustaquio en las paredes laterales de la nasofaringe, la amígdala lingual en la base de la lengua y el tejido linfático difuso localizado en toda la faringe, sobre todo detrás de los pilares faríngeos y en la pared posterior.

La *amígdala palatina* está formada por tejido linfático localizado entre el pliegue palatogloso (pilar amigdalino anterior) y el pliegue palatofaríngeo (pilar amigdalino posterior). Este tejido linfático está separado de los músculos faríngeos que lo rodean por una gruesa cápsula fibrosa. La *adenoides* es un agregado único de tejido linfático localizado entre el tabique nasal y la pared posterior de la faringe. Está separada de las estructuras subyacentes por una delgada cápsula de tejido fibroso; la adenoides no tiene las complejas criptas existentes en las amígdalas palatinas, sino unas más sencillas. El tejido linfático de la base de la lengua forma la *amígdala lingual,* que también contiene criptas amigdalinas sencillas.

FUNCIÓN NORMAL

Las amígdalas y la adenoides se localizan en la zona de comunicación de la faringe con el exterior, por lo que ocupan la posición ideal para realizar la primera defensa del organismo frente a las sustancias extrañas. La función de las amígdalas y la adenoides en la inmunidad es inducir la inmunidad secretora y regular la producción de inmunoglobulinas secretoras. Unas profundas hendiduras dentro del tejido amigdalino forman las criptas amigdalinas, que están revestidas por epitelio pavimentoso y tienen agregados linfocíticos en su base. El tejido linfático del anillo de Waldeyer presenta su máxima actividad inmunitaria entre los 4 y los 10 años de vida y disminuye tras la pubertad. La hipertrofia adenoamigdalina es máxima entre los 3 y los 6 años de edad; en la mayoría de los niños las amígdalas empiezan a involucionar después de los 8 años de edad. No se ha demostrado que se produzca ninguna alteración inmunitaria importante tras la resección de la adenoides, las amígdalas o ambas.

PATOLOGÍA

Infección aguda

La mayoría de los episodios de faringoamigdalitis aguda son de origen vírico (v. cap. 409). La causa más frecuente de infección faríngea bacteriana son los estreptococos β-hemolíticos del grupo A (EBHGA) (v. cap. 210).

Infección crónica

Las amígdalas y la adenoides pueden estar infectadas de forma crónica por múltiples microorganismos, con una elevada incidencia de microorganismos productores de β-lactamasas. En esta flora contribuyen tanto gérmenes aerobios, tales como estreptococos o *Haemophilus influenzae,* como anaerobios, tales como *Peptostreptococcus, Prevotella* y *Fusobacterium*. En las criptas amigdalinas se pueden acumular células epiteliales descamadas, linfocitos, bacterias y otros restos, lo que causa una amigdalitis críptica. Con el tiempo estos tapones intracrípticos se pueden calcificar, dando origen a tonsilolitos. Parece que las biopelículas están implicadas en la inflamación crónica de las amígdalas.

Obstrucción de la vía respiratoria

Tanto las amígdalas como la adenoides son una causa importante de obstrucción de la vía respiratoria superior en los niños. Esta obstrucción se manifiesta habitualmente como trastornos de la respiración durante el sueño, como apnea e hipopnea obstructivas del sueño y síndrome de resistencia de la vía respiratoria superior (v. cap. 31). Los trastornos de la respiración durante el sueño secundarios a la respiración adenoamigdalina son una causa de retraso del crecimiento (v. cap. 59).

Neoplasias amigdalinas

Un aumento rápido del tamaño de una amígdala es indicativo de un proceso maligno a dicho nivel, habitualmente un linfoma en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección aguda

Los síntomas de la infección por EBHGA consisten en odinofagia, sequedad de garganta, malestar, fiebre y escalofríos, disfagia, otalgia referida, cefalea, dolores musculares e hipertrofia de los ganglios linfáticos cervicales. Entre los signos destacan sequedad de la lengua, amígdalas aumentadas de tamaño y eritematosas, exudado amigdalino o faríngeo, petequias en el paladar y aumento de tamaño y dolor a la presión en los ganglios yugulodigástricos (fig. 411.1 ; v. cap. 210).

Infección crónica

Los niños con amigdalitis crónica o críptica con frecuencia consultan con halitosis, dolor de garganta crónico, sensación de cuerpo extraño o antecedentes de expulsión de trozos de tejido de aspecto caseoso, malolientes y de mal sabor. La exploración muestra amígdalas de diversos tamaños que con frecuencia contienen abundantes restos dentro de las criptas. Los gérmenes responsables no suelen ser EBHGA.

Obstrucción de la vía respiratoria

A menudo se puede realizar el diagnóstico de obstrucción de la vía respiratoria (v. cap. 31) mediante la exploración y la anamnesis. Entre los síntomas diurnos de obstrucción por hipertrofia amigdalina y adenoidea destacan la respiración oral crónica, la obstrucción nasal, el habla hiponasal, la hiposmia, la reducción del apetito, la falta de rendimiento escolar y, con poca frecuencia, síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. Los síntomas nocturnos son ronquidos intensos, atragantamiento, boqueo para respirar, apneas francas, sueño intranquilo, posturas anormales para dormir, sonambulismo, terrores nocturnos, diaforesis, enuresis y somniloquia. La exploración muestra habitualmente amígdalas grandes, aunque el tamaño absoluto podría no corresponderse con el grado de obstrucción. El tamaño del tejido adenoideo se puede valorar en una radiografía lateral de cuello o mediante fibroendoscopia. Otros signos que pueden contribuir a la obstrucción de la vía respiratoria son la presencia de un síndrome craneofacial y la hipotonía.

Neoplasia amigdalina

El incremento rápido del tamaño de una amígdala, sobre todo si se asocia a signos sistémicos como sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso o adenopatías, es muy indicativo de neoplasia maligna. También se debe tener en cuenta este diagnóstico cuando el aspecto macroscópico de la amígdala sea anormal. Se identificaron 54 neoplasias malignas en 54.901 pacientes a los que se realizó una amigdalectomía (prevalencia

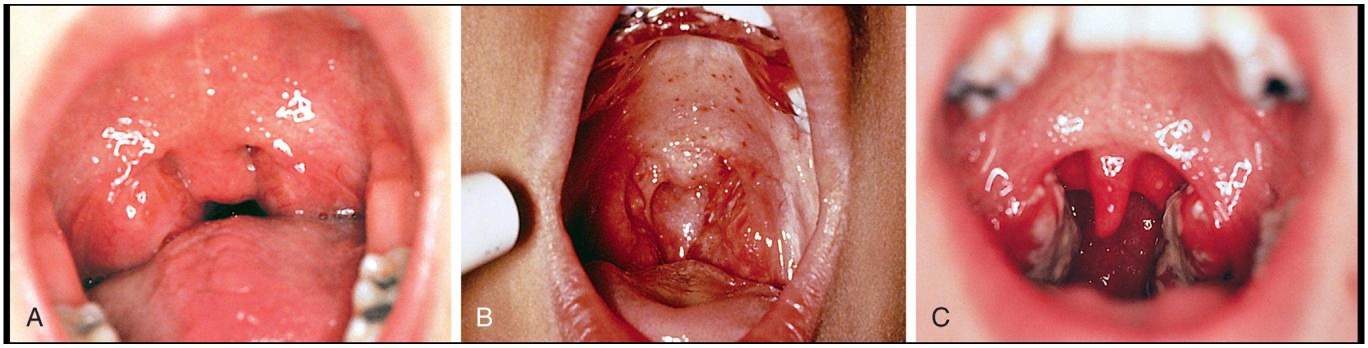

Fig. 411.1 **Faringoamigdalitis.** Este frecuente síndrome tiene diversos patógenos causales y un amplio espectro de gravedad. **A,** El eritema amigdalino y faríngeo difuso que se ve aquí es un hallazgo inespecífico que puede estar producido por diversos patógenos. **B,** Este intenso eritema, que se ve asociado a aumento agudo del tamaño de las amígdalas y petequias en el paladar es muy indicativo de infección por estreptococos β-hemolíticos del grupo A, aunque otros patógenos pueden producir estos hallazgos. **C,** Este cuadro de amigdalitis exudativa se ve la mayoría de las veces en infecciones por estreptococos del grupo A o por el virus de Epstein-Barr. *(**B,** por cortesía de Michael Sherlock, MD, Lutherville, MD.) (De Yellon RF, McBride TP, Davis HW: Otolaryngology. En Zitelli BJ, Davis HW, editors:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 4, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 852.)*

del 0,087%); todas las neoplasias malignas menos seis se habían sospechado en el preoperatorio debido a los datos anatómicos que, a su vez, resultaban sospechosos.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

El tratamiento de la faringoamigdalitis aguda se comenta en el capítulo 409, y el tratamiento antibiótico del EBHGA se aborda en el capítulo 210. Como algunos copatógenos, como estafilococos o anaerobios, pueden producir β-lactamasas que inactivan la penicilina, puede ser mejor emplear cefalosporinas o clindamicina como tratamiento de las infecciones crónicas de la faringe. Los tonsilolitos y los restos se pueden comprimir manualmente con un aplicador con punta de algodón o con un chorro de agua. Las criptas amigdalinas con infección crónica se pueden cauterizar con nitrato de plata.

Amigdalectomía

La amigdalectomía sola se realiza la mayoría de las veces por faringoamigdalitis recurrente o crónica. Se ha demostrado que la amigdalectomía disminuye de forma eficaz el número de infecciones y los síntomas de la amigdalitis crónica, como halitosis, dolores de garganta crónicos o repetidos y linfadenitis cervical recurrente en pacientes graves. En casos de amigdalitis críptica resistente, la amigdalectomía puede ser curativa. Aunque es raro en niños, la amigdalectomía puede estar indicada para realizar una biopsia de una hipertrofia unilateral de amígdala y descartar una neoplasia, o para tratar una hemorragia recidivante originada en los vasos amigdalinos superficiales. No se ha demostrado que la amigdalectomía sea más útil que el tratamiento conservador en niños con síntomas leves ni en los que tienen infecciones graves 2 años después de la cirugía.

Existen grandes variaciones en las tasas de cirugía en niños en diferentes países: 144 por 10.000 en Italia, 115 por 10.000 en los Países Bajos, 65 por 10.000 en Inglaterra y 50 por 10.000 en Estados Unidos. Las tasas son generalmente mayores en niños que en niñas. Puede que estas variaciones disminuyan con la publicación de guías de práctica clínica. El grupo de trabajo de práctica clínica de la American Academy of Otolaryngology (AAO)–Head and Neck Surgery ha publicado directrices de práctica clínica basadas en pruebas sobre la amigdalectomía en niños en 2019 (tabla 411.1). En la tabla 411.2 se ilustran las diferencias y las similitudes entre estas directrices y las de otros importantes grupos profesionales de todo el mundo. Las directrices de 2019 recomiendan la vigilancia expectante para detectar infecciones faríngeas recurrentes si ha habido <7 episodios en el año previo, <5 episodios/año en los 2 años previos, o <3 episodios/año en los 3 años previos.

Tabla 411.1 Criterios de amigdalectomía de Paradise

CRITERIO	DEFINICIÓN
Frecuencia mínima de episodios de faringitis	Al menos 7 episodios en el año previo, al menos 5 episodios cada uno de los 2 años previos, o al menos 3 episodios cada uno de los 3 años previos
Manifestaciones clínicas	• Cumple los criterios de episodio la presencia de dolor de garganta más al menos una de las siguientes manifestaciones: • Temperatura mayor de 38,3 °C • Adenopatía cervical (ganglios linfáticos dolorosos a la palpación o ganglios linfáticos >2 cm) • Exudado amigdalino • Cultivo positivo para estreptococos β-hemolíticos del grupo A
Tratamiento	Antibióticos administrados a la dosis convencional en los episodios con confirmación o sospecha de ser estreptocócicos
Documentación	Cada episodio de infección faríngea y sus manifestaciones definitorias se deben sustanciar por la notación simultánea en una historia clínica Si los episodios no están documentados por completo, observación posterior por un médico de 2 episodios de infección faríngea con patrones de frecuencia y manifestaciones clínicas compatibles con la historia inicial*

*Permite la realización de una amigdalectomía en los pacientes que cumplan todos los criterios excepto el de documentación. Habitualmente se recomienda un periodo de observación de 12 meses antes de plantearse una amigdalectomía.

Adaptada de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(1 Suppl):S8, 2011, Table 5.

Adenoidectomía

La adenoidectomía sola puede estar indicada como tratamiento de infecciones nasales crónicas (adenoiditis crónica), infecciones sinusales crónicas que no responden al tratamiento médico y episodios de otitis media aguda de repetición, incluso en niños con tubos de timpanostomía que tienen otorrea recurrente. La adenoidectomía puede ser útil en los niños con otitis media crónica o de repetición con derrame. La adenoidectomía sola puede ser curativa como tratamiento de la obstrucción nasal, la respiración oral crónica y los ronquidos nocturnos secundarios a un trastorno respiratorio durante el sueño. También puede estar indicada en niños en los que se sospeche que la obstrucción de las vías respiratorias superiores pueda causar un trastorno del desarrollo craneofacial o alteraciones de la oclusión dental.

Amigdalectomía y adenoidectomía

Los criterios para realizar amigdalectomía y adenoidectomía combinadas en las infecciones de repetición son los mismos que para la amigdalectomía sola. La otra indicación importante para realizar ambos procedimientos juntos es la obstrucción de la vía respiratoria superior secundaria a hipertrofia amigdalina y adenoidea que causa trastornos respiratorios durante el sueño, retraso del crecimiento, trastornos del desarrollo craneofacial o de la oclusión, trastornos del lenguaje o, raras veces, *cor pulmonale.* Una elevada proporción de niños con retraso del crecimiento en el contexto de la hipertrofia adenoamigdalina que produce un trastorno del sueño tienen una aceleración significativa del crecimiento después de la adenoidoamigdalectomía.

COMPLICACIONES

Glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda

Las dos complicaciones más importantes de las infecciones por EBHGA no tratadas son glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda (v. caps. 537.4 y 210).

Infección periamigdalina

Las infecciones periamigdalinas pueden ser celulitis o abscesos francos en la región superior y lateral a la cápsula amigdalina (v. cap. 409). Estas infecciones se suelen producir en niños con antecedentes de infecciones amigdalinas de repetición y son polimicrobianas, con aerobios y anaerobios. Los síntomas iniciales son dolor de garganta unilateral, otalgia referida, babeo y trismo. La amígdala afectada está desplazada en sentido caudal y medial por la tumefacción del pilar amigdalino anterior y el paladar. El diagnóstico de absceso puede confirmarse con TC o mediante aspiración con aguja, y el contenido se debe remitir para cultivo.

Infección del espacio retrofaríngeo

Las infecciones del espacio retrofaríngeo se producen en los ganglios linfáticos que drenan la orofaringe, la nariz y la nasofaringe (v. cap. 410).

Infección del espacio parafaríngeo

Las infecciones amigdalinas se pueden extender al espacio parafaríngeo y causar fiebre, dolor y rigidez del cuello y signos de tumefacción de la pared lateral de la faringe y el cuello en el lado afectado. El diagnóstico se confirma con TC con contraste, y el tratamiento incluye antibioterapia intravenosa e incisión externa y drenaje si la TC confirma el absceso (v. cap. 410). La tromboflebitis séptica de la vena yugular, el **síndrome de Lemierre,** se manifiesta con fiebre, malestar general, dolor y rigidez cervicales y dificultad respiratoria debida a múltiples embolias sépticas, y es una complicación de una infección odontógena o del espacio parafaríngeo causada por *Fusobacterium necrophorum.* La mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (v. cap. 281) coexistente puede ser un factor predisponente antes del inicio brusco de fiebre, escalofríos y dificultad respiratoria en un adolescente. El tratamiento incluye antibióticos intravenosos a dosis altas (ampicilina-sulbactam, clindamicina, penicilina o ciprofloxacino) y heparinización.

Faringoamigdalitis crónica o recurrente

Véase el capítulo 409.

Tabla 411.2 Comparación de las directrices estadounidenses, italianas y escocesas sobre amigdalectomía en niños y adolescentes

PARÁMETRO	DIRECTRICES DE LA AAO-HNS	DIRECTRICES ITALIANAS	DIRECTRICES ESCOCESAS
Público al que se dirigen	Multidisciplinar	Multidisciplinar	Multidisciplinar
Población a la que se dirige	Niños y adolescentes de 1-18 años de edad	Niños y adultos	Niños de 4-16 años de edad y adultos
Ámbito	Tratamiento de niños candidatos a amigdalectomía	Adecuación y seguridad de la amigdalectomía	Tratamiento de la faringitis e indicaciones de la amigdalectomía
Métodos	Basadas en un protocolo *a priori*, revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de la American Academy of Pediatrics	Revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de las directrices del programa nacional italiano	Basadas en un protocolo *a priori*, revisión sistemática de la literatura, escala de calidad de los datos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Recomendaciones			
Infección recurrente	La amigdalectomía es una opción en niños con faringitis recurrente que cumple los criterios de Paradise (v. tabla 411.1) de frecuencia, gravedad, tratamiento y documentación de la enfermedad	La amigdalectomía está indicada en pacientes con al menos 1 año de amigdalitis recurrente (5 o más episodios al año) que es incapacitante y altera las actividades normales, pero solo después de una espera vigilante de 6 meses adicional para evaluar el patrón de síntomas utilizando un diario clínico	Se debe plantear la amigdalectomía en la faringitis recurrente incapacitante producida por amigdalitis aguda cuando los episodios están bien documentados, se hayan tratado adecuadamente y cumplan los criterios de Paradise (v. tabla 411.1) de frecuencia de la enfermedad
Control del dolor	Recomendación para fomentar el alivio del dolor (p. ej., ofrecer información, prescribir) y educar a los cuidadores sobre la importancia de tratar y revaluar el dolor	Recomendación de paracetamol antes y después de la operación	Recomendación de una dosis adecuada de paracetamol para el alivio del dolor en niños
Uso de antibióticos	Se desaconsejan los antibióticos perioperatorios	Recomendación sobre los antibióticos perioperatorios a corto plazo*	NP
Uso de esteroides	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona	Se recomienda una única dosis intraoperatoria de dexametasona
Trastorno de la respiración durante el sueño	Se recomienda asesorar a los cuidadores sobre la amigdalectomía como método de mejorar la salud en niños con trastornos de la respiración durante el sueño y enfermedades comórbidas	Se recomienda estudio diagnóstico en niños con sospecha de trastornos respiratorios durante el sueño	NP
Polisomnografía	Se recomienda aconsejar a los cuidadores sobre la amigdalectomía para mejorar la salud en niños con una polisomnografía anormal	Se recomienda la polisomnografía cuando los resultados de la pulsioximetría no sean concluyentes, de acuerdo con los criterios de Brouillette	NP
Técnica quirúrgica	NP	Se recomienda la técnica «en frío»	NP
Hemorragia	Se recomienda que el cirujano documente la hemorragia primaria y secundaria después de la amigdalectomía al menos cada año	NP	NP
Tratamiento complementario	NP	NP	Se desaconseja *Echinacea purpurea* para el tratamiento de la faringitis Se recomienda acupuntura en pacientes con riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios que no pueden tomar antieméticos

*Afirmación hecha antes de la revisión Cochrane más reciente.

AAO-HNS, American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery; NP, no procede.

Adaptada con autorización de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(1 Suppl):S23, 2011, Table 9.

OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DE LA VÍA RESPIRATORIA

Aunque es infrecuente, los niños con obstrucción crónica de la vía respiratoria por hipertrofia amigdalina o adenoidea pueden presentar *cor pulmonale*.

Sigue habiendo controversia sobre los posibles efectos de la obstrucción crónica de la vía respiratoria y la respiración oral sobre el crecimiento facial. Estudios sobre respiración oral crónica en seres humanos y animales han mostrado cambios del desarrollo facial, como prolongación de la longitud facial anterior total y tendencia a la retrognatia, cambios que caracterizan la denominada facies adenoidea. La adenoidoamigdalectomía puede revertir algunos de estos trastornos. Sin embargo, otros estudios ponen en duda estos hallazgos.

Amigdalectomía y adenoidectomía

Se deben tener en consideración los riesgos y los posibles beneficios de la cirugía (tabla 411.3). Puede producirse hemorragia en el postoperatorio inmediato o de forma tardía (debe sospecharse enfermedad de von Willebrand) cuando se cae la escara. Las directrices clínicas sobre amigdalectomía incluyen la recomendación de una única dosis intravenosa de dexametasona intraoperatoria (0,5 mg/kg), que reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios y la tumefacción. No hay datos de que el uso de dexametasona en el postoperatorio de una amigdalectomía aumente el riesgo de hemorragia postoperatoria. El uso sistemático de antibióticos en el periodo postoperatorio es ineficaz, y por ello las directrices de práctica clínica de la AAO la desaconsejan, aunque no hay consenso sobre esta recomendación entre

Tabla 411.3 Riesgos y posibles beneficios de la amigdalectomía, la adenoidectomía o ambas

RIESGOS
- Coste*
- Riesgo de accidentes anestésicos
  - Hipertermia maligna
  - Arritmias cardiacas
  - Traumatismo de las cuerdas vocales
  - Aspiración, con la consiguiente obstrucción o infección broncopulmonar
- Riesgo de complicaciones quirúrgicas o postoperatorias diversas
  - Hemorragia
  - Obstrucción de la vía respiratoria por edema de la lengua, el paladar o la nasofaringe, o hematoma retrofaríngeo
  - Apnea central
  - Parálisis muscular prolongada
  - Deshidratación
  - Insuficiencia palatofaríngea
  - Otitis media
  - Estenosis nasofaríngea
  - Tortícolis refractario
  - Edema facial
  - Problemas emocionales
- Riesgos desconocidos

POSIBLES BENEFICIOS
- Reducción de la frecuencia de infecciones de oídos, nariz y garganta y, por tanto, de
  - Molestia
  - Incomodidad
  - Absentismo escolar
  - Ansiedad parental
  - Absentismo laboral de los padres
  - Costes de visitas a médicos y fármacos
- Reducción de la obstrucción nasal con mejoría de
  - Función respiratoria
  - Comodidad
  - Sueño
  - Crecimiento y desarrollo craneofacial
  - Aspecto
- Reducción de la pérdida auditiva
- Mejoría del crecimiento y el bienestar general
- Reducción de la ansiedad parental a largo plazo

*El coste de la amigdalectomía sola y la adenoidectomía sola es algo menor.
Modificada de Bluestone CD, editor: *Pediatric otolaryngology,* ed 4, Philadelphia, 2003, WB Saunders, p. 1213.

las principales organizaciones profesionales que han publicado directrices (v. tabla 411.2). La codeína se asocia a sedación excesiva y muertes, y no se recomienda.

La tumefacción de la lengua y el paladar blando puede causar obstrucción aguda de la vía respiratoria en las primeras horas tras la cirugía. Los niños con hipotonía de base o malformaciones craneofaciales tienen más riesgo de presentar esta complicación. La deshidratación por la odinofagia no es infrecuente en la primera semana del postoperatorio. Otras complicaciones infrecuentes son insuficiencia velofaríngea, estenosis nasofaríngea u orofaríngea y problemas psicológicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 412 Obstrucción inflamatoria aguda de las vías superiores (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana)

Kristine Knuti Rodrigues y Genie E. Roosevelt

La resistencia de la vía respiratoria es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio (v. cap. 400). Como la luz de las vías respiratorias de un lactante o un niño es estrecha, una mínima reducción del área transversal por edema de la mucosa u otros trastornos inflamatorios determina un incremento exponencial de la resistencia de la vía respiratoria y un aumento significativo del trabajo de la respiración. La laringe está constituida por cuatro cartílagos principales (**epiglotis, aritenoides, tiroides** y **cricoides,** de superior a inferior) y por los tejidos blandos que los rodean. El cartílago cricoides rodea la vía respiratoria justo por debajo de las cuerdas vocales y determina la zona más estrecha de la vía respiratoria superior en los niños menores de 10 años.

La inflamación que afecta a las cuerdas vocales y a las estructuras inferiores a las mismas se denomina **laringitis, laringotraqueítis** o **laringotraqueobronquitis,** y la inflamación de las estructuras proximales a las cuerdas (aritenoides, repliegues aritenoepiglóticos [«cuerdas vocales falsas»] y epiglotis) se llama **supraglotitis.** El término **crup** alude a un grupo heterogéneo de procesos infecciosos, en su mayoría agudos, caracterizados por tos metálica a modo de ladrido y se puede acompañar de ronquera, estridor inspiratorio y dificultad respiratoria. El **estridor** es un sonido respiratorio rudo de tono agudo que suele ser inspiratorio, aunque puede ser bifásico, y se produce por el flujo de aire turbulento; no es un diagnóstico, sino un signo de obstrucción de la vía respiratoria superior (v. cap. 400). El crup afecta habitualmente a laringe, tráquea y bronquios. Cuando la afectación de la laringe es lo bastante intensa como para causar síntomas, estos síntomas predominarán en el cuadro clínico sobre los signos de afectación bronquial o traqueal. Se distingue el crup espasmódico o recurrente de la laringotraqueobronquitis. Algunos médicos consideran que el crup espasmódico podría tener un componente alérgico y que mejora con rapidez sin tratamiento, mientras que la laringotraqueobronquitis siempre se debe a una infección vírica del aparato respiratorio. Otros autores consideran que los signos y síntomas se parecen tanto que deben formar parte del espectro de una misma enfermedad, en parte debido a que los estudios han documentado una etiología vírica tanto en el crup agudo como en el crup recurrente.

412.1 Obstrucción de la vía respiratoria alta de origen infeccioso

Kristine Knuti Rodrigues y Genie E. Roosevelt

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Con las excepciones de la difteria (v. cap. 214), la traqueítis bacteriana y la epiglotitis, la mayoría de las infecciones agudas de la vía respiratoria superior están producidas por virus. Los virus paragripales (1, 2 y 3; v. cap. 286) causan alrededor del 75% de los casos; también pueden ser responsables otros virus, como virus gripales A y B, adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus del sarampión. El virus gripal A se relaciona con una laringotraqueobronquitis grave. *Mycoplasma pneumoniae* se ha aislado con poca frecuencia en niños con crup y provoca una forma leve de enfermedad (v. cap. 250). La mayor parte de los pacientes con crup tienen entre 3 meses y 5 años, con

una incidencia máxima en el segundo año de vida. La incidencia de crup es más alta en varones. Se produce principalmente a finales de otoño y en invierno, aunque puede aparecer todo el año. Aproximadamente el 15% de los pacientes refiere importantes antecedentes familiares de crup. Son frecuentes las recaídas entre los 3 y 6 años de edad, pero posteriormente se reducen, al crecer la vía respiratoria. Se define el crup recurrente como 2 o más episodios similares a crup. Los pacientes con crup recurrente tienen mayor incidencia de asma, alergias y reflujo gastroesofágico; menos del 9% de los pacientes con crup recurrente tiene hallazgos clínicamente significativos en la broncoscopia (p. ej., estenosis subglótica, cambios por reflujo, broncomalacia o traqueomalacia).

En el pasado, el microorganismo identificado con más frecuencia en la **epiglotitis aguda** era *Haemophilus influenzae* de tipo b. La introducción generalizada de la vacuna contra este microorganismo ha permitido reducir las formas invasivas de esta infección en un 99% en niños (v. cap. 221). Por este motivo otros microorganismos, como *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae* no tipificable y *Staphylococcus aureus,* representan actualmente una mayor proporción de casos de epiglotitis aguda en niños vacunados. Antes de la vacunación, el paciente típico con epiglotitis causada por *H. influenzae* de tipo b tenía 2-4 años, aunque se describían casos durante el primer año de vida y en pacientes de hasta 7 años. Actualmente la presentación más habitual de la epiglotitis es un adulto que consulta por faringitis, aunque todavía se ven casos en niños vacunados de forma insuficiente; se han documentado raras veces fallos de la vacuna.

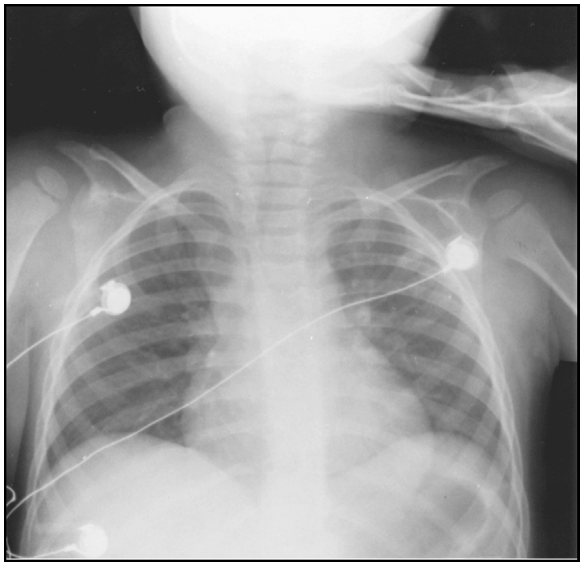

Fig. 412.1 Radiografía de la vía respiratoria de un paciente con laringotraqueítis que muestra la típica estenosis subglótica (signo de la aguja).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Crup (laringotraqueobronquitis)

El crup, que es la forma más frecuente de obstrucción aguda de la vía respiratoria superior, suele deberse a virus. El término *laringotraqueobronquitis* se refiere a la infección vírica de las regiones glótica y subglótica. Algunos médicos utilizan el término *laringotraqueítis* para las formas más frecuentes y típicas de crup, y reservan el término *laringotraqueobronquitis* para las formas más graves, a las que se considera como una complicación de la laringotraqueítis asociada a sobreinfección bacteriana a los 5-7 días de evolución clínica.

La mayor parte de los pacientes tiene una infección respiratoria superior con alguna combinación de rinorrea, faringitis, tos leve y febrícula durante 1-3 días antes de la aparición de signos y síntomas claros de obstrucción de la vía respiratoria superior. En ese momento el niño presenta tos «perruna», ronquera y estridor inspiratorio. La febrícula puede persistir, pero a veces la temperatura puede llegar a 39-40 °C; algunos niños permanecen afebriles. Los síntomas habitualmente empeoran por la noche y suelen repetirse con una intensidad cada vez menor durante varios días, para desaparecer por completo en una semana. La agitación y el llanto agravan mucho los síntomas y signos. El niño prefiere quedarse sentado en la cama o estar de pie. Otros miembros de la familia podrían tener una enfermedad respiratoria leve con laringitis. La mayor parte de los pacientes jóvenes con crup solo tiene estridor y disnea leve antes de empezar a recuperarse.

La exploración física puede poner de manifiesto voz ronca, coriza, faringe normal o ligeramente inflamada y ligero incremento de la frecuencia respiratoria. El grado de dificultad respiratoria varía mucho de un paciente a otro. En pocos casos se produce progresión de la obstrucción de la vía respiratoria superior, que se acompaña de incremento de la frecuencia respiratoria, aleteo nasal, retracciones supraesternales, infraesternales e intercostales y estridor continuo. El crup es una enfermedad de la vía respiratoria y el intercambio gaseoso alveolar suele ser normal. Solo se produce hipoxia y disminución de la saturación de oxígeno cuando se va a producir obstrucción completa de la vía respiratoria. *Los niños cianóticos, pálidos, hipóxicos u obnubilados deben recibir tratamiento inmediato de la vía respiratoria.* En ocasiones resulta difícil distinguir el patrón de una laringotraqueítis grave del de una epiglotitis, aunque la evolución de esta última suele ser más rápida y su inicio es más agudo.

El crup es un diagnóstico clínico y no es necesario hacer una radiografía del cuello. Esta puede mostrar la típica estenosis subglótica o signo de la aguja en una radiografía posteroanterior (fig. 412.1). Sin embargo, este signo puede faltar en algunos pacientes con crup, puede aparecer en pacientes que no padecen este proceso como una variante de la normalidad y también se ha descrito ocasionalmente en pacientes con epiglotitis. Las radiografías no muestran una buena correlación con la gravedad de la enfermedad. Solo se debe valorar la realización de estudios radiológicos (tras estabilizar la vía respiratoria) en niños que tengan una presentación o una evolución clínica atípicas. Las radiografías pueden ser útiles para distinguir una laringotraqueobronquitis grave de una epiglotitis, pero siempre se debe dar prioridad al control de la vía respiratoria.

Epiglotitis aguda (supraglotitis)

Este trastorno, ahora infrecuente pero pese a todo grave y potencialmente mortal, se caracteriza por la evolución aguda, rápidamente progresiva y potencialmente fulminante de fiebre elevada, dolor de garganta, disnea y obstrucción respiratoria de progresión rápida. El grado de dificultad respiratoria es variable en el momento de la presentación, y la ausencia de dificultad respiratoria inicial puede confundir a los médicos inexpertos; la primera manifestación del proceso también puede ser dificultad respiratoria. Con frecuencia, un niño sano tiene dolor de garganta agudo con fiebre y en pocas horas presenta aspecto tóxico, tiene dificultades para la deglución y aumento del trabajo de la respiración. Se suele producir babeo y el niño hiperextiende el cuello en un intento de mantener la vía respiratoria. Asimismo, puede adoptar una posición de trípode sentado recto e inclinándose hacia delante con la barbilla elevada y la boca abierta, mientras se apoya en los brazos. Un breve periodo de disnea con intranquilidad puede seguirse de cianosis rápidamente progresiva y coma. El estridor se produce de forma tardía e indica que la obstrucción de la vía casi es completa. Puede producirse obstrucción completa de la vía con muerte del paciente salvo que se inicie el tratamiento adecuado. *La tos «perruna» típica del crup es poco frecuente.* En general, ninguno de los restantes miembros de la familia presenta síntomas respiratorios agudos.

El diagnóstico precisa la visualización, en circunstancias controladas, en la laringoscopia de una epiglotis grande y de color rojo cereza. A veces se produce una afectación más intensa de las otras estructuras supraglóticas, sobre todo de los repliegues aritenoepiglóticos, que de la propia epiglotis. Cuando se sospeche o se esté seguro de este diagnóstico por la clínica del paciente, se deberá realizar de inmediato una laringoscopia en un entorno controlado, como un quirófano o una unidad de cuidados intensivos. Se deben evitar todas las maniobras que puedan ocasionar ansiedad, como flebotomía, colocación de vías venosas, tumbar al niño en decúbito supino o realizar una exploración directa de la cavidad oral, hasta no tener asegurada la vía respiratoria. Si se sospecha epiglotitis en un paciente con obstrucción de la vía respiratoria superior, pero no se está seguro, se pueden pedir en primer lugar radiografías laterales del cuello para visualizar la vía respiratoria. El signo clásico de la epiglotitis en la radiografía se denomina signo del pulgar (fig. 412.2). Es muy importante una colocación adecuada del paciente para la radiografía lateral de cuello, con el fin de evitar algunos de los errores asociados a la interpretación de la radiografía. Es necesaria una adecuada hiperextensión de la cabeza y el cuello. Además, la epiglotis puede parecer redonda si la proyección lateral del cuello se toma desde un ángulo oblicuo. Si tras el estudio radiológico sigue siendo posible este diagnóstico se debe intentar la visualización directa. En todos los casos, los pacientes con sospecha de epiglotitis deben estar acompañados de forma constante por un médico experto en el control de la vía respiratoria y que tenga a su disposición un

Fig. 412.2 La radiografía lateral de la vía respiratoria superior muestra tumefacción de la epiglotis (signo del pulgar).

equipo de intubación. Los niños mayores y colaboradores pueden abrir la boca por sí mismos lo bastante como para que se vea directamente la epiglotis inflamada.

En los pacientes con epiglotitis se debe establecer una vía respiratoria mediante intubación nasotraqueal o endotraqueal o, con menos frecuencia, mediante traqueostomía, sea cual sea el grado aparente de dificultad respiratoria, ya que hasta el 6% de los niños con epiglotitis en los que no se establece una vía respiratoria artificial fallece, frente a menos del 1% de los que sí la tienen. No se han descrito características clínicas que permitan predecir la mortalidad. El edema pulmonar puede asociarse a obstrucción aguda de la vía respiratoria. La duración de la intubación depende de la evolución clínica del paciente y de la duración de la tumefacción epiglótica, que se debe controlar con una exploración frecuente mediante laringoscopia directa o laringoscopia con fibroendoscopio. En general, los niños con epiglotitis aguda deben permanecer intubados 2-3 días, ya que la respuesta a los antibióticos suele ser rápida. La mayor parte de los pacientes sufre una bacteriemia simultánea, y en ocasiones presenta otras infecciones, como neumonía, adenopatías cervicales u otitis media. La epiglotitis se asocia en menos casos a meningitis, artritis y otras infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b.

Laringitis infecciosa aguda

La laringitis es una enfermedad frecuente. Los virus causan la mayor parte de los casos; la difteria es una excepción, pero es muy infrecuente en los países industrializados (v. cap. 214). El inicio suele corresponderse con una infección respiratoria superior con dolor de garganta, tos y ronquera. La enfermedad habitualmente es leve y la dificultad respiratoria es rara, salvo en lactantes pequeños. La ronquera y la afonía pueden resultar desproporcionadas a los síntomas sistémicos. La exploración física es poco llamativa y solo muestra inflamación de la faringe. La laringoscopia muestra edema inflamatorio de las cuerdas vocales y del tejido subglótico. La obstrucción se localiza habitualmente a nivel subglótico.

Crup espasmódico

El crup espasmódico afecta sobre todo a niños de 1-3 años y clínicamente recuerda a la laringotraqueobronquitis aguda, salvo porque no se suelen referir los antecedentes de cuadro prodrómico vírico y fiebre ni en el paciente ni en su familia. La causa es vírica en algunos casos, aunque también pueden contribuir los factores alérgicos y de otro tipo.

El crup espasmódico aparece con mayor frecuencia por la tarde o por la noche, y suele empezar de forma súbita, aunque puede estar precedido por coriza leve a moderada y ronquera. El niño se despierta con tos metálica y perruna característica, inspiración ruidosa y dificultad respiratoria, y parece ansioso y asustado. En general no tiene fiebre. La gravedad de los síntomas disminuye en varias horas, y al día siguiente el paciente parece estar bien, aunque presenta disfonía ligera y tos. Durante una noche o dos más se pueden producir nuevos episodios, habitualmente menos graves, que no se asocian a dificultad respiratoria extrema. Estos episodios suelen reaparecer varias veces. El crup espasmódico puede ser una reacción alérgica frente a antígenos víricos más que una infección directa, aunque se ignora la etiopatogenia exacta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estos cuatro síndromes deben distinguirse tanto entre sí como de otra serie de entidades que pueden cursar con obstrucción de la vía respiratoria superior. La **traqueítis bacteriana** es el principal diagnóstico diferencial y se asocia a riesgo elevado de la obstrucción de la vía respiratoria. El crup diftérico es muy infrecuente en Norteamérica, aunque en 1990 se produjo una epidemia importante de difteria en la antigua Unión Soviética por falta de vacunación habitual. Los primeros síntomas de la **difteria** son malestar, dolor de garganta, anorexia y febrícula. A los 2-3 días, la exploración faríngea muestra la típica membrana blanca-grisácea, cuyo tamaño puede variar desde cubrir una pequeña zona de las amígdalas hasta revestir casi todo el paladar blando. La membrana se adhiere a los tejidos y los intentos enérgicos de arrancarla pueden causar hemorragias. La evolución suele ser insidiosa, pero se puede producir obstrucción respiratoria súbita. El crup **sarampionoso** casi siempre coincide con las manifestaciones típicas de la enfermedad sistémica y su evolución puede ser fulminante (v. cap. 273).

La aspiración de un **cuerpo extraño** puede causar obstrucción respiratoria de inicio súbito (v. cap. 405.1). El niño tiene por lo general de 6 meses a 3 años y presenta de pronto un atragantamiento con tos, sin signos prodrómicos de infección, aunque los niños que padecen una infección vírica también pueden aspirar cuerpos extraños. Un **absceso retrofaríngeo** o **periamigdalino** puede confundirse con obstrucción respiratoria (v. cap. 410). La TC de la vía respiratoria superior es útil para valorar la posibilidad de que haya un absceso retrofaríngeo. El diagnóstico de absceso periamigdalino es clínico. Otras posibles causas de obstrucción de la vía respiratoria son compresión extrínseca (membrana laríngea y anillo vascular) y obstrucción intraluminal de la vía respiratoria por una masa (papiloma laríngeo y hemangioma subglótico); estos procesos tienden a producir síntomas crónicos o recurrentes.

La obstrucción de la vía respiratoria superior se suele asociar a **angioedema** de las áreas subglóticas como parte de la anafilaxia o de reacciones alérgicas generalizadas, a edema en la intubación endotraqueal por anestesia general o una insuficiencia respiratoria, o a insuficiencia respiratoria en la tetania hipocalcémica, la mononucleosis infecciosa, los traumatismos o los tumores o malformaciones de la laringe. La tos crupal puede ser un signo precoz de asma y también puede asociarse a disfunción de las cuerdas vocales. La epiglotitis, con los síntomas típicos de babeo, disfagia y estridor, también se puede deber a ingesta accidental de líquido muy caliente.

COMPLICACIONES

Se producen complicaciones en aproximadamente el 15% de los pacientes con crup vírico. La más frecuente es la extensión del proceso infeccioso, que puede afectar a otras regiones de la vía respiratoria, como el oído medio, los bronquiolos terminales y el parénquima pulmonar. La traqueítis bacteriana puede complicar un crup vírico, más que constituir una enfermedad distinta. Si se asocia a *S. aureus* o *S. pyogenes* productores de toxinas, puede producirse shock tóxico. La **traqueítis bacteriana** puede producir una enfermedad bifásica, en la que la segunda fase después de una enfermedad similar al crup se asocia a fiebre elevada, toxicidad y obstrucción de la vía respiratoria. De forma alternativa, el inicio de la traqueítis puede producirse sin segunda fase y aparece como continuación de la enfermedad inicial similar al crup pero con fiebre más alta y dificultad respiratoria progresiva, en lugar de la recuperación habitual después de 2-3 días de crup vírico. La epiglotitis también se puede complicar con neumonía, linfadenitis cervical, otitis media o, con menos frecuencia, meningitis o artritis séptica. Las complicaciones más frecuentes de la traqueotomía son el neumotórax y el neumomediastino.

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento de los niños con **crup** es el control de la vía respiratoria y el tratamiento de la hipoxia. El tratamiento de la dificultad respiratoria debe ser prioritario ante cualquier otra prueba. Se puede tratar de forma segura en su domicilio a la mayor parte de los niños con crup agudo espasmódico o infeccioso. A pesar de la observación de que el aire frío de la noche es beneficioso, una revisión Cochrane no ha encontrado pruebas que apoyen el uso del vapor frío.

La epinefrina racémica nebulizada es el tratamiento establecido para el crup moderado a grave. Se cree que el mecanismo de acción es la vasoconstricción de las arteriolas precapilares mediada por los receptores β-adrenérgicos, que produce reabsorción del líquido del espacio intersticial y disminución del edema de la mucosa laríngea. Tradicionalmente se administraba epinefrina racémica, una mezcla a partes iguales de los isómeros d y l de la epinefrina. Se puede administrar una dosis de 0,25-0,75 ml de epinefrina racémica al 2,25% diluida en 3 ml de salino normal con una frecuencia de hasta cada 20 minutos. Inicialmente se optó por la epinefrina racémica en lugar de la L-epinefrina, más activa y accesible, para reducir los posibles efectos cardiovasculares, como taquicardia e hipertensión. Los datos actuales no indican que la epinefrina racémica sea mejor que la L-epinefrina (5 ml de una solución al 1:1.000) en cuanto a eficacia y seguridad.

La epinefrina nebulizada se debe administrar en el **estridor en reposo** moderado a grave, cuando existen posibilidades de que se tenga que intubar al paciente y cuando exista dificultad respiratoria o hipoxia. La actividad de la epinefrina racémica dura menos de 2 horas. Por tanto, es obligatorio observar al paciente. Los síntomas del crup pueden reaparecer, pero la epinefrina racémica no produce empeoramiento de la obstrucción por efecto rebote. A estos pacientes se les puede dar de alta de forma segura tras 2-3 horas de observación siempre que no tengan estridor en reposo, que tengan normalidad de la entrada de aire, la oximetría de pulso y el nivel de consciencia, y que hayan recibido corticoides. La epinefrina nebulizada se debe utilizar con cuidado en pacientes con taquicardia, con cardiopatías como la tetralogía de Fallot, o con obstrucción al tracto de salida ventricular, por el riesgo de efectos adversos.

Se conoce bien la eficacia de los corticoides orales en el crup vírico. Estos fármacos reducen el edema de la mucosa laríngea por su acción antiinflamatoria. Cuando se administran por vía oral son beneficiosos, incluso en el crup leve, según se ha determinado por el menor número de ingresos y la disminución de tratamientos posteriores, como la administración de epinefrina. En la mayor parte de los estudios se ha comprobado la eficacia de una dosis única de dexametasona de 0,6 mg/kg; dosis de tan solo 0,15 mg/kg pueden resultar igual de eficaces. El efecto clínico de la dexametasona intramuscular y la budesónida nebulizada es equivalente, y la administración oral de dexametasona es tan eficaz como la intramuscular. Una dosis única de prednisolona oral es menos eficaz; un ensayo aleatorizado y controlado no encontró diferencias entre la eficacia de la prednisolona 2 mg/kg/día durante 3 días y una dosis de dexametasona 0,6 mg/kg. El único efecto adverso en pacientes con crup tratados con corticoides (dosis 1 mg/kg/día durante 8 días) fue la aparición de laringotraqueítis por *Candida albicans*. No se deben administrar corticoides a niños con varicela o tuberculosis (salvo que el paciente reciba tratamiento antituberculoso adecuado), ya que pueden empeorar la evolución clínica.

Los antibióticos no están indicados en el crup. No se deben utilizar antitusivos y anticatarrales de venta sin receta en niños menores de 4 años. Se puede plantear el uso de una mezcla de oxígeno-helio (heliox) para el tratamiento de niños con crup grave en los que se plantea la intubación, aunque los datos no son concluyentes. Los niños con crup deben ser hospitalizados cuando se produzca cualquiera de las siguientes circunstancias: estridor progresivo, estridor grave en reposo, dificultad respiratoria, hipoxia, cianosis, disminución del nivel de consciencia, ingesta escasa o necesidad de realizar una observación fiable.

La **epiglotitis** es una emergencia médica y exige un tratamiento inmediato con establecimiento de una vía respiratoria artificial en condiciones controladas, bien en un quirófano o en una unidad de cuidados intensivos. Todos los pacientes deben recibir oxígeno durante el transporte al hospital salvo que la mascarilla les cause agitación. La epinefrina racémica y los corticoides no son eficaces. Tras estabilizar la vía respiratoria se deben obtener cultivos de sangre, de la superficie epiglótica y, en algunos casos seleccionados, del líquido cefalorraquídeo. Se debe iniciar la administración parenteral de ceftriaxona, cefepima o meropenem hasta que lleguen los resultados del cultivo y los estudios de sensibilidad del microorganismo, ya que el 10-40% de los aislados de *H. influenzae* de tipo b son resistentes a ampicilina. Una vez establecida la vía respiratoria artificial, el paciente debe mejorar de forma inmediata y deben desaparecer tanto la dificultad respiratoria como la cianosis. La epiglotitis se resuelve tras unos días de tratamiento antibiótico y se podrá extubar al paciente, aunque se debe mantener la antibioterapia durante al menos 10 días. No se recomienda la quimioprofilaxis sistemática para los contactos domiciliarios, las plantas de puericultura o la guardería en pacientes con infección por *H. influenzae* de tipo b invasivo, pero es obligatoria una observación cuidadosa con evaluación médica precoz cuando los niños expuestos presenten un cuadro febril. Las **indicaciones de la profilaxis con rifampicina** (20 mg/kg por vía oral una vez al día durante 4 días, hasta una dosis máxima de 600 mg) para todos los familiares son: presencia en el hogar de un niño menor de 4 años que esté vacunado de manera incompleta, o un niño menor de 12 meses que no haya recibido completo el ciclo vacunal inicial o un niño inmunodeprimido.

La tumefacción laríngea aguda de **base alérgica** responde a la epinefrina (dilución 1:1.000 en dosis de 0,01 ml/kg hasta una dosis máxima de 0,5 ml cada vez) por vía intramuscular y a la epinefrina racémica (dosis de 0,5 ml de una solución al 2,25% de epinefrina racémica en 3 ml de suero salino normal) (v. cap. 174). Con frecuencia se necesitan corticoides (1-2 mg/kg/24 h de prednisona durante 3-5 días). Cuando se haya recuperado se debe dar de alta al niño y a los padres con una jeringuilla precargada con epinefrina, que deberán usar en caso de urgencia. Tras la intubación endotraqueal por anestesia general se puede producir en niños tumefacción reactiva de la mucosa, estridor grave y dificultad respiratoria que no responde al tratamiento con vapor, aunque en estos casos resultan útiles la epinefrina racémica y los corticoides.

Intubación endotraqueal/nasotraqueal y traqueotomía

La introducción de la intubación sistemática o, menos frecuentemente, la traqueotomía para los pacientes con epiglotitis ha reducido la mortalidad casi a cero. Estos procedimientos deben realizarse siempre en un quirófano o en la unidad de cuidados intensivos; la intubación previa y la anestesia general facilitan en gran medida la realización de una traqueotomía sin complicaciones. Se recomienda utilizar un tubo endotraqueal o nasotraqueal cuyo diámetro sea 0,5-1 mm menor que el calibre estimado para la edad o la altura, ya que facilita la intubación y reduce las complicaciones a largo plazo. El procedimiento elegido dependerá de la experiencia del equipo con el procedimiento y con los cuidados posteriores.

Se debe realizar una intubación o, con menos frecuencia, una traqueotomía en la mayoría de los pacientes con traqueítis bacteriana y en todos los niños pequeños con epiglotitis. No suele ser necesaria en casos de laringotraqueobronquitis, crup espasmódico o laringitis. Se han descrito casos graves de laringotraqueobronquitis que precisan intubación en un elevado porcentaje de pacientes durante epidemias graves de sarampión y de gripe A. Para determinar la necesidad de realizar estos procedimientos se necesita experiencia y juicio, porque no se deben retrasar hasta que aparezca cianosis e inquietud extrema (v. cap. 89). Se recomienda un tubo endotraqueal o nasotraqueal que sea 0,5-1,0 mm menor que el calibre estimado por la edad o la altura.

El tubo endotraqueal o la traqueostomía se deben dejar hasta que desaparezcan el edema y el espasmo, y hasta que el paciente controle las secreciones de forma satisfactoria; aun así, se retirará lo más pronto posible, en general en pocos días. Se suele observar una resolución adecuada de la inflamación epiglótica, confirmada mediante laringoscopia flexible, en 24 horas, lo que permite una extubación más rápida. La epinefrina racémica y la dexametasona (0,5 mg/kg/dosis cada 6-12 h antes de la extubación, y después cada 6 h hasta 6 dosis, con un máximo de 10 mg) pueden ser útiles en el tratamiento del edema de la vía respiratoria superior postintubación.

PRONÓSTICO

En general, la duración de la hospitalización y la tasa de mortalidad en los casos de obstrucción aguda de la vía respiratoria de origen infeccioso aumentan cuando la infección se disemina y afecta a más zonas, salvo en el caso de la epiglotitis, en la que la propia infección localizada puede ser mortal. La mayor parte de las muertes por crup se produce por obstrucción laríngea o por las complicaciones de la traqueotomía. Raramente se han documentado paradas cardiorrespiratorias mortales extrahospitalarias por laringotraqueobronquitis vírica, especialmente en lactantes, en los que la evolución se ha complicado con una traqueítis bacteriana. La tasa de mortalidad de la epiglotitis no tratada es del 6% en algunas series, pero si se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento adecuado antes de que el paciente esté moribundo el pronóstico es excelente. El pronóstico de la laringotraqueobronquitis aguda, la laringitis aguda y el crup espasmódico agudo también es excelente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

412.2 Traqueítis bacteriana

Kristine Knuti Rodrigues y Genie E. Roosevelt

La traqueítis bacteriana es una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias superiores que es potencialmente mortal. El patógeno que se aísla con mayor frecuencia es *S. aureus* (v. cap. 208.1), habiéndose descrito cepas

Fig. 412.3 La radiografía lateral del cuello de un paciente con traqueítis bacteriana muestra desprendimiento de una seudomembrana en la tráquea. *(De Stroud RH, Friedman NR: An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis,* Am J Otolaryngol *22:268-275, 2001. Fotografía por cortesía del Department of Radiology, University of Texas Medical Branch at Galveston.)*

de *S. aureus* resistente a meticilina. También se ha aislado *S. pneumoniae, S. pyogenes, Moraxella catarrhalis, H. influenzae* no tipificable y algunos anaerobios. La media de edad está entre 5 y 7 años. Hay un ligero predominio masculino. La traqueítis bacteriana suele seguir a una infección respiratoria vírica (sobre todo laringotraqueítis), por lo que se puede considerar una complicación bacteriana de una enfermedad vírica más que un proceso bacteriano primario. Esta entidad es más frecuente que la epiglotitis en las poblaciones vacunadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño habitualmente tiene tos metálica, aparentemente en el contexto de una laringotraqueobronquitis vírica. Se puede producir fiebre alta y toxicidad con dificultad respiratoria, inmediatamente o después de varios días de mejoría aparente. El paciente se puede tumbar, no muestra babeo ni tiene la disfagia de la epiglotitis. El tratamiento habitual del crup (epinefrina racémica) no es eficaz. Puede ser necesaria la intubación o la traqueostomía, pero solo el 50-60% de los pacientes requiere intubación para su tratamiento; los pacientes más pequeños tienen más probabilidad de necesitar intubación. Parece que el principal dato anatomopatológico es la tumefacción de la mucosa al nivel del cartílago cricoides, a lo que se añade la aparición de abundantes secreciones purulentas y espesas, que a veces causan seudomembranas. La aspiración de estas secreciones puede proporcionar un alivio temporal, pero no es suficiente como para evitar la necesidad de establecer una vía respiratoria artificial.

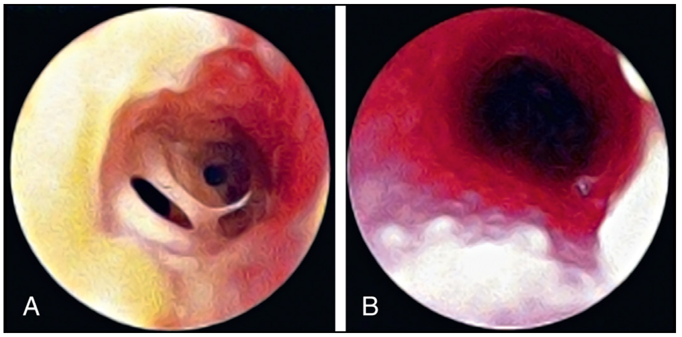

Fig. 412.4 **Membranas traqueales gruesas vistas en la broncoscopia rígida.** La región supraglótica era normal. **A,** Secreciones membranosas adheridas y espesas. **B,** El árbol traqueobronquial distal no presenta alteraciones. Al contrario que en la laringotraqueítis, se ven secreciones tenaces en toda la tráquea y, al contrario que en la bronquitis, los bronquios no están afectados. *(De Salamone FN, Bobbitt DB, Myer CM, et al: Bacterial tracheitis reexamined: is there a less severe manifestation?* Otolaryngol Head Neck Surg *131:871-876, 2004. © 2004 American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation, Inc.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de una infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, con fiebre alta y secreciones purulentas, y por la ausencia de los hallazgos clásicos de la epiglotitis. No se requieren radiografías, pero pueden mostrar los hallazgos clásicos (fig. 412.3). Durante la intubación endotraqueal se observa material purulento debajo de las cuerdas vocales (fig. 412.4).

TRATAMIENTO

Se debe iniciar un tratamiento antibiótico adecuado, que suele incluir antiestafilocócicos, en cualquier paciente cuya evolución haga sospechar una traqueítis bacteriana. Las recomendaciones de tratamiento empírico de la traqueítis bacteriana incluyen vancomicina o clindamicina y una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefepima). Si se diagnostica este proceso mediante laringoscopia directa o si existe una elevada sospecha clínica debería considerarse seriamente una vía respiratoria artificial. Habitualmente es necesaria la administración de oxígeno suplementario.

COMPLICACIONES

Las radiografías de tórax con frecuencia muestran infiltrados parcheados y opacidades focales. Muchas veces también se observa estrechamiento subglótico y una columna de aire traqueal irregular de aspecto mellado. Si el control de la vía respiratoria no es óptimo, estos pacientes pueden sufrir una parada cardiorrespiratoria. Se han descrito casos de síndrome de shock tóxico en pacientes con traqueítis bacteriana estafilocócica y por estreptococos del grupo A (v. cap. 208.2).

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente en la mayor parte de los casos. El paciente suele quedar afebril a los 2-3 días de empezar el tratamiento antibiótico correcto, aunque puede ser necesaria una hospitalización prolongada. En los últimos años parece haber una tendencia hacia una menor gravedad. Cuando disminuyen el edema de la mucosa y las secreciones purulentas se puede extubar con seguridad al paciente, y se le debe controlar de forma estrecha mientras se sigue administrando oxígeno y antibioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **413**

Malformaciones congénitas de laringe, tráquea y bronquios

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

La laringe funciona como una vía de paso para la respiración, una válvula para proteger los pulmones y el principal órgano de comunicación; los síntomas de las malformaciones laríngeas son obstrucción de la vía aérea, respiración ruidosa, dificultades en la alimentación y trastornos fonatorios (v. cap. 400). Las lesiones obstructivas congénitas de la vía aérea superior producen un flujo aéreo turbulento según las leyes de la dinámica de fluidos. Este flujo aéreo turbulento y rápido a través de un segmento estenosado del aparato respiratorio produce ruidos característicos que son útiles para el diagnóstico. La localización de la obstrucción produce cambios característicos en el sonido de la inspiración, la espiración o ambas. Las lesiones intratorácicas producen habitualmente sibilancias y estridor espiratorios, que con frecuencia simulan un episodio de asma. Las sibilancias espiratorias contrastan con el estridor inspiratorio causado por las lesiones extratorácicas de las malformaciones congénitas laríngeas, especialmente laringomalacia y parálisis bilateral de las cuerdas vocales. El estridor describe el sonido inspiratorio de tono bajo, similar a un ronquido, que habitualmente produce la obstrucción nasal o nasofaríngea.

Es importante la relación del ruido respiratorio con el ciclo sueño-vigilia. La obstrucción de la vía aérea faríngea (por aumento de tamaño de las amígdalas, las adenoides o la lengua, o por síndromes con hipoplasia de la porción media de la cara) habitualmente produce más obstrucción durante el sueño que durante la vigilia. La obstrucción que empeora durante la vigilia normalmente es laríngea, traqueal o bronquial y empeora con el esfuerzo. La localización de la obstrucción condiciona la fase respiratoria, el tono y la naturaleza del sonido, y estas cualidades orientan el diagnóstico diferencial.

En la obstrucción de la vía aérea, la gravedad de la lesión obstructiva y el trabajo respiratorio determinan la necesidad de técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas. Los síntomas obstructivos pueden variar desde un estridor leve hasta un estridor grave con episodios de apnea, cianosis, tiraje supraesternal (tracción traqueal) y subcostal, disnea y taquipnea. Las malformaciones congénitas de la tráquea y los bronquios pueden causar dificultades respiratorias graves desde los primeros minutos de vida y a veces se pueden diagnosticar en el periodo prenatal. Si se sospecha una obstrucción grave antes del nacimiento, un experto en medicina maternofetal de alto riesgo, un neonatólogo y un cirujano de la vía aérea pediátrica deben elaborar un plan para el tratamiento de la vía aérea durante el parto. El *síndrome de obstrucción congénita de la vía aérea superior,* o SOCVAS, puede producir dificultad respiratoria posnatal inmediata. La obstrucción crónica puede producir retraso del crecimiento e hipoxemia crónica, y puede tener efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.1 Laringomalacia

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La laringomalacia supone el 45-75% de las malformaciones congénitas de la laringe en niños con estridor. El estridor es inspiratorio y de tono bajo, y se agrava por cualquier esfuerzo: llanto, agitación o alimentación. El estridor está causado, en parte, por una disminución del tono laríngeo, que da lugar al colapso de las estructuras supraglóticas durante la inspiración. Los síntomas suelen aparecer en las 2 primeras semanas de vida y su gravedad aumenta hasta el sexto mes, aunque en cualquier momento

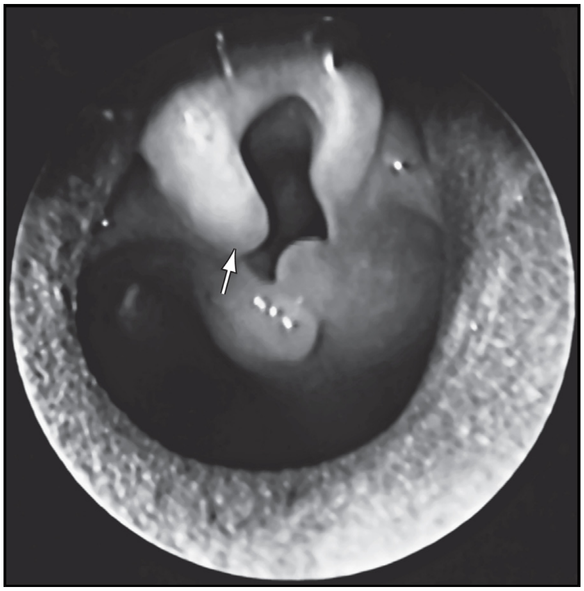

Fig. 413.1 Ejemplo endoscópico de laringomalacia. En inspiración los pliegues epiglóticos se colapsan hacia la vía aérea. Las puntas laterales de la epiglotis también se colapsan hacia el interior *(flecha). (De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)*

puede empezar una mejoría gradual. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad por reflujo laringofaríngeo y las enfermedades neurológicas influyen en la gravedad de la enfermedad y, por tanto, en la evolución clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en los síntomas, y se confirma mediante la laringoscopia flexible en la consulta (fig. 413.1). Cuando el trabajo respiratorio es de moderado a grave se deben realizar radiografías de la vía aérea y del tórax. La laringomalacia puede contribuir a las dificultades en la alimentación y la disfagia en algunos niños, por la disminución de la sensibilidad laríngea y una escasa coordinación entre succión, deglución y respiración. Cuando el estridor inspiratorio tiene un carácter húmedo o se asocia a tos, o cuando hay antecedentes de enfermedades respiratorias de vías altas o neumonías de repetición, se debe sospechar disfagia. Cuando se sospecha disfagia se puede plantear una videofluoroscopia y/o una evaluación fibroendoscópica de la deglución (FEES). Como el 15-60% de los lactantes con laringomalacia tiene alguna otra malformación de la vía aérea, se debe realizar una broncoscopia completa en los casos de obstrucción moderada a grave.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los lactantes pueden ser sometidos a observación expectante porque la mayoría de los síntomas suelen resolverse de forma espontánea. El reflujo laringofaríngeo se debe tratar de forma agresiva con fármacos antirreflujo, como antagonistas del receptor histamínico H2 (H2RA) o inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se debe evaluar el cociente riesgo:beneficio en cada paciente porque estos fármacos, particularmente los IBP, se han asociado a anemia ferropénica, aumento de la incidencia de neumonía, gastroenteritis e infecciones por *Clostridium difficile*, entre otros. En el 15-20% de los pacientes, los síntomas son tan intensos que producen dificultad respiratoria progresiva, cianosis, retraso del crecimiento o *cor pulmonale*. En estos pacientes se debe plantear la intervención quirúrgica mediante supraglotoplastia; esta intervención alivia con éxito la obstrucción de la vía aérea superior debida a laringomalacia en el 90% de los casos. Algunas comorbilidades, como trastornos cardiacos, neurológicos o pulmonares, o malformaciones craneofaciales, pueden ser indicadores de mal pronóstico que deberían llevar a una intervención más temprana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.2 Estenosis subglótica congénita

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estenosis subglótica congénita es la segunda causa más frecuente de estridor. La subglotis es la parte más estrecha de la vía aérea superior en el niño y está situada en el espacio que se extiende desde la superficie inferior de los pliegues vocales verdaderos hasta el borde inferior del cartílago cricoides. La estenosis subglótica es el estrechamiento de la laringe subglótica y se manifiesta en el lactante con dificultad respiratoria y estridor bifásico o de predominio inspiratorio. Puede ser congénita o adquirida. Los síntomas se suelen producir con una infección respiratoria, ya que el edema y las secreciones espesas durante el resfriado común estenosan aún más una vía aérea ya comprometida, lo que produce síntomas similares a los del crup de manera recurrente o persistente.

El estridor bifásico o de predominio inspiratorio es el síntoma inicial habitual de la estenosis subglótica congénita. El edema y las secreciones espesas del resfriado común estrechan aún más una vía aérea ya marginal, lo que produce síntomas similares a los de la laringotraqueobronquitis. En un niño con bronquiolitis recurrente se debe sospechar el diagnóstico de estenosis subglótica congénita. La estenosis puede deberse a un cartílago cricoides con forma anómala, un anillo traqueal que queda atrapado debajo del cartílago cricoides, o un engrosamiento de las partes blandas producido por quistes ductales, hiperplasia de las glándulas submucosas o fibrosis. Estenosis subglótica adquirida se refiere a la estenosis causada por factores extrínsecos, debido en la mayor parte de las ocasiones a una intubación prolongada, y se analiza con más detalle en el capítulo 415.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con radiografías de la vía aérea y se confirma con laringoscopia directa. Durante la laringoscopia diagnóstica se visualiza directamente la laringe subglótica, y se mide objetivamente con tubos endotraqueales (fig. 413.2). Se determina el porcentaje de estenosis comparando el tamaño de la laringe del paciente con las dimensiones laríngeas teóricas para la edad. Una estenosis >50% habitualmente produce síntomas y a menudo precisa tratamiento. Igual que en todos los casos de obstrucción de la vía aérea superior debe evitarse la traqueostomía cuando sea posible. La estenosis subglótica habitualmente se mide con el sistema de Myer-Cotton, en el que la estenosis subglótica de grados I a IV indica la gravedad del estrechamiento. La dilatación y la cirugía endoscópica con láser se pueden intentar en las lesiones de grados I y II, aunque pueden no ser eficaces porque la mayor parte de las estenosis congénitas son cartilaginosas. La incisión anterior del cricoides y la reconstrucción laringotraqueal con refuerzo con injerto cartilaginoso habitualmente se utiliza en las estenosis subglóticas de grados III y IV. El diagnóstico diferencial incluye otras malformaciones anatómicas, así como hemangiomas y papilomatosis.

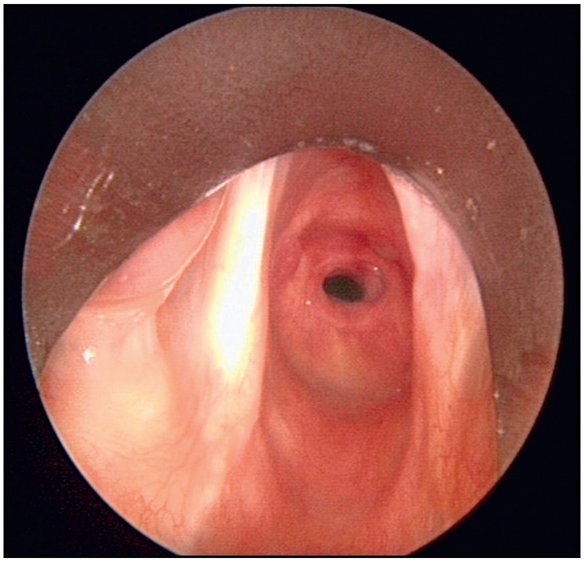

Fig. 413.2 Estenosis subglótica. *(Por cortesía de Rn Cantab, Wikipedia Commons.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.3 Parálisis de las cuerdas vocales

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

La parálisis de las cuerdas vocales es la tercera malformación congénita más frecuente que produce estridor en lactantes y niños. La parálisis bilateral se puede asociar a malformaciones congénitas del sistema nervioso central como malformación de Chiari, mielomeningocele e hidrocefalia o traumatismo del parto. La parálisis bilateral de las cuerdas vocales produce obstrucción de la vía aérea, que se manifiesta por dificultad respiratoria, estridor inspiratorio de tono alto, un sonido afónico o disfónico o un llanto inspiratorio débil.

La parálisis de cuerda vocal unilateral es la mayoría de las veces iatrógena como consecuencia del tratamiento quirúrgico de malformaciones aerodigestivas (fístula traqueoesofágica) y cardiovasculares (reparación de un conducto arterioso permeable), aunque también pueden ser idiopáticas. La parálisis unilateral produce aspiración, tos y atragantamiento; el llanto es débil y dificultoso, pero son menos frecuentes el estridor y otros síntomas de obstrucción. La parálisis de las cuerdas vocales en niños mayores se puede deber a una malformación de Chiari o a compresión tumoral de los nervios vago o laríngeo recurrente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de parálisis de las cuerdas vocales se realiza con laringoscopia flexible en el niño despierto. La exploración muestra la imposibilidad de abducir la cuerda vocal afectada, o la debilidad de este movimiento. Está indicada la realización de un estudio completo para valorar la causa primaria subyacente. Dada la asociación de este cuadro con otras lesiones congénitas, la evaluación debe incluir consultas a especialistas en neurología y cardiología, el estudio de imagen del trayecto del nervio laríngeo recurrente, y una endoscopia diagnóstica de laringe, tráquea y bronquios.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. La parálisis de las cuerdas vocales idiopática en lactantes se suele resolver de forma espontánea en 6-12 meses. Si no se ha resuelto a los 2-3 años de edad, habitualmente no se recupera la función. Cuando el niño tiene parálisis unilateral de las cuerdas vocales, una inyección lateral en la cuerda vocal paralizada la desplaza medialmente para reducir la aspiración y las complicaciones secundarias. Las técnicas de reinervación utilizando el asa cervical han sido eficaces para recuperar parte de la función de una cuerda vocal afectada.

La parálisis bilateral puede requerir una traqueostomía transitoria en el 50% de los pacientes. Las intervenciones que ensanchan la vía aérea en la parálisis de cuerdas vocales bilateral habitualmente se dirigen a ensanchar la glotis posterior, como la colocación de un injerto de cartílago glótico posterior implantado por vía endoscópica o con una técnica abierta, la aritenoidectomía, y la lateralización del cartílago aritenoides. Estas intervenciones consiguen reducir la obstrucción; sin embargo, pueden dar lugar a disfagia y aspiración.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.4 Membranas laríngeas congénitas y atresia

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

Las membranas laríngeas congénitas habitualmente están situadas en la parte anterior de la glotis y se extienden a la región subglótica causando estenosis a dicho nivel, y se deben a la recanalización incompleta del tubo laringotraqueal. Pueden ser asintomáticas. Las membranas gruesas se pueden sospechar en las radiografías laterales de la vía aérea. En los pacientes con membranas laríngeas congénitas son frecuentes las alteraciones cromosómicas y las malformaciones cardiovasculares, además de la deleción cromosómica 22q11. El diagnóstico se realiza con laringoscopia directa (fig. 413.3). El

tratamiento podría precisar solo la incisión o dilatación de la membrana. Cuando las membranas se asocian a estenosis subglótica puede ser necesario un aumento con cartílago del cartílago cricoides (reconstrucción laringotraqueal). La atresia congénita se produce como una membrana glótica completa por ausencia de recanalización de la laringe y la tráquea, y se puede asociar a agenesia traqueal y fístula traqueoesofágica. La atresia laríngea se puede detectar durante el periodo prenatal, y se deben hacer preparativos para establecer una vía aérea definitiva en el momento del parto. En otras ocasiones la atresia laríngea congénita produce dificultad respiratoria en el recién nacido y se diagnostica solo tras la laringoscopia directa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.5 Hemangioma subglótico congénito

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

El hemangioma subglótico es una causa infrecuente de dificultad respiratoria al comienzo de la lactancia. Los síntomas se producen habitualmente en los primeros 2-6 meses de vida. El síntoma inicial más frecuente es el estridor bifásico, algo más intenso durante la inspiración. Empeora con el llanto y las viriasis agudas. Son frecuentes la tos perruna, la ronquera y los síntomas de crup recurrente o persistente. Solo el 1% de los niños que tienen hemangiomas cutáneos tendrán un hemangioma subglótico. Sin embargo, el 50% de los que tienen un hemangioma subglótico tendrán un hemangioma cutáneo. No siempre hay un hemangioma facial, aunque cuando es evidente está en la zona de distribución de la barba y, por lo tanto, la dificultad respiratoria en un niño con una lesión vascular en esta área debe llevar a un estudio adicional. Las radiografías de tórax y cuello pueden mostrar el característico estrechamiento asimétrico de la laringe subglótica. Las lesiones vasculares de la vía aérea también se pueden asociar al **síndrome PHACES,** que se caracteriza por malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, lesiones arteriales de cabeza y cuello, malformaciones **c**ardiacas, malformaciones oculares *(**e**ye)* y hendidura esternal *(**s**ternal)*. Más del 50% de los niños con síndrome PHACES tienen una lesión vascular en la vía aérea. Las opciones de tratamiento van desde la monitorización conservadora o la inyección de esteroides a la traqueotomía y la reconstrucción de la vía aérea. El propranolol se ha convertido en un pilar del tratamiento inicial del hemangioma subglótico; sin embargo, se estima que hasta el 50% de los pacientes con hemangioma subglótico puede no tener una respuesta a largo plazo al propranolol, y en estos pacientes está indicada una monitorización estrecha de la vía aérea (fig. 413.4). El tratamiento se analiza con más detalle en el capítulo 417.3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

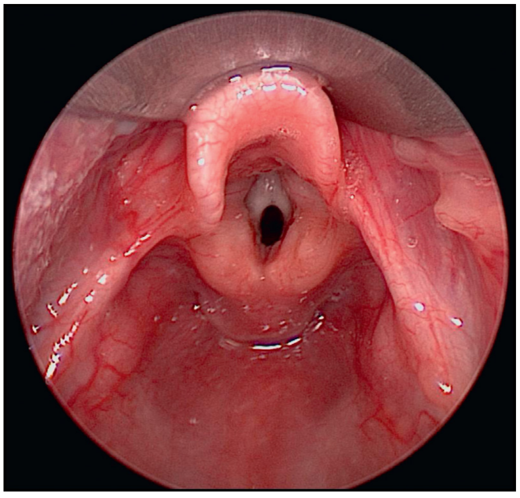

Fig. 413.3 Membrana glótica anterior, vista endoscópica. *(Por cortesía del Dr. Jeff Rastatter, Division of Pediatric Otolaryngology, Lurie Children's Hospital, Chicago, IL.)*

413.6 Laringoceles y quistes saculares

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

Un laringocele es una dilatación anómala llena de aire en el sáculo laríngeo que se origina verticalmente entre la cuerda vocal falsa, la base de la epiglotis y la superficie interna del cartílago tiroides. Se comunica con la luz laríngea y cuando se llena de aire de forma intermitente produce ronquera y disnea. El quiste sacular (quiste laríngeo congénito) se distingue del laringocele en que su luz queda separada del interior de la laringe y contiene moco, no aire. En los lactantes y niños los laringoceles producen ronquera y disnea, que pueden aumentar con el llanto. Los quistes saculares pueden producir dificultad respiratoria y estridor en el momento del nacimiento, y pueden requerir una intervención temprana en la vía aérea. La intubación puede ser difícil porque la anatomía de las regiones supraglótica y laríngea puede estar distorsionada. Además, puede haber obstrucción completa de la vía aérea durante la inducción con bloqueantes neuromusculares que actúan sobre el tono laríngeo. El quiste sacular se puede visualizar en las radiografías, pero el diagnóstico exige una laringoscopia (fig. 413.5). La aspiración con aguja del quiste confirma el diagnóstico, pero no suele resultar curativa. La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección de los quistes saculares y los laringoceles. Los abordajes terapéuticos incluyen resección endoscópica con láser de CO_2, ventriculectomía extendida endoscópica (marsupialización o fenestración) o, tradicionalmente, cirugía abierta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

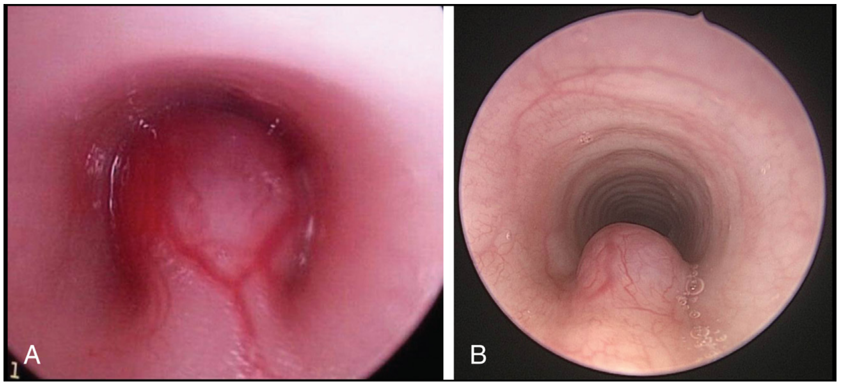

Fig. 413.4 **A** y **B,** Un caso de hemangioma traqueal antes y después del tratamiento con propranolol (imágenes obtenidas con 2 semanas de diferencia). *(De Bush A, Abel R, Chitty L, et al: Congenital lung disease. En Wilmott RW, Deterding R, Li A, et al, editors:* Kendig's disorders of the respiratory tract in children, *ed 9, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 18.18, p. 308.)*

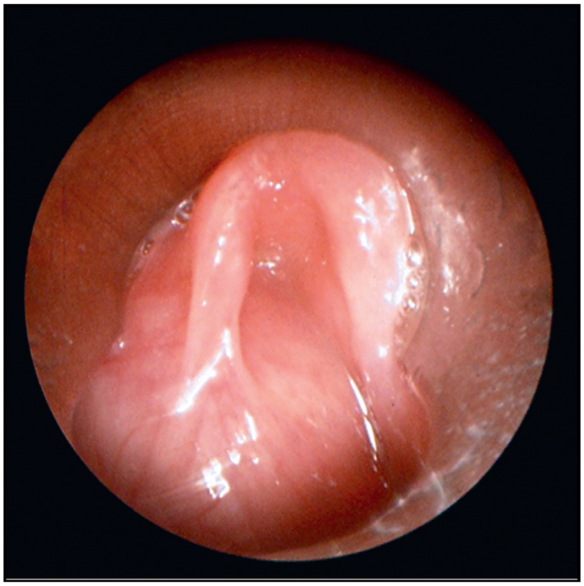

Fig. 413.5 Fotografía endoscópica de un quiste sacular. *(De Ahmad SM, Soliman AMS: Congenital anomalies of the larynx,* Otolaryngol Clin North Am *40:177-191, 2007, Fig. 3.)*

413.7 Hendidura laríngea posterior y hendidura laringotraqueoesofágica

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

La hendidura laríngea posterior se caracteriza por aspiración y se debe a una deficiencia de la línea media de la cara posterior de la laringe. Las hendiduras laríngeas posteriores se dividen en cuatro tipos. Las hendiduras de tipo 1 son leves y la escotadura interaritenoidea se extiende hacia abajo solo hasta el nivel de las cuerdas vocales verdaderas; el 60% de ellas no producirá síntomas y no precisará reparación quirúrgica. En los casos graves, la hendidura (tipo 4) se extiende hacia abajo y llega a la tráquea cervical o torácica, de forma que no existe separación entre la tráquea y el esófago, lo que crea una hendidura laringotraqueoesofágica. Las hendiduras laríngeas pueden ser familiares y se pueden asociar a agenesia traqueal, fístula traqueoesofágica y otras malformaciones congénitas múltiples, como síndrome G, síndrome de Opitz-Frias y síndrome de Pallister-Hall.

Los síntomas iniciales son aquellos relacionados con aspiración e infecciones respiratorias recurrentes. El esofagograma se realiza para evaluar la presencia de aspiración o de penetración en la laringe del medio de contraste ingerido. Un otorrinolaringólogo puede hacer una FEES con ayuda de un equipo de logopedia y foniatría para observar el patrón de salida del líquido durante la deglución, y puede identificar una hendidura. Sin embargo, el método diagnóstico de referencia sigue siendo la laringoscopia y la broncoscopia quirúrgicas con palpación de la parte posterior de la laringe. Esta técnica ayuda a determinar la longitud de la hendidura y guía las opciones de tratamiento. Una hendidura de tipo I se extiende hasta las cuerdas vocales, pero no más allá. Una hendidura de tipo II se extiende más allá de las cuerdas vocales y hasta el cartílago cricoides, pero sin rebasar su límite superior. Una hendidura de tipo III se extiende a través del cartílago cricoides hasta la tráquea cervical. Una hendidura de tipo IV se extiende hasta la tráquea torácica. El tratamiento se basa en el tipo de hendidura y los síntomas; en general, una hendidura de tipo I se puede tratar por vía endoscópica, mientras que es necesaria una intervención abierta en las lesiones de mayor grado. La principal prioridad es estabilizar la vía aérea. También se debe controlar el reflujo gastroesofágico y valorar otras posibles malformaciones congénitas antes de la reparación. Se han descrito diversas reparaciones endoscópicas y quirúrgicas abiertas, tanto cervicales como transtorácicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.8 Malformaciones vasculares y cardiacas

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

Una anatomía aberrante de la circulación cardiopulmonar puede influir directamente en la tráquea y los bronquios. La arteria innominada aberrante es la causa más frecuente de traqueomalacia secundaria (v. cap. 459). Pueden ser asintomáticas y descubrirse de manera casual, o pueden producir síntomas intensos. Se producen sibilancias espiratorias y tos y, raramente, apnea refleja o episodios de cianosis con pérdida de conciencia y parada respiratoria. No suele ser necesaria la cirugía, y los lactantes habitualmente reciben tratamiento conservador porque el problema suele ser autolimitado.

El término *anillo vascular* se utiliza para describir las malformaciones vasculares secundarias al desarrollo anormal del complejo del cayado aórtico. El cayado aórtico doble es el anillo vascular completo más frecuente y rodea tanto a la tráquea como al esófago, comprimiendo a ambos. Con algunas excepciones, estos pacientes tienen síntomas a los 3 meses de edad. Predominan los síntomas respiratorios, pero puede haber disfagia. El diagnóstico se establece mediante un esofagograma con bario, el cual muestra una indentación posterior del esófago por el anillo vascular (v. fig. 459.2 en cap. 459). La TC o la RM con angiografía proporcionan al cirujano la información necesaria.

Otra malformación vascular es el *sling* de la arteria pulmonar, que también requiere corrección quirúrgica. El anillo vascular abierto (incompleto) más frecuente es el cayado aórtico izquierdo con arteria subclavia derecha aberrante. Aunque es frecuente, generalmente es asintomática, si bien se puede describir disfagia lusoria, que se caracteriza por disfagia causada por el trayecto aberrante de la arteria subclavia por detrás del esófago, con las consiguientes compresión del esófago y dificultad en el tránsito del bolo.

Las cardiopatías congénitas pueden comprimir el bronquio principal izquierdo o la tráquea distal. Cualquier trastorno que cause hipertensión pulmonar significativa aumenta el calibre de las arterias pulmonares, las cuales a su vez comprimen el bronquio principal izquierdo. La corrección quirúrgica de la patología subyacente a la hipertensión pulmonar alivia la compresión de la vía aérea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.9 Estenosis, membranas y atresia de la tráquea

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

La estenosis traqueal congénita de un segmento largo, con anillos traqueales completos, habitualmente aparece en el primer año de vida, normalmente después de una crisis precipitada por una enfermedad respiratoria aguda. El diagnóstico se debe sospechar en una radiografía simple. La TC con contraste muestra las malformaciones intratorácicas asociadas, como el *sling* de la arteria pulmonar (presente en un tercio de los casos); la cuarta parte de estos pacientes tiene una cardiopatía congénita. La broncoscopia es el mejor método para definir el grado y la extensión de la estenosis y el patrón de ramificación bronquial anormal asociado. El tratamiento de las estenosis clínicamente significativas supone la resección traqueal en las estenosis de segmentos cortos y la traqueoplastia con deslizamiento para las estenosis de un segmento largo o de los anillos traqueales. Las estenosis congénitas de los tejidos blandos y las membranas delgadas son infrecuentes. Puede que lo único que se necesite sea la dilatación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.10 Quistes del intestino anterior

Jill N. D'Souza y James W. Schroeder, Jr.

El intestino anterior embriológico da lugar a la faringe, el tracto respiratorio inferior, el esófago, el estómago, el duodeno y las vías hepatobiliares, y pueden aparecer quistes por duplicación en cualquier estructura derivada. Las duplicaciones del intestino anterior suponen aproximadamente la tercera parte de todas las duplicaciones. El quiste broncógeno, el quiste esofágico intramural (duplicación esofágica) y el quiste entérico pueden producir síntomas de obstrucción respiratoria y disfagia. El diagnóstico se sospecha

cuando la radiografía de tórax o la TC muestran la masa y, en el caso del quiste entérico, la malformación vertebral asociada. El tratamiento de todos estos quistes es la resección quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

413.11 Traqueomalacia y broncomalacia

Véase el capítulo 416.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 414
Cuerpos extraños en la vía aérea

Allison R. Hammer y James W. Schroeder, Jr.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La asfixia es una importante causa de morbilidad y mortalidad en niños, especialmente menores de 4 años de edad. La mayor parte de las víctimas de aspiración de cuerpos extraños son lactantes mayores y niños que ya gatean (fig. 414.1); se ha visto que los niños varones están afectados con una frecuencia 1,7 veces mayor que las niñas. Los estudios muestran que los niños menores de 4 años representan un 61,7-70% de los casos de cuerpos extraños en la vía aérea. Los objetos con los que los niños se asfixian con más frecuencia son alimentos (el 59,5-81% de todos los casos de asfixia). Los alimentos que se aspiran con más frecuencia son frutos secos, semillas, salchichas, caramelos duros, goma de mascar, huesos y frutas y verduras crudas. De 2001 a 2009 se trató a un promedio de 12.435 niños de 0-14 años de edad en los servicios de urgencias estadounidenses por asfixiarse con alimentos sin llegar a morir. Los objetos inorgánicos habituales con los que se asfixian los niños incluyen monedas, globos de látex, alfileres, joyas, imanes, tapas de bolígrafo y juguetes. Los objetos globulares, compresibles o redondos, como salchichas, uvas, frutos secos, globos, nubes dulces, trozos de carne y caramelos son particularmente peligrosos por su capacidad de ocluir por completo la vía aérea.

Los niños pequeños tienen más riesgo de aspirar un cuerpo extraño, sobre todo por las vulnerabilidades que tienen en relación con el desarrollo y su capacidad aún no desarrollada de deglutir alimentos. Los lactantes y niños pequeños a menudo utilizan la boca para explorar su entorno, y los niños generalmente tienen más probabilidad de estar distraídos, jugando o andando mientras comen. El lactante puede succionar y deglutir, y también está dotado con reflejos involuntarios (náuseas, tos y cierre glótico) que le protegen de la aspiración durante la deglución. La dentición aparece aproximadamente a los 6 meses de edad con la erupción de los incisivos. Los molares no brotan hasta aproximadamente los 18 meses de edad; la masticación madura tarda más en aparecer. A pesar de un intenso reflejo nauseoso, la vía aérea del niño es más vulnerable a la obstrucción que la vía aérea del adulto. Los niños pequeños tienen más probabilidad de sufrir un bloqueo significativo por cuerpos extraños pequeños por el menor diámetro de su vía aérea. El moco y las secreciones pueden formar un sello alrededor del cuerpo extraño, lo que hace que sea más difícil expulsarlo con aire a presión. Además, la fuerza del aire que se genera por la tos en un lactante o un niño pequeño es menos eficaz para desplazar una obstrucción en la vía aérea. Se recomienda que los niños menores de 5 años de edad eviten los caramelos y el chicle, y que las frutas crudas y las verduras se corten en trozos pequeños. Otros factores, como los retrasos en el desarrollo o los trastornos que causan problemas neurológicos o musculares, también hacen que los niños tengan mayor riesgo de aspiración de un cuerpo extraño.

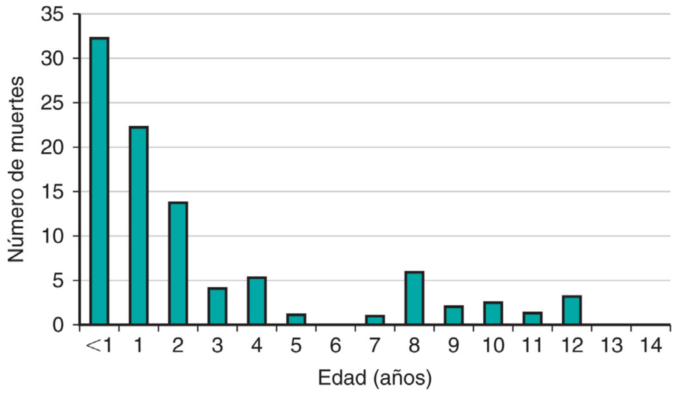

Fig. 414.1 Número de muertes en función de la edad de las víctimas, todos los tipos de muerte. *(De Milkovich SM, Altkorn R, Chen X, et al: Development of the small parts cylinder: lessons learned,* Laryngoscope *118[11]:2082-2086, 2008.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuerpos extraños de la vía aérea tienen manifestaciones y producen complicaciones variables, dependiendo de las características, la duración y la localización del cuerpo extraño. Las manifestaciones clínicas varían desde un estado asintomático hasta dificultad respiratoria grave. La complicación más grave de la aspiración de un cuerpo extraño es la obstrucción completa de la vía aérea, que se puede detectar en el niño consciente como dificultad respiratoria súbita seguida por imposibilidad de hablar o toser.

La aspiración de un cuerpo extraño hacia la vía aérea produce habitualmente síntomas en tres fases:

1. **Episodio inicial:** paroxismos de tos, atragantamiento, náuseas y posible obstrucción de la vía aérea inmediatamente después de la aspiración del cuerpo extraño. El niño a veces puede expulsar el cuerpo extraño durante esta fase.
2. **Intervalo asintomático:** el cuerpo extraño se atasca, hay fatiga de los reflejos y desaparecen los síntomas irritativos inmediatos. *La falta de síntomas puede ser particularmente engañosa y desorientar al médico cuando un niño consulta en esta fase, y justifica un elevado porcentaje de los retrasos o errores en el diagnóstico de las aspiraciones de cuerpos extraños.* En un extenso metaanálisis de más de 30.000 pacientes se vio que el diagnóstico se retrasa más de 25 horas en casi el 40% de los casos de cuerpo extraño en la vía aérea.
3. **Complicaciones:** la aparición de obstrucción, erosión o infección hace sospechar una vez más la presencia de un cuerpo extraño. Las posibles complicaciones en esta tercera fase incluyen fiebre, tos, hemoptisis, neumonía y atelectasia. Se han descrito complicaciones agudas o crónicas en casi el 15% de los casos de obstrucción de la vía aérea por cuerpos extraños.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis es el factor más importante que determina la necesidad de una broncoscopia. Nunca se debe despreciar una historia positiva, aunque una historia negativa puede inducirnos a error. Como los frutos secos y las semillas son los cuerpos extraños bronquiales más frecuentes, el médico debe preguntar de manera específica a los padres del niño por estos objetos, y la broncoscopia se debe realizar sin demora. También es esencial una exploración física completa que incluya la exploración de la nariz, la cavidad bucal, la faringe, el cuello y los pulmones. Los episodios de atragantamiento o tos acompañados de sibilancias de nueva aparición y sonidos respiratorios asimétricos son muy sugestivos de aspiración de cuerpo extraño en la vía aérea. Además de la anamnesis y la exploración física, los estudios radiológicos son importantes para diagnosticar los cuerpos extraños en la vía aérea. Habitualmente se recomienda en primer lugar la radiografía simple, aunque muchos cuerpos extraños son radiotransparentes (80-96%), y por ello los médicos muchas veces deben buscar hallazgos secundarios (como atrapamiento aéreo, hiperinsuflación asimétrica, enfisema obstructivo, atelectasia, desviación del mediastino y consolidación) para sospechar un cuerpo extraño. Las radiografías espiratorias o en decúbito lateral pueden ayudar a mostrar estos hallazgos secundarios sugestivos. Actualmente se está explorando la indicación de la tomografía computarizada del tórax por sus elevados valores de sensibilidad y especificidad, su capacidad de detectar objetos radiotransparentes y la posibilidad de eliminar la necesidad de una anestesia y una

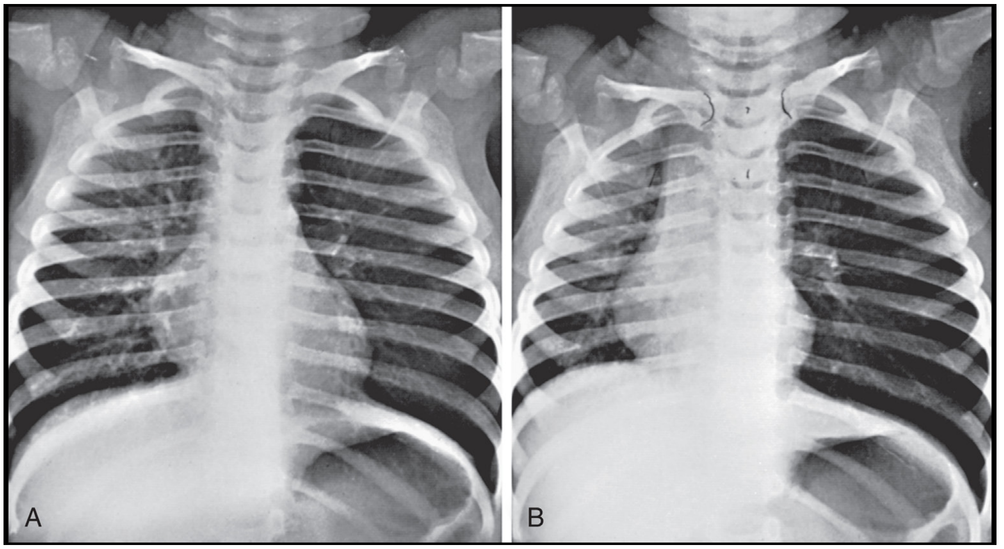

Fig. 414.2 **A,** Radiografía de tórax inspiratoria normal en un lactante con un fragmento de cacahuete en el bronquio principal izquierdo. **B,** La radiografía espiratoria del mismo niño muestra el clásico enfisema obstructivo (atrapamiento aéreo) del lado afectado (izquierdo). El aire sale del pulmón derecho normal y permite que se desinfle. El mediastino se desplaza hacia el lado no obstruido.

intervención. Sin embargo, es evidente que se deben tener en consideración los riesgos conocidos asociados a la radiación. Si hay un elevado índice de sospecha, a pesar de unos hallazgos negativos o no concluyentes en las pruebas de imagen, se debe realizar una broncoscopia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de los cuerpos extraños en la vía aérea es la extracción mediante endoscopia urgente con un instrumento rígido por parte de un especialista (otorrinolaringólogo o neumólogo). La broncoscopia se pospone hasta que se hayan realizado los estudios preoperatorios y se pueda preparar al paciente con hidratación adecuada y vaciado gástrico. Los cuerpos extraños se suelen extraer el mismo día en el que se sospecha el diagnóstico. Como con cualquier modalidad de tratamiento, los médicos deben valorar con atención los riesgos y beneficios de la broncoscopia cuando el diagnóstico no está claro. Las posibles complicaciones de la broncoscopia rígida incluyen broncoespasmo, desaturación, hemorragia y edema de la vía aérea, además de los riesgos inherentes a la anestesia.

Aparte del conocimiento del diagnóstico y el tratamiento de los cuerpos extraños en la vía aérea, es muy necesaria la concienciación, la educación y la prevención entre los cuidadores, los profesionales sanitarios y los fabricantes de alimentos y juguetes.

414.1 Cuerpos extraños laríngeos

Allison R. Hammer y James W. Schroeder, Jr.

Aunque los cuerpos extraños laríngeos son menos frecuentes (2-12% de los casos) que los cuerpos extraños bronquiales o traqueales, son particularmente peligrosos debido al riesgo de obstrucción laríngea completa, que puede causar la asfixia del niño salvo que se resuelva de forma apresurada con la maniobra de Heimlich (v. cap. 81 y figs. 81.6 y 81.7). Los objetos planos y delgados suelen producir una obstrucción parcial de la laringe, ya que se atascan entre las cuerdas vocales en el plano sagital, pudiendo producir síntomas de crup, ronquera, estridor, tos y disnea.

414.2 Cuerpos extraños traqueales

Allison R. Hammer y James W. Schroeder, Jr.

Los cuerpos extraños traqueales suponen el 3-12% de los cuerpos extraños en la vía aérea. Los niños que tienen cuerpos extraños traqueales pueden consultar con disfonía, disfagia, tos seca o bifásica y estridor. Las radiografías posteroanterior y lateral de partes blandas del cuello (radiografías de la vía aérea) son patológicas en el 92% de los niños, mientras que las radiografías de tórax solo lo son en el 58% de los casos.

414.3 Cuerpos extraños bronquiales

Allison R. Hammer y James W. Schroeder, Jr.

La mayor parte de los cuerpos extraños se alojan en un bronquio (80-90% de los casos). A veces los fragmentos de un cuerpo extraño pueden producir afectación bilateral o infiltrados cambiantes si se desplazan de un lóbulo a otro. Algunos niños con cuerpos extraños bronquiales no presentan síntomas, mientras que otros tienen sonidos respiratorios asimétricos, tos y sibilancias. Las radiografías posteroanterior y lateral del tórax (que deben incluir el abdomen) constituyen la valoración estándar de los lactantes y niños con sospecha de aspiración de un cuerpo extraño. Es muy útil realizar una radiografía de tórax posteroanterior en espiración. Durante la espiración el cuerpo extraño bronquial obstruye la salida de aire del pulmón obstruido y causa enfisema obstructivo y atrapamiento aéreo. La insuflación persistente del pulmón afectado causa desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario (fig. 414.2). El atrapamiento aéreo es una complicación inmediata, mientras que la atelectasia es tardía. Las radiografías laterales de tórax en decúbito y la radioscopia pueden aportar la misma información que las radiografías en espiración, pero a menudo son innecesarias. La anamnesis y la exploración física, y no las radiografías, determinan la indicación de broncoscopia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **415**

Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica

Taher Valika y James W. Schroeder, Jr.

La estenosis laringotraqueal es la segunda causa más frecuente de estridor en recién nacidos y es la causa más frecuente de obstrucción de la vía respiratoria que obliga a realizar una traqueotomía en lactantes. La glotis (cuerdas vocales) y la parte superior de la tráquea también se ven afectadas en la mayor parte de las estenosis laríngeas, sobre todo las que se producen después de una intubación endotraqueal. La estenosis subglótica es el estrechamiento de la laringe subglótica, que es el espacio que se extiende desde la superficie inferior de las cuerdas vocales verdaderas hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Se considera que la **estenosis subglótica** es congénita cuando no existe una causa aparente, como por ejemplo antecedentes de traumatismo laríngeo o intubación. Aproximadamente el 90% de los casos se manifiesta en el primer año de vida. El tratamiento se basa en el mantenimiento de la vía respiratoria al mismo tiempo que se vigila que el paciente siga creciendo. Todos los miembros del equipo asistencial deben conocer las medidas preventivas.

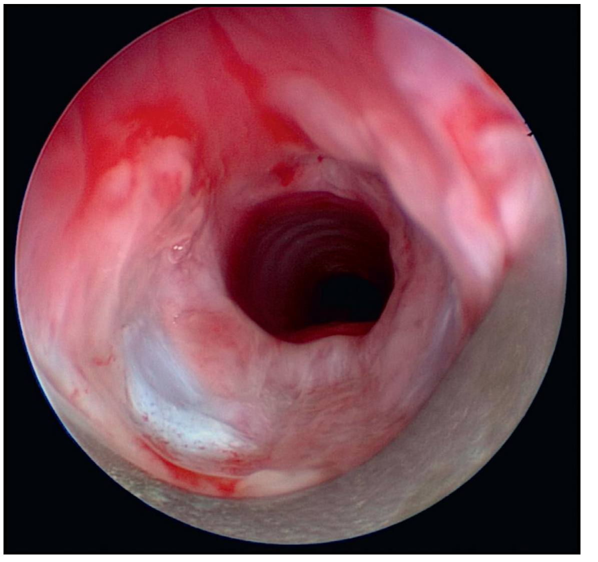

Fig. 415.1 Broncoscopia en un lactante de 2 meses de edad que muestra erosión de la mucosa y exposición del cartílago de la región subglótica. Se había intubado al niño con un tubo adecuado para su edad, pero con un exceso de aire en el manguito. *(Por cortesía del Dr. Taher Valika, Division of Pediatric Otolaryngology, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago.)*

415.1 Estenosis subglótica congénita

Véase el capítulo 413.2.

415.2 Estenosis laringotraqueal adquirida

Taher Valika y James W. Schroeder, Jr.

El 90% de las estenosis adquiridas se debe a intubación endotraqueal. La porción más estrecha de la laringe infantil es la región subglótica por la estrechez del cartílago cricoides. Cuando la presión del tubo endotraqueal sobre la mucosa del cricoides supera la presión capilar se produce isquemia, seguida de necrosis y ulceración. Se produce después una infección secundaria con pericondritis y exposición del cartílago (fig. 415.1). Se forma tejido de granulación alrededor de las úlceras. Estos cambios y el edema laríngeo se suelen resolver de forma espontánea tras la extubación. El edema crónico y la estenosis por fibrosis solo se producen en un pequeño porcentaje de casos. Diversos factores predisponen a la aparición de una estenosis laríngea. El reflujo laringofaríngeo de ácido y pepsina desde el estómago empeora el traumatismo causado por el tubo endotraqueal. Este daño es más importante en las áreas que quedan desprotegidas por la pérdida de la mucosa. La estenosis subglótica congénita estrecha la laringe, lo que hace que el paciente tenga más probabilidad de presentar una estenosis subglótica, porque es más probable que se produzca una lesión significativa cuando se utilice un tubo endotraqueal del tamaño adecuado para la edad. Otros factores de riesgo de aparición de estenosis subglótica adquirida son sepsis, malnutrición, procesos inflamatorios crónicos e inmunodepresión. Un tubo endotraqueal demasiado grande es el principal factor que contribuye a la lesión de la laringe. Un tubo que permite una pequeña pérdida de aire al final del ciclo inspiratorio es el que menos traumatismo produce. Otros factores extrínsecos (como intubación traumática, reintubaciones múltiples, movimiento del tubo endotraqueal y duración de la intubación) pueden contribuir en diferente grado en cada paciente concreto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la estenosis adquirida y congénita son similares. El crup espasmódico, una forma grave de crup de aparición súbita en las primeras horas de la mañana, generalmente se debe a un episodio de reflujo laringofaríngeo con laringoespasmo transitorio y posterior edema laríngeo. Estos alarmantes episodios se resuelven con rapidez, con frecuencia antes de que el niño y su familia lleguen al servicio de urgencias. Otras manifestaciones son imposibilidad de extubar recién nacidos, a pesar de múltiples intentos, y presencia permanente de disnea, estridor o disfonía en niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede hacer con radiografías posteroanterior y lateral de la vía respiratoria. El método de referencia para confirmar el diagnóstico es la laringoscopia directa y broncoscopia en el quirófano. La TC de alta resolución y la ecografía son poco útiles. Esto es similar al estudio asociado a la estenosis subglótica congénita.

TRATAMIENTO

La gravedad, la localización y el tipo de estenosis (cartilaginosa o de partes blandas) determinan el tratamiento. Los casos leves se pueden tratar sin cirugía porque la vía respiratoria mejora al crecer el niño. La estenosis moderada de los tejidos blandos se trata mediante endoscopia, con dilataciones suaves o láser de CO_2. Las formas graves de estenosis laringotraqueal probablemente precisen cirugía reconstructiva (de expansión) laringotraqueal o resección de la zona de estenosis laríngea y traqueal (resección cricotraqueal). Se debe intentar por todos los medios evitar la traqueotomía usando técnicas endoscópicas o técnicas quirúrgicas abiertas.

El conocimiento fundamental de la vía respiratoria puede ayudar a reducir la incidencia de estenosis. El uso de tubos adecuados para la edad y de tubos sin manguito, el tratamiento del reflujo gastroesofágico y la reducción de la duración de la ventilación mecánica han llevado a una disminución total de las estenosis laringotraqueales en la última década.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 416

Broncomalacia y traqueomalacia

Jonathan D. Finder

La traqueomalacia y la broncomalacia se refieren a la condromalacia de una vía respiratoria central, que hace que no exista suficiente cartílago como para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria a lo largo del ciclo respiratorio. Son causas frecuentes de sibilancias persistentes en lactantes. La traqueomalacia y la broncomalacia pueden ser primarias o secundarias (tabla 416.1). Las formas primarias de traqueomalacia y broncomalacia se encuentran con frecuencia en lactantes prematuros, aunque la mayoría de los pacientes afectados nace a término. Las formas secundarias se refieren a la situación en la que la vía respiratoria central es comprimida por una estructura adyacente (p. ej., anillo vascular, v. cap. 345) o cuando hay un defecto del cartílago debido a una fístula traqueoesofágica (v. cap. 345). Es frecuente que haya broncomalacia después de un trasplante de pulmón, y se supone que es secundaria a la pérdida de la vascularización por las arterias bronquiales, lo que da lugar a isquemia del cartílago. Esta forma de broncomalacia puede tardar varios meses en manifestarse después del trasplante. La laringomalacia puede acompañar a la broncomalacia y la traqueomalacia primarias. También puede verse afectada la vía respiratoria central en su totalidad (laringotraqueobroncomalacia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La traqueomalacia y la broncomalacia primarias son principalmente trastornos de lactantes, con una proporción varón:mujer de 2:1. El principal hallazgo son sibilancias monofónicas de tono grave que se auscultan sobre todo en espiración, más importantes sobre las vías centrales. Los padres con frecuencia describen congestión respiratoria persistente incluso sin una infección respiratoria vírica. Cuando la lesión solo afecta a un bronquio principal (con mayor frecuencia el izquierdo), las sibilancias son más intensas en dicho lado, puede haber frémito palpable unilateral. En los casos de traqueomalacia las sibilancias son más intensas sobre la tráquea. No se observa hiperinsuflación ni retracción subcostal salvo que el paciente padezca además asma, bronquiolitis vírica u otra causa de obstrucción de la vía respiratoria periférica. En ausencia de asma, la administración de broncodilatadores no aporta ningún beneficio. La traqueomalacia y la broncomalacia adquiridas se suelen asociar a compresión vascular (anillos vasculares, asas vasculares y compresión por la arteria innominada) o a la pérdida de la vascularización por la arteria bronquial en el trasplante pulmonar. Es habitual que se produzca traqueomalacia después de la corrección de una fístula traqueoesofágica. Otra causa de traqueomalacia adquirida, que puede persistir tras la corrección quirúrgica, es la cardiomegalia. No se puede insistir lo suficiente en la importancia de la exploración física; en un estudio se encontró que los neumólogos pediátricos hacían una evaluación correcta de la malacia basándose en los síntomas, la anamnesis y la función pulmonar antes de la broncoscopia en el 74% de los casos.

Tabla 416.1 Clasificación de la traqueomalacia

TRAQUEOMALACIA PRIMARIA
Ausencia congénita de cartílagos traqueales
TRAQUEOMALACIA SECUNDARIA
Atresia esofágica, fístula traqueoesofágica
Anillos vasculares (doble cayado aórtico)
Compresión traqueal por una arteria innominada aberrante
Compresión traqueal por masas mediastínicas
Cartílagos traqueales anormalmente blandos asociados a trastornos del tejido conjuntivo
Ventilación mecánica prolongada, neumopatía crónica

De McNamara VM, Crabbe DC: Tracheomalacia, *Paediatr Respir Rev* 5: 147-154, 2004.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de traqueomalacia y broncomalacia se establece mediante broncoscopia flexible o rígida (fig. 416.1). Esta lesión es difícil de detectar en las radiografías simples. Aunque la radioscopia puede confirmar el colapso dinámico y evita la necesidad de pruebas diagnósticas invasivas, es poco sensible. Las pruebas de funcionamiento pulmonar pueden mostrar un patrón de disminución del flujo máximo y aplanamiento de la curva de flujo-volumen. Otras técnicas diagnósticas importantes son la RM y la TC. La RM con angiografía es especialmente útil cuando se sospeche un anillo vascular, y se debe realizar cuando la radiografía simple muestre un cayado aórtico derecho.

TRATAMIENTO

El drenaje postural puede ayudar a eliminar las secreciones. Se deben evitar los fármacos β-adrenérgicos en ausencia de asma porque pueden empeorar la pérdida de permeabilidad de las vías respiratorias por disminución del tono de las vías respiratorias. El bromuro de ipratropio nebulizado puede ser útil. Las prótesis endobronquiales se han utilizado en pacientes muy graves, pero tienen una elevada incidencia de complicaciones, que van desde obstrucción de la vía respiratoria por tejido de granulación hasta erosión de las estructuras vasculares adyacentes. En los casos graves puede estar indicada la presión positiva continua en la vía respiratoria a través de una traqueostomía. Raramente se requiere un tratamiento quirúrgico (aortopexia y broncopexia), y solo está indicado en los pacientes con apnea potencialmente mortal, cianosis y bradicardia (episodios de cianosis) debido a la obstrucción de las vías respiratorias, o en los que tienen signos de compresión vascular. Son muy prometedores los informes de la creación y el uso de endoprótesis traqueobronquiales externas biorreabsorbibles elaboradas con impresoras tridimensionales (3D) en pacientes pediátricos con traqueobroncomalacia de riesgo vital.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la traqueomalacia y la broncomalacia primarias es excelente porque el flujo aéreo mejora al crecer el niño y la vía respiratoria. Los pacientes con malacia primaria de las vías respiratorias tardan más en recuperarse de las infecciones respiratorias habituales. En general estos pacientes dejan

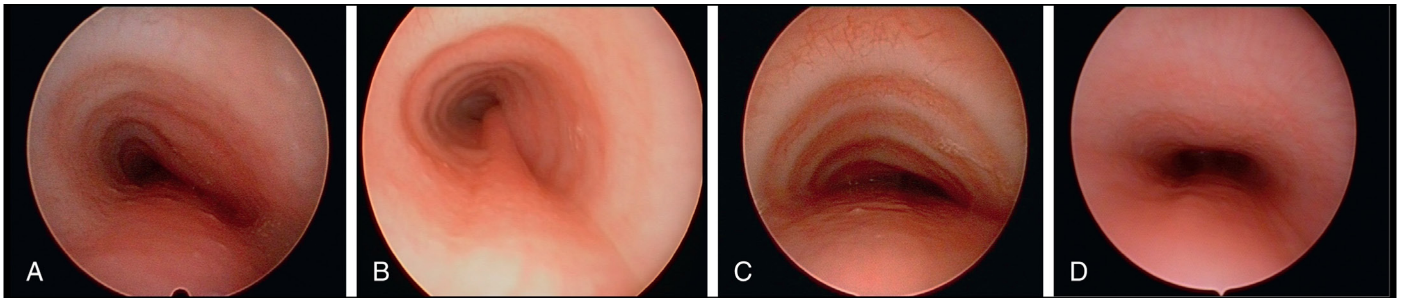

Fig. 416.1 Cuatro ejemplos de aspecto de la traqueomalacia. **A,** Tráquea con forma de coma causada por compresión de la arteria innominada, que requirió aortopexia. **B,** Plegamiento del músculo traqueal y compresión de la tráquea por un doble cayado aórtico. **C,** Tráquea aplanada con aumento del diámetro transversal, con una fístula traqueoesofágica en la pared posterior. **D,** Tráquea de forma ovoidea por compresión externa por la arteria innominada. *(De Deacon JWF, Widger J, Soma MA: Paediatric tracheomalacia—A review of clinical features and comparison of diagnostic imaging techniques,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *98:75–81, 2017.)*

de tener sibilancias en reposo a los 3 años de edad. Se ha descrito bronquitis bacteriana prolongada como complicación de la broncomalacia. El pronóstico en las formas secundarias y adquiridas varía con la causa subyacente. Los pacientes con asma simultánea necesitan mucho tratamiento de soporte y vigilancia cuidadosa del estado respiratorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 417

Neoplasias de laringe, tráquea y bronquios

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

417.1 Nódulos vocales

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

Los **nódulos vocales,** que no son neoplasias verdaderas, son la causa más frecuente de ronquera crónica en los niños. El abuso o mal uso crónico de la voz (p. ej., chillar y gritar con frecuencia) produce congestión vascular localizada, edema, hialinización y engrosamiento epitelial en las dos cuerdas vocales. Macroscópicamente se manifiesta como nódulos que alteran la vibración normal de las cuerdas vocales durante la fonación. El **abuso de la voz** es el principal factor, y la voz empeora por la tarde. El diagnóstico diferencial puede incluir lesiones unilaterales como **quistes y pólipos de las cuerdas vocales;** sin embargo, estas lesiones habitualmente tienen un episodio precipitante agudo y son menos frecuentes en niños.

El tratamiento es principalmente no quirúrgico, pudiendo utilizarse la foniatría en niños de más de 4 años de edad que pueden participar en la terapia, y la monitorización clínica con terapia conductual en niños más pequeños o niños con retraso del desarrollo. Además, el reflujo laringofaríngeo a menudo empeora la irritación de las cuerdas vocales inducida por el abuso de la voz. Por lo tanto, también se puede aplicar tratamiento antirreflujo (v. cap. 349). Hay controversia sobre la resección quirúrgica de las lesiones de las cuerdas vocales en los niños, y no suele estar indicada, aunque puede ser necesaria cuando el niño no se pueda comunicar de forma adecuada, se quede afónico, o cuando sean necesarios una tensión y un esfuerzo exagerados para poder emitir cualquier sonido.

Cuando el reflujo laringofaríngeo es el principal factor implicado, la ronquera es peor por la mañana; el reflujo laringofaríngeo frecuentemente empeora el abuso de la voz, agravando la tumefacción de las cuerdas vocales. Estará indicado un régimen antirreflujo (v. cap. 323.1).

417.2 Papilomatosis respiratoria recurrente

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

Los papilomas son las neoplasias más frecuentes de la vía aérea en niños y su incidencia es de 4,3 por 100.000. Son simplemente verrugas, tumores benignos producidos por el virus del papiloma humano (VPH), sobre todo de los tipos 6 y 11 (v. cap. 293). El 75% de los casos de papilomas respiratorios recurrentes se produce en niños menores de 5 años, pero el diagnóstico se puede realizar a cualquier edad. En general, la enfermedad que se manifiesta durante el periodo neonatal tiene un pronóstico negativo, con mayor mortalidad y necesidad de traqueostomía. El 67% de los niños con papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) nace de madres que tenían condilomas acuminados durante la gestación o el parto. Todavía no está clara la forma de transmisión del VPH. Se han descrito casos de neonatos con PRR, lo que indica la transmisión intrauterina del VPH. A pesar de la íntima asociación con los condilomas vaginales, solo 1 de cada 231 a 400 partos vaginales llega a presentar papilomatosis respiratoria. Por lo tanto, hay otros factores de riesgo que contribuyen a la transmisión, y no se puede recomendar el parto mediante cesárea como medida preventiva. Sin embargo, una medida preventiva es el uso generalizado prospectivo de la vacuna tetravalente contra el VPH para eliminar los reservorios maternos y paternos del VPH y posiblemente reducir los casos de PRR causados por los tipos 6 y 11 del VPH.

Fig. 417.1 Vista laringoscópica de papilomas respiratorios que producen obstrucción casi completa a nivel de la glotis. *(De Derkay CS, Wiatrak B: Recurrent respiratory papillomatosis: a review,* Laryngoscope *118:1236-1245, 2008.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución clínica incluye remisiones y empeoramientos de los papilomas recurrentes, la mayor parte de las ocasiones en la laringe (habitualmente en las cuerdas vocales), que causan disfonía progresiva, trastorno de la respiración durante el sueño, disnea de esfuerzo, estridor y, si no se tratan, finalmente obstrucción grave de la vía aérea (fig. 417.1). Aunque son lesiones benignas, pueden extenderse por todo el tracto aerodigestivo en el 31% de los pacientes, sobre todo en la cavidad bucal, la tráquea y los bronquios. Es poco frecuente que estas lesiones experimenten transformación maligna (1,6%); sin embargo, algunos pacientes pueden tener remisiones espontáneas. Inicialmente se puede diagnosticar a los pacientes de asma, crup, nódulos vocales o alergias.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PRR es la resección quirúrgica por vía endoscópica con tres objetivos: primero, reducción del volumen o extirpación completa de las lesiones; segundo, conservación de las estructuras normales, y tercero, prevención de la formación de cicatrices en las áreas afectadas. La mayor parte de los cirujanos de Norteamérica prefiere el microdesbridador, aunque se han descrito técnicas de microcirugía y tratamiento con láser de CO_2 y KTP. A pesar de estas técnicas, puede ser necesario algún tipo de tratamiento complementario hasta en el 20% de los casos. Las indicaciones mejor aceptadas de tratamientos complementarios son la necesidad de más de 4 intervenciones quirúrgicas al año, la rápida reaparición de los papilomas con alteración funcional de la vía aérea, o la diseminación distal multifocal de la enfermedad. Los tratamientos complementarios se pueden inhalar o administrar por vía intralesional o sistémica, e incluyen antivíricos (interferón, ribavirina, aciclovir, cidofovir), fármacos antiangiógenos como bevacizumab, terapia fotodinámica, complementos alimentarios (indol-3-carbinol), antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la COX2, como celecoxib), retinoides y vacuna contra el sarampión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.3 Hemangioma subglótico congénito

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente los hemangiomas subglóticos congénitos producen síntomas en los 2 primeros meses de vida y casi todos lo hacen antes de los 6 meses. De manera similar a lo que ocurre con los hemangiomas cutáneos del lactante, estas lesiones tienen dos fases: una **fase proliferativa** con crecimiento rápido en los primeros seis meses de vida, una posterior estabilización al año de

edad seguida de una **fase de involución** lenta, típicamente alrededor de los 3 años. Los pacientes consultan habitualmente con estridor inspiratorio, aunque a veces es bifásico. El lactante puede tener tos perruna y responder transitoriamente a los esteroides, de manera similar al crup persistente. El 50% de los hemangiomas subglóticos congénitos se asocia a lesiones faciales, aunque no ocurre lo contrario. Las radiografías clásicamente muestran estenosis subglótica asimétrica, pero el diagnóstico se realiza mediante laringoscopia directa.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de los hemangiomas tradicionalmente se realizaba con esteroides sistémicos a largo plazo, que muchas veces tenían efectos adversos graves, como retraso del crecimiento y supresión de la función suprarrenal. Se administra prednisona oral, 2-4 mg/kg/día durante 4-6 semanas, habitualmente con regresión parcial de la lesión. Después se reduce gradualmente la dosis. Si no se obtiene respuesta se debe suspender el tratamiento. El propranolol se introdujo en 2008 y rápidamente pasó a ser el tratamiento de primera línea de los hemangiomas del lactante y los hemangiomas subglóticos, habiéndose realizado recientemente un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó con los esteroides sistémicos. Se cree que actúa por las vías del VEGF o de la vasoconstricción adrenérgica y puede causar involución de la lesión en pocos días. Habitualmente el tratamiento se realiza con una dosis de 1-3 mg/kg/día de propranolol durante 4-12 meses, dependiendo de la monitorización clínica, según se indicó en una guía de consenso de 2011. Se recomienda el cribado previo de los pacientes con un estudio cardiológico (es decir, electrocardiograma). Los efectos adversos incluyen hipotensión, bradicardia, broncoespasmo e hipoglucemia; se debe vigilar de cerca a los niños tratados con propanolol.

El tratamiento quirúrgico puede incluir inyección intralesional de esteroides para evitar los efectos adversos de los esteroides sistémicos, escisión endoscópica con láser de CO_2 o KTP y, como último recurso, la traqueostomía permite establecer una vía aérea segura y da tiempo a que la lesión involucione siguiendo su evolución natural.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.4 Malformaciones vasculares

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

De acuerdo con el sistema de clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies, estas lesiones se pueden dividir en malformaciones vasculares y tumores vasculares. Los tumores vasculares más frecuentes son los hemangiomas del lactante/subglóticos, y ya se han analizado previamente. Las malformaciones vasculares no son verdaderas neoplasias. Tienen una velocidad normal de proliferación de las células endoteliales y se asocian a diversos trastornos de los vasos. Se subclasifican dependiendo de que el flujo sea alto o bajo y según el tipo de vaso que predomina (capilares, venosos, arteriales, linfáticos o mixtos). En conjunto, las malformaciones vasculares son poco frecuentes, y raras veces aparecen en la laringe y la vía aérea. Cuando aparecen, suelen ser una extensión de una lesión en otra parte de la cabeza y el cuello. Debe señalarse que estas lesiones se pueden expandir con una infección vírica de las vías respiratorias superiores. Se pueden diagnosticar mediante visualización directa durante la laringoscopia o la broncoscopia, o se pueden ver en un estudio mediante TC/RM. El tratamiento habitualmente supone un abordaje de un equipo multidisciplinar con resección temprana quirúrgica o con láser, o mediante escleroterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.5 Otras neoplasias laríngeas

James W. Schroeder, Jr. y Lauren D. Holinger

La **neurofibromatosis** (v. cap. 614.1) no suele afectar a la laringe. Cuando afecta a niños se debe realizar una resección local limitada para mantener la

Fig. 417.2 TC de la tráquea con una masa traqueal intraluminal circunscrita *(flecha)* en la pared traqueal. *(De Venizelos I, Papathomas T, Anagnostou E, et al: Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor of the trachea: a case report and review of the literature,* Pediatr Pulmonol *43:831-835, 2008.)*

vía aérea y optimizar la voz. La resección quirúrgica completa es casi imposible sin una resección debilitante de estructuras laríngeas vitales. La mayor parte de los cirujanos opta por la cirugía paliativa, que es menos agresiva, dada la naturaleza infiltrativa y la mala delimitación de estos fibromas. El **rabdomiosarcoma** (v. cap. 527) y otros tumores malignos de la laringe son infrecuentes. La aparición de ronquera y obstrucción progresiva de la vía aérea debe llevar a realizar una evaluación inicial rápida con laringoscopia flexible en la consulta.

417.6 Neoplasias traqueales

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

Entre los tumores traqueales, que son extremadamente infrecuentes, hay neoplasias malignas y benignas; inicialmente se pueden diagnosticar erróneamente como asma. Los dos tumores benignos más frecuentes son el seudotumor inflamatorio y el hamartoma. El **seudotumor inflamatorio** probablemente sea una reacción frente a una infección o un traumatismo bronquial previo. Su crecimiento es lento y el tumor puede causar invasión local. Los hamartomas son tumores de elementos tisulares primarios cuya proporción y organización son anormales.

Las neoplasias traqueales se manifiestan con estridor, sibilancias, tos o neumonía, y no se suelen diagnosticar hasta que está obstruido el 75% de la luz (fig. 417.2). Las radiografías de tórax o de la vía aérea pueden identificar la obstrucción, y las pruebas de función pulmonar muestran una alteración de la curva flujo-volumen. La leve respuesta al tratamiento con broncodilatadores puede inducir a confusión. El tratamiento se basa en la histopatología.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

417.7 Tumores bronquiales

Saied Ghadersohi y James W. Schroeder, Jr.

Los tumores bronquiales son poco frecuentes. En una serie los tumores carcinoides fueron los más frecuentes, seguidos por tumores mucoepidermoides y seudotumores. Estos pacientes pueden consultar con neumonía persistente a pesar de un tratamiento adecuado. El diagnóstico se confirma mediante broncoscopia y biopsia, y el tratamiento depende del resultado histológico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 418
Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis

418.1 Sibilancias en lactantes: bronquiolitis

Samantha A. House y Shawn L. Ralston

FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LAS SIBILANCIAS EN LACTANTES

La sibilancia, la producción de un sonido musical y continuo que se origina en las vías aéreas estrechadas, se escucha en espiración como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea.

Los lactantes tienen más tendencia a presentar sibilancias que los niños mayores debido a diferencias en la mecánica pulmonar. La obstrucción al flujo de aire depende del tamaño de la vía aérea y la distensibilidad del pulmón del lactante. La resistencia al flujo aéreo a través de un tubo tiene una relación inversa con el radio del tubo elevado a la 4.ª potencia. En niños menores de 5 años, la vía aérea periférica de pequeño calibre puede contribuir hasta en un 50% a la resistencia total de la vía aérea. Un estrechamiento marginal adicional, como el debido a la inflamación relacionada con una infección vírica, tiene más probabilidad de causar sibilancias.

La distensibilidad de la pared torácica de los lactantes es también bastante elevada, por lo que la presión hacia dentro que se produce en la espiración normal hace que la vía aérea intratorácica se colapse. Las diferencias en los cartílagos traqueales y el tono del músculo liso causan un mayor aumento de la capacidad de colapso de la vía aérea que en niños mayores. Estos mecanismos se combinan para hacer que el lactante sea más sensible a la obstrucción de la vía aérea, el aumento de la resistencia y las consiguientes sibilancias. La parte mecánica de la propensión del lactante a tener sibilancias se resuelve con el crecimiento y el desarrollo muscular normales.

Aunque las sibilancias en los lactantes están causadas la mayoría de las veces por la inflamación debida a una infección vírica, hay muchas posibles causas de sibilancias (tabla 418.1).

Bronquiolitis aguda

Bronquiolitis aguda es un término diagnóstico utilizado para describir el cuadro clínico producido por diferentes infecciones víricas del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños muy pequeños. Los hallazgos respiratorios observados en la bronquiolitis incluyen taquipnea, sibilancias, crepitantes y roncus, que se deben a la inflamación de las vías aéreas pequeñas (fig. 418.1). A pesar de su frecuencia, no hay un conjunto universal de criterios diagnósticos que definan la bronquiolitis, y hay mucho desacuerdo sobre el límite superior de edad para poder hacer este diagnóstico. Algunos médicos restringen el término a niños menores de 1 año de edad, y otros lo extienden hasta 2 años de edad o más.

La fisiopatología de la bronquiolitis aguda se caracteriza por obstrucción bronquiolar por edema, moco y restos celulares (v. fig. 418.1). La resistencia de las vías aéreas pequeñas aumenta durante la inspiración y la espiración, pero como el radio de la vía aérea es menor durante la espiración, la obstrucción resultante produce un mecanismo valvular, lo que causa sibilancias espiratorias, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar. Si la obstrucción es completa, el aire distal atrapado se reabsorberá y el niño presentará una atelectasia. La hipoxemia es la consecuencia del desequilibrio ventilación-perfusión. En la enfermedad obstructiva grave puede aparecer hipercapnia.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de más del 50% de los casos de bronquiolitis en la mayor parte de las series. Otros microorganismos son metaneumovirus humano, rinovirus, virus parainfluenza e influenza, bocavirus y adenovirus. Se ha descrito que la coinfección vírica influye en la gravedad de las manifestaciones clínicas, aunque todavía hay debate sobre su importancia. Se pueden identificar virus respiratorios en más de la tercera parte de los niños asintomáticos menores de 1 año de edad, lo que pone en duda la especificidad de las pruebas actuales para detectar una infección activa. Aunque la neumonía bacteriana a veces se confunde clínicamente con la bronquiolitis, la bronquiolitis vírica rara vez es seguida por una sobreinfección bacteriana.

Más de 100.000 niños pequeños ingresan cada año en un hospital en Estados Unidos con un diagnóstico de bronquiolitis, lo que hace que sea el diagnóstico más frecuente que lleva a una hospitalización en niños menores de 1 año en Estados Unidos en las últimas décadas. Las crecientes tasas de ingreso por bronquiolitis que se vieron de 1980 a 1996 (que se piensa que reflejan el aumento de la asistencia de los lactantes a las guarderías, los cambios en los criterios de ingreso relacionados con el uso de pulsioxímetros, y/o una mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros y de

Tabla 418.1	Diagnóstico diferencial de las sibilancias en la lactancia
INFECCIÓN	
Vírica	
Virus respiratorio sincitial	
Metaneumovirus humano	
Parainfluenza	
Adenovirus	
Influenza	
Rinovirus	
Bocavirus	
Coronavirus	
Enterovirus	
Otras	
Chlamydia trachomatis	
Tuberculosis	
Histoplasmosis	
Papilomatosis	
ASMA	
ALTERACIONES ANATÓMICAS	
Malformaciones de las vías aéreas centrales	
Malacia de laringe, tráquea y/o bronquios	
Membrana laríngea o traqueal	
Fístula traqueoesofágica (en concreto la fístula en H)	
Hendidura laríngea (que produce aspiración)	
Alteraciones extrínsecas de la vía aérea que producen compresión de la vía aérea	
Anillo vascular o *sling*	
Linfadenopatía mediastínica por infección o tumor	
Masa o tumor mediastínico	
Cuerpo extraño esofágico	
Alteraciones intrínsecas de la vía aérea	
Hemangioma de la vía aérea, otro tumor	
Malformación congénita de la vía aérea pulmonar (malformación adenomatoidea quística)	
Quiste bronquial o pulmonar	
Enfisema lobular congénito	
Bronquio traqueal aberrante	
Secuestro	
Cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha (aumento del edema pulmonar)	
Cuerpo extraño	
Estados de inmunodeficiencia	
Deficiencia de inmunoglobulina A	
Deficiencias de linfocitos B	
sida	
Bronquiectasias	
TRASTORNOS DEL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR	
Fibrosis quística	
Discinesia ciliar primaria	
Bronquiectasias	
SÍNDROMES DE ASPIRACIÓN	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Disfunción faríngea/deglutoria	
OTROS	
Displasia broncopulmonar	
Granulomatosis eosinófila con poliangitis	
Neumopatía intersticial, incluyendo bronquiolitis obliterante	
Insuficiencia cardiaca	
Anafilaxia	
Lesión por inhalación-quemadura	

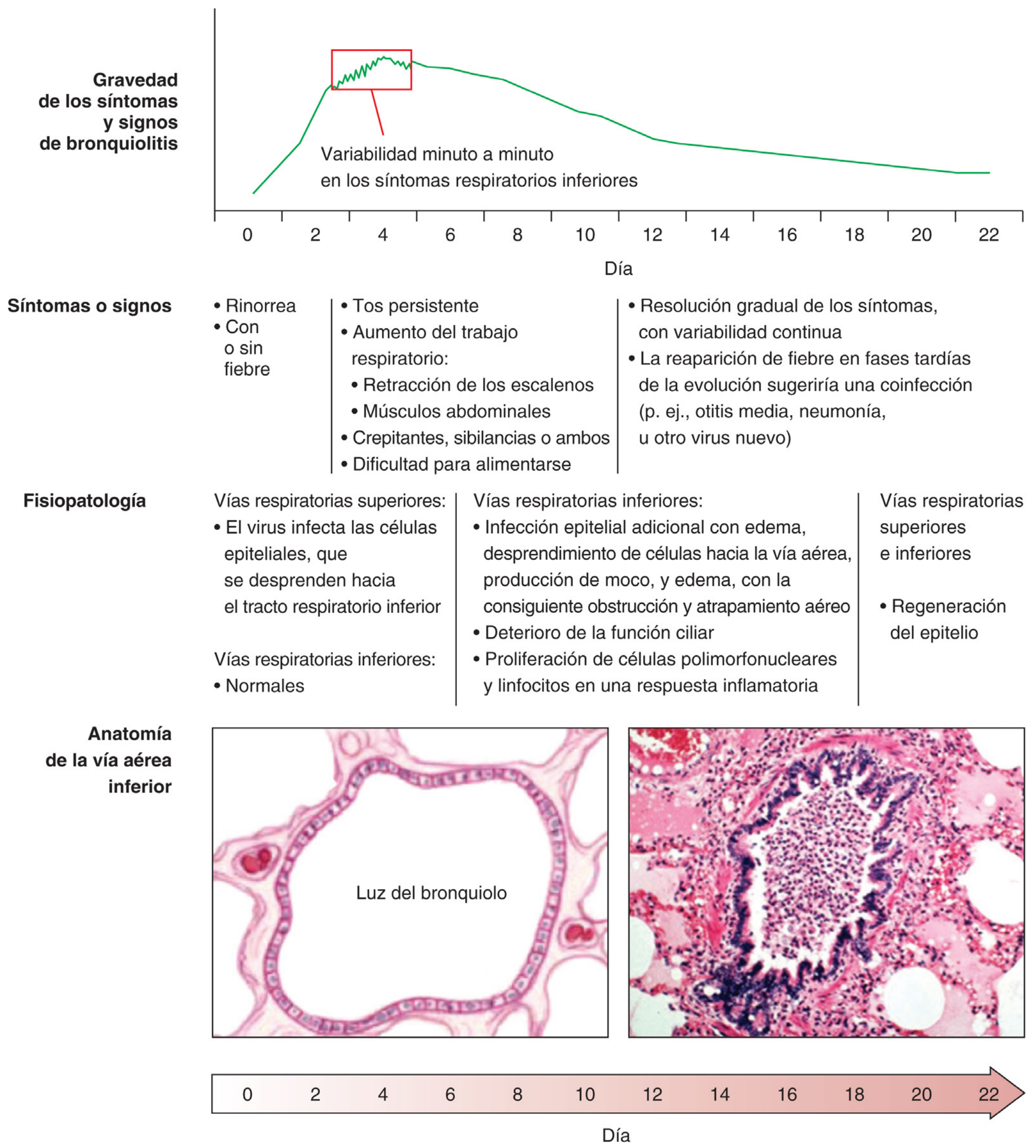

Fig. 418.1 Evolución clínica típica y fisiopatología de la bronquiolitis vírica. *(De Florin TA, Plint PC, Zorc JJ: Viral bronchiolitis,* Lancet *389:211–224, 2017 [Fig. 1, p. 212]).*

otros lactantes con riesgo de enfermedades graves asociadas al VRS) no han continuado. Las tasas de hospitalización se han mantenido estables en los años posteriores a pesar de la introducción y el uso sistemático de la inmunoprofilaxis frente al VRS en las poblaciones de alto riesgo.

La bronquiolitis es más frecuente en varones, en los lactantes expuestos al humo de tabaco ambiental, en aquellos que no han recibido lactancia materna y en los que viven en condiciones de hacinamiento. El riesgo es mayor en lactantes de madres que han fumado durante la gestación. Los familiares de mayor edad, entre ellos los hermanos mayores, son una fuente frecuente de infección; pueden presentar solo síntomas leves de vía aérea superior (resfriado), porque el edema bronquiolar puede ser menos evidente desde el punto de vista clínico a medida que aumenta el calibre de la vía aérea.

El **asma** (v. cap. 169) es otra causa importante de sibilancias, y la posibilidad de este diagnóstico complica el tratamiento de los niños pequeños con bronquiolitis, aunque el diagnóstico exacto de asma en los niños muy pequeños puede ser difícil. En estudios longitudinales y prospectivos de cohortes poblacionales de lactantes, hasta la mitad de la cohorte tuvo una enfermedad sibilante antes de la edad escolar, aunque cuando se los siguió hasta la edad adulta solo en torno al 5-8% de los pacientes acabaron teniendo asma. En la mayor cohorte estadounidense se propusieron tres patrones de sibilancias del lactante: sibilancias precoces transitorias, que suponían aproximadamente el 20% de la cohorte y se caracterizaban por función pulmonar baja al nacimiento que mejora con el crecimiento, lo que lleva a la resolución de las sibilancias a los 3 años; sibilancias persistentes, que suponían aproximadamente el 14% de la cohorte y se caracterizaban por deterioro de la función pulmonar y sibilancias antes y después de los 3 años de edad, y sibilancias de inicio tardío, que correspondían al 15% de la cohorte y se caracterizaban por función pulmonar relativamente estable y sibilancias que no comienzan hasta los 3 años de edad. El 50% restante de la población no sufrió una enfermedad sibilante. El seguimiento de la cohorte hasta la edad adulta mostró disminuciones continuas en la frecuencia de síntomas persistentes. Se observaron también patrones similares en estudios de cohortes de recién nacidos de otros países.

Los muchos estudios que han intentado predecir qué lactantes que padecen una enfermedad sibilante de inicio precoz tendrán asma en fases posteriores de la vida no han tenido suficiente validez discriminante. Es interesante señalar que en cohortes prospectivas estadounidenses y británicas, el inicio de las sibilancias *después* de los 18-36 meses de edad es uno de los principales factores predictivos de evolución posterior a asma en ambas cohortes. Otros factores de riesgo de sibilancias persistentes propuestos son antecedentes parentales de asma y alergias, tabaquismo materno, rinitis persistente (además de las infecciones agudas del tracto respiratorio superior), sensibilización a alérgenos, eccema y eosinofilia periférica, aunque no hay ningún factor único que tenga una elevada capacidad discriminante. A pesar de haberse hecho varios ensayos aleatorizados, no hay pruebas de que la administración temprana de corticoides inhalados a las poblaciones de alto riesgo permita prevenir la aparición de asma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis y exploración física

La anamnesis inicial de un lactante con sibilancias describe los episodios recientes, incluyendo el inicio, la duración y los factores asociados (tabla 418.2). Los *antecedentes relacionados con el parto* comprenden las semanas de gestación, las complicaciones neonatales incluyendo los antecedentes de intubación o necesidad de oxígeno, las complicaciones maternas y la exposición prenatal al tabaco. Los antecedentes personales comprenden cualquier comorbilidad. También deberían obtenerse los *antecedentes familiares* de fibrosis quística, inmunodeficiencia, asma en un familiar de primer grado o cualquier otra enfermedad respiratoria recurrente en niños. Los *antecedentes sociales* deberían comprender cualquier exposición al humo de tabaco ambiental o cualquier otra exposición a humos, asistencia a guarderías, número de hermanos, presencia de mascotas y asuntos relacionados con el ambiente doméstico (p. ej., ácaros del polvo, polvo debido a actividades de construcción, técnicas de calentamiento y refrigeración, moho, cucarachas). Se debe revisar la gráfica de crecimiento del paciente para detectar un retraso en el crecimiento.

La **bronquiolitis aguda** generalmente está precedida por la exposición a un contacto con un síndrome respiratorio leve en la semana previa (v. fig. 418.1). El lactante presenta primero una infección respiratoria superior con estornudos y rinorrea transparente, que se puede acompañar de hiporexia y fiebre. Gradualmente se produce dificultad respiratoria con tos paroxística, disnea e irritabilidad. El lactante suele presentar taquipnea, que puede dificultar la alimentación. La apnea puede preceder a los signos respiratorios inferiores en fases tempranas de la enfermedad, particularmente en los lactantes más pequeños. Los lactantes a término con una edad posconcepcional <44 semanas y los lactantes prematuros con una edad posconcepcional <48 semanas son los que más riesgo tienen de episodios *apneicos*.

En la exploración física, el primer paso importante es la evaluación de los signos vitales del paciente, con atención especial a la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. La exploración con frecuencia está dominada por la presencia de sibilancias y crepitantes. El tiempo espiratorio puede estar prolongado. Se observa un marcado aumento del trabajo respiratorio, con aleteo nasal y tiraje. *La obstrucción completa al flujo de aire puede eliminar la turbulencia que produce las sibilancias; por tanto, la ausencia de sibilancias audibles no es tranquilizadora si el lactante tiene otros signos de dificultad respiratoria.* La aparición de sonidos respiratorios apenas audibles sugiere que la enfermedad es grave, y que la obstrucción bronquiolar es casi completa.

Tabla 418.2	Historia clínica pertinente en el lactante con sibilancias
¿Los síntomas comenzaron en el nacimiento o posteriormente? ¿Respira ruidosamente? ¿Cuándo lo hace más? ¿La respiración ruidosa está presente en inspiración, espiración o ambas? ¿Hay antecedentes de tos aparte de las sibilancias? ¿Ha habido previamente una infección del tracto respiratorio inferior? ¿Hay antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior o inferior? ¿Ha habido alguna visita al servicio de urgencias, algún ingreso en el hospital o alguna estancia en la unidad de cuidados intensivos por dificultad respiratoria? ¿Hay antecedentes de eccema? ¿El lactante tose después de llorar, o tose por la noche? ¿Cómo está creciendo y desarrollándose el lactante? ¿Tiene retraso del crecimiento asociado? ¿Hay un antecedente de alteraciones electrolíticas? ¿Hay signos de malabsorción intestinal, como deposiciones frecuentes, grasas u oleosas? ¿Hay un antecedente materno de infección por el virus del herpes simple genital? ¿Cuál era la edad gestacional en el momento del parto? ¿Se intubó al paciente de recién nacido? ¿El lactante se alimenta con biberón en la cama o en la cuna, especialmente recostado en la cama? ¿Hay alguna dificultad para alimentarse, como atragantamientos, náuseas, vómitos con las tomas? ¿Ha habido exposición a algún alimento nuevo? ¿Hay un niño pequeño en el hogar, o ha habido un descuido en la supervisión durante el que se pudiera haber producido la aspiración de un cuerpo extraño? ¿Ha habido cambio de cuidadores o probabilidad de traumatismo no accidental?	

Evaluación diagnóstica

La evaluación de las sibilancias en la lactancia y la primera infancia depende de la causa que se sospeche. El diagnóstico de **bronquiolitis aguda** es clínico, particularmente en un lactante previamente sano que consulta con un primer episodio de sibilancias después de un período de síntomas respiratorios altos. La radiografía de tórax no está indicada de forma sistemática en los niños con sospecha de bronquiolitis. En la radiografía de tórax a menudo se observan áreas de atelectasia asociadas a la bronquiolitis, y puede ser difícil distinguirlas de una neumonía bacteriana; en consecuencia, la realización de una radiografía de tórax en un paciente cuya evolución clínica y exploración son compatibles con bronquiolitis puede llevar a un uso innecesario de antibióticos. El estudio de laboratorio tampoco está indicado de forma sistemática; el número de leucocitos y el recuento diferencial son generalmente normales y no permiten predecir la sobreinfección bacteriana. Habitualmente no se recomiendan las pruebas víricas (reacción en cadena de la polimerasa o inmunofluorescencia rápida) para el diagnóstico de bronquiolitis, aunque pueden ser útiles si este estudio evita la realización de pruebas más invasivas. La infección bacteriana grave simultánea (sepsis, neumonía, meningitis) es improbable, aunque la confirmación de la bronquiolitis vírica puede obviar la necesidad de un estudio completo de sepsis en el lactante pequeño febril. La otitis media puede aparecer como complicación de la bronquiolitis.

En los niños pequeños con sibilancias en los que las manifestaciones no encajan clínicamente con un diagnóstico de bronquiolitis, incluyendo los que no tienen otros signos de infección vírica, o que tienen un cuadro muy grave o una evolución clínica complicada, se debe valorar la realización de un estudio diagnóstico adicional, que deberá estar indicado por el contexto clínico individual. En los niños con episodios recurrentes o refractarios de sibilancias durante la lactancia, particularmente si se asocian a retraso del desarrollo, puede ser necesaria una evaluación para detectar trastornos crónicos como fibrosis quística o inmunodeficiencia.

Tratamiento

El tratamiento de los niños con **bronquiolitis aguda** son las medidas de soporte. Los que presenten dificultad respiratoria (hipoxia, imposibilidad de alimentarse, apnea, taquipnea extrema) deben ser hospitalizados. Los factores de riesgo de enfermedad grave son edad inferior a 12 semanas, parto pretérmino o comorbilidad subyacente, como enfermedades cardiovasculares, pulmonares, neurológicas o inmunitarias. Los niños con hipoxemia deben recibir oxígeno suplementario. Cada vez hay más consenso sobre el objetivo de saturación de oxígeno a conseguir; directrices nacionales de Estados Unidos proponen un umbral del 90%. El oxígeno se puede administrar con diversos sistemas, y algunos niños con enfermedad grave pueden requerir ventilación con presión positiva. El oxígeno de alto flujo en cánula nasal es un método no invasivo de administración de oxígeno que permite administrar algo de presión positiva al final de la espiración, particularmente en niños pequeños. Algunos autores utilizan el alto flujo como terapia de rescate en pacientes que no responden al tratamiento habitual. Se está estudiando de forma activa la utilidad del oxígeno de alto flujo en cánula nasal para evitar la intubación en algunos niños y reducir la duración de las necesidades de oxígeno suplementario, porque los datos actuales son contradictorios.

Algunos niños pueden necesitar también soporte con hidratación suplementaria. Los líquidos se pueden administrar por vía intravenosa o enteral por sonda nasogástrica, prefiriéndose este último método porque la continuación de la alimentación enteral se asocia a mejor evolución. Si se administran líquidos intravenosos, se debe tener cuidado de utilizar líquidos isotónicos debido al riesgo de hiponatremia. La aspiración frecuente de las secreciones nasales y bucales a menudo alivia la dificultad respiratoria y mejora el trabajo respiratorio y la capacidad de alimentarse, aunque se debe limitar a las narinas y la faringe porque la aspiración traqueal profunda no ofrece beneficios adicionales. Se ha evaluado mucho la fisioterapia respiratoria, y *no aporta mejorías* en niños con bronquiolitis.

En su mayor parte, los fármacos han sido *ineficaces* en el tratamiento de la bronquiolitis. En diversas revisiones Cochrane no se ha demostrado ningún efecto sobre la evolución clínica por el uso de salbutamol o corticoides en la bronquiolitis; actualmente no se recomienda ninguno de estos fármacos. La respuesta a los broncodilatadores es improbable e impredecible en los niños menores de 1 año de edad, y no hay ningún método validado para evaluar la respuesta con parámetros clínicos. No se ha visto que el uso de esteroides inhalados u orales en niños muy pequeños con sibilancias permita prevenir la progresión de las sibilancias infantiles ni la aparición de asma. Hay debate sobre el uso de solución salina hipertónica en niños con bronquiolitis, aunque en la mayor parte de los estudios y metaanálisis no se ha visto ninguna mejoría. No se ha encontrado que la adrenalina racémica reduzca la duración de la estancia o mejore la evolución clínica en los pacientes ingresados con bronquiolitis, aunque hay algunos datos que sugieren que puede reducir el riesgo de hospitalización cuando se utiliza en el entorno ambulatorio.

Tampoco se recomienda actualmente la ribavirina, el único fármaco antivírico contra el VRS de que se dispone actualmente, porque tiene un efecto mínimo sobre la evolución de la enfermedad y además es un fármaco costoso y difícil de administrar y se asocia a efectos tóxicos importantes.

PRONÓSTICO

Los lactantes con **bronquiolitis aguda** tienen el máximo riesgo de presentar deterioro respiratorio adicional en las primeras 72 horas tras el inicio de la tos y la disnea. La tasa de letalidad es inferior al 1% en los países desarrollados, y las muertes se producen por parada y/o insuficiencia respiratoria, deshidratación grave o trastornos electrolíticos. *La mayor parte de las muertes debidas a bronquiolitis se produce en niños con enfermedades médicas complejas o comorbilidades como displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o inmunodeficiencia.* La mediana de la duración de los síntomas en los pacientes ambulatorios es de aproximadamente 14 días; el 10% pueden estar sintomáticos a las 3 semanas. Se ha identificado que la infección grave del tracto respiratorio inferior a una edad temprana es un posible factor de riesgo de aparición de asma, aunque la mayor parte de los niños con sibilancias infantiles precoces no llegará a padecer asma. No está claro si las infecciones víricas productoras de bronquiolitis desencadenan una respuesta inmunitaria que se manifiesta como asma en fases posteriores de la vida, o si estos lactantes tienen una predisposición inherente a sufrir asma que se manifiesta por primera vez como bronquiolitis vírica.

PREVENCIÓN

Una higiene de manos meticulosa es la mejor medida para prevenir la transmisión de los virus responsables de la bronquiolitis. En las poblaciones de alto riesgo se puede administrar **palivizumab,** un anticuerpo monoclonal intramuscular contra la proteína F del VRS, como profilaxis. Se ha mostrado que el palivizumab reduce el riesgo de hospitalización por bronquiolitis por VRS en algunas poblaciones. No se ha visto que reduzca la mortalidad, no protege contra la bronquiolitis causada por otros virus y también es bastante costoso. En consecuencia, hay cierta controversia sobre qué poblaciones deben recibir palivizumab. Las directrices estadounidenses proponen su uso en niños nacidos antes de las 29 semanas de gestación y en los que tienen una cardiopatía significativa o una enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, durante el primero y el segundo (en los que tienen enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad persistente) años de vida. Se puede valorar la profilaxis en los lactantes con enfermedad neuromuscular y en estados de inmunodepresión. El desarrollo de una estrategia preventiva eficaz disponible a un menor coste sería particularmente útil en las naciones en desarrollo, en las que el acceso a cuidados e intervenciones para la bronquiolitis grave es menor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

418.2 Bronquitis

Lauren E. Camarda y Denise M. Goodman

La inflamación bronquial inespecífica se denomina bronquitis y aparece en múltiples enfermedades infantiles. La bronquitis aguda es un síndrome, en general de origen vírico, que se caracteriza por tos como síntoma principal.

El término traqueobronquitis aguda se utiliza cuando se produce afectación importante de la tráquea. También puede haber nasofaringitis, y los responsables son diversos microorganismos víricos y bacterianos, como los que producen gripe, tos ferina y difteria. El aislamiento en el esputo de bacterias frecuentes, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae,* podría no implicar una etiología bacteriana que precisa un tratamiento antibiótico.

BRONQUITIS AGUDA

Manifestaciones clínicas

La bronquitis aguda con frecuencia se produce después de una infección vírica del tracto respiratorio superior. Es más frecuente en invierno, momento en el que se producen la mayoría de las infecciones respiratorias víricas. El epitelio traqueobronquial es invadido por el microorganismo infeccioso, lo que causa activación de células inflamatorias y liberación de citocinas. Después aparecen síntomas constitucionales como fiebre y malestar. El epitelio traqueobronquial puede sufrir un daño y una hipersensibilización importantes que originan tos prolongada de 1-3 semanas de duración.

El niño presenta inicialmente síntomas inespecíficos de infección respiratoria superior, como rinitis. De 3 a 4 días después aparece tos frecuente, perruna y seca, que puede ser productiva o no. Pasados unos días el esputo se puede volver purulento, lo cual indica migración de leucocitos, pero no necesariamente infección bacteriana. Muchos niños degluten el esputo, lo que les puede causar vómitos. El dolor torácico es un síntoma importante en los niños mayores y empeora con la tos. El moco se va haciendo menos espeso de forma gradual, habitualmente en 5-10 días, y después desaparece gradualmente la tos. El episodio dura aproximadamente 2 semanas y no suele prolongarse más allá de 3 semanas.

Los hallazgos de la exploración física dependen de la edad del paciente y del estadio de la enfermedad. Los hallazgos iniciales son febrícula o temperatura normal, con signos respiratorios superiores como nasofaringitis, conjuntivitis y rinitis. La auscultación torácica puede no mostrar alteraciones en esta fase temprana. Al progresar el cuadro y agravarse la tos, los sonidos respiratorios se hacen más ruidosos y aparecen crepitantes, finos y gruesos, y sibilancias dispersas de tono agudo. Las radiografías de tórax pueden ser normales o mostrar aumento de la trama bronquial.

El principal objetivo del médico es descartar tos ferina y una neumonía, que tiene más probabilidad de estar producida por bacterias que se deben tratar con antibióticos. La ausencia de alteraciones de los signos vitales (taquicardia, taquipnea y fiebre) y la normalidad de la exploración física torácica reducen la probabilidad de que el paciente padezca una neumonía.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas persistentes o recurrentes deben llevar al médico a descartar entidades distintas a la bronquitis aguda. Muchos cuadros se manifiestan con tos como síntoma principal (tabla 418.3).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico de la bronquitis aguda. La enfermedad es autolimitada y los antibióticos no aceleran la mejoría, aunque se prescriban con frecuencia. Los cambios de postura frecuentes facilitan el drenaje pulmonar en lactantes. Los niños mayores pueden sentirse más cómodos en un ambiente húmedo, aunque no acelere la recuperación de la enfermedad. Los antitusígenos pueden aliviar los síntomas, pero también incrementan el riesgo de sobreinfección y de espesamiento de las secreciones, por lo que se deben usar con prudencia. Los antihistamínicos secan las secreciones y no son útiles, y tampoco están indicados los expectorantes. No se deben utilizar medicamentos para la tos y el catarro

Tabla 418.3 Trastornos en los que la tos es un hallazgo prominente

CATEGORÍA	DIAGNÓSTICOS
Inflamatorios	Asma
Procesos pulmonares crónicos	Displasia broncopulmonar Bronquiectasias postinfecciosas Fibrosis quística Traqueomalacia o broncomalacia Alteraciones ciliares Otras neumopatías crónicas
Otras enfermedades crónicas o trastornos congénitos	Hendidura laríngea Trastornos de la deglución Reflujo gastroesofágico Compresión de la vía aérea (por anillo vascular o hemangioma) Cardiopatía congénita
Trastornos infecciosos o inmunitarios	Inmunodeficiencia Neumopatía eosinófila Tuberculosis Alergia Sinusitis Amigdalitis o adenoiditis *Chlamydia, Ureaplasma* (lactantes) *Bordetella pertussis* *Mycoplasma pneumoniae*
Adquiridos	Aspiración de cuerpo extraño, traqueal o esofágico

de venta sin receta en niños menores de 4 años de edad, y se desaconseja su uso en niños de 4-11 años.

BRONQUITIS CRÓNICA

La bronquitis crónica es un trastorno bien conocido en los adultos, y se define formalmente como la aparición de tos productiva durante 3 meses o más cada año durante al menos 2 años seguidos. La enfermedad se puede desarrollar de forma insidiosa y se alternan períodos de obstrucción aguda con otros quiescentes. Algunos trastornos predisponentes pueden hacer que un cuadro progrese a obstrucción de la vía aérea o a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo el tabaquismo el factor más importante (hasta el 80% de los pacientes tiene antecedentes de tabaquismo). Otros factores son contaminación, exposiciones laborales e infecciones repetidas. En niños debe descartarse fibrosis quística, displasia broncopulmonar y bronquiectasias.

No está claro que esta definición se pueda aplicar a los niños. Se duda si la bronquitis crónica es una entidad definida en los niños. Igual que sucede con los adultos, los niños con enfermedades inflamatorias crónicas o exposiciones a tóxicos pueden desarrollar lesiones en el epitelio pulmonar. Por tanto, la aparición de tos crónica o repetida en un niño debe llevar al médico a buscar trastornos pulmonares o sistémicos de base (v. tabla 418.3). Una entidad que se ha propuesto y que comparte algunas características con el asma y otras formas de neumopatía supurativa es la bronquitis bacteriana persistente o prolongada. Se define la bronquitis bacteriana persistente como la tos productiva crónica (más de 3 semanas) con un recuento bacteriano de 10^4 unidades formadoras de colonias/ml o más en el lavado broncoalveolar, y desaparición de la tos en las 2 semanas siguientes al inicio de tratamiento antimicrobiano.

TABAQUISMO Y CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La exposición a irritantes ambientales, como el humo del tabaco o la contaminación ambiental, pueden incitar o agravar la tos. Existe una asociación bien conocida entre la exposición al tabaco y las enfermedades pulmonares, como bronquitis y sibilancias. Esta exposición se puede producir cuando el paciente fuma o por exposición pasiva al humo del tabaco. El humo de la marihuana y los inhalantes son otros irritantes que con frecuencia se pasan por alto al recoger la anamnesis.

Diversos contaminantes ponen en peligro el desarrollo pulmonar y pueden precipitar enfermedades pulmonares; entre ellos están sustancias en forma de partículas, ozono, vapor ácido y dióxido de nitrógeno. La proximidad al tráfico de vehículos a motor es un origen importante de estos contaminantes. Como estas sustancias coexisten en la atmósfera es difícil determinar la posible importancia de cada una de ellas en los síntomas pulmonares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 419
Bronquitis plástica

Brett J. Bordini

La bronquitis plástica es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea secundaria a la formación de grandes moldes proteináceos ramificados que adoptan la forma del árbol traqueobronquial, obstruyéndolo. No es una única enfermedad, sino que representa una alteración de la función del epitelio respiratorio y se encuentra la mayoría de las veces en el contexto de neumopatías o de cardiopatías previas, aunque la bronquitis plástica puede aparecer en trastornos linfáticos, infecciones pulmonares y el síndrome torácico agudo de la enfermedad drepanocítica (tabla 419.1). En comparación con los moldes bronquiales y bronquiolares de menor tamaño que se ven cuando hay formación de tapones de moco, las lesiones de la bronquitis plástica son más extensas, con moldes que pueden revestir grandes segmentos de la vía aérea hasta el nivel de los bronquiolos terminales (fig. 419.1). Estos moldes se pueden expectorar espontáneamente o puede ser necesaria su extracción broncoscópica para aliviar una obstrucción potencialmente mortal de la vía aérea. La composición de los moldes es variable, aunque habitualmente están formados por una matriz laminar con predominio de fibrina o de mucina, con o sin infiltrado de células inflamatorias. La bronquitis plástica se puede clasificar según la enfermedad asociada, la histología de los moldes o una combinación de estos datos.

Tabla 419.1 Enfermedades asociadas con bronquitis plástica

RELACIÓN DEMOSTRADA
Cardiopatía congénita con fisiología de Fontan
Alteraciones de los vasos linfáticos pulmonares
Infección pulmonar por gripe A
RELACIÓN POSIBLE
Inhalación de tóxicos
Síndrome torácico agudo drepanocítico
Asma con hipersecreción y asma de riesgo vital (moldes eosinófilos)
RELACIÓN IMPROBABLE Y NO DEMOSTRADA
Fibrosis quística
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bronquiectasias
Neumonía bacteriana

De Rubin BK: Plastic bronchitis, *Clin Chest Med* 37:405-408, 2016 (Box 1, p. 406).

Fig. 419.1 Moldes traqueobronquiales después de la extracción broncoscópica. Los moldes tienen una arquitectura ramificada que corresponde al árbol bronquial. *(De Corrin B, Nicholson AG:* Pathology of the lungs, *ed 3, London, 2011, Churchill Livingstone Fig 3.20.)*

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis plástica es poco frecuente, y se desconoce su prevalencia verdadera en la población pediátrica, aunque se estima que es de 6,8 casos por cada 100.000 pacientes. La prevalencia varía en relación con la enfermedad asociada subyacente, con tasas de prevalencia elevadas de hasta el 4-14% en pacientes en los que se ha realizado una corrección paliativa escalonada de una cardiopatía congénita compleja, y valores mucho menores en el asma y la enfermedad atópica. En las cardiopatías estructurales hay un ligero predominio masculino para la formación de moldes, mientras que en el asma y la enfermedad atópica hay predominio femenino. Los niños con fisiología de Fontan con ventrículo único tienen alto riesgo de presentar bronquitis plástica.

PATOGENIA

No está claro el mecanismo de la formación de los moldes, aunque se piensa que varía dependiendo de la enfermedad subyacente asociada y del tipo de molde. Un sistema de clasificación diferencia los moldes inflamatorios de tipo 1, formados principalmente por fibrina con infiltrado de neutrófilos y con más frecuencia eosinófilos, de los moldes de tipo 2, formados principalmente por mucina, con un infiltrado celular escaso o nulo. Los moldes de tipo 1 se pueden asociar a trastornos inflamatorios e infecciosos del pulmón, y los moldes de tipo 2 se pueden asociar a cardiopatías estructurales tratadas con cirugía paliativa, particularmente lesiones con ventrículo único. No obstante,

estas distinciones no son absolutas; pacientes con cardiopatía estructural pueden tener moldes con predominio de fibrina, y pacientes con asma o enfermedad atópica pueden tener moldes con predominio de mucina, y en los moldes tanto de mucina como de fibrina puede haber grados variables de infiltración celular.

La formación de moldes en las cardiopatías estructurales se puede deber a alteraciones en el flujo sanguíneo pulmonar o el drenaje linfático, particularmente después de la cirugía paliativa escalonada. Se cree que en estas circunstancias el aumento de la presión venosa central altera la integridad de la mucosa bronquial, dificultando el flujo linfático y llevando al desarrollo de vasos linfáticos colaterales y posiblemente de fístulas linfoalveolares que pueden exudar material proteináceo hacia la luz de la vía aérea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con bronquitis plástica pueden consultar con tos, disnea, sibilancias o dolor torácico pleurítico. Dependiendo del grado de obstrucción de la vía aérea, los pacientes pueden tener hipoxemia o dificultad respiratoria grave. La expectoración de grandes moldes ramificados, que a menudo tienen un color bronceado y consistencia gomosa, es patognomónica de la bronquitis plástica. En la exploración pulmonar puede haber disminución de los ruidos respiratorios o sibilancias en la zona afectada. Raras veces la auscultación puede mostrar un sonido similar al de una bandera ondeando al viento *(bruit de drapeau),* que se piensa que se relaciona con el extremo libre del molde que golpea la pared bronquial en inspiración o espiración. Una exploración más detallada puede mostrar indicios sobre las comorbilidades subyacentes.

DIAGNÓSTICO

La expectoración o el descubrimiento en la endoscopia de grandes moldes traqueobronquiales son patognomónicas de la bronquitis plástica. La anamnesis se debe dirigir a evaluar las enfermedades que se sabe se asocian a riesgo de formación de moldes traqueobronquiales, como cardiopatías congénitas complejas no corregidas o con cirugía paliativa (fisiología de Fontan); antecedentes de enfermedad atópica o asma; trastornos linfangíticos, como síndrome de Noonan, síndrome de Turner, linfangiectasias y síndrome de las uñas amarillas; enfermedad drepanocítica, y exposición a enfermedades infecciosas, particularmente tuberculosis y micobacteriosis atípicas. Otras enfermedades predisponentes incluyen fibrosis quística, aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, tóxicos por vía inhalatoria y neumopatías granulomatosas.

La exploración física puede ofrecer indicios sobre el diagnóstico subyacente. Las acropaquias de los dedos de las manos o de los pies pueden sugerir hipoxemia crónica asociada a una cardiopatía o una neumopatía. La exploración cardiaca puede ofrecer datos indicativos de la presencia de una cardiopatía estructural no detectada hasta ese momento.

En la radiografía de tórax se puede ver atelectasia de las áreas pulmonares afectadas, o áreas de bronquiectasias distales a zonas de obstrucción prolongada.

Debe haber un elevado índice de sospecha de la bronquitis plástica en pacientes con comorbilidades conocidas que consultan con una descompensación respiratoria súbita. Si no hay expectoración de moldes, es necesaria la visualización directa de los moldes mediante broncoscopia para hacer el diagnóstico, y puede ser terapéutica porque alivia la obstrucción de la vía aérea. Se debe definir la histología de los moldes para poder realizar un tratamiento específico dirigido a la prevención de las recurrencias. En particular, se debe definir el componente predominante de la matriz laminar de los moldes (fibrina o mucina) y se deben documentar los signos de inflamación o de infiltración, como la presencia de neutrófilos, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a corregir la enfermedad subyacente asociada a la aparición de bronquitis plástica, aliviar la obstrucción aguda de la vía aérea secundaria a la presencia de moldes y prevenir la aparición de más moldes. Habitualmente hace falta una broncoscopia rígida o flexible para extraer los moldes, y si se conoce el contenido predominante del molde se puede plantear el tratamiento con fibrinolíticos, como el activador del plasminógeno tisular, o mucolíticos, como *N*-acetilcisteína o desoxirribonucleasa, como complemento a la extracción directa. También se ha utilizado heparina o mucolíticos en aerosol para el tratamiento o la prevención de las recurrencias, con un éxito variable.

Cuando hay una enfermedad inflamatoria de la vía aérea, otras medidas preventivas adicionales incluyen el uso correcto de broncodilatadores cuando están indicados, además de corticoides inhalados o sistémicos, azitromicina a dosis bajas e inhibidores de los leucotrienos para minimizar la inflamación de la vía aérea.

En pacientes con cardiopatías congénitas complejas tratadas con cirugía paliativa las medidas dirigidas a reducir la presión venosa central, como el sildenafilo o la fenestración del conducto de Fontan, han tenido una eficacia variable. Se puede realizar una linfangiografía para identificar los vasos linfáticos aberrantes que contribuyen a la bronquitis plástica en las cardiopatías congénitas o los trastornos linfangíticos, y la embolización linfática selectiva guiada por RM de estos conductos ha llevado a la resolución de la bronquitis plástica a la vez que se mantiene el flujo linfático central. El trasplante cardiaco habitualmente lleva a la resolución de la bronquitis plástica en las cardiopatías congénitas complejas reparadas.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

El pronóstico se relaciona principalmente con la enfermedad subyacente asociada a la aparición de la bronquitis plástica. Los pacientes cuya bronquitis plástica se relaciona con una cardiopatía congénita compleja paliada quirúrgicamente tienen riesgo elevado de mortalidad relacionada con la bronquitis plástica. La mortalidad puede ser elevada si los moldes obstruyen porciones significativas de la vía aérea, independientemente de la causa subyacente. Las estimaciones de la mortalidad varían desde el 6 hasta el 50% en el asma y la enfermedad atópica, y del 14 al 50% en las cardiopatías congénitas complejas; la obstrucción de la vía aérea central es la causa de la muerte en la mayoría de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 420

Enfisema e hiperinsuflación

Steven R. Boas y Glenna B. Winnie

El enfisema pulmonar es la distensión de los espacios aéreos con rotura irreversible de los tabiques alveolares. Puede afectar a todo el pulmón o solo a una parte del mismo. La **hiperinsuflación** es la distensión no asociada a rotura de los tabiques, por lo que suele ser reversible. La **hiperinsuflación compensadora** puede ser aguda o crónica y se puede observar en un tejido pulmonar que funciona con normalidad cuando se reseca una parte importante del mismo por cualquier causa o cuando se queda parcial o completamente vacío de aire, lo que puede observarse en la neumonía, la atelectasia, el enfisema y el neumotórax. La **hiperinsuflación obstructiva** se produce como consecuencia de la obstrucción parcial de un bronquio o bronquiolo, lo que dificulta más la salida que la entrada de aire del alvéolo. Se acumula gradualmente aire en la zona distal a la obstrucción, lo que se denomina obstrucción por derivación o mecanismo valvular.

HIPERINSUFLACIÓN OBSTRUCTIVA LOCALIZADA

Cuando el bronquio principal se obstruye por un mecanismo valvular se hiperinsufla todo el pulmón, pero cuando la obstrucción afecta a los bronquios lobulares solo se afecta el lóbulo de este bronquio. Se produce afectación segmentaria o subsegmentaria cuando se obstruye el bronquio correspondiente. Cuando se ve afectada la mayor parte de un lóbulo o su totalidad, la percusión es hiperclara en esta zona y hay disminución de la intensidad de los ruidos respiratorios. El pulmón distendido puede sobrepasar el mediastino y localizarse en el hemitórax contralateral. El estudio videoscópico durante la espiración demuestra que la zona hiperinsuflada no disminuye de tamaño, y el corazón y el mediastino se desplazan hacia el lado contrario porque el pulmón no obstruido se vacía con normalidad.

Pulmón hiperclaro unilateral

El diagnóstico diferencial del **pulmón hiperclaro unilateral** es bastante amplio y puede incluir trastornos del parénquima pulmonar, las vías respiratorias, la vasculatura pulmonar, la pared torácica (v. cap. 445) y el

mediastino. Las obstrucciones localizadas que pueden ser responsables de la hiperinsuflación incluyen cuerpos extraños en las vías respiratorias y la reacción inflamatoria a los mismos (v. cap. 414), moco anormalmente espeso (fibrosis quística, v. cap. 432), tuberculosis endobronquial o de los ganglios linfáticos traqueobronquiales (v. cap. 242) y tumores endobronquiales o mediastínicos.

Los pacientes con pulmón hiperclaro unilateral pueden presentar manifestaciones clínicas de neumonía, pero en algunos solo se diagnostica cuando se realiza una radiografía de tórax por cualquier otro motivo. Algunos pacientes tienen hemoptisis. La exploración física puede mostrar hiperclaridad y un pulmón pequeño, con desplazamiento del mediastino hacia el pulmón más anormal.

Síndrome de Swyer-James o de MacLeod

Se piensa que esta enfermedad se debe a una lesión del aparato respiratorio inferior, la mayoría de las veces después de una infección por adenovirus (v. cap. 289) o virus respiratorio sincitial (v. cap. 287), *Mycoplasma pneumoniae* (v. cap. 250) o sarampión (v. cap. 273). La infección puede causar hipoplasia vascular pulmonar con la consiguiente hipoperfusión, que lleva a un pulmón hiperclaro unilateral (desarrollo insuficiente). Clínicamente, los niños con esta enfermedad muchas veces tienen tos crónica, neumonía recurrente, hemoptisis y sibilancias, aunque algunos están asintomáticos. En algunos pacientes se observa el clásico desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario a la lesión durante la espiración. La TC y la broncografía pueden mostrar muchas veces bronquiectasias. La evaluación toracoscópica puede ser útil. La tríada de pulmón hiperclaro unilateral, disminución difusa de la ventilación y disminución concordante de la perfusión en el pulmón afectado respalda el diagnóstico. En algunos pacientes, las radiografías de tórax previas eran normales o solo mostraban una neumonía aguda, lo que indica que el pulmón hiperclaro es un trastorno adquirido. En los que tienen infecciones recurrentes o destrucción pulmonar grave, el tratamiento puede incluir la vacunación antigripal y antineumocócica, además de la resección quirúrgica. Sin embargo, sin tratamiento algunos pacientes se hacen menos sintomáticos con el tiempo.

Enfisema lobular congénito (lóbulo hiperclaro grande congénito)

El enfisema lobular congénito (ELC) puede producir dificultad respiratoria grave al comienzo de la lactancia y se puede deber a obstrucción localizada. Se han especificado casos familiares. En el 50% de los casos se puede identificar una causa. Se ha descrito obstrucción bronquial (y el consiguiente ELC, que afecta frecuentemente al lóbulo superior izquierdo) secundaria a deficiencia congénita del cartílago bronquial, compresión externa por vasos aberrantes, estenosis bronquial, colgajos de mucosa bronquial redundantes o torsión del bronquio por herniación hacia el mediastino.

Las manifestaciones clínicas se suelen notar en el periodo neonatal, aunque se retrasan hasta los 5-6 años de vida en el 5% de los pacientes. Muchos casos se diagnostican mediante ecografía prenatal. Los lactantes diagnosticados antes del nacimiento no siempre están sintomáticos en el momento del parto. En algunos pacientes no se diagnostica el ELC hasta la edad escolar o después. Los signos clínicos van desde taquipnea leve y sibilancias hasta disnea intensa con cianosis. El ELC puede afectar a uno o más lóbulos; afecta a los lóbulos superior y medio, y su localización más frecuente es el lóbulo superior izquierdo. El lóbulo afectado prácticamente no es funcional por la hiperdistensión, y se puede producir atelectasia del pulmón normal ipsolateral. Al agravarse la distensión, el mediastino se desplaza hacia el lado contralateral y se altera su funcionamiento (fig. 420.1). La exploración radiológica suele mostrar un lóbulo hiperclaro con desplazamiento mediastínico. La TC puede mostrar la anatomía aberrante de la lesión, y la RM y la angiografía por RM pueden mostrar la existencia de lesiones vasculares que pueden estar causando compresión extraluminal. Los estudios gammagráficos son útiles para ver los defectos de perfusión en el lóbulo afectado. La figura 420.2 describe la evaluación de un lactante con sospecha de ELC. El diagnóstico diferencial comprende la neumonía con o sin derrame, el neumotórax y la malformación adenomatoidea quística.

El tratamiento es la cirugía inmediata con resección del lóbulo afectado, lo que puede salvar la vida de los pacientes con cianosis y dificultad respiratoria grave; sin embargo, algunos pacientes responden al tratamiento médico. Puede ser útil la intubación selectiva del pulmón no afectado. Algunos niños que parecen tener ELC tienen en realidad hiperinsuflación reversible, sin la rotura de los tabiques alveolares implícita en el término *enfisema*. La broncoscopia puede mostrar una lesión endobronquial.

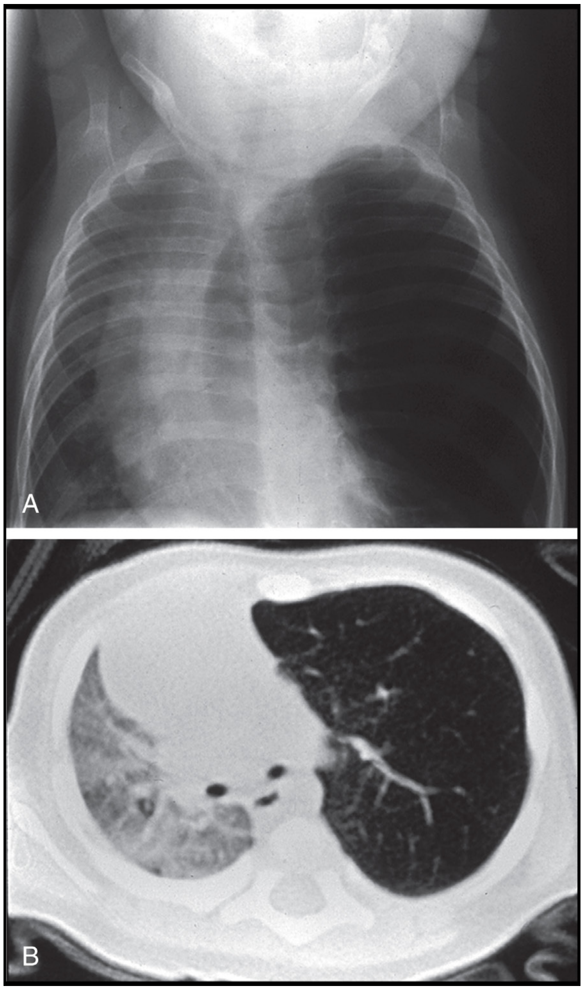

Fig. 420.1 **(A)** Radiografía de tórax, y **(B)** tomografía computarizada de un lóbulo hiperclaro grande congénito (enfisema lobular congénito). *(De Bush A, Abel R, Chitty L, et al: Congenital lung disease. En Wilmott RW, Deterding R, Li A, et al, editors:* Kendig's disorders of the respiratory tract in children, *9th ed., Elsevier, Philadelphia, 2019, Fig. 18.32.)*

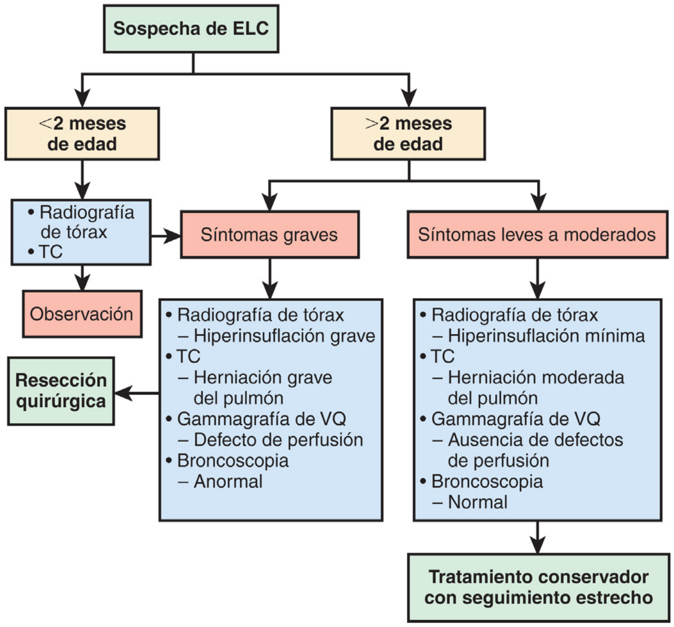

Fig. 420.2 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento del enfisema lobular congénito (ELC). *(Adaptada de Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO, et al: Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations,* J Pediatr Surg *34:1347-1351, 1999, Fig. 4.)*

Malformaciones vasculares pulmonares

La hiperclaridad unilateral se puede deber a **agenesia pulmonar unilateral** (v. cap. 423), que habitualmente se manifiesta en el periodo neonatal. La pérdida de volumen del pulmón afectado produce desplazamiento mediastínico con hiperinsuflación del pulmón contralateral. El **origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda** (v. cap. 459), también conocido como *asa de la arteria pulmonar,* puede comprimir el bronquio principal derecho, con la consiguiente hiperinsuflación o atelectasia derecha que produce hipertransparencia del lado ipsolateral o contralateral, respectivamente. El **síndrome venolobular pulmonar** (v. cap. 453), también conocido como **síndrome de la cimitarra,** puede producir también hiperclaridad en el pulmón contralateral dependiendo de la magnitud de la hipoplasia del pulmón derecho.

HIPERINSUFLACIÓN OBSTRUCTIVA GENERALIZADA

La hiperinsuflación generalizada aguda del pulmón se debe a afectación difusa de los bronquiolos y suele ser reversible. Afecta con más frecuencia a lactantes que a niños y puede ser secundaria a diversas enfermedades, como asma, fibrosis quística, bronquiolitis aguda, neumonitis intersticial, formas atípicas de laringotraqueobronquitis, aspiración de polvos de estearato de zinc, congestión pasiva crónica por una cardiopatía congénita o tuberculosis miliar.

Anatomía patológica

En la hiperinsuflación crónica se produce rotura de muchos alvéolos que se comunican entre sí, lo que da lugar a sáculos distendidos. El aire puede penetrar también en el tejido intersticial (enfisema intersticial), causando un neumotórax o un neumomediastino (v. caps. 439 y 440).

Manifestaciones clínicas

La hiperinsuflación obstructiva generalizada se caracteriza por disnea, con dificultad en espiración. Los pulmones se distienden cada vez más y el tórax sigue expandido durante la espiración. Esta sobredistensión alveolar y la incapacidad de vaciar con normalidad los alvéolos a través de unos bronquiolos estenosados producen taquipnea con disminución de la amplitud de los movimientos respiratorios. El «hambre de aire» es la causa de los movimientos respiratorios forzados. La acción excesiva de los músculos respiratorios accesorios explica el tiraje en la escotadura supraesternal, los espacios supraclaviculares, el borde inferior del tórax y los espacios intercostales. A diferencia del aplanamiento del tórax observado durante la inspiración y la espiración en los pacientes con obstrucción laríngea, se observa una mínima disminución del diámetro torácico sobredistendido en espiración. La percusión es hiperclara. A la auscultación, la fase inspiratoria suele ser menos prominente que la espiratoria, que es prolongada y ruda. Se pueden auscultar crepitantes finos o medios. La cianosis es más frecuente en los casos graves.

Diagnóstico

Los estudios radiológicos y radioscópicos del tórax ayudan a establecer el diagnóstico. Los dos hemidiafragmas están descendidos y aplanados, las costillas están más separadas de lo normal y los campos pulmonares son menos densos. Se reduce el movimiento del diafragma en espiración, y el desplazamiento del diafragma descendido y aplanado casi no es perceptible en los casos graves. El diámetro anteroposterior del tórax está aumentado y el esternón se puede abombar hacia fuera.

Enfisema ampollar

Las ampollas o quistes (neumatoceles) del enfisema ampollar se deben a sobredistensión y rotura de los alvéolos durante el parto (o poco después), pero también pueden ser una secuela de una neumonía o de otra infección. Se han descrito en lesiones tuberculosas durante el tratamiento antibacteriano específico y en la neumopatía de la fibrosis quística en fase terminal. Estas áreas enfisematosas posiblemente se produzcan como consecuencia de la rotura de los alvéolos distendidos, lo que da origen a una cavidad uni o multiloculada. Los quistes pueden alcanzar un gran tamaño y contener líquido; la radiografía puede mostrar un nivel hidroaéreo (fig. 420.3). Hay que distinguir los quistes de los abscesos pulmonares. En la mayor parte de los casos no es necesario ningún tratamiento porque los quistes desaparecen de forma espontánea a los pocos meses, aunque los hay que persisten un año o más. No está indicada la aspiración ni la cirugía salvo cuando haya deterioro cardiaco o respiratorio grave.

Enfisema subcutáneo

El enfisema subcutáneo se produce como consecuencia de cualquier proceso que permita la entrada de aire libre al tejido subcutáneo (fig. 420.4). Entre las causas más frecuentes destacan el neumotórax y el neumomediastino (v. caps. 439 y 440). También puede ser una complicación de una fractura orbitaria, que permite la salida de aire desde los senos paranasales. Los enfisemas subcutáneos del cuello y del tórax se pueden deber a una traqueotomía, una úlcera profunda en la región faríngea, una herida esofágica o cualquier lesión perforante de la laringe o la tráquea. A veces es una complicación de la toracocentesis, el asma o la cirugía abdominal. En ocasiones el gas se forma en los tejidos subcutáneos por una infección por bacterias productoras de gas.

Las manifestaciones clásicas son dolor a la presión en la zona del enfisema y crepitación a la palpación. El enfisema subcutáneo es habitualmente un proceso autolimitado que no precisa un tratamiento específico. Se recomienda reducir al mínimo las actividades que pueden aumentar la presión

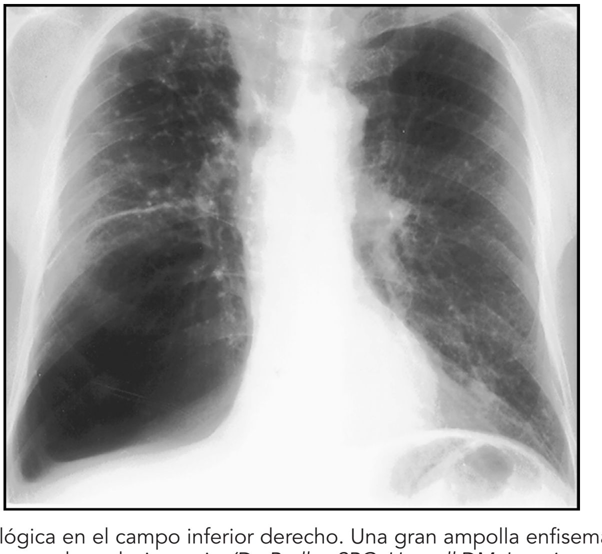

Fig. 420.3 Aumento de la claridad radiológica en el campo inferior derecho. Una gran ampolla enfisematosa ocupa la mitad inferior del pulmón derecho, y los cambios apicales concuerdan con tuberculosis previa. *(De Padley SPG, Hansell DM: Imaging techniques. En Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors:* Clinical respiratory medicine, *ed 3, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 1.48.)*

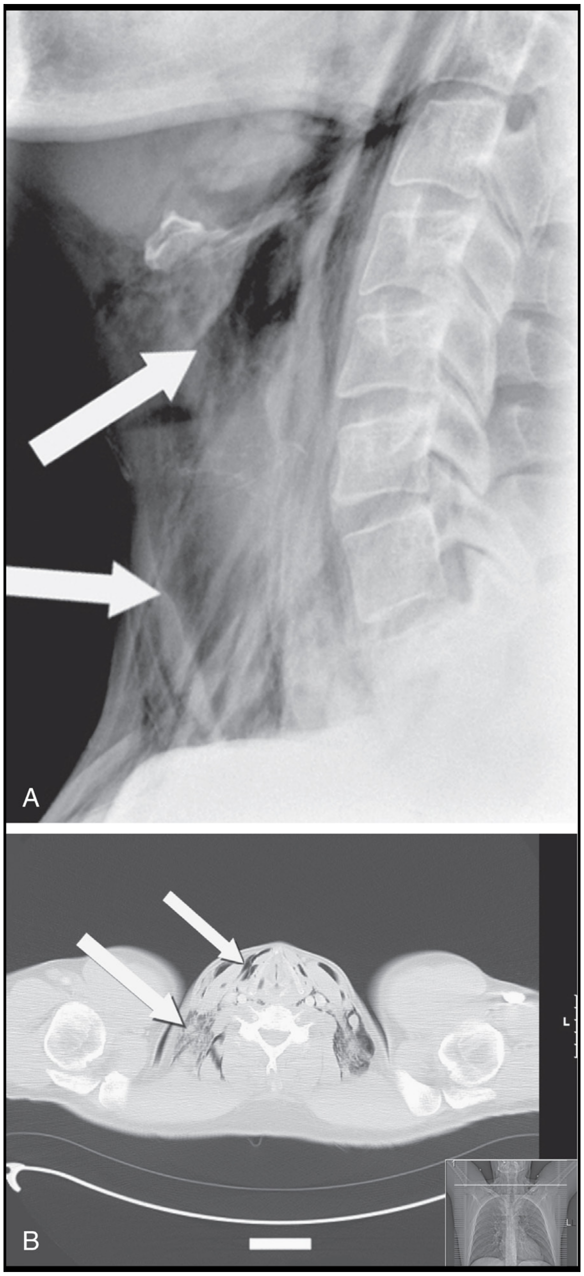

Fig. 420.4 **A,** Radiografía lateral del cuello que muestra enfisema subcutáneo. **B,** Corte axial de TC del cuello y el tórax que muestra enfisema subcutáneo y neumomediastino. *(De Zakaria R, Khwaja H. Subcutaneous emphysema in a case of infective sinusitis: a case report.* J Med Case Rep *4:235, 2010, Figs. 1 and 2.)*

en las vías respiratorias (tos o maniobras de pruebas de funcionamiento pulmonar a alta presión). La resolución se produce por reabsorción del aire subcutáneo tras la eliminación de su fuente. En pocos casos será necesaria la cirugía (por compresión peligrosa de la tráquea por el aire de los tejidos blandos que la rodean).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 421
Deficiencia de α_1-antitripsina y enfisema

Glenna B. Winnie y Steven R. Boas

La deficiencia homocigota de α_1-antitripsina (α_1-AT) raras veces produce enfermedad pulmonar en niños, pero es una causa importante de enfisema panacinar grave de aparición precoz en adultos durante la tercera y la cuarta décadas de la vida y de hepatopatía en niños (v. cap. 384.5). Se ha asociado a paniculitis y vasculitis en adultos.

PATOGENIA

El tipo y la concentración de la α_1-AT se heredan como una serie de alelos codominantes localizados en el segmento cromosómico 14q31-32.3. (v. en el cap. 384.5 un análisis de los genotipos y la hepatopatía). La deficiencia autosómica recesiva afecta a 1 de cada 1.600-2.500 personas, aunque sigue estando diagnosticada de forma insuficiente. El mayor riesgo de deficiencia de α_1-AT se encuentra en blancos, seguidos de hispanos y afroamericanos, con la menor prevalencia en estadounidenses de origen mexicano, y un riesgo bajo o nulo en asiáticos. Se estima que en todo el mundo hay 116 millones de portadores y 1.100.000 pacientes con deficiencia grave de α_1-AT. La proteína α_1-AT normal del genotipo PiM es secretada por el hígado a la circulación a una velocidad de aproximadamente 34 mg/kg/día; también es sintetizada por células epiteliales pulmonares y monocitos. La proteína mutante no se produce (genotipo nulo) o se pliega inadecuadamente (PiZ y otros); puede polimerizarse en el retículo endoplásmico o ser degradada, con la consiguiente disminución de la concentración plasmática. El enfisema precoz del adulto asociado a deficiencia de α_1-AT aparece con mayor frecuencia con el genotipo PiZZ (mutación del gen *SERPINA1*), aunque también se han visto implicados los alelos Pi (nulo) (nulo) y, en menor medida, otros tipos Pi mutantes, como SZ.

La α_1-AT y otras antiproteasas séricas contribuyen a inactivar las enzimas proteolíticas liberadas por las bacterias muertas y los leucocitos en el pulmón. La deficiencia de estas antiproteasas produce acumulación de enzimas proteolíticas en el tejido pulmonar, con la consiguiente destrucción del mismo y aparición de enfisema. La proteína mutante polimerizada en los pulmones también puede ser proinflamatoria, y hay datos de una mayor agresión oxidativa. La concentración de proteasas (elastasa) en los leucocitos de los pacientes puede ser también un factor importante que determina la gravedad de la afectación pulmonar para una concentración determinada de α_1-AT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con el defecto PiZZ tiene una enfermedad pulmonar leve o no detectable durante la infancia. Algunos pacientes tienen síntomas pulmonares crónicos de inicio precoz, con disnea, sibilancias y tos, y presentan ya en la biopsia enfisema panacinar; es probable que estos hallazgos se produzcan de forma secundaria a una infección que causa inflamación y enfermedad precoz. El tabaquismo aumenta el riesgo de aparición de enfisema en pacientes con tipos mutantes de Pi. Aunque el cribado del fenotipo PiZZ en los recién nacidos no modifica el tabaquismo en los padres, reduce la incidencia de este entre los adolescentes afectados.

La exploración física en la *infancia* generalmente es normal. Los niños afectados muy raramente muestran retraso del crecimiento, incremento del diámetro anteroposterior del tórax con percusión hiperclara, crepitantes si hay infección activa y acropaquias. El enfisema grave puede hacer descender el diafragma, lo que facilita la palpación del bazo y el hígado.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El inmunoanálisis del suero mide concentraciones bajas de α_1-AT; la concentración plasmática normal es de ~88-220 mg/dl. La electroforesis del suero permite determinar el fenotipo, y el genotipo se valora con la reacción en cadena de la polimerasa; se puede secuenciar todo el gen. En los pocos pacientes con enfermedad pulmonar en la adolescencia, la radiografía de tórax muestra hiperinsuflación con descenso de los diafragmas. La TC permite ver mayor hiperinsuflación en los campos pulmonares inferiores, con

bronquiectasias ocasionales; la densitometría por TC puede ser un método sensible para seguir los cambios de la neumopatía. El estudio funcional pulmonar habitualmente es normal en niños, aunque puede haber obstrucción al flujo aéreo y aumento de los volúmenes pulmonares, particularmente en adolescentes fumadores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la deficiencia de α_1-AT es el aporte (aumento) intravenoso de la enzima obtenida de plasma humano combinado. Una concentración de 80 mg/dl protege frente al enfisema. Este objetivo de concentración para la terapia sustitutiva habitualmente se consigue con dosis de 60 mg/kg por vía intravenosa a la semana y lleva la aparición de la antiproteasa transfundida en el líquido del lavado pulmonar. La Food and Drug Administration ha aprobado la utilización de enzima purificada a partir de la sangre para los pacientes con los fenotipos ZZ y nulo-nulo. El tratamiento sustitutivo está indicado en los pacientes que tienen bronconeumopatía obstructiva moderada (volumen espiratorio máximo en un segundo del 30-65% del valor predicho) y en los que padecen una forma leve de la enfermedad pero que presentan un deterioro rápido del funcionamiento pulmonar. El tratamiento sustitutivo no está indicado en pacientes con el tipo PiMZ que tienen neumopatía porque su enfermedad no se debe a deficiencia enzimática. Se están desarrollando fuentes recombinantes de α_1-AT, aunque los productos actuales se eliminan rápidamente de la circulación cuando se administran por vía intravenosa; pueden ser útiles para el tratamiento inhalado. Se está evaluando la inhalación del producto de origen plasmático. Se ha realizado trasplante pulmonar en la enfermedad terminal. Se están desarrollando muchas estrategias para la terapia génica.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento de soporte de la neumopatía crónica supone el tratamiento intensivo de las infecciones pulmonares, el uso habitual de las vacunas antineumocócica y antigripal, broncodilatadores y consejos sobre los graves riesgos del tabaco. Este tratamiento está indicado también en los familiares asintomáticos con los fenotipos PiZZ o nulo-nulo, pero no en los que tienen el tipo PiMZ. No está clara la importancia clínica del fenotipo PiSZ, pero es razonable realizar el tratamiento inespecífico en estos casos. Debe advertirse a todas las personas con concentraciones bajas de antiproteasas séricas de que la aparición de enfisema está mediada en parte por factores ambientales, y que el humo de tabaco es particularmente perjudicial. Aunque la identificación precoz de las personas afectadas podría ayudar a prevenir la aparición de una neumopatía obstructiva, se están valorando los programas de cribado poblacional, aunque actualmente se han suspendido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 422
Otras enfermedades de las vías respiratorias distales

422.1 Bronquiolitis obliterante

Steven R. Boas

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquiolitis obliterante (BO) es un diagnóstico anatomopatológico caracterizado por enfermedad pulmonar obstructiva crónica que afecta a los bronquiolos y a las vías respiratorias de menor calibre y se debe a una agresión del aparato respiratorio inferior que causa inflamación y fibrosis de las vías respiratorias pequeñas. En los pacientes no trasplantados, la BO es más frecuente en niños tras una infección respiratoria, particularmente por adenovirus (v. cap. 289), aunque también puede estar producida por *Mycoplasma pneumoniae* (v. cap. 250), sarampión (v. cap. 273), *Legionella pneumophila* (v. cap. 235), gripe (v. cap. 285) y tos ferina (v. cap. 224); otras causas son enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico [v. cap. 183], esclerodermia [v. cap. 185], síndrome de Stevens-Johnson [v. cap. 177]) e inhalación de humos tóxicos o exposición a partículas (NO_2, cenizas procedentes de incineradores, NH_3, saborizantes con diacetilo de las palomitas de maíz para microondas, papaverina, fibra de vidrio) (v. tabla 422.1). La BO postinfecciosa puede ser más frecuente en el hemisferio sur y en personas de origen asiático. La BO también se ve frecuentemente en los receptores de un trasplante de pulmón o de médula ósea.

Tabla 422.1 Etiología de la bronquiolitis obliterante
POSTINFECCIOSA
Adenovirus de los tipos 3, 7 y 21
Virus gripal
Virus paragripales
Sarampión
Virus respiratorio sincitial
Varicela
Mycoplasma pneumoniae
POSTRASPLANTE
Rechazo crónico de trasplante pulmonar o cardiopulmonar
Enfermedad de injerto contra huésped asociada al trasplante de médula ósea
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
INHALACIÓN DE HUMOS TÓXICOS
NO_2
NH_3
Saborizantes con diacetilo (palomitas de maíz para microondas)
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD CRÓNICA
Antígenos aviares
Moho
ASPIRACIÓN
Contenido gástrico: reflujo gastroesofágico
Cuerpos extraños
FÁRMACOS/DROGAS
Penicilamina
Cocaína
SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON
Idiopático
Inducido por medicamentos
Inducido por infecciones

De Moonnumakal SP, Fan LL: Bronchiolitis obliterans in children, *Curr Opin Pediatr* 20:272-278, 2008.

El **síndrome de BO (SBO)** es una entidad clínica que se relaciona con el deterioro del injerto después del trasplante, que se define por una disminución progresiva de la función pulmonar expresada como FEV_1. La obstrucción de las vías respiratorias generalmente es irreversible. Se sospecha SBO una vez que se han excluido otras causas de obstrucción de las vías respiratorias. Se considera que el SBO es una complicación a largo plazo del trasplante tanto de pulmón como de médula ósea, y aparece en más de la tercera parte de los supervivientes a un trasplante pulmonar. Los factores de riesgo de aparición de SBO incluyen presencia de neumonitis por CMV, colonización por *Aspergillus*, disfunción primaria del injerto, reflujo gastroesofágico y virus respiratorios contraídos en la comunidad, además de un tiempo de isquemia prolongado durante el trasplante.

PATOGENIA

Tras la agresión inicial, la inflamación de los bronquiolos terminales, los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares puede producir obliteración de la luz de la vía respiratoria (fig. 422.1). Las lesiones epiteliales que producen una reparación anómala son características de la BO. La obstrucción parcial o completa de la luz de la vía respiratoria puede ocasionar atrapamiento aéreo o atelectasias. No se observa afectación del parénquima. La **BO con neumonía en organización (BONO)**, también denominada **neumonía en organización criptógena,** es un diagnóstico anatomopatológico. Aunque es similar a muchas de las características histológicas de la BO, la BONO también se caracteriza por extensión del proceso inflamatorio

desde los conductos alveolares distales hasta los alvéolos, con proliferación de fibroblastos (afectación del parénquima).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos iniciales de la BO pueden ser tos, fiebre, cianosis, disnea, dolor torácico y dificultad respiratoria, seguidos de una mejoría inicial. En esta fase resulta fácil confundir la BO con una neumonía, una bronquitis o una bronquiolitis. La enfermedad puede progresar y aparece disnea, tos crónica, expectoración y sibilancias. Los hallazgos de la exploración física generalmente son inespecíficos y pueden constar de sibilancias, hipoxemia y crepitantes. Las radiografías de tórax pueden ser relativamente normales para la magnitud de los trastornos de la exploración física, aunque en algunos casos hay zonas hiperclaras e infiltrados parcheados. En ocasiones se produce síndrome de Swyer-James (pulmón hiperclaro unilateral, v. cap. 420). Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran resultados variables, aunque habitualmente hay signos de obstrucción de la vía respiratoria con un grado variable de respuesta al broncodilatador, aunque suele ser irreversible. En la prueba de esfuerzo hay disminución de la capacidad de ejercicio y del consumo de oxígeno. La gammagrafía de ventilación-perfusión muestra el típico aspecto apolillado con múltiples defectos concordantes de ventilación y perfusión. La TC torácica de alta resolución suele mostrar áreas parcheadas o un patrón en mosaico de hiperclaridad, atrapamiento aéreo y bronquiectasias (fig. 422.2). (En la tabla 422.2 se presenta un resumen de los hallazgos en la TC de la BO y de otros trastornos relacionados.) Los signos físicos y radiológicos pueden aparecer y desaparecer en un plazo de semanas o meses. La biopsia pulmonar abierta o transbronquial sigue siendo el mejor método para establecer el diagnóstico de BO o BONO.

TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento definitivo de la BO. Puede ser útil la administración de corticoides. Los inmunomoduladores, como sirolimús, tacrolimús, ciclosporina inhalada, hidroxicloroquina y antibióticos macrólidos, se han utilizado con grados variables de éxito en pacientes sometidos a trasplante pulmonar que desarrollan una BO. Las medidas de soporte con oxígeno, antibióticos por las infecciones secundarias y broncodilatadores, son tratamientos complementarios. Se ha planteado la importancia del reflujo gastroesofágico y su asociación con la BO, y se ha propuesto el tratamiento siempre que se haga el diagnóstico. La azitromicina puede ser eficaz en pacientes con SBO. Se han propuesto los corticoides orales durante hasta 1 año como tratamiento de primera línea de la BONO en caso de enfermedad sintomática o progresiva. Se puede someter a observación a algunos pacientes con BONO que no tienen síntomas ni progresión de la enfermedad.

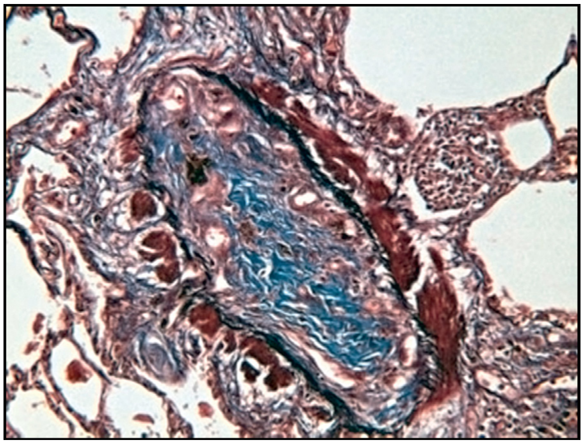

Fig. 422.1 Obliteración completa de la luz de la vía respiratoria por tejido fibromixoide en un receptor de un trasplante pulmonar con bronquiolitis obliterante. *(De Kurland G, Michelson P: Bronchiolitis obliterans in children,* Pediatr Pulmonol *39:193-208, 2005.)*

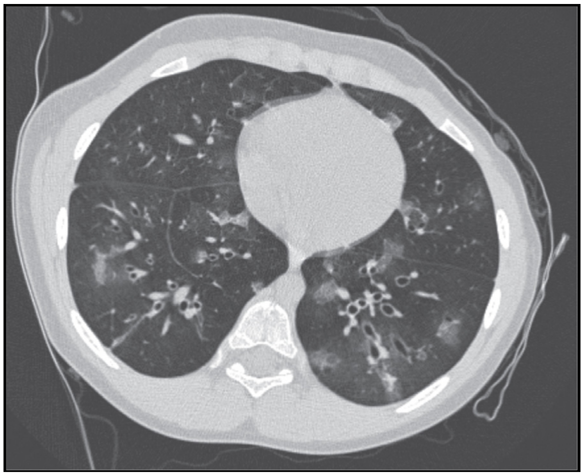

Fig. 422.2 TC de alta resolución del tórax de un niño con bronquiolitis obliterante que muestra perfusión en mosaico y atenuación vascular. El atrapamiento aéreo se manifiesta como falta de aumento de atenuación o disminución del volumen pulmonar en las zonas inferiores del pulmón. *(Imagen por cortesía de Alan Brody, MD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio.)*

Tabla 422.2 Patrones en la TC de alta resolución de niños con neumopatía intersticial

	ESTUDIOS (N)	OPACIDAD EN VIDRIO ESMERILADO	ENGROSAMIENTO DE TABIQUES	NÓDULOS	PATRÓN EN MOSAICO	PANALIZACIÓN
Bronquiolitis obliterante	4	—	—	—	X	—
Neumonitis intersticial inespecífica	6	X	—	—	—	X
Neumonitis intersticial descamativa	4	X	—	—	—	X
Bronquiolitis folicular o hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante	4	X	—	—	X	—
Neumonitis intersticial linfocítica	4	—	—	X	—	—
Linfangiomiomatosis	2	—	X	—	—	—
Linfangiectasia	2	—	X	—	—	—
Proteinosis alveolar pulmonar	2	X	X	—	—	—

De Long FR, Interstitial lung disease. En Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging,* ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Table 74-1; datos originales de Lynch DA, Hay T, Newell JD Jr, et al: Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 173:713-718, 1999, y Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, et al: Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease. *AJR Am J Roentgenol* 174: 549-554, 2000.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes con BO sufren un deterioro rápido y mueren a las pocas semanas de aparecer los síntomas iniciales, pero la mayoría de los pacientes no trasplantados sobrevive con una discapacidad crónica. La BO tiende a ser grave una vez que se produce progresión. Los pacientes con BONO tienen mejor pronóstico que los que tienen BO, habiéndose visto recuperación completa en muchos pacientes, aunque la recuperación depende de la enfermedad sistémica de base. Pueden producirse recaídas de la BONO, sobre todo si el tratamiento dura menos de 1 año; en la BONO se pueden administrar ciclos repetidos de corticoides orales. A diferencia de la BONO idiopática, más frecuente, la BONO progresiva que se caracteriza por síndrome de dificultad respiratoria aguda es infrecuente, pero tiene una evolución clínica agresiva que causa la muerte del paciente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

422.2 Bronquitis folicular

Steven R. Boas

La bronquitis folicular es un trastorno linfoproliferativo pulmonar caracterizado por la presencia de folículos linfáticos a lo largo de las vías respiratorias (bronquios o bronquiolos) e infiltración de las paredes de bronquios y bronquiolos. Aunque se ignora la causa, se ha propuesto una etiología infecciosa (vírica, *L. pneumophila;* v. cap. 235). Se ha descrito este trastorno después del trasplante pulmonar en un niño infectado por el VIH. Puede aparecer en adultos y niños; en los niños, el inicio de los síntomas suele producirse a las 6 semanas de edad y alcanzan su incidencia máxima entre los 6 y los 18 meses de vida. Los hallazgos clínicos frecuentes son tos, dificultad respiratoria moderada, fiebre y crepitantes finos. Estos crepitantes persisten mucho tiempo, y es frecuente la recidiva de los síntomas. Las radiografías de tórax suelen ser relativamente normales inicialmente (atrapamiento aéreo y engrosamiento peribronquial), pero evolucionan a un patrón intersticial típico. La TC torácica puede mostrar un patrón reticular fino, así como bronquiectasias y ramificación centrolobulillar, aunque también puede tener un aspecto normal (v. tabla 422.2). El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia pulmonar abierta (fig. 422.3). El tratamiento es poco eficaz, aunque algunos pacientes con BF pueden responder a los corticoides. El pronóstico es variable y algunos pacientes tienen progresión significativa de la neumopatía, mientras que otros solo presentan obstrucción leve de las vías respiratorias. En niños generalmente se asocia a inmunodeficiencia; el diagnóstico diferencial comprende las complicaciones pulmonares de la infección por el VIH (v. cap. 302).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

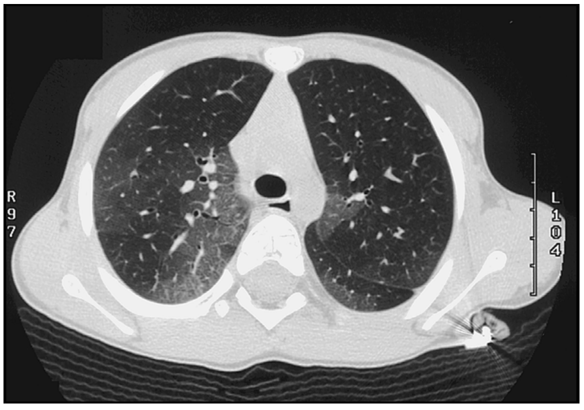

Fig. 422.3 Bronquiolitis folicular en una niña de 3 años de edad con atenuación en mosaico y bronquiectasias cilíndricas. Los hallazgos de la TC indicaban bronquiolitis obliterante, aunque la biopsia documentó la presencia de bronquiolitis folicular. *(De Long FR, Druhan SM, Kuhn JP. Diseases of the bronchi and pulmonary aeration. En Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 73-71.)*

422.3 Microlitiasis alveolar pulmonar

Steven R. Boas

La microlitiasis alveolar pulmonar (MAP) es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de concreciones laminares de fosfato cálcico o «microlitos» dentro de los alvéolos que ocasionan un patrón radiológico típico (fig. 422.4).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Aunque se suele diagnosticar alrededor de la mitad de la cuarta década de la vida, la enfermedad puede comenzar en la infancia o durante el periodo neonatal. La MAP se hereda con un patrón autosómico recesivo y se debe a una mutación del cotransportador de sodio-fosfato de tipo II NPT2 (SCL34A2). Hay más de 15 mutaciones. Este gen se expresa en niveles elevados en los pulmones, sobre todo en la superficie de las células alveolares de tipo 2. Aunque se desconoce la función precisa de esta proteína, se ha especulado que contribuye a eliminar del espacio alveolar el fosfato generado por el metabolismo del surfactante, además de actuar como regulador de fosfato en otros órganos.

En algunas familias la progresión de la enfermedad es rápida. La incidencia está distribuida por igual en hombres y mujeres. Aunque la MAP se encuentra en todo el mundo, hay una elevada incidencia en Turquía y una incidencia baja en Italia, Japón y la India.

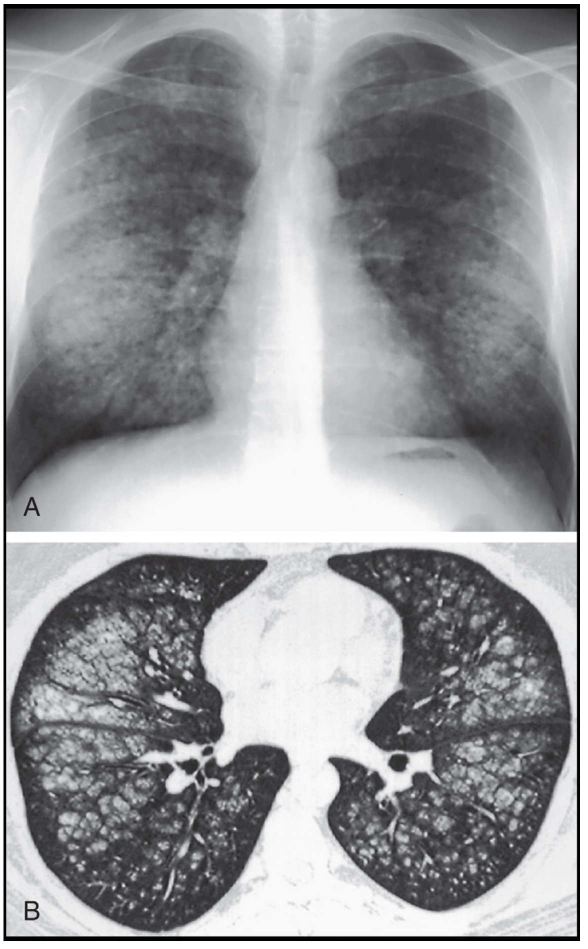

Fig. 422.4 Manifestaciones radiográficas de la microlitiasis alveolar pulmonar. **A,** La radiografía posteroanterior de tórax muestra el clásico aspecto de «tormenta de arena» de la microlitiasis alveolar pulmonar, con enfermedad micronodular difusa, parcheada y bilateral de bordes bien definidos. **B,** La TC de tórax de alta resolución muestra densidades micronodulares. *(De Brandenburg VM, Schubert H. Images in clinical medicine. Pulmonary alveolar microlithiasis.* N Engl J Med *348: 1555, 2003.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las fases tempranas de la enfermedad los pacientes suelen estar asintomáticos. Cuando tienen síntomas, los pacientes con MAP suelen referir disnea al esfuerzo y tos no productiva. La exploración física puede mostrar crepitantes inspiratorios finos y disminución de los sonidos respiratorios. Se producen acropaquias, aunque habitualmente en fases avanzadas. Es frecuente la discordancia entre las manifestaciones clínicas y radiológicas. Muchos niños suelen estar asintomáticos cuando se diagnostican, y presentan síntomas durante la edad adulta. Se han publicado complicaciones como neumotórax, adherencias y calcificaciones pleurales, fibrosis pleural, ampollas apicales y microlitiasis extrapulmonar (riñones, próstata, cadena simpática y testículos).

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra habitualmente infiltrados bilaterales con aspecto micronodular o de «tormenta de arena», más densos en los campos pulmonares inferiores y medios (v. fig. 422.4). La TC torácica muestra densidades calcificadas micronodulares difusas, con engrosamiento de los microlitos en los tabiques y alrededor de los bronquiolos distales, sobre todo en las regiones inferiores y posteriores (v. tabla 422.2). Se ha descrito captación difusa de difosfonato de metileno y tecnecio-99 en la gammagrafía. La biopsia pulmonar abierta o transbronquial muestra concreciones calcificadas laminares de 0,1-0,3 mm dentro de los alvéolos. Estos, aunque suelen ser normales en las fases iniciales de la enfermedad, al progresar se puede producir fibrosis pulmonar. El esputo puede contener pequeños microlitos, aunque este hallazgo no es diagnóstico de MAP y no se suele producir en niños. La detección de depósitos de calcio en el líquido del lavado broncoalveolar (LBA) en la broncoscopia respalda el diagnóstico. Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran neumopatía restrictiva con trastorno de la capacidad de difusión según avanza la enfermedad, mientras que la prueba de esfuerzo muestra desaturación arterial de oxígeno. El diagnóstico habitualmente se puede hacer por los datos radiográficos. Sin embargo, también se puede utilizar la biopsia de tejido pulmonar y la detección de una mutación en el gen *SCL34A2* para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye sarcoidosis, tuberculosis miliar, hemosiderosis, histoplasmosis diseminada curada, calcinosis pulmonar y calcificaciones pulmonares metastásicas.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento específico eficaz, aunque algunos autores han empleado glucocorticoides, etidronato disódico y lavado broncopulmonar, con poca eficacia. Se han realizado trasplantes pulmonares en algunos pacientes con esta enfermedad, sin recurrencia en el pulmón trasplantado.

PRONÓSTICO

Se puede producir una enfermedad cardiopulmonar progresiva que causa *cor pulmonale,* infecciones superpuestas y, posteriormente, la muerte en adultos de mediana edad. Debido a la naturaleza familiar de esta enfermedad, están indicados el asesoramiento y las radiografías de tórax en los miembros de la familia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 423
Trastornos pulmonares congénitos

423.1 Agenesia y aplasia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La agenesia pulmonar se distingue de la hipoplasia en que la agenesia supone la ausencia completa de un pulmón. La agenesia se diferencia de la aplasia por la ausencia de muñón bronquial o de carina, que sí se ve en la aplasia. La agenesia pulmonar bilateral es incompatible con la vida y se manifiesta como dificultad respiratoria grave e insuficiencia respiratoria. Se piensa que la agenesia pulmonar es un rasgo autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 de cada 10.000-15.000 nacimientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

La agenesia y la hipoplasia unilaterales pueden producir pocos síntomas y hallazgos inespecíficos, por lo que solo el 33% de los casos se diagnostica en vida. Los síntomas se relacionan con complicaciones asociadas de las vías respiratorias centrales, como compresión, estenosis y traqueobroncomalacia. En los casos de agenesia del pulmón derecho, la aorta puede comprimir la tráquea y ocasionar síntomas de compresión de la vía respiratoria central. La agenesia del pulmón derecho causa mayor morbimortalidad que la del lado izquierdo. La agenesia pulmonar se asocia con frecuencia a otras malformaciones congénitas, como la **secuencia VACTERL** (malformaciones *v*ertebrales, atresia *a*nal, cardiopatía *c*ongénita, fístula *t*raqueo*e*sofágica, malformaciones *r*enales y malformaciones de las extremidades [*limbs*]), malformaciones faciales y esqueléticas ipsolaterales, y malformaciones cardiacas y del sistema nervioso central. El crecimiento compensador del pulmón presente permite mejorar el intercambio gaseoso, pero el desplazamiento mediastínico puede producir escoliosis y compresión de la vía respiratoria. La escoliosis se puede deber a crecimiento desigual del tórax.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El hallazgo en la radiografía de tórax de atelectasia pulmonar o lobular unilateral con desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado afectado puede llevar a la derivación por sospecha de aspiración de cuerpo extraño, oclusión por tapón mucoso u otras masas bronquiales. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha para evitar los riesgos innecesarios de la broncoscopia, como posible perforación del bronquio rudimentario. La TC torácica es diagnóstica, aunque el diagnóstico puede estar sugerido por los cambios crónicos en el lado contralateral de la pared torácica y la expansión pulmonar en las radiografías de tórax. Como la agenesia pulmonar se puede asociar a otras diversas lesiones congénitas, la RM corporal total puede ser útil para determinar si están afectados otros sistemas (p. ej., cardiaco, gastrointestinal). Generalmente se recomienda el tratamiento conservador, aunque la cirugía puede ser beneficiosa en casos seleccionados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.2 Hipoplasia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La hipoplasia pulmonar supone la disminución tanto del número de alvéolos como del número de generaciones de las vías respiratorias. La hipoplasia puede ser bilateral cuando hay una limitación bilateral al desarrollo del pulmón, como en el oligohidramnios y la distrofia torácica. La hipoplasia pulmonar suele ser secundaria a otros trastornos intrauterinos que causan una alteración del desarrollo normal del pulmón (v. cap. 122). Algunos procesos, como las deformidades de la columna torácica y de la caja costal (distrofia torácica), el derrame pleural de la hidropesía fetal, malformaciones congénitas de las vías respiratorias pulmonares y la hernia diafragmática congénita, constriñen físicamente el pulmón en desarrollo. Cualquier trastorno que cause oligohidramnios (insuficiencia renal fetal o rotura prematura de las membranas de larga duración) puede disminuir también el crecimiento pulmonar. En estos trastornos se inhibe la ramificación de las vías respiratorias y de las arterias, lo que reduce la superficie para el intercambio gaseoso. Las lesiones unilaterales de gran tamaño, como la hernia diafragmática congénita y las malformaciones de las vías respiratorias pulmonares, pueden desplazar el mediastino y causar hipoplasia contralateral, aunque no suele ser tan grave como la del lado ipsolateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipoplasia pulmonar generalmente se reconoce en el periodo neonatal debido a la insuficiencia respiratoria o a hipertensión pulmonar persistente (v. cap. 122.7). En los lactantes con hipoplasia pulmonar leve puede haber una presentación más tardía (taquipnea) por estrés o por una infección respiratoria.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diversas técnicas de imagen, como RM y ecografía, que permiten estimar el oligohidramnios, pueden ser útiles para identificar la hipoplasia, pero no para predecir el funcionamiento pulmonar. La ventilación mecánica y el oxígeno serán necesarios para mantener el intercambio gaseoso. También pueden ser útiles tratamientos específicos para controlar la hipertensión pulmonar asociada, como el óxido nítrico inhalado. En casos de hipoplasia grave, la escasa capacidad de intercambio gaseoso pulmonar puede resultar insuficiente para mantener la vida. La oxigenación con membrana extracorpórea garantiza el intercambio gaseoso en un periodo crítico y permite que el paciente sobreviva. Los dispositivos de expansión costal (costillas de titanio protésicas expandibles en dirección vertical) pueden mejorar la supervivencia de los pacientes con distrofias torácicas (v. cap. 720).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.3 Malformación quística congénita (malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares)

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares **(MCVRP),** previamente conocida como malformación adenomatoidea quística congénita, consiste en la existencia de tejido pulmonar hamartomatoso o displásico mezclado con el pulmón normal, generalmente limitada a un lóbulo. Esta malformación congénita pulmonar se produce en aproximadamente 1-4 de cada 100.000 partos. Los hallazgos de la ecografía prenatal se clasifican como **macroquísticos** (quistes únicos o múltiples de >5 mm) y **microquísticos** (quistes ecógenos de <5 mm). Se han descrito cinco patrones histológicos. El **tipo 0** (displasia acinar) es el menos frecuente (<3%) y está formado por enfermedad microquística en todos los campos pulmonares. El pronóstico de este tipo es el peor, y los lactantes mueren al nacimiento. El **tipo 1** (60%) es macroquístico y corresponde a quistes de gran tamaño (>2 cm de diámetro) únicos o múltiples, revestidos por epitelio seudoestratificado ciliado; la lesión está localizada y afecta a solo una parte de un lóbulo. Un tercio de los pacientes tiene células mucosecretoras. Se manifiesta durante la vida intrauterina o en el periodo neonatal. Raras veces se observa cartílago en la pared de estos quistes. El tipo 1 tiene buen pronóstico en cuanto a supervivencia. El **tipo 2** (20%) es microquístico y está constituido por múltiples quistes pequeños de histología similar a los del tipo 1. Esta lesión se asocia a otras malformaciones congénitas graves (renales, cardiacas, hernia diafragmática) y suele tener mal pronóstico. El **tipo 3** (<10%) se ve principalmente en varones; la lesión es una mezcla de microquistes y tejido sólido con estructuras parecidas a bronquiolos revestidas por un epitelio cúbico ciliado y separadas por áreas de epitelio cúbico no ciliado. El pronóstico de este tipo, igual que del tipo 0, es malo. El **tipo 4** (10%) es habitualmente macroquístico y carece de células mucosas. Se asocia a neoplasias malignas (blastoma pleuropulmonar), y se puede manifestar en la infancia o en adultos asintomáticos.

ETIOLOGÍA

Esta lesión probablemente se deba a una lesión en el periodo embrionario, antes del día 35 de gestación, que determina un desarrollo inadecuado de las estructuras bronquiolares terminales. El estudio histológico muestra poco pulmón normal y muchos elementos glandulares. Los quistes son muy frecuentes y es raro que tengan cartílago. La presencia de cartílago indicaría que la lesión se produjo en un momento más tardío, tal vez hasta las semanas 10-24. Aunque se ha implicado en la alteración de la morfogenia de las ramificaciones pulmonares a las interacciones entre factores de crecimiento y mecanismos de transducción de señales, todavía no está clara su participación exacta en la alteración del desarrollo que se ve en este trastorno.

DIAGNÓSTICO

La malformación quística de las vías respiratorias se puede diagnosticar durante la vida intrauterina mediante ecografía (fig. 423.1). Entre las alteraciones pulmonares quísticas fetales están las MCVRP (40%), el secuestro pulmonar (14%) (v. cap. 423.4) o una combinación de ambos (26%). La mediana de edad en el momento del diagnóstico es habitualmente de

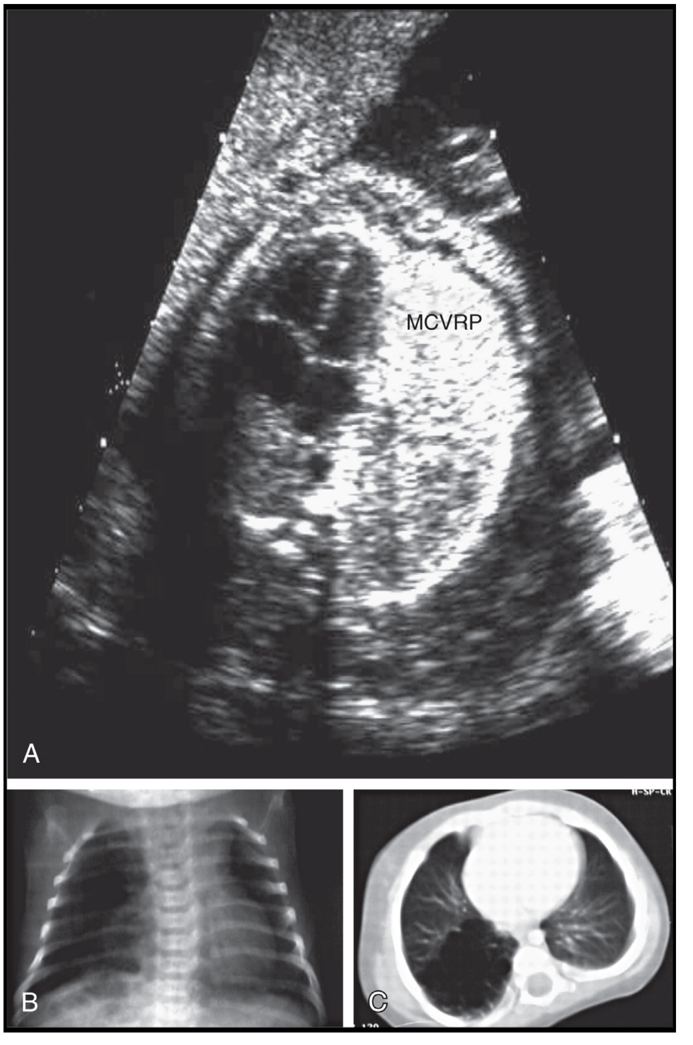

Fig. 423.1 Estudio radiológico de una malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares *(MCVRP)* del pulmón en el mismo paciente con ecografía prenatal **(A),** radiografía de tórax **(B)** y TC **(C).** Obsérvese que la lesión no se ve en la radiografía de tórax. *(De Lakhoo K: Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung,* Arch Dis Child Fetal Neonatal *Ed 94:F73-F76, 2009.)*

21 semanas de gestación. En una serie solo el 7% tenía signos graves de sufrimiento fetal, como hidropesía, derrame pleural, polihidramnios, ascitis o edema facial grave; el 96% de los fetos nacieron vivos y dos murieron en el período neonatal. Se puede utilizar el volumen de la MCVRP (es decir, el cociente de volumen de la MCVRP [CVM]) para predecir el riesgo de hidropesía. Las lesiones que causan hidropesía fetal tienen mal pronóstico. Las lesiones de gran tamaño comprimen el pulmón adyacente y pueden causar una hipoplasia de los lóbulos no afectados (v. cap. 423.2). Incluso lesiones que parecen grandes al principio de la gestación pueden regresar o disminuir de tamaño relativo y asociarse a buen funcionamiento pulmonar en la infancia. La TC permite el diagnóstico y la determinación exacta del tamaño de la lesión, y está indicada incluso en recién nacidos asintomáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentarse en el periodo neonatal o al comienzo de la lactancia con dificultad respiratoria, infecciones respiratorias de repetición y neumotórax. La lesión se puede confundir con una hernia diafragmática (v. cap. 122.10). Los pacientes con lesiones de menor tamaño habitualmente están asintomáticos hasta la mitad de la infancia, momento en el que se producen episodios de infección pulmonar recurrente o persistente, o dolor torácico. Los ruidos respiratorios pueden estar disminuidos por el desplazamiento mediastínico hacia el lado contrario a la lesión. La radiografía de tórax muestra una masa quística, asociada a veces a desplazamiento medias-

tínico (fig. 423.2). En algunos casos existe un nivel hidroaéreo indicativo de absceso pulmonar (v. cap. 431).

TRATAMIENTO

La intervención prenatal en los lactantes con afectación grave es controvertida, pero puede suponer la resección del lóbulo afectado por las lesiones microquísticas, la aspiración de las lesiones macroquísticas y raras veces la cirugía fetal abierta. En el periodo posnatal la cirugía está indicada en los pacientes sintomáticos. Aunque la cirugía puede retrasarse en los lactantes asintomáticos porque se ha descrito la resolución posnatal, la resolución verdadera parece ser muy infrecuente porque las alteraciones habitualmente siguen pudiendo detectarse mediante TC o RM. Se ha descrito degeneración sarcomatosa o carcinomatosa en pacientes con MCVRP, por lo que se recomienda la resección quirúrgica al año de edad para limitar el potencial maligno. La tasa de mortalidad es inferior al 10%. Otra indicación de la cirugía es descartar un **blastoma pleuropulmonar (BPP),** una neoplasia maligna que puede tener un aspecto radiológico similar al de la MCVRP de tipo 1. El BPP se asocia a mutaciones de *DICER1* en la línea germinal. Además del riesgo de una neoplasia maligna, los pacientes «asintomáticos» pueden tener inflamación crónica con manifestaciones sistémicas sutiles, que, según indican los padres, desaparecen después de la resección de la lesión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

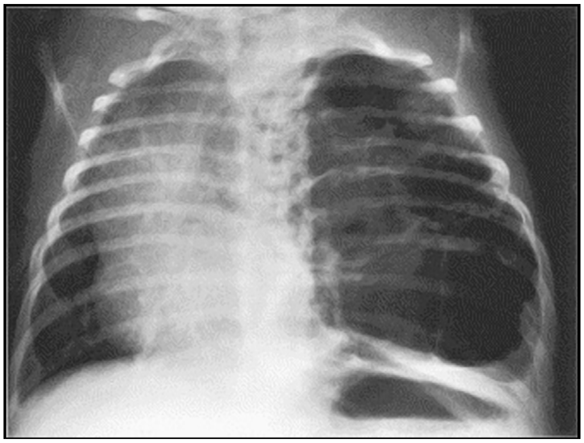

Fig. 423.2 Radiografía de tórax neonatal que muestra una gran masa multiquística en el hemitórax izquierdo con desplazamiento mediastínico debido a una malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares (MCVRP). *(De Williams HJ, Johnson KJ: Imaging of congenital cystic lung lesions,* Paediatr Respir Rev *3:120-127, 2002.)*

423.4 Secuestro pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

El secuestro pulmonar es una malformación congénita del desarrollo pulmonar que puede ser intrapulmonar o extrapulmonar según su localización dentro de la pleura visceral. La mayoría de los secuestros son intrapulmonares.

FISIOPATOLOGÍA

El tejido pulmonar de un secuestro no conecta con un bronquio y recibe su irrigación arterial de arterias sistémicas (que con frecuencia salen de la aorta), y su sangre venosa drena hacia el hemicardio derecho a través de la vena cava inferior **(extralobular)** o hacia el izquierdo a través de las venas pulmonares **(intralobular).** El secuestro se comporta como una lesión ocupante de espacio dentro del tórax; no participa en el intercambio gaseoso y no produce cortocircuito de izquierda a derecha ni aumenta el espacio muerto alveolar. Se puede producir una comunicación con la vía respiratoria como consecuencia de la rotura de material infectado hacia una vía respiratoria adyacente. Puede haber ventilación colateral dentro de las lesiones intrapulmonares a través de los poros de Kohn. Los secuestros pulmonares pueden originarse siguiendo el mismo mecanismo patogénico que un residuo de una protrusión diverticular del esófago. Algunos autores proponen que el secuestro intrapulmonar es una lesión adquirida producida principalmente por una infección con inflamación; la inflamación ocasionaría cambios quísticos e hipertrofia de la arteria sistémica nutricia. Esta teoría podría explicar la rareza de esta lesión en las series de autopsias hechas a recién nacidos. Dentro del secuestro se puede encontrar tejido pancreático o gástrico y también puede haber quistes. No son infrecuentes otras malformaciones congénitas, como MCVRP (v. cap. 423.3), hernia diafragmática (v. cap. 122.10) y quistes esofágicos. Algunos autores consideran que el secuestro intrapulmonar es con frecuencia una manifestación de una MCVRP, y ponen en duda su existencia como entidad independiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos de la exploración física en los pacientes con secuestro comprenden un área de matidez a la percusión y disminución de los sonidos respiratorios en la zona correspondiente a la lesión. Durante la infección también puede haber crepitantes. Puede escucharse un soplo continuo o sistólico puro en la espalda. Si los hallazgos de la radiografía de tórax son compatibles con el diagnóstico está indicado un estudio adicional antes de la intervención quirúrgica (fig. 423.3). La TC con contraste puede mostrar tanto la extensión de la lesión como su vascularización. La angiografía por RM también es útil. La ecografía puede ayudar a descartar una hernia diafragmática y mostrar la arteria sistémica. Se recomienda la extirpación quirúrgica. La identificación de la vascularización antes de la cirugía evita la sección accidental de su arteria sistémica. Se ha tratado con éxito a pacientes con secuestro mediante embolización con microespirales (por vía transumbilical en recién nacidos, y arterial en pacientes de mayor edad).

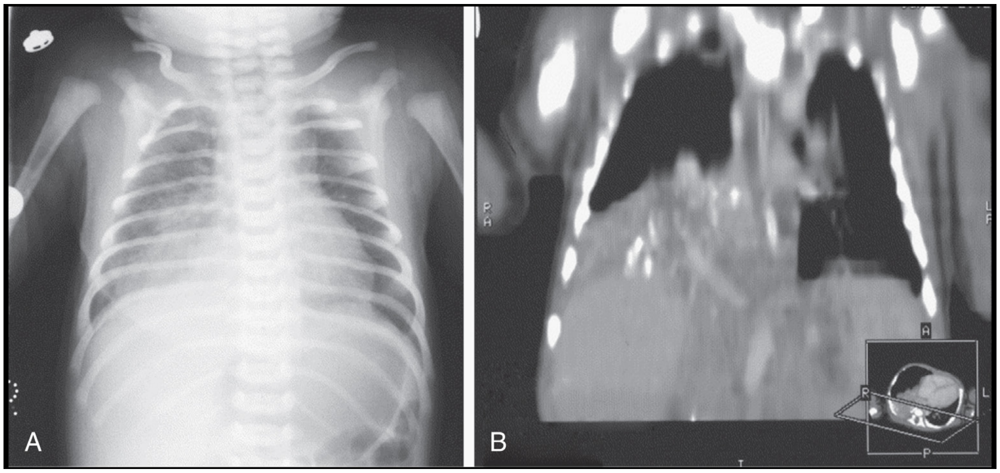

Fig. 423.3 **A,** Radiografía simple de tórax que muestra cambios en la región del lóbulo inferior derecho/lóbulo medio del pulmón. **B,** TC que muestra cambios parenquimatosos en el lóbulo inferior derecho del pulmón, compatible con un secuestro. *(De Corbett HJ, Humphrey GME: Pulmonary sequestration,* Paediatr Respir Rev *5:59-68, 2004.)*

El **secuestro intrapulmonar** suele afectar a un lóbulo inferior y no está rodeado de pleura. Los pacientes consultan habitualmente por infección, aunque en pacientes mayores es frecuente la hemoptisis. Una radiografía de tórax realizada durante un periodo libre de infección activa muestra una masa que puede tener un nivel hidroaéreo. Cuando se produce una infección los bordes de la lesión pueden estar borrosos. No se observan diferencias en la incidencia de esta lesión entre los dos pulmones.

El **secuestro extrapulmonar** es mucho más frecuente en varones y casi siempre afecta al pulmón izquierdo. Esta lesión está rodeada de pleura y se puede asociar a hernia diafragmática y a otras malformaciones como duplicación colónica, malformaciones vertebrales e hipoplasia pulmonar. Muchos de estos pacientes están asintomáticos cuando se descubre la masa en una radiografía de tórax, pero otros pueden consultar con síntomas respiratorios o insuficiencia cardiaca. El secuestro extrapulmonar subdiafragmático puede manifestarse como una masa abdominal en la ecografía prenatal. Esta ha permitido también observar que algunos secuestros pulmonares fetales regresan de forma espontánea.

TRATAMIENTO

El tratamiento del secuestro intrapulmonar es la extirpación quirúrgica de la lesión, una técnica que generalmente requiere la resección de todo el lóbulo afectado. En ocasiones es suficiente la resección segmentaria. A menudo se recomienda también la resección quirúrgica del área implicada en los casos de secuestro extrapulmonar, aunque se puede valorar la observación en los pacientes asintomáticos que tienen lesiones pequeñas. También ha sido eficaz la embolización de la arteria nutricia con microespirales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

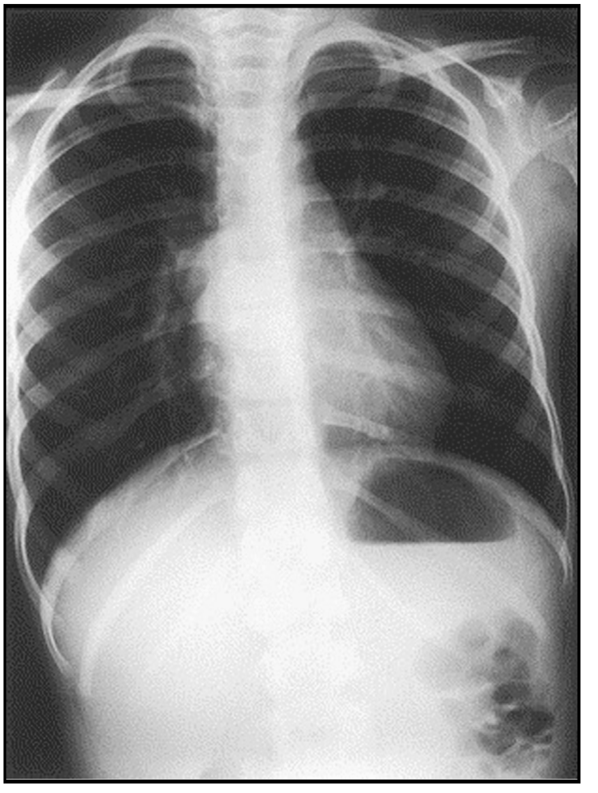

Fig. 423.4 Radiografía de tórax que muestra una opacidad de tejido blando bien definida y ovoidea que produce separación de la carina debido a un quiste broncógeno. *(De Williams HJ, Johnson KJ: Imaging of congenital cystic lung lesions,* Paediatr Respir Rev *3:120-127, 2002.)*

423.5 Quistes broncógenos

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los quistes broncógenos se deben a la ramificación anómala del divertículo traqueal del intestino anterior antes de la semana 16 de gestación, y originalmente están recubiertos por epitelio ciliado. Se suelen encontrar en el lado derecho y cerca de estructuras de la línea media (tráquea, esófago y carina), aunque no son infrecuentes en la parte periférica de los lóbulos inferiores ni a nivel intrapulmonar perihiliar. El diagnóstico se puede realizar cuando el quiste aumenta de tamaño, lo que ocasiona síntomas por compresión de la vía respiratoria adyacente. Cuando el diagnóstico se retrasa hasta que se produce una infección se puede perder el epitelio ciliado, lo que impide un diagnóstico anatomopatológico exacto. Los quistes no suelen observarse en el momento del nacimiento y se hacen sintomáticos posteriormente, cuando se infectan o aumentan de tamaño y comprometen el funcionamiento de las vías respiratorias vecinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, dolor torácico y tos productiva. Puede haber disfagia; algunos quistes broncógenos son asintomáticos. La radiografía de tórax muestra el quiste, que puede tener un nivel hidroaéreo (fig. 423.4). La TC o la RM se realizan en la mayoría de los casos para ver mejor la anatomía y la extensión de la lesión antes de la resección quirúrgica. El tratamiento de los quistes sintomáticos es la resección quirúrgica tras un tratamiento antibiótico adecuado. Los quistes asintomáticos generalmente se extirpan debido a su elevada posibilidad de infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.6 Linfangiectasia pulmonar congénita

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La linfangiectasia pulmonar congénita se caracteriza por la presencia de conductos linfáticos muy dilatados en todo el pulmón, y se puede producir en tres circunstancias distintas: **obstrucción venosa pulmonar,** que incrementa la presión transvascular y produce ingurgitación de los vasos linfáticos pulmonares; **linfangiectasia generalizada,** en forma de enfermedad generalizada de distintos sistemas orgánicos, como linfedema y afectación de los pulmones y el intestino, asociada a otros síndromes (de Noonan, Hennekam, uñas amarillas o trisomía 21), o no sindrómica. La enfermedad de Gorham-Stout (enfermedad de los huesos evanescentes) se manifiesta con derrames pleurales y ascíticos quilosos, quistes óseos destructivos y múltiples linfangiomas; y **linfangiectasia primaria** limitada al pulmón como manifestación de una alteración del desarrollo de los vasos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Los niños con obstrucción venosa pulmonar o linfangiectasia pulmonar grave presentan disnea y cianosis en el periodo neonatal. Se puede haber diagnosticado hidropesía fetal en el periodo prenatal. Las radiografías de tórax muestran opacidades reticulares densas y difusas con líneas B de Kerley llamativas. Son frecuentes los derrames pleurales; en esta situación la toracocentesis mostrará **quilotórax.** Si no se produce afectación de todo el pulmón las áreas respetadas estarán hiperclaras. Hay un trastorno de la respiración por alteración de la difusión y reducción de la distensibilidad pulmonar. El diagnóstico puede venir indicado por la TC y el cateterismo cardiaco; el diagnóstico definitivo requiere una linfangiografía o una biopsia pulmonar (toracoscópica o abierta) (fig. 423.5).

El tratamiento es de soporte e incluye administración de oxígeno, ventilación mecánica, apoyo nutricional (incluyendo realización de una gastrostomía y uso de fórmulas de alimentación que contienen triglicéridos de cadena media) y control cuidadoso de los líquidos con diuréticos. La octreotida, un análogo de la somatostatina, puede reducir los derrames quilosos en algunos pacientes. La linfangiectasia pulmonar primaria en el recién nacido puede producir una grave disfunción pulmonar que puede requerir ventilación mecánica a largo plazo; incluso en los casos graves es posible la supervivencia a largo plazo con resolución de la insuficiencia respiratoria, especialmente si se pueden tratar los derrames quilosos. En algunos casos la obstrucción venosa pulmonar se debe a una lesión cardiaca izquierda; el tratamiento de esta última puede mejorar la dis-

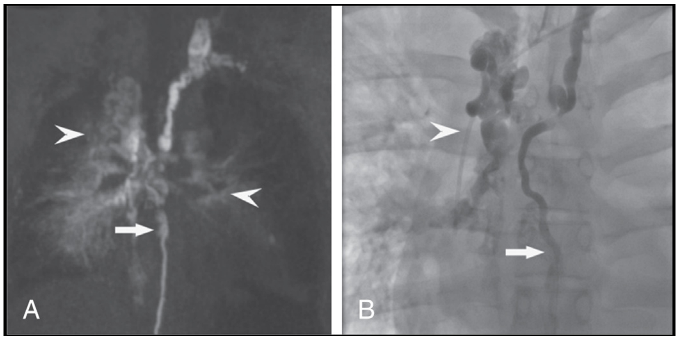

Fig. 423.5 **A,** Linfangiograma dinámico por RM con contraste (LDRMC) en un paciente con linfangiectasia pulmonar que muestra dilatación del conducto torácico (CT) *(flecha blanca)* y perfusión linfática pulmonar anómala en el hilio pulmonar *(cabezas de flecha blancas).* **B,** La correspondiente imagen fluoroscópica del CT del mismo paciente después de la inyección de un medio de contraste a través del microcatéter situado en la parte proximal del CT, confirma la dilatación del CT *(flecha blanca)* y el flujo retrógrado del contraste en los vasos linfáticos mediastínicos *(cabeza de flecha blanca). (De Itkin M, McCormack FX: Nonmalignant adult thoracic lymphatic disorders,* Clin Chest Med *37:409–420, 2016, Fig 7.)*

función pulmonar. La linfangiectasia generalizada causa un grado leve de disfunción pulmonar y no es raro que los niños sobrevivan hasta la mitad de la infancia o más.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.7 Hernia pulmonar

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Una hernia pulmonar es la protrusión del pulmón más allá de sus límites torácicos normales. Aproximadamente el 20% son de origen congénito, y el resto se detectan después de un traumatismo o de cirugía torácica, o en pacientes con enfermedades pulmonares, como fibrosis quística (v. cap. 423) y asma (v. cap. 169), que producen tos frecuente y generan presiones intratorácicas elevadas. La debilidad congénita de la membrana subpleural (fascia de Sibson) o de la musculatura del cuello puede influir en la aparición de una hernia pulmonar. Más de la mitad de las hernias pulmonares congénitas y casi todas las adquiridas son **cervicales.** Las hernias pulmonares congénitas cervicales suelen aparecer en la parte anterior a través de un orificio entre los músculos esternocleidomastoideo y escaleno anterior. El músculo trapecio (en la zona posterior, en el desfiladero torácico superior) y los tres músculos escalenos (en la zona lateral) habitualmente impiden la herniación cervical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El signo inicial de una hernia cervical (hernia de Sibson) suele ser una masa en el cuello que se nota al hacer fuerza o toser. Algunas lesiones son asintomáticas y solo se detectan en una radiografía de tórax realizada por otro motivo. La exploración física es normal, salvo cuando se lleva a cabo una maniobra de Valsalva, momento en el que se observa la protrusión de una masa blanda en el cuello. En la mayor parte de los casos no es necesario ningún tratamiento, aunque estas hernias pueden ocasionar problemas cuando se intenta colocar una vía central en las venas yugular o subclavia. Pueden resolverse espontáneamente.

Las hernias paravertebrales o paraesternales se suelen asociar a malformaciones costales. Las hernias intercostales se suelen localizar a nivel paraesternal en las zonas en las que falta el músculo intercostal externo. En la parte posterior los músculos paravertebrales impiden la herniación, a pesar de los músculos intercostales internos aparentemente inadecuados. Las hernias intercostales se pueden relacionar causalmente con la tos, con esfuerzos o con tocar un instrumento musical, aunque en la mayoría de los casos existe un defecto previo de la pared torácica.

En ocasiones el tratamiento quirúrgico de una hernia pulmonar está justificado por razones estéticas. En los pacientes con una neumopatía crónica grave y tos crónica en los que esté contraindicada la supresión de la tos puede no conseguirse una corrección permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

423.8 Otras malformaciones congénitas del pulmón

Joshua A. Blatter y Jonathan D. Finder

ENFISEMA LOBULAR CONGÉNITO Y QUISTES PULMONARES

Véase el capítulo 420.

MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA PULMONAR

Véanse los capítulos 459 y 471.

FÍSTULA BRONCOBILIAR

Una fístula broncobiliar es una comunicación fistulosa entre el bronquio del lóbulo medio derecho y el sistema de las vías biliares hepáticas izquierdas. Aunque el diagnóstico se puede retrasar hasta la edad adulta, esta infrecuente malformación habitualmente se manifiesta con infecciones broncopulmonares potencialmente mortales en las primeras fases de la lactancia. Las niñas están afectadas con más frecuencia. El *diagnóstico definitivo* se hace con endoscopia o con cirugía exploradora. El *tratamiento* incluye la resección quirúrgica de toda la porción intratorácica de la fístula. Si la porción hepática de la fístula no se comunica con el sistema biliar o con el duodeno, también habrá que resecar el segmento afectado. Asimismo se producen comunicaciones broncobiliares adquiridas como consecuencia de lesiones hepáticas complicadas por una infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 424
Edema pulmonar

Brandon T. Woods y Robert L. Mazor

El edema pulmonar es una acumulación anómala de líquido en el intersticio y los espacios aéreos del pulmón, lo cual produce desaturación de oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar y dificultad respiratoria. Es frecuente en niños gravemente enfermos.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque el edema pulmonar se separa tradicionalmente en dos categorías según la causa (*cardiogénico* y *no cardiogénico*), la consecuencia final de ambos procesos es una acumulación neta de líquido en los espacios intersticial y alveolar. El edema pulmonar no cardiogénico, en su forma más grave, también se conoce como síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. caps. 89 y 400).

La *presión hidrostática* y la *presión osmótica coloidal (oncótica)* a ambos lados de una pared vascular pulmonar, junto a la permeabilidad vascular, son las fuerzas y los factores físicos que determinan el movimiento de líquidos a través de la pared del vaso. Las condiciones iniciales generan filtración neta de líquido desde el espacio intravascular hacia el intersticio. Este líquido adicional en el espacio intersticial es reabsorbido generalmente con rapidez por los linfáticos pulmonares. Los trastornos que alteran la permeabilidad vascular, los que incrementan la presión vascular pulmonar y aquellos que disminuyen la presión oncótica intravascular aumentarán el flujo neto de salida del líquido del vaso (tabla 424.1). Una vez que se ha superado la capacidad de eliminación de líquido por los linfáticos se acumula agua en el pulmón.

Para entender la secuencia de la acumulación de agua en el pulmón hay que considerar su distribución en 4 compartimentos diferentes, que son los siguientes:

Tabla 424.1	Etiología del edema pulmonar
AUMENTO DE LA PRESIÓN CAPILAR PULMONAR Cardiogénico, como en la insuficiencia ventricular izquierda No cardiogénico, como en la enfermedad venooclusiva pulmonar, la fibrosis venosa pulmonar y los tumores mediastínicos	
AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD CAPILAR Neumonía vírica y bacteriana Síndrome de dificultad respiratoria aguda Productos tóxicos inhalados Toxinas circulantes Sustancias vasoactivas como histamina, leucotrienos y tromboxanos Síndrome de fuga capilar difusa, como en la sepsis Reacciones inmunitarias, como reacciones transfusionales Inhalación de humo Neumonía/neumonitis por aspiración Ahogamiento y casi ahogamiento Neumonía por radiación Urea	
INSUFICIENCIA LINFÁTICA Congénita y adquirida	
DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ONCÓTICA Hipoalbuminemia, como en las enfermedades renales y hepáticas, los estados de pérdida de proteínas y la malnutrición	
AUMENTO DE LA PRESIÓN INTERSTICIAL NEGATIVA Lesiones obstructivas de las vías respiratorias superiores, como crup y epiglotitis Edema pulmonar por reexpansión	
MIXTO O DE CAUSAS DESCONOCIDAS Edema pulmonar neurogénico Edema pulmonar de las grandes alturas Eclampsia Pancreatitis Embolia pulmonar Edema pulmonar por heroína (narcóticos)	

Modificada de Robin E, Carroll C, Zelis R: Pulmonary edema, *N Engl J Med* 288:239, 292, 1973; y Desphande J, Wetzel R, Rogers M: En Rogers M, editor: *Textbook of pediatric intensive care,* ed 3, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, pp. 432-442.

- *Compartimento vascular:* este compartimento incluye todos los vasos sanguíneos que participan en el intercambio de líquidos con el intersticio. El compartimento vascular está separado del intersticio por las células endoteliales capilares. Varios mediadores endógenos de la inflamación y algunas toxinas exógenas están implicados en la patogenia de la lesión del endotelio de los capilares pulmonares, lo que contribuye a su mayor permeabilidad en distintos procesos sistémicos.
- *Compartimento intersticial:* la importancia de este espacio radica en que se interpone entre los compartimentos vascular y alveolar. Cuando el líquido sale del compartimento vascular se acumula en el intersticio antes de salir hacia los espacios aéreos del compartimento alveolar.
- *Compartimento alveolar:* este compartimento está tapizado por células epiteliales de los tipos 1 y 2. Estas células epiteliales participan en el transporte activo de líquido desde el espacio alveolar y actúan como barrera para excluir el líquido del espacio alveolar. El volumen potencial de líquido del compartimiento alveolar es muchas veces mayor que el del espacio intersticial, lo que tal vez constituye otro motivo para que el edema alveolar se resuelva más lentamente que el edema intersticial.
- *Compartimento linfático pulmonar:* existe una extensa red de vasos linfáticos pulmonares. El exceso de líquido presente en los compartimentos alveolar e intersticial es drenado por el sistema linfático, pero cuando se supera su capacidad de drenaje el líquido se acumula.

ETIOLOGÍA

Los hallazgos clínicos específicos varían en función del mecanismo de base (v. tabla 424.1).

La trasudación de líquido como consecuencia de la elevación de la presión vascular pulmonar *(presión hidrostática capilar)* se produce en diversos procesos cardiacos. Una lesión con cortocircuito de izquierda a derecha significativo, como una comunicación interauricular o interventricular, produce sobrecarga de presión y de volumen en los vasos pulmonares. El consiguiente edema pulmonar es uno de los datos que definen la insuficiencia cardiaca congestiva. La insuficiencia ventricular izquierda, la valvulopatía mitral y las lesiones obstructivas venosas producen una «presión retrógrada» elevada en la vasculatura pulmonar, lo cual causa un aumento de la presión capilar pulmonar.

El *aumento de la permeabilidad capilar* suele ser secundario a la lesión endotelial. Esta alteración puede ser secundaria a lesión directa del epitelio alveolar, o se puede producir indirectamente mediante procesos sistémicos que transportan mediadores inflamatorios circulantes o toxinas a los pulmones. Los mediadores de la inflamación (factor de necrosis tumoral, leucotrienos y tromboxanos) y las sustancias vasoactivas (óxido nítrico e histamina) que se forman durante los procesos sistémicos y pulmonares potencian la alteración de la permeabilidad capilar presente en muchos procesos patológicos; la sepsis es una causa frecuente.

El equilibrio hídrico del pulmón depende en gran medida del drenaje del líquido por los vasos linfáticos. Experimentalmente se produce edema pulmonar cuando se obstruye el sistema linfático. En estados de edema crónico se produce incremento del flujo linfático y dilatación de los vasos linfáticos.

La disminución de la presión oncótica vascular produce edema pulmonar por alteración de las fuerzas que favorecen la reentrada del líquido en el espacio vascular. Esto ocurre en trastornos dilucionales, como la sobrecarga de soluciones hipertónicas, y los estados de pérdida de proteínas, como el síndrome nefrótico y la malnutrición.

La **presión intersticial negativa excesiva** que se ve en las enfermedades de la vía respiratoria superior, como el crup y el laringoespasmo, puede favorecer edema pulmonar. Aparte de las fuerzas físicas presentes en esas enfermedades también pueden estar implicados otros mecanismos. Diversas teorías han implicado al aumento de la presión parcial de CO_2, la disminución de la presión parcial de O_2 y también a los incrementos extremos de la poscarga cardiaca, que causan insuficiencia cardiaca transitoria.

No está claro el mecanismo que produce el **edema pulmonar neurogénico.** Una descarga simpática masiva secundaria a una lesión cerebral puede causar vasoconstricción pulmonar y sistémica, lo que produce derivación de sangre hacia la circulación pulmonar, aumento de la presión capilar y formación de edema. Los mecanismos inflamatorios también aumentan la permeabilidad capilar.

Tampoco está claro el mecanismo responsable del **edema pulmonar de las alturas,** pero puede guardar relación con las diferencias simpáticas, el incremento de las presiones vasculares pulmonares o el aumento de la permeabilidad capilar secundario a la hipoxia (v. cap. 90).

El transporte iónico activo, seguido por movimiento pasivo de agua según las fuerzas osmóticas, es importante para eliminar el líquido del espacio alveolar. Hay datos experimentales de que los agonistas β y los factores de crecimiento incrementan la eliminación de líquido alveolar. Las diferencias genéticas interindividuales de la velocidad de estos procesos de transporte pueden ser importantes para determinar qué personas son susceptibles al edema pulmonar relacionado con la altitud. Aunque la existencia de estos mecanismos sugiere que se pueden elaborar intervenciones terapéuticas para favorecer la resolución del edema pulmonar, actualmente no existen dichos tratamientos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependen del mecanismo de formación del edema. En general, el edema intersticial y alveolar impide la insuflación de los alvéolos, lo que ocasiona atelectasia y menor producción de tensioactivo pulmonar. Esto causa una disminución de la distensibilidad pulmonar y del volumen corriente. El paciente debe aumentar el esfuerzo respiratorio y/o la frecuencia respiratoria para tratar de mantener la ventilación minuto. Los signos clínicos más precoces de edema pulmonar son aumento del trabajo respiratorio, taquipnea y disnea. A medida que se acumula líquido en el espacio alveolar, la auscultación muestra crepitantes finos y sibilancias, sobre todo en los campos pulmonares declives. En el edema pulmonar cardiogénico puede haber ritmo de galope, así como edema periférico y distensión venosa yugular.

Las radiografías de tórax pueden aportar datos importantes, aunque las radiografías iniciales pueden ser normales. Los signos radiológicos iniciales, que representan la acumulación de edema intersticial, son manguitos peribronquiales y perivasculares. Se genera un patrón de ramificación difusa por edema interlobulillar y distensión de los vasos linfáticos pulmonares. Las densidades parcheadas difusas secundarias al relleno de los alvéolos, el denominado patrón en mariposa, representan los infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales y son un signo tardío. Con frecuencia se ve cardiomegalia en causas cardiógenas de edema pulmonar. El tamaño del corazón generalmente es normal en el edema pulmonar no cardiógeno

Tabla 424.2 Datos radiográficos que pueden ayudar a diferenciar el edema pulmonar cardiogénico del no cardiogénico

DATO RADIOGRÁFICO	EDEMA CARDIOGÉNICO	EDEMA NO CARDIOGÉNICO
Tamaño del corazón	Normal o mayor de lo normal	Habitualmente normal
Anchura del pedículo vascular*	Normal o mayor de lo normal	Habitualmente normal o menor de lo normal
Distribución vascular	Equilibrada o invertida	Normal o equilibrada
Distribución del edema	Uniforme central	Parcheado o periférico
Derrames pleurales	Presentes	No presentes habitualmente
Formación de manguitos peribronquiales	Presentes	No presentes habitualmente
Líneas septales	Presentes	No presentes habitualmente
Broncogramas aéreos	Habitualmente no presentes	Habitualmente presentes

*La anchura del pedículo vascular en adultos se determina trazando una línea perpendicular desde el punto en el que la arteria subclavia izquierda sale del cayado aórtico y midiendo a través del punto en el que la vena cava superior atraviesa el bronquio principal izquierdo. Un pedículo vascular con una anchura mayor de 70 mm en una radiografía anteroposterior digital portátil del tórax obtenida cuando el paciente está en decúbito supino es óptimo para diferenciar el volumen intravascular elevado del volumen normal-bajo.

De Ware LB, Matthay MA: Acute pulmonary edema, *N Engl J Med* 353:2788-2796, 2005.

(tabla 424.2). La tomografía de tórax muestra la acumulación del edema en las áreas declives del pulmón. Por tanto, el cambio de la postura del paciente puede modificar las diferencias regionales de la distensibilidad pulmonar, la capacidad residual funcional y la ventilación alveolar.

La determinación del péptido natriurético cerebral, que con frecuencia está elevado en las cardiopatías, puede contribuir a diferenciar las causas cardiacas de las pulmonares del edema pulmonar. Una concentración de péptido natriurético cerebral >500 pg/ml indica cardiopatía; <100 pg/ml indica enfermedad pulmonar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de un paciente con edema pulmonar no cardiogénico es sobre todo de soporte, siendo los objetivos principales asegurar una ventilación y una oxigenación adecuadas. El tratamiento adicional debe dirigirse a la causa de base. Los pacientes deben recibir oxígeno suplementario para aumentar la presión parcial alveolar de oxígeno y producir vasodilatación pulmonar. Aquellos con edema pulmonar cardiogénico deben ser tratados con diuréticos, inótropos y vasodilatadores sistémicos para reducir la poscarga ventricular izquierda (v. cap. 442). Los diuréticos también son útiles para el tratamiento del edema pulmonar asociado a sobrecarga de líquido en todo el cuerpo (sepsis e insuficiencia renal). La morfina es útil como vasodilatador y sedante suave.

La presión positiva en la vía respiratoria mejora el intercambio gaseoso en pacientes con edema pulmonar. En pacientes con intubación traqueal se puede utilizar presión positiva espiratoria final para optimizar la mecánica pulmonar. También son eficaces las formas no invasivas de ventilación, como la presión positiva continua en la vía respiratoria con mascarilla o con dispositivos nasales. No está claro el mecanismo por el cual la presión positiva en la vía respiratoria mejora el edema pulmonar, pero no se asocia a disminución del agua pulmonar. Por el contrario, la presión positiva continua en la vía respiratoria evita el cierre completo de los alvéolos y el volumen pulmonar bajo presente al final de la espiración. También puede favorecer la reapertura de unidades alveolares ya colapsadas, lo que produce un aumento de la capacidad residual funcional y mejora la distensibilidad pulmonar y el funcionamiento del tensioactivo pulmonar, y disminuye la resistencia vascular pulmonar. El efecto neto de estos fenómenos es la reducción del esfuerzo respiratorio, la mejora de la oxigenación y la disminución de la poscarga cardiaca.

Cuando se requiere ventilación mecánica, especialmente en el edema pulmonar no cardiogénico, debe tenerse cuidado de minimizar el riesgo de aparición de complicaciones debidas al volutraumatismo o el barotraumatismo, como neumotórax, neumomediastino y lesión alveolar primaria (v. cap. 89.1). Las estrategias de protección pulmonar comprenden la fijación de volúmenes corriente bajos y presión positiva espiratoria final relativamente altas y la hipercapnia permisiva.

El edema pulmonar de las grandes alturas se debe tratar con descenso a una altitud menor y oxígeno suplementario. También son útiles la presión positiva continua en la vía respiratoria y la cámara hiperbárica portátil. En adultos también es adecuado el nifedipino (10 mg inicialmente y después 20-30 mg de liberación lenta cada 12-24 horas). Si hay antecedentes de edema pulmonar de las grandes alturas, el nifedipino y los agonistas β-adrenérgicos (inhalados) pueden evitar las recurrencias (v. cap. 90).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 425
Síndromes de aspiración

John L. Colombo

SÍNDROMES DE ASPIRACIÓN

La aspiración de un material extraño a las vías respiratorias inferiores produce un espectro clínico variado que va desde una enfermedad asintomática hasta episodios potencialmente mortales, como sucede en la aspiración masiva del contenido gástrico o de derivados de hidrocarburos. En otros capítulos se analiza la obstrucción mecánica de las vías respiratorias de calibre grande o mediano (como ocurre con los cuerpos extraños; v. cap. 414) y las complicaciones infecciosas de la aspiración y la microaspiración repetida (v. cap. 426), como sucede en el reflujo gastroesofágico (v. cap. 349.1) y la disfagia (v. cap. 332). La aspiración oculta de secreciones nasofaríngeas hacia la vía respiratoria baja es un fenómeno normal en personas sanas y habitualmente no tiene importancia clínica.

CONTENIDO GÁSTRICO

La aspiración de grandes cantidades de contenido gástrico se produce generalmente cuando hay vómitos. Se trata de una complicación infrecuente de la anestesia general, la gastroenteritis y la alteración del nivel de conciencia. Se produjeron 24 casos de aspiración en 63.180 niños a los que se sometió a anestesia general, aunque se produjeron síntomas en solo 9. Las consecuencias fisiopatológicas pueden variar, principalmente en función del pH y el volumen del aspirado y de la cantidad de partículas sólidas presentes. Se observa un cuadro más grave cuando el volumen supera 0,8 ml/kg y/o el pH es <2,5. Después de la aspiración masiva se puede producir rápidamente hipoxemia, neumonitis hemorrágica, atelectasia, desplazamiento de líquido intravascular o edema de pulmón. Cuando se aspiran ácidos estas complicaciones se producen antes, son más graves y duran más. La mayor parte de los trastornos clínicos aparece en minutos o hasta 1-2 horas después de la aspiración. Durante las 24-48 horas siguientes se produce una importante infiltración parenquimatosa pulmonar por neutrófilos, desprendimiento de la mucosa y consolidación alveolar, que se suele correlacionar con la aparición de infiltrados en la radiografía de tórax. Estos cambios suelen ser significativamente más tardíos y prolongados cuando se aspira material en forma de partículas. Aunque la infección no suele ser importante en la lesión pulmonar inicial tras la aspiración del contenido gástrico, la aspiración puede alterar las defensas pulmonares y predisponer al paciente al desarrollo de una neumonía bacteriana secundaria. En el paciente que ha tenido mejoría clínica pero después empeora clínicamente, especialmente con fiebre y leucocitosis, debería sospecharse una neumonía bacteriana.

Tratamiento

Si se produce aspiración de un volumen grande o de una sustancia muy tóxica en un paciente que ya tiene una vía respiratoria artificial, se debe realizar la aspiración inmediata de la vía respiratoria. Cuando no se puede realizar la aspiración inmediata, la aspiración diferida y la broncoscopia generalmente tienen poca utilidad terapéutica, excepto cuando se sospecha de aspiración significativa de partículas. No está justificado el intento de

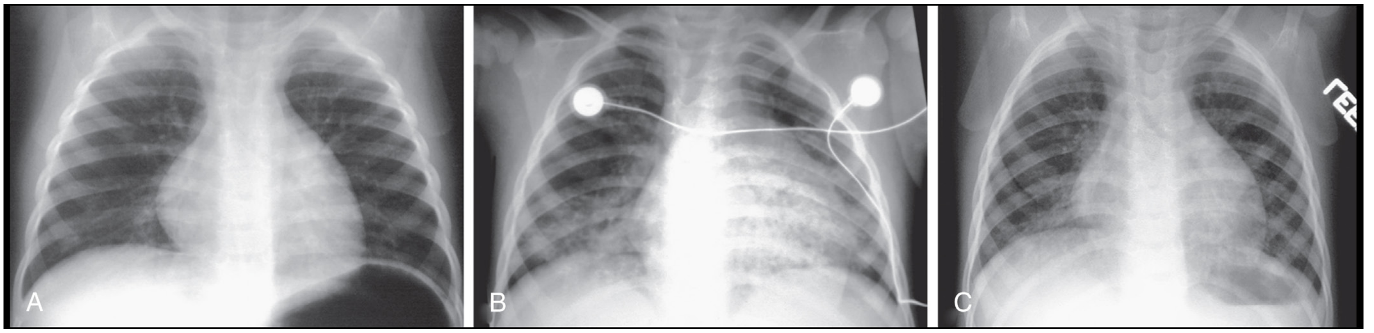

Fig. 425.1 Radiografías de tórax de un lactante de 17 meses que ingirió abrillantador para muebles. **A,** Tres horas después de la ingesta los pulmones están claros. **B,** A las 24 horas hay opacidades nodulares confluyentes bibasales. **C,** Tres días después la radiografía se ha aclarado mucho. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier, p. 1287.)*

neutralizar el ácido porque es neutralizado rápidamente por el epitelio respiratorio. Se debe observar a los pacientes con sospecha de aspiración de grandes volúmenes o de una sustancia tóxica, con medición de la oxigenación mediante oximetría o gasometría arterial, y debe realizarse una radiografía de tórax, incluso si se encuentran asintomáticos. Si los hallazgos de la radiografía de tórax y la saturación de oxígeno son normales, y el paciente sigue estando asintomático, es adecuada la observación domiciliaria tras un periodo de observación en el hospital o en la consulta. No está indicado ningún tratamiento en este momento, pero se debe indicar a los cuidadores que deben volver a llevar al niño a la consulta si aparecen síntomas respiratorios o fiebre. Para aquellos que consultan con hallazgos anormales o en los que aparecen dichos hallazgos durante la observación se administra oxigenoterapia para corregir la hipoxemia. Con frecuencia es necesaria la intubación endotraqueal con ventilación mecánica en los casos más graves. Puede intentarse un tratamiento con broncodilatadores, aunque generalmente son poco útiles. Los estudios en animales indican que el tratamiento con corticoides no es beneficioso, a menos que se administre de forma prácticamente simultánea con el episodio de aspiración; el uso de estos fármacos puede aumentar el riesgo de infección secundaria. Los antibióticos profilácticos no están indicados, aunque en pacientes con reservas limitadas puede ser adecuada la cobertura antibiótica precoz. Si se usan, se deben seleccionar antibióticos que cubran microorganismos anaerobios. Si el episodio de aspiración se produce en un paciente ingresado en el hospital o con una enfermedad crónica, también debería considerarse la cobertura de *Pseudomonas, Staphylococcus aureus* y los microorganismos entéricos gramnegativos. Los diversos tratamientos antibióticos han incluido clindamicina más ampicilina-sulbactam, o un carbapenem o una fluoroquinolona respiratoria. Si se administran antibióticos empíricos, se deben suspender cuando lo indiquen los cultivos y la evolución. Se observa una tasa de mortalidad hasta del 5% si se afectan 3 lóbulos o menos. A menos que surjan complicaciones, como infección o barotraumatismo, la mayoría de los pacientes se recuperará en 2-3 semanas. Puede persistir una lesión pulmonar prolongada, con formación de cicatrices, bronquiolitis obliterante y bronquiectasias.

Prevención

La prevención de la aspiración siempre debería ser el objetivo cuando sea necesaria la manipulación de la vía respiratoria para intubar o para otras técnicas invasivas. La alimentación mediante sonda nasogástrica más allá del píloro, la elevación de la cabecera de la cama 30-45° en pacientes con ventilación mecánica y la descontaminación oral reducen la incidencia de complicaciones de la aspiración en la unidad de cuidados intensivos. La minimización del uso de sedación, el seguimiento para detectar residuos gástricos y la supresión del ácido gástrico pueden contribuir a prevenir la aspiración. Sin embargo, este último aspecto sigue siendo controvertido. Se debe considerar que tienen riesgo de aspiración todos los pacientes con alteración del estado de conciencia, especialmente los que reciben alimentación por sonda. La restricción preoperatoria de líquidos orales durante 6 horas en niños por lo demás sanos no parece suponer ninguna ventaja en comparación con la restricción durante solo 2 horas en lo referente al riesgo de aspiración.

ASPIRACIÓN DE HIDROCARBUROS

La aspiración y la consiguiente neumonitis habitualmente son las consecuencias más peligrosas de la ingesta aguda de hidrocarburos (v. cap. 77). Aunque se produce neumonitis significativa en menos del 2% de todos los casos de ingesta de hidrocarburos, se estima que cada año se producen 20 muertes por aspiración de hidrocarburos, tanto en niños como en adultos. Varias de estas muertes se deben a suicidios. Los hidrocarburos con menores tensiones superficiales (gasolina, trementina y naftalina) tienen más capacidad de causar toxicidad por aspiración que los aceites minerales más pesados. La ingesta de más de 30 ml (el volumen equivalente a un trago de un adulto) de hidrocarburos se asocia a mayor riesgo de neumonitis grave. Los hallazgos clínicos, como tiraje, gemidos, tos y fiebre, pueden producirse tan pronto como 30 minutos tras la aspiración o pueden retrasarse varias horas. Los cambios radiográficos pulmonares generalmente se producen entre 2 y 8 horas después, con un máximo a las 48-72 horas (fig. 425.1). Pueden producirse neumatoceles y derrames pleurales. Los pacientes que consultan inicialmente con tos, disnea o hipoxemia tienen riesgo elevado de neumonitis. Puede haber alteraciones funcionales pulmonares persistentes muchos años después de la aspiración de hidrocarburos. También pueden sufrir lesiones graves otros sistemas orgánicos, como hígado, sistema nervioso central y corazón. Pueden producirse arritmias cardiacas, que pueden empeorar por la hipoxia y los trastornos acidobásicos y electrolíticos.

Tratamiento

El vaciado gástrico casi siempre está contraindicado debido a que el riesgo de aspiración es superior al de cualquier toxicidad sistémica. El tratamiento es generalmente de soporte con oxígeno, líquidos y soporte ventilatorio, y raras veces oxigenación con membrana extracorpórea, cuando sea necesario. En algunos casos ha sido útil la administración de tensioactivo exógeno. El niño que no tiene síntomas y que tiene una radiografía de tórax normal debería ser observado durante 6-8 horas para garantizar un alta médica de forma segura.

Determinados hidrocarburos tienen mayor toxicidad sistémica inherente. El nemónico inglés **CHAMP** se refiere en conjunto a estos hidrocarburos: alcanfor (***c****amphor,* en inglés), hidrocarburos ***h***alogenados, hidrocarburos ***a***romáticos e hidrocarburos asociados a ***m***etales y ***p***esticidas. Los pacientes que ingieren un volumen >30 ml de estas sustancias, como en las sobredosis intencionadas, pueden beneficiarse de un lavado gástrico. Aun así, esta técnica tiene mucho riesgo ya que puede producir otra aspiración. Si se puede colocar un tubo endotraqueal con manguito sin causar vómitos se debe valorar esta técnica, sobre todo en los pacientes con alteración del estado mental. El tratamiento de cada caso se debe individualizar con la guía de un centro especializado en intoxicaciones.

Otras sustancias que resultan especialmente tóxicas y que producen una lesión pulmonar significativa cuando se aspiran o se inhalan son el polvo de talco, el cloro, la goma laca, el berilio y los vapores de mercurio. La exposición repetida a concentraciones bajas de estas sustancias puede causar una neumopatía crónica, con neumonitis intersticial y formación de granulomas. Los corticoides pueden reducir la aparición de fibrosis y mejorar el funcionamiento pulmonar, aunque hay pocos datos que respalden este tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 426

Aspiración recurrente crónica

John L. Colombo

ETIOLOGÍA

La aspiración repetida incluso de pequeñas cantidades de contenido gástrico, nasal u oral puede causar bronquitis o bronquiolitis de repetición, neumonía recurrente, atelectasia, sibilancias, tos, apnea y laringoespasmo. Las consecuencias anatomopatológicas pueden ser inflamación granulomatosa o intersticial, fibrosis, neumonía lipoidea y bronquiolitis obliterante. La mayoría de los casos se manifiestan clínicamente como inflamación de las vías respiratorias, y es poco frecuente que se asocien a una morbilidad significativa. Los trastornos subyacentes asociados con frecuencia a las aspiraciones de repetición se muestran en la tabla 426.1. La incoordinación orofaríngea parece ser el problema subyacente más frecuente asociado a las neumonías recurrentes en niños ingresados en el hospital. En dos estudios se vio que el 26-48% de estos niños presentaba disfagia con aspiración como problema subyacente. La neumonía lipoidea puede producirse después del uso de remedios caseros/tradicionales que impliquen la administración oral o nasal de aceites animales o vegetales para tratar diferentes enfermedades infantiles. La neumonía lipoidea es una complicación de estas prácticas en Oriente Próximo, Asia, India, Brasil y México. La enfermedad subyacente inicial, las barreras lingüísticas y la creencia de que estas sustancias no son «tratamientos» pueden retrasar el diagnóstico (v. cap. 11).

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (**ERGE;** v. cap. 349) es otro hallazgo subyacente frecuente que puede predisponer a las enfermedades respiratorias de repetición, pero se asocia a neumonía de repetición con menos frecuencia que la disfagia (v. cap. 349). La ERGE se asocia a microaspiración y bronquiolitis obliterante en receptores de un trasplante pulmonar. También se ha observado aspiración en lactantes con síntomas respiratorios pero sin otras anomalías aparentes. Se ha descrito microaspiración recurrente en recién nacidos por lo demás aparentemente sanos, especialmente en lactantes prematuros. La aspiración también plantea riesgo en los pacientes que sufren enfermedades respiratorias agudas debidas a otras causas, como infección por el virus respiratorio sincitial (v. cap. 287). El esofagograma baritado modificado y la videorradioscopia pueden mostrar que estos pacientes tienen aspiraciones silentes. Este hallazgo pone de manifiesto la necesidad de un alto grado de sospecha de aspiración en curso en un niño con enfermedad respiratoria aguda que está siendo alimentado por vía enteral y que se deteriora de forma inesperada.

Tabla 426.1	Enfermedades que predisponen a la lesión pulmonar por aspiración en niños
ANATÓMICAS Y MECÁNICAS	
Fístula traqueoesofágica	
Hendidura laríngea	
Anillo vascular	
Paladar hendido	
Micrognatia	
Macroglosia	
Quistes, tumores	
Acalasia	
Cuerpo extraño esofágico	
Traqueostomía	
Tubo endotraqueal	
Alimentación nasal u oral	
Enfermedades del colágeno vascular (esclerodermia, dermatomiositis)	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	
Obesidad	
NEUROMUSCULARES	
Alteración del nivel de conciencia	
Inmadurez de la deglución/prematuridad	
Alteración de la regulación autónoma	
Aumento de la presión intracraneal	
Hidrocefalia	
Parálisis de cuerdas vocales	
Parálisis cerebral	
Distrofia muscular	
Hipotonía	
Miastenia grave	
Síndrome de Guillain-Barré	
Atrofia muscular paravertebral	
Ataxia-telangiectasia	
Accidente cerebrovascular	
OTRAS	
Mala higiene oral	
Gingivitis	
Hospitalización prolongada	
Obstrucción de la salida gástrica o intestinal	
Mala técnica de alimentación (inclinar el biberón, cantidad excesiva, alimentos inadecuados para niños pequeños)	
Displasia broncopulmonar	
Infección vírica/bronquiolitis	

DIAGNÓSTICO

Algunos factores predisponentes subyacentes (v. tabla 426.1) son con frecuencia aparentes desde el punto de vista clínico, pero pueden requerir una evaluación adicional. Esta comienza con una anamnesis y una exploración física detalladas. Se debe preguntar a los cuidadores si el niño ha escupido o vomitado, si ha tenido náuseas, o si ha tenido molestia epigástrica en un niño mayor, el momento en el que aparecieron los síntomas en relación con la ingesta, los cambios de posición y la existencia de síntomas nocturnos, como tos o sibilancias. Es importante recordar que la tos y las náuseas pueden ser mínimas o faltar en niños que tienen un reflejo tusígeno o nauseoso deprimido. Cuando se plantee el diagnóstico de aspiración repetida será esencial observar una toma como parte de la exploración. Se debe prestar especial atención al reflujo nasofaríngeo, las dificultades para mamar o deglutir y la aparición de tos o atragantamiento. Se deben reseñar los cambios de voz (voz húmeda) y la respiración ruidosa (húmeda). Se debe inspeccionar la cavidad oral para descartar trastornos evidentes y también para valorar el reflejo nauseoso. El babeo y la acumulación excesiva de secreciones en la boca indican disfagia. La auscultación pulmonar puede mostrar crepitantes o sibilancias transitorios tras la ingesta, sobre todo en las zonas declives del pulmón.

El diagnóstico de microaspiración recurrente es difícil debido a la ausencia de pruebas con elevada especificidad y sensibilidad (tabla 426.2). La radiografía simple de tórax es la prueba inicial en los casos de sospecha de aspiración de repetición. Se pueden encontrar los típicos infiltrados segmentarios o lobulares en áreas declives (fig. 426.1*A*), aunque puede haber hallazgos variables, como infiltrados difusos o lobulares, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación o incluso ausencia de alteraciones detectables. Aunque generalmente no está indicada para hacer el diagnóstico de aspiración, la TC puede mostrar infiltrados con disminución de la atenuación indicativos de neumonía lipoidea (v. fig. 426.1*B*). El esofagograma con bario bien realizado permite buscar alteraciones anatómicas, como anillos vasculares, estenosis, hernia hiatal o fístula traqueoesofágica. También aporta información cualitativa sobre la motilidad esofágica y, cuando se amplía, sobre el vaciado gástrico. Sin embargo, debido principalmente al tiempo de visualización muy breve, el esofagograma es bastante poco sensible y específico para la aspiración y la ERGE. Generalmente se considera que el método de referencia para evaluar el mecanismo de la deglución es un tránsito baritado modificado con videorradioscopia (estudio deglutorio videorradioscópico). Preferiblemente este estudio se debe realizar con la ayuda de un especialista en nutrición infantil y de un cuidador para intentar simular la técnica habitual de alimentación del niño. Este debe estar sentado en la posición normal para comer, y se ofrecen diversas consistencias de bario o alimentos impregnados en bario. Este estudio es más sensible para ver aspiración que la evaluación de cabecera y que el estudio deglutorio con bario tradicional. La sensibilidad del estudio deglutorio con bario modificado es tan elevada que en ocasiones permite detectar una aspiración en pacientes sin trastornos respiratorios aparentes.

La gammagrafía gastroesofágica con leche ofrece ventajas teóricas sobre la esofagografía con un contraste baritado: es más fisiológica y proporciona una mayor ventana de visualización que el esofagograma con bario para la detección de la aspiración y la ERGE. Sin embargo, se ha visto que este

Tabla 426.2 Resumen de las pruebas diagnósticas para la aspiración

EVALUACIÓN	VENTAJAS	LIMITACIONES
Radiografía de tórax	Económica y disponible de forma generalizada Evalúa la acumulación de la lesión a lo largo del tiempo	Poco sensible a cambios tempranos y sutiles de lesión pulmonar
TC de alta resolución	Sensible para detectar lesiones pulmonares, como bronquiectasias, opacidades de árbol en brote y engrosamiento bronquial Menos radiación que la TC convencional Evalúa la acumulación de la lesión a lo largo del tiempo	Más exposición a la radiación que la radiografía simple Costosa
Estudio deglutorio videorradioscópico	Evalúa todas las fases de la deglución Evalúa consistencias múltiples Se hacen recomendaciones sobre la alimentación en el momento del estudio	La información es limitada si el niño consume solo cantidades pequeñas Es difícil de realizar en un niño que no se ha alimentado por vía oral La exposición a la radiación es proporcional a la duración del estudio No se puede realizar a la cabecera del paciente Evaluación limitada de la anatomía Evalúa un momento en el tiempo Costoso
VDFE/con estudio sensitivo	Posibilidad de evaluar por completo la anatomía funcional Evalúa múltiples consistencias Puede evaluar el riesgo de aspiración de niños que no se alimentan por vía oral; pueden evaluarse los reflejos protectores de la vía respiratoria En el momento del estudio se hacen recomendaciones sobre la alimentación Retroalimentación visual para los cuidadores Se puede realizar a la cabecera del paciente No hay exposición a la radiación	No permite ver la fase esofágica y la deglución real Es invasiva y puede no representar las condiciones fisiológicas de la deglución Evalúa un momento en el tiempo No está disponible en forma generalizada Costosa
LBA	Evalúa la anatomía de todas las vías respiratorias superiores e inferiores Muestras del órgano afectado por la lesión Muestra disponible para múltiples estudios citológicos y microbiológicos Está disponible con mucha frecuencia	Incertidumbre sobre la interpretación del índice de macrófagos cargados de lípidos Es laborioso calcular el índice Precisa sedación o anestesia Invasivo Costoso
Monitorización del pH esofágico	Método de referencia estándar para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico de ácido Datos normativos establecidos en niños	No permite ver la mayoría de los episodios de reflujo (no ácido) Es difícil establecer una relación causal entre el reflujo gastroesofágico y la aspiración Algo invasiva Evalúa un intervalo temporal corto
Monitor de impedancia esofágica	Es probable que sea el método de referencia para el diagnóstico de ERGE con manifestaciones supraesofágicas Permite detectar episodios de reflujo ácido y no ácido Detecta episodios de reflujo proximal Permite evaluar la ERGE sin interrumpir los medicamentos	Ausencia de datos normativos en niños Algo invasivo Costoso y difícil de interpretar No está disponible ampliamente Evalúa un intervalo temporal corto
Gammagrafía gastroesofágica	Se realiza en condiciones fisiológicas Baja exposición a la radiación	Sensibilidad baja Puede no diferenciar entre aspiración por disfagia y ERGE
Salivograma isotópico	No se debe realizar provocación con un bolo de alimento Baja exposición a la radiación	Sensibilidad desconocida Relación desconocida con la evolución de la enfermedad Evalúa un momento en el tiempo
Estudios con colorantes	Se puede utilizar como prueba de cribado o de confirmación Puede evaluar la aspiración de secreciones y alimentos Su repetición a lo largo del tiempo permite una evaluación más amplia	Incertidumbre sobre la interpretación debido a la variabilidad de la técnica Solo se puede realizar en niños con traqueostomía
Otros biomarcadores (pepsina, ácidos biliares), proteínas de la leche	Teóricamente, sensibilidad y especificidad elevadas	Escasa disponibilidad y estandarización Resultados variables hasta la fecha

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; LBA, lavado broncoalveolar; TC, tomografía computarizada; VDFE, valoración de la deglución con fibroendoscopia.
Modificada de Boesch RP, Daines C, Willging JP, et al: Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children, *Eur Respir J* 28:847-861, 2006; y Tutor JD, Gosa MM: Dysphagia and aspiration in children, *Pediatr Pulmonol* 47(4):321-337, 2012.

estudio tiene una sensibilidad baja y ofrece relativamente poco detalle anatómico. Otro estudio gammagráfico, denominado salivograma, también puede ser útil para evaluar la aspiración del contenido esofágico. Cuando un profesional con experiencia realiza esta prueba, su sensibilidad es comparable a la del estudio deglutorio con bario modificado. Se ha visto que la valoración de la deglución mediante fibroendoscopia es útil en adultos y en algunos niños y permite observar directamente la deglución sin exposición a la radiación. La reacción del niño a la colocación del endoscopio puede alterar la valoración del funcionamiento, dependiendo de su grado de comodidad y de colaboración.

El aspirado traqueobronquial también se puede analizar en muchos procesos para descartar una aspiración. Cuando el paciente tiene una vía respiratoria artificial es útil emplear un colorante oral y la evaluación visual de las secreciones traqueales. Esta prueba no se debe hacer de forma crónica, como en las tomas a través de la sonda, debido a la posible toxicidad del colorante. Cuando se utiliza esta prueba de forma aguda, el mejor método es

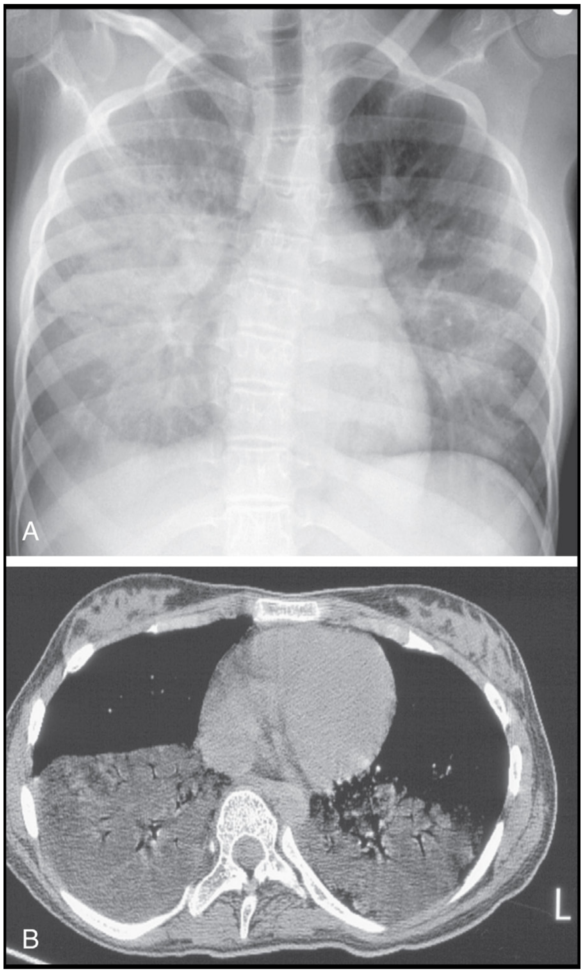

Fig. 426.1 **A,** Radiografía de tórax de un paciente de 15 años con retraso del desarrollo con aspiración crónica de una fórmula oral. Obsérvese la distribución en las zonas posteriores (declives) que respeta los bordes cardiacos. **B,** TC del mismo paciente. Obsérvese que la consolidación pulmonar de las regiones declives tiene una densidad similar a la grasa subcutánea.

colocar algunas gotas de colorante en la lengua del paciente y posteriormente aspirar la vía respiratoria en los minutos siguientes. La cuantificación de los macrófagos alveolares cargados de lípidos en el aspirado bronquial es una prueba sensible para detectar aspiración en niños, aunque tiene resultados falsamente positivos, sobre todo cuando existe obstrucción endobronquial o se han usado lípidos intravenosos, o si ha habido sepsis y hemorragia pulmonar. También se pueden analizar los lavados bronquiales para buscar diversas sustancias alimentarias, como lactosa, glucosa, fibra alimentaria y antígenos de la leche, así como pepsina. No se ha estudiado bien la especificidad y la sensibilidad de estas pruebas.

TRATAMIENTO

Si la aspiración crónica se asocia a otra enfermedad médica de base, el tratamiento debe orientarse a dicho trastorno. El nivel de morbilidad debido a las complicaciones respiratorias debería determinar el nivel de la intervención. Con frecuencia la disfagia más leve se puede tratar cambiando la posición del niño mientras come, limitando la textura de las comidas a aquellas que se toleraron mejor en el esofagograma con bario modificado (generalmente comidas más espesas) o reduciendo la cantidad en cada toma. Actualmente no hay datos sobre la conveniencia de restringir la ingesta oral de agua en niños cuya aspiración está formada principalmente por líquidos poco densos. Se puede utilizar alimentación por sonda nasogástrica de forma temporal durante periodos de disfunción transitoria de las cuerdas vocales o de otra causa de disfagia. La alimentación pospilórica también puede ser útil, sobre todo si existe reflujo gastroesofágico, aunque esto no elimina el reflujo. Se pueden plantear varias opciones quirúrgicas. Aunque en ocasiones predispone a la aspiración, la traqueostomía puede ser útil porque mejora la higiene bronquial y la posibilidad de succionar el material aspirado. Se ha mostrado que el uso de una válvula unidireccional (Passy-Muir) en un tubo de traqueostomía mejora la deglución. La fundoplicatura con una sonda de alimentación mediante gastrostomía o yeyunostomía reduce la probabilidad de ERGE inducida por la aspiración, aunque con frecuencia persistirán las neumonías de repetición por la disfagia y la posible aspiración de las secreciones de las vías respiratorias altas. El tratamiento médico con anticolinérgicos, como el glucopirrolato o escopolamina, puede reducir de forma significativa la morbilidad por aspiración de saliva, pero con frecuencia tiene efectos adversos. Se pueden plantear opciones quirúrgicas agresivas, como resección de las glándulas salivales, ligadura de sus conductos, desconexión laringotraqueal y desconexión esofagogástrica, en los casos graves que no responden. Aunque habitualmente se reserva a los casos más graves, el tratamiento quirúrgico puede mejorar significativamente la calidad de vida y facilitar el tratamiento de algunos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **427**

Neumopatías inmunitarias e inflamatorias

427.1 Neumonitis por hipersensibilidad

Kevin J. Kelly y Michelle L. Hernandez

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), también llamada de forma correcta *alveolitis alérgica extrínseca,* porque el agente desencadenante casi siempre se inhala desde el entorno, es un complejo síndrome de mecanismo inmunitario de los alvéolos pulmonares y el intersticio. Para describir la NH hay numerosos nombres de enfermedad específicos basados en el origen del antígeno responsable inhalado. El reconocimiento temprano de los síntomas y signos permite la reversión completa de la enfermedad sin consecuencias adversas a largo plazo si se detecta y elimina la fuente de la exposición. Si no se detecta la enfermedad precozmente se pueden producir cambios pulmonares crónicos e irreversibles, con síntomas persistentes en el paciente.

ETIOLOGÍA

Las fuentes más frecuentes de agentes que producen NH incluyen aerosoles agrícolas, antígenos proteicos inhalados de origen animal, antígenos de microorganismos de origen bacteriano, micótico o protozoario, y productos químicos de peso molecular bajo y alto (tabla 427.1). Muchos agentes responsables se asocian a *enfermedades laborales* en las que no trabajan habitualmente los niños. Sin embargo, estas mismas enfermedades pueden aparecer en niños por la exposición a antígenos similares en entornos no laborales, o en entornos laborales en trabajadores adolescentes. Además de la NH, los mismos antígenos pueden producir asma alérgica o bronquitis crónica, tal y como se ve con proteínas de origen animal, líquidos de trabajo con metales contaminados y otros antígenos inhalados.

La NH se ha asociado a más de 300 antígenos. En los niños, las fuentes primarias de NH se han debido a la exposición a aves como mascotas (o plumas en la ropa de cama y almohadas), como periquitos, canarios, cotorras y cacatúas. La propagación por aerosoles de las deyecciones de las aves también puede deberse a las salidas de aire de las secadoras de ropa o a las salidas de la calefacción de un garaje en el que están las aves. Los humidificadores y los jacuzzi son conocidos por su contaminación por organismos termófilos (bacterias y hongos), además del complejo de *Mycobacterium avium.* Los edificios con ventilación inadecuada y recambio insuficiente de aire conllevan mayor riesgo de exposición a mohos por inundaciones previas o condensación de humedad. A pesar de estar expuestos a las mismas fuentes de antígenos, los diversos miembros de una misma familia pueden tener diferentes manifestaciones de la enfermedad alérgica. Algunos familiares pueden tener síntomas de asma o rinitis, mientras que otros pueden tener NH.

PATOGENIA

Tradicionalmente se ha dividido la NH en aguda, subaguda y crónica. Durante la fase aguda, el antígeno patógeno desencadena una respuesta inflamatoria que favorece la aparición de inmunocomplejos. Estos inmuno-

Tabla 427.1 Fuentes de antígenos asociadas a causas específicas de neumonitis por hipersensibilidad

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD	FUENTE DE ANTÍGENOS
Alveolitis del reactivo de Pauli	Sulfato de diazobenceno sódico
Bagazosis (moho en la caña de azúcar prensada)	*Thermoactinomyces sacchari* *Thermoactinomyces vulgaris*
Bisinosis («pulmón marrón») (no está claro si es una causa verdadera de neumonitis por hipersensibilidad; es frecuente el asma)	Polvo de los molinos de algodón (áreas de cardado e hilado del algodón, el lino y el cáñamo húmedo)
Ducha no ventilada	*Epicoccum nigrum*
Enfermedad de la corteza de arce (corteza de arce mohosa)	*Cryptostroma corticale*
Enfermedad del consumidor de polvo de hipófisis	Proteínas de hipófisis bovina o porcina pulverizada y seca
Enfermedad del recortador de madera (recortes de madera contaminados)	Géneros *Rhizopus* y *Mucor*
Enfermedad del trabajador con malta (cebada mohosa)	*Aspergillus fumigatus, Aspergillus clavatus*
Enfermedad del trabajador con pulpa de madera (roble y arce)	Género *Penicillium*
Fiebre de los patos	Plumas, proteínas séricas
Fiebre del humidificador	*Thermoactinomyces (T. vulgaris, T. sacchari, T. candidus)* *Klebsiella oxytoca* *Naegleria gruberi* *Acanthamoeba polyphaga* *Acanthamoeba castellani*
Heno, grano y forraje mohoso (pulmón de granjero)	Actinomicetos termófilos Hongos (p. ej., *Aspergillus umbrosus*)
Licoperdonosis (*Lycoperdon*, bejín)	Esporas de bejín
Neumonitis del serrín (serrín de roble, cedro y caoba, pulpa de pino y pícea)	Género *Alternaria* *Bacillus subtilis*
Neumonitis por concha de madreperla	Conchas de madreperla
Neumonitis por hipersensibilidad por concha de moluscos	Concha de caracola
Neumonitis por hipersensibilidad química	Diisocianato de difenilmetano (MDI) Diisocianato de tolueno (TDI)
Neumonitis por sótanos contaminados (aguas residuales)	*Cephalosporium*
Neumonitis veraniega	*Trichosporon cutaneum*
Piretro (pesticida)	Piretro
Polvo de esparto (moho en el polvo de la escayola)	*Aspergillus fumigatus* Actinomicetos termófilos
Pulmón de granjero	Actinomicetos termófilos y otros
Pulmón del edredón de plumas	Plumas de ganso o pato
Pulmón copto (pulmón del manipulador de momias)	Envolturas textiles de las momias
Pulmón de jacuzzi (agua nebulizada; moho en el techo y alrededor de la bañera)	Género *Cladosporium* Complejo de *Mycobacterium avium*
Pulmón de la pudrición por hongos	*Merulius lacrymans*
Pulmón de molinero (grano contaminado con polvo)	*Sitophilus granarius* (gorgojo del trigo)
Pulmón de murciélago (deyecciones de murciélago)	Proteínas séricas de murciélago
Pulmón de resinas epoxi	Anhídrido ftálico (resina epoxi calentada)
Pulmón del clasificador de patatas (heno mohoso alrededor de las patatas)	Actinomicetos termófilos *T. vulgaris* *Faenia rectivirgula* Género *Aspergillus*
Pulmón del compostador	*T. vulgaris* Género *Aspergillus*
Pulmón del cortador de pimentón (vainas de pimentón mohosas)	*Mucor stolonifer*
Pulmón del criador de aves (periquitos, cotorras, palomas)	Deyecciones, plumas, proteínas séricas
Pulmón del criador de canarios	Proteínas séricas
Pulmón del criador de pavos	Proteínas séricas (derivados del pavo)
Pulmón del cultivador de tabaco	Género *Aspergillus* *Scopulariopsis brevicaulis*
Pulmón del cultivador de té	Plantas de té
Pulmón del impresor de biblias	Agua para composición tipográfica mohosa
Pulmón del lavador de queso (queso mohoso)	*Penicillium casei* *Aspergillus clavatus*
Pulmón del medidor de grano	Grano de cereal (*Sporobolomyces*) Polvo de cereal (mezcla de polvo, sílice, hongos, insectos y ácaros)
Pulmón del operario de máquinas	*Pseudomonas fluorescens* Líquido de trabajo con metales aerosolizado
Pulmón del peletero (coser pieles; polvo de piel de animales)	Piel de animales
Pulmón del pulverizador de viñedos	Sulfato de cobre (mezcla bordelesa)
Pulmón del instrumentista de viento	Contaminación del instrumento por bacterias o mohos
Pulmón del socorrista	Endotoxina nebulizada por aerosoles de piscinas y fuentes
Pulmón del tejado de paja (cabañas en Nueva Guinea)	*Saccharomonospora viridis* (hierbas y hojas muertas)
Pulmón del trabajador con aves de corral (enfermedad del desplumador)	Proteínas séricas (derivados del pollo)
Pulmón del trabajador con café	Polvo de los granos de café
Pulmón del trabajador con detergente (pulmón del jabón en polvo)	Enzimas de *Bacillus subtilis*
Pulmón del trabajador con harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón del trabajador con setas	Esporas de champiñón Actinomicetos termófilos
Pulmón del trabajador con terciopelo	Desconocido (¿fibra de terciopelo de nilón, ácido tánico, almidón de patata?)
Pulmón del trabajador de laboratorio (ratas, jerbos)	Orina, suero, piel, proteínas
Pulmón del usuario de saunas	Género *Aureobasidium*, otras fuentes
Pulmón del vinatero (moho de las uvas)	*Botrytis cinerea*
Secoyosis (serrín mohoso)	*Graphium* *Pullularia* Género *Trichoderma* *Aureobasidium pullulans*
Suberosis (serrín de corcho mohoso)	*Thermoactinomyces viridis* *Penicillium glabrum* Conidios de *Aspergillus*
Tapicería (filamento de nilón, algodón/poliéster y adhesivo de látex)	Hongos productores de aflatoxina, género *Fusarium*

complejos activan la vía del complemento, lo que en último término lleva a la acumulación en las vías respiratorias de neutrófilos, que liberan enzimas, como la elastasa de neutrófilos, que dañan el tejido pulmonar circundante. Los macrófagos activados que hay en el pulmón favorecen la atracción de linfocitos hacia los tejidos. El estudio anatomopatológico muestra alveolitis con un infiltrado celular mixto formado por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y neutrófilos. La exposición continuada al antígeno responsable dará lugar a NH subaguda o crónica. Esta exposición crónica lleva a la formación de granulomas no caseificantes laxos situados cerca de los bronquiolos respiratorios o terminales. Cuando se realiza una biopsia (transbronquial o quirúrgica) es fundamental que el anatomopatólogo sepa que se sospecha NH, porque hay otras neumopatías intersticiales (NI) que producen granulomas similares con diferencias sutiles de localización dependiendo de su origen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

La **NH aguda** habitualmente se debe a la exposición intensa al antígeno responsable**.** Esta es la forma más frecuente de exposición, aunque no se reconoce con frecuencia. Los síntomas se confunden con los de una enfermedad bacteriana o vírica, lo que lleva al tratamiento con antibióticos. De 4 a 8 horas después de la exposición los pacientes pueden consultar con inicio súbito de tos, tirantez torácica, disnea, fiebre, escalofríos y astenia (tabla 427.2). Algunas veces se auscultan sibilancias en la exploración inicial. Otras veces puede haber taquipnea con crepitantes finos en las bases pulmonares. Sin embargo, la auscultación puede ser normal en esta fase. Después de finalizar la exposición, los síntomas pueden desaparecer después de 24-48 horas.

Cuando hay **NH subaguda recurrente** los síntomas se hacen progresivos con dificultad respiratoria y tos (productiva), pérdida de peso, malestar y pérdida de apetito. Cuando la NH se hace crónica y *progresiva,* el paciente está hipóxico y presenta acropaquias en los dedos de las manos. Si la enfermedad avanza hasta fibrosis intersticial, los síntomas tienden a no responder al tratamiento e indican un estado en el que aumenta el riesgo de muerte. En esta fase es difícil distinguir la alteración anatomopatológica de la **fibrosis pulmonar idiopática.**

Es difícil distinguir la enfermedad crónica de la subaguda porque no hay criterios distintivos claros, aunque el diagnóstico de NH en cualquier fase debe llevar al médico a recomendar intervenciones muy específicas para la mejoría. La NH se caracteriza como 1) aguda no progresiva e intermitente, 2) aguda progresiva e intermitente, 3) crónica no progresiva y 4) crónica progresiva (tabla 427.3).

El diagnóstico de NH es seguro cuando se identifica una exposición conocida con una respuesta inmunitaria frente al antígeno responsable; la anamnesis y la exploración física son anormales; el análisis del **lavado broncoalveolar (LBA)** y la biopsia pulmonar son anormales. Algunos médicos han evitado la biopsia pulmonar cuando se produce un agregado de casos y ya hay un paciente con una biopsia anormal.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La mayoría de los hallazgos de laboratorio anormales en la NH son inespecíficos y representan datos de marcadores inflamatorios activados o lesión pulmonar. También puede haber elevación inespecífica de las inmunoglobulinas, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. Se pueden detectar inmunocomplejos circulantes. Puede haber elevación de la lactato deshidrogenasa si hay inflamación pulmonar, y se normaliza cuando responde al tratamiento.

Las precipitinas séricas de tipo IgG frente al agente responsable a menudo son positivas y tienen un bajo valor predictivo positivo de enfermedad. Casi siempre se detectan anticuerpos precipitantes en criadores de palomas asintomáticos. También pueden verse falsos negativos por las fluctuaciones de las concentraciones de anticuerpos séricos a lo largo del tiempo, y no se dispone de antígenos y reactivos comerciales estandarizados para las pruebas de laboratorio. Es fundamental que se utilicen laboratorios familiarizados con la realización de estas pruebas. Estos laboratorios muchas veces reconocen la utilidad de procesar directamente los antígenos procedentes de la *fuente ambiental* como sustrato para su precipitación con el suero del paciente. No están justificadas las pruebas cutáneas para detectar enfermedad mediada por IgE, salvo que haya datos de alteraciones pulmonares mixtas, como asma y opacidades pulmonares intersticiales.

Radiología

La radiografía de tórax casi siempre precede al uso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax en niños por la necesidad de sedación y las preocupaciones por el riesgo de la dosis de radiación por la TCAR. La radiografía simple muchas veces muestra un aspecto en vidrio

Tabla 427.2 Datos de la historia clínica que llevan a un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad

- Neumonía recurrente
- Neumonía después de exposiciones repetidas (semana, estación, situación)
- Tos, fiebre y síntomas torácicos después de cambiar de trabajo o de hogar
- Tos, fiebre o sibilancias después de volver al colegio o solo en el colegio
- Exposición a mascotas (especialmente aves que desprenden polvo, como palomas, canarios, ninfas y cacatúa)
- Exposición a contaminantes aviarios (p. ej., infestación de palomas)
- Exposición en una granja a aves y heno
- Antecedente de contaminación de aguas a pesar de la limpieza habitual
- Uso de jacuzzi, sauna o piscina
- Otros familiares o compañeros de trabajo con síntomas recurrentes similares
- Mejoría después de un cambio transitorio de entorno (p. ej., vacaciones)

Tabla 427.3 Criterios utilizados para el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad

1. Identificación de la exposición a los antígenos responsables mediante:
   - Antecedente médico de exposición al antígeno sospechoso en el entorno en el que vive el paciente
   - Las evaluaciones en el entorno confirman la presencia de un antígeno desencadenante
   - La identificación de respuestas inmunitarias específicas (anticuerpos precipitínicos séricos de tipo inmunoglobulina G frente al antígeno identificado) es indicativa de la posible causa, pero de manera aislada no es suficiente para confirmar un diagnóstico
2. Hallazgos clínicos, radiográficos o fisiológicos compatibles con neumonitis por hipersensibilidad:
   - Síntomas y signos respiratorios y muchas veces constitucionales
   - Crepitantes en la auscultación torácica
   - Pérdida de peso
   - Tos
   - Disnea
   - Fiebre episódica
   - Sibilancias
   - Astenia

   NOTA: Estos hallazgos son especialmente indicativos de neumonitis por hipersensibilidad cuando aparecen o empeoran varias horas después de la exposición al antígeno
   - Opacidades reticulares, nodulares o en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax o la TC de alta resolución
   - Alteraciones en las siguientes pruebas funcionales respiratorias
   - Espirometría (patrón restrictivo, obstructivo o mixto)
   - Volúmenes pulmonares (bajos o altos)
   - Reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono
   - Alteración del intercambio gaseoso, en reposo o con el ejercicio (reducción de la presión parcial de oxígeno arterial en la gasometría o la pulsioximetría)
3. Linfocitosis en el lavado broncoalveolar:
   - Habitualmente con cociente CD4:CD8 bajo (es decir, CD8 es mayor de lo normal)
   - La estimulación de los linfocitos por el antígeno responsable da lugar a proliferación y síntesis de citocinas
4. Respuesta anómala a la prueba de provocación inhalatoria con el antígeno responsable:
   - Repetición de la exposición al entorno
   - Provocación inhalatoria con el antígeno sospechoso (prácticamente no se realiza en la actualidad por el riesgo de empeoramiento de la enfermedad)
5. Estudio anatomopatológico con cambios compatibles con neumonitis por hipersensibilidad por uno de estos hallazgos:
   - Granulomas no caseificados poco formados (la mayoría de las veces cerca del epitelio respiratorio, donde se deposita el antígeno responsable)
   - Infiltrado por células mononucleares en el intersticio pulmonar

esmerilado de predominio intersticial predominantemente en los campos pulmonares superiores y medios. En las fases tempranas de la progresión de la enfermedad es habitual que el radiólogo interprete la radiografía de tórax como normal. En las fases tardías de la enfermedad puede ser llamativa la fibrosis intersticial asociada a disnea progresiva, hipoxemia con aire ambiente y acropaquias. Habitualmente no hay ensanchamiento mediastínico por linfadenopatía; cuando está presente, los ganglios linfáticos son más llamativos a lo largo de las vías respiratorias cerca de la carina, lo que sugiere que la fuente de antígenos es inhalada y que el sistema inmunitario responde contra ella.

Los hallazgos clásicos de opacidades en los campos medios y superiores con aspecto de vidrio esmerilado y nodularidad en la TCAR, en presencia de los hallazgos de la NH en la exploración física (crepitantes pulmonares, tos y disnea) y linfocitosis en el LBA, casi son suficientes para hacer el diagnóstico (fig. 427.1). Estos hallazgos deben llevar al médico a identificar la exposición para confirmar el diagnóstico y eliminar el antígeno responsable. Sin tratamiento, la respuesta inflamatoria progresiva produce atrapamiento aéreo, panalización, enfisema y fibrosis leve en el estado crónico. Es en esta última fase cuando es difícil diferenciar la NH de la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis intersticial inespecífica. Se ha puesto en duda si existe la fibrosis pulmonar idiopática verdadera en niños cuando se encuentran focos de fibroblastos en la biopsia, con fibrosis intersticial usual.

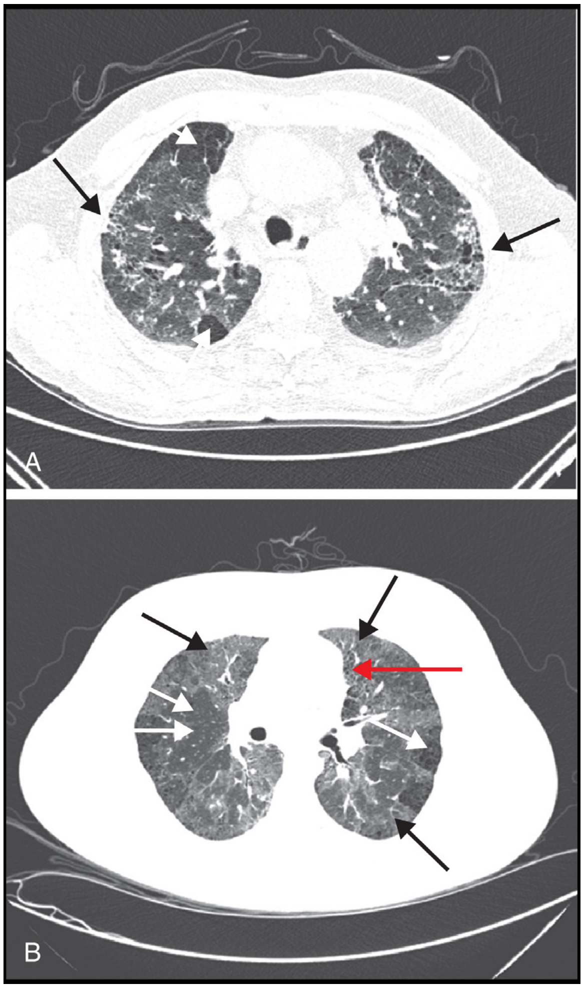

Fig. 427.1 Hallazgos radiológicos en la neumonitis por hipersensibilidad subaguda (A) y crónica (B). **A,** Fibrosis intersticial *(flechas negras)* y cambios enfisematosos *(flechas blancas)* en la NH crónica con NH subaguda superpuesta. **B,** Opacidades en vidrio esmerilado *(flechas negras)*, perfusión en mosaico *(flechas blancas)* y fibrosis *(flecha roja)* en la NH crónica producida por la exposición a palomas. *(De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.5.)*

Lavado broncoalveolar

El LBA es una de las pruebas más sensibles, y es muy útil porque confirma el diagnóstico de NH. En el LBA se ve linfocitosis, que habitualmente es mayor del 50% de las células recuperadas, lo cual debe alertar al médico sobre la posibilidad de una NH. Puede haber linfocitosis en el LBA en la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía organizativa criptogenética, la beriliosis, la neumopatía de los trabajadores con granito, la neumonía por amiodarona, el linfoma y la histiocitosis de células de Langerhans. En todas las muestras de LBA se deben realizar mediciones de citometría de flujo de los marcadores de linfocitos T (CD3, CD4 y CD8 como mínimo). El fenotipo predominante de la linfocitosis es CD3 + /CD8 + /CD56 + /CD57 + /CD10 − . En la circulación normal los linfocitos con marcadores CD4 predominan con un cociente de aproximadamente 2:1 en relación con los linfocitos CD8. *En el compartimento pulmonar con NH este cociente pasa a ser aproximadamente igual o inferior a 1 (CD4:CD8 ≤1), con aumento de los linfocitos CD8 o disminución de los linfocitos CD4.* Este cociente ayuda al médico a hacer el diagnóstico de NH. Esto contrasta claramente con lo que ocurre en otras enfermedades granulomatosas linfocíticas, como la sarcoidosis, en la que el cociente CD4:CD8 es ≥2, o la fibrosis pulmonar asociada a enfermedades del tejido conjuntivo. La neumonía organizativa criptogenética, infrecuente en niños, también se puede manifestar con un cociente CD4:CD8 ≤1 en el LBA, e inicialmente se puede confundir con la NH.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar es necesaria para confirmar el diagnóstico de NH cuando no están presentes elementos fundamentales, como exposición a antígenos, historia clínica atípica, exploración física característica y linfocitos CD8+ en el LBA. La biopsia pulmonar abierta es muchas veces la técnica de elección en niños pequeños por la dificultad de obtener de manera segura cantidades satisfactorias de tejido mediante biopsia transbronquial. Los motivos habituales para realizar biopsias pulmonares son falta de precipitinas séricas positivas frente al antígeno responsable y falta de antecedente de exposición. Es fundamental informar al anatomopatólogo de la sospecha de NH, para que pueda interpretar correctamente los hallazgos.

En el estudio histológico se ven granulomas no caseificados poco formados cerca de los bronquiolos respiratorios y terminales, con células gigantes multinucleadas. Esto contrasta claramente con los granulomas bien formados de la sarcoidosis. Hay un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en las paredes alveolares, con un patrón predominantemente broncocéntrico. La fibrosis de la región peribronquial confirma el diagnóstico de NH. Un hallazgo característico es la presencia de histiocitos grandes con citoplasma espumoso en los alvéolos y el intersticio.

Provocación antigénica inhalatoria

La provocación inhalatoria puede respaldar el diagnóstico de NH al demostrar una relación causal entre la exposición ambiental y los síntomas. Esta prueba se puede realizar mediante dos métodos: 1) repetir la exposición del paciente al entorno en el que está presente el antígeno sospechoso, y 2) provocación inhalatoria directa en el hospital con el material recogido en la fuente en la que se sospecha que está el antígeno. Dado que el segundo método ha producido empeoramientos graves de la enfermedad en algunas personas, se desaconseja su uso.

Se pueden ver dos patrones de respuesta anormales. La mayoría de las veces, cuando la NH no se acompaña de asma, los síntomas se producen 8-12 horas después de la provocación directa en el hospital o de la repetición de la provocación en la fuente del antígeno. En estas pruebas se replican algunos o todos los síntomas que se observan en el síndrome agudo con fiebre, disnea, astenia y crepitantes en la auscultación pulmonar. En las muestras de sangre extraídas antes de la provocación y durante estos síntomas muchas veces se ve aumento del recuento de neutrófilos en comparación con la situación inicial. En las pruebas funcionales respiratorias se ve disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y a menudo disminución asociada del volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV_1), con un cociente FEV_1:CVF estable o elevado, que refleja un defecto restrictivo. Este deterioro del funcionamiento pulmonar se puede acompañar de hipoxemia, además de disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CDCO). Para ver el efecto completo, el ejercicio durante este periodo puede producir una disminución considerable de la oxigenación, a pesar de una presión parcial de oxígeno en la gasometría arterial y una pulsioximetría en reposo normales. Este hallazgo indica el inicio de una neumopatía restrictiva progresiva.

Los pacientes atópicos pueden experimentar una respuesta bifásica a la provocación inhalatoria. Estos pacientes pueden presentar una reducción temprana del FEV_1, seguida 4-6 horas después por una segunda disminución del FEV_1 acompañada por disminución de la CVF, fiebre y leucocitosis.

TRATAMIENTO

El control de la exposición ambiental al antígeno responsable es fundamental para curar la NH, y sigue siendo el método ideal para el tratamiento y la prevención de las recurrencias. Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la NH aguda y subaguda son reversibles cuando se elimina el antígeno responsable Es importante el asesoramiento sobre el riesgo para los niños de la exposición a aves y ropas de cama con plumas, otros antígenos ambientales, aerosoles biológicos o polvos agrícolas que se sabe que inducen NH. La fuente del antígeno y el tipo de antígeno parecen afectar a la respuesta al tratamiento y el pronóstico a largo plazo. Las personas de mayor edad que contraen pulmón de granjero probablemente se recuperen con un defecto residual permanente mínimo, mientras que las personas que tienen el pulmón del criador de aves por antígenos producidos por palomas tienen peor pronóstico, especialmente si se detecta fibrosis en la biopsia pulmonar. El pediatra debe aconsejar, en los términos más insistentes, la eliminación de la fuente de antígenos del entorno del niño afectado. Esta puede llegar a ser una dificultad extraordinaria por las diversas circunstancias vitales de los niños y la falta de control independiente del entorno en el que viven.

Además, los pediatras deben estar familiarizados con las recomendaciones sobre el mantenimiento de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado, además de los humidificadores y vaporizadores. El drenaje diario, la eliminación de residuos y la limpieza habitual con peróxido de hidrógeno o lejía ayudan a que los humidificadores y vaporizadores estén libres de los patógenos perjudiciales, como los termófilos, que producen NH.

Los glucocorticoides (GCE) a una dosis de 0,5-1 (mg/kg)/día de prednisolona o equivalente (hasta una dosis máxima de 60 mg de prednisolona al día) reducirán la respuesta inflamatoria e inmunitaria en los pulmones. En algunos casos hace falta metilprednisolona en pulsos intravenosos (i.v.) a dosis elevadas, complementada con el tratamiento con prednisolona oral u otro tratamiento inmunodepresor, como ciclosporina o azatioprina. En ensayos comparativos en adultos se ha visto que el tratamiento durante 4 semanas es tan eficaz como durante 12 semanas. La eliminación del antígeno por sí sola es suficiente para normalizar el funcionamiento pulmonar en la mayoría de los pacientes, aunque los síntomas y el funcionamiento pulmonar vuelven a los valores normales más rápidamente cuando se utilizan GCE. Debido a la rápida reversión de los síntomas, a veces no se presta atención a la corrección del entorno cuando la familia ve una mejoría antes de eliminar la fuente del antígeno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.2 Neumopatías ocupacionales y ambientales

Kevin J. Kelly y Michelle L. Hernandez

Las neumopatías ocupacionales y ambientales constituyen una proporción de la asistencia en pediatría de atención primaria, urgencias pediátricas y otras especialidades pediátricas mayor de lo que reconocen la mayoría de los pediatras. Aunque las neumopatías ocupacionales y ambientales incluyen el **asma ocupacional,** el **síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRVR),** las NH, la neumopatía por inhalación de metales pesados, la beriliosis y la contaminación ambiental, este capítulo se centra en el asma ocupacional y el SDRVR. La beriliosis tiene propensión a formar granulomas (v. cap. 427.3). Aunque algunas enfermedades se ven con regularidad, el médico no siempre tiene en consideración la importancia que tiene un puesto de trabajo a tiempo parcial, el colegio, la guardería, los bloques de pisos y los entornos de interior y exterior como causa de los síntomas y signos del paciente.

El gran conjunto de exposiciones que se ha visto que producen enfermedad pulmonar es sobrecogedor, de manera que la inhalación de harina o de líquidos para la limpieza del hogar produce asma, la exposición al diacetilo de las palomitas de maíz para microondas produce bronquiolitis obliterante, y la exposición a los organismos termófilos del moho produce NH. Las neumonías eosinófilas agudas asociadas al nuevo inicio del tabaquismo y la inhalación química de 1,1,1-tricloroetano precisan un elevado índice de sospecha y líneas de interrogatorio específicas. El contacto con un mismo antígeno en un entorno laboral, escolar, domiciliario o del exterior puede producir diferentes manifestaciones de la enfermedad por factores del anfitrión, dosis de exposición y susceptibilidad genética. Uno de los ejemplos más importantes es un estudio de trabajadores que inhalaban líquido para el trabajo con metal. A pesar de que la exposición fue similar en todos los casos, algunos presentaron NH, otros asma y algunos no mostraron ningún síntoma en absoluto. La evaluación inmunitaria en algunas exposiciones ha mostrado respuestas inmunitarias similares en personas diferentes, aunque con una amplia variedad de provocación de enfermedad. Cuando **proteínas de elevado peso molecular** producen asma, el inicio de los síntomas pulmonares muchas veces es precedido por síntomas de rinoconjuntivitis. La historia clínica en las neumopatías laborales y ambientales se realiza valiéndose de un recurso mnemotécnico **(WHACOS)** (tabla 427.4).

Tabla 427.4	Recurso mnemotécnico WHACOS para la entrevista médica con pacientes, compañeros de trabajo y familiares cuando se sospecha una neumopatía ambiental u ocupacional
W	¿Qué (*W*hat) hace usted?
H	¿Cómo (*H*ow) hace lo que hace?
A	¿Son los síntomas *A*gudos o *crónicos*?
C	¿Algún *C*ompañero de trabajo, familiar, compañero de clase o amigo tiene los mismos síntomas?
O	¿Tiene alguna afición, viaje o exposición animales/mascotas fuera (*O*utside) del colegio o del trabajo?
S	¿Está usted *S*atisfecho con el trabajo o el colegio?

Es importante recordar que en los pacientes con enfermedad ocupacional o ambiental hay una demora entre la exposición y el inicio de los síntomas. En el **asma ocupacional** puede haber una respuesta inmediata en las 1-2 horas siguientes a la exposición, que se manifiesta como disminución del funcionamiento pulmonar, específicamente del FEV_1. Habitualmente el funcionamiento pulmonar vuelve a la normalidad espontáneamente, salvo que se produzca una exposición persistente. En algunos pacientes no hay reducción inmediata del funcionamiento pulmonar, sino que tienen una respuesta diferida 4-6 horas después de la exposición. Los médicos pueden aprovechar esta alteración fisiológica del asma laboral y ambiental realizando una espirometría antes y después del trabajo o de la escuela, o mediciones del flujo máximo cada hora durante la exposición y después de la misma. Como los trabajadores y los niños en edad escolar tienen periodos de exposición prolongados seguidos por varios días sin exposición, es útil el uso de pruebas funcionales respiratorias más el estudio de la hiperreactividad bronquial (p. ej., con metacolina). Las pruebas funcionales respiratorias antes de empezar a trabajar el lunes de una semana de trabajo típica pueden ser normales. El viernes de una semana laboral o escolar típica puede haber disminución del funcionamiento pulmonar basal, y la reactividad bronquial puede haberse hecho más sensible a una menor concentración de histamina, metacolina o manitol. El lunes siguiente las pruebas pueden haber vuelto a valores normales o casi normales, sin ningún cambio aparte de la reducción de la exposición.

En el caso de la NH, es frecuente que haya una demora de 4-8 horas entre el momento de la exposición y el inicio de la fiebre, la tos y la disnea. Lamentablemente, el regreso a casa tras una hospitalización por neumonía con cultivo negativo para volver a la fuente de antígenos que producen NH a menudo lleva a la recurrencia completa de los síntomas. Los médicos deben tener un elevado índice de sospecha de NH cuando reaparecen los infiltrados pulmonares poco después de la nueva exposición (v. cap. 427.1).

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

Las neumopatías laborales y ambientales incluyen numerosos síndromes de neumopatía humana como **asma ocupacional, SDRVR, síndrome de enfermedad reactiva de las vías respiratorias superiores,** NH (v. cap. 427.1), enfermedad inducida por la contaminación ambiental, neumopatía por inhalación de metales pesados, beriliosis, cáncer de pulmón ocupacional (p. ej., mesotelioma por exposición al amianto) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin antecedente de tabaquismo. La mayoría de estas enfermedades no son problemáticas en niños, aunque los adolescentes pueden estar expuestos por un trabajo a tiempo parcial o por exposiciones únicas, como ocurre en el SDRVR.

Asma ocupacional y ambiental

Los principios generales del diagnóstico, los síntomas y signos clínicos, el tratamiento y las causas del asma se analizan en el capítulo 169. Las sustancias de elevado peso molecular que causan asma ocupacional y ambiental se pueden caracterizar como alérgenos, que normalmente son proteínas y enzimas, inhaladas desde múltiples fuentes (tabla 427.5). Las mismas incluyen diversos animales, marisco, pescado, enzimas (p. ej., *Bacillus subtilis* en detergente de lavandería) y harina de cereales. El asma ocupacional y ambiental también está producida por diversos agentes de bajo peso molecular como productos químicos reactivos, metales de transición y polvo de madera (tabla 427.6). Estos *agentes de bajo peso molecular* son suficientes para inducir una respuesta inmunitaria, aunque habitualmente no es un mecanismo mediado por IgE. Estos productos químicos de bajo peso molecular parecen actuar como haptenos que se unen directamente a proteínas humanas, lo que desencadena una respuesta inmunitaria en el anfitrión humano.

La patogenia del asma en pacientes expuestos a antígenos de elevado peso molecular sigue la experiencia del asma no ocupacional en pacientes en los que la atopia, el sexo, la genética, la concentración del antígeno, la duración de la exposición y otros factores individuales contribuyen a la aparición de la enfermedad. La mayoría de las personas necesitan una concentración y una duración de la exposición suficientes para producir sensibilización al alérgeno responsable mediada por anticuerpos IgE, con aparición de hiperreactividad bronquial y enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias cuando se repite la exposición. Si la exposición al alérgeno es suficiente, esas proteínas pueden dirigir la respuesta inmunitaria hacia un fenotipo de linfocitos T de tipo 2 (Th2), incluso en pacientes sin disposición atópica previa. Esto ocurrió en el caso de la alergia al látex, en el que muchas personas no atópicas y pacientes expuestos al alérgeno en su asistencia sanitaria personal presentaron alergia ocupacional a múltiples proteínas por el látex de la goma natural. Las personas atópicas son las que más riesgo tienen de presentar alergia al látex. En un estudio longitudinal se vio que los guantes de látex con polvos de talco con elevado contenido en alérgenos eran el motivo de la epidemia de alergia al látex y asma ocupacional. Lamentablemente, a pesar de la eliminación primaria del agente sensibilizador responsable, los síntomas de asma e hiperreactividad bronquial inducidos por múltiples causas persisten en aproximadamente el 70% de las personas con asma ocupacional.

Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias y asma inducida por irritantes

El SDRVR se manifiesta con síntomas respiratorios agudos a los pocos minutos u horas después de un único episodio de inhalación de una *elevada concentración* de un gas, aerosol o humo irritante. Las manifestaciones clínicas y la fisiopatología del SDRVR se han estudiado mediante diseños experimentales y estudios epidemiológicos después de la exposición al gas cloro, ácido acético, dimetilaminoetanol, clorofluorocarbonos, epiclorohidrina y diisocianatos.

En la tabla 427.7 se enumeran los criterios diagnósticos del SDRVR. Después aparecen síntomas de tipo asmático e hiperreactividad de las vías respiratorias, que muchas veces persisten durante periodos prolongados. Al contrario que el asma típica, el SDRVR habitualmente no es reversible con el uso de un broncodilatador. Esto probablemente se deba a la lesión directa del epitelio y a la consiguiente fibrosis submucosa.

El *asma inducida por irritantes* es una forma muy relacionada de asma debida a la provocación no inmunitaria de hiperreactividad bronquial con obstrucción al flujo aéreo. Al contrario del SDRVR, el asma inducida por irritantes aparece después de exposiciones únicas o múltiples a irritantes químicos a una *concentración baja*. Si los síntomas pulmonares resultantes se producen después de múltiples exposiciones en una fábrica, se denomina *asma de mecanismo no inmunitario*.

No se han caracterizado bien los factores predisponentes a la aparición de SDRVR. La atopia y el tabaquismo pueden aumentar el riesgo de presentar SDRVR cuando la exposición supone la inhalación de productos químicos irritantes. Además de los factores del anfitrión, parece ser importante el tipo de producto químico. Influyen las mayores concentraciones del producto químico y el tipo de producto químico (vapor o aerosoles húmedos); los productos lixiviantes son los agentes que con mayor frecuencia producen SDRVR. Los aerosoles de partícula seca tienen menos probabilidad de producir SDRVR. El análisis de los bomberos del World Trade Center indicó que la presencia de hiperreactividad bronquial antes de la exposición a un producto químico no aumenta el riesgo de que una persona presente SDRVR.

La patogenia del SDRVR sigue un patrón típico, debido a la lesión inicial del epitelio de las vías respiratorias. La histología inicial muestra denudación rápida de la mucosa, acompañada de un exudado hemorrágico y fibrinoso submucoso. Posteriormente se produce edema subepitelial con cierta regeneración de la capa epitelial, proliferación de las células basales y parabasales y, finalmente, áreas de fibrosis. La descamación, la fibrosis subepitelial, el engrosamiento de la membrana basal y la regeneración de las células basales son más llamativos en el SDRVR que en el asma ocupacional. Esto puede explicar la escasa respuesta al tratamiento broncodilatador en este síndrome en comparación con el asma.

Las manifestaciones clínicas del SDRVR y del asma inducida por irritante son diferentes entre sí, sobre todo en cuanto al inicio de los síntomas. Los pacientes con RAD habitualmente pueden señalar el momento exacto de inicio de los síntomas, además del número exacto de horas después de la exposición. Los síntomas son tan intensos que casi el 80% de los pacientes de un estudio acudieron al servicio de urgencias para recibir asistencia. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores de tos, disnea, tirantez torácica y sibilancias son manifestaciones llamativas en el SDRVR, y la tos es el más prevalente. Debido a la naturaleza tóxica del producto químico inhalado, se puede predecir que los síntomas de las vías respiratorias inferiores estarán acompañados por un síndrome de las vías respiratorias superiores de quemazón en faringe y nariz. Esta parte del complejo se ha denominado **síndrome de disfunción de la vía respiratoria superior.**

Las personas con **asma inducida por irritantes** tienen un inicio más insidioso de los síntomas. Debido a la naturaleza recurrente de la exposición a una concentración baja del producto químico, los pacientes pueden no ser capaces de identificar inicialmente el desencadenante subyacente. De manera similar a la rinitis alérgica, los pacientes pueden referir congestión nasal, rinorrea, estornudos, goteo posnasal, irritación ocular e inyección conjuntival. Los síntomas pulmonares incluyen los que se ven habitualmente en las agudizaciones del asma.

La evaluación inicial del paciente con SDRVR o con asma inducida por irritantes habitualmente incluye la anamnesis, la exploración clínica y la pulsioximetría. Debido a la naturaleza aguda del SDRVR, se realiza una radiografía de tórax para descartar otras causas agudas de disnea, como neumonía y edema pulmonar. En los pacientes con SDRVR y asma inducida por irritantes la radiografía de tórax suele ser normal o puede mostrar hiperinsuflación. En la situación ideal, si la dificultad respiratoria del paciente no es intensa, las pruebas funcionales respiratorias completas con espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión son muy útiles en la evaluación inicial. La falta de alteraciones en la radiografía de tórax inicial confirma al médico que no está indicada una TCAR.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SDRVR y del asma inducida por irritantes se centra en la prevención de la exposición. Como la exposición en el SDRVR habitualmente se asocia a una única exposición conocida, esta tarea se consigue con facilidad. Es más difícil identificar y eliminar las exposiciones bajas y persistentes. Se recomienda aplicar las directrices terapéuticas del asma de cualquier causa cuando hace falta una intervención aparte de la retirada del antígeno. El tratamiento de un cuadro agudo de SDRVR es esencialmente el mismo que el tratamiento de una agudización del asma. El tratamiento con agonistas beta de acción corta puede no ser eficaz en la mayor parte de los pacientes; un ensayo de ipratropio inhalado puede ser útil a corto plazo. En los pacientes con síntomas moderados o intensos y un FEV_1 menor del 70% del valor predicho puede ser útil la administración de GCE sistémicos (equivalente a 2 mg/kg de prednisona, hasta 60 mg al día), según han indicado algunos estudios de casos clínicos y estudios en animales. Al contrario del ciclo típico de 5 días de corticoides sistémicos en las agudizaciones del asma, muchos pacientes siguen estando sintomáticos después de 5 días debido a la magnitud de la lesión del epitelio de las vías respiratorias. El tratamiento con esteroides se puede prolongar hasta 10-15 días después del inicio de los síntomas, con una reducción lenta de la dosis de corticoides. Se pueden añadir corticoides inhalados (CI) a dosis altas mientras se reducen los esteroides sistémicos. La dosis inicial del CI se basa en las directrices del National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) y la Global Initiative for Asthma (GINA). En los pacientes cuyos síntomas iniciales son menos intensos y/o cuya espirometría muestra una obstrucción más leve de las vías respiratorias (FEV_1 mayor del 70% del valor predicho) se puede iniciar el tratamiento únicamente con CI a dosis elevadas, sin tratamiento con corticoides sistémicos. Una vez que han mejorado los síntomas de asma del paciente, se pueden reducir las dosis del CI en escalones del 25-50% en un periodo de hasta 6 meses en algunas series de casos, dependiendo de los síntomas del paciente. Sin embargo, también se ha descrito el tratamiento prolongado con CI más allá de los 6 meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 427.5 Antígenos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental

OCUPACIÓN O ENTORNO	FUENTE
ANTÍGENOS DE ORIGEN ANIMAL	
Botones de nácar	Polvo de nácar
Carnicero	Serrín de hueso de vaca, cerdo, caspa de cabra
Cazador de ranas	Rana
Cocinero	Carne de vacuno cruda
Curtidor	Caseína (leche de vaca)
Farmacéutico	Glándulas endocrinas
Granjero	Caspa de ciervo, orina de visón
Industria láctea	Suero lácteo, lactoalbúmina
Panadero	Lactoalbúmina
Peluquero	Sericina
Productor de carne de cerdo	Intestino de cerdo (vapor del agua con que se impregna)
Productor de huevos	Proteínas del huevo
Técnico de laboratorio	Albúmina sérica bovina, animal de laboratorio, caspa de simio
Trabajador agrícola	Caspa de vaca
Trabajador con aves de corral	Pollo
Trabajador del marfil	Polvo de marfil
Trabajador de un zoo	Aves
Varios	Guano de murciélago
Veterinario	Caspa de cabra
CRUSTÁCEOS, MARISCO, PESCADO	
Fábrica de alimentos derivados del pescado	Crustáceos del género *Gammarus*
Fábrica de enlatado	Pulpo
Granja de ostras	Hoya (gambas o ascidias de granjas de ostras)
Manipulador de marisco en restaurantes	Vieiras y camarones
Pescador	Coral rojo blando, sepia
Planta de procesado de vieiras	Vieiras y zamburiñas
Procesado de pescado	Almeja, camarón, cangrejo, gamba, salmón, trucha, bogavante, rodaballo, diversos pescados
Productos dietéticos	Cartílago de tiburón
Pulidor de joyas	Hueso de sepia
Pulidor de laboratorio	Esponja marina
Técnico	Harina de camarón *(Artemia salina)*
ARTRÓPODOS	
Agrónomo	*Bruchus lentis*
Almacén de semillas	Gorgojo del frijol *(Zabrotes subfasciatus)*
Conservador de un museo	Escarabajos (Coleoptera)
Criador de pollos	Anisakis *(Anisakis simplex)*
Embotellado	Pentatomorfo
Entomólogo	Escarabajo de la cama (*Alphitobius diaperinus* Panzer), polilla, mariposa
Granjero	Plagas del cereal (*Eurygaster* y *Pyrale*)
Ingeniero en plantas de energía eléctrica	Tricópteros *(Phryganeidae)*
Manipulador de cebos de pesca	Larvas de insectos *(Galleria mellonella)*, larvas de gusano de la harina *(Tenebrio molitor)*, larvas de moscarda verde *(Lucilia caesar)*, larvas de *Echinodorus* para alimento de pescado *(Echinodorus plasmosus)*, larvas de quironómidos *(Chironomus thummi thummi)*
Mecánico en una planta de centeno	Falso gorgojo de la harina *(Tribolium confusum)*
Procesado de pescado	Anisakis *(Anisakis simplex)*
Procesadores de miel	Abeja
Sericultura	Gusano de seda, larva del gusano de seda
Técnico	Artrópodos *(Chrysoperla carnea, Leptinotarsa decemlineata, Ostrinia nubilalis* y *Ephestia kuehniella)*, mosca verde *(Lucilia cuprina)*
Trabajador de la lana	Género *Dermestidae*
Trabajador de laboratorio	Grillo, mosca de la fruta, saltamontes *(Locusta migratoria)*, langosta
Trabajador de planta de aguas residuales	Mosca de los urinarios *(Psychoda alternata)*
Tripulación de avión	Gusano barrenador del ganado *(Cochliomyia hominivorax)*
ÁCAROS	
Cultivador de cítricos	Ácaro rojo *(Panonychus citri)*
Cultivador de manzanas	Araña roja de los frutales *(Panonychus ulmi)*
Granjero	Ácaro del granero, ácaro de dos puntos *(Tetranychus urticae)*, ácaro del grano
Horticultor	*Amblyseius cucumeris*
Manipulador de harina	Ácaros y parásitos
Trabajador con aves de corral	Ácaro de las aves de corral
Trabajador de silos	Ácaro del grano
Viticultor	Ácaro de McDaniel *(Tetranychus mcdanieli)*
MOHOS	
Agricultura	*Plasmopara viticola*
Estucador	Género *Mucor* (contaminación de fibras de esparto)
Fabricante de café	*Chrysonilia sitophila*
Minero	*Rhizopus nigricans*
Panadero	*Alternaria, Aspergillus* (no especificado)
Peón	Fumagina (*Ascomycetes*, deuteromicetos)
Procesado de salchichas	*Penicillium nalgiovense*
Técnico	*Dictyostelium discoideum* (moho), *Aspergillus niger*
Trabajador con azúcar de remolacha	*Aspergillus* (no especificado)
Trabajador de aserradero	*Trichoderma koningii*
Trabajador de exploración forestal	*Chrysonilia sitophila*
Trabajador de fábrica de contrachapado	*Neurospora*
SETAS	
Agricultura	*Agaricus bisporus* (champiñón blanco)
Director de hotel	*Boletus edulis*
Oficinista	*Boletus edulis*
Panadero	Levadura de panadero *(Saccharomyces cerevisiae), Boletus edulis*
Procesador de sopa de setas	Setas, no especificado
Productor de setas	*Pleurotus cornucopiae*
Trabajador de invernadero	Guisante de olor *(Lathyrus odoratus)*
Vendedor	*Pleurotus ostreatus* (esporas de hongos de pudrición blanca esponjosa)
ALGAS	
Farmacéutico	Clorela
Talasoterapeuta	Algas (especies no especificadas)
HARINAS	
Panadero	Harina de trigo, centeno, soja y alforfón; harina de Konjac; harina de almorta *(Lathyrus sativus)*
Pienso para animales	Harina de tagete *(Tagetes erecta)*
Procesado de alimentos	Harina de altramuz blanco *(Lupinus albus)*
PÓLENES	
Cultivadores de olivos	Mostaza blanca *(Sinapis alba)*
Florista	Ciclamen, rosa
Jardinero	Palmera canaria *(Phoenix canariensis)*, molucela *(Moluccella laevis)*, pimiento morrón, crisantemo, berenjena *(Solanum melongena), Brassica oleracea* (coliflor y brócoli)
Trabajador de laboratorio	Girasol (género *Helianthus*), arabidopsis *(Arabidopsis thaliana)*
Trabajador procesador	*Helianthus annuus*

(Continúa)

Tabla 427.5 Antígenos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental *(cont.)*

OCUPACIÓN O ENTORNO	FUENTE
PLANTAS	
Alcantarilla	Ceiba
Carnicero	Plantas aromáticas
Cosméticos	Polvos de las semillas de Sacha Inchi *(Plukenetia volubilis)*, camomila (no especificado)
Decorador	Semilla de corazón de mar *(Entada gigas)*
Descascarillador	Polvo de cáscara de almendra
Estucador	Esparto (*Stipa tenacissima* y *Lygeum spartum*)
Fabricante de tabaco	Hoja de tabaco
Fabricantes de cepillos	Fibra Tampico de las hojas de agave
Herborista	Raíces de regaliz (género *Glycyrrhiza*), polígala *(Polygala tenuifolia)*, material herbal
Horticultura	Fresia *(Freesia hybrida)*, pimentón dulce *(Capsicum annuum)*, ginseng de Brasil *(Pfaffia paniculata)*
Industria aceitera	Aceite de ricino, pasta de aceitunas
Industria alimentaria	Anís, fenogreco, melocotón, ajo en polvo, espárrago, bayas de café, semillas de sésamo, polvo de cereal, zanahoria *(Daucus carota L.)*, judía verde *(Phaseolus multiflorus)*, judía de lima *(Phaseolus lunatus)*, cebolla, patata, acelga *(Beta vulgaris L.)*, calabacín, algarroba, espinaca en polvo, coliflor, repollo, achicoria, semillas de hinojo, semillas de cebolla (*Allium cepa*, cebolla roja), arroz, azafrán *(Crocus sativus)*, especias
Industria farmacéutica	Escaramujo, pasiflora *(Passiflora alata)*, cáscara sagrada *(Rhamnus purshiana)*
Jardinero	Acalifa *(Acalypha wilkesiana)*, zumo de forraje, boj *(Ficus benjamina)*, árbol paraguas (género *Schefflera*), amarilis (género *Hippeastrum*), jazmín de Madagascar *(Stephanotis floribunda)*, alverja *(Vicia sativa)*
Peluquero	Henna (no especificado)
Peón	Manipulación de cítricos (*dl*-limoneno, *l*-citronelol y diclorofeno)
Polvos	Polvo de *Lycopodium*
Procesador de infusiones	Infusiones, raíz de zarzaparrilla, sanyak *(Dioscorea batatas)*, ginseng coreano *(Panax ginseng)*, polvo de la planta del té *(Camellia sinensis)*, camomila (no especificado)
Químico	Torta de linaza, polvo de semillas de *Voacanga africana*
Químico de fábrica de cerveza	Lúpulo
Trabajador que manipula flores	Flores decorativas, cártamo *(Carthamus tinctorius)* y milenrama *(Achillea millefolium)*, espata, estátice *(Limonium tataricum)*, velo de novia *(Gypsophila paniculata)*, hiedra *(Hedera helix)*, flores (varias), lavanda de mar *(Limonium sinuatum)*
PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL	
Extracción de rosas	Aceite de rosa
Fabricante de dulces	Pectina
Fabricante de guantes	Látex
Panadero	Gluten, lecitina de soja
Profesional sanitario	Látex
ENZIMAS BIOLÓGICAS	
Industria de detergentes	*Bacillus subtilis*
Industria farmacéutica	Bromelina, flaviastasa, lactasa, pancreatina, papaína, pepsina, peptidasa de *Serratia* y cloruro de lisozima; lisozima del huevo, tripsina
Panadero	Amilasa, aminoglucosidasa y hemicelulasa micóticas
Personal hospitalario	Empinasa (pronasa B)
Plástico	Tripsina
Procesado de frutas	Pectinasa y glucanasa
Productor de queso	Diversas enzimas en la producción del cuajo (proteasas, pepsina, quimosinas)
Trabajador de fábrica	*Bacillus subtilis*
Trabajador de laboratorio	Xilanasa, fitasa de *Aspergillus niger*
GOMAS VEGETALES	
Fabricación de alfombras	Guar
Higienista dental	Gutapercha
Importador de goma	Tragacanto
Impresor	Acacia
Peluquero	Karaya

Tabla 427.6 Productos químicos de peso molecular elevado que se sabe que inducen asma ocupacional o ambiental

PRODUCTOS QUÍMICOS	FUENTE LABORAL O AMBIENTAL
Diisocianatos • Difenilmetano • Hexametileno • Naftaleno • Tolueno	• Poliuretano • Materiales de techumbre • Aislamientos • Pintura
Anhídridos • Trimelítico • Ftálico	Fabricantes o usuarios • Pintura • Plásticos • Resinas epoxi
Colorantes • Antraquinona • Carmín • Henna • Persulfato	Uso personal o comercial de colorantes • Colorante para el cabello • Colorante para pieles • Colorante para tejidos
Cola o resina • Metacrilato • Acrilatos • Epoxi	Plástico • Fabricantes • Profesionales sanitarios • Traumatólogos
Metales • Ácido crómico • Dicromato potásico • Sulfato de níquel • Vanadio • Sales de platino	Trabajo con metales • Chapado • Soldadura
Fármacos • β-lactámicos • Opioides • Otros	Exposición a fármacos en el entorno • Trabajadores en la industria farmacéutica • Granjeros • Profesionales sanitarios
Productos químicos • Formaldehído • Glutaraldehído • Óxido de etileno	Exposición en el ámbito sanitario • Trabajo de laboratorio • Profesionales sanitarios
Serrín • Tuya gigante (ácido plicático) • Maderas exóticas • Arce • Roble	Trabajadores/aficionados al bricolaje • Aserradero • Carpintería • Ebanistería

Tabla 427.7	Criterios para el diagnóstico de síndrome de enfermedad reactiva de las vías respiratorias

- Ausencia de síntomas respiratorios documentados previamente
- Los síntomas habitualmente comienzan después de una única exposición específica
- La exposición habitualmente corresponde a una concentración elevada de gas, humo o vapor con características irritantes
- Los síntomas se producen en las 24 horas siguientes a la exposición y persisten durante 3 meses o más
- Los síntomas simulan a los del asma con tos, sibilancias, dificultad respiratoria o disnea
- Las pruebas funcionales respiratorias pueden mostrar obstrucción al flujo aéreo, aunque no siempre
- Se documenta hiperreactividad bronquial mediante provocación con metacolina
- No se pueden encontrar otras neumopatías alternativas

427.3 Neumopatías granulomatosas

Kevin J. Kelly y Timothy J. Vece

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS

La granulomatosis con poliangitis (GPA) es una enfermedad que afecta a las vías respiratorias inferiores y superiores con inflamación granulomatosa de vasos pequeños; previamente se conocía como *granulomatosis de Wegener* (v. cap. 192). La neumopatía habitualmente se asocia a glomerulonefritis. La presencia simultánea de neumopatía y nefropatía debe plantear inmediatamente la sospecha de que la enfermedad puede estar producida por GPA, poliangitis microscópica o enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG) (v. cap. 427.5).

Etiología y epidemiología

La prevalencia de la GPA parece haber aumentado hasta 4 veces en las últimas 2 décadas, sin predominio masculino o femenino. La mejora de las pruebas diagnósticas, como los anticuerpos antineutrofílicos, puede explicar parte de este aumento de la prevalencia.

Patogenia

Desde el punto de vista clínico, la aparición de enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores con granulomas en la GPA implica que la exposición de las vías respiratorias a un antígeno de origen endógeno o exógeno está implicada en una respuesta inmunitaria celular aberrante. La expresión de citocinas por los linfocitos CD4+ de la sangre periférica y por las células recogidas en el LBA indica que hay una respuesta de linfocitos T de tipo 1 con sobreexpresión de interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF). En estudios *in vitro* se ha visto una respuesta de linfocitos T sesgada de tipo 17 con presencia de linfocitos T sanguíneos CD4+ T en la GPA, lo que indica que hay un defecto de la regulación inmunitaria que lleva a una producción excesiva de citocinas de linfocitos T de tipo 1/linfocitos T de tipo 17 (interleucina [IL]-17, TNF e IFN-γ) que supuestamente actúan contra antígenos procedentes del entorno o autoantígenos. Esta respuesta inflamatoria puede ser suficiente para inducir y mantener la formación de granulomas.

Se *detectan autoanticuerpos reactivos frente a proteínas de los gránulos citoplásmicos de neutrófilos y monocitos (anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos [ANCA])* en el 90% de los pacientes con GPA. El primer tipo importante de ANCA se dirige contra la proteinasa-3 citoplásmica y a menudo se denomina **ANCA-c.** El segundo tipo importante de ANCA reconoce la enzima mieloperoxidasa. Se encuentra en un pequeño número (<10%) de pacientes con GPA, pero es frecuente en la poliangitis microscópica. Los anticuerpos antimieloperoxidásicos muestran fluorescencia con un patrón perinuclear, y a menudo se denominan ANCA perinucleares o **ANCA-p**. Por el contrario, algunos pacientes presentan el fenotipo clínico de GPA sin ANCA detectables.

Manifestaciones clínicas

Los niños con GPA consultan con síntomas respiratorios acompañados de fiebre, pérdida de energía y síntomas articulares inespecíficos. Algunos pueden consultar con enfermedad nasal grave, que se manifiesta como úlceras, perforación septal, dolor, sinusitis o epistaxis. La perforación septal puede deformar el puente nasal por erosión del cartílago subyacente, aunque es más frecuente en adultos. La neumopatía se produce en la mayoría de los pacientes, como ya se ha señalado más arriba. Los síntomas varían desde tos, hemoptisis (se observa en menos del 50% de los pacientes), disnea y molestia torácica, hasta infiltrados asintomáticos en la radiografía de tórax. En ocasiones los pacientes con GPA consultarán con hemoptisis o infiltrados evanescentes recurrentes por *hemorragia pulmonar.* La alteración anatomopatológica puede llevar a error porque puede ser difícil demostrar la enfermedad granulomatosa, y la *capilaritis pulmonar,* el otro componente principal que se ve en el estudio histológico, se puede ver también en otros trastornos, como la enfermedad anti-MBG, la poliangitis microscópica, la capilaritis pulmonar idiopática y la púrpura de Henoch-Schönlein. La distinción entre la GPA y otros síndromes pulmorrenales es más fácil cuando están presentes los síntomas clásicos de enfermedad de las vías respiratorias superiores (nasales o sinusales), enfermedad de las vías respiratorias inferiores con necrosis, granulomas en la biopsia pulmonar con vasculitis y nefropatía compatible con glomerulonefritis.

Hasta el 20% de los pacientes con GPA tendrán estenosis subglótica o endobronquial por cicatrices y cambios inflamatorios. Aunque puede ser el síntoma inicial, a menudo se asocia a otras manifestaciones de la enfermedad. La disnea y los cambios de voz son síntomas frecuentes.

En la GPA son frecuentes los síntomas cutáneos, oculares (uveítis) y articulares, y en la mayoría de las series se ha encontrado que acompañan a la enfermedad pulmonar y renal en el 50% o más de las ocasiones. La biopsia cutánea puede mostrar vasculitis leucocitoclástica inespecífica, venulitis o capilaritis.

Pruebas de laboratorio y anatomía patológica

Se encuentran ANCA-c o anticuerpos antiproteinásicos-3 en el 90% de los pacientes con GPA. Sin embargo, también se encuentran en otros tipos de vasculitis, y en sí mismos no son suficientes para hacer el diagnóstico sin biopsia hística (v. cap. 192). Debido a la naturaleza necrosante de la vasculitis, hace falta tejido pulmonar para un diagnóstico definitivo de la neumopatía. La biopsia de la vía respiratoria superior puede mostrar datos de enfermedad granulomatosa, aunque es infrecuente encontrar datos de vasculitis, motivo por el que está justificada la biopsia pulmonar. El estudio anatomopatológico habitual muestra múltiples nódulos parenquimatosos que pueden estar situados en los tejidos bronquiales, vasculares o intersticiales (fig. 427.2). La inflamación granulomatosa habitualmente se encuentra en áreas de necrosis o vasculitis.

La biopsia renal raras veces muestra granulomas o vasculitis. Por el contrario, en los tejidos renales puede haber glomerulonefritis focal, segmentaria o necrosante sin depósitos de inmunocomplejos. Cuando los tejidos no muestran los hallazgos clásicos se deben incluir en la evaluación diversas enfermedades (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis, poliangitis microscópica, neoplasias malignas y otros trastornos autoinmunitarios).

Radiología

En la GPA, la radiografía de tórax muestra múltiples infiltrados, nódulos, lesiones cavitadas o NI. Pueden observarse infiltrados evanescentes cuando la hemorragia recurrente forma parte de la manifestación clínica. En la TCAR a menudo se ve una neumopatía más extensa y la cavitación asociada a la naturaleza necrosante de la enfermedad (fig. 427.3).

Tratamiento

Puede producirse una enfermedad rápidamente progresiva y debilitante cuando la falta de diagnóstico de GPA lleva a un tratamiento inadecuado. En una serie de pacientes se vio que se produjo la muerte en el 90% de los pacientes en los 2 años siguientes al diagnóstico. El tratamiento con GCE en monoterapia produjo recurrencias y un control inadecuado de la enfermedad en muchos pacientes.

El tratamiento se divide en las fases de *inducción* y *mantenimiento.* Los corticoides sistémicos, aunque son eficaces en monoterapia, constituyen el pilar de la terapia cuando se combinan con otros inmunodepresores. La prednisona se puede administrar por vía oral a una dosis de 1-2 (mg/kg)/día (máximo 60 mg). Una alternativa es el uso de metilprednisolona i.v. a una dosis de 10-30 mg/kg (máximo 1 g) administrada cada semana durante tres días consecutivos cada mes. La terapia combinada tradicionalmente incluía ciclofosfamida por vía oral a una dosis de 2 (mg/kg) día o por vía i.v. a una dosis de 15 mg/kg cada mes. El rituximab, un anticuerpo anti-CD 20, es tan eficaz como la ciclofosfamida en la inducción de la remisión de la GPA. La dosis de rituximab es 350 mg/m^2 cada semana durante las primeras 4 semanas o 500 mg/m^2 administrado al inicio del tratamiento y 2 semanas después del inicio. A menudo se administra una segunda dosis de 500 mg/m^2 6 meses después de la primera dosis de rituximab. La terapia de inducción se debe mantener durante 3-6 meses.

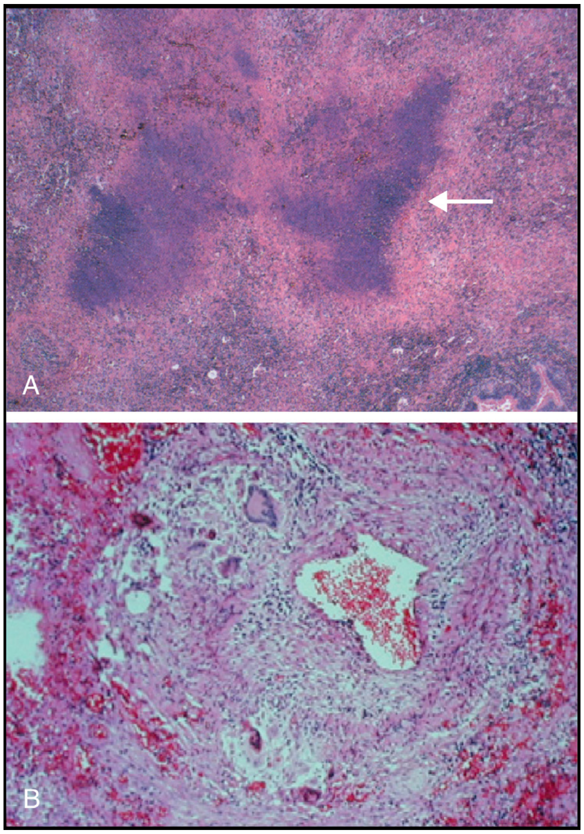

Fig. 427.2 A, Imagen de bajo aumento de inflamación granulomatosa y necrosis geográfica *(flecha)* en la biopsia pulmonar de un paciente con GPA. **B,** Vasculitis granulomatosa de una arteria pulmonar pequeña en el pulmón de un paciente con GPA. La pared vascular está muy engrosada, con un infiltrado inflamatorio en el que hay células gigantes multinucleadas. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.1B y C.)*

Fig. 427.3 La TC de tórax de un paciente con granulomatosis con poliangitis muestra el típico infiltrado pulmonar nodular con cavitación. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.1A.)*

Después de la fase inicial de inducción hace falta una terapia continuada para mantener la remisión; sin embargo, debido a la toxicidad de la ciclofosfamida, se prefieren otros fármacos inmunodepresores. Se ha visto que el metotrexato y la azatioprina tienen la misma eficacia que la ciclofosfamida en el mantenimiento de la remisión. Por el contrario, el micofenolato mofetilo se asocia a mayores tasas de recurrencia que la azatioprina, y se debe evitar en la vasculitis asociada a ANCA. Las dosis de esteroides sistémicos se deben reducir progresivamente al comienzo de la fase de mantenimiento de la terapia hasta una dosis de 5-10 mg/día. El tratamiento se debe mantener durante otros 1,5-2 años adicionales. El rituximab, administrado cada 6 meses durante 2 años, es al menos tan eficaz en el mantenimiento de la remisión como otros regímenes.

Se puede plantear el tratamiento complementario con plasmaféresis cuando se produce GPA potencialmente mortal. Se ha propuesto esto partiendo de la premisa de que los ANCA inducen la enfermedad, y con esta intervención se eliminarán de la circulación; se ha evaluado favorablemente su uso en la nefropatía inducida por la GPA. La plasmaféresis complementaria se ha estudiado principalmente en pacientes con vasculitis renal grave, aunque también hay descripciones de su utilidad en la hemorragia pulmonar grave. Los resultados de un metaanálisis de pacientes con vasculitis renal en 9 ensayos sugieren que la plasmaféresis complementaria se puede asociar a mejoría de la evolución renal.

La *enfermedad recurrente* sigue siendo un problema importante, habiéndose descrito tasas de recurrencia de hasta el 50% en la mayor parte de los estudios. No se ha visto que las concentraciones de ANCA se correlacionen con la actividad o la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad aislada de los senos paranasales y la nariz puede no estar justificado este tratamiento tan tóxico. Parece estar justificado el tratamiento con corticoides tópicos, y con antibióticos en caso de infección. Si no es eficaz, la combinación de esteroides con metotrexato parece ser un tratamiento útil.

La aparición de estenosis subglótica precisa un tratamiento específico. El uso de ciclofosfamida con corticoides orales puede producir una respuesta incompleta, o no producir respuesta, en las vías respiratorias. La inyección local de un corticoide de acción prolongada parece estar indicada para reducir la inflamación y prevenir la cicatrización futura. Si se encuentra esta complicación en la presentación, está justificada, y se propone la intervención en la vía respiratoria simultáneamente con la inducción con corticoides y ciclofosfamida.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria idiopática que afecta a múltiples sistemas orgánicos, con el dato histológico característico de granulomas no caseificados (v. cap. 190). Se ha planteado la hipótesis de que la sarcoidosis representa la respuesta inmunitaria frente a un agente aún no identificado procedente del entorno, probablemente inhalado, en un anfitrión susceptible. Sigue siendo un diagnóstico de exclusión de otras enfermedades con formación de granulomas en el estudio histológico, como la inmunodeficiencia de las enfermedades granulomatosas crónicas (EGC), la NI linfocítica granulomatosa asociada a la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la NH asociada a algunos fármacos y agentes inhalados, los granulomas con poliangitis, infecciones por micobacterias típicas y atípicas y *Pneumocystis jirovecii,* y neoplasias malignas.

Epidemiología y patogenia

Las mujeres afroamericanas se ven afectadas por la sarcoidosis con una frecuencia desproporcionadamente elevada; sin embargo, puede aparecer en cualquier grupo. Como con frecuencia se encuentra en autopsias una distribución de granulomas no caseificados compatible con la de la sarcoidosis pero asintomática, no siempre está clara la contribución de los granulomas a la enfermedad. En algunos países se realiza cribado en masa con radiografía de tórax para detectar múltiples enfermedades. En este contexto, hasta el 50% de los casos de sarcoidosis diagnosticados son asintomáticos. La enfermedad parece ser más grave en afroamericanos, que tienden a tener enfermedad aguda, mientras que las personas blancas tienen más probabilidad de estar asintomáticas, con una enfermedad más crónica. Ha habido agregados de enfermedad en familias, y el estudio genético indica que probablemente se observe ligamiento del CPH en el brazo corto del cromosoma 6.

La sarcoidosis raras veces se encuentra en niños menores de 8 años de edad; están más afectados los niños de origen afroamericano. La presentación de la enfermedad es similar a la de los adultos, y la más frecuente es la enfermedad multisistémica. Casi siempre se observa exantema, iridociclitis y artritis, sin síntomas pulmonares. En Europa septentrional la mayoría de las veces se ve eritema nudoso con afectación ocular en forma de iridociclitis. A pesar de la falta de síntomas, la radiografía de tórax puede ser anormal en aproximadamente el 90% de los niños. La enfermedad pulmonar parece ser menos progresiva que en los adultos, y los pacientes se recuperan espontáneamente sin corticoides. Raras veces la neumopatía puede progresar hasta fibrosis. La oftalmopatía tiene más probabilidad de ser progresiva y de justificar una intervención, porque la respuesta inflamatoria puede producir ceguera por las complicaciones de la iritis.

Como causa de enfermedad se debe seguir sospechando ante todo una infección no detectada, o la inhalación de un antígeno inductor de una respuesta inmunitaria. La presencia de brotes de sarcoidosis en poblaciones pequeñas, la prevalencia variable según la localización geográfica y la raza, la transferencia de la enfermedad por el trasplante de órganos, y la formación reproducible de granulomas solo en pacientes con sarcoidosis cutánea cuando se inyecta por vía intradérmica el tejido linfático homogenizado de pacientes con sarcoidosis (prueba de Kveim-Siltzbach) han apoyado esta hipótesis.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con neumopatía tienen más probabilidad de estar asintomáticos, porque la manifestación inicial muchas veces puede ser una radiografía de tórax anormal. Cuando están sintomáticos, los pacientes tienen dificultad respiratoria, tos y disnea. En los niños es más probable que la enfermedad se manifieste como iridociclitis, exantema y artritis. Los niños afroamericanos parecen tener con mayor frecuencia afectación de los ganglios linfáticos, elevaciones inespecíficas de las gammaglobulinas, eritema nudoso e hipercalcemia. La exploración física puede mostrar únicamente elevación de la frecuencia respiratoria, sin crepitantes ni estertores en la auscultación. Se ha visto afectación pleural, aunque es infrecuente. Cuando está presente, se puede observar un exudado con predominio linfocítico en la evaluación de laboratorio del líquido pleural. Otros hallazgos poco habituales, aunque descritos, son casos de neumotórax, hemotórax y quilotórax. Un síndrome específico, el **síndrome de Lofgren,** con linfadenopatía hiliar, eritema nodoso y poliartralgias migratorias, se ve casi exclusivamente en mujeres. Este síndrome tiene una intensa asociación con HLA-DQB1*0201 y con polimorfismos del receptor de quimiocinas C-C 2 (CCR2); estos marcadores genéticos permiten predecir buena evolución.

Aunque casi el 90% de los pacientes con sarcoidosis tienen enfermedad parenquimatosa o mediastínica en la radiografía de tórax, hay muchos que tienen síntomas mínimos o que no tienen síntomas. En aproximadamente el 40% de los adultos con enfermedad en estadio 1 se encuentra afectación endobronquial en la broncoscopia. Cuanto más avanzado sea el estadio de la enfermedad, mayor será la probabilidad de que los pacientes tengan enfermedad de las vías respiratorias.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos más frecuentes, aunque inespecíficos, son hipergammaglobulinemia, hipercalciuria, hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina cuando hay enfermedad hepática, y en ocasiones la anemia de las enfermedades crónicas. La enzima convertidora de la angiotensina sérica puede estar elevada en el 75% de los pacientes con sarcoidosis no tratada. Se producen resultados falsamente positivos por otras enfermedades, por lo que no se considera que sea una prueba diagnóstica, sino una prueba que respalda el diagnóstico.

Se pueden realizar de manera precisa las pruebas funcionales respiratorias en la mayoría de los niños mayores de 4 años de edad. En la sarcoidosis no hay hallazgos diagnósticos específicos en la espirometría, los volúmenes pulmonares o la capacidad de difusión. La prueba de esfuerzo combinada con las pruebas funcionales respiratorias puede mostrar deterioro de la capacidad de difusión cuando hay alveolitis en la NH, y podría ayudar al médico a hacer el diagnóstico cuando intenta diferenciar la sarcoidosis de la NH antes de la biopsia.

El **LBA** es muy útil para diferenciar la NH de la sarcoidosis. El LBA en la sarcoidosis contiene un marcado predominio de linfocitos CD4. *Un porcentaje de linfocitos >16% en el LBA, un cociente CD4:CD8 >4 y la existencia de granulomas no caseificados en la biopsia bronquial en presencia de concentraciones anómalas de enzima convertidora de la angiotensina son datos prácticamente diagnósticos de sarcoidosis.* Además, los linfocitos T del LBA están activados. En la NH el LBA muestra un cambio significativo en el equilibrio de linfocitos CD4 a CD8, de manera que los dos tipos celulares están prácticamente igualados, en comparación con el normal predominio ligero de linfocitos CD4 en la circulación. Un cociente de CD4:CD8 <1 predice que el 100% de los pacientes con linfocitosis en el LBA *no* tienen sarcoidosis. Un recuento de neutrófilos >2% o un recuento de eosinófilos >1% excluye el diagnóstico de sarcoidosis.

El análisis del dímero d en el líquido del LBA de pacientes con sarcoidosis muestra elevación en el 80% de los pacientes, en comparación con la ausencia de dímeros d en los testigos no afectados.

Anatomía patológica

La manifestación característica de la sarcoidosis es la formación de granulomas no caseificados en el pulmón (fig. 427.4). Estos granulomas se encuentran en las paredes bronquiales, los tabiques alveolares y las paredes vasculares de las arterias y venas pulmonares. Es probable que la formación de granulomas no caseificados esté precedida por una alveolitis que afecta más al intersticio que a los espacios alveolares. Hay acumulación de células inflamatorias, como monocitos, macrófagos y linfocitos, acompañando a los granulomas. A menudo se encuentran células gigantes multinucleadas entre las células epitelioides dentro del folículo del granuloma. Pueden tener inclusiones citoplásmicas (p. ej., cuerpos asteroideos y cuerpos de Schaumann), así como algunas partículas cristalinas birrefringentes formadas por oxalato cálcico y otras sales de calcio. La mayoría de las veces se identifican en los lóbulos superiores de los pulmones, lo que puede llevar a confusión con enfermedades como NH, granuloma eosinófilo, enfermedades del colágeno vascular, neumoconiosis, beriliosis y enfermedades infecciosas (como tuberculosis e histoplasmosis).

Radiología

En la sarcoidosis el estudio de imagen pulmonar ha incluido radiografía simple de tórax, TCAR, tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodesoxiglucosa y gammagrafía con galio-67. La estadificación de la sarcoidosis se realiza con radiografía simple y se resume como sigue:

- Estadio I: linfadenopatía hiliar bilateral acompañada por linfadenopatía paratraqueal derecha.
- Estadio II: linfadenopatía hiliar bilateral acompañada por opacidades reticulares. Si produce síntomas, los pacientes tienen tos y disnea. Los síntomas respiratorios pueden estar acompañados por fiebre y astenia ocasionales.

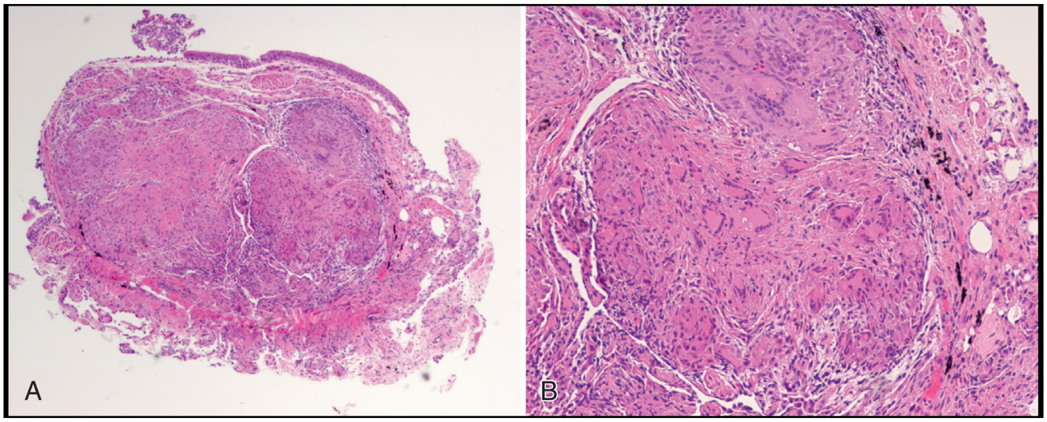

Fig. 427.4 Pieza de biopsia transbronquial en la que se ve un granuloma sarcoideo. **A,** Los granulomas están situados debajo de la capa epitelial bronquiolar, que aparece en la parte superior de la imagen. **B,** Imagen de mayor aumento de la misma pieza de biopsia. El granuloma epitelioide está muy compactado y contiene múltiples células gigantes multinucleadas. No hay necrosis caseosa. Las tinciones especiales para bacilos acidorresistentes y hongos fueron negativas. *(De Sneller MC, Fontana JR, Shelhamer JH. Immunologic nonasthmatic diseases of the lung. En Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.6.)*

- Estadio III: se encuentran opacidades reticulares sobre todo en los lóbulos superiores, con regresión de la linfadenopatía hiliar.
- Estadio IV: las opacidades reticulares empiezan a confluir y se produce pérdida de volumen en los campos pulmonares, y bronquiectasias por tracción por conglomeración de los tejidos inflamados. En esta fase pueden verse depósitos extensos de calcio.

La TCAR puede ser útil para estadificar mejor la enfermedad, además de mostrar alteraciones que no se ven en la radiografía de tórax. Los hallazgos de la TCAR en pacientes con sarcoidosis incluyen linfadenopatía hiliar, nódulos paratraqueales, aspecto en vidrio esmerilado del parénquima pulmonar de los campos medios y superiores, engrosamiento de las paredes bronquiales, bronquiectasias, cambios quísticos y fibrosis. El aspecto en vidrio esmerilado sugiere que puede haber alveolitis, como ocurre en la NH. En la biopsia habitualmente se ha visto formación de granulomas como hallazgo histológico predominante.

Tratamiento

Como la sarcoidosis pulmonar desaparece espontáneamente sin tratamiento en casi el 75% de los pacientes, hacen falta directrices claras para el tratamiento centradas en la minimización de los efectos adversos de este. Durante mucho tiempo los GCE han sido el pilar del tratamiento de la sarcoidosis, y a menudo se utilizan por enfermedad pulmonar adicional. Cuando la enfermedad pulmonar es progresiva, el tratamiento con GCE se dirige a prevenir la fibrosis, la panalización y la neumopatía irreversible. Es importante asegurarse de que no hay infecciones diseminadas, insuficiencia cardiaca, tromboembolia ni hipertensión pulmonar. Además de la TCAR del tórax, se debe plantear la realización de pruebas funcionales respiratorias, electrocardiograma y ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento con GCE.

A menudo no se inicia el tratamiento con GCE cuando se trata de enfermedad en estadio I o II sin síntomas. Se llamó la atención sobre la evaluación del beneficio del tratamiento cuando en un estudio prospectivo del tratamiento de la enfermedad pulmonar con GCE se encontró que casi el 50% de los pacientes tratados con GCE tenían enfermedad activa o recurrente 2 años después. Por el contrario, el 90% de los pacientes que no habían recibido GCE tuvieron remisión espontánea de la enfermedad, y el otro 10% precisó una intervención 2 años más tarde. Las indicaciones absolutas incluyen enfermedad progresiva en estadio III con síntomas de dificultad respiratoria, tos u otros síntomas respiratorios como dolor. La restricción progresiva en las pruebas funcionales respiratorias es una indicación de tratamiento. Los cambios específicos de la función pulmonar como disminución de la capacidad pulmonar total del 10% o mayor, disminución de la CVF del 15% o mayor, o deterioro de la capacidad de difusión, corresponden al 20% o más de todas las indicaciones de intervención con GCE.

La administración de prednisona oral a una dosis de 0,3-0,5 mg/kg es un punto de partida razonable dependiendo de la gravedad de los síntomas. Habitualmente se consigue la estabilidad en 6-8 semanas, después de lo cual se puede realizar una reducción lenta y progresiva de la dosis de GCE cada 4-8 semanas. Muchos autores proponen el uso de esteroides a días alternos para reducir los efectos adversos de los GCE, aunque hay pocos datos sobre su eficacia.

En los pacientes que no toleran los GCE o que presentan enfermedad progresiva, otros inmunodepresores alternativos pueden añadir eficacia al régimen. La enfermedad progresiva también es un recordatorio para el médico de que tiene que revaluar el diagnóstico de sarcoidosis y revisar la probabilidad de que el berilio pueda haber sido el motivo subyacente de la enfermedad progresiva.

Se han evaluado los GCE inhalados en pacientes con enfermedad en estadio I, con resultados variables. La evaluación del tratamiento con las pruebas funcionales respiratorias y los síntomas es el mejor método para determinar la respuesta al tratamiento. Los síntomas persistentes después de 4-8 semanas de tratamiento indican que puede estar indicado el tratamiento con GCE sistémicos.

BERILIOSIS

La enfermedad crónica por berilio o beriliosis es un ejemplo de exposición ambiental y respuesta granulomatosa específica en los pulmones. El berilio es un metal alcalino que se utiliza en diversos entornos industriales.

El diagnóstico de beriliosis precisa 3 criterios: 1) antecedente de exposición al berilio; 2) respuestas positivas en las pruebas de proliferación linfocítica al berilio en linfocitos obtenidos mediante LBA o análisis de sangre, y 3) granulomas no caseificados en la biopsia pulmonar. Puede producirse exposición al berilio en industrias de automoción, cerámica, aeroespacial, extracción de metales, electrónica, ordenadores, fabricación de joyas y aleaciones dentales. Los adolescentes que trabajan en verano con máquinas, cerámicas o en la producción de cables pueden estar expuestos. La sensibilización se asocia a la dosis y la duración de la exposición, y se ha visto que es de hasta el 20% en algunas industrias. Secretarias que trabajan en edificios en los que se utiliza berilio han presentado beriliosis.

Patogenia

La susceptibilidad genética y la respuesta inmunitaria al berilio son los dos principales factores que contribuyen a la aparición de beriliosis. Parece que el mecanismo implicado en la formación de granulomas pulmonares es una respuesta de hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T frente al berilio. La proliferación de los linfocitos T al exponerlos al berilio es específica y no se produce en reacción a otros metales. De manera similar a la sarcoidosis, predominan los linfocitos T CD4+ en la respuesta broncoalveolar. Parece que el berilio se inhala y después se acopla a proteínas en el pulmón, o puede ser ingerido por las células presentadoras de antígenos. Las citocinas detectadas y la formación de granulomas sugieren que la sensibilización es principalmente una respuesta de tipo 1 mediada por linfocitos T, con elevación de la producción de IFN-γ e IL-2.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la beriliosis son inespecíficas. Puede haber tos seca, fiebre, astenia, pérdida de peso y dificultad respiratoria. Aunque los síntomas pueden producirse en un plazo de 3 meses, se ha detectado nueva enfermedad hasta 3 décadas después de la exposición. La exploración física es algo diferente de la de las NH y la sarcoidosis, con crepitantes bibasales en la auscultación. Las otras enfermedades mencionadas son más llamativas en los lóbulos superiores. Puede haber también nódulos pequeños en piel expuesta.

Pruebas de laboratorio

La sospecha de beriliosis debe llevar al médico a realizar un estudio de proliferación de los linfocitos sanguíneos con berilio y pruebas funcionales respiratorias completas. Estas pruebas se deben enviar a un centro especial en el que se realizan múltiples pruebas, con comparación con los correspondientes testigos positivos y negativos. Cuando es positiva, la prueba tiene una especificidad muy elevada para definir la presencia de beriliosis, de aproximadamente el 96%. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es próxima a $<$70%, lo que indica que aproximadamente el 30% de los pacientes que tienen la enfermedad pueden tener una prueba negativa.

De manera similar a otras enfermedades granulomatosas pulmonares, habitualmente se encuentra mayor producción de calcitriol. La fuente de esta forma activa de vitamina D son los macrófagos pulmonares activados, y se puede producir hipercalciuria e hipercalcemia.

Radiografía

Se deben realizar radiografías de tórax en todos los pacientes en los que se sospeche beriliosis. La radiografía de tórax puede ser normal o puede haber linfadenopatía hiliar, nódulos pulmonares, opacidades en vidrio esmerilado u opacidades alveolares. Las alteraciones parenquimatosas pueden ser difusas o pueden ser más llamativas en los lóbulos superiores. Estos hallazgos dependen de la fase de la enfermedad.

La TCAR es la prueba más sensible para identificar la beriliosis crónica. Casi el 25% de las TCAR de pacientes con beriliosis confirmada con biopsia son normales. De manera similar a otras granulomatosis pulmonares y NH, los hallazgos de la TCAR incluyen nódulos parenquimatosos de tamaño variable, líneas septales gruesas, opacidades en vidrio esmerilado, cavitación quística y linfadenopatía hiliar o mediastínica. Las alteraciones pleurales son menos frecuentes, aunque se puede observar engrosamiento cerca de los nódulos parenquimatosos.

Tratamiento

El tratamiento de la beriliosis supone evitar la exposición adicional y el tratamiento con GCE u otros inmunodepresores. La decisión de intervenir depende de la gravedad de los síntomas, el deterioro fisiológico basado en las pruebas funcionales respiratorias y la magnitud de los cambios radiográficos. Habitualmente se inicia el tratamiento cuando el paciente tiene disnea o tos, deterioro $>$10% de los volúmenes pulmonares o del intercambio gaseoso, o pruebas funcionales respiratorias anómalas en situación inicial.

En pequeñas series de casos se ha visto la eficacia de los esteroides, que se manifiesta por mejoría de los síntomas clínicos, desaparición radiográfica de la enfermedad y mejoría del funcionamiento pulmonar, incluyendo la capacidad de difusión. A pesar de la mejora de los síntomas, algunos pacientes tienen recurrencia, que puede progresar hasta fibrosis y neumopatía persistente.

La diferenciación entre beriliosis y sarcoidosis parece ser importante para determinar la evolución a largo plazo. Parece que un mayor retraso en la prescripción de GCE a los pacientes con beriliosis puede llevar a un estado en el que la neumopatía no responda al tratamiento. Por el contrario, el uso de esteroides en la sarcoidosis puede llevar a una mayor tasa de enfermedad recurrente. Se desconoce qué hace que estas dos respuestas sean diferentes.

La dosis de esteroides es similar a la de la sarcoidosis, con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día de prednisona durante 6-12 semanas. Una vez que se ha producido la respuesta, se debe intentar pasar a la administración de corticoides a días alternos a la misma dosis, seguido por reducción progresiva de la dosis hasta que se alcance la menor dosis que controle la enfermedad. Los pacientes pueden necesitar tratamiento continuo durante toda la vida. La susceptibilidad genética a la enfermedad puede predecir las recurrencias de la enfermedad. Las mutaciones del gen de HLA-DPB1 (homocigotas para la sustitución del glutamato en la posición β69) parecen predecir qué pacientes son susceptibles a la reaparición de los síntomas.

Algunos pacientes que no responden o tienen recaídas recurrentes han tenido una respuesta favorable al metotrexato a dosis altas, igual que en la sarcoidosis. También se puede administrar azatioprina porque la sarcoidosis ha respondido de manera favorable, aunque no se han publicado ensayos con este inmunodepresor. Asimismo se han visto resultados prometedores en un número pequeño de casos, tanto de sarcoidosis como de enfermedad inducida por berilio, con inhibidores del TNFα.

NEUMOPATÍAS GRANULOMATOSAS EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) habitualmente se manifiestan con síntomas pulmonares recurrentes o persistentes de infecciones de repetición, neumonía, bronquiectasias y NI con o sin fibrosis. En muchas de las IDP se produce una alteración de la regulación inmunitaria, con aparición de neumopatía granulomatosa y enfermedad autoinmunitaria. Se está trabajando mucho para descubrir patógenos infecciosos en las IDP como causa del trastorno pulmonar, aunque el trastorno de la regulación inmunitaria puede ser el problema principal que produce los síntomas y la progresión de la enfermedad. Esto precisa tratamientos contrarios a lo que es intuitivo, con inmunodepresión además del tratamiento de la inmunodeficiencia. Las dos IDP principales asociadas a neumopatía granulomatosa son **EGC** (v. cap. 156) e **IDCV** (v. cap. 150).

El prototipo del microorganismo que produce granulomas pulmonares es *Mycobacterium tuberculosis*. Las infecciones micobacterianas no tuberculosas también pueden producir granulomas en IDP específicas. Se han visto estas infecciones en las alteraciones de la transducción de señales de IL-12/IL-23/IFN-γ y cuando hay **autoanticuerpos frente al IFN-γ.** También se han descrito pacientes con alteraciones de la regulación del factor nuclear kappa B **(defectos de modificación esencial del factor nuclear kappa B)** asociados a micobacterias no tuberculosas. El médico debe estar seguro de que este microorganismo de baja virulencia no está produciendo la enfermedad antes de que se plantee el tratamiento de la alteración de la regulación inmunitaria.

Patogenia

La EGC es una IDP en la que hay múltiples defectos en el sistema de la oxidasa del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina de los fagocitos, lo que altera la capacidad del estallido respiratorio de generar especies reactivas de oxígeno (v. cap. 156).

Hasta el 25% de los pacientes con **IDCV** desarrollan neumopatía (v. cap. 150). Estos cambios pulmonares incluyen neumonía organizativa, NI, linfoma del tejido linfático asociado a mucosas y granulomas no caseificados en la NH granulomatosa y linfocítica (NIGL). Se ha implicado como posible mecanismo a concentraciones elevadas del TNF por polimorfismos del TNF. Cada vez se detecta con más frecuencia la NIGL en la IDCV. Se define por la presencia de un patrón proliferativo granulomatoso y linfocítico en el pulmón. Se pueden encontrar granulomas en otros órganos, como médula ósea, bazo, tubo digestivo, piel e hígado.

Se desconoce la causa de la NIGL. En un estudio de casos y cohortes se encontró que la mayoría de los pacientes con alteraciones anatomopatológicas diagnósticas de NIGL tenían infección pulmonar por el virus del herpes humano 8. Esto puede representar un subgrupo de pacientes con NIGL que puede señalar un mecanismo subyacente a la aparición de granulomas pulmonares.

En ocasiones la NIGL se diagnostica al principio erróneamente como sarcoidosis porque en ambas hay granulomas pulmonares, y a menudo se acompañan por linfadenopatía hiliar o mediastínica. La sarcoidosis tiene varias manifestaciones que la distinguen de la NIGL, como concentraciones de inmunoglobulinas séricas normales o elevadas y remisiones espontáneas frecuentes.

Manifestaciones clínicas

La neumopatía crónica como consecuencia de las infecciones recurrentes es frecuente en la EGC. En algunos pacientes también hay acropaquias y otras manifestaciones orgánicas en piel, hígado y los aparatos genitourinario y digestivo. Los granulomas son especialmente problemáticos en los aparatos digestivo y genitourinario. La inhalación de esporas e hifas micóticas ha llevado a una neumonía aguda en la EGC, con progresión rápida a insuficiencia respiratoria con hipoxemia, disnea y fiebre. El mejor tratamiento de esta entidad, denominada *neumonía del mantillo,* parece ser los antimicóticos y los corticoides.

Radiografía

Puede haber linfadenopatía hiliar o mediastínica en la neumopatía granulomatosa. Esta última se puede manifestar como nódulos parenquimatosos o alteraciones en vidrio esmerilado, y se puede ver con frecuencia en la IDCV y la EGC. A menudo es difícil diferenciar las causas infecciosas de los infiltrados pulmonares en las IDP; muchas veces es obligatoria la TCAR para la evaluación inicial de los pacientes con IDCV.

Estudio de laboratorio y pruebas funcionales respiratorias

El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia pulmonar. La biopsia transbronquial en niños muchas veces no es suficiente, y se prefiere la biopsia pulmonar mediante toracoscopia asistida por vídeo o la biopsia abierta. Salvo que se desconozca la inmunodeficiencia subyacente del paciente, muchas veces el estudio de laboratorio, excepto el de los microorganismos infecciosos, no contribuye de manera importante al diagnóstico. Cuando el niño es suficientemente mayor se deben realizar pruebas funcionales respiratorias completas con espirometría, curva de flujo-volumen, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión, y después se deben realizar mediciones seriadas para determinar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad.

Tratamiento

La presencia de NIGL en la IDCV se puede asociar a una morbilidad significativa y posiblemente a la muerte. Sin tratamiento se puede producir fibrosis pulmonar progresiva e insuficiencia respiratoria en la NIGL. Puede que el tratamiento con GCE no siempre controle o alivie la enfermedad parenquimatosa. Otros tratamientos incluyen antagonistas del TNF, ciclosporina, y un tratamiento combinado con rituximab y azatioprina. La respuesta al tratamiento se monitoriza con datos clínicos y con TCAR del tórax a intervalos, y pruebas funcionales respiratorias, incluyendo espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.4 Neumopatías eosinófilas

Kevin J. Kelly y Timothy J. Vece

Las neumopatías eosinófilas son un grupo de trastornos pulmonares heterogéneos con infiltración difusa predominante de eosinófilos en los espacios alveolares o los espacios pulmonares intersticiales. La arquitectura pulmonar está bien conservada durante toda la respuesta inflamatoria, muchas veces con reversión completa de la inflamación y sin secuelas crónicas en la mayoría de los casos. El recuento leucocitario periférico en muchas ocasiones (aunque no siempre) muestra elevación de los eosinófilos. El reconocimiento rápido de la naturaleza de estas enfermedades permite realizar intervenciones que pueden salvar la vida del paciente en el **síndrome de neumonía eosinófila aguda (NEA),** o la resolución de síntomas persistentes en pacientes con enfermedad crónica.

ETIOLOGÍA

Las neumopatías eosinófilas a menudo se clasifican en dos grupos: enfermedades idiopáticas y enfermedades de causa conocida (tablas 427.8-427.10). Muchas veces se subdividen en agudas y crónicas, e infecciosas y no infecciosas. La distinción entre agudas y crónicas se basa arbitrariamente en la

Tabla 427.8 Principales elementos de la anamnesis y la exploración física que plantean la sospecha clínica para realizar un estudio diagnóstico a fin de confirmar una neumopatía eosinófila

Anamnesis y exploración física
- Exposición a fármacos (especialmente antibióticos, AINE, antiepilépticos, antileucotrienos en la GEPA) (v. tabla 478.10)
- Inhalación ambiental con exposición a polvo o productos químicos inhalados
- Inicio reciente de tabaquismo
- Viajes o inmigración desde áreas en las que son endémicos varios parásitos o la coccidioidomicosis
- Asma (puede ser grave o estar mal controlada con ABPA, SCS, o inicio relativamente reciente con NEAI)
- ABPA asociada en el 7-10% de los pacientes con fibrosis quística
- Síntomas extrapulmonares indicativos de vasculitis, neuropatía, insuficiencia cardiaca o neoplasia
- Exantema (erupción migratoria en la enfermedad por larva migratoria visceral o ulceración en la GEPA)

Pruebas de imagen y otras pruebas diagnósticas
- La radiografía es útil en NEA, NEC y ABPA
- La radiografía no es diagnóstica en la GEPA ni en la neumopatía eosinófila medicamentosa
- Hallazgos en la radiografía simple de tórax
- Infiltrado no lobular
- Descripción clásica como imagen especular del edema pulmonar con infiltrados periféricos
- Derrame pleural bilateral en la NEA
- Bronquiectasias centrales en la ABPA
- Tomografía computarizada de alta resolución del tórax
- Infiltrados no lobulares en los lóbulos medios y superiores con áreas de aspecto en vidrio esmerilado
- Formación de tapones mucosos en la ABPA
- Bronquiectasias centrales en la ABPA (se confunde con la fibrosis quística)
- Recuento de eosinófilos en sangre
- Elevados en muchas neumopatías eosinófilas
- La magnitud de la eosinofilia sanguínea no distingue diferentes enfermedades pulmonares
- Habitualmente no elevados en la NEA (enfermedad eosinófila limitada a los pulmones)
- En ocasiones pueden no estar elevados en la NEC o después del uso de corticoides
- IgE sérica total elevada en la ABPA, pero no siempre en pacientes con fibrosis quística con ABPA
- La serología de infecciones helmínticas o parásitos puede ser diagnóstica, aunque habitualmente no está disponible en la situación aguda
- p-ANCA (ANCA anti-MPO) positivos en el 40-70% de GEPA (SCS)
- Porcentaje de eosinófilos en el LBA
- ≥25% eosinófilos diagnóstico de NEA
- ≥40% eosinófilos diagnóstico de NEC o eosinofilia pulmonar tropical
- Porcentajes de eosinófilos por debajo de estos valores pueden precisar biopsia pulmonar
- < 25% eosinófilos en enfermedades del tejido conjuntivo, sarcoidosis, enfermedad medicamentosa, histiocitosis X de células de Langerhans pulmonar y fibrosis pulmonar intersticial
- Biopsia pulmonar
- Biopsia pulmonar abierta o cirugía toracoscópica asistida por vídeo cuando el LBA no es diagnóstico
- La biopsia transbronquial habitualmente no es suficiente en la enfermedad infiltrativa periférica
- Histología con infiltrados alveolares e intersticiales de eosinófilos, vasculitis no granulomatosa no necrosante, células gigantes multinucleadas sin granulomas
- En la GEPA hay vasculitis granulomatosa necrosante de vasos pequeños o medios rica en eosinófilos

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ANCA MPO, anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos antimieloperoxidásicos; GEPA, granulomatosis eosinófila con poliangitis; LBA, lavado broncoalveolar; NEA, neumonía eosinófila aguda; NEAI, neumonía eosinófila aguda idiopática; NEC, neumonía eosinófila crónica; p-ANCA, anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos perinucleares; SCS, síndrome de Churg-Strauss.

Tabla 427.9 Clasificación de las neumonías eosinófilas en la práctica clínica

Neumonías eosinófilas de causa desconocida
Neumonías eosinófilas idiopáticas solitarias
Neumonía eosinófila crónica idiopática
Neumonía eosinófila aguda idiopática
Neumonía eosinófila en síndromes sistémicos
Granulomatosis eosinófila con poliangitis
Síndromes hipereosinófilos idiopáticos (variante linfocítica o mieloproliferativa)
Neumonías eosinófilas de causa conocida
Aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes relacionados (incluyendo granulomatosis broncocéntrica)
Neumonías eosinófilas de origen parasitario
Neumonías eosinófilas por otras causas infecciosas
Neumonías eosinófilas medicamentosas
Enfermedades eosinófilas de las vías respiratorias
Asma eosinófila
Asma hipereosinófila
Bronquitis constrictiva hipereosinófila idiopática
Otros síndromes pulmonares con posible eosinofilia, habitualmente leve
Neumonía en organización, asma, fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis de células de Langerhans, neoplasias malignas, etc.

De Cottin V: Eosinophilic lung diseases, *Clin Chest Med* 37:535–556, 2016 (Box 1, p. 536).

Tabla 427.10 Fármacos que frecuentemente causan neumonía eosinófila

Fármacos antiinflamatorios y fármacos relacionados: ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco y ácido tolfenámico
Antibióticos: etambutol, fenbufeno, minociclina, nitrofurantoína, penicilinas, pirimetamina, sulfamidas, sulfonamidas, y trimetoprima-sulfametoxazol
Otros fármacos: captopril, carbamazepina y GM-CSF
Se puede ver una lista más extensa de fármacos que se ha descrito que causan neumonía eosinófila en www.pneumotox.com

De Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic lung diseases, *Immunol Allergy Clin North Am* 32(4):557–586, 2012 (Box 6, p. 575).

duración de los síntomas, aunque es importante para determinar la causa de los síntomas en el diagnóstico diferencial (tabla 427.11). La neumonía eosinófila de Löffler, inducida por *Ascaris lumbricoides* y otros áscaris, produce síntomas transitorios que se resuelven espontáneamente, y no se clasifica como aguda ni crónica. El síndrome de Löffler recibe más correctamente el nombre de **síndrome de infiltrados pulmonares con eosinofilia,** y es la enfermedad infiltrativa eosinófila más frecuente en niños.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

En las neumopatías eosinófilas, independientemente de la fase de la enfermedad o de la causa, hay un infiltrado celular mixto de los alvéolos y los espacios intersticiales con predominio de eosinófilos cuando se realiza biopsia transbronquial o biopsia pulmonar abierta. También puede haber un exudado fibrinoso con arquitectura pulmonar intacta. Otros hallazgos incluyen microabscesos eosinófilos, vasculitis no granulomatosa no necrosante, y a veces células gigantes multinucleadas, sin formación de granulomas. El LBA es la técnica diagnóstica de elección, especialmente en los tipos agudos de neumonía eosinófila, en los que a menudo no hay eosinofilia periférica; el recuento celular diferencial en el LBA es ≥25% eosinófilos, y habitualmente es mayor del 40%. Los elevados valores de sensibilidad y especificidad de esta prueba han permitido que los médicos no tengan que realizar la biopsia pulmonar.

Los eosinófilos contienen numerosos gránulos tóxicos. Se pueden encontrar datos de desgranulación de los eosinófilos mediante microscopia electrónica, biopsia, excreción urinaria y análisis del líquido del LBA. La mayoría de las veces se identifica neurotoxina derivada de eosinófilos, leucotrieno E_4, otras proteínas de los gránulos (como proteína básica mayor), cristales

de Charcot Leyden y citocinas proinflamatorias, todo lo cual respalda la hipótesis de que los eosinófilos no solo están presentes en la enfermedad, sino que contribuyen a la misma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neumopatías eosinófilas específicas se manifiestan con un cuadro clínico variable; sin embargo, hay algunos hallazgos comunes a muchas neumopatías eosinófilas. La disnea es el síntoma más frecuente y prevalente en pacientes con neumonía eosinófila aguda y crónica, y se acompaña por tos en la mayoría de los pacientes (90%). Los síntomas de rinitis y sinusitis tienen menor prevalencia, con una amplia variabilidad en niños con neumopatía eosinófila. La **NEA** a menudo se manifiesta con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica a niveles elevados de presión positiva espiratoria final y con concentraciones elevadas de oxígeno, mientras que la neumonía eosinófila crónica tiene unas manifestaciones más indolentes (v. tabla 427.11). Aunque algunas neoplasias malignas (p. ej., la leucemia eosinófila) y la neumonía organizativa se pueden manifestar con necesidad de ventilación mecánica, son menos frecuentes. Es frecuente un antecedente de asma en las neumonías eosinófilas crónicas y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica **(ABPA);** habitualmente precede al diagnóstico de estas dos enfermedades.

En las neumonías eosinófilas agudas y crónicas puede haber otros síntomas como fiebre, mialgias, astenia, adelgazamiento, hiporexia y sudores nocturnos. Cuando se detectan alteraciones hepáticas, o si las manifestaciones de la enfermedad incluyen artralgias, cambios cutáneos, derrame pericárdico o neuropatía periférica, se debe investigar de forma intensiva un diagnóstico de **granulomatosis eosinófila con poliangitis (GEPA)** (previamente conocida como síndrome de Churg-Strauss) o de **síndrome hipereosinófilo** (SHE).

Tabla 427.11 Criterios diagnósticos de la neumonía eosinófila crónica idiopática y de la neumonía eosinófila aguda idiopática

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA IDIOPÁTICA
1. Consolidación alveolar pulmonar difusa con broncograma aéreo y/o opacidades en vidrio esmerilado en los estudios de imagen del tórax, especialmente con predominio periférico
2. Eosinofilia en el recuento celular diferencial del lavado broncoalveolar ≥40% (o eosinófilos en sangre periférica ≥1.000/mm³)
3. Síntomas respiratorios presentes durante al menos 2-4 semanas
4. Sin otra causa conocida de neumopatía eosinófila (especialmente exposición a fármacos susceptibles de inducir eosinofilia pulmonar)
NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA IDIOPÁTICA
1. Inicio agudo con manifestaciones respiratorias febriles (duración ≤1 mes, y especialmente ≤7 días antes de la exploración por un médico)
2. Infiltrados difusos bilaterales en las pruebas de imagen
3. PaO_2 con aire ambiente ≤60 mmHg (8 kPa), o PaO_2/FiO_2 ≤300 mmHg (40 kPa), o saturación de oxígeno con aire ambiente <90%.
4. Eosinofilia pulmonar, con ≥25% eosinófilos en el recuento celular diferencial del LBA (o neumonía eosinófila en la biopsia pulmonar cuando se realiza).
5. Ausencia de una causa determinada de neumonía eosinófila aguda (incluyendo infección o exposición a fármacos que se sabe que inducen eosinofilia pulmonar). Puede haber inicio reciente de tabaquismo o exposición a polvos inhalados.

LBA, lavado broncoalveolar.
De Cottin V: Eosinophilic lung diseases, *Clin Chest Med* 37:535–556, 2016 (Box 2, p. 538).

Estudios de imagen del tórax

La radiografía de tórax es una de las pruebas más útiles para evaluar al niño con disnea. La manifestación característica de infiltrados alveolares algodonosos en los campos pulmonares periféricos es clásica (fig. 427.5). Estas imágenes pueden ser identificadas por médicos astutos, que identifican la etiología de la enfermedad sin recuentos de eosinófilos ni LBA.

La TCAR es la mejor modalidad de imagen avanzada en las neumopatías eosinófilas. En las neumonías crónicas frecuentemente se ve migración espontánea de las opacidades pulmonares. La mayoría de las veces la TCAR muestra datos de infiltrados alveolares bilaterales con consolidaciones confluentes y aspecto en vidrio esmerilado. Las alteraciones más llamativas se ven en los lóbulos superiores y las regiones subpleurales. Enfermedades específicas tienen hallazgos únicos, como bronquiectasias proximales en la **ABPA** y derrame pleural en la NEA. La TCAR es más sensible para la identificación de la causa correcta de la enfermedad cuando los hallazgos en la radiografía de tórax son inespecíficos.

SÍNDROME DE LÖFFLER

El **síndrome de infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia** que se ve la mayoría de las veces en niños (previamente conocido como síndrome de Löffler) se caracteriza por infiltrados pulmonares migratorios con eosinofilia en la sangre periférica, y está causado por infecciones helmínticas. *A. lumbricoides,* o áscaris, es el parásito que con mayor frecuencia produce esta enfermedad en Estados Unidos. Cuando se ingiere un huevo fertilizado de alimentos contaminados, se transforma en un helminto larvario que puede atravesar el duodeno y migrar por la circulación hasta el hígado, el corazón y los pulmones. En la circulación venosa pulmonar las larvas pueden atravesar el espacio intersticial y llegar a los alvéolos. Las larvas juveniles pueden migrar posteriormente hasta la tráquea, donde son expectoradas y deglutidas. El ciclo puede recurrir con la absorción posterior de los huevos que se producen en el tubo digestivo. Otros nematodos no pueden madurar

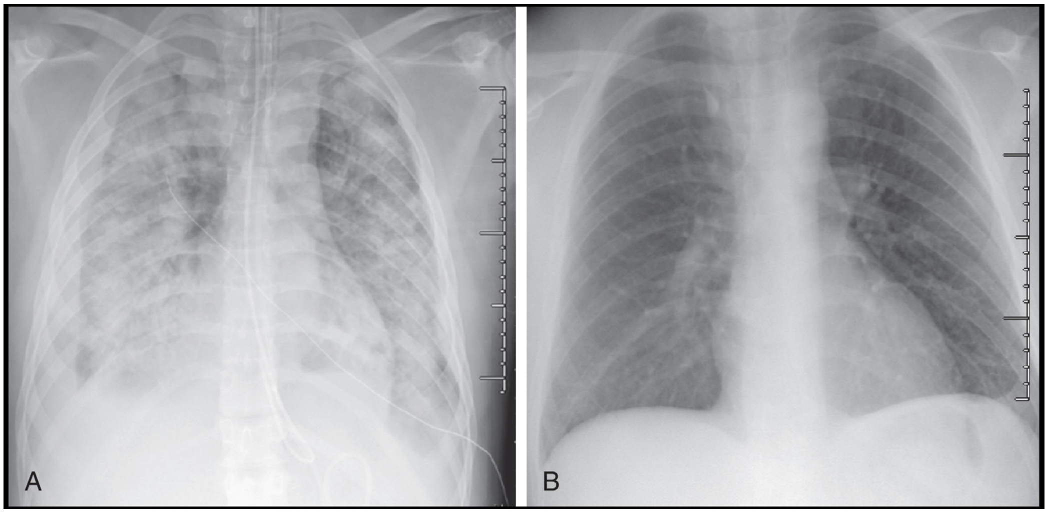

Fig. 427.5 Neumonía eosinófila aguda en imagen especular **(A)** del edema pulmonar con derrame pleural derecho al ingreso, y **(B)** desaparición completa de los cambios al alta del hospital, después del uso de corticoides.

en el tubo digestivo, por lo que la enfermedad que producen está limitada a un único paso a los pulmones.

La **larva migratoria visceral** debida a múltiples nematodos puede producir esta enfermedad. La causa más frecuente de este trastorno es el nematodo del perro, *Toxocara canis,* mientras que *Toxocara cati*, *Strongyloides stercoralis, Baylisascaris procyonis* y *Lagochilascaris minor* pueden producir larva migratoria visceral. Fuera de Estados Unidos, el nematodo pulmonar habitual, *Paragonimus westermani,* puede producir una enfermedad pulmonar similar en niños mayores y adolescentes. La paragonimiasis se puede encontrar en África occidental, Centroamérica y Sudamérica y Lejano Oriente, especialmente en personas que comen cangrejos o langostas crudos. Otros muchos parásitos pueden producir un síndrome pulmonar transitorio, aunque las enfermedades que causan se manifiestan la mayoría de las veces en otros órganos.

El síndrome pulmonar es clásico con tos, disnea, infiltrados pulmonares periféricos migratorios y eosinofilia sanguínea autolimitada. Los niños pequeños habitualmente tienen antecedentes de pica y de consumo de suciedad contaminada con los huevos. Como las larvas pueden migrar a otros órganos además de multiplicarse en el tubo digestivo y las vías biliares, puede haber síntomas de dolor abdominal, vómitos, raras veces obstrucción, colecistitis y pancreatitis. El diagnóstico habitualmente se hace por el estudio microscópico de las heces, en el que se pueden detectar los huevos. El tratamiento se dirige a la enfermedad intestinal y no a la neumopatía en sí misma. Es posible que el tratamiento antihelmíntico de la enfermedad de otros órganos durante la fase pulmonar de la enfermedad incremente la respuesta inflamatoria en el pulmón, y puede ser necesario el tratamiento con corticoides.

NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA

Una manifestación específica y llamativa de las neumonías eosinófilas es la NEA (v. tabla 427.11). La NEA simula una neumonía infecciosa o el síndrome de dificultad respiratoria aguda con su inicio rápido y su intensa hipoxemia. En pediatría esta enfermedad se produce la mayoría de las veces en la población adolescente. En conjunto son los adultos jóvenes quienes contraen con más frecuencia esta enfermedad idiopática. Prácticamente todos los pacientes consultan en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas con disnea, fiebre y tos, y más del 50% tienen dolor torácico. En esta enfermedad frecuentemente hay también mialgias y dolor abdominal. Raras veces los pacientes han consultado hasta 4-5 semanas después del inicio de los síntomas. En la exploración física se detecta taquipnea, taquicardia y crepitantes en los campos pulmonares. Muchos pacientes se deterioran rápidamente y necesitan ventilación mecánica.

No hay eosinofilia circulante, lo que contrasta con el elevado número de eosinófilos que se ven en el LBA, donde representan al menos el 25% de las células inflamatorias (habitualmente el 40-55%) (fig. 427.6). Este dato ayuda a distinguirla de la neumopatía crónica de origen eosinófilo.

Aunque se considera que esta enfermedad es idiopática, ha habido exposiciones identificables (p. ej., 1,1,1-tricloroetano o Scotchgard). En numerosos trabajos se relaciona el inicio o el cambio de la frecuencia del tabaquismo, el reinicio del tabaquismo en adolescentes o adultos jóvenes de sexo masculino, e incluso la exposición masiva al humo de tabaco ambiental, como asociaciones muy importantes con el inicio de la NEA. El polvo del World Trade Center se asoció a aparición de NEA. Una única prueba de provocación con humo se asocia a recurrencia. Algunos fármacos también se relacionan con el inicio de la NEA. El recurso más completo y actual sobre los medicamentos relacionados con neumopatías es «The Drug-Induced Respiratory Disease Website» (página web de enfermedades respiratorias inducidas por fármacos) (http://www.pneumotox.com). Cuando se identifica NEA en un paciente, el pediatra debe educar al paciente y a la familia sobre la relación con la exposición al humo de tabaco y el riesgo de NEA al repetir la exposición.

Además de la exposición al tabaco, se ha descrito NEA tras fumar cocaína; habitualmente en un plazo de horas o días tras la exposición. Se desconoce si se trata de una respuesta eosinófila específica a la cocaína que representa una manifestación del «pulmón de crack», o si es una enfermedad diferente. «Pulmón de crack» se refiere a la alveolitis difusa con hemorragia pulmonar, de mecanismo desconocido, que se produce en las 48 horas siguientes a la inhalación de humo de cocaína.

En esta enfermedad no se ha medido frecuentemente la función respiratoria porque los pacientes han pasado rápidamente a la UCI y han precisado ventilación mecánica. Cuando se ha medido, el hallazgo habitual es un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión. En la gasometría arterial hay aumento significativo del gradiente alveoloarterial.

Los criterios diagnósticos incluyen inicio agudo de la enfermedad, infiltrados pulmonares bilaterales, reducción de la saturación de oxígeno o PaO_2 ≤60 mmHg, eosinófilos en el LBA ≥25%, y ausencia de una causa determinada de la eosinofilia (v. tabla 427.11). El inicio reciente de la exposición al tabaco, o la inhalación de polvo o productos químicos, es un factor que ayuda a confirmar el diagnóstico.

El tratamiento ha sido de manera uniforme el uso de un corticoide (p. ej., metilprednisolona 1-2 mg/kg/día) por vía i.v. u oral durante 2-4 semanas. No se ha determinado un periodo mínimo o máximo de tratamiento. Se han descrito algunos casos de muerte. Se ha visto la recuperación completa en un plazo de pocos días, con resolución de los derrames pleurales en el periodo de tratamiento de 4 semanas. Lo que es más importante, las recurrencias y los síntomas persistentes han sido poco frecuentes, lo que contrasta claramente con lo que ocurre en las neumonías eosinófilas crónicas idiopáticas. El estudio funcional respiratorio de seguimiento habitualmente es normal, lo que confirma la hipótesis de que el parénquima pulmonar cura sin datos de deterioro o fibrosis.

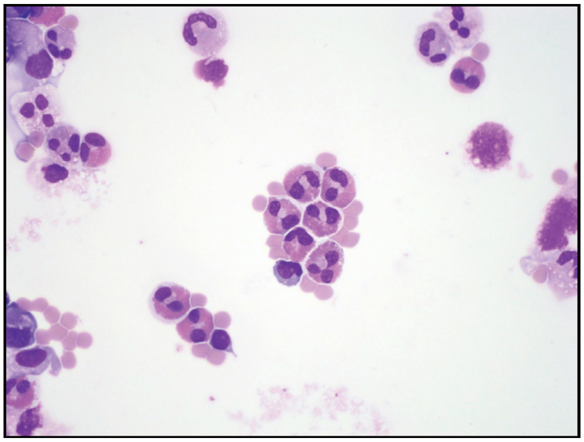

Fig. 427.6 Imagen de microscopia óptica de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA

La neumonía eosinófila crónica es otra neumopatía idiopática sin exposición conocida a toxinas, polvo o inhalación de productos químicos. Los eosinófilos infiltran el parénquima pulmonar, lo que produce disnea, tos, fiebre y adelgazamiento. Es principalmente un problema de adultos, con predominio femenino (cociente mujeres:hombres 2:1), habitualmente en no fumadores. La exploración torácica muestra taquipnea, crepitantes y algunas sibilancias, porque el asma previa es un hallazgo frecuente. En estos pacientes se encuentra el hallazgo clásico en la radiografía de tórax del *«negativo radiográfico del edema pulmonar»:* campos pulmonares centrales claros con infiltrados periféricos parcheados y algodonosos en el parénquima pulmonar.

En comparación con la NEA, el inicio de la enfermedad es indolente y sutil, pero la fiebre y el adelgazamiento acompañantes pueden llevar al médico a sospechar una neoplasia maligna subyacente antes de realizar la radiografía de tórax y el estudio de laboratorio. La eosinofilia en la sangre *periférica* es habitualmente de hasta 5.000/mm^3 o mayor, acompañada por eosinofilia >40% en el LBA en el recuento diferencial (v. tabla 427.11). La eosinofilia periférica contrasta claramente con la falta de eosinófilos que se observa en la sangre en la NEA. En la TCAR se diferencia de la NEA en que el derrame pleural es un hallazgo poco habitual, igual que la cavitación.

Al contrario de la NEA, el estudio funcional respiratorio muestra un patrón obstructivo y restrictivo mixto cuando el asma coexiste con la neumonía.

De manera predecible se encuentran en el LBA y la orina marcadores inflamatorios asociados a la migración y la activación de los eosinófilos. Los mismos incluyen las citocinas de linfocitos Th2 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-18. Sin embargo, también están presentes las linfocinas de linfocitos T de tipo 1 IL-2 y IL-12, con muchos factores quimiotácticos de eosinófilos potentes, como CCL5 (RANTES [regulado por la activación, expresado en linfocitos T normales y segregado]) y CCL11 (eotaxina-1). Habitualmente están presentes las proteínas tóxicas de los gránulos, como proteína básica mayor, neurotoxina derivada de eosinófilos y proteína

catiónica de eosinófilos. Lamentablemente, estas importantes moléculas ayudan a confirmar la naturaleza eosinófila de la enfermedad, pero su presencia no añade sensibilidad ni especificidad a la presencia de eosinófilos en el LBA.

El tratamiento es similar al de la mayoría de los síndromes pulmonares eosinófilos, en los que los corticoides (orales) son el pilar del tratamiento. Se desconoce la dosis mínima de esteroides necesaria para inducir la remisión, aunque la mayoría de los médicos recomiendan prednisona (o equivalente) a una dosis de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas. La dosis se reduce a la mitad (0,25 mg/kg/día) durante otras 2 semanas si los síntomas han desaparecido. Puede ser necesario reducir progresivamente la dosis restante de esteroides a lo largo de 6 meses. Los síntomas y los infiltrados pulmonares desaparecen rápidamente después del inicio del tratamiento, aunque reaparecen con frecuencia al reducir la dosis de esteroides. La presencia de asma en pacientes con neumonía eosinófila crónica identifica un fenotipo de la enfermedad que parece tener menor riesgo de recurrencias, aunque hasta el 50% de todos los pacientes identificados con neumonía eosinófila crónica tienen una recurrencia durante la reducción de los corticoides o después de la misma.

Muchos autores piensan que esta enfermedad es un precursor de la aparición de la GEPA (previamente síndrome de Churg-Strauss). Se desconoce la utilidad de los CI en la neumonía eosinófila crónica, aunque están justificados en el fenotipo de la enfermedad con asma persistente. Algunos pacientes presentan obstrucción permanente de las vías respiratorias inferiores sin reversibilidad, lo que exige que se realice un seguimiento estrecho de estos pacientes y que se evalúen periódicamente las pruebas funcionales respiratorias.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

El síndrome de GEPA es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos, sobre todo al pulmón. Los pacientes consultan con asma difícil de controlar, rinitis alérgica y eosinofilia en la sangre periférica (>10% o >1.500 células/µl). Debe haber datos clínicos de vasculitis en al menos 2 órganos. La poliangitis aparece en fases más avanzadas de la enfermedad, y el asma es el síntoma precursor en más del 90% de los casos descritos. La GEPA afecta a múltiples órganos como piel, corazón, tubo digestivo, riñones y sistema nervioso central (tabla 427.12). La rinitis está presente en el 75% de los pacientes, aunque es inespecífica. Pueden verse complejos sintomáticos de fiebre, adelgazamiento, astenia, artralgias y mialgias en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La afectación cardiaca y renal tiene un inicio insidioso, y se debe buscar sistemáticamente. La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad se deben a la afectación de múltiples órganos. La progresión típica de la enfermedad es en 3 fases: primero rinitis y asma, después eosinofilia hística y, por último, vasculitis sistémica.

Todavía se desconoce la patogenia de la GEPA, pero se sospecha que varios factores contribuyen a la aparición de la enfermedad. Hay controversia sobre el posible vínculo con los antagonistas del receptor de leucotrienos (zafirlukast, montelukast o pranlukast), aunque todavía se considera que es posible. Se sospecha que el uso de esta clase de fármacos complementarios en el asma grave permite una reducción del uso de los corticoides, lo que lleva a la manifestación completa (desenmascaramiento) de la GEPA. El uso aislado de antagonistas del receptor de leucotrienos puede inducir la enfermedad, llevar a la remisión al finalizar los antagonistas del receptor de leucotrienos, o causar recurrencia de la GEPA tras la reintroducción de esta clase de fármacos. Muchos médicos se abstienen de utilizar antagonistas del receptor de leucotrienos cuando se ha diagnosticado síndrome de GEPA.

Los datos clínicos y de laboratorio permiten realizar el diagnóstico con valores elevados de especificidad (99,7%) y sensibilidad (85%) cuando se cumplen 4 de 6 criterios (asma, eosinofilia >10%, mononeuropatía o polineuropatía, infiltrados pulmonares no fijos, alteraciones de los senos paranasales y hallazgos en la biopsia de infiltrados eosinófilos extravasculares). Al contrario de la GPA, la rinitis no es destructiva, y en la GEPA no se produce perforación septal.

El estudio de imagen del tórax mediante radiografía simple o TCAR muestra las opacidades migratorias de predominio periférico, con aspecto que va desde opacidades en vidrio esmerilado hasta una consolidación completa. Se han descrito bronquiectasias y engrosamiento de las paredes bronquiales. La presencia de derrame pleural debe plantear la sospecha de insuficiencia cardiaca por **miocardiopatía**.

Los hallazgos de laboratorio incluyen una llamativa eosinofilia con valores en general entre 5.000 y 20.000/mm^3 en el momento del diagnóstico. Estos recuentos suelen ser paralelos a la actividad de la vasculitis. En el LBA hay una llamativa eosinofilia, con recuentos diferenciales >60%. Las concentraciones en otros sistemas orgánicos reflejan la actividad de los eosinófilos, y no son específicas del diagnóstico de GEPA.

En el síndrome de GEPA puede haber ANCA. Los ANCA perinucleares antimieloperoxidásicos se encuentran específicamente en la GEPA en aproximadamente el 40% de los pacientes; la ausencia de ANCA antimieloperoxidásicos no excluye el diagnóstico. Los pacientes con neumonía eosinófila, fiebre y afectación cardiaca tienen menos probabilidad de tener ANCA antimieloperoxidásicos. Los que tienen neuropatía periférica, glomerulopatía y púrpura cutánea habitualmente tienen ANCA antimieloperoxidásicos detectables (v. tabla 427.12).

En las pruebas funcionales respiratorias durante el tratamiento con broncodilatadores y CI por asma se observa un patrón obstructivo. La obstrucción pulmonar responde a los corticoides orales, aunque muchas veces persiste obstrucción leve.

Los corticoides orales sistémicos siguen siendo el pilar del tratamiento de la GEPA, con una dosis inicial de 1 mg/kg/día durante 4 semanas. Este tratamiento habitualmente es necesario durante hasta 12 meses o más, con reducción continua de la dosis a lo largo de ese tiempo. La GEPA resistente a corticoides ha respondido a ciclofosfamida, IFN-α, ciclosporina, inmunoglobulinas i.v. y plasmaféresis. El uso de anti-IL-5 (mepolizumab) ha sido prometedor, y se puede utilizar como fármaco ahorrador de esteroides en el futuro.

Tabla 427.12 Granulomatosis eosinófila con poliangitis

	FENOTIPO VASCULÍTICO	FENOTIPO DE ENFERMEDAD TISULAR EOSINÓFILA
Frecuencia respectiva	~40%	~60%
ANCA	Presentes (principalmente ANCA perinucleares con especificidad anti-MPO)	Ausentes
Manifestaciones predominantes	Nefropatía glomerular Neuropatía periférica Púrpura Vasculitis confirmada mediante biopsia	Afectación cardiaca (miocarditis eosinófila) Neumonía eosinófila Fiebre

ANCA, anticuerpos anticitoplásmicos neutrofílicos; MPO, mieloperoxidasa.
Datos de Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome, *Ann Intern Med* 2005;143:632–638; y Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum* 2005;52:2926–2935.
De Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic lung diseases, *Immunol Allergy Clin North Am* 32(4):557–586, 2012 (Table 2, p. 569).

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La ABPA es una compleja reacción de hipersensibilidad inmunitaria mixta en los pulmones y los bronquios en respuesta a la exposición y la colonización por hongos del género *Aspergillus* (habitualmente *Aspergillus fumigatus;* v. cap. 264). La enfermedad se produce casi exclusivamente en pacientes con asma previa y en hasta el 15% de los pacientes con fibrosis quística (v. cap. 432). La magnitud de la exposición a *Aspergillus* no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

El patrón clínico de la enfermedad (tabla 427.13) es notablemente similar con una presentación clínica de asma difícil de controlar, periodos de neumopatía obstructiva aguda con tapones mucosos bronquiales, elevación de los anticuerpos IgE totales, elevación de anticuerpos IgE e IgG anti-*Aspergillus* específicos, positividad de las pruebas epicutáneas frente a *Aspergillus* y anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus*, además de bronquiectasias proximales. Otras manifestaciones clínicas incluyen disnea, tos, dificultad respiratoria y eosinofilia periférica, además de eosinofilia pulmonar con infiltración del parénquima. El uso de corticoides sistémicos puede reducir las concentraciones de IgE total, de modo que

Tabla 427.13 Criterios para el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica

Aspergilosis broncopulmonar alérgica – bronquiectasias centrales • Antecedentes de asma* • Reacción inmediata en las pruebas epicutáneas frente a antígenos de *Aspergillus** • Anticuerpos séricos precipitantes (IgG) frente a *Aspergillus fumigatus** • Concentración de IgE >417 UI/ml (>1.000 ng/ml)* • Bronquiectasias centrales en la TC de tórax* • Eosinofilia en sangre periférica >500/mm³ • Infiltrados pulmonares en la radiografía o la TCAR de tórax • Elevación de la IgE y la IgG séricas específicas frente a. *fumigatus*
Aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva† • Antecedentes de asma† • Reacción inmediata en las pruebas epicutáneas frente a antígenos de *A. fumigatus*† • Anticuerpos séricos precipitantes (IgG) frente a *A. fumigatus*† • Concentración de IgE >417 UI/ml (>1.000 ng/ml)†

*Criterios necesarios para el diagnóstico de ABPA con bronquiectasias centrales.
†Hacen falta los primeros 4 criterios para un diagnóstico de ABPA seropositiva.
ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

Tabla 427.14 Estadificación de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Estadificación de la aspergilosis broncopulmonar alérgica			
Estadio 1	Aguda	Infiltrados en lóbulos superiores y medios	IgE alta
Estadio 2	Remisión	Ausencia de infiltrados con >6 meses sin esteroides	IgE normal a alta
Estadio 3	Agudización	Infiltrados en lóbulos superiores y medios	IgE alta
Estadio 4	Asma DCE	Infiltrado mínimo	IgE normal a alta
Estadio 5	Estadio final	Fibrosis o ampollas	Normal

DCE, dependiente de corticoides.

puede haber dudas sobre el diagnóstico cuando los primeros análisis se realizan en ese momento.

Se debe sospechar ABPA en pacientes con fibrosis quística cuando se produzca deterioro clínico sin datos de una causa identificable. Los síntomas que preceden a dicho deterioro incluyen aumento de la tos, sibilancias, disminución de la tolerancia al esfuerzo, empeoramiento del asma inducida por el esfuerzo, reducción del funcionamiento pulmonar, o aumento de la expectoración sin ningún otro motivo discernible. Los hallazgos clínicos de elevación de la IgE total, IgE anti-*Aspergillus*, anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus* o nuevas alteraciones en la radiografía de tórax que no desaparecen con antibióticos, deben alertar al médico sobre la posibilidad de ABPA.

Cuando evalúe a un niño con síntomas de asma, el médico debe distinguir el asma de la ABPA. Si se sospecha el diagnóstico, es esencial realizar pruebas epicutáneas para tener datos de anticuerpos IgE específicos dirigidos contra *A. fumigatus*. Pueden realizarse pruebas cutáneas intradérmicas cuando las pruebas epicutáneas sean negativas, aunque no se realizan habitualmente debido a su baja especificidad. La negatividad de las pruebas epicutáneas e intradérmicas frente a *A. fumigatus* prácticamente excluye el diagnóstico de ABPA. Se ha evaluado la prevalencia de ABPA en pacientes con un diagnóstico previo de asma y una respuesta anormal en las pruebas epicutáneas inmediatas frente a *A. fumigatus*. Entre el 2 y el 32% de los pacientes con asma que tienen reacciones positivas en las pruebas epicutáneas frente a *Aspergillus* tienen datos de ABPA.

Es infrecuente que el paciente con fibrosis quística presente ABPA antes de los 6 años de edad. Cuando los anticuerpos IgE totales en pacientes con fibrosis quística sean mayores de 5.000 UI/ml (1.200 ng/ml), es necesaria una elevada sospecha clínica de ABPA.

En el estudio anatomopatológico del ABPA se ven los hallazgos característicos de impactación bronquial mucoide, neumonía eosinófila y granulomas concéntricos, además de las manifestaciones histológicas típicas del asma. Muchas veces se ven hifas tabicadas en el árbol bronquial lleno de moco. Sin embargo, en esta enfermedad los hongos no invaden la mucosa. Se puede cultivar *Aspergillus* en el esputo de más del 60% de los pacientes con ABPA. Debe señalarse que no siempre se ven hifas en el estudio microscópico.

La estadificación de la enfermedad (tabla 427.14) representa las distintas fases de la enfermedad, pero no progresa necesariamente de manera secuencial del estadio 1 al 5. La estadificación de la ABPA es importante por consideraciones terapéuticas. En muchas enfermedades por hipersensibilidad en las que la IgE contribuye a la patogenia (p. ej., asma), habitualmente se utiliza la IgE total como herramienta de cribado de un estado alérgico, aunque las mediciones seriadas tienen poca utilidad. En un evidente contraste con esta situación, la medición de la IgE durante las agudizaciones, la remisión y la ABPA recurrente es útil para identificar la actividad de la enfermedad y puede preceder a la recurrencia. Durante la enfermedad en estadio 1 la concentración de IgE a menudo es muy elevada. Durante el estadio 2 de remisión las concentraciones pueden disminuir hasta el 35%

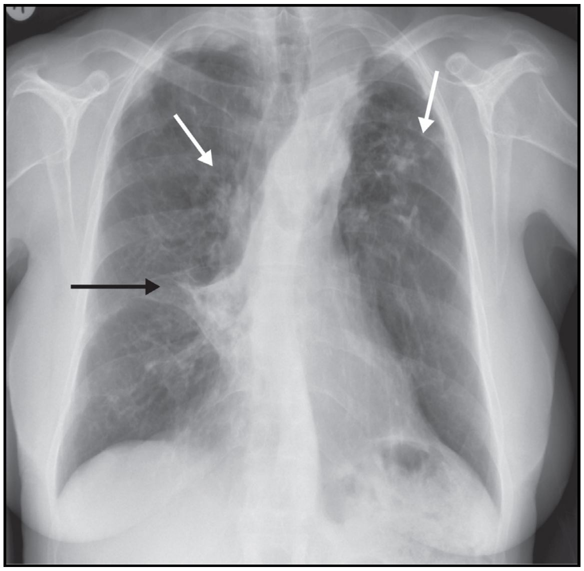

Fig. 427.7 Opacidades transitorias *(flechas blancas)* y atelectasia lobular *(flecha negra)* en un paciente con aspergilosis broncopulmonar alérgica. *(De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. In Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.2.)*

o más. La recurrencia de la actividad puede llevar a un marcado aumento de la IgE total, con aumento al doble de la concentración inicial que se veía durante la remisión. Durante el tratamiento con GCE se realiza una medición seriada, cada 1 o 2 meses, de la IgE para ayudar a reducir el tratamiento. Como las agudizaciones de la ABPA no producen síntomas al paciente en aproximadamente el 25% de las recurrencias, la medición seriada de la IgE acompañada de radiografía de tórax es útil para guiar el tratamiento.

Radiografía

En la radiografía simple de tórax se ven infiltrados, especialmente en los lóbulos superiores, y los hallazgos clásicos de las bronquiectasias (fig. 427.7). La TCAR muestra bronquiectasias en las regiones centrales del pulmón (fig. 427.8). La TCAR puede ser útil en el paciente con pruebas epicutáneas positivas y radiografía de tórax normal porque detecta las alteraciones características de la ABPA.

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la ABPA han sido los GCE sistémicos, complementados con antimicóticos y tratamiento anti-IgE con omalizumab. Las agudizaciones en los estadios 1 y 3 se tratan durante 14 días con 0,5-1 mg/kg de glucocorticoide, seguido por su uso a días alternos y reducción progresiva

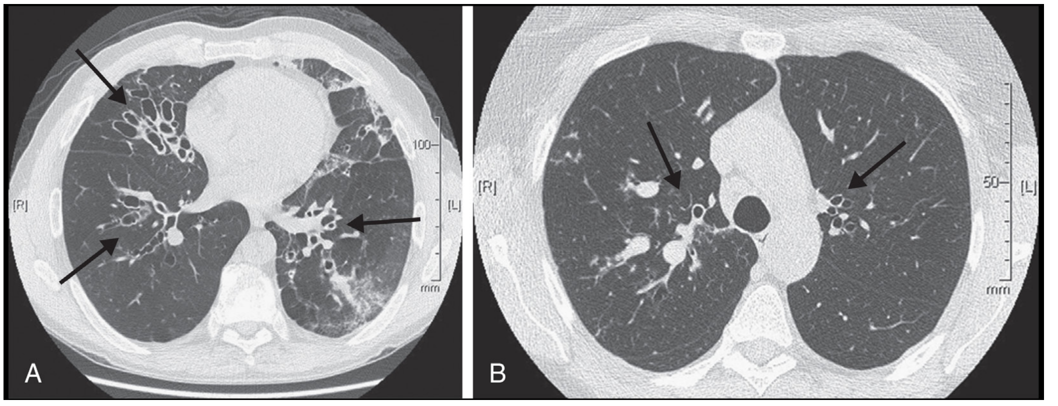

Fig. 427.8 **A,** Bronquiectasias centrales en un paciente con ABPA *(flechas).* **B,** Bronquiectasias centrales en los lóbulos superiores *(flechas). (De Douglass JA, Sandrini A, Holgate ST, O'Hehir RE: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity pneumonitis. In Adkinson AF, editor:* Middleton's allergy principles and practice, *Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 61.3.)*

a lo largo de 3 meses, o durante hasta 6 meses. En los estadios 2, remisión, y 5, en el que ya se ha producido fibrosis, no hace falta tratamiento con GCE. El estadio 4 se refiere a una situación en la que no se han podido suspender los GCE y hace falta tratamiento crónico continuo.

El tratamiento antimicótico con un ciclo de itraconazol durante 16 semanas mejora la tasa de respuesta durante las agudizaciones, permite reducir la dosis de GCE en un 50% y lleva a una reducción de la IgE sérica total del 25% o más. Los mecanismos de acción propuestos han sido reducción de la carga antigénica que dirige la respuesta inmunitaria, o posiblemente elevación de la concentración sérica de GCE al ralentizar el metabolismo de estos fármacos. Este último mecanismo sería cierto para la prednisona, que se metila en el hígado, pero no para la metilprednisolona, que no precisa metilación.

La recomendación posológica del itraconazol en el adulto es de 200 mg 3 veces/día durante 3 días, seguido por 200 mg 2 veces/día hasta cumplir las 16 semanas. Los niños deben recibir 5 mg/kg/día en una dosis única. Si la dosis calculada correcta supera los 200 mg, entonces la dosis total se debe dividir en dos partes iguales y administrar 2 veces/día. Se deben medir las concentraciones séricas de itraconazol para asegurarse de que se esté absorbiendo adecuadamente el fármaco desde las cápsulas. La forma líquida se absorbe mejor y consigue concentraciones mucho mayores. El uso de inhibidores de la bomba de protones y de antihistamínicos H2 puede reducir la absorción por bloqueo de la producción de ácido. Se ha utilizado el voriconazol como antimicótico alternativo. Se ha establecido la posología adecuada para la enfermedad invasora por *Aspergillus*, pero no para la ABPA. El régimen posológico habitual en niños de 7 mg/kg/día puede producir hepatotoxicidad, por lo que se debe vigilar la función hepática.

Se ha utilizado omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, en series de casos de pacientes con fibrosis quística y ABPA, así como en una pequeña cohorte de adultos sin fibrosis quística pero con ABPA. En ambas series de casos se vieron reducciones significativas de las agudizaciones del asma, las agudizaciones de la ABPA y el uso de GCE. La dosis prescrita ha sido de 300-375 mg cada 2 semanas en inyección subcutánea.

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO

Véase el capítulo 155.

SHE es el nombre descriptivo de un grupo de trastornos que se caracterizan por producción excesiva y persistente de eosinófilos acompañada por infiltración por eosinófilos de múltiples órganos, con lesión orgánica por la liberación de mediadores. Solo se debe utilizar el término SHE cuando haya eosinofilia con lesión orgánica por los eosinófilos, y no por cualquier otra causa. El descubrimiento de los motivos genéticos, bioquímicos o neoplásicos subyacentes del SHE ha llevado a la clasificación de SHE primario, secundario e idiopático (tabla 427.15). En algunos síndromes específicos, como la GEPA, hay eosinofilia, aunque se conoce de manera incompleta la contribución de los eosinófilos a la lesión orgánica.

En algunas variantes de SHE hay mutaciones genéticas del receptor asociado a tirosinacinasa receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α *(PDGFRA);* están enfermos de manera casi exclusiva los varones. Por lo demás, el SHE parece estar distribuido por igual en hombres y mujeres.

Tabla 427.15 Variantes del síndrome hipereosinófilo

Mieloproliferativo	No clonal Clonal: leucemia eosinófila crónica que expresa F1P1L1/PDGFRA
Linfocítico	Linfocitos T no clonales Expansión clonal de linfocitos T con activación de linfocitos T
Superposición	Con restricción de órgano
Familiar	Antecedentes familiares de eosinofilia sin causa conocida
Asociado	Eosinofilia en enfermedades crónicas como enfermedad inflamatoria intestinal y GEPA (síndrome de Churg-Strauss)
No definido	Asintomático Angioedema cíclico con eosinofilia (síndrome de Gleich) Sintomático sin mieloproliferación ni forma linfocítica

GEPA, granulomatosis eosinófila con poliangitis; PDGFRA, receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

La hipereosinofilia se define como un número absoluto de eosinófilos en sangre mayor de $1,5 \times 10^9$ eosinófilos/mm^3 en 2 ocasiones distintas separadas entre sí al menos 1 mes. Los tejidos son anormales cuando más del 20% de las células nucleadas de la médula ósea corresponden a la estirpe de los eosinófilos; cuando un anatomopatólogo determina la presencia de eosinofilia; o cuando se determina en la biopsia que hay depósitos de grandes cantidades de las proteínas de los gránulos eosinófilos. Estos trastornos se pueden subdividir en primarios (neoplásicos), secundarios (reactivos) e idiopáticos (fig. 427.9).

Las manifestaciones clínicas del SHE incluyen afectación orgánica de corazón (5%), tubo digestivo (14%), piel (37%) y pulmones (25-63%). El SHE se complica por trombosis o enfermedad neurológica en muchos pacientes, aunque no se conoce por completo la prevalencia exacta de este problema. Las complicaciones neurológicas más frecuentes son neuropatía periférica, encefalopatía, trombosis del seno transverso y embolia cerebral. No está claro el mecanismo exacto de estas manifestaciones, especialmente la trombosis de arterias grandes, como la arteria femoral.

Los síntomas pulmonares más frecuentes son tos y disnea. Muchos pacientes tienen neumopatía obstructiva con sibilancias clínicas. Se ven con frecuencia datos de fibrosis pulmonar y embolia pulmonar. Como en la biopsia se observan infiltrados eosinófilos similares a los de otras neumopatías eosinófilas, es la constelación de afectación de otros órganos o de fenómenos tromboembólicos y de otros órganos, lo que debe llevar al médico a un elevado índice de sospecha de SHE.

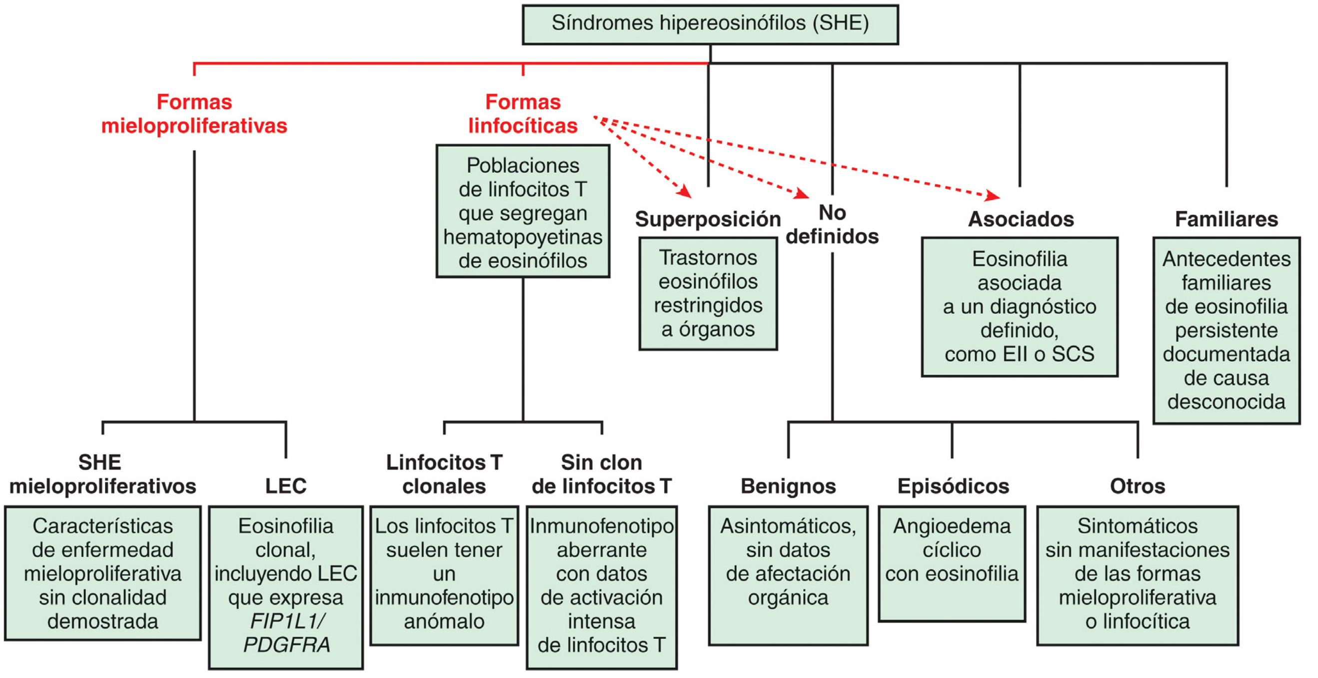

Fig. 427.9 Clasificación revisada del síndrome hipereosinófilo (SHE). Los cambios respecto a la clasificación previa se indican en rojo. Las *flechas discontinuas* identifican las formas de SHE para las cuales algunos pacientes tienen enfermedad mediada por linfocitos T. Se ha simplificado la clasificación de las formas mieloproliferativas, y los pacientes con SHE y linfocitos T productores de hematopoyetinas de eosinófilos en ausencia de un clon de linfocitos T se incluyen en las formas linfocíticas de SHE. EII, enfermedad inflamatoria intestinal; LEC, leucemia eosinófila crónica; SCS, síndrome de Churg-Strauss. *(De Simon H, Rothenberg ME, Bochner BS, et al: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome.* J Allergy Clin Immunol *126:45-49, 2010, Fig. 1.)*

La evaluación de laboratorio debe incluir estudio de las enzimas hepáticas, pruebas funcionales renales, creatinina cinasa y troponina. La magnitud de la afectación cardiaca se debe evaluar mediante electrocardiograma y ecocardiograma. Se pueden estudiar algunos biomarcadores específicos cuando se evalúan los diagnósticos de SHE mieloproliferativo y relacionado con linfocitos T. Pueden estar elevadas la vitamina B_{12} y la triptasa sérica, especialmente la última, cuando la enfermedad mieloproliferativa se acompaña de mastocitosis. Estos dos biomarcadores están elevados con la máxima frecuencia cuando hay una mutación o fusión en los sitios de FIP1L1/PDGFRA.

Debido a la extensa enfermedad pulmonar que se ve en el SHE, deben realizarse pruebas funcionales respiratorias en el momento del diagnóstico, si es posible, incluyendo espirometría y volúmenes pulmonares. La ventilación del espacio muerto puede estar muy elevada en los pacientes con embolia pulmonar. La pulsioximetría también puede ser muy útil para la evaluación.

La radiografía de tórax y la TC son muy útiles para la evaluación. También se debe realizar TC helicoidal de tórax cuando se sospeche embolia pulmonar. En una serie de pacientes, casi la mitad de los que presentaban SHE tenían datos de alteraciones pulmonares como infiltrados en vidrio esmerilado, embolia pulmonar, linfadenopatía mediastínica y derrame pleural.

El tratamiento del SHE depende del tipo (mieloproliferativo, linfocítico, indefinido, asociado a enfermedades sistémicas como GEPA, o familiar). Raras veces algunos pacientes consultan con eosinofilia llamativa, con un recuento total mayor de 100.000 células/mm^3 y síntomas de insuficiencia vascular. Está indicada la prednisona a una dosis de 15 mg/kg para reducir de manera aguda el recuento de eosinófilos, después de que se hayan realizado las pruebas diagnósticas, cuando sea seguro. Si el paciente está inestable se debe administrar el glucocorticoide para prevenir la progresión de los síntomas. Otros tratamientos agudos dirigidos a reducir el recuento de eosinófilos son vincristina, mesilato de imatinib e incluso leucoféresis.

Cuando el recuento de eosinófilos no está tan elevado, el tratamiento comienza con GCE a una dosis de 1 mg/kg en pacientes que no tienen la mutación de *FIP1L1/PDGFRA*. Los pacientes con esta mutación son resistentes a los GCE, y el tratamiento inicial debe comenzar con imatinib, un inhibidor de tirosinacinasas. Como habitualmente esta prueba genética no está disponible, los marcadores indirectos de la presencia de esta mutación son concentraciones de vitamina B_{12} >2.000 pg/ml o de triptasa sérica >11,5 ng/ml. Esto denota la presencia de enfermedad resistente que inicialmente se debe tratar con imatinib. El objetivo del tratamiento es reducir y mantener recuentos de eosinófilos por debajo de $1,5 \times 10^9$ con la menor dosis de prednisona posible para reducir o evitar los efectos adversos de los GCE. Si no se pueden reducir las dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día, se puede añadir imatinib como tratamiento combinado para reducir la dosis de esteroides. Se debe tener precaución cuando haya cardiopatías, porque la introducción del imatinib ha precipitado insuficiencia ventricular izquierda.

Otros tratamientos adicionales o alternativos prometedores son hidroxiurea, IFN-α, anticuerpos monoclonales anti-IL-5 y anticuerpos monoclonales contra CD52. El fallo de las modalidades anteriores puede indicar la necesidad de trasplante de citoblastos hematopoyéticos. Este tratamiento ha sido eficaz en algunos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.5 Neumopatías intersticiales

Kevin J. Kelly y Timothy J. Vece

Las **NI** en niños constituyen un gran grupo de enfermedades infrecuentes y heterogéneas, familiares o esporádicas, que afectan al parénquima pulmonar y producen un deterioro significativo de intercambio gaseoso (tablas 427.16 y 427.17). Aunque hay algunas enfermedades compartidas, las NI en niños a menudo son diferentes de las NI de los adultos, siendo especialmente notable la ausencia de fibrosis pulmonar idiopática en los niños. A pesar de las amplias variaciones en la causa, estos trastornos se clasifican juntos por los procesos clínicos, fisiológicos, radiográficos y anatomopatológicos similares que suponen la desorganización del intersticio alveolar y de las vías respiratorias. Las estimaciones de la prevalencia son muy variables, con un intervalo de 0,13-16,2 casos/100.000 niños, probablemente debido a la falta de estandarización de las enfermedades

Tabla 427.16 Neumopatías intersticiales en niños menores de 2 años

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES RELACIONADAS CON LA EDAD EN LA LACTANCIA Y LA PRIMERA INFANCIA Trastornos difusos del desarrollo Displasia acinar Displasia alveolar congénita Displasia capilar alveolar con alineación errónea de las venas pulmonares (en algunos casos por mutación de *FOXF1*) Alteraciones del crecimiento que reflejan una alveolización deficiente Hipoplasia pulmonar Neumopatía neonatal crónica Trastornos cromosómicos Cardiopatía congénita Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante Glucogenosis intersticial pulmonar (neumonía intersticial celular del lactante) Trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar (proteinosis alveolar pulmonar) Mutación de la proteína B del tensioactivo Mutación de la proteína C del tensioactivo Mutación de *ABCA3* Mutación del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos *(CSF2RA)* NKX2.1 (factor de transcripción para SP-B, SP-C, ABCA3)	NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS Neumonitis intersticial usual Neumonitis intersticial descamativa Neumonitis intersticial linfocítica y trastornos relacionados Neumonitis intersticial inespecífica (celular/fibrótica) Neumonía eosinófila Síndrome de bronquiolitis obliterante Hemosiderosis pulmonar y hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante Proteinosis alveolar pulmonar Trastornos vasculares pulmonares Trastornos linfáticos pulmonares Microlitiasis pulmonar Taquipnea persistente del lactante Síndrome de cerebro-tiroides-pulmón
TRASTORNOS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL CON ASOCIACIONES CONOCIDAS Procesos infecciosos/postinfecciosos Adenovirus Virus gripales *Chlamydia pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* Agentes ambientales Neumonitis por hipersensibilidad Inhalación de tóxicos Síndromes de aspiración	TRASTORNOS SISTÉMICOS CON MANIFESTACIONES PULMONARES Enfermedad anti-MBG Enfermedad de Gaucher y otras enfermedades por almacenamiento Infiltrados malignos Linfohistiocitosis hemofagocítica Histiocitosis de células de Langerhans Sarcoidosis Esclerosis sistémica Polimiositis/dermatomiositis Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Linfangioleiomiomatosis Hemangiomatosis pulmonar Síndromes neurocutáneos Síndrome de Hermansky-Pudlak
ENFERMEDADES PULMONARES ASOCIADAS A INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA Y SECUNDARIA Infecciones oportunistas Neumopatía intersticial linfocítica granulomatosa asociada a síndrome de inmunodeficiencia común variable Neumonía intersticial linfocítica (infección por el VIH) Intervenciones terapéuticas: quimioterapia, radioterapia, trasplante y rechazo	

Modificada de Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al: diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme, *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120–1128, 2007.

incluidas en la definición de las NI en niños. Se piensa que la fisiopatología de la enfermedad es más compleja que la de la enfermedad del adulto porque la lesión pulmonar se produce durante el proceso de crecimiento y diferenciación pulmonares. En las NI, la lesión inicial produce daño del epitelio alveolar y del endotelio capilar. La cicatrización anómala del tejido dañado puede ser más llamativa que la inflamación en las fases iniciales del desarrollo de las NI crónicas. Las causas genéticas de las NI están adquiriendo una importancia cada vez mayor, especialmente en los trastornos del metabolismo del tensioactivo pulmonar (TMTP) y las alteraciones de la regulación inmunitaria.

CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Gracias al trabajo de la red de investigación de las NI infantiles en Estados Unidos y el grupo de NI infantil de la Unión Europea en Europa se ha alcanzado el consenso en un esquema de clasificación. La clasificación se desglosa por edades, con un valor de corte de 2 años de edad, y por patrones histológicos. Este esquema de clasificación se aplicó por primera vez a biopsias de niños menores de 2 años y se extendió a niños mayores de 2 años de edad (v. tablas 427.16 y 427.17). Los trastornos del crecimiento, como la simplificación alveolar, enfermedades específicas de los lactantes como la hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante **(HNEL)** y los **TMTP,** fueron frecuentes en niños menores de 2 años. Por el contrario, los trastornos del paciente inmunodeprimido, como la NI relacionada con inmunodeficiencias, y los trastornos asociados a enfermedades sistémicas, como los trastornos del colágeno vascular, fueron mucho más frecuentes en niños mayores.

Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante

Véase el capítulo 427.6.

Trastornos del metabolismo del tensioactivo pulmonar

Uno de los grupos más importantes de trastornos de las NI pediátricas corresponde a los **TMTP** (tabla 427.18). Es probable que estos trastornos expliquen casos previamente desconocidos de dificultad respiratoria neonatal en lactantes a término. La deficiencia de la proteína B del tensioactivo pulmonar, causada por mutaciones en el gen de la proteína B del tensioactivo pulmonar, es una causa de dificultad respiratoria neonatal grave. En la TC de tórax a menudo se observa un patrón de opacidades en vidrio esmerilado difusas con engrosamiento septal. El estudio anatomopatológico muestra proteinosis alveolar con ensanchamiento del intersticio, y la microscopia electrónica revela desorganización de los cuerpos laminares. La mayor parte de los niños muere en los primeros 2 meses de vida si no se les realiza un trasplante pulmonar. La deficiencia de la proteína C del tensioactivo pulmonar puede causar enfermedad en lactantes mayores, niños o adultos. La TC de tórax a menudo muestra opacidades en vidrio esmerilado difusas con engrosamiento septal en fases tempranas de la enfermedad, o fibrosis y panalización significativas en la enfermedad más avanzada. Los hallazgos anatomopatológicos dependen de la edad, de manera que en niños muy pequeños se ve proteinosis alveolar y ensanchamiento intersticial, y en los niños mayores y adultos se observa fibrosis. El estudio con microscopio electrónico muestra cuerpos laminares normales. Las mutaciones de ABCA3 causan una neumopatía

Tabla 427.17 Neumopatías intersticiales en niños mayores de 2 años

TRASTORNOS DEL PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

Trastornos del lactante

- Alteraciones del crecimiento
- HNEL
- Trastornos del metabolismo del tensioactivo pulmonar

Enfermedades sistémicas

- Trastornos de mecanismo inmunitario
  - Neumopatía relacionada con enfermedades del tejido conjuntivo
  - Síndromes de hemorragia pulmonar
- Enfermedades por almacenamiento
- Sarcoidosis

TRASTORNOS DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

- Infecciones oportunistas
- Relacionados con el tratamiento
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Hipersensibilidad medicamentosa
- Relacionados con el trasplante
- Rechazo
- Enfermedad de injerto contra huésped
- ELPT
- Infiltrados linfocíticos

ELPT, enfermedad linfoproliferativa postrasplante; HNEL, hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante.

Modificada de Fan LL, Dishop MK, Galambos C, et al: Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD Classification Scheme, *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(10):1498–1505.

Tabla 427.18 Características clínicas, edad el inicio de los síndromes de disfunción de las proteínas del tensioactivo pulmonar (SEPTO)

SEPTO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EDAD E INICIO
SFTPB	Neonatal ‣ Dificultad respiratoria	Neonatal, agudo
ABCA3	Neonatal ‣ Dificultad respiratoria Lactancia ‣ Tos ‣ Taquipnea, hipoxemia ‣ Retraso del crecimiento Infancia ‣ Sibilancias, crepitantes ‣ Intolerancia al esfuerzo ‣ Disnea ‣ Retracciones, crepitantes, acropaquias ‣ Bajo peso corporal	Neonatal, agudo Del lactante e infantil, subagudo Infancia tardía y edad adulta, crónico
SFTPC	Neonatal ‣ Dificultad respiratoria Infantil ‣ Tos ‣ Taquipnea, hipoxemia	Neonatal, agudo (infrecuente) Del lactante e infantil, subagudo Infancia tardía y edad adulta, crónico
NKX2.1	Respiratorias ‣ Dificultad respiratoria neonatal ‣ Infecciones recurrentes ‣ Neumopatía intersticial crónica Neurológicas ‣ Corea ‣ Ataxia ‣ Retraso del desarrollo ‣ Hipotonía Hipotiroidismo	A cualquier edad Agudo o crónico

ABCA3, casete de unión a ATP número A3.

De Gupta A, Zheng SL: Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate, *Arch Dis Child* 102:84–90, 2017 (Table 2, p. 86).

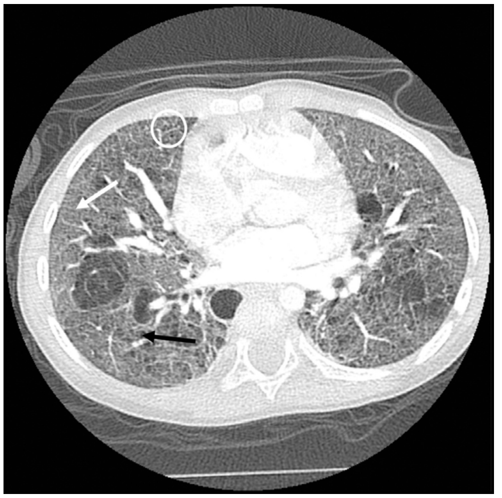

Fig. 427.10 TC de tórax de un paciente de 2 años de edad con un trastorno del metabolismo del tensioactivo pulmonar por mutaciones de ABCA3. Obsérvense las opacidades en vidrio esmerilado *(flecha blanca)* y el engrosamiento septal *(círculo blanco)*, y la formación de quistes tempranos *(flecha negra)*. *(Por cortesía de R. Paul Guillerman, MD.)*

variable en los niños, de manera que algunos tienen enfermedad grave similar a la deficiencia de la proteína B del tensioactivo pulmonar, mientras que otros tienen una enfermedad menos grave similar a la deficiencia de la proteína C del tensioactivo pulmonar. La TC de tórax suele mostrar opacidades en vidrio esmerilado difusas con engrosamiento septal en fases tempranas de la enfermedad (fig. 427.10). El estudio anatomopatológico depende de la edad del niño, de manera similar a lo que ocurre en la deficiencia de la proteína C del tensioactivo pulmonar, aunque la microscopia electrónica muestra cambios característicos en los cuerpos laminares, con un cuerpo electrondenso excéntrico sin los círculos concéntricos característicos, el denominado aspecto de huevo frito. También se ha descrito un **TMTP** debido a mutaciones de *NKX2.1*. Este gen codifica el factor de transcripción del tiroides 1 (TTF-1), que es un importante regulador de la transcripción de las proteínas del tensioactivo pulmonar. Las mutaciones de *NKX2.1* causan una enfermedad variable en los pulmones, el encéfalo y la glándula tiroides (v. tabla 427.18). La enfermedad pulmonar es variable y puede ser similar a la deficiencia de la proteína B del tensioactivo pulmonar o manifestarse en forma de infecciones pulmonares recurrentes. Por último, las mutaciones en las subunidades alfa y beta del receptor del factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) llevan a que los macrófagos alveolares pulmonares no respondan al GM-CSF, lo cual conduce a la imposibilidad de reciclar el tensioactivo pulmonar, con la consiguiente acumulación de material proteináceo y proteinosis alveolar pulmonar.

Neumopatía intersticial debida a enfermedades sistémicas

La NI debida a enfermedades sistémicas es más frecuente en niños mayores con neumopatía difusa. La neumopatía más frecuente que se ve en la biopsia es la neumonía intersticial inespecífica, aunque también se observan otros patrones dependiendo del trastorno subyacente, como neumonía intersticial linfocítica en el síndrome de Sjögren o neumonía en organización criptogenética en la dermatomiositis. Los hallazgos de la TC dependen de la NI subyacente, de modo que en la neumonía intersticial inespecífica hay áreas de opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento septal en la fase celular temprana de la enfermedad (fig. 427.11), con progresión a fibrosis difusa con bronquiectasias por tracción y quistes periféricos en la posterior fase fibrótica de la enfermedad. Se desconoce el mecanismo patogénico exacto, aunque probablemente se deba a la presencia de autoanticuerpos contra el tejido respiratorio.

La vasculitis pulmonar, independientemente de que se deba a GPA, poliangitis microscópica, capilaritis pulmonar idiopática o síndrome antimembrana basal glomerular (previamente enfermedad de Goodpasture), es otra manifestación frecuente de las enfermedades sistémicas. Es probable que estas enfermedades se deban a la estimulación por autoanticuerpos de los linfocitos, con la consiguiente inflamación del endotelio pulmonar que causa cambios intersticiales y hemorragia pulmonar. El estudio anatomopatológico muestra hemorragia alveolar difusa, ensanchamiento del intersticio y, con la excepción de la enfermedad antimembrana basal glomerular, inflamación neutrofílica de la vasculatura pulmonar.

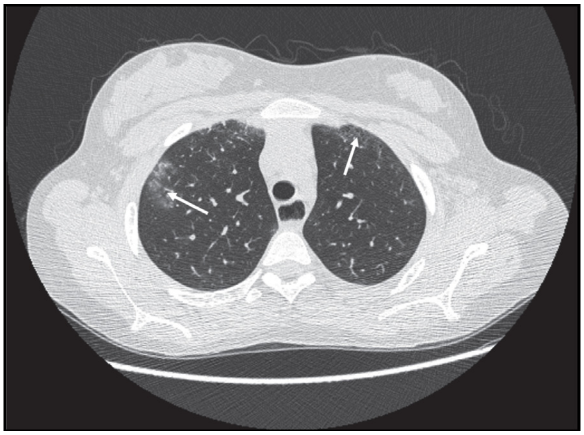

Fig. 427.11 TC de tórax de una paciente de 11 años con esclerosis sistémica y neumonía intersticial inespecífica celular. Obsérvense las áreas de opacidades en vidrio esmerilado en la periferia *(flecha blanca).* *(Por cortesía de R. Paul Guillerman, MD.)*

Las causas genéticas de alteración de la regulación inmunitaria también pueden ser responsables de NI en niños. Se ha mostrado que mutaciones tanto de *STAT3b* como de *LRBA* causan neumonía intersticial linfocítica y enfermedad linfoproliferativa. Las mutaciones de *COPA,* una proteína que participa en el transporte del RE al aparato de Golgi, causan hemorragia pulmonar y/o NI familiar.

Pueden producirse síntomas pulmonares persistentes después de **infecciones respiratorias** causadas por adenovirus, virus gripales, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. La consiguiente neumopatía se denomina **bronquiolitis obliterante** y se caracteriza por neumopatía obstructiva y obliteración o constricción de los bronquiolos en la biopsia pulmonar. En la TCAR presenta un aspecto característico con un patrón en mosaico, atenuación vascular y bronquiectasias centrales que, cuando están presentes, permiten eliminar la necesidad de una biopsia pulmonar (fig. 427.12). La **aspiración** es una causa frecuente de neumopatía crónica en la infancia y puede simular una NI. Los niños con trastornos del desarrollo o debilidad neuromuscular tienen más riesgo de aspiración de alimento, saliva o cuerpos extraños de manera secundaria a una disfunción de la deglución o reflujo gastroesofágico. Una fístula traqueoesofágica no diagnosticada también puede producir complicaciones pulmonares relacionadas con la aspiración de contenido gástrico y neumonía intersticial.

Los niños que tienen una respuesta inmunitaria exagerada frente al polvo orgánico, los mohos o los antígenos aviarios pueden tener NH. Los niños con neoplasias malignas pueden presentar NI relacionada con la neoplasia maligna primaria, con una infección oportunista o con la quimioterapia o la radioterapia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hace falta una anamnesis detallada para evaluar la gravedad de los síntomas y la posibilidad de una enfermedad sistémica subyacente en un paciente con sospecha de NI, además de determinar los antecedentes familiares de neumopatía. Es importante la identificación de los factores precipitantes, como la exposición a mohos o aves, o una infección respiratoria inferior grave, para establecer el diagnóstico e iniciar las medidas de evitación. La mayoría de los pacientes presentan hipoxia e hipercapnia, que habitualmente es una complicación tardía y ominosa. Los síntomas por lo general son insidiosos y se producen en un patrón continuo, no episódico. En la exploración física se encuentra taquipnea, crepitantes en la auscultación y tiraje en los niños con NI, aunque los hallazgos de la exploración física torácica pueden ser normales. Las sibilancias y la fiebre son infrecuentes en las NI infantiles. La cianosis acompañada por un tono cardiaco P2 intenso indica enfermedad grave con aparición de hipertensión pulmonar secundaria. La anemia y la hemoptisis indican vasculopatía pulmonar o hemosiderosis pulmonar. Los exantemas y los síntomas articulares son compatibles con una enfermedad del tejido conjuntivo subyacente.

DIAGNÓSTICO

Radiografía

Las alteraciones de la radiografía de tórax se pueden clasificar como intersticiales, reticulares, nodulares, reticulonodulares y en panal. La radiografía de tórax también puede ser normal a pesar de un deterioro clínico significativo, y se puede correlacionar mal con la extensión de la enfermedad. La TCAR

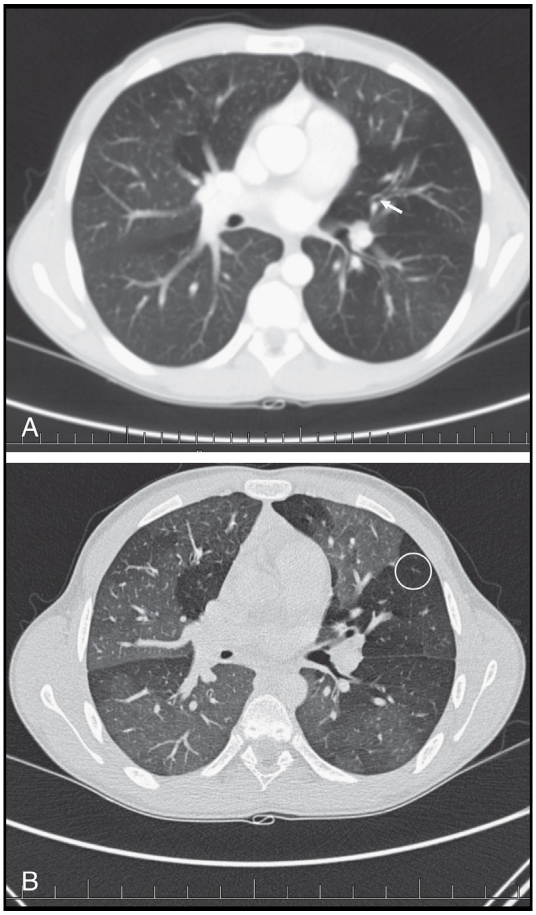

Fig. 427.12 TC de un paciente de 11 años de edad con bronquiolitis obliterante después de un síndrome de Stevens-Johnson. **A,** El estudio volumétrico en inspiración completa muestra bronquiectasias centrales *(flecha)* y atenuación en mosaico. **B,** La imagen de alta resolución obtenida en espiración resalta mejor la atenuación en mosaico, además de la atenuación vascular *(círculo).*

torácica define mejor la extensión y la distribución de la enfermedad y puede ofrecer información específica para la selección de una zona de biopsia. La TCAR con protocolos de volumen controlado en inspiración completa y al final de la espiración puede ofrecer más información. Estos protocolos pueden mostrar atrapamiento aéreo, patrones en vidrio esmerilado, patrones de atenuación en mosaico, hiperinsuflación, bronquiectasias, quistes y opacidades nodulares. La TCAR seriada ha sido útil para monitorizar la progresión y la gravedad de la enfermedad.

Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas funcionales respiratorias son importantes para definir el grado de disfunción pulmonar y seguir la respuesta al tratamiento. En las NI hay un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad pulmonar. Habitualmente está reducida la capacidad residual funcional, aunque suele estar menos alterada que la capacidad vital y la capacidad pulmonar total (CPT). El volumen residual (VR) normalmente se mantiene; por tanto, los cocientes capacidad residual funcional:TLC y VR:TLC están elevados. La capacidad de difusión del pulmón suele estar reducida. En la prueba de esfuerzo se puede detectar disfunción pulmonar, incluso en las fases tempranas de las NI, con disminución de la saturación de oxígeno.

Lavado broncoalveolar

El LBA puede ofrecer información útil sobre infección secundaria, hemorragia y aspiración, y permite hacer análisis citológicos y moleculares. La evaluación del recuento celular, el recuento diferencial y los marcadores linfocíticos pueden ser útiles para determinar la presencia de NH y sarcoidosis. Aunque el LBA habitualmente no determina el diagnóstico exacto, puede ser diagnóstico en trastornos como la proteinosis alveolar pulmonar.

Biopsia pulmonar
La biopsia pulmonar para el estudio anatomopatológico mediante toracotomía convencional o toracoscopia asistida por vídeo *suele ser el paso final,* y muchas veces es *necesaria para el diagnóstico,* excepto en la **HNEL** y la bronquiolitis obliterante. La biopsia permite alcanzar el diagnóstico en más del 80% de los pacientes. Debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas y el bajo rendimiento diagnóstico, no se recomiendan las biopsias transbronquiales para la evaluación de las NI en niños. Se dispone de análisis genéticos para el análisis de mutaciones en la disfunción del tensioactivo. También puede ser necesaria la evaluación para detectar una posible enfermedad sistémica.

TRATAMIENTO
Es esencial el tratamiento de soporte de los pacientes con NI, e incluye oxigenoterapia suplementaria en la hipoxia y nutrición adecuada en el retraso del crecimiento. Puede ser necesario el tratamiento antimicrobiano en las infecciones secundarias. En algunos niños puede producirse mejoría sintomática con broncodilatadores. El tratamiento antiinflamatorio con corticoides sigue siendo el tratamiento de elección inicial. Sin embargo, no hay ensayos controlados en niños, y las respuestas clínicas descritas en series de casos son variables. La dosis habitual de prednisona es de 1-2 mg/kg/24 h o 10-30 mg/kg de metilprednisolona i.v. administrada cada semana o durante 3 días consecutivos cada mes. La duración del tratamiento varía, aunque inicialmente suele administrarse durante 3-6 meses; la reducción de la dosis vendrá indicada por la respuesta clínica. Otros fármacos alternativos, que no se han evaluado adecuadamente, son hidroxicloroquina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato e inmunoglobulina i.v. Los abordajes en investigación incluyen fármacos específicos dirigidos contra la acción de citocinas, factores de crecimiento y oxidantes. El trasplante pulmonar por NI progresiva o terminal es una técnica que también se utiliza, y sus resultados son similares a los que se obtienen en otras neumopatías terminales en niños, como la fibrosis quística. Está indicado el tratamiento correcto de la enfermedad sistémica subyacente. Las medidas preventivas incluyen evitar todos los irritantes inhalados, como el humo de tabaco y, cuando proceda, los mohos y los antígenos aviarios. Pueden ser útiles los programas de rehabilitación pulmonar supervisada.

Consejo genético
Una incidencia elevada de NI en algunas familias sugiere una predisposición genética a la aparición de la enfermedad o a la gravedad del trastorno. El consejo genético puede ser útil si hay antecedentes familiares.

PRONÓSTICO
La mortalidad total de las NI es variable y depende del diagnóstico específico. Algunos niños se recuperan espontáneamente sin tratamiento, y otros avanzan continuamente hasta la muerte. Se considera que la hipertensión pulmonar, el retraso del crecimiento y la fibrosis grave son indicadores de mal pronóstico.

ENFERMEDAD ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR (ENFERMEDAD ANTI-MBG)
La enfermedad antimembrana basal glomerular **(enfermedad anti-MBG),** previamente conocida como enfermedad de Goodpasture, es el prototipo de NI de mecanismo inmunitario (v. cap. 538.4). Debido a la presentación concurrente de enfermedad renal y pulmonar, el diagnóstico diferencial se centra en distinguir la enfermedad anti-MBG de la GPA, la poliangitis microscópica, la púrpura de Henoch-Schönlein y los síndromes de hemorragia pulmonar idiopática.

Fisiopatología
Factores inmunitarios
La aparición de anticuerpos anti-MBG se correlaciona directamente con la aparición de enfermedad pulmonar y renal. La eliminación de dichos anticuerpos mediante plasmaféresis produce mejoría de la enfermedad en algunos pacientes, aunque no en todos. Los anticuerpos anti-MBG son las subclases de IgG fijadoras del complemento IgG_1 e IgG_4, que activan el complemento. Los fragmentos de complemento inician la vía de transducción de señales para atraer neutrófilos y macrófagos hacia las membranas basales, tanto pulmonares como renales, lo que produce daño y capilaritis.

Factores genéticos
La genética parece contribuir mucho a la aparición de esta enfermedad, de manera que la presencia de los alelos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II DR15, DR4, DRB1*1501, DRB1*04 y DRB1*03 predispone a la enfermedad.

Factores ambientales
La exposición al humo parece ser un importante factor en la aparición de la enfermedad anti-MBG. Se desconoce si el tabaquismo altera la ultraestructura de la membrana basal, o si las partículas exógenas o las sustancias nocivas del humo alteran el colágeno de tipo IV. Los fumadores tienen más probabilidad de presentar hemorragia pulmonar que los no fumadores que tienen enfermedad anti-MBG. Se ha descrito que otras lesiones de los alvéolos por infección, inhalación de hidrocarburos o inhalación de cocaína son fenómenos asociados antes de la aparición de enfermedad anti-MBG.

Manifestaciones clínicas
La mayoría de los pacientes consulta con muchos días o semanas de tos, disnea, astenia y en ocasiones hemoptisis. Los niños pequeños tienden a tragar pequeñas cantidades de sangre por la hemoptisis y pueden consultar por vómitos de sangre. En ocasiones la hemoptisis es profusa y la consiguiente anemia es una consecuencia de la pérdida de grandes cantidades de sangre. Se encuentra deterioro funcional en las pruebas funcionales renales. Los pacientes jóvenes tienden a presentar simultáneamente síndrome pulmonar y renal. Los adultos tienen menos probabilidad de presentar enfermedad pulmonar.

Pruebas de laboratorio
La detección serológica de anticuerpos anti-MBG es positiva en más del 90% de los pacientes con enfermedad anti-MBG. En un hemograma completo se verá anemia normocítica y normocrómica, como en las enfermedades inflamatorias crónicas. En el análisis de orina puede haber hematuria y proteinuria, y los análisis de sangre muestran deterioro funcional renal con elevación del nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina.

También se deben realizar estudios para detectar ANCAp (ANCA antimieloperoxidásicos), que son positivos en aproximadamente el 25-30% de los pacientes, concurrentemente con los anticuerpos anti-MBG. Puede ser más difícil tratar la enfermedad clínica, y la presencia de estos anticuerpos puede preceder a una forma más grave de la enfermedad.

Radiografía de tórax
La radiografía de tórax en la enfermedad anti-MBG a menudo muestra parches dispersos de infiltrados pulmonares. Si estos infiltrados están en la periferia pulmonar, puede ser difícil distinguirlos de los de las neumopatías eosinófilas. También se pueden encontrar patrones intersticiales de engrosamiento. En esta enfermedad habitualmente no se realiza TCAR porque la constelación de hemorragia pulmonar, deterioro funcional renal y pruebas serológicas positivas con detección de anticuerpos anti-MBG a menudo evita la necesidad de esta prueba.

Pruebas funcionales respiratorias
La espirometría suele mostrar un defecto restrictivo con reducción de la CVF y del FEV_1. La CDCO es una prueba útil cuando se sospecha hemorragia pulmonar. La finalidad de esta prueba es medir la capacidad del pulmón de transferir el gas inhalado hasta los eritrocitos en el lecho capilar pulmonar. Esto aprovecha la elevada afinidad de la hemoglobina para unirse al monóxido de carbono. Hace tiempo se pensaba que la reducción de la CDCO era una medida de la reducción del área superficial de los alvéolos. Los datos actuales indican que se correlaciona directamente con el volumen de sangre en el lecho capilar pulmonar. En los síndromes de hemorragia pulmonar, la presencia de sangre en los alvéolos, además de la sangre del lecho capilar, aumenta significativamente la CDCO, y debe alertar al médico sobre la posibilidad de una hemorragia pulmonar.

Broncoscopia y lavado broncoalveolar
En ocasiones, la mejor forma de evaluar las alteraciones pulmonares es mediante broncoscopia con LBA. Será evidente la presencia de sangre a la inspección, así como en el LBA. En muchos casos se deben descartar infecciones, y esta técnica añade un valor significativo. El recuento celular del LBA muestra macrófagos cargados de hemosiderina que han englobado y degradado los eritrocitos, lo que deja hierro en estas células.

Biopsia pulmonar
La biopsia pulmonar en pacientes con enfermedad activa muestra capilaritis neutrofílica, macrófagos cargados de hemosiderina, hiperplasia de neumocitos de tipo II y engrosamiento intersticial en el alvéolo. En la inmunofluorescencia se ve tinción de la IgG y del complemento a lo largo de la membrana basal, con un patrón lineal. Este patrón de depósito de anticuerpos llevó a la investigación de antígenos endógenos en la membrana basal.

Tratamiento

Más de la mitad de los pacientes con enfermedad anti-MBG que no reciben tratamiento muere en un plazo de 2 años por insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o ambas. Después de establecer el diagnóstico se inicia el tratamiento con corticoides (p. ej., prednisona 1 mg/kg/día) con ciclofosfamida oral (2,5 mg/kg/día). La adición de plasmaféresis diaria durante 2 semanas puede acelerar la mejoría. Se puede suspender la ciclofosfamida después de 2-3 meses. A menudo se reducen los esteroides durante un periodo de 6-9 meses. La supervivencia depende de la necesidad de diálisis continua. Los pacientes que no precisan diálisis persistente tienen una tasa de supervivencia del 80% o más al cabo de 1 año.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.6 Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante

W. Adam Gower

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante (HNEL) (previamente llamada taquipnea persistente del lactante) es una forma idiopática de neumopatía difusa que se manifiesta habitualmente en el primer año de vida con taquipnea persistente, retracciones, hipoxemia, crepitantes, retraso del desarrollo y hallazgos característicos en los estudios radiológicos del tórax y el estudio anatomopatológico pulmonar. Las pruebas funcionales respiratorias habitualmente muestran un cuadro obstructivo con atrapamiento aéreo. No hay ninguna terapia eficaz de la HNEL, y el tratamiento habitual es de soporte. La evolución natural corresponde habitualmente a mejoría gradual de los síntomas, aunque puede haber empeoramiento durante toda la infancia. Todavía no se conocen por completo las consecuencias a largo plazo de este trastorno.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia de la HNEL, aunque generalmente se considera que es una neumopatía infrecuente. Los niños con HNEL han supuesto aproximadamente el 10% de los niños a los que se han realizado biopsias pulmonares en series de casos multicéntricas previas. No parece haber una predisposición racial o de sexo clara, y no se ha identificado ningún otro factor de riesgo materno ni del paciente. Se han descrito casos de HNEL en la literatura médica procedente de Norteamérica y Sudamérica, Europa, Asia y Australia.

FISIOPATOLOGÍA

El primer indicio sobre la fisiopatología de la HNEL es un aumento en el número de células neuroendocrinas (CNE) de las vías respiratorias en las vías respiratorias de los niños afectados. Estas células normalmente se encuentran en las vías respiratorias, en las que aparecen como grupos inervados conocidos como CuNE, que segregan factores como bombesina y serotonina (5-HT). Se cree que intervienen en la detección del oxígeno local y pueden transmitir señales neuroendocrinas a otras células. Se observan aumentos de las CNE en otros trastornos respiratorios infantiles, habitualmente con otros hallazgos adicionales. No está claro si su presencia en mayores números en la HNEL produce el cuadro clínico, o si es la consecuencia de una fisiología pulmonar anómala secundaria a algún otro factor primario. El aumento del número de CNE parece asociarse a una mayor obstrucción de las vías respiratorias pequeñas.

Aunque la mayor parte de los casos son aparentemente esporádicos, se ha descrito HNEL familiar, lo que sugiere un posible mecanismo hereditario y/o influencias ambientales compartidas. En una familia se ha descrito la asociación de la HNEL con la heterocigosidad para una variante del gen *Nkx2.1,* que codifica la proteína TTF-1. También se sabe que otras variantes de este gen causan un amplio espectro de trastornos, entre ellos formas más graves de neumopatía difusa (v. cap. 427.5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la HNEL habitualmente se manifiestan durante la lactancia, aunque el diagnóstico se puede retrasar hasta después del primer año de vida. La presentación típica incluye taquipnea persistente, hipoxemia, retracciones y escaso aumento de peso en un lactante por lo demás sano. La exploración habitualmente muestra crepitantes o ruidos pulmonares normales, y es poco habitual que haya tos y sibilancias. Los lactantes afectados generalmente no tienen antecedentes de parto prematuro. El ecocardiograma no suele mostrar ninguna cardiopatía estructural ni hipertensión pulmonar.

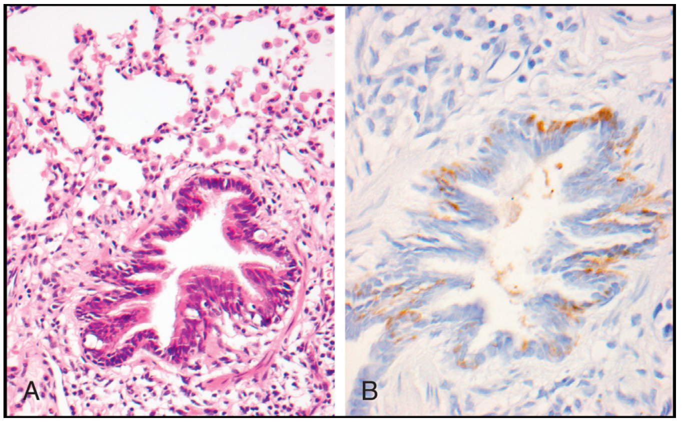

Fig. 427.13 Hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante. Una vía respiratoria pequeña muestra una inflamación crónica tan solo mínima en la tinción habitual **(A)**, pero la tinción para detectar bombesina muestra números elevados de células neuroendocrinas en el epitelio superficial **(B)**. *(De Corrin B, Nicholson AG:* Pathology of the lungs, *ed 3, Churchill Livingstone, 2011, Fig. 2.19.)*

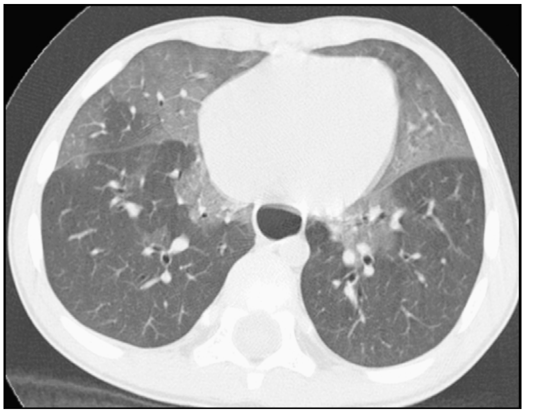

Fig. 427.14 Niño de 2 años de edad con hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante. La TC muestra áreas bien definidas de opacidad en vidrio esmerilado con una localización central y en el lóbulo medio derecho y la língula. *(De Brody AS: Imaging considerations: interstitial lung disease in children*, Radiol Clin North Amer *43:391–403, 2005. Fig. 4.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HNEL requiere que se descarten otras causas más frecuentes de los síntomas motivo de la consulta. Aunque los niños con HNEL pueden tener RGE y/o disfunción deglutoria, no se cree que sea suficiente para causar todos los hallazgos, y puede ser secundario a la taquipnea y el aumento del trabajo de la respiración. Las radiografías simples de tórax pueden mostrar hiperinsuflación. Cuando el material de biopsia procedente del pulmón se tiñe con bombesina se observan números elevados de células con tinción positiva en las vías respiratorias. En general las biopsias de los niños que tienen HNEL están notablemente desprovistas de fibrosis, inflamación o signos de lesión de las vías respiratorias o del parénquima (fig. 427.13).

Aunque el patrón de hiperplasia de las CNE que se ve en el estudio anatomopatológico ha sido clásicamente el método de referencia para el diagnóstico de la HNEL, la tomografía computarizada (TC) de alta resolución del tórax tiene una especificidad elevada, de modo que la mayor parte de los casos se puede evitar la biopsia. El patrón clásico que se observa en la TC de tórax corresponde a opacidades en vidrio esmerilado en la língula, el lóbulo medio derecho y las regiones perihiliares, con atrapamiento aéreo en las imágenes espiratorias. Por lo demás, los pulmones tienen un aspecto normal (fig. 427.14). Algunos autores consideran que el diagnóstico realizado con criterios clínicos pero sin biopsia es un **síndrome de HNEL,** y reservan el término HNEL al diagnóstico realizado mediante biopsia. Si un paciente con síndrome de HNEL diagnosticado por criterios clínicos tiene una evolución

clínica más grave de lo esperado, la biopsia puede ser útil para descartar otra alteración.

El diagnóstico de HNEL se puede confirmar por un patrón obstructivo que no revierte con broncodilatadores, en las pruebas funcionales respiratorias del lactante (PFRl) o en la espirometría estándar. Los volúmenes pulmonares estáticos pueden mostrar atrapamiento aéreo con aumento del VR en relación con la CPT. Los hallazgos del LBA son notables por la ausencia de marcadores inflamatorios, en comparación con otras neumopatías del lactante.

El estudio genético puede ser útil para descartar un TMTP y otras causas de neumopatía difusa del lactante. Se puede valorar el estudio dirigido para detectar variantes de *Nkx2.1,* pero hasta la fecha esta asociación solo se ha visto en una familia, por lo que su valor predictivo es escaso.

EVOLUCIÓN NATURAL Y TRATAMIENTO

Como los síntomas de la HNEL habitualmente mejoran y finalmente llegan incluso a desaparecer en los primeros años de vida, el tratamiento estándar de la HNEL es de soporte. El marco temporal para la mejoría clínica en la HNEL es variable, y los síntomas en reposo pueden mejorar, mientras que persisten los síntomas con el ejercicio o durante el sueño. Hasta que esto ocurra, los niños afectados pueden necesitar oxígeno suplementario para mantener una saturación normal, a veces únicamente durante el sueño o cuando se producen enfermedades intercurrentes, aunque es frecuente que lo necesiten de manera continua. El grado de obstrucción en las PFRl puede tener cierta capacidad predictiva del grado de saturación y obstrucción en el futuro.

Como consumen más energía para respirar, los niños con HNEL pueden tener dificultad para ganar peso, y a menudo requieren suplementos nutricionales, a menudo mediante sonda de gastrostomía. Puede ser útil el tratamiento del RGE, cuando está presente. Cuando la enfermedad mejora, habitualmente disminuye la necesidad de oxígeno suplementario y/o soporte nutricional. *En general no se piensa que los CI o sistémicos sean útiles para tratar las manifestaciones primarias de la HNEL.* Los niños con HNEL cuyos síntomas han mejorado pueden tener empeoramientos en fases posteriores de la infancia, que se asocian a mayor atrapamiento aéreo.

Aunque los síntomas de la HNEL generalmente desaparecen durante la infancia, datos escasos sugieren que algunos síntomas pueden persistir hasta la edad adulta. Esto se puede manifestar como intolerancia al esfuerzo o como un cuadro similar al asma. En las PFR puede observarse obstrucción con atrapamiento aéreo, y en los estudios de imagen del tórax se pueden identificar alteraciones persistentes. No se han descrito casos de insuficiencia respiratoria, necesidad de trasplante pulmonar o muerte asociados a la HNEL. La **hiperplasia idiopática difusa de células epiteliales neuroendocrinas** puede ser un trastorno relacionado que se ve predominantemente en mujeres adultas que tienen nódulos pulmonares difusos y obstrucción fija o un trastorno ventilatorio obstructivo/restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

427.7 Neumopatía fibrótica

Deborah R. Liptzin, Jason P. Weinman y Robin R. Deterding

La fibrosis pulmonar es la cicatrización del parénquima pulmonar (en contraposición con las bronquiectasias, que corresponden a cicatrización de las vías respiratorias). La fibrosis pulmonar idiopática es una forma frecuente de neumopatía fibrótica en adultos, y se manifiesta con neumonía intersticial usual (un hallazgo anatomopatológico con fibrosis intersticial parcheada, focos fibroblásticos y cambios en panal de abeja) (v. cap. 427.5). Otras neumopatías fibróticas del adulto son sarcoidosis, silicosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón y NH (p. ej., pulmón de granjero). En los niños, las neumopatías fibróticas son poco habituales, y no se ha descrito la fibrosis pulmonar *idiopática*. El diagnóstico diferencial de la neumopatía *fibrótica* incluye mutaciones que causan disfunción del tensioactivo pulmonar (cap. 423), fibrosis inducida por radiación, bronquiolitis obliterante (cap. 422.1), neumonía intersticial inespecífica (trastornos del tejido conjuntivo) (cap. 427), NH (cap. 427.1) y aspiración (cap. 425) (tablas 427.19-427.21).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con fibrosis pulmonar habitualmente consultan con síntomas respiratorios inespecíficos como tos, crepitantes, sibilancias, prolongación de la fase inspiratoria, intolerancia al esfuerzo e hipoxemia, especialmente nocturna. El inicio de los síntomas puede ser insidioso o rápido.

Tabla 427.19	Enfermedades asociadas a la fibrosis pulmonar
	• Fibrosis pulmonar idiopática/neumonía intersticial inespecífica • Fibrosis pulmonar familiar/neumonía intersticial familiar • Neumonitis por hipersensibilidad (muchos agentes) • Neumonía en organización criptogenética • Reacciones adversas a tratamientos (fármacos, radioterapia) • Fibroelastosis pleuroparenquimatosa • Síndrome de Hermansky-Pudlak • Sarcoidosis • Neumonía eosinófila (primaria o parasitaria) • Histiocitosis de células de Langerhans • Disqueratosis congénita • Esclerosis tuberosa • Neurofibromatosis • Enfermedad de Erdheim-Chester • Enfermedad de Gaucher • Enfermedad de Niemann-Pick • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar • Intolerancia a proteínas lisinúrica • Trastorno inmunitario mediado por IgG4 • Síndrome mielodisplásicos • Esclerosis sistémica progresiva • Otras enfermedades del tejido con tiempo (LES, dermatomiositis) • Granulomatosis con poliangitis • Granulomatosis eosinófila con poliangitis

Fig. 427.15 La TC de tórax muestra los hallazgos típicos en la TC de un paciente pediátrico con neumonía intersticial inespecífica, como opacidades en vidrio esmerilado de predominio basal *(flechas azules),* reticulación *(flechas amarillas),* cambio quístico leve *(flechas verdes)* y bronquiectasias *(flecha naranja).*

EVALUACIÓN

Las pruebas funcionales respiratorias habitualmente muestran restricción, con disminución de la capacidad de difusión. También puede observarse atrapamiento aéreo. Los pacientes pueden tener desaturación en la prueba de esfuerzo o con la marcha durante 6 minutos.

Hay diversos hallazgos en la tomografía computarizada que sugieren fibrosis pulmonar, entre ellos opacidades reticulares, distorsión estructural, bronquiectasias por tracción y quistes en panal de abeja. Un hallazgo tardío habitual en las neumopatías fibróticas de diversas causas en niños es la neumonía intersticial inespecífica: respeta los espacios subpleurales, observándose opacidades en vidrio esmerilado, cambios reticulares y bronquiectasias. Los hallazgos típicos de la TC en los pacientes pediátricos con neumonía intersticial inespecífica incluyen opacidades en vidrio esmerilado de predominio basal, reticulación, cambios quísticos leves y bronquiectasias (fig. 427.15).

En algunos trastornos, como las mutaciones que causan disfunción del tensioactivo pulmonar (estudio genético positivo) o la bronquiolitis obliterante (deterioro de la función pulmonar y hallazgos típicos en la tomografía computarizada), no es necesaria la biopsia para hacer el diagnóstico. Si no se dispone de un diagnóstico definitivo, es necesaria una biopsia en cuña toracoscópica para hacer el diagnóstico y guiar el tratamiento. Las biopsias

Tabla 427.20 Neumopatías fibróticas pediátricas

ENFERMEDADES	HALLAZGOS EN LA TC	HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS	EVALUACIÓN ADICIONAL	TRATAMIENTO
Disfunción del tensioactivo pulmonar	**Temprana:** vidrio esmerilado difuso, engrosamiento septal (empedrado). **Crónica:** v. NII	Variables: fibrosante, quistes en panal de abeja en estadio final, NII, NCL (neumonitis crónica del lactante), algunos glóbulos de proteinosis alveolar pulmonar, macrófagos espumosos y hendiduras de colesterol (neumonía lipoidea endógena)	Estudio genético	Hidroxicloroquina, azitromicina, esteroides intravenosos a dosis altas. Consejo genético
Aspiración	**Aguda:** consolidación y nódulos centrolobulillares (árbol en brotes) con distribución en zonas declives. **Crónica:** posible NIU con panalización	Lesiones centradas en las vías respiratorias/bronquiolitis, partículas de alimento con o sin granulomas, macrófagos espumosos (neumonía lipoidea endógena), neumonía en organización	Evaluación de la deglución mediante videofluoroscopia	Detener la aspiración espesando los alimentos, alimentación por sonda gástrica, reparación de la hendidura
Fibrosis por radiación	Distorsión de la estructura, pérdida de volumen, bronquiectasias por tracción. A menudo con distribución geométrica relacionada con el campo de irradiación	Fibrosis pleural, septal y paraseptal; atipia reactiva del epitelio alveolar y el endotelio		
Displasia broncopulmonar	Regiones hiperclaras, distorsión de la estructura (opacidades lineales y triangulares subpleurales)	Simplificación y dilatación de los alvéolos. Hiperinsuflación parcheada. Fibrosis intersticial, con o sin fibrosis de los tabiques interlobulillares		Tratamiento de soporte. Valorar corticoides inhalados
Neumonía intersticial inespecífica (NII)	Predominio basal de opacidades en vidrio esmerilado (que a menudo respetan las zonas subpleurales), reticulación, distorsión estructural, bronquiectasias por tracción	Inflamación linfocítica intersticial y fibrosis con distribución homogénea		
Neumonitis por hipersensibilidad (crónica)	Lesiones parcheadas y a menudo parahiliares: reticulación, vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares. Panalización (infrecuente)	Granulomas no caseificados pequeños centrados en las vías respiratorias, células gigantes multinucleadas, bronquiolitis y peribronquiolitis linfocíticas, fibrosis de las vías respiratorias, neumonía en organización	Linfocitosis en lavado broncoalveolar, precipitinas contra el antígeno específico	Eliminar el desencadenante, esteroides intravenosos
Trastornos autoinmunitarios del tejido conjuntivo (enfermedades del colágeno vascular)	V. NII. Panalización (infrecuente)	NII. Hiperplasia linfocítica. Fibrosis y cambios quísticos. Pleuritis y fibrosis pleural (variable). Vasculopatía crónica (variable). Fibrosis de las vías respiratorias (variable)	Estudios serológicos	Inmunomodulación específica de enfermedad
Reacciones medicamentosas	Consolidación u opacidades en vidrio esmerilado de predominio periférico. Signo del halo inverso. V. NII. Panalización (infrecuente)	Variable: neumonía en organización, NII, NIU, LAD (lesión alveolar difusa), hemorragia pulmonar, neumonía eosinófila		Evitar el fármaco
Infección	**Aguda:** consolidación y nódulos centrolobulillares (árbol en brote). El aspecto y la distribución varían según el tipo de infección. **Crónica:** puede progresar hasta FPI/NIU con panalización	**Aguda:** alveolitis neutrófila (bacteriana) o bronquiolitis linfocítica (vírica). **Crónica:** fibrosis variable de las vías respiratorias (bronquiolitis constrictiva/obliterativa) y fibrosis intersticial		Antimicrobianos
Inmunodeficiencia	Bronquiectasias, consolidación, nódulos centrolobulillares	Bronquiolitis folicular o hiperplasia linfocítica difusa. NII. NIL. NIGL	Estudio inmunológico y genético	Tratar la inmunodeficiencia de base
Neumonía intersticial usual (NIU)	Panalización, reticulación, bronquiectasias por tracción, vidrio esmerilado (menos llamativo que en la NII)	Focos fibroblásticos. Fibrosis intersticial, septal y pleural con distribución heterogénea. Inflamación mínima o ausente	Estudio genético	

transtorácicas tienen poca utilidad en pediatría, porque el pequeño tamaño de los instrumentos no suele permitir obtener muestras de tejido adecuadas; las biopsias transtorácicas en pediatría están limitadas a la monitorización después del trasplante pulmonar y para el diagnóstico de la sarcoidosis. Los hallazgos anatomopatológicos en la fibrosis pulmonar son variables, dependiendo de la duración y la causa de la enfermedad (v. tabla 427.20), aunque generalmente incluyen un componente de inflamación intersticial, expansión del intersticio por colágeno denso, y remodelado lobulillar (distorsión de la estructura del parénquima y quistes en panal de abeja). Otros hallazgos asociados con frecuencia son fibrosis de los tabiques interlobulillares, fibrosis pleural y arteriopatía pulmonar crónica. La presencia de glóbulos densos y dispersos de material de proteinosis alveolar pulmonar puede indicar un trastorno genético del metabolismo del tensioactivo pulmonar. Los folículos linfáticos reactivos sugieren un proceso inmunitario, como una enfermedad

Tabla 427.21 Genes asociados a fibrosis pulmonar familiar* o idiopática

GEN	FUNCIÓN DEL GEN
IL1RN	Inhibidor del efecto proinflamatorio de IL-1alfa e IL-1beta
IL8	Citocina proinflamatoria
FAM13A	Transducción de señales
TLR3	Reconocimiento de patógenos y activación de la inmunidad innata
TERT	Enzima del complejo de la telomerasa que mantiene la longitud de los telómeros
HLA-DRB1	Complejo principal de histocompatibilidad–sistema inmunitario
DSP	Unión estrecha entre células adyacentes
OBFC1	Estimula la actividad de la ADN polimerasa-alfa-primasa
MUC5B	Influencia sobre las propiedades biológicas del moco de las vías respiratorias, el transporte mucociliar y la defensa de las vías respiratorias
MUC2	Producción de mucina
TOLLIP	Regulador de las respuestas inmunitarias innatas mediadas por receptores tipo toll y la vía de transducción de señales del factor de crecimiento transformante β
ATP11A	Translocación de fosfolípidos
MDGA2	Interacción celular-célula
MAPT	Favorece el ensamblado y la estabilidad de los microtúbulos
SPPL2C	Escisión de proteínas
DPP9	Adhesión celular-célula
TGFB1	Conjunto de péptidos que controla la proliferación, la diferenciación y otras funciones en muchos tipos celulares
SFTPC[†]	Componente del líquido del tensioactivo pulmonar
SFTPA2[†]	Modulación de la inmunidad innata y adaptativa
ABCA3[†]	Transporte de lípidos a través de la membrana plasmática
TERC[†]	Plantilla en el complejo de la telomerasa
DKC1[†]	Estabilización de la plantilla en el complejo de la telomerasa
TINF2[†]	Mantenimiento de los telómeros
RTELI[†]	ADN helicasa
PARN[†]	Estabilidad del ARNm

*También llamada neumonía intersticial familiar.
[†]Variante menos frecuente.
Adaptada de Kaur A, Mathai SK, Schwartz DA: Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis, and treatment. *Frontiers Med* 4:154, 2017. Tables 1 and 2.

autoinmunitaria o una inmunodeficiencia. La neumonía en organización (agregados polipoideos de fibroblastos, *cuerpos de Masson*) es una manifestación habitual en la NH y las enfermedades autoinmunitarias. El patrón de neumonía intersticial habitual viene indicado por focos de fibroblastos que se originan sobre un fondo de fibrosis intersticial densa, y es un patrón de enfermedad poco habitual en niños. Las tinciones del tejido conjuntivo, como el tricrómico de Masson, la tinción de Verhoff von Giesen para fibras elásticas y el pentacrómico de Movat, ayudan a determinar la gravedad de la distribución de los depósitos de colágeno.

TRATAMIENTO

El tratamiento varía dependiendo de la enfermedad específica (v. tablas 427.19-427.21). Debido a la naturaleza de esta infrecuente enfermedad, los regímenes de tratamiento se basan principalmente en la opinión de expertos, porque es difícil realizar ensayos clínicos controlados. Los fármacos antifibróticos autorizados en adultos con fibrosis pulmonar idiopática (pirfenidona y nintedanib) no están autorizados en niños.

Especialistas en neumología pediátrica deben seguir de cerca a los pacientes con neumopatías fibróticas para monitorizar la enfermedad y las comorbilidades. La monitorización puede incluir evaluación de la función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión), evaluación funcional del esfuerzo (marcha durante 6 minutos) y cribado para detectar comorbilidades como hipertensión pulmonar, aspiración y trastorno de la respiración durante el sueño. El tratamiento específico de enfermedad, aunque también debe incluir soporte nutricional por el aumento de las necesidades metabólicas. El soporte respiratorio varía dependiendo de las necesidades de cada paciente, habiendo algunos pacientes que no necesitan ningún tipo de soporte, otros que precisan oxígeno mediante cánula nasal durante el sueño únicamente, otros oxígeno mediante cánula nasal todo el tiempo, y otros ventilación (invasiva o no invasiva). Las comorbilidades se deben tratar correctamente. En las formas genéticas de neumopatía fibrótica se debe ofrecer consejo genético y evaluar el riesgo de recurrencia. Se debe asesorar a los pacientes sobre la prevención del futuro daño pulmonar por la contaminación ambiental, el tabaquismo (cigarrillos, cigarrillos electrónicos, narguiles, pipas de agua, marihuana, etc.) y la exposición al humo de tabaco ambiental.

EVOLUCIÓN

La evolución varía dependiendo de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 428

Neumonía adquirida en la comunidad

Matthew S. Kelly y Thomas J. Sandora

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía, que se define como la inflamación del parénquima pulmonar, es la principal causa infecciosa de muerte en todo el mundo en niños menores de 5 años, siendo responsable de 902.000 muertes cada año (fig. 428.1). La mortalidad por neumonía está estrechamente relacionada con la pobreza. Más del 99% de las muertes por neumonía se da en países de renta baja y media, y la mayor tasa de mortalidad por neumonía se observa en países poco desarrollados de África y el Sudeste Asiático (tabla 428.1).

En Estados Unidos se observó una disminución del 97% de la mortalidad infantil por neumonía entre 1939 y 1996. Es probable que esta disminución se debiera al desarrollo de los antibióticos y las vacunas y a la mayor cobertura sanitaria de la población infantil. Las vacunas eficaces contra el sarampión (v. cap. 273) y la tos ferina (v. cap. 224) contribuyeron a la disminución de la mortalidad relacionada con la neumonía durante el siglo XX. *Haemophilus influenzae* tipo b (v. cap. 221) era también una causa importante de neumonía bacteriana en niños pequeños, aunque pasó a ser infrecuente desde la autorización de una vacuna conjugada en 1987. La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) (v. cap. 209) ha sido un importante factor que ha contribuido a las reducciones adicionales de la mortalidad relacionada con neumonía que se han conseguido en los últimos 15 años.

ETIOLOGÍA

Aunque la mayoría de los casos de neumonía están producidos por microorganismos, entre las causas no infecciosas se encuentran: aspiración (de alimento o ácido gástrico, cuerpo extraño, hidrocarburos y sustancias lipoideas), reacciones de hipersensibilidad y neumonitis inducida por fármacos o por radiación (v. cap. 427). Con frecuencia es difícil determinar la causa de la neumonía de un paciente individual porque la obtención directa de muestras de tejido pulmonar es invasiva y raramente se realiza. Los cultivos bacterianos del esputo o de muestras obtenidas del tracto respiratorio superior de niños muchas veces no reflejan de forma precisa la causa de una infección del tracto respiratorio

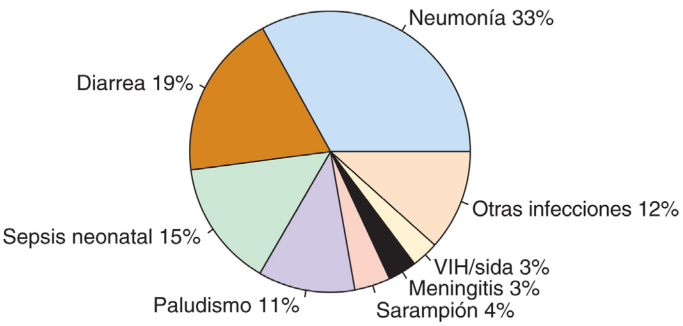

Fig. 428.1 La neumonía es el principal «asesino» infeccioso de niños en todo el mundo, tal y como muestra esta ilustración de la distribución mundial de la mortalidad por causa infecciosa en niños menores de 5 años en 2015. La neumonía produce la tercera parte de todas las muertes por infección en niños menores de 5 años. *(De World Health Organization and Maternal and Child Epidemiology Estimation Group estimates, 2015.)*

Tabla 428.1 Casos de neumonía y tasa de mortalidad en niños menores de 5 años, según la región de UNICEF, 2015

REGIONES DE UNICEF	CASOS DE NEUMONÍA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD	TASA DE MORTALIDAD DE LA NEUMONÍA (MUERTES EN MENORES DE 5 AÑOS POR CADA 1.000 RECIÉN NACIDOS VIVOS)
África occidental y central	298.000	16,2
África subsahariana	490.000	13,7
África oriental y del sur	177.000	10,9
Sur de Asia	282.000	7,9
Oriente Medio y norte de África	46.000	4,1
Extremo Oriente y Pacífico	81.000	2,7
Latinoamérica y Caribe	23.000	2,1
Países menos desarrollados	363.000	12,0
Mundo	920.000	6,6

De United Nations Children's Fund: One is too many—ending child deaths from pneumonia and diarrhoea. https://data.unicef.org/resources/one-many-ending-child-deaths-pneumonia-diarrhoea/. Consultado el 21 de enero de 2017.

inferior. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es el patógeno bacteriano más frecuente en niños de 3 semanas a 4 años, mientras que *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae* son los patógenos bacterianos más frecuentes en niños de 5 años y mayores. Además del neumococo, otras causas bacterianas de neumonía en niños previamente sanos en Estados Unidos son estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes;* v. cap. 210) y *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) (tablas 428.2, 482.3 y 482.4). La neumonía por *S. aureus* frecuentemente complica una enfermedad causada por virus gripales.

S. pneumoniae, H. influenzae y *S. aureus* son las principales causas de ingreso hospitalario y de muerte por neumonía bacteriana en niños de países en vías de desarrollo, aunque en niños con infección por el VIH deben considerarse las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (v. cap. 242), micobacterias no tuberculosas (v. cap. 244), *Salmonella* (v. cap. 225), *Escherichia coli* (v. cap. 227), *Pneumocystis jirovecii* (v. cap. 271) y citomegalovirus (v. cap. 282). La incidencia de neumonía causada por *H. influenzae* o *S. pneumoniae* ha disminuido significativamente en las áreas en las que se ha aplicado la inmunización sistemática.

Los patógenos víricos son las causas más importantes de infecciones respiratorias bajas en lactantes y niños mayores de 1 mes, pero menores de 5 años. Se pueden detectar virus en el 40-80% de los niños utilizando métodos diagnósticos moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). De los virus respiratorios, el virus respiratorio sincitial (VRS; v. cap. 287) y los rinovirus (v. cap. 290) son los patógenos que se identifican con más frecuencia, especialmente en niños menores de 2 años. Sin embargo, sigue estando poco clara la importancia de los rinovirus en las infecciones graves del tracto respiratorio inferior, porque estos virus se detectan con frecuencia en coinfecciones por otros patógenos y en niños asintomáticos. Otros virus que producen neumonía son virus influenza (v. cap. 285), metaneumovirus humano (v. cap. 288), virus parainfluenza (v. cap. 286), adenovirus (v. cap. 289) y enterovirus (v. cap. 277). Se produce infección por más de un virus respiratorio en hasta el 20% de los casos. La edad del paciente puede sugerir los posibles patógenos (v. tabla 428.3).

Las infecciones víricas del tracto respiratorio inferior son mucho más frecuentes durante los meses de otoño e invierno en ambos hemisferios, norte y sur, en relación con las epidemias estacionales de virus respiratorios que se producen cada año. El patrón típico de estas epidemias suele empezar en otoño, momento en el que se producen infecciones por virus parainfluenza (que suelen causar crup). Durante el invierno se producen infecciones por VRS, metaneumovirus humano y virus influenza, que causan infecciones respiratorias altas, bronquiolitis y neumonías. El VRS produce infecciones particularmente graves en lactantes y niños pequeños, mientras que el virus influenza causa enfermedad y un exceso de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda en todos los grupos de edad. El conocimiento de los virus que circulan en la comunidad en cada momento puede llevar a un diagnóstico de sospecha inicial.

El estado de inmunización es importante porque los niños bien vacunados frente a *H. influenzae* tipo b o *S. pneumoniae* tienen menos probabilidad de tener una neumonía causada por estos patógenos. Los niños inmunodeprimidos o que tienen algunas comorbilidades médicas pueden tener más riesgo de algunos patógenos específicos, como el género *Pseudomonas* en la fibrosis quística (v. cap. 432).

PATOGENIA

La vía aérea inferior posee diversos mecanismos de defensa contra la infección, como la depuración mucociliar, los macrófagos y la inmunoglobulina A secretora, y la limpieza de la vía aérea mediante la tos. Previamente se pensaba que, en ausencia de infección, la vía aérea inferior se mantenía estéril por estos mecanismos, suposición que estaba respaldada principalmente por estudios basados en cultivos. Sin embargo, el uso reciente de técnicas independientes del cultivo, como métodos de secuenciado de alto rendimiento, sugiere que la vía aérea inferior contiene diversas comunidades microbianas. Estos datos han puesto en duda el modelo tradicional de la patogenia de la neumonía que mantenía que la neumonía era la consecuencia de la invasión de las vías aérea inferior, estéril, por un único patógeno. Modelos conceptuales más recientes postulan que la neumonía se debe a la alteración de un complejo ecosistema de la vía aérea inferior, que es el lugar en el que tienen lugar interacciones dinámicas entre los posibles patógenos de la neumonía, las comunidades microbianas residentes y las defensas inmunitarias del anfitrión.

La **neumonía vírica** habitualmente se debe a diseminación de una infección a lo largo de la vía aérea y se suele acompañar de lesión directa del epitelio respiratorio, lo que produce obstrucción de la vía aérea por tumefacción, presencia de secreciones anómalas y restos celulares. El menor calibre de la vía aérea en lactantes pequeños hace que sean especialmente susceptibles a desarrollar infecciones graves. La obstrucción de la vía aérea con frecuencia se acompaña de atelectasia, edema intersticial e hipoxemia por desequilibrio ventilación-perfusión. Las infecciones víricas de la vía aérea pueden predisponer al paciente a presentar una infección bacteriana secundaria al alterar los mecanismos defensivos normales del anfitrión, alterar las secreciones y modificar la microbiota del aparato respiratorio.

La **neumonía bacteriana** se produce la mayoría de las veces cuando microorganismos del aparato respiratorio colonizan la tráquea y posteriormente llegan hasta los pulmones, aunque también se puede producir una neumonía por siembra directa en el tejido pulmonar después de una bacteriemia. Cuando se produce una infección bacteriana en el parénquima pulmonar, el cuadro morfológico variará según el organismo responsable. *M. pneumoniae* (v. cap. 250) se une al epitelio respiratorio, inhibe la acción ciliar y produce destrucción celular, con aparición de una respuesta inflamatoria en la submucosa. Cuando la infección progresa, la descamación de los

Tabla 428.2 Causas de neumonía infecciosa

Agente	Características
BACTERIANA	
FRECUENTES	
Streptococcus pneumoniae	Consolidación, empiema
Estreptococos del grupo B	Recién nacidos
Estreptococos del grupo A	Empiema
Staphylococcus aureus	Neumatoceles, empiema; lactantes; neumonía nosocomial
*Mycoplasma pneumoniae**	Adolescentes; epidemia en verano y otoño
*Chlamydophila pneumoniae**	Adolescentes
Chlamydia trachomatis	Lactantes
Anaerobios mixtos	Neumonía por aspiración
Bacilos entéricos gramnegativos	Neumonía nosocomial
INFRECUENTES	
Haemophilus influenzae de tipo b	No vacunados
Moraxella catarrhalis	
Neisseria meningitidis	
Francisella tularensis	Animales, garrapatas, contacto con moscas; bioterrorismo
Género *Nocardia*	Pacientes inmunodeprimidos
*Chlamydophila psittaci**	Contacto con aves (especialmente periquitos)
Yersinia pestis (peste)	Contacto con ratas; bioterrorismo
Género *Legionella**	Exposición al agua contaminada; nosocomial
*Coxiella burnetii** (fiebre Q)	Exposición a animales (cabras, ovejas, vacas)
VÍRICA	
FRECUENTES	
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis
Virus parainfluenza tipos 1-4	Crup
Virus influenza A, B	Fiebre elevada; meses de invierno
Adenovirus	Puede ser grave; con frecuencia se produce entre enero y abril
Metaneumovirus humano	Similar al virus respiratorio sincitial
INFRECUENTES	
Rinovirus	Rinorrea
Enterovirus	Neonatos
Herpes simple	Neonatos, personas inmunodeprimidas
Citomegalovirus	Lactantes, personas inmunodeprimidas (particularmente lactantes infectados por el VIH)
Sarampión	Exantema, coriza, conjuntivitis
Varicela	Personas no vacunadas; inmunodeprimidos
Hantavirus	Suroeste de Estados Unidos, roedores
Coronavirus (síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA], síndrome respiratorio de Oriente Medio [SROM])	Asia, península arábiga
FÚNGICA	
Histoplasma capsulatum	Valles de los ríos Ohio/Mississippi; contacto con aves y murciélagos
Blastomyces dermatitidis	Valles de los ríos Ohio/Mississippi
Coccidioides immitis	Suroeste de Estados Unidos, estados de los Grandes Lagos
Cryptococcus neoformans y *C. gatti*	Contacto con aves; inmunodepresión; noroeste de Estados Unidos (*C. gatti*)
Género *Aspergillus*	Personas inmunodeprimidas; infección pulmonar nodular
Mucormicosis	Personas inmunodeprimidas
Pneumocystis jirovecii	Personas inmunodeprimidas (particularmente lactantes infectados por el VIH); esteroides
RICKETTSIAS	
Rickettsia rickettsiae	Picadura de garrapata
MICOBACTERIANA	
Mycobacterium tuberculosis	Viaje a región endémica; exposición a personas de riesgo elevado
Mycobacterium avium complex	Personas inmunodeprimidas (particularmente infectados por el VIH)
Otras micobacterias no tuberculosas	Personas inmunodeprimidas; fibrosis quística
PARASITARIA	
Diversos parásitos (p. ej., *Ascaris, Strongyloides*)	Neumonía eosinófila

*Síndrome de neumonía atípica; puede haber manifestaciones extrapulmonares, febrícula, infiltrados parcheados difusos y escasa respuesta a antibióticos β-lactámicos.
Adaptada de Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis & therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p. 29.

Tabla 428.3 Etiología de la neumonía según la edad del paciente

GRUPO DE EDAD	PATÓGENOS FRECUENTES (EN ORDEN DE FRECUENCIA)
Recién nacidos (<3 semanas)	Estreptococos del grupo B, *Escherichia coli,* otros bacilos gramnegativos, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* (tipo b*, no tipable)
3 semanas-3 meses	Virus respiratorio sincitial, otros virus respiratorios (rinovirus, virus parainfluenza, virus influenza, metaneumovirus humanos y adenovirus), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipable); si el paciente está afebril, sospechar *Chlamydia trachomatis*
4 meses-4 años	Virus respiratorio sincitial, otros virus respiratorios (rinovirus, virus parainfluenza, virus influenza, metaneumovirus humanos, adenovirus), *S. pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipable), *Mycoplasma pneumoniae,* estreptococos del grupo A
≥5 años	*M. pneumoniae, S. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, H. influenzae* (tipo b*, no tipable), virus influenza, adenovirus, otros virus respiratorios, *Legionella pneumophila*

**H. influenzae* de tipo b es infrecuente con la vacunación sistemática.
Adaptada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HJ, et al: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 507.

residuos celulares, las células inflamatorias y el moco ocasionan obstrucción de la vía aérea, y se produce diseminación de la infección a lo largo del árbol bronquial, como en la neumonía vírica.

S. pneumoniae produce edema local, que permite la proliferación de los microorganismos y su extensión hacia zonas adyacentes del pulmón, lo que causa la típica afectación lobar focal.

La infección del tracto respiratorio inferior por estreptococos del grupo A habitualmente causa una afectación más difusa del pulmón con neumonía intersticial. Morfológicamente se produce necrosis de la mucosa traqueobronquial; formación de grandes cantidades de exudado, edema y hemorragia local, que se extiende a los tabiques interalveolares, y afectación de vasos linfáticos con afectación pleural frecuente.

Tabla 428.4 Neumonía: etiología sugerida por el antecedente de exposición

ANTECEDENTE DE EXPOSICIÓN	MICROORGANISMO INFECCIOSO
Exposición a enfermedad concurrente en dormitorio escolar o entorno domiciliario	*Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae*
EXPOSICIONES AMBIENTALES	
Exposición a aerosoles contaminados (p. ej., refrigeradores de aire, suministro de agua en los hospitales)	Legionelosis
Exposición a lana de cabra, lana procesada, piel de animales	Carbunco
Ingestión de leche no pasteurizada	Brucelosis
Exposición a excrementos de murciélago (espeleología) o polvo del suelo enriquecido con excrementos de aves	Histoplasmosis
Exposición a agua contaminada con orina de animales	Leptospirosis
Exposición a excrementos, orina o saliva de roedores	Hantavirus
Posible exposición a bioterrorismo	Carbunco, peste, tularemia
EXPOSICIONES ZOONÓTICAS	
Trabajo en matadero o como veterinario	Brucelosis
Exposición a ganado vacuno, caprino o porcino	Carbunco, brucelosis
Exposición a ardillas terrestres, ardillas listadas, conejos, perros de la pradera, ratas en África o el suroeste de Estados Unidos	Peste
Caza o exposición a conejos, zorros o ardillas	Tularemia
Picaduras de moscas o garrapatas	Tularemia
Exposición a aves (loros, periquitos, cacatúas, palomas, pavos)	Psitacosis
Exposición a perros y gatos infectados	*Pasteurella multocida,* fiebre Q *(Coxiella burnetii)*
Exposición a ganado caprino, vacuno o bovino o animales domésticos infectados, y sus secreciones (leche, líquido amniótico, placenta, heces)	Fiebre Q *(C. burnetii)*
EXPOSICIONES EN VIAJES	
Residencia o viaje al valle de San Joaquín, el sur de California, el sudoeste de Texas, el sur de Arizona o Nuevo México	Coccidioidomicosis
Residencia o viaje a los valles de los ríos Mississippi u Ohio, los estados de los Grandes Lagos, el Caribe, América Central o África	Histoplasmosis, blastomicosis
Residencia o viaje al sur de China	SDRA, gripe aviar
Residencia o viaje a la Península Arábiga	CoV-SROM
Residencia o viaje al sudeste asiático	Paragonimiasis, melioidosis
Residencia o viaje a las Indias Occidentales, Australia o Guam	Melioidosis

CoV-SROM, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

De Ellison RT III, Donowitz GR: Acute pneumonia, En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, vol. 1, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 69.3, p. 828.

La neumonía por *S. aureus* se manifiesta como bronconeumonía confluente, que suele ser unilateral y se caracteriza por la presencia de extensas áreas de necrosis hemorrágica y cavitación irregular del parénquima pulmonar, lo que ocasiona neumatoceles, empiema o, en algunos casos, fístula broncopulmonar.

La **neumonía recurrente** se define *como 2 o más episodios* en un único año o *3 o más episodios* en cualquier momento, con resolución radiológica entre los episodios. Se debe descartar un trastorno de base cuando un niño sufra neumonías de repetición (tabla 428.5).

Tabla 428.5 Diagnóstico diferencial de la neumonía recurrente

TRASTORNOS HEREDITARIOS
Fibrosis quística
Enfermedad drepanocítica
TRASTORNOS DE LA INMUNIDAD
VIH/sida
Agammaglobulinemia de Bruton
Deficiencias selectivas de subclases de inmunoglobulina G
Síndrome de inmunodeficiencia variable común
Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndromes de hiperinmunoglobulina E
Defecto de la adherencia leucocítica
TRASTORNOS DE LOS CILIOS
Discinesia ciliar primaria
Síndrome de Kartagener
TRASTORNOS ANATÓMICOS
Secuestro pulmonar
Enfisema lobar
Malformación adenomatoidea quística congénita
Reflujo gastroesofágico
Cuerpo extraño
Fístula traqueoesofágica (tipo H)
Bronquiectasias
Aspiración (incoordinación orofaríngea)
Bronquio aberrante

Adaptada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HJ, et al: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 507.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neumonías con frecuencia son precedidas por varios días con síntomas de infección respiratoria alta, sobre todo rinitis y tos. En las neumonías víricas suele haber fiebre, aunque la temperatura es más baja que en la neumonía bacteriana. La taquipnea es el hallazgo clínico más habitual en la neumonía, aunque también es frecuente el aumento del trabajo respiratorio, con tiraje intercostal, subcostal y supraesternal, aleteo nasal y utilización de músculos accesorios. La infección grave puede asociarse a cianosis y letargo, sobre todo en lactantes. La auscultación torácica puede poner en evidencia crepitantes y sibilancias, aunque con frecuencia resulta difícil localizar el origen de estos ruidos adventicios en niños muy pequeños con tórax hiperresonante. Con frecuencia no es posible distinguir clínicamente la neumonía vírica (especialmente por adenovirus) de la enfermedad producida por *Mycoplasma* y otros patógenos bacterianos.

La neumonía bacteriana en adultos y niños mayores habitualmente empieza súbitamente con fiebre alta, tos y dolor torácico. Otros síntomas que pueden aparecer son somnolencia con periodos intermitentes de inquietud, respiraciones rápidas, ansiedad y, en ocasiones, trastorno confusional. En muchos niños se observa inmovilización del lado afectado para minimizar el dolor pleurítico y mejorar la ventilación; estos niños pueden estar acostados de lado con las rodillas flexionadas a la altura del pecho.

Los hallazgos físicos dependen del estadio de la neumonía. En las primeras fases de la enfermedad se auscultan ruidos respiratorios disminuidos, crepitantes diseminados y roncus en el campo pulmonar afectado. Cuando aparecen la consolidación o las complicaciones de la neumonía (derrame pleural o empiema) se produce matidez a la percusión y puede haber disminución de los ruidos respiratorios. En el lado afectado se suele percibir retraso del movimiento del tórax con la respiración. Puede haber una importante distensión abdominal como consecuencia de la dilatación gástrica por el aire que el niño traga o por un íleo. El dolor abdominal es frecuente en la neumonía de los lóbulos inferiores. Puede parecer que el hígado está aumentado de tamaño por el desplazamiento caudal del diafragma secundario a la hiperinsuflación del pulmón o bien por la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva.

Los síntomas descritos en los adultos con neumonía neumocócica también pueden aparecer en niños mayores, pero no suelen observarse en lactantes ni en niños pequeños, en los que el patrón clínico es mucho más variable. En

lactantes se puede producir un pródromo de infección respiratoria alta con dificultades para alimentarse antes de que aparezca fiebre, inquietud, ansiedad y dificultad respiratoria. Estos lactantes generalmente parecen graves y presentan dificultad respiratoria, que se manifiesta por quejido, aleteo nasal, tiraje intercostal, subcostal o supraclavicular, taquipnea, taquicardia, disnea y, con frecuencia, cianosis. La auscultación puede inducir a confusión, sobre todo en lactantes muy pequeños, con escasos hallazgos, desproporcionados para el nivel de taquipnea. Algunos lactantes con neumonía bacteriana tienen trastornos digestivos como vómitos, diarrea, anorexia y distensión abdominal secundaria a íleo paralítico. En los casos más graves de neumonía bacteriana se produce progresión rápida de los síntomas.

DIAGNÓSTICO

En 2011, la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicaron directrices de práctica clínica para la neumonía adquirida en la comunidad en niños mayores de 3 meses de edad. Estas directrices basadas en pruebas ofrecen recomendaciones para el estudio diagnóstico y el tratamiento de niños previamente sanos con neumonía en los entornos tanto ambulatorio como intrahospitalario.

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) confirma el diagnóstico de neumonía; la radiografía también puede identificar una complicación como derrame pleural o empiema. En general, la neumonía vírica se caracteriza por una hiperinsuflación con infiltrados intersticiales bilaterales y engrosamientos peribronquiales (fig. 428.2). La neumonía neumocócica causa habitualmente una consolidación lobar confluente (fig. 428.3). El aspecto radiológico por sí solo no identifica con exactitud la causa de la neumonía, y se deben valorar otras características clínicas de la enfermedad. No es necesario repetir las radiografías de tórax para demostrar la curación de los pacientes con neumonía no complicada. Además, las directrices actuales de la PIDS-IDSA no recomiendan que se realice una radiografía de tórax en niños con sospecha de neumonía (tos, fiebre, crepitantes localizados o disminución de los ruidos respiratorios) que están suficientemente bien como para poder ser tratados en régimen ambulatorio, porque las pruebas de imagen en este contexto raras veces modifican el tratamiento.

El uso inmediato de ecografía portátil o de mano es muy sensible y específico para diagnosticar una neumonía en niños mediante la determinación de las consolidaciones pulmonares y el broncograma aéreo o el derrame (fig. 428.4). Sin embargo, la fiabilidad de esta modalidad de imagen en el diagnóstico de la neumonía depende mucho del explorador, lo que ha limitado la generalización de su uso.

El recuento leucocitario en sangre periférica puede resultar útil para distinguir la neumonía bacteriana de la vírica. En la neumonía vírica el recuento leucocitario puede ser normal o alto, pero en general no supera las 20.000 células/mm^3, con predominio de linfocitos. En las neumonías bacterianas suelen existir recuentos entre 15.000 y 40.000 células/mm^3, con predominio de leucocitos polimorfonucleares. La presencia de derrame pleural importante, consolidación lobar y fiebre elevada al inicio de la enfermedad sugieren también una causa bacteriana. La neumonía atípica debida a *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* es difícil de diferenciar de la neumonía neumocócica por los hallazgos radiográficos y de otras pruebas de laboratorio; aunque la neumonía neumocócica se asocia a mayor recuento leucocitario y elevación de la velocidad de sedimentación globular, de la procalcitonina y de la concentración de proteína C reactiva, existe un solapamiento considerable.

El diagnóstico definitivo de infección vírica se basa en la detección de su genoma o sus antígenos en las secreciones respiratorias. Actualmente se dispone de forma generalizada de métodos de PCR fiables para la detección rápida de muchos virus respiratorios, incluidos el VRS, los virus parainfluenza e influenza, el metaneumovirus humano, los adenovirus, los enterovirus y los rinovirus. También se pueden usar técnicas serológicas para diagnosticar una infección respiratoria vírica reciente, aunque por lo general se deben analizar muestras de suero de la fase aguda y de la de convalecencia para determinar el incremento de los anticuerpos frente a un virus determinado. Esta técnica diagnóstica es laboriosa y lenta y no suele ser útil en la clínica porque la infección suele resolverse antes de la confirmación serológica. El estudio serológico puede ser útil como herramienta epidemiológica para definir la incidencia y prevalencia de los distintos patógenos víricos respiratorios.

El diagnóstico definitivo de una infección bacteriana típica precisa el aislamiento del microorganismo en sangre, líquido pleural o pulmón. El cultivo de esputo es poco útil para el diagnóstico de neumonía en niños pequeños, mientras que la aspiración pulmonar percutánea es invasiva y no se realiza habitualmente. Los resultados de los hemocultivos son positivos en solo el 10% de los niños con neumonía neumocócica y no se recomiendan en niños que no tengan aspecto tóxico a los que se trate en régimen ambulatorio. Se recomiendan los hemocultivos en los niños que no mejoran o tienen deterioro clínico, en los que tienen neumonía complicada (tabla 428.6) y en los que precisan ingreso hospitalario. No se deben utilizar los análisis de antígenos urinarios para diagnosticar la neumonía

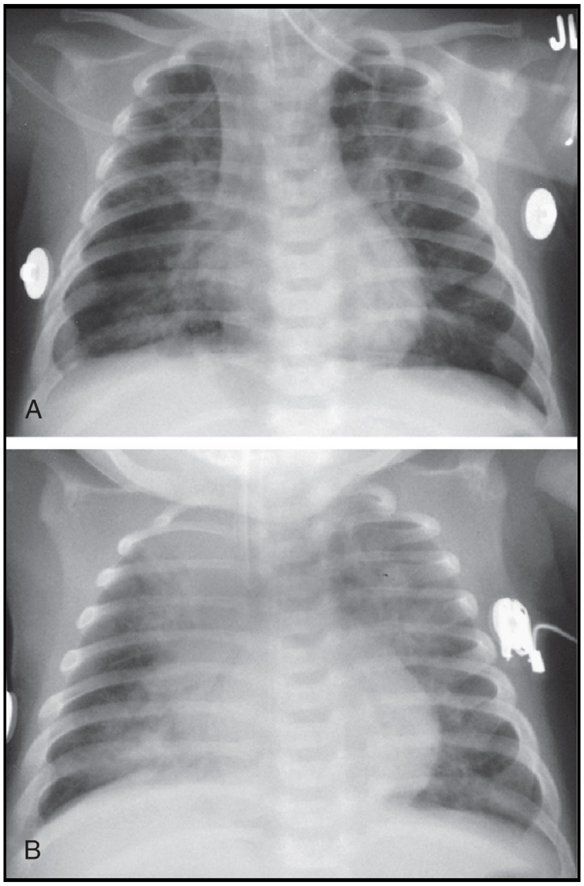

Fig. 428.2 A, Hallazgos radiográficos característicos de una neumonía por el virus respiratorio sincitial en un lactante de 6 meses con respiración rápida y fiebre. La radiografía anteroposterior del tórax muestra hiperexpansión pulmonar con afectación bilateral del espacio aéreo fino y estrías densas, lo que indica la presencia de neumonía y atelectasia. El tubo endotraqueal está bien situado. **B,** Un día después la radiografía anteroposterior del tórax muestra aumento de la neumonía bilateral.

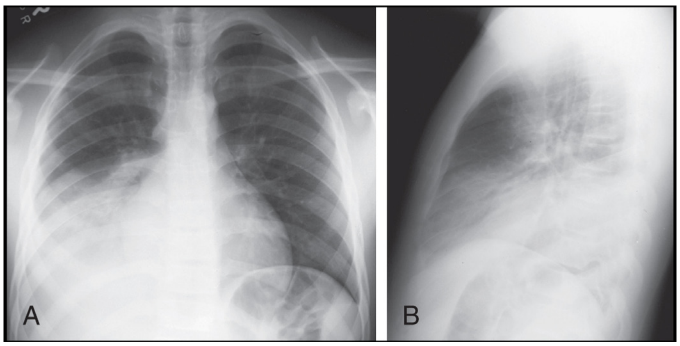

Fig. 428.3 Hallazgos radiográficos característicos de una neumonía neumocócica en un niño de 14 años con tos y fiebre. Las radiografías posteroanterior **(A)** y lateral **(B)** de tórax muestran consolidación en el lóbulo inferior derecho, muy sugestiva de neumonía bacteriana.

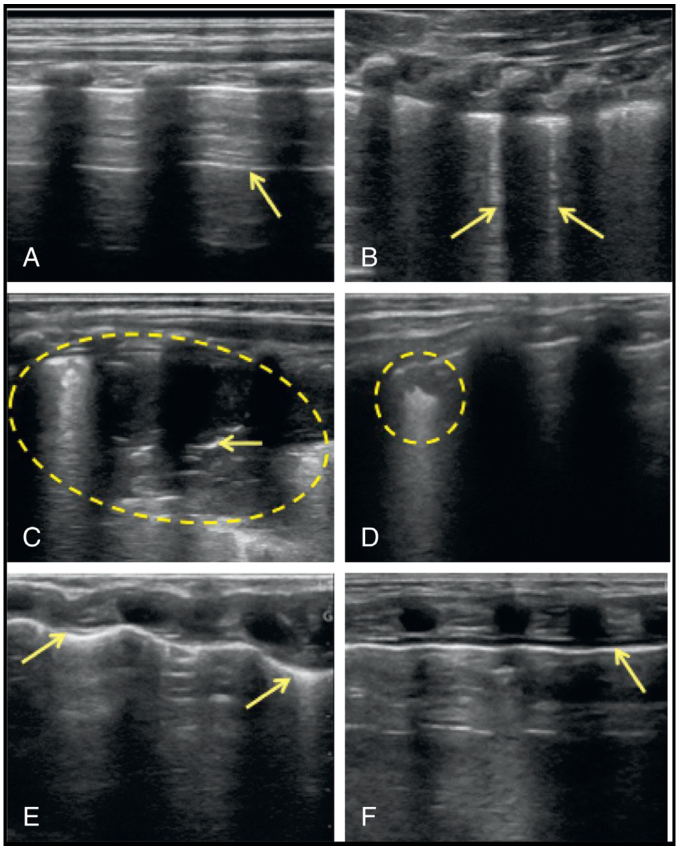

Fig. 428.4 **Patrones en la ecografía pulmonar. A,** Patrón negativo en la ecografía pulmonar con una línea A *(flecha),* sin ningún otro hallazgo. **B,** Patrones positivos en la ecografía pulmonar con líneas B *(flechas).* **C,** consolidación grande (>1 cm) con textura ecográfica similar a la de tejido *(círculo)* y broncogramas ecográficos *(flecha).* **D,** Consolidación pequeña (<1 cm; *círculo*). **E,** Alteración de la línea pleural con engrosamiento e irregularidad *(flechas).* **F,** Derrame pleural *(flecha). (De Varshney T, Mok E, Shapiro AJ, et al: Point-of-care lung ultrasound in young children with respiratory tract infections and wheeze, Emerg Med J 33(9):603-610, 2016, Fig. 1, p. 604.)*

Tabla 428.6	Factores indicativos de la necesidad de ingreso de niños con neumonía
Edad <6 meses	
Inmunodepresión	
Aspecto tóxico	
Dificultad respiratoria moderada o grave	
Hipoxemia (saturación de oxígeno <90% respirando aire ambiente a nivel del mar)	
Neumonía complicada*	
Anemia drepanocítica con síndrome torácico agudo	
Vómitos o intolerancia a los líquidos o los medicamentos orales	
Deshidratación grave	
Ausencia de respuesta a un tratamiento antibiótico oral adecuado	
Factores sociales (p. ej., imposibilidad de los cuidadores de administrar medicamentos en casa o de realizar un seguimiento adecuado)	

*Derrame pleural, empiema, absceso, fístula broncopleural, neumonía necrosante, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infecciones extrapulmonares (meningitis, artritis, pericarditis, osteomielitis, endocarditis), síndrome hemolítico urémico o septicemia.

Adaptada de Baltimore RS: Pneumonia. En Jenson HB, Baltimore RS, editors: *Pediatric infectious diseases: principles and practice,* Philadelphia, 2002, WB Saunders, p. 801.

por *S. pneumoniae* en niños por su elevada tasa de falsos positivos debido al estado de portador nasofaríngeo. La infección por tos ferina se puede diagnosticar mediante PCR o cultivo de una muestra nasofaríngea; aunque se considera que el cultivo es el método de referencia para el diagnóstico de la tos ferina, es menos sensible que los métodos de PCR de que se dispone. La infección aguda causada por *M. pneumoniae* se puede diagnosticar por la positividad del análisis de PCR de una muestra respiratoria o por la seroconversión en un análisis de la inmunoglobulina G. Las crioaglutininas a títulos >1:64 se encuentran también en la sangre de aproximadamente la mitad de los pacientes con infecciones por *M. pneumoniae;* sin embargo, las crioaglutininas son inespecíficas porque otros microorganismos, como el virus influenza, también pueden aumentarlas. Existen datos serológicos que también pueden ser útiles para el diagnóstico de la neumonía por estreptococos del grupo A, como los títulos de antiestreptolisina O o de anti-ADNasa B.

Hay mucho interés en el desarrollo de una prueba diagnóstica no invasiva que pueda diferenciar con exactitud a los niños con causas víricas y bacterianas de neumonía. Se ha evaluado la capacidad de diferenciar estas causas de neumonía de diversos biomarcadores, como la proteína C reactiva, la procalcitonina, la lipocalina-2 y el ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral. Los valores de muchos de estos biomarcadores difieren en los niños con neumonía bacteriana y vírica, aunque la fiabilidad de estas pruebas no es suficientemente alta como para justificar su uso habitual. Los estudios de estos biomarcadores también se han visto dificultados por la falta de un método de referencia para determinar la causa de la neumonía y la aparición relativamente frecuente de coinfecciones por virus y bacterias. La determinación de los patrones de expresión génica de las células periféricas del paciente mediante PCR con transcripción inversa con *microarrays* es una nueva tecnología que puede ayudar a diferenciar las causas bacterianas y víricas de neumonía, aunque hacen falta más estudios.

TRATAMIENTO

El tratamiento de una sospecha de neumonía bacteriana depende de su posible causa y de la edad y el aspecto clínico del niño. En los niños con cuadros leves que no precisan ingreso se recomienda la amoxicilina. Con la aparición de neumococos resistentes a penicilina se deben prescribir dosis altas de amoxicilina (90 mg/kg/día vía oral divididos en dos dosis diarias), salvo que los datos locales indiquen una prevalencia baja de resistencia (tabla 428.7). Las alternativas terapéuticas son cefuroxima y amoxicilina/clavulánico. En los niños en edad escolar y adolescentes, o cuando se sospecha una infección por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* (neumonías atípicas), una opción adecuada para el tratamiento ambulatorio es un macrólido. Generalmente se prefiere la azitromicina, y la claritromicina y la doxiciclina (en niños de 8 años o mayores) son alternativas adecuadas. En adolescentes puede utilizarse también una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino, moxifloxacino) como alternativa si hay contraindicaciones a otros fármacos.

El tratamiento empírico de una posible neumonía bacteriana en un niño hospitalizado depende de la epidemiología local, el estado de vacunaciones del niño y las manifestaciones clínicas en el momento de la consulta. En áreas que no tienen una importante resistencia de alto nivel a la penicilina en *S. pneumoniae,* los niños que estén completamente vacunados frente a *H. influenzae* de tipo b y *S. pneumoniae* y que no estén graves deben recibir ampicilina o penicilina G. En los niños que no cumplan estos criterios se puede utilizar ceftriaxona o cefotaxima. Si los datos clínicos indican neumonía estafilocócica (neumatoceles o empiema), el tratamiento antimicrobiano inicial deberá incluir también vancomicina o clindamicina. Además, si se sospecha una infección por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*, se debe incluir un macrólido en el régimen de tratamiento.

Si se sospecha una neumonía vírica es razonable posponer la antibioterapia, especialmente en pacientes en edad preescolar con enfermedad leve, que tienen datos clínicos indicativos de infección vírica y que no tienen dificultad respiratoria. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con una infección vírica conocida, particularmente por virus influenza, puede tener coinfección bacteriana. Por tanto, cuando se decide retrasar el tratamiento antibiótico ante un diagnóstico de presunción de infección vírica, el deterioro del estado clínico debe plantear la posibilidad de una infección bacteriana superpuesta y se debe iniciar el tratamiento antibiótico.

Las indicaciones de ingreso hospitalario se muestran en la tabla 428.7. Los niños hospitalizados deben recibir tratamiento de soporte y pueden requerir líquidos intravenosos; soporte respiratorio, que puede incluir oxígeno suplementario, presión positiva continúa en la vía aérea (CPAP) o ventilación mecánica, o fármacos vasoactivos para la hipotensión o la fisiología de sepsis.

Tabla 428.7 Selección de tratamiento antimicrobiano para patógenos específicos

PATÓGENO	TERAPIA PARENTERAL	TERAPIA ORAL (REDUCCIÓN DEL TRATAMIENTO O INFECCIÓN LEVE)
Streptococcus pneumoniae con CIM para penicilina ≤2,0 μg/ml	Preferido: ampicilina (150-200 mg/kg/día cada 6 h) o penicilina (200.000-250.000 U/kg/día cada 4-6 h) Alternativas: ceftriaxona (50-100 mg/kg/día cada 12-24 h) (preferida para tratamiento parenteral ambulatorio); también puede ser eficaz: clindamicina (40 mg/kg/día cada 6-8 h) o vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h)	Preferido: amoxicilina (90 mg/kg/día en 2 dosis o 45 mg/kg/día en 3 dosis) Alternativas: cefalosporina de segunda o tercera generación (cefpodoxima, cefixima, cefprozilo); levofloxacino oral, si es sensible (16-20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de 6 meses a 5 años de edad, y 8-10 mg/kg/día una vez al día en niños de 5-16 años de edad; dosis diaria máxima, 750 mg) o linezolid oral (30 mg/kg/día en 3 dosis en niños de <12 años de edad y 20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de ≥12 años de edad)
S. pneumoniae resistente a penicilina, con CIM ≥4,0 μg/ml	Preferido: ceftriaxona (100 mg/kg/día cada 12-24 h) Alternativas: ampicilina (300-400 mg/kg/día cada 6 h), levofloxacino (16-20 mg/kg/día cada 12 h en niños de 6 meses a 5 años de edad y 8-10 mg/kg/día una vez al día en niños de 5-16 años de edad; dosis diaria máxima, 750 mg), o linezolid (30 mg/kg/día cada 8 h en niños de <12 años de edad y 20 mg/kg/día cada 12 h en niños de ≥12 años de edad); también puede ser eficaz: clindamicina (40 mg/kg/día cada 6-8 h) o vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h)	Preferido: levofloxacino oral (16-20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de 6 meses a 5 años y 8-10 mg/kg/día una vez al día en niños de 5-16 años, dosis diaria máxima, 750 mg), si es sensible, o linezolid oral (30 mg/kg/día en 3 dosis en niños de <12 años y 20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de ≥12 años) Alternativa: clindamicina oral (30-40 mg/kg/día en 3 dosis)
Estreptococos del grupo A	Preferido: penicilina intravenosa (100.000-250.000 U/kg/día cada 4-6 h) o ampicilina (200 mg/kg/día cada 6 h) Alternativas: ceftriaxona (50-100 mg/kg/día cada 12-24 h); también puede ser eficaz: clindamicina, si es sensible (40 mg/kg/día cada 6-8 h) o vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h)	Preferido: amoxicilina (50-75 mg/kg/día en 2 dosis), o penicilina V (50-75 mg/kg/día en 3 o 4 dosis) Alternativa: clindamicina oral (40 mg/kg/día en 3 dosis)
Staphylococcus aureus, sensible a meticilina (no se ha estudiado bien la terapia combinada)	Preferido: cefazolina (150 mg/kg/día cada 8 h) o penicilina semisintética, p. ej., oxacilina (150-200 mg/kg/día cada 6-8 h) Alternativas: clindamicina (40 mg/kg/día cada 6-8 h) o vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h)	Preferido: cefalexina oral (75-100 mg/kg/día en 3 o 4 dosis) Alternativa: clindamicina oral (30-40 mg/kg/día en 3 o 4 dosis)
S. aureus, resistente a meticilina, sensible a clindamicina (no se ha estudiado bien la terapia combinada)	Preferido: vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h o administración para conseguir un cociente ABC/CIM >400) o clindamicina (40 mg/kg/día cada 6-8 h) Alternativas: linezolid (30 mg/kg/día cada 8 h en niños de <12 años de edad y 20 mg/kg/día cada 12 h en niños de ≥12 años de edad)	Preferido: clindamicina oral (30-40 mg/kg/día en 3 o 4 dosis) Alternativas: linezolid oral (30 mg/kg/día en 3 dosis en niños de <12 años y 20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de ≥12 años)
S. aureus, resistente a meticilina, resistente a clindamicina (no se ha estudiado bien la terapia combinada)	Preferido: vancomicina (40-60 mg/kg/día cada 6-8 h o administración para conseguir un cociente ABC/CIM >400) Alternativas: linezolid (30 mg/kg/día cada 8 h en niños de <12 años de edad y 20 mg/kg/día cada 12 h en niños de ≥12 años de edad)	Preferido: linezolid oral (30 mg/kg/día en 3 dosis en niños de <12 años y 20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de ≥12 años de edad) Alternativas: ninguna; puede ser necesario todo el ciclo de tratamiento con terapia parenteral
Haemophilus influenzae, tipable (A-F) o no tipable	Preferido: ampicilina intravenosa (150-200 mg/kg/día cada 6 h) si no produce β-lactamasa, ceftriaxona (50-100 mg/kg/día cada 12-24 h) si produce β-lactamasa Alternativas: ciprofloxacino intravenoso (30 mg/kg/día cada 12 h) o levofloxacino intravenoso (16-20 mg/kg/día cada 12 h en niños de 6 meses a 5 años de edad y 8-10 mg/kg/día una vez al día en niños de 5-16 años de edad; dosis diaria máxima, 750 mg)	Preferido: amoxicilina (75-100 mg/kg/día en 3 dosis) si no produce β-lactamasa, o amoxicilina clavulanato (componente de amoxicilina, 45 mg/kg/día en 3 dosis o 90 mg/kg/día en 2 dosis) si produce β-lactamasa Alternativas: cefdinir, cefixima, cefpodoxima o ceftibuteno
Mycoplasma pneumoniae	Preferido: azitromicina intravenosa (10 mg/kg los días 1 y 2 de tratamiento; transición a tratamiento oral si es posible) Alternativas: lactobionato de eritromicina intravenoso (20 mg/kg/día cada 6 h) o levofloxacino (16-20 mg/kg/día cada 12 h; dosis diaria máxima, 750 mg)	Preferido: azitromicina (10 mg/kg el día 1, seguida por 5 mg/kg/día una vez al día los días 2-5) Alternativas: claritromicina (15 mg/kg/día en 2 dosis) o eritromicina oral (40 mg/kg/día en 4 dosis); en niños de >7 años de edad, doxiciclina (2-4 mg/kg/día en 2 dosis; en adolescentes con madurez esquelética, levofloxacino (500 mg una vez al día) o moxifloxacino (400 mg una vez al día)
Chlamydia trachomatis o *Chlamydophila pneumoniae*	Preferido: azitromicina intravenosa (10 mg/kg los días 1 y 2 de tratamiento; transición a tratamiento oral si es posible) Alternativas: lactobionato de eritromicina intravenoso (20 mg/kg/día cada 6 h) o levofloxacino (16-20 mg/kg/día en 2 dosis en niños de 6 meses a 5 años de edad y 8-10 mg/kg/día una vez al día en niños de 5-16 años de edad; dosis diaria máxima, 750 mg)	Preferido: azitromicina (10 mg/kg el día 1, seguida por 5 mg/kg/día una vez al día los días 2-5) Alternativas: claritromicina (15 mg/kg/día en 2 dosis) o eritromicina oral (40 mg/kg/día en 4 dosis); en niños de >7 años de edad, doxiciclina (2-4 mg/kg/día en 2 dosis; en adolescentes con madurez esquelética, levofloxacino (500 mg una vez al día) o moxifloxacino (400 mg una vez al día)

Las dosis para tratamiento oral no deben ser mayores que las dosis para adultos.

[a]La resistencia a la clindamicina parece estar aumentando en determinadas áreas geográficas entre las infecciones por *S. pneumoniae* y *S. aureus*.

[b]Para niños alérgicos a β-lactámicos.

ABC, área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo; CIM, concentración inhibidora mínima.

De Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 53(7):617-630, 2011, Table 5, pp. 623-624.

No se ha establecido adecuadamente en estudios controlados la duración óptima del tratamiento antibiótico de la neumonía. Sin embargo, en general se deben mantener los antibióticos hasta que el paciente haya estado afebril durante 72 horas, y la duración total no debe ser menor de 10 días (o 5 días si se utiliza azitromicina). También pueden ser eficaces ciclos más cortos (5-7 días), particularmente en niños tratados en régimen ambulatorio, aunque hacen falta más estudios. Los datos disponibles no respaldan los ciclos prolongados de tratamiento en la neumonía no complicada. Estudios preliminares sugieren que una reducción de las concentraciones de procalcitonina sérica elevadas previamente hasta un valor absoluto (0,1-0,25 µg/l) puede ayudar a determinar el momento en el que se debe suspender el tratamiento.

A pesar de las importantes mejorías en los últimos 15 años, en los países en desarrollo menos de dos terceras partes de los niños con síntomas de neumonía son llevados a un profesional adecuado, y recibe antibióticos menos de la mitad. La Organización Mundial de la Salud y otros grupos internacionales han desarrollado sistemas para formar a las madres y a los profesionales sanitarios locales en la detección y el tratamiento antibiótico adecuado de la neumonía. Además de los antibióticos, el zinc oral (10 mg/día en niños de <12 meses, 20 mg/día en niños de ≥ 12 meses, durante 7 días) puede reducir la mortalidad en niños con neumonía grave definida por criterios clínicos. La CPAP de burbuja reduce la mortalidad por neumonía con hipoxemia en comparación con la oxigenoterapia estándar en entornos en los que no se puede acceder a CPAP mediante respirador o ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

Normalmente los pacientes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad no complicada responden al tratamiento, con mejoría de los síntomas clínicos (fiebre, tos, taquipnea, dolor torácico), en 48-72 horas tras el inicio de los antibióticos. La mejoría radiográfica se retrasa mucho después de la mejoría clínica. Deben considerarse varias posibilidades cuando un paciente no mejora con el tratamiento antibiótico adecuado: 1) complicaciones, como derrame pleural o empiema (v. tabla 428.6); 2) resistencia bacteriana; 3) causa no bacteriana, como virus u hongos, y aspiración de cuerpos extraños o de alimentos; 4) obstrucción bronquial por lesiones endobronquiales, cuerpos extraños o tapones mucosos; 5) enfermedades preexistentes como inmunodeficiencias, discinesia ciliar, fibrosis quística, secuestro pulmonar o malformación congénita de la vía aérea pulmonar, y 6) otras causas no infecciosas (como bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila y granulomatosis con poliangitis, previamente denominada granulomatosis de Wegener). La radiografía de tórax es el primer paso para determinar la razón de la falta de respuesta al tratamiento inicial. Puede estar indicado el lavado broncoalveolar en niños con insuficiencia respiratoria; la TC de alta resolución puede identificar mejor las complicaciones o un motivo anatómico de la escasa respuesta al tratamiento.

La mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad en países desarrollados es baja, y la mayoría de los niños con neumonía no tiene secuelas pulmonares a largo plazo. Algunos datos indican que hasta el 45% de los niños tiene síntomas de asma 5 años después del ingreso por neumonía; este hallazgo puede reflejar un asma no diagnosticada en el momento del ingreso o la propensión a la aparición de asma después de una neumonía.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la neumonía (v. tabla 428.6) se deben habitualmente a la diseminación directa de la infección bacteriana dentro de la cavidad torácica (derrame pleural, empiema y pericarditis) o a bacteriemia con siembra hematógena (fig. 428.5). Las infecciones por neumococo o *H. influenzae* tipo b se diseminan por vía hematógena y se pueden complicar, en raras ocasiones, con meningitis, endocarditis, artritis supurativa y osteomielitis.

S. aureus, S. pneumoniae y *S. pyogenes* son las causas más frecuentes de derrame paraneumónico o empiema. Sin embargo, muchos derrames que aparecen como complicación de una neumonía bacteriana son estériles. El análisis de los parámetros del líquido pleural, como pH, glucosa, proteínas y lactato deshidrogenasa, permite diferenciar los derrames trasudativos de los exudativos (tabla 428.8). Sin embargo, las directrices actuales de la PIDS-IDSA no recomiendan la realización de estas pruebas porque esta distinción raras veces modifica el tratamiento. El líquido pleural se debe enviar para una tinción de Gram y un cultivo bacteriano porque puede identificar la causa bacteriana de la neumonía. Los métodos moleculares, como los análisis de PCR específicos de especie bacteriana y el secuenciado del gen de ARN ribosómico *16S*, detectan el ADN bacteriano y a menudo permiten determinar la causa bacteriana del derrame si el cultivo es negativo, particularmente si la muestra de líquido pleural se obtuvo después de iniciar los antibióticos. El recuento leucocitario del líquido pleural con recuento diferencial puede ser útil si se sospecha tuberculosis pulmonar o una causa no infecciosa del derrame pleural, como una neoplasia maligna.

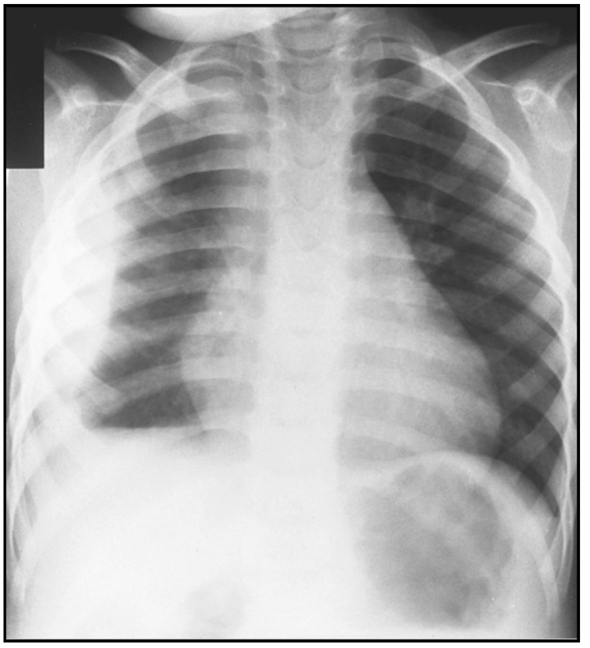

Fig. 428.5 Empiema neumocócico en la radiografía de tórax de un niño de 3 años que ha tenido síntomas respiratorios altos y fiebre durante 3 días. Se puede ver acumulación de líquido pleural en el lado derecho. Los resultados de la punción pleural y el hemocultivo fueron positivos para neumococo. El niño se recuperó completamente en 3 semanas. *(De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, editors:* Caffrey's pediatric diagnostic imaging, *ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 1002.)*

Los derrames paraneumónicos pequeños (<1 cm en la radiografía en decúbito lateral) no tabicados no requieren drenaje, sino que responden al tratamiento antibiótico adecuado. Habitualmente se deben drenar los derrames de mayor tamaño, particularmente si son purulentos (empiema) o se asocian a dificultad respiratoria. La ecografía torácica o, como alternativa, la TC, puede ser útil para determinar si hay loculaciones. El pilar del tratamiento son los antibióticos y el drenaje mediante toracostomía con tubo de tórax con instilación de fibrinolíticos (urocinasa, estreptocinasa, activador tisular del plasminógeno). La videotoracoscopia es una alternativa menos empleada que permite el desbridamiento o la lisis de las adherencias y el drenaje de áreas de pus organizado. El diagnóstico y el tratamiento precoces, especialmente con fibrinólisis o con menos frecuencia videotoracoscopia, pueden evitar una toracotomía con desbridamiento abierto.

PREVENCIÓN

La introducción de las PCV ha llevado a una reducción significativa de la incidencia de ingresos por neumonía en niños. La incidencia anual de ingreso hospitalario por neumonía de cualquier causa en niños menores de 2 años en Estados Unidos durante el periodo 1997-1999 fue de 12,5 por cada 1.000 niños. En 2000 se autorizó y recomendó la PCV heptavalente (PCV7). En 2006 la incidencia de ingreso hospitalario por neumonía en este grupo de edad era de 8,1 por cada 1.000 niños, una disminución del 35% respecto a la era prevacunal. En 2010 se autorizó en Estados Unidos la PCV 13-valente (PCV13). Los primeros datos indican que la introducción de esta vacuna ha producido una reducción adicional del 16-27% de las hospitalizaciones por neumonía en niños en relación con la era posterior a la vacuna PCV7.

La vacuna antigripal también puede prevenir los ingresos hospitalarios por neumonía en niños, y debe administrarse a todos los niños de >6 meses de edad. Se debe vacunar a los contactos domiciliarios y otros cuidadores

Tabla 428.8 Características que diferencian los derrames pleurales exudativos de los trasudativos

CARACTERÍSTICA	TRASUDADO	EXUDADO
Aspecto	Seroso	Turbio
Recuento leucocitario	<10.000/mm^3	>50.000 mm^3
pH	>7,2	<7,2
Proteínas	<3,0 g/dl	>3,0 g/dl
Cociente de proteínas en líquido pleural/suero	<0,5	>0,5
LDH	<200 UI/l	>200 UI/l
Cociente de LDH en líquido pleural/suero	<0,6	>0,6
Glucosa	≥60 mg/dl	<60 mg/dl

LDH, lactato deshidrogenasa.

De Septimus EJ: Pleural effusion and empyema, En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, vol. 1, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 70-1, p. 851.

habituales de los lactantes de <6 meses de edad. Sigue siendo importante mantener elevadas tasas de vacunación frente a *H. influenzae* de tipo b, tos ferina y sarampión para la prevención de la neumonía por estas causas. Actualmente se están desarrollando varias vacunas contra el VRS; cabría prever que la introducción de una vacuna eficaz contra el VRS redujera de manera importante la incidencia de neumonía en niños, particularmente lactantes pequeños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **429**

Pleuritis, derrame pleural y empiema

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana, Suraiya K. Haider y Steven V. Lossef

La pleuritis es la inflamación de la pleura; se puede acompañar de derrame. La causa más frecuente de derrame pleural en niños es la neumonía bacteriana (v. cap. 428); la insuficiencia cardiaca (v. cap. 469), diversas enfermedades reumáticas y las neoplasias malignas intratorácicas metastásicas son también causas frecuentes. Diversas enfermedades causan los demás casos; entre ellas están la tuberculosis (v. cap. 242), el lupus eritematoso (v. cap. 183), la neumonitis por aspiración (v. cap. 425), la uremia, la pancreatitis, el absceso subfrénico y la artritis reumatoide.

Los procesos inflamatorios pleurales se suelen clasificar en tres tipos: pleuritis seca, serofibrinosa o serosanguinolenta, y purulenta o empiema.

429.1 Pleuritis seca

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana, Suraiya K. Haider y Steven V. Lossef

ETIOLOGÍA

La pleuritis seca, previamente llamada pleuritis plástica, puede asociarse a una infección pulmonar aguda bacteriana o vírica o puede producirse en el curso de una infección aguda del tracto respiratorio superior. Este cuadro también se puede asociar a tuberculosis y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Este proceso se suele limitar a la pleura visceral y en él aparecen pequeñas cantidades de líquido seroso amarillento y adherencias entre las superficies pleurales. En la tuberculosis la pleuritis puede deberse a una reacción de hipersensibilidad retardada a *Mycobacterium tuberculosis;* las adherencias aparecen con gran rapidez y la pleura suele estar engrosada. En algunos casos el depósito de fibrina y las adherencias son tan graves que causan un fibrotórax, que reduce mucho la amplitud de los movimientos del pulmón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la pleuritis suelen quedar ocultos por la enfermedad primaria. El síntoma principal es el dolor, que empeora con las respiraciones profundas, la tos y el esfuerzo. El dolor pleurítico se describe a veces como un dolor sordo, que es menos frecuente que varíe con la respiración; habitualmente se localiza en la pared torácica y se puede referir en la espalda o el hombro. El dolor al respirar es responsable del quejido y de la contención al respirar, y el niño con frecuencia está tumbado sobre el lado afectado en un intento de reducir la amplitud de los movimientos respiratorios. En las fases tempranas de la enfermedad se puede escuchar un roce inspiratorio y espiratorio rudo, similar al cuero, pero suele desaparecer con rapidez. Si la capa de exudado es gruesa se produce matidez a la percusión y disminución de los sonidos respiratorios. La pleuritis puede ser asintomática. La pleuritis crónica en ocasiones se asocia a enfermedades como atelectasia, absceso pulmonar, enfermedades del tejido conectivo y tuberculosis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La pleuritis seca puede detectarse en las radiografías como una opacidad difusa en la superficie pleural o como una sombra densa y bien delimitada (figs. 429.1 y 429.2). Esta última imagen puede ser indistinguible de un derrame pleural de escaso volumen. La radiografía de tórax puede ser normal, pero la ecografía y la TC son positivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pleuritis seca se debe distinguir de otras enfermedades, como la pleurodinia epidémica, los traumatismos de la pared costal (fracturas costales), las lesiones de los ganglios de la raíz dorsal, los tumores de la médula espinal, el herpes zóster, las enfermedades de la vesícula biliar y la triquinosis. Aunque no haya datos indicativos de la presencia de líquido pleural en la exploración física ni la radiología, una punción pleural con guía de TC o ecográfica en los casos sospechosos permite recuperar una pequeña cantidad de exudado, que se puede cultivar y puede indicar la causa bacteriana subyacente en pacientes con neumonía aguda. En los pacientes con neumonía y pleuritis siempre se debe descartar una tuberculosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento es el de la enfermedad de base. Cuando hay una neumonía no está indicada la inmovilización del tórax con un yeso adhesivo ni el tratamiento con fármacos que pueden suprimir el reflejo tusígeno. Si el paciente no padece una neumonía, o si está controlada con el tratamiento, se puede aliviar el dolor inmovilizando el tórax con cinchas para limitar su expansión. También puede ser útil la analgesia con antiinflamatorios no esteroideos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

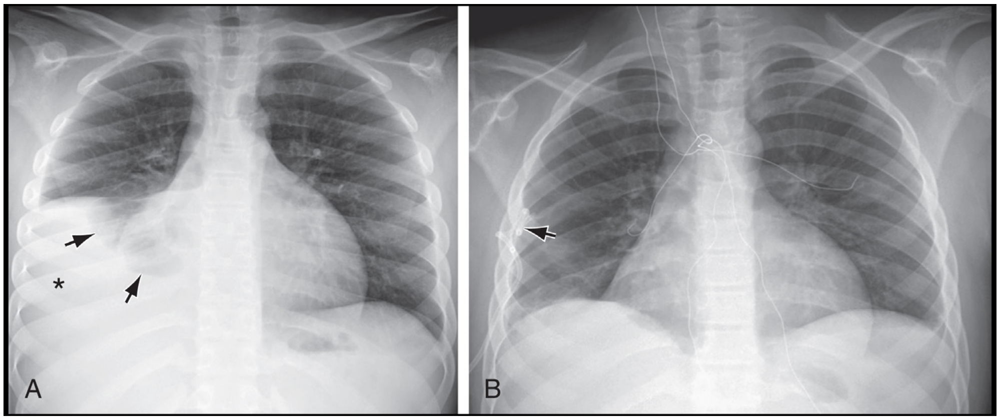

Fig. 429.1 **A,** Derrame pleural derecho *(asterisco)* por lupus eritematoso en un niño de 12 años. Obsérvese la compresión de los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho *(flechas).* **B,** Se evacuó el derrame y el pulmón derecho se reexpandió por completo después de la inserción de un tubo de tórax tipo *pigtail (flecha).*

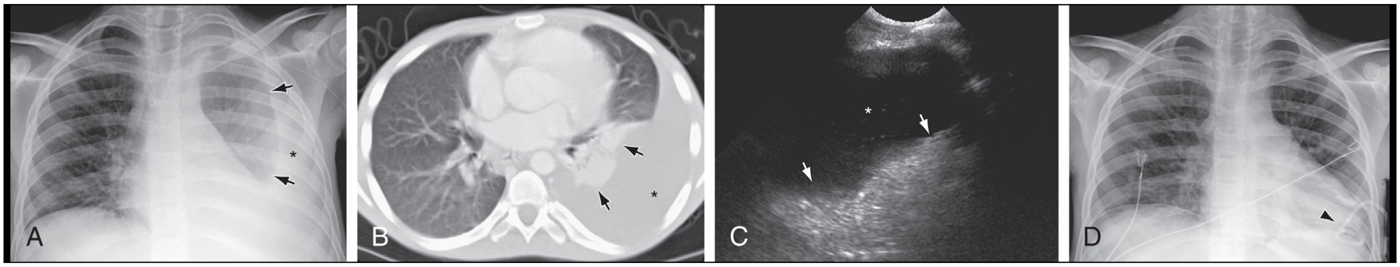

Fig. 429.2 Derrame pleural izquierdo en un adolescente con sida e infección por *Mycobacterium avium intracellulare*. El derrame pleural *(asterisco)* se ve claramente en la radiografía de tórax **(A),** la TC **(B)** y la ecografía **(C)** del hemitórax izquierdo. Las flechas indican el pulmón izquierdo comprimido y atelectásico. **D,** Se insertó un tubo de tórax tipo *pigtail (punta de flecha),* lo que permitió la reexpansión del pulmón izquierdo.

429.2 Pleuritis serofibrinosa o serosanguinolenta con derrame pleural

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana, Suraiya K. Haider y Steven V. Lossef

ETIOLOGÍA

La pleuritis serofibrinosa se define por la presencia de un exudado fibrinoso en la superficie pleural y un derrame exudativo de líquido seroso en la cavidad pleural. Generalmente se asocia a infecciones pulmonares o a enfermedades inflamatorias del abdomen o del mediastino; en ocasiones se asocia a enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso, periarteritis y artritis reumatoide, y se puede ver en neoplasias primarias o metastásicas del pulmón, la pleura o el mediastino; los tumores suelen causar una pleuritis hemorrágica.

PATOGENIA

El líquido pleural se origina en los capilares de la pleura parietal y es absorbido del espacio pleural por los estomas pleurales y los vasos linfáticos de la pleura parietal. La velocidad de formación de líquido está regulada por la ley de Starling, según la cual el movimiento de líquido está determinado por el equilibrio de las presiones hidrostáticas y osmóticas del espacio pleural y del lecho capilar pulmonar y la permeabilidad de la membrana pleural. Normalmente solo hay aproximadamente 10 ml de líquido en el espacio pleural, pero si la formación supera a la eliminación el líquido se acumula. La inflamación de la pleura aumenta la permeabilidad de su superficie, con una mayor formación de líquido rico en proteínas; también puede existir cierta obstrucción a la absorción por los vasos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como la pleuritis serofibrinosa con frecuencia está precedida por una pleuritis de tipo seco, los síntomas y signos iniciales pueden ser los de la pleuritis seca. A medida que se acumula líquido puede desaparecer el dolor pleurítico. El paciente puede llegar a estar asintomático si el derrame es pequeño, o puede tener solo síntomas y signos de la enfermedad de base. Las acumulaciones de líquido de gran tamaño pueden causar tos, disnea, tiraje, taquipnea, ortopnea y cianosis.

Los hallazgos físicos dependen del volumen del derrame. La percusión puede ser mate o plana. Los ruidos respiratorios están ausentes o disminuidos y hay disminución del frémito táctil, el mediastino se aleja del lado afectado y, en ocasiones, hay repleción de los espacios intercostales. Si el líquido no está loculado, estos signos pueden cambiar con los cambios de postura del paciente. Cuando hay una neumonía extensa también se pueden auscultar crepitantes y roncus. Los roces pleurales se suelen detectar solo en la fase plástica precoz o tardía. En los lactantes los signos físicos son menos evidentes, y se puede auscultar respiración bronquial en lugar de disminución de los ruidos respiratorios.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La exploración radiológica muestra una densidad generalmente homogénea que borra la trama normal del pulmón subyacente. Los derrames pleurales pequeños pueden obliterar solo los senos costofrénicos o cardiofrénicos, o ensanchar los tabiques interlobulares. Las radiografías se deben realizar con el paciente tanto en decúbito supino como en posición erguida para ver los desplazamientos del derrame con los cambios de postura; también puede ser útil la radiografía en decúbito lateral. La ecografía puede ser útil y puede guiar la toracocentesis si el derrame está tabicado. El estudio del líquido es fundamental para diferenciar los **exudados** de los **trasudados** y para determinar el tipo de exudado (v. tabla 428.8). En función del contexto clínico se envía el líquido pleural para cultivo bacteriano, micótico y micobacteriano, estudio antigénico, tinción de Gram y estudio bioquímico del líquido, que debe incluir proteínas, lactato deshidrogenasa y glucosa, amilasa, densidad específica, recuento celular total y diferencial, análisis citológico y pH. Se debe realizar un hemograma completo y una bioquímica sérica; con frecuencia hay hipoalbuminemia. Los **exudados** generalmente tienen al menos una de las siguientes características: proteínas >3,0 g/dl, con relación proteínas en líquido pleural/plasma >0,5; concentración de lactato deshidrogenasa

en líquido pleural >200 UI/l o relación lactato deshidrogenasa en líquido pleural/plasma >0,6. Aunque la acidosis sistémica reduce la utilidad de la medición del pH en el líquido pleural, un pH <7,20 es indicativo de exudado (v. cap. 400). La glucosa generalmente es <60 mg/dl en las neoplasias, la enfermedad reumatoidea y la tuberculosis; el hallazgo de muchos linfocitos pequeños y un pH <7,20 indica tuberculosis. El líquido de la pleuritis serofibrinosa es transparente o ligeramente turbio y contiene relativamente pocos leucocitos y ocasionalmente algunos hematíes. La tinción de Gram puede mostrar bacterias ocasionalmente; sin embargo, la tinción de acidorresistencia raramente muestra bacilos tuberculosos.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar una toracocentesis cuando se sepa o se sospeche que hay líquido pleural, salvo cuando el derrame sea pequeño y el paciente tenga una neumonía neumocócica lobar de aspecto clásico. La toracocentesis permite distinguir una pleuritis serofibrinosa, un empiema, un hidrotórax, un hemotórax y un quilotórax. Los exudados se asocian generalmente a un proceso infeccioso. En el hidrotórax la densidad específica del líquido es <1,015 y el análisis muestra algunas células mesoteliales sin leucocitos. El aspecto del líquido en el quilotórax y el hemotórax es específico, pero resulta imposible distinguir un derrame serofibrinoso de uno purulento sin realizar un estudio microscópico. En el examen citológico pueden identificarse células malignas. El derrame serofibrinoso se puede hacer purulento rápidamente.

COMPLICACIONES

Salvo que el derrame se vuelva purulento, suele desaparecer con relativa rapidez, sobre todo cuando se realiza un tratamiento adecuado de la neumonía bacteriana. Persiste más tiempo cuando el derrame se debe a tuberculosis o a una enfermedad del tejido conectivo, y puede reaparecer o persistir mucho tiempo si se debe a una neoplasia. Cuando se absorbe el derrame con frecuencia se forman adherencias entre las dos capas pleurales, pero casi nunca producen alteraciones funcionales. Puede producirse engrosamiento pleural, que en ocasiones se confunde con un pequeño derrame o con infiltrados pulmonares persistentes. Este engrosamiento pleural puede durar meses, pero el proceso suele desaparecer sin dejar lesiones residuales.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser el de la enfermedad de base. Si el derrame mide menos de 10 mm en la radiografía de tórax no es necesario drenarlo. En caso de derrames grandes, el drenaje del líquido puede aumentar la comodidad del paciente. Cuando se realiza una toracocentesis diagnóstica se debe extraer la máxima cantidad de líquido posible con fines terapéuticos. En algunas ocasiones, la extracción de ≥1 litro de derrame pleural se puede asociar a edema pulmonar por reexpansión (v. cap. 396). Si la enfermedad de base se trata de forma adecuada no suelen ser necesarios drenajes posteriores, aunque si se acumula suficiente líquido como para causar dificultad respiratoria se deberá drenar con un tubo de tórax. En los niños mayores con sospecha de derrame paraneumónico se considera necesaria la toracostomía con tubo cuando el derrame tenga un pH <7,20 o una concentración de glucosa <50 mg/dl. Si el derrame es espeso, está tabicado o es claramente purulento, está indicado el drenaje con tubo con tratamiento trombolítico o, con menos frecuencia, cirugía videotoracoscópica (VATS). Los pacientes con un derrame pleural pueden necesitar analgésicos, sobre todo tras la toracocentesis o la colocación del tubo de tórax. Los pacientes con una neumonía aguda pueden precisar oxígeno suplementario, además de antibioterapia específica. Estudios en adultos sugieren que en los pacientes con derrames paraneumónicos podría ser útil la adición de dexametasona a los antibióticos y el drenaje.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

429.3 Empiema

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana, Suraiya K. Haider y Steven V. Lossef

ETIOLOGÍA

El empiema es una acumulación de pus en el espacio pleural. Se suele asociar a neumonía (v. cap. 428) causada por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209), aunque *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) es más frecuente en los países en vías de desarrollo y en Asia, así como en el empiema postraumático. La incidencia relativa de empiema por *Haemophilus influenzae* (v. cap. 221) ha disminuido tras la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo b. Otras causas menos frecuentes son los estreptococos del grupo A, los microorganismos gramnegativos, la tuberculosis, los hongos, los virus y los tumores malignos. Esta enfermedad también se puede producir por rotura de un absceso pulmonar hacia el espacio pleural, contaminación secundaria a un traumatismo o a cirugía torácica o, raras veces, por una mediastinitis o por la extensión de un absceso intraabdominal.

EPIDEMIOLOGÍA

El empiema se encuentra con más frecuencia en lactantes y niños en edad preescolar. Aunque ha disminuido la tasa de incidencia de neumonía bacteriana, la incidencia del derrame paraneumónico ha aumentado. Esto se puede relacionar con el cambio a microorganismos más virulentos después de la introducción de la vacuna antineumocócica heptavalente, con tendencia a serotipos no cubiertos por la vacuna. Se produce en el 5-10% de los niños con neumonía bacteriana y en hasta el 86% de los niños con neumonía necrosante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El empiema tiene tres fases: exudativa, fibrinopurulenta y organizativa. Durante la fase exudativa se forma un exudado fibrinoso en las superficies pleurales. En la fase fibrinopurulenta se forman tabiques fibrosos que producen loculación del líquido, con engrosamiento de la pleura parietal. Si el pus no se drena puede disecar la pleura hasta alcanzar el parénquima pulmonar, causando una fístula broncopleural y un pioneumotórax, o puede llegar a la cavidad abdominal. Algunas veces el pus diseca la pared torácica (empiema necessitatis). Durante la fase organizativa hay proliferación de fibroblastos; las bolsas de pus loculadas pueden convertirse en cavidades de absceso de pared gruesa, o el pulmón se puede atelectasiar y quedar rodeado por una cubierta gruesa e inelástica (corteza).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos iniciales son los de una neumonía bacteriana. En los niños tratados con antibióticos pueden transcurrir varios días entre la fase de neumonía clínica y la aparición del empiema. La mayor parte de los pacientes tienen fiebre, presentan aumento del trabajo respiratorio o pueden tener dificultad respiratoria, y con frecuencia parecen más graves. Los hallazgos físicos pueden ser idénticos a los descritos en la pleuritis serofibrinosa, y solo la toracocentesis permite distinguir ambos procesos; esta técnica se debe realizar siempre que se sospeche un empiema.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Radiológicamente todos los derrames pleurales tienen una apariencia similar, pero la ausencia de desplazamiento del líquido con los cambios de postura indica la existencia de un empiema tabicado (figs. 429.3 a 429.5). Aunque una forma lenticular en la ecografía puede indicar la presencia de líquido tabicado, los tabiques se ven mejor mediante TC. La toracocentesis debe servir para extraer la mayor cantidad posible de líquido, de forma que se pueda estudiar como se describe en el capítulo 429.2. El derrame es un empiema si existen bacterias en la tinción de Gram, el pH es <7,20 y existen >100.000 neutrófilos/µl (v. cap. 428). Siempre se deben realizar cultivos del líquido para identificar el microorganismo causal. Utilizando métodos de cultivo estándar se puede identificar el microorganismo en hasta el 60% de los casos. El rendimiento aumenta significativamente cuando también se utilizan técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Los hemocultivos pueden ser positivos, y tienen mayor rendimiento que el cultivo del líquido pleural. Se puede producir leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

COMPLICACIONES

En las infecciones estafilocócicas con frecuencia se producen fístulas broncopleurales y pioneumotórax. Otras posibles complicaciones locales son pericarditis purulenta, abscesos pulmonares, peritonitis por extensión a través del diafragma y osteomielitis costal. También pueden producirse complicaciones sépticas como meningitis, artritis y osteomielitis. Suele encontrarse septicemia en las infecciones por *H. influenzae* y neumococo. El derrame puede organizarse y formar una «corteza» gruesa que puede restringir la expansión pulmonar y asociarse a fiebre persistente y escoliosis transitoria.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del empiema es esterilizar el líquido pleural y recuperar el funcionamiento pulmonar normal. El tratamiento incluye

antibióticos sistémicos y toracocentesis, y el drenaje con un tubo de tórax inicialmente con un fibrinolítico; si no se produce mejoría, está indicada la VATS. Si la fibrinólisis y la VATS no son eficaces está indicada la decorticación abierta (v. cap. 439). Si el empiema se diagnostica precozmente se puede conseguir la curación completa con tratamiento antibiótico y toracocentesis. La elección del antibiótico se debe basar en la sensibilidad *in vitro* del microorganismo responsable. Se puede consultar en los capítulos 208, 209 y 221 el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus, S. pneumoniae* y *H. influenzae,* respectivamente. En el empiema la respuesta clínica es lenta, y puede ser necesario el tratamiento con antibióticos sistémicos durante hasta 4 semanas. La instilación de antibióticos en la cavidad pleural no mejora los resultados.

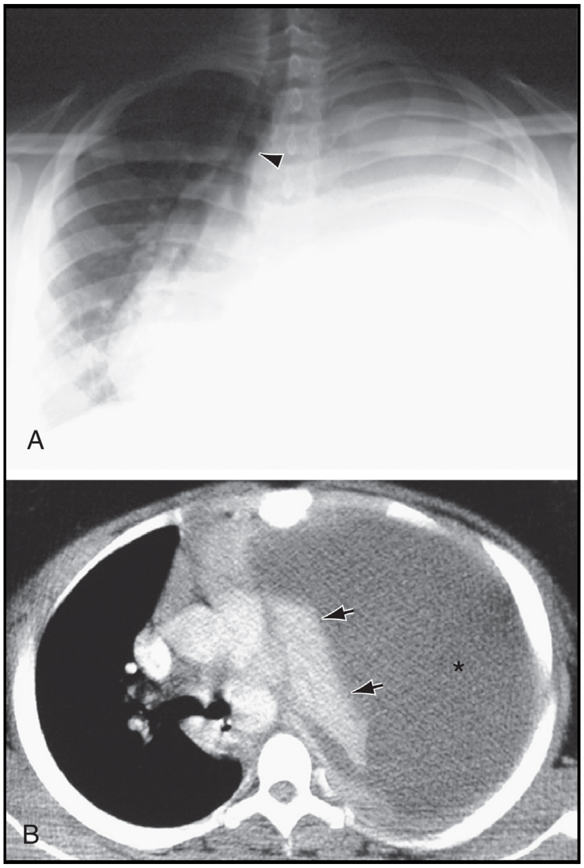

Fig. 429.3 Empiema y neumonía en un adolescente. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación del hemitórax izquierdo. Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la tráquea *(punta de flecha)* hacia la derecha. **B,** La TC de tórax muestra un derrame pleural izquierdo masivo *(asterisco).* Obsérvese la compresión y la atelectasia del pulmón izquierdo *(flechas)* y el desplazamiento mediastínico hacia la derecha.

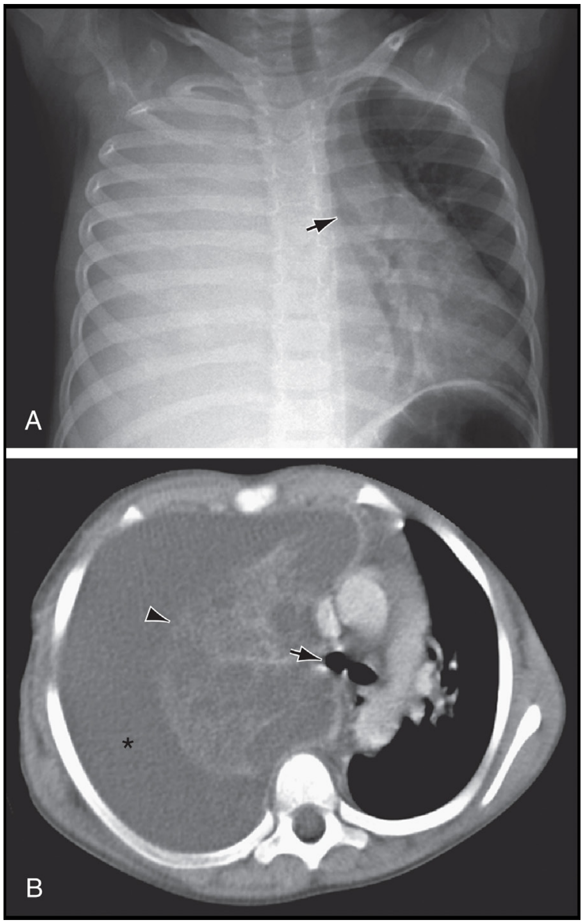

Fig. 429.4 Neumonía y derrame paraneumónico en un niño de 4 años de edad. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación completa del hemitórax derecho por un derrame pleural grande. Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la tráquea *(flecha)* hacia la izquierda. **B,** La TC de tórax muestra un gran derrame pleural derecho *(asterisco)* que rodea y comprime el pulmón derecho consolidado *(punta de flecha).* Obsérvese el desplazamiento del mediastino y la carina traqueal *(flecha)* hacia la izquierda.

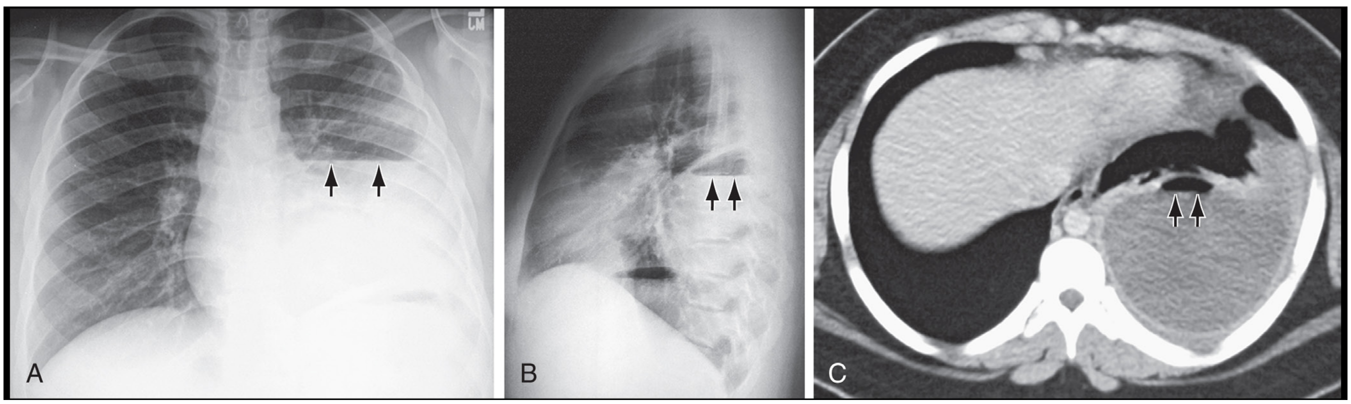

Fig. 429.5 Hidroneumotórax tabicado. Las radiografías posteroanterior **(A)** y lateral **(B)** de tórax muestran un hidroneumotórax tabicado que apareció como complicación de una neumonía en un niño de 14 años. Las *flechas* señalan el nivel hidroaéreo horizontal en la separación entre el líquido intrapleural y el aire. **C,** La TC de tórax ayuda a localizar el hidroneumotórax tabicado, con su nivel hidroaéreo *(flechas).*

Cuando se obtiene pus en la toracocentesis o se detectan tabiques en el líquido pleural en los estudios radiográficos, el tratamiento inicial es el drenaje cerrado con un tubo de tórax con fibrinolíticos, seguido por VATS si no hay mejoría. No se debe intentar realizar múltiples aspiraciones de la cavidad pleural. El drenaje cerrado con un tubo de tórax se controla con un sello de agua o con aspiración continua; en ocasiones es necesario más de un tubo para drenar las áreas tabicadas. El drenaje cerrado se suele mantener durante aproximadamente 5-7 días. Los tubos del tórax que ya no drenan se deben extraer.

La instilación de fibrinolíticos en la cavidad pleural a través del tubo de tórax suele favorecer el drenaje, acorta el tiempo durante el que está colocado el tubo de tórax, reduce la fiebre, disminuye la necesidad de intervención quirúrgica y acorta el ingreso hospitalario. No se ha determinado el fármaco ni la dosis óptimos. En la población pediátrica se ha utilizado estreptocinasa 15.000 unidades/kg en 50 ml de suero salino al 0,9%, urocinasa 40.000 U en 40 ml de suero salino y alteplasa (tPA) 4 mg en 40 ml de suero salino. La combinación de tratamiento fibrinolítico con ADNasa es superior al uso de fibrinolíticos solos para favorecer el drenaje por el tubo de tórax. Con la estreptocinasa hay riesgo de anafilaxia, y los tres fármacos se pueden asociar a hemorragia y a otras complicaciones.

Pueden producirse cambios fibrinosos extensos sobre la superficie de los pulmones debido al empiema, aunque finalmente desaparecen. En el niño que sigue teniendo fiebre y disnea más de 72 horas después del inicio del tratamiento inicial con antibióticos intravenosos y drenaje con un tubo de toracostomía, la decorticación quirúrgica mediante VATS o, con menos frecuencia, con una toracotomía abierta puede acelerar la recuperación. Si se forman neumatoceles no se debe intentar tratarlos quirúrgicamente o con aspiración salvo que alcancen un tamaño suficiente para producir dificultad respiratoria o que se infecten secundariamente. Los neumatoceles suelen desaparecer espontáneamente con el tiempo. El pronóstico clínico a largo plazo del empiema tratado de forma adecuada es excelente, y los estudios de función pulmonar de seguimiento indican que la enfermedad restrictiva residual es infrecuente, con o sin intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 430.1	Enfermedades que predisponen a las bronquiectasias en niños
ESTRECHAMIENTO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PROXIMALES	
Compresión de la pared de las vías respiratorias (p. ej., anillo vascular, compresión de las vías respiratorias por adenopatías)	
Obstrucción intraluminal de las vías respiratorias (p. ej., cuerpo extraño inhalado, tejido de granulación)	
Estenosis y malacia de las vías respiratorias	
LESIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS	
Bronquiolitis obliterante (p. ej., posvírica, después de trasplante pulmonar)	
Neumonitis con neumonía recurrente (p. ej., neumonía neumocócica, neumonía por aspiración)	
ALTERACIÓN DE LAS DEFENSAS PULMONARES	
Fibrosis quística	
Discinesia ciliar	
Alteración de la tos (p. ej., enfermedades neuromusculares con debilidad)	
ESTADOS CON ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD	
Alteraciones primarias (p. ej., hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable)	
Alteraciones secundarias (p. ej., infección por el VIH, inmunodepresores)	
OTRAS	
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	
Bronquitis plástica	
Síndrome del lóbulo medio derecho	

De Redding GJ: Bronchiectasis in children, *Pediatr Clin North Am* 56:157-171, 2009, Box 1, p. 158.

Capítulo 430
Bronquiectasias

Oren J. Lakser

Las bronquiectasias son una enfermedad que se caracteriza por dilatación anormal e irreversible y distorsión anatómica del árbol bronquial, y representan una fase terminal común de muchos trastornos previos inespecíficos y no relacionados. Su incidencia ha disminuido en general en los países industrializados, pero sigue siendo un problema en países de rentas medias y bajas y en algunos grupos étnicos de los países industrializados (particularmente en niños aborígenes). Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En los países industrializados, la fibrosis quística (v. cap. 432) es la causa más frecuente de bronquiectasias con importancia clínica. Otras enfermedades que causan bronquiectasias son discinesia ciliar primaria (v. cap. 433), aspiración de cuerpo extraño (v. cap. 405), aspiración del contenido gástrico, síndromes de inmunodeficiencia (especialmente de la inmunidad humoral) e infecciones, sobre todo tos ferina, sarampión y tuberculosis (v. tabla 430.1). Las bronquiectasias también pueden ser congénitas, como el **síndrome de Williams-Campbell,** en el cual falta el cartílago anular de los bronquios, y el **síndrome de Mounier-Kuhn** (traqueobroncomegalia congénita), que se debe a un trastorno del tejido conjuntivo. Otras entidades que cursan con bronquiectasias son el **síndrome de las uñas amarillas** (derrame pleural, linfedema y coloración ungueal) y el **síndrome del lóbulo medio derecho.** El síndrome del lóbulo medio derecho se asocia habitualmente a otras causas generalizadas de bronquiectasias como asma, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, neumonía grave, neumonía por aspiración, cuerpos extraños y estados de inmunodeficiencia. Las fases tempranas del síndrome del lóbulo medio derecho se manifiestan como infiltrados persistentes o recurrentes (neumonía) en el lóbulo medio derecho. El síndrome del lóbulo medio derecho puede ser intrínseco o extrínseco, obstructivo (tumores, granulomas, linfadenopatía) o no obstructivo (aspiración, asma, fibrosis quística).

En la etiopatogenia de las bronquiectasias están implicados tres mecanismos principales; se puede producir **obstrucción** por un tumor, por un cuerpo extraño, por moco impactado debido a una depuración mucociliar inadecuada, por compresión externa, por membranas bronquiales o por atresia. Las **infecciones** por *Bordetella pertussis,* sarampión, rubéola, togavirus, virus respiratorio sincitial, adenovirus y *Mycobacterium tuberculosis* inducen inflamación crónica con lesión progresiva de la pared bronquial y la consiguiente dilatación. Más recientemente parece que *Haemophilus influenzae* no tipificable es una causa frecuente de infección en adultos y niños con bronquiectasias. *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* son más frecuentes en niños con bronquiectasias que en los pacientes adultos. La **inflamación crónica** también contribuye al mecanismo mediante el cual la obstrucción ocasiona bronquiectasias. Tanto las respuestas inmunitarias insuficientes como las respuestas exageradas y las alteraciones en la regulación pueden intervenir en la aparición de bronquiectasias. La activación de receptores de tipo Toll da lugar a la activación del factor nuclear κB y a la liberación de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-1β, IL-8 y factor de necrosis tumoral α. La IL-8 es un factor quimiotáctico de neutrófilos, que son las principales células inflamatorias implicadas en la patogenia de las bronquiectasias. Una vez activados, los neutrófilos producen elastasa y metaloproteinasas de la matriz, MMP-8 y MMP-9. La IL-6, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral α están elevados en las vías respiratorias de pacientes con bronquiectasias. Los eosinófilos también están elevados en las vías respiratorias de niños indígenas con bronquiectasias, y favorecen la llegada de neutrófilos, la hiperplasia de las células caliciformes y la destrucción de las vías respiratorias. En la sangre periférica de los niños con bronquiectasias hay aumento de los linfocitos T citotóxicos proinflamatorios. El mecanismo de producción de las bronquiectasias congénitas probablemente se relacione con la formación de cartílago anormal. Los nexos comunes

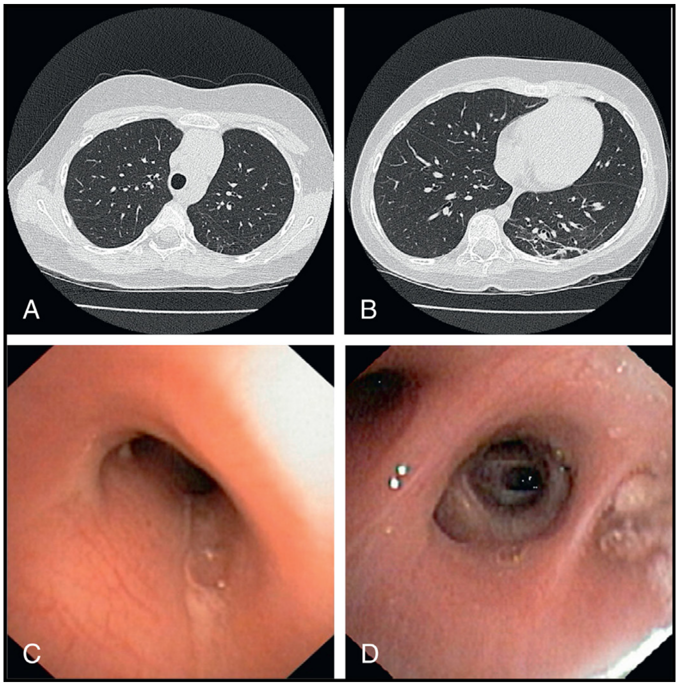

Fig. 430.1 Tomografía computarizada de alta resolución del tórax (**A** y **B**) y broncoscopia (**C** y **D**) de un niño con bronquiectasias. (**C** y **D**) Hallazgos de la broncoscopia. Imágenes de una tomografía computarizada de alta resolución del tórax (TCARt) (**A** y **B**) de una niña de 10 años de edad que consultó con tos productiva crónica. Se trató a la niña con un ciclo de 2 semanas de antibióticos i.v. (después del fracaso del tratamiento antibiótico oral). Radiólogos pediátricos informaron que el estudio no presentaba datos de bronquiectasias. En la broncoscopia se veía flujo mucopurulento espeso en la tráquea (**C**) y en el lóbulo inferior derecho (**D**). Este caso pone de manifiesto la necesidad de sospechar el diagnóstico de bronquiectasias por la historia clínica y los hallazgos de la exploración física, y el uso de un valor de corte pediátrico (cociente broncoarterial >0,8) 104 para definir las bronquiectasias en la TCARt. *(De Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al: Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease,* Pediatr Pulmonol *51:450-469, 2016.)*

en la etiopatogenia de la bronquiectasia son la dificultad para eliminar las secreciones y las infecciones recurrentes con un «círculo vicioso» de infección e inflamación que producen lesión y remodelado de las vías respiratorias (fig. 430.1). En las fases tempranas, las bronquiectasias constan principalmente de engrosamiento de las paredes bronquiolares y destrucción de la elastina, lo que lleva a dilatación bronquial. En fases más avanzadas hay destrucción del cartílago de las paredes bronquiales con el consiguiente remodelado vascular de arterias y arteriolas, lo que da lugar a hipertensión pulmonar.

Las bronquiectasias se pueden manifestar con cualquier combinación de las tres formas morfológicas, que se definen mejor con TC de alta resolución (TCAR) (fig. 430.2). En las bronquiectasias **cilíndricas** los bordes de los bronquios son regulares, pero hay dilatación difusa de la unidad bronquial. La luz bronquial finaliza súbitamente por formación de tapones de moco. En las bronquiectasias **varicosas** el grado de dilatación es mayor, y la presencia de zonas de constricción locales da lugar a un borde irregular que recuerda a las venas varicosas. También puede haber pequeños sáculos. En las bronquiectasias **saculares** (quísticas) se produce progresión de la dilatación bronquial con balonización de los bronquios, que terminan siendo sacos llenos de líquido o moco. Esta última es la forma más grave de bronquiectasias. Estas se incluyen en el espectro de enfermedades pulmonares supurativas crónicas infantiles. Se han propuesto las siguientes definiciones: **prebronquiectasias** (infección endobronquial crónica o recurrente con cambios inespecíficos en la TCAR; pueden ser reversibles); **bronquiectasias de TCAR** (síntomas clínicos con signos de dilatación bronquial en la TCAR; pueden persistir o progresar, o mejorar y resolverse), y **bronquiectasias establecidas** (como las previas pero sin resolución en 2 años). El diagnóstico temprano y el tratamiento intensivo son importantes para prevenir la aparición de bronquiectasias establecidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes son tos y expectoración purulenta abundante. Los niños pequeños pueden tragar los esputos. La hemoptisis es relativamente frecuente. Puede haber fiebre en las agudizaciones infecciosas. Con el paso del tiempo se produce anorexia y dificultad para ganar peso. La exploración física pone de manifiesto crepitantes en la zona afectada, aunque a veces hay sibilancias y acropaquias. En los casos graves puede producirse disnea e hipoxemia. Las pruebas de funcionamiento pulmonar pueden mostrar un patrón obstructivo, restrictivo o mixto. Habitualmente el deterioro de la capacidad de difusión es un hallazgo tardío.

DIAGNÓSTICO

Se deben descartar enfermedades que se pueden asociar a bronquiectasias con estudios adecuados (p. ej., prueba del sudor, estudio inmunitario). Las radiografías de tórax de los pacientes con bronquiectasias suelen ser inespecíficas. Los hallazgos típicos pueden incluir incremento del tamaño de la trama broncovascular con pérdida de definición, agrupamiento de los bronquios y pérdida de volumen pulmonar. En las formas más graves se pueden observar espacios quísticos, en ocasiones con niveles hidroaéreos y panalización. También se puede reconocer hiperinsuflación compensadora del pulmón no afectado. La TCAR de cortes finos es la técnica de referencia, dado que su sensibilidad y su especificidad son excelentes. La TC aporta más información sobre la localización de la enfermedad, la presencia de posibles lesiones mediastínicas y la extensión de la afectación segmentaria. La inhalación de un aerosol marcado con radioisótopos antes de la TC ayuda a obtener aún más información. Los hallazgos en la TC de los pacientes con bronquiectasias incluyen las formas cilíndricas («vías de tranvía», «aspecto en anillo de sello»), varicosas (bronquios con «contorno arrosariado»), quísticas (quistes en «hileras o agregados») y mixtas (v. fig. 430.2). Los lóbulos inferiores son los que están afectados con más frecuencia.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de los pacientes con bronquiectasias es médico y tiene como finalidad disminuir la obstrucción de la vía respiratoria y controlar la infección. Las técnicas para la limpieza de las vías respiratorias (p. ej., drenaje asistido por la gravedad, ciclo activo de la respiración, presión positiva espiratoria [PPE], dispositivo Acapella®, oscilación de alta frecuencia de la pared torácica), los antibióticos y los broncodilatadores. Con frecuencia se necesitan 2-4 semanas de antibioterapia parenteral para controlar adecuadamente las agudizaciones. Se pueden definir las agudizaciones como la presencia de un criterio mayor (tos productiva de más de 72 horas de duración, aumento de la frecuencia de la tos a lo largo de 72 horas) *más* un criterio de laboratorio (proteína C reactiva >3 mg/l, IL-6 sérica >2 ng/l, amiloide A sérico >5 mg/l, elevación del porcentaje de neutrófilos), dos criterios mayores, o un criterio mayor más dos criterios menores (cambio del color del esputo, dificultad respiratoria, dolor torácico, estertores/crepitantes, sibilancias). El antibiótico se elige según el germen identificado en los cultivos del exudado faríngeo profundo, el esputo (inducido o espontáneo) o el lavado broncoalveolar, y su sensibilidad. Los microorganismos que se encuentran con más frecuencia en niños con bronquiectasias son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no de tipo b, *M. catarrhalis* y *Mycoplasma pneumoniae*. El tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico (22,5 mg/kg/dosis 2 veces/día) ha sido particularmente eficaz en la mayoría de las agudizaciones pulmonares. A menudo se encuentran virus (sobre todo rinovirus humanos) en niños con bronquiectasias que padecen una agudización. El tratamiento profiláctico a largo plazo con macrólidos o antibióticos nebulizados (p. ej., tobramicina, colistina, aztreonam) puede ser beneficioso (reducción de las agudizaciones y las hospitalizaciones, mejora del funcionamiento pulmonar), aunque también puede incrementar la resistencia a los antibióticos. La hidratación de las vías respiratorias (suero salino hipertónico o manitol inhalado) también mejora la calidad de vida en adultos con bronquiectasias. También se debe tratar cualquier enfermedad de base (inmunodeficiencia, aspiración) que pueda contribuir al cuadro. Cuando las bronquiectasias localizadas se hacen más graves o no responden al tratamiento médico se debe realizar una resección segmentaria o lobular. Asimismo se puede realizar un trasplante pulmonar en pacientes con bronquiectasias. Una revisión de estudios clínicos de niños y pacientes adultos con bronquiectasias no encontró datos sólidos que respaldaran el uso habitual de corticoides inhalados, aunque en algunos estudios se vieron mejorías de la calidad de vida y disminución de las agudizaciones en pacientes con bronquiectasias tratados con corticoides inhalados. Aunque en general se recomiendan estrategias preventivas, como vacunación contra patógenos respiratorios típicos (gripe, neumococos), hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio para determinar la eficacia de estas recomendaciones.

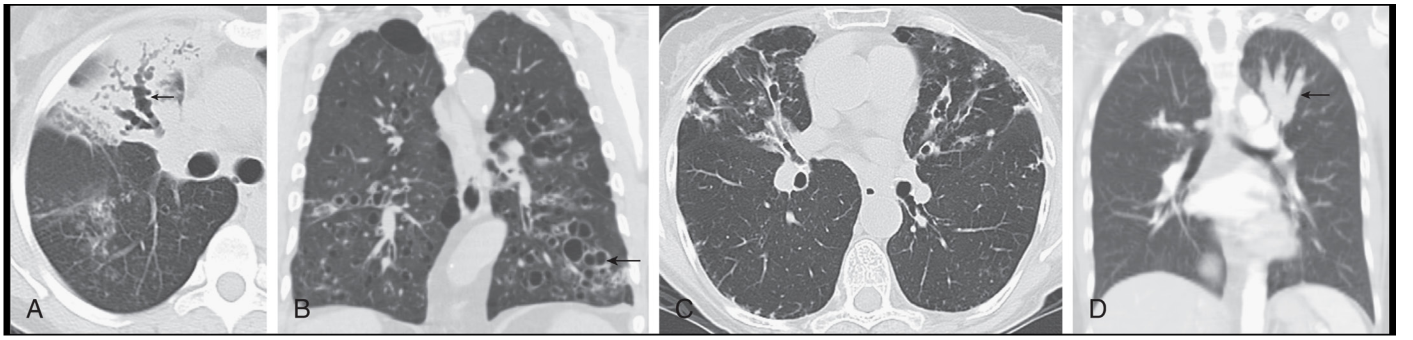

Fig. 430.2 Bronquiectasias. **A,** La TC axial muestra un aspecto arrosariado de bronquios dilatados *(flecha)* en el lóbulo superior derecho, compatible con bronquiectasias varicosas. **B,** La TC con reconstrucción frontal muestra múltiples focos de bronquiectasias quísticas, con algunos niveles hidroaéreos *(flecha)*. También se observa enfisema paraseptal, sobre todo en el vértice derecho. **C,** Forma bronquiectásica de la infección crónica por micobacterias atípicas. La TC axial muestra bronquiectasias extensas, engrosamiento de las paredes bronquiales y nódulos centrolobulillares, más llamativos en el lóbulo medio y la língula. **D,** Aspergilosis broncopulmonar alérgica. La TC con reconstrucción frontal muestra impactación bronquial en el lóbulo superior izquierdo *(flecha)*, que produce un aspecto de «dedo en guante». *(De Boiselle PM: Airway. En Haaga JR, Boll DT:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Figs 40-30, 32-34.)*

PRONÓSTICO

Los niños con bronquiectasias con frecuencia tienen infecciones pulmonares recurrentes que generan absentismo escolar, retraso del crecimiento, osteopenia y osteoporosis. El pronóstico de los pacientes con bronquiectasias ha mejorado mucho en las últimas décadas, algo que se puede atribuir al reconocimiento precoz, la profilaxis de los trastornos predisponentes, el tratamiento multidisciplinar por especialistas, la disponibilidad de antibióticos más potentes y de amplio espectro, y una mejor evolución tras la cirugía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 431

Absceso pulmonar

Oren J. Lakser

Una infección pulmonar que destruye el parénquima pulmonar, dando lugar a cavitaciones y necrosis central, puede producir áreas localizadas constituidas por material purulento, llamadas abscesos pulmonares. Los abscesos pulmonares primarios se producen en personas previamente sanas, sin ningún trastorno médico subyacente, y habitualmente son solitarios. Los abscesos pulmonares secundarios se producen en pacientes que tienen enfermedades de base o predisponentes y pueden ser múltiples. Los abscesos pulmonares son mucho menos frecuentes en niños (incidencia estimada 0,7 por cada 100.000 ingresos y año) que en adultos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Diversos trastornos predisponen al desarrollo de un absceso pulmonar, como aspiración, neumonía, fibrosis quística (v. cap. 432), reflujo gastroesofágico (v. cap. 349), fístula traqueobronquial (v. cap. 345), inmunodeficiencias, complicaciones postoperatorias de una amigdalectomía o de una adenoidectomía, convulsiones, diversos problemas neurológicos, y otras enfermedades asociadas a un trastorno de la defensa mucociliar. En los niños, la causa principal de los microorganismos productores del absceso es la aspiración de material infectado o de un cuerpo extraño. Inicialmente la neumonitis impide el drenaje del líquido o material aspirado, y se produce obstrucción vascular inflamatoria, con necrosis hística, licuefacción y formación de un absceso. Los abscesos también se pueden producir como consecuencia de una neumonía y de siembra hematógena desde otro lugar de origen.

Si la aspiración se produjo mientras el niño estaba en decúbito, los lóbulos superiores derecho e izquierdo y el segmento apical del lóbulo inferior derecho son las áreas declives que tienen mayor probabilidad de verse afectadas. Si el niño estaba de pie se afectarán más los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores. Los abscesos primarios se suelen localizar en el lado derecho, mientras que los secundarios suelen afectar al lado izquierdo, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Los abscesos pulmonares pueden deberse a microorganismos anaerobios y aerobios. Entre las bacterias anaerobias que con frecuencia producen abscesos pulmonares destacan los géneros *Bacteroides, Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. Los aerobios que causan abscesos pulmonares con frecuencia son *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* y muy raras veces *Mycoplasma pneumoniae*. Los cultivos para aerobios y anaerobios deben formar parte del estudio diagnóstico de todos los pacientes con un absceso pulmonar. En ocasiones se puede detectar una infección vírica-bacteriana concomitante. También los hongos pueden causar abscesos pulmonares, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de los abscesos pulmonares en niños son fiebre, tos y vómitos. Otros síntomas frecuentes son taquipnea, disnea, dolor torácico, expectoración, pérdida de peso y hemoptisis. La exploración física habitualmente pone de manifiesto taquipnea, disnea, tiraje con uso de músculos respiratorios accesorios, disminución de los ruidos respiratorios y matidez a la percusión de la zona afectada. Se pueden auscultar crepitantes y en ocasiones prolongación de la espiración.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele hacer con una radiografía de tórax, que muestra inflamación del parénquima con una cavidad que contiene un nivel hidroaéreo (fig. 431.1). La TC torácica puede aportar una mejor definición anatómica del absceso y determina tanto la localización como el tamaño de la lesión (fig. 431.2).

Un absceso generalmente es una lesión de paredes gruesas con un centro de baja densidad que progresa hasta la aparición de un nivel hidroaéreo. Los abscesos deben distinguirse de los neumatoceles, que con frecuencia aparecen como complicación de una neumonía bacteriana grave y se caracterizan por acumulación de gas con paredes finas y lisas, con o sin nivel hidroaéreo (fig. 431.3). Los neumatoceles con frecuencia se resuelven espontáneamente con el tratamiento de la causa específica de la neumonía.

La identificación de la bacteria causal de un absceso pulmonar puede ser muy útil para guiar la elección del antibiótico. Aunque la tinción de Gram del esputo puede orientar sobre el tipo de bacteria implicada, los cultivos de esputo habitualmente muestran una mezcla de bacterias, por lo que no siempre resultan fiables. Se debe evitar la contaminación por flora oral mediante punción pulmonar directa, aspiración percutánea (con guía de TC)

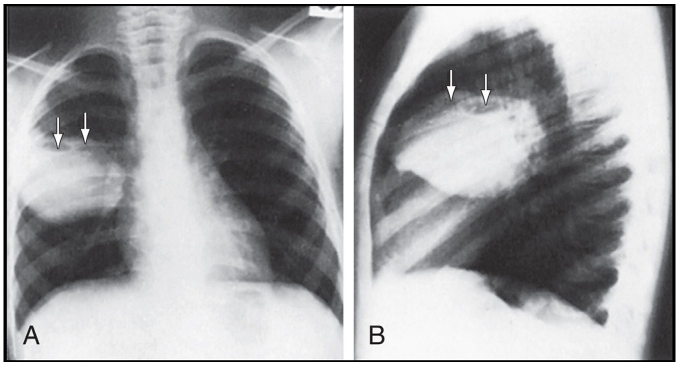

Fig. 431.1 **A** y **B,** Absceso pulmonar multiloculado *(flechas). (De Brook I: Lung abscess and pulmonary infections due to anaerobic bacteria. En Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, et al, editors:* Kendig's disorders of the respiratory tract in children, *ed 7, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 482.)*

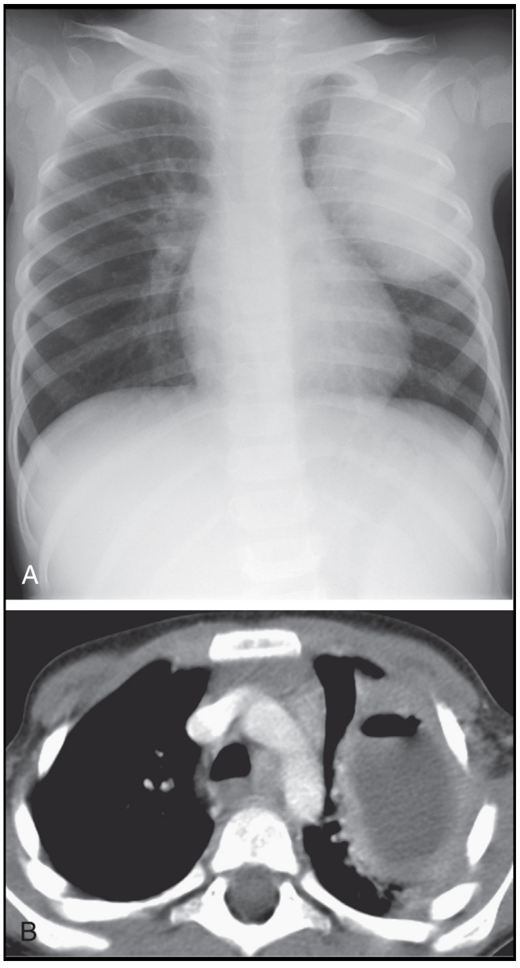

Fig. 431.2 Absceso pulmonar en un niño de 2 años de edad con tos persistente. **A,** La radiografía de tórax muestra una gran masa ovalada en el lóbulo superior izquierdo. **B,** La TC muestra un absceso con pared gruesa con refuerzo que contiene aire y líquido. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 78-3, p. 1297.)*

o transtraqueal, y muestras de lavado broncoalveolar obtenidas mediante broncoscopia. Se debe evitar la aspiración broncoscópica porque se puede complicar con una aspiración intrabronquial masiva, y se debe tener mucho cuidado durante esta técnica. Para evitar las técnicas invasivas en pacientes previamente sanos, el tratamiento empírico puede iniciarse en ausencia de material para cultivo.

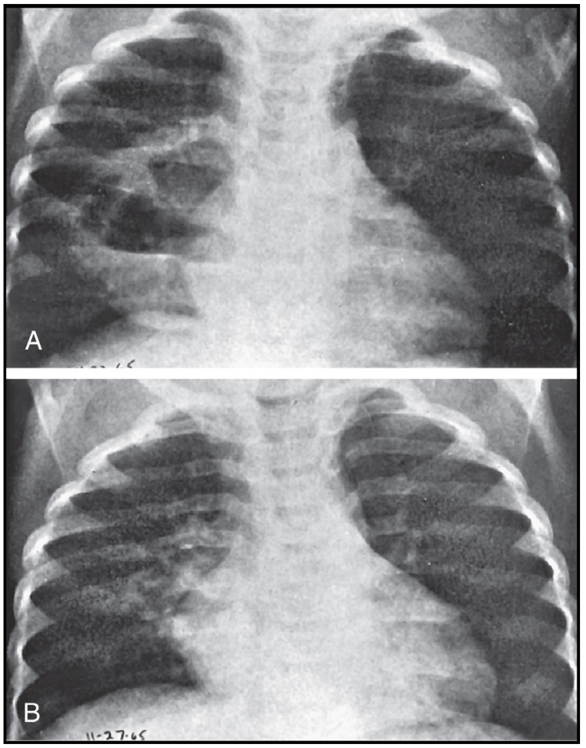

Fig. 431.3 Aspecto durante un periodo de 5 días de un gran neumatocele multiloculado en un segmento de consolidación alveolar. **A,** Hay una gran cavidad con dos niveles de aire y líquido en un segmento de una neumonía alveolar en el lóbulo superior derecho. **B,** Cinco días después ha desaparecido la cavidad y la mayor parte de la consolidación neumónica. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book, p. 303.)*

TRATAMIENTO

En los abscesos pulmonares se recomienda un tratamiento conservador. La mayor parte de los expertos plantean un ciclo de antibióticos parenterales de 2-3 semanas en los casos no complicados, seguido de un ciclo de antibióticos orales hasta completar 4-6 semanas. El tipo de antibiótico elegido dependerá del resultado de la tinción de Gram y del cultivo, pero inicialmente debe incluir fármacos que cubran aerobios y anaerobios. Los regímenes terapéuticos deben incluir un fármaco resistente a la penicilinasa activo frente a *S. aureus* y con actividad frente a los anaerobios, como la clindamicina o la ticarcilina/ácido clavulánico. Si se sospechan o aíslan bacterias gramnegativas debe añadirse un aminoglucósido. Se ha propuesto la aspiración o el drenaje percutáneo temprano guiado por TC, porque puede acelerar la recuperación y acortar el ciclo de tratamiento antibiótico parenteral necesario.

En pacientes muy graves, los que tienen abscesos grandes y en aquellos cuya situación no mejora tras 7-10 días de tratamiento antibiótico adecuado se debe plantear la cirugía. Las técnicas de aspiración percutánea mínimamente invasivas, con frecuencia con guía con TC, son la primera intervención, y con frecuencia la única que es necesaria. También se ha utilizado con éxito el drenaje toracoscópico, con complicaciones mínimas. En algunos casos complicados, poco frecuentes, puede ser necesaria la toracotomía con drenaje quirúrgico o lobulectomía y/o descorticación. Se ha descrito que hace falta el drenaje del absceso en aproximadamente el 20% de los casos de absceso pulmonar en niños.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con un absceso pulmonar primario es, por lo general, excelente. Sin embargo, la presencia de microorganismos aerobios es un indicador de mal pronóstico, sobre todo en los abscesos pulmonares secundarios. La mayor parte de los niños están asintomáticos a los 7-10 días, aunque la fiebre puede durar hasta 3 semanas. Los cambios radiológicos se suelen resolver en 1-3 meses, pero pueden persistir durante años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 432

Fibrosis quística

Marie E. Egan, Michael S. Schechter y Judith A. Voynow

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico hereditario de niños y adultos; es el rasgo genético recesivo limitante de la vida más frecuente en personas de raza blanca. La disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), el defecto fundamental, da lugar a un conjunto amplio y variable de manifestaciones iniciales y complicaciones.

La FQ es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina en las primeras fases de la vida y es la principal causa de neumopatía crónica grave en niños. También es responsable de muchos casos de depleción hiponatrémica de sal, poliposis nasal, pansinusitis, prolapso rectal, pancreatitis, colelitiasis e hiperglucemia insulinodependiente no autoinmune. Como la FQ se puede manifestar como retraso del crecimiento y disfunción hepática, incluyendo cirrosis, este trastorno se incluye en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades infantiles (tabla 432.1).

Tabla 432.1	Complicaciones de la fibrosis quística
RESPIRATORIAS	
Bronquiectasias, bronquitis, bronquiolitis, neumonía	
Atelectasia	
Hemoptisis	
Neumotórax	
Pólipos nasales	
Sinusitis	
Enfermedad reactiva de la vía aérea	
Impactación mucoide de los bronquios	
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	
Cor pulmonale	
Insuficiencia respiratoria	
GASTROINTESTINALES	
Íleo meconial, tapón de meconio (recién nacido)	
Peritonitis por meconio (recién nacido)	
Síndrome de obstrucción intestinal distal (obstrucción fuera del periodo neonatal)	
Prolapso rectal	
Invaginación	
Vólvulo	
Colopatía fibrosante (estenosis)	
Apendicitis	
Atresia intestinal	
Pancreatitis	
Cirrosis biliar (hipertensión portal: várices esofágicas, hiperesplenismo)	
Ictericia obstructiva neonatal	
Esteatosis hepática	
Reflujo gastroesofágico	
Colelitiasis	
Hernia inguinal	
Retraso del crecimiento (malabsorción)	
Estados de deficiencia vitamínica (vitaminas A, K, E, D)	
Deficiencia insulínica, hiperglucemia sintomática, diabetes	
Neoplasia maligna (infrecuente)	
OTRAS	
Infertilidad	
Pubertad tardía	
Edema e hipoproteinemia	
Deshidratación-agotamiento por calor	
Osteoartropatía hipertrófica-artritis	
Acropaquias	
Amiloidosis	
Diabetes mellitus	
Queratodermia palmoplantar acuógena (arrugas cutáneas)	

Adaptada de Silverman FN, Kuhn JP: *Essentials of Caffrey's pediatric x-ray diagnosis*, 1990, Chicago, Year Book, p. 649.

GENÉTICA

La FQ se produce la mayoría de las veces en poblaciones blancas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda. La prevalencia en estas poblaciones varía, aunque es próxima a 1 de cada 3.500 recién nacidos vivos (1 de cada 9.200 personas de origen hispano y 1 de cada 15.000 en afroamericanos). Aunque es menos frecuente en poblaciones africanas, hispanas, de Oriente Próximo, del sur de Asia y del Extremo Oriente, el trastorno también existe en estas poblaciones (fig. 432.1).

La FQ se hereda como rasgo autosómico recesivo. El gen de la FQ codifica la proteína CFTR, que está formada por 1.480 aminoácidos. La proteína CFTR se expresa fundamentalmente en las células epiteliales de la vía aérea, el tubo digestivo (incluyendo el páncreas y las vías biliares), las glándulas sudoríparas y el aparato genitourinario. La CFTR es un miembro de la superfamilia de proteínas con casete de unión al trifosfato de adenosina. Actúa como canal de cloruro y tiene otras funciones reguladoras que se alteran de forma variable por las diferentes mutaciones. Se han descrito más de 1.900 polimorfismos del gen *CFTR,* muchos de los cuales no tienen una importancia clínica clara. Los que se asocian a manifestaciones clínicas se pueden agrupar en seis clases principales dependiendo del efecto que tienen sobre la estructura y la función de la proteína (tabla 432.2; fig. 432.2). Generalmente se considera que las mutaciones de las clases I-III son mutaciones *graves* porque llevan a la ausencia completa o casi completa de la función de CFTR, mientras que las mutaciones de las clases IV-VI se asocian a cierta cantidad residual de proteína funcional. La mutación más prevalente de *CFTR* es la deleción de un único residuo de fenilalanina en el aminoácido 508 (F508del). Esta mutación es responsable de la elevada incidencia de FQ en poblaciones del norte de Europa y es mucho menos frecuente en otras poblaciones, como las del sur de Europa e Israel. Casi el 50% de los pacientes con FQ del registro de pacientes de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (CFF) son homocigotos para F508del, y aproximadamente el 87% tienen al menos un gen *F508del.* El resto de los pacientes tiene una extensa matriz de mutaciones, ninguna de las cuales tiene una prevalencia de más de unos pocos puntos porcentuales, excepto en determinadas poblaciones; la mutación W1282X aparece en el 60% de los judíos askenazíes con FQ. El uso de sondas para 40 de las mutaciones más frecuentes permite determinar el genotipo del 80-90% de los estadounidenses con FQ. La genotipificación utilizando un panel discreto de sondas mutacionales es rápida y menos costosa que una secuenciación más exhaustiva, y es el método que habitualmente se utiliza en los programas estatales de cribado neonatal. En los demás pacientes es necesaria la secuenciación de todo el gen *CFTR* y la búsqueda de deleciones y duplicaciones para establecer el genotipo. A medida que evolucionen las tecnologías de secuenciación y disminuyan los costes, la secuenciación de todo el gen *CFTR* puede llegar a ser el método habitual en todos los pacientes.

La relación entre el genotipo de CFTR y el fenotipo clínico es muy compleja. La clase de mutación de CFTR tiene una clara asociación con la disfunción pancreática y habitualmente predice esta manifestación en cualquier paciente. Las complicaciones respiratorias y el deterioro de la función pulmonar también se correlacionan con la gravedad de la clase de mutación, aunque hay mayor variación debido a la influencia de polimorfismos en genes modificadores distintos a CFTR y a la influencia del ambiente sobre las manifestaciones de la neumopatía en cada persona concreta. Se han identificado genes modificadores específicos distintos a CFTR que son importantes; estudios de asociación de genoma completo ofrecen un abordaje no sesgado para detectar nuevos polimorfismos asociados a la gravedad de la neumopatía en la FQ. En estudios de asociación de genoma completo se ha identificado un polimorfismo en el cromosoma 11, en la región intergénica entre EHF (un factor de transcripción epitelial) y APIP (un inhibidor de la apoptosis), que está asociado con la gravedad de la enfermedad pulmonar y puede influir en la expresión de *EHF* y *APIP,* así como de otros genes de la región, como *PDHX, CD44* y *ELF5*. También se puede encontrar que una región del cromosoma 20 se relaciona con la gravedad de la neumopatía. En esta región hay varios genes *(MC3R, CASS4, AURKA)* que pueden participar en la defensa pulmonar, como la actividad de los neutrófilos, la apoptosis y la fagocitosis. El análisis de estudios de asociación de genoma completo también identificó regiones genéticas que predisponen al riesgo de hepatopatía, diabetes relacionada con la FQ e íleo meconial.

La elevada frecuencia de las mutaciones de *CFTR* se ha atribuido a la resistencia a la morbilidad y la mortalidad que se ha asociado a la disentería

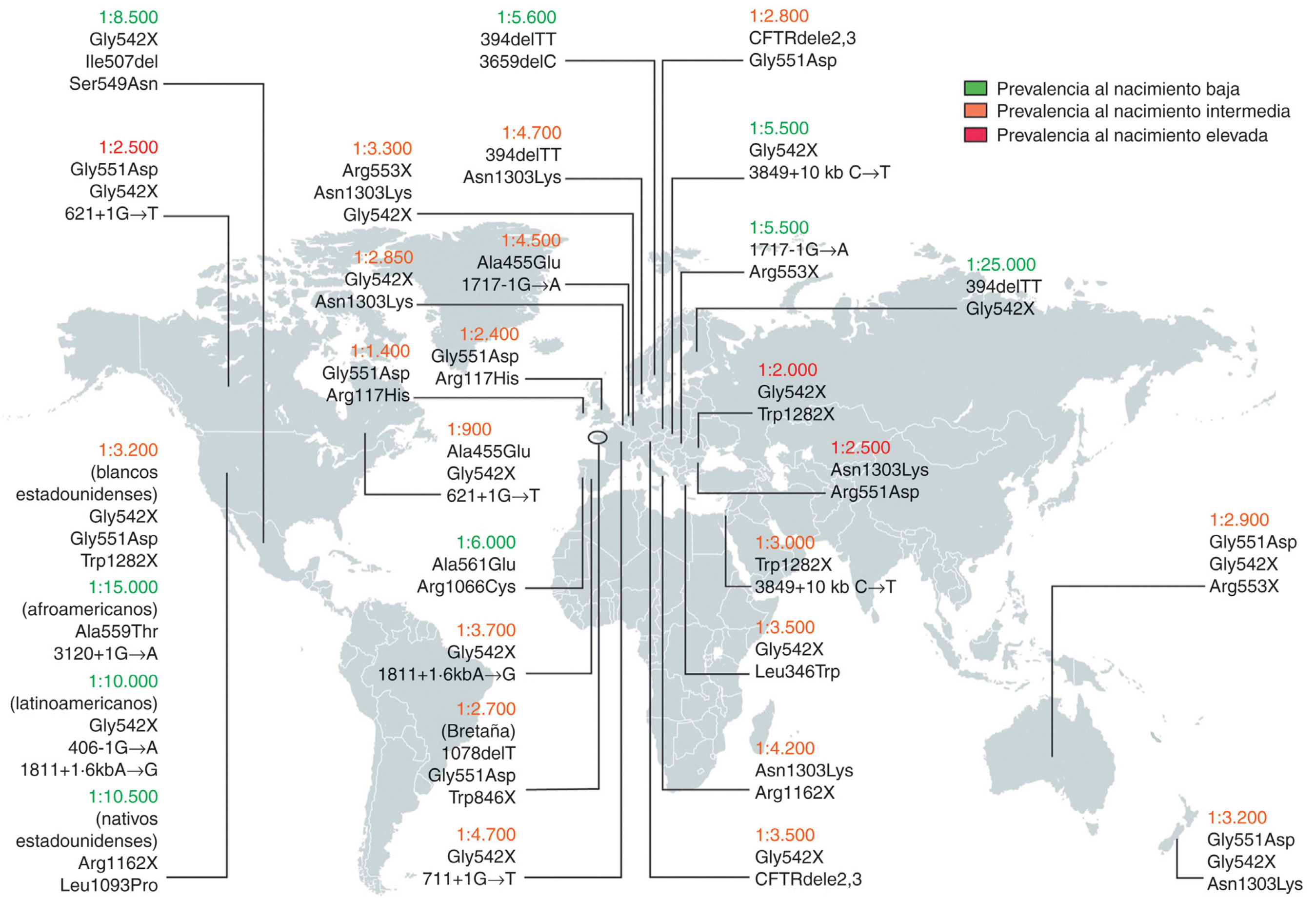

Fig. 432.1 Prevalencia al nacimiento aproximada de la fibrosis quística y mutaciones frecuentes en países seleccionados. La prevalencia al nacimiento se describe como el número de recién nacidos vivos por cada caso de fibrosis quística. Las mutaciones frecuentes/importantes en cada región se enumeran debajo de las cifras de prevalencia. La prevalencia al nacimiento puede variar mucho de unos grupos étnicos a otros en un mismo país. *(De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis, Lancet 373:1891-1902, 2009.)*

Tabla 432.2 Clasificación propuesta de las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

CLASE	EFECTOS SOBRE CFTR	¿HAY UN DEFECTO FUNCIONAL DE CFTR?	EJEMPLOS DE MUTACIONES
I	Ausencia de producción de proteína	No	Codones de terminación (designación en X; p. ej., Trp1282X, Gly542X); defectos de ayuste sin producción de proteína (p. ej., 711 + 1G→T, 1717-1G→A)
II	Defecto en el tráfico de las proteínas con ubicuitinación y degradación en el retículo endoplásmico/cuerpo de Golgi	No/gran reducción	Phe508del, Asn1303Lys, Gly85Gly, leu1065Pro, Asp507, Ser549Arg
III	Defecto de la regulación; CFTR no es activada por el trifosfato de adenosina ni por el monofosfato cíclico de adenosina	No (CFTR no funcional presente en la membrana apical)	Gly551Asp, Ser492Phe, Val520Phe, Arg553Gly, Arg560Thr, Arg560Ser
IV	Reducción del transporte de cloro a través de CFTR en la membrana apical	Sí	Ala455Glu, Arg117Cys, Asp1152His, Leu227Arg, Arg334Trp, Arg117His*
V	Defecto de ayuste con reducción de la producción de CFTR	Sí	3849 + 10kbC→T, 1811 + 16kbA→G, IVS8-5T, 2789 + 5G→A

*La función de Arg117His depende de la secuencia de politimidina en el mismo cromosoma en el intrón 8 (IVS8): 5T, 7T o 9T. Hay un funcionamiento más normal de CFTR con una secuencia más larga de politimidina.
De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis, *Lancet* 373:1891-1902, 2009.

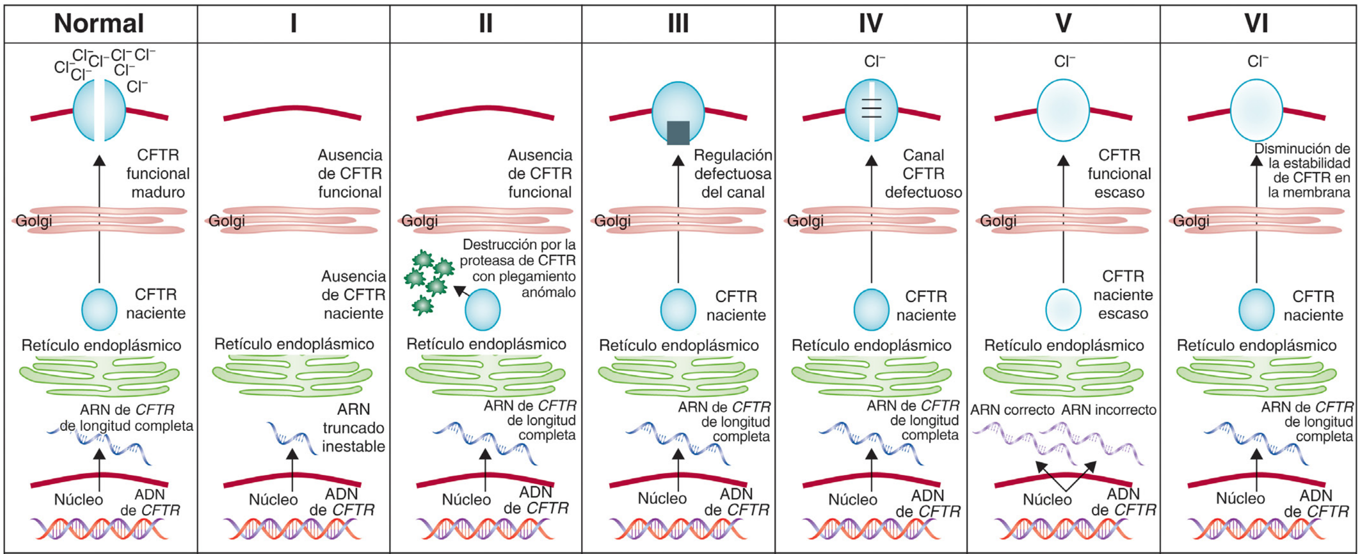

	I	II	III	IV	V	VI
Defecto de CFTR	No hay proteína CFTR funcional	Defecto del tráfico de CFTR	Defecto en la regulación del canal	Disminución de la conductancia del canal	Reducción de la síntesis de CFTR	Disminución de la estabilidad de CFTR
Tipo de mutaciones	Sin sentido; cambio de marco de lectura; ayuste canónico	Sin sentido; deleción de aminoácidos	Sin sentido; cambio de aminoácido	Sin sentido; cambio de aminoácido	Defecto del ayuste; sin sentido	Sin sentido; cambio de aminoácido
Ejemplos de mutaciones específicas	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Fig. 432.2 Clases de mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana *(CFTR)* de la fibrosis quística. Las mutaciones del gen *CFTR* se pueden dividir en 6 clases. Las mutaciones de la clase I hacen que no se produzca nada de proteína. Las mutaciones de la clase II (incluyendo la más prevalente, Phe508del) causan retención en el retículo endoplásmico de una proteína con plegamiento anómalo y su posterior degradación en el proteosoma. Las mutaciones de la clase III afectan a la regulación del canal, impidiendo su apertura (p. ej., Gly551Asp). Las mutaciones de la clase IV suponen una reducción de la conducción, es decir, una disminución del flujo de iones (p. ej., Arg117His). Las mutaciones de la clase V producen una reducción sustancial del ARNm, de la proteína o de ambos. Las mutaciones de la clase VI producen una inestabilidad sustancial de CFTR en la membrana plasmática, e incluyen la mutación Phe508del cuando es rescatada con la mayor parte de los correctores (rPhe508del). *(De Boyle MP, De Boeck K: A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect,* Lancet Respir Med *1:158-63, 2013.)*

infecciosa a lo largo de los tiempos. Las células epiteliales intestinales con FQ cultivadas que son monocigotas para la mutación F508del no son sensibles a los efectos secretores de la toxina colérica. Los ratones heterocigotos para CFTR tienen menos mortalidad cuando se les expone a toxina colérica que sus compañeros de camada no mutados.

PATOGENIA

Algunas observaciones ya antiguas de la FQ tienen una importancia fisiopatológica fundamental; entre ellas están la imposibilidad de eliminar las secreciones mucosas, la escasez de agua en las secreciones mucosas, el elevado contenido de sal del sudor y de otras secreciones serosas, y la infección crónica limitada al aparato respiratorio. Además, hay una mayor diferencia de potencial negativo a través de los epitelios respiratorios en los pacientes con FQ que a través de los epitelios respiratorios de los controles. También se observan propiedades eléctricas aberrantes en los epitelios de los conductos de las glándulas sudoríparas y el recto de los pacientes con FQ. Las membranas de las células epiteliales con FQ no pueden secretar cloruro o bicarbonato en respuesta a señales mediadas por el monofosfato cíclico de adenosina y, al menos en las células epiteliales respiratorias, se absorben cantidades excesivas de sodio a través de estas membranas. Se pueden seguir estos defectos hasta una disfunción de CFTR. La función de CFTR está muy regulada y depende de energía; requiere la fosforilación del dominio regulador por la proteína cinasa A estimulada por monofosfato cíclico de adenosina y la unión del ATP y la hidrólisis en los sitios de unión al nucleótido. CFTR también interactúa con otros canales iónicos, con proteínas de transducción de señales y con el citoesqueleto (fig. 432.3 y v. fig. 432.2).

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar cómo la disfunción de CFTR produce el fenotipo clínico (fig. 432.4). Es probable que no haya ninguna hipótesis única que explique todo el espectro de la enfermedad. Un modelo es que la homeostasis de la hidratación de la vía aérea requiere la secreción de cloruro activada por calcio y regulada tanto por CFTR como por $P2Y_2$. Cuando hay depleción del ATP extracelular, como después de una infección vírica, no se estimula la secreción de cloruro activada por calcio, y la ausencia de secreción de cloruro por el canal CFTR mutante lleva a deshidratación de las secreciones de la vía aérea, aumento de la concentración de sólidos de mucina y mayor viscoelasticidad del moco, que no es eliminado por el transporte mucociliar normal. Otro mecanismo que está respaldado tanto por estudios primarios en la vía aérea humana como por investigaciones en cerdos con FQ es que la proteína CFTR mutante reduce la secreción de HCO_3^- y hace que el líquido de la superficie de la vía aérea sea más ácido, lo que incrementa la viscoelasticidad del moco y lleva a una escasa depuración mucociliar. Las secreciones mucosas se fijan a los conductos de las glándulas submucosas, quedan retenidas y obstruyen la vía aérea, comenzando con las de menor calibre, los bronquiolos. La obstrucción al flujo aéreo al nivel de las vías aéreas pequeñas es la alteración fisiológica observable más temprana en el aparato respiratorio. La disfunción de CFTR en el músculo liso de la vía aérea se ha relacionado con las alteraciones de la tráquea y la vía aérea en seres humanos y en modelos animales de la enfermedad (cerdos y ratones). Estos datos sugieren que la expresión de CFTR en este tejido no epitelial contribuye a la constricción de la vía aérea.

Es plausible que se produzcan fenómenos fisiopatológicos similares en las vías pancreática y biliar (y en el conducto deferente), lo que daría lugar a desecación de las secreciones proteináceas y obstrucción. Dado que la

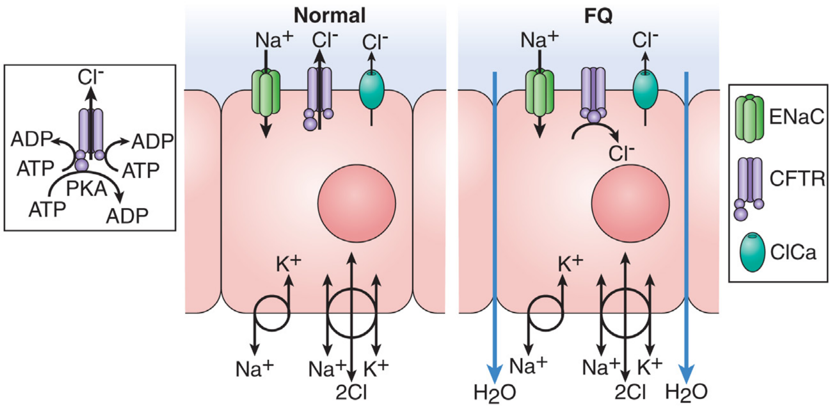

Fig. 432.3 Esquema que ilustra los defectos del canal epitelial en la fibrosis quística *(FQ)*, que se caracterizan por reducción de la secreción de cloruro, absorción masiva de sodio y movimiento de agua a través del epitelio, lo que lleva a la deshidratación de la superficie de la vía aérea. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; ClCa, canal de cloruro alternativo; ENaC, canal de sodio del epitelio; PKA, proteína cinasa A. *(De Michelson P, Faro A, Ferkol T: Pulmonary disease in cystic fibrosis. En* Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, *ed 9, Philadelphia, 2019, Elsevier [Fig. 51.1, p. 778].)*

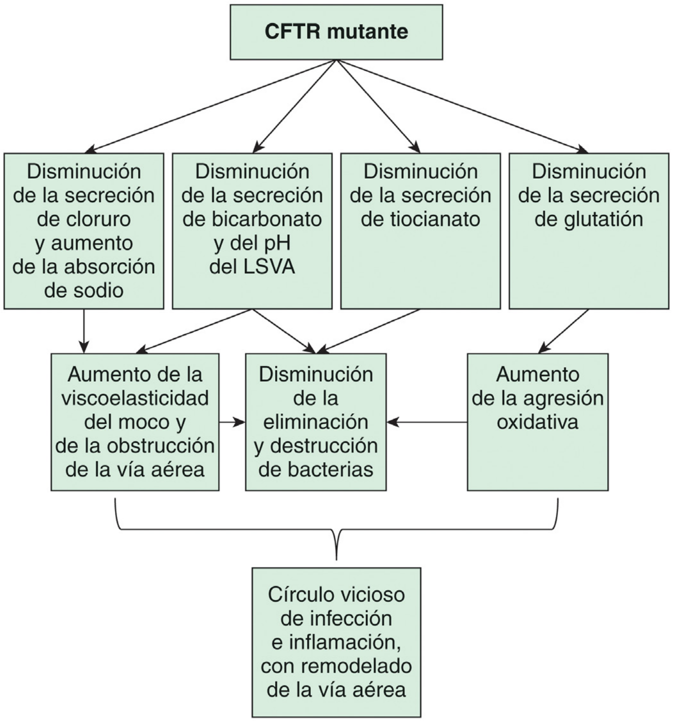

Fig. 432.4 Esquema de los mecanismos de la enfermedad crónica de la vía aérea por mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística *(CFTR)*. CFTR permite el paso de varios aniones como cloruro, bicarbonato, tiocianato y glutatión. La pérdida de la función de CFTR influye en funciones fundamentales del epitelio de la vía aérea: 1) incrementa el riesgo de deshidratación del líquido de la superficie de la vía aérea *(LSVA)* con pérdida de la salida de cloruro y aumento asociado de la actividad del canal de sodio. 2) La pérdida del bicarbonato segregado y/o el pH ácido del LSVA incrementa la viscoelasticidad del moco, lo que genera fallo del transporte mucociliar. 3) El pH ácido en el LSVA reduce la eliminación de bacterias por el sistema inmunitario innato normal. 4) La pérdida de tiocianato reduce la destrucción de bacterias por la lactoperoxidasa. 5) La pérdida de la secreción de glutatión agota la capacidad antioxidante de la vía aérea, lo que incrementa la inflamación, la secreción de moco y la viscoelasticidad del moco. Estos factores llevan a un círculo vicioso de infección e inflamación que es progresivo.

función de las células de los conductos de las glándulas sudoríparas es absorber cloruro, en lugar de secretarlo, no se recupera sal del sudor primario isotónico en su transporte hasta la superficie cutánea; en consecuencia, hay elevación de las concentraciones de cloruro y sodio.

La **infección crónica** en la FQ está limitada a la vía aérea. Una explicación de la infección es una secuencia de fenómenos que comienza con la imposibilidad de eliminar rápidamente las bacterias inhaladas, y después continúa hasta una infección persistente y una respuesta inflamatoria en las paredes de la vía aérea. Otra explicación de la infección temprana es la imposibilidad de las proteínas de la inmunidad innata de destruir bacterias en un entorno anormalmente ácido en la vía aérea. Además, se ha propuesto que la alteración de CFTR crea un estado proinflamatorio o amplifica la respuesta inflamatoria inicial frente a las infecciones (víricas o bacterianas). Algunos investigadores han identificado diferencias primarias en las células inmunes afectadas por la FQ (como macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas), y han propuesto que estas alteraciones contribuyen a este estado proinflamatorio, así como a una alteración de la regulación de la respuesta inmune. Parece que los fenómenos inflamatorios se producen primero en las vías aéreas pequeñas, tal vez porque es más difícil la depuración de las secreciones alteradas y los microorganismos desde estas regiones. Entre los agentes responsables de la lesión de la vía aérea hay productos de neutrófilos, como radicales oxidativos y proteasas, y productos de la reacción inmune. Estos productos inflamatorios agravan aún más la obstrucción de las vías aéreas porque incrementan la secreción de mucina y alteran su estructura, lo que favorece las interacciones tanto intramoleculares como intermoleculares. Un exceso de polímeros derivados de las células inflamatorias en el esputo en la FQ, como ADN, actina filamentosa y glucosaminoglucanos, contribuye también a la alteración de las propiedades viscoelásticas del moco y a la obstrucción de la vía aérea. La bronquiolitis y la bronquitis crónicas son las manifestaciones pulmonares iniciales (v. cap. 418), pero después de un periodo de meses a años, los cambios estructurales de las paredes de la vía aérea producen bronquioloectasias y **bronquiectasias.** En la neumopatía avanzada la infección se puede extender hasta el parénquima pulmonar peribronquial.

Una manifestación fundamental de la neumopatía en los pacientes con FQ es la elevada prevalencia de infección de la vía aérea por ***Staphylococcus aureus*** (v. cap. 208.1), ***Pseudomonas aeruginosa*** (v. cap. 232.1) y el complejo ***Burkholderia cepacia*** (v. cap. 232.2), microorganismos que raras veces infectan los pulmones de otras personas. Se ha planteado la hipótesis de que en la FQ las células epiteliales o el líquido de la superficie de la vía aérea pueden constituir un entorno favorable para el crecimiento de estos microorganismos. El epitelio de la vía aérea en la FQ puede presentar una alteración de las defensas innatas contra estos microorganismos, por defectos adquiridos o genéticos. En la FQ hay una menor actividad antimicrobiana de las secreciones; esta disminución se puede relacionar con una acidificación excesiva del líquido de la superficie o con otros efectos sobre la inmunidad innata. Otro enigma es la propensión que tiene *P. aeruginosa* a experimentar transformación mucoide en la vía aérea en la FQ. El complejo polisacárido que producen estos microorganismos genera una biopelícula que constituye un entorno hipóxico y de esta manera protege a *Pseudomonas* de los antimicrobianos.

Se ha implicado a una alteración en la homeostasis de los lípidos como factor predisponente a la infección y la inflamación de la vía aérea. Las concentraciones de lipoxinas (moléculas que suprimen la inflamación neutrofílica) están suprimidas en las vías aéreas en la FQ. Hay un desequilibrio de los lípidos con aumento del ácido araquidónico y disminución del ácido

docosahexaenoico, lo cual favorece la inflamación. En la vía aérea de los pacientes con FQ también hay un desequilibrio de la ceramida, que tiene un efecto proinflamatorio. La observación de que el 10-15% de los pacientes con FQ que conservan un nivel funcional significativo del páncreas exocrino adquieren más tardíamente *P. aeruginosa* y tienen un deterioro más lento de la función pulmonar apoya la idea de que la alteración en la captación de lípidos afecta a la infección y la inflamación. Sin embargo, parece que los factores nutricionales son solo algunos de los factores que contribuyen, porque el mantenimiento del funcionamiento pancreático no impide la aparición de la enfermedad pulmonar típica.

La variación en la progresión de la neumopatía que se observa en los pacientes con FQ depende en gran medida de factores ambientales tanto sociales como físicos, cuyas consecuencias son equiparables a las del genotipo de CFTR. Se han implicado como causas de enfermedad progresiva la exposición al humo de tabaco ambiental y a los contaminantes exteriores, y la aparición temprana de infecciones por virus respiratorios, así como por organismos patógenos como *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a meticilina. También parece haber disparidades de sexo, de manera que las mujeres tienen peor pronóstico. Aunque algunos estudios han sugerido que los estrógenos pueden influir en las agudizaciones de la enfermedad, esta brecha parece estar estrechándose en la última década.

Aunque en la mayor parte de los casos la asistencia de la FQ se presta en centros especializados y se basa en general en las directrices clínicas actuales, la variabilidad en los métodos de tratamiento es suficiente como para causar grandes variaciones en los resultados respiratorios y nutricionales en las diversas redes asistenciales de Norteamérica y Europa. Los determinantes sociales de la salud se asocian a importantes disparidades en los resultados; a ambos lados del Atlántico se ha visto que el nivel socioeconómico es un importante factor predictivo de la mortalidad, igual que el estado nutricional y la función pulmonar. No está claro el mecanismo específico de este efecto, aunque los datos sugieren que influyen las diferencias, relacionadas con el nivel socioeconómico, tanto en las conductas de salud como en las prácticas de automanejo de la enfermedad, en los problemas de estrés y salud mental, y en la exposición ambiental al humo de tabaco. Las diferencias en el acceso a la asistencia especializada y a los medicamentos no son un factor importante en los niños norteamericanos (la falta de seguro en algunos adultos sí es problemática); sin embargo, las diferencias en la evolución de la enfermedad en diversos países europeos con un nivel de riqueza variable son bastante evidentes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión anatomopatológica más temprana es la **bronquiolitis** (oclusión por tapones de moco y respuesta inflamatoria en las paredes de las vías aéreas pequeñas); con el tiempo, la acumulación de moco y la inflamación se extienden hasta las vías aéreas de mayor tamaño **(bronquitis)** (v. cap. 418.2). La hiperplasia de las células caliciformes y la hipertrofia de las glándulas mucosas pasan a ser hallazgos anatomopatológicos prominentes, y muy probablemente sean una respuesta a la infección crónica de la vía aérea. Los microorganismos aparentemente están confinados al espacio endobronquial; la infección bacteriana invasora no es característica. En la enfermedad de larga evolución adquieren importancia los datos de destrucción de la vía aérea, como **obliteración bronquiolar, bronquioloectasias** y **bronquiectasias** (v. cap. 430). Las técnicas de imagen muestran aumento del grosor de la pared y del área transversal luminal de la vía aérea en fases tempranas de la evolución de la enfermedad. En la enfermedad pulmonar avanzada es frecuente que haya quistes bronquiectásicos y ampollas enfisematosas o vesículas subpleurales, y los lóbulos superiores son las zonas que están afectadas con más frecuencia. Estos espacios aéreos aumentados de tamaño se pueden romper y producir un neumotórax. La enfermedad intersticial no es un dato llamativo, aunque finalmente aparecen zonas de fibrosis. Las arterias bronquiales están dilatadas y tortuosas, lo que contribuye a la propensión a la hemoptisis en las vías aéreas bronquiectásicas. Las arterias pulmonares pequeñas pueden llegar a mostrar hipertrofia de la media, hallazgo que cabría esperar en la hipertensión pulmonar secundaria.

Los **senos paranasales** están ocupados de manera uniforme por secreciones que contienen productos inflamatorios, y el revestimiento epitelial tiene hiperplasia e hipertrofia de los elementos secretores (v. cap. 408). Se han descrito lesiones polipoideas dentro de los senos y erosión ósea. La mucosa nasal puede formar **pólipos** grandes o múltiples, habitualmente a partir de una base alrededor del orificio de los senos maxilares y etmoidales.

El **páncreas** habitualmente es pequeño, en ocasiones quístico, y con frecuencia es difícil encontrarlo en el estudio autópsico. La magnitud de la afectación en el momento del nacimiento es variable. En los lactantes los ácinos y los conductos con frecuencia están distendidos y ocupados por material eosinófilo. En el 85-90% de los pacientes la lesión progresa hasta la destrucción completa o casi completa de los ácinos y sustitución por tejido fibroso y grasa. Con poca frecuencia se pueden ver focos de calcificación en las radiografías de abdomen. Los islotes de Langerhans contienen células β de aspecto normal, aunque puede empezar a observarse desorganización de la arquitectura por tejido fibroso en la segunda década de la vida.

El **tubo digestivo** tiene cambios tan solo mínimos. Las glándulas esofágicas y duodenales con frecuencia están distendidas por secreciones mucosas. Pueden formarse concreciones en la luz del apéndice o en el ciego. Las criptas del apéndice y el recto pueden estar dilatadas y ocupadas por secreciones.

La **cirrosis biliar focal** secundaria al bloqueo de las vías biliares intrahepáticas es infrecuente en las primeras fases de la vida, aunque es responsable de algunos casos de ictericia neonatal prolongada. Esta lesión se hace mucho más prevalente y extensa con la edad, y se encuentra en el 70% de los pacientes en el estudio autópsico. Este proceso puede avanzar hasta cirrosis biliar multilobulillar asintomática, que tiene un patrón distintivo de nódulos parenquimatosos irregulares y grandes, y bandas intercaladas de tejido fibroso. Aproximadamente el 30-70% de los pacientes tienen infiltración grasa del hígado, en algunos casos a pesar de una nutrición aparentemente adecuada. En la autopsia con frecuencia se observa congestión hepática secundaria a *cor pulmonale.* La vesícula biliar puede estar hipoplásica y llena de un material mucoide, y con frecuencia contiene cálculos. El revestimiento epitelial muchas veces tiene metaplasia mucosa extensa. Se ha observado atresia del conducto cístico y estenosis del colédoco distal.

Las glándulas del **cuello uterino** están distendidas con moco, cantidades abundantes del cual se acumulan en el canal cervical. En >95% de los hombres hay obliteración o atresia del cuerpo y la cola del epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales, lo que produce esterilidad masculina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde la adopción universal del cribado neonatal de la FQ en Estados Unidos y en otros países, y también gracias a la introducción de métodos de tratamiento intensivos y proactivos, el cuadro clínico de la FQ es muy diferente del que se observaba en las décadas pasadas. El diagnóstico habitualmente se realiza antes de que el paciente tenga 1 mes de edad, antes de que haya cualquier síntoma o signo clínico evidente, y el tratamiento se dirige inmediatamente a corregir las deficiencias nutricionales y retrasar las complicaciones respiratorias de la enfermedad. La interacción de la heterogeneidad mutacional y los factores ambientales genera una gran variabilidad de la afectación de los pulmones, del páncreas y otros órganos. En la figura 432.5 se muestra un resumen de la evolución temporal de la posible aparición de las manifestaciones clínicas.

Aparato respiratorio

Los lactantes diagnosticados mediante el cribado neonatal de la FQ generalmente están asintomáticos desde el punto de vista respiratorio. Sin embargo, la mayor parte están infectados por *S. aureus, Haemophilus influenzae* o incluso *P. aeruginosa* en el primer mes de vida, y la TC de tórax muestra el característico atrapamiento aéreo heterogéneo en dos terceras partes de los lactantes cuando cumplen 1 año: se observan bronquiectasias en más del 10% de los niños de 1 año de edad y en aproximadamente el 60% de los de 5 años. El síntoma más temprano suele ser la tos, que puede comenzar con una infección vírica del aparato respiratorio y después persiste salvo que se trate con antibióticos. El tratamiento permite alcanzar en general el objetivo de que los pacientes se mantengan asintomáticos durante toda la infancia, excepto por la aparición periódica de tos, congestión torácica, expectoración y/o sibilancias, episodio que corresponde a una *exacerbación pulmonar.*

La velocidad de la progresión de la enfermedad pulmonar es el principal determinante de la morbilidad y la mortalidad. A medida que progresa lentamente la enfermedad pulmonar se observa tos crónica, expectoración, intolerancia al esfuerzo, disnea y dificultad para ganar peso o para crecer. Finalmente se produce *cor pulmonale,* insuficiencia respiratoria y la muerte salvo que se realice un trasplante pulmonar; estos desenlaces son cada vez menos frecuentes durante la infancia. La infección por determinadas cepas de *B. cepacia* y por otros microorganismos multirresistentes puede asociarse a un deterioro pulmonar particularmente rápido y a la muerte.

Los posibles hallazgos físicos incluyen aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hiperresonancia generalizada, crepitantes gruesos dispersos o localizados y acropaquias. Pueden auscultarse sibilancias espiratorias, que son una manifestación de la inflamación y el edema de la vía aérea, y pueden o no responder a broncodilatadores. La cianosis es un signo tardío. Las complicaciones pulmonares frecuentes incluyen atelectasia, hemoptisis, neumotórax y *cor pulmonale;* habitualmente aparecen al final de la adolescencia o más tarde.

Aunque los senos paranasales prácticamente siempre están opacificados en la radiografía, la sinusitis aguda es infrecuente. Muchas veces hay obstrucción nasal con rinorrea, por inflamación y tumefacción de las mucosas,

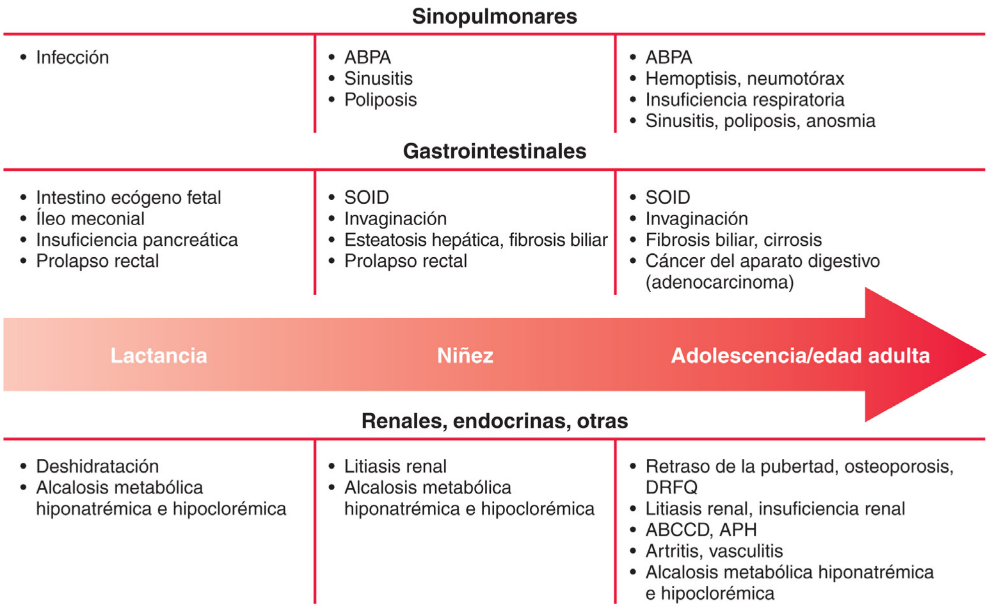

Fig. 432.5 Edad aproximada de inicio de las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística. ABCCD, ausencia bilateral congénita del conducto deferente; ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; APH, artropatía pulmonar hipertrófica; DRFQ, diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística; SOID, síndrome de obstrucción intestinal distal. *(De O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis,* Lancet *373:1891-1902, 2009.)*

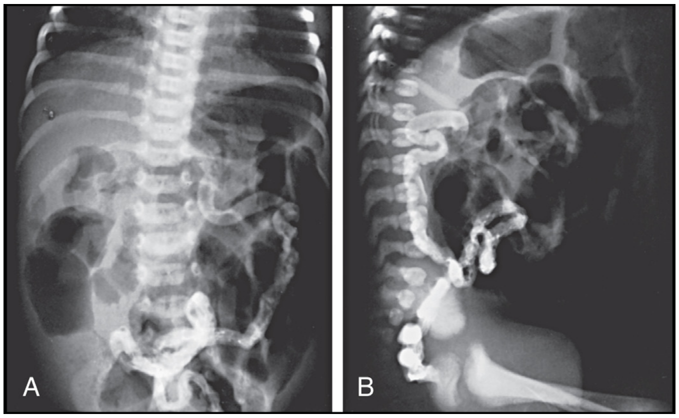

Fig. 432.6 **A** y **B,** Enema opaco en un recién nacido con distensión abdominal y ausencia de eliminación de meconio. Obsérvese el pequeño diámetro del sigma y del colon ascendente y las asas del intestino delgado dilatadas y llenas de aire. En la proyección lateral en bipedestación se observan algunos niveles aire-líquido en el intestino delgado.

o en algunos casos por poliposis nasal. Los pólipos nasales son más problemáticos entre los 5 y los 20 años.

Aparato digestivo

En el 15-20% de los recién nacidos con FQ el íleon está obstruido completamente por meconio **(íleo meconial).** La frecuencia es mayor en los hermanos de un niño nacido previamente con íleo meconial, y es particularmente llamativo en gemelos monocigotos, lo que refleja la contribución genética de uno o más genes modificadores desconocidos. En las primeras 24-48 horas de vida se produce distensión abdominal, vómitos y ausencia de eliminación de meconio (v. caps. 123.1 y 356.2), y a menudo es necesaria una intervención quirúrgica. En la radiografía de abdomen (fig. 432.6) se observan asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos y con frecuencia hay acumulación de material granular con aspecto de «vidrio esmerilado» en la porción central e inferior del abdomen. Raras veces se produce **peritonitis meconial** por rotura intrauterina de la pared intestinal, y se puede detectar en la radiografía por la presencia de calcificaciones peritoneales o escrotales.

La obstrucción ileal por material fecal **(síndrome de obstrucción intestinal distal [SOID])** aparece en niños mayores y produce dolor abdominal cólico, distensión abdominal y obstrucción, que se puede tratar con métodos médicos para la evacuación intestinal.

Más del 85% de los niños con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina, que causa malabsorción de proteínas y grasas. Sin tratamiento, algunos de los síntomas son heces frecuentes, voluminosas y grasas e imposibilidad de ganar peso aun cuando la ingesta de alimentos aparentemente sea grande. El aumento de peso puede ser difícil, aunque con tratamiento se puede esperar que se alcance un crecimiento y un desarrollo normales. Los signos físicos clásicos de abdomen protuberante, disminución de la masa muscular, retraso del crecimiento y retraso de la maduración se ven con poca frecuencia. La flatulencia excesiva puede ser problemática. Los suplementos de preparados de vitaminas liposolubles han hecho que las deficiencias de las vitaminas A, E y K sean infrecuentes, aunque la deficiencia de vitamina D sigue siendo prevalente; aunque el raquitismo es infrecuente, la osteoporosis es frecuente, especialmente en pacientes mayores y en los que tienen neumopatía más grave. Las mutaciones de clases IV-VI se asocian a un funcionamiento pancreático suficiente, pero los pacientes con estas mutaciones son propensos a padecer pancreatitis cuando llegan a la adolescencia.

Aunque históricamente era un fenómeno relativamente frecuente, el **prolapso rectal** se produce con una frecuencia mucho menor debido al diagnóstico más temprano y al inicio precoz del tratamiento con aporte de enzimas pancreáticas.

Vías biliares

A veces los lactantes pueden consultar con **ictericia neonatal** indicativa de obstrucción biliar. Los datos de disfunción hepática se detectan la mayoría de las veces en los primeros 15 años de vida, y se pueden encontrar en hasta el 30% de los pacientes. La **cirrosis biliar** se hace sintomática solo en el 5-7% de los pacientes. Las manifestaciones pueden incluir ictericia, ascitis, hematemesis por varices esofágicas y datos de hiperesplenismo. Puede producirse un cólico biliar secundario a colelitiasis en la segunda década de la vida o posteriormente. La hepatopatía es independiente del genotipo, aunque se asocia a íleo meconial e insuficiencia pancreática.

Diabetes y pancreatitis relacionadas con la fibrosis quística

La insuficiencia pancreática *endocrina* tiende a aparecer en la segunda década y después, y es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo II. Habitualmente comienza con hiperglucemia posprandial y puede o no acompañarse de pérdida de peso o ausencia de ganancia de peso. La hiperglucemia basal y la elevación de la hemoglobina A_{1c} son manifestaciones más tardías. Habitualmente no se produce cetoacidosis, aunque se han observado complicaciones oculares, renales y vasculares de otro tipo en pacientes que viven ≥10 años después del inicio de la hiperglucemia. En ocasiones se produce pancreatitis aguda recurrente en pacientes que tienen función pancreática exocrina residual, y puede ser la única manifestación de la presencia de mutaciones homocigotas de *CFTR*.

Tabla 432.3	Criterios diagnósticos de la fibrosis quística (FQ)
Presencia de datos clínicos típicos (respiratorios, gastrointestinales o genitourinarios) *o* Antecedente de FQ en un hermano *o* Positividad de la prueba de cribado neonatal *más* Datos de laboratorio de disfunción de CFTR (regulador transmembrana de la FQ): Dos concentraciones de cloruro en sudor elevadas obtenidas en días distintos *o* Identificación de dos mutaciones del gen de la FQ *o* Una medición anormal de la diferencia de potencial nasal	

Aparato genitourinario

Prácticamente todos los hombres tienen **azoospermia** por ausencia de desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, aunque generalmente no hay alteraciones de la función sexual. Hay disminución de la tasa de fertilidad femenina, especialmente en mujeres con desnutrición o enfermedad pulmonar avanzada. Las mujeres con buena función pulmonar generalmente toleran bien la gestación, aunque puede acelerar la progresión de la neumopatía en las que tienen problemas pulmonares avanzados, y puede llevar a intolerancia a la glucosa. Se produce incontinencia urinaria asociada a la tos en el 18-47% de las niñas y adolescentes.

Glándulas sudoríparas

La pérdida excesiva de sal con el sudor predispone a los niños pequeños a episodios de depleción de sal, especialmente en los episodios de gastroenteritis y durante el tiempo cálido. Estos niños pueden tener **alcalosis hipoclorémica.** Hay riesgo de hiponatremia, particularmente en climas cálidos. Con frecuencia los padres observan la formación de «escarcha» en la piel por la sal, o un sabor salado cuando besan al niño. Algunos genotipos se asocian a concentraciones normales de cloruro en el sudor.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico de la FQ se ha basado en una prueba del sudor cuantitativa positiva ($Cl^- \geq 60$ mEq/l) combinada con uno o más de los siguientes datos: identificación de dos mutaciones de CFTR, enfermedad pulmonar obstructiva crónica típica, insuficiencia pancreática exocrina documentada y antecedentes familiares positivos. Con el cribado neonatal el diagnóstico con frecuencia se hace antes de que haya manifestaciones clínicas evidentes, como retraso del crecimiento y tos crónica. Se ha recomendado que los criterios diagnósticos incluyan pruebas complementarias adicionales (tabla 432.3).

Prueba del sudor

La prueba del sudor, que supone el uso de iontoforesis con pilocarpina para obtener sudor y la realización de análisis químicos de su contenido en cloruro, es el método estándar para el diagnóstico de la FQ. La realización de este procedimiento precisa cuidado y exactitud. Se utiliza una corriente eléctrica para introducir pilocarpina en la piel del antebrazo y estimular localmente las glándulas sudoríparas. Si se obtiene una cantidad adecuada de sudor, se analizan las muestras para determinar su concentración de cloruro. En los lactantes con un cribado neonatal de FQ positivo se debe estudiar el cloruro en el sudor después de las 36 semanas de edad gestacional corregida y con un peso mayor de 2 kg y una edad mayor de 10 días, a fin de incrementar la probabilidad de que se recoja una cantidad suficiente de sudor para hacer un estudio preciso. Los resultados positivos se deben confirmar; en caso de resultado negativo, debe repetirse la prueba si persiste la sospecha diagnóstica.

Una concentración de cloruro en el sudor mayor de 60 mmol/l es diagnóstica de FQ cuando están presentes uno o más de los demás criterios. En los pacientes que tienen un cribado neonatal positivo, una concentración de cloruro en el sudor menor de 30 mmol/l indica que es poco probable que haya FQ. Se han descrito concentraciones limítrofes (o intermedias) de 30 a 59 mmol/l en pacientes de todas las edades que tienen FQ con manifestaciones atípicas y requieren estudios adicionales. En la tabla 432.4 se señalan las situaciones asociadas a resultados falsos negativos y falsos positivos de la prueba del sudor.

Tabla 432.4	Enfermedades asociadas a resultados falsos positivos y falsos negativos de la prueba del sudor
CON RESULTADOS FALSOS POSITIVOS Eccema (dermatitis atópica) Displasia ectodérmica Malnutrición/retraso del desarrollo/privación Anorexia nerviosa Hiperplasia suprarrenal congénita Insuficiencia suprarrenal Déficit de glucosa-6-fosfatasa Síndrome de Mauriac Fucosidosis Hipoparatiroidismo familiar Hipotiroidismo Diabetes insípida nefrógena Seudohipoaldosteronismo Síndrome de Klinefelter Síndrome de colestasis familiar Disfunción autonómica Infusiones de prostaglandina E Síndrome de Munchausen por poderes	
CON RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS Dilución Malnutrición Edema Cantidad insuficiente de sudor Hiponatremia Mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística con funcionamiento conservado de los conductos sudoríparos	

Estudio del ADN

Varios laboratorios comerciales analizan 30-96 de las mutaciones más frecuentes de *CFTR*. Esta prueba identifica a ≥90% de los pacientes portadores de dos mutaciones de la FQ. Con esta metodología, en algunos niños con manifestaciones típicas de FQ se encuentra una sola mutación, o no tienen ninguna mutación detectable. Algunos laboratorios realizan un cribado completo de las >1.900 mutaciones identificadas.

Otras pruebas diagnósticas

El hallazgo de un aumento de la diferencia de potencial a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal), que es la respuesta aumentada de voltaje a la aplicación tópica de amilorida, seguida por ausencia de respuesta de voltaje a los agonistas adrenérgicos β, se ha utilizado para confirmar el diagnóstico de FQ en pacientes con concentraciones de cloruro en el sudor equívocas o claramente normales. Esta prueba se utiliza principalmente en aplicaciones de investigación, y nunca se ha realizado una validación extensa como herramienta clínica.

Función pancreática

Se puede hacer el diagnóstico de malabsorción pancreática mediante la cuantificación de la actividad de la *elastasa-1* en una muestra de heces reciente con un ensayo de enzimoinmunoadsorción específico para la elastasa humana. La cuantificación de la malabsorción de grasas con una muestra de heces de 72 horas raras veces es necesaria en la práctica clínica. La diabetes relacionada con la FQ afecta aproximadamente al 20% de los adolescentes y al 40-50% de los adultos, y las directrices clínicas recomiendan una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) anual después de los 10 años de edad. A veces puede estar indicada por criterios clínicos la PTOG a una edad más temprana. El análisis puntual de la glucosa en sangre y orina y la concentración de hemoglobina glucosilada no tienen suficiente sensibilidad.

Radiología

La hiperinsuflación pulmonar se produce precozmente y a menudo se acompaña de engrosamiento peribronquial inespecífico (fig. 432.7). El engrosamiento bronquial, la obstrucción por tapones de moco y las sombras anulares indicativas de bronquiectasias habitualmente aparecen primero en los lóbulos superiores. Después aparecen densidades nodulares, atelectasias parcheadas e infiltrados confluentes. Puede haber adenopatías hiliares prominentes. En la enfermedad avanzada se produce una llamativa

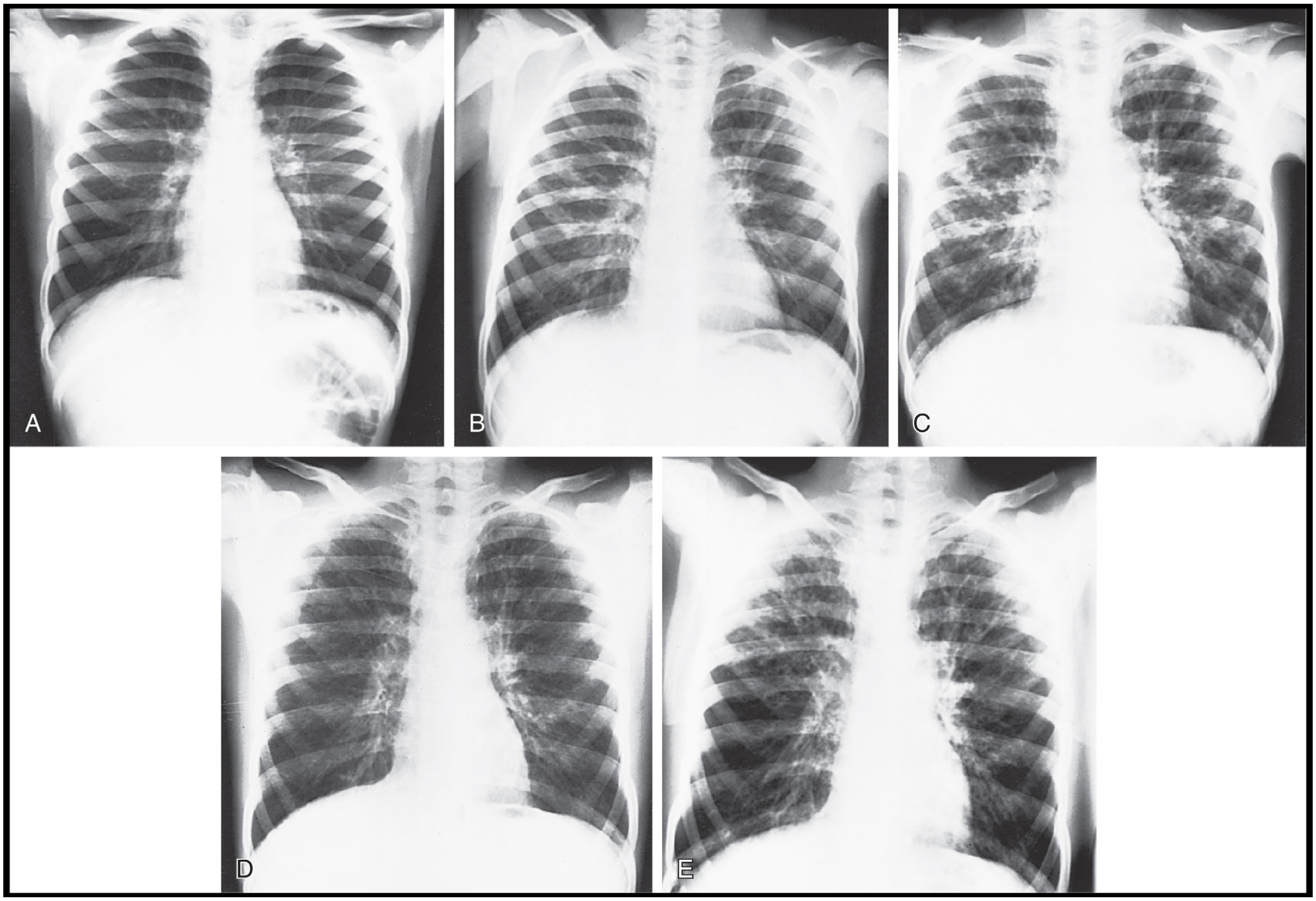

Fig. 432.7 Radiografías seriadas de un niño que muestran los cambios en el aspecto de la fibrosis quística *(FQ)* durante 6 años. **A,** A los 9 años la radiografía frontal muestra engrosamiento peribronquial mínimo y pulmones hiperaireados, indistinguible del asma. **B,** Diecinueve meses después, la imagen radiográfica ha empeorado mucho. Ahora se observa engrosamiento peribronquial extenso. Se ve impactación mucoide bronquial en el lóbulo superior izquierdo, y las sombras hiliares tienen una prominencia anómala. **C,** Diez meses después es evidente un deterioro adicional. Se observan los cambios típicos generalizados de la FQ en ambos pulmones. **D,** En las radiografías de seguimiento hay una mejoría importante, lo que sugiere que algunos de los cambios que se veían en **C** se debían a una infección sobreañadida. **E,** Un año después se observan los cambios progresivos de la FQ, más graves en los dos lóbulos superiores. *(De Long FR, Druhan SM, Kuhn JP. Diseases of the bronchi and pulmonary aeration. En Slovis TL, editor,* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 73-54.)*

hiperinsuflación con diafragmas muy descendidos, arqueamiento anterior del esternón y una sombra cardiaca estrecha. En la enfermedad avanzada muchas veces se observa formación de quistes, bronquiectasias extensas, dilatación segmentaria de las arterias pulmonares y atelectasia segmentaria o lobular. La mayoría de los centros de FQ realizan radiografías de tórax (posteroanterior [PA] y lateral) al menos una vez al año. Se ha utilizado la puntuación estandarizada de los cambios radiográficos para seguir la progresión de la enfermedad pulmonar. La TC de tórax puede detectar hiperinsuflación heterogénea y engrosamiento localizado de las paredes de las vías aéreas bronquiales, la formación de tapones de moco, la hiperinsuflación bronquial y las bronquiectasias tempranas (fig. 432.8). Las alteraciones en la TC se ven frecuentemente a una edad temprana, incluso en niños asintomáticos con función pulmonar normal.

Las radiografías de los senos paranasales muestran opacificación generalizada y con frecuencia ausencia de desarrollo del seno frontal. La TC muestra mejor los cambios sinusales si esta información es necesaria desde el punto de vista clínico. La ecografía fetal puede mostrar cambios pancreáticos indicativos de FQ y sugerir una obstrucción ileal por meconio en las primeras fases del segundo trimestre, aunque este hallazgo no permite predecir la presencia de íleo meconial en el momento del nacimiento.

Función pulmonar

Las pruebas funcionales respiratorias del lactante para la evaluación clínica se realizan habitualmente en pocos centros de FQ pero, debido a su complejidad y a la necesidad de sedación, en su mayor parte se reservan a protocolos de investigación. El índice de aclaramiento pulmonar (IAP) medido mediante la técnica de lavado con respiraciones múltiples se puede realizar en lactantes y niños pequeños como medida sensible de la heterogeneidad de la ventilación causada por la enfermedad de las pequeñas vías aéreas. Actualmente se utiliza principalmente para investigación, aunque debido a su facilidad y sus posibilidades de aplicación puede que se adopte como herramienta de monitorización estándar en el futuro, cuando los centros para el tratamiento de la FQ se acostumbren a su uso.

Los estudios funcionales respiratorios estándar habitualmente se empiezan a realizar a los 4 años de edad, y se hacen de forma sistemática a los 6 años. El **volumen espiratorio forzado en 1 segundo** (FEV_1) es la medición que mayor correlación tiene con la mortalidad y muestra un deterioro gradual medio del 2-3% al año durante toda la infancia. Aunque un número pequeño de niños ya puede tener datos de obstrucción de la vía aérea a los 6 años de edad, la tendencia en las últimas décadas, según informa el registro de pacientes de la CFF, muestra una mejoría progresiva del FEV_1 medio en la población con FQ, y en 2015 cerca del 75% tenía una función pulmonar normal o casi normal a los 18 años. Hay aumento del volumen residual y de la capacidad residual funcional en fases tempranas de la evolución de la enfermedad pulmonar; estos cambios son la causa de la disminución de la capacidad vital forzada (FVC). Las alteraciones restrictivas, que se caracterizan por disminución de la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital, se correlacionan con la lesión pulmonar extensa y con la fibrosis, y son un hallazgo tardío. Se recomienda el estudio en todas las visitas para determinar la evolución de la afectación pulmonar y permitir la intervención temprana cuando se documentan disminuciones; probablemente este sea el indicador

más sensible de una exacerbación pulmonar que debe recibir tratamiento con antibióticos sistémicos.

Estudios microbiológicos

H. influenzae y *S. aureus* son los microorganismos que se detectan con más frecuencia en niños pequeños (fig. 432.9). Se puede contraer pronto la infección por *Pseudomonas*, y posteriormente tiene importancia fundamental. *P. aeruginosa* parece tener una propensión especial por las vías aéreas en la FQ, y a lo largo del tiempo se forma habitualmente una biopelícula asociada a un aspecto mucoide en el laboratorio de microbiología, que se correlaciona con una progresión más rápida de la enfermedad. Una vez que *P. aeruginosa* ha desarrollado un fenotipo mucoide, es extremadamente difícil de erradicar de las vías aéreas. Con frecuencia se encuentra una amplia variedad de microorganismos, particularmente en la enfermedad pulmonar avanzada; entre ellos hay una variedad de bacilos gramnegativos, como el complejo *Burkholderia cepacia,* que puede asociarse a un deterioro fulminante (síndrome *cepacia*); *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans;* diversos hongos, especialmente *Aspergillus fumigatus,* que es sumamente importante por la aparición relativamente frecuente de **aspergilosis broncopulmonar alérgica,** y micobacterias no tuberculosas, entre ellas el complejo *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus.* Es frecuente que se obtengan muestras de la vía aérea para cultivo, sobre todo de frotis orofaríngeos en niños pequeños, y después de esputo (que puede ser inducido) en niños mayores capaces de expectorar. Los frotis orofaríngeos habitualmente constituyen un buen indicador de la flora de las vías aéreas inferiores, aunque se puede utilizar la fibrobroncoscopia para obtener secreciones del tracto respiratorio inferior de lactantes y niños pequeños que no expectoran si se sospecha que los resultados de los cultivos pueden ser falsos negativos, especialmente en relación con la presencia de *P. aeruginosa*.

El microbioma de la vía aérea en la FQ está formado por un gran número de microorganismos adicionales, especialmente anaerobios, que se identifican con pruebas de detección de antígenos pero no con métodos de cultivo. Todavía no está claro el significado de este hallazgo, ni sus implicaciones terapéuticas, aunque durante mucho tiempo se ha sabido que no siempre se puede predecir la respuesta al tratamiento antibiótico de las agudizaciones pulmonares por los resultados del cultivo y la sensibilidad en las muestras de la vía aérea.

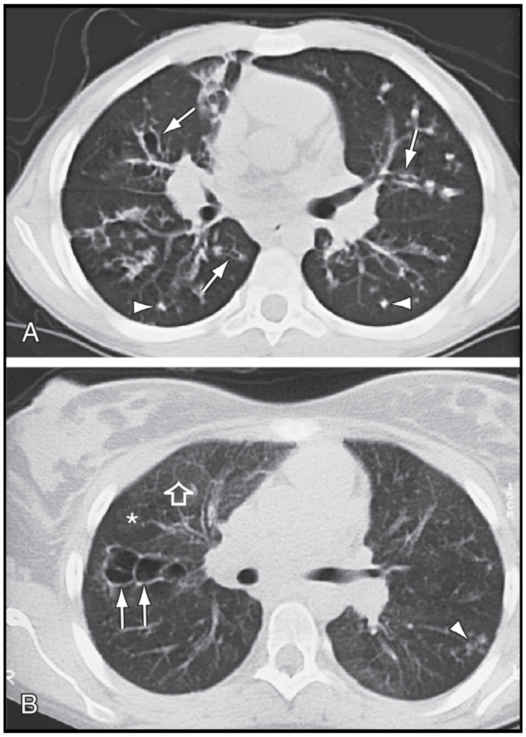

Fig. 432.8 TC del tórax en la fibrosis quística. **A,** Niño de 12 años con enfermedad pulmonar moderada. Hay cambios de la vía aérea y del parénquima en ambos pulmones. Se pueden ver múltiples áreas de bronquiectasias *(flechas)* e impactación mucosa *(puntas de flecha).* **B,** Una joven de 19 años tiene un pulmón en su mayor parte normal, con una zona de bronquiectasias saculares en el lóbulo superior derecho *(flechas)* y una zona focal de impactación mucosa periférica en el lóbulo inferior derecho *(punta de flecha).* La densidad pulmonar es heterogénea, con áreas de pulmón normal *(flecha vacía)* y áreas de atenuación baja que reflejan atrapamiento aéreo segmentario y subsegmentario *(asterisco).*

Cribado neonatal

El cribado neonatal para detectar FQ es obligatorio en los 50 estados de Estados Unidos y es la forma más frecuente en la que se diagnostica la FQ. Se aplican diversos algoritmos para el cribado neonatal para identificar a los lactantes que tienen FQ. La mayoría de los algoritmos utilizan una combinación de los resultados del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) y un estudio limitado del ADN en muestras de sangre seca en papel reactivo; como este método no permite detectar todas las mutaciones, se considera que tienen un resultado positivo del cribado los lactantes con elevación del TIR y una única mutación detectada; a todas las pruebas de cribado positivas les debe seguir una prueba del sudor confirmatoria. Dependiendo de la raza y el origen étnico, se encontrará que tiene FQ aproximadamente el 10-15% de los lactantes con cribado positivo basado en el hallazgo de una sola mutación de FQ. Este cribado tiene una sensibilidad de ≈95%, y debe llevar a que la mediana de edad en el momento del diagnóstico sea menor de 1 mes. El diagnóstico neonatal puede prevenir las deficiencias nutricionales tempranas y mejorar el crecimiento a largo plazo, además de la función cognitiva. Debe señalarse que un buen estado nutricional (peso en el percentil 50 para la longitud, o índice de masa corporal en el percentil 50) se asocia a mejor función pulmonar a los 6 años de edad.

A veces el cribado neonatal no detecta a algunos pacientes, y los médicos que atiendan a adolescentes y adultos deben ser conscientes de que la mayor parte de esos pacientes de mayor edad no fueron sometidos a cribado en el momento del nacimiento y pueden consultar a edades más tardías, incluso en la edad adulta avanzada. Antes de la introducción del cribado neonatal, los lactantes y niños habitualmente consultaban con malabsorción y retraso del desarrollo, además de síntomas respiratorios. La mayor parte de los pacientes de mayor edad cuyo diagnóstico se omitió en fases tempranas de la vida ten-

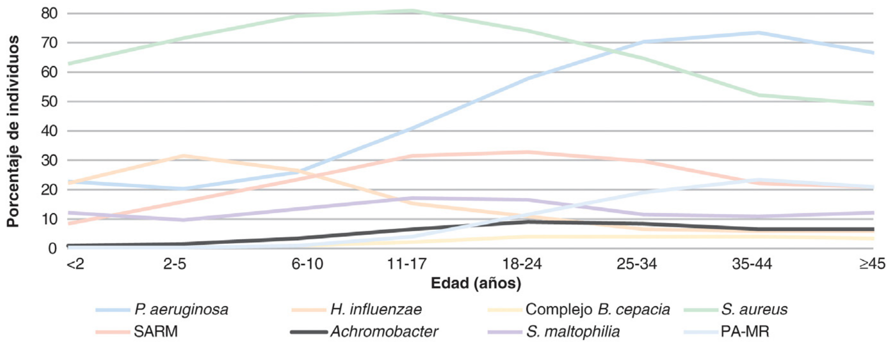

Fig. 432.9 Prevalencia de microorganismos respiratorios por cohorte de edad. En los pacientes jóvenes tiene lugar la colonización temprana por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Con el paso del tiempo se detecta *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos respiratorios, y puede hacerse crónica.Puede cambiar a lo largo del tiempo para adquirir un fenotipo mucoide y tiene riesgo de hacerse multirresistente *(MR)*. En la FQ pueden infectar la vía aérea otros microorganismos, como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *Achromobacter*, el complejo *Burkholderia cepacia*, y *Stenotrophomonas maltophilia*. *(De The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015. Annual Data Report. ©2016 Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland.)*

drán mutaciones poco habituales de clases IV, V o VI y, por tanto, tendrán un funcionamiento pancreático *normal*. Habitualmente consultarán con tos productiva crónica por bronquitis o sinusitis crónica y pueden tener pólipos nasales o aspergilosis broncopulmonar alérgica, o bronquiectasias de causa no explicada. Las manifestaciones no respiratorias más frecuentes serán ausencia bilateral congénita del conducto deferente (ABCCD) (en varones) o pancreatitis recurrente. Es importante reconocer que la prueba del sudor en un laboratorio con experiencia (habitualmente solo centros asistenciales acreditados por la CF Foundation) es la forma más exacta de diagnosticar la FQ en este grupo. El estudio mutacional de CFTR con paneles estándar nunca tienen la misma sensibilidad que la prueba del sudor, y muchas veces pasa por alto las mutaciones poco habituales que se ven con más frecuencia en las personas que consultan de forma tardía con este cuadro.

Hay un grupo de lactantes con positividad del cribado neonatal de FQ que tienen una concentración de cloruro en el sudor no diagnóstica (30-59 mmol/l) y/o 1 o 2 mutaciones de CFTR que no son claras causantes de enfermedad. Estos lactantes tienen **síndrome metabólico relacionado con CFTR (SMRC)** (también llamado enfermedad relacionada con CFTR), y se les debe seguir de cerca en un centro de FQ hasta que cumplen 1 año, y después cada año para evaluar la aparición de síntomas de FQ. De hecho, en algunos (~10%) pacientes la prueba del sudor se hace claramente anormal a lo largo del tiempo, y se les puede diagnosticar de FQ. Como el SMRC es un trastorno definido por la detección asintomática en el cribado neonatal, y el cribado neonatal del FQ se realiza de forma habitual solo desde hace aproximadamente una década, no está claro si algunos niños de este grupo llegarán finalmente a presentar manifestaciones de un trastorno relacionado con CFTR, como ABCCD, sinusitis crónica, pancreatitis recurrente o incluso bronquiectasias. En la figura 432.10 se puede ver el abordaje de la evaluación de los pacientes con SMRC.

TRATAMIENTO

Abordaje general de la asistencia

Los esfuerzos iniciales después del diagnóstico deben ser intensivos y deben incluir una evaluación inicial, el inicio del tratamiento para prevenir la afectación pulmonar en los lactantes pequeños o para revertirla en aquellos a los que se diagnostica más tarde, para mantener el estado nutricional o corregir las alteraciones de la nutrición, y para educar al paciente y a sus padres. Deben programarse evaluaciones de seguimiento cada 1-3 meses, dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, porque muchos aspectos de la enfermedad precisan un seguimiento cuidadoso. En todas las visitas se debe realizar la anamnesis de lo sucedido en el intervalo entre las visitas y una exploración física. Debe obtenerse una muestra de esputo o, si no está disponible, una muestra de exudado faríngeo inferior obtenida con un hisopo durante una maniobra de tos forzada o después de la misma, para cultivo y estudio de sensibilidad a antibióticos. Como la pérdida irreversible de función pulmonar por infecciones de bajo grado puede producirse gradualmente y sin síntomas agudos, se insiste en una anamnesis pulmonar y una exploración física meticulosas, con pruebas funcionales respiratorias de forma sistemática. La tabla 432.5 muestra los síntomas y signos indicativos de la necesidad de un tratamiento más intensivo con antibióticos y fisioterapia (FT). Es fundamental la protección contra la exposición a *S. aureus* resistente a meticilina, *P. aeruginosa, B. cepacia* y otros microorganismos gramnegativos resistentes, como procedimientos de aislamiento de los contactos y una atención cuidadosa a la limpieza del equipo de terapia respiratoria. Un profesional de enfermería, un fisioterapeuta, un fisioterapeuta respiratorio, un trabajador social y un dietista, como miembros del equipo asistencial multidisciplinar, deben evaluar con frecuencia a los niños y contribuir a la elaboración de un plan asistencial diario integral. Es probable que una educación intensiva y los programas para capacitar a las familias y a los niños mayores para que asuman la responsabilidad de la asistencia mejoren el cumplimiento de los programas de cuidados diarios. Se espera que el cribado anual de pacientes y cuidadores para detectar ansiedad y depresión identifique problemas que pueden interferir con el cumplimiento de los cuidados diarios. La estandarización de la práctica, por parte de los cuidadores y de las familias, además de la monitorización estrecha y la intervención temprana en caso de síntomas nuevos o progresivos, parece asociarse a los mejores resultados a largo plazo.

Como las secreciones de los pacientes con FQ no están hidratadas adecuadamente, en la primera infancia se debe prestar mucha atención a la hidratación oral, especialmente durante el tiempo cálido y en caso de gastroenteritis aguda, lo cual puede minimizar las complicaciones asociadas a una disminución de la eliminación de moco. El tratamiento intravenoso de la deshidratación se debe iniciar precozmente.

El objetivo del tratamiento es mantener una situación estable durante periodos prolongados. Esto se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con una evaluación a intervalos y con ajustes del programa de tratamiento domiciliario. Algunos niños tienen infecciones pulmonares agudas episódicas o crónicas de bajo grado que progresan. En estos pacientes está

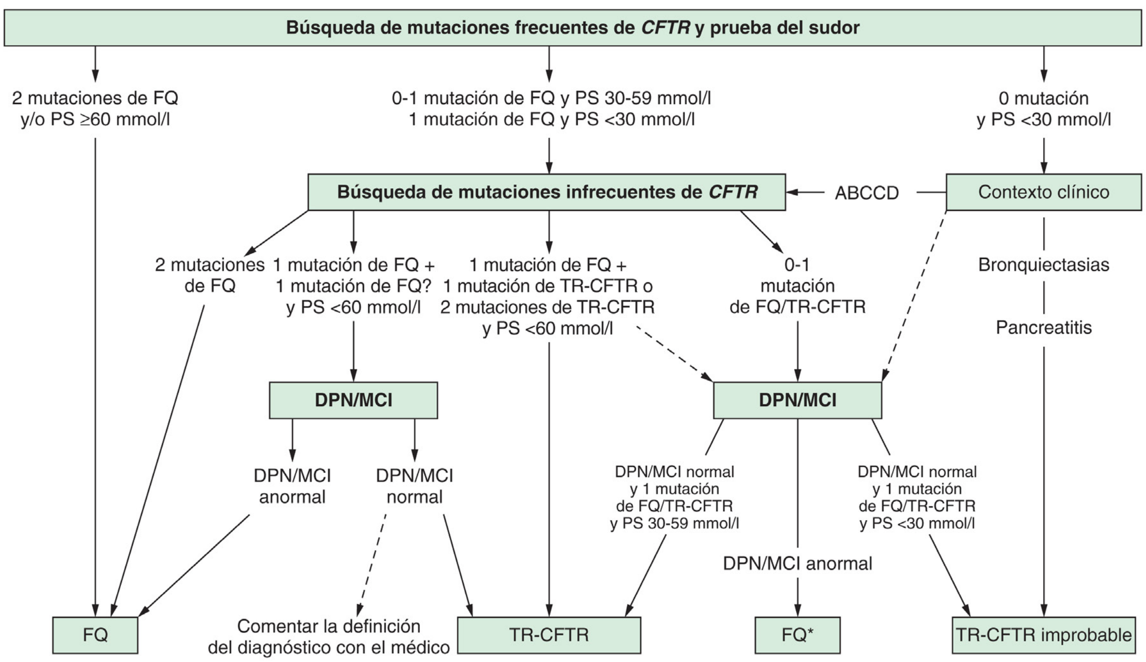

Fig. 432.10 Proceso recomendado en 2015 por la European Cystic Fibrosis Society para el diagnóstico de los TR-CFTR. Algoritmo diagnóstico general para la FQ y los TR-CFTR. Se presenta un diagrama de flujo general para el estudio diagnóstico genético y funcional en la FQ y los TR-CFTR. ABCCD, ausencia bilateral congénita de conductos deferentes; CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; DPN, diferencia de potencial nasal; FQ, fibrosis quística; FQ*, diagnóstico de FQ o sospechar este diagnóstico; MCI, medición de la corriente intestinal; mutación de FQ?, mutación con importancia clínica no demostrada o incierta; PS, prueba del sudor (repetida; se debe excluir un falso positivo/se debe realizar en un centro especializado); TR-CFTR, trastornos relacionados con CFTR. *(De Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders,* J Cyst Fibros *10(Suppl 2):S86-102, 2011, Fig 1.)*

Tabla 432.5 Síntomas y signos asociados a una exacerbación de la infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística

SÍNTOMAS
Aumento de la frecuencia y la duración de la tos
Aumento de la expectoración
Cambio del aspecto del esputo
Aumento de la dificultad respiratoria
Disminución de la tolerancia al esfuerzo
Disminución del apetito
Sensación de aumento de congestión en el tórax
SIGNOS
Aumento de la frecuencia respiratoria
Uso de músculos accesorios para respirar
Tiraje intercostal
Cambio de los resultados de la auscultación del tórax
Disminución de las medidas de función pulmonar, compatible con la presencia de enfermedad obstructiva de la vía aérea
Fiebre y leucocitosis
Pérdida de peso
Nuevo infiltrado en la radiografía de tórax

De Ramsey B: Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis, *N Engl J Med* 335:179, 1996.

indicado el tratamiento intensivo con medicamentos inhalados, limpieza de la vía aérea y antibióticos intravenosos. La forma más fiable de conseguir la mejoría es en un contexto hospitalario; algunos pacientes han tenido resultados favorables mientras realizan estos tratamientos en su domicilio. Pueden ser necesarios antibióticos intravenosos con poca frecuencia, o con una frecuencia de hasta una vez cada 2-3 meses. El objetivo del tratamiento es que los pacientes vuelvan a su estado pulmonar y funcional previo.

El programa de cuidados diarios básicos varía según la edad del niño, el grado de afectación pulmonar, la afectación de otros sistemas y el tiempo disponible para la terapia. Los principales componentes de este tratamiento son las terapias pulmonar y nutricional. Como el tratamiento supone la administración de muchos fármacos, con frecuencia se producen problemas iatrógenos. El seguimiento para detectar complicaciones también es una parte fundamental del tratamiento.

Terapia pulmonar

El objetivo de la terapia pulmonar es eliminar las secreciones de la vía aérea y controlar la infección. Cuando un niño no mejora se deben reconsiderar todos los aspectos potencialmente útiles de tratamiento.

Tratamiento inhalado

La DNasa recombinante humana (2,5 mg) disuelve enzimáticamente el ADN extracelular liberado por los neutrófilos, que es un importante factor que contribuye a las secreciones, típicamente pegajosas y viscosas, de las vías aéreas en la FQ. Habitualmente se administra en una dosis única diaria en aerosol, mejora la función pulmonar, reduce el número de exacerbaciones pulmonares y favorece la sensación de bienestar. Se ha documentado el efecto beneficioso en pacientes con enfermedad pulmonar leve, moderada y grave. La mejoría se mantiene durante 12 meses o más con el tratamiento continuo.

Se piensa que el suero salino hipertónico nebulizado, que actúa como agente hiperosmolar, arrastra agua hacia la vía aérea y rehidrata el moco y la capa de líquido periciliar, lo que mejora la limpieza mucociliar. El suero salino hipertónico al 7% nebulizado 2-4 veces al día aumenta la eliminación de moco y reduce las exacerbaciones pulmonares, con una mejoría tan solo a corto plazo de la función pulmonar.

Tratamiento de aclaramiento de la vía aérea

El tratamiento de aclaramiento de la vía aérea comienza en la lactancia con percusión torácica (con o sin drenaje postural), y se justifica por la idea de que la tos elimina el moco de las vías aéreas grandes, pero que son necesarias vibraciones torácicas para desprender las secreciones de la pared de las vías aéreas y moverlas de las vías aéreas pequeñas, en las que el flujo respiratorio es bajo. La **FT respiratoria** puede ser particularmente útil en pacientes con FQ porque acumulan secreciones primero en las vías aéreas pequeñas, incluso antes del inicio de los síntomas. La interrupción de la FT respiratoria en niños con limitación al flujo aéreo leve o moderada produce deterioro de la función pulmonar en 3 semanas, y se produce una mejoría rápida de la función cuando se reinicia el tratamiento, aunque no está claro cuál de las modalidades disponibles es la mejor. Se recomienda el tratamiento de aclaramiento de la vía aérea 2-4 veces al día, dependiendo de la gravedad de la disfunción pulmonar, y habitualmente se incrementa durante las exacerbaciones. Se debe estimular la tos, el jadeo y las respiraciones forzadas de forma intermitente durante toda la sesión. También se utilizan frecuentemente las percusiones mecánicas con chaleco (*oscilación de alta frecuencia en la pared torácica*) después de la lactancia por su comodidad, igual que diversos dispositivos oscilatorios con presión espiratoria positiva (como Acapella y Aerobika) y otras técnicas de respiración controlada (p. ej., *drenaje autógeno*). El ejercicio aeróbico habitual parece retrasar la velocidad de deterioro de la función pulmonar, y también se ha documentado el efecto beneficioso del entrenamiento con pesas. No se ha visto que ninguna técnica para el aclaramiento de la vía aérea sea superior a las demás, por lo que se deben tener en consideración todas las modalidades para la elaboración de una prescripción de aclaramiento de la vía aérea. Es importante el cumplimiento de la terapia diaria, aunque raras veces se consigue; por tanto, los planes de aclaramiento de la vía aérea deben individualizarse para cada paciente.

Tratamiento antibiótico

Los antibióticos son el pilar del tratamiento diseñado para controlar la progresión de la infección pulmonar. El objetivo es reducir la intensidad de la infección endobronquial y retrasar la lesión pulmonar progresiva. Con frecuencia no se observan los datos habituales que indican una infección respiratoria aguda, como fiebre, taquipnea o dolor torácico. En consecuencia, se deben utilizar todos los datos de la anamnesis y la exploración del paciente, como anorexia, pérdida de peso y disminución de la actividad, para guiar la frecuencia y la duración del tratamiento. El tratamiento antibiótico varía desde ciclos cortos e intermitentes de un antibiótico hasta un tratamiento casi continuo con uno o más antibióticos. Las dosis de algunos antibióticos son con frecuencia de 2 a 3 veces superiores que la cantidad recomendada para infecciones leves porque los pacientes con FQ tienen una masa magra proporcionalmente mayor y mayor velocidad de eliminación de muchos antibióticos que otras personas. Además, es difícil conseguir concentraciones eficaces de muchos antimicrobianos en las secreciones del aparato respiratorio.

Tratamiento con antibióticos orales

Las indicaciones del tratamiento antibiótico en los pacientes con FQ incluyen presencia de síntomas del aparato respiratorio, signos físicos o cambios en las pruebas de función respiratorias o en la radiografía de tórax. El tratamiento está guiado por la identificación de microorganismos patógenos en los cultivos del aparato respiratorio y el estudio de sensibilidad *in vitro*. Los microorganismos habituales son *S. aureus* (SARM o SASM), *H. influenzae* no tipable y *P. aeruginosa; B. cepacia* y otros bacilos gramnegativos se encuentran con una frecuencia cada vez mayor. La duración habitual de un ciclo terapéutico es ≥2 semanas, y se recomiendan las dosis máximas. Los antibióticos orales útiles se enumeran en la tabla 432.6. Las quinolonas son los únicos antibióticos orales eficaces en general para la infección por *Pseudomonas,* aunque puede aparecer resistencia a estos fármacos. Los macrólidos pueden reducir las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa,* como la producción de biopelículas, y pueden contribuir a los efectos antiinflamatorios. El tratamiento crónico con azitromicina 3 veces por semana mejora la función pulmonar en pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*.

Tratamiento antibiótico nebulizado

Los antibióticos nebulizados a menudo se utilizan como parte del tratamiento diario cuando las vías aéreas están infectadas por *P. aeruginosa*. La inhalación de tobramicina nebulizada en solución o en polvo, o la inhalación de una solución de aztreonam, utilizada como tratamiento supresor (a meses alternos), pueden reducir los síntomas, mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares. Aunque estos tratamientos a veces se utilizan en las exacerbaciones pulmonares, hay pocos datos que respalden esta aplicación.

Otra indicación importante del tratamiento antibiótico nebulizado es erradicar *P. aeruginosa* de la vía aérea después de la detección inicial. De esta manera, la infección temprana se puede eliminar durante meses hasta varios años, aunque es frecuente la posterior reinfección. Se han utilizado por vía inhalada otros antibióticos, como amikacina liposómal y levofloxacino para *P. aeruginosa,* y no se ha visto que sean menos eficaces que la tobramicina inhalada.

Tratamiento con antibióticos intravenosos

En el paciente que no ha respondido a los antibióticos orales y a las medidas domiciliarias intensivas con retorno de los síntomas, los signos y el FEV_1 al valor basal, está indicado el tratamiento antibiótico intravenoso. Este

Tabla 432.6	Antimicrobianos para la infección pulmonar en la fibrosis quística			
VÍA	**MICROORGANISMOS**	**FÁRMACOS**	**DOSIS (mg/kg/24 h)**	**N.° DE DOSIS/24 h**
Oral	*Staphylococcus aureus*	Dicloxacilina	25-50	4
		Linezolid	20	2
		Cefalexina	50	4
		Clindamicina	10-30	3-4
		Amoxicilina-clavulanato	25-45	2-3
	Haemophilus influenzae	Amoxicilina	50-100	2-3
	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacino	20-30	2-3
	Burkholderia cepacia	Trimetoprima-sulfametoxazol	8-10*	2-4
	Empírico	Azitromicina	10, día 1; 5, días 2-5	1
		Eritromicina	30-50	3-4
Intravenosa	*S. aureus*	Nafcilina	100-200	4-6
		Vancomicina	40	3-4
	P. aeruginosa	Tobramicina	8-12	1-3
		Amikacina	15-30	2-3
		Ticarcilina	400	4
		Piperacilina	300-400	4
		Ticarcilina-clavulanato	400†	4
		Piperacilina-tazobactam	240-400‡	3
		Meropenem	60-120	3
		Imipenem-cilastatina	45-100	3-4
		Ceftazidima	150	3
		Aztreonam	150-200	4
	B. cepacia	Cloranfenicol	50-100	4
		Meropenem	60-120	3
Aerosol		Tobramicina (inhalada)	300§	2
		Aztreonam (inhalado)	75	3

*Cantidad de trimetoprima.
†Cantidad de ticarcilina.
‡Cantidad de piperacilina.
§En mg por dosis.

tratamiento habitualmente se inicia en el hospital, aunque a veces se puede finalizar en el medio ambulatorio si la probabilidad de cumplimiento completo del régimen terapéutico es elevada. Se desconoce la duración ideal del tratamiento; aunque muchos pacientes mejoran en 7 días, muchos médicos especialistas en FQ creen que habitualmente es recomendable la prolongación del periodo de tratamiento hasta al menos 14 días. Se puede canalizar un acceso intravenoso permanente para ciclos prolongados o frecuentes de tratamiento en el hospital o en el domicilio. Se debe realizar el cribado de trombofilia antes del uso de dispositivos intravenosos totalmente implantables, o cuando haya problemas recurrentes con los catéteres venosos.

Los antibióticos intravenosos de uso habitual se presentan en la tabla 432.6. En general, se piensa que el tratamiento de la infección por *Pseudomonas* precisa el uso de dos fármacos. Puede administrarse un tercer fármaco para una cobertura óptima de *S. aureus* o de otros microorganismos. Los aminoglucósidos habitualmente son eficaces cuando se administran cada 24 horas para minimizar la toxicidad y optimizar la comodidad. Algunos especialistas en FQ utilizan las concentraciones máximas y mínimas para guiar la posología, aunque la mayor parte de los farmacéuticos clínicos recomienda medir las concentraciones en otros momentos, habitualmente a las 2 y las 12 horas, para basar la administración en cálculos farmacocinéticos. Los cambios de tratamiento deben estar guiados por la ausencia de mejoría más que por los resultados del cultivo; el resultado del estudio de sensibilidad no siempre predice la respuesta al tratamiento, lo cual puede deberse a la presencia de otros microorganismos que no se detectan con los métodos de cultivo habituales. Si los pacientes no mejoran se deben sospechar complicaciones como insuficiencia cardiaca derecha, asma o infección por virus, *A. fumigatus* (especialmente ABPA) (v. cap. 237), micobacterias no tuberculosas (v. caps. 217 y 399) u otros microorganismos poco habituales. El complejo *B. cepacia* y *Acinetobacter* son los más frecuentes de una creciente lista de bacilos gramnegativos que pueden ser particularmente refractarios al tratamiento antimicrobiano. El control de la infección en los entornos médicos ambulatorio e intrahospitalario tiene una importancia fundamental para prevenir la diseminación nosocomial de bacterias resistentes entre pacientes.

Tratamiento broncodilatador

Se produce obstrucción reversible de la vía aérea en muchos niños con FQ, a veces asociada a asma manifiesta o a aspergilosis broncopulmonar alérgica. Por convención, la obstrucción reversible se define como una mejoría ≥12% del FEV_1 o la FVC después de la inhalación de un broncodilatador. En muchos pacientes con FQ estos parámetros pueden mejorar solo en un 5-10% (respuesta fisiológica), pero los pacientes pueden referir una mejoría subjetiva.

Antiinflamatorios

Los corticoides son útiles para el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el asma grave que se encuentra en ocasiones en niños con FQ. El tratamiento prolongado con corticoides sistémicos de la enfermedad pulmonar de la FQ reduce de forma moderada el deterioro de la función pulmonar, pero causa de forma predecible efectos adversos prohibitivos. Los corticoides inhalados tienen un atractivo teórico, aunque hay datos débiles y contradictorios sobre su eficacia salvo que el paciente tenga asma diagnosticable por criterios clínicos. El ibuprofeno, administrado de forma crónica a dosis altas ajustadas para conseguir una concentración sérica máxima de 50-100 µg/ml, se asocia a ralentización de la progresión de la enfermedad, particularmente en pacientes de menor edad con enfermedad pulmonar leve. Sin embargo, hay preocupación por los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos, por lo que este tratamiento no ha sido aceptado de forma generalizada. Los antibióticos macrólidos tienen efecto antiinflamatorio, y se ha visto que el tratamiento con azitromicina 3 días/semana reduce la probabilidad de aparición de exacerbaciones pulmonares, especialmente en pacientes con infección crónica de la vía aérea por *Pseudomonas*, de manera que es un tratamiento que se utiliza habitualmente.

Tratamientos moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Un hito importante en el tratamiento de la FQ es el ivacaftor, una pequeña molécula potenciadora de la mutación de *CFTR*, G551D (presente en aproximadamente el 5% de los pacientes). El ivacaftor activa la proteína mutante CFTR-G551D, una mutación de *CFTR* de clase III que da lugar a una proteína localizada en la membrana plasmática, pero con pérdida de la función de canal de cloruro (fig. 432.11). El tratamiento con ivacaftor produjo una mejoría media del FEV_1 del 10,6%, redujo la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares en un 55%, redujo el cloruro en el sudor en un promedio de 48 mEq/l, y aumentó la ganancia de peso en un promedio de 2,7 kg. El ivacaftor está autorizado para pacientes mayores de 2 años de edad o mayores con mutaciones de las clases III y IV.

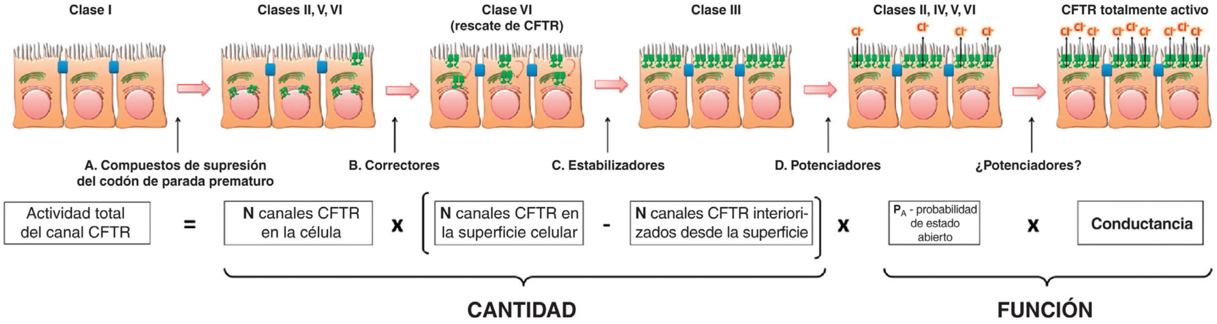

Fig. 432.11 Los moduladores farmacológicos del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística *(CFTR)* tienen diferentes mecanismos de acción. **A,** Los compuestos que inducen la lectura completa, como los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., gentamicina y tobramicina), actúan suprimiendo los codones de terminación prematura *(CTP),* lo que permite que continúe la traducción hasta la finalización normal del transcrito e incrementa la cantidad total de CFTR completo que se produce en la célula. **B,** Los correctores (p. ej., VX-809, también conocido como lumacaftor; VX-661) pueden favorecer el plegamiento de la proteína CFTR mutante, lo que permite que escape a su degradación en el RE y llegue a la superficie celular, todo lo cual incrementa el número de canales presentes en la membrana plasmática. **C,** Los estabilizadores incluyen compuestos (p. ej., factor de crecimiento de hepatocitos) que incrementan la retención y el anclaje de CFTR a la superficie celular, lo que también contribuye a incrementar el número de canales presentes en la superficie de la célula. **D,** Los potenciadores (p. ej., VX-770, también conocido como ivacaftor) activan CFTR, es decir, incrementar la probabilidad de estado abierto *(P_A)* del canal regulando su apertura y posiblemente también su conductancia. *(De Bell SC, De Boeck K, Amaral MD: New pharmacological approaches for cystic fibrosis: ,promises, progress, pitfalls* Pharmacol Therapeu, *145:19-34, 2015 [Fig. 4, p. 26].)*

Tabla 432.7 Moduladores del regulador transmembrana de la fibrosis quística para el tratamiento de la fibrosis quística

FÁRMACO	INDICACIÓN APROBADA POR LA FDA	FORMULACIONES	DOSIS HABITUAL
Ivacaftor	≥12 meses con una mutación sensible[1]	Comprimidos de 150 mg; sobres con gránulos de 50 y 75 mg[2]	≥6 años: 150 mg c/12 h[3]
Lumacaftor/ ivacaftor	≥2 años, homocigotos para F508del	Comprimidos de 100/125, 200/125 mg; sobres con gránulos de 100/125, 150/188 mg[2]	6-11 años: 200/250 mg c/12 h ≥12 años: 400/250 mg c/12 h[4]
Tezacaftor/ ivacaftor	≥12 años, homocigotos para F508del o heterocigotos para F508del con otra mutación sensible[1]	Comprimidos de 100/150 mg envasados conjuntamente con comprimidos de ivacaftor de 150 mg	≥12 años: comprimido de 100/150 mg por la mañana, después ivacaftor 150 mg por la noche

[1]Las mutaciones sensibles son aquellas en las que se espera que con tratamiento farmacológico el transporte de cloruro aumente hasta al menos el 10% del valor normal sin tratamiento, de acuerdo con datos de estudios clínicos o *in vitro.*
[2]Los gránulos se deben mezclar con 5 ml de un alimento blando o líquido a temperatura ambiente o frío, y se deben consumir en un plazo de 1 hora.
[3]En pacientes de 12 meses a 6 años de edad, la dosis recomendada es 50 mg cada 12 horas en los que pesen <14 kg, y 75 mg cada 12 horas en los que pesen ≥14 kg.
[4]En pacientes de 2-5 años de edad, la dosis recomendada es 100/125 mg cada 12 horas en los que pesen <14 kg, y 150/188 mg cada 12 horas en los que pesen ≥14 kg.
Modificada de The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) for cystic fibrosis; *Med Lett* 60(1558):174-176, 2018 (Table 3, p. 175).

La combinación de ivacaftor con lumacaftor, un corrector que estabiliza la proteína F508del con plegamiento anómalo y que permite el tránsito de la molécula mutante hasta la membrana apical de la célula, donde es potenciada por ivacaftor, está disponible para pacientes mayores de 6 años de edad homocigotos para la mutación F508del (v. fig. 432.11). Este fármaco se asocia a menores incrementos de los parámetros pulmonares y nutricionales, aunque es un importante tratamiento preliminar.

La combinación de tezacaftor e ivacaftor está indicada en pacientes de ≥12 años de edad con 1 o 2 alelos Phe508del. Esta combinación mejora el FEV_1 y el bienestar general (tabla 432.7). La combinación de VX-445 con tezacaftor-ivacaftor añade otro fármaco corrector de CFTR; la triple combinación mejora el FEV_1 y reduce la concentración de cloruro en el sudor.

Otros tratamientos

A veces se intenta tratar la atelectasia recalcitrante y la formación de tapones de moco en la vía aérea con lavado broncopulmonar e instilación directa de varios fármacos en casos excepcionales; no hay pruebas que demuestren la mejoría mantenida por la repetición de estas intervenciones.

Los expectorantes, como los yoduros y la guaifenesina, no ayudan de forma eficaz a la eliminación de las secreciones del aparato respiratorio. El entrenamiento de los músculos inspiratorios puede mejorar el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio, así como el FEV_1.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES

Atelectasia

La atelectasia lobar es relativamente poco frecuente; puede ser asintomática y observarse únicamente cuando se realiza una radiografía de tórax habitual. Puede ser eficaz el tratamiento intravenoso intensivo con antibióticos y el aumento de la FT respiratoria dirigida al lóbulo afectado. Si no hay mejoría en 5-7 días puede estar indicado el estudio broncoscópico de la vía aérea. Si la atelectasia no se resuelve está indicada la terapia domiciliaria intensiva y continua, porque la atelectasia se puede resolver durante un periodo de semanas o meses.

Hemoptisis

La hemorragia endobronquial habitualmente refleja la erosión de la pared de la vía aérea hacia los vasos bronquiales hipertrofiados secundaria a la infección. Aunque es más frecuente en pacientes con enfermedad avanzada, a veces se observa en adolescentes con enfermedad pulmonar relativamente leve. Es muy habitual que haya estrías de sangre en el esputo. Generalmente se considera que la hemoptisis de un volumen pequeño (<20 ml) es un indicador de la necesidad de intensificación del tratamiento antimicrobiano y de la FT respiratoria. La **hemoptisis masiva,** que se define como una hemorragia total ≥250 ml en un periodo de 24 horas, es poco frecuente durante la primera década de vida y se produce en <1% de los adolescentes, aunque precisa de un seguimiento estrecho y de la capacidad de reponer rápidamente las pérdidas de sangre. La broncoscopia raras veces muestra el origen de la hemorragia. Puede ser útil la embolización de las arterias bronquiales para controlar la hemoptisis significativa y persistente.

Neumotórax

Se produce neumotórax (v. cap. 439) con poca frecuencia en los niños y adolescentes con FQ, aunque puede producir un deterioro importante en la función pulmonar y puede ser potencialmente mortal. El episodio puede ser asintomático, aunque habitualmente produce dolor en el tórax y en el hombro, dificultad respiratoria o hemoptisis. Una pequeña acumulación de aire que no aumenta puede someterse a observación cuidadosa. La colocación de un

tubo de tórax, con o sin pleurodesis, es con frecuencia el tratamiento inicial. También se inician en el momento del ingreso los antibióticos intravenosos. Se debe plantear cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS) con plicatura de las ampollas, denudación pleural apical y abrasión pleural basal si persiste la fuga aérea. Habitualmente se tolera bien la intervención quirúrgica, incluso en casos de enfermedad pulmonar avanzada. El tubo de toracostomía se debe eliminar lo antes posible. El neumotórax previo con o sin pleurodesis no es una contraindicación para un futuro trasplante pulmonar.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se produce aspergilosis broncopulmonar alérgica en el 5-10% de los pacientes con FQ, y se puede manifestar con sibilancias, aumento de la tos, dificultad respiratoria e hiperinsuflación marcada o, sobre todo, con disminución del FEV_1 que no responde al tratamiento antibiótico (v. caps. 237 y 399). En algunos pacientes la radiografía de tórax muestra infiltrados focales nuevos. Una concentración sérica de inmunoglobulina E (IgE) total muy elevada (>1.000) habitualmente es el primer indicio del diagnóstico. La presencia de esputo de color de óxido, el aislamiento de *Aspergillus* en el esputo, una prueba cutánea positiva frente a *A. fumigatus*, la demostración de anticuerpos de las clases IgE e IgG específicos contra *A. fumigatus,* o la presencia de eosinófilos en una muestra reciente de esputo, confirma el diagnóstico. El tratamiento se dirige al control de la reacción inflamatoria con corticoides orales. Los antimicóticos orales suelen reservarse para los pacientes que tienen una recurrencia después del tratamiento inicial con esteroides. En los casos refractarios ha sido eficaz el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE.

Infección por micobacterias no tuberculosas

Véase el capítulo 244.

Las vías aéreas lesionadas con unos mecanismos de depuración inadecuados pueden estar colonizadas por microorganismos del complejo *Mycobacterium avium*, aunque también puede identificarse *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium kansasii.* Es difícil la distinción entre colonización endobronquial (frecuente) e infección invasora (infrecuente). La fiebre persistente y la aparición de nuevos infiltrados o lesiones quísticas, junto con el hallazgo de microorganismos acidorresistentes en el frotis del esputo, indican infección. La infección por estos microorganismos, o al menos su detección, es cada vez más frecuente. El tratamiento es prolongado y precisa múltiples antimicrobianos. Los síntomas pueden mejorar, aunque las micobacterias no tuberculosas habitualmente no se eliminan de los pulmones.

Complicaciones óseas y articulares

La **osteoartropatía hipertrófica** produce elevación del periostio sobre las porciones distales de los huesos largos y dolor óseo, edema de los tejidos de revestimiento y derrame articular. El paracetamol y el ibuprofeno pueden aliviar estas molestias. El control de la infección pulmonar habitualmente reduce los síntomas. A veces se produce artropatía intermitente no relacionada con otros trastornos reumáticos, no tiene ninguna patogenia determinada y habitualmente responde a los antiinflamatorios no esteroideos. El dolor dorsal y las fracturas costales por tos intensa pueden precisar analgésicos para permitir una limpieza adecuada de la vía aérea. Estas fracturas, y otras de otros huesos, pueden deberse a disminución de la mineralización ósea como consecuencia de la reducción de la absorción de vitamina D, del tratamiento con corticoides, de una disminución de los ejercicios con carga y tal vez de otros factores. Puede haber un fenotipo óseo en la FQ que no se relaciona con los tratamientos ni con el estado nutricional, y que se puede deber a disfunción de CFTR.

Trastornos de la respiración durante el sueño

Particularmente en la enfermedad pulmonar avanzada, y durante las exacerbaciones pulmonares, los pacientes con FQ pueden tener más microdespertares durante el sueño, pueden pasar menos tiempo en sueño de movimientos oculares rápidos y pueden tener hipoxemia e hipercapnia nocturnas y las alteraciones neuroconductuales asociadas. La hipoxemia nocturna puede acelerar la aparición de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. No se ha evaluado sistemáticamente la eficacia de diversas intervenciones específicas para esta complicación de la FQ. En casos seleccionados se puede plantear el tratamiento rápido de los síntomas de las vías aéreas y la oxigenoterapia suplementaria nocturna o la presión positiva binivel en la vía aérea, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

Insuficiencia respiratoria aguda

Raras veces se produce insuficiencia respiratoria aguda (v. cap. 89) en pacientes con enfermedad pulmonar leve o moderada, y habitualmente se debe a infecciones graves víricas o de otra causa. Como los pacientes con esta complicación pueden recuperarse hasta estar en su situación previa, está indicado un tratamiento intensivo. Además de los aerosoles, el drenaje postural y el tratamiento antibiótico intravenoso, es necesario oxígeno para elevar la PaO_2 arterial. El aumento de la Pco_2 puede precisar asistencia ventilatoria. Puede ser necesaria la aspiración endotraqueal o broncoscópica para eliminar las secreciones espesas de la vía aérea, y se puede repetir a diario. La insuficiencia cardiaca derecha se debe tratar de forma intensiva. Ha habido descripciones anecdóticas de mejoría en esta situación con esteroides a dosis elevadas. La recuperación con frecuencia es lenta. El tratamiento antibiótico intravenoso y el drenaje postural se deben mantener durante 1-2 semanas después de que el paciente haya vuelto a su situación inicial.

Insuficiencia respiratoria crónica

Los pacientes con FQ llegan a tener insuficiencia respiratoria crónica después de un deterioro prolongado de la función pulmonar. Aunque esta complicación se puede producir a cualquier edad, se ve la mayoría de las veces en pacientes adultos. Como un valor de PaO_2 <50 mmHg de forma mantenida favorece la aparición de insuficiencia cardiaca derecha, los pacientes habitualmente se benefician de oxígeno a bajo flujo para elevar la PO_2 arterial hasta ≥55 mmHg. La hipercapnia progresiva puede impedir el uso de una fracción inspiratoria de oxígeno óptima. La mayoría de los pacientes mejoran algo con tratamiento antibiótico intensivo y medidas de fisioterapia respiratoria, y se les puede dar de alta del hospital. Se necesita oxigenoterapia a bajo flujo en el domicilio, especialmente durante el sueño. El soporte ventilatorio no invasivo puede mejorar el intercambio gaseoso y se ha demostrado que mejora la calidad de vida. El soporte ventilatorio puede ser particularmente útil en pacientes que esperan un trasplante pulmonar. Estos pacientes habitualmente tienen hipertensión pulmonar y *cor pulmonale,* y esta complicación debe tratarse. Se debe tener precaución para evitar la alcalosis metabólica, que inhibe la ventilación, que se debe a la depleción de cloruro relacionada con la FQ, y en muchos casos a retención de bicarbonato inducida por los diuréticos. El dolor crónico (cefalea, dolor torácico, dolor abdominal y dolor en las extremidades) es frecuente al final de la vida y responde al uso prudente de analgésicos, incluyendo opioides. La disnea puede disminuir con el uso de fentanilo nebulizado.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en la enfermedad pulmonar terminal que se ofrece con una frecuencia cada vez mayor (v. cap. 470). Siguen investigándose los criterios de derivación, que de forma ideal incluyen estimaciones de la longevidad con y sin trasplante basadas en la función pulmonar y datos de tolerancia al esfuerzo. La supervivencia y la calidad de vida después del trasplante pulmonar son mejores en pacientes con FQ que en pacientes con otras neumopatías crónicas, probablemente debido a la edad relativamente menor de los receptores con FQ, aunque en la actualidad la supervivencia a los 5 años estimada es de aproximadamente el 50%, algo menor que la de otros trasplantes de órganos sólidos. Debido a la bronquiolitis obliterante (v. cap. 422.1) y a otras complicaciones, no se puede esperar que los pulmones trasplantados funcionen durante toda la vida del receptor, y cada vez es más frecuente la necesidad de repetir el trasplante. La demanda de pulmones de donante supera a la disponibilidad de los mismos, y las listas de espera y la duración de las esperas siguen siendo problemáticas.

Hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada crónica, especialmente los que tienen hipoxemia grave (PaO_2 < 50 mmHg), con frecuencia llegan a tener hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. Muchas veces hay datos de disfunción ventricular izquierda asociada. Se debe mantener la PO_2 arterial en >50 mmHg cuando sea posible, y la hipercapnia se debe corregir con ventilación no invasiva o intubación si es necesario. El tratamiento neumológico intensivo, incluidos los antibióticos intravenosos, tiene la máxima importancia. Puede estar indicado el tratamiento complementario con restricción de sal, diuréticos y vasodilatadores pulmonares. El pronóstico de insuficiencia cardiaca es malo, aunque algunos pacientes sobreviven ≥5 años después de la aparición de insuficiencia cardiaca. En estos casos puede ser una opción del trasplante cardiopulmonar (v. sección previa).

Terapia nutricional

Hasta el 90% de los pacientes con FQ tienen pérdida de la función pancreática exocrina, que lleva a maldigestión y malabsorción de grasas y proteínas. Precisan ajustes e incrementos de la dieta, aporte de enzimas pancreáticas y suplementos vitamínicos. En general, los niños con FQ deben superar las necesidades de ingesta calórica diaria para crecer. Son necesarios los suplementos diarios de vitaminas liposolubles.

Dieta

Antiguamente, en el momento del diagnóstico la mayoría de los lactantes tenían déficits nutricionales; esta situación ha cambiado debido al cribado neonatal, pero incluso a las 2-4 semanas no es infrecuente ver que el aumento de peso ha empezado a desviarse de la curva estándar.

La mayoría de los niños con FQ tienen unas necesidades calóricas mayores de lo normal debido a la malabsorción, a pesar del uso de suplementos de enzimas pancreáticas. Es importante animar al paciente a que consuma alimentos ricos en calorías, y a menudo comienza con fórmulas muy calóricas más concentradas en el primer año de vida. Aun así, la mayor parte de las madres pueden dar de mamar adecuadamente a sus hijos. Tiene una importancia vital fomentar una ganancia de peso adecuada en los primeros años, por un lado porque hay una relación clara con la función pulmonar posterior, y también porque las deficiencias tempranas dificultan aún más que se alcance posteriormente un crecimiento adecuado. No es infrecuente que las interacciones entre padres e hijos en el momento de la toma sean maladaptativas, y las intervenciones conductuales pueden mejorar la ingesta calórica. El uso liberal de estimulantes del apetito, especialmente ciproheptadina, en la primera infancia hace que esta lucha sea un poco más fácil. El mal control de la enfermedad pulmonar incrementa el metabolismo y reduce el apetito, y se debe tener en consideración cuando los intentos de mejorar el aumento de peso no sean eficaces.

El mantenimiento de una ganancia de peso y de un índice de masa corporal adecuados en el primer año de vida lleva a un mejor mantenimiento de la función pulmonar a largo plazo, aunque hay una sólida correlación entre el índice de masa corporal y el FEV_1, que persiste a todas las edades en los pacientes con FQ. Una mejor nutrición también mejora la calidad de vida y el bienestar psicosocial y permite que las reservas sean mayores cuando se produce pérdida de peso asociada a las exacerbaciones pulmonares intermitentes.

La malabsorción es un importante factor que contribuye a las deficiencias nutricionales, y es importante asegurarse que las dosis de enzimas pancreáticas sean adecuadas y que de manera constante se tomen correctamente con todas las comidas y todas las tomas. Cuando la ciproheptadina no es eficaz, los estimulantes del apetito pueden incluir megestrol, oxandrolona, dronabinol, antidepresivos (como mirtazaoína) e incluso hormona del crecimiento. Se debe descartar que el paciente tenga diabetes relacionada con la FQ.

Cuando todos estos tratamientos fracasan se puede estabilizar o incrementar el peso con alimentación nocturna por sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía. Estos son métodos a los que se recurre con más frecuencia en lactantes y adolescentes, los dos grupos de edad que tienen más dificultades para ganar peso debido a sus elevadas necesidades en situación normal.

Aporte de enzimas pancreáticas

El tratamiento con restitución de la función pancreática exocrina administrado con los alimentos ingeridos reduce la pérdida de grasa y nitrógeno con las heces, aunque no la corrige del todo. Los productos actuales son microesferas de enzimas sensibles al pH con cubierta entérica que se presentan en cápsulas y se administran a los niños que aún no pueden deglutir abriendo la cápsula y mezclando las microesferas con pequeñas cantidades de alimentos ácidos, como zumo de manzana. Se dispone de varias dosis que van de 3.000 a 40.000 UI de lipasa/cápsula. La administración de una dosis excesiva se ha relacionado con colonopatía fibrosante y **estenosis colónica,** por lo que se recomienda que las dosis se mantengan por debajo de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida en la mayoría de los casos. También se deben administrar con los tentempiés. Algunos pacientes necesitan tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para corregir el pH ácido en el duodeno, que se debe a la falta de secreciones pancreáticas exocrinas; la neutralización del pH duodenal permite la activación de los gránulos con cubierta entérica para el tratamiento de restitución de la función pancreática exocrina.

Suplementos de vitaminas y minerales

Como la insuficiencia pancreática produce malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), se recomiendan suplementos vitamínicos. Se dispone de varios preparados vitamínicos que contienen las cuatro vitaminas para pacientes con FQ. Se deben tomar a diario. A pesar de estos suplementos, la deficiencia de vitamina D es frecuente y se debe tratar con dosis de colecalciferol (vitamina D3) y no de ergocalciferol (vitamina D2) en el intervalo de 1.000 U/kg/semana. Durante la lactancia también hacen falta suplementos de sal, que se inician en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INTESTINALES

Íleo meconial

Cuando se sospecha íleo meconial (v. cap. 102), los enemas con diatrizoato (Gastrografin) con reflujo del material de contraste hacia el íleon no solo confirman el diagnóstico, sino que también pueden expulsar el meconio y eliminar la obstrucción. Los niños en los que falla esta técnica precisan una intervención quirúrgica. Los niños que han tenido íleo meconial tienen mayor riesgo de deficiencia nutricional y mayor probabilidad de presentar problemas relacionados con el SOID en fases posteriores de la vida. Se debe suponer que los lactantes con íleo meconial tienen FQ hasta que se demuestre lo contrario.

Síndrome de obstrucción intestinal distal y otras causas de síntomas abdominales

A pesar del aporte adecuado de enzimas pancreáticas, algunos pacientes tienen acumulación de material fecal en la porción terminal del íleon y en el ciego, lo que puede producir obstrucción parcial o completa. Cuando hay síntomas intermitentes se debe continuar o incluso aumentar el aporte de enzimas pancreáticas, y se deben administrar hidratantes de las heces como polietilenglicol. Si estas medidas fracasan, o si los síntomas son más graves, es necesario un lavado intestinal con un volumen grande de una solución salina equilibrada que contenga polietilenglicol por vía oral o por sonda nasogástrica. Cuando hay obstrucción completa, un enema de diatrizoato acompañado por grandes cantidades de líquidos intravenosos puede tratar la situación.

Prolapso rectal

Véase el capítulo 371.5.

Aunque es infrecuente, el prolapso rectal es más frecuente en lactantes con FQ y menos frecuente en niños mayores con esta enfermedad. Se veía con mucha mayor frecuencia en el pasado en niños pequeños no diagnosticados con esteatorrea, malnutrición y tos repetida. Por lo general, se puede reducir manualmente el recto prolapsado con presión suave y continua con el paciente en posición de rodillas en el tórax. La sedación puede ser útil. Para prevenir la recurrencia inmediata se pueden cerrar transitoriamente con cinta adhesiva las nalgas. Puede producirse una mejoría con el aporte adecuado de enzimas pancreáticas, ablandadores de las heces y control de la infección pulmonar. En ocasiones, un paciente puede seguir teniendo prolapso rectal y puede precisar escleroterapia o cirugía.

Enfermedad hepatobiliar

Las alteraciones funcionales hepáticas asociadas a la cirrosis biliar pueden mejorar con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. No se ha documentado claramente la capacidad de los ácidos biliares de prevenir la progresión de la cirrosis. Se produce hipertensión portal con varices esofágicas, hiperesplenismo o ascitis en ≤8% de los niños con FQ (v. cap. 394).

La ictericia obstructiva en recién nacidos con FQ no precisa ningún tratamiento específico una vez que se ha determinado su causa. La hepatopatía terminal es una indicación de trasplante hepático en niños con FQ (v. cap. 395).

Pancreatitis

La pancreatitis recurrente se ve principalmente en pacientes con una función pancreática conservada, y puede llevar a la aparición de insuficiencia pancreática. Se puede tratar a los pacientes con enzimas pancreáticas y una dieta pobre en grasa (en pacientes bien nutridos) para dar reposo al páncreas. El tratamiento adicional de este trastorno se aborda en el capítulo 378.

Hiperglucemia y diabetes relacionadas con la fibrosis quística

El inicio de la hiperglucemia se produce la mayoría de las veces después de la primera década de la vida. Aproximadamente el 20% de los adultos jóvenes reciben tratamiento por hiperglucemia, aunque la incidencia de diabetes relacionada con la FQ puede ser de hasta el 50% en adultos con FQ. Raras veces se produce cetoacidosis. La patogenia incluye disminución de la secreción de insulina y resistencia insulínica. Se recomienda el cribado anual con una PTOG a las 2 horas en niños mayores de 10 años de edad, aunque en algunos casos se puede comenzar antes. Generalmente no se trata la intolerancia a la glucosa con valores de glucemia menores de 200, salvo que haya deterioro de la nutrición o parezca afectada la función pulmonar. Cuando está indicado tratamiento, se debe iniciar la terapia con insulina. La aparición de hiperglucemia significativa favorece la adquisición de *P. aeruginosa* y *B. cepacia* en la vía aérea y puede afectar negativamente a la función pulmonar, especialmente en mujeres. Por tanto, el control cuidadoso de la glucemia es un objetivo importante. Pueden producirse complicaciones vasculares de la diabetes a largo plazo, lo que constituye otra justificación adicional para un buen control glucémico.

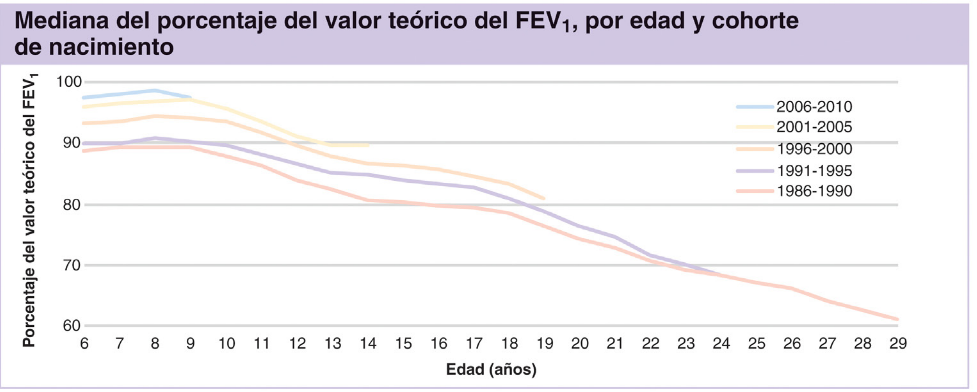

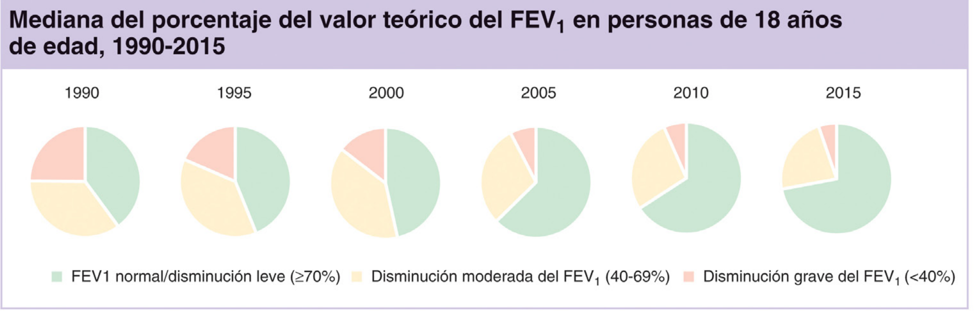

Fig. 432.12 El porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) respecto al valor teórico está aumentando continuamente y actualmente es mayor del 90% del valor teórico al comienzo de la adolescencia. La proporción de personas con FQ de 18 años que están en la categoría de normal/disminución leve (FEV_1 ≥70% del teórico) ha aumentado del 39,9% en 1990 al 72,1% en 2015, mientras que la proporción en la categoría de disminución grave (FEV_1 <40% del valor teórico) ha disminuido del 24,9 al 5,3%. *(De The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015. Annual Data Report. ©2016 Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland.)*

OTRAS COMPLICACIONES

Pólipos nasales

Se producen pólipos nasales (v. cap. 406) en el 15-20% de los pacientes con FQ, y son más prevalentes en la segunda década de la vida. Los corticoides locales y los descongestionantes nasales en ocasiones producen cierto alivio. Cuando los pólipos obstruyan por completo la vía aérea nasal, la rinorrea se hace constante o se observa ensanchamiento del puente nasal, está indicada la resección quirúrgica de los pólipos; puede haber recurrencia de los pólipos precozmente o después de un intervalo sin síntomas de meses a años. De forma inexplicable, los pólipos dejan de producirse en muchos adultos.

Rinosinusitis

La opacificación de los senos paranasales es universal en la FQ y no es indicación de intervención. Los síntomas sinusales agudos o crónicos se tratan inicialmente con antimicrobianos, con o sin aspiración del seno maxilar para cultivo. Hay descripciones anecdóticas del efecto beneficioso de la cirugía sinusal endoscópica funcional.

Depleción de sal

La pérdida de sal con el sudor en pacientes con FQ puede ser elevada, especialmente en climas áridos y cálidos. Los niños deben tener acceso libre a la sal, especialmente cuando tienen sed y hace calor. Con frecuencia se prescriben suplementos de sal a los recién nacidos y a los niños que viven en climas cálidos. Se debe sospechar alcalosis hipoclorémica en cualquier paciente que no se sienta bien cuando hace calor o que tenga síntomas de gastroenteritis, y se debe iniciar rápidamente el tratamiento con líquidos y electrólitos cuando sea necesario.

Cirugía

Los niños con una situación pulmonar buena o excelente toleran la anestesia general sin ninguna medida pulmonar intensiva antes de la intervención, aunque deben cumplir el tratamiento prescrito que hacen habitualmente para la limpieza de la vía aérea. Los que tienen una infección pulmonar moderada o grave habitualmente tienen mejor evolución con un ciclo de 1 a 2 semanas de tratamiento antibiótico intensivo y aumento de la limpieza de la vía aérea antes de la operación. Si no se puede aplicar este abordaje está indicado el tratamiento antibiótico intravenoso rápido cuando se reconozca que es necesaria una operación quirúrgica mayor. La anestesia general puede ofrecer la oportunidad de realizar una broncoscopia para evaluar la vía aérea y obtener buenas muestras para cultivo, y se debe valorar en cualquier niño con FQ al que se vaya a operar por cualquier indicación.

Después de la cirugía mayor se debe estimular la tos y se debe reiniciar el tratamiento de limpieza de la vía aérea lo antes posible, habitualmente en las primeras 24 horas.

PRONÓSTICO

La FQ sigue siendo un trastorno que reduce la esperanza de vida, aunque la supervivencia ha mejorado mucho (fig. 432.12). Salvo algunas excepciones, la mayoría de los niños están relativamente sanos hasta la adolescencia o la edad adulta. La lenta progresión de la enfermedad pulmonar finalmente alcanza proporciones incapacitantes. Los datos de las tablas de vida indican que la mediana de la supervivencia acumulada es mayor de 40 años, y se espera que los niños pequeños con la enfermedad tengan una esperanza de vida mucho mayor que esta estimación. La evolución es variable y se relaciona con la clase de la mutación de CFTR, los genes modificadores, la exposición a agentes biológicos y químicos, el tratamiento de la enfermedad y el nivel socioeconómico.

No se deben restringir las actividades de los niños con FQ. Un porcentaje elevado finalmente asiste a la universidad y se gradúa. La mayoría de los adultos con FQ encuentran un empleo satisfactorio, y un número cada vez mayor se casa. La transición de la asistencia desde los centros pediátricos hasta los centros de adultos a los 21 años de edad es un objetivo importante y precisa un abordaje meditado y colaborador en el que estén implicados pediatras y especialistas en medicina interna.

Al aumentar la esperanza de vida de los pacientes con FQ, se plantean nuevas consideraciones psicosociales, como problemas de dependencia e independencia, relaciones con sus iguales, sexualidad, reproducción, abuso de sustancias, planificación educativa y profesional, costes de asistencia médica y otros problemas económicos, y ansiedad en relación con la salud y el pronóstico. La ansiedad y la depresión son frecuentes, como en cualquier otra enfermedad crónica, e influyen en la calidad de vida y el autocuidado de la enfermedad; actualmente el estudio para su detección forma parte de los cuidados integrales. La mejor forma de abordar muchos de estos problemas es la prevención, antes del inicio de la disfunción psicosocial. Con un apoyo médico y psicosocial adecuados, los niños y adolescentes con FQ generalmente se enfrentan bien a los retos diarios. En muchos casos, una vida adulta independiente y productiva es un objetivo realista.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 433

Discinesia ciliar primaria (síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Kartagener)

Thomas W. Ferkol, Jr.

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno hereditario que se caracteriza por deterioro del funcionamiento ciliar que da lugar a diversas manifestaciones clínicas, como enfermedad sinopulmonar crónica, derrames persistentes en el oído medio, defectos de la lateralidad e infertilidad. La frecuencia estimada de la DCP es de 1 de cada 12.000 a 1 de cada 20.000 recién nacidos vivos, aunque se ha estimado que su prevalencia en niños con infecciones respiratorias de repetición es de hasta el 5%.

ULTRAESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO CILIARES NORMALES

Hay tres tipos de cilios en los seres humanos: cilios móviles, cilios primarios (sensitivos) y cilios nodales.

El epitelio respiratorio de la nasofaringe, el oído medio, los senos paranasales y las vías respiratorias de mayor tamaño están recubiertos por un epitelio columnar seudoestratificado ciliado que es esencial para la depuración mucociliar. Una célula epitelial ciliada madura tiene aproximadamente 200 **cilios móviles** uniformes, orgánulos similares a cabellos que mueven vectorialmente líquidos, moco y partículas inhaladas desde las vías respiratorias de conducción (fig. 433.1). Los cilios motores están orientados anatómica y funcionalmente en la misma dirección, y se mueven con sincronía tanto intracelular como intercelular. Cada uno de los cilios, que está anclado por un cuerpo basal al citoplasma apical y se extiende desde la superficie apical celular hasta la luz de las vías respiratorias, es una estructura compleja y especializada formada por centenares de proteínas. Contiene un cilindro de parejas de microtúbulos dispuestas alrededor de una pareja central de microtúbulos (fig. 433.2), lo que da lugar a la característica disposición de «9 + 2» que se observa en los cortes transversales en microscopia electrónica de transmisión. Hay una membrana que se continúa con la membrana plasmática y que cubre la estructura central, o axonema. El axonema ciliar está muy conservado en las distintas especies, y los elementos estructurales de los sencillos flagelos de las algas y de los cilios de los mamíferos son similares. Unidas a los microtúbulos A en forma de brazos de dineína internos y externos diferenciados, múltiples adenosina trifosfatasas, llamadas dineínas, actúan como «motores» del cilio y favorecen el deslizamiento de los microtúbulos, que se convierte en flexión. Cada brazo de dineína es un multímero con cadenas pesadas, intermedias y ligeras; cada proteína dineína es codificada por un gen diferente. El brazo de dineína interno influye en la forma de la curva del cilio, mientras que el brazo de dineína externo controla la fuerza y la frecuencia del batido. El brazo de dineína interno y los rayos radiales también forman parte del complejo regulador de la dineína, un regulador fundamental de la actividad motora. Los enlaces de nexina que conectan parejas de microtúbulos externos adyacentes restringen el grado de deslizamiento entre los microtúbulos. Todas estas estructuras dan lugar a un batido ciliar sincronizado, cuyo resultado es el golpe ciliar y el batido coordinado a una frecuencia constante en toda la vía respiratoria, de 8 a 20 batidos/s, aunque se puede ver afectada negativamente por varios factores, como los anestésicos y la deshidratación. De forma alternativa, la frecuencia del batido se puede ver acelerada por la exposición a irritantes y a moléculas bioactivas, como los fármacos β-adrenérgicos, la acetilcolina y la serotonina. La frecuencia del batido ciliar puede aumentar por la actividad de las óxido nítrico sintasas que están localizadas en el citoplasma apical. El patrón ondulante coordinado del movimiento ciliar tiene funciones importantes en el movimiento de líquidos y células, y cualquier trastorno del movimiento preciso y coordinado de los cilios puede producir enfermedad.

Los **cilios primarios (sensitivos)** son orgánulos solitarios que están presentes durante la interfase en la mayoría de los tipos celulares. Estos cilios carecen de pareja central de microtúbulos y de brazos de dineína, lo que crea una disposición de «9 + 0» y deja estas estructuras inmóviles (v. fig. 433.2). En otro tiempo se consideraba que estas estructuras eran restos vestigiales no funcionales, pero los cilios primarios son importantes orgánulos de transducción de señales que detectan el entorno extracelular. Son mecanorreceptores, quimiodetectores y osmodetectores, y, en casos especializados, detectan cambios en la luz, la temperatura y la gravedad. Sus defectos (ciliopatías) se asocian a una amplia variedad de enfermedades infantiles como nefropatías poliquísticas, nefronoptisis, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Joubert, síndrome de Alström, síndrome de Ellis-van Creveld y distrofia torácica de Jeune.

La tercera clase de cilios existe solo durante un periodo breve del desarrollo embrionario. Los **cilios nodales** tienen una disposición de los microtúbulos de «9 + 0» similar a la de los cilios primarios, aunque tienen movimiento rotacional, en espiral, lo que da lugar al flujo hacia la izquierda del líquido extracelular que establece la lateralidad corporal. Los defectos de los cilios nodales causan alteraciones de la orientación corporal, como la **localización visceral inversa total** *(situs inversus totalis)*, la **localización visceral ambigua** *(situs ambiguus)* y la **heterotaxia** asociada a cardiopatías congénitas, asplenia y poliesplenia (v. cap. 458.11).

GENÉTICA DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La DCP tiene habitualmente patrones recesivos autosómicos de herencia, aunque se han descrito algunos casos de herencia ligada al cromosoma X. La DCP es un trastorno genéticamente heterogéneo en el que están implicados muchos genes; teóricamente las mutaciones de cualquier proteína que participa en el ensamblado, la estructura o la función de los cilios podrían producir enfermedades. Los primeros estudios de ligamiento mostraron

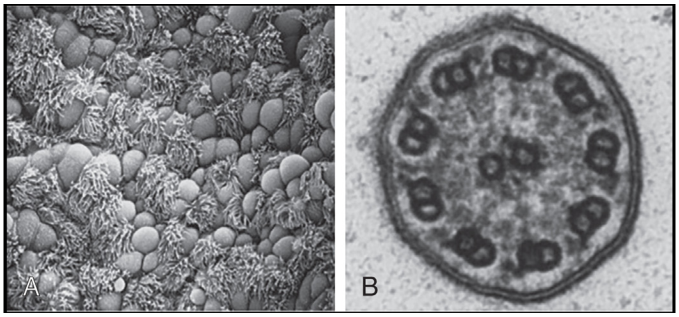

Fig. 433.1 Micrografías electrónicas que muestran **(A)** un epitelio de la vía respiratoria en cultivo primario con células ciliadas y no ciliadas, y **(B)** un cilio motor normal.

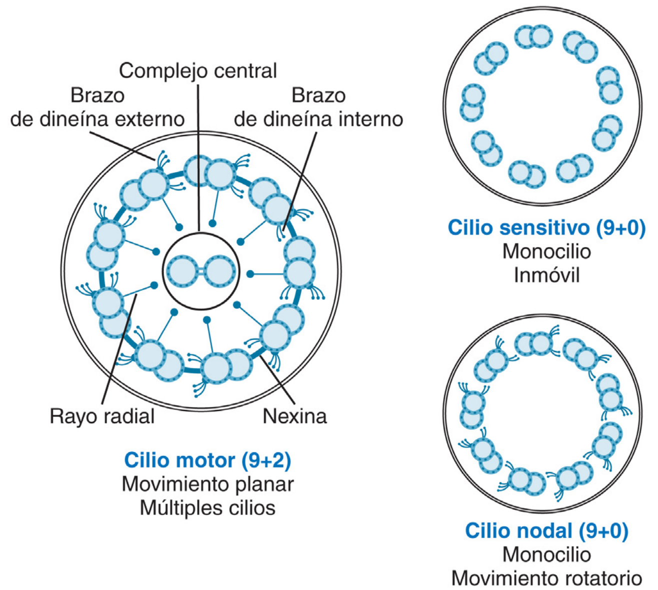

Fig. 433.2 Esquemas que reproducen las tres clases generales de cilios normales (móviles «9 + 2», móviles «9 + 0» e inmóviles «9 + 0»), que muestran la compleja estructura y la disposición del axonema ciliar.

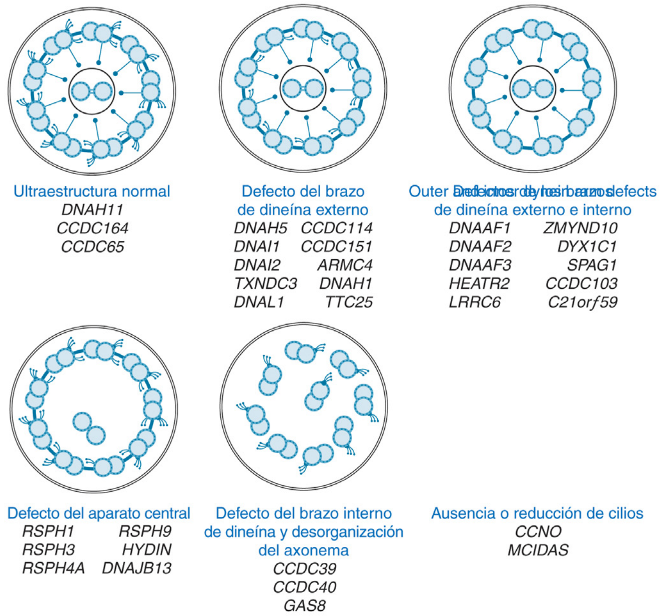

Fig. 433.3 Clasificación de los genes mutados en la discinesia ciliar primaria, de acuerdo con los hallazgos ultraestructurales.

una elevada heterogeneidad de los locus, lo que dificultó el establecimiento de correlaciones entre los defectos de los cilios y las mutaciones subyacentes. Se ha relacionado a la DCP con mutaciones de 40 genes diferentes (fig. 433.3), como los que codifican proteínas integrales del brazo externo de la dineína (*DNAH5, DNAH1, DNAI1, DNAL1, DNAI2, TXNDC3, CCDC114, CCDC151, ARMC4* y *TTC25*), el brazo complejo regulador de la dineína y los componentes de la nexina (*CCDC39, CCDC40* y *GAS8*) y las proteínas de los rayos radiales y el aparato central (*RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9, HYDIN* y *DNAJB13*). También se han identificado mutaciones de los genes que codifican varias proteínas citoplásmicas que no forman parte del axonema de los cilios pero que aparentemente participan en el ensamblado de los cilios o el transporte de proteínas (*HEATR2, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, CCDC103, LRRC6, DYX1C1, SPAG1* y *ZMYND10*), y una secuencia de marco de lectura abierto, *C21ofr59*. No todos los pacientes con DCP tienen una mutación genética identificable.

La base genética de las miopatías ha permitido conocer mejor las relaciones genotipo-fenotipo en la DCP. Las mutaciones en las proteínas del complejo regulador de la nexina-dineína crean alteraciones ultraestructurales inconstantes que se caracterizan por ausencia de los brazos internos de la dineína en todos los axonemas, con alteración en la posición de los rayos radiales y desorganización de los microtúbulos tan solo en algunos cilios. En un estudio transversal se vio que los niños que tenían desorganización microtubular, debida principalmente a mutaciones bialélicas de *CCDC39* o *CCDC40*, tenían neumopatía más grave. Por el contrario, los pacientes con mutaciones de *RSPH1* parecen tener fenotipos respiratorios más leves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

Véase la tabla 433.1.

La DCP tiene varias manifestaciones clínicas características. La dificultad respiratoria neonatal (DRN) es una manifestación frecuente, y la mayor parte de los lactantes a término afectados presentan aumento del trabajo de la respiración, taquipnea y atelectasia de los lóbulos superiores y medios en las radiografías de tórax. No se ha reconocido lo suficiente la asociación entre la dificultad respiratoria en recién nacidos a término y la DCP. Los *lactantes* con DCP, a los que a menudo se diagnostica de taquipnea transitoria del recién nacido o neumonía, frecuentemente requieren oxígeno suplementario durante días o semanas. Cuando se produce DRN en lactantes con alteraciones de la localización visceral, es muy probable que tengan DCP.

La tos productiva crónica, a lo largo del todo el año, que comienza durante la lactancia, es una manifestación casi universal de la DCP. Los cultivos bacterianos del esputo o del líquido de lavado permiten detectar *Haemophilus influenzae* no tipificable (v. cap. 221), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1), *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209) y *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 121.1). La infección y la inflamación persistente de las vías respiratorias producen bronquiectasias, incluso en niños en edad preescolar. Las acropaquias son un signo de enfermedad pulmonar crónica.

Tabla 433.1	Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria
RESPIRATORIAS	
• Dificultad respiratoria de causa no explicada en neonatos a término	
• Tos productiva diaria desde fases tempranas de la lactancia	
• Rinosinusitis diaria no estacional desde fases tempranas de la lactancia	
• Otitis media crónica y derrames persistentes en el oído medio	
• Acropaquias (infrecuentes en niños)	
• Asma atípica que no responde al tratamiento	
• Neumonías recurrentes	
• Bronquiectasias	
DEFECTOS DE LA LATERALIDAD IZQUIERDA-DERECHA	
• Localización visceral invertida total *(situs inversus totalis)*	
• Heterotaxia con o sin cardiopatías congénitas complejas	
MISCELÁNEA	
• Infertilidad masculina, espermatozoides inmóviles	
• Infertilidad femenina, gestación ectópica	
• Hidrocefalia (infrecuente)	

Es frecuente que haya congestión nasal persistente con rinitis, que típicamente aparece al comienzo de la lactancia y presenta una variación estacional escasa o nula. La mayor parte de los pacientes tiene secreción nasal mucopurulenta crónica. Una eliminación insuficiente del moco de forma innata lleva a sinusitis crónica (v. cap. 408) y poliposis nasal. Casi todos los niños con DCP tienen enfermedad del oído medio, con grados variables de **otitis media crónica** que causa hipoacusia de conducción y requiere la colocación de tubos de miringotomía, lo que a menudo se complica por otorrea intratable. Los hallazgos del oído medio pueden tener mucha utilidad para distinguir la DCP de la fibrosis quística y de otras causas de enfermedad pulmonar crónica.

Se encuentran defectos de la lateralidad (p. ej., localización visceral invertida total) en la mitad de todos los niños con DCP. Cuando no hay cilios nodales funcionales en el periodo embrionario la orientación toracoabdominal es aleatoria. Aproximadamente el 25% de los pacientes con localización visceral invertida total tienen DCP; por tanto, la localización invertida total por sí sola no establece el diagnóstico. Hay otros defectos de la lateralidad, como heterotaxia, asociados a la DCP, y pueden coexistir con malformaciones congénitas cardiacas, asplenia o poliesplenia.

La mayoría de los hombres con DCP tienen espermatozoides con alteración de la motilidad porque las ultraestructuras de los flagelos y de los cilios son similares. La infertilidad masculina es típica, pero no se encuentra siempre en esa enfermedad. También se han descrito problemas de fertilidad en las mujeres afectadas, y probablemente se deban a disfunción ciliar de las trompas de Falopio.

Algunas descripciones de casos han relacionado la **hidrocefalia neonatal** con la DCP. Los epéndimos de los ventrículos cerebrales están tapizados por epitelio ciliado y son importantes para el flujo del líquido cefalorraquídeo a través de los ventrículos y el acueducto de Silvio. Se ha propuesto que el hallazgo de ventrículos cerebrales dilatados en la ecografía, asociado a localización visceral invertida total, es un marcador diagnóstico prenatal de DCP.

La retinitis pigmentada ligada al cromosoma X se ha asociado a infecciones respiratorias recurrentes en familias con mutaciones del gen *RPGR*. Las proteínas de transporte intraflagelares son esenciales para el ensamblado de los fotorreceptores, y cuando están mutadas dan lugar a apoptosis dentro del epitelio pigmentado de la retina (v. cap. 648).

DIAGNÓSTICO DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

El diagnóstico de DCP debe sospecharse en niños con infecciones crónicas o recurrentes del aparato respiratorio superior e inferior que comienzan a principio de la lactancia, y actualmente se basa en la presencia del fenotipo clínico característico y alteraciones estructurales de los cilios, aunque este abordaje pasará por alto a pacientes afectados (tabla 433.2). El diagnóstico muchas veces es tardío, incluso en niños que tienen los datos clínicos clásicos, como localización visceral invertida total. Es necesario un elevado índice de sospecha. Se debe sospechar el diagnóstico en lactantes y niños con DRN de causa no explicada en recién nacidos a término, tos productiva diaria durante todo el año que comienza en la lactancia, rinosinusitis persistente, y defectos de la lateralidad izquierda-derecha.

Tabla 433.2 Nuevos criterios diagnósticos de consenso de la discinesia ciliar primaria (DCP) por grupo de edad

NEONATOS (0-1 MES DE EDAD)

Localización visceral invertida total y dificultad respiratoria neonatal (DRN) no explicada en recién nacidos a término, más al menos una de las alteraciones siguientes:

- Alteraciones ultraestructurales ciliares diagnósticas en la micrografía electrónica o 2 mutaciones en un gen asociado a DCP

NIÑOS (1 MES A 5 AÑOS)

2 o más criterios clínicos mayores de DCP (DRN*, tos productiva diaria, congestión nasal persistente, defecto de la lateralidad), más al menos uno de los criterios siguientes (en este grupo de edad no se incluye el óxido nítrico nasal porque no se ha estudiado lo suficiente):

- Alteraciones ultraestructurales ciliares diagnósticas en la micrografía electrónica
- 2 mutaciones en un gen asociado a la DCP
- Alteraciones persistentes y diagnósticas en las ondas ciliares en la videomicroscopia de alta velocidad, en múltiples ocasiones

NIÑOS (5-18 AÑOS DE EDAD) Y ADULTOS

2 o más criterios clínicos de DCP (DRN*, tos productiva diaria o bronquiectasias, congestión nasal persistente, defecto de la lateralidad), más al menos uno de los siguientes criterios:

- Óxido nítrico nasal durante la meseta <77 nl/min en 2 ocasiones separadas entre sí >2 meses (después de haber excluido FQ)
- Alteraciones ultraestructurales ciliares diagnósticas en la micrografía electrónica
- 2 mutaciones en un gen asociado a la DCP
- Alteraciones persistentes y diagnósticas en las ondas ciliares en la videomicroscopia de alta velocidad, en múltiples ocasiones

*En recién nacidos a término.

Tabla 433.3 Hallazgos en la microscopia electrónica en la discinesia ciliar primaria

DEFECTOS EN LOS BRAZOS DE LA DINEÍNA

- Ausencia total o parcial de los brazos de dineína externos
- Ausencia total o parcial de los brazos de dineína internos y externos
- Ausencia total o parcial solo de los brazos de dineína internos (infrecuente)

DEFECTOS DE LOS RAYOS RADIALES

- Ausencia total de rayos radiales
- Ausencia de las cabezas de los rayos radiales

DEFECTOS DE LA TRANSPOSICIÓN DE LOS MICROTÚBULOS

- Defecto en el brazo de dineína interno con desorganización de los microtúbulos (en algunos axonemas)
- Ausencia del PAN central de túbulos con transposición de las parejas externas

OTROS

- Agenesia microtubular central
- Aplasia ciliar o reducción del número de cilios
- Ultraestructura normal

Los estudios de imagen muestran afectación extensa de los senos paranasales. En la radiografía de tórax con frecuencia se ve hiperinsuflación pulmonar bilateral, infiltrados peribronquiales y atelectasia lobular. La tomografía computarizada del tórax muchas veces muestra bronquiectasias, que suelen afectar al lóbulo medio derecho anatómico o a la língula, incluso en niños pequeños. El *situs inversus* total en un niño que tiene síntomas crónicos del aparato respiratorio es muy indicativa de DCP, aunque esta configuración se produce solo en la mitad de los pacientes con DCP. El estudio funcional respiratorio puede ser normal en las fases tempranas, aunque muestra enfermedad obstructiva de las vías respiratorias a menudo que avanza la enfermedad. Los hallazgos habituales incluyen disminución de los flujos espiratorios y aumento del volumen residual. La respuesta a los broncodilatadores es variable. Análisis longitudinales de niños con DCP muestran una amplia variación en la obstrucción progresiva de la vía respiratoria intratorácica.

La microscopia electrónica de transmisión es en la actualidad el método de referencia para evaluar los efectos ultraestructurales del cilio. Estos defectos ultraestructurales se encuentran en los cilios de todas las vías respiratorias superiores e inferiores y en las trompas de Falopio, así como en los flagelos de los espermatozoides. El legrado del epitelio nasal o del cepillado endobronquial puede ofrecer una muestra adecuada para su estudio. La identificación de un defecto discreto y constante en cualquier aspecto de la estructura ciliar, con los consiguientes rasgos fenotípicos, es suficiente para hacer el diagnóstico. Hay varias alteraciones características en los cilios: defectos del brazo de dineína externo, defectos combinados en los brazos de dineína externo e interno, defectos del aparato central y defectos del brazo de dineína interno con desorganización de los microtúbulos. Los defectos aislados del brazo de dineína interno son poco habituales. El estudio ultraestructural de los cilios como prueba diagnóstica para detectar DCP tiene limitaciones. Primero, la ausencia de alteraciones del axonema no excluye DCP; casi el 30% de los pacientes afectados tienen una ultraestructura ciliar normal. Se ha visto que otros pacientes con síntomas compatibles con DCP tienen aplasia ciliar o un número escaso de cilios motores en la superficie epitelial (tabla 433.3).

Es necesaria una interpretación cuidadosa de los hallazgos ultraestructurales porque se pueden ver cambios inespecíficos por la exposición a contaminantes ambientales e infecciones. Los defectos ciliares pueden ser adquiridos. La infección y la inflamación agudas de la vía respiratoria pueden producir cambios ultraestructurales (fusión de cilios y cilios con aspecto vesicular). También se ha propuesto la alteración de la orientación de los cilios como una forma de DCP, aunque este fenómeno es la consecuencia de una lesión de la vía respiratoria. Con frecuencia el diagnóstico de DCP se puede diferir o pasar por alto porque se obtiene una muestra de tejido inadecuada o se procesa de manera errónea, o se interpretan incorrectamente los defectos de los cilios. Varios investigadores han propuesto el cultivo de las células epiteliales de la vía respiratoria para permitir que se resuelvan los cambios secundarios. Se han utilizado pruebas cualitativas para evaluar el funcionamiento ciliar como técnicas de cribado de la DCP. También se han utilizado como pruebas de cribado mediciones de la frecuencia del batido ciliar que utilizan técnicas microscópicas convencionales, aunque este método por sí solo pasará por alto algunos casos de DCP. La inspección de los cilios con microscopia óptica estándar es insuficiente para confirmar o excluir el diagnóstico. La visualización digital de elevada resolución y a alta velocidad del movimiento ciliar en múltiples planos permite un análisis completo del batido de los cilios, que ha mostrado que determinados patrones de batido se asocian a defectos ultraestructurales específicos. Este abordaje solo está disponible en algunos centros clínicos, principalmente europeos, y precisa programas informáticos sofisticados y experiencia La tinción inmunofluorescente de las proteínas de los cilios es un nuevo y prometedor método que puede abordar varias de las limitaciones de la microscopia electrónica de transmisión. Esta técnica es actualmente una herramienta de investigación y no está disponible de forma generalizada.

Otro abordaje prometedor ha aprovechado la observación de que la concentración nasal de óxido nítrico está reducida en pacientes con DCP. Como la medición del óxido nítrico nasal es relativamente fácil de realizar y no es invasiva, este método es una prueba prometedora para el cribado y podría ser una prueba para el diagnóstico de DCP, siempre que se haya excluido fibrosis quística (v. cap. 432). Se han descrito pocos estudios en niños menores de 5 años, y no se ha establecido la exactitud de la medición del óxido nítrico nasal en lactantes.

La DCP es muy heterogénea debido al gran número de proteínas implicadas en el ensamblado y el funcionamiento de los cilios. Los avances recientes en las técnicas de secuenciado génico han llevado a la identificación de un número creciente de genes asociados a la DCP. Se han visto mutaciones bialélicas causantes de enfermedad en más del 70% de los casos conocidos.

Los métodos diagnósticos tradicionales tienen limitaciones. Por ejemplo, se ha visto que las mutaciones de *DNAH11* causan fenotipos clínicos típicos sin defectos ultraestructurales o con una reducción de la frecuencia del batido de los cilios. Los niños con mutaciones de la ciclina O (CCNO) y de la proteína de diferenciación multiciliada y síntesis de ADN asociada al ciclo celular (MCIDAS) tienen síntomas compatibles con DCP, con un número muy bajo de cilios en la superficie epitelial. Por tanto, el estudio genético se ha transformado en una herramienta diagnóstica importante en la DCP.

TRATAMIENTO

No se ha visto que haya ningún tratamiento que corrija la disfunción ciliar en la DCP. Muchos de los tratamientos aplicados a pacientes con DCP son similares a los que se utilizan en otras neumopatías supurativas crónicas caracterizadas por alteración de la depuración de las vías respiratorias y bronquiectasias, como la fibrosis quística, pero no se ha estudiado adecuadamente ninguno ni se ha demostrado su eficacia.

Las estrategias para mejorar la depuración mucociliar son fundamentales para el tratamiento de la DCP, y las técnicas habituales de limpieza de la vía respiratoria con drenaje postural, chalecos de percusión, dispositivos de presión positiva espiratoria y otras técnicas se deben aplicar a diario. Como hay un deterioro del funcionamiento ciliar, la tos se convierte en un mecanismo fundamental para la eliminación del moco, y no se debe suprimir. El ejercicio puede mejorar la limpieza de la vía respiratoria en pacientes con DCP, y se debe fomentar. Con frecuencia se utilizan mucolíticos inhalados para el tratamiento de la fibrosis quística, pero solo algunas descripciones de casos han mostrado mejoría del funcionamiento pulmonar en pacientes con DCP después de este tratamiento.

Cuando los niños que tienen DCP presentan síntomas respiratorios cada vez más intensos compatibles con infección, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo con los resultados del cultivo respiratorio y la sensibilidad bacteriana. No se han estudiado estrategias de erradicación temprana para eliminar las bacterias del pulmón con DCP. Se puede utilizar con precaución el tratamiento de mantenimiento con antibióticos inhalados u orales en pacientes con DCP que tienen bronquiectasias o agudizaciones frecuentes, aunque en la literatura médica actual no hay datos que respalden el tratamiento antimicrobiano a largo plazo. La vacunación contra la tos ferina, la gripe y el neumococo es un pilar del tratamiento. Otras medidas preventivas adicionales son evitar el humo de tabaco y otros irritantes de las vías respiratorias.

Aunque los agonistas β-adrenérgicos aumentan la frecuencia del batido ciliar en células epiteliales normales, no hay datos que muestren que estos fármacos mejoran el funcionamiento de los cilios discinéticos. Además, no producen necesariamente broncodilatación en pacientes con DCP y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

En pacientes con DCP se ha realizado la resección quirúrgica del pulmón bronquiectásico, habitualmente en casos de enfermedad localizada con hemoptisis grave o infecciones intratables. No está claro que las intervenciones quirúrgicas reduzcan los síntomas o prolonguen la supervivencia.

En pacientes con DCP se ha descrito progresión hasta neumopatía terminal. En pacientes adultos se ha realizado con éxito el trasplante cardiopulmonar, bipulmonar o lobular de donante vivo. La localización visceral invertida total complica la intervención debido a las consideraciones anatómicas. Por lo demás, la supervivencia es similar a la de otros receptores de trasplante.

Hay controversia sobre el tratamiento de la otitis media y los derrames del oído medio en pacientes con DCP. En niños afectados se implantan con frecuencia tubos de miringotomía, aunque no carecen de complicaciones porque pueden producir otorrea mucoide crónica, timpanoesclerosis y perforación permanente de la membrana. Los tubos de miringotomía no han producido mejorías mensurables de la agudeza auditiva. Aunque la audición tiende a mejorar con el tiempo, se debe realizar un cribado sistemático, y se deben utilizar audífonos cuando sea necesario.

La rinitis y la sinusitis crónicas son manifestaciones clínicas frecuentes de la DCP. No se ha demostrado que ningún tratamiento sea eficaz, aunque con frecuencia se trata a los pacientes con lavado nasal, lavado de los senos paranasales y antibióticos sistémicos cuando tienen síntomas. Como con cualquier otra sobreutilización de antimicrobianos, es preocupante la aparición de microorganismos resistentes. Cuando los síntomas iniciales son intensos o refractarios al tratamiento médico se puede realizar cirugía sinusal endoscópica para favorecer el drenaje o la aplicación local de medicamentos, aunque la mejoría puede ser efímera.

PRONÓSTICO

Aunque en las primeras fases de la DCP predominan los síntomas y signos relacionados con la enfermedad del aparato respiratorio superior, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores tienden a aumentar con la edad y se convierte en la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DCP. Se piensa que se puede retrasar la progresión y la extensión de la neumopatía con un diagnóstico y un tratamiento tempranos. Por tanto, los estudios de seguimiento sistemático recomendaron que la asistencia de los niños con DCP incluya: 1) espirometría frecuente para monitorizar el funcionamiento pulmonar; 2) estudios de imagen de tórax, y 3) cultivos de esputo o de secreciones orofaríngeas para evaluar la flora pulmonar.

Los pacientes con DCP habitualmente tienen un deterioro más lento del funcionamiento pulmonar que los que tienen fibrosis quística. Su pronóstico y supervivencia a largo plazo son mejores. Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal o casi normal, mientras que otros tienen bronquiectasias progresivas y deterioro respiratorio a edades más tempranas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 434

Neumopatías difusas infantiles

Véase también el capítulo 427.

434.1 Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar

Jennifer A. Wambach, Lawrence M. Nogee, F. Sessions Cole III y Aaron Hamvas

El tensioactivo pulmonar es una mezcla de fosfolípidos y proteínas sintetizados, empaquetados y secretados por los neumocitos alveolares de tipo II (NII) que recubren los espacios aéreos distales. Esta mezcla forma en la interfase aire-líquido una monocapa que reduce la tensión superficial al final de la espiración y de esta forma previene la atelectasia y el desequilibrio ventilación-perfusión. Se han caracterizado cuatro proteínas asociadas al tensioactivo: las proteínas de tensioactivo A y D (PT-A, PT-D) participan en la defensa del pulmón del anfitrión, mientras que las proteínas B y C del tensioactivo (PT-B, PT-C) contribuyen a la actividad de reducción de la tensión superficial del tensioactivo pulmonar. El miembro A3 de la proteína casete de unión a trifosfato de adenosina, ABCA3, es un transportador localizado en la membrana limitante de los cuerpos laminares, el orgánulo de almacenamiento del tensioactivo pulmonar dentro de las células alveolares de tipo II, y tiene una función esencial en el metabolismo de los fosfolípidos del tensioactivo pulmonar. La expresión correcta de las proteínas del tensioactivo pulmonar y de ABCA3 depende de diversos factores de transcripción, particularmente el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). Dos genes de PT-A *(SFTPA1, SFTPA2)* y un gen de PT-D (*SFTPD)* están localizados en el cromosoma X, mientras que codifican PT-B (*SFTPB)* y PT-C (*SFTPC), TTF-1 (NKX2-1)* y ABCA3 *(ABCA3)* genes únicos localizados en los cromosomas humanos 2, 8, 14 y 16, respectivamente. Se han reconocido trastornos hereditarios de PT-B, PT-C, ABCA3 y TTF-1 en seres humanos, y se denominan colectivamente **trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar** (tabla 434.1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista anatomopatológico, estos trastornos comparten una constelación específica de manifestaciones que incluyen hiperplasia de NII, acumulación de macrófagos alveolares, engrosamiento e inflamación intersticiales y proteinosis alveolar. Históricamente se han aplicado diversos términos descriptivos a estos trastornos, como algunos que se han tomado prestados de las formas adultas de neumopatía intersticial (**neumonía intersticial descamativa**, neumonía intersticial inespecífica), así como un trastorno específico de la lactancia **(neumonitis crónica del lactante).** En lactantes y niños son muy indicativos de trastornos por disfunción del tensioactivo pulmonar, aunque no distinguen qué gen es responsable. Como el pronóstico y el patrón de herencia difieren según el gen implicado, se debe ofrecer el estudio genético cuando se describa uno de estos trastornos en la biopsia pulmonar o la autopsia de un niño.

DEFICIENCIA DE LA PROTEÍNA B DEL TENSIOACTIVO PULMONAR (DISFUNCIÓN DEL METABOLISMO DEL TENSIOACTIVO PULMONAR, 1; DMTP1; OMIM N.° 265120)

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con deficiencia hereditaria de PT-B consultan en el periodo neonatal *inmediato* con insuficiencia respiratoria. Este trastorno autosómico recesivo es similar clínica y radiográficamente al síndrome de dificultad respiratoria (SDR) de los lactantes prematuros (v. cap. 122.3), aunque habitualmente afecta a lactantes a término. El grado inicial de dificultad respiratoria es variable, aunque la enfermedad es progresiva y refractaria a la ventilación mecánica, el tratamiento con aporte de tensioactivo pulmonar y la administración de glucocorticoides. Se ha observado deficiencia de PT-B en diversos

Tabla 434.1 Comparación de los trastornos por disfunción de tensioactivo pulmonar

	DEFICIENCIA DE PT-B	ENFERMEDAD POR PT-C	DEFICIENCIA DE ABCA3	TRASTORNOS DE TTF-1
Nombre del gen	*SFTPB*	*SFTPC*	*ABCA3*	*NKX2-1*
Edad de inicio	Nacimiento	Nacimiento-edad adulta	Nacimiento-infancia, raras veces en adultos	Nacimiento-infancia
Herencia	Recesiva	Dominante/esporádica	Recesiva	Esporádica/dominante
Mecanismo	Pérdida de funcionamiento	Aumento de funcionamiento tóxico o dominante negativo	Pérdida de funcionamiento	Pérdida de funcionamiento ¿Aumento de funcionamiento?
Evolución natural	Mortal	Variable	Generalmente mortal, puede ser crónica	Variable
DIAGNÓSTICO				
Bioquímico (aspirado traqueal)	Ausencia de PT-B y presencia de proPT-C procesado de forma incompleta	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Genético (ADN)	Secuencia de *SFTPB*	Secuencia de *SFTPC*	Secuencia de *ABCA3*	Secuencia de *NKX2-1*, análisis de deleciones
Ultraestructural (biopsia pulmonar- microscopia electrónica)	Cuerpos laminares desorganizados	Inespecífico; puede haber agregados densos	Cuerpos laminares densos pequeños con núcleos densos excéntricos	Variable
Tratamiento	Trasplante pulmonar o cuidados compasivos	Tratamiento de soporte, trasplante pulmonar si hay progresión	Trasplante pulmonar o cuidados paliativos en lactantes con mutaciones completas bialélicas; trasplante pulmonar en otras mutaciones si progresa	Tratamiento de soporte; tratar enfermedades coexistentes (hipotiroidismo)

PT, proteína del tensioactivo pulmonar.

grupos sociales y étnicos. Casi todos los pacientes afectados han muerto sin trasplante pulmonar, si bien es posible la supervivencia prolongada en casos de deficiencia parcial de PT-B. Los seres humanos heterocigotos para las mutaciones con pérdida de función de *SFTPB* son normales desde el punto de vista clínico en la edad adulta, aunque pueden tener mayor riesgo de neumopatía obstructiva si también tienen antecedentes de tabaquismo.

Genética

Se han identificado muchas mutaciones con pérdida de función de *SFTPB*. La más frecuente es una inserción neta de 2 pares de bases en el codón 133 (denominada inicialmente «121ins2», actualmente c.397delCinsGAA, p.Pro133Glu*fs**95), que da lugar a un cambio del marco de lectura, un transcrito inestable de PT-B y ausencia de producción de la proteína PT-B. Esta mutación es responsable del 60-70% de los alelos que se han encontrado hasta la fecha en lactantes en los que se ha identificado deficiencia de PT-B y está presente en aproximadamente el 0,07% de las personas de origen europeo en proyectos de secuenciado a gran escala. La mayoría de las demás mutaciones han sido específicas de familias. También se ha descrito una deleción extensa que abarca 2 exones del gen de la PT-B.

Diagnóstico

Se puede hacer un diagnóstico rápido y definitivo con el análisis de la secuencia de *SFTPB*, que se puede realizar en diversos laboratorios clínicos (www.genetests.org). Aunque se puede realizar el secuenciado solo de *SFTPB*, como el fenotipo de la deficiencia de PT-B se supone con el de otros trastornos por disfunción del tensioactivo, el secuenciado de genes únicos está siendo sustituido por paneles multigénicos que utilizan métodos de secuenciado de última generación (SUG). En familias en las que se ha identificado previamente una mutación de *SFTPB* se puede hacer el diagnóstico prenatal mediante diagnóstico genético previo a la implantación o mediante análisis molecular del ADN de una biopsia de vellosidades coriónicas o de amniocitos, lo que permite la planificación por adelantado de un régimen terapéutico. Otras pruebas de laboratorio siguen estando en proceso de investigación; entre ellas están el análisis del líquido del aspirado (lavado) traqueal para detectar la presencia o la ausencia de la proteína PT-B y para detectar péptidos precursores de proPT-C procesados de forma incompleta, que se han identificado en lactantes humanos y con deficiencia de PT-B. La inmunotinción del tejido de la biopsia pulmonar para detectar las proteínas del tensioactivo pulmonar también confirma el diagnóstico, aunque los métodos para el análisis inmunohistoquímico de PT-B y PT-C también están disponibles en general solo para fines de investigación. Habitualmente no hay tinción para PT-B, aunque se observa una tinción extracelular intensa para proPT-C debido a los péptidos proPT-C procesados en forma incompleta, y es diagnóstica de deficiencia de PT-B. Estos estudios precisan una biopsia pulmonar en un niño grave, aunque se pueden realizar en bloques de pulmón obtenidos en el momento de la autopsia, lo que permite el diagnóstico retrospectivo. En el estudio con microscopia electrónica la ausencia de mielina tubular, la desorganización de los cuerpos laminares y la acumulación de cuerpos multivesiculares de aspecto anormal indican un trastorno en el empaquetamiento y la secreción de los lípidos.

ALTERACIONES DEL GEN DE LA PROTEÍNA C DEL TENSIOACTIVO PULMONAR (DISFUNCIÓN DEL METABOLISMO DEL TENSIOACTIVO PULMONAR, 2; DMTP2; OMIM N.° 610913)

PT-C es una proteína muy hidrófoba de bajo peso molecular que, junto a PT-B, incrementa las propiedades reductoras de la tensión superficial de los fosfolípidos del tensioactivo pulmonar. Procede del procesamiento proteolítico de una proteína precursora de mayor tamaño (proPT-C).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con mutaciones de *SFTPC* son bastante variables. Algunos pacientes presentan en el momento del nacimiento síntomas, signos y hallazgos radiográficos típicos de SDR. Otros consultan en fases posteriores de la vida, *desde el comienzo de la lactancia hasta bien entrada la edad adulta*, con inicio gradual de insuficiencia respiratoria, hipoxemia, retraso del desarrollo y datos de neumopatía intersticial en la radiografía de tórax, o datos de **fibrosis pulmonar** en la quinta o la sexta década de la vida. La edad y la gravedad de la enfermedad pueden variar incluso en familias con una misma mutación. La evolución natural también es bastante variable, de forma que algunos pacientes mejoran espontáneamente o con tratamiento o con ventilación mecánica prolongada, algunos tienen insuficiencia respiratoria persistente y otros progresan hasta el punto de precisar un trasplante pulmonar. Esta variabilidad de la gravedad y la evolución de la enfermedad aparentemente no se correlaciona con la mutación específica, lo que dificulta un pronóstico exacto.

Genética

Se han identificado muchas mutaciones de *SFTPC* asociadas a neumopatías agudas y crónicas en pacientes cuya edad variaba desde recién nacidos hasta adultos. Es suficiente la mutación de únicamente un alelo de *SFTPC* para producir enfermedad. Aproximadamente la mitad de estas mutaciones se origina espontáneamente y produce enfermedad esporádica, aunque el resto se hereda como *rasgo dominante*. Una sustitución de isoleucina por treonina

en el codón 73 (denominada p.I73T o p.Ile73Thr) ha sido responsable del 25-35% de los casos identificados hasta la fecha, aunque es poco frecuente (no se ha identificado en los aproximadamente 123.000 individuos de la base de datos gnomAD). Se han identificado mutaciones de *SFTPC* en diferentes grupos raciales y étnicos. Se piensa que las mutaciones de *SFTPC* dan lugar a la producción de proPT-C con un plegado inadecuado que se acumula dentro del neumocito de tipo II y produce lesión celular, o altera el tránsito intracelular normal de proPT-C.

Diagnóstico

El secuenciado de *SFTPC,* la única prueba diagnóstica definitiva, está disponible en laboratorios clínicos. El tamaño relativamente pequeño del gen facilita dicho análisis, que es bastante sensible, aunque como la mayoría de las mutaciones de *SFTPC* son mutaciones de sentido alterado, puede ser difícil distinguir las mutaciones que producen enfermedad de las variantes de secuencia infrecuentes pero benignas. La tinción inmunitaria del tejido pulmonar puede mostrar agregados de proPT-C, aunque está disponible solo como técnica de investigación.

ENFERMEDAD CAUSADA POR MUTACIONES DE ABC3 (DISFUNCIÓN DEL METABOLISMO DEL TENSIOACTIVO PULMONAR, 3; DMTP3; OMIM N.° 610921)

Manifestaciones clínicas

La neumopatía debida a mutaciones de *ABCA3* generalmente se manifiesta como una forma grave y mortal que aparece en el *periodo neonatal inmediato* con un cuadro clínico muy similar a la deficiencia de PT-B, o como una forma crónica que se manifiesta la mayoría de las veces durante el primer año de vida con una **neumopatía intersticial** similar a la enfermedad asociada a PT-C. Los lactantes homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones completas (es decir, cuando se prevé que la mutación provocará una ausencia de expresión de la proteína, como las mutaciones finalizadoras y las mutaciones con cambio del marco de lectura) habitualmente tienen insuficiencia respiratoria neonatal mortal, mientras que los lactantes con otros tipos de mutaciones tienen una edad de inicio y una evolución más variables. La heterocigosidad para una mutación de *ABCA3* puede contribuir al riesgo de SDR en lactantes prematuros tardíos y a término, quienes, al contrario de lo que ocurre en lactantes con deficiencia de ABCA3 con mutaciones en ambos alelos, finalmente se pueden recuperar por completo de su neumopatía inicial.

Genética

Las mutaciones recesivas de *ABCA3* se describieron por primera vez en lactantes que consultaban con SDR mortal en el periodo neonatal, aunque actualmente se han identificado en lactantes mayores y niños con neumopatía intersticial. Hay una elevada heterogeneidad alélica: se han identificado más de 400 mutaciones dispersas en todo el gen, la mayoría de las cuales son específicas de familia. La presencia de mutaciones completas en los dos alelos, que cabe predecir que impidan totalmente la producción de ABCA3, se ha asociado a enfermedad de inicio temprano y a un pronóstico mortal de forma uniforme. Se ha encontrado una mutación de sentido alterado que produce la sustitución de glutamina por valina en el codón 292 (p.E292V o p.Glu292Val) asociada a una segunda mutación de *ABCA3* en niños con insuficiencia respiratoria neonatal grave y en niños mayores con neumopatía intersticial, y está presente en aproximadamente el 0,7% de las personas de origen europeo. Se han identificado mutaciones de *ABCA3* en diversos grupos étnicos y raciales. Se desconoce la frecuencia precisa de la enfermedad, aunque proyectos de secuenciado a gran escala indican que la prevalencia total de estado de portador de las mutaciones de *ABCA3* puede ser de hasta 1 de cada 50 a 1 de cada 70 personas. Así, la deficiencia de ABCA3 puede contribuir a una proporción elevada de *neumopatías mortales no explicadas* en lactantes a término y de *neumopatías intersticiales* en niños mayores.

Diagnóstico

Se dispone del análisis de la secuencia de *ABCA3* en laboratorios clínicos, y es el abordaje más definitivo para el diagnóstico. La elevada variación de *ABCA3* exige una interpretación cuidadosa sobre la funcionalidad de una variante individual y su contribución a las manifestaciones clínicas. Además, el análisis de *la secuencia no tiene una sensibilidad del 100%,* porque puede haber mutaciones importantes desde el punto de vista funcional en regiones no traducidas, que generalmente no se analizan. En esta situación, la biopsia pulmonar con microscopia electrónica para analizar la morfología de los cuerpos laminares puede ser un complemento útil al abordaje diagnóstico. Se pueden observar cuerpos laminares pequeños que contienen inclusiones electrondensas asociados a mutaciones de *ABCA3*. Estos hallazgos confirman la hipótesis de que es necesaria la función de ABCA3 para la biogénesis de los cuerpos laminares. No hay marcadores bioquímicos que permitan hacer el diagnóstico.

ENFERMEDAD PRODUCIDA POR MUTACIONES DE NKX2-1 (FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN TIROIDEO 1, COREOATETOSIS, HIPOTIROIDISMO Y DIFICULTAD RESPIRATORIA NEONATAL, OMIM N.° 600635)

Manifestaciones clínicas

Se detectó por primera vez una deleción extensa de la región del cromosoma 14 (14q13.3) que contiene el locus *NKX2-1* en un lactante con hipotiroidismo y SDR neonatal. Desde entonces se han descrito múltiples deleciones extensas que afectan al locus *NKX2-1* y a genes contiguos, así como mutaciones de sentido alterado, de cambio del marco de lectura y finalizadoras, y pequeñas inserciones o deleciones, dispersas en todo el gen, en pacientes con hipotiroidismo, neumopatía y síntomas neurológicos, como corea familiar benigna. Las manifestaciones de disfunción en los tres sistemas orgánicos se han denominado **síndrome cerebral-tiroideo-pulmonar,** aunque la enfermedad se puede manifestar en solo uno o dos sistemas orgánicos. La neumopatía puede variar desde dificultad respiratoria neonatal grave y finalmente *mortal hasta neumopatía crónica en niños y adultos.* Se han descrito infecciones pulmonares recurrentes, probablemente debido a una reducción de la expresión de las colectinas pulmonares, PT-A y PT-D, aunque también se podrían deber a menor expresión de otras proteínas. No se ha visto ninguna correlación clara entre genotipo y fenotipo, aunque los niños que tienen deleciones génicas completas tienden a presentar enfermedad más grave y de inicio más temprano. Esta observación también se podría relacionar con la deleción de otros genes adyacentes. Aunque se dispone de pocos datos, el fenotipo pulmonar puede depender de la expresión de los genes diana de *NKX2-1* que están más afectados. Los niños con menor expresión de PT-B o ABCA3 pueden presentar dificultad respiratoria neonatal aguda, mientras que los que tienen disminución de la expresión de PT-C o de las colectinas pulmonares tienen más probabilidad de tener neumopatía crónica.

Genética

El gen es pequeño, abarca <3.000 bases, y tiene solo 3 exones. TTF-1 se expresa no solo en el pulmón, sino también en la glándula tiroides y en el sistema nervioso central. En el pulmón es importante para la expresión de una amplia gama de proteínas, entre ellas las proteínas del tensioactivo pulmonar, ABCA3, la proteína secretora de las células de Clara y otras muchas. Se han descrito dos transcritos que difieren dependiendo de que el punto de inicio de la transcripción esté en el primer o en el segundo exón, aunque el transcrito más corto es el que predomina en el pulmón. Se piensa que la mayoría de las mutaciones produce pérdida de función, y de esta manera el mecanismo de la enfermedad sería haploinsuficiencia, aunque se han descrito efectos discordantes sobre diferentes genes diana. Las mutaciones de *NKX2-1* con pérdida de función son infrecuentes en los grandes proyectos de secuenciado, aunque se desconoce la prevalencia de la enfermedad. Se han descrito mutaciones en diversos grupos étnicos. La mayoría de las mutaciones y deleciones descritas se han producido *de novo* y dan lugar a enfermedad esporádica, aunque se ha descrito enfermedad familiar transmitida con un patrón dominante.

Diagnóstico

El análisis de la secuencia del gen *NKX2-1* está disponible en laboratorios clínicos y es el método diagnóstico preferido. Como las deleciones constituyen una proporción importante de los alelos mutantes descritos, también se deben realizar métodos específicos para buscar esas deleciones, como ensayo de hibridación genómica comparativa o ensayo de amplificación con sonda dependiente de ligamiento múltiple, o utilizando metodología de SUG. La mutación de un alelo es suficiente para producir enfermedad. Aunque se ha descrito enfermedad pulmonar aislada, la mayoría de los pacientes afectados que se han visto tienen manifestaciones en dos o más sistemas orgánicos adicionales. Así, la presencia de **hipotiroidismo** o una alteración neurológica en un probando o un antecedente familiar de corea, debe llevar a sospechar el diagnóstico. El hallazgo neurológico más específico es la **corea,** aunque también se ha descrito hipotonía, retraso del desarrollo, ataxia y disartria. En lactantes muy pequeños que aún no caminan pueden no ser evidentes los síntomas neurológicos, o la debilidad o la hipotonía muscular se pueden atribuir a la gravedad de la neumopatía o al hipotiroidismo. Las personas afectadas pueden no tener hipotiroidismo manifiesto, sino que pueden tener hipotiroidismo compensado con

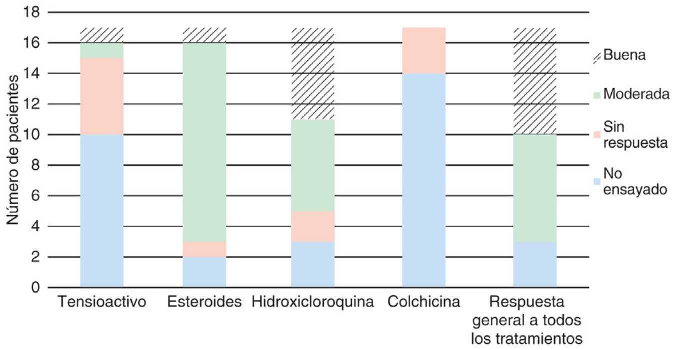

Fig. 434.1 Respuesta al tratamiento en 17 pacientes con mutaciones de SFTPC. *(Datos de Kröner C, Reu S, Teusch V, et al: Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients,* Eur Respir J *46:197-206, 2015.)*

T4 (tiroxina) en el límite inferior y concentración elevada de tirotropina. La alteración anatomopatológica pulmonar asociada a las mutaciones de *NKX2-1* puede ser la típica de otros trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar, pero como *NKX2-1* es importante para el desarrollo pulmonar, también pueden verse alteraciones del crecimiento y detención del desarrollo pulmonar. Los estudios de expresión de las proteínas del tensioactivo pulmonar mediante inmunotinción han ofrecido resultados variables, con disminución de la expresión de una o más proteínas relacionadas con el tensioactivo pulmonar en algunos pacientes. No se han identificado hallazgos característicos en el estudio con microscopia electrónica.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS CON DISFUNCIÓN DEL TENSIOACTIVO PULMONAR

Prácticamente todos los pacientes con deficiencia de PT-B mueren durante el primer año de vida. Las intervenciones convencionales de cuidados intensivos neonatales pueden mantener el funcionamiento de órganos extrapulmonares durante un periodo limitado (de semanas a meses). El tratamiento sustitutivo con tensioactivo pulmonar disponible comercialmente es ineficaz. El trasplante pulmonar ha sido eficaz, aunque los cuidados médicos y quirúrgicos de los periodos anterior y posterior al trasplante y del propio trasplante son muy especializados y están disponibles únicamente en centros de trasplante pulmonar pediátrico; es fundamental el reconocimiento rápido si se va a plantear el trasplante pulmonar. Es útil la consulta con cuidados paliativos.

No se dispone de ningún tratamiento específico para los pacientes con neumopatía producida por mutaciones de *SFTPC* o *ABCA3*. Se han probado los abordajes terapéuticos utilizados en las neumopatías intersticiales, como el uso de corticoides, quinolonas y macrólidos, aunque no se han evaluado sistemáticamente (fig. 434.1). Los lactantes con insuficiencia respiratoria grave y progresiva atribuible a la deficiencia de ABCA3 pueden ser candidatos a trasplante pulmonar. La variabilidad de la evolución natural de los pacientes con mutaciones de *SFTPC* y de niños mayores con deficiencia de ABCA3 dificulta las predicciones del pronóstico. El trasplante pulmonar se reserva a los pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva y refractaria que, por lo demás, cumplen los criterios de trasplante independientemente del diagnóstico.

El tratamiento de los pacientes con mutaciones de *NKX2-1* es en gran medida sintomático. Si hay hipotiroidismo, se debe tratar con restitución de hormonas tiroideas. No se han evaluado formalmente los corticoides y otros fármacos utilizados en otros tipos de disfunción del tensioactivo pulmonar. Algunos pacientes tienen neumopatía progresiva, y se les ha realizado trasplante pulmonar. La variabilidad de la progresión de la enfermedad y la presencia de enfermedad extrapulmonar pueden dificultar la evaluación y la selección de los pacientes para trasplante.

Se debe ofrecer consejo genético a los padres de niños con trastornos con disfunción del tensioactivo pulmonar para informarles del riesgo de recurrencia en embarazos futuros, presentarles las opciones de diagnóstico prenatal y ofrecerles el parto en un centro con cuidados intensivos neonatales, y facilitar las discusiones sobre si se debe ofrecer el estudio a otros familiares que pueden no tener síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

434.2 Proteinosis alveolar pulmonar

Jennifer A. Wambach, Lawrence M. Nogee, F. Sessions Cole III y Aaron Hamvas

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es un síndrome infrecuente que se caracteriza por la acumulación intraalveolar y en las vías respiratorias terminales de tensioactivo pulmonar, lo que lleva a insuficiencia respiratoria hipoxémica progresiva. La PAP se puede deber a alteraciones en la producción y en la eliminación del tensioactivo pulmonar. En el estudio anatomopatológico muestra ocupación de los espacios aéreos distales por un material eosinófilo granular que se tiñe positivamente con el reactivo ácido peryódico de Schiff y es resistente a la diastasa. Este material contiene grandes cantidades de proteínas y lípidos del tensioactivo pulmonar, y el principal mecanismo de su acumulación es la reducción de su catabolismo por los macrófagos alveolares. Se ha dividido la PAP en *primaria,* por alteración de la transducción de señales del factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y *secundaria* a distintas enfermedades que reducen el número o la función de los macrófagos alveolares (tabla 434.2). Una forma fulminante, habitualmente mortal, de PAP que se manifiesta poco después del nacimiento se ha denominado **proteinosis alveolar congénita,** aunque como esta enfermedad está producida por una alteración del metabolismo del tensioactivo pulmonar o una disfunción del tensioactivo pulmonar en los neumocitos de tipo II, la enfermedad se incluye en «Trastornos hereditarios del metabolismo del tensioactivo pulmonar» (v. cap. 434.1).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Proteinosis alveolar primaria

La alteración de la transducción de señales del factor estimulador de las colonias granulocitos-macrófagos, con la consiguiente alteración de la maduración de los macrófagos alveolares, es la principal causa subyacente a la PAP en niños y adultos. La mayoría de los casos de PAP primaria en niños mayores y adultos están mediados por autoanticuerpos neutralizantes dirigidos contra el GM-CSF, que se pueden detectar en el suero y el líquido del lavado broncoalveolar (LBA). Estos autoanticuerpos bloquean la unión del GM-CSF a su receptor, y de esta forma inhiben la maduración y el funcionamiento de los macrófagos alveolares y la eliminación del tensioactivo pulmonar. La presencia de mutaciones de los genes que codifican las subunidades α y β del receptor del GM-CSF *(CSF2RA, CSFR2B)* en niños con proteinosis alveolar primaria constituye la base genética de algunos casos de PAP primaria infantil.

Proteinosis alveolar secundaria

También se ha descrito proteinosis alveolar en niños, incluyendo lactantes pequeños, con intolerancia a la proteína lisinúrica, un infrecuente trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones del transportador de aminoácidos catiónicos SLC7A7 (v. cap. 103.14). Estos niños generalmente consultan con vómitos, hiperamoniemia y retraso del desarrollo, aunque la neumopatía puede ser mortal. En este trastorno se han visto alteraciones del funcionamiento de los macrófagos, y un caso de recurrencia de la enfermedad después del trasplante pulmonar también confirma la participación primaria de la disfunción de los macrófagos alveolares en la patogenia de la PAP asociada a la intolerancia a la proteína lisinúrica. La PAP es también una manifestación importante en pacientes con mutaciones bialélicas del gen que codifica la metionil ARNt sintetasa *(MARS),* que tienen un fenotipo multiorgánico que también incluye hepatopatía como manifestación importante, y es prevalente en personas procedentes de la isla Reunión. Se desconoce el mecanismo de la PAP en los pacientes que tienen mutaciones de *MARS.* Las mutaciones heterocigotas del gen que codifica el factor de transcripción GATA2 también se han asociado a un fenotipo que incluye PAP, además de inmunodeficiencias, mielodisplasia y alteraciones linfáticas. Es probable que el mecanismo de la PAP en los pacientes que tienen estas mutaciones se relacione con la función de GATA2 en el desarrollo de los macrófagos alveolares. La PAP también se puede asociar a algunos subtipos de enfermedad de Niemann-Pick (v. cap. 104.4).

También se puede producir proteinosis alveolar secundaria asociada a *infecciones*, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, como se produce el mismo proceso anatomopatológico en ratones con inmunodeficiencia grave criados en un entorno sin patógenos, no está claro si este fenotipo se debe a una infección secundaria o a la inmunodeficiencia subyacente. La exposición ambiental a polvo, a la sílice y a productos químicos, y a quimioterápicos, los trastornos hematológicos (especialmente el síndrome mielodisplásico) y diversas neoplasias malignas no hematológicas también se ha asociado a la aparición de proteinosis alveolar secundaria.

Tabla 434.2 Comparación de los síndromes de proteinosis alveolar pulmonar

	AUTOINMUNITARIA	DEFICIENCIA DE RECEPTORES DE GM-CSF	INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA LISINÚRICA	DEFICIENCIA DE *MARS*	DEFICIENCIA DE *GATA2*
Gen(es)		*CSFR2A, CSFR2B*	*SLC7A7*	*MARS*	*GATA2*
Edad de inicio	Adulto > niño	De infancia a edad adulta	Infancia	De infancia a edad adulta	De infancia a edad adulta
Herencia	ND	Recesiva	Recesiva	Recesiva	Esporádica/ dominante
Mecanismo	Anticuerpos neutralizantes contra GM-CSF	Pérdida de función	Pérdida de función	Pérdida de función	Pérdida de función; haploinsuficiencia
Otras manifestaciones			Vómitos; retraso del crecimiento	Hepatopatía; hipotiroidismo	Inmunodeficiencia; mielodisplasia
DIAGNÓSTICO					
Bioquímico	Detección de autoanticuerpos séricos contra GM-CSF	Elevación de las concentraciones séricas de GM-CSF	Aumento de aminoácidos catiónicos en orina, especialmente lisina	Ninguno	Ninguno
Genética (*ADN*)	ND	Secuenciado de *CSFR2A, CSFR2B*	Secuenciado de *SLC7A7*	Secuenciado de *MARS*	Secuenciado de *GATA2*
Tratamiento	Lavado pulmonar total; inhalado GM-CSF	Lavado pulmonar total; trasplante de médula ósea	Lavado pulmonar total, restricciones de proteínas en la dieta, administración de citrulina y fármacos fijadores de nitrógeno	Lavado pulmonar total	Lavado pulmonar total; trasplante de médula ósea

GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes y niños con PAP consultan con disnea, astenia, tos, pérdida de peso, dolor torácico o hemoptisis. En fases posteriores puede verse cianosis y acropaquias. Las alteraciones funcionales respiratorias incluyen disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, trastorno restrictivo en los volúmenes pulmonares, e hipoxemia intensa o acidosis respiratoria crónica en la gasometría arterial. La proteinosis alveolar en lactantes y niños es poco frecuente, y los niños están afectados con una frecuencia 3 veces mayor que las niñas.

DIAGNÓSTICO

El estudio anatomopatológico de las piezas de biopsia pulmonar sigue siendo actualmente el método de referencia para el diagnóstico de la PAP en niños, aunque es probable que esta situación cambie cuando se disponga de pruebas moleculares. La tinción inmunohistoquímica muestra cantidades abundantes de proteínas A, B y D del tensioactivo pulmonar, alveolares e intracelulares. Las pruebas de aglutinación en látex para detectar la presencia de anticuerpos anti-GM-CSF en el líquido del LBA y la sangre son muy sensibles y específicas para las formas autoinmunitarias de proteinosis alveolar. La elevación de GM-CSF en la sangre periférica sugiere un trastorno de los receptores de GM-CSF, y se debe realizar el análisis molecular de estos genes. El estudio del esputo o del líquido del LBA para detectar los componentes del tensioactivo pulmonar se ha utilizado como técnica diagnóstica en adultos, aunque no se han validado estos métodos en niños. En protocolos de investigación se dispone del estudio de la sangre periférica y de la médula ósea para detectar la estimulación clonógena de los precursores de monocitos y macrófagos, de la expresión del receptor y el ligando de GM-CSF, y de estudios de unión y transducción de señales de GM-CSF.

TRATAMIENTO

La evolución natural de la PAP primaria es muy variable, lo que dificulta la determinación del pronóstico y las decisiones sobre el tratamiento. El lavado pulmonar total se ha asociado a remisiones prolongadas de la PAP en adultos, y sigue siendo una opción terapéutica en pacientes con PAP infantil (fig. 434.2). Los lactantes pequeños con PAP tienen más probabilidad de tener mecanismos genéticos subyacentes a su enfermedad, y no se ha estudiado bien la utilidad del LBA repetido en niños, tampoco es probable que sea eficaz. Puede ser una medida que permita ganar tiempo en algunas circunstancias, y puede ser útil en pacientes con PAP autoinmunitaria o secundaria. La administración subcutánea o aerosolizada de GM-CSF recombinante puede mejorar el funcionamiento pulmonar en algunos adultos con PAP de inicio tardío. No se ha estudiado bien la utilidad del tratamiento con GM-CSF exógeno en niños, aunque se ha descrito el éxito del tratamiento en un adolescente con PAP de mecanismo autoinmunitario. Como los niños con alteraciones del receptor de GM-CSF generalmente tienen concentraciones séricas elevadas de GM-CSF, parece poco probable que el GM-CSF exógeno sea eficaz en la mayoría de estos casos. Dependiendo de la naturaleza de las mutaciones responsables de la deficiencia se puede conservar cierta reactividad del receptor, por lo que es posible la respuesta al GM-CSF exógeno. Como el defecto primario en la PAP reside en el macrófago alveolar, que es una célula derivada de la médula ósea, no cabría esperar que el trasplante pulmonar corrigiera la PAP primaria.

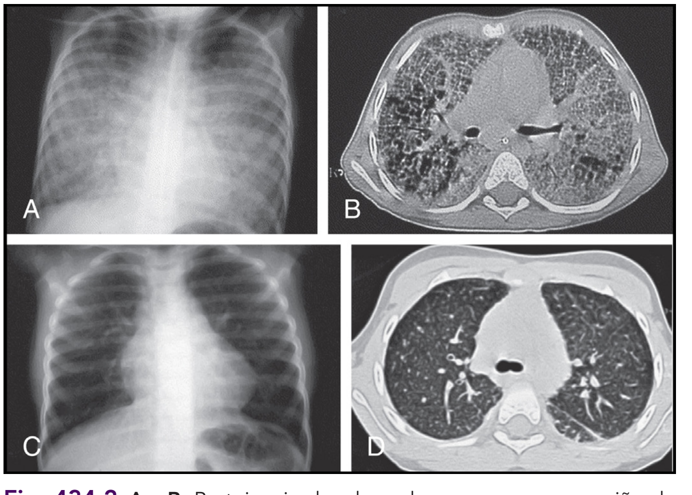

Fig. 434.2 **A y B,** Proteinosis alveolar pulmonar grave en un niño de 5 años de edad antes del lavado pulmonar terapéutico. **A,** La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolointersticiales difusos. **B,** La TC muestra opacidades del espacio aéreo de gran tamaño y patrón en empedrado. **C y D,** Mismo paciente después de 12 lavados pulmonares terapéuticos. **C,** La radiografía de tórax muestra mejoría de los infiltrados alveolointersticiales. **D,** La TC muestra regresión de las opacidades del espacio aéreo con un patrón micronodular residual. *(De De Blic J: Pulmonary alveolar proteinosis in children,* Paediatr Respir Rev *5:316-322, 2004.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 435

Hemosiderosis pulmonar

Mary A. Nevin

La hemorragia pulmonar puede ser focal o difusa de acuerdo con su localización. Se presenta una revisión detallada de la hemorragia pulmonar en el capítulo 436.2. El diagnóstico de hemosiderosis pulmonar hace referencia al grupo de pacientes que tienen **hemorragia alveolar difusa (HAD).** En la HAD la hemorragia se produce como consecuencia de una lesión de la microvasculatura pulmonar, y puede ser lenta e insidiosa debido a la baja presión de la circulación pulmonar. La hemosiderosis pulmonar clásicamente se ha caracterizado por la tríada formada por anemia ferropénica, hemoptisis y datos radiográficos de infiltrados alveolares. Sin embargo, muchas personas afectadas, particularmente pacientes jóvenes, pueden tener manifestaciones atípicas, y se debe tener un alto nivel de sospecha para esta enfermedad. La hemosiderosis pulmonar puede aparecer de forma aislada, pero con más frecuencia se presenta asociada a una entidad subyacente. No siempre se encuentra una causa precisa de la hemorragia. Se hace un diagnóstico de **hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI)** cuando la HAD se presenta de forma aislada y el estudio detallado para detectar una causa es negativo o no diagnóstico.

ETIOLOGÍA

Las diversas causas de la hemosiderosis pulmonar se clasifican de acuerdo con la presencia o ausencia de **capilaritis** pulmonar; un proceso anatomopatológico que se caracteriza por inflamación y desorganización celular del intersticio alveolar y del lecho capilar. Aunque el hallazgo de capilaritis pulmonar es inespecífico en relación con un diagnóstico subyacente, su presencia parece ser un importante factor de pronóstico negativo en la HAD y puede indicar un proceso vasculítico sistémico o una enfermedad del colágeno vascular subyacente.

Entre los trastornos asociados a capilaritis pulmonar están el lupus eritematoso sistémico (LES; v. cap. 183), la capilaritis medicamentosa, la granulomatosis con poliangitis (previamente granulomatosis de Wegener), el síndrome de Goodpasture y la púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192). El hallazgo de HAD en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica (PAM; v. cap. 192) se asocia con frecuencia a datos anatomopatológicos de capilaritis pulmonar. En pacientes con síndrome de Goodpasture o LES se ha descrito HAD con y sin el hallazgo asociado de capilaritis. Diversos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios sistémicos pueden predisponer a una persona a la HAD con capilaritis pulmonar. De manera similar, diversos fármacos se han asociado al hallazgo de capilaritis pulmonar, aunque todavía no se han identificado los mecanismos del trastorno celular.

Estos trastornos se distinguen de los casos en los que no hay capilaritis pulmonar. Los trastornos en los que está ausente el hallazgo anatomopatológico de alteración de la red capilar se subdividen en causas cardiacas (hipertensión pulmonar, estenosis mitral) y no cardiacas (inmunodeficiencia, síndrome de Heiner, coagulopatías, HPI). En la tabla 435.1 se presenta un resumen y una clasificación de los diagnósticos que se pueden manifestar como hemorragia pulmonar recurrente o crónica.

Tabla 435.1 Síndromes de hemorragia alveolar difusa

TRASTORNOS CON CAPILARITIS PULMONAR	
	Capilaritis pulmonar idiopática (aislada) (con o sin expresión de ANCA)
	Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener)
	Poliangitis microscópica
	Lupus eritematoso sistémico (LES)
	Esclerodermia
	Polimiositis
	Síndrome de Goodpasture
	Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
	Púrpura de Henoch-Schönlein
	Nefropatía por inmunoglobulina A
	Síndrome de Behçet
	Crioglobulinemia
	Capilaritis inducida por fármacos (fenitoína, ácido retinoico, propiltiouracilo)
	Síndrome pulmonar-renal idiopático
	Rechazo agudo al trasplante pulmonar
	Angitis granulomatosa eosinófila (síndrome de Churg-Strauss)
	Fibrosis pulmonar idiopática
TRASTORNOS SIN CAPILARITIS PULMONAR	
Causas no cardiovasculares	Hemosiderosis pulmonar idiopática
	Síndrome de Heiner
	Hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante
	Trasplante de médula ósea
	Inmunodeficiencia
	Trastornos de la coagulación
	Síndromes hemolíticos urémicos
	Enfermedad celíaca (síndrome de Lame-Hamilton)
	LES
	Traumatismo no accidental
	Radioterapia
	Infección (VIH, criptococosis, legionelosis)
	Fármacos y toxinas
Causas cardiovasculares	Estenosis mitral
	Enfermedad venooclusiva pulmonar
	Malformaciones arteriovenosas
	Linfangioleiomiomatosis pulmonar
	Hipertensión pulmonar
	Hemangiomatosis capilar pulmonar
	Insuficiencia cardiaca crónica
	Trombosis vascular con infarto
	Endocarditis

Modificada de Susarla SC, Fan LL: Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children, *Curr Opin Pediatr* 19:314-320, 2007.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos que se manifiestan como HAD son muy variables en cuanto a su gravedad, así como en su sintomatología asociada y las alteraciones identificables en el estudio de laboratorio; el diagnóstico se puede retrasar mucho, por lo que las estimaciones de la frecuencia no son fiables. De manera similar, la prevalencia de la HPI es en gran medida desconocida. Se ha planteado la hipótesis de que en los niños y adultos jóvenes diagnosticados de HPI en el pasado se podría haber descubierto la causa de la hemorragia si se les hubiera estudiado con los métodos diagnósticos más nuevos y avanzados de que se dispone en la actualidad; las pruebas serológicas específicas han mejorado mucho nuestra capacidad de detectar la enfermedad de mecanismo inmunitario. Las estimaciones de prevalencia obtenidas de análisis retrospectivos de casos suecos y japoneses varían de 0,24 a 1,23 casos por millón de personas. Los niños y adolescentes constituyen aproximadamente el 30% de los casos. El cociente de hombres:mujeres es 1:1 en el grupo de diagnóstico durante la infancia, y los hombres tienen una afectación solo ligeramente mayor en el grupo de diagnóstico en la edad adulta joven.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la capilaritis pulmonar, las principales manifestaciones histológicas son: 1) trombos de fibrina, que ocluyen los capilares; 2) coágulos de fibrina adheridos a los tabiques interalveolares; 3) necrosis fibrinoide de las paredes de los capilares, y 4) eritrocitos intersticiales y presencia de hemosiderina. Otros hallazgos anatomopatológicos ilustrativos, pero inespecíficos, como hipertrofia del músculo liso vascular (hipertensión pulmonar), edema (estenosis mitral) o trombosis (trombosis vascular con infarto), se pueden encontrar en los trastornos que producen HAD sin capilaritis pulmonar. El hallazgo de sangre en las vías respiratorias o los alvéolos es representativo de una hemorragia reciente. Con los episodios repetidos de hemorragia pulmonar, el tejido pulmonar adquiere un color marrón como consecuencia de la presencia de hemosiderina. En casos de hemorragia pulmonar en fase de recuperación, recurrente o crónica se observan *macrófagos cargados*

de hemosiderina (MCH), y se pueden encontrar tanto en el líquido del lavado broncoalveolar como en el estudio histológico de muestras de tejido pulmonar. Los macrófagos alveolares tardan 48-72 h en convertir el hierro de los eritrocitos en hemosiderina. En un modelo murino, los MCH aparecen 3 días después de un episodio único de hemorragia pulmonar y alcanzan su máximo a los 7-10 días. Los MCH se pueden detectar durante semanas o meses tras un episodio de hemorragia. Otros hallazgos anatomopatológicos inespecíficos son engrosamiento de los tabiques alveolares, hiperplasia de las células caliciformes e hipertrofia de los neumocitos de tipo II. En la enfermedad crónica puede existir fibrosis.

FISIOPATOLOGÍA

Hemorragia alveolar difusa asociada a capilaritis pulmonar

La **granulomatosis con poliangitis** es una causa reconocida de HAD en niños. Esta enfermedad clásicamente se caracteriza por formación de granulomas necrosantes (con o sin cavitación) en el aparato respiratorio superior e inferior, y por glomerulonefritis necrosante y vasculitis de vasos pequeños. En niños, las manifestaciones atribuibles a la afectación de las vías respiratorias superiores, como estenosis subglótica, pueden sugerir el diagnóstico. La presencia de anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) puede ayudar en el diagnóstico y el tratamiento, aunque el médico debe ser consciente de que otras vasculitis con positividad de los ANCA, como la PAM y el síndrome de Churg-Strauss, pueden compartir este hallazgo de laboratorio inespecífico. En las vasculitis de vasos pequeños, los ANCA producen una reacción antiinflamatoria que causa lesiones en la microvasculatura. Los anticuerpos antiproteinasa-3 (ANCAc) clásicamente se asocian a granulomatosis con poliangitis, mientras que los anticuerpos antimieloperoxidasa **(ANCAp)** normalmente se encuentran en pacientes con PAM.

Los pacientes con **PAM** (previamente la variante microscópica de la poliarteritis nodosa) tienen una vasculitis necrosante sistémica con predilección por vasos pequeños (vénulas, arteriolas y capilares), pero sin formación de granulomas necrosantes. No se puede hacer este diagnóstico cuando se detecta depósito de inmunocomplejos, para diferenciar la PAM de otras enfermedades (púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis crioglobulinémica) que se asocian a vasculitis de vasos pequeños mediada por inmunocomplejos.

El **síndrome de Goodpasture** es una enfermedad mediada por inmunocomplejos en la que anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG) se unen a la membrana basal del alvéolo y el glomérulo. Los anticuerpos contra la MBG se unen al colágeno de tipo IV contenido en el endotelio vascular. En el alvéolo se depositan en los tabiques alveolares inmunoglobulina (Ig) G, IgM y complemento. La microscopia electrónica muestra alteración de la integridad de las membranas basales y de la red vascular, lo cual permite que la sangre escape a los espacios alveolares.

Aunque no es frecuente encontrar hemorragia alveolar en el LES, su presencia suele ser grave y potencialmente mortal; la tasa de mortalidad es mayor del 50%. Pueden no existir las características anatomopatológicas de la vasculitis. Algunos estudios de inmunofluorescencia han mostrado depósitos de IgG y C3 en los tabiques alveolares. Sin embargo, no se ha establecido una relación clara entre la formación de inmunocomplejos y la hemorragia alveolar.

En la **púrpura de Henoch-Schönlein** la hemorragia pulmonar es una complicación infrecuente pero reconocida. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen infiltración neutrofílica transmural de los pequeños vasos, inflamación de los tabiques alveolares y hemorragia intraalveolar. La vasculitis es el mecanismo propuesto para la hemorragia.

Los **síndromes pulmonares-renales** se definen como aquellos síndromes en los que predominan las manifestaciones pulmonares y renales. Entre ellos están la ya mencionada granulomatosis con poliangitis, el síndrome de Goodpasture, el LES y la PAM. Como en la púrpura de Henoch-Schönlein puede haber también afectación renal, se ha propuesto su inclusión como un síndrome pulmonar-renal.

Hemorragia alveolar difusa no asociada a capilaritis pulmonar

La evolución neonatal de un lactante prematuro puede complicarse por una hemorragia pulmonar. Las redes alveolares y vasculares son inmaduras y tienen una tendencia especial a la inflamación y la lesión por la ventilación mecánica, el barotraumatismo, la agresión oxidativa y la infección. La hemorragia pulmonar puede pasar desapercibida si el volumen de sangre es insuficiente para alcanzar las vías respiratorias proximales. Los hallazgos de la hemorragia pulmonar en la radiografía de tórax pueden apreciarse como un cuadro de síndrome de dificultad respiratoria, edema o infección que empeora progresivamente.

La hemosiderosis pulmonar asociada a **hipersensibilidad a la leche de vaca** fue descrita por primera vez por Heiner en 1962. Esta enfermedad se caracteriza por síntomas variables de intolerancia a la leche. Los síntomas comprenden deposiciones con sangre visible o con tinción positiva para el hemo, vómitos, retraso del crecimiento, síntomas de reflujo gastroesofágico y/o congestión de las vías respiratorias superiores. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen elevaciones de IgE y eosinofilia periférica, así como depósitos alveolares de IgG, IgA y C3. La asociación con la hemorragia pulmonar sigue siendo controvertida, aunque múltiples series de casos han dado respaldo a la asociación anecdótica. En una serie de lactantes que consultaron con síntomas respiratorios recurrentes y anemia ferropénica, todos los lactantes mejoraron al eliminar la leche de vaca de la alimentación, y algunos de ellos tuvieron posteriormente una recurrencia de la enfermedad pulmonar cuando se realizó provocación con leche de vaca. Sin embargo, muchos pacientes con precipitinas contra la leche no tenían síntomas de hemosiderosis, y los pacientes con hemosiderosis no siempre tenían precipitinas contra la leche; la relación puede ser una asociación, en lugar de tener una naturaleza causal.

En varias descripciones de casos y series de casos se ha sugerido una asociación entre la **enfermedad celíaca** (v. cap. 264.2) y la HAD. En estas descripciones se ha visto la resolución de los síntomas intestinales y pulmonares, junto con resolución de la enfermedad radiográfica, después de la adopción de una alimentación sin gluten. Puede estar justificado el estudio para detectar enfermedad celíaca en pacientes con hemorragia pulmonar y síntomas digestivos indicativos.

Existen varias entidades y exposiciones adicionales asociadas como causas de HAD. Habitualmente son enfermedades no inflamatorias y se pueden atribuir a etiologías cardiacas, vasculares, linfáticas o hematológicas. Se ha implicado la **enfermedad de injerto contra huésped** en receptores de un trasplante, y la HAD raras veces se puede atribuir a un traumatismo no accidental. Estas causas de HAD aparecen con una frecuencia relativamente baja en la población infantil, y los mecanismos sugeridos para la hemorragia son variables.

El diagnóstico de HPI es un diagnóstico de exclusión y solo se realiza cuando existen datos de HAD crónica o recurrente y cuando un estudio completo para descartar causas primarias o secundarias dé resultados negativos. No debe haber afectación renal ni sistémica, y una muestra de biopsia no debe mostrar enfermedad granulomatosa, vasculitis, infección, infarto, depósito de inmunocomplejos ni neoplasia. En algunos pacientes diagnosticados inicialmente de HPI posteriormente se encontrará que tienen síndrome de Goodpasture, LES o PAM; por tanto, algunos casos de HPI pueden representar un trastorno de mecanismo inmunitario no detectado hasta ese momento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la hemosiderosis pulmonar es muy variable. En la mayoría de los casos sintomáticos la HAD es precedida por síntomas de hemoptisis y disnea con hipoxemia asociada, y el hallazgo de infiltrados alveolares en una radiografía de tórax. El diagnóstico puede ser problemático porque los niños pequeños muchas veces carecen de la capacidad de expectorar de manera eficaz y pueden no consultar con hemoptisis. Como la presencia de sangre en el pulmón desencadena la irritación y la inflamación de las vías respiratorias, el paciente puede consultar tras un episodio de hemorragia con sibilancias, tos, disnea y alteraciones del intercambio gaseoso, lo cual es reflejo del broncoespasmo, el edema, la formación de tapones mucosos y la inflamación; estas manifestaciones pueden llevar a un diagnóstico incorrecto de asma o bronquiolitis. La falta de síntomas pulmonares no descarta el diagnóstico de HAD, y los niños pueden consultar solo con astenia crónica o palidez. En particular, los lactantes pequeños y niños con HAD pueden consultar con una sintomatología totalmente inespecífica y no respiratoria, como retraso del crecimiento o ictericia.

Los síntomas principales o referidos pueden reflejar una enfermedad subyacente y asociada o una enfermedad comórbida. Las manifestaciones pueden variar mucho, desde falta relativa de síntomas hasta shock o muerte súbita. En ocasiones puede detectarse la hemorragia por la presencia de infiltrados alveolares en una radiografía como único hallazgo. No obstante, debe señalarse que la ausencia de un infiltrado no descarta un proceso hemorrágico activo.

En la exploración física el paciente puede estar pálido con taquicardia y taquipnea. Durante una agudización, los niños con frecuencia tienen fiebre. La exploración del tórax puede mostrar tiraje y ventilación desigual o reducida, con crepitantes o sibilancias. El paciente puede consultar con shock con insuficiencia respiratoria debido a la hemoptisis masiva.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La hemorragia pulmonar clásicamente se asocia a anemia microcítica e hipocrómica. En la enfermedad crónica puede haber disminución de la sideremia, capacidad total de unión al hierro reducida o normal, y concentración de ferritina normal o elevada. La velocidad de sedimentación globular elevada es un hallazgo inespecífico. El recuento de reticulocitos suele estar elevado. Los pacientes con capilaritis pulmonar tienen menor hematocrito y mayor velocidad de sedimentación globular. La anemia de la HPI puede simular una anemia hemolítica. La elevación de la bilirrubina plasmática está causada por la absorción y la degradación de la hemoglobina en los alvéolos. Pueden faltar alguna o todas las manifestaciones hematológicas en los casos de hemorragia reciente.

Debería evaluarse el recuento leucocítico y el diferencial para buscar signos de infección y eosinofilia. Un frotis de la sangre periférica y una prueba de Coombs directa pueden indicar un proceso vasculítico. Una muestra de heces positiva para sangre oculta puede indicar una enfermedad digestiva asociada, aunque también puede reflejar la deglución de sangre. Debería estudiarse el funcionamiento renal y hepático. Debe hacerse un análisis de orina para detectar signos de un síndrome pulmonar-renal. Se recomiendan los estudios de coagulación y la cuantificación de las Ig (incluida la IgE) y del complemento. También está indicado el estudio para detectar enfermedad de von Willebrand.

Las pruebas de detección de ANCA (ANCAc, ANCAp), anticuerpos antinucleares y anti-ADN bicatenario, factor reumatoide, anticuerpos antifosfolipídicos y anticuerpos anti-MBG evalúan procesos de mecanismo inmunitario y vasculíticos que se pueden asociar a capilaritis pulmonar.

Deberían analizarse las secreciones gástricas para detectar sangre o MCH, y pueden aportar datos de apoyo en un paciente que puede expectorar adecuadamente secreciones procedentes de las vías respiratorias inferiores. Las secreciones gástricas también pueden contener MCH. La fibrobroncoscopia permite ver cualquier área de hemorragia activa. Con el lavado broncoalveolar se pueden enviar secreciones pulmonares para estudio anatomopatológico y cultivo. La posibilidad de realizar una broncoscopia flexible será limitada si existen grandes cantidades de sangre o coágulos en la vía respiratoria. La hemorragia activa puede empeorar por la oclusión de la vía respiratoria con un broncoscopio y la instilación de líquido. Un paciente con insuficiencia respiratoria puede ser ventilado de forma más eficiente a través de un broncoscopio rígido.

La radiografía de tórax puede mostrar signos de enfermedad aguda o crónica. Con frecuencia se observa hiperclaridad, especialmente durante una hemorragia aguda. Los infiltrados son habitualmente simétricos y pueden respetar los vértices pulmonares. También pueden observarse atelectasias. En la enfermedad crónica puede haber fibrosis, linfadenopatías y nodularidad pulmonar. Los hallazgos de la TC pueden mostrar una enfermedad subclínica y otras enfermedades asociadas. La presencia de un soplo cardiaco, cardiomegalia en la radiografía de tórax o sospecha clínica de una cardiopatía izquierda plantea la necesidad de una evaluación cardiaca completa, que debe incluir electrocardiograma y ecocardiograma.

Las pruebas funcionales pulmonares probablemente mostrarán un trastorno principalmente obstructivo en el periodo agudo. En la enfermedad más crónica tienden a predominar la fibrosis y la enfermedad restrictiva. La saturación de oxígeno puede estar disminuida. Los volúmenes pulmonares pueden mostrar atrapamiento aéreo de forma aguda y reducción de la capacidad pulmonar total en la enfermedad crónica. La capacidad de difusión de monóxido de carbono puede ser baja o normal en la fase crónica, pero probablemente esté aumentada en la hemorragia aguda porque el monóxido de carbono se une a la hemoglobina de los eritrocitos extravasados.

La biopsia pulmonar es necesaria cuando se produce HAD sin una causa evidente, ni enfermedad extrapulmonar ni anticuerpos anti-MBG circulantes. Cuando se obtiene con una intervención quirúrgica, se debe evaluar el tejido pulmonar buscando signos de vasculitis, depósito de inmunocomplejos y enfermedad granulomatosa.

Muchos autores han diagnosticado HPI sin biopsia pulmonar si el paciente tiene manifestaciones típicas con infiltrados difusos en la radiografía, anemia, MCH en el lavado broncoalveolar, en el esputo o el aspirado gástrico, ausencia de enfermedad sistémica y serología negativa para enfermedades de mecanismo inmunitario. Sin embargo, en la revisión de las piezas de tejido pulmonar patológico se ha demostrado que algunos pacientes que cumplían estos criterios tienen una capilaritis pulmonar. Por tanto, se recomienda una biopsia pulmonar en todos los niños que consulten con HAD de etiología incierta.

TRATAMIENTO

Puede estar justificado el tratamiento de soporte con reposición de volumen, soporte ventilatorio, suplemento de oxígeno y transfusión de hemoderivados en el paciente que consulta de forma aguda con hemorragia pulmonar. El tratamiento quirúrgico o médico debería dirigirse a cualquier enfermedad subyacente tratable. En la HPI habitualmente se utilizan corticoides sistémicos como tratamiento de primera línea, y se espera que sean particularmente útiles en las enfermedades de mecanismo inmunitario. Los esteroides modulan la llegada de neutrófilos y la inflamación asociadas a la hemorragia, por lo que pueden reducir la progresión a enfermedad fibrótica.

Las dosis de los medicamentos varían dependiendo del diagnóstico principal, la edad, las comorbilidades y otros factores. Se propone establecer una correlación clinicofarmacológica. El tratamiento se puede administrar en forma de metilprednisolona 2-4 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 horas, o en forma de prednisona 0,5-1 mg/kg/día con disminución a tratamiento a días alternos después de la resolución de los síntomas agudos. También ha sido eficaz el tratamiento con esteroides en pulsos; se puede administrar metilprednisolona a una dosis de 10-30 mg/kg (máximo 1 g) perfundido durante 1 hora 3 días consecutivos, repitiéndolo cada semana o cada mes. El tratamiento temprano con corticoides parece reducir los episodios de hemorragia. El tratamiento con esteroides se asocia a mejora de la supervivencia y se puede reducir lentamente según la tolerancia, con remisión de la enfermedad o mantenimiento crónico.

Hay descripciones anecdóticas del uso con éxito de diversos fármacos ahorradores de esteroides y fármacos inmunodepresores alternativos, como ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, rituximab, 6-mercaptopurina e Ig intravenosa, como tratamiento complementario en pacientes con hemorragia grave, crónica, continua o recurrente. El tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina puede producir resultados favorables con remisión a largo plazo.

La plasmaféresis es un tratamiento reconocido para la enfermedad por anticuerpos anti-MBG. En las enfermedades mediadas por inmunocomplejos se han utilizado Ig intravenosas.

En los niños más graves pueden ser necesarias intervenciones adicionales para mantenerles con vida; se ha descrito que la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) combinada con inmunodepresores fue eficaz porque permitió la recuperación de una hemorragia grave con insuficiencia respiratoria hipoxémica en la PAM con positividad de ANCA-p. En la hemorragia pulmonar neonatal y del lactante se ha descrito mejoría clínica de los gases sanguíneos y las necesidades de ventilación con la administración intrapulmonar de tensioactivo pulmonar exógeno.

Se deben reconocer los posibles efectos adversos de estas intervenciones farmacológicas y terapéuticas, y se debe vigilar de cerca a los pacientes tratados para detectar las complicaciones del tratamiento medicamentoso. El síndrome de Cushing es una complicación bien reconocida del tratamiento crónico con esteroides. También se ha descrito trombocitopenia asociada a dosis bajas de ciclofosfamida. Los pacientes con inmunodepresión crónica tienen riesgo de infecciones oportunistas; se ha descrito infección por *Legionella pneumophila* en un superviviente de la HPI.

En la enfermedad crónica se ha descrito progresión hacia fibrosis pulmonar debilitante. En pacientes con HPI resistentes al tratamiento inmunodepresor se ha realizado trasplante pulmonar. En un caso publicado, la HPI recurrió en el pulmón trasplantado.

Muchos pacientes (~50%) son diagnosticados de HPI dos meses después de la primera consulta. Después de un periodo de 6 meses se diagnostica a otro ~15% adicional.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que presentan HAD depende en gran medida de la enfermedad subyacente. Algunas entidades responden bien a los tratamientos inmunodepresores, y están bien documentadas las remisiones de la enfermedad. Otros síndromes, especialmente aquellos que se asocian a capilaritis pulmonar, tienden a tener peor pronóstico. En la HPI la mortalidad habitualmente se relaciona con hemorragia masiva o, de forma alternativa, con fibrosis, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardiaca derecha progresivas.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con HPI varía de unos estudios a otros. Las revisiones de casos iniciales sugirieron una supervivencia media tras el inicio de los síntomas de solo 2,5 años. En esta revisión temprana se trató con esteroides a una pequeña proporción de pacientes. En revisiones recientes se ha visto una gran mejoría de la supervivencia a los 5 (86%) y a los 8 años (93%) asociada al uso de tratamientos inmunodepresores. Hasta la fecha no se han estudiado prospectivamente regímenes terapéuticos inmunodepresores específicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 436

Embolia, infarto y hemorragia pulmonares

436.1 Embolia e infarto pulmonares

Mary A. Nevin

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) es un problema grave que se describe con una frecuencia cada vez mayor en niños y adolescentes con enfermedades crónicas, así como en pacientes sin factores de riesgo identificables (tabla 436.1). La mayor supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas probablemente haya contribuido al mayor número de niños que presentan estos episodios tromboembólicos; son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad y puede que solo se detecten en el estudio autópsico. Por ello se recomienda mantener un elevado nivel de sospecha clínica y la identificación adecuada de las personas en situación de riesgo.

ETIOLOGÍA

Se pueden identificar diversos factores de riesgo en niños y adolescentes; se ha identificado que la presencia de inmovilidad, neoplasias malignas, gestación, infección, catéteres venosos permanentes y diversas enfermedades hereditarias y adquiridas que cursan con trombofilia hacen que la persona tenga riesgo. En niños se asocia a factores de riesgo un porcentaje significativamente mayor de TEV que en adultos. Los niños con **trombosis venosa profunda (TVP)** y **embolia pulmonar (EP)** tienen una probabilidad mucho mayor de presentar una o más enfermedades o circunstancias identificables que les hacen tener riesgo. Al contrario que en los adultos, la trombosis idiopática es infrecuente en la población infantil. En una cohorte retrospectiva de pacientes con TEV en hospitales infantiles estadounidenses de 2001 a 2007 se vio que la mayoría (63%) de los niños afectados tenían una o más enfermedades médicas crónicas. En un extenso registro canadiense, el 96% de los pacientes pediátricos tenían un factor de riesgo y el 90%, dos o más factores de riesgo. Por el contrario, aproximadamente el 60% de los adultos con este trastorno presentan un factor de riesgo identificable (v. tabla 436.1). Los factores de riesgo identificados con más frecuencia en niños son infección, cardiopatía congénita y presencia de un catéter venoso central permanente.

La enfermedad embólica en los niños puede tener diversas causas. Un émbolo puede contener un trombo, aire, líquido amniótico, material séptico o tejido neoplásico metastásico. Lo más frecuente son las tromboembolias. Un factor de riesgo frecuente de la TVP y la EP en la población infantil es la presencia de un catéter venoso central. Más del 50% de las TVP en niños, y más del 80% en recién nacidos, aparecen en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes. La presencia de un catéter en una luz vascular, así como los fármacos administrados, pueden inducir lesión endotelial y favorecer la formación de trombos.

Los niños con neoplasias malignas también tienen un riesgo elevado. Aunque se ha descrito EP en niños con leucemia, el riesgo de EP es mayor en los niños con neoplasias malignas sólidas que en los que tienen neoplasias malignas hemáticas. Un niño con una neoplasia maligna puede tener numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad primaria y las intervenciones terapéuticas. La infección debida a la inmunodepresión crónica puede interactuar con la hipercoagulabilidad de la neoplasia maligna y los efectos de la quimioterapia sobre el endotelio. En una cohorte retrospectiva de pacientes con TEV de 2001 a 2007, las neoplasias malignas infantiles fueron las enfermedades médicas que tenían una asociación más sólida con la TEV recurrente.

En el periodo neonatal, la enfermedad tromboembólica y la EP con frecuencia se relacionan con los catéteres permanentes utilizados para la nutrición parenteral y la administración de fármacos. La **tromboembolia pulmonar** en recién nacidos generalmente se produce como complicación de una enfermedad subyacente; el diagnóstico asociado con más frecuencia es una cardiopatía, aunque la septicemia y la asfixia neonatal también son enfermedades con una asociación demostrada. Otro factor de riesgo es la inmadurez relativa de la coagulación del recién nacido; las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), los factores XII y XI, y la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular son tan solo aproximadamente la mitad que las concentraciones en adultos (v. cap. 502). La EP en recién nacidos a veces puede reflejar los factores de riesgo maternos, como diabetes y toxemia gravídica. Los lactantes con déficits homocigotos congénitos de antitrombina, proteína C y proteína S también pueden presentar con más probabilidad enfermedad tromboembólica en el periodo neonatal (v. cap. 505).

La **embolia gaseosa pulmonar** es una entidad definida en el recién nacido y el lactante pequeño y se atribuye a la ventilación convencional de lactantes muy graves (y habitualmente prematuros) con neumopatía grave. En la mayoría de los casos la embolia gaseosa pulmonar es precedida por un síndrome de fuga aérea. Los lactantes pueden presentar síntomas y deterioro

Tabla 436.1	Factores de riesgo de embolia pulmonar
AMBIENTALES	
Viaje aéreo prolongado (>4 h)	
Obesidad	
Tabaquismo	
Hipertensión	
Inmovilidad	
SALUD FEMENINA	
Anticonceptivos orales, incluidos anticonceptivos solo con progesterona y especialmente anticonceptivos de tercera generación	
Gestación o puerperio	
Tratamiento hormonal sustitutivo	
Aborto séptico	
ENFERMEDAD MÉDICA	
Antecedentes personales o familiares de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda	
Cáncer	
Insuficiencia cardiaca	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Diabetes mellitus	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Consumo de antipsicóticos	
Catéter venoso central permanente de larga evolución	
Marcapasos permanente	
Desfibrilador cardiaco interno	
Accidente cerebrovascular con paresia de extremidad	
Lesión medular	
Ingreso en una residencia de ancianos o ingreso hospitalario actual o repetido	
QUIRÚRGICOS	
Traumatismo	
Cirugía ortopédica	
Cirugía general	
Neurocirugía, especialmente craneotomía por tumor cerebral	
Alteraciones vasculares	
Síndrome de May-Turner	
TROMBOFILIA	
Mutación del factor V de Leiden	
Mutación del gen de la protrombina (20210G A)	
Hiperhomocisteinemia (incluida la mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa)	
Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos	
Deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S	
Aumento de lipoproteína (a)	
NO TROMBÓTICOS	
Gases	
Partículas extrañas (p. ej., cabello, talco, como consecuencia de abuso de drogas intravenosas)	
Líquido amniótico	
Fragmentos óseos, médula ósea	
Grasa	
Tumores (tumor de Wilms)	

Modificada de Goldhaber SZ: Pulmonary embolism, *Lancet* 363:1295-1305, 2004.

grave con tan solo 0,4 ml/kg de aire intravascular; se piensa que estos trastornos fisiológicos son secundarios a los efectos del nitrógeno.

La enfermedad protrombótica también puede aparecer en lactantes mayores y en niños. La enfermedad puede ser congénita o adquirida. Las enfermedades con **trombofilia hereditaria** incluyen deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, así como mutaciones del factor V de Leiden (G169aA) (v. cap. 505), protrombina (mutación 20210A del factor II) (v. cap. 505) y concentraciones elevadas de lipoproteína A. Además, hay múltiples enfermedades con trombofilia adquirida, entre las que están la presencia de anticoagulante lúpico (puede estar presente sin el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico), anticuerpos anticardiolipínicos y anticuerpos anti-β_2-glucoproteína 1. Finalmente, enfermedades como la hiperhomocisteinemia (v. cap. 104) pueden tener determinantes hereditarios y genéticos. Se ha relacionado a todas ellas con la enfermedad tromboembólica. La TVP/EP puede ser la presentación inicial.

Los niños con anemia drepanocítica también tienen alto riesgo de embolia e infarto pulmonares. La enfermedad protrombótica adquirida se ve en enfermedades como el síndrome nefrótico (v. cap. 545) y el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos. Entre la cuarta parte y la mitad de los niños con lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183) tienen enfermedad tromboembólica. Hay una asociación significativa con el inicio de la TEV en niños para cada uno de los rasgos de trombofilia evaluados, lo que pone de manifiesto la importancia del cribado de enfermedades trombofílicas en personas con riesgo de TEV. La embolia séptica es infrecuente en niños, pero puede deberse a osteomielitis, tromboflebitis de la vena yugular o umbilical, celulitis, infección urinaria y endocarditis del hemicardio derecho.

Otros factores de riesgo son infección, cardiopatía, cirugía reciente y traumatismos. Se considera que el riesgo quirúrgico es más significativo cuando la inmovilización será una característica destacada de la recuperación. El uso de anticonceptivos confiere un riesgo adicional, aunque el nivel de riesgo de las pacientes que toman estos fármacos parece estar disminuyendo, quizá por la menor cantidad de estrógenos en las presentaciones actuales. En un paciente adolescente previamente sano a menudo se desconocen los factores de riesgo, o son similares a los de los adultos (v. tablas 436.1 y 436.2).

Tabla 436.2 Reglas de decisión clínica en la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar

PUNTUACIÓN DE WELLS PARA LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA*		
Cáncer activo	+1	NP
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola de las extremidades inferiores	+1	NP
Inmovilización reciente durante >3 días o cirugía mayor en las 4 semanas previas	+1	NP
Dolor localizado a la palpación del sistema venoso profundo	+1	NP
Tumefacción de toda la pierna	+1	NP
Tumefacción de la pantorrilla >3 cm en comparación con el lado asintomático	+1	NP
Edema con fóvea unilateral	+1	NP
Venas colaterales superficiales	+1	NP
Trombosis venosa profunda documentada previamente	+1	NP
Un diagnóstico alternativo es al menos igual de probable que la trombosis venosa profunda	−2	NP
PUNTUACIÓN DE WELLS PARA LA EMBOLIA PULMONAR†,‡		
Un diagnóstico alternativo es menos probable que la embolia pulmonar	+3	+1
Síntomas y signos clínicos de trombosis venosa profunda	+3	+1
Frecuencia cardiaca >100 latidos/min	+1,5	+1
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar previa	+1,5	+1
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	+1,5	+1
Cáncer activo	+1	+1
Hemoptisis	+1	+1
PUNTUACIÓN DE GINEBRA REVISADA PARA LA EMBOLIA PULMONAR§,‖		
Frecuencia cardiaca ≥95 latidos/min	+5	+2
Frecuencia cardiaca 75-94 latidos/min	+3	+1
Dolor a la palpación del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y edema unilateral	+4	+1
Dolor en una extremidad inferior	+3	+1
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar previa	+3	+1
Cáncer activo	+2	+1
Hemoptisis	+2	+1
Cirugía o fractura en las 4 semanas previas	+2	+1
Edad >65 años	+1	+1

*Clasificación para la puntuación de Wells original para la trombosis venosa profunda: es poco probable que haya una trombosis venosa profunda si la puntuación es ≤2; probable trombosis venosa profunda si la puntuación es >2.

†Clasificación para la puntuación de Wells original para la embolia pulmonar: es poco probable que haya una embolia pulmonar si la puntuación es ≤4; probable embolia pulmonar si la puntuación es >4.

‡Clasificación para la puntación de Wells simplificada para la embolia pulmonar: es poco probable que haya una embolia pulmonar si la puntuación es ≤1; probable embolia pulmonar si la puntuación es >1.

§Clasificación de la puntuación de Ginebra original revisada para la embolia pulmonar: probabilidad no elevada de embolia pulmonar si la puntuación es ≤10; probabilidad elevada de embolia pulmonar si la puntuación es >10.

‖Clasificación de la puntuación de Ginebra simplificada revisada para la embolia pulmonar: probabilidad no elevada de embolia pulmonar si la puntuación es ≤4; probabilidad elevada de embolia pulmonar si la puntuación es >4.

De Di Nisio M, van Es N, Büller HR: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Lancet* 388:3060-3069, 2016 (Table 1, p. 3062).

EPIDEMIOLOGÍA

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con pacientes menores de 18 años de edad a los que se había dado de alta de 35-40 hospitales infantiles de Estados Unidos de 2001 a 2007. Durante este tiempo se apreció un gran aumento de la incidencia de TEV; la incidencia anual de TEV aumentó un 70%, desde 34 hasta 58 casos por cada 10.000 ingresos hospitalarios. Aunque se observó esta mayor incidencia en todos los grupos de edad, se encontró una distribución bimodal de la edad de los pacientes, al igual que en estudios previos; los lactantes menores de 1 año de edad y los adolescentes suponían la mayoría de los ingresos por TEV, aunque los recién nacidos siguen siendo los que más riesgo tienen. La incidencia máxima de TEV en la infancia parece producirse en el primer mes de vida. Es en este periodo neonatal cuando los episodios tromboembólicos son más problemáticos, probablemente como consecuencia del desequilibrio entre los factores procoagulantes y la fibrinólisis. Se estimó que la incidencia anual de episodios venosos era de 5,3 por cada 10.000 ingresos hospitalarios en niños, y 24 por cada 10.000 en la unidad de cuidados intensivos neonatal.

En revisiones de autopsias infantiles se ha estimado la incidencia de enfermedad tromboembólica en niños entre el 1 y el 4%, aunque no todos fueron clínicamente significativos. La enfermedad tromboembólica pulmonar con frecuencia pasa desapercibida y los estudios previos al fallecimiento pueden infraestimar la verdadera incidencia. Las muertes de niños por EP aislada son infrecuentes. La mayoría de las tromboembolias se relacionan con catéteres venosos centrales. El origen de los émbolos pueden ser las venas de la extremidad inferior o superior, así como las venas de la pelvis y el hemicardio derecho. En adultos la localización más frecuente de la TVP es la pierna. Sin embargo, en uno de los registros de TEV/EP infantil más extensos se vio que dos terceras partes de las TVP se producían en las extremidades superiores.

FISIOPATOLOGÍA

Las condiciones favorables para la formación de trombos son lesión del endotelio vascular, hemostasia e hipercoagulabilidad. En el caso de la EP, se desprende un trombo de una vena, atraviesa la aurícula derecha y se aloja en las arterias pulmonares. En niños, las embolias que obstruyen <50% de la circulación pulmonar no suelen tener manifestaciones clínicas salvo que haya una enfermedad cardiopulmonar significativa coexistente. En la enfermedad grave aumenta la poscarga del ventrículo derecho, con la consiguiente aparición de dilatación ventricular derecha y aumento de las presiones del ventrículo derecho y las arterias pulmonares. En los casos graves puede producirse reducción del gasto cardiaco e hipotensión por la disminución asociada del llenado ventricular. En los infrecuentes casos de muerte por EP masiva generalmente hay un gran aumento de la resistencia vascular pulmonar e insuficiencia cardiaca.

La hipoxemia arterial se debe a un desequilibrio entre ventilación y perfusión; la oclusión del vaso implicado impide la perfusión de las unidades alveolares distales, con lo que se produce aumento del espacio muerto e hipoxia con elevación de la diferencia alveoloarterial de presión parcial de oxígeno (v. cap. 400). La mayoría de los pacientes tienen hipocapnia secundaria a la hiperventilación, lo cual persiste con frecuencia incluso cuando se optimiza la oxigenación. Las anomalías de la oxigenación y la ventilación probablemente sean menos significativas en la población infantil, posiblemente debido a que existe un menor grado de enfermedad cardiopulmonar previa y una mayor reserva. La irrigación del tejido pulmonar es abundante

y el infarto pulmonar es infrecuente en caso de EP, pero puede deberse a oclusión arterial distal con hemorragia alveolar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales son variables, y muchas embolias pulmonares son asintomáticas. Algunas veces una EP masiva se puede manifestar con insuficiencia cardiopulmonar. Los niños generalmente tienen más probabilidad de tener enfermedades subyacentes o factores de riesgo, pero aun así pueden tener pequeñas embolias asintomáticas. Los síntomas y signos frecuentes de la EP producida por émbolos grandes son hipoxia (cianosis), disnea, taquicardia, tos, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. El dolor torácico pleurítico es el síntoma inicial más frecuente en adolescentes (84%), mientras que la taquipnea de causa no explicada y persistente puede indicar EP en todos los pacientes pediátricos. Ocasionalmente se aprecian crepitantes localizados en la exploración. Hace falta un nivel elevado de sospecha clínica porque diversos diagnósticos pueden producir síntomas similares; los hallazgos inespecíficos pueden atribuirse muchas veces a una enfermedad subyacente o a un diagnóstico no relacionado/incorrecto en muchos casos. La sospecha clínica de EP debe llevar a la realización de pruebas de confirmación. En adolescentes mayores y adultos se han publicado reglas de predicción clínica basadas en los factores de riesgo y los síntomas y signos clínicos (v. tabla 436.2). No se han validado reglas de predicción clínicas de este tipo en la población infantil.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Se puede utilizar el electrocardiograma, la gasometría arterial y la radiografía de tórax para descartar enfermedades que contribuyan a los síntomas y enfermedades comórbidas, aunque no son sensibles ni específicos para el diagnóstico de EP. En el electrocardiograma se pueden ver cambios del segmento ST o datos de hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha *(cor pulmonale);* estos cambios no son específicos ni diagnósticos. Las radiografías de tórax son con frecuencia normales en niños con EP, y cualquier anomalía encontrada probablemente sea inespecífica. Los pacientes con embolia séptica pueden tener múltiples áreas de aspecto nodular y cavitadas, que habitualmente se localizan en la zona periférica de ambos campos pulmonares. Muchos pacientes con EP tienen hipoxemia. La diferencia alveoloarterial de presión parcial de oxígeno es más sensible para detectar las alteraciones del intercambio gaseoso.

Se debe realizar un hemograma completo, un análisis de orina y un perfil de coagulación. Las enfermedades protrombóticas deben sospecharse en función de los antecedentes médicos y los antecedentes familiares; los estudios de laboratorio adicionales comprenden análisis del fibrinógeno, estudios de la proteína C, la proteína S y la antitrombina III, y análisis de la mutación del factor V de Leiden, así como evaluación del anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipínicos.

Puede ser necesario realizar un ecocardiograma para valorar el tamaño y el funcionamiento ventriculares. Se debe realizar un ecocardiograma transtorácico si hay cualquier sospecha de trombo intracardiaco o endocarditis.

La ecografía venosa no invasiva con medición del flujo mediante Doppler puede utilizarse para confirmar una TVP en las extremidades inferiores; la ecografía no puede detectar trombos en las extremidades superiores ni en la pelvis (fig. 436.1*A*). En los pacientes con trombosis venosa significativa, el dímero D generalmente está elevado. Es una prueba sensible pero inespecífica para detectar trombosis venosa. El dímero D puede no ser clínicamente importante en niños con EP porque este grupo tiene más probabilidad de tener una enfermedad comórbida subyacente que también se asocia a la elevación de la concentración de dímero D. Cuando hay un alto nivel de sospecha debe realizarse una prueba de confirmación mediante flebografía. La TVP puede ser recurrente y multifocal y puede producir episodios repetidos de embolia EP.

Aunque se encuentra con mucha más frecuencia en la población adulta, se puede prevenir la migración del trombo hacia la circulación pulmonar en niños y adolescentes mediante la implantación quirúrgica de un filtro en la vena cava inferior (VCI). Se puede valorar esta técnica cuando se detecta una TVP y el riesgo de EP es elevado, o cuando hay una contraindicación médica o intolerancia al tratamiento anticoagulante. También se puede valorar la implantación profiláctica de un filtro en la VCI en pacientes con un traumatismo.

Aunque la gammagrafía de ventilación-perfusión (V-Q) es un método no invasivo y posiblemente sensible para la detección de EP, la interpretación de la gammagrafía de V-Q puede ser problemática. *La TC helicoidal o espiral con un medio de contraste intravenoso es útil y es la prueba diagnóstica de elección para detectar una EP* (v. fig. 436.1*B*). La TC permite detectar émbolos en los vasos lobulares y segmentarios con valores aceptables de sensibilidad.

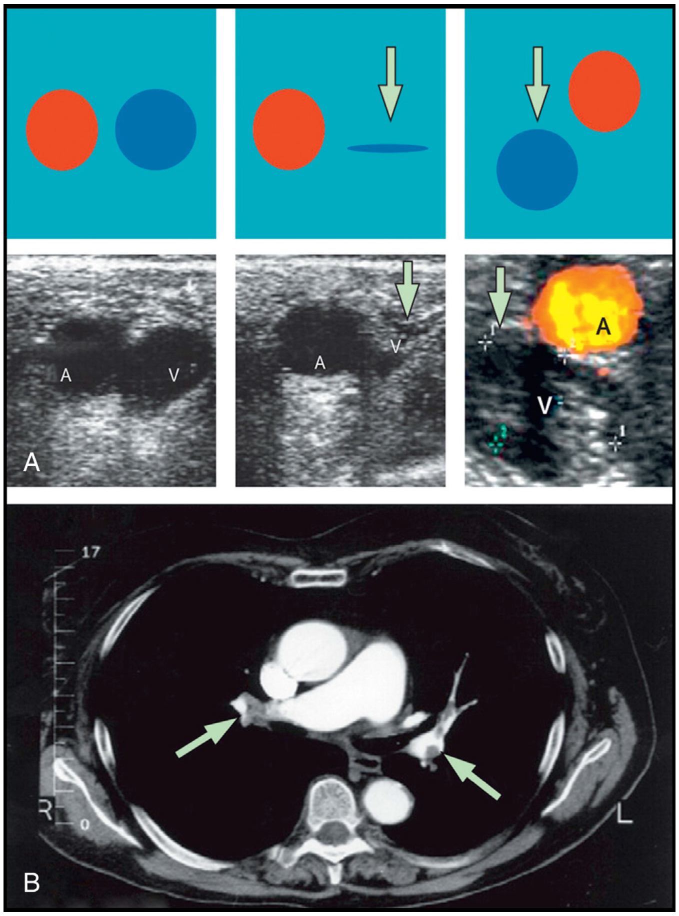

Fig. 436.1 **A,** Ecografía con compresión. Serie superior, de izquierda a derecha, representación de una vena y una arteria sin y con *(flecha)* compresión suave con la sonda ecocardiográfica; serie inferior, hallazgos ecocardiográficos correspondientes. La tercera imagen por la izquierda muestra un trombo en la vena (vena no compresible por la sonda). **B,** Angiografía por TC. La angiografía por TC muestra varios émbolos *(flechas)* en la arteria pulmonar principal derecha y en arterias lobulares y segmentarias izquierdas. A, arteria; V, vena. *(De Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis.* Lancet *379:1835-1844, 2012, Fig. 2, p. 1838.)*

Puede encontrarse una sensibilidad más baja cuando se evalúan los vasos pulmonares subsegmentarios. La angiografía pulmonar es el método de referencia para el diagnóstico de la EP, pero con la disponibilidad de angiografía por TC espiral multidetector no es necesaria excepto en casos infrecuentes.

La RM puede convertirse en una opción diagnóstica en pacientes con TEV. La exactitud de este método es similar a la de la TC multidetector. Puede ser preferible en pacientes con reacciones alérgicas al medio de contraste y en niños en los que se ha establecido el riesgo que supone la exposición temprana a las radiaciones ionizantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial siempre debe dirigirse a estabilizar al paciente. Siempre está indicado el abordaje cuidadoso de la ventilación, la reposición de líquidos y el soporte con inótropos, ya que la mejoría en un área de descompensación puede agudizar con frecuencia una enfermedad coexistente.

Después de haber estabilizado al paciente con EP, el siguiente paso del tratamiento es la anticoagulación. Los estudios para descartar enfermedad protrombótica deben realizarse antes de la anticoagulación. El tratamiento anticoagulante en la fase aguda se puede realizar con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM). Las heparinas actúan incrementando la actividad de la antitrombina. Generalmente se prefiere la HBPM en niños; este fármaco se puede administrar por vía subcutánea y hay menor necesidad de monitorización sérica. La HBPM también se asocia a menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que la HNF. Por otro lado, se prefiere la HNF en pacientes que tienen riesgo elevado de hemorragia, porque la HNF tiene una semivida más corta que la HBPM. También se utiliza preferentemente la HBPM en pacientes con insuficiencia

Tabla 436.3 Tratamientos anticoagulantes de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar

	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ELIMINACIÓN RENAL (%)	SEMIVIDA	DOSIS DEL TRATAMIENTO INICIAL	DOSIS DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	DOSIS DEL TRATAMIENTO EXTENDIDO
Heparina no fraccionada (HNF)	Intravenosa	~30	~1,5 h	Mantener aPTT 1,5 veces el límite superior de la normalidad		
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Subcutánea	~80	3-4 h	Dosis basada en el peso	Dosis basada en el peso*	
Fondaparinux	Subcutánea	100	17-21 h	Dosis basada en el peso	Dosis basada en el peso	
Antagonistas de la vitamina K	Oral	Despreciable	Acenocumarol 8-11 h; warfarina 36 h; fenprocumona 160 h	Objetivo de INR de 2,0-3,0 y administrar tratamiento simultáneo con heparina durante al menos 5 días	Mantener el INR en 2,0-3,0	Mantener el INR en 2,0-3,0
Dabigatrán	Oral	~80†	14-17 h	Requiere tratamiento inicial con heparina durante al menos 5 días	150 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día
Rivaroxabán	Oral	~33‡	7-11 h	15 mg dos veces al día durante 3 semanas	20 mg una vez al día	20 mg una vez al día
Apixabán	Oral	~25‡	8-12 h	10 mg dos veces al día durante 1 semana	5 mg una vez al día	2,5 mg una vez al día
Edoxabán	Oral	~35‡	6-11 h	Requiere tratamiento inicial con heparina durante al menos 5 días	60 mg una vez al día§	60 mg una vez al día§
Ácido acetilsalicílico	Oral	~10	15 min			80-100 mg una vez al día

Las dosis de los distintos medicamentos pueden variar dependiendo del diagnóstico principal, la edad, las comorbilidades y otros factores. Se ha propuesto la correlación clinicofarmacológica.

*Se recomienda el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en los pacientes con cáncer activo y en las gestantes.

†El dabigatrán está contraindicado en los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

‡El apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán están contraindicados en los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

§La dosis recomendada de edoxabán es 30 mg una vez al día en los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min, un peso corporal menor o igual de 60 kg, o que reciban determinados inhibidores potentes de la glucoproteína P.

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; *INR*, cociente normalizado internacional.

De Di Nisio M, van Es N, Büller HR: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Lancet* 388:3060-3069, 2016 (Table 2, p. 3065).

renal. En relación con la monitorización de las concentraciones del fármaco, los laboratorios deben conocer el fármaco elegido para utilizar el método adecuado. En el caso de la HNF, el intervalo terapéutico es de 0,3-0,7 unidades de actividad anti-Xa/ml, y para la HBPM el intervalo terapéutico es de 0,5-1,0 unidades/ml. Cuando no se dispone del ensayo de actividad anti-Xa se puede utilizar el tiempo de tromboplastina parcial activada, con un objetivo de 60-85 s o aproximadamente 1,5-2 veces el límite superior de los valores normales correspondientes a la edad. La duración recomendada de la heparinización en la fase aguda es de 5-10 días; esta duración del tratamiento se ha extrapolado de datos en adultos. El tratamiento a largo plazo con heparina debe evitarse siempre que sea posible. Los efectos adversos de la heparina comprenden la ya mencionada trombocitopenia inducida por heparina, así como hemorragia y osteoporosis.

En la fase subaguda se realiza la extensión del tratamiento anticoagulante, y se puede utilizar HBPM o warfarina. La warfarina generalmente se inicia después de obtener una anticoagulación eficaz con heparina, porque en la deficiencia congénita grave de proteína C se puede producir necrosis cutánea por warfarina. Cuando el cociente normalizado internacional (INR) está entre 1,0 y 1,3, se recomienda que la dosis inicial de warfarina en niños sea 0,2-0,3 mg/kg por vía oral una vez al día. Puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar un INR terapéutico de 2 a 3. Los requisitos posológicos pueden variar, y es necesaria la correlación clínica y farmacológica. Generalmente se mide el INR 5 días después de iniciar el tratamiento o después de los cambios de dosis, y posteriormente cada semana hasta que se mantenga estable. Se debe medir el INR ante cualquier dato de hemorragia anormal, y la warfarina se debe suspender al menos 5 días antes de cualquier técnica invasiva. Se recomienda la utilización de un equipo de anticoagulación o de algoritmos terapéuticos establecidos para optimizar la seguridad del paciente. En un primer episodio de TEV se recomienda la anticoagulación durante 3-6 meses cuando haya un factor de riesgo identificable, reversible y resuelto (p. ej., estado postoperatorio). Está indicado un tratamiento más prolongado en pacientes con TEV idiopática (6-12 meses) y en los que tengan factores de riesgo clínicos crónicos (de 12 meses hasta toda la vida). En las enfermedades con trombofilia congénita la duración del tratamiento a menudo es indefinida.

Los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, etc.) pueden llegar a ser un tratamiento alternativo tanto en la EP aguda como la terapia a largo plazo (tabla 436.3).

Los trombolíticos, como el activador del plasminógeno hístico recombinante, se pueden utilizar combinados con los anticoagulantes en las fases iniciales del tratamiento; la mayoría de las veces se plantea su uso en niños con EP con repercusiones hemodinámicas (datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha) u otra secuela clínica potencialmente grave de la TEV. El tratamiento combinado puede reducir la incidencia de tromboembolia progresiva, EP y síndrome postrombótico. Aparentemente~, la tasa de mortalidad no se ve afectada por los tratamientos adicionales; sin embargo, el teórico riesgo añadido de hemorragia limita el uso del tratamiento combinado en todos los pacientes excepto en los que tienen mayor deterioro. El uso de trombolíticos está contraindicado en pacientes con hemorragia activa, accidente cerebrovascular reciente o traumatismo.

La embolectomía quirúrgica es invasiva y se asocia a una mortalidad significativa. Su aplicación debería limitarse a los pacientes que tengan émbolos grandes que produzcan deterioro hemodinámico persistente y resistente al tratamiento estándar.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los niños con EP probablemente se pueda atribuir a una enfermedad subyacente más que a la propia embolia. Las complicaciones a corto plazo incluyen hemorragia grave (por la trombosis o secundaria a la anticoagulación). Las enfermedades asociadas a peor pronóstico son neoplasias malignas, infecciones y cardiopatías. La tasa de mortalidad por EP en niños es del 2,2%. La enfermedad tromboembólica recurrente puede

complicar la recuperación. El pediatra debe realizar una evaluación extensa para detectar enfermedades subyacentes con el fin de poder impedir la progresión de la enfermedad. El síndrome postrombótico es otra complicación reconocida de la enfermedad trombótica infantil. La lesión de las válvulas venosas puede iniciarse por la presencia de TVP, lo que produce hipertensión venosa persistente con la deambulación y reflujo valvular. Los síntomas comprenden edema, dolor, hiperpigmentación y úlceras. Los niños afectados pueden sufrir una incapacidad durante toda la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

436.2 Hemorragia pulmonar y hemoptisis

Mary A. Nevin

La hemorragia pulmonar es un fenómeno relativamente infrecuente pero potencialmente mortal en niños. El paciente con sospecha de hemoptisis puede acudir de manera aguda o subaguda y puede consultar con diversos médicos de distintas especialidades. La hemorragia lenta y difusa en las vías respiratorias inferiores puede llegar a ser grave y manifestarse con anemia, astenia o deterioro respiratorio sin que el paciente nunca haya experimentado episodios de hemoptisis. La hemoptisis también debería diferenciarse de los episodios de hematemesis y epistaxis, todos los cuales pueden tener manifestaciones indistinguibles en el paciente joven.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades que pueden manifestarse con hemorragia pulmonar o hemoptisis en niños se encuentran en las tablas 436.4 y 435.1 (en el cap. 435). La presencia crónica (opuesta a la presencia aguda) de un cuerpo extraño puede producir inflamación y/o infección, lo que puede inducir hemorragia.

Tabla 436.4	Causa de hemorragia pulmonar (hemoptisis)
HEMORRAGIA FOCAL	
Bronquitis y bronquiectasias (especialmente relacionadas con fibrosis quística)	
Infección (aguda o crónica), neumonía, absceso	
Tuberculosis	
Traumatismo	
Malformación arteriovenosa pulmonar (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)	
Cuerpo extraño (crónico)	
Neoplasia, incluido hemangioma	
Embolia pulmonar con o sin infarto	
Quistes broncógenos	
HEMORRAGIA DIFUSA	
Idiopática de la lactancia	
Cardiopatía congénita (incluida hipertensión pulmonar, enfermedad venooclusiva e insuficiencia cardiaca congénita)	
Prematuridad	
Hiperreactividad a la leche de vaca (síndrome de Heiner)	
Síndrome de Goodpasture	
Enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)	
Púrpura de Henoch-Schönlein y trastornos vasculíticos	
Enfermedad granulomatosa (granulomatosis con poliangitis)	
Enfermedad celíaca	
Coagulopatía (congénita o adquirida)	
Neoplasia maligna	
Inmunodeficiencia	
Toxinas exógenas, especialmente inhaladas	
Hiperamonemia	
Hipertensión pulmonar	
Proteinosis alveolar pulmonar	
Hemosiderosis pulmonar idiopática	
Esclerosis tuberosa	
Linfangiomatosis y linfangioleiomiomatosis	
Lesión física o maltrato	
Catamenial	

Véase también la tabla 435.1.

La hemorragia tiene más probabilidad de producirse con cuerpos extraños de origen vegetal retenidos de forma crónica.

La hemorragia muchas veces refleja la presencia de inflamación e infección crónicas, como sucede en las bronquiectasias debidas a fibrosis quística y en la cavitación asociada a tuberculosis infecciosa. La hemoptisis a veces refleja una enfermedad infecciosa aguda e intensa, como bronquitis y bronconeumonía.

Otras causas relativamente frecuentes son cardiopatías y traumatismos. La hipertensión pulmonar secundaria a una cardiopatía es una causa importante de hemoptisis en pacientes que no tienen fibrosis quística. La irritación o la lesión traumática de la vía respiratoria puede ser accidental. La lesión traumática de la vía respiratoria y la contusión pulmonar pueden deberse a accidentes de tráfico o a otras lesiones con una fuerza directa. La hemorragia puede relacionarse también con instrumentación o irritación iatrógena de la vía respiratoria, como ocurre con frecuencia en niños con una traqueotomía o con traumatismo de la vía respiratoria superior por aspiraciones repetidas. Los niños que han sufrido un traumatismo no accidental o asfixia provocada también pueden tener sangre en la boca o en las vías respiratorias (v. cap. 16). La hemoptisis ficticia raras veces se puede ver en el trastorno facticio por poderes (previamente síndrome de Munchausen por poderes; v. cap. 16.2).

Otras causas infrecuentes de hemoptisis son tumores y malformaciones vasculares, como malformaciones arteriovenosas (MAV) (fig. 436.2). Las malformaciones vasculares pulmonares congénitas también se pueden asociar a **telangiectasia hemorrágica hereditaria.** Los tumores se deben explorar con precaución cuando se encuentren con un broncoscopio de fibra óptica flexible, porque la hemorragia puede ser masiva y difícil de controlar.

Los síndromes asociados a trastornos vasculíticos, autoinmunitarios e idiopáticos pueden asociarse a hemorragia alveolar difusa (v. cap. 435).

La **hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante** es una entidad diferenciada y se describe como un episodio de hemorragia pulmonar en un lactante previamente sano nacido tras más de 32 semanas de gestación y cuya edad es menor de 1 año con las siguientes características: (1) inicio brusco o súbito de hemorragia manifiesta con datos claros de sangre en las vías respiratorias; (2) manifestaciones graves que producen dificultad respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria y precisan cuidados intensivos y soporte ventilatorio invasivo, y (3) infiltrados bilaterales difusos en la radiografía de tórax o la tomografía computarizada. Los datos previos que indicaban una asociación entre la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante y la exposición a mohos tóxicos no se han confirmado en una revisión posterior.

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil definir la frecuencia con la que se produce hemorragia pulmonar en la población infantil. Esta dificultad está muy relacionada con la variabilidad de las manifestaciones de la enfermedad. Las bronquiectasias crónicas, como las que se ven en la fibrosis quística (v. cap. 432) y en la discinesia ciliar (v. cap. 433), pueden producir hemoptisis, pero generalmente se produce en niños mayores de 10 años. La incidencia de hemorragia pulmonar se puede infraestimar significativamente porque muchos niños y adultos jóvenes tragan el moco en lugar de expectorarlo, conducta que puede impedir el reconocimiento de la hemoptisis, el principal síntoma inicial del trastorno.

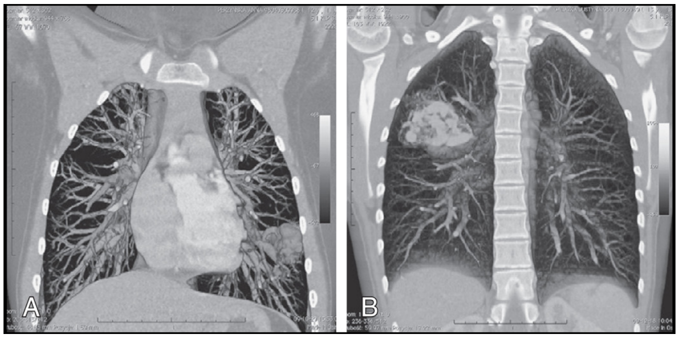

Fig. 436.2 **A,** Reconstrucción volumétrica de la TC helicoidal con contraste en la que se ve una gran fístula arteriovenosa en el lóbulo superior izquierdo (língula). **B,** Reconstrucción volumétrica de la TC helicoidal con contraste en la que se ve una fístula arteriovenosa en el lóbulo superior derecho. *(De Grzela K, Krenke K, Kulus M: Pulmonary arteriovenous malformations: clinical and radiological presentation.* J Pediatr *158:856, 2011, Figs. 1 y 2, p. 856.)*

FISIOPATOLOGÍA

La hemorragia pulmonar puede ser localizada o difusa. La hemorragia focal debida a una lesión bronquial aislada con frecuencia es secundaria a infección o inflamación crónicas. La erosión a través de una vía respiratoria con inflamación crónica hacia la arteria bronquial adyacente es un mecanismo de hemorragia potencialmente masiva. La hemorragia en una lesión como esta probablemente sea de color rojo brillante, rápida y secundaria a la presencia de arterias bronquiales aumentadas de tamaño y presiones arteriales sistémicas elevadas. Puede ser difícil establecer la gravedad de la hemorragia más difusa. El ritmo de la hemorragia puede ser insuficiente para alcanzar las vías respiratorias proximales. Por ello, el paciente puede no presentar hemoptisis. El diagnóstico de hemorragia pulmonar generalmente se realiza demostrando la existencia de sangre o hemosiderina en el pulmón. En las 48-72 h siguientes a un episodio de hemorragia, los macrófagos alveolares convierten el hierro de los eritrocitos en hemosiderina. Se puede tardar semanas en eliminar completamente estos macrófagos cargados de hemosiderina de los espacios alveolares. Este hecho puede permitir la diferenciación entre la hemorragia aguda y crónica. La hemorragia con frecuencia se sigue de la llegada de neutrófilos y otros mediadores proinflamatorios. Con la hemorragia repetida o crónica, la fibrosis pulmonar puede convertirse en un hallazgo anatomopatológico destacado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de los pacientes que tienen hemoptisis y hemorragia pulmonar es muy variable. Los niños mayores y los adultos jóvenes con una hemorragia focal pueden referir sensación de calor o de «burbujeo» en la pared torácica. Esto puede ayudar ocasionalmente al médico a localizar la región afectada. La pérdida rápida de grandes volúmenes de sangre se manifiesta con síntomas de cianosis, dificultad respiratoria y shock. La hemorragia subclínica crónica puede manifestarse con anemia, astenia, disnea o alteración de la tolerancia al ejercicio. Con menos frecuencia los pacientes consultan inicialmente con infiltrados persistentes en la radiografía de tórax o con síntomas de enfermedad crónica, como retraso del crecimiento.

Las MAV pulmonares se pueden manifestar con hemoptisis, hemotórax, una masa redonda localizada en la radiografía de tórax o la TC, acropaquias, cianosis o fenómenos embólicos (sistema nervioso central).

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

En los pacientes con sospecha de hemorragia debería realizarse un estudio de laboratorio con hemograma completo y pruebas de coagulación. El hemograma completo puede mostrar anemia macrocítica e hipocrómica, aunque puede ser normal en las fases tempranas de un episodio hemorrágico agudo. Si los depósitos de hierro son suficientes, puede haber reticulocitosis. Otros hallazgos de laboratorio dependen en gran medida del diagnóstico subyacente. Un análisis de orina puede mostrar signos de nefritis en pacientes con síndrome pulmonar-renal comórbido. El hallazgo clásico que define la hemorragia pulmonar es la presencia de **macrófagos cargados de hemosiderina** en las secreciones pulmonares, que se pueden detectar mediante el análisis del esputo con tinción de azul de Prusia cuando el paciente logra expectorar esputo procedente de las vías respiratorias inferiores. En niños pequeños, y en pacientes debilitados o con deterioro del neurodesarrollo que no pueden expectorar adecuadamente, el esputo inducido puede ofrecer una muestra aceptable; en caso contrario, puede ser necesaria una broncoscopia flexible con **lavado broncoalveolar** para obtener muestras.

Las radiografías de tórax pueden mostrar densidades algodonosas bilaterales, como en la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante (fig. 436.3), o la consolidación parcheada que se ve en la hemosiderosis pulmonar idiopática (fig. 436.4). Puede considerarse que los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax son un signo de hemorragia reciente, pero la ausencia de dichos infiltrados no descarta una hemorragia pulmonar. Los infiltrados, cuando existen, son con frecuencia simétricos y difusos y pueden estar situados sobre todo en las regiones perihiliares y los lóbulos inferiores. A menudo no hay alteraciones en los ángulos costofrénicos y los vértices pulmonares. La TC puede estar indicada para valorar las enfermedades subyacentes.

La biopsia pulmonar raramente es necesaria a menos que la hemorragia sea crónica o no se pueda averiguar la etiología con otras técnicas. Las pruebas de funcionamiento pulmonar, incluida la determinación del intercambio gaseoso, son importantes para valorar la gravedad del defecto ventilatorio. En niños mayores, la espirometría puede mostrar signos de enfermedad predominantemente obstructiva en el periodo agudo.

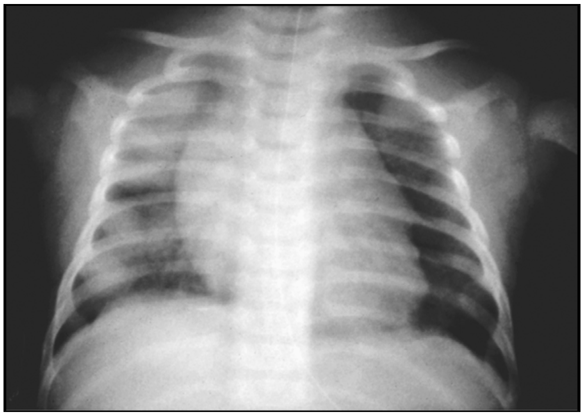

Fig. 436.3 Aspecto radiográfico de la hemorragia pulmonar idiopática aguda del lactante. *(De Brown CM, Redd SC, Damon SA; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Acute idiopathic pulmonary hemorrhage among infants: recommendations from the Working Group for Investigation and Surveillance,* MMWR Recomm Rep *53:1-12, 2004.)*

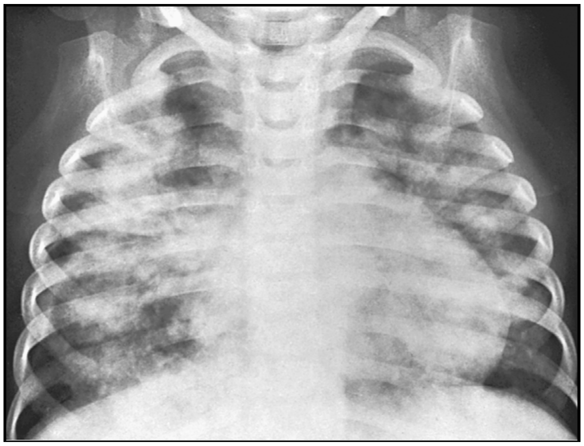

Fig. 436.4 Hemorragia pulmonar difusa diagnosticada como secundaria a hemosiderosis pulmonar idiopática en un niño de 3 años. La radiografía frontal muestra un infiltrado bilateral del espacio aéreo parcheado. El lavado traqueal contenía una gran cantidad de macrófagos llenos de hemosiderina. Diez días después, la mayor parte de los cambios consolidativos pulmonares habían desaparecido. La anemia del paciente se trató con éxito con una transfusión sanguínea. *(De Slovis T, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier; por cortesía de Bertram Girdany, MD, Pittsburgh, PA.)*

La enfermedad restrictiva secundaria a la fibrosis se ve habitualmente en la fase más crónica. Las mediciones de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por lo general están elevadas cuando hay hemorragia pulmonar debido a la elevada afinidad de la hemoglobina intraalveolar por el monóxido de carbono.

TRATAMIENTO

Cuando hay hemorragia masiva es necesaria la reposición de líquidos y la transfusión de hemoderivados. El mantenimiento de una ventilación y una función circulatoria adecuadas es crucial. Puede utilizarse la broncoscopia rígida para localizar la hemorragia y extraer desechos, aunque la hemorragia activa puede empeorar por la manipulación de la vía respiratoria. Puede ser necesaria la broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar para el diagnóstico. De forma ideal, el tratamiento se debe dirigir al proceso patológico específico responsable de la hemorragia. Cuando se conoce la existencia de bronquiectasias y puede localizarse la arteria dañada, la embolización de la arteria bronquial es con frecuencia el tratamiento de elección. Si la embolización falla puede ser necesaria la lobulectomía total o parcial. La embolización es el tratamiento de elección inicial de las MAV. Cuando

hay hemorragia difusa los corticoides y otros fármacos inmunodepresores son útiles. La emboloterapia vasooclusiva transcatéter con microespirales de acero inoxidable removibles o con otros dispositivos oclusivos es el tratamiento de elección en la MAV pulmonar. El pronóstico depende en gran medida de la enfermedad subyacente y la cronicidad de la hemorragia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 437

Atelectasia

Ranna A. Rozenfeld

La atelectasia es la expansión incompleta o el colapso total de tejidos rellenos de aire, y se debe a la obstrucción de la entrada de aire en los sacos alveolares. La atelectasia pulmonar segmentaria, lobular o completa se asocia a la absorción del aire contenido en los alvéolos, que ya no están ventilados.

FISIOPATOLOGÍA

Las causas de la atelectasia se pueden dividir en 5 grupos (tabla 437.1). La infección por el virus respiratorio sincitial (v. cap. 287) y otras infecciones víricas, incluyendo las producidas por los virus gripales, en niños pequeños pueden provocar múltiples áreas de atelectasia. Los tapones de moco son un factor frecuente que predispone a la atelectasia. El colapso masivo de uno o de ambos pulmones suele ser una complicación posquirúrgica, aunque también se puede deber a otras causas, como traumatismos, asma, neumonía, neumotórax a tensión (v. cap. 439), aspiración de material extraño (v. caps. 414 y 425) y parálisis, o tras la extubación. La atelectasia masiva suele producirse por una combinación de factores como inmovilización o menor utilización del diafragma y los músculos respiratorios, obstrucción del árbol bronquial y abolición del reflejo tusígeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas varían dependiendo de la causa y de la extensión de las atelectasias. Una zona pequeña probablemente sea asintomática. Cuando se produce una atelectasia en una zona amplia del pulmón previamente normal, sobre todo si lo hace de forma súbita, aparece disnea con respiraciones rápidas y superficiales, taquicardia, tos y, con frecuencia, cianosis. Si se elimina la obstrucción estos síntomas desaparecerán con rapidez. Aunque antes se creía que las atelectasias por sí solas pueden causar fiebre, no se ha demostrado ninguna asociación entre atelectasia y fiebre. La exploración física pone de manifiesto disminución de la amplitud de los movimientos torácicos, disminución de la intensidad de los sonidos respiratorios y presencia de crepitantes gruesos. Los sonidos respiratorios estarán atenuados o faltarán por completo en las áreas de atelectasia extensa.

Las atelectasias pulmonares masivas suelen causar disnea, cianosis y taquicardia. El niño afectado estará muy ansioso y, si es suficientemente mayor, referirá dolor torácico. El tórax está aplanado en el lado afectado, donde también hay disminución de la amplitud de los movimientos respiratorios, matidez a la percusión y sonidos respiratorios débiles o ausentes. La atelectasia postoperatoria habitualmente se manifiesta en las 24 horas siguientes a la operación, aunque puede tardar varios días en aparecer.

La atelectasia lobular aguda es frecuente en los pacientes tratados en la unidad de cuidados intensivos. Si no se detecta puede alterar el intercambio gaseoso y producir una infección secundaria, con la consiguiente fibrosis pulmonar. Inicialmente la hipoxemia se debe a desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. A diferencia de la atelectasia de los pacientes adultos, en los que están afectados principalmente los lóbulos inferiores y sobre todo el lóbulo inferior izquierdo, en el 90% de los niños se afectan los lóbulos superiores, y en el 63% de los casos se trata del derecho. También se describe una elevada incidencia de atelectasia del lóbulo superior, sobre todo derecho, en los pacientes con atelectasia a los que se trata en unidades de cuidados intensivos neonatales. Esta elevada incidencia puede deberse al desplazamiento del tubo endotraqueal hacia el bronquio principal derecho, donde produce obstrucción o inflamación del bronquio del lóbulo superior derecho.

Tabla 437.1 Causas anatómicas de la atelectasia

CAUSA	EJEMPLOS CLÍNICOS
Compresión externa del parénquima pulmonar	Derrame pleural, neumotórax, tumores intratorácicos, hernia diafragmática
Obstrucción endobronquial que obstruye por completo la entrada de aire	Ganglio linfático aumentado de tamaño, tumor, cardiomegalia, cuerpo extraño, tapón de moco, broncolitiasis
Obstrucción intraluminal de un bronquio	Cuerpo extraño, tejido granulomatoso, tumor, secreciones (incluidos tapones de moco), bronquiectasias, absceso pulmonar, asma, bronquitis crónica, laringotraqueobronquitis aguda, bronquitis plástica
Obstrucción intrabronquiolar	Bronquiolitis, neumonitis intersticial, asma
Deterioro respiratorio o parálisis	Alteraciones neuromusculares, deformidades óseas, yesos y vendajes quirúrgicos muy restrictivos, movimiento defectuoso del diafragma, o restricción del esfuerzo respiratorio

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de atelectasia se puede hacer con una radiografía de tórax. Los hallazgos típicos son pérdida de volumen y desplazamiento de las cisuras. Las manifestaciones típicas son opacidad con aspecto de masa y atelectasia en una localización poco frecuente. La atelectasia lobular se puede asociar a neumotórax.

En niños asmáticos la radiografía de tórax muestra una alteración en el 44% de los casos, en comparación con una frecuencia del 75% en la tomografía computarizada de alta resolución. Los niños con asma y atelectasias tienen mayor incidencia de síndrome del lóbulo medio derecho, agudizaciones del asma, neumonía e infecciones de las vías respiratorias superiores.

Tras la aspiración de un cuerpo extraño, la atelectasia es uno de los hallazgos radiológicos más frecuentes. La localización de la atelectasia habitualmente indica la localización del cuerpo extraño (v. cap. 405.1). La atelectasia es más frecuente cuando el diagnóstico de aspiración del cuerpo extraño se retrasa más de 2 semanas.

La exploración broncoscópica muestra colapso del bronquio principal cuando la obstrucción se localiza en la unión traqueobronquial, y también puede poner de manifiesto la naturaleza de dicha obstrucción.

La atelectasia pulmonar masiva se diagnostica en la radiografía de tórax. Los hallazgos típicos son elevación del diafragma, estrechamiento de los espacios intercostales y desplazamiento de las estructuras del mediastino y del corazón hacia el lado afectado (fig. 437.1).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa de la atelectasia (tabla 437.2). Si se debe a derrame o neumotórax, se tiene que eliminar primero la compresión externa. Con frecuencia los esfuerzos enérgicos para toser, la respiración profunda y la percusión facilitarán la expansión. La aspiración con una sonda traqueal estéril puede facilitar la extracción de los tapones de moco. La presión continua positiva en la vía respiratoria puede mejorar la atelectasia.

La exploración broncoscópica se debe hacer de inmediato cuando la atelectasia se deba a un cuerpo extraño o a otra causa de obstrucción bronquial que se pueda eliminar. Cuando la atelectasia sea bilateral la aspiración broncoscópica también se deberá realizar de inmediato. Asimismo está indicada cuando una zona aislada de atelectasia persiste durante varias semanas. Si no se identifica una base anatómica ni se puede obtener material mediante aspiración, se deberá introducir una pequeña cantidad de suero salino y se volverá a aspirar, con el fin de recuperar secreciones bronquiales para cultivo y posiblemente para análisis citológico. Los cambios frecuentes de postura, la respiración profunda y la fisioterapia respiratoria pueden ser útiles. La ventilación con percusión intrapulmonar es una técnica de fisioterapia respiratoria segura y eficaz. La oxigenoterapia estará indicada cuando aparezca disnea

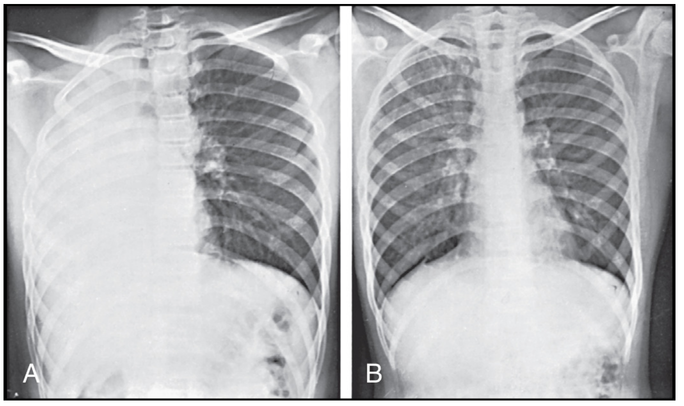

Fig. 437.1 **A,** Atelectasia masiva del pulmón derecho. El paciente tiene asma. El corazón y otras estructuras mediastínicas se desplazan hacia la derecha durante la fase de atelectasia. **B,** Estudio comparativo después de la aireación posterior a la extracción broncoscópica de un tapón de moco del bronquio principal derecho.

Tabla 437.2 Tratamiento de la atelectasia

CAUSA DE LA ATELECTASIA	TRATAMIENTO
Derrame pleural o neumotórax	Aliviar la compresión
Tapón de moco	Aspiración traqueal o broncoscópica Presión positiva continúa en las vías respiratorias
Cuerpo extraño	Exploración broncoscópica
Asma	Tratamiento con broncodilatadores y corticoides Desoxirribonucleasa humana recombinante (uso no incluido en ficha técnica) Solución salina hipertónica, con o sin broncodilatador
Enfermedades neuromusculares	Respiración con presión positiva intermitente Insuflador-exuflador mecánico Ventilación con presión positiva binivel no invasiva
Fibrosis quística	Tratamientos para limpieza de las vías respiratorias Solución salina hipertónica, con o sin broncodilatador

o desaturación. La respiración con presión positiva intermitente y la espirometría incentivada están recomendadas cuando la atelectasia no mejora tras la fisioterapia respiratoria.

En algunas enfermedades, como el asma, la administración de broncodilatadores y corticoides puede acelerar la desaparición de la atelectasia. Se ha utilizado, como indicación no contemplada en la ficha técnica, desoxirribonucleasa recombinante humana, cuyo uso solo está aprobado en la fibrosis quística, en pacientes sin fibrosis quística que sufren atelectasia persistente. Este producto reduce la viscosidad de los residuos intrabronquiales purulentos. En los pacientes con asma aguda grave se produce con frecuencia taponamiento difuso de las vías respiratorias por secreciones espesas y viscosas, con las consiguientes atelectasias, que suelen ser refractarias al tratamiento habitual. La desoxirribonucleasa recombinante humana se ha empleado en forma nebulizada en pacientes con asma aguda no intubados y por vía intratraqueal para las atelectasias de asmáticos intubados, con resolución de atelectasias que no respondían a los tratamientos convencionales del asma. La desoxirribonucleasa recombinante humana también se utiliza en lactantes ventilados y en niños con atelectasia no producida por asma.

La solución salina hipertónica incrementa la depuración mucociliar en pacientes con asma, bronquiectasias y fibrosis quística, y en lactantes con bronquiolitis aguda. Se administra mediante nebulización con máscara facial o tubo endotraqueal. Se puede administrar sola o combinada con un broncodilatador. Este tratamiento se utiliza en los medios ambulatorio e intrahospitalario, así como en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricas, para facilitar la limpieza de las vías respiratorias, aunque los estudios sobre su uso en la bronquiolitis han ofrecido resultados contradictorios (v cap. 418.1).

En el capítulo 432 se comentan las atelectasias lobulares de la fibrosis quística.

Pueden producirse atelectasias en pacientes con trastornos neuromusculares, que suelen tener tos ineficaz y dificultad para eliminar las secreciones respiratorias, lo que produce neumonía y atelectasia. Existen varios dispositivos y tratamientos para ayudar a estos pacientes, como la respiración con presión positiva intermitente, el insuflador-exuflador mecánico y la ventilación no invasiva con presión positiva binivel a través de una máscara nasal o facial. Los pacientes con un trastorno neuromuscular intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo elevado de tener atelectasia postoperatoria y posteriormente una neumonía. Las atelectasias migratorias del recién nacido, una forma de presentación especial, pueden ser secundarias a un trastorno neuromuscular.

Se ha descrito una asociación entre la aparición de atelectasia lobular y la necesidad de ventilación mecánica. Aunque la atelectasia lobular es una causa poco frecuente de morbilidad a largo plazo, su aparición puede obligar a prolongar la ventilación mecánica o a reintubar al paciente. En pacientes ventilados suele estar indicada la presión positiva al final de la espiración o la presión continua positiva en la vía respiratoria.

Las terapias para la limpieza de la vía respiratoria que se utilizan en adultos con frecuencia se recomiendan y utilizan en poblaciones infantiles. Sin embargo, debido a las diferencias de la fisiología y la anatomía respiratorias entre niños y adultos, las tácticas aplicables a una población pueden no ser adecuadas en la otra. La atelectasia por fibrosis quística es la única entidad infantil que se beneficia claramente de la terapia de limpieza de las vías respiratorias, aunque también es probable que se beneficie de dicho tratamiento la atelectasia debida a enfermedad neuromuscular, parálisis cerebral o ventilación mecánica. Hasta la fecha no se ha demostrado que sea superior ninguna técnica de limpieza de la vía respiratoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **438**

Tumores pulmonares

Susanna A. McColley

ETIOLOGÍA

Los tumores primarios de pulmón son infrecuentes en niños y adolescentes. Actualmente no es posible estimar con exactitud su frecuencia porque la literatura médica está formada por descripciones de casos aislados y series de casos. Una elevada incidencia de «seudotumores inflamatorios» introduce aún más confusión en las estadísticas. Los adenomas bronquiales (entre ellos el carcinoide bronquial, el carcinoma adenoideo quístico y los carcinomas mucoepidermoides) son los tumores primarios más frecuentes; los tumores carcinoides bronquiales representan aproximadamente el 80%. Los carcinoides son neoplasias malignas de bajo grado; el síndrome carcinoide es infrecuente en niños. Las lesiones metastásicas son la forma más habitual de tumor maligno pulmonar en niños; los tumores primarios más frecuentes son el tumor de Wilms, el osteosarcoma y el hepatoblastoma (v. parte XXI: «Cáncer y tumores benignos»). El adenocarcinoma y los carcinomas indiferenciados son los tipos de carcinoma pulmonar primario más frecuentes, mientras que los blastomas pulmonares son menos comunes y se suelen asociar a una neumopatía quística. La afectación mediastínica por un linfoma es más frecuente que las neoplasias pulmonares primarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN

Los tumores pulmonares pueden causar fiebre, hemoptisis, sibilancias, tos, derrame pleural, dolor torácico, disnea y neumonía o atelectasia recurrente o persistente. En los tumores bronquiales pueden producirse sibilancias localizadas y sibilancias que no responden a broncodilatadores. Los tumores

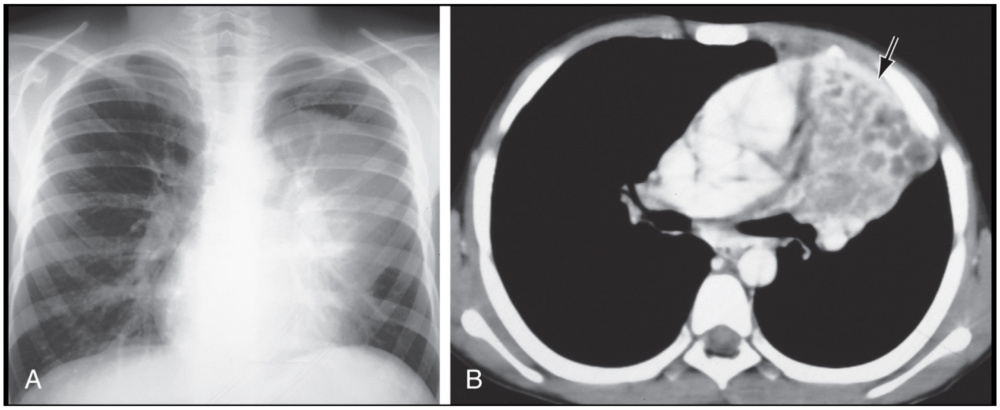

Fig. 438.1 Carcinoma mucoepidermoide endobronquial en un niño de 10 años que presentaba tos y fiebre. **A,** La radiografía de tórax muestra una masa en el lóbulo superior izquierdo, hiperinsuflación del lóbulo inferior izquierdo y prominencia del hilio izquierdo. **B,** La TC muestra obstrucción completa del bronquio del lóbulo superior izquierdo por una masa de atenuación baja que se extiende hasta el bronquio principal izquierdo. *(De Slovis TL, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 78-20.)*

pueden sospecharse en la radiografía simple de tórax; la TC es necesaria para la definición anatómica precisa (fig. 438.1). Dependiendo del tamaño y la localización del tumor, las pruebas funcionales respiratorias pueden ser normales o mostrar un patrón obstructivo, restrictivo o mixto; igual que en la exploración física, no hay respuesta a los broncodilatadores. Los tumores bronquiales se diagnostican ocasionalmente durante la fibrobroncoscopia realizada por infiltrados pulmonares persistentes o recurrentes o por hemoptisis.

Los pacientes con síntomas o hallazgos radiológicos o analíticos indicativos de tumor pulmonar maligno deben ser valorados con cuidado para detectar un tumor en otra localización antes de realizar la extirpación quirúrgica de la lesión pulmonar. Las lesiones primarias aisladas y las metástasis aisladas descubiertas mucho después de la resección del tumor primario se deben extirpar quirúrgicamente. El pronóstico depende del tipo de tumor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **439**

Neumotórax

Glenna B. Winnie, Suraiya K. Haider, Aarthi P. Vemana y Steven V. Lossef

El neumotórax es la acumulación de aire extrapulmonar en el interior del tórax, la mayoría de las veces por una fuga aérea desde el interior del pulmón. Las fugas aéreas pueden ser primarias y secundarias y pueden ser espontáneas, traumáticas, iatrógenas o catameniales (tabla 439.1). El neumotórax en el periodo neonatal también se discute en el capítulo 122.12.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Un **neumotórax espontáneo primario** se produce sin traumatismo ni neumopatía subyacente. El neumotórax espontáneo, asociado o no a un esfuerzo, se produce en ocasiones en adolescentes y adultos jóvenes, la mayoría de las veces en varones altos, delgados y que probablemente tengan vesículas subpleurales. El tabaquismo y el asma son también factores de riesgo de presentar neumotórax. Se producen casos familiares

Tabla 439.1	Causas de neumotórax en niños
ESPONTÁNEO	
Idiopático primario (sin neumopatía subyacente)	
Rotura espontánea de ampollas subpleurales	
Secundario (neumopatía subyacente)	
Neumopatía congénita	
• Malformación adenomatoidea quística congénita	
• Quistes broncógenos	
• Hipoplasia pulmonar	
• Síndrome de Birt-Hogg-Dube	
Enfermedades asociadas a aumento de la presión intratorácica	
• Asma	
• Bronquiolitis	
• Fibrosis quística	
• Cuerpo extraño en la vía respiratoria	
• Fumar (cigarrillos, marihuana, cocaína crack)	
Infección	
• Tuberculosis	
• *Pneumocystis carinii (jirovecii)*	
• Equinococosis	
• Neumatocele	
• Absceso pulmonar	
• Fístula broncopleural	
Neumopatía difusa	
• Histiocitosis de células de Langerhans	
• Esclerosis tuberosa	
• Síndrome de Marfan	
• Síndrome de Ehlers-Danlos	
• Fibrosis pulmonar	
• Sarcoidosis	
• Artritis reumatoide, esclerodermia, espondilitis anquilosante	
• Neoplasia metastásica: habitualmente osteosarcoma (infrecuente)	
• Blastoma pulmonar	
TRAUMÁTICO	
No iatrógeno	
• Traumatismo penetrante	
• Traumatismo cerrado	
Iatrógeno	
• Toracotomía	
• Toracoscopia, toracocentesis	
• Traqueostomía	
• Punción con tubo o aguja	
• Ventilación mecánica	
• Tratamiento a alto flujo	

Adaptada de Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *Eur Respir Rev* 19:117, 217-219, 2010 (Table 1, 2, p 218).

de neumotórax espontáneo, y se han asociado a mutaciones del gen de la foliculina *(FCLN)*. Hay más de 150 mutaciones únicas de *FCLN* asociadas al síndrome de Birt-Hogg-Dube (fibrofoliculomas cutáneos, múltiples quistes pulmonares basales, neoplasias malignas renales) y en pacientes con neumotórax espontáneo familiar o recurrente. Las personas que tienen otros trastornos hereditarios, como el déficit de α_1-antitripsina (v. cap. 421) y la homocistinuria, también están predispuestas al neumotórax. Los pacientes con defectos de la síntesis del colágeno, como la enfermedad de Ehlers-Danlos (v. cap. 678) y el síndrome de Marfan (v. cap. 722) tienen riesgo elevado de aparición de neumotórax.

Un neumotórax que se produce como complicación de una neumopatía subyacente pero sin traumatismo es un **neumotórax espontáneo secundario.** Se puede producir un neumotórax en una neumonía, habitualmente con empiema; también puede ser secundario a absceso, gangrena o infarto pulmonar, a rotura de un quiste o una ampolla enfisematosa (en el asma) o a la presencia de cuerpos extraños en el pulmón. En lactantes con neumonía estafilocócica la incidencia de neumotórax es relativamente elevada. Se puede encontrar en niños hospitalizados por agudizaciones asmáticas y habitualmente se resuelve sin tratamiento. El neumotórax es una complicación grave de la fibrosis quística (v. cap. 432). El neumotórax también se produce en pacientes con linfoma y otros tumores malignos, y en la enfermedad de injerto contra huésped con bronquiolitis obliterante.

Los traumatismos torácicos o abdominales, cerrados o penetrantes, pueden desgarrar un bronquio o una víscera abdominal, con paso de aire hasta el espacio pleural. El abuso de éxtasis (metilendioximetanfetamina, cocaína crack y marihuana) se asocia a neumotórax.

El neumotórax iatrógeno puede producirse como complicación de aspiración transtorácica con aguja, traqueotomía, colocación de catéter subclavio, toracocentesis o biopsia transbronquial. Puede producirse durante la ventilación mecánica y la ventilación no invasiva, la terapia con cánula nasal a flujo elevado, la acupuntura y otras técnicas diagnósticas o terapéuticas.

El neumotórax catamenial, una enfermedad infrecuente que se relaciona con la menstruación, se asocia a defectos diafragmáticos y ampollas pleurales.

El neumotórax se puede asociar a un derrame seroso (hidroneumotórax), un derrame purulento (pioneumotórax) o sangre (hemoneumotórax). El neumotórax bilateral es infrecuente después del periodo neonatal, aunque se ha descrito después del trasplante pulmonar, en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y en la tuberculosis.

PATOGENIA

La tendencia del pulmón a colapsarse, o retroceso elástico, es contrarrestada en el estado de reposo normal por la tendencia inherente de la pared torácica a expandirse hacia fuera, lo que genera una presión negativa en el espacio intrapleural. Cuando entra aire en el espacio pleural el pulmón se colapsa. Se produce hipoxemia por hipoventilación alveolar, desequilibrio ventilación-perfusión y cortocircuito intrapulmonar. En el neumotórax simple la presión intrapleural es la atmosférica y el pulmón se colapsa hasta el 30%. En el **neumotórax a tensión** la fuga persistente produce aumento de la presión positiva en el espacio pleural, con compresión adicional del pulmón, desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado contralateral y disminución del retorno venoso y el gasto cardiaco, con la consiguiente inestabilidad hemodinámica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio del neumotórax habitualmente es súbito, y la gravedad de los síntomas depende de la magnitud del colapso pulmonar y de la neumopatía preexistente. El neumotórax puede producir disnea, dolor torácico y cianosis. Cuando se produce en lactantes puede ser difícil reconocer los síntomas y los signos físicos. Un neumotórax moderado puede producir poco desplazamiento de los órganos intratorácicos, con síntomas escasos o sin síntomas. La intensidad del dolor habitualmente no refleja directamente la magnitud del colapso.

Por lo general hay dificultad respiratoria con tiraje, marcada disminución de los ruidos respiratorios y percusión timpánica sobre el hemitórax afectado. La laringe, la tráquea y el corazón pueden estar desplazados hacia el lado no afectado. Cuando hay líquido habitualmente hay una zona bien delimitada de timpanismo por encima de una zona de matidez a la percusión. La presencia de sonidos respiratorios bronquiales o, cuando hay líquido en la cavidad pleural, ruidos de gorgoteo sincrónicos con la respiración indican que hay una fístula abierta que se conecta con tejidos que contienen aire.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de neumotórax habitualmente se realiza con la radiografía (figs. 439.1 a 439.6). La cantidad de aire que hay fuera del pulmón varía con el tiempo. Una radiografía que se obtiene precozmente muestra menos colapso pulmonar que otra que se obtiene posteriormente si la fuga persiste. Las proyecciones espiratorias acentúan el contraste entre la trama pulmonar y la zona transparente del neumotórax (v. fig. 439.1). Hay variaciones en las técnicas de medición que definen el área de un neumotórax. Según el American College of Chest Physicians, un neumotórax es grande si mide ≥3 cm desde el vértice pulmonar hasta la cúpula torácica, y según la British Thoracic Society es grande si mide ≥2 cm desde el borde pulmonar hasta la pared torácica a nivel del hilio.

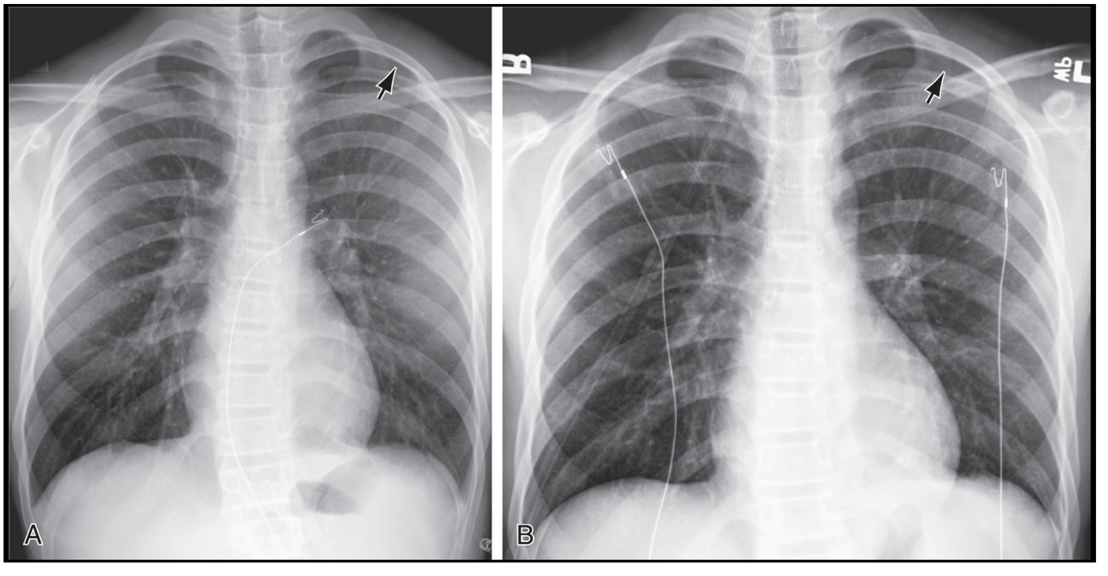

Fig. 439.1 Utilidad de la radiografía espiratoria para detectar un neumotórax pequeño. **A,** Adolescente con una herida por arma blanca y una zona radiotransparente sutil en la región apical izquierda *(flecha)* en la radiografía de tórax inspiratoria. Se ve muy débilmente el borde de la pleura visceral. **B,** En la radiografía espiratoria el neumotórax *(flecha)* se ve mejor porque el pulmón derecho se ha desinflado y se ha hecho más opaco, lo que ofrece un mejor contraste con el aire del espacio pleural.

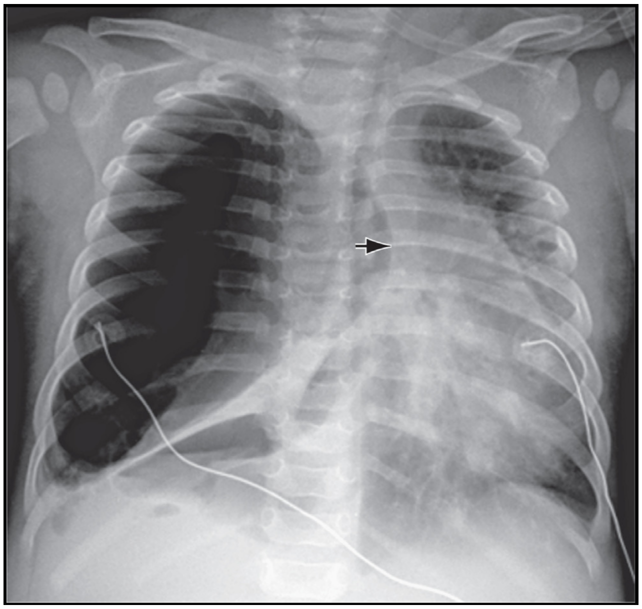

Fig. 439.2 Neumotórax derecho con colapso de un pulmón distensible. El desplazamiento del mediastino hacia la izquierda *(flecha)* indica que es un neumotórax a tensión.

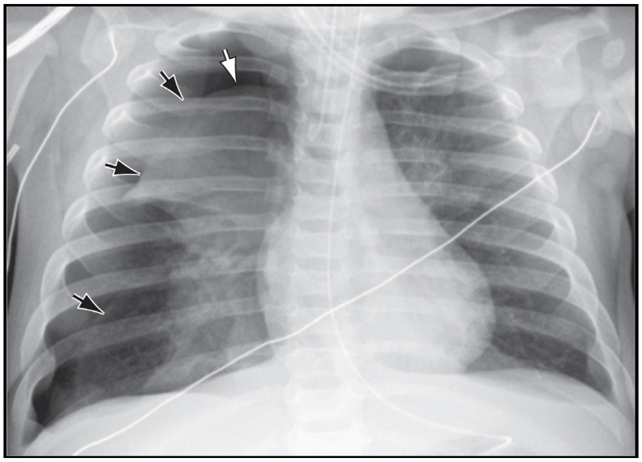

Fig. 439.4 Neumotórax con colapso intenso del pulmón derecho *(flechas)* producido por barotraumatismo en un niño de 7 meses que estaba intubado por insuficiencia respiratoria.

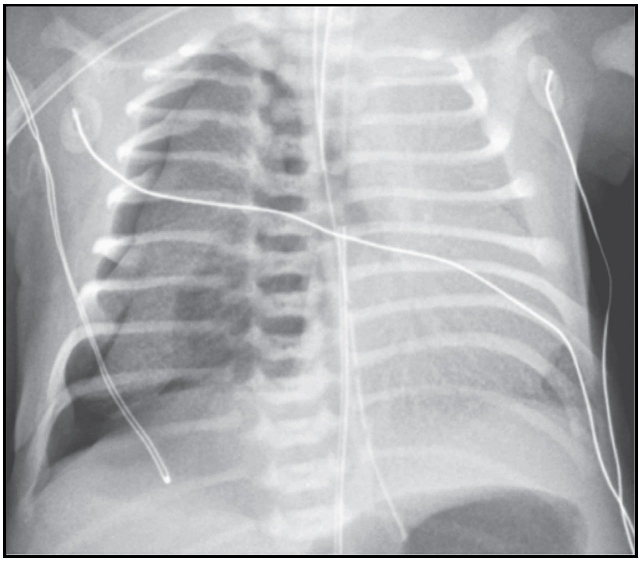

Fig. 439.3 Neumotórax derecho con un colapso escaso de un pulmón poco distensible.

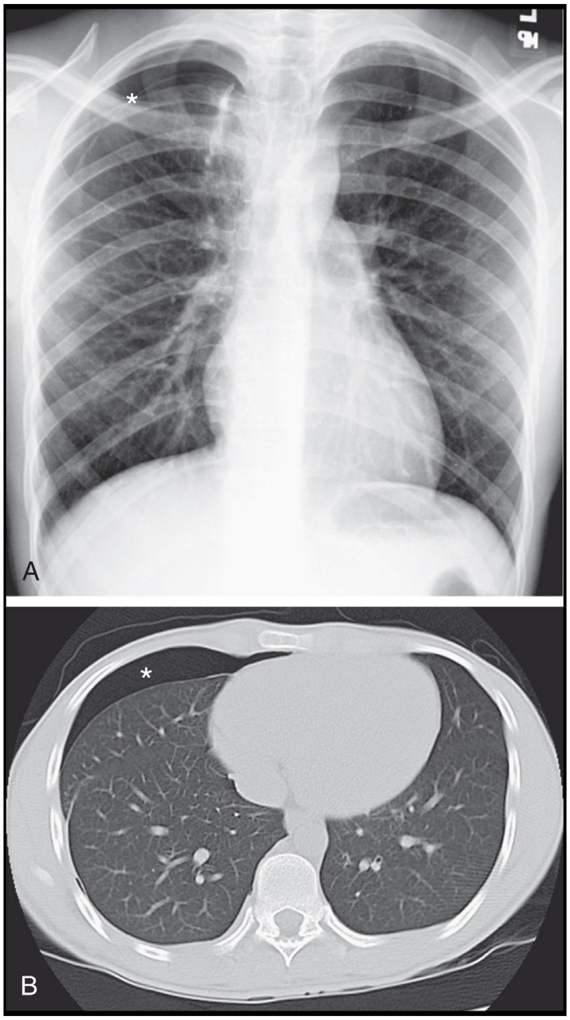

Fig. 439.5 Adolescente en el que se produjo un neumotórax derecho espontáneo por una vesícula. Tenía una fuga aérea persistente, a pesar de la resección quirúrgica reciente de la vesícula apical responsable. La radiografía **(A)** y la TC **(B)** de tórax muestran claramente el neumotórax a tensión *(asterisco)*.

Puede ser difícil determinar si un neumotórax está a tensión. Hay un neumotórax a tensión cuando hay desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado contralateral a la fuga aérea. Puede no haber desplazamiento en situaciones en las que el otro hemitórax resiste al desplazamiento, como en el neumotórax bilateral. En ocasiones, el diagnóstico de neumotórax a tensión se hace únicamente por los datos de deterioro circulatorio o por la auscultación de un «silbido» de salida rápida del aire a tensión cuando se inserta un tubo de toracostomía. Cuando los dos pulmones son rígidos, como en la fibrosis quística y el síndrome de dificultad respiratoria, el pulmón no afectado puede no colapsarse fácilmente y puede no haber desplazamiento (v. fig. 439.3).

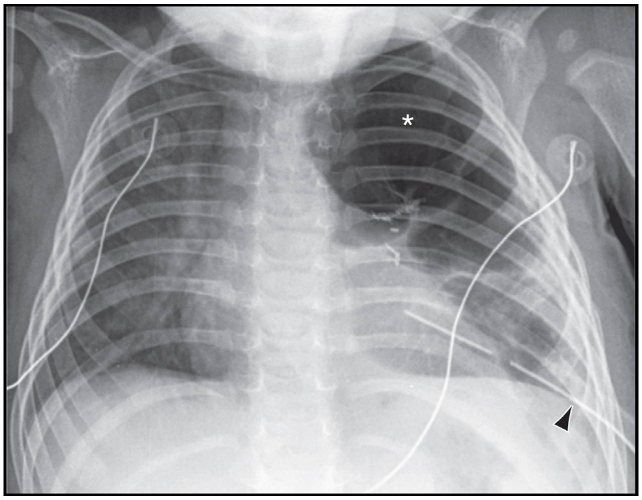

Fig. 439.6 Fístula broncopleural después de la resección quirúrgica del lóbulo superior izquierdo por enfisema lobular congénito. La radiografía de tórax muestra un neumotórax localizado *(asterisco)* que persistió a pesar de la inserción previa de un tubo de tórax grueso *(punta de flecha)*.

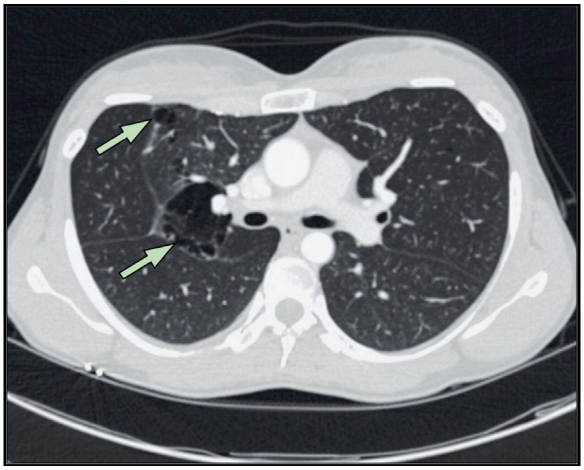

Fig. 439.7 TC de tórax de alta resolución que muestra múltiples quistes basales. *(De Hopkins TG, Maher ER, Reid E, Marciniak S: Recurrent pneumothorax.* Lancet *377:1624, 2011, Fig. 1, p. 1624.)*

Se debe diferenciar el neumotórax del enfisema localizado o generalizado, de una ampolla enfisematosa extensa, de cavidades pulmonares grandes o de otras formaciones quísticas, de una hernia diafragmática, de sobreexpansión compensadora con atelectasia contralateral y de la distensión del estómago por gas. En la mayoría de los casos, la radiografía de tórax y la TC permiten la diferenciación entre estas posibilidades. Además, la TC puede identificar alteraciones subyacentes, como vesículas (fig. 439.7). La evaluación adicional para determinar si hay una hernia diafragmática debe incluir un tránsito digestivo con una pequeña cantidad de contraste baritado, para ver que no es aire libre sino una porción del tubo digestivo que está en la cavidad torácica (cap. 122.10). También se puede realizar una ecografía para hacer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento varía con la magnitud del colapso y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad subyacente. Un neumotórax pequeño o incluso de tamaño moderado en un niño, por lo demás sano, se puede resolver sin ningún tratamiento específico, habitualmente en 1 semana. Un neumotórax pequeño que aparece como complicación del asma también se puede resolver espontáneamente. La administración de oxígeno al 100% puede acelerar la resolución, pero se debe seguir de cerca a los pacientes con hipoxemia crónica durante la administración de oxígeno suplementario. El dolor pleural justifica el tratamiento analgésico. Puede ser necesaria la aspiración urgente con aguja en el segundo espacio intercostal en la línea medioclavicular en el neumotórax a tensión, y es tan eficaz como un tubo de toracostomía para el tratamiento del neumotórax espontáneo primario en la sala de urgencias. Si el neumotórax es recurrente o secundario, o si está a tensión, o si hay un colapso más que pequeño, puede ser necesario el drenaje con un tubo de tórax. El neumotórax que aparece como complicación de la fibrosis quística reaparece con frecuencia, y puede estar justificado un tratamiento definitivo en el primer episodio. De forma similar, si un neumotórax que aparece como complicación de una neoplasia maligna no mejora rápidamente con observación, con frecuencia es necesaria la pleurodesis química o la toracotomía abierta. En caso de fuga aérea intensa o fístula broncopleural ha sido eficaz la oclusión con un globo endobronquial.

La toracotomía cerrada (inserción de un tubo de tórax) y el drenaje del aire atrapado a través de un catéter, cuya abertura externa se mantiene en una posición inferior bajo agua, son adecuados para reexpandir el pulmón en la mayoría de los pacientes; con frecuencia se utilizan catéteres flexibles con punta curva *(pigtail)*. Cuando hay neumotórax recurrentes puede estar indicada una intervención esclerosante para inducir la formación de adherencias resistentes entre el pulmón y la pared torácica mediante la introducción de talco, doxiciclina o povidona yodada en el espacio pleural (pleurodesis química). La toracotomía abierta a través de una incisión pequeña, con plicatura de las ampollas, cierre de la fístula, denudación de la pleura (habitualmente en el pulmón apical, en el que el cirujano tiene visión directa) y abrasión pleural basal es también un tratamiento eficaz para los neumotórax recurrentes. La denudación y la abrasión de la pleura dejan superficies inflamadas y cruentas que curan con adherencias que producen sellado. El dolor postoperatorio es comparable al de la pleurodesis química, aunque el tubo de tórax habitualmente se puede retirar en 24-48 horas, en comparación con la duración mínima habitual de 72 horas para la toracotomía cerrada con pleurodesis. La cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS) es una intervención que se prefiere para la vesiculectomía, la denudación pleural, el cepillado pleural y la instilación de agentes esclerosantes, con una morbilidad menor que la toracotomía abierta tradicional. Hay riesgo de recurrencia después de la VATS en la población infantil, aunque no suele relacionarse con un fracaso de la cirugía, sino que se asocia a la formación de nuevas ampollas.

Las adherencias pleurales pueden prevenir el neumotórax recurrente, aunque también dificultan la cirugía torácica posterior. Cuando se puede plantear en el futuro un trasplante pulmonar (p. ej., en la fibrosis quística), se deben tomar medidas para evitar en lo posible la pleurodesis química o mecánica. También se debe tener en consideración que, cuanto más tiempo esté colocado el tubo de tórax, mayor será la probabilidad de deterioro pulmonar, particularmente en un paciente con fibrosis quística, en el que es importante la tos intensa, la respiración profunda y el drenaje postural. Es difícil conseguir estas acciones con un tubo de tórax colocado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 440

Neumomediastino

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana y Suraiya K. Haider

La presencia de aire o gas en el mediastino se llama **neumomediastino.**

ETIOLOGÍA

El neumomediastino habitualmente está producido por rotura alveolar, que se puede deber a una causa espontánea o traumática. El neumomediastino espontáneo puede ser primario, sin una causa subyacente, o puede ser secundario a una causa subyacente. El neumomediastino primario puede deberse a aumentos de la presión intratorácica, como ocurre en la maniobra de Valsalva, los vómitos, el síndrome de Boerhaave (perforación esofágica), el levantamiento de peso y los episodios de atragantamiento. Las causas frecuentes de neumomediastino secundario en niños menores de 7 años son infecciones de las vías respiratorias bajas y agudizaciones asmáticas. Es poco habitual que estos pacientes tengan al mismo tiempo un neumotórax. Otras causas de neumomediastino secundario son anorexia nerviosa, menstruación normal y diabetes mellitus con cetoacidosis. Las causas traumáticas de neumomediastino pueden ser iatrógenas (extracciones dentales, adenoamigdalectomía, tratamiento con cánula nasal a flujo elevado, perforación esofágica e inhalación de gas helio) y no iatrógenas (inhalación de cuerpo extraño, traumatismo torácico penetrante y consumo de drogas).

PATOGENIA

De acuerdo con el **efecto Macklin,** después de la rotura alveolar intrapulmonar el aire diseca las láminas perivasculares y otros planos de tejidos blandos hacia el hilio siguiendo el gradiente de presión, y entra en el mediastino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disnea y el dolor torácico en puñalada transitorio que puede irradiar hacia el cuello son los principales síntomas del neumomediastino. Puede haber también otros síntomas, como globo faríngeo, dolor abdominal, tos, tirantez torácica, tumefacción facial, atragantamiento, taquipnea, fiebre, estridor y dolor faríngeo. Es difícil detectar el neumomediastino únicamente con la exploración física. El enfisema subcutáneo está presente en la mayor parte de los pacientes. Cuando está presente, el **signo de Hamman** (un «crujido» mediastínico) es casi patognomónico del neumomediastino. Puede haber disminución de la matidez cardiaca a la percusión, aunque el tórax de muchos pacientes con neumomediastino tiene hiperinsuflación crónica, por lo que es poco probable que el médico pueda estar seguro de este hallazgo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax muestra la presencia de aire en el mediastino, con un borde cardiaco más evidente de lo normal (figs. 440.1 y 440.2). El «signo de la vela de globo» o «signo del ala de ángel» se produce cuando el aire desvía el timo hacia arriba y hacia fuera, y se ve generalmente en pacientes pediátricos. En la proyección lateral están definidas claramente las estructuras mediastínicas posteriores, puede haber un anillo transparente («signo del anillo») alrededor de la arteria pulmonar derecha y habitualmente se ve aire retroesternal. Con frecuencia se observan estrías verticales de aire en el mediastino y aire subcutáneo (v. fig. 440.1). Si se sospecha clínicamente un neumomediastino, pero no se ve en la radiografía de tórax, se puede realizar una TC de tórax para obtener más datos diagnósticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige principalmente a la neumopatía obstructiva subyacente o a cualquier otra enfermedad precipitante. En los niños que han tenido un neumomediastino se deben realizar pruebas para detectar asma. En ocasiones son necesarios analgésicos para el dolor torácico. Se puede observar a los niños en el servicio de urgencias, y darles de alta si están estables. Se les debe recomendar que eviten levantar pesos y la maniobra de Valsalva. El ingreso en el hospital con administración de oxígeno suplementario es más frecuente en pacientes con neumomediastino secundario. Raras veces el enfisema subcutáneo puede producir suficiente compresión traqueal para justificar la traqueotomía; la traqueotomía también descomprime el mediastino.

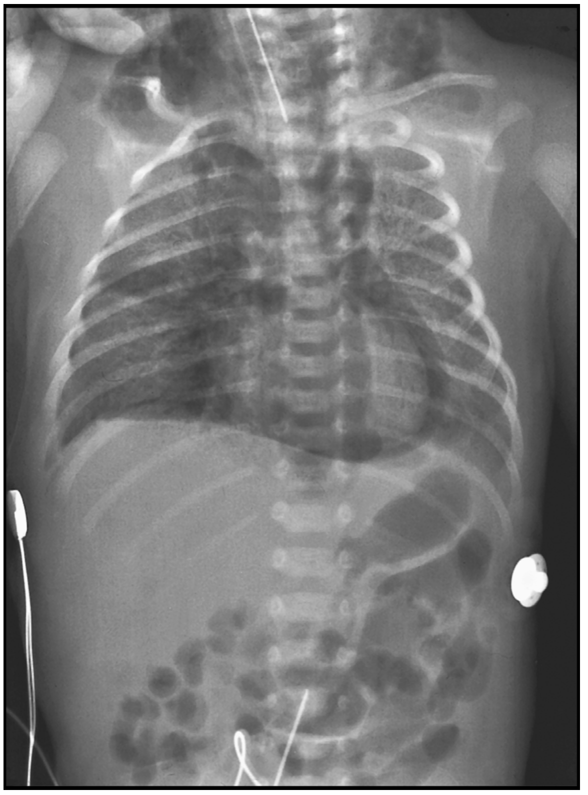

Fig. 440.1 Gran neumomediastino que rodea el corazón y diseca hasta el cuello. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *ed 7, Philadelphia, 2000, WB Saunders.)*

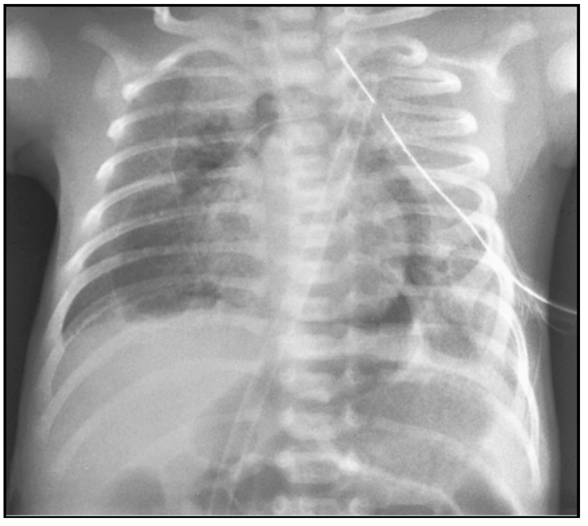

Fig. 440.2 Signo de la vela: elevación del timo. *(De Clark DA:* Atlas of neonatology, *ed 7, Philadelphia, 2000, WB Saunders, p. 94.)*

COMPLICACIONES

El neumomediastino raras veces plantea un problema grave en niños mayores, porque el mediastino se puede despresurizar mediante la salida de aire hacia el cuello o el abdomen. Sin embargo, en el recién nacido, la velocidad a la que el aire puede salir del mediastino es baja, y el neumomediastino puede producir un deterioro cardiovascular peligroso o un neumotórax (v. caps. 122.14 y 439).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 441

Hidrotórax

Glenna B. Winnie, Aarthi P. Vemana y Suraiya K. Haider

El **hidrotórax** es un derrame pleural trasudativo que habitualmente está producido por gradientes de presión anormales en el pulmón.

ETIOLOGÍA

El hidrotórax se asocia, la mayoría de las veces, a enfermedades cardiacas, renales o hepáticas. También puede ser una manifestación de edema nutricional grave e hipoalbuminemia. Raras veces se produce por obstrucción de la vena cava superior por neoplasias, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, embolia pulmonar o adherencias. Se puede deber a una derivación ventriculoperitoneal (VP), un catéter venoso central o a diálisis peritoneal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hidrotórax habitualmente es bilateral, aunque en las cardiopatías y hepatopatías puede estar limitado al lado derecho o puede ser mayor en el lado derecho que en el izquierdo. Los signos físicos son los mismos que se han descrito para la pleuritis serofibrinosa (v. cap. 429.2), pero en el hidrotórax hay un desplazamiento más rápido del nivel de matidez con los cambios de postura. Dependiendo de la causa, puede asociarse a acumulación de líquido en otras partes del cuerpo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El líquido es **trasudativo,** no inflamatorio, tiene pocas células y tiene una gravedad específica más baja (<1,015) que un exudado serofibrinoso (v. caps. 428 y 429). El cociente de proteínas totales en el líquido pleural respecto al suero es <0,5, el cociente de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural respecto al suero es <0,6 y la concentración de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural es menor del 66% del límite superior del intervalo normal de la lactato deshidrogenasa sérica. En un paciente con una derivación VP puede ser útil para el diagnóstico el análisis de la transferrina B y una serie de la derivación con un marcador radiactivo. Se puede valorar la realización de una gammagrafía peritoneal para detectar una fuga peritoneal-pleural. En el hidrotórax hepático, el líquido pleural es similar al de la peritonitis bacteriana espontánea, con cultivos bacterianos positivos y recuentos de leucocitos polimorfonucleares >250 células/mm^3.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige al trastorno subyacente. Si se sospecha un derrame trasudativo por los datos clínicos, puede no ser necesaria la aspiración, salvo que se observen síntomas por presión o haya síntomas atípicos como fiebre, dolor pleurítico o derrames asimétricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 442

Hemotórax

Glenna B. Winnie, Suraiya K. Haider, Aarthi P. Vemana y Steven V. Lossef

El **hemotórax,** una acumulación de sangre en la cavidad pleural, es poco frecuente en niños.

ETIOLOGÍA

La hemorragia en la cavidad pleural se produce la mayoría de las veces después de un traumatismo torácico, cerrado o penetrante. Se puede deber a un traumatismo iatrógeno, como una intervención quirúrgica y la inserción de un catéter venoso. El hemotórax también se puede deber a la erosión de un vaso sanguíneo asociada a procesos inflamatorios como tuberculosis y empiema. Puede aparecer como complicación de diversas malformaciones congénitas, como secuestro, conducto arterial permeable y malformación arteriovenosa pulmonar (v. fig. 436.2 en cap. 436). También es una manifestación ocasional de neoplasias intratorácicas, exostosis costales, discrasias sanguíneas, diátesis hemorrágicas y tratamiento trombolítico. La rotura de un aneurisma es poco probable durante la infancia. Puede producirse un hemotórax espontáneo en recién nacidos y niños mayores, aunque es muy infrecuente. La hemorragia pleural asociada a un neumotórax es un *hemoneumotórax;* habitualmente se debe a rotura de una ampolla con pérdida de volumen que produce desgarro de una adherencia pleural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los síntomas y signos de derrame pleural (v. cap. 429.2), el hemotórax se asocia a deterioro hemodinámico en relación con la magnitud y la rapidez de la hemorragia, con colapso ventilatorio. El hemotórax espontáneo se manifiesta con un cuadro de inicio súbito con dolor torácico o de espalda o disnea, y puede progresar rápidamente hasta choque hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemotórax inicialmente se sospecha en la radiografía o la TC, aunque el diagnóstico definitivo se puede realizar mediante toracocentesis (fig. 442.1). En todos los casos se debe intentar determinar y tratar la causa.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye oxígeno suplementario, reposición de líquidos (incluyendo posibles transfusiones de sangre) y toracostomía con un tubo. Se puede valorar la cirugía torácica videoasistida (VATS) en la mayor parte de los pacientes con constantes vitales estables para ver el origen de la hemorragia, extraer coágulos sanguíneos, resecar ampollas o vesículas, y realizar una pleurodesis. Puede estar indicada una toracotomía abierta si hay hemorragia no controlada y en los pacientes con deterioro hemodinámico. La extracción inadecuada de la sangre en caso de hemotórax extenso, con el consiguiente hemotórax retenido, puede incrementar el riesgo de aparición de neumonía, empiema o enfermedad restrictiva importante secundaria a la organización

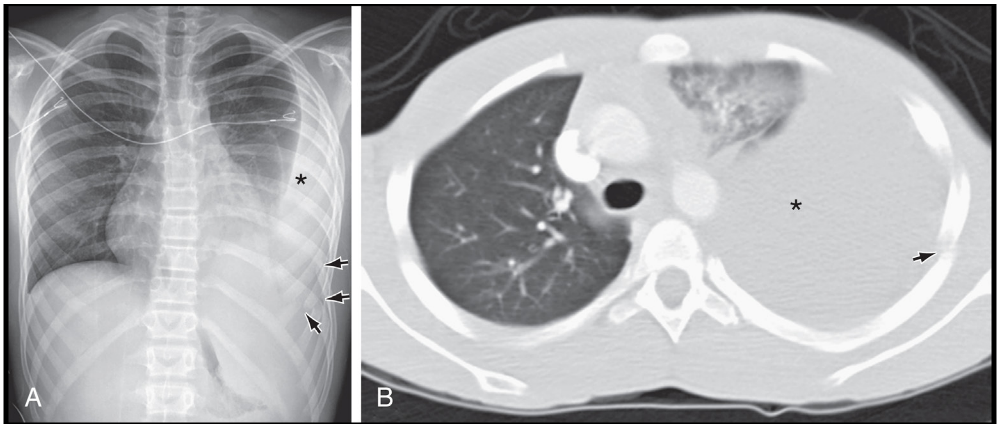

Fig. 442.1 Hemotórax *(asterisco)* y fracturas costales asociadas *(flechas)* en un adolescente que sufrió un accidente de tráfico. **A,** Radiografía de tórax. **B,** TC.

de la fibrina. En estos casos puede ser necesario el tratamiento fibrinolítico o una decorticación. La embolización es el tratamiento de elección de las malformaciones arteriovenosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **443**

Quilotórax

Glenna B. Winnie, Suraiya K. Haider, Aarthi P. Vemana y Steven V. Lossef

El **quilotórax** es la acumulación en el espacio pleural de líquido formado por la salida de quilo desde el conducto torácico o desde los vasos linfáticos hacia la cavidad torácica.

ETIOLOGÍA

El quilotórax en niños se produce la mayoría de las veces por una lesión del conducto torácico como complicación de cirugía cardiotorácica (después de la operación de Fontan) (fig. 443.1). Otras causas se asocian a lesión torácica (fig. 443.2), a oxigenación con membrana extracorpórea o a una neoplasia maligna intratorácica primaria o metastásica (fig. 443.3), particularmente linfoma. En recién nacidos, el rápido aumento de la presión venosa durante el parto puede producir rotura del conducto torácico. El quilotórax también se ha asociado a los síndromes de Down, Noonan y Turner. Otras causas menos frecuentes son linfangiomatosis, neumopatías restrictivas, trombosis del conducto torácico, de la vena cava superior o de la vena subclavia, tuberculosis e histoplasmosis y malformaciones congénitas del sistema linfático (fig. 443.4). El quilotórax refractario en el feto se ha asociado a una mutación con cambio de dirección en el gen de la integrina $\alpha_9\beta 1$. Puede producirse quilotórax en los traumatismos y en el maltrato infantil (v. cap. 16). Es importante determinar la causa, porque el tratamiento varía según la etiología. En algunos pacientes no se puede identificar ninguna causa específica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos del quilotórax son los mismos que produce el derrame pleural de un tamaño similar, como tos, molestia torácica y disnea. El **quilo** no es irritante, por lo que es infrecuente el dolor pleurítico. El inicio con frecuencia es gradual. Sin embargo, tras un traumatismo del conducto torácico se puede acumular quilo en el mediastino posterior durante varios días y después romperse hacia el espacio pleural, con inicio súbito de disnea, hipotensión e hipoxemia. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos con quilotórax tienen dificultad respiratoria el primer día de vida. El quilotórax raras veces es bilateral, y habitualmente aparece en el lado derecho.

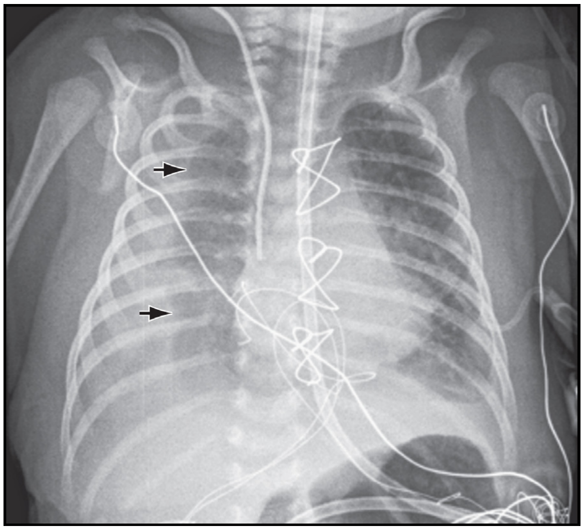

Fig. 443.1 Quilotórax *(flechas)* después de cirugía cardiaca en un lactante de 2 semanas de edad.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax puede definir la localización del derrame; la TC muestra que la pleura tiene un grosor normal y se puede ver una masa mediastínica, como un linfoma, como causa del quilotórax. En la toracocentesis se observa un derrame quiloso, un líquido lechoso que contiene triglicéridos, proteínas, linfocitos y otros componentes del quilo; el líquido puede ser amarillo o hemorrágico. En recién nacidos y en pacientes que no ingieren alimento, el líquido puede ser transparente. Puede haber líquido lechoso seudoquiloso en el derrame seroso crónico, en el que el material graso se debe a cambios degenerativos de líquido y no procede de la linfa. En el quilotórax la concentración de triglicéridos en el líquido es >110 mg/dl, el cociente de triglicéridos en líquido pleural:suero es >1,0 y el cociente de colesterol

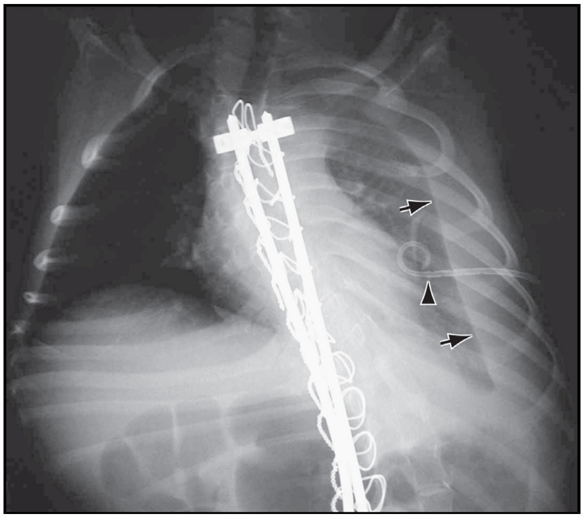

Fig. 443.2 Quilotórax izquierdo *(flechas)* después de una artrodesis vertebral con barras de Harrington. Se debe retraer el tubo de tórax curvo con punta blanda *(pigtail)* *(punta de fecha)* para drenar mejor el derrame.

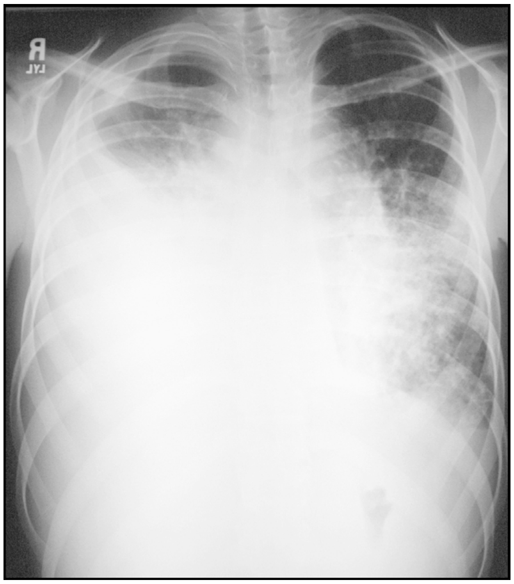

Fig. 443.3 Gran derrame quiloso derecho que opacifica la mayor parte del hemitórax derecho en un adolescente con linfangiomatosis y hemangiomatosis pulmonar. Obsérvese la neumopatía intersticial asociada.

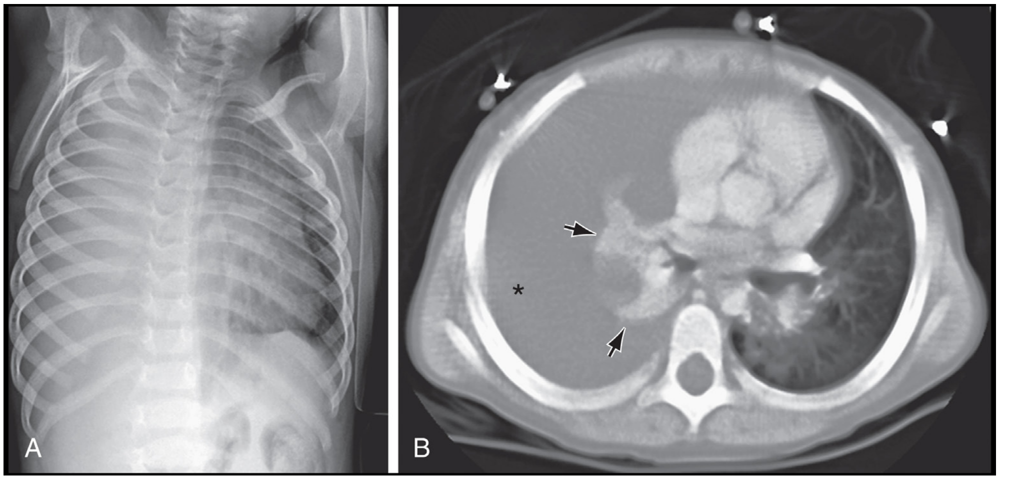

Fig. 443.4 Quilotórax espontáneo en un niño de 4 años con duplicación del cromosoma 6. **A,** La radiografía de tórax muestra opacificación del hemitórax derecho. **B,** La TC muestra el derrame pleural quiloso *(asterisco)* que comprime el pulmón derecho atelectásico *(flechas).*

en líquido pleural:suero es <1,0; el análisis de las lipoproteínas muestra quilomicrones. Las concentraciones de inmunoglobulinas en el líquido están elevadas. Las células son principalmente (~90%) linfocitos T, y a menudo hay demás de 1.000 células/mm^3. Un linfangiograma puede localizar el punto de la fuga, y la linfogammagrafía puede mostrar alteraciones de los troncos linfáticos y de los vasos linfáticos periféricos.

TRATAMIENTO

Se produce recuperación espontánea en >50% de los casos de quilotórax neonatal. El tratamiento incluye alimentación con una dieta pobre en grasa o en triglicéridos de cadena media y rica en proteínas, o con nutrición parenteral. La toracocentesis se repite cuando sea necesario para aliviar los síntomas de presión; con frecuencia se realiza una toracostomía con tubo. Se ha empleado la somatostatina y la octreótida para tratar el quilotórax. En la literatura médica se han descrito diversas dosis de octreótida, como 1-4 µg/kg/h por vía intravenosa y 10 µg/kg/día por vía subcutánea; sin embargo, se desconoce la dosis óptima, y son necesarios más estudios. Otros abordajes terapéuticos son embolización percutánea del conducto torácico, ventilación con presión controlada con presión positiva al final de la espiración e inhalación de óxido nítrico. Si el tratamiento médico no es eficaz se deben valorar las opciones quirúrgicas, que incluyen derivación pleuroperitoneal, ligadura del conducto torácico y pleurodesis con una sustancia esclerosante como cola de fibrina, talco o povidona yodada. El tratamiento de los quilotórax traumáticos es similar. En los quilotórax malignos se realiza pleurodesis química o irradiación. Se ha utilizado OK432 (picibanil) para tratar el quilotórax fetal y neonatal. En algunos pacientes se ha utilizado con éxito etilefrina, un fármaco simpaticomimético con actividad adrenérgica α y β. La constricción del conducto torácico por la acción de este fármaco puede reducir la acumulación pleural de quilo. La embolización percutánea del conducto torácico, o el tratamiento de otros vasos linfáticos, es una estrategia de radiología intervencionista que ha sido muy eficaz. La cirugía se debe valorar antes en neonatos con un quilotórax masivo y con salida de >50 ml/kg/día de quilo, a pesar del tratamiento médico máximo durante 3 días.

COMPLICACIONES

Si son necesarias aspiraciones repetidas por la rápida reacumulación de quilo, puede producirse malnutrición con pérdida significativa de calorías, proteínas y electrólitos. Las toracocentesis crónicas y repetidas por quilotórax se han asociado a inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia y alteración de la respuesta inmunitaria celular. La pérdida de linfocitos T se asocia a aumento del riesgo de infección en recién nacidos; por lo demás, la infección es infrecuente, aunque no se deben administrar vacunas de virus vivos a los pacientes. La ausencia de resolución del quilotórax puede dar lugar a malnutrición, infección y muerte.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **444**

Displasia broncopulmonar

Sharon A. McGrath-Morrow y J. Michael Collaco

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La displasia broncopulmonar (DBP) es una neumopatía crónica de lactantes y niños que aparece principalmente en lactantes prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación. La DBP se caracteriza por hipoplasia alveolar, muchas veces asociada a disfunción de las vías aéreas pequeñas y deterioro del crecimiento vascular pulmonar. Los factores que contribuyen a la aparición de DBP pueden incluir edad gestacional temprana, bajo peso al nacimiento, barotrauma pulmonar, exposición a hiperoxia, inflamación pulmonar e infecciones pre y posnatales, además de posibles genes modificadores y factores epigenéticos. La definición aceptada actualmente incluye la necesidad de oxígeno durante 28 días después del nacimiento, y se considera que el trastorno es leve, moderado o grave por la necesidad de oxígeno suplementario y ventilación en momentos temporales específicos (tabla 444.1). La presentación inicial y el tratamiento de los pacientes ingresados se pueden ver en el capítulo 122.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos físicos de la exploración pulmonar varían con la gravedad de la enfermedad y con las enfermedades respiratorias intercurrentes. Aunque puede parecer que algunos pacientes respiran con comodidad cuando están bien, pueden tener un deterioro importante cuando tienen enfermedades intercurrentes o en periodos de agresiones, por disminución de la reserva pulmonar secundaria a la hipoplasia alveolar y la enfermedad de las vías aéreas pequeñas. Los niños con DBP pueden tener taquipnea, inclinación de la cabeza y tiraje cuando están enfermos o en situación basal, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Aunque los sonidos respiratorios pueden ser claros, muchos pacientes tienen en situación basal sibilancias o crepitantes gruesos. La presencia de sibilancias o estridor de forma fija y persistente indica estenosis subglótica (v. cap. 415) o malacia de la vía aérea grande. Puede haber crepitantes finos en pacientes con tendencia a la sobrecarga de líquido. Las radiografías de tórax pueden mostrar atrapamiento aéreo, atelectasia focal, cambios intersticiales y/o engrosamiento peribronquial.

Los pacientes más graves pueden precisar soporte ventilatorio para conseguir un intercambio gaseoso adecuado. Puede ser necesario oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno aceptable, y con frecuencia es necesario para minimizar el trabajo respiratorio. La insuficiencia respiratoria crónica se puede manifestar por elevación del bicarbonato

Tabla 444.1 Definiciones de la displasia broncopulmonar

CARACTERÍSTICAS DE TODAS LAS DBP	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP LEVE	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP MODERADA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES DE LA DBP GRAVE
<32 semanas de edad gestacional al nacimiento Necesidad de oxígeno durante al menos 28 días	Respira aire ambiental a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra primero	Oxígeno suplementario <30% a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra primero	Oxígeno suplementario >30% y/o ventilación con presión positiva a las 36 semanas de EPM o al alta, lo que ocurra primero
>32 semanas de edad gestacional al nacimiento Necesidad de oxígeno durante al menos 28 días	Respira aire ambiental a los 56 días de vida o al alta, lo que ocurra primero	Oxígeno suplementario <30% a los 56 días de vida o al alta, lo que ocurra primero	Oxígeno suplementario >30% y/o ventilación con presión positiva a los 56 días de vida o al alta, lo que ocurra primero

DBP, displasia broncopulmonar; EPM, edad posmenstrual.

sérico, aumento del dióxido de carbono en la gasometría arterial, hipoxemia o policitemia; en los casos más graves puede ser necesaria una traqueostomía con ventilación para alcanzar la estabilidad respiratoria a largo plazo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de hipertensión pulmonar, especialmente si necesitan oxígeno suplementario y tienen insuficiencia respiratoria crónica.

La aspiración por disfagia y/o reflujo gastroesofágico (ERGE) (v. cap. 349) pueden complicar la situación pulmonar. El riesgo de aspiración puede aumentar durante los periodos de enfermedad debido al empeoramiento de la taquipnea y el atrapamiento aéreo. Otras comorbilidades debidas al parto prematuro que complican el tratamiento de la DBP incluyen obstrucción fija y funcional de la vía aérea superior, lesiones del SNC que llevan a un control anómalo de la respiración, tono anómalo de las vías aéreas, aumento del riesgo de aspiración, alteración de la motilidad digestiva, hipertensión sistémica y retraso del crecimiento. Debe señalarse que los lactantes con una enfermedad pulmonar grave tienen retraso del crecimiento por el elevado gasto energético necesario para mantener el aumento de las necesidades metabólicas de la respiración.

Una *exacerbación pulmonar* en un niño con DBP se produce habitualmente durante las infecciones víricas de la vía aérea. Otros factores de riesgo frecuentes de las exacerbaciones pulmonares son cambios de tiempo, exposición al humo de tabaco, asistencia a guarderías y aspiración. Durante una exacerbación el lactante puede tener aumento del trabajo respiratorio, crepitantes y sibilancias, y la taquipnea y el tiraje se hacen más llamativos. La hipertensión pulmonar subyacente puede empeorar también con las exacerbaciones pulmonares.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a reducir el trabajo respiratorio y a normalizar el intercambio gaseoso, para permitir un crecimiento y un neurodesarrollo óptimos. Después del alta hospitalaria inicial, los lactantes y niños con DBP tienen un riesgo elevado de reingreso. Hasta el 50% de los lactantes con DBP vuelve a ingresar por enfermedad respiratoria aguda en los primeros 2 años de vida. Estos niños también pueden requerir múltiples medicamentos a diario, oxígeno suplementario y/o ventilación crónica.

El cumplimiento de los regímenes medicamentosos diarios prescritos puede reducir el riesgo de necesidad de cuidados agudos y de síntomas respiratorios crónicos; sin embargo, no hay directrices estándar para el tratamiento de la DBP en relación con los cuidados posteriores a la UCIN. Aunque se utilizan con frecuencia, hay pocos datos sobre la eficacia de los diuréticos en el paciente ambulatorio.

En lo que al soporte ventilatorio se refiere, se debe intentar tener una saturación de oxígeno ≥92% fuera de la UCIN para garantizar un crecimiento y un desarrollo neurocognitivo adecuados. La pulsioximetría y la polisomnografía pueden ser útiles para ajustar el tratamiento. Antes del alta hospitalaria inicial se ha visto que los lactantes y niños que requieren soporte ventilatorio crónico se benefician de protocolos estandarizados para determinar la adecuación médica para el alta, evaluar la capacidad de las familias de ofrecer cuidados respiratorios y establecer el soporte adecuado en el medio ambulatorio. Después del alta estos pacientes requieren un seguimiento estrecho por parte de neumólogos y otorrinolaringólogos para ajustar el respirador y lograr el destete, y para los cuidados de la traqueostomía y la decanulación, respectivamente. Como los lactantes y niños con una traqueostomía tienen riesgo elevado de episodios adversos, entre ellos la muerte, en todo momento se recomienda que esté presente un cuidador despierto y alerta.

El estudio funcional respiratorio en los niños con antecedentes de DBP ha mostrado de forma constante enfermedad obstructiva de la vía aérea pequeña, que en esta población puede responder parcialmente a los broncodilatadores, aunque también puede tener un componente obstructivo fijo. Los corticoides y los agonistas β-adrenérgicos inhalados pueden ser eficaces en el tratamiento de los síntomas, como las sibilancias y la tos crónica. Los fármacos modificadores de los leucotrienos pueden ser un tratamiento complementario útil.

Es importante una ingesta calórica adecuada para garantizar que se llega a alcanzar un crecimiento pulmonar adecuado. Algunos niños pueden necesitar enriquecimiento de la leche materna o la fórmula para conseguir un crecimiento adecuado. En los pacientes con riesgo de aspiración, y en los que tienen una ingesta oral insuficiente, puede ser necesaria la alimentación por sonda para satisfacer las necesidades nutricionales. Se debe valorar la colocación de una gastrostomía antes del alta al domicilio para evitar su desplazamiento accidental. Se debe sospechar aspiración secundaria a disfagia y/o reflujo gastroesofágico en los pacientes con síntomas respiratorios o neumonías recurrentes sin otras causas infecciosas evidentes. Debido a la precariedad de su estado respiratorio, algunos lactantes y niños con DBP pueden no tolerar cantidades incluso mínimas de aspiración por reflujo gastroesofágico. En los lactantes con DBP hay pocos datos sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos antirreflujo, como los antihistamínicos H2, los inhibidores de la bomba de protones y los procinéticos. Los medicamentos que reducen la acidez gástrica pueden incrementar el riesgo de neumonía en algunos niños. Cuando el tratamiento médico antirreflujo no es eficaz se puede valorar la realización de una funduplicatura de Nissen o la colocación de una sonda de gastroyeyunostomía.

Hasta el 15-25% de los lactantes con DBP grave recibirá un diagnóstico de **hipertensión pulmonar,** que puede ser secundaria al menor crecimiento vascular pulmonar y/o a un lecho vascular reactivo. Otros factores de riesgo para la aparición de hipertensión pulmonar pueden incluir prematuridad extrema y retraso del crecimiento intrauterino; la aspiración recurrente, la hipoxia y la hipercapnia pueden empeorar su gravedad. Los lactantes con hipertensión pulmonar tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad que los lactantes sin hipertensión pulmonar. Aunque el diagnóstico definitivo de la hipertensión pulmonar requiere un cateterismo cardiaco, en la práctica la ecocardiografía transtorácica es una herramienta de cribado de riesgo bajo. El cribado también debe intentar identificar las posibles causas estructurales de la hipertensión pulmonar, como estenosis de las venas pulmonares. Los biomarcadores séricos, como el péptido natriurético cerebral, pueden ser útiles para seguir la respuesta al tratamiento. El empeoramiento súbito de la hipertensión pulmonar *(crisis hipertensiva pulmonar)* puede aparecer en el contexto de enfermedades intercurrentes y por la anestesia. Estas crisis pueden aparecer incluso en niños estables con antecedentes de hipertensión pulmonar que presentan una enfermedad aguda. Aunque la hipertensión pulmonar que se asocia a la DBP puede mejorar con un crecimiento pulmonar adecuado, para su tratamiento se han empleado fármacos como el sildenafilo y otros antihipertensivos pulmonares.

La prevención de las viriasis respiratorias tiene una importancia vital; es esencial que los cuidadores se laven con frecuencia las manos, especialmente antes de manejar al lactante, y se debe evitar el contacto con niños y adultos con síntomas respiratorios actuales. Se debe plantear la inmunoprofilaxis contra el virus respiratorio sincitial (v. cap. 260) según la gravedad de la neumopatía, la edad gestacional y la edad actual del paciente. Otro factor ambiental que puede empeorar los síntomas respiratorios es la exposición al humo de tabaco ambiental (v. cap. 737.1).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los lactantes con DBP generalmente es bueno, aunque la presencia de DBP puede hacer que tengan una hospitalización inicial más prolongada que los lactantes prematuros sin DBP. A la mayor parte de los

lactantes se les puede retirar el oxígeno durante el primer año de vida, y los que necesitan ventilación mecánica domiciliaria a menudo pueden dejar de recibir este soporte en la primera infancia. Muchos niños presentan durante la primera infancia un fenotipo similar al asma que se caracteriza por episodios de sibilancias o tos desencadenados por infecciones del tracto respiratorio superior, ejercicio, alérgenos, etc. Los síntomas de algunos de estos niños mejoran en la edad escolar; otros pueden seguir teniendo durante toda la infancia exacerbaciones similares al asma cuando tienen enfermedades médicas y con el ejercicio, pudiendo persistir hasta la edad adulta. Incluso los pacientes asintomáticos con antecedentes de DBP pueden seguir teniendo limitaciones al flujo de la vía aérea pequeña en la espirometría.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **445**

Enfermedades esqueléticas que afectan al funcionamiento pulmonar

Steven R. Boas

El funcionamiento pulmonar depende de la estructura de la pared torácica (v. cap. 400). Las alteraciones de la pared torácica pueden producir neumopatías restrictivas y obstructivas, disminución de la fuerza de los músculos respiratorios y disminución del rendimiento ventilatorio en respuesta al estrés físico. Las deformidades congénitas de la pared torácica incluyen tórax infundibuliforme *(pectus excavatum),* tórax en quilla *(pectus carinatum), hendiduras esternales, síndrome de Poland* y *displasias esqueléticas y cartilaginosas.* Las alteraciones vertebrales, como la cifoescoliosis, pueden alterar el funcionamiento pulmonar en niños y adolescentes.

445.1 Tórax infundibuliforme *(pectus excavatum)*

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

El tórax infundibuliforme, el estrechamiento de la cavidad torácica en la línea media, habitualmente es una malformación esquelética aislada y se desconoce su causa. El tórax infundibuliforme puede aparecer de forma aislada o se puede asociar a un trastorno del tejido conjuntivo (síndrome de Marfan [v. cap. 722] o de Ehlers-Danlos [v. cap. 678]). Se puede adquirir secundariamente a una neumopatía crónica, una enfermedad neuromuscular o un traumatismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se produce tórax infundibuliforme en 1 de cada 400 nacimientos, con un predominio masculino de 9:1, y supone >90% de las malformaciones congénitas de la pared torácica. Hay antecedentes familiares positivos en un tercio de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deformidad está presente en el nacimiento o poco después del mismo en un tercio de los casos, aunque habitualmente no produce ningún síntoma en ese momento. A lo largo del tiempo puede haber astenia, dolor torácico, palpitaciones, infecciones respiratorias recurrentes, sibilancias, estridor y tos. La disminución de la tolerancia al esfuerzo es uno de los síntomas más frecuentes. Debido a la naturaleza estética de esta deformidad, los niños pueden tener un estrés psicológico significativo. La exploración física puede mostrar excavación esternal, hombros adelantados, cifoescoliosis, lordosis dorsal, expansión del reborde costal inferior, rigidez de la caja torácica, inclinación de la cabeza hacia delante, escápula alada y pérdida de los contornos vertebrales (fig. 445.1). Los pacientes tienen movimiento esternal paradójico y desplazamiento del punto de máximo impulso cardiaco hacia la izquierda. Pueden auscultarse soplos sistólicos inocentes.

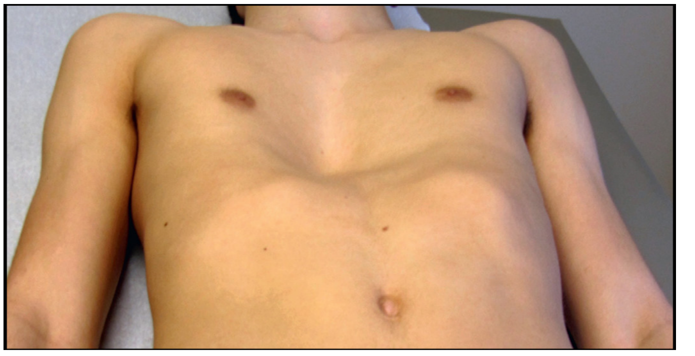

Fig. 445.1 Tórax infundibuliforme en un varón de 15 años de edad. Obsérvense los hombros adelantados, la expansión costal inferior y la excavación esternal.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía lateral de tórax muestra la excavación esternal. Tradicionalmente se ha empleado el índice de Haller en la TC (diámetro transverso interno máximo del tórax dividido por el diámetro anteroposterior mínimo al mismo nivel) y su comparación con valores normales adecuados para la edad y el sexo para determinar la extensión de la alteración anatómica. Sin embargo, parece que la correlación del índice de Haller con el deterioro fisiológico o los síntomas asociados no es óptima. El uso del estudio de imagen óptica 3D del tórax o «rastreo de superficie» es cada vez más popular para esta evaluación. En el electrocardiograma se puede ver desviación del eje hacia la derecha o síndrome de Wolff-Parkinson-White (v. cap. 463); en el ecocardiograma se puede ver prolapso de la válvula mitral (v. cap. 455.3) y compresión ventricular. Los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar estáticas pueden ser normales, aunque con frecuencia hay un defecto obstructivo de las vías respiratorias inferiores y, con menos frecuencia, un defecto restrictivo debido a la mecánica anormal de la pared torácica. La prueba de esfuerzo puede mostrar tolerancia normal o limitación por la disfunción cardiopulmonar subyacente, que se asocia a la gravedad del defecto. Con frecuencia se ven limitaciones pulmonares, como trastornos de la ventilación y alteraciones asociadas de la curva flujo-volumen, en niños pequeños y adolescentes, mientras que las alteraciones cardiacas adicionales secundarias a disminución del volumen sistólico se ven con frecuencia en adolescentes mayores y adultos jóvenes.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la gravedad de la deformidad y de la magnitud del deterioro fisiológico definido por la exploración física y la evaluación fisiológica del funcionamiento cardiopulmonar (evaluación del funcionamiento pulmonar y de la tolerancia al esfuerzo). Las opciones terapéuticas incluyen observación cuidadosa, fisioterapia para abordar el deterioro osteomuscular, cirugía correctora, cirugía estética y técnicas toracoscópicas no invasivas. En pacientes con deterioro fisiológico significativo la corrección quirúrgica puede mejorar la deformidad estética y minimizar o incluso mejorar el deterioro cardiopulmonar. Las dos operaciones principales son las técnicas de Ravitch y de Nuss. No se ha demostrado que una de ellas sea superior a la otra. La extensión del defecto anatómico, incluyendo el grado de asimetría, puede ayudar a determinar el método quirúrgico adecuado. Aunque la reparación quirúrgica puede mejorar la tolerancia al esfuerzo de algunos pacientes, que habitualmente se observa a intensidades de ejercicio submáximas, muchos pacientes no tienen ninguna mejoría de la función respiratoria o cardiaca. También se ha observado después de la cirugía la normalización de la gammagrafía pulmonar de perfusión y de la ventilación voluntaria máxima. Se está investigando el uso de una ortesis magnética con remodelado gradual (técnica de minitransportador magnético) de la deformidad esternal. También se han insertado quirúrgicamente implantes de silicona para mejorar el aspecto estético, con una alta satisfacción de los pacientes. En algunos pacientes ha ganado popularidad el uso de un método menos invasivo (aspiración con ventosas). Independientemente del método de tratamiento, a menudo se abordan los hallazgos osteomusculares secundarios antes y después de cualquier intervención.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

445.2 Tórax en quilla *(pectus carinatum)* y hendiduras esternales

Steven R. Boas

TÓRAX EN QUILLA

Etiología y epidemiología

El tórax en quilla es una malformación esternal que supone el 5-15% de las malformaciones congénitas de la pared torácica. El desplazamiento anterior de las porciones media e inferior del esternón con los cartílagos costales adyacentes es el tipo más frecuente. Se asocia la mayoría de las veces a protrusión de la parte superior del esternón; se produce excavación de la porción inferior del esternón en tan solo el 15% de los pacientes. Es frecuente la asimetría del esternón, y con frecuencia también se observa excavación localizada de la porción anterolateral inferior del tórax. Los varones se afectan con una frecuencia 4 veces mayor que las mujeres. Hay una elevada incidencia familiar y una asociación frecuente con escoliosis de leve a moderada. Esta malformación se asocia a valvulopatía mitral y coartación aórtica. Se producen tres tipos de deformidad anatómica (tórax en quilla superior, inferior y lateral), cada uno con sus cambios fisiológicos y sus algoritmos terapéuticos.

Manifestaciones clínicas

En la primera infancia los síntomas son mínimos. Los niños en edad escolar y los adolescentes con frecuencia refieren disnea con esfuerzos pequeños, disminución de la resistencia al ejercicio y sibilancias inducidas por el esfuerzo. La incidencia de aumento de las infecciones respiratorias y de uso de fármacos antiasmáticos es mayor que en los niños que no tienen esta deformidad. En la exploración física se observa un gran aumento del diámetro anteroposterior del tórax, con la consiguiente disminución de la amplitud y de la expansión de los movimientos del tórax (fig. 445.2). En la espirometría se han visto patrones restrictivos y obstructivos, aunque la mayoría de los pacientes tienen valores normales. Muchas veces hay aumento del volumen residual, que produce taquipnea y respiración diafragmática. La prueba de esfuerzo muestra resultados variables. En la radiografía de tórax se observa aumento del diámetro anteroposterior de la pared torácica, pulmones de aspecto enfisematoso y una sombra cardiaca estrecha. La puntuación de gravedad de la deformidad (altura del tórax dividida por la distancia entre el esternón y la columna; análogo al índice de Haller) está reducida.

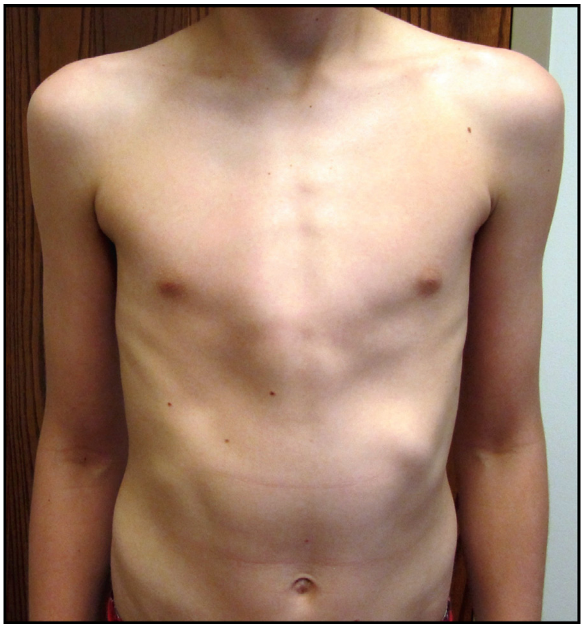

Fig. 445.2 Tórax en quilla en un varón de 13 años de edad. Obsérvese la prominencia esternal central.

Tratamiento

En pacientes sintomáticos con tórax en quilla las nuevas técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden mejorar los síntomas clínicos. Muchos cirujanos prefieren utilizar técnicas ortésicas como tratamiento de elección. Aunque algunos pacientes sintomáticos se someten a cirugía, con frecuencia se realiza por motivos estéticos y psicológicos.

HENDIDURAS ESTERNALES

Las hendiduras esternales son malformaciones congénitas infrecuentes, que se deben a ausencia de fusión del esternón durante la octava semana de gestación. No se ha descrito predisposición familiar. Se producen hendiduras esternales en menos del 1% de las deformidades torácicas. Las hendiduras esternales pueden ser parciales o completas. Las hendiduras esternales parciales son más frecuentes y pueden afectar al esternón superior, asociándose a otras lesiones, como displasias vasculares y rafe supraumbilical; también hay hendiduras esternales inferiores, que se asocian con frecuencia a otros defectos de la línea media (pentalogía de Cantrell). Las hendiduras esternales completas con ausencia completa de fusión esternal son infrecuentes. Estos trastornos también pueden aparecer de forma aislada. El movimiento paradójico de los órganos torácicos con la respiración puede alterar la mecánica pulmonar. Raras veces se pueden producir infecciones respiratorias e incluso un deterioro respiratorio significativo. La cirugía es necesaria en fases tempranas de la vida, antes de que se produzca fijación e inmovilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

445.3 Distrofia torácica asfixiante (distrofia torácica-pélvica-falángica)

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La distrofia torácica asfixiante, que es un trastorno autosómico recesivo multisistémico, produce constricción y estrechamiento de la caja torácica. Este trastorno, que también se conoce como *síndrome de Jeune,* se asocia a malformaciones esqueléticas características además de afectación variable de otros sistemas, como malformaciones renales, hepáticas, neurológicas, pancreáticas y retinianas (v. cap. 720). Se han identificado varios locus genéticos en personas afectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que tienen ese trastorno mueren poco después del nacimiento por insuficiencia respiratoria, aunque se han descrito formas menos agresivas en niños mayores. En los pacientes que sobreviven al periodo neonatal con frecuencia se produce insuficiencia respiratoria progresiva debido a retraso del crecimiento pulmonar, neumonía recurrente y atelectasia por la rigidez de la pared torácica.

DIAGNÓSTICO

La exploración física muestra un tórax estrecho que en el momento del nacimiento es mucho menor que la circunferencia de la cabeza. Las costillas son horizontales y el niño tiene extremidades cortas. La radiografía de tórax muestra una caja torácica con forma de campana con costillas expandidas horizontales y cortas y clavículas altas.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento específico, aunque se ha probado la toracoplastia para ampliar la caja torácica y la ventilación mecánica a largo plazo. Las técnicas de expansión costal (costilla de titanio protésica expandible vertical [CTPEV]) han mejorado la supervivencia (fig. 445.3).

PRONÓSTICO

En algunos niños con distrofia torácica asfixiante se produce mejoría de las malformaciones óseas con la edad. Sin embargo, los niños menores de 1 año con frecuencia mueren por infección e insuficiencia respiratoria. En niños mayores se produce insuficiencia renal progresiva. Está justificado el uso de vacunas contra la gripe y otros patógenos respiratorios, al igual que el uso intensivo de antibióticos en las infecciones respiratorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

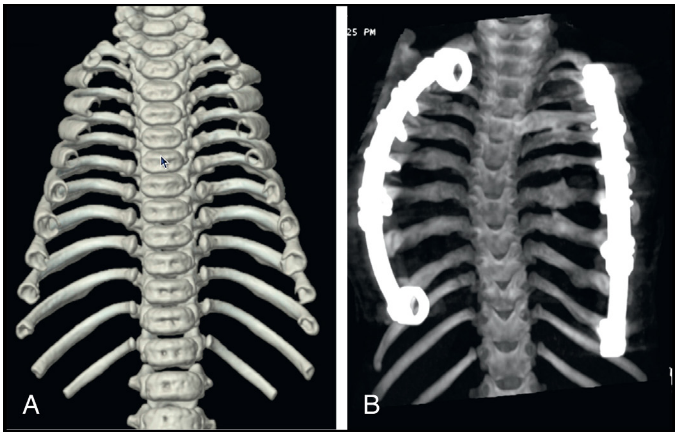

Fig. 445.3 **A,** Paciente de 7 meses de edad con síndrome de Jeune antes de la operación. **B,** 18 meses después de la inserción de una CTPEV. *(De Mayer OH: Chest wall hypoplasia—principles and treatment.* Pediatr Respir Rev *16:30-34, 2015, Fig. 3, p. 34.)*

445.4 Acondroplasia

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La acondroplasia es la enfermedad más frecuente que se caracteriza por talla baja desproporcionada (v. cap. 716). Esta enfermedad se hereda como un trastorno autosómico dominante y produce una alteración del crecimiento. Se ha aprendido mucho sobre este trastorno, incluido su origen genético (el 95% de los casos se deben a mutaciones del gen que codifica el receptor de tipo 3 del factor de crecimiento de fibroblastos) y cómo minimizar sus graves complicaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumopatía restrictiva, que afecta a <5% de los niños con acondroplasia menores de 3 años, es más probable a alturas elevadas. Con frecuencia se asocia a infecciones recurrentes, *cor pulmonale* y disnea. Hay aumento del riesgo de apnea o hipopnea del sueño obstructiva. La hipoxemia durante el sueño es frecuente. El inicio de la neumopatía restrictiva puede comenzar a una edad muy temprana. En la exploración, el patrón respiratorio es rápido y superficial, con respiración abdominal asociada. El diámetro anteroposterior del tórax está reducido. Se dispone de curvas de crecimiento especiales para la circunferencia torácica de los pacientes con acondroplasia desde el nacimiento hasta los 7 años. Hay tres fenotipos distintos: los pacientes del grupo fenotípico 1 tienen hipertrofia adenoamigdalina relativa, los pacientes del grupo 2 tienen obstrucción muscular de la vía respiratoria superior e hidrocefalia progresiva, y los pacientes del grupo 3 tienen obstrucción de la vía respiratoria superior sin hidrocefalia. Puede producirse cifoescoliosis durante la lactancia.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran reducción de la capacidad vital, más pronunciada en hombres. Los pulmones son pequeños, pero funcionalmente normales. Se recomiendan los estudios del sueño debido a la elevada prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño. La radiografía de tórax muestra disminución del diámetro anteroposterior y protrusión anterior de las costillas. El grado de afectación del agujero occipital se correlaciona con la magnitud de la disfunción respiratoria.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la apnea del sueño, cuando está presente, es de soporte (v. cap. 31). La fisioterapia y las ortesis pueden minimizar las complicaciones de la cifosis y la lordosis grave. Está justificado un tratamiento intensivo de las infecciones respiratorias y de la escoliosis.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida es normal para la mayoría de los niños con esta enfermedad, excepto los grupos fenotípicos que tienen hidrocefalia o compresión medular cervical o lumbar grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

445.5 Cifoescoliosis: escoliosis idiopática del adolescente y escoliosis congénita

Steven R. Boas

ETIOLOGÍA

La escoliosis idiopática del adolescente (EIA) se caracteriza por incurvación lateral de la columna (v. cap. 699). Con frecuencia afecta a los niños durante la adolescencia y en periodos de crecimiento rápido. Se desconoce la causa. La escoliosis congénita es infrecuente, afecta más a niñas que a niños y es evidente en el primer año de vida (v. cap. 699.2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones pulmonares de la escoliosis pueden incluir restricción de la pared torácica, que produce reducción de la capacidad pulmonar total, alteraciones del intercambio gaseoso, obstrucción de las vías respiratorias e hipoaireación, con la consiguiente atelectasia. Se ha correlacionado el ángulo de la deformidad de la escoliosis con el grado de deterioro pulmonar solo en pacientes con curvas torácicas. La capacidad vital, el volumen respiratorio máximo en 1 s (FEV_1), la capacidad de trabajo, el consumo de oxígeno, la capacidad de difusión, la distensibilidad de la pared torácica y la presión parcial de oxígeno arterial disminuyen a medida que aumenta la gravedad de la curva torácica. Estos hallazgos se pueden ver incluso en la EIA de leve a moderada (ángulo de Cobb <30°), aunque generalmente no aparecen en otras curvas no torácicas. El deterioro respiratorio suele ser más grave en niños menores de 5 años con grandes curvas escolióticas. La reducción del funcionamiento de los músculos periféricos se ha asociado a EIA mediante mecanismos intrínsecos o desacondicionamiento. El deterioro grave puede producir *cor pulmonale* o insuficiencia respiratoria, y se puede presentar antes de los 20 años de edad. Los niños con escoliosis grave (ángulo de Cobb >70°), particularmente los varones, pueden tener alteraciones de la respiración durante el sueño, y los consiguientes periodos de hipoxemia pueden contribuir a la posterior aparición de hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO

La exploración física en la radiografía posterior en bipedestación con la medición posterior del ángulo de la curvatura (técnica de Cobb) sigue siendo el método de referencia para la evaluación de la escoliosis. La presencia de escoliosis se define por la presencia de curvas de >10°. La medición de los volúmenes pulmonares, la fuerza de los músculos respiratorios y la capacidad de esfuerzo es esencial para evaluar el grado del deterioro respiratorio asociado a la escoliosis.

TRATAMIENTO

Dependiendo de la magnitud de la curva y del grado de maduración esquelética, las opciones terapéuticas incluyen tranquilización, observación, ortesis y cirugía (artrodesis vertebral). Se debe administrar vacunación antigripal a la vista de la magnitud del deterioro pulmonar que puede coexistir. Como la capacidad vital es un importante factor predictivo de la aparición de insuficiencia respiratoria en la EIA no tratada, los objetivos de la cirugía son reducir la curva escoliótica, mantener la corrección y prevenir el deterioro del funcionamiento pulmonar. Las alteraciones de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total, la intolerancia al esfuerzo y la velocidad de la modificación de estas variables a lo largo del tiempo deben tenerse en consideración para determinar el momento de la corrección quirúrgica. La evaluación preoperatoria del funcionamiento pulmonar (es decir, volúmenes pulmonares, consumo de oxígeno, fuerza muscular, ventilación/perfusión) puede ayudar a predecir las complicaciones pulmonares posquirúrgicas. Se puede tratar sin ventilación mecánica en el postoperatorio a muchos pacientes a los que se realiza corrección quirúrgica. Incluso los pacientes con escoliosis leve pueden tener deterioro ventilatorio inmediatamente después de la artrodesis vertebral, de forma secundaria al dolor y a un peso corporal que puede limitar la respiración e interferir con la tos. Los niños con un valor

preoperatorio del FEV_1 <40% del valor teórico tienen riesgo de precisar ventilación mecánica prolongada en el postoperatorio. Las operaciones de expansión costal han sido útiles en casos graves de escoliosis congénita. La elección de la vía de abordaje quirúrgico puede influir también en el funcionamiento pulmonar postoperatorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

445.6 Malformaciones costales congénitas

Steven R. Boas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las malformaciones aisladas de las costillas superiores e inferiores tienen consecuencias pulmonares clínicas mínimas. La ausencia de costillas de la porción media de la caja torácica se asocia a ausencia del músculo pectoral (síndrome de Poland), y puede haber deterioro del funcionamiento pulmonar. Este defecto se puede acompañar de cifoescoliosis y hemivértebras. Si el defecto costal es pequeño no se producen secuelas significativas. Cuando faltan las costillas 2.ª a 5.ª en la cara anterior se produce herniación pulmonar y una respiración claramente anormal. El pulmón es blando y no doloroso y se puede reducir fácilmente en la exploración. Se pueden producir como complicación secuelas como restricción pulmonar grave (secundaria a escoliosis), *cor pulmonale* e insuficiencia cardiaca congestiva. Los síntomas con frecuencia son mínimos, aunque se puede producir disnea. La dificultad respiratoria es poco frecuente durante la lactancia.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra la deformidad y la ausencia de costillas, con escoliosis secundaria. La mayoría de las malformaciones costales se descubren como hallazgo casual en una radiografía de tórax.

TRATAMIENTO

Si los síntomas son suficientemente graves como para producir deterioro clínico o una herniación pulmonar significativa, entonces se puede realizar un injerto costal homogéneo. Las técnicas de expansión costal también son muy útiles. Se ha utilizado la técnica de Nuss modificada para corregir las malformaciones de la pared torácica asociadas a las malformaciones costales. En las adolescentes con malformaciones costales congénitas puede ser necesaria la cirugía mamaria estética.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 446
Insuficiencia respiratoria crónica

446.1 Insuficiencia respiratoria crónica y ventilación mecánica a largo plazo

Denise M. Goodman y Steven O. Lestrud

EPIDEMIOLOGÍA

Continuamente se hacen avances en los dispositivos invasivos (ventilación a través de una traqueostomía) y no invasivos (ventilación con mascarilla) y en el tratamiento de las enfermedades que predisponen a la necesidad de ventilación crónica, como insuficiencia respiratoria aguda, prematuridad y enfermedades neuromusculares. Aunque es difícil determinar la prevalencia de la ventilación crónica, las estimaciones varían desde aproximadamente 4 hasta 6/100.000 niños. Con una estimación según el censo estadounidense de 73.604.909 en niños menores de 18 años de edad en 2015 [https://www.census.gov/quickfacts/table/PST045216/00. Consultado el 17 de enero de 2017], esto significaría que actualmente reciben ventilación domiciliaria de 3.000 a 4.000 niños. Este número puede ser mucho mayor, porque los estudios raras veces analizan únicamente a los niños (en un estudio canadiense se encontró una prevalencia de 12,9/100.000 en la población general), y los estudios pueden describir la ventilación invasiva, no invasiva o total. Puede haber aproximadamente 3 veces más niños tratados con ventilación con mascarilla que con ventilación mecánica invasiva. En un estudio que utilizó la base de datos Kids' Inpatient Database se señaló que en 2006 se dieron de alta a 7.812 niños con ventilación invasiva o no invasiva a largo plazo. Las enfermedades cuyo tratamiento requiere ventilación domiciliaria son variadas. La mayor parte de los estudios se centra en la experiencia de un solo centro, aunque surgen temas generales. Aproximadamente dos terceras partes de los niños tienen una indicación neurológica primaria, como debilidad neuromuscular o alteraciones de control ventilatorio, y aproximadamente un tercio tiene neumopatías crónicas (tabla 446.1).

Tabla 446.1	Indicaciones de la ventilación mecánica a largo plazo
PULMONARES/ALVEOLARES	
Displasia broncopulmonar (DBP)	
Enfermedad pulmonar adquirida grave, como la que acontece después del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico (SDRAP)	
Síndromes de fibrosis pulmonar	
VÍA AÉREA	
Traqueomalacia grave	
Broncomalacia grave	
Apnea obstructiva del sueño	
Enfermedades de depósito	
TÓRAX (v. cap. 445)	
Cifoescoliosis	
Displasias esqueléticas	
Obesidad	
NEUROMUSCULARES	
Atrofia muscular espinal	
Lesión medular	
Disfunción diafragmática	
Enfermedades mitocondriales	
SNC	
Síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC)	
Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y alteración de la regulación autónoma (ORHHAA)	
Lesión cerebral isquémica grave	
Mielomeningocele con malformación de Arnold-Chiari de tipo II	
Síndromes de hipoventilación adquiridos	

Los pacientes con indicaciones principalmente pulmonares tienen mayor probabilidad de dejar de necesitar la ventilación que los que tienen enfermedades neuromusculares o del sistema nervioso central. Se ha visto que la mortalidad de los pacientes que requieren ventilación crónica es de aproximadamente el 12-34%, dependiendo de la enfermedad subyacente. El valor inferior del intervalo de mortalidad corresponde a los niños que tienen neumopatías neonatales, y el valor superior a los niños que tienen cardiopatías congénitas. Habitualmente se observa una tasa de mortalidad total del 20%. Aproximadamente el 12-40% de los niños llegan a ser destetados de la ventilación y decanulados, lo que refleja una vez más la causa subyacente por la que es necesaria la ventilación. Esto habitualmente se puede realizar en los primeros 5 años de vida. Sin embargo, el tratamiento de estos niños puede ser difícil. En un estudio se vio que hasta el 40% de los niños tratados con ventilación mecánica reingresa en el primer año tras el alta, habitualmente en los primeros 3 meses. Los niños que requieren ventilación mecánica a largo plazo (VMLP) se benefician de una coordinación integral de la asistencia que incorpore a generalistas, especialistas, enfermería domiciliaria, diversas terapias y recursos de equipo médico duradero (EMD).

MODALIDADES DE SOPORTE RESPIRATORIO

Los objetivos de la ventilación mecánica domiciliaria son mantener una oxigenación y una ventilación adecuadas a la vez que se minimizan las necesidades metabólicas de la insuficiencia respiratoria crónica para garantizar un crecimiento somático adecuado y un desarrollo óptimo (v. cap. 446.4).

Ventilación con presión positiva invasiva

El término *invasiva* indica la ventilación a través de una traqueostomía. Algunos dispositivos son adecuados para ventilación con presión positiva no

invasiva (VPPNI) e invasiva, mientras que otros dispositivos son adecuados únicamente para una de ellas. El respirador para uso doméstico ideal es ligero, portátil y silencioso. Todos los respiradores para uso doméstico difieren de los respiradores que se usan en los hospitales en que el movimiento de aire se genera por un pistón o una turbina controlado eléctricamente. Esto contrasta con los respiradores que se usan en los hospitales, que a menudo están activados por gas. Un respirador doméstico debería poder ofrecer un flujo continuo y tener una amplia variedad de ajustes (particularmente para presión, volumen, presión de soporte y frecuencia) que permita el soporte ventilatorio desde la lactancia hasta la edad adulta. La alimentación con baterías del respirador, tanto internas como externas, debe ser suficiente para permitir la portabilidad sin límites tanto en el hogar como en la comunidad. El equipo también debe ser insensible a las interferencias electromagnéticas, debe ser relativamente fácil de entender, y los problemas que surjan se deben poder resolver de forma sencilla. Se dispone de diversos respiradores autorizados para uso doméstico, y es necesario estar familiarizado con ellos para elegir la mejor opción para cada niño.

Aunque las familias y los equipos asistenciales pueden resistirse al principio a su realización, la traqueostomía tiene varias ventajas. El tubo de traqueostomía ofrece un acceso estable a la vía aérea y una interfaz estandarizada para conectar el circuito del respirador al paciente, y permite eliminar fácilmente las secreciones de la vía aérea y administrar fármacos inhalados. Los tubos de traqueostomía pediátricos habitualmente tienen una sola luz y pueden tener un manguito inflable. Los tubos de traqueostomía con y sin manguito inflable deben ser de un tamaño adecuado para controlar la fuga de aire alrededor del tubo y favorecer un intercambio gaseoso adecuado, aunque deben dejar suficiente espacio alrededor del tubo para facilitar la vocalización y prevenir la irritación y la erosión de la tráquea por el tubo. Los cuidadores del niño deben aprender a realizar los cuidados del estoma, los cambios programados y urgentes de la traqueostomía, la fijación adecuada del tubo, la aspiración de las secreciones y la detección de las urgencias, como la obstrucción del tubo y la decanulación.

Soporte ventilatorio óptimo

Diversos factores como enfermedad neuromuscular subyacente; medicamentos como sedantes, analgésicos, esteroides y relajantes musculares; e inmovilidad prolongada, además de la utilización de ventilación mecánica, pueden desacondicionar los músculos respiratorios, sobre todo el diafragma, lo que genera debilidad muscular. En consecuencia, es importante evitar una sincronía del paciente con la ventilación de 24 horas al día y ajustar la cantidad de soporte que da el respirador para prevenir la fatiga, a la vez que se facilita la respiración espontánea. Aunque la evaluación del respirador requiere una valoración frecuente del intercambio de gases, esta se puede realizar por métodos no invasivos. Los ajustes del respirador se deben mantener estables durante un determinado tiempo, determinado por la gravedad de la enfermedad pulmonar, antes del alta al domicilio.

OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

Limpieza de la vía aérea

Una de las consideraciones más importantes es el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea. La eliminación adecuada de las secreciones puede reducir al mínimo las infecciones pulmonares intercurrentes. A su vez, las infecciones pueden incrementar de forma transitoria las secreciones, lo que requiere una intensificación de las estrategias de limpieza. Si el niño tose lo suficiente, puede que lo único necesario sea la aspiración periódica. Sin embargo, algunos niños necesitan más ayuda para movilizar y eliminar las secreciones. Esto adquiere mucha importancia en los niños que tienen enfermedades neuromusculares, en los que se deben realizar terapias de limpieza programadas periódicamente. Se utilizan 2 tipos principales de dispositivos. El **tratamiento con chaleco** (oscilación de alta frecuencia de la pared torácica) utiliza un chaleco inflable que rodea el tórax. El aire infla y desinfla el chaleco con pulsos fásicos sobre la pared del tórax, lo que ablanda las secreciones. Este dispositivo sigue precisando una tos preservada y suficientemente fuerte para expulsar las secreciones. El dispositivo de **tos asistida** realiza una limpieza más activa de la vía aérea administrando potente presión positiva añadida durante la inspiración y una presión negativa activa durante la espiración. Así, la tos es más eficaz debido a los rápidos cambios de presión. El asistente para la tos se puede utilizar con una vía aérea artificial o con una mascarilla. Se deben ajustar las presiones y los periodos inspiratorios y espiratorios.

Medicamentos inhalados

Se puede favorecer la eliminación de las secreciones mediante la nebulización de soluciones hipertónicas (solución salina al 3%). A menudo se sincroniza con las sesiones del asistente para la tos a fin de maximizar los efectos beneficiosos de ambas técnicas para la limpieza de la vía aérea. Los niños que requieren ventilación a menudo también necesitan broncodilatadores.

Mucolíticos y anticolinérgicos

Algunos pacientes pueden necesitar intervenciones adicionales debido al exceso de secreciones. Los anticolinérgicos, sobre todo el glucopirrolato, suelen ser eficaces, aunque se deben administrar con cuidado para evitar un espesamiento excesivo de las secreciones, que puede dar lugar a impactación de las secreciones y oclusión potencialmente mortal de la vía aérea por tapones de moco. A veces se pueden reducir las secreciones bucales mediante la inyección localizada de toxina botulínica, o mediante la ligadura quirúrgica selectiva de los conductos salivales. También es prudente asegurarse de que el paciente esté hidratado adecuadamente, porque la deshidratación puede dar lugar a secreciones espesas y tenaces. En ocasiones también se puede utilizar un mucolítico. La solución salina hipertónica es el mucolítico más utilizado, aunque se han probado otros diversos fármacos, como dornasa alfa y N-acetilcisteína.

Monitorización

Se debe monitorizar continuamente, con métodos electrónicos y/o físicos, a todos los pacientes que reciban ventilación domiciliaria. Los cuidadores deben observar directamente en todo momento a los lactantes y niños pequeños, los niños con deterioro cognitivo y los niños en los que la permeabilidad de la vía aérea dependa completamente de una traqueostomía por obstrucción supraestomal. Los cuidadores también deben vigilar de cerca a los niños cuya situación pulmonar sea frágil o fluctuante. Se recomienda la monitorización continua de la saturación de O_2 y de la frecuencia cardiaca durante el sueño, y la monitorización continua o intermitente durante el día, dependiendo de la estabilidad del paciente. Los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC) o hipertensión pulmonar son particularmente vulnerables a los episodios de hipoxemia o hipercapnia, y los que tienen hipertensión pulmonar son particularmente susceptibles a las disminuciones rápidas en la saturación de O_2.

Oxígeno suplementario

El oxígeno suplementario se puede administrar con una bombona o un concentrador. Independientemente de que el paciente reciba aire ambiente u oxígeno en situación basal, incluso infecciones intercurrentes leves pueden llevar a un aumento de las necesidades de oxígeno. En estas situaciones se debe evaluar al niño en persona, no por teléfono, para asegurarse de que no se está desarrollando una enfermedad más grave.

Nutrición

Los pacientes tratados con ventilación mecánica pueden tener necesidades nutricionales iguales, mayores o menores que las de los niños sanos de una edad comparable. Se debe hacer un seguimiento del crecimiento en todas las visitas con el puericultor y con los subespecialistas. El crecimiento excesivo es tan perjudicial como el crecimiento insuficiente, y un exceso de calorías puede incrementar la producción de dióxido de carbono (CO_2). Pueden ser necesarios los datos antropométricos o el gasto energético medido para poder hacer una prescripción más precisa del soporte nutricional. Muchos niños con traqueostomía tienen aversión oral y/o descoordinación de la deglución, con el consiguiente riesgo de aspiración. En estos niños, una sonda de gastrostomía puede garantizar una nutrición adecuada mientras la logoterapia continua favorece la alimentación oral.

Fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia

La tecnología necesaria para dar soporte al bienestar físico no debe llevar a omitir las necesidades del desarrollo inherentes a todos los niños: jugar, crecer, desarrollarse e interactuar. La fisioterapia, la terapia ocupacional y la logopedia continuas pueden ayudar al niño a alcanzar su máximo potencial, y muchos consiguen tener un desarrollo final completo. Los programas de intervención temprana y el acceso a grupos de juego son factores importantes para conseguir los hitos cognitivos y sociales. Cuando no se puede alcanzar un desarrollo normal, las diversas terapias pueden mejorar la movilización y la fuerza muscular. La fuerza del tronco y el abdomen es particularmente importante para la rehabilitación pulmonar, y es esencial para poder desconectar al paciente de la ventilación. Otras habilidades importantes son las habilidades bucomotoras para la alimentación y la comunicación. La evaluación de la deglución es un componente fundamental del tratamiento de los niños con insuficiencia respiratoria crónica. Es frecuente que se utilice el lenguaje de signos para la comunicación cuando hay retrasos en el habla o hipoacusia. Especialistas en audiología deben participar en la evaluación de la audición porque los pacientes que reciben ventilación a largo plazo tienen mayor riesgo de hipoacusia.

PREPARACIÓN PARA EL ALTA

Se deben valorar diversos componentes para poder dar el alta de manera segura y eficaz, como estabilidad médica, educación de la familia, apoyo económico (seguro o programa estatal de exención), disponibilidad de una compañía de EMD y, cuando proceda, enfermería privada en el hogar. Puede haber una evolución desfavorable por cualquiera de los muchos factores médicos o de proceso, o por factores familiares, que incluyen no solo la educación, sino también la preparación del hogar y los apoyos psicosociales. Un proceso de alta estandarizado puede garantizar que se aborden todos los detalles, lo que minimiza la duración de la estancia y mejora la seguridad. Debe haber en todo momento un cuidador capacitado, alerta y atento en el hogar de un niño que recibe ventilación invasiva; esta expectativa puede ser diferente para los que reciben VPPNI, dependiendo de la circunstancia clínica. En los pacientes que reciben ventilación invasiva el cuidador puede ser un profesional de enfermería (PE), aunque los recursos de enfermería suelen ser escasos, por lo que muchos programas requieren ofrecer a dos miembros de la familia formación como cuidadores. La formación que se ofrece a los familiares incluye cuidados del estoma de la traqueostomía, aspiración, manejo del equipo, administración de medicamentos y familiaridad con otros dispositivos, como las sondas de gastrostomía. Además, se debe formar a la familia en la preparación para situaciones urgentes, incluyendo lo que se debe hacer ante cambios agudos de la situación clínica, desaturación, obstrucción de la vía aérea o decanulación. Es esencial la formación en reanimación cardiopulmonar. Los padres también necesitan ser capaces de viajar de forma segura con el niño y el equipo. El niño debe ir siempre acompañado de una bolsa de emergencias estandarizada que contenga suministros esenciales para la traqueostomía y el respirador. Otras medidas se centran en la preparación del domicilio, que incluye la accesibilidad (número de escalones en caso de haberlos, personas que viven en el hogar, asegurarse de que nadie fume en casa) y la notificación a las compañías de suministro, como la compañía eléctrica y la de calefacción, para asegurarse que el hogar reciba servicios rápidamente en caso de que se interrumpa el suministro eléctrico. La familia también debe tener un teléfono operativo para garantizar un acceso y una comunicación adecuados entre la familia y el equipo asistencial. En los pacientes que van a casa con ventilación mecánica invasiva puede ser necesario disponer de un respirador primario y otro de soporte, además de baterías, una bolsa autoinflable y una mascarilla, equipo de aspiración, oxígeno suplementario y equipo de monitorización adecuado, incluyendo un pulsioxímetro. La capacitación de la familia a menudo culmina con una estancia autónoma de 24 horas *en el hospital,* tiempo durante el cual un cuidador debe permanecer de forma continua despierto, y la familia debe realizar todos los cuidados, como las comprobaciones del respirador, la aspiración, los cambios del tubo de traqueostomía, la administración de medicamentos y otras tareas similares.

CUIDADOS POR EL PEDIATRA GENERAL

Véanse los capítulos 446.4 y 734.1.

Infecciones

La traqueítis (v. cap. 412.2), la bronquitis (v. cap. 418.2) y la neumonía (v. caps. 426 y 428) son frecuentes en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Las infecciones se pueden deber a virus adquiridos en la comunidad (adenovirus, virus influenza, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, rinovirus) o a bacterias adquiridas en la comunidad o en el hospital. Los patógenos habituales son bacterias gramnegativas con elevados niveles de resistencia a antimicrobianos, que pueden causar un deterioro adicional de la función respiratoria. La infección bacteriana es más probable cuando hay fiebre, deterioro de la función respiratoria (hipoxia, hipercapnia, taquipnea y tiraje), leucocitosis y esputo mucopurulento. La presencia de leucocitos y microorganismos en la tinción de Gram del aspirado traqueal, además de la visualización de nuevos infiltrados en las radiografías, pueden ser compatibles con una infección bacteriana.

Se debe distinguir la infección de la *colonización* traqueal por bacterias, que es asintomática y se asocia a cantidades normales de secreciones traqueales transparentes. La colonización también se puede distinguir de la infección porque la colonización habitualmente tiene pocos o ningún leucocito en la tinción de Gram de las secreciones traqueales. Si se sospecha una infección, se debe tratar con antibióticos de acuerdo con el cultivo y la sensibilidad de los microorganismos recuperados del aspirado traqueal. A veces el tratamiento con antibióticos inhalados, como tobramicina, podría evitar la progresión de la infección. Los antibióticos se deben utilizar con prudencia para prevenir la colonización adicional por microorganismos resistentes. Sin embargo, algunos pacientes que tienen infecciones recurrentes se pueden beneficiar de la profilaxis con antibióticos inhalados. Las decisiones clínicas se deben basar en el aspecto del niño, cualquier aumento de la necesidad de ventilación o de oxígeno suplementario, y la consulta con el especialista. Una consideración final es que si se desea analizar un panel de virus respiratorios se debe obtener una muestra de secreciones nasales, de manera similar a como se haría en un niño sano; el aspirado traqueal no constituye una muestra adecuada.

CUIDADOS POR EL EQUIPO DE SUBESPECIALISTAS

Véase el capítulo 734.1.

DESCONEXIÓN DEL RESPIRADOR

Un número elevado de niños pueden ser finalmente desconectados de la ventilación mecánica. Habitualmente se reducen los ajustes del respirador, disminuyendo los parámetros del respirador hasta conseguir frecuencias respiratorias fisiológicas y volúmenes corrientes de 6-8 ml/kg. Las maniobras posteriores deberán evaluar la respiración libre del paciente, inicialmente con tiempos de transición vigilada de 5-10 minutos, prolongando el tiempo de desconexión cuando esté indicado clínicamente. Esto se puede realizar en el medio ambulatorio durante las visitas con el neumólogo o con el subespecialista responsable del manejo del respirador. También se deben monitorizar con cuidado factores adicionales que reflejan tolerancia a un aumento del trabajo respiratorio, como el aumento de peso, el nivel de energía, la conducta general y los patrones de sueño. Cuando se haya desconectado por completo al niño del soporte con el respirador durante la vigilia y solamente esté conectado al respirador durante aproximadamente 6 horas por la noche, durante el sueño, se puede valorar la realización de una polisomnografía con el paciente desconectado del respirador, antes de la liberación completa del dispositivo de ventilación mecánica. El éxito en la desconexión de la ventilación mecánica, si se produce, habitualmente tiene lugar entre los 2 y los 5 años de edad. Se ha planteado que la deambulación y el desarrollo de la fuerza del tronco mejoran la reserva respiratoria, lo que facilita la desconexión. Aun así, es frecuente que haya enfermedad pulmonar residual. Los niños con antecedentes de displasia broncopulmonar (DBP) y dependencia previa del respirador a menudo tienen una obstrucción significativa de la vía aérea en las pruebas de función pulmonar.

CONSIDERACIONES PSICOSOCIALES

El cuidado de un niño con soporte respiratorio a largo plazo en el domicilio es un proceso complejo, exigente desde el punto de vista físico, agotador desde el punto de vista emocional y costoso para la familia. Modifica las rutinas, las prioridades y el estilo de vida general de la familia, y puede afectar negativamente a las relaciones tanto en el núcleo familiar como con el resto de la familia y los amigos. Algunas consideraciones prácticas incluyen la pérdida de la espontaneidad en las salidas de la familia, los trastornos del sueño, los gastos adicionales, tener extraños en casa prestando la asistencia, y el cumplimiento de los regímenes médicos y las visitas de seguimiento. También son importantes los motivos intangibles de estrés, como la interferencia con los roles de cuidado habituales entre padres e hijos, y el estrés entre los miembros de la pareja y con los otros hijos. La pérdida de la normalidad, el sentido de aislamiento y las preocupaciones por lo que es mejor para el niño son fuentes de sufrimiento adicionales. En los niños que tienen una enfermedad que limita la vida se plantea la necesidad adicional de revisar periódicamente el estado médico actual del niño en cada momento, su sensación de bienestar y la trayectoria de la enfermedad, porque finalmente surgirán decisiones críticas en relación con los cuidados terminales. Muchas veces, el pediatra general puede ofrecer un entorno familiar seguro y cómodo en el que se pueden explorar estos problemas, porque los padres se pueden enfrentar al conflicto de querer ser buenos padres al mismo tiempo que se sienten culpables por sus propias necesidades y vulnerabilidades.

TRANSICIÓN A LA VIDA ADULTA

Hay cada vez más niños que sobreviven hasta la edad adulta y requieren ventilación crónica. Hay pocos datos empíricos sobre esta transición, incluyendo la identificación de los pacientes en los que es adecuada la transición, la aplicación de un proceso de transición estandarizado, la colaboración con los neumólogos de adultos o la replicación en el entorno de adultos de la coordinación asistencial que ofrecía el equipo asistencial pediátrico. En una situación ideal, al comienzo de la adolescencia el equipo neumológico debe iniciar con el adolescente y sus padres las conversaciones continuas sobre las responsabilidades en autocuidados y la transición de la asistencia médica a los profesionales de adultos. Las discusiones sobre los autocuidados deben tener en consideración expectativas realistas sobre las capacidades físicas y cognitivas del adolescente. La transición real de la asistencia tiene lugar en la mayor parte de los adultos jóvenes a los 18-21 años de edad, e incluye la derivación tanto a un internista como a un neumólogo de adultos. La transición de la asistencia médica también incluye la transición de los

servicios de apoyo pediátricos a los de adultos en relación con las fuentes de financiación y los cuidados de enfermería. En una situación ideal se realiza una visita ambulatoria en la que participan juntos los profesionales sanitarios actuales y futuros, de adultos, para facilitar la comunicación y realizar formalmente la transición de la asistencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

446.2 Síndrome de hipoventilación central congénita

Debra E. Weese-Mayer, Casey M. Rand, Amy Zhou y Michael S. Carroll

El SHCC es una *neurocristopatía* compleja desde el punto de vista clínico que incluye una alteración, de gravedad variable, de la regulación respiratoria y autónoma, además de enfermedad de Hirschprung y tumores de la cresta neural en algunos pacientes. En la presentación clásica del SHCC, los síntomas de la hipoventilación alveolar se manifiestan en el periodo neonatal y solo durante el sueño, con disminución del volumen corriente y una frecuencia respiratoria típicamente monótona que da lugar a cianosis e hipercapnia. En los casos más graves de SHCC, la hipoventilación se manifiesta durante la vigilia y el sueño. En los casos de SHCC de inicio tardío (SHCC-IT), los síntomas aparecen después del primer mes de vida (y a menudo durante la infancia e incluso la edad adulta). La hipoventilación habitualmente se observa durante el sueño, y suele ser más leve en los casos de inicio tardío que en los pacientes en los que aparece durante el periodo neonatal. El SHCC y el SHCC-IT se caracterizan además por ausencia parcial o completa de respuesta de los quimiorreceptores periféricos y centrales a la hipercapnia y la hipoxemia durante la vigilia y el sueño, así como por una alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) (ARSNA) de causa fisiológica y/o anatómica. La alteración de la regulación fisiológica puede incluir todos los sistemas orgánicos afectados por el SNA, específicamente los sistemas respiratorio, cardiaco, sudomotor, vasomotor, ocular, neural y entérico (tabla 446.2). La ARSNA anatómica o estructural incluye la enfermedad de Hirschprung y los tumores que se originan en la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroma y ganglioneuroblastoma).

Tabla 446.2 Síntomas relacionados con el síndrome de hipoventilación central congénita

LOS SÍNTOMAS SE ORIGINAN EN DIFERENTES SISTEMAS ORGÁNICOS, Y PODRÍAN SER PASADOS POR ALTO	
Síntomas respiratorios	Hipoventilación nocturna y posiblemente diurna
	Posibilidad de aguantar la respiración durante un periodo prolongado, sin «hambre de aire» después
Síntomas cardiovasculares	Arritmias
	Reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca
	Síncope vasovagal
	Síncope
	Extremidades frías
	Hipotensión postural
Síntomas neurológicos	Retraso en el desarrollo
	Convulsiones (principalmente durante la lactancia)
	Retraso motor y del habla
	Discapacidades relacionadas con el aprendizaje
	Alteración de la percepción del dolor
Síntomas digestivos	Síntomas relacionados con enfermedad de Hirschsprung: disfagia, estreñimiento y reflujo gastroesofágico
Síntomas oculares	Pupilas no reactivas o de reacción lenta
	Alteración del lagrimeo y de la respuesta a la proximidad
	Anisocoria, miosis y ptosis
	Estrabismo
Inestabilidad de la temperatura	Alteración de la sudoración
	Ausencia de fiebre con las infecciones
Neoplasias malignas	Tumores de la cresta neural
Psicológicos	Disminución de la ansiedad

De Lijubic´ K, Fister I Jr, Fister I: Congenital central hypoventilation syndrome: a comprehensive review and future challenges, *J Respir Med* 856149:1-8, 2014 (Table 1, p. 3).

GENÉTICA

El gen *PHOX2B* (*paired-like homeobox 2B*) es el gen definitorio de la enfermedad en el SHCC. *PHOX2B*, que codifica un factor de transcripción de homeodominio muy conservado, es esencial para el desarrollo embrionario del SNA a partir de la cresta neural, y se expresa en regiones y sistemas fundamentales que explican la mayor parte del fenotipo del SHCC. Los pacientes con SHCC son **heterocigotos** para una *mutación con expansión de la repetición de polialanina (MRPA)* en el exón 3 del gen *PHOX2B* (el número normal de moléculas de alanina es 20, el genotipo normal es 20/20), de modo que los pacientes con SHCC tienen 24-33 moléculas de alanina en el alelo afectado (el rango de genotipo es 20/24-20/33), o bien una *mutación no relacionada con expansión de la repetición de polialanina (MNRPA),* debida a una mutación de aminoácido, no codificante, de cambio de marco de lectura, de codón finalizador o del sitio de ajuste. Aproximadamente el 90-92% de los casos de SHCC tienen MRPA, y el 8-10% restante tienen MNRPA.

Los casos de SHCC-IT han tenido de forma constante MRPA cortas (principalmente el genotipo 20/24, aunque también el genotipo 20/25 se manifiesta como SHCC-IT) y, ocasionalmente, MNRPA muy pequeñas. El tipo específico de la mutación de *PHOX2B* es significativo desde el punto de vista clínico porque puede ayudar como guía para anticiparse en el tratamiento del paciente. Menos del 1% de los casos de SHCC tendrá una deleción de la mayor parte del exón 3 o de todo el gen *PHOX2B*, aunque no está totalmente claro el fenotipo específico relacionado con estas mutaciones con una deleción extensa. Se recomienda el estudio clínico escalonado de *PHOX2B* en los probandos con el fenotipo de SHCC (paso 1: prueba de cribado de *PHOX2B* [análisis de fragmentos]; después, si es negativo, paso 2: análisis de secuenciación de secuelas de *PHOX2B*; después, si es negativo, paso 3: estudio mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (ASDLM) de *PHOX2B* para minimizar los gastos y acelerar la confirmación del diagnóstico.

La mayoría de los casos de SHCC se produce por una mutación de nueva aparición de *PHOX2B*, aunque hasta el 35% de los niños con SHCC hereda la mutación con un patrón autosómico dominante de un progenitor aparentemente asintomático que es un mosaico para la mutación de *PHOX2B*. Un paciente con SHCC tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación, y el consiguiente fenotipo de enfermedad, a cada uno de sus hijos. Los padres con mosaicismo tienen una probabilidad de hasta el 50% de transmitir la mutación de *PHOX2B* a cada uno de sus descendientes sucesivos; el riesgo se relaciona con el porcentaje de mosaicismo. El consejo genético es fundamental para la planificación familiar y para estar preparados en el paritorio para un parto con SHCC. También se recomienda el estudio de *PHOX2B* en los dos padres de un hijo con SHCC para estimar el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (si hay mosaicismo) y para determinar si un progenitor tiene SHCC-IT aún no diagnosticado. El estudio de *PHOX2B* mediante análisis de fragmentos (también conocido como prueba de cribado) puede identificar mejor un mosaicismo somático de bajo nivel. Se dispone clínicamente del estudio prenatal de la mutación de *PHOX2B* (www.genetests.org) para familias con una mutación conocida de *PHOX2B*.

Dependencia del respirador y control de la respiración

Los pacientes con SHCC tienen una sensibilidad deficiente al CO_2 durante la vigilia y el sueño, de modo que no responden con un aumento normal de la ventilación en ninguno de los dos estados, ni se activan en respuesta a la hipercapnia o la hipoxemia durante el sueño. Durante la vigilia algunos pacientes pueden responder lo suficiente como para evitar una hipercapnia significativa, aunque la mayoría de los pacientes con SHCC tiene una hipoventilación suficientemente grave como para que la hipercapnia sea evidente en estado de vigilia y en reposo. Los niños con SHCC también tienen una alteración de la sensibilidad a la hipoxia durante la vigilia y el sueño. Un dato fundamental del SHCC es la ausencia de dificultad respiratoria o de sensación de asfixia a pesar del deterioro fisiológico (hipercapnia o hipoxemia). Esta ausencia de sensibilidad a la hipercapnia o la hipoxemia, con la consiguiente insuficiencia respiratoria, no mejora de forma uniforme con la edad. Algunos niños mayores con SHCC pueden tener aumento de la ventilación (en concreto, aumento de la frecuencia respiratoria, más que aumento del volumen corriente) cuando realizan esfuerzo con diferentes cargas de trabajo. Es posible que esta respuesta sea secundaria a los reflejos neurales debidos al movimiento rítmico de las extremidades, aunque el aumento de la ventilación minuto a menudo no es suficiente para evitar

el deterioro fisiológico. La publicación de dos casos de mujeres adultas en las que los anticonceptivos orales mejoraban la quimiosensibilidad al CO_2 durante la vigilia sugiere que es necesaria más investigación.

Cuanto mayor sea el número de moléculas de alanina adicionales más probable será la necesidad de soporte ventilatorio continuo, al menos en los fenotipos más frecuentes de MRPA de *PHOX2B* (20/25, 20/26, 20/27). Así, los pacientes con el genotipo 20/25 raras veces precisan soporte ventilatorio durante la vigilia, aunque sí requieren ventilación artificial durante el sueño. Los pacientes con el genotipo 20/26 tienen necesidades variables de soporte durante la vigilia, pero todos necesitan ventilación artificial durante el sueño. Los pacientes con el genotipo 20/27 y los que tienen MNRPA probablemente necesiten soporte ventilatorio continuo. Aunque parece que el genotipo *PHOX2B* permite predecir la gravedad de la hipoventilación, no se correlaciona con las respuestas a las agresiones exógenas que ponen en peligro la ventilación. Los lactantes y niños pequeños en conjunto presentan una mejor pendiente de la respuesta ventilatoria durante la vigilia, aunque esta mejoría parece desaparecer cuando alcanzan la edad escolar.

Enfermedad de Hirschsprung (cap. 358)

En conjunto, el 20% de los niños con SHCC también tiene enfermedad de Hirschsprung (HSCR), y en todos los lactantes o niños con SHCC o SHCC-IT que tengan estreñimiento se debe realizar una biopsia rectal para detectar la ausencia de células ganglionares. La frecuencia de la enfermedad de Hirschsprung parece ser mayor en los pacientes que tienen secuencias repetidas de polialanina más largas (genotipos 20/27-20/33) y MNRPA. Hasta la fecha solo se ha descrito un lactante con el genotipo 20/25 que tenía enfermedad de Hirschsprung. Incluso en los casos sin enfermedad de HSCR manifiesta, los pacientes con SHCC pueden tener síntomas de alteraciones digestivas como estreñimiento grave y trastornos de la motilidad esofágica, lo que sugiere disfunción de las células ganglionares.

Tumores de la cresta neural (cap. 525)

Los tumores de la cresta neural son más frecuentes en pacientes con MNRPA (50%) que en los que tienen MRPA (1%). Estos tumores extracraneales son la mayoría de las veces neuroblastomas en pacientes con MNRPA, aunque se han visto ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas en un pequeño grupo de pacientes con MRPA más largas (solo en los genotipos 20/29, 20/30 y 20/33). Hasta la fecha solo se ha descrito un lactante con MRPA (genotipo 20/33) que tenía un neuroblastoma.

Asistolia

Se han identificado pausas sinusales transitorias, súbitas y prolongadas en pacientes con SHCC, lo que obliga a la implantación de marcapasos cardiacos cuando las pausas duren ≥3 segundos. De entre los pacientes con los genotipos de *PHOX2B* más frecuentes, el 19% de los que tienen el genotipo 20/26 y el 83% de los que tienen el genotipo 20/27 tienen pausas cardiacas con una duración de 3 segundos o más. No se ha señalado que los niños que tienen el genotipo 20/25 tengan asistolia prolongada, aunque en dos adultos diagnosticados de SHCC-IT se ha observado asistolia prolongada de 4-8 segundos de duración. Actualmente se desconoce el riesgo de pausas sinusales en niños con MNRPA.

En el SHCC habitualmente hay disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca por una disminución de la sensibilidad de los barorreflejos cardiacos y una atenuación de la respuesta simpática. En un reciente trabajo se ha demostrado la relación entre genotipo y fenotipo para la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respuesta ventilatoria exógena, lo que debe llevar a la evaluación del riesgo de pausas sinusales. La introducción de los registros Holter de 72 horas al menos cada 12 meses ha permitido la identificación temprana de estas pausas sinusales y la implantación de un marcapasos cardiaco en el momento oportuno.

Alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo

Un número elevado de repeticiones de polialanina en el alelo afectado entre los pacientes con una MRPA se asocia a más síntomas fisiológicos de la ARSNA. Además, hay un espectro de síntomas de la ARSNA fisiológica, como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, alteración de la motilidad esofágica/gástrica/colónica, disminución de la respuesta pupilar a la luz, disminución de la temperatura corporal basal, alteración de la distribución y la cantidad de sudoración, alteración del tono vasomotor y alteración de la percepción del dolor y la ansiedad.

Neuroanatomía patológica

Los estudios de imagen del encéfalo y las respuestas de RM funcional (RMf) han identificado en pacientes con SHCC deficiencias estructurales que pueden contribuir a los fenotipos respiratorios y autonómicos observados. Estos hallazgos pueden deberse principalmente a la insuficiencia, inducida por mutaciones de *PHOX2B*, en la neurogenia en el embrión humano, aunque no se puede excluir una contribución importante de la lesión hipóxica, hipercápnica o por hipoperfusión en el periodo posnatal. Los defectos neuroanatómicos del SHCC probablemente se deban a la expresión (alterada) de *PHOX2B* a nivel focal, junto a las secuelas de la hipoxemia/hipercapnia recurrente en el paciente tratado de forma subóptima. En estudios en roedores y de RMf en seres humanos, se ha observado expresión de *PHOX2B* en las siguientes regiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo del tronco del encéfalo relacionadas con el control respiratorio: locus cerúleo, grupo respiratorio dorsal, núcleo ambiguo y grupo respiratorio parafacial, entre otros. Los datos fisiológicos indican que la insuficiencia respiratoria de estos niños se debe principalmente a defectos de mecanismos centrales, aunque también pueden ser importantes los mecanismos periféricos (principalmente cuerpos carotídeos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con SHCC habitualmente empiezan a tener síntomas en las primeras horas después del nacimiento. La mayoría de los niños son productos de gestaciones sin problemas y son lactantes a término con un peso adecuado para su edad gestacional. Se han descrito puntuaciones de Apgar variables. Los lactantes afectados no tienen signos de dificultad respiratoria, aunque las respiraciones superficiales y las pausas respiratorias (apneas) habitualmente evolucionan hasta insuficiencia respiratoria con cianosis evidente en el primer día de vida. En los recién nacidos con SHCC, la $PaCO_2$ aumenta durante el sueño hasta niveles muy elevados, en ocasiones >90 mmHg, y puede disminuir hasta niveles normales después de que los lactantes se despierten. Este problema se hace más evidente cuando hay múltiples intentos de extubación fallidos en un lactante intubado que tiene buen aspecto cuando recibe soporte ventilatorio pero que sufre insuficiencia respiratoria tras retirar el soporte. Sin embargo, los lactantes con enfermedad más grave tienen hipoventilación durante la vigilia y el sueño; por tanto, la diferencia descrita previamente de la $PaCO_2$ entre los distintos estados puede no ser aparente. En los pacientes con SHCC, la frecuencia respiratoria suele ser mayor en el sueño REM (movimientos oculares rápidos) que en el sueño no REM y, en general, la frecuencia respiratoria es mayor en lactantes y niños con SHCC que en los que tienen un control de la respiración intacto.

Se debe sospechar SHCC-IT en lactantes, niños y adultos que tienen hipoventilación de mecanismo central no explicada y/o convulsiones o cianosis, sobre todo después del uso de anestésicos o sedación, de una infección respiratoria aguda o de una enfermedad respiratoria grave recurrente con dificultades para el destete del soporte ventilatorio (e intentos fallidos de extubación), y posiblemente en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) que no responde a los tratamientos habituales. Estos pacientes pueden tener otros datos de hipoventilación crónica, como hipertensión pulmonar, policitemia, elevación de la concentración de bicarbonato, dificultad para concentrarse y deterioro cognitivo leve de causa no explicada. El mayor nivel de sospecha ha llevado a que se diagnostique de SHCC-IT a un mayor número de niños mayores y adultos, y a que reciban un tratamiento adecuado. Esta última manifestación refleja la variación en la penetrancia de un grupo de mutaciones de *PHOX2B* y la posible importancia de un cofactor ambiental.

Aparte del tratamiento de la hipoventilación alveolar, los niños con SHCC necesitan una evaluación fisiológica integral durante el sueño y la vigilia que incluya actividades cotidianas como comer, porque la hipoxemia y la hipercapnia por una ventilación artificial insuficiente pueden pasar desapercibidas. Es importante prestar una asistencia coordinada para tratar de forma óptima las alteraciones multisistémicas asociadas, como la enfermedad de Hirschsprung y los tumores de la cresta neural, los síntomas de ASNA fisiológica como asistolia, entre otros hallazgos (los detalles se presentan en la declaración sobre SHCC de la American Thoracic Society de 2010).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben realizar estudios para descartar enfermedades neuromusculares, pulmonares y cardiacas primarias, además de una lesión identificable en el tronco del encéfalo que pudiera explicar la constelación completa de síntomas característicos del SHCC. La disponibilidad clínica del estudio genético de *PHOX2B* permite el diagnóstico temprano y definitivo del SHCC (tabla 446.3). Como las manifestaciones individuales del SHCC son similares a las de muchas enfermedades tratables y/o genéticas, se deben tener en consideración también los siguientes trastornos: alteración de la anatomía de la vía aérea o de la anatomía intratorácica (el diagnóstico se hace con broncoscopia y TC de tórax), disfunción diafragmática (el diagnóstico se hace con radioscopia del diafragma), alteración estructural del rombencéfalo

Tabla 446.3	Diagnóstico diferencial del síndrome de hipoventilación central congénita
METABÓLICOS Defectos mitocondriales, p. ej., enfermedad de Leigh Carencia de piruvato deshidrogenasa Hipotiroidismo	
NEUROLÓGICOS Alteraciones estructurales del sistema nervioso central, p. ej., malformación de Arnold-Chiari, síndrome de Möbius Lesión vascular, p. ej., hemorragia o infarto en el sistema nervioso central (SNC) Traumatismo Tumor	
PULMONARES Enfermedad pulmonar primaria Debilidad de los músculos respiratorios, p. ej., parálisis diafragmática, miopatía congénita	
GENÉTICOS Síndrome de Prader Willi Disautonomía familiar	
FÁRMACOS SEDANTES	
OTROS Obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y alteración de la regulación autónoma (ORHHAA)	

Modificada de Healy F, Marcus CL: Congenital central hypoventilation syndrome in children, *Pediatr Respir Rev* 12:253-263, 2011 (Table 1, p. 258).

o del tronco del encéfalo (el diagnóstico se realiza con RM del encéfalo y del tronco del encéfalo), síndrome de Möbius (el diagnóstico se realiza con RM del encéfalo y el tronco del encéfalo y exploración neurológica) y enfermedades metabólicas específicas, como síndrome de Leigh, deficiencia de piruvato deshidrogenasa y deficiencia discreta de carnitina. Sin embargo, la profunda hipercapnia sin dificultad respiratoria durante el sueño llevará rápidamente al médico a sospechar el diagnóstico de SHCC o SHCC-IT.

TRATAMIENTO

Soporte ventilatorio: estimulación diafragmática

Dependiendo de la gravedad de la hipoventilación, en el paciente con SHCC se pueden plantear varias opciones para la ventilación artificial: ventilación con presión positiva (no invasiva a través de mascarilla o mediante traqueostomía) o ventilación con presión negativa (traje inflable ajustado, coraza torácica o estimulación diafragmática). La ventilación mecánica crónica se aborda en los capítulos 446.1 y 446.4. La estimulación del diafragma es otro método de soporte ventilatorio; supone la implantación quirúrgica de electrodos debajo de los nervios frénicos a ambos lados, con cables de conexión a receptores implantados en el tejido subcutáneo. El transmisor externo, que es mucho menor y más ligero que un respirador, envía una señal a una antena con forma toroidea plana que está situada en la piel, sobre los receptores implantados a través de una vía de abordaje subcutánea. Una señal viaja desde el transmisor externo hasta llegar al nervio frénico para estimular la contracción del diafragma. Habitualmente es necesaria una traqueostomía porque los marcapasos inducen presión negativa en inspiración como consecuencia de la contracción del diafragma, sin oposición de la dilatación faríngea, lo que lleva a la obstrucción de la vía aérea con las respiraciones estimuladas. Los pacientes con SHCC que dependen del respirador 24 horas al día son candidatos ideales a la estimulación diafragmática, que permite la deambulación libre (sin la atadura del respirador) mientras están despiertos; sin embargo, siguen necesitando soporte ventilatorio mecánico con un respirador cuando están dormidos. Este equilibrio entre estimulación en el estado de vigilia y ventilación mecánica durante el sueño permite el reposo de la estimulación del nervio frénico por la noche. Además, cada vez más niños y adultos que necesitan soporte ventilatorio artificial solo durante el sueño utilizan en la actualidad estimulación diafragmática. Esto probablemente se deba a la introducción de la implantación toracoscópica de los estimuladores diafragmáticos y al acortamiento del tiempo de recuperación postoperatoria. Sin embargo, si no se ha realizado una traqueostomía, la estimulación del diafragma durante el sueño puede producir obstrucción de la vía aérea a diversos niveles dependiendo del paciente específico. Se debe valorar cuidadosamente la posibilidad de esta obstrucción antes de implantar un estimulador diafragmático, y es obligatorio antes de la decanulación traqueal.

Monitorización domiciliaria

La monitorización domiciliaria en personas con SHCC y SHCC-IT es claramente diferente de la de otros niños que precisan ventilación a largo plazo, y más escrupulosa, porque los niños con SHCC carecen de respuestas ventilatorias y de activación innatas ante la hipoxemia y la hipercapnia. En caso de deterioro respiratorio otros niños tendrán signos clínicos de dificultad respiratoria. Por el contrario, en los niños y adultos con SHCC y SHCC-IT el único método para determinar la adecuación de la ventilación y la oxigenación es con medidas objetivas con un pulsioxímetro, un monitor de CO_2 al final de la espiración y la supervisión estrecha de estos valores en el domicilio y en la escuela por un PE con un elevado nivel de formación. Mientras están despiertos, los pacientes con SHCC son incapaces de detectar o de responder adecuadamente a los desafíos respiratorios que pueden producirse con las enfermedades respiratorias intercurrentes, con el aumento de ejercicio o incluso con la simple actividad de comer. Como mínimo, es esencial que se realice monitorización continua de los pacientes con SHCC con un pulsioxímetro y un medidor de CO_2 al final de la espiración, con supervisión por el PE durante todo el tiempo de sueño, aunque lo ideal es que fuera durante las 24 horas del día. Estas recomendaciones se aplican a todos los pacientes con SHCC y SHCC-IT independientemente de la naturaleza del soporte ventilatorio artificial, aunque se aplican sobre todo a los que tienen estimuladores diafragmáticos, porque el dispositivo estimulador del diafragma no tiene alarmas intrínsecas.

Equipo no invasivo

Se puede administrar oxígeno suplementario con el soporte con presión positiva mediante una cánula nasal. El sistema de la cánula nasal permite administrar gases a flujo elevado, calentados y supersaturados. Se dispone de diversos dispositivos mecánicos para administrar ventilación binivel con un respirador real, aunque esto es adecuado solo en niños con hipoventilación leve únicamente durante el sueño. El uso a largo plazo de ventilación con máscara en niños pequeños puede producir displasia mediofacial o heridas por presión.

Respiradores de presión positiva

En la situación ideal, un respirador diseñado para uso doméstico debe ser ligero y pequeño, silencioso para que no interfiera con las actividades cotidianas ni con el sueño, debe poder utilizar el aire ambiental, preferiblemente debe tener flujo continuo y una amplia variedad de ajustes (particularmente presión, volumen, presión de soporte y frecuencia), lo que permitiría el soporte ventilatorio desde la lactancia hasta la edad adulta. La alimentación con baterías del respirador, tanto internas como externas, debe ser suficiente para permitir la portabilidad sin límites tanto en el hogar como en la comunidad. El equipo también debe ser insensible a las interferencias electromagnéticas, debe ser relativamente fácil de entender, y los problemas que surjan se deben poder resolver de forma sencilla. Se dispone de diversos respiradores autorizados para uso doméstico, y es necesario estar familiarizado con ellos para elegir la mejor opción para cada niño. Los niños que reciben ventilación con presión positiva crónica necesitan la implantación quirúrgica de un tubo de traqueostomía. El tubo de traqueostomía ofrece un acceso estable a la vía aérea y una interfaz estandarizada para conectar el circuito del respirador al paciente, y permite extraer fácilmente las secreciones de la vía aérea y administrar fármacos inhalados. Los tubos de traqueostomía pediátricos habitualmente tienen una sola luz y pueden tener un manguito inflable. Los tubos de traqueostomía con y sin manguito inflable deben ser de un tamaño adecuado para controlar la fuga de aire alrededor del tubo y favorecer un intercambio gaseoso adecuado, aunque deben dejar suficiente espacio alrededor del tubo para facilitar la vocalización y prevenir la irritación y la erosión de la tráquea por el tubo.

Cuando se implanta quirúrgicamente un tubo de traqueostomía se hace una abertura en hendidura en la tráquea, entre los anillos cartilaginosos. Se colocan suturas de fijación en los bordes de la incisión para facilitar la colocación urgente del tubo antes de que cicatrice el trayecto del estoma. El otorrinolaringólogo suele realizar un cambio programado del tubo de traqueostomía aproximadamente 1 semana después de la colocación inicial, y después los cambios del tubo de traqueostomía los realizan los profesionales de enfermería. Se instruye a los cuidadores del niño, habitualmente sus padres u otros familiares, y al personal de enfermería de asistencia domiciliaria, en todos los aspectos de los cuidados de la traqueostomía: cuidados del estoma, cambio programado y urgente del tubo de traqueostomía, fijación adecuada del tubo de traqueostomía, aspiración de las secreciones y detección de la obstrucción del tubo o de la decanulación. Los cuidadores del niño deben demostrar su competencia en todas estas tareas antes del alta al domicilio.

Optimización del rendimiento neurocognitivo

La reducción del transporte de oxígeno al encéfalo, ya sea aguda o crónica, puede tener efectos perjudiciales sobre el desarrollo neurocognitivo. La declaración del ATS recomienda la ventilación con presión positiva mediante una traqueostomía en los primeros años de vida para garantizar una oxigenación y una ventilación óptimas. El método de elección en los años posteriores dependerá de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el nivel de colaboración del paciente y la familia, y la disponibilidad y la calidad de la asistencia domiciliaria, entre otros. El nivel de estabilidad del oxígeno obtenido con cada uno de estos métodos es variable. Por tanto, es probable que el método de soporte ventilatorio, especialmente durante la lactancia y la primera infancia, sea un factor importante en el desarrollo neurocognitivo.

La literatura médica antigua ha descrito deficiencias en las capacidades mentales de los niños en edad escolar con SHCC. Incluso los años preescolares, los niños con SHCC tienen un rendimiento neurocognitivo menor. En estos casos, el genotipo de *PHOX2B* se asocia claramente a los desenlaces tanto mentales como motores. Esta asociación también se encuentra en las manifestaciones relacionadas con el SHCC, como espasmos del llanto cianóticos graves, pausas sinusales, convulsiones y la gravedad de la hipoventilación. No está claro si esta asociación es intrínseca a la mutación específica, a los fenotipos asociados a la mutación o (con mayor probabilidad) a ambos. A pesar de los retrasos observados, el 29% de los pacientes en edad preescolar tenían puntuaciones de desarrollo mental en la media, y el 13% tenían un rendimiento por encima de ese nivel. Estos hallazgos sugieren que se puede alcanzar un desarrollo neurocognitivo excelente. Este potencial parece ser máximo en los pacientes que tienen un genotipo 20/25 (puntuaciones mentales de Bailey por encima de la media poblacional de 100). Sin embargo, un trabajo de 2015 identificó valores notablemente bajos de CI en una cohorte de 19 niños japoneses con el genotipo 20/25, y en el 42% de ellos se identificó deterioro cognitivo. Muchos de estos pacientes japoneses con genotipo 20/25 fueron diagnosticados después del primer mes de vida, y algunos recibieron un soporte mínimo que incluyó únicamente oxígeno domiciliario, a pesar de las recomendaciones claras que desaconsejaban ese método de soporte. Estos resultados tan contradictorios, que indican la disparidad en un mismo genotipo, resaltan la necesidad de la detección temprana y el tratamiento conservador para garantizar una evolución neurocognitiva óptima. Si se tiene esto en cuenta, la monitorización del neurodesarrollo sería sumamente beneficiosa si comenzara en fases tempranas de la lactancia.

Se están realizando estudios para evaluar y caracterizar longitudinalmente el fenotipo del SHCC a través del registro internacional de SHCC —International CCHS Registry— (https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088020) (Northwestern University). La definición de los marcadores de progresión de la enfermedad y el conocimiento de las manifestaciones clínicas del SHCC conforme aumenta la edad permitirán elaborar directrices más exactas para los profesionales sanitarios y que los médicos, las familias y los pacientes prevean mejor las necesidades asistenciales de los pacientes afectados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

446.3 Otras enfermedades que afectan a la respiración

Zehava L. Noah y Cynthia Etzler Budek

MIELOMENINGOCELE CON MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI DE TIPO II

La malformación de Arnold-Chiari de tipo II (v. cap. 609) se asocia a mielomeningocele, hidrocefalia y herniación de las amígdalas cerebelosas, del tronco del encéfalo caudal y del cuarto ventrículo a través del agujero occipital. Se han descrito trastornos de la respiración durante el sueño, como AOS e hipoventilación. El mecanismo puede ser la presión directa sobre los centros respiratorios de los núcleos del tronco del encéfalo, o el aumento de la presión intracraneal por la hidrocefalia. También se ha descrito parálisis de las cuerdas vocales, apnea, hipoventilación y bradiarritmias. Los pacientes con malformación de Arnold-Chiari de tipo II tienen atenuación de la respuesta a la hipercapnia y, en menor grado, a la hipoxia.

Tratamiento

Cualquier modificación aguda del estado ventilatorio de un paciente con esta malformación precisa una evaluación inmediata. Se debe plantear la descompresión de la fosa posterior o el tratamiento de la hidrocefalia. Si este tratamiento no resuelve la hipoventilación central o la apnea, se debe plantear una traqueostomía con VMLP.

OBESIDAD DE INICIO RÁPIDO, DISFUNCIÓN HIPOTALÁMICA Y ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN AUTÓNOMA

Véase el capítulo 60.1.

SÍNDROME DE OBESIDAD CON HIPOVENTILACIÓN

Como su nombre implica, el síndrome de obesidad con hipoventilación es un síndrome de hipoventilación central durante la vigilia en pacientes obesos con trastornos de la respiración durante el sueño. Aunque inicialmente se describió sobre todo en pacientes obesos adultos, también se ha observado el síndrome de niños obesos. El trastorno de la respiración durante el sueño es una combinación de AOS, hipopnea y síndrome de hipoventilación durante el sueño. Los pacientes tienen hipercapnia con deterioro cognitivo, cefalea matutina e hipersomnia durante el día. La hipoxemia crónica puede producir hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

La obesidad se asocia a reducción de la distensibilidad del aparato respiratorio, aumento de la resistencia de la vía aérea, reducción de la capacidad residual funcional y aumento del trabajo respiratorio. Los pacientes afectados no pueden aumentar el impulso respiratorio en respuesta a la hipercapnia. La leptina puede estar implicada en este síndrome. El trastorno respiratorio durante el sueño produce alcalosis metabólica compensadora. Como el bicarbonato tiene una semivida prolongada, su elevación causa acidosis respiratoria compensadora durante la vigilia, con elevación de la $PaCO_2$.

Tratamiento

El uso de **CPAP** durante el sueño puede ser suficiente en muchos pacientes. Los pacientes con hipoxemia pueden precisar **BiPAP** con oxígeno suplementario. Puede plantearse la traqueostomía en los pacientes que no toleren la ventilación con mascarilla.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR ADQUIRIDA

Las lesiones traumáticas, isquémicas e inflamatorias del tronco del encéfalo, el infarto del tronco del encéfalo, los tumores encefálicos, la poliomielitis bulbar y la encefalitis paraneoplásica vírica pueden producir también hipoventilación central.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Epidemiología

El ronquido habitual durante el sueño es muy frecuente en la infancia. Hasta el 27% de los niños que roncan tienen **AOS.** La actual epidemia de obesidad ha influido en la epidemiología de esta enfermedad. La prevalencia máxima se da a los 2-8 años de edad. El cociente entre ronquido habitual y AOS es de 4:1 a 6:1.

Fisiopatología

Se produce AOS cuando el área transversal luminal de la vía aérea superior se reduce significativamente durante la inspiración. Debido al aumento de la resistencia de la vía aérea y la disminución de la activación de los dilatadores de la faringe, la presión negativa produce colapso de la vía aérea superior. La localización del cierre de la vía aérea superior en niños con AOS es a nivel de las amígdalas y las adenoides. El tamaño de las amígdalas y las adenoides aumenta durante toda la infancia hasta los 12 años de edad. Los irritantes ambientales como el humo de tabaco y la rinitis alérgica pueden acelerar este proceso. Algunos trabajos indican que las infecciones víricas tempranas pueden afectar a la proliferación adenoamigdalar.

Presentación clínica

El ronquido durante el sueño, los trastornos de la conducta, las dificultades de aprendizaje, la somnolencia diurna excesiva, los problemas metabólicos y los cardiovasculares deben alertar a los padres o al médico sobre la presencia de AOS. El diagnóstico se hace con radiografías de la vía aérea y una polisomnografía.

Tratamiento

Cuando se sospecha hipertrofia adenoamigdalar puede estar indicada la consulta con un otorrinolaringólogo, porque puede ser necesaria la adenoidectomía o la amigdalectomía. En pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, o en los cuales persiste la AOS a pesar de la adenoidectomía o la amigdalectomía, el tratamiento con CPAP o BiPAP durante el sueño puede aliviar la obstrucción (v. cap. 31).

LESIÓN MEDULAR

Epidemiología

Se estima que cada año se producen 11.000 nuevos casos de lesión medular **(LM)** en Estados Unidos, y más del 50% producen tetraplejía. La LM es relativamente infrecuente en niños, y supone el 1-13% de todos los pacientes con LM. La incidencia en la lactancia y en la primera infancia es similar en niños y niñas. En la adolescencia hay predominio masculino en la LM. Los accidentes de tráfico, las caídas, las lesiones deportivas y las agresiones son las principales causas. La LM habitualmente produce una discapacidad que persiste durante toda la vida.

Fisiopatología

Los niños con LM tienen una afectación desproporcionadamente mayor de la columna cervical superior, una frecuencia elevada de LM sin alteraciones radiográficas, inicio tardío de los déficits neurológicos y mayor proporción de lesión completa. Por tanto, en la LM pediátrica hay una elevada probabilidad de tetraplejía con parálisis de los músculos intercostales o del diafragma, lo cual produce insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

La inmovilización y la estabilización de la columna se deben realizar al mismo tiempo que la reanimación inicial del paciente. Los niños con LM alta habitualmente precisan ventilación durante toda la vida, por lo que la decisión de realizar una traqueostomía para el soporte ventilatorio crónico se suele tomar en fases tempranas del proceso terapéutico. Dependiendo de la edad y la situación general del niño se puede plantear la estimulación diafragmática. Con frecuencia los pacientes con estimulación diafragmática necesitan una traqueostomía si hay descoordinación entre la estimulación y la apertura de la glotis. En la LM se producen con frecuencia espasmos musculares, que se tratan con relajantes musculares. En ocasiones los espasmos musculares afectan al tórax y plantean un impedimento grave a la ventilación. Puede estar indicada la infusión intratecal continua de un relajante muscular con una bomba subcutánea implantada (v. cap. 83).

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Mucopolisacaridosis

Véase el capítulo 107.

Las mucopolisacaridosis son un grupo de trastornos hereditarios progresivos en los que faltan las enzimas lisosómicas que degradan los glucosaminoglucanos. Los mucopolisacáridos catabolizados de forma incompleta se acumulan en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo. La herencia es autosómica recesiva excepto en el síndrome de Hunt, que está ligado al cromosoma X. El diagnóstico viene indicado por la presencia de glucosaminuria y se confirma con un análisis de las enzimas lisosómicas. La enfermedad de células I o mucolipidosis de tipo II es un trastorno lisosómico hereditario con acumulación de mucolípidos. Fenotípicamente es similar a las mucopolisacaridosis, aunque la edad de inicio es más temprana y no hay mucopolisacariduria. Con frecuencia se encuentran depósitos de mucopolisacáridos en la cabeza y el cuello, que producen obstrucción de la vía aérea. Habitualmente los niños afectados tienen rasgos faciales toscos y la lengua grande. Se encuentran depósitos significativos en adenoides, amígdalas y cartílago. La radiografía de la vía aérea y la polisomnografía pueden ayudar a definir la gravedad de la obstrucción de la vía aérea superior.

Las opciones terapéuticas han incluido aporte enzimático y trasplante de progenitores hematopoyéticos, con poco éxito. Puede estar indicada la adenoidectomía o la amigdalectomía, aunque la cirugía sola raras veces resuelve el problema de la obstrucción de la vía aérea. Puede ser útil la ventilación no invasiva con CPAP o BiPAP, o la traqueostomía con soporte ventilatorio.

Displasias

La displasia camptomélica (v. cap. 718) y la displasia tanatofórica (v. cap. 716) afectan al tamaño, la forma y la distensibilidad de la caja torácica y producen insuficiencia respiratoria. La mayoría de estos pacientes no sobreviven después de las primeras fases de la lactancia. La traqueostomía y la ventilación pueden prolongar la vida.

Glucogenosis de tipo II

Véase el capítulo 105.1.

La glucogenosis de tipo II es un trastorno autosómico recesivo. Sus manifestaciones clínicas incluyen miocardiopatía y debilidad muscular generalizada. Entre los problemas cardiacos se citan insuficiencia cardiaca y arritmias. La debilidad muscular produce insuficiencia respiratoria y trastornos respiratorios durante el sueño. El tratamiento incluye nuevas terapias como aporte enzimático, moléculas chaperonas y terapia génica. El tratamiento de soporte puede incluir ventilación no invasiva o traqueostomía con ventilación mecánica. También se pueden utilizar fármacos cardiacos, nutrición rica en proteínas y una fisioterapia prudente.

Traqueomalacia y/o broncomalacia graves (malacia de la vía aérea)

Las enfermedades asociadas a malacia de la vía aérea incluyen fístula traqueoesofágica, compresión por la arteria innominada y *sling* de la arteria pulmonar después de la reparación quirúrgica (v. cap. 416). Los pacientes con traqueobroncomalacia consultan con tos, obstrucción de la vía aérea inferior y sibilancias. El diagnóstico se hace con broncoscopia, preferiblemente durante la respiración espontánea para evaluar la función dinámica de la vía aérea. El ajuste de la presión positiva espiratoria final durante la broncoscopia ayuda a identificar la presión ideal en la vía aérea que permite mantener la permeabilidad de la vía aérea y evitar el colapso traqueobronquial.

Neuropatía de las enfermedades graves

Los niños que se recuperan de una enfermedad grave en la unidad de cuidados intensivos con frecuencia tienen debilidad neuromuscular por una nutrición subóptima. Esta debilidad neuromuscular puede ser devastadora cuando se une a los efectos catabólicos de las enfermedades graves y a los efectos residuales de sedantes, analgésicos y relajantes musculares, particularmente si se han administrado corticoides. Los niños con deterioro neuromuscular tienen una capacidad escasa de aumentar la ventilación, y habitualmente lo hacen aumentando la frecuencia respiratoria. Debido a la debilidad puede no observarse tiraje costal ni esternal. Los niños con neuromiopatía grave responden al aumento de la carga respiratoria con apneas. Una mirada de pánico, un cambio de los signos vitales (como taquicardia o bradicardia significativas) y la cianosis pueden ser los únicos signos de la insuficiencia respiratoria inminente.

Enfermedades mitocondriales

Véase el capítulo 106.

Las mitocondrias son las principales responsables de la producción de trifosfato de adenosina. Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que hay una alteración de la producción de trifosfato de adenosina. Las enfermedades mitocondriales se detectan y diagnostican cada vez más en la población pediátrica. Los órganos con elevadas necesidades energéticas, como las neuronas y el músculo esquelético y cardiaco, son particularmente vulnerables. Aunque la miopatía es la manifestación inicial de las enfermedades mitocondriales diagnosticadas con más frecuencia, suele formar parte de una enfermedad multisistémica. Las complicaciones neurológicas incluyen miopatía proximal progresiva, cifoescoliosis, discinesia, distonía y espasticidad, accidente cerebrovascular, epilepsia y trastornos visuales y auditivos. Las manifestaciones no neurológicas incluyen miocardiopatía, alteración de la motilidad gastrointestinal, reflujo gastroesofágico, retraso del vaciado gástrico y seudoobstrucción.

Las complicaciones respiratorias de las enfermedades mitocondriales son multifactoriales. La debilidad muscular, la cifoescoliosis, los espasmos musculares y los trastornos del movimiento pueden producir patrón restrictivo y deterioro respiratorio. Además, la falta de coordinación de la deglución y el reflujo pueden producir aspiración. En algunas enfermedades mitocondriales, como el síndrome de Leigh (v. cap. 106), la hipoventilación central es una parte integral de la enfermedad. El tratamiento de soporte de estos pacientes puede incluir ventilación no invasiva o invasiva, realización de una traqueostomía, diuréticos, alimentación adecuada y complementos alimentarios.

446.4 Ventilación mecánica a largo plazo

Robert J. Graham

Véase también el capítulo 734.1.

OBJETIVOS Y TOMA DE DECISIONES

La decisión de iniciar la VMLP plantea muchas dificultades que se originan en las variaciones en la fisiopatología subyacente, la incertidumbre sobre las trayectorias de enfermedad, la aparición de nuevas terapias específicas de enfermedad, las experiencias personales y los valores que tienen los profesionales, los pacientes, los padres y la comunidad en general, la variabilidad de los recursos y la falta de directrices estandarizadas. Aunque la optimización del intercambio gaseoso (es decir, la oxigenación y la eliminación del CO_2) sigue siendo un objetivo principal, representa una herramienta para la asistencia integral de los niños con necesidades complejas (v. caps. 446.1 y 734.1).

La VMLP ocupa un lugar específico en el espectro de los cuidados paliativos. Se utiliza de forma proactiva para atenuar las comorbilidades acumuladas (respiratorias y cardiacas) asociadas a las enfermedades neuromusculares progresivas, como la distrofia neuromuscular de Duchenne. La VMLP también se utiliza de forma reactiva cuando no se resuelve una enfermedad aguda (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda). En los lactantes con enfermedad pulmonar de la prematuridad o malformaciones complejas de la vía aérea se puede aplicar la VMLP como medida transitoria, porque estas enfermedades pueden resolverse al alcanzar la madurez o con intervenciones quirúrgicas. La VMLP también puede representar un puente al trasplante pulmonar en los pacientes con neumopatías intrínsecas o vasculopatías pulmonares. La VMLP se ha transformado en una terapia de destino para optimizar el tratamiento de los síntomas y prolongar la vida en enfermedades complejas. La etiología de la insuficiencia respiratoria incluye, entre otras causas, malformaciones congénitas (p. ej., cardiopatías complejas, trastornos del sistema nervioso central, interrupciones de la morfogenia aerodigestiva, y displasias esqueléticas); lesiones neurológicas centrales adquiridas por episodios perinatales, infecciosos, traumáticos e hipóxicos-isquémicos; trastornos metabólicos, y enfermedades neuromusculares progresivas. Los avances en otras áreas de la medicina, como la terapia génica dirigida en la atrofia muscular espinal y la miopatía miotubular, pueden alterar el panorama de la toma de decisiones sobre la VMLP cuando las familias puedan prever la perspectiva de una mejoría.

SOPORTE NO INVASIVO Y TRANSTRAQUEAL

Las modalidades esenciales para la VMLP incluyen presión negativa, VPPNI con soporte continuo o bifásico aplicado con una interfaz con una máscara oclusiva, o presión positiva transtraqueal. Las consideraciones en un paciente determinado deben incluir, entre otras, factores anatómicos, objetivos fisiológicos, objetivos de la asistencia a largo plazo, comodidad, tolerabilidad/cumplimiento y seguridad (movilidad/portabilidad, monitorización, disponibilidad de dispositivos y sistemas de soporte, capacidad de formación).

Los dispositivos de *presión negativa,* como el respirador con coraza, no requieren ninguna interfaz con la cara o la tráquea y son más *naturales* desde una perspectiva mecánica. La *VPPNI* puede actuar sobre la obstrucción dinámica de la vía aérea superior, además de mejorar la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso. Sin embargo, esta modalidad puede tener limitaciones si la obstrucción de la vía aérea superior es grave o fija, o si la necesidad de oxígeno suplementario es elevada. Se dispone de mascarillas, gafas nasales y almohadillas nasales de diversos tamaños para interfases nasales, bucales, combinadas y faciales completas, incluyendo su uso para lactantes. También se ha demostrado que la interfaz con una boquilla es eficaz y viable. La elección de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o presión positiva bifásica en la vía aérea (BiPAP) depende de la fisiopatología subyacente. Desde el punto de vista conceptual, la CPAP permite superar una obstrucción dinámica de la vía aérea y la ventilación espontánea, mientras que la BiPAP es más versátil para compensar la obstrucción de la vía aérea superior y dar soporte al reclutamiento pulmonar y el intercambio gaseoso. En la práctica, la CPAP está limitada al tratamiento de la AOS leve. Aunque la VPPNI se puede mantener 24 horas al día, la eficacia de la ventilación, diversas consideraciones sobre la vía aérea difícil (es decir, ¿se puede intubar al niño?), las necesidades relacionadas con el desarrollo, las implicaciones asociadas a la hipoplasia mediofacial y la eliminación de secreciones son algunos de los factores que influyen en la decisión de realizar una traqueostomía y aplicar VMLP.

La VMLP *transtraqueal* es la técnica más segura y eficaz para administrar soporte ventilatorio. La colocación de un tubo de traqueostomía permite evitar la obstrucción fija y dinámica de la vía aérea superior. Además, se eliminan más fácilmente las secreciones de las vías aéreas inferiores. La administración de presión positiva y oxígeno a través de un tubo de traqueostomía aborda de una forma más consistente los deterioros primarios del intercambio gaseoso (dentro de ciertos límites), así como las desventajas mecánicas derivadas de la insuficiencia neuromuscular y la enfermedad restrictiva. Cuando sea posible, la colocación de un tubo de traqueostomía en un niño se debe coordinar en un centro que tenga experiencia pediátrica, porque las complicaciones a corto plazo y, potencialmente, la mortalidad no son triviales.

Los pacientes que utilizan VPPNI tienen riesgo de úlceras por presión tanto en la cara como en el cuero cabelludo. Es necesario asegurarse de que la interfaz ajusta bien, porque un ajuste más apretado no indica necesariamente un mejor soporte. Alternar la mascarilla con frecuencia puede aliviar la presión en un punto determinado. También se pueden utilizar apósitos no adhesivos adicionales para facilitar el sellado de la máscara y minimizar la rotura de la piel. En los pacientes en los que se ha colocado un tubo de traqueostomía es necesario el cuidado de las sujeciones de la traqueostomía y la valoración frecuente del estoma. Los apósitos que absorben humedad pueden atenuar el riesgo de maceración, aunque se debe sopesar su uso frente a la utilidad de la exposición al aire para el secado. La evaluación del estoma debe incluir la valoración para detectar granulación, fisuras y la tracción creada por la torsión adicional producida por la tubuladura del respirador, que se debe mantener en la línea media y sin desplazamiento de peso sobre el propio tubo de traqueostomía. Cualquier área de interrupción de los tegumentos es un posible nido para la infección, que puede ser muy problemática en los pacientes inmunodeprimidos.

MEJORA DE LA ELIMINACIÓN DE LAS SECRECIONES

(Véase el cap. 446.1).

CONSIDERACIONES SOBRE LA VÍA AERODIGESTIVA Y LA COMUNICACIÓN

La valoración de la capacidad de deglución y fonación debe formar parte de la evaluación para la VMLP, y puede ayudar a guiar la modalidad. En general, la administración de soporte no invasivo o transtraqueal no producirá un deterioro adicional de estas funciones. Por el contrario, su principal determinante es la enfermedad subyacente. Esta consideración adquiere su máxima importancia en los pacientes que tienen lesiones neurológicas o enfermedades neuromusculares. La toma de decisiones sobre la colocación de una sonda transabdominal gástrica o gastroyeyunal para alimentación enteral, si no está colocada ya, debe coincidir con las decisiones en relación con la VMLP. Se debe tener en cuenta que las sondas nasogástricas pueden dificultar el sellado de la máscara de VPPNI, además de causar irritación laríngea a largo plazo.

Se debe plantear con cautela el uso de VPPNI en los pacientes con dificultad para deglutir, porque la presión positiva incrementará el riesgo de macro y microaspiración. Los pacientes que utilizan VPPNI pueden comer y beber mientras reciben el soporte ventilatorio, aunque se debe valorar el beneficio-riesgo y la calidad de vida. La aerofagia durante el tratamiento con VPPNI también es problemática, independientemente de la función bulbar y la capacidad de deglución; la distensión abdominal es incómoda, contribuye a la saciedad y también al riesgo de vómitos, y deteriora aún más la mecánica respiratoria porque reduce la capacidad residual funcional y aumenta la carga de trabajo inspiratorio. Si se ha realizado una gastrostomía, puede ser útil la evacuación activa del aire deglutido y el uso de sondas de *expulsión* pasiva.

Los niños con buena capacidad deglutoria pueden seguir comiendo y bebiendo por boca durante el tratamiento con VMLP a pesar de tener colocada una sonda de traqueostomía. La presencia de un tubo de traqueostomía con manguito no impide la aspiración si hay un deterioro de la deglución. La VMLP puede facilitar la fonación porque se pueden incrementar los ajustes o se puede utilizar una válvula fonatoria para aumentar el flujo de aire a través de las cuerdas vocales. Independientemente de estos factores, la asistencia multidisciplinar por un foniatra, un nutricionista y servicios de comunicación reforzados puede ser útil en muchos niños que utilizan VMLP y en sus familiares. La aversión condicionada a la estimulación bucal puede plantear problemas en los lactantes, aunque la VMLP no debe poner en peligro la consecución de los hitos del desarrollo.

OBJETIVOS DE INTERCAMBIO GASEOSO Y ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN

La VPPNI y el soporte transtraqueal con los nuevos dispositivos permite aplicar modos regulados por presión o por volumen, la respiración espontánea o controlada, y los modos mixtos. El soporte adecuado debe permitir alcanzar los objetivos de oxigenación y ventilación de manera individualizada. Sin embargo, durante las enfermedades intercurrentes y las situaciones urgentes se debe prestar atención al lugar en el que se presta la asistencia y a las contingencias para la consulta en el servicio de urgencias. Los profesionales deben evaluar las limitaciones para la suplementación de oxígeno fuera del hospital; la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) administrada, ya sea medida o estimada, informará a los familiares y a los profesionales de la capacidad, al añadir un flujo oxígeno en litros/minuto al circuito del respirador; la dilución puede tener un efecto muy llamativo, y puede ser difícil alcanzar una $FiO_2 > 0,60$ cuando se añade oxígeno al circuito de un respirador doméstico. Las consideraciones sobre seguridad también deben tener en cuenta la duración de la provisión de oxígeno portátil, que se basa en el flujo en litros y el volumen del tanque o depósito.

Habitualmente no se monitoriza el CO_2 en el entorno domiciliario, aunque se dispone de dispositivos portátiles para cuantificar el CO_2 al final de la espiración. La vigilancia es necesaria en enfermedades como el SHCC, y se deben comentar con las familias los parámetros para la aplicación, o el ajuste, de la ventilación mecánica. Es necesario tener en cuenta que la hipoxia puede estar precedida por hipercapnia significativa e indolente, y se deben

tener en consideración sus efectos a largo plazo sobre la vasculatura cerebral y pulmonar. Si no se monitoriza directamente el CO_2, la medición periódica del bicarbonato sérico puede ser útil para evaluar la compensación renal en caso de alteración de la eliminación del CO_2; sin embargo, la interpretación puede ser difícil cuando se administra tratamiento con diuréticos, hay enfermedades metabólicas o se recibe una dieta cetogénica.

INTERACCIONES CARDIOPULMONARES

Las consideraciones sobre las interacciones cardiopulmonares están estrechamente relacionadas con los objetivos de intercambio gaseoso. Aunque cualquier forma de ventilación con presión positiva tiene implicaciones sutiles para el retorno venoso sistémico, se puede utilizar la VMLP para reducir la carga miocárdica transmural, así como para optimizar la poscarga del ventrículo derecho mediante el reclutamiento pulmonar y la modulación de la reactividad de la vasculatura pulmonar. La supervivencia prolongada de los varones jóvenes con distrofia muscular de Duchenne se debe en parte al soporte ventilatorio constante, que permite optimizar la salud pulmonar y atenuar la disfunción miocárdica. Si se produce hipertensión pulmonar primaria o secundaria, independientemente de que sea manifiesta o indolente, se deben valorar los objetivos de oxigenación y ventilación. No es necesario realizar ecocardiogramas en todos los pacientes tratados con VMLP, aunque esta prueba puede ser útil para guiar el tratamiento de forma individualizada en cohortes de pacientes con cardiopatías congénitas, miocardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva grave o alteración significativa de la regulación central.

Cuando valoran los objetivos de intercambio gaseoso y las interacciones cardiopulmonares, los médicos también deben tener en consideración las diferencias entre el día y la noche. La hipoventilación de causa neuromuscular es más importante por la noche, igual que la enfermedad obstructiva de la vía aérea superior; esta última es más importante para los pacientes que utilizan VMLP no invasiva. La prestación de soporte diurno debe tener en consideración el aumento del consumo y las necesidades de oxígeno, que dependen no solo de las variaciones en la actividad, sino también de diversos agentes estresantes, como la temperatura ambiental. Los profesionales y las familias deben tener en cuenta la movilidad, la tolerancia conductual y la calidad de vida.

CONFIGURACIÓN DE LA PARED TORÁCICA/TÓRAX

La presión positiva mediante VMLP en la primera infancia en niños con enfermedades neuromusculares y/o enfermedades pulmonares restrictivas también se utiliza para mejorar la distensibilidad y la configuración del tórax. Se puede utilizar la insuflación pulmonar para atenuar el efecto de la asfixia torácica y de la deformidad torácica en parasol progresiva en las enfermedades que dependen del diafragma, como la atrofia muscular espinal. Este uso tiene implicaciones para la atelectasia y el espesamiento de las secreciones, la vasoconstricción pulmonar asociada y la mecánica pulmonar restrictiva o asimétrica acumulada.

NUTRICIÓN Y AUMENTO DE PESO

Véase el capítulo 446.1.

CONSIDERACIONES SOBRE EL DESARROLLO

Las decisiones sobre la modalidad de VMLP, no invasiva o transtraqueal, requieren también la consideración del desarrollo. Aparte de los factores de seguridad, la tolerancia a las intervenciones, la disponibilidad de interfases de tamaño adecuado y la portabilidad, sigue habiendo una elevada subjetividad en relación con la perspectiva sobre la implicación para las interacciones sociales (p. ej., dispositivos que tapan la cara o un dispositivo en el cuello). Aunque no se han publicado series de pacientes, la VNI a largo plazo o casi continua también tiene implicaciones para la hipoplasia mediofacial, y puede introducir confusión en la valoración de los síntomas obstructivos de la vía aérea superior, como se puede manifestar en las imágenes de *cara de BiPAP*. La capacidad de deglución y fonación refleja principalmente la enfermedad subyacente del niño, más que el efecto de la VMLP.

INTERVENCIONES Y NECESIDADES PREVISTAS

La trayectoria y el tratamiento de la enfermedad subyacente, igual que el tratamiento sintomático, son los principales factores que determinan la necesidad y la duración de la VMLP. Las diversas partes implicadas también deben tener en consideración las intervenciones futuras, en concreto las intervenciones quirúrgicas. Se puede utilizar la VMLP, no invasiva o transtraqueal, para optimizar el estado perioperatorio y facilitar la recuperación y la administración de analgesia con opiáceos, que podría alterar el impulso respiratorio. Por motivos prácticos puede ser necesario mantener un tubo de traqueostomía en previsión de operaciones secuenciales (p. ej., instrumentación vertebral, reconstrucción craneofacial y de la vía aérea, o intervenciones cardiacas seriadas); esta medida también reduce al mínimo la necesidad de intubaciones repetidas.

MONITORIZACIÓN

Desde el punto de vista conceptual se utiliza la monitorización para detectar cambios fisiológicos tempranos y determinar la adecuación de la VMLP para reducir al mínimo las morbilidades acumuladas y el riesgo de mortalidad. Las recomendaciones para la monitorización de niños y adultos jóvenes tratados con VMLP varían dependiendo de la vulnerabilidad subyacente, el entorno asistencial y la actividad (p. ej., domicilio, centro asistencial a largo plazo, escuela o transporte en coche), y los soportes complementarios (p. ej., PE o ayudante para los cuidados personales). La pulsioximetría se puede utilizar de forma intermitente o continua, con medición individualizada de la oxigenación y la frecuencia cardiaca. Se utilizan los ajustes de las alarmas internas del respirador, tanto para VNI como para ventilación transtraqueal, para monitorizar los parámetros de presión alta y baja y la ventilación minuto. Las diversas partes deben reconocer, no obstante, que las alarmas internas pueden no ser suficientes cuando hay una gran fuga alrededor de la mascarilla o del tubo traqueal, y en caso de disfunción del dispositivo. También hay consideraciones prácticas en la relación señal-ruido cuando se determinan los parámetros para la monitorización; la activación recurrente de alarmas falsas puede desensibilizar a los profesionales y alterar el sueño del niño; por el contrario, unos límites amplios para las alarmas evitan que se pongan en marcha los sistemas de alerta temprana, con consecuencias graves.

TRANSICIÓN DESDE LOS CUIDADOS AGUDOS HASTA LA REHABILITACIÓN O EL ENTORNO COMUNITARIO

El destino de los niños y adultos jóvenes con VMLP variará dependiendo de su relativa estabilidad, de los servicios de soporte locales y de los objetivos de la asistencia. Se necesita un modelo asistencial proactivo e integral para garantizar su prestación segura y eficaz. El efecto de las necesidades asistenciales sobre el niño y su familia está inextricablemente relacionado.

MANTENIMIENTO RUTINARIO DE LA SALUD

Evaluación de la vía aérea

No hay normas para la evaluación habitual de la vía aérea en los niños con VMLP, específicamente los que reciben soporte transtraqueal, aunque el mínimo es una evaluación anual. La endoscopia a través del tubo transtraqueal en la consulta puede facilitar la evaluación del cambio del tubo por uno mayor dependiendo del crecimiento lineal, y permite ver la presencia de tejido de granulación e inflamación de la vía aérea y la integridad general de la mucosa. Es necesaria la realización de una laringoscopia y una broncoscopia diagnósticas formales con anestesia general para evaluar la patología proximal al estoma y a nivel laríngeo, además de la infrecuente aparición de una fístula traqueoesofágica adquirida. Debe señalarse que, independientemente de la evaluación habitual, una hemorragia traqueal recurrente o inesperada puede justificar el estudio con una angiografía por TC y una broncoscopia para detectar una fístula traqueovascular.

Colonización bacteriana

En sí misma, la insuficiencia respiratoria crónica se presta a la colonización bacteriana de la vía aérea por alteraciones en la eliminación de secreciones, interacciones de las vías aerodigestivas y presencia de una vía aérea artificial con formación de biopelículas, entre otros factores. No son infrecuentes las bacterias hidrófilas y gramnegativas (p. ej., *Pseudomonas, Serratia* y *Stenotrophomonas*). No hay ninguna norma establecida para determinar si se trata de patógenos o de simples colonizadores. El uso de antibacterianos sistémicos o inhalados para reducir la carga de la colonización, la frecuencia de los cambios del tubo de traqueostomía para reducir la acumulación de biopelícula, la utilidad del cribado de infecciones víricas y el umbral para el tratamiento de un proceso agudo de las vías aéreas inferiores o una traqueítis dependen tanto del profesional como del caso. Los profesionales deben tener en cuenta que el tratamiento antibacteriano empírico de repetición puede seleccionar cepas bacterianas resistentes y tiene implicaciones para la colonización por bacterias entéricas.

Cuidados dentales

Los cuidados dentales diarios y en la consulta deben seguir las recomendaciones habituales para todos los niños. La extrapolación de los datos

de cuidados agudos y de la población general sugeriría que los cuidados bucofaríngeos y la reducción al mínimo del sobrecrecimiento bacteriano influirían en el riesgo de enfermedad respiratoria sobreañadida y sobre los resultados de la VMLP y los resultados cardiovasculares a largo plazo, respectivamente. Puede ser necesaria la consulta con especialistas para valorar el riesgo de aspiración, la tolerancia relacionada con el desarrollo, y la profilaxis y la sedación para la realización de procedimientos e intervenciones.

Vacunaciones

No hay vacunaciones que estén indicadas específicamente en los pacientes que reciben VMLP. Se recomienda el calendario de vacunaciones habitual, incluyendo las vacunaciones estacionales para los patógenos víricos.

Radiografía, análisis de laboratorio, polisomnografía y pruebas funcionales respiratorias

No hay recomendaciones para la realización rutinaria de radiografía de tórax o TC en los pacientes tratados con VMLP. Se debe tener en cuenta la exposición acumulada a la radiación. La adecuación del intercambio gaseoso se evalúa generalmente con métodos no invasivos. Es frecuente que la punción venosa, capilar o arterial para determinar el estado de la oxigenación y la ventilación en reposo y a largo plazo, tenga una utilidad y una validez escasas, porque las enfermedades intercurrentes, la técnica con torniquete y la agitación asociada alterarán los resultados. Se han elaborado recomendaciones para el estudio específico de enfermedad (p. ej., distrofia muscular, polisomnografía, espirometría o pruebas funcionales respiratorias). La evaluación periódica también puede ser útil cuando se determina la evolución de la enfermedad, el ajuste de la VMLP, los parámetros de seguridad y la posibilidad de destete.

DESTETE DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA A LARGO PLAZO Y DECANULACIÓN TRAQUEAL

La revaluación de la utilidad de la VMLP debe formar parte de los cuidados habituales y los cuidados centrados en la familia. La determinación debe incluir, entre otros, los factores que se han descrito más arriba con una discusión sincera de los objetivos de la asistencia, la adecuación del desarrollo, las consideraciones fisiológicas y anatómicas, las implicaciones para el crecimiento y las contingencias. Como no hay regímenes de acondicionamiento definitivos ni estrategias para la desconexión de la VMLP, los profesionales pueden determinar la utilidad del aumento del tiempo de desconexión frente a la disminución del nivel de soporte, además de diversas consideraciones pragmáticas para el niño y la familia. La continuidad de la asistencia, no obstante, conlleva un valor implícito. Durante la desconexión puede ser necesario incrementar la monitorización. Si es necesaria la decanulación traqueal, se debe valorar la realización de una laringoscopia y una broncoscopia diagnósticas formales para descartar no solo la presencia de tejido granulación (por encima y por debajo del estoma), sino también el colapso dinámico de la vía aérea que puede impedir la extracción inmediata del tubo de traqueostomía. Si después de la decanulación sigue siendo necesario administrar presión positiva o suplementos de oxígeno, se debe determinar de antemano la tolerancia del niño a la VNI y a otras intervenciones (p. ej., asistente para la tos). Puede ser necesaria la desensibilización.

Por último, la VMLP tiene una importancia cada vez mayor en el soporte de niños y adultos jóvenes con insuficiencia respiratoria crónica. Se debe prever la transición de los servicios pediátricos a los servicios de adultos a medida que esta población se hace mayor. Hacen falta más investigaciones para informar a todas las partes implicadas sobre las decisiones del tratamiento diario, además de la utilización de recursos sanitarios y los resultados a largo plazo centrados en el paciente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sistema cardiovascular

PARTE XIX

Sección 1
Biología del desarrollo del sistema cardiovascular

Capítulo 447
Desarrollo del corazón

Daniel Bernstein

Es necesario conocer los mecanismos celulares y moleculares del desarrollo del corazón para entender las cardiopatías congénitas y, lo que es más importante, para desarrollar estrategias de prevención de estas, ya sea en forma de terapias moleculares o de procedimientos intervencionistas en el corazón del feto. Las cardiopatías congénitas se han agrupado tradicionalmente de acuerdo con sus patrones morfológicos comunes en anomalías de los infundíbulos de salida (**lesiones conotruncales,** como la tetralogía de Fallot y el tronco arterial) y **anomalías de la tabicación auriculoventricular** (como la comunicación interauricular tipo ostium primum y las comunicaciones auriculoventriculares completas). Estas categorías morfológicas pueden revisarse, o a la larga reemplazarse, por categorías nuevas a medida que vayan avanzando nuestros conocimientos sobre las bases genéticas de las cardiopatías congénitas.

447.1 Morfogénesis cardiaca precoz

Daniel Bernstein

En las fases precoces del embrión presomita, los primeros grupos de células angiogénicas identificables se organizan en el mesodermo de la placa anteroexterna a ambos lados del eje central del embrión; estos grupos de células forman un par de tubos cardiacos hacia el día 18 de gestación. Esta *zona progenitora cardiaca* está determinada por un gradiente equilibrado de señales positivas y negativas que parten de los tejidos que rodean las células del mesodermo cardiaco, de manera que las señales procedentes de los tejidos ventrales/laterales circundantes favorecen la cardiogénesis a través de moléculas de señalización, como **BMP** (proteína morfogénica ósea) y **FGF8** (factor de crecimiento fibroblástico 8), mientras que las señales procedentes de las estructuras dorsales/mediales, como los miembros de la vía Wnt/β-catenina, inhiben la cardiogénesis. Las señales cardiogénicas activan la expresión de factores de transcripción específicos del corazón (p. ej., Tbx, GATA, Nkx2.5) para activar la expresión de los genes cardiacos. Los dos tubos se fusionan en la línea media de la superficie ventral del embrión para dar lugar al *tubo cardiaco* primitivo hacia el día 22 de gestación. Este tubo cardiaco recto está compuesto por una capa miocárdica externa, un endocardio interno y una capa intermedia de matriz extracelular (MEC), conocida como *gelatina cardiaca.* Hay dos linajes celulares definidos: el **primer campo cardiaco** (regulado principalmente por Nkx2.5) proporciona células precursoras para el ventrículo izquierdo; el **segundo campo cardiaco** (regulado principalmente por Isl1) proporciona precursoras para las aurículas y el ventrículo derecho. Las células precursoras miocárdicas, entre las que se encuentran las células epicárdicas y las derivadas de la cresta neural, continúan su migración hacia la zona del tubo cardiaco. La regulación de estas fases precoces de la morfogénesis cardiaca está controlada en parte por la interacción de moléculas señalizadoras específicas o ligandos, expresadas habitualmente por un tipo celular, con receptores específicos expresados habitualmente por otro tipo de célula. La información posicional es transportada hasta el mesodermo cardiaco en desarrollo por medio de factores, como los *retinoides* (isoformas de la vitamina A), que se unen a receptores nucleares específicos y regulan la transcripción de los genes. La migración de las células epiteliales hacia el tubo cardiaco en desarrollo es dirigida por las proteínas de la MEC (p. ej., fibronectina), que interactúan con receptores celulares superficiales *(integrinas).* La importancia clínica de estas vías de señalización puede entenderse por el espectro clínico de **efectos teratógenos cardiacos** causados por la isotretinoína, un fármaco análogo retinoide.

En fases tan tempranas como a los 20-22 días, antes del desarrollo del asa cardiaca, el corazón embrionario comienza a contraerse y muestra fases del ciclo cardiaco que son sorprendentemente similares a las del corazón maduro. Los especialistas en morfología identificaron segmentos del tubo cardiaco que parecían corresponderse con estructuras concretas del corazón maduro (fig. 447.1): el *seno venoso* y la aurícula (aurículas derecha e izquierda), el ventrículo primitivo (ventrículo izquierdo), el *bulbo cardiaco* (ventrículo derecho) y el tronco arterial (aorta y arteria pulmonar). Sin embargo, este modelo es excesivamente simplista. En el tubo cardiaco primitivo solo están presentes las porciones **trabeculares** (con mayor grado de musculación) del miocardio del ventrículo izquierdo; las células que darán lugar al infundíbulo de entrada del ventrículo izquierdo migran hacia el tubo cardiaco en un estadio más tardío (tras el inicio de la formación del asa cardiaca). Las células primordiales que forman las grandes arterias (tronco arterial) aparecen todavía más tarde e incluyen células derivadas de la cresta neural que no se encuentran presentes hasta que se completa el proceso de formación del asa. Determinados factores de transcripción específicos de cada cámara participan en la diferenciación de las aurículas respecto a los ventrículos y de los ventrículos derecho e izquierdo. El factor de transcripción dHAND básico hélice-asa-hélice **(bHLH)** se expresa en el ventrículo derecho en desarrollo; la desestructuración de este gen o de otros factores de transcripción, como los factores 2C promotores del miocito (MEF2C) en los ratones, da origen a hipoplasia del ventrículo derecho. Otros marcadores genéticos del segundo campo cardiaco (el ventrículo derecho incipiente) son Irx4, Tbx20, Isl1, TnT, MLC2v y Tbx1. El factor de transcripción eHAND se expresa en el ventrículo izquierdo en desarrollo y también desempeña un papel crucial en dicho desarrollo. Otros marcadores genéticos del primer campo cardiaco (el ventrículo izquierdo incipiente) son Tbx5, Ncx2.5, TnT, MLC2V y HCN4.

Varias investigaciones recientes se han centrado en cómo se logra la regulación de grupos de genes coordinados a lo largo del desarrollo. Un mecanismo es la expresión de ARN de pequeño tamaño que no codifican, conocidos como **micro**ARN, cada uno de los cuales regula la expresión de múltiples genes diana. Otro son las modificaciones en la **cromatina,** el andamio del ADN que actúa como controlador de la expresión genética. La remodelación de la cromatina mediada por factores como Brg1, Chd7, demetilasas de histonas y metiltransferasas se asocia a defectos del desarrollo cardiaco.

447.2 Asa cardiaca

Daniel Bernstein

A los 22-24 días aproximadamente, el tubo cardiaco comienza a doblarse en dirección ventral y hacia la derecha (v. fig. 447.1). El corazón es el primer órgano en escapar de la simetría bilateral de las primeras fases embrionarias. La dirección del asa cardiaca está determinada por un programa de señalización asimétrico que también influye en la posición de los pulmones, el hígado, el bazo y el tubo digestivo. Durante la gastrulación, antes de que comience a formarse el órgano, se ordena una expresión asimétrica de las proteínas *sonic hedgehog* (SHH) y nodal (perteneciente a la familia del TGF-β) en el mesodermo lateral. Estas señales de direccionalidad establecen un gradiente de concentración entre los lados derecho e izquierdo del embrión en cuanto a la expresión de moléculas de señalización cruciales. Posteriormente, esta señalización asimétrica se amplifica y propaga mediante los factores de transcripción Ptx2, que se expresan en el lado izquierdo del tubo cardiaco incipiente, lefty1 y dineína LR. Merece la pena señalar que

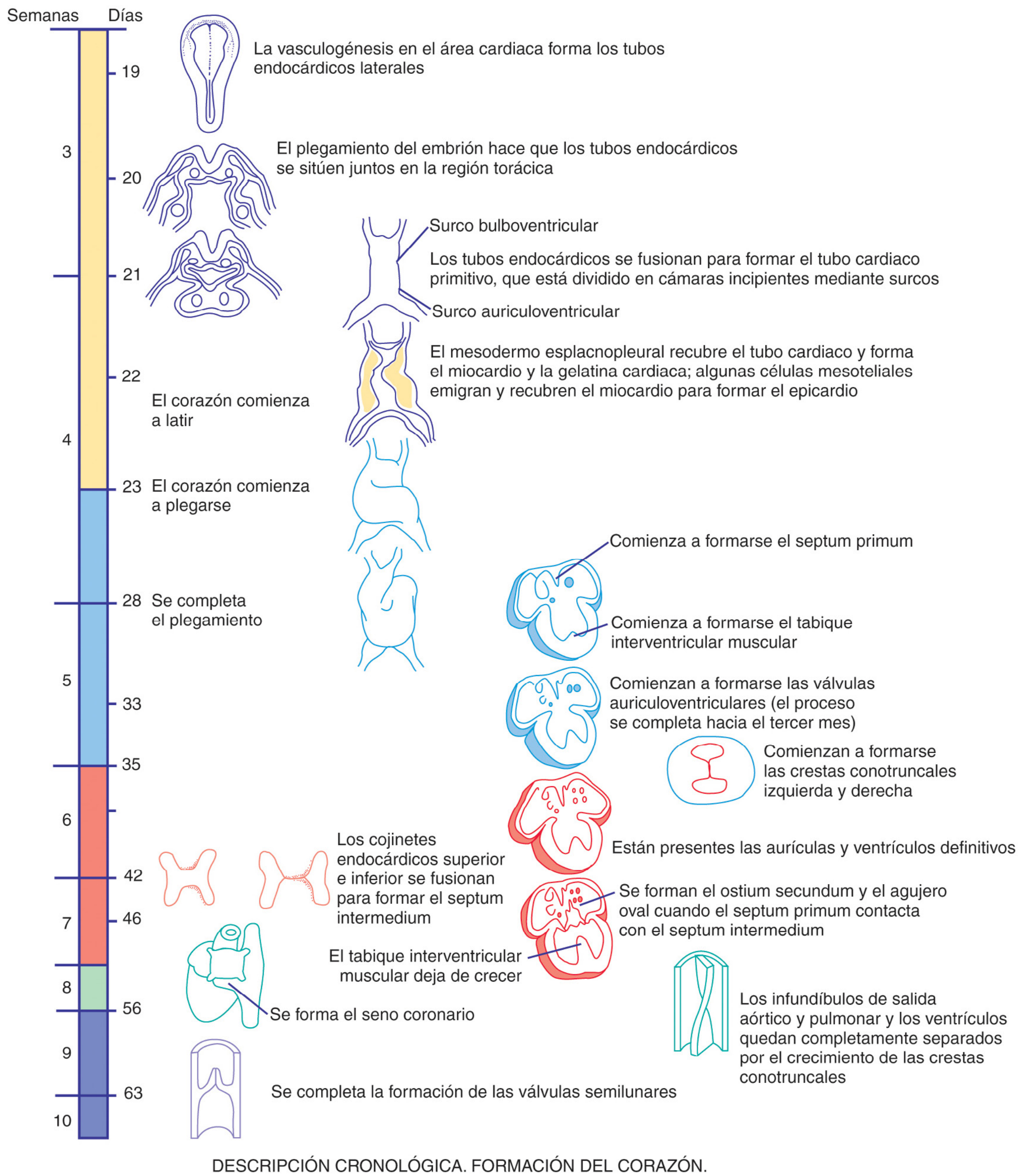

Fig. 447.1 Descripción cronológica de la morfogénesis cardiaca. *(De Larsen WJ:* Essentials of human embryology, *New York, 1998, Churchill Livingstone.)*

los modelos animales murinos en los que se había inactivado el gen de la dineína LR mostraban una orientación izquierda-derecha del corazón y de las vísceras abdominales, con el 50% de sus asas cardiacas hacia la derecha y el 50% hacia la izquierda. Otros posibles mecanismos del desarrollo del asa cardiaca son las velocidades de crecimiento diferentes de los miocitos de las superficies cóncava y convexa de la curva, las tasas diferenciales de muerte celular programada (apoptosis) y las fuerzas mecánicas generadas dentro de las células miocárdicas situadas en los bordes interior y exterior del tubo cardiaco en proceso de plegamiento por medio de sus citoesqueletos de actina.

La formación del asa cardiaca lleva al futuro ventrículo izquierdo hacia la izquierda y lo pone en contigüidad con el seno venoso (futuras aurículas izquierda y derecha), mientras que el futuro ventrículo derecho es desplazado hacia la derecha y se pone en contacto con el tronco arterial (futuras aorta y arteria pulmonar). Este patrón de desarrollo explica la incidencia relativamente frecuente de anomalías cardiacas del tipo de **ventrículo derecho con doble infundíbulo de salida** y **ventrículo izquierdo con doble infundíbulo de entrada,** y la extremada rareza del ventrículo izquierdo con doble infundíbulo de salida y el ventrículo derecho con doble infundíbulo de entrada (v. cap. 457.5). Cuando el desarrollo del asa cardiaca es anómalo **(*situs inversus*, heterotaxia),** la incidencia de malformaciones cardiacas graves es alta y suelen asociarse a anomalías en el patrón derecho e izquierdo de los pulmones y las vísceras abdominales, como la ausencia del bazo **(asplenia)** o múltiples bazos pequeños **(poliesplenia).**

447.3 Tabicación cardiaca

Daniel Bernstein

Cuando se completa el desarrollo del asa cardiaca, el aspecto externo del corazón es parecido al del corazón maduro; por dentro, la estructura aparece como un tubo único, aunque en esta fase presenta varias protuberancias que le dan el aspecto de cámaras cardiacas primitivas. La aurícula común (que abarca las aurículas izquierda y derecha) está conectada al ventrículo primitivo (futuro ventrículo izquierdo) por medio del canal auriculoventricular. El ventrículo primitivo se encuentra conectado al *bulbo cardiaco*

(futuro ventrículo derecho) por medio del *orificio bulboventricular.* La porción distal del bulbo cardiaco se une al *tronco arterial* a través de un segmento denominado infundíbulo de salida (el *cono*).

En ese momento, el tubo cardiaco está formado por varias capas de miocardio y una capa única de endocardio separadas por gelatina cardiaca (una MEC acelular secretada por el miocardio). La tabicación del corazón comienza alrededor del día 26 con el crecimiento hacia dentro de grandes masas de tejido, los *cojinetes endocárdicos,* tanto en la unión auriculoventricular como en la conotruncal (v. fig. 447.1). Estos cojinetes son protrusiones de la MEC (gelatina cardiaca), que además de su papel en el desarrollo, también desempeñan una función fisiológica como válvulas cardiacas primitivas. Las células endocárdicas se desdiferencian y migran hacia la gelatina cardiaca en la región de los cojinetes endocárdicos para convertirse al final en células mesenquimales (transformación endotelial-mesenquimal) que entrarán a formar parte de las válvulas auriculoventriculares. El endocardio, el segundo campo cardiaco y la cresta neural contribuyen a la formación de las valvas. Aparte de su contribución directa al tejido valvular, estas células progenitoras también interactúan entre ellas y con otras células cardiacas para orquestar el desarrollo de las válvulas cardiacas.

La tabicación completa del canal auriculoventricular se produce con la fusión de los cojinetes endocárdicos. La mayor parte del tejido de las válvulas auriculoventriculares procede del miocardio ventricular, en un proceso que lleva consigo su diferenciación a partir de las paredes ventriculares. Como este proceso es asimétrico, el anillo de la válvula tricúspide se sitúa más próximo a la punta del corazón que el anillo de la válvula mitral. La separación física de estas dos válvulas da lugar al tabique auriculoventricular, cuya ausencia es el defecto primario común en los pacientes con **defectos del canal auriculoventricular** (v. cap. 453.5). Si no se completa el proceso de diferenciación, puede que la válvula auriculoventricular derecha no se separe con normalidad del miocardio ventricular, lo que es una posible causa de la **anomalía de Ebstein** (v. cap. 457.7).

La tabicación de la aurícula comienza alrededor del día 30 con el crecimiento del septum primum en sentido caudal hacia los cojinetes endocárdicos (v. fig. 447.1). El orificio que queda es el ostium primum. Los cojinetes endocárdicos se fusionan posteriormente y, junto con el septum primum completado, dividen el canal auriculoventricular en los segmentos izquierdo y derecho. Un segundo orificio aparece en la porción posterior del septum primum, el ostium secundum. Una parte del retorno venoso fetal de la aurícula derecha pasa a través de él para llegar a la aurícula izquierda. Por último, el septum secundum crece en sentido caudal, justo a la derecha del septum primum. El ostium secundum formará el *agujero oval* junto con una lámina del septum secundum, a través del cual la sangre fetal pasa de la vena cava inferior a la aurícula izquierda (v. cap. 448).

La tabicación de los ventrículos comienza hacia el día 25 de la vida embrionaria con la protrusión del endocardio, tanto en el segmento de entrada (ventrículo primitivo) como en el de salida (bulbo cardiaco) del corazón. Las protrusiones del segmento de entrada se fusionan con el tabique bulboventricular y se extienden en sentido posterior hacia el cojinete endocárdico inferior, donde dará lugar al infundíbulo de entrada y a la porción trabeculada del tabique interventricular. Las **comunicaciones interventriculares** pueden aparecer en cualquier zona del tabique interventricular en desarrollo (v. cap. 453.6). El infundíbulo de salida, o tabique conotruncal, se desarrolla a partir de cordones de gelatina cardiaca de un modo similar a como lo hacen los cojinetes auriculoventriculares. Estos cordones se fusionan para crear un tabique con forma de espiral que permitirá a la futura arteria pulmonar ponerse en contacto con el ventrículo derecho situado delante y hacia la derecha, y a la futura aorta comunicarse con el ventrículo izquierdo situado detrás y a la izquierda. La existencia de diferencias en el crecimiento celular del tabique del infundíbulo de salida dará lugar al alargamiento del segmento de músculo liso situado bajo la válvula pulmonar (el cono), un proceso que separa las válvulas tricúspide y pulmonar. Por el contrario, la desaparición del segmento situado bajo la válvula aórtica provocará la continuidad fibrosa de las válvulas mitral y aórtica. Dentro de la luz de la porción distal del infundíbulo de salida se producen tumefacciones locales del tejido *(cojinetes truncales),* que posteriormente serán pobladas por las células mesenquimatosas procedentes de la cresta neural que participan en la formación de las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica). Los fallos en estos procesos son los responsables de los **defectos conotruncales** y del **cayado aórtico** (tronco arterial, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, ventrículo derecho con infundíbulo de salida doble e interrupción del cayado aórtico), un grupo de anomalías cardiacas que se asocian a menudo con deleciones de la región crítica de DiGeorge del **cromosoma 22q11** (v. caps. 450 y 451). Se ha señalado al factor de transcripción Tbx1 como posible responsable del síndrome de DiGeorge. Varios genes se han implicado en la formación de las válvulas, como el *PTPN11,* que codifica la tirosina fosfatasa Shp-2, y que, cuando está presente en una forma mutada, es uno de los genes responsables del **síndrome de Noonan,** asociado a estenosis de la válvula pulmonar; y el **NOTCH1,** un regulador de la diferenciación celular asociado a valvulopatías aórticas.

447.4 Desarrollo del cayado aórtico

Daniel Bernstein

El cayado aórtico, los vasos de la cabeza y el cuello, las arterias pulmonares proximales y el conducto arterioso se desarrollan a partir del saco aórtico, de los arcos arteriales y de la aorta dorsal. Cuando se desarrolla el tubo cardiaco recto, las porciones distales del infundíbulo de salida se bifurcan y dan lugar a los primeros arcos aórticos izquierdo y derecho, que se unen al par de aortas dorsales (fig. 447.2). Las aortas dorsales se fusionarán para formar la aorta descendente. La aorta proximal, que comprende desde la válvula aórtica hasta la arteria carótida izquierda, surge del saco aórtico. Los primeros y segundos arcos aórticos involucionan en gran parte hacia el día 22, de modo que el primer arco aórtico da lugar a la arteria maxilar y el segundo a la arteria del músculo del estribo y a la arteria infrahioidea. Los terceros arcos participan en la formación de la arteria innominada y de las arterias carótidas comunes e internas. Del cuarto arco aórtico derecho derivan las arterias innominada y subclavia derechas, y el cuarto arco aórtico izquierdo participa en la formación del segmento del cayado aórtico que va desde la arteria carótida izquierda al conducto arterioso. El quinto arco no permanece como una estructura importante en la circulación madura. Los sextos arcos se unen en una zona más distal a las arterias pulmonares, de forma que el sexto arco aórtico derecho da lugar a una parte de la arteria pulmonar derecha proximal y el sexto arco aórtico izquierdo al conducto arterioso. El cayado aórtico, situado entre el conducto arterioso y la arteria subclavia izquierda, deriva de la aorta dorsal izquierda, mientras que el cayado aórtico de localización distal a la arteria subclavia izquierda proviene de la fusión de las aortas dorsales izquierda y derecha. Las anomalías del desarrollo de los pares de arcos aórticos son las responsables del **cayado aórtico derecho,** del **doble cayado aórtico** y de los **anillos vasculares** (v. cap. 459.1).

447.5 Diferenciación cardiaca

Daniel Bernstein

La *diferenciación* es el proceso por el cual las células pluripotenciales del embrión primitivo se transforman en células pertenecientes a linajes celulares específicos. Las células mesodérmicas precardiacas se diferencian en células musculares cardiacas maduras dotadas de un adecuado contenido de elementos contráctiles cardiacos específicos, proteínas reguladoras, receptores y canales iónicos. La proteína contráctil denominada miosina se expresa en estadios precoces del desarrollo cardiaco, incluso antes de la fusión de los precursores cardiacos bilaterales. La diferenciación en estas células mesodérmicas primitivas está regulada por señales procedentes del endodermo anterior, un proceso conocido como *inducción.* Entre las muchas posibles moléculas señalizadoras primitivas se encuentran el factor de crecimiento de los fibroblastos, la activina y la insulina. Las moléculas señalizadoras interaccionan con los receptores situados en la superficie celular; estos receptores activan segundos mensajeros que a su vez activan factores nucleares de transcripción específicos (GATA-4, MEF2, Nkx, bHLH y la familia de receptores del ácido retinoico) que inducen la expresión de productos génicos específicos para regular la diferenciación cardiaca. Algunas de las alteraciones primarias del músculo cardiaco, como las **miocardiopatías,** pueden estar relacionadas con defectos de algunas de estas moléculas señalizadoras (v. cap. 466).

Los procesos del desarrollo son específicos de cada cámara. En una fase temprana del desarrollo, los miocitos ventriculares expresan isoformas auriculares y ventriculares de varias proteínas, como el péptido natriurético auricular (PNA) y la cadena ligera de miosina (MLC). Los miocitos ventriculares maduros no expresan el PNA y expresan solo una isoforma específica del ventrículo, la MLC 2v, mientras que los miocitos auriculares maduros expresan el PNA y una isoforma específica auricular, la MLC 2a. La insuficiencia cardiaca (v. cap. 469), la sobrecarga de volumen (v. caps. 453 y 455) y la hipertrofia por sobrecarga de presión (v. cap. 454) se asocian a una recuperación de fenotipos celulares fetales en los que los miocitos maduros vuelven a expresar proteínas fetales. Como las distintas isoformas tienen un diferente comportamiento contráctil (activación rápida frente a lenta, actividad de trifosfatasa de adenosina alta frente a baja), la expresión de isoformas distintas va a tener consecuencias funcionales importantes.

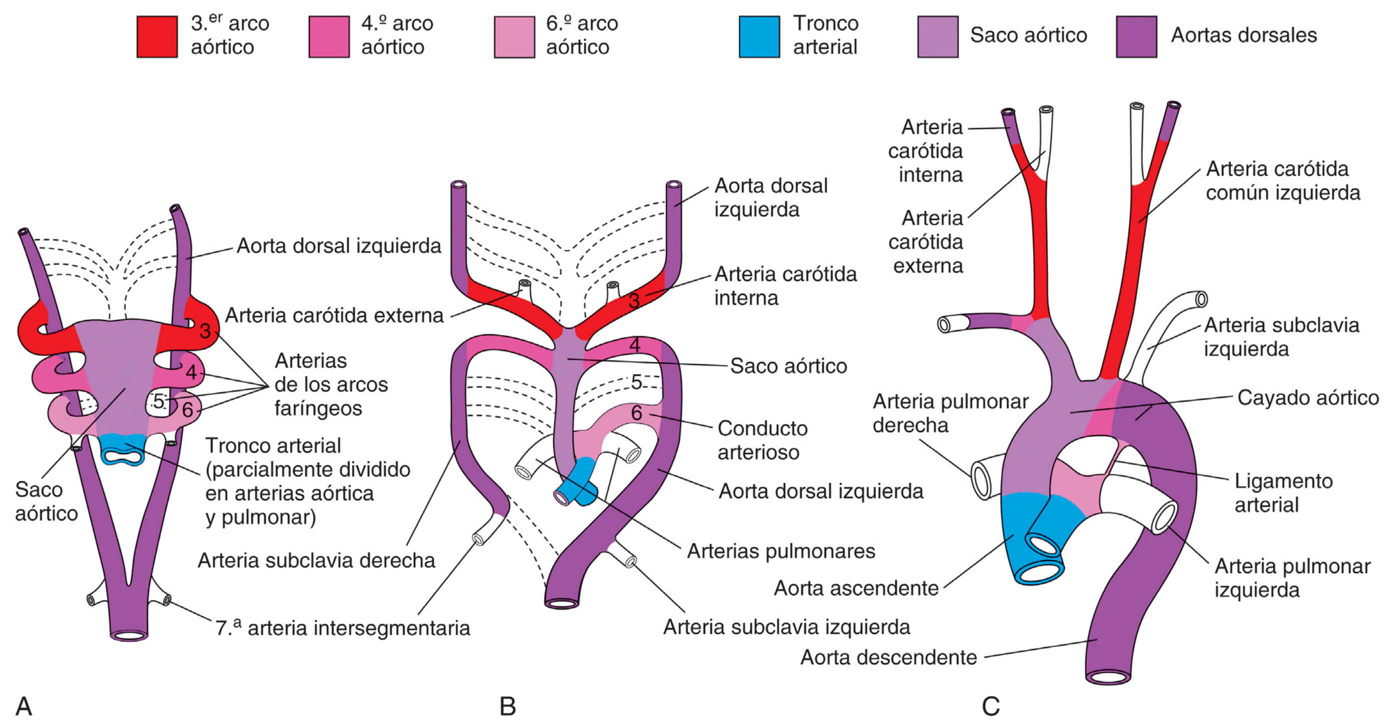

Fig. 447.2 Dibujos esquemáticos que ilustran los cambios que se producen durante la transformación del tronco arterial, el saco aórtico, los arcos aórticos y la aorta dorsal al patrón arterial adulto. Los vasos que no se encuentran sombreados o coloreados no derivan de estas estructuras. **A,** Arcos aórticos hacia la semana 6; en este estadio, el primer par de arcos aórticos ha desaparecido en gran parte. **B,** Arcos aórticos hacia la semana 7; las partes de la aorta dorsal y los arcos aórticos que normalmente desaparecen están dibujados con *líneas discontinuas*. **C,** Vasos arteriales de un lactante de seis meses. *(De Moore KL, Persaud TVN, Torchia M:* The developing human*, Philadelphia, 2007, Elsevier.)*

447.6 Cambios en la función cardiaca durante el desarrollo

Daniel Bernstein

Durante el desarrollo, la composición del miocardio sufre cambios profundos que traen consigo un aumento del número y tamaño de los miocitos. Durante la vida prenatal, los miocitos se dividen **(hiperplasia),** mientras que, tras las primeras semanas de vida, el crecimiento cardiaco subsiguiente ocurre predominantemente por un aumento del tamaño de los miocitos **(hipertrofia).** Los propios miocitos cambian de forma y pasan de ser redondos a cilíndricos, la proporción de miofibrillas (contenidas en el aparato contráctil) aumenta, y adquieren una orientación más regular.

La *membrana plasmática* (conocida en los miocitos como *sarcolema*) es donde se localizan los canales iónicos y los receptores transmembrana que regulan el intercambio de información química desde la superficie celular a su interior. Los flujos iónicos a través de estos canales controlan el proceso de despolarización y repolarización. Se han descrito cambios asociados al desarrollo en la bomba sodio-potasio, del intercambiador de sodio e hidrógeno, y de los canales de calcio dependientes de voltaje. A medida que va madurando el miocito se desarrollan extensiones del sarcolema hacia el interior de la célula (el sistema de túbulos t), lo que conlleva un aumento espectacular del área de su superficie y una rápida activación del miocito. La regulación de los receptores α- y β-adrenérgicos de membrana con el desarrollo mejora la capacidad del sistema nervioso simpático para controlar la función cardiaca a medida que el corazón va madurando.

El *retículo sarcoplásmico* (RS), una serie de túbulos que rodean a las miofibrillas, controla la concentración intracelular de calcio. Una serie de bombas regulan la liberación de calcio hacia las miofibrillas para iniciar la contracción (canal de calcio sensible a rianodina) y la captación de calcio para el inicio de la relajación (bomba de calcio del RS dependiente del trifosfato de adenosina). Este sistema de transportadores de calcio del RS está menos desarrollado en los corazones inmaduros, que, por tanto, tienen una mayor dependencia del calcio transportado desde el exterior de la célula para contraerse. En un corazón maduro, la mayoría del calcio necesario para que se produzca la contracción proviene del RS. Este fenómeno del desarrollo puede explicar la sensibilidad del corazón del lactante a los antagonistas de los canales del calcio sarcoplásmico, como el verapamilo, cuya administración puede traer consigo una marcada depresión de la contractilidad y parada cardiaca (v. cap. 462).

Las principales proteínas contráctiles (miosina, actina, tropomiosina y troponina) se organizan en una unidad funcional de contracción cardiaca, el *sarcómero.* Cada una de ellas tiene varias isoformas con distinta expresión según su localización (auricular o ventricular) y el estadio de desarrollo (embrión, feto, neonato o adulto).

Los cambios en la estructura miocárdica y en la composición bioquímica de los miocitos dan lugar a diferencias fácilmente cuantificables de la función miocárdica con el desarrollo. La función cardiaca fetal responde poco a los cambios de la precarga (volumen de llenado) y de la poscarga (resistencias sistémicas). El medio más eficaz para incrementar la función cardiaca en un feto es a través del aumento de la frecuencia cardiaca. Después del nacimiento y con la posterior maduración, la precarga y la poscarga desempeñan un papel cada vez mayor en la regulación de la función cardiaca. La velocidad de relajación del corazón también se regula con el desarrollo. La menor capacidad de la bomba inmadura de calcio del RS para eliminar calcio desde el aparato contráctil se manifiesta como una disminución de la capacidad del corazón fetal para mejorar la relajación en respuesta a la estimulación simpática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 448
Transición de la circulación fetal a la neonatal

448.1 Circulación fetal

Daniel Bernstein

La circulación fetal humana y sus ajustes tras el nacimiento se asemejan mucho a los de otros grandes mamíferos, aunque las velocidades de maduración varían. En la circulación fetal, los ventrículos izquierdo y derecho funcionan en circuitos paralelos, mientras que en el recién nacido y el adulto los circuitos están en serie (v. fig. 448.1*A*). En el feto, la placenta permite el intercambio de gases y metabolitos. Como los pulmones no permiten el intercambio gaseoso, hay vasoconstricción en la circulación pulmonar que desvía sangre desde dicha circulación. Para mantener esta circulación en paralelo, tres estructuras cardiovasculares exclusivas del feto son sumamente importantes: el *conducto venoso,* el *agujero oval* y el *conducto arterioso.*

La placenta no es un órgano tan eficiente como los pulmones para intercambiar el oxígeno, de modo que la presión parcial de oxígeno (PO_2) venosa umbilical (la concentración más alta de O_2 proporcionada al feto) es solamente de 30-35 mmHg. Alrededor del 50% de la sangre venosa umbilical entra en la circulación hepática, mientras que el resto se desvía para evitar el hígado y se une a la vena cava inferior a través del conducto venoso, donde se mezcla parcialmente con la sangre poco oxigenada de la vena cava inferior (VCI) proveniente de la parte inferior del cuerpo del feto. Esta combinación de sangre de la parte inferior del cuerpo, más el flujo sanguíneo venoso umbilical (PO_2 de 26-28 mmHg), entra en la aurícula derecha y es dirigida de forma preferente mediante un colgajo tisular situado en la unión de la aurícula derecha y la VCI, conocido como válvula de Eustaquio, hacia la aurícula izquierda a través del agujero oval (v. fig. 448.1*B*). Esta es la principal fuente del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo (VI), ya que el retorno venoso pulmonar es mínimo. Después, la sangre pasa al VI y es bombeada hacia la aorta ascendente, donde irriga predominantemente la parte superior del cuerpo del feto y el cerebro.

La sangre de la vena cava superior (VCS) fetal, que está considerablemente menos oxigenada (PO_2 de 12-14 mmHg) que la sangre de la VCI, entra a la aurícula derecha y atraviesa de forma preferente la válvula tricúspide, en lugar del agujero oval, y pasa sobre todo al ventrículo derecho. Desde aquí la sangre es bombeada hacia la arteria pulmonar. Como la circulación pulmonar está sometida a vasoconstricción, solo aproximadamente el 5% del volumen bombeado por el ventrículo derecho (VD) alcanza los pulmones. La mayor parte de esta sangre se desvía para evitar los pulmones y fluye de derecha a izquierda a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente para perfundir la parte inferior del cuerpo del feto, tras lo cual retorna a la placenta por las dos arterias umbilicales. De este modo, la parte superior del cuerpo del feto (incluyendo las arterias cerebrales, coronarias y las de las extremidades superiores) está irrigada de forma exclusiva con sangre procedente desde el ventrículo izquierdo que tiene una PO_2 ligeramente superior que la sangre que perfunde la parte inferior del cuerpo del feto, que proviene en su mayoría del ventrículo derecho. Solo un pequeño volumen de sangre procedente de la aorta ascendente (10% del gasto cardiaco fetal) fluye alrededor del cayado aórtico (istmo aórtico) hacia la aorta descendente.

El **gasto cardiaco fetal total** (el gasto cardiaco combinado de los ventrículos izquierdo y derecho) es de aproximadamente 450 ml/kg/min. Alrededor del 65% del flujo de la aorta descendente vuelve a la placenta; el 35% restante irriga los órganos y tejidos fetales. En el feto de oveja, en el cual se han estudiado la mayoría de estas vías circulatorias, el gasto cardiaco del VD es aproximadamente el doble que el del VI. En el feto humano, en el que un mayor porcentaje de sangre se dirige al cerebro, el gasto cardiaco del VD se acerca con mayor probabilidad a 1,3 veces el del VI. Así, durante la vida fetal, el ventrículo derecho no solo bombea contra la presión arterial sistémica, sino que además realiza un volumen de trabajo ligeramente superior al que realiza el ventrículo izquierdo. La pared del VD es tan gruesa como la del VI durante la vida fetal y la neonatal inmediata, lo que explica las características únicas del electrocardiograma neonatal (que muestra lo que se denominaría *hipertrofia del ventrículo derecho* en un adulto).

Se cree que el flujo sanguíneo es un determinante importante del crecimiento de las cámaras cardiacas, las válvulas y los vasos sanguíneos fetales. Así pues, en presencia de un estrechamiento (estenosis) de una estructura situada por encima, como la válvula mitral, el flujo descendente hacia el

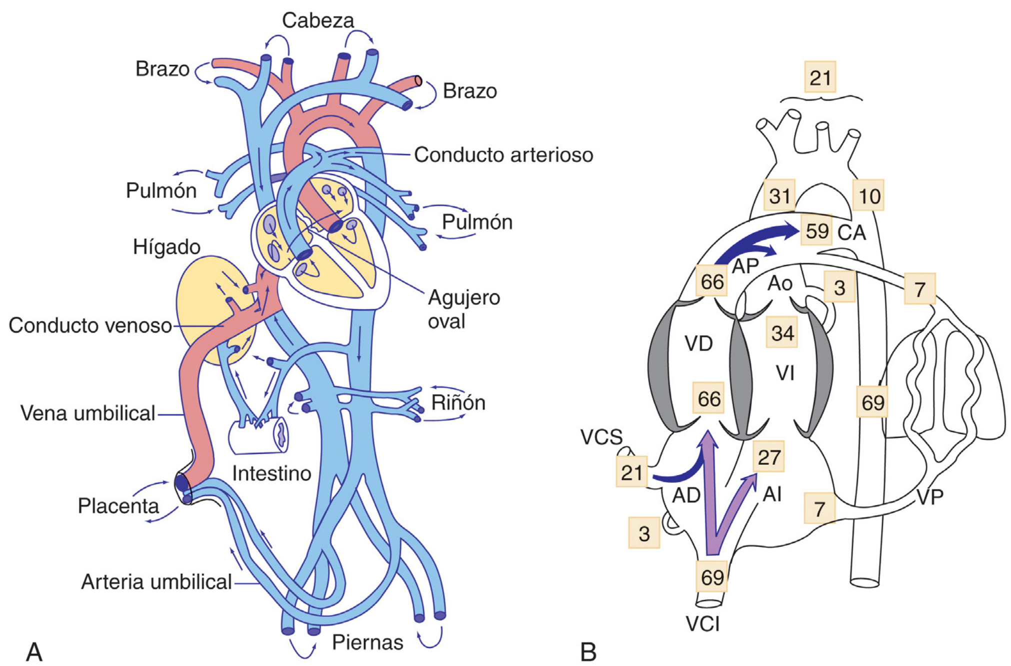

Fig. 448.1 **A,** Circulación humana antes del nacimiento (tomada parcialmente de Dawes). El color *rojo* indica la sangre más oxigenada y las *flechas,* la dirección del flujo. La sangre con alto contenido en oxígeno pasa desde la placenta a través del agujero oval desde la aurícula derecha a la izquierda, por lo que evita el paso por los pulmones. **B,** Porcentajes del gasto ventricular combinado que vuelve al corazón fetal, que son bombeados por cada ventrículo y que fluyen a través de los principales conductos vasculares. Las figuras se han elaborado a partir de un estudio en ovejas al final de la gestación. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; CA, conducto arterioso; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VP, venas pulmonares. *(De Rudolph AM:* Congenital Diseases of the Heart, *Chicago, 1974, Year Book.)*

ventrículo izquierdo está limitado y el crecimiento del VI puede verse comprometido, lo que podría ser una causa de **síndrome de cavidades cardiacas izquierdas hipoplásicas** (SCCIH; v. cap. 458.10). Del mismo modo, la estenosis de una estructura situada por debajo, como la válvula aórtica, puede desorganizar el flujo hacia el ventrículo izquierdo y también podría conducir a un SCCIH. Los tratamientos cardiacos intervencionistas en el feto que actualmente están en fase experimental están encaminados a abrir las válvulas aórticas estenóticas en el feto hacia la mitad de la gestación, permitiendo un crecimiento más normal del VI. No obstante, el resultado de estos tratamientos no mejora el crecimiento del VI en todos los pacientes, lo que indica que en muchos casos de SCCIH existe un defecto independiente en los propios miocardiocitos del VI (es decir, un defecto celular autónomo).

448.2 Circulación de transición

Daniel Bernstein

En el nacimiento, la expansión mecánica de los pulmones y el incremento de la PO_2 arterial provocan una rápida disminución de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). A su vez, la desaparición de la circulación placentaria con sus resistencias bajas conduce a un incremento en las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El gasto del ventrículo derecho se dirige por completo hacia la circulación pulmonar y como las RVP se vuelven más bajas que las RVS, el cortocircuito a través del conducto arterioso se invierte y se convierte en uno de izquierda a derecha. A lo largo de varios días, la elevada PO_2 arterial hace que se contraiga el conducto arterioso hasta cerrarse y acaba por convertirse en el ligamento arterial. El volumen incrementado del flujo sanguíneo pulmonar que retorna a la aurícula izquierda desde los pulmones hace que aumenten lo suficiente el volumen y la presión de esta como para bloquear funcionalmente el colgajo del agujero oval, aunque este puede permanecer permeable al sondaje durante años.

La desaparición de la circulación placentaria también da lugar al cierre del conducto venoso. El ventrículo izquierdo se acopla entonces a la circulación sistémica, de alta resistencia, y comienza a aumentar el grosor de sus paredes y su masa. Por el contrario, el ventrículo derecho está unido a la circulación pulmonar, de baja resistencia, por lo que se puede reducir ligeramente su grosor parietal y su masa. El ventrículo izquierdo, que en el feto solo bombeaba sangre a la parte superior del cuerpo y al cerebro, debe ahora suplir todo el gasto cardiaco sistémico (alrededor de 350 ml/kg/min), lo que supone cerca de un 200% de incremento en su gasto. Este marcado aumento del rendimiento del VI se consigue gracias a la combinación de señales hormonales y metabólicas, entre ellas, un incremento en el valor de las catecolaminas circulantes y de la densidad de receptores miocárdicos β-adrenérgicos, necesarios para la acción de las catecolaminas.

Cuando se añaden cardiopatías congénitas estructurales a estos drásticos cambios fisiológicos, suelen dificultar esta suave transición e incrementan considerablemente las cargas a las que se ve sometido el miocardio del recién nacido. Además, como el conducto arterioso y el agujero oval no se cierran del todo en el nacimiento, pueden permanecer permeables en determinadas cardiopatías congénitas. La permeabilidad de estas vías fetales puede brindar una vía alternativa al flujo sanguíneo que permita salvar la vida al evitar el defecto congénito (conducto arterioso persistente en una **atresia pulmonar** o en una **coartación de la aorta,** agujero oval permeable en una **transposición de grandes vasos**) o puede suponer un esfuerzo añadido para la circulación (**conducto arterioso persistente** en lactantes prematuros, que permite una vía de **cortocircuito de derecha a izquierda** en lactantes con hipertensión pulmonar). Hay fármacos que pueden mantener estas vías fetales (p. ej., *prostaglandina E_1*) o acelerar su cierre (p.ej., *indometacina*). Esto explica por qué la indometacina y otros fármacos semejantes están contraindicados durante el tercer trimestre del embarazo.

448.3 Circulación neonatal

Daniel Bernstein

En el nacimiento, la circulación fetal debe adaptarse inmediatamente a la vida extrauterina, ya que el intercambio de gases se transfiere desde la placenta a los pulmones (v. cap. 122.1). Algunos de estos cambios se producen casi de forma instantánea con la primera respiración, mientras que otros se desarrollan en horas o semanas. Con el inicio de la respiración y la ventilación pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares disminuyen notablemente como consecuencia de la vasodilatación pulmonar activa (es decir, relacionada con la PO_2) y pasiva (es decir, relacionada con la mecánica). En un neonato normal, el cierre del conducto arterioso y el descenso de las RVP provocan una disminución de las presiones del VD y de la arteria pulmonar. El descenso más notable de la RVP que va desde los valores fetales altos hasta los valores más bajos del «adulto» en el lactante humano a nivel del mar ocurre en 2-3 días, pero puede prolongarse a lo largo de 7 días o más después del parto. Durante las primeras semanas de vida, las RVP disminuyen incluso más debido a la remodelación de los vasos pulmonares, incluido el adelgazamiento del músculo liso vascular y el reclutamiento de nuevos vasos. Este descenso en las RVP influye de forma significativa en la cronología de la aparición clínica de muchas cardiopatías congénitas dependientes de la relación entre RVS y RVP. El cortocircuito de izquierda a derecha a través de una comunicación interventricular (CIV) puede ser mínimo durante la primera semana de vida después del nacimiento, porque las RVP se encuentran todavía algo elevadas. A medida que la RVP va disminuyendo durante la siguiente semana o 2 semanas, el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIV aumenta y al final produce síntomas de insuficiencia cardiaca durante el primero o los dos primeros meses de vida posnatal.

Las diferencias más importantes entre la circulación neonatal y la de los lactantes de mayor edad son: 1) los cortocircuitos de derecha a izquierda o de izquierda a derecha pueden persistir a través de un agujero oval permeable; 2) si existe enfermedad cardiopulmonar, la persistencia de la permeabilidad del conducto arterioso puede permitir un cortocircuito de izquierda a derecha, de derecha a izquierda o bidireccional; 3) la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis provocan un aumento de la vasoconstricción de la vascularización pulmonar; 4) el espesor parietal y la masa muscular de los ventrículos izquierdo y derecho del neonato son prácticamente iguales, y 5) los recién nacidos en reposo tienen un consumo de oxígeno relativamente alto, lo que se asocia a un gasto cardiaco también relativamente alto. El gasto cardiaco del recién nacido (350 ml/kg/min) disminuye en los 2 primeros meses de vida hasta unos 150 ml/kg/min y, posteriormente y de un modo más gradual, hasta el gasto cardiaco normal del adulto, de 75 ml/kg/min. Aunque la hemoglobina fetal es beneficiosa para aportar oxígeno en la circulación fetal con una PO_2 baja, el alto porcentaje de hemoglobina fetal presente en el recién nacido puede interferir con el aporte de oxígeno a los tejidos en la circulación neonatal con una PO_2 alta (v. cap. 122.1).

El agujero oval se encuentra funcionalmente cerrado hacia el tercer mes de vida, aunque es posible pasar una sonda a través de los colgajos superpuestos en un elevado porcentaje de los niños y en un 15-25% de los adultos. El cierre funcional del conducto arterioso se suele completar hacia las 10-15 horas de vida en los neonatos normales, aunque el conducto puede permanecer permeable durante mucho más tiempo cuando existe una cardiopatía congénita, sobre todo si esta se asocia a cianosis. En los recién nacidos prematuros puede escucharse un soplo sistólico evanescente con acentuación tardía o un soplo continuo. Si aparece un síndrome de dificultad respiratoria, debe sospecharse la presencia de un conducto arterioso persistente (v. cap. 122.5).

El conducto arterioso normal se diferencia morfológicamente de la aorta y de la arteria pulmonar adyacentes por el hecho de que el conducto tiene una cantidad significativa de músculo liso organizado de forma circular en su capa media. Durante el periodo de vida fetal parece que se mantiene la permeabilidad del conducto mediante la combinación del efecto relajante de la baja presión de oxígeno junto con las prostaglandinas de producción endógena, en especial la prostaglandina E_2. En los neonatos a término, el oxígeno es el factor de control más importante en el cierre del conducto. Cuando la PO_2 de la sangre que atraviesa el conducto alcanza los 50 mmHg, la pared de este se constriñe. Los efectos del oxígeno sobre la musculatura lisa ductal pueden ser directos o mediados por sus acciones sobre la síntesis de prostaglandinas. La edad gestacional también parece desempeñar un importante papel: el conducto de los lactantes prematuros parece ser menos reactivo al oxígeno, aun cuando su musculatura se encuentre desarrollada.

448.4 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (persistencia de las vías respiratorias fetales)

Véase el capítulo 122.9.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Evaluación del sistema cardiovascular y niños con soplos cardiacos

Capítulo 449

Anamnesis y exploración física en la evaluación cardiaca

Daniel Bernstein

No se puede sobrevalorar la importancia de la anamnesis y de la exploración física durante la evaluación de los lactantes y niños en los que se sospechan trastornos cardiovasculares. Uno de los motivos más frecuentes de consulta al cardiólogo en niños pequeños son los soplos cardiacos; se pueden auscultar **soplos inocentes** o **funcionales** hasta en el 30% de los pacientes en algún momento de la infancia. Los soplos funcionales suelen acentuarse con la fiebre y se detectan por primera vez en el transcurso de una visita por una enfermedad intercurrente. Por ello, el pediatra general debe ser capaz de distinguir los soplos funcionales de los potencialmente patológicos y derivar a los pacientes que presenten soplos de características patológicas o de significado incierto para que los valore un cardiólogo pediátrico.

Aunque se ha intentado desarrollar sistemas informatizados que permitan diferenciar los soplos inocentes de los patológicos, la exactitud de estos sistemas sigue siendo insuficiente, por lo que no existe nada que pueda sustituir a una exploración minuciosa realizada por el pediatra. Los pacientes pueden requerir estudios de laboratorio adicionales y un posible tratamiento o, por el contrario, bastará con tranquilizar a la familia del niño informándola de que no existen problemas importantes. Aunque la rápida disponibilidad de la ecocardiografía puede llevar al clínico a saltarse estos pasos preliminares, es preferible una evaluación inicial por un cardiólogo experto por diversas razones: 1) una exploración cardiaca le permite a este dirigir el estudio ecocardiográfico para confirmar o descartar diagnósticos concretos, lo que aumenta la precisión diagnóstica de la técnica; 2) como la mayoría de los soplos en la infancia son funcionales, la valoración por parte de un cardiólogo pediátrico puede evitar la necesidad de pruebas de laboratorio caras e innecesarias, y 3) los conocimientos y la experiencia del cardiólogo son importantes a la hora de tranquilizar a los familiares y de prevenir la restricción innecesaria de ejercicio físico saludable. Un cardiólogo pediátrico experimentado puede distinguir con un alto grado de especificidad y sensibilidad un soplo funcional de una cardiopatía congénita grave solamente con la anamnesis y la exploración física.

ANAMNESIS

La evaluación comienza con una anamnesis cardiaca exhaustiva, ya que el diagnóstico de un soplo funcional solo puede establecerse en ausencia de síntomas, signos o antecedentes familiares de interés. Una anamnesis cardiológica completa comienza con los detalles del periodo perinatal, incluyendo la presencia de cianosis, dificultad respiratoria o prematuridad. Las **complicaciones maternas,** como la diabetes gestacional, la medicación teratógena, el lupus eritematoso sistémico o el abuso de drogas, pueden asociarse a problemas cardiacos. Si los síntomas cardiacos empiezan durante la lactancia, debe tenerse en cuenta su cronología de aparición, ya que puede aportar pistas importantes acerca del trastorno cardiaco específico.

Muchos de los síntomas de **insuficiencia cardiaca** en lactantes y niños son específicos de cada edad. En los lactantes son frecuentes las dificultades en la alimentación. Se preguntará cuál es la frecuencia de las tomas y el volumen de cada una o el tiempo que está con cada pecho. Un lactante con insuficiencia cardiaca suele ingerir menos volumen por toma y se pone disneico o diaforético mientras mama. Tras quedarse dormido exhausto, el bebé, que se ha alimentado de forma inadecuada, se despierta para una nueva toma al cabo de poco tiempo. Este ciclo continúa a lo largo del día y debe distinguirse de los cólicos y de otros trastornos de la alimentación. Otros signos y síntomas adicionales son los propios de la dificultad respiratoria: taquipnea, aleteo nasal, cianosis y retracción torácica. En los niños mayores, la insuficiencia cardiaca puede manifestarse en forma de intolerancia al ejercicio, dificultad para mantener el ritmo de sus compañeros en los deportes, la necesidad de echarse una siesta al volver a casa del colegio, un crecimiento insuficiente o molestias abdominales crónicas. Para poder descubrir la existencia de antecedentes de fatiga en niños mayores es necesario realizar preguntas acerca de actividades propias de la edad, como subir escaleras, caminar, montar en bicicleta, participar en las clases de educación física y realizar deportes de competición; también debe obtenerse información acerca de otras manifestaciones más graves, como ortopnea y disnea nocturna.

Los padres a menudo pasan por alto la presencia de **cianosis** en reposo en el bebé; se puede confundir con cambios individuales de la coloración. Sin embargo, es más frecuente que los padres consideren anormal la cianosis durante el llanto o el ejercicio. Muchos lactantes y niños que empiezan a andar muestran un «color azulado alrededor de los labios» cuando lloran fuerte o cuando contienen la respiración; esta situación debe diferenciarse de las **cardiopatías cianóticas.** Se debe preguntar por los factores precipitantes, la duración de los episodios y si la lengua y otras mucosas también presentan un aspecto cianótico. Los recién nacidos tienen a menudo extremidades cianóticas **(acrocianosis)** cuando están desnudos y tienen frío; hay que distinguir esta respuesta al frío de la cianosis auténtica, en la que las mucosas también están azuladas.

El **dolor torácico** es una manifestación infrecuente de cardiopatía en los pacientes pediátricos, aunque es una causa habitual de consulta al cardiólogo pediátrico, sobre todo en los adolescentes. No obstante, una anamnesis cuidadosa, una exploración física y, si está indicada, la realización de pruebas de laboratorio o de imagen ayudará a identificar la causa del dolor torácico (tabla 449.1). En los pacientes con ciertas formas de cardiopatías congénitas (CC) reparadas o en aquellos con antecedentes de enfermedad de Kawasaki (v. cap. 471.1), el dolor torácico debe valorarse cuidadosamente para descartar una etiología coronaria.

Las cardiopatías pueden ser una manifestación de un síndrome de malformaciones congénitas conocido, con signos físicos típicos (tabla 449.2), o ser la manifestación de un trastorno generalizado que afecte al corazón y a otros sistemas orgánicos (tabla 449.3). Se pueden detectar **malformaciones extracardiacas** en el 20-45% de los lactantes con CC. Entre el 5 y el 10% de los pacientes tiene una anomalía cromosómica conocida; la importancia de la genética aumentará según se incremente nuestro conocimiento de los defectos genéticos específicos relacionados con CC (fig. 449.1).

Una anamnesis familiar cuidadosa puede descubrir también antecedentes de enfermedad coronaria o ictus a edades tempranas, de menos de 50 años (sugestivos de hipercolesterolemia o trombofilia familiares), muerte súbita (sugestiva de miocardiopatía o un trastorno arrítmico familiar), enfermedades musculares generalizadas (sugestivas de una de las distrofias musculares, dermatomiositis, miocardiopatías familiares o metabólicas) o familiares de primer grado con cardiopatías congénitas.

EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL

Al evaluar a un niño con un soplo cardiaco, siempre hay que realizar una exploración física general, con especial atención a la presencia de cianosis, anomalías del crecimiento, anomalías de la pared torácica y cualquier signo de dificultad respiratoria. Aunque un soplo puede ser la parte más llamativa de la exploración global, su estudio debe realizarse siempre en el contexto de otros signos físicos. Otros hallazgos asociados, como la calidad de los pulsos o la presencia de un **impulso** o **frémito ventricular,** o el **desdoblamiento del segundo ruido cardiaco** aportan importantes pistas de un diagnóstico cardiológico específico.

Es importante medir con precisión la talla y el peso, y representarlos en un gráfico de crecimiento estándar, ya que tanto la insuficiencia cardiaca como la cianosis crónica pueden dar lugar a **fallo de medro.** El trastorno del crecimiento suele manifestarse sobre todo por una escasa ganancia ponderal; si la altura y el perímetro craneal también se afectan, deberían sospecharse otras malformaciones congénitas o trastornos metabólicos asociados.

Una cianosis leve puede ser demasiado sutil como para ser detectada de forma precoz y las acropaquias de pies y manos no suelen manifestarse hasta finales del primer año de vida, incluso cuando existe una desaturación de oxígeno arterial grave. La cianosis se aprecia mejor en los lechos ungueales, en los labios, la lengua y las membranas mucosas. La **cianosis diferencial,** manifestada por extremidades inferiores azules y extremidades superiores rosadas (por lo general, el brazo derecho), se observa en los casos con

Tabla 449.1 Diagnóstico diferencial del dolor torácico en los pacientes pediátricos

APARATO LOCOMOTOR (FRECUENTES)
Traumatismos (accidentales, maltrato)
Ejercicio, lesiones por sobreuso (distensiones, bursitis)
Costocondritis (síndrome de Tietze)
Herpes zóster (cutáneo o sin exantema)
Pleurodinia
Fibrositis
Dislocaciones costales
Fractura costal
Presión precordial
Crisis vasooclusiva en la anemia de células falciformes
Osteomielitis (rara)
Tumores primarios o metastásicos (raros)
Fibromialgia
Atrapamiento nervioso

PULMONAR (FRECUENTES)
Neumonía
Pleuresía
Asma
Tos crónica
Neumotórax
Infarto (anemia de células falciformes)
Cuerpos extraños
Embolias (raras)
Hipertensión pulmonar (rara)
Tumores (raros)
Bronquiectasias

GASTROINTESTINAL (MENOS FRECUENTES)
Esofagitis (reflujo gastroesofágico, infecciosa, comprimidos)
Cuerpo extraño esofágico
Espasmo esofágico
Colecistitis
Absceso subdiafragmático
Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)
Enfermedad ulcerosa péptica
Pancreatitis
Rotura del bazo

CARDIACO (MENOS FRECUENTES)
Pericarditis
Síndrome pospericardiotomía
Endocarditis
Miocarditis
Miocardiopatías
Prolapso de la válvula mitral
Estenosis aórtica o subaórtica
Arritmias (supraventriculares, ventriculares, taquicardias)
Síndrome de Marfan (aneurisma disecante de aorta)
Enfermedad de Kawasaki
Ingestión de simpaticomiméticos, cocaína
Isquemia (hipercolesterolemia familiar, anomalías de las arterias coronarias)
Miocardiopatía de takotsubo (primaria o secundaria)

IDIOPÁTICO (FRECUENTES)
Ansiedad, hiperventilación
Trastornos de pánico

OTROS (MENOS FRECUENTES)
Compresión de la médula espinal o de raíces nerviosas
Enfermedades relacionadas con las mamas (mastalgia)
Enfermedad de Castleman (neoplasia de los ganglios linfáticos)

Tabla 449.2 Síndromes malformativos congénitos asociados a cardiopatías congénitas

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
TRASTORNOS CROMOSÓMICOS	
Trisomía 21 (síndrome de Down)	Defecto de cojinetes endocárdicos, CIV, CIA
Trisomía 21p (síndrome de los ojos de gato)	Miscelánea, retorno venoso pulmonar anómalo total
Trisomía 18	CIV, CIA, CAP, TF, coartación de aorta, válvula aórtica o pulmonar bicúspide
Trisomía 13	CIV, CIA, CAP, coartación de aorta, válvula aórtica o pulmonar bicúspide
Trisomía 9	Miscelánea, CIV
XXXXY	CAP, CIA
Penta X	CAP, CIV
Triploidía	CIV, CIA, CAP
XO (síndrome de Turner)	Válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta
X frágil	Prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica
Duplicación 3q2	Miscelánea
Deleción 4p	CIV, CAP, estenosis aórtica
Deleción 9p	Miscelánea
Deleción 5p (síndrome del maullido de gato)	CIV, CAP, CIA, TF
Deleción 10q	CIV, TF, lesiones conotruncales*
Deleción 13q	CIV
Deleción 18q	CIV
Deleción 1p36	CIA, CIV, CAP, TF, miocardiopatía
Deleción/duplicación 1q21.1	CIA, CIV, EP
Deleción 17q11 (síndrome de William)	EAo supravalvular, estenosis de rama pulmonar
Deleción 11q 24-25 (síndrome de Jacobsen)	CIV, lesiones del lado izquierdo
SÍNDROMES COMPLEJOS	
Asociación CHARGE (coloboma, corazón, atresia de coanas, retraso mental, anomalías genitales y de los oídos)	CIV, CIA, CAP, TF, defecto de los cojinetes endocárdicos
Secuencia de DiGeorge, CATCH 22 (defectos cardiacos, facies anormal, aplasia del timo, paladar hendido, hipocalcemia y deleción 22q11)	Anomalías del cayado aórtico, anomalías conotruncales
Síndrome de Alagille (displasia arteriohepática)	Estenosis pulmonar periférica, EP, TF
Asociación VATER (anomalías vertebrales, anales, traqueoesofágicas, radiales y renales)	CIV, TF, CIA, CAP

(Continúa)

Tabla 449.2 Síndromes malformativos congénitos asociados a cardiopatías congénitas *(cont.)*

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
FVAS (espectro facio-auriculovertebral)	TF, CIV
CHILD (hemidisplasia congénita con eritroderma ictiosiforme, defectos de las extremidades)	Miscelánea
Enanismo Mulibrey (músculo, hígado, cerebro, ojo)	Engrosamiento pericárdico, pericarditis constrictiva
Síndrome de asplenia	Cardiopatías cianóticas complejas con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, transposición de grandes vasos, retorno venoso pulmonar anómalo, dextrocardia, ventrículo único, válvula auriculoventricular única
Síndrome de poliesplenia	Lesiones acianóticas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar, continuación de la vena cava inferior con la ácigos, retorno venoso pulmonar anómalo parcial, ventrículo único, válvula auriculoventricular común
Síndrome PHACE (anomalías de la fosa cerebral posterior, hemangiomas faciales, anomalías arteriales, anomalías cardiacas y coartación de aorta, anomalías oculares)	CIV, CAP, coartación de aorta, aneurismas arteriales
AGENTES TERATÓGENOS	
Rubéola congénita	CAP, estenosis pulmonar periférica
Síndrome de hidantoína fetal	CIV, CIA, coartación de aorta, CAP
Síndrome alcohólico fetal	CIA, CIV
Efectos fetales del valproato	Coartación de aorta, cavidades cardiacas izquierdas hipoplásicas, estenosis aórtica, atresia pulmonar, CIV
Fenilcetonuria materna	CIV, CIA, CAP, coartación de aorta
Embriopatía por ácido retinoico	Anomalías conotruncales
OTROS	
Síndrome de Apert	CIV
Nefropatía poliquística autosómica dominante	Prolapso de la válvula mitral
Síndrome de Carpenter	CAP
Síndrome de Conradi	CIV, CAP
Enfermedad de Crouzon	CAP, coartación de aorta
Cutis laxa	Hipertensión pulmonar, estenosis pulmonar
Síndrome de De Lange	CIV
Síndrome de Ellis-Van Creveld	Aurícula única, CIV
Síndrome de Holt-Oram	CIA, CIV, bloqueo cardiaco de primer grado
Hijo de madre diabética	Miocardiopatía hipertrófica, CIV, anomalías conotruncales
Síndrome de Kartagener	Dextrocardia
Síndrome de Meckel-Gruber	CIA, CIV
Síndrome de Noonan	Estenosis pulmonar, CIA, miocardiopatía
Síndrome de Pallister-Hall	Defectos de cojinetes endocárdicos
Discinesia ciliar primaria	Trastornos por heterotaxia
Síndrome de Rubinstein-Taybi	CIV
Síndrome de la cimitarra	Hipoplasia del pulmón derecho, retorno venoso pulmonar anómalo a la vena cava inferior
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	CIV, CAP
Síndrome de TAR (trombocitopenia y ausencia de radio)	CIA, TF
Síndrome de Treacher Collins	CIV, CIA, CAP

*Conotruncal abarca TF, atresia pulmonar, tronco arterial y transposición de grandes vasos.
CAP, conducto arterioso persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; EAo, estenosis aórtica; EP, estenosis pulmonar; TF, tetralogía de Fallot; VA, válvula aórtica.

cortocircuito de derecha a izquierda a través de un conducto arterioso en presencia de coartación aórtica o interrupción del cayado aórtico. La cianosis circumoral, que es la coloración azulada alrededor de la frente, puede deberse a la presencia de plexos venosos sobresalientes en estas zonas más que a una disminución de la saturación de oxígeno arterial. En los lactantes, las extremidades se vuelven azules cuando la criatura se encuentra desnuda y tiene frío (acrocianosis), y esta situación puede distinguirse de la cianosis central si se exploran la lengua y las membranas mucosas.

La **insuficiencia cardiaca** en los lactantes y los niños suele provocar un determinado grado de hepatomegalia y, en ocasiones, esplenomegalia. La localización del edema **periférico** depende de la edad. En los lactantes, el edema suele aparecer alrededor de los ojos y por encima de los flancos, sobre todo al despertarse por la mañana. Los niños mayores y los adolescentes presentan edemas periorbitarios y pedios. Una de las primeras quejas de estos pacientes mayores puede ser que la ropa ya no les ajusta bien.

La **frecuencia cardiaca** del recién nacido es rápida y se encuentra sujeta a fluctuaciones amplias (tabla 449.4). La frecuencia media varía entre 120 y 140 latidos/min y puede llegar a más de 170 latidos/min con el llanto y la actividad o descender hasta 70-90 latidos/min durante el sueño. La frecuencia media del pulso disminuye a medida que el niño va creciendo y puede bajar hasta 40 latidos/min en adolescentes deportistas. Es necesario estudiar la **taquicardia** persistente (>200 latidos/min en neonatos, 150 latidos/min en lactantes o 120 latidos/min en niños mayores), la bradicardia o un ritmo cardiaco irregular diferente de la arritmia sinusal para descartar arritmias patológicas (v. cap. 462). La **arritmia sinusal** normalmente se distingue por la naturaleza rítmica de las variaciones de la frecuencia cardiaca, su asociación al ciclo respiratorio y por la presencia de una onda P delante de cada complejo QRS.

El estudio cuidadoso de las características del **pulso** es un primer paso importante en el diagnóstico mediante exploración física de las CC. Una presión del pulso amplia con pulsos saltones puede sugerir una lesión con escape aórtico, como un conducto arterioso persistente (CAP), insuficiencia aórtica, una comunicación arteriovenosa o un aumento del gasto cardiaco secundario a anemia, ansiedad o situaciones asociadas a un aumento de la secreción de catecolaminas u hormonas tiroideas. La presencia de pulsos disminuidos en todas las extremidades se asocia a taponamiento cardiaco, obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo o miocardiopatía. Deben palparse siempre simultáneamente los pulsos radial y femoral. Lo normal es que el pulso femoral se perciba inmediatamente antes que el radial. En lactantes con coartación de la aorta, los pulsos femorales pueden estar disminuidos. Sin embargo, en los mayores, el flujo sanguíneo hacia la aorta descendente puede canalizarse a través de vasos colaterales, lo que

Tabla 449.3 Manifestaciones cardiacas de las enfermedades sistémicas

ENFERMEDAD SISTÉMICA	COMPLICACIONES CARDIACAS
TRASTORNOS INFLAMATORIOS	
Sepsis	Hipotensión, disfunción miocárdica, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar
Artritis idiopática juvenil	Pericarditis, rara vez miocarditis
Lupus eritematoso sistémico	Pericarditis, endocarditis de Libman-Sacks, arteritis coronaria, aterosclerosis coronaria (con corticoides), bloqueo cardiaco congénito
Escleroderma	Hipertensión pulmonar, fibrosis miocárdica, miocardiopatía
Dermatomiositis	Miocardiopatía, arritmias, bloqueo cardiaco
Enfermedad de Kawasaki	Aneurisma y trombosis de arteria coronaria, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia valvular
Sarcoidosis	Granuloma, fibrosis, amiloidosis, hipertrofia biventricular, arritmias
Enfermedad de Lyme	Arritmias, miocarditis
Síndrome hipereosinofílico de Löffler	Enfermedad endomiocárdica
ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO	
Enfermedad de Refsum	Arritmia, muerte súbita
Síndrome de Hunter o Hurler	Insuficiencia valvular, insuficiencia cardiaca, hipertensión
Enfermedad de Fabry	Insuficiencia mitral, arteriopatía coronaria con infarto de miocardio
Glucogenosis IIa (enfermedad de Pompe)	Intervalo PR corto, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca, arritmias
Déficit de carnitina	Insuficiencia cardiaca, miocardiopatía
Enfermedad de Gaucher	Pericarditis
Homocistinuria	Trombosis coronaria
Alcaptonuria	Aterosclerosis, valvulopatía
Síndrome de Morquio-Ullrich	Incompetencia aórtica
Síndrome de Scheie	Incompetencia aórtica
TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO	
Calcificación arterial de la lactancia	Calcinosis de arterias coronarias y aorta, insuficiencia cardiaca, hipertensión
Síndrome de Marfan	Insuficiencia aórtica y mitral, aneurisma disecante de aorta, prolapso de la válvula mitral
Aracnodactilia contractural congénita	Insuficiencia o prolapso mitral
Síndrome de Ehlers-Danlos	Prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica
Osteogénesis imperfecta	Incompetencia aórtica
Seudoxantoma elástico	Arteriopatía periférica
TRASTORNOS NEUROMUSCULARES	
Ataxia de Friedreich	Miocardiopatía
Distrofia de Duchenne	Miocardiopatía, insuficiencia cardiaca
Esclerosis tuberosa	Rabdomioma cardiaco
Sordera familiar	En ocasiones arritmias, muerte súbita
Neurofibromatosis	Estenosis pulmonar, feocromocitoma, coartación de aorta
Síndrome de Riley-Day	Hipertensión episódica, hipotensión postural
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	Hemangiomas, feocromocitomas
TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS	
Enfermedad de Graves	Taquicardia, arritmias, insuficiencia cardiaca
Hipotiroidismo	Bradicardia, derrame pericárdico, miocardiopatía, electrocardiograma de bajo voltaje
Feocromocitoma	Hipertensión, isquemia miocárdica, fibrosis miocárdica, miocardiopatía
Carcinoide	Fibrosis endocárdica de las cavidades derechas
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Anemia de células falciformes	Insuficiencia cardiaca de alto gasto, miocardiopatía, hipertensión pulmonar
Talasemia mayor	Insuficiencia cardiaca de alto gasto, hemocromatosis
Hemocromatosis (1.^{r} o 2.° grado)	Miocardiopatía
OTROS	
Anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina)	Valvulopatía cardiaca, hipertensión pulmonar
Síndrome de Cockayne	Aterosclerosis
Enanismo familiar con nevos	Miocardiopatía
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	Intervalo QT prolongado, muerte súbita
Síndrome de Kearns-Sayre	Bloqueo cardiaco
Síndrome LEOPARD (lentiginosis)	Estenosis pulmonar, intervalo QT prolongado
Progeria	Aterosclerosis acelerada
Enfermedad de Osler-Weber-Rendu	Fístula arteriovenosa (pulmón, hígado, membranas mucosas)
Síndrome de Romano-Ward	Intervalo QT prolongado, muerte súbita
Síndrome de Weill-Marchesani	Conducto arterioso persistente
Síndrome de Werner	Esclerosis vascular, miocardiopatía

LEOPARD, lentiginosis múltiple, trastornos de conducción electrocardiográficos, trastornos de la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento, sordera neurosensitiva.

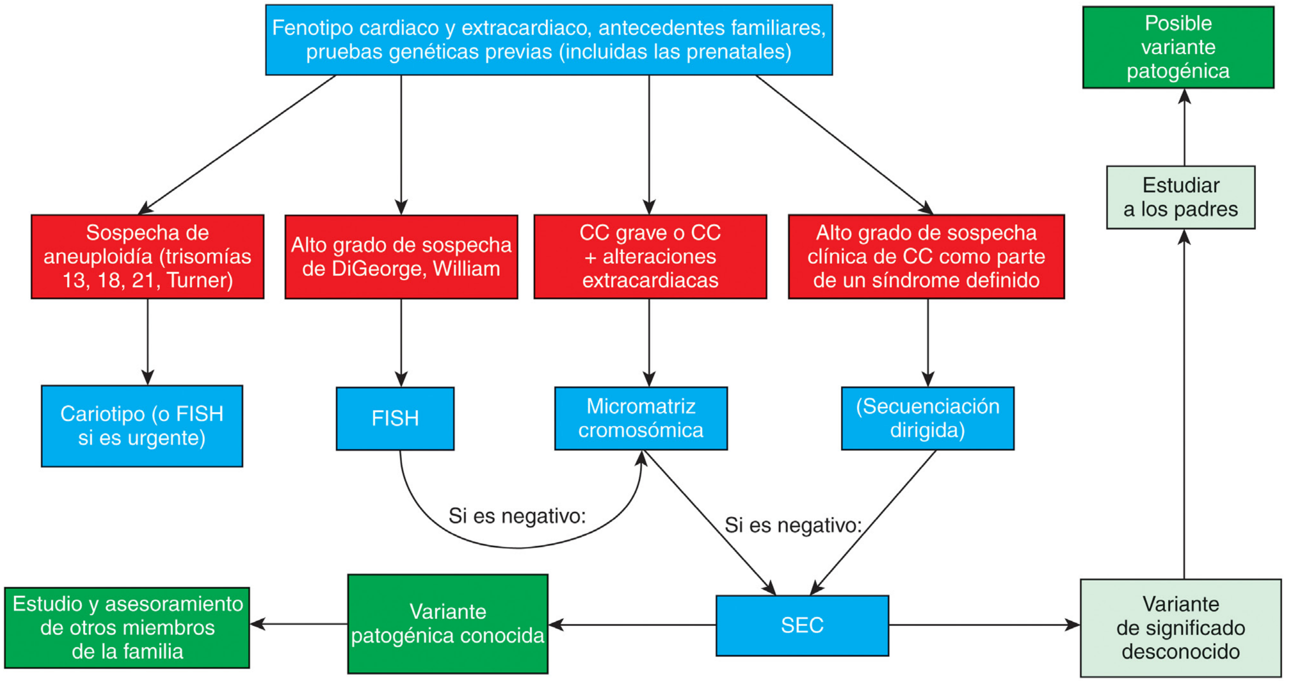

Fig. 449.1 Algoritmo de cribado genético en pacientes con cardiopatías congénitas (CC). FISH, hibridación fluorescente *in situ*; SEC, secuenciación del exoma completo. *(De Simmons MA, Brueckner M: The genetics of congenital heart disease… understanding and improving long-term outcomes in congenital heart disease: a review for the general cardiologist and primary care physician*, Curr Opin Pediatr *29:520.528, 2017, Fig 2, p 526.)*

Tabla 449.4 Frecuencia de pulso en reposo

EDAD	LÍMITES INFERIORES DE LA NORMALIDAD (latidos/minuto)		MEDIA (latidos/minuto)		LÍMITES SUPERIORES DE LA NORMALIDAD (latidos/minuto)	
Recién nacido	70		125		190	
1-11 meses	80		120		160	
2 años	80		110		130	
4 años	80		100		120	
6 años	75		100		115	
8 años	70		90		110	
10 años	70		90		110	
	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS
12 años	70	65	90	85	110	105
14 años	65	60	85	80	105	100
16 años	60	55	80	75	100	95
18 años	55	50	75	70	95	90

ocasiona un retraso del pulso femoral, que se percibe después del radial **(retraso radiofemoral).**

La **presión arterial** (PA) debe medirse tanto en los brazos como en las piernas para asegurarse de que no se pasa por alto una coartación de aorta. La palpación del pulso femoral o del pedio, o de ambos, no es suficiente por sí sola para descartar la coartación. En los niños mayores, la medición de la PA se realizará con un esfigmomanómetro de mercurio con un manguito que cubra alrededor de dos tercios de la parte superior del brazo o de la pierna. Un manguito demasiado pequeño dará lugar a lecturas falsamente altas, mientras que un manguito demasiado grande registra una PA ligeramente disminuida. Los centros clínicos pediátricos deben estar equipados con manguitos de 3, 5, 7, 12 y 18 cm para que se ajusten a la amplia variedad de tamaños de los pacientes pediátricos. El primer **ruido de Korotkoff** indica la presión sistólica. Cuando la presión del manguito va disminuyendo lentamente, los ruidos se van amortiguando hasta que desaparecen. La presión diastólica puede registrarse cuando los ruidos se atenúan (preferiblemente) o cuando desaparecen del todo; en el primer caso, la lectura es ligeramente superior y en el último, ligeramente inferior que la presión diastólica verdadera. Para determinar la PA en las extremidades inferiores, el estetoscopio se coloca sobre la arteria poplítea. Habitualmente, la PA registrada en las piernas con la técnica del manguito es aproximadamente 10 mmHg mayor que la de los brazos.

En los lactantes, la PA puede determinarse mediante auscultación, palpación o mediante un dispositivo oscilométrico (Dinamap) que, cuando se utiliza de forma correcta, permite obtener medidas exactas tanto en lactantes como en niños mayores.

La presión arterial varía con la edad de los niños y se relaciona estrechamente con el peso y la talla. Durante la adolescencia se producen incrementos significativos y se observan muchas variaciones temporales hasta que se alcanzan los valores más estables de la edad adulta. El ejercicio, la excitación, la tos, el llanto y los enfados pueden elevar la PA sistólica de los lactantes y los niños hasta 40-50 mmHg por encima de sus cifras habituales. No es de extrañar que exista variabilidad en la PA en niños de aproximadamente la misma edad y constitución corporal, por lo que se deben realizar siempre mediciones seriadas al valorar a un paciente con hipertensión (figs. 449.2 y 449.3).

Aunque es de poca utilidad en los lactantes, la inspección de la onda del **pulso venoso yugular** aporta información acerca de la presión venosa central y de la aurícula derecha en niños mayores que colaboran. Las venas del cuello deben inspeccionarse con el paciente sentado en un ángulo de 90°. La vena yugular externa no debería ser visible por encima de las clavículas, a menos que la presión venosa central se encuentre elevada. La presión venosa elevada transmitida a la vena yugular interna puede aparecer en forma de pulsaciones venosas sin que exista una distensión visible; dichas pulsaciones no se ven en los niños normales que descansan reclinados en un ángulo de 45°. Como las grandes venas comunican directamente con la aurícula derecha, los cambios en la presión y en el volumen de esta cámara también se transmiten a las venas. La obstrucción de la vena cava superior es la excepción, ya que en esos casos desaparece la pulsatilidad venosa.

EXPLORACIÓN CARDIACA

El corazón debe explorarse de forma sistemática, empezando por la inspección y la palpación. Cualquier anomalía en la inspección o palpación es claramente indicativa de una causa patológica, más que funcional, de un soplo cardiaco. Un **abombamiento precordial** a la izquierda del esternón con aumento de la actividad precordial sugiere aumento de tamaño del corazón; dichos abombamientos a menudo pueden apreciarse mejor si se tumba al niño en decúbito supino y si el explorador mira desde los pies del

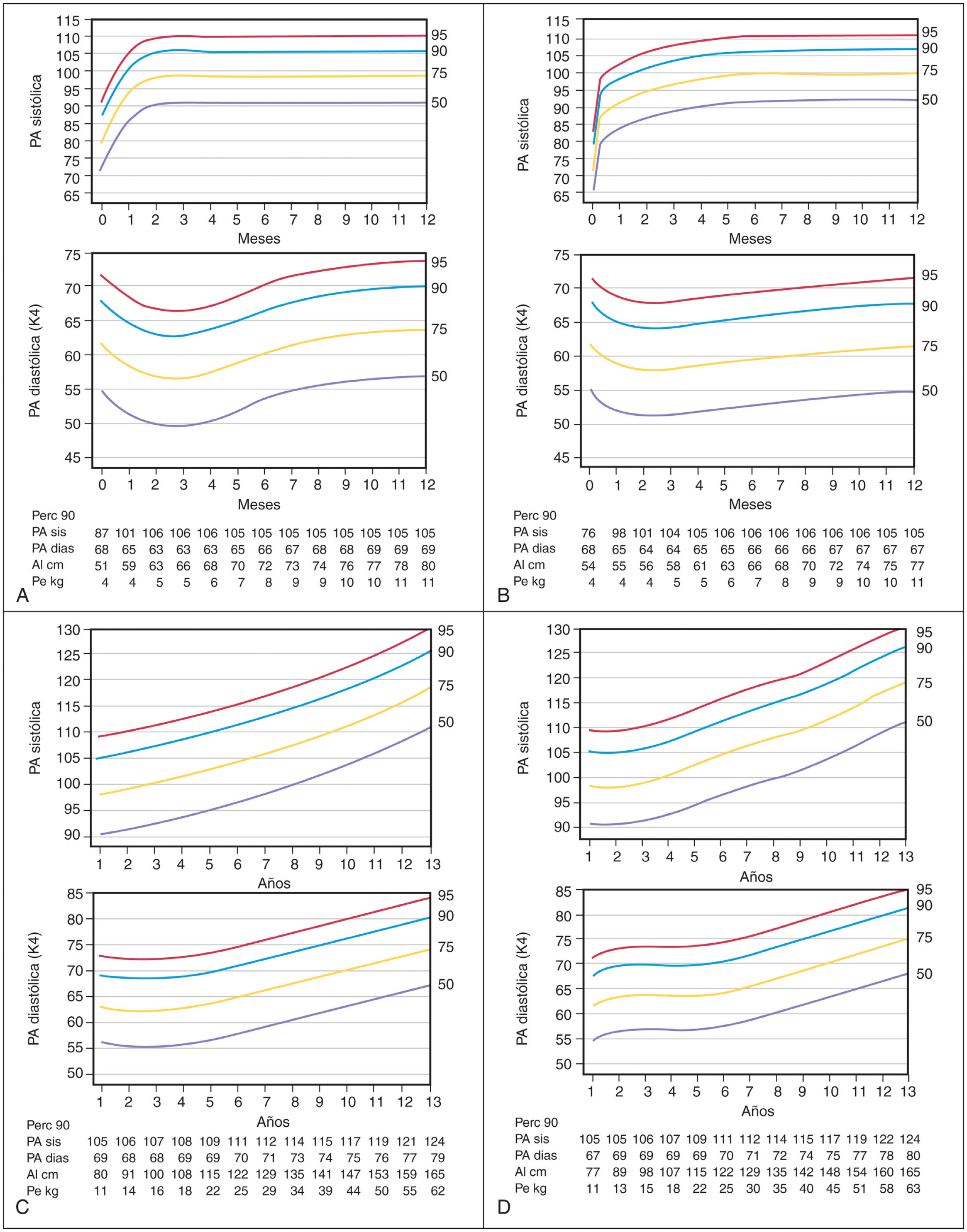

A

Perc 90													
PA sis	87	101	106	106	106	105	105	105	105	105	105	105	105
PA dias	68	65	63	63	63	65	66	67	68	68	69	69	69
Al cm	51	59	63	66	68	70	72	73	74	76	77	78	80
Pe kg	4	4	5	5	6	7	8	9	9	10	10	11	11

B

Perc 90													
PA sis	76	98	101	104	105	106	106	106	106	106	106	105	105
PA dias	68	65	64	64	65	65	66	66	66	67	67	67	67
Al cm	54	55	56	58	61	63	66	68	70	72	74	75	77
Pe kg	4	4	4	5	5	6	7	8	9	9	10	10	11

C

Perc 90													
PA sis	105	106	107	108	109	111	112	114	115	117	119	121	124
PA dias	69	68	68	69	69	70	71	73	74	75	76	77	79
Al cm	80	91	100	108	115	122	129	135	141	147	153	159	165
Pe kg	11	14	16	18	22	25	29	34	39	44	50	55	62

D

Perc 90													
PA sis	105	105	106	107	109	111	112	114	115	117	119	122	124
PA dias	67	69	69	69	69	70	71	72	74	75	77	78	80
Al cm	77	89	98	107	115	122	129	135	142	148	154	160	165
Pe kg	11	13	15	18	22	25	30	35	40	45	51	58	63

Fig. 449.2 **Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA): desde el nacimiento hasta los 13 años. A,** Niños desde el nacimiento hasta los 12 meses. **B,** Niñas desde el nacimiento hasta los 12 meses. **C,** Niños entre 1 y 13 años. **D,** Niñas entre 1 y 13 años. Se utilizó la fase IV de Korotkoff (K4) para determinar la PA diastólica. Al, altura; Dias, diastólica; Pe, peso; Perc, percentil; Sis, sistólica. *(De Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children—1987. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD,* Pediatrics *79:1-25, 1987. Copyright 1987 de la American Academy of Pediatrics.)*

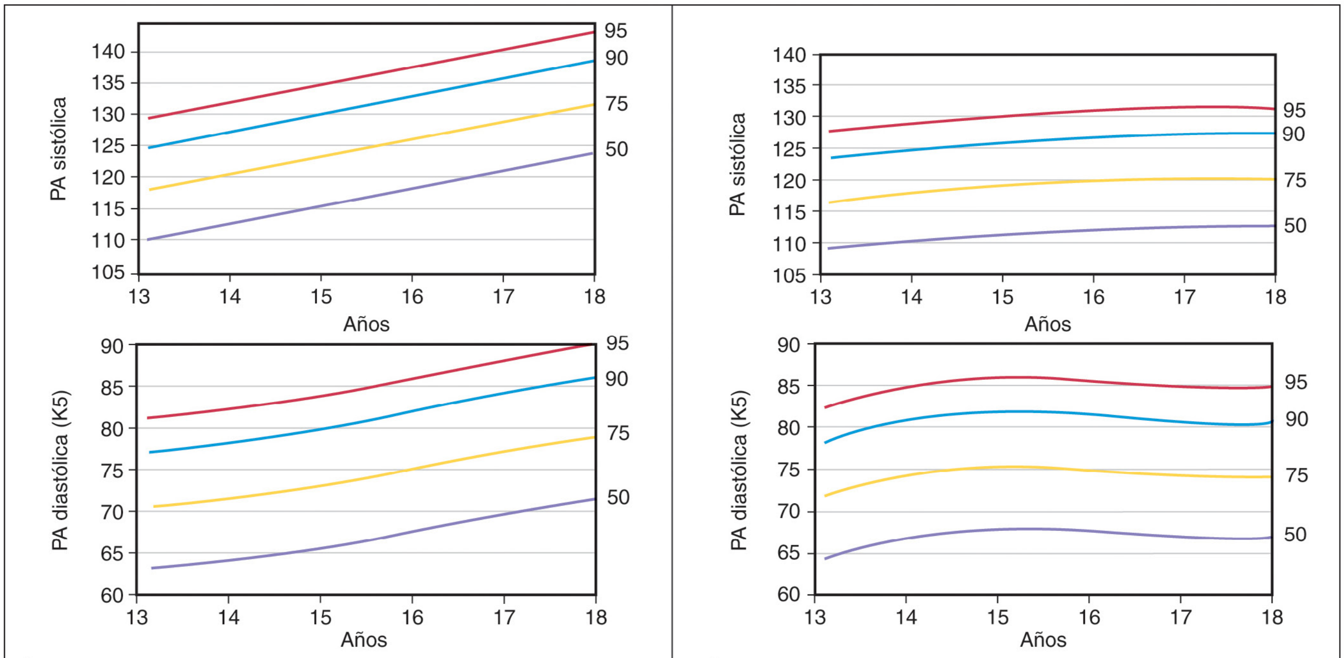

A

Perc 90						
PA sis	124	126	129	131	134	136
PA dias	77	78	79	81	83	84
Al cm	165	172	178	182	184	184
Pe kg	62	68	74	80	84	86

B

Perc 90						
PA sis	124	126	126	127	127	127
PA dias	78	81	82	81	80	80
Al cm	165	168	169	170	170	170
Pe kg	63	67	70	72	73	74

Fig. 449.3 **Percentiles específicos para la edad de las mediciones de presión arterial (PA): entre los 13 y los 18 años. A,** Niños de 13-18 años. **B,** Niñas de 13-18 años. Se utilizó la fase V de Korotkoff (K5) para determinar la PA diastólica. Al, altura; Dias, diastólica; Pe, peso; Perc, percentil; Sis, sistólica. *(De Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children—1987, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD,* Pediatrics *79:1-25, 1987. Copyright 1987 de la American Academy of Pediatrics.)*

niño. Un **empuje subesternal** indica la presencia de aumento de tamaño del ventrículo derecho, mientras que en la hipertrofia ventricular izquierda se percibe un movimiento apical. Un **precordio hiperdinámico** sugiere sobrecarga de volumen, como la que se produce en los cortocircuitos de izquierda a derecha grandes, aunque puede ser normal en los pacientes delgados. Un precordio silente demasiado quieto, con un impulso apical apenas detectable, sugiere derrame pericárdico o una miocardiopatía grave, pero puede ser normal en el paciente obeso.

La relación del **impulso apical** con la línea medioclavicular también es útil para estimar el tamaño cardiaco: el impulso apical se desplaza en dirección lateral y hacia abajo cuando aumenta de tamaño el ventrículo izquierdo. Los impulsos apicales situados en el lado derecho representan dextrocardia, neumotórax a tensión o lesiones ocupantes de espacio localizadas en el lado izquierdo del tórax (p. ej., hernia diafragmática).

Los **frémitos** son el equivalente palpable de los soplos y se correlacionan con la zona de máxima intensidad auscultatoria del soplo. Es importante palpar la escotadura supraesternal y el cuello en busca de soplos aórticos, que pueden indicar la presencia de estenosis aórtica o, si son débiles, de estenosis pulmonar. Los frémitos localizados en el borde esternal derecho inferior y los apicales sistólicos son típicos de las comunicaciones interventriculares (CIV) y de la insuficiencia mitral, respectivamente. En ocasiones, los frémitos diastólicos se palpan en presencia de estenosis de las válvulas auriculoventriculares. Es importante observar la localización y el momento de aparición de los frémitos.

La **auscultación** es un arte que mejora con la experiencia. El diafragma del estetoscopio se coloca firmemente sobre el tórax para detectar los sonidos de alta frecuencia; la campana apoyada con suavidad es óptima para explorar los sonidos de tono más bajo. El médico debe concentrarse inicialmente en las características de cada uno de los ruidos cardiacos y en sus variaciones con la respiración, y después debe concentrarse en los soplos. En algunas cardiopatías congénitas, como la comunicación interauricular (CIA), el soplo es muy inespecífico y suena exactamente igual que muchos soplos funcionales, y es la anomalía del segundo ruido cardiaco la que indica una situación patológica. El paciente debe permanecer en decúbito supino, tranquilo y respirar con normalidad. El **primer ruido cardiaco** (R_1) se escucha mejor en la punta, mientras que el **segundo** (R_2) debe explorarse en los bordes esternales superiores izquierdo y derecho. El R_1 se debe al cierre de las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspide), y el R_2 es causado por el cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) (fig. 449.4). En la inspiración, la disminución de la presión intratorácica conlleva un aumento del llenado de las cavidades derechas del corazón, lo que alarga el tiempo de eyección del ventrículo derecho y retrasa el cierre de la válvula pulmonar; de esta forma, el **desdoblamiento del segundo ruido** aumenta en la inspiración y disminuye en la espiración.

A menudo, el R_2 parece único en la espiración. La presencia de un R_2 con desdoblamiento normal es un dato importante en contra del diagnóstico de una CIA, trastornos relacionados con hipertensión arterial pulmonar, estenosis valvulares pulmonares graves, atresia pulmonar o aórtica y tronco arterial. Se percibe un desdoblamiento amplio del R_2 en las CIA, las estenosis pulmonares, la anomalía de Ebstein, el retorno venoso pulmonar anómalo completo y el bloqueo de rama derecha. Un componente pulmonar acentuado del R_2 con un desdoblamiento estrecho es un signo de hipertensión pulmonar. El R_2 es único en las atresias pulmonar o aórtica, o en las estenosis graves de estas válvulas, en el tronco arterial y a menudo en la transposición de los grandes vasos.

El **tercer ruido cardiaco** (R_3) se ausculta mejor con la campana situada en la punta en mesodiástole. El **cuarto ruido cardiaco** (R_4) coincide con la contracción de la aurícula y puede escucharse justo antes del R_1, en la telediástole. El R_3 puede ser normal en adolescentes con frecuencias cardiacas relativamente lentas, pero en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca y taquicardia, el R_3 se escucha como un ritmo de galope que puede sumarse al R_4, lo que se conoce como **galope de sumación.** El ritmo de galope se atribuye a la mala distensibilidad del ventrículo, y la exageración de un R_3 normal se asocia con el llenado ventricular.

Los **chasquidos de eyección,** que se escuchan en la protosístole, pueden relacionarse con la dilatación de la aorta ascendente o de la arteria pulmonar, o con estenosis leve o moderada de la válvula aórtica o pulmonar. Se escuchan tan próximos al R_1 que pueden confundirse con un desdoblamiento de este. Los chasquidos de eyección **aórtica** se escuchan mejor en el borde esternal izquierdo medio o derecho superior, y son de intensidad constante. Se producen en enfermedades con estenosis de la válvula aórtica o dilatación de la aorta (p. ej., tetralogía de Fallot, tronco arterial). Los

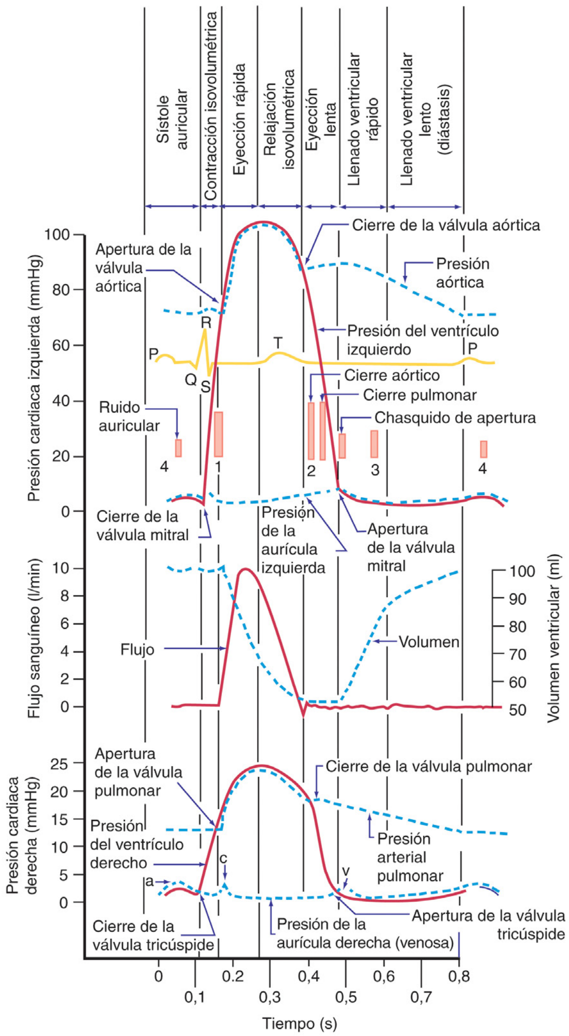

Fig. 449.4 Diagrama idealizado de los acontecimientos temporales de un ciclo cardiaco.

chasquidos de eyección **pulmonar,** que se asocian a estenosis pulmonares de leves a moderadas, se escuchan mejor en el borde esternal izquierdo superior o medio, varían con la respiración y desaparecen a menudo con la inspiración. El desdoblamiento del primer ruido se suele escuchar mejor en el borde esternal izquierdo inferior. Un chasquido mesosistólico que se escucha en la punta y precede a menudo a un soplo telesistólico sugiere prolapso de la válvula mitral.

Los **soplos** deben describirse de acuerdo con su intensidad, tono, momento de aparición en el ciclo cardiaco (sistólicos o diastólicos), variación de su intensidad, tiempo hasta su intensidad máxima, foco de intensidad máxima e irradiación a otros focos. La auscultación de los soplos debe realizarse desde la zona alta del precordio, bajando por los bordes esternales izquierdo o derecho y hacia fuera, hacia la punta y la axila izquierda. Siempre se debe auscultar en la axila derecha y a ambos lados de la espalda. Los soplos sistólicos se clasifican en eyectivos, pansistólicos o telesistólicos de acuerdo con el momento en que se producen en relación con el R_1 y el R_2. La intensidad de los soplos sistólicos se gradúa entre I y VI: **I,** apenas audible; **II,** de intensidad media; **III,** de intensidad fuerte, pero sin frémito; **IV,** de intensidad fuerte y con frémito; **V,** de intensidad muy fuerte, pero todavía con necesidad de colocación del estetoscopio, al menos de forma parcial, sobre el tórax, y **VI,** tan intensos que el soplo se puede escuchar sin necesidad de aplicar el estetoscopio sobre el tórax. En los pacientes que se han sometido a una cirugía cardiaca previa puede auscultarse un soplo de grado IV o mayor en ausencia de frémito.

Los **soplos sistólicos eyectivos** comienzan poco después de un R_1 que se escucha bien, aumentan de intensidad hasta alcanzar un máximo y luego disminuyen en intensidad; suelen terminar antes del R_2. Sin embargo, en los pacientes con estenosis pulmonar, el soplo puede extenderse más allá del primer componente del R_2, con lo que puede oscurecerlo. Los **soplos pansistólicos** u **holosistólicos** comienzan prácticamente a la vez que el R_1, continúan a lo largo de la sístole y, a veces, su intensidad disminuye de forma gradual. Resulta de ayuda recordar que tras el cierre de las válvulas auriculoventriculares (R_1) hay un periodo breve en el que aumenta la presión ventricular, pero las válvulas semilunares permanecen cerradas (contracción isovolumétrica; v. fig. 449.3). De este modo, los soplos pansistólicos (que se escuchan tanto en el periodo de contracción isovolumétrica como en las fases de eyección de la sístole) no pueden ser ocasionados por el flujo a través de las válvulas semilunares, ya que estas se encuentran cerradas durante la fase de contracción isovolumétrica. Por tanto, los soplos pansistólicos se relacionan con la sangre que abandona el ventrículo en contracción, ya sea a través de una abertura anormal (una CIV) o a través de una insuficiencia valvular auriculoventricular (mitral o tricúspide). Los soplos sistólicos de eyección suelen implicar un aumento del flujo o una estenosis en uno de los infundíbulos de salida del ventrículo (aórtico o pulmonar). En los lactantes con frecuencias cardiacas rápidas suele ser difícil distinguir entre soplos pansistólicos y de eyección. Si se percibe un R_1 claro e individualizado, lo más probable es que el soplo sea de naturaleza eyectiva.

Un **soplo continuo** es un soplo sistólico que se continúa o que «vierte» hacia la diástole e indica un flujo continuo, como cuando existe un CAP u otras comunicaciones aortopulmonares. Hay que distinguirlo de un **soplo de vaivén,** que indica que el componente sistólico del soplo termina cuando se produce el R_2 o antes de este y el soplo diastólico comienza tras el cierre de las válvulas semilunares (p. ej., en los casos de estenosis aórtica o pulmonar asociadas a insuficiencia). Los **soplos telesistólicos** empiezan mucho después que el R_1 y continúan hasta el final de la sístole. Dichos soplos pueden escucharse tras un chasquido mesosistólico en los pacientes con prolapso e insuficiencia de la válvula mitral.

Se pueden identificar diversos tipos de **soplos diastólicos** (grados I a IV). Los **soplos diastólicos decrecientes** son silbantes, se localizan a lo largo del borde esternal izquierdo, comienzan con el S_2 (segundo ruido) y disminuyen hacia la mesodiástole. Cuando son de tono agudo, estos soplos se asocian a insuficiencia de las válvulas aórtica o pulmonar, secundaria a hipertensión pulmonar. Cuando el tono es grave, los soplos se asocian a insuficiencia de la válvula pulmonar en ausencia de hipertensión pulmonar. Los soplos diastólicos decrecientes de tono grave se encuentran típicamente tras la reparación quirúrgica de defectos del infundíbulo de salida pulmonar, como en la tetralogía de Fallot, o en pacientes con ausencia de válvulas pulmonares. Los **retumbos mesodiastólicos** localizados en el borde esternal izquierdo medio e inferior pueden deberse a un aumento del flujo a través de la válvula tricúspide, como ocurre en la CIA, o, con menor frecuencia, a una estenosis de dicha válvula. Cuando estos soplos se escuchan en la punta, su causa es el aumento del flujo a través de la válvula mitral, como sucede en los casos de cortocircuitos grandes de izquierda a derecha a nivel ventricular (CIV), a nivel de los grandes vasos (CAP, cortocircuitos aortopulmonares) o cuando el aumento del flujo se debe a la presencia de insuficiencia mitral. Cuando existe un retumbo diastólico apical más largo y acentuado al final de la diástole (presistólico), suele indicar una estenosis valvular mitral anatómica.

La ausencia de un soplo precordial no descarta la presencia de una cardiopatía congénita o adquirida significativa. Las cardiopatías congénitas, algunas de las cuales dependen del conducto, pueden no mostrar soplos si el conducto arterioso se cierra. Entre estas lesiones se encuentran la atresia de las válvulas pulmonar o tricúspide y la transposición de los grandes vasos. Los soplos de pacientes con estenosis aórtica grave, CIA, retorno venoso pulmonar anómalo, defectos del tabique auriculoventricular, coartación de aorta o inserción anómala de las arterias coronarias pueden parecer insignificantes. Si se presta mayor atención a otros aspectos de la exploración física (fallo del crecimiento, cianosis, pulsos periféricos, impulso precordial, ruidos cardiacos), aumenta el índice de sospecha de cardiopatía congénita en estos pacientes. Por el contrario, pueden existir soplos de gran intensidad en ausencia de cardiopatía estructural, como en los pacientes con grandes malformaciones arteriovenosas no cardiacas, miocarditis, anemia grave o hipertensión.

Muchos soplos no se asocian a anomalías hemodinámicas importantes y se denominan *funcionales, normales, insignificantes* o **inocentes** (término que se prefiere). En una auscultación rutinaria aleatoria, más del 30% de los niños puede tener un soplo inocente en algún momento de su vida; este porcentaje aumenta cuando la auscultación no se lleva a cabo en condiciones basales (gasto cardiaco alto debido a fiebre, infección, ansiedad). El **soplo inocente** más frecuente es un *soplo sistólico de eyección* relativamente corto, de tonalidad intermedia, vibratorio o «musical», que se escucha mejor a lo largo del borde esternal izquierdo medio e inferior, y no tiene demasiada irradiación a la punta, la base o la espalda. Es más frecuente escucharlo en niños de entre 3 y 7 años de edad. La intensidad del soplo suele cambiar con la respiración y la posición, y puede atenuarse en la posición de sedestación o

en decúbito prono. Los soplos inocentes *pulmonares* son también frecuentes en niños y adolescentes y se deben a la turbulencia normal que se produce en la eyección hacia la arteria pulmonar. Se trata de soplos protosistólicos breves, de intensidad I-II, de tonalidad alta, silbantes, que se aprecian mejor en el segundo espacio paraesternal izquierdo con el paciente en decúbito supino. Entre las características que sugieren cardiopatía se incluyen que el soplo sea pansistólico, de grado III o mayor, rudo, que se localice en el borde esternal izquierdo alto y que se asocie a un chasquido precoz o mesosistólico, o a un R_2 anómalo.

Los **zumbidos venosos** son otro ejemplo de soplos inocentes frecuentes que se auscultan con frecuencia en los niños. Se deben a la turbulencia de la sangre en el sistema venoso yugular, no tienen ningún significado patológico y se pueden escuchar en el cuello o en la porción anterior de la parte alta del tórax. Un zumbido venoso es un sonido suave zumbante que se escucha tanto en la sístole como en la diástole; se puede incrementar o hacer desaparecer si se cambia la posición de la cabeza, o se puede disminuir si se comprime ligeramente el sistema venoso yugular a la altura del cuello. Estas sencillas maniobras son suficientes para diferenciar un zumbido venoso de los soplos producidos por enfermedades cardiovasculares orgánicas, sobre todo por el CAP.

Debe explicarse a los padres que un soplo inocente carece de significado patológico. Es importante tranquilizarlos por completo, ya que si quedan dudas acerca de la importancia de un soplo cardiaco, esto puede traer consigo consecuencias importantes en la relación con el niño, casi siempre en forma de sobreprotección. El temor subyacente de que se padece una patología cardiaca puede afectar de modo negativo a la imagen que el niño tiene de sí mismo e influir sutilmente en el desarrollo de su personalidad. El médico debe explicar que un soplo inocente es simplemente un «ruido» y que no indica la presencia de ningún problema cardiaco relevante. Cuando le pregunten «¿desaparecerá?», la mejor respuesta es explicar que, dado que el soplo no tiene ningún significado clínico, no importa si «desaparece» o no. Se debe avisar a los padres de que la intensidad del soplo puede aumentar cuando el niño tenga procesos febriles, momento en el cual es típico que otro médico explore al niño. Sin embargo, con el crecimiento, los soplos inocentes se escuchan peor y a menudo desaparecen por completo. En algunos casos puede estar indicado realizar otros estudios para descartar una cardiopatía congénita. No obstante, debe evitarse realizar electrocardiogramas, radiografías de tórax y ecocardiogramas «de rutina» en los niños sanos con soplos inocentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 450

Pruebas complementarias cardiológicas

450.1 Valoración radiológica del corazón

Daniel Bernstein

A pesar de la facilidad de acceso generalizado a técnicas de imagen avanzadas, como la ecocardiografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), la radiografía de tórax sigue siendo un instrumento diagnóstico muy valioso y con frecuencia es la primera prueba de imagen que se realiza en un niño con sospecha de cardiopatía. Puede aportar información acerca del tamaño y la forma del corazón, del flujo sanguíneo pulmonar (vascularización), de la existencia de edema pulmonar y de las anomalías torácicas y pulmonares que se pueden asociar a síndromes congénitos (p. ej., displasias esqueléticas, costillas supernumerarias o ausentes, vértebras anómalas, cirugía cardiaca previa). Combinada con una exploración física minuciosa, la radiografía de tórax puede ayudar al médico a establecer un diagnóstico de **cardiopatía congénita** (CC), en lugar de una enfermedad pulmonar, y restringir el diagnóstico diferencial a determinadas categorías específicas de CC (p. ej., cortocircuitos izquierda-derecha frente a lesiones obstructivas).

La anchura máxima de la silueta cardiaca en una radiografía de tórax posteroanterior (PA) tomada en mitad de la inspiración es la medición del tamaño cardiaco que se utiliza con mayor frecuencia. Se traza una línea vertical a través de la mitad de la silueta del esternón y varias líneas perpendiculares desde la línea esternal hasta los extremos izquierdo y derecho del corazón; la suma de las longitudes de estas líneas da la **anchura cardiaca máxima.** La **anchura torácica máxima** se obtiene trazando una línea horizontal entre los bordes internos izquierdo y derecho de la caja torácica a la altura de la cúpula del diafragma derecho. El corazón suele estar aumentado de tamaño cuando la anchura cardiaca máxima es más de la mitad de la anchura torácica máxima (índice cardiotorácico >50%). El tamaño del corazón solo debe valorarse cuando la imagen ha sido tomada en inspiración con el paciente en bipedestación. El diagnóstico de «cardiomegalia» basado en radiografías tomadas en espiración o en decúbito prono es causa frecuente de derivaciones innecesarias al especialista y de realización de pruebas complementarias.

El **índice cardiotorácico** es un dato de cardiomegalia de menor utilidad en los lactantes que en los niños mayores, ya que la posición horizontal del corazón puede aumentar esta proporción hasta >50% en ausencia de cardiomegalia verdadera. Es más, el timo puede superponerse no solo a la base del corazón, sino a prácticamente todo el mediastino, ocultando de este modo la silueta cardiaca auténtica.

La radiografía *lateral* de tórax puede ser de utilidad en los lactantes y en niños mayores con *pectus excavatum* u otras condiciones que den lugar a un estrechamiento de la dimensión anteroposterior (AP) del tórax. El corazón puede parecer pequeño en la proyección lateral, lo que sugiere que el aparente aumento de tamaño en la proyección PA se debía a la imagen del timo (solo localizado en el mediastino anterior) o al aplanamiento de las cámaras cardiacas por una anomalía de la estructura torácica.

En la proyección PA, el borde izquierdo de la silueta cardiaca consta de tres sombras convexas producidas, de arriba a abajo, por el botón aórtico, la arteria pulmonar principal y la rama izquierda, y el ventrículo izquierdo (fig. 450.1). En los casos en los que existe una dilatación de la aurícula izquierda entre moderada y notable, dicha aurícula puede proyectarse entre la arteria pulmonar y el ventrículo izquierdo. El tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) no contribuye a formar la silueta del borde cardiaco izquierdo. El botón aórtico no se ve con tanta facilidad en los lactantes y

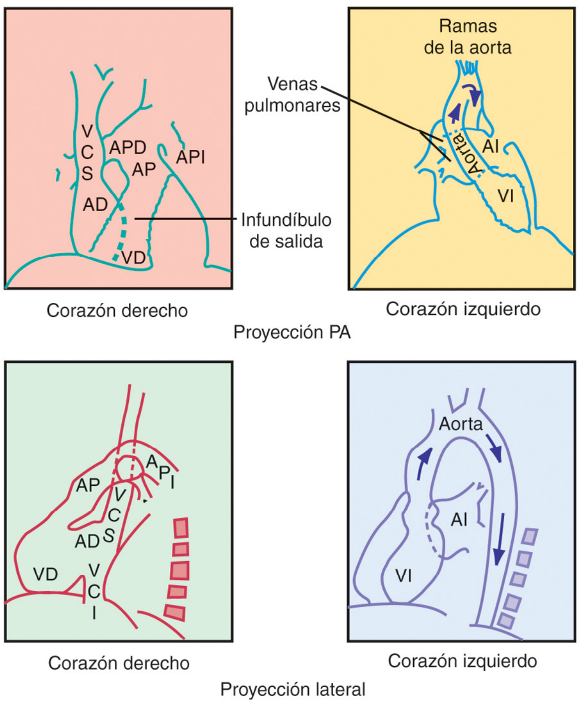

Fig. 450.1 Diagramas esquemáticos que muestran la posición normal de las cavidades cardiacas y de los grandes vasos sanguíneos. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(Adaptada y modificada de Dotter CT, Steinberg I: Angiocardiographic interpretation,* Radiology *153:513; 1949.)*

los niños como en los adultos. Se puede deducir que el lado del cayado aórtico (izquierdo o derecho) es el lado opuesto a la línea media en la que se visualiza la tráquea llena de aire. Esta observación es importante, ya que es frecuente encontrar arco aórtico derecho en CC cianóticas, sobre todo en la tetralogía de Fallot. El borde derecho de la silueta cardiaca está formado por tres estructuras: de arriba a abajo encontramos la vena cava superior, la aorta ascendente y la aurícula derecha.

La **dilatación** de las cámaras cardiacas o de las principales arterias y venas conlleva la prominencia de las zonas en las que estas estructuras se delinean habitualmente en la radiografía de tórax. En cambio, el electrocardiograma es un indicador más preciso y sensible de **hipertrofia ventricular,** que consiste en un engrosamiento de la pared del ventrículo, asociado o no a dilatación de la cavidad cardiaca afectada.

La radiografía de tórax también es una herramienta importante para valorar el grado de vascularización pulmonar. El **hiperflujo pulmonar** se suele asociar a lesiones con cortocircuito izquierda-derecha, mientras que una **vascularización pulmonar disminuida** se asocia a obstrucción del TSVD. El esófago se encuentra íntimamente relacionado con los grandes vasos y la exploración con un esofagograma baritado ayuda a delimitar estas estructuras en la valoración inicial de posibles anillos vasculares, si bien esta exploración ha sido reemplazada en gran medida por la TC.

La ecocardiografía define mejor las características morfológicas de las cámaras intracardiacas, las válvulas cardiacas y los cortocircuitos intracardiacos. La TC se utiliza como complemento a la ecocardiografía para evaluar la morfología vascular extracardiaca. La RM suele utilizarse para obtener una valoración más cuantitativa que la que permite la ecocardiografía de los volúmenes ventriculares, la función cardiaca, los cortocircuitos y los volúmenes regurgitantes.

450.2 Electrocardiografía

Daniel Bernstein

CAMBIOS DEL DESARROLLO

Los marcados cambios que se producen en la fisiología cardiaca y en la dominancia de las cavidades cardiacas en la transición perinatal (v. cap. 448) se reflejan en la evolución del electrocardiograma (ECG) durante el periodo neonatal. Como las resistencias de la circulación pulmonar y sistémica son casi iguales en el feto a término, el trabajo intrauterino del corazón da lugar a una masa igual en ambos ventrículos, izquierdo y derecho. Tras el nacimiento, las resistencias vasculares sistémicas (RVS) aumentan cuando se elimina la circulación placentaria y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) disminuyen cuando los pulmones se expanden. Estos cambios se reflejan en el ECG cuando la pared del ventrículo derecho (VD) comienza a disminuir de grosor.

El ECG muestra estas características anatómicas y hemodinámicas, sobre todo por cambios en las características morfológicas del complejo QRS y de la onda T. Normalmente, los ECG pediátricos incluyen varias derivaciones adicionales que rara vez se usan en los adultos, como V_3R o V_4R, que son imágenes especulares de las derivaciones V_3 y V_4 y tienen una gran importancia para valorar la **hipertrofia ventricular derecha** (HVD). En ocasiones, la derivación V_1 se sitúa incorrectamente demasiado a la izquierda para poder reflejar con precisión las fuerzas del VD. Este problema es frecuente, sobre todo en los lactantes prematuros, en los que el gel de los electrodos puede producir contacto entre todas las derivaciones precordiales. Otra derivación utilizada en los niños es V_7, situada más lateral que V_6, que resulta útil para evaluar las fuerzas del lado izquierdo.

Lo normal durante los primeros días de vida posnatal es la presencia de una desviación del eje hacia la derecha, ondas R altas y ondas T positivas en las derivaciones precordiales derechas (V_3R o V_4R y V_1) (fig. 450.2). A medida que van disminuyendo las RVP en los primeros días de vida tras el nacimiento, las ondas T se vuelven negativas en las derivaciones precordiales derechas. En la gran mayoría de los casos, estos cambios se producen en las primeras 48 horas de vida posnatal. La presencia de ondas T positivas persistentes en V_3R, V_4R o V_1 más allá de la primera semana de vida es un hallazgo anormal que indica HVD o sobrecarga del VD, incluso en ausencia de criterios de voltaje del complejo QRS. La onda T en V_1 no debería ser nunca positiva antes de los 6 años de edad y puede permanecer negativa hasta la adolescencia o el comienzo de la edad adulta. Este hallazgo es una de las diferencias más importantes, aunque sutiles, entre los ECG pediátrico y del adulto, y es una fuente de errores habitual cuando los cardiólogos de adultos interpretan ECG pediátricos.

En los recién nacidos, el **eje medio del complejo QRS en el plano frontal** suele situarse entre +110° y +180°, lo que refleja la codominancia

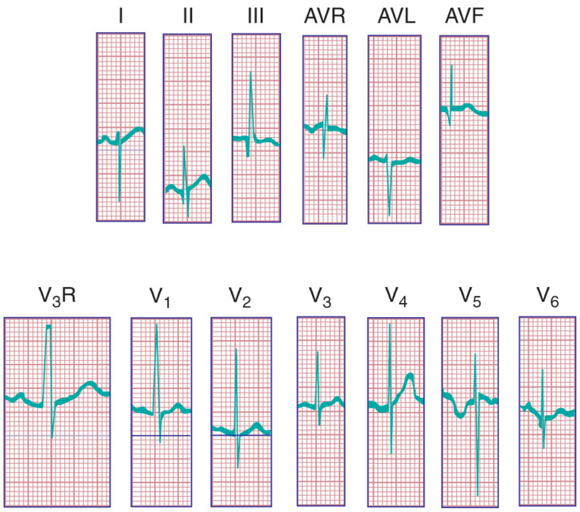

Fig. 450.2 **Electrocardiograma en un neonato sano de menos de 24 horas de vida.** Obsérvese la onda R dominante y las ondas T positivas en las derivaciones V_3R y V_1 (velocidad del papel = 50 mm/s en V_3R).

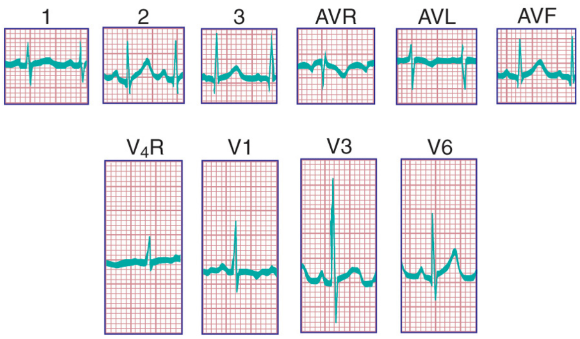

Fig. 450.3 **Electrocardiograma en un lactante sano.** Obsérvense las ondas R altas y las ondas S pequeñas en V_4R y V_1, y la onda T invertida en dichas derivaciones. También se aprecia una onda R dominante en V_6.

de los ventrículos derecho e izquierdo en el feto. Las derivaciones situadas en el lado derecho del tórax muestran ondas positivas **(R)** mayores que las negativas **(S)** y esto puede permanecer así durante meses, ya que el ventrículo derecho se mantiene relativamente grueso a lo largo del periodo de lactancia. Las derivaciones del lado izquierdo (V_5 y V_6) también reflejan la dominancia del lado derecho en el periodo neonatal precoz, cuando la relación R:S en estas derivaciones puede ser inferior a 1. En los primeros días de vida se detecta con rapidez una onda R dominante en V_5 y V_6 que refleja las fuerzas del ventrículo izquierdo (VI) (fig. 450.3). A medida que el niño madura, el eje del complejo QRS se desvía de forma gradual hacia la izquierda, y las fuerzas del VD regresan lentamente. Las derivaciones V_1, V_3R y V_4R muestran una onda R prominente hasta los 6 meses-8 años de vida. La mayoría de los niños tiene una relación R:S por encima de 1 en la derivación V_4R hasta los 4 años. Las ondas T se encuentran invertidas en las derivaciones V_4R, V_1, V_2 y V_3 durante la lactancia y pueden permanecer así hasta la mitad de la segunda década de vida, e incluso después. Los procesos por los que el VD adelgaza y el VI crece se reflejan mejor en el patrón QRS-T en las derivaciones precordiales derechas. El diagnóstico de HVD o hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en un paciente pediátrico solo se puede realizar si se comprende la fisiología normal del desarrollo de estas cámaras en las distintas edades hasta alcanzar la edad adulta. A medida que el ventrículo izquierdo se convierte en dominante, el ECG evoluciona hacia el patrón característico de los niños mayores (fig. 450.4) y adultos (fig. 450.5).

La **hipertrofia ventricular** puede dar lugar a un incremento del voltaje de las ondas R y S en las derivaciones del tórax. La altura de estas deflexiones viene determinada por la proximidad del electrodo específico a la superficie del corazón, por la secuencia de activación eléctrica a través de los ventrículos, que puede producir distintos grados de anulación de fuerzas,

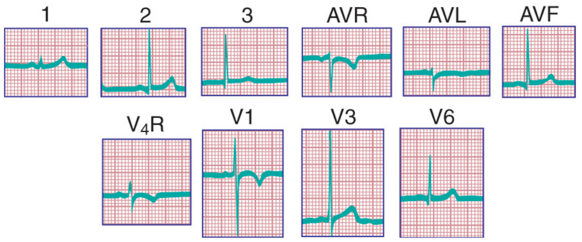

Fig. 450.4 **Electrocardiograma de un niño sano.** Obsérvense las ondas R relativamente altas y la inversión de las ondas T en V_4R y V_1.

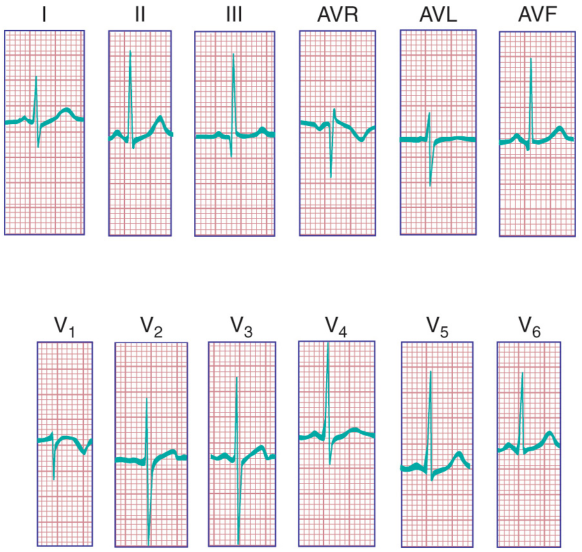

Fig. 450.5 **Electrocardiograma de un adulto normal.** Obsérvese la onda S dominante en la derivación V_1. Este patrón en un lactante indicaría la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

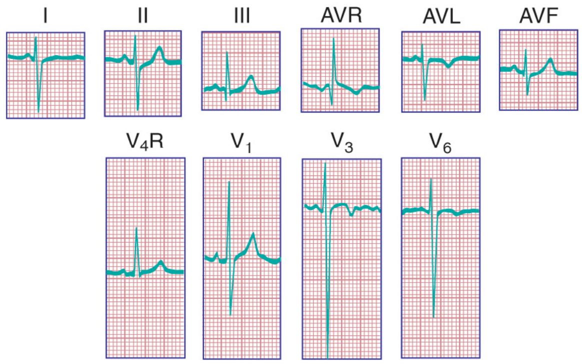

Fig. 450.6 **Electrocardiograma de un lactante con hipertrofia ventricular derecha (tetralogía de Fallot).** Obsérvense las ondas R altas en el precordio derecho y las ondas S profundas en V_6. Las ondas T positivas en V_4R y V_1 también son características de la hipertrofia del ventrículo derecho.

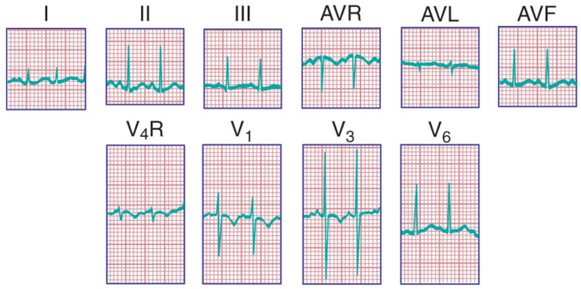

Fig. 450.7 **Electrocardiograma de un lactante prematuro.** En el momento del registro, 2 kg de peso y 5 semanas de vida. El sistema cardiovascular era clínicamente normal. La dominancia del ventrículo izquierdo se manifiesta por la progresión de la onda R a lo largo del tórax, similar a los trazados obtenidos en niños mayores. Compárese con el trazado de un lactante normal a término (v. fig. 450.3).

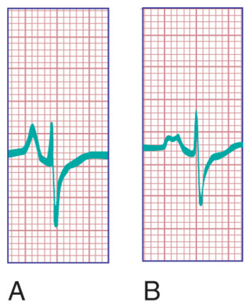

Fig. 450.8 **Crecimiento auricular. A,** Ondas P picudas y estrechas características del crecimiento de la aurícula derecha. **B,** Ondas P anchas y bífidas en forma de M típicas del crecimiento de la aurícula izquierda.

y por la hipertrofia del miocardio. Como la pared torácica de los lactantes y niños, así como la de los adolescentes, puede ser relativamente delgada, el diagnóstico de hipertrofia ventricular no debe basarse exclusivamente en criterios de voltaje, a no ser que estos voltajes estén muy aumentados.

El diagnóstico de HVD **patológica** es difícil en la primera semana de vida posnatal, ya que la HVD fisiológica es un hallazgo normal. A menudo se necesitan trazados seriados para poder determinar si la desviación marcada del eje hacia la derecha y las fuerzas precordiales derechas o las ondas T potencialmente anormales, o ambas, persistirán después del periodo neonatal (fig. 450.6). En cambio, la presencia de un patrón ECG adulto en un neonato sugiere una HVI (v. fig. 450.5). Los lactantes prematuros constituyen una excepción, ya que pueden mostrar un ECG más «maduro» que un lactante a término (fig. 450.7), debido a unas RVP menores secundarias a un desarrollo insuficiente de la capa muscular media de las arteriolas pulmonares. Algunos lactantes prematuros muestran un patrón de bajo voltaje generalizado en todo el precordio.

El ECG se debe evaluar siempre de forma sistemática para no pasar por alto una anomalía menor, aunque importante. Una posible estrategia consiste en empezar estudiando la frecuencia y el ritmo, seguir con el cálculo del eje medio del complejo QRS en el plano frontal, medir los intervalos de los segmentos, evaluar los voltajes y, por último, analizar las anomalías del segmento ST y de la onda T.

FRECUENCIA Y RITMO

Debe examinarse una tira de ritmo breve para valorar si todos los complejos QRS van precedidos de una onda P. El eje de la onda P se calcula a continuación para discernir si el ritmo tiene su origen en el **nódulo sinusal.** Si las aurículas ocupan una posición normal en el tórax, la onda P debe ser positiva en las derivaciones I y aVF, e invertida en aVR. En las inversiones auriculares ***(situs inversus)***, la onda P debe estar invertida en la derivación I. En los ritmos nodales o de la unión, y en los auriculares bajos, las ondas P pueden estar invertidas en las derivaciones II y aVF. La ausencia de ondas P indica que el origen del ritmo se encuentra en una zona más distal del sistema de conducción. En ese caso, las características morfológicas de los complejos QRS son importantes para distinguir entre un ritmo **de la unión** (con un QRS habitualmente estrecho) y uno ventricular (con el QRS habitualmente ancho).

ONDAS P

Unas ondas P altas (por encima de 2,5 mm), estrechas y picudas indican un **aumento de tamaño de la aurícula derecha** y pueden verse en la estenosis pulmonar congénita, en la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide, en la atresia tricuspídea y a veces en el *cor pulmonale*. Estas ondas anormales se ven mejor en las derivaciones II, V_3R y V_1 (fig. 450.8*A*). A veces se ven

ondas parecidas en la tirotoxicosis. Las **ondas P anchas,** con frecuencia **bífidas** y a veces **bifásicas,** indican un **aumento de tamaño de la aurícula izquierda** (fig. 450.8*B*). Se ven en algunos pacientes con grandes cortocircuitos izquierda-derecha (comunicación interventricular [CIV], *ductus arteriosus* persistente) y en aquellos con estenosis o insuficiencia mitral grave. No obstante, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda es uno de los resultados falsos positivos más frecuentemente generados por los aparatos de ECG informatizados. Se pueden encontrar ondas P aplanadas en pacientes con hiperpotasemia.

COMPLEJO QRS

Hipertrofia del ventrículo derecho

Para valorar con precisión la hipertrofia ventricular, los ECG pediátricos deben incluir una derivación precordial derecha, ya sea V_3R, V_4R o ambas. El diagnóstico de HVD depende del hallazgo de uno de los siguientes cambios (v. fig. 450.6): 1) un patrón qR en las derivaciones de superficie del VD; 2) una onda T positiva en las derivaciones V_3R-V_4R y V_1-V_3 entre los 6 días y los 6 años; 3) una onda R monofásica en V_3R, V_4R o V_1; 4) un patrón rsR' en las derivaciones precordiales derechas con la segunda onda R más alta que la primera; 5) aumento del voltaje de la onda R corregido para la edad en las derivaciones V_3R-V_4R o de la onda S en las derivaciones V_6-V_7, o de ambos; 6) desviación marcada del eje hacia la derecha (>120° después del periodo neonatal), y 7) inversión completa del patrón RS normal adulto precordial. Deben estar presentes al menos dos de estos cambios para confirmar el diagnóstico de HVD.

La sobrecarga ventricular anómala puede caracterizarse como sistólica (secundaria a la obstrucción del TSVD, como en la estenosis pulmonar) o diastólica (debida a un aumento de la carga de volumen, como en la comunicación interauricular [CIA]). Estos dos tipos de sobrecarga originan patrones electrocardiográficos distintos. El **patrón de sobrecarga sistólica** se caracteriza por la presencia de ondas R altas puras en las derivaciones precordiales derechas. En los niños mayores, las ondas T en estas derivaciones son inicialmente positivas y después se invierten. En los lactantes y niños <6 años, las ondas T de V_3R-V_4R y de V_1 son anormalmente positivas. El **patrón de sobrecarga diastólica** (típico de los pacientes con CIA) se caracteriza por un patrón rsR' (fig. 450.9) con un ligero aumento de la duración del QRS (que consiste en un *retraso de conducción leve de la rama derecha,* más que en un verdadero bloqueo de rama). Los pacientes con estenosis pulmonar de ligera a moderada pueden mostrar también un patrón rsR' en las derivaciones precordiales derechas.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Las siguientes características indican la presencia de HVI (fig. 450.10): 1) depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones precordiales izquierdas (V_5, V_6 y V_7), lo que se conoce como patrón de **sobrecarga ventricular izquierda** (estos hallazgos sugieren la presencia de una lesión grave); 2) una onda Q profunda en las derivaciones precordiales izquierdas, y 3) aumento del voltaje de la onda S en V_3R y en V_1 o de la onda R en V_6-V_7, o ambos hallazgos. Es importante insistir en que la evaluación de la HVI no debe basarse solo en criterios de voltaje, sobre todo en los adolescentes y adultos jóvenes y, dentro de estos grupos, especialmente en los varones. Aunque los conceptos de sobrecarga sistólica y diastólica no siempre están presentes, también son útiles en el estudio del aumento de tamaño del VI. Se debe sospechar una sobrecarga sistólica grave del ventrículo izquierdo cuando existe un enderezamiento del segmento ST con ondas T invertidas en las precordiales izquierdas; la sobrecarga diastólica puede dar lugar a ondas R altas, onda Q grande y ondas T normales en el precordio izquierdo. Por último, un lactante con un ECG que podría considerarse «normal» para un niño mayor puede tener en realidad HVI.

Bloqueo de rama

Un **bloqueo** completo **de rama derecha** (prolongación del complejo QRS, habitualmente positivo y con un patrón rsR' en la derivación V_1; onda S ancha en la derivación V_6) puede ser congénito o adquirido tras una cirugía por una CC, sobre todo cuando se ha realizado una ventriculotomía derecha parcial, como en el caso de la reparación de la tetralogía de Fallot. Los **bloqueos de rama izquierda** (BRI; prolongación del complejo QRS, habitualmente positivo y con un patrón rsR' en la derivación V_6; onda S ancha en la derivación V_1) son menos frecuentes en niños; este patrón se ve a menudo en adultos con miocardiopatías, pero es mucho menos habitual en niños con miocardiopatías. El BRI puede objetivarse después de una cirugía sobre las válvulas aórtica o mitral, en la que se ha dañado uno de los haces de conducción del lado izquierdo. Por otra parte, el bloqueo de rama puede indicar una vía accesoria asociada a uno de los síndromes de preexcitación (v. cap. 462).

INTERVALOS P-R Y Q-T

La duración del intervalo P-R se acorta conforme aumenta la frecuencia cardiaca; así, el estudio de este intervalo debe basarse en nomogramas corregidos para la frecuencia y la edad. Un intervalo P-R prolongado es diagnóstico de un **bloqueo cardiaco de primer grado,** cuya causa puede ser congénita, postoperatoria (después de una cirugía a corazón abierto), inflamatoria (miocarditis, pericarditis, enfermedad de Lyme, fiebre reumática) o farmacológica (digital).

La duración del intervalo Q-T varía con la frecuencia cardiaca; se puede calcular el intervalo Q-T corregido (Q-Tc) dividiendo el Q-T medido entre la raíz cuadrada del intervalo R-R precedente. Un intervalo Q-Tc normal debe ser inferior a 0,45 s. A menudo se alarga en los casos de hipopotasemia e hipocalcemia; en la hipopotasemia se puede ver una onda U al final de la onda T (fig. 450.11). Diversos fármacos también pueden alargar el intervalo Q-T. También se pueden ver intervalos Q-T prolongados de forma congénita en niños con uno de los síndromes de QT largo (fig. 450.12). Estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar arritmias ventriculares, entre las que se encuentra una forma de taquicardia ventricular conocida como ***torsades de pointes,*** y muerte súbita (v. cap. 462.5).

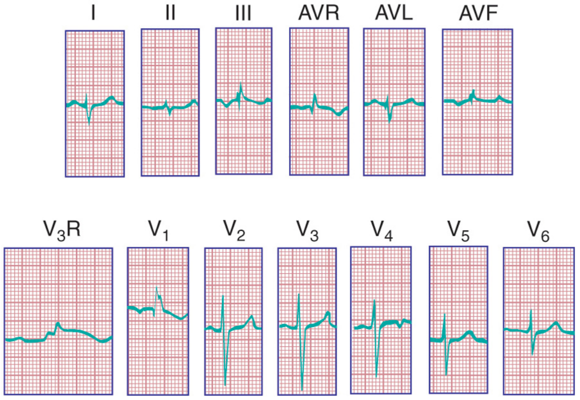

Fig. 450.9 Electrocardiograma que muestra un trastorno de conducción de la rama derecha que se caracteriza por un patrón rsR' en V_1 y una onda S profunda en V_6 (velocidad del papel en V_3R = 50 mm/s).

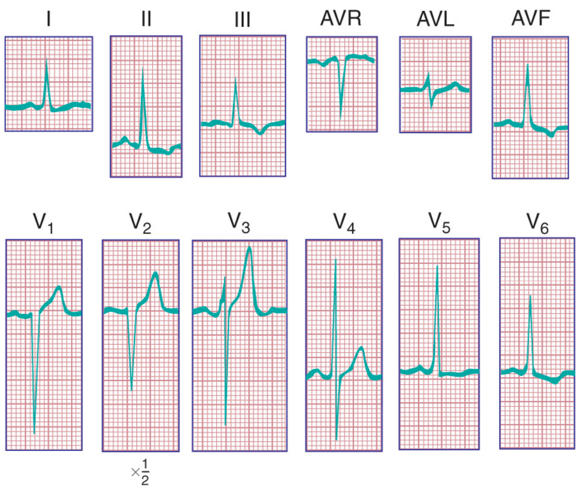

Fig. 450.10 Electrocardiograma que muestra hipertrofia ventricular izquierda en un niño de 12 años de edad con estenosis aórtica. Obsérvense las ondas S profundas en V_1-V_3 y una onda R alta en V_5. Además, existe inversión de la onda T en las derivaciones II, III, aVF y V_6.

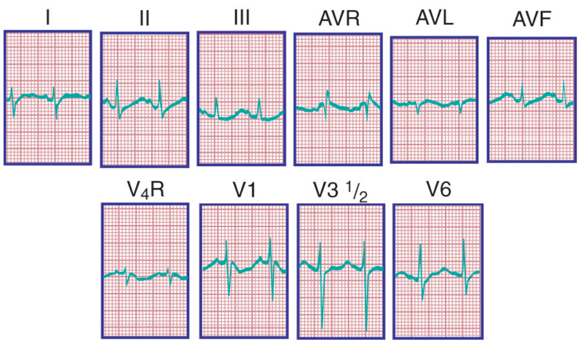

Fig. 450.11 **Electrocardiograma en hipopotasemia.** Potasio sérico, 2,7 mEq/l; calcio sérico, 4,8 mEq/l en el momento de la obtención del trazado. Obsérvese la prolongación de la sístole eléctrica, como lo demuestra la presencia de una onda TU ensanchada, así como la depresión del segmento ST en V_4R, V_1 y V_6.

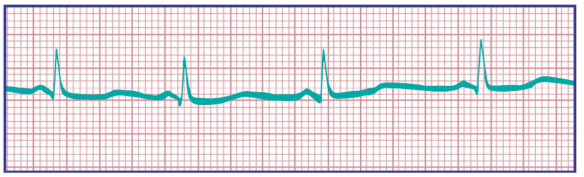

Fig. 450.12 Intervalo QT prolongado en un paciente con síndrome de QT largo.

ANOMALÍAS DEL SEGMENTO ST Y DE LA ONDA T

La isquemia coronaria, que provoca alteraciones características del segmento ST y de la onda T, es infrecuente en los niños. En los adolescentes normales, a menudo se observa una ligera elevación del segmento ST (elevación del punto J) que se atribuye a la repolarización precoz del corazón. En las pericarditis, la irritación del epicardio puede causar una elevación del segmento ST seguida de una inversión anormal de la onda T a medida que progresa la curación. La administración de digitálicos se asocia a veces a un descenso del segmento ST con inversión anormal de las ondas T.

La depresión del segmento ST también se puede producir en cualquier situación que produzca daño miocárdico o isquemia, como la anemia grave, la intoxicación por monóxido de carbono, el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, las glucogenosis cardiacas, los tumores miocárdicos y las mucopolisacaridosis. El origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar puede dar lugar a cambios que son indistinguibles de los que se producen en el infarto agudo de miocardio en los adultos. Pueden observarse signos ECG de isquemia en pacientes con enfermedad de Kawasaki que han experimentado aneurismas de las arterias coronarias (v. caps. 191 y 471.1). Se pueden producir alteraciones similares en pacientes con otras anomalías infrecuentes de las arterias coronarias y en aquellos con miocardiopatías, incluso en presencia de arterias coronarias normales. Estos patrones se suelen malinterpretar en los lactantes pequeños debido a la falta de familiaridad de los pediatras con estos patrones de «infarto» y, por ello, se debe estar muy alerta en lactantes con miocardiopatía dilatada u otros síntomas compatibles con isquemia coronaria (p. ej., llanto inconsolable).

La inversión de la onda T puede ocurrir en las miocarditis y pericarditis, o ser un signo de HVD o HVI y de sobrecarga. El hipotiroidismo puede producir ondas T aplanadas o invertidas junto con voltajes bajos generalizados. En la hiperpotasemia, las ondas T suelen ser de alto voltaje y en forma de tienda de campaña (fig. 450.13), aunque las ondas T altas pueden ser un signo inicial de infarto de miocardio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

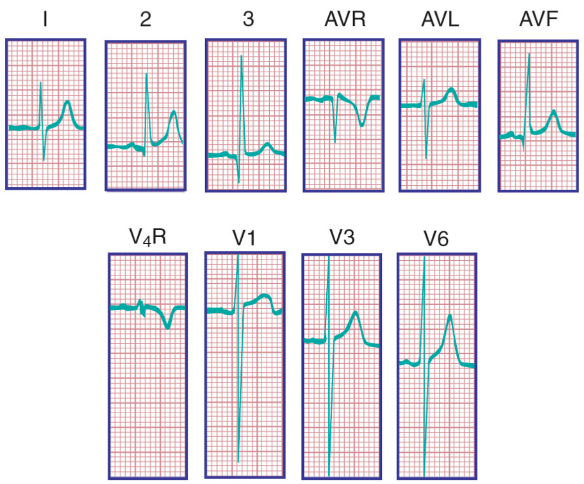

Fig. 450.13 **Electrocardiograma en hiperpotasemia.** Potasio sérico, 6,5 mEq/l; calcio sérico, 5,1 mEq/l. Obsérvense las ondas T altas en forma de tienda de campaña, sobre todo en las derivaciones I, II y V_6.

450.3 Datos hematológicos

Daniel Bernstein

En los lactantes no cianóticos con cortocircuitos izquierda-derecha grandes, el inicio de la insuficiencia cardiaca coincide a menudo con el nadir de la anemia fisiológica normal de la lactancia. El volumen del cortocircuito puede disminuirse, mejorando los síntomas, si se aumenta el hematocrito en estos pacientes por encima del 40%; sin embargo, esta estrategia de tratamiento generalmente se reserva para los lactantes que no son candidatos a cirugía (lactantes grandes prematuros o aquellos con CC de máxima complejidad en los que tan solo es posible la cirugía paliativa). En estos lactantes seleccionados, la determinación regular del hematocrito y las transfusiones de refuerzo, cuando se necesiten, pueden mejorar el crecimiento.

Es frecuente encontrar **policitemia** en los pacientes cianóticos crónicos con cortocircuitos derecha-izquierda. Los pacientes con policitemia grave se encuentran en un equilibrio delicado entre los riesgos de la trombosis intravascular y la diátesis hemorrágica. Entre las anomalías más frecuentes se encuentran la fibrinólisis acelerada, la trombocitopenia, la retracción anormal del coágulo, la hipofibrinogenemia, la prolongación del tiempo de protrombina y la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. La preparación de los pacientes cianóticos y policitémicos para la cirugía programada no cardiaca, como en los casos de extracciones dentales, debe incluir el estudio y tratamiento de las anomalías de la coagulación.

Debido a la alta viscosidad de la sangre policitémica (hematocrito por encima del 65%), los pacientes con CC cianóticas corren un riesgo elevado de trombosis vasculares, sobre todo de las venas cerebrales. La deshidratación aumenta el riesgo de trombosis y, por ello, debe mantenerse un aporte de líquidos adecuado en las épocas de calor o en el curso de procesos gastrointestinales intercurrentes Los diuréticos deben emplearse con cautela en estos pacientes, y puede ser necesario reducir su dosis cuando se duda del aporte de fluidos. Los lactantes policitémicos con **déficit de hierro** tienen un riesgo incluso mayor de accidentes cerebrovasculares, probablemente a causa de la menor capacidad de deformación de los hematíes microcíticos. El tratamiento con hierro puede disminuir este riesgo, pero la mejor alternativa terapéutica es el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía.

Los pacientes con cianosis intensa deben someterse a determinaciones periódicas de la hemoglobina y el hematocrito. La policitemia progresiva, asociada a menudo a cefaleas, cansancio, disnea o una combinación de los anteriores, constituye una indicación para realizar una intervención quirúrgica correctora o paliativa. En pacientes cianóticos con cardiopatías inoperables puede ser necesario realizar exanguinotransfusiones parciales para tratar a los sintomáticos (habitualmente con cefalea o dolor torácico) con hematocritos que se eleven por encima del 65-70%. Este procedimiento no está exento de riesgos, sobre todo en aquellos con una elevación extrema de las RVP. Como estos pacientes no toleran fluctuaciones amplias del volumen circulante, la sangre debe reemplazarse con plasma fresco congelado o albúmina.

450.4 Ecocardiografía

Daniel Bernstein

La **ecocardiografía transtorácica** (ETT) ha sustituido a estudios invasivos como el cateterismo cardiaco para el *diagnóstico* de la mayoría de las CC. La exploración ecocardiográfica se puede utilizar para valorar las estructuras cardiacas en las cardiopatías congénitas mediante imágenes bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D), para calcular las presiones y gradientes a través de las válvulas y vasos con estenosis mediante las modalidades de ecografía-Doppler y Doppler-color, para cuantificar la contractilidad del corazón (tanto sistólica como diastólica), para determinar la dirección del flujo a través de un defecto y para examinar la integridad de las arterias coronarias y detectar la presencia de vegetaciones por endocarditis, así como la presencia de líquido pericárdico, tumores cardiacos y trombos intracavitarios.

La ecocardiografía puede ser utilizada también para guiar la realización de procedimientos intervencionistas como pericardiocentesis, septostomía auricular con balón (v. cap. 458.2), cierre de la CIA y CIV, valvuloplastias por catéter y biopsias endocárdicas. La **ecocardiografía transesofágica** (ETE) se utiliza de forma rutinaria para controlar la función ventricular de los pacientes en los procedimientos quirúrgicos complejos y permite valorar de forma inmediata los resultados de las cirugías de reparación de las cardiopatías congénitas. En una ETE completa se combina la utilización de imágenes en modo M, 2D y 3D, así como el estudio de flujos con Doppler pulsado, continuo y color. El Doppler tisular proporciona una valoración más cuantitativa de las funciones ventriculares sistólica y diastólica.

ECOCARDIOGRAFÍA EN MODO M

La ecocardiografía en modo M muestra un corte unidimensional de estructuras cardiacas que va variando con el tiempo (fig. 450.14). Se utiliza sobre todo para medir las dimensiones cardiacas (espesor parietal y tamaño de las cavidades) y para el estudio de la función cardiaca (fracción de acortamiento, engrosamiento parietal). La ecocardiografía en modo M también es útil para el estudio del movimiento de estructuras intracardiacas (apertura y cierre de válvulas, movimiento de las paredes libres y los tabiques) y de la anatomía de las válvulas (fig. 450.15). El índice de función cardiaca que más se utiliza en los niños es la **fracción de acortamiento** (FA), a diferencia de los adultos, en los que la medida funcional más utilizada es la fracción de eyección. La FA se calcula como (TDVI-TSVI)/TDVI, donde TDVI es el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y TSVI es el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. La fracción de acortamiento normal es del 28-42%. Otros índices de función cardiaca en modo M son la velocidad media de acortamiento de las fibras (V_{CF} media), los intervalos de tiempo sistólicos (PPEVI = periodo preeyectivo del VI, TEVI = tiempo de eyección del VI), y el tiempo de contracción isovolumétrica. Las mediciones en modo M son muy sensibles a los errores debido a las diferencias en la movilidad de la pared entre los distintos segmentos del corazón (lo cual es más habitual en adultos con cardiopatía isquémica, aunque también puede verse en niños con cardiopatías congénitas y adquiridas, sobre todo después de la reparación quirúrgica).

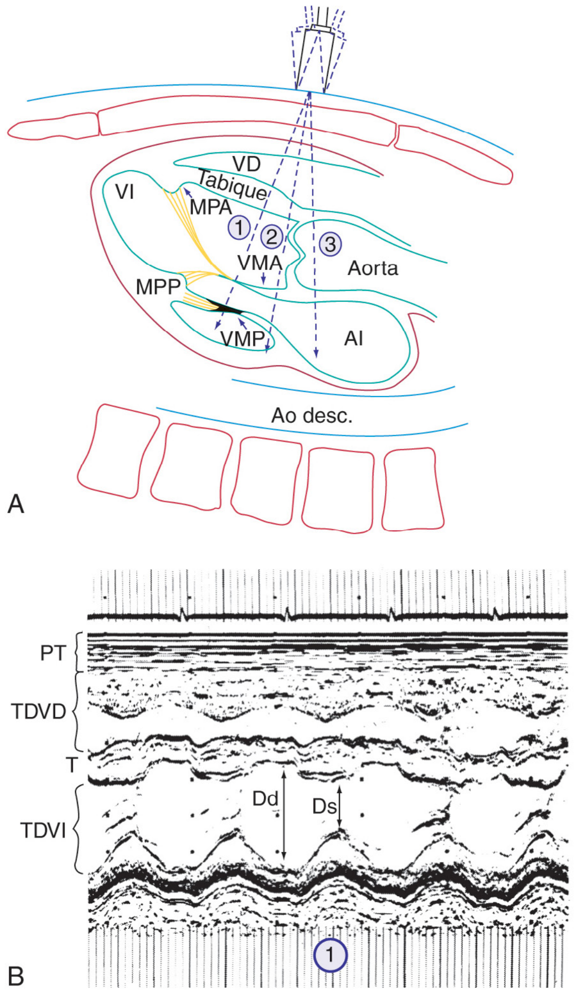

Fig. 450.14 Ecocardiograma en modo M. **A,** Esquema de un corte sagital del corazón que muestra las estructuras atravesadas por el haz de ultrasonidos a medida que se va desplazando hacia arriba hasta las posiciones (1), (2) y (3). AI, aurícula izquierda; Ao desc., aorta descendente; MPA, músculo papilar anterior; MPP, músculo papilar posterior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VMA, velo mitral anterior; VMP, velo mitral posterior. **B,** Ecocardiograma desde la posición *(1)* del transductor; esta proyección es la mejor para medir las dimensiones del corazón y la fracción de acortamiento. Este último se calcula como (TDVI-TSVI)/TDVI; Ds, tamaño del VI en sístole; PT, pared torácica; T, tabique; TDVD, tamaño del VD en telediástole; TDVI, tamaño del VI en telediástole (Dd).

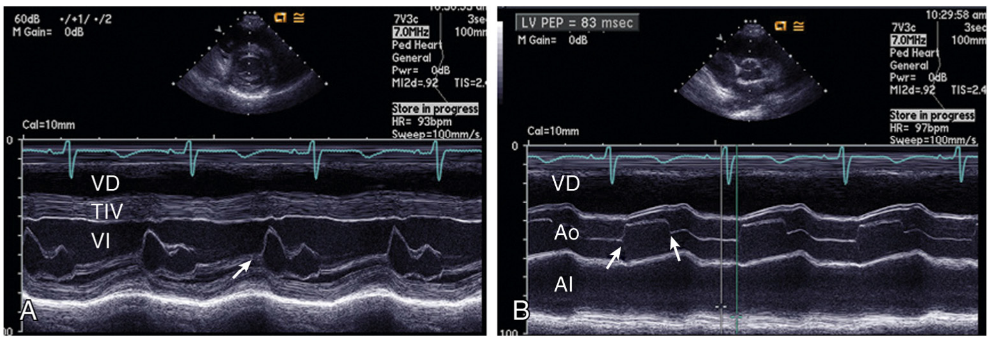

Fig. 450.15 Ecocardiograma en modo M. La figura pequeña en la parte superior de cada panel muestra la imagen ecográfica bidimensional de eje corto paraesternal de la cual se obtiene el modo M. Se puede observar el cursor en medio de la imagen indicando la línea unidimensional a través de la cual se obtiene el modo M. **A,** Ecocardiograma en modo M de una válvula mitral normal. La *flecha* muestra la apertura de la valva anterior en la protodiástole (v. el trazado de ECG más arriba como referencia). **B,** Ecocardiograma en modo M de una válvula aórtica normal. La apertura y el cierre de las valvas aórticas en la sístole se destacan mediante las dos *flechas.* AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TIV, tabique interventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL

La ecocardiografía bidimensional permite obtener imágenes en tiempo real de estructuras cardiacas. Ofrece imágenes de la contracción del corazón en tiempo real desde varias proyecciones estandarizadas, incluyendo eje largo paraesternal (fig. 450.16), eje corto paraesternal (fig. 450.17), apical de cuatro cámaras (fig. 450.18), subcostal (fig. 450.19) y supraesternal (fig. 450.20), de modo que cada una de ellas permite destacar estructuras específicas. Esta técnica ha reemplazado a la angiografía en el diagnóstico preoperatorio y el seguimiento de la gran mayoría de las cardiopatías congénitas. No obstante, cuando la información obtenida de la exploración cardiaca y de otros estudios no concuerda con la que se obtiene de la ecocardiografía (p. ej., tamaño del cortocircuito izquierda-derecha), el cateterismo cardiaco sigue siendo una herramienta importante para confirmar el diagnóstico anatómico y valorar la importancia del trastorno fisiológico. La RM también es un método complementario valioso para cuantificar mejor el tamaño y la función ventriculares.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

La ecocardiografía Doppler muestra el flujo sanguíneo en el interior de las cámaras cardiacas y de las estructuras vasculares basándose en los cambios de frecuencia provocados por el movimiento de los eritrocitos en una onda sonora. Con el Doppler pulsado y el Doppler continuo, la velocidad y dirección del flujo sanguíneo que transcurre en la línea del haz de ultrasonidos cambian la frecuencia de referencia del transductor. Este cambio de frecuencia puede traducirse en datos de flujo volumétrico (l/min), lo

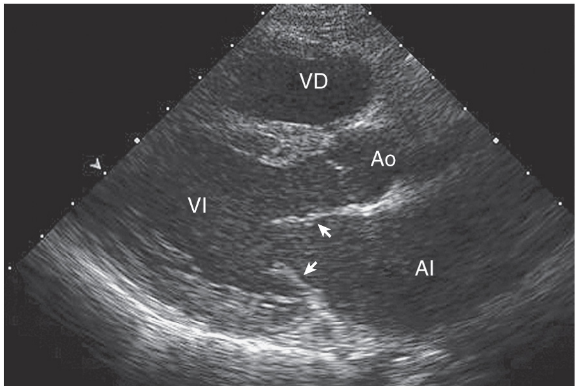

Fig. 450.16 Ventana ecocardiográfica de eje largo paraesternal normal. El transductor está angulado ligeramente hacia la parte posterior y muestra las estructuras cardiacas izquierdas. Si el transductor estuviera angulado más bien hacia la parte anterior, se apreciarían las estructuras del ventrículo derecho. Pueden observarse los velos valvulares mitrales parcialmente abiertos en la protodiástole *(flechas)*. Inmediatamente bajo el indicador *Ao* pueden observarse los velos valvulares aórticos cerrados. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

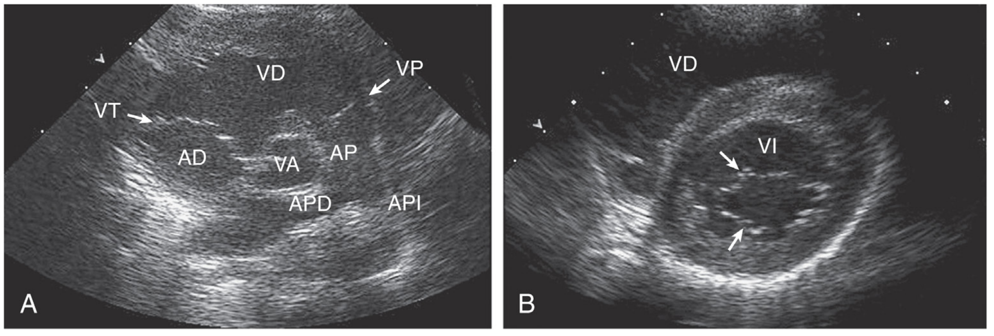

Fig. 450.17 Ventana ecocardiográfica de eje corto paraesternal normal. A, Con el transductor angulado hacia la parte superior derecha se observa la válvula aórtica (VA), rodeada por las porciones del infundíbulo de entrada y de salida del ventrículo derecho (VD). AD, aurícula derecha; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VP, válvula pulmonar; VT, válvula tricúspide. **B,** Con el transductor angulado hacia la parte inferior izquierda se observa la cámara ventricular izquierda junto con la proyección del corte transversal de la válvula mitral *(flechas)*. VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

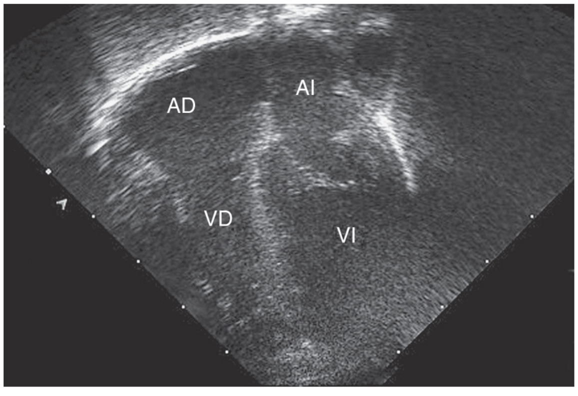

Fig. 450.18 Ventana ecocardiográfica normal de apical de cuatro cámaras que muestra las cuatro cavidades cardiacas y ambas válvulas auriculoventriculares abiertas en diástole. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

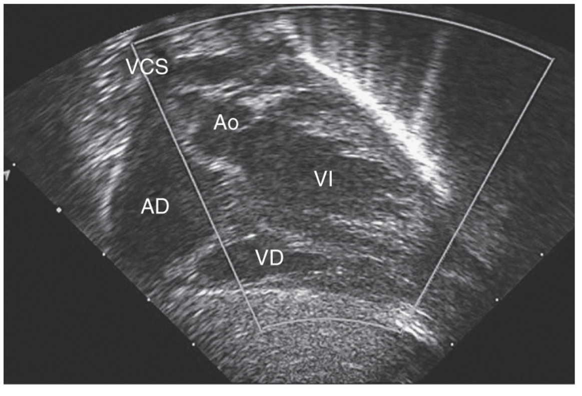

Fig. 450.19 Ventana ecocardiográfica subcostal normal que muestra el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Las estructuras del lado derecho del corazón no se muestran completamente en este plano. AD, aurícula derecha; Ao, aorta ascendente; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

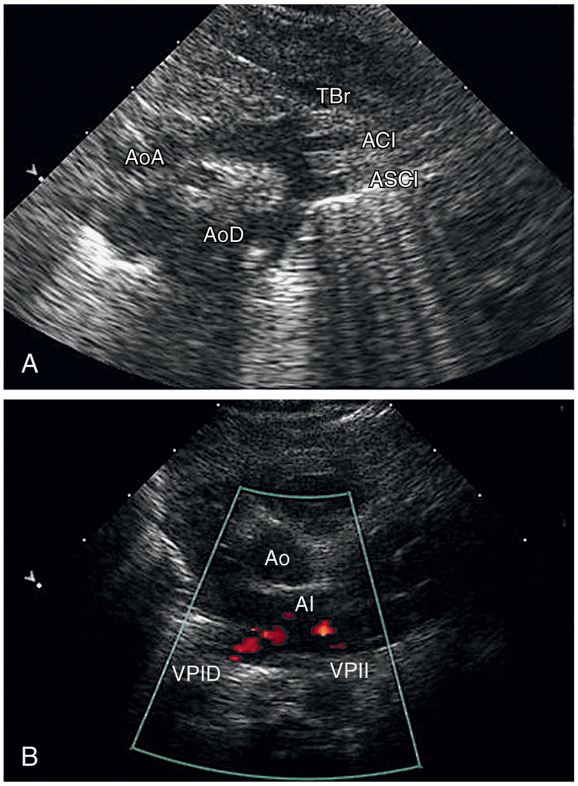

Fig. 450.20 **A,** Ventana ecocardiográfica supraesternal normal que muestra el cayado aórtico y sus ramas principales. ACI, arteria carótida izquierda; AoA, aorta ascendente; AoD, aorta descendente; ASCI, arteria subclavia izquierda; TBr, tronco braquiocefálico. **B,** Ventana paraesternal alta normal que muestra la imagen Doppler color del retorno venoso pulmonar normal a la aurícula izquierda (AI) de las venas pulmonares inferiores derecha (VPID) e izquierda (VPII).

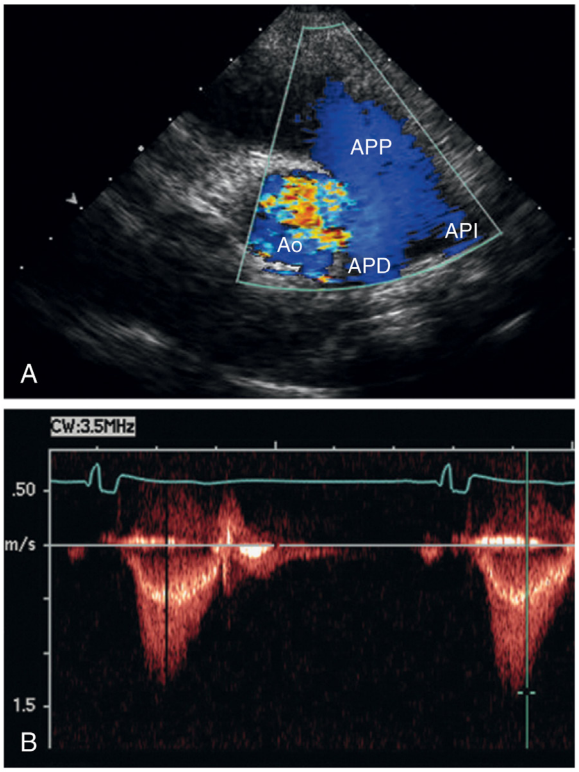

Fig. 450.21 **Evaluación del flujo arterial pulmonar mediante Doppler color y pulsado. A,** Evaluación mediante Doppler color del eje corto paraesternal que muestra un flujo normal a través de la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar principal y sus ramas. El color del flujo Doppler es azul, lo cual indica que el flujo se aleja del transductor (que se sitúa en la parte superior de la figura, en el vértice de la ventana ecográfica triangular). Obsérvese que el color asignado a la señal de Doppler no indica la saturación de oxígeno de la sangre. AO, aorta; APP, arteria pulmonar principal; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda. **B,** Patrón de flujo de Doppler pulsado a través de la válvula pulmonar que muestra una velocidad de flujo baja (<1,5 m/s), que indica la ausencia de un gradiente de presión a través de la válvula. La silueta de la señal del flujo se encuentra bajo la línea, lo cual indica que el flujo se aleja del transductor.

que permite estimar el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar, y en datos de presión (mmHg), que permiten cuantificar gradientes a través de las válvulas semilunares o auriculoventriculares, o a través de defectos de los tabiques o comunicaciones vasculares, como los cortocircuitos. El Doppler color permite valorar con un alto grado de precisión la presencia y dirección de cortocircuitos intracardiacos, e identificar cortocircuitos izquierda-derecha o derecha-izquierda pequeños o múltiples (fig. 450.21). La gravedad de las insuficiencias valvulares también se puede determinar cualitativamente con mayor precisión con el Doppler pulsado y el Doppler color (fig. 450.22). Las alteraciones en los patrones de Doppler de flujo venoso pueden aplicarse para detectar anomalías de venas sistémicas y pulmonares, y las alteraciones de los patrones de Doppler de flujo de la válvula auriculoventricular se pueden usar para valorar anomalías funcionales diastólicas ventriculares, en particular el **índice E/A,** correspondiente a la velocidad máxima del flujo en diástole (es decir, el cociente entre la onda E protodiastólica y la velocidad máxima telediastólica del flujo causada por la onda de contracción auricular [A]).

Los métodos ecocardiográficos bidimensionales y Doppler para el estudio de la función sistólica y diastólica del VI (p. ej., ecocardiografía de tensión parietal telesistólica, ecocardiografía de provocación con dobutamina y Doppler tisular) han demostrado su utilidad en el estudio seriado de los pacientes con riesgo de desarrollar disfunción ventricular sistólica y diastólica, y asincronía ventricular (donde la coordinación de la contracción entre el ventrículo derecho e izquierdo es anómala). Entre estos pacientes se encuentran aquellos con miocardiopatías, los que reciben fármacos del grupo de las antraciclinas como tratamiento quimioterápico del cáncer, los pacientes con riesgo de sobrecargas férricas y los pacientes en los que se monitoriza un rechazo o una coronariopatía tras un trasplante cardiaco.

ECOCARDIOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

La principal utilidad de la reconstrucción ecocardiográfica tridimensional en tiempo real es valorar con detalle la morfología cardiaca (fig. 450.23). En la ecocardiografía 3D pueden apreciarse los detalles de la estructura

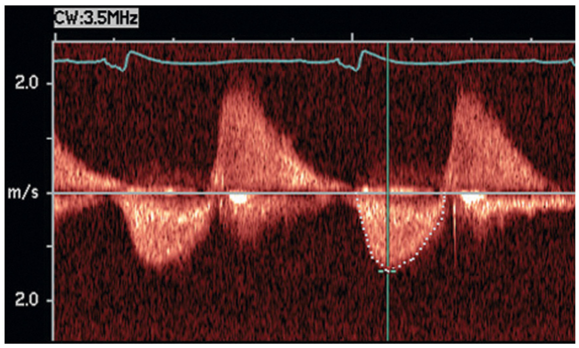

Fig. 450.22 **Evaluación mediante Doppler de un paciente que había sido sometido previamente a la reparación de una tetralogía de Fallot y que tenía estenosis pulmonar leve e insuficiencia pulmonar moderada.** El trazado muestra el flujo de vaivén a través de la válvula pulmonar con la señal bajo la línea indicando el flujo anterógrado en la sístole (v. trazado de ECG para referencia) y la señal por encima de la línea representando la insuficiencia durante la diástole.

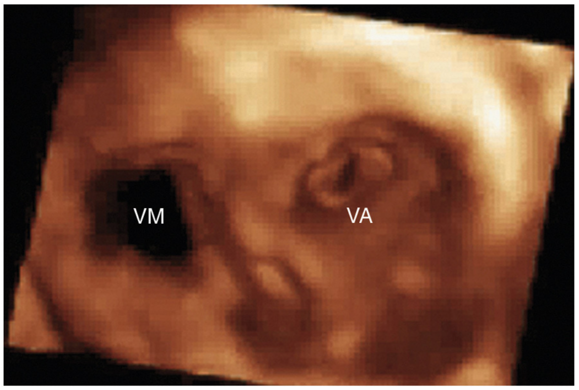

Fig. 450.23 **Ecocardiograma tridimensional que muestra un plano de eje corto del ventrículo izquierdo.** VA, válvula aórtica; VM, válvula mitral. *(Por cortesía del Dr. Norman Silverman, Stanford University, CA.)*

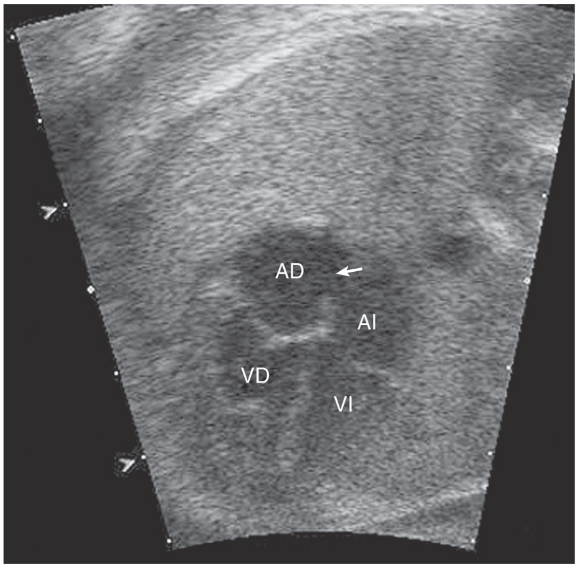

Fig. 450.24 **Plano ecocardiográfico normal de cuatro cámaras en un feto de 20 semanas de gestación.** Puede observarse el foramen oval *(flecha)* entre la aurícula derecha y la izquierda. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

valvular, el tamaño y la localización de los defectos de tabiques, las alteraciones del miocardio ventricular y los detalles de los grandes vasos, que pueden no ser tan fácilmente visibles con las técnicas bidimensionales. La reconstrucción de lo que el cirujano encontrará en el quirófano convierte a esta técnica en un complemento valioso para los estudios de imagen preoperatorios.

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

La ETE es una técnica de imagen extremadamente sensible que ofrece una visión más clara de las lesiones más pequeñas, como las vegetaciones en la endocarditis, especialmente en los pacientes mayores. Es útil para estudiar estructuras localizadas en la zona posterior, como las aurículas, la raíz de la aorta y las válvulas auriculoventriculares. La ETE ha resultado de gran utilidad como técnica intraoperatoria de monitorización de la función cardiaca en la cirugía cardiaca o de otro tipo y en la detección de defectos cardiacos residuales después del destete de la circulación extracorpórea, pero antes de que sean desconectados del circuito. Esta técnica se ha empleado especialmente para valorar el grado de insuficiencia o estenosis residual tras las reparaciones valvulares y en la búsqueda de CIV musculares pequeñas que pueden pasar desapercibidas cuando se cierran defectos mayores. Siempre es preferible establecer el diagnóstico de **insuficiencia valvular excesiva** mientras el paciente sigue en quirófano para poder revisar la reparación o sustituir la válvula, en lugar de hacerlo después de la intervención, cuando el paciente ya ha pasado a la unidad de reanimación posoperatoria. No obstante, las determinaciones hemodinámicas realizadas con la caja torácica abierta y el paciente anestesiado pueden variar con respecto a las realizadas en condiciones más normales, como cuando el paciente está a punto de recibir el alta hospitalaria.

ECOCARDIOGRAFÍA FETAL

La ecocardiografía fetal se puede utilizar para evaluar estructuras cardiacas o trastornos del ritmo cardiaco (fig. 450.24). Los obstetras están acostumbrados a detectar anomalías macroscópicas de las estructuras cardiacas en los estudios ecográficos obstétricos de rutina (imagen de las cuatro cámaras) o pueden remitir al paciente cuando descubren un anasarca fetal inexplicado o ante la presencia de antecedentes familiares de CC, o por una afección de la madre asociada a patología cardiaca fetal, como la diabetes gestacional. La ecocardiografía fetal permite diagnosticar la mayoría de cardiopatías congénitas importantes desde la semana 17-19 de gestación; sin embargo, la precisión que se puede alcanzar en estas fases tan tempranas de la gestación es limitada, por lo que las familias deberían comprender que estos estudios no pueden descartar totalmente la posibilidad de una CC. La realización de ecocardiogramas fetales seriados ha permitido demostrar también la importancia de los trastornos del flujo en la etiopatogenia de las CC; dichos estudios pueden demostrar la progresión intrauterina de una lesión moderada, como una estenosis aórtica, hacia una cardiopatía más grave, como un **síndrome de corazón izquierdo hipoplásico** (SCIH). La ecocardiografía en modo M permite diagnosticar trastornos del ritmo en el feto y puede establecer la eficacia de los tratamientos antiarrítmicos administrados a la madre. Se recomienda realizar un ecocardiograma fetal de detección precoz a todas las pacientes con un hijo anterior o un familiar de primer grado con CC, a las pacientes con riesgo más alto de tener un hijo con cardiopatía (p. ej., pacientes con diabetes insulinodependiente o mujeres expuestas a fármacos teratógenos durante las primeras fases del embarazo) y ante cualquier feto con alteraciones cromosómicas sospechadas o confirmadas.

La detección precoz proporciona la oportunidad para aconsejar y educar a los padres acerca de la gravedad de la lesión cardiaca y de las potenciales opciones paliativas y terapéuticas. A continuación, los niños se remiten al servicio de alto riesgo perinatal para el cribado ecográfico de anomalías asociadas de otros órganos y para la realización del cariotipo mediante amniocentesis o secuenciación del ADN extracelular circulante en la sangre materna. En los fetos con lesiones dependientes del ductus puede planificarse el parto en un centro asistencial terciario, evitando la necesidad de transportar a los lactantes inestables. En caso de fetos con CC complejas con alto riesgo de complicaciones en el periodo neonatal inmediato (p. ej., SCIH con tabique interauricular intacto) puede programarse el parto con un quirófano y un cirujano ya preparados. El tratamiento intrauterino de las CC sigue siendo un método experimental; el más habitual es la valvuloplastia aórtica con balón para tratar el SCIH. En la actualidad, los resultados obtenidos son dispares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

450.5 Prueba de esfuerzo

Daniel Bernstein

El sistema cardiorrespiratorio normal se adapta a las demandas de esfuerzo crecientes mediante el aumento del consumo de oxígeno y el gasto cardiaco. Debido a la gran capacidad de reserva para el esfuerzo, pueden existir anomalías importantes de la función del aparato cardiovascular sin que aparezcan síntomas en reposo o con las actividades habituales. Las anomalías significativas de la función cardiaca pueden pasar desapercibidas cuando se estudia a los pacientes en reposo o, si son detectadas, es posible que no se identifiquen las implicaciones sobre la calidad de vida del paciente. El permiso que se da a los niños con enfermedades cardiovasculares para que participen en distintas formas de actividad física se basa muchas veces en criterios totalmente subjetivos. Cada vez se concede más importancia al ejercicio aeróbico, incluso en niños con lesiones cardiacas congénitas complejas, de modo que las pruebas de esfuerzo pueden aportar una evaluación cuantitativa de la capacidad del niño para participar con seguridad en deportes de competición y de

ocio. Las pruebas de esfuerzo desempeñan un papel importante en la valoración de los síntomas y en la cuantificación de la gravedad de las anomalías cardiacas.

En los niños mayores, las pruebas de esfuerzo suelen realizarse sobre una cinta rodante que se puede graduar con intervalos programados de inclinación y velocidad. En los niños más pequeños, las pruebas de esfuerzo se realizan en una bicicleta ergométrica. Muchos laboratorios disponen hoy día de dispositivos para medir la función cardiaca y pulmonar de forma no invasiva durante el ejercicio. Esto permite medir tanto el consumo de oxígeno en reposo como el máximo ($VO_{2máx}$) y el momento en el que se alcanza el umbral anaeróbico, que son importantes indicadores del estado de forma cardiovascular.

La capacidad de trabajo muscular aumenta a medida que crece el niño, junto con el aumento del tamaño corporal y de la masa de músculo esquelético. No todos los índices de la función cardiopulmonar aumentan de forma uniforme. Una de las principales respuestas al ejercicio es el incremento del gasto cardiaco, que se consigue sobre todo mediante el aumento de la frecuencia cardiaca, aunque el volumen sistólico (VS), el retorno venoso sistémico y la presión de pulso también se incrementan. Las resistencias vasculares sistémicas se reducen en gran parte a medida que los vasos de la musculatura que participa en el ejercicio se dilatan en respuesta a las demandas metabólicas crecientes. Cuando el niño se va haciendo mayor y aumenta su tamaño corporal, la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio sigue siendo importante, pero el gasto cardiaco aumenta a causa del incremento de la capacidad de volumen cardiaco y, por tanto, del VS. Las respuestas al ejercicio dinámico no dependen solo de la edad. Para una superficie corporal determinada, los niños tienen un VS mayor que las niñas del mismo tamaño. Este incremento también depende de la postura. El ejercicio dinámico en bipedestación facilita el aumento del VS mediante la acción de bombeo de los músculos que participan en el ejercicio, que supera el efecto estático de la gravedad e incrementa el retorno venoso sistémico.

La prueba de esfuerzo dinámica define no solo la resistencia y la capacidad de esfuerzo, sino también el efecto que tiene dicho ejercicio sobre el flujo sanguíneo miocárdico y sobre el ritmo cardiaco. Un descenso significativo del segmento ST refleja la presencia de anomalías de perfusión miocárdica, como la isquemia subendocárdica que aparece típicamente durante el ejercicio en niños con el ventrículo izquierdo hipertrófico. El **ECG de esfuerzo** se considera anormal si la depresión del segmento ST es superior a 2 mm y se mantiene al menos 0,06 s tras el punto J (inicio del segmento ST), junto con un segmento ST de pendiente horizontal, ascendente o descendente. El descenso de la tensión arterial antes de alcanzar el grado máximo de ejercicio es un indicador de riesgo en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. La provocación de arritmias durante la prueba de esfuerzo es un método importante para valorar a determinados pacientes con trastornos del ritmo conocidos o sospechados. El efecto del tratamiento farmacológico también se puede estudiar de este modo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

450.6 Estudios de imagen cardiaca

Daniel Bernstein

La **resonancia magnética (RM)** y la **angiorresonancia magnética (ARM)** son extremadamente útiles en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con CC. Estas técnicas generan imágenes tomográficas del corazón en cualquier proyección (fig. 450.25), con una resolución de contraste excelente de la grasa, el miocardio y los pulmones, así como de la sangre circulando desde las paredes vasculares. La RM resulta de especial utilidad en el estudio de las zonas que se visualizan peor con la ecocardiografía, como la anatomía de las ramas más distales de las arterias pulmonares y las anomalías del retorno venoso pulmonar y sistémico.

La ARM permite la adquisición de imágenes en varios planos tomográficos. Dentro de cada plano, las imágenes se obtienen en diferentes fases del ciclo cardiaco. De este modo, cuando se muestran en un formato dinámico de «cine», se pueden observar y analizar los cambios del grosor parietal, del volumen de las cavidades y de la función valvular. Se pueden calcular la velocidad y el volumen del flujo sanguíneo. La ARM es una técnica excelente para realizar el seguimiento de los pacientes tras la reparación de CC complejas, como la tetralogía de Fallot. En estos pacientes, la ARM puede utilizarse para valorar el volumen y la masa del VD, así como para cuantificar el grado de insuficiencia de la válvula pulmonar o tricuspídea. Otras técnicas de RM, como el realce tardío del miocardio y la ponderación tisular T1, pueden aplicarse para cuantificar áreas de cicatriz miocárdica en pacientes con miocardiopatía o en pacientes después de la reparación de una CC, como la tetralogía de Fallot. La **resonancia magnética con espectroscopia,** predominantemente un instrumento de investigación en la actualidad, permite demostrar las concentraciones relativas de metabolitos de alto contenido energético (trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfato inorgánico y fosfocreatina) en zonas activas del miocardio.

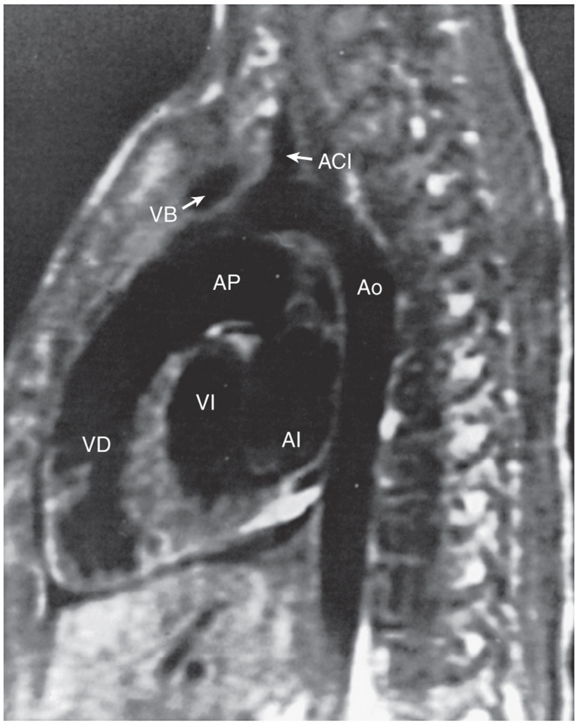

Fig. 450.25 RM normal, corte sagital. ACI, arteria coronaria izquierda; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VB, vena braquiocefálica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(De Bisset GS III: Cardiac and great vessel anatomy. En El-Khoury GY, Bergman RA, Montgomery WJ, editors:* Sectional Anatomy by MRI/CT, *New York, 1990, Churchill Livingstone.)*

El procesamiento computarizado de las imágenes de ARM permite la visualización no invasiva del sistema cardiovascular desde el interior del corazón o los vasos mediante una técnica conocida como *modo vuelo.* Estas imágenes permiten al cardiólogo visualizar el interior de varias estructuras cardiovasculares (fig. 450.26). Estas técnicas son especialmente útiles para visualizar estenosis arteriales periféricas complejas, particularmente tras intentos de angioplastia con balón.

En los niños, la **TC** se utiliza para obtener de forma rápida imágenes cardiacas sincronizadas con la respiración con resoluciones por debajo de los 0,5 mm. La reconstrucción tridimensional de las imágenes obtenidas con la TC (fig. 450.27) es especialmente útil para estudiar las ramas de las arterias pulmonares, alteraciones del retorno venoso sistémico y pulmonar, y anomalías de los grandes vasos, como la coartación de aorta (v. fig. 450.27).

La **angiografía con radioisótopos** puede ser útil para detectar y cuantificar cortocircuitos, y para analizar la distribución del flujo sanguíneo a cada pulmón. Esta técnica sirve sobre todo para cuantificar el volumen de flujo sanguíneo que se distribuye entre los dos pulmones en pacientes con anomalías del árbol vascular pulmonar o tras una operación de derivación (Blalock-Taussig o Glenn), o para cuantificar el éxito de una angioplastia con balón o la colocación de endoprótesis vasculares. Los estudios de distribución de sangre sincronizados pueden utilizarse para calcular datos hemodinámicos, cuantificar regurgitaciones valvulares y detectar trastornos regionales de la motilidad parietal. Los estudios de imagen con talio permiten evaluar la perfusión del músculo cardiaco. Estos métodos pueden utilizarse en niños muy graves encamados y de forma seriada, con una incomodidad mínima y una exposición a la radiación baja.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

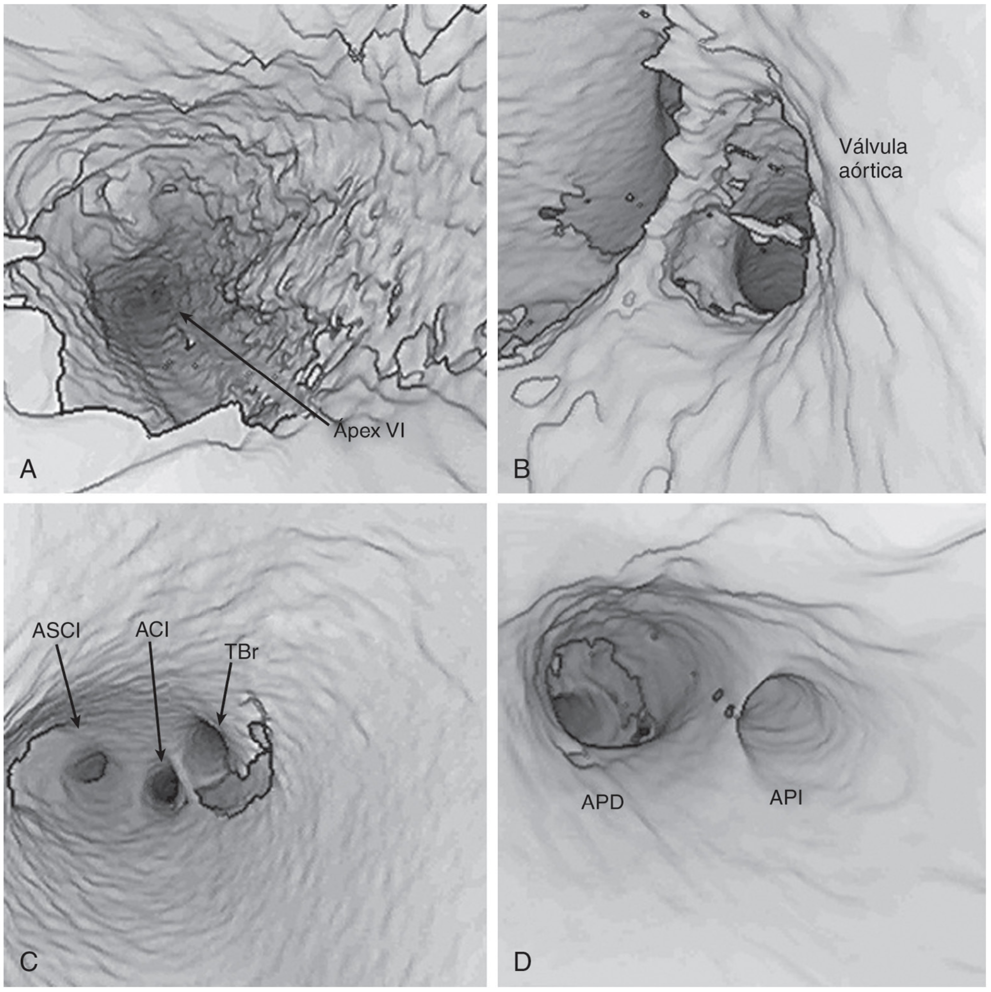

Fig. 450.26 **Imagen en modo vuelo en un paciente con una ventana aortopulmonar.** Esta serie de imágenes fijas muestra la progresión desde el ventrículo izquierdo (VI) **(A),** a través de la válvula aórtica **(B),** hacia la aorta ascendente **(C)** y, posteriormente, a través del defecto hacia las ramas de las arterias pulmonares **(D).** ACI, arteria carótida izquierda; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; ASCI, arteria subclavia izquierda; TBr, tronco braquiocefálico.

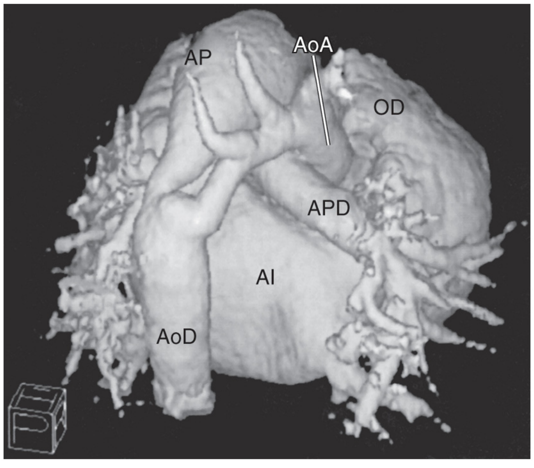

Fig. 450.27 **Reconstrucción tridimensional de imágenes obtenidas con TC en un neonato con una coartación de aorta grave.** El ductus arteriosus persistente puede verse a la izquierda en su trayecto desde la arteria pulmonar hacia la aorta descendente. El segmento tortuoso y estrecho de la coartación se encuentra justo a la derecha del conducto. La aorta transversa es también hipoplásica. AI, aurícula izquierda; AoA, aorta ascendente; AoD, aorta descendente; AP, arteria pulmonar; APD, arteria pulmonar derecha; OD, orejuela derecha. *(Por cortesía del Dr. Paul Pitlick, Stanford University, CA.)*

450.7 Cateterismo cardiaco diagnóstico e intervencionista

Daniel Bernstein

El laboratorio de cateterismo, que en principio era el lugar donde se realizaba el diagnóstico inicial de las cardiopatías congénitas, se ha convertido en el lugar donde se realizan técnicas intervencionistas de alta tecnología que permiten la reparación no quirúrgica o paliativa de cardiopatías que anteriormente requerían cirugía cardiaca. Algunos centros han desarrollado laboratorios de cateterismo híbridos en los que se combina la imagen radioscópica habitual con una sala quirúrgica, lo que permite de este modo enfoques combinados para tratar lesiones cardiacas congénitas complejas.

CATETERISMO CARDIACO DIAGNÓSTICO

El cateterismo diagnóstico se continúa realizando: 1) para contribuir al diagnóstico inicial de algunas cardiopatías congénitas complejas (p. ej., tetralogía de Fallot con atresia pulmonar y arterias aortopulmonares colaterales mayores, atresia pulmonar con septo interventricular íntegro y sinusoides coronarios, SCIH con estenosis mitral); 2) en casos en los que otros estudios de imagen dan resultados contradictorios; 3) en pacientes en los que es importante la valoración hemodinámica (para determinar el tamaño de un cortocircuito izquierda-derecha en casos limítrofes o para determinar la presencia o ausencia de enfermedad vascular pulmonar en un paciente con cortocircuito izquierda-derecha); 4) entre las etapas de reparación de CC complejas (síndromes de hipoplasia de las cavidades cardiacas izquierdas o derechas); 5) para el seguimiento a largo plazo de

pacientes con CC complejas (p. ej., después de intervención de Fontan en casos de ventrículos únicos); 6) para realizar una biopsia miocárdica en el diagnóstico de miocardiopatías o en el cribado de rechazo tras trasplante cardiaco, y 7) para el estudio electrofisiológico en la evaluación de arritmias cardiacas (v. cap. 462).

El cateterismo cardiaco debe realizarse con el paciente en una situación lo más cercana posible a la basal. Se utiliza de forma sistemática una sedación superficial o una anestesia poco profunda. En caso de que sea necesario profundizar la sedación hasta una anestesia general, es preciso elegir con cuidado el anestésico para evitar una depresión de la función cardiovascular con la consiguiente distorsión de los valores del gasto cardiaco, las RVS y las RVP, y las proporciones de los cortocircuitos.

El cateterismo cardiaco en los lactantes críticos con CC debe realizarse en centros en los que esté disponible un equipo de cirugía cardiovascular pediátrica por si fuera necesaria una intervención quirúrgica inmediata tras el cateterismo. La tasa de complicaciones de los cateterismos y angiografías es máxima en los lactantes críticos; deben ser estudiados en un ambiente térmicamente neutro y se tratarán con rapidez si aparece hipotermia, hipoglucemia, acidosis o si existe una pérdida de sangre excesiva.

El cateterismo puede limitarse a las estructuras del lado derecho del corazón, las estructuras del lado izquierdo o a ambas. El catéter se introduce en el corazón bajo control radioscópico a través de un punto de entrada percutáneo en una vena femoral o yugular. En los lactantes y en gran parte de los niños mayores se puede acceder al lado izquierdo del corazón si se pasa el catéter a través del foramen oval permeable hasta la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Si el foramen se encuentra cerrado, se puede cateterizar también el lado izquierdo del corazón por vía retrógrada a través de un punto de entrada percutáneo en la arteria femoral o, si fuera necesario, a través de una punción septal transauricular. El catéter puede manipularse a través de defectos intracardiacos anormales (CIV, CIA). Se obtienen muestras de sangre para medir la saturación de oxígeno en cada cavidad cardiaca o vaso sanguíneo, lo que permite calcular los volúmenes de los cortocircuitos. Las presiones se miden para calcular los gradientes, las comunicaciones entre cavidades o las válvulas y las áreas valvulares. Se inyecta contraste radiopaco para delinear las estructuras cardiacas y vasculares. Puede utilizarse un catéter con un extremo termosensible para medir el gasto cardiaco mediante termodilución. Los catéteres especializados pueden utilizarse para medir índices más sofisticados de la función cardiaca: aquellos con transductores de presión permiten medir la primera derivada de la presión del VI (dP/dt). Los catéteres de conductancia pueden usarse para generar curvas de presión y volumen, de las cuales pueden obtenerse índices de contractilidad (elastancia telesistólica) y lusitropía (relajación), aunque este uso es casi exclusivo de los estudios de investigación. Se pueden calcular todos los parámetros hemodinámicos, como el gasto cardiaco, los cortocircuitos intracardiacos izquierda-derecha o derecha-izquierda, y las RVP y las RPS. La dinámica circulatoria normal se muestra en la figura 450.28.

MEDICIÓN DEL GASTO CARDIACO MEDIANTE TERMODILUCIÓN

El método de termodilución para medir el gasto cardiaco se realiza con un catéter arterial pulmonar dirigido por flujo (Swan-Ganz) con un sensor de temperatura en su punta. Se induce un cambio conocido del contenido calórico de la sangre en un punto de la circulación (habitualmente, la aurícula derecha o la vena cava inferior) mediante la inyección de suero salino a temperatura ambiente, y el cambio resultante de la temperatura se detecta en otro punto más distal (habitualmente la arteria pulmonar). Este método se utiliza en el laboratorio de hemodinámica en pacientes sin cortocircuitos. La monitorización del gasto cardiaco obtenido mediante termodilución puede ser útil en el tratamiento de lactantes y niños críticamente enfermos en unidades de cuidados intensivos tras cirugía cardiaca o cuando existe shock. En ese caso se utiliza un catéter de tres luces que permite tanto la medición del gasto cardiaco como la de la presión de la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar.

ANGIOCARDIOGRAFÍA

La angiocardiografía selectiva permite visualizar los principales vasos sanguíneos y las cavidades cardiacas. La técnica consiste en inyectar contraste en determinadas cámaras cardiacas o en los grandes vasos, y permite identificar anomalías estructurales sin que se produzcan interferencias debidas a las sombras superpuestas de las cavidades normales. Para seguir el paso del catéter a través de las diversas cavidades cardiacas se utiliza la **fluoroscopia.** Cuando el catéter se ha colocado en la cavidad que se quiere estudiar, se inyecta una pequeña cantidad de contraste con un inyector eléctrico y se obtienen cineangiogramas a una velocidad de 15 a 60 imágenes/s. Los laboratorios de cateterismo modernos utilizan tecnología digital que permite disminuir notablemente la exposición a radiación. La **cineangiocardiografía biplanar** permite una evaluación detallada de las cavidades cardiacas y de los vasos sanguíneos en dos planos, de forma simultánea mediante la inyección de un único bolo de contraste. Esta técnica es la habitual en los laboratorios de hemodinámica pediátricos, ya que permite reducir al mínimo el volumen de contraste utilizado, lo que resulta más seguro para el paciente. Para mostrar de manera óptima las características anatómicas específicas de cada lesión se utilizan diversos ángulos de proyección (p. ej., oblicua anterior izquierda, angulación craneal).

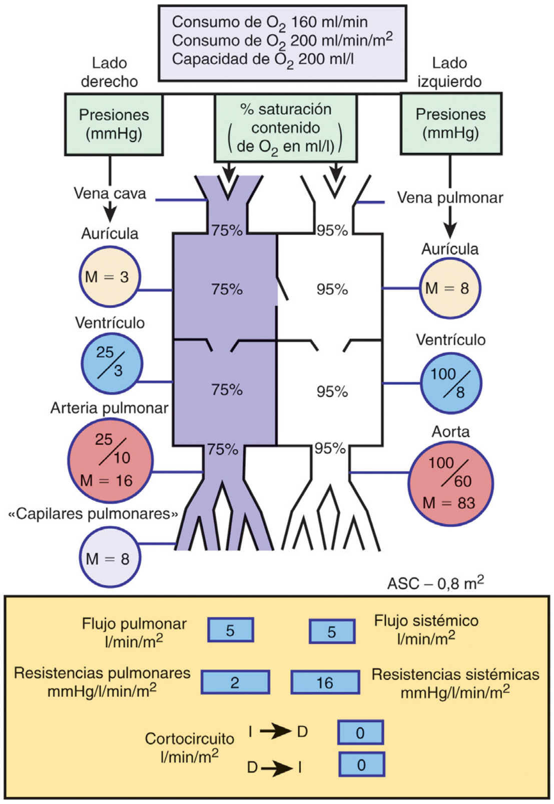

Fig. 450.28 Diagrama de la dinámica circulatoria normal con lecturas de presión, contenido de oxígeno y porcentaje de saturación. ASC, área de superficie corporal. *(Modificado de Nadas AS, Fyler DC:* Pediatric cardiology, *ed 3, Philadelphia, 1972, Saunders.)*

La inyección rápida de contraste a presión en la circulación no está exenta de riesgos, por lo que cada inyección debe ser cuidadosamente planeada. Los medios de contraste son soluciones hipertónicas, de las que algunas contienen yoduros orgánicos que pueden causar complicaciones, como náuseas, sensación de quemazón generalizada, síntomas relacionados con el sistema nervioso central, insuficiencia renal y reacciones alérgicas. En el caso de pacientes con insuficiencia renal conocida que precisen someterse a una angiografía, existen protocolos dirigidos a proteger los riñones, consistentes en la hidratación previa y fármacos como la *N*-acetilcisteína. Se pueden evitar las inyecciones intramiocárdicas si se coloca con cuidado el catéter antes de la inyección. La hipertonicidad del medio de contraste puede dar lugar a una depresión miocárdica transitoria y a un descenso de la tensión arterial, que se siguen rápidamente de taquicardia, un aumento del gasto cardiaco y un desplazamiento de líquido intersticial hacia la circulación. Este desplazamiento puede aumentar de forma transitoria los síntomas de insuficiencia cardiaca en los pacientes críticos.

CATETERISMO CARDIACO INTERVENCIONISTA

El tratamiento mediante cateterismo es el estándar asistencial en la mayoría de los casos de estenosis valvular pulmonar o aórtica aislada, así como en la recoartación de la aorta. Se pasa un catéter especial con un balón en forma de salchicha en su extremo distal a través de la válvula obstruida. El llenado rápido del globo con una mezcla de contraste y solución salina produce la

rotura del tejido de la válvula estenótica, habitualmente en la zona de los rafes fusionados inadecuadamente. Las estenosis valvulares pulmonares se pueden tratar con éxito mediante **angioplastia con balón:** en la mayoría de los pacientes ha reemplazado a la reparación quirúrgica como procedimiento de elección inicial. Los resultados clínicos de este procedimiento son similares a los obtenidos con cirugía cardiaca abierta, pero sin la necesidad de realizar una esternotomía ni periodos largos de hospitalización. Se han obtenido excelentes resultados con la **valvuloplastia con balón** en la estenosis aórtica, aunque, al igual que con la cirugía, la estenosis aórtica recidiva frecuentemente a medida que el niño crece, por lo que puede ser necesario repetir varias veces el procedimiento. Una de las complicaciones, tanto de la cirugía como de la valvuloplastia, es la aparición de **insuficiencia valvular.** Esta complicación tiene implicaciones más graves cuando aparece en el lado aórtico en vez de en el pulmonar de la circulación, ya que la regurgitación se tolera peor con presiones arteriales sistémicas.

La angioplastia con balón es el procedimiento de elección en los pacientes con reestenosis de **coartación de aorta** después de reparación quirúrgica. Sigue siendo motivo de controversia si la angioplastia es el mejor procedimiento en los casos de coartación de aorta nativa (no operada previamente), ya que existen casos descritos de formación tardía de aneurismas, y muchos centros remiten los casos de coartación nativa en lactantes y niños pequeños para una reparación quirúrgica. Sin embargo, en niños mayores con una coartación no diagnosticada previamente, y en especial en aquellos con disminución de la función del VI, puede considerarse la angioplastia primaria con colocación de endoprótesis. Otras aplicaciones de la técnica de angioplastia con balón son la corrección de la estenosis mitral, la dilatación de conductos creados quirúrgicamente (p. ej., conductos del VD a la arteria pulmonar [AP]), la liberación de estenosis de ramas de la AP, la dilatación de obstrucciones venosas sistémicas o pulmonares y la ya clásica septostomía auricular con balón **(procedimiento de Rashkind)** para la transposición de grandes arterias (v. cap. 458.2).

Las técnicas de cateterismo intervencionista se están adaptando para ser utilizadas en el **feto** con lesiones como la estenosis aórtica, en un intento por evitar su progresión a lesiones más complejas, como el SCIH. En estas técnicas, tras la administración de la anestesia adecuada se introduce una aguja a través de la pared abdominal materna, la pared uterina y la pared torácica fetal, y directamente al ventrículo izquierdo fetal (v. fig. 458.13). Se introduce un catéter de angioplastia coronaria con balón a través de la aguja y de la válvula aórtica estenótica, la cual se dilata a continuación. Con la restauración del flujo sanguíneo normal del VI es de esperar que se reestablezca el potencial normal de crecimiento del VI. Los resultados a medio plazo de esta técnica en un limitado número de pacientes siguen arrojando resultados contradictorios, con un crecimiento ventricular bueno que conduce a una circulación biventricular en cerca del 25% en casos muy seleccionados.

En pacientes con estenosis de las ramas de las arterias pulmonares, los resultados previamente dispares de la angioplastia con balón aislada han mejorado con el uso de **prótesis intravasculares** colocadas con ayuda de un catéter con balón y expandidas en el interior de la luz vascular (fig. 450.29). Una vez colocadas, las endoprótesis se pueden dilatar de forma progresiva a medida que el paciente crece, aunque su aplicación en lactantes y niños más pequeños está limitada por la magnitud hasta la que pueden expandirse posteriormente. La investigación en marcha de endoprótesis biodegradables podría solventar este problema en el futuro. Como ya se ha mencionado, las endoprótesis también se están utilizando en los adolescentes y adultos jóvenes con coartación aórtica.

El cierre de los ductus arteriosus persistentes (DAP) de pequeño tamaño se realiza de forma habitual con *coils* colocadas mediante catéter (v. fig. 453.11), mientras que los DAP más grandes pueden cerrarse mediante una gran variedad de dispositivos tipo sándwich. El cierre de las conexiones vasculares anómalas (fístulas coronarias, colaterales venovenosas en cardiopatías con cianosis) también puede lograrse mediante ***coils***. La comunicación interauricular (CIA) tipo ostium secundum se cierra actualmente de forma habitual con uno de los diferentes dispositivos oclusivos de doble disco disponibles (v. fig. 453.3). Se están probando versiones de estos dispositivos en diferentes ensayos clínicos para el cierre de CIV musculares difícilmente accesibles mediante cirugía y para la CIV perimembranosa, más frecuente. Los dispositivos de transferencia mediante catéteres también pueden utilizarse como complemento a las reparaciones quirúrgicas complejas (p. ej., dilatación o colocación de endoprótesis en la estenosis de ramas de la arteria o de las venas pulmonares). Los pacientes de alto riesgo que se someten a la operación de Fontan (v. cap. 457.9) tienen con frecuencia una comunicación pequeña entre los lados derecho e izquierdo de la circulación para que funcione como «válvula de escape» de las altas presiones del lado derecho en el periodo posquirúrgico precoz. Los pacientes con este tipo de «Fontan fenestrado» son los candidatos ideales para el cierre posterior de estas aberturas mediante dispositivos guiados a través de catéteres.

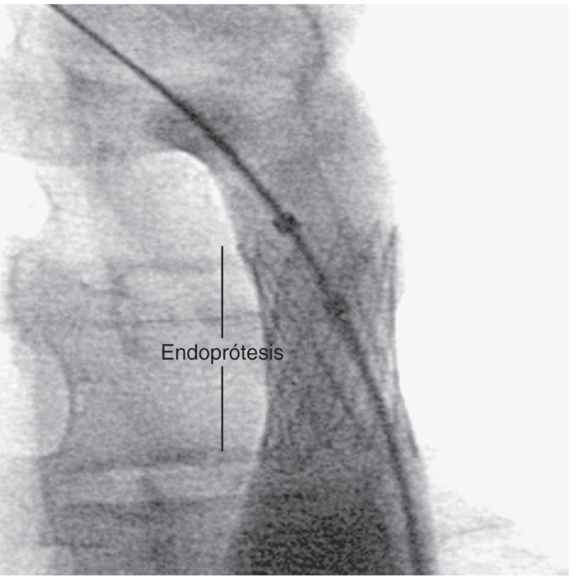

Fig. 450.29 Angiografía de la aorta descendente en la que se aprecia una endoprótesis intravascular colocada en la aorta descendente para el tratamiento de una coartación de aorta recurrente.

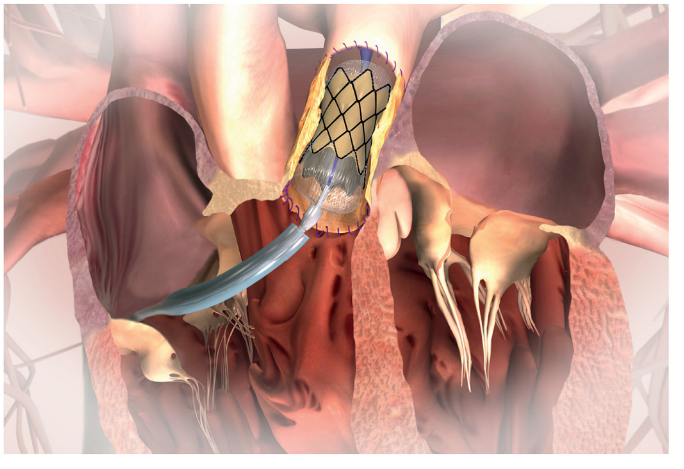

Fig. 450.30 Ilustración de la implantación de una válvula Melody con endoprótesis en la posición pulmonar por medio de un catéter introducido a través de la vena femoral derecha. *(© Medtronic 2017, utilizada con autorización.)*

Uno de los mayores avances en cateterismo intervencionista logrado en la última década ha sido la **implantación valvular transcatéter.** Habitualmente se sutura una válvula porcina a una endoprótesis expandible (ya comercializada), que posteriormente se contrae en torno a un catéter con balón. El dispositivo se coloca a través de una válvula aórtica o pulmonar afectada por estenosis o insuficiencia y el balón se hincha, lo que expande tanto la endoprótesis como el tejido valvular. A continuación se retira el catéter con balón, de manera que la nueva válvula queda posicionada, bien anclada por la endoprótesis a las paredes de la arteria pulmonar principal o de la aorta. En la actualidad, la principal aplicación en niños es la implantación de la **válvula pulmonar** (válvula Melody) en pacientes previamente intervenidos por tetralogía de Fallot (habitualmente debido a una insuficiencia residual de la válvula pulmonar) (fig. 450.30). En adultos de edad avanzada, la aplicación más habitual es la sustitución de la válvula aórtica estenótica, sobre todo en pacientes demasiado frágiles para someterse a una cirugía a corazón abierto. Se han implantado válvulas con endoprótesis en posición tricuspídea en niños con insuficiencia de esta válvula, aunque el número de casos es aún demasiado pequeño como para evaluar la eficacia y la tasa de complicaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Cardiopatías congénitas

Capítulo 451

Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas

Daniel Bernstein

PREVALENCIA

Las cardiopatías congénitas (CC) aparecen en el 0,8% de los nacidos vivos. La incidencia es mayor en los mortinatos (3-4%), abortos espontáneos (10-25%) y en los lactantes prematuros (alrededor del 2%, excluyendo el conducto arterioso persistente [CAP]). Esta incidencia global no incluye el prolapso de la válvula mitral, el CAP en lactantes pretérmino y la válvula aórtica bicúspide (presente en el 1-2% de los adultos). La gravedad de las cardiopatías congénitas varía mucho en los lactantes: aproximadamente 2-3 de cada 1.000 recién nacidos presentan una cardiopatía sintomática en el primer año de vida. El diagnóstico se establece en la primera semana de vida en el 40-50% de los pacientes con CC y en el primer mes de vida en el 50-60%. Con los avances en cirugía correctora y paliativa, el número de niños con CC que sobreviven hasta la edad adulta se ha incrementado de forma espectacular. A pesar de estos avances, las CC siguen siendo la principal causa de muerte en niños con malformaciones congénitas. En la tabla 451.1 se resume la frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales.

Tabla 451.1 Frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más importantes*

LESIÓN	% DE TODAS LAS LESIONES
Comunicación interventricular	35-30
Comunicación interauricular (ostium secundum)	6-8
Conducto arterioso persistente	6-8
Coartación de aorta	5-7
Tetralogía de Fallot	5-7
Estenosis valvular pulmonar	5-7
Estenosis valvular aórtica	4-7
D-transposición de grandes vasos	3-5
Ventrículo izquierdo hipoplásico	1-3
Ventrículo derecho hipoplásico	1-3
Tronco arterioso	1-2
Retorno venoso pulmonar total anómalo	1-2
Atresia tricuspídea	1-2
Ventrículo único	1-2
Ventrículo derecho de doble salida	1-2
Otros	5-10

*Excluyendo el conducto arterioso persistente en los neonatos pretérmino, la válvula aórtica bicúspide, la estenosis fisiológica de ramas pulmonares y el prolapso de la válvula mitral.

El feto tolera bien la mayoría de las cardiopatías congénitas debido a la distribución en paralelo de la circulación fetal. Incluso las cardiopatías congénitas más graves, como el **síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH),** suelen estar bien compensadas por la circulación fetal. En el SCIH, el ventrículo derecho bombearía todo el gasto cardiaco fetal a través del conducto arterioso, tanto hacia la aorta descendente como hacia la ascendente (a esta última de forma retrógrada), de modo que el flujo sanguíneo fetal hacia los órganos se vería mínimamente alterado. Dado que la placenta es la responsable del intercambio gaseoso y que la circulación fetal normal es una mezcla entre sangre bien oxigenada y escasamente oxigenada, el aporte de oxígeno hacia los órganos fetales no se ve afectado de forma notoria. El impacto hemodinámico completo de una alteración anatómica solo se hace evidente después del nacimiento, cuando se cierran las vías fetales (conducto arterioso y foramen oval). Una excepción notable es el caso de las lesiones regurgitantes graves, sobre todo de la válvula tricúspide. En estas cardiopatías, como la **anomalía de Ebstein** de la válvula tricuspídea o la obstrucción grave del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (v. cap. 457.7), la circulación fetal paralela no puede compensar la sobrecarga de volumen impuesta al lado derecho del corazón. Puede existir insuficiencia cardiaca intrauterina, a menudo asociada a derrame pleural y pericárdico, y a ascitis generalizada (anasarca fetal no inmune).

Aunque las transiciones más significativas en la circulación se producen en el periodo perinatal inmediato, la circulación sigue experimentando cambios tras el nacimiento y estos cambios más tardíos pueden tener también un impacto hemodinámico sobre las cardiopatías y su incidencia aparente. A medida que disminuyen las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en las primeras semanas de vida, aumentan los cortocircuitos de izquierda a derecha a través de los defectos intracardiacos, y sus síntomas se hacen más evidentes. Así, en pacientes con una **comunicación interventricular (CIV),** la insuficiencia cardiaca suele manifestarse entre el primer y el tercer mes de vida (v. cap. 453.6). La gravedad de algunas cardiopatías también puede variar de manera espectacular con el crecimiento; algunas CIV pueden hacerse más pequeñas e incluso llegar a desaparecer cuando el niño se hace mayor. Por el contrario, las estenosis de la válvula pulmonar o aórtica, que pueden ser leves en el periodo neonatal, pueden empeorar si el crecimiento del orificio valvular no se acompasa con el crecimiento del paciente (v. cap. 454.5). El médico debe estar siempre alerta ante la posibilidad de malformaciones congénitas asociadas que pueden empeorar el pronóstico (v. tabla 449.2).

ETIOLOGÍA

Todavía se desconoce la causa de la mayoría de las CC. Se cree que muchos de los casos tienen un origen multifactorial y se deben a la combinación de predisposición **genética** y estímulos **externos** aún no determinados. Un pequeño porcentaje de las cardiopatías congénitas está relacionado con anomalías cromosómicas conocidas, en especial las trisomías de los cromosomas 21, 13 y 18, y el síndrome de Turner: se encuentran cardiopatías en más del 90% de los pacientes con trisomía 18, en el 50% de los pacientes con trisomía 21 y en el 40% de los pacientes con síndrome de Turner. Otros factores genéticos pueden desempeñar un papel en las CC; por ejemplo, determinados tipos de CIV (supracristales) son más frecuentes en niños asiáticos. El riesgo de CC aumenta si está afectado algún familiar de primer grado (padres o hermanos).

Una lista creciente de cardiopatías congénitas se ha asociado a anomalías cromosómicas concretas y muchas de ellas se han relacionado incluso con defectos génicos específicos. Los análisis de **hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)** permiten a los médicos un cribado rápido en los casos sospechosos una vez que se ha identificado una anomalía cromosómica concreta, aunque todavía son infrecuentes las pruebas analíticas clínicas para un defecto génico en particular. Los estudios con micromatrices, como la **matriz de hibridación genómica comparativa** y las **matrices de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)** han identificado variaciones del número de copias (microdeleciones o microduplicaciones) o variantes de un solo nucleótido previamente desconocidas en muchos pacientes con CC en los que se sospechaba un síndrome malformativo congénito. La hibridación genómica comparativa ha sustituido en muchos casos al cariotipo habitual en la evaluación clínica de los recién nacidos con CC.

Una causa genética bien caracterizada de CC es la deleción de una región amplia (1,5-3 Mb) del cromosoma 22q11.2, conocida como **región crítica de DiGeorge.** Se han identificado al menos 30 genes en la región que sufre la deleción; el *Tbx1,* un factor de transcripción que participa en el desarrollo inicial del tracto de salida, es un gen que ha sido implicado como posible causa del síndrome de DiGeorge. La prevalencia estimada de deleciones del 22q11.2 es de 1 por 4.000 nacidos vivos. Las lesiones cardiacas relacionadas

con las deleciones del 22q11.2 se suelen asociar con el síndrome de DiGeorge o con el **síndrome de Shprintzen (velocardiofacial).** Se utiliza el acrónimo **CATCH 22** para resumir los componentes principales de estos síndromes: defectos cardiacos, anomalías faciales, aplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia. Las alteraciones cardiacas específicas son defectos **conotruncales** (tetralogía de Fallot, tronco arterioso, ventrículo derecho de doble salida, CIV subarterial) y defectos de los **arcos branquiales** (coartación de aorta, interrupción del cayado aórtico, cayado aórtico derecho). A veces se observan también anomalías de las vías respiratorias, como traqueomalacia y broncomalacia. Aunque el riesgo de recurrencia es extremadamente bajo si no existe una deleción del 22q11.2 en los progenitores, alcanza el 50% si un progenitor es portador de la deleción. Más del 90% de los pacientes con las características clínicas del síndrome de DiGeorge tiene una deleción en 22q11.2. También se ha identificado un segundo locus genético en el brazo corto del cromosoma 10 (10p13p14), cuya deleción comparte algunas pero no todas las características fenotípicas con la deleción de 22q11.2; los pacientes con del(10p) tienen una mayor incidencia de hipoacusia neurosensorial.

Otros trastornos estructurales cardiacos asociados a anomalías cromosómicas específicas son las **comunicaciones interauriculares (CIA) tipo ostium secundum familiares** con **bloqueo cardiaco** (factor de transcripción Nkx2.5 en el cromosoma 5q35), la CIA familiar sin bloqueo cardiaco (factor de transcripción GATA4), el **síndrome de Alagille** (Jagged1 en el cromosoma 20p12) y el **síndrome de Williams** (elastina en el cromosoma 7q11). Resulta de interés que se haya comprobado que los pacientes con CIV y CAV tienen múltiples mutaciones en Nkx2.5 en células aisladas de los tejidos cardiacos afectados, pero no en los tejidos cardiacos normales o en los linfocitos circulantes, lo cual indica un papel potencial de las mutaciones *somáticas* como causa de mosaicismo en la patogenia de las cardiopatías congénitas. Las tablas 451.2 y 451.3 recopilan las causas genéticas conocidas de cardiopatías congénitas.

Los mayores progresos en la identificación del origen genético de las enfermedades cardiovasculares se han realizado en las **miocardiopatías** genéticas, en concreto en el caso de la **miocardiopatía hipertrófica.** Se han implicado mutaciones en aproximadamente una docena de genes, la mayoría de los cuales codifican componentes proteicos del sarcómero cardiaco, ya sean elementos de los filamentos gruesos (miosina) o subunidades reguladoras asociadas, aunque cada vez se reconocen más mutaciones en genes mitocondriales, que tienen un papel más importante en los pacientes que cursan con miocardiopatía hipertrófica desde que son lactantes que en los niños mayores y adultos. Las mutaciones del **gen de la cadena pesada de la β-miosina cardiaca *MYH7*** (cromosoma 14q1) y el gen de la **proteína C ligadora de la miosina** (cromosoma 11q11) son las más frecuentes (tabla 451.4), junto con mutaciones menos frecuentes, como la de los genes de las troponinas T e I, la α-tropomiosina, las cadenas ligeras reguladoras y esenciales de la miosina, la titina y la cadena pesada de la α-miosina. Se han identificado varios cientos de mutaciones en estos genes y algunos pacientes (hasta el

Tabla 451.2 Genética de las cardiopatías congénitas: defectos asociados a síndromes

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GEN(ES) IMPLICADO(S)*	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS FRECUENTES
Síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial	22q11.2, 11p13p14	*TBX1*	TF, IAA, TA, CIV
CIA familiar con bloqueo cardiaco	5q35	*NKX2.5*	CIA, bloqueo cardiaco
CIA familiar sin bloqueo cardiaco	8p22-23	*GATA4*	CIA
Síndrome de Alagille (hipoplasia del conducto biliar, lesiones de las cavidades cardiacas derechas)	20p12, 1p12	*JAGGED1, NOTCH2*	Hipoplasia pulmonar periférica, estenosis pulmonar, TF
Síndrome de Holt-Oram (defectos de extremidades, CIA)	12q24	*TBX5*	CIA, CIV, PCA
Trisomía 21 (defectos del tabique AV)	21q22	No conocido	CAV
Defecto aislado y familiar del tabique AV (sin trisomía 21)	1p31-p21, 3p25	*CRELD1*	CAV
RVPAT familiar	4p13-q12	No conocido	RVPAT
Síndrome de Noonan (EP, CIA, miocardiopatía hipertrófica)	12q24, 12p1.21, 2p212, 3p25.2, 7q34, 15q22.31, 11p15.5, 1p13.2, 10q25.2, 11q23.3, 17q11.2	*PTPN11, KRAS, SOS1, SOS2, RAF1, BRAF, MEK1, HRAS, NRAS, SHOC2, CBL, NF1*	EP, CIA, CIV, PCA, miocardiopatía
Síndrome de Ellis-Van Creveld (polidactilia, CIA)	4p16	*EVC, EVC2*	CIA, aurícula común
Síndrome de Char (malformaciones craneofaciales, defectos de extremidades, PCA)	6p12-21.1	*TFAP2B*	PCA
Síndrome de Williams-Beuren (EA supravalvular, estenosis de ramas pulmonares, hipercalcemia)	7q11.23	*ELN (elastina)*	EA supravalvular, estenosis de ramas pulmonares
Síndrome de Marfan (debilidad del tejido conectivo, dilatación de la raíz aórtica)	15q21	Fibrilina	Aneurisma de aorta, enfermedad valvular mitral
Anomalías de lateralidad familiares (*situs inversus*, cardiopatía congénita compleja)	Xq24-2q7, 1q42, 9p13-21	*ZIC3, DNAI1*	*Situs inversus*, cardiopatías complejas
Síndrome de Turner	X	No conocido	Coartación de aorta. EA
Trisomía 13 (síndrome de Patau)	13	No conocido	CIA, CIV, PCA, anomalías valvulares
Trisomía 18 (síndrome de Edwards)	18	No conocido	CIA, CIV, PCA, anomalías valvulares
Síndrome del maullido de gato	5p15.2	*CTNND2*	CIA, CIV, PCA, TF

Tabla 451.2 Genética de las cardiopatías congénitas: defectos asociados a síndromes *(cont.)*

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GEN(ES) IMPLICADO(S)*	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS FRECUENTES
Síndrome del ojo de gato	22q11	No conocido	RVPAT, TF
Jacobsen	11q23	*JAM3*	SHCI
Costello	11p15.5	*HRAS*	EP, miocardiopatía hipertrófica, arritmias
CHARGE	8p12, 7q21.11	*CHD7, SEMA3E*	CIA, CIV, TF
Síndrome de Kabuki	12q13.12	*MLL2*	CIA, CIV, TF coartación, TGV
Síndrome de Carney	2p16	*PRKAR1A*	Mixomas auriculares y ventriculares

*En muchos casos se ha asociado estrechamente la mutación de un único gen a una enfermedad cardiovascular concreta, por ejemplo, mediante el hallazgo de una alta incidencia de mutaciones o deleciones de ese gen en un grupo grande de pacientes. Estos hallazgos a menudo son confirmados por estudios en ratones en los que la deleción o alteración del gen induce un fenotipo cardiaco similar a la enfermedad humana. En otros, la mutación de un gen puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero con una penetrancia baja, lo que sugiere que intervienen genes modificadores o factores ambientales. Por último, en algunos casos, las mutaciones de genes solo se han identificado en un pequeño número de genealogías y la confirmación precisa el estudio de un mayor número de pacientes.

AV, auriculoventricular; CAV, comunicación auriculoventricular; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; EA, estenosis aórtica; EP, estenosis pulmonar; IAA, interrupción del arco aórtico; PCA, persistencia del conducto arterioso; RVPAT, retorno venoso pulmonar anómalo total; SHCI, síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas; TA, tronco arterioso; TF, tetralogía de Fallot; TGV, transposición de grandes vasos.

Tabla 451.3 Genética de las cardiopatías congénitas aisladas (no sindrómicas)

GEN IMPLICADO*	PROTEÍNA CODIFICADA	CARDIOPATÍAS
GENES QUE CODIFICAN FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN		
ANKRD1	Repeticiones del dominio de anquirina	RVPAT
CITED2	Proteína de fijación del elemento de respuesta a cAMP	CIA, CIV
FOG2/ZFPM2	Cofactor Friend of GATA	TF
GATA6	Factor de transcripción GATA6	CIA, CIV,TF, EP, CAV, PCA
HAND2	Factor de transcripción hélice-bucle-hélice	TF
IRX4	Homeobox iroquois 4	CIV
MED13L	Subunidad 13-like del complejo mediador	TGV
NKX2-5/NKX2.5	Factor de transcripción que contiene un homeobox	CIA, CIV, TF, SHCI, CoA, TGV, IAA
TBX20	Factor de transcripción T-Box 20	CIA, CIV, estenosis mitral
ZIC3	Factor de transcripción del dedo de zinc	TGV, EP, RVPAT, SHCI, CIA, CIV
GENES QUE CODIFICAN RECEPTORES Y MOLÉCULAS DE SEÑAL		
ACVR1/ALK2	Receptor BMP	CAV
ACVR2B	Receptor de la activina	EP, VDDS, TGV
ALDH1A2	Retinaldehído deshidrogenasa	TF
CFC1/CRYPTIC	Proteína críptica	TF, TGV, CAV, CIA, CIV, IAA, VDDS
CRELD1	Proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico	CIA, CAV
FOXH1	Transductor de señal de la activina *forkhead*	TF, TGV
GDF1	Factor de diferenciación del crecimiento 1	TF, TGV, VDDS, heterotaxia
GJA1	Conexina 43	CIA, SHCI, RVPAT
LEFTY2	Factor de determinación izquierda-derecha	TGV, CAV, IAA, CoA
NODAL	Homólogo nodal (superfamilia TGF-β)	TGV, AP, TF, VDDS, RVPAT, CAV
NOTCH1	NOTCH1 (ligando de JAG1)	Válvula aórtica bicúspide, EA, CoA, SHCI
PDGFRA	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α	RVPAT
SMAD6	Proteína relacionada con MAD	Válvula aórtica bicúspide, CoA, EA
TAB2	Cinasa activada por TGF-β	Defectos del tracto de salida
TDGF1	Factor de crecimiento derivado del teratocarcinoma 1	TF, CIV
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular	CoA, defectos del tracto de salida
GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS ESTRUCTURALES		
ACTC	Actina cardiaca α	CIA
MYH11	Cadena pesada de la miosina 11	PCA, aneurisma de aorta
MYH6	Cadena pesada de la miosina α	CIA, TA, EA, TGV
MYH7	Cadena pesada de la miosina β	Anomalía de Ebstein, CIA

*En muchos casos se ha asociado estrechamente la mutación de un único gen a una enfermedad cardiovascular concreta, por ejemplo, mediante el hallazgo de una alta incidencia de mutaciones o deleciones de ese gen en un grupo grande de pacientes. Estos hallazgos a menudo son confirmados por estudios en ratones en los que la deleción o alteración del gen induce un fenotipo cardiaco similar a la enfermedad humana. En otros, la mutación de un gen puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero con una penetrancia baja, lo que sugiere que intervienen genes modificadores o factores ambientales. Por último, en algunos casos, las mutaciones de genes solo se han identificado en un pequeño número de genealogías y la confirmación precisa el estudio de un mayor número de pacientes.

AP, arteria pulmonar; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; CAV, comunicación auriculoventricular; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; CoA, coartación de la aorta; EA, estenosis aórtica; EP, estenosis pulmonar; IAA, interrupción del arco aórtico; PCA, persistencia del conducto arterioso; RVPAT, retorno venoso pulmonar anómalo total; SHCI, síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas; TA, tronco arterioso; TF, tetralogía de Fallot; TGV, transposición de los grandes vasos; TGF, factor de crecimiento transformador; VDDS, ventrículo derecho de doble salida.

Parcialmente adaptada de Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* 112:707-720; 2013.

Tabla 451.4 Genética de las miocardiopatías

MIOCARDIOPATÍA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GEN
Miocardiopatía hipertrófica	14q1	Cadena pesada de la β-miosina
	15q2	α-tropomiosina
	1q31	Troponina T
	19p13.2-19q13.2	Troponina I
	11p13-q13	Proteína C ligadora de miosina
	12q23	Cadena ligera reguladora de la miosina lenta cardiaca
	13p21	Cadena ligera esencial de la miosina lenta ventricular
	2q31	Titina
	3p25	Caveolina-3
	ADN mitocondrial	ARNt-glicina
	ADN mitocondrial	ARNt-isoleucina
Miocardiopatía hipertrófica con síndrome de Wolff-Parkinson-White	7q36.1	Proteína cinasa activada por AMP
Otras enfermedades genéticas que causan hipertrofia cardiaca		
Enfermedad amiloide familiar	18q12.1	Transtiretina (TTR)
Síndrome de Noonan	12q24.1, 2p22.1, 3p25, 12p12.1	Proteína tirosina fosfatasa 11 (PTPN11), homólogo son of sevenless 1 (SOS1), protooncogén RAF1, GTPasa KRAS
Enfermedad de Fabry	Xq22	α-galactosidasa A (GLA)
Enfermedad de Danon	Xq24	Proteína de la membrana lisosomal asociada 2 (LAMP2)
Hemocromatosis hereditaria	6p21.3	Proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE)
Enfermedad de Pompe	17q25	Ácido α-glucosidasa (GAA)
Miocardiopatía dilatada		
Ligada al cromosoma X	Xp21	Distrofina
	Xp28	Tafazina
Autosómica recesiva	19p13.2-19q13.2	Troponina I

Autosómica dominante: se han identificado genes que codifican múltiples proteínas, incluidas la actina cardiaca, la desmina, el δ-sarcoglucano, la cadena pesada de la β-miosina, la troponina cardiaca C y T, la α-tropomiosina, la titina, la metavinculina, la proteína C ligadora de miosina, la proteína LIM muscular, la α-actinina-2, el fosfolambano, el dominio 3 ligador de Cypher/LIM, la cadena pesada de la α-miosina, el SUR2A (subunidad reguladora del canal de K_{ATP}) y la laminina A/C.

Ventrículo izquierdo no compactado aislado: se han descrito patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial. Entre los genes implicados están los de la α-distrobrevina, Cypher/ZASP, laminina A/C, tafazina y proteína 3 ligadora del dominio LIM (LDB3).

Parcialmente adaptada de Dunn KE, Caleshu C, Cirino AL, et al: A clinical approach to inherited hypertrophy: the use of family history in diagnosis, risk assessment, and management. *Circ Cardiovasc Genet* 6:118-131; 2013.

15% en un estudio) pueden ser portadores de mutaciones en más de un gen. Actualmente existen pruebas analíticas de rutina para la mayoría de estas mutaciones, aunque no se han identificado todas las mutaciones causantes de miocardiopatía hipertrófica, por lo que un resultado negativo no descarta una causa genética.

También se ha progresado en la identificación de la base genética de la **miocardiopatía dilatada,** que es familiar en el 20-50% de los casos. La forma de herencia más frecuentemente encontrada es la autosómica dominante y, de forma similar a la miocardiopatía hipertrófica, se han identificado múltiples genes (v. tabla 451.2). La herencia ligada al cromosoma X es responsable del 5-10% de los casos de miocardiopatía dilatada familiar. Las mutaciones en el gen de la *distrofina* (cromosoma Xp21), que dan lugar a las **distrofias musculares de Duchenne o de Becker,** son las más frecuentes en este grupo. Las mutaciones en el gen que codifica la *tafazina* se asocian al **síndrome de Barth** y algunos casos de ventrículo izquierdo no compactado (VINC). La herencia autosómica recesiva se asocia a una mutación en la troponina I cardiaca. Las miopatías mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones de las enzimas de la cadena de transporte de electrones codificadas por ADN nuclear (en el cual la herencia seguirá patrones genéticos mendelianos) o de enzimas de la oxidación de ácidos grasos codificadas por ADN mitocondrial (que solo se hereda de la madre). La tabla 451.4 recoge las causas genéticas más frecuentes de miocardiopatía.

Las bases genéticas de las **arritmias hereditarias,** sobre todo del **síndrome de QT largo,** se han asociado a mutaciones de los genes que codifican las subunidades de los canales de potasio y de sodio cardiacos (v. tabla 451.2). Otras arritmias hereditarias son la **displasia arritmogénica del ventrículo derecho,** la fibrilación auricular familiar, el bloqueo cardiaco completo familiar y el **síndrome de Brugada.** La tabla 451.5 recoge las causas genéticas más frecuentes de arritmias.

Entre el 2 y el 4% de las cardiopatías congénitas se asocian a situaciones ambientales o maternas adversas conocidas y a influencias teratógenas, como la diabetes mellitus materna, la fenilcetonuria materna, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de la rubéola congénita y la ingestión de algunos fármacos por la madre (litio, etanol, warfarina, talidomida, antimetabolitos, derivados de la vitamina A, antiepilépticos) (v. tabla 449.2). Se pueden identificar malformaciones no cardiacas asociadas que forman parte de síndromes conocidos hasta en el 25% de los pacientes con CC.

Se han identificado diferencias relacionadas con el sexo en lesiones cardiacas concretas. La transposición de grandes vasos y las lesiones obstructivas del lado izquierdo son algo más frecuentes en los niños (65%), mientras que la CIA, la CIV, el CAP y la estenosis pulmonar son más frecuentes en las niñas. No se han descrito diferencias raciales en la incidencia global de las cardiopatías congénitas; en el caso de cardiopatías concretas, como la transposición de grandes vasos, se aprecia una incidencia más elevada en los lactantes de raza blanca.

SECUENCIACIÓN GENÓMICA DE ÚLTIMA GENERACIÓN Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos fundaron en 2009 el **Pediatric Cardiac Genomics Consortium (PCGC)** con el objetivo de secuenciar el genoma de 10.000 niños con CC y de ambos progenitores (lo que se conoce como un *trío*) para identificar las variantes génicas *de novo* asociadas a cardiopatías congénitas. En un estudio de más de 300 tríos, se identificaron mutaciones *de novo* en varios cientos de genes que contribuían al 10% de los casos de CC graves. Otro importante estudio del PCGC descubrió que la incidencia de las variantes génicas *de novo* era 10 veces superior (20% frente al 2%) en los pacientes con CC y defectos del desarrollo neurológico que en los que únicamente padecían CC, lo que asocia las CC con los trastornos del desarrollo neurológico a nivel genético.

Todavía no se ha logrado identificar una mutación *candidata de novo* con una intervención demostrada en la etiología de las CC, que debe verificarse en modelos animales o mediante la identificación de numerosos pacientes

Tabla 451.5 Genética de las arritmias

ARRITMIA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	GEN(ES) IMPLICADO(S)
Bloqueo cardiaco completo	19q13	No conocido
Síndrome de QT largo		
LQT1 (autosómico dominante)	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
LQT2 (autosómico dominante)	7q35	*HERG* (canal K^+)
LQT3 (autosómico dominante)	3p21	*SCN5A* (canal Na^+)
LQT4 (autosómico dominante)	4q25-27	No conocido
LQT5 (autosómico dominante)	21q22-q22	*KCNE1* (canal K^+)
LQT6	21q22.1	*KCNE2* (canal K^+)
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo, sordera congénita)	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
LQT8-13	No conocido	Mutaciones privadas (infrecuentes)
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD): actualmente se han identificado 11 genes asociados a la DAVD (*ARVD1* a *ARVD11*), habitualmente con una herencia autosómica dominante, pero con una penetrancia variable. Entre estos genes se incluyen: *TGFβ₃* (factor transformador del crecimiento β), *RYR2* (receptor de rianodina), *LAMR1* (receptor 1 de laminina), *PTPLA* (proteína de fosfatasa de tirosina), *DSP* (desmoplaquina), *PKP2* (placofilina 2), *DSG2* (desmogleína) y *DSC2* (desmocolina).		
Fibrilación auricular familiar (autosómica dominante)	10q22-q24, 6q14-16	No conocido
	11p15.5	*KVLQT1* (canal K^+)
	11p15.5	*KCNQ1* (canal K^+)
	21q22	*KCNE2* (canal K^+)
	17q23.1-q24.2	*KCNJ2* (canal K^+)
	7q35-q36	*KCNH2* (canal K^+)
Síndrome de Brugada (BRD, elevación del segmento ST, muerte súbita inesperada)	3p21-p24	*SCN5A* (canal Na^+)
	3p22-p24	*GPD-1L* (glicerol-3-fosfato deshidrogenasa)
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica	—	*RYR2* (autosómica dominante)
	—	*CASQ2* (autosómica recesiva)

con una conexión similar entre genotipo y fenotipo. La relación entre una variante génica específica y la CC también se ve complicada por la enorme variabilidad de los genotipos-fenotipos; una sola mutación puede dar lugar a una amplia variedad de defectos cardiacos o, en ocasiones, a ninguno.

CONSEJO GENÉTICO

Es necesario ofrecer consejo genético a los padres que tienen un niño con una CC en relación con la probabilidad de nuevas malformaciones cardiacas en próximos hijos (v. cap. 94.1). Excepto los síndromes causados por la mutación de un único gen, la mayoría de las CC presenta un patrón de herencia multifactorial, con una baja probabilidad de recurrencia. Dado que se identifican cada día más etiologías genéticas, estos riesgos requerirán una actualización constante. La incidencia de CC en la población normal es del 0,8% y aumenta hasta el 2-6% en una segunda gestación tras el nacimiento de un niño con una CC o si uno de los padres está afectado. Este riesgo de recurrencia depende en gran parte del tipo de cardiopatía del primer hijo. Cuando dos familiares de primer grado tienen CC, el riesgo para un siguiente hijo puede ascender hasta el 20-30%. Cuando un segundo hijo padece también una cardiopatía congénita, tiende a ser del mismo tipo que la del familiar de primer grado (lesiones conotruncales, lesiones obstructivas del lado izquierdo o derecho, defectos de los tabiques auriculoventriculares). La gravedad puede variar, al igual que la presencia de otros defectos asociados. El cribado ecográfico cuidadoso de los familiares de primer grado descubrirá con frecuencia formas leves de CC que permanecían clínicamente silentes. La incidencia de válvula aórtica bicúspide es más del doble (5% frente al 2% en la población general) en los familiares de niños con lesiones obstructivas del tracto de salida del ventrículo izquierdo (estenosis aórtica, coartación aórtica o SCIH). Lo mejor es remitir a la familia a un genetista reconocido que proporcione información actualizada sobre el riesgo de recurrencia.

La **ecocardiografía fetal** mejora la tasa de detección de cardiopatías congénitas en los pacientes de alto riesgo (v. cap. 450.4). Este tipo de ecografía es mucho más exhaustiva que la ecografía de cribado que suele realizar el obstetra, ya que suele realizarla e interpretarla un cardiólogo pediátrico especializado en ecocardiografía fetal. Su resolución y fiabilidad son excelentes, pero no perfectas; se debe informar a las familias de que un ecocardiograma fetal normal no garantiza la ausencia de una CC. Las cardiopatías congénitas pueden evolucionar a lo largo de la gestación; una estenosis aórtica moderada con un ventrículo izquierdo de tamaño normal a las 18 semanas de gestación puede progresar hacia una atresia aórtica con un ventrículo izquierdo hipoplásico a las 34 semanas debido al reducido flujo de sangre a través de la aurícula, el ventrículo y la aorta en la segunda mitad de la gestación. Esta progresión ha promovido la realización de ensayos clínicos iniciales sobre tratamientos, como la valvuloplastia aórtica fetal con globo, para la prevención del SCIH hipoplásico (v. cap. 450.7).

El factor principal que determina si una **mujer con una cardiopatía congénita,** operada o no, será capaz de llevar un feto a término es la situación cardiovascular de la madre. En presencia de una cardiopatía congénita leve o tras la reparación quirúrgica con éxito de una cardiopatía congénita más grave es probable que se pueda desarrollar una gestación normal. Sin embargo, en una mujer a la que se le ha realizado una intervención quirúrgica paliativa de su CC, o con una función cardiaca deteriorada, la sobrecarga hemodinámica impuesta por la gestación puede aumentar el riesgo, tanto para la madre como para el feto, y estos embarazos deben ser seguidos por un obstetra o perinatólogo con experiencia en embarazos de alto riesgo, junto con un cardiólogo experto en CC en adultos (v. cap. 461.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 452

Evaluación y cribado del lactante o el niño con una cardiopatía congénita

Daniel Bernstein

La evaluación inicial de la sospecha de una cardiopatía congénita (CC) consiste en una estrategia sistemática con tres ejes principales. En primer lugar, las cardiopatías congénitas pueden dividirse en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de **cianosis,** que puede determinarse por medio de la exploración física con la ayuda de un pulsioxímetro. En segundo lugar, estos dos grupos generalmente se pueden subdividir en función de si la radiografía de tórax muestra signos de un flujo pulmonar aumentado,

disminuido o normal. En tercer lugar, el electrocardiograma (ECG) puede utilizarse para determinar si existe **hipertrofia** ventricular izquierda, derecha o biventricular. Las características de los ruidos cardiacos y la presencia y características de cualquier soplo permiten acotar aún más el diagnóstico diferencial. La ecocardiografía, la TC o la RM cardiacas y/o el cateterismo confirman el diagnóstico definitivo.

Múltiples estudios demuestran el beneficio del **cribado** rutinario **mediante pulsioximetría** de todos los recién nacidos para detectar una CC cianótica crítica insospechada; entre estas lesiones se incluyen el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, la atresia pulmonar, la tetralogía de Fallot, el retorno venoso pulmonar anómalo total, la transposición de los grandes vasos, la atresia tricúspide, el tronco arterioso, la coartación de la aorta neonatal y la hipoplasia/atresia del arco aórtico. Muchas de estas lesiones son dependientes del ductus y, si se cierra el conducto arterioso, se producirá una grave descompensación cardiaca. Además, la pulsioximetría permite detectar trastornos respiratorios e hipertensión pulmonar primaria. Este cribado ha sido respaldado por la American Academy of Pediatrics, la American Heart Association, el American College of Cardiology y el March of Dimes, y es recomendado, aunque no es considerado obligatorio, por el Department of Health and Human Services de Estados Unidos. La prueba se lleva a cabo entre las 24 y las 48 horas de vida y antes del alta en los recién nacidos asintomáticos. Una saturación del 90-94% en la pulsioximetría de la mano derecha o en cualquiera de los pies requiere un ecocardiograma *urgente*. Una saturación medida con pulsioxímetro <95% en cualquier localización o una diferencia de saturación >3% entre la mano derecha y cualquiera de los pies se considera un resultado positivo y se debe repetir en una hora; si es de nuevo positivo, debe repetirse en otra hora. Si sigue siendo positivo, está indicado realizar un **ecocardiograma.** Además, en niños con un cribado inicial positivo está indicada una reevaluación cuidadosa de los pulsos y la presión arterial en las extremidades superiores e inferiores, así como una auscultación cardiaca.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS NO CIANÓTICAS

Las cardiopatías congénitas no cianóticas se pueden clasificar de acuerdo con la sobrecarga fisiológica que imponen al corazón. Aunque muchas cardiopatías congénitas inducen más de una alteración fisiológica, es útil centrarse en la sobrecarga anormal primaria con vistas a la clasificación. Las cardiopatías más frecuentes son aquellas que producen una **sobrecarga de volumen** y dentro de ellas las más frecuentes son los cortocircuitos de izquierda a derecha. Las regurgitaciones de las válvulas auriculoventriculares (AV) y las miocardiopatías dilatadas son otras causas de sobrecarga de volumen. El segundo tipo más frecuente de lesiones son las que producen **sobrecarga de presión,** que suelen estar producidas por la obstrucción del infundíbulo de salida de los ventrículos (p. ej., estenosis de las válvulas aórtica o pulmonar) o estrechamiento de uno de los grandes vasos (estenosis de una rama de la arteria pulmonar o coartación de aorta). La radiografía de tórax y el ECG son herramientas útiles que permiten diferenciar entre estos principales tipos de cardiopatías generadoras de sobrecarga de volumen o de presión.

Lesiones que producen sobrecarga de volumen

Las cardiopatías más frecuentes que producen sobrecarga de volumen son las que dan lugar a un **cortocircuito de izquierda a derecha** (v. cap. 453): comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), defectos del tabique auriculoventricular (anteriormente denominados defectos del conducto AV o de los cojinetes endocárdicos) y conducto arterioso persistente (CAP). El denominador común fisiopatológico de este grupo es la presencia de una **comunicación** entre los lados sistémico y pulmonar de la circulación, lo que provoca la **derivación** de sangre completamente oxigenada de vuelta a los pulmones para un segundo pase. Este cortocircuito puede cuantificarse mediante la relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp:Qs). Así, un cortocircuito 3:1 implica que el flujo sanguíneo pulmonar es el triple de lo normal, lo que corresponde a un cortocircuito moderadamente grande que probablemente provocará síntomas de insuficiencia cardiaca.

La dirección y magnitud del cortocircuito a través de dicha comunicación dependen del tamaño del defecto y de la presión pulmonar y sistémica relativa, y de las resistencias vasculares y de la distensibilidad de las dos cámaras comunicadas por el defecto. Estos factores son dinámicos y pueden variar de forma notoria con la edad: los defectos intracardiacos pueden decrecer con el tiempo; las resistencias vasculares pulmonares (RVP), que son altas en el periodo neonatal inmediato, disminuyen hasta los valores normales del adulto en las primeras semanas de vida y la exposición crónica de la circulación pulmonar a las altas presiones y al flujo sanguíneo da lugar a un incremento gradual de las RVP (**fisiología de Eisenmenger,** v. cap. 460.2). Así, una cardiopatía como una CIV grande puede asociarse a un cortocircuito pequeño con pocos síntomas en las 1-2 primeras semanas de vida. Cuando las RVP disminuyen durante las 2-4 siguientes semanas de vida, aumenta el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha y los síntomas comienzan a aparecer.

El incremento de volumen de sangre en los pulmones disminuye la distensibilidad pulmonar y aumenta el trabajo respiratorio. Se produce una fuga de líquido al intersticio y los alveolos, lo que ocasiona edema pulmonar. El lactante desarrolla los síntomas a los que nos referimos como **insuficiencia cardiaca,** que consisten en taquipnea, taquicardia, sudoración, retracción torácica, aleteo nasal y sibilancias. Sin embargo, en los niños con un gran cortocircuito de izquierda a derecha, el término *insuficiencia cardiaca* es una denominación errónea; el gasto del ventrículo izquierdo no está disminuido, sino que es en realidad varias veces mayor de lo normal, aunque gran parte de este gasto resulta ineficaz, ya que regresa a los pulmones. Para mantener este elevado gasto cardiaco del ventrículo izquierdo se incrementan la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, en parte a través de la relación de Frank-Starling, a medida que el mayor volumen ventricular provoca un estiramiento de los sarcómeros y, en parte, a través de un aumento de actividad del sistema nervioso simpático. El aumento de la liberación de catecolaminas, junto con el del trabajo respiratorio, provoca un incremento del consumo total de oxígeno (debido al mayor estímulo de los receptores β), que a veces supera la capacidad de transporte de oxígeno del aparato circulatorio. La activación simpática da lugar a vasoconstricción periférica (debido al mayor estímulo de los receptores α) y a los síntomas añadidos de sudoración e irritabilidad, y el desequilibrio entre el aporte y las demandas de oxígeno conducen a un fallo de medro. Se produce una remodelación del corazón, con predomino de la dilatación de cavidades causada por la mayor sobrecarga de volumen y, en menor grado, de hipertrofia. Si no se trata, las RVP acaban incrementándose y, después de varios años de vida, el volumen del cortocircuito comienza a disminuir y los síntomas mejoran. Si sigue sin corregirse, el cortocircuito acabará por invertir la dirección de derecha a izquierda al aumentar las RVP (v. cap. 460.2).

Otras lesiones que también suponen una sobrecarga de volumen para el corazón son las **regurgitaciones valvulares** (v. cap. 455) y las **miocardiopatías dilatadas** (v. cap. 466.1). La regurgitación a través de las válvulas AV se detecta con mayor frecuencia en pacientes con defectos del tabique AV completos o parciales (conducto AV o defectos de los cojinetes endocárdicos). En estas cardiopatías, la combinación de un cortocircuito de izquierda a derecha con regurgitación de las válvulas AV aumenta la sobrecarga de volumen impuesta al corazón y a menudo conduce a una sintomatología más grave. En la **anomalía de Ebstein** existe regurgitación aislada de la válvula tricúspide (v. cap. 457.7). Las regurgitaciones que afectan a una de las válvulas semilunares (aórtica o pulmonar) también provocan una sobrecarga de volumen, pero a menudo también se asocian a cierto grado de estenosis, dando lugar a una sobrecarga combinada de presión y volumen. Se puede encontrar regurgitación aórtica en pacientes con una CIV situada justo por debajo de la válvula aórtica (CIV supracristal), lo que da lugar a dos fuentes de sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo.

A diferencia de los cortocircuitos de izquierda a derecha, en los que la función intrínseca del músculo cardiaco suele ser normal o por encima de lo normal, la función del músculo cardiaco puede encontrarse deprimida en las miocardiopatías. Las **miocardiopatías** pueden afectar a la contractilidad sistólica, a la relajación diastólica o a ambas. El deterioro de la función cardiaca trae consigo un aumento de las presiones de llenado de la aurícula y el ventrículo, de manera que aparece edema pulmonar secundario al aumento de la presión capilar. La disminución del gasto cardiaco provoca una disminución del flujo sanguíneo hacia órganos específicos, activación simpática y la aparición de síntomas de hipoperfusión y de oliguria. Entre las principales causas de miocardiopatía en lactantes y niños se encuentran las miocarditis virales, los trastornos metabólicos y las mutaciones de los genes de los sarcómeros y otros genes cardiacos estructurales y funcionales (v. cap. 466).

Lesiones que dan lugar a sobrecarga de presión

El denominador común fisiopatológico de las lesiones que dan lugar a una sobrecarga de presión es la **obstrucción del flujo sanguíneo normal.** Las más frecuentes son las **obstrucciones del infundíbulo de salida ventricular:** estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la válvula aórtica y coartación de aorta (v. cap. 454). Son menos frecuentes las **obstrucciones del infundíbulo de entrada ventricular:** estenosis mitral o tricúspide y *cor triatriatum*, y la obstrucción de las venas pulmonares. La obstrucción del infundíbulo de salida ventricular puede localizarse en la válvula, por debajo de esta (ventrículo derecho de doble cámara, membrana subaórtica) o por encima de ella (estenosis de las ramas de la arteria pulmonar o estenosis aórtica supravalvular). A menos que la obstrucción sea grave, el gasto cardiaco se mantendrá y los síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca serán sutiles o inexistentes. El corazón compensa el aumento de la poscarga mediante un aumento del grosor parietal cardiaco (hipertrofia), pero, en los estadios más

avanzados, la cavidad afectada se fibrosa y comienza a dilatarse, pudiendo evolucionar hasta el fallo ventricular.

Cuando la obstrucción del infundíbulo de salida es grave, el cuadro clínico es diferente y es lo que suele ocurrir en el periodo neonatal inmediato. El estado del lactante puede agravarse hasta un estado crítico en el plazo de unas pocas horas después del nacimiento. Las estenosis pulmonares graves del periodo neonatal (llamadas **estenosis pulmonares críticas**) producen signos de insuficiencia cardiaca derecha (hepatomegalia, edema periférico), así como cianosis debida al cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval. Las estenosis aórticas graves del periodo neonatal **(estenosis aórticas críticas)** se caracterizan por la presencia de signos de insuficiencia cardiaca izquierda (edema pulmonar, hipoperfusión), a menudo se combinan con insuficiencia cardiaca derecha (hepatomegalia, edema periférico) y pueden progresar rápidamente a insuficiencia circulatoria total. En niños mayores, las estenosis pulmonares graves se acompañan de síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, pero generalmente sin cianosis, a menos que persista alguna vía que permita los cortocircuitos de derecha a izquierda (p. ej., un agujero oval permeable).

La **coartación de aorta** en niños mayores y adolescentes se suele manifestar por hipertensión de la mitad superior del cuerpo con disminución de los pulsos en las extremidades inferiores. Sin embargo, en el periodo neonatal inmediato, la presentación clínica de la coartación puede variar desde una atenuación de los pulsos en las extremidades inferiores hasta el colapso circulatorio completo, dependiendo de la intensidad del estrechamiento. Sin embargo, la sintomatología de la coartación se puede retrasar debido al conducto arterioso persistente, cuya presencia es normal en los primeros días de vida. En estos pacientes, incluso cuando el conducto empieza a cerrarse, el extremo aórtico abierto sirve de vía para que la sangre pueda evitar parcialmente la obstrucción; en las coartaciones más graves, la sangre que sale del ventrículo derecho atraviesa el conducto para dirigirse directamente a la aorta (como sucedía en el feto). Estos lactantes empiezan a desarrollar síntomas, a menudo muy graves, cuando el conducto por fin se cierra, habitualmente en las primeras semanas de vida.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS

El grupo de cardiopatías congénitas se puede subdividir a su vez en función de la fisiopatología: si el flujo sanguíneo pulmonar se encuentra *reducido,* habitualmente por una **obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho** (tetralogía de Fallot, tetralogía con atresia pulmonar o atresia pulmonar con tabique íntegro), por una **obstrucción del infundíbulo de entrada al ventrículo derecho** (atresia tricuspídea) o por un retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT) con obstrucción, o si el flujo sanguíneo pulmonar se encuentra *aumentado* y existe una *mezcla* de la sangre oxigenada y desoxigenada (transposición de grandes arterias, ventrículo único, tronco arterial, RVPAT sin obstrucción). La radiografía de tórax es una herramienta valiosa para realizar el diagnóstico diferencial inicial entre estas dos categorías.

Lesiones cianóticas con disminución del flujo sanguíneo pulmonar

Para que se produzca cianosis, estas cardiopatías se caracterizan por presentar tanto obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar (a la altura de la válvula tricúspide o de la válvula pulmonar), *como* una vía por la que la sangre venosa sistémica puede encontrar un cortocircuito de derecha a izquierda para entrar en la circulación pulmonar (a través del agujero oval, una CIA o una CIV). Entre las cardiopatías frecuentes de este grupo se incluyen la atresia tricuspídea, la tetralogía de Fallot, la tetralogía de Fallot con atresia pulmonar, la atresia pulmonar con tabique íntegro y varias formas de ventrículo único con estenosis pulmonar (v. cap. 457). En estas lesiones, el grado de cianosis depende del grado de obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar. Si la obstrucción es leve, la cianosis puede estar ausente en reposo. Estos pacientes pueden tener crisis de hipercianosis en situaciones de estrés. Por el contrario, si la obstrucción es grave, el flujo sanguíneo pulmonar dependerá de la permeabilidad del conducto arterial. Cuando el conducto se cierra en los primeros días de vida, el neonato sufre una profunda hipoxemia.

Lesiones cianóticas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar

Este grupo de cardiopatías no se asocia con la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar. La causa de la cianosis es la presencia de conexiones ventriculoarteriales anómalas o una mezcla total de la sangre venosa sistémica (desoxigenada) y pulmonar (oxigenada) en el interior del corazón (v. cap. 458). La **transposición de grandes arterias** (o **vasos**) es la cardiopatía más frecuente dentro del primer grupo. En esta patología, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar, del izquierdo. La sangre venosa sistémica que vuelve a la aurícula derecha es bombeada directamente de vuelta al organismo y la sangre oxigenada procedente de los pulmones que va a la aurícula izquierda es bombeada de vuelta hacia los pulmones. La **persistencia de las vías fetales** (agujero oval y conducto arterial) permite cierto grado de mezcla en el periodo neonatal inmediato, evitando que la saturación sistémica descienda vertiginosamente; cuando el conducto empieza a cerrarse, estos lactantes pueden desarrollar una cianosis extrema.

Las **cardiopatías que producen una mezcla total** abarcan aquellos defectos cardiacos con una aurícula o un ventrículo común, el RVPAT y el tronco arterial (v. cap. 458). En este grupo, la sangre venosa sistémica desoxigenada y la venosa pulmonar oxigenada se mezclan por completo en el corazón y, como resultado de ello, la saturación de oxígeno es igual en la arteria pulmonar que en la aorta. Si no existe obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar, estos lactantes tienen una combinación de cianosis e hiperaflujo pulmonar que conduce a insuficiencia cardiaca. Por el contrario, si existe estenosis pulmonar, estos lactantes pueden tener solo cianosis, al igual que los pacientes con tetralogía de Fallot.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 453 Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha

453.1 Comunicación interauricular

Daniel Bernstein

Las comunicaciones interauriculares **(CIA)** pueden producirse en cualquier parte del tabique interauricular (**ostium secundum, primum** o **seno venoso**), según la estructura embrionaria septal que haya fracasado en su desarrollo normal (fig. 453.1) (v. cap. 447). Con menor frecuencia, el tabique interauricular puede estar prácticamente ausente, lo que da lugar a una aurícula única funcional. Las CIA tipo ostium secundum aisladas suponen alrededor del 7% de todas las cardiopatías congénitas. La mayoría de los casos de CIA son esporádicos; sin embargo, puede existir una herencia autosómica dominante como parte del **síndrome de Holt-Oram** (ausencia o hipoplasia de los pulgares y los radios, trifalangismo, focomelia, bloqueo cardiaco de primer grado, CIA) o en familias con CIA tipo ostium secundum y bloqueo cardiaco (v. tabla 451.2).

En lactantes, la presencia de un **foramen oval permeable (FOP)** aislado con incompetencia de su mecanismo valvular es un hallazgo ecocardiográfico frecuente. No suele tener ninguna importancia hemodinámica, por lo que no se considera una CIA; sin embargo, el FOP puede desempeñar un papel importante cuando existen otras cardiopatías estructurales. Si existe alguna otra alteración que dé lugar a un aumento de la presión de la aurícula derecha (estenosis o atresia de la válvula pulmonar, anomalías de la válvula tricúspide o disfunción ventricular derecha), el flujo sanguíneo venoso puede derivarse a través del FOP hacia la aurícula izquierda, con la cianosis resultante. Debido a la estructura anatómica del FOP, es infrecuente la presencia de cortocircuito de izquierda a derecha después del periodo neonatal inmediato. Cuando hay una gran sobrecarga de volumen o cuando existe hipertensión auricular izquierda (p. ej., secundaria a una estenosis mitral), la dilatación del foramen oval puede ser suficiente como para que exista un cortocircuito significativo de izquierda a derecha. El 15-30% de los adultos presenta un foramen oval con una válvula competente pero permeable al paso de una sonda (puede abrirse empujando con un catéter). Un FOP aislado no requiere tratamiento quirúrgico, aunque puede ser un factor de riesgo de embolias sistémicas paradójicas (de derecha a izquierda). En adultos con antecedentes de ictus tromboembólico, se puede plantear como opción terapéutica el cierre de estos defectos con diversos dispositivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

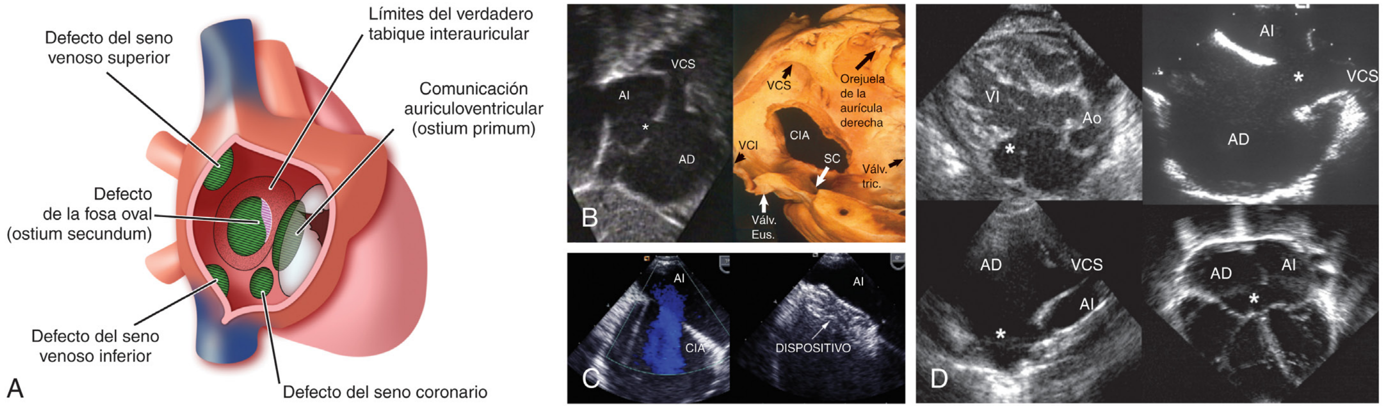

Fig. 453.1 Comunicaciones interauriculares (CIA). **A,** Esquema en el que se ilustran los distintos tipos de cortocircuitos interauriculares que pueden encontrarse. Cabe destacar que solo el defecto central es idóneo para el cierre mediante un dispositivo. **B,** *Recuadro izquierdo,* proyección subcostal oblicua anterior derecha de una CIA tipo ostium secundum *(asterisco)* idónea para un cierre mediante dispositivo. *Recuadro derecho,* la misma imagen con una proyección semejante, en la que se exponen los puntos de referencia del defecto. **C,** *Imagen izquierda,* ecocardiografía transesofágica con flujo en color antes del cierre del defecto mediante dispositivo. *Imagen derecha,* obtenida tras la colocación de un dispositivo Amplatzer. **D,** Montaje de ecocardiografías de comunicaciones interauriculares que no son de tipo ostium secundum *(asteriscos)* y, por tanto, no son aptas para el cierre con dispositivo. *Imagen superior izquierda,* defecto del seno coronario por ausencia de la parte superior; *imagen superior derecha,* defecto del seno venoso superior; *imagen inferior izquierda,* defecto del seno venoso inferior; *imagen inferior derecha,* CIA en el contexto de una comunicación auriculoventricular. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; Eus, de Eustaquio; SC, seno coronario; tric, tricúspide; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VI, ventrículo izquierdo. *(De Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN: Congenital heart disease in the adult and pediatric patient. En* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 75.17, p 1536.)*

453.2 Defecto tipo ostium secundum

Daniel Bernstein

Los defectos del tipo ostium secundum, localizados en la región de la fosa oval, son la forma más frecuente de CIA y se asocian a válvulas auriculoventriculares (AV) estructuralmente normales (v. fig. 453.1). Se ha descrito la asociación del **prolapso de la válvula mitral** con estos defectos, pero rara vez tiene importancia clínica. Las CIA tipo ostium secundum pueden ser únicas o múltiples (tabique interauricular fenestrado), y son frecuentes los orificios de un diámetro igual o superior a 2 cm en los niños mayores sintomáticos. Los defectos grandes pueden extenderse en sentido caudal hacia la vena cava inferior (VCI) y el orificio del seno coronario, y en sentido craneal hacia la vena cava superior (VCS) o hacia atrás. La incidencia en mujeres es el triple que en los varones. Puede asociarse un **retorno venoso pulmonar anómalo parcial** (RVPAP), habitualmente de la vena pulmonar superior derecha.

FISIOPATOLOGÍA

El grado del cortocircuito de izquierda a derecha depende del tamaño del defecto, de la distensibilidad relativa de los ventrículos izquierdo y derecho, y de las resistencias vasculares relativas en las circulaciones sistémica y pulmonar. En los defectos grandes, una cantidad considerable de sangre oxigenada fluye desde la aurícula izquierda a la derecha (fig. 453.2). Esta sangre se añade al retorno venoso habitual de la aurícula derecha y se bombea desde el ventrículo derecho hacia los pulmones. En los defectos grandes, la relación entre el flujo de sangre pulmonar y sistémica (Qp:Qs) suele estar entre 2:1 y 4:1. La escasez de síntomas en los lactantes con CIA está relacionada con la estructura del ventrículo derecho en las etapas tempranas de la vida, cuando su pared muscular es gruesa y menos distensible, lo que limita el cortocircuito de izquierda a derecha. Cuando el lactante se va haciendo mayor y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) disminuyen, la pared del ventrículo derecho (VD) se va adelgazando y aumenta el cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIA. La gran cantidad de flujo sanguíneo hacia el lado derecho del corazón provoca el aumento de tamaño de la aurícula y del ventrículo derechos, y la dilatación de la arteria pulmonar. La aurícula izquierda también puede aumentar de tamaño a medida que recibe el retorno del flujo pulmonar aumentado; sin embargo, el tamaño del ventrículo izquierdo y la aorta es normal. A pesar del gran volumen de flujo pulmonar, la presión arterial pulmonar suele ser inicialmente normal, ya que no existen comunicaciones de alta presión entre las circulaciones pulmonar y sistémica. Las RVP permanecen bajas a lo largo de la infancia, aunque pueden comenzar a aumentar en la edad adulta y acabar invirtiendo el cortocircuito, con la consiguiente cianosis clínica.

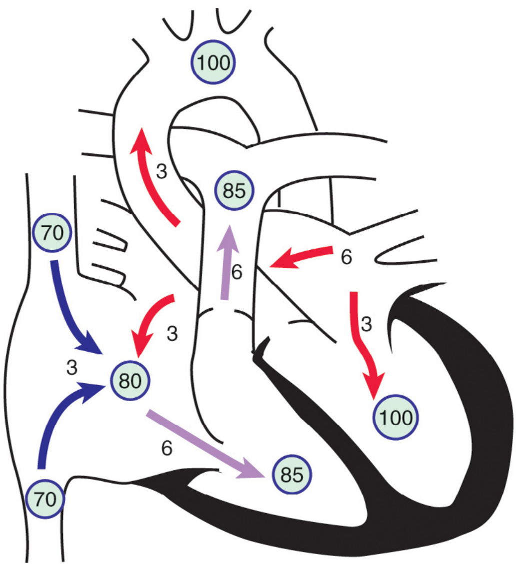

Fig. 453.2 Fisiología de la comunicación interauricular (CIA). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno (SO_2). Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp/Qs) de 2:1. Un volumen de 3 l/min/m^2 de sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde la vena cava y se mezcla con 3 l adicionales de sangre completamente saturada que viene del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIA; el resultado es un aumento de la SO_2 en la aurícula derecha. Los 6 l de sangre fluyen a través de la válvula tricúspide y provocan un retumbo mesodiastólico. La SO_2 puede ser ligeramente superior en el ventrículo derecho debido a la mezcla incompleta a nivel auricular. Los 6 l totales fluyen por el ventrículo derecho hasta el infundíbulo de salida y se escucha un soplo sistólico de eyección. A la aurícula izquierda regresan 6 l, de los cuales 3 l se derivan hacia la derecha a través del defecto y otros 3 l cruzan la válvula mitral para ser bombeados por el ventrículo izquierdo hacia la aorta ascendente (gasto cardiaco normal).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con CIA tipo ostium secundum suelen estar asintomáticos; la cardiopatía suele descubrirse de forma fortuita en una exploración física rutinaria. Incluso las CIA tipo ostium secundum de gran tamaño rara vez producen insuficiencia cardiaca clínicamente evidente en la infancia. Sin embargo, al profundizar en la evaluación, los niños más pequeños pueden mostrar un ligero fallo de medro y los niños mayores pueden presentar diversos grados de intolerancia al ejercicio, que puede pasar desapercibida para la familia hasta que el crecimiento y la capacidad funcional mejoran considerablemente tras la reparación (p. ej., «jamás imaginé que podría correr tan rápido»).

Por lo general, los signos de CIA en la exploración física son característicos, pero bastante sutiles, y requieren una exploración cuidadosa del corazón, con especial atención a los ruidos cardiacos. La exploración de la pared torácica puede mostrar un abultamiento precordial izquierdo leve. Generalmente se puede palpar una elevación sistólica del VD en el borde esternal izquierdo. En ocasiones se ausculta un chasquido de eyección pulmonar. En la mayoría de los casos de CIA, el signo característico es que el segundo ruido (R_2) se encuentra **ampliamente desdoblado y fijo en su desdoblamiento** durante todas las fases de la respiración. Normalmente, la duración de la eyección del VD varía con la respiración, de manera que en la inspiración aumenta el volumen del ventrículo derecho y se retrasa el cierre de la válvula pulmonar, lo que amplía el desdoblamiento del R_2. En los casos en los que existe una CIA, el volumen diastólico del VD se encuentra siempre aumentado y el tiempo de eyección está prolongado durante todas las fases de la respiración. Se escucha un soplo sistólico de eyección, por lo general de un grado no superior a 3 sobre 6, de tonalidad intermedia, sin características de rudeza, rara vez acompañado de frémito, y que se escucha mejor en el borde esternal izquierdo medio y superior. Se debe al incremento del flujo a través del tracto de salida del VD hacia la arteria pulmonar. El flujo que atraviesa la CIA, al pasar entre las dos aurículas con baja presión, no provoca un soplo audible. En el borde esternal izquierdo inferior se puede escuchar a menudo un retumbo mesodiastólico, corto, producido por el incremento del volumen del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide. Este hallazgo, que puede ser sutil y escucharse mejor con la campana del estetoscopio, suele indicar una relación Qp:Qs de al menos 2:1.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra diversos grados de aumento de tamaño de la aurícula y el ventrículo derechos, según la cuantía del cortocircuito. La arteria pulmonar está aumentada de tamaño, al igual que la trama vascular pulmonar. Estos signos son variables y no siempre se observan en los casos leves. El aumento de tamaño del corazón se suele apreciar mejor en la proyección lateral, ya que el ventrículo derecho sobresale hacia delante a medida que aumenta su tamaño. El **electrocardiograma** (ECG) muestra datos de sobrecarga de volumen del VD; el eje del complejo QRS puede ser normal o estar desviado a la derecha, y puede existir un retraso leve de conducción en el VD (patrón rsR' en las precordiales derechas). La **hipertrofia del ventrículo derecho** sería inusual en ausencia de hipertensión pulmonar u otras lesiones (p. ej., estenosis de la válvula pulmonar).

El **ecocardiograma** muestra signos característicos de sobrecarga de volumen del VD, con un aumento del diámetro telediastólico del VD y un aplanamiento y un movimiento anómalo del tabique interventricular (v. fig. 453.1). Un tabique interventricular normal se mueve hacia atrás en la sístole y hacia delante en la diástole (de manera sincrónica con las contracciones del ventrículo izquierdo). Cuando existe sobrecarga del VD con RVP normales, el movimiento del tabique está aplanado o se invierte (es decir, se desplaza hacia delante en la sístole). La localización y el tamaño de la CIA son fáciles de apreciar con las imágenes bidimensionales (2D), con un brillo característico de la imagen ecográfica en los bordes del defecto, provocado por la mayor reflectividad del ultrasonido en la interfase entre el tejido y la sangre (artefacto en T). El cortocircuito se confirma mediante el estudio del flujo con Doppler pulsado y color. Debería confirmarse la desembocadura normal de todas las venas pulmonares en la aurícula izquierda.

Los pacientes con rasgos clásicos de una CIA hemodinámicamente significativa en la exploración física y la radiografía de tórax, en los que se establece la presencia de una CIA tipo ostium secundum aislada mediante ecocardiografía, no necesitan someterse a un **cateterismo** diagnóstico antes de la reparación, con la excepción de los pacientes de más edad, en los que la RVP puede ser una preocupación. En caso de sospecharse una enfermedad vascular pulmonar, el cateterismo cardiaco confirma la presencia del defecto y permite medir la proporción del cortocircuito, la presión y las resistencias pulmonares.

Si se realiza un cateterismo cardiaco, generalmente para el cierre con un dispositivo (v. «Tratamiento»), el contenido de oxígeno de la sangre procedente de la aurícula derecha será mucho mayor que el de la VCS. Este hallazgo no es específico para el diagnóstico, ya que puede darse también en el RVPAP a la aurícula derecha, en las **comunicaciones interventriculares** (CIV), en presencia de insuficiencia tricuspídea, en los defectos del tabique AV asociados a cortocircuitos del ventrículo izquierdo a la aurícula derecha y en las comunicaciones desde la aorta a la aurícula derecha (rotura de aneurismas de los senos de Valsalva). La presión del lado derecho del corazón suele ser normal, aunque se pueden medir gradientes de presión pequeños o moderados (menos de 25 mmHg) en el tracto de salida del VD, debido a la estenosis funcional ocasionada por el flujo sanguíneo excesivo. Si el gradiente de presión entre ambos lados de la válvula pulmonar es superior, es probable que exista una estenosis pulmonar patológica. En los niños y adolescentes, las RVP casi siempre son normales. El cortocircuito varía en función del tamaño del defecto, pero puede tener un volumen considerable (hasta 20 $l/min/m^2$). La **cineangiografía,** realizada mediante el paso del catéter a través del defecto hasta la vena pulmonar superior derecha, permite demostrar el defecto y confirmar la localización del drenaje venoso pulmonar superior derecho (normal o aberrante hacia la VCS). La **angiografía pulmonar** demuestra el defecto en la *levofase* (cuando el contraste regresa al lado izquierdo del corazón tras pasar por los pulmones).

COMPLICACIONES

Las CIA tipo ostium secundum suelen producirse de forma aislada, aunque pueden asociarse a RVPAP, a estenosis valvular pulmonar, a CIV, a estenosis de ramas de la arteria pulmonar y a VCS izquierda persistente, así como a prolapso e insuficiencia mitral. Las CIA tipo ostium secundum se asocian con el síndrome de Holt-Oram, de herencia autosómica dominante. El gen responsable de este síndrome, situado en la región 12q21-q22 del cromosoma 12, es el *TBX5,* un miembro de la familia de factores de transcripción T-box. Se ha asociado una forma familiar de CIA tipo ostium secundum y retrasos de la conducción AV con mutaciones en otro factor de transcripción, el Nkx2.5. Los pacientes con CIA familiar sin bloqueo cardiaco pueden ser portadores de una mutación en el factor de transcripción GATA4, situado en el cromosoma 8p22-23 (v. tabla 451.2).

TRATAMIENTO

Se recomienda el cierre con dispositivos implantados mediante transcatéter o la cirugía en todos los pacientes sintomáticos y también en los asintomáticos con una relación Qp:Qs de, al menos, 2:1, y en aquellos con hipertrofia del VD. El momento para llevar a cabo el cierre programado suele establecerse tras el primer año de vida y antes de iniciar el periodo escolar. El cierre quirúrgico se lleva a cabo mediante cirugía cardiaca abierta y se asocia a una tasa de mortalidad inferior al 1%. Es preferible realizar la reparación durante la infancia precoz, ya que la mortalidad y morbilidad son significativamente mayores en la edad adulta; el riesgo de arritmias a largo plazo debido a la dilatación crónica de la aurícula también es mayor tras la reparación de las CIA en los adultos. Para la mayoría de los pacientes, *el procedimiento de elección es el cierre mediante un dispositivo transferido a través de un catéter percutáneo empleando un dispositivo de oclusión del tabique auricular* que se implanta por vía venosa en el laboratorio de cateterismo cardiaco (fig. 453.3). Los resultados son excelentes, y los pacientes suelen recibir el alta hospitalaria al día siguiente. Con la última generación de dispositivos, la incidencia de complicaciones graves (p. ej., erosión del propio dispositivo) es del 0,1% y puede reducirse mediante la identificación de los pacientes de alto riesgo, como aquellos con un reborde escaso de tabique en la zona de fijación del dispositivo. La ecocardiografía permite identificar a los pacientes que son buenos candidatos para estos dispositivos de cierre. En los pacientes con CIA tipo ostium secundum pequeñas, con un cortocircuito mínimo de izquierda a derecha sin aumento de tamaño del VD, se ha llegado al consenso de que el cierre no es preciso. Los lactantes con CIA de tamaño pequeño o mediano pueden vigilarse de cerca sin intervenir, ya que estos defectos a menudo disminuyen de tamaño durante el primer año de vida. No está claro por el momento si la persistencia de una CIA pequeña hasta la edad adulta aumenta lo suficiente el riesgo de ictus como para justificar el cierre profiláctico de todos estos defectos.

PRONÓSTICO

Las CIA de un tamaño pequeño a moderado detectadas en lactantes a término se reducen o se cierran de forma espontánea. Las CIA tipo ostium secundum se toleran bien durante la infancia, y los síntomas importantes no suelen aparecer hasta la tercera década de la vida o incluso más tarde. La hipertensión pulmonar, las arritmias auriculares, la insuficiencia mitral y tricuspídea, y la insuficiencia cardiaca son manifestaciones tardías; estos síntomas pueden debutar en la situación de sobrecarga de volumen que supone la gestación. Las endocarditis infecciosas son extremadamente

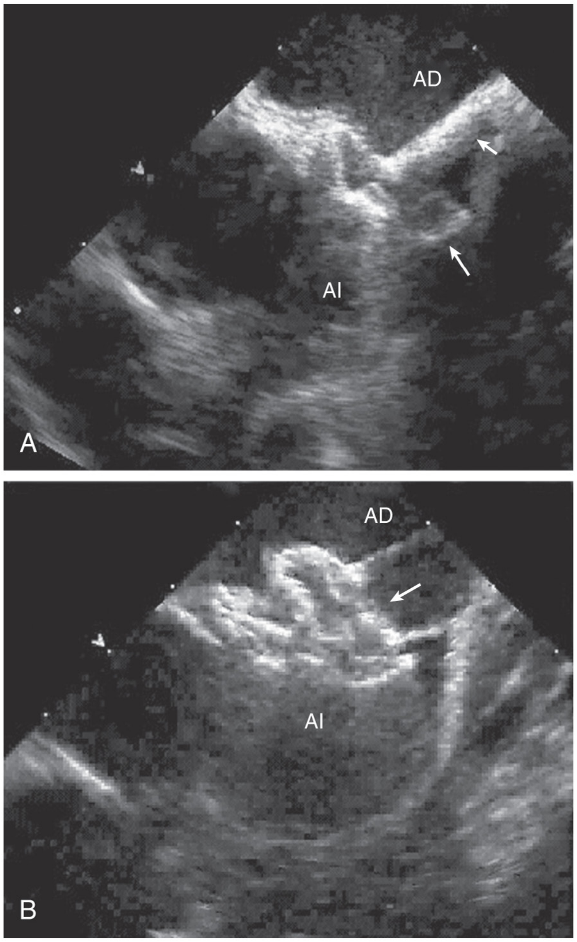

Fig. 453.3 Ecografía intravascular de la oclusión de una comunicación interauricular (CIA) a través de un catéter. **A,** Se ha introducido un catéter *(flecha pequeña)* a través de la CIA, y el disco del lado izquierdo del dispositivo *(flecha grande)* se ha extraído de la vaina para situarlo en la aurícula izquierda (AI). **B,** El disco derecho auricular *(flecha)* se ha extraído para situarlo en la aurícula derecha (AD). A continuación se unen las dos mitades del dispositivo; el catéter se separa del dispositivo de oclusión, y se extrae.

infrecuentes y no se recomienda la profilaxis antibiótica en las CIA tipo ostium secundum aisladas.

Los resultados tras el cierre quirúrgico o con dispositivos en niños con cortocircuitos de tamaño mediano o grande son excelentes. Los síntomas, de haberlos, desaparecen con rapidez y con frecuencia mejora el crecimiento. El tamaño del corazón disminuye hasta hacerse normal y el ECG muestra una disminución de la sobrecarga de volumen del VD. La insuficiencia cardiaca derecha y las arritmias tardías son menos frecuentes en pacientes en los que se realizó una reparación precoz, y más frecuentes en los pacientes que se someten a cirugía después de los 20 años de edad. Aunque los resultados inmediatos y a medio plazo del cierre mediante dispositivos son excelentes, no se conocen todavía los efectos a largo plazo. Resultan interesantes los informes sobre la resolución de las migrañas en los pacientes tras el cierre de una CIA o un FOP, lo cual sugiere una posible etiología tromboembólica. Sin embargo, también existen informes contradictorios de pacientes cuyas migrañas comenzaron o empeoraron tras la colocación de uno de estos dispositivos.

453.3 Comunicación interauricular tipo seno venoso

Daniel Bernstein

Las CIA tipo seno venoso se sitúan en la parte más alta del tabique interauricular, en íntima asociación con la entrada de la vena cava superior (v. fig. 453.1). A menudo, una o varias de las venas pulmonares (habitualmente las del pulmón derecho) drenan de forma anómala en la VCS. A veces, la VCS cabalga el defecto; en este caso, parte de la sangre venosa sistémica entra en la aurícula izquierda, pero solo rara vez da lugar a cianosis clínica relevante. El trastorno hemodinámico, el cuadro clínico, el ECG y la radiografía de tórax son similares a los de los pacientes con CIA de tipo ostium secundum. El **diagnóstico** puede realizarse habitualmente mediante ecocardiografía. En caso de que después de la ecocardiografía queden dudas relativas al drenaje venoso pulmonar, la TC o la RM cardiacas suelen ser diagnósticas. El cateterismo cardiaco rara vez es necesario, excepto en los adultos, en quienes la valoración de la RVP puede ser importante. Para la **corrección anatómica** suele ser necesario insertar un parche que cierre el defecto y, además, abocar la entrada de las venas pulmonares anómalas en la aurícula izquierda. Si la vena anómala drena en la parte alta de la VCS, la vena puede dejarse intacta y cerrar la CIA para incorporar la desembocadura de la VCS a la aurícula izquierda. Se desinserta a continuación la porción proximal de la VCS de la entrada del seno venoso y se anastomosa directamente a la aurícula derecha. Con este procedimiento se evita la sutura directa de la vena pulmonar, con menos probabilidades de estenosis en el futuro. Los resultados de la cirugía por lo general son excelentes. Es raro que las CIA tipo seno venoso afecten a la VCI.

453.4 Retorno venoso pulmonar anómalo parcial

Daniel Bernstein

Una o varias de las venas pulmonares pueden regresar de forma anómala a la VCS o la VCI, la aurícula derecha o el seno coronario y generar un cortocircuito de izquierda a derecha de sangre oxigenada. El retorno venoso pulmonar anómalo parcial (RVPAP) suele afectar a algunas o todas las venas de un único pulmón, habitualmente del derecho. Cuando existe una CIA asociada, suele ser de tipo seno venoso, aunque también puede ser de tipo ostium secundum (v. caps. 453.2 y 453.3). Cuando se detecta mediante ecocardiografía una CIA, debe buscarse siempre un posible RVPAP asociado. La historia clínica, los signos físicos y los hallazgos electrocardiográficos y radiológicos son indistinguibles de los de las CIA tipo ostium secundum aisladas. En ocasiones, una vena anómala que drena en la VCI puede verse en la radiografía de tórax como una sombra en forma de media luna de densidad vascular a lo largo del borde derecho de la silueta cardiaca **(síndrome de la cimitarra);** en estos pacientes no suele existir una CIA asociada, pero son frecuentes los **secuestros pulmonares o la hipoplasia pulmonar** con un aporte vascular arterial anómalo a ese lóbulo pulmonar. El **retorno venoso pulmonar anómalo total** (RVPAT) es una cardiopatía cianótica y se comenta en el capítulo 458.7. La ecocardiografía permite confirmar generalmente el diagnóstico. La RM y la TC también son útiles en caso de dudas sobre el drenaje venoso pulmonar o en los casos de síndrome de la cimitarra. Si se realiza un cateterismo cardiaco, se puede demostrar la presencia de venas pulmonares anómalas mediante arteriografía pulmonar selectiva, y la vascularización arterial pulmonar anómala al pulmón derecho se demuestra mediante aortografía descendente.

El pronóstico del RVPAP es excelente, como el de las CIA tipo ostium secundum. La reparación quirúrgica debe llevarse a cabo cuando existe un cortocircuito de izquierda a derecha grande. Las CIA asociadas deben cerrarse, de modo que el retorno venoso pulmonar se dirija hacia la aurícula izquierda. Si solo existe una única vena pulmonar anómala sin CIA asociada, puede resultar difícil redirigir el drenaje hacia la aurícula izquierda, por lo que si el cortocircuito es pequeño y el ventrículo derecho no está dilatado, se puede dejar sin operar.

453.5 Comunicaciones auriculoventriculares (ostium primum y canal auriculoventricular o defecto de los cojinetes endocárdicos)

Daniel Bernstein

Las anomalías encuadradas bajo el término de comunicaciones auriculoventriculares (CAV) se agrupan juntas porque representan un espectro de una anomalía embriológica básica, que es un **defecto del tabique AV.** La válvula tricúspide presenta una inserción algo más baja (más hacia el ápex cardiaco) que la válvula mitral, de manera que existe una pequeña porción de tabique

que separa el ventrículo izquierdo de la aurícula derecha. Este es el tabique AV que muestra deficiencias en todas las formas de defectos septales AV. Cuando el tabique AV está ausente y, además, existe un defecto tipo **ostium primum,** la principal comunicación se sitúa en la porción más baja del tabique interauricular, por encima de las válvulas tricúspide y mitral. En la mayoría de los casos existe además una **hendidura** en el **velo anterior** de la **válvula mitral.** La válvula tricúspide suele funcionar con normalidad, aunque existe alguna anomalía anatómica del velo valvular septal. El tabique interventricular se encuentra íntegro.

Los defectos septales AV, anteriormente conocidos como *defectos del conducto AV* o *defectos de los cojinetes endocárdicos,* consisten en la combinación de un defecto del tabique AV y defectos de los tabiques interauricular e interventricular contiguos, con una válvula AV común. La gravedad de las anomalías de la válvula AV varía considerablemente. En el canal AV **completo** existe una única válvula AV común a ambos ventrículos que consta de un par de velos, anterior y posterior, que pasan por encima del tabique interventricular, con un velo lateral en cada ventrículo. La valva anterior que hace de puente puede dividirse en un componente derecho y otro izquierdo o ser única y encontrarse flotando libremente por encima del tabique interventricular. El canal AV completo es frecuente en niños con **síndrome de Down.**

Pueden existir también variedades de transición de estas cardiopatías que consisten en comunicaciones tipo ostium primum con hendiduras en el velo anterior de la válvula mitral y en los velos septales de la válvula tricúspide, CIV menores y, con menor frecuencia, comunicaciones tipo ostium primum con válvulas AV normales. En algunos pacientes, el tabique interauricular se encuentra íntegro, pero se aprecia una comunicación interventricular en el tracto de entrada semejante a la que puede encontrarse en las formas completas de defectos septales AV. Estos defectos se asocian a veces a grados variables de hipoplasia de uno de los ventrículos, en lo que se conoce como **canal AV con dominancia izquierda** o **derecha.** Si la cámara ventricular afectada es demasiado pequeña para establecer una circulación de dos ventrículos, se practicará una cirugía paliativa encaminada a un eventual procedimiento de Fontan (v. caps. 457.4 y 458.10).

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía básica en los pacientes con comunicación tipo ostium primum es la combinación de un cortocircuito de izquierda a derecha a través de la comunicación interauricular, e insuficiencia mitral (u ocasionalmente tricuspídea). El cortocircuito suele ser moderado o grande; el grado de insuficiencia mitral, leve o moderado, y la presión de la arteria pulmonar (PAP) es típicamente normal o solo ligeramente elevada. Por tanto, la fisiología de esta lesión se parece a la de las CIA tipo ostium secundum.

En las CAV completas, el cortocircuito de izquierda a derecha aparece tanto a nivel auricular como ventricular (fig. 453.4). Puede existir un cortocircuito adicional directamente desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula derecha (conocido como *cortocircuito tipo Gerbode*) debido a la ausencia del tabique AV. Son frecuentes la hipertensión pulmonar y la tendencia temprana al incremento de las RVP. La insuficiencia de las válvulas AV, que puede ser moderada o grave, aumenta más aún la sobrecarga de volumen en uno o ambos ventrículos. Si el defecto es lo suficientemente grande, puede existir un componente de cortocircuito de derecha a izquierda a nivel auricular y ventricular que da lugar a una desaturación arterial leve. Con el tiempo, la enfermedad vascular pulmonar progresiva aumenta el volumen del cortocircuito de derecha a izquierda y se desarrolla cianosis clínica (**fisiología de Eisenmenger,** v. cap. 460.2). El riesgo de que se produzca una enfermedad vascular pulmonar es mayor en pacientes con síndrome de Down, por lo que la corrección quirúrgica suele plantearse en estadios iniciales en estos pacientes, en los primeros 3-6 meses de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos niños con comunicaciones tipo ostium primum se encuentran asintomáticos, y la anomalía se descubre en el transcurso de una exploración física general. En los pacientes con cortocircuitos de volumen moderado con insuficiencia mitral leve, los signos físicos son similares a los propios de las CIA tipo ostium secundum, pero existe además un soplo holosistólico apical causado por la insuficiencia mitral.

En la anamnesis pueden recogerse datos de intolerancia al esfuerzo, fatiga fácil y neumonías recurrentes, sobre todo en niños con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes e insuficiencia mitral grave. En estos pacientes, el aumento de tamaño del corazón es moderado o notable y el precordio es hiperdinámico. Los signos auscultatorios producidos por el cortocircuito de izquierda a derecha consisten en un primer ruido (R_1) normal o acentuado, un desdoblamiento amplio y fijo del R_2, un soplo sistólico de eyección pulmonar, a veces precedido por un chasquido, y un retumbo mesodiastólico de baja tonalidad en el borde esternal inferior izquierdo, en el ápex o

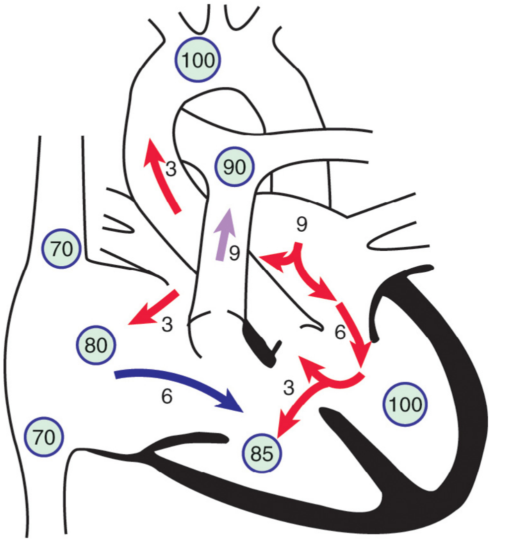

Fig. 453.4 Fisiología de un defecto del tabique auriculoventricular (AV). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno (SO_2). Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación de flujo pulmonar a sistémico (Qp:Qs) de 3:1. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde la vena cava a razón de 3 l/min/m^2 y se mezcla con 3 l de sangre completamente saturada que se deriva de izquierda a derecha a nivel ventricular a través de la comunicación interauricular; el resultado es un incremento de la SO_2 en la aurícula derecha. Los 6 l de sangre fluyen a través del lado derecho de la válvula AV común y se unen a otros 3 l adicionales de sangre saturada que se deriva de izquierda a derecha a nivel ventricular, lo que incrementa aún más la SO_2 en el ventrículo derecho. Los 9 l totales fluyen por el infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia los pulmones. A la aurícula izquierda vuelven 9 l, de los que 3 l se derivan de izquierda a derecha a través de la comunicación interventricular y 6 l cruzan hacia el lado izquierdo de la válvula AV común, lo que da lugar a un retumbo mesodiastólico. De este volumen, 3 l son bombeados hacia la aorta ascendente (gasto cardiaco normal).

en ambas localizaciones, a consecuencia del aumento del flujo a través de las válvulas AV. La **insuficiencia mitral** puede manifestarse por un **soplo holosistólico apical** rudo (a veces de tonalidad muy alta) que se irradia hacia la axila izquierda.

En las CAV completas es frecuente que aparezcan insuficiencia cardiaca e infecciones pulmonares intercurrentes durante la lactancia. El hígado se encuentra aumentado de tamaño, y el lactante a menudo presenta intolerancia a la alimentación y fallo de medro. El aumento de tamaño del corazón es entre moderado y notable, y con frecuencia se palpa un frémito en el borde esternal inferior izquierdo. Puede existir también un abombamiento y una elevación precordial. El R_1 es normal o puede estar acentuado. El R_2 se encuentra ampliamente desdoblado cuando el flujo pulmonar es masivo. Se puede escuchar un retumbo mesodiastólico de baja tonalidad en el borde esternal inferior izquierdo, indicativo del mayor flujo de sangre que atraviesa el lado derecho de la válvula AV común, y un soplo sistólico de eyección pulmonar producido por el gran flujo pulmonar. También puede estar presente el soplo holosistólico apical rudo de la insuficiencia mitral.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax de los niños con CAV completas suelen mostrar un aumento de tamaño moderado o severo del corazón, causado por la prominencia de los ventrículos y las aurículas. La arteria pulmonar es grande y la trama vascular pulmonar está aumentada.

El ECG de los pacientes con CAV completa es *característico* y por lo general diagnóstico. Las anomalías fundamentales son: 1) orientación superior del eje medio frontal del QRS hacia el cuadrante superior derecho (QRS negativo en las derivaciones I y aVF), 2) trayectoria en el sentido contrario de las agujas del reloj del asa del vector del QRS que está orientada hacia arriba (manifestada por una onda Q en las derivaciones I y aVL), 3) signos de hipertrofia biventricular o hipertrofia aislada del VD, 4) retraso de la conducción del VD (patrón rSR' en las derivaciones V_3R y V_1), 5) ondas P normales o altas y 6) prolongación ocasional del intervalo P-R (fig. 453.5).

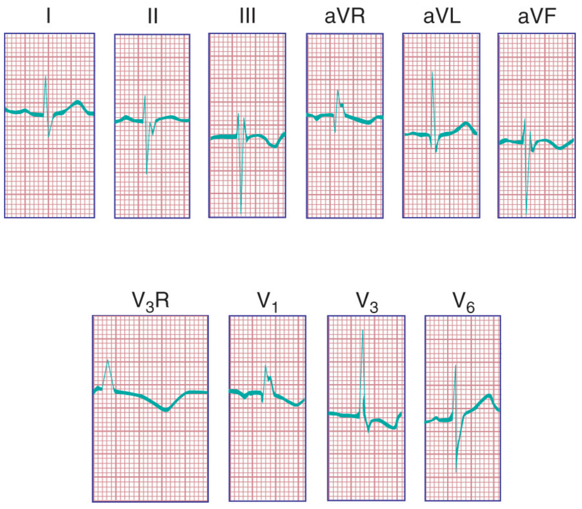

Fig. 453.5 **Electrocardiograma de un niño con un defecto del tabique auriculoventricular.** Obsérvese el eje del QRS a −60° y el retraso de conducción del ventrículo derecho con un patrón rSR′ en V_1 y V_3R (velocidad del papel en la derivación V_3R = 50 mm/s).

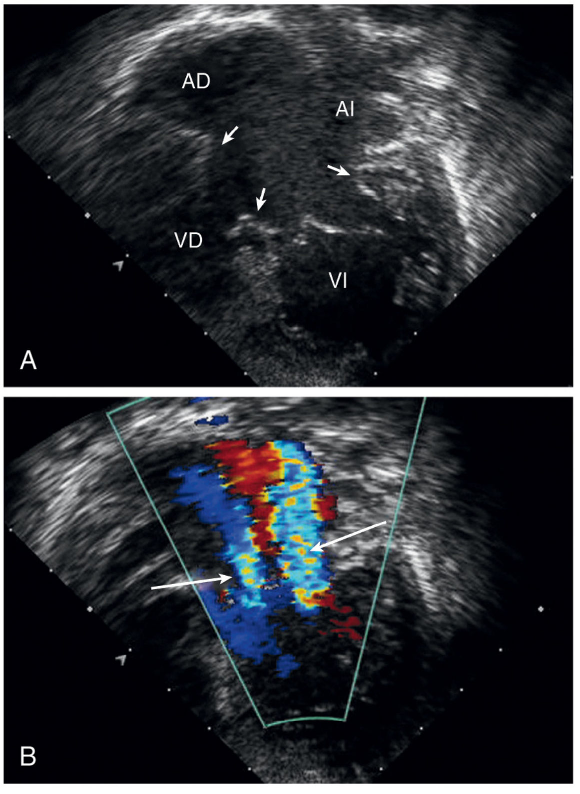

Fig. 453.6 **Ecocardiogramas de un defecto del tabique auriculoventricular (AV). A,** Proyección de cuatro cámaras que demuestra la válvula AV común *(flechas)* que abarca los defectos del tabique auricular y ventricular. **B,** Imagen de Doppler que muestra dos chorros de regurgitación a través del lado izquierdo de la válvula AV común *(flechas).* AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

El ecocardiograma es diagnóstico y muestra signos de aumento de tamaño del VD (fig. 453.6). Se observa una superposición de la válvula mitral en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI); la posición anormalmente baja de las válvulas AV provoca la deformación en «cuello de ganso» del TSVI, tanto en el ecocardiograma como en la angiografía. En los corazones normales, la válvula tricúspide se inserta ligeramente más cerca de la punta que la mitral. En las CAV, ambas válvulas se insertan a la misma altura debido a la ausencia del tabique AV. En las CAV completas, el tabique interventricular también es deficiente y se puede apreciar con facilidad la válvula AV común. La ecocardiografía con Doppler pulsado y color pondrá de manifiesto el cortocircuito de izquierda a derecha auricular, ventricular o del ventrículo izquierdo a la aurícula derecha y permite determinar de forma semicuantitativa la gravedad de la insuficiencia de las válvulas AV. La ecocardiografía es útil para determinar los puntos de inserción de las cuerdas de la válvula AV común y para evaluar la presencia de lesiones asociadas, como un ductus arteriosus persistente (DAP) o una coartación de aorta.

El cateterismo cardiaco y la angiocardiografía raramente son necesarios para confirmar el diagnóstico, a menos que se sospeche enfermedad vascular pulmonar, como cuando el diagnóstico se ha retrasado más allá de la lactancia y, en especial, en pacientes con síndrome de Down, en los que el desarrollo de una enfermedad vascular pulmonar puede ser más rápido. El cateterismo muestra la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, el grado de elevación de las RVP y la gravedad de la insuficiencia de la válvula AV común. La oximetría permite identificar el cortocircuito auricular y ventricular. La saturación arterial de oxígeno es normal o está ligeramente reducida, a menos que exista una enfermedad vascular pulmonar. Los niños con comunicaciones tipo ostium primum generalmente tienen una PAP normal o solo moderadamente elevada. Por el contrario, las CAV completas se asocian a hipertensión en el VD y la arteria pulmonar, y en los pacientes mayores a aumento de las RVP (v. cap. 460.2).

La **ventriculografía** izquierda selectiva mostrará la deformación de la válvula AV común y la distorsión del TSVI causadas por la posición apical anómala de esta válvula (deformidad en «cuello de ganso»). El velo anterior de la válvula mitral es anormal, de aspecto festoneado, y puede apreciarse insuficiencia. También puede demostrarse el cortocircuito directo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aurícula derecha.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico de las comunicaciones tipo ostium primum se realiza mediante una incisión en la aurícula derecha. Las hendiduras de la válvula mitral se localizan a través de la propia comunicación y se reparan mediante sutura directa. El defecto del tabique interauricular suele cerrarse mediante la inserción de un parche. La tasa de mortalidad quirúrgica para las comunicaciones tipo ostium primum es muy baja.

El tratamiento quirúrgico de las CAV completas es más complicado, aunque con muy buenos resultados. El postoperatorio puede ser prolongado, sobre todo en los lactantes con insuficiencia cardiaca grave y en aquellos con hipertensión pulmonar. Debido al riesgo de **enfermedad vascular pulmonar** a edades tan tempranas como los 6-12 meses, la intervención quirúrgica debe llevarse a cabo durante la lactancia. La corrección completa de estos defectos puede lograrse fácilmente en los lactantes. Los tratamientos paliativos mediante *cerclaje de la arteria pulmonar,* más frecuentes hace un tiempo, se reservan para el pequeño subgrupo de pacientes que presentan otras lesiones asociadas que aumentan el riesgo de esta cirugía correctora en edades tempranas, y puede no ser tan eficaz en pacientes con una insuficiencia importante de la válvula AV. Las comunicaciones interauriculares e interventriculares se cierran mediante el uso de uno o dos parches independientes, y las válvulas AV se reconstruyen. Entre las complicaciones poco frecuentes se encuentran el bloqueo cardiaco inducido quirúrgicamente, que obliga a la implantación de un marcapasos definitivo, y el estrechamiento excesivo del TSVI, que obliga a su revisión quirúrgica. Una complicación más frecuente es la insuficiencia tricúspide o mitral residual, que precisa vigilancia a largo plazo debido a la posible necesidad de realizar una cirugía de recambio valvular más adelante.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las CAV completas no reparadas depende de la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, del grado de elevación de las RVP y de la gravedad de la insuficiencia de la válvula AV. La mortalidad debida a insuficiencia cardiaca era frecuente durante la lactancia antes de la aparición de la cirugía correctora precoz. Los pacientes que sobrevivían sin ser operados solían desarrollar enfermedad vascular obstructiva pulmonar. La mayoría de los pacientes con comunicaciones tipo ostium primum y mínima afectación de las válvulas AV se encuentran asintomáticos o solo presentan síntomas menores que no progresan hasta que alcanzan la tercera o cuarta década de la vida, de modo similar a lo que ocurre en los pacientes con CIA tipo ostium secundum. Las **complicaciones** posquirúrgicas tardías consisten en arritmias auriculares y bloqueo cardiaco, estrechamiento progresivo del TSVI, que requiere revisión quirúrgica, y, finalmente, empeoramiento de la insuficiencia de las válvulas AV (generalmente en el lado izquierdo), que requiere la sustitución por una válvula protésica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

453.6 Comunicación interventricular

Daniel Bernstein

Las comunicaciones interventriculares son las malformaciones cardiacas más frecuentes y suponen el 25% de todas las cardiopatías congénitas. Los defectos pueden localizarse en cualquier zona del tabique interventricular, pero el más frecuente es el de tipo **membranoso** (fig. 453.7). Estos defectos se sitúan en una localización posteroinferior, por delante del velo septal de la válvula tricúspide. Las CIV localizadas entre la cresta supraventricular y el músculo papilar del cono pueden asociarse a estenosis pulmonares y otras manifestaciones de la tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1). Las CIV situadas por encima de la cresta supraventricular **(supracristales)** son menos frecuentes; se encuentran justo debajo de la válvula pulmonar y pueden impactar contra un seno aórtico y ocasionar insuficiencia aórtica (v. cap. 453.7). Las CIV supracristales son más frecuentes en pacientes de origen asiático. Las CIV localizadas en la porción media o apical del tabique interventricular son de tipo muscular y pueden ser únicas o múltiples (tabique con aspecto de «queso suizo»).

FISIOPATOLOGÍA

El tamaño físico de las CIV es un determinante importante (aunque no el único) del volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. Cuando la comunicación es grande, la relación entre las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y las sistémicas (RVS) es el principal determinante de la magnitud del cortocircuito. Cuando existe una comunicación pequeña (habitualmente menor de 5 mm), la CIV se considera **restrictiva** y la presión del ventrículo derecho (VD) es normal o se encuentra ligeramente elevada. La mayor presión del ventrículo izquierdo dirige el cortocircuito de izquierda a derecha, y el tamaño del defecto limita la magnitud del cortocircuito. En las CIV más grandes **no restrictivas** (habitualmente mayores de 10 mm), las presiones del VD y el ventrículo izquierdo (VI) se igualan. En estos defectos, la dirección del cortocircuito y su magnitud vienen determinadas por la relación RVP/RVS (fig. 453.8).

En los pacientes con CIV grandes, las RVP pueden permanecer elevadas tras el nacimiento, retrasándose el descenso posnatal normal; por consiguiente, el tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha puede estar limitado inicialmente. Debido a la involución normal de la capa media de las pequeñas arteriolas pulmonares, la RVP comienza a descender en la primera semana tras el nacimiento; después aumenta la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha. Al final se desarrolla un cortocircuito de izquierda a derecha grande que se manifiesta clínicamente. En la mayoría de los casos, durante la lactancia precoz, las RVP se encuentran solo ligeramente aumentadas, por lo que la causa fundamental de hipertensión pulmonar es la presencia de una comunicación de gran tamaño que permite la exposición de la circulación pulmonar a la presión sistémica y al gran aumento del flujo sanguíneo pulmonar. Con la exposición continuada del lecho vascular pulmonar a las presiones sistólicas altas y al flujo elevado se acaba desarrollando una enfermedad obstructiva vascular pulmonar. Cuando la relación RVP/RVS se aproxima a 1:1, el cortocircuito se vuelve bidireccional, disminuyen los signos de insuficiencia cardiaca, y el paciente empieza a presentar signos de cianosis (**fisiología de Eisenmenger;** v. cap. 460.2), al principio de manera intermitente, aunque luego se vuelven más constantes. En casos inusuales, en los lactantes con una CIV grande, sobre todo en aquellos con síndrome de Down, la RVP nunca disminuye y los síntomas pueden seguir siendo mínimos hasta que se hace evidente la fisiología de Eisenmenger.

La magnitud de los cortocircuitos intracardiacos suele describirse mediante el cociente Qp:Qs. Si el cortocircuito de izquierda a derecha es pequeño (Qp:Qs $<$ 1,5:1), el aumento de tamaño de las cavidades cardiacas no es significativo y el lecho vascular pulmonar es probablemente normal. Si el cortocircuito es grande (Qp:Qs $>$2:1), se produce una sobrecarga de volumen de la aurícula izquierda y el VI, pudiendo haber hipertensión del VD y de la arteria pulmonar si la comunicación es grande. La arteria pulmonar principal, la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo aumentan de tamaño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con CIV varían según el tamaño del defecto, el flujo sanguíneo y la presión pulmonar. Las CIV pequeñas con cortocircuitos de izquierda a derecha triviales y una presión de la arteria pulmonar (PAP) normal son las más frecuentes. Estos pacientes se encuentran asintomáticos y la cardiopatía se suele descubrir en el transcurso de una exploración física rutinaria. De modo característico existe un soplo de alta intensidad, rudo o soplante, holosistólico, que se escucha mejor sobre

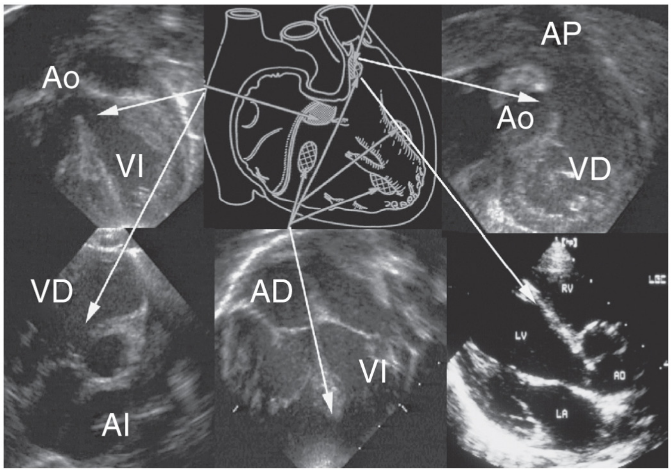

Fig. 453.7 Montaje de los diferentes tipos de comunicaciones interventriculares (CIV). En el **diagrama central** se muestra la localización de los distintos tipos de defectos, vistos desde el ventrículo derecho. Las **dos imágenes de la izquierda** muestran una CIV perimembranosa tal y como se ve en las proyecciones de cinco cámaras y del eje corto. Obsérvese que el defecto se encuentra techado por la aorta y próximo a la válvula tricúspide. El ecocardiograma **central inferior** muestra un defecto muscular apical. La **imagen superior derecha** es una proyección anterior oblicua derecha de una CIV doblemente comprometida. La **imagen inferior derecha** es una proyección del eje corto en la que se aprecia una CIV en el infundíbulo de salida con prolapso de la valva coronariana derecha. AD, aurícula derecha; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(De Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN: Congenital heart disease in the adult and pediatric patient. En Braunwald's heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 75.21, p 1514.)*

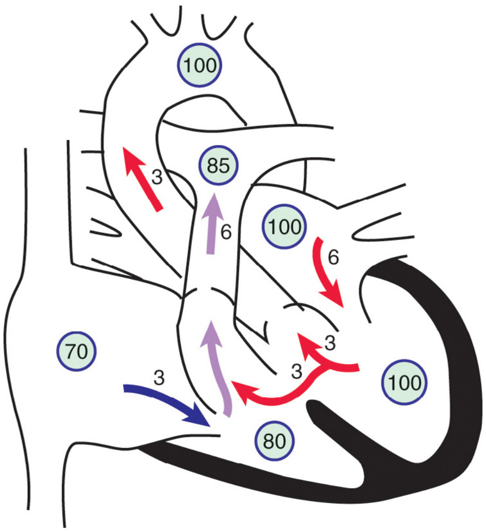

Fig. 453.8 Fisiología de una comunicación interventricular grande. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno (SO_2). Los *números situados al lado de las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). Esta ilustración muestra un paciente hipotético con una relación de flujo pulmonar a sistémico (Qp:Qs) de 2:1. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha desde las venas cavas a razón de 3 l/min/m^2 pasando a través de la válvula tricúspide. Otros 3 l adicionales de sangre saturada se derivan de izquierda a derecha a través de la CIV, lo que incrementa la SO_2 en el ventrículo derecho. Los 6 l de sangre son bombeados hacia los pulmones. La saturación de la sangre de la arteria pulmonar puede incrementarse más aún debido a la mezcla incompleta de sangre a nivel del ventrículo derecho. Los 6 l de sangre vuelven a la aurícula izquierda, cruzan la válvula mitral y dan lugar a un retumbo de flujo mesodiastólico. De ellos, 3 l se derivan de izquierda a derecha a través de la CIV y 3 l son bombeados hacia la aorta ascendente (gasto cardiaco normal).

el borde esternal inferior izquierdo y se acompaña a menudo de un frémito. En unos pocos casos, el soplo termina antes del segundo ruido cardiaco (R_2), presumiblemente debido al cierre del defecto durante la telesístole. La presencia de un soplo sistólico corto, sonoro, rudo y localizado en el ápex en un neonato suele indicar la existencia de una CIV mínima en el tabique muscular apical. En los lactantes prematuros, el soplo puede escucharse pronto, ya que las RVP disminuyen con mayor rapidez.

Las CIV grandes, con exceso de flujo sanguíneo pulmonar e hipertensión pulmonar, producen signos de insuficiencia cardiaca congestiva: disnea, dificultades en la alimentación, crecimiento insuficiente, sudoración profusa e infecciones pulmonares recurrentes en fases precoces de la lactancia. No suele existir cianosis, pero, a veces, la piel de los pacientes puede oscurecerse cuando padecen infecciones o durante el llanto. Es frecuente la prominencia del precordio izquierdo, al igual que una elevación paraesternal palpable, el desplazamiento lateral del latido y el impulso apical, y un frémito sistólico. El soplo holosistólico de las CIV grandes suele ser menos rudo que el de las pequeñas y su calidad es más soplante por la ausencia de un gradiente de presión significativo a través del defecto. Es, incluso, menos probable que se escuche durante el periodo neonatal. El componente pulmonar del R_2 puede estar aumentado debido a la hipertensión pulmonar. La presencia de un retumbo mesodiastólico de tonalidad baja en la punta se debe al aumento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral y generalmente indica que el cociente Qp:Qs es igual o superior a 2:1. Este soplo se aprecia mejor con la campana del estetoscopio.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con CIV pequeñas, la radiografía de tórax suele ser normal, aunque pueden observarse una cardiomegalia mínima y un aumento limítrofe de la trama vascular pulmonar. El ECG suele ser normal, pero en ocasiones puede sugerir hipertrofia del VI. La presencia de hipertrofia del VD es una señal de alarma en el ECG, y debe hacer pensar que el defecto no es pequeño y que el paciente presenta hipertensión pulmonar o una cardiopatía asociada, como estenosis pulmonar. En las CIV grandes, la radiografía de tórax muestra cardiomegalia de gran tamaño con prominencia de ambos ventrículos, de la aurícula izquierda y de la arteria pulmonar (fig. 453.9). Las tramas vasculares pulmonares están aumentadas y puede existir un edema pulmonar franco con derrame pleural asociado. El ECG muestra hipertrofia biventricular; las ondas P pueden ser melladas (indicativas de dilatación de la AI).

El ecocardiograma 2D muestra la posición y el tamaño de la CIV (v. fig. 453.7). En las comunicaciones pequeñas, sobre todo en las del tabique muscular, puede ser difícil visualizar el defecto propiamente dicho y solo es posible apreciarlo mediante Doppler color. En los defectos del **tabique membranoso,** una membrana delgada (denominada **aneurisma del tabique interventricular,** pero en realidad constituida por tejido de la válvula tricúspide anómala) puede cubrir parcialmente el defecto y limitar el volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. La ecocardiografía también es útil para calcular el volumen del cortocircuito mediante el grado de sobrecarga de volumen a la que están sometidos el ventrículo y la aurícula izquierdos; en ausencia de otras lesiones asociadas, el aumento de tamaño es un buen reflejo del volumen del cortocircuito de izquierda a derecha. El estudio con Doppler pulsado muestra si la CIV es restrictiva, mediante el cálculo del gradiente de presión a través del defecto. Estos cálculos permiten estimar la presión del VD y ayudan a determinar si el paciente presenta riesgo de enfermedad vascular pulmonar precoz. Además, el ecocardiograma puede ser útil para determinar la presencia de una insuficiencia de la válvula aórtica o un prolapso de sus velos en los casos de CIV supracristales.

Los datos hemodinámicos de las CIV también pueden determinarse mediante cateterismo cardiaco, aunque esta prueba solo se realiza actualmente cuando el tamaño del cortocircuito no está claro después de una valoración clínica exhaustiva, cuando los datos complementarios no coinciden con los hallazgos clínicos o cuando se sospecha una enfermedad vascular pulmonar. La oximetría permite demostrar un incremento del contenido de oxígeno en el ventrículo derecho; como, en algunas CIV, la sangre fluye casi directamente a la arteria pulmonar (direccionamiento del chorro), a veces este incremento global de la saturación de oxígeno solo es demostrable cuando se toman muestras de sangre de la arteria pulmonar. Las CIV pequeñas restrictivas se asocian a presiones normales en las cavidades derechas del corazón y a RVP normales. Las CIV grandes, no restrictivas, se asocian a presiones sistólicas pulmonares y sistémicas iguales o casi iguales, y a elevaciones variables en la RVP. El flujo sanguíneo pulmonar puede ser entre dos y cuatro veces superior al sistémico. En pacientes con este tipo de «hipertensión pulmonar hiperdinámica», la PAP se encuentra al mismo nivel que la presión sistémica, pero las RVP se encuentran tan solo mínimamente elevadas debido al elevado flujo de sangre pulmonar (la resistencia es igual a la presión dividida entre el flujo). Sin embargo, si se deja sin tratar hasta que se desarrolla un síndrome de Eisenmenger, las PAP sistólica y diastólica estarán elevadas, pero el grado de cortocircuito de izquierda a derecha será mínimo. En estos casos suele detectarse una desaturación de la sangre del ventrículo izquierdo. El tamaño, la localización y el número de defectos del tabique interventricular pueden demostrarse mediante ventriculografía izquierda. El contraste atraviesa el defecto o defectos y opacifica el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. La administración de oxígeno al 100%, con o sin óxido nítrico, puede usarse para determinar, cuando la RVP está elevada, si sigue siendo reactiva y, por tanto, es más susceptible a descender tras la reparación quirúrgica.

TRATAMIENTO

La evolución natural de las CIV depende en gran medida del tamaño del defecto. Bastantes defectos pequeños (30-50%) se cierran de forma espontánea, casi siempre durante el primer y segundo años de vida. Es más probable el cierre de las CIV *musculares* pequeñas (hasta el 80% lo hacen) que el de las *membranosas* (hasta el 35%). La mayoría de las CIV que se cierran lo hace antes de los 4 años de edad, aunque se han descrito cierres espontáneos en adultos. Estas CIV presentan a menudo tejido aneurismático en el tabique ventricular (válvula tricúspide accesoria) que limita la magnitud del cortocircuito. La mayoría de los niños con CIV pequeñas restrictivas permanecen asintomáticos, sin un aumento del tamaño del corazón, de la PAP o de la RVP; la endocarditis infecciosa supone un riesgo a largo plazo. Algunos estudios a largo plazo de adultos con CIV pequeñas no operadas muestran un incremento de la incidencia de arritmias, estenosis subaórticas e intolerancia al ejercicio. Las directrices del **Council on Cardiovascular Disease in the**

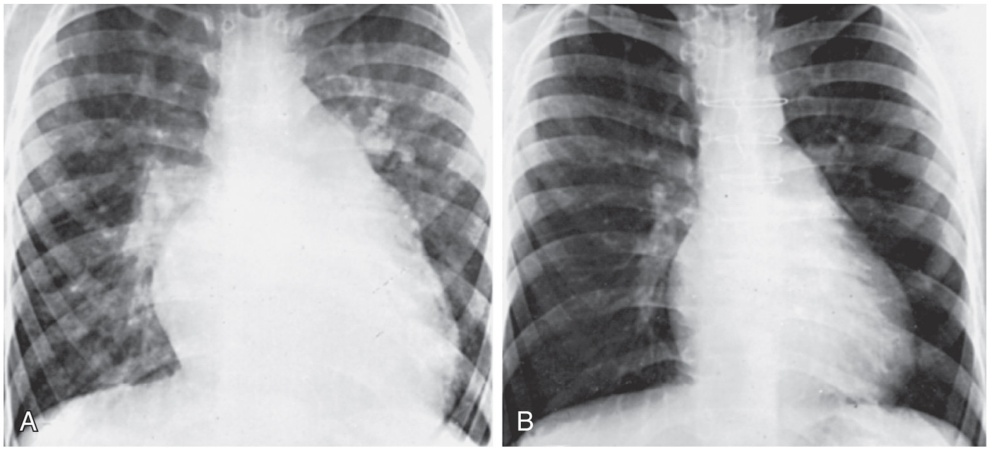

Fig. 453.9 **A,** Radiografía preoperatoria de un paciente con una comunicación interventricular con un gran cortocircuito de izquierda a derecha e hipertensión pulmonar. Son evidentes una cardiomegalia significativa, la prominencia del tronco de la arteria pulmonar y el hiperaflujo pulmonar. **B,** Tres años después del cierre quirúrgico del defecto, el tamaño del corazón ha disminuido de forma notable y la trama vascular pulmonar es normal.

Young de la American Heart Association (AHA) establecen que las CIV pequeñas, aisladas y sin importancia hemodinámica no constituyen una indicación para la cirugía. Sin embargo, la disminución de los riesgos de la cirugía a corazón abierto ha llevado a algunos autores a recomendar el cierre programado de todas las CIV en fases intermedias de la infancia.

Es menos frecuente que se cierren de forma espontánea las CIV de tamaño moderado o grande, aunque incluso los defectos de un tamaño suficiente como para provocar insuficiencia cardiaca pueden hacerse más pequeños y cerrarse por completo en hasta un 8% de los casos. Lo más frecuente es que los lactantes con defectos grandes tengan episodios recurrentes de infección respiratoria e insuficiencia cardiaca a pesar de un tratamiento médico óptimo. La primera manifestación de la insuficiencia cardiaca en muchos de estos lactantes puede ser un fallo de medro. La hipertensión pulmonar aparece como consecuencia del flujo sanguíneo pulmonar elevado. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar con el tiempo una enfermedad vascular pulmonar si no se repara el defecto en los primeros años de la lactancia.

Los pacientes con CIV también corren el riesgo de desarrollar **insuficiencia valvular aórtica,** y este riesgo es mayor en los pacientes con CIV supracristales (v. cap. 453.7), donde la posición del defecto debilita el soporte de la valva coronariana derecha o de la valva no coronariana de la válvula aórtica. Un pequeño número de pacientes con CIV desarrolla una **estenosis pulmonar infundibular adquirida,** que va a proteger la circulación pulmonar de los efectos a corto plazo del hiperaflujo pulmonar y a largo plazo de la enfermedad vascular pulmonar. En estos pacientes, el cuadro clínico pasa de ser el propio de una CIV con un cortocircuito de izquierda a derecha grande al de una CIV con estenosis pulmonar. El cortocircuito puede disminuir, equilibrarse o incluso convertirse en un cortocircuito de derecha a izquierda neto. Estos pacientes deben distinguirse de aquellos en los que se desarrolla una fisiología de Eisenmenger (v. cap. 460.2).

En los pacientes con CIV pequeñas se debe asesorar a los padres de la relativa benignidad de la cardiopatía y animar al niño a que lleve una vida normal, sin restricciones de actividad física. No se recomienda la reparación quirúrgica. Como protección contra la endocarditis infecciosa es importante mantener la integridad de la dentición de leche y definitiva; en la última revisión de las normas de la AHA ya no se recomienda la profilaxis antibiótica en las visitas al dentista o en procedimientos quirúrgicos (v. cap. 464). Se puede vigilar a estos pacientes mediante la combinación de exploraciones físicas y pruebas no invasivas hasta que la CIV se cierre de forma espontánea. La ecocardiografía se utiliza para calcular la PAP, para el cribado del desarrollo de patología del TSVI (membranas subaórticas o insuficiencia aórtica) y para confirmar el cierre espontáneo.

En los lactantes con CIV grandes, el tratamiento médico tiene dos objetivos: controlar los síntomas de insuficiencia cardiaca (v. cap. 469) y prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Si el tratamiento inicial es satisfactorio, el cortocircuito puede disminuir a veces de tamaño con una mejoría espontánea, sobre todo durante el primer año de vida. El médico debe permanecer atento para no confundir la mejoría clínica causada por la reducción del tamaño de la comunicación con los cambios clínicos producidos por el desarrollo de la fisiología de Eisenmenger. Debido a que el cierre quirúrgico puede realizarse con un riesgo bajo en la mayoría de los lactantes, no debe mantenerse un tratamiento médico en los lactantes sintomáticos tras un ensayo inicial insatisfactorio. Como la enfermedad vascular pulmonar generalmente puede evitarse si la cirugía se realiza durante el primer año de vida, incluso en los lactantes con una insuficiencia cardiaca bien controlada no debería retrasarse desmesuradamente la cirugía, a menos que haya pruebas de que el defecto está convirtiéndose en restrictivo para la presión.

Está indicado el cierre quirúrgico de una CIV en los pacientes de cualquier edad con defectos grandes en los que no se pueden controlar los síntomas clínicos y el fallo de medro con tratamiento médico, en los lactantes de entre 6 y 12 meses con defectos moderados o grandes asociados a hipertensión pulmonar, incluso si los síntomas pueden ser controlados con medicación, y en los niños mayores de 24 meses con un cociente Qp:Qs mayor de 2:1. Los pacientes con CIV supracristales de cualquier tamaño suelen ser remitidos al cirujano debido a su mayor riesgo de experimentar insuficiencia aórtica (v. cap. 453.7). La enfermedad vascular pulmonar grave que no responde a vasodilatadores pulmonares constituye una contraindicación para el cierre de las CIV.

Para el tratamiento de las CIV musculares de mayor tamaño, que pueden ser difíciles de abordar quirúrgicamente, se ha realizado con éxito el cierre mediante oclusión a través de catéter. El cierre con catéter en las CIV perimembranosas tiene un elevado riesgo de bloqueo cardiaco después del procedimiento y en la actualidad no se realiza sistemáticamente. Se han realizado procedimientos híbridos mediante esternotomía y colocación del dispositivo a través de la pared anterior del ventrículo derecho, bajo visión ecocardiográfica transesofágica y radioscopia, en defectos musculares de difícil acceso.

PRONÓSTICO

Los resultados de la reparación quirúrgica primaria son excelentes y las complicaciones que dan lugar a problemas a largo plazo (p. ej., cortocircuitos ventriculares residuales que requieran reintervenciones o bloqueos cardiacos con necesidad de implantación de marcapasos) son infrecuentes. El cerclaje paliativo de la arteria pulmonar con reparación en años posteriores de la infancia, que antiguamente constituía el estándar asistencial, se reserva para los casos extremadamente complicados o para los lactantes muy prematuros. Los riesgos quirúrgicos son algo mayores en el caso de los defectos del tabique muscular, especialmente en las CIV apicales y múltiples (en queso suizo). Estos pacientes pueden precisar un cerclaje de la arteria pulmonar si se encuentran sintomáticos, con retirada posterior del cerclaje y reparación de las CIV múltiples a una edad más avanzada.

Tras la obliteración quirúrgica del cortocircuito de izquierda a derecha, el corazón que estaba hiperdinámico se normaliza, el tamaño del mismo se reduce hasta la normalidad (v. fig. 453.9), los soplos y frémitos desaparecen, y la hiperpresión arterial pulmonar regresa. La situación clínica del paciente mejora de forma llamativa. La mayoría de los lactantes comienza a crecer, a menudo bastante rápido, tras recibir el alta, y dejan de necesitar medicación cardiaca. En la mayoría de los pacientes, los valores de crecimiento normal se alcanzan en el siguiente año. En algunos pacientes y tras una cirugía exitosa pueden persistir durante meses soplos sistólicos de eyección de baja intensidad. El pronóstico a largo plazo tras la cirugía es excelente. Los pacientes con CIV pequeñas y aquellos que son sometidos al cierre quirúrgico sin secuelas se consideran individuos con un riesgo normal de cara a los seguros de salud y de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

453.7 Comunicación interventricular supracristal con insuficiencia aórtica

Daniel Bernstein

Las CIV supracristales pueden complicarse con el **prolapso de la válvula aórtica** hacia el defecto y con insuficiencia aórtica, que a la larga pueden desarrollarse en el 50-90% de estos pacientes. Aunque las CIV supracristales afectan aproximadamente al 5% de todos los pacientes con CIV, la incidencia es más alta en los niños de origen asiático y en varones. La CIV, que puede ser de tamaño pequeño o moderado, se localiza por delante y exactamente debajo de la válvula pulmonar en el tabique del tracto de salida, por encima del reborde muscular conocido como *crista supraventricularis,* la cual separa el cuerpo trabecular del ventrículo derecho de la porción lisa del tracto de salida. La cúspide aórtica derecha o, con menor frecuencia, la cúspide no coronariana prolapsan dentro del defecto y pueden ocluirlo de forma parcial o completa. Esta oclusión puede limitar la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha y dar así la falsa impresión de que el defecto no es grande. La insuficiencia aórtica no suele detectarse hasta después de los 5 años de edad o incluso más tarde. A pesar de ser más frecuente con las CIV supracristales, la insuficiencia aórtica se asocia en ocasiones a CIV localizadas en el tabique membranoso.

Rara vez se detecta insuficiencia cardiaca precoz en los cortocircuitos de izquierda a derecha grandes, pero sin tratamiento quirúrgico puede acabar produciéndose una insuficiencia aórtica y del ventrículo izquierdo moderada o grave. El soplo característico de una CIV supracristal suele escucharse en la zona media y superior del borde esternal izquierdo, a diferencia del borde esternal inferior izquierdo, y a veces se confunde con el de una estenosis pulmonar. En presencia de insuficiencia aórtica se escuchará un soplo diastólico decreciente en los bordes esternal derecho superior e izquierdo medio. Con grados de insuficiencia aórtica más avanzados se asociará una presión del pulso amplia y un precordio hiperdinámico. Estos signos clínicos deben distinguirse de los del DAP u otras cardiopatías asociadas a fugas aórticas.

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde una insuficiencia aórtica trivial con un cortocircuito de izquierda a derecha pequeño en niños asintomáticos hasta una insuficiencia aórtica florida con cardiomegalia masiva en adolescentes sintomáticos. Por lo general, se recomienda el cierre de todas las CIV supracristales para prevenir el desarrollo de insuficiencia aórtica, incluso en niños asintomáticos. Es necesario tratar quirúrgicamente a los pacientes que presentan una insuficiencia aórtica significativa para prevenir el desarrollo de disfunción ventricular izquierda irreversible. Las opciones quirúrgicas dependen del grado de lesión de la válvula; en caso de insuficiencia leve, el tratamiento puede consistir en el cierre simple del defecto hasta apuntalar el aparato valvular sin tocar la válvula propiamente dicha, en una valvuloplastia en el caso de afectaciones moderadas y en la sustitución valvular con una prótesis o un homoinjerto, o en la translocación aortopulmonar en casos de afectación grave.

453.8 Ductus arteriosus persistente

Daniel Bernstein

Durante la vida fetal, la mayoría de la sangre arterial pulmonar es derivada de derecha a izquierda a través del ductus arteriosus hacia la aorta (v. cap. 448). El cierre funcional del ductus suele ocurrir poco tiempo después del nacimiento, habitualmente en la primera semana de vida, pero si permanece permeable cuando disminuyen las RVP, la sangre aórtica se desvía de izquierda a derecha hacia la arteria pulmonar. El extremo aórtico del conducto se sitúa en posición distal con respecto al origen de la arteria subclavia izquierda y conecta con la arteria pulmonar a la altura de su bifurcación. El ductus arteriosus persistente (DAP) afecta al doble de mujeres que de hombres. También se asocia a la infección materna por rubéola durante las etapas iniciales de la gestación, aunque es un problema infrecuente en la actualidad, gracias a las vacunaciones. El DAP es frecuente en los lactantes prematuros, ya que el músculo liso en la pared del conducto de los pretérmino responde menos a una PO_2 alta y, por tanto, tiene menos probabilidades de constreñirse tras el nacimiento. En estos lactantes, el cortocircuito existente a través del DAP puede dar lugar a trastornos hemodinámicos graves con diversas secuelas importantes (v. cap. 122.3).

En los lactantes a término con DAP, la pared del ductus presenta defectos tanto en su capa endotelial mucoide como en su capa media muscular, mientras que, en los lactantes prematuros, el DAP suele tener una estructura normal. De este modo, un DAP que se mantiene después de las primeras semanas de vida en un lactante a término rara vez se cerrará de forma espontánea o con intervención farmacológica, mientras que si en un lactante prematuro no es preciso adoptar medidas precoces farmacológicas o quirúrgicas, en la mayoría de los casos se producirá el cierre espontáneo. El 10% de los pacientes con otras cardiopatías congénitas presenta además un DAP, y este desempeña a menudo un papel crítico a la hora de aportar el flujo sanguíneo pulmonar cuando el tracto de salida del ventrículo derecho es estenótico o atrésico (v. cap. 457), o a la hora de aportar flujo sanguíneo sistémico en los casos de coartación o interrupción de la aorta (v. caps. 454.6 a 454.8).

FISIOPATOLOGÍA

La presión aórtica posnatal más alta existente hace que la sangre fluya de izquierda a derecha a través del ductus, desde la aorta hacia la arteria pulmonar. La magnitud del cortocircuito depende del tamaño del conducto y de la relación entre las RVP y las RVS. Si el DAP es pequeño, la presión en el interior de la arteria pulmonar, del ventrículo y de la aurícula derechos es normal. Sin embargo, si el DAP es grande, la PAP puede elevarse hasta alcanzar valores sistémicos durante la sístole y la diástole. Así pues, los pacientes con DAP grandes presentan un elevado riesgo de enfermedad vascular pulmonar si no son operados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ductus permeables pequeños no suelen causar ningún síntoma y normalmente se diagnostican por la presencia de un soplo cardiaco. Los DAP grandes producen insuficiencia cardiaca similar a la que se aprecia en los niños con CIV grandes. El retraso del crecimiento puede ser una de las principales manifestaciones en los lactantes con cortocircuitos grandes. Un DAP pequeño se asocia a pulsos periféricos normales, mientras que los DAP grandes provocan una *presión de pulso amplia* y pulsos arteriales periféricos saltones debidos a la fuga de sangre hacia la arteria pulmonar durante la diástole. El corazón es de tamaño normal cuando el ductus es pequeño, aunque puede estar aumentado de tamaño de forma moderada o importante en los casos en los que existe una comunicación amplia; en estos pacientes, el impulso apical es notorio y, cuando el corazón está aumentado de tamaño, sostenido. Suele existir un **frémito,** cuya máxima intensidad se localiza en el segundo espacio intercostal izquierdo, y puede irradiar hacia la clavícula izquierda, a lo largo del borde esternal izquierdo o hacia la punta. Suele ser sistólico, pero también puede palparse durante todo el ciclo cardiaco. El soplo sistólico continuo clásico se describe como un «ruido de maquinaria». Comienza poco después del R_1, alcanza su máxima intensidad al final de la sístole y se desvanece en la telediástole. Puede localizarse en el segundo espacio intercostal izquierdo o irradiarse hacia abajo, hacia el borde esternal izquierdo o hacia la clavícula izquierda. Cuando las RVP se encuentran aumentadas, el componente diastólico del soplo puede ser menos notorio o estar ausente. En los pacientes con cortocircuitos grandes de izquierda a derecha se puede escuchar un soplo mesodiastólico mitral de baja tonalidad en la punta, que se debe al aumento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

Si el cortocircuito de izquierda a derecha es pequeño, el ECG será normal; si el ductus es grande, existirá hipertrofia del VI o biventricular. El diagnóstico de un DAP aislado, no complicado, es incoherente cuando se detecta hipertrofia del VD en el ECG.

Los estudios radiológicos en los pacientes con DAP grandes muestran una arteria pulmonar prominente con aumento de la trama vascular pulmonar. El tamaño del corazón depende del grado del cortocircuito de izquierda a derecha; puede ser normal o presentar un aumento de tamaño moderado o notable. Las cavidades afectadas son la aurícula y el ventrículo izquierdos. El botón aórtico puede ser normal o notorio.

En el ecocardiograma, el tamaño de las cámaras cardiacas será normal si el ductus es pequeño. Cuando hay un cortocircuito grande, la aurícula izquierda y el VI se encuentran aumentados de tamaño. El conducto puede visualizarse directamente y se puede calcular su tamaño. Los estudios con Doppler color y pulsado demuestran la presencia de un flujo turbulento retrógrado sistólico o diastólico (o ambos) en la arteria pulmonar y un flujo aórtico retrógrado durante la diástole en presencia de un cortocircuito grande (fig. 453.10).

Los signos clínicos y los hallazgos ecocardiográficos son suficientemente característicos como para permitir un diagnóstico preciso mediante métodos no invasivos en la mayoría de los pacientes. En los escasos pacientes con hallazgos atípicos puede estar indicada la realización de un cateterismo cardiaco para confirmar el diagnóstico. El cateterismo demostrará una presión normal o aumentada del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar en función del tamaño del ductus. La presencia de sangre oxigenada derivada a la arteria pulmonar confirma la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha. El catéter puede pasar desde la arteria pulmonar a la aorta descendente a través del ductus. La inyección de contraste en la aorta ascendente muestra opacificación de la arteria pulmonar desde la aorta e identifica el conducto.

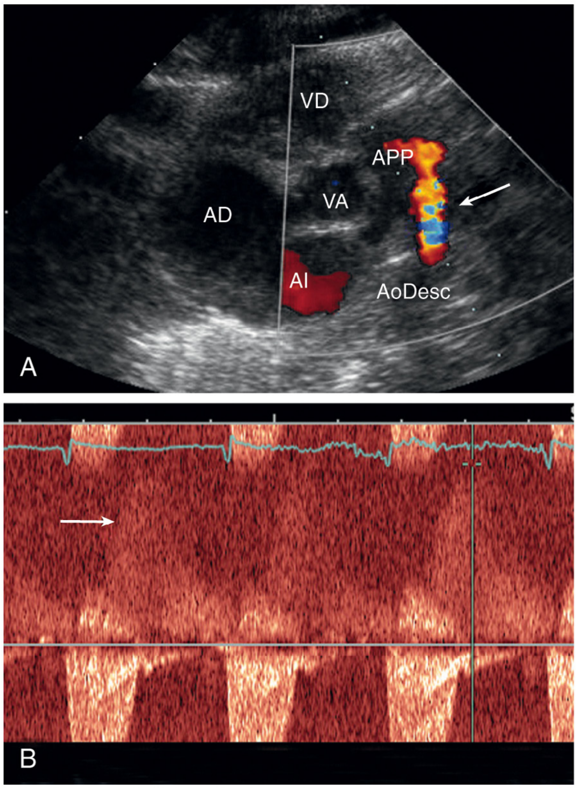

Fig. 453.10 Ecocardiograma en un recién nacido con un ductus arteriosus persistente de un tamaño de pequeño a moderado. **A,** Evaluación por Doppler color en un eje paraesternal corto que muestra flujo *(flecha)* desde la aorta hacia la arteria pulmonar principal. **B,** Evaluación con Doppler que muestra el flujo diastólico retrógrado hacia la arteria pulmonar. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AoDesc, aorta descendente; APP, arteria pulmonar principal; VA, válvula aórtica; VD, ventrículo derecho.

Otras enfermedades pueden dar lugar a soplos sistólicos y diastólicos en el área pulmonar sin cianosis (v. ap. 449). De forma excepcional, una **ventana aortopulmonar** puede ser indistinguible de un ductus arteriosus persistente, aunque en la mayoría de los casos el soplo es solo sistólico y es de mayor intensidad en el borde esternal superior derecho que en el izquierdo (v. cap. 453.9). Los aneurismas de los senos de Valsalva que se rompen en el lado derecho del corazón o en la arteria pulmonar, una fístula coronaria arteriovenosa y una arteria coronaria izquierda aberrante con colaterales masivas desde la coronaria derecha muestran patrones hemodinámicos similares a los del DAP con un soplo sistólico continuo y una presión de pulso amplia. Los troncos arteriales con flujo pulmonar torrencial también pueden manifestarse con una fisiología de escape aórtico. Las fístulas arteriovenosas periféricas se acompañan de una presión del pulso amplia, pero en estos casos no existe el soplo característico del DAP. Las CIV con insuficiencia aórtica, la tetralogía de Fallot reparada y la insuficiencia combinada mitral y aórtica (habitualmente debida a fiebre reumática) pueden confundirse con un DAP, pero los soplos son de vaivén y no continuos, como en el caso del ductus. En un soplo de vaivén existe un silencio entre los componentes sistólico y diastólico, mientras que en el soplo continuo, el flujo se encuentra alterado durante todo el ciclo cardiaco (aunque el soplo sea más fuerte durante la sístole que durante la diástole). La combinación de una CIV grande y un DAP da lugar a signos más parecidos a los de las CIV aisladas. La ecocardiografía es capaz de descartar estas otras posibilidades diagnósticas.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El cierre espontáneo del ductus después de la lactancia es extremadamente infrecuente. Los pacientes con DAP pequeños pueden tener una esperanza de vida normal, con pocos o ningún síntoma cardiaco, si bien pueden aparecer manifestaciones tardías. La insuficiencia cardiaca suele aparecer casi siempre en las primeras fases de la lactancia cuando existen ductus grandes, pero también puede aparecer de forma tardía a lo largo de la vida, incluso en las comunicaciones de tamaño moderado.

Puede aparecer endocarditis infecciosa a cualquier edad, así como embolias pulmonares o sistémicas. Entre las complicaciones infrecuentes están la dilatación aneurismática de la arteria pulmonar o del ductus, la calcificación del ductus, la trombosis no infecciosa del ductus con embolización y las embolias paradójicas. La hipertensión pulmonar (síndrome de Eisenmenger) suele desarrollarse en los pacientes con DAP grandes que no se someten a un cierre del ductus (v. cap. 460.2).

TRATAMIENTO

Independientemente de la edad, los pacientes con DAP requieren cierre con catéter o quirúrgico. En los pacientes con DAP pequeños, la razón para recomendar su cierre es la prevención de la endocarditis bacteriana u otras complicaciones tardías. En pacientes con DAP de tamaño moderado o grande, el cierre se lleva a cabo para tratar la insuficiencia cardiaca o prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, o con ambos propósitos. Una vez que se diagnostica un DAP moderado o grande, su cierre no debe retrasarse excesivamente una vez se haya instaurado el tratamiento médico preciso para la insuficiencia cardiaca.

El cierre transcatéter de los DAP se realiza de forma rutinaria en los laboratorios de hemodinámica (fig. 453.11). Los DAP pequeños se suelen cerrar con espirales intravasculares. Los DAP moderados o grandes se pueden cerrar con varias espirales transferidas desde una bolsa introducida mediante un catéter o con dispositivos en forma de paraguas. El cierre quirúrgico de un DAP puede llevarse a cabo mediante toracotomía izquierda estándar o mediante técnicas toracoscópicas mínimamente invasivas. La tasa de mortalidad del tratamiento intervencionista o quirúrgico es claramente inferior al 1%; por tanto, está indicado el cierre del ductus incluso en los pacientes asintomáticos. La hipertensión pulmonar no es una contraindicación para la cirugía a ninguna edad si puede demostrarse en el cateterismo cardiaco que la dirección del cortocircuito es aún predominantemente de izquierda a derecha y que no existe una enfermedad vascular pulmonar grave. Tras el cierre, los signos de insuficiencia cardiaca desaparecen con rapidez. Por lo general, se observa una mejoría inmediata de los lactantes que presentaban fallo de medro. El pulso y la presión arterial vuelven a la normalidad y el soplo en maquinaria desaparece. Puede persistir un soplo sistólico funcional en el foco pulmonar, que parece traducir la existencia de turbulencias en una arteria pulmonar previamente dilatada. Los signos radiológicos de aumento del tamaño cardiaco y de hiperaflujo pulmonar desaparecen en varios meses y el ECG se normaliza.

DUCTUS ARTERIOSUS PERSISTENTE EN LOS LACTANTES DE BAJO PESO AL NACER

Véase el capítulo 122.5.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

453.9 Ventana aortopulmonar

Daniel Bernstein

Las ventanas aortopulmonares son comunicaciones entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar principal. La presencia de válvulas aórtica y pulmonar y de un tabique interventricular íntegro las distingue del **tronco arterial** (v. cap. 458.8). Los síntomas de insuficiencia cardiaca aparecen al principio de la lactancia; en algunas ocasiones existe una mínima cianosis. El defecto suele ser grande y el soplo cardiaco suele ser sistólico, con un retumbo mesodiastólico apical que se debe al incremento del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral. En los casos infrecuentes en los que la comunicación es algo menor y no existe hipertensión pulmonar, la exploración física se asemeja a la de un DAP (presión de pulso amplia y un soplo continuo en los bordes esternales superiores). El ECG muestra hipertrofia del VI o biventricular. Los hallazgos radiológicos demuestran aumento del tamaño del corazón con prominencia de la arteria pulmonar y de la vascularización pulmonar. El ecocardiograma pone de manifiesto un aumento de tamaño de las cavidades izquierdas; la ventana puede delimitarse mejor con Doppler color. También se puede emplear la TC o la angiorresonancia magnética (ARM) para visualizar el defecto (v. cap. 450, fig. 450.26).

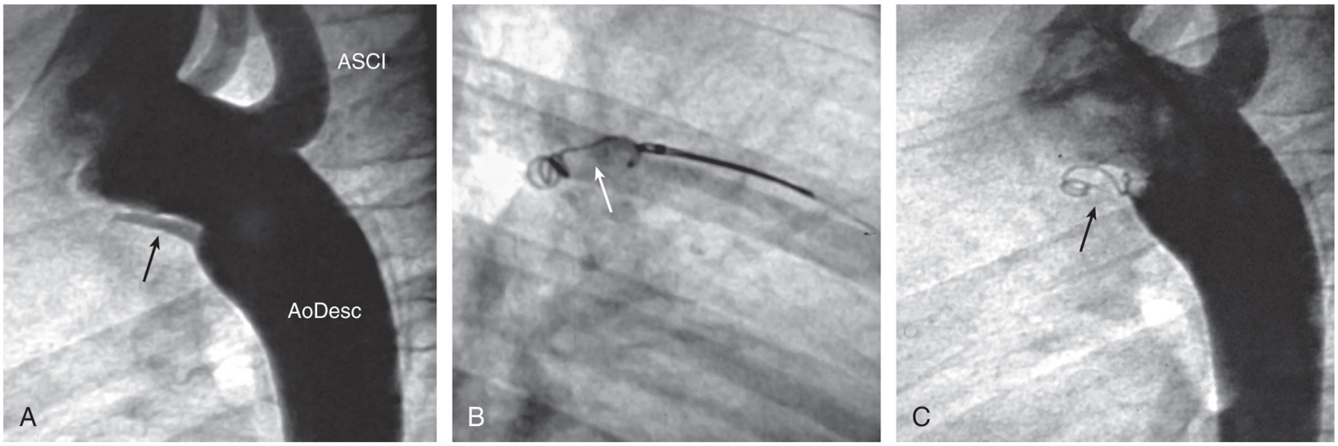

Fig. 453.11 **Cierre de un ductus arteriosus persistente pequeño a través de catéter con una espiral. A,** Angiografía de la aorta transversa y descendente que muestra un DAP de pequeño tamaño *(flecha)*.**B,** Se ha extraído un dispositivo helicoidal *(flecha)* de su vaina y se está colocando en la luz del conducto. **C,** Angiograma que muestra la oclusión total del DAP mediante el dispositivo helicoidal *(flecha)*. AoDesc, aorta descendente; ASCI, arteria subclavia izquierda.

El cateterismo cardiaco se realiza normalmente en niños mayores para evaluar la resistencia vascular pulmonar y revela un cortocircuito de izquierda a derecha a la altura de la arteria pulmonar, así como hipertensión pulmonar hipercinética, ya que los defectos son casi siempre grandes. Las aortografías selectivas con inyección de contraste en la aorta ascendente demuestran la lesión, y la posibilidad de pasar el catéter desde la arteria pulmonar principal directamente a la aorta ascendente también es diagnóstica.

Las ventanas aortopulmonares se corrigen mediante cirugía en la lactancia. Si la cirugía no se realiza durante ese periodo, los supervivientes corren el riesgo de desarrollar una enfermedad vascular obstructiva pulmonar progresiva similar a la que sufren otros pacientes con comunicaciones intracardiacas o de los grandes vasos.

453.10 Fístula arterial coronaria

Daniel Bernstein

Pueden existir fístulas congénitas entre una arteria coronaria y una aurícula, un ventrículo (sobre todo el derecho) o la arteria pulmonar. A veces existen múltiples fístulas. Con independencia de la cámara receptora, los signos clínicos son similares a los producidos por los DAP, aunque el soplo en maquinaria característico puede ser más difuso. Si el flujo es importante, la arteria coronaria implicada puede estar dilatada o ser aneurismática. La anomalía anatómica suele ser demostrable mediante ecocardiografía con Doppler color y, durante el cateterismo, mediante la inyección de contraste en la aorta ascendente. Las fístulas pequeñas pueden carecer de importancia hemodinámica e incluso cerrarse de forma espontánea. Si el cortocircuito es grande, el tratamiento consiste en la embolización mediante espirales transferidas transcatéter o, en el caso de lesiones a las que no se puede acceder de forma percutánea, mediante el cierre quirúrgico de las fístulas.

453.11 Rotura de un aneurisma del seno de Valsalva

Daniel Bernstein

Cuando uno de los senos de Valsalva de la aorta se debilita por una enfermedad congénita o adquirida, se puede formar un aneurisma que finalmente podría romperse, habitualmente en la aurícula o el ventrículo derechos. Esta situación es extremadamente rara en la población pediátrica. Suele producirse de forma súbita. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que manifiestan síntomas de insuficiencia cardiaca aguda junto con un soplo de vaivén de reciente aparición. La ecocardiografía con Doppler color y el cateterismo cardiaco permiten demostrar el cortocircuito de izquierda a derecha a la altura auricular o ventricular. Generalmente es necesaria la reparación quirúrgica urgente. Esta enfermedad se asocia con frecuencia a endocarditis infecciosas de la válvula aórtica.

Capítulo 454 Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones obstructivas

454.1 Estenosis de la válvula pulmonar con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

De las diversas formas de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (VD) con tabique interventricular íntegro, la más frecuente es la **estenosis valvular pulmonar** aislada, que supone el 7-10% de todas las cardiopatías congénitas. Las cúspides de la válvula se encuentran deformadas en distinto grado, lo que hace que la válvula se abra de forma incompleta durante la sístole. La válvula puede ser bicúspide o tricúspide, y los velos valvulares (valvas) pueden estar parcialmente fusionados con un orificio de salida excéntrico. Esta fusión puede ser tan grave que solo deje un orificio central del tamaño de un alfiler. Si la válvula no presenta un engrosamiento excesivo, produce una obstrucción en forma de bóveda del infundíbulo de salida del VD en la sístole. Son menos frecuentes la estenosis infundibular o subvalvular aisladas, la estenosis pulmonar supravalvular y las estenosis de las ramas de la arteria pulmonar. En los casos en los que la estenosis de la válvula pulmonar se asocia a una **comunicación interventricular** (CIV), pero sin desviación anterior del tabique infundibular y aorta acabalgada, esta afección debe ser clasificada como una estenosis pulmonar con una CIV asociada más que como una **tetralogía de Fallot** (v. cap. 457.1). A veces se ven también asociaciones de estenosis pulmonar y **comunicación interauricular** (CIA).

Los hallazgos clínicos y de laboratorio son los propios de la cardiopatía dominante, pero es importante descartar estas posibles anomalías asociadas. En el **síndrome de Noonan** (v. cap. 98), la anomalía cardiaca más frecuente es la estenosis pulmonar debida a una válvula displásica y se asocia en aproximadamente el 50% de los casos a una mutación en el gen *PTPN11*, que codifica la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, en el cromosoma 12. Se desconoce el mecanismo de la estenosis pulmonar, aunque se han propuesto como causas un desarrollo defectuoso de la porción distal del bulbo cardiaco y secuelas de endocarditis fetal. La estenosis pulmonar puede ser también un componente del **síndrome LEOPARD** (síndrome con lentiginosis, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera), frecuentemente asociado a miocardiopatía hipertrófica. Se han implicado en el síndrome LEOPARD mutaciones en los genes *PTPN11, RAF1* y *BRAF.* Las estenosis pulmonares de la válvula o de las ramas de la arteria pulmonar son un hallazgo común en los pacientes con displasias arteriohepáticas, conocidas también como **síndrome de Alagille** (v. cap. 383). En este síndrome, y en algunos pacientes con estenosis pulmonar aislada, existe una mutación en el gen *JAGGED1*. Además de la estenosis de la válvula mitral, estos pacientes también pueden presentar estenosis de otras ramas arteriales pulmonares.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar da lugar a un aumento de la presión sistólica y del estrés de pared que finalmente conduce al desarrollo de hipertrofia del VD (fig. 454.1). La gravedad de estas alteraciones depende del tamaño de la abertura residual de la válvula estenótica. En los casos graves, la presión del VD puede ser mayor que la presión arterial sistólica sistémica, mientras que, en las obstrucciones más leves, la presión del VD presenta una elevación leve o moderada. La presión de la arteria pulmonar (PAP, distalmente a la obstrucción) es normal o baja. La saturación arterial de oxígeno será normal, incluso en los casos de estenosis grave, a menos que exista una comunicación intracardiaca, como una CIV o una CIA, que permita a la sangre derivarse de derecha a izquierda. Cuando un neonato presenta una estenosis pulmonar grave, la importante reducción de la distensibilidad del VD puede causar cianosis secundaria a un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un **agujero oval permeable** (AOP), situación que se denomina **estenosis pulmonar crítica.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con estenosis leves o moderadas no suelen presentar síntomas. El crecimiento y el desarrollo son casi siempre normales. Si la estenosis es grave, pueden existir signos de insuficiencia del VD, como hepatomegalia, edema periférico e intolerancia al ejercicio. En los neonatos o lactantes pequeños con estenosis pulmonar crítica, los signos de insuficiencia del VD pueden ser más notorios, y a menudo existe cianosis debido al cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval.

En las **estenosis pulmonares leves,** la presión venosa y el pulso son normales. El corazón no se encuentra aumentado de tamaño, el impulso apical es normal y el del VD no se palpa. Se escucha un chasquido de eyección pulmonar agudo justo después del primer ruido cardiaco (R_1) a la altura del borde esternal superior izquierdo durante la espiración. El segundo ruido cardiaco (R_2) se encuentra desdoblado, con un componente pulmonar de intensidad normal que puede encontrarse ligeramente retrasado. Existe un soplo de eyección sistólico relativamente corto de tonalidad media o baja que se escucha sobre todo en el foco pulmonar y que se irradia mínimamente a ambos campos pulmonares. El electrocardiograma (ECG) es normal o puede mostrar características de **hipertrofia ventricular derecha** (HVD) leve; puede apreciarse inversión de las ondas T en las derivaciones precordiales derechas. Conviene destacar que la onda T en la derivación V_1 normalmente debería estar invertida hasta, al menos, los 6-8 años. Por

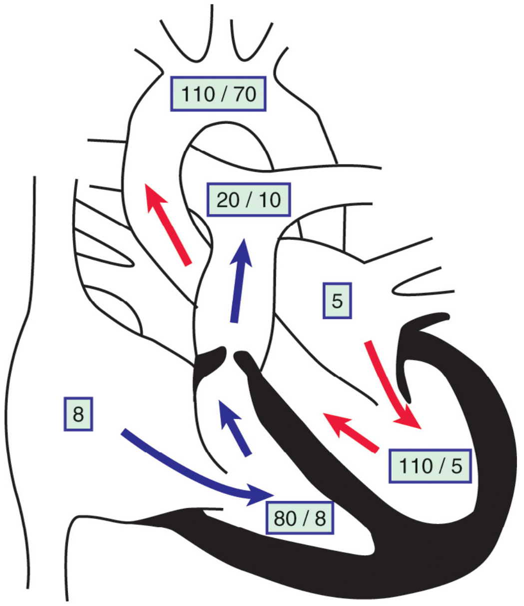

Fig. 454.1 **Fisiología de la estenosis valvular pulmonar.** Los *números en los recuadros* representan la presión en mmHg. Debido a la ausencia de cortocircuito de izquierda a derecha o de derecha a izquierda, el flujo sanguíneo a través de todas las cavidades cardiacas es normal, de 3 l/min/m^2. La relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp:Qs) es de 1:1. La presión de la aurícula derecha se encuentra ligeramente aumentada a causa de la reducción de la distensibilidad del ventrículo derecho. El ventrículo derecho es hipertrófico y sus presiones sistólica y diastólica se encuentran aumentadas. El gradiente de presión a través de la válvula pulmonar engrosada es de 60 mmHg. La presión de la arteria pulmonar principal es ligeramente baja y existe dilatación postestenótica. Las presiones de las cavidades izquierdas del corazón son normales. A menos que se produzca un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, la saturación de oxígeno sistémica del paciente será normal.

Fig. 454.2 **Radiografía de un paciente con estenosis valvular pulmonar y una raíz aórtica normal.** El tamaño del corazón se encuentra dentro de los límites normales, pero existe dilatación postestenótica de la arteria pulmonar.

tanto, una onda T positiva en V_1 en un niño pequeño es un signo de HVD incluso en ausencia de los criterios de voltaje. La única anomalía que puede demostrarse generalmente en las radiografías es la dilatación postestenótica de la arteria pulmonar. La ecocardiografía bidimensional (2D) muestra HVD y una válvula pulmonar ligeramente engrosada que forma una bóveda en la sístole; los estudios con Doppler muestran gradientes entre la presión del ventrículo derecho y la de la arteria pulmonar (VD-AP) iguales o inferiores a 30 mmHg.

En las **estenosis pulmonares moderadas,** la presión venosa puede estar ligeramente elevada; en los niños mayores puede verse una onda *a* prominente en el pulso yugular. Puede palparse una elevación del VD en el borde esternal inferior izquierdo. El R_2 se encuentra desdoblado, con un componente pulmonar suavizado y retrasado. A medida que se va limitando la movilidad valvular conforme se agrava la estenosis, tanto el chasquido de eyección pulmonar como el componente pulmonar del R_2 se vuelven inaudibles. A medida que se agrava la estenosis, el pico máximo del soplo sistólico de eyección se retrasa en la sístole y se hace más intenso y áspero (de más alta frecuencia). El soplo se irradia sobre todo hacia ambos campos pulmonares.

El ECG revela grados variables de HVD, a veces con una onda P picuda notoria. Las radiografías muestran un tamaño del corazón normal o levemente aumentado, con una inclinación de la punta del corazón hacia arriba por la prominencia del ventrículo derecho; la trama vascular pulmonar puede ser normal o estar ligeramente disminuida. El ecocardiograma muestra una válvula pulmonar engrosada con restricción de la movilidad sistólica. Los estudios con Doppler muestran gradientes de presión VD-AP de 30-60 mmHg. Puede existir insuficiencia tricuspídea leve que permite confirmar la presión sistólica del VD.

En las **estenosis pulmonares graves** puede apreciarse una cianosis leve o moderada en pacientes con comunicaciones interauriculares (CIA o AOP). En ausencia de cortocircuito intracardiaco no existe cianosis. En presencia de cortocircuito, la hepatomegalia y los edemas periféricos indican insuficiencia del VD. La elevación de la presión venosa es frecuente y está causada por la existencia de una onda *a* yugular presistólica grande. El corazón presenta un aumento de tamaño moderado o llamativo, y existe una elevación notoria del VD paraesternal que se suele extender a la línea medioclavicular izquierda. El componente pulmonar del R_2 es habitualmente inaudible. Se escucha un soplo sistólico de eyección intenso y áspero, largo, generalmente acompañado de un frémito; se ausculta sobre todo en el foco pulmonar y se puede irradiar ampliamente a todo el precordio, a ambos campos pulmonares, al cuello y a la espalda. El punto máximo del soplo se produce en la fase telesistólica, cuando la apertura de la válvula se vuelve más restrictiva. El soplo abarca frecuentemente el componente aórtico del R_2, pero no se encuentra precedido de un chasquido de eyección.

El ECG muestra una HVD notoria, acompañada con frecuencia de ondas P altas y picudas. Los estudios radiológicos confirman la presencia del aumento de tamaño del corazón con prominencia del ventrículo y la aurícula derechos. Puede verse la notoriedad de la arteria pulmonar principal (APP) debido a la dilatación postestenótica (fig. 454.2). La vascularización intrapulmonar está disminuida. En el ecocardiograma 2D se observa una deformidad llamativa de la válvula pulmonar e HVD (fig. 454.3). En las últimas fases de la enfermedad existe disfunción sistólica del ventrículo derecho, el cual puede llegar a dilatarse, con una insuficiencia tricuspídea importante. Los estudios con Doppler demuestran la presencia de un gradiente importante (>60 mmHg) a través de la válvula pulmonar. Afortunadamente, los hallazgos clásicos de estenosis pulmonar grave se ven rara vez en niños mayores, ya que se les suele intervenir de forma precoz. Los signos de estenosis pulmonar crítica, con todas las características de la estenosis pulmonar grave más cianosis, se suelen encontrar en el periodo neonatal.

No suele ser necesario el cateterismo cardiaco con fines diagnósticos, pero se lleva a cabo como parte del procedimiento de la **valvuloplastia con globo.** El cateterismo demuestra un gradiente de presión brusco a través de la válvula pulmonar. La PAP puede ser normal o baja. La gravedad de la estenosis se basa en la relación entre la presión sistólica del VD y la presión sistólica sistémica, o en el gradiente de presión VD-AP: es de 10-30 mmHg en los casos leves, de 30-60 mmHg en los casos moderados y superior a 60 mmHg o con presión sistólica del VD mayor que la presión sistémica en los casos graves. Si el gasto cardiaco es bajo, o si existe un cortocircuito significativo de derecha a izquierda a través del tabique interauricular, el gradiente de presión puede subestimar el grado de estenosis valvular. La ventriculografía derecha selectiva demuestra la presencia de válvulas engrosadas y con una movilidad limitada. En las estenosis leves o moderadas se ve bien la bóveda formada por la válvula durante la sístole. El flujo del contraste a través de la válvula estenótica en la sístole ventricular produce un chorro estrecho de contraste que tiñe la APP dilatada. Algunas veces existe hipertrofia subvalvular que puede intensificar la obstrucción.

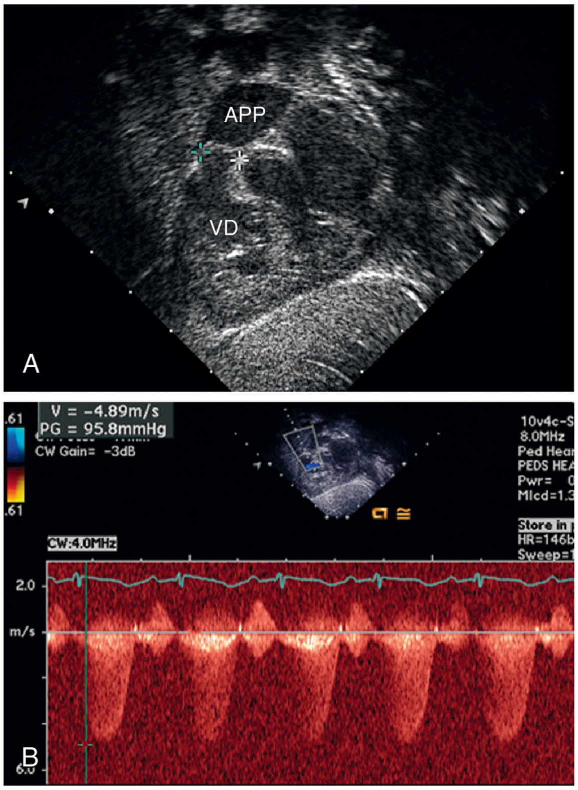

Fig. 454.3 Ecocardiograma que muestra una estenosis pulmonar valvular. **A,** Proyección subcostal que muestra los velos valvulares engrosados de la válvula pulmonar (entre las marcas de cruz). **B,** Estudio con Doppler que indica un gradiente de presión máximo de 95 mmHg a través de la válvula estenótica. APP, arteria pulmonar principal; VD, ventrículo derecho.

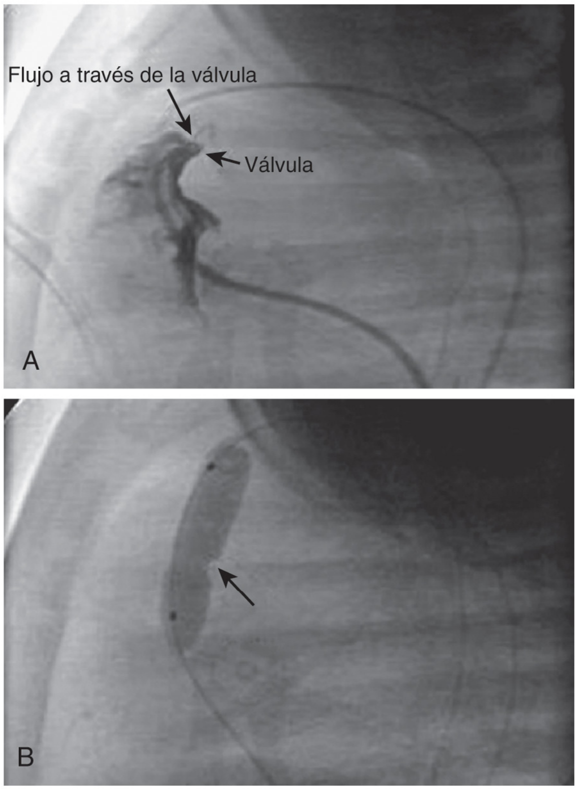

Fig. 454.4 Estenosis valvular pulmonar y valvuloplastia con globo. **A,** Angiografía del ventrículo derecho que muestra una válvula pulmonar con una estenosis grave y un chorro estrecho de sangre fluyendo a través de ella. **B,** Insuflación del globo del catéter mostrando la indentación *(flecha)* generada en el globo por la válvula estenótica. *(Fotografías por cortesía del Dr. Jeffrey Feinstein, Stanford University, Stanford, CA.)*

TRATAMIENTO

Se debe tratar a los pacientes con estenosis pulmonares aisladas moderadas o graves para aliviar la obstrucción. La valvuloplastia con globo es el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los pacientes (fig. 454.4). Los pacientes con válvulas pulmonares muy engrosadas, que son especialmente frecuentes en los casos de síndrome de Noonan, pueden precisar cirugía. En los neonatos con estenosis pulmonares críticas se recomienda el tratamiento urgente mediante valvuloplastia con globo o valvulotomía quirúrgica.

Los resultados son excelentes en la mayoría de los pacientes. El gradiente a través de la válvula pulmonar se reduce de forma notable o desaparece. En el periodo inmediato tras la valvuloplastia con globo puede permanecer un gradiente residual entre pequeño y moderado debido al estrechamiento del infundíbulo muscular; casi siempre se resuelve con el tiempo. Puede escucharse un soplo diastólico breve, precoz y decreciente en el borde esternal medio o superior izquierdo que se debe a la insuficiencia pulmonar residual. El grado de insuficiencia no suele tener importancia clínica, aunque a veces empeora con el tiempo. En el seguimiento a largo plazo no se encuentran diferencias en cuanto a la situación clínica entre los pacientes sometidos a valvuloplastia con globo o cirugía; no son habituales las recidivas tras un tratamiento satisfactorio, salvo en los pacientes con válvulas sumamente displásicas. En la pequeña minoría de pacientes en los que el grado de insuficiencia pulmonar es más intenso, puede aparecer dilatación del VD; estos pacientes requieren un seguimiento cercano y pueden precisar una intervención quirúrgica o la implantación de una válvula con endoprótesis a través de un catéter.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

La insuficiencia cardiaca solo se produce en los casos graves y más a menudo durante el primer mes de vida. La aparición de cianosis secundaria a un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval se aprecia casi de forma exclusiva en el periodo neonatal en los casos de estenosis grave. Existe riesgo de endocarditis infecciosa, pero no es frecuente durante la infancia.

Los niños con estenosis leves pueden llevar una vida normal, pero su progreso debe evaluarse de forma periódica. Los pacientes con gradientes pequeños rara vez sufren progresión y no precisan ser intervenidos, pero en los niños con estenosis moderadas es más probable que progrese el gradiente cuando los niños crezcan. El empeoramiento de la obstrucción puede deberse también al desarrollo de hipertrofia muscular o de tejido fibroso a nivel subvalvular. En las estenosis graves no tratadas, la evolución clínica puede empeorar de forma abrupta con el desarrollo de disfunción del VD e insuficiencia cardiaca. Los lactantes con estenosis pulmonares críticas deben ser sometidos a valvuloplastia con globo a través de un catéter o a una valvulotomía quirúrgica. Es infrecuente el desarrollo de insuficiencia del VD muchos años después de la valvuloplastia pulmonar con globo. Sin embargo, los pacientes deberían ser vigilados periódicamente por si empeora la insuficiencia pulmonar y la dilatación del VD.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.2 Estenosis pulmonar infundibular y ventrículo derecho de doble cámara

Daniel Bernstein

Las estenosis pulmonares infundibulares se deben a la obstrucción fibrosa o muscular del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. El lugar de la obstrucción puede estar próximo a la válvula pulmonar o claramente por debajo de ella; puede existir una cámara infundibular entre la cavidad ventricular derecha y la válvula pulmonar. En muchos casos pudo existir una CIV que después se cerró de forma espontánea. Cuando la válvula pulmonar también es estenótica, el defecto combinado se clasifica primariamente como estenosis valvular con hipertrofia infundibular secundaria. La hemodinámica y las manifestaciones clínicas de los pacientes con estenosis pulmonar infundibular aislada son similares, en su mayor parte, a las descritas en las estenosis valvulares pulmonares aisladas (v. cap. 454.1).

Los **ventrículos derechos de doble cámara** constituyen una variación frecuente de la obstrucción del infundíbulo de salida del VD por debajo de la válvula pulmonar. En este defecto existe una banda muscular en la porción media del VD; esta banda divide la cámara en dos partes y genera una obstrucción entre la porción de entrada y la de salida. Se observa con frecuencia la presencia de una CIV asociada que puede cerrarse de forma espontánea. No suele verse obstrucción en las primeras etapas de la vida, pero puede progresar rápidamente, de forma similar a como lo hace la obstrucción infundibular progresiva que se observa en la tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1).

El diagnóstico de estenosis infundibular del VD aislada o de ventrículo derecho de doble cámara suele establecerse mediante ecocardiografía. El tabique interventricular debe valorarse cuidadosamente para determinar si existe una CIV asociada. El pronóstico de los casos de obstrucción grave del infundíbulo de salida del VD no tratados es similar al de la estenosis valvular pulmonar. La cirugía está indicada cuando la obstrucción es de moderada a grave. Tras la cirugía, el gradiente de presión desaparece o se reduce de forma notable y el pronóstico a largo plazo es excelente.

454.3 Estenosis pulmonar combinada con cortocircuito intracardiaco

Daniel Bernstein

Las estenosis pulmonares valvulares o las infundibulares, o ambas, pueden asociarse tanto a CIA como a CIV. En estos pacientes, las características clínicas dependen del grado de la estenosis pulmonar, que determina si el cortocircuito neto es de izquierda a derecha o de derecha a izquierda.

La presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha grande auricular o ventricular es un dato que permite afirmar que la estenosis pulmonar es leve. Estos pacientes tienen síntomas similares a los que presentan una CIA o una CIV aislada. Sin embargo, con el transcurso del tiempo, el empeoramiento de la obstrucción puede limitar la magnitud del cortocircuito, lo que conlleva una mejoría gradual de los síntomas. Finalmente, un incremento mayor de la obstrucción puede dar lugar a un cortocircuito de derecha a izquierda y a cianosis, sobre todo en los pacientes con estenosis pulmonar y CIV. Cuando un paciente con una CIV muestra datos de reducción de la insuficiencia cardiaca y aumento de las fuerzas del VD en el ECG, debe diferenciarse entre el desarrollo de una estenosis pulmonar más grave y el inicio de enfermedad vascular pulmonar (**síndrome de Eisenmenger;** v. cap. 460.2).

Estas anomalías pueden repararse con facilidad mediante cirugía. Los defectos del tabique interauricular e interventricular se cierran, y la estenosis pulmonar se alivia mediante la resección de músculo infundibular o valvulotomía pulmonar, o con ambas, según esté indicado. Los pacientes con predominio de un cortocircuito de derecha a izquierda tienen síntomas similares a los de los pacientes con tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1).

454.4 Estenosis pulmonar periférica

Daniel Bernstein

Pueden existir constricciones únicas o múltiples en cualquier localización a lo largo de las ramas principales de las arterias pulmonares que pueden oscilar entre leves o graves y ser localizadas o extensas. Con frecuencia, estas cardiopatías se asocian a otros tipos de cardiopatías congénitas, entre las que se encuentran las estenosis pulmonares valvulares, la tetralogía de Fallot, el conducto arterial persistente (CAP), la CIV, la CIA y las estenosis aórticas supravalvulares. En algunos pacientes con estenosis pulmonares periféricas se ha detectado una tendencia familiar. Se encuentra una alta incidencia en lactantes con el síndrome de rubéola congénita. La combinación de estenosis aórtica supravalvular y estenosis de las ramas arteriales pulmonares, hipercalcemia idiopática en la lactancia, cara de duendecillo y retraso mental se conoce como **síndrome de Williams,** situación que se asocia a una deleción en el gen de la elastina en la región 7q11.23 del cromosoma 7. La estenosis pulmonar periférica también puede asociarse al **síndrome de Alagille,** el cual puede estar asociado a una mutación en el gen *JAGGED1*.

Las estenosis leves tienen poco efecto sobre la circulación pulmonar. Cuando existen constricciones graves y múltiples, aumenta la presión del ventrículo derecho y en la arteria pulmonar proximal al foco de la obstrucción. Cuando la anomalía es aislada, el diagnóstico se sospecha por la presencia de soplos en regiones amplias sobre el tórax, tanto anteriores como posteriores. Estos soplos suelen ser de eyección sistólica, pero también pueden ser continuos. Con mayor frecuencia, los signos físicos dominantes son los de la cardiopatía asociada, como en el caso de la tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1).

En el periodo neonatal inmediato puede existir una forma transitoria de estenosis pulmonar periférica. Los signos físicos suelen limitarse a un soplo sistólico de eyección suave que puede escucharse sobre uno o ambos pulmones. La ausencia de otros signos físicos de estenosis valvular pulmonar (elevación del VD, R_2 pulmonar suave, chasquido de eyección sistólica, soplo de mayor intensidad en el borde esternal superior izquierdo) confirma el diagnóstico. Este soplo suele desaparecer hacia el primer o segundo mes de vida.

Si la estenosis es grave, el ECG muestra datos de hipertrofia del VD y de la aurícula derecha, y la radiografía de tórax muestra cardiomegalia y una APP llamativa. La vascularización pulmonar generalmente es normal; sin embargo, en algunos casos pueden existir pequeñas sombras vasculares intrapulmonares que representan zonas de dilatación postestenótica. La ecocardiografía tiene una capacidad limitada para visualizar las ramas distales de las arterias pulmonares. Los estudios con Doppler demuestran la aceleración del flujo a través de las estenosis y, si existe insuficiencia tricuspídea, permiten calcular la presión sistólica del VD. La RM y la TC son extremadamente útiles para delimitar las obstrucciones distales. Si se sospecha una enfermedad moderada o grave, el diagnóstico suele confirmarse mediante cateterismo cardiaco.

La cirugía correctora realizada con motivo de otras cardiopatías asociadas, como la tetralogía de Fallot o las estenosis pulmonares valvulares, puede aliviar las obstrucciones graves de la APP y de sus ramas primarias. Si las estenosis pulmonares periféricas son aisladas, se pueden tratar mediante dilatación con catéter con globo y a veces con la colocación de una endoprótesis intravascular (v. fig. 450.29).

454.5 Estenosis aórtica

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

Las estenosis aórticas congénitas suponen aproximadamente el 5% de todas las malformaciones cardiacas diagnosticadas en la infancia; la válvula aórtica bicúspide, una de las lesiones cardiacas congénitas más frecuentes, se identifica hasta en un 1,5% de todos los adultos y puede ser asintomática en la infancia. Las estenosis aórticas son más habituales en los varones (3:1). Existen familias con múltiples individuos afectados de válvula aórtica bicúspide y se han implicado diversos genes, incluyendo el *NOTCH1* en el cromosoma 9q34.3.

En su forma más frecuente, la **estenosis aórtica valvular,** se observa engrosamiento de los velos valvulares y fusión variable de las comisuras. La presión sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se encuentra aumentada debido a la obstrucción del flujo de salida. La pared del VI se hipertrofia para compensar este hecho; la presión telediastólica también aumenta a medida que disminuye su distensibilidad.

Otra forma importante de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo (ISVI) es la **estenosis subvalvular (subaórtica),** con una membrana fibromuscular discreta situada por debajo de la válvula aórtica. Esta lesión se asocia a menudo a otras formas de cardiopatía congénita, como la estenosis mitral y la coartación de aorta **(síndrome de Shone),** y puede empeorar con rapidez. Con menor frecuencia se diagnostica en las primeras fases de la lactancia y puede desarrollarse a pesar de documentarse previamente la ausencia de obstrucción en el ISVI. La estenosis aórtica subvalvular puede volverse sintomática tras una cirugía satisfactoria encaminada a corregir otras cardiopatías (coartación de aorta, CAP, CIV), puede desarrollarse junto a otras lesiones leves que no se hayan corregido quirúrgicamente o puede aparecer como una anomalía aislada. También puede ser causada por una hipertrofia grave del tabique interventricular asociada a miocardiopatía hipertrófica (v. cap. 466.2).

La **estenosis aórtica supravalvular,** el tipo menos frecuente, puede aparecer de forma esporádica, familiar o asociada al **síndrome de Williams,** que consiste en retraso del desarrollo neurológico (CI entre 41 y 80), cara de duendecillo (cara redonda, frente ancha, puente nasal aplanado, labio superior grande y mejillas redondeadas) (fig. 454.5), así como hipercalcemia idiopática en la lactancia. Otros rasgos adicionales son una personalidad locuaz, hipersensibilidad al ruido, espasticidad, hipoplasia ungueal, anomalías dentales (anodoncia parcial, microdoncia con hipoplasia del esmalte), hipermovilidad articular, nefrocalcinosis, hipotiroidismo y ganancia ponderal escasa. En los pacientes con estenosis aórtica supravalvular puede haber un estrechamiento de los orificios de salida de las arterias coronarias.

Fig. 454.5 Síndrome de Williams. *(De Jones KL, Smith DW: The Williams elfin facies syndrome: a new perspective, J Pediatr 86: 718; 1975.)*

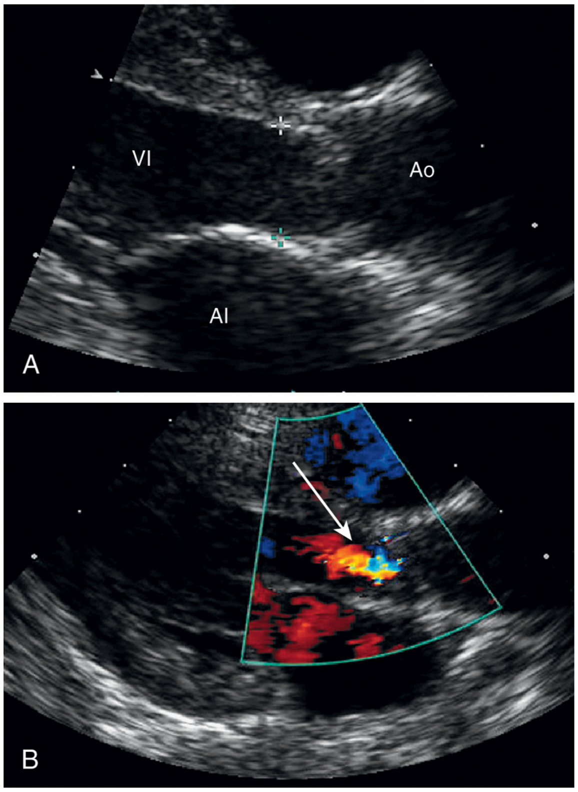

Fig. 454.6 **Ecocardiograma que muestra una estenosis valvular aórtica con insuficiencia. A,** En esta proyección de eje largo paraesternal puede verse la válvula aórtica estenótica en forma de bóveda durante la sístole. La *marca de cruz* delimita el anillo aórtico. **B,** El estudio con Doppler demuestra la presencia de insuficiencia aórtica *(flecha)*. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VI, ventrículo izquierdo.

Pueden existir también estenosis de otras arterias, en especial de las ramas de la arteria pulmonar. Se ha demostrado que el síndrome de Williams se debe a una deleción que afecta al gen de la elastina del cromosoma 7q11.23.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de los pacientes con estenosis aórtica dependen de la gravedad de la obstrucción. La estenosis aórtica grave que aparece en la lactancia precoz se denomina **estenosis aórtica crítica** y se asocia a insuficiencia del VI y a signos de bajo gasto cardiaco. La insuficiencia cardiaca, la cardiomegalia y el edema pulmonar son graves; los pulsos son débiles en las cuatro extremidades, y la piel puede ser pálida o grisácea. La diuresis puede estar disminuida. La intensidad del soplo en el borde esternal superior derecho puede ser mínima si el gasto cardiaco se encuentra muy disminuido. La mayoría de los niños con formas menos graves de estenosis aórtica permanecen asintomáticos, con un crecimiento y un desarrollo normales. El soplo suele descubrirse en exploraciones físicas rutinarias. En raras ocasiones aparece fatiga, angina, mareos o síncopes en niños mayores con obstrucciones graves del infundíbulo de salida del VI sin diagnosticar. Se han publicado casos de muerte súbita con estenosis aórtica, pero normalmente esto sucede en pacientes con obstrucciones graves del ISVI en los que se ha retrasado el tratamiento quirúrgico.

Los signos físicos dependen del grado de obstrucción del infundíbulo de salida del VI. En las estenosis leves, los pulsos, el tamaño del corazón y el impulso apical son normales. A medida que aumenta la gravedad, los pulsos disminuyen en intensidad y el corazón puede estar aumentado de tamaño, con un empuje apical del VI. Las estenosis valvulares aórticas leves o moderadas suelen acompañarse de un chasquido de eyección protosistólico, que se escucha mejor en la punta y en el borde esternal izquierdo. A diferencia del chasquido de la estenosis pulmonar, su intensidad no varía con la respiración. Los chasquidos son infrecuentes en los casos más graves de estenosis aórtica o en las estenosis subaórticas discretas. Si la estenosis es grave, el R_1 puede estar disminuido debido a la reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo engrosado. El R_2 se desdobla con normalidad en los casos de obstrucción leve o moderada. En los pacientes con obstrucción grave está disminuida la intensidad del cierre de la válvula aórtica y, de forma excepcional, el R_2 puede desdoblarse de forma paradójica (más amplio en la espiración) en los niños. Puede escucharse un cuarto ruido (R_4) cuando la obstrucción es grave, como resultado de la menor distensibilidad del VI.

La intensidad, la tonalidad y la duración del soplo sistólico de eyección son otros índices de gravedad. Generalmente, cuanto más intenso, más áspero (de tonalidad más alta) y más prolongado en el tiempo sea el soplo, mayor será el grado de la obstrucción. El soplo típico se escucha en su máxima intensidad en el borde esternal superior derecho y se irradia al cuello y al borde esternal medio izquierdo. Suele acompañarse de un frémito en la escotadura supraesternal. En los pacientes con estenosis aórtica subvalvular, el soplo puede ser máximo a lo largo del borde esternal izquierdo o incluso en la punta. A menudo existe un soplo diastólico decreciente suave de insuficiencia aórtica cuando la obstrucción es subvalvular o en pacientes con válvula aórtica bicúspide. En ocasiones puede escucharse un retumbo apical corto mesodiastólico; este soplo siempre debe levantar la sospecha de la presencia de una estenosis valvular mitral asociada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse habitualmente en base a la exploración física y a la gravedad de la obstrucción confirmada mediante pruebas complementarias. Si el gradiente de presión a través de la válvula aórtica es leve, el ECG será probablemente normal. El ECG puede ser algunas veces normal, incluso con obstrucciones más graves, pero, si la estenosis es de larga duración, suelen existir datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y sobrecarga del VI (ondas T invertidas en las precordiales izquierdas). La radiografía de tórax muestra con frecuencia una aorta ascendente prominente, pero el botón aórtico es normal. El tamaño del corazón es típicamente normal. Solo se ha observado calcificación de la válvula en niños mayores y adultos. La ecocardiografía permite identificar la localización y la gravedad de la obstrucción. Las imágenes bidimensionales muestran HVI, la válvula aórtica engrosada y en forma de bóveda (fig. 454.6). La ecografía también mostrará el número de velos valvulares y su morfología, además de la presencia de membranas subaórticas o estenosis supravalvulares, si es que existen. En un

20% de los casos se aprecian además anomalías de la válvula mitral o del cayado aórtico, una CIV o un CAP. En ausencia de insuficiencia del VI, el acortamiento fraccionado del ventrículo izquierdo puede estar aumentado, ya que el ventrículo izquierdo muestra un exceso de contractilidad. En los lactantes con estenosis aórtica crítica, el acortamiento fraccionado del VI suele estar disminuido. El endocardio puede ser brillante, lo que indica el desarrollo de procesos de cicatrización fibrosa endocárdica, conocidos como **fibroelastosis endocárdica.** Los estudios con Doppler muestran la localización específica de la obstrucción y permiten determinar los gradientes máximo y medio de obstrucción del ISVI. Cuando se asocia una obstrucción aórtica grave a disfunción del VI, el gradiente valvular determinado por el Doppler puede subestimar considerablemente la gravedad de la obstrucción debido al bajo gasto cardiaco a través de la válvula.

El cateterismo cardiaco de las cavidades izquierdas, que se realiza habitualmente junto a la valvuloplastia con globo aórtica, demuestra la magnitud del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. La curva de presión aórtica es anormal si la obstrucción es grave. En los pacientes con obstrucción grave y disminución de la distensibilidad del VI, la presión de la aurícula izquierda se encuentra aumentada y puede existir hipertensión pulmonar. Cuando un lactante en estado crítico con obstrucción del ISVI se somete a un cateterismo cardiaco, la función del VI se encuentra a menudo muy deprimida. Como en el ecocardiograma, el gradiente que se mide a través de la válvula aórtica estenótica puede subestimar el grado de su obstrucción debido al bajo gasto cardiaco. Pueden ser útiles las mediciones reales del gasto cardiaco mediante termodilución y del área valvular aórtica.

TRATAMIENTO

La **valvuloplastia con globo** está indicada en los niños con estenosis valvulares aórticas moderadas o graves para evitar la progresión de la disfunción del VI y el riesgo de síncope y muerte súbita. La valvuloplastia debe indicarse cuando el gradiente sistólico máximo entre el ventrículo izquierdo y la aorta supera los 60-70 mmHg en reposo, asumiendo un gasto cardiaco normal, o para gradientes menores cuando existen síntomas o cambios electrocardiográficos. En el caso de lesiones subaórticas obstructivas cuya progresión es más rápida, un gradiente de 40-50 mmHg o la presencia de insuficiencia aórtica ya se considera indicación quirúrgica. La valvuloplastia con globo es la técnica de elección, incluso en el periodo neonatal. El tratamiento quirúrgico suele reservarse para las válvulas aórticas sumamente displásicas que no pueden tratarse mediante valvuloplastia con globo o en pacientes que tienen también estenosis subvalvular o valvular (también conocida como *supravalvular*).

Las estenosis subaórticas discretas pueden resecarse sin dañar la válvula aórtica, el velo valvular anterior de la válvula mitral o el sistema de conducción. Este tipo de obstrucciones no suele ser subsidiaria de tratamiento mediante catéter con globo. Las estenosis supravalvulares se consiguen aliviar también quirúrgicamente, y los resultados son excelentes si el área de obstrucción es pequeña y no se asocia a hipoplasia de la aorta. Una o ambas arterias coronarias pueden estar estenóticas en sus orígenes en relación con las estenosis aórticas supravalvulares debido a una cresta fibrótica supraaórtica gruesa. En los pacientes con estenosis aórtica asociada a obstrucción subaórtica grave tipo túnel, el ISVI puede aumentar de tamaño al «tomar prestado» el espacio propio del ISVD **(técnica de Konno)** situado delante.

Con independencia de si se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico o mediante catéter, es probable que acabe desarrollándose insuficiencia aórtica o calcificación con reestenosis años o incluso décadas más tarde, que, finalmente, pueden precisar una reintervención quirúrgica y a menudo recambio valvular. Cuando la estenosis recidiva, puede que no se asocie a síntomas precoces. Entre los signos de estenosis recurrente se encuentran signos electrocardiográficos de HVI, un aumento del gradiente ecocardiográfico por Doppler, el deterioro de los índices ecocardiográficos de la función del VI y la recurrencia de signos y síntomas en la prueba de esfuerzo sobre cinta rodante. Entre los datos de insuficiencia aórtica significativa se encuentran los síntomas de insuficiencia cardiaca, la cardiomegalia en la radiografía de tórax y la dilatación del VI en la ecocardiografía. La elección de la técnica de reparación depende del grado relativo de estenosis e insuficiencia.

Cuando hay que realizar un **recambio de la válvula aórtica,** el procedimiento de elección depende a menudo de la edad del paciente. Los homoinjertos de velos valvulares tienden a calcificarse con mayor rapidez en los niños más pequeños, pero no precisan anticoagulación crónica. Las prótesis mecánicas duran más, pero requieren anticoagulación, que puede ser difícil de controlar en los niños pequeños. En las adolescentes que se acercan a la edad fértil, los posibles efectos teratógenos de la warfarina parecen justificar el uso de homoinjertos. Ninguna de estas opciones es la idónea para un niño pequeño que precisa un recambio valvular, ya que ni los homoinjertos ni las válvulas mecánicas crecen al ritmo del paciente. Una alternativa quirúrgica es la **translocación aortopulmonar (operación de Ross),** la cual consiste en extirpar la válvula pulmonar del propio paciente y utilizarla después para sustituir la válvula aórtica anormal. Posteriormente se coloca un homoinjerto en el lugar de la pulmonar. La ventaja potencial de esta técnica es el posible crecimiento de la válvula «neoaórtica» viva translocada y la mayor duración de los homoinjertos colocados en la circulación pulmonar de menor presión. Todavía se están investigando los resultados a largo plazo de esta operación, sobre todo en los niños pequeños. Las **válvulas con endoprótesis transcatéter,** que son válvulas tisulares cosidas en el interior de una endoprótesis metálica expansible, están siendo objeto de ensayos clínicos en los adultos, fundamentalmente en aquellos que no son buenos candidatos para la sustitución quirúrgica estándar a causa de su mal estado de salud. Se pueden implantar en el laboratorio de cateterismo cardiaco mediante abordaje percutáneo. Otra posible técnica paliativa a largo plazo son las válvulas tisulares desarrolladas con ingeniería en el laboratorio y obtenidas a partir de las propias células endoteliales del paciente, que actualmente se están desarrollando en modelos animales.

PRONÓSTICO

Los neonatos con estenosis aórtica crítica pueden presentar insuficiencia cardiaca grave y deteriorarse rápidamente hacia una situación de shock con bajo gasto cardiaco. La cirugía de urgencia o la valvuloplastia con globo pueden salvar la vida de estos lactantes, pero la mortalidad asociada a estos procedimientos no es despreciable. Los neonatos que mueren debido a una estenosis aórtica crítica suelen presentar una fibroelastosis del VI significativa. Los que sobreviven pueden desarrollar signos de disfunción muscular diastólica del VI (miocardiopatía restrictiva) y precisan un trasplante cardiaco (v. cap. 470).

El pronóstico es razonablemente bueno en los lactantes mayores y en niños con estenosis aórticas leves o moderadas, aunque es frecuente que la enfermedad progrese en 5-10 años. Los pacientes con gradientes valvulares aórticos de menos de 40-50 mmHg se consideran portadores de una enfermedad *leve;* aquellos con gradientes de 40 a 70 mmHg presentan enfermedad de grado *moderado.* Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento (quirúrgico o mediante valvuloplastia), aunque a menudo es necesario reintervenir la válvula aórtica en edades más tardías de la infancia o en la edad adulta, y muchos precisan al final un recambio valvular. En los pacientes no operados con obstrucción grave, la muerte súbita cardiaca supone un riesgo significativo y ocurre a menudo durante o inmediatamente después del ejercicio. La estenosis aórtica es una de las causas de muerte súbita cardiaca en el grupo de edad pediátrica.

Los pacientes con grados moderados o graves de estenosis aórtica no deberían participar en deportes de competición activos. En aquellos con enfermedades más leves, la participación en actividades deportivas está menos restringida. Es necesaria una revisión, al menos anual, y se recomendará la intervención si los signos o los síntomas progresan. La profilaxis contra la endocarditis infecciosa ya no se recomienda, a menos que se haya colocado una prótesis valvular.

Los niños mayores y los adultos con una válvula aórtica bicúspide aislada tienen más riesgo de desarrollar dilatación de la aorta ascendente, incluso en ausencia de una estenosis significativa. El riesgo aumenta con la edad y el ritmo de incremento es máximo en aquellos con raíces aórticas más grandes. En los niños, esta dilatación suele ser leve y permanece estable durante muchos años, pero, en los pacientes de más edad, la aorta puede dilatarse sustancialmente y de forma progresiva. Todavía no se ha determinado si estos pacientes padecen una forma no diagnosticada de trastorno del tejido conectivo (ya que esta variante de dilatación es parecida a la que se observa en el síndrome de Marfan). Los pacientes con síndrome de Turner y una válvula aórtica bicúspide no tienen más riesgo de dilatación aórtica. Aunque entre las complicaciones de la dilatación de la raíz aórtica en los adultos se han descrito la disección y la rotura de la aorta, no hay datos suficientes para establecer estos riesgos en los niños. Solo se han comunicado casos aislados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.6 Coartación de aorta

Daniel Bernstein

Las estenosis de la aorta de distintos grados pueden producirse desde el arco transversal aórtico hasta la bifurcación aórtica, pero el 98% aparece

justo por debajo del origen de la arteria subclavia izquierda, a la altura del origen del conducto arterial **(coartaciones yuxtaductales).** La incidencia en varones es el doble que en las mujeres. La coartación de aorta puede ser una de las características del **síndrome de Turner** (v. caps. 98 y 604.1) y se asocia a válvulas aórticas bicúspides en más del 70% de los pacientes. Las anomalías de la válvula mitral (un anillo mitral supravalvular o válvula mitral en paracaídas) y las estenosis subaórticas son otras lesiones asociadas potenciales. Cuando este grupo de lesiones obstructivas del lado izquierdo aparecen juntas reciben el nombre de **complejo de Shone.**

FISIOPATOLOGÍA

Las coartaciones de la aorta pueden manifestarse en forma de obstrucciones discretas yuxtaductales o de hipoplasia tubular de la aorta transversa, que comienza en uno de los vasos de la cabeza o el cuello y se extiende hacia el área ductal (llamada anteriormente *coartación preductal o de tipo infantil;* fig. 454.7). A menudo, ambos componentes están presentes. Se ha propuesto la hipótesis de que la coartación puede comenzar en la vida fetal por la presencia de una anomalía cardiaca que provoque una disminución del flujo sanguíneo a través de la válvula aórtica (p. ej., válvulas aórticas bicúspides, CIV). En otros casos, la coartación puede ser causada por una extensión anómala del tejido contráctil ductal hacia la pared aórtica.

En los pacientes con coartaciones yuxtaductales discretas, la sangre consigue fluir desde la aorta ascendente a través del segmento estrechado para alcanzar la aorta descendente, aunque se acaba desarrollando hipertensión del VI e hipertrofia ventricular izquierda. En los primeros días de vida, el CAP puede servir para ensanchar el área yuxtaductal de la aorta y aliviar de forma transitoria la obstrucción. En estos lactantes no cianóticos existe un cortocircuito ductal neto de izquierda a derecha. En las coartaciones yuxtaductales más graves o en presencia de hipoplasia del arco transverso, la sangre del VD es impulsada a través del conducto para suministrar flujo a la aorta descendente. La perfusión de la parte inferior del cuerpo depende entonces del gasto del VD (v. fig. 454.7). En esta situación, los pulsos femorales son palpables y la medición de las presiones diferenciales no es útil para realizar el diagnóstico. El cortocircuito ductal de derecha a izquierda se manifiesta por cianosis diferencial, con extremidades superiores de color rosado e inferiores de color azulado.

Estos lactantes pueden manifestar hipertensión pulmonar grave y resistencias vasculares pulmonares altas. Los signos de insuficiencia cardiaca son notorios. En ocasiones, algunos segmentos sumamente hipoplásicos del istmo aórtico se vuelven completamente atrésicos, lo que da lugar a una interrupción del cayado aórtico, de forma que la arteria subclavia izquierda queda proximal o distal a la obstrucción. A las coartaciones asociadas con hipoplasia del cayado se las denominaba antiguamente de tipo *infantil,* ya que, por su gravedad, estas anomalías se diagnosticaban en la lactancia precoz. El término tipo *adulto* hacía referencia a coartaciones yuxtaductales aisladas que, si eran leves, no solían diagnosticarse hasta el final de la infancia. Estos términos han sido sustituidos por los términos anatómicos más exactos que describen la localización y gravedad del defecto.

La presión arterial (PA) está aumentada en los vasos proximales a la coartación; la PA y la presión del pulso son menores por debajo de la estenosis. La hipertensión no se debe solo a la obstrucción mecánica, sino que además están implicados mecanismos neurohumorales. A menos que se corrijan quirúrgicamente en la lactancia, las coartaciones de la aorta suelen acompañarse de una extensa circulación colateral, sobre todo desde ramas de la arteria subclavia, de las intercostales superiores y de las mamarias internas, para dar lugar a conductos para que la sangre arterial se derive y evite la zona de coartación. Los vasos que contribuyen a la circulación colateral pueden llegar a ser muy tortuosos y de gran tamaño en las etapas tempranas de la edad adulta.

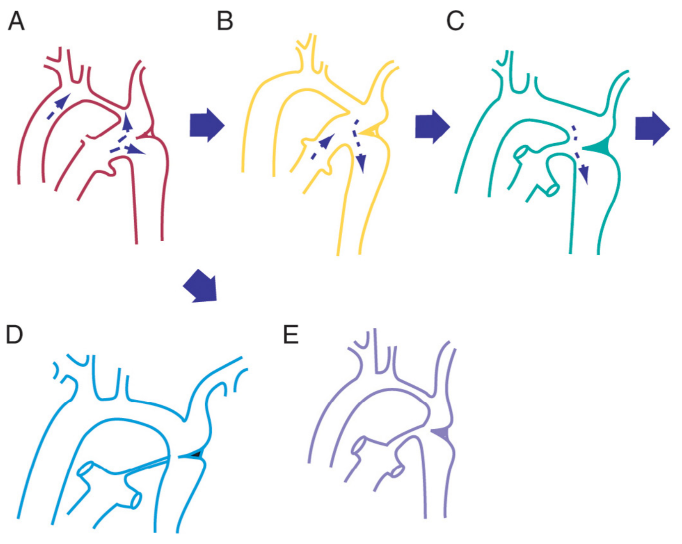

Fig. 454.7 **Metamorfosis de una coartación. A,** Prototipo fetal sin obstrucción del flujo. **B,** Final de la gestación. El ventrículo aórtico aumenta su gasto y dilata el segmento hipoplásico. El flujo aórtico anterógrado evita la cresta aórtica pasando a través del orificio del conducto arterial. **C,** Neonato. La constricción ductal inicia la obstrucción al eliminar el mecanismo de derivación y aumentar el flujo anterógrado en el cayado. **D,** Estenosis yuxtaductal madura. La derivación se encuentra completamente obliterada, y se produce una hipoplasia de la íntima en el borde de la cresta que agrava la estenosis. Se desarrollan colaterales. **E,** Persistencia del prototipo fetal de tipo infantil. Una obstrucción intracardiaca del lado izquierdo impide el aumento del flujo anterógrado aórtico antes o después del nacimiento. Existe tanto hipoplasia del istmo como una cresta obstructiva contraductal. El flujo de la parte inferior del cuerpo depende a menudo de la permeabilidad del conducto. *(De Gersony WM: Coarctation of the aorta. En Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider T, editors:* Moss Heart disease in infants, children and adolescents, *ed 4, Baltimore, 1989, Williams & Wilkins.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las coartaciones de la aorta que son descubiertas después de la lactancia generalmente no se manifiestan con síntomas llamativos. Algunos niños y adolescentes se quejan de debilidad o dolor/claudicación (o de ambos) en las piernas tras el ejercicio, pero, en muchos casos, incluso los pacientes con coartaciones graves se encuentran asintomáticos. Los niños mayores acuden al cardiólogo cuando se les detecta hipertensión en una exploración física rutinaria.

El signo clásico de la coartación de aorta es la disparidad de la PA entre los brazos y las piernas. Los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios son débiles (o ausentes hasta en el 40% de los pacientes), a diferencia de los pulsos saltones de los brazos y de los vasos carotídeos. Los pulsos radiales y femorales deben palparse siempre de forma simultánea para buscar la presencia de un retraso radiofemoral. En condiciones normales, el pulso femoral se percibe antes que el radial. Se produce un **retraso radiofemoral** cuando el flujo sanguíneo hacia la aorta descendente depende de las colaterales, en cuyo caso el pulso femoral se percibe más tarde que el radial. En las personas normales (excepto en los recién nacidos), la PA sistólica en las piernas obtenida mediante el método del manguito es 10-20 mmHg mayor que la de los brazos. En las coartaciones de aorta, la PA en las piernas es menor que en los brazos; suele resultar difícil de medir. Esta diferencia de PA es frecuente en los pacientes mayores de 1 año, de los cuales aproximadamente el 90% tiene hipertensión arterial sistólica en una extremidad superior por encima del percentil 95 propio de su edad. Es importante medir la PA en cada brazo; una PA mayor en el brazo derecho que en el izquierdo sugiere la afectación de la arteria subclavia izquierda en la zona de coartación. Algunas veces, la arteria subclavia derecha puede originarse de forma anómala desde una zona situada por debajo de la coartación y hace que la presión del brazo izquierdo sea mayor que la del derecho. Con el ejercicio se produce un incremento más llamativo de la PA sistémica y aumentará el gradiente entre extremidades superiores e inferiores.

El impulso precordial y los ruidos cardiacos son habitualmente normales; la presencia de un chasquido de eyección sistólica o de un frémito en la escotadura supraesternal sugieren la existencia de una válvula aórtica bicúspide (presente en el 70% de los casos). A lo largo del borde esternal izquierdo y en los espacios intercostales tercero y cuarto se suele escuchar un soplo sistólico corto. El soplo se transmite bien al área infraescapular izquierda y algunas veces hacia el cuello. A menudo puede escucharse en el tercer espacio intercostal un soplo típico de estenosis aórtica leve. Algunas veces se observan grados más significativos de obstrucción a través de la válvula aórtica. La presencia de un soplo mesodiastólico de baja tonalidad en la punta sugiere la presencia de estenosis mitral. En pacientes mayores con un buen desarrollo de flujo colateral pueden escucharse soplos sistólicos o continuos sobre los lados izquierdo y derecho del tórax, en las zonas lateral y posterior. En estos pacientes, a veces se puede palpar un frémito sobre los espacios intercostales en la espalda.

Los neonatos y lactantes con coartaciones más graves, que suelen incluir cierto grado de hipoplasia del arco transverso, presentan al principio signos de hipoperfusión del hemicuerpo inferior, acidosis e insuficiencia cardiaca grave. Estos signos pueden retrasarse días o semanas hasta que se cierra el

conducto arterial. Si se detecta antes del cierre del conducto, los pacientes pueden mostrar cianosis diferencial, que se demuestra mejor con la oximetría simultánea de las extremidades superiores e inferiores. En la exploración física, el corazón es grande y se escucha un soplo sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo, con un R_2 intenso.

DIAGNÓSTICO

Los signos en las exploraciones radiológicas dependen de la edad del paciente y de los efectos de la hipertensión y de la circulación colateral. Los lactantes con coartaciones graves pueden presentar cardiomegalia y congestión pulmonar. En la infancia, los signos no son tan llamativos hasta que pasa la primera década, en la que el aumento del corazón es leve o moderado debido a la prominencia del VI. El aumento de tamaño de la arteria subclavia izquierda produce característicamente una sombra llamativa en el mediastino superior izquierdo. Al final de la infancia son frecuentes las **muescas** en los **bordes inferiores de las costillas** debidas a la erosión causada por la presión generada por el aumento de tamaño de los vasos colaterales. En la mayoría de los pacientes, la aorta descendente presenta una zona de dilatación postestenótica.

El ECG suele ser normal en los niños pequeños, pero muestra signos de hipertrofia del VI en los pacientes mayores. Los neonatos y los lactantes muestran hipertrofia ventricular derecha o biventricular. Es posible visualizar el segmento de coartación mediante ecocardiografía 2D (fig. 454.8); también se puede demostrar la existencia de anomalías asociadas de la válvula mitral y de la aórtica. La aorta descendente es hipopulsátil. El Doppler color resulta útil para demostrar la localización específica de la obstrucción. Los estudios con Doppler pulsado y continuo permiten determinar el gradiente de presión de forma directa en la zona de la coartación; sin embargo, en presencia de un CAP se puede subestimar la gravedad de la estenosis. La TC y la RM son instrumentos no invasivos valiosos para evaluar la coartación cuando el ecocardiograma es dudoso. El cateterismo cardiaco con ventriculografía izquierda selectiva y aortografía resulta de utilidad en algunos pacientes con anomalías adicionales para visualizar el flujo sanguíneo colateral. En los casos que quedan bien definidos con la ecocardiografía, la TC o la RM no suele ser preciso el cateterismo diagnóstico previo a la cirugía.

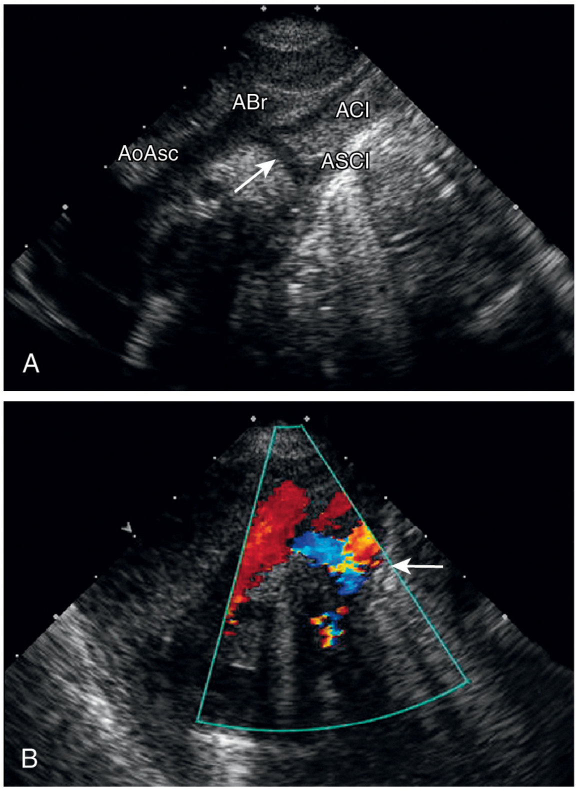

Fig. 454.8 Ecocardiograma que muestra la coartación aórtica con arco transverso hipoplásico. **A,** Ecocardiograma bidimensional a través de la escotadura supraesternal que muestra un estrechamiento importante que comienza inmediatamente distal a la arteria braquiocefálica. **B,** Doppler color que muestra el flujo turbulento en el área yuxtaductal *(flecha)*. ABr, arteria braquiocefálica; ACI, arteria carótida izquierda; AoAsc, aorta ascendente; ASCI, arteria subclavia izquierda.

TRATAMIENTO

En los **neonatos** con coartación grave de la aorta, el cierre del conducto suele dar lugar a hipoperfusión, acidosis y a un deterioro rápido. Estos pacientes deben recibir una perfusión de **prostaglandina E_1** para abrir de nuevo el conducto y restablecer un flujo sanguíneo adecuado a las extremidades inferiores. La reparación quirúrgica debe practicarse una vez que se confirma el diagnóstico y se ha estabilizado al paciente. Los **lactantes mayores** con insuficiencia cardiaca pero con buena perfusión deben ser tratados con medidas anticongestivas para mejorar su situación clínica antes de la intervención quirúrgica. Generalmente no existen motivos para retrasar la reparación quirúrgica y esperar a que el paciente crezca; se han realizado reparaciones satisfactorias en lactantes prematuros pequeños.

Los **niños mayores** con coartaciones significativas de la aorta deben ser tratados relativamente pronto tras el diagnóstico. El retraso de la intervención no está justificado, sobre todo tras la segunda década de vida, ya que la operación tiene menos éxito por el deterioro de la función del VI y los cambios degenerativos de la pared aórtica. A pesar de todo, si la reserva cardiaca es suficiente, es posible la reparación satisfactoria hasta en pacientes adultos de mediana edad.

El procedimiento de elección en las coartaciones yuxtaductales aisladas de la aorta es controvertido. La cirugía continúa siendo el procedimiento de elección en la mayoría de los centros y son diversas las técnicas que se pueden utilizar. Se puede extirpar la zona de la coartación y realizar una reanastomosis primaria. Con mayor frecuencia se abre la aorta transversa y se realiza una anastomosis «término-terminal ampliada» para aumentar el área transversal efectiva de la reparación. El procedimiento del colgajo de la subclavia, que implica la disección de la arteria subclavia izquierda y su incorporación a la pared de la coartación reparada, actualmente ha caído en desuso debido a la alta proporción de estenosis residual. En algunos centros se prefiere realizar una aortoplastia con parche, que consiste en ensanchar el área de coartación con un techo de material protésico. La utilización de la **angioplastia primaria** en las coartaciones originales continúa siendo controvertida a causa de la posibilidad de una posterior recoartación, disección aórtica y desarrollo de un aneurisma. La **colocación primaria de una endoprótesis** está siendo evaluada y es especialmente útil en las situaciones en las que la intervención quirúrgica puede tener un riesgo alto en pacientes con disfunción importante del VI. En adolescentes y adultos, la colocación primaria de una endoprótesis después de realizar una angioplastia ha mostrado unos resultados satisfactorios en casos de coartación inicial y reestenosis (fig. 454.9). En niños mayores puede ser necesaria la colocación de una segunda endoprótesis de mayor tamaño para adaptarla al crecimiento de la aorta.

Tras la cirugía se aprecia un aumento llamativo de la amplitud del pulso en las extremidades inferiores. En el postoperatorio inmediato puede aparecer una hipertensión de «rebote», que requiere tratamiento médico. Esta hipertensión aguda exagerada va cediendo de forma gradual y, en la mayoría de los pacientes, la medicación antihipertensiva puede suspenderse. Son frecuentes los soplos residuales que pueden ser secundarios a otras cardiopatías asociadas, al flujo turbulento residual a través del área reparada o al flujo sanguíneo colateral. Entre los posibles problemas postoperatorios infrecuentes se incluyen las lesiones medulares secundarias al pinzamiento aórtico (si las colaterales están poco desarrolladas), el quilotórax, la lesión diafragmática y las lesiones del nervio laríngeo. Si se utiliza un abordaje mediante colgajo de arteria subclavia izquierda, el pulso radial y la PA en el brazo izquierdo se encuentran disminuidos o ausentes.

SÍNDROME POSCOARTECTOMÍA

En el periodo postoperatorio inmediato puede asociarse una **arteritis mesentérica** con hipertensión aguda y dolor abdominal. La intensidad del dolor es variable y puede asociarse a anorexia, náuseas, vómitos, leucocitosis, hemorragias intestinales, necrosis intestinal y obstrucción del intestino delgado. El cuadro suele mejorar con la administración de fármacos antihipertensivos (p. ej., nitroprusiato, esmolol, captopril) y con descompresión intestinal; la exploración quirúrgica rara vez es necesaria en los casos de obstrucción o infarto intestinal.

PRONÓSTICO

Aunque es rara la reestenosis en pacientes mayores tras la coartectomía, un número significativo de lactantes intervenidos antes de cumplir 1 año requiere una revisión más adelante. Se debe realizar un seguimiento estrecho de todos los pacientes para vigilar el posible desarrollo de recoartaciones y aneurismas anastomóticos aórticos. En caso de producirse una nueva coartación, la **angioplastia con globo** es el procedimiento de elección. En estos pacientes, la presencia de tejidos cicatriciales por las cirugías previas puede dificultar la reintervención, por lo que la angioplastia con globo es un procedimiento más seguro debido a la baja incidencia de formación de

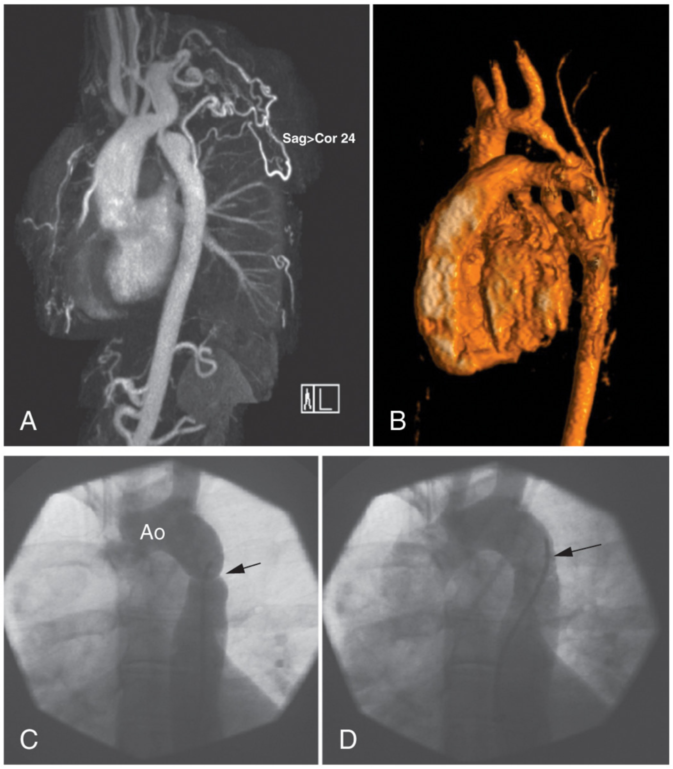

Fig. 454.9 Coartación de aorta. **A,** Angio-TC de la coartación. **B,** Reconstrucción 3D. Angiogramas de la coartación antes **(C)** y después **(D)** de colocar la endoprótesis *(flechas)*. Ao, Aorta. *(Adaptad de Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN: Congenital heart disease in the adult and pediatric patient. En* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, *ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 75.41, p 1561.)*

aneurismas. El alivio de la obstrucción con esta técnica suele ser excelente. Las **endoprótesis intravasculares** se utilizan habitualmente, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, con muy buenos resultados por lo general.

La reparación de las coartaciones en la segunda década de la vida o más tarde puede asociarse a una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular prematura, incluso en ausencia de anomalías cardiacas residuales. Puede desarrollarse hipertensión crónica de instauración precoz en los adultos, incluso en pacientes con coartaciones correctamente resecadas.

Las anomalías de la válvula aórtica se encuentran presentes en la mayoría de los pacientes. Las válvulas aórticas bicúspides son frecuentes, pero no suelen producir signos clínicos a menos que la estenosis sea significativa. La asociación de un CAP y una coartación de aorta también es frecuente. Se debe sospechar la presencia de CIV o CIA cuando existen signos de cortocircuito de izquierda a derecha; estos se exacerban por el aumento de las resistencias al flujo a través del lado izquierdo del corazón. Las anomalías de la válvula mitral también se ven de forma ocasional, al igual que las estenosis aórticas subvalvulares.

Las lesiones neurológicas graves, o incluso la muerte debida a la presencia de enfermedad cerebrovascular asociada, aparecen de forma excepcional. Pueden producirse hemorragias subaracnoideas o intracerebrales debidas a la rotura de aneurismas congénitos del polígono de Willis, a la rotura de otros vasos con capas elástica y media defectuosas o a la rotura de vasos normales. Los niños con el **síndrome PHACE** (síndrome de anomalías de la fosa cerebral posterior, hemangiomas faciales, anomalías arteriales, anomalías cardiacas y coartación de aorta, y anomalías oculares) pueden tener ictus (v. tabla 449.2). Las anomalías de las arterias subclavias pueden consistir en la afectación de la arteria subclavia izquierda en la zona de coartación, estenosis del orificio de la arteria subclavia izquierda y origen anómalo de la arteria subclavia derecha.

La mayoría de los pacientes mayores con coartación de aorta fallecería entre los 20 y los 40 años si no fueran tratados; algunos alcanzan la mitad de la vida sin grandes limitaciones. Las complicaciones serias más habituales se relacionan con la hipertensión sistémica, que puede dar lugar a enfermedad coronaria prematura, insuficiencia cardiaca, encefalopatía hipertensiva o hemorragias intracraneales. La insuficiencia cardiaca puede empeorar por las anomalías asociadas. La endocarditis o endarteritis infecciosa es una complicación importante en los adultos. Pueden desarrollarse aneurismas de la aorta descendente o de los vasos colaterales aumentados de tamaño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.7 Coartación asociada a comunicación interventricular

Daniel Bernstein

Las coartaciones aórticas en presencia de una CIV provocan un aumento de la precarga y de la poscarga del ventrículo izquierdo, y los pacientes que padecen esta combinación suelen diagnosticarse en el nacimiento o durante el primer mes de vida y presentar una insuficiencia cardiaca intratable. La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la CIV depende de la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. En presencia de coartación, la resistencia al flujo sistémico se encuentra aumentada por la obstrucción, y el volumen del cortocircuito se incrementa de forma notable. El cuadro clínico es el propio de un lactante gravemente enfermo con taquipnea, fallo de medro y signos típicos de insuficiencia cardiaca. A menudo, la diferencia de la PA entre las extremidades superiores e inferiores no es muy notoria debido a que el gasto cardiaco puede ser bajo. El tratamiento médico debería utilizarse para estabilizar al paciente inicialmente, aunque no debería utilizarse para retrasar la cirugía correctora injustificadamente.

En la mayoría de los casos, la coartación es la anomalía predominante que causa los síntomas graves, por lo que la resección del segmento coartado produce una mejoría espectacular. Muchos centros reparan de forma rutinaria tanto la CIV como la coartación en la misma intervención mediante una esternotomía media con circulación extracorpórea. En algunos centros se repara la coartación a través de una toracotomía lateral izquierda y, al mismo tiempo, colocan una banda en la arteria pulmonar para disminuir el cortocircuito ventricular. Cuando hay una CIV complicada (CIV múltiples, CIV apicales musculares), se puede realizar un cerclaje de la arteria pulmonar a la vez que se realiza la reparación de la coartación y, así, evitar la cirugía a corazón abierto en la lactancia para tratar estas anomalías septales complejas.

454.8 Coartación asociada a otras anomalías cardiacas y a interrupción del cayado aórtico

Daniel Bernstein

En la lactancia, las coartaciones se suelen asociar a otras anomalías cardiovasculares importantes, como el corazón izquierdo hipoplásico, una valvulopatía aórtica o mitral grave, la transposición de grandes vasos y las variaciones del ventrículo de doble salida y ventrículo único. Las manifestaciones clínicas dependen de los efectos de las malformaciones asociadas, así como de la coartación propiamente dicha.

Es posible que las coartaciones de aorta asociadas a insuficiencia **mitral** grave y a **valvulopatía aórtica** deban tratarse como parte del complejo del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (v. cap. 458.10), incluso cuando la cavidad del VI no se encuentra excesivamente hipoplásica. Estos pacientes suelen tener un segmento largo de cayado aórtico estrecho asociado junto con una coartación aislada a la altura del conducto arterial. Las coartaciones de aorta asociadas a **transposición de grandes vasos** o a un **ventrículo único** pueden repararse de forma aislada o en combinación con otras medidas correctoras o paliativas.

La **interrupción completa del cayado aórtico** es la forma más grave de coartación y suele asociarse a otras patologías intracardiacas. La interrupción puede ocurrir a cualquier altura, aunque se ve con mayor frecuencia entre la arteria subclavia izquierda y la inserción del conducto arterial **(tipo A),** seguida en frecuencia por entre las arterias subclavia izquierda y la carótida izquierda **(tipo B),** o entre la carótida izquierda y las arterias braquiocefálicas **(tipo C).** En los recién nacidos con interrupción del arco aórtico, el conducto arterial supone la única fuente de flujo sanguíneo hacia la aorta descendente y se pueden observar diferencias en la saturación de oxígeno entre el brazo derecho (con saturación normal) y las piernas (con saturación disminuida). Cuando el conducto comienza a cerrarse, estos lactantes pueden desarrollar insuficiencia cardiaca grave, hipoperfusión de las extremidades inferiores, anuria y shock. Los pacientes con interrupción del cayado aórtico pueden

mantenerse con prostaglandina E_1 para que el conducto continúe abierto hasta la reparación quirúrgica. Por ser una de las malformaciones conotruncales, las interrupciones del arco aórtico, y en especial las del tipo B, pueden asociarse al **síndrome de DiGeorge** (defectos cardiacos, hipocalcemia, hipoplasia tímica y anomalías faciales leves). Los análisis citogenéticos mediante hibridación in situ con fluorescencia demuestran deleciones de un segmento del cromosoma 22q11, conocido como **región crítica de DiGeorge.**

454.9 Estenosis mitral congénita

Daniel Bernstein

La estenosis mitral congénita es una anomalía infrecuente que puede aparecer aislada o asociada a otros defectos, de los cuales los más frecuentes son la estenosis aórtica valvular y subvalvular, y la coartación aórtica **(complejo de Shone).** La válvula mitral puede adoptar forma de túnel, con engrosamiento de sus velos valvulares y cuerdas tendinosas acortadas y deformadas. Otras alteraciones de la válvula mitral asociadas con las estenosis son la válvula mitral en **paracaídas,** que se produce por la presencia de un único músculo papilar, y una válvula mitral de **doble orificio.**

Los síntomas suelen aparecer en los dos primeros años de vida si la estenosis es de moderada a grave. Estos lactantes muestran fallo de medro y generalmente presentan diversos grados de disnea y palidez. En algunos pacientes, las sibilancias pueden ser uno de los síntomas más notorios, por lo que se puede confundir el diagnóstico con el de bronquiolitis o hiperreactividad de las vías respiratorias. Es frecuente el aumento de tamaño del corazón debido a la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho y la aurícula izquierda. La mayoría de los pacientes tiene soplos diastólicos apicales como retumbos, aunque los signos auscultatorios pueden ser relativamente difíciles de apreciar. El R_2 es intenso y se encuentra desdoblado. Puede existir un chasquido de apertura de la válvula mitral. El ECG revela HVD, y pueden verse ondas P bífidas o picudas que indican aumento de tamaño de la aurícula izquierda. Las radiografías de tórax suelen mostrar aumento de tamaño del VD y de la aurícula izquierda, además de congestión pulmonar, siguiendo un patrón venoso o perihiliar. El ecocardiograma es característico y muestra engrosamiento de los velos valvulares de la válvula mitral, una disminución notoria del orificio de esta, una estructura anormal del músculo papilar (o un músculo papilar único) y un aumento de tamaño de la aurícula izquierda con un ventrículo izquierdo normal o pequeño. También puede visualizarse un orificio doble. Los estudios con Doppler permiten medir el gradiente de presión medio a través del orificio mitral. Pueden evaluarse anomalías asociadas, como una estenosis aórtica y una coartación. El cateterismo cardiaco suele realizarse para confirmar el gradiente de presión transmitral antes de la cirugía. Puede apreciarse un aumento de las presiones del VD, de la arteria pulmonar y de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. La angiografía muestra un retraso en el vaciado de la aurícula izquierda y el orificio mitral pequeño.

Los resultados del tratamiento quirúrgico dependen de la anatomía de la válvula, pero, si el orificio mitral es notablemente hipoplásico, puede ser difícil reducir el gradiente. En algunos pacientes es preciso implantar una prótesis valvular mitral, pero, si el orificio de la válvula es demasiado pequeño, la prótesis debe colocarse en posición supramitral. No obstante, con independencia de la prótesis utilizada, esta debe ser sustituida a medida que el niño va creciendo. Estos pacientes deben ser tratados con anticoagulación oral con warfarina y las complicaciones de la anticoagulación excesiva o insuficiente son bastante frecuentes en la lactancia. Muchos centros han utilizado la valvuloplastia mediante catéter con globo como procedimiento paliativo con resultados desalentadores, salvo en los casos de estenosis mitral reumática. Se han observado resultados alentadores a raíz de la experiencia reciente con el uso de la válvula endoprótesis Melody en posición mitral en determinados pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

454.10 Hipertensión venosa pulmonar

Daniel Bernstein

Varias cardiopatías pueden dar lugar a hipertensión pulmonar venosa crónica que, cuando es extrema, puede conducir al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. Entre estas cardiopatías se encuentran la **estenosis mitral** congénita, la **insuficiencia mitral,** el **retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción,** los **mixomas de la aurícula izquierda,** el ***cor triatriatum*,** la **estenosis de venas pulmonares individuales** y los **anillos mitrales supravalvulares.** Los síntomas precoces pueden confundirse con los de enfermedades pulmonares crónicas, como el asma, debido a la ausencia de signos cardiacos específicos en la exploración física. Pueden existir signos sutiles de hipertensión pulmonar. El ECG muestra HVD y ondas P picudas. Los estudios radiológicos revelan cardiomegalia y prominencia de las venas pulmonares en la región hiliar, del ventrículo y aurícula derechos, y de la arteria pulmonar principal; la aurícula izquierda es de tamaño normal o el aumento de tamaño es leve.

El ecocardiograma puede demostrar la presencia de un mixoma de la aurícula izquierda, *cor triatriatum*, estenosis de una o más venas pulmonares o anomalías de la válvula mitral, y en especial un anillo mitral supravalvular. El cateterismo cardiaco descarta la presencia de un cortocircuito y demuestra la existencia de hipertensión pulmonar con elevación de la presión capilar de enclavamiento pulmonar. La presión de la aurícula izquierda es normal si la lesión se encuentra en las venas pulmonares, pero puede estar elevada si la lesión se encuentra en la válvula mitral. La arteriografía pulmonar selectiva suele delimitar la lesión anatómica. El *cor triatriatum*, los mixomas de la aurícula izquierda y las membranas mitrales supravalvulares pueden ser tratados con éxito mediante cirugía.

El diagnóstico diferencial abarca la **enfermedad pulmonar venooclusiva,** un proceso idiopático que produce lesiones obstructivas de una o más venas pulmonares. La causa es incierta y la enfermedad que empieza en una vena puede extenderse a otras. Aunque generalmente aparece en pacientes en los que se ha reparado un retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción (v. cap. 458.7), puede aparecer en ausencia de cardiopatía congénita. El paciente debuta con insuficiencia cardiaca izquierda debida a la congestión pulmonar con edema pulmonar aparente. Son frecuentes la disnea, la fatiga y los derrames pleurales. La presión de la aurícula izquierda es normal, pero la presión capilar de enclavamiento pulmonar suele estar elevada. Se puede encontrar una presión capilar de enclavamiento pulmonar normal si se han desarrollado colaterales o si se mide en un segmento no afectado. Desde el punto de vista angiográfico, el drenaje venoso pulmonar es normal hacia la aurícula izquierda, aunque una o más venas pulmonares se encuentran estrechadas, ya sea de forma focal o difusa.

Las biopsias pulmonares han demostrado la afectación de las venas pulmonares y, en ocasiones, de las arterias pulmonares. Las venas y vénulas pulmonares muestran estenosis u obstrucción fibrosa, y pueden existir trombos en las arterias pulmonares. Los intentos de realizar reparaciones quirúrgicas, dilataciones con globo y colocación de endoprótesis transferidas a través de un catéter no han mejorado el pronóstico de forma significativa en estos pacientes. Actualmente se están realizando ensayos clínicos de quimioterapia antiproliferativa. El trasplante combinado de pulmón y corazón con frecuencia es la única opción terapéutica (v. cap. 470.2).

Capítulo 455
Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones por regurgitación

455.1 Insuficiencia valvular pulmonar y ausencia congénita de la válvula pulmonar

Daniel Bernstein

La insuficiencia de la válvula pulmonar se suele asociar a otras enfermedades cardiovasculares o puede ser secundaria a una **hipertensión pulmonar** grave. La incompetencia de la válvula es un resultado esperable tras la cirugía de las obstrucciones del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (ISVD), como por ejemplo, la valvulotomía pulmonar en pacientes con **estenosis de la válvula pulmonar** o la valvulotomía asociada a resección infundibular en pacientes con **tetralogía de Fallot.** La insuficiencia congénita aislada de la válvula pulmonar es infrecuente. Estos pacientes suelen encontrarse asintomáticos porque la insuficiencia tiende a ser leve.

El aspecto más llamativo de la exploración física es un soplo diastólico decreciente localizado en el borde esternal izquierdo medio y superior, de tonalidad más baja que la del soplo de la insuficiencia aórtica debido a que las presiones implicadas son menores. La radiografía de tórax muestra la notoriedad de la arteria pulmonar principal y, si la insuficiencia es grave, el aumento de tamaño del ventrículo derecho (VD). El electrocardiograma (ECG) es normal o muestra un patrón rSR' en las derivaciones precordiales derechas (V_1, V_2) y una mínima hipertrofia del VD. Los estudios con Doppler color y pulsado demuestran la presencia de flujo retrógrado desde la arteria pulmonar al ventrículo derecho en la diástole. La angiorresonancia magnética (ARM) cardiaca es el mejor método para cuantificar tanto el volumen del VD como la fracción de regurgitación, así como la función sistólica del VD (fracción de eyección). La insuficiencia valvular pulmonar aislada suele tolerarse bien y no requiere tratamiento quirúrgico. Cuando la insuficiencia pulmonar es grave puede ser necesario sustituirla con un homoinjerto valvular o una válvula-endoprótesis introducida a través de un catéter para preservar la función del VD, sobre todo si ha empezado a desarrollarse, además, una insuficiencia tricuspídea.

La **ausencia congénita de la válvula pulmonar** suele asociarse a una comunicación interventricular (CIV), a menudo en el contexto de la tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1). En muchos de estos neonatos, las arterias pulmonares se dilatan mucho y comprimen los bronquios, con los consiguientes episodios de sibilancias, atelectasias y neumonitis. La presencia y el grado de cianosis son variables. La insuficiencia valvular pulmonar florida puede no tolerarse bien y causar la muerte por una combinación de compresión bronquial, hipoxemia e insuficiencia cardiaca. La corrección consiste en la plicatura de las arterias pulmonares masivamente dilatadas, el cierre de la CIV y la colocación de un homoinjerto a través del ISVD.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

455.2 Insuficiencia mitral congénita

Daniel Bernstein

La insuficiencia mitral congénita puede aparecer de forma aislada en raras ocasiones, pero lo más frecuente es que se asocie a otras anomalías, entre las que se encuentra la **comunicación auriculoventricular,** bien en la forma de ostium primum o de un defecto completo del tabique auriculoventricular (v. cap. 453.5). También se observa en pacientes con miocardiopatía dilatada (v. cap. 466.1) a medida que va deteriorándose la función del ventrículo izquierdo (VI) por la dilatación del anillo valvular. También puede asociarse a coartación de aorta, CIV, transposición corregida de grandes vasos, origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar o al síndrome de Marfan. En ausencia de otra cardiopatía congénita, debería sospecharse una endocarditis o una fiebre reumática en los pacientes con insuficiencia mitral grave aislada (tabla 455.1).

En la insuficiencia mitral aislada, el anillo de la válvula mitral suele estar dilatado, las cuerdas tendinosas acortadas y pueden insertarse de forma anómala, y los velos valvulares están deformados. Cuando la insuficiencia mitral es lo suficientemente grave como para causar síntomas clínicos, la aurícula izquierda aumenta de tamaño a causa de la regurgitación y el ventrículo izquierdo se dilata e hipertrofia. La presión venosa pulmonar aumenta y acaba dando lugar a hipertensión pulmonar y a hipertrofia y dilatación del VD. Las lesiones leves no producen síntomas; el único signo anormal es el soplo holosistólico apical de la insuficiencia mitral. Las regurgitaciones graves provocan síntomas que pueden aparecer a cualquier edad, entre los que se encuentran un desarrollo físico insuficiente, infecciones respiratorias frecuentes, disnea de esfuerzo y episodios de edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva. A menudo existe un diagnóstico previo de enfermedad por hiperreactividad bronquial, debido a la similitud de los síntomas pulmonares, como sibilancias, que pueden llegar a ser el signo dominante en los lactantes y niños pequeños.

El soplo típico de la insuficiencia mitral es aspirativo, holosistólico, localizado en la punta, de tonalidad moderadamente alta. Si la insuficiencia es moderada o grave suele asociarse a un soplo apical de tonalidad baja, mesodiastólico, retumbante, que indica el aumento del flujo diastólico que atraviesa la válvula mitral. El componente pulmonar del R_2 estará acentuado en presencia de hipertensión pulmonar. El ECG suele mostrar ondas P bífidas compatibles con el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, signos de hipertrofia del VI y, a veces, signos de hipertrofia del VD. Los estudios radiológicos muestran aumento de tamaño de la aurícula izquierda, que a veces es masivo. El ventrículo izquierdo es grande y la vascularización pulmonar es normal o llamativa. El ecocardiograma demuestra el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. El Doppler color pone de manifiesto la extensión de la insuficiencia y el Doppler pulsado de las venas pulmonares permite detectar el flujo retrógrado cuando la insuficiencia mitral es grave. El cateterismo cardiaco muestra elevación de la presión de la aurícula izquierda. Puede existir hipertensión pulmonar de diversos grados. La ventriculografía izquierda selectiva revela la gravedad de la regurgitación mitral.

La **valvuloplastia mitral** puede dar lugar a una llamativa mejoría de los síntomas y del tamaño del corazón, aunque en algunos pacientes habrá que colocar una prótesis mitral mecánica. Antes de la cirugía deben identificarse anomalías asociadas. Los estudios clínicos sobre el uso de válvulas-endoprótesis en posición mitral han mostrado resultados prometedores en pacientes seleccionados.

455.3 Prolapso de la válvula mitral

Daniel Bernstein

El prolapso de la válvula mitral se debe a una anomalía del mecanismo de la válvula mitral que causa el abombamiento de uno o ambos velos valvulares, sobre todo el posterior, hacia la aurícula izquierda al final de la sístole. Esta anomalía suele ser congénita, pero puede pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. El prolapso de la válvula mitral generalmente es esporádico, es más frecuente en las niñas y se puede heredar con un patrón autosómico dominante con expresión variable. Es frecuente en pacientes con síndrome de Marfan, síndrome de la espalda recta, pectus excavatum,

Tabla 455.1 Causas y mecanismos de la insuficiencia mitral

	ORGÁNICAS			FUNCIONALES
	Tipo I*	Tipo II†	Tipo IIIa‡	Tipo I*/Tipo IIIb‡
No isquémica	Endocarditis (perforación); degenerativa (calcificación anular); congénita (hendidura de los velos)	Degenerativa (hinchado/movimiento incoordinado de los velos valvulares); endocarditis (rotura de cuerdas); traumática (rotura de cuerdas/MP); reumática (FR aguda)	Reumática (FR crónica); iatrógena (radiación/fármacos); inflamatoria (lupus/anticardiolipina, enfermedad endocárdica eosinofílica, fibrosis endomiocárdica)	Miocardiopatía; miocarditis; disfunción del ventrículo izquierdo (cualquier etiología)
Isquémica	—	Rotura del MP	—	Isquémica funcional

*El mecanismo implica un movimiento normal de los velos valvulares.
†El mecanismo implica un movimiento excesivo de los velos valvulares.
‡Movimiento restringido de los velos valvulares, IIIa en diástole, IIIb en sístole.
FR, fiebre reumática; MP, músculo papilar.
Adaptada de Sarano ME, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation, *Lancet* 2009;373:1382-94, Table 1.

escoliosis, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta y seudoxantoma elástico. Los datos clínicos anómalos son, sobre todo, auscultatorios, aunque algunos pacientes pueden manifestar dolor torácico o palpitaciones. El soplo apical es telesistólico y puede ir precedido por un chasquido, pero estos signos pueden variar en un mismo paciente y, a veces, solo se ausculta el chasquido. En bipedestación o sedestación, el chasquido puede aparecer más precozmente durante la sístole, y el soplo, escucharse mejor en la telesístole. Pueden aparecer arritmias, que consisten sobre todo en extrasístoles ventriculares, sobre todo monofocales o multifocales.

El ECG suele ser normal, pero puede mostrar ondas T bifásicas, sobre todo en las derivaciones II, III, aVF y V_6; las anomalías de la onda T pueden variar según el momento en un mismo paciente. La radiografía de tórax es normal. El ecocardiograma muestra el característico movimiento posterior del velo posterior mitral en la meso- o telesístole, o un prolapso pansistólico de ambos velos, anterior y posterior. Los hallazgos del ecocardiograma en modo M deben interpretarse con cautela, ya que un prolapso mínimo de la válvula mitral puede considerarse una variante normal. El prolapso se define con mayor precisión como un prolapso de más de 2 mm de uno o ambos velos valvulares más allá del plano anular en su eje largo, con o sin engrosamiento de los velos. El prolapso con un engrosamiento de los velos valvulares superior a 5 mm es «clásico» y, si el engrosamiento es menor, es «no clásico». La ecocardiografía bidimensional en tiempo real muestra que tanto el borde libre como el cuerpo de los velos valvulares de la válvula mitral se mueven hacia atrás durante la sístole, hacia la aurícula izquierda. La presencia y la gravedad de la regurgitación mitral pueden valorarse mediante Doppler.

Esta cardiopatía no progresa durante la infancia, por lo que no es necesario un tratamiento específico. Se ha dejado de recomendar la profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales y la cirugía (v. cap. 464).

Los adultos (más los hombres que las mujeres) con prolapso de la válvula mitral tienen un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares (muerte súbita, arritmias, accidente cerebrovascular, dilatación valvular progresiva, insuficiencia cardiaca y endocarditis) en presencia de velos valvulares mitrales engrosados (más de 5 mm) y redundantes. Son también factores de riesgo de morbilidad la disfunción del VI, la insuficiencia mitral de moderada a grave y el aumento de tamaño de la aurícula izquierda.

El diagnóstico de prolapso valvular mitral es a veces confuso. La alta frecuencia de prolapsos mitrales leves en los ecocardiogramas en ausencia de signos clínicos sugiere que en estos casos no existe un verdadero síndrome de prolapso de la válvula mitral. Se debe tranquilizar a estos pacientes y a sus padres a este respecto, y no es necesario hacer ninguna recomendación específica sobre el tratamiento ni pruebas de laboratorio frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

455.4 Insuficiencia tricuspídea

Daniel Bernstein

La insuficiencia (o regurgitación) tricuspídea aislada casi siempre se asocia a la **anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide.** Esta última puede aparecer sin cianosis o con grados variables de esta según la gravedad de la insuficiencia tricuspídea y la presencia de una comunicación interauricular (agujero oval permeable o defecto del tabique interauricular). Los niños mayores suelen presentar la variante no cianótica, mientras que, si se detecta en el periodo neonatal, la anomalía de Ebstein suele asociarse a cianosis grave (v. cap. 457.7).

La regurgitación tricuspídea suele acompañar a la disfunción del VD. Cuando el ventrículo derecho se dilata debido a sobrecargas de volumen, a la presencia de miocardiopatía intrínseca, o a ambas, el anillo tricuspídeo también aumenta de tamaño, con la consiguiente insuficiencia valvular. Esta forma de insuficiencia puede mejorar si se corrige la causa de la dilatación del VD, o puede ser necesaria la plicatura del anillo tricuspídeo. También se aprecia regurgitación tricuspídea en los neonatos con asfixia perinatal. La causa puede estar relacionada con un aumento de la susceptibilidad de los músculos papilares al daño isquémico y la consiguiente disfunción transitoria de estos músculos. Por último, la insuficiencia tricuspídea se observa hasta en el 30% de los niños tras el trasplante cardiaco y podría constituir un factor de riesgo para la disfunción del injerto, pero también se observa como consecuencia de la lesión valvular secundaria a la biopsia endomiocárdica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 456
Cardiopatías congénitas cianóticas: evaluación del recién nacido en estado crítico con cianosis y dificultad respiratoria

Daniel Bernstein

Véase también el capítulo 122.

Los neonatos en estado crítico con dificultad cardiorrespiratoria y cianosis suponen un desafío diagnóstico. El médico debe realizar una rápida evaluación para determinar si la causa es una cardiopatía congénita y, así, poder establecer medidas que permitan salvar la vida del paciente. La tabla 119.2 (cap. 119) recoge el diagnóstico diferencial de la cianosis neonatal.

CARDIOPATÍAS CAUSANTES DE CIANOSIS

Las cardiopatías congénitas (CC) producen cianosis cuando la obstrucción del infundíbulo de entrada o de salida del ventrículo derecho da lugar a cortocircuitos de derecha a izquierda o cuando existen defectos anatómicos complejos que provocan una mezcla de la sangre procedente del retorno venoso pulmonar (desoxigenada) y sistémico (oxigenada) en el corazón. También puede aparecer cianosis como resultado del edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a cortocircuitos de izquierda a derecha, aunque en esos casos la cianosis es menos intensa. La cianosis puede deberse a la persistencia de las vías fetales, como un cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval y del conducto arterial en presencia de obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho o **hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN)** (v. cap. 122.9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **prueba de hiperoxia** es un método para distinguir las CC cianóticas de las enfermedades pulmonares. Los recién nacidos con CC cianóticas no suelen ser capaces de elevar significativamente la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (Pao_2) con la administración de oxígeno al 100%. Esta prueba suele realizarse con una campana de oxígeno en lugar de con una cánula o una mascarilla para garantizar la administración de casi el 100% del oxígeno al paciente. Si no se realiza correctamente, la prueba puede dar resultados falsos positivos. Normalmente es posible descartar un cortocircuito intracardiaco si la Pao_2 se eleva por encima de 150 mmHg cuando se administra oxígeno al 100%, aunque no es una prueba confirmatoria en el 100% de los casos, ya que la Pao_2 de algunos pacientes con CC cianóticas puede aumentar de forma transitoria por encima de 150 mmHg gracias a patrones de flujo intracardiacos favorables. En los pacientes con enfermedad pulmonar, la Pao_2 suele aumentar de forma significativa con oxígeno al 100% a medida que se vencen los desequilibrios de ventilación y perfusión. En los lactantes con cianosis secundaria a trastornos del sistema nervioso central, la Pao_2 se normaliza por completo durante la ventilación mecánica. En muchas cardiopatías congénitas, la hipoxia es profunda y constante, mientras que en los trastornos respiratorios y en la HPPN, la Pao_2 a menudo varía a lo largo del tiempo o con los cambios de parámetros del respirador. La hiperventilación puede mejorar la hipoxia en los neonatos con HPPN y solo en ocasiones en los que padecen CC cianóticas.

Aunque la presencia de un soplo significativo suele sugerir un origen cardiaco de la cianosis, al principio, muchas de las cardiopatías congénitas más graves (p. ej., transposición de grandes vasos) no presentan ningún soplo. La radiografía de tórax puede ser útil para diferenciar entre enfermedades pulmonares y cardiopatías; en estas últimas, indica si el flujo sanguíneo pulmonar está aumentado, normal o disminuido (fig. 456.1).

La ecocardiografía Doppler bidimensional es la prueba no invasiva definitiva para determinar la presencia de una CC. El cateterismo cardiaco se utiliza menos con fines diagnósticos y generalmente se realiza para explorar estructuras que no son fácilmente visibles mediante ecografía, como las ramas distales de las arterias pulmonares o las arterias aortopulmonares colaterales en los pacientes con tetralogía de Fallot con atresia pulmonar

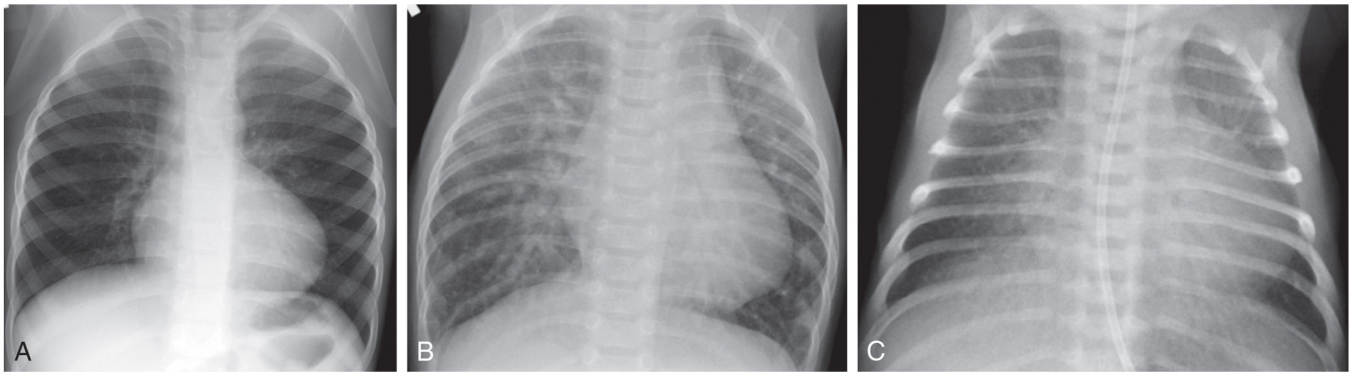

Fig. 456.1 **Fisiología de la cardiopatía congénita mostrada a través de la radiografía de tórax. A,** Cardiomegalia leve con la punta del corazón dirigida hacia arriba, un segmento cóncavo de la arteria pulmonar principal y un flujo de sangre pulmonar simétrico y gravemente reducido en un niño de 4 años con tetralogía de Fallot/atresia pulmonar. **B,** Cardiomegalia moderada y aumento simétrico del flujo de sangre pulmonar en un lactante de 3 meses con una comunicación interauricular de gran tamaño y una comunicación interventricular. **C,** Cardiomegalia moderada con edema intersticial en un recién nacido de 8 días de vida con estenosis aórtica crítica. *(De Frost JL, Krishnamurthy R, Sena L: Cardiac imaging. En Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology—the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 3.9, p 68.)*

(v. cap. 457.2) o las arterias coronarias y los sinusoides ventriculares derechos en los pacientes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro (v. cap. 457.3). Si no se puede realizar una ecocardiografía de forma inmediata para confirmar el diagnóstico de una CC cianótica, el médico a cargo del recién nacido con una posible cardiopatía congénita cianótica no debe dudar en iniciar una perfusión de prostaglandinas (por si existe una posible CC dependiente de la permeabilidad ductal). Debido a la posibilidad de hipoventilación asociada al uso de prostaglandinas, hay que contar con un médico capaz de intubar al neonato.

Capítulo 457
Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un descenso del flujo sanguíneo pulmonar

457.1 Tetralogía de Fallot

Daniel Bernstein

La tetralogía de Fallot es una cardiopatía de la familia de las **conotruncales** en la que el defecto principal es una desviación anterior del *tabique infundibular* (el tabique muscular que separa los tractos de salida aórtico y pulmonar). Las consecuencias de esta desviación son: 1) obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (VD) (estenosis pulmonar), 2) comunicación interventricular (CIV) por defecto de alineación, 3) dextroposición de la aorta con cabalgamiento sobre el tabique interventricular y 4) hipertrofia del ventrículo derecho (fig. 457.1). La obstrucción del flujo de la arteria pulmonar ocurre habitualmente tanto en el infundíbulo ventricular derecho (zona subpulmonar) como en la válvula pulmonar. La arteria pulmonar principal (APP) también puede ser pequeña y pueden existir diversos grados de estenosis de sus ramas. La obstrucción completa del tracto de salida del VD (tetralogía con atresia pulmonar) se clasifica como una forma *extrema* de tetralogía de Fallot (v. cap. 457.2). El grado de obstrucción del tracto de salida pulmonar y la abertura o cierre del ductus arteriosus determinan la intensidad de la cianosis del paciente y la edad del primer episodio.

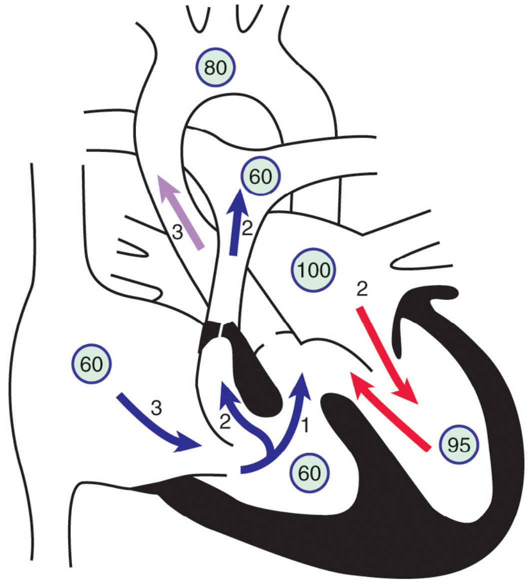

Fig. 457.1 **Fisiología de la tetralogía de Fallot.** Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de la saturación de oxígeno. Los *números situados junto a las flechas* representan volúmenes de flujo sanguíneo (en l/min/m^2). La saturación de oxígeno en la aurícula (mezcla venosa) se encuentra disminuida debido a la hipoxemia sistémica. Un volumen de 3 l/min/m^2 de sangre desaturada entra en la aurícula derecha y atraviesa la válvula tricúspide. Por el tracto de salida del ventrículo derecho hacia los pulmones fluyen 2 l, mientras que 1 l se desvía de derecha a izquierda a través de la comunicación interventricular (CIV) hacia la aorta ascendente. De este modo, el flujo sanguíneo pulmonar es dos terceras partes del normal (Qp:Qs [relación de flujo pulmonar-flujo sistémico] de 0,7:1). La sangre que retorna a la aurícula izquierda está completamente saturada. Solo 2 l de sangre fluyen a través de la válvula mitral. La saturación de oxígeno en el ventrículo izquierdo puede estar ligeramente reducida debido al cortocircuito de derecha a izquierda a través de la CIV. Se mezclan 2 l de sangre saturada del ventrículo izquierdo con 1 l de sangre desaturada del ventrículo derecho y son bombeados hacia la aorta ascendente. La saturación en la aorta se encuentra disminuida y el gasto cardiaco es normal.

FISIOPATOLOGÍA

El anillo de la válvula pulmonar puede ser de tamaño casi normal o mostrar una hipoplasia intensa. La válvula propiamente dicha suele ser bicúspide o unicúspide y algunas veces es el único foco de estenosis. Lo más frecuente es encontrar hipertrofia del músculo subpulmonar o infundibular, conocido como *cresta supraventricular,* que contribuye a la estenosis subvalvular y da

lugar a una cavidad infundibular de diversos tamaños y formas. Cuando el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) se encuentra completamente obstruido **(atresia pulmonar),** la anatomía de las ramas de la arteria pulmonar es extremadamente variable. Un segmento de la APP puede continuarse con el tracto de salida del ventrículo derecho y estar separado por una válvula fibrosa, pero imperforada; la APP puede mostrar una hipoplasia entre moderada y grave, pero seguir aportando parte o la totalidad del lecho pulmonar, o bien la totalidad del segmento de la arteria pulmonar principal puede estar ausente. Algunas veces, las ramas de la arteria pulmonar pueden ser discontinuas. El flujo pulmonar puede llegar desde un **ductus arteriosus persistente** (DAP) o de múltiples **arterias colaterales aortopulmonares principales (ACAPP)** que nacen de la aorta ascendente y/o descendente, y suministran flujo a varios segmentos pulmonares.

La CIV suele ser no restrictiva y grande, se localiza justo por debajo de la válvula aórtica y se relaciona con las cúspides aórticas derecha y posterior. De forma excepcional, la CIV puede estar en la porción de entrada del tabique interventricular (comunicación auriculoventricular). Se suele conservar la continuidad fibrosa normal de las válvulas mitral y aórtica, y en caso contrario (por la presencia de un cono muscular subaórtico) suele clasificarse como un **ventrículo derecho de doble salida** (VDDS), en vez de como tetralogía de Fallot (v. cap. 457.5). El arco aórtico es derecho en el 20% de los casos, y la raíz de la aorta suele ser grande y cabalga sobre la CIV en un grado variable. Cuando este cabalgamiento de la aorta sobre la CIV sobrepasa el 50% (en cuyo caso también puede existir un cono subaórtico), esta cardiopatía se suele clasificar como una forma de VDDS; sin embargo, la fisiopatología y el método de reparación son iguales que en la tetralogía de Fallot.

El retorno venoso sistémico a la aurícula y al ventrículo derechos es normal. Cuando el ventrículo derecho se contrae en presencia de una estenosis pulmonar notoria, la sangre se desvía a través de la CIV hacia la aorta. Como consecuencia, aparece cianosis y desaturación arterial persistente, y el grado de estas alteraciones depende de la gravedad de la obstrucción pulmonar. Cuando el flujo sanguíneo pulmonar está muy restringido por la obstrucción del tracto de salida del VD, puede verse complementado por un DAP. Las presiones sistólica y diastólica máximas en ambos ventrículos son similares y alcanzan el valor sistémico. Se genera un gradiente de presión grande a través del TSVD obstruido, y la presión de la arteria pulmonar es normal o menor de lo normal. El grado de obstrucción del tracto de salida del VD determina la cronología de inicio de los síntomas, la gravedad de la cianosis y el grado de **hipertrofia ventricular derecha** (HVD). Cuando la obstrucción del tracto de salida del VD es leve o moderada y existe un cortocircuito equilibrado a través de la CIV, es posible que la cianosis no sea visible (tetralogía de Fallot «rosada» o **no cianótica**). Cuando la obstrucción es grave, la cianosis estará presente desde el nacimiento y empeorará cuando el ductus arteriosus comience a cerrarse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente, los lactantes con grados leves de obstrucción del tracto de salida del VD pueden incluso manifestar síntomas de insuficiencia cardiaca secundaria al cortocircuito ventricular de izquierda a derecha. Estos pacientes no presentan cianosis en el momento del nacimiento, pero, con la hipertrofia creciente del infundíbulo VD a medida que crece el paciente, aparece cianosis más tarde, en los primeros meses de vida. En cambio, en los lactantes con obstrucciones graves del tracto de salida del VD, la cianosis neonatal puede verse de forma inmediata. En estos lactantes, el flujo sanguíneo pulmonar puede depender parcial o casi por completo del flujo a través del ductus arteriosus. Cuando el ductus empieza a cerrarse en las primeras horas o días de vida, puede producirse una cianosis intensa con insuficiencia circulatoria. Entre estos dos extremos clínicos existe todo un abanico de variaciones. Los niños mayores con cianosis de larga evolución no sometidos previamente a tratamiento quirúrgico pueden tener una piel oscura y azulada, escleras grisáceas con vasos sanguíneos ingurgitados y acropaquias muy llamativas de los pies y de las manos. El capítulo 461 describe las manifestaciones extracardiacas de las cardiopatías congénitas cianóticas de larga evolución.

En los niños mayores con tetralogía no reparada aparece disnea con el esfuerzo. Pueden jugar de forma activa durante un breve periodo de tiempo y después se sientan o se tumban. Los niños mayores pueden ser capaces de andar una manzana o más antes de tener que detenerse a descansar. De forma característica, los niños adoptan una postura **en cuclillas** para mitigar, así, la disnea causada por el esfuerzo físico; el niño es habitualmente capaz de reanudar la actividad física tras unos pocos minutos en cuclillas. Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con cianosis significativa en reposo.

Las **crisis hipercianóticas paroxísticas** (crisis hipóxicas) son un problema durante los primeros años de vida. El lactante empieza a manifestar taquipnea e inquietud; su cianosis aumenta, para seguir con respiraciones entrecortadas, y puede acabar con síncope. Las crisis ocurren sobre todo por las mañanas al levantarse o tras episodios de llanto intenso. Es habitual la desaparición transitoria o una disminución de la intensidad del soplo sistólico a medida que disminuye el flujo a través del TSVD durante una crisis. Las crisis pueden durar desde unos pocos minutos a varias horas. Los episodios breves van seguidos de debilidad generalizada y sueño. Las crisis graves pueden progresar hasta que el paciente queda inconsciente y a veces aparecen convulsiones o hemiparesias. El inicio es habitualmente espontáneo e impredecible. Las crisis implican una reducción del ya de por sí comprometido flujo pulmonar y, cuando son prolongadas, aparece hipoxia sistémica grave y acidosis metabólica. Los lactantes que solo presentan una cianosis leve en reposo pueden ser más propensos a sufrir crisis de hipoxia, ya que no han adquirido los mecanismos homeostáticos que les permitan tolerar una rápida reducción de la saturación arterial de oxihemoglobina (SaO_2), como es la policitemia.

En función de la frecuencia y gravedad de las crisis de hipercianosis, se deben realizar una o más de las medidas siguientes de forma secuencial: 1) colocar al lactante sobre su abdomen con las rodillas contra el pecho, asegurándose de que la ropa no le oprime; 2) administrar oxígeno (aunque el aumento de la fracción inspirada de oxígeno no revertirá la cianosis causada por el cortocircuito intracardiaco), y 3) administrar una inyección subcutánea de morfina con una dosis que no sobrepase los 0,2 mg/kg. Calmar y mantener al niño con las rodillas contra el pecho puede evitar la progresión de una crisis inicial. Los intentos prematuros de obtener muestras de sangre pueden causar más agitación y ser contraproducentes.

Dado que se desarrolla acidosis metabólica cuando la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) es inferior a 40 mmHg, la corrección rápida (en el plazo de minutos) mediante la administración intravenosa (i.v.) de bicarbonato sódico es necesaria si la crisis es inusualmente grave y el niño no muestra signos de respuesta a las medidas terapéuticas en curso. La recuperación de la crisis es habitualmente rápida una vez que se normaliza el pH. Puede ser necesario realizar mediciones repetidas del pH sanguíneo, ya que pueden aparecer recurrencias rápidas de la acidosis. En los casos de crisis resistentes a estas medidas, la intubación y la sedación anestésica pueden ser suficientes para atajarlas. Los fármacos que aumentan las resistencias vasculares sistémicas, como la fenilefrina i.v., pueden mejorar la obstrucción del tracto de salida del VD, disminuyen el cortocircuito de derecha a izquierda y mejoran los síntomas. También se ha usado el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos mediante la administración i.v. de propranolol (0,1 mg/kg administrados lentamente hasta un máximo de 0,2 mg/kg).

El crecimiento y el desarrollo pueden retrasarse en pacientes con tetralogía de Fallot grave no tratada, en especial cuando la SaO_2 se mantiene de forma crónica por debajo del 70%. La pubertad también puede retrasarse en los pacientes no operados.

El pulso es habitualmente normal, al igual que las presiones venosa y arterial. El hemitórax anterior izquierdo puede abombarse hacia delante debido a una HVD de larga evolución en los lactantes que comienzan a andar y en niños de más edad. Habitualmente se puede palpar un impulso del VD subesternal. Puede percibirse un frémito sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo, en el tercer y cuarto espacios paraesternales. El soplo sistólico suele ser intenso y rudo; puede irradiarse ampliamente, sobre todo a los pulmones, pero es más intenso en el borde esternal izquierdo. Por lo general se trata de un soplo de eyección en el borde esternal superior, pero puede sonar más holosistólico hacia el borde esternal inferior izquierdo. Puede ir precedido por un chasquido. Se debe a la turbulencia producida a través del TSVD. Tiende a hacerse más intenso, largo y rudo a medida que aumenta la gravedad de la estenosis pulmonar de leve a moderada; sin embargo, en realidad puede volverse menos notorio en la obstrucción grave, especialmente durante las crisis hipercianóticas, por el cortocircuito que aleja la sangre del tracto de salida del VD a través de la válvula aórtica. El segundo ruido cardiaco (R_2) es único o el componente pulmonar es suave debido al menor desplazamiento de la válvula estenótica. En raras ocasiones puede escucharse un soplo continuo, sobre todo si existen colaterales llamativas.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista radiológico, los signos típicos en la proyección anteroposterior (AP) consisten en una base estrecha, concavidad del borde cardiaco izquierdo en la zona que habitualmente ocupa la arteria pulmonar y un tamaño del corazón normal. El ventrículo derecho hipertrófico es la causa de la sombra apical redondeada que se encuentra elevada, de modo que se sitúa por encima del diafragma a una altura mayor de lo normal y apuntando horizontalmente hacia la pared torácica izquierda. El aspecto de la silueta cardiaca se ha comparado con una *bota («coeur en sabot»)* (fig. 457.2).

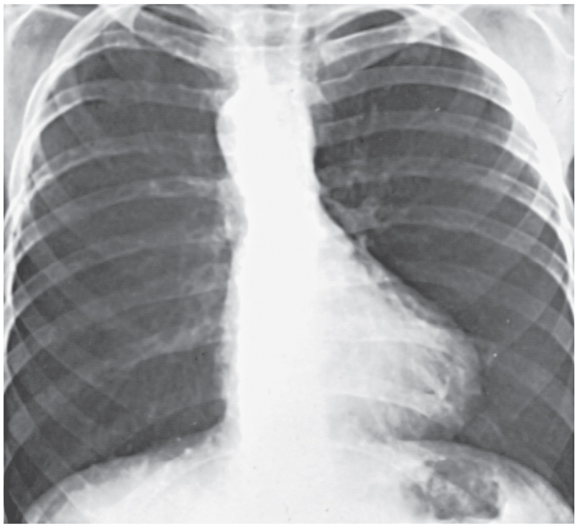

Fig. 457.2 **Radiografía de tórax de un niño de 8 años con tetralogía de Fallot.** Obsérvese el tamaño normal del corazón, cierta elevación de la punta del corazón, la concavidad en la región de la arteria pulmonar principal, el arco aórtico derecho y la disminución de la vascularización pulmonar.

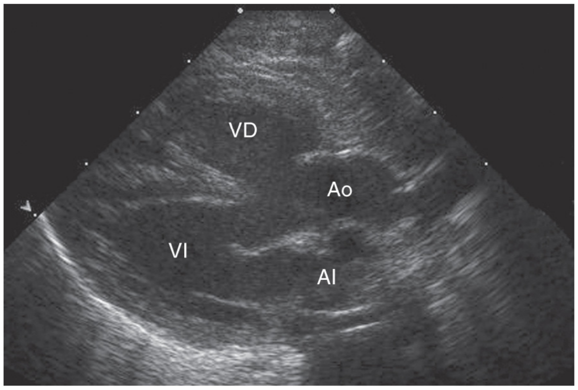

Fig. 457.3 **Ecocardiograma de un paciente con tetralogía de Fallot.** En esta proyección 2D paraesternal de eje largo se demuestra un desplazamiento hacia delante del tabique del tracto de salida del ventrículo que da lugar a una estenosis subpulmonar del tracto de salida del ventrículo derecho, cabalgando sobre la aorta, y una comunicación interventricular anterior asociada. AI, aurícula izquierda; Ao, válvula aórtica cabalgada; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Las zonas hiliares y los campos pulmonares son relativamente claros debido a la disminución del flujo sanguíneo pulmonar, al tamaño pequeño de las arterias pulmonares o a ambos. La aorta suele estar aumentada de tamaño y en cerca del 20% de los pacientes muestra una curvatura hacia la derecha, lo que da lugar a una indentación de la sombra traqueobronquial que está llena de aire y situada a la izquierda en la proyección AP.

El electrocardiograma (ECG) muestra una desviación del eje hacia la derecha y signos de HVD. Aparece una onda R dominante en las precordiales torácicas derechas (V_1, V_2) o un patrón RSR'. En algunos casos, el único signo de HVD puede ser al principio una onda T positiva en las derivaciones V_3R y V_1. La onda P puede ser alta y picuda, sugiriendo un aumento de tamaño de la aurícula derecha (v. cap. 450, fig. 450.6).

La ecocardiografía bidimensional (2D) con Doppler establece el diagnóstico (fig. 457.3) y aporta información sobre el grado de cabalgamiento aórtico sobre el tabique interventricular, la localización y el grado de obstrucción del TSVD, el tamaño del anillo de la válvula pulmonar y de las ramas principales y proximales de las arterias pulmonares, y el lado en el que está situado el arco aórtico. El ecocardiograma también resulta útil para determinar si el DAP aporta parte del flujo sanguíneo pulmonar. En un paciente con tetralogía de Fallot sin atresia pulmonar, la ecocardiografía generalmente evita la necesidad de realizar un cateterismo antes de la reparación quirúrgica. Sin embargo, en pacientes con atresia pulmonar es necesario el cateterismo para determinar la fuente del aporte sanguíneo y el tamaño de cada segmento vascular del pulmón.

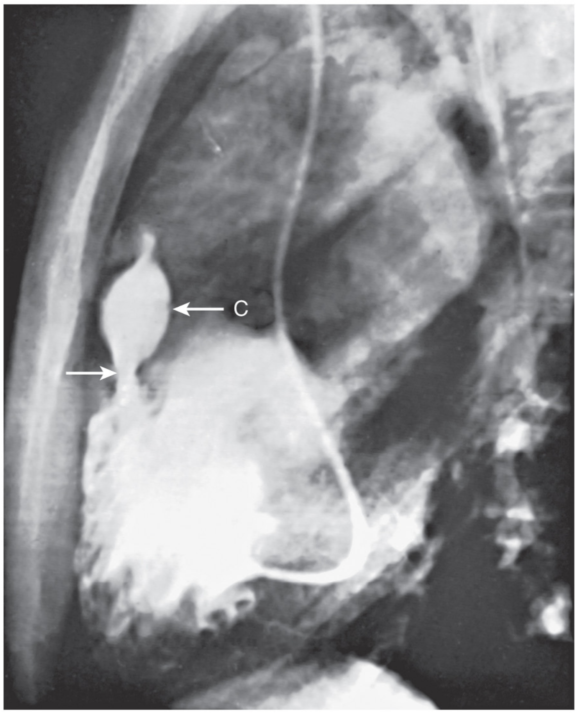

Fig. 457.4 **Proyección lateral de una ventriculografía selectiva del ventrículo derecho en un paciente con tetralogía de Fallot.** La *flecha de la izquierda* señala una estenosis infundibular que se encuentra situada bajo la cavidad infundibular *(C)*. El orificio estenótico de la válvula pulmonar puede verse en el extremo distal de la cavidad infundibular.

El cateterismo cardiaco demuestra una presión sistólica del ventrículo derecho similar a la presión sistémica, ya que este ventrículo está conectado directamente a la aorta que cabalga. Si el catéter entra en la arteria pulmonar, la presión está notablemente disminuida, aunque al atravesar el TSVD, sobre todo en los casos graves, puede precipitarse una crisis de hipercianosis. La presión de la arteria pulmonar suele ser menor de la normal, en el rango de 5-10 mmHg. El valor de la Sao_2 depende de la magnitud del cortocircuito de derecha a izquierda; en los «Fallot rosados», la saturación sistémica puede ser normal, mientras que en los pacientes con cianosis moderada en reposo es habitualmente del 75-85%.

La ventriculografía derecha selectiva pondrá de manifiesto todas las características anatómicas. El medio de contraste delimita el ventrículo derecho, sumamente trabeculado. La estenosis infundibular varía en cuanto a longitud, anchura, contorno y distensibilidad (fig. 457.4). La válvula pulmonar suele estar engrosada y el anillo puede ser pequeño. En los pacientes con tetralogía y atresia pulmonar, la ecocardiografía sin otras pruebas complementarias no es la más adecuada para valorar la anatomía de las verdaderas arterias pulmonares y las ACAPP colaterales. La TC cardiaca resulta de gran ayuda y está indicado el cateterismo cardiaco con inyección de medio de contraste en cada colateral arterial. Es importante obtener una información completa y exacta acerca del tamaño y la distribución periférica de las ACAPP para valorar las posibilidades quirúrgicas de estos niños.

La aortografía o la arteriografía coronaria delimitan el trayecto de las arterias coronarias. En el 5-10% de los pacientes con tetralogía de Fallot puede haber anomalías coronarias, habitualmente una arteria coronaria principal aberrante que cruza por encima del TSVD; esta arteria no debe ser seccionada en la reparación quirúrgica. Es importante comprobar la normalidad de las arterias coronarias a la hora de considerar la cirugía en los lactantes pequeños que pueden precisar la colocación de un parche a través del anillo de la válvula pulmonar. La ecocardiografía generalmente permite perfilar la anatomía coronaria; la angiografía se reserva para los casos en los que existan dudas.

COMPLICACIONES

Antes de la aparición de la corrección quirúrgica, los pacientes con tetralogía de Fallot eran susceptibles de desarrollar diversas complicaciones serias. Por este motivo, los niños se someten a una reparación completa

(o en ocasiones paliativa) en los primeros meses de vida, por lo que estas complicaciones son raras en la actualidad. Las **trombosis cerebrales,** que suelen aparecer en las venas cerebrales o en los senos durales y, en ocasiones, en las arterias cerebrales, son secuelas de una policitemia y una deshidratación extremas. Las trombosis son más frecuentes en pacientes menores de 2 años. Estos niños pueden presentar anemia ferropénica, frecuentemente con valores de hemoglobina y hematocrito dentro de los límites normales (pero demasiado bajos para una cardiopatía cianótica). El tratamiento consiste en una hidratación adecuada junto con medidas sintomáticas. Las flebotomías y la reposición de volumen con albúmina o suero salino fisiológico están indicadas en los pacientes con policitemias extremas con síntomas.

Los **abscesos cerebrales** son menos frecuentes que los accidentes cerebrovasculares y son extremadamente raros en la actualidad. Los pacientes con abscesos cerebrales suelen ser mayores de 2 años. El inicio del cuadro suele ser insidioso y se caracteriza por la aparición de febrícula, cambios graduales del carácter o ambas cosas. Algunos pacientes tienen un comienzo abrupto de los síntomas, que pueden aparecer tras un antecedente reciente de cefalea, náuseas y vómitos. Pueden aparecer convulsiones; los signos neurológicos focales dependen de la localización y el tamaño del absceso y de la presencia de hipertensión intracraneal. La TC y la RM confirman el diagnóstico. El tratamiento antibiótico puede ayudar a mantener la infección localizada, pero suele ser preciso el drenaje quirúrgico del absceso (v. cap. 622).

Pueden producirse casos de **endocarditis infecciosa** en el infundíbulo del ventrículo derecho o en las válvulas pulmonar, aórtica o, rara vez, en la tricúspide. Las endocarditis pueden asentar sobre las derivaciones paliativas o, en pacientes con cirugía correctora, sobre cualquier estenosis pulmonar o CIV residual. La insuficiencia cardiaca no es una característica habitual de los pacientes con tetralogía de Fallot, con la excepción de los lactantes jóvenes con tetralogía de Fallot «rosada» o acianótica. Los síntomas de insuficiencia cardiaca se resuelven a medida que va empeorando el grado de obstrucción pulmonar con la edad, y con el tiempo el paciente manifiesta cianosis, por lo general hacia los 4-6 meses de edad. Estos pacientes tendrán en ese momento un mayor riesgo de crisis de hipercianosis.

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Puede existir un DAP y a veces se ven comunicaciones interauriculares. El arco aórtico es derecho en cerca del 20% de los pacientes con tetralogía de Fallot, y se pueden ver también otras anomalías de las arterias pulmonares y del arco aórtico. También se ha descrito la persistencia de una vena cava superior izquierda que drena en el seno coronario, pero esta anomalía no es preocupante. En ocasiones pueden observarse comunicaciones interventriculares múltiples que deben diagnosticarse antes de realizar la reparación quirúrgica. En el 5-10% de los casos hay anomalías de las arterias coronarias que pueden complicar la reparación quirúrgica. La tetralogía de Fallot también puede asociarse a comunicación auriculoventricular, a menudo en el síndrome de Down.

La **ausencia congénita de la válvula pulmonar** da lugar a un síndrome característico que a menudo destaca por la presencia de signos de obstrucción de la vía respiratoria superior (v. cap. 455.1). La cianosis puede estar ausente, o ser leve o moderada; el corazón es grande e hiperdinámico, y existe un soplo de vaivén intenso. Existen dilataciones aneurismáticas llamativas de la arteria pulmonar principal y sus ramas, que comprimen los bronquios, por lo que la respiración puede presentar estridor o sibilancias y dar lugar en ocasiones a neumonías recurrentes. Si la obstrucción de la vía respiratoria es grave, puede ser necesario reconstruir la tráquea en el momento de la cirugía correctora para aliviar los síntomas.

Debe sospecharse la **ausencia de una rama de la arteria pulmonar,** más a menudo de la izquierda, si el aspecto de la trama vascular en la radiografía de tórax es distinto en ambos lados; la ausencia de una arteria pulmonar se asocia a menudo a hipoplasia del pulmón correspondiente. Es importante reconocer la ausencia de una arteria pulmonar, ya que la oclusión de la arteria pulmonar restante durante la cirugía comprometería seriamente el flujo pulmonar, ya de por sí reducido.

Como parte de las malformaciones conotruncales, la tetralogía de Fallot puede asociarse al **síndrome de DiGeorge** o **síndrome velocardiofacial,** conocido también por el acrónimo **CATCH 22** (defectos cardiacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia). El análisis citogenético mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) demuestra deleciones de un segmento grande del **cromosoma 22q11.2** conocido como **región crítica de DiGeorge.** Se ha postulado que la deleción o mutación del gen que codifica el factor de transcripción *Tbx1* pueda ser una causa posible del síndrome de DiGeorge, si bien se han identificado otros genes como candidatos posibles o como genes modificadores.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tetralogía de Fallot depende de la gravedad de la obstrucción del TSVD. Los lactantes con tetralogías graves requieren tratamiento médico y deben ser intervenidos quirúrgicamente en el periodo neonatal. El tratamiento va encaminado a permitir un incremento inmediato del flujo sanguíneo pulmonar para evitar las secuelas de la hipoxia grave. El lactante debe ser trasladado a un centro médico adecuadamente equipado para evaluar y tratar neonatos con cardiopatías congénitas (CC) en condiciones óptimas. La hipoxia grave prolongada puede conducir a shock, a insuficiencia respiratoria y a una acidosis intratable que reducirá significativamente las expectativas de supervivencia, aun en presencia de malformaciones potencialmente corregibles con el tratamiento quirúrgico. Un elemento de vital relevancia es mantener normalizada la temperatura corporal durante el traslado, ya que el frío aumenta el consumo de oxígeno, lo que supone un estrés adicional para un lactante cianótico, cuya capacidad de liberar oxígeno a los tejidos se encuentra ya de por sí limitada. Se debe hacer un control estrecho de los valores sanguíneos de glucosa, ya que los lactantes con cardiopatías congénitas cianóticas tienen una mayor tendencia a la hipoglucemia.

Los recién nacidos con obstrucciones importantes del TSVD pueden deteriorarse rápidamente ya que, cuando comienza a cerrarse el ductus arteriosus, el flujo sanguíneo pulmonar se ve aún más comprometido. La administración i.v. de **prostaglandina E_1** (PGE_1; 0,01-0,20 μg/kg/min), un relajante potente y específico de la musculatura lisa del ductus, favorece la dilatación del ductus arteriosus y habitualmente permite mantener un flujo sanguíneo pulmonar adecuado hasta que se puede realizar la intervención quirúrgica. Este fármaco debe administrase por vía intravenosa tan pronto como se sospeche clínicamente una CC cianótica y debe mantenerse durante el periodo previo a la cirugía y mientras se realiza el cateterismo cardiaco. Como la prostaglandina puede provocar apnea, debe haber cerca alguien con experiencia en intubación neonatal.

Es necesario mantener bajo observación a los lactantes con obstrucciones menos graves del TSVD que se encuentran estables y pendientes de ser intervenidos quirúrgicamente. Los niños sin cianosis pueden desarrollar con bastante rapidez crisis cianóticas. Es importante la prevención y el tratamiento rápido de la deshidratación para evitar la hemoconcentración y posibles episodios trombóticos. El propranolol administrado por vía oral (0,5-1 mg/kg cada 6 horas) se utilizaba con frecuencia en el pasado para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis hipercianóticas, pero gracias a las excelentes alternativas quirúrgicas disponibles, por lo general se indica la cirugía antes de que comiencen las crisis.

Los lactantes con síntomas y cianosis grave en el primer mes de vida suelen padecer obstrucciones importantes del TSVD. Existen dos posibilidades en estos lactantes. La primera opción es realizar la **cirugía correctora a corazón abierto** durante la lactancia precoz e incluso en el periodo neonatal en los lactantes en estado crítico. Esta estrategia ha ganado adeptos hoy día, ya que se han descrito excelentes resultados a corto y medio plazo, y ha suplantado a las derivaciones paliativas (v. más adelante) en la mayoría de los casos. La reparación total precoz conlleva la ventaja teórica de que la corrección fisiológica precoz permite mejorar el crecimiento de las ramas de la arteria pulmonar. En los lactantes con cianosis menos intensa que se mantienen con un crecimiento adecuado y sin crisis hipercianóticas se realiza la reparación primaria de forma programada a los 4-6 meses de edad.

La cirugía correctora consiste en eliminar la obstrucción del TSVD resecando los fascículos musculares que producen la obstrucción y en cerrar la CIV con un parche. Si la válvula pulmonar es estenótica, como sucede en la mayoría de los casos, se realiza una valvulotomía. Si el anillo valvular pulmonar es pequeño o la válvula se encuentra extremadamente engrosada, puede extirparse la válvula, se puede abrir el anillo pulmonar mediante una incisión o bien colocar un parche transanular a través del anillo valvular pulmonar. El riesgo quirúrgico de la reparación completa en los principales centros es menor del 5%. La ventriculotomía derecha fue durante un tiempo el abordaje habitual; se utiliza de forma rutinaria una vía de acceso transauricular-transpulmonar para reducir los riesgos a largo plazo de la ventriculotomía derecha. En el pasado, los cirujanos implantaban parches transanulares con el objetivo de eliminar cualquier posibilidad de estenosis pulmonar residual, aunque con ello se provocase una insuficiencia pulmonar manifiesta. En la actualidad, los cirujanos recurren al uso de parches más pequeños y toleran la existencia de un pequeño gradiente en el TSVD si con ello se puede reducir el grado de insuficiencia valvular. Todavía está por demostrar cuál de estas dos estrategias tiene mejores resultados a largo plazo.

La segunda opción, más frecuente en los años previos, consiste en una derivación paliativa entre la circulación sistémica y la arteria pulmonar **(derivación de Blalock-Taussig)** para aumentar el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar. La base de esta cirugía, que antiguamente constituía la única alternativa para estos pacientes, es aumentar el flujo sanguíneo pulmonar

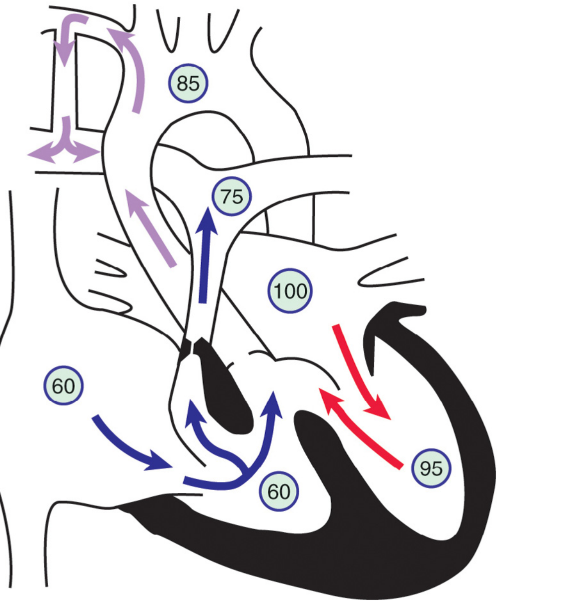

Fig. 457.5 **Fisiología de una derivación de Blalock-Taussig en un paciente con tetralogía de Fallot.** Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. El patrón de cortocircuito intracardiaco es el descrito en la figura 457.1. La sangre que pasa de izquierda a derecha a través de la derivación entre la arteria subclavia derecha y la arteria pulmonar derecha aumenta el flujo sanguíneo pulmonar total, lo que conlleva una mayor saturación arterial de oxígeno que la que existiría si no se hubiera colocado la derivación.

para reducir la magnitud de la hipoxia y mejorar el crecimiento lineal, así como el crecimiento de las ramas de la arteria pulmonar. La derivación de Blalock-Taussig modificada es actualmente el procedimiento de derivación aortopulmonar más practicado y consiste en la colocación de un conducto de Gore-Tex anastomosado de forma laterolateral desde la arteria subclavia a la rama homolateral de la arteria pulmonar (fig. 457.5). A veces, la derivación se lleva directamente desde la aorta ascendente hasta la APP, y en este caso se denomina *derivación central*. Las complicaciones postoperatorias tras una derivación de Blalock-Taussig consisten en quilotórax, parálisis diafragmáticas y síndrome de Horner. El exceso de la circulación pulmonar en el postoperatorio, con síntomas de insuficiencia cardiaca, puede deberse a un cortocircuito grande; el capítulo 469 describe su tratamiento. Los problemas vasculares, aparte de la disminución del pulso radial y diferencias a largo plazo en la longitud de los brazos, rara vez aparecen en la extremidad superior irrigada por la arteria subclavia utilizada para la anastomosis.

La cianosis disminuye después de procedimientos de derivación llevados a cabo con éxito. El desarrollo de un soplo continuo sobre los campos pulmonares indica que la anastomosis funciona. Es posible que no se escuche un buen soplo continuo de la derivación hasta varios días después de la cirugía. La duración del alivio sintomático es variable. A medida que crece el niño, es preciso un mayor aporte de flujo pulmonar, por lo que la derivación acaba siendo inadecuada. Cuando el grado de cianosis aumenta rápidamente, debe sospecharse una trombosis de la derivación, que requiere a menudo una cirugía urgente.

La derivación de Blalock-Taussig se reserva habitualmente para pacientes con comorbilidades, como otras malformaciones congénitas graves o prematuridad, que hacen que la reparación completa sea una opción de elevado riesgo. Sin embargo, muchos cirujanos aún recomiendan la reparación completa en estas situaciones, por ser preferible a los riesgos combinados de la reconstrucción en varias fases, y se han realizado reparaciones con buen resultado incluso en lactantes prematuros pequeños.

PRONÓSTICO

Una vez que se ha llevado a cabo con éxito la cirugía correctora completa, los pacientes suelen quedar asintomáticos y son capaces de llevar una vida sin limitaciones. Entre los infrecuentes problemas del postoperatorio inmediato se encuentran la insuficiencia del VD, el bloqueo cardiaco transitorio, los CIV residuales con cortocircuito de izquierda a derecha y los infartos de miocardio debidos a la interrupción de arterias coronarias aberrantes. Se desconocen los efectos a largo plazo de la insuficiencia pulmonar aislada o de la insuficiencia con estenosis leve (más habitual con los parches transanulares pequeños utilizados actualmente) provocada por la cirugía, ya que cada vez son más los pacientes con una tetralogía de Fallot operada que alcanzan la edad adulta, pero la insuficiencia pulmonar suele tolerarse bien durante la infancia y el inicio de la adolescencia. La mayoría de los pacientes tras la reparación de su tetralogía, y todos aquellos a los que se les colocan parches transanulares, presentan un soplo de vaivén en el borde esternal izquierdo, que suele indicar la presencia de una obstrucción leve del tracto de salida y de insuficiencia pulmonar leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia valvular pulmonar de mayor grado o de evolución más prolongada pueden también presentar grados de moderados a severos de dilatación del VD y pueden desarrollar insuficiencia tricuspídea a medida que va dilatándose el anillo de la válvula tricúspide. Estos pacientes desarrollarán un soplo holosistólico en el borde esternal inferior izquierdo. Los pacientes con un gradiente residual (estenosis) moderado o grave a través del TSVD suelen precisar reintervención, pero la obstrucción residual de grado leve o moderado no suele hacer necesario reintervenir.

El seguimiento de los pacientes a los 5-20 años de la cirugía indica que la llamativa mejoría de los síntomas suele mantenerse. Los pacientes asintomáticos, de todas formas, tienen una capacidad de ejercicio, una frecuencia cardiaca máxima y un gasto cardiaco menores de lo normal. Estos hallazgos anómalos son más frecuentes en los pacientes a los que se les han colocado parches transanulares del tracto de salida y pueden ser menos frecuentes cuando la cirugía se lleva a cabo en estadios tempranos. Cuando estos niños entran en la adolescencia y en la edad adulta, algunos (con más frecuencia aquellos con parches transanulares) desarrollarán dilatación del VD como resultado de una insuficiencia pulmonar grave. Es fundamental realizar una vigilancia minuciosa por si aparece una dilatación excesiva del VD o signos iniciales de disfunción del VD. Una vez alcanzada la edad adulta es importante el seguimiento de por vida por parte de un especialista en CC en los adultos. La ecocardiografía y la más cuantitativa angiorresonancia (ARM), realizadas de forma seriada, son instrumentos valiosos para valorar el grado de dilatación del VD, la presencia de estadios iniciales de disfunción del VD y la fracción de regurgitación. El recambio valvular está indicado en aquellos pacientes con dilatación progresiva del VD e insuficiencia tricuspídea. En los pacientes que requieren sustitución valvular, actualmente se dispone de nuevas opciones no quirúrgicas. Las endoprótesis valvulares, que se pueden colocar en el laboratorio de cateterismo cardiaco, se han empleado con éxito en muchos pacientes con tetralogía de Fallot. Las primeras versiones de estos dispositivos estaban diseñadas para utilizarse predominantemente en pacientes a los que previamente se les había colocado un homoinjerto u otro conducto artificial entre el VD y las arterias pulmonares; actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para estudiar el uso de endoprótesis valvulares más novedosas diseñadas para implantarse en el TSVD natural.

Pueden aparecer trastornos de conducción tras la cirugía. El nodo auriculoventricular y el haz de His, junto con sus divisiones, se encuentran próximos a la CIV, por lo que pueden dañarse durante la cirugía; sin embargo, es raro el bloqueo completo permanente tras reparar la tetralogía. Cuando ocurre, el tratamiento consiste en la implantación de un marcapasos definitivo. Incluso los bloqueos completos transitorios son infrecuentes en el postoperatorio inmediato; pueden asociarse a un incremento de la incidencia de bloqueo completo de instauración tardía y muerte súbita. Por el contrario, los bloqueos de rama derecha son bastante frecuentes en los ECG postoperatorios. Se ha demostrado que la duración del intervalo QRS predice la posibilidad de trastornos hemodinámicos residuales y el riesgo de arritmias y muerte súbita a largo plazo. Se ha demostrado que el marcapasos biventricular (para resincronizar la activación de los ventrículos derecho e izquierdo) mejora la hemodinámica en pacientes con disfunción del VD y retrasos importantes de la conducción ventricular en el ECG.

Muchos niños presentan **extrasistolia ventricular** tras la reparación de la tetralogía de Fallot. Si estos latidos son aislados e infrecuentes, pueden ser benignos, pero se deben vigilar especialmente en los pacientes con anomalías hemodinámicas residuales. Aproximadamente el 10% de los pacientes sometidos a la reparación de la tetralogía presentan riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales, y el 30% presentan riesgo de arritmias auriculares al llegar a la edad adulta. Se deben realizar regularmente estudios de seguimiento con electrocardiograma de larga duración, como un Holter (de 24-48 horas) o ZioPatch (1-2 semanas) para estar seguros de que no existen crisis de taquicardia ventricular ocultas. Las pruebas de esfuerzo pueden ser de utilidad para provocar la aparición de arritmias que no aparecen en reposo. Si se detectan arritmias ventriculares complejas o anomalías hemodinámicas residuales graves, estaría justificado el tratamiento antiarrítmico profiláctico o la implantación de un desfibrilador. La intervención quirúrgica o por cateterismo está indicada si existe una obstrucción significativa residual del TSVD o insuficiencia pulmonar grave, ya que el riesgo de arritmia puede mejorar una vez que la situación hemodinámica se haya normalizado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

457.2 Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

La tetralogía de Fallot con atresia pulmonar es la forma más extrema de esta patología. La válvula pulmonar está atrésica (ausente) y el tronco pulmonar puede ser atrésico o hipoplásico. Todo el gasto del VD es bombeado hacia la aorta. El flujo sanguíneo pulmonar depende de las ACAPP o, raramente, de un DAP. El pronóstico final depende del grado de desarrollo de las ramas de las arterias pulmonares, cuya valoración requiere una combinación de TC y cateterismo cardiaco. Si las arterias pulmonares verdaderas se encuentran muy hipoplásicas y no crecen tras la intervención quirúrgica, el trasplante cardiopulmonar puede ser la única alternativa terapéutica (v. cap. 470.2). La tetralogía de Fallot con atresia pulmonar se asocia también a la deleción 22q11.2 y al síndrome de DiGeorge. La asociación de **traqueomalacia** o **broncomalacia** grave con estas formas graves de tetralogía y atresia pulmonar puede complicar la recuperación postoperatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la tetralogía de Fallot/atresia pulmonar son similares a las de la tetralogía de Fallot grave. La cianosis suele aparecer en las primeras horas o días tras el nacimiento; sin embargo, el soplo sistólico notorio asociado a la tetralogía suele estar ausente. El primer ruido cardiaco (R_1) puede ir seguido de un chasquido eyectivo debido a la dilatación de la raíz de la aorta, el segundo ruido (R_2) es intenso y único, y el soplo continuo del flujo de las colaterales puede escucharse sobre todo el precordio, tanto en la zona anterior como en la posterior. La mayoría de los pacientes presenta cianosis moderada y se estabilizan inicialmente con una infusión de PGE_1 hasta que se realiza el cateterismo cardiaco o la TC para acotar la anatomía. Los pacientes con varias ACAPP de gran tamaño pueden tener menos cianosis y, una vez que se confirma el diagnóstico, puede suspenderse la prostaglandina a la espera de llevar a cabo la intervención quirúrgica paliativa. Algunos pacientes pueden desarrollar incluso síntomas de insuficiencia cardiaca debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar que circula por estos vasos colaterales.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra un corazón de tamaño variable en función del grado de flujo sanguíneo pulmonar, una concavidad en la localización del segmento de la arteria pulmonar y, a menudo, un patrón reticular debido al flujo de las colaterales bronquiales. El ECG muestra HVD. El ecocardiograma identifica el cabalgamiento de la aorta, una pared del VD engrosada y atresia de la válvula pulmonar. Los estudios ecocardiográficos con Doppler pulsado y color muestran la ausencia del flujo anterógrado a través de la válvula pulmonar; el flujo pulmonar proviene de las ACAPP, cuyo origen en la aorta descendente suele poder verse mediante el uso de Doppler color. En el cateterismo cardiaco, la ventriculografía derecha muestra una aorta grande, que se opacifica inmediatamente con el paso de contraste a través de la CIV, pero sin que el contraste pase a los pulmones a través del TSVD. Al planificar la reparación quirúrgica es importante delinear de forma cuidadosa las arterias pulmonares originales, que con frecuencia son diminutas, para determinar si son continuas o discontinuas, y si se ramifican hacia todos los segmentos pulmonares. La localización y la ramificación de todas las ACAPP y la presencia de cualquier estenosis localizada, que son más frecuentes a medida que el paciente crece, se determinan mediante la inyección de contraste selectivo en cada vaso desde su origen en la aorta. La angio-TC ha demostrado ser de gran ayuda para determinar la extensión de la arborización de las ACAPP.

TRATAMIENTO

El procedimiento quirúrgico de elección depende de la presencia del segmento de la APP y del patrón de ramificación de las ramas de la arteria pulmonar. Si estas arterias están bien desarrolladas, es factible una reparación quirúrgica en un solo tiempo con un homoinjerto que sirva de conducto entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares, junto con el cierre de la CIV. Si las arterias pulmonares son hipoplásicas, puede requerirse una reconstrucción más extensa. Esto implicaba por lo general varias técnicas quirúrgicas en distintas etapas. Si la arteria pulmonar nativa está presente, pero es pequeña, se establece una conexión entre la aorta y la arteria pulmonar original hipoplásica (**ventana aortopulmonar**) en el periodo neonatal para inducir el crecimiento de las arterias pulmonares originales. A los 3-4 meses de vida, las ACAPP múltiples son suturadas juntas (**técnica de unifocalización**) y, finalmente, se incorporan en la reparación final junto a las arterias pulmonares originales. Esto puede lograrse a través de toracotomías laterales sucesivas o bien a través de una esternotomía única en la línea media si la anatomía es más favorable.

Las arterias pulmonares de los candidatos a una reparación completa deben ser de un tamaño adecuado para aceptar todo el volumen del gasto del VD. Las reparaciones completas consisten en el cierre de la CIV y la colocación de un homoinjerto a modo de conducto desde el ventrículo derecho hasta la arteria pulmonar. En el momento de la cirugía reparadora se deshacen las derivaciones previas. Debido al crecimiento del paciente, así como al estrechamiento del homoinjerto por la proliferación y calcificación del tejido de la íntima, suele ser necesario sustituir el conducto a lo largo de la vida del paciente y a veces se necesitan múltiples sustituciones. Muchos de estos pacientes son candidatos a la colocación de una endoprótesis valvular transcatéter en posición pulmonar. Los pacientes con obstrucción de las ramas muy distales de las arterias pulmonares pueden someterse a intervenciones quirúrgicas repetidas o a dilatación con balón y colocación de endoprótesis a través de un catéter de las estenosis de dichas ramas. Es necesario un seguimiento cercano de estos pacientes para asegurar la máxima probabilidad de crecimiento de todos los segmentos arteriales pulmonares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

457.3 Atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En la atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro, los velos de la válvula pulmonar se encuentran completamente fusionados y forman una membrana, y el TSVD es atrésico. Al no existir una CIV, no se produce ninguna salida de sangre desde el ventrículo derecho. Cualquier cantidad de sangre que penetre en el ventrículo derecho se regurgitará a través de la válvula tricúspide de vuelta hacia la aurícula derecha. La presión de la aurícula derecha aumenta y la sangre se desvía a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda, donde se mezcla con el retorno venoso pulmonar, y después entra en el ventrículo izquierdo (fig. 457.6). El gasto combinado de los ventrículos izquierdo y derecho es bombeado exclusivamente por el ventrículo izquierdo hacia la aorta. En los recién nacidos con atresia pulmonar, la única fuente de flujo sanguíneo pulmonar es la que proviene del DAP. El ventrículo derecho y la válvula tricúspide suelen ser hipoplásicos, aunque el grado de dicha hipoplasia varía de forma considerable. Los pacientes con cavidades pequeñas del VD suelen ser los que tienen tendencia a presentar los anillos tricuspídeos más pequeños, que limitan la entrada de flujo al VD. Los pacientes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro pueden tener **canales coronarios sinusoidales** en el interior de la pared del VD que comunican de forma directa con la circulación arterial coronaria. La alta presión del VD hace que exista un flujo retrógrado de sangre desaturada a través de estos canales hacia las arterias coronarias. A veces, también hay estenosis de las arterias coronarias proximalmente a la entrada del sinusoide, de modo que el flujo coronario distal depende del flujo desde el ventrículo derecho (lo que se conoce como *circulación coronaria dependiente del ventrículo derecho*). El pronóstico en los pacientes que presentan sinusoides y estenosis proximal de las arterias coronarias es más reservado que en aquellos con sinusoides pero sin estenosis coronaria. En casos infrecuentes, la arteria coronaria proximal está completamente ausente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A medida que el ductus arteriosus se cierra en las primeras horas o días de vida, los lactantes con atresia pulmonar y tabique interventricular íntegro desarrollan una cianosis intensa, ya que su única fuente de flujo sanguíneo pulmonar se ha eliminado. Si no reciben tratamiento, la mayoría de los pacientes fallece en la primera semana de vida. La exploración física muestra cianosis intensa y dificultad respiratoria. El R_2, que representa solo el cierre aórtico, es único y fuerte. No se suelen escuchar soplos, pero a veces puede escucharse un soplo sistólico o continuo secundario al flujo del ductus. Si la insuficiencia tricuspídea es importante, puede auscultarse un soplo holosistólico rudo en el borde esternal inferior izquierdo.

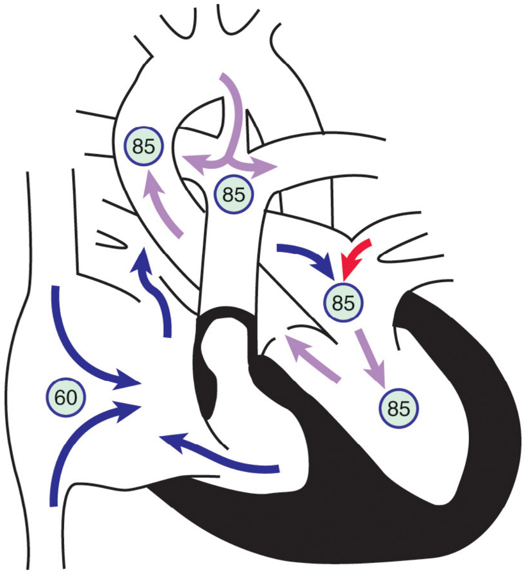

Fig. 457.6 Fisiología de la atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno de la aurícula derecha (mezcla venosa) está disminuida debido a la hipoxia sistémica. Una pequeña cantidad de la sangre que entra en la aurícula derecha puede atravesar la válvula tricúspide, que a menudo también es estenótica. La cavidad del ventrículo derecho está hipertrofiada y puede ser hipoplásica. No existe salida del ventrículo derecho debido a la presencia de una válvula pulmonar atrésica; de este modo, toda la sangre que entra en el ventrículo derecho vuelve a la aurícula derecha a través de la insuficiencia tricuspídea. La mayoría de la sangre desaturada cruza de derecha a izquierda a través del foramen oval y alcanza la aurícula izquierda, donde se mezcla con sangre plenamente saturada procedente de los pulmones. La única fuente de flujo sanguíneo pulmonar es el ductus arteriosus persistente. La saturación aórtica y pulmonar de oxígeno será idéntica (lo que define una cardiopatía con mezcla completa).

DIAGNÓSTICO

El ECG muestra un eje QRS en el plano frontal entre 0 y +90°; el grado de desviación del eje hacia la izquierda se relaciona con la gravedad de la hipoplasia del VD. Las ondas P altas y picudas indican aumento de tamaño de la aurícula derecha. Los voltajes del QRS son compatibles con hipertrofia o dominancia del ventrículo izquierdo; las fuerzas correspondientes al VD se encuentran reducidas de forma proporcional a la disminución del tamaño de la cavidad del VD. La mayoría de los pacientes con ventrículo derecho pequeño muestra disminución de las fuerzas del VD, pero en algunas ocasiones, pacientes con cavidades mayores y con paredes engrosadas del VD tienen signos de HVD. La radiografía de tórax muestra una disminución de la trama vascular pulmonar, cuya magnitud depende del tamaño de las ramas de la arteria pulmonar y de la permeabilidad del ductus. A diferencia de los pacientes con atresia pulmonar y tetralogía de Fallot, la presencia de ACAPP en este caso es inusual.

El ecocardiograma 2D es útil para estimar las dimensiones del VD y el tamaño del anillo de la válvula tricúspide, que han demostrado tener un valor pronóstico. La ecocardiografía puede sugerir a menudo la presencia de canales sinusoidales, pero no se puede usar para evaluar las estenosis coronarias. El cateterismo cardiaco es necesario para llevar a cabo una evaluación completa. Las mediciones de la presión revelan hipertensión de la aurícula derecha y el VD. La ventriculografía muestra el tamaño de la cavidad del VD, el TSVD atrésico, el grado de insuficiencia tricuspídea y la presencia o ausencia de sinusoides intramiocárdicos que rellenan los vasos coronarios. La aortografía muestra el llenado de las arterias pulmonares a través del DAP y es útil para determinar el tamaño y el patrón de ramificación del lecho arterial pulmonar. El aortograma o, si fuera necesario, la angiografía coronaria selectiva se realizan para evaluar la presencia de estenosis proximal de las arterias coronarias (circulación coronaria dependiente del VD).

TRATAMIENTO

La infusión de PGE_1 (0,01-0,20 µg/kg/min) suele ser eficaz para mantener el ductus arteriosus abierto hasta la cirugía, lo que reduce la hipoxemia y la acidosis antes de la intervención. La elección del procedimiento quirúrgico se supedita a la dependencia de la circulación coronaria del VD y al tamaño de dicha cavidad. En los pacientes con una hipoplasia de leve a moderada del VD, sin sinusoides, o en aquellos con sinusoides pero sin signos de estenosis coronaria, se realiza una valvulotomía pulmonar quirúrgica para mitigar la obstrucción del tracto de salida. A menudo se amplía el TSVD mediante un parche. Para conservar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado, puede practicarse una derivación aortopulmonar durante el mismo procedimiento. Un abordaje alternativo utiliza el cateterismo intervencionista, en el que la válvula pulmonar imperforada se punciona primero, con un alambre o con un catéter de ablación por radiofrecuencia, y luego se realiza una valvuloplastia con balón. Si se realiza este proceso, el músculo del VD puede tardar días o semanas en involucionar lo suficiente para que el paciente pueda destetarse de la infusión de prostaglandina y muchos de ellos seguirán necesitando una intervención quirúrgica.

El propósito de la cirugía o del cateterismo intervencionista es favorecer el crecimiento de la cavidad del VD al permitir un determinado flujo anterógrado a través de la válvula pulmonar, mientras se utiliza la derivación para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado. Más tarde, si el anillo de la válvula tricúspide y la cavidad del VD crecen hasta alcanzar un tamaño adecuado, se desmonta la derivación y puede cerrarse cualquier cortocircuito auricular restante. Si la cámara del VD continúa siendo demasiado pequeña como para funcionar como ventrículo pulmonar, el paciente se tratará como si tuviera una circulación con ventrículo único, con un **procedimiento de Glenn** seguido de un **procedimiento de Fontan** modificado (v. cap. 457.4), con lo cual se permite que la sangre se desvíe y evite el ventrículo derecho hipoplásico hasta llegar a las arterias pulmonares directamente desde las venas cavas. Cuando existen estenosis coronarias con perfusión coronaria retrógrada desde el ventrículo derecho a través de los sinusoides miocárdicos, el pronóstico es más reservado debido al mayor riesgo de arritmias, isquemia coronaria y muerte súbita. En estos pacientes es de suma importancia no intentar abrir el TSVD, ya que el descenso de la presión en dicho ventrículo reducirá la perfusión coronaria, con la isquemia consiguiente. Estos niños suelen tratarse con una derivación aortopulmonar, seguida del procedimiento de Glenn y Fontan. En artículos recientes se muestran buenos resultados con este abordaje. Algunos de estos lactantes, y en especial aquellos con atresia total de la arteria coronaria proximal, se remiten para trasplante cardiaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

457.4 Atresia tricuspídea

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En la atresia tricuspídea no existe ninguna salida desde la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho; todo el retorno venoso sistémico abandona la aurícula derecha y accede al lado izquierdo del corazón a través del foramen oval o, más a menudo, a través de una comunicación interauricular (CIA) asociada (fig. 457.7). La fisiología de la circulación y la presentación clínica dependerán de la presencia de otros defectos cardiacos congénitos y, sobre todo, del hecho de que los grandes vasos guarden una relación normal o muestren transposición (origen de la aorta desde el ventrículo derecho y de la arteria pulmonar desde el izquierdo). En los pacientes con una relación normal de los grandes vasos, la sangre del ventrículo izquierdo (VI) fluye hacia la circulación sistémica a través de la aorta. La sangre suele fluir hacia el ventrículo derecho a través de una CIV (si el tabique interventricular está intacto, el ventrículo derecho se volverá completamente hipoplásico y habrá atresia pulmonar [v. cap. 457.3]). *El flujo sanguíneo pulmonar (y, por tanto, el grado de cianosis) depende del tamaño de la CIV y de la presencia y gravedad de cualquier estenosis pulmonar asociada.* El flujo sanguíneo pulmonar puede aumentar gracias a la presencia de un DAP o ser totalmente dependiente de él. La porción de entrada del ventrículo derecho está siempre ausente en estos pacientes, y el tamaño de la porción de salida es variable. La presentación clínica de los pacientes con atresia tricuspídea y una relación *normal* de los grandes vasos dependerá del grado de obstrucción pulmonar. Los pacientes con un grado de estenosis pulmonar al menos moderado se reconocen en los primeros días o semanas de vida por el descenso del flujo sanguíneo pulmonar y por la cianosis. Como alternativa, el flujo sanguíneo pulmonar puede ser alto en los niños con una CIV grande y una obstrucción mínima o nula del TSVD; estos pacientes presentan cianosis leve, signos de hiperaflujo pulmonar e insuficiencia cardiaca.

En los pacientes con atresia tricuspídea y **transposición de las grandes arterias (TGA),** la sangre procedente del VI se dirige directamente hacia la

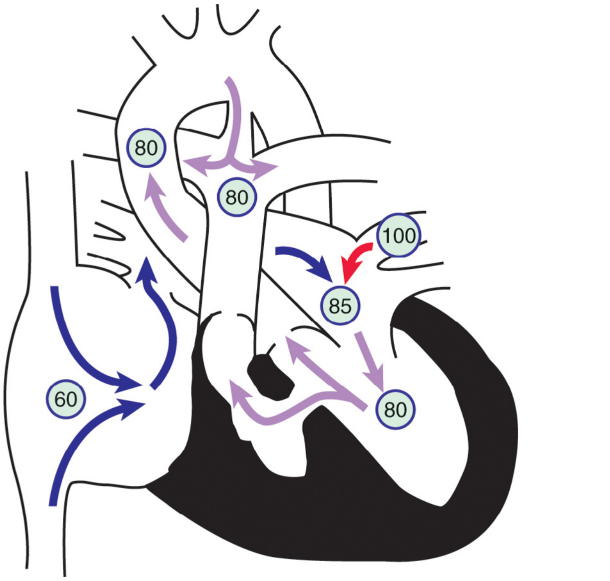

Fig. 457.7 Fisiología de la atresia tricuspídea con relaciones normales entre los grandes vasos. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno de la aurícula derecha (mezcla venosa) está disminuida debido a la hipoxemia sistémica. La válvula tricúspide no es permeable, y el ventrículo derecho puede presentar grados variables de hipoplasia. La única salida desde la aurícula derecha implica la derivación de derecha a izquierda por una comunicación interauricular o de un foramen oval permeable hacia la aurícula izquierda. Allí, la sangre desaturada se mezcla con la saturada del retorno venoso pulmonar. La sangre entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a través de la aorta o de una comunicación interventricular (CIV) hacia el ventrículo derecho. En este ejemplo, parte del flujo sanguíneo pulmonar procede del ventrículo derecho; el resto de un ductus arteriosus persistente (DAP). En los pacientes con atresia tricuspídea, el DAP puede cerrarse o la CIV hacerse de menor tamaño, lo que provoca una notable reducción de la saturación de oxígeno sistémica.

arteria pulmonar, mientras que la sangre sistémica debe atravesar una CIV y el ventrículo derecho para alcanzar finalmente la aorta. En ellos, el flujo sanguíneo pulmonar suele aumentar de forma masiva y aparece insuficiencia cardiaca precoz. Si la CIV es restrictiva, el flujo sanguíneo aórtico puede verse comprometido. En este contexto, a menudo se observa la presencia de **coartación de aorta.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser evidente cierto grado de cianosis desde el nacimiento, y su intensidad depende del grado de limitación del flujo sanguíneo pulmonar. Puede percibirse un impulso apical del VI llamativo, al contrario de lo que ocurre en la mayoría del resto de cardiopatías cianóticas, en las que suele existir un aumento del impulso del VD. La mayoría de los pacientes presenta soplos holosistólicos audibles a lo largo del borde esternal izquierdo; el R_2 suele ser único. Los pulsos en las extremidades inferiores pueden ser débiles o estar ausentes en presencia de transposición con coartación de aorta. Los pacientes con atresia tricuspídea presentan riesgo de estrechamiento o incluso de cierre espontáneo de la CIV, que puede ocurrir de forma rápida e incrementar la cianosis.

DIAGNÓSTICO

Los estudios radiológicos pueden mostrar disminución de la trama vascular pulmonar (habitualmente en pacientes con relaciones normales de los grandes vasos) o hiperaflujo (habitualmente en aquellos con transposición de los grandes vasos). El ECG suele mostrar desviación del eje hacia la izquierda e hipertrofia del VI (excepto en los casos con TGA), y estas características únicas distinguen la atresia tricuspídea de la mayoría del resto de cardiopatías congénitas cianóticas. Así pues, la combinación de cianosis y desviación del eje hacia la izquierda en el ECG es muy sugerente de atresia tricuspídea. En las derivaciones precordiales derechas, la onda R prominente que aparece normalmente es sustituida por un complejo rS. Las derivaciones precordiales izquierdas muestran un complejo qR, seguido de una onda T normal, aplanada, bifásica o invertida. La R en V_6 es normal o alta y la S en V_1 es generalmente profunda. Las ondas P suelen ser bifásicas, con un

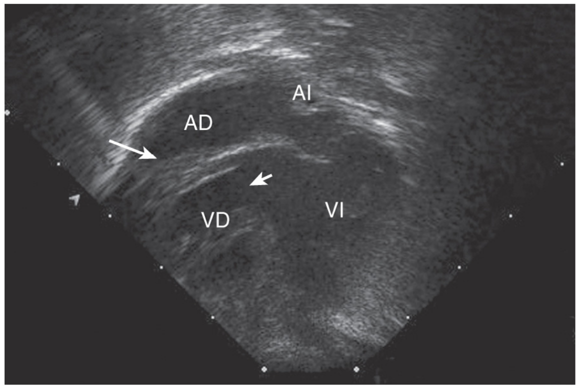

Fig. 457.8 Ecocardiograma que muestra una atresia tricuspídea. El suelo de la aurícula derecha está formado por una membrana fibromuscular *(flecha más larga)* en lugar del aparato valvular tricuspídeo normal. Puede observarse una comunicación interauricular tipo ostium secundum de gran tamaño entre las aurículas derecha e izquierda. La *flecha corta* muestra la comunicación interventricular. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

componente inicial alto y picudo en la derivación II. La ecocardiografía 2D revela la presencia de una membrana fibromuscular en lugar de la válvula tricúspide, un ventrículo derecho de tamaño pequeño y variable, una CIV y un ventrículo izquierdo grande (fig. 457.8). El grado de obstrucción a la altura de la CIV o del TSVD puede determinarse mediante el estudio con Doppler. Se pueden determinar las relaciones de los grandes vasos (normales o transpuestos). Puede evaluarse el flujo sanguíneo a través de un ductus arteriosus permeable por medio del Doppler color y pulsado.

El cateterismo cardiaco, indicado por lo general únicamente cuando quedan dudas después de la ecocardiografía, muestra una presión de la aurícula derecha normal o ligeramente elevada con una onda *a* prominente. Si se accede al ventrículo derecho a través de la CIV, la presión puede ser menor que en el izquierdo debido a la naturaleza restrictiva de la CIV. La angiografía de la aurícula derecha muestra la opacificación inmediata de la aurícula izquierda desde la aurícula derecha, seguida del llenado del ventrículo izquierdo y la visualización de la aorta. La ausencia de flujo directo hacia el ventrículo derecho provoca un defecto de llenado angiográfico entre la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con atresia tricuspídea depende de lo adecuado que sea el flujo sanguíneo pulmonar. En los neonatos con cianosis intensa debe mantenerse una infusión de PGE_1 por vía i.v. (0,01-0,20 μg/kg/min) hasta que pueda realizarse una derivación aortopulmonar quirúrgica para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar. La operación de Blalock-Taussig (v. cap. 457.1), o una de sus variantes, es el procedimiento de anastomosis de elección. Unos pocos pacientes con comunicaciones restrictivas a nivel auricular se pueden beneficiar también de la septostomía auricular con balón de Rashkind (v. cap. 458.2) o de una septectomía quirúrgica.

En los lactantes con un flujo sanguíneo pulmonar aumentado debido a la ausencia de obstrucción del tracto de salida pulmonar (casi siempre pacientes con transposición aortopulmonar), puede ser preciso colocar un cerclaje de la arteria pulmonar para reducir los síntomas de insuficiencia cardiaca y proteger el lecho pulmonar del desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Los lactantes con un flujo sanguíneo pulmonar adecuado y con equilibrio entre la cianosis y el hiperaflujo pulmonar pueden ser sometidos a observación estrecha para detectar un aumento de la cianosis, que puede darse cuando la CIV empieza a reducirse o cuando se estrecha el tracto de salida pulmonar, lo que constituye una indicación para la cirugía.

La siguiente etapa en el tratamiento paliativo de los pacientes con atresia tricuspídea consiste en la creación de una anastomosis entre la vena cava superior y las arterias pulmonares (**derivación bidireccional de Glenn;** fig. 457.9*A*). Este procedimiento se lleva a cabo habitualmente entre los 2 y los 6 meses de edad. La ventaja de la derivación de Glenn es que permite reducir la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo, con lo que disminuye la probabilidad de que se desarrolle disfunción del VI más adelante.

La **operación de Fontan modificada** es la estrategia preferida para el tratamiento quirúrgico posterior. Suele llevarse a cabo entre los 2 y los 3 años de vida, después de que los pacientes comiencen a andar. Antiguamente, este procedimiento se llevaba a cabo mediante la anastomosis de la aurícula derecha o su orejuela directamente a la arteria pulmonar. El procedimiento

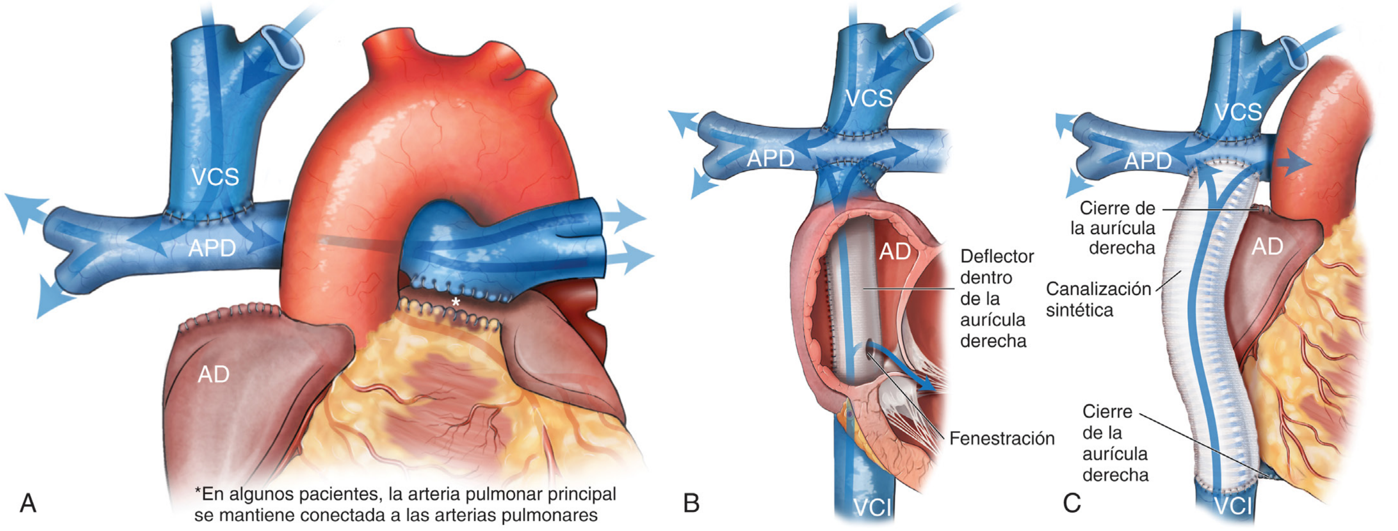

Fig. 457.9 **Estrategia quirúrgica escalonada para el tratamiento paliativo del paciente con circulación con ventrículo único. A,** Derivación bidireccional de Glenn. La vena cava superior (VCS) se secciona y se separa de la aurícula derecha (AD), y se fija mediante una anastomosis terminolateral a la arteria pulmonar, que también se ha seccionado y separado del ventrículo derecho. **B,** Túnel de Fontan lateral. El flujo de la vena cava inferior se dirige hacia arriba mediante un deflector sintético o pericárdico suturado a la pared de la AD. La porción inferior de la VCS (previamente seccionada durante la derivación de Glenn) se sutura directamente a la arteria pulmonar derecha. De esta manera, la sangre procedente de la parte superior del cuerpo a través de la VCS fluye directamente a los pulmones mediante la derivación de Glenn creada anteriormente, y la sangre procedente de la parte inferior del cuerpo llega a través del deflector, atraviesa la AD y fluye directamente a los pulmones. El único flujo de sangre que entra en la AD procede del seno coronario, que representa la pequeña cantidad de retorno venoso que llega directamente del ventrículo izquierdo. De esta manera, la AD queda excluida del circuito de Fontan. **C,** Fontan extracardiaco. La vena cava inferior (VCI) se desprende de la AD y se utiliza una canalización sintética o un homoinjerto extracardiacos para dirigir ese flujo por fuera del corazón hacia la parte inferior de la arteria pulmonar derecha (APD). Ambos procedimientos de Fontan consiguen el mismo resultado de aislar la circulación venosa (sangre azul) de la circulación arterial (sangre roja). En la actualidad se utiliza más el procedimiento de canalización externa de Fontan debido a los problemas secundarios a la implantación del deflector en la AD, como arritmias auriculares y/o formación de coágulos. Muchos cirujanos centran más la conexión de la VCI en las arterias pulmonares de lo que se muestra en la imagen C para evitar una «colisión» de la sangre procedente de las partes superior e inferior del cuerpo, lo que en estudios de modelado dinámico del flujo ha demostrado reducir la eficacia de la circulación de Fontan, sobre todo durante el ejercicio. *(Adaptada de Burchill LJ, Wald RM, Mertens L: Single ventricles: echocardiographic assessment after the Fontan operation. En Otto CM (ed.):* The practice of clinical echocardiography*, ed 5, Philadelphia, 2017, Elsevier, Figs 49-6, 8 and 9.)*

más utilizado actualmente es una modificación de la operación de Fontan, conocida como **procedimiento de aislamiento cavopulmonar,** que implica la anastomosis de la vena cava inferior directamente a las arterias pulmonares mediante un homoinjerto o un tubo de Gore-Tex que transcurre por fuera del corazón (conducto de Fontan externo). Una versión más antigua de este procedimiento consiste en el uso de un deflector que discurre a lo largo de la pared lateral de la aurícula derecha (túnel de Fontan lateral; v. fig. 457.9*B*). La ventaja de estas últimas estrategias es que la sangre fluye por una ruta más directa hacia las arterias pulmonares, lo que disminuye el riesgo de que se dilate la aurícula derecha y reduce considerablemente la incidencia de derrames pleurales postoperatorios, que eran frecuentes con el método utilizado anteriormente. En una reparación de Fontan completada, la sangre desaturada se dirige desde las dos venas cavas directamente a la arteria pulmonar. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda, entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a la circulación sistémica. Se elimina por completo la sobrecarga de volumen a la que estaba sometido el ventrículo izquierdo, así como el cortocircuito de derecha a izquierda. Debido a la dependencia del llenado pasivo de la circulación pulmonar, la operación de Fontan está contraindicada en pacientes con elevación de las resistencias vasculares pulmonares, en aquellos con hipoplasia de la arteria pulmonar y en los pacientes con disfunción del VI. El paciente no debe tener además una insuficiencia mitral importante. Los pacientes que no están en ritmo sinusal corren más riesgo, por lo que es necesario implantarles un marcapasos, y el bicameral es el preferido.

Entre las complicaciones postoperatorias que pueden aparecer tras la operación de Fontan se encuentran la elevación notable de la presión venosa sistémica, la retención de líquidos y la aparición de derrame pleural o pericárdico. Antiguamente, los derrames pleurales solían aparecer en el 30-40% de los pacientes con la técnica estándar de Fontan, pero actualmente, en los pacientes sometidos al procedimiento de aislamiento cavopulmonar, el riesgo se reduce a aproximadamente un 5%, aunque puede existir una expulsión prolongada de material por el drenaje torácico en el posoperatorio inmediato, que finalmente se resuelve. Algunos centros crean una fenestración en el momento de realizar la técnica de Fontan para que actúe de comunicación entre la vena cava inferior y el conducto de la arteria pulmonar y la aurícula izquierda. Esta ventana sirve como «válvula de escape» durante el postoperatorio inmediato y puede favorecer un alta hospitalaria más precoz. La fenestración provocará cierto grado de cortocircuito de derecha a izquierda, por lo que suele cerrarse con un dispositivo transferido por un catéter tras el postoperatorio inmediato.

Entre las complicaciones tardías del procedimiento de Fontan se encuentra la estenosis de la anastomosis con la vena cava superior o inferior, embolias de la vena cava o de las arterias pulmonares, enteropatía pierde-proteínas, bronquitis plástica, inmunodeficiencia y arritmias supraventriculares (aleteo auricular, taquicardia auricular paroxística), y cirrosis hepática (y posiblemente hepatocarcinoma) secundaria a la elevación persistente de las presiones venosas centrales. Para el tratamiento de la enteropatía pierde-proteínas asociada al procedimiento de Fontan se han utilizado la **budesonida** o el **sildenafilo** por vía oral con resultados variables. Se ha utilizado la ligadura o embolización del conducto torácico como tratamiento de la bronquitis plástica. La disfunción del VI puede aparecer de forma tardía, a menudo no antes de la adolescencia o de llegar a adultos jóvenes. El trasplante cardiaco es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes pediátricos con circuitos de Fontan «que fallan», pero conlleva un riesgo algo superior en los adultos. Se han obtenido buenos resultados en pacientes con insuficiencia cardiaca y hepática simultánea, tratados con un trasplante combinado de corazón e hígado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

457.5 Ventrículo derecho de doble salida

Daniel Bernstein

El ventrículo derecho de doble salida **(VDDS)** se caracteriza por el nacimiento tanto de la aorta como de la arteria pulmonar en el ventrículo derecho; la salida desde el ventrículo izquierdo se produce a través de una CIV que comunica con el ventrículo derecho. Normalmente, las válvulas mitral y aórtica muestran una continuidad fibrosa; en el VDDS están separadas por un **cono** de tejido muscular liso, similar al que se encuentra bajo la válvula pulmonar normal. Los

grandes vasos pueden guardar una *relación normal,* de modo que la aorta está más próxima a la CIV, o *mal posicionada,* con la arteria pulmonar más cercana a la CIV. La gran arteria que esté más cerca de la CIV puede cabalgar sobre la CIV en grado variable, pero al menos un 50% se encuentra comprometida con el ventrículo derecho. Cuando la CIV es subaórtica, el defecto puede considerarse parte de un espectro continuo con la **tetralogía de Fallot,** y la fisiología, la historia clínica, la exploración física, el ECG y la radiografía dependen del grado de estenosis pulmonar, igual que sucede en la tetralogía de Fallot (v. cap. 457.1). Si la CIV es subpulmonar, puede haber estenosis aórtica subvalvular, valvular o supravalvular, y también puede coexistir una coartación de aorta. Esto se conoce como **malformación de Taussig-Bing.** Las manifestaciones clínicas de estos pacientes dependerán del grado de obstrucción aórtica, pero como la arteria pulmonar suele estar bastante abierta, la presentación habitualmente incluirá cierto grado de hiperaflujo pulmonar e insuficiencia cardiaca. Si la obstrucción aórtica es grave o si hay coartación, los signos iniciales pueden consistir en pulsos débiles, hipoperfusión e insuficiencia circulatoria.

El ecocardiograma 2D muestra los dos grandes vasos naciendo del ventrículo derecho y la discontinuidad entre las válvulas mitral y aórtica. Pueden delimitarse las relaciones entre la aorta y la arteria pulmonar con respecto a la CIV, así como la presencia de obstrucción pulmonar o aórtica. El cateterismo cardiaco no es imprescindible si el ecocardiograma es inequívoco. La angiografía muestra que las válvulas aórtica y pulmonar se encuentran situadas en el mismo plano horizontal, y que ambos vasos nacen predominantemente o exclusivamente desde el ventrículo derecho.

La corrección quirúrgica depende de la relación de los grandes vasos con la CIV. Si la CIV es *subaórtica,* la reparación puede ser similar a la empleada para la tetralogía de Fallot o consistir en la creación de un túnel intraventricular, de modo que el ventrículo izquierdo bombea la sangre a través de la CIV, hacia el túnel, para llegar a la aorta. La obstrucción pulmonar puede mitigarse mediante la colocación de un parche en el tracto de salida o mediante una canalización entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar con un homoinjerto **(intervención de Rastelli).** Si la CIV es *subpulmonar,* los grandes vasos pueden conmutarse (v. cap. 457.6) y practicar la intervención de Rastelli. Sin embargo, si la obstrucción aórtica es importante o si uno de los ventrículos está hipoplásico, puede ser necesario llevar a cabo la reparación de ventrículo único tipo Norwood (v. cap. 458.10). En los lactantes pequeños, el tratamiento paliativo con una derivación aortopulmonar mejora los síntomas y permite un crecimiento adecuado antes de llevar a cabo la cirugía correctora definitiva.

457.6 Transposición de las grandes arterias con comunicación interventricular y estenosis pulmonar

Daniel Bernstein

La combinación de TGA con CIV y estenosis pulmonar puede simular una tetralogía de Fallot por sus características clínicas (v. cap. 457.1). Sin embargo, debido a la transposición de los grandes vasos, el lugar de la obstrucción se encuentra localizado en el ventrículo izquierdo en vez de en el derecho. La obstrucción puede ser tanto valvular como subvalvular; en este último caso puede ser de tipo *dinámico,* relacionada con el tabique interventricular o con el tejido de la válvula auriculoventricular, o *adquirida,* como ocurre en los pacientes con transposición y CIV tras realizar un cerclaje de la arteria pulmonar.

La edad de aparición de las manifestaciones clínicas varía entre el periodo neonatal inmediato y más tarde en la lactancia, en función del grado de estenosis pulmonar. Los hallazgos clínicos consisten en cianosis, disminución de la tolerancia al ejercicio y escaso desarrollo físico, similares a los de la tetralogía de Fallot; sin embargo, el corazón puede ser de mayor tamaño. La trama vascular pulmonar que se visualiza en la radiografía de tórax depende del grado de obstrucción pulmonar. El ECG suele mostrar desviación del eje hacia la derecha, hipertrofia ventricular izquierda y derecha, y a veces ondas P altas y picudas. La ecocardiografía permite confirmar el diagnóstico y es útil en la evaluación secuencial del grado y la progresión de la obstrucción del tracto de salida del VI. El cateterismo cardiaco, si es necesario, muestra que la presión de la arteria pulmonar es baja y que la saturación de oxígeno de la arteria pulmonar supera a la de la aorta. Las ventriculografías selectivas izquierda y derecha demuestran el origen de la aorta en el ventrículo derecho, el origen de la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo, la CIV y la localización y la gravedad de la estenosis pulmonar.

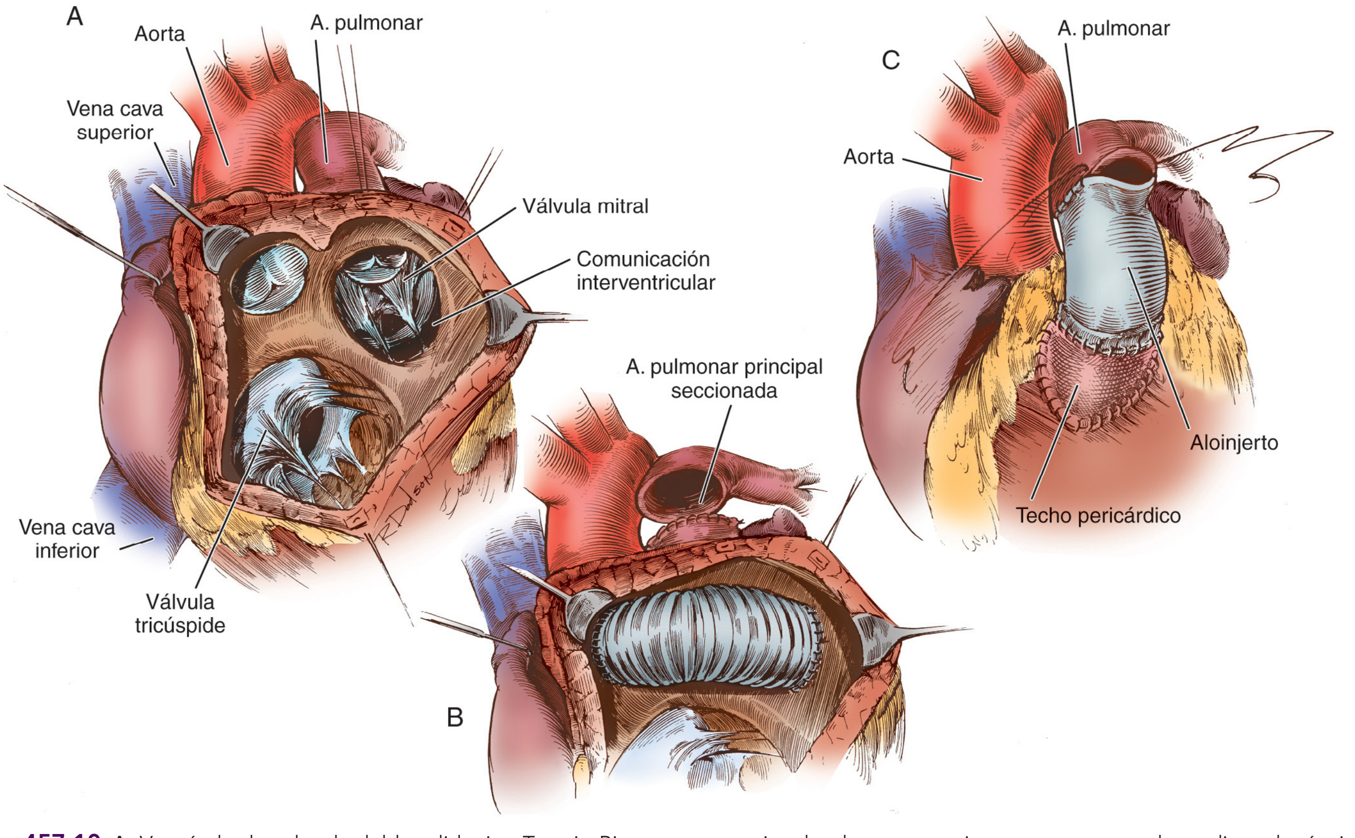

Fig. 457.10 **A,** Ventrículo derecho de doble salida tipo Taussig-Bing con estenosis subpulmonar que tiene que ser reparada mediante la técnica de Rastelli. **B,** La arteria pulmonar principal ha sido seccionada y se ha suturado proximalmente. La válvula pulmonar descansa en el interior del trayecto del deflector. **C,** Finalización del procedimiento de reparación de Rastelli con la colocación de un aloinjerto a modo de conducto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. *(De Castañeda AR, Jinas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL: Single-ventricle tricuspid atresia. En* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Philadelphia, 1994, Saunders.)*

En los neonatos con cianosis debe iniciarse una infusión de PGE_1 (0,01-0,20 µg/kg/min). Cuando es necesario, se puede realizar una **septostomía auricular con balón** para aumentar la mezcla a nivel auricular y para descomprimir la aurícula izquierda (v. cap. 458.2). Los lactantes cianóticos pueden someterse a un tratamiento paliativo con una derivación aortopulmonar (v. cap. 457.1), seguida de una operación de Rastelli cuando son mayores como procedimiento corrector de elección. La operación de Rastelli consigue la corrección anatómica y fisiológica por medio de: 1) el cierre de la CIV mediante un túnel interventricular, de modo que el flujo sanguíneo del VI se dirige hacia la aorta, y 2) la conexión del ventrículo derecho al extremo distal de la arteria pulmonar a través de un homoinjerto extracardiaco a modo de conducto (fig. 457.10). Con el tiempo, estos conductos pueden estenosarse o volverse funcionalmente restrictivos a medida que crece el paciente, por lo que es necesaria su revisión. Los pacientes con grados más leves de estenosis pulmonar susceptible de valvulotomía simple pueden someterse a una corrección completa con un **procedimiento de conmutación arterial** (v. cap. 458.2) y el cierre de la CIV. La corrección quirúrgica mediante la **operación de Mustard** (v. cap. 458.2), con el cierre simultáneo de la CIV y el alivio de la obstrucción del tracto de salida del VI puede ser una alternativa cuando la posición de la CIV no es apropiada para realizar una operación de Rastelli; sin embargo, este procedimiento deja el ventrículo derecho como cámara de bombeo sistémica y ha perdido adeptos.

457.7 Anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía de Ebstein consiste en el desplazamiento inferior de una válvula tricúspide anómala hacia el ventrículo derecho. El defecto puede deberse al fallo en el proceso normal por el que la válvula tricúspide se separa del miocardio del VD (v. cap. 447). La cúspide anterior de la válvula mantiene cierto grado de adherencia al anillo valvular, pero los otros velos están adheridos a la pared del ventrículo derecho. De este modo, el ventrículo derecho se encuentra dividido en dos partes por la válvula tricúspide anómala: la primera, una zona de paredes delgadas «atrializada», se continúa con la cavidad de la aurícula derecha; la segunda zona, a menudo menor, está formada por miocardio ventricular normal. La aurícula derecha es de gran tamaño, y la válvula tricúspide suele ser regurgitante, aunque el grado de insuficiencia es extremadamente variable. En las formas más graves, el gasto efectivo del lado derecho del corazón se encuentra reducido debido al mal funcionamiento de un ventrículo derecho pequeño, a la insuficiencia tricuspídea y a la obstrucción del TSVD por el velo anterior de la válvula tricúspide en forma de vela de barco. En los recién nacidos, la función del VD puede estar tan comprometida que es incapaz de generar suficiente fuerza como para abrir la válvula pulmonar durante la sístole, lo que produce una atresia pulmonar «funcional». Algunos lactantes tienen auténticas atresias pulmonares anatómicas. El exceso de volumen de la aurícula derecha se desvía a través del foramen oval (o a través de un defecto de una CIA asociada) a la aurícula izquierda y produce cianosis (fig. 457.11).

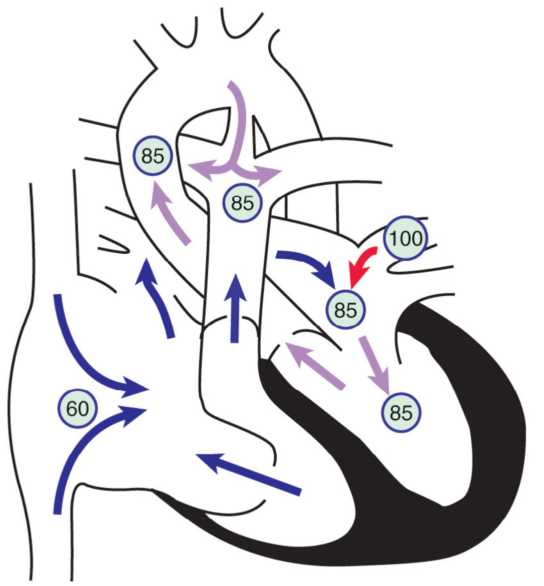

Fig. 457.11 Fisiología de la anomalía de Ebstein. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. El desplazamiento hacia abajo de los velos de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho origina un segmento de ventrículo derecho «atrializado» de paredes delgadas. La válvula tricúspide es gravemente insuficiente. El flujo sanguíneo de la aurícula derecha se desvía de derecha a izquierda a través de una comunicación interauricular o de un foramen oval permeable hacia la aurícula izquierda. Algo de sangre puede cruzar el tracto de salida del ventrículo derecho y entrar en la arteria pulmonar; sin embargo, en los casos graves, el ventrículo derecho puede no ser capaz de generar suficiente fuerza como para abrir la válvula pulmonar, lo que genera una «atresia pulmonar funcional». En la aurícula izquierda, la sangre desaturada se mezcla con la sangre saturada del retorno venoso pulmonar. La sangre entra en el ventrículo izquierdo y es bombeada a través de la aorta. En este ejemplo, parte del flujo sanguíneo pulmonar procede del ventrículo derecho, y el resto, de un ductus arteriosus persistente (DAP). En los neonatos con anomalía de Ebstein grave se produce cianosis intensa cuando el ductus se cierra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de los síntomas y el grado de cianosis son sumamente variables y dependen del grado de desplazamiento de la válvula tricúspide y de la gravedad de la obstrucción del TSVD. En muchos pacientes, los síntomas son leves y no aparecen hasta la adolescencia o los primeros años de la edad adulta; el paciente puede presentar inicialmente cansancio o palpitaciones secundarias a la aparición de arritmias cardiacas. La presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda da lugar a cianosis y policitemia. Las pulsaciones venosas yugulares, que constituyen un índice de la presión venosa central, pueden estar normales o aumentadas en los pacientes con insuficiencia tricuspídea. La actividad precordial está en reposo a la palpación. Se ausculta un soplo holosistólico provocado por la insuficiencia tricuspídea sobre casi toda la porción anterior del hemitórax izquierdo. Es frecuente la existencia de un ritmo de galope que se asocia a menudo a múltiples chasquidos en el borde esternal izquierdo. También puede escucharse un soplo diastólico chirriante en el borde esternal izquierdo. Este soplo puede simular un roce pericárdico.

Los recién nacidos con formas graves de la anomalía de Ebstein presentan cianosis intensa, cardiomegalia masiva y soplos sistólicos largos. Pueden fallecer por insuficiencia cardiaca, hipoxemia o hipoplasia pulmonar, resultantes de la intensa y prolongada dilatación intrauterina de la aurícula derecha. Puede acontecer una mejoría espontánea en algunos neonatos con el descenso de las resistencias vasculares pulmonares, lo que aumenta la capacidad del ventrículo derecho para bombear el flujo pulmonar. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes, el flujo sanguíneo pulmonar depende de la existencia de un DAP y, por tanto, de una infusión de prostaglandina. Los fetos diagnosticados de anomalía de Ebstein mediante ecografía prenatal pueden resultar especialmente complejos de abordar. La fuga grave a partir de la válvula tricúspide es una de las pocas cardiopatías congénitas que no pueden ser sorteadas por la circulación fetal paralela, con la consiguiente posibilidad de aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardiaca fetal. A medida que el corazón se agranda, sobre todo la aurícula derecha, puede comprimir los pulmones y provocar una hipoplasia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

El ECG suele mostrar un bloqueo de rama derecha sin incremento del voltaje precordial derecho, ondas P anchas, normales o altas, con un intervalo PR normal o prolongado. Puede existir un **síndrome de Wolff-Parkinson-White,** y los pacientes pueden presentar episodios de taquicardia supraventricular (v. cap. 462). En los estudios radiológicos, el tamaño del corazón varía entre un ligero aumento y una cardiomegalia masiva con forma de caja por el aumento de tamaño de la aurícula derecha. *En los lactantes con una anomalía de Ebstein grave, el corazón puede oscurecer por completo los campos pulmonares.* La ecocardiografía es diagnóstica y muestra el grado de desplazamiento de los velos de la válvula tricúspide, una aurícula derecha dilatada y cualquier obstrucción del TSVD (fig. 457.12). Los estudios con Doppler pulsado y color demuestran el grado de insuficiencia tricuspídea. En los casos graves, la válvula pulmonar puede aparecer inmóvil y el flujo pulmonar puede proceder exclusivamente del ductus arteriosus. Puede resultar difícil distinguir la atresia funcional de la válvula pulmonar de la auténtica. El cateterismo cardiaco, que no siempre es necesario, confirma la presencia de una aurícula derecha grande, una válvula tricúspide anormal y cualquier tipo de cortocircuito de derecha a izquierda que exista a nivel auricular. El riesgo de arritmias durante el cateterismo y los estudios angiográficos es significativo.

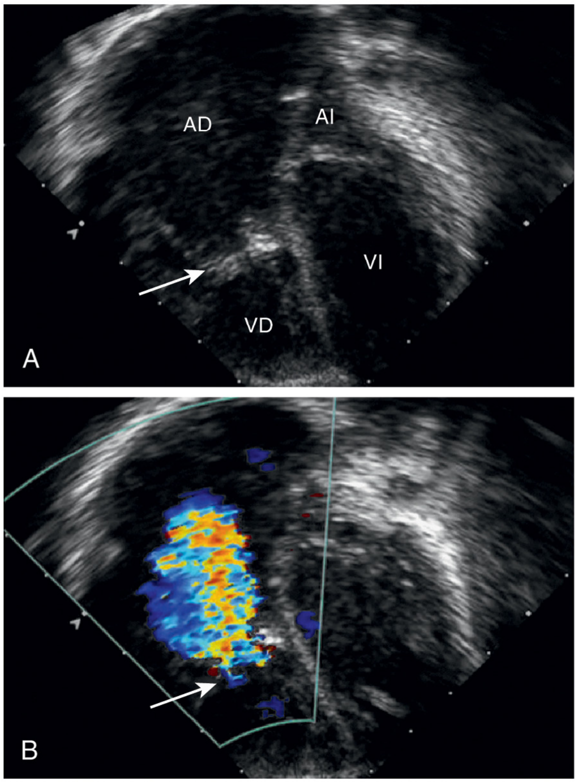

Fig. 457.12 Imagen ecocardiográfica de la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide. **A,** Plano 2D subcostal de cuatro cámaras que muestra un desplazamiento importante de los velos de la válvula tricúspide *(flecha grande)* inferiormente hacia el ventrículo derecho. La localización del anillo de la válvula tricúspide está destacada por las *flechas.* La porción del ventrículo derecho entre el anillo valvular y los velos es el elemento «atrializado». **B,** Exploración con Doppler color que muestra una insuficiencia grave de la válvula tricúspide displásica. Obsérvese que el flujo turbulento de insuficiencia *(flecha)* comienza a mitad de camino en la cámara ventricular derecha, en la localización de los velos valvulares desplazados. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El pronóstico en la anomalía de Ebstein es extremadamente variable y depende de la gravedad del defecto. El pronóstico suele ser reservado en neonatos o lactantes con síntomas y cianosis intratables. Los pacientes con grados más leves de anomalía de Ebstein suelen sobrevivir sin problemas hasta la edad adulta. Se observa una forma asociada de miocardiopatía ventricular izquierda, el **ventrículo izquierdo no compactado aislado (VINCA),** hasta en el 18% de los pacientes con anomalías de Ebstein, y la gravedad de la disfunción del VI influye directamente sobre el pronóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los neonatos con hipoxia grave dependientes de prostaglandinas consiste en derivaciones aortopulmonares aisladas, reparaciones de la válvula tricúspide o en el cierre quirúrgico con un parche de la válvula tricúspide, septectomía auricular y colocación de una derivación aortopulmonar (con la reparación de un ventrículo único eventual con la técnica de Fontan [v. cap. 457.4]). Muchos lactantes con anomalía de Ebstein que han sido sometidos a una reparación valvular tendrán todavía suficiente regurgitación como para tener que realizar posteriormente una derivación de Glenn para reducir la sobrecarga de volumen sobre el ventrículo derecho (v. cap. 457.4). En niños mayores con enfermedad leve o moderada, el control de las arritmias supraventriculares se convierte en un objetivo primordial; el tratamiento quirúrgico puede no ser necesario hasta la adolescencia o hasta etapas iniciales de la edad adulta. En pacientes con insuficiencia tricuspídea grave se realiza la reparación o la sustitución de la válvula tricúspide anormal junto con el cierre de la CIA. En pacientes con más edad es necesario realizar también una derivación bidireccional de Glenn, con anastomosis de la vena cava superior con las arterias pulmonares. Este procedimiento reduce el volumen de sangre que el corazón derecho disfuncionante ha de bombear, con lo que se realiza una reparación ventricular «de uno y medio».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **458**

Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar

458.1 d-Transposición de las grandes arterias

Daniel Bernstein

La transposición de grandes arterias o de grandes vasos, una anomalía congénita cianótica frecuente, supone aproximadamente el 5% de todas las cardiopatías congénitas. En esta malformación, las venas sistémicas desembocan con normalidad en la aurícula derecha y las venas pulmonares en la izquierda. Las conexiones entre las aurículas y los ventrículos son también normales **(concordancia auriculoventricular).** La aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar, del ventrículo izquierdo (fig. 458.1). Cuando los grandes vasos mantienen sus relaciones normales, la aorta se sitúa en la zona posterior y a la derecha de la arteria pulmonar. En la d-transposición de grandes arterias **(d-TGA),** la aorta se sitúa en la zona anterior y a la derecha de la arteria pulmonar (la *d* hace referencia a la dextroposición de la aorta, mientras que *transposición* indica que nace desde el ventrículo derecho, de localización anterior). La sangre desaturada que retorna desde todo el organismo a las cavidades cardiacas derechas es bombeada inapropiadamente por la aorta y regresa al organismo, mientras que la sangre oxigenada del retorno venoso pulmonar que llega a las cavidades cardiacas izquierdas regresa directamente a los pulmones. De este modo, las circulaciones sistémica y pulmonar son dos circuitos paralelos. La supervivencia en el periodo neonatal inmediato depende del foramen oval y del ductus arteriosus, que permiten que se produzca algo de mezcla entre la sangre oxigenada y la desoxigenada. Aproximadamente el 50% de los pacientes con d-TGA también presenta una comunicación interventricular (CIV), que permite una mejor mezcla. Los signos clínicos y hemodinámicos varían según la presencia o ausencia de defectos asociados (p. ej., CIV o estenosis pulmonar). La d-TGA es más frecuente en lactantes de madres diabéticas y en los varones (3:1). Sobre todo cuando se acompañan de otros defectos cardiacos como la estenosis pulmonar o el arco aórtico derecho, las d-TGA pueden relacionarse con la deleción del cromosoma 22q11.2 (**síndrome de DiGeorge;** v. cap. 451). Antes de la era moderna de la cirugía correctora o paliativa, la mortalidad sobrepasaba el 90% en el primer año de vida.

458.2 d-Transposición de grandes arterias con tabique interventricular íntegro

Daniel Bernstein

La d-TGA con tabique interventricular íntegro también se denomina **TGA simple** o **TGA aislada.** Antes del nacimiento, la oxigenación del feto es casi normal, pero tras el nacimiento, una vez que el ductus comienza a cerrarse, la mínima mezcla de sangre pulmonar y sistémica a través del foramen oval permeable suele ser insuficiente, por lo que se produce una hipoxemia grave, por lo general en los primeros días de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cianosis y la taquipnea suelen ser perceptibles en las primeras horas o días de vida. Si no reciben tratamiento, la mayoría de estos lactantes no sobrevive al periodo neonatal. La hipoxemia suele ser de moderada a grave según el grado de cortocircuito auricular y si la permeabilidad del ductus es total o parcial. Se trata de una emergencia médica, y solo mediante un diagnóstico precoz y una intervención adecuada puede evitarse el desarrollo de hipoxemia y acidosis graves y prolongadas que llevan a la muerte. Los

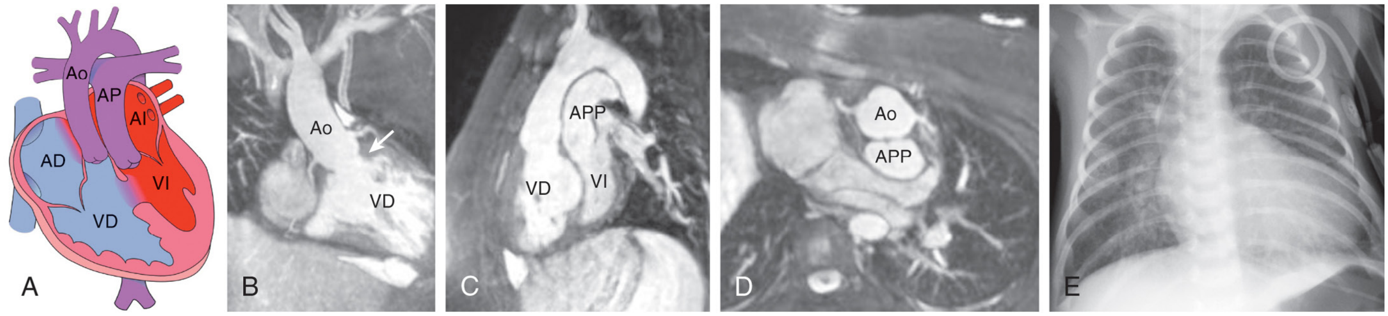

Fig. 458.1 **Transposición de grandes arterias (TGA) con asa hacia la derecha. A,** Diagrama de la d-TGA, con la arteria pulmonar principal (APP) saliendo del ventrículo izquierdo (VI) y la aorta (Ao) saliendo del ventrículo derecho (VD). El grado de cianosis es variable y depende de la presencia de cortocircuitos intracardiacos, como una comunicación interauricular o interventricular (CIV) que permita la llegada de sangre oxigenada a la circulación sistémica. AP, arteria pulmonar; AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda. **B** y **C,** Proyecciones oblicuas reformateadas a partir de secuencias SSFP *(steady-state free-precession)* 3D en las que se aprecia **(B)** la aorta saliendo de la cara anterior del VD con un cono subaórtico *(flecha)* y **(C)** la APP saliendo de la cara posterior del VI. **D,** La aorta y la APP muestran una disposición paralela posteroanterior. **E,** Esta disposición paralela posteroanterior contribuye al estrechamiento del mediastino y al aspecto de «huevo» observado en la radiografía de tórax. *(De Frost JL, Krishnamurthy R, Sena L: Cardiac imaging. En Waters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology—the requisites*, ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 3-20, p 75.)*

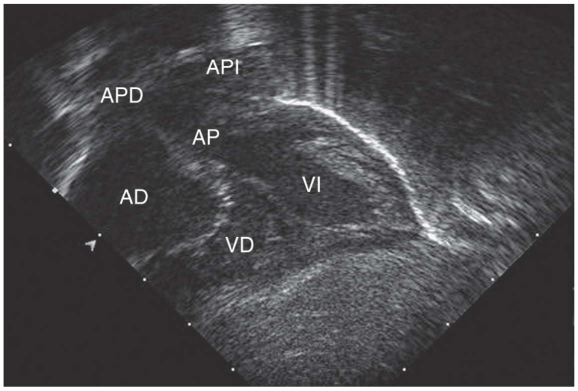

Fig. 458.2 **Demostración de la d-transposición de las grandes arterias mediante ecocardiografía 2D con proyección subcostal de cuatro cámaras.** Se puede ver la arteria pulmonar (AP) surgiendo directamente desde el ventrículo izquierdo (VI). La bifurcación inmediata de este gran vaso en las ramas de las arterias pulmonares lo diferencia de la aorta, que se ramifica más lejos del corazón. AD, aurícula derecha; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; VD, ventrículo derecho.

signos físicos, aparte de la cianosis, pueden ser sumamente inespecíficos. El impulso precordial puede ser normal u observarse un latido paraesternal. El segundo ruido cardiaco (R_2) suele ser único y de gran intensidad, aunque en algunas ocasiones puede estar desdoblado. No siempre se escuchan soplos; a veces se percibe un soplo sistólico suave eyectivo en el borde esternal izquierdo medio.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma (ECG) suele ser normal y muestra el patrón dominante del corazón derecho propio de los neonatos. Las radiografías de tórax pueden mostrar una leve cardiomegalia, un mediastino estrecho (el clásico «corazón con forma de huevo») y un flujo pulmonar normal o aumentado. En el periodo neonatal precoz, la radiografía de tórax suele ser normal. A medida que van disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares (RVP) durante las primeras semanas de vida posnatal, se hace evidente la existencia de hiperaflujo pulmonar. La presión parcial de oxígeno arterial (Pao_2) es baja y no aumenta de forma significativa cuando se administra oxígeno al 100% (test de la hiperoxia), aunque esta prueba puede no ser del todo fiable. La ecocardiografía muestra las conexiones ventriculoarteriales transpuestas (fig. 458.2). Además, puede visualizarse el tamaño de la comunicación interauricular y del ductus arteriosus, y el grado de mezcla puede estudiarse mediante Doppler pulsado y color. También puede valorarse la presencia de cardiopatías asociadas, como la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo o la presencia de una CIV. Generalmente es posible ver los orígenes de las arterias coronarias, aunque el ecocardiograma no es tan preciso como el cateterismo para estos propósitos. En algunas ocasiones se realiza un cateterismo cardiaco en los pacientes en los que las pruebas de imagen no invasivas no resultan concluyentes desde el punto de vista diagnóstico, cuando se sospecha una inusual anomalía de las coronarias, o en los pacientes en los que es preciso realizar una septostomía con balón (**procedimiento de Rashkind**) de emergencia. El cateterismo mostrará que la presión del ventrículo derecho es sistémica, ya que este ventrículo es el que está conectado a la circulación sistémica. La sangre del ventrículo izquierdo y de la arteria pulmonar tiene una saturación de oxígeno mayor que la de la aorta. En función de la edad del paciente en el momento del cateterismo, la presión del ventrículo izquierdo y de la arteria pulmonar puede situarse entre el valor sistémico y menos del 50% de este. La ventriculografía derecha demuestra cómo la aorta está situada delante y a la derecha, y tiene su origen en el ventrículo derecho, así como el tabique interventricular íntegro. La ventriculografía izquierda muestra que la arteria pulmonar se origina exclusivamente en el ventrículo izquierdo.

Se observan **arterias coronarias anómalas** en el 10-15% de los pacientes, que se definen mediante la inyección de la raíz aórtica o mediante arteriografía coronaria selectiva.

TRATAMIENTO

Cuando se sospecha una transposición, debe instaurarse una infusión de prostaglandina E_1 (PGE_1; 0,01-0,20 µg/kg/min) de inmediato para mantener la permeabilidad del ductus arteriosus y mejorar la oxigenación. Debido al riesgo de apnea asociado a la infusión de prostaglandinas, siempre debe estar presente un experto en intubación endotraqueal neonatal. La hipotermia intensifica la acidosis metabólica secundaria a la hipoxemia y, por tanto, el paciente debe mantenerse caliente. Es fundamental la corrección rápida de la acidosis y la hipoglucemia.

Los lactantes que permanecen en hipoxia o acidosis grave a pesar de la infusión de prostaglandinas deben ser sometidos a una **septostomía auricular con balón de Rashkind** (fig. 458.3), que se suele realizar en todos los pacientes en los que es preciso demorar significativamente la cirugía. Si se planea realizar la cirugía durante las dos primeras semanas de vida y el paciente está estable, puede prescindirse del cateterismo y de la septostomía auricular.

Una septostomía auricular de Rashkind satisfactoria debería elevar la Pao_2 hasta 35-50 mmHg y eliminar cualquier gradiente de presión a través del tabique interauricular. Algunos pacientes con TGA y CIV (v. cap. 458.3) pueden precisar una septostomía auricular con balón, debido a la existencia de una mezcla deficiente, aun cuando la CIV sea grande. Otros pueden beneficiarse de la descompresión de la aurícula izquierda para aliviar los síntomas de hiperaflujo pulmonar y de insuficiencia cardiaca izquierda.

La **conmutación arterial (operación de Jatene)** es el tratamiento quirúrgico de elección en los neonatos con d-TGA con tabique interventricular íntegro y suele llevarse a cabo en las dos primeras semanas de vida. La razón de esta urgencia se debe al descenso de la RVP que se produce tras el nacimiento, así como a la disminución de la presión del ventrículo izquierdo (que está conectado al lecho vascular pulmonar). Este descenso de la presión conlleva una disminución de la masa del ventrículo izquierdo (VI) en las primeras semanas de vida. Si se intenta la conmutación arterial cuando la presión del VI ha disminuido demasiado, este no será capaz de generar la

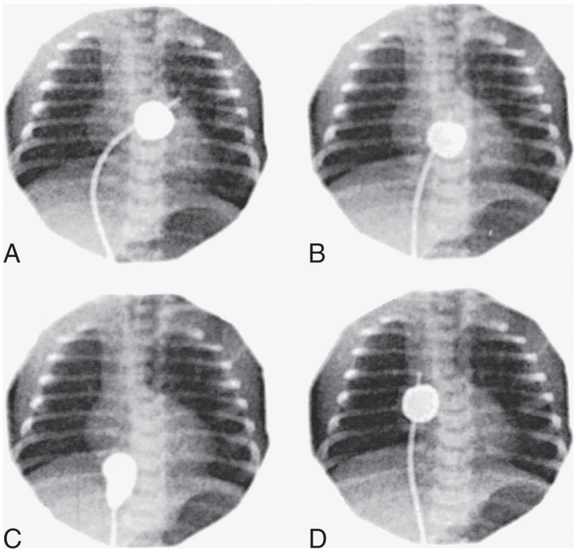

Fig. 458.3 Septostomía auricular con balón de Rashkind. Las cuatro secuencias de un cineangiograma continuo muestran la creación de una comunicación interauricular en un recién nacido hipoxémico con transposición de grandes arterias y un tabique interventricular íntegro. **A,** Balón inflado en la aurícula izquierda. **B,** Se tira bruscamente del catéter para que el balón desgarre el foramen oval. **C,** Balón en el interior de la vena cava inferior. **D,** Se avanza el catéter hasta la aurícula derecha para desinflar el balón. El tiempo transcurrido entre **A** y **C** es inferior a 1 s.

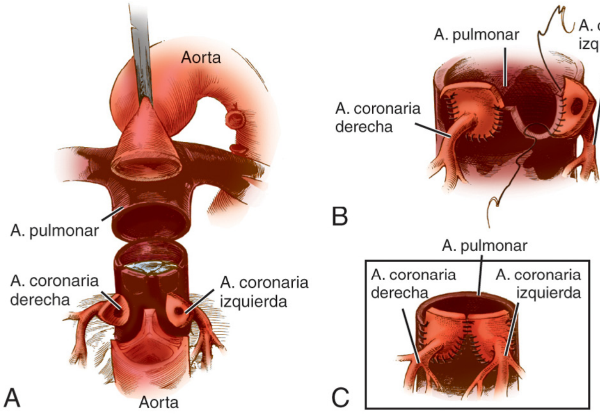

Fig. 458.4 Método de translocación de las arterias coronarias en la técnica de conmutación arterial de Jatene. A, La aorta (anterior) y la arteria pulmonar (posterior) han sido seccionadas para poder visualizar las arterias coronarias izquierda y derecha. Se han separado las arterias coronarias de sus respectivos senos, incluyendo un colgajo grande de tejido circundante (botón) de la pared arterial. Se retiran también porciones equivalentes de la pared de la arteria pulmonar (que se convertirá en la neoaorta). **B,** Los botones aortocoronarios se suturan a la porción proximal de la neoaorta. Mediante esta técnica, todas las suturas se realizan sobre los botones de pared aórtica en lugar de realizarlas directamente sobre las arterias coronarias. **C,** Se ha completado la anastomosis de las arterias coronarias izquierdas y derechas con la neoaorta. *(Adaptada de Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE Jr, et al:* Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. *Philadelphia, 1994, Saunders.)*

presión adecuada para bombear sangre hacia la circulación sistémica de alta presión. La operación implica seccionar la aorta y la arteria pulmonar justo por encima de los senos y volver a anastomosarlas en sus posiciones anatómicas correctas. Las arterias coronarias se desconectan posteriormente de la antigua raíz de la aorta con un botón de pared aórtica y se reimplantan en la antigua raíz de la arteria pulmonar (la **neoaorta**). Al utilizar un botón de tejido de los grandes vasos, el cirujano evita suturar directamente sobre las arterias coronarias (fig. 458.4); esta es la innovación principal que ha permitido que la conmutación arterial sustituya a las intervenciones de conmutación auricular previas para la d-TGA. En escasas ocasiones puede utilizarse un procedimiento de conmutación arterial en dos etapas, con la colocación inicial de un cerclaje de la arteria pulmonar, en pacientes con síntomas de presentación tardía que ya muestran una reducción de la presión y de la masa muscular del VI.

La tasa de supervivencia del procedimiento de conmutación arterial es >95% en los casos de d-TGA no complicada. Restaura las relaciones fisiológicas normales del flujo sanguíneo arterial sistémico y pulmonar, y elimina las complicaciones a largo plazo del procedimiento de conmutación auricular utilizado antiguamente.

Las operaciones que se realizaban antes en los pacientes con d-TGA consistían en algún tipo de **conmutación auricular** (operación de **Mustard** o de **Senning**). Estos procedimientos tenían unos excelentes resultados en cuanto a la tasa de supervivencia inicial (cerca del 85-90%), pero se asociaban a una morbilidad significativa a largo plazo. Los procedimientos de conmutación auricular invierten los patrones de flujo sanguíneo a nivel auricular mediante la creación quirúrgica de un deflector intraauricular que permite que el flujo venoso sistémico regrese desde las venas cavas a la aurícula izquierda, posteriormente al ventrículo izquierdo y después, a través de la arteria pulmonar, a los pulmones. El mismo deflector permite también que la sangre oxigenada del retorno venoso pulmonar cruce a la aurícula derecha y de ahí al ventrículo derecho y a la aorta. Los procedimientos de conmutación auricular suponen una importante actuación quirúrgica sobre las aurículas, lo que puede dar lugar al desarrollo posterior de trastornos de conducción auricular, síndrome del seno enfermo con bradiarritmias y taquiarritmias, aleteo auricular, muerte súbita, síndrome de vena cava superior o de vena cava inferior, edema, ascitis y enteropatía pierde-proteínas. La conmutación auricular convierte al ventrículo derecho en la bomba de la circulación sistémica y, con frecuencia, estos ventrículos derechos «sistémicos» comienzan a ser insuficientes en los primeros años de la edad adulta. Las operaciones de conmutación auricular se reservan en la actualidad para pacientes que por su anatomía no son candidatos al procedimiento de conmutación arterial.

458.3 Transposición de grandes arterias con comunicación interventricular

Daniel Bernstein

Si la CIV asociada a la d-TGA es pequeña, las manifestaciones clínicas, las pruebas complementarias y el tratamiento son similares a los descritos previamente para la transposición con tabique interventricular íntegro. Se escucha un soplo sistólico rudo en el borde esternal inferior izquierdo debido al flujo a través de la comunicación interventricular. Muchas de estas comunicaciones pequeñas acaban cerrándose de forma espontánea, por lo que, a menudo, no son tenidas en cuenta en el momento de la cirugía.

Cuando la CIV es grande y no restrictiva para la eyección ventricular, se produce habitualmente una mezcla significativa de sangre oxigenada y no oxigenada, y aparecen manifestaciones de insuficiencia cardiaca. El grado de cianosis puede ser sutil y a veces no se aprecia hasta que se mide la saturación de oxígeno. El soplo es holosistólico y generalmente indistinguible del producido por una CIV grande en pacientes en los que los grandes vasos presentan relaciones normales. El corazón suele estar significativamente aumentado de tamaño.

En la radiografía de tórax se puede apreciar cardiomegalia, un mediastino estrecho y aumento de la trama vascular pulmonar. El ECG muestra ondas P prominentes e hipertrofia aislada del ventrículo derecho o biventricular. En algunas ocasiones existe dominancia del ventrículo izquierdo. El eje del QRS suele estar desviado hacia la derecha, pero a veces es normal o incluso izquierdo. El diagnóstico puede confirmarse mediante ecocardiografía, que puede medir la cuantía del flujo pulmonar a partir del grado de dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos. En los casos dudosos, el diagnóstico puede confirmarse mediante cateterismo cardiaco. Las ventriculografías izquierda y derecha indican la presencia de transposición arterial y demuestran la localización y el tamaño de la CIV. La presión sistólica máxima es igual en los dos ventrículos, en la aorta y en la arteria pulmonar. La presión de la aurícula izquierda puede ser mucho mayor que la de la aurícula derecha, lo que indica la existencia de una comunicación restrictiva a nivel auricular. Puede realizarse una septostomía auricular con balón de Rashkind en el momento del cateterismo cardiaco para descomprimir la aurícula izquierda, incluso cuando existe una mezcla adecuada a nivel ventricular.

Se recomienda el tratamiento quirúrgico tan pronto como se realice el diagnóstico, ya que es difícil tratar la insuficiencia cardiaca y el fallo de medro, y puede desarrollarse rápidamente una enfermedad vascular pulmonar. El manejo preoperatorio incluye la utilización de diuréticos para

disminuir los síntomas de insuficiencia cardiaca y estabilizar al paciente antes de la cirugía.

Los pacientes con d-TGA y una CIV sin estenosis pulmonar pueden tratarse con una operación de conmutación arterial combinada con el cierre de la CIV. En estos pacientes, la operación de conmutación arterial puede realizarse de forma segura tras las 2 primeras semanas de vida, ya que la CIV hace que se igualen las presiones de ambos ventrículos, lo que evita la regresión de la masa del VI. En los principales centros, sin embargo, no existen motivos para retrasar la reparación, ya que los resultados son excelentes tanto si la cirugía se realiza en el periodo neonatal como más adelante.

458.4 l-Transposición de grandes arterias (transposición corregida)

Daniel Bernstein

En la l-transposición (l-TGA), las relaciones auriculoventriculares son discordantes, con la aurícula derecha conectada al ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda conectada al ventrículo derecho (se conoce como **inversión ventricular**). Las grandes arterias se encuentran también transpuestas: la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del izquierdo. A diferencia de la d-TGA, la aorta se sitúa a la izquierda de la arteria pulmonar (de ahí la designación *l* de levo-transposición). La aorta se puede situar delante de la arteria pulmonar, aunque lo habitual es que se encuentren una al lado de la otra.

La fisiología de la l-TGA es bastante diferente de la d-TGA. La sangre venosa sistémica desaturada regresa a una aurícula derecha que se encuentra en su situación normal a través de las venas cavas, desde la que pasa a través de una válvula auriculoventricular bicúspide (mitral) a un ventrículo situado a la derecha, que tiene la arquitectura y las características morfológicas de la pared lisa del ventrículo izquierdo normal (fig. 458.5). Como también existe transposición, la sangre desaturada bombeada desde el ventrículo izquierdo entra en la arteria pulmonar transpuesta y fluye a los pulmones, como lo haría en la circulación normal. La sangre oxigenada venosa pulmonar regresa a una aurícula izquierda situada en su posición normal, atraviesa una válvula auriculoventricular tricúspide hacia un ventrículo situado a la izquierda, que tiene las características de trabeculación de un ventrículo derecho normal, y luego es bombeada a la aorta que se encuentra transpuesta. La doble inversión de las relaciones auriculoventriculares y ventriculoarteriales hace que la sangre desaturada procedente de la aurícula derecha alcance los pulmones y que la sangre oxigenada del flujo venoso pulmonar pase correctamente a la aorta. La circulación se encuentra, por tanto, fisiológicamente «corregida». Si no existen otros defectos asociados, la hemodinámica será prácticamente normal. En la mayoría de los pacientes coexisten anomalías asociadas: CIV, anomalías tipo Ebstein de la válvula auriculoventricular izquierda (tricúspide), estenosis pulmonar valvular o subvalvular (o ambas) y trastornos de conducción auriculoventricular (bloqueo cardiaco completo, vías accesorias como el síndrome de Wolff-Parkinson-White).

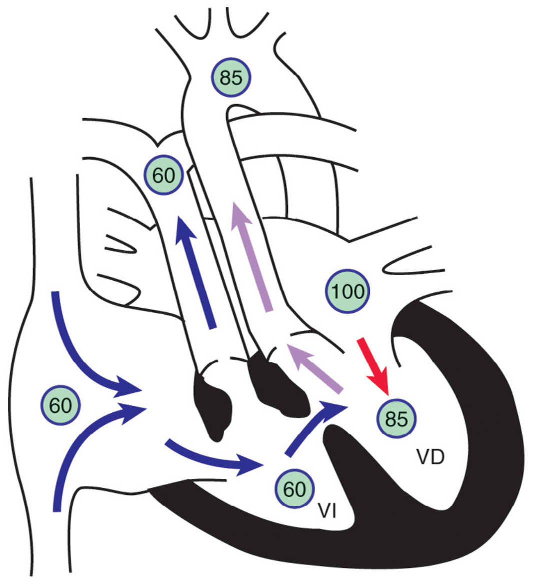

Fig. 458.5 Fisiología de la transposición corregida o l-transposición de las grandes arterias (l-TGA) asociada a una comunicación interventricular y a una estenosis pulmonar (CIV + EP). Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno en la aurícula derecha (mezcla venosa) está reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre procedente de la aurícula derecha pasa a través de la válvula mitral al ventrículo izquierdo (VI) «invertido». Sin embargo, el ventrículo izquierdo está unido a la arteria pulmonar transpuesta. Por ello, a pesar de todas las anomalías, la sangre desaturada sigue alcanzando la circulación pulmonar. La sangre saturada regresa a la aurícula izquierda, atraviesa la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho (VD) «invertido» y fluye hacia la aorta transpuesta. Esta circulación estaría completamente «corregida» si no fuera por la frecuente asociación de otras anomalías congénitas, en este caso CIV + EP. Debido a la estenosis valvular pulmonar, parte de la sangre del ventrículo izquierdo pasa a través de la CIV hacia el ventrículo derecho y la aorta ascendente, lo que da lugar a la aparición de desaturación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos varían mucho y vienen determinados por las lesiones asociadas. Si no existe obstrucción del tracto de salida pulmonar, los signos clínicos son similares a los de una CIV aislada. Si la l-TGA se asocia a estenosis pulmonar y a una CIV, los signos clínicos son similares a los de la tetralogía de Fallot.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax puede sugerir la posición anormal de los grandes vasos: la aorta ascendente ocupa el borde superior izquierdo de la silueta cardiaca y muestra un perfil rectilíneo. Además de los trastornos de conducción, el ECG puede mostrar ondas P anómalas, ausencia de onda Q en V_6, ondas Q anómalas en III, aVR, aVF y V_1, y ondas T positivas en todas las precordiales. El ecocardiograma es diagnóstico. Los rasgos ecocardiográficos característicos del ventrículo derecho (banda moderadora, trabeculaciones más groseras, válvula tricúspide que se asienta más inferiormente comparada con la válvula mitral bicúspide y un cono muscular liso o infundíbulo que separa la válvula auriculoventricular de la semilunar) permiten al ecocardiografista determinar la presencia de **discordancia auriculoventricular** (aurícula derecha conectada al ventrículo izquierdo; aurícula izquierda al ventrículo derecho).

El tratamiento quirúrgico de las anomalías asociadas, sobre todo de la CIV, se ve dificultado por la posición del haz de His, que puede dañarse durante la cirugía y causar un bloqueo cardiaco. Se ha conseguido identificar el trayecto habitual del haz en la transposición corregida (por encima de la CIV) mediante el mapeo del sistema de conducción, de modo que el cirujano pueda evitar dañar el haz de His en la cirugía de reparación a corazón abierto. Incluso sin lesión quirúrgica, los pacientes con l-TGA corren el riesgo de desarrollar bloqueos cardiacos al hacerse mayores.

Como la corrección quirúrgica simple deja al ventrículo derecho como la cámara de bombeo sistémica y, por tanto, se vuelve vulnerable a una insuficiencia ventricular tardía, los cirujanos se han vuelto más radicales intentando operaciones que dejen el ventrículo izquierdo como la cámara de bombeo sistémica. Esto se consigue realizando una conmutación auricular para redirigir los retornos venosos pulmonar y sistémico, junto con una conmutación arterial para redirigir los flujos de salida de los ventrículos **(técnica de doble conmutación).** El beneficio a largo plazo de este abordaje en la conservación de la función ventricular sistémica está todavía investigándose.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

458.5 Ventrículo derecho de doble salida sin estenosis pulmonar

Daniel Bernstein

En los casos de ventrículo derecho de doble salida sin estenosis pulmonar, tanto la aorta como la arteria pulmonar nacen del ventrículo derecho (v. cap. 457.5). La única salida del ventrículo izquierdo es a través de una CIV. En ausencia de obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar, las manifestaciones clínicas son muy parecidas a las de una CIV no complicada con un cortocircuito de izquierda a derecha grande, aunque puede producirse una desaturación sistémica leve debido a la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada en el ventrículo derecho. El ECG suele mostrar hipertrofia biventricular. La ecocardiografía es diagnóstica y muestra el origen en el

ventrículo derecho de los grandes vasos, su relación anteroposterior, así como la posición de la CIV con respecto a la aorta y la arteria pulmonar. La corrección quirúrgica depende de dichas relaciones. Si la CIV es subaórtica, se practica un túnel intracardiaco. La sangre es bombeada desde el ventrículo izquierdo a través de la CIV en dirección a la aorta. Si la CIV es subpulmonar, puede llevarse a cabo una conmutación arterial junto con el túnel intracardiaco. Si el flujo sanguíneo pulmonar es suficiente como para provocar insuficiencia cardiaca congestiva, será necesario practicar un cerclaje de la arteria pulmonar durante la lactancia, seguido de la corrección quirúrgica cuando el niño sea mayor. Cuando se asocia una estenosis pulmonar, la cianosis es más notoria, el flujo sanguíneo pulmonar está disminuido y la presentación clínica puede ser similar a la de la tetralogía de Fallot.

458.6 Ventrículo derecho de doble salida con posición anómala de las grandes arterias (anomalía de Taussig-Bing)

Daniel Bernstein

En el ventrículo derecho de doble salida con posicionamiento anómalo de las grandes arterias, la CIV suele estar directamente subpulmonar y la aorta, a distancia del ventrículo izquierdo. En ocasiones, tanto la válvula pulmonar como la aórtica pueden localizarse en la proximidad de la CIV (CIV **con doble compromiso**) y a veces ninguna de ellas lo está (CIV **sin doble compromiso**). El término *posición anómala* se emplea en lugar de *transposición,* ya que ambos vasos surgen del ventrículo derecho. Las lesiones obstructivas aórticas son frecuentes, como la estenosis aórtica valvular o subvalvular, la coartación de aorta y la interrupción del cayado aórtico. Como no hay obstrucción del flujo pulmonar, los pacientes experimentan insuficiencia cardiaca en fases precoces de la lactancia y corren el riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar y cianosis. Si hay lesiones aórticas obstructivas, los pacientes pueden manifestar un gasto cardiaco sistémico deficiente e insuficiencia cardiovascular, sobre todo después de que empieza a cerrarse el ductus. Es habitual que exista cardiomegalia, y se puede escuchar un soplo sistólico paraesternal eyectivo, a veces precedido de un chasquido de eyección y un ruido intenso de cierre de la válvula pulmonar. El ECG muestra desviación del eje hacia la derecha con hipertrofia izquierda, derecha o biventricular. La radiografía de tórax revela cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar. Las características anatómicas de esta cardiopatía y las posibles anomalías asociadas se aprecian mejor con la combinación de ecocardiografía, potenciada en los casos necesarios por cateterismo cardiaco, RM o TC. Se puede conseguir la paliación mediante el cerclaje de la arteria pulmonar en la lactancia, con la corrección quirúrgica definitiva a edades más tardías mediante una conmutación arterial (v. cap. 458.2), combinada con un deflector intracardiaco o alguna modificación del procedimiento de Rastelli (v. cap. 457.5).

458.7 Retorno venoso pulmonar anómalo total

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo anormal de las venas pulmonares puede dar lugar a un drenaje anómalo parcial o total en la circulación venosa sistémica. El retorno venoso pulmonar anómalo parcial suele constituir una cardiopatía no cianótica (v. cap. 453.4). El retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT) permite la mezcla completa del retorno venoso sistémico y pulmonar en el interior del corazón, por lo que se produce cianosis.

En el RVPAT, la sangre pulmonar no tiene conexión directa con la aurícula izquierda (fig. 458.6). Las venas pulmonares pueden drenar **por encima** del diafragma directamente en la aurícula derecha, en el seno coronario o en la vena cava superior a través de una «vena vertical», o pueden drenar **por debajo** del diafragma y unirse en una «vena descendente» que entra en la vena cava inferior o en alguna de sus tributarias principales, a menudo a través del ductus venosus. Esta última forma de drenaje venoso anómalo se asocia casi siempre a *obstrucciones* del flujo venoso, habitualmente cuando el ductus venosus se cierra poco después del nacimiento, aunque las venas anormales **supracardiacas** también pueden obstruirse. En algunas ocasiones,

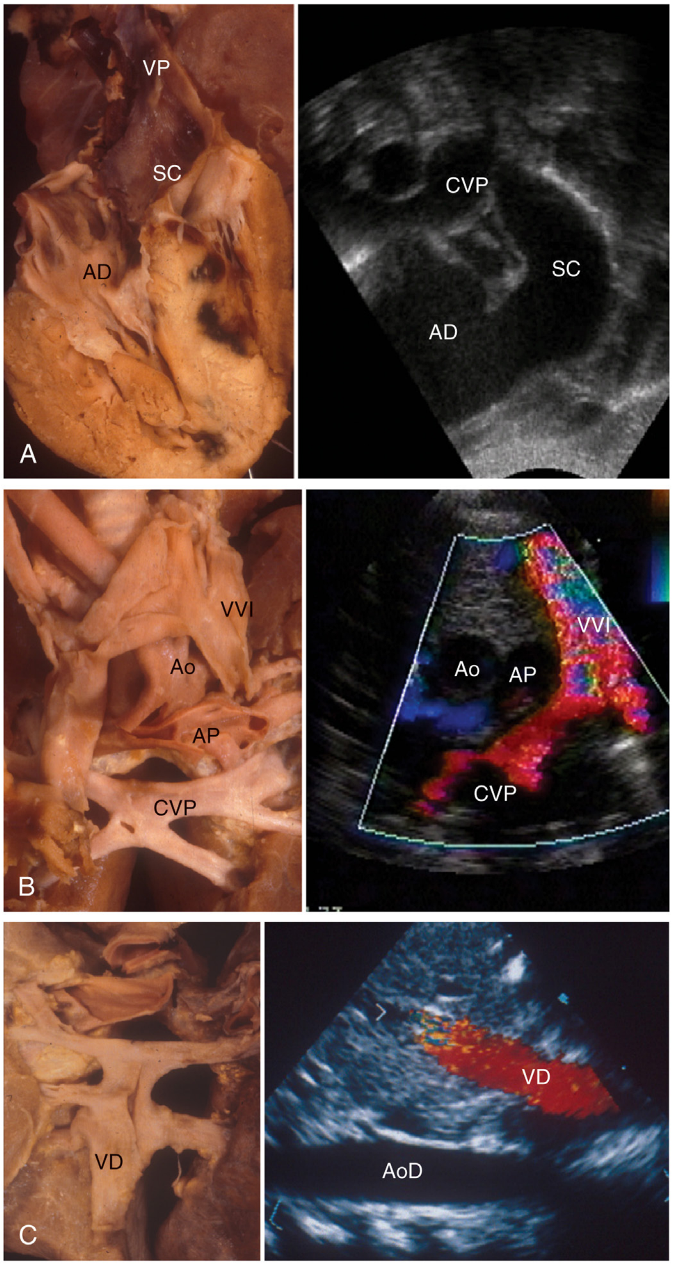

Fig. 458.6 **A,** Ventana subcostal en la que se aprecia el drenaje pulmonar anómalo total al seno coronario. Obsérvese la dilatación del seno coronario en ambas imágenes. El ecocardiograma también muestra una confluencia asociada que conecta con el seno coronario. **B,** Ventana supraesternal en la que se aprecia el drenaje venoso pulmonar anómalo total a una vena vertical izquierda. Obsérvese la dirección del flujo en el interior de la vena vertical, que permite diferenciarla de la vena cava superior izquierda. **C,** Drenaje venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma. La pieza muestra las venas pulmonares al entrar en la confluencia, mientras que el ecocardiograma muestra las venas descendentes al entrar al hígado. Obsérvese que la dirección del flujo se aleja del corazón. AD, aurícula derecha; Ao, aorta; AoD, aorta descendente; AP, arteria pulmonar; CVP, confluencia venosa pulmonar; SC, seno coronario; VD, vena descendente; VP, vena pulmonar; VVI, vena vertical izquierda. *(De Webb GD, Smallhorn, JF, Therrien J, Redington, AN: Congenital heart disease in the adult and pediatric patient. En Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 75-32, p 1553.)*

Tabla 458.1 Retorno venoso pulmonar anómalo total

LOCALIZACIÓN DE LA CONEXIÓN (% DE CASOS)	% CON OBSTRUCCIÓN SIGNIFICATIVA
Supracardiaca (50)	
Vena cava superior izquierda (40)	40
Vena cava superior derecha (10)	75
Cardiaca (25)	
Seno coronario (20)	10
Aurícula derecha (5)	5
Infracardiaca (20)	95-100
Mixta (5)	

el drenaje puede ser **mixto** y algunas venas drenan por encima y otras por debajo del diafragma.

Todas las formas de RVPAT implican la mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada antes de llegar a la aurícula derecha o en la propia aurícula **(cardiopatía con mezcla total).** Esta sangre mezclada de la aurícula derecha puede pasar al ventrículo derecho y a la arteria pulmonar o pasar a través de una comunicación interauricular (CIA) o de un foramen oval permeable a la aurícula izquierda, convirtiéndose en la única fuente de flujo sanguíneo sistémico. La aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar suelen estar aumentados de tamaño, mientras que la aurícula y el ventrículo izquierdos pueden ser normales o pequeños. Las manifestaciones del RVPAT dependen de la presencia o ausencia de *obstrucciones* de los canales venosos (tabla 458.1). Si el retorno venoso pulmonar se obstruye, se produce una congestión pulmonar grave con hipertensión pulmonar; si no se realiza una intervención quirúrgica, se produce un deterioro rápido. *Un RVPAT obstruido es una emergencia quirúrgica cardiaca pediátrica, ya que el tratamiento con prostaglandinas generalmente no es eficaz.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden ver dos patrones principales de RVPAT en función de la presencia o ausencia de obstrucción. Los neonatos con obstrucción grave del retorno venoso pulmonar, más prevalente en el grupo **infracardiaco** (v. tabla 458.1), manifiestan cianosis intensa y dificultad respiratoria. Pueden no existir soplos. Estos lactantes se encuentran gravemente enfermos y no responden a la ventilación mecánica. Es preciso un diagnóstico rápido y realizar la corrección quirúrgica para que el lactante pueda sobrevivir. Por el contrario, aquellos niños con obstrucción leve o nula al retorno venoso pulmonar suelen caracterizarse por la aparición de insuficiencia cardiaca a medida que desciende la resistencia vascular pulmonar, con desaturaciones de leves a moderadas. Pueden escucharse soplos sistólicos a lo largo del borde esternal izquierdo y puede existir un ritmo de galope. Algunos lactantes pueden presentar una obstrucción leve en el periodo neonatal con agravamiento de la obstrucción a medida que pasa el tiempo.

DIAGNÓSTICO

El ECG demuestra la presencia de hipertrofia ventricular derecha (habitualmente con un patrón qR en V_3R y V_1, y con ondas P que son con frecuencia altas y picudas). En los recién nacidos con una obstrucción venosa pulmonar notable, las radiografías de tórax muestran un patrón perihiliar sumamente llamativo de edema pulmonar y un tamaño pequeño del corazón. Este aspecto puede confundirse a veces con una enfermedad pulmonar primaria y el diagnóstico diferencial abarca la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, el síndrome de distrés respiratorio, las neumonías (bacteriana, aspiración de meconio), la linfangiectasia pulmonar y otros defectos cardiacos (síndrome de corazón izquierdo hipoplásico). En los niños mayores, si las venas pulmonares anómalas penetran en la vena innominada y en una vena cava superior izquierda persistente (fig. 458.7), puede verse una sombra supracardiaca grande que, junto con la silueta cardiaca normal, da un aspecto de «muñeco de nieve». En la mayoría de los casos en los que no existe obstrucción hay cardiomegalia, la arteria pulmonar y el ventrículo derecho son notorios, y la trama vascular pulmonar se encuentra aumentada.

El ecocardiograma demuestra la presencia de un ventrículo derecho grande y suele identificar el patrón de conexiones venosas pulmonares anormales (v. fig. 458.6). La demostración de cualquier vena con flujo Doppler que se aleja del corazón es patognomónica de un RVPAT, ya que el flujo venoso normal suele ir hacia el corazón. El cortocircuito es casi exclusivamente de derecha a izquierda a nivel auricular. Puede medirse el tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdos, así como la presencia de cualquier defecto cardiaco asociado.

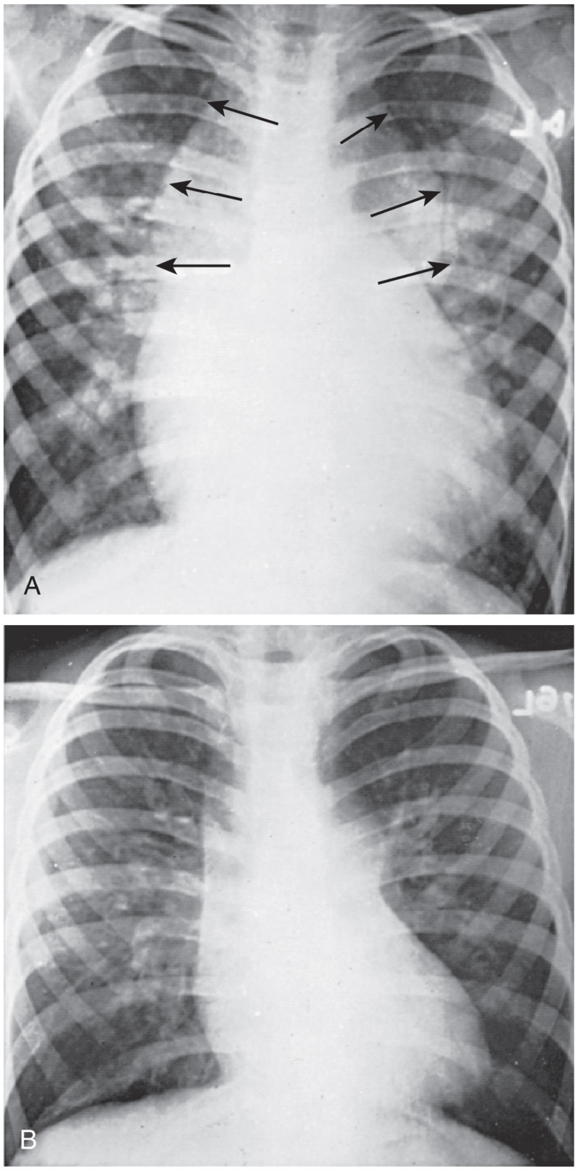

Fig. 458.7 Radiografías de tórax de un paciente con retorno venoso pulmonar anómalo total a una vena cava superior izquierda. **A,** Imagen preoperatoria. Las *flechas* apuntan a las sombras supracardiacas, lo que da lugar al típico aspecto en «8» o «en muñeco de nieve». Son evidentes la cardiomegalia y el aumento de la trama vascular pulmonar. **B,** Imagen postoperatoria que muestra una disminución del tamaño del corazón y de la sombra supracardiaca.

La ecocardiografía debería bastar para demostrar el RVPAT en la mayoría de los casos, pero, si hay dudas acerca del drenaje de una o más venas pulmonares, se realizaría un cateterismo cardiaco, una RM o una TC. El cateterismo cardiaco muestra cómo la saturación de oxígeno de la sangre en ambas aurículas, ambos ventrículos y en la aorta es más o menos similar, lo que indica que se trata de una cardiopatía con mezcla total. Existe un aumento de la saturación venosa sistémica en la zona de entrada del canal venoso pulmonar anómalo, por encima o por debajo del diafragma. En pacientes mayores, la elevación de la presión pulmonar y del ventrículo derecho puede ser solo moderada, pero en los lactantes con obstrucciones venosas es habitual que exista hipertensión pulmonar. La arteriografía pulmonar selectiva muestra la anatomía de las venas pulmonares y sus puntos de entrada en la circulación venosa sistémica.

TRATAMIENTO

La corrección quirúrgica del RVPAT está indicada en la lactancia, realizando una reparación quirúrgica de emergencia en los pacientes con obstrucción venosa. Si no se puede realizar la cirugía de forma emergente, puede ser precisa la oxigenación mediante membrana extracorpórea para mantener la oxigenación. Mediante cirugía, el tronco venoso pulmonar se anastomosa directamente a la aurícula izquierda, se cierra la CIA y se interrumpe cualquier conexión con el circuito venoso sistémico. Los resultados iniciales han sido generalmente buenos, incluso en neonatos en estado crítico. El periodo postoperatorio puede verse complicado por crisis de hipertensión vascular pulmonar. En algunos pacientes, sobre todo aquellos en los que se retrasa el diagnóstico o la obstrucción era importante, pueden desarrollarse una estenosis y una enfermedad pulmonar venooclusiva. Se ha intentado tratar la estenosis recurrente mediante cirugía, angioplastia con balón, endoprótesis y quimioterapia antiproliferativa. Hasta la fecha, el pronóstico a largo plazo de estos pacientes es sumamente reservado. En aquellos con enfermedad venooclusiva agresiva, el **trasplante cardiopulmonar** puede ser la única opción (v. cap. 470.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

458.8 Tronco arterioso

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En el tronco arterioso, un único tronco arterial se origina en el corazón y nutre las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria. Siempre existe una CIV y el tronco cabalga sobre la comunicación, por lo que recibe sangre de ambos ventrículos (fig. 458.8). El número de cúspides de la válvula truncal varía entre dos y seis, y la válvula puede ser estenótica, regurgitante o ambas cosas. Las arterias pulmonares pueden salir juntas desde el lado izquierdo y posterior del tronco arterial persistente, y a continuación se dividen en las arterias pulmonares izquierda y derecha (**tronco arterial tipo I**). En los troncos arteriales tipo II y III no existe arteria pulmonar principal, y las arterias pulmonares izquierda y derecha nacen de orificios separados en la cara posterior (**tipo II**) o lateral (**tipo III**) del tronco arterial. El *tronco arterial tipo IV* es un término que ya no se utiliza, ya que en este caso no existe ninguna conexión identificable entre el corazón y las arterias pulmonares, y el flujo pulmonar procede de las arterias colaterales aortopulmonares principales procedentes de la aorta descendente y transversa; en esencia se trata de una forma de atresia pulmonar (v. cap. 457.2).

Ambos ventrículos soportan la presión sistémica y bombean sangre hacia el tronco. Cuando las resistencias vasculares pulmonares (RVP) son relativamente altas en el periodo neonatal inmediato, el flujo sanguíneo pulmonar puede ser normal; a medida que disminuyen las RVP en los siguientes 1-2 meses de vida, el flujo sanguíneo hacia los pulmones aumenta mucho y aparece insuficiencia cardiaca. El tronco arterial es una cardiopatía con mezcla total en la que se mezclan por completo la sangre procedente del retorno venoso pulmonar y sistémico. Debido al gran volumen del flujo sanguíneo pulmonar, la cianosis clínica suele ser leve. Si no se trata esta cardiopatía, a la postre las RVP aumentan, el flujo sanguíneo pulmonar disminuye y la cianosis se intensifica (**fisiología de Eisenmenger;** v. cap. 460.2).

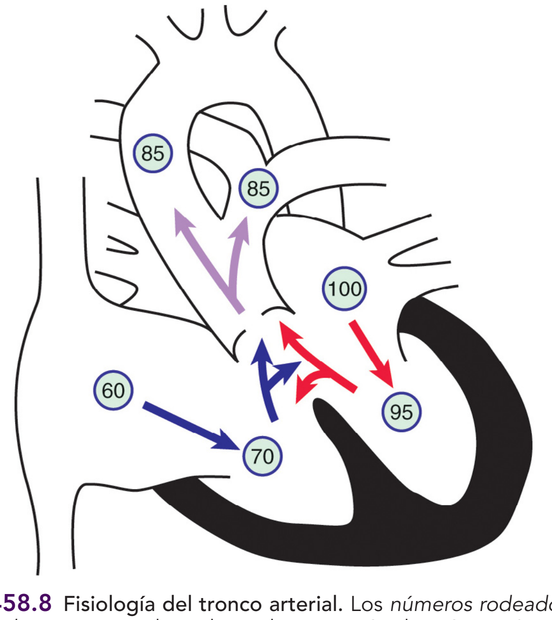

Fig. 458.8 Fisiología del tronco arterial. Los *números rodeados por un círculo* representan los valores de saturación de oxígeno. La saturación de la sangre de la aurícula derecha (mezcla venosa) se encuentra reducida debido a la hipoxemia sistémica. La sangre desaturada entra en la aurícula derecha, fluye a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y sale hacia el tronco. La sangre saturada procedente de la aurícula entra en el ventrículo izquierdo y sale también hacia el tronco. El tronco aortopulmonar común da lugar a la aorta ascendente y a la arteria pulmonar principal y sus ramas. La saturación de oxígeno en la aorta y en las arterias pulmonares suele ser la misma (lo que define una lesión con mezcla total). A medida que se van reduciendo las resistencias vasculares pulmonares en las primeras semanas de vida, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta de forma espectacular, lo que provoca una leve cianosis y la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos del tronco arterial varían con la edad y dependen de las RVP. En el periodo neonatal inmediato, los signos de insuficiencia cardiaca suelen estar ausentes y las únicas manifestaciones iniciales pueden ser un soplo y una cianosis mínima. Durante los dos primeros meses de vida, el flujo sanguíneo pulmonar comienza a volverse torrencial y el cuadro clínico dominante es la insuficiencia cardiaca, pero todavía con una cianosis leve. El escape de sangre desde el tronco hacia la circulación pulmonar puede dar lugar a una presión de pulso amplia con pulsos saltones. Los hallazgos pueden exagerarse más aún si existe insuficiencia de la válvula truncal. El corazón suele estar aumentado de tamaño y el precordio hiperdinámico. El R_2 es de alta intensidad y único. Generalmente se puede escuchar un soplo sistólico de eyección, a veces acompañado de frémito, a lo largo del borde esternal izquierdo. El soplo va precedido con frecuencia de un chasquido de eyección protosistólico secundario a la válvula truncal anormal. Cuando existe insuficiencia de la válvula truncal, se escucha un soplo protodiastólico decreciente de tonalidad alta en el borde esternal izquierdo medio. Con la campana del estetoscopio puede escucharse un retumbo mesodiastólico apical provocado por el incremento de flujo a través de la válvula mitral, sobre todo a medida que va desarrollándose la insuficiencia cardiaca. El tronco arterial es una malformación conotruncal y puede asociarse al **síndrome de DiGeorge,** que se ha relacionado con una deleción del **cromosoma 22q11** (v. cap. 451).

DIAGNÓSTICO

El ECG muestra hipertrofia ventricular izquierda, derecha o combinada. La radiografía de tórax también muestra variaciones considerables. La cardiomegalia se desarrolla en las primeras semanas de vida y se debe a la prominencia de ambos ventrículos. El tronco puede producir una sombra llamativa que sigue el trayecto normal de la aorta ascendente y del botón aórtico; el arco aórtico se sitúa a la derecha en el 50% de los pacientes. A veces, la arteria pulmonar principal o la izquierda producen un abombamiento notorio a la izquierda del botón aórtico. La trama vascular pulmonar aumenta tras las primeras semanas de vida. La ecocardiografía demuestra una arteria truncal grande que cabalga sobre la comunicación interventricular y el patrón de origen de las ramas de las arterias pulmonares (fig. 458.9). Pueden observarse malformaciones asociadas, como interrupción del arco aórtico. Los estudios con Doppler pulsado y color se usan para valorar la insuficiencia de la válvula truncal. Si es necesario, el cateterismo cardiaco muestra un cortocircuito ventricular de izquierda a derecha, con cortocircuito de derecha a izquierda en el tronco. La presión sistólica en ambos ventrículos y en el tronco es similar. La angiografía muestra el tronco arterial grande y define de forma más precisa el origen de las arterias pulmonares.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Los resultados quirúrgicos son excelentes y muchos de los pacientes con reparación del tronco llegan hasta la edad adulta, de manera que varios centros han notificado casos de supervivientes de 30 y 40 años. La necesidad de reemplazar el conducto del ventrículo derecho a la arteria pulmonar a medida que crece el niño supone que estos pacientes se habrán sometido a numerosas intervenciones en el momento de llegar a la edad adulta. El desarrollo de endoprótesis valvulares implantadas por cateterismo podría reducir la necesidad de reintervenciones en el futuro (v. cap. 450). Cuando el tronco arterial se asocia a síndrome de DiGeorge, las anomalías endocrinas,

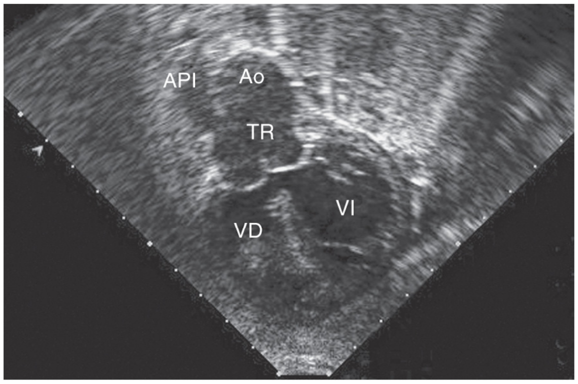

Fig. 458.9 Demostración del tronco arterial mediante ecocardiografía 2D en el plano subcostal. Puede verse la gran válvula truncal cabalgando sobre la CIV. En este caso, solo se origina la arteria pulmonar izquierda (API) del tronco (TR). Las arterias pulmonares son discontinuas y la arteria pulmonar derecha se origina en la aorta descendente a través del ductus arteriosus (no mostrado). Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

inmunitarias, craneofaciales y de las vías respiratorias pueden complicar la recuperación.

TRATAMIENTO

En las primeras semanas de vida, muchos de estos lactantes pueden tratarse con fármacos anticongestivos; sin embargo, a medida que van disminuyendo las RVP, los síntomas de insuficiencia cardiaca empeoran y debe indicarse la cirugía, habitualmente en los primeros meses. La demora de la cirugía más allá de este periodo puede aumentar la probabilidad de desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, por lo que muchos centros recomiendan actualmente la reparación de rutina en el periodo neonatal tan pronto como se establezca el diagnóstico. En la cirugía se cierra la CIV; las arterias pulmonares se separan del tronco, y se establece la continuidad entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares mediante un homoinjerto que actúa a modo de conducto. Los resultados quirúrgicos inmediatos son excelentes, pero estos conductos desarrollarán regurgitación o estenosis con el tiempo, por lo que deben sustituirse, a menudo varias veces, a medida que va creciendo el niño. Si el problema principal es la insuficiencia, actualmente se puede tratar mediante una endoprótesis valvular transcatéter.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

458.9 Ventrículo único (ventrículo con doble entrada, corazón univentricular)

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

En el ventrículo único, ambas aurículas vacían la sangre a través de una válvula auriculoventricular común o a través de dos válvulas separadas en una única cámara ventricular, lo que crea una mezcla total del retorno venoso sistémico y pulmonar. Esta cavidad puede mostrar características anatómicas propias del ventrículo izquierdo, del derecho o indeterminadas. Tanto la aorta como la arteria pulmonar nacen de esta cámara única, aunque también uno de los grandes vasos puede nacer desde un infundíbulo de salida rudimentario. La aorta puede situarse detrás, delante (posición anómala) o junto a la arteria pulmonar, tanto a la derecha como a la izquierda. Son frecuentes la atresia o las estenosis pulmonares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es variable y depende de las anomalías intracardiacas asociadas. Si existe obstrucción del tracto de salida pulmonar, los hallazgos suelen ser similares a los de la tetralogía de Fallot: cianosis intensa sin insuficiencia cardiaca. Si no existe obstrucción del tracto de salida pulmonar, los hallazgos son similares a los de la transposición con CIV: cianosis mínima con insuficiencia cardiaca creciente.

En los pacientes con **estenosis pulmonar,** la cianosis está presente ya en las primeras fases de la lactancia. La cardiomegalia es leve o moderada; puede palparse una elevación paraesternal izquierda, y es frecuente la existencia de un frémito. El soplo sistólico eyectivo suele ser de intensidad alta; puede escucharse un chasquido de eyección, y el R_2 es de intensidad alta y único. Los pacientes **sin obstrucción del tracto de salida pulmonar** desarrollan un flujo sanguíneo torrencial a medida que disminuye la RVP, por lo que suelen debutar con taquipnea, disnea, fallo de medro e infecciones pulmonares de repetición. La cianosis es tan solo leve o moderada. La cardiomegalia suele ser notable y se puede palpar una elevación paraesternal izquierda. El soplo sistólico eyectivo no suele ser intenso ni rudo, el R_2 es fuerte y tiene un desdoblamiento estrecho. Es frecuente que exista un tercer ruido (R_3), que puede seguirse de un retumbo mesodiastólico breve provocado por el aumento del flujo a través de las válvulas auriculoventriculares. El desarrollo final de enfermedad vascular pulmonar reduce el flujo sanguíneo pulmonar, de modo que la cianosis aumenta y los signos de insuficiencia cardiaca parecen mejorar (fisiología de Eisenmenger; v. cap. 460.2).

DIAGNÓSTICO

Los signos del ECG son inespecíficos. Las ondas P son normales, picudas o bífidas. El patrón de las derivaciones precordiales sugiere hipertrofia ventricular derecha, hipertrofia ventricular combinada o, a veces, dominancia del ventrículo izquierdo. Las fuerzas iniciales del QRS se suelen dirigir a la izquierda y hacia delante. Las pruebas radiológicas confirman el grado de cardiomegalia. Si existe una cámara infundibular rudimentaria, puede producir un abombamiento del borde superior izquierdo de la silueta cardiaca en las proyecciones posteroanteriores. La trama vascular pulmonar estará aumentada en ausencia de estenosis pulmonar, mientras que en presencia de estenosis pulmonar se encontrará disminuida. La ecocardiografía confirmará la ausencia o práctica ausencia del tabique interventricular y permite determinar si el ventrículo único tiene características morfológicas propias del ventrículo izquierdo, del derecho o mixtas. Puede identificarse la presencia de una cavidad infundibular de salida rudimentaria bajo uno de los grandes vasos y se puede utilizar el Doppler pulsado para determinar si el flujo a través de esta comunicación (conocida como *foramen bulboventricular*) se encuentra obstruido.

Si se realiza el cateterismo cardiaco, la presión de la cámara ventricular única es como la sistémica; no obstante, puede demostrarse un gradiente a través de la entrada a la cámara infundibular de salida rudimentaria. Las mediciones de presión y la angiografía demuestran o descartan la existencia de estenosis pulmonar.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Si no son operados, algunos pacientes fallecen durante la lactancia debido a insuficiencia cardiaca. Otros pueden sobrevivir hasta la adolescencia o hasta las primeras etapas de la edad adulta, pero acaban falleciendo debido a los efectos de la hipoxemia crónica o, en ausencia de estenosis pulmonar, a los efectos de la enfermedad vascular pulmonar. Los pacientes con estenosis pulmonares moderadas son los que presentan el mejor pronóstico, ya que el flujo sanguíneo pulmonar, aunque restringido, sigue siendo adecuado. La paliación quirúrgica, que a la postre conduce a una fisiología circulatoria de tipo Fontan (v. cap. 457.4), tiene buenos resultados a corto y medio plazo.

TRATAMIENTO

Si la estenosis pulmonar es grave, está indicado realizar una **derivación aortopulmonar de Blalock-Taussig** para proporcionar una fuente fiable para el flujo sanguíneo pulmonar (v. cap. 457.1). Si no hay restricción del flujo pulmonar, se utiliza un cerclaje de la arteria pulmonar para controlar la insuficiencia cardiaca y evitar el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. El **cortocircuito bidireccional de Glenn** suele realizarse a los 2-6 meses de vida, seguido de una **operación de Fontan modificada** (procedimiento de aislamiento cavopulmonar, v. cap. 457.4) a los 2-3 años. Si existe estenosis subaórtica debida a una conexión restrictiva con una cámara infundibular de salida rudimentaria (foramen bulboventricular *restrictivo*), puede lograrse el alivio quirúrgico anastomosando la arteria pulmonar proximal con el lateral de la aorta ascendente **(operación de Damus-Stansel-Kaye).**

458.10 Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico

Daniel Bernstein

FISIOPATOLOGÍA

El término *hipoplasia de las cavidades cardiacas izquierdas* (corazón izquierdo hipoplásico) se utiliza para describir un grupo de cardiopatías relacionadas que tienen en común diversos grados de falta de desarrollo del lado izquierdo del corazón: estenosis o atresia de las válvulas aórtica y mitral, e hipoplasia

de la cavidad ventricular izquierda y de la aorta ascendente. Se pueden considerar dos amplias categorías: atresia aórtica con válvula mitral hipoplásica, pero perforada, o con atresia mitral. El ventrículo izquierdo puede ser solo moderadamente hipoplásico, muy pequeño y no funcionante o totalmente atrésico; en el periodo neonatal inmediato, el ventrículo derecho mantiene tanto la circulación pulmonar como la sistémica a través del ductus arteriosus (fig. 458.10). La sangre venosa pulmonar fluye a través de una CIA (también puede ser restrictiva) o un foramen oval dilatado desde el lado izquierdo al derecho del corazón, donde se mezcla con el flujo venoso sistémico (cardiopatía con mezcla total). Cuando el tabique interventricular se encuentra íntegro, lo que suele ser el caso, toda la sangre del ventrículo derecho es bombeada hacia la arteria pulmonar principal; la aorta descendente recibe sangre del ductus arteriosus, que también rellena la aorta ascendente y las arterias coronarias de forma retrógrada. Las principales anomalías hemodinámicas son el mantenimiento inadecuado de la circulación sistémica y, según el tamaño de la comunicación auricular, hipertensión venosa pulmonar (foramen oval restrictivo) o hiperaflujo pulmonar (CIA de tamaño moderado o grande).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la cianosis a veces puede no ser evidente durante las primeras 48 horas de vida, se observa pronto un color azul grisáceo de la piel que denota una mezcla de cianosis e hipoperfusión. Esta cardiopatía suele diagnosticarse en la mayoría de los lactantes en las primeras horas de vida. Una vez que el ductus arteriosus empieza a cerrarse predominan los signos de hipoperfusión sistémica y shock. Todos los pulsos periféricos pueden ser débiles o estar ausentes. Puede haber una elevación palpable del ventrículo derecho en la región paraesternal, junto con un soplo sistólico inespecífico.

Esta lesión puede aparecer aislada o asociada en el 5-15% de los pacientes a síndromes genéticos conocidos, como el síndrome de Turner, las trisomías 13, 18 o 21, el síndrome de Jacobsen (deleción en 11q), el síndrome de Holt-Oram y el síndrome de Rubinstein-Taybi. En estos casos, las manifestaciones no cardiacas del síndrome pueden ser evidentes e influir en las consecuencias clínicas. En ocasiones puede ser familiar y heredarse como un rasgo autosómico recesivo.

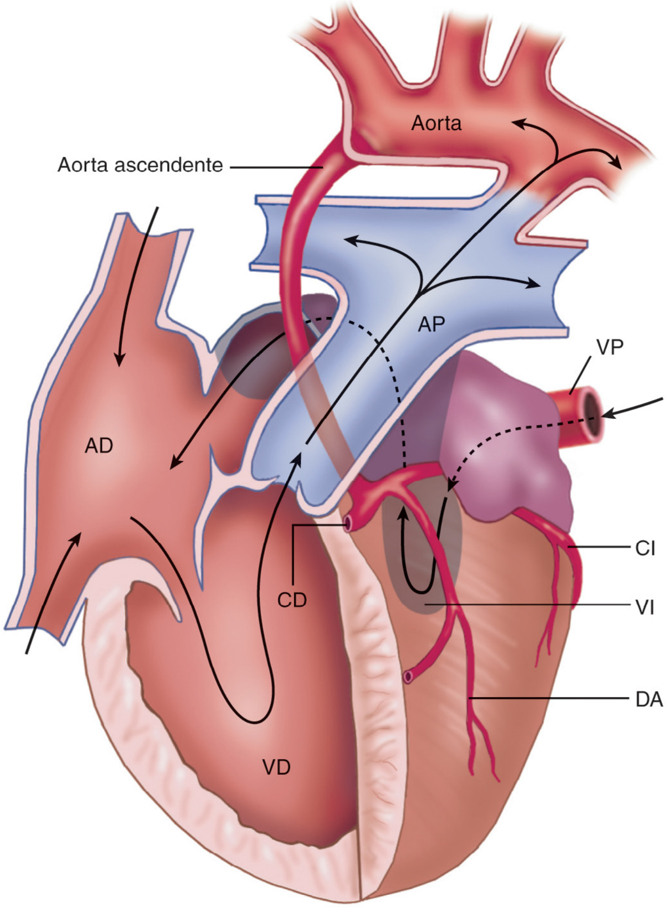

Fig. 458.10 **Hipoplasia de las cavidades cardiacas izquierdas con hipoplasia aórtica, atresia de la válvula aórtica e hipoplasia de la válvula mitral y el ventrículo izquierdo.** AD, aurícula derecha; AP, arteria pulmonar; CI, circunfleja izquierda; CD, arteria coronaria derecha; DA, descendente anterior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VP, vena pulmonar. *(De Webb GD, Smallhorn, JF, Therrien J, Redington, AN: Congenital heart disease in the adult and pediatric patient. En* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, *ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 75-28, p 1548. Adaptada de las ilustraciones históricas de Neufeld HN, Adams P Jr, Edwards JE, et al: Diagnosis of aortic atresia by retrograde aortography,* Circulation *25:278, 1962; y de Edwards JE, Dry TJ, Parker RL, et al:* An atlas of congenital anomalies of the heart and great vessels. *Springfield, IL, 1954, Charles C Thomas.)*

DIAGNÓSTICO

En la radiografía de tórax, el corazón es de tamaño variable en los primeros días de vida, pero desarrolla rápidamente cardiomegalia, junto con aumento de la trama vascular pulmonar. El ECG inicial puede mostrar tan solo el patrón neonatal normal de dominancia del ventrículo derecho, pero, más tarde, las ondas P se vuelven notorias, con hipertrofia del ventrículo derecho y disminución de las fuerzas del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma es diagnóstico y demuestra la ausencia o hipoplasia de la válvula mitral y de la raíz de la aorta, una aurícula y un ventrículo izquierdos de tamaño pequeño, y un ventrículo y una aurícula derechos grandes (fig. 458.11). El tamaño de la comunicación interauricular, por la que el flujo venoso pulmonar abandona la aurícula izquierda, se mide directamente y por medio de estudios con Doppler color y pulsado. Las proyecciones de la proyección supraesternal permiten identificar la pequeña aorta ascendente y el cayado aórtico transverso, y pueden mostrar también una discreta coartación de la aorta en el área yuxtaductal, si bien en presencia de un ductus grande puede resultar difícil identificarla. La ecocardiografía con Doppler demuestra si las válvulas mitral y aórtica presentan una estenosis grave o una atresia completa. Se puede identificar la presencia de sinusoides coronarios ventriculares izquierdos. El diagnóstico de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) puede establecerse normalmente sin necesidad de realizar un cateterismo cardiaco. Si este fuese necesario, la aorta ascendente hipoplásica puede demostrarse mediante angiografía.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Si no reciben tratamiento, los pacientes fallecen casi siempre en los primeros meses de vida, habitualmente en la primera o segunda semana. En algunas ocasiones, los pacientes no operados pueden vivir meses o, rara vez, años. Hasta un 30% de los lactantes con SCIH muestra signos de anomalías importantes o leves del sistema nervioso central. Pueden encontrarse otras características dismórficas hasta en un 40% de los pacientes. Así pues, debe realizarse una evaluación preoperatoria cuidadosa (genética, neurológica y oftalmológica) en los pacientes considerados candidatos al tratamiento quirúrgico.

El seguimiento a medio plazo después de completar las tres fases del procedimiento de Norwood muestra generalmente una buena capacidad

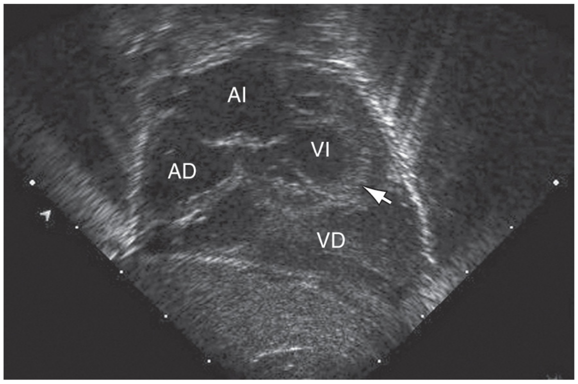

Fig. 458.11 **Diagnóstico mediante ecografía 2D subcostal de un síndrome del corazón izquierdo hipoplásico.** Se puede visualizar la pequeña cámara ventricular izquierda cuyo vértice *(punta de flecha)* no forma parte del ápex cardiaco. El tabique auricular puede visualizarse arqueándose de izquierda a derecha, lo que indica que la comunicación interauricular está sometida a presión. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

para el ejercicio, con complicaciones equivalentes a las de otros pacientes sometidos al procedimiento de Fontan (v. cap. 457.4). Algunos estudios muestran que los pacientes con SCIH tienen un mayor riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico que los pacientes con otro tipo de cardiopatías congénitas complejas. Se desconoce si los malos resultados neurológicos se deben a una malformación genéticamente asociada del sistema nervioso central, a una lesión prenatal del sistema nervioso central, a alteraciones de la hemodinámica cerebral durante la circulación extracorpórea o a la presencia de hipoperfusión postoperatoria. Además, las alteraciones neurológicas se asocian a prematuridad, síndromes cromosómicos y pobreza.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico del SCIH mejora las tasas de supervivencia, y esta es de hasta un 90-95% para la primera etapa paliativa en centros experimentados. La primera etapa de la reparación está diseñada para construir una fuente fiable de flujo sanguíneo sistémico desde el ventrículo derecho, empleando una combinación de tejido arterial aórtico y pulmonar, y limitar el flujo sanguíneo pulmonar para evitar la aparición de insuficiencia cardiaca y prevenir el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Las técnicas quirúrgicas habitualmente utilizadas son el **procedimiento de Norwood** (fig. 458.12) o el **procedimiento de Sano.** El trasplante primario del corazón,

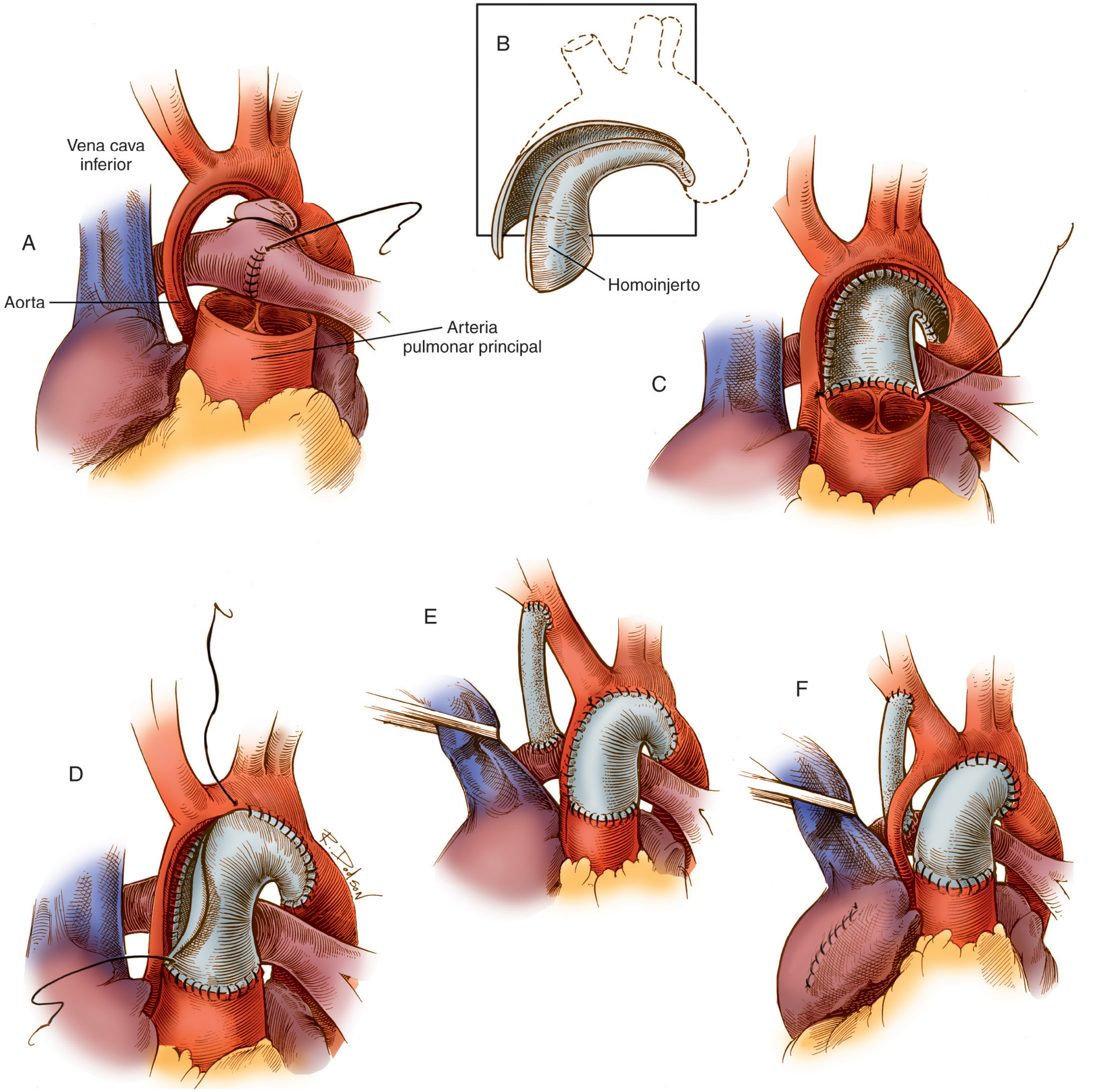

Fig. 458.12 **Técnica de Norwood, una de las dos utilizadas actualmente para llevar a cabo la primera etapa de la paliación del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. A,** Incisiones utilizadas para la intervención que incorporan un manguito de aloinjerto de pared arterial. La porción distal seccionada del tronco pulmonar puede cerrarse mediante una sutura directa o un parche. **B,** Dimensiones del manguito de aloinjerto de pared arterial. **C,** El aloinjerto de pared arterial es utilizado para completar la anastomosis entre la arteria pulmonar proximal seccionada y la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta descendente proximal. **D,** y **E,** Se completa el procedimiento con una septectomía auricular y con una derivación derecha modificada de Blalock de 3,5 mm. **F,** Cuando la aorta ascendente es especialmente pequeña, se puede llevar a cabo una técnica alternativa consistente en la colocación de un tubo completo de aloinjerto arterial. La pequeña aorta ascendente se puede dejar en su sitio, como en el esquema, o implantarse al lado de la neoaorta. *(De Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE Jr, et al: Single-ventricle tricuspid atresia. En Cardiac* Surgery of the Neonate and Infant. *Philadelphia, 1994, Saunders.)*

aconsejado antiguamente en algunos centros, es mucho menos habitual en la actualidad, dada la mejoría sustancial en las tasas de supervivencia con la cirugía convencional y la limitación de órganos donantes en este grupo de edad.

En caso de que se fuera a realizar un procedimiento de Norwood o de Sano, el tratamiento preoperatorio consistiría en la corrección de la acidosis y la hipoglucemia, el mantenimiento de la permeabilidad del ductus arteriosus con PGE_1 (0,01-0,20 µg/kg/min) para mantener el flujo sanguíneo sistémico y la prevención de la hipotermia, modificando los parámetros del respirador, aumentando la concentración de CO_2 inspirado o disminuyendo la concentración de O_2 inspirado. Si la cirugía se retrasa, puede estar indicada la dilatación con balón del tabique interauricular (en casos con restricción).

El procedimiento de Norwood o de Sano suele llevarse a cabo en tres etapas. La **etapa I** (v. fig. 458.12) consiste en una septectomía auricular y la transección y ligadura de la arteria pulmonar principal distal; la arteria pulmonar proximal es conectada posteriormente a una abertura transversal practicada en el arco aórtico hipoplásico para formar una «neoaorta», extendiéndose a través del segmento coartado de arco aórtico yuxtaductal. Una derivación aortopulmonar (Blalock-Taussig) realizada con material sintético conecta la aorta a la arteria pulmonar principal para permitir que exista un flujo sanguíneo pulmonar controlado. En el procedimiento de Sano se utiliza un conducto desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar en lugar de una derivación aortopulmonar para proporcionar el flujo sanguíneo pulmonar, creando transitoriamente un ventrículo derecho de doble salida. El riesgo quirúrgico de la intervención en esta primera etapa ha mejorado de forma espectacular en las dos últimas décadas, y los mejores resultados comunicados muestran tasas de supervivencia superiores al 90-95%.

La **etapa II** consiste en realizar una anastomosis mediante una derivación de Glenn para conectar la vena cava a las arterias pulmonares (v. cap. 458.4) a los 2-6 meses. La **etapa III,** que se realiza normalmente a los 2-3 años, consiste en un procedimiento de Fontan modificado (aislamiento cavopulmonar) para conectar la vena cava inferior a las arterias pulmonares por medio de un deflector intraauricular o externo. Tras la etapa III, todo el retorno venoso sistémico entra directamente en la circulación pulmonar. El flujo venoso pulmonar entra en la aurícula izquierda y se dirige a través del tabique interauricular hacia la válvula tricúspide, y después al ventrículo derecho (ahora sistémico). La sangre lo abandona a través de la neoaorta, que suministra sangre a la circulación sistémica. La antigua raíz aórtica, ahora unida a la neoaorta, aporta el flujo sanguíneo coronario. Los riesgos de las etapas II y III son incluso menores que los de la etapa I; la mortalidad entre etapas (habitualmente entre las etapas I y II) se ha reducido considerablemente gracias a los programas de monitorización domiciliaria. Los resultados a corto y a largo plazo de la operación de Norwood frente a la de Sano están aún por demostrar.

Un abordaje terapéutico alternativo es la realización de un **procedimiento híbrido** para la primera etapa. Esto implica la realización de una septostomía auricular con balón de Rashkind, la colocación mediante catéter de una endoprótesis en el *ductus* y la colocación quirúrgica de bandas en ambas arterias pulmonares. Tras el procedimiento híbrido se puede retirar paulatinamente el tratamiento con prostaglandinas y el paciente se puede ir de alta. Después de este procedimiento híbrido se debe realizar una segunda fase quirúrgica más amplia, en la que se construye una neoaorta y se retiran las bandas de las arterias pulmonares.

Otra alternativa terapéutica es el **trasplante cardiaco,** bien en el periodo inmediato tras el nacimiento, lo que evita la etapa I de la operación de Norwood, o después de haber realizado la etapa I de la operación de Norwood con éxito como puente al trasplante. Tras el trasplante, los pacientes suelen tener una función cardiaca normal y ningún síntoma de insuficiencia cardiaca; sin embargo, estos pacientes corren el riesgo crónico de rechazo del órgano trasplantado y precisan tratamiento inmunosupresor de por vida (v. cap. 470.1). La combinación de la escasez de donantes y la mejoría de los resultados de las técnicas quirúrgicas estándar e híbridas han hecho que la mayoría de los centros dejen de recomendar el trasplante, excepto cuando la presencia de lesiones asociadas convierte la operación de Norwood en un procedimiento con un riesgo excepcionalmente alto, o en los pacientes que desarrollan disfunción ventricular en algún momento tras la estrategia quirúrgica estándar.

Existen algunos subgrupos de pacientes con SCIH que pueden presentar mayor riesgo quirúrgico, especialmente aquellos con estenosis mitral y atresia aórtica. Es necesario confirmar estos datos en estudios de mayor tamaño, y están por desarrollar abordajes alternativos. En numerosos centros se han puesto en marcha ensayos clínicos para analizar tratamientos con células progenitoras en un intento por preservar la función del ventrículo derecho en pacientes sometidos a la primera etapa del procedimiento paliativo de Norwood; no obstante, todavía no se dispone de resultados.

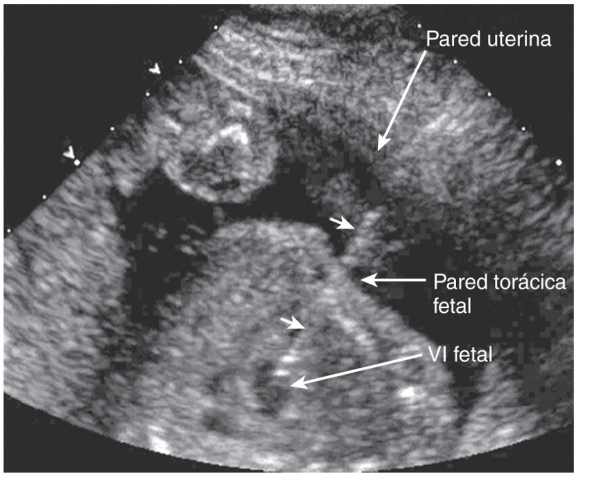

Fig. 458.13 **Tratamiento fetal de una estenosis aórtica crítica para evitar el desarrollo de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.** La ecografía fetal muestra la introducción de la aguja *(cabezas de flechas)* a través de la pared abdominal de la madre, a través del útero y la pared torácica fetal, y hacia el ventrículo izquierdo (VI) del feto. A continuación se introduce un catéter con balón por la aguja insertada en el ventrículo izquierdo y a través de la válvula aórtica estenótica. Después se insufla el balón para dilatar la válvula y se retiran tanto el catéter como la aguja. *(Por cortesía del Dr. Stanton Perry, Stanford University, Stanford, CA.)*

PREVENCIÓN

Los estudios ecocardiográficos fetales seriados muestran que, en algunos fetos, el SCIH puede ser una lesión intrauterina progresiva que comienza con una estenosis valvular aórtica simple hacia la mitad del embarazo. La reducción del flujo a través de la válvula aórtica estenosada reduce el flujo a través del ventrículo izquierdo durante el desarrollo, lo cual produce una hipoplasia gradual de la cámara ventricular. Se ha demostrado que se puede prevenir esta hipoplasia realizando una valvuloplastia aórtica con balón en el interior del útero en los fetos en la mitad del embarazo (fig. 458.13). Los resultados iniciales son prometedores, aunque incluso en el caso de que se logre abrir satisfactoriamente la válvula aórtica, el crecimiento ventricular adecuado solo se consigue en el 30% de los pacientes. A día de hoy, esta técnica se considera experimental.

Debido al elevado índice de mortalidad del SCIH con tabique interauricular intacto o restrictivo, se están realizando estudios clínicos de intervenciones intrauterinas para intentar mejorar la mezcla de sangre en la aurícula mediante septoplastia auricular o colocación de una endoprótesis auricular en el feto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

458.11 Posiciones anómalas del corazón y síndromes de heterotaxia (asplenia, poliesplenia)

Daniel Bernstein

La mejor manera de clasificar y diagnosticar las posiciones anómalas del corazón es mediante un abordaje *segmentario,* en el que primero se identifica la posición de las vísceras y las aurículas, posteriormente la de los ventrículos y, por último, la de los grandes vasos (fig. 458.14). La determinación del **situs visceroatrial** puede realizarse mediante la demostración radiológica de la posición de los órganos abdominales y la bifurcación traqueal para reconocer los bronquios izquierdo y derecho, y mediante ecocardiografía. El situs auricular suele ser similar al situs visceral y pulmonar. En el ***situs solitus,*** las vísceras se encuentran en su posición normal (estómago y bazo a la izquierda, hígado a la derecha), el pulmón derecho trilobulado se sitúa a la derecha, y el izquierdo bilobulado, a la izquierda; la aurícula derecha se sitúa a la derecha, y la aurícula izquierda, a la izquierda. Cuando los órganos abdominales y los lóbulos pulmonares se encuentran invertidos, se produce una situación conocida como **situs inversus,** de modo que la aurícula izquierda se sitúa a la derecha y la aurícula derecha a la izquierda. Si el situs visceroatrial no se puede determinar con facilidad, se habla de

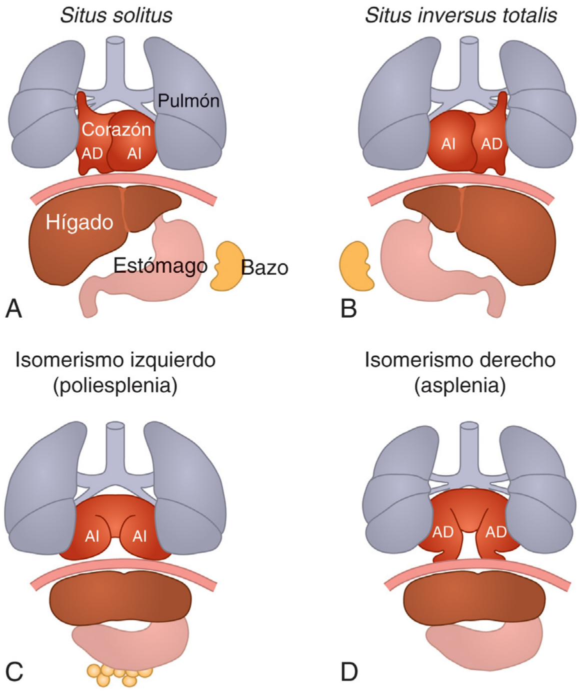

Fig. 458.14 Variaciones en el situs toracoabdominal en las cardiopatías congénitas. **A,** *Situs solitus:* en el lado derecho existe un pulmón de tres lóbulos, una aurícula derecha (con entrada de la vena cava superior e inferior) y el hígado; en el lado izquierdo existe un pulmón de dos lóbulos, una aurícula izquierda (con entrada de las venas pulmonares), el estómago y el bazo. **B,** *Situs inversus totalis:* todas las estructuras están invertidas como en un espejo: en el lado derecho existe un pulmón de dos lóbulos, una aurícula izquierda, el estómago y el bazo; en el lado izquierdo existe un pulmón de tres lóbulos, una aurícula derecha y el hígado. **C,** *Isomerismo izquierdo (poliesplenia):* existen dos lados izquierdos: en el lado derecho existe un pulmón de dos lóbulos y una estructura que semeja una aurícula izquierda; en el lado izquierdo existe también un pulmón de dos lóbulos y una estructura que semeja una aurícula izquierda; generalmente el hígado y el estómago se localizan en la línea media, y hay múltiples bazos de pequeño tamaño. **D,** *Isomerismo derecho (asplenia):* existen dos lados derechos: en el lado derecho existe un pulmón de tres lóbulos y una estructura que semeja una aurícula derecha; en el lado izquierdo existe también un pulmón de tres lóbulos y una estructura que semeja una aurícula derecha; generalmente, el hígado y el estómago se localizan en la línea media, y el bazo está ausente. *(Adaptada de Fliegauf M, Benzing T, Omran H: When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies.* Nat Rev Mol Cell Biol *2007;8:880-93, Fig 2.)*

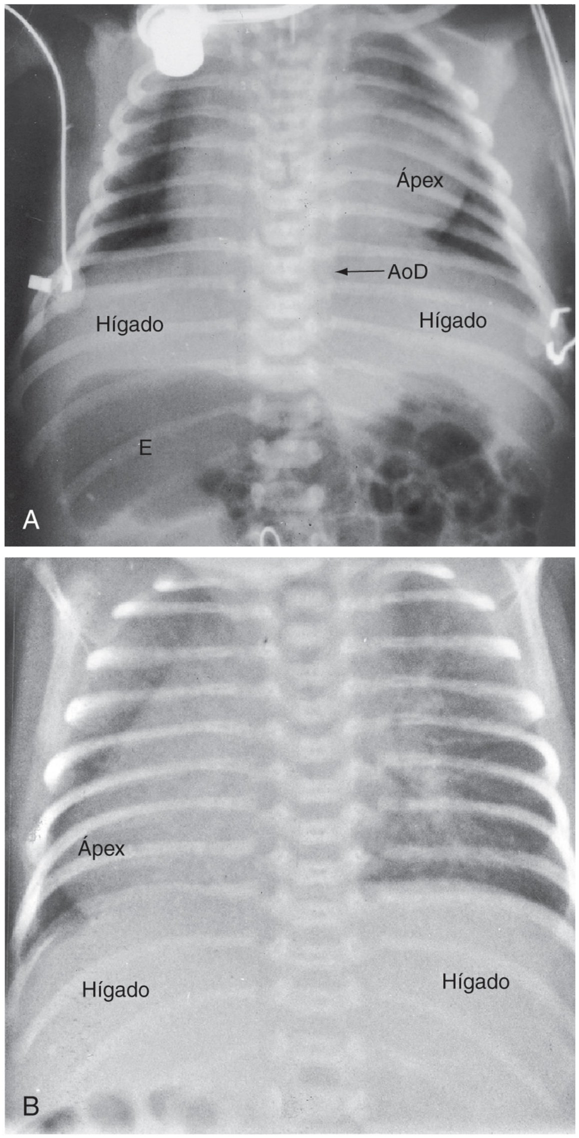

Fig. 458.15 Radiografías de un neonato varón asplénico con isomerismo derecho. **A,** El hígado se sitúa en posición transversa, el estómago (E) está a la derecha y el corazón se encuentra en la línea media, pero el eje base-ápex apunta hacia la derecha. AoD, aorta descendente. **B,** El hígado se sitúa en posición transversa, el estómago (E) está a la derecha, el eje base-ápex apunta hacia la derecha y el corazón se encuentra a la derecha de la línea media. El aspecto en vidrio esmerilado de los pulmones se debe a una conexión venosa pulmonar anómala total con obstrucción. *(De Perloff JK, Marelli AJ:* Perloff's clinical recognition of congenital heart disease*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier Saunders, Fig 3-31, p 32.)*

una situación conocida como **situs indeterminado** o **heterotaxia.** Las dos principales variedades son el **síndrome de asplenia** (isomerismo derecho o aspecto derecho bilateral), que se asocia con un hígado situado en posición central, ausencia de bazo y los dos pulmones morfológicamente derechos (fig. 458.15), y el **síndrome de poliesplenia** (isomerismo izquierdo o aspecto izquierdo bilateral), que se asocia a múltiples bazos de pequeño tamaño, ausencia de la porción intrahepática de la vena cava inferior y morfología izquierda de ambos pulmones (fig. 458.16). Los síndromes de heterotaxia se suelen asociar a cardiopatías congénitas graves: CIA, CIV, comunicación auriculoventricular, hipoplasia de uno de los ventrículos, estenosis o atresia pulmonar y retorno venoso sistémico o pulmonar anómalo (tabla 458.2).

Los síndromes de heterotaxia en humanos podrían estar relacionados con trastornos de los cilios y con el desarrollo del eje derecha-izquierda en el útero. Los genes que intervienen en la vía de señalización Nodal, como *NODAL* (conocido gen de la asimetría) y otros que se ven influidos por la vía Nodal, como la superfamilia del factor de crecimiento transformador (TGF)-β *(LEFTYA, LEFTYB)* y Pitx2, podrían estar implicados en la aparición de los síndromes de heterotaxia (fig. 458.17). Existen perfiles de genes diagnósticos para identificar una posible base genética.

El siguiente segmento es la localización de los **ventrículos,** que depende de la dirección del desarrollo del asa cardiaca embrionaria. La protrusión inicial del asa hacia la derecha **(d-asa)** lleva al futuro ventrículo derecho hacia delante y hacia la derecha, mientras que el ventrículo izquierdo permanece posterior y a la izquierda. En el *situs solitus*, esta organización trae consigo la presencia de conexiones auriculoventriculares normales (la aurícula derecha se conecta con el ventrículo derecho, la aurícula izquierda se conecta con el ventrículo izquierdo). La protrusión del asa hacia la izquierda **(l-asa)** lleva al futuro ventrículo derecho a la izquierda y al ventrículo izquierdo a la derecha. En este caso, en presencia de *situs solitus*, la aurícula derecha se conecta con el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda con el ventrículo derecho **(inversión ventricular).**

El segmento final es el de los **grandes vasos.** Con cada tipo de asa cardiaca, las relaciones ventriculoarteriales pueden ser consideradas como normales (ventrículo derecho con la arteria pulmonar y ventrículo izquierdo con la aorta) o transpuestas (ventrículo derecho con la aorta y ventrículo izquierdo con la arteria pulmonar). Se puede realizar una clasificación más, basada en la posición de la aorta (normalmente situada a la derecha y atrás) en relación con la arteria pulmonar. En la transposición, la aorta suele situarse delante y a la derecha de la arteria pulmonar **(d-transposición)** o a su izquierda **(l-transposición).**

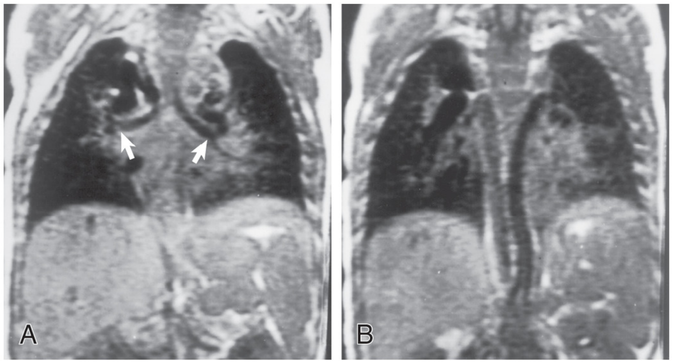

Fig. 458.16 **A,** Corte coronal de la RM ponderada en T1 de un paciente con síndrome de heterotaxia (poliesplenia) en el que se aprecian un patrón bilateral de ramificación bronquial hiparterial *(flechas)* y los bazos en el hipocondrio izquierdo. **B,** Un corte coronal más posterior de la RM ponderada en T1 muestra la continuación de la vena ácigos-hemiácigos izquierda con la vena cava superior izquierda y la aorta torácica derecha. *(De Applegate KE, Goske MJ, Pierce G, Murphy D: Situs revisited: imaging of the heterotaxy syndrome,* Radiographics *19:837-852, 1999, Fig 4.)*

Estas relaciones segmentarias pueden determinarse mediante estudios ecocardiográficos y angiográficos que permiten demostrar tanto las relaciones auriculoventriculares como las ventriculoarteriales. Las manifestaciones clínicas de estos síndromes de posición cardiaca anormal se determinan sobre todo por las malformaciones cardiovasculares asociadas con ellos.

La **dextrocardia** se produce cuando el corazón se sitúa en el lado derecho del tórax. La **levocardia** (situación normal) existe cuando el corazón se sitúa en el lado izquierdo del tórax. La dextrocardia sin *situs inversus* asociado y la levocardia en presencia de *situs inversus* se asocian casi siempre a malformaciones graves. Los estudios realizados en niños mayores y adultos indican que la dextrocardia con *situs inversus* y grandes vasos con relaciones normales (la llamada dextrocardia «en imagen especular») se asocia a menudo a corazones funcionalmente normales, aunque es también frecuente que existan cardiopatías congénitas de menor gravedad.

Las anomalías anatómicas o funcionales de los pulmones, del diafragma y de la caja torácica pueden dar lugar al desplazamiento del corazón hacia la derecha **(dextroposición).** Sin embargo, en este caso la punta del corazón sigue apuntando normalmente hacia la izquierda. Esta posición anatómica se asocia con menor frecuencia a cardiopatías congénitas, aunque la hipoplasia de un pulmón puede acompañarse de retorno venoso pulmonar anómalo desde dicho pulmón (**síndrome de la cimitarra**; v. cap. 453.4).

El ECG es difícil de interpretar en presencia de lesiones con discordancia de la anatomía auricular, ventricular y de los grandes vasos. El diagnóstico suele precisar de un detallado estudio mediante ecocardiografía y a veces

Tabla 458.2 Comparación de los síndromes de heterotaxia cardioesplénicos

CARACTERÍSTICA	ASPLENIA (ISOMERISMO DERECHO)	POLIESPLENIA (ISOMERISMO IZQUIERDO)
Bazo	Ausente	Múltiple
Lateralidad (isomerismo)	Derecha bilateral	Izquierda bilateral
Pulmones	Trilobulados bilaterales con bronquios eparteriales	Bilobulados bilaterales con bronquios hiparteriales
Sexo	Masculino (65%)	Femenino ≥ masculino
Estómago en el lado derecho	Sí	Menos frecuente
Hígado simétrico	Sí	Sí
Rotación intestinal parcial o anómala	Sí	Sí
Riesgo de vólvulo del intestino medio	Sí	Sí
Dextrocardia (%)	30-40	30-40
Flujo sanguíneo pulmonar	Disminuido (habitualmente)	Aumentado (habitualmente)
Cianosis grave	Sí	No
Transposición de grandes arterias (%)	60-75	15
Retorno venoso pulmonar anómalo total (%)	70-80	Raro
Válvula auriculoventricular común (%)	80-90	20-40
Ventrículo único (%)	40-50	10-15
Vena cava inferior ausente con continuación en la ácigos	No	Característico
Venas cavas superiores bilaterales	Sí	Sí
Otros defectos comunes	AP, EP, arco aórtico derecho	Retorno venoso pulmonar anómalo parcial, comunicación interventricular, ventrículo derecho con doble salida
Riesgo de sepsis por neumococo	Sí	Sí
Cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz, eritrocitos indentados	Sí	No
Riesgo de infección nosocomial	Sí	Sí
Vesícula biliar ausente; atresia biliar	No	Sí

AP, atresia pulmonar; EP, estenosis pulmonar.

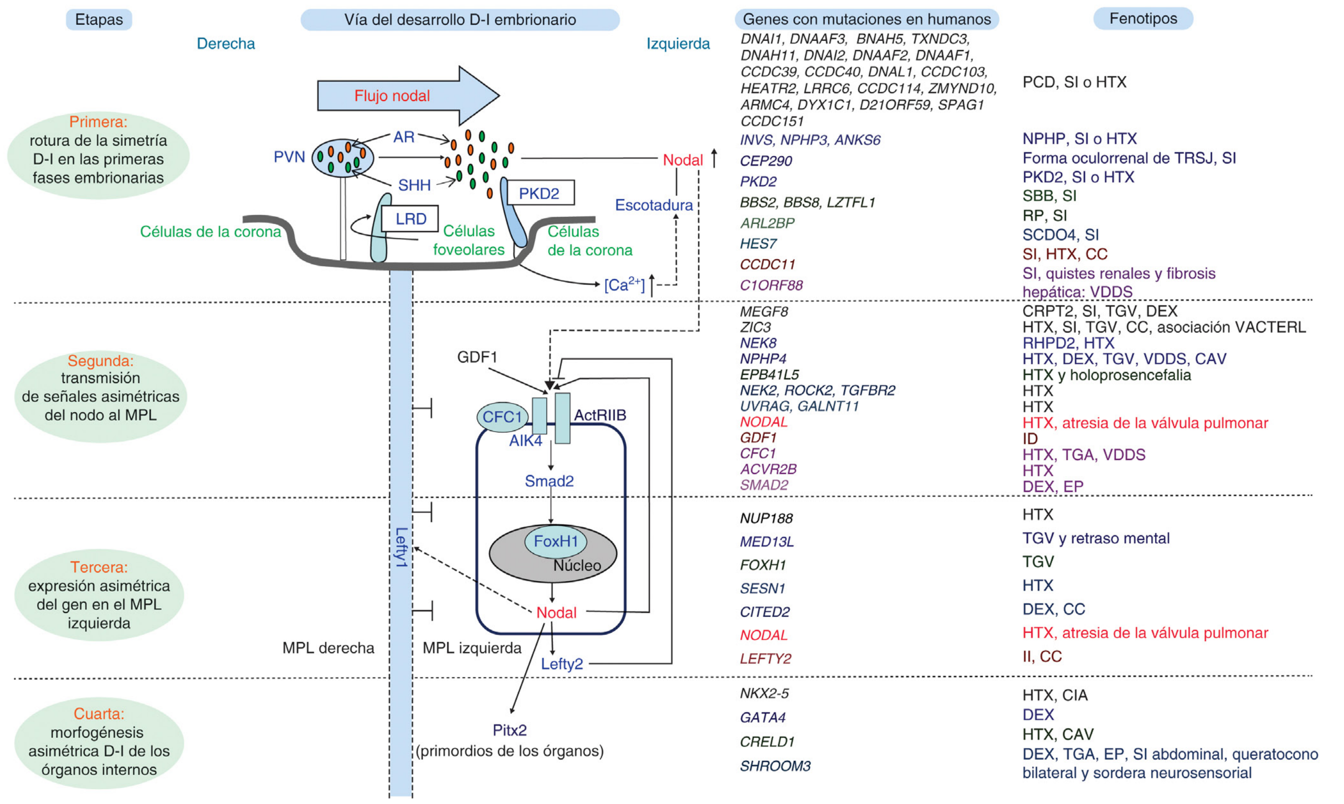

Fig. 458.17 **Vía del desarrollo derecha-izquierda (D-I) en el embrión de ratón, lista de genes asociados con los trastornos de asimetría D-I en humanos y fenotipos correspondientes en humanos.** Los monocitos que contienen dineína derecha-izquierda (LRD) generan un flujo nodal hacia la izquierda, y los cilios que contienen poliquistina-2 perciben el flujo nodal e inician una señalización asimétrica a través del calcio, que induce la expresión de Nodal alrededor del nodo. La señalización Nodal interviene en la morfogénesis asimétrica al inducir la expresión de los genes de respuesta Nodal (*NODAL, LEFTY2* y *PITX2*) en el mesodermo de la placa lateral izquierda (MPL) y la expresión de *LEFTY1* en la línea media. En los trastornos por asimetría D-I en humanos se han identificado mutaciones de genes asociados a ciliopatías y a la vía de transducción de señales Nodal. Las *flechas continuas* indican un efecto positivo directo sobre la expresión génica; las *flechas discontinuas* indican un efecto indirecto, y las *líneas* indican inhibición. AR, ácido retinoico; CAV, comunicación auriculoventricular; CC, cardiopatía congénita; CIA, comunicación interauricular; CRPT2, síndrome de Carpenter 2; DCP, discinesia ciliar primaria; DEX, dextrocardia; DRHP2, displasia renal-hepático-pancreática 2; EP, estenosis pulmonar; HTX, heterotaxia; ID, isomerismo derecho; II, isomerismo izquierdo; NPHP, nefronoptisis; PKD2, poliquistosis renal 2; PVN, parcelas vesiculares nodales; RP, retinosis pigmentaria; SBB, síndrome de Bardet-Biedl; SCDO4, disostosis espondilocostal 4; SHH, *sonic hedgehog;* SI, *situs inversus;* TGA, transposición de grandes arterias; TRSJ, trastornos relacionados con el síndrome de Joubert; VDDS, ventrículo derecho de doble salida. *(De Deng H, Xia H, Deng S: Genetic basis of human left-right asymmetry disorders,* Expert Rev Mol Med *16:e19, 2014, Fig 1.)*

de RM, TC o cateterismo cardiaco. El **pronóstico** y el **tratamiento** de los pacientes con una posición cardiaca anómala vienen determinados por los defectos subyacentes y se comentan en sus capítulos respectivos. La asplenia incrementa el riesgo de infecciones graves, como la sepsis bacteriana, por lo que se hace necesaria una profilaxis antibiótica diaria. Los pacientes con poliesplenia muestran a menudo una función esplénica defectuosa y también precisan profilaxis contra la sepsis por neumococo. Los pacientes con heterotaxia tienen también un mayor riesgo de malrotación intestinal y vólvulo, así como de discinesia ciliar y complicaciones pulmonares asociadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 459

Otras cardiopatías y malformaciones vasculares congénitas

459.1 Anomalías del cayado aórtico

Daniel Bernstein

CAYADO AÓRTICO DERECHO

En esta anomalía, la aorta forma una curva hacia la derecha y, si desciende a la derecha de la columna vertebral, suele asociarse a otras malformaciones cardiacas. Se encuentra en el 20% de los casos de tetralogía de Fallot y también es frecuente en el tronco arterial. Si el cayado aórtico derecho no se asocia a otras cardiopatías congénitas, suele ser asintomático. Puede verse a menudo en la radiografía de tórax. La tráquea se encuentra desplazada ligeramente hacia la izquierda de la línea media, más que a la derecha, como ocurre cuando existe un cayado aórtico izquierdo normal. En el **esofago-**

grama baritado se observa una muesca en el borde derecho del esófago a la altura del cayado aórtico.

ANILLOS VASCULARES

Las anomalías congénitas del cayado aórtico y de sus ramas principales dan lugar a la formación de anillos vasculares alrededor de la tráquea y el esófago con grados de compresión variables (tabla 459.1). El origen de estas lesiones puede apreciarse mejor si se revisa la embriología del cayado aórtico (v. cap. 447, fig. 447.1). Las anomalías más frecuentes son: 1) el cayado aórtico doble (fig. 459.1*A*), 2) el cayado aórtico derecho con ligamento arterial izquierdo, 3) la arteria innominada anómala que surge del cayado mucho más a la izquierda de lo normal, 4) la arteria carótida izquierda anómala que nace del cayado mucho más a la derecha de lo normal y que pasa por delante de la tráquea, y 5) la arteria pulmonar izquierda anómala **(asa vas-**

Tabla 459.1 Anillos vasculares

LESIÓN	SÍNTOMAS	RADIOGRAFÍA SIMPLE	RADIOGRAFÍA CON BARIO	BRONCOSCOPIA	RM ECOCARDIOGRAFÍA	TRATAMIENTO
CAYADO DOBLE 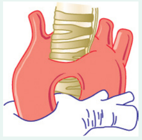	Estridor Dificultad respiratoria Trastornos de la deglución Apnea refleja	AP: base cardiaca más amplia Lat.: tráquea estrechada y desplazada hacia delante en C3-C4	Indentación bilateral del esófago	Compresión traqueal bilateral: ambos pulsátiles	Diagnóstica	Ligar y dividir el arco más pequeño (habitualmente el izquierdo)
ARCO DERECHO Y DUCTUS/LIGAMENTO 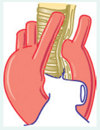	Dificultad respiratoria Trastornos de la deglución	AP: desviación traqueal hacia la izquierda (arco derecho)	Indentación bilateral del esófago (D > I)	Compresión traqueal bilateral-d. pulsátil	Diagnóstica	Ligar el ligamento o el ductus
INNOMINADA ANÓMALA 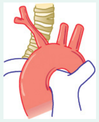	Tos Estridor Apnea refleja	AP: normal Lat.: compresión traqueal anterior	Normal	Compresión traqueal anterior pulsátil	Innecesaria	Tratamiento conservador de la apnea, suspender posteriormente
SUBCLAVIA DERECHA ABERRANTE 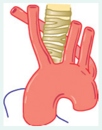	Trastornos de la deglución ocasionales	Normal	AP: defecto oblicuo hacia arriba y hacia la derecha Lat.: defecto pequeño hacia la derecha de la pared posterior	Habitualmente normal	Diagnóstica	Ligar la arteria
ASA PULMONAR 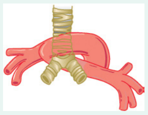	Estridor espiratorio Dificultad respiratoria	AP: hilio izquierdo bajo, enfisema/ atelectasia derecha Lat.: abombamiento anterior del bronquio derecho y la tráquea	±Indentación anterior por encima de la carina entre el esófago y la tráquea	Desplazamiento traqueal a la izquierda Compresión del bronquio principal derecho	Diagnóstica	Desinserción y reanastomosis a la arteria pulmonar principal enfrente de la tráquea

AP, anteroposterior; D y d., derecha; I, izquierda; Lat., lateral; RM, resonancia magnética.
De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p 88.

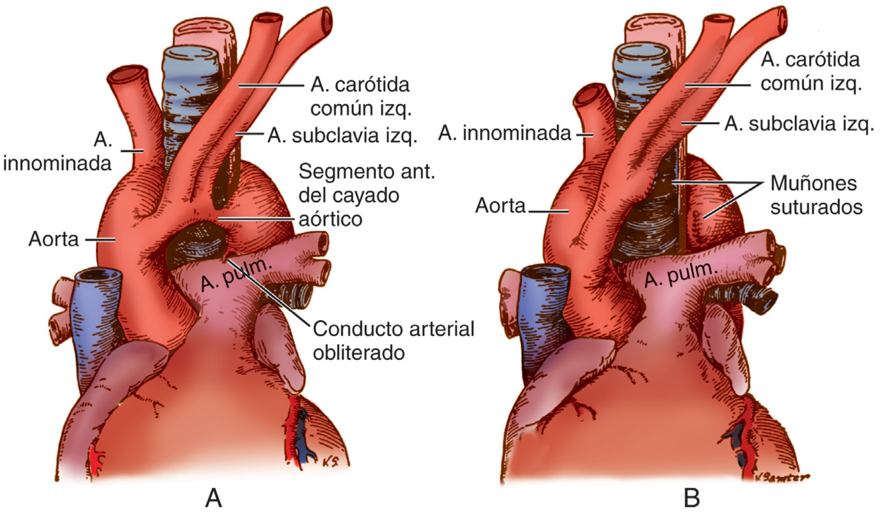

Fig. 459.1 Cayado aórtico doble. **A,** Segmento anterior pequeño del cayado aórtico doble (el tipo más frecuente). **B,** Procedimiento quirúrgico para liberar el anillo vascular. A., arteria; ant., anterior; izq., izquierda; pulm., pulmonar.

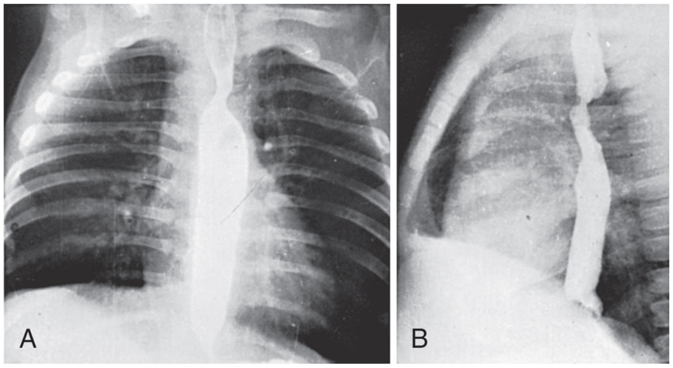

Fig. 459.2 Cayado aórtico doble en un lactante de 5 meses. **A,** Proyección anteroposterior. El esófago relleno de bario está constreñido a ambos lados. **B,** Proyección lateral. El esófago está desplazado hacia delante. El arco anterior era el más pequeño y se dividió en el momento de la cirugía.

cular). En esta última anomalía, el vaso anormal nace desde una arteria pulmonar principal alargada o desde la arteria pulmonar derecha, discurre entre la tráquea y el esófago, y los comprime. Entre el 5% y el 50% de los pacientes puede presentar cardiopatías congénitas asociadas, según el tipo de anomalía vascular.

Manifestaciones clínicas

Si el anillo vascular comprime la tráquea y el esófago, son frecuentes los síntomas durante la lactancia. Las sibilancias crónicas se agravan con el llanto, la alimentación y la flexión del cuello. La extensión del cuello tiende a aliviar la respiración ruidosa. También puede haber vómitos. Los lactantes afectados pueden presentar tos metálica, neumonía o, en raras ocasiones, muerte súbita por aspiración.

Diagnóstico

La exploración radiológica convencional no es de utilidad. En el pasado, el esofagograma baritado representaba la modalidad diagnóstica estándar (fig. 459.2), sustituido actualmente por el ecocardiograma combinado con RM o TC. El cateterismo cardiaco se reserva para los casos con anomalías asociadas o en los casos infrecuentes en los que las otras modalidades no son diagnósticas. La broncoscopia puede ser útil en casos más graves para determinar el grado de obstrucción de la vía respiratoria.

Tratamiento

Se recomienda la cirugía en los pacientes sintomáticos con datos radiológicos de compresión traqueal. En los pacientes con doble cayado aórtico, el vaso anterior suele estar dividido (v. fig. 459.1*B*). Se puede liberar la compresión producida por un cayado aórtico derecho y el ligamento arterial izquierdo si se secciona este último. Las arterias innominadas o carótidas anómalas no pueden ser seccionadas; la compresión traqueal suele aliviarse ligando la adventicia de estos vasos al esternón. Una arteria pulmonar izquierda anómala se corrige dividiéndola en su origen y reanastomosándola a la arteria pulmonar principal una vez que se ha llevado por delante de la tráquea. En estos pacientes puede existir una traqueomalacia grave que puede requerir la reconstrucción de la tráquea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

459.2 Origen anómalo de las arterias coronaras

Daniel Bernstein

La tabla 459.2 proporciona un sistema de clasificación de las anomalías de las arterias coronarias. Aunque muchas de estas anomalías son aisladas, también pueden observarse alteraciones congénitas de las arterias coronarias en pacientes con cardiopatías congénitas (tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos, transposición de los grandes vasos corregida quirúrgicamente, ventrículo único, atresia tricuspídea, tronco arterioso, válvula aórtica cuadricúspide o bicúspide, ventrículo de doble salida). Además, pueden producirse lesiones adquiridas de las arterias coronarias causadas por cardiopatías congénitas existentes, como consecuencia de la hipertensión o de alteraciones del flujo sanguíneo; entre estas cardiopatías congénitas se incluyen coartación de aorta, estenosis aórtica supravalvular, insuficiencia aórtica, atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro, síndrome de hipoplasia de las cavidades izquierdas y ectasia secundaria a cardiopatía cianosante.

Tabla 459.2 Anomalías congénitas de las arterias coronarias no asociadas a cardiopatías congénitas

ORIGEN ANÓMALO DE LA AORTA
- Ostium excéntrico en un seno aórtico
- Ostium ectópico por encima de un seno aórtico
- Arteria del cono en el seno aórtico derecho
- Arteria coronaria circunfleja en el seno aórtico derecho o a partir de la arteria coronaria derecha
- Origen de las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja en ostia separadas en el seno aórtico izquierdo (ausencia de la arteria coronaria izquierda principal)
- Atresia de la arteria coronaria izquierda principal
- Origen de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en el seno aórtico derecho o a partir de la arteria coronaria derecha
- Origen de la arteria coronaria derecha en el seno aórtico izquierdo, en el seno aórtico posterior o a partir de la arteria coronaria izquierda
- Origen de una arteria coronaria única en el seno aórtico derecho o izquierdo
- Origen anómalo en una arteria sistémica no cardiaca

ORIGEN AÓRTICO ANÓMALO CON TRAYECTO PROXIMAL ANÓMALO
- Angulación proximal aguda
- Arteria coronaria derecha ectópica que pasa entre la aorta y el tronco de la pulmonar
  - Arteria coronaria izquierda principal ectópica
  - Entre la aorta y el tronco de la pulmonar
  - Por delante del tronco de la pulmonar
  - Por detrás de la aorta
- En el interior del tabique interventricular (intramiocárdica)
- Arteria coronaria descendente anterior izquierda ectópica que es anterior, posterior o está situada entre la aorta y el tronco de la pulmonar

ORIGEN ANÓMALO DE UNA ARTERIA CORONARIA EN EL TRONCO DE LA PULMONAR
- Arteria coronaria izquierda principal
- Arteria coronaria descendente anterior izquierda
- Arteria coronaria derecha
- Ambas arterias coronarias derecha e izquierda
- Arteria coronaria circunfleja
- Arteria coronaria accesoria

De Perloff JK, Marelli J: *Perloff's clinical recognition of congenital heart disease*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier Saunders (Table 32-3, p 532).

ORIGEN ANÓMALO DE LA ARTERIA CORONARIA IZQUIERDA DESDE LA ARTERIA PULMONAR

En los casos de origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar **(ALCAPA),** el aporte sanguíneo al miocardio del ventrículo izquierdo (VI) se ve gravemente comprometido. Poco después del nacimiento, cuando va disminuyendo la presión de la arteria pulmonar, la presión de perfusión de la arteria coronaria izquierda (ACI) puede volverse insuficiente; esto provoca isquemia, infartos y fibrosis. En algunos casos se desarrollan anastomosis interarteriales colaterales entre la arteria coronaria derecha (ACD) y la ACI. Entonces, se invierte el flujo sanguíneo de la ACI, que drena en la arteria pulmonar, situación que se conoce como síndrome de «robo miocárdico». El ventrículo izquierdo se dilata, deteriorándose su rendimiento. La insuficiencia mitral es una complicación frecuente secundaria a la dilatación del anillo valvular o a un infarto de un músculo papilar. También pueden formarse aneurismas localizados en la pared libre del VI. Algunos pacientes presentan un flujo miocárdico adecuado durante la infancia y, más tarde, un soplo continuo y un pequeño cortocircuito de

izquierda a derecha a través del sistema coronario dilatado (de aorta a ACD, de ahí a ACI y a la arteria pulmonar).

Manifestaciones clínicas

Existen datos evidentes de insuficiencia cardiaca durante los primeros meses de vida y, a menudo, se desencadena por una infección respiratoria. El paciente sufre crisis recurrentes de malestar, inquietud, irritabilidad, sudoración, disnea y palidez, que se pueden interpretar como la versión infantil de una **angina de pecho.** La cardiomegalia oscila entre moderada y masiva. Es frecuente auscultar un ritmo de galope. Los soplos pueden ser eyectivos, de características inespecíficas u holosistólicos, secundarios a insuficiencia mitral. Los pacientes mayores con abundantes anastomosis intercoronarias pueden presentar soplos continuos con mínima disfunción del VI. En la adolescencia pueden manifestar angina con el ejercicio. Algunos pocos pacientes con anomalías de la ACD pueden mostrar también esas manifestaciones clínicas.

Diagnóstico

Los estudios mediante radiografía confirman la presencia de cardiomegalia. El electrocardiograma (ECG) se asemeja al patrón descrito en los casos de infarto de miocardio de la pared lateral en adultos. En las derivaciones I y aVL puede verse un patrón QR seguido de inversión de las ondas T. Las derivaciones de superficie del VI (V_5 y V_6) pueden mostrar también ondas Q profundas, elevaciones del segmento ST y ondas T invertidas (fig. 459.3). La ecocardiografía bidimensional (2D) con Doppler color generalmente permite confirmar el diagnóstico; sin embargo, en casos raros puede no ser fiable. En la imagen 2D sola, la ACI puede parecer que se origina en la aorta. La ecografía con Doppler color ha mejorado la precisión diagnóstica, ya que permite demostrar la presencia de flujo retrógrado en la ACI. La TC o la RM pueden confirmar el origen de las arterias coronarias. El cateterismo cardiaco confirma el diagnóstico; la aortografía muestra opacificación inmediata que solo afecta a la ACD. Este vaso es grande y tortuoso. Tras rellenarse las anastomosis intercoronarias, se opacifica la ACI y se observa cómo el contraste entra en la arteria pulmonar. En la arteriografía pulmonar se puede opacificar también el origen de la ACI anómala. La ventriculografía izquierda selectiva suele mostrar un ventrículo izquierdo dilatado que se vacía con dificultad e insuficiencia mitral.

Tratamiento y pronóstico

Si no reciben tratamiento, estos pacientes fallecen de insuficiencia cardiaca en los primeros 6 meses de vida. Aquellos que sobreviven suelen tener abundantes anastomosis colaterales intercoronarias. El tratamiento médico comprende las medidas terapéuticas habituales de la insuficiencia cardiaca (diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina) y del control de la isquemia (nitratos, β-bloqueantes).

El tratamiento quirúrgico consiste en desconectar la arteria coronaria anómala de la arteria pulmonar y anastomosarla a la aorta para establecer una perfusión miocárdica normal. En los pacientes que ya han sufrido un infarto de miocardio, el trasplante cardiaco puede ser la única opción (v. cap. 470.1).

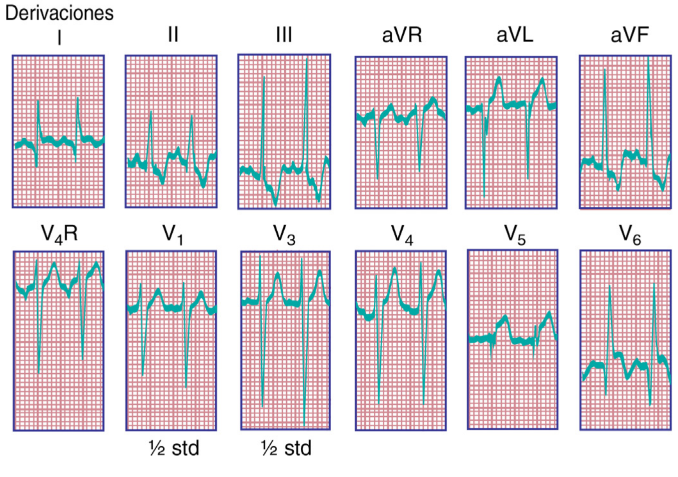

Fig. 459.3 **Electrocardiograma de un niño de 3 meses con origen anómalo de la arteria coronaria izquierda originada en la arteria pulmonar.** Se aprecia un infarto de miocardio lateral por la presencia de ondas Q anchas y anormalmente grandes en las derivaciones I, V_5 y V_6, un segmento ST elevado en V_5 y V_6, e inversión de la onda T en V_6.

ORIGEN ANÓMALO DE LA ARTERIA CORONARIA DERECHA DESDE LA ARTERIA PULMONAR

El origen anómalo de la ACD en la arteria pulmonar se manifiesta rara vez en la lactancia o en los primeros años de la infancia. La ACI está aumentada de tamaño, mientras que la ACD tiene paredes delgadas y el aumento de tamaño es leve. Al inicio de la lactancia, la perfusión de la ACD procede de la arteria pulmonar, mientras que más adelante la perfusión proviene de vasos colaterales de la coronaria izquierda. Puede producirse angina o muerte súbita en la adolescencia o en la edad adulta. Cuando se diagnostique esta anomalía, debe corregirse mediante la reanastomosis de la ACD a la aorta.

ORIGEN ECTÓPICO DE UNA ARTERIA CORONARIA DESDE LA AORTA CON UN TRAYECTO PROXIMAL ABERRANTE

En el origen ectópico de una arteria coronaria en la aorta con un trayecto proximal aberrante, esta arteria puede ser una coronaria izquierda, derecha o una rama principal. El lugar de origen puede ser un seno de Valsalva incorrecto (origen anómalo de una arteria coronaria desde el seno contrario, **ACAOS**) o una arteria coronaria proximal. El orificio puede ser hipoplásico, tener forma de ranura o un calibre normal. El vaso aberrante puede discurrir por delante, por detrás o entre la aorta y el infundíbulo de salida del ventrículo derecho (ISVD); en ocasiones se introduce en el tejido del cono o del tabique interventricular. La obstrucción debida a la hipoplasia de los orificios de las coronarias, a su tunelización entre la aorta y el ISVD o en el interior del tabique interventricular y la angulación aguda en el trayecto producen infarto de miocardio. Los vasos no obstruidos no producen síntomas (tabla 459.3). Los pacientes con esta anomalía rara suelen debutar con infarto de miocardio grave, arritmias ventriculares, angina de pecho o síncope; pueden producirse casos de muerte súbita, sobre todo en jóvenes deportistas.

El diagnóstico debe incluir un ECG, una prueba de esfuerzo, un ecocardiograma 2D, una TC o una RM, una gammagrafía y un cateterismo cardiaco con angiografía coronaria selectiva.

El tratamiento está indicado en los casos de obstrucción de los vasos y consiste en la realización de una aortoplastia, con reanastomosis de los vasos aberrantes o, en ocasiones, la derivación de la arteria coronaria mediante injerto. El tratamiento de los pacientes asintomáticos con estas formas de origen ectópico de las coronarias sigue siendo controvertido. Antes se pensaba que el riesgo de **muerte súbita de origen cardiaco** atribuida a determinadas anomalías era bastante elevado, ya que la evaluación del riesgo se fundamentaba en series de autopsias. El riesgo atribuido a determinadas anomalías de las arterias coronarias es mucho menor de lo que se creía (v. tabla 459.3). Este riesgo parece ser mayor en presencia de una ACI anómala que se origina en el seno de Valsalva derecho con un trayecto interarterial, sobre todo en pacientes jóvenes que realizan esfuerzos físicos intensos, como deportes de competición. Un registro multicéntrico, el **Anomalous Aortic Origin of the Coronary Artery (AAOCA) Registry** de la Congenital Heart Surgeons Society está recopilando datos para determinar el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco en esta población.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 459.3 Clasificación de las anomalías coronarias en función del tipo de isquemia

ISQUEMIA	CLASIFICACIÓN
Ausencia de isquemia	La mayoría de las anomalías (ACD dividida, ACD ectópica con origen en la valva derecha; ACD ectópica con origen en la valva izquierda)
Isquemia episódica	Origen anómalo de una arteria coronaria desde el seno contrario (ACAOS); fístulas de las arterias coronarias; puente miocárdico
Isquemia típica	Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar (ALCAPA); atresia o estenosis grave del ostium coronario

ACD, arteria coronaria derecha.
De Mehran R, Dangas GD: Coronary angiography and intravascular imaging. En *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier (Fig 20.8, p 385).

459.3 Fístula arteriovenosa pulmonar

Daniel Bernstein

Las comunicaciones vasculares fistulosas en los pulmones pueden ser de gran tamaño y localizadas, o bien múltiples, dispersas y pequeñas. La forma más frecuente de esta rara patología es el **síndrome de Osler-Weber-Rendu** (telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo I), que se asocia también a angiomas de las mucosas nasal y bucal, del aparato digestivo o del hígado. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen de la endoglina, un componente de la superficie celular, concretamente del complejo del receptor del factor transformador del crecimiento (TGF) β. La comunicación se suele establecer entre la arteria pulmonar y la vena pulmonar; las comunicaciones directas entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda son extremadamente raras. La sangre desaturada de la arteria pulmonar se deriva a través de las fístulas hacia las venas pulmonares, lo que evita pasar por los pulmones, y entra después en las cavidades izquierdas del corazón; esta dirección anómala del flujo da lugar a desaturación arterial sistémica y, a veces, a cianosis detectable en la clínica. El cortocircuito a través de la fístula ocurre con presiones y resistencias bajas, de modo que la presión de la arteria pulmonar es normal; no existe cardiomegalia ni insuficiencia cardiaca.

Las manifestaciones clínicas dependen de la magnitud del cortocircuito. Las fístulas grandes producen disnea, cianosis, dedos en palillos de tambor, un soplo continuo y policitemia. La hemoptisis es infrecuente y, cuando ocurre, puede ser masiva. Aproximadamente el 50% de los pacientes (u otros miembros de la familia) presenta las características del síndrome de Osler-Weber-Rendu, como epistaxis recurrentes y hemorragias digestivas. Las trombosis, los abscesos o las embolias paradójicas cerebrales pueden producir episodios transitorios de mareo, diplopía, afasia, debilidad motora o convulsiones. Pueden escucharse soplos sistólicos suaves o continuos sobre la zona de la fístula. El ECG es normal. Las radiografías de tórax pueden mostrar opacidades producidas por las fístulas grandes; las fístulas pequeñas múltiples pueden verse con radioscopia (en forma de pulsaciones anómalas), RM o TC. Las arteriografías pulmonares selectivas demuestran la localización, tamaño y distribución de las fístulas.

El tratamiento consiste en la extirpación de las lesiones únicas o localizadas mediante lobectomías o resecciones en cuña, y los síntomas desaparecen por completo. En la mayoría de los pacientes, las fístulas se encuentran tan diseminadas que imposibilitan la cirugía. Puede obliterarse cualquier comunicación directa entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda.

Los pacientes sometidos a anastomosis **cavopulmonar de Glenn** para el tratamiento de cardiopatías congénitas cianóticas (v. cap. 457.4) corren el riesgo de desarrollar **malformaciones arteriovenosas** (MAV) pulmonares. En estos pacientes, las MAV suelen ser múltiples y el riesgo aumenta conforme trascurre el tiempo tras la intervención de Glenn. Las MAV pulmonares rara vez ocurren cuando las cardiopatías se curan por completo con la **intervención de Fontan.** Este hallazgo sugiere que la circulación pulmonar requiere un factor hepático aún por determinar para suprimir el desarrollo de malformaciones arteriovenosas. El sello característico del desarrollo de las MAV pulmonares es una disminución de la saturación de oxígeno del paciente. A menudo se puede establecer el diagnóstico mediante ecocardiografía con contraste y el cateterismo cardiaco es la prueba diagnóstica definitiva. La construcción de un circuito completo de Fontan que dirige la sangre procedente de la vena cava inferior (que contiene el drenaje venoso hepático) hacia los pulmones generalmente mejora o cura estas malformaciones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

459.4 *Ectopia cordis*

Daniel Bernstein

En las formas torácicas más frecuentes de *ectopia cordis*, el esternón se encuentra hendido y el corazón sobresale por fuera del tórax. En otras formas, el corazón sobresale a través del diafragma hacia la cavidad abdominal o puede estar situado en el cuello. Es frecuente que existan otras anomalías cardiacas asociadas. La **pentalogía de Cantrell** consiste en *ectopia cordis*, defecto abdominal supraumbilical en la línea media, déficit del diafragma anterior, defecto en la zona esternal inferior y un defecto intracardiaco (CIV, tetralogía de Fallot o divertículo del ventrículo izquierdo). La mayoría muere durante los primeros días de vida, por lo general de forma secundaria a infecciones, insuficiencia cardiaca o hipoxemia. El tratamiento quirúrgico en lactantes sin anomalías de gravedad extrema consiste en cubrir el corazón con piel sin que con ello quede comprometido el retorno venoso o la eyección ventricular. Suele ser también necesario el tratamiento paliativo de los defectos asociados.

459.5 Divertículo del ventrículo izquierdo

Daniel Bernstein

En esta anomalía infrecuente existe un divertículo del ventrículo izquierdo que sobresale hacia el epigastrio. La lesión puede aparecer de forma aislada o asociada a otras malformaciones cardiovasculares complejas. Se puede ver y palpar una masa pulsátil en el epigastrio. En la porción más inferior del esternón y sobre la propia masa puede escucharse un soplo sistólico o sistólico-diastólico producido por el flujo de sangre que entra y sale del divertículo. El ECG muestra un patrón de bloqueo de rama izquierda completo o incompleto. La radiografía de tórax puede mostrar la masa o no. Entre las posibles malformaciones asociadas se incluyen defectos del esternón, de la pared abdominal, del diafragma y del pericardio (v. anteriormente). El tratamiento quirúrgico de los divertículos y de las malformaciones asociadas puede llevarse a cabo en casos seleccionados. En algunas ocasiones se han visto divertículos pequeños no asociados a otros signos o síntomas clínicos. Estos divertículos pequeños se diagnostican durante la exploración ecocardiográfica por otros motivos.

Capítulo 460
Hipertensión pulmonar

460.1 Hipertensión pulmonar primaria

Daniel Bernstein y Jeffrey A. Feinstein

FISIOPATOLOGÍA

La hipertensión pulmonar (**HP,** presión elevada en las arterias pulmonares) se caracteriza por ser una enfermedad vascular pulmonar obstructiva con insuficiencia cardiaca derecha. Existen diversas causas, pero todas ellas producen unos síntomas parecidos (tablas 460.1 y 460.2). La HP puede aparecer a cualquier edad, aunque en pacientes pediátricos la edad media al diagnóstico es de 7 a 10 años. En los pacientes con enfermedad idiopática o familiar, las mujeres superan a los hombres en una proporción de 1,7:1; en otros pacientes, ambos sexos se encuentran representados por igual. Se han identificado mutaciones del gen del receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMPR2, un miembro de la familia de receptores de los factores de crecimiento transformadores [TGF] β) en el cromosoma 2q33 en el 70% de los pacientes con **hipertensión pulmonar primaria familiar** de herencia autosómica dominante (conocida como *PPH1*) y en el 10-20% de los pacientes con HP idiopática esporádica. Otros genes que potencialmente causan la enfermedad incluyen *PPH2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1* y *KNCK3,* responsables de una canalopatía en casos familiares y esporádicos de HP primaria. En algunos pacientes se ha sugerido que la infección vírica, especialmente por el virus vasculotrópico del herpes humano tipo 8, es un factor desencadenante.

La HP se asocia a la obstrucción precapilar del lecho vascular pulmonar como resultado de la hiperplasia de los tejidos musculares y elásticos, y del engrosamiento de la íntima de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares (fig. 460.1). Se pueden observar cambios ateroscleróticos secundarios también en las arterias pulmonares de mayor calibre. En los niños, la **enfermedad venooclusiva pulmonar** puede ser responsable de algunos casos de HP primaria. Antes de poder afirmar el diagnóstico de HP primaria, deben descartarse otras causas de elevación de la presión de la arteria pulmonar, como enfermedades pulmonares parenquimatosas crónicas, obstrucción persistente de la vía respiratoria, cardiopatías congénitas, embolias pulmonares recurrentes, displasia capilar alveolar, enfermedad hepática, enfermedades autoinmunes y de moyamoya (v. tabla 460.2). La HP asociada a cardiopatía

Tabla 460.1	Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (HP)*
1.	Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1	HAP idiopática
1.2	HAP hereditaria
1.2.1	*BMPR2*
1.2.2	*ALK1*, *ENG*, **SMAD9, CAV1, KCNK3**
1.2.3	Desconocida
1.3	Inducida por fármacos y toxinas
1.4	Asociada a:
1.4.1	Conectivopatía
1.4.2	Infección por VIH
1.4.3	Hipertensión portal
1.4.4	Cardiopatía congénita
1.4.5	Esquistosomosis
1′.	Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
1″.	**Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)**
2.	Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda
2.1	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
2.2	Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
2.3	Valvulopatía
2.4	Obstrucción congénita/adquirida del infundíbulo de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas
3.	Hipertensión pulmonar secundaria a neumopatías y/o hipoxia
3.1	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3	Otras enfermedades pulmonares con un patrón restrictivo y obstructivo mixto
3.4	Trastornos de la respiración durante el sueño
3.5	Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6	Exposición crónica a grandes alturas
3.7	Enfermedades del desarrollo pulmonar
4.	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)
5.	Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros
5.1	Trastornos hematológicos: **anemia hemolítica crónica,** trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2	Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
5.3	Trastornos metabólicos: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
5.4	Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, **HP segmentaria**

*Modificada con respecto a la clasificación de Dana Point.

BMPR2, receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética; CAV1, caveolina 1; ENG, endoglina; KCNK3, canal K3 de potasio.

De Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I: Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol* 62:D34D41, 2013.

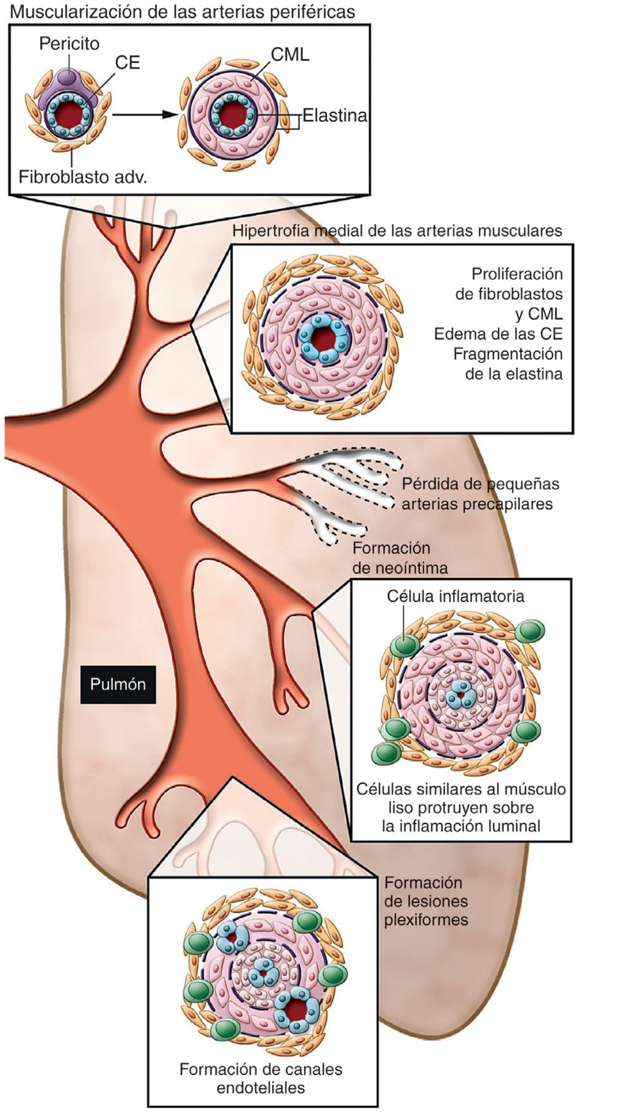

Fig. 460.1 Anomalías vasculares asociadas a la hipertensión arterial pulmonar: muscularización anormal de las arterias precapilares distales y mediales, pérdida de arterias precapilares, engrosamiento de las arteriolas pulmonares grandes y formación de una nueva íntima vascular oclusiva en los vasos <500-100 µm y en las lesiones plexiformes. Adv., de la adventicia; CE, célula endotelial; CML, célula muscular lisa. *(De Rabinovitch M: Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.* J Clin Invest *122:4306-13, 2012, Fig 1.)*

Tabla 460.2	Enfermedades del desarrollo pulmonar asociadas a hipertensión pulmonar
Hernia diafragmática congénita	
Displasia broncopulmonar	
Displasia capilar alveolar (DCA)	
DCA con alineación incorrecta de las venas	
Hipoplasia pulmonar («primaria» o «secundaria»)	
Alteraciones de la proteína del surfactante	
Déficit de proteína B del surfactante (PBS)	
Déficit de PCS	
Mutación del bloque A3 ligador de ATP	
Mutación del factor de transcripción tiroideo 1/Nkx2.1 homeobox	
Glucogenosis intersticial pulmonar	
Proteinosis alveolar pulmonar	
Linfangiectasia pulmonar	

De Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al: Pediatric pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol* 62[25]: D118-D126, 2013 (Table 2, p D119).

congénita es actualmente la causa más frecuente en pacientes pediátricos (40-55%), seguida por la patología respiratoria crónica (20-35%) y la enfermedad idiopática o familiar (10-15%). La HP asociada a neumopatía crónica (displasia broncopulmonar) en lactantes prematuros está aumentando y explica una proporción cada vez mayor de los casos nuevos.

La HP aumenta la poscarga del ventrículo derecho, lo que provoca **hipertrofia del ventrículo derecho** (HVD). Existe dilatación de la arteria pulmonar, y puede aparecer también insuficiencia de la válvula pulmonar. En las fases más avanzadas de la enfermedad, el ventrículo derecho se dilata, aparece insuficiencia tricuspídea y disminuye el gasto cardiaco. Algunas complicaciones conocidas son las arritmias, el síncope y la muerte súbita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas predominantes consisten en intolerancia al esfuerzo (disnea) y fatigabilidad; a veces existe dolor torácico, mareo o dolor de cabeza. En cerca del 30% de los pacientes pediátricos se puede producir síncope. A menudo se sigue un proceso diagnóstico incorrecto y los pacientes reciben tratamiento para el asma o las convulsiones antes de que se establezca el diagnóstico correcto. Puede existir cianosis periférica, sobre todo durante

el ejercicio o en pacientes con agujero oval permeable a través del cual la sangre puede pasar de derecha a izquierda. En estadios más avanzados de la enfermedad, los pacientes pueden presentar frialdad de las extremidades y un color grisáceo debido al bajo gasto cardiaco. La saturación arterial de la hemoglobina oxigenada suele ser normal, a menos que exista una derivación intracardiaca asociada. Si sobreviene insuficiencia cardiaca derecha, se eleva la presión venosa yugular y aparecen edemas y hepatomegalia. Existe una onda *a* en el pulso yugular y, en caso de existir insuficiencia tricuspídea funcional, existe una gran onda *cv* con pulsaciones hepáticas sistólicas. El corazón se encuentra moderadamente aumentado de tamaño y se puede palpar el latido del ventrículo derecho. El primer ruido suele ir seguido de un chasquido de eyección originado en la arteria pulmonar dilatada. El segundo ruido tiene un desdoblamiento estrecho, es de alta intensidad y, a veces, de características retumbantes; con frecuencia puede palparse en el borde esternal superior izquierdo. Puede auscultarse un ritmo de galope presistólico en el borde esternal inferior izquierdo. El soplo sistólico es suave y corto, y se sigue a veces de un soplo diastólico silbante y decreciente secundario a la insuficiencia pulmonar. En estadios más avanzados puede escucharse un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea en el borde esternal inferior izquierdo.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra la prominencia de la arteria pulmonar y del ventrículo derecho (fig. 460.2). La trama vascular pulmonar puede ser notoria en los hilios, a diferencia de los campos pulmonares periféricos, en los que la trama vascular pulmonar es muy escasa. El electrocardiograma (ECG) muestra HVD, a menudo con ondas P picudas. La ecocardiografía se utiliza para descartar la presencia de otras malformaciones cardiacas congénitas. La exploración con Doppler de la válvula tricúspide, en caso de haber insuficiencia, permitirá calcular la presión sistólica del ventrículo derecho (y, por tanto, la presión arterial pulmonar).

En el cateterismo puede evaluarse la presencia de lesiones obstructivas del lado izquierdo (estenosis venosa pulmonar, estenosis mitral, miocardiopatía restrictiva) que conducen a hipertensión venosa pulmonar (v. caps. 454.9, 458.7 y 466.3). La presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con presión capilar de enclavamiento pulmonar normal es diagnóstica de HAP. Si la presión capilar de enclavamiento pulmonar se encuentra elevada y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) es normal, debe sospecharse una obstrucción a la altura de las venas pulmonares, en la aurícula izquierda o de la válvula mitral. Si también está elevada la PTDVI, debería contemplarse la posibilidad de una miocardiopatía restrictiva. Los riesgos asociados al cateterismo cardiaco aumentan en los pacientes en estado crítico con HP primaria.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La mayoría de las formas de HP son progresivas y no existe en la actualidad ningún tratamiento curativo. En la figura 460.3 se expone una estrategia general para el tratamiento de la HP. Se han descrito algunos éxitos con el tratamiento oral con antagonistas del calcio **(AC),** como el nifedipino, en niños con vasorreactividad pulmonar demostrada cuando se administran estos fármacos durante el cateterismo cardiaco. La infusión continua de **prostaciclina** (epoprostenol), un metabolito del ácido araquidónico, alivia el cuadro mientras se mantiene la infusión. A pesar del éxito de la prostaciclina en la reducción de los síntomas y en la mejoría de la calidad de vida, ralentiza pero no detiene la progresión de la enfermedad. El **treprostinilo,** un análogo de la prostaciclina con una semivida más larga, también ha demostrado su eficacia. Las prostaciclinas administradas en forma de nebulización, los fármacos vasodilatadores pulmonares administrados por vía oral, como los antagonistas de los receptores de la endotelina, y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 se han usado con éxito en los adultos, y en un número reducido de estudios clínicos en niños (tabla 460.3).

La anticoagulación podría ser útil en pacientes con tromboembolias pulmonares previas; algunos de estos pacientes podrían responder a la angioplastia con globo de los segmentos estenosados de las arterias pulmonares. El riociguat, un estimulante soluble de la guanilato ciclasa con propiedades de vasorrelajación, antiproliferación y antifibrosis, ha demostrado su eficacia en adultos con hipertensión pulmonar crónica de origen tromboembólico o idiopático. A pesar de los muchos avances realizados, el único tratamiento definitivo hoy día es el **trasplante** cardiopulmonar o de

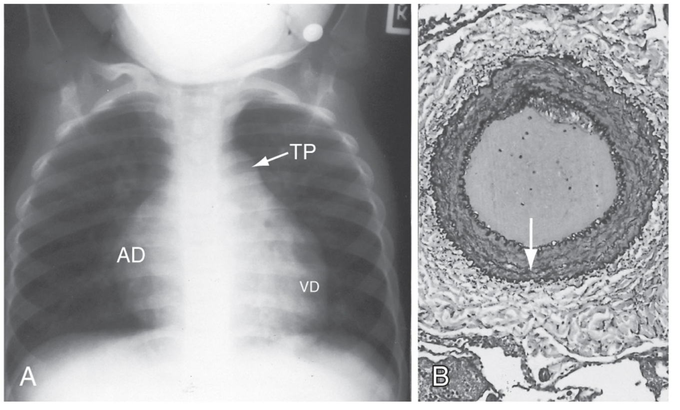

Fig. 460.2 **A,** Radiografía de tórax de una niña de 3 años con hipertensión pulmonar primaria. La trama vascular pulmonar está reducida. El tronco de la pulmonar (TP), la aurícula derecha (AD) y el ventrículo derecho (VD) están considerablemente aumentados de tamaño. **B,** Histología de una arteria intrapulmonar en una necropsia que muestra hipertrofia medial *(flecha). (De Perloff JK, Marelli AJ:* Perloff's clinical recognition of congenital heart disease, *ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig 14-17, p 207.)*

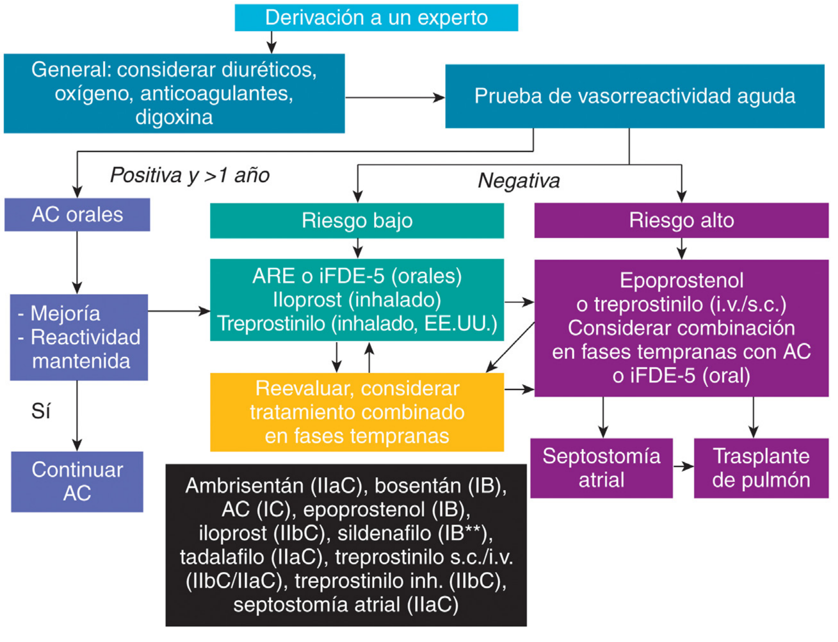

Fig. 460.3 Algoritmo de tratamiento de la HAPI/HAPH pediátrica consensuado en el Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en 2013.* *El uso pediátrico de todos los fármacos consiste en indicaciones no recogidas en la ficha técnica, excepto el uso de sildenafilo en Europa. **Recomendaciones según la pauta posológica aprobada para niños en Europa. Véase el texto para una explicación del uso pediátrico del sildenafilo en Estados Unidos. AC, antagonista del calcio; ARE, antagonista del receptor de la endotelina; HAPH, hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo. *(De Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al: Pediatric pulmonary hypertension,* J Am Coll Cardiol *62[25]: D118-D126, 2013, Fig 3, p D122.)*

Tabla 460.3 Resumen de los fármacos utilizados para tratar la hipertensión pulmonar*		
FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS USADAS EN LOS ESTUDIOS PEDIÁTRICOS	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES
Epoprostenol (prostaciclina [PGI_2], un vasodilatador potente; inhibe también la agregación plaquetaria)	1 ng/kg/min inicialmente. Se aumenta en función de la evolución clínica y la tolerancia hasta 5-50 ng/kg/min. Algunos pacientes pueden requerir dosis incluso más elevadas. Puede administrarse mediante perfusión continua que no se interrumpe	Enrojecimiento facial, cefalea, náuseas, diarrea, hipotensión, dolor torácico, dolor mandibular
Iloprost (análogo sintético de la PGI_2)	2,5-5,0 µg 6-9 veces al día (con intervalos no menores de 2 h) por vía inhalada	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, hipotensión, dolor mandibular, agudización de los síntomas pulmonares (tos, sibilancias)
Treprostinilo (análogo sintético de la PGI_2)	1 ng/kg/min inicialmente. La dosis final oscila entre 20 y 80 ng/kg/min. Se administra bien por vía i.v. o bien s.c. mediante perfusión continua. Vida media más larga que la del epoprostenol	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, hipotensión, dolor mandibular. Dolor en el lugar de la perfusión cuando se administra por vía s.c.
Ambrisentán (antagonista selectivo del receptor EtA de la endotelina)	La dosis objetivo es de 1,25-10 mg. Usar la mitad de la dosis durante el primer mes	Enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión, retención de líquidos/edema, nasofaringitis, sinusitis, anemia, agudización de la insuficiencia cardiaca, anemia, palpitaciones
Bosentán, (antagonista no selectivo de los receptores EtA y EtB de la endotelina)	2 mg/kg/dosis 2 veces al día. Usar la mitad de la dosis durante el primer mes y comprobar la aparición de anomalías de las PFH antes de ajustar la dosis al alza	Enrojecimiento facial, cefalea, nasofaringitis, retención de líquidos, agudización de la insuficiencia cardiaca, anemia, elevación de los valores de las PFH, palpitaciones
Macitentán (antagonista no selectivo de los receptores EtA y EtB de la endotelina)	—	Enrojecimiento facial, cefalea, retención de líquidos, agudización de la insuficiencia cardiaca, anemia, nasofaringitis, bronquitis, gripe, infecciones urinarias
Sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa 5 específica de GMPc)	1 mg/kg/dosis administradas 3-4 veces al día. La dosis inicial debería ser la mitad de la dosis final para evaluar la aparición de hipotensión	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, mialgias, hipotensión, priapismo, alteraciones visuales (coloración azulada), acúfenos
Tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5	1 mg/kg/dosis administrada a diario. La dosis inicial debería ser la mitad de la dosis final para evaluar la aparición de hipotensión	Enrojecimiento facial, cefalea, diarrea, mialgias, hipotensión, priapismo, alteraciones visuales (visión azulada), acúfenos
Antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, nifedipino)	Ampliamente utilizado en el pasado. Actualmente solo está indicado en los pacientes que muestran respuesta al óxido nítrico durante el cateterismo cardiaco	Enrojecimiento facial, cefalea, edemas, arritmias, hipotensión, exantema, náuseas, estreñimiento, elevación de los valores de las PFH

*Estos medicamentos solo deben administrarse bajo la dirección de un especialista en hipertensión pulmonar.
GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; i.v., intravenoso; PFH, pruebas de función hepática; s.c., subcutáneo.

pulmón (v. cap. 470.2). En los pacientes con HP grave y bajo gasto cardiaco, la muerte es a menudo súbita y relacionada con la aparición de arritmias letales. Los pacientes con HP diagnosticados en la lactancia, sobre todo los lactantes prematuros con neumopatía crónica o con estenosis de la vena pulmonar, presentan a menudo una rápida progresión de la enfermedad con una mortalidad alta.

460.2 Enfermedad vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger)

Daniel Bernstein y Jeffrey A. Feinstein

FISIOPATOLOGÍA

El término *síndrome de Eisenmenger* hace referencia a aquellos pacientes con comunicaciones intracardiacas o conexiones aortopulmonares a través de las que la sangre se desvía parcialmente o en su totalidad desde la derecha hacia la izquierda debido al desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Esta alteración de la fisiología puede darse en pacientes con comunicaciones interventriculares o auriculoventriculares, conducto arterial persistente, ventana aortopulmonar u otro tipo de comunicaciones entre la aorta y la arteria pulmonar, así como en varias formas de cardiopatías congénitas complejas con un flujo sanguíneo pulmonar sin restricciones. La enfermedad vascular pulmonar puede asociarse a comunicaciones interauriculares aisladas, pero esto es menos frecuente y no suele ocurrir hasta etapas avanzadas de la edad adulta.

En el síndrome de Eisenmenger, las resistencias vasculares pulmonares (RVP) permanecen elevadas tras el nacimiento o vuelven a aumentar después de haberse reducido durante las primeras etapas de la lactancia, debido al efecto de cizalla sobre las arteriolas pulmonares. Los factores que modulan la velocidad con la que se desarrolla la enfermedad vascular pulmonar comprenden el incremento de la presión de la arteria pulmonar, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y la presencia de hipoxia o hipercapnia. En las fases iniciales de la enfermedad, la HP es el resultado del aumento marcado del flujo sanguíneo pulmonar (HP *hipercinética*). Esta forma de HP disminuye con la administración de vasodilatadores pulmonares, como óxido nítrico, oxígeno o ambos. Con el desarrollo del síndrome de Eisenmenger, la hipertensión pulmonar se debe a la enfermedad vascular pulmonar (cambios patológicos obstructivos en los vasos pulmonares). Esta forma de HP suele responder tan solo mínimamente a los vasodilatadores pulmonares o al oxígeno, y a veces no responde.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Los cambios anatomopatológicos que se observan en el síndrome de Eisenmenger se producen en las arteriolas pulmonares pequeñas y en las arterias musculares (menos de 300 µm), y se clasifican en función de sus características histológicas (clasificación de Heath-Edwards):

- En el **grado I,** los cambios consisten en hipertrofia exclusiva de la media.
- En el **grado II** existe hipertrofia de la media e hiperplasia de la íntima.
- En el **grado III** existe una obliteración casi completa de la luz de los vasos.
- En el **grado IV** existe dilatación arterial.
- En los **grados V** y **VI** existen lesiones plexiformes, formaciones angiomatoides y necrosis fibrinoide.

Los grados IV-VI suponen una enfermedad vascular obstructiva pulmonar irreversible. La fisiología de Eisenmenger suele definirse como una elevación absoluta de las resistencias vasculares pulmonares por encima de 12 unidades Wood (unidades de resistencia ajustadas a la superficie corporal) o por una relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas igual o superior a 1.

La enfermedad vascular pulmonar se desarrolla con mayor rapidez en pacientes con trisomía del cromosoma 21 con cortocircuitos de izquierda a derecha. Esto también complica la evolución natural de los pacientes con elevación de la presión venosa pulmonar secundaria a una estenosis mitral o a disfunción ventricular izquierda, especialmente en aquellos con miocardiopatía restrictiva (v. cap. 466.3). La enfermedad vascular pulmonar también puede aparecer en cualquier paciente con transmisión de las presiones sistémicas a la circulación pulmonar por medio de un cortocircuito en el tabique interventricular o en los grandes vasos, así como en los pacientes expuestos de forma crónica a una presión parcial de oxígeno baja (debido a las grandes alturas). Los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas con flujo pulmonar no restrictivo presentan un riesgo especialmente alto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas no suelen aparecer hasta la segunda o tercera década de la vida, aunque pueden producirse también evoluciones más fulminantes. Las comunicaciones intracardiacas y extracardiacas que normalmente producirían cortocircuitos de izquierda a derecha se convierten en cortocircuitos de derecha a izquierda cuando las RVP sobrepasan a las sistémicas. Se hace evidente la cianosis, aparece disnea, cansancio y tendencia a presentar arritmias. En los estadios avanzados de la enfermedad se pueden ver insuficiencia cardiaca, dolor torácico, cefaleas, síncope y hemoptisis. La exploración física muestra un latido del ventrículo derecho llamativo con un R_2 con desdoblamiento estrecho y con un componente pulmonar fuerte. Puede palparse el latido de la arteria pulmonar en el borde esternal superior izquierdo. A lo largo de este borde izquierdo se puede oír un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea. Se puede escuchar también un soplo decreciente protodiastólico de insuficiencia pulmonar a lo largo de este borde esternal izquierdo. El grado de cianosis depende del estadio de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista radiológico, el tamaño del corazón puede ser normal o estar muy aumentado; esto último suele ocurrir en las fases finales de la enfermedad. La arteria pulmonar principal suele ser prominente, igual que en otras causas de HAP (v. fig. 460.2*A*). Los vasos pulmonares están aumentados de tamaño en las zonas de los hilios y reducen rápidamente su calibre en las ramas más periféricas. La aurícula y el ventrículo derechos son prominentes. El ECG muestra una marcada HVD. Las ondas P pueden ser altas y picudas. Los pacientes cianóticos pueden tener grados variables de policitemia que dependen de la gravedad y la duración de la hipoxemia.

El ecocardiograma muestra un ventrículo derecho de paredes gruesas y permite demostrar la cardiopatía congénita subyacente. La ecocardiografía 2D permite descartar otras entidades, como la obstrucción de las venas pulmonares, membranas mitrales, estenosis mitral y miocardiopatía restrictiva. Los estudios con Doppler demuestran la dirección del cortocircuito intracardiaco y la presencia de una curva de hipertensión típica en la arteria pulmonar principal. En el estudio Doppler se pueden utilizar las insuficiencias tricuspídea y pulmonar para calcular la presión de la arteria pulmonar sistólica y diastólica.

El cateterismo cardiaco suele mostrar un cortocircuito bidireccional a la altura del defecto. La presión sistólica suele ser igual en las circulaciones pulmonar y sistémica. La presión capilar de enclavamiento pulmonar es normal a menos que exista una lesión obstructiva del lado izquierdo o disfunción ventricular izquierda como causa de la HAP. La saturación arterial de hemoglobina oxigenada se encuentra reducida debido a la magnitud del cortocircuito de derecha a izquierda. La respuesta al tratamiento vasodilatador (oxígeno, prostaciclina, óxido nítrico) permite identificar a los pacientes con un grado menos grave de la enfermedad. Pueden ser necesarias inyecciones selectivas en la arteria pulmonar si se sospechan lesiones obstructivas de las venas pulmonares al existir presiones capilares de enclavamiento elevadas con PTDVI bajas.

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento que se puede ofrecer a los pacientes con riesgo de enfermedad vascular pulmonar tardía es prevenirla por medio de la eliminación quirúrgica de las grandes comunicaciones intracardiacas o entre los grandes vasos durante los primeros meses de vida. En algunos pacientes, el diagnóstico puede pasar desapercibido, ya que no tienen manifestaciones clínicas precoces. En pocos casos, las RVP nunca llegan a reducirse de forma sustancial tras el nacimiento y, por tanto, nunca llegan a tener cortocircuitos de izquierda a derecha suficientes para que sean clínicamente aparentes. Esa posibilidad de diagnóstico tardío es un riesgo especial en los lactantes con cardiopatías congénitas que viven a gran altitud. Es también un riesgo en los pacientes con trisomía del cromosoma 21, que son propensos a desarrollar enfermedad vascular pulmonar muy pronto. Debido a esta elevada incidencia de cardiopatía congénita asociada a la trisomía 21, muchos médicos recomiendan la realización rutinaria de una ecocardiografía en el momento del diagnóstico inicial, incluso en ausencia de otros hallazgos clínicos.

El tratamiento médico del síndrome de Eisenmenger es principalmente sintomático. Muchos pacientes se benefician de tratamiento por vía oral (AC, antagonistas de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa) o por vía intravenosa crónica (prostaciclina). La única opción de tratamiento quirúrgico para estos pacientes es el trasplante combinado de corazón-pulmón o el trasplante bilateral de pulmón (v. cap. 470.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **461**

Principios generales del tratamiento de las cardiopatías congénitas

Daniel Bernstein

La mayoría de los pacientes con cardiopatías congénitas (CC) leves no precisa tratamiento alguno. Se debe explicar a los padres y a los niños que lo más probable es que tengan una vida normal, por lo que no es necesario establecer ninguna restricción en su actividad. Los padres sobreprotectores pueden utilizar la presencia de una cardiopatía congénita leve, o incluso la presencia de un soplo funcional, como excusa para ejercer un control excesivo sobre las actividades que realizan sus hijos. Aunque el niño no siempre expresa estos temores abiertamente, puede angustiarse pensando en un debilitamiento precoz, o incluso en la muerte, sobre todo si algún miembro adulto de la familia contrae alguna enfermedad cardiaca sintomática no relacionada. La familia puede ocultar su temor a la muerte súbita, por lo que hay que insistir sobre la rareza de esta manifestación clínica cuando se le explican las características de la cardiopatía congénita del niño. Debe hacerse hincapié en las diferencias existentes entre las CC del niño y la enfermedad coronaria degenerativa del adulto. Debe animarse al niño a que cuide su salud, a que siga una dieta equilibrada y «sana para el corazón», a que practique ejercicio aeróbico y a que evite el tabaco.

Incluso en el caso de los pacientes con cardiopatías congénitas moderadas o graves, no es necesario limitar por completo la actividad física, aunque muchos de ellos tienden a restringir sus propias actividades. La educación física debe adaptarse a la capacidad del niño para participar. La magnitud de dicha modificación se puede determinar mediante una prueba de esfuerzo en un laboratorio pediátrico con el equipo adecuado. Aunque los deportes de competición se deben desaconsejar en algunos de estos pacientes, las decisiones deben individualizarse. La influencia de la presión del entrenador y de los compañeros se debe tener en cuenta a la hora de recomendar el deporte de competición o no competitivo. Muchos cardiólogos también prohíben ciertas actividades de impacto («deportes de contacto»), como el rugby o las artes marciales de contacto, en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca abierta previa.

Deben realizarse **vacunaciones rutinarias,** incluyendo la vacunación contra la gripe en la estación apropiada. Se recomienda la profilaxis frente al virus respiratorio sincitial (VRS) durante la estación de VRS en lactantes pequeños con CC no reparadas y alteraciones hemodinámicas significativas. Es necesario considerar cuidadosamente el momento de la administración de vacunas de virus vivos en los pacientes en los que se considera la posibilidad de llevar a cabo un trasplante de corazón o cardiopulmonar, y tener en cuenta que estos pacientes no podrían recibir vacunas de virus vivos una vez trasplantados.

Las infecciones bacterianas deben tratarse de forma enérgica, pero la presencia de una CC no es motivo para el uso indiscriminado de antibióticos. Se debe realizar **profilaxis frente a la endocarditis bacteriana** durante los procedimientos dentales en los pacientes apropiados. La American

Heart Association (AHA) ha ido revisando estas recomendaciones y en la mayoría de los casos ha dejado de recomendarla (v. cap. 464). Incluso en los pacientes que sí precisan profilaxis frente a la endocarditis, en general solo se recomienda para procedimientos quirúrgicos dentales u orales, y ya no se recomienda para los procedimientos gastrointestinales o genitourinarios.

Se debe controlar a los pacientes con cianosis en busca de manifestaciones extracardiacas del déficit de oxígeno (tabla 461.1). Gracias a las técnicas quirúrgicas actuales, hoy en día es raro que un paciente siga presentando una cianosis considerable más allá de las primeras semanas de vida, aunque pueden verse grados leves de cianosis en pacientes con un solo ventrículo (p. ej., corazón izquierdo hipoplásico) en los que se practica una fenestración en los conductos de Fontan para permitir la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda. Debe observarse asimismo a estos pacientes en busca de una **policitemia** excesiva. Los pacientes con cianosis deben evitar aquellas situaciones que supongan un riesgo de deshidratación, ya que en estos casos se produce un aumento de la viscosidad que incrementa el riesgo de ictus. Puede ser necesario reducir temporalmente el uso de diuréticos en los episodios de gastroenteritis aguda. También deben evitarse las grandes alturas y los cambios bruscos de temperatura. El tratamiento de la anemia ferropénica es importante en los pacientes con cianosis, que podrían presentar una concentración corpuscular media de hemoglobina baja a pesar de la policitemia. En estos pacientes se observará una mejoría de la tolerancia al esfuerzo y del bienestar general al restablecer la normalidad de los valores de hemoglobina, y el riesgo de ictus puede reducirse si los eritrocitos no son microcíticos. En los pacientes sintomáticos con policitemia grave (habitualmente aquellos con un hematocrito superior al 65%) debe realizarse una flebotomía con exanguinotransfusión parcial.

Se debe llevar a cabo un control estrecho de los pacientes con CC graves o con antecedentes de arritmias cuando sean sometidos a anestesia, incluso en procesos quirúrgicos o dentales rutinarios. Es sumamente recomendable consultar con un anestesiólogo experimentado en el cuidado de niños con CC, aunque no se trate de un procedimiento cardiaco.

Se aconsejará a las mujeres con CC graves no corregidas acerca de los riesgos que conlleva la gestación y sobre la utilización de métodos anticonceptivos y otros métodos para evitar el embarazo, como la ligadura de trompas. Las pacientes con CC leves o moderadas y muchas de las que hayan sido sometidas a cirugía correctora pueden tener embarazos normales, aunque aquellas con desajustes hemodinámicos residuales o con ventrículos derechos sistémicos deberían ser controladas por un perinatólogo de alto riesgo y por un cardiólogo experto en adultos con CC. El embarazo puede ser muy peligroso para la madre y el feto en las pacientes con CC complejas sometidas a cirugía paliativa, cianosis crónica o hipertensión arterial pulmonar. En las pacientes con circulación de Fontan se han descrito unas tasas de aborto del 27-50% y unas tasas de prematuridad del 69%. Entre los posibles riesgos para la madre se encuentran la insuficiencia cardiaca, la tromboembolia y las arritmias. Se han desarrollado varios sistemas de estratificación del riesgo para embarazadas con CC, como la escala Cardiac Disease in Pregnancy **(CARPREG),** la escala **ZAHARA** (Zwangerschap bij Aangeboren HARtAfwijkingen) y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Según el sistema de la OMS, las pacientes en las que el embarazo se asocia a un aumento considerable del riesgo de mortalidad o morbilidad son aquellas con un ventrículo derecho sistémico (p. ej., transposición corregida), circulación de Fontan, válvula aórtica bicúspide con una raíz aórtica agrandada de 45-50 mm, **síndrome de Marfan** con raíz aórtica agrandada de 40-45 mm y las portadoras de una prótesis valvular mecánica. El embarazo está contraindicado en las pacientes con hipertensión arterial pulmonar, estenosis aórtica o mitral grave o coartación de la aorta no corregida, válvula aórtica bicúspide con una raíz aórtica superior

Tabla 461.1 Complicaciones extracardiacas de las cardiopatías congénitas cianóticas y la fisiología de Eisenmenger

PROBLEMA	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Policitemia	Hipoxia persistente	Flebotomía si hay síntomas
Anemia relativa	Déficit nutricional	Reposición de hierro
Absceso del SNC	Cortocircuito de derecha a izquierda	Antibióticos, drenaje
Ictus tromboembólico del SNC	Cortocircuito de derecha a izquierda o policitemia	Anticoagulación, flebotomía
CID de bajo grado, trombocitopenia	Policitemia	Ninguno para la CID, a menos que haya hemorragia, y posteriormente flebotomía
Hemoptisis	Infarto pulmonar, trombosis o rotura de lesión plexiforme de la arteria pulmonar	Embolización
Bronquitis plástica	Procedimiento de Fontan	Broncoscopia, espiral endovascular, extirpación de ganglios linfáticos
Afectación de las encías	Policitemia, gingivitis, sangrado	Higiene dental
Gota	Policitemia, diuréticos	Alopurinol
Artritis, acropaquias	Osteoartropatía hipóxica	Ninguno
Complicaciones del embarazo: aborto, retraso del crecimiento fetal, aumento de la prematuridad, enfermedad materna	Hipoperfusión placentaria, disminución de la capacidad para aumentar el gasto cardiaco	Asesoramiento sobre prevención del embarazo, manejo obstétrico de alto riesgo
Infecciones	Asplenia asociada, síndrome de DiGeorge, endocarditis Neumonía mortal por VRS con hipertensión pulmonar	Antibióticos Ribavirina; inmunoglobulina contra el VRS (prevención)
Fallo de medro	Aumento del consumo de oxígeno, disminución del aporte de nutrientes	Tratamiento de la insuficiencia cardiaca; corrección rápida del defecto; aumento de la ingesta calórica
Enteropatía pierde-proteínas	Pos-Fontan; presiones elevadas en cavidades derechas	Budesonida o sildenafilo oral
Quilotórax	Lesión del conducto torácico	Dieta con triglicéridos de cadena media Octreótido Ligadura quirúrgica del conducto torácico
Discapacidad del desarrollo neurológico	Hipoxia crónica, cirugía cardiaca, genética	Evaluación e intervención escolar tempranas
Ajustes psicosociales	Limitación de la actividad, aspecto cianótico, enfermedad crónica, múltiples ingresos hospitalarios	Asesoramiento

CID, coagulación intravascular diseminada; SNC, sistema nervioso central; VRS, virus respiratorio sincitial.

a 50 mm, síndrome de Marfan con dilatación de la raíz aórtica por encima de 45 mm y pacientes con disfunción ventricular sistémica y una fracción de eyección por debajo del 30% o una clase funcional III-IV de la New York Heart Association.

MANEJO POSTOPERATORIO

Tras una cirugía a corazón abierto llevada a cabo con éxito, la evolución del paciente dependerá de la gravedad de la cardiopatía congénita, la edad y el estado nutricional previos a la cirugía, lo acaecido en el quirófano y la calidad de los cuidados postoperatorios. Los factores **intraoperatorios** que influyen en la supervivencia y que deben ser tenidos en cuenta cuando el paciente regresa del quirófano son la duración de la **derivación o *bypass* cardiopulmonar** (DCP), la duración del **pinzamiento aórtico** (tiempo durante el cual el corazón no recibe perfusión) y la duración de la **hipotermia profunda** (utilizada en algunos recién nacidos: tiempo durante el cual el organismo entero no recibe perfusión). Las nuevas técnicas quirúrgicas que permiten la perfusión continua de la parte superior del cuerpo y del cerebro incluso durante la intervención del arco aórtico (p. ej., en el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico) han eliminado el uso de la hipotermia profunda en muchos centros.

El tratamiento postoperatorio inmediato debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) atendida por un equipo de médicos, enfermeras y técnicos con experiencia en los problemas específicos del postoperatorio de la cirugía a corazón abierto en la infancia. En la mayoría de los principales centros, esto se lleva a cabo en una UCI pediátrica cardiovascular especializada. La preparación de la monitorización postoperatoria comienza en el propio quirófano, donde el anestesista o el cirujano colocarán un catéter arterial para poder obtener mediciones directas de la presión arterial y muestras de sangre arterial para gasometrías. Asimismo, se debe colocar un catéter venoso central para medir la presión venosa central y poder infundir a través de él fármacos cardioactivos. En los casos más complejos se puede introducir un catéter en la aurícula izquierda o derecha, o en la arteria pulmonar para monitorizar las presiones. En el ventrículo, en la aurícula o en ambos se colocan cables de estimulación temporal en caso de bloqueo cardiaco transitorio postoperatorio. La oximetría transcutánea permite monitorizar de forma continua la saturación arterial de oxígeno. Se ha utilizado la espectroscopia de infrarrojo cercano para monitorizar la perfusión cerebral y de otros órganos en el periodo perioperatorio.

El fracaso funcional de uno de los sistemas del organismo puede provocar profundos cambios fisiológicos y bioquímicos en otros. La insuficiencia respiratoria, por ejemplo, da lugar a hipoxia, acidosis e hipercapnia, que a su vez comprometen la función cardiaca, vascular y renal. Estos últimos problemas no podrán tratarse con éxito a menos que se restablezca una ventilación adecuada. Por tanto, es fundamental identificar y tratar las causas primarias de cada complicación postoperatoria.

La **insuficiencia respiratoria** es una complicación postoperatoria grave que puede aparecer tras la cirugía a corazón abierto. La DCP en presencia de congestión pulmonar produce una disminución de la distensibilidad pulmonar, con gran cantidad de secreciones traqueales y bronquiales, atelectasias y aumento del trabajo respiratorio. Pueden aparecer rápidamente cansancio, hipoventilación y acidosis, por lo que se suele mantener la ventilación mecánica endotraqueal con presión positiva tras la cirugía de corazón abierto durante varias horas en pacientes relativamente estables y durante 2 o 3 días, o incluso más, en los pacientes gravemente enfermos, sobre todo en los lactantes. Más recientemente se han utilizado con éxito protocolos de extubación precoz en niños mayores con una evolución intraoperatoria sin incidencias. Los pacientes con determinadas cardiopatías congénitas, y en especial aquellos con **síndrome de DiGeorge,** pueden presentar además alteraciones de las vías respiratorias (micrognatia, traqueomalacia, broncomalacia) que pueden dificultar aún más tanto la ventilación como la extubación.

El electrocardiograma (ECG) debe monitorizarse en todo momento durante el periodo postoperatorio. Un cambio de la frecuencia cardiaca, incluso sin arritmia, puede ser la primera señal de una complicación importante, como hemorragia, hipotermia, hipoventilación o insuficiencia cardiaca. Hay que diagnosticar con rapidez los **trastornos del ritmo cardiaco,** ya que una arritmia sostenida que no reciba un tratamiento correcto puede suponer una sobrecarga hemodinámica importante para el corazón en el periodo crítico del postoperatorio inmediato (v. cap. 462). Los daños causados al sistema de conducción cardiaco durante la cirugía pueden provocar un bloqueo cardiaco completo postoperatorio. Esta complicación suele ser transitoria y se trata con la implantación quirúrgica de cables de estimulación que pueden ser posteriormente retirados. En algunas ocasiones, el bloqueo cardiaco puede ser permanente. Si persiste más de 10-14 días tras la cirugía, será preciso implantar un marcapasos definitivo. Las taquiarritmias suponen una complicación común en el postoperatorio de estos pacientes. Las taquicardias ectópicas de la unión pueden ser un trastorno del ritmo con un tratamiento especialmente complejo, aunque generalmente responden a la administración de fármacos antiarrítmicos, como la amiodarona por vía intravenosa.

La **insuficiencia cardiaca** con bajo gasto cardiaco tras la cirugía cardiaca puede deberse a insuficiencia respiratoria, arritmias importantes, lesiones miocárdicas, pérdidas hemáticas, hipovolemia, a la existencia de una anomalía hemodinámica importante residual o a una combinación de cualesquiera de estos factores. Debe instaurarse un tratamiento etiológico específico. Las catecolaminas, los inhibidores de la fosfodiesterasa, el nitroprusiato y otros fármacos reductores de la poscarga, y los diuréticos son los fármacos cardioactivos que más se utilizan en pacientes que presentan disfunción miocárdica en el periodo postoperatorio inmediato (v. cap. 469). La hipertensión pulmonar en el postoperatorio puede tratarse con hiperventilación y óxido nítrico (NO) inhalado. Para los escasos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico habitual existen varios tipos de dispositivos de asistencia ventricular en función del tamaño del niño. Si la función pulmonar es adecuada, puede usarse un **dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo** (DAVI). Si la función pulmonar no es la adecuada, puede utilizarse la **oxigenación con membrana extracorpórea** (OMEC). Estas medidas extraordinarias son útiles para mantener la circulación hasta que la función cardiaca mejore, habitualmente en 2-5 días. Se han utilizado también con un éxito moderado como puente para el trasplante en pacientes con insuficiencia cardiaca postoperatoria grave refractaria.

La **acidosis** secundaria al bajo gasto cardiaco, a insuficiencia renal o a hipovolemia debe prevenirse o tratarse con rapidez. Se realiza una monitorización seriada de la gasometría arterial y de las concentraciones arteriales de ácido láctico. Un pH arterial bajo puede ser un signo de mala perfusión, y la acidosis puede empeorar la función cardiaca y puede ser el precursor de arritmias o parada cardiaca.

La **función renal** puede verse comprometida por la insuficiencia cardiaca congestiva y puede agravarse con una DCP prolongada. La reposición de sangre y fluidos, los fármacos inotrópicos y, a veces, los vasodilatadores restablecerán habitualmente la diuresis normal de los pacientes con hipovolemia o insuficiencia cardiaca. La insuficiencia renal secundaria a lesión tubular contribuye a la hipervolemia postoperatoria y puede requerir de forma temporal diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración.

Pueden aparecer **anomalías neurológicas** tras la DCP, sobre todo en el periodo neonatal. El paciente puede presentar convulsiones cuando se despierta de la sedación, y estas se suelen controlar con antiepilépticos. En ausencia de otros signos neurológicos, las convulsiones aisladas autolimitadas en el periodo postoperatorio inmediato suelen tener un buen pronóstico a largo plazo. La tromboembolia y los ictus son complicaciones más raras, aunque graves, de la cirugía a corazón abierto. A largo plazo pueden aparecer trastornos del aprendizaje sutiles o más llamativos. Los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con DCP, sobre todo en el periodo neonatal, deben ser observados de cerca en sus primeros años escolares por si aparecen signos de dificultades en el aprendizaje o trastorno por déficit de atención, que a menudo pueden solucionarse con medidas de intervención precoces. El riesgo es mayor en aquellos que se han sometido a cirugía reparadora mediante parada circulatoria hipotérmica total que en aquellos en los que el flujo sanguíneo sistémico se mantiene con DCP.

El **síndrome pospericardiotomía** puede ocurrir hacia el final de la primera semana del postoperatorio o puede retrasarse hasta semanas o meses después de la cirugía. Esta enfermedad febril se caracteriza por disminución del apetito, apatía, náuseas y vómitos. No siempre existe dolor torácico, por lo que se debe sospechar ante cualquier paciente recién operado. La ecocardiografía es diagnóstica. En la mayoría de los casos, el síndrome pospericardiotomía se resuelve por sí solo; sin embargo, cuando se acumula líquido pericárdico de forma rápida, debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de taponamiento cardiaco (v. cap. 467). De forma excepcional pueden producirse también arritmias. Los pacientes con síntomas suelen responder al tratamiento con salicilatos o indometacina y reposo en cama. En algunas ocasiones es preciso utilizar corticoesteroides o realizar una pericardiocentesis. Las recidivas tardías son poco frecuentes y pueden dar lugar a pericarditis crónica.

Puede haber **hemólisis** de origen mecánico, aunque con poca frecuencia, tras la reparación de determinadas cardiopatías, como los defectos del tabique auriculoventricular o tras la colocación de prótesis valvulares mecánicas. Se debe a la inusual turbulencia que sufre la sangre a alta presión. La reintervención puede ser necesaria en unos pocos pacientes con hemólisis grave progresiva que requieren transfusiones frecuentes de sangre, pero en la mayoría de los casos el problema se resuelve lentamente.

Las **infecciones** representan otro problema potencialmente grave en el postoperatorio. Los pacientes suelen recibir un antibiótico de amplio espectro en el periodo postoperatorio inicial. Las posibles localizaciones de la infección son los pulmones (en general, en relación con atelectasias), los tejidos subcutáneos en el lugar de la incisión quirúrgica, el esternón y el tracto urinario (sobre todo si se ha colocado una sonda permanente). La sepsis asociada a endocarditis infecciosa es una complicación rara, pero su tratamiento puede ser difícil, sobre todo si se ha colocado material protésico durante la cirugía (v. cap. 464). Los pacientes sometidos a DCP durante una infección vírica, aunque sea de carácter leve, pueden experimentar complicaciones graves; por tanto, muchos anestesistas optarán por aplazar una cirugía programada si un niño acude con una infección vírica respiratoria o digestiva.

MANEJO ENTRE TIEMPOS QUIRÚRGICOS

Un grupo de lactantes que presentan un riesgo especialmente alto de morbilidad y mortalidad son aquellos que han completado el primer tiempo de la **intervención paliativa de Norwood** o **de Sano** como tratamiento del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) y se encuentran a la espera del siguiente tiempo quirúrgico **(derivación de Glenn)** del tratamiento paliativo en tres tiempos. Se ha descrito una mortalidad de hasta el 10-15% en este grupo de lactantes, lo que motivó que el grupo National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative **(NPC-QIC)** desarrollase un **programa de monitorización domiciliaria** entre tiempos quirúrgicos que logró reducir la mortalidad en un 44%.

MANEJO A LARGO PLAZO

Gracias a los avances logrados en la cirugía a corazón abierto y en el tratamiento postoperatorio, la tasa de supervivencia tras una cirugía para tratar una CC ha mejorado notablemente en las dos últimas décadas. En la actualidad hay más adultos con CC vivos en Estados Unidos (más de un millón) que niños. Al haber más pacientes de este tipo que sobreviven hasta llegar a la edad adulta, se ha producido un cambio considerable en la mortalidad asociada a las CC, que ha pasado de ser mayor durante la lactancia a predominar en la edad adulta (fig. 461.1). Los pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica por una CC pueden dividirse en tres categorías: con lesiones en las que se ha logrado la reparación total; con lesiones en las que se ha logrado la corrección anatómica y fisiológica, y con lesiones en las que solo se ha logrado la paliación, si bien puede ser a largo plazo. Hay cierto desacuerdo entre los cardiólogos sobre la categoría en la que podría encuadrarse una cardiopatía congénita en particular y hasta cierto punto cada caso debería considerarse de forma individual. Muchos argumentan que solo se logra una reparación realmente total en el caso del ductus arteriosus persistente (DAP), sin necesidad de seguimiento a largo plazo. Entre los pacientes que pueden someterse a una corrección anatómica y fisiológica están muchas de las lesiones de cortocircuitos de izquierda a derecha (CIA y CIV), las formas más leves de las lesiones obstructivas (p. ej., estenosis de la válvula pulmonar, ciertas variantes de estenosis de la válvula aórtica, coartación de aorta) y ciertas formas de cardiopatías cianóticas (p. ej., tetralogía de Fallot, transposición simple de grandes arterias). Estos pacientes suelen lograr una corrección fisiológica total, o casi total, de su lesión; sin embargo, siguen presentando cierto riesgo de secuelas a largo plazo, como una insuficiencia cardiaca tardía o arritmias, o bien la recurrencia de una anomalía fisiológica significativa (p. ej., recoartación de aorta, empeoramiento de insuficiencia mitral en pacientes con comunicaciones auriculoventriculares, insuficiencia pulmonar de larga duración en pacientes con tetralogía de Fallot reparada con un parche transanular). Estos pacientes requieren un seguimiento regular por un cardiólogo pediátrico (y cuando tienen la edad suficiente, por un **especialista en adultos con cardiopatías congénitas**; v. cap. 461.1); no obstante, su pronóstico a largo plazo suele ser muy bueno, aunque algunos pueden requerir intervenciones o cateterismos repetidos. Los pacientes con lesiones más complejas, como aquellos con una fisiología de ventrículo único, están expuestos a un riesgo mucho mayor de secuelas a largo plazo, aun con un seguimiento de cerca. Estos pacientes, y en particular aquellos que se han sometido a un procedimiento de Fontan, corren el riesgo de desarrollar a largo plazo arritmias, trombosis, enteropatía pierde-proteínas, bronquitis plástica, disfunción orgánica (especialmente hepática) e insuficiencia cardiaca. Algunos precisarán a la postre un trasplante cardiaco o de corazón e hígado.

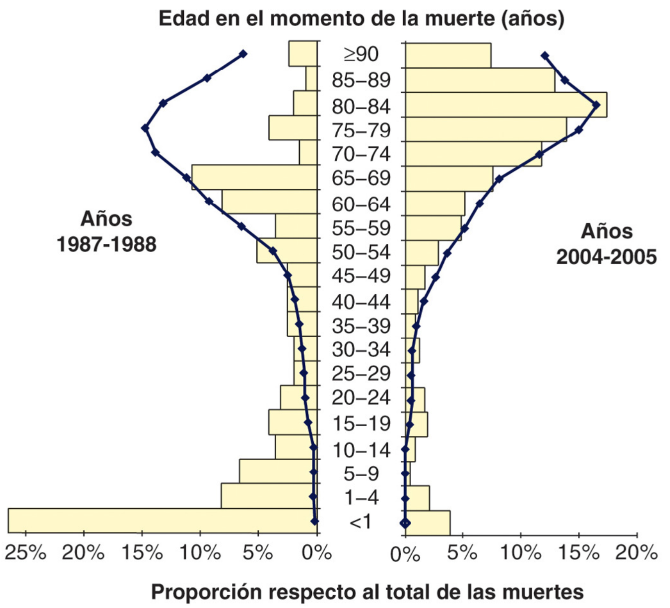

Fig. 461.1 Histograma en el que se muestra el cambio de la distribución de edades en el momento de la muerte entre los pacientes con cardiopatías congénitas en dos épocas diferentes: 1987-1988 y 2004-2005. Las *curvas negras con rombos* representan la edad en el momento de la muerte en la población general de Quebec durante esos mismos periodos. *(De Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, et al: Changing mortality in congenital heart disease,* J Am Coll Cardiol *56(14):1149-57, 2010, Fig 1.)*

Las limitaciones físicas son variables, desde mínimas a ninguna en los pacientes con una corrección fisiológica hasta leves o moderadas en los pacientes con procedimientos paliativos. El cardiólogo es quien mejor puede determinar la magnitud a la que debe permitírsele a un paciente implicarse en actividades deportivas, tanto de ocio como competitivas, a menudo con la ayuda de los datos obtenidos en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (v. cap. 450.5).

La morbilidad de la función neurológica y del comportamiento a largo plazo depende de numerosos factores, como por ejemplo los efectos de cualquier alteración genética sobre el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Para las anomalías prenatales del SNC (lesiones anatómicas, genéticas o secundarias a alteraciones del flujo sanguíneo central o de la oxigenación en el feto) podría existir un papel mayor del sospechado previamente; entre ellas están la microcefalia, la atrofia cerebral y las alteraciones de la bioquímica cerebral. La hipoxemia crónica y el fallo de medro también pueden influir en el desarrollo del cerebro, y hay pruebas de que el tipo de intervención necesaria (DCP, parada circulatoria total hipotérmica, terapia basada en catéteres) desempeña un papel crucial. Los datos del **Pediatric Cardiac Genomics Consortium** han demostrado que también existe un componente **genético** en estas dificultades de aprendizaje. Al realizar una secuenciación del exoma en los pacientes y sus padres (tríos) se identificaron variantes génicas de novo en el 2% de los pacientes con CC y en el 20% de los pacientes con CC y retraso del desarrollo neurológico. La identidad de estas variantes génicas y su mecanismo de acción son objeto de estudio en la actualidad. En general, en ausencia de complicaciones perioperatorias importantes o de síndromes genéticos significativos, la mayoría de los niños rinde a un nivel bastante alto tras la reparación de cardiopatías congénitas y son capaces de ir al colegio con regularidad. La media de las puntuaciones de las pruebas cognitivas convencionales no difiere de las observadas en la población general; sin embargo, algunas áreas parecen tener más riesgo que otras, como ciertos aspectos de la función motora, del habla, del seguimiento visual y motor, y de la conciencia fonológica. Es de vital importancia conocer estos problemas potenciales para obtener la ayuda necesaria en el momento oportuno si se detecta que el niño tiene dificultades en la escuela.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

461.1 Adultos con cardiopatías congénitas

Salil Ginde y Michael G. Earing

Aproximadamente el 90% de los niños con cardiopatías congénitas sobreviven hasta la edad adulta. En Estados Unidos viven más adultos que niños con CC, con un incremento del 5% cada año. En la última década, el 35% de las hospitalizaciones por CC correspondieron a pacientes de más de 18 años (edad media, 55 años).

Tabla 461.2	Cardiopatías congénitas asociadas a supervivencia hasta la edad adulta sin cirugía o cateterismo cardiaco intervencionista
Estenosis valvular pulmonar leve	
Válvula aórtica bicúspide	
Comunicación interauricular de pequeña a moderada	
Comunicación interventricular pequeña	
Ductus arteriosus persistente pequeño	
Prolapso de la válvula mitral	
Canal auriculoventricular parcial (defecto del septo interauricular tipo ostium primum y válvula mitral hendida)	
Síndrome de Marfan	
Anomalía de Ebstein	
Transposición corregida congénitamente (discordancia auriculoventricular y ventriculoarterial)	

Tabla 461.3	Cardiopatías congénitas más frecuentes en pacientes que sobreviven hasta la edad adulta después de una cirugía o un cateterismo intervencionista
Valvulopatía aórtica tras valvuloplastia con balón o valvulotomía quirúrgica	
Estenosis valvular pulmonar tras valvuloplastia con balón o valvulotomía quirúrgica	
Tetralogía de Fallot	
Comunicación interventricular	
Canal auriculoventricular completo	
Transposición de grandes arterias	
Coartación de aorta	
Ventrículos únicos complejos después de un procedimiento de Fontan modificado	

CONSIDERACIONES MÉDICAS A LARGO PLAZO

Cerca del 25% de los adultos con CC presenta una forma leve que les ha permitido sobrevivir hasta la edad adulta sin cirugía o cateterismo cardiaco intervencionista. Las lesiones más frecuentes en esta categoría son la estenosis leve de la válvula aórtica (habitualmente en el contexto de una válvula aórtica bicúspide), las comunicaciones interventriculares (CIV) restrictivas pequeñas, la estenosis leve de la válvula pulmonar y el prolapso de la válvula mitral (tabla 461.2). Estos pacientes necesitan con menos frecuencia revisiones de seguimiento para evaluar la progresión de la enfermedad y para identificar la aparición de complicaciones asociadas. Muchos adultos con CC que viven en Estados Unidos son pacientes que se habían sometido previamente a una intervención (tabla 461.3). Aunque la mayoría de los niños que se someten a una intervención quirúrgica sobrevivirá hasta la edad adulta, con pocas excepciones, *la corrección total no es la norma.* Entre las pocas excepciones están el DAP, las CIV y las CIA; esto es cierto solamente si se cierran antes de que se desarrollen cambios vasculares pulmonares irreversibles y si no existen lesiones residuales.

Es evidente que incluso las lesiones cardiacas congénitas más sencillas pueden asociarse a complicaciones a largo plazo, tanto cardiacas como extracardiacas (tablas 461.4 y 461.5 y fig. 461.2). Entre las *cardiacas* están arritmias y defectos de conducción, disfunción ventricular, cortocircuitos residuales, lesiones valvulares (regurgitación y estenosis), hipertensión y aneurismas. Las secuelas *extracardiacas* **(comorbilidades)** incluyen disfunción pulmonar, renal y hepática, causadas directa o indirectamente por la CC subyacente. La alteración de la función pulmonar con mayor frecuencia se presenta con fisiología restrictiva y probablemente se debe a una esternotomía o toracotomía previa, escoliosis, disfunción diafragmática o enfermedad parenquimatosa pulmonar. La reducción de la función pulmonar contribuye a la limitación de la tolerancia al ejercicio y es un factor de riesgo de mortalidad en adultos con CC. La disfunción renal puede estar causada por la cianosis crónica, múltiples cirugías que precisan DCP u otras comorbilidades, como hipertensión y diabetes mellitus. La lesión hepática por congestión pulmonar crónica en pacientes con presión venosa central elevada, particularmente en los pacientes con una cirugía paliativa de Fontan, puede terminar en fibrosis hepática, cirrosis, disfunción hepática y, raramente, carcinoma hepatocelular. Los adultos con CC tienen riesgo de presentar anomalías del desarrollo, como retraso intelectual; anomalías somáticas, como dismorfismos faciales (paladar hendido/labio leporino); anomalías del SNC, como convulsiones por tromboembolismos, o accidentes cerebrovasculares previos, y alteraciones de la audición o pérdida de visión. También son frecuentes los problemas psicosociales que afectan al empleo, el seguro de vida y de asistencia sanitaria, la participación deportiva, la actividad sexual y la anticoncepción. Como resultado de estas complicaciones a largo plazo, la mayoría de los adultos con CC requiere un seguimiento de por vida. Cuando los adultos con CC son hospitalizados, suele ser por insuficiencia cardiaca o arritmia; otros pueden precisar un cateterismo u otra intervención quirúrgica cardiaca.

Tabla 461.4	Riesgos en adultos con cardiopatías congénitas
Trastornos del ritmo	
Taquicardia supraventricular	
Bloqueo de rama derecha	
Bloqueo cardiaco	
Taquicardia ventricular	
Muerte súbita	
Coartación de aorta	
Hipertensión esencial	
Recoartación	
Formación de aneurismas	
Lesiones residuales (cortocircuitos)	
Comunicación interventricular	
Comunicación interauricular	
Ductus arteriosus persistente	
Lesiones adquiridas	
Endocarditis bacteriana subaguda	
Estenosis subvalvular	
Estenosis supravalvular	
Insuficiencia valvular	
Reestenosis valvular	
Complejo de Eisenmenger	
Riesgo de embarazo (v. tabla 461.5)	

Tabla 461.5 Riesgos de complicaciones maternas y neonatales en embarazos con lesiones específicas

RIESGO	LESIÓN/COMPLICACIÓN
Sin riesgo adicional	Defectos pequeños del tabique CIA, CIV o DAP cerrados quirúrgicamente Insuficiencia aórtica de leve a moderada Estenosis pulmonar de leve a moderada
Riesgo ligeramente aumentado	Postoperatorio de reparación de una tetralogía de Fallot Transposición de grandes arterias, situación posterior a procedimiento de conmutación arterial
Riesgo moderado	Transposición de grandes arterias, situación posterior a procedimiento de conmutación auricular Transposición de grandes arterias corregida congénitamente Fisiología de ventrículo único después de procedimiento de Fontan
Riesgo elevado	Cardiopatía congénita cianótica, no operada o paliada Síndrome de Marfan Prótesis valvulares Lesiones obstructivas, como la coartación
Embarazo contraindicado	Hipertensión pulmonar grave Lesiones obstructivas graves Síndrome de Marfan, raíz aórtica >40 mm

CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; DAP, ductus arteriosus persistente.

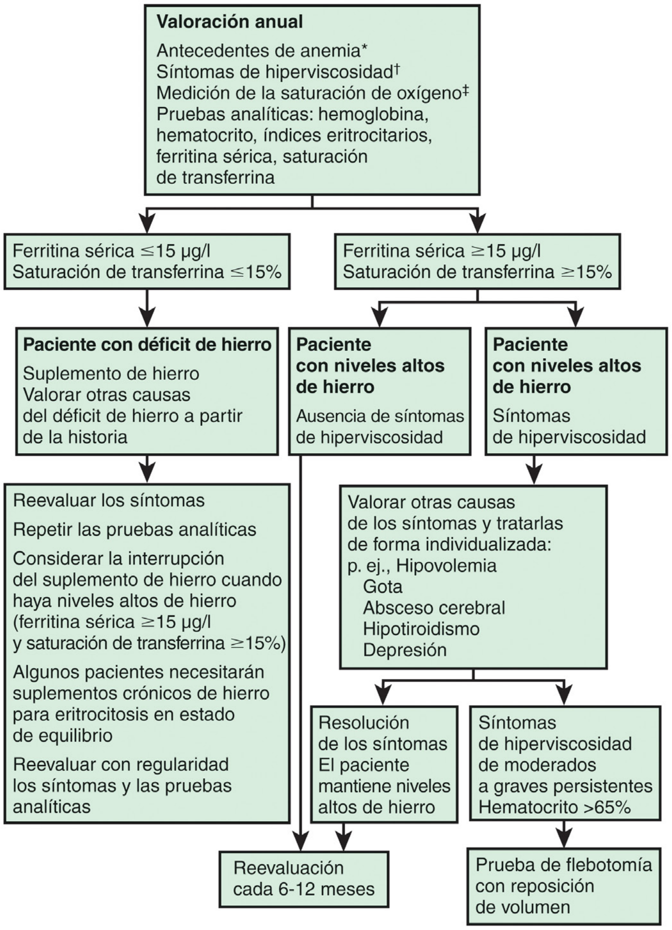

Fig. 461.2 Aspectos cruciales que deben abordarse en la transición a la vida adulta de los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas. *(De Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA: Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease,* Lancet *370:1531, 2007.)*

LESIONES ESPECÍFICAS

Cortocircuitos de izquierda a derecha

Si la lesión inicial presenta un cortocircuito grande y no restrictivo (de modo que permite la transmisión de una presión prácticamente sistémica a las arterias pulmonares), pueden producirse cambios vasculares pulmonares irreversibles que finalizan en hipertensión pulmonar en valores sistémicos con cortocircuitos invertidos o bidireccionales en el lugar del defecto (síndrome de Eisenmenger; v. cap. 460.2).

Comunicación interauricular (CIA)

Véase el capítulo 453.1.

Aunque la mayoría de los individuos con una CIA son diagnosticados durante la infancia tras la detección de un soplo, unos pocos debutan con síntomas por primera vez siendo adultos. La mayoría de los pacientes se mantiene sin síntomas durante la primera o las dos primeras décadas de la vida. En la tercera, un número creciente de pacientes comienza a manifestar intolerancia al ejercicio, palpitaciones secundarias a arritmias auriculares y cardiomegalia en la radiografía de tórax. Sin tratamiento, la supervivencia hasta la edad adulta es la norma, aunque la esperanza de vida está reducida y la morbilidad a largo plazo puede ser significativa. Una vez sobrepasados los 40 años, la tasa de mortalidad aumenta un 6% por año, y más del 20% de los individuos desarrollará fibrilación auricular (FA). A los 60 años, el número de pacientes con FA aumenta hasta más del 60%.

Resultados tardíos después del cierre de la comunicación interauricular

La mayoría de los pacientes que se somete a un cierre precoz de una CIA tendrá una supervivencia a largo plazo excelente con una morbilidad baja si la reparación se lleva a cabo antes de cumplir los 25 años. Cuando la reparación se realiza más tarde, la supervivencia tardía disminuye y aumenta el riesgo de desarrollo de arritmias auriculares, accidentes tromboembólicos e hipertensión pulmonar. Las complicaciones tardías a largo plazo y la supervivencia tras el cierre con un dispositivo transcatéter continúan siendo desconocidas; los resultados a corto y medio plazo son excelentes, con una elevada tasa de cierre de la CIA y pocas complicaciones mayores.

Comunicaciones interventriculares

Véase el capítulo 453.6.

Aunque las CIV aisladas son una de las CC más frecuentes, su diagnóstico en la edad adulta es inusual. La principal razón es que la mayoría de los pacientes con una CIV significativa desde el punto de vista hemodinámico se someterá a una reparación en la infancia o fallecerá antes de llegar a la edad adulta. Como consecuencia, el espectro de CIV aisladas en los adultos se limita a: 1) aquellos con defectos restrictivos pequeños, 2) aquellos con síndrome de Eisenmenger y 3) aquellos que se han sometido a un cierre de sus CIV en la infancia.

La supervivencia a largo plazo en los pacientes con **CIV restrictivas pequeñas** es excelente y se estima en un 96% a los 25 años. Además, la morbilidad a largo plazo de los pacientes con CIV restrictivas también parece ser baja. Su evolución clínica no es del todo benigna. Las complicaciones a largo plazo consisten en endocarditis, insuficiencia aórtica progresiva secundaria a prolapso de la válvula aórtica en el defecto (el riesgo máximo se produce en el tipo supracristal, pero también ocurre en el contexto de defectos perimembranosos) y el desarrollo de obstrucción del tracto de salida derecho e izquierdo desde un ventrículo derecho de doble cámara o una membrana subaórtica. Es frecuente que los pacientes que desarrollan **síndrome de Eisenmenger** sobrevivan hasta la tercera década de la vida. Al ir cumpliendo años, las complicaciones a largo plazo de insuficiencia cardiaca derecha, embolia paradójica y policitemia provocan un descenso progresivo de la supervivencia, y fallecen por término medio hacia los 37 años.

Los adultos con **cierre previo de la CIV,** sin hipertensión o defectos residuales, tienen una expectativa de vida normal. Como los pacientes con CIV pequeñas están asintomáticos, su tratamiento debe ser conservador. Dados los riesgos a largo plazo, necesitan revisiones de seguimiento de por vida para monitorizar la aparición de complicaciones tardías. La excepción a esta norma la constituyen los pacientes con CIV supracristal o perimembranosa pequeñas con un prolapso asociado de la cúspide aórtica dentro del defecto que da lugar a una insuficiencia aórtica progresiva. En estos pacientes debe considerarse la reparación quirúrgica en el momento del diagnóstico para prevenir que aparezcan lesiones progresivas de la válvula aórtica.

Canal auriculoventricular completo

Véase el capítulo 453.5.

La evolución natural de los pacientes con una comunicación auriculoventricular (CAV) completa se caracteriza por el desarrollo precoz de enfermedad vascular pulmonar que da lugar a lesiones irreversibles hacia el año de vida (especialmente en los niños con síndrome de Down). Así pues, los pacientes que empiezan a manifestar síntomas en la edad adulta pueden encuadrarse en dos grupos: aquellos con síndrome de Eisenmenger y aquellos cuyos defectos se han cerrado en la infancia.

En conjunto, el pronóstico a largo plazo de los pacientes que se someten a una reparación precoz antes del desarrollo de enfermedad vascular pulmonar es bueno. La complicación a largo plazo más frecuente es la **insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda,** de modo que aproximadamente el 5-10% de los pacientes necesita una revisión quirúrgica para reparar dicha válvula o para sustituirla durante el seguimiento. La segunda complicación a largo plazo más frecuente en este grupo es la **estenosis subaórtica,** la cual aparece hasta en el 5% de los pacientes tras la reparación. Otras complicaciones a largo plazo son los cortocircuitos auriculares o ventriculares residuales, el bloqueo cardiaco completo, las arritmias auriculares y ventriculares, y la endocarditis.

Todos los pacientes que han desarrollado síndrome de Eisenmenger muestran síntomas como disnea de esfuerzo, fatiga, palpitaciones, edema y síncope. La supervivencia es similar a la de otras formas del síndrome de Eisenmenger, con una media de edad en el momento del fallecimiento de 37 años. Entre los factores de riesgo de muerte más importantes están el síncope, la edad a la que aparecen los síntomas, la pobre clase funcional, la saturación de oxígeno baja (<85%), el valor elevado de creatinina y de ácido úrico en suero y el síndrome de Down.

Los pacientes que se sometieron previamente a una reparación y desarrollan una insuficiencia significativa de la válvula auriculoventricular izquierda con síntomas, arritmias auriculares o deterioro de la función ventricular deben someterse a una reparación o a una sustitución valvular programada. Aquellos que se sometieron previamente a una reparación y desarrollan una estenosis subaórtica significativa (definida como un gradiente máximo por cateterismo cardiaco o por eco máximo por encima de 50 mmHg) deberían someterse a reparación quirúrgica.

Ductus arteriosus persistente

Véase el capítulo 453.8.

El DAP suele ser una lesión aislada en el adulto. El tamaño del defecto es el determinante principal de la evolución clínica en el adulto. La evolución clínica puede agruparse en 5 categorías principales: DAP silente, DAP pequeño insignificante desde el punto de vista hemodinámico, DAP de tamaño moderado, DAP grande y DAP reparado previamente.

Un DAP **silente** es un defecto diminuto que no puede oírse en la auscultación y que únicamente se detecta por medios como la ecocardiografía. La expectativa de vida es siempre normal en esta población y el riesgo de endocarditis es sumamente bajo.

Los pacientes con un DAP **pequeño** tienen un soplo continuo o de eyección largo que se ausculta mejor en el borde esternal superior izquierdo que se irradia a la espalda. Además, tienen pulsos periféricos normales. Como el cortocircuito de izquierda a derecha es insignificante, el tamaño de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo (VI) es normal, al igual que la presión de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía y la radiografía de tórax. Estos pacientes, al igual que aquellos con DAP silentes, son asintomáticos y su expectativa de vida es normal. Tienen un riesgo más alto de endocarditis.

Los pacientes con DAP de un **tamaño moderado** pueden manifestar síntomas durante su vida adulta. Suelen tener pulsos periféricos amplios y saltones, y un soplo continuo audible. Todos ellos tendrán una sobrecarga de volumen significativa y desarrollarán cierto grado de hipertrofia de la aurícula izquierda y el VI, y cierto grado de hipertensión pulmonar. Presentan síntomas de disnea, palpitaciones e insuficiencia cardiaca.

Los pacientes con DAP **grandes** manifiestan de forma típica signos de hipertensión pulmonar grave y de síndrome de Eisenmenger. Al llegar a la edad adulta, el soplo continuo está ausente típicamente y el paciente presenta cianosis diferencial (saturaciones en la extremidad inferior menores que en el brazo derecho). Estos pacientes tienen un pronóstico similar al de otros individuos con síndrome de Eisenmenger.

Los pacientes que se sometieron a **reparación** del DAP antes del desarrollo de hipertensión pulmonar tienen una expectativa de vida normal sin restricciones.

Todos los pacientes con *signos clínicos* de DAP tienen un riesgo mayor de endocarditis. Por ello, todos los DAP, salvo los de pequeño tamaño y silentes, y aquellos con hipertensión pulmonar irreversible grave, deberían considerarse para su cierre. El cierre con un dispositivo transferido por un catéter es en la actualidad el método de elección en la mayoría de los centros. El cierre quirúrgico se reserva para los pacientes con un DAP demasiado grande para su corrección con un dispositivo o cuando la anatomía está distorsionada, como en el caso de un aneurisma ductal grande.

Cardiopatías cianóticas

Véanse los capítulos 456, 457 y 458.

A diferencia de las CC no cianóticas, la mayoría de los pacientes con CC cianóticas se habrá sometido al menos a una o varias intervenciones antes de llegar a la edad adulta. Los defectos que con mayor frecuencia se observan en el ámbito ambulatorio de las CC del adulto son la tetralogía de Fallot, la transposición de grandes arterias (TGA, conocida también como d-transposición), la estenosis de la válvula pulmonar y varias formas de ventrículos únicos funcionales. Otros defectos son el retorno venoso pulmonar anómalo total, el tronco arterial y el ventrículo derecho con doble salida.

Tetralogía de Fallot

Véase el capítulo 457.1.

En el mundo desarrollado, los adultos con tetralogía de Fallot se han convertido en una rareza ya que la mayoría se habrá sometido a una intervención paliativa o, más frecuentemente, a una reparación durante la infancia. Hay algún caso de supervivencia en pacientes no operados hasta la séptima década, pero constituyen algo inusual. En general, solo el 11% de los pacientes no operados está vivo a los 20 años y solo el 3% hacia los 40 años.

La supervivencia tardía tras la reparación de la tetralogía de Fallot es excelente. La reparación suele llevarse a cabo entre los 3 y los 12 meses de vida, y consiste en el cierre de la CIV con un parche y el alivio de la obstrucción del tracto de salida pulmonar mediante el aumento del tracto de salida del ventrículo derecho y el anillo de la válvula pulmonar con un parche. Las tasas de supervivencia a los 32 y los 35 años llegan al 86% y al 85%, respectivamente, frente al 95% en controles de sexo y edad comparables. La mayoría de los pacientes lleva una vida sin restricciones. Muchos pacientes desarrollan síntomas tardíos, entre los que se incluyen disnea, palpitaciones, síncope y muerte súbita. Algunas de las complicaciones tardías son endocarditis, insuficiencia aórtica con o sin dilatación de la raíz aórtica (secundaria normalmente a lesión de la válvula aórtica durante el cierre de la CIV o a una anomalía intrínseca de la raíz aórtica), disfunción del ventrículo izquierdo (secundaria a una protección inadecuada del miocardio durante la reparación previa o por sobrecarga crónica de volumen del ventrículo izquierdo secundaria a cortocircuitos arteriales paliativos de larga duración), obstrucción residual de la válvula pulmonar, insuficiencia residual de la válvula pulmonar, disfunción del VD (secundaria a insuficiencia pulmonar o estenosis pulmonar), arritmias auriculares (típicamente aleteo auricular), arritmias ventriculares y bloqueo cardiaco.

La reintervención es necesaria en cerca del 10% de los pacientes tras la cirugía reparadora a los 20 años de seguimiento. Con seguimientos a más largo plazo, la incidencia de reintervención sigue aumentando. La indicación más frecuente de reintervención es el recambio de la válvula pulmonar por una insuficiencia pulmonar grave.

Transposición de las grandes arterias

Véase el capítulo 458.1.

La evolución natural de los pacientes con una TGA no reparada es tan mala que pocos sobreviven más allá de la infancia sin intervención. Las primeras intervenciones definitivas para la TGA fueron descritas por Senning en 1959 y Mustard en 1964 (procedimientos de **conmutación auricular**). Mediante dichos procedimientos, los retornos venosos sistémico y pulmonar se redirigen en la aurícula mediante deflectores. El retorno venoso sistémico procedente de las venas cavas superior e inferior es dirigido a través de la válvula mitral y hacia el VI (conectado a la arteria pulmonar). El retorno venoso pulmonar es dirigido entonces a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho (conectado a la aorta). Estos procedimientos tienen como resultado una corrección fisiológica y pueden llevarse a cabo con una mortalidad baja, pero dejan el ventrículo izquierdo como ventrículo pulmonar y el derecho como ventrículo sistémico. Los estudios de seguimiento a largo plazo tras el procedimiento de conmutación auricular muestran un ritmo de desgaste continuo con numerosas complicaciones a medio y largo plazo. Los dos problemas específicos que generan más preocupación son la pérdida de ritmo sinusal con el desarrollo de arritmias auriculares, lo que sucede en el 50% de los pacientes con TGA a la edad de 25 años, y el desarrollo de disfunción ventricular sistémica, que afecta al 50% a la edad de 35 años. Otras complicaciones a largo plazo son endocarditis, fugas u obstrucciones de los deflectores, insuficiencia tricuspídea y disfunción del nodo sinusal que obliga a colocar un marcapasos.

Como resultado de estas complicaciones a largo plazo, la **conmutación arterial** se ha convertido desde 1985 en el procedimiento de elección para tratar a los pacientes con TGA. Se seccionan los grandes vasos y se reanastomosan al ventrículo correcto (el ventrículo izquierdo a la aorta y el ventrículo derecho a la arteria pulmonar), con transferencia de las coronarias. La supervivencia quirúrgica tras el procedimiento de conmutación arterial es bastante buena en la actualidad, con tasas de mortalidad quirúrgica en torno al 2-5%. No se dispone de datos sobre supervivencia y complicaciones a largo plazo, pero los resultados intermedios son prometedores. Entre las complicaciones a medio plazo están endocarditis, obstrucción del tracto de salida pulmonar (a nivel supravalvular o en el origen de las arterias pulmonares periféricas), insuficiencia aórtica y compromiso arterial coronario (desde una estenosis menor a una obstrucción completa).

La **operación de Rastelli** es un tercer tipo de reparación de la TGA que suele realizarse cuando se asocia a CIV y obstrucción de tracto de salida pulmonar. Esta intervención, descrita inicialmente en 1969, consiste en la creación de un deflector intracardiaco que cierra la CIV de manera que el flujo se dirige del ventrículo izquierdo a la aorta. La válvula pulmonar se sutura, y se coloca un conducto valvular entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Esta técnica tiene una mortalidad baja, pero el seguimiento a largo plazo revela que los pacientes precisan numerosas reintervenciones para sustituir el conducto valvular. Otras complicaciones son el bloqueo cardiaco completo y la obstrucción del tracto de salida del VI.

Dada la elevada incidencia de problemas médicos potenciales y observados, todos los pacientes que se han sometido a una reparación auricular, arterial o de Rastelli de la TGA deben someterse a un seguimiento de por vida por un cardiólogo en un centro especializado en CC del adulto.

Estenosis valvular pulmonar

Véase el capítulo 454.1.

La mayoría de los pacientes con estenosis valvular pulmonar están asintomáticos y debutan con un soplo cardiaco. La supervivencia hasta la vida adulta y la necesidad de intervención guardan una relación directa con el grado de obstrucción. Los pacientes con estenosis **menores** (definidas como un gradiente máximo inferior a 25 mmHg) seguidos durante 25 años permanecían asintomáticos y no presentaban una progresión significativa de la obstrucción con el paso del tiempo. Con una obstrucción **moderada** (gradiente máximo de 25-49 mmHg) hay aproximadamente un 20% de

probabilidad de que se necesite una intervención quirúrgica a la edad de 25 años. La mayoría de los pacientes con estenosis grave (definida como un gradiente máximo superior a 50 mmHg) precisará a la larga una intervención, ya sea en forma de cirugía o mediante una valvuloplastia con balón a los 25 años de edad.

La supervivencia a largo plazo tras la valvulotomía quirúrgica por una estenosis pulmonar aislada es excelente. La incidencia de complicaciones tardías y la necesidad de intervención aumentan con el seguimiento a más largo plazo. La indicación más frecuente de reintervención es el reemplazo valvular por una insuficiencia pulmonar grave. Otras complicaciones a largo plazo son las arritmias auriculares recurrentes, la endocarditis y la obstrucción residual del tracto de salida del VD.

En los pacientes con estenosis pulmonar **de moderada a grave** (definida como un gradiente máximo superior a 50 mmHg) debería considerarse una intervención, incluso en ausencia de síntomas. Desde 1985, la valvuloplastia percutánea con balón ha sido el tratamiento aceptado para los pacientes de cualquier edad. Antes de 1985, la valvulotomía quirúrgica era el patrón oro. Actualmente se reserva para los pacientes en los que probablemente no tenga éxito la valvuloplastia con globo, como aquellos con una válvula sumamente displásica o calcificada.

Lesiones obstructivas del lado izquierdo

Coartación de aorta

Véase el capítulo 454.6.

La presentación clínica de la coartación de aorta depende de la gravedad de la obstrucción y de las anomalías asociadas. Una coartación no reparada debuta típicamente con síntomas antes de la edad adulta. Entre sus síntomas están las cefaleas relacionadas con la hipertensión, la fatiga o los calambres de las piernas, la intolerancia al esfuerzo y la hipertensión sistémica (puede ser asintomática). Los pacientes no tratados que sobreviven hasta llegar a la edad adulta tienen, por tanto, de forma típica, una coartación leve de la aorta. En la era previa a la cirugía, el promedio de edad a la que fallecían los pacientes sin tratamiento era de 32 años. La mortalidad se debía a insuficiencia del VI, hemorragia intracraneal, endocarditis, rotura y disección de aorta, y arteriopatía coronaria prematura (ACP).

La supervivencia a largo plazo tras la reparación quirúrgica es buena, pero guarda una relación directa con la edad a la que se realiza la reparación, de modo que los que se someten a la reparación después de los 14 años tienen una supervivencia a los 20 años menor que los que se intervienen antes, cifrándose en un 79% y un 91%, respectivamente. La incidencia de complicaciones a largo plazo sigue aumentando conforme aumentan los años de seguimiento. La complicación a largo plazo más frecuente es la persistencia o nueva aparición de hipertensión sistémica en reposo o durante el ejercicio. Otras complicaciones a largo plazo son los aneurismas de la aorta ascendente o descendente, la recoartación de aorta en el foco de la reparación previa, la ACP, la estenosis o la insuficiencia aórtica (en el contexto de una válvula aórtica bicúspide asociada), la rotura de un aneurisma intracraneal y la endocarditis.

Los pacientes con coartación de aorta residual u original significativa (pacientes sintomáticos con un gradiente máximo a través de la coartación superior a 20 mmHg) deberían considerarse para intervención, ya sea mediante cirugía o mediante angioplastia con balón por catéter, con o sin la colocación de una endoprótesis. La reparación quirúrgica en el adulto es difícil desde el punto de vista técnico y se asocia a una morbilidad elevada. La intervención basada en catéteres es el método de elección en los centros de CC del adulto con más experiencia.

Estenosis valvular aórtica

Véase el capítulo 454.5.

La evolución natural de la estenosis valvular aórtica en los adultos es bastante variable, pero se caracteriza por una estenosis progresiva con el paso del tiempo. A los 45 años, aproximadamente el 50% de las válvulas aórticas bicúspides tendrá cierto grado de estenosis.

La mayoría de los pacientes con estenosis valvular aórtica están asintomáticos y se diagnostican tras la detección de un soplo. La gravedad de la obstrucción en el momento del diagnóstico se correlaciona con el patrón de la progresión. La sintomatología es infrecuente hasta que la estenosis aórtica es grave (gradiente medio por ecografía superior a 40 mmHg). Los síntomas consisten en dolor torácico, disnea de esfuerzo, presíncope y síncope. Ante la presencia de cualquiera de estos síntomas, el riesgo de muerte súbita es muy alto, obligando a practicar una intervención quirúrgica. La mayoría de los pacientes que requieren una valvulotomía quirúrgica para aliviar la estenosis antes de la edad adulta evolucionan bien. Sin embargo, durante el seguimiento a los 25 años, hasta el 40% de ellos necesitará una segunda intervención por estenosis residual o insuficiencia.

Los pacientes con síntomas y estenosis aórtica grave deben considerarse candidatos a intervención. El tratamiento consiste en la manipulación de la válvula para reducir la estenosis. Esto puede lograrse dilatando la válvula con un balón, con una valvulotomía mediante cirugía abierta o sustituyendo la válvula. En ausencia de una insuficiencia aórtica significativa, la mayoría de los centros utiliza la dilatación con balón o la valvulotomía quirúrgica en los niños y los adultos jóvenes con válvulas flexibles, con fusión de las comisuras. En los adultos de más edad, el tratamiento de elección es la sustitución valvular.

Profilaxis de endocarditis

Véase el capítulo 464.

La AHA observó que muy pocos casos de endocarditis se prevenían con profilaxis antibiótica. Únicamente los pacientes con condiciones cardiacas asociadas a un riesgo máximo de consecuencias adversas deberían recibir profilaxis antibiótica antes de la cirugía: endocarditis previa, CC cianóticas no reparadas, incluyendo derivaciones y conductos paliativos; cardiopatías congénitas completamente reparadas con una prótesis o un dispositivo, con independencia de que se hubiera colocado mediante cirugía o a través de un catéter, durante los 6 primeros meses tras el procedimiento, y CC reparadas con defectos residuales en el foco o cerca del foco de un parche o un dispositivo protésico (que inhibe la endotelización). Salvo para los procesos mencionados, la profilaxis antibiótica ha dejado de recomendarse para otras formas de CC.

EMBARAZO Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las CC son la forma más frecuente de cardiopatía hallada durante el embarazo en los países desarrollados. Las cardiopatías no impiden que el embarazo llegue a término sin problemas, pero aumenta el riesgo para la madre y para el feto. Durante la gestación se producen cambios hemodinámicos sustanciales que dan lugar a un aumento mantenido del gasto cardiaco hasta la semana 32 de la gestación, momento en el cual el gasto cardiaco alcanza una fase de meseta con un valor que llega a ser del 30-50% por encima del valor previo a la gestación. En el momento del parto, con las contracciones uterinas, entre 300 y 500 ml de sangre adicionales entran en la circulación. Este volumen de sangre adicional, junto con el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca durante el periodo de dilatación, aumentan el gasto cardiaco hasta un 80% por encima del valor previo a la gestación.

A pesar de estos cambios hemodinámicos, el resultado del embarazo es favorable en la mayoría de las mujeres con CC siempre que la clase funcional y la función ventricular sistémica sean buenas (v. tabla 461.5). La hipertensión de la arteria pulmonar supone un riesgo serio durante el embarazo, sobre todo cuando la presión pulmonar supera el 70% de la presión sistémica, independientemente de la clase funcional. Otras contraindicaciones al embarazo son las lesiones obstructivas del lado izquierdo (coartación de aorta, estenosis valvular aórtica, estenosis valvular mitral, miocardiopatía hipertrófica), el síndrome de Marfan con una dilatación asociada de la aorta ascendente (definida como más de 4 cm), cianosis persistente y disfunción ventricular sistémica (fracción de eyección igual o inferior al 40%). La necesidad de anticoagulación completa durante el embarazo, aunque no supone una contraindicación, plantea un aumento del riesgo, tanto para la madre como para el feto. Los riesgos y beneficios relativos de las diferentes estrategias de anticoagulación deben comentarse a fondo con la madre.

El consejo para futuros embarazos debe comenzar ya en la adolescencia y debería formar parte de las revisiones cardiacas de rutina. En estas visitas de asesoramiento deberá comentarse el riesgo que supone la CC sobre la futura descendencia. En la población general, la incidencia de CC es del 1%. En la descendencia de una madre con CC, el riesgo aumenta al 5-6%. Con frecuencia, la lesión cardiaca en los hijos no es la misma que en la madre, salvo en el caso de un síndrome con herencia autosómica dominante (síndrome de Marfan, miocardiopatía hipertrófica). La estratificación del riesgo debe incluir la lesión específica, pero también la clase funcional materna. Aunque la lesión cardiaca específica es importante, numerosos estudios demuestran que la clase funcional de la madre antes del embarazo es un factor pronóstico sumamente importante de las consecuencias maternas y fetales, de modo que aquellas con una clase funcional mejor son las que obtienen los mejores resultados.

ANTICONCEPCIÓN

Un elemento crucial del tratamiento de los adultos con CC es proporcionar o facilitar consejos sobre anticoncepción. Desafortunadamente, hay pocos datos sobre la seguridad de las técnicas anticonceptivas en pacientes adultos con CC. Los anticonceptivos orales (AO) a base de estrógenos pueden usarse en muchas pacientes adultas con CC, pero no se recomiendan en las mujeres con riesgo de tromboembolia, como aquellas con cianosis, un procedimiento

Tabla 461.6	Aspectos de la transición a la adolescencia que precisan la coordinación asistencial entre el cardiólogo y el médico de atención primaria
Profilaxis antibiótica para la endocarditis	
Medicación e interacciones farmacológicas	
Anticoagulación con las prótesis valvulares	
Ejercicio y participación en deportes	
Planificación educativa y vocacional	
Anticoncepción y embarazo	
Drogadicción, alcoholismo y tabaquismo	
Planificación de cirugía no cardiaca	
Aspectos anestésicos	
Síntomas nuevos o enfermedades agudas	
Procesos médicos simultáneos	
Viajes	

de Fontan previo, FA o hipertensión arterial pulmonar. Además, los AO pueden alterar el control de la anticoagulación. Aunque son menos eficaces que los AO que contienen estrógenos y progesterona, la medroxiprogesterona, las píldoras que contienen solamente progesterona y el levonorgestrel son buenas opciones para la mayoría de las pacientes adultas con CC. No obstante, la medroxiprogesterona y el levonorgestrel pueden provocar retención de líquidos, y, por tanto, habrá que utilizarlos con precaución en las pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos medicamentos también se han asociado a depresión y a menudo a sangrado intermenstrual. La ligadura de trompas, aunque es el método de anticoncepción más seguro, puede ser un procedimiento de alto riesgo en pacientes con cardiopatías congénitas complejas o en aquellas con hipertensión pulmonar. La esterilización histeroscópica (Essure) puede ser una alternativa razonable en las pacientes de alto riesgo. Antiguamente, los dispositivos intrauterinos (DIU) rara vez se usaban en las pacientes con cardiopatías por el riesgo de bacteriemia, enfermedad inflamatoria pélvica y endocarditis. Los DIU, como el Mirena, parecen seguros y eficaces, y se están convirtiendo rápidamente en una de las formas de anticoncepción más habituales en la población adulta con CC.

TRANSICIÓN A LA ADOLESCENCIA

Se sabe que, como parte del proceso de independencia, los adolescentes o los adultos jóvenes deben desarrollar una forma independiente y con miras al futuro de abordar su atención sanitaria. En el caso de los niños con cardiopatías, el proceso de transición debe comenzar en las fases iniciales de la adolescencia y debería ser fomentado por el médico de atención primaria y el cardiólogo pediátrico, que deben identificar un programa adecuado de CC en adultos a los cuales realizar la transición, y la transferencia debe realizarse en un momento adecuado (tabla 461.6).

Un programa de transición satisfactorio consta de los siguientes elementos:

- Desarrollo de un plan de transición por escrito que debería comenzar a los 14 años de edad.
- Debido a que los adolescentes y los adultos jóvenes con frecuencia no conocen los detalles de su diagnóstico e historia cardiológica, debería compartirse con los adolescentes y su familia una historia clínica portátil, completa y concisa que incluya todos los aspectos pertinentes de la atención cardiológica. Esta historia clínica debería prepararse para su transmisión al destino final en el que se realice la atención sanitaria en la edad adulta.
- El médico de atención primaria y el cardiólogo deben abordar aspectos médicos exclusivos de la adolescencia según su impacto sobre el sistema cardiovascular. Además de los problemas médicos, deberían comentarse con los adolescentes y sus familias la educación, la planificación del desarrollo vocacional, los aspectos psicosociales y el acceso a la asistencia sanitaria.

Los adultos jóvenes tienden a evitar la asistencia médica por falta de información o por dificultades para acceder al sistema sanitario. Así pues, uno de los objetivos fundamentales de la transición desde la adolescencia consiste en identificar una ubicación adecuada para continuar con la asistencia médica y garantizar el mantenimiento del registro médico y la continuidad del tratamiento cuando se convierten en adultos jóvenes. Esta ubicación podría ser un programa o una instalación pediátrica, o un centro o un programa especializados para adultos con CC. Los aspectos críticos son la continuidad del tratamiento, la preparación del paciente y su participación en el proceso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4
Arritmias cardiacas

Capítulo 462
Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardiacos

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

El término *arritmia* hace referencia a un trastorno de la frecuencia o del ritmo cardiacos. Dichos trastornos pueden dar lugar a frecuencias cardiacas anormalmente rápidas, lentas o irregulares. Las arritmias pediátricas pueden ser transitorias o persistentes, congénitas o adquiridas, o deberse a toxinas o a fármacos. Pueden asociarse a una forma específica de las cardiopatías congénitas (CC), pueden deberse a una complicación de la reparación quirúrgica de una CC, pueden deberse a determinadas causas genéticas o pueden ser causadas por procesos inflamatorios que afectan al feto, como en caso de enfermedades del tejido conectivo de la madre. Las arritmias, tanto las taquicardias como las bradicardias, pueden traer consigo una disminución aguda del gasto cardiaco, la degeneración hacia arritmias más peligrosas, como la fibrilación ventricular o, en caso de ser persistentes, pueden causar una miocardiopatía. Pueden producir un síncope o la muerte súbita. Cuando un paciente presenta una arritmia, es fundamental establecer si ese ritmo puede dar lugar a síntomas graves o degenerar hacia procesos que puedan amenazar la vida. Algunos trastornos del ritmo, como las extrasístoles auriculares y ventriculares aisladas, son frecuentes y en los niños sin cardiopatía no suelen suponer ningún riesgo para el paciente.

Existen multitud de fármacos para el tratamiento de las arritmias, pero muchos de ellos no han sido suficientemente estudiados para su uso en niños. No hay datos suficientes con respecto a la farmacocinética, la farmacodinámica y la eficacia en la población pediátrica, y, por tanto, la selección de un fármaco adecuado sigue haciéndose de forma empírica. Afortunadamente, la mayoría de los trastornos del ritmo que se producen en los niños pueden controlarse bien con un único fármaco (tabla 462.1). La ablación con catéter de radiofrecuencia no solo se utiliza en casos de arritmias potencialmente mortales y refractarias al tratamiento, sino también para curar las arritmias. En los pacientes con bradiarritmias, los marcapasos implantables son lo suficientemente pequeños como para poder ser utilizados a cualquier edad, incluso en lactantes prematuros. También se dispone de desfibriladores-cardioversores automáticos implantables para ser utilizados en pacientes de alto riesgo con arritmias ventriculares malignas y riesgo alto de muerte súbita.

462.1 Principios del tratamiento antiarrítmico

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

Al considerar el tratamiento farmacológico en la población pediátrica es importante reconocer que pueden existir importantes diferencias en la farmacocinética de los niños frente a la de los adultos. Los lactantes pueden presentar una absorción más lenta, un vaciamiento gástrico lento y diferentes tamaños de compartimentos tisulares para un fármaco, lo cual afecta al volumen de distribución. El metabolismo hepático y la excreción renal pueden ser muy diferentes entre las diferentes poblaciones pediátricas, así como en comparación con los adultos. También hay que prestar especial atención a la frecuencia de aparición y a la dieta del lactante a la hora de elegir un tratamiento antiarrítmico específico. Cuando se considera el tratamiento antiarrítmico, es importante reconocer que el mecanismo de la arritmia puede ser extremadamente diferente en la población pediátrica frente a la adulta.

Muchos fármacos antiarrítmicos se encuentran disponibles para el control del ritmo. La mayoría no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para su uso en niños; su utilización suele

Tabla 462.1 Antiarrítmicos de uso frecuente en los pacientes pediátricos, por clases

FÁRMACO	INDICACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
CLASE IA: INHIBEN EL CANAL RÁPIDO DE Na^+ Y PROLONGAN LA REPOLARIZACIÓN					
Quinidina	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular, TV. En el aleteo auricular debe administrarse en primer lugar un fármaco que bloquee el nódulo AV (digoxina, verapamilo, propranolol) para prevenir la conducción 1:1	Oral: 30-60 mg/kg/24 h divididos cada 6 h (sulfato) o cada 8 h (gluconato) En adultos, 10 mg/kg/día divididos cada 6 h Dosis máxima: 2,4 g/24 h	Náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, quininismo, prolongación del QRS y del QT, bloqueo del nodo AV, síncope por asistolia, trombocitopenia, anemia hemolítica, LES, visión borrosa, convulsiones, reacciones alérgicas, agudización de parálisis periódica	Potencia la digoxina, puede aumentar el TTP cuando se administra junto a warfarina	2-6 μg/ml
Procainamida	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular, TV	Oral: 15-50 mg/kg/24 h divididos cada 4 h Dosis máxima: 4 g/24 h i.v.: dosis de carga de 10-15 mg/kg en 30-45 min seguido de 20-80 μg/kg/min Dosis máxima: 2 g/24 h	Prolongación del intervalo PR, QRS, QT, anorexia, náuseas, vómitos, exantema, fiebre, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica con Coombs positivo, LES, hipotensión, agudización de parálisis periódica, proarritmógenos	Toxicidad aumentada por amiodarona y cimetidina	4-8 μg/ml con NAPA <40 μg/ml
Disopiramida	TSV, fibrilación auricular, aleteo auricular	Oral: <2 años: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o cada 12 h (forma de larga duración); 2-10 años: 9-24 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o 12 h (forma de larga duración); 11 años: 5-13 mg/kg/24 h divididos cada 6 h o 12 h (forma de larga duración) Dosis máxima: 1,2 g/24 h	Efectos anticolinérgicos, retención urinaria, visión borrosa, sequedad de boca, prolongación de QT y QRS, toxicidad hepática, efectos inotrópicos negativos, agranulocitosis, psicosis, hipoglucemia, proarritmógeno		2-5 μg/ml
CLASE IB: INHIBEN EL CANAL RÁPIDO DE Na^+, ACORTAN LA REPOLARIZACIÓN					
Lidocaína	TV, FV	i.v.: 1 mg/kg repetir cada 5 min 2 veces, seguido de 20-50 μg/kg/min (dosis máxima: 3 mg/kg)	Efectos sobre el SNC, confusión, convulsiones, bloqueo AV de alto grado, asistolia, coma, parestesias, insuficiencia respiratoria	Propranolol, cimetidina aumentan la toxicidad	1-5 μg/ml
Mexiletina	TV	Oral: 6-15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h	Molestias digestivas, exantema cutáneo, neurológicos	Cimetidina	0,8-2 μg/ml
Fenitoína	Intoxicación digitálica	Oral: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h Dosis máxima: 600 mg i.v.: 10-15 mg/kg en 1 h	Exantema, hiperplasia gingival, ataxia, letargia, vértigo, temblor, anemia macrocítica, bradicardia con bolo rápido	Amiodarona, anticoagulantes orales, cimetidina, nifedipino y disopiramida aumentan la toxicidad	10-20 μg/ml
CLASE IC: INHIBEN EL CANAL DE Na^+					
Flecainida	TSV, taquicardia auricular, TV	Oral: 6,7-9,5 mg/kg/24 h divididos cada 8 h En niños mayores, 50-200 mg/m²/día divididos cada 12 h	Visión borrosa, náuseas, disminución de la contractilidad, proarritmógenos	La amiodarona aumenta la toxicidad	0,2-1 μg/ml
Propafenona	TSV, taquicardia auricular, fibrilación auricular, TV	Oral: 150-300 mg/m²/24 h divididos cada 6 h	Hipotensión, disminución de la contractilidad, toxicidad hepática, parestesia, cefalea, proarritmógenos	Aumenta las concentraciones de digoxina	0,2-1 μg/ml
CLASE II: β-BLOQUEANTES					
Propranolol	TSV, QT largo	Oral: 1-4 mg/kg/24 h divididos cada 6 h Dosis máxima: 60 mg/24 h i.v.: 0,1-0,15 mg/kg en 5 min Dosis i.v. máxima: 10 mg	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar, broncoespasmo, hipoglucemia, hipotensión, bloqueo cardiaco, ICC	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	
Atenolol	TSV	Oral: 0,5-1 mg/kg/24 h una vez al día o divididos cada 12 h	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	

(Continúa)

Tabla 462.1 Antiarrítmicos de uso frecuente en los pacientes pediátricos, por clases *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
Nadolol	TSV, QT largo	Oral: 1-2 mg/kg/24 h una vez al día	Bradicardia, pérdida de concentración, problemas de rendimiento escolar, broncoespasmo, hipoglucemia, hipotensión, bloqueo cardiaco, ICC	La administración conjunta de disopiramida, flecainida o verapamilo puede disminuir la función ventricular	
CLASE III: PROLONGAN LA REPOLARIZACIÓN					
Amiodarona	TSV, TEU, TV	Oral: 10 mg/kg/24 h en 1-2 dosis divididas durante 4-14 días; disminuir a 5 mg/kg/24 h durante varias semanas; si no recidiva, reducir a 2,5 mg/kg/24 h i.v.: 2,5-5 mg/kg en 30-60 min, puede repetirse 3 veces; luego en infusión continua de 2-10 mg/kg/24 h	Hipotiroidismo o hipertiroidismo, triglicéridos elevados, toxicidad hepática, fibrosis pulmonar	Digoxina (aumenta las concentraciones), flecainida, procainamida, quinidina, warfarina, fenitoína	0,5-2,5 mg/l
CLASE IV Y OTROS FÁRMACOS					
Digoxina	TSV (no WPW), aleteo auricular, fibrilación auricular	Oral/instrucciones de carga: Prematuros: 20 µg/kg Recién nacidos: 30 µg/kg >6 meses: 40 µg/kg Administrar ½ dosis total seguida de ¼ cada 8-12 h × 2 dosis Mantenimiento: 10 µg/kg/24 h divididos cada 12 h Dosis máxima: 0,5 mg i.v.: ¾ dosis v.o. Dosis máxima: 0,5 mg	ESA, ESV, bradicardia, bloqueo AV, náuseas, vómitos, anorexia, prolonga el intervalo PR	Quinidina Amiodarona, verapamilo aumentan las concentraciones de digoxina	1-2 mg/ml
Verapamilo	TSV (no WPW)	Oral: 2-7 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Dosis máxima: 480 mg i.v.: 0,1-0,2 mg/kg cada 20 min × 2 dosis Dosis máxima: 5-10 mg	Bradicardia, asistolia, bloqueo AV de alto grado, prolongación del PR, hipotensión, ICC	La administración de betabloqueantes o disopiramida exacerba la ICC, aumenta las concentraciones de digoxina y la toxicidad	
Adenosina	TSV	i.v.: 50-300 µg/kg en bolo i.v. rápido Empezar con 50 µg/kg y aumentar en 50-100 µg/kg/dosis; Dosis máxima: 18 mg	Dolor torácico, rubefacción, disnea, broncoespasmo, fibrilación auricular, bradicardia, asistolia		

AV, auriculoventricular; ESA, extrasístoles auriculares; ESV, extrasístoles ventriculares; FV, fibrilación ventricular; GI, gastrointestinal; i.v., vía intravenosa; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; LES, lupus eritematoso sistémico; NAPA, N-acetil procainamida; SNC, sistema nervioso central; TEU, taquicardia ectópica de la unión; TSV, taquicardia supraventricular; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; TV, taquicardia ventricular; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

considerarse, por tanto, «extraoficial». Sin embargo, los cardiólogos pediátricos tienen experiencia con estos fármacos, y existen pautas posológicas ampliamente reconocidas.

Gracias a la disponibilidad de las técnicas de ablación potencialmente curativas, el tratamiento médico ha perdido importancia, ya que los médicos y los pacientes aceptan menos los efectos secundarios farmacológicos. Los efectos adversos intolerables, así como el potencial arritmógeno del propio fármaco, pueden limitar seriamente el tratamiento médico y favorecerán que el médico y la familia se decidan por una técnica de ablación potencialmente curativa.

Los fármacos antiarrítmicos suelen tipificarse mediante la **clasificación de Vaughan Williams.** Este sistema consta de cuatro clases: la **clase I** la forman los fármacos que bloquean fundamentalmente los canales de sodio; la **clase II** corresponde a los β-bloqueantes; la **clase III** la forman los fármacos que prolongan la repolarización mediante el bloqueo de los canales de potasio, y la **clase IV,** los fármacos que bloquean los canales de calcio. La clase I se divide a su vez según la potencia de bloqueo del canal de sodio (v. tabla 462.1).

462.2 Arritmias sinusales y extrasístoles

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

La **arritmia sinusal fásica** representa una variación fisiológica normal en la descarga de impulsos desde el nódulo sinusal en relación con la respiración.

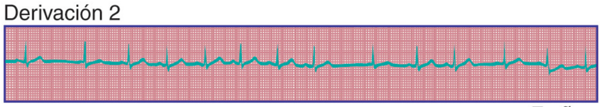

Fig. 462.1 Arritmia sinusal fásica con latido de escape de la unión. Obsérvese la variación del intervalo PP sin un cambio significativo en la morfología de la onda P o del intervalo PR. Cuando la frecuencia sinusal es lo suficientemente lenta, la unión AV entra en acción y produce latidos de escape. Este ritmo es normal.

La frecuencia cardiaca se ralentiza en la espiración y se acelera en la inspiración. En ocasiones, si la frecuencia sinusal se hace lo suficientemente lenta, puede aparecer un **latido de escape** desde la zona de la unión auriculoventricular (AV) (fig. 462.1). La arritmia sinusal fásica normal está causada por la actividad del sistema nervioso parasimpático y puede ser notoria en los niños sanos. Puede imitar a las contracciones prematuras frecuentes, pero puede apreciarse la relación con las fases de la respiración si se ausculta con atención. Los fármacos que aumentan el tono vagal, como la digoxina, pueden exagerar la arritmia sinusal; suele abolirse con el ejercicio. Otras irregularidades del ritmo sinusal, sobre todo bradicardias relacionadas con las apneas periódicas, son frecuentes en lactantes prematuros.

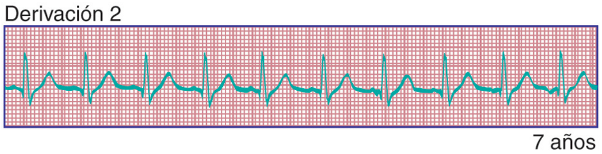

Fig. 462.2 **Marcapasos auricular errante.** Obsérvese el cambio en la configuración de la onda P en los latidos 7.°, 9.° y 10.°. La 7.ª onda P puede tratarse de una fusión entre la P sinusal y el marcapasos auricular ectópico que se ve en el 10.° latido.

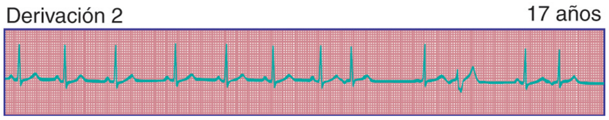

Fig. 462.3 **Extrasístole auricular (ESA).** En esta tira, los complejos QRS (el 8.°, el 10.° y el último) van precedidos de una onda P invertida, lo que indica un origen ectópico de la despolarización auricular. Obsérvese cómo el 8.° y el último complejo QRS son parecidos a los de origen sinusal, mientras que el 10.° se conduce con aberrancia. Este desplazamiento del origen depende de la longitud del ciclo precedente, que influye en el periodo refractario de las ramas. El hecho de que la pausa tras la ESA sea mayor de 2 intervalos PP implica que la despolarización auricular precoz ha invadido y descargado el nódulo sinusal y lo ha puesto de nuevo a cero, de modo que vuelve a disparar más tarde.

La **bradicardia sinusal** se debe a la descarga lenta de impulsos desde el nódulo sinusal, el marcapasos natural del corazón. Una frecuencia sinusal inferior a 90 latidos/min en recién nacidos y a 60 latidos/min en niños mayores debe considerarse bradicardia sinusal. Se observa de forma característica en deportistas bien entrenados; en individuos sanos no tiene relevancia clínica. Puede existir bradicardia sinusal en enfermedades sistémicas (hipotiroidismo, anorexia nerviosa), que se resuelve cuando se controla la enfermedad. También puede asociarse a procesos en los que el tono vagal es alto, como la obstrucción intestinal o procesos intracraneales. Los lactantes con bajo peso al nacer muestran grandes variaciones de la frecuencia sinusal. En estos lactantes es frecuente la bradicardia sinusal asociada a la apnea, y se puede asociar a latidos de escape de la unión; también son frecuentes las extrasístoles auriculares. Estos cambios del ritmo, sobre todo la bradicardia, aparecen con mayor frecuencia durante el sueño y no producen síntomas. En general no suelen precisar tratamiento.

El **marcapasos auricular errante** se define como un desplazamiento intermitente del marcapasos cardiaco desde el nódulo sinusal a otro lugar de la aurícula (fig. 462.2). No es infrecuente en la infancia y suele representar una variante de la normalidad. También puede verse asociada a bradicardia sinusal, en la cual el desplazamiento en el foco auricular es un fenómeno de escape.

Las **extrasístoles** se producen por la descarga prematura de un foco ectópico que puede estar situado en cualquier lugar del tejido auricular, de la unión o ventricular. Habitualmente, las extrasístoles aisladas no tienen ninguna importancia clínica o pronóstica. Sin embargo, en determinadas circunstancias, las extrasístoles pueden deberse a la presencia de cardiopatía orgánica (inflamación, isquemia, fibrosis) o a toxicidad medicamentosa.

Las **extrasístoles auriculares (ESA)** son frecuentes en la infancia, habitualmente en ausencia de cardiopatía. Según el grado de precocidad del latido (intervalo de acoplamiento) y del intervalo RR que lo precede (duración de ciclo), las ESA pueden dar lugar a un complejo QRS normal, prolongado (aberrancia) o ausente (ESA bloqueada). Esto último ocurre cuando la extrasístole no puede ser conducida hacia el ventrículo debido a la refractariedad del nódulo AV o del sistema de conducción distal (fig. 462.3). Las extrasístoles auriculares deben distinguirse de las extrasístoles ventriculares. El escrutinio cuidadoso del electrocardiograma (ECG) a la búsqueda de una onda P prematura que preceda a un QRS demostrará la presencia de una onda P prematura superpuesta o que deforma a la onda T precedente, o una onda P que es prematura y que muestra una morfología distinta de las otras ondas P sinusales. Las ESA casi siempre reinician el marcapasos del nódulo sinusal dando lugar a una pausa compensadora incompleta, pero esta característica no se considera un medio fiable para diferenciar las extrasístoles auriculares de las ventriculares en los niños.

Las **extrasístoles ventriculares (EV)** pueden originarse en cualquier lugar de los ventrículos. Se caracterizan por complejos QRS anchos, abigarrados y prematuros que no van precedidos de una onda P prematura (fig. 462.4). Cuando todos los latidos prematuros tienen la misma morfología se dice que

Fig. 462.4 **Extrasístoles ventriculares en un ritmo de bigeminismo en un paciente que está hiperventilando.** Obsérvese cómo la extrasístole ventricular es ancha y tiene una morfología completamente distinta de la del latido sinusal. El latido prematuro no va precedido de una onda P discernible ni de ninguna deformación apreciable en la onda T que lo precede.

son *uniformes,* originándose a partir de un único foco común. Cuando las EV cambian de forma se definen como *multiformes,* sugiriendo su origen a partir de más de un foco ventricular. Las EV van seguidas a menudo, pero no siempre, de una pausa compensadora completa. La presencia de **latidos de fusión,** es decir, complejos de características morfológicas intermedias entre las de los latidos sinusales normales y las de las EV, es una clave diagnóstica que sugiere el origen ventricular de la extrasístole. Las extrasístoles producen un volumen sistólico y un pulso menor que las normales y, si son muy prematuras, pueden no escucharse con el estetoscopio ni palparse en el pulso radial. Si las extrasístoles son frecuentes, pueden asumir una cadencia definida, por ejemplo alternando con el ritmo sinusal normal **(bigeminismo)** o cada dos latidos normales **(trigeminismo).** La mayoría de los pacientes no perciben las EV aisladas, aunque algunos pueden percibir la «falta de un latido» sobre el precordio. Esta sensación se debe al aumento del volumen sistólico del latido normal tras una pausa compensadora. La ansiedad, una enfermedad febril o la ingestión de diversos fármacos o estimulantes pueden provocar EV.

Es importante distinguir las EV benignas de aquellas que es probable que degeneren hacia arritmias más graves. Las primeras suelen desaparecer con la taquicardia del ejercicio. Si persisten o se hacen más frecuentes con el ejercicio, la arritmia puede tener una mayor importancia clínica. Los siguientes criterios son indicaciones para realizar estudios adicionales de EV que podrían requerir un **tratamiento supresor:** 1) rachas de dos o más EV, 2) EV multiformes, 3) aumento de la actividad ectópica ventricular con el ejercicio, 4) fenómeno de R sobre T (EV que caen sobre la onda T del complejo precedente), 5) frecuencia cardiaca extrema (p. ej., >20% de los latidos totales en el estudio de Holter) y, el más importante, 6) la presencia de una cardiopatía subyacente, un antecedente de cirugía cardiaca o ambos. La base del tratamiento de las EV benignas es tranquilizar al paciente sobre la benignidad de la arritmia, aunque los individuos con muchos síntomas pueden beneficiarse de tratamiento supresor.

Las **EV malignas** suelen ser secundarias a otro problema médico (trastornos hidroelectrolíticos, hipoxia, toxicidad medicamentosa, lesión cardiaca). El tratamiento adecuado comprende la corrección de estas alteraciones subyacentes. El tratamiento de primera línea consiste en la administración de un bolo inicial de lidocaína seguido de una perfusión, y se reserva el uso de fármacos más potentes, como la amiodarona, para los casos refractarios o en aquellos con compromiso hemodinámico o disfunción ventricular subyacente.

462.3 Taquicardia supraventricular

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

Las taquicardias supraventriculares **(TSV)** representan un término general que abarca esencialmente todas las formas de taquicardia incesante o paroxística, salvo la taquicardia ventricular. Pueden dividirse en tres categorías: taquicardias con reentrada a través de una vía accesoria, taquicardias con reentrada sin vía accesoria y taquicardias ectópicas o automáticas. La **taquicardia recíproca auriculoventricular (TRAV)** implica la existencia de una vía accesoria y constituye el mecanismo de TSV más común en los lactantes. Las **taquicardias por reentrada en el nódulo auriculoventricular (TRNAV)** son raras en la lactancia, si bien se está observando un aumento de su incidencia en la infancia y hasta la adolescencia. La fibrilación auricular es infrecuente en niños con corazones normales (v. más adelante), mientras que la taquicardia por reentrada intraauricular, también llamado aleteo auricular, es frecuente después de una cirugía cardiaca. Las taquicardias ectópicas auriculares y de la unión se asocian con mayor frecuencia a corazones anormales (miocardiopatías) y al periodo postoperatorio inmediato tras la cirugía de una CC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las TSV con reentrada se caracterizan por un inicio y una finalización súbitos; pueden precipitarse en los lactantes por una infección aguda, bien cuando el paciente se encuentra en reposo o bien realizando ejercicio físico. Los episodios pueden durar solo unos pocos segundos o persistir durante horas. La frecuencia cardiaca suele sobrepasar los 180 latidos/min y en ocasiones puede alcanzar hasta 300 latidos/min. El único síntoma puede ser la percepción de una frecuencia cardiaca rápida. Muchos niños toleran extraordinariamente bien estos episodios y es poco probable que los episodios paroxísticos cortos supongan un riesgo para la vida. Si la frecuencia es excepcionalmente rápida o si los episodios son prolongados, pueden aparecer malestar precordial e insuficiencia cardiaca. En los niños, las TSV pueden desencadenarse con la exposición a la cafeína, descongestivos nasales que se venden sin receta o broncodilatadores.

En los lactantes pequeños, el diagnóstico puede ser menos claro debido a su incapacidad para comunicar sus síntomas. La frecuencia cardiaca en estas edades es normalmente mayor que en niños de más edad y aumenta mucho con el llanto. En ocasiones, los lactantes con TSV debutan con insuficiencia cardiaca, ya que la taquicardia puede pasar mucho tiempo desapercibida. La frecuencia cardiaca en los episodios suele alcanzar los 240-300 latidos/min. Si el episodio dura entre 6 y 24 h, o más, la insuficiencia cardiaca puede pasar desapercibida, el lactante presenta un color pálido, se muestra inquieto e irritable, con taquipnea, pulso débil y hepatomegalia. Cuando se producen taquicardias en el feto, pueden desarrollar **anasarca fetal,** la manifestación intrauterina de la insuficiencia cardiaca.

En los neonatos, las TSV suelen manifestarse con complejos QRS estrechos (<0,08 s). La onda P solo se ve en los ECG habituales del 50-60% de los neonatos con TSV, pero pueden detectarse con derivaciones esofágicas en la mayoría de los pacientes. No siempre es fácil *distinguirlas de las taquicardias sinusales,* pero esta distinción es importante, ya que la taquicardia sinusal necesita tratamiento de la causa subyacente (p. ej., sepsis, hipovolemia), más que medicación antiarrítmica. Si la frecuencia es >230 latidos/min con un eje anormal de la onda P (una onda P normal debe ser positiva en las derivaciones I y aVF), lo más probable es que se trate de una TSV y *no* de una taquicardia sinusal. Además, en las taquicardias supraventriculares, la frecuencia suele ser *relativamente invariable,* mientras que en la taquicardia sinusal la frecuencia suele *variar* con los cambios del tono vagal y simpático. La TRAV utiliza una vía accesoria que es capaz de conducir de forma anterógrada **(síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW])** o que puede ser únicamente retrógrada **(vía accesoria oculta).** Los pacientes con síndrome de WPW presentan un riesgo pequeño, aunque real, de muerte súbita. Si la vía accesoria conduce de un modo rápido en sentido anterógrado, el paciente corre el riesgo de sufrir una fibrilación auricular que acabe en fibrilación ventricular. La estratificación del riesgo con pruebas como el registro del electrocardiograma de 24 horas o la prueba de esfuerzo pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de muerte súbita debida a un WPW. No obstante, es importante tener en cuenta que la preexcitación intermitente puede no reducir el perfil de riesgo del paciente. La aparición de síncope constituye un signo amenazador, y todo paciente con síncope y un síndrome de WPW debería ser sometido a un **estudio electrofisiológico** (EEF) y probablemente a ablación con catéter.

Las características electrocardiográficas típicas del síndrome de WPW suelen verse cuando el paciente no se encuentra en taquicardia. Entre estas características se encuentran un intervalo PR corto y un ascenso lento del QRS (onda delta) (fig. 462.5). Aunque es más frecuente en pacientes con corazones normales, el síndrome de WPW también se puede asociar a **anomalía de Ebstein** de la válvula tricúspide o a miocardiopatía hipertrófica. La estructura anatómica crítica es una vía accesoria que consta de un puente muscular que conecta la aurícula con el ventrículo izquierdo o derecho a uno u otro lado del anillo AV (fig. 462.6). En ritmo sinusal, el impulso es transmitido tanto por el nódulo AV como por la vía accesoria; esto provoca una determinada fusión de los dos frentes de despolarización, lo que dará lugar a un QRS anormal. Durante la TRAV se conduce un impulso de forma *anterógrada* a través del nódulo AV **(taquicardia ortodrómica),** lo que da lugar a un complejo QRS normal y, de forma *retrógrada,* a través de la vía accesoria hacia la aurícula, con lo que se perpetúa, así, la taquicardia. En estos casos solo pueden reconocerse las características ECG típicas del síndrome de WPW cuando cesa la taquicardia (v. fig. 462.5). Cuando se produce una conducción anterógrada rápida a través de la vía accesoria durante la taquicardia y la vía de reentrada retrógrada hacia la aurícula es a través del nódulo AV **(taquicardia antidrómica),** los complejos QRS que se ven en la taquicardia son anchos y aumenta la posibilidad de que se produzcan arritmias más graves (fibrilación ventricular), sobre todo si aparece fibrilación auricular.

Las TRNAV implican la utilización de dos vías funcionales en el interior del nódulo AV: las vías nodales AV *lentas* y *rápidas.* Esta arritmia se ve con mayor frecuencia en la adolescencia. Es una de las pocas TSV que pueden asociarse en ocasiones a síncopes. Aparece con frecuencia durante el ejercicio físico.

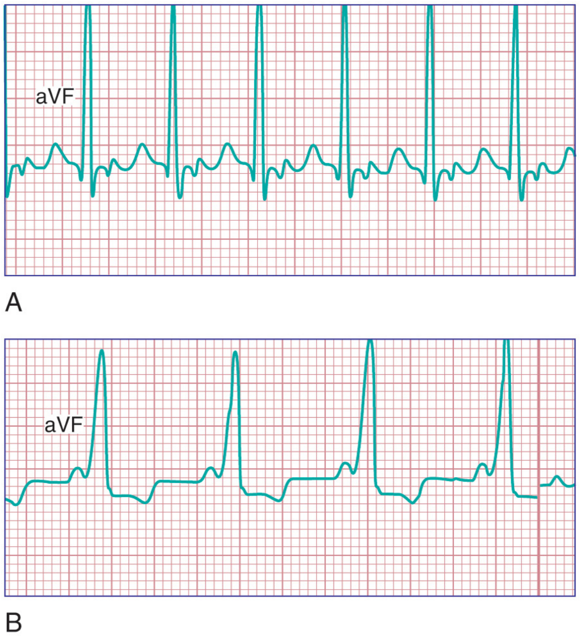

Fig. 462.5 A, Taquicardia supraventricular en un niño con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Obsérvense los complejos QRS normales durante la taquicardia, así como la presencia de ondas P retrógradas claras en la fase ascendente de las ondas T. **B,** Más tarde se aprecian las características típicas del síndrome de WPW (intervalo PR corto, onda delta, QRS ancho).

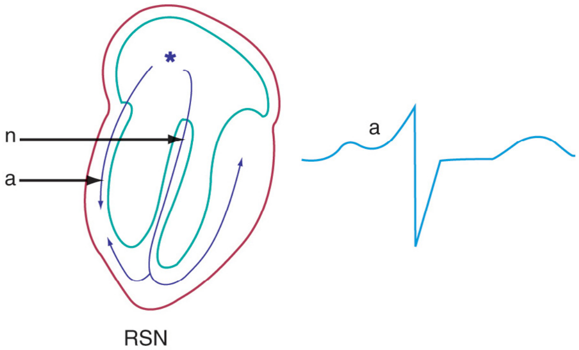

Fig. 462.6 Representación esquemática del corazón con una vía accesoria situada en el lado derecho (síndrome de WPW). El *asterisco* indica el comienzo del latido sinusal. La *flecha* indica la dirección y la propagación de la excitación. El complejo electrocardiográfico que se muestra representa un latido de fusión que combina la activación por la vía normal *(n)* y accesoria *(a).* La última es la responsable de la aparición de la onda delta. RSN, ritmo sinusal normal.

TRATAMIENTO

La **estimulación vagal** sumergiendo la cara en suero salino helado (en niños mayores) o colocando una bolsa de hielo sobre la cara (en lactantes) puede acabar con la arritmia. Hay que enseñar a los niños mayores las **maniobras** vagales que interrumpen los paroxismos, como la maniobra de Valsalva, comprimir el abdomen, contener la respiración o adoptar una determinada postura (cabeza abajo). Nunca debe realizarse la presión ocular, y el masaje del seno carotídeo rara vez es eficaz. Cuando estas maniobras fallan, existen distintas alternativas de tratamiento farmacológico (v. tabla 462.1). En los pacientes estables, la administración de **adenosina** en bolo rápido intravenoso es el tratamiento de elección (0,1 mg/kg, dosis máxima 6 mg) debido a su rápido inicio de acción y sus mínimos efectos sobre la contractilidad cardiaca. La dosis puede tener que incrementarse (0,2 mg/kg, máximo 12 mg) si no se observa algún efecto sobre la taquicardia. Dado el potencial de fibrilación

auricular de la administración de adenosina, nunca debería administrarse sin tener a mano un equipo de **cardioversión** de corriente continua **(CC).** También se han utilizado antagonistas del calcio como el **verapamilo** para el tratamiento inicial de las TSV en niños mayores. El verapamilo puede reducir el gasto cardiaco y producir hipotensión y parada cardiaca en lactantes de menos de 1 año, por lo que su uso está contraindicado en este grupo etario. En situaciones urgentes, cuando existen ya síntomas graves de insuficiencia cardiaca, se recomienda la cardioversión *sincronizada* con corriente continua (0,5-2 J/kg) como tratamiento inicial (v. cap. 81).

Una vez que el paciente ha sido cardiovertido a ritmo sinusal, se escoge un fármaco de acción más prolongada como tratamiento de mantenimiento. En pacientes sin vías accesorias con conducción anterógrada (no WPW), los bloqueantes β-adrenérgicos son la base del tratamiento farmacológico. La **digoxina** también es popular y puede ser eficaz en los lactantes, pero menos en los niños de más edad. En niños con signos de preexcitación (p. ej., síndrome de WPW), la digoxina o los antagonistas del calcio pueden *acelerar* la conducción anterógrada de los impulsos a través de la vía accesoria, por lo que deberían ser evitados. Estos pacientes suelen recibir tratamiento con betabloqueantes. En pacientes con taquicardias refractarias se han utilizado la flecainida, la propafenona, el sotalol y la amiodarona. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de los antiarrítmicos tienen el potencial de generar arritmias nuevas peligrosas **(efectos proarritmógenos)** y disminuir la función cardiaca. La administración de flecainida y propafenona debería limitarse a pacientes con corazones por lo demás sanos.

Si una taquicardia prolongada produce insuficiencia cardiaca en un lactante con un corazón normal, la función cardiaca suele volver a la normalidad tras restablecer el ritmo sinusal, aunque puede tardar días o semanas. Los lactantes con TSV diagnosticadas en los primeros 3-4 meses de vida tienen una menor tasa de recurrencias que aquellos en los que el diagnóstico inicial se realiza más tarde. En estos pacientes, la probabilidad de que su arritmia se resuelva en el primer año de vida es de hasta el 80%, aunque aproximadamente el 30% manifestará recurrencias años más tarde; si se requiere tratamiento médico, debe reducirse la dosis paulatinamente en el transcurso de un año, mientras se controlan las posibles recidivas. Se debe enseñar a los padres a medir la frecuencia cardiaca de sus hijos lactantes, de manera que puedan detectarse episodios no evidentes y prolongados de TSV antes de que produzcan insuficiencia cardiaca.

El uso de los **electrocardiogramas de 24 horas (Holter)** ayuda a comprobar la eficacia del tratamiento y detectar pequeños periodos asintomáticos de taquicardia, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños. En algunos centros se utiliza la **estimulación transesofágica** para evaluar los efectos del tratamiento en los lactantes. En pacientes con TSV refractarias candidatos a **ablación con catéter,** a menudo es preciso realizar estudios electrofisiológicos más detallados en un laboratorio de cateterismo. En los EEF se colocan por vía transvenosa múltiples catéteres con electrodos en distintos lugares del corazón y se realiza una estimulación para comprobar las características de conducción de la vía accesoria y para iniciar la taquiarritmias. A continuación se mapea la zona para localizar la vía accesoria. La **ablación con catéter** de una vía accesoria se utiliza con frecuencia en niños mayores y adolescentes, y también en niños que necesitan múltiples fármacos antiarrítmicos, en los que sufren efectos secundarios intolerables o cuando el control de la arritmia es deficiente. La **ablación** puede llevarse a cabo **por radiofrecuencia,** aumentando la temperatura del tejido, o mediante **crioablación,** en la cual este se congela (fig. 462.7). Las tasas iniciales de éxito de la ablación con catéter se sitúan entre el 90 y el 98% según la localización de la vía accesoria. La ablación quirúrgica de las vías de la derivación se realiza raramente y se propone solo en pacientes cuidadosamente seleccionados.

El tratamiento de las TSV causadas por TRNAV es casi idéntico al de la TRAV. Los niños con TRNAV no presentan un riesgo mayor de muerte súbita, ya que carecen de vía accesoria. En la práctica, es más probable que

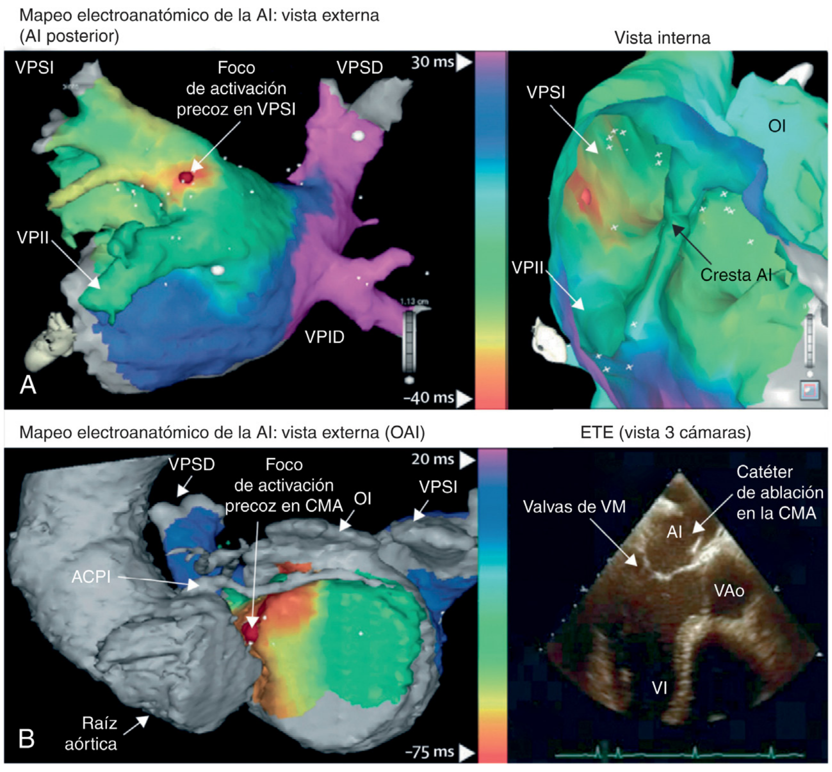

Fig. 462.7 Mapeo electroanatómico tridimensional de las taquicardias auriculares focales. Se muestra el foco de activación precoz *(rojo),* con propagación radial a partir de este punto central. El mapa de activación se superpuso en la TC cardiaca del paciente tomada el día previo y se importó al sistema de mapeo. **A,** Foco de activación precoz, localizado en la cara posterior de la entrada de la VPSI. Se muestran la vista externa posterior *(izquierda)* y la vista endoluminal o interna desde el interior de la aurícula izquierda dentro de la entrada de la VPSI *(derecha).* **B,** Foco de activación precoz localizado en la continuidad mitroaórtica. Puede apreciarse claramente la relación anatómica entre el anillo mitral y la raíz aórtica *(izquierda).* Se muestra la localización del catéter de ablación en el foco de activación auricular precoz durante la taquicardia auricular en la imagen del ETE *(derecha).* ACPI, arteria coronaria principal izquierda; AI, aurícula izquierda; CMA, continuidad mitroaórtica; ETE, ecocardiograma transesofágico; OAI, oblicua anterior izquierda; OI, orejuela izquierda; VAo, válvula aórtica; VI, ventrículo izquierdo; VM, válvula mitral; VPID, venas pulmonares inferiores derechas; VPII, venas pulmonares inferiores izquierdas; VPSD, vena pulmonar superior derecha; VPSI, vena pulmonar superior izquierda. *(De Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509-18, 2012, Fig 3.)*

sus episodios sean desencadenados por el ejercicio o por otros tipos de estrés, y sus frecuencias cardiacas pueden ser bastante rápidas, generando dolor torácico, mareos y en ocasiones síncope. Si se decide realizar tratamiento farmacológico crónico, son de elección los betabloqueantes; en los casos agudos, la TRNAV responde a la adenosina. Su evolución natural es prácticamente desconocida, pero es frecuente encontrarse con adultos con TRNAV, por lo que la resolución espontánea parece poco probable. Los pacientes son buenos candidatos para la ablación con catéter, bien con radiofrecuencia o con crioablación, con tasas de éxito altas y de complicaciones bajas.

Las **taquicardias auriculares ectópicas** son taquicardias poco frecuentes en la infancia. Se caracterizan por presentar una frecuencia variable (rara vez >200 latidos/min), ondas P identificables con un eje anormal y tendencia a la cronicidad (mantenida o intermitente). Esta forma de taquicardia auricular se debe a un único foco automático. La identificación de este mecanismo puede realizarse con la ayuda de la monitorización del ECG, a la vez que se inician maniobras vagales o se administra tratamiento farmacológico. Las taquicardias con reentrada se «cortan» de forma brusca, mientras que las taquicardias automáticas se van frenando de forma gradual y también pueden acelerarse de forma gradual después. Las taquicardias auriculares ectópicas suelen ser más difíciles de controlar farmacológicamente que las taquicardias con reentrada, que son más frecuentes. Si el tratamiento farmacológico con un único fármaco fracasa, se debe proponer la ablación con catéter, cuyas tasas de éxito son superiores al 90%.

La **taquicardia auricular multifocal o caótica** se caracteriza por la presencia de tres o más ondas P ectópicas, frecuentes ondas P bloqueadas e intervalos PR variables de latidos conducidos. Este tipo de arritmia es más común en los lactantes menores de 1 año, por lo general sin cardiopatía estructural, aunque algunos datos sugieren una posible asociación con miocarditis víricas o neumopatías. La finalidad del tratamiento farmacológico es ralentizar la frecuencia ventricular, ya que en ocasiones no es posible la conversión a ritmo sinusal, y a menudo es preciso el uso de múltiples fármacos. Afortunadamente, cuando esta arritmia se produce en la infancia, suele desaparecer de forma espontánea hacia los 3 años de edad.

Las **taquicardias aceleradas ectópicas de la unión (TEU)** son arritmias automáticas (sin reentrada) en las que la frecuencia de descarga de la unión es superior a la del nódulo sinusal, por lo que se produce una disociación AV. Esta arritmia se ve con mayor frecuencia en el periodo postoperatorio inmediato tras una cirugía cardiaca, y su control puede resultar extremadamente complejo. La reducción de la velocidad de infusión de las catecolaminas y el control de la fiebre y del dolor son dos medidas coadyuvantes importantes para el tratamiento. Pueden verse TEU congénitas en ausencia de cirugía. La amiodarona intravenosa es útil en el tratamiento de las TEU postoperatorias. Los pacientes que requieren tratamiento crónico pueden responder a amiodarona o sotalol. Las TEU congénitas pueden curarse mediante ablación con catéter, pero el bloqueo AV de larga duración con necesidad de un marcapasos es una de las complicaciones más notorias.

El **aleteo auricular,** también conocido como *taquicardia con reentrada intraauricular,* es una taquicardia auricular caracterizada por una actividad auricular que alcanza una frecuencia de 250-300 latidos/min en los niños y los adolescentes, y hasta 400-600 latidos/min en los recién nacidos. El mecanismo del aleteo auricular común consta de una reentrada o un ritmo que se origina en la aurícula derecha y que rodea al anillo de la válvula tricúspide. Como el nódulo AV no puede transmitir impulsos tan rápidos, casi siempre existe cierto grado de **bloqueo AV** y los ventrículos responden a uno de cada 2-4 latidos auriculares (fig. 462.8). En ocasiones la respuesta es variable, por lo que el ritmo resulta irregular.

En niños mayores, el aleteo auricular suele producirse en el contexto de CC; sin embargo, los neonatos con aleteo auricular suelen tener corazones normales. El aleteo auricular se puede producir en el transcurso de enfermedades infecciosas agudas, aunque se ve con mayor frecuencia en pacientes con aurículas dilatadas, como las de los pacientes con insuficiencia mitral o tricuspídea de larga evolución, atresia tricuspídea, anomalía de Ebstein o estenosis mitral reumática. También puede aparecer aleteo auricular tras la cirugía correctora o paliativa intraauricular. Un aleteo auricular no controlado puede precipitar la aparición de insuficiencia cardiaca. Las maniobras vagales o la adenosina pueden producir un enlentecimiento temporal de la frecuencia cardiaca por un aumento del bloqueo AV, lo cual permite establecer el diagnóstico. El diagnóstico se ve confirmado por el ECG, que muestra las ondas rápidas y regulares en forma de dientes de sierra del aleteo. El aleteo auricular suele pasar inmediatamente a ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica sincronizada con corriente continua, que suele ser el tratamiento de elección. Los pacientes con aleteo auricular crónico en el contexto de una CC pueden presentar

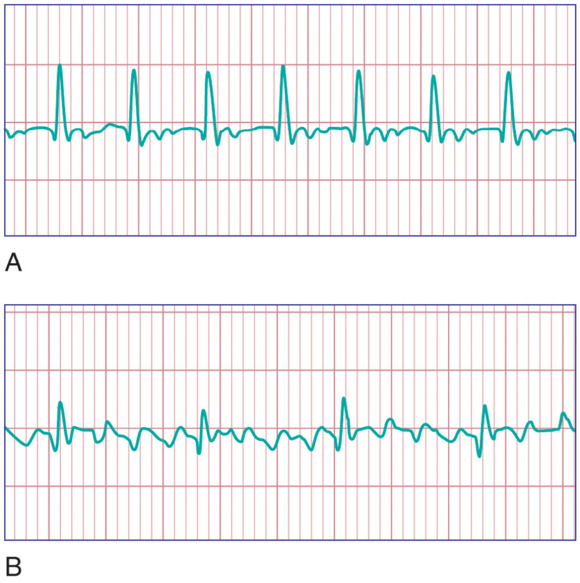

Fig. 462.8 Aleteo auricular neonatal. Obsérvese que las ondas de aleteo no son obvias en el primer trazado **(A),** pero, una vez que se ha administrado una dosis de adenosina, aparecen las ondas de aleteo a una frecuencia de 450 latidos/min **(B).**

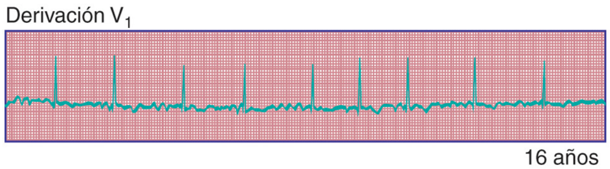

Fig. 462.9 **Fibrilación auricular, caracterizada por la ausencia de ondas P y una respuesta ventricular irregularmente irregular.** Las ondas fibrilatorias pueden no ser visibles en todas las derivaciones y deben buscarse cuidadosamente en todos los trazados con intervalos RR irregulares. Obsérvese que ningún intervalo RR es igual.

un aumento del riesgo de **tromboembolia** e ictus, por lo que deben ser anticoagulados antes de la cardioversión programada. Los betabloqueantes y los antagonistas del calcio pueden usarse para ralentizar la respuesta ventricular en el aleteo auricular al prolongar el periodo refractario del nódulo AV. Se pueden usar otros fármacos para mantener el ritmo sinusal, como fármacos de clase I, como la procainamida o la propafenona, y de clase III, como la amiodarona y el sotalol. La ablación mediante radiofrecuencia se ha usado en niños mayores con corazón sano y en aquellos con CC con tasas de éxito moderadas. Tras la cardioversión, los neonatos con corazón normal pueden realizar un seguimiento sin recibir tratamiento antiarrítmico o tratarse con digoxina, propranolol o sotalol durante 6-12 meses, tras los cuales puede suspenderse la medicación, ya que el aleteo auricular neonatal no suele recidivar.

La **fibrilación auricular** es mucho menos común en niños y muy infrecuente en lactantes. El patrón de excitación auricular es caótico y más rápido (400-700 latidos/min), lo que produce una respuesta ventricular y un pulso *irregularmente* irregular (fig. 462.9). Este trastorno del ritmo suele asociarse a hipertrofia o a una enfermedad de la aurícula. Puede verse en niños mayores con estenosis mitral de origen reumático. También se observa, aunque con menor frecuencia, como complicación de la cirugía auricular, en pacientes con aumento de tamaño de la aurícula izquierda secundario a insuficiencia de la válvula AV izquierda y en pacientes con síndrome de WPW. En un niño mayor o adolescente previamente sano que presenta fibrilación auricular se debe sospechar tirotoxicosis, embolia pulmonar, pericarditis o miocardiopatía. La fibrilación auricular también puede ser familiar en contadas ocasiones. El mejor tratamiento inicial es el **control de la frecuencia** para limitar la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular y los fármacos más eficaces son los antagonistas del calcio. No debe administrarse digoxina si existe un síndrome de WPW. Posteriormente puede restaurarse el ritmo sinusal mediante amiodarona, procainamida o ibutilida por vía intravenosa; la cardioversión eléctrica sincronizada es el tratamiento de elección en los

pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los pacientes con fibrilación auricular crónica corren el riesgo de sufrir tromboembolias e ictus, por lo que deben ser anticoagulados con warfarina. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cardioversión requieren también anticoagulación.

462.4 Taquiarritmias ventriculares

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

Las **taquicardias ventriculares (TV)** son menos frecuentes que las TSV en los pacientes pediátricos. Las TV se definen como un mínimo de tres EV a una frecuencia >120 latidos/min (fig. 462.10). Pueden ser paroxísticas o incesantes. Las TV pueden ir asociadas a miocarditis, origen anómalo de una arteria coronaria, una miocardiopatía arritmógena, prolapso de la válvula mitral, tumores cardiacos primarios y miocardiopatías dilatadas o hipertróficas. Se observa con intervalos QT alargados de origen congénito o adquirido (debido al uso de fármacos con efectos proarritmógenos), síndrome de WPW o consumo de drogas (cocaína, anfetaminas). Pueden aparecer muchos años después de una cirugía intraventricular (especialmente tetralogía de Fallot y defectos relacionados) o sin que exista una cardiopatía orgánica evidente. Las TV deben diferenciarse de las TSV con conducción aberrante o rápida por una vía accesoria (tabla 462.2). La presencia de latidos de captura y de fusión ayuda a confirmar el diagnóstico. Aunque muchos niños toleran frecuencias ventriculares rápidas durante muchas horas, estas arritmias deben tratarse sin demora, ya que pueden producir hipotensión o degenerar hacia fibrilación ventricular. En los pacientes hemodinámicamente estables, la amiodarona, la lidocaína o la procainamida por vía intravenosa son los fármacos de primera elección. Para que el tratamiento resulte eficaz, es fundamental buscar y corregir posibles trastornos subyacentes, como alteraciones hidroelectrolíticas, hipoxia o posibles toxicidades farmacológicas. La **amiodarona** es el tratamiento de elección durante la parada cardiaca (v. cap. 81). Los pacientes hemodinámicamente inestables con TV deben tratarse inmediatamente mediante cardioversión sincronizada. La sobreestimulación ventricular, con cables de estimulación transitorios o un marcapasos permanente, puede ser también eficaz, aunque en ocasiones puede hacer que la arritmia degenere a fibrilación ventricular. En el periodo neonatal, las TV pueden asociarse con un origen anómalo de la arteria coronaria izquierda (v. cap. 459.2) o con un tumor miocárdico.

A menos que pueda identificarse una causa claramente reversible, está indicado el EEF en pacientes en los que haya aparecido una TV y, en función de los hallazgos, podría estar indicada la ablación con catéter o la implantación de un DAI, o ambas cosas.

En los lactantes se observa en ocasiones una arritmia relacionada, **el ritmo ventricular acelerado.** Se define de la misma manera que la TV, pero la frecuencia solo es ligeramente más rápida que la frecuencia sinusal coexistente (en un margen de un 10%). Suele ser benigna y se resuelve espontáneamente.

La **fibrilación ventricular (FV)** es una arritmia caótica que acaba con la muerte del paciente a menos que se consiga restablecer rápidamente un latido ventricular eficaz (v. fig. 462.10). Habitualmente es necesario realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar y una desfibrilación sincronizada. Si la desfibrilación resulta ineficaz o la FV recidiva, debe administrarse amiodarona o lidocaína por vía intravenosa y repetir la desfibrilación (v. cap. 81). Cuando el paciente se recupera de la FV, debe comenzarse a buscar la causa subyacente. Está indicado un EEF en los pacientes que han sobrevivido a una FV, a menos que pueda identificarse claramente una causa reversible. Si se descubre un síndrome de WPW debe procederse a su ablación. En los pacientes en los que no se puede encontrar una anomalía corregible, casi siempre está indicada la implantación de un DAI debido al alto riesgo de muerte súbita.

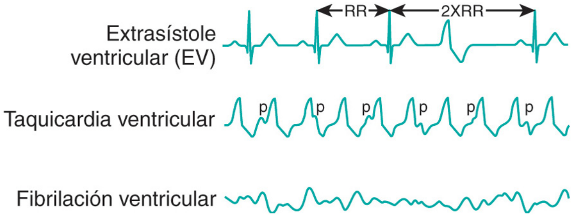

Fig. 462.10 Arritmias ventriculares. *(De Park MY:* Pediatric cardiology for practitioners, *ed 5, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier, Fig 24-6, p 429.)*

462.5 Síndromes de QT largo

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

Los síndromes de QT largo son alteraciones genéticas de la repolarización ventricular con una incidencia estimada de 1 por cada 10.000 nacidos (tabla 462.3; también se muestran otros síndromes arrítmicos genéticos). Presentan un intervalo QT largo en el ECG de superficie y se asocian a arritmias ventriculares malignas (***torsades de pointes*** y FV). Son una causa de síncope y de muerte súbita, y pueden ser la causa de algunos casos de síndrome de muerte súbita del lactante, de ahogamiento y de muerte fetal intrauterina (fig. 462.11). En aproximadamente el 80% de los casos existe una mutación genética identificable. La antigua distinción entre formas dominantes y recesivas de la enfermedad (síndrome de Romano-Ward frente a síndrome de Jervell-Lange-Nielsen) ya no se utiliza y se sabe que la última afección recesiva se debe a un estado de homocigoto. El **síndrome de Jervell-Lange-Nielsen** se asocia a sordera neurosensorial congénita. No todos los pacientes asintomáticos, pero con riesgo, portadores de mutaciones génicas tienen un intervalo QT prolongado. La prolongación de dicho intervalo se evidencia durante el ejercicio o durante la infusión de catecolaminas.

Tabla 462.2 Diagnóstico de taquiarritmias: signos electrocardiográficos

	FRECUENCIA CARDIACA (latidos/min)	ONDA P	DURACIÓN DEL QRS	REGULARIDAD
Taquicardia sinusal	<230	Siempre presente, eje normal	Normal	La frecuencia varía con la respiración
Taquicardia auricular	180-320	Presente Morfología y eje de la onda P anormales	Normal o prolongado (con aberración)	Normalmente regular, pero la respuesta ventricular puede ser variable debido a conducción de Wenckebach
Fibrilación auricular	120-180	Ondas fibrilatorias	Normal o prolongado (con aberración)	Irregularmente irregular (no hay dos intervalos RR iguales)
Aleteo auricular	Auricular: 250-400 Respuesta ventricular variable: 100-320	Ondas en dientes de sierra	Normal o prolongado (con aberración)	Respuesta ventricular regular (p. ej., 2:1, 3:1, 3:2, etc.)
Taquicardia de la unión	120-280	Disociación auriculoventricular sin fusión y latidos de captura con QRS normal	Normal o prolongado (con aberración)	Regular (salvo con latidos de captura)
Taquicardia ventricular	120-300	Disociación auriculoventricular con latidos de captura y latidos de fusión	Prolongado para la edad	Regular (salvo con latidos de captura)

Tabla 462.3 Resumen actualizado de los genes que predisponen a los síndromes arrítmicos hereditarios

GEN	LOCUS	PROTEÍNA
SÍNDROME DE QT LARGO (LQTS)		
Principales genes de LQTS		
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	Subunidad α del canal de potasio I_{Ks} (KVLQT1, K_v7.1)
KCNH2 (LQT2)	7q35-36	Subunidad α del canal de potasio I_{Kr} p (HERG, K_v11.1)
SCN5A (LQT3)	3p21-p24	Subunidad α del canal de sodio cardiaco (Na_v1.5)
Genes de LQTS de menor importancia (por orden alfabético)		
AKAP9	7q21-q22	Yotiao
CACNA1C	12p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
CALM1	14q32.11	Calmodulina 1
CALM2	2p21	Calmodulina 2
CALM3	19q13.2-q13.3	Calmodulina 3
CAV3	3p25	Caveolina 3
KCNE1	21q22.1	Subunidad β del canal de potasio (MinK)
KCNE2	21q22.1	Subunidad β del canal de potasio (MiRP1)
KCNJ5	11q24.3	Subunidad Kir3.4 del canal I_{KACH}
SCN4B	11q23.3	Subunidad β_4 del canal de sodio
SNTA1	20q11.2	Sintrofina α_1
SÍNDROME POR INACTIVACIÓN DEL GEN DE LA TRIADINA (TKO)		
TRDN	6q22.31	Triadina cardiaca
SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL (ATS)		
KCNJ2 (ATS1)	17q23	Canal de potasio I_{K1} (Kir2.1)
SÍNDROME DE TIMOTHY (TS)		
CACNA1C	12p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
TS exclusivamente cardiaco (COTS)		
CACNA1C	12p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
SÍNDROME DE QT CORTO (SQTS)		
KCNH2 (SQT1)	7q35-36	Subunidad α del canal de potasio I_{Kr} (HERG, K_v11.1)
KCNQ1 (SQT2)	11p15.5	Subunidad α del canal de potasio I_{Ks} (KVLQT1, K_v7.1)
KCNJ2 (SQT3)	17q23	Canal de potasio I_{K1} (Kir2.1)
CACNA1C (SQT4)	12p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
CACNB2 (SQT5)	10p12	Subunidad β_2 del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje
CACN2D1 (SQT6)	7q21-q22	Subunidad δ_1 del canal 2 de calcio de tipo L dependiente de voltaje
TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)		
RYR2 (CPVT1)	1q42.1-q43	Receptor 2 de la rianodina
CASQ2 (CPVT2)	1p13.3	Calsecuestrina 2
KCNJ2 (CPVT3)	17q23	Canal de potasio I_{K1} (Kir2.1)
CALM1	14q32.11	Calmodulina 1
CALM3	19q13.2-q13.3	Calmodulina 3
TRDN	6q22.31	Triadina cardiaca
SÍNDROME DE BRUGADA (BrS)		
SCN5A (BrS1)	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)
Genes Brs de menor importancia (por orden alfabético)		
ABCC9	12p12.1	Bloque ligador de ATP, subfamilia C, miembro 9
CACNA1C	2p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
CACNA2D1	7q21-q22	Subunidad δ_1 del canal 2 de calcio de tipo L dependiente de voltaje
CACNB2	10p12	Subunidad β_2 del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje
FGF12	3q28	Factor de crecimiento fibroblástico 12
GPD1L	3p22.3	Proteína 1 semejante a la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa
KCND3	1p13.2	Subunidad K_v4.3 del canal de potasio dependiente de voltaje (I_{to})
KCNE3	11q13.4	Subunidad β_3 del canal de potasio (MiRP2)
KCNJ8	12p12.1	Canal rectificador del K^+ entrante Kir6.1
HEY2	6q	Factor de transcripción 2 BHLH relacionado con la familia Hes con motivo YRPW
PKP2	12p11	Placofilina 2
RANGRF	17p13.1	Factor 1 RAN liberador de nucleótidos de guanina
SCN1B	19q13	Canal de sodio β_1
SCN2B	11q23	Canal de sodio β_2
SCN3B	11q24.1	Canal de sodio β_3
SCN10A	3p22.2	Subunidad α_{10} del canal de sodio dependiente de voltaje (Na_v1.8)
SLMAP	3p14.3	Proteína asociada al sarcolema
SÍNDROME DE REPOLARIZACIÓN PRECOZ (ERS)		
ABCC9	12p12.1	Bloque ligador de ATP, subfamilia C, miembro 9
CACNA1C	2p13.3	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (Ca_v1.2)
CACNA2D1	7q21-q22	Subunidad δ_1 del canal 2 de calcio de tipo L dependiente de voltaje
CACNB2	10p12	Subunidad β_2 del canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje

Tabla 462.3 Resumen actualizado de los genes que predisponen a los síndromes arrítmicos hereditarios *(cont.)*

GEN	LOCUS	PROTEÍNA
KCNJ8	12p12.1	Canal rectificador del K^+ entrante Kir6.1
SCN5A	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)
SCN10A	3p22.2	Subunidad α_{10} del canal de sodio dependiente de voltaje (Na_v1.8)
FIBRILACIÓN VENTRICULAR IDIOPÁTICA (FVI)		
ANK2	4q25-q27	Anquirina B
CALM1	14q32.11	Calmodulina 1
DPP6	7q36	Dipeptidil-peptidasa 6
KCNJ8	12p12.1	Canal rectificador del K^+ entrante Kir6.1
RYR2	1q42.1-q43	Receptor 2 de la rianodina
SCN3B	11q23	Subunidad β_3 del canal de sodio
SCN5A	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)
DEFECTO PROGRESIVO DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA (DPCC)		
SCN5A	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)
TRPM4	19q13.33	Canal receptor de catión de potencial transitorio, subfamilia M, miembro 4
SÍNDROME DEL NÓDULO SINUSAL ENFERMO (SNSE)		
ANK2	4q25-q27	Anquirina B
HCN4	15q24-q25	Canal 4 activado por hiperpolarización y dependiente de nucleótidos cíclicos
MYH6	14q11.2	Miosina, cadena pesada 6, músculo cardiaco, α
SCN5A	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)
«SÍNDROME DE LA ANQUIRINA B»		
ANK2	4q25-q27	Anquirina B
FIBRILACIÓN AURICULAR FAMILIAR (FAF)		
ANK2	4q25-q27	Anquirina B
GATA4	8p23.1-p22	Proteína 4 de unión a GATA
GATA5	20q13.33	Proteína 5 de unión a GATA
GJA5	1q21	Conexina 40
KCNA5	12p13	Canal de potasio I_{Kur} (K_v1.5)
KCNE2	21q22.1	Subunidad β del canal de potasio (MiRP1)
KCNH2	7q35-36	Subunidad α del canal de potasio I_{Kr} (HERG, K_v11.1)
KCNJ2	17q23	Canal de potasio I_{K1} (Kir2.1)
KCNQ1	11p15.5	Subunidad α del canal de potasio I_{Ks} (KVLQT1, K_v7.1)
NPPA	1p36	Precursor A del péptido natriurético auricular
NUP155	5p13	Nucleoporina 155 kD
SCN5A	3p21-p24	Subunidad α del canal cardiaco de sodio (Na_v1.5)

De Tester DJ, Ackerman MJ: Genetics of cardiac arrhythmias. En *Braunwald's heart disease*, ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 33.1, p 605.)

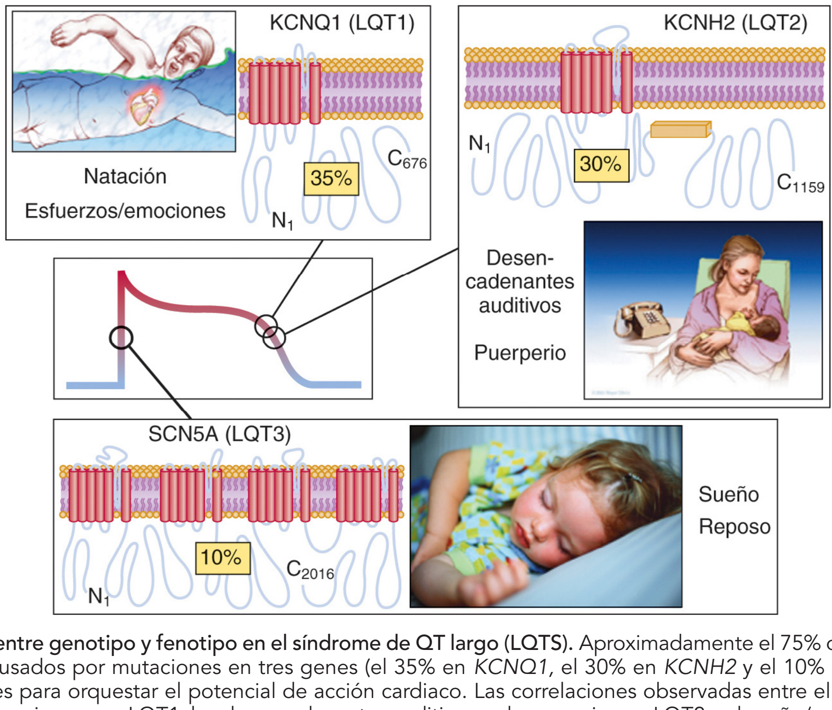

Fig. 462.11 **Correlaciones entre genotipo y fenotipo en el síndrome de QT largo (LQTS).** Aproximadamente el 75% de los LQTS con repercusiones clínicas importantes están causados por mutaciones en tres genes (el 35% en *KCNQ1*, el 30% en *KCNH2* y el 10% en *SCN5A*), que codifican los canales iónicos fundamentales para orquestar el potencial de acción cardiaco. Las correlaciones observadas entre el genotipo y el fenotipo son la natación, los esfuerzos y las emociones con LQT1, los desencadenantes auditivos y el puerperio con LQT2 y el sueño/reposo con LQT3. *(De Tester DJ, Ackerman MJ: Genetics of cardiac arrhythmias.* En Braunwald's heart disease, *ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 33-3, p 607.)*

Los estudios genéticos han identificado mutaciones en los canales de potasio y sodio cardiacos (v. tabla 462.3). Se han descrito otras variantes del síndrome de QT largo (LQTS) (hasta 13), pero estas son mucho menos frecuentes. El genotipo puede predecir las manifestaciones clínicas; por ejemplo, los episodios de arritmias que aparecen en el LQTS de tipo 1 **(LQT1)** son inducidos por el estrés o los esfuerzos, mientras que los que se producen en el **LQT3** tienen lugar en reposo, sobre todo durante el sueño (v. fig. 462.11). Los episodios de arritmias asociados al **LQT2** muestran un patrón intermedio y a menudo aparecen durante el puerperio o tienen desencadenantes auditivos. El LQT3 es el que tiene un mayor potencial de muerte súbita, seguido del LQT2 y del LQT1. Existen fármacos que pueden prolongar el intervalo QT directamente, pero lo hacen más a menudo cuando fármacos como la eritromicina o el ketoconazol inhiben su metabolismo (tabla 462.4).

La **manifestación clínica** del LQTS en niños suele ser un episodio sincopal, a menudo desencadenado por el ejercicio, el miedo o un sobresalto; algunos episodios se producen durante el sueño (LQT3). Los pacientes pueden debutar con convulsiones, presíncope o palpitaciones; aproximadamente el 10% debuta con parada cardiaca. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y electrocardiográficos. No todos los pacientes con un intervalo QT largo tienen un LQTS y se han descrito unos pocos casos con un intervalo QT normal en un ECG en reposo que tenían un LQTS. Un intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca superior a 0,47 s es altamente indicativo del síndrome, mientras que un intervalo QT superior a 0,44 s es sugestivo. Otras características que hay que tener en cuenta son la presencia de ondas T melladas en tres derivaciones, alternancia de las ondas T, una frecuencia cardiaca baja para la edad del paciente, un antecedente de síncope (especialmente en situaciones de estrés) y antecedentes familiares de LQTS o de muerte súbita inexplicada. La prueba de esfuerzo y el electrocardiograma de 24 horas (Holter) pueden ayudar al diagnóstico. Puede realizarse un genotipo que podría identificar aproximadamente al 80% de los pacientes con LQTS por criterios clínicos. Los genotipos no son de utilidad para descartar el diagnóstico en los individuos en los que se sospecha la enfermedad, pero, cuando son positivos, resultan de suma utilidad para identificar a los parientes asintomáticos afectados del caso inicial.

Los **síndromes de QT corto** se manifiestan en forma de fibrilación auricular o ventricular y se asocian a síncope y muerte súbita (v. tabla 462.3). Con frecuencia están causados por una mutación que genera un exceso de función en los canales cardiacos de potasio.

El **tratamiento** del LQTS consiste en la administración de betabloqueantes a dosis capaces de amortiguar la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio. El propranolol y el nadolol pueden ser más eficaces que el atenolol y el metoprolol. Algunos pacientes pueden precisar la implantación de un **marcapasos** debido a la bradicardia inducida por los fármacos. Está indicado el **desfibrilador automático implantable** (DAI) en los pacientes que continúan con síncopes a pesar del tratamiento con betabloqueantes y en aquellos con antecedentes de parada cardiaca. Los estudios correlativos de genotipos y fenotipos sugieren que los betabloqueantes no son eficaces en los pacientes con LQT3, en los que suele estar indicada la implantación de un DAI. Estudios recientes han demostrado que el uso de **mexiletina** resulta útil en los pacientes con LQT3.

Tabla 462.4	Causas adquiridas de prolongación del intervalo QT*
FÁRMACOS	
Antibióticos: eritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, fluoroquinolonas†	
Antimicóticos— fluconazol, itraconazol, ketoconazol†	
Antiprotozoarios: pentamidina isetionato	
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina	
Antidepresivos: tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina y doxepina	
Antipsicóticos: haloperidol, risperidona, fenotiazinas como tioridazina, clorpromazina, inhibidores selectivos de la captación de serotonina	
Antiarrítmicos	
Clase 1A (antagonistas de los canales de sodio): quinidina, procainamida, disopiramida	
Clase III (prolongan la despolarización): amiodarona (rara), bretilio, dofetilida, N-acetil-procainamida, sotalol	
Hipolipemiantes: probucol	
Antianginosos: bepridilo	
Diuréticos (a través de pérdida de K^+): furosemida, ácido etacrínico (bumetanida)	
Opiáceos: metadona, oxicodona	
Antidiabéticos orales: glibenclamida, gliburida	
Insecticidas organofosforados	
Fármacos procinéticos: cisaprida, domperidona	
Vasodilatadores: prenilamina	
Otros fármacos: ondansetrón, inhibidores de la proteasa de VIH, hierbas medicinales chinas	
TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS	
Hipopotasemia: diuréticos, hiperventilación	
Hipocalcemia	
Hipomagnesemia	
ENFERMEDADES SUBYACENTES	
Bradicardia: bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia intensa, síndrome del seno enfermo	
Disfunción miocárdica: cardiotoxicidad de antraciclinas, insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, tumores cardiacos	
Endocrinopatía: hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, feocromocitoma	
Neurológicas: encefalitis, traumatismos craneales, ictus, hemorragia subaracnoidea	
Nutricional: alcoholismo, anorexia nerviosa, desnutrición	

*En la página de internet del University of Arizona Center for Education and Research of Therapeutics está disponible un listado actualizado más exhaustivo de los medicamentos que prolongan el intervalo QTc (www.crediblemeds.org).
†Las combinaciones de quinolonas más azoles aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT.
De Park MY: *Pediatric cardiology for practitioners,* ed 5, Philadelphia, 2008, Mosby Elsevier, Box 24-1, p 433.

462.6 Disfunción del nódulo sinusal

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

La parada sinusal y el bloqueo sinoauricular pueden causar una pausa súbita del latido cardiaco. La causa más probable de la **parada sinusal** es el fracaso en la formación del impulso en el nódulo sinusal. El **bloqueo sinoauricular** se debe al bloqueo entre el complejo sinusal formador del impulso y su transmisión a la aurícula que lo rodea. Estas arritmias son infrecuentes en los niños, excepto en pacientes que han sido sometidos a cirugías extensas de la aurícula.

El **síndrome del nódulo sinusal enfermo** se debe a anomalías del nódulo sinusal o de las vías de conducción auriculares, o de ambos. Este síndrome puede producirse en ausencia de una CC y se ha descrito en hermanos, aunque es más frecuente después de la corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas, sobre todo en el **procedimiento de Fontan** y en las operaciones de **conmutación auricular** (Mustard o Senning) para la transposición de grandes vasos. Las manifestaciones clínicas dependen de la frecuencia cardiaca. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos sin necesidad de tratamiento, pero también pueden aparecer mareos y síncope en periodos de enlentecimiento sinusal intenso con fracaso de los escapes de la unión. Está indicado el tratamiento con marcapasos en los pacientes sintomáticos, como intolerancia al ejercicio o síncope.

Los pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo también pueden tener episodios de TSV **(síndrome de bradicardia-taquicardia),** lo que da lugar a palpitaciones, intolerancia al ejercicio o mareos (fig. 462.12). El

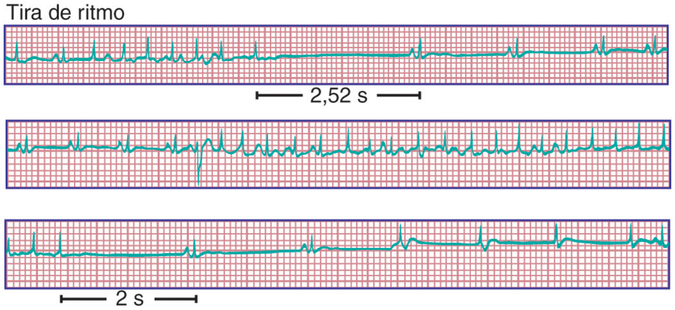

Fig. 462.12 **Síndrome «taquicardia-bradicardia» con disfunción del nódulo sinusal.** Obsérvense los brotes de taquicardia supraventricular, probablemente de origen multifocal, seguidos de largos periodos de parada sinusal y bradicardia sinusal. A menudo, los síntomas se deben a pausas sinusales largas tras la finalización de la taquicardia, en lugar de a la taquicardia propiamente dicha.

tratamiento debe individualizarse. Los fármacos utilizados para controlar las taquicardias (propranolol, sotalol, amiodarona) pueden suprimir la función del nódulo sinusal y AV, de tal forma que se puede producir una bradicardia sintomática. Por tanto, suele ser preciso colocar un marcapasos asociado al tratamiento antiarrítmico en los pacientes sintomáticos, incluso en ausencia de síntomas achacables a la bradicardia.

462.7 Bloqueo auriculoventricular

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

El bloqueo auriculoventricular puede dividirse en tres tipos (fig. 462.13). En el **bloqueo AV de primer grado,** el intervalo PR se encuentra alargado, pero todos los impulsos auriculares son conducidos a los ventrículos. En el **bloqueo AV de segundo grado,** algunos impulsos no son conducidos a los ventrículos. En la variedad del bloqueo de segundo grado conocida como **tipo Wenckebach** (también llamada **Mobitz tipo I**), el intervalo PR aumenta de forma progresiva hasta que desaparece una onda P. En el ciclo siguiente al latido bloqueado, el intervalo PR se normaliza. En el **Mobitz tipo II** no hay un retraso de conducción progresivo ni el consiguiente acortamiento del intervalo PR después del latido bloqueado. Este trastorno de la conducción es infrecuente, pero tiene mayor probabilidad de causar síncopes y puede ser progresivo. Un bloqueo relacionado es el **bloqueo AV de segundo grado de alto grado,** en el que deja de conducirse más de una onda P de una vez. Es un bloqueo mucho más peligroso. En los **bloqueos de tercer grado (bloqueo cardiaco completo),** ningún impulso procedente de la aurícula llega a los ventrículos. Normalmente hay un ritmo de escape, pero es posible que no sea fiable, dando lugar a síntomas como síncope.

El **bloqueo AV completo congénito** en los niños se debe casi siempre a una lesión autoinmunitaria del sistema de conducción fetal por anticuerpos tipo inmunoglobulina G maternos (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La) en madres con lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjögren manifiesto o, más a menudo, asintomático. Las enfermedades autoinmunitarias son responsables del 60-70% de todos los casos de bloqueo AV congénito completo y en el 80% de los casos en los que el corazón es estructuralmente normal (fig. 462.14). Una mutación génica *homebox,* el *NKX2-5,* se describe en casos de bloqueo AV completo asociado a comunicaciones interauriculares. También se pueden ver bloqueos AV en pacientes con CC complejas y desarrollo embrionario anormal del sistema de conducción. Se ha asociado a tumores miocárdicos y miocarditis. El bloqueo AV completo es una complicación conocida de los abscesos miocárdicos secundarios a endocarditis. También se ha encontrado en alteraciones genéticas, como el LQTS y el síndrome de Kearns-Sayre. El bloqueo AV posoperatorio puede ser una complicación de la reparación de CC; concretamente, de las reparaciones que implican el cierre de una comunicación interventricular.

La incidencia de bloqueo AV completo congénito es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos; en ocasiones se subestima la verdadera incidencia de este cuadro debido a la elevada tasa de muertes fetales. En algunos lactantes hijos de madres con LES, el bloqueo AV completo no está presente al nacer, pero se desarrolla en los primeros 3-6 meses de vida. A menudo se diagnostica la arritmia en el feto (secundaria a la disociación observada entre las contracciones auriculares y ventriculares en la ecocardiografía fetal) y puede conducir a la aparición de anasarca fetal. El tratamiento de la madre con corticoesteroides para detener la progresión o revertir el bloqueo AV resulta controvertido. Los lactantes con CC asociadas a insuficiencia cardiaca presentan una alta tasa de mortalidad.

En niños mayores sin otras alteraciones cardiacas, el bloqueo AV completo con frecuencia es asintomático, aunque pueden producirse síncopes y cuadros de muerte súbita. Algunos lactantes y niños pequeños pueden tener terrores nocturnos, cansancio con siestas frecuentes e irritabilidad. El pulso periférico es notorio debido al gran volumen sistólico compensador y a la vasodilatación periférica; la presión arterial sistólica se encuentra elevada. Los latidos del pulso venoso yugular son irregulares y pueden ser grandes cuando la aurícula se contrae contra una válvula tricúspide cerrada (ondas cañón). El ejercicio y la atropina pueden producir una aceleración de 10-20 latidos/min o más. Pueden escucharse a menudo soplos sistólicos a lo largo del borde esternal izquierdo, y no es infrecuente la presencia de soplos mesodiastólicos apicales. El primer ruido cardiaco es variable debido a la variabilidad del llenado ventricular con disociación AV. El bloqueo cardiaco

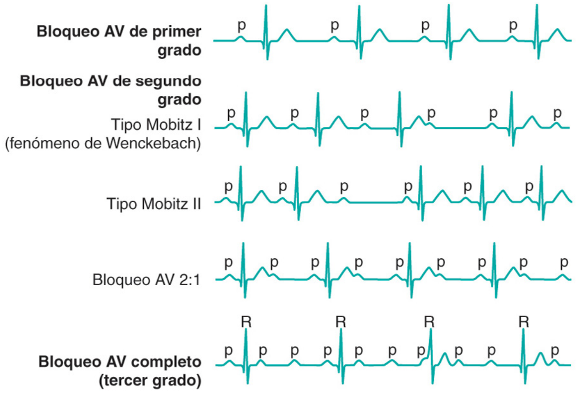

Fig. 462.13 Bloqueo auriculoventricular (AV). *(De Park MY:* Pediatric cardiology for practitioners, *ed 5, Philadelphia, 2008, Mosby/Elsevier, Fig 25-1, p 446.)*

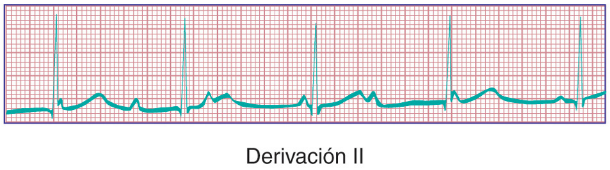

Fig. 462.14 Bloqueo auriculoventricular (AV) completo congénito. La frecuencia ventricular es regular a 53 latidos/min. La frecuencia auricular es, en cierto modo, variable, de 65-95 latidos/min, y completamente disociada de la del ventrículo. La morfología del complejo QRS es normal, lo cual es frecuente en el bloqueo AV completo congénito.

AV provoca el aumento de tamaño del corazón debido al incremento del volumen de llenado ventricular diastólico.

El **diagnóstico** se confirma mediante electrocardiografía; las ondas P y los complejos QRS no presentan una relación constante (v. fig. 462.14). La duración del QRS puede estar prolongada o es normal si los latidos de escape proceden del nodo AV o de zonas altas del haz de His.

El **pronóstico** del bloqueo AV completo congénito suele ser favorable; el seguimiento de pacientes hasta la edad de 30-40 años ha demostrado que han llevado vidas normales y activas. Algunos pacientes sufren episodios de intolerancia al ejercicio físico, mareos y síncope (crisis de Stokes-Adams); la presencia de síncopes hace necesaria la implantación de un marcapasos definitivo. También debe considerarse la implantación de un marcapasos en los pacientes que desarrollan síntomas, como cardiomegalia progresiva, pausas prolongadas o frecuencias cardiacas diurnas de un promedio ≤50 latidos/min. Asimismo, la implantación de un marcapasos profiláctico en los adolescentes es razonable, considerando el riesgo bajo del procedimiento de implantación y la dificultad en la predicción de las personas que desarrollarán síntomas graves súbitos.

Es recomendable implantar un **marcapasos cardiaco** en neonatos con frecuencias ventriculares lentas (55 latidos/min o menos), signos de insuficiencia cardiaca, ritmos con complejo ancho o CC (con frecuencias ventriculares inferiores a 70 latidos/min). Puede administrarse isoprenalina, atropina o adrenalina para intentar aumentar la frecuencia cardiaca de forma transitoria hasta que se pueda colocar un marcapasos. En los lactantes se han utilizado tradicionalmente marcapasos epicárdicos transtorácicos; es posible implantar marcapasos transvenosos en niños pequeños. Se pueden producir bloqueos AV completos posquirúrgicos después de cualquier procedimiento quirúrgico a corazón abierto que requiera la realización de suturas cerca de las válvulas AV o de la cresta del tabique interventricular. El bloqueo cardiaco posquirúrgico se trata inicialmente mediante electrodos de estimulación cardiaca transitorios. La probabilidad de que se recupere un ritmo sinusal al cabo de 10-14 días es escasa; tras este tiempo se recomienda un marcapasos permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 463

Muerte súbita

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

La muerte súbita, aparte del síndrome de muerte súbita del lactante, es infrecuente en niños menores de 18 años (v. cap. 402). La muerte súbita puede clasificarse según su origen traumático o no traumático. Las causas *traumáticas* son las más frecuentes en los niños y abarcan los accidentes de vehículos a motor, las muertes violentas, las muertes en actividades recreativas y las muertes laborales. Las muertes súbitas *no traumáticas* se deben con frecuencia a causas **cardiacas** específicas. La incidencia de muerte súbita varía entre 0,8 y 6,2 por 100.000 habitantes al año en niños y adolescentes, a diferencia de la incidencia superior de **muerte súbita cardiaca (MSC)** en adultos, de 1 por 1.000 habitantes. Alrededor del 65% de los casos se debe a problemas de origen cardiaco en pacientes con corazones estructuralmente normales o con cardiopatías congénitas (corregidas, paliadas o no operadas). Los **deportes** de competición en la educación secundaria (baloncesto, fútbol americano) son factores ambientales de alto riesgo. Las causas habitualmente identificables en los atletas de competición son la miocardiopatía hipertrófica, con o sin hipertrofia del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo, otras miocardiopatías y anomalías de las arterias coronarias; la mayoría son muertes súbitas *inexplicadas* (fig. 463.1). En la tabla 463.1 se enumeran otras causas potenciales. Estas pueden clasificarse en anomalías *estructurales,* como la estenosis aórtica y las anomalías de las arterias coronarias; enfermedad miocárdica, como la miocarditis; enfermedad del sistema de conducción, como el síndrome de QT largo, y causas varias, como la hipertensión pulmonar y la conmoción cardiaca. Puede que no se produzca síntoma alguno antes del acontecimiento, pero, si existen, pueden ser síncopes, dolor torácico, disnea y palpitaciones. Los pacientes pueden presentar antecedentes familiares de cardiopatía (miocardiopatía dilatada o hipertrófica, intervalo QT alargado, displasia arritmógena del ventrículo derecho, síndromes de Brugada o de Marfan) o de muerte súbita inexplicada. La muerte se produce a menudo tras un esfuerzo o con el ejercicio.

MECANISMO DE LA MUERTE SÚBITA

Existen tres mecanismos reconocidos de muerte súbita: *arrítmica, cardiaca no arrítmica* (causas circulatorias y vasculares) y *no cardiaca.* La **fibrilación ventricular (FV)** es la causa final más frecuente de muerte súbita en adultos, pero es solo la etiología definitiva en el 10-20% de los niños con MSC. Es más frecuente que la **bradicardia** conduzca a una FV o bien a una asistolia (v. cap. 462).

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La **estenosis valvular aórtica** es la cardiopatía congénita más frecuentemente asociada a muerte súbita en los niños. Desde un punto de vista histórico, aproximadamente el 5% de los niños con esta enfermedad fallecen, aunque esto es bastante infrecuente en la era moderna. Son factores de riesgo un antecedente de síncope, dolor torácico y signos de obstrucción grave e hipertrofia ventricular izquierda (v. cap. 454.5).

Las **anomalías de las arterias coronarias** se asocian también con frecuencia a la muerte súbita en niños y adolescentes. La anomalía asociada con mayor frecuencia a la muerte súbita es el origen de la arteria coronaria principal izquierda desde el seno de Valsalva derecho. La arteria coronaria, por tanto, transcurre entre la aorta y la arteria pulmonar, y su trayectoria también puede ser intramural. El esfuerzo físico produce un aumento en la presión pulmonar y aórtica, lo cual se cree que comprime la arteria coronaria principal izquierda y produce isquemia o acodamiento. Es mucho más frecuente el origen anómalo de la arteria coronaria derecha en el seno de Valsalva izquierdo, pero solo raramente es una causa de muerte súbita.

MIOCARDIOPATÍA

Los tres tipos principales de miocardiopatías (hipertrófica, dilatada y restrictiva) están asociados a muerte súbita en la población pediátrica; la muerte súbita puede ser la manifestación inicial de la miocardiopatía (v. cap. 466).

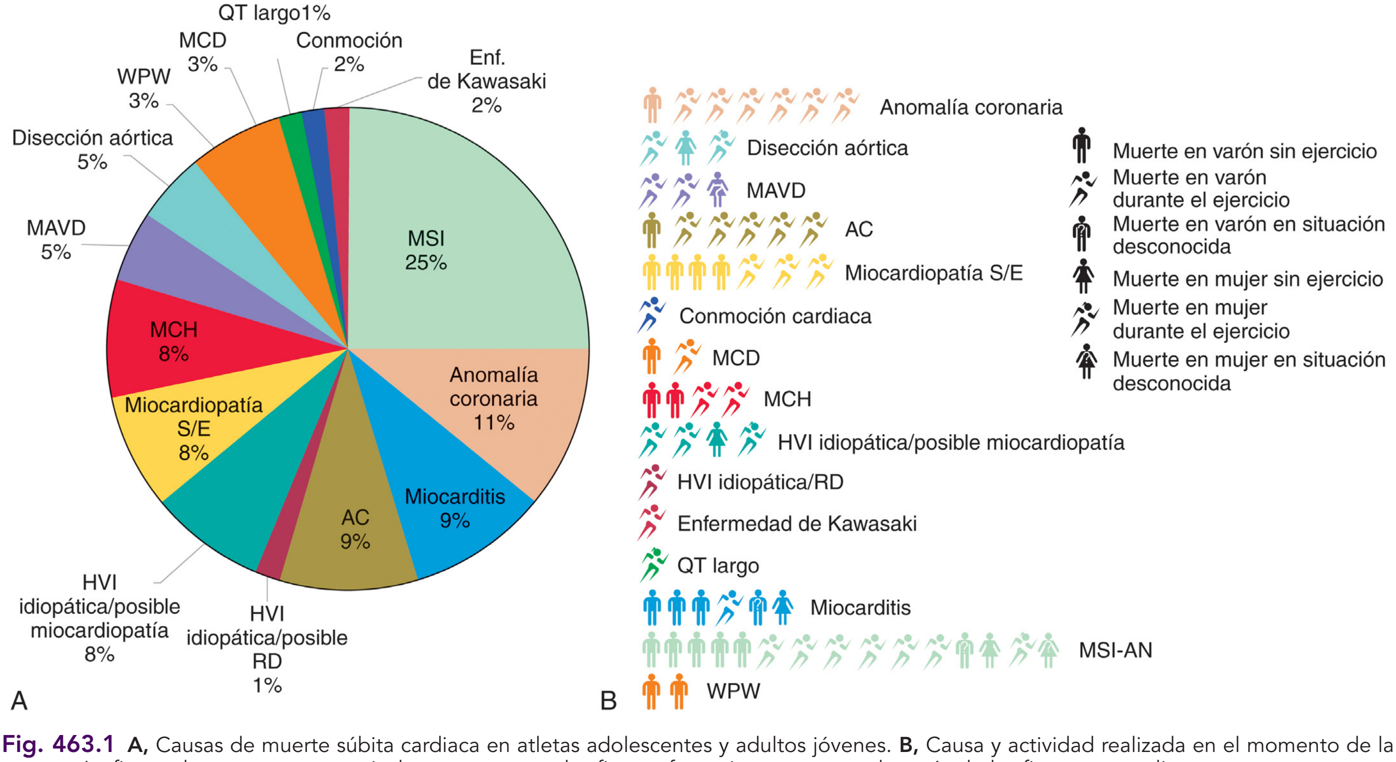

Fig. 463.1 **A,** Causas de muerte súbita cardiaca en atletas adolescentes y adultos jóvenes. **B,** Causa y actividad realizada en el momento de la muerte. La figura de una persona equivale a una muerte; las figuras femeninas aparecen después de las figuras masculinas, a no ser que no se registrasen muertes entre varones. AC, arteriopatía coronaria; HVI, hipertrofia del ventrículo izquierdo; MAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MSI, muerte súbita inexplicada; RD, rasgo drepanocítico; S/E, sin especificar; MSI-AN, muerte súbita inexplicada con autopsia negativa; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White. *(De Harmon KG, Asif I, Maleszewski JJ, et al: Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes,* Circulation *132:10-19, 2015, Fig 2, p 16.)*

Tabla 463.1 Causas potenciales de muerte súbita en lactantes, niños y adolescentes
SMSL Y «SIMILARES»
SMSL
Síndromes de QT largo*
Errores congénitos del metabolismo
Maltrato infantil
Miocarditis
CC dependientes de la permeabilidad del conducto
CC CORREGIDAS O NO OPERADAS
Estenosis aórtica
Tetralogía de Fallot
Transposición de los grandes vasos (conmutación auricular postoperatoria)
Prolapso de la válvula mitral
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
Síndrome de Eisenmenger
ARTERIOPATÍAS CORONARIAS
Origen anómalo*
Trayecto anómalo (tunelizado)
Enfermedad de Kawasaki
Periarteritis
Disección arterial
Síndrome de Marfan (rotura de la aorta)
Infarto de miocardio
ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO
Miocarditis
Miocardiopatía hipertrófica*
Miocardiopatía dilatada
Miocardiopatía arritmógena (del ventrículo derecho)
Enfermedad de Lyme
Síndrome de *takotsubo*
ANOMALÍAS DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN/ARRITMIAS
Síndromes de QT largo*
Síndrome de Brugada
Fármacos proarrítmicos
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Bloqueo AV completo
Conmoción cardiaca
Fibrilación ventricular idiopática
Miocardiopatía arritmógena (del ventrículo derecho)
Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica
Tumores cardiacos
MISCELÁNEA
Convulsiones
Hipertensión pulmonar
Embolia pulmonar
Golpe de calor
Cocaína y otras drogas o fármacos estimulantes
Anorexia nerviosa
Trastornos electrolíticos

*Frecuentes.
CC, cardiopatía congénita; SMSL, síndrome de muerte súbita del lactante.

La **miocardiopatía hipertrófica (MCH)** es la causa más frecuente de muerte súbita en el adolescente deportista. El riesgo anual de muerte súbita en los pacientes jóvenes con MCH es del 2% al año. Entre sus factores de riesgo están los antecedentes familiares de muerte súbita, la existencia de síntomas, las arritmias ventriculares y el debut a una edad precoz. Muchos pacientes con MCH tienen una obstrucción del infundíbulo de salida ventricular izquierdo (ISVI). El mecanismo de la muerte súbita es arrítmico y puede ser secundario al desarrollo de una obstrucción dinámica con el esfuerzo y una pérdida consiguiente de gasto cardiaco, o puede estar asociada a isquemia cardiaca. Por tanto, los pacientes sin obstrucción del ISVI también tienen riesgo de muerte súbita. Las **miocardiopatías dilatadas** también se asocian a MSC en niños, aunque el riesgo es claramente inferior al de los adultos.

La **miocardiopatía arritmógena** (también llamada **miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho**) es una forma específica de miocardiopatía dilatada asociada a arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio y muerte súbita. Afecta principalmente al ventrículo derecho, pero el izquierdo también puede verse afectado. El diagnóstico puede ser difícil; la RM, el estudio electrofisiológico o la biopsia endocárdica se utilizan con una fiabilidad limitada. La anatomía patológica consiste en la sustitución de la grasa transmural del ventrículo derecho con áreas parcheadas de fibrosis.

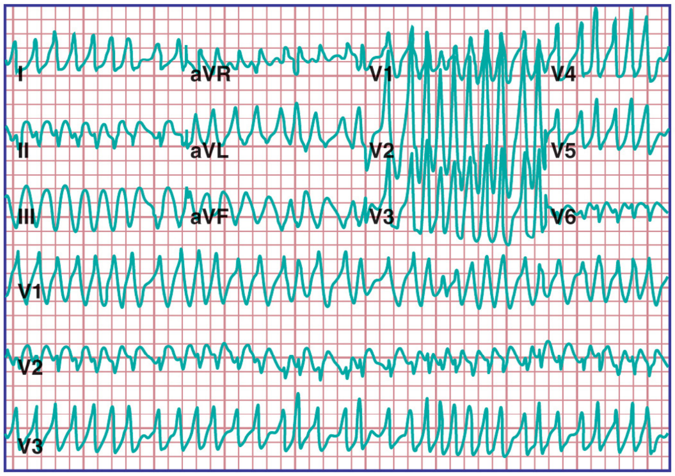

Fig. 463.2 **Fibrilación auricular en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White y conducción rápida al ventrículo.** Obsérvense los complejos QRS anchos secundarios a una preexcitación completa y la respuesta ventricular irregularmente irregular, causada por la fibrilación auricular.

La **miocarditis** se ha detectado a menudo en la anatomía patológica de pacientes con muerte súbita de etiología desconocida. Es posible que no haya síntomas antes de la muerte o que consistan en una insuficiencia cardiaca franca o hallazgos sutiles, como una frecuencia cardiaca elevada. Los pacientes pediátricos pueden tener un bloqueo cardiaco completo o arritmias ventriculares con esta enfermedad.

ARRITMIAS CARDIACAS

Una anomalía primaria del sistema de conducción puede conducir a muerte súbita. Las causas comprenden el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada. Además de producir taquicardias supraventriculares, el **síndrome de WPW** puede producir una fibrilación auricular con conducción rápida a través de la vía accesoria, conduciendo a FV y muerte súbita (fig. 463.2). Sin embargo, esto es extremadamente infrecuente en los pacientes pediátricos, aunque la incidencia está aumentando en los adolescentes. En los adultos, la incidencia de muerte súbita en pacientes asintomáticos es de 1 por 1.000 pacientes al año, pero esta tasa puede ser mayor en los niños, que aún no han sobrevivido hasta la edad adulta. Debido a que la digoxina y el verapamilo pueden aumentar la conducción a través de las vías accesorias, estos fármacos están contraindicados en el síndrome de WPW.

El **síndrome de QT largo** (LQTS; v. cap. 462), un grupo de patologías de los canales que afectan a la repolarización ventricular, también se asocia a muerte súbita (fig. 463.3). El mecanismo de muerte súbita es la taquicardia ventricular polimorfa ***(torsades de pointes)*** (fig. 463.4). En el 9% de los pacientes se produce una presentación inicial de MSC. Por tanto, se recomienda el tratamiento de los pacientes asintomáticos con un intervalo QT largo en el electrocardiograma (ECG) y antecedentes familiares positivos.

El **intervalo QT largo adquirido** puede verse en pacientes con anomalías electrolíticas importantes, lesiones del sistema nervioso central o ayuno extremo (como en la bulimia y la anorexia nerviosa). Los fármacos también pueden producir una prolongación del intervalo QT (v. tabla 462.4). Estos pacientes también tienen riesgo de arritmias ventriculares malignas, y para reducir el riesgo de muerte súbita puede ser necesaria la corrección del problema subyacente.

El **síndrome de Brugada,** un trastorno autosómico dominante, causado por una mutación en el gen *SCN5A* en aproximadamente el 30% de los pacientes, se asocia a la MSC y a menudo aparece junto con fiebre, fármacos, trastornos electrolíticos nocturnos o tras una comida abundante (fig. 463.5). Los signos típicos en el ECG son las elevaciones *descendentes* del segmento ST en las derivaciones V_1-V_3; la muerte está causada por una FV o una taquicardia ventricular.

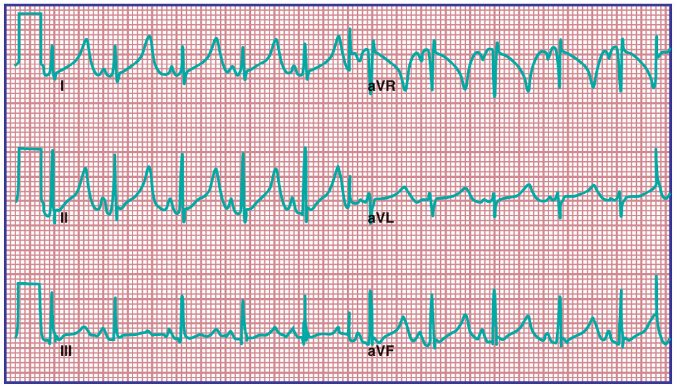

Fig. 463.3 Síndrome de QT largo en un recién nacido. El QTc está sumamente alargado. Las ondas T son picudas y de aspecto anormal.

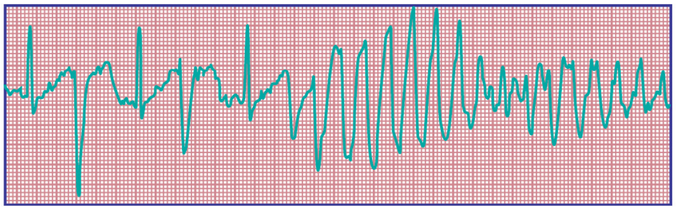

Fig. 463.4 Episodio de *torsades de pointes* en un paciente con síndrome de QT largo.

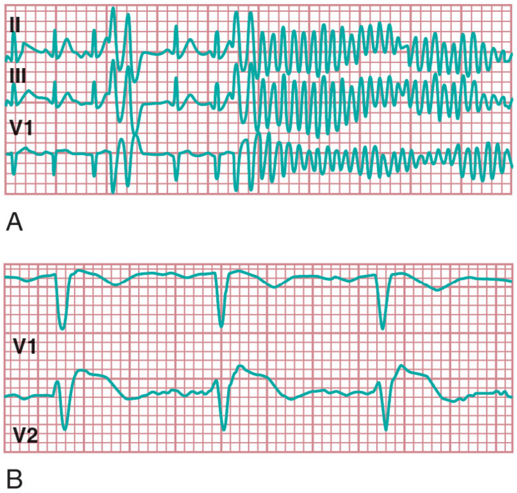

Fig. 463.5 Síndrome de Brugada. A, Ectopia ventricular frecuente y taquicardia ventricular polimorfa mantenida. **B,** Elevación de tipo descendente del segmento ST persistente en las derivaciones V_1 y V_2 características del tipo I de Brugada. *(De Talib S, van de Poll SE: Brugada syndrome diagnosed after Ramadan.* Lancet *382:100, 2013.)*

ETIOLOGÍA MISCELÁNEA

La **conmoción cardiaca** representa una entidad mortal, casi universal, debida a un traumatismo torácico no penetrante (p. ej., con una pelota de béisbol o con un disco de hockey). En ocasiones, los golpes en el pecho de características aparentemente inocentes en casa o en los lugares de juego pueden ser letales. Los pacientes experimentan inmediatamente una FV en ausencia de un traumatismo cardiaco identificable (contusión, hematoma, laceración de una arteria coronaria). El riesgo es mayor en los niños antes de llegar a la adolescencia. Históricamente, la muerte sobreviene por FV que no responde a ninguno de los esfuerzos por conseguir la reanimación en el 85-90% de los niños. La desfibrilación sincronizada (DS) puede ser eficaz, en caso de estar disponible, especialmente si se emplea de forma inmediata; sin embargo, se ha documentado que tiene éxito en solo aproximadamente el 25% de los casos.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES REANIMADOS

Es importante centrar el tratamiento en las causas potencialmente reversibles de muerte súbita. Estas comprenden la corrección de los principales defectos hemodinámicos, el tratamiento con marcapasos de un paciente con bradicardia o el tratamiento de soporte para la miocarditis. Desafortunadamente no siempre se detectan causas reversibles en los supervivientes jóvenes de una parada cardiaca. Además de este dilema, existe una capacidad limitada para predecir la respuesta a los fármacos antiarrítmicos o el riesgo de recurrencia. Por tanto, el **desfibrilador automático implantable** (DAI) es el tratamiento de elección para los supervivientes de una muerte súbita arrítmica.

MEDICACIÓN PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Se ha generado cierta inquietud al plantear que la medicación estimulante prescrita en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad podría aumentar el riesgo de muerte súbita (v. cap. 49). Esta inquietud ha surgido por la publicación de una serie de artículos de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense de casos de muerte súbita de etiología desconocida en individuos que tomaban medicación estimulante, la mayoría adultos. En unos pocos casos, en la autopsia de estos casos se apreciaba hipertrofia del ventrículo izquierdo secundaria a hipertensión, coartación de aorta o MCH. No hay estudios prospectivos que respalden la idea de que dichos medicamentos aumenten el riesgo, y las pruebas son nulas o escasas de que el cribado mediante ECG pueda identificar con fiabilidad al subgrupo de riesgo. Algunos sugieren un cribado mediante ECG en los niños antes de iniciar este tratamiento, pero no se ha llegado a ningún consenso de que esta estrategia sea eficaz. Las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (AAP) no respaldan el cribado mediante ECG antes del inicio del tratamiento con estimulantes en ausencia de antecedentes cardiacos de interés.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA

La probabilidad de supervivencia tras el alta hospitalaria de un paciente joven que sufre una parada cardiaca extrahospitalaria es inferior al 20%. La presencia de **desfibriladores externos portátiles** (DEP) inmediatos, cuando se combina con una reanimación cardiopulmonar (RCP) estándar en el lugar de realización del ejercicio físico (gimnasio, pista, campo de baloncesto o fútbol), puede mejorar la supervivencia de forma considerable. Por tanto, la identificación de los pacientes con riesgo es extremadamente importante.

Muchas de las causas más frecuentes de muerte súbita en niños y adolescentes pueden identificarse a partir de la anamnesis del paciente (síntomas prodrómicos), de los antecedentes familiares y de la exploración física. La AAP dispone del formulario «Preparticipation Physical Evaluation», útil para este propósito y que se puede descargar (http://www.aap.org). Es de vital importancia evaluar minuciosamente a los niños que experimentan **síncope** durante el **ejercicio,** ya que esta puede ser la última oportunidad para diagnosticar una afección potencialmente mortal en dicho paciente.

Es fundamental evitar los comportamientos de riesgo (consumo de cocaína, anorexia nerviosa) y conocer los efectos secundarios de los fármacos y las interacciones y las contraindicaciones farmacológicas. La utilización de equipamientos deportivos que protejan el tórax y de pelotas de béisbol más blandas no ha demostrado prevenir al 100% la conmoción cardiaca. La RCP inmediata por los transeúntes y una rápida desfibrilación por medio de un DEP aumentan las probabilidades de supervivencia. Los familiares de los supervivientes de muerte súbita deberían ser evaluados para descartar causas genéticas (p. ej., AQTS, MCH).

El uso de un ECG antes de participar en una actividad deportiva para detectar aquellos deportistas con riesgo de muerte súbita ha sido controvertido. Dado que muchos deportistas no manifiestan síntomas antes de su participación deportiva o les preocupa reconocer síntomas cardiacos por temor a que no les dejen competir, algunos han propuesto que el ECG pueda identificar a un grupo de riesgo de escaso tamaño con MCH o QT prolongado, o con síndromes de Brugada o de WPW. Estos ECG no identificarían aquellos pacientes con LQTS de fenotipo negativo ni con taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, ni tampoco las anomalías de las arterias coronarias. Además, podrían identificarse muchos falsos positivos que precisarían una evaluación más exhaustiva para excluir diagnósticos alarmantes. El ECG es obligatorio en varios países europeos, pero no en Estados Unidos, aunque muchas asociaciones deportivas universitarias o profesionales (p. ej., organizaciones deportivas colegiadas o profesionales) exigen esta prueba como parte de la evaluación médica. Si el ECG es positivo, se realiza un **ecocardiograma.** Los estudios de coste-efectividad sugieren que el coste de la implantación de un programa nacional en Estados Unidos sería prohibitivo debido a la baja incidencia de muerte súbita en la población

pediátrica, la alta prevalencia de falsos positivos en el ECG y la dificultad de descartar de forma definitiva una cardiopatía en los pacientes con hallazgos límites en el ECG. Aunque algunos estudios en programas regionales o nacionales de cribado han sugerido cierto beneficio (p. ej., en la región italiana del Véneto), otros no han podido demostrar ningún efecto del cribado sobre la incidencia basal de muerte súbita en jóvenes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5
Cardiopatías adquiridas

Capítulo 464
Endocarditis infecciosa
Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

La endocarditis infecciosa abarca las endocarditis *bacterianas* agudas y subagudas, así como las *no bacterianas* producidas por virus, hongos y otros microorganismos. Es una causa importante de morbimortalidad en niños y adolescentes, a pesar de los avances en el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad con antimicrobianos. La imposibilidad de erradicar la endocarditis infecciosa mediante la prevención o el tratamiento precoz obedece a varios factores. La enfermedad representa una interacción compleja entre un patógeno y factores del huésped como una desestructuración endotelial y una función inmunitaria no del todo comprendida; la naturaleza de los microorganismos responsables ha cambiado con el tiempo, y el diagnóstico puede ser difícil durante los estadios iniciales y a veces se retrasa hasta que se ha desarrollado una infección más grave. Asimismo, han surgido grupos de riesgo especial, como los adictos a drogas por vía parenteral, supervivientes de cirugía cardiaca y, en especial, aquellos a quienes se colocan prótesis mecánicas, pacientes sometidos a tratamientos con fármacos inmunosupresores y pacientes que requieren el uso de catéteres intravasculares de forma crónica. Algunos pacientes padecen endocarditis sobre válvulas originales que previamente eran consideradas como normales, aunque su inspección quirúrgica revela que tienen anomalías estructurales leves.

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del tipo viridans (grupos de estreptococos α-hemolíticos, como *Streptococcus mitis, S. anginosus, S. mutans, S. salivarius* y *S. bovis*) y *Staphylococcus aureus* son los principales agentes causales de endocarditis en la población pediátrica. Existen otros microorganismos causantes de endocarditis con menor frecuencia y alrededor del 6% de los casos presenta hemocultivos negativos para cualquiera de ellos (tabla 464.1). No existe relación alguna entre el microorganismo etiológico y el tipo de cardiopatía congénita, la duración de la enfermedad o la edad del niño. La endocarditis estafilocócica es más frecuente en los pacientes sin cardiopatías subyacentes. Las infecciones por estreptococos del grupo viridans aparecen sobre todo tras procedimientos dentales, y los enterococos del grupo D se ven con mayor frecuencia tras manipulaciones del tracto digestivo bajo o genitourinario.

Las endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* o por *Serratia marcescens* se diagnostican sobre todo en drogadictos por vía intravenosa y pueden detectarse hongos tras la cirugía a corazón abierto. Los estafilococos coagulasa negativos son frecuentes en pacientes portadores crónicos de catéteres venosos centrales.

Tabla 464.1 Microorganismos bacterianos implicados en la endocarditis infecciosa pediátrica

FRECUENTES: VÁLVULAS NATIVAS U OTRAS LESIONES CARDIACAS
Estreptococos del grupo viridans *(Streptococcus mutans, S. sanguinis, S. mitis)*
Staphylococcus aureus
Estreptococos del grupo D (enterococos) *(Streptococcus bovis, S. faecalis)*
INFRECUENTES: VÁLVULAS NATIVAS U OTRAS LESIONES CARDIACAS
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Estafilococos coagulasa negativos
Abiotrophia defectiva (variante nutricional de estreptococo)
Coxiella burnetii (fiebre Q)*
Neisseria gonorrhoeae
*Brucella**
*Chlamydia psittaci**
*Chlamydia trachomatis**
*Chlamydia pneumoniae**
*Legionella**
*Bartonella**
*Tropheryma whipplei** (enfermedad de Whipple)
Grupo HACEK†
*Streptobacillus moniliformis**
*Pasteurella multocida**
Campylobacter fetus
Cultivos negativos (6% de los casos)
PRÓTESIS VALVULARES
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Estreptococos del grupo viridans
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Difteroides
Legionella spp.*
Grupo HACEK†
Hongos‡

*Estas bacterias tediosas y algunos hongos pueden producir endocarditis con cultivos negativos. Para su detección se necesitan medios especiales, una incubación superior a 7 días, reacción en cadena de la polimerasa en muestra sanguínea o valvular para ARNr 16S (bacterias) o ARNr 18S (hongos), o pruebas serológicas.

†El grupo HACEK abarca *Haemophilus* spp. *(H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, H. aphrophilus), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

‡*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii, Histoplasma capsulatum*.

EPIDEMIOLOGÍA

La endocarditis infecciosa suele ser una complicación de una cardiopatía reumática o congénita, pero también puede producirse en niños sin ninguna anomalía valvular o malformación cardiaca. En los países desarrollados, las **cardiopatías congénitas** (CC) constituyen el principal factor predisponente. La endocarditis es infrecuente en la lactancia; en este grupo de edad suele aparecer tras una intervención a corazón abierto o se asocia con una vía venosa central.

Los pacientes con cardiopatías congénitas donde el flujo sanguíneo es turbulento a través de un orificio u orificio estenótico, especialmente si hay un gradiente de presión alta a través del defecto, son más susceptibles de sufrir endocarditis. Este flujo turbulento traumatiza el endotelio vascular, lo que crea un sustrato para el depósito de fibrina y plaquetas que conduce a la formación de **embolias trombóticas no bacterianas (ETNB),** las cuales parecen ser la lesión desencadenante de la endocarditis infecciosa. Se forma una biopelícula sobre la superficie de los dispositivos mecánicos implantados, como válvulas, catéteres o cables de marcapasos, que sirven también de sustrato adhesivo para la infección. Una bacteriemia transitoria coloniza entonces las ETNB o las biopelículas y favorece la proliferación de bacterias en el interior de la lesión. Las proteínas de superficie bacterianas, como el antígeno FimA en los estreptococos viridans, actúan como factores de adhesión para las ETNB o las biopelículas, tras lo cual pueden proliferar con rapidez las bacterias dentro de la vegetación. Dada la intensa colonización de las superficies mucosas (orofaringe, aparato gastrointestinal, urinario y vagina) por bacterias potencialmente patógenas, parece que estas superficies son el origen de la bacteriemia transitoria. Existe cierta controversia sobre la magnitud con la que las actividades cotidianas (p. ej., cepillarse los dientes o limpiárselos con seda dental) comparadas con los procedimientos invasivos (p. ej., limpiezas o cirugías dentales) contribuyen a esta bacteriemia. La incidencia de bacteriemia transitoria tras la limpieza con cepillo o seda dental se sitúa en el 20-68%, e incluso en el 7-51% de los pacientes tras masticar alimento. La magnitud de dicha bacteriemia también es similar a la generada a partir de procedimientos dentales. El mantenimiento de

Tabla 464.2 Indicios epidemiológicos para establecer el diagnóstico etiológico de la endocarditis con cultivos negativos

CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA	MICROORGANISMOS HABITUALES
Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)	*Staphylococcus aureus*, incluidas cepas adquiridas en la comunidad resistentes a la oxacilina Estafilococos coagulasa negativos Estreptococos β-hemolíticos Hongos Bacilos aerobios gramnegativos, incluido *Pseudomonas aeruginosa* Polimicrobiano
Dispositivos médicos cardiovasculares permanentes	*S. aureus* Estafilococos coagulasa negativos Hongos Bacilos aerobios gramnegativos *Corynebacterium* spp.
Enfermedades, infección y manipulación del aparato genitourinario, incluidos embarazos, partos y abortos	*Enterococcus* spp. Estreptococos del grupo B (*S. agalactiae)* *Listeria monocytogenes* Bacilos aerobios gramnegativos *Neisseria gonorrhoeae*
Trastornos cutáneos crónicos, incluidas las infecciones de repetición	*S. aureus* Estreptococos β-hemolíticos *S. aureus*
Mala salud bucodental, procedimientos dentales	Estreptococos del grupo viridans Variantes nutricionales de estreptococos *Abiotrophia defectiva* *Granulicatella* spp. *Gemella* spp. Microorganismos del grupo HACEK
Alcoholismo, cirrosis	*Bartonella* spp. *Aeromonas* spp. *Listeria* spp. *Streptococcus pneumoniae* Estreptococos β-hemolíticos
Quemaduras	*S. aureus* Bacilos aerobios gramnegativos, incluido *P. aeruginosa* Hongos
Diabetes mellitus	*S. aureus* Estreptococos β-hemolíticos *S. pneumoniae*
Prótesis valvular implantada ≤1 año antes	Estafilococos coagulasa negativos *S. aureus* Bacilos aerobios gramnegativos Hongos *Corynebacterium* spp. *Legionella* spp.
Prótesis valvular implantada >1 año antes	Estafilococos coagulasa negativos *S. aureus* Estreptococos del grupo viridans *Enterococcus* spp. Hongos *Corynebacterium* spp.
Exposición a perros o gatos	*Bartonella* spp. *Pasteurella* spp. *Capnocytophaga* spp.
Contacto con leche contaminada o animales de granja infectados	*Brucella* spp. *Coxiella burnetii* *Erysipelothrix* spp.
Indigencia, piojos	*Bartonella* spp.
VIH/SIDA	*Salmonella* spp. *S. pneumoniae* *S. aureus*
Neumonía, meningitis	*S. pneumoniae*
Trasplante de órganos sólidos	*S. aureus* *Aspergillus fumigatus* *Enterococcus* spp. *Candida* spp.
Lesiones del aparato digestivo	*Streptococcus gallolyticus (bovis)* *Enterococcus* spp. *Clostridium septicum*

HACEK, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella* spp; VIH/SIDA, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

De Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 132:1435-1486, 2015.

una buena higiene oral puede ser un factor importante para disminuir la frecuencia y la magnitud de la bacteriemia.

Los niños con el **riesgo máximo** de consecuencias adversas después de una endocarditis infecciosa son aquellos con: prótesis valvulares u otro material protésico empleado para la reparación de válvulas cardiacas, CC cianóticas no reparadas (incluyendo a aquellos con tratamiento paliativo con derivaciones o conductos), defectos completamente reparados con material protésico o dispositivos durante los 6 primeros meses tras la reparación, CC reparadas con defectos residuales en o próximos al lugar del parche o el dispositivo protésico, estenosis o insuficiencia valvular después de un trasplante cardiaco, valvulopatía permanente por **fiebre reumática** (estenosis mitral, insuficiencia aórtica) y endocarditis infecciosa previa. Los pacientes con lesiones con flujos sanguíneos de alta velocidad, como las comunicaciones interventriculares o las estenosis aórticas, también corren el riesgo de desarrollar endocarditis. En los pacientes de más edad, las válvulas aórticas bicúspides congénitas y el prolapso de la válvula mitral con regurgitación añaden riesgos adicionales de endocarditis. La corrección quirúrgica de las CC puede disminuir, pero no eliminar, el riesgo de endocarditis, con la salvedad de la reparación de una CIA simple o de un ductus arteriosus persistente sin material protésico.

En cerca del 30% de los pacientes con endocarditis infecciosa se detecta presumiblemente un factor predisponente. Puede identificarse un procedimiento dental previo en el 10-20% de los casos, situándose la realización de dicho procedimiento entre 1 y 6 meses antes de la aparición de los síntomas, y de ahí la controversia relativa al riesgo absoluto de endocarditis infecciosa tras los procedimientos dentales. La bacteriemia primaria por *S. aureus* es otro riesgo de endocarditis. La aparición de endocarditis justo después de la cirugía cardiaca de rutina es relativamente baja, pero esta es un antecedente frecuente, sobre todo si se utiliza material protésico. En el grupo reducido de pacientes que presentan endocarditis con cultivos negativos, los factores epidemiológicos o de exposición podrían contribuir a establecer el diagnóstico (tabla 464.2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tabla 464.3 resume las manifestaciones de la endocarditis infecciosa. Las manifestaciones iniciales suelen ser leves, sobre todo cuando los microorganismos causantes son estreptococos del grupo viridans. El único síntoma puede ser la fiebre prolongada sin otras manifestaciones (excepto una pérdida ocasional de peso), que persiste incluso varios meses. Sin embargo, con otros microorganismos patógenos como *S. aureus,* el inicio de los síntomas también puede ser grave y agudo, con fiebre alta e intermitente y postración. El inicio y la evolución suelen variar entre estos dos extremos. Los síntomas suelen ser inespecíficos y consisten en febrícula con exacerbaciones vespertinas, cansancio, mialgias, artralgias, cefalea y, a veces, escalofríos, náuseas y vómitos. Es frecuente que aparezcan **soplos cardiacos nuevos** o que los ya existentes **cambien sus características**, sobre todo si se asocian a insuficiencia cardiaca. La esplenomegalia y las petequias se observan en menos del 50% de los pacientes. Las complicaciones neurológicas graves, como los ictus embólicos, los abscesos cerebrales, los aneurismas micóticos y las hemorragias, son más frecuentes en las endocarditis estafilocócicas y pueden manifestarse en las fases tardías de la enfermedad con meningis-

Tabla 464.3 Manifestaciones de la endocarditis infecciosa

ANAMNESIS
Antecedentes de cardiopatía congénita o reumática
Procedimientos dentales, del aparato urinario o intestinales previos
Uso de drogas por vía parenteral
Catéter venoso central
Válvulas protésicas cardiacas

SÍNTOMAS
Fiebre
Escalofríos
Dolor torácico y abdominal
Artralgias, mialgias
Disnea
Malestar general, debilidad
Sudoración nocturna
Pérdida de peso
Manifestaciones del SNC (ictus, convulsiones, cefalea)

SIGNOS
Temperatura elevada
Taquicardia
Fenómenos embólicos (manchas de Roth, petequias, hemorragias subungueales en astilla, nódulos de Osler, lesiones oculares o del SNC)
Lesiones de Janeway
Soplo de nueva aparición o cambiante
Esplenomegalia
Artritis
Insuficiencia cardiaca
Arritmias
Infección metastásica (artritis, meningitis, aneurismas arteriales micóticos, pericarditis, abscesos, embolias pulmonares sépticas)
Acropaquias

PRUEBAS ANALÍTICAS
Hemocultivos positivos
Elevación de la velocidad de sedimentación globular; puede ser baja en presencia de insuficiencia cardiaca o renal
Elevación de la proteína C reactiva
Anemia
Leucocitosis
Inmunocomplejos
Hipergammaglobulinemia
Hipocomplementemia
Crioglobulinemia
Factor reumatoide
Hematuria
Insuficiencia renal: uremia, elevación de la creatinina (glomerulonefritis)
Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales, nódulos, derrames pleurales
Signos ecocardiográficos de vegetaciones valvulares, disfunción o escapes en las válvulas protésicas, absceso miocárdico o insuficiencia valvular de nueva aparición

SNC, sistema nervioso central.

mo, aumento de la presión intracraneal, alteraciones de la conciencia y signos neurológicos focales. La endocarditis neumocócica puede cursar con meningitis. En la enfermedad estafilocócica pueden producirse abscesos miocárdicos que pueden lesionar el sistema de conducción cardiaco y producir bloqueo cardiaco, o pueden romperse en el pericardio y dar lugar a una pericarditis purulenta. Son infrecuentes las embolias pulmonares (con endocarditis en las cavidades cardiacas derechas) y las embolias sistémicas (con endocarditis en las cavidades cardiacas izquierdas), excepto en los casos de enfermedad por hongos.

Muchos de los **signos cutáneos** clásicos se desarrollan en fases tardías de la enfermedad y rara vez se ven en pacientes tratados de forma adecuada. Entre estas manifestaciones se encuentran los **nódulos de Osler** (nódulos intradérmicos dolorosos del tamaño de un guisante, que aparecen en los pulpejos de los dedos de las manos y de los pies), las **lesiones de Janeway** (pequeñas lesiones eritematosas o hemorrágicas indoloras en las palmas y las plantas) y las **hemorragias en astilla** (lesiones lineales subungueales). Estas lesiones probablemente correspondan a vasculitis producidas por complejos antígeno-anticuerpo circulantes. Se observan lesiones retinianas en el 10-20% de los casos.

En el recién nacido, el principal factor de riesgo de endocarditis infecciosa es la presencia de una **vía venosa central.** Por tanto, la prematuridad es un riesgo, al igual que otras alteraciones congénitas graves. Es menos probable que la enfermedad subyacente sea una CC que en niños mayores. Los posibles trastornos clínicos son variables y pueden ser indistinguibles de la sepsis o la insuficiencia cardiaca congestiva. La identificación de las endocarditis infecciosas se basa en la mayoría de los casos en un elevado índice de sospecha durante la valoración de procesos infecciosos en niños con factores de riesgo subyacentes.

DIAGNÓSTICO

Los **hemocultivos** aportan información muy importante para el tratamiento correcto de la endocarditis. El resto de datos de laboratorio tiene importancia secundaria (v. tabla 464.3). Las muestras de sangre para cultivo deben obtenerse lo antes posible, aunque el niño se encuentre bien y no presente otros signos físicos. Aunque el uso de un mayor volumen de sangre puede aumentar la sensibilidad del hemocultivo, es razonable el uso de volúmenes más reducidos en neonatos y niños pequeños. Si se dispone de un volumen pequeño de sangre, debe inocularse un solo frasco de hemocultivo en condiciones aerobias. En pacientes que pesen entre 2 y 12,7 kg, lo ideal es que el volumen del primer hemocultivo sea de 4 ml (la repetición del cultivo requiere otros 2 ml); en los pacientes de 12,8-36,3 kg de peso, el volumen es de 10 ml para el hemocultivo inicial y las repeticiones, y en pacientes que pesen más de 36,3 kg se precisa un volumen de 20-30 ml para ambos casos. Tras una cuidadosa preparación de la zona de venopunción se obtienen entre tres y cinco muestras de sangre. La contaminación es un problema importante, ya que las bacterias que existen sobre la piel también pueden causar endocarditis infecciosa. El momento en que se obtienen las muestras no es importante, ya que puede asumirse que la bacteriemia es relativamente constante. En el 90% de los casos de endocarditis, el microorganismo etiológico suele identificarse en los dos primeros hemocultivos. La bacteriemia es de bajo grado en el 80% de los casos (menos de 100 unidades formadoras de colonias/ml de sangre). Debe notificarse al laboratorio que se sospecha una endocarditis, de modo que, si fuera necesario, la sangre pueda cultivarse en medios de cultivo enriquecidos durante un periodo más prolongado de lo normal (más de 5 días) para detectar bacterias con déficit nutritivo y de cultivo delicado u hongos.

Aunque puede producirse bacteriemia en ausencia de endocarditis, la bacteriemia secundaria a *Streptococcus mutans, S. bovis I, S. mitis, S. sanguinis* y *Staphylococcus aureus* (en ausencia de un foco de infección musculoesquelética) es muy sugerente de endocarditis. El tratamiento previo del paciente con antibióticos disminuye el rendimiento de los hemocultivos al 50-60%. Entre otras muestras que también pueden cultivarse se encuentran las raspaduras de lesiones cutáneas, la orina, el líquido sinovial, los abscesos y, si existen signos de meningitis, el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico serológico o la reacción en cadena de la polimerasa de los tejidos valvulares resecados es imprescindible en los pacientes con microorganismos poco frecuentes o delicados, en caso de sospecha de endocarditis con cultivos negativos o si el paciente ha recibido antibióticos con anterioridad (tabla 464.4 y fig. 464.1). El índice de sospecha debe ser alto cuando se estudia un proceso infeccioso en un niño con un factor predisponente subyacente. La combinación de ecocardiografía transtorácica y transesofágica mejora la capacidad diagnóstica en la endocarditis. La ecocardiografía bidimensional permite identificar el tamaño, la forma, la localización y la movilidad de las lesiones; cuando se combina con los estudios con Doppler, puede determinarse la presencia de disfunción valvular (insuficiencia u obstrucción), y se pueden cuantificar sus efectos sobre el funcionamiento del ventrículo izquierdo (fig. 464.2). La ecocardiografía también puede ser útil para predecir las complicaciones embólicas, ya que las lesiones mayores de 1 cm y las masas fúngicas constituyen el principal riesgo de embolización. La ausencia de vegetaciones no excluye una endocarditis, dado que a veces no se visualizan en las fases precoces de la enfermedad o en pacientes con cardiopatías congénitas complejas. El electrocardiograma debe formar parte de la evaluación, ya que podrá revelar trastornos del ritmo de nueva aparición, como la **ectopia ventricular,** y trastornos de conducción como el **bloqueo cardiaco completo.** La presencia de cualquiera de estos signos, sobre todo del bloqueo cardiaco, puede indicar una complicación grave o incluso potencialmente mortal de la endocarditis.

Los **criterios de Duke** ayudan en el diagnóstico de la endocarditis (tabla 464.5). Dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores sugieren un diagnóstico definitivo de endocarditis. Los criterios menores adicionales a los ya enumerados son la presencia de dedos en palillo de tambor, esplenomegalia, hemorragias en astilla o petequias, recientemente diagnosticados; velocidad de sedimentación globular elevada o un valor elevado de proteína C reactiva; presencia de vías centrales no nutricionales o vías periféricas, y hematuria microscópica.

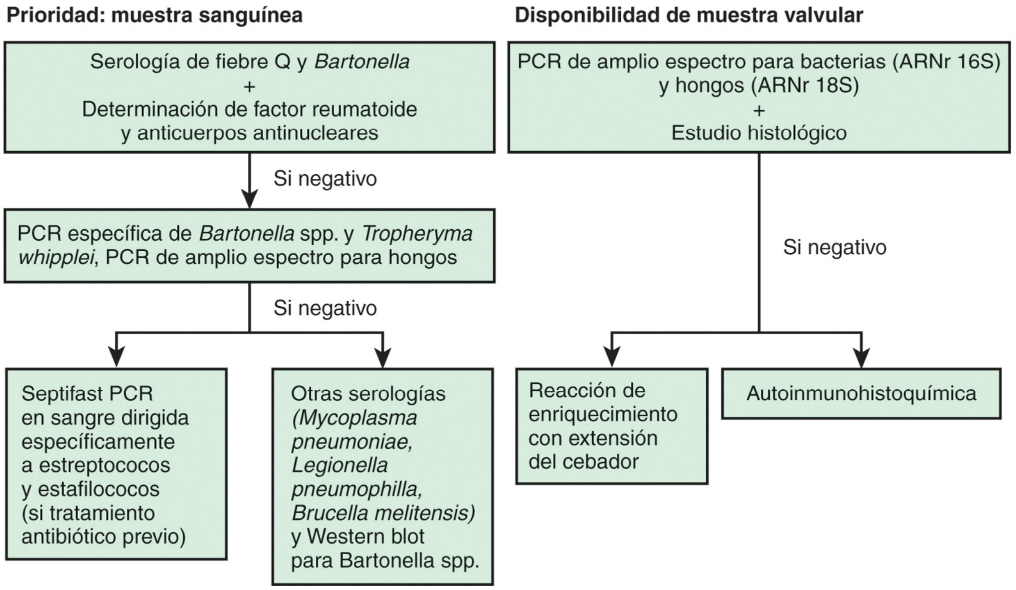

Fig. 464.1 Pruebas diagnósticas aplicadas a las muestras clínicas para identificar los microorganismos causales de endocarditis con hemocultivos negativos. Septifast, LightCycler SeptiFast (Roche). El plasma debería ser considerado una muestra prioritaria y se deberían realizar análisis serológicos rutinarios para fiebre Q y *Bartonella.* También se recomienda realizar de forma habitual una detección de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide para el diagnóstico de la endocarditis no infecciosa. *(De Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al: Management of infective endocarditis: challenges and perspectives.* Lancet *379:965-75, 2012, Fig 2, p 969.)*

Tabla 464.4 Estrategia diagnóstica frente a los patógenos menos frecuentes responsables de endocarditis

PATÓGENO	PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO
Brucella spp.	Hemocultivos; serología, cultivos, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Coxiella burnetii	Serología (IgG fase I >1 en 800); cultivo tisular, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Bartonella spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Chlamydia spp.	Serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Mycoplasma spp.	Serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Legionella spp.	Hemocultivos; serología; cultivo, inmunohistología y PCR de material quirúrgico
Tropheryma whipplei	Histología y PCR de material quirúrgico

IgG, inmunoglobulina G; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
De Moreillon P, Que YA: Infective endocarditis, *Lancet* 363:139-148, 2004.

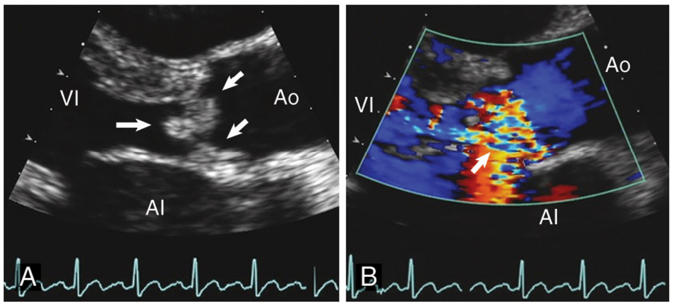

Fig. 464.2 Endocarditis infecciosa de la válvula aórtica nativa. A, La ecocardiografía transtorácica muestra unas vegetaciones *(flechas pequeñas)* fijadas a las valvas en el lado del ventrículo izquierdo y que protruyen hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo *(flecha grande)* durante la diástole. **B,** El Doppler color muestra una insuficiencia aórtica grave *(flecha).* AI, aurícula izquierda; Ao, aorta ascendente; VI, ventrículo izquierdo. *(De* Baddour LM, Freeman WK, Suri RM, Wilson WR: Cardiovascular infections. *En* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, *ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 73-1, p 1490.)*

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

A pesar del uso de antibióticos, la mortalidad se mantiene elevada, en el rango del 20-25%. Se produce morbilidad grave en el 50-60% de los niños con endocarditis infecciosa documentada; la complicación más frecuente es la insuficiencia cardiaca provocada por la presencia de vegetaciones que afectan a la válvula aórtica o mitral. Los abscesos miocárdicos y las miocarditis tóxicas pueden producir también insuficiencia cardiaca sin cambios característicos en la auscultación y, ocasionalmente, arritmias potencialmente mortales. Las embolias sistémicas, a menudo con manifestaciones del sistema nervioso central, suponen una importante amenaza. Pueden producirse embolias pulmonares en niños con comunicación interventricular (CIV) o tetralogía de Fallot, aunque son raras las embolias masivas que puedan amenazar la vida. Otras complicaciones son los aneurismas micóticos, la rotura de un seno de Valsalva, la obstrucción de una válvula debida a vegetaciones grandes, CIV adquiridas y bloqueos cardiacos como resultado de la afectación (por abscesos) del sistema de conducción. Otras complicaciones son meningitis, osteomielitis, artritis, abscesos renales, pericarditis purulenta y glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico debe instaurarse tan pronto como se llega a un diagnóstico definitivo de endocarditis infecciosa. Cuando los microorganismos responsables son virulentos, pequeños retrasos pueden dar lugar a un daño endocárdico progresivo y se asocian con una alta probabilidad de complicaciones graves. La elección de los antibióticos, el método de administración y la duración del tratamiento deben coordinarse con los especialistas en cardiología y en enfermedades infecciosas (tablas 464.6 y 464.7). Puede instaurarse un tratamiento empírico después de extraer la sangre necesaria para los hemocultivos, pero antes de recuperar el microorganismo etiológico, con vancomicina más gentamicina en pacientes con prótesis valvulares y cuando haya un riesgo alto de *S. aureus,* enterococos o estreptococos viridans (los tres microorganismos más frecuentes). Deben mantenerse concentraciones séricas bactericidas altas durante suficiente tiempo como

Tabla 464.5 Definición de endocarditis infecciosa (EI): criterios de Duke modificados

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA

Criterios anatomopatológicos

- Demostración de la presencia de microorganismos mediante los resultados de los cultivos o el estudio histológico de una vegetación, de una vegetación que ha embolizado o de una muestra de un absceso intracardiaco; *o*
- Presencia de lesiones patológicas, vegetación o absceso intracardiaco confirmado por los resultados del estudio histológico, en el que se observa endocarditis activa

Criterios clínicos

- 2 criterios mayores *o*
- 1 criterio mayor y 3 criterios menores *o*
- 5 criterios menores

POSIBLE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

- 1 criterio mayor y 1 criterio menor *o*
- 3 criterios menores

DIAGNÓSTICO DESCARTADO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

- Diagnóstico alternativo firme que explica los signos de la presunta EI *o*
- Resolución del síndrome de EI con tratamiento antibiótico durante 4 días o menos *o*
- Ausencia de indicios de EI durante la cirugía o la autopsia o después de administrar tratamiento antibiótico durante 4 días o menos *o*
- No se cumplen los criterios de posible EI

DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS UTILIZADOS EN LOS CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS

Criterios mayores

- Resultados del hemocultivo positivos para EI
  - Microorganismos característicos compatibles con EI en 2 hemocultivos distintos:
    - Estreptococos del grupo viridans, *Streptococcus gallolyticus* (antes conocido como *S. bovis*), *Staphylococcus aureus*, grupo HACEK *o*
    - Enterococos extracomunitarios en ausencia de foco primario *o*

Criterios mayores (cont.)

Microorganismos compatibles con EI en los resultados de los hemocultivos persistentemente positivos, lo que se define como:

- ≥2 resultados positivos en hemocultivos con muestras de sangre extraídas con más de 12 h de separación *o*
- 3 o una mayoría de ≥4 hemocultivos independientes (la primera muestra y la última extraídas con una diferencia de al menos 1 hora)
- Un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o títulos de anticuerpos IgG antifase I ≥1:800

- Signos de afectación endocárdica
  - Signos ecocardiográficos positivos indicativos de EI (se recomienda la ETE en pacientes con válvulas protésicas, valorada al menos como posible EI según los criterios clínicos o como EI complicada [absceso paravalvular]; ETT como primera prueba en otros pacientes), definidos de la manera siguiente:
    - Masa intracardiaca oscilante en válvula o estructuras de soporte, en el trayecto de los chorros regurgitantes o en material implantado en ausencia de una explicación anatómica alternativa, *o*
    - Absceso *o*
    - Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
  - Nueva regurgitación valvular; o es suficiente el empeoramiento o modificación de un soplo preexistente

Criterios menores

- Predisposición, cardiopatía predisponente o uso de drogas por vía parenteral
- Fiebre: temperatura >38 °C
- Fenómenos vasculares: embolias arteriales importantes, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide
- Evidencias microbiológicas: hemocultivo positivo que no cumple ninguno de los criterios mayores anteriormente mencionados (se excluyen los resultados positivos para estafilococos coagulasa negativos y microorganismos que no producen endocarditis en un solo hemocultivo) o indicios serológicos de infección activa con un microorganismo compatible con EI

ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica.

Modificada de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis, *Clin Infect Dis* 30:633, 2000.

Tabla 464.6 Tratamiento de la endocarditis sobre una válvula nativa por estreptococos del grupo viridans altamente sensibles a penicilina y *Streptococcus bovis*

RÉGIMEN	DOSIS* Y VÍA	DURACIÓN	COMENTARIOS
Penicilina G sódica cristalina acuosa	12-18 millones U/24 h i.v., bien de forma continua o bien divididos en 4 o 6 dosis iguales	4 semanas	Preferido en pacientes con alteraciones de la función del VIII par craneal o de la función renal
O			
Ceftriaxona sódica	2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis **Dosis pediátrica**†: penicilina 200.000 U/kg/24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales; ceftriaxona 100 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis	4 semanas	
Penicilina G sódica cristalina acuosa	12-18 millones U/24 h i.v., bien de forma continua o bien divididos en 6 dosis iguales	2 semanas	Pauta de 2 semanas no prevista para pacientes con absceso cardiaco o extracardiaco conocido o para aquellos con aclaramiento de creatinina <20 ml/min, alteración del VIII par craneal o infección por *Abiotrophia, Granulicatella* o *Gemella* spp.; la dosis de gentamicina debería ajustarse para lograr una concentración plasmática máxima de 3-4 µg/ml y mediante <1 µg/ml cuando se utilizan 3 dosis diarias; para la dosis única diaria se utiliza un nomograma
O			
Ceftriaxona sódica	2 g/24 h i.v./i.m. en 1 dosis	2 semanas	

(Continúa)

Tabla 464.6 Tratamiento de la endocarditis sobre una válvula nativa por estreptococos del grupo viridans altamente sensibles a penicilina y *Streptococcus bovis (cont.)*

RÉGIMEN	DOSIS* Y VÍA	DURACIÓN	COMENTARIOS
Más			
Sulfato de gentamicina‡	3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis o dividido en 3 dosis iguales **Dosis pediátrica:** penicilina 200.000 U/kg/24 h i.v. dividido en 4-6 dosis iguales; ceftriaxona 100 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis; gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. en 1 dosis o dividido en 3 dosis iguales§	2 semanas	
Clorhidrato de vancomicina¶	30 mg/kg/24 h i.v. divididos en 2 dosis iguales sin exceder 2 g/24 h a menos que las concentraciones plasmáticas sean inapropiadamente bajas **Dosis pediátrica:** 40 mg/kg/24 h i.v. divididos en 2-3 dosis iguales	4 semanas	Tratamiento con vancomicina solo recomendado para pacientes incapaces de tolerar la penicilina o la ceftriaxona; la dosis de vancomicina debería ajustarse para obtener una concentración plasmática máxima (1 h después de concluir la perfusión) de 30-45 µg/ml y mediante un intervalo de concentración de 10-15 µg/ml

Concentración mínima inhibitoria ≤0,12 µg/ml.
*Dosis recomendadas para pacientes con función renal normal.
†La dosis pediátrica no debería superar la de un adulto normal.
‡Otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) deberían ser utilizados con precaución en los pacientes que reciben tratamiento con gentamicina.
§Existen datos sobre la dosis única diaria de aminoglucósidos para niños, pero no para el tratamiento de la endocarditis infecciosa.
¶Las dosis de vancomicina deberían ser administradas durante al menos 1 h para reducir el riesgo de síndrome de «hombre rojo» por liberación de histamina.
i.m., intramuscular; i.v., intravenosa.
Tomada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications, *Circulation* 111:e394-e433, 2005; correction: *Circulation* 112:2373, 2005.

Tabla 464.7 Tratamiento de la endocarditis por estafilococos en ausencia de material protésico

RÉGIMEN	DOSIS* Y VÍA	DURACIÓN	COMENTARIOS
CEPAS SENSIBLES A OXACILINA			
Nafcilina u oxacilina†	12 g/24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales	6 semanas	Para EI complicada del lado derecho y EI del lado izquierdo; para EI del lado derecho no complicada, 2 semanas
con			
Puede añadirse opcionalmente sulfato de gentamicina‡	3 mg/kg/24 h i.v./i.m. divididos en 2 o 3 dosis iguales	3-5 días	
	Dosis pediátrica§: nafcilina u oxacilina 200 mg/kg/24 h i.v. divididos en 4-6 dosis iguales; gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. divididos en 3 dosis iguales		No se han establecido los beneficios clínicos de los aminoglucósidos
En pacientes con alergia a penicilina (tipo no anafilactoide):			Considerar la realización de pruebas cutáneas en caso de estafilococos sensibles a oxacilina y antecedentes dudosos de hipersensibilidad de tipo inmediato a penicilina
Cefazolina	6 g/24 h i.v. divididos en 3 dosis iguales	6 semanas	Las cefalosporinas deberían evitarse en los pacientes con hipersensibilidad de tipo anafilactoide a β-lactámicos; en esos casos debería usarse vancomicina§
con			
Puede añadirse opcionalmente sulfato de gentamicina	3 mg/kg/24 h i.v./i.m. divididos en 2 o 3 dosis iguales	3-5 días	No se han establecido los beneficios clínicos de los aminoglucósidos
	Dosis pediátrica: cefazolina 100 mg/kg/24 h i.v. divididos en 3 dosis iguales; gentamicina 3 mg/kg/24 h i.v./i.m. divididos en 3 dosis iguales		
CEPAS RESISTENTES A OXACILINA			
Vancomicina¶	30 mg/kg/24 h i.v. divididos en 2 dosis iguales **Dosis pediátrica:** 40 mg/kg/24 h i.v. divididos en 2 o 3 dosis iguales	6 semanas	Ajustar la dosis de vancomicina para lograr una concentración sérica en 1 h de 30-45 µg/ml y una concentración mantenida de 10-15 µg/ml

*Dosis recomendadas para pacientes con función renal normal.
†La penicilina G 24 millones U/24 h i.v. divididos en 4 a 6 dosis iguales puede utilizarse en lugar de la nafcilina o la oxacilina si la cepa es sensible a la penicilina (concentración mínima inhibitoria ≤0,1 µg/ml) y no produce β-lactamasas.
‡La gentamicina debería administrarse con proximidad temporal a la vancomicina, la nafcilina o la oxacilina.
§La dosis pediátrica no debería superar a la de un adulto normal.
¶Para el ajuste específico de las dosis y aspectos relacionados con la vancomicina, véanse las notas al pie de la tabla 464.6.
EI, endocarditis infecciosa; i.m., intramuscular; i.v., intravenosa.
Tomada de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications, *Circulation* 111:e394-e433, 2005; corrections *Circulation* 112:2373, 2005.

para poder erradicar los microorganismos que crecen en vegetaciones avasculares relativamente inaccesibles. En el lugar de la infección es necesario alcanzar entre 5 y 20 veces la concentración mínima inhibitoria in vitro para poder destruir las bacterias que crecen en la parte central de estas lesiones. Para que una vegetación se organice por completo deben transcurrir varias semanas; por ello, es preciso mantener el tratamiento antibiótico durante todo este tiempo para evitar las reactivaciones. Se recomienda que el tratamiento dure 4-6 semanas. Según la respuesta clínica y los datos de laboratorio, puede ser preciso modificar el tratamiento antibiótico, y en algunos pacientes es necesario prolongarlo. En las infecciones por estreptococos del grupo viridans altamente sensibles se han recomendado durante algún tiempo pautas de tratamiento más cortas con penicilina por vía oral en determinados pacientes adultos, pero no existen estudios de eficacia en poblaciones pediátricas. En las endocarditis *no estafilocócicas,* la bacteriemia suele desaparecer en 24-48 horas, mientras que la fiebre suele desaparecer en 5-6 días con un tratamiento antibiótico adecuado. La resolución de las endocarditis *estafilocócicas* tarda más.

Si la infección asienta sobre una válvula e induce o aumenta los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca, debe instaurarse el tratamiento adecuado con diuréticos, vasodilatadores y en ocasiones digital. El tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa está indicado cuando existe una afectación grave de la válvula mitral, aórtica o protésica con insuficiencia cardiaca intratable (tabla 464.8). La insuficiencia cardiaca grave puede asociarse a la insuficiencia de la válvula, la obstrucción de la misma o a la formación de fístulas de forma aguda. De forma excepcional, puede ser preciso intervenir de urgencia en casos de aneurismas micóticos, rotura de un seno aórtico, abscesos intraseptales que provocan un bloqueo cardiaco completo o dehiscencia de un parche intracardiaco. Otras de las indicaciones para la cirugía son la imposibilidad de esterilizar la sangre a pesar de existir valores adecuados de antibiótico en 7-10 días en ausencia de infección extracardiaca, abscesos miocárdicos, embolias recurrentes y tamaño creciente de las vegetaciones a medida que se va administrando el tratamiento. Las vegetaciones (en válvula aórtica, mitral o protésica) de más de 10-15 mm tienen un alto riesgo de embolismo. Aunque debe administrarse tratamiento antibiótico durante el mayor tiempo posible antes de la intervención, la presencia de infección activa no es una contraindicación para la cirugía si el paciente se encuentra en estado crítico a causa del deterioro hemodinámico grave por la endocarditis infecciosa. La extirpación de las vegetaciones y, en algunos casos, la sustitución valvular, pueden salvar la vida del paciente. El tratamiento continuado con antibióticos permitirá casi siempre evitar la reinfección. La sustitución de válvulas protésicas infectadas conlleva un mayor riesgo.

Las **endocarditis micóticas** son difíciles de tratar y tienen peor pronóstico. Se han visto tras la cirugía cardiaca, sobre todo en pacientes extremadamente debilitados o inmunocomprometidos y en pacientes sometidos a un ciclo prolongado de antibióticos. Los fármacos de elección son la anfotericina B (en preparación liposomal o estándar) y la 5-fluorocitosina. En ocasiones se intenta la cirugía para extirpar el tejido infectado, aunque las tasas de éxito son limitadas. La activación del plasminógeno tisular recombinante puede ayudar a destruir las vegetaciones intracardiacas y evitar la cirugía en algunos pacientes de alto riesgo.

Tabla 464.8	Características ecocardiográficas que sugieren la posible necesidad de intervenir quirúrgicamente
VEGETACIÓN	
Vegetación persistente después de la embolización sistémica	
Vegetación en la valva anterior de la válvula mitral, sobre todo si presenta mucha movilidad y un tamaño >10 mm*	
Uno o más episodios embólicos durante las 2 primeras semanas de tratamiento antibiótico*	
Aumento del tamaño de la vegetación a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado*,†	
DISFUNCIÓN VALVULAR	
Insuficiencia aórtica o mitral agudas con signos de insuficiencia ventricular†	
Insuficiencia cardiaca que no responde al tratamiento médico†	
Perforación o rotura valvular†	
EXTENSIÓN PERIVALVULAR	
Dehiscencia, rotura o fístula valvular†	
Bloqueo cardiaco de nueva aparición†,‡	
Absceso grande o extensión de un absceso a pesar del tratamiento antibiótico adecuado†	

*La cirugía puede ser necesaria debido al riesgo de embolia.
†La cirugía puede ser necesaria debido a insuficiencia cardiaca o al fracaso del tratamiento médico.
‡La ecocardiografía *no* debe ser la principal modalidad utilizada para detectar o controlar el bloqueo cardiaco.
De Baddour LM, Freeman WK, Suri RM, Wilson WR: Cardiovascular infections. En *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine,* ed 11, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 73-5, p 1492).

PREVENCIÓN

Las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) para la profilaxis antimicrobiana antes de procedimientos dentales o quirúrgicos se revisaron a fondo en 2007, recomendando una reducción sustancial del número de pacientes que precisaban tratamiento profiláctico y del número de procedimientos en los que era necesario instaurarlo. Las razones principales de estas recomendaciones revisadas eran que: 1) la endocarditis infecciosa es mucho más probable que se deba a las bacteriemias aleatorias más frecuentes asociadas a las actividades cotidianas que a procedimientos dentales o quirúrgicos; 2) la profilaxis de rutina puede prevenir un número de casos «sumamente escaso», y 3) el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los antibióticos supera los beneficios del tratamiento profiláctico. Se consideró que la mejora en la higiene dental era un factor más importante para disminuir el riesgo de endocarditis infecciosa secundaria a bacteriemias por rutinas diarias. Las recomendaciones actuales limitan el uso de la profilaxis a aquellos pacientes con afecciones cardiacas asociadas a un riesgo elevado de consecuencias adversas derivadas de la endocarditis infecciosa (tabla 464.9). Los pacientes con válvulas permanentemente dañadas por fiebre reumática también deberían ser considerados para recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis para estos pacientes se recomienda en «todos los procedimientos dentales que supongan una manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o una perforación de las mucosas orales». Además, «la colocación de dispositivos de prostodoncia o endodoncia extraíbles, de apliques dentales ortodóncicos, la extracción de los dientes de leche y el sangrado secundario a los traumatismos de los labios o de las mucosas orales» no son indicaciones para la profilaxis. Dado que muchos procedimientos invasivos de las vías respiratorias causan bacteriemia, se considera razonable la profilaxis para muchos de ellos. A diferencia de las recomendaciones previas, ha dejado de recomendarse la profilaxis para procedimientos digestivos y genitourinarios en la mayoría de los casos, pero sigue recomendándose en los pacientes que van a someterse a una cirugía cardiaca con colocación de material protésico. Dada la naturaleza sumamente individualizada de dichas recomendaciones y la continua inquietud entre los cardiólogos sobre su adopción, la consulta directa con el cardiólogo del niño sigue siendo el mejor método para determinar las necesidades de profilaxis de un paciente en concreto (tabla 464.10).

La educación continuada respecto a la higiene oral y, en los casos apropiados, sobre la necesidad de profilaxis es importante, especialmente en los

Tabla 464.9	Cardiopatías asociadas al riesgo más alto de consecuencias adversas derivadas de una endocarditis infecciosa para las cuales es razonable la profilaxis en caso de procedimientos dentales (Declaración de la AHA de 2007)
Válvulas cardiacas protésicas o material protésico empleado para la reparación valvular	
Endocarditis infecciosa previa	
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (CC)*	
CC cianótica no reparada, incluyendo las derivaciones y conductos paliativos	
CC completamente reparada con material o dispositivos protésicos, ya sean colocados durante la cirugía o mediante catéter, durante los 6 primeros meses después del el procedimiento†	
CC reparada con defectos residuales en el lugar o en la proximidad de un parche protésico, o dispositivo cardiaco (que inhibe la endotelización)	
Receptores de trasplante cardiaco que desarrollan valvulopatía cardiaca	

*Salvo para los casos enumerados aquí, la AHA ha dejado de recomendar la profilaxis antibiótica para cualquier otra variante de CC.
†La profilaxis es razonable, ya que la endotelización del material protésico se produce en los 6 meses posteriores al procedimiento.
De Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association, *Circulation* 116:1736-1754, 2007.

Tabla 464.10 Regímenes de profilaxis antibiótica para procedimientos dentales (Declaración de la AHA de 2007)

SITUACIÓN	FÁRMACO	ADULTOS	NIÑOS
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapacidad de administración de medicación por vía oral	Ampicilina *o* cefazolina o ceftriaxona	2 g i.m. o i.v. 1 g i.m. o i.v.	50 mg/kg i.m. o i.v. 50 mg/kg i.m. o i.v.
Alergia a penicilinas o ampicilina-oral	Cefalexina*,† *o* clindamicina *o* azitromicina o claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alergia a penicilinas o ampicilina e incapacidad de administración de medicación por vía oral	Cefazolina o ceftriaxona† *o* clindamicina	1 g i.m. o i.v. 600 mg i.m. o i.v.	50 mg/kg i.m. o i.v. 20 mg/kg i.m. o i.v.

*U otras cefalosporinas de primera o segunda generación por vía oral a dosis equivalentes.
†Las cefalosporinas no deben usarse en pacientes con antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilinas o ampicilina.
i.m., intramuscular; i.v., intravenosa.
De Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association, *Circulation* 116:1736-1754, 2007.

adolescentes y en los adultos jóvenes. El tratamiento intensivo de la sepsis y las infecciones locales, junto con la asepsia meticulosa durante la cirugía cardiaca y el cateterismo, reducen la incidencia de endocarditis infecciosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 465

Cardiopatía reumática

Michael R. Carr y Stanford T. Shulman

La afectación reumática de las válvulas cardiacas es la principal secuela de la **fiebre reumática aguda (FRA)** y la segunda manifestación mayor más frecuente, después de la artritis (v. cap. 210.1). La lesión valvular comienza en forma de pequeñas verrugas compuestas de fibrina y células sanguíneas, dispuestas a lo largo de los bordes de una o más válvulas cardiacas. La *válvula* que más se afecta es la *mitral,* seguida en frecuencia por la válvula aórtica. La afectación aislada de la válvula aórtica es infrecuente; casi siempre existe una afectación concomitante de la válvula mitral. Las manifestaciones derivadas de la afectación de las válvulas del lado derecho son bastante raras y prácticamente solo se ven asociadas a afectación de las válvulas del lado izquierdo. Cuando la inflamación cede, las verrugas tienden a desaparecer y dejan un tejido cicatricial. Si los episodios reumáticos se repiten, se forman nuevas verrugas cerca de las anteriores y son afectados el endocardio mural y las cuerdas tendinosas. Por lo general, después de un único episodio de **carditis reumática aguda,** las lesiones valvulares se curan por completo, mientras que los episodios *repetidos*, sobre todo en válvulas previamente afectadas, dan lugar a una cardiopatía reumática **(CR)** crónica, lo que justifica la profilaxis secundaria.

El diagnóstico de FRA requiere el cumplimiento de los **criterios de Jones** (v. cap. 210.1), de los cuales la carditis es un criterio mayor. En el pasado, el diagnóstico de la CR se basaba en los signos auscultatorios de afectación mitral o aórtica, con una escasa sensibilidad para detectar las lesiones valvulares en estadio precoz. El fundamento de este método era que la endocarditis o la valvulitis eran más frecuentes en la FRA que la pericarditis o la miocarditis, que no producen unos signos tan claramente evidentes a la exploración física. El cribado de grandes poblaciones con riesgo elevado mediante ecocardiograma ha demostrado un número sustancialmente superior de pacientes con CR que el detectado únicamente mediante la auscultación. Debido al fácil acceso a la ecocardiografía, la versión actual de los criterios de Jones se centra en el concepto de **carditis subclínica (CSC)** detectada mediante ecocardiografía. La CSC se define como la evidencia ecocardiográfica de valvulitis mitral o aórtica en ausencia de signos en la auscultación y que no es compatible con insuficiencia mitral o aórtica fisiológicas (tabla. 465.1). Debe realizarse una ecocardiografía Doppler en todos

Tabla 465.1 Signos ecocardiográficos de la valvulitis reumática

REGURGITACIÓN MITRAL PATOLÓGICA*	REGURGITACIÓN AÓRTICA PATOLÓGICA*
1. Se aprecia al menos en 2 proyecciones 2. Longitud del chorro ≥2 cm al menos en 1 proyección 3. Velocidad máxima >3 m/s 4. Chorro pansistólico al menos en una envolvente	1. Se aprecia al menos en 2 proyecciones 2. Longitud del chorro ≥1 cm al menos en 1 proyección 3. Velocidad máxima >3 m/s 4. Chorro pandiastólico al menos en una envolvente

*Deben cumplirse los 4 criterios.
Adaptada de Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al, y en representación del comité de fiebre reumática, endocarditis y enfermedad de Kawasaki de la American Heart Association del Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 131:1806-1818, 2015.

los casos de FRA confirmada o sospechada. También se recomienda realizar la ecocardiografía en poblaciones de pacientes con riesgo moderado o alto si la FRA se considera probable, así como usar la ecocardiografía para descartar signos cardiacos compatibles con FRA en pacientes con soplos cardiacos que puedan ser indicativos de carditis reumática. Además, deberá valorarse la realización de ecocardiografías seriadas en pacientes con diagnóstico o sospecha de FRA, aunque no hubiera indicios de valvulitis en el ecocardiograma en el momento del diagnóstico. En la actualidad, el hallazgo de CSC en el ecocardiograma cumple el criterio mayor para el diagnóstico de carditis.

PATRONES DE ENFERMEDAD VALVULAR

Insuficiencia mitral

Fisiopatología

La insuficiencia mitral se debe a cambios estructurales que pueden consistir en una determinada pérdida de sustancia valvular y/o cambios del aparato subvalvular, como la elongación de las cuerdas tendinosas; ambas situaciones pueden provocar disfunción valvular. En la FRA con afectación grave del corazón, la insuficiencia cardiaca se debe a la combinación de insuficiencia mitral y **pancarditis,** con afectación del pericardio y el miocardio además del endocardio/válvulas. Debido a la mayor sobrecarga de volumen secundaria a la insuficiencia mitral y al proceso inflamatorio, el ventrículo izquierdo se dilata. La aurícula izquierda también aumenta de tamaño para adaptarse al volumen de sangre que refluye. El aumento de la presión de la aurícula izquierda provoca congestión pulmonar con síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda. Con el tiempo, a menudo se produce una mejoría espontánea, incluso en aquellos pacientes con insuficiencia mitral inicialmente grave. La lesión crónica resultante suele ser leve o moderada, y, por lo general, el paciente se encuentra asintomático. Después de un año, en más de la mitad de los pacientes con insuficiencia mitral aguda ya no se ausculta el soplo mitral indicativo de insuficiencia, aunque puede

seguir observándose insuficiencia en el ecocardiograma. En individuos con insuficiencia mitral grave crónica, la presión de la arteria pulmonar (PAP) se eleva, el ventrículo y la aurícula derechos aumentan de tamaño y finalmente se produce insuficiencia cardiaca derecha.

Manifestaciones clínicas

Los signos físicos de insuficiencia mitral dependen de su gravedad. En las leves no existen signos de insuficiencia cardiaca, el latido de la punta es normal, y en la auscultación puede escucharse un **soplo holosistólico** de alta frecuencia en la punta que irradia hacia la axila. En la insuficiencia mitral grave pueden apreciarse signos de insuficiencia cardiaca aguda o crónica. El corazón se encuentra aumentado de tamaño, con un latido apical fuerte del ventrículo izquierdo (VI) y, a menudo, un **frémito** sistólico apical. El segundo ruido cardiaco (R_2) puede estar acentuado si existe hipertensión pulmonar. Normalmente es notorio el tercer ruido cardiaco o el ruido de **galope.** Se escucha un soplo holosistólico en la punta con irradiación hacia la axila. Debido al aumento del flujo a través de la válvula mitral, secundario a un grado considerable de insuficiencia, puede escucharse un retumbo mesodiastólico breve. Por tanto, la auscultación de un soplo diastólico, lo que a menudo se denomina **estenosis mitral relativa (soplo de Carey-Coombs),** no implica necesariamente la existencia de estenosis mitral. Esta última valvulopatía tarda años en desarrollarse y se caracteriza por un soplo diastólico más largo con acentuación presistólica.

El electrocardiograma y las radiografías de tórax son normales si la insuficiencia mitral es leve. En las insuficiencias más graves, el ECG muestra ondas P prominentes, de mayor duración y a menudo bífidas, y signos de hipertrofia del VI con hipertrofia asociada del ventrículo derecho (VD) si existe hipertensión pulmonar. En la radiografía de tórax puede verse la prominencia de la aurícula y del ventrículo izquierdos, viéndose la primera mejor en las proyecciones laterales. También puede existir congestión de los vasos perihiliares, lo que constituye un signo de hipertensión pulmonar venosa. Es infrecuente la calcificación de la válvula mitral en los niños. La ecocardiografía realizada en la fase aguda puede mostrar un aumento de tamaño de la aurícula y del ventrículo izquierdos. La función sistólica del VI puede verse afectada si además existe un componente de inflamación miocárdica. Se puede apreciar dilatación del anillo mitral, elongación de las cuerdas tendinosas y, en ocasiones, indicios de rotura de las cuerdas, que provoca el movimiento en sacudidas de una valva. Las puntas de la valva muestran un aspecto nodular, y se aprecia el prolapso de la punta de la valva anterior de la válvula mitral (con mucha más frecuencia que la de la valva posterior). Los estudios con Doppler confirman la gravedad de la insuficiencia mitral. La insuficiencia mitral crónica secundaria a la CR se caracteriza en el ecocardiograma por el engrosamiento de la valva y las cuerdas tendinosas, la fusión de las cuerdas y la restricción de la movilidad de la valva. Estos cambios a menudo dan lugar a estenosis, aunque la coaptación deficiente de las valvas alteradas también puede producir grados variables de regurgitación. El cateterismo cardiaco y la ventriculografía izquierda solo son precisos cuando los estudios no invasivos dejan dudas en cuanto al diagnóstico, o en casos raros con dudas de que la PAP pueda estar significativamente elevada.

Complicaciones

La insuficiencia mitral grave puede dar lugar a insuficiencia cardiaca, que puede precipitarse con la progresión del proceso reumático, episodios recurrentes de FRA o la aparición de **fibrilación auricular (FA)** u otras arritmias, o endocarditis infecciosa. Los efectos de la insuficiencia mitral crónica pueden manifestarse después de muchos años y entre ellos se encuentran la insuficiencia del VI y del VD y las arritmias auriculares y ventriculares.

Tratamiento

En pacientes con insuficiencia mitral leve solo es necesaria la **profilaxis** frente a nuevos episodios de fiebre reumática, además del tratamiento clásico de la FRA (v. cap. 210.1). En casos de insuficiencia más importante se añaden corticoesteroides durante la fase aguda. El tratamiento de las complicaciones, como la insuficiencia cardiaca (v. cap. 469), las arritmias (v. cap. 462) y la endocarditis infecciosa (v. cap. 464) se describe en los capítulos correspondientes. Los fármacos que disminuyen la poscarga, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), pueden reducir el volumen regurgitante, atenuar los mecanismos compensadores patológicos y preservar la función ventricular izquierda, pero no se ha demostrado que modifiquen la evolución natural de la enfermedad. Los diuréticos también pueden tener efectos beneficiosos para los síntomas y la clínica en determinados casos seleccionados. En casos infrecuentes, los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la milrinona, pueden usarse durante la fase aguda debido a sus efectos inotrópicos, lusitrópicos y de vasodilatación sistémica. El tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes que a pesar del tratamiento médico adecuado presentan episodios recurrentes de insuficiencia cardiaca, disnea con una actividad moderada y cardiomegalia progresiva, a menudo con hipertensión pulmonar. Aunque la **anuloplastia** da buenos resultados en algunos niños y adolescentes, a veces puede ser necesario realizar la **sustitución valvular,** que puede ser más complicada en niños pequeños. En estos niños se recomienda realizar profilaxis de endocarditis bacteriana cuando son sometidos a procedimientos dentales, ya que los fármacos que se administran de forma rutinaria a estos pacientes como profilaxis de la fiebre reumática son insuficientes para prevenir la endocarditis. Además, las recomendaciones actuales sugieren seleccionar una clase diferente de antibióticos para estos procedimientos, en vez de aumentar la dosis de antibiótico administrada como profilaxis de la fiebre reumática. Por último, es importante recordar que debe hacerse todo lo posible para maximizar el tratamiento médico de la insuficiencia mitral grave durante la fase aguda de la enfermedad antes de plantear una intervención quirúrgica, ya que la cirugía conlleva un peor pronóstico y el riesgo de reintervenciones aumenta si se realiza durante la fase aguda.

Estenosis mitral

Fisiopatología

La estenosis mitral de origen reumático se debe a la fibrosis del anillo mitral, con adherencias comisurales y retracción de los velos valvulares, de las cuerdas y de los músculos papilares a lo largo del tiempo. Se trata de un proceso crónico, y a menudo la lesión tarda 10 años o más en establecerse por completo, aunque a veces este proceso puede acelerarse. En los países desarrollados, rara vez se encuentra una estenosis mitral reumática antes de la adolescencia y de hecho no suele diagnosticarse hasta la edad adulta. Las estenosis mitrales significativas producen aumento de la presión de la aurícula izquierda, con el consiguiente aumento de tamaño e hipertrofia de la aurícula izquierda, hipertensión pulmonar venosa, aumento de las resistencias vasculares pulmonares y, en última instancia, hipertensión pulmonar manifiesta (v. cap. 460). La hipertrofia del VD y la dilatación de la aurícula derecha van seguidas de dilatación del VD, insuficiencia tricuspídea y signos clínicos de insuficiencia de cavidades cardiacas derechas.

Manifestaciones clínicas

Generalmente hay una buena correlación entre los síntomas y la gravedad de la obstrucción. Los pacientes con estenosis leve se encuentran asintomáticos. Cuando la obstrucción es más grave, se produce intolerancia al esfuerzo y disnea. Las lesiones críticas pueden provocar ortopnea, disnea paroxística nocturna y edema pulmonar franco, así como arritmias auriculares. Una vez que se desarrolla hipertensión pulmonar, la dilatación del VD puede dar lugar a insuficiencia tricuspídea funcional, hepatomegalia, ascitis y edema. Puede existir hemoptisis debida a la rotura de venas bronquiales o pleurohiliares, y en ocasiones pueden producirse infartos pulmonares.

La presión venosa yugular está aumentada en la enfermedad grave con insuficiencia cardiaca, afectación/regurgitación de la válvula tricúspide o hipertensión pulmonar grave. En los casos leves, el tamaño del corazón es normal; sin embargo, en las estenosis mitrales graves es habitual encontrar una cardiomegalia moderada. Cuando sobrevienen la FA y la insuficiencia cardiaca, la cardiomegalia puede ser masiva. Puede palparse una elevación paraesternal del VD cuando la PAP aumenta. Los principales signos en la auscultación son un primer ruido fuerte, un chasquido debido a la apertura de la válvula mitral y un retumbo mitral diastólico, largo y de baja frecuencia con acentuación presistólica en la punta. El soplo diastólico mitral puede estar prácticamente ausente en pacientes con insuficiencia cardiaca, debido al aumento de las presiones de llenado del VI. Puede escucharse un soplo holosistólico en la parte inferior del borde esternal izquierdo, secundario a la insuficiencia tricuspídea. Si existe hipertensión pulmonar, el componente pulmonar del R_2 se encuentra acentuado. Es posible encontrar un soplo protodiastólico secundario a la insuficiencia aórtica reumática asociada o a la insuficiencia pulmonar secundaria a hipertensión pulmonar.

El ECG y la radiografía de tórax son normales si la estenosis es leve; a medida que aumenta la gravedad, se van haciendo evidentes unas ondas P notorias y melladas, y grados variables de hipertrofia del VD. La FA u otras arritmias auriculares constituyen manifestaciones tardías frecuentes. Las lesiones moderadas o graves se asocian a signos radiológicos de aumento de tamaño de la aurícula izquierda con notoriedad de la arteria pulmonar y de las cavidades derechas del corazón; pueden observarse calcificaciones en la zona correspondiente a la válvula mitral. La estenosis grave se asocia a redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, de modo que los vértices pulmonares tienen una mayor perfusión (al contrario de lo que ocurre normalmente). Por último, pueden apreciarse líneas horizontales en la periferia de los campos pulmonares inferiores, llamadas **líneas B de Kerley.** La ecocardiografía

muestra el engrosamiento de la válvula mitral y de las cuerdas tendinosas, así como una movilidad limitada de la válvula. El aspecto característico en «en codo» o «en pata de perro» de la valva anterior de la válvula mitral puede ayudar a diferenciar una válvula reumática de las distintas formas de estenosis mitral congénita. Es habitual la dilatación de la aurícula izquierda; el flujo de Doppler color que atraviesa la válvula mitral muestra un chorro estrecho con aceleración del flujo, y puede apreciarse un grado variable de insuficiencia tricuspídea debido a la hipertensión de la aurícula izquierda y un estrechamiento del orificio de la válvula mitral en la diástole característico, junto con un aumento de tamaño de la aurícula izquierda. El Doppler permite estimar el **gradiente de presión transmitral,** pero puede subestimarlo en presencia de disfunción del VI. El cateterismo cardiaco cuantifica correctamente el gradiente diastólico a través de la válvula mitral, permite calcular el área transversal valvular en niños mayores y valora el grado de elevación de la PAP.

Tratamiento

Está indicado intervenir a aquellos pacientes con signos clínicos y evidencia hemodinámica de obstrucción grave, pero antes de que aparezcan manifestaciones graves. Se puede plantear el tratamiento farmacológico (diuréticos y β-bloqueantes), pero por lo general solo se utiliza para controlar los síntomas y con mucha menos frecuencia en niños. La valvulotomía quirúrgica o la valvuloplastia mitral con catéter-balón suele ofrecer buenos resultados; la sustitución valvular debe evitarse a menos que sea absolutamente necesaria. La valvuloplastia con balón está indicada en casos sintomáticos con válvulas estenóticas, flexibles y no calcificadas en pacientes sin arritmias auriculares importantes ni trombos.

Insuficiencia aórtica

En la insuficiencia aórtica reumática aguda se observa una coaptación deficiente de las valvas o el prolapso de una valva. La insuficiencia aórtica reumática crónica da lugar a la esclerosis de la válvula y produce deformación y retracción de las valvas. En ambas situaciones, la regurgitación de la sangre provoca una sobrecarga de volumen del VI con dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo, a consecuencia de los intentos por compensar el exceso de volumen. La combinación de insuficiencia mitral y aórtica en la fase aguda de la FRA es mucho más frecuente que la afectación aórtica aislada.

Manifestaciones clínicas

No es habitual que existan síntomas, excepto en los casos de insuficiencia aórtica grave o en presencia de afectación simultánea y grave de la válvula mitral o de disfunción miocárdica. El gran volumen sistólico y las vigorosas contracciones del VI se asocian a palpitaciones. La sudoración excesiva y la intolerancia al calor se asocian a una excesiva vasodilatación. La disnea de esfuerzo puede progresar a ortopnea con edema pulmonar; la angina puede desencadenarse ante grandes esfuerzos. Pueden producirse crisis nocturnas de sudoración, taquicardia, dolor torácico e hipertensión.

La presión de pulso es amplia, con pulsos periféricos saltones (**pulso en martillo de agua** o **de Corrigan**). La presión arterial sistólica se encuentra elevada y la diastólica reducida. En la insuficiencia aórtica grave, el corazón está aumentado de tamaño y se palpa el latido apical del VI. Puede existir un frémito diastólico. El soplo típico comienza inmediatamente tras el R_2 y se continúa hasta el final de la diástole. El soplo se escucha sobre el borde esternal izquierdo superior y medio, y se irradia hacia la punta y hacia el borde esternal superior derecho. De forma característica, tiene una calidad silbante con una tonalidad alta y se puede escuchar con facilidad en la espiración completa con el diafragma del estetoscopio apoyado firmemente sobre la pared torácica, con el paciente inclinado hacia delante. Es frecuente escuchar un soplo sistólico debido al aumento del volumen sistólico. Algunas veces se puede auscultar un soplo presistólico apical **(soplo de Austin Flint)** que se parece al soplo de la estenosis mitral y que está causado por el gran flujo de regurgitación aórtica durante la diástole, que impide a la válvula mitral abrirse por completo.

Las radiografías de tórax muestran aumento de tamaño del ventrículo izquierdo y de la aorta. El ECG puede ser normal, pero en los casos evolucionados muestra signos de hipertrofia del VI con un patrón de sobrecarga y ondas P prominentes. El ecocardiograma muestra un ventrículo izquierdo dilatado y aleteo u oscilaciones diastólicas de la válvula mitral a causa del impacto del flujo aórtico regurgitante sobre los velos valvulares. La válvula aórtica puede mostrar un engrosamiento irregular o focal, una disminución del desplazamiento sistólico y un defecto de coaptación y prolapso de las valvas. La evaluación mediante Doppler demuestra el grado de insuficiencia aórtica. La angiorresonancia magnética (ARM) puede ser útil para cuantificar el volumen de regurgitación y para evaluar el tamaño del VI y la función sistólica. El cateterismo cardiaco solo es preciso cuando los datos ecocardiográficos o de las imágenes tomográficas son inciertos.

Pronóstico y tratamiento

La insuficiencia aórtica de grado leve y moderado se tolera bien. A diferencia de la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica por lo general no regresa. Los pacientes con lesiones combinadas en el momento del episodio de FRA pueden presentar solo afectación aórtica 1-2 años después. El tratamiento consiste en el uso de IECA o ARA y la profilaxis de las recurrencias de la FRA. La intervención quirúrgica, que suele consistir en la sustitución de la válvula aórtica, aunque en ocasiones consiste en su reparación, debe llevarse a cabo mucho antes de que aparezcan insuficiencia cardiaca, edema pulmonar y angina o cuando comiencen los signos de disminución de la función miocárdica, lo que puede manifestarse por el aumento de las dimensiones del VI y la disminución de la función sistólica en el ecocardiograma. Se debe considerar la cirugía cuando existen síntomas precoces, cuando aparecen cambios del segmento ST y de la onda T en el ECG o cuando disminuya la fracción de eyección del VI.

Valvulopatía tricuspídea

La afectación primaria de la válvula tricúspide durante las fases aguda y crónica de la fiebre reumática es infrecuente. La insuficiencia tricuspídea se debe sobre todo a la dilatación del VD por la presencia de lesiones importantes del lado izquierdo. Entre los signos clínicos de la insuficiencia tricuspídea se encuentran las pulsaciones llamativas de las venas yugulares, la pulsatilidad sistólica del hígado y un soplo holosistólico de características silbantes que puede escucharse en el borde esternal izquierdo inferior y que aumenta en intensidad con la inspiración. Son frecuentes los signos simultáneos de enfermedad mitral o aórtica, con o sin FA. En estos casos, los signos de insuficiencia tricuspídea a menudo disminuyen, o incluso desaparecen, cuando se trata correctamente la insuficiencia cardiaca provocada por las lesiones valvulares del lado izquierdo. En muy pocos casos es necesaria una valvuloplastia tricuspídea.

Valvulopatía pulmonar

La insuficiencia pulmonar secundaria a FRA es infrecuente, tiene una base funcional secundaria a la hipertensión pulmonar y es una manifestación tardía en los casos de estenosis mitral grave. El soplo **(soplo de Graham Steell)** es parecido al de la insuficiencia aórtica, pero en este caso los signos arteriales periféricos (pulsos saltones) se encuentran ausentes. La ecocardiografía bidimensional y los estudios con Doppler confirman el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Enfermedades del miocardio y el pericardio

Capítulo 466

Enfermedades del miocardio

John J. Parent y Stephanie M. Ware

Las enfermedades extremadamente heterogéneas del músculo cardiaco asociadas a remodelamiento estructural y/o anomalías de la función cardiaca **(miocardiopatía)** constituyen causas importantes de morbimortalidad en la población pediátrica. Se han planteado varios sistemas de clasificación con la finalidad de presentar las etiologías lógicas, útiles y con base científica de las miocardiopatías. La perspectiva sobre la base genética molecular de las miocardiopatías ha aumentado exponencialmente y siguen formulándose nuevos esquemas de clasificación (tabla 466.1).

En la tabla 466.2 se describen las miocardiopatías basándose en su fisiopatología anatómica (morfología del ventrículo) y funcional. La **miocardiopatía dilatada,** el tipo más frecuente, se caracteriza predominantemente

Tabla 466.1 Clasificación de las miocardiopatías por fenoma y genoma

	FENOTIPO				GENOMA	
TIPO	**Morfología**	**Fisiología**	**Anatomía patológica**	**Enfermedades sistémicas, características clínicas, factores de riesgo**	**No sindrómicas, habitualmente un solo gen implicado**	**Sindrómicas**
Dilatada (MCD)	Dilatación del VI y el VD con engrosamiento mínimo o nulo de la pared	La reducción de la contractilidad es el principal defecto; grado variable de disfunción diastólica	Hipertrofia de los miocitos; fibrosis difusa	Hipertensión, alcohol, tirotoxicosis, mixedema, taquicardia persistente, toxinas (p. ej., quimioterapia, especialmente las antraciclinas), radiación	Ontología génica variada, con >30 genes implicados	Conjunto variado de trastornos asociados, sobre todo distrofias musculares: Emery-Dreifuss, cintura escapular, Duchenne/Becker; miopatía distal de Laing; síndrome de Barth; síndrome de Kearns-Sayre; otros
Restrictiva (MCR)	Habitualmente las cavidades son de tamaño normal; engrosamiento mínimo de la pared	Contractilidad normal o casi normal, con un aumento marcado de la presión de llenado telediastólica	Específica del tipo, diagnóstica: amiloide, hierro, glucogenosis, otras	Fibrosis endomiocárdica, amiloide, sarcoide, esclerodermia, síndrome de Churg-Strauss, cistinosis, linfoma, seudoxantoma elástico, síndrome hipereosinofílico, carcinoide	Si no se asocia a enfermedades genéticas sistémicas, suele haber una causa genética por mutaciones de genes de los sarcómeros	Enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, enfermedad de Fabry, amiloidosis familiar; mucopolisacaridosis, síndrome de Noonan
Hipertrófica (MCH)	Por lo general, dimensiones de las cavidades internas normales o reducidas; engrosamiento pronunciado de la pared, sobre todo hipertrofia del tabique	Función sistólica aumentada o normal	Hipertrofia de los miocitos, clásicamente con desorganización	La hipertensión grave puede confundir el diagnóstico clínico y morfológico	Mutaciones de los genes que codifican las proteínas de los sarcómeros	Síndrome de Noonan, síndrome LEOPARD, síndrome de Danon, enfermedad de Fabry, síndrome de Wolff-Parkinson-White, ataxia de Friedreich, MERRF, MELAS
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MAVD)	Infiltración fibroadiposa difusa, clásicamente del VD pero también del VI; la dilatación del VD y/o VI es frecuente, pero no universal	Arritmias ventriculares (TV, FV) precoces o tardías, reducción de la contractilidad al progresar la enfermedad; puede imitar a la MCD	Islotes de sustitución con tejido adiposo; fibrosis	Queratodermia palmoplantar, pelo lanoso en el síndrome de Naxos	Mutaciones de los genes que codifican las proteínas del desmosoma	Síndrome de Naxos

(Continúa)

Tabla 466.1 Clasificación de las miocardiopatías por fenoma y genoma *(cont.)*

	FENOTIPO				GENOMA	
TIPO	**Morfología**	**Fisiología**	**Anatomía patológica**	**Enfermedades sistémicas, características clínicas, factores de riesgo**	**No sindrómicas, habitualmente un solo gen implicado**	**Sindrómicas**
Ventrículo izquierdo no compactado (VINC)	Aumento de la proporción de miocardio no compactado con respecto al compactado, con VI o VD normal o cualquier otro fenotipo	Función sistólica normal o reducida	Miocardio normal o hallazgos variables compatibles con otras miocardiopatías	Fenotipo observado en el contexto de otros tipos de miocardiopatías	Varios genes de miocardiopatías asociados, pero no se sabe si hay una causa genética o si se trata de un defecto del desarrollo durante la organogénesis	
Infiltrativa	Paredes habitualmente engrosadas; a veces dilatación	Fisiología restrictiva; la función sistólica suele encontrarse ligeramente reducida	Específica del tipo, diagnóstica: amiloide, hierro, glucogenosis, otras		Véase MCR más arriba	Véase MCR más arriba
Inflamatoria	Normal o dilatado, sin hipertrofia	Función sistólica reducida	Infiltrados inflamatorios	Síndrome hipereosinofílico, miocarditis aguda		
Isquémica	Normal o dilatado, sin hipertrofia	Función sistólica reducida	Zonas de miocardio infartado	Hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo, antecedentes familiares	Hipercolesterolemia familiar; otros trastornos lipídicos hereditarios	Hipercolesterolemia familiar
Infecciosa	Normal o dilatado, sin hipertrofia	Función sistólica reducida	Específica de la infección	Infección vírica (sobre todo la miocarditis aguda); protozoica (p. ej., enfermedad de Chagas); bacteriana, directa (p. ej., enfermedad de Lyme) o por toxicidad celular aguda por toxinas sistémicas (p. ej., *Streptococcus*, gramnegativos, otros)	Predisposición genética a la infección y/o respuesta variable al agente infeccioso	

FV, fibrilación ventricular; MELAS, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y síntomas semejantes a los del ictus; MERRF, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

De Falk RH, Hershberger RE: The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. En Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors: *Braunwald's heart disease,* ed 11, Philadelphia, 2019, Saunders (Table 77.1).

Tabla 466.2 Etiología de las miocardiopatías pediátricas

MIOCARDIOPATÍA	
Miocardiopatía dilatada (MCD)	
Enfermedades neuromusculares	Distrofias musculares (p. ej., Duchenne, Becker, cintura escapular, Emery-Dreifuss, distrofia muscular congénita), distrofia miotónica, miopatía miofibrilar
Errores congénitos del metabolismo	Trastornos de oxidación de los ácidos grasos (proteína trifuncional, acetil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga), anomalías de la carnitina (transporte de carnitina, CPTI, CPTII), trastornos mitocondriales (como el síndrome de Kearns-Sayre), acidemias orgánicas (acidemia propiónica), enfermedad de Danon (la MCD más frecuente en mujeres)
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCD familiar o esporádica
Síndromes genéticos	Síndrome de Alström, síndrome de Barth (trastornos de fosfolípidos)
Isquémicas	Más frecuentes en adultos
Taquiarritmias crónicas	Taquicardias auriculares (taquicardia supraventricular de reentrada incesante [TRAV, TRNAV], taquicardia auricular multifocal, taquicardia recíproca permanente de la unión), taquicardia ventricular
Miocardiopatía hipertrófica (MCH)	
Errores congénitos del metabolismo	Trastornos mitocondriales (como ataxia de Friedreich, mutaciones en el genoma nuclear o mitocondrial), enfermedades por depósito (glucogenosis, sobre todo la enfermedad de Pompe; mucopolisacaridosis; enfermedad de Fabry; esfingolipidosis, hemocromatosis, enfermedad de Danon)
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCH familiar o esporádica
Síndromes genéticos	Síndrome de Noonan, de Costello, cardiofaciocutáneo y síndromes de Beckwith-Wiedemann
Lactantes de una madre diabética	Hipertrofia transitoria
Miocardiopatía restrictiva (MCR)	
Enfermedad neuromuscular	Miopatías miofibrilares
Metabólicas	Enfermedades por depósito
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MCR familiar o esporádica
Secundarias	Infrecuentes en niños; radioterapia torácica, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, β-talasemia
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MAVD)	
Mutaciones genéticas en el aparato estructural del miocardiocito	MAVD familiar o esporádica
Ventrículo izquierdo no compactado	
Mutaciones genéticas del aparato estructural de los miocardiocitos	El fenotipo de VINC se asocia a MCH o MCD
Otros	Herencia ligada al cromosoma X (síndrome de Barth), autosómica recesiva, herencia mitocondrial, síndrome de deleción de 1p36 y otras anomalías cromosómicas o trastornos genómicos; asociados a cardiopatías congénitas
MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS O ADQUIRIDAS	
Miocarditis (v. también la tabla 466.8)	Viral: parvovirus B19, adenovirus, virus coxsackie A y B, echovirus, rubéola, varicela, gripe, parotiditis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, sarampión, poliomielitis, vacuna de la viruela, virus de la hepatitis C, virus del herpes humano 6, VIH o infecciones oportunistas Rickettsia: psitacosis, *Coxiella,* fiebre moteada de las Montañas Rocosas, tifus Bacteriana: difteria, micoplasma, meningococo, leptospirosis, enfermedad de Lyme, fiebre tifoidea, tuberculosis, estreptococos, listeriosis Parásitos: enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, *Loa loa, Toxocara canis,* esquistosomiasis, cisticercosis, equinococosis, triquinosis Hongos: histoplasmosis, coccidioidomicosis, actinomicosis
Enfermedad inflamatoria sistémica	LES, lactante o madre con LES, esclerodermia, vasculitis de Churg-Strauss, artritis reumatoide, fiebre reumática, sarcoidosis, dermatomiositis, periarteritis nodosa, síndrome hipereosinofílico (síndrome de Löffler), miocarditis necrosante eosinofílica aguda, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki
Déficit nutricional	Beriberi (déficit de tiamina), kwashiorkor, enfermedad de Keshan (déficit de selenio)
Fármacos, toxinas	Doxorrubicina (adriamicina), ciclofosfamida, cloroquina, jarabe de ipecacuana (emetina), sulfamidas, mesalazina, cloranfenicol, alcohol, reacción de hipersensibilidad, envenenamientos, irradiación, fitoterapia (cohosh azul)
Arteriopatía coronaria	Enfermedad de Kawasaki, necrosis de la media, origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, otras anomalías coronarias congénitas (arteria coronaria derecha anómala, estenosis de orificios coronarios), hipercolesterolemia familiar
Hematología-oncología	Anemia, drepanocitosis, leucemia
Endocrina-neuroendocrina	Hipertiroidismo, tumor carcinoide, feocromocitoma
Miocardiopatía por estrés *(takotsubo)*	Endocrina (v. más arriba) Neurológica (ictus, hemorragias) Inducción de la anestesia Susto Fármacos/drogas (simpático-miméticos, venlafaxina)

CPTI/CPTII, carnitina palmitoil transferasa 1/2; LES, lupus eritematoso sistémico; VINC, ventrículo izquierdo no compactado.

por dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y disminución de la función sistólica del VI (fig. 466.1). La **miocardiopatía hipertrófica** consiste en un aumento de grosor de la pared del miocardio ventricular, una función sistólica normal o aumentada y, a menudo, anomalías diastólicas (relajación) (tabla 466.3 y figs. 466.2 y 466.3). La **miocardiopatía restrictiva** se caracteriza por un tamaño de la cámara ventricular y un grosor de la pared prácticamente normales, con una función sistólica conservada, pero un deterioro espectacular de la función diastólica que conduce a una elevación de las presiones de llenado y a un aumento del tamaño auricular (fig. 466.4).

La **miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho** se caracteriza por la infiltración y sustitución fibroadiposa del miocardio normal del ventrículo derecho (VD) y, en ocasiones, del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a una disfunción sistólica y diastólica del VD (y del VI) y a arritmias. El **ventrículo izquierdo no compactado** se caracteriza por una trabeculación del ápex y la pared lateral del VI, que cursa con un grupo heterogéneo de fenotipos (siendo el más frecuente el fenotipo dilatado, con dilatación y disfunción del VI). Las miocardiopatías pueden ser primarias o asociarse a la afectación de otros órganos (tablas 466.4 a 466.6).

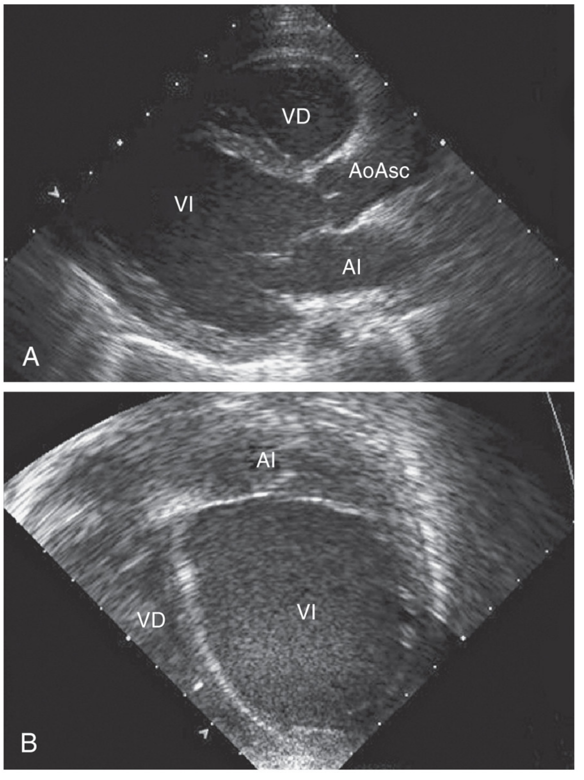

Fig. 466.1 Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía dilatada. **A,** Proyección de eje largo paraesternal que demuestra el aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. **B,** Proyección apical de cuatro cámaras que muestra un ventrículo izquierdo grande comprimiendo el ventrículo derecho. AI, aurícula izquierda; AoAsc, aorta ascendente; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Tabla 466.3 Miocardiopatías

	MCD	MCH	MCR	VINC	MCAVD
Prevalencia	50/100.000	1/500	Desconocida	Desconocida	1/2.000
Causas	Mutación de los genes del sarcómero/citoesqueleto/ desmosoma, enfermedad neuromuscular, error congénito del metabolismo, enfermedad mitocondrial, síndrome genético, infección	Mutación de los genes del sarcómero/ citoesqueleto/ desmosoma, síndrome genético, error congénito del metabolismo/ enfermedad mitocondrial	Mutación de los genes del sarcómero, enfermedad neuromuscular, síndrome genético	Mutación de los genes del sarcómero/citoesqueleto/ desmosoma, enfermedad neuromuscular, error congénito del metabolismo, enfermedad mitocondrial, síndrome genético	Mutación de los genes del desmosoma
Herencia	30–50% AD, AR, L-X, Mt	50% AD, Mt	AD, % desconocido	AD, L-X, Mt, % desconocido	30–50% AD, rara vez AR (enfermedad de Naxos; síndrome de Carvajal)
Muerte súbita	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Arritmias	Auriculares, ventriculares y trastornos de la conducción	Auriculares y ventriculares	Fibrilación auricular	Auriculares, ventriculares y trastornos de la conducción	Ventriculares y trastornos de la conducción
Función ventricular	Disfunción sistólica y diastólica	Disfunción diastólica Obstrucción sistólica dinámica del tracto de salida	Disfunción diastólica Función sistólica normal	Disfunción sistólica o diastólica	Funciones sistólica y diastólica normal o reducida

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; L-X, herencia ligada al cromosoma X; MCAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCR, miocardiopatía restrictiva; Mt, herencia mitocondrial; VINC, ventrículo izquierdo no compactado.

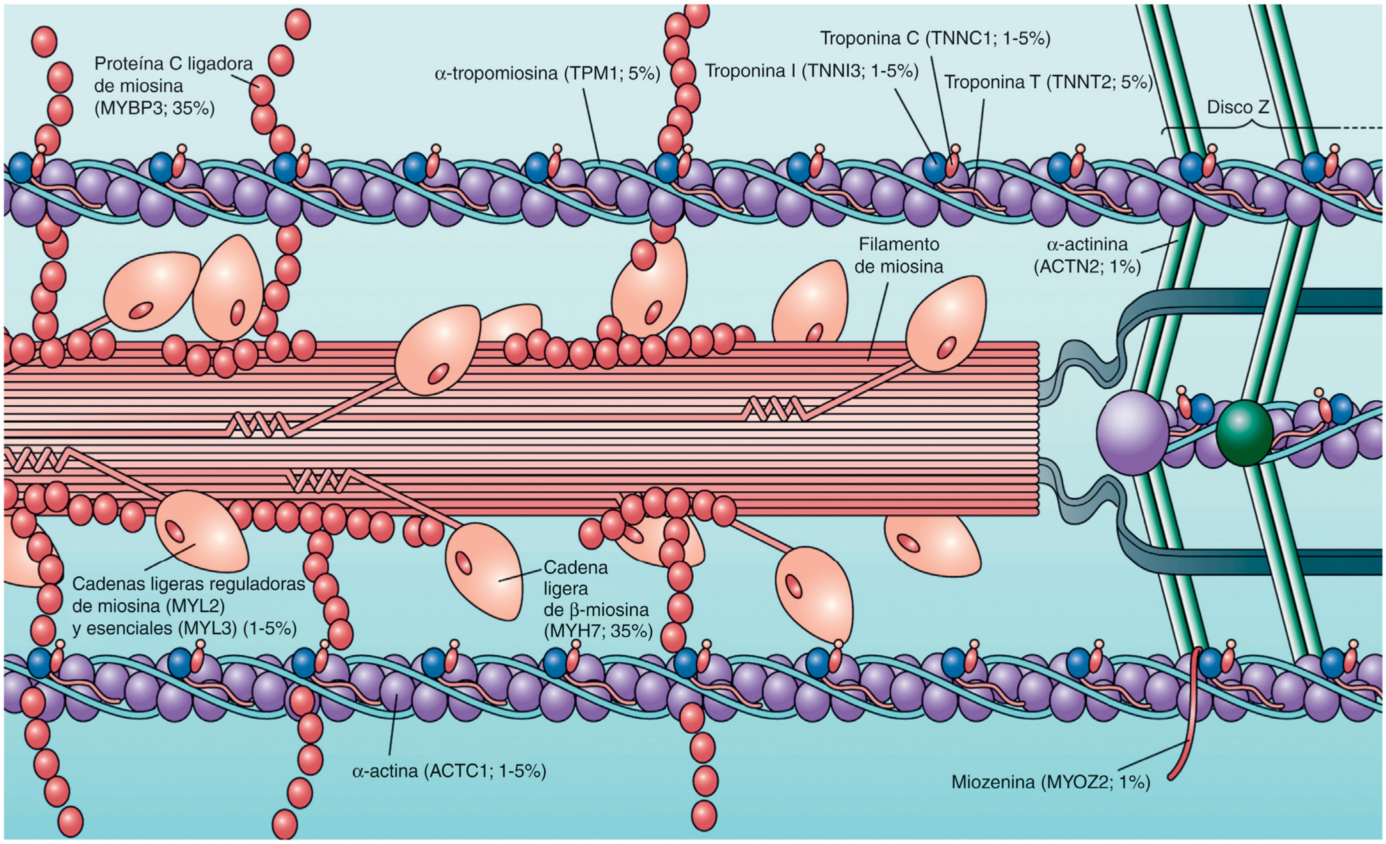

Fig. 466.2 **Localizaciones en el sarcómero cardiaco de los genes que se sabe que causan miocardiopatía hipertrófica.** Entre paréntesis se muestra la prevalencia de cada gen (obtenida a partir de datos de probandos de miocardiopatía hipertrófica con genotipo positivo). *(De Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy.* Lancet *381:242-52, 2013, Fig 1, p 243.)*

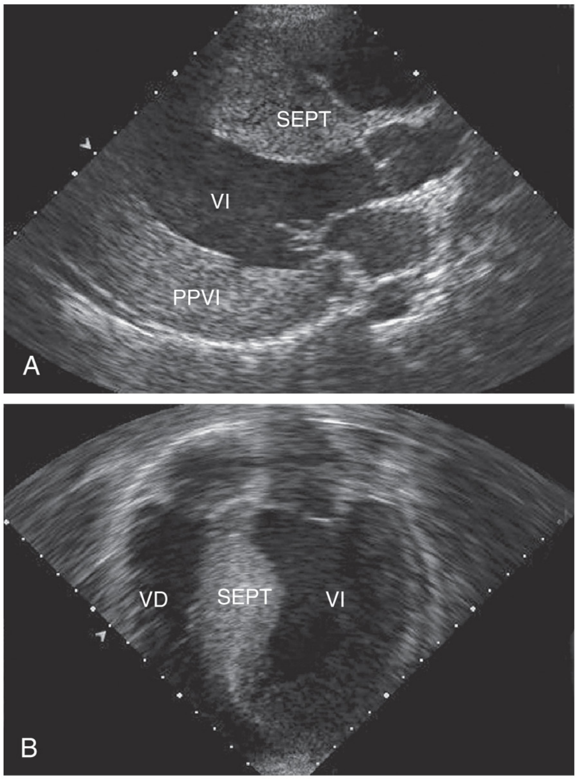

Fig. 466.3 **Ecocardiogramas que muestran una miocardiopatía hipertrófica. A,** Proyección paraesternal de eje largo de un paciente con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo grave. **B,** Proyección de cuatro cámaras de un paciente con hipertrofia septal asimétrica. PPVI, pared posterior del ventrículo izquierdo; SEPT, tabique; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

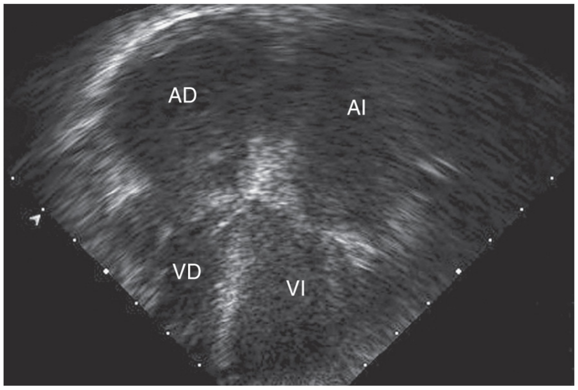

Fig. 466.4 **Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía restrictiva.** La proyección apical de cuatro cámaras muestra el gran aumento de tamaño de las aurículas derecha e izquierda comparadas con el tamaño normal de los ventrículos derecho e izquierdo. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Tabla 466.4 Alteraciones del ADN nuclear asociadas a miocardiopatía y arritmias o defectos de la conducción*

TRASTORNO	DEFECTO GENÉTICO	SIGNOS CARDIACOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DEFICIENCIAS DE COMPLEJOS AISLADOS			
Deficiencia del complejo I	Múltiples genes de las subunidades del complejo I, *ACAD9, FOXRED1*	MCH, MCD, VINC, WPW	Síndrome de Leigh, ALML. MELAS, leucoencefalopatía, convulsiones, hipotonía, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, hipoacusia, disfunción hepática
Deficiencia del complejo II	*SDHA, SDHD*	MCH, MCD, VINC, FA, bloqueo cardiaco	Leucoencefalopatía, atrofia cerebelosa, convulsiones, espasticidad, miopatía, disfunción hepática, disfunción renal
Deficiencia del complejo III	*BCS1L*	MCH	Retraso del desarrollo, psicosis, hipoacusia
Deficiencia del complejo IV	*SCO2, SURF1, C2orf64, Cl2orf62, COX6B1*	MCH, MCD	Síndrome de Leigh, encefalopatía, ataxia, disfunción hepática, disfunción renal
DEFECTOS DE LA TRADUCCIÓN MITOCONDRIAL			
Deficiencia de la proteína 3 de unión a GTP	*GTPBP3*	MCH, MCD, bloqueo cardiaco, WPW	Síndrome de Leigh, encefalopatía
Deficiencia de la proteína activadora de la traducción mitocondrial	*MTOI*	MCH, bloqueo cardiaco	Encefalopatía, hipotonía
Deficiencia de alanil-ARNt sintetasa	*AARS2*	MCH	Leucoencefalopatía, miopatía
Deficiencia de tirosil-ARNt sintetasa	*YARS2*	MCH	Síndrome MALAS
Deficiencia de ARNt metiltransferasa-*5*	*TRMTS*	MCH	Retraso del desarrollo, hipotonía, neuropatía periférica, tubulopatía renal
Defecto del procesamiento del ARN	*ELAC2*	MCH, ESSVP	Microcefalia, deficiencia del crecimiento, hipoacusia
Deficiencias de las subunidades de los ribosomas mitocondriales	*MRPS22, MRPl3, MRPL44*	MCH, WPW	Leucoencefalopatía, convulsiones, disfunción hepática, tubulopatía renal
SÍNDROMES POR DEPLECIÓN DEL ADNmt			
MNGIE	*TYMP*	MCH leve o asintomática	Leucoencefalopatía, trastornos graves de la motilidad del tubo digestivo, oftalmoplejía, hipoacusia, neuropatía periférica
Deficiencia de la proteína F-box	*FBXL4*	Miocardiopatía, inespecíficos	Encefalopatía, atrofia cerebral
Defectos de la biosíntesis de coenzima Q_{10}	*COQ2, COQ4, COQ9*	MCH	Síndrome de Leigh, encefalomiopatía, retinosis pigmentaria, hipoacusia, disfunción hepática, tubulopatía renal
ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS			
Síndrome de Barth	*TAZ*	MCH, MCD, VINC, FEE, TV, SQTL	Miopatía, talla baja, neutropenia
Miocardiopatía dilatada y síndrome de ataxia	*DNAJC19*	MCD, VINC	Ataxia, ataxia óptica, talla baja, anomalías testiculares, hepatopatía
Deficiencia del complejo V	*TMEM70*	MCH	Cataratas, leucodistrofia, ataxia, miopatía, talla baja
Síndrome de Sengers	*AGK*	MCH	Cataratas, miopatía, intolerancia al ejercicio, talla baja

*Se muestran ejemplos de enfermedades que se asocian a cardiopatía y que presentan alteraciones del ADNn, junto con los defectos moleculares causantes y los signos clínicos. Los defectos genéticos indicados son los principales contribuyentes a las diversas enfermedades mitocondriales, pero no constituyen una recopilación exhaustiva.

ALML, acidosis láctica mortal del lactante; ESSVP, extrasístoles supraventriculares paroxísticas; FA, fibrilación auricular; FEE, fibroelastosis endocárdica; GTP, trifosfato de guanosina; MALAS, miopatía, acidosis láctica, anemia sideroblástica; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a ictus; MNGIE, encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal; SQTL, síndrome de QT largo; TV, taquicardia ventricular; VINC, ventrículo izquierdo no compactado; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

De Enns GM: Pediatric mitochondrial diseases and the heart, *Curr Opin Pediatr* 29:541-551, 2017 (Table 2, p 543).

Tabla 466.5 Alteraciones del ADN mitocondrial asociadas a miocardiopatía y arritmias o defectos de la conducción*

TRASTORNO	DEFECTO GENÉTICO	SIGNOS CARDIACOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleción del ADNmt	MCH, MCD, TVPM	Oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, ataxia cerebelosa, hipoacusia, proteínas elevadas en LCR, diabetes mellitus, tubulopatía renal
MELAS	Mutación puntual del $ARNt^{Leu}$	MCH, MCD, VINC, MCR, bloqueo cardiaco, WPW	Encefalopatía, convulsiones, episodios semejantes a ictus, cefaleas, hipoacusia, miopatía
MERRF	Mutación puntual del $ARNt^{Lys}$	MCH, MCD, MCHi, WPW	Mioclonía, convulsiones, ataxia, atrofia óptica, hipoacusia, talla baja
Deficiencia del complejo I	Múltiples genes de las subunidades del complejo I	MCH, MCD	Síndrome de Leigh, leucoencefalopatía, convulsiones, atrofia óptica
Deficiencia del complejo III	*MTCYB*	MCH, MCD, MCHi	Intolerancia al ejercicio, miopatía, convulsiones, atrofia óptica, talla baja
Deficiencia del complejo IV	*MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3*	MCH, MCD, MCHi	Encefalopatía, convulsiones, retinopatía pigmentaria, hipoacusia, miopatía, disfunción hepática
Deficiencia del complejo V	*MT-ATP6, MT-ATP8*	MCH	Ataxia, neuropatía periférica

*Se muestran las enfermedades relativamente frecuentes que se asocian a cardiopatía y que presentan anomalías del ADNmt, junto con los defectos moleculares y signos clínicos más frecuentes. Aunque en la tabla se muestran los defectos moleculares más frecuentes, en la mayoría de los casos existen numerosas alteraciones genéticas que pueden producir unas presentaciones clínicas semejantes.

LCR, líquido cefalorraquídeo; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCHi, miocardiopatía histiocitoide; MCR, miocardiopatía restrictiva; MELAS, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a ictus; MERRF, epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas; TVPM, taquicardia ventricular polimórfica; VINC, ventrículo izquierdo no compactado; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

De Enns GM: Pediatric mitochondrial diseases and the heart, *Curr Opin Pediatr* 29:541-551, 2017 (Table 3, p 546).

Tabla 466.6 Mutaciones y manifestaciones cardiacas de las enfermedades neuromusculares

TRASTORNO	MUTACIÓN	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Distrofina	Dilatada	Intervalo PR corto, intervalo QT prolongado, aumento del cociente QT:PT, hipertrofia del ventrículo derecho, ondas Q profundas en II, III, aVF, V_5, V_6	Aumento de la FC basal con variabilidad disminuida, latidos ventriculares prematuros (58% de los pacientes a los 24 años de edad)
Portadoras de DMD	Distrofina	Dilatada	Normal	Infrecuente
Distrofia muscular de Becker	Distrofina	Dilatada	Trastornos del sistema de conducción	Semejante a la DMD
Distrofia muscular IB de Emery-Dreifuss autosómica dominante o de predominio de la cintura escapular proximal	Laminina A/C	Dilatada	Trastornos de la conducción: intervalo PR prolongado, bradicardia sinusal	Fibrilación o aleteo auricular y parada auricular; arritmias ventriculares
Distrofia de la musculatura de la cintura escapular	Sarcoglucanos α, β, γ y δ	Dilatada	Bloqueo incompleto de rama derecha, ondas R altas en V_1 y V_2, hemibloqueo anterior de rama izquierda	Infrecuente
Distrofia muscular congénita	Laminina α_2	Dilatada	Normal	Ninguna
Distrofia 21 de la musculatura de la cintura escapular	Fukutina	Dilatada	Bloqueo del nodo AV y de rama; aparición al final de la adolescencia-inicio de la tercera década	Arritmias auriculares y/o ventriculares
Emery-Dreifuss ligado al cromosoma X	Emerina	Rara	Trastornos de la conducción: intervalo PR prolongado, bradicardia sinusal	Fibrilación o aleteo auricular y parada auricular
Ataxia de Friedreich	Gen de la frataxina	Hipertrófica	Inversión de la onda T, desviación del eje a la izquierda, trastornos de repolarización	Arritmias ventriculares
Distrofia miotónica de tipo 1, infantil	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	Hipertrófica	Trastornos de la conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y aleteo auricular, bloqueo cardiaco completo
Distrofia miotónica de tipo 1	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	VINC	Trastornos de la conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y aleteo auricular, bloqueo cardiaco completo

AV, auriculoventricular; FC, frecuencia cardiaca; VINC, ventrículo izquierdo no compactado.

De Hsu DT: Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children, *Pediatr Respir Rev* 11:35-38, 2010 (Table 1, p 37).

466.1 Miocardiopatía dilatada

John J. Parent y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía dilatada **(MCD)** es el tipo más frecuente de miocardiopatía en los niños y provoca una morbimortalidad significativa, además de ser una indicación habitual de trasplante cardiaco. Su etiología es diversa. A diferencia de los adultos con MCD, las etiologías isquémicas son infrecuentes en los niños, aunque entre ellas se encuentran el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, la aterosclerosis coronaria prematura (hipercolesterolemia familiar homocigótica, síndromes genéticos raros, como la progeria) y enfermedades inflamatorias coronarias, como la enfermedad de Kawasaki. Se estima que hasta el 50% de los casos son **genéticos** (generalmente de herencia autosómica dominante; algunos son autosómicos recesivos o ligados a X), abarcando algunas causas metabólicas (v. tablas 466.1 y 466.2). La etiología más frecuente de la MCD sigue siendo **idiopática,** si bien es más probable que predominen procesos familiares o genéticos y miocarditis no diagnosticadas. La incidencia anual de MCD en los menores de 18 años es de 0,57 casos por cada 100.000 personas y año. Esta incidencia es mayor en los varones, las personas de raza negra y los lactantes de menos de 1 año.

PATOGENIA

La patogenia de la dilatación ventricular y de la alteración de la contractilidad observada en la MCD varía según la etiología subyacente; son frecuentes la disfunción sistólica y la lesión del miocito. Se han identificado anomalías genéticas de varios componentes del músculo cardiaco, como proteínas del sarcómero, el citoesqueleto y las proteínas que actúan de puente entre el aparato contráctil y el citoesqueleto, en trastornos hereditarios dominantes y ligados al cromosoma X. La MCD puede aparecer tras una miocarditis viral. Aunque la patogenia primaria varía desde una lesión miocárdica directa a una lesión inflamatoria inducida por virus, el daño miocárdico resultante, el aumento de tamaño ventricular y la disfunción probablemente sean una vía común final similar a la de los trastornos genéticos.

En el 20-50% de los casos, la MCD es familiar y la herencia autosómica dominante es la más frecuente (v. tabla 466.3). Las **distrofias musculares de Duchenne y Becker** son miocardiopatías ligadas al cromosoma X, responsables del 5-10% de los casos de MCD (v. cap. 627.1). Estas distrofinopatías provocan una conexión anormal entre el sarcómero y el citoesqueleto, lo que deteriora la generación de fuerza miocárdica, daña o fibrosa a los miocitos, aumenta el tamaño de la cámara y altera la función (v. tabla 466.6). Las mujeres portadoras de distrofinopatías también pueden manifestar MCD.

Las **miopatías mitocondriales,** al igual que las distrofias musculares, pueden debutar clínicamente con predominancia de signos extracardiacos y se heredan con un patrón recesivo o mitocondrial (v. tablas 466.4 y 466.5). Los trastornos de la **oxidación de los ácidos grasos** se presentan con trastornos sistémicos del metabolismo (hipoglucemia hipocetósica, acidosis, disfunción hepática), algunos con miopatía y neuropatía periféricas, y otros con muerte súbita y arritmias cardiacas potencialmente mortales.

La cardiotoxicidad de las antraciclinas (doxorrubicina [Adriamicina]) desencadena en raras ocasiones un daño miocárdico inflamatorio agudo, pero lo más habitual es que provoque una MCD, que aparece hasta en el 30% de los pacientes a los que se les administra una dosis acumulada de doxorrubicina mayor de 550 mg/m^2. Parece que el riesgo de toxicidad aumenta con la radioterapia simultánea. Actualmente se está investigando activamente para descubrir métodos que reduzcan la toxicidad y desarrollar estrategias de medicina de precisión para identificar y tratar a las personas con un riesgo elevado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los grupos etarios pueden verse afectados, si bien la prevalencia es mayor en los menores de 1 año. Las manifestaciones clínicas de la MCD que predominan son las de la insuficiencia cardiaca, pero también pueden consistir en palpitaciones, síncope y muerte súbita. La irritabilidad o la letargia pueden acompañarse de molestias inespecíficas adicionales, como fallo de medro, náuseas, vómitos o dolor abdominal. A menudo hay síntomas respiratorios (taquipnea, sibilancias, tos o disnea de esfuerzo). Es sumamente infrecuente que los niños debuten de forma aguda con palidez, trastornos de conciencia, hipotensión y shock. Pueden mostrar taquicardia, con una presión del pulso estrecha y puede haber un aumento de tamaño del hígado, así como crepitantes o sibilancias. El impulso cardiaco precordial es mayor y el corazón puede estar aumentado de tamaño a la palpación o la percusión. La auscultación puede revelar un ritmo de galope junto a taquicardia y en ocasiones se escuchan soplos de insuficiencia mitral o, menos frecuentemente, de insuficiencia tricuspídea. La presencia de hipoglucemia, acidosis, hipotonía o signos de insuficiencia hepática sugiere un error congénito del metabolismo. Los déficits neurológicos o del músculo esquelético se asocian a trastornos mitocondriales o distrofias musculares (v. tablas 466.4 a 466.6).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El cribado electrocardiográfico revela hipertrofia auricular o ventricular, anomalías inespecíficas de la onda T y en ocasiones arritmias auriculares o ventriculares. La radiografía de tórax demuestra la presencia de cardiomegalia y notoriedad vascular pulmonar o derrames pleurales. El ecocardiograma suele ser diagnóstico, demostrando la presencia de datos característicos de aumento de tamaño del VI, disminución de la contractilidad ventricular y en ocasiones un contorno globuloso (remodelado) del VI (v. fig. 466.1). A veces se aprecia un aumento de tamaño del VD con disfunción. Los estudios de eco-Doppler pueden demostrar datos de hipertensión pulmonar, insuficiencia mitral u otras cardiopatías estructurales o anomalías cardiacas. La RM cardiaca resulta útil en pacientes con unas ventanas ecocardiográficas subóptimas o en pacientes con sospecha de miocarditis aguda en los que, a diferencia de la ecocardiografía, permite identificar la inflamación del miocardio.

Se pueden realizar otras pruebas, como un hemograma, pruebas de función renal y hepática, determinación de la creatinfosfocinasa (CPK), troponina I cardiaca, lactato, péptido natriurético cerebral (BNP), aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos en orina y un perfil de acilcarnitina. Otras pruebas genéticas y enzimáticas podrían aportar información de utilidad (v. tabla 466.3). El cateterismo cardiaco y la biopsia endomiocárdica no se llevan a cabo de rutina, pero pueden resultar valiosos en pacientes con MCD aguda. En las muestras de biopsia puede valorarse la presencia de infiltrados de células mononucleares, daños miocárdicos, depósitos anómalos e infecciones. Se debe realizar de forma estandarizada un cribado en familiares de primer grado mediante ecocardiograma y electrocardiograma (ECG) en los casos idiopáticos y familiares de MCD.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La supervivencia o la no necesidad de trasplante al año y a los 5 años en pacientes diagnosticados de MCD son del 60-70% y del 50-60%, respectivamente. Entre los factores de riesgo independientes de muerte o de necesidad de trasplante en el momento del diagnóstico de una MCD están una mayor edad, la insuficiencia cardiaca, una puntuación *z* de la fracción de acortamiento del VI menor y etiologías subyacentes. La MCD es la causa más frecuente de trasplante cardiaco en estudios pediátricos y de adultos.

La estrategia terapéutica de los pacientes con MCD consiste en una evaluación minuciosa para descubrir posibles etiologías tratables, para realizar un cribado de los familiares y para instaurar una terapia farmacológica rigurosa. Los **medicamentos** dirigidos a revertir el remodelado (para mejorar el tamaño y la función del ventrículo) son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) junto con el bloqueo β-adrenérgico con carvedilol o metoprolol. Todos estos medicamentos, tanto en monoterapia como en combinación, han demostrado mejorar la supervivencia y los síntomas y reducir las hospitalizaciones en adultos con MCD. Además, puede usarse furosemida para reducir los síntomas de congestión venosa pulmonar o sistémica. También puede valorarse el uso de digoxina en algunos pacientes. Los desfibriladores automáticos implantables pueden plantearse en determinados pacientes seleccionados con alto riesgo de parada cardiaca súbita. Los **marcapasos,** tanto bicamerales como biventriculares, pueden ser útiles en pacientes con determinados trastornos eléctricos subyacentes. Los pacientes con grados extremos de insuficiencia cardiaca o circulatoria suelen necesitar medidas de cuidados intensivos y a menudo inotrópicos y diuréticos por vía intravenosa, soporte ventilatorio mecánico y, en ocasiones, soporte circulatorio mecánico con dispositivos de asistencia ventricular (DAV), corazón artificial total, oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) y, finalmente, trasplante cardiaco. En los pacientes con MCD y arritmias auriculares o ventriculares debería instaurarse una terapia antiarrítmica específica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

466.2 Miocardiopatía hipertrófica

John J. Parent y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica **(MCH)** es un tipo de miocardiopatía heterogéneo, relativamente frecuente y potencialmente mortal. Su etiología abarca errores congénitos del metabolismo, trastornos neuromusculares, cuadros sindrómicos y anomalías genéticas de componentes estructurales del miocardiocito (v. tablas 466.1 y 466.2). Tanto la edad de comienzo como las características asociadas ayudan a identificar la etiología subyacente.

La MCH es un trastorno genético que aparece con frecuencia a causa de mutaciones en el sarcómero o en los componentes del citoesqueleto del miocardiocito (v. fig. 466.2). Las mutaciones más frecuentes se producen en los genes que codifican la cadena pesada de la β-miosina cardiaca *(MYH7)* y en la proteína C de unión a la miosina *(MYBPC3)* (v. tabla 466.3). Las mutaciones se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante con una alta penetrancia, aunque con expresividad variable. Algunos pacientes tienen mutaciones en más de un gen del sarcómero o el citoesqueleto, y algunos autores piensan que esto podría dar lugar a una presentación más temprana de la enfermedad, aunque este extremo no se ha demostrado. Otras causas genéticas de la MCH son mutaciones en proteínas no sarcoméricas, como la subunidad γ_2-reguladora de la proteína cinasa activada por el adenosina monofosfato *(PRKAG2)* y la proteína de membrana 2α-galactosidasa asociada al lisosoma (**enfermedad de Danon,** una forma de glucogenosis). Algunos cuadros sindrómicos, como el **síndrome de Noonan,** pueden manifestarse como una MCH en el momento del nacimiento, y el reconocimiento de las manifestaciones extracardiacas es de suma importancia para establecer el diagnóstico.

Algunas glucogenosis, como la **enfermedad de Pompe,** a menudo debutan en la lactancia con un soplo cardiaco, un ECG anormal, signos y síntomas sistémicos y, en ocasiones, insuficiencia cardiaca. El ECG característico en la enfermedad de Pompe muestra ondas P prominentes, un intervalo PR corto y voltajes masivos del QRS. El ecocardiograma confirma la hipertrofia grave, a menudo concéntrica, del VI.

PATOGENIA

La MCH se caracteriza por la presencia de un aumento del grosor de la pared del VI en ausencia de cardiopatía estructural o de hipertensión. A menudo, el tabique interventricular está desproporcionadamente implicado, lo que condujo a la designación previa de *estenosis subaórtica hipertrófica idiopática,* o al término actual de **hipertrofia septal asimétrica.** En presencia de un gradiente de reposo o provocable en el tracto de salida se utiliza el término **miocardiopatía hipertrófica obstructiva.** El ventrículo izquierdo es el que está afectado predominantemente, pero el derecho también puede estarlo, sobre todo en la lactancia. La válvula mitral puede mostrar un movimiento sistólico anterior e insuficiencia mitral. La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) se produce en el 25% de los pacientes, tiene una naturaleza dinámica y puede ser en parte secundaria a una posición anormal de la válvula mitral, así como a la obstrucción generada por el músculo cardiaco hipertrófico subaórtico. Las miofibrillas y los miofilamentos están desordenados y muestran fibrosis miocárdica.

Típicamente, la función sistólica está preservada o es incluso hiperdinámica, aunque más tarde puede producirse disfunción sistólica, que es un predictor de muerte o de necesidad de trasplante cardiaco. Diversas manipulaciones fisiológicas, como la maniobra de Valsalva, los cambios de posición y la actividad física, pueden provocar obstrucción del TSVI, con o sin insuficiencia mitral. Con frecuencia, el músculo cardiaco hipertrófico y fibrótico muestra anomalías de la relajación (disminución de la distensibilidad) y el llenado del VI puede estar deteriorado (disfunción diastólica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes están asintomáticos y el 50% debuta con un soplo sistólico o se detecta durante un cribado cuando se diagnostica MCH en otro miembro de la familia. Los síntomas de MCH pueden consistir en palpitaciones, dolor torácico, fatiga fácil, disnea, mareos y síncope. La muerte súbita es una manifestación inusual que puede desencadenarse durante el ejercicio físico. Los datos característicos de la exploración física consisten en un impulso precordial hiperactivo con elevación o impulso, un soplo de eyección sistólico en la región aórtica que *no* se asocia a un chasquido de eyección y un soplo apical resoplante de insuficiencia mitral.

DIAGNÓSTICO

El ECG muestra típicamente hipertrofia del VI con anomalías del segmento ST y de la onda T (en concreto, inversión de la onda T en las derivaciones precordiales izquierdas). Pueden apreciarse retrasos de la conducción intraventricular y signos de preexcitación ventricular **(síndrome de Wolff-Parkinson-White),** ante lo cual debería sospecharse la posibilidad de enfermedad de Danon o de Pompe. La radiografía de tórax muestra un tamaño cardiaco normal o levemente aumentado, con prominencia del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía es diagnóstica para identificar, localizar y cuantificar el grado de hipertrofia miocárdica (v. fig. 466.3). El Doppler define, localiza y cuantifica la obstrucción del TSVI, y muestra y cuantifica, además, el grado de insuficiencia mitral y de disfunción diastólica.

El cateterismo cardiaco se utiliza en contadas ocasiones para el diagnóstico de la MCH, aunque puede ser útil si existen dudas acerca de la presencia de un **puente miocárdico** (situación en la que una arteria coronaria atraviesa el miocardio en su trayecto, en lugar de discurrir por su superficie) que pueda provocar insuficiencia coronaria intermitente durante la obstrucción dinámica. Los puentes miocárdicos pueden apreciarse mediante la angiografía coronaria. Además, el cateterismo cardiaco se usa en ocasiones para definir mejor la situación hemodinámica del paciente.

Otros estudios diagnósticos son las pruebas metabólicas, las pruebas genéticas para síndromes específicos o las pruebas genéticas para mutaciones en genes que se sabe que provocan MCH aislada (v. tabla 466.3). Cada vez se dispone de más perfiles de pruebas genéticas para uso clínico. El diagnóstico genético también es útil para identificar a los familiares con riesgo que requieren una vigilancia continuada.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los niños menores de 1 año o con errores congénitos del metabolismo o síndromes malformativos o aquellos con combinación de MCH/MCD tienen un pronóstico significativamente peor. El riesgo de muerte súbita en los pacientes de más edad es mayor en aquellos con antecedentes personales o familiares de parada cardiaca, taquicardia ventricular, hipotensión con el ejercicio, síncope o un grosor excesivo (más de 3 cm) de la pared ventricular. Aunque existe cierta variabilidad dentro de cada familia, los antecedentes familiares de muerte súbita constituyen un factor pronóstico de riesgo sumamente significativo. Es muy recomendable restringir los deportes de competición y la actividad física extenuante, así como adaptar otras actividades recreativas que conlleven ejercicio a cada paciente en función de su estado clínico general. Los antagonistas β-adrenérgicos (propranolol, atenolol, metoprolol) o los antagonistas de los canales del calcio (verapamilo) pueden ayudar a disminuir la obstrucción del TSVI, a modificar la hipertrofia del VI y a mejorar su llenado. También tienen efectos antiarrítmicos y pueden reducir los síntomas. En los pacientes con arritmias auriculares o ventriculares debería instaurarse el tratamiento específico. Los pacientes con antecedentes documentados de parada cardiaca súbita abortada, antecedentes familiares sólidos de muerte súbita, unas dimensiones telediastólicas de la pared ventricular de 3 cm o más, síncopes inexplicados, taquicardia ventricular no sostenida o una respuesta atenuada o hipotensora de la presión arterial al ejercicio deberían tratarse con un **desfibrilador automático implantable** (DAI). La identificación precoz de la MCH, el cribado y seguimiento de la familia, la restricción adecuada de la actividad y el uso de un DAI han reducido considerablemente la mortalidad de la MCH, que en la actualidad es de aproximadamente un 0,5% por año.

Se han utilizado procedimientos intervencionistas innovadores para disminuir el grado de obstrucción del TSVI desde un punto anatómico o fisiológico. La estimulación bicameral, la ablación del tabique con alcohol, la miomectomía septal quirúrgica y la sustitución de la válvula mitral han tenido cierto éxito, aunque suelen reservarse para pacientes que presentan síntomas importantes a pesar del tratamiento médico (fig. 466.5).

Los familiares en primer grado de los pacientes con MCH deben someterse a un estudio mediante ECG y ecocardiografía. Existen en la clínica pruebas genéticas sumamente útiles. En primer lugar es importante estudiar al individuo afectado en la familia, en vez de a los individuos «de riesgo», ya que entre el 20% y el 50% de los casos de MCH no mostrarán mutaciones en los paneles génicos actualmente disponibles. En caso de que se identifique una mutación etiológica, podrán estudiarse eficazmente los miembros de la familia con riesgo. En las familias con MCH sin mutaciones génicas demostrables debería repetirse el cribado cardiaco no invasivo con ECG y ecocardiografía en los individuos de riesgo anualmente hasta llegar a la edad adulta (21 años) y después cada 3-5 años si hasta entonces no ha habido indicios de MCH. Los pacientes pediátricos con genotipo positivo pero

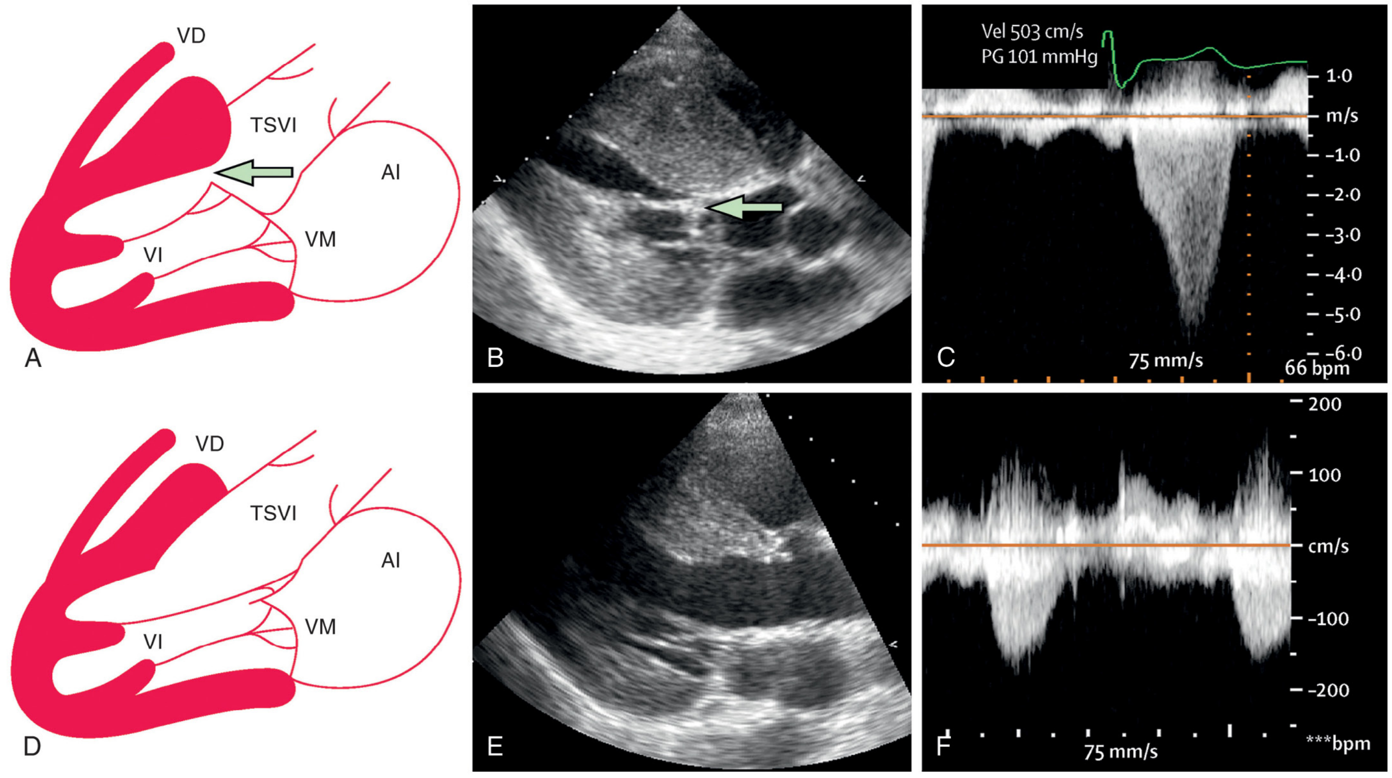

Fig. 466.5 **Esquema del tratamiento de reducción septal. A,** Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) *(flecha)* generada por la hipertrofia basal del tabique y el movimiento hacia delante en la sístole. **B,** Ecocardiograma transtorácico en el que se muestra el movimiento hacia delante en la sístole *(flecha).* **C,** Doppler en modo continuo en el que se muestra la obstrucción dinámica del TSVI. **D,** Esquema de los hallazgos después de la reducción septal. **E,** Ecocardiograma transtorácico realizado después del procedimiento de reducción septal. **F,** Ausencia de obstrucción del TSVI en la imagen Doppler en modo continuo después del tratamiento de reducción septal. AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VM, válvula mitral. *(De Veselka J, Anavekar NS, Charron P: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy,* Lancet *389:1253-1264, 2017, Fig 5, p 1259.)*

fenotipo negativo pueden mantenerse asintomáticos durante la infancia, pero deben someterse a un seguimiento minucioso y frecuente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

466.3 Miocardiopatía restrictiva

John J. Parent y Stephanie M. Ware

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía restrictiva **(MCR)** es responsable de menos del 5% de los casos de miocardiopatía. La incidencia aumenta con la edad, y es más frecuente en mujeres. En la zona ecuatorial de África, la MCR es responsable de un gran número de muertes. Las miocardiopatías infiltrativas y las enfermedades por depósito dan lugar a menudo a hipertrofia del VI y pueden manifestarse como una MCH con fisiología restrictiva. Entre las causas no infiltrativas están las mutaciones en los genes que codifican proteínas del sarcómero y del citoesqueleto. Aunque ha habido avances significativos en el descubrimiento de nuevas mutaciones genéticas que causan MCR, la mayoría de los casos se consideran **idiopáticos.**

PATOGENIA

La MCR se caracteriza por dimensiones normales de la cámara ventricular, una pared miocárdica de grosor normal y una función sistólica preservada. Puede producirse una importante dilatación auricular a consecuencia de las alteraciones de la distensibilidad del miocardio ventricular y la elevada presión diastólica ventricular. Se ha demostrado una herencia autosómica dominante en familias con mutaciones en genes del sarcómero y el citoesqueleto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la circulación venosa sistémica se manifiesta un llenado ventricular anormal, que en ocasiones se denomina *insuficiencia cardiaca diastólica,* con hepatomegalia, edema o ascitis. La elevación de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas provoca tos, disnea o edema pulmonar. Con la actividad, los pacientes pueden experimentar dolor torácico, dificultad respiratoria, síncope o presíncope, o incluso muerte súbita. A continuación se desarrolla hipertensión pulmonar y enfermedad vascular pulmonar, que pueden progresar con rapidez. Es típica la ausencia de soplos cardiacos, pero puede ser notorio un ritmo de galope. En presencia de hipertensión pulmonar hay un impulso hiperactivo del VD y en la MCR existe un componente pulmonar pronunciado del segundo ruido cardiaco (R_2).

DIAGNÓSTICO

El signo electrocardiográfico característico de las ondas P prominentes suele asociarse a voltajes del QRS normales y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T. Los pacientes con hipertensión pulmonar desarrollan hipertrofia del VD. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar una sombra prominente de la aurícula y redistribución vascular pulmonar. El ecocardiograma suele ser diagnóstico, confirmando el tamaño normal de los ventrículos con la función sistólica preservada y un aumento de tamaño llamativo de las aurículas (v. fig. 466.4). El estudio con Doppler de flujo y tisular muestra los parámetros de llenado anormales. Es fundamental diferenciar la MCR de la **pericarditis constrictiva,** que puede tratarse quirúrgicamente (v. cap. 467.2). Puede ser necesaria la resonancia magnética (RM) para demostrar el engrosamiento o la calcificación del pericardio, presente a menudo en la enfermedad pericárdica constrictiva.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las modalidades farmacológicas tienen una aplicación limitada y el pronóstico de los pacientes con MCR suele ser malo, con un deterioro clínico frecuentemente progresivo. La muerte súbita es un riesgo significativo, con una supervivencia a los 2 años del 50%. Cuando coexiste insuficiencia cardiaca, la administración cuidadosa de diuréticos puede mejorar la sintomatología. Debido al aumento de tamaño espectacular de las aurículas y a la cicatrización ventricular, estos pacientes están predispuestos a desarrollar taquiarritmias auriculares, bloqueo cardiaco completo y tromboembolias. Puede ser necesario el tratamiento con antiarrítmicos, junto con anticoagulación con antiagregantes plaquetarios o warfarina.

El **trasplante cardiaco** es el tratamiento de elección en muchos centros para los pacientes con MCR, y los resultados son excelentes en los casos sin hipertensión pulmonar, enfermedad vascular pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva grave. Algunos pacientes precisan la implantación de un DAI mientras esperan al trasplante si presentan unas presiones pulmonares elevadas o un grado importante de insuficiencia cardiaca.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

466.4 Ventrículo izquierdo no compactado, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, fibroelastosis endocárdica y miocardiopatía de *takotsubo*

John J. Parent y Stephanie M. Ware

El **ventrículo izquierdo no compactado (VINC)** se caracteriza por un aspecto trabeculado o espongiforme característico del ventrículo izquierdo (VI), asociado normalmente a disfunción y/o dilatación del VI, y a veces a hipertrofia, disfunción diastólica y arritmias (fig. 466.6). El VINC puede aparecer de forma aislada o asociado a otras cardiopatías congénitas estructurales. Los pacientes pueden debutar con signos de insuficiencia cardiaca, arritmias, síncope, muerte súbita o bien como un hallazgo asintomático durante el cribado de familiares. No está claro si el VINC constituye una verdadera miocardiopatía o si se trata de un rasgo fenotípico asociado a miocardiopatía u otras cardiopatías congénitas.

Las pruebas de imagen con ultrasonidos o RM pueden demostrar el patrón característico del miocardio del VI sumamente trabeculado, sobre todo en el ápex. Los datos del ECG son inespecíficos y consisten en hipertrofia de la cámara, cambios en el ST y en la onda T o arritmias. En algunos pacientes, la preexcitación es notable, y pueden aparecer QRS de gran voltaje en cerca del 30% de los niños más pequeños. Debería plantearse el cribado metabólico, especialmente en los niños pequeños. En el **síndrome de Barth,** un trastorno del metabolismo de los fosfolípidos ligado al cromosoma X por una mutación en el gen tafazzin *(TAZ),* puede apreciarse una elevación del lactato sérico y del ácido 3-metilglutacónico en orina. Existen pruebas clínicas para demostrar mutaciones del *TAZ,* que deberían considerarse, sobre todo en los varones. Los pacientes con trastornos mitocondriales muestran con frecuencia signos de VINC. Estos niños corren el riesgo de desarrollar arritmias auriculares y ventriculares, y complicaciones tromboembólicas. El tratamiento consiste en anticoagulación, terapia antiarrítmica si fuera necesario y la corrección de la insuficiencia cardiaca en caso de estar presente. El trasplante cardiaco ha sido una elección de éxito en los pacientes refractarios al tratamiento médico.

La **miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MAVD)** es relativamente infrecuente en Estados Unidos en comparación con su elevada prevalencia en Europa, sobre todo en Italia. Es frecuente una herencia autosómica dominante. Además, se conoce la existencia de variantes recesivas asociadas a una MAVD grave con manifestaciones cutáneas. Un estudio genético detallado puede identificar una causa hasta en el 50% de los casos. La MAVD se caracteriza típicamente por un VD dilatado con infiltrado fibroadiposo de la pared del mismo; cada vez es más frecuente la detección de la afectación del VI. Los signos clínicos principales son una disfunción global y regional del VD y el VI, junto con taquiarritmias ventriculares. Puede producirse síncope o una muerte súbita abortada, que debería tratarse con medicación antiarrítmica y la implantación de un DAI. En los pacientes con disfunción ventricular puede aplicarse el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, como el indicado para la MCD.

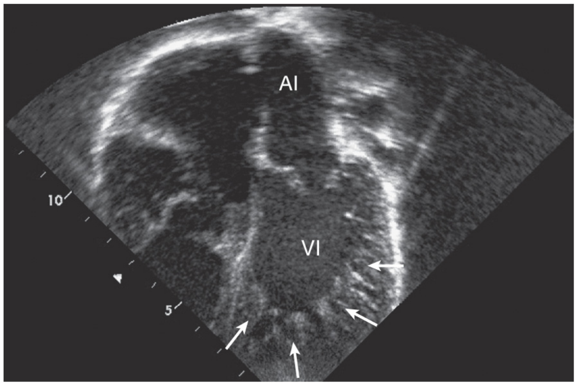

Fig. 466.6 Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo. Proyección apical en la que se aprecia el patrón trabecular anormal del ventrículo izquierdo en el ápex *(flechas).* Como comparación obsérvese la pared lisa del VI en la figura 466.2. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

La **fibroelastosis endocárdica (FEE),** que hace tiempo constituyó una causa importante de insuficiencia cardiaca en los niños, ha disminuido su relevancia. El declive en la FEE primaria parece estar relacionado con la abolición de las infecciones por el virus de la parotiditis gracias a las prácticas de vacunación. Existen algunos casos familiares, pero se desconocen los genes que provocan la enfermedad. La FEE secundaria puede presentarse con lesiones obstructivas de las cavidades izquierdas, como estenosis o atresia aórtica, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico o una coartación de aorta. La FEE se caracteriza por un engrosamiento fibroelástico opaco y blanquecino de la superficie endocárdica del ventrículo que da lugar a disfunción sistólica y/o diastólica. Para mejorar la función cardiaca se ha realizado satisfactoriamente la resección quirúrgica de la fibrosis endocárdica. Para su tratamiento se ha utilizado la terapia convencional de la insuficiencia cardiaca o bien se ha realizado un trasplante cardiaco.

La **miocardiopatía de *takotsubo*** es un síndrome reversible inducido por el estrés que se asocia a una disfunción sistólica y diastólica transitoria y a alteraciones de la movilidad de la pared ventricular, y que se caracteriza por el abombamiento de la zona apical del ventrículo. El estrés físico o emocional y las etiologías asociadas (v. tabla 466.2) precipitan episodios transitorios de dolor torácico o insuficiencia cardiaca. El tratamiento consiste en el de la insuficiencia cardiaca (β-bloqueantes, IECA, diuréticos) y en la resolución del acontecimiento precipitante (tirotoxicosis, feocromocitoma, consumo de fármacos o drogas).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

466.5 Miocarditis

John J. Parent y Stephanie M. Ware

La inflamación aguda o crónica del miocardio se caracteriza por infiltrados de células inflamatorias, necrosis o degeneración de miocitos, y puede deberse a procesos infecciosos, del tejido conectivo, granulomatosos, tóxicos o idiopáticos. Puede asociarse a manifestaciones sistémicas, y en ocasiones están implicados el endocardio o el pericardio, si bien es característica la ausencia de patología coronaria. Los pacientes pueden estar asintomáticos y manifestar síntomas prodrómicos inespecíficos o bien una insuficiencia cardiaca manifiesta con arritmias o muerte súbita. Se piensa que las infecciones **virales** constituyen la etiología más frecuente, aunque determinadas toxinas miocárdicas, exposiciones a fármacos, reacciones de hipersensibilidad y trastornos inmunitarios también pueden conducir a la aparición de miocarditis (tabla 466.7).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Infecciones virales

El virus coxsackie y otros enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, parechovirus, virus de la gripe y citomegalovirus son los agentes causales más frecuentes en los niños. En Asia parece que también tiene relevancia el virus de la hepatitis C. Se desconoce la verdadera incidencia de la miocarditis viral, ya que los casos leves pasan probablemente desapercibidos. La enfermedad típicamente es esporádica, pero puede aparecer en brotes. Las manifestaciones, hasta cierto punto, dependen de la edad: en los recién nacidos y lactantes pequeños, la miocarditis viral puede ser fulminante; en los niños aparecerá a menudo como una miopericarditis aguda con insuficiencia cardiaca, y en los niños mayores y en los adolescentes puede manifestarse con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca crónica o dolor torácico.

Infecciones bacterianas

La miocarditis bacteriana cada vez es menos frecuente gracias a la implantación de medidas de salud pública avanzadas que han minimizado las causas

Tabla 466.7 Etiología de la miocarditis

CAUSAS INFECCIOSAS
Virus: adenovirus, virus ECHO, enterovirus (p. ej., virus coxsackie), virus herpes (citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano 6), virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la gripe A, parvovirus B19
Bacterias: *Chlamydia, Corynebacterium diphtheriae, Legionella, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Staphylococcus,* estreptococos del grupo A, *Streptococcus pneumoniae,* enfermedad de Whipple
Hongos: *Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus*
Helmintos: *Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis*
Protozoos: *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi*
Rickettsias: *Coxiella burnetii, Rickettsia typhi*
Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum*
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Enfermedad celiaca, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, miocarditis de células gigantes, síndrome hipereosinofílico, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, miocarditis linfofolicular, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD
Penicilina, ampicilina, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfamidas, antiinflamatorios, benzodiazepinas, clozapina, diuréticos del asa y tiacídicos, metildopa, vacuna de la viruela, toxoide tetánico, antidepresivos tricíclicos
REACCIONES TÓXICAS A FÁRMACOS
Anfetaminas, antraciclinas, catecolaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fenitoína, trastuzumab
TÓXICOS
Etanol, mordedura de serpiente, picadura de escorpión, descarga eléctrica, picadura de araña
OTRAS CAUSAS
Arsénico, cobre, hierro, radioterapia, tirotoxicosis, inmunomodulación

Adaptada de Canter CE, Simpson KE: Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era, *Circulation* 129:115-128, 2014 (Table 1, p 116).

infecciosas, como la difteria. La **miocarditis diftérica** es característica, ya que la toxina bacteriana puede producir insuficiencia circulatoria y una miocarditis tóxica caracterizada por bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama o ectopia ventricular (v. cap. 214). Cualquier infección bacteriana sistémica abrumadora puede manifestarse en forma de insuficiencia circulatoria y shock, con signos de disfunción miocárdica caracterizada por taquicardia, ritmo de galope y bajo gasto cardiaco. Otras causas infecciosas no virales de miocarditis son rickettsias, protozoos, infecciones parasitarias y enfermedades micóticas.

FISIOPATOLOGÍA

La miocarditis se caracteriza por inflamación, lesión o necrosis miocárdica y finalmente por fibrosis. El aumento de tamaño del corazón y la disminución de la función sistólica son consecuencias directas de la afectación miocárdica. Aparecen signos típicos de insuficiencia cardiaca congestiva que progresan rápidamente a shock, arritmias auriculares y ventriculares, y muerte súbita. La miocarditis viral puede convertirse en un proceso crónico con persistencia del ácido nucleico viral en el miocardio y la perpetuación de la inflamación crónica secundaria a la alteración de la respuesta inmunitaria del huésped, con linfocitos T activados (citotóxicos y células natural killer) y daños mediados por células dependientes de anticuerpos. Además, la persistencia de la infección viral puede alterar la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) con la exposición resultante de neoantígenos al sistema inmunitario. Algunas proteínas virales comparten epítopos antigénicos con las células del huésped, lo que da lugar a daños autoinmunitarios de los miocitos relacionados antigénicamente. Determinadas citocinas, como el factor de necrosis tumoral-α y la interleucina-1, inhiben la respuesta de los miocitos a los estímulos adrenérgicos y disminuyen la función cardiaca. El resultado final de la inflamación asociada al virus puede ser una MCD.

Tabla 466.8 Signos de la RM indicativos de miocarditis

- Edema en la imagen ponderada en T2 (generalizado o regional)
- Hiperemia regional/fuga capilar según el cociente de realce precoz con gadolinio
- Fibrosis o necrosis del miocardio según el realce tardío con gadolinio
- Los signos a menudo aparecen en el centro del miocardio, subepicárdicos y con una distribución no vascular
- Repetir la RM si no se aprecian signos *precoces,* pero las manifestaciones clínicas sugieren la presencia de miocarditis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la miocarditis van desde la ausencia de síntomas o una enfermedad generalizada inespecífica hasta un shock cardiogénico agudo y muerte súbita. Los lactantes y los niños pequeños suelen debutar con un cuadro fulminante con fiebre, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope y soplo cardiaco. Otros signos asociados son exantema o evidencia de afectación orgánica terminal, como hepatitis o meningitis aséptica.

Los pacientes con miocarditis aguda o crónica pueden debutar con molestias torácicas, fiebre, palpitaciones, fatiga fácil o síncope o presíncope. Los hallazgos cardiacos consisten en un impulso precordial hiperactivo, ritmo de galope y soplo sistólico apical de insuficiencia mitral. Puede apreciarse un roce pericárdico en los pacientes con afectación de dicha capa. La hepatomegalia, el edema periférico y las sibilancias o los crepitantes pueden estar presentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada.

DIAGNÓSTICO

Los cambios electrocardiográficos son inespecíficos y pueden consistir en taquicardia sinusal, arritmias auriculares o ventriculares, bloqueo cardiaco, disminución de los voltajes del QRS y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T, sugestivos a menudo de isquemia aguda. Las radiografías de tórax en los casos sintomáticos graves revelan la presencia de cardiomegalia, prominencia de la vascularización pulmonar, edema pulmonar manifiesto o derrames pleurales. La ecocardiografía muestra a menudo una disminución de la función sistólica ventricular, aumento del tamaño de las cámaras cardiacas, insuficiencia mitral y, en ocasiones, datos de derrame pericárdico.

La RM cardiaca es una técnica de imagen estándar para el diagnóstico de la miocarditis; la información sobre la presencia y la extensión del edema, la fuga capilar hiperémica que realza con gadolinio, la necrosis miocítica, la disfunción del VI y la demostración de un derrame pericárdico asociado contribuyen en el diagnóstico de miocarditis mediante RM cardiaca (tabla 466.8 y fig. 466.7).

La biopsia endomiocárdica puede ser de utilidad para identificar infiltrados de células inflamatorias o lesiones de miocitos y para realizar análisis viral molecular mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. El cateterismo y la biopsia, aunque no están exentos de riesgos (perforación y arritmias), deben ser llevados a cabo por personal experimentado en pacientes con sospechas fundadas de miocarditis o de variantes infrecuentes de miocardiopatías, como enfermedades por depósito o defectos mitocondriales. Otras pruebas inespecíficas son la velocidad de sedimentación globular, las isoenzimas de la CPK, la troponina I cardiaca y el BNP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las principales enfermedades que simulan una miocarditis aguda están el déficit de carnitina, otros trastornos metabólicos de génesis de energía, defectos mitocondriales hereditarios, MCD idiopática, pericarditis, FEE y anomalías de las arterias coronarias (v. tabla 466.2).

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de la miocarditis aguda se basa en medidas sintomáticas, como β-bloqueantes e IECA (v. cap. 469). Durante la fase aguda, los inotrópicos, y preferiblemente la milrinona, deben considerarse con

precaución por su potencial proarrítmico. A menudo, también se necesitan diuréticos. En casos extremos puede necesitarse soporte ventilatorio mecánico y circulatorio mecánico mediante la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular (DAV) o la OMEC, para estabilizar el estado hemodinámico del paciente y actuar a modo de puente hasta la recuperación o el trasplante cardiaco. Los diuréticos, los β-bloqueantes, los IECA y los ARA se usan en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva compensada en el ámbito ambulatorio, pero podrían estar contraindicados en los casos con insuficiencia cardiaca fulminante y colapso cardiovascular. En los pacientes con arritmias auriculares y ventriculares significativas deben administrarse antiarrítmicos específicos (p. ej., amiodarona) y considerar la implantación de un DAI.

La terapia de inmunomodulación de los pacientes con miocarditis es controvertida. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede desempeñar cierto papel en el tratamiento de la miocarditis aguda o fulminante y también se ha mencionado que los corticoides mejoran la función cardiaca, si bien no hay datos convincentes en los niños. Se han observado recaídas tras la retirada del tratamiento con inmunosupresores. No hay estudios en los que se recomienden terapias virales específicas para la miocarditis. También se ha utilizado la OMEC o un DAV para tratar casos de miocarditis fulminante.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la miocarditis aguda sintomática en los recién nacidos es malo, con una mortalidad que llega al 75%. El pronóstico es mejor en los niños y los adolescentes, aunque a menudo algunos pacientes con datos de persistencia de MCD pueden progresar y necesitar un trasplante cardiaco. No obstante, en el 10-15% de los casos puede recuperarse la función ventricular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

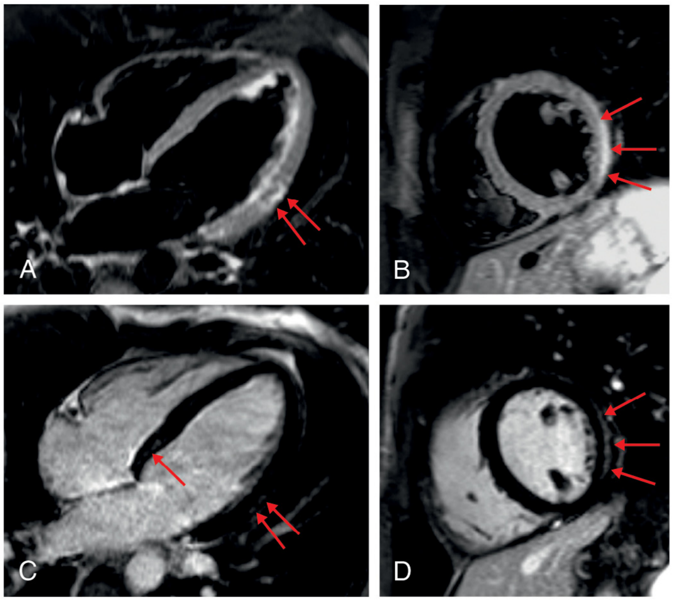

Fig. 466.7 **Hallazgos en la RM de pacientes con miocarditis.** Imágenes de la RM cardiaca de un paciente joven que acudió con dolor torácico agudo provocado por una miocarditis aguda. **A,** Eje largo. **B,** Eje corto. Imágenes ponderadas en T2 en las que se aprecia edema miocárdico focal en el subepicardio de la pared lateral del ventrículo izquierdo, a una altura media *(flechas rojas)*. Las imágenes correspondientes ponderadas en T1, **C** y **D,** muestran la presencia del realce tardío con gadolinio característico en el subepicardio de la pared lateral del ventrículo izquierdo, a una altura media, y de la parte basal del tabique *(flechas rojas)*. *(De Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al: Update on myocarditis,* J Am Coll Cardiol *59(9):779-792, 2012, Fig 3, p 783.)*

Capítulo 467
Enfermedades del pericardio

John J. Parent y Stephanie M. Ware

El corazón está envuelto por una membrana de doble capa, el *pericardio,* que en condiciones normales contiene una pequeña cantidad de líquido seroso. No es vital para el funcionamiento normal del corazón y sus afecciones primarias son infrecuentes. Sin embargo, el pericardio puede verse afectado por diversos procesos, a menudo como una manifestación de una enfermedad general, y pueden dar lugar a un compromiso cardiaco, incluso mortal (tabla 467.1).

467.1 Pericarditis aguda

John J. Parent y Stephanie M. Ware

PATOGENIA

La inflamación del pericardio puede acarrear consecuencias fisiopatológicas menores en ausencia de una acumulación significativa de líquido en el espacio pericárdico. Dicho espacio no es distensible, de modo que cuando la cantidad de líquido que se acumula es importante, la presión en su interior aumenta y se transmite al corazón, deteriorando su llenado al comprimir las cavidades (aurículas o ventrículos). Los **derrames pericárdicos** de pequeños a moderados pueden tolerarse bien y pasar desapercibidos clínicamente, pero una vez que el pericardio se ha distendido hasta su capacidad máxima, cualquier acumulación de líquido adicional provoca un deterioro brusco del llenado cardiaco, originando lo que se conoce como **taponamiento cardiaco.** Cuando no se trata, el taponamiento puede provocar shock y muerte. Los derrames pericárdicos pueden ser serosos y trasudados, exudativos y purulentos, fibrinosos o hemorrágicos.

Tabla 467.1	Etiología de la enfermedad pericárdica
CONGÉNITA	
Ausencia (parcial, completa)	
Quistes	
Enanismo de Mulibrey (mutación del gen *TRIM 37*)	
Síndrome camptodactilia-artropatía-coxa vara-pericarditis (mutación del gen *PRG4*)	
Síndrome de Myhre (mutación del gen *SMAD4*)	
INFECCIOSA	
Virus: coxsackie B, Epstein-Barr, gripe, adenovirus, parvovirus, VIH, parotiditis	
Bacterias: *Haemophilus influenzae,* estreptococos, neumococos, estafilococos, meningococos, micoplasma, tularemia, *Listeria,* leptospirosis, tuberculosis, fiebre Q, salmonella	
Mediada por inmunocomplejos: meningococo, *H. influenzae*	
Hongos: actinomicosis, histoplasmosis	
Parásitos: toxoplasmosis, equinococosis	
NO INFECCIOSA	
Idiopática	
Enfermedades inflamatorias sistémicas: fiebre reumática aguda, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, trastornos mixtos del tejido conectivo, esclerosis sistémica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Behçet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar y otros síndromes febriles recurrentes, pancreatitis, granulomatosis con poliangitis	
Metabólicas: uremia, hipotiroidismo, enfermedad de Gaucher, deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	
Traumáticas: quirúrgicas, catéter, contusiones	
Linfomas, leucemia, radioterapia	
Tumores pericárdicos primarios	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente de la pericarditis aguda es el **dolor torácico,** el cual se describe típicamente como agudo y punzante, posicional, irradiado, que empeora con la inspiración y que se alivia al sentarse erguido o en decúbito prono. Otros síntomas inespecíficos que se asocian a la pericarditis son tos, fiebre, disnea, dolor abdominal y vómitos. Además, pueden aparecer signos y síntomas de afectación orgánica sistémica en presencia de una enfermedad sistémica generalizada.

Los ruidos cardiacos distantes o amortiguados, la taquicardia, la presión del pulso estrecha, la distensión venosa yugular y el roce de fricción pericárdico proporcionan pistas que acercan al diagnóstico de pericarditis aguda. El taponamiento cardiaco se reconoce por el descenso excesivo de la presión arterial sistólica (>10 mmHg) con la inspiración. Este pulso paradójico puede valorarse con la determinación cuidadosa de la presión arterial mediante auscultación (los manguitos de presión arterial automáticos no son adecuados), la configuración de la onda de la presión arterial o inspeccionando el trazado del pulsioxímetro. Aparte del taponamiento cardiaco, otros cuadros que pueden dar lugar a pulso paradójico son la disnea intensa, la obesidad y el soporte ventilatorio con presión positiva.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma a menudo presenta alteraciones en la pericarditis aguda, aunque los hallazgos son inespecíficos. Puede apreciarse un QRS de bajo voltaje como consecuencia de la acumulación de líquido pericárdico. También pueden apreciarse taquicardia y anomalías de los segmentos ST (elevación difusa del segmento ST), PR y de las ondas T (inversión o aplanamiento).

Aunque los hallazgos de la radiografía de tórax de un paciente con pericarditis sin derrame suelen ser normales, cuando el derrame es importante podrá apreciarse un aumento de tamaño del corazón con anormalidad de su contorno (matraz de Erlenmeyer o imagen en botella de agua) (fig. 467.1). La ecocardiografía es la técnica más sensible para identificar el tamaño y la localización de un derrame pericárdico. El taponamiento cardiaco puede provocar compresión y colapso de la aurícula derecha, del ventrículo derecho, o de ambos (fig. 467.2). En los casos de taponamiento también se han descrito anomalías de los parámetros de llenado diastólico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor torácico que aparece en la pericarditis es similar al de otras afecciones pulmonares, sobre todo en la pleuritis, y al que aparece en el reflujo gastroesofágico o en la costocondritis, siendo en este último caso reproducible a la palpación. El dolor asociado a la isquemia suele ser más intenso y más prolongado y aparece con el ejercicio, lo que permite su distinción con el dolor de la pericarditis. La presencia de derrame pericárdico mediante ecocardiografía es prácticamente diagnóstica de pericarditis.

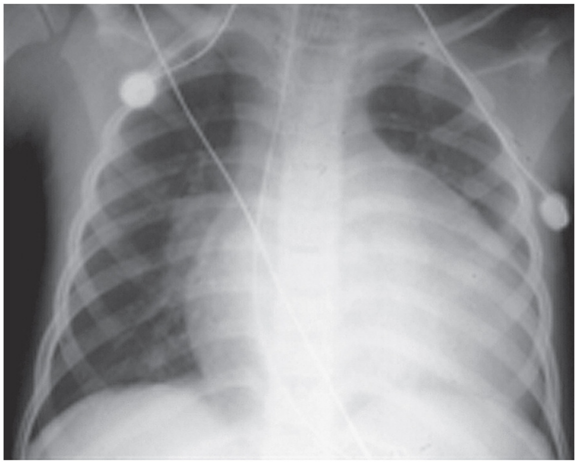

Fig. 467.1 Imagen «en botella de agua». Esta radiografía de tórax muestra una importante cardiomegalia, también conocida como imagen en botella de agua, que se aprecia en presencia de derrames pericárdicos de gran volumen. Obsérvese también el edema pulmonar asociado debido a las elevadas presiones de llenado de la aurícula y el ventrículo izquierdos. *(Por cortesía del Dr. Steven M. Selbst, Wilmington, DE; de Durani Y, Giordani K, Goudie BW: Myocarditis and pericarditis in children.* Pediatr Clin North Am *2010;57:1281-1303, Fig 7.)*

Pericarditis infecciosa

Es de sobra conocida la relación entre determinados virus y la pericarditis, y la evolución clínica de la mayoría de estas infecciones es leve y se resuelve de forma espontánea. El término *pericarditis benigna aguda* es sinónimo de pericarditis viral. Entre los microorganismos etiológicos están enterovirus, virus de la gripe, adenovirus, virus sincitial respiratorio y parvovirus. Como la evolución de la enfermedad suele ser benigna, normalmente basta con un tratamiento sintomático a base de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los episodios persistentes o las recidivas tempranas pueden requerir la administración de ciclos de corticoesteroides. Los pacientes con derrames grandes y taponamiento pueden precisar **pericardiocentesis.** La pericarditis supuestamente vírica, pero con frecuencia idiopática, puede tener un componente autoinmune. Hasta el 30% de los pacientes experimentan recurrencias de la pericarditis. El tratamiento y prevención de las recurrencias con **colchicina** mejora los síntomas y evita las recurrencias en la mayoría de estos pacientes. Los pacientes con pericarditis idiopática recurrente también pueden responder al tratamiento con **anakinra.** Si la afección se convierte en crónica o recurrente, puede ser necesario practicar una pericardiectomía quirúrgica o la creación de una ventana pericárdica.

La ecocardiografía suele ser de gran ayuda para diferenciar la pericarditis de la *miocarditis,* y mostrará datos de disminución de la contractilidad miocárdica o de disfunción valvular (v. cap. 466.5). La pericarditis y la miocarditis pueden aparecer conjuntamente en algunos casos de infección viral.

La **pericarditis purulenta,** provocada a menudo por infecciones bacterianas, ha disminuido su incidencia gracias a las nuevas vacunaciones contra *Haemophilus influenzae* y neumococos. Desde un punto de vista histórico, la pericarditis purulenta se asociaba a neumonías graves, epiglotitis, meningitis u osteomielitis. Los pacientes con pericarditis purulenta enferman de forma aguda. A menos que el diagnóstico y el tratamiento se lleven a cabo de forma expeditiva, la evolución puede ser fulminante, con taponamiento y muerte. La **pericarditis tuberculosa** es infrecuente en los países desarrollados, pero puede ser una complicación relativamente habitual de la infección por VIH en regiones donde la tuberculosis es endémica y el acceso al tratamiento antirretroviral es limitado. La **pericarditis mediada por inmunocomplejos** es una complicación infrecuente que puede dar lugar a un derrame estéril, no purulento, después de infecciones bacterianas sistémicas, como las achacables a meningococos o *Haemophilus.*

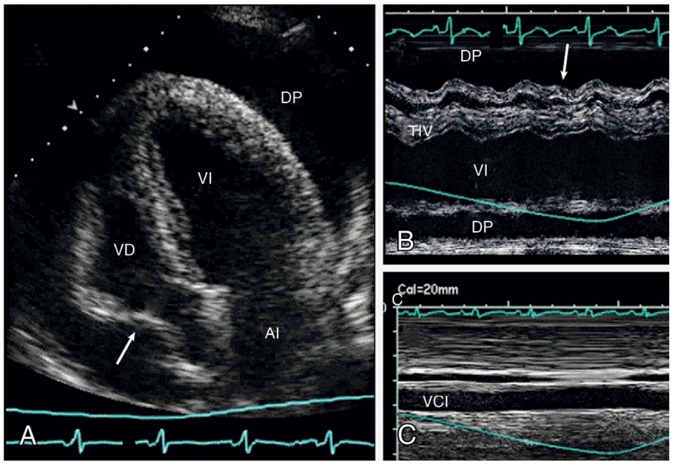

Fig. 467.2 Imágenes ecocardiográficas de un derrame pericárdico grande con características de taponamiento. **A,** Proyección apical de cuatro cámaras del VI, la AI y el VD que confirman un DP grande con insuficiencia diastólica de la aurícula derecha *(flecha).***B,** Imagen en modo M con el cursor colocado a través del VD, el TIV y el VI en el eje largo paraesternal. La proyección muestra el DP circunferencial, con insuficiencia diastólica de la pared libre del VD *(flecha)* durante la espiración. **C,** Imagen en modo M desde la ventana subcostal en el mismo paciente, que demuestra la plétora de la VCI sin insuficiencia inspiratoria. AI, aurícula izquierda; DP, derrame pericárdico; TIV, tabique interventricular; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. *(Tomada de Troughton RW, Asher CR, Klein AL: Pericarditis,* Lancet *2004;363:717-27.)*

Pericarditis no infecciosa

Algunas enfermedades inflamatorias sistémicas, como los trastornos autoinmunitarios, reumatológicos y del tejido conectivo, pueden afectar al pericardio y desencadenar derrames pericárdicos serosos. La inflamación pericárdica puede ser un componente de la reacción de hipersensibilidad tipo II que se aprecia en los pacientes con fiebre reumática aguda. A menudo se asocia a valvulitis reumática y responde rápidamente a medicación antiinflamatoria, como corticoesteroides. El taponamiento es sumamente infrecuente (v. caps. 210.1 y 465).

La artritis idiopática juvenil, que normalmente tiene un comienzo sistémico, puede manifestarse con pericarditis. A veces resulta difícil diferenciar la inflamación pericárdica reumatoide de la que se observa en el lupus eritematoso sistémico y es preciso realizar una evaluación reumatológica detallada. El ácido acetilsalicílico, los corticoides o ambos pueden resolver rápidamente el derrame pericárdico, si bien en ocasiones es necesario mantenerlos de forma crónica para evitar recaídas. Muchos de los síndromes febriles autoinflamatorios recurrentes se manifiestan con pericarditis, generalmente con otras manifestaciones de estos trastornos (v. cap. 188).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica o hipotiroidismo pueden tener derrames pericárdicos. En caso de sospecha clínica está justificado un cribado exhaustivo mediante exploración física y, en los casos indicados, con estudios de imagen.

Especialmente frecuente en los centros de referencia con unidades de hematología y oncología es la presencia de derrame pericárdico asociado a una enfermedad neoplásica. Entre los cuadros que dan lugar a derrame están la enfermedad de Hodgkin, los linfomas y la leucemia. La radioterapia dirigida al mediastino de los pacientes con neoplasias malignas puede provocar pericarditis y posteriormente una afección pericárdica constrictiva.

El **síndrome pospericardiotomía** aparece en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y se caracteriza por fiebre, letargia, anorexia, irritabilidad y molestias torácicas y abdominales que comienzan a las 1-4 semanas de la intervención. Puede asociarse a derrames pleurales y pruebas serológicas de elevación de anticuerpos contra el corazón. El síndrome pospericardiotomía se trata de manera eficaz con ácido acetilsalicílico, AINE y, en los casos graves, con corticoides. El taponamiento cardiaco obliga a realizar un drenaje pericárdico.

En muchos pacientes no llega a conocerse la etiología de la pericarditis. Alrededor del 30% de estos pacientes presentan numerosos episodios y se tratan con colchicina para reducir el riesgo de pericarditis recurrente. Otros tratamientos utilizados son los AINE y los corticoesteroides. La pericarditis recurrente idiopática resistente al tratamiento puede precisar una pericardiectomía; el tratamiento con anakinra se ha mostrado prometedor en los pacientes dependientes de los corticoesteroides.

467.2 Pericarditis constrictiva

John J. Parent y Stephanie M. Ware

En contadas ocasiones, la inflamación pericárdica crónica puede dar lugar a fibrosis, calcificación y engrosamiento del pericardio. Las cicatrices pericárdicas pueden deteriorar la distensibilidad y el llenado del corazón, lo que da origen al término pericarditis constrictiva. Este tipo de pericarditis puede aparecer después de pericarditis crónicas o recurrentes, cirugía cardiaca o radioterapia del mediastino por neoplasias malignas, sobre todo para la enfermedad de Hodgkin o el linfoma.

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión venosa sistémica predominan en los casos de pericarditis restrictiva. La distensión venosa yugular, el edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis pueden preceder a un compromiso cardiaco más significativo que se pone de relieve por taquicardia, hipotensión y pulso paradójico. A la auscultación puede escucharse un golpe pericárdico, un roce y ruidos cardiacos distantes. Puede haber anomalías de las pruebas funcionales hepáticas, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y linfopenia. En ocasiones, las radiografías de tórax demuestran la presencia de calcificaciones del pericardio.

Desde el punto de vista clínico puede resultar difícil distinguir la pericarditis constrictiva de la **miocardiopatía restrictiva,** ya que ambos cuadros deterioran el llenado miocárdico (v. cap. 466.3). La ecocardiografía puede ser útil para distinguir la enfermedad pericárdica constrictiva de la miocardiopatía restrictiva, pero la RM y la TC tienen mayor sensibilidad para detectar anomalías pericárdicas. En raras ocasiones puede ser preciso practicar una toracotomía exploradora con examen directo del pericardio para confirmar el diagnóstico.

Aunque se ha publicado que la constricción pericárdica responde a los antiinflamatorios, la pericarditis constrictiva crónica más típica solamente responderá a la pericardiectomía quirúrgica con una resección extensa del pericardio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 468

Tumores cardiacos

John J. Parent y Stephanie M. Ware

Los tumores cardiacos son infrecuentes en la población pediátrica, pero pueden dar lugar a anomalías hemodinámicas o electrofisiológicas graves según su tipo y localización.

La inmensa mayoría de los tumores que se originan en el corazón son benignos. Los tumores cardiacos pediátricos más frecuentes son los **rabdomiomas** y en el 70-95% de los casos se asocian a esclerosis tuberosa (v. cap. 614.2). Los rabdomiomas pueden aparecer a cualquier edad, desde la vida fetal hasta el final de la adolescencia. Suelen ser múltiples, pueden aparecer en cualquier cámara cardiaca, se originan dentro del miocardio y se extienden a menudo a las cavidades auricular o ventricular (fig. 468.1). En función de su localización y tamaño, los rabdomiomas pueden provocar

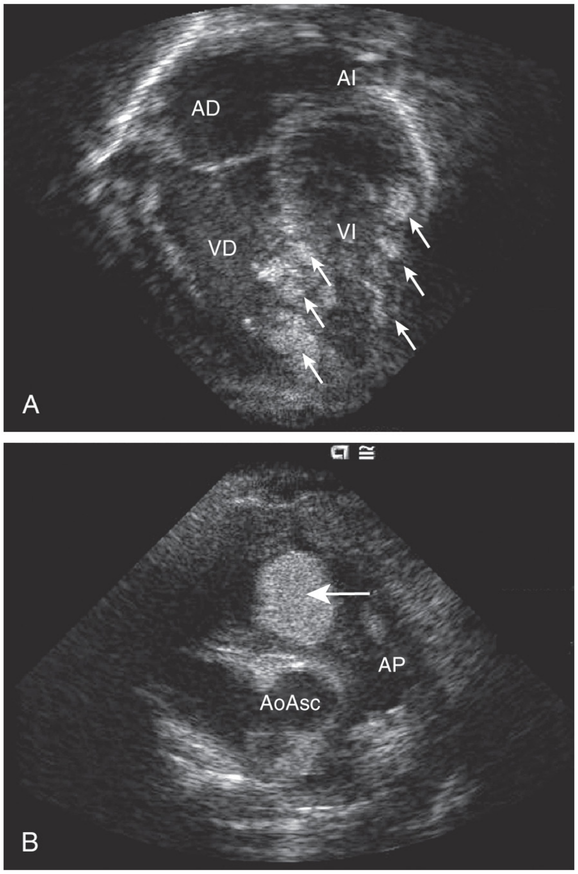

Fig. 468.1 Ecocardiogramas que demuestran rabdomiomas. **A,** Proyección apical de cuatro cámaras mostrando múltiples rabdomiomas *(flechas)* dentro del tabique y en el miocardio del ventrículo izquierdo. **B,** Proyección de eje corto mostrando un rabdomioma grande *(flecha)* extendiéndose hacia el infundíbulo de salida del ventrículo derecho. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AoAsc, aorta ascendente; AP, arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

obstrucción del infundíbulo de entrada o de salida, y originan cianosis o insuficiencia cardiaca; muchos son asintomáticos. En el electrocardiograma (ECG) se han relacionado con arritmias auriculares y ventriculares, y en ocasiones con preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White).

Los **fibromas** constituyen el segundo tumor cardiaco pediátrico en frecuencia y, a diferencia de los rabdomiomas, suelen ser solitarios e intramiocárdicos. Por su tamaño y localización, los fibromas pueden dar lugar a insuficiencia cardiaca, cianosis o trastornos del ritmo. La pérdida del PTCH1 supresor tumoral se asocia al desarrollo de fibromas cardiacos en casos esporádicos. La incidencia es mayor en los pacientes con **síndrome de Gorlin** (3%).

Los **mixomas,** los tumores cardiacos más frecuentes en los adultos, son inusuales en la población pediátrica. Se localizan predominantemente en el interior de las aurículas, son pediculados y bastante móviles. Provocan obstrucción de los infundíbulos de entrada o de salida y pueden manifestarse con un soplo, insuficiencia cardiaca o síncope. En ocasiones, los mixomas auriculares se asocian a síntomas sistémicos en forma de fiebre, malestar y artralgias. El **complejo de Carney** es una neoplasia múltiple familiar con herencia autosómica dominante (con alta frecuencia de tumores endocrinos: adenoma hipofisario, tiroideo, testicular, ovárico) con un síndrome lentiginoso en el que los mixomas cardiacos pueden aparecer a una edad temprana en cualquiera de las cuatro cámaras cardiacas. En algunas familias, el trastorno se debe a variantes patógenas del gen *PRKAR1A*.

Otros tumores benignos son los hemangiomas, los tumores de las células de Purkinje, los papilomas, los lipomas y los mesoteliomas. En función de su localización, estos tumores benignos pueden provocar anomalías de la función valvular, disfunción miocárdica o bloqueos cardiacos y otras arritmias.

Los tumores cardiacos pediátricos **malignos** son mucho menos frecuentes que los benignos (75% frente a 25%), y la inmensa mayoría son sarcomas del tipo angiosarcoma, rabdosarcoma o fibrosarcoma. Se han publicado algunos casos de linfomas y feocromocitomas, pero son infrecuentes. Los tumores con un origen extracardiaco que invaden, se extienden o metastatizan en el corazón son más frecuentes que los tumores cardiacos malignos primarios. En la población pediátrica, el **tumor de Wilms** y los linfomas y leucemias son las causas más frecuentes de tumores secundarios.

Las manifestaciones de los tumores cardiacos en la población pediátrica son sumamente variables, pero cuando se sospecha un tumor, las modalidades de imagen no invasivas, como la ecocardiografía y/o RM, pueden ser diagnósticas y determinar el tipo, la localización, la extensión y el impacto dinámico del tumor. El ECG y los estudios con Holter son complementos valiosos cuando se sospechan alteraciones del ritmo. El cateterismo cardiaco rara vez está indicado, pero se puede usar para confirmar la localización del tumor, para valorar la situación hemodinámica intracardiaca y para practicar biopsias para su examen histológico. Durante la programación del cateterismo y la biopsia deben tenerse en cuenta determinados riesgos, como hemorragias, perforación, arritmias y lesiones vasculares.

La evolución natural de los rabdomiomas es la de disminución espontánea o la de resolución completa, lo que hace normalmente innecesario su **tratamiento** en la mayoría de los tumores cardiacos pediátricos. El *everolimús,* un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), puede mejorar la tasa de resolución en los pacientes sintomáticos con rabdomiomas cardiacos. Es importante realizar un seguimiento clínico regular y con modalidades de imagen. Puede prescribirse medicación antiarrítmica para controlar los trastornos del ritmo. La resección quirúrgica del tumor podría estar indicada para aliviar la obstrucción, para mejorar la función miocárdica o valvular, o para controlar las arritmias. El trasplante cardiaco se lleva a cabo en los casos de tumores irresecables con un compromiso hemodinámico significativo. Los tumores de Wilms que se extienden desde la vena cava inferior hacia la aurícula pueden precisar circulación extracorpórea durante el transcurso de la resección primaria del tumor renal. La radioterapia y la quimioterapia pueden mejorar la función cardiaca en los casos inusuales de linfomas o leucemias que comprimen el corazón y que provocan compromiso hemodinámico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Medidas terapéuticas cardiacas

Capítulo 469

Insuficiencia cardiaca

Joseph W. Rossano

La International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) define la insuficiencia cardiaca como:

> Un síndrome clínico y anatomopatológico debido a una disfunción ventricular o a una sobrecarga de volumen, presión o ambas, aisladas o en combinación. Produce unos signos y síntomas característicos, como crecimiento deficiente, problemas para alimentarse, dificultad respiratoria, intolerancia al esfuerzo y fatiga, y se asocia a anomalías circulatorias, neurohormonales y moleculares. La insuficiencia cardiaca tiene numerosas etiologías que son consecuencia de trastornos cardiacos y no cardiacos, congénitos o adquiridos.

FISIOPATOLOGÍA

El corazón puede considerarse como una bomba, con un volumen de salida proporcional a su volumen de llenado e inversamente proporcional a la resistencia contra la que bombea. Cuando aumenta el volumen ventricular telediastólico, un corazón sano incrementa su gasto cardiaco hasta un máximo a partir del cual ya no puede aumentarlo más (**principio de Frank-Starling;** fig. 469.1). El aumento del volumen sistólico obtenido de esta forma se debe al estiramiento de las fibras miocárdicas, pero también provoca un aumento de la tensión parietal, que eleva el consumo de oxígeno miocárdico. Los corazones que trabajan con diversos tipos de tensión determinan distintas curvas de Frank-Starling. Un músculo cardiaco con una función intrínseca contráctil comprometida requiere un mayor grado de dilatación para aumentar el volumen sistólico, pero no alcanza el gasto cardiaco máximo del miocardio normal. Si una cavidad cardiaca ya se encuentra dilatada debido a un trastorno que produce aumento de la precarga (p. ej., un cortocircuito de izquierda a derecha o una insuficiencia valvular), existe poco margen para una dilatación adicional con el fin de incrementar el gasto cardiaco. La presencia de lesiones que suponen un aumento de la poscarga del ventrículo (p. ej., estenosis aórtica o pulmonar, coartación aórtica) reducirá el rendimiento cardiaco, lo que dará lugar a una curva de Frank-Starling deprimida.

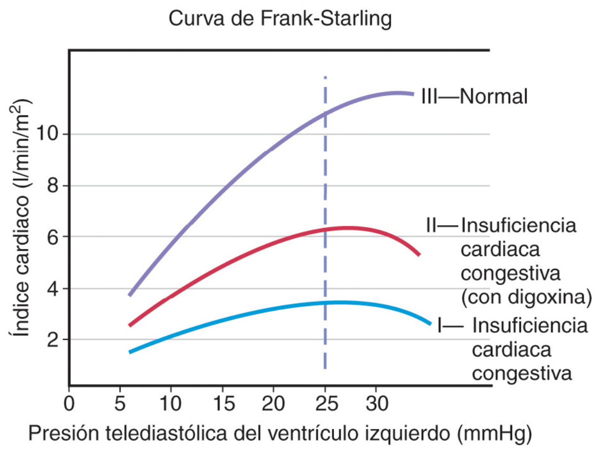

Fig. 469.1 Relación de Frank-Starling. A medida que aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI), se incrementa el índice cardiaco, aun en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, hasta alcanzar un valor crítico de PTDVI. Al añadir un inotrópico (digoxina), la curva se desplaza desde I a II. *(De Gersony WM, Steep CN: En Dickerman JD, Lucey JF, editors:* Smith's the critically ill child: diagnosis and medical management, *ed 3, Philadelphia, Saunders, 1984.)*

El **transporte de oxígeno sistémico** se calcula como el producto del gasto cardiaco por el contenido de oxígeno sistémico. El **gasto cardiaco** puede calcularse como el producto de la frecuencia cardiaca por el volumen sistólico. Los principales determinantes del volumen sistólico son la *poscarga* (presión de trabajo), la *precarga* (volumen de trabajo) y la *contractilidad* (función miocárdica intrínseca). Las anomalías de la frecuencia cardiaca también pueden comprometer el gasto cardiaco; por ejemplo, las taquiarritmias acortan el intervalo de tiempo diastólico en el que se produce el llenado ventricular. Las alteraciones en la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (p. ej., anemia o hipoxemia) también conducen a una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno sistémico y, si los mecanismos compensadores no son adecuados, se produce una reducción del aporte de sustratos a los tejidos.

En algunos casos de insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco es normal o puede estar incluso aumentado; sin embargo, debido a una reducción del contenido de oxígeno de los tejidos (p. ej., secundaria a anemia) o a un aumento de las demandas (p. ej., secundario a hiperventilación, hipertiroidismo o hipermetabolismo), la cantidad de oxígeno aportada para suplir las demandas del organismo es insuficiente. Esta situación, la **insuficiencia cardiaca con alto gasto,** da lugar al desarrollo de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca sin que exista ninguna anomalía básica en la función cardiaca y con un gasto cardiaco mayor de lo normal. También se observa en las situaciones en las que existen fístulas arteriovenosas grandes (p. ej., malformación de la vena de Galeno), que reducen las resistencias vasculares periféricas y la poscarga cardiaca e incrementan la contractilidad cardiaca. La insuficiencia cardiaca se produce cuando la demanda de gasto cardiaco supera la capacidad de respuesta del corazón. La insuficiencia cardiaca grave crónica de alto gasto puede acabar produciendo una disminución del rendimiento miocárdico, ya que no puede satisfacer los requerimientos metabólicos miocárdicos.

El organismo utiliza múltiples mecanismos compensadores sistémicos para adaptarse a la insuficiencia cardiaca crónica. Algunos se producen a nivel molecular y celular, como la regulación al alta o a la baja de varios componentes de las vías metabólicas, que conllevan cambios en la eficiencia de la utilización del oxígeno y otros sustratos. Otros están mediados por neurohormonas, como el sistema renina-angiotensina y el eje simpático-suprarrenal. Uno de los principales mecanismos para aumentar el gasto cardiaco es el aumento del tono simpático secundario al incremento de la secreción suprarrenal de adrenalina circulante y al incremento de liberación de noradrenalina en la unión neuromuscular. Entre los efectos beneficiosos *iniciales* de la estimulación simpática se encuentran el aumento de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad miocárdica, mediados por la acción de estas hormonas sobre los receptores β-adrenérgicos cardiacos; ambos ayudan a incrementar el gasto cardiaco. Estas hormonas también provocan vasoconstricción por su acción sobre los receptores α-adrenérgicos arteriales periféricos. Algunos lechos vasculares tienen más facilidad de vasoconstricción que otros, de modo que el flujo sanguíneo puede redistribuirse desde los lechos vasculares cutáneo, visceral y renal hacia el corazón y el cerebro. Mientras que estos efectos agudos son beneficiosos, los incrementos de la estimulación simpática *crónica* pueden también causar efectos perjudiciales, entre ellos hipermetabolismo, aumento de la poscarga, aparición de arritmias y aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno. La vasoconstricción periférica puede provocar una disminución de las funciones renal, hepática y gastrointestinal. La exposición crónica a las catecolaminas circulantes produce una disminución en el número de receptores β-adrenérgicos cardiacos (regulación a la baja) y también causa lesión celular miocárdica directa. Los fármacos para la insuficiencia cardiaca se dirigen a restaurar el equilibrio en estos sistemas neuroendocrinos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca dependen en parte del grado de reserva cardiaca del niño. Un niño o lactante en situación crítica que ha agotado los mecanismos compensadores hasta el punto de que el gasto cardiaco deja de ser suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas basales del organismo podrá presentar **shock cardiogénico.** Otros pacientes pueden encontrarse confortables en reposo, pero son incapaces de aumentar el gasto cardiaco en respuesta al ejercicio, aunque este sea muy leve, sin experimentar síntomas llamativos. Por el contrario, los niños con cardiopatías menos graves tienen que realizar un ejercicio bastante vigoroso para comprometer su función cardiaca.

Para llegar al diagnóstico de insuficiencia cardiaca y valorar sus posibles causas es necesario obtener una **historia clínica** pormenorizada. Los padres que observan a su hijo a diario pueden no darse cuenta de cambios sutiles que se producen a lo largo de días o semanas. El empeoramiento progresivo de la perfusión o la cianosis creciente puede no considerarse algo anormal. Puede confundirse el edema, que suele estar ausente en lactantes y niños pequeños, con un aumento normal de peso, y la intolerancia al ejercicio físico, con una pérdida de interés en una actividad. La historia clínica de un lactante pequeño debe centrarse en la **alimentación.** Un lactante con insuficiencia cardiaca suele ingerir un menor volumen de alimento con cada toma, se pone disneico cuando succiona y puede sudar profusamente. Para conseguir una historia clínica de fatiga en un niño mayor es preciso realizar preguntas detalladas sobre su grado de actividad, además de evaluarlo a lo largo de varios meses.

En los niños, los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca pueden ser similares a los de los adultos y consisten en fatiga, intolerancia al esfuerzo, anorexia, disnea, edema y tos. Sin embargo, muchos niños pueden tener sobre todo síntomas abdominales (dolor abdominal, náuseas, anorexia) y una sorprendente ausencia de síntomas respiratorios. La llamada de atención del sistema cardiovascular puede venir exclusivamente tras una radiografía abdominal que muestra de forma inesperada el extremo inferior de un corazón aumentado de tamaño. La elevación de la presión venosa central se calibra mediante la valoración clínica de la presión venosa yugular y la hepatomegalia. Se pueden observar ortopnea y crepitantes basales en diversos grados; es frecuente la presencia de edemas en las zonas declives, o puede existir anasarca. Siempre se detecta cardiomegalia. Es frecuente la presencia de un **ritmo de galope;** cuando existe una dilatación del ventrículo izquierdo de grado avanzado pueden escucharse **soplos holosistólicos** de insuficiencia mitral o tricuspídea.

En los lactantes puede ser difícil distinguir la insuficiencia cardiaca de otras causas de dificultad respiratoria. Entre las manifestaciones más notorias de la insuficiencia cardiaca se observa taquipnea, dificultad en la alimentación, escasa ganancia ponderal, sudoración excesiva, irritabilidad, llanto débil y una respiración ruidosa y trabajosa con retracción subcostal e intercostal y aleteo nasal. Los signos de congestión pulmonar de origen cardiogénico pueden ser indistinguibles de los de las bronquiolitis; las sibilancias suelen ser más llamativas en los lactantes pequeños con insuficiencia cardiaca que los crepitantes. Son frecuentes las neumonitis con o sin atelectasias a consecuencia de la compresión de los bronquios por el aumento de tamaño del corazón. Con frecuencia existe hepatomegalia y siempre existe cardiomegalia. A pesar de la importante taquicardia, se puede reconocer con frecuencia un ritmo de galope. Los otros signos auscultatorios son los producidos por las propias cardiopatías subyacentes. En los lactantes puede resultar difícil valorar la presión venosa yugular, ya que el cuello es corto y resulta difícil observar al niño tranquilo; la palpación de hepatomegalia es un signo más fiable. Las causas de insuficiencia cardiaca varían con la edad (tabla 469.1).

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran cardiomegalia. La trama vascular pulmonar varía en función de la causa de la insuficiencia cardiaca. En los lactantes y en los niños con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes existe una prolongación de los vasos arteriales pulmonares hacia la periferia de los campos pulmonares, mientras que en los pacientes con miocardiopatías puede existir una vascularización pulmonar relativamente normal en las fases iniciales de la enfermedad. Las marcas vasculares perihiliares algodonosas que sugieren la presencia de congestión venosa y edema pulmonar agudo se ven tan solo en los casos más graves de insuficiencia cardiaca. La cardiomegalia se detecta a menudo de forma accidental en pacientes a los que se les realiza una radiografía de tórax como parte del estudio de una posible infección pulmonar, bronquiolitis o asma.

El hallazgo de hipertrofia de las cavidades en el electrocardiograma puede ser útil para estudiar la causa de la insuficiencia cardiaca, pero no permite establecer el diagnóstico. En las miocardiopatías, los cambios sugerentes de isquemia ventricular izquierda o derecha pueden correlacionarse bien con los parámetros clínicos y otros parámetros no invasivos de la función ventricular. Las características morfológicas de los QRS de bajo voltaje, junto con los cambios del segmento ST y de la onda T, pueden sugerir también la presencia de una enfermedad miocárdica inflamatoria, aunque también pueden verse en las pericarditis. El **electrocardiograma** (ECG) es el mejor método para evaluar los trastornos del ritmo como causa potencial de insuficiencia cardiaca y, sobre todo, las taquiarritmias.

La **ecocardiografía** constituye la modalidad estándar para estudiar la función ventricular. Dicha función ventricular puede cuantificarse de una manera simple y fiable mediante los parámetros habitualmente utilizados, como la fracción de acortamiento (una variable unidimensional) y la fracción de eyección. La *fracción de acortamiento* se define como la diferencia entre los diámetros telesistólico y telediastólico dividida por el diámetro telediastólico. Los valores normales de fracción de acortamiento se sitúan entre el 28% y el 42%. La *fracción de eyección* utiliza datos bidimensionales para calcular un volumen tridimensional; su intervalo normal oscila entre el 55% y el 65%.

Tabla 469.1	Etiología de la insuficiencia cardiaca
FETAL	
Anemia grave (hemólisis, transfusión materno-fetal, anemia inducida por el parvovirus B19, anemia hipoplásica)	
Taquicardia supraventricular	
Taquicardia ventricular	
Bloqueo cardiaco completo	
Anomalía de Ebstein grave u otras lesiones graves del lado derecho	
Miocarditis	
RECIÉN NACIDO PREMATURO	
Sobrecarga de líquidos	
Ductus arteriosus persistente	
Comunicación interventricular	
Cor pulmonale (displasia broncopulmonar)	
Hipertensión	
Miocarditis	
Miocardiopatía genética/metabólica	
RECIÉN NACIDO A TÉRMINO	
Miocardiopatía por asfixia	
Malformaciones arteriovenosas (vena de Galeno, hepática)	
Lesiones obstructivas del lado izquierdo (coartación de aorta, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico)	
Cardiopatías con gran mezcla (ventrículo único, tronco arterial)	
Miocarditis	
Miocardiopatía genética/metabólica	
LACTANTE-PREESCOLAR	
Cortocircuitos cardiacos de izquierda a derecha (comunicación interventricular)	
Hemangioma (malformación arteriovenosa)	
Arteria coronaria izquierda anómala	
Miocardiopatía genética/metabólica	
Hipertensión aguda (síndrome hemolítico-urémico)	
Taquicardia supraventricular	
Enfermedad de Kawasaki	
Miocarditis	
NIÑO-ADOLESCENTE	
Cardiopatía congénita (distintas formas, incluidas las cardiopatías de ventrículo único)	
Fiebre reumática	
Hipertensión aguda (glomerulonefritis)	
Miocarditis	
Tirotoxicosis	
Hemocromatosis-hemosiderosis	
Tratamiento del cáncer (radioterapia, doxorrubicina)	
Anemia drepanocítica	
Endocarditis	
Cor pulmonale (fibrosis quística)	
Miocardiopatía genética/metabólica (hipertrófica, dilatada)	

En niños con aumento de tamaño del ventrículo derecho u otras patologías cardiacas que producen un aplanamiento del tabique interventricular se utiliza la fracción de eyección, porque la fracción de acortamiento medida mediante la proyección ecocardiográfica de eje corto no será precisa. Los estudios de Doppler pueden utilizarse para estimar el gasto cardiaco. La valoración del flujo transmitral mediante Doppler también puede utilizarse para evaluar de forma no invasiva la función diastólica. La angiorresonancia magnética (ARM) puede ser útil para cuantificar el volumen, la masa y la función ventricular izquierda y derecha, así como la anatomía de las arterias coronarias. Si existe insuficiencia valvular, la ARM puede cuantificar la fracción de regurgitación.

La concentración arterial de oxígeno puede disminuir cuando se producen desigualdades del cociente ventilación/perfusión secundarias a edema pulmonar. Cuando la insuficiencia cardiaca es grave, puede existir acidosis respiratoria, acidosis metabólica o ambas. Los lactantes con insuficiencia cardiaca muestran a menudo hiponatremia a causa de la retención renal de agua. El tratamiento crónico con diuréticos puede reducir aún más las concentraciones séricas de sodio. La concentración plasmática del **péptido natriurético tipo B (cerebral; BNP)** (o de pro-BNP N-terminal), una neurohormona cardiaca liberada en respuesta al aumento de la tensión de la pared ventricular, se encuentra aumentada en los pacientes con insuficiencia cardiaca. En los niños, el BNP puede estar elevado en aquellos con insuficiencia

Tabla 469.2	Causas de elevación de las concentraciones de los péptidos natriuréticos
CARDIACAS	
Insuficiencia cardiaca (ICFEc, ICFEr)	
Síntomas coronarios agudos	
Embolia pulmonar	
Miocarditis	
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	
Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva	
Valvulopatía	
Cardiopatía congénita	
Taquicardias auriculares y ventriculares	
Contusión miocárdica	
Shock para cardioversión por DAI	
Procedimientos quirúrgicos cardiacos	
Hipertensión pulmonar	
NO CARDIACAS	
Ictus isquémico	
Hemorragia subaracnoidea	
Disfunción renal	
Disfunción hepática (principalmente cirrosis hepática con ascitis)	
Síndrome paraneoplásico	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Infecciones graves (incluidas neumonía y sepsis)	
Quemaduras graves	
Anemia	
Trastornos metabólicos y hormonales graves (p. ej., tirotoxicosis, cetoacidosis diabética)	

DAI, desfibrilador automático implantable; ICFEc, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Adaptada de Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al: 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J* 37(27):2129-2200, 2016 (Table 12-3, p 2175).

cardiaca secundaria a disfunción sistólica (p. ej., miocardiopatía), así como en los niños con sobrecarga de volumen (p. ej., cortocircuitos de izquierda a derecha como el de la comunicación interventricular). En la tabla 469.2 se enumeran otras causas de elevación del BNP.

TRATAMIENTO

Es necesario eliminar o aliviar la causa subyacente de la insuficiencia cardiaca siempre que sea posible. Si la causa es una cardiopatía congénita subsidiaria de reparación quirúrgica, el tratamiento médico tiene como objetivo preparar al paciente para la cirugía. Con los excelentes resultados actuales de la reparación quirúrgica primaria de las cardiopatías congénitas, incluso en el periodo neonatal, pocos niños requieren un tratamiento radical para la insuficiencia cardiaca para «crecer lo suficiente para una cirugía». Por el contrario, si la causa de la insuficiencia cardiaca es una miocardiopatía, el tratamiento médico permite una mejora transitoria de los síntomas y puede permitir al paciente recuperarse si la causa que la ha provocado es reversible (p. ej., miocarditis). Si la lesión no es reversible, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca generalmente permite al niño volver a las actividades normales durante cierto tiempo y retrasar, al menos durante meses o años, la necesidad de trasplante cardiaco.

Medidas generales

Rara vez es necesario realizar un reposo estricto en cama, excepto en los casos más extremos, pero es importante que al niño se le permita descansar durante el día lo que necesite y que duerma adecuadamente durante la noche. Algunos niños mayores duermen más cómodos en posición semierguida, utilizando varias almohadas **(ortopnea).** Cuando los pacientes empiezan a responder al tratamiento, se pueden modificar las restricciones de la actividad según el diagnóstico específico y las posibilidades del paciente. Puede utilizarse una **prueba de esfuerzo cardiopulmonar** formal para valorar la capacidad de ejercicio en un ambiente controlado y es útil para recomendar restricciones racionales del ejercicio físico. En los pacientes con edema pulmonar puede ser necesaria la ventilación con presión positiva (VPP), junto con otras medidas farmacológicas. Para aquellos casos con insuficiencia cardiaca de bajo gasto, la VPP puede reducir significativamente el consumo corporal total de oxígeno eliminando el esfuerzo de la respiración y ayuda a revertir la acidosis metabólica. Puede ser necesario utilizar agonistas β-adrenérgicos, como la dopamina, la adrenalina y la dobutamina,

junto con inhibidores de la fosfodiesterasa, como la milrinona, en pacientes con insuficiencia cardiaca notablemente avanzada y shock cardiogénico. Si la presión arterial lo permite, los fármacos reductores de la poscarga, como nitroprusiato, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina **(IECA)** o antagonistas del receptor de la angiotensina **(ARA)** pueden ser beneficiosos. Estos fármacos se instauran en la unidad de cuidados intensivos con monitorización invasiva adecuada de la presión arterial y venosa central.

Dieta

Algunos lactantes con insuficiencia cardiaca pueden sufrir fallo de medro debido al aumento de los requerimientos metabólicos y a la reducción de la ingesta calórica. El aumento de la ingesta calórica diaria es un aspecto importante del tratamiento. Puede resultar beneficioso aumentar el número de calorías por cada 30 g de leche infantil (o complementar la lactancia materna). Muchos lactantes no toleran un aumento superior a las 24 calorías por cada 30 g debido a la aparición de diarrea o porque estas dietas suponen sobrecargas excesivas de solutos para una función renal comprometida.

Los lactantes muy graves a veces no tienen la fuerza suficiente como para succionar de forma eficaz debido a una fatiga extrema, con taquipnea y debilidad generalizada. En estas situaciones puede resultar útil la alimentación por sonda nasogástrica. En muchos niños con aumento de tamaño del corazón, el **reflujo gastroesofágico** supone un problema importante. La administración nocturna de un goteo nasogástrico continuo mediante bomba mejora el aporte calórico, a la vez que disminuye los problemas de reflujo. En ocasiones, especialmente en los niños con insuficiencia cardiaca debida a cardiopatías congénitas complejas, es preciso recurrir a intervenciones médicas o quirúrgicas para corregir el reflujo (funduplicatura de Nissen). La **malnutrición** continua puede ser un factor importante a la hora de decidir si se somete a un paciente a una intervención quirúrgica precoz cuando presenta una cardiopatía congénita operable, o si se procede al uso de medidas mecánicas de apoyo circulatorio y/o se le incluye en la lista de trasplantes para pacientes con miocardiopatías.

No se recomienda la utilización de fórmulas bajas en sodio en el tratamiento rutinario de los lactantes con insuficiencia cardiaca, ya que estos preparados suelen tolerarse mal y pueden exacerbar la hiponatremia inducida por diuréticos. La leche materna humana es la mejor fuente nutricional baja en sodio. La utilización de diuréticos más potentes permite utilizar fórmulas convencionales de sabor más agradable en la nutrición, a la vez que se controla el equilibrio entre sales y agua mediante la administración crónica de diuréticos. La mayoría de los niños mayores puede tratarse con dietas «sin sal» y evitando alimentos con alto contenido en sodio. Rara vez es preciso realizar dietas estrictas con contenidos de sodio extremadamente bajos y rara vez se siguen correctamente.

Diuréticos

Los diuréticos interfieren con la reabsorción renal de agua y de sodio, lo que da lugar a una reducción del volumen de sangre circulante y a la consiguiente disminución de la sobrecarga pulmonar de líquidos y de las presiones de llenado ventricular. Los diuréticos suelen ser la primera modalidad terapéutica que se instaura en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

La **furosemida** es el diurético más utilizado en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca. Inhibe la reabsorción de sodio y de cloruro en los túbulos distales y en el asa de Henle. En los pacientes que precisan una diuresis aguda debe administrarse una dosis inicial de 1-2 mg/kg de furosemida por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.), que suele provocar una rápida diuresis con una mejoría inmediata de la situación clínica, sobre todo si existen signos de congestión pulmonar. Después se prescribe el tratamiento crónico a dosis de 1-4 mg/kg/24 horas administrados 1-4 veces al día. Es necesario un control estricto de los electrolitos en los tratamientos a largo plazo con furosemida, debido a la posibilidad de que se produzcan pérdidas importantes de potasio. Suele ser preciso administrar suplementos de cloruro potásico, a menos que se administren también diuréticos ahorradores de potasio. La administración crónica de furosemida puede provocar la contracción del volumen extracelular, lo que da lugar a una «alcalosis por contracción» (v. cap. 68.7). La hiponatremia inducida por diuréticos puede ser difícil de tratar en pacientes con insuficiencia cardiaca grave.

La **espironolactona** es un inhibidor de la aldosterona que aumenta la retención de potasio y a menudo evita la necesidad de administrar suplementos de potasio por vía oral, que suelen tolerarse mal. Este fármaco suele administrarse por vía oral en dos dosis de 2 mg/kg/24 horas. A menudo se emplean combinaciones de espironolactona y clorotiazida, ya que resultan prácticas. Los pacientes adultos con insuficiencia cardiaca han mostrado una mayor supervivencia cuando se añade la espironolactona al tratamiento diurético, lo que probablemente se debe a numerosos efectos, entre ellos un efecto favorable sobre la fibrosis cardiaca. La eplerenona es una alternativa a la espironolactona que no produce ginecomastia entre sus efectos secundarios.

La **clorotiazida** se utiliza en ocasiones como diurético en niños con insuficiencia cardiaca. Su acción es menos inmediata y menos potente que la furosemida y afecta solo a la reabsorción de electrolitos en los túbulos renales. La dosis habitual es de 10-40 mg/kg/24 horas dividida en dos dosis. A menudo es necesario asociar suplementos de potasio si se utiliza clorotiazida de forma aislada.

Fármacos que disminuyen la poscarga, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor II de la angiotensina

Los IECA y los ARA-II reducen la poscarga ventricular disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y de este modo mejoran el rendimiento miocárdico. Algunos de estos fármacos disminuyen también el tono venoso sistémico, lo que reduce de forma significativa la precarga. Los reductores de la poscarga pueden ser útiles en los niños con insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatías y en pacientes con insuficiencia mitral o aórtica grave. Pueden ser también eficaces en pacientes con insuficiencia cardiaca provocada por cortocircuitos de izquierda a derecha. Los IECA y los ARA-II pueden tener efectos beneficiosos adicionales sobre la remodelación cardiaca, con independencia de su efecto sobre la poscarga, al influir directamente sobre las vías de señalización intracelulares cardiacas. En pacientes adultos con miocardiopatía dilatada, la adición de un IECA al tratamiento médico habitual reduce tanto la morbilidad como la mortalidad. Los fármacos reductores de la poscarga se utilizan en la mayoría de los casos junto con otros fármacos anticongestivos, como los diuréticos, y en algunos pacientes, la digoxina.

Los fármacos administrados por vía intravenosa, como el **nitroprusiato,** deben administrarse solo en unidades de cuidados intensivos y durante el menor tiempo posible. La corta semivida del nitroprusiato i.v. lo hace especialmente adecuado para ir ajustando su dosis en pacientes en estado crítico. La vasodilatación arterial periférica y la reducción de la poscarga son sus principales efectos, aunque puede resultar también beneficioso el cierto grado de dilatación venosa que produce y que trae como consecuencia una reducción del retorno venoso hacia el corazón. La presión arterial debe vigilarse de forma continua, ya que puede aparecer hipotensión súbita. Por ello, el nitroprusiato está contraindicado en pacientes con hipotensión preexistente. Cuando el fármaco se metaboliza, se producen pequeñas cantidades de cianuro circulantes, que son neutralizadas en el hígado, que las transforma en tiocianato, que a su vez es excretado por la orina. Cuando se administran grandes dosis de nitroprusiato durante varios días se pueden producir síntomas relacionados con la *intoxicación por tiocianato* (fatiga, náuseas, desorientación, acidosis y espasmos musculares). Si el uso de nitroprusiato es prolongado, deben controlarse los niveles de tiocianato en sangre. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (v. más adelante) son también excelentes reductores de la poscarga, aunque algo menos potentes que los reductores de la poscarga, sin la toxicidad del nitroprusiato.

El **captopril** y el **enalapril** son IECA, activos por vía oral, que producen dilatación arterial al bloquear la producción de angiotensina II, lo que causa una reducción significativa de la poscarga. También se ha descrito dilatación de los vasos venosos con reducción de la precarga. Además, estos fármacos interfieren con la producción de aldosterona, por lo que también ayudan a controlar la retención de agua y sal. Los IECA tienen efectos beneficiosos adicionales sobre la estructura y función cardiacas que pueden ser independientes de sus efectos sobre la poscarga. Entre los efectos adversos de los IECA se encuentran la hipotensión y sus secuelas (síncope, debilidad, mareo) e hiperpotasemia. En un pequeño número de casos se puede producir un exantema maculopapular pruriginoso; no obstante, el fármaco se puede seguir administrando en estos casos, ya que el exantema desaparece a menudo con el tiempo de forma espontánea. También pueden producirse neutropenia, toxicidad renal y tos crónica.

Aunque se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados que los IECA/ARA-II combinados con los β-bloqueantes mejoran los síntomas y la mortalidad en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca, no está claro que estos medicamentos mejoren la evolución natural de la insuficiencia cardiaca en niños. No obstante, estos fármacos suelen emplearse para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y están recomendados por las guías de consenso de la ISHLT y la Canadian Cardiovascular Society.

Glucósidos digitálicos

La digoxina, que ha sido la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca tanto en niños como en adultos, actualmente se utiliza menos, como consecuencia de la introducción de otros tratamientos y de la identificación de sus potenciales efectos tóxicos. Algunos cardiólogos utilizan digoxina como complemento de los IECA y los diuréticos en los pacientes con insu-

ficiencia cardiaca sintomática, mientras que otros han dejado de utilizarla completamente. A pesar de múltiples ensayos clínicos, predominantemente en adultos, persiste la controversia sobre este fármaco. Algunos datos apuntan a un efecto beneficioso de la digoxina en la reducción de la mortalidad en lactantes con cardiopatía de ventrículo único.

La **digoxina** es el glucósido digitálico más utilizado en los pacientes pediátricos. Su semivida es de 36 horas y se absorbe bien en el aparato digestivo (60-85%), incluso en los lactantes. Los primeros efectos de la digoxina administrada por vía oral comienzan a los 30 minutos tras su administración, y presenta su máximo efecto aproximadamente a las 2-6 horas. Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, el efecto inicial comienza a los 15-30 minutos y alcanza su máximo a las 1-4 horas. La digoxina se elimina por vía renal, por lo que las dosis deben ajustarse de acuerdo con la función renal del paciente. Su semivida puede ser de hasta 6 días en pacientes con anuria, que usan vías de excreción hepática mucho más lentas.

En los niños y lactantes se puede utilizar la digitalización rápida por vía intravenosa. Esto debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca grave. La dosis depende de la edad del paciente (tabla 469.3). La pauta recomendada consiste en administrar la mitad de la dosis total de digitalización de inmediato y los dos cuartos restantes a continuación, a intervalos de 12 horas. Se debe realizar un control estrecho del ECG y obtener tiras de ritmo antes de administrar cada una de las tres dosis de digitalización. Debe suspenderse la administración de digoxina si se observa cualquier trastorno nuevo del ritmo. La prolongación del intervalo PR no es necesariamente una indicación para la retirada de la digoxina, aunque debe considerarse si se espacian o reducen las dosis, en función de la situación clínica del paciente. En los tratamientos con digoxina son frecuentes los cambios del segmento ST y de la onda T, que no deben influir a la hora de decidir el régimen de digitalización. Deben medirse los niveles basales de electrolitos séricos antes y después de la digitalización. La **hipopotasemia** y la **hipercalcemia** exacerban la toxicidad digitálica. Como la hipopotasemia es relativamente frecuente en pacientes con tratamiento diurético, se deben controlar estrechamente los valores de potasio en los pacientes que reciben diuréticos eliminadores de potasio en combinación con la digoxina. En los pacientes con miocarditis activa, algunos cardiólogos recomiendan evitar la digitalización por completo y comenzar con la digoxina de mantenimiento a la mitad de la dosis normal debido al mayor riesgo de arritmias en estos pacientes.

A los pacientes que no se encuentran en situación crítica se les puede administrar digital inicialmente por vía oral y en la mayoría de los casos la

Tabla 469.3 Dosificación de los fármacos de uso frecuente para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

FÁRMACO	DOSIS*
DIGOXINA	
Digitalización (1/2 al principio, seguido de ¼ cada 12 h × 2)	Prematuros: 20 µg/kg Recién nacido a término (hasta 1 mes): 20-30 µg/kg Lactante o niño: 25-40 µg/kg Adolescente o adulto: 0,5-1 mg dividido en dosis *Nota:* Estas dosis son v.o.; la dosis i.v. es un 75% de la dosis por v.o.
Mantenimiento con digoxina†	5-10 µg/kg/día, en dos dosis cada 12 horas *Nota:* Estas dosis son v.o.; la dosis i.v. es un 75% de la dosis por v.o.
DIURÉTICOS	
Furosemida (Lasix)	i.v.: 0,5-2 mg/kg/dosis v.o.: 1-4 mg/kg/día, divididos en 1-4 dosis diarias
Bumetanida (Bumex)	i.v.: 0,01-0,1 mg/kg/dosis v.o.: 0,01-0,1 mg/kg/día cada 24-48 h
Clorotiazida (Diuril)	v.o.: 20-40 mg/kg/día, divididos cada 8-12 h
Espironolactona (Aldactone)	v.o.: 1-3 mg/kg/día, divididos cada 8-12 h
AGONISTAS ADRENÉRGICOS (TODOS i.v.)	
Dobutamina	2-20 µg/kg/min
Dopamina	2-20 µg/kg/min
Adrenalina	0,01-1,0 µg/kg/min
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA (TODOS i.v.)	
Milrinona	0,25-1,0 µg/kg/min
REDUCTORES DE LA POSCARGA	
Captopril (Capoten), todos v.o.	Prematuros: iniciar a 0,01 mg/kg/dosis; 0,1-0,4 mg/kg/día, divididos cada 6-24 h Lactantes: iniciar a 0,15-0,3 mg/kg/dosis; 1,5-6 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h Niños: iniciar a 0,3-0,5 mg/kg/dosis; 2,5-6 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h
Enalapril (Vasotec), todos v.o.	0,08-0,5 mg/kg/día, divididos cada 12-24 h
Hidralazina (Apresoline)	i.v.: 0,1-0,5 mg/kg/dosis (máximo 20 mg) v.o.: 0,75-5 mg/kg/día, divididos cada 6-12 h
Nitroglicerina	i.v.: 0,25-0,5 µg/kg/min inicialmente; aumentar a 20 µg/kg/min máximo
Nitroprusiato	i.v.: 0,5-8 µg/kg/min
ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS	
Carvedilol (Coreg)	v.o.: dosis inicial de 0,1 mg/kg/día (máximo de 6,25 mg) dividida en dos dosis diarias (puede dividirse en tres dosis diarias en lactantes), aumentando gradualmente (habitualmente en intervalos de 2 semanas) hasta un máximo de 0,5-1 mg/kg/día a lo largo de 8-12 semanas, según la tolerancia; dosis máxima del adulto, 50-100 mg/día
Metoprolol (Lopressor, Toprol-XL)	v.o., forma de liberación no prolongada: 0,2 mg/kg/día, divididos cada 12 horas, aumentando gradualmente (habitualmente en intervalos de 2 semanas) hasta una dosis máxima de 1-2 mg/kg/día v.o., forma de liberación prolongada: se administra una vez al día; dosis inicial en adultos: 25 mg/día, máximo: 200 mg/día

*Las dosis pediátricas basadas en el peso no deben superar a las del adulto. Como las recomendaciones pueden variar, estas dosis deben comprobarse siempre dos veces. En pacientes con disfunción renal o hepática puede ser necesario modificar las dosis.

†El tratamiento de mantenimiento con digital debe iniciarse aproximadamente 12 horas después de la digitalización completa. La dosis diaria, un cuarto de la dosis total de digitalización, debe dividirse en dos y administrarse a intervalos de 12 horas. La dosis oral de mantenimiento suele ser un 20-25% mayor que cuando la digoxina se administra por vía parenteral. La dosis diaria normal de digoxina en niños mayores (>5 años), calculada para el peso corporal, no debe superar la dosis habitual en los adultos de 0,125-0,5 mg/24 h.

i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

digitalización se completa en 24 horas. Cuando se prefiere una digitalización lenta, como por ejemplo en el periodo postoperatorio inmediato, se puede empezar con la administración de dosis de mantenimiento de digoxina sin dosis previa de carga y se llega a la digitalización completa en 7-10 días.

La determinación de los niveles séricos de digoxina es útil: 1) cuando se ha administrado o se ha ingerido de forma accidental una cantidad desconocida de digoxina; 2) cuando existe una función renal alterada o si es posible que se produzcan interacciones farmacológicas; 3) cuando existen dudas acerca del cumplimiento terapéutico, y 4) cuando se sospecha una respuesta tóxica. En casos de sospecha de toxicidad, los niveles séricos elevados no son en sí mismos diagnósticos de intoxicación, sino que deben interpretarse como un complemento a otros hallazgos clínicos y electrocardiográficos (trastornos del ritmo y de la conducción). La hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipercalcemia, la inflamación cardiaca secundaria a miocarditis y la prematuridad pueden potenciar la toxicidad digitálica. En un niño que recibe tratamiento con digital, la aparición de una arritmia cardiaca puede estar más relacionada con su enfermedad cardiaca primaria que con el fármaco, pero cualquier tipo de arritmia que se produce tras la instauración de un tratamiento con digital debe considerarse relacionada con el fármaco hasta que se demuestre lo contrario. Muchos fármacos interaccionan con la digoxina y pueden aumentar sus concentraciones o el riesgo de toxicidad, de modo que al plantearse la administración de cualquier tipo de fármaco en un paciente tratado con digoxina debe actuarse con precaución.

Agonistas α- y β-adrenérgicos

Los agonistas α- y β-adrenérgicos suelen administrarse en unidades de cuidados intensivos, donde las dosis pueden ajustarse cuidadosamente de acuerdo con la respuesta hemodinámica. Se realizan determinaciones continuas de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca; también puede resultar útil realizar mediciones seriadas de las saturaciones de oxígeno venoso mixtas o del gasto cardiaco directamente con catéteres de termodilución pulmonares (Swan-Ganz) para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico, aunque esta técnica se utiliza con mucha menor frecuencia en niños que en adultos. Aunque son extremadamente eficaces en las unidades de cuidados intensivos, existen datos que sugieren que la utilización a largo plazo de los agonistas adrenérgicos puede aumentar la morbilidad y la mortalidad en determinados pacientes con insuficiencia cardiaca, por lo que suelen evitarse, a menos que el paciente dependa totalmente de ellos.

La **dopamina** es un agonista predominantemente β-adrenérgico, pero a dosis mayores tiene efectos α-adrenérgicos. La dopamina tiene menos efectos cronotrópicos y arritmógenos que el isoproterenol, que es un β-agonista puro. En dosis de 2-10 μg/kg/min, la dopamina aumenta la contractilidad con poco efecto vasoconstrictor periférico asociado. Sin embargo, si se aumenta la dosis por encima de los 15 μg/kg/min, sus efectos α-adrenérgicos periféricos pueden dar lugar a vasoconstricción.

El **fenoldopam** es un agonista del receptor dopaminérgico DA1 y se utiliza a dosis bajas (0,03 μg/kg/min) para aumentar el flujo sanguíneo renal y la diuresis. Puede producir hipotensión, por lo que debe controlarse estrechamente la presión arterial.

La **dobutamina,** un derivado de la dopamina, también es eficaz para el tratamiento del bajo gasto cardiaco. Tiene efectos inotrópicos directos con una moderada reducción de las resistencias vasculares periféricas. La dobutamina puede utilizarse sola o como complemento de la dopamina para evitar los efectos vasoconstrictores de esta a dosis altas. La dobutamina es también menos arritmógena que el isoproterenol.

El **isoproterenol** es un agonista β-adrenérgico puro con un marcado efecto cronotrópico; es más eficaz en pacientes con frecuencias cardiacas bajas. Suele emplearse en el posoperatorio inmediato del trasplante cardiaco.

La **adrenalina** es un agonista mixto de los receptores α- y β-adrenérgicos cuyo uso suele reservarse para los pacientes en shock cardiogénico con presión arterial baja. Aunque la adrenalina puede elevar de forma eficaz la presión arterial, también aumenta las resistencias vasculares sistémicas, de modo que incrementa la poscarga contra la que trabaja el corazón, y se asocia a un riesgo mayor de arritmias. Además, la adrenalina es proarritmógena y puede provocar toxicidad cardiaca directa, que incluye la necrosis y la apoptosis del miocardio.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La **milrinona** resulta útil en el tratamiento de los pacientes con bajo gasto cardiaco refractario al tratamiento habitual. Ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de los estados de bajo gasto en niños tras cirugía a corazón abierto. Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa, con lo cual evita la degradación del monofosfato de adenosina cíclico intracelular. La milrinona posee efectos inotrópicos directos sobre el corazón y efectos vasodilatadores periféricos significativos, y se ha utilizado habitualmente como complemento del tratamiento con dopamina o dobutamina en la unidad de cuidados intensivos. Se administra mediante infusión i.v. a dosis de 0,25-1 μg/kg/min, a veces con una dosis inicial de carga de 50 μg/kg. Uno de los principales efectos secundarios es la **hipotensión** secundaria a la vasodilatación periférica, sobre todo cuando se utilizan dosis de carga. La hipotensión suele responder generalmente a la administración de líquidos i.v. para restaurar un volumen intravascular adecuado. A menudo se utiliza milrinona a largo plazo como tratamiento de apoyo en pacientes en espera de recibir un trasplante cardiaco, así como en determinados pacientes seleccionados en el contexto ambulatorio.

Tratamiento crónico con β-bloqueantes

Los estudios en niños y adultos con miocardiopatía dilatada muestran que los β-bloqueantes, administrados en dosis crecientes dentro de un protocolo completo de tratamiento de la insuficiencia cardiaca, mejoran la tolerancia al esfuerzo, disminuyen el número de ingresos hospitalarios y reducen la mortalidad global. Los fármacos más utilizados son el **carvedilol,** un bloqueante de los receptores α- y β-adrenérgicos, además de tener efectos en la eliminación de radicales libres, y el **metoprolol,** un antagonista selectivo de los receptores β_1-adrenérgicos. Los β-bloqueantes se utilizan en el tratamiento crónico de pacientes con insuficiencia cardiaca, pero no deben administrarse a pacientes en la fase aguda de esta (p. ej., en aquellos que reciben infusiones i.v. de agonistas adrenérgicos). Aunque son de suma eficacia en los adultos, los estudios en niños han mostrado resultados contradictorios, debido potencialmente a la heterogeneidad de la población estudiada y a las diferencias en los tipos de β-bloqueantes.

Nuevos tratamientos

Hay varios medicamentos nuevos que se han mostrado prometedores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en adultos y que actualmente se están estudiando en pacientes pediátricos. La **serelaxina,** consistente en relaxina 2 humana recombinante, redujo el número de muertes cuando se utilizó para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda en pacientes hospitalizados. En cuanto a la insuficiencia cardiaca crónica, se ha estudiado la **ivabradina** en pacientes con frecuencias cardiacas elevadas. La ivabradina es un inhibidor selectivo de la corriente I_f en el nodo sinusal y reduce la frecuencia cardiaca sin reducir la contractilidad miocárdica. Su uso se asoció a la obtención de mejores resultados en pacientes con insuficiencia cardiaca, como la reducción de las hospitalizaciones y de las muertes por causa cardiovascular. Un extenso ensayo aleatorizado prospectivo demostró que la combinación de un ARA con un **inhibidor de la neprilisina** producía varios efectos beneficiosos, entre ellos vasodilatación, disminución de los niveles de aldosterona y mejora de la natriuresis, y los pacientes aleatorizados al grupo que recibió los medicamentos tuvieron un menor riesgo de muerte y hospitalización. Hacen falta más estudios para determinar si estos fármacos tienen alguna función en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca pediátrica.

ESTRATEGIAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Se ha logrado una mejoría significativa en la sintomatología y la capacidad funcional en determinados pacientes adultos con miocardiopatías mediante el **marcapasos biventricular con resincronización.** Esta técnica mejora el gasto cardiaco mediante la restauración de la sincronía normal entre la contracción ventricular izquierda y la derecha, la cual se pierde con frecuencia en los pacientes con miocardiopatía dilatada (estos pacientes generalmente presentan un bloqueo de rama izquierda en el ECG). Hay cada vez más experiencia con marcapasos con resincronización en los niños, aunque sigue sin estar claro cuál es la población de pacientes con insuficiencia cardiaca que más se benefician de este tratamiento.

Una de las principales causas de la muerte súbita en los pacientes con miocardiopatía grave (tanto dilatada como hipertrófica) son las **arritmias.** Aunque los fármacos antiarrítmicos pueden en ocasiones reducir este riesgo, en los pacientes cuyo riesgo es especialmente elevado (aquellos que padecen un cuadro conocido que puede asociarse a un riesgo elevado de arritmias ventriculares o que ya han experimentado un episodio de «muerte súbita recuperada»), el uso de un **desfibrilador automático implantable** puede salvarles la vida (v. cap. 463).

469.1 Shock cardiogénico

Joseph W. Rossano

El shock cardiogénico puede deberse a: 1) una disfunción cardiaca grave antes o después de la cirugía cardiaca, 2) una sepsis, 3) grandes quemaduras, 4) anafilaxia, 5) miocardiopatías, 6) miocarditis, 7) infartos de miocardio o

aturdimiento miocárdico y 8) trastornos agudos del sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por la presencia de un bajo gasto cardiaco y produce una perfusión tisular inadecuada (v. cap. 88).

El **tratamiento** va dirigido al restablecimiento de un gasto cardiaco y una perfusión periférica adecuados para evitar los efectos indeseables de la isquemia prolongada sobre los órganos vitales, así como a la eliminación de la causa subyacente. En condiciones fisiológicas, el gasto cardiaco aumenta como resultado de la estimulación simpática, que aumenta la contractilidad y la frecuencia cardiaca. Si la contractilidad se deprime, puede mejorarse el gasto cardiaco aumentando la frecuencia cardiaca, incrementando la presión de llenado ventricular (precarga) a través del mecanismo de Frank-Starling o disminuyendo la resistencia vascular sistémica (poscarga). Las presiones óptimas de llenado varían en función de una serie de factores extracardiacos, entre los que se encuentran el soporte ventilatorio y la presión intraabdominal. También debe tenerse en cuenta el aumento de las presiones necesarias para llenar un ventrículo relativamente poco distensible, sobre todo tras la cirugía cardiaca a corazón abierto o en pacientes con miocardiopatías restrictiva o hipertrófica. Si el gasto cardiaco no mejora cuando se aumenta cuidadosamente la administración de líquidos, es posible que exista un deterioro de la contractilidad miocárdica, un aumento de la poscarga, o ambos, como causa del bajo gasto cardiaco. Aunque un aumento de la frecuencia cardiaca *podría* mejorar el gasto cardiaco, un incremento excesivo de la frecuencia cardiaca puede disminuir el gasto al reducir el tiempo para el llenado diastólico. Además, una frecuencia cardiaca alta aumentará la demanda miocárdica de oxígeno, lo que podría resultar contraproducente en una situación de aporte limitado de oxígeno a los tejidos.

La contractilidad miocárdica suele mejorar cuando se instaura el tratamiento de la causa básica del shock, se elimina la hipoxia y se corrige la acidosis. Sin embargo, los agonistas β-adrenérgicos, como la dopamina, la adrenalina y la dobutamina, mejoran la contractilidad cardiaca, aumentan la frecuencia cardiaca y, finalmente, incrementan el gasto cardiaco. Sin embargo, algunos de estos fármacos tienen también efectos α-adrenérgicos, que provocan vasoconstricción periférica y aumentan la poscarga, por lo que han de sopesarse dichos efectos de forma individualizada. Debe evitarse la utilización de glucósidos cardiacos para tratar las situaciones agudas de bajo gasto cardiaco.

Los pacientes en situación de shock cardiogénico pueden mostrar un marcado aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), lo que da lugar a un incremento de la poscarga con hipoperfusión periférica. Si el aumento de las RVS es persistente y la administración de un inotrópico positivo de forma aislada no mejora la perfusión tisular, puede ser apropiado utilizar agentes reductores de la poscarga, como nitroprusiato o milrinona, en combinación con un agonista β-adrenérgico. La milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa (v. más arriba), también es un inotrópico positivo y, cuando se combina con un agonista β-adrenérgico, actúa sinérgicamente para aumentar los valores de monofosfato de adenosina cíclico miocárdico.

La evaluación secuencial y el tratamiento del shock cardiovascular son pasos obligatorios (v. cap. 88). La tabla 469.4 esquematiza los principios generales del tratamiento de la insuficiencia circulatoria aguda en la mayoría de las circunstancias. Además de los medicamentos cardiacos específicos, pueden resultar beneficiosos otros tratamientos dirigidos a mejorar la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., transfusiones de sangre en pacientes con anemia) y reducir la demanda de oxígeno (p. ej., intubación, ventilación mecánica, sedación). El tratamiento de los lactantes y niños con bajo gasto cardiaco tras la cirugía cardiaca depende de las características del procedimiento quirúrgico, de las complicaciones intraoperatorias y de la fisiología de la circulación tras la reparación o la paliación (v. cap. 461). Si el shock cardiogénico no responde rápidamente al tratamiento médico, se requiere considerar un tratamiento de apoyo mecánico.

MEDIDAS MECÁNICAS DE APOYO CIRCULATORIO

La **oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC),** que es capaz de proporcionar todo el apoyo cardiopulmonar necesario, es la modalidad de apoyo *a corto plazo* más utilizada en niños con insuficiencia circulatoria. En los centros con experiencia, los niños pueden recibir OMEC rápidamente, por lo que esta modalidad puede utilizarse en numerosas situaciones, como el síndrome de bajo gasto cardiaco (insuficiencia cardiaca con bajo gasto) después de la cirugía cardiaca, el deterioro rápido de las constantes hemodinámicas en diversos contextos (p. ej., miocarditis) y como medida de reanimación en caso de parada cardiaca que no responde al tratamiento. Esta modalidad es ideal como medida de apoyo a corto plazo cuando se espera que la enfermedad subyacente que requiere el uso de OMEC se resuelva en días o semanas. Por numerosos motivos, como la tasa de complicaciones relativamente elevada y la limitación de la movilidad de los pacientes sometidos a OMEC, no es una medida de apoyo ideal para ofrecer un respaldo a largo plazo al miocardio.

Debido a las limitaciones de la OMEC, es necesario desarrollar opciones de apoyo a largo plazo para los niños con insuficiencia cardiaca resistente al tratamiento. Gracias a los avances actuales, casi el 50% de los niños con miocardiopatía dilatada reciben este apoyo a través de un **dispositivo de asistencia ventricular** (DAV) antes de recibir el trasplante cardiaco.

El DAV más utilizado en lactantes y niños pequeños es el Berlin Heart EXCOR. Este dispositivo puede usarse como apoyo del ventrículo izquierdo, del derecho o de ambos. Se clasifica como un *dispositivo neumático pulsátil paracorpóreo* y la bomba se encuentra fuera del cuerpo. En los adultos, estos dispositivos más antiguos han sido sustituidos por otros de nueva generación clasificados como *dispositivos de flujo continuo intracorpóreos,* que son totalmente internos salvo por un cable de transmisión que los conecta a la fuente de alimentación (fig. 469.2). Estos DAV presentan menos complicaciones y

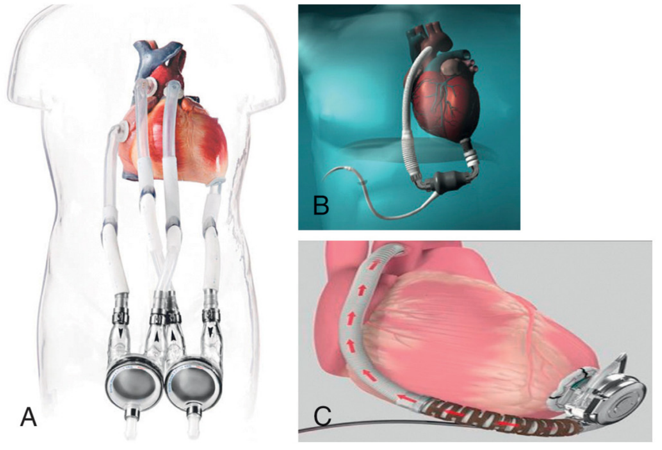

Fig. 469.2 Dispositivos de asistencia ventricular utilizados habitualmente en niños. **A,** Dispositivo neumático pulsátil paracorpóreo Berlin Heart EXCOR. **B** y **C,** Dispositivos de flujo continuo. **B,** HeartMate II de flujo axial. **C,** HeartWare HVAD de flujo centrífugo. *(A, por cortesía de Berlin Heart, LLC; B, reproducido con autorización de St. Jude Medical, ©2017 [Todos los derechos reservados. HeartMate II y St. Jude Medical son marcas registradas de St. Jude Medical, LLC o de empresas vinculadas a ellas]; C, por cortesía de Medtronic, Inc.)*

Tabla 469.4 Tratamiento del shock cardiogénico*

	DETERMINANTES DEL VOLUMEN SISTÓLICO		
	Precarga	**Contractilidad**	**Poscarga**
Parámetros medidos	PVC, PCEP, PAI, tamaño de las cavidades cardiacas en la ecografía	GC, PA, fracción de acortamiento o fracción de eyección en la ecocardiografía, saturación de MV O_2	PA, perfusión periférica, RVS
Tratamiento para mejorar el gasto cardiaco	Expansión de volumen (cristaloides, coloides, sangre)	Agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa	Fármacos reductores de la poscarga: milrinona, nitroprusiato, IECA

*El objetivo es mejorar la perfusión periférica aumentando el gasto cardiaco. El gasto cardiaco es: frecuencia cardiaca × volumen sistólico.

GC, gasto cardiaco (medido mediante un catéter de termodilución); IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MV O_2, saturación de oxígeno venoso mixto (medida mediante un catéter venoso central); PA, presión arterial; PAI, presión de la aurícula izquierda (medida mediante un catéter en la AI); PCEP, presión capilar de enclavamiento pulmonar (medida mediante un catéter de termodilución); PVC, presión venosa central; RVS, resistencia vascular sistémica (calculada a partir del GC y la PA).

pueden proporcionar un apoyo prolongado fuera del hospital. En ocasiones se utilizan estos dispositivos en niños mayores y adolescentes, muchos de los cuales reciben el alta domiciliaria con el DAV como medida de apoyo.

Aunque con menos frecuencia, también se han usado en niños otros tipos de dispositivos, como el **DAV temporal** para apoyo a corto plazo y el **corazón artificial total** para el apoyo a largo plazo. En los niños, la mayoría de estos dispositivos se usan con la intención de realizar posteriormente un trasplante cardiaco, aunque se pueden retirar los dispositivos si se recupera la función miocárdica. Esto contrasta con los pacientes adultos, en los que estos dispositivos suelen implantarse sin que se planifique un trasplante cardiaco, lo que se denomina tratamiento de destino. Para controlar satisfactoriamente a los pacientes por medio de un DAV es preciso un equipo multidisciplinar específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 470
Trasplante cardiaco y cardiopulmonar pediátrico

470.1 Trasplante cardiaco pediátrico

Joseph W. Rossano

El trasplante cardiaco pediátrico se considera el tratamiento estándar que ofrece supervivencia a largo plazo de los niños con cardiopatías en fase terminal. En los adultos suelen utilizarse dispositivos de asistencia ventricular (DAV) como tratamiento a largo plazo en pacientes que no son aptos para recibir un trasplante cardiaco, pero, en los niños, los DAV se utilizan en la gran mayoría de los casos como un tratamiento de *puente* hasta que reciban el trasplante y no como una alternativa al trasplante. Entre 1998 y enero de 2017 se habían efectuado casi 9.000 trasplantes cardiacos a niños en Estados Unidos, con una frecuencia aproximada de 400 trasplantes anuales, habiéndose realizado una cuarta parte de los mismos en niños menores de 1 año. Las tasas de supervivencia han mejorado considerablemente con el tiempo, observándose la mayor parte de la mejoría en el periodo precoz después del trasplante. Este periodo sigue siendo el que entraña un mayor riesgo de muerte, y muchos de los pacientes que sobreviven al primer año después del trasplante siguen vivos 20 años más tarde (fig. 470.1). De hecho, un grupo cada vez más numeroso de pacientes que han recibido un trasplante cardiaco durante la infancia está alcanzando los 15, los 20 y los 30 años de supervivencia tras el trasplante.

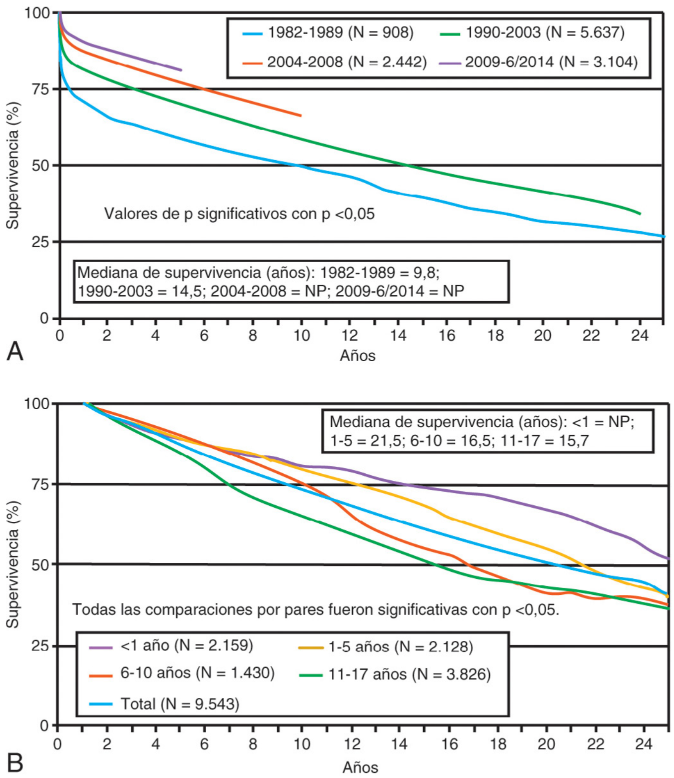

Fig. 470.1 A, Supervivencia tras el trasplante cardiaco pediátrico comparando la época actual con el pasado. **B,** Supervivencia a largo plazo entre los pacientes que sobrevivieron al primer año después del trasplante. NP, no procede. *(De Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report—2016. Focus theme: primary diagnostic indications for transplant,* J Heart Lung Transplant *35[10]:1185-1195, 2016, Figs 6 and 7.)*

INDICACIONES

Los trasplantes cardiacos se llevan a cabo en: 1) lactantes y niños con miocardiopatías terminales que son refractarias al tratamiento médico, 2) en pacientes con cardiopatías congénitas (CC) previamente reparadas o intervenidas de forma paliativa que han desarrollado disfunción ventricular u otras complicaciones a largo plazo no operables y 3) menos frecuentemente, en pacientes con CC complejas, como atresia pulmonar con tabique íntegro y estenosis de las arterias coronarias o algunas formas del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) en las que los procedimientos quirúrgicos habituales conllevan un riesgo extremadamente alto. Además, alrededor del 5% de los trasplantes que se realizan en un año corresponden a **retrasplantes.** En los pacientes pediátricos mayores de 1 año, más del 50% de los trasplantes se realizan por **miocardiopatías,** con un porcentaje de pacientes con CC complejas previamente reparadas cercano al 30%. En lactantes menores de 1 año, las CC solían representar más del 80% de los trasplantes; esta proporción ha disminuido hasta el 60%, debido a que los resultados quirúrgicos de las CC (p. ej., SCIH) han mejorado.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR Y DEL DONANTE

Los receptores potenciales de un trasplante cardiaco deben carecer de problemas extracardiacos significativos, como enfermedades neurológicas, infecciones sistémicas activas, nefropatías o hepatopatías graves y malnutrición grave. Muchos niños con disfunción ventricular tienen riesgo de desarrollar **enfermedad vascular pulmonar** que, si es suficientemente grave, también contraindicaría el trasplante cardiaco. Por tanto, en los candidatos a trasplante cardiaco se miden las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en el cateterismo cardiaco, en reposo y, si están elevadas, en respuesta a vasodilatadores. Los pacientes con RVP elevadas fijas tienen un mayor riesgo para ser sometidos a un trasplante cardiaco, y deben ser considerados candidatos para un trasplante cardiopulmonar (v. cap. 470.2). Sin embargo, con los avances en el tratamiento posquirúrgico de la hipertensión pulmonar (p. ej., óxido nítrico inhalado), muchos pacientes con elevaciones moderadas de las RVP pueden ser sometidos al trasplante cardiaco exclusivo. Es importante que la selección del donante incluya una consulta detallada con los servicios de asistencia social. Debido a la complejidad del régimen de tratamiento médico tras el trasplante, la familia debe tener un historial de buen cumplimiento terapéutico. Se debe obtener el consentimiento informado tras una información pormenorizada para asegurar que la familia (y, si tiene la edad suficiente, el paciente) comprenden la necesidad del cumplimiento del tratamiento inmunosupresor y del control médico estrecho de por vida.

La **escasez de donantes** constituye un serio problema, tanto en el caso del trasplante pediátrico como en el de adultos. En el registro nacional de receptores de trasplantes de Estados Unidos, el **United Network for Organ Sharing (UNOS),** los aloinjertos se agrupan en función del peso corporal y el grupo sanguíneo ABO. La compatibilidad ABO puede no ser necesaria en los lactantes pequeños; todavía no se ha determinado la edad exacta en la que se desarrolla la tolerancia ABO. Los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas previas, sobre todo si tienen antecedentes de CC, pueden presentar anticuerpos frente a los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En los pacientes con unos títulos elevados de anticuerpos anti-HLA existe un riesgo elevado de que las pruebas cruzadas sean positivas y de fracaso precoz del injerto. Estos anticuerpos también pueden contribuir al fracaso tardío del injerto mediante un rechazo mediado por anticuerpos y el desarrollo de vasculopatía del aloinjerto cardiaco. Existen estrategias que

pueden emplearse en estos pacientes con títulos elevados de anticuerpos para evitar un resultado positivo en las pruebas cruzadas mediante el uso de pruebas cruzadas prospectivas o virtuales, aunque esto alargaría el tiempo en lista de espera. Entre las contraindicaciones para la donación de órganos se incluyen los antecedentes de parada cardiaca prolongada con disfunción cardiaca de moderada a grave, la presencia de una enfermedad sistémica o infección activas y los antecedentes de una enfermedad cardiaca grave preexistente. Los médicos que atienden a un posible donante deben contactar con el coordinador de donantes de su centro, ya que este puede evaluar mejor la idoneidad del donante y tiene experiencia en contactar con los familiares de donantes. Una historia de reanimación sin más o la presencia de una CC reparable no son motivos de exclusión automática del donante.

La decisión de incluir a un paciente en lista de espera de trasplante se basa en muchos factores, entre los que se encuentran: una función cardiaca deteriorada, una mínima tolerancia al ejercicio, determinada en la prueba de esfuerzo (v. cap. 450.5), mala respuesta al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca, múltiples ingresos por insuficiencia cardiaca, arritmias, deterioro progresivo de la función renal o hepática, estadios iniciales de la enfermedad vascular pulmonar y un mal estado nutricional. En pacientes en espera de un trasplante cardiaco, aquellos con una mala función ventricular izquierda suelen ser anticoagulados para reducir el riesgo de trombosis murales y tromboembolias. Los pacientes con insuficiencia cardiaca progresiva que causa alteraciones en la función de diferentes órganos (riñón, hígado) refractaria al tratamiento farmacológico habitual pueden ser candidatos a un DAV. El uso de estos dispositivos ha aumentado de manera drástica en la última década y, en la actualidad, casi la mitad de los pacientes con miocardiopatía dilatada utilizan un DAV antes de recibir el trasplante. Los DAV pueden mejorar la hemodinámica y la función de los diferentes órganos, y algunos pacientes pueden incluso recibir el alta domiciliaria con el DAV como medida de apoyo (v. cap. 469).

MANEJO PERIOPERATORIO

En la **técnica quirúrgica clásica** se extirpan tanto el corazón del donante como el del receptor de forma que se respete la porción posterior de las aurículas que contiene las venas cavas y pulmonares. Se seccionan la aorta y la arteria pulmonar por encima de la altura de los velos valvulares semilunares. Después, la porción anterior de las aurículas del donante se conecta a la porción posterior restante de las aurículas del receptor, con lo que se evita la necesidad de realizar suturas delicadas sobre las venas cavas y pulmonares. Los grandes vasos del donante y el receptor se conectan por medio de una anastomosis terminoterminal. Dicha anastomosis ha sido reemplazada en muchos centros por una anastomosis *bicava,* que deja intacta la aurícula derecha del donante (y el nódulo sinusal) y las líneas de sutura en las venas cavas superior e inferior; la conexión de la aurícula izquierda se sigue realizando como en la técnica clásica.

El **trasplante cardiaco heterotópico** se ha utilizado ocasionalmente en pacientes con miocardiopatía ventricular izquierda y RVP elevadas. En esta operación, los corazones del donante y del receptor se conectan en paralelo, de forma que el ventrículo derecho del receptor (que se ha hipertrofiado con el tiempo debido a la elevación de las presiones pulmonares) bombea principalmente a los pulmones y el ventrículo izquierdo del donante bombea principalmente al resto del cuerpo. Esta intervención puede ser preferible al trasplante de pulmón y corazón para los candidatos apropiados (pacientes con hipertensión pulmonar, pero sin enfermedad parenquimatosa pulmonar, sin signos de insuficiencia ventricular derecha y sin CC grave). No obstante, este procedimiento es muy infrecuente en la actualidad.

En el periodo postoperatorio inmediato se obtiene la **inmunosupresión** mediante un régimen de dos o tres fármacos, aunque cada vez más centros utilizan pautas con dosis mínimas o nulas de corticoesteroides. Las combinaciones más frecuentes constan de un *inhibidor de la calcineurina* (ciclosporina o tacrolimús) más un *fármaco antiproliferativo* (micofenolato mofetilo o azatioprina) con o sin *prednisona.* En muchos centros se añade una terapia de inducción (habitualmente un preparado antilinfocitario) durante la primera semana; los fármacos más habituales son inmunoglobulina antitimocitos (ATG) y anticuerpos humanizados contra los receptores de la interleucina 2 (basiliximab). En los niños sin signos significativos de rechazo se puede eliminar gradualmente la dosis de corticoesteroides durante el periodo inicial tras recibir el trasplante. Algunos centros no utilizan corticoides como parte de la inmunosupresión de mantenimiento, sino como tratamiento en bolo para los episodios de rechazo agudo.

En muchos receptores de trasplantes cardiacos pediátricos se puede retirar la intubación endotraqueal y la respiración mecánica asistida en las primeras 48 horas, y pueden levantarse de la cama en varios días. En pacientes con factores de alto riesgo preexistentes, la recuperación postoperatoria puede prolongarse de forma considerable. Para aquellos con hipertensión pulmonar, el uso de óxido nítrico en el periodo postoperatorio puede permitir que el ventrículo derecho del donante se hipertrofie en respuesta a las presiones arteriales pulmonares elevadas. De forma ocasional, estos pacientes requerirán un dispositivo de asistencia ventricular derecho u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

El tratamiento posterior al trasplante se basa en ajustar la medicación para conseguir un equilibrio entre el riesgo de rechazo y los efectos secundarios de una excesiva inmunosupresión. El **rechazo agudo del injerto** es una de las principales causas de muerte en los receptores de trasplante cardiaco pediátrico. La incidencia de rechazo agudo es máxima en los primeros 3 meses tras el trasplante y disminuye de forma considerable después. Muchos pacientes pediátricos experimentan al menos un episodio de rechazo agudo en los primeros 2 años tras el trasplante, aunque los regímenes inmunosupresores modernos han reducido la frecuencia de episodios graves de rechazo. Como los síntomas del rechazo pueden parecerse a los de muchas enfermedades pediátricas banales (p. ej., neumonía, gastroenteritis), se debe informar al centro que realizó el trasplante cada vez que se vea a un receptor de un trasplante en la consulta del pediatra o en el servicio de urgencias por cualquier enfermedad aguda.

Las manifestaciones clínicas del rechazo agudo pueden consistir en fatiga, retención de líquidos, fiebre, diaforesis, sintomatología abdominal y aparición de ritmo de galope. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar voltajes reducidos, arritmias auriculares o ventriculares, o bloqueo cardiaco, pero generalmente no es diagnóstico. En las radiografías de tórax puede apreciarse un aumento del tamaño del corazón, derrames o edema pulmonar, pero generalmente solo en estadios más avanzados del rechazo. Las concentraciones de péptidos natriuréticos suelen estar elevadas durante los episodios de rechazo agudo. La mayoría de los episodios de rechazo cursan sin síntomas clínicos detectables. En la ecocardiografía, los índices de función sistólica del ventrículo izquierdo pueden estar disminuidos; sin embargo, no suelen deteriorarse hasta que el rechazo es, al menos, moderadamente grave. Las técnicas encaminadas a medir el grosor parietal y la función diastólica del ventrículo izquierdo no han logrado satisfacer su promesa como elementos pronósticos del rechazo precoz. La mayoría de los centros de trasplante no confía en la ecocardiografía como única técnica para vigilar la aparición de rechazo.

La **biopsia miocárdica** es el método más fiable para controlar el posible rechazo. Las muestras de biopsia se obtienen del lado derecho del tabique interventricular y se puede realizar de forma relativamente segura, incluso en lactantes pequeños. En los lactantes, las biopsias de vigilancia se suelen realizar con una menor frecuencia y a veces basta con una o dos veces al año. Los niños pueden presentar episodios de rechazo que no se sospechan en la clínica hasta 5-10 años después del trasplante; la mayoría de los centros de trasplante mantienen las biopsias periódicas de vigilancia, aunque con intervalos más espaciados.

Los criterios de clasificación del rechazo cardiaco se basan en un sistema desarrollado por la **International Society for Heart and Lung Trasplantation (ISHLT),** que tienen en cuenta el grado de infiltración celular y si existe necrosis de miocitos. El grado de rechazo 1R de la ISHLT es lo suficientemente leve como para no precisar un bolo de corticoides y muchos de estos casos se resuelven de forma espontánea. En los pacientes con grado 2R de rechazo de la ISHLT se establece un tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa (i.v.) o con una «dosis de carga con descenso paulatino posterior» de prednisona oral. Los pacientes asintomáticos trasplantados hace mucho tiempo y con ecocardiogramas normales pueden ser tratados de forma ambulatoria. Los pacientes con grado 3R o cualquiera con inestabilidad hemodinámica son ingresados y se les administra tratamiento con corticoesteroides i.v. y tratamientos antirrechazo potencialmente más agresivos. En los casos de episodios de rechazo resistentes al tratamiento esteroideo se utilizan regímenes terapéuticos adicionales, como un preparado antilinfocítico (globulina antitimocitos), metotrexato o irradiación linfática. Los pacientes con episodios repetidos de rechazo pueden beneficiarse también del cambio de ciclosporina por tacrolimus (o viceversa) o de la adición de un solo inhibidor de la proliferación (p. ej., sirolimus). El rechazo refractario no se considera un buen candidato para el retrasplante debido a que los resultados son relativamente malos si se comparan con otras indicaciones para volver a realizarlo.

El perfil de expresión génica de las células mononucleares periféricas ha sido validado en adultos como método de vigilancia del rechazo moderadamente selectivo y sumamente sensible. Estos resultados no han sido confirmados en niños. Otras técnicas actuales prometedoras incluyen la determinación del perfil del ADN libre de las células donantes que se libera al plasma de los pacientes durante los episodios de lesión del injerto. Se han logrado progresos en el perfil genético como método para determinar

qué pacientes corren más riesgo de rechazo. Los niños con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que condicionan una mayor actividad de las citocinas inflamatorias o una menor actividad de las citocinas reguladoras, están expuestos a un riesgo de rechazo mayor.

Algunos episodios de rechazo no se asocian a infiltrados celulares en la biopsia. En estos casos de rechazo mediado por anticuerpos intervienen presumiblemente anticuerpos circulantes específicos del donante (DSA) y pueden ser detectados mediante inmunotinción de la muestra de biopsia para el componente C4d, para los macrófagos que expresan CD68 y para detectar signos de lesión histológica. El rechazo mediado por anticuerpos responde menos a la inmunosupresión estándar para el rechazo celular agudo (p. ej., bolos de corticoesteroides) y se ha tratado con plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab y el inhibidor del proteosoma bortezomib, todos los cuales con resultados contradictorios. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con DSA persistentes es malo, y muchos de ellos experimentan un rechazo precoz del injerto.

COMPLICACIONES DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Infecciones

Las infecciones también son una de las causas principales de muerte en los pacientes pediátricos trasplantados (fig. 470.2). La incidencia de infecciones es máxima en los 3 primeros meses tras el trasplante, cuando las dosis de inmunosupresores son más altas. Las infecciones **virales** son las más frecuentes y suponen el 25% de los episodios infecciosos. La infección por **citomegalovirus (CMV)** solía ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, y puede producirse como una infección primaria en pacientes sin exposición previa al virus o en forma de reactivación. Las infecciones graves por CMV pueden ser diseminadas o cursar con neumonitis o gastroenteritis, que pueden provocar episodios de rechazo agudo del injerto o coronariopatía del mismo. Muchos centros utilizan ganciclovir i.v. (CytoGam) o la inmunoglobulina contra el CMV, o ambos, como profilaxis en pacientes receptores de corazones de donantes positivos para el CMV o en cualquier receptor con pruebas serológicas de una enfermedad previa por CMV. Existen preparados orales de ganciclovir con mejores perfiles de absorción para el tratamiento crónico que han reemplazado en gran medida a los preparados i.v. para la profilaxis. Estas pautas han reducido significativamente la carga de enfermedad por CMV en los pacientes trasplantados cardiacos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mejora la capacidad de diagnosticar la infección por CMV y de controlar la eficacia del tratamiento cuando se realiza de forma seriada.

La mayoría de las infecciones virales normales de la infancia se toleran bien y no requieren un tratamiento específico. Las otitis medias y las infecciones habituales de las vías respiratorias altas pueden tratarse de forma ambulatoria, si bien, cuando la fiebre o los síntomas duran más de lo habitual, es preciso estudiarlas más a fondo. Las **gastroenteritis,** sobre todo si cursan

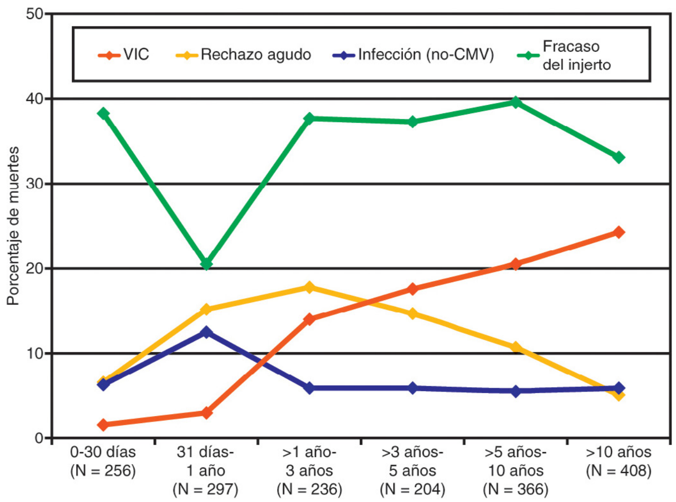

Fig. 470.2 Causas principales de muerte después de un trasplante cardiaco pediátrico. CMV, citomegalovirus; VIC, vasculopatía del injerto cardiaco. *(De Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, et al: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report—2016. Focus theme: primary diagnostic indications for transplant,* J Heart Lung Transplant *35[10]:1185-1195, 2016, Fig 10.)*

con vómitos, pueden disminuir notablemente la absorción de los inmunosupresores y provocar episodios de rechazo. En este contexto deben controlarse cuidadosamente las concentraciones de los fármacos y se debe considerar el uso de medicación por vía i.v. La gastroenteritis puede ser también un signo de rechazo, de modo que debe mantenerse un índice de sospecha alto. La varicela es otra enfermedad de la infancia que resulta preocupante en los pacientes inmunodeprimidos. Si un receptor de trasplante cardiaco adquiere una infección clínica por el virus de la varicela, el tratamiento con aciclovir i.v. permite atenuar el cuadro.

Las infecciones bacterianas son las siguientes en frecuencia después de las víricas, y el pulmón es el foco de infección más habitual, seguido de la sangre, el aparato urinario y, con una frecuencia menor, la herida de la esternotomía. Entre otras fuentes de infección posibles en los pacientes trasplantados se encuentran los hongos y los protozoos. Muchos centros utilizan enjuagues bucales con nistatina para reducir la colonización fúngica y la profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol para evitar la infección por *Pneumocystis jiroveci* durante la profilaxis con corticoesteroides.

Retraso del crecimiento

Los pacientes que requieren tratamiento crónico con corticoesteroides suelen presentar una disminución del crecimiento lineal. Por tanto, muchos programas de trasplante pediátrico tienen el objetivo de realizar una inmunosupresión sin corticoides el primer año tras el trasplante. En los pacientes que sufren episodios de rechazo al intentar retirar los corticoesteroides, las pautas a días alternos pueden lograr una mejoría en el crecimiento lineal. La **irradiación linfática total** también se ha mostrado como una alternativa prometedora a los corticoides. A pesar de estas inquietudes, la mayoría de los supervivientes a largo plazo de los trasplantes cardiacos pediátricos tiene un crecimiento normal.

Hipertensión

La hipertensión es frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina y se debe a una combinación de expansión del volumen plasmático y trastornos de la excreción renal del sodio. Los corticoides suelen potenciar la hipertensión inducida por los inhibidores de la calcineurina.

Función renal

La administración crónica de ciclosporina o tacrolimus puede dar lugar a una nefropatía tubulointersticial en adultos, pero la aparición de insuficiencia renal grave en niños es infrecuente. La mayoría de los pacientes pediátricos presenta un incremento gradual de la creatinina sérica durante el primer año tras el trasplante; si se produce disfunción renal, suele responder adecuadamente a la reducción de las dosis del inhibidor de la calcineurina (ICN). La adición de sirolimus, una diana del inhibidor de la rapamicina en mamíferos (mTOR), en lugar de micofenolato mofetilo (MMF) permite la reducción de la dosis del ICN en pacientes con disfunción renal, aunque no está claro si esta estrategia mejora la función renal a largo plazo. La infección por el virus BK, un problema creciente en los pacientes con trasplante renal, se ha descrito como fuente de disfunción renal en los pacientes trasplantados de corazón. Afortunadamente, son pocos los pacientes pediátricos a los que se les ha trasplantado un corazón que necesitan un trasplante renal.

Complicaciones neurológicas

Los efectos adversos neurológicos de la ciclosporina y el tacrolimus consisten en temblores, mialgias, parestesias y, rara vez, convulsiones. Estas complicaciones pueden tratarse si se reduce la dosis de los fármacos y, en algunas ocasiones, con suplementos orales de magnesio. Las infecciones intracraneales suponen un riesgo importante, sobre todo porque los signos más frecuentes (rigidez de nuca) pueden estar ausentes en los pacientes inmunodeprimidos. Los potenciales microorganismos incluyen *Aspergillus, Cryptococcus neoformans* y *Listeria monocytogenes.* Un tipo de encefalopatía infrecuente, conocido como **síndrome de encefalopatía reversible posterior** (SERP), puede producirse en pacientes con tratamiento a base de ICN (ciclosporina o tacrolimus). Se caracteriza por hipertensión, cefaleas y convulsiones, requiere un diagnóstico mediante RM y generalmente puede tratarse cambiando la dosis del ICN o, en casos infrecuentes, eliminando totalmente este fármaco y sustituyéndolo por otro fármaco inmunosupresor (p. ej., sirolimus, MMF).

Tumores

Una de las complicaciones más graves que limitan la supervivencia a largo plazo en los pacientes pediátricos trasplantados de corazón es el riesgo de padecer enfermedades neoplásicas. La más frecuente es la **enfermedad**

linfoproliferativa postrasplante (ELPT), un proceso relacionado con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Los pacientes seronegativos para el VEB en el momento del trasplante (generalmente lactantes y niños pequeños) tienen un mayor riesgo de desarrollar ELPT si presentan seroconversión tras el trasplante, bien a partir del órgano donante o bien debido a una infección primaria. A diferencia del cáncer verdadero, muchos casos de ELPT responden a la reducción del tratamiento inmunosupresor. Un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos activados (rituximab) ha logrado resultados prometedores frente a algunas formas de ELPT. Sin embargo, la ELPT puede comportarse de forma más agresiva y muchos pacientes finalmente requieren quimioterapia. Es preciso proteger a estos niños de la exposición solar, ya que corren un mayor riesgo de cáncer de piel.

Vasculopatía del aloinjerto cardiaco

La vasculopatía del injerto cardiaco (VIC) es una enfermedad de las arterias coronarias que se produce en cerca del 20% de los niños a los 5 años del trasplante. Su causa aún no se ha aclarado, aunque se piensa que es una forma de lesión vascular de origen inmunitario. Se cree que numerosos factores, como los episodios de rechazo, las infecciones, la hipercolesterolemia y la hiperglucemia, aumentan el riesgo de VIC. A diferencia de la aterosclerosis sobre las coronarias originales, la VIC es un proceso difuso con un alto grado de afectación de los vasos distales. Como el corazón trasplantado se ha denervado, puede que los pacientes no experimenten síntomas de tipo anginoso durante los episodios de isquemia, de modo que pueden debutar con un cuadro de colapso cardiovascular o de muerte súbita. La mayoría de los centros realiza una coronariografía anual para detectar la presencia de anomalías coronarias; algunos también realizan una ecografía intravascular coronaria en niños mayores y adolescentes. Los procedimientos quirúrgicos habituales de derivación coronaria no resultan de utilidad debido a la naturaleza difusa del proceso, aunque la colocación de endoprótesis a través de catéteres puede ser eficaz cuando existen lesiones localizadas. En los pacientes con VIC grave, la única alternativa eficaz es la realización de un nuevo trasplante cardiaco. Por tanto, la prevención ha sido el objetivo de la mayor parte de las investigaciones actuales. Los inhibidores del ciclo celular sirolimus y everolimus han demostrado reducir el engrosamiento de la íntima de la arterias coronarias en los pacientes adultos trasplantados. Otros fármacos asociados a un menor riesgo de VIC son los antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem) y los disminuidores de colesterol inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-coenzima A) reductasa (p. ej., pravastatina, atorvastatina).

Otras complicaciones

Los corticoides suelen favorecer la aparición de facies cushingoide, acné esteroideo y estrías. La ciclosporina puede provocar cambios sutiles de las características faciales, como hipertricosis e hiperplasia gingival. Estas características estéticas pueden resultar especialmente perturbadoras para los adolescentes y pueden ser una causa de incumplimiento terapéutico, uno de los riesgos principales de morbimortalidad tardía. Muchas de estas complicaciones estéticas se encuentran relacionadas con las dosis administradas, por lo que pueden mejorar a medida que se van reduciendo las dosis de los inmunosupresores. El tacrolimus carece de los efectos secundarios estéticos de la ciclosporina. La posibilidad de que aparezca osteoporosis o necrosis aséptica es una razón adicional para reducir las dosis de corticoides tan pronto como sea posible. La diabetes y las pancreatitis son complicaciones graves, aunque infrecuentes.

Rehabilitación

A pesar de los riesgos potenciales de la inmunosupresión, las perspectivas de rehabilitación para los niños receptores de un trasplante cardiaco son excelentes; la mayoría no sufren ninguna limitación funcional en su vida diaria. Pueden acudir a la guardería o al colegio y participar en deportes de competición y en otras actividades apropiadas para su edad. Las mediciones estandarizadas de la función ventricular se acercan a la normalidad. Como el corazón trasplantado se encuentra denervado, la velocidad a la que un corazón trasplantado es capaz de aumentar su frecuencia cardiaca y su gasto cardiaco durante el esfuerzo es algo más lenta de lo normal y las respuestas máximas de la frecuencia y del gasto cardiacos están ligeramente atenuadas. Estas sutiles anomalías suelen pasar desapercibidas para el paciente.

El crecimiento de los corazones trasplantados es excelente, aunque es frecuente ver un leve grado de hipertrofia ventricular, incluso años después del trasplante. Las zonas de anastomosis auricular y de los grandes vasos crecen sin que se produzcan obstrucciones. Sin embargo, en los neonatos sometidos a un trasplante cardiaco a causa de un SCIH puede recidivar la coartación aórtica yuxtaductal.

Puede producirse un problema importante de cumplimiento terapéutico una vez que los pacientes alcanzan la adolescencia y pueden producirse episodios de rechazo que amenazan la vida del paciente. La intervención precoz de los servicios de asistencia social y psicológica resulta útil para disminuir este riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

470.2 Trasplante de pulmón y cardiopulmonar

Joseph W. Rossano y Samuel B. Goldfarb

Más de 700 trasplantes cardiopulmonares y 2.200 de pulmón (único o doble) se han realizado en niños y se han notificado al ISHLT, con más de 100 intervenciones al año. La mayoría de ellos son trasplantes de pulmón; en 2014 solo se comunicaron 11 trasplantes cardiopulmonares. Entre las indicaciones primarias del trasplante de pulmón se incluyen la fibrosis quística, la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial, las deficiencias de surfactante y el retrasplante. Entre las indicaciones del trasplante cardiopulmonar se incluyen las CC complejas con afectación del parénquima pulmonar o con enfermedad vascular. Los pacientes con corazones normales también son candidatos a recibir un trasplante pulmonar incluso en presencia de disfunción del ventrículo derecho. Esto ha provocado un marcado descenso de los trasplantes combinados de corazón y pulmón que se realizan en la actualidad. En algunos pacientes con CC se puede realizar un doble trasplante pulmonar junto con la reparación de los defectos intracardiacos. Los pacientes con fibrosis quística *no* son candidatos al trasplante de un único pulmón debido al riesgo de infección procedente del pulmón contralateral enfermo. Los pacientes son seleccionados de acuerdo con muchos criterios que son similares a los del trasplante cardiaco (v. cap. 470.1).

La inmunosupresión posterior al trasplante se suele alcanzar con la utilización de regímenes de tres fármacos, que combinan un ICN (ciclosporina o tacrolimus) con un fármaco antiproliferativo (MMF o azatioprina) y prednisona. La mayoría de los pacientes reciben un tratamiento de inducción con un fármaco antitimocitos o anti células T. A diferencia de los pacientes con trasplantes de corazón aislado, a los pacientes con trasplantes de pulmón o cardiopulmonares no se les pueden retirar por completo los corticoides. La profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se consigue con trimetoprima/sulfametoxazol o pentamidina en aerosol. Se administran ganciclovir y la inmunoglobulina contra el CMV en los mismos casos que en el trasplante cardiaco (v. cap. 470.1). En los pacientes que muestran colonización antes del trasplante se administran antimicóticos en los periodos perioperatorio y posterior al trasplante.

El rechazo pulmonar es frecuente en los receptores de trasplantes pulmonares o cardiopulmonares, mientras que el rechazo cardiaco es mucho menos frecuente que en los casos de trasplante de corazón aislado. El rechazo agudo se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes durante el primer año después del trasplante. Los síntomas del rechazo pulmonar pueden consistir en fiebre y fatiga, aunque muchos episodios son mínimamente sintomáticos. Los signos de rechazo pueden consistir en cambios en las pruebas de función pulmonar y en los hallazgos radiográficos. La vigilancia del rechazo se lleva a cabo con el control de la función pulmonar (capacidad vital forzada, volumen espiratorio máximo en 1 segundo [VEMS], flujo espiratorio forzado, fase mesoespiratoria [$FEF_{25-75\%}$]), la presión arterial sistémica de oxígeno, las radiografías de tórax, la TC de tórax, la biopsia transbronquial y la biopsia pulmonar abierta. En los receptores de un trasplante cardiopulmonar, el estudio del posible rechazo cardiaco sigue un planteamiento semejante al descrito en el capítulo 470.1.

Las tasas de supervivencia tras un trasplante cardiopulmonar en niños se sitúan actualmente en el 75-80% al año y en el 50% a los 5 años del trasplante; la mejora en la selección de los pacientes y en el tratamiento postoperatorio hace que estas estadísticas estén continuamente mejorando respecto a las previas. En algunos grupos, como los pacientes con CC en ausencia de síndrome de Eisenmenger, los resultados del trasplante son especialmente malos. La insuficiencia y la infección del injerto son la principal causa de mortalidad precoz, mientras que casi el 50% de la mortalidad tardía es consecuencia de una forma de rechazo crónico conocido como **bronquiolitis obliterante.** Otras causas de morbilidad y mortalidad precoz incluyen las complicaciones técnicas, fallo multiorgánico, disfunción primaria del injerto y causas cardiovasculares. Otras complicaciones tardías son el desarrollo de disfunción tardía del injerto, neoplasias malignas, infecciones y otros efectos adversos de la inmunosupresión crónica.

Los índices postoperatorios de función cardiopulmonar y de la capacidad de ejercicio muestran mejoras significativas. Los problemas de disponibilidad de donantes son más importantes si cabe en el trasplante pulmonar que en el de corazón aislado. Sin embargo, los importantes avances en las técnicas de perfusión pulmonar *ex vivo* ofrecen un gran potencial para ampliar el número de órganos disponibles para trasplantes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Enfermedades del sistema vascular periférico

Capítulo 471

Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas)

471.1 Enfermedad de Kawasaki

Daniel Bernstein

Véase también el capítulo 191.

Los aneurismas de las arterias coronarias y, ocasionalmente, de las sistémicas pueden aparecer como complicaciones de la enfermedad de Kawasaki y son la causa principal de morbilidad en esta enfermedad (figs. 471.1 y 471.2). Fuera de la enfermedad de Kawasaki, los aneurismas no son frecuentes en los niños y se localizan sobre todo en la aorta, asociados a una coartación de la misma, a un conducto arterial persistente, al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (forma con equimosis arteriales), al síndrome de hiper-IgE, al síndrome de Marfan y a las cuatro formas del síndrome de Loeys-Dietz en los vasos intracraneales (v. cap. 619). Los aneurismas también pueden producirse de forma secundaria en relación con una embolia séptica, con un proceso infeccioso contiguo a un vaso sanguíneo, con traumatismos, en relación con anomalías congénitas de las estructuras vasculares, sobre todo de su capa media, y con arteritis, como la poliarteritis nodosa, el síndrome de Behçet y la arteritis de Takayasu (v. cap. 192.2).

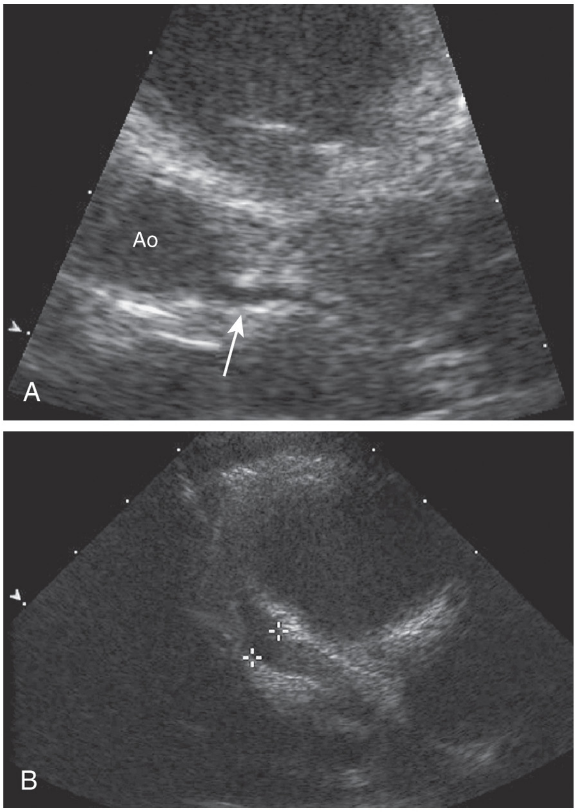

Fig. 471.1 Ecocardiogramas bidimensionales comparando una arteria coronaria principal izquierda normal (*flecha* en **A**) con un aneurisma gigante de una arteria coronaria (señalado por *marcas de cruz* en **B**) en un paciente con enfermedad de Kawasaki. Ao, aorta.

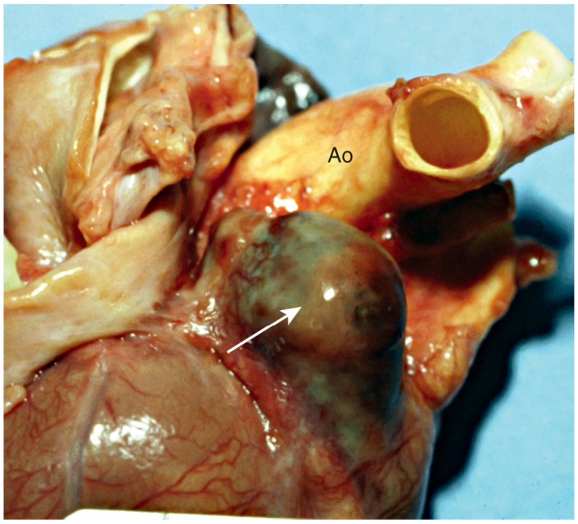

Fig. 471.2 Muestra anatomopatológica en la que se aprecia un aneurisma gigante de la arteria coronaria izquierda principal *(flecha)*. Ao, aorta ascendente.

471.2 Fístulas arteriovenosas

Daniel Bernstein

Las fístulas arteriovenosas pueden ser limitadas y pequeñas, o pueden ser extensas y producir complicaciones sistémicas (v. caps. 532 y 669). Las localizaciones más frecuentes en lactantes y niños son el interior del cráneo, el hígado, el pulmón, las extremidades y los vasos situados en la pared torácica o cerca de ella. Aunque estas fístulas suelen ser **congénitas,** pueden producirse tras traumatismos o ser una manifestación de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). Las fístulas femorales arteriovenosas pueden ser una complicación infrecuente de los cateterismos femorales percutáneos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Solo se producen síntomas en los casos de grandes comunicaciones arteriovenosas en los que la sangre arterial pasa a un sistema venoso de baja presión sin la resistencia del lecho capilar; la presión venosa local aumenta, y disminuye el flujo arterial distal a la fístula. Las resistencias arteriales sistémicas disminuyen debido a la salida de sangre a través de la fístula. Entre los mecanismos compensadores se encuentran la taquicardia y el aumento del volumen sistólico, de forma que el gasto cardiaco aumenta. El volumen sanguíneo total se encuentra también incrementado. En las grandes fístulas se produce dilatación del ventrículo izquierdo, aumento de la amplitud de la presión del pulso e insuficiencia cardiaca de alto gasto. La TC, la RM o la inyección de contraste en una arteria proximal a la fístula permiten confirmar el diagnóstico.

Las fístulas arteriovenosas intracraneales grandes suelen aparecer casi siempre en lactantes recién nacidos asociadas a **malformaciones de la vena de Galeno.** El gran cortocircuito intracraneal de izquierda a derecha acaba produciendo insuficiencia cardiaca secundaria a la demanda de un alto gasto cardiaco. Los pacientes con fístulas más pequeñas pueden no presentar síntomas cardiovasculares, pero pueden sufrir posteriormente hidrocefalia (v. cap. 609.11) o trastornos convulsivos. A menudo se puede llegar al diagnóstico mediante la auscultación de un soplo continuo sobre el cráneo. Los niños mayores con malformaciones arteriovenosas intracraneales más difusas pueden reconocerse por la presencia de calcificaciones intracraneales y un gasto cardiaco alto sin insuficiencia cardiaca.

Las fístulas arteriovenosas **hepáticas** pueden ser generalizadas o estar localizadas en el hígado. Pueden ser hemangioendoteliomas o hemangiomas cavernosos. La fístula puede estar localizada entre la arteria hepática y el conducto venoso o la vena porta. También puede existir una telangiectasia hemorrágica hereditaria. Las grandes fístulas arteriovenosas se asocian a un alto gasto cardiaco y a insuficiencia cardiaca. Es frecuente que exista hepatomegalia, y se pueden escuchar soplos continuos sobre el hígado.

Las fístulas arteriovenosas **periféricas** generalmente afectan a las extremidades y se asocian a deformidades, tumefacción de la extremidad y hemangiomas visibles. Algunas se localizan en lugares donde producen obstrucción de las vías respiratorias altas. Ya que solo en una pequeña parte de los casos se producen grandes escapes arteriales, la insuficiencia cardiaca es poco frecuente.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca resulta útil inicialmente en neonatos con estos cuadros patológicos. Con el tiempo, la cuantía del cortocircuito puede disminuir, y los síntomas regresan de forma espontánea. Los hemangiomas hepáticos a menudo acaban desapareciendo del todo. Se ha intentado tratar los hemangiomas hepáticos grandes con corticoesteroides, β-bloqueantes, ácido ε-aminocaproico, interferón, compresión local, embolización o mediante irradiación local; los efectos beneficiosos de estas modalidades terapéuticas no han sido firmemente establecidos, ya que la evolución clínica sin tratamiento es muy variable. La **embolización con catéter** se está convirtiendo rápidamente en el tratamiento de elección para muchos pacientes con fístulas arteriovenosas sintomáticas. Entre los productos que han sido utilizados para realizar las embolizaciones se encuentran los globos desechables, las espirales de acero (Gianturco) y los pegamentos tisulares líquidos (cianocrilato). A menudo es necesario llevar a cabo varios procedimientos hasta lograr reducir el flujo significativamente. En los pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales se ha utilizado con éxito la **radiocirugía con bisturí de rayos gamma.** En pacientes con insuficiencia cardiaca grave que no responden al tratamiento médico puede ser necesaria la extirpación quirúrgica de fístulas grandes. El tratamiento quirúrgico puede estar contraindicado o resultar ineficaz cuando las lesiones son extensas y difusas, o cuando están localizadas en zonas donde los tejidos adyacentes pueden resultar dañados por la cirugía o por los procedimientos asociados con ella. Los β-bloqueantes como el propranolol han modificado drásticamente el tratamiento de los hemangiomas cutáneos, con excelentes resultados.

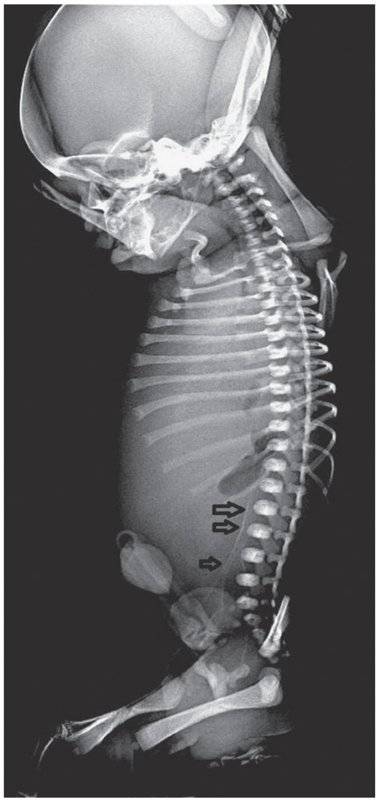

Fig. 471.3 Radiografía lateral de un recién nacido que muestra la calcificación de la aorta descendente y su bifurcación *(flechas). (De Karthikeyan G: Generalized arterial calcification of infancy.* J Pediatr *2013;162:1074, Fig 3.)*

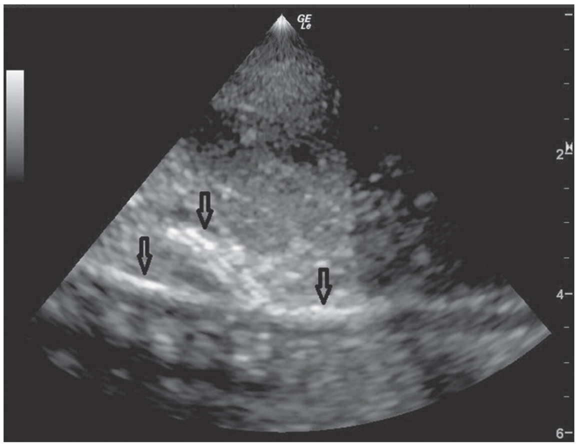

Fig. 471.4 Ecografía de la aorta abdominal que muestra la calcificación de la aorta descendente y sus ramas *(flechas). (De Karthikeyan G: Generalized arterial calcification of infancy.* J Pediatr *2013;162:1074, Fig 1, p 1074.)*

471.3 Calcificación arterial generalizada de la lactancia/calcificación arterial infantil idiopática

Robert M. Kliegman

La calcificación arterial generalizada de la lactancia (CAGL) es un trastorno infrecuente y con frecuencia autosómico recesivo, caracterizado por la calcificación de las arterias musculares con proliferación fibrótica miointimal y consiguiente estenosis vascular que produce isquemia, mala función o infarto en los tejidos. La calcificación arterial difusa puede comenzar antes del nacimiento, lo cual causa hidrops fetal; en el recién nacido, la calcificación arterial difusa produce distrés respiratorio e insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio (arterias coronarias, pulmonares), hipertensión (arterias renales) y pulsos femorales débiles (aorta, arterias femorales).

En el 75% de los pacientes se detectan mutaciones en el gen de la ectonucleótido pirofosfatasa 1 *(ENPP1).* Los niveles de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina son normales; la calcificación vascular puede observarse en las radiografías simples (fig. 471.3), las ecografías (fig. 471.4) o las TC (fig. 471.5), que pueden revelar calcificaciones que no son visibles en las radiografías.

Un subgrupo de pacientes con CAGL tienen mutaciones monoalelo o bialelo en el gen del transportador que liga adenosina trifosfato de la subfamilia C número 6 (*ABCC6*), que es el gen responsable del **seudoxantoma elástico** (PXE). El PXE, un trastorno autosómico recesivo, se asocia clásicamente con un inicio más tardío de la mineralización ectópica de las fibras elásticas en la piel, los ojos, las articulaciones y las arterias. Además, algunos lactantes

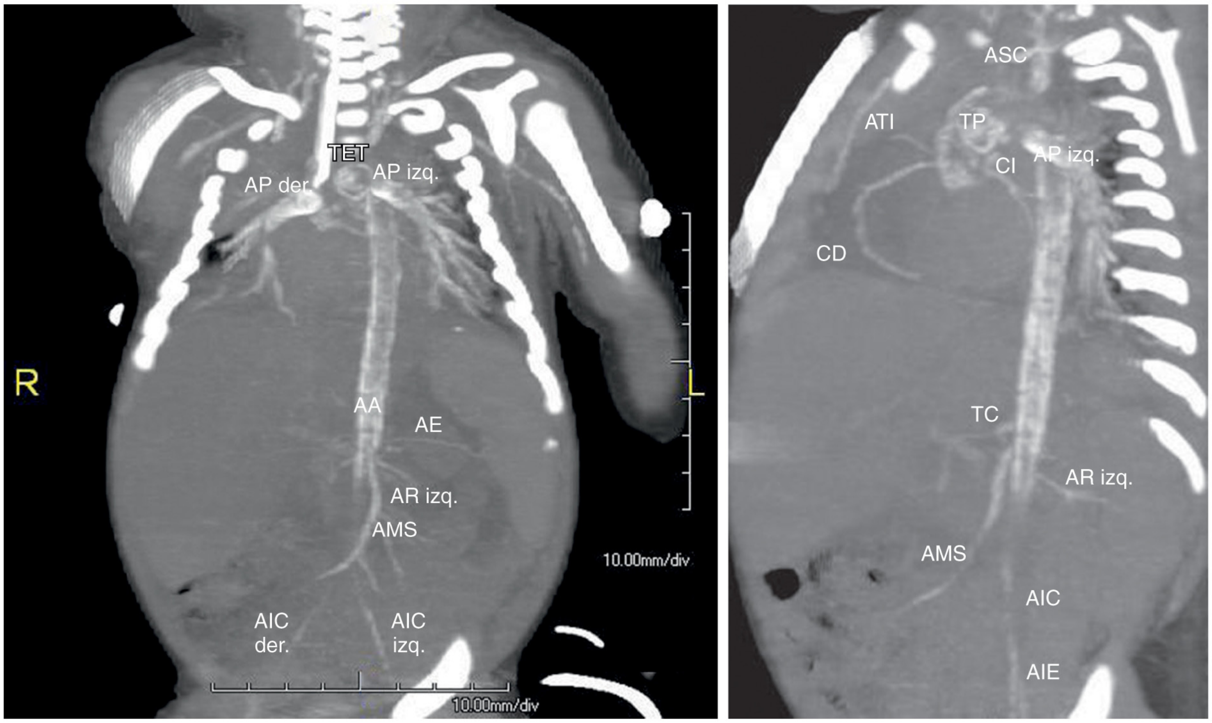

Fig. 471.5 La proyección de intensidad máxima (MIP) de un corte coronal de TC muestra un tubo endotraqueal (TET) y extensas calcificaciones vasculares. AA, aorta abdominal; AE, arteria esplénica; AIC, arteria iliaca común; AIE, arteria iliaca externa; AMS, arteria mesentérica superior; AP, arteria pulmonar; AR, arteria renal; ASC, arteria subclavia; ATI, arteria torácica interna; CD, coronaria derecha; CI, coronaria izquierda; TC, tronco celiaco; TP, tronco pulmonar. *(De Bolster F, Ali Z, Southall P, Fowler D: Generalized arterial calcification of infancy—findings at post-mortem computed tomography and autopsy,* Forensic Sci Int *254:e7–e12, 2015, Fig 3.)*

supervivientes con mutación en *ENPP1* desarrollan síntomas de PXE que afectan a la piel y a la retina (estrías angioides).

Los lactantes con CAGL han recibido tratamiento con bifosfonatos con éxito variable. Además, algunos supervivientes con la mutación en *ENPP1* han desarrollado raquitismo hipofosfatémico hiperfosfatúrico.

En ausencia de ictus o encefalomalacia, la mayoría de los supervivientes presentan un desarrollo normal. En algunos supervivientes, la calcificación vascular se resuelve y es sustituida por fibrosis. El diagnóstico diferencial debe incluir el síndrome de Singleton-Merten (calcificación aórtica, anomalías dentales, osteopenia), la hipervitaminosis D, el hiperparatiroidismo, la sífilis congénita (aortitis), el síndrome de transfusión entre gemelos (receptor) y la calcificación idiopática de la arteria ilíaca del lactante.

CALCIFICACIONES ARTERIALES CAUSADAS POR DÉFICIT DE CD73

Este infrecuente trastorno autosómico recesivo, debido a mutaciones en la 5-exonucleotidasa CD73 *(NT5E)* causa calcificaciones articulares y arteriales (de la extremidad inferior) en adultos. Los pacientes presentan claudicación intermitente y dolor articular. El inicio es probablemente previo a la edad adulta, ya que los pacientes pueden no ser diagnosticados a partir de los hallazgos inespecíficos durante la adolescencia.

471.4 Tortuosidad arterial

Robert M. Kliegman

La tortuosidad arterial puede observarse en muchas enfermedades diferentes y asociada a muchos genes distintos (tabla 471.1). Estos trastornos suelen reconocerse por su fenotipo, y todos pueden manifestarse durante la infancia. La mejor forma de definir la tortuosidad es mediante angiorresonancia magnética (fig. 471.6). De estar presente, suele aumentar el riesgo de morbilidad cardiovascular precoz en pacientes con síndrome de Marfan o Loeys-Dietz.

Tabla 471.1 Trastornos genéticos asociados a enfermedad aórtica y tortuosidad arterial

GEN	TRASTORNO
TGFBR1	Síndrome de Loeys-Dietz, ADATF
TGFBR2	Síndrome de Loeys-Dietz, ADATF
FBN1	Síndrome de Marfan
SMAD3	Síndrome de aneurisma-artrosis, ADATF
SLC2A10	Síndrome de tortuosidad arterial
TGFB2	ADATF
PRKG1	ADATF
FBLN4/EFEMP2	Cutis laxa
ATP7A	Síndrome del asta occipital, síndrome de Menkes
Monosomía X/monosomía X en mosaico	Síndrome de Turner

ADATF, aneurisma y disección de la aorta torácica familiar.
Adaptada de Morris SA: Arterial tortuosity in genetic arteriopathies, *Curr Opin Cardiol* 30:587-593, 2015 (Table 1, p 590).

El **síndrome de tortuosidad arterial** es otra arteriopatía genética causada por mutaciones del gen *SCL2A10.* Presenta muchas características de otras conectivopatías, como piel hiperextensible, suave y aterciopelada, paladar ojival, micrognatia, hernias abdominales e hipermovilidad articular. El

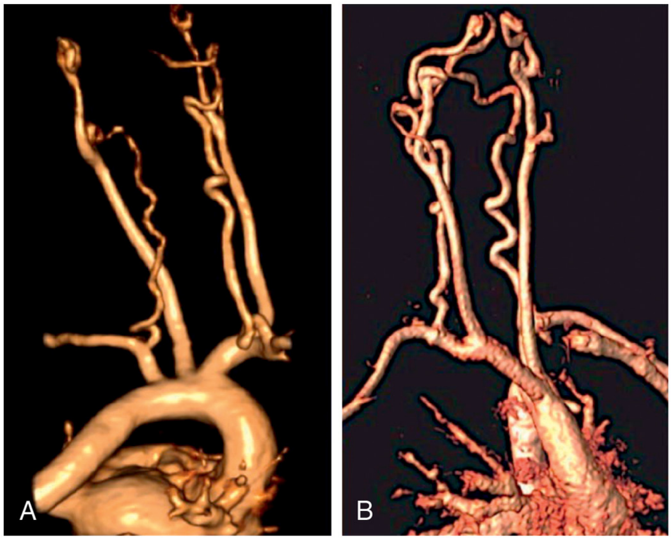

Fig. 471.6 Ejemplos de tortuosidad de las arterias vertebrales. **A,** Síndrome de Marfan con mutación en *FBN1*. **B,** Síndrome de Loeys-Dietz con mutación en *TGFBR2*. *(De Morris SA: Arterial tortuosity in genetic arteriopathies,* Curr Opin Cardiol *30:587-593, 2015, Fig 1.)*

pronóstico de los pacientes con síndrome de tortuosidad arterial es bastante variable, aunque la presencia de estenosis vascular se asocia a un peor pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 472

Hipertensión arterial

Ian R. Macumber y Joseph T. Flynn

La **hipertensión primaria (esencial)** es habitual en los adultos y, si no se trata, constituye un factor de riesgo mayor para padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus) e insuficiencia renal. En los adultos con hipertensión, un incremento de 5 mmHg en la presión arterial (PA) diastólica aumenta en un 20% el riesgo de arteriopatía coronaria y en un 35% el riesgo de ictus. Además, junto con la diabetes, la hipertensión es una de las dos causas principales de nefropatía terminal en adultos. La prevalencia de la hipertensión en el adulto aumenta con la edad, oscilando desde el 15% en los adultos jóvenes hasta el 60% en los mayores de 65 años.

Los niños hipertensos, aunque suelen estar asintomáticos, ya pueden manifestar signos de lesiones en determinados órganos. Hasta un 40% de los niños hipertensos desarrollan hipertrofia del ventrículo izquierdo y, además, tienen aumentado el grosor íntima-media carotídeo, lo cual constituye un marcador de aterosclerosis precoz. La hipertensión primaria que aparece durante la infancia a menudo se prolonga hasta la edad adulta. Los niños con una PA por encima del percentil 90 muestran 2,4 veces más riesgo de padecer hipertensión cuando se hacen adultos. Del mismo modo, casi la mitad de los adultos hipertensos tenía una PA por encima del percentil 90 cuando eran niños. La hipertensión durante la adolescencia también es un factor pronóstico independiente de nefropatía terminal y disfunción del ventrículo izquierdo en varones de mediana edad.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN EN LOS NIÑOS

La hipertensión es infrecuente en los lactantes y en los niños pequeños, con una prevalencia menor del 1%, pero, cuando existe, suele ser indicativa de una enfermedad subyacente **(hipertensión secundaria).** *La hipertensión grave y sintomática en los niños suele deberse a hipertensión secundaria.* Por el contrario, la prevalencia de hipertensión primaria, sobre todo en niños mayores en edad escolar y en adolescentes, ha aumentado en paralelo con la epidemia de obesidad infantil. Las estimaciones son variables, pero los datos recientes de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de los EE.UU. muestran que aproximadamente el 9% de los jóvenes estadounidenses presentan valores de **prehipertensión** y el 3-4% padece **hipertensión.** La influencia de la obesidad sobre la elevación de la PA es evidente en los niños a partir de los 2-5 años de vida. Aproximadamente el 20% de la juventud estadounidense es obesa y hasta un 10% de la juventud obesa padece hipertensión.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN

La PA normal en adultos es de 120/80 mmHg (o menos). Se considera presión arterial **elevada** una PA sistólica de 120-129 *y* una PA diastólica inferior a 80 mmHg. El **estadio 1** de hipertensión se define como una PA sistólica de 130-139 *o* una PA diastólica de 80-89 mmHg; el **estadio 2** se define como una PA sistólica igual o superior a 140 *o* una PA diastólica igual o superior a 90 mmHg. Esta definición se basa en el *potencial,* ya que relaciona el grado de elevación de la PA con una probabilidad considerable de padecer complicaciones cardiovasculares posteriores. Dado que estas complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión (p. ej., IM, ictus) rara vez se producen durante la infancia, la definición de hipertensión en los niños es estadística y se basa en la *distribución de la PA entre los niños sanos,* no en sus consecuencias. Las guías de práctica clínica sobre hipertensión infantil publicadas por la American Academy of Pediatrics (AAP) en 2017 mantienen el mismo enfoque estadístico al definir y clasificar la PA infantil, igual que en las guías previas del **National High Blood Pressure Education Program** (**NHBPEP**):

- **PA normal:** valor de PA por debajo del percentil 90 para la edad, el sexo y la talla; o inferior a 120/80 mmHg (sistólica/diastólica) en adolescentes a partir de 13 años.
- **PA elevada:** valor de PA entre el percentil 90 y el percentil 95 para la edad, el sexo y la talla; o de 120-129/menos de 80 mmHg en adolescentes a partir de 13 años.
- **Hipertensión:** valor de PA por encima del percentil 95 para la edad, el sexo y la talla; o igual o superior a 130/80 mmHg en adolescentes a partir de 13 años. La PA con valor de hipertensión se clasifica a su vez en los estadios siguientes:
  - **Estadio 1 de hipertensión:** valor de PA por encima del percentil 95 para la edad, el sexo y la talla, hasta el percentil 95 + 11 mmHg; o de 130-139/80-89 mmHg en adolescentes a partir de 13 años.
  - **Estadio 2 de hipertensión:** valor de PA igual o superior al percentil 95 + 12 mmHg para la edad, el sexo y la talla; o por encima de 140/90 mmHg en adolescentes a partir de 13 años.

Los valores de corte de la PA en adolescentes a partir de 13 años y el uso del término *PA elevada* en la guía de la AAP se eligieron de manera que coincidiesen con los valores de corte de la PA revisados y la terminología de la guía de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) sobre la hipertensión en adultos. La guía de 2016 sobre PA pediátrica de la European Society of Hypertension (ESH) también sugiere el uso de un valor de corte absoluto para la PA en adolescentes a partir de 16 años, en vez de utilizar percentiles de PA. En estos adolescentes mayores, las guías de la ESH definen la *PA alta-normal* como un valor de 130-139/85-89 mmHg y consideran *hipertensión* a partir de un valor de 140/90 mmHg.

La guía de 2017 de la AAP[i] también contiene nuevas tablas con valores normativos de PA para niños y adolescentes basados en un nuevo análisis de la base de datos del NHBPEP, en el que se eliminaron todos los niños con sobrepeso y obesidad. Esta revisión da lugar a unos valores de PA 2-3 mmHg inferiores a los correspondientes al NHBPEP Fourth Report de 2004, lo que refleja la repercusión de la epidemia de obesidad infantil sobre la PA de las personas jóvenes. La guía de 2017 de la AAP también contiene una *tabla simplificada* de valores de PA que podría precisar una evaluación en mayor profundidad y que podría resultar útil para el cribado (tabla 472.1).

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LOS NIÑOS

La guía de 2017 de la AAP recomienda medir la PA de los niños de 3 años o más durante las consultas anuales preventivas al pediatra, a no ser que el niño presente factores de riesgo como obesidad, enfermedad renal crónica (ERC) o diabetes, en cuyo caso debe comprobarse la PA en cada visita al médico. Por el contrario la guía pediátrica de 2016 de la ESH recomienda comprobar la PA en todas las visitas al médico en todos los niños mayores de 3 años. En niños seleccionados menores de 3 años debe medirse también la PA, como aquellos con antecedentes de prematuridad, cardiopatías congénitas, enfermedad renal, trasplante de órgano sólido, cáncer, tratamiento con fármacos que se sabe que aumentan la presión arterial, otras enfermedades

[i] http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/08/21/peds.2017-1904.

Tabla 472.1 Tabla simplificada para el cribado de los valores de presión arterial (en mmHg) que precisan un estudio en mayor profundidad

EDAD (años)	NIÑOS		NIÑAS	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
1	98	52	98	54
2	100	55	101	58
3	101	58	102	60
4	102	60	103	62
5	103	63	104	64
6	105	66	105	67
7	106	68	106	68
8	107	69	107	69
9	107	70	108	71
10	108	72	109	72
11	110	74	111	74
12	113	75	114	75
≥13	120	80	120	80

De Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al: Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics* 140(3):e20171904, 2017 (Table 6, p 15).

asociadas a hipertensión (p. ej., neurofibromatosis, esclerosis tuberosa) o evidencia de hipertensión intracraneal. La auscultación con un manguito de esfigmomanómetro apropiado para el tamaño del brazo del niño constituye el método de elección para realizar la medición.

Las lecturas elevadas deben confirmarse en las revisiones siguientes antes de determinar que el niño es hipertenso. La PA debería medirse con el niño sentado tras un periodo de reposo de al menos 5 minutos, y se recomienda realizar 3 mediciones y calcular un promedio de las lecturas. El **tamaño del manguito** debe ser el idóneo para evitar el sobrediagnóstico, ya que un manguito demasiado corto o estrecho aumenta artificialmente las lecturas de la PA. Un manguito del tamaño idóneo posee una cámara hinchable que cubre el 80-100% del perímetro del brazo medido en el punto medio entre la apófisis acromial y el olécranon) y con una anchura correspondiente al menos al 40% del perímetro del brazo. En toda consulta debe disponerse de manguitos de tamaños variables cuando vaya a explorarse de forma rutinaria a los niños.

El valor de la presión arterial sistólica (PAS) viene determinado por el *primer* ruido de Korotkoff. La presión arterial diastólica (PAD) se ha definido por consenso como el *quinto* ruido de Korotkoff, a no ser que se puedan escuchar ruidos de Korotkoff hasta alcanzar el valor de 0 mmHg, en cuyo caso es el *cuarto* ruido de Korotkoff el correspondiente a la PAD. La palpación puede ser eficaz para medir de forma rápida la PAS, aunque la PA obtenida por palpación suele ser unos 10 mmHg inferior a la obtenida por auscultación. Las técnicas oscilométricas se utilizan con frecuencia en lactantes y niños pequeños, pero pueden aparecer artefactos y están indicadas para medir la presión arterial media (PAM). Además, los distintos aparatos utilizan algoritmos propios diferentes para determinar la PAS y la PAD a partir de la PAM, lo que dificulta las comparaciones entre dispositivos.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la presión arterial **(MAPA)** es una herramienta utilizada a menudo para evaluar la hipertensión pediátrica. El paciente lleva consigo un dispositivo que registra la PA, normalmente cada 20-30 minutos, a lo largo de 24 horas, mientras realiza sus actividades diarias habituales e incluso mientras duerme. Esta monitorización permite calcular la media de la PA diurna, durante el sueño y a lo largo de 24 horas. El médico puede determinar también la proporción de mediciones de la PA que están en el intervalo de hipertensión (carga de PA) y si se produce un descenso adecuado de la PA durante el sueño (descenso nocturno), que suele considerarse *normal* si se produce un descenso de la PA nocturna del 10% o más con respecto a los valores en estado de vigilia. El manguito debe colocarse en el brazo no dominante del paciente. Se recomienda que el paciente cumplimente un diario con las horas de sueño y vigilia, las horas a las que toma medicamentos y otros acontecimientos que puedan tener importancia para la lectura de la PA. La MAPA únicamente debe ser realizada por médicos con formación específica en la interpretación de los resultados.

Las lecturas de la MAPA se correlacionan mejor con el daño de órganos específicos en niños que las lecturas de PA ocasionales o en la consulta; la guía de 2017 de la AAP recomienda encarecidamente la realización de una MAPA en todos los pacientes que presenten unas lecturas elevadas en la consulta para confirmar el diagnóstico de hipertensión. Además, es necesaria una MAPA para diagnosticar la **hipertensión de bata blanca** (PA elevada en la consulta, pero normal cuando se toma fuera de la consulta) y la **hipertensión enmascarada** (PA normal en la consulta, pero elevada fuera de la consulta). La MAPA también resulta útil para evaluar la eficacia del tratamiento antihipertensivo. También se recomienza realizar una MAPA para evaluar patrones de PA en poblaciones de pacientes de alto riesgo, como niños con ERC, trasplantes de órganos sólidos, diabetes mellitus y obesidad grave.

La MAPA es una herramienta muy útil para evaluar y controlar la hipertensión en las poblaciones de pacientes adecuadas, pero tiene algunas limitaciones. No todos los pacientes toleran la MAPA, lo que incluye los niños más pequeños (aunque se ha descrito el uso satisfactorio de la MAPA en niños de 18 meses de edad) y algunos niños con retraso del desarrollo. No obstante, resulta viable la realización de la MAPA en niños a partir de los 6-7 años. Los datos normativos más aceptados proceden del German Working Group on Pediatric Hypertension. No obstante, se han planteado algunas reservas acerca de este conjunto de datos: 1) incluye únicamente niños blancos de Europa Central, por lo que podría no ser generalizable a otros grupos étnicos; 2) se incluyó un número relativamente menor de niños con baja estatura, lo que podría limitar su aplicación en pacientes con enfermedades crónicas como la ERC, y 3) la variabilidad de los valores de PAD era muy escasa, lo que no coincide con los datos de otras técnicas de medición de la PA, que muestran que la PAD varía con la edad y la estatura.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La PA es el producto del gasto cardiaco (GC) por las resistencias vasculares periféricas (RVP). Los incrementos del GC o de las RVP provocan el aumento de la presión arterial; es posible que no aumente la PA si uno de los factores aumenta y el otro disminuye. Cuando la hipertensión es secundaria a otro proceso patológico, se denomina *hipertensión secundaria.* Cuando no se puede encontrar ninguna causa identificable, se habla de *hipertensión arterial primaria.*

La **hipertensión secundaria** es más frecuente en lactantes y niños pequeños. Su causa más habitual son los trastornos renales; otras causas son la enfermedad cardiovascular y las endocrinopatías. La corta edad, la elevación importante de la PA y la hipertensión sintomática hacen que sea más probable que haya una causa secundaria de la hipertensión. Muchas enfermedades pediátricas pueden ser responsables de *hipertensión crónica* (tabla 472.2) o de *hipertensión aguda* o *intermitente* (tabla 472.3). La causa más probable varía con la edad. La hipertensión en el lactante prematuro se asocia en ocasiones a la cateterización de la arteria umbilical, a la trombosis de la arteria renal o a displasia broncopulmonar. La hipertensión de los primeros años de la infancia puede deberse a una enfermedad renal, a una coartación de la aorta, a trastornos endocrinos o a fármacos.

Las **enfermedades renales** (p. ej., glomerulonefritis crónica, nefropatía obstructiva o por reflujo, síndrome hemolítico urémico, nefropatía poliquística, malformaciones congénitas del riñón y las vías urinarias) y la **hipertensión vasculorrenal** son responsables de cerca del 90% de los casos de hipertensión secundaria en los niños. La nefropatía parenquimatosa y la estenosis de la arteria renal dan lugar a retención de sodio y agua, que en parte son secundarias al aumento de la secreción de renina. Siempre debe considerarse la posibilidad de una **coartación de aorta.** También se han relacionado con la hipertensión varias **endocrinopatías** y en especial las que comprometen al tiroides, las paratiroides y las glándulas suprarrenales. La hipertensión sistólica y la taquicardia son frecuentes en el hipertiroidismo, mientras que la PAD no aumenta. La **hipercalcemia,** secundaria a un hiperparatiroidismo o a otras causas, suele producir una ligera elevación de la presión arterial debido al aumento del tono vascular. Los **trastornos de la corteza suprarrenal** (p. ej., tumores secretores de aldosterona, hiperplasia suprarrenal congénita con retención de sodio, síndrome de Cushing) pueden producir hipertensión en pacientes con aumento de la secreción de mineralocorticoides. Es importante tener en cuenta los procesos asociados con el **exceso** real o aparente **de mineralocorticoides** y, por tanto, una forma de hipertensión secundaria con niveles *suprimidos* de renina (con o sin hipopotasemia) (tabla 472.4). Los **feocromocitomas** son tumores secretores de catecolaminas que producen hipertensión debido a los efectos de la adrenalina y la noradrenalina sobre el corazón y los vasos periféricos. Los niños con feocromocitoma suelen tener hipertensión mantenida más

Tabla 472.2	Enfermedades asociadas a hipertensión crónica en niños

RENALES
Pielonefritis recurrente/cicatrización renal
Glomerulonefritis crónica
Prematuridad
Displasia renal congénita
Poliquistosis renal
Nefropatía por reflujo vesicoureteral
Hipoplasia segmentaria (riñón de Ask-Upmark)
Nefropatía obstructiva
Tumores renales
Traumatismos renales
Lupus eritematoso sistémico (otras conectivopatías)

VASCULARES
Coartación de la aorta torácica o abdominal
Lesiones de las arterias renales (estenosis, displasia fibromuscular, trombosis, aneurismas)
Cateterismo de la arteria umbilical con formación de trombos
Neurofibromatosis (estenosis intrínseca o extrínseca de la luz vascular)
Trombosis de la vena renal
Vasculitis (asociada a ANCA, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu)
Cortocircuitos arteriovenosos
Síndrome de Williams-Beuren
Enfermedad de moyamoya

ENDOCRINAS
Hipertiroidismo
Hiperplasia suprarrenal congénita (defectos de la 11β-hidroxilasa y de la 17-hidroxilasa)
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario
Exceso aparente de mineralocorticoides
Hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar de tipo 1)
Resistencia a los glucocorticoides (síndrome de Chrousos)
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de Gordon)
Feocromocitoma
Otros tumores de la cresta neural (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma)
Síndrome de Liddle
Síndrome de Geller

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Masas intracraneales
Hemorragias
Secuelas de traumatismos craneoencefálicos
Tetraplejia (disautonomía)
Trastornos respiratorios del sueño

ANCA, anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos.

Tabla 472.3	Enfermedades asociadas a hipertensión transitoria o intermitente en los niños

RENALES
Glomerulonefritis agudas postinfecciosas

Púrpura de Schönlein-Henoch con nefritis
Síndrome hemolítico-urémico
Lesión renal aguda
Después del trasplante renal (posoperatorio inmediato y durante los episodios de rechazo)
Hipervolemia
Pielonefritis
Traumatismos renales
Infiltración leucémica del riñón

FÁRMACOS Y TÓXICOS
Cocaína
Anticonceptivos orales
Simpático-miméticos
Anfetaminas
Fenciclidina
Corticoesteroides y hormona adrenocorticotropa
Tratamiento con ciclosporina, sirolimus o tacrolimús después del trasplante
Regaliz (ácido glicirrícico)
Plomo, mercurio, cadmio, talio
Retirada de antihipertensivos (clonidina, metildopa, propranolol)
Intoxicación por vitamina D

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y AUTÓNOMO
Aumento de la presión intracraneal
Síndrome de Guillain-Barré
Quemaduras
Disautonomía familiar
Síndrome de Stevens-Johnson
Lesiones de la fosa posterior
Porfiria
Poliomielitis
Encefalitis
Lesión de la médula espinal (tormenta autonómica)

MISCELÁNEA
Preeclampsia
Dolor, ansiedad
Hipercalcemia
Tras la reparación de coartaciones
Transfusiones de leucocitos
Oxigenación por membrana extracorpórea

que intermitente o inducida por el esfuerzo. En cerca del 5% de los pacientes con neurofibromatosis se desarrollan feocromocitomas, que también pueden verse en determinados trastornos genéticos, como la enfermedad de von Hippel-Lindau. En contadas ocasiones, la hipertensión secundaria puede deberse a un **seudohiperaldosteronismo,** que da lugar a una elevación de la PA con valores de renina suprimidos. Entre estos trastornos están el síndrome de Liddle, el exceso aparente de mineralocorticoides y el aldosteronismo remediable por glucocorticoides. En niños con síndrome de Guillain-Barré, con poliomielitis, con quemaduras y con síndrome de Stevens-Johnson, la alteración del tono simpático puede ser la responsable de la elevación aguda o intermitente de la PA. Las lesiones intracraneales también afectan al flujo de salida simpático desde el sistema nervioso central.

Diferentes **drogas, medicamentos** y **toxinas** pueden producir hipertensión. La cocaína puede producir un incremento rápido de la presión arterial y dar lugar a convulsiones o hemorragias intracraneales. La fenciclidina provoca hipertensión transitoria que puede hacerse persistente en los adictos crónicos. El tabaco puede aumentar también la presión arterial. Los fármacos simpaticomiméticos utilizados como descongestivos nasales, como supresores del apetito y como estimulantes en los trastornos por déficit de atención producen vasoconstricción periférica y grados variables de estimulación cardiaca. La susceptibilidad a estos efectos varía en cada persona. Debe sospecharse que la toma de anticonceptivos orales contribuye a aumentar la PA en niñas adolescentes, aunque la incidencia es menor cuando se utilizan preparados con bajo contenido de estrógenos. Los inmunosupresores, como la ciclosporina y el tacrolimús, provocan hipertensión en receptores de trasplantes y su efecto se ve exacerbado por la administración simultánea de corticoesteroides. La PA puede encontrarse elevada en pacientes que sufren intoxicaciones por metales pesados (plomo, cadmio, mercurio).

En niños mayores en edad escolar y adolescentes es cada vez más frecuente la **hipertensión primaria.** A menudo estos pacientes tienen sobrepeso, antecedentes familiares sólidos de hipertensión y unos valores de PA en el percentil 95 para su edad o ligeramente por encima de él. La hipertensión sistólica aislada es más compatible con el diagnóstico de hipertensión primaria, mientras que la hipertensión diastólica sugiere una causa secundaria. La causa de la hipertensión primaria probablemente sea multifactorial y se ha implicado la presencia de obesidad, alteraciones genéticas en el transporte de calcio y sodio, reactividad del músculo liso vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hiperactividad del sistema nervioso simpático y resistencia a la insulina. La **hiperuricemia** puede desempeñar cierto papel en la fisiopatología de la hipertensión primaria, y los estudios de prueba de concepto han confirmado que la reducción de los niveles de ácido úrico conlleva menor PA en los jóvenes con hipertensión o prehipertensión y sobrepeso. Algunos niños y adolescentes presentan *hipertensión sensible a la sal,* un factor que se aminora con la pérdida de peso y la restricción de sodio.

Los hijos normotensos de padres hipertensos pueden presentar respuestas fisiológicas anormales similares a las de sus padres. El grupo de hijos de

Tabla 472.4 Hallazgos clínicos en los pacientes con exceso de mineralocorticoides

ENFERMEDAD	PRESENTACIÓN CLÍNICA
HSR: déficit de 11β-hidroxilasa	Inicialmente estirón precoz, después talla adulta baja, edad ósea avanzada, adrenarquia precoz, acné, pubertad precoz en varones, amenorrea/hirsutismo/virilización en mujeres (autosómico recesivo)
HSR: déficit de 17α-hidroxilasa	Pseudohermafroditismo (varones), infantilismo sexual (mujeres) (autosómico recesivo)
Exceso aparente de mineralocorticoides	Retraso del crecimiento/talla baja, nefrocalcinosis (autosómico recesivo)
Síndrome de Liddle	Hipertensión grave, hipopotasemia y alcalosis metabólica, debilidad muscular (autosómico dominante)
Síndrome de Geller (agravado en el embarazo)	Hipertensión de inicio precoz (antes de los 20 años), agravada en el embarazo
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (HARG) (hiperaldosteronismo familiar tipo 1)	Hipertensión de inicio precoz, antecedentes familiares de mortalidad o morbilidad debido a accidente cerebrovascular hemorrágico precoz (autosómico dominante)
Seudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)	Talla baja, acidosis metabólica hiperpotasémica e hiperclorémica, presión arterial límite (autosómico dominante)
Resistencia a glucocorticoides (niños) (síndrome de Chrousos)	Genitales ambiguos, pubertad precoz; las mujeres pueden presentar exceso de andrógenos: acné, hirsutismo, ovulación escasa o anovulación, infertilidad (familiar o esporádica)

HSR, hiperplasia suprarrenal congénita.
De Melcescu E, Phillips J, Moll G, et al: 11 Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension, *Horm Metab Res* 44:867-878, 2012 (Table 1, p 869).

adultos hipertensos responde con mayores incrementos de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial que los hijos de padres normotensos en situaciones de estrés o cuando participan en actividades de competición. Asimismo, algunos niños de padres hipertensos pueden excretar en la orina concentraciones más altas de metabolitos de las catecolaminas o responder a las sobrecargas de sodio con mayor ganancia de peso y mayor incremento de la presión arterial que los hijos sin antecedentes familiares de hipertensión. Las respuestas anormales de los hijos de padres afectados tienden a ser mayores en la población de raza negra que en la blanca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños y adolescentes con hipertensión primaria suelen estar asintomáticos; la elevación de la presión arterial suele ser leve y se detecta en el transcurso de una exploración física rutinaria o previa a la participación en alguna actividad deportiva. Estos niños también pueden presentar obesidad. Los niños con hipertensión secundaria pueden mostrar elevaciones de la presión arterial entre leves y graves. La hipertensión no suele producir síntomas, a menos que se mantenga o que la PA aumente rápidamente. Por ello, las manifestaciones clínicas pueden reflejar la enfermedad subyacente, como el retraso del crecimiento en niños con ERC. En cambio, los niños y adolescentes con **hipertensión aguda grave** presentan una elevación de la PA muy por encima del estadio 2 de hipertensión y síntomas graves que pueden reflejar lesiones agudas de los órganos diana.

Las **lesiones** hipertensivas subclínicas **de los órganos diana** constituyen una manifestación frecuente en los niños con hipertensión esencial. Gracias a la ecografía con datos de nomogramas pediátricos se ha detectado cierto grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo hasta en el 40% de los niños hipertensos. Otros marcadores de lesiones en órganos diana que se han confirmado en niños hipertensos son la retinopatía hipertensiva, el aumento de grosor íntima-media carotídeo y el aumento de la rigidez vascular. Los niños con prehipertensión también tienen indicadores de lesión de órgano diana, con frecuencia de magnitud intermedia entre la de los niños normotensos y los hipertensos.

DIAGNÓSTICO

El primer paso para establecer el diagnóstico de hipertensión es identificar una PA elevada. Las lecturas de PA tomadas en la consulta deben compararse con tablas normativas de PA (v. guías de 2017 de la AAP), indexadas por estatura y sexo, para asegurarse de que el paciente es normotenso. Numerosos estudios han demostrado una deficiencia considerable en la identificación de la hipertensión en niños y adolescentes, ya que las historias clínicas muestran que solo en el 8-26% de los pacientes pediátricos se documenta la elevación de la PA. Esto podría estar asociado a la complejidad de las tablas normativas, aunque se ha demostrado que otros factores, como la experiencia del médico y la presencia o ausencia de obesidad, también influyen en la identificación de unas lecturas elevadas de PA. Además de utilizar la tabla de cribado simplificada de la guía de 2017 de la APP (v. tabla 472.1), este problema podría solucionarse creando alertas en la historia clínica electrónica. Unas lecturas elevadas de PA tomadas en la consulta deben confirmarse mediante una MAPA para identificar aquellos niños con hipertensión de bata blanca, que no precisarían más evaluaciones.

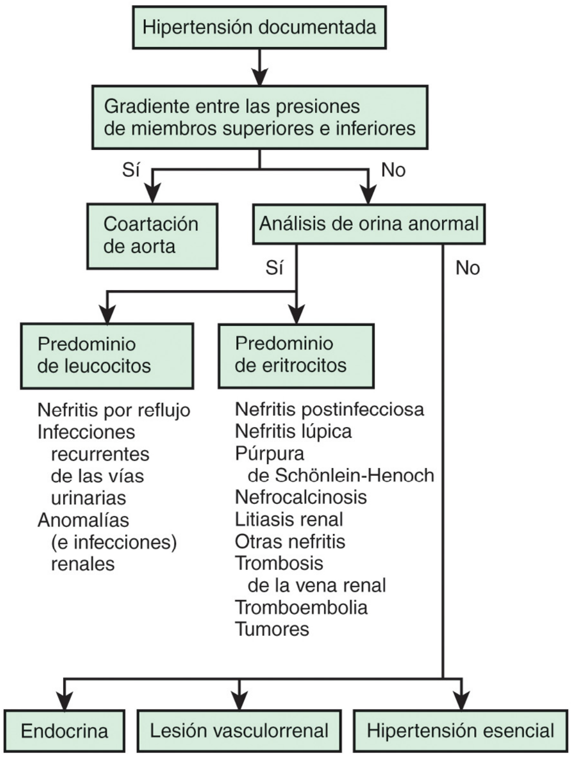

Fig. 472.1 Algoritmo diagnóstico inicial en la evaluación de la hipertensión. *(De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS:* Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy, *ed 2, Elsevier, Philadelphia, 2004, p 222.)*

Una vez establecido el diagnóstico de hipertensión sostenida, el estudio debe dirigirse a descubrir las causas subyacentes potenciales de hipertensión, a evaluar los procesos mórbidos asociados y a la búsqueda de signos de lesiones en órganos diana. El alcance del estudio de las causas subyacentes de hipertensión depende del tipo de hipertensión que se sospeche. Cuando existe la sospecha fundada de hipertensión secundaria, como en los niños más pequeños con hipertensión grave y sintomática, puede ser preciso realizar una evaluación extensa (fig. 472.1). Por otra parte, los adolescentes

con sobrepeso y antecedentes familiares de hipertensión, con elevaciones leves de la PA pueden requerir solamente un número limitado de pruebas.

En todos los pacientes hay que realizar una **anamnesis** y una **exploración física** minuciosas. Es necesario documentar los antecedentes del parto, como cribado de la prematuridad y otros acontecimientos perinatales que podrían afectar a la PA. Hay que recabar los antecedentes familiares de enfermedad metabólica, enfermedad renal, episodios cardiovasculares en edades tempranas y otras formas de hipertensión secundaria. Hay que determinar los parámetros del crecimiento para detectar signos de enfermedad crónica. La PA debe medirse en las cuatro extremidades para descartar una coartación aórtica (torácica o abdominal). En la tabla 472.5 se identifican otras características de la exploración física que pueden aportar pruebas de una causa subyacente de la hipertensión. A menos que la anamnesis y la exploración física sugieran otra causa, los niños con hipertensión confirmada deben someterse a un estudio para detectar afectación renal, con análisis de orina, determinación de electrolitos y nitrógeno ureico en sangre y hemograma completo. Se valorará la realización de una ecografía renal simple en todos los pacientes con un alto grado de sospecha de hipertensión secundaria para identificar discrepancias en el tamaño renal, alteraciones estructurales y otras posibles causas de hipertensión. En la tabla 472.6 se facilita una lista

Tabla 472.5 Signos que deben buscarse en la exploración física en pacientes con hipertensión

SIGNOS FÍSICOS	RELEVANCIA POTENCIAL
GENERALES	
Mucosas pálidas, edema, retraso del crecimiento	Nefropatía crónica
Facies de duende, crecimiento escaso, retraso mental	Síndrome de Williams
Cuello alado, línea de implantación del cabello baja, pezones separados, curvatura del codo pronunciada	Síndrome de Turner
Cara de luna llena, cuello de búfalo, hirsutismo, obesidad truncal, estrías, acné	Síndrome de Cushing
HÁBITO CORPORAL	
Delgadez	Feocromocitoma, nefropatía, hipertiroidismo
Virilización	Hiperplasia suprarrenal congénita
Raquitismo	Nefropatía crónica
PIEL	
Manchas «café con leche», neurofibromas	Neurofibromatosis, feocromocitoma
Tuberomas, manchas en «hoja de fresno»	Esclerosis tuberosa
Exantemas	Lupus eritematoso sistémico, vasculitis (púrpura de Schönlein-Henoch), impétigo con nefritis aguda
Palidez, enrojecimiento evanescente, sudoración	Feocromocitoma
Signos de punción venosa	Consumo de drogas ilegales
Equimosis, estrías	Síndrome de Cushing
Acantosis nigricans	Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina
OJOS	
Parálisis de la musculatura extraocular	Inespecífica, crónica, grave
Cambios en el fondo de ojo	Inespecífica, crónica, grave
Proptosis	Hipertiroidismo
CABEZA Y CUELLO	
Bocio	Enfermedad tiroidea
Hipertrofia adenoamigdalar	Enfermedades respiratorias del sueño
Cuello alado	Síndrome de Turner
SIGNOS CARDIOVASCULARES	
Ausencia o disminución de pulsos femorales, presión arterial baja en la pierna respecto a la del brazo	Coartación de aorta
Tamaño del corazón, ritmo, frecuencia; soplos; dificultad respiratoria; hepatomegalia	Coartación de aorta, insuficiencia cardiaca congestiva
Soplos sobre los grandes vasos	Arteritis o arteriopatía
Roce	Derrame pericárdico secundario a nefropatía crónica
SIGNOS PULMONARES	
Edema pulmonar	Insuficiencia cardiaca congestiva, nefritis aguda
Cuadro de displasia broncopulmonar	Hipertensión asociada a displasia broncopulmonar
ABDOMEN	
Soplo epigástrico	Enfermedad vasculorrenal primaria o asociada a síndrome de Williams, neurofibromatosis, displasia fibromuscular o arteritis
Masas abdominales	Tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, poliquistosis renal, hidronefrosis, displasia renal
Ictericia	Displasia arteriohepática de Alagille
SIGNOS NEUROLÓGICOS	
Déficits neurológicos	Hipertensión crónica o aguda grave con ictus
Debilidad muscular	Hiperaldosteronismo, síndrome de Liddle (hipertensión hipopotasémica con renina baja)
GENITALES	
Ambiguos, virilizados	Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 11β- o 17α-hidroxilasa)
ESQUELÉTICOS	
Metacarpianos cortos (4.°, 5.°), talla baja	Hipertensión autosómica dominante con braquidactilia (enfermedad de Bilginturan)

Tabla 472.6 Evaluación clínica de la hipertensión confirmada

ESTUDIO O PROCEDIMIENTO	OBJETIVO	POBLACIÓN DIANA
EVALUACIÓN DE CAUSAS IDENTIFICABLES		
Anamnesis, incluyendo historia del sueño, antecedentes familiares, factores de riesgo, dieta y hábitos como tabaquismo o alcoholismo; exploración física	La anamnesis y la exploración física ayudan a enfocar el estudio posterior	Todos los niños con PA persistente ≥ percentil 90
Nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, análisis de orina y cultivo de orina	Descartar nefropatía y pielonefritis crónica, estados de exceso de mineralocorticoides	Todos los niños con PA persistente ≥ percentil 95
Hemograma completo	Descartar anemia, compatible con nefropatía crónica	Todos los niños con signos de enfermedad renal crónica
Ecografía renal	Descartar cicatriz renal, anomalías congénitas o tamaño renal diferente	Todos los niños con signos o síntomas que hagan pensar en una causa secundaria de la hipertensión
EVALUACIÓN DE COMORBILIDAD		
Panel de lípidos en ayunas, glucemia en ayunas	Identificar hiperlipidemia, identificar anomalías metabólicas	Pacientes con sobrepeso con PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con PA ≥ percentil 95; antecedentes familiares de hipertensión o de patología cardiovascular; niños con nefropatía crónica
Cribado de fármacos	Identificar sustancias que podrían provocar hipertensión	Anamnesis sugestiva de una posible contribución de sustancias o fármacos
Polisomnografía	Identificar trastornos respiratorios del sueño	Antecedentes de ronquido sonoro y frecuente o somnolencia diurna
EVALUACIÓN DE LESIONES EN ÓRGANOS DIANA		
Ecocardiografía	Identificar hipertrofia del ventrículo izquierdo y otras indicaciones de afectación cardiaca	Pacientes con factores de riesgo de morbilidad asociada* y una PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con una PA ≥ percentil 95
Exploración de la retina	Identificar cambios vasculares retinianos	Pacientes con factores de riesgo de morbilidad asociada y PA entre los percentiles 90 y 94; todos los pacientes con PA ≥ percentil 95
ESTUDIOS ADICIONALES SEGÚN LA INDICACIÓN		
Monitorización ambulatoria de la presión arterial	Identificar hipertensión de bata blanca, patrón de PA diurno anormal y PA de carga	Todos los niños con PA persistente ≥ percentil 95
Imagen vasculorrenal Angiorresonancia magnética o angio-TC Arteriografía: sustracción digital o clásica	Identificar enfermedad vasculorrenal	Niños pequeños con hipertensión en estadio 1 y cualquier niño o adolescente con hipertensión en estadio 2
Valores plasmáticos y en orina de catecolaminas	Identificar hipertensión mediada por catecolaminas	Pacientes con signos y síntomas que hagan pensar en un feocromocitoma

*Entre los factores de riesgo de morbilidad asociada están también la diabetes mellitus y la nefropatía.
De National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics* 114(2 Suppl 4th Report):562, 2004.

más completa de los estudios que deben tenerse en consideración para el estudio clínico de un niño con hipertensión confirmada. Es fundamental determinar el potasio plasmático porque en la hipertensión vasculorrenal y en muchas formas monogénicas de hipertensión (como el síndrome de Liddle, el hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides) puede existir hipopotasemia, mientras que en el síndrome de Gordon puede encontrarse hiperpotasemia.

La *hipertensión vasculorrenal* suele asociarse a otras enfermedades, pero puede aparecer aislada (tabla 472.7). La angiografía por resonancia magnética (RM) o por tomografía computarizada (TC) pueden mostrar una estenosis de la arteria renal, pero puede ser necesaria la realización formal de una angiografía intraarterial para detectar estenosis vasculares intrarrenales (fig. 472.2) y en lactantes y niños pequeños, en los que las técnicas de imagen no invasivas a menudo no resultan útiles a causa del pequeño tamaño de los vasos. La ecografía Doppler renal también tiene una utilidad limitada en niños debido a la escasa colaboración del paciente y a las dificultades técnicas relacionadas con la obesidad y la inexperiencia del ecografista. La ecografía Doppler renal tiene una sensibilidad de aproximadamente el 60-65% en pacientes con enfermedad vasculorrenal; su especificidad es del 95%. La angio-TC tiene una sensibilidad y una especificidad del 88% y el 81%, respectivamente, en comparación con el 80% y el 63% de la angio-RM. *La guía de 2017 de la AAP no recomienda la ecografía Doppler para el cribado de la hipertensión vasculorrenal salvo en pacientes seleccionados.*

La presencia de hipertensión primaria suele asociarse a otros factores de riesgo. En todos los niños hipertensos debe descartarse la presencia de procesos mórbidos que puedan aumentar el riesgo cardiovascular, como la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa. Un perfil de lípidos sin ayunar

Tabla 472.7 Causas de hipertensión vasculorrenal en niños

Displasia fibromuscular
Causas sindrómicas
- Neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Williams
- Síndrome de Marfan
- Otros síndromes

Vasculitis
- Arteritis (enfermedad) de Takayasu
- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki
- Otras vasculitis sistémicas

Compresión extrínseca
- Neuroblastoma
- Tumor de Wilms
- Otros tumores

Otras causas
- Radiación
- Cateterización de la arteria umbilical
- Traumatismos
- Síndrome de rubéola congénita
- Estenosis de la arteria renal del trasplante

De Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al: Renovascular hypertension in children, *Lancet* 371:1453-1463, 2008 (Panel 1, p 1454).

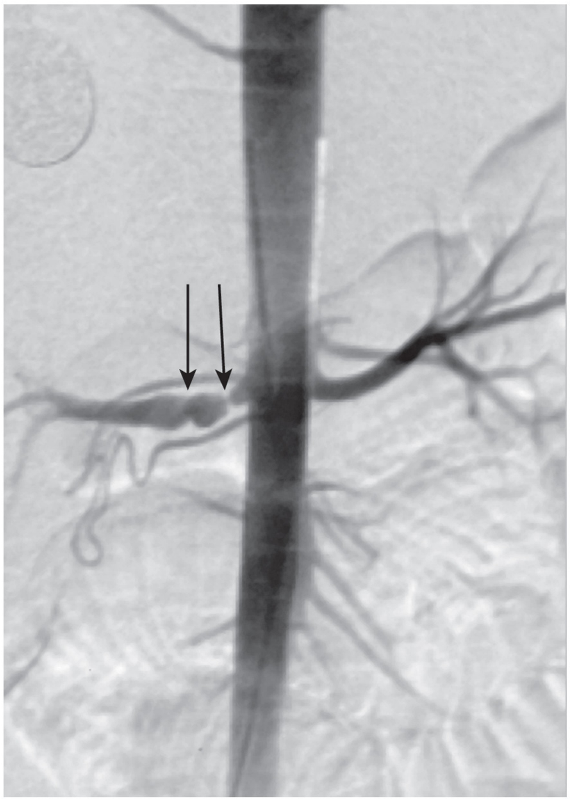

Fig. 472.2 Angiografía renal en un niño de 7 años con hipertensión. Se visualiza la arteria renal derecha con un aspecto arrosariado característico de la displasia fibromuscular *(flechas).* La aorta y la arteria renal izquierda tienen un aspecto normal. *(De Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al: Renovascular hypertension in children,* Lancet *2008;371:1453-63; Fig 1, p 1454.)*

suele ser suficiente para el cribado de la dislipidemia, pero si el resultado es anormal, posteriormente debe realizarse un perfil en ayunas. Igualmente, se puede realizar una determinación de la glucemia en cualquier momento de manera inicial, pero, si está alterada habrá que determinar la glucemia en ayunas. Además, en los niños con hipertensión confirmada deben estudiarse las características del sueño para descartar **trastornos de la respiración durante el sueño,** ya que la apnea del sueño suele asociarse a una PA alta, sobre todo en los niños con sobrepeso. Los pacientes que presenten síntomas de trastornos de la respiración durante el sueño deben derivarse a un especialista en este tipo de trastornos para su evaluación.

La **hipertrofia del ventrículo izquierdo** (HVI) es la manifestación más frecuente de las lesiones en órganos diana en los niños hipertensos. Las mediciones de la masa del ventrículo izquierdo (VI) deben referirse a la altura para valorar el efecto del tamaño corporal y de la superficie corporal (SC). La HVI se define como una masa del VI por encima de 51 $g/m^{2,7}$ o una masa del VI superior a 115 g/SC en niños y superior a 95 g/SC en niñas. Según las guías de 2017 de la AAP, debe realizarse una ecocardiografía si se plantea instaurar tratamiento con antihipertensivos.

PREVENCIÓN

La prevención de la hipertensión arterial puede verse como parte de la prevención de las enfermedades cardiovasculares y del ictus, que son la principal causa de muerte en los adultos en Estados Unidos. Otros factores de riesgo cardiovascular comprenden la obesidad, los valores séricos de colesterol elevados, la ingesta elevada de sodio en la dieta, el estilo de vida sedentario y el consumo de alcohol y tabaco. El incremento de la rigidez parietal y de la viscosidad sanguínea que se asocian a la exposición a los componentes del **tabaco** puede exacerbar la hipertensión. Las campañas poblacionales de salud pública para la prevención de la hipertensión esencial en adultos y niños comprenden la disminución de la obesidad, la reducción de la ingesta de sodio, la evitación del tabaco y el incremento de la actividad física gracias a programas escolares y comunitarios. Se ha recomendado la dieta **DASH** (Dietary Approaches to Stop Hypertension) como estrategia nutricional para prevenir o incluso tratar la hipertensión (www.dashdiet.org). Esta dieta se centra en reducir la ingesta de sodio e incrementar la de alimentos ricos en

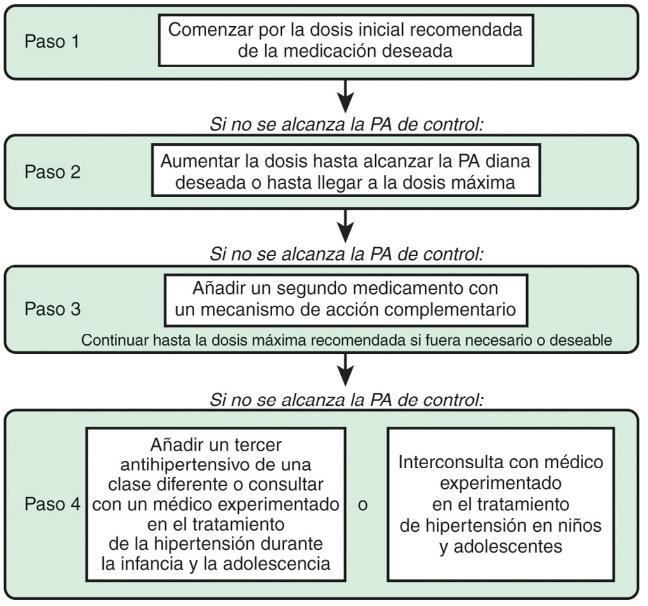

Fig. 472.3 **Estrategia asistencial escalonada de la terapia antihipertensiva en niños y adolescentes.** PA, presión arterial. *(De Flynn JT, Daniels SR: Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents,* J Pediatr *2006;149:746-54; Fig 2, p 751.)*

potasio, calcio y magnesio mediante el consumo de 6-8 porciones de cereales integrales, 4-5 porciones de fruta y 4-5 porciones de verduras al día, junto con lácteos desnatados o semidesnatados. Para los adultos, la dieta DASH contiene 2.300 mg de sodio (cantidad recomendada también por la American Heart Association), mientras que la dieta DASH hiposódica recomienda una ingesta máxima de 1.500 de sodio al día.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento para los niños con hipertensión leve asintomática, sin signos de lesiones en órganos diana, consiste en la **modificación del estilo de vida** con cambios dietéticos y ejercicio regular. La **pérdida de peso** es la base del tratamiento en la hipertensión asociada a la obesidad. Sería recomendable que todos los niños hipertensos aumentasen en su dieta las frutas y verduras frescas, la fibra y los productos lácteos sin grasa, disminuyendo la ingesta de sodio. La dieta DASH resulta beneficiosa para reducir la PA en adolescentes y adultos. Además, también se recomienda una actividad física aeróbica regular durante al menos 30-60 minutos, la mayoría de los días, junto con una disminución de las actividades sedentarias a menos de 2 horas al día.

Las indicaciones para la **terapia farmacológica** abarcan la hipertensión sintomática, la hipertensión en estadio 2 en ausencia de factores de riesgo modificables, la hipertensión en pacientes con comorbilidades como diabetes (tipos 1 y 2) o ERC y la hipertensión persistente a pesar de la instauración de medidas no farmacológicas. En los casos indicados, la medicación antihipertensiva debería instaurarse con un solo fármaco, a dosis bajas (fig. 472.3). La dosis puede ir aumentándose a continuación hasta alcanzar el objetivo de la PA. Una vez alcanzada la dosis máxima recomendada o si el niño empieza a manifestar efectos secundarios, puede añadirse un segundo fármaco de una clase distinta. Existen pocos datos que comparen la eficacia de las diferentes clases de antihipertensivos en la población pediátrica. No obstante, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), los diuréticos tiazídicos y los antagonistas de los canales del calcio se consideran en general aceptables para el tratamiento inicial en niños. La elección de un antihipertensivo en un paciente concreto debe adaptarse a la etiología de la hipertensión en ese paciente siempre que sea posible. En la tabla 472.8 se presenta información sobre las dosis recomendadas de diferentes antihipertensivos en niños y adolescentes.

Se han producido cambios en los objetivos de PA del tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes. Los datos del grupo de ensayos SPRINT (intervención sobre la PAS) sugieren que unos objetivos más estrictos (objetivo de 120 mmHg para la PAS en lugar de 140 mmHg) mejoran los resultados cardiovasculares en adultos. En cuanto a los niños con ERC, el grupo de ensayos ESCAPE (efectos del control estricto de la PA y de la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos) demostró una

Tabla 472.8 Dosis recomendadas de determinados antihipertensivos para su uso en niños y adolescentes hipertensos

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO	INTERVALO	DOSIS MÁXIMA*
Antagonistas de los receptores de la aldosterona	Eplerenona	25 mg/día	1-2 veces al día	100 mg/día
	Espironolactona[†]	1 mg/kg/día	1-2 veces al día	3,3 mg/kg/día hasta 100 mg/día
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Benazepril[†]	0,2 mg/kg/día hasta 10 mg/día	1 vez al día	0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día
	Captopril[†]	0,5 mg/kg/dosis (0,05 mg/kg/dosis en lactantes)	3 veces al día	6 mg/kg/día hasta 450 mg/día
	Enalapril[†]	0,08 mg/kg/día	1 vez al día	0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día
	Fosinopril	0,1 mg/kg/día hasta 10 mg/día	1 vez al día	0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día
	Lisinopril[†]	0,07 mg/kg/día hasta 5 mg/día	1 vez al día	0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día
	Quinapril	5-10 mg/día	1 vez al día	80 mg/día
	Ramipril	1,6 mg/m^2/día	1 vez al día	6 mg/m^2/día hasta 10 mg/día
Inhibidores del receptor de la angiotensina	Candesartán	1-6 años: 0,2 mg/kg/día 6-17 años: <50 kg 4-8 mg una vez al día >50 kg 8-16 mg una vez al día	1 vez al día	1-6 años: 0,4 mg/kg hasta 4 mg/día 6-17 años: <50 kg: 16 mg una vez al día >50 kg: 32 mg una vez al día
	Losartán[†]	0,75 mg/kg/día hasta 50 mg/día	1 vez al día	1,4 mg/kg/día hasta 100 mg/día
	Olmesartán	De 20 a <35 kg: 10 mg una vez al día; ≥35 kg: 20 mg una vez al día	1 vez al día	De 20 a <35 kg: 20 mg una vez al día ≥35 kg: 40 mg una vez al día
	Valsartán[†]	6-17 años: 1,3 mg/kg/día hasta 40 mg/día	1 vez al día	6-17 años: 2,7 mg/kg/día hasta 160 mg/día
Antagonistas α- y β-adrenérgicos	Labetalol[†]	2-3 mg/kg/día	2 veces al día	10-12 mg/kg/día hasta 1,2 g/día
	Carvedilol	0,1 mg/kg/dosis hasta 6,5 mg 2 veces al día	2 veces al día	0,5 mg/kg/dosis hasta 25 mg 2 veces al día
Antagonistas β-adrenérgicos (β-bloqueantes)	Atenolol[†]	0,5-1 mg/kg/día	1-2 veces al día	2 mg/kg/día hasta 100 mg/día
	Bisoprolol/HCTZ	2,5/6,25 mg/día	1 vez al día	10/6,25 mg/día
	Metoprolol	1-2 mg/kg/día	2 veces al día	6 mg/kg/día hasta 200 mg/día
	Propranolol	1 mg/kg/día	2-3 veces al día	8 mg/kg/día hasta 640 mg/día
Antagonistas de los canales del calcio	Amlodipino[†]	1-5 años: 0,1 mg/kg/día ≥6 años: 2,5 mg/día	1 vez al día	1-5 años: 0,6 mg/kg/día hasta 5 mg/día ≥6 años: 10 mg/día
	Felodipino	2,5 mg/día	1 vez al día	10 mg/día
	Isradipino[†]	0,05-0,15 mg/kg/dosis	3-4 veces al día	0,6 mg/kg/día hasta 10 mg/día
	Nifedipino de liberación retardada	0,2-0,5 mg/kg/día	1-2 veces al día	3 mg/kg/día hasta 120 mg/día
α-agonistas centrales	Clonidina[†]	5-10 µg/kg/día	2-3 veces al día	25 µg/kg/día hasta 0,9 mg/día
Diuréticos	Amilorida	5-10 mg/día	1 vez al día	20 mg/día
	Clortalidona	0,3 mg/kg/día	1 vez al día	2 mg/kg/día hasta 50 mg/día
	Clorotiazida	10 mg/kg/día	2 veces al día	20 mg/kg/día hasta 375 mg/día
	Furosemida	0,5-2,0 mg/kg/dosis	1-2 veces al día	6 mg/kg/día
	HCTZ	0,5-1 mg/kg/día	1 vez al día	3 mg/kg/día hasta 37.5 mg/día
Vasodilatadores	Hidralazina	0,25 mg/kg/dosis	3-4 veces al día	7,5 mg/kg/día hasta 200 mg/día
	Minoxidil	0,1-0,2 mg/kg/día	2 -3 veces al día	1 mg/kg/día hasta 50 mg/día

*Nunca debe superarse la dosis máxima recomendada para el adulto.
[†]Existe información relativa a la preparación de una suspensión extemporánea estable para estos fármacos.
HCTZ, hidroclorotiazida.
Adaptada de Flynn JT: Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications, *J Cardiovasc Pharmacol* 58(2)111-120, 2011.

ralentización en la progresión de la ERC si la MAPA mostraba que las PAM de 24 h se mantenían por debajo del percentil 50, en comparación con mantenerlas en el percentil 50-95. En la actualidad se recomienda como objetivo una PA por debajo del percentil 90 para la edad o por debajo de 130/80, lo que sea más bajo. En niños y adolescentes con ERC se recomienda un objetivo más reducido basado en la MAPA (PAM de 24 h por debajo del percentil 50). En los niños con diabetes y microalbuminuria o nefropatía proteinúrica está indicado el uso de IECA o ARA.

La **hipertensión aguda grave,** en ocasiones denominada *hipertensión acelerada* o *crisis hipertensiva,* se define como una hipertensión grave (a menudo con valores muy por encima de los del estadio 2 de hipertensión) acompañada de síntomas como cefalea, mareo o náuseas/vómitos y, en los casos más graves, retinopatía, encefalopatía, insuficiencia cardiaca, lesión renal y convulsiones. Estas situaciones también se han descrito como *urgencia hipertensiva* y *emergencia hipertensiva,* respectivamente. Esta nomenclatura puede resultar confusa, ya que muchas veces no existe una distinción absoluta entre las dos situaciones y el tratamiento dependerá del razonamiento clínico. La *encefalopatía hipertensiva* (síndrome de encefalopatía reversible generalizada o posterior) se manifiesta por la presencia de cefalea, vómitos, aumento de la temperatura, trastornos visuales, ataxia, disminución del nivel de consciencia, alteraciones en las pruebas de imagen y convulsiones (fig. 472.4); se trata de una de las formas de presentación más frecuentes de la hipertensión aguda grave en niños y adolescentes. La hipertensión aguda grave también puede manifestarse mediante pérdida de visión (ceguera cortical) y papiledema, insuficiencia cardiaca congestiva o deterioro acelerado de la función renal.

En los pacientes con hipertensión aguda grave que presenten síntomas potencialmente mortales está indicado el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la administración de fármacos por vía intravenosa (i.v.) para monitorizar el descenso de la PA y ajustar la dosis de estos fármacos (tabla 472.9). Es necesario canalizar una vía arterial para la monitorización continua de la PA. Los fármacos más frecuentes para estas situaciones son el labetalol, el nicardipino y el nitroprusiato sódico. Una disminución demasiado rápida de la PA puede interferir en la idoneidad de la perfusión orgánica, por lo que lo ideal sería planificar dicha reducción de manera escalonada. En general, la PA no debe reducirse más del 25% de la reducción total prevista

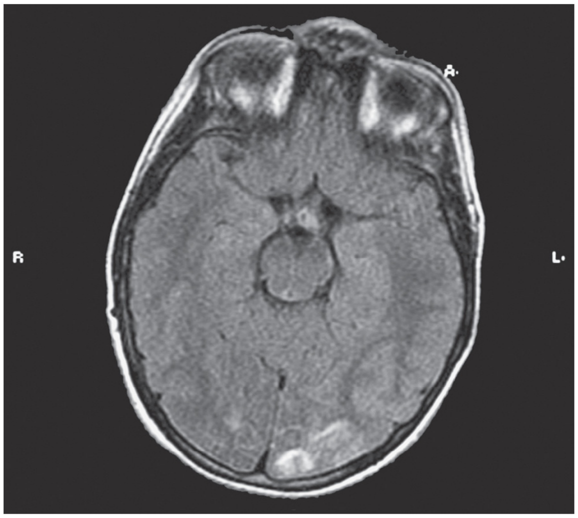

Fig. 472.4 **Resonancia magnética cerebral de un niño de 6 años con enfermedad renal terminal y encefalopatía hipertensiva (es decir, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).** La alta intensidad de la señal occipital bilateral es más pronunciada en el lado izquierdo *(De Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds.:* Bradley's neurology in clinical practice*, ed 6, vol 2, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig 49B.4, p 924.)*

Tabla 472.9 Fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión grave en niños de 1-17 años

FÁRMACO	CLASE	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	COMENTARIOS
UTILIDAD EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN GRAVE CON SÍNTOMAS DE RIESGO VITAL				
Esmolol	β-bloqueante	100-500 µg/kg/minuto	Infusión i.v.	Es preferible una infusión constante de muy corta acción; puede ocasionar una bradicardia intensa
Hidralazina	Vasodilatador directo	0,2-0,4 mg/kg/dosis	i.v., i.m.	Debe administrarse cada 4 h cuando se realiza en forma de bolos i.v.
Labetalol	Antagonista α- y β-adrenérgico	Bolo: 0,20-1,0 mg/kg/dosis, hasta 40 mg por dosis Infusión: 0,25-3,0 mg/kg/h	Bolo o infusión i.v.	El asma y la insuficiencia cardiaca manifiesta son contraindicaciones relativas
Nicardipino	Antagonista de los canales del calcio	Bolo: 30 µg/kg hasta 2 mg/dosis Infusión: 0,5-4 µg/kg/minuto	Bolo o infusión i.v.	Puede ocasionar taquicardia refleja
Nitroprusiato sódico	Vasodilatador directo	0,5-10 µg/kg/minuto	Infusión i.v.	Monitorizar las concentraciones de cianuro con usos prolongados (>72 h) o en la insuficiencia renal, o administrar simultáneamente tiosulfato sódico
UTILIDAD EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN GRAVE CON SÍNTOMAS MENOS SIGNIFICATIVOS				
Clonidina	α-agonista central	0,05-0,1 mg/dosis; puede repetirse hasta una dosis total de 0,8 mg	v.o.	Los efectos secundarios incluyen sequedad de boca y mareos
Fenoldopam	Agonista del receptor dopaminérgico	0,2-0,8 µg/kg/minuto	Infusión i.v.	Producía disminuciones modestas en la presión arterial en un estudio clínico pediátrico en pacientes de hasta 12 años
Hidralazina	Vasodilatador directo	0,25 mg/kg/dosis hasta 25 mg/dosis	v.o.	La suspensión extemporánea solo es estable 1 semana
Isradipino	Antagonista de los canales del calcio	0,05-0,15 mg/kg/dosis hasta 5 mg/dosis	v.o.	La suspensión estable puede ser preparada
Minoxidil	Vasodilatador directo	0,1-0,2 mg/kg/dosis hasta 10 mg/dosis	v.o.	Vasodilatador oral más potente; larga duración

ECA, enzima convertidora de angiotensina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral.
Adaptada de Flynn JT: Correction to severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment, *Pediatr Nephrol* 27(3):503-4, 2012.

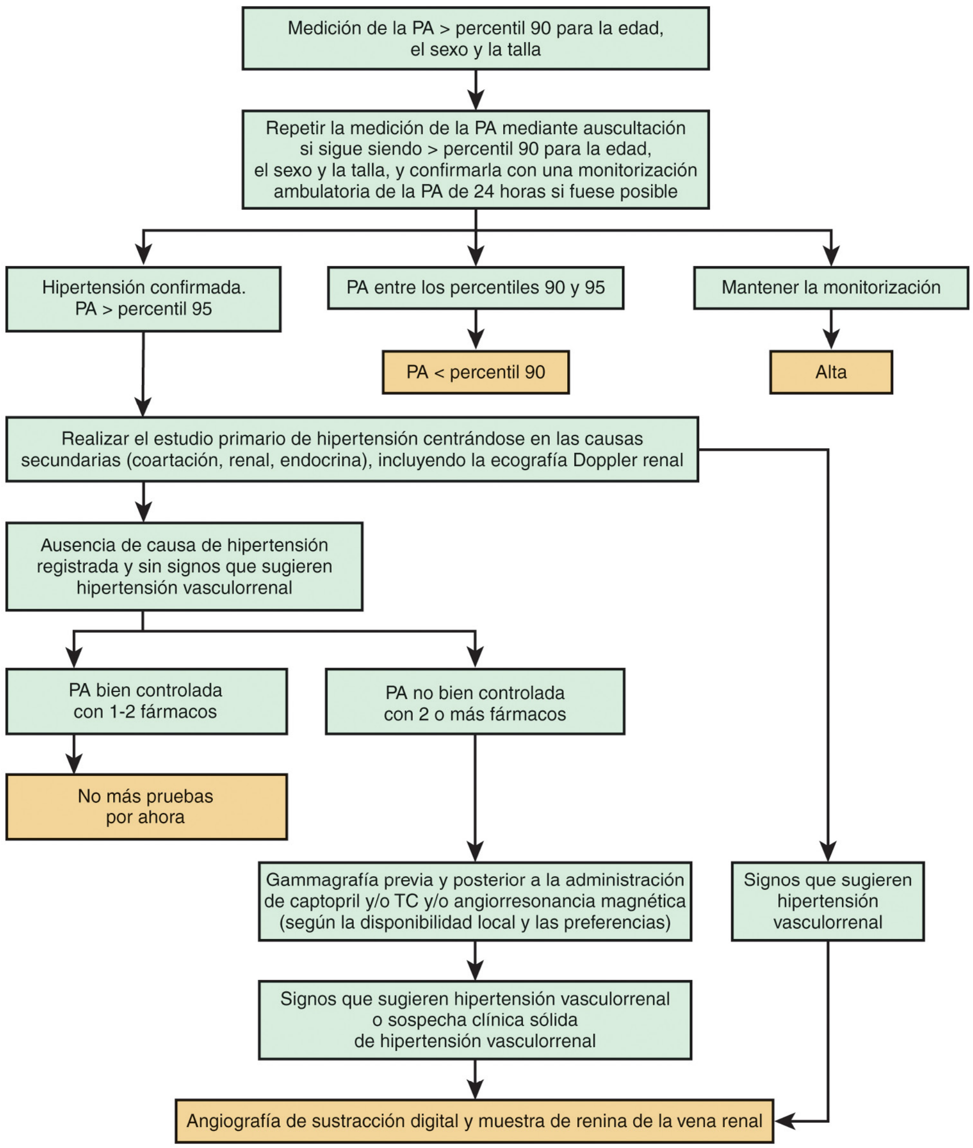

Fig. 472.5 Algoritmo terapéutico para la hipertensión vasculorrenal. *(De Tullus K, Brennan E, Hamilton G, et al: Renovascular hypertension in children,* Lancet*;371:1453-63; Fig 6, p 1458.)*

en las primeras 8 h, con una normalización gradual de la PA a lo largo de las 24-48 h siguientes. En los pacientes con síntomas menos graves, como cefalea, náuseas o vómitos, se pueden usar fármacos como la clonidina o el isradipino si se tolera la vía oral. En caso de que el paciente sea incapaz de tomar ningún medicamento por vía oral, son aceptables los medicamentos i.v. de acción corta, como la hidralazina o el labetalol.

El tratamiento de la hipertensión secundaria debe centrarse además en la enfermedad subyacente, como nefropatía crónica, hipertiroidismo, feocromocitoma, coartación de aorta o hipertensión vasculorrenal. El tratamiento de la estenosis vasculorrenal consiste en medicación antihipertensiva, angioplastia o cirugía (fig. 472.5). En caso de sospechar hipertensión vasculorrenal o enfermedad vasculorrenal en un riñón único suelen contraindicarse los fármacos que actúan sobre el SRAA porque pueden disminuir la filtración glomerular y producir lesión renal aguda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades de la sangre

PARTE XX

Sección 1
Sistema hematopoyético

Capítulo 473
Desarrollo del sistema hematopoyético

Stella T. Chou

HEMATOPOYESIS EN EL EMBRIÓN Y EN EL FETO HUMANO

La hematopoyesis es el proceso por el que se forman los elementos celulares de la sangre. En el ser humano, la hematopoyesis embrionaria y fetal tiene tres fases de desarrollo y se divide conceptualmente en tres etapas anatómicas: mesoblástica, hepática y mieloide. La hematopoyesis *mesoblástica* tiene lugar en estructuras extraembrionarias, sobre todo en el saco vitelino, y comienza entre los 10 y los 14 días de la gestación. Hacia la 6.ª-8.ª semana del embarazo, el hígado sustituye al saco vitelino como lugar principal de producción de células sanguíneas y durante este período la placenta también contribuye como órgano hematopoyético. Hacia la 10.ª-12.ª semana, la hematopoyesis extraembrionaria ha cesado. La hematopoyesis *hepática* se mantiene durante el resto de la gestación y después disminuye durante el segundo trimestre, mientras aumenta la hematopoyesis de la médula ósea *(mieloide)*. El hígado es el principal órgano eritropoyético durante las semanas 20-24 del embarazo.

Cada órgano hematopoyético alberga poblaciones celulares distintas. El saco vitelino produce principalmente eritrocitos, megacariocitos y macrófagos. El hígado fetal es, principalmente, un órgano eritropoyético, mientras que la médula ósea produce eritrocitos, megacariocitos y neutrófilos. Los tipos de leucocitos presentes en el hígado y la médula ósea fetal difieren durante la gestación. Los macrófagos preceden a los neutrófilos en la médula ósea y el cociente entre macrófagos y neutrófilos disminuye a medida que avanza el embarazo. Con independencia de la edad gestacional y de la localización anatómica, la producción de todos los tejidos hematopoyéticos comienza por células precursoras multipotenciales, capaces tanto de multiplicarse como de una maduración clonal hacia todas las estirpes de células sanguíneas. Las células progenitoras se diferencian por la acción de factores de transcripción y factores de crecimiento hematopoyéticos (tabla 473.1).

El modelo clásico de diferenciación hematopoyética implica la diferenciación hacia progenitores cada vez más específicos de estirpe, aunque también puede haber vías alternativas que se utilizan por separado o combinadas con las vías clásicas (fig. 473.1). En la vía clásica, las *células precursoras hematopoyéticas repobladoras a largo plazo* (CPH-RLP) se caracterizan por su capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en células multipotenciales. Los *progenitores multipotenciales* (PMP) tienen menor capacidad de autorrenovación y se diferencian en *progenitores linfoides comunes* (PLC) o *progenitores mieloides comunes* (PMC). Los PMC se diferencian de todas las estirpes sanguíneas, excepto la linfoide. La diferenciación de las células hematopoyéticas en células con una restricción de estirpe cada vez mayor requiere la estimulación por citocinas y la regulación por factores de transcripción.

Los **eritrocitos** fetales son mayores que los del adulto y a las 22-23 semanas de gestación el volumen corpuscular medio puede llegar a 135 femtolitros (fl) (fig. 473.2, *gráfico superior*). De modo similar, la hemoglobina corpuscular media se encuentra muy elevada a las 22-23 semanas de gestación y disminuye de modo relativamente lineal a medida que avanza la gestación (v. fig. 473.2, *gráfico inferior*). Por el contrario, la concentración de hemoglobina corpuscular media se mantiene constante durante la gestación, en 34 ± 1 g/dl. Aunque el tamaño y la cantidad de hemoglobina en los eritrocitos disminuyen durante la gestación, el hematocrito y la concentración de hemoglobina en sangre aumentan gradualmente (fig. 473.3, *gráficos superior e inferior,* respectivamente).

La concentración de **plaquetas** aumenta progresivamente en la sangre entre la semana 22 y la 40 de gestación (fig. 473.4), pero el tamaño plaquetario, valorado por el volumen plaquetario medio, permanece constante en 8 ± 1 fl. No se observan diferencias entre uno y otro sexo en los valores de referencia neonatales y fetales de las mediciones de los índices eritrocitarios, el hematocrito, la hemoglobina, el recuento plaquetario y el volumen plaquetario medio.

GRANULOCITOPOYESIS FETAL

Los primeros **neutrófilos** aparecen en el feto humano hacia la 5.ª semana tras la concepción y lo hacen como pequeños grupos celulares situados alrededor de la aorta. La médula ósea fetal comienza a formarse alrededor de la 8.ª semana. Entre la 8.ª y la 10.ª semanas, los espacios medulares aumentan de tamaño, pero hasta las 10 semanas y media no aparecen neutrófilos en ellos. A partir de la 14.ª semana y hasta el término, las células granulocíticas más abundantes en los espacios de la médula ósea del feto son los neutrófilos. Los neutrófilos y los macrófagos proceden de una célula precursora común, pero los macrófagos aparecen antes que los neutrófilos en el feto, primero en el saco vitelino, el hígado, los pulmones y el encéfalo, antes de que se hayan formado las cavidades de la médula ósea.

El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) se expresan en el hueso fetal en desarrollo ya durante la 6.ª semana tras la concepción y en el hígado fetal hacia la 8.ª semana. El factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de las células precursoras (SCF) también se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos fetales humanos. Sin embargo, no parece que los cambios en la expresión de ninguno de estos factores o de sus receptores específicos sea la señal para la producción fetal de neutrófilos o macrófagos, ya que dichas señales aún no se han identificado.

Hasta el tercer trimestre hay pocos neutrófilos en la sangre fetal. El recuento medio de neutrófilos circulantes es de 0-500/mm^3 en fetos de 20 semanas de gestación. Aunque los neutrófilos maduros son escasos, las células progenitoras capaces de generar clones de neutrófilos son abundantes en la sangre fetal. Cuando se cultivan *in vitro* en presencia de G-CSF recombinante, maduran formando grandes colonias de neutrófilos. La función fisiológica del G-CSF consiste en la regulación al alza de la producción de neutrófilos, como parece que sucede en los fetos, neonatos y adultos. Por tanto, el bajo número de neutrófilos circulantes existente en el feto humano durante el segundo trimestre podría deberse, en parte, a una baja producción de G-CSF. Los monocitos aislados de la sangre de los adultos producen G-CSF cuando son estimulados con distintos mediadores de la inflamación, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano o la interleucina 1 (IL-1). Por el contrario, los monocitos aislados de la sangre o de órganos de fetos de hasta 24 semanas de gestación solo generan pequeñas cantidades de proteína G-CSF y de ARN mensajero (ARNm) tras su estimulación por LPS o IL-1. A pesar de ello, los receptores de G-CSF en la superficie de los neutrófilos de recién nacidos y su afinidad por dicho factor son similares a los del adulto.

En el feto, las acciones de los factores granulocitopoyéticos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF y el SCF) no se limitan a la hematopoyesis. En distintas zonas del sistema nervioso central y del aparato gastrointestinal del feto existen receptores para cada uno de estos factores, con un patrón de expresión que cambia con el desarrollo.

TROMBOPOYESIS FETAL

Hay varias diferencias biológicas entre la megacariopoyesis y la trombopoyesis fetales/neonatales y las del adulto. Hay un patrón específico, relacionado con el desarrollo, de megacariopoyesis fetal/neonatal que se caracteriza por proliferación rápida, seguida por maduración citoplásmica completa sin poliploidización. Los megacariocitos fetales y neonatales son significativamente menores, tienen menor ploidía y producen menos plaquetas. Sin embargo,

Tabla 473.1 Características de los factores de crecimiento hematopoyético

FACTOR DE CRECIMIENTO	MASA MOLECULAR (kDa)	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CÉLULA DIANA PRINCIPAL
ERITROPOYETINA	30-39	7q11-12	UFC-E, UFE-E fetal, células endoteliales, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos
FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS			
G-CSF	18-22	17q11.2-21	UFC-G, UFC-MIX, neutrófilos maduros
GM-CSF	18-30	5q23-31	UFC-MIX, UFC-GM, UFE-E, monocitos, neutrófilos maduros
M-CSF	45-70 (dímero de 2 subunidades)	5q33.1	UFC-M, macrófagos
SCF	36	12q21.32	UFC-MIX, UFE-E, UFC-GM, mastocitos
TGF-β	Proteína 25 homodimérica	19q13.2	UFC-BL
CSF-1	Proteína de 192 aminoácidos	1p13.3	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans
INTERLEUCINAS			
IL-1	17	Alfa 2q13 Beta 2q13-21	Hepatocitos, macrófagos, linfocitos
IL-2	15-20	4q26-27	Linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-3	14-30	5q23-31	UFC-MIX, UFC-Meg, UFC-GM, UFE-E, macrófagos
IL-4	16-20	5q23-31	Linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas
IL-5	46 (dímero de 2 subunidades)	5q23-31	UFC-Eo, linfocitos B
IL-6	19-26	7p21-24	UFC-MIX, UFC-GM, UFE-E, monocitos, linfocitos B, linfocitos T, linfocitos citotóxicos
IL-7	35	8q12-13	Linfocitos B
IL-8	8-10	4q13.3	Neutrófilos, células endoteliales, linfocitos T
IL-9	16	5q31-32	UFE-E, UFC-MIX
IL-10	18,7	1q32.1	Macrófagos, linfocitos
IL-11	23	19q13	UFC-Meg, linfocitos B, queratinocitos
IL-12	70-75 (dímero de 2 subunidades)	p35/p40	Linfocitos T 3 (p35) y 11 (p40), células NK, macrófagos
IL-13	9	5q23-31	Linfocitos pre-B, macrófagos
IL-14	53	5q31	Linfocitos B
IL-15	14-15	4q25-35	Linfocitos B, linfocitos T
IL-16	12-14	15q23-26	Linfocitos T
IL-17	20-30	2q31	Células del estroma medular
IL-18	24	9p13	Linfocitos T $CD4^+$, células NK
IL-21		4q26-q27	Linfocitos T
IL-23	Dímero de subunidades	p19/IL-12p40	Linfocitos T $CD4^+$
IL-25		14q11.2	Linfocitos T, monocitos, células del estroma medular
IL-31	Haz de 4 hélices	12q24.31	Linfocitos T, progenitores hematopoyéticos
IL-34	Proteína de 222 aminoácidos	16q22.1	Monocitos, macrófagos
Trombopoyetina	35-38	3q27-28	Progenitores de megacariocitos, megacariocitos

CSF-1, factor estimulante de colonias 1; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NK, linfocitos citolíticos naturales; SCF, factor estimulante de células progenitoras; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; UFC-BL, unidades formadoras de colonias de blastos; UFC-E, unidades formadoras de colonias eritroides; UFC-Eo, unidades formadoras de colonias de eosinófilos; UFC-G, unidades formadoras de colonias de granulocitos; UFC-GM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; UFC-M, unidades formadoras de colonias de macrófagos; UFC-Meg, unidades formadoras de colonias de megacariocitos; UFC-MIX, unidades formadoras de colonias mixtas; UFE-E, unidades formadoras de explosiones de eritrocitos.

los megacariocitos fetales y neonatales tienen mayor potencial proliferativo que los progenitores adultos. Estas diferencias permiten que los fetos y recién nacidos pueblen el espacio, que aumenta rápidamente de la médula ósea y el volumen sanguíneo, manteniendo un recuento plaquetario normal.

Los **progenitores de los megacariocitos** pueden subdividirse en *unidades formadoras de explosiones de megacariocitos* (UFE-MC), que son progenitores de megacariocitos primitivos, y las *unidades formadoras de colonias de megacariocitos* (UFC-MC), que son mucho más diferenciadas. Las UFE-MC producen grandes colonias multifocales que contienen ≥50 megacariocitos, mientras que las UFC-MC generan colonias unifocales mucho más reducidas (3-50 células/colonia). Los **megacariocitos** se identifican por sus características morfológicas, ya que sufren endorreduplicación, lo que genera células de gran tamaño con núcleos poliploides. A diferencia de los progenitores de megacariocitos, los megacariocitos no pueden generar colonias, sino que maduran progresando desde células mononucleares de pequeño tamaño hasta grandes células poliploides. La moda de la *ploidía* de los megacariocitos (el número de series de cromosomas completos) del adulto normal es de 16N, pero en el feto y el recién nacido son menores la poliploidía, principalmente 2N y 4N, y el tamaño de estos. Los megacariocitos de gran tamaño generan más plaquetas que los pequeños; por tanto, se asume que los megacariocitos de los recién nacidos producen menos plaquetas que los del adulto.

Se conocen de forma incompleta los mecanismos exactos mediante los cuales los megacariocitos liberan plaquetas hacia la circulación. El estudio *in situ* de este proceso sugiere que los megacariocitos maduros migran hacia una localización perivascular y extienden una prolongación a través del endotelio, dando lugar a proplaquetas, que después liberan plaquetas. Otro mecanismo alternativo es que las plaquetas se liberan a partir de los megacariocitos en los pulmones, debido a las fuerzas de cizallamiento.

La **trombopoyetina (TPO)** es el regulador dominante del desarrollo de los megacariocitos y de la producción de plaquetas (v. tabla 473.1). La TPO se produce principalmente en el hígado desde el comienzo de la vida fetal hasta la vida adulta, aunque también se expresa en células del riñón y, en menor medida, en el músculo liso y la médula ósea. Las concentraciones de TPO son mayores en recién nacidos sanos de cualquier edad gestacional que en adultos sanos. La TPO es un importante estimulador de la producción de megacariocitos y plaquetas, aunque el SCF, la IL-3, la IL-11, la IL-6 y la eritropoyetina también estimulan la megacariopoyesis y la trombopoyesis *in vitro* e *in vivo*. Es importante señalar que la TPO también favorece la expansión de las células precursoras hematopoyéticas (CPH) y de las células progenitoras, y que el receptor de la TPO se expresa en las CPH y los progenitores eritroides, además de en los progenitores de los megacariocitos, en los megacariocitos y en las plaquetas maduras.

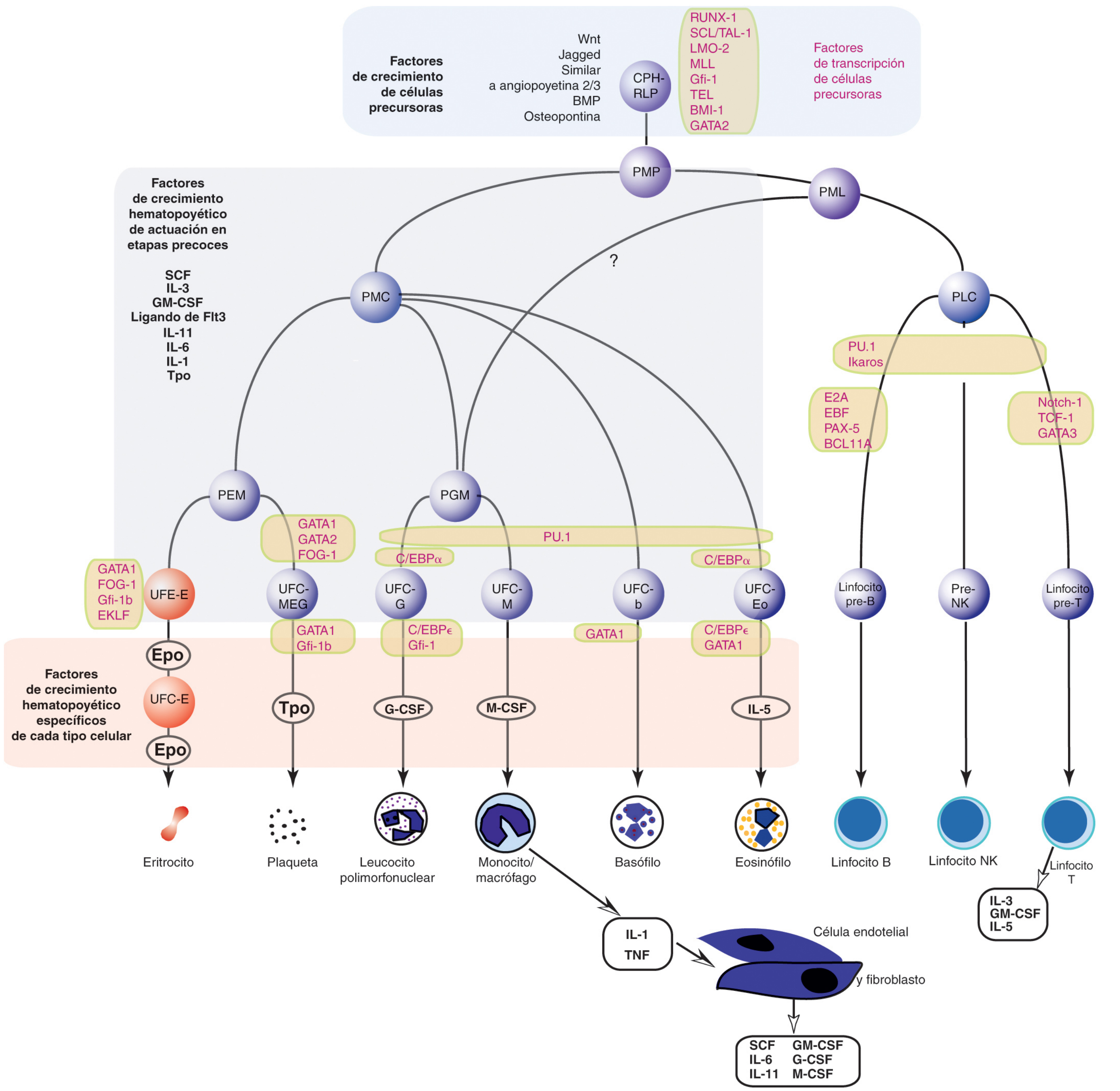

Fig. 473.1 **Principales fuentes de citocinas y acciones promotoras de la hematopoyesis.** Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos reticulares, producen tras ser activadas el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Estas citocinas y otras mencionadas en el texto poseen interacciones parcialmente coincidentes durante la diferenciación hematopoyética. Como se ha expuesto, para el desarrollo adecuado de todos los tipos celulares se requiere una combinación de factores que actúan en las fases iniciales y en las tardías. Epo, eritropoyetina; PEM, progenitor de eritrocitos y megacariocitos; PGM, progenitor de granulocitos y monocitos; PLC, progenitor linfoide común; PMC, progenitor mieloide común; PML, progenitor multilinfoide; PMP, progenitor multipotente; SCF, factor de células precursoras; TNF, factor de necrosis tumoral; Tpo, trombopoyetina; UFC, unidades formadoras de colonias; UFE, unidades formadoras de explosiones. *(De Sieff CA, Daley GO, Zon LI: The anatomy and physiology of hematopoiesis. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al., editors:* Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier.)*

ERITROPOYESIS FETAL

De modo parecido a la producción hematopoyética de otras estirpes celulares, la eritropoyesis fetal es regulada por factores de crecimiento producidos por el feto, no por la madre. La **eritropoyetina** (EPO) no cruza la placenta humana, por lo que la estimulación de la producción de EPO materna no se traduce en una estimulación de la producción de glóbulos rojos fetales, y la supresión de la eritropoyesis materna por hipertransfusión no inhibe la eritropoyesis fetal.

La EPO tiene un papel regulador fundamental en la proliferación y la maduración de los progenitores eritroides. Los progenitores diferenciados hacia la estirpe eritroide incluyen las *unidades formadoras de explosiones de células eritroides* (UFE-E) y las *unidades formadoras de colonias de células eritroides* (UFC-E). En análisis de formación de colonias, las UFE-E tienen mayor capacidad de proliferación (forman colonias de múltiples agregados de eritroblastos) que las UFC-E (forman 1 o 2 agregados que contienen 8-100 eritroblastos hemoglobinizados cada uno). La EPO es esencial para

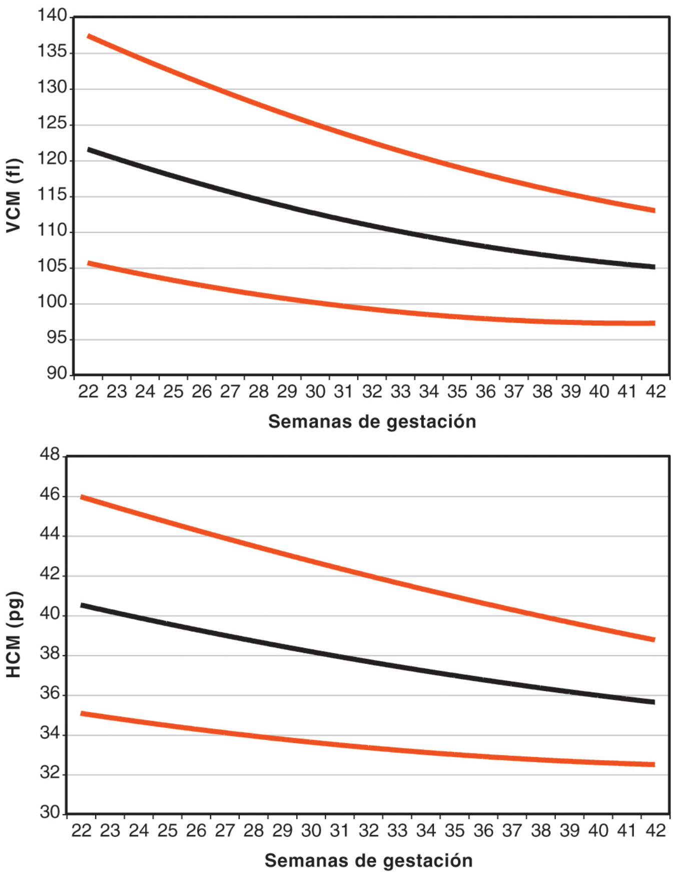

Fig. 473.2 **Volumen corpuscular medio (VCM, *superior*) eritrocitario y hemoglobina corpuscular media (HCM, *inferior*) desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo.** Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. *(De Christensen RD, Jopling J, Henry E et al: The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital healthcare system,* J Perinatol 28:24-28, 2008.*)*

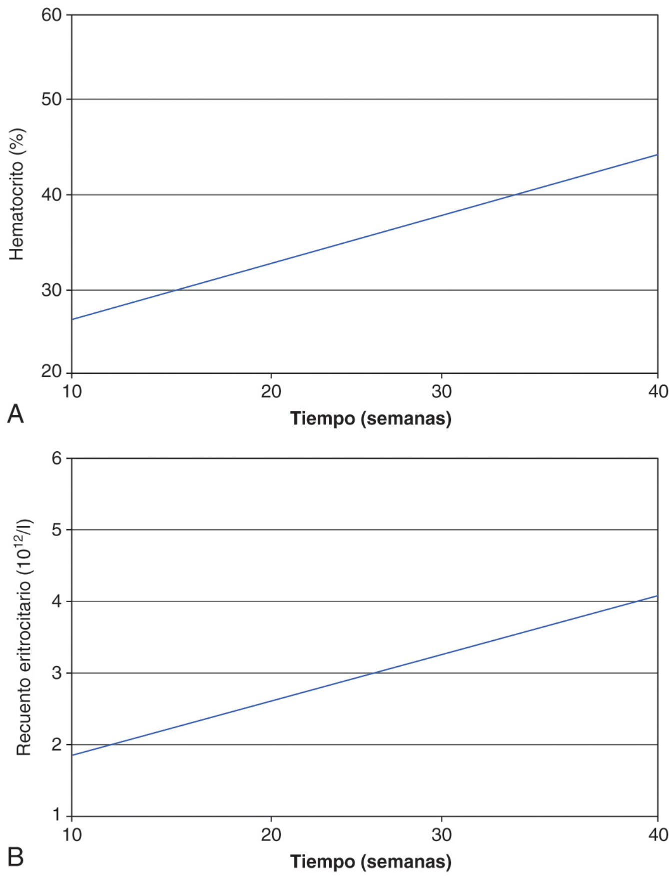

Fig. 473.3 Intervalos de referencia del hematocrito fetal **(A)** y del recuento eritrocitario fetal **(B)** mediante cordocentesis en diversas gestaciones.

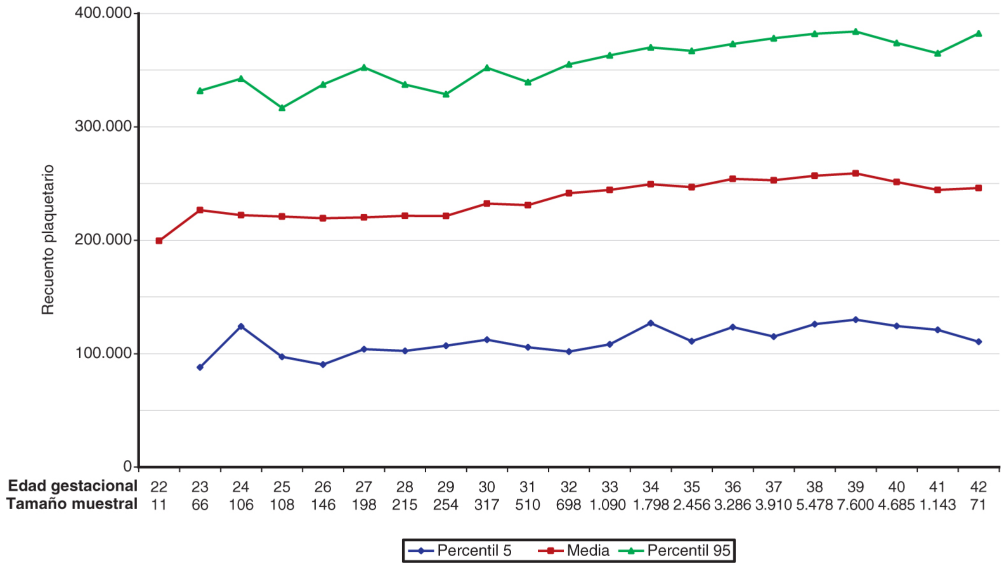

Fig. 473.4 **Recuento plaquetario fetal desde la semana 22 de gestación hasta el término del embarazo.** Las líneas representan el percentil 5, la media y el percentil 95. *(De Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC et al: Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system,* J Perinatol 29:130-136, 2009.*)*

la producción de eritrocitos a partir de células UFC-E porque induce la supervivencia y la proliferación de los eritroblastos. La EPO se une a receptores específicos en la superficie de precursores eritroides diferenciados y su expresión es regulada por un mecanismo detector de oxígeno mediado por la familia de proteínas del factor inducible por la hipoxia (HIF). HIF-1α y HIF-2α están regulados por la presión parcial de oxígeno, mientras que HIF-1β se expresa de forma constitutiva. En conjunto, las proteínas HIF mantienen la homeostasia del oxígeno y regulan la eritropoyesis al inducir la EPO en condiciones de hipoxia.

Los monocitos y macrófagos del hígado fetal producen EPO durante el 1.[er] y 2.° trimestres. Tras el nacimiento, el sitio anatómico de producción de EPO se traslada al riñón. Se desconoce el estímulo específico que determina este cambio de lugar, si bien podría estar relacionado con el aumento de la presión de oxígeno arterial durante el nacimiento. La modificación epigenética de la expresión de genes también podría desempeñar un papel, ya que parece que los genes hepáticos y renales de la EPO son metilados en diferente grado. Aunque en el riñón fetal humano puede encontrarse ARNm y proteína EPO, no se sabe si la producción en este órgano es importante desde un punto de vista biológico. Parece que la producción renal de EPO no es esencial para la eritropoyesis fetal normal como lo demuestran las concentraciones séricas de EPO y los hematocritos normales que se encuentran en los fetos anéfricos.

Hemoglobinas en el feto y en el recién nacido

La hemoglobina es un tetrámero de 4 cadenas de *globina* con un anillo porfirínico que contiene hierro y se denomina *hemo,* unido a todas las cadenas. La interacción dinámica entre el hemo y la globina proporciona a la hemoglobina propiedades únicas para el transporte reversible de oxígeno. La molécula de hemoglobina está formada por 2 cadenas polipeptídicas de tipo alfa (α) y 2 de tipo beta (β), cada una de las cuales está unida a un grupo hemo. Los complejos de los genes de las globinas α y β están situados en los cromosomas 16 y 11, respectivamente (fig. 473.5). Hay dos genes de la globina β y cuatro de la globina α. En el interior de los eritrocitos de un embrión en fases tempranas, un feto, un niño y el adulto normalmente se pueden detectar seis hemoglobinas diferentes (fig. 473.6): las hemoglobinas **embrionarias** (Gower-1, Gower-2 y Portland), la hemoglobina **fetal** (HbF) y las hemoglobinas del **adulto** (HbA y HbA$_2$). La movilidad electroforética de las diversas hemoglobinas varía dependiendo de su estructura química.

La expresión y las relaciones cuantitativas entre las hemoglobinas están determinadas por complejos procesos del desarrollo. La expresión de las cadenas de las globinas es específica de cada una de las fases del desarrollo y se produce mediante dos cambios en las hemoglobinas, mediados principalmente por modificaciones de los genes de la globina β que se expresan. Hay cinco genes de cadenas de globina de tipo β funcionantes: una embrionaria *(HBE1),* dos fetales *(HBG1, HBG2)* y dos del adulto *(HBD, HBB),* y tres genes de cadenas de globina de tipo α: una embrionaria *(HBZ)* y dos del adulto *(HBA1, HBA2).* Las células eritroides primitivas expresan, fundamentalmente, globinas embrionarias. El primer cambio de las globinas β tiene lugar, aproximadamente, a las 6 semanas de gestación y da lugar a la globina fetal *(HBG),* lo que coincide con el inicio de la hematopoyesis definitiva. La principal hemoglobina del feto (HbF) está formada por dos cadenas de globina α y dos γ ($\alpha_2\gamma_2$). El segundo cambio de globina es responsable de la expresión de la principal hemoglobina de un adulto normal (HbA), formada por dos cadenas polipeptídicas α y 2 β ($\alpha_2\beta_2$) y se expresa por primera vez hacia la mitad de la gestación. Un regulador fundamental del cambio de la hemoglobina fetal a la del adulto es el factor de transcripción **BCL11A,** que se une al gen de la globina β y actúa silenciando la expresión de la globina γ y, por tanto, de la HbF.

Hemoglobinas embrionarias

La sangre de los embriones de pocos días contiene dos hemoglobinas que migran lentamente, denominadas *Gower-1* y *Gower-2,* así como la *Hb Portland,* cuya movilidad es similar a la de la HbF. Las cadenas zeta (ζ) de la Hb Portland y la Hb Gower-1 tienen una estructura muy similar a la de las cadenas α. Las dos hemoglobinas Gower contienen la cadena polipeptídica globina épsilon (ε), similar a la cadena β. La Hb Gower-1 posee una estructura $\zeta_2\varepsilon_2$, mientras que la Hb Gower-2 posee $\alpha_2\varepsilon_2$. La Hb Portland tiene la estructura $\zeta_2\gamma_2$. En los embriones de hasta 6 semanas de gestación, las hemoglobinas predominantes son las Gower, pero ya no se pueden detectar el tercer mes de gestación.

Hemoglobina fetal

A las 6-8 semanas de gestación, la HbF ($\alpha_2\gamma_2$) es la hemoglobina predominante; hacia la 24.ª semana representa el 90% de la hemoglobina total. La HbF disminuye algo el tercer trimestre y representa el 70-80% de la hemoglobina total. La producción de HbF disminuye con rapidez después del nacimiento (fig. 473.7) y a los 6-12 meses de vida alcanza las concentraciones adultas de <2%. El conocimiento de la base molecular del cambio de la hemoglobina fetal a la del adulto tiene interés por los beneficios terapéuticos para los pacientes con talasemia β y enfermedad drepanocítica, cuya gravedad clínica mejora con una pequeña elevación de la HbF. No se han aclarado por completo los mecanismos exactos mediante los cuales BCL11A reprime la HbF, aunque se han identificado potenciadores de BCL11A específicos de las células eritroides, que son posibles dianas para la inducción terapéutica de la HbF.

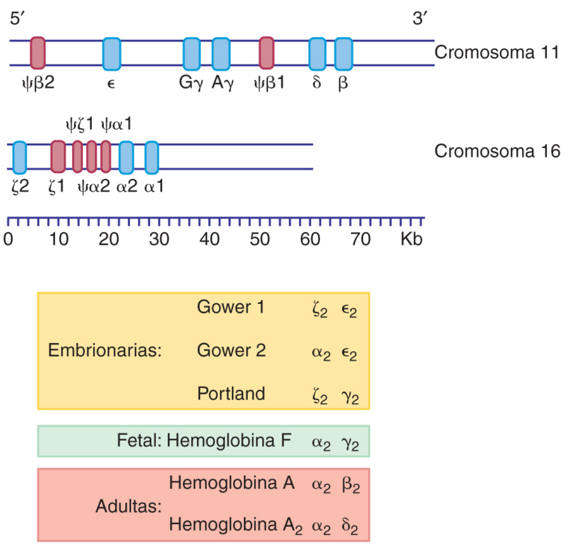

Fig. 473.5 Organización de los genes de las globinas. La *línea inferior* refleja la escala en kilobases. El *segmento superior* representa los genes de la globina de tipo β del cromosoma 11 y el *segmento inferior,* los genes de tipo α del cromosoma 16. Las regiones del gen que codifican las principales proteínas globina se muestran como *segmentos azules* y las regiones que codifican seudogenes («ψ», remanentes no expresados) se representan como *segmentos rosas.* Se muestra la composición de las hemoglobinas embrionarias, fetal y del adulto. α, alfa; β, beta; γ, gamma; δ, delta; ε, épsilon; ζ, zeta.

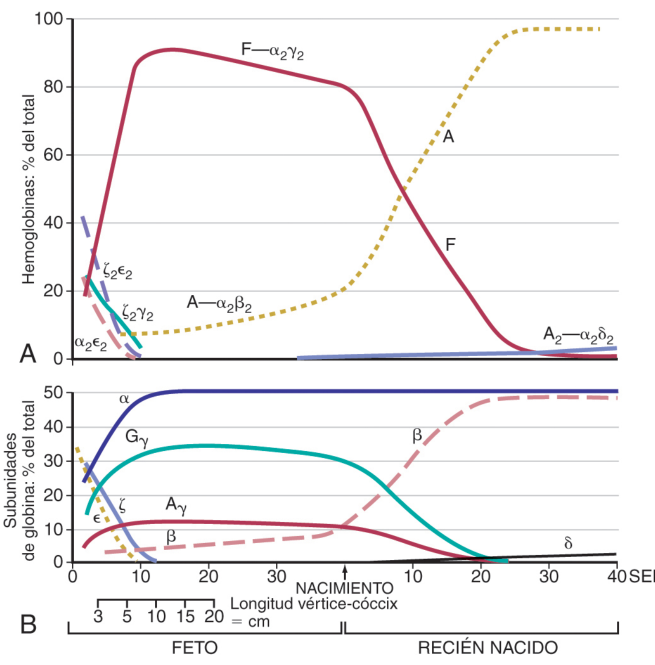

Fig. 473.6 Cambios de los tetrámeros de la hemoglobina **(A)** y de las subunidades de globina **(B)** durante el desarrollo humano, desde el embrión hasta la primera infancia. *(De Polin RA, Fox WW:* Fetal and neonatal physiology, *ed 2, Philadelphia, 1998, Saunders, p 1769.)*

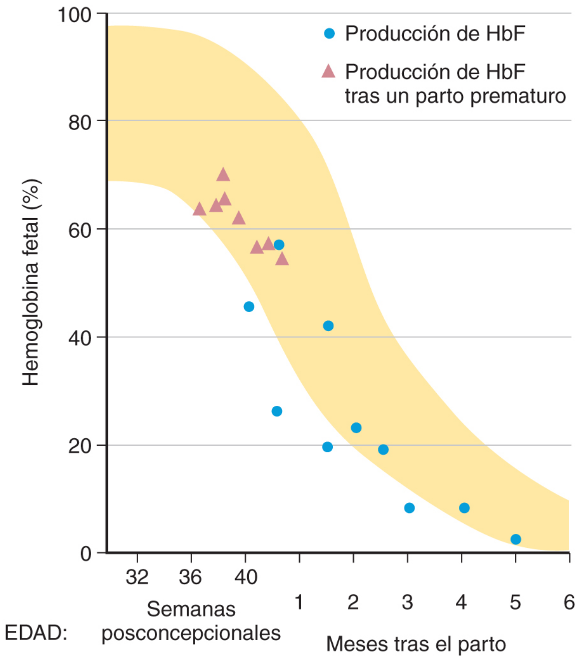

Fig. 473.7 **Cambios prenatales y posnatales de los porcentajes de hemoglobina total correspondientes a la hemoglobina fetal (HbF)** *(amarillo).* Los triángulos representan la producción posnatal de reticulocitos de los recién nacidos prematuros y los círculos, la producción posnatal de reticulocitos de la sangre del cordón de los recién nacidos a término. *(De Brown MS: Fetal and neonatal erythropoiesis. En Stockman JA, Pochedly C, editors:* Development and neonatal hematology, *New York, 1988, Raven Press.)*

Hemoglobinas del adulto

Hacia la 24.ª semana de gestación, la HbA representa el 5-10% de la hemoglobina total y aumenta continuamente, de forma que al final del embarazo la HbA es de alrededor del 30% de la hemoglobina total. A los 6-12 meses de edad se alcanzan las concentraciones de HbA de los adultos. El componente menor de la hemoglobina del adulto, la HbA_2, contiene cadenas delta (δ), por lo que su estructura es $\alpha_2\delta_2$. En el momento del nacimiento, la proporción de HbA_2 es <1%, pero a los 12 meses está en su nivel normal, el 2-3,4%. Durante el resto de la vida, el cociente normal entre HbA y HbA_2 es de alrededor de 30:1.

Alteraciones de la hemoglobina asociadas a enfermedad

La concentración de HbF puede estar elevada en las hemoglobinopatías, la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal y los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, o puede asociarse a eritropoyesis de estrés. Puesto que la concentración de HbF está elevada durante el primer año de vida, es importante conocer su patrón normal de reducción progresiva (v. figs. 473.6 y 473.7). Dos trastornos debidos a mutaciones del gen de la globina β (HBB), la talasemia β y la enfermedad drepanocítica, se vuelven sintomáticos después del nacimiento, cuando disminuye la expresión de la globina γ fetal y aumenta la globina β adulta. En estos dos trastornos, las concentraciones de HbF se mantienen elevadas hasta la infancia y después. En los pacientes con el tipo más grave, la talasemia β^0, la HbF es la única hemoglobina que se produce excepto por una pequeña cantidad de HbA_2. En el otro extremo del espectro, en los pacientes con rasgo talasémico β, la disminución posnatal de la HbF se retrasa y pueden persistir concentraciones ligeramente elevadas de HbF (>2%) durante toda la vida. Los pacientes con enfermedad drepanocítica, que también tienen una mutación del gen *HBB,* habitualmente tienen concentraciones elevadas de HbF que van del 5% al 30% aproximadamente. Por el contrario, en los síndromes de talasemia α no es característica la elevación de la HbF, aunque se pueden encontrar tetrámeros de cadenas γ (Hb γ_4 o Barts) en el período neonatal. Puesto que las cadenas de globina α se expresan en la hemoglobina fetal y adulta, 4 mutaciones del gen α que llevan a deleciones funcionales no son compatibles con la vida. Los fetos mueren durante la vida intrauterina o poco después del nacimiento por anemia grave e hidropesía fetal. La herencia de solo un gen normal de los 4 (α -/-) produce **enfermedad por hemoglobina H,** que habitualmente se asocia a anemia moderada. La herencia de 2 o 3 genes α normales da lugar al rasgo o el estado de portador, respectivamente, de la **talasemia α.**

La **persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH)** es una enfermedad genética benigna causada por deleciones heterocigotas o sustituciones de nucleótidos en regiones del locus de la globina β que regulan la transcripción de *HBG1* y *HBG2,* lo que causa niveles de expresión de HbF pancelulares del 30% de las hemoglobinas totales aproximadamente. Los pacientes con HPFH no tienen anemia. Los recién nacidos prematuros tratados con EPO humana recombinante generan mayor cantidad de HbF durante la eritropoyesis activa. En muchas enfermedades asociadas a alteraciones hematológicas, como anemias hemolíticas, leucemia y síndromes de insuficiencia medular, como la anemia de Blackfan-Diamond, se producen también elevaciones moderadas de HbF.

La alteración de la concentración normal de HbA_2 (2-3,4%) es rara en el adulto. En la mayoría de las personas con rasgo talasémico β y en los pacientes con anemias megaloblásticas secundarias a deficiencias de vitamina B_{12} o ácido fólico se encuentran valores >3,4%. En enfermos con anemia ferropénica (v. cap. 482) y con talasemia α (v. cap. 489.10) se observan valores menores de lo normal de HbA_2.

VIDA MEDIA DE LOS ERITROCITOS FETALES Y DEL RECIÉN NACIDO

En general, la concentración máxima del hematocrito durante la vida se encuentra en el momento del parto y el hematocrito mínimo aparece en el valle fisiológico que se produce 8-10 semanas después del nacimiento. Se ha sugerido que un componente importante es la menor vida de los eritrocitos fetales y neonatales. La duración media de la vida de los eritrocitos en los adultos normales es de, aproximadamente, 120 días. Hace tiempo se estimó que la vida de los eritrocitos fetales y neonatales era mucho menor, habiéndose sugerido un promedio de 60-90 días en estudios realizados con eritrocitos marcados con cromo (^{51}Cr). Sin embargo, nuevos estudios indican que la vida media de los eritrocitos fetales/neonatales es parecida a la de los adultos. Una posible explicación de este proceso activo es la **neocitólisis,** que es la eliminación activa de los eritrocitos jóvenes que se generaron en condiciones de hipoxia relativa, tras unas condiciones de normoxia o hiperoxia. También se ha sugerido que este proceso es la explicación del valle fisiológico que se observa en los recién nacidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 474
Las anemias

Courtney D. Thornburg

La **anemia** se define como una reducción de la concentración de **hemoglobina** o del volumen de eritrocitos (ERI) por debajo de los valores registrados en las personas sanas. Los valores «normales» de hemoglobina y hematocrito (volumen de eritrocitos concentrados) varían considerablemente en función de la edad y el sexo (tabla 474.1). También existen diferencias raciales, con valores significativamente inferiores en los niños afroamericanos respecto a los niños blancos no hispanos de la misma edad (tabla 474.2). La anemia es un problema de salud significativo a nivel global en niños y mujeres en edad fértil (figs. 474.1 y 474.2).

Las adaptaciones fisiológicas a la anemia consisten en aumento del gasto cardíaco, de la extracción de oxígeno (aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno) y derivación del flujo sanguíneo hacia los órganos y tejidos vitales. Además, la concentración de 2,3-difosfoglicerato en el eritrocito se eleva. La «desviación a la derecha» resultante de la curva de disociación del oxígeno, con disminución de la afinidad de la hemoglobina por este, permite una transferencia más completa del oxígeno a los tejidos. Esta misma desviación de la curva de disociación del oxígeno puede observarse también a gran altitud. El aumento de la concentración de eritropoyetina (EPO) y el consiguiente aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea también ayudan a la adaptación del organismo.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Al igual que con cualquier otra enfermedad, durante la evaluación de un niño con anemia resulta fundamental obtener una historia clínica detallada y realizar una exploración física minuciosa. Entre los datos importantes para la historia clínica se encuentran la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, la

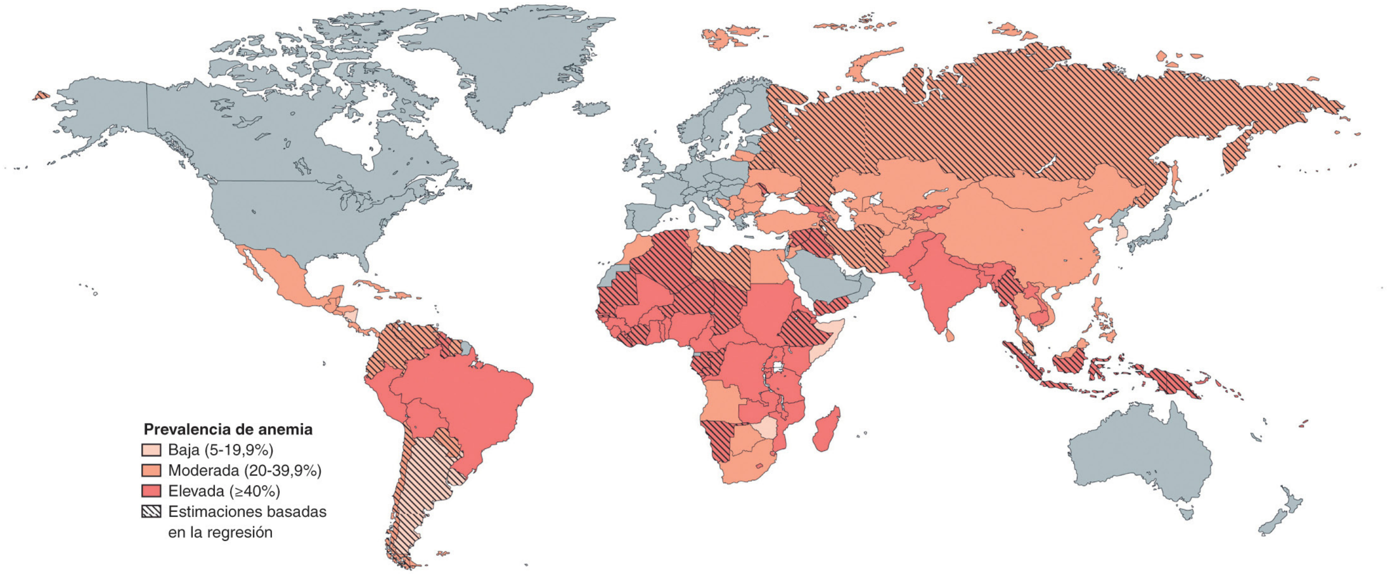

Fig. 474.1 Prevalencia global de la anemia en niños de edad preescolar (0-5 años). *(Adaptada de Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. En* WHO global database on anaemia, *Geneva, 2008, World Health Organization.)*

Tabla 474.1 Valores normales de la media y del límite inferior de la hemoglobina, el hematocrito y el volumen corpuscular medio

	HEMOGLOBINA (g/dl)		HEMATOCRITO (%)		VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (μm^3)	
EDAD (años)	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior	Media	Límite inferior
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 mujer	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14 varón	14,0	12,5	43	37	84	77
15-17 mujer	14,0	12,0	41	36	87	79
15-17 varón	15,0	13,0	46	38	86	78
18-49 mujer	14,0	12,0	42	37	90	80
18-49 varón	16,0	14,0	47	40	90	80

De Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders, p 456.

Tabla 474.2 Valores de hemoglobina del estudio NHANES III en niños blancos no hispanos y en niños afroamericanos de 2-18 años*

	BLANCOS NO HISPANOS		AFROAMERICANOS	
EDAD (años)	Media	−2 DT	Media	−2 DT
2-5	12,21	10,8	11,95	10,37
6-10	12,87	11,31	12,40	10,74
11-15 varón	13,76	11,76	13,06	10,88
11-15 mujer	13,32	11,5	12,61	10,85
16-18 varón	15,00	13,24	14,18	12,42
16-18 mujer	13,39	11,61	12,37	10,37

*El tamaño muestral es 5.142 (blancos, 2.264; afroamericanos, 2.878).
DT, desviación típica; NHANES-III, Third National Health and Nutrition Examination Survey.
Adaptada de Robbins EB, Blum S: Hematologic reference values for African American children and adolescents, *Am J Hematol* 82:611-614, 2007.

dieta, las medicaciones, las enfermedades crónicas, las infecciones, los viajes y las exposiciones. También son importantes los antecedentes familiares de anemia y patologías asociadas (p. ej., esplenomegalia, ictericia o aparición temprana de litiasis biliar). A menudo son pocos los síntomas o signos debidos únicamente a la disminución de la hemoglobina, en especial cuando la anemia evoluciona lentamente. Los hallazgos clínicos generalmente no son aparentes hasta que la concentración de hemoglobina no desciende a valores <7-8 g/dl. Entre las características clínicas se encuentran la palidez, el insomnio, la irritabilidad y la disminución de la tolerancia al ejercicio. La palidez puede afectar a la lengua, los lechos ungueales, la conjuntiva, las palmas o los pliegues palmares. A menudo cursa con un soplo relacionado con el flujo sanguíneo. Si la anemia es grave, con independencia de su etiología, termina por aparecer debilidad, taquipnea, disnea con el ejercicio, taquicardia, dilatación cardíaca e insuficiencia cardíaca de alto gasto. Los hallazgos físicos poco habituales relacionados con ciertas etiologías particulares subyacentes se discuten en detalle en las secciones que describen las enfermedades asociadas y en la tabla 474.3.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Entre las pruebas iniciales debe evaluarse la hemoglobina, el hematocrito y los índices ERI, así como el recuento leucocitario (LEU) con la fórmula leucocitaria, el recuento plaquetario y de reticulocitos, y el estudio de extensiones de sangre periférica. La necesidad de pruebas complementarias

adicionales depende de la historia clínica, la exploración física y los resultados de las pruebas iniciales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia no es una entidad específica sino el resultado de múltiples procesos patológicos subyacentes. Con el fin de reducir las posibilidades diagnósticas, las anemias pueden clasificarse en función de criterios morfológicos y/o fisiológicos (fig. 474.3).

Las anemias pueden clasificarse desde el punto de vista morfológico en función del tamaño de los ERI (volumen corpuscular medio [VCM]) y de su aspecto microscópico. Las anemias pueden clasificarse como *microcíticas, normocíticas* o *macrocíticas,* si el VCM es bajo, normal o alto, respectivamente. El tamaño de los hematíes también cambia con la edad y, antes de establecer un diagnóstico, deben reconocerse los cambios del VCM normales con el desarrollo (v. tabla 474.1). En el estudio de las extensiones de sangre periférica, a menudo se observan cambios en el aspecto de los hematíes que ayudan aún más a establecer la categoría diagnóstica (fig. 474.4 y tabla 474.4). En las secciones posteriores se describen los detalles de los cambios morfológicos asociados con ciertas enfermedades.

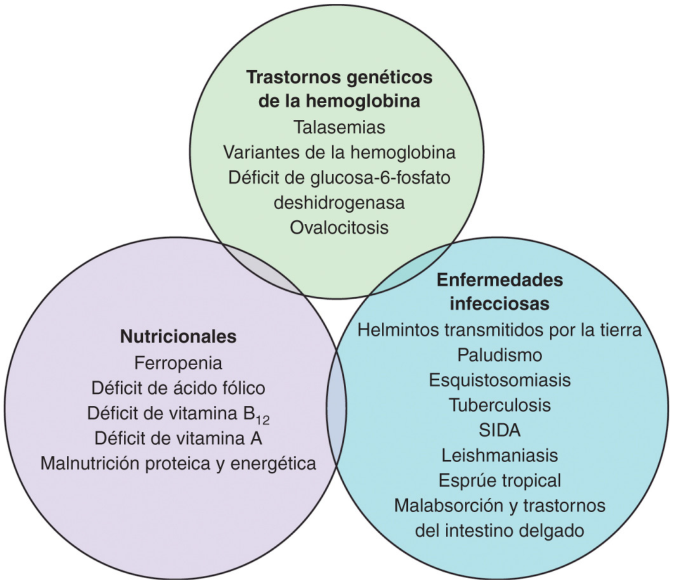

Fig. 474.2 Causas de anemia en los países con poblaciones de ingresos medios o bajos. *(De Balajaran Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, et al: Anaemia in low-income and middle-income countries.* Lancet *378:2123-2134, 2011, Fig. 3.)*

Las anemias también pueden clasificarse en función de criterios fisiológicos. Las dos categorías principales son la **disminución de la producción** y una **mayor destrucción** (o **pérdida**). Los dos grupos no son siempre mutuamente excluyentes. La disminución de la producción eritrocitaria puede ser consecuencia de una eritropoyesis ineficaz o de una eritropoyesis insuficiente de modo completo o relativo. El aumento de la destrucción o pérdida puede ser secundario a hemólisis, secuestro o hemorragia. El porcentaje o el número absoluto de reticulocitos en sangre periférica sirve para diferenciar ambas categorías fisiológicas. El porcentaje normal de reticulocitos en sangre periférica en relación con el número total de eritrocitos es, durante la mayor parte de la infancia, de alrededor del 1%, con un número absoluto de reticulocitos de 25.000-75.000/mm^3. En caso de anemia, debería aumentar la producción de EPO y el número absoluto de reticulocitos. Un número de reticulocitos normal o bajo representa, por lo general, una respuesta inadecuada a la anemia, que se asocia con una insuficiencia relativa de la médula ósea o una eritropoyesis ineficaz. Una cifra elevada de reticulocitos indica que la respuesta de la médula ósea es normal en el contexto de un cuadro de destrucción mantenida de hematíes (hemólisis), secuestro o pérdida (hemorragia).

La figura 474.3 proporciona un abordaje útil para valorar las causas comunes de anemia en los pacientes pediátricos. Los niños con **anemia microcítica** y recuento reticulocitario normal o bajo con frecuencia presentan defectos en la maduración eritroide o una eritropoyesis ineficaz. La causa más frecuente es la **ferropenia** (v. cap. 482). El **rasgo talasémico** constituye el principal diagnóstico diferencial cuando se sospecha ferropenia (v. cap. 489). En la tabla 482.1 (v. cap. 482) se exponen las diferencias entre ambas entidades. También deben considerarse las enfermedades crónicas o inflamatorias (que con mayor frecuencia son normocíticas), el saturnismo y las anemias sideroblásticas, que se exponen en otros capítulos. La microcitosis y la elevación del recuento reticulocitario se asocian con síndromes talasémicos y hemoglobina C y E (v. cap. 489). Se debe destacar que las talasemias y las hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en pacientes de países del Mediterráneo, Oriente Próximo, África o Asia.

La **anemia normocítica** con recuento reticulocitario bajo es la característica de un gran número de anemias. La **anemia de las enfermedades crónicas/inflamatorias** suele ser normocítica (v. cap. 482). La anemia asociada con la insuficiencia renal, causada principalmente por la producción reducida de EPO, invariablemente se encuentra asociada con signos clínicos y de laboratorio de enfermedad renal grave. La producción disminuida o ausente de ERI secundaria a eritroblastopenia transitoria de la infancia, infecciones, fármacos o endocrinopatías suele producir anemia normocítica, al igual que la infiltración tumoral de la médula ósea. En el caso de una neoplasia o leucemia invasiva, pueden encontrarse LEU anormales o células tumorales junto a trombocitopenia o recuentos leucocitarios elevados o reducidos. La hemorragia aguda, el hiperesplenismo y la anemia diseritropoyética congénita de tipo II también cursan con anemia normocítica (v. cap. 479).

En los niños con anemia normocítica y una respuesta reticulocitaria apropiada (elevada), la anemia suele ser secundaria a una hemorragia, a hiperesplenismo o a una hemólisis activa. En los trastornos hemolíticos, la reticulocitosis, la hiperbilirrubinemia indirecta y el aumento de la lactato deshidrogenasa son indicadores de la destrucción acelerada de los

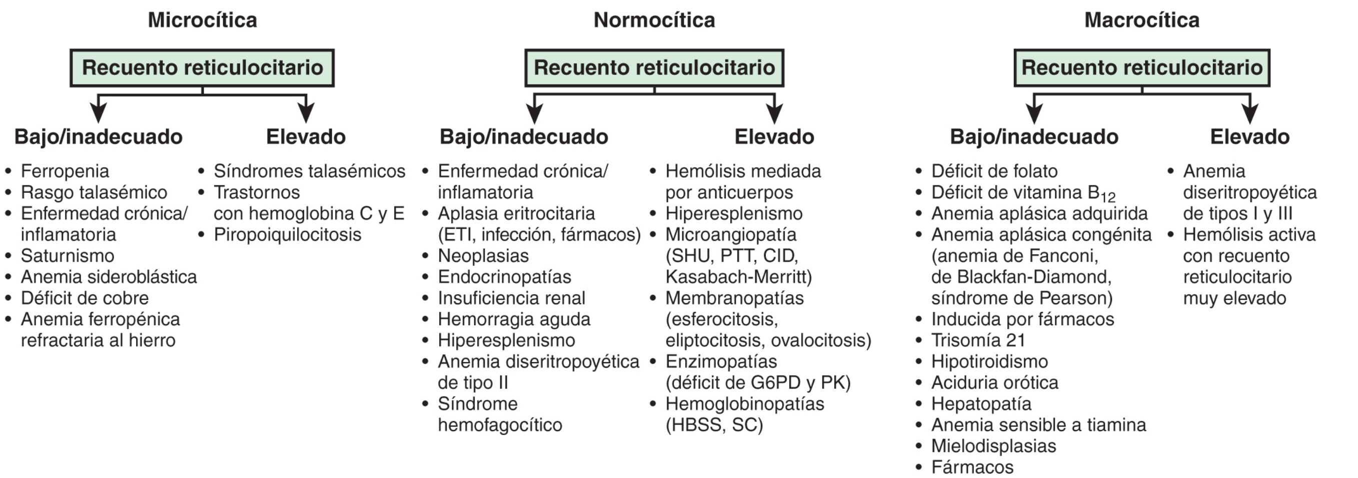

Fig. 474.3 Diagnóstico de la anemia en función del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento reticulocitario. *(Adaptada de Brunetti M, Cohen J: The Harriet Lane handbook, ed 17, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby, p 338.)*

Tabla 474.3 Hallazgos físicos en la evaluación de la anemia

SISTEMA	OBSERVACIÓN	SIGNIFICADO
Piel	Hiperpigmentación	Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita
	Manchas café con leche	Anemia de Fanconi
	Vitíligo	Deficiencia de vitamina B_{12}
	Albinismo oculocutáneo parcial	Síndrome de Chédiak-Higashi
	Ictericia	Hemólisis, hepatitis
	Petequias, púrpura	Infiltración de la médula ósea, hemólisis autoinmune con trombocitopenia autoinmune, síndrome hemolítico urémico
	Exantema eritematoso	Parvovirus, virus de Epstein-Barr
	Exantema en mariposa	Lupus eritematoso sistémico
Cabeza	Abombamiento del frontal	Talasemia mayor, ferropenia grave, hematoma subdural crónico
	Microcefalia	Anemia de Fanconi Síndrome de Blackfan-Diamond
Ojos	Microftalmía	Anemia de Fanconi
	Retinopatía	Hemoglobina SS, enfermedad SC
	Atrofia óptica, ceguera	Osteopetrosis
	Bloqueo de la glándula lagrimal	Disqueratosis congénita
	Anillo de Kayser-Fleischer	Enfermedad de Wilson
	Esclerótica azul	Ferropenia
Oídos	Sordera	Osteopetrosis
Boca	Glositis	Deficiencia de vitamina B_{12}, ferropenia
	Estomatitis angular	Ferropenia
	Labio o paladar hendido	Síndrome de Blackfan-Diamond
	Pigmentación	Síndrome de Peutz-Jeghers (hemorragia intestinal)
	Telangiectasias	Síndrome de Osler-Weber-Rendu (hemorragia)
	Leucoplaquia	Disqueratosis congénita
Tórax	Tórax en escudo o pezones muy separados	Síndrome de Blackfan-Diamond
	Soplo	Endocarditis; hemólisis por válvula protésica
Abdomen	Hepatomegalia	Hemólisis, tumor infiltrativo, enfermedad crónica, hemangioma, colecistitis
	Esplenomegalia	Hemólisis, enfermedad falciforme (temprana), talasemia, paludismo, linfoma, virus de Epstein-Barr, hipertensión portal, síndromes hemofagocíticos
	Nefromegalia	Anemia de Fanconi
	Ausencia de riñón	Anemia de Fanconi
Extremidades	Ausencia de pulgares	Anemia de Fanconi
	Hipoplasia de la eminencia tenar: pulgar trifalángico	Síndrome de Blackfan-Diamond
	Uñas en cucharilla	Ferropenia
	Línea de Beau (uñas)	Intoxicación por metales pesados, enfermedad grave
	Línea de Mees (uñas)	Metales pesados, enfermedad grave, anemia falciforme
	Uñas distróficas	Disqueratosis congénita
	Edema	Enteropatía con pérdida de proteínas inducida por la leche con ferropenia, insuficiencia renal
Recto	Hemorroides	Hipertensión portal
	Heces positivas para hemo	Hemorragia intestinal
Sistema nervioso	Irritabilidad, apatía	Ferropenia
	Neuropatía periférica	Deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12}, saturnismo
	Demencia	Deficiencia de vitaminas B_{12} y E
	Ataxia, signos de las columnas posteriores	Deficiencia de vitaminas B_{12} y E
	Accidente cerebrovascular	Anemia falciforme, hemoglobinuria paroxística nocturna

Adaptada de Scott JP: Hematology. En Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson essentials of pediatrics,* ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders, p 520.

hematíes. Muchas causas de hemólisis se deben a enfermedades extrínsecas (generalmente adquiridas) o intrínsecas (generalmente congénitas) de los eritrocitos. Las alteraciones morfológicas de los ERI (p. ej., esferocitos, células falciformes, microangiopatía) identificadas en las extensiones de sangre periférica suelen ayudar a confirmar la causa de la hemólisis.

En ocasiones, la anemia observada en los niños con células sanguíneas macrocíticas es megaloblástica debido a una alteración de la síntesis de ADN y del desarrollo nuclear (v. cap. 481). En las **anemias megaloblásticas,** las extensiones de sangre periférica contienen grandes macroovalocitos y a menudo se encuentra también hipersegmentación de los núcleos de los neutrófilos. Las principales causas de anemia megaloblástica son la deficiencia de folato, la deficiencia de vitamina B_{12} y ciertos errores innatos raros del metabolismo. Las anemias aplásicas adquiridas y congénitas (síndromes de Blackfan-Diamond y de Fanconi) y el hipotiroidismo cursan con **anemia macrocítica** con recuento reticulocitario bajo o normal. Los pacientes con trisomía 21 presentan células macrocíticas, aunque generalmente no se acompañan de anemia. Un VCM elevado y reticulocitosis pueden observarse en las anemias diseritropoyéticas congénitas de tipo I y III, así como en situaciones en las que la hemólisis provoca una producción tan grande de hematíes jóvenes que el VCM medio es anormalmente alto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

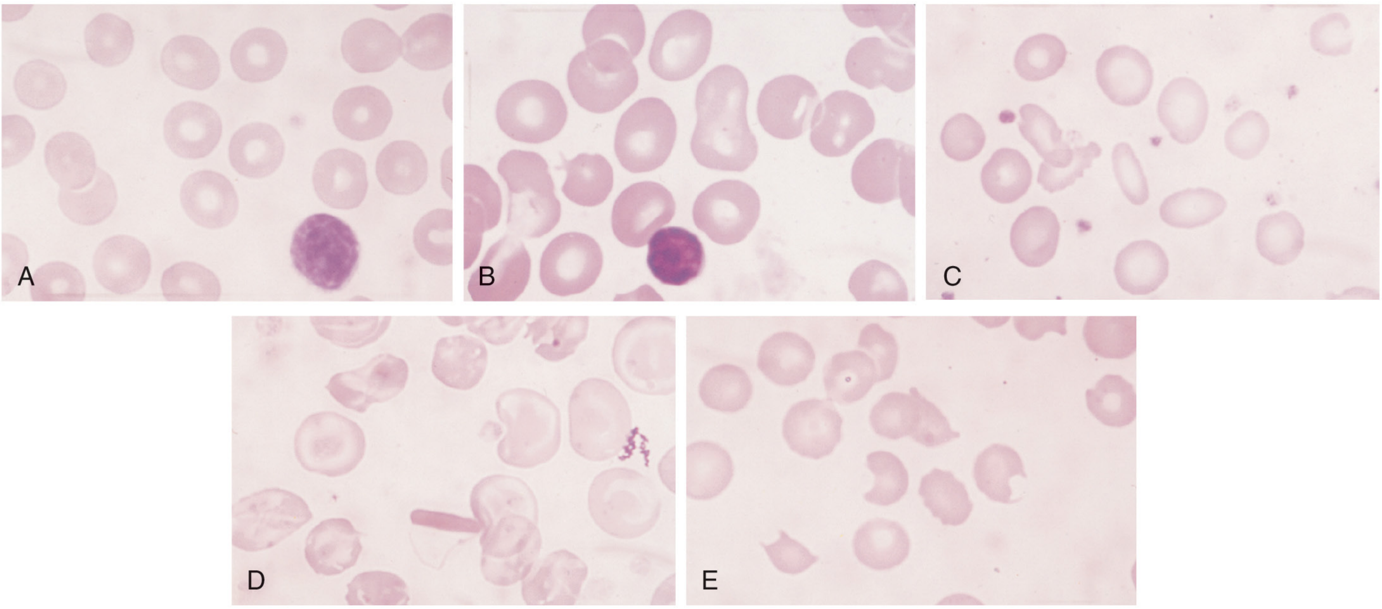

Fig. 474.4 Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. **A,** Células normales. **B,** Macrocitos (deficiencia de folato o de vitamina B_{12}). **C,** Microcitos hipocrómicos (deficiencia de hierro). **D,** Dianocitos (enfermedad de HbCC). **E,** Esquistocitos (síndrome hemolítico urémico). *(Por cortesía del Dr. E. Schwartz.)*

Tabla 474.4 Hallazgos morfológicos en la sangre periférica en varias anemias

MICROCITOS
Ferropenia
Talasemias
Toxicidad por plomo
Anemia de las enfermedades crónicas
 	
MACROCITOS
Recién nacidos
Deficiencia de vitamina B_{12} o folato
Anemia de Blackfan-Diamond
Anemia de Fanconi
Anemia aplásica
Enfermedad hepática
Síndrome de Down
Hipotiroidismo
 	
ESFEROCITOS
Esferocitosis hereditaria
Anemia hemolítica inmunitaria (neonatal o adquirida)
Hiperesplenismo
 	
DREPANOCITOS
Anemias drepanocíticas
  Enfermedad SS
  Enfermedad SC
  Talasemia $S\beta^+$
  Talasemia $S\beta^0$
 	
ELIPTOCITOS
Eliptocitosis hereditaria
Ferropenia
Anemia megaloblástica
 	
DIANOCITOS
Hemoglobinopatías (especialmente, hemoglobina C, SC y talasemia)
Enfermedad hepática
Xerocitosis
	PUNTEADO BASÓFILO
	Talasemia
	Saturnismo
	Mielodisplasia
	
	FRAGMENTOS DE ERI, ESQUISTOCITOS, CRENOCITOS
	Coagulación intravascular diseminada
	Síndrome hemolítico urémico
	Púrpura trombocitopénica trombótica
	Síndrome de Kasabach-Merritt
	Hemólisis traumática
	Uremia
	Enfermedad hepática
	
	NEUTRÓFILOS HIPERSEGMENTADOS
	Deficiencia de vitamina B_{12} o folato
	
	BLASTOS
	Leucemia (LLA o LMA)
	Infección grave (infrecuente)
	Leucopenia, trombocitopenia
	Anemia de Fanconi
	Anemia aplásica
	Leucemia
	Histiocitosis hemofagocítica
	
	CUERPOS DE HOWELL-JOLLY
	Asplenia, hiposplenia
	Ferropenia grave

LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda.
De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al., editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-7, p 666).

Sección 2

Anemias por producción inadecuada

Capítulo 475

Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond)

Courtney D. Thornburg

La anemia de Blackfan-Diamond (ABD) es un **síndrome** congénito infrecuente, que cursa con **insuficiencia de la médula ósea** y que suele volverse sintomático en la infancia temprana. Más del 90% de los casos se manifiesta en el primer año de vida, aunque en algunas ocasiones se diagnostica en una infancia más tardía. El trastorno se caracteriza por anemia, generalmente normocrómica y macrocítica, reticulocitopenia y deficiencia o ausencia de precursores eritroides en una médula ósea que, por lo demás, muestra una celularidad normal. Hasta el 50% de los individuos afectados presenta alteraciones extrahematopoyéticas adicionales.

ETIOLOGÍA

Las mutaciones asociadas a la ABD se identificaron inicialmente en 1997 en *RPS19,* un gen que codifica una proteína componente de la subunidad pequeña 40S del ribosoma. Estas mutaciones de *RPS19,* todas de herencia dominante, se encontraron aproximadamente en el 25% de los pacientes. Se han identificado otros genes de proteínas de los ribosomas (RP), cada uno de los cuales codifica una proteína distinta de la subunidad pequeña (40S) o grande (60S) del ribosoma. Se identificaron mutaciones en los genes de las RP hasta en el 70% de los casos, en la mayoría con herencia autosómica dominante. Se siguen identificando y describiendo nuevas mutaciones. Puesto que la mayor parte de las mutaciones causales están en los genes de las RP, este trastorno se suele denominar **ribosomopatía.**

También se ha implicado en la ABD a *GATA1,* un gen no relacionado con las RP. Las mutaciones de *GATA1* se heredan con un patrón recesivo ligado a X y habitualmente no producen manifestaciones extrahematopoyéticas. No está claro si estas dos vías, una vinculada con la disfunción del ribosoma y la otra, con una alteración de la producción de *GATA1,* provocan de forma independiente el mismo fenotipo o, como alternativa, si la ABD se relaciona con una sola vía que condiciona vinculaciones funcionales entre los ribosomas y *GATA1* (fig. 475.1).

EPIDEMIOLOGÍA

La ABD afecta, aproximadamente, a unos 7 individuos por millón de nacidos vivos. Se trata de un trastorno autosómico dominante, aunque pueden demostrarse también otros patrones de herencia. Es interesante que existe una notable diversidad fenotípica en la ABD, incluso en familias que comparten la misma mutación, lo que sugiere que algunos modificadores genéticos adicionales influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad. Las recomendaciones de consenso internacionales sugieren aplicar el diagnóstico de ABD «no clásica» a los familiares que son portadores de una mutación conocida y a aquellos que no tienen ninguna mutación conocida, pero presentan una alteración asociada o una anomalía analítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hacia los 2-6 meses de vida se desarrolla una intensa anemia, que en ocasiones puede aparecer más tarde. Aproximadamente, el 25% de los pacientes presenta anemia al nacer y en pocos casos se encuentra hidropesía fetal; el 92% de los casos se diagnostica durante el primer año de vida. Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes presenta malformaciones congénitas y en el 25% de los pacientes con ABD se encuentra más de una malformación (tabla 475.1). Las alteraciones más comunes son las craneofaciales (50%

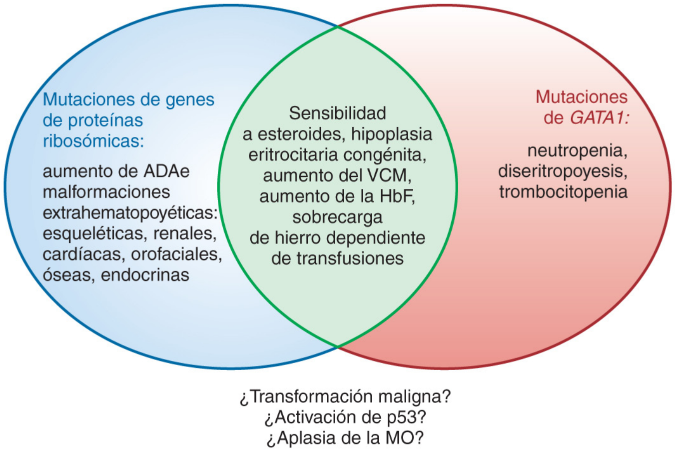

Fig. 475.1 Fenotipos comunes y específicos en la aplasia eritrocitaria causada por mutaciones de los genes de las RP y de *GATA1.* ADAe, actividad de adenosina desaminasa eritrocitaria; HbF, hemoglobina fetal; MO, médula ósea; VCM, volumen corpuscular medio. *(Adaptada de Weiss MJ, Mason PJ, Bessler M: What's in a name?* J Clin Invest *122:2346-2349, 2012.)*

Tabla 475.1 Malformaciones congénitas observadas en la anemia de Blackfan-Diamond

TIPO/LOCALIZACIÓN	MALFORMACIONES
Craneofaciales	Hipertelorismo Puente nasal ancho y plano Paladar hendido Paladar ojival Microcefalia Micrognatia Microtia Orejas de implantación baja Línea del cabello baja Ptosis
Oculares	Glaucoma congénito Estrabismo Pliegues epicánticos Cataratas congénitas
Cuello	Cuello corto Cuello alado Deformidad de Sprengel Deformidad de Klippel-Feil
Pulgares	Trifalángicos Dobles o bífidos Hipoplásicos Eminencia tenar plana Ausencia de arteria radial
Urogenitales	Ausencia de riñón Riñón en herradura Hipospadias
Cardíacas	Comunicación interventricular Comunicación interauricular Coartación aórtica Malformaciones cardíacas complejas
Otras	Bajo peso al nacer Talla corta Sindactilia Dificultades para el aprendizaje

Hay malformaciones múltiples, habitualmente craneofaciales, hasta en el 25% de los pacientes afectados. Tiene, al menos, 1 malformación el 40-50%.

De Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference, *Br J Haematol* 142[6]:859-876, 2008 (Table IV).

de los casos), entre las cuales se encuentran la nariz aplanada y el paladar ojival. Las malformaciones esqueléticas, sobre todo del miembro superior y la mano, se describen en el 30%. Las alteraciones del pulgar, como el aplanamiento de la eminencia tenar y los pulgares trifalángicos, pueden ser bilaterales o unilaterales. El pulso radial puede encontrarse ausente. También se han identificado alteraciones urogenitales (38%), cardíacas (30%), oculares y musculoesqueléticas. La talla baja es frecuente, aunque con frecuencia no está claro si es consecuencia de la propia enfermedad, de los tratamientos relacionados o de ambos factores.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los eritrocitos (ERI) suelen ser macrocíticos para la edad del paciente, aunque en las extensiones de sangre periférica no se observa la hipersegmentación de los neutrófilos ni otras características de las anemias megaloblásticas. El patrón enzimático de los eritrocitos es similar al de la población eritrocitaria «fetal» y, además, hay aumento de la hemoglobina fetal (HbF) y mayor expresión del antígeno «i». La actividad de la **adenosina desaminasa eritrocitaria** (ADAe) está aumentada en la mayoría de los pacientes con ABD, un hallazgo que ayuda a distinguir la aplasia ERI congénita de la **eritroblastopenia transitoria de la infancia** adquirida (ETI) (v. cap. 477). Como la elevación de la actividad de la ADAe no es una característica de los ERI fetales, la medición de esta enzima puede ser una ayuda especialmente útil para diagnosticar la ABD en los lactantes muy pequeños. También puede observarse trombocitosis o más raramente trombocitopenia y, a veces, neutropenia. Es característico que el recuento reticulocitario sea muy bajo, pese a la gravedad de la anemia. Los precursores eritroides de la médula ósea están muy reducidos en la mayoría de los casos, aunque los demás elementos medulares suelen ser normales. La concentración sérica de hierro es alta. A diferencia de lo que sucede en la anemia de Fanconi, no se observa ningún incremento de las roturas cromosómicas cuando se somete a los linfocitos a la acción de los agentes alquilantes. La tabla 475.2 describe los criterios diagnósticos propuestos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia hipoplásica congénita debe diferenciarse de otras anemias con recuentos reticulocitarios bajos. El síndrome de la ETI a menudo es el principal diagnóstico alternativo. En la tabla 477.1 se expone una comparación útil de los hallazgos de estas enfermedades (v. cap. 477). La ETI a menudo se diferencia de la ABD por su comienzo relativamente tardío, aunque en ocasiones puede manifestarse en lactantes menores de 6 meses. La macrocitosis, las alteraciones congénitas, las características de los ERI fetales y la elevación de la ADAe se asocian generalmente con la ABD y no con la ETI.

Otros síndromes hereditarios que cursan con una insuficiencia medular macrocítica, sobre todo la **anemia de Fanconi** y el **síndrome de Shwachman-Diamond** (v. cap. 495), deberían incluirse en el diagnóstico diferencial, al igual que los síndromes mielodisplásicos. El **síndrome de Aase** incluye aplasia ERI congénita con pulgar trifalángico, cardiopatía congénita y paladar hendido. La **anemia de la enfermedad hemolítica del recién nacido** también puede tener rasgos parecidos a la ABD, dado que puede tener un curso prolongado y, en ocasiones, puede asociarse a una importante reducción de la eritropoyesis. Este tipo de anemia se resuelve de forma espontánea entre las 5 y las 8 semanas de vida. Varios tipos de enfermedad hemolítica crónica pueden complicarse con **crisis aplásicas,** caracterizadas por reticulocitopenia y disminución del número de precursores eritroides. Esta complicación suele ocurrir pasados los primeros meses de vida y con frecuencia se relaciona con **infecciones por el parvovirus B19** (v. cap. 477). La infección intrauterina por el parvovirus B19 también puede dar lugar a una aplasia eritrocitaria pura en el lactante e incluso a una hidropesía fetal en el momento del nacimiento (v. cap. 278). Cuando se diagnostica una ABD en lactantes pequeños, es importante descartar una infección por el parvovirus B19 con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. También deben descartarse otras infecciones, incluyendo la infección por el VIH, así como fármacos, procesos inmunitarios y el síndrome de Pearson (v. cap. 476).

Tabla 475.2 Criterios diagnósticos de los pacientes con anemia de Blackfan-Diamond

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	CRITERIOS DE APOYO: Criterios mayores	CRITERIOS DE APOYO: Criterios menores
Edad menor de 1 año	Mutaciones patógenas	Elevación de la adenosina desaminasa eritrocitaria
Anemia macrocítica	Antecedentes familiares	Malformaciones congénitas de la anemia de Blackfan-Diamond
Reticulocitopenia		Hemoglobina fetal elevada
Escasez de precursores eritroides en la médula ósea		No hay datos de otros síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

De Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al: Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference, *Br J Haematol* 142(6):859-876, 2008.

TRATAMIENTO

Los **corticoides** son el pilar principal del tratamiento y alrededor del 80% de los pacientes responden inicialmente. Dado que estos fármacos alteran el crecimiento lineal y el desarrollo físico y neurocognitivo, muchos hematólogos mantienen a los lactantes con transfusiones crónicas y retrasan el tratamiento con corticoides hasta que pasa el primer año de vida. Como prueba inicial, se administra prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día dividido en tres dosis. Entre 1-3 semanas después de la instauración del tratamiento, suele observarse un incremento de los precursores eritroides en la médula ósea, seguido de una reticulocitosis periférica. La hemoglobina puede alcanzar cifras normales en 4-6 semanas, aunque la tasa de respuesta es muy variable. Una vez que se ha comprobado que la concentración de hemoglobina está aumentando, puede reducirse la dosis de corticoides de manera gradual, para acabar dejando la menor dosis efectiva diaria, que se administra en una sola toma. A continuación, esta dosis puede doblarse, administrarla en días alternos y disminuirla en lo posible para mantener una concentración de hemoglobina ≥9 g/dl. La dosis de mantenimiento no debería superar 0,5 mg/kg/día o 1 mg/kg/día a días alternos. En algunos pacientes pueden bastar dosis de prednisona muy pequeñas, de tan solo 2,5 mg dos veces por semana, para mantener una eritropoyesis adecuada. Se deberían programar exploraciones de vigilancia y realizar pruebas para descartar efectos secundarios de los corticoides en todos los pacientes, independientemente de la dosis. Se debe administrar una profilaxis adecuada contra *Pneumocystis* cuando se lleve más de 1 mes con dosis altas de corticoides y mantenerla hasta que el paciente reciba dosis bajas en días alternos. El tratamiento con corticoides se interrumpe en muchos niños con ABD generalmente debido a efectos secundarios inaceptables o porque la enfermedad se hace refractaria al tratamiento

Hacen falta **transfusiones de eritrocitos** de forma crónica en, aproximadamente, el 35% de los pacientes, incluyendo los que nunca han respondido a corticoides (30%), los que son refractarios a los corticoides (15%) y aquellos a los que no se puede pasar a una dosis aceptablemente baja (50%). Las transfusiones se administran a intervalos de 3-5 semanas para mantener una hemoglobina superior a 8 g/dl. Algunos niños más pequeños necesitan concentraciones de hemoglobina superiores a 9 g/dl para mantener un crecimiento y una actividad normales. Se debe iniciar un programa de detección selectiva adecuado y al final administrar un tratamiento quelante cuando se produce una sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones. En un caso publicado se trató a un paciente con una ABD con L-leucina y se consiguió que no dependiera de las transfusiones y que siguiera en remisión durante más de 5 meses. Se están realizando más estudios preclínicos y clínicos.

Se han descrito casos de remisión espontánea de la anemia independientemente del tratamiento con corticoides o transfusiones. La probabilidad de remisión es del 25% a los 25 años y la mayor parte de las remisiones se producen durante la primera década. En estas circunstancias persisten una anemia macrocítica leve y un aumento de las concentraciones de ADA en los eritrocitos.

El **trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH)** puede ser curativo. Los mejores resultados se obtienen con donantes emparentados con un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible en niños de 9 años o menos. Se recomienda realizar un TCPH de un hermano con HLA compatible a una edad temprana. Una recomendación es el TCPH a los 3-9 años y algunos autores proponen el TCPH a una edad más temprana para evitar la sobrecarga de hierro y la alosensibilización por las transfusiones crónicas de eritrocitos. Es importante realizar un cribado cuidadoso de los hermanos donantes, incluido el genotipo, si se conoce, para asegurarse de que el donante no sea portador del gen de la ABD del paciente. Las mejoras de los TCPH de donantes alternativos sugieren que esta modalidad puede convertirse en una alternativa importante en algunos pacientes seleccionados.

PRONÓSTICO

La ABD se ha identificado como un *síndrome de predisposición al cáncer* por el mayor riesgo de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma de colon, osteosarcoma y cánceres genitales femeninos.

Los pacientes tienen riesgo de trastornos endocrinos relacionados con la sobrecarga de hierro (diabetes, hipogonadismo), especialmente si se les trasfunde. Los pacientes a los que se les ha realizado un TCPH tienen riesgo de los efectos tardíos asociados (v. caps. 163-165). La supervivencia actual global de todos los pacientes con una ABD es, aproximadamente, del 75% a los 40 años y alcanza el 87% en los que reciben corticoides y el 57% en los pacientes dependientes de transfusiones. De las muertes notificadas, el 67% se relacionó con el tratamiento y el 22% con la propia ABD (tumores malignos y anemia aplásica grave).

Los datos de los resultados del tratamiento y la supervivencia se recogen en el registro Diamond-Blackfan Anemia Registry (https://www.dbar.org).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 476

Síndrome de Pearson

Courtney D. Thornburg

El **síndrome pancreático-medular de Pearson** (SP) es un trastorno mitocondrial infrecuente, que cursa con una anemia hipoplásica que puede confundirse, en un principio, con el síndrome de Blackfan-Diamond (anemia) o con la eritroblastopenia transitoria de la infancia (v. cap. 477). La insuficiencia medular suele aparecer en el período neonatal y se caracteriza por una **anemia macrocítica** y, a veces, por neutropenia y trombocitopenia. En la médula se encuentran eritroblastos y mieloblastos vacuolados (fig. 476.1). El SP es una variante peculiar de la **anemia sideroblástica congénita,** pues en la médula ósea existen también sideroblastos en anillo. La concentración de hemoglobina F está elevada. Existe una afectación multiorgánica caracterizada por retraso de crecimiento y síntomas de disfunción pancreática exocrina, defectos hepáticos y tubulares renales, malabsorción y miopatía. Se han descrito casos de disfunción endocrina (diabetes de tipo 1, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo). En casos infrecuentes, cuando la enfermedad no resulta mortal en la primera infancia, el SP puede evolucionar con aparición de síntomas compatibles con el **síndrome de Kearns-Sayre,** un trastorno mitocondrial de inicio precoz muy infrecuente que produce acidosis láctica y oftalmoplejía externa progresiva (disminución de los movimientos oculares y ptosis), retinitis pigmentada, sordera, ataxia cerebelosa y bloqueo cardíaco.

El síndrome de Pearson se debe a **deleciones del ADN mitocondrial (ADNmt)** de tamaño y localización variable heredadas de la madre, similar a la deleción del ADNmt descrita en el síndrome de Kearns-Sayre. Existe heterogeneidad en distintos tejidos y entre pacientes, lo que justifica la variabilidad del cuadro clínico. La proporción de ADNmt que ha sufrido una deleción en la médula ósea se correlaciona con la gravedad del cuadro hematológico y un cambio en el porcentaje de los tipos de ADNmt en los tejidos a lo largo del tiempo puede asociarse a una mejoría espontánea de la hipoproliferación eritrocitaria. El SP se puede confundir con la anemia de Blackfan-Diamond (ABD) debido a la superposición de sus características, como anemia grave que comienza a una edad temprana. La evaluación para detectar deleciones del ADNmt diferenciará el SP de la ABD (v. cap. 475).

El tratamiento de las manifestaciones hematológicas de la enfermedad es, principalmente, de soporte e incluye transfusiones de eritrocitos para corregir la anemia y factor estimulante de colonias de granulocitos para corregir los episodios de neutropenia grave. Los episodios de acidosis láctica y la aparición de pancitopenia conllevan una morbilidad importante. En dos pacientes que precisaron un trasplante de células precursoras hematopoyéticas por pancitopenia se corrigieron las alteraciones tanto hematológicas como mitocondriales.

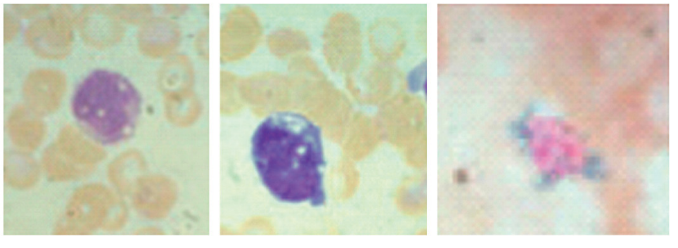

Fig. 476.1 Morfología de la médula ósea en el síndrome de Pearson. *Izquierda*, vacuolas en un precursor mieloide. *Centro*, vacuolas en un precursor eritroide. *Derecha*, sideroblasto en anillo. *(De Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*, Blood Rev *24:101-122, 2010, Fig 14.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 477

Anemias eritrocitarias puras adquiridas

Courtney D. Thornburg

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

La eritroblastopenia transitoria de la infancia **(ETI)** es la *aplasia eritrocitaria adquirida* más frecuente en la infancia. Su prevalencia es superior a la de la anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond, ABD). Este síndrome de anemia hipoplásica transitoria grave afecta, sobre todo, a niños previamente sanos entre 6 meses y 3 años; la mayoría de los niños superan los 12 meses en el momento de la presentación. Solo el 10% de los pacientes afectados son mayores de 3 años. La incidencia anual se estima en 4,3 casos por 100.000 niños, aunque es probable que sea superior, porque muchos casos pueden no ser diagnosticados y porque la ETI habitualmente se cura espontáneamente. La supresión de la eritropoyesis se ha relacionado con mecanismos mediados por células e IgG e IgM. Se han descrito casos familiares, lo que sugiere un componente hereditario. La ETI a menudo aparece tras una enfermedad viral, aunque no se ha identificado ningún virus específico de modo constante.

La supresión temporal de la eritropoyesis produce **reticulocitopenia** y anemia normocítica de moderada a grave. Hasta en el 20% de los casos existe algún grado de neutropenia. El recuento de plaquetas es normal o alto. Al igual que sucede en la anemia ferropénica y en otras hipoplasias eritrocitarias, es probable que la trombocitosis se deba al ascenso de la eritropoyetina (EPO), que tiene cierta homología con la trombopoyetina (TPO). El volumen corpuscular medio (VCM) es normal para la edad y las concentraciones de hemoglobina fetal (HbF) también lo son antes de la fase de recuperación. Las concentraciones eritrocitarias de adenosina desaminasa son normales en la ETI, lo que contrasta con la elevación observada en la mayor parte de los casos de anemia hipoplásica congénita (tabla 477.1). A veces es difícil distinguirla de la ABD, pero las diferencias en cuanto a la edad de comienzo y al VCM, la HbF y la adenosina desaminasa en relación con la edad suelen servir de ayuda. La incidencia máxima de ETI coincide con la de la anemia ferropénica en los lactantes alimentados con leche como fuente calórica principal; sin embargo, las diferencias del VCM deben ayudar a distinguir entre ETI y ABD.

La práctica totalidad de los niños se recupera al cabo de 1-2 meses. Si la anemia es intensa y no se aprecian signos de recuperación precoz, podrán ser necesarias transfusiones. El desarrollo de la anemia es lento y solo en los casos graves aparecen síntomas importantes. *Los corticoides no tienen efecto alguno en esta enfermedad.* A todo niño con una posible ETI que precise más de una transfusión deberá hacérsele un nuevo estudio para descartar otro posible diagnóstico. En raras ocasiones, un caso prolongado de ETI aparente es, en realidad, una aplasia eritrocitaria provocada por parvovirus en un niño con una *anemia hemolítica* o una *inmunodeficiencia congénita* o *adquirida.*

APLASIA ERITROCITARIA ASOCIADA CON INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

El parvovirus B19 es un agente infeccioso frecuente que causa el **eritema infeccioso** (quinta enfermedad) (v. cap. 278). También es la causa mejor documentada de aplasia eritrocitaria de origen vírico en pacientes con **hemólisis crónica,** pacientes inmunodeprimidos y fetos durante la vida intrauterina. Este pequeño virus monocatenario sin envoltura es especialmente infeccioso y citotóxico para las células progenitoras eritroides de la médula ósea, interaccionando específicamente con el antígeno P eritrocitario. Además de la disminución o la ausencia de precursores eritroides, en el estudio bajo microscopia óptica de muestras de médula ósea pueden observarse

Tabla 477.1 Comparación entre la anemia de Blackfan-Diamond y la eritroblastopenia transitoria de la infancia

CARACTERÍSTICA	ABD	ETI
Varón:mujer	1:1	1:3
EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, VARONES (meses)		
Media	10	26
Mediana	2	23
Rango	0-408	1-120
EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, MUJERES (meses)		
Media	14	26
Mediana	3	23
Rango	0-768	1-192
Niños >1 año	9%	82%
Niñas >1 año	12%	80%
Etiología	Genética	Adquirida, posiblemente familiar
Antecedentes	Ninguno	Enfermedad vírica
Alteraciones en la exploración física (presencia de malformaciones congénitas)	25%	0%
PRUEBAS DE LABORATORIO		
Hemoglobina (g/dl)	1,2-14,8	2,2-12,5
Leucocitos <5.000/µl	15%	20%
Plaquetas >400.000/µl	20%	45%
Adenosina desaminasa	Aumentada	Normal
VCM elevado en el momento del diagnóstico	80%	5%
VCM elevado durante la recuperación	100%	90%
VCM elevado durante la remisión	100%	0%
HbF elevada al diagnóstico	100%	20%
HbF elevada durante la recuperación	100%	100%
HbF elevada durante la remisión	85%	0%
Antígeno i elevado	100%	20%
Antígeno i elevado durante la recuperación	100%	60%
Antígeno i elevado durante la remisión	90%	0%

ABD, anemia de Blackfan-Diamond; ETI, eritroblastopenia transitoria de la infancia; HbF, hemoglobina fetal; VCM, volumen corpuscular medio.

De Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D et al., editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 6, vol 1, Philadelphia, 2003, Saunders, p 329. Adaptada de Alter BP: The bone marrow failure syndromes. En Nathan DG, Oski FA, editors: *Hematology of infancy and childhood,* ed 3, Philadelphia, 1987, Saunders, p 159; y Link MP, Alter BP: Fetal erythropoiesis during recovery from transient erythroblastopenia of childhood (TEC), *Pediatr Res* 15:1036-1039, 1981.

inclusiones nucleares características en los eritroblastos y pronormoblastos gigantes. El virus no provoca una anemia significativa en los individuos inmunocompetentes con eritrocitos de duración normal.

Puesto que la infección por este virus suele ser transitoria y la recuperación tiene lugar en <2 semanas, los niños, por lo demás, normales, en los que la esperanza de vida de los hematíes es de 100 a 120 días, no sufren anemia o no es detectable. En los pacientes con **hemólisis,** como la causada por una esferocitosis hereditaria, una anemia hemolítica inmune o una drepanocitosis, en los que la esperanza de vida de los hematíes es mucho menor, una breve interrupción de la eritropoyesis puede dar lugar a una anemia grave, un cuadro conocido como **crisis aplásica.** Cuando se precise un diagnóstico definitivo, en las pruebas complementarias se deben incluir la concentración de IgG e IgM séricas contra el parvovirus y, en caso necesario, la detección vírica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La recuperación de la anemia moderada o grave suele ser espontánea y va precedida de la aparición de eritrocitos nucleados, con la consiguiente reticulocitosis en sangre periférica. Cuando los síntomas secundarios a la anemia son importantes, puede ser necesaria la transfusión. En niños con hemólisis crónica, las crisis aplásicas por parvovirus generalmente ocurren solo una vez. En las familias con más de un niño afectado con un trastorno hemolítico, los padres deben ser informados de que en el resto de los niños puede producirse un cuadro de aplasia eritrocitaria similar si previamente no han sido infectados. Durante el episodio de crisis aplásica, el niño puede ser contagioso y se le debe aislar de los pacientes en riesgo.

Puede ocurrir una infección por parvovirus persistente en niños con **inmunodeficiencias congénitas,** síndromes linfoproliferativos, en los que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores o en los que padecen SIDA o infección por VIH, ya que estos niños pueden ser incapaces de desarrollar una respuesta adecuada de anticuerpos. La aplasia eritrocitaria pura resultante puede ser grave y, a veces, se cree que el niño afectado sufre una ETI. Esta modalidad de aplasia eritrocitaria difiere de la ETI en la ausencia de recuperación espontánea y en que a menudo es preciso administrar más de una transfusión. El diagnóstico de infección por parvovirus se hace demostrando el ADN mediante PCR en sangre periférica o en médula ósea, ya que las respuestas serológicas habituales, caracterizadas por la concentración de IgG o IgM sérica contra el parvovirus, están disminuidas en los pacientes con inmunodeficiencia. El tratamiento de estos casos de infección crónica puede hacerse con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas, que contiene anticuerpos neutralizantes del parvovirus y es eficaz a corto plazo.

Las infecciones por parvovirus y la consiguiente destrucción de los precursores eritroides también pueden producirse durante la vida intrauterina. Estos cuadros se asocian con aumento de la frecuencia de abortos espontáneos en el primer y segundo trimestres, y de recién nacidos con **hidropesía fetal** y anemia (v. cap. 124). La presencia de infección congénita persistente por parvovirus se detecta estudiando el ADN mediante PCR de la médula ósea y/o de la sangre periférica, ya que la tolerancia inmunitaria al virus puede evitar el desarrollo normal de anticuerpos específicos.

OTRAS APLASIAS ERITROCITARIAS DE LA INFANCIA

La aplasia eritrocitaria adquirida en los adultos suele ser crónica y mediada por anticuerpos, y a menudo se asocia a trastornos como leucemia linfoide crónica, linfomas, timomas, síndromes linfoproliferativos y lupus eritematoso sistémico. Este tipo de aplasia eritrocitaria crónica producida por anticuerpos, que con frecuencia responde al tratamiento inmunosupresor, es bastante infrecuente en la infancia. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura adquirida, atribuibles a la supresión de los linfocitos T.

La aplasia eritrocitaria pura puede deberse a infecciones distintas al parvovirus, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Algunos fármacos, como el cloranfenicol, también pueden inhibir la eritropoyesis de modo dependiente de la dosis. Este fármaco puede producir efectos reversibles en la médula ósea, que se manifiestan por reticulocitopenia, hipoplasia eritroide y pronormoblastos vacuolados. Estas manifestaciones difieren de las de la anemia aplásica idiosincrásica grave, que sucede con muy poca frecuencia en pacientes en tratamiento con cloranfenicol. La aplasia eritrocitaria pura adquirida, mediada por anticuerpos, es también una rara complicación observada en pacientes que siguen tratamiento crónico con fármacos estimuladores de la eritropoyesis por una nefropatía crónica. El tratamiento puede incluir inmunosupresión y trasplante renal, además de la suspensión de los fármacos estimuladores de la eritropoyesis y el tratamiento de la anemia con transfusiones de hematíes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 478 Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías

478.1 Anemia de las enfermedades crónicas

Courtney D. Thornburg

La anemia de las enfermedades crónicas **(AEC),** también conocida como **anemia de la inflamación,** se observa en enfermedades en las que existe una activación inmunitaria mantenida. Se produce en una amplia gama de

trastornos, como infecciones, tumores malignos, insuficiencia renal crónica, autoinmunidad y enfermedad de injerto contra huésped. Se encuentra una anemia similar asociada a las nefropatías crónicas. La AEC es típicamente una anemia hipoproliferativa normocrómica y normocítica leve o moderada, asociada a una disminución de la concentración de hierro sérico y una saturación de transferrina baja.

ETIOLOGÍA

La menor vida de los hematíes, el trastorno de la eritropoyesis y el aumento en la captación de hierro por el sistema reticuloendotelial son importantes mecanismos que contribuyen a la anemia. La modesta reducción de la longevidad de los eritrocitos es, quizás, el componente peor comprendido de la fisiopatología de la AEC. El aumento de las concentraciones de citocinas, como la interleucina 1, puede aumentar la capacidad de los macrófagos de ingerir y destruir los eritrocitos. Los defectos en la eritropoyesis, tanto en la proliferación como en la diferenciación de los precursores, se han atribuido a la inhibición mediada por citocinas/células inmunitarias de la producción y supresión de la médula ósea por la eritropoyetina.

Las alteraciones asociadas a la AEC en el reciclaje del hierro se caracterizan por la acumulación de hierro en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, a pesar de que las concentraciones de hierro sérico sean bajas. El paso de hierro de la circulación al sistema reticuloendotelial condiciona una ferropenia *funcional,* que determina un trastorno en la síntesis del hemo y una eritropoyesis con una cantidad de hierro limitada, que contribuyen a la anemia. Estas alteraciones en el metabolismo del hierro se han explicado por el aumento asociado a la inflamación de la síntesis de **hepcidina,** una proteína reguladora clave que controla la absorción intestinal de hierro y su distribución tisular. La hepcidina, aunque se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos, también se expresa en otras células, incluidos los monocitos y los macrófagos. Actúa uniéndose al exportador de hierro, la **ferroportina,** e iniciando su degradación (fig. 478.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los signos y síntomas importantes asociados con la AEC son los de la enfermedad subyacente, la presencia de una anemia leve o moderada puede afectar a la calidad de vida de estos pacientes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La concentración de hemoglobina suele variar de 6 a 9 g/dl. La anemia es, en general, normocítica y normocrómica, aunque en algunos pacientes puede encontrarse discreta hipocromía y microcitosis, sobre todo si existe una ferropenia asociada. Los recuentos absolutos de reticulocitos son normales o bajos y la leucocitosis es frecuente. La sideremia es baja, sin el aumento de la transferrina sérica (proteína transportadora de hierro) que ocurre en la anemia ferropénica. Este patrón de baja concentración sérica de hierro con proteína transferrina sérica normal o baja es un hallazgo habitual, pero facilita el diagnóstico. *Puede encontrarse una elevación de la ferritina sérica secundaria a la inflamación.* El **receptor soluble de transferrina** (sTfR) es una prueba diagnosticada utilizada para distinguir la AEC de la anemia ferropénica (AF); la concentración de sTfR está elevada en la AF y es normal en la AEC. La celularidad de la médula ósea es normal, los precursores eritroides son normales o están algo disminuidos, la hemosiderina medular puede estar aumentada y puede haber hiperplasia granulocítica.

TRATAMIENTO

El mejor abordaje de la AEC es el tratamiento del trastorno de base, si es posible. Cuando se consigue controlar la enfermedad sistémica asociada, la anemia mejorará o se resolverá. Las transfusiones elevan temporalmente

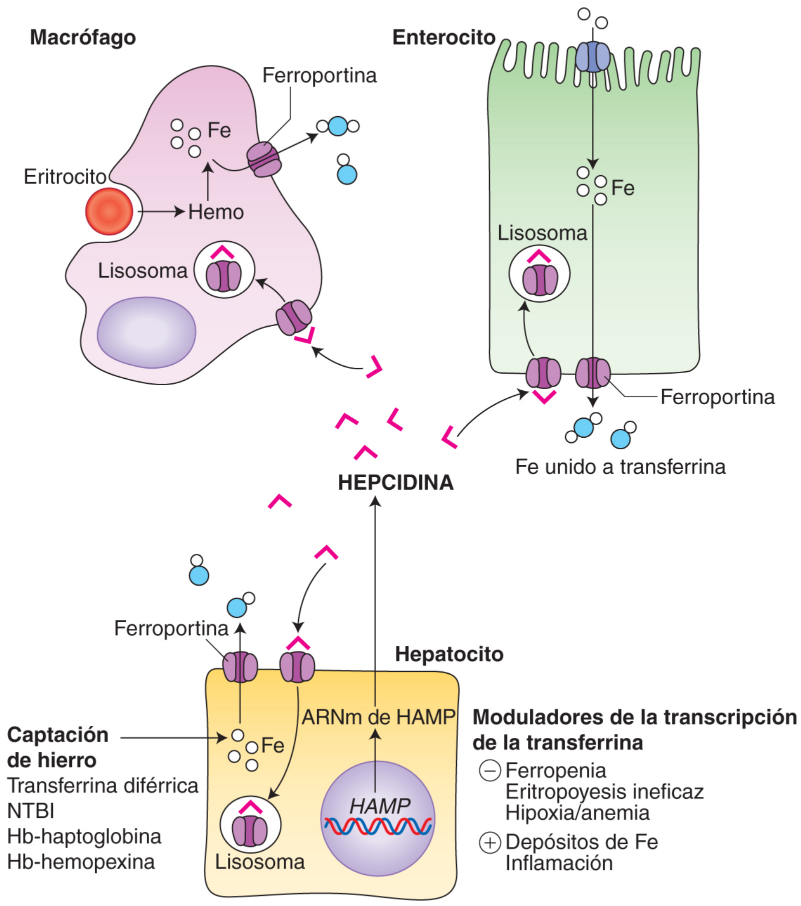

Fig. 478.1 Importancia del papel de la hepcidina en el metabolismo del hierro. La hepcidina, sintetizada por los hepatocitos, regula a la baja la salida de hierro hasta la transferrina circulante desde las células «donantes» de hierro (hepatocitos, macrófagos y enterocitos duodenales), favoreciendo la interiorización y la degradación lisosómica de la ferroportina. Los hepatocitos captan hierro de diversas maneras, mientras que los enterocitos obtienen el hierro predominantemente de la luz intestinal, y los macrófagos están especializados para manejar la elevada salida de hierro desde los eritrocitos senescentes. *(De Pippard M: Iron deficiency anemia, anemia of chronic disorders and iron overload. En Porwit A, McCullough J, Erber WN, editors:* Blood and bone marrow pathology, *ed 2, London, 2011, Elsevier, Fig 11-5.)*

la concentración de hemoglobina, pero rara vez están indicadas. Los **fármacos estimuladores de la eritropoyesis** (FEE), como la eritropoyetina (EPO) recombinante humana o los preparados de semivida prolongada relacionados, pueden incrementar las cifras de hemoglobina y mejorar la actividad y la sensación de bienestar. Cuando se administran FEE, suele ser necesario administrar hierro para que su efecto sea óptimo. La respuesta a estos fármacos es muy variable y los pacientes que responden mal pueden necesitar dosis altas para conseguir las concentraciones de hemoglobina deseadas. En adultos, estas dosis tan altas se asocian a un aumento de la incidencia de efectos adversos, como ictus, episodios cardiovasculares, progresión del cáncer y muerte, lo que explica que la FDA (U.S. Food and Drug Administration) haya exigido que los FEE lleven una advertencia con recuadro negro en los prospectos.

La AEC no responde a la administración exclusiva de hierro salvo que exista una deficiencia simultánea. Por desgracia, identificar una deficiencia de hierro supone un reto clínico frecuente en los pacientes con una enfermedad inflamatoria (v. caps. 474 y 482). En estos casos puede ser útil administrar un ciclo de prueba con hierro, aunque puede no obtenerse respuesta porque la inflamación persistente altera la absorción y utilización del hierro; el hierro intravenoso puede incrementar todavía más la producción de hepcidina. Se están estudiando agentes terapéuticos que actúan sobre el eje hepcidina-ferroportina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

478.2 Anemia de las nefropatías

Courtney D. Thornburg

La anemia es frecuente en los niños con **insuficiencia renal crónica** (IRC). La anemia suele ser normocítica y el recuento total de reticulocitos es normal o bajo. Aunque la mayor parte de los pacientes con una nefropatía terminal (NT) tienen anemia, los estadios más tempranos de una IRC se asocian a una prevalencia menor de esta complicación. En los adultos se ha correlacionado un filtrado glomerular (FG) bajo con una menor concentración de hemoglobina y se ha descrito que la hemoglobina disminuye por debajo de un umbral de FG de 40-60 (ml/min)/1,73 m^2. En los niños con una IRC, las concentraciones de hemoglobina se reducen en cuanto el FG disminuye por debajo de 43 (ml/min)/1,73 m^2.

La reducción de las concentraciones de hemoglobina se relacionan con un aumento de la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda, una alteración en la actividad física y menor calidad de vida en los pacientes pediátricos con una IRC. En pacientes con una NT que están en diálisis, la anemia se asocia también a un aumento del riesgo de hospitalización y a mayor mortalidad.

ETIOLOGÍA

Aunque la anemia de la IRC comparte muchas características con la anemia de las enfermedades crónicas, su causa principal es la disminución en la producción de **eritropoyetina** (EPO), debido a la patología renal. Otras causas importantes incluyen ferropenia absoluta y/o funcional debido a la pérdida crónica de sangre (por la obtención de sangre para análisis, cirugías y diálisis), así como a alteraciones en el metabolismo del hierro. Las concentraciones altas de hepcidina se han relacionado también con la anemia de la IRC. La hepcidina se filtra a nivel glomerular y se excreta por los riñones; las concentraciones séricas están elevadas en los pacientes con menor FG. La inflamación puede ser un factor que contribuya también en los pacientes pediátricos en diálisis que tienen concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias. El hiperparatiroidismo y las deficiencias de vitamina B$_{12}$, folato y carnitina también pueden estar implicados en la anemia de la IRC.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La anemia en los niños con una IRC se define según la edad: hemoglobina <11 g/dl (0,5-5 años), <11,5 g/dl (5-12 años), < 12 g/dl (12-15 años), <13 g/dl (varones >15 años) y <12 g/dl (mujeres >15 años). La anemia de la IRC es hipoproliferativa y, en general, normocítica y normocrómica, salvo que exista una deficiencia de hierro o vitaminas asociada. La concentración de EPO y el recuento absoluto de reticulocitos suelen ser bajos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas son normales en general. La ferritina será baja cuando exista ferropenia asociada y alta si existe una inflamación asociada.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar hierro oral en todos los pacientes pediátricos con una IRC que tienen anemia. Se puede plantear el tratamiento con hierro intravenoso en los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento y en los que no responden al hierro oral. Los modernos preparados de hierro intravenoso (hierro-gluconato, y hierro-sacarosa, hierro-carboximaltosa, y hierro-isomaltósido, ferumoxitol) tienen un núcleo de hierro en el interior de una cubierta estabilizadora de hidrato de carbono, lo que impide la liberación no controlada del hierro libre y reduce los efectos adversos graves.

La clave del tratamiento son los **fármacos estimuladores de los eritrocitos** (FEE) y, sobre todo en niños con una NT, estos fármacos reducen mucho la necesidad de transfusiones frecuentes, lo que disminuye la incidencia de sobrecarga de hierro y aloinmunización asociada a estas. Se sugiere empezar el tratamiento con FEE en todos los niños con una IRC que tienen concentraciones de hemoglobina de 9-10 g/dl con el objetivo de mantener 11-12 g/dl (algunos autores recomiendan 11-13 g/dl) en los niños que reciben tratamiento de mantenimiento con FEE. La dosis varía en función de la edad y de la modalidad de diálisis. La **darbepoetina,** una forma de EPO sintética, parece ser igual de efectiva que la EPO recombinante humana y posee la ventaja de precisar dosis con menos frecuencia gracias a su mayor semivida. También es necesario administrar hierro cuando se administran FEE, ya que este tratamiento precisa hierro adicional para la eritropoyesis. Los lactantes y niños requieren mayores dosis de FEE.

En los infrecuentes casos que desarrollan una aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos (contra EPO), se debería interrumpir el tratamiento con FEE, y puede estar indicado el tratamiento con inmunomoduladores para suprimir la respuesta mediada por anticuerpos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 479
Anemias diseritropoyéticas congénitas

Courtney D. Thornburg

Las anemias diseritropoyéticas congénitas **(ADC)** forman un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios secundarios a anomalías morfológicas características en la fase tardía de la eritropoyesis. Estos infrecuentes trastornos se caracterizan por grados variables de anemia, eritropoyesis ineficaz y hemocromatosis secundaria (sobrecarga de hierro). Se pueden diagnosticar incorrectamente como otras anemias congénitas, como esferocitosis hereditaria y talasemia. La **diseritropoyesis** es la principal causa de anemia, pero también puede participar una menor vida media de los eritrocitos (ERI) circulantes. Las ADC se han clasificado históricamente en tres tipos principales (I, II y III) por la morfología de la médula ósea, las manifestaciones clínicas y las variantes genéticas, aunque también se han identificado subgrupos y variantes adicionales (*GATA1* y *KLF1*).

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO I

Patogenia

La ADC de tipo I **(ADC I)** es una enfermedad autosómica recesiva. El gen causal *(CDAN1)* se ha localizado en el cromosoma 15 entre q15.1 y q15.3. Este gen codifica la codanina 1, una proteína ubicua, que puede acelerar el ensamblaje de las histonas para formar la cromatina y regula el ciclo celular. Aunque la mayor parte de los pacientes con características medulares sugestivas de ADC1 tienen mutaciones en *CDAN1,* estas mutaciones no se han detectado en, aproximadamente, el 11% de las familias. Se han identificado dos mutaciones características en el gen *C15ORF41,* que parece predecir una endonucleasa en tres familias distintas con ADC I.

Manifestaciones clínicas

Se han descrito más de 300 casos. Aunque la ADC I puede diagnosticarse a cualquier edad, la mayor parte de los casos se reconocen en la infancia o la adolescencia. Más raramente, el diagnóstico de la ADC se realiza de modo intrauterino. Además de los síntomas vinculados con la anemia, otros hallazgos son la esplenomegalia, la ictericia y la hepatomegalia. En los casos más graves pueden aparecer signos de hematopoyesis extramedular en los huesos craneales frontal y parietal, y en tumores paravertebrales.

Con el tiempo se desarrolla colelitiasis y sobrecarga de hierro. La ADC de tipo I se asocia a **rasgos dismórficos** en el 4-14% de los pacientes, con afectación principalmente de los dedos (sindactilia, ausencia de las uñas, dedos supernumerarios). Se han descrito también estrías angioides retinianas y trastornos de la mácula.

Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina suelen oscilar entre 7 y 11 g/dl. Por lo general, existe un cuadro de anemia macrocítica (volumen corpuscular medio de 100-120 fl), pero durante la infancia pueden encontrarse índices de normocitosis. En las extensiones de sangre periférica, también puede observarse **anisopoiquilocitosis.** En algunos casos pueden apreciarse normoblastos y punteado basófilo de los ERI. El recuento de reticulocitos es inadecuado para el grado de anemia. Las pruebas de laboratorio pueden poner de manifiesto signos de sobrecarga de hierro. En el aspirado de médula ósea se observa hiperplasia eritroide, megaloblastosis y punteado basófilo. Se encuentran eritroblastos policromatófilos binucleados y, con menos frecuencia, multinucleados. Las células que se han dividido de forma incompleta y muestran delgados puentes de cromatina entre los núcleos de los pares de eritrocitos son altamente específicas de la ADC de tipo I. La **microscopia electrónica** es el método diagnóstico de referencia, observándose eritroblastos con un patrón de heterocromatina «en queso gruyere» característico.

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad es, principalmente, de soporte. Aproximadamente, el 50% de los neonatos con una ADC I necesitará, al menos, una transfusión de hematíes y algunos seguirán siendo dependientes de transfusiones en los años siguientes. Los adolescentes y los adultos pueden necesitar solo transfusiones episódicas durante las crisis aplásicas, las infecciones o el embarazo. Cuando la anemia se exacerba todavía más por una enfermedad coheredada, como la talasemia o una enzimopatía de los eritrocitos, el paciente puede pasar a depender de las transfusiones. El tratamiento con interferón α puede reducir las necesidades de transfusiones. *Los pacientes no responden a la eritropoyetina.* La esplenectomía no se recomienda en general. Con frecuencia es precisa una colecistectomía para el tratamiento de la litiasis biliar pigmentada. En unos pocos casos graves se ha empleado el trasplante de médula ósea alogénico de un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, con buenos resultados.

La complicación más importante a largo plazo es la **hemosiderosis** secundaria al aumento de la absorción intestinal de hierro, la eritropoyesis ineficaz y la terapia transfusional. Las flebotomías frecuentes consiguen mantener unas concentraciones de ferritina normales, pero, si este abordaje no es factible, debe administrarse tratamiento quelante oral cuando la concentración de ferritina supere de modo repetido los 1.000 µg/l o si está elevado el contenido hepático de hierro determinado mediante resonancia magnética hepática en R_2*.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO II

Patogenia

La ADC de tipo II **(ADC II)** es una enfermedad autosómica recesiva. El análisis de ligamiento pangenómico ha identificado una región del cromosoma 20q11.2 como la localización del gen candidato *CDAN2,* que posteriormente resultó ser el gen *SEC23B.* Se sabe que este gen codifica el componente SEC23B de la proteína de revestimiento citoplasmática (COP) II, implicada en la circulación de las vesículas de retículo endoplasmático. Las mutaciones de *SEC23B* se han asociado a la mayor parte de los casos de ADC II.

Manifestaciones clínicas

Se han descrito más de 450 casos, lo que convierte a la ADC II en la variante más frecuente de ADC. Los casos descritos procedían en su mayoría de Europa y Oriente Medio. A diferencia de la ADC de tipo I, el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse en etapas posteriores de la vida, ya que los síntomas suelen ser leves. Además, este proceso puede diagnosticarse inicialmente por error de **esferocitosis hereditaria.** Entre los hallazgos característicos se encuentran la anemia normocítica, la ictericia, la esplenomegalia o la hepatomegalia. También pueden encontrarse masas mediastínicas posteriores o paravertebrales de tejido hematopoyético extramedular y signos de sobrecarga de hierro.

Pruebas de laboratorio

La anemia es normocítica y suele ser leve, con reticulocitosis anormalmente baja. Las concentraciones de hemoglobina son menores en los niños que en los adultos y oscilan entre 8 y 11 g/dl. En las extensiones de sangre periférica se observa anisopoiquilocitosis y en ocasiones punteado basófilo, además de unos pocos eritroblastos maduros, a veces binucleados. A diferencia de lo que sucede en la ADC I, existen muchos eritroblastos policromáticos tardíos binucleados, además de unos pocos multinucleados. Pueden observarse células parecidas a las células de Gaucher. Las microfotografías electrónicas muestran vesículas cargadas de proteínas del retículo endoplasmático situadas por debajo de la membrana plasmática. El hallazgo patognomónico de la ADC II es la lisis de los eritrocitos en el suero acidificado por la presencia de un anticuerpo de tipo IgM que reconoce un antígeno presente en las células de la ADC II, pero no en las células normales. El acrónimo **HEMPAS** con que se conoce también a la ADC II (*h*ereditary *e*rythroblastic *m*ultinuclearity with a *p*ositive *a*cidified *s*erum test) (multinucleación eritroblástica hereditaria con prueba positiva en suero acidificado) se debe a la combinación de eritroblastos multinucleados con la sensibilidad de los eritrocitos circulantes a la lisis en suero acidificado. Dado que esta prueba resulta difícil desde un punto de vista técnico, el diagnóstico se suele establecer analizando las proteínas de la membrana de los ERI mediante una electroforesis en gel de dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE). En la ADC II, el tamaño de la banda es más delgado y las proteínas transportadoras de aniones del eritrocito (EA1) o banda 3 y la banda 4.5 emigran más rápido.

Tratamiento

Aproximadamente, el 10% de los pacientes necesita transfusiones de eritrocitos durante la lactancia y la infancia, pero es raro que las precisen en la edad adulta. A diferencia de la ADC I, la esplenectomía puede conseguir una mejoría hematológica. La esplenectomía no evita que se siga produciendo sobrecarga de hierro, incluso en los pacientes cuya hemoglobina se encuentre normalizada, algo que se considera debido a la eritropoyesis ineficaz persistente en la médula ósea. Igual que sucede en la ADC I, la complicación más llamativa a largo plazo es la hemocromatosis secundaria y se debe abordar como se comentó antes. El trasplante de médula ósea alogénico ha tenido éxito en varios pacientes con ADC II. La mayoría de los pacientes disfrutan de una vida normal y su esperanza de vida es normal si las complicaciones y sus repercusiones se tratan correctamente.

ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA DE TIPO III

La ADC de tipo III (**ADC III**) es una entidad mal definida y extremadamente infrecuente, que se caracteriza por anemia macrocítica de leve a moderada. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque existen casos que podrían representar mutaciones nuevas u otros patrones hereditarios. El gen de la ADC III es *KIF23,* que codifica una proteína ubicua, la proteína 1 similar a cinesina mitótica, que regula la separación de las células hijas durante la mitosis. Al contrario que en los otros tipos de ADC, en la tipo III no existe una sobrecarga de hierro con repercusión clínica (probablemente porque la hemólisis es predominantemente intravascular) y el tamaño del bazo suele ser normal. Los pacientes pueden presentar estrías angioides con degeneración macular. En las extensiones sanguíneas se observan macrocitos, anisopoiquilocitosis y, en ocasiones, punteado basófilo. La médula ósea se caracteriza por presentar precursores eritroides gigantes, que a menudo son multinucleados y contienen hasta 12 núcleos por célula. Estos eritroblastos multinucleados también pueden presentarse en la mielodisplasia y en la eritroleucemia. Por lo general, las transfusiones no son necesarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **480**

Anemia fisiológica del lactante

Courtney D. Thornburg

Los recién nacidos a término normales en el momento del nacimiento tienen niveles de hemoglobina (Hb) mayores con glóbulos rojos más grandes que los niños de mayor edad y los adultos. Sin embargo, en la primera semana de vida, se produce una caída progresiva de la concentración de Hb, que persiste durante 6-8 semanas. La anemia resultante se conoce como **anemia fisiológica de la lactancia.**

Con el comienzo de la respiración tras el nacimiento, la cantidad de oxígeno disponible para unirse a la Hb aumenta de manera considerable y como consecuencia, la saturación de la Hb por el oxígeno pasa del 50 al 95% o incluso más. Tras el nacimiento también se produce un cambio normal de síntesis de **Hb fetal** a adulta, lo que provoca la sustitución de la primera, con mayor afinidad por el oxígeno, por la Hb del adulto, con menor afinidad, por lo que puede liberar en los tejidos mayor cantidad de oxígeno. El aumento del contenido de oxígeno en la sangre y del aporte hace caer la producción de **eritropoyetina** (EPO), con la consiguiente inhibición de la eritropoyesis. En ausencia de eritropoyesis, las concentraciones de Hb descienden debido a la falta de sustitución de los eritrocitos envejecidos, que son retirados de la circulación. La concentración de Hb sigue disminuyendo hasta que las necesidades de oxígeno de los tejidos superan el aporte que reciben. En condiciones normales, este momento se alcanza entre la 8.ª y la 12.ª semanas de edad, cuando la concentración de Hb es de 11 g/dl. En los lactantes a término sanos es raro que este nivel sea inferior a 10 g/dl. En este momento, la producción de EPO aumenta y se reanuda la eritropoyesis. El suministro de hierro almacenado en el sistema reticuloendotelial, derivado de los eritrocitos degradados previamente, es suficiente para la nueva síntesis de Hb hasta alrededor de la semana 20, incluso en ausencia de aporte con la ingesta. En general, esta «anemia» debería considerarse como una adaptación fisiológica a la vida extrauterina y refleja un exceso de aporte de oxígeno en relación con las necesidades de los tejidos. No hay ninguna alteración hematológica y no precisa tratamiento alguno, salvo que esta anemia fisiológica del lactante se exacerbe por otros procesos asociados.

En los lactantes con una **enfermedad hemolítica del recién nacido** leve se puede encontrar una **anemia hiporregenerativa** tardía sin reticulocitos. La persistencia de los anticuerpos contra los eritrocitos de origen materno en la circulación del lactante puede producir una anemia hemolítica persistente de baja intensidad, que puede exagerar la anemia fisiológica. También puede encontrarse una concentración de Hb inferior al nivel fisiológico en los lactantes con transfusiones intrauterinas o neonatales de eritrocitos. Cuando se transfunde a un lactante una sangre adulta que contiene HbA, el desplazamiento asociado de la curva de disociación del oxígeno facilita el aporte de oxígeno a los tejidos. En consecuencia, la definición de anemia y la necesidad de transfusiones no se deberían basar exclusivamente en la concentración de Hb del lactante, sino también en las necesidades de oxígeno y la capacidad de los hematíes circulantes de liberar el oxígeno en los tejidos. La intensidad de la anemia en el momento del nacimiento se correlaciona con la hemoglobina fetal.

Los *recién nacidos prematuros* también desarrollan una anemia fisiológica, conocida como **anemia fisiológica de la prematuridad.** La disminución de la concentración de Hb es más notable y más rápida. Es frecuente encontrar concentraciones de Hb, de 7-9 g/dl a las 3-6 semanas, que pueden ser incluso menores en los prematuros muy pequeños (v. cap. 124). En los recién nacidos prematuros intervienen los mismos factores fisiológicos que en los nacidos a término, aunque en mayor grado. En los lactantes prematuros, la disminución fisiológica de la Hb puede verse acentuada por la pérdida de sangre debida a las tomas de muestras de sangre repetidas para controlar a los recién nacidos enfermos. La demanda de eritropoyesis se ve más aumentada debido a la supuesta menor esperanza de vida de los eritrocitos en los prematuros (40-60 días) y a la rápida expansión de la masa eritrocitaria que acompaña al rápido crecimiento del lactante prematuro. Sin embargo, la concentración plasmática de EPO es más baja de lo esperado para el grado de anemia, lo que provoca una respuesta eritropoyética insuficiente. La causa de la disminución de la concentración de EPO no se conoce con exactitud. Durante la vida fetal, la síntesis de EPO es controlada principalmente por el hígado, cuyo sensor de oxígeno es relativamente insensible a la hipoxia en comparación con el sensor de oxígeno del riñón. El cambio en la producción de EPO desde el hígado hasta el riñón no se ve acelerado por el nacimiento prematuro, por lo que el hígado de los recién nacidos pretérmino es el principal órgano encargado de la síntesis, lo que se acompaña de una respuesta disminuida frente a la anemia. El metabolismo acelerado de la EPO es otro posible mecanismo que puede contribuir a la disminución de la concentración de EPO. Dado que la marcada disminución de la Hb que se produce en muchos lactantes de muy bajo peso al nacer se puede asociar a signos clínicos anormales, esta «anemia de la prematuridad» no se considera benigna y suele exigir transfusiones cuando produce síntomas.

Algunos factores dietéticos, como el déficit de ácido fólico, pueden agravar la anemia fisiológica. A no ser que existan pérdidas importantes de sangre, los depósitos de hierro deben ser suficientes para mantener la eritropoyesis durante los 1-2 primeros meses de vida. La deficiencia de vitamina E no desempeña ningún papel en la anemia de la prematuridad, a pesar de que en el pasado se propuso lo contrario. El aporte de vitamina E de la leche materna y de las fórmulas artificiales es suficiente.

TRATAMIENTO

En el recién nacido a término, la anemia fisiológica no necesita tratamiento alguno, salvo comprobar que la dieta del lactante contiene los elementos nutritivos esenciales para mantener la hematopoyesis normal. El nivel óptimo de hematocrito para los lactantes prematuros no se ha establecido y suele depender del estado clínico general del lactante. Las transfusiones pueden ser necesarias para mantener el hematocrito en los niveles considerados seguros para el niño. Los prematuros bien alimentados y que crecen con normalidad rara vez necesitan transfusiones, excepto cuando las pérdidas yatrógenas de sangre son importantes. Aunque las transfusiones pueden ser necesarias ante factores como la ganancia de peso reducida, las dificultades respiratorias o las alteraciones del ritmo cardíaco, los efectos beneficiosos no han sido documentados. Las pruebas de laboratorio, como el lactato en sangre, la EPO y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, poseen un bajo valor predictivo. En esta población se han comparado estrategias de transfusión liberales y restrictivas. Las estrategias restrictivas no se acompañaron de un aumento de la morbilidad o la mortalidad de los lactantes. Además, el pronóstico del desarrollo neurológico a largo plazo ha sido peor en los neonatos a quienes se les han realizado transfusiones de forma liberal. La exposición tardía a concentrados de hematíes puede guardar relación con el desarrollo de una enterocolitis necrosante y las transfusiones precoces pueden vincularse con el riesgo de hemorragia intraventricular.

Cuando la transfusión se considera necesaria, se recomienda administrar un volumen de hematíes de 10-15 ml/kg. Una buena práctica consiste en dividir las unidades derivadas de un solo donante de modo que puedan administrarse transfusiones secuenciales según sea necesario, minimizando la exposición a donantes. En los prematuros (<1.250 g), la semivida de los hematíes *transfundidos* es de unos 30 días. Un pinzamiento tardío del cordón o el ordeño del cordón umbilical tras el parto se asocian a menos transfusiones, con reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante en los lactantes prematuros. Dada la repercusión que tienen las pérdidas por flebotomía durante la monitorización en la unidad de cuidados intensivos neonatal, se ha planteado reducir las extracciones de sangre innecesarias.

Puesto que los prematuros presentan concentraciones plasmáticas bajas de EPO, la administración de EPO humana recombinante (rEPO) se ha considerado una alternativa a las transfusiones para la prevención o el tratamiento de la anemia del prematuro sintomática. Se deben administrar suplementos de hierro con la EPO para optimizar su efecto.

El abordaje actual de la anemia de la prematuridad es reducir las flebotomías y la exposición a donantes; el uso de EPO es variable, aunque no se recomienda de forma universal.

El tratamiento con hierro está indicado en todos los recién nacidos con anemia de la prematuridad desde el primer mes de vida y continuando hasta, aproximadamente, el primer año de vida. La dosis inicial es 1-2 (mg/kg)/día de hierro elemental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 481
Anemias megaloblásticas

Courtney D. Thornburg

La anemia megaloblástica describe un conjunto de trastornos causados por una **alteración en la síntesis del ADN.** Los eritrocitos son más grandes de lo normal en todos sus estadios de desarrollo y se observa **asincronía en la maduración** entre el núcleo y el citoplasma. El retraso del desarrollo nuclear se hace cada vez más evidente a medida que se producen las divisiones celulares. Los precursores mieloides y plaquetarios también se ven afectados, y en la médula ósea con frecuencia se observan metamielocitos y bandas de neutrófilos. *A menudo existe leucopenia y trombocitopenia asociadas.* En la extensión de sangre periférica destacan los eritrocitos grandes, a menudo ovalados, con aumento del volumen corpuscular medio. También es característica la presencia de neutrófilos hipersegmentados, muchos de los cuales presentan >5 lóbulos. La mayoría de los casos de anemia megaloblástica infantil se deben a deficiencias de ácido fólico o vitamina B_{12} (cobalamina), vitaminas esenciales para la síntesis del ADN (tabla 481.1). Es raro que estas anemias sean secundarias a errores innatos del metabolismo. Las anemias megaloblásticas debidas a malnutrición son relativamente raras en Estados Unidos, pero importantes en el resto del mundo (v. caps. 57, 59 y 474).

Tabla 481.1 Causas de macrocitosis eritrocitaria

ENFERMEDADES CAUSALES	CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS ACOMPAÑANTES
ANEMIA MEGALOBLÁSTICA	
Deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) Deficiencia de folato Fármacos antifolato (p. ej., metotrexato) Fármacos citotóxicos (p. ej., hidroxiurea, 5-FU) Fármacos inmunosupresores (p. ej., azatioprina) Anemia sensible a tiamina Aciduria orótica hereditaria	Cambios megaloblásticos, incluyendo neutrófilos hipersegmentados La macrocitosis puede ser intensa Reticulocitopenia leve Pancitopenia (cuando el proceso megaloblástico es intenso)
TRASTORNOS DE LA PRODUCCIÓN ERITROIDE	
Anemia aplásica, AEP, anemia de Blackfan-Diamond Algunas anemias sideroblásticas ADC, diseritropoyesis no debidas a ADC, anemia de Fanconi Mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas	No megaloblástica Algunos trastornos muestran diseritropoyesis y, a veces, neutrófilos hiposegmentados La macrocitosis a menudo puede ser intensa (p. ej., procesos aplásicos) Reticulocitopenia (a menudo intensa)
RETICULOCITOSIS	
Anemia hemolítica crónica	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados
FÁRMACOS Y TOXINAS	
Alcoholismo Algunos fármacos antivirales (p. ej., inhibidores nucleosídicos de la TI) Algunos fármacos anticonvulsionantes	A menudo se desconoce el mecanismo de la macrocitosis Sin neutrófilos hipersegmentados
ENFERMEDADES NO HEMATOLÓGICAS	
Hepatopatías crónicas Hipotiroidismo Deficiencia de cobre	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados Los macrocitos raras veces son ovalados
ARTEFACTOS	
Agregación de los ERI por crioaglutininas; algunos anticuerpos calientes contra ERI Hiperglucemia grave Hiponatremia	No megaloblástica; sin neutrófilos hipersegmentados Disparidad entre VCM elevado y estudio morfológico normal

5-FU, 5-fluorouracilo; ADC, anemia diseritropoyética congénita; AEP, aplasia eritrocitaria pura; ERI, eritrocito; TI, transcriptasa inversa; VCM, volumen corpuscular medio.

De *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 10-3).

481.1 Deficiencia de ácido fólico

Courtney D. Thornburg

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico está compuesto por ácido pteroico conjugado con ácido glutámico. Los folatos activos biológicamente derivan del ácido fólico y sirven como receptores y donantes de un carbono en muchas vías biosintéticas. Para formar compuestos funcionales, los folatos deben reducirse a tetrahidrofolatos en un proceso catalizado por la enzima dihidrofolato reductasa. Como tal, resultan fundamentales para la replicación del ADN y la proliferación celular. Al igual que otros mamíferos, los seres humanos no pueden sintetizar folato y dependen de fuentes dietéticas, entre las cuales se encuentran los vegetales verdes, las frutas y las vísceras de animales (p. ej., hígado, riñón). Los folatos son termolábiles e hidrosolubles, por lo que la ebullición o el calentamiento de los alimentos con folato reduce su contenido en este. En la naturaleza, los folatos se encuentran en formas poliglutamadas, cuya absorción es menos eficiente que la de las formas monoglutamadas (es decir, ácido fólico). Los folatos poliglutamados de la dieta son hidrolizados a folatos simples, que son absorbidos principalmente en el intestino delgado proximal por un sistema específico mediado por transportadores. Los folatos circulan por el torrente circulatorio y son captados por las células principalmente en forma de metiltetrahidrofolato no conjugado, que posteriormente se vuelve a conjugar (poliglutamado) en la célula. Existe una circulación enterohepática activa. Aunque es infrecuente, la anemia megaloblástica secundaria a una deficiencia de folato muestra una incidencia máxima a los 4-7 meses, algo más pronto que la anemia por deficiencia de hierro, aunque ambos cuadros pueden aparecer de forma simultánea en los lactantes malnutridos.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de ácido fólico puede ser consecuencia de un aporte insuficiente, de una disminución de la absorción de folatos o de trastornos congénitos o adquiridos de su metabolismo o transporte (tabla 481.2).

Aporte insuficiente de folato

En Estados Unidos, la anemia secundaria a un aporte de folatos insuficiente suele manifestarse en situaciones clínicas asociadas a un incremento de las necesidades vitamínicas, como el embarazo, los períodos de crecimiento acelerado y la hemólisis crónica (v. cap. 62.6). Las necesidades de folato aumentan de manera importante durante el embarazo, en parte para satisfacer las necesidades fetales, por lo que las deficiencias son frecuentes en las madres, especialmente en situaciones de pobreza o desnutrición. *Los suplementos de folato se recomiendan desde el comienzo del embarazo para evitar defectos del tubo neural y para satisfacer las necesidades del feto en desarrollo.* Afortunadamente, las madres con déficit de folato no suelen dar a luz a niños con déficit clínico de folato porque existe transferencia selectiva de folato al feto a través de receptores de folato placentarios. El crecimiento rápido tras el nacimiento aumenta las necesidades de ácido fólico y los lactantes prematuros o enfermos y aquellos con algunos trastornos hemolíticos presentarán unas exigencias de folato especialmente altas. La leche materna, las leches maternizadas y la leche pasteurizada de vaca aportan una cantidad adecuada de ácido fólico. La leche de cabra es deficiente en folato y se deben aportar suplementos cuando sea la comida principal del lactante. Salvo que se aporten suplementos, la leche en polvo puede ser una mala fuente de ácido fólico.

La causa más frecuente de déficit de folato en los niños mayores es la **malnutrición** y los pacientes con hemoglobinopatías, infecciones o malabsorción presentan un riesgo superior. Dadas las limitadas reservas de folato en el cuerpo, la deficiencia puede aparecer con rapidez en individuos malnutridos. Cuando se ingiere una dieta exenta de folatos, aparece una anemia megaloblástica a los 2-3 meses.

Disminución de la absorción de folato

La **malabsorción** por diarrea crónica o por enfermedad inflamatoria intestinal difusa puede causar deficiencia de folato. En ambas situaciones, una parte de la reducción de absorción de folatos podría deberse a una alteración de la actividad de la folato conjugasa. La diarrea crónica también interfiere con la circulación enterohepática de folatos, potenciando así la pérdida de estos a causa de su rápido tránsito intestinal. En la enfermedad celíaca, en las enteritis infecciosas crónicas y en las fístulas enterointestinales pueden producirse anemias megaloblásticas por deficiencia de folato. La cirugía intestinal previa es otra causa potencial de disminución de la absorción de folato.

Algunos fármacos antiepilépticos (p. ej., fenitoína, primidona, fenobarbital) pueden alterar la absorción de ácido fólico y muchos pacientes tratados con estos medicamentos tienen concentraciones séricas bajas. La anemia megaloblástica franca es rara y responde de modo eficaz a la administración de ácido fólico incluso cuando se sigue administrando el fármaco responsable. La ingesta alcohólica abusiva también se ha asociado con la malabsorción del folato.

Alteraciones congénitas del metabolismo y el transporte del folato

Los errores congénitos del metabolismo y el transporte del folato son raros, pero pueden ser mortales. Entre los que cursan con anemia megaloblástica se encuentran la malabsorción hereditaria de folato y ciertas deficiencias enzimáticas sumamente raras.

La **malabsorción hereditaria de folato (MHF)** es un trastorno autosómico recesivo relacionado con varias mutaciones con pérdida de función del gen *SCL46A1*, que codifica el transportador de folato acoplado a proteínas. La MHF se ha asociado con la incapacidad para absorber ácido fólico, 5-tetrahidrofolato, 5-metiltetrahidrofolato o 5-formiltetrahidrofolato (ácido folínico). Puede debutar a los 2-6 meses con anemia megaloblástica y otras deficiencias, incluidas infecciones y diarrea. Los trastornos neurológicos, atribuibles a una deficiencia de folato en el sistema nervioso central (SNC), incluyen convulsiones, retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.

Tabla 481.2 Causas de deficiencia de folato[*] en adultos y niños

NUTRICIÓN INADECUADA
Alimentación insuficiente[†]
Métodos inadecuados de preparación de los alimentos
Alimentación exclusiva con leche de cabra
DEFECTOS EN LA ABSORCIÓN
Aclorhidria gástrica[§]
Enfermedades del intestino delgado proximal
Esprúe tropical
Enfermedad celíaca
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad inflamatoria intestinal
Tratamiento oral de reposición de enzimas pancreáticas[§]
Malabsorción hereditaria de folato
AUMENTO DE LAS NECESIDADES O PÉRDIDAS
Embarazo
Lactancia[§]
Prematuridad[§,‖]
Anemia hemolítica crónica[§]
Diálisis
Hipertiroidismo[§]
Síndrome de Lesch-Nyhan
TRASTORNOS DEL TRANSPORTE
Deficiencia cerebral de folato (genética o adquirida)[¶]
TRASTORNOS DEL METABOLISMO CELULAR
Fármacos que inhiben el metabolismo del folato
Fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)
Pirimetamina[§]; trimetoprima[§]
Sulfasalazina[§]
Ácido valproico[§,#]
Defectos hereditarios
Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
Deficiencia de metionina sintasa (enfermedades cblE y cblG)
Deficiencia de dihidrofolato reductasa
Deficiencia de metilentetrahidrofolato deshidrogenasa, ciclohidrolasa y formiltetrahidrofolato sintetasa 1 (MTHFD1)
Otros
MECANISMOS MULTIFACTORIALES O INCIERTOS
Alcoholismo[‡]
Anticonvulsionantes[§]
Anticonceptivos orales (?)[§]

*La deficiencia de folato a menudo tiene causas multifactoriales Muchas pueden ser leves y por eso incapaces de producir deficiencia o expresión clínica manifiesta, salvo que otras causas adicionales potencien la deficiencia o limiten la compensación.

[†]La insuficiencia relativa en la alimentación (es decir, ingesta que es adecuada en las circunstancias habituales) es un cofactor particularmente importante que puede transformar una deficiencia limítrofe de folato en una deficiencia clínicamente manifiesta cuando coexisten otras situaciones, como aumento de las necesidades de folato o malabsorción leve.

[§]Raras veces se produce anemia megaloblástica salvo que coexistan otras alteraciones en el estado del folato.

[‖]Los depósitos neonatales son bajos en lactantes prematuros.

[¶]La deficiencia cerebral de folato se puede deber a causas genéticas o autoinmunitarias; no se produce anemia megaloblástica porque parece que la deficiencia de folato no se da fuera del sistema nervioso central.

[#]Interrumpe el metabolismo mitocondrial del folato durante la vida intrauterina.

[‡]El alcoholismo en adultos suele asociarse a ingesta insuficiente.

De *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 10-2).

Se produce un trastorno del transporte de folato en el intestino y el plexo coroideo del encéfalo. Las concentraciones de folato en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) son muy bajas, por lo que se pierde la relación normal 3:1 entre el folato del LCR y el plasma.

El tratamiento, específicamente en el contexto de una MHF, suele consistir en la administración de folato parenteral, aunque la administración oral ha sido útil en algunos casos. Los folatos reducidos son más eficaces que el ácido fólico. Se debería mantener una cantidad suficiente de folato tanto en plasma como en LCR para evitar complicaciones importantes. La anemia megaloblástica en la MHF puede revertirse con unas concentraciones relativamente bajas de folato sérico, pero puede resultar especialmente difícil conseguir concentraciones adecuadas de folato en el LCR y puede ser necesario administrar dosis muy elevadas de folato.

La **deficiencia funcional de metionina sintasa** puede deberse a mutaciones que afectan a la función de la metionina sintasa reductasa o la metionina sintasa. Estos trastornos son autosómicos recesivos y se caracterizan no solo por anemia megaloblástica, sino también por atrofia cerebral, nistagmo, ceguera y alteración del tono muscular. Ambos cuadros responden a la administración de hidroxicobalamina más betaína con resultados clínicos variables. La **deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR)** es extremadamente infrecuente y se asocia a mutaciones homocigotas del gen *DHFR.* Los síntomas clínicos incluyen anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas. Aunque el **déficit de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)** es la alteración congénita más frecuente del metabolismo del folato y los casos graves cursan con complicaciones neurológicas y vasculares, no se asocian con anemia megaloblástica.

Anomalías del metabolismo de los folatos producidas por fármacos

Existen varias sustancias cuyo efecto farmacológico primordial es la actividad antifolato, por lo que producen habitualmente anemia megaloblástica. El metotrexato se une a la dihidrofolato reductasa e impide la formación de tetrahidrofolato, la forma activa del folato. La *pirimetamina,* utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis, y la *trimetoprima,* usada como tratamiento de varias infecciones, pueden inducir una deficiencia de ácido fólico y, ocasionalmente, una anemia megaloblástica. El tratamiento con **ácido folínico** (5-formiltetrahidrofolato) suele dar buenos resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las características habituales de la anemia, los lactantes y los niños con déficit de folato se encuentran irritables, no ganan peso de forma adecuada y tienen diarrea crónica. En los casos avanzados aparecen hemorragias por trombopenia. La malabsorción congénita de folato y otras causas raras de déficit de folato pueden asociarse con hipogammaglobulinemia, infecciones graves, retraso del crecimiento, alteraciones neurológicas y retraso cognitivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La anemia es macrocítica (volumen corpuscular medio >100 fl). Es común encontrar eritrocitos de forma y tamaño variados (v. cap. 474, fig. 447-4*B*). El recuento reticulocitario es bajo y a menudo se encuentran eritrocitos nucleados que muestran la morfología megaloblástica en sangre periférica. Raramente existe neutropenia y trombocitopenia, sobre todo en pacientes con deficiencias graves y de larga duración. Los neutrófilos son grandes y algunos tienen núcleos hipersegmentados. La médula ósea es hipercelular, debido a la hiperplasia eritroide, y las alteraciones megaloblásticas son importantes. También se reconocen grandes precursores de neutrófilos anormales (metamielocitos gigantes) con citoplasma vacuolado.

Las concentraciones normales de ácido fólico sérico oscilan entre 5 y 20 ng/ml, y en la deficiencia son inferiores a 3 ng/ml. *Las concentraciones de folato en los eritrocitos son el mejor indicador de una deficiencia crónica.* La concentración normal de folato en los eritrocitos es 150-600 ng/ml de concentrado de hematíes. Las concentraciones séricas de hierro y vitamina B_{12} son normales o altas. La actividad de la lactato deshidrogenasa sérica está marcadamente elevada, lo que indica una eritropoyesis ineficaz.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de deficiencia de folato, el ácido fólico se puede administrar por vía oral o parenteral en dosis de 0,5-1 mg/día. Si el diagnóstico es dudoso, se pueden administrar pequeñas dosis de ácido fólico (0,1 mg/día) durante 1 semana, como prueba diagnóstica, ya que es de esperar una respuesta hematológica en 72 horas. Las dosis de folato >0,1 mg pueden corregir la anemia por déficit de vitamina B_{12}, pero tienden a agravar las alteraciones neurológicas asociadas. En la mayoría de las ocasiones en los países desarrollados, rara vez se precisa esta prueba terapéutica para diferenciar estas dos causas de anemia megaloblástica, porque suele ser fácil determinar las concentraciones sanguíneas de vitamina B_{12} y de ácido fólico. La administración de ácido fólico (0,5-1 mg/día) debe mantenerse durante 3-4 semanas hasta que se haya logrado una respuesta hematológica definitiva. Se recomienda un tratamiento de mantenimiento con un preparado multivitamínico (que contenga 0,2 mg de folato). en los pacientes con MHF pueden ser necesarias dosis muy elevadas de folato. Las transfusiones solo están indicadas cuando la anemia es grave o el niño está muy enfermo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

481.2 Deficiencia de vitamina B_{12} (cobalamina)

Courtney D. Thornburg

La *vitamina B_{12}*, un término genérico que incluye todas las **cobalaminas** con actividad biológica, es una vitamina hidrosoluble con un átomo de cobalto central funcional y un anillo plano de corrina. La metilcobalamina y la adenosilcobalamina son los derivados con actividad metabólica, que sirven como cofactores en dos reacciones metabólicas esenciales: la metilación de la homocisteína a metionina (mediante la metionina sintasa) y la conversión de la metilmalonil coenzima A (CoA) a succinil CoA (mediante la l-metilmalonil-CoA mutasa). Los productos y las sustancias intermedias de estas reacciones enzimáticas son clave para la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas.

La **cobalamina** (Cbl) se sintetiza exclusivamente por microorganismos y las personas dependen de las fuentes de la dieta (los productos animales incluidos la carne, los huevos, el pescado y la leche) para satisfacer sus necesidades (v. cap. 62.7). Al contrario de lo que ocurre con el folato, los niños mayores y los adultos poseen reservas suficientes de B_{12} para 3-5 años. Sin embargo, en los niños pequeños nacidos de madres con depósitos reducidos de vitamina B_{12}, pueden aparecer signos clínicos de deficiencia de Cbl en los primeros 6-18 meses de vida.

METABOLISMO

En condiciones normales, la cobalamina se libera de las proteínas de la comida en el estómago a través de la digestión péptica. La Cbl se une a la *haptocorrina* (HC), una glucoproteína de la saliva. Este complejo accede al duodeno, donde la HC es digerida por proteasas pancreáticas y la Cbl es liberada. A continuación, la Cbl se une al *factor intrínseco* (FI), otra glucoproteína producida por las células parietales gástricas. El complejo Cbl-FI penetra posteriormente en las células mucosas del íleon distal mediante endocitosis mediada por receptor. Los receptores de Cbl-FI están constituidos por un complejo de dos proteínas, cubilina (CUBN) y exenta de amnios (AMN), que se denominan en conjunto *cubam.* Tras la internalización en los enterocitos, el FI se degrada en el lisosoma y se libera la Cbl. El transportador ABCC1 (denominado también MRP1) extrae la Cbl de la célula ligada a una proteína de transporte, la *transcobalamina* (TC). En la circulación, la Cbl se puede asociar a TC (aproximadamente, el 20%) o a HC. La TC media el transporte de B_{12} a través de las células tras formar un complejo con el receptor de TC, que se internaliza en el lisosoma. La degradación por los lisosomas de TC libera la cobalamina que se queda en la célula, donde se procesa más. Dos proteínas de membrana distintas transportan la Cbl a través de la membrana lisosómica hacia el citoplasma. Las cobalaminas son procesadas en el citoplasma a un producto intermedio común, que puede incorporarse a las vías de síntesis de metilcobalamina y adenosilcobalamina para satisfacer las necesidades celulares. Se plantea que la proteína MMACHC, un producto del locus C de la Cbl acepta las cobalaminas que salen del lisosoma. No se ha establecido todavía un papel concreto para la HC, pero puede estar implicada en el almacenamiento de B_{12}.

ETIOLOGÍA

La deficiencia de vitamina B_{12} puede deberse a un aporte dietético inadecuado de cobalamina (Cbl), a falta de FI, a una alteración de la absorción intestinal de FI-Cbl o a la falta de proteína de transporte de la vitamina B_{12} (v. tabla 481.1).

Aporte insuficiente de vitamina B_{12}

La deficiencia de vitamina B_{12} en los lactantes suele tener un origen nutricional y se debe a las concentraciones bajas de Cbl en la leche materna de las madres con una deficiencia de esta vitamina. La **anemia megaloblástica** asociada suele ponerse de manifiesto durante el primer año de vida. La deficiencia materna puede deberse a una **anemia perniciosa** o a trastornos digestivos, como la infección por *Helicobacter pylori,* enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn o insuficiencia pancreática. La cirugía de derivación gástrica previa, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o una ingesta inadecuada en vegetarianos estrictos que no toman suplementos son otras posibles causas. Por suerte, como consecuencia del transporte activo de Cbl en la placenta dentro del útero, la mayor parte de los niños de madres con deficiencia de vitamina B_{12} consiguen mantener unas concentraciones de Cbl suficientes para mantener un desarrollo prenatal adecuado. Estos lactantes nacen con depósitos escasos y su agotamiento se asocia a una aparición gradual de las manifestaciones clínicas. *El aporte de vitamina B_{12} suele conseguir una mejoría rápida, pero, cuanto más dure el período de deficiencia, mayor será el riesgo de discapacidad permanente.* Los programas de cribado neonatal pueden detectar la deficiencia nutricional de B_{12} materna-neonatal como consecuencia del incremento de propionil carnitina, pero la sensibilidad aumenta usando la determinación de ácido metilmalónico. En los países ricos, la deficiencia dietética es infrecuente durante la infancia o la adolescencia, pero puede ser consecuencia de una dieta vegetariana estricta o vegana. Las necesidades diarias varían de 0,4 a 2,4 µg.

Trastornos de la absorción de la vitamina B_{12}

La cirugía gástrica o los fármacos que alteran la secreción ácida gástrica pueden producir una deficiencia de FI, con la consiguiente reducción de la absorción de FI. La insuficiencia pancreática también puede producir una deficiencia de Cbl como consecuencia de una alteración en la rotura y formación del complejo con el FI. Los pacientes con enterocolitis necrosante neonatal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o resección quirúrgica del íleon terminal pueden sufrir una alteración de la absorción de vitamina B_{12}. El crecimiento excesivo de bacterias intestinales en divertículos o duplicaciones del intestino delgado también puede provocar déficit de vitamina B_{12} por consumo de la vitamina (o por competencia por ella) o por separación del complejo que forma con el FI. En estos casos, *un tratamiento antibiótico adecuado logrará una buena respuesta hematológica.* En las áreas endémicas en las que la tenia de los peces *Diphyllobothrium latum* infesta la parte superior del intestino delgado podrían intervenir mecanismos similares. Cuando la anemia megaloblástica se debe a estas situaciones, las concentraciones séricas de vitamina B_{12} son bajas y el jugo gástrico contiene FI.

La **deficiencia hereditaria de factor intrínseco (DHFI)** es un proceso autosómico recesivo poco frecuente causado por diversas mutaciones del gen del FI, que producen una falta de FI gástrico o un FI con alteraciones funcionales. La DHFI se diferencia de la anemia perniciosa típica de un adulto en que la secreción de ácido gástrico es normal y el estómago tiene una histología normal. No se asocia a anticuerpos ni a alteraciones endocrinas. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Imerslund-Grasbeck, que se describe a continuación, la DHFI solo se asocia a proteinuria en ocasiones. Los síntomas son prominentes en edades tempranas (6-24 meses) en relación con el agotamiento de las reservas de vitamina B_{12} adquiridas intrauterinamente. Cuando la anemia se agrava, aparece debilidad, irritabilidad, anorexia y falta de atención. La lengua está lisa, rojiza y dolorosa. Las manifestaciones neurológicas son ataxia, parestesias, hiporreflexia, respuesta de Babinski y mioclonías. La vitamina B_{12} oral es *ineficaz* en general y se debería administrar Cbl intramuscular (i.m.) o intranasal durante toda la vida para evitar el defecto de absorción. La forma natural, la hidroxicobalamina (OHCbl) se considera más eficaz que la forma sintética, la cianocobalamina (CNCbl).

El **síndrome de Imerslund-Grasbeck** es un trastorno poco frecuente de herencia recesiva, que afecta a niños y que se caracteriza por una malabsorción selectiva de vitamina B_{12} en el íleon con la consiguiente deficiencia de dicha vitamina. Suele hacerse aparente a nivel clínico durante los primeros 6 años de vida. Además de la anemia megaloblástica, los pacientes pueden sufrir defectos neurológicos (como hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia cerebral, trastornos del movimiento y demencia) y/o proteinuria. Los pacientes son portadores de mutaciones de CUBN o AMN, proteínas que forman el receptor cubam del complejo FI-Cbl ileal. Dado que CUBN es un receptor clave para la reabsorción de proteínas a nivel renal, un trastorno de la expresión a este nivel produce una proteinuria. La enfermedad puede ser mortal sin tratamiento. El diagnóstico y tratamiento precoz con Cbl i.m. o intranasal conseguirá revertir los trastornos hematológicos y neurológicos. La proteinuria no responde al tratamiento.

La anemia perniciosa clásica (gastritis autoinmunitaria) suele afectar a adultos ancianos, pero en raras ocasiones afecta a los niños. Este trastorno **(anemia perniciosa juvenil)** suele debutar durante la adolescencia. En estos casos, la enfermedad se asocia a diversos anticuerpos detectables, como los anticuerpos contra el FI y la bomba de protones hidrógeno de potasio adenosina trifosfatasa en las células parietales gástricas. Estos niños pueden sufrir alteraciones inmunológicas adicionales, candidiasis cutánea, hipoparatiroidismo y otras deficiencias endocrinas; puede encontrarse una atrofia de la mucosa gástrica con aclorhidria. Se debería administrar vitamina B_{12} i.m. o intranasal de forma regular.

Ausencia de proteína transportadora de la vitamina B_{12} transcobalamina

La deficiencia de transcobalamina es una causa rara de anemia megaloblástica. La deficiencia congénita se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por una falta de absorción y transporte de vitamina B_{12}. La mayoría de los pacientes no tiene TC-II, pero algunos poseen formas funcionalmente defectuosas. Esta enfermedad suele manifestarse en las primeras semanas de vida y se caracteriza por retraso del crecimiento,

diarrea, vómitos, glositis, alteraciones neurológicas y anemia megaloblástica. El diagnóstico puede ser difícil dado que las concentraciones totales de vitamina B_{12} sérica suelen ser normales, porque aproximadamente el 80% de la Cbl sérica está ligada a HC. El diagnóstico está sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de folato y sin signos de ningún otro error innato del metabolismo. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína y ácido metilmalónico están elevadas. El diagnóstico definitivo se establece midiendo la TC plasmática. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} deben mantenerse altas para conseguir que entre suficiente Cbl en las células para garantizar su función normal, utilizando suplementos orales a dosis altas, o tratamiento i.m. o intranasal. Se deberían monitorizar los síntomas y la analítica, y ajustar las dosis según necesidad.

Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina

La conversión de la Cbl en metilcobalamina (MeCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl) implica una serie de pasos, cuyas alteraciones se han vinculado a diversos trastornos que se denominan por orden alfabético. En la CblE y CblG un defecto de N5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa impide producir MeCbl. Los pacientes debutan durante la lactancia con una anemia megaloblástica, vómitos y retraso del desarrollo, y tienen **homocistinuria** e **hiperhomocisteinemia.** No desarrollan aciduria ni acidemia metilmalónica. Muestran una buena respuesta a CNCbl. En la CblC (el error congénito más frecuente de la Cbl), CblD y CblF, se ven afectados tanto AdoCbl como MeCbl. Los pacientes pueden debutar en la primera etapa de la lactancia y hasta la adolescencia. Los recién nacidos sufren obnubilación, retraso del crecimiento y problemas neurológicos. Los pacientes más mayores cursan con dificultades neurológicas, demencia, cambios neuropsiquiátricos y cambios del encéfalo o la médula en la RM. Aproximadamente *la mitad* de los casos sufre una anemia megaloblástica. Los pacientes tienen aumentada la homocisteína y el ácido metilmalónico en la orina y la sangre. Los afectados responden parcialmente a OHCbl o CNCbl. La CblA, CblB y CblH se asocian a una aciduria metilmalónica y otros síntomas graves, pero no desarrollan anemia megaloblástica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con una deficiencia de Cbl suelen desarrollar manifestaciones inespecíficas, como debilidad, obnubilación, dificultad para comer, retraso del crecimiento e irritabilidad. Otros hallazgos frecuentes son palidez, glositis, vómitos, diarrea e ictericia. Los síntomas neurológicos pueden incluir parestesias, deficiencias sensitivas, hipotonía, convulsiones, retraso del desarrollo, regresión del desarrollo y cambios neuropsiquiátricos. Los problemas neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B_{12} pueden aparecer en pacientes que no tienen alteraciones hematológicas de ningún tipo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de folato y Cbl son idénticas. La anemia secundaria a una deficiencia de Cbl es macrocítica, con llamativa macroovalocitosis de los eritrocitos (v. cap. 474, fig. 474-2). Los neutrófilos pueden ser grandes e hipersegmentados. En los casos evolucionados puede desarrollarse una neutropenia y trombocitopenia, que recuerdan a una anemia aplásica o una leucemia. Las concentraciones de vitamina sérica son bajas y las de ácido metilmalónico y homocisteína suelen estar elevadas. Las concentraciones de hierro y ácido fólico sérico son normales o altas. La actividad de lactato deshidrogenasa sérica está muy elevada, lo que refleja una eritropoyesis ineficaz. Pueden encontrarse elevaciones moderadas de las concentraciones de bilirrubina sérica (2-3 mg/dl). Un índice fiable y sensible de la deficiencia de vitamina es una excreción excesiva de ácido metilmalónico en la orina (normal 0-3,5 mg/día).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis exhaustiva es clave para reconocer clínicamente una posible deficiencia de Cbl. La información sobre los síntomas, la historia dietética, las enfermedades, la cirugía o los fármacos pueden aportar pistas importantes. La exploración física puede revelar hallazgos importantes, como irritabilidad, palidez o síntomas neurológicos específicos. Los hallazgos del cribado de laboratorio aportan información importante, aunque para confirmar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B_{12} y establecer su causa serán precisas pruebas más orientadas. La deficiencia de Cbl se suele identificar midiendo la concentración de vitamina B_{12} total y ligada a TC en la sangre. Aunque una concentración extremadamente baja suele ser diagnóstica, es posible que no se encuentre esta situación porque con las técnicas de medición actuales son frecuentes los falsos negativos y positivos. En consecuencia, no resulta prudente descartar la deficiencia de vitamina B_{12}, sobre todo en pacientes con síntomas clínicos, anemia macrocítica, frotis de sangre periférica anormal y nivel de folato normal. En los pacientes no tratados, las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína total suelen ser útiles porque están muy aumentadas en la mayor parte de los casos con signos clínicos de deficiencia de B_{12}. Una vez más, una excreción excesiva de ácido metilmalónico en orina es otro índice sensible de la deficiencia de vitamina B_{12}. Aunque se produce un incremento modesto en la insuficiencia renal, el aumento del ácido metilmalónico es bastante específico de la deficiencia de vitamina B_{12}. Sin embargo, es importante recordar que la homocisteína sérica también está aumentada en la deficiencia de folato, la homocistinuria y la insuficiencia renal.

Si la deficiencia de vitamina B_{12} se ha confirmado y no existen evidencias de una ingesta inadecuada en la dieta o se trata de un lactante, se debería investigar una posible malabsorción materna de esta vitamina. Antes se empleaba la prueba de Schilling, una medida de la absorción de Cbl, como prueba de referencia, pero esta prueba ya no está disponible y no existe ningún sustituto equivalente. Los anticuerpos contra las células parietales y el FI son útiles para diagnosticar una anemia perniciosa. En los procesos menos frecuentes puede ser necesario medir el FI y el estudio en laboratorios más especializados.

TRATAMIENTO

Las pautas terapéuticas no han sido bien estudiadas en los niños. La causa del déficit de vitamina B_{12} dicta en última instancia la posología y la vía de administración, así como la duración del tratamiento. La cianocobalamina está disponible en inhalador nasal como alternativa a la inyección parenteral. El ajuste de la dosis debe hacerse en función del estado clínico y de los resultados de las pruebas de laboratorio. Las necesidades fisiológicas de vitamina B_{12} son de 1-3 µg/día y se han observado respuestas hematológicas con pequeñas dosis, lo que indica que puede usarse la administración de una minidosis como prueba diagnóstica cuando existen dudas sobre la existencia o no de una deficiencia de vitamina o en circunstancias en las que la anemia sea grave y las dosis iniciales más elevadas puedan ocasionar alteraciones metabólicas graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

481.3 Otras anemias megaloblásticas raras

Courtney D. Thornburg

La **aciduria orótica** es una rara enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse en el primer año de vida y que se caracteriza por retraso del crecimiento, retraso mental, anemia megaloblástica y aumento de la excreción urinaria de ácido orótico (v. cap. 108). Algunas veces hay aciduria orótica sin anemia megaloblástica. Este defecto es el error metabólico más frecuente de la síntesis *de novo* de las pirimidinas y afecta, por tanto, a la síntesis de ácidos nucleicos. La forma habitual de aciduria orótica hereditaria se debe a la deficiencia (en todos los tejidos) tanto de la orótico fosforribosil-transferasa como de la orotidina-5-fosfato descarboxilasa, dos pasos enzimáticos sucesivos de la síntesis del nucleótido pirimidina. El diagnóstico está sugerido por la presencia de una anemia megaloblástica grave con concentraciones séricas normales de vitamina B_{12} y de ácido fólico, y sin signos de deficiencia de TC. El diagnóstico de presunción se establece cuando se encuentran cifras altas de ácido orótico en la orina, pero la confirmación requiere un análisis de las enzimas transferasa y descarboxilasa en los eritrocitos del paciente. Con frecuencia se acompaña de fallo de medro y discapacidad intelectual. La anemia es refractaria a la administración de vitamina B_{12} o ácido fólico, pero responde rápidamente a la administración de uridina.

La **anemia megaloblástica sensible a la tiamina (síndrome de Rogers)** es un trastorno autosómico recesivo muy infrecuente, que se caracteriza por anemia megaloblástica, sordera neurosensitiva y diabetes mellitus. También se han descrito malformaciones cardíacas congénitas, arritmias, trastornos visuales, talla baja, mielodisplasia de tres líneas y accidentes cerebrovasculares. La anemia megaloblástica sensible a la tiamina suele debutar durante la lactancia, aunque en ocasiones se desarrolla durante la infancia o la adolescencia y afecta a varias poblaciones de orígenes étnicos bien definidos. La médula ósea se caracteriza no solo por los cambios megaloblásticos sino también por los **sideroblastos en anillo.** El defecto se debe a mutaciones del gen *SCL192A,* localizado en el cromosoma 1, que codifica un transportador de membrana de alta afinidad por la tiamina. Los suplementos continuos de tiamina suelen revertir la anemia y la diabetes, pero no los defectos auditivos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 482

Anemia ferropénica

Jennifer A. Rothman

La **ferropenia** es el trastorno nutricional más extendido y común en el mundo. Se estima que el 30-50% de la población global sufre anemia ferropénica y la mayor parte de estas personas viven en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos, el 8-14% de los niños de 12-36 meses presenta *ferropenia* y el 30% de estos niños desarrolla una *anemia* ferropénica.

El recién nacido a término contiene, aproximadamente, 0,5 g de hierro, mientras que el adulto tiene alrededor de 5 g. Este cambio en la cantidad de hierro desde el nacimiento hasta la vida adulta significa que se debe absorber cada día una media de 0,8 mg durante los primeros 15 años de vida. Se precisa una pequeña cantidad adicional para contrarrestar las pérdidas de hierro de las células que se descaman. Por tanto, en la infancia es necesario absorber, aproximadamente, 1 mg diariamente para mantener el balance de hierro positivo. Puesto que generalmente se absorbe <10% del hierro de la dieta, la dieta diaria debe contener 8-10 mg de hierro para mantener los niveles de este elemento. Durante la lactancia, cuando el crecimiento es más rápido, es difícil mantener el hierro corporal con el hierro presente en la leche de vaca y materna (1 mg/ml). Los lactantes alimentados mediante lactancia materna poseen la ventaja de absorber el hierro con una eficacia 2-3 veces superior a los lactantes alimentados con leche de vaca; sin embargo, los lactantes alimentados con lactancia materna tienen el riesgo de presentar ferropenia si no ingieren habitualmente alimentos enriquecidos con hierro a los 6 meses.

ETIOLOGÍA

La mayor parte del hierro de los recién nacidos se encuentra en la hemoglobina circulante. Puesto que la concentración de hemoglobina relativamente alta de los recién nacidos cae durante los 2-3 primeros meses de vida, una considerable cantidad de hierro se recicla. Estos depósitos de hierro suelen ser suficientes para la formación de sangre durante los primeros 6-9 meses de vida en recién nacidos a término. En recién nacidos prematuros, recién nacidos de bajo peso o en los que sufren pérdidas de sangre en el período perinatal, el hierro depositado puede agotarse antes, ya que sus depósitos son menores. La sección tardía del cordón umbilical (1-3 minutos) puede mejorar el estado del hierro y reduce el riesgo de déficit de hierro, mientras que una sección precoz (<30 s) aumenta el riesgo de que el lactante sufra una deficiencia de hierro. En estos lactantes, las fuentes dietéticas de este adquieren una importancia fundamental. En los lactantes nacidos a término, la anemia producida solo por aporte dietético insuficiente de hierro suele aparecer entre los 9 y los 24 meses, y es relativamente rara en etapas posteriores. En los países desarrollados, el patrón dietético habitual de los lactantes y de los niños pequeños con anemia ferropénica de origen dietético es el consumo de grandes cantidades de leche de vaca (bajo contenido en hierro, pérdida de sangre por colitis secundaria a las proteínas de la leche), a menudo asociado con sobrepeso o alimentación con biberón después de los 12 meses. A nivel mundial, la causa de la ferropenia suele ser la **malnutrición.**

En todos los casos de anemia ferropénica debe considerarse la **pérdida de sangre** como causa posible. Los orígenes de la hemorragia, particularmente en niños mayores y adolescentes, incluyen pérdidas menstruales, epistaxis recurrentes o hemólisis intravascular con hemoglobinuria, como ocurre en enfermedades como el paludismo. La anemia ferropénica crónica secundaria a hemorragias ocultas puede deberse a una lesión del tracto gastrointestinal (GI), como una úlcera péptica, un divertículo de Meckel, un pólipo, un hemangioma o una enfermedad inflamatoria intestinal. Los lactantes pueden sufrir pérdidas intestinales de sangre de modo crónico debidas a la exposición a la proteína de la leche de vaca completa. Es característico que los lactantes afectados desarrollen una anemia que es más grave y se manifiesta antes de lo que sería de esperar por el simple aporte inadecuado de hierro. Las pérdidas de sangre diarias mantenidas en las heces pueden prevenirse mediante la lactancia materna o retrasando la introducción de la leche de vaca completa hasta después del primer año de vida y a continuación limitando la cantidad a <0,7 l/24 h. Las pérdidas de sangre no identificadas también pueden asociarse con diarrea crónica y raramente con hemosiderosis pulmonar. En los países en vías de desarrollo, las infecciones por uncinarias, *Trichuris trichiura* y *Plasmodium* a menudo contribuyen a la ferropenia. Puesto que el hierro se absorbe en el duodeno proximal con ayuda del ácido gástrico, las operaciones de derivación gástrica y la infección por *Helicobacter pylori* pueden interferir con la absorción del hierro. De manera similar, la inflamación intestinal por enfermedad celíaca y giardiasis pueden interferir también con la absorción de hierro.

Aproximadamente, el 2% de las niñas adolescentes sufren déficit de hierro, debido en gran parte al estirón puberal-adolescente y a la pérdida de sangre menstrual. Las adolescentes que están embarazadas o lo han estado presentan el mayor riesgo de déficit de hierro (más del 30%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños con anemia ferropénica se encuentran asintomáticos y son identificados por las pruebas de laboratorio sistemáticas para la detección selectiva a los 9-12 meses. La concentración normal de hemoglobina varía dependiendo de la edad, el sexo, la raza y el método de estudio, como el uso de sangre capilar venosa. El signo más fácil de detectar de la anemia ferropénica es la palidez, pero habitualmente no es visible hasta que la hemoglobina desciende a 7-8 g/dl. La palidez es más fácilmente visible en las palmas, los pliegues palmares, los lechos ungueales o la conjuntiva. Con frecuencia, los padres no detectan la palidez debido a la lenta pero progresiva disminución de la hemoglobina con el tiempo. A menudo, la primera persona que lo detecta es un familiar o un amigo. Las personas de mayor edad pueden referir intolerancia al frío, astenia, disnea inducida por el ejercicio o disminución de la agudeza mental. En la anemia ferropénica de leve a moderada (es decir, concentraciones de hemoglobina de 6-10 g/dl), los mecanismos de compensación, como el aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato y la desviación de la curva de disociación del oxígeno, pueden ser tan eficaces que, aparte de una irritabilidad leve, son pocos los síntomas observados. Si la concentración de hemoglobina cae por debajo de 5 g/dl aparece irritabilidad, anorexia y letargo, y con frecuencia se auscultan soplos debidos al flujo. Cuando la hemoglobina sigue disminuyendo, puede aparecer taquicardia e insuficiencia cardíaca de alto gasto.

La ferropenia produce efectos sistémicos no hematológicos. Tanto la deficiencia de hierro como la anemia por deficiencia de hierro se asocian a un trastorno de la función neurocognitiva en la lactancia. La anemia ferropénica también se asocia a la aparición posterior de defectos cognitivos, posiblemente irreversibles. Aunque existen datos que sugieren que la deficiencia de hierro asociada a una anemia o no es la causa de estos defectos, no se ha confirmado de forma inequívoca. Algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de convulsiones, accidente cerebrovascular, espasmos del sollozo en niños y exacerbaciones del síndrome de piernas inquietas en adultos. Dada la frecuencia de deficiencia de hierro y anemia secundaria, y el riesgo de secuelas sobre el desarrollo neurológico, es importante reducir la incidencia de esta deficiencia.

Otras secuelas no hematológicas del déficit de hierro son la **pica,** el deseo de ingerir sustancias no nutritivas, y la **pagofagia,** las ganas de ingerir hielo, síntomas sistémicos del déficit de hierro. La pica puede generar la ingesta de sustancias que contengan plomo y dar lugar a un cuadro de **saturnismo** asociado (v. cap. 739).

PRUEBAS DE LABORATORIO

En el déficit de hierro progresivo se produce una sucesión de acontecimientos bioquímicos y hematológicos (tabla 482.1). En primer lugar, desaparecen los depósitos hísticos de hierro. Esta desaparición se ve reflejada por la disminución de la *ferritina* sérica, una proteína que almacena el hierro, que proporciona una estimación de los depósitos orgánicos de hierro en ausencia de enfermedades inflamatorias. A continuación, descienden las concentraciones séricas de hierro, aumenta la capacidad de fijación de hierro en el suero (*transferrina* sérica) y la saturación de la transferrina cae por debajo de su valor normal. A medida que descienden los depósitos de hierro, disminuye la disponibilidad del hierro para unirse a la protoporfirina para formar hemo. Las protoporfirinas eritrocitarias libres se acumulan y la síntesis de hemoglobina se ve afectada. Llegado a este punto, el déficit de hierro progresa a anemia ferropénica. Al existir menos hemoglobina disponible en cada célula, los eritrocitos (ERI) son más pequeños y muestran tamaños variables. La variación del tamaño de los ERI se mide con el aumento de la anchura de la distribución de los eritrocitos (ADE). Estos cambios se asocian con una disminución de la hemoglobina corpuscular media y del volumen corpuscular medio (VCM). Las alteraciones del VCM durante el desarrollo hacen que sea necesario recurrir a valores de referencia para cada edad para reconocer una microcitosis (v. tabla 474.1). El recuento eritrocitario también disminuye. El porcentaje de reticulocitos puede ser normal o algo elevado, pero su recuento absoluto indica que la respuesta al grado de anemia es insuficiente. En la extensión de sangre periférica se observan ERI hipocrómicos microcíticos con variaciones importantes del tamaño celular. A menudo se observan ERI elipsoidales o con forma de puro (fig. 482.1). La detección del aumento de los receptores de transferrina solubles y la disminución de la concentración de hemoglobina en los reticulocitos son indicadores precoces y muy útiles del déficit de hierro, pero la disponibilidad de estas pruebas es más limitada. La **tinción para hierro en la médula ósea** es el método más exacto para diagnosticar anemia ferropénica, aunque es invasivo y costoso, y habitualmente no es necesario.

Tabla 482.1 Indicadores de anemia ferropénica

INDICADOR	VALORES LÍMITE SELECCIONADOS PARA DEFINIR EL DÉFICIT DE HIERRO	COMENTARIOS
Hemoglobina (g/dl)	<11 para los blancos no hispanos de 0,5-4 años	Cuando se utiliza de modo aislado posee poca especificidad y sensibilidad. Utilice los valores normales específicos según la edad que se muestran en la tabla 474.1. La tabla 474.2 recoge los valores normales para los afroamericanos
Volumen corpuscular medio (VCM) (μm^3)	<70 de 6-24 meses	Indicador fiable, pero tardío, del déficit de hierro Los valores disminuidos también pueden deberse a talasemia y otras causas de microcitosis. Pueden verse falsos negativos en las hepatopatías. La tabla 474.1 recoge los valores normales
Ferritina sérica (FS) (μg/l)	≤5 años: <12 Niños >5 años: <15 A cualquier edad en presencia de infección: <30-100	Probablemente sea la prueba de laboratorio más útil para evaluar el estado del hierro; un nivel de FS bajo es diagnóstico de anemia ferropénica en un paciente con anemia. Como reactante de fase aguda, la FS aumenta con independencia del estado del hierro en caso de inflamación aguda o crónica. Combinar la determinación de la FS y la proteína C-reactiva (PCR) puede ayudar a identificar estos falsos negativos de la FS
Contenido de hemoglobina en los reticulocitos (CHr) (pg)	Lactantes y niños pequeños: <27,5 Adultos ≤28	Indicador sensible que disminuye a los pocos días del inicio de la eritropoyesis ferropénica y no se ve afectado por la inflamación. Es una herramienta excelente para reconocer la ferropenia y la anemia ferropénica Pueden observarse valores falsamente normales cuando el VCM se encuentra aumentado y en la talasemia Todavía no se emplea de forma generalizada en los sistemas analizadores de hematología
Receptor de transferrina sérica (RTfs)	Los límites varían con la prueba, con la edad del paciente y su origen étnico	Este receptor soluble está regulado al alza en la ferropenia y aumenta su concentración sérica. También aumenta durante la estimulación de la eritropoyesis El RTfs no se ve afectado de modo importante por la respuesta de fase aguda. Su concentración puede aumentar en la anemia hemolítica y en otras enfermedades que incrementan la masa eritrocitaria
Saturación de la transferrina	<16%	Es barata, pero su uso se encuentra limitado por las variaciones diurnas en el hierro sérico y por muchos trastornos clínicos que afectan a las concentraciones de transferrina, incluidos procesos inflamatorios, envejecimiento y nutrición
Protoporfirina de zinc del eritrocito (PPZ) (μmol/mol hemo)	≤5 años: >70 Niños >5 años: >80 Niños >5 años en eritrocitos lavados: >40	Puede medirse de forma directa en una gota de sangre con un hematofluorómetro portátil Prueba de cribado útil para estudios de campo, sobre todo en niños en los que una ferropenia no complicada es una causa principal de anemia La intoxicación por plomo puede aumentar las concentraciones, sobre todo en entornos urbanos e industriales
Hepcidina	Se tiene que definir; en general ≤10 ng/ml	Extremadamente elevado en la anemia de la inflamación y suprimido en la anemia ferropénica, aunque su disponibilidad comercial es escasa

Adaptada de Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, *Lancet* 370:511-520, 2007.

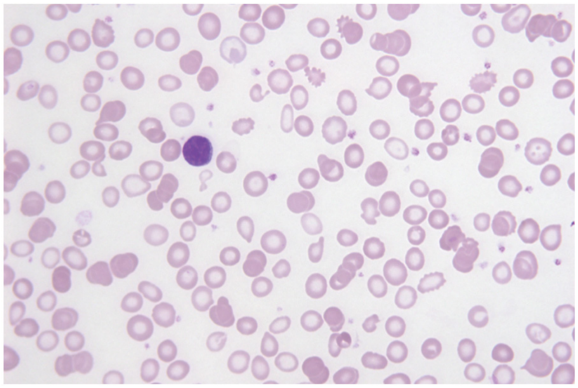

Fig. 482.1 Frotis de la sangre periférica en la ferropenia. Obsérvense los eritrocitos pequeños y pálidos (microcíticos e hipocrómicos) con tamaños y formas variables (anisopoiquilocitosis). Se ven algunos dianocitos con acumulación central de hemoglobina, así como varios microcíticos hipocrómicos algo alargados (células en lápiz). *(De Fleming MD: Disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias, and lead toxicity. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al., editors:* Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 11-7.)*

El recuento leucocitario (LEU) es normal, pero con frecuencia existe *trombocitosis*. En menos ocasiones puede aparecer trombocitopenia en el déficit de hierro, lo que puede conducir a diagnósticos erróneos de otros tipos de insuficiencia medular. Se debe estudiar la presencia de sangre oculta en heces para excluir la pérdida de sangre como causa del déficit de hierro.

Para establecer un diagnóstico de presunción en general es suficiente un hemograma completo (HC) en el que se observe anemia microcítica con aumento de ADE, disminución del recuento eritrocitario, recuento leucocitario normal y recuento plaquetario normal o elevado. Otros estudios de laboratorio, como la disminución de la ferritina sérica, la disminución del hierro sérico y el aumento de la capacidad total de fijación de hierro no suelen ser necesarios a no ser que sea necesario un diagnóstico más rápido ante una anemia grave, existan otros factores clínicos que compliquen el cuadro o la anemia no responda al tratamiento con hierro. El aumento de la hemoglobina ≥1 g/dl tras 1 mes de tratamiento con hierro suele ser el método más práctico para establecer el diagnóstico.

El diagnóstico de ferropenia plantea más problemas cuando no existe anemia. La ferritina sérica es una medida útil cuyo valor está aumentado y se debe medir a la vez que la proteína C-reactiva para facilitar la identificación de los falsos negativos por la inflamación simultánea. Las pruebas para detectar el receptor de transferrina soluble aumentado y la menor concentración de hemoglobina en los reticulocitos puede tener cada vez más utilidad conforme aumente su disponibilidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas alternativas más comunes de anemia microcítica son la talasemia α o β y otras hemoglobinopatías, incluyendo la hemoglobina E y C (v. cap. 489.9). La anemia asociada a inflamación suele ser normocítica, pero en una minoría de los casos puede ser microcítica (v. cap. 478.1). El saturnismo puede producir anemia microcítica, pero es más frecuente que la anemia microcítica se deba inicialmente a un déficit de hierro que produce pica y de forma secundaria, a una intoxicación por plomo (v. cap. 73921). En la tabla 482.2 se comparan los resultados de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de las anemias microcíticas más frecuentes. En la tabla 482.3 se exponen otras etiologías de anemia microcítica (v. cap. 483). Aunque el recuento de plaquetas puede ser anormal, el recuento de LEU y neutrófilos debería ser normal.

Tabla 482.2 Pruebas de laboratorio para distinguir las anemias microcíticas más frecuentes

PRUEBA	ANEMIA FERROPÉNICA	TALASEMIA α O β	ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS
Hemoglobina	Disminuida	Disminuida	Disminuida
VCM	Disminuido	Disminuido	Normal-disminuido
ADE	Elevada	Normal o mínimamente elevada	Normal-elevada
Recuento eritrocitario	Disminuido	Normal-elevado	Normal-disminuido
Ferritina sérica	Disminuida	Normal	Elevada
Capacidad de fijación total de hierro	Elevada	Normal	Disminuida
Saturación de la transferrina	Disminuida	Normal	Disminuida
PEL	Elevada	Normal	Elevada
Receptor de transferrina soluble	Elevado	Normal	Normal
Concentración de hemoglobina en los reticulocitos	Disminuida	Normal	Normal-disminuida

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; PEL, protoporfirina eritrocitaria libre; VCM, volumen corpuscular medio.
Adaptada de Zimmermann MB, Hurrell RF: Nutritional iron deficiency, *Lancet* 370:511-520, 2007.

Tabla 482.3 Diagnóstico diferencial de la anemia microcítica que no responde al tratamiento con hierro oral

Mal cumplimiento terapéutico (la intolerancia verdadera al Fe es poco frecuente)
Dosis terapéutica o fármaco incorrecto
Malabsorción del hierro administrado (enfermedad celíaca, giardiasis, otra)
Fármacos
- Antiácidos
- Inhibidores de la bomba de protones
- Antihistamínicos H_2
- Fibra
- Taninos
- Fitatos

Pérdida de sangre mantenida, p. ej., gastrointestinal, menstrual y pulmonar
Infección o enfermedad inflamatoria concurrente que inhibe la respuesta al hierro
Déficit de folato o de vitamina B_{12} concurrente
Toxicidad por plomo o aluminios
Diagnósticos distintos a ferropenia
- Talasemias
- Enfermedades con hemoglobina C y E
- Anemia de las enfermedades crónicas
- Saturnismo
- Talasemias falciformes, enfermedad con hemoglobina SC
- Anemia ferropénica refractaria al hierro (AFRH; v. cap. 482.1)
- Otras anemias microcíticas menos frecuentes (v. cap. 483)

Cuando se reconoce una anemia exclusivamente por la hemoglobina o el hematocrito, el 60% de los niños de países desarrollados tiene una explicación distinta a la ferropenia. Se debe tener cuidado y no tratar a estos niños con hierro sin realizar antes un HC y recuento diferencial para garantizar que no presentan un proceso más grave que pueda quedar sin diagnóstico.

PREVENCIÓN

El déficit de hierro debe prevenirse para evitar sus manifestaciones sistémicas y la anemia. Se debe fomentar la lactancia materna, con adición de suplementos de hierro a la edad de 4 meses. Los lactantes que no se alimentan mediante lactancia materna deben recibir únicamente fórmulas enriquecidas en hierro (12 mg de hierro/l) durante el primer año y posteriormente la leche de vaca debe limitarse a <0,5-0,7 l al día. Este enfoque fomenta la ingesta de alimentos más ricos en hierro y evita la pérdida de sangre debida a la enteropatía inducida por la leche de vaca.

Las pruebas de cribado rutinarias en todos los niños cuantificando la hemoglobina o el hematocrito se realizan a la edad de 9-12 meses o antes, si a los 4 meses el niño presenta factores de riesgo importantes para sufrir ferropenia, como recomienda la American Academy of Pediatrics (AAP). El U.S. Preventive Service Task Force no recomienda ni desaconseja el cribado sistemático. El cribado sistemático de la hemoglobina a los 12 meses no detecta la ferropenia sin anemia. Se debe realizar cribado con un HC a los niños que tengan factores de riesgo identificados.

Tabla 482.4 Respuestas al tratamiento con hierro en la anemia ferropénica

INTERVALO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO	RESPUESTA
12-24 horas	Sustitución de las enzimas intracelulares que contienen hierro; mejoría subjetiva; menor irritabilidad; mayor apetito; aumento del hierro sérico
36-48 horas	Respuesta inicial de la médula ósea; hiperplasia eritroide
48-72 horas	Reticulocitosis, con máximo a los 5-7 días
4-30 días	Aumento de la concentración de hemoglobina; aumento del volumen corpuscular medio; aumento de la ferritina
1-3 meses	Depósitos llenos

TRATAMIENTO

La respuesta constante de la anemia ferropénica a la administración de cantidades adecuadas de hierro es una característica importante tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (tabla 482.4). La administración oral de sales ferrosas simples (las más frecuentes son las de tipo sulfato ferroso) es un tratamiento barato y eficaz. No existen pruebas de que la adición de ningún oligoelemento, vitamina ni otras sustancias hematínicas incremente de forma significativa la respuesta a las sales ferrosas simples. El calcio y la fibra pueden reducir la absorción del hierro, aunque esto se puede superar con la administración simultánea de vitamina C. El té inhibe significativamente la absorción del hierro. Aparte del sabor desagradable, la intolerancia al hierro oral es rara en los niños pequeños, aunque los mayores y adolescentes desarrollan a veces molestias GI que pueden mejorar con dosis menores de hierro.

La dosis terapéutica debe calcularse en términos de hierro elemental. **Una dosis diaria total de 3-6 mg/kg de hierro elemental dividida en 1 o 2 tomas es adecuada** y las dosis más elevadas se reservan para los casos más graves. La dosis máxima es de 150-200 mg de hierro elemental diarios. En relación con el peso del sulfato ferroso, el hierro elemental es el 20% y lo ideal es administrarlo entre comidas acompañado de zumo que contenga vitamina C, aunque este calendario no suele ser importante con una dosis terapéutica óptima. Las formulaciones parenterales de hierro solo se plantean cuando existe malabsorción o cuando el cumplimiento terapéutico es malo, ya que

las presentaciones orales son igual de rápidas y efectivas, mucho más baratas y menos tóxicas. Cuando sea necesario, se dispone de hierro-dextrano de bajo peso molecular intravenoso, sacarosa férrica, carboximaltosa férrica y gluconato férrico por vía parenteral, aunque la U.S. Food and Drug Administration (FDA) solo ha aprobado el hierro dextrano de bajo peso molecular para su uso en niños con ferropenia.

El tratamiento con hierro puede aumentar la virulencia del paludismo y de algunas bacterias gramnegativas, sobre todo en países en vías de desarrollo. Las sobredosis de hierro se asocian a la infección por *Yersinia*.

Además del tratamiento con hierro, la educación dietética suele ser necesaria. Debe limitarse la ingesta excesiva de leche, especialmente de vaca. También se debe aumentar el hierro de la alimentación. El hierro de fuentes hemínicas tiene una biodisponibilidad 10 veces mayor que el hierro de fuentes no hemínicas. La deficiencia de hierro en las niñas adolescentes secundaria a una menorragia se trata con hierro y control menstrual mediante hormonoterapia (v. cap. 142.2).

Si la anemia es leve, el único estudio adicional consiste en repetir el hemograma, aproximadamente, 4 semanas después de iniciar el tratamiento. En dicho momento, la hemoglobina suele haber aumentado, al menos, 1-2 g/dl y a menudo se ha normalizado. Si la anemia es más grave, se puede realizar una confirmación más rápida del diagnóstico gracias a la aparición de reticulocitosis generalmente a las 48-96 horas de iniciar el tratamiento. Posteriormente, la hemoglobina comienza a aumentar 0,1-0,4 (g/dl)/día dependiendo de la gravedad de la anemia. Para restablecer los depósitos de hierro, la administración de hierro debe continuar durante 2-3 meses, una vez normalizados los valores sanguíneos para recuperar las reservas de hierro. Para lograr una buena respuesta, resulta fundamental un buen seguimiento. Cuando la anemia responde mal o no responde al tratamiento con hierro, se deben realizar múltiples consideraciones, como sospechar diagnósticos distintos al déficit de hierro (v. tabla 482.3). Si hay dudas sobre el cumplimiento o la absorción, se puede realizar una prueba de absorción del hierro oral.

Puesto que en el déficit de hierro típico es posible predecir con seguridad una respuesta sanguínea rápida, las transfusiones raramente están indicadas. Solo deberían utilizarse cuando sea inminente una insuficiencia cardíaca o si la anemia es muy grave y existen pruebas de que existe una pérdida de sangre importante mantenida. Salvo que exista un sangrado activo, las transfusiones se deberían administrar lentamente para evitar precipitar o agravar una insuficiencia cardíaca congestiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

482.1 Anemia ferropénica refractaria al hierro

Karin E. Finberg

La anemia ferropénica refractaria al hierro **(AFRH)** es un infrecuente trastorno autosómico recesivo del equilibrio del hierro sistémico que se caracteriza por defectos en la absorción y la utilización del hierro. Los pacientes con AFRH tienen anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral y responden tan solo de forma parcial a la administración parenteral de hierro.

ETIOLOGÍA

La AFRH se debe a mutaciones con pérdida de función del gen *TMPRSS6* (proteasa de serina transmembrana 6). Al menos, 45 mutaciones diferentes de *TMPRSS6* se han asociado al fenotipo de AFRH; la mayor parte de las mutaciones son específicas de familias individuales. El defecto genético subyacente a la AFRH causa una alteración de la producción regulada de *hepcidina,* un pequeño péptido liberado por los hepatocitos que actúa como principal regulador hormonal del equilibrio del hierro sistémico. La hepcidina regula la entrada de hierro en la circulación reduciendo la salida de hierro desde los enterocitos intestinales, así como desde los macrófagos reticuloendoteliales (que reciclan el hierro procedente de los ERI senescentes fagocitados). Puesto que la producción de hepcidina está regulada en respuesta a los depósitos de hierro del cuerpo, el hígado normalmente responde a la ferropenia sistémica reduciendo la producción de hepcidina, lo que permite que haya un modo de elevar la sideremia circulante y así incrementar la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis. Sin embargo, en los pacientes con AFRH las concentraciones de hepcidina circulante están anormalmente elevadas. Esta elevación de la hepcidina explica la fisiopatología subyacente a la AFRH, como 1) la aparición de ferropenia sistémica en respuesta a una disminución de la absorción intestinal, 2) la ineficacia de las formulaciones orales para tratar la anemia y 3) la peor utilización de las formulaciones de hierro parenterales, que requieren el procesamiento de los macrófagos antes de que el hierro pueda estar disponible para la eritropoyesis. El producto del gen *TMPRSS6,* una proteasa de serina transmembrana denominada *matriptasa 2,* suprime la producción de hepcidina atenuando la transducción de señales por una importante vía de transducción que favorece la transcripción de la hepcidina por los hepatocitos en respuesta a los ligandos de la proteína morfógena del hueso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con AFRH tienen anemia microcítica e hipocrómica asociada a **hiposideremia** intensa, que habitualmente se manifiesta en la primera infancia. El tratamiento con un ciclo de hierro oral a una dosis y con una duración adecuadas (v. cap. 482) generalmente no produce una respuesta hematológica. Cuando se observa una respuesta, no se mantiene después de suspender el tratamiento con hierro oral, y la hiposideremia persiste. En los pacientes con AFRH, la anemia no se ha detectado en el momento del nacimiento y se ha descrito que el fenotipo clínico se desarrolla solo después del período neonatal. Habitualmente, la anemia se identifica durante el cribado de laboratorio que se realiza como parte de la evaluación pediátrica habitual. A pesar de la ferropenia crónica, se ha visto que los pacientes afectados tienen un crecimiento y un desarrollo neurocognitivo normales en el seguimiento a largo plazo. La presencia de un hermano afectado puede sugerir una base hereditaria para la enfermedad. Sin embargo, muchos casos parecen esporádicos por el modo de transmisión recesivo y por los pequeños tamaños de las familias. La anemia y la microcitosis tienden a mejorar con la edad, lo que puede reflejar las mayores necesidades de hierro para el crecimiento durante la infancia. Sin embargo, en algunos casos es posible no detectar la anemia hasta la edad adulta, lo que sugiere que la AFRH puede pasar inadvertida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los niños con AFRH habitualmente presentan anemia microcítica moderada o grave (hemoglobina, 6-9 g/dl). Los índices eritrocitarios son notables por un VCM muy bajo (habitualmente, 45-65 fl). La morfología en el frotis de la sangre periférica es similar a la que se observa en la anemia ferropénica adquirida grave y muestra ERI microcíticos e hipocrómicos con una marcada variación de tamaño y forma. La hiposideremia es grave y la saturación de transferrina habitualmente es <5%. La concentración de ferritina sérica puede ser baja o estar en el intervalo normal, aunque generalmente está excesivamente elevada en relación con el grado de ferropenia. Los resultados de la *provocación con hierro oral,* una técnica mínimamente invasiva que evalúa la capacidad de incrementar las concentraciones de hierro séricas después de la administración oral de sulfato ferroso, puede ayudar a distinguir un defecto de la absorción intestinal de hierro de otras causas de ferropenia crónica. Aunque no es específico de la AFRH, no conseguir un aumento adecuado de la concentración de hierro sérico indica un defecto en la absorción intestinal de hierro. Se puede realizar la secuenciación del gen *TMPRSS6* para establecer el diagnóstico genético. El hallazgo de una concentración anormalmente elevada de hepcidina en el suero o el plasma respalda el diagnóstico de AFRH, aunque no es un hallazgo específico. Sin embargo, aunque se han desarrollado múltiples métodos analíticos para medir las concentraciones de hepcidina en el entorno de investigación, hasta ahora ninguno ha sido autorizado por la FDA para su uso clínico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe diferenciar la AFRH de las formas adquiridas de ferropenia (v. cap. 482) y de otras causas genéticas de anemia microcítica, como las talasemias. Se debe excluir hemorragia digestiva, insuficiencia en la alimentación y trastornos intestinales adquiridos asociados a malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o infección por *Helicobacter pylori*). Otras infrecuentes anemias microcíticas recesivas que se deben a defectos en la utilización del hierro por los eritroblastos se pueden diferenciar de la AFRH por sus características clínicas y de laboratorio específicas. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones de *SLC11A2,* que codifica un transportador de metales divalentes que desempeña funciones fundamentales en los eritroblastos, los enterocitos y los macrófagos, tienen concentraciones séricas de hierro elevadas y presentan sobrecargas sistémica de hierro, mientras que los pacientes con **atransferrinemia hereditaria** (causada por mutaciones del gen de la transferrina) tienen concentraciones de transferrina sérica bajas o indetectables acompañadas por depósito en los tejidos parenquimatosos de hierro no unido a transferrina. Como los estímulos inflamatorios inducen la producción de hepcidina, la elevación de la hepcidina es también una manifestación de la **anemia de las enfermedades crónicas** (AEC). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con AFRH, en los que la alteración de la regulación de la hepcidina es congénita, los pacientes

con AEC generalmente conservan unos depósitos de hierro normales o elevados debido a la naturaleza adquirida de la elevación de la hepcidina (v. cap. 478.1). Las causas médicas poco habituales que pueden simular una AFRH incluyen enfermedad de Castleman, linfangiomas, gastritis autoinmunitaria, infección por *H. pylori* y mutaciones de *KCNQ1*.

TRATAMIENTO

Debido a la fisiopatología subyacente a la AFRH, es necesario el *aporte de hierro parenteral* para corregir la anemia. Aunque el tratamiento con hierro parenteral eleva los depósitos corporales de hierro, la respuesta hematológica suele ser lenta y no permite corregir por completo el trastorno. Esto probablemente se deba a la insuficiente salida del hierro procesado desde los macrófagos hasta la circulación, una consecuencia esperada de la elevación de la hepcidina. Las concentraciones de la ferritina sérica aumentan con el tratamiento con hierro parenteral con un patrón dependiente de la dosis y pueden plantear preocupación por la sobrecarga de hierro, que cabría esperar que tuviera un patrón de carga de hierro reticuloendotelial y no parenquimatoso. A la vista del escaso número de casos de AFRH descritos hasta la fecha, todavía no se ha determinado la formulación y la posología óptimas del hierro parenteral. Aunque parece que los suplementos de hierro orales no desempeñan un papel importante en el tratamiento de la AFRH, la adición de ácido ascórbico a un suplemento oral con sulfato ferroso se ha asociado a respuestas hematológicas en casos aislados. No se ha visto que el tratamiento con eritropoyetina recombinante produzca una mejoría clínica significativa en los pacientes con AFRH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 483

Otras anemias microcíticas

Jennifer A. Rothman

Se deben sospechar varias anemias microcíticas poco frecuentes cuando un niño con anemia microcítica no responde a la administración de hierro oral. Estas anemias incluyen la talasemia y el rasgo talasémico (v. cap. 489), la poiquilocitosis del lactante y la piropoiquilocitosis hereditaria (cap. 486) y la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 478.1). Además, otros infrecuentes trastornos nutricionales y trastornos del metabolismo del hierro pueden causar microcitosis.

POIQUILOCITOSIS DEL LACTANTE Y PIROPOIQUILOCITOSIS HEREDITARIA

Los lactantes con una **eliptocitosis hereditaria** común (v. cap. 486) pueden debutar con una anemia hemolítica caracterizada por una notable poiquilocitosis con gemación y fragmentación de los eritrocitos (ERI). Estos pequeños fragmentos de ERI reducen el volumen corpuscular medio (VCM) y producen microcitosis. Hacia los 2 años, estos hallazgos son típicos en la eliptocitosis hereditaria. La **piropoiquilocitosis hereditaria** es una variante mucho menos frecuente de eliptocitosis hereditaria, en la que la anemia hemolítica grave y los cambios en los ERI son más intensos.

DEFICIENCIA DE COBRE

La deficiencia de cobre es una causa infrecuente de anemia microcítica y disfunción neurológica. El cobre se absorbe en el estómago y el duodeno proximal. Su deficiencia se asocia a malabsorción, malnutrición grave a menudo por la ingesta exclusiva de leche; cirugía gástrica o formas de alimentación que excluyen el estómago y el duodeno, o nutrición parenteral sin aporte de suplementos de cobre por error. El zinc y el cobre se absorben competitivamente en el tubo digestivo, por lo que el exceso de zinc puede llevar de forma accidental a la deficiencia de cobre. El diagnóstico se realiza midiendo la concentración de cobre sérico y posiblemente la concentración de zinc. El tratamiento incluye suplementos orales o parenterales, dependiendo de la causa subyacente.

DEFECTOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Algunas anemias microcíticas poco frecuentes se asocian a defectos en la circulación y regulación del hierro. La mayoría son hereditarias y se suelen diagnosticar durante la infancia, e incluyen defectos de la absorción, el transporte, la utilización y el reciclado del hierro. Un *defecto de la absorción del hierro* es la **anemia ferropénica refractaria al hierro** (v. cap. 482.1). Los *defectos en el reciclado del hierro* incluyen aceruloplasminemia y atransferrinemia. La **aceruloplasminemia** es un trastorno autosómico recesivo del gen *CP* que codifica la ceruloplasmina. El hierro no se puede transportar adecuadamente desde los macrófagos hasta el plasma para estar disponible para la producción de ERI, sino que, por el contrario, se acumula en el encéfalo y los órganos viscerales. El diagnóstico se establece con una combinación de ausencia de ceruloplasmina sérica, concentraciones séricas bajas de cobre y hierro, elevación de la ferritina e incremento de la concentración de hierro en el hígado. La hipotransferrinemia o **atransferrinemia** es también un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen de la transferrina *(TF).* El diagnóstico se establece por la transferrina sérica baja o ausente y la sobrecarga de hierro en el hígado. El estudio genético puede confirmar el diagnóstico de ambos trastornos. El tratamiento incluye quelantes del hierro, reducción de los suplementos de hierro y del hierro de la alimentación, y posiblemente plasma fresco congelado para reponer ceruloplasmina y/o transferrina. Se dispone de infusiones de transferrina purificada (apotransferrina).

Los *defectos del uso mitocondrial de hierro* son una serie amplia de trastornos hereditarios o adquiridos que se conocen como **anemias sideroblásticas** (tabla 482.1). Se han descrito varios genes asociados a este trastorno. El trastorno de la síntesis del hemo condiciona la retención de hierro dentro de las mitocondrias de los ERI de la médula ósea. La distribución perinuclear de estas mitocondrias determina un patrón de tinción con hierro alrededor del núcleo, causa de los *sideroblastos en anillo* (fig. 483.1), que se distinguen de la distribución citoplásmica más difusa del hierro en los precursores de los eritrocitos normales. La anemia se caracteriza por la presencia de eritrocitos hipocrómicos y microcíticos mezclados con otros normales, y el hemograma refleja una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) muy elevada. La concentración sérica de hierro suele estar elevada y lo mismo sucede con la saturación de hierro de la transferrina.

La anemia sideroblástica *congénita* suele ser un trastorno ligado al X, que casi siempre se relaciona con mutaciones de la isoenzima eritrocítica de la ácido 5-ALA sintetasa, la enzima que limita la velocidad de la reacción en la síntesis del hemo. Un cofactor importante para la ácido 5-ALA sintetasa es el *piridoxal fosfato,* habiéndose descrito varias mutaciones que aparecen cerca del sitio de unión. Varias de las mutaciones ocurren cerca del lugar de unión del piridoxal fosfato. Las anemias graves se manifiestan en la lactancia o primera infancia, mientras que las más leves pueden no hacerse evidentes hasta los primeros años de la vida adulta o incluso más tarde. Las manifestaciones clínicas consisten en palidez, ictericia y esplenomegalia moderada, hepatomegalia o ambas. La gravedad de la anemia es variable y, así como algunos pacientes no necesitan tratamiento, otros han de recibir transfusiones de hematíes de manera regular. Un subgrupo de enfermos con anemia sideroblástica hereditaria desarrolla respuesta hematológica a dosis de piridoxina de 50-200 mg/día. La sobrecarga de hierro se manifiesta por elevación de la ferritina sérica, del hierro sérico y por aumento de la saturación de la transferrina, y constituye una complicación importante de esta enfermedad. Incluso en algunos casos con anemia leve o inexistente pueden encontrarse signos clínicos de sobrecarga de hierro (p. ej., diabetes mellitus, disfunción hepática), que puede requerir terapia quelante del hierro. En los

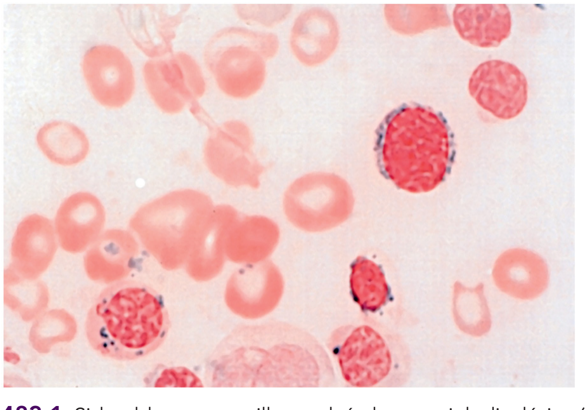

Fig. 483.1 Sideroblastos en anillo en el síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con sideroblastos en anillo): tinción de hierro. *(De Ryan DH, Cohen HJ: Bone marrow examination. En Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ et al., editors:* Hematology, *ed 4, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.)*

Tabla 483.1 Características clínicas y genéticas de las anemias sideroblásticas congénitas

	ASLX	*SLC25A38*	ASLX/A	*GLRX5**	SPMP	MLASA/PUS1	MLASA	ASIFRD	AMST
Herencia	Ligada a X	Autosómica recesiva	Ligada a X	Autosómica recesiva	Materna[†]	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Cromosoma	p11.21	3p22.1	q13	14q32.2	ADNmt	14q24.33	12p11.21	?	1q23.3
Gen	*ALAS2*	*SLC25A38*	*ABCB7*	*GLRX5*	Variable	*PUS1*	*YARS2*	*TRNT1*	*SLC19A2*
Distribución por sexos	H > M	H = M	H	H	H ≈ M	H = M	H = M	H = M	H = M
Fenotipo de portador	+	–	+	?	NP	–	–	–	–/+
Volumen corpuscular medio	↓↓[‡]	↓↓	↓/Normal	↓↓	↑	Normal/↑	Normal/↑	↓	↑
Sobrecarga de hierro	+/ ++	++	–	++	–/+	–/+	–/+	+	–
Respuesta a vitaminas	Piridoxina	–	–	–	–	–	–	–	Tiamina
Transfusión	–/+	++	–	+	+	+/–	+/–	+/–	–
Fenotipos asociados	–	–	Hipoplasia cerebelosa, ataxia	–	Insuficiencia pancreática exocrina, citopenias, acidosis láctica, miopatía	Miopatía, acidosis láctica, malformaciones craneofaciales, discapacidad intelectual	Miopatía, acidosis láctica	Inmunodeficiencia, fiebre, retraso en el desarrollo, otros trastornos	Diabetes mellitus, sordera

*Se ha descrito una mutación de *GLRX5* en solo un paciente.
†Prácticamente todos los casos de SPMP son esporádicos, aunque hay más casos heredados por la vía materna.
‡El volumen corpuscular medio suele ser normal o está ligeramente aumentado en mujeres portadoras.
AMST, anemia megaloblástica sensible a tiamina; ASIFRD, anemia sideroblástica, inmunodeficiencia (linfocitos B), fiebre periódica y retraso en el desarrollo; ASLX, anemia sideroblástica ligada a X; ASLX/A, anemia sideroblástica ligada a X y ataxia espinocerebelosa; MLASA, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y anemia sideroblástica; SPMP, síndrome pancreático y medular de Pearson.
–, ausente; +, presente; ↑, aumento; ↓, disminución; ADNmt, ADN mitocondrial; NP, no procede.
Adaptada de Fleming MD: Congenital sideroblastic anemias: iron and heme lost in mitochondrial translation, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, pp 525-553.

niños afectados dependientes de transfusiones de hematíes se ha utilizado el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Una variante peculiar de la anemia sideroblástica congénita es el **síndrome de Pearson** (v. cap. 476), aunque la anemia suele ser *macrocítica* en lugar de microcítica. Otra variante infrecuente de anemia sideroblástica se debe a mutaciones de *TRNT1* y se manifiesta con retraso del desarrollo, fiebre periódica e inmunodeficiencia de linfocitos B, además de anemia sideroblástica.

Las anemias sideroblásticas *adquiridas* pueden desencadenarse por deficiencia de cobre o fármacos y toxinas, que alteran el metabolismo mitocondrial del hierro, como el plomo, el cloranfenicol, la penicilamina, el etanol o la isoniazida. Los síndromes sideroblásticos neoplásicos adquiridos (mielodisplasias) existentes en adultos son muy infrecuentes en los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3
Anemias hemolíticas

Capítulo 484
Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas

Matthew D. Merguerian y Patrick G. Gallagher

La **hemólisis** se define como la destrucción prematura de los eritrocitos (ERI). Si la velocidad de destrucción supera la capacidad de la médula ósea para producir ERI adicionales, la consecuencia será una anemia. La vida media de los eritrocitos es de 110-120 días (semivida, 55-60 días) y alrededor del 0,85% de ellos (los más viejos) son eliminados y sustituidos cada día. Cuando ocurre una hemólisis, la vida media del eritrocito se acorta, el recuento eritrocitario disminuye, la eritropoyetina aumenta y se estimula la actividad eritropoyética de la médula ósea. Esta secuencia da lugar a hiperplasia eritroide compensadora con elevación de la producción de eritrocitos, que se refleja en el aumento del recuento reticulocitario. La médula ósea puede duplicar o triplicar su liberación de reticulocitos de forma aguda e incluso multiplicar por 6 o por 8 las cifras normales en casos de hemólisis crónica. Cuando existe hemólisis, el porcentaje de reticulocitos

puede corregirse midiendo la magnitud de la producción medular de la forma siguiente:

$$\text{Índice reticulocitario} = \%\ \text{de reticulocitos} \times \frac{\text{Hematocrito observado}}{\text{Hematocrito normal}} \times \frac{1}{\mu}$$

donde μ es un factor de maduración (de 1 a 3) relacionado con la gravedad de la anemia (fig. 484.1). El índice reticulocitario normal es de 1, por lo que el índice mide el número de veces que se encuentra aumentada la eritropoyesis (p. ej., el doble o el triple).

Dado que el índice reticulocitario es básicamente una medida de la producción diaria de eritrocitos, el factor de maduración μ proporciona esta corrección.

Cuando la hemólisis es crónica, la hiperplasia eritroide compensadora puede provocar la expansión del espacio medular a expensas del hueso cortical. Este efecto es particularmente evidente en niños con anemia hemolítica crónica, como los que tienen talasemia. Estas alteraciones pueden ponerse de manifiesto en la exploración física o en las radiografías de cráneo y de huesos largos. En los casos graves hay mayor propensión a las fracturas de los huesos largos. La hemólisis también lleva a mayor degradación de la hemoglobina. Este proceso puede dar lugar a hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de la excreción biliar de derivados del pigmento hemo y formación de cálculos de bilirrubinato.

Durante la hemólisis se alteran las proteínas plasmáticas fijadoras del grupo hemo (fig. 484.2). La hemoglobina se une a la haptoglobina y a la hemopexina, y las dos se eliminan con mayor rapidez en forma de complejos unidos al hemo. El hemo oxidado se une a la albúmina para formar metahemalbúmina, cuya concentración aumenta en el plasma durante la hemólisis. Cuando se supera la capacidad de captación de estas moléculas fijadoras del hemo, aparece hemoglobina libre en el plasma. Se considera que la presencia de hemoglobina libre en el plasma es una prueba concluyente de hemólisis intravascular. La hemoglobina libre se disocia en dímeros que se filtran a través del riñón. Cuando se supera la capacidad de reabsorción tubular de los riñones para la hemoglobina, aparece hemoglobina libre en la orina. Incluso en ausencia de hemoglobinuria, puede haber pérdida de hierro por reabsorción de la hemoglobina y descamación de las células del epitelio renal en las que el hierro se almacena en forma de hemosiderina; en casos de hemólisis intravascular crónica, la pérdida de hierro puede dar lugar a una deficiencia de hierro. La presencia mantenida de hemoglobina libre y hemina en la circulación se ha relacionado con enfermedad vascular, como hipertensión pulmonar, trombosis, inflamación y deterioro funcional renal.

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse de diferentes formas. Pueden clasificarse dependiendo de que haya una alteración celular del eritrocito (**intrínsecas** o intracorpusculares) o una alteración extracelular del eritrocito (**extrínsecas** o extracorpusculares), secundarias a anticuerpos, factores mecánicos o factores plasmáticos. La anemia hemolítica puede clasificarse también dependiendo de que sea **hereditaria** o **adquirida;** de que la hemólisis se deba a un mecanismo **inmunitario** o **no inmunitario;** de que la hemólisis sea **aguda** o **crónica,** o de que la hemólisis se produzca en la vasculatura (**intravascular**) o en el sistema reticuloendotelial (**extravascular**) (tablas 484.1 y 484.2). La mayor parte de los defectos intrínsecos son hereditarios, como los trastornos hereditarios de la membrana eritrocitaria, los defectos metabólicos del eritrocito y los trastornos de la hemoglobina (aunque la hemoglobinuria paroxística nocturna es adquirida). La mayor parte de los defectos extrínsecos son adquiridos; los ejemplos incluyen los trastornos de mecanismo inmunitario como la hemólisis por aglutininas calientes y frías, y otros de mecanismo no inmunitario como enfermedades sistémicas, efectos mediados por fármacos o toxinas, y destrucción mecánica de los eritrocitos (aunque la abetalipoproteinemia con acantocitosis es hereditaria).

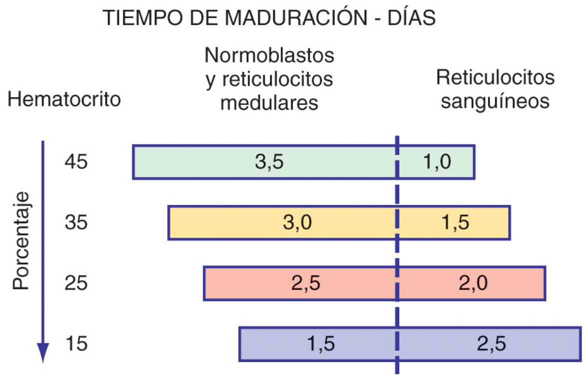

Fig. 484.1 **Número de días de maduración de los reticulocitos a eritrocitos maduros en la médula ósea y en la sangre.** La duración de la maduración como reticulocitos sanguíneos se representa como μ, que se utiliza para la corrección en la ecuación expuesta en el capítulo. *(Modificada de Hillman RS, Finch CA:* Red cell manual. *Philadelphia, 1983, FA Davis.)*

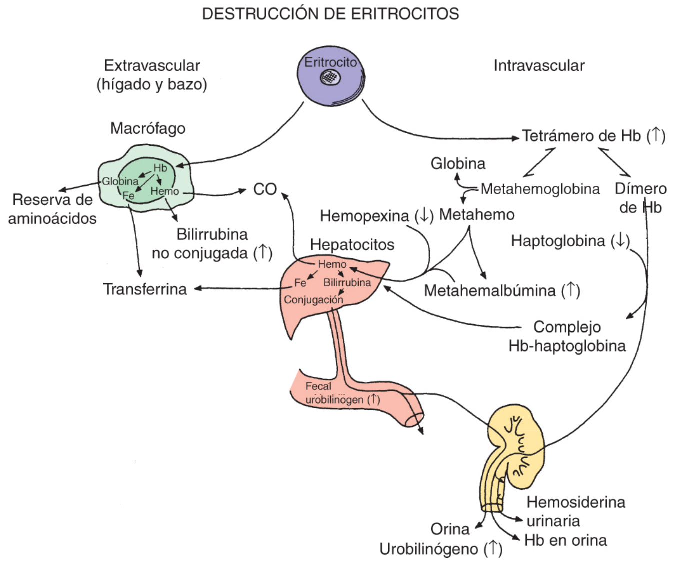

Fig. 484.2 **Destrucción eritrocitaria y catabolismo de la hemoglobina (Hb) según la descripción de Hillman y Finch.** CO, monóxido de carbono; Fe, hierro. *(De Hillman RS, Finch CA:* Red cell manual. *Philadelphia, 1983, FA Davis.)*

Tabla 484.1 Clasificación de las anemias hemolíticas de causa no inmune

TRASTORNOS/CAUSAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	PRUEBA DIAGNÓSTICA
TRASTORNOS CONGÉNITOS		
Trastornos de la membrana		
Esferocitosis hereditaria	Esferocitos	Unión a EMA, fragilidad osmótica
Eliptocitosis hereditaria	Eliptocitos	Frotis sanguíneo
Piropoiquilocitosis hereditaria	Microcitos, fragmentos	
Trastornos de la hemoglobina		
Enfermedad drepanocítica	Drepanocitos, dianocitos	Electroforesis de la hemoglobina
Hemoglobinas inestables	Queratocitos	Tinción supravital, prueba de estabilidad con calor o alcohol
Trastornos enzimáticos		
Deficiencia de G6PD	Queratocitos, células vesiculares	Tinción supravital, concentración de G6PD
Otros	Variable	Concentraciones de enzimas individuales

Tabla 484.1 Clasificación de las anemias hemolíticas de causa no inmune *(cont.)*

TRASTORNOS/CAUSAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	PRUEBA DIAGNÓSTICA
TRASTORNOS ADQUIRIDOS		
Anemias hemolíticas microangiopáticas		
PTT, SHU, CID, cáncer, válvulas cardíacas	Esquistocitos, fragmentos de eritrocitos	Dirigidas al diagnóstico
Infecciones		
Paludismo, babesiosis, *Clostridium perfringens*	Parásito (paludismo, babesiosis)	Tinción de Giemsa (babesiosis)
Toxinas y agentes físicos		
Arsénico, plomo, cobre	Punteado basófilo (plomo)	Concentraciones de elementos
Venenos de insectos, arañas, serpientes	Esquistocitos, fragmentos	Dirigidas al diagnóstico
Enfermedades sistémicas		
Enfermedad hepática	Acantocitos, dianocitos	Pruebas funcionales hepáticas
Quemaduras	Esferocitos, células vesiculares, fragmentos	Dirigidas al diagnóstico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Variable	Citometría de flujo

CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico urémico.
De Cornett PA: Hemolytic anemia. En *Conn's current therapy*, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 1, p 374).

Tabla 484.2 Etiología de las anemias hemolíticas

HEMÓLISIS INTRÍNSECA
Hemoglobinopatías
Talasemias α
Talasemias β
Enfermedad drepanocítica
Hemoglobinas inestables

Defectos de la membrana de los ERI
Esferocitosis hereditaria
Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis y otros trastornos relacionados
Síndromes de estomatocitosis hereditaria
- Xerocitosis
- Hidrocitosis
- Síndrome de ausencia de Rh
- Deficiencia de GLUT1
- Enfermedad de Tangier
- Abetalipoproteinemia
- Fitosterolemia

Enzimopatías
Alteración con derivación de la HMP
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Defecto de Embden-Meyerhof (glucólisis)
- Piruvato cinasa
- Hexocinasa
- Glucosa fosfato isomerasa
- Fosfofructocinasa
- Triosa fosfato cinasa
- Fosfoglicerato cinasa

Deficiencia de aldolasa
Defecto del metabolismo del glutatión
Deficiencia de 5'-nucleotidasa

HEMÓLISIS EXTRÍNSECA
Mecanismo inmunitario
Primaria
Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos que reaccionan a altas temperaturas
Anemia hemolítica aloinmune
Reacción transfusional hemolítica aguda
Reacción transfusional hemolítica diferida
Anemias hemolíticas medicamentosas (algunos tipos)
Secundaria
Trastornos autoinmunes o inflamatorios
Síndrome de Evans
Inmunodeficiencia primaria
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencia variable común

Inmunodeficiencia adquirida
- Infección por el VIH

Neoplasia maligna (trastornos linfoproliferativos: linfomas)
Infección
Postrasplante

Aglutininas frías
Primaria
Secundaria
Infección (p. ej., *Mycoplasma*, VEB, sífilis)
Neoplasia maligna
- Linfocítica
- No linfocítica

Mixta, calientes y frías
- LES y otros trastornos reumáticos

Hemoglobinuria paroxística por frío
- Inmunitaria
- Postinfecciosa

Otros
Veneno de la araña reclusa
Toxinas: arsénico, plomo, cobre
Sepsis por clostridios
Veneno de serpiente

FRAGMENTACIÓN DE ERITROCITOS
Microangiopatía trombótica (MAT) primaria
Hereditaria
- Deficiencia de ADAMTS13/PTT (mutaciones de *ADAMTS13*)
- Mediada por el complemento (mutaciones de *CFH, CFI, CFB, C3, CD46*)
- Mediada por el metabolismo (mutaciones de *MMACHC*)
- Mediada por la coagulación (mutaciones de *DGKE, PLG, THBD*)

Adquirida
- PTT (autoanticuerpos)
- MAT mediada por la toxina Shiga (PTT-SH)
- SHU inducido por neumococos
- Medicamentosa (mecanismo inmunitario)
- Medicamentosa (relacionada con dosis tóxicas)
- Mediada por el complemento (anticuerpos)
- Deficiencia de vitamina B_{12}

Trastornos sistémicos
CID; muchas causas
HELLP (hemólisis, frotis sanguíneo microangiopático, elevación de las enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo)
Neoplasia maligna
Hipertensión maligna
Crisis renal en la esclerodermia

(Continúa)

Tabla 484.2 Etiología de las anemias hemolíticas *(cont.)*

Síndrome antifosfolípido
Infección
  Paludismo complicado
  Clostridios o *Haemophilus influenzae* de tipo b
  Babesiosis
 	
Focos intravasculares aislados de hemólisis
Síndrome de Kasabach-Merritt
Estenosis de la arteria renal
Trombos en vasos grandes
  Coartación aórtica grave
  TIPS
  Vasculitis
  Válvulas cardíacas o dispositivos de asistencia cardíaca disfuncionales
 	
Otras causas mecánicas
Desnaturalización por calor (calentador de sangre, quemaduras térmicas)
Agresión osmótica
  Ahogamiento
	Traumatismo mecánico
	  Hemoglobinuria de la marcha
	  Corredores de maratón
	Traumatismo directo
	  Dispositivos para recuperación de eritrocitos
	  Trombectomía
	  Derivación cardíaca
	  Oxigenación con membrana extracorpórea
	  Diálisis
	
	Hiperesplenismo
	
	Etiología medicamentosa

CID, coagulación intravascular diseminada; HMP, vía de hexosa monofosfato; LES, lupus eritematoso sistémico; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica; SHU, síndrome hemolítico urémico; TIPS, derivación portal intravascular transyugular; VEB, virus de Epstein-Bar.

Tabla 484.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio sugestivos de anemia hemolítica

Palidez Ictericia Esplenomegalia Litiasis biliar Antecedentes de ictericia neonatal Antecedentes familiares de anemia, esplenectomía, colecistectomía ↑ recuento de reticulocitos ↑ ADE (causado por ↑ recuento de reticulocitos)	Morfología anormal de los ERI ↑ bilirrubina indirecta (bilirrubina directa normal) ↓ concentración de haptoglobina sérica ↑ concentración de urobilinógeno urinario Hemoglobinuria (resultado + del análisis con tira reactiva para detectar sangre; no hay ERI en la orina) ↑ concentración de LDH

ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos; ERI, eritrocito; LDH, lactato deshidrogenasa.
De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al., editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-12, p 674).

Tabla 484.4 Anemia hemolítica: indicios diagnósticos según la forma de los eritrocitos (ERI)

Drepanocitos: enfermedad drepanocítica
Dianocitos: hemoglobinopatías (HbC, HbS, talasemia), enfermedad hepática
Esquistocitos/equinocitos/células en casco/fragmentos de ERI: anemia hemolítica microangiopática (CID, SHU, PTT)
Esferocitos: esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune
Células con forma de cigarro: eliptocitosis hereditaria
Queratocitos: deficiencia de G6PD
Poiquilocitosis, microcitosis, eritrocitos fragmentados, eliptocitos: piropoiquilocitosis hereditaria

CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; SHU, síndrome hemolítico urémico; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica.
De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 37-13, p 674).

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de anemia hemolítica incluye una anamnesis detallada de la enfermedad actual prestando atención a las enfermedades concurrentes, los antecedentes personales y familiares, una lista detallada de medicamentos y las exposiciones recientes (tabla 484.3). Se debe realizar un hemograma completo con índices eritrocitarios, estudio del frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos y análisis de antiglobulinas directas (tabla 484.4). También se puede detectar aumento de la bilirrubina indirecta, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica o disminución de la haptoglobina sérica, datos indicadores de la presencia de hemólisis. Algunos autores prefieren la concentración de *haptoglobina* por su rápida disminución en la hemólisis intravascular, aunque no es específica. La concentración de haptoglobina puede disminuir en casos de hemólisis extravascular rápida, puede depender significativamente de variaciones genéticas y puede ser un reactante de fase aguda (lo que lleva a que haya concentraciones normales en pacientes con infecciones o inflamación concomitantes en presencia de hemólisis). Estas pruebas iniciales aportarán datos de que hay hemólisis y pueden ofrecer indicios para dirigir las evaluaciones diagnósticas posteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **485**

Esferocitosis hereditaria

Matthew D. Merguerian y Patrick G. Gallagher

La esferocitosis hereditaria (EH) es una causa frecuente de anemia hemolítica hereditaria, con una prevalencia aproximada de 1 entre cada 2.000-5.000 personas. Se ha descrito en todos los grupos étnicos y es la alteración hereditaria más frecuente de los eritrocitos asociada a anemia hemolítica hereditaria en personas procedentes del norte de Europa. La EH se caracteriza por una amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas asociadas. Los síntomas varían desde pacientes asintomáticos con anemia bien compensada hasta pacientes graves con anemia hemolítica grave que requieren transfusiones de sangre frecuentes.

ETIOLOGÍA

La fisiopatología responsable de la EH es doble: un defecto intrínseco de la membrana de los eritrocitos y un bazo intacto que retiene selectivamente, daña y elimina los eritrocitos mutantes con EH. Los defectos cualitativos o cuantitativos de proteínas de membrana fundamentales llevan a un proceso

en múltiples pasos de destrucción acelerada de los eritrocitos con EH. Las alteraciones de la **anquirina** y de la **espectrina** son los defectos moleculares más frecuentes (tabla 485.1). Los defectos en estas proteínas de la membrana dan lugar a desacoplamiento de las interacciones «verticales» de la bicapa lipídica con el esqueleto de la membrana subyacente, con la consiguiente liberación de las microvesículas de la membrana. La pérdida del área de superficie de la membrana sin pérdida proporcional del volumen celular hace que los eritrocitos tengan menor capacidad de deformación, lo que dificulta su paso desde los cordones esplénicos hacia los senos esplénicos, con el consiguiente atrapamiento y destrucción prematura de los eritrocitos con EH por el bazo (figs. 485.1 y 485.2). La esplenectomía mejora mucho la esperanza de vida de los eritrocitos y puede estar indicada en algunos pacientes con EH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esferocitosis hereditaria se transmite habitualmente (75%) como un rasgo autosómico. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes no tiene antecedentes familiares y representan la herencia recesiva de mutaciones de nueva aparición.

En el período neonatal, la EH es una causa significativa de hemólisis y puede manifestarse como anemia e hiperbilirrubinemia de gravedad suficiente como para precisar fototerapia, transfusiones o exanguinotransfusión. La hemólisis puede ser *más importante* en el recién nacido porque la hemoglobina F se une poco al 2,3-difosfoglicerato y las concentraciones elevadas de 2,3-DPG libre desestabilizan las interacciones espectrina-actina-proteína 4.1 en la membrana del eritrocito (ERI) (v. fig. 485.1). La necesidad de realizar transfusiones durante la lactancia no indica una enfermedad

Tabla 485.1 Mutaciones genéticas frecuentes en la esferocitosis hereditaria

PROTEÍNA	GEN	MUTACIONES FRECUENTES	PREVALENCIA	HERENCIA	GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD
Anquirina 1	*ANK1*	Marco de lectura Finalizadora Ayuste De aminoácido Inserción/deleción Región promotora	50-67% 5-10% en Japón	Principalmente dominante, raras veces recesiva	De leve a moderada
Banda 3	*AE1 (SLC4A1)*	De aminoácido Finalizadora	15-20%	Dominante	De leve a moderada
Espectrina β	*SPTB*	Finalizadora De aminoácido Inserción/deleción	15-20%	Dominante	De leve a moderada
Espectrina α	*SPTA1*	Ayuste Finalizadora De aminoácido	<5%	Recesiva	Grave
Proteína 4.2	*EPB42*	De aminoácido Finalizadora Ayuste Deleción	<5% 45-50% en Japón	Recesiva	De leve a moderada

Adaptada de Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, et al: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol* 156:37-49, 2011.

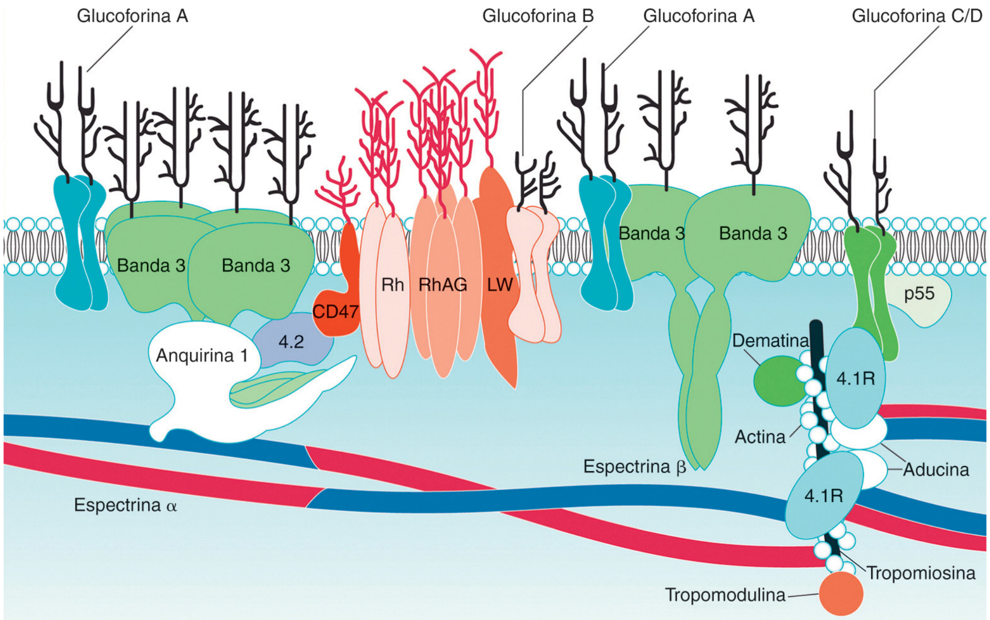

Fig. 485.1 Sección transversal simplificada de la membrana del eritrocito. La bicapa lipídica forma el ecuador de la sección transversal, con sus extremos polares (círculos pequeños) localizados hacia el exterior. 4.1R, proteína 4.1R; 4.2, proteína 4.2; LW, glucoproteína de Landsteiner-Wiener; Rh, polipéptido Rhesus; RhAG, glucoproteína asociada al Rh. *(De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis*, Lancet *372:1411-1426, 2008.)*

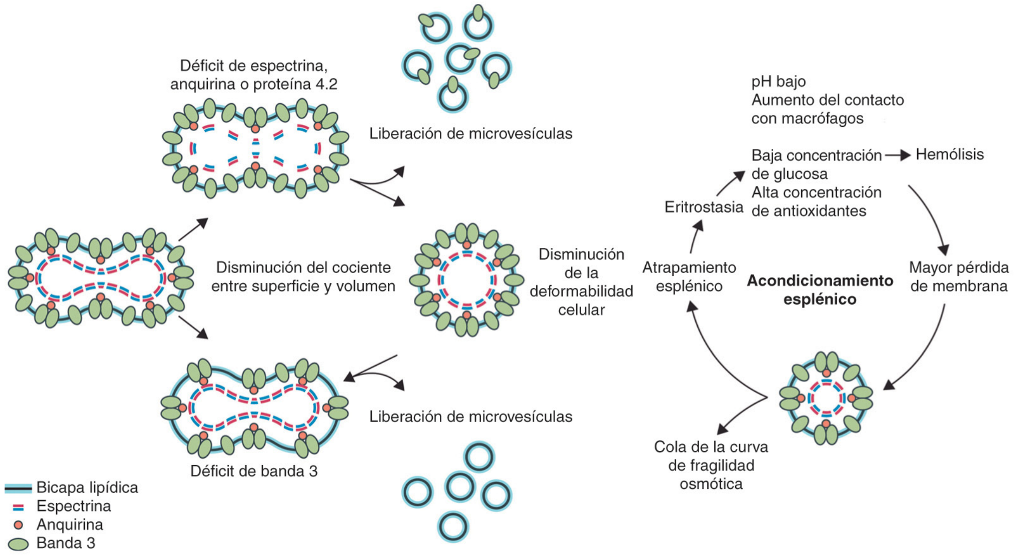

Fig. 485.2 Efectos fisiopatológicos de la esferocitosis hereditaria. *(De Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis,* Lancet *372:1411-1426, 2008.)*

más grave en fases posteriores de la vida porque los lactantes habitualmente tardan en desarrollar una respuesta reticulocitaria adecuada en los primeros meses después del parto.

La gravedad de la enfermedad es variable y se puede utilizar para realizar la clasificación clínica de la EH (tabla 485.2). Los casos leves (20-40% de todos los casos de EH) se mantienen asintomáticos hasta la edad adulta y tienen anemia leve bien compensada, de manera que la producción de reticulocitos y la destrucción de eritrocitos están prácticamente equilibradas. Los casos de EH moderada o «típica» (60-70%) tienen anemia hemolítica parcialmente compensada con reticulocitosis, frecuentemente con síntomas como astenia, palidez e ictericia intermitente. La **esplenomegalia** es frecuente después de la lactancia y está presente en casi todos los pacientes con EH al comienzo de la edad adulta. Los pacientes con EH grave (3-5%) tienen anemia potencialmente mortal y dependen de transfusiones.

La formación de **cálculos biliares** de bilirrubina depende de la edad; estos cálculos biliares pueden formarse incluso a los 4 o 5 años y afectan a la mayor parte de los adultos con EH.

Los pacientes con EH son propensos a las crisis aplásicas, sobre todo a las secundarias a infección por **parvovirus B19,** a las **crisis hipoplásicas** asociadas a otras infecciones y a las **crisis megaloblásticas** causadas por deficiencia de folato (fig. 485.3). Durante estas crisis, el elevado recambio de los ERI en presencia de una insuficiencia medular eritroide puede causar rápidamente una anemia intensa con hematocrito <10%, insuficiencia cardíaca por alto gasto, fallo cardiovascular y muerte. Los recuentos leucocitarios y plaquetarios también pueden disminuir.

Las complicaciones frecuentes asociadas a la EH incluyen la crisis de secuestro esplénico, la gota, la miocardiopatía, el priapismo, las úlceras en las piernas y alteraciones neurológicas o musculares, como degeneración espinocerebelosa.

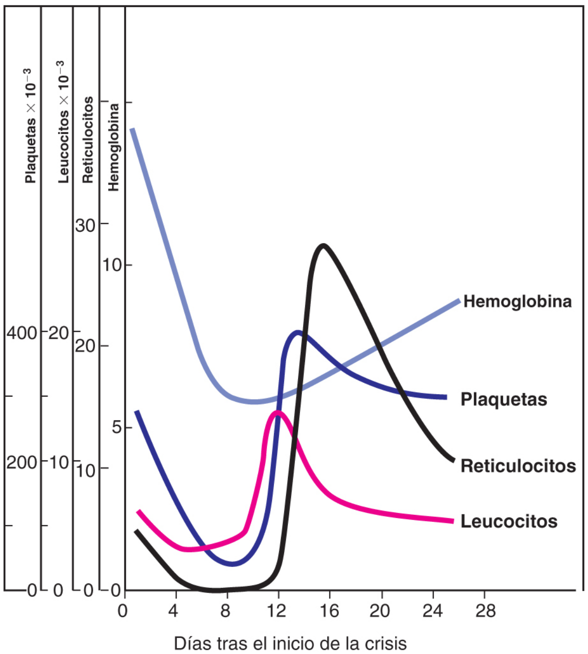

Fig. 485.3 Crisis aplásica inducida por parvovirus. Se expone la progresión de los cambios en los recuentos hemáticos de un paciente con esferocitosis hereditaria e infección por parvovirus. Obsérvese que la disminución de reticulocitos hasta valores basales se acompaña de un rápido descenso de la hemoglobina. Los leucocitos y las plaquetas también se ven afectados. *(Adaptada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D et al, editors:* Hematology of infancy and childhood, *ed 6, Philadelphia, 2003, WB Saunders.)*

DIAGNÓSTICO

Habitualmente hay datos de anemia hemolítica con reticulocitosis e hiperbilirrubinemia indirecta. El volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos con EH está en el límite bajo de la normalidad o incluso está ligeramente reducido, y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) suele estar aumentada (>35 g/dl). Se ha sugerido que una CHCM >35,4 g/dl combinada con una amplitud de la distribución de los eritrocitos (ADE) <14% es una prueba para la detección de EH. Las células eritroides en el frotis de la sangre periférica tienen distintos tamaños, entre los cuales existen esferocitos y reticulocitos policromatófilos. Los *esferocitos* son de menor diámetro, hipercrómicos por la elevada concentración de hemoglobina por la deshidratación celular, y carecen de palidez central (fig. 485.4). El número de esferocitos es variable y es probable que los números elevados reflejen la gravedad de la enfermedad. Otros marcadores de hemólisis son disminución de la haptoglobina y elevación de la deshidrogenasa láctica.

El diagnóstico de la EH se puede establecer por los antecedentes familiares y la presencia de características clínicas y analíticas típicas de la enfermedad: esplenomegalia, esferocitos en el frotis sanguíneo, reticulocitosis y aumento de la CHCM. Si aparecen estos datos, no será preciso hacer más pruebas para establecer el diagnóstico clínicamente. Si el diagnóstico no es certero, se pueden realizar pruebas adicionales. La unión de la 5-maleimida (EMA) marcada con un indicador fluorescente a la banda 3 y a otras proteínas de la membrana está reducida en los eritrocitos con EH. Esta prueba basada en citometría de flujo es fácil de realizar y tiene buenos valores de sensibilidad y especificidad diagnósticas. En la clásica *prueba de fragilidad osmótica* con eritrocitos incubados, los eritrocitos con EH se incuban con diluciones progresivas de cloruro sódico, lo que hace que las células se hinchen y terminen estallando, con lisis de los esferocitos con una dilución menor de cloruro sódico dada su menor relación superficie:volumen. Esta prueba detecta la presencia de esferocitos en la sangre, aunque no es específica de la EH y puede ser anormal en otras anemias con esferocitosis llamativa. El estudio

Tabla 485.2 Clasificación clínica y de laboratorio de la esferocitosis hereditaria

	NORMAL	ESFEROCITOSIS LEVE	ESFEROCITOSIS MODERADA	ESFEROCITOSIS MODERADAMENTE GRAVE	ESFEROCITOSIS GRAVE*
Herencia	—	Autosómica dominante	Autosómica dominante, mutación nueva	Autosómica dominante, mutación nueva	Autosómica recesiva
Proporción de casos de esferocitosis hereditaria	—	≈20-30%	≈60-70%	≈10%	<5%
Hemoglobina (Hb, g/dl)†	11,5-16‡	10,5-15	8-12	6-8	<6
Reticulocitos (%)†	0,5-1,5	1,5-6	≥6	≥10	≥10
Bilirrubina (mg/dl)†,‖	0-1	0,5-2	≥2	≥2	≥3
Frotis periférico*	Normal	Esferocitosis leve	Esferocitosis	Esferocitosis	Esferocitosis ± poiquilocitosis
Fragilidad osmótica (en fresco)	Normal	Normal o ligeramente aumentada	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada
Fragilidad osmótica (incubados)	Normal	Habitualmente aumentada	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada
CHCH (g/dl)§	32-36	34-37	34-38	35-39	
ADE (%)§	11-14	12-19	16-23	20-30	
Hb/CHCM*	0,38-0,41	0,35-0,40	0,29-0,33	0,18-0,28	
Hb/ADE§	0,95-1,05	0,7-1,0	0,48-0,74	0,16-0,35	
Receptor de transferrina sérica (nmol/l)§	18-25	30-65	80-125	100-150	
Eritropoyetina (mUI/ml)§	7-16	9-30	25-90	30-300	
Patrones de proteínas de membrana (SDS-PAGE)¶	—	«Normal»# Ligera ↓ espectrina Ligera ↓ espectrina y anquirina Ligera ↓ bandas 3 y 4.2 Ausencia de proteína 4.2 y ↓ CD47	↓ espectrina ↓ espectrina y anquirina ↓ banda 3 y proteína 4.2 Ausencia de proteína 4.2 y ↓ CD47	↓ espectrina ↓ espectrina y anquirina ↓ banda 3 y proteína 4.2	↓↓ espectrina ↓↓ espectrina y anquirina ↓↓ banda 3 y proteína 4.2**
Transfusiones	—	No	A veces necesarias en la lactancia y en las crisis aplásicas	A veces en las crisis	Frecuentes*
Esplenectomía	—	Raras veces, esplenectomía parcial††	A veces; valorar esplenectomía parcial	Habitualmente (6-9 años)	Sí (>3 años)

*Los pacientes con enfermedad grave dependen de las transfusiones por definición. Se presentan los valores en los pacientes no transfundidos o en el valor más bajo antes de la transfusión.
†Datos modificados de Eber SW, Armbrust R, Schröter W: *Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility and autohemolysis.* J Pediatr 177:409-416, 1990.
‡Varía con la edad.
§Los intervalos que se muestran corresponden a la mayor parte de los individuos de cada categoría. De Rocha S, Costa E, Rocha-Pereira P, et al: *Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients.* Blood Cells Mol Dis 46:166-170, 2011.
‖Multiplicar por 17,1 para convertir en μmol/l.
¶Indica los patrones habituales observados en geles de SDS. Se ve reducción solo de la espectrina en los defectos de las espectrinas α o β. Se observa disminución de la espectrina y la anquirina en los defectos de la anquirina. Hay disminución de la banda 3 y la proteína 4.2 en los defectos de la banda 3. Hay ausencia de proteína 4.2 y reducción de CD47 en los defectos de la proteína 4.2.
#Los pacientes con esferocitosis leve que parecen normales probablemente tengan déficits pequeños (10-15%) que no se pueden distinguir de los hallazgos normales en los geles de SDS.
**Pacientes infrecuentes con esferocitosis grave que son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos de la banda 3.
††Valorar en adolescentes y adultos que requieran una colecistectomía o que tengan ictericia crónica inaceptable desde el punto de vista cosmético.
ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos (mide las variaciones en la forma); CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico; ↓, disminución.
De *Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 16.3, p 518).

de la fragilidad osmótica tiene una sensibilidad baja y puede pasar por alto casos de EH leve en los que el número de esferocitos es bajo. Se han utilizado otros métodos, como la prueba de la criohemólisis, la prueba de lisis con glicerol y la ectacitometría con gradiente osmótico, para el diagnóstico de la EH, aunque estas pruebas no están disponibles en muchos laboratorios. Se dispone de diagnóstico genético, cuyo coste sigue reduciéndose. Se están obteniendo nuevos datos sobre la utilidad de las pruebas moleculares en la EH. Algunos expertos sugieren el estudio molecular antes de la esplenectomía para verificar el diagnóstico de EH.

El diagnóstico en el período neonatal requiere un elevado índice de sospecha porque la enfermedad tiene manifestaciones diferentes a lo que ocurre en niños mayores, particularmente en los casos de nueva aparición y los casos con herencia recesiva, en los que no se dispone de los antecedentes familiares como guía. Es frecuente que haya ictericia y pueden tener ictericia nuclear. La anemia hemolítica puede ser suficientemente grave como para precisar transfusiones de sangre. De hecho, la EH es la principal causa de anemia hemolítica con negatividad de la prueba de Coombs que requiere transfusión en los primeros meses de vida. Es poco frecuente que los recién nacidos tengan esplenomegalia.

La EH puede estar enmascarada por diversas comorbilidades, como deficiencias de hierro, folato y vitamina B_{12}, además de hepatopatía colestásica, enfermedad por hemoglobina SC y talasemia β.

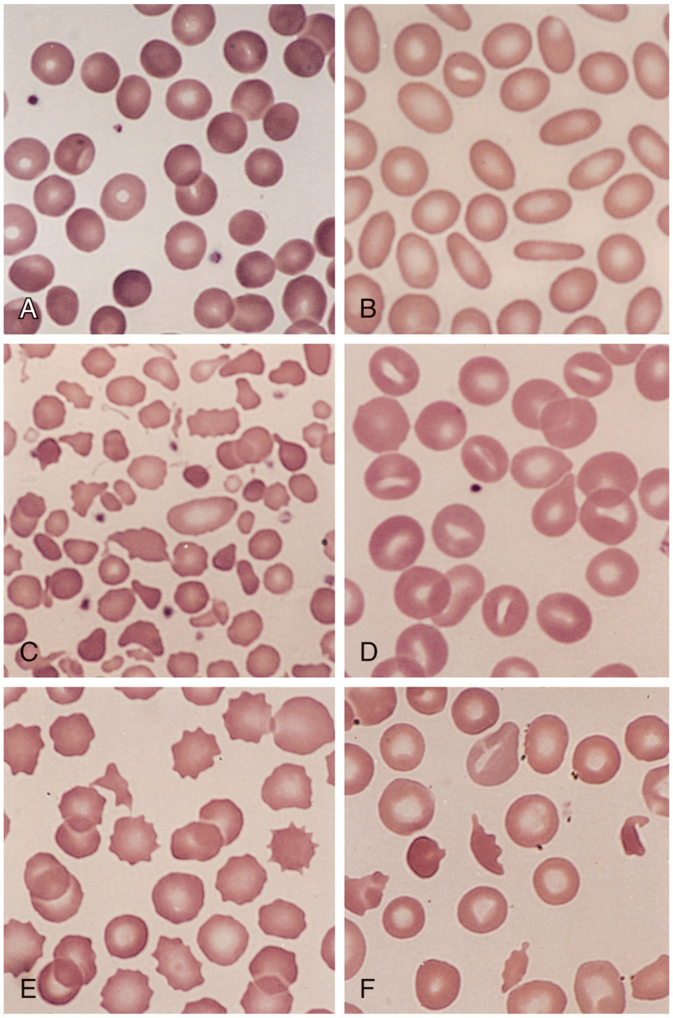

Fig. 485.4 Morfología de los eritrocitos anormales. **A,** Esferocitosis hereditaria. **B,** Eliptocitosis hereditaria. **C,** Piropoiquilocitosis hereditaria. **D,** Estomatocitosis hereditaria. **E,** Acantocitosis. **F,** Hemólisis con fragmentación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la esferocitosis en la extensión de la sangre periférica incluye hemólisis isoinmunitaria y autoinmunitaria. La **enfermedad hemolítica isoinmunitaria del recién nacido,** sobre todo la secundaria a incompatibilidad ABO, tiene un aspecto muy similar al de la EH. La detección de anticuerpos en los eritrocitos de un lactante mediante la prueba directa de antiglobulina (Coombs) permite establecer el diagnóstico de hemólisis inmunitaria. Las anemias hemolíticas autoinmunitarias también se caracterizan por esferocitosis, pero habitualmente existen pruebas con concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento reticulocitario previos normales. Otras causas raras de esferocitosis son la lesión térmica, la reacción transfusional hemolítica, la septicemia por clostridios, la hipofosfatemia grave, la enfermedad de Wilson, la anemia diseritropoyética congénita de tipo II (v. cap. 479), la estomatocitosis hereditaria y la intoxicación por veneno de serpiente, abeja o avispa, las cuales pueden presentarse como una anemia hemolítica esferocítica transitoria.

TRATAMIENTO

Tratamiento general de soporte

Los lactantes nacidos de padres con una EH conocida deberían ser monitorizados con cuidado, dado que el máximo de la hiperbilirrubinemia puede alcanzarse varios días tras el parto. Se debería advertir a los padres del riesgo de anemia neonatal, ictericia y la posible necesidad de transfusiones, fototerapia y exanguinotransfusión para tratar la anemia. Algunos lactantes serán dependientes de las transfusiones hasta que se desarrolle una eritropoyesis adecuada para compensar la hemólisis activa, habitualmente entre los 6 y los 12 meses de edad. Es poco habitual que se necesiten transfusiones posteriormente y son necesarias, sobre todo, en pacientes con EH recesiva.

Cuando se alcanza el nivel basal de gravedad de la enfermedad, en general basta con una consulta de seguimiento anual con el hematólogo. Se debería monitorizar el crecimiento y medir la tolerancia al esfuerzo y el tamaño del bazo. Las vacunaciones deben estar actualizadas. El cribado para detectar enfermedad de la vesícula biliar puede comenzar, aproximadamente, a los 4 años y se debe repetir cada 3-5 años, o cuando esté indicado por los datos clínicos. En los nuevos pacientes se debe documentar la sensibilidad o la inmunidad frente al parvovirus B19. De manera similar, en los pacientes que hayan recibido transfusiones se debe documentar la serología del VIH y los virus de la hepatitis. Se recomiendan los suplementos de ácido fólico en los pacientes que tengan EH moderada o grave por las necesidades de una eritropoyesis rápida. Se debe asesorar a los padres de forma anticipada sobre el riesgo de crisis aplásicas secundarias a la infección por el parvovirus y de crisis hipoplásicas con otras infecciones. Se debería informar a los pacientes y sus padres sobre el aumento del riesgo de desarrollo de cálculos.

Recomendaciones para la esplenectomía

Puesto que la destrucción de los esferocitos tiene lugar de forma casi exclusiva en el bazo, la esplenectomía es curativa en la mayor parte de los pacientes porque la anemia, la hiperbilirrubinemia y la incidencia de cálculos disminuyen de forma significativa, cuando no se erradican por completo, tras la esplenectomía. Por tanto, la esplenectomía pasó a ser práctica habitual en la existencia de los pacientes con EH. Sin embargo, la esplenectomía se asocia a riesgos a corto plazo relacionados con la intervención, así como a riesgos a largo plazo, particularmente el aumento del riesgo de sepsis durante toda la vida, causada a menudo por bacterias encapsuladas. Este riesgo no se elimina con la vacunación preoperatoria y postoperatoria obligatoria contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae de tipo b.* Además, la aparición de neumococos resistentes a la penicilina es un problema cada vez más importante, igual que el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, como trombosis, hipertensión pulmonar y ateroesclerosis, que han moderado la práctica de la esplenectomía sistemática en la EH.

Cuando se valora la realización de una esplenectomía, el paciente y sus padres, junto con los profesionales sanitarios, deben revisar y valorar los riesgos y beneficios. Algunos factores individuales específicos pueden suponer un riesgo adicional después de la esplenectomía, como el tiempo y la distancia a la asistencia médica en pacientes con enfermedad febril y la residencia o el viaje a áreas en las que pueden aparecer enfermedades parasitarias, como el paludismo y la babesiosis.

La mayor parte de los expertos recomienda la esplenectomía en los pacientes con una EH grave, creen que se debe plantear claramente en los pacientes con una EH moderada que tienen crisis aplásicas o hipoplásicas, retraso del crecimiento o cardiomegalia. En general no se recomienda la esplenectomía en casos de EH leve. Cuando está indicada la esplenectomía, se recomienda hacerla a partir de los 6 años, si es posible, con el fin de evitar el mayor riesgo de sepsis postesplenectomía de los niños más pequeños. El abordaje mediante laparoscopia se asocia a menos morbilidad y es la técnica de elección. La esplenectomía parcial o subtotal (extirpación del 85-95% del volumen del bazo) reduce la velocidad de la hemólisis a la vez que conserva parte de la función fagocítica del bazo, aunque la disminución de la hemólisis es menor que con la esplenectomía total. La esplenectomía parcial tiene su máximo atractivo en los niños con EH grave que necesiten transfusiones frecuentes desde la primera infancia.

A los niños a quienes se les realiza una esplenectomía se les debería realizar una colecistectomía simultánea si existen cálculos. Se discute si cabe realizar una esplenectomía a pacientes menos graves a quienes se les realiza una colecistectomía por cálculos. Es frecuente encontrar trombocitosis tras la esplenectomía, pero no necesita tratamiento y en general se resuelve de forma espontánea. Se deben mantener actualizadas las vacunaciones del paciente, de sus contactos en el hogar y de otros contactos frecuentes. Habitualmente se prescriben antibióticos profilácticos al menos hasta que el paciente tiene 5 años o hasta 2 años después de la esplenectomía. Se deben mantener los suplementos de folato si la concentración de hemoglobina y el recuento de reticulocitos no se normalizan.

Es posible que la esplenectomía no sea eficaz en pacientes con bazo accesorio, autotrasplante accidental de tejido esplénico en el peritoneo durante la operación, diagnóstico inexacto u otra anemia hemolítica heredada de forma simultánea. Los indicios incluyen la reaparición de la hemólisis y la desaparición de los cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de la sangre periférica. El diagnóstico se puede establecer mediante estudios radioisotópicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 486

Eliptocitosis hereditaria, piropoiquilocitosis hereditaria y trastornos relacionados

Matthew D. Merguerian y Patrick G. Gallagher

La eliptocitosis hereditaria, la piropoiquilocitosis hereditaria y otros trastornos relacionados se caracterizan por el hallazgo de *eliptocitos* en el frotis de sangre periférica (tabla 486.1). Mientras que se considera que la **esferocitosis hereditaria** es un trastorno de las interacciones verticales que acoplan el esqueleto de la membrana del eritrocito con la bicapa lipídica, los síndromes de eliptocitosis hereditaria se deben a un trastorno de las interacciones horizontales que unen las moléculas de *espectrina* entre sí y con los complejos de unión del esqueleto de la membrana, lo que deja la célula vulnerable a la tensión por cizallamiento (v. cap. 485, fig. 485.1).

La **eliptocitosis hereditaria (EH)** es el prototipo de este grupo de trastornos y se caracteriza por deformación elíptica de la célula a lo largo del tiempo debido a una tensión de cizallamiento elevada. La EH es mucho más frecuente que la esferocitosis hereditaria, aunque tiene mucha menos tendencia a producir síntomas clínicos significativos. La gravedad de la EH es muy variable; la inmensa mayoría de los pacientes tiene pocos o ningún síntoma aparte del hallazgo de eliptocitos en el frotis de sangre periférica. Aproximadamente, el 10% de los pacientes tiene EH hemolítica con hemólisis y anemia continuas. La EH suele ser más grave durante la lactancia, con anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia que evoluciona a un estado bien compensado con anemia ausente, esporádica o crónica. La EH aparece en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, aunque es más frecuente en pacientes cuyos ancestros proceden de áreas en las que el paludismo es endémico.

La **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)** es un subtipo de EH que se caracteriza por anemia hemolítica grave con hallazgos en el frotis de sangre periférica que recuerdan a una quemadura térmica (*pyro*, fuego). La EH y la PPH se pueden coagregar en las mismas familias porque en ambas hay mutaciones superpuestas de la *espectrina*. La PPH aparece principalmente en pacientes de origen africano.

La **ovalocitosis del Sudeste asiático (OSA)** es un trastorno que se caracteriza por la presencia de ovalocitos (menos alargados y más redondeados que los

Tabla 486.1 Subtipos clínicos de eliptocitosis hereditaria

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MANIFESTACIÓN DE LABORATORIO
EH HETEROCIGOTA TÍPICA	
Asintomática Herencia dominante: 1 progenitor con EH Sin esplenomegalia Variantes: Algunos recién nacidos tienen anemia hemolítica moderadamente grave y frotis similar al de la PPH; se transforma en EH típica en «1 año» Algunos pacientes con EH típica tienen hemólisis crónica de leve a moderada y algo de poiquilocitosis, causada por la herencia simultánea de la variante espectrina α^{LELY} de expresión baja, la coexistencia de una enfermedad crónica que produce esplenomegalia o por factores desconocidos	Frotis sanguíneo: eliptocitos, formas en cayado, poiquilocitos escasos o ausentes Sin anemia, hemólisis escasa o ausente (reticulocitos, 1-3%) Fragilidad osmótica normal Habitualmente defecto de la espectrina α o β que da lugar a menor autoasociación de las espectrinas o defecto de la proteína 4.1 que lleva a deficiencia parcial o disfunción
EH O PPH HOMOCIGOTA	
Anemia hemolítica de moderada a grave Esplenomegalia Ictericia intermitente Crisis aplásicas Herencia recesiva: habitualmente 1 progenitor con EH y 1 con una mutación de la espectrina α, o ambos progenitores con EH Mejoría importante tras la esplenectomía	Frotis sanguíneo: poiquilocitos de formas extrañas, fragmentos, ± esferocitos, ± eliptocitos Reticulocitosis Disminución del VCM por fragmentación de los eritrocitos Aumento de la fragilidad osmótica, prueba de EMA positiva Defectos de la espectrina α: Disminución de la estabilidad de los eritrocitos y la espectrina con el calor Intenso defecto de la asociación de las moléculas de espectrina entre sí En las variantes más graves, deficiencia parcial de la espectrina (indicada por la presencia de más esferocitos en el frotis sanguíneo)
EH ESFEROCÍTICA	
Anemia hemolítica de leve a moderada Esplenomegalia Ictericia intermitente Crisis aplásicas Patrón de herencia dominante Respuesta excelente a la esplenectomía	Frotis sanguíneo: eliptocitos redondeados, ± esferocitos; la morfología puede ser variable en una misma familia Reticulocitosis Aumento de la fragilidad osmótica Defectos moleculares variables: Truncado del extremo C-terminal de la espectrina β Deficiencia de proteína 4.2 (algunos pacientes); morfología variable: esferocitos, ovalocitos, estomatocitos o células espiculadas, a veces recuerda a la EH esferocítica Deficiencia de glucoforina C (infrecuente)
OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO	
Anemia e ictericia en el periodo neonatal; después, asintomática Herencia dominante Tribus aborígenes de tierras bajas, especialmente de Melanesia, Malasia y Filipinas Eritrocitos muy rígidos que resisten a la infección por los parásitos del paludismo *in vitro;* protege frente al paludismo cerebral *in vivo*	Frotis sanguíneo: eliptocitos redondeados, algunos con una barra transversal que divide el espacio claro central (células theta) No hay hemólisis ni anemia después del periodo neonatal Fragilidad osmótica normal, prueba de EMA positiva Banda 3 mutante que carece de función de intercambio de aniones y tiende a agregarse, lo que confiere rigidez a la membrana

EH, eliptocitosis hereditaria; EMA, eosina-5′-maleimida; PPH, piropoiquilocitosis hereditaria; VCM, volumen corpuscular medio.
Adaptada de Walensky ID, Narla M, Lux SF: Disorders of the red cell membrane. En Handin RI, Lux SF, Stossel TP, editors: *Blood: principles and practice of hematology*, Philadelphia, 2003, Lippincott.

eliptocitos) en el frotis periférico, algunos con 1 o 2 crestas transversales. La OSA se encuentra principalmente en personas de Nueva Guinea, Malasia, Indonesia y Filipinas. Al contrario que la EH y la PPH, la OSA se debe a un defecto de una proteína transmembrana, *banda 3,* lo que afecta a las interacciones verticales del esqueleto y confiere más rigidez a los eritrocitos (ERI). Estos cambios pueden proteger del paludismo, particularmente del paludismo cerebral.

ETIOLOGÍA

En los síndromes de EH se han descrito diversos defectos moleculares. La EH se hereda como un trastorno autosómico dominante, con algunos casos de nueva aparición. La mayor parte de las ocasiones hay mutaciones puntuales de la espectrina α o β que interfieren con la transformación de los heterodímeros de espectrina en *tetrámeros,* la subunidad estructural primaria del esqueleto de la membrana (v. fig. 485.1). Los eritrocitos portadores de muchas de estas mutaciones de la espectrina son resistentes al paludismo *in vitro,* lo que podría explicar la mayor prevalencia de la EH en áreas en las que es endémico el paludismo. Con menos frecuencia, la eliptocitosis se debe a mutaciones de la *proteína 4.1* o la *glucoforina C,* proteínas del complejo de unión que unen los tetrámeros de espectrina al citoesqueleto de actina. Estos defectos en las interacciones horizontales entre las proteínas del esqueleto de la membrana hacen que la célula sea susceptible a las fuerzas de cizallamiento, lo que lleva a la característica deformación elíptica del eritrocito y puede producir fragmentación de la membrana.

En la PPH se heredan 2 alelos de la espectrina anormales. Es frecuente que un paciente con PPH herede un alelo de la espectrina anormal que contenga una mutación de aminoácido en un sitio de autoasociación procedente de un progenitor, que tiene EH leve o asintomática, y un alelo que condiciona una producción insuficiente y que lleva a una deficiencia cuantitativa de la espectrina, procedente del otro progenitor, que, por lo demás, está bien desde el punto de vista clínico.

La OSA es un trastorno autosómico dominante asociado a una deleción de 9 aminoácidos en el marco de lectura de la banda 3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes con EH no tiene hemólisis clínicamente significativa (v. fig. 485.4*B*). La eliptocitosis puede ser un hallazgo casual en el estudio del frotis sanguíneo por una indicación no relacionada. El diagnóstico de EH se realiza por los hallazgos del frotis de sangre periférica, el patrón de herencia autonómica dominante y la ausencia de otras causas de eliptocitosis. El diagnóstico diferencial de otras causas de eliptocitosis incluye ferropenia o deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}; talasemia; síndromes mielodisplásicos, y deficiencia de piruvato cinasa.

Es interesante señalar que no siempre hay eliptocitos en el frotis de sangre periférica en los primeros meses de vida. Incluso en la EH hemolítica, que puede causar ictericia y anemia neonatales, el frotis de sangre periférica habitualmente muestra *poiquilocitos* de formas extrañas y *picnocitos,* con pocos o ningún eliptocito. La hemólisis y la anemia se agravan en el periodo neonatal por la mayor presencia de hemoglobina F, que se une con poca afinidad al 2,3-difosfoglicerato (DPG). El aumento del 2,3-DPG libre tiende a desestabilizar el complejo espectrina-actina-proteína 4.1, lo que genera inestabilidad de la membrana (v. fig. 485.1). Las características habituales de un proceso hemolítico crónico causado por EH hemolítica se manifiestan en forma de anemia, ictericia y esplenomegalia. Puede haber colelitiasis en fases posteriores de la infancia y se han descrito crisis aplásicas.

La PPH se caracteriza por microcitosis extrema (volumen corpuscular medio, 50-65 fl/célula), una variación extraordinaria en el tamaño y la forma celulares, y microesferocitosis con algunos eliptocitos (v. fig. 485.4*C*). La hemólisis es crónica y significativa.

La OSA se asocia a hiperbilirrubinemia neonatal, aunque hay poca o ninguna hemólisis en fases posteriores de la vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El estudio del frotis de sangre periférica es esencial para establecer el diagnóstico de EH (v. fig. 485.4*B*). Los eliptocitos de la EH son normocrómicos y normocíticos, con grados variables de elongación. Puesto que algunos pacientes con EH pueden tener números relativamente bajos de eliptocitos, no hay un porcentaje de corte que sea útil para establecer el diagnóstico. En la EH hemolítica, los ERI pueden tener otras formas anormales, como esferocitos, picnocitos y otros poiquilocitos, dependiendo de la gravedad de la hemólisis. En la PPH se ven microesferocitos, fragmentos de ERI y algunos eliptocitos. La OSA está indicada por la presencia de *ovalocitos,* que son menos alargados que los eliptocitos.

El porcentaje de reticulocitos y otros marcadores de hemólisis, como la bilirrubina total, la lactato deshidrogenasa y la haptoglobina, son útiles para determinar la gravedad de la hemólisis cuando está presente. En la EH hemolítica y la PPH, el estudio adicional puede incluir la prueba de unión a eosina-5-maleimida (EMA), que detecta la unión a la banda 3 mediante citometría de flujo, o la prueba de fragilidad osmótica con eritrocitos incubados. Cuando hay hemólisis crónica, se puede detectar esplenomegalia y colelitiasis mediante ecografía abdominal.

TRATAMIENTO

Si la manifestación es la de la EH típica (alteración aislada en el frotis de sangre periférica sin hemólisis clínicamente evidente), no es necesario ningún tratamiento. En la EH crónica y la PPH ocasionalmente se precisan transfusiones de ERI. La esplenectomía reduce la hemólisis y se debe valorar aplicando criterios similares a los de la esferocitosis hereditaria (v. cap. 485). Si la hemólisis persiste después de la esplenectomía, los pacientes deben recibir ácido fólico para prevenir la deficiencia de ácido fólico secundaria. La OSA no requiere tratamiento después del periodo neonatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 487
Estomatocitosis hereditaria

Matthew D. Merguerian
y Patrick G. Gallagher

Los síndromes de estomatocitosis hereditaria constituyen un grupo de trastornos heterogéneos, con herencia dominante, en los que las alteraciones de la permeabilidad a cationes del eritrocito dan lugar a alteraciones en el contenido de agua intracelular (tabla 487.1). El aumento neto de los iones sodio (Na+) y potasio (K+) permite que entre agua en el eritrocito, formándose *estomatocitos* o *hidrocitos,* mientras que la pérdida neta de Na^+ y K^+ da lugar a pérdida de agua, lo que genera deshidratación de los eritrocitos (ERI), o *xerocitosis.*

XEROCITOSIS HEREDITARIA

La xerocitosis hereditaria (XH), el tipo más frecuente dentro del síndrome de estomatocitosis hereditaria, es un trastorno dominante con deshidratación de los eritrocitos. El defecto subyacente suele ser una mutación puntual de PIEZO1, una proteína de transducción mecanosensora asociada a inactivación tardía de los canales. En algunos pacientes se han observado mutaciones del canal Gardos, importante en la deshidratación de los eritrocitos en la drepanocitosis. Habitualmente hay pérdida neta del K^+ intracelular que no se acompaña de un aumento compensador de Na^+. Posteriormente, la pérdida gradual de agua intracelular produce deshidratación de los eritrocitos. La XH se puede asociar a un síndrome de **hidropesía fetal** con anemia perinatal y ascitis. Estos hallazgos son transitorios y todavía no se han explicado.

Los pacientes afectados tienen anemia hemolítica macrocítica compensada leve con grados variables de esplenomegalia e ictericia intermitente. La CHCM y el VCM están elevados, la fragilidad osmótica de los eritrocitos está reducida, y la concentración de K^+ y el contenido total de cationes monovalentes están reducidos. Hay pequeños números de estomatocitos, dianocitos y ERI contraídos con la hemoglobina concentrada en un lado en el frotis de sangre periférica.

El **tratamiento** es de soporte, similar al de otros trastornos con anemia hemolítica congénita. Debido a la aparente predisposición a padecer trombosis graves después de la esplenectomía, *no se recomienda la esplenectomía en la xerocitosis hereditaria ni en otros trastornos relacionados.* Otra manifestación poco habitual de la XH es la propensión a la sobrecarga de hierro, independientemente del antecedente de transfusiones. Por tanto, se debe monitorizar el metabolismo del hierro de forma periódica.

HIDROCITOSIS HEREDITARIA

La hidrocitosis hereditaria es un trastorno dominante muy infrecuente asociado a eritrocitos estomatocíticos grandes y tumefactos. El principal defecto es un aumento de la permeabilidad para Na^+ y K^+, que da lugar a un gran aumento del contenido intracelular de Na^+ y agua. Se desconoce el defecto molecular en la mayor parte de los casos. En algunos se han identificado mutaciones de aminoácido en la glucoproteína asociada a Rh (RhAG).

Tabla 487.1 Características de los síndromes de estomatocitosis hereditaria-xerocitosis

	OTROS SÍNDROMES DE ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA				XEROCITOSIS HEREDITARIA (ESTOMATOCITOSIS DESHIDRATADA)	
CARACTERÍSTICA (VALOR NORMAL)	**Estomatocitosis hereditaria hiperhidratada**	**Estomatocitosis hereditaria leve**	**Criohidrocitosis hereditaria**	**OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO**	**Típica**	**Seudohiperpotasemia**
Hemólisis	Grave	De leve a moderada	De leve a moderada	Leve (solo neonatal)	Moderada	Leve o ausente
Anemia	De moderada a grave	De leve a moderada	De leve a moderada a completamente compensada	Leve (solo neonatal)	De leve a moderada a completamente compensada	No
Frotis sanguíneo	Estomatocitos; ± esferocitos	Estomatocitos; ± esferocitos	Estomatocitos, a veces con estoma curvo o desplazado; ± esferocitos; ± dianocitos	Eliptocitos redondeados; algunos con un doble espacio claro central y forma de theta (θ); ± estomatocitos	Dianocitos; a veces números pequeños de equinocitos o estomatocitos	Dianocitos; algunos estomatocitos
VCM	Aumentado	De normal a aumentado	De normal a aumentado		De normal alto a aumentado	De normal a aumentado
CHCM	Reducida	De normal a reducida	De normal a reducida		De normal a aumentada	De normal a aumentada
Fragilidad osmótica con eritrocitos no incubados	Muy elevada	Variable	Variable	Desconocida	De reducida a muy reducida	Ligeramente reducida
Na^+ ERI (5-12 mEq/l)*	60-150	30-60	15-100	Normal	5-30	10-30
K* ERI (90-105 mEq/l)*	20-55	40-85	30-100	Normal	60-90	75-100
$Na^+ + K^+$ ERI (95-110 mEq/l)*	110-170	115-145	70-130	Normal	70-100	85-110
Fuga pasiva en la membrana ERI*†	20-40	≈3-10	1-6	2-4	2-4	1-2
Hemólisis en entorno frío	No	Desconocida	Sí	Sí	No	No
Seudohiperpotasemia	A veces	Desconocida	Sí	Desconocida	A veces	Sí
Ascitis perinatal	No	Desconocida	No	No	A veces	No
Intensa reducción de estomatina	Sí	No	No (tipo 1) Sí (tipo 2)	No	No	No
Efecto de la esplenectomía sobre la hemólisis	Cierta mejoría	Cierta mejoría	Efecto mínimo o ausente	Sin hemólisis significativa	Sin efecto	Sin hemólisis significativa
Riesgo de tromboembolia después de la esplenectomía	Sí	Desconocido	¿Sí?	Desconocido	Sí	Desconocido
Genética	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Genes defectuosos	*KHAG*	Banda 3 *(SLC4A1)*	Tipo 1: banda 3 *(SLC4A1)* Tipo 2: Glut 1 *(SLC2A1)*	Deleción del marco de lectura de la banda 3 *(SLC4A1)*	*PIEZO1*	*PIEZO1, ABCR6*

*Basado en un número relativamente pequeño de mediciones descritas en la bibliografía.
†Número de veces el valor normal. Se define como la entrada de $^{86}Rb^+$ resistente a uabaína y bumetanida a 37 °C, y se expresa como el cociente de fuga residual del paciente respecto a la fuga residual normal (normal: 0,06-0,10 mmol/l de ERI/h).
CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; ERI, eritrocito; VCM, volumen corpuscular medio.
De *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 16.12, p 561).

La hidrocitosis hereditaria es el trastorno más grave de todos los asociados a una alteración de la regulación del volumen eritrocitario. Se caracteriza por hemólisis de moderada a grave, macrocitosis (110-150 fl) con CHCM baja (24-30%), elevación de la concentración de Na^+ en el eritrocito, reducción de la concentración de K^+ en el eritrocito, aumento del contenido total de Na^+ y K^+, y aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos. Hay grandes números (10-30%) de estomatocitos en el frotis de sangre periférica. Los pacientes habitualmente desarrollan ictericia, esplenomegalia y colelitiasis.

El **tratamiento** es de soporte. Ocasionalmente precisan transfusiones de ERI. Se debe seguir a los pacientes para detectar una descompensación hematológica durante una enfermedad aguda. Se deben realizar ecografías periódicas para detectar colelitiasis. Cuando hay hemólisis significativa, se

debe prescribir *folato* a diario. De manera similar a la XH, se han objetivado trombosis postesplenectomía graves y por ello *no se recomienda la esplenectomía en la hidrocitosis hereditaria.*

SÍNDROMES INTERMEDIOS Y OTRAS VARIANTES

La xerocitosis hereditaria y la hidrocitosis hereditaria son los extremos de un espectro de trastornos con alteraciones en la permeabilidad de los eritrocitos. En los pacientes con defectos intermedios se han descrito grados variables de hemólisis y anemia.

Criohidrocitosis

Uno de los síndromes intermedios es la criohidrocitosis, en la que los pacientes afectados habitualmente tienen anemia leve asociada a estomatocitos, esferocitos y esferoestomatocitos en el frotis de sangre periférica. Los eritrocitos de la criohidrocitosis son deficitarios en banda 3 y tienen una elevada fuga de cationes al enfriarlos hasta una temperatura baja. Este trastorno se debe a mutaciones de aminoácido en la banda 3 que probablemente hagan que la banda 3 pase de ser un intercambiador de aniones a ser un canal que deja salir cationes de forma no selectiva.

Síndrome de deficiencia de Rh

El síndrome de deficiencia de Rh, también conocido como **síndrome de Rh_{nulo},** se asocia a anemia hemolítica de leve a moderada con intensa disminución (Rh_{mod}) o ausencia (Rh_{nulo}) de antígenos Rh en la membrana de los eritrocitos. Los eritrocitos con Rh_{nulo}, que carecen de todos los antígenos Rh, no presentan los antígenos Landsteiner-Wiener (LW) y Fy5, y tienen menor expresión de los antígenos Ss, U y Duclos, están deshidratados y tienen menor contenido de cationes y agua en la célula. Los hallazgos del frotis sanguíneo incluyen reticulocitos, estomatocitos y esferocitos. En respuesta a la inmunización durante la gestación o después de una transfusión sanguínea, los pacientes con eritrocitos Rh_{nulo} producen anticuerpos con especificidad variable, desde los que reaccionan con «e» o «C» hasta los que reaccionan con todos los eritrocitos estudiados, un anticuerpo denominado «anti-Rh total».

Deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad

La deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad (HDL), también conocida como **enfermedad de Tangier**, es un infrecuente trastorno recesivo debido a mutaciones en la proteína transportadora de colesterol y fosfolípidos ABCA1, que da lugar a perturbaciones en el trastorno celular de colesterol y lleva a la acumulación de ésteres de colesterol en muchos tejidos. Las manifestaciones hematológicas incluyen anemia hemolítica estomatocítica de leve a moderada y trombocitopenia. Los pacientes afectados también pueden tener amígdalas grandes de color naranja, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, turbidez corneal, neuropatía periférica y ateroesclerosis prematura.

Sitosterolemia

La sitosterolemia, también denominada **fitosterolemia,** es un trastorno recesivo en el que la absorción de esteroles, tanto de colesterol como de sus derivados de origen vegetal (p. ej., sitosterol), es ilimitada y no selectiva. Las manifestaciones clínicas incluyen xantomatosis de inicio temprano, talla baja y arteriopatía coronaria prematura. Las alteraciones hematológicas incluyen macrotrombocitopenia y anemia hemolítica estomatocítica. El colesterol plasmático puede estar alterado o no, pero la espectrometría de masas siempre muestra un aumento masivo de las concentraciones de esteroles vegetales tanto en el plasma como en las membranas de las plaquetas y los eritrocitos. Las mutaciones de ABCG5 y ABCG8, transportadores que bombean activamente esteroles vegetales fuera de las células intestinales de nuevo hacia el intestino y fuera de las células hepáticas hacia las vías biliares, dan lugar a hiperabsorción gastrointestinal y disminución de la eliminación biliar de esteroles vegetales, además de una alteración del metabolismo del colesterol. El **tratamiento** incluye restricción de colesterol y esteroles vegetales en la alimentación y prescripción de *ezetimiba,* un inhibidor de la absorción de esteroles, y colestiramina y otros fármacos relacionados fijadores de ácidos biliares.

OTROS TRASTORNOS ASOCIADOS A ESTOMATOCITOSIS

Puede verse **estomatocitosis adquirida** en las hepatopatías, el alcoholismo, las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares, y después de la administración de alcaloides de la vinca. Se pueden observar estomatocitos como artefacto en el procesado de los frotis sanguíneos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 488

Hemoglobinuria paroxística nocturna y acantocitosis

Matthew D. Merguerian y Patrick G. Gallagher

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Etiología

La hemoglobinuria paroxística nocturna **(HPN)** es un trastorno *adquirido* de la membrana celular de las células madre multipotentes de la médula ósea. La mutación *somática* se propaga para dar lugar a una población clonal de células precursoras, de tal manera que todas las células sanguíneas derivadas de estos progenitores clonales mutantes, especialmente los eritrocitos (ERI), son susceptibles a la destrucción mediada por el complemento (fig. 488.1). La mutación hace que las membranas celulares tengan una deficiencia (parcial o completa) de las proteínas que impiden la lisis mediada por el complemento por la vía alternativa, que está activa de forma constitutiva (tabla 488.1). Estas proteínas reguladoras del complemento incluyen el factor acelerador de la degradación (DFA, CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59) y la proteína de unión C8. El defecto subyacente afecta al anclaje glucolipídico que mantiene a estas proteínas protectoras en la superficie celular. En estos pacientes se han identificado varias mutaciones del gen *PIGA,* que codifica la proteína de anclaje al glucosilfosfatidilinositol (PA-GPI).

Manifestaciones clínicas

La HPN es una enfermedad rara en los niños. Alrededor del 60% de los pacientes presenta insuficiencia medular y en el resto se observa una anemia crónica o intermitente, a menudo con importante hemólisis intravascular

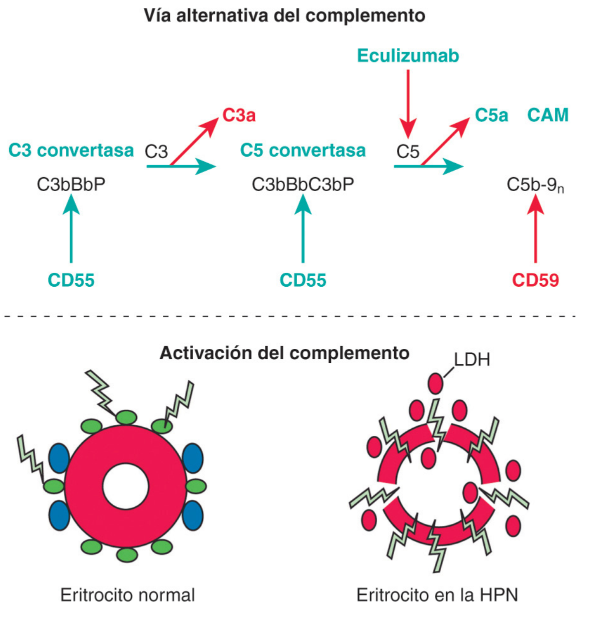

Fig. 488.1 Lisis mediada por complemento en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Los *óvalos rojos* corresponden a la hemoglobina. Los *óvalos azules* representan el factor acelerador de la degradación (CD55). Los *óvalos verdes* corresponden al inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59). Bb, factor B activado; C3b, C3 activado; C5b, C5 activado; CAM, complejo de ataque a la membrana (compuesto por C5b, C6, C7, C8 y varias moléculas de C9 [9n]); LDH, lactato deshidrogenasa. *(De Parker C: Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, Lancet 373:759-767, 2009.)*

(tabla 488.2). La hemoglobinuria nocturna o matutina es la manifestación clásica de los adultos, aunque solo está presente en una pequeña proporción de pacientes con HPN. La mayor parte de los pacientes tiene hemólisis crónica, muchas veces con trombocitopenia y leucopenia. Es raro observar hemoglobinuria en niños con HPN en comparación con lo que sucede en adultos. Las **trombosis** y las **tromboembolias** son complicaciones graves que podrían estar relacionadas con la alteración de las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, la consiguiente activación de estas y la producción de micropartículas procoagulantes. La trombosis venosa abdominal debuta como episodios repetidos de dolor abdominal, síndrome de Budd-Chiari (venas hepáticas) o esplenomegalia (vena esplénica). Además, la hemoglobina libre liberada provoca la disminución de óxido nítrico y la aparición de vasoconstricción, trombosis y dolor. Los dolores abdominales, de espalda y cabeza pueden ser importantes. La aparición de la HPN puede ir precedida o seguida de una pancitopenia hipoplásica o aplásica y en casos raros la enfermedad puede progresar hacia una leucemia mieloide aguda. En el momento de presentación, más del 90% de los pacientes con una HPN sufría anomalías en alguna estirpe celular (aproximadamente, el 35% solo anemia, el 15% anemia y trombocitopenia, el 7% anemia y neutropenia, y el 35% pancitopenia), más del 10% presentaba un cuadro de dolor abdominal y más del 5% sufría trombosis. La mortalidad de la HPN depende, sobre todo, del desarrollo de anemia aplásica o de complicaciones trombóticas. La supervivencia previsible en los niños antes de disponer de eculizumab era del 80% a los 5 años, del 60% a los 10 años y del 28% a los 20 años.

Tabla 488.1 Proteínas ancladas al glucosilfosfatidilinositol deficitarias en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*

PROTEÍNAS REGULADORAS DEL COMPLEMENTO†
CD55 (factor acelerador de la degradación)
CD59 (inhibidor de membrana de lisis reactiva)
PROTEÍNAS CON IMPORTANCIA INMUNITARIA
CD58 (antígeno de función linfocitaria 3)
CDl6b (receptor de Fc gamma IIIb)
CD14 (proteína de unión al ligando)
RECEPTORES
CD87 (receptor del activador de urocinasa y plasminógeno)
Receptor de folato
Proteína priónica celular *(en plaquetas en reposo)*
ENZIMAS
Fosfatasa alcalina leucocitaria
Acetilcolinesterasa
5′-ectonucleotidasa
PROTEÍNAS MISCELÁNEAS
CD24
CD48
CD52 (Campath-1)
CD66c
CD66b (previamente CD67)
CD90 (Thy-1)
CD108 (proteína de unión a JMH)
p50-80, GP109, GP157, GP175, GP500

*Lista parcial.
†La deficiencia de proteínas reguladoras del complemento subyace a la anemia hemolítica de la HPN.
De *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Box 14-1).

Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina pueden variar desde normales hasta muy reducidas. Los hallazgos habituales reflejan hemólisis intravascular crónica e incluyen hemosiderinuria, reticulocitosis, reducción de la haptoglobina sérica y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica. Inicialmente se encuentra una anemia normocítica, pero cuando se desarrolla la ferropenia, esta se vuelve microcítica. En el frotis sanguíneo puede haber poiquilocitosis y anisocitosis. También existe una importante reducción de las concentraciones de actividad acetilcolinesterasa eritrocitaria y del DAF. En la actualidad, la prueba diagnóstica de elección es la citometría de flujo. Usando anti-CD59 para los eritrocitos y anti-CD55 y anti-CD59 para los granulocitos, la citometría de flujo es más sensible que las pruebas clásicas de lisis de los hematíes (Ham o sacarosa) para la detección de la disminución de proteínas de la membrana unidas a glucolípidos. La aerolisina fluorescente se une de forma selectiva a los anclajes al GPI y potencia la sensibilidad de la detección.

Tratamiento

La introducción del **tratamiento con eculizumab** ha conseguido una supervivencia mantenida en la mayoría de los pacientes. Se trata de un anticuerpo monoclonal contra el componente C5 del complemento, que interrumpe la formación del complejo de ataque a la membrana y bloquea la destrucción excesiva en sentido distal por el complemento de los ERI y la activación de las plaquetas. Reduce la velocidad de hemólisis, estabiliza las concentraciones de hemoglobina, disminuye el número de transfusiones, reduce el riesgo de trombosis y mejora la calidad de vida. El eculizumab es un tratamiento aprobado y eficaz para la HPN en adultos. En un ensayo de fase I/II se demostró su seguridad y eficacia en pacientes de 11 a 17 años. Dado el coste y la duración (de por vida) del tratamiento que suele ser necesario, sobre todo en niños, puede tener su máxima utilidad para prevenir la trombosis, la anemia y otros

Tabla 488.2 Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

CATEGORÍA	VELOCIDAD DE LA HEMÓLISIS INTRAVASCULAR*	MÉDULA ÓSEA	CITOMETRÍA DE FLUJO	MEJORÍA CON ECULIZUMAB
HPN clásica clínica	Florida (LDH muy anormal, a menudo con hemoglobinuria macroscópica episódica)	Médula celular por hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal†	Gran población (>50%) de PMN PA-GPI§	Sí
HPN clínica en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular‡	Leve (a menudo con alteraciones mínimas de los marcadores bioquímicos de hemólisis)	Datos de un síndrome de insuficiencia medular simultáneo‡	Aunque es variable, el porcentaje de PMN PA-GPI suele ser relativamente bajo (<50%)	Habitualmente no, aunque algunos pacientes tienen clones relativamente grandes y hemólisis con importancia clínica, y se pueden beneficiar del tratamiento.
HPN subclínica	Sin datos clínicos o bioquímicos de hemólisis intravascular	Datos de un síndrome de insuficiencia medular simultáneo‡	Pequeña (<1%) población de PMN PA-GPI detectada mediante citometría de flujo de alta resolución	No

*Basado en hemoglobinuria macroscópica, concentración de LDH sérica y recuento de reticulocitos.
†Las alteraciones cariotípicas son infrecuentes.
‡Anemia aplásica o síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.
§El análisis de los PMN ofrece más información que el análisis de los eritrocitos por la destrucción selectiva de los eritrocitos PA-GPI.
LDH, lactato deshidrogenasa; PA-GPI, con deficiencia de proteínas de anclaje al glucosilfosfatidilinositol; PMN, leucocito polimorfonuclear.
De Parker CJ, Ware RE: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 14-1.

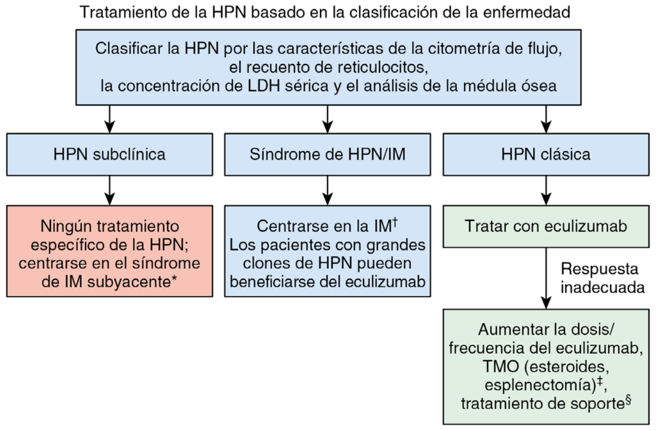

*Algunos estudios, aunque no todos, sugieren una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor (TIS)
†El TMO erradica el clon de la HPN y habitualmente el tratamiento con TIS no afecta al tamaño del clon de la HPN.
‡Valorar en pacientes con hemólisis extravascular clínicamente significativa.
§Transfusión.
IM, insuficiencia medular (anemia aplásica y SMD de bajo riesgo); TMO, trasplante de médula ósea.

Fig. 488.2 Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Esquema terapéutico basado en la clasificación de la HPN en 3 categorías: subclínica, HPN asociada a otro síndrome de insuficiencia medular (HPN/IM) y HPN clásica (v. las características de cada categoría en la tabla 488.2). LDH, lactato deshidrogenasa. *(De* Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, *ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 14-9.)*

síntomas mientras se plantea el trasplante de células madre hematopoyéticas. Es posible que la supervivencia de los adultos con una HPN que reciben eculizumab no sea distinta de la de controles de sexo y edad comparable en la población general. Sin embargo, este fármaco no mejora la expansión clonal hematopoyética ni evita la insuficiencia medular. Antes de empezar a administrar este fármaco, se recomienda vacunar a los pacientes con las vacunas contra el meningococo (MenACYW y MenB) si el paciente no ha recibido ya estas vacunas, porque una complicación grave de la inhibición del complemento es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones meningocócicas. La vacunación confiere una protección incompleta contra la enfermedad meningocócica en los pacientes que reciben eculizumab y por ello también se debe valorar la profilaxis antibiótica con penicilina. La cefalea es un efecto adverso frecuente después de las primeras dosis de eculizumab, pero desaparece posteriormente. Una mala respuesta al eculizumab puede ser consecuencia de polimorfismos en el gen C5, que condiciona una resistencia al bloqueo por este compuesto. Los pacientes tratados con eculizumab requieren un seguimiento frecuente con hemograma completo con reticulocitos, LDH, bilirrubina total y repetición de la citometría de flujo cada 6-12 meses.

El **trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TPH)** es una terapia que debe considerarse fundamental, si existe un donante adecuado, particularmente en niños. La anemia aplásica grave es una indicación evidente del trasplante en la HPN (fig. 488.2). El TPH es el único tratamiento potencialmente curativo de que se dispone para la HPN. A menudo se utiliza un trasplante no mieloablativo (con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida) para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el trasplante; cuando solo se busca erradicar los clones de la HPN, no es necesaria la mieloablación total.

Los **glucocorticoides,** como la prednisona, se pueden utilizar en los episodios hemolíticos agudos; la dosis se debe reducir tan pronto como haya desaparecido la hemólisis. El **tratamiento anticoagulante** prolongado (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular) puede ser útil cuando se producen trombosis. Debido a la pérdida urinaria crónica de hierro en forma de hemosiderina, puede ser necesario el **tratamiento con hierro.** Para tratar la insuficiencia medular, se han utilizado **andrógenos** (p. ej., fluoximesterona), globulina antitimocítica, ciclosporina y factores de crecimiento (p. ej., eritropoyetina, factor estimulante de las colonias de granulocitos).

ACANTOCITOSIS

La acantocitosis se caracteriza por la presencia de eritrocitos con proyecciones puntiagudas circunferenciales irregulares (**acantocitos,** también conocidos como *células en espuela*) (v. fig. 485.4*E*). Este hallazgo morfológico

Tabla 488.3 Síndromes de neuroacantocitosis

ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN
Corea-acantocitosis	Autosómica recesiva	*VPS13A*
Síndrome de McLeod	Recesiva ligada a X	*XK*
Enfermedad parecida a la enfermedad de Huntington 2	Autosómica dominante	*JPH3*
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa	Autosómica recesiva	*PANK2*

se debe a alteraciones del cociente colesterol/fosfolípidos en la membrana; esta morfología se ha atribuido a un exceso de lípidos en la capa externa en relación con la capa interna de la bicapa de la membrana. En las enfermedades hepáticas aparecen acantocitos por la mayor abundancia de colesterol libre y los pacientes presentan congestión esplénica, anemia hemolítica e ictericia. La **abetalipoproteinemia** es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico recesivo en la que la acantocitosis se asocia a malabsorción de grasas, ataxia progresiva y retinitis pigmentada. La malabsorción de grasas puede manifestarse en el primer año de vida. La ataxia aparece en la edad escolar. La anemia suele ser leve. La **hipobetalipoproteinemia** es una enfermedad familiar recesiva que tiene un espectro clínico similar, aunque con hallazgos más leves.

Hay cuatro *síndromes de neuroacantocitosis* diferentes desde el punto de vista genético (tabla 488.3). La **corea-acantocitosis** es una enfermedad de inicio en la edad adulta sin anemia, con números variables de acantocitos en el frotis de sangre periférica, y múltiples hallazgos neurológicos, como corea de las extremidades, tics e hipotonía. El infrecuente **síndrome de McLeod** ligado al cromosoma X (que se caracteriza por ausencia de antígeno Kell) se manifiesta con anemia hemolítica leve, miopatía de aparición tardía, neuropatía periférica, corea y esplenomegalia. En general se reconocen más del 3% de acantocitos en la sangre periférica y la RM revela una atrofia del caudado. El síndrome de MacLeod es el único síndrome de neuroacantocitosis que puede manifestarse en la infancia. Los acantocitos se encuentran también en la **neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa** (con distonía, rigidez, corea, disartria, espasticidad, retinopatía) y la **enfermedad parecida a la enfermedad de Huntington 2.**

Al contrario de los acantocitos, los **equinocitos** o *células en erizo* poseen una distribución más regular de las proyecciones o del borde dentado a lo largo de la superficie de los ERI y tienden a adoptar una forma más esferoidea a medida que envejecen. A menudo se observan como artefactos (p. ej., por pH elevado, contacto con vidrio o almacenamiento de la sangre) y con menos frecuencia aparecen en las nefropatías terminales, las hepatopatías, la uremia, la deficiencia de piruvato cinasa, los corredores de larga distancia y en algunos pacientes con hipomagnesemia e hipofosfatemia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 489
Hemoglobinopatías

Kim Smith-Whitley y Janet L. Kwiatkowski

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

La *hemoglobina* es un tetrámero formado por 2 pares de cadenas de globina. Las alteraciones de estas proteínas dan lugar a las *hemoglobinopatías.*

Se han descrito más de 800 variantes de hemoglobinas. La clasificación clínica más frecuente y útil de las hemoglobinopatías se basa en la nomenclatura asociada con la alteración de la *cadena de globina* afectada. En la producción de la hemoglobina (Hb) participan dos grupos de genes, que se localizan en el extremo del brazo corto de los cromosomas 16 y 11. Su control es complejo y en él interviene una región de control situada en un locus en dirección 5' en cada cromosoma respectivo, y una localización de control ligada al cromosoma X. En el cromosoma 16 se encuentran 3 genes en el grupo del gen alfa (α): gen zeta (ζ) y 2 genes α (α_1 y α_2). En el cromosoma 11 existen 5 genes en el grupo de genes beta (β): épsilon (ε), gamma 1 (γ_1), gamma 2 (γ_2), delta (δ) y beta (β).

El orden de la expresión génica dentro de cada grupo sigue, aproximadamente, el orden de expresión durante el periodo embrionario, el periodo fetal y finalmente la infancia. Tras 8 semanas de vida fetal, se forman las hemoglobinas embrionarias: Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). A las 9 semanas de vida fetal, la hemoglobina fundamental es la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). La HbA ($\alpha_2\beta_2$) aparece por vez primera, aproximadamente, en el primer mes de gestación, pero no se convierte en la hemoglobina predominante hasta después del nacimiento, cuando los niveles de HbF comienzan a descender. La HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$), una hemoglobina secundaria, aparece poco antes del nacimiento y se mantiene en concentraciones bajas tras nacer. El patrón final de distribución de la hemoglobina que tiene lugar en la infancia no se alcanza hasta los 6 meses y en ocasiones, más tarde. El patrón normal de distribución de la hemoglobina es: ≥95% de HbA, ≤3,5% de HbA_2 y <2,5% de HbF.

489.1 Drepanocitosis

Kim Smith-Whitley

Los niños con drepanocitosis deben ser seguidos por expertos en el tratamiento de esta enfermedad; lo más habitual es que dichos expertos sean hematólogos infantiles. La atención médica proporcionada por un hematólogo infantil también se asocia con menor frecuencia de visitas al servicio de urgencias y con ingresos hospitalarios más cortos en comparación con los pacientes que no han acudido al hematólogo en el último año.

FISIOPATOLOGÍA

La hemoglobina S (HbS) es consecuencia de un solo cambio en un par de bases, una timina por una adenina, en el sexto codón del gen de la globina β. Este cambio codifica una valina en lugar de una glutamina en el sexto residuo de la molécula de la globina β. Se produce una drepanocitosis (HbSS), HbSS homocigota, cuando los dos alelos de la globina β presentan la mutación de la drepanocitosis (βs). La drepanocitosis alude no solo a los pacientes con una anemia drepanocítica, sino también a los heterocigotos compuestos en los que solo un alelo de la globina β tiene la mutación de la drepanocitosis y el segundo alelo de esta incluye una mutación distinta de la drepanocítica, como HbC, talasemia β, HbD o HbO^{Arab}. En la anemia drepanocítica, la HbS suele alcanzar el 90% de la hemoglobina total, mientras que en la enfermedad drepanocítica, la HbS supone más del 50% de toda la hemoglobina.

En los eritrocitos (ERI), la molécula de hemoglobina muestra una conformación altamente específica, que le permite transportar el oxígeno al organismo. Cuando no existen mutaciones de la cadena de la globina, las moléculas de hemoglobina no interactúan entre ellas. Sin embargo, la presencia de HbS condiciona un cambio de conformación del tetrámero de Hb, de forma que en el estado desoxigenado, las moléculas de HbS pueden interactuar entre sí y formar polímeros rígidos, que dan al ERI la característica forma de hoz. El pulmón es el único órgano capaz de revertir los polímeros y cabe suponer que cualquier enfermedad pulmonar comprometa el grado de reversibilidad.

La aparición de drepanocitos intravasculares ocurre principalmente en las vénulas poscapilares y en función de la obstrucción mecánica por los drepanocitos, las plaquetas y los leucocitos, y del aumento de adherencia entre estos elementos y el endotelio vascular. La drepanocitosis también es una enfermedad inflamatoria si nos basamos en los marcadores inespecíficos de la inflamación, entre los cuales se incluyen (aunque no de forma exclusiva) un aumento de los leucocitos (LEU) basales y de las citocinas. Los cambios intraeritrocitarios acortan la vida de los ERI y producen hemólisis; esta última conduce a múltiples cambios, como alteración del metabolismo del óxido nítrico y agresión oxidativa, que contribuyen a la disfunción endotelial.

DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

Todos los estados de Estados Unidos han puesto en marcha un programa de cribado neonatal obligatorio para la drepanocitosis. Estos programas identifican a los recién nacidos con la enfermedad y permiten el diagnóstico rápido y la derivación a profesionales expertos en esta enfermedad para que orienten de forma anticipada a las familias y pueda empezar a administrarse penicilina antes de los 4 meses de vida.

Las técnicas más empleadas para el diagnóstico neonatal son la **cromatografía líquida de alto rendimiento** (HPLC) y el **enfoque isoeléctrico** (IEF) **en capa fina**. Se recomienda un paso de confirmación, de forma que en todos los pacientes con un cribado inicial anormal se deberían repetir las pruebas en la primera consulta. Además, se recomienda un hemograma completo (HC) y determinar el fenotipo de la Hb en ambos progenitores para confirmar el diagnóstico y tener oportunidad de asesoramiento genético. En los lactantes que pueden tener **HbS-persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal** (HbSPHHF) y a cuyos progenitores no se les han hecho estudios completos se debe realizar un estudio molecular para determinar el genotipo de la globina β antes de los 12 meses. La tabla 489.1 correlaciona el fenotipo de la hemoglobina inicial en el momento del nacimiento y el tipo de hemoglobinopatía.

En los programas de cribado neonatal, primero se informa de la hemoglobina más abundante, seguida de las demás en orden decreciente. Algunos estados realizan IEF inicialmente en las muestras de sangre de los recién nacidos y después utilizan sondas de ADN para confirmar las hemoglobinas anormales que se hayan encontrado mediante IEF. En los recién nacidos con un resultado de análisis de hemoglobina de **HbFS,** el patrón apoya HbSS, HbSHPHF o $HbS\beta^o$-talasemia. En un recién nacido con un análisis de hemoglobina de **HbFSA,** el patrón apoya el diagnóstico de $HbS\beta^+$-talasemia . El diagnóstico de $HbS\beta^+$-talasemia se confirma cuando, al menos, el 50% de la hemoglobina es HbS, existe HbA y la cantidad de HbA_2 está elevada

Tabla 489.1 Resultados del cribado en los distintos tipos de enfermedad por células falciformes del recién nacido con hemoglobina basal

RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL: ENFERMEDAD POR CÉLULAS FALCIFORMES*	POSIBLE FENOTIPO DE LA HEMOGLOBINA†	VALORES DE HEMOGLOBINA BASAL DESPUÉS DE LOS 5 AÑOS	EXPERIENCIA EN ASISTENCIA HEMATOLÓGICA NECESARIA
FS	D-SS	6-11 g/dl	Sí
	D-Sβ^0 tal	6-10 g/dl	Sí
	D-Sβ^+ tal	9-12 g/dl	Sí
	D-S$\delta\beta^-$ tal	10-12 g/dl	Sí
	S PHHF	12-14 g/dl	Sí
FSC	D-SC	10-15 g/dl	Sí
FSA‡	D-Sβ^+ tal	9-12 g/dl	Sí
FS otro	D-Sβ^0 tal	6-10 g/dl	Sí
	D-SD, SO^{Arab}, SC^{Harlem}, S^{Lepore}	Variable	Sí
AFS‡§	D-SS	6-10 g/dl	Sí
	D-Sβ^+ tal	6-9 g/dl	Sí
	D-Sβ^0 tal	7-13 g/dl variable	Sí

*Las hemoglobinas se recogen por orden de cantidad.
†Necesita un análisis de la hemoglobina de confirmación pasados, al menos, los 6 meses de edad y, si es posible, el análisis de hemoglobina en ambos padres para establecer un diagnóstico exacto del fenotipo de la hemoglobina.
‡El rasgo drepanocítico es otro posible diagnóstico.
§Es imposible determinar el diagnóstico porque es muy probable que el lactante haya recibido una transfusión de sangre antes del estudio.
A, hemoglobina normal; C, hemoglobina C; D, drepanocitosis; F, hemoglobina fetal; O^{Arab}, hemoglobina O^{Arab}; PHHF, persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal; S, hemoglobina falciforme; SC, hemoglobina C falciforme; SS, drepanocitosis homocigota; tal, talasemia.

(habitualmente >3,5%), aunque la concentración de esta última no está elevada en el periodo neonatal. En los recién nacidos con un resultado de hemoglobina de **HbFSC,** el patrón apoya el diagnóstico de HbSC, mientras que en los que el resultado es **HbFAS,** este patrón respalda el diagnóstico de HbAS (rasgo drepanocítico); sin embargo, en esta circunstancia se debe tener cuidado de confirmar que el recién nacido no ha recibido una transfusión de eritrocitos antes del estudio.

Los recién nacidos cuyo análisis de hemoglobina sea **AFS** han recibido transfusiones de ERI antes de obtener muestras para el cribado neonatal como explicación de que la cantidad de HbA sea mayor que la de HbF o bien se ha producido un error. El paciente puede tener drepanocitosis o rasgo drepanocítico, y debería comenzar la profilaxis con penicilina hasta que se consiga establecer el diagnóstico final.

Dadas las implicaciones que tiene el diagnóstico de drepanocitosis frente al rasgo drepanocítico en un recién nacido, no se debe olvidar la importancia de repetir el estudio para la identificación de la Hb en el paciente y realizar un análisis de identificación de la Hb y un hemograma completo para valorar el frotis de sangre periférica y los parámetros ERI en los padres para el asesoramiento genético. Se producen errores involuntarios en los programas de cribado de los recién nacidos. Los recién nacidos que tienen un fenotipo inicial de HbFS, pero cuyo fenotipo final verdadero sea HbSβ^+-talasemia, es una de las causas de error más frecuente en los programas de cribado de hemoglobinopatías en los recién nacidos. Es importante determinar el fenotipo adecuado para poder dar un asesoramiento genético adecuado a los padres. Además, la distinción entre HbSS y HbSPHHF en el periodo neonatal habitualmente requiere el estudio de los progenitores o el estudio genético. En los lactantes que mantienen un porcentaje de HbF mayor del 25% después de los 12 meses sin datos de hemólisis se debe realizar un estudio para detectar deleciones del gen de la globina β compatibles con PHHF. Estos niños tienen una evolución clínica mucho más leve y no requieren profilaxis con penicilina ni tratamiento con hidroxiurea,

Si se realizan pruebas a los padres para descartar el rasgo drepanocítico u otros rasgos de hemoglobinopatías, se debe dar a los padres toda la información y, en ocasiones, se pueden plantear dudas sobre la paternidad. Por ese motivo y por la privacidad en la asistencia, la práctica habitual es solicitar siempre permiso para las pruebas genéticas y dar los resultados sobre el rasgo de las hemoglobinopatías de forma separada a cada padre.

En Estados Unidos, la drepanocitosis es el trastorno genético más frecuente identificado en los programas de cribado neonatal obligatorios a nivel estatal, con una frecuencia de 1:2.647. En relación con la raza en Estados Unidos, la frecuencia en afroamericanos de la drepanocitosis es 1:396 nacimientos, mientras que en los hispanos alcanza 1:36.000. En Estados Unidos se estima que 100.000 personas padecen una drepanocitosis, con una distribución étnica del 90% de afroamericanos y el 10% de hispanos. La población norteamericana con drepanocitosis representa un porcentaje de la carga mundial por esta enfermedad y se estima que cada año nacen 312.000 niños con enfermedad por HbSS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA (HbSS)

Se puede ver una discusión detallada del manejo clínico de los niños y adolescentes con drepanocitosis en el informe del grupo de expertos del National Heart, Lung and Blood Institute de 2014 sobre el tratamiento basado en pruebas de la drepanocitosis (https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf).

Fiebre y bacteriemia

La presencia de fiebre en un niño con anemia drepanocítica se considera una emergencia médica, que necesita una evaluación médica rápida y la administración de antibióticos dado el aumento del riesgo de infecciones bacterianas con el consiguiente incremento de la mortalidad. Ya a los 6 meses, los lactantes con anemia drepanocítica presentan una función inmunitaria anormal, por la disfunción esplénica. A los 5 años, la mayoría de los niños con anemia drepanocítica tienen una asplenia funcional completa. Con independencia de la edad, todos los pacientes con anemia drepanocítica poseen un riesgo superior de infecciones y muerte debido a infecciones bacterianas, en especial por organismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* de tipo b y *Neisseria meningitidis.*

La frecuencia de bacteriemia en niños con drepanocitosis que llegan con fiebre es inferior al 1%. Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas para los niños con drepanocitosis y fiebre, desde la hospitalización de todo paciente con fiebre para la administración de antibióticos i.v. hasta la administración de una cefalosporina de 3.ª generación en urgencias o de modo ambulatorio a pacientes sin ninguno de los factores de riesgo de sufrir bacteriemia oculta (tabla 489.2). Puesto que el tiempo medio para obtener un hemocultivo positivo en los niños con anemia drepanocítica es <20 horas, la hospitalización durante 24 horas es, probablemente, la estrategia más prudente en los niños y las familias que vivan fuera de una ciudad o que se consideren de alto riesgo de realizar un mal seguimiento.

Tabla 489.2	Factores clínicos asociados a mayor riesgo de complicaciones agudas* en niños febriles con drepanocitosis
Aspecto de enfermedad grave	
Hipotensión: presión arterial sistólica <70 mmHg al año de vida o <70 mmHg + 2 × edad en años, en niños mayores	
Mala perfusión: tiempo de relleno capilar >4 s	
Temperatura >40,0 °C	
Recuento leucocitario corregido >30.000/mm^3 o <5.000/mm^3	
Recuento plaquetario <100.000/mm^3	
Antecedentes de sepsis neumocócica	
Dolor intenso	
Deshidratación: turgencia cutánea escasa, sequedad de mucosas, historia de baja ingesta de líquidos o volumen miccional bajo	
Síndrome torácico agudo (nuevo infiltrado en la radiografía de tórax)	
Concentración de hemoglobina <5,0 g/dl	

*Incluye las infecciones graves que requieren ingreso hospitalario.
Adaptada de Williams JA, Flynn PM, Harris S, et al: A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 329:472-476, 1993.

El tratamiento ambulatorio de la fiebre de origen desconocido debe considerarse solo en niños con menor riesgo de bacteriemia y tras la administración de ceftriaxona u otra cefalosporina intravenosa. Es importante la observación tras administrar antibióticos, porque los niños con una anemia drepanocítica que reciben ceftriaxona pueden sufrir un cuadro de hemólisis inmune rápida, grave y potencialmente mortal. Ante una sepsis por el género *Salmonella* o *Staphylococcus aureus,* se debe realizar la detección de una osteomielitis mediante una gammagrafía ósea, dado el mayor riesgo de sufrir una osteomielitis en los niños con anemia drepanocítica en comparación con la población general. Se recomienda encarecidamente la realización de pruebas de cribado radiológicas y de laboratorio para identificar a los pacientes con riesgo de aplasia eritrocitaria transitoria, secuestro esplénico agudo y síndrome torácico agudo **(STA),** porque muchos niños con estos trastornos consultan en servicios de urgencias con fiebre aislada. Es esencial el cribado de los niños y los cuidadores para detectar factores psicosociales que podrían impedir que volvieran al hospital en caso de hemocultivo positivo.

Crisis aplásica

La infección por el parvovirus humano B19 representa una amenaza única para los pacientes con drepanocitosis porque esta infección produce una **aplasia eritrocitaria** transitoria, lo que limita la capacidad de producir reticulocitos y ocasiona una anemia importante (v. fig. 485.3 en el cap. 485). Se debe suponer que cualquier niño con drepanocitosis, fiebre y *reticulocitopenia* tiene infección por el parvovirus B19 mientras que no se demuestre lo contrario. En la fase de recuperación puede verse reticulocitosis y aumento de ERI nucleados. El estudio con PCR para detectar la presencia del parvovirus humano B19 es superior al uso de los títulos de IgM e IgG. La agudización de la anemia se trata de forma conservadora utilizando transfusiones de eritrocitos hasta que el paciente desarrolle síntomas hemodinámicos o presente una enfermedad concurrente, como STA o secuestro esplénico agudo. Además, la infección aguda por el parvovirus B19 se asocia a dolor, secuestro esplénico, STA, glomerulonefritis, artropatía y accidente cerebrovascular. Muchos pacientes con una crisis aplásica asociada al parvovirus son contagiosos y se deberían adoptar las precauciones frente a la infección para evitar su diseminación nosocomial y para evitar la exposición de las cuidadoras gestantes.

Secuestro esplénico

El secuestro esplénico agudo es una complicación potencialmente mortal que afecta principalmente a los lactantes y niños pequeños con anemia drepanocítica. La incidencia de secuestro esplénico se ha reducido, aproximadamente,

del 30 al 12,6% gracias a la identificación precoz mediante cribado neonatal y la mejora de la educación de los padres. El secuestro puede presentarse tan pronto como en la 5.ª semana de vida, aunque lo habitual es que lo haga entre los 6 meses y los 2 años. Los pacientes con los tipos de enfermedad drepanocítica SC y Sβ^+-talasemia pueden tener episodios de secuestro esplénico durante la adolescencia y la edad adulta.

El secuestro esplénico se asocia a un aumento de tamaño rápido del bazo, que produce dolor abdominal izquierdo y una disminución de la concentración de Hb de, al menos, 2 g/dl respecto a la hemoglobina basal. El secuestro puede ocasionar signos de hipovolemia por el atrapamiento de la sangre en el bazo y anemia importante con una reducción de la Hb total por debajo de 3 g/dl. Puede existir también leucopenia y plaquetopenia. El secuestro puede desencadenarse por la fiebre, la bacteriemia o infecciones víricas.

El tratamiento debe instaurarse con prontitud y consiste en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica empleando líquidos isotónicos o transfusiones sanguíneas. Se recomienda la administración prudente de transfusiones de ERI para tratar el secuestro y la anemia secundaria. Las transfusiones de sangre abortan el atrapamiento de los ERI en el bazo y permiten que se liberen las células sanguíneas del paciente secuestradas, lo que a menudo se traduce en un aumento de las concentraciones de Hb por encima de las basales. Un abordaje razonable es administrar solo 5 ml/kg de ERI y/o mantener un objetivo de Hb de 8 g/dl después de la transfusión, teniendo en mente que el objetivo de la transfusión es prevenir la hipovolemia. Si la transfusión de sangre supone alcanzar concentraciones de Hb mayores de 10 g/dl, se pone al paciente en riesgo de **síndrome de hiperviscosidad** porque después de la transfusión se puede liberar la sangre contenida en el bazo.

Los episodios recurrentes de secuestro esplénico son frecuentes, se presentan en casi dos terceras partes de los pacientes. La mayoría de las recurrencias tienen lugar en los 6 meses siguientes al episodio anterior. La esplenectomía profiláctica practicada una vez que se ha resuelto el episodio agudo es la única medida eficaz para evitar futuros episodios que pueden ser mortales. Aunque el tratamiento con transfusiones sanguíneas se ha utilizado con el fin de evitar nuevos episodios, las pruebas indican firmemente que esta estrategia no reduce el riesgo de sufrir cuadros recurrentes de secuestro esplénico en comparación con los pacientes no tratados con transfusiones. Sin embargo, se puede utilizar un ciclo corto de transfusiones de ERI frecuentes hasta que se programe la esplenectomía. Los niños deben recibir vacunas antimeningocócicas y antineumocócicas antes de la operación y se debe prescribir la profilaxis con penicilina después de la esplenectomía.

Afectación hepática y de la vesícula biliar

Véanse los capítulos 387 y 393.

Dolor drepanocítico

La **dactilitis** o **síndrome mano-pie** es, con frecuencia, la primera manifestación dolorosa en los lactantes y niños con anemia drepanocítica, y al final del segundo año de vida se ha presentado en el 50% de los pacientes (fig. 489.1). La dactilitis a menudo se manifiesta como una tumefacción unilateral o simétrica de las manos y/o los pies. La dactilitis unilateral puede confundirse con una osteomielitis y es importante realizar una valoración cuidadosa para diferenciar las dos entidades, ya que el tratamiento de ambas difiere significativamente. La dactilitis precisa tratamiento paliativo con analgésicos, como hidrocodona u oxicodona, mientras que la osteomielitis precisa un curso de antibioterapia i.v. durante, al menos, 4-6 semanas. Dada la asociación entre el genotipo y el metabolismo de la codeína, es posible que el dolor no responda a este compuesto en un subgrupo de niños. Por eso, es necesario el soporte de los padres para decidir si el tratamiento consigue aliviar de forma eficaz el dolor.

El signo clínico fundamental de la drepanocitosis es el **dolor vasooclusivo agudo.** El dolor drepanocítico agudo es un dolor continuo que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero que con mayor frecuencia afecta al tórax, al abdomen o a las extremidades. Estos episodios dolorosos a menudo son repentinos y alteran las actividades cotidianas y producen mucho sufrimiento tanto al niño como a sus cuidadores. Un paciente con anemia drepanocítica presenta, aproximadamente, un episodio doloroso al año, que necesita atención médica.

La etiología exacta del dolor es desconocida, pero la patogenia de este se puede iniciar por la isquemia tisular debida a la interrupción del flujo sanguíneo en la microvasculatura por los eritrocitos falciformes y otros elementos celulares. Entre los factores precipitantes de los episodios dolorosos se encuentran el estrés físico, la infección, la deshidratación, la hipoxia, la acidosis sistémica o local, la exposición al frío y la natación durante periodos prolongados. Sin embargo, la mayor parte de los episodios de dolor se produce sin ningún desencadenante identificable. El tratamiento eficaz de estos episodios pasa por la educación tanto de los cuidadores como del

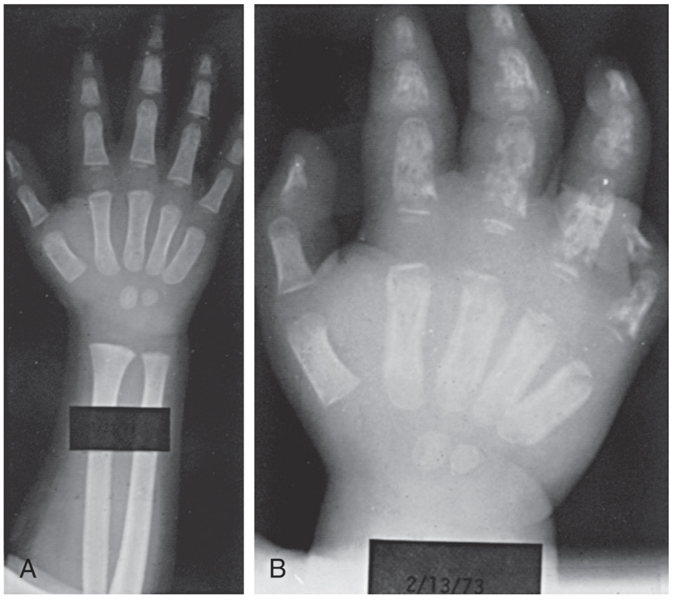

Fig. 489.1 Radiografías de un lactante con drepanocitosis y dactilitis aguda. **A,** Al inicio del episodio, el aspecto de los huesos es normal. **B,** Signos de cambios destructivos y de reacción perióstica 2 semanas después.

paciente en cuanto al reconocimiento de los síntomas y la mejor estrategia terapéutica. Dada la ausencia de cualquier prueba de laboratorio objetiva que sea fiable o de parámetros clínicos del dolor, resulta fundamental que haya confianza entre el médico y el paciente para lograr una estrategia terapéutica clínica eficaz. El tratamiento específico del dolor es muy variable, pero por lo general consiste en paracetamol o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en las fases iniciales del dolor, seguido en orden ascendente por un régimen analgésico combinado utilizando un opiáceo oral de acción rápida, un opiáceo oral de acción larga y manteniendo el fármaco no opioide.

Algunos pacientes precisan el tratamiento en un entorno de cuidados agudos para la administración i.v. de morfina o derivados. El principal objetivo del tratamiento en esta situación es la administración, en el momento adecuado, de analgésicos para aliviar el dolor. El aumento y la reducción gradual de la medicación analgésica discurren, aproximadamente, de modo paralelo a las 8 fases asociadas de la cronología del dolor y su alivio en niños (tabla 489.3). Cuando se requiere la administración parenteral continua de analgésicos para controlar el dolor, es necesaria la hospitalización. La estancia hospitalaria media de los niños ingresados por dolor es 4,4 días. Las recomendaciones clínicas del NHLBI para el tratamiento del dolor agudo y crónico en niños y adultos con drepanocitosis son extensas y representan un punto de inicio para el tratamiento del dolor.

La única medida del grado de dolor es el paciente. Los profesionales sanitarios que trabajan con niños que sufren dolor deberían emplear una escala del dolor constante y validada (p. ej., la escala FACES [caras] de Wong-Baker) para evaluarlo. Aunque estas escalas de dolor han resultado útiles en algunos niños, otros necesitan actividades previamente pactadas para determinar si es preciso iniciar o reducir el tratamiento con opiáceos. Por ejemplo, dormir durante toda la noche puede ser una indicación para reducir los fármacos analgésicos el 20% al día siguiente. La mayor parte de los episodios dolorosos de los pacientes con una anemia drepanocítica se tratan en el domicilio con medidas orientadas a mejorar la comodidad, como las mantas eléctricas, las técnicas de relajación, el masaje y los analgésicos orales.

Existen varios mitos acerca del tratamiento del dolor en la drepanocitosis. El concepto de que los episodios dolorosos en los niños deben ser tratados sin opiáceos carece de fundamento y provocaría un sufrimiento innecesario en el paciente. Las transfusiones sanguíneas durante el episodio de dolor no reducen la intensidad o la duración del episodio doloroso. La hidratación i.v. no alivia ni evita el dolor y está indicada cuando exista deshidratación o cuando el paciente sea incapaz de beber como resultado de un episodio de dolor grave. *La dependencia a los opiáceos en los niños con drepanocitosis es rara y nunca debe esgrimirse como motivo para no administrar la medicación analgésica.* Sin embargo, los pacientes que a lo largo de 1 año sufren múltiples episodios de dolor que precisan hospitalización o aquellos con episodios de dolor que requieren hospitalizaciones de más de 7 días deben ser evaluados para descartar otras patologías o motivos de estrés psicosocial que puedan

Tabla 489.3 Fases de los episodios dolorosos en pacientes con drepanocitosis

FASE	DESCRIPCIÓN Y MEDIDAS DE ALIVIO
DATOS PEDIÁTRICOS	
I	*Basal* Sin dolor ni medidas de alivio
II	*Fase previa al dolor* No hay datos de dolor El niño empieza a mostrar algunos síntomas y signos prodrómicos de EVO (ictericia escleral, anemia) No se utilizan medidas de alivio Los padres animan al niño a aumentar los líquidos para prevenir que se produzca el episodio de dolor
III	*Punto de inicio del dolor* El niño refiere dolor «sordo» leve en un área específica, que aumenta de forma rápida o gradual, o se «desvanece» Administrar analgésicos suaves (ibuprofeno y paracetamol) El niño continúa con sus actividades normales y sigue yendo al colegio Los cuidadores esperan prevenir el aumento de la intensidad del dolor
IV	*Aceleración del dolor* El dolor sigue aumentando; su intensidad crece de leve a moderada; el dolor aparece en más áreas del cuerpo; el niño se queda en casa y no va al colegio; menor nivel de actividad; diferencias de conducta, aspecto y estado de ánimo Los analgésicos orales más potentes se pueden combinar con reposo, fricciones, calor, distracción y consuelo psicológico
V	*Máxima experiencia de dolor* El dolor sigue aumentando Algunos niños llegan a estar incapacitados y su dolor no se alivia El dolor se describe como «puñalada», «taladro», «pulsátil», «golpe», «lancinante», «insoportable» o «latido» Los cuidadores a veces deciden solicitar ayuda al servicio de urgencias para que prescriban analgésicos más potentes y para prevenir las complicaciones, como la fiebre y la dificultad respiratoria Los cuidadores pueden sentirse agotados por atender al niño durante varios días sin descanso o casi sin descanso Se han utilizado continuamente todos los métodos de alivio para reducir el dolor y evitar ir al hospital El dolor aumenta a pesar de todos los esfuerzos Se toma la decisión de llevar al niño al servicio de urgencias
VI	*Punto de inicio de la disminución del dolor* El dolor comienza a disminuir después de administrar líquidos y analgésicos i.v. Los analgésicos sedan al niño y permiten que duerma durante más tiempo Se describe que el dolor «disminuye lentamente» El dolor sigue siendo agudo y pulsátil
VII	*Disminución continua del dolor* El dolor disminuye lenta o rápidamente El niño muestra más interés por su entorno, compañeros de habitación y visitantes El niño está menos irritable Mayor nivel de actividad; se puede llevar al niño al baño a que se dé un baño caliente, puede ver la televisión, puede jugar con otros niños o con voluntarios del hospital Mejora de la movilidad El nivel del dolor es «un poco» Es más evidente una mayor animación en la conducta
VIII	*Resolución del dolor* El dolor está en un nivel tolerable Se puede dar de alta al niño del hospital con analgésicos orales suaves; el niño está en su situación basal o próximo a esta, con conducta, aspecto y estado de ánimo más normales El cuidador y el niño intentan recuperar, retomar y ponerse al día con la vida que tenían antes del episodio de dolor
DATOS DE ADULTOS	
I	*Fase de evolución/infarto* 3 días ↓ capacidad de deformación de los ERI ↓ hemoglobina ↑ % de ERI densos ↑ ADE, ↑ ADH S/S: miedo, anorexia, ansiedad, ↑ dolor
II	*Fase postinfarto/postinflamatoria* 4-5 días ↓ hemoglobina ↑ leucocitos (leucocitosis) ↑ reactantes de fase aguda - proteína C-reactiva ↑ reticulocitos, ↑ LDH, ↑ CPK ↑ % ERI densos ↑ ADE, ↑ ADH S/S: fiebre, dolor continuo intenso, tumefacción, dolor a la palpación, rigidez articular, derrame articular
III	*Fase de resolución/curación/recuperación/poscrítica* ↑ capacidad de deformación de los ERI La hemoglobina vuelve a la concentración previa a la crisis Los reticulocitos vuelven a los valores previos a la crisis ↓ % de ERI densos ↓ ADE, ↓ ADH ↓ CFI Precursores de recurrencia que aparecen en la fase III: ↑ plaquetas, ↑ reactantes de fase aguda (fibrinógeno, α_1-glucoproteína ácida, osmomucoide), ↑ viscosidad, ↑ VSG ↑ reticulocitos que expresan ↑ complejo de integrina $\alpha_4\beta_1$ ICAM-1

ADE, amplitud de la distribución de los eritrocitos; ADH, amplitud de la distribución de la hemoglobina; CFI, células con falciformación irreversible; CPK, creatinina fosfocinasa; ERI, eritrocito; EVO, episodio vasooclusivo; ICAM, molécula de adhesión intracelular; LDH, lactato deshidrogenasa; S/S, síntomas y signos; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Jacob E: The pain experience of patients with sickle cell anemia, *Pain Manage Nurs* 2(3):74-83, 2001; con datos de Ballas SK, Smith ED: Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis, *Blood* 79:2154-2163, 1992, y Beyer JE, Simmons L, Woods GM, Woods PM: A chronology of pain and comfort in children with sickle cell disease, *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:913-920, 1999.

contribuir a la mayor frecuencia o duración del dolor. En los niños con dolor crónico se deberían descartar otros motivos asociados a episodios de dolor vasooclusivo, entre otros la presencia de necrosis avascular, úlceras en las piernas y fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales. Es precisa una anamnesis detallada para diferenciar el dolor crónico, que a menudo no se alivia con opioides, de los episodios de dolor vasooclusivo agudo prolongado y recurrente.

Es preciso distinguir el dolor esquelético (infarto óseo o medular) asociado a fiebre de la **osteomielitis** o no. Tanto el género *Salmonella* como *S. aureus* son causa de osteomielitis en los niños con drepanocitosis, en los que la osteomielitis suele afectar a la diáfisis de los huesos largos (en contraste con los niños que no tienen drepanocitosis en los que la osteomielitis afecta a la metáfisis ósea). A menudo resulta difícil diferenciar la **osteonecrosis** de las crisis vasooclusivas y la osteomielitis. Los síntomas y signos clínicos pueden ser compatibles con osteonecrosis y con crisis vasooclusivas, porque en ambos trastornos puede haber febrícula y dolor, tumefacción del área afectada, leucocitosis y aumento de la concentración de proteína C-reactiva. Los hemocultivos positivos son útiles. La RM puede ser útil para localizar un área para obtener líquido para cultivo. La RM se considera sugestiva de osteomielitis cuando aparece líquido localizado en la medular, secuestros y defectos corticales. En último término, la aspiración con o sin biopsia y cultivo permitirá diferenciar estos dos procesos (v. cap. 704).

Necrosis avascular

La necrosis avascular **(NAV)** es más frecuente en los niños con drepanocitosis que en la población general y es origen de dolor agudo y crónico. Se

suele afectar la cabeza femoral. Por desgracia, la NAV de la cadera puede ser origen de cojeras y de discrepancias en la longitud de las piernas. Otras zonas afectadas son la cabeza del húmero y la mandíbula. Los factores de riesgo de la NAV incluyen la enfermedad HbSS con rasgo de talasemia α, los frecuentes episodios vasooclusivos y el aumento del hematocrito (en pacientes con drepanocitosis). No se ha determinado el tratamiento óptimo de la NAV y el tratamiento individualizado obliga a consultar con el especialista específico de cada enfermedad, el cirujano ortopeda, el fisioterapeuta, el hematólogo y el médico de atención primaria. En el tratamiento inicial se puede incluir la derivación a un cirujano ortopeda infantil y un fisioterapeuta para valorar estrategias que aumenten la potencia y reduzcan la carga de peso durante las actividades de la vida diaria, que pueden agravar el dolor asociado a la NAV. A menudo se utilizan opioides, pero en general se pueden reducir tras controlar el dolor agudo. No se ha demostrado que las transfusiones de sangre regulares sean eficaces para aliviar el dolor agudo y crónico causado por la NAV.

Priapismo

El priapismo se define como la erección peniana involuntaria y afecta a varones de todos los genotipos, aunque afecta con mayor frecuencia a los varones con anemia drepanocítica. La media de edad en el momento del primer episodio es 15 años, aunque se han descrito casos en niños de solo 3 años. La probabilidad actuarial de que un paciente sufra priapismo es, aproximadamente, del 90% a los 20 años.

Se describen dos patrones de priapismo: *prolongado,* que dura más de 2 horas, y *recidivante,* con episodios breves que se resuelven de forma espontánea, pero pueden aparecer agrupados y ser anuncio de un episodio prolongado. Estos dos tipos se pueden producir desde la infancia precoz hasta la edad adulta. La mayoría de los episodios ocurren entre las 3 y las 9 de la mañana. El priapismo que se encuentra en la drepanocitosis refleja un estado de bajo flujo causado por estasis venosa en relación con la formación de drepanocitos en los cuerpos cavernosos. Los episodios prolongados y repetidos de priapismo se asocian a disfunción eréctil (impotencia).

El tratamiento óptimo del priapismo es desconocido. Suelen emplearse medidas de sostén, como duchas calientes, ejercicio aeróbico de corta duración o medicación analgésica, que suelen administrarse por el paciente de forma domiciliaria. Un episodio prolongado durante más de 4 horas debería tratarse con aspiración de la sangre del cuerpo cavernoso, seguido de la irrigación con adrenalina diluida, para producir una *detumescencia* inmediata y mantenida. Este procedimiento es llevado a cabo por un urólogo tras consulta al hematólogo. Se ha propuesto la transfusión sanguínea simple con exanguinotransfusión para el tratamiento agudo del priapismo, aunque las evidencias favorables a esta estrategia como tratamiento inicial son limitadas. Cuando el paciente no se beneficia del tratamiento quirúrgico, se debe plantear tratarlo con transfusiones. Sin embargo, es posible que no se logre la detumescencia hasta 24 horas después de la transfusión (mucho más que con la aspiración urológica) y la transfusión por priapismo se ha asociado a episodios neurológicos agudos. La consulta con un hematólogo y un urólogo ayudará a identificar los tratamientos para prevenir las recurrencias.

Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas asociadas con la drepanocitosis son variadas y complejas, desde un accidente cerebrovascular isquémico **agudo** con deficiencias neurológicas focales hasta alteraciones **silentes** clínicamente, que solo se reconocen en las pruebas de imagen. Antes de la introducción de la ecografía Doppler transcraneal para la valoración del riesgo de accidente cerebrovascular en niños con drepanocitosis, aproximadamente el 11 y el 20% de estos sufrían accidentes cerebrovasculares manifiestos o silentes, respectivamente, antes de los 18 años. Un *accidente cerebrovascular manifiesto* se define, desde un punto de vista funcional, como un déficit neurológico focal que dura más de 24 horas y/o una alteración en las pruebas de neuroimagen que indican un infarto cerebral en la RM cerebral potenciada en T2 indicativa de infarto cerebral y que se corresponde con el déficit neurológico focal (figs. 489.2 y 489.3). Un *infarto cerebral silente* se define como la ausencia de déficit neurológico focal durante más de 24 horas en presencia de una lesión en la RM potenciada en T2. Los niños con otros tipos de enfermedad drepanocítica, como HbSC o la HbSβ^+-talasemia, desarrollan también infartos cerebrales silentes o manifiestos, pero la frecuencia es menor que la descrita en niños con HbSS o HbSβ^0-talasemia. Otras complicaciones neurológicas son los accidentes isquémicos transitorios, las cefaleas (que pueden relacionarse con la gravedad de la anemia drepanocítica o no), las convulsiones, la trombosis venosa cerebral y el **síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).** Puede haber malformaciones de Chiari I en los niños mayores con drepanocitosis. El **síndrome de embolia grasa** es una complicación rápidamente progresiva y potencialmente mortal en la que hay dolor, dificultad respiratoria, cambios del estado mental e insuficiencia

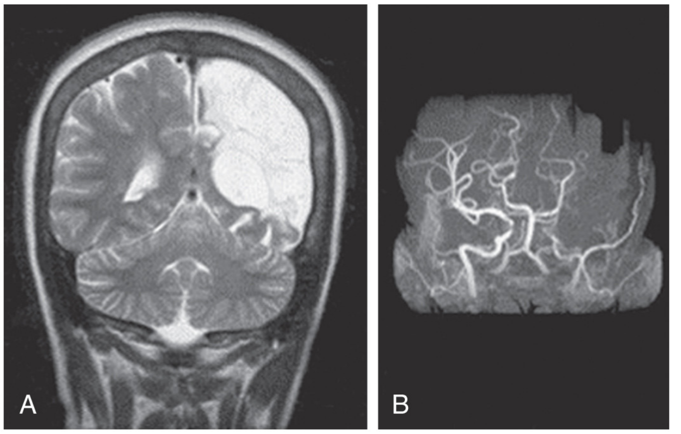

Fig. 489.2 RM potenciada en T2 y angiografía por resonancia magnética (ARM) cerebral. **A,** En la RM potenciada en T2 se observa un infarto distal de los territorios de la arteria cerebral anterior izquierda y de la arteria cerebral media. **B,** En la ARM se observa la oclusión del sifón de la arteria carótida interna izquierda distal a la salida de la arteria oftálmica.

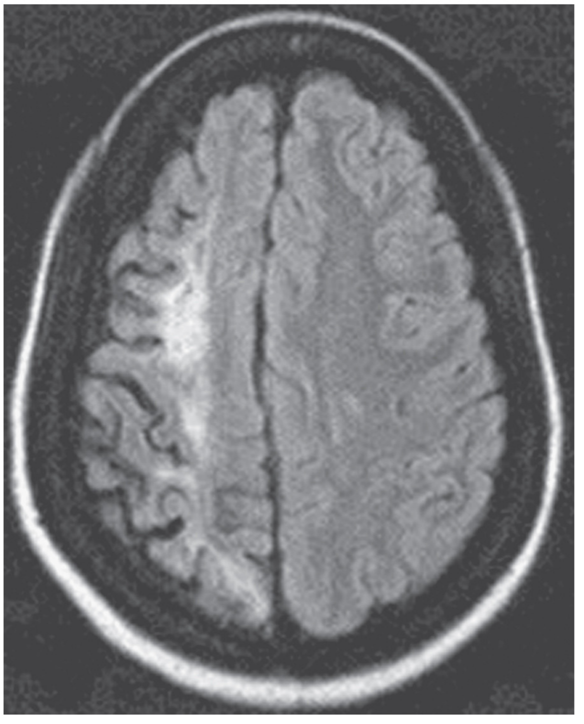

Fig. 489.3 La RM de inversión-recuperación con atenuación de fluido del cerebro muestra un infarto cerebral en el hemisferio derecho de un niño con anemia drepanocítica. *(De Switzer JA, Hess DC, Nichols F, et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future.* Lancet Neurol *5:501-512, 2006.)*

multiorgánica. Cuando este síndrome se identifica precozmente, la exanguinotransfusión ha mejorado la supervivencia de los pacientes en pequeñas series de casos.

En los pacientes que sufren un déficit neurológico focal agudo se recomienda realizar rápidamente una valoración por parte del neuropediatra y también por un hematólogo infantil. Además, se debe administrar oxígeno para mantener una saturación de oxígeno (SO_2) >96% y realizar una transfusión sanguínea simple en la primera hora tras la presentación, con el fin de aumentar la Hb a un máximo de 10 g/dl. Es importante realizar una transfusión de sangre simple de forma puntual porque es la estrategia más eficaz para incrementar de forma espectacular el contenido de oxígeno de la sangre cuando la SO_2 supera el 96%. Sin embargo, si se supera mucho este umbral de Hb postransfusional se puede limitar el aporte de oxígeno al cerebro por la hiperviscosidad sanguínea asociada al aumento significativo de las concentraciones de Hb por encima de las basales. Con posterioridad se

debe valorar realizar con rapidez una exanguinotransfusión, ya sea manual o mediante eritrocitoaféresis automatizada, para reducir el porcentaje de HbS a menos del 50% o, idealmente, a menos del 30%. La exanguinotransfusión en el momento del accidente cerebrovascular agudo se asocia a menor riesgo de un segundo accidente vascular en comparación con la transfusión simple. Se debe obtener una TC craneal lo más pronto posible para descartar una hemorragia cerebral. Cuando sea posible por cuestiones de disponibilidad, se debe realizar una RM cerebral con difusión para diferenciar un infarto isquémico de un SLPR. La venografía por RM también resulta útil por la posibilidad de que exista una **trombosis venosa cerebral,** que es una causa poco frecuente, aunque posible, de déficits neurológicos focales en niños con enfermedad drepanocítica. La angiorresonancia puede identificar una vasculopatía cerebral, si bien estas imágenes no son esenciales en el tratamiento inicial de un niño con drepanocitosis que consulta por un déficit neurológico focal.

La presentación clínica del SLPR o de la trombosis venosa central puede ser similar a la de un accidente cerebrovascular y exige un tratamiento diferente. El diagnóstico de SLPR o de trombosis venosa se seguirá de un tratamiento distinto al del accidente cerebrovascular. En los pacientes con anemia drepanocítica no se ha definido el tratamiento ideal del SLPR o de la trombosis venosa, que precisa el tratamiento por parte de un neuropediatra y un hematólogo infantil. El método principal para la **prevención** del accidente cerebrovascular manifiesto recurrente consiste en la administración de transfusiones sanguíneas dirigidas a mantener la concentración máxima de HbS en valores <30%. A pesar de las transfusiones sanguíneas regulares, aproximadamente el 20% de los pacientes sufre un segundo accidente cerebrovascular y el 30% de los pacientes de este grupo sufre un tercero.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria de los accidentes cerebrovasculares francos puede efectuarse mediante la valoración con ecografía Doppler transcraneal (DTC) de cribado de la velocidad sanguínea en la porción terminal de la carótida interna y en la porción proximal de la arteria cerebral media. Los niños con anemia drepanocítica con una velocidad del flujo sanguíneo *máxima media promediada en el tiempo* (MMPT) elevada ≥200 cm/s poseen un riesgo superior de sufrir un accidente cerebrovascular. Un valor MMPT <200 cm/s, pero ≥180 cm/s representa un valor umbral condicional. Se aconseja repetir la medición mediante DTC en unos pocos meses debido al alto índice de conversiones a velocidades sanguíneas >200 cm/s en este grupo de pacientes. Sin embargo, un único valor ≥220 cm/s es preocupante y no es necesario repetirlo antes de recomendar una intervención.

Existen dos métodos diferentes para medir la velocidad mediante DTC, uno de los cuales es una técnica de imagen. La técnica *no basada en la imagen* fue el método empleado por el ensayo sobre prevención del accidente cerebrovascular patrocinado por los National Institutes of Health, pero la mayor parte de los radiólogos pediátricos utilizan la técnica de *imagen* en la práctica. Si se comparan entre sí, la técnica de imagen proporciona valores que son el 10-15% inferiores a los de la técnica no basada en la imagen. La técnica de imagen emplea la *media promediada en el tiempo de la velocidad máxima* (MPTVM). Se cree que esta medida es equivalente al cálculo mediante técnicas no basadas en la imagen de la velocidad MMPT. En los centros que utilizan el método de imagen para valorar la velocidad DTC resulta apropiado realizar un ajuste a la baja para el umbral de transfusión. No se ha establecido la magnitud del umbral para la transfusión de la técnica de imagen, pero parece razonable un umbral de transfusión de una MPTVM de 185 cm/s y un umbral condicional de MPTVM de 165 cm/s. Como alternativa, algunos expertos recomiendan utilizar los mismos umbrales independientemente de la técnica.

Los niños con valores de DTC por encima de unos umbrales definidos deberían empezar a recibir transfusiones crónicas de sangre para conseguir mantener unas concentraciones de HbS inferiores al 30% y reducir de este modo el riesgo de sufrir el primer accidente cerebrovascular. Esta estrategia se tradujo en una reducción del 85% de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares francos. Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones de sangre, un grupo de pacientes con riesgo bajo de aparición de valores elevados en la DTC, como los que no tienen vasculopatía cerebral en la RM, puede pasar de las transfusiones crónicas al tratamiento a largo plazo con hidroxiurea. El riesgo de accidente cerebrovascular agudo disminuye cuando el uso de hidroxiurea y las transfusiones crónicas se superponen hasta que se consigue una respuesta terapéutica sólida a la hidroxiurea.

Complicaciones pulmonares

La patología pulmonar en los niños con drepanocitosis es la segunda causa más frecuente de hospitalización y se asocia a una mortalidad significativa. El **síndrome torácico agudo** (STA) es una complicación pulmonar con riesgo vital de la anemia drepanocítica, que se define como la aparición de una nueva radiodensidad en la radiografía de tórax más dos de los siguientes datos: fiebre, dificultad respiratoria, hipoxia, tos y dolor torácico (fig. 489.4). En todos los niños muy pequeños con fiebre, incluso aunque no existan síntomas respiratorios, se debe realizar una radiografía de tórax para diagnosticar el STA en evolución, ya que la exploración física por sí sola es insuficiente para identificar a los pacientes con nuevas radiodensidades en la radiografía; además, la detección precoz del síndrome torácico agudo modificará el tratamiento clínico. Los hallazgos radiográficos en el STA son variables, pero entre estos se pueden encontrar la afectación de un único lóbulo (sobre todo, el lóbulo inferior izquierdo) o de múltiples lóbulos (con mayor frecuencia, ambos lóbulos inferiores) y derrames pleurales (unilaterales o bilaterales). El STA puede evolucionar con rapidez de un sencillo infiltrado a infiltrados extensos con derrame pleural. Por ello, es preciso una pulsioximetría continuada y exploraciones clínicas frecuentes, y repetir la radiografía de tórax si aparece hipoxia progresiva, disnea, taquipnea u otros signos de dificultad respiratoria.

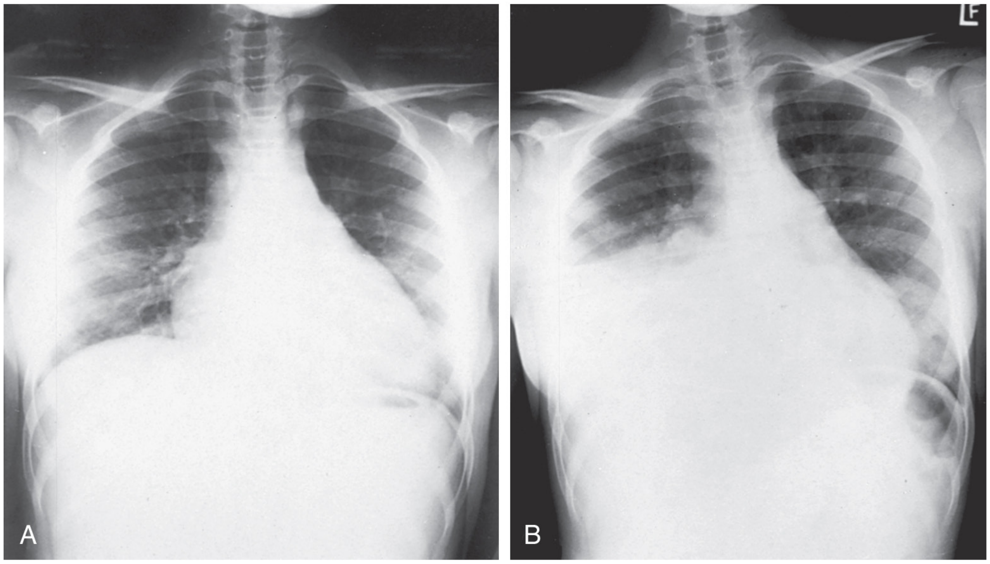

Fig. 489.4 Probable infarto pulmonar en un paciente de 15 años con HbSS. **A,** En la radiografía anteroposterior se observa consolidación y un pequeño derrame pleural posterior en el lóbulo inferior derecho. **B,** En la radiografía obtenida menos de 24 h más tarde se observa consolidación y derrame masivo en los lóbulos inferior y medio derechos. Los cultivos fueron negativos. El diagnóstico de «probable infarto pulmonar» se estableció por la clínica. *(Por cortesía del Dr. Thomas L. Stovis, Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI. En Kuhn JP, Stovis TL, Haller JO:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *vol 1, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, p 1087.)*

En la mayoría de los pacientes con STA no se objetiva una causa identificable única. La infección es la etiología más conocida, pero solo el 30% de los episodios de STA, aproximadamente, se acompañan de resultados positivos en el cultivo broncoalveolar o del esputo. Los patógenos bacterianos que se identifican con más frecuencia son *S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* y el género *Chlamydia*. La patología que precede con mayor frecuencia al STA es un episodio doloroso que requiere ser tratado con opiáceos. Se ha relacionado el STA con la **embolia grasa** originada en un infarto medular y puede resultar mortal si se liberan grandes cantidades de grasa hacia los pulmones. Puede ser difícil diagnosticar la embolia grasa, aunque se debería plantear en todos los pacientes con una anemia drepanocítica que consultan por dificultad respiratoria de rápida aparición y alteraciones del estado mental. Puede aparecer un exantema petequial, pero es difícil detectarlo salvo que se busque de forma cuidadosa.

Dado que las causas del STA son variadas, el tratamiento recomendado es multimodal (tabla 489.4). El tipo de opioide se asocia a un aumento del riesgo de STA, en parte por sedación e hipoventilación, y es más probable que el STA se asocie a morfina que al clorhidrato de nalbufina. Sin embargo, en ningún caso se debería limitar el uso de opioides para prevenir el STA, sino que se deben adoptar otras medidas para prevenir su aparición. En los pacientes con dolor torácico, el uso regular de un **espirómetro incentivo** realizando 10-12 respiraciones cada 2 horas permite reducir de forma significativa la frecuencia de episodios posteriores de STA. Dado el solapamiento clínico entre la neumonía y el STA, todos los episodios se deberían tratar de forma inmediata con antimicrobianos, incluido, al menos, un macrólido y una cefalosporina de tercera generación. El diagnóstico previo de asma o sibilancias con los STA debería obligar a realizar el tratamiento habitual de una exacerbación asmática con broncodilatadores. El diagnóstico de STA no impide la administración del tratamiento recomendado en un paciente con exacerbación del asma. Se debería administrar oxígeno a los pacientes que tengan una hipoxia demostrada. Las transfusiones de sangre tanto simple como exanguinotransfusión parcial (manual o automatizada) son la única forma de abortar un episodio de STA rápidamente progresivo. La decisión de cuándo administrar la sangre y si se debe emplear una transfusión simple o una exanguinotransfusión está menos clara. En general se administran transfusiones de sangre cuando aparece, al menos, una de las siguientes características clínicas: disminución de la So_2, aumento del esfuerzo respiratorio, cambio rápido del esfuerzo respiratorio, asociado o no a un deterioro de la radiografía de tórax, caída de la Hb de 2 g/dl por debajo de la basal del paciente, o antecedentes de un STA grave que obligara al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El diagnóstico de **hipertensión pulmonar** se ha identificado como un factor de riesgo importante de mortalidad en adultos con anemia drepanocítica. La evolución natural de la hipertensión pulmonar en los niños con anemia drepanocítica es desconocida. No se han establecido las estrategias diagnósticas para el cribado de los pacientes en riesgo (los resultados del ecocardiograma no se confirman con los datos del cateterismo del corazón derecho, que muestra un aumento de las presiones de la arteria pulmonar) y la mejor metodología diagnóstica determina un riesgo de lesión significativo. Los intentos de identificar intervenciones terapéuticas dirigidas para modificar la evolución natural de la hipertensión pulmonar en el adulto no han tenido buenos resultados.

Tabla 489.4 Estrategias terapéuticas globales en el síndrome torácico agudo

PREVENCIÓN
- Espirometría incentiva y deambulación periódica en los pacientes hospitalizados por dolor drepanocítico, cirugía o episodios febriles
- Vigilancia expectante en todo niño o adulto con drepanocitosis hospitalizado (monitorización de la pulsioximetría y evaluaciones respiratorias frecuentes)
- Uso juicioso de los líquidos intravenosos
- Educación intensiva y cuidados óptimos en los pacientes con anemia drepanocítica y asma

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y MONITORIZACIÓN DE LABORATORIO
- Hemocultivos en pacientes febriles
- Muestras nasofaríngeas para cultivos de virus (virus respiratorio sincitial, gripe), dependiendo de la situación clínica
- Hemograma completo diario y bioquímica adecuada
- Pulsioximetría continua
- Radiografías de tórax en la enfermedad persistente o progresiva

TRATAMIENTO
- Transfusión sanguínea (simple o exanguinotransfusión), dependiendo de las manifestaciones clínicas; valorar mantener concentrado de hematíes disponible por pruebas cruzadas
- Administración de O_2 suplementario para descensos en la pulsioximetría del 4% respecto a la situación basal, o valores <90%
- Antibioterapia empírica (cefalosporina de tercera generación y macrólido)
- Terapia respiratoria continua (espirometría incentiva y fisioterapia respiratoria, según sea necesario)
- Broncodilatadores y corticoides para pacientes con asma
- Analgesia y fluidoterapia adecuadas

Nefropatía y enuresis

La nefropatía en los pacientes con drepanocitosis es un factor de comorbilidad importante que puede conducir a una muerte prematura. Se han identificado siete nefropatías asociadas a la anemia drepanocítica: hematuria macroscópica, necrosis papilar, síndrome nefrótico, infarto renal, hipostenuria, pielonefritis y carcinoma medular renal. La presentación de estas entidades es variable y pueden incluir la hematuria, la proteinuria, la insuficiencia renal, los defectos de concentración y la hipertensión.

La presencia habitual de **enuresis nocturna** en niños con drepanocitosis no está bien definida, pero representa un problema para los niños afectados y sus padres. La prevalencia global de enuresis fue el 33% en el Cooperative Study of Sickle Cell Disease en el que la máxima prevalencia (42%) se encontró entre los 6 y los 8 años. Además, la enuresis puede seguir apareciendo, aproximadamente, en el 9% de los adolescentes mayores. Se debería evaluar de forma sistemática a los pacientes con drepanocitosis y enuresis nocturna para determinar la presencia de infecciones urinarias de repetición, evaluar la función renal y posiblemente diagnosticar síndrome de apnea obstructiva del sueño. Por desgracia, en la mayor parte de los niños con enuresis nocturna no se encuentra ninguna etiología y las intervenciones terapéuticas dirigidas han obtenido un éxito limitado. Sin embargo, se debe valorar la derivación a un urólogo pediátrico.

Complicaciones psicológicas y cognitivas

El mantenimiento de una buena salud debe incluir la asistencia social y psicológica. La evaluación continua de la unidad familiar y la identificación de los recursos disponibles para hacer frente a la enfermedad crónica son críticos para lograr un manejo eficaz. Los niños y adolescentes con drepanocitosis tienen menor calidad de vida, según reflejan las medidas estandarizadas, que sus hermanos y que otros niños con enfermedades crónicas. Además, los niños con drepanocitosis están expuestos a un riesgo elevado de sufrir fracaso escolar y de no finalizar la enseñanza secundaria (aproximadamente, el 20%), posiblemente porque, entre otras razones, alrededor de una tercera parte de ellos han sufrido infartos cerebrales, ya sean silentes o accidentes cerebrovasculares manifiestos. Los niños con infartos cerebrales precisan valoraciones cognitivas y del rendimiento escolar con el fin de dirigir los recursos educativos hacia el logro del éxito académico. La participación en grupos de apoyo y actividades de grupo, como los campamentos para niños con anemia drepanocítica, pueden ser beneficiosos para mejorar la autoestima y establecer relaciones con niños en su misma situación.

Otras complicaciones

Además de las disfunciones orgánicas ya descritas, los pacientes con drepanocitosis pueden sufrir otras complicaciones graves. Entre estas se encuentran, entre otras, la retinopatía falciforme, el retraso en el inicio de la pubertad y las úlceras en las piernas. El tratamiento óptimo de cada una de estas entidades no ha sido establecido, por lo que el tratamiento individualizado requiere la consulta con el hematólogo y el médico de atención primaria.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Hidroxiurea

Se ha demostrado que la hidroxiurea, un fármaco mielosupresor, consigue reducir la frecuencia de episodios de dolor agudo de forma eficaz. En adultos con anemia drepanocítica, la hidroxiurea reduce la frecuencia de hospitalización por episodios dolorosos en el 50% y la frecuencia de STA y transfusión de sangre casi en el 50%. Además, los adultos que toman hidroxiurea presentan ingresos hospitalarios de menor duración y necesitan menos analgesia durante estos. En los niños con anemia drepanocítica, un ensayo de viabilidad sobre la seguridad demostró que la hidroxiurea era segura y bien tolerada en niños menores de 5 años. En este estudio no se demostraron efectos secundarios; las principales toxicidades derivaron de la mielosupresión, que se revirtió al suspender el fármaco. Además,

los lactantes tratados con hidroxiurea presentaron menos episodios de dolor, dactilitis y STA; tuvieron que ser ingresados con menos frecuencia, y necesitaron transfusiones de sangre con menos frecuencia. A pesar de tomar un mielosupresor, los lactantes que recibieron hidroxiurea no sufrieron una incidencia aumentada de bacteriemia o infección grave. *Las recomendaciones actuales indican que se debe ofrecer la hidroxiurea a todos los niños con anemia drepanocítica a partir de los 9 meses.*

La hidroxiurea puede estar indicada para otras complicaciones secundarias a la drepanocitosis, sobre todo en los pacientes que no toleran otros tratamientos. En los pacientes que no pueden recibir transfusiones continuadas de sangre para prevenir los accidentes cerebrovasculares de repetición o no las toleran, la hidroxiurea puede ser una alternativa razonable. El ensayo que trataba de valorar la eficacia de la hidroxiurea como alternativa a las transfusiones en la prevención de un segundo accidente cerebrovascular se terminó de forma prematura porque los responsables de seguridad y monitorización encontraron un aumento de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares en el brazo tratado con hidroxiurea en comparación con el brazo de transfusión (0 frente a 7 [10%]). La hidroxiurea sola es inferior a la transfusión para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular en los pacientes que no tienen contraindicaciones para las transfusiones mantenidas.

No se ha establecido todavía la toxicidad a largo plazo de la administración de hidroxiurea en niños muy pequeños. Sin embargo, todas las evidencias existentes hasta el momento indican que los beneficios superan con mucho a los riesgos. Por estos motivos, los niños muy pequeños que inicien el tratamiento con hidroxiurea deben tener padres bien informados y deben ser atendidos por hematólogos infantiles o, al menos, recibir un tratamiento simultáneo por médicos expertos en fármacos inmunosupresores. La dosis de inicio habitual de la hidroxiurea es 15-20 mg/kg en una dosis diaria y se aumenta cada 8 semanas en 5 mg/kg si no aparecen toxicidades, hasta alcanzar un máximo de 35 mg/kg/dosis. El estudio sobre hidroxiurea en lactantes demostró que es posible empezar este tratamiento en niños pequeños con una dosis de 20 mg/kg/día sin mayor toxicidad y con seguridad. Conseguir el efecto terapéutico de la hidroxiurea puede necesitar varios meses y por este motivo no es óptimo empezar la administración de hidroxiurea para conseguir el alivio sintomático a corto plazo. Nosotros preferimos hablar de este tema a los padres durante el primer año de vida, preferiblemente hacia los 9 meses; aportarles bibliografía que describa las ventajas y los inconvenientes del inicio de la administración de hidroxiurea en niños con síntomas graves de drepanocitosis, y educar a los padres sobre el inicio de la hidroxiurea en niños asintomáticos como tratamiento preventivo del dolor repetido y los episodios de STA. Otros efectos de la hidroxiurea que pueden ser variables incluyen un aumento de la concentración de Hb total y menor velocidad de DTC.

La FDA ha aprobado la L-glutamina oral, como complemento a la hidroxiurea, en los pacientes de 5 años o mayores. Se ha visto que este fármaco reduce los ingresos hospitalarios y las crisis drepanocíticas.

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

La única curación de la anemia drepanocítica es el trasplante de células precursoras hematopoyéticas de un hermano o un donante no emparentado con antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles. Se están realizando ensayos clínicos para determinar si la terapia génica y la terapia de edición génica son métodos seguros y eficaces para conseguir la curación a largo plazo de los pacientes con anemia drepanocítica. Las indicaciones más frecuentes para el trasplante son el STA de repetición, los accidentes cerebrovasculares y la DTC anormal. El trasplante de células madre de donante emparentado se asocia a un riesgo menor de enfermedad de injerto contra huésped que cuando se usa un donante no relacionado. Los estudios sugieren que los niños pequeños pueden tener menores valores de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, son pocos los niños con donantes familiares adecuados. El trasplante de células madre de un donante no emparentado, pero compatible, sigue siendo un objetivo de la investigación clínica. La decisión de plantearse un trasplante no emparentado debería pasar por una consulta y asesoramiento por parte de médicos expertos en el trasplante en la anemia drepanocítica.

No se realiza rutinariamente un trasplante de células precursoras en niños con drepanocitosis que tienen un hermano genéticamente idéntico y pocas complicaciones. El uso de hidroxiurea ha reducido de forma espectacular la carga de enfermedad para los pacientes y las familias con una frecuencia muy inferior de ingresos hospitalarios por dolor o episodios de STA y menor necesidad de transfusiones de sangre. Además, los avances en el campo del trasplante de células madre están siendo tan rápidos que se están realizando estudios de donantes distintos a los hermanos, incluyendo trasplantes haploidénticos, y estudios de terapia génica. Las complicaciones relacionadas con el trasplante causadas por los regímenes de acondicionamiento se pueden reducir con el uso de trasplante alogénico de donante emparentado HLA idéntico, no mieloablativo, de intensidad reducida.

Transfusiones de eritrocitos

Las transfusiones de ERI se emplean con frecuencia tanto para tratar las complicaciones agudas como para prevenir las complicaciones agudas o recurrentes. Habitualmente se utilizan las transfusiones a corto plazo para prevenir la progresión de las complicaciones agudas, como el STA, la crisis aplásica, el secuestro esplénico y el accidente cerebrovascular agudo, así como para prevenir un STA asociado a la cirugía. No se recomiendan las transfusiones de ERI en los episodios dolorosos agudos no complicados. Se deben seleccionar con prudencia los volúmenes de ERI para evitar los valores elevados de Hb después de la transfusión y la hiperviscosidad. El tratamiento transfusional a largo plazo o crónico se utiliza para prevenir el primer accidente cerebrovascular en pacientes con alteraciones en la DTC o en la RM (accidente cerebrovascular silente), el accidente cerebrovascular recurrente y el STA recurrente. Los pacientes con drepanocitosis tienen un riesgo aumentado de desarrollar *aloanticuerpos* contra los antígenos de superficie de los ERI menos frecuentes después de recibir incluso una transfusión única. Además de realizar las pruebas cruzadas convencionales para los principales antígenos de los grupos sanguíneos (A, B, O, RhD), se deberían realizar *pruebas cruzadas más amplias* para identificar las unidades de donante compatibles para los antígenos C, E y Kell. Algunos centros han empezado a realizar el fenotipado o el genotipado completo de los antígenos de los ERI en los pacientes que reciben transfusiones de sangre crónicas para disponer en estos pacientes de las unidades de eritrocitos con menos probabilidad de producir aloinmunización.

Se emplean tres métodos para la **transfusión de sangre** como tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas asociadas a la drepanocitosis: eritrocitoaféresis automatizada, exanguinotransfusión parcial manual (flebotomía de una cantidad determinada de la sangre del paciente seguida de una administración rápida de concentrados de ERI de donante) y transfusión simple. La decisión del método que debe utilizarse depende de la concentración de Hb antes de la transfusión, la indicación clínica, la aloinmunización contra los ERI y la sobrecarga de hierro por las transfusiones. El método preferido para los pacientes que necesitan transfusiones de sangre crónicas es la *eritrocitoaféresis automatizada* porque el equilibrio neto de hierro tras el procedimiento es mínimo y el segundo es la exanguinotransfusión parcial manual. Sin embargo, este método requiere experiencia técnica, equipos especiales y un buen acceso venoso en el paciente. La *exanguinotransfusión manual* es más accesible. Sin embargo, ambos métodos pueden exponer al paciente a más unidades de eritrocitos y a la posible aloinmunización. El tratamiento con *transfusiones simples* puede reducir la exposición a sangre de donante, aunque puede asociarse a mayor carga neta de hierro que la eritrocitoaféresis y la exanguinotransfusión.

La **preparación para la cirugía** de los niños con drepanocitosis exige un esfuerzo coordinado entre el hematólogo, el cirujano, el anestesiólogo y el profesional de atención primaria. Históricamente, el STA se asociaba a la anestesia general en los pacientes con drepanocitosis. Se recomiendan las transfusiones de sangre antes de la cirugía en los niños con drepanocitosis para aumentar la concentración de Hb preoperatoria a no más de 10 g/dl, a fin de evitar la aparición de un STA. Debido a las mejoras en los cuidados perioperatorios generales y al uso de tratamientos a largo plazo, como la hidroxiurea y las transfusiones crónicas, la decisión de trasfundir antes de la anestesia general se debe tomar junto con el equipo médico que trate la drepanocitosis del paciente. Cuando se está preparando a un niño con drepanocitosis para una intervención con una transfusión de sangre simple, se debe tener cuidado de no incrementar la concentración de Hb por encima de 10 g/dl por el riesgo de síndrome de hiperviscosidad. En los niños con formas más leves de drepanocitosis, como la enfermedad por HbSC o la HbS talasemia β, se debe adoptar una decisión individualizada sobre la indicación de exanguinotransfusión dado que la transfusión simple puede incrementar la hemoglobina hasta una concentración inaceptable.

Sobrecarga de hierro

El principal efecto tóxico de los tratamientos de transfusión de sangre se relaciona con los depósitos excesivos de hierro o la sobrecarga de hierro, que pueden ser causa de lesiones orgánicas y muerte prematura. Se desarrollan depósitos excesivos de hierro tras la transfusión de 100 ml/kg de eritrocitos o unas 10 transfusiones. Es difícil valorar la sobrecarga de hierro en niños que reciben transfusiones de sangre de forma regular. El método más utilizado y menos invasivo para estimar el hierro corporal total son las concentraciones de **ferritina** sérica. Las determinaciones de ferritina tienen limitaciones significativas en su capacidad de estimar los depósitos de hierro por varios motivos, entre otros la elevación durante la inflamación aguda y la

mala correlación con el exceso de hierro en órganos específicos tras 2 años de tratamiento con transfusiones de sangre regulares. La RM hepática se ha convertido en el abordaje más eficaz para la evaluación de los depósitos de hierro. La estrategia radiológica resulta más precisa que la ferritina sérica para medir el contenido de hierro en el corazón y el hígado. Las secuencias de RM potenciada en T2* y potenciada en R2 y R2* se emplean para estimar las concentraciones de hierro en el corazón y el hígado. La técnica habitual para valorar la concentración de hierro era antes la biopsia hepática, que es un procedimiento invasivo que expone a los niños al riesgo de la anestesia general, el sangrado y el dolor. La biopsia por sí sola no permite estimar de forma correcta la cantidad total de hierro, dado que el depósito de hierro a nivel hepático no es homogéneo y es variable entre los órganos afectados; por tanto, la cantidad de hierro encontrada en el hígado no es equivalente a la existente en los tejidos cardíacos. La principal ventaja de la biopsia hepática es que es posible valorar histológicamente el parénquima además de estadificar de forma adecuada la posible patología, sobre todo la cirrosis.

El principal **tratamiento** de la sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones de eritrocitos es el tratamiento quelante de tipo médico. En Estados Unidos hay tres quelantes aprobados para el tratamiento de la sobrecarga de hierro de origen transfusional. Se administra *deferoxamina* por vía subcutánea 5 de 7 noches/semana durante 10 horas cada noche. El deferasirox se toma diariamente por vía oral y la deferiprona se comercializa en comprimidos que se administran por vía oral cada 12 horas. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el *deferasirox,* que es el quelante oral más reciente, en 2005 para su administración en pacientes de 2 años o más. Se dispone de una formulación de deferasirox en comprimidos que no requiere la mezcla antes de su administración oral. La *deferiprona* es un quelante oral más antiguo que se ha empleado mucho fuera de Estados Unidos durante muchos años y fue aprobado por la FDA en 2011, pero exige una monitorización semanal del HC por el riesgo de neutropenia durante todo el tratamiento. Los depósitos excesivos de hierro secundarios a las transfusiones en niños con anemia drepanocítica deberían ser tratados por un médico experto en tratamiento quelante por el riesgo de toxicidad significativa asociado a los quelantes existentes.

OTROS SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Además de la HbSS, los síndromes drepanocíticos más frecuentes son la HbSC, la HbSβ^0-talasemia y la HbSβ^+-talasemia. Los otros síndromes (HbSD, HbSO^{Arab}, HbSPHHF, HbSE y otras variantes) son mucho menos frecuentes. La evolución clínica de los pacientes con HbSβ^0-talasemia es similar a la de los pacientes con HbSS. En los eritrocitos de los pacientes con HbSC, los cristales de HbC interactúan con el sistema de transporte de iones de la membrana, deshidratando los ERI e induciendo la falciformación. Los niños con enfermedad HbSC pueden experimentar los mismos síntomas y complicaciones que los afectados por la enfermedad HbSS grave, aunque la frecuencia es menor. Los niños con enfermedad HbSC presentan una incidencia elevada de retinopatía, hiperesplenismo crónico y secuestro esplénico agudo a lo largo de toda su vida. La evolución natural de los otros síndromes de células falciformes es variable y difícil de predecir, debido a la ausencia de evaluaciones sistemáticas.

No existe ningún modelo validado que pueda predecir el curso clínico de un paciente con drepanocitosis. El curso clínico de un paciente con HbSC puede ser más grave que el de un paciente con HbSS. El tratamiento de las disfunciones orgánicas terminales en los niños con síndromes de células falciformes debe seguir los mismos principios generales que los del tratamiento de los pacientes con anemia drepanocítica; sin embargo, cada caso requiere un abordaje individualizado y se debe contar con la asistencia del hematólogo infantil.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA

Los niños con anemia drepanocítica deberían realizar un mantenimiento general de la salud, igual que todos los niños, prestando atención especial a la orientación específica de enfermedad y la educación sobre la prevención de las infecciones. Además del consejo sobre el cumplimiento del tratamiento con penicilina y el calendario vacunal, se debe indicar a pacientes, padres y cuidadores que soliciten asistencia médica inmediata por todas las enfermedades febriles agudas. Además, se ha visto que la detección precoz del secuestro esplénico agudo reduce la mortalidad. Por tanto, se debe educar a los padres, precozmente y de forma repetida, sobre la importancia de la administración diaria de penicilina y la palpación correcta del bazo.

Penicilina profiláctica

Los niños con anemia drepanocítica deberían recibir penicilina VK oral como profilaxis hasta que tengan, al menos, 5 años (125 mg cada 12 horas hasta los 3 años y luego 250 mg cada 12 horas). No existen recomendaciones establecidas para la profilaxis con penicilina a partir de los 5 años y algunos clínicos mantienen la profilaxis con penicilina, mientras que otros recomiendan que se interrumpa. Se debería mantener la profilaxis con penicilina después de los 5 años en los niños con antecedentes de infecciones por neumococos dado el aumento del riesgo de infecciones de repetición. Una alternativa para los niños alérgicos a la penicilina es la eritromicina etilsuccinato.

Vacunaciones

Además de la profilaxis con penicilina, se recomienda de forma encarecida la vacunación infantil habitual y también la administración anual de la vacuna de la gripe. Los niños con drepanocitosis desarrollan una asplenia funcional y también deben ser vacunados para protegerlos de las infecciones por gérmenes encapsulados, como el neumococo y el meningococo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos presentan sus directrices sobre vacunación en https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html.

Palpación del bazo

La esplenomegalia es una complicación frecuente de la drepanocitosis y el secuestro esplénico puede poner en riesgo la vida. Los padres y los principales cuidadores deberían aprender a palpar el bazo en la primera visita para determinar si este está aumentando de tamaño y luego reforzar la exploración en las siguientes visitas. Los padres deberían enseñar cómo palpan el bazo a los profesionales.

Ecografía Doppler transcraneal

La prevención primaria del accidente cerebrovascular con DTC ha reducido la prevalencia de accidente cerebrovascular franco en niños con anemia drepanocítica. Los niños con HbSS o HbSβ^0-talasemia deberían realizarse un cribado anual con DTC a partir de los 2 años. El DTC se debe realizar con el niño despierto y tranquilo, y en su estado habitual de salud. Las determinaciones del DTC pueden estar falsamente elevadas o disminuidas en los pacientes con una anemia aguda, sedación, fiebre o inmediatamente después de una transfusión de sangre. El cribado debería ser anual entre los 2 y los 16 años. Las determinaciones anormales se deben repetir a las 2-4 semanas para identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular franco. Los valores condicionales se deberían repetir en 3 meses y los normales una vez al año. La realización sistemática de pruebas de neuroimagen con RM requiere la consulta con un hematólogo o neurólogo pediátrico con experiencia en drepanocitosis.

Hidroxiurea

Las recomendaciones que se presentan en el informe del grupo de expertos del NHLBI de 2014 incluyen ofrecer hidroxiurea a todos los niños con anemia drepanocítica a partir de los 9 meses independientemente de los síntomas clínicos. La monitorización de los niños tratados con hidroxiurea es muy laboriosa. La hidroxiurea es un fármaco quimioterápico y los pacientes que reciben este fármaco necesitan el mismo nivel de cuidados de enfermería y médicos que todos los niños oncológicos tratados con quimioterapia. Los padres deben ser educados sobre las consecuencias del tratamiento y, cuando están enfermos, los niños deberían ser evaluados rápidamente. La dosis inicial debe ser de, aproximadamente, 20 mg/kg/día. Se debe controlar el HC con recuento diferencial y reticulocitos en las primeras 4 semanas después de iniciar el tratamiento o de modificar la dosis para detectar toxicidad hematológica, y luego cada 8-12 semanas. El aumento de la dosis se debe basar en los parámetros clínicos y de laboratorio. Si es necesario, la dosis se debe aumentar en incrementos de 5 (mg/kg)/día hasta un máximo de 35 (mg/kg)/día.

Durante el tratamiento con hidroxiurea, el recuento absoluto de neutrófilos en estado de equilibrio debe ser de, aproximadamente, 2.000/µl o más, y el recuento plaquetario debe ser de 80.000/µl o superior. Los niños pequeños pueden tolerar menores valores del recuento absoluto de neutrófilos mientras reciben hidroxiurea. Si se produce neutropenia y trombocitopenia, puede ser necesario suspender temporalmente la hidroxiurea y administrar una dosis menor. La hidroxiurea es un fármaco de clase D durante el embarazo y las adolescentes deberían recibir asesoramiento sobre los métodos de prevención del embarazo cuando toman este fármaco. Para realizar una estrecha monitorización de los pacientes, tanto los padres como ellos mismos deben estar comprometidos y el médico debe ser diligente para identificar la toxicidad de forma precoz. Hay poca información sobre el efecto de la hidroxiurea sobre la fertilidad, aunque en varias descripciones de casos se ha visto que la hidroxiurea reduce el recuento de espermatozoides en los varones con drepanocitosis, lo que sugiere que este efecto puede ser reversible al suspender la hidroxiurea.

Tratamiento mediante transfusiones de eritrocitos

Cuando se inicia el tratamiento con transfusiones, los niños con drepanocitosis deberían realizarse pruebas para identificar la presencia de aloanticuerpos y fenotipar o genotipar los ERI, algo que se realiza para identificar la sangre más compatible. Cuando sea posible, las unidades de eritrocitos seleccionadas deben tener compatibilidad extendida a los antígenos C, E y K. Antes de iniciar el tratamiento, se deben determinar los objetivos de la transfusión en los episodios agudos, incluyendo el objetivo de concentración de Hb después de la transfusión, el porcentaje de HbS o ambos. En los niños que reciben tratamiento transfusional crónico se deben definir los objetivos de HbS antes de la transfusión; el objetivo más frecuente es ≤30%. Se deben definir los valores de Hb postransfusionales de manera que se evite la hiperviscosidad. Se debe informar a los niños, los padres y los cuidadores sobre los síntomas de las reacciones transfusionales hemolíticas tardías. Se deben realizar pruebas para detectar una reacción transfusional hemolítica tardía, después de consultar con un banco de sangre, en todos los niños con drepanocitosis que tengan antecedentes recientes de transfusión de eritrocitos y que consulten con dolor, orina oscura, empeoramiento de la ictericia escleral o síntomas de empeoramiento de la anemia. Los niños que cumplen los criterios para la transfusión crónica deberían ser evaluados anualmente para descartar infecciones transmitidas a través de las transfusiones, como la hepatitis B y C, y el VIH. Tras recibir transfusiones con 100 ml/kg de ERI, se debería empezar a realizar una valoración regular de la sobrecarga de hierro; en general se debe medir la ferritina sérica y se debe evaluar el hierro hepático y cardíaco cada 1-2 años. En los niños que necesitan tratamiento quelante, se debería realizar una audiometría anual y monitorizar periódicamente las pruebas de función hepática e hipofisaria por el depósito de hierro.

Cribado pulmonar y del asma

Las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis son frecuentes y ponen en riesgo la vida. El asma es frecuente en los niños con drepanocitosis y la evaluación de los síntomas del asma y los factores de riesgo de esta enfermedad se debe realizar de forma sistemática, particularmente debido a sus elevadas morbilidad y mortalidad. A todos los niños se les debería realizar un cribado anual para valorar signos y síntomas de enfermedad de la vía aérea distal, como la tos nocturna o inducida por el ejercicio. En los niños con síntomas compatibles con enfermedad de la vía respiratoria distal, se debe valorar la consulta con un especialista en asma. Se deben conseguir registros de pulsioximetría durante las visitas rutinarias para identificar a los niños con una saturación diurna de oxígeno anormalmente baja. En los niños que roncan y tienen somnolencia diurna y síntomas asociados a un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se deben realizar estudios del sueño cuando sea necesario.

Retinopatía

Existe un tratamiento eficaz de la retinopatía asociada a la drepanocitosis. Aunque todos los pacientes tienen riesgo de presentar retinopatía, los que tienen SC tienen un riesgo muy elevado. A los pacientes se les debería realizar un cribado anual por un oftalmólogo para identificar los cambios vasculares que se pueden beneficiar del tratamiento con láser. Aunque pueden aparecer cambios más precoces, los niños con anemia falciforme deberían iniciar el cribado anual no más tarde de los 10 años.

Enfermedad renal

La nefropatía asociada a la drepanocitosis se inicia en la lactancia y es posible que no se manifieste clínicamente hasta la edad adulta. La insuficiencia renal crónica es frecuente en los adultos con drepanocitosis, con una morbilidad y una mortalidad elevadas. No se han adoptado protocolos para el cribado de los signos precoces de la nefropatía drepanocítica en niños por la falta de datos. Sin embargo, cuando se detecta elevación de la creatinina, microalbuminuria o macroalbuminuria, se debe consultar con un nefrólogo para determinar los pasos posteriores para una evaluación adicional y el posible tratamiento. La edad en la que se debe iniciar el cribado de la proteinuria no está definida, aunque algunos expertos recomiendan hacerlo de forma anual, al menos, desde los 10 años e incluso antes. Cuando se detecta proteinuria, se debería repetir el estudio nefrológico con una recogida de orina de primera hora de la mañana y, si persiste la elevación de las proteínas, se debe derivar al niño a un nefrólogo pediátrico. Los varones con anemia drepanocítica deberían recibir asesoramiento sobre el diagnóstico y tratamiento del priapismo. Dada la elevada frecuencia de enuresis después de la primera infancia, aproximadamente el 9% de los pacientes de 18 a 20 años, los padres y cuidadores deberían ser educados sobre la prolongada naturaleza de la enuresis en esta enfermedad. El SAOS se asocia a un aumento de la prevalencia de enuresis en la drepanocitosis. Por desgracia, no se han desarrollado tratamientos basados en la evidencia para el tratamiento de la enuresis en niños y adultos jóvenes con anemia drepanocítica. En los niños con enuresis con síntomas y características clínicas del SAOS, se recomienda derivar a los pacientes a un especialista en sueño para su valoración.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta de cribado para la identificación de individuos con drepanocitosis que sufren una hipertensión de la arteria pulmonar. No existen evidencias actuales de que los niños con drepanocitosis y un aumento de la velocidad del chorro tricuspídeo por encima de 2,5 cm/s tengan un aumento de la mortalidad. Los estudios en adultos con drepanocitosis han demostrado que la ecocardiografía no es sensible para identificar a los pacientes con riesgo verdadero de hipertensión pulmonar, aunque el aumento de la velocidad tricuspídea puede ser un factor de riesgo de muerte prematura en los adultos con drepanocitosis. La recomendación actual es derivar a los pacientes con síntomas cardiopulmonares graves por hipertensión pulmonar asociada a un cardiólogo pediátrico para una evaluación más formal.

Cribado adicional

Los pacientes con drepanocitosis tienen mayor riesgo de problemas de salud conductual, como ansiedad y depresión. Se debe realizar el cribado tanto en las visitas programadas como en las urgentes. Los pacientes con drepanocitosis tienen, con mayor frecuencia, necrosis avascular de las caderas y los hombros, que se puede identificar precozmente en la exploración física habitual. Es posible que las radiografías simples no detecten la enfermedad en fases iniciales, por lo que, si se sospecha NAV y las radiografías simples son normales, se debe realizar una RM. Cuando se confirma la NAV, se debe derivar rápidamente a los pacientes a traumatología y fisioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

489.2 Rasgo falciforme (hemoglobina AS)

Kim Smith-Whitley

La prevalencia del rasgo falciforme (o drepanocítico) es variable en el mundo y en Estados Unidos la incidencia es del 7-10% de los afroamericanos. Puesto que todos los estados realizan programas de detección de la drepanocitosis en la mayoría de los niños, el rasgo drepanocítico se identifica primero en los programas de cribado en el recién nacido. La comunicación del estado de rasgo falciforme desde la lactancia hasta los primeros años de la vida adulta ha sido inconstante para el paciente, la familia o los profesionales sanitarios y muchos adultos jóvenes ignoran que tienen rasgo falciforme.

La producción de HbS se ve influenciada por el número de genes de talasemia α presentes y la cantidad de HbS. Por definición, en los pacientes con rasgo drepanocítico, la concentración de HbS es inferior al 50%. La esperanza de vida para personas con rasgo falciforme es la normal y las complicaciones graves son extremadamente raras. El hemograma entra dentro de lo normal (fig. 489.5*B*). El análisis de la hemoglobina es diagnóstico, observándose la predominancia de la HbA, generalmente >50%, con niveles de HbS <50%. Las complicaciones infrecuentes del rasgo falciforme pueden aparecer, aunque los datos publicados no respaldan esta preocupación, sobre todo porque los estudios clínicos no han tenido un diseño correcto. Se ha descrito que el rasgo drepanocítico se asocia a rabdomiólisis de esfuerzo en reclutas militares y, posiblemente, a muerte súbita durante el ejercicio intenso. Sin embargo, no está claro si estos trabajos confirman que el rasgo drepanocítico es un factor de riesgo no modificable por otros factores genéticos. Otras complicaciones descritas con el rasgo falciforme son los infartos esplénicos en altitudes elevadas, la hematuria, la hipostenuria, la trombosis venosa profunda y la lesión ocular progresiva después de un hipema (tabla 489.5). El carcinoma medular renal se ha descrito casi exclusivamente en pacientes con rasgo drepanocítico y ocurre principalmente en jóvenes.

No es necesario restringir ninguna actividad en los niños con rasgo falciforme. Se han descrito casos de **muerte súbita** asociada al ejercicio en condiciones extremas en pacientes con rasgo drepanocítico, que posiblemente se asocien a un segundo factor genético y/o factores ambientales, más que a la presencia del rasgo falciforme por sí mismo. Sin embargo, si se identifica **rabdomiólisis de esfuerzo,** se debe valorar la evaluación por especialistas en metabolismo y cardiología. No se ha demostrado una relación causal entre la presencia de rasgo drepanocítico y la muerte súbita. Todos los pacientes con rasgo drepanocítico que participen en actividades atléticas agotadoras deben recibir la máxima hidratación y descansar adecuadamente durante el

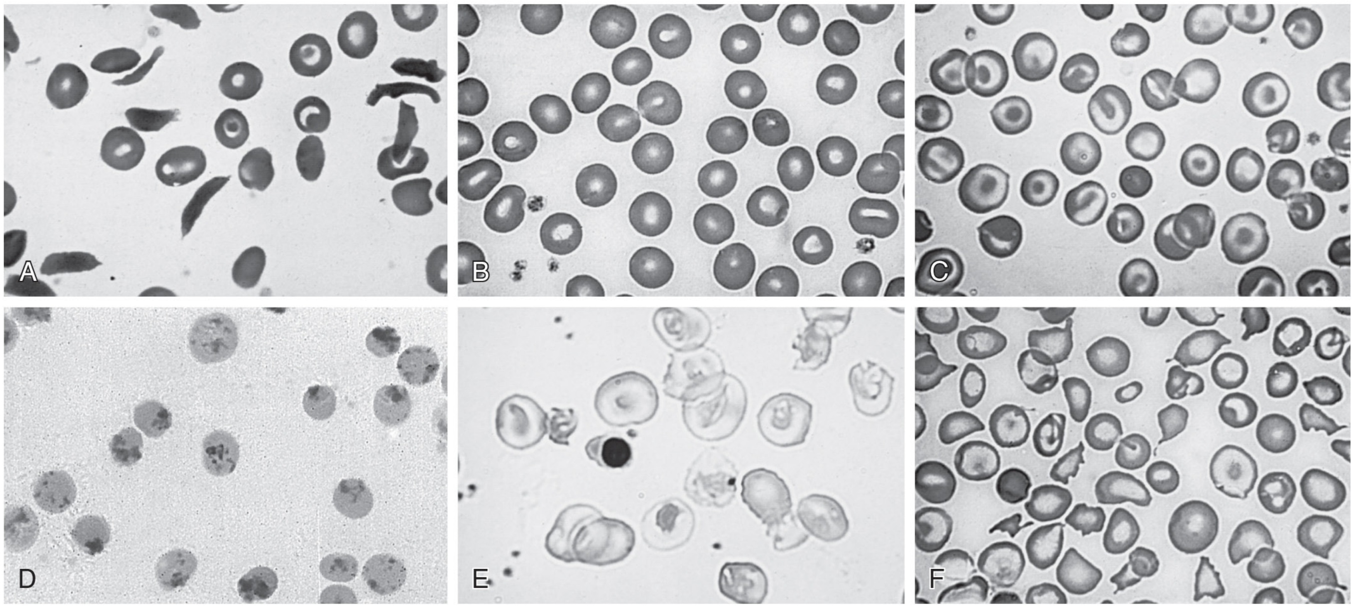

Fig. 489.5 **Morfología de los eritrocitos observada en las enfermedades de la hemoglobina. A,** Drepanocitosis (HbSS): células en diana y células fijadas (con falciformación irreversible). **B,** Rasgo drepanocítico (HbAS): morfología eritrocitaria normal. **C,** Hemoglobina CC: células en diana y esferocitos ocasionales. **D,** Anemia congénita con cuerpos de Heinz (hemoglobina inestable): eritrocitos teñidos con tinción supravital (azul de cresilo brillante) que revelan inclusiones intracelulares. **E,** Talasemia β^0 homocigota: intensa hipocromía con eritrocitos deformados y normoblastos. **F,** Enfermedad de hemoglobina H (talasemia α): anisopoiquilocitosis con dianocitos. *(Por cortesía del Dr. John Bolles, The ASH Collection, University of Washington, Seattle.)*

Tabla 489.5	Complicaciones asociadas al rasgo drepanocítico
ASOCIACIONES CONFIRMADAS	
Cáncer medular renal	
Hematuria	
Necrosis papilar renal	
Hipostenuria	
Infarto esplénico	
Rabdomiólisis por ejercicio	
Protección contra el paludismo grave por *Plasmodium falciparum*	
Microalbuminuria (adultos)	

De Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng O, et al: Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review, *Am J Med* 122:507-512, 2009.

ejercicio, medidas de precaución que se deben aplicar en todos los atletas, sobre todo cuando realizan actividad en un entorno húmedo y cálido. La presencia de rasgo drepanocítico nunca debe ser un motivo para excluir al paciente de la práctica deportiva, sino que debe tenerse en cuenta para tenerlo bajo vigilancia cuidadosa y asegurar una hidratación adecuada y prevenir el agotamiento por el calor o el ejercicio extenuante. Si fuera preciso realizar el cribado del rasgo falciforme en atletas, el abordaje adecuado es la electroforesis de la hemoglobina seguida por asesoramiento genético, además de saber que la información genética puede suponer un riesgo de dudas sobre la paternidad. Estas situaciones son típicamente manejadas por un pediatra o hematólogo que tenga costumbre de realizar un asesoramiento genético equilibrado y afrontar los aspectos relacionados con la paternidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

489.3 Otras hemoglobinopatías

Kim Smith-Whitley

HEMOGLOBINA C

La mutación de la HbC se encuentra en el mismo lugar que la de la HbS, pero la sustitución es de lisina en vez de valina por la glutamina. En Estados Unidos, la incidencia de rasgo de hemoglobina C (**HbAC**) es de 1/40, mientras que la de la enfermedad por hemoglobina C homocigota (**HbCC**) es de 1/5.000 afroamericanos. La HbAC es asintomática. La HbCC puede causar anemia leve, esplenomegalia y colelitiasis; se han descrito casos raros de rotura esplénica espontánea. No se produce disfunción esplénica. El cuadro suele diagnosticarse en los programas de detección selectiva de los recién nacidos. La HbC cristaliza y rompe la membrana eritrocitaria y en el frotis de sangre periférica se pueden identificar cristales de HbC (v. fig. 489.5*C*).

HEMOGLOBINA E

La hemoglobina E es una hemoglobina anormal producida por una mutación cualitativa en el gen de la globina β y es la segunda mutación de la globina más frecuente en el mundo. Los pacientes pueden tener un rasgo de hemoglobina E asintomática (**HbAE**) o una enfermedad por hemoglobina E homocigota benigna (**HbEE**). La talasemia heterocigota compuesta por hemoglobina E/ talasemia β produce fenotipos clínicos, que van desde una anemia moderada-grave según la mutación de la talasemia β. En California, la HbE/talasemia β se encuentra casi exclusivamente en los individuos procedentes del Sudeste asiático, con una prevalencia de 1/2.600 nacimientos.

HEMOGLOBINA D

Se conocen, al menos, 16 variantes de HbD. La HbD-Punjab (Los Ángeles) es una Hb rara que se encuentra en el 1-3% de las poblaciones de las Indias Occidentales y en algunos europeos relacionados con la India. En combinación con la HbS, produce síntomas de drepanocitosis. La HbD heterocigota o el rasgo de hemoglobina D (**HbAD**) es asintomático y la enfermedad por hemoglobina D homocigota (**HbDD**) provoca una anemia de leve a moderada con esplenomegalia.

489.4 Enfermedades por hemoglobina inestable

Kim Smith-Whitley

Se han identificado, al menos, 200 hemoglobinas inestables raras, de las que la más frecuente es la **Hb Köln.** La mayoría de los pacientes parecen portadores de mutaciones *de novo,* más que de una hemoglobinopatía hereditaria. Las hemoglobinas inestables mejor estudiadas son aquellas cuyas mutaciones producen una unión inestable del hemo que termina por provocar la desnaturalización de la hemoglobina. Esta hemoglobina desnaturalizada puede visualizarse como **cuerpos de Heinz** durante las crisis hemolíticas graves o tras la esplenectomía. A diferencia de los cuerpos de Heinz que aparecen

tras una exposición tóxica, los de las hemoglobinas inestables se encuentran en los reticulocitos y en los ERI más viejos (fig. 489.5*D*). Los heterocigotos son asintomáticos.

Los niños con mutaciones homocigotas pueden manifestarse en la primera infancia con anemia y esplenomegalia, o con una anemia hemolítica inexplicable. La hemólisis aumenta en las enfermedades febriles y, en el caso de algunas hemoglobinas inestables, tras la ingestión de medicaciones oxidantes (como ocurre en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD] [v. cap. 490.3]). Si el bazo conserva su función, la extensión de sangre parecerá casi normal o mostrará solo una ligera hipocromasia con punteado basófilo. El diagnóstico puede establecerse demostrando los cuerpos de Heinz, la inestabilidad de la Hb o por los resultados anormales en el análisis de la hemoglobina Hb (aunque algunas de estas hemoglobinas inestables tienen una movilidad normal y no se detectan mediante el análisis de Hb).

El **tratamiento** consiste en medidas generales. Durante los episodios de hemólisis de los casos graves pueden ser necesarias las transfusiones. Conviene evitar los fármacos oxidantes y administrar suplementos de folato si existen dudas sobre una deficiencia dietética. Se puede plantear la esplenectomía en los pacientes que necesitan transfusiones de repetición o tienen un crecimiento escaso, pero antes de proceder a esta intervención deben considerarse las complicaciones de la esplenectomía, incluida la sepsis bacteriana, el riesgo de trombosis y el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar.

489.5 Hemoglobinas anormales con aumento de la afinidad por el oxígeno

Kim Smith-Whitley

Se conocen más de 110 hemoglobinas con elevada afinidad por el oxígeno. Estas mutaciones afectan al estado de configuración de la Hb durante la oxigenación y la desoxigenación. La estructura de la hemoglobina cambia del estado oxigenado al estado desoxigenado. El estado desoxigenado se denomina **estado T (tenso)** y su estabilidad depende del 2,3-difosfoglicerato. Cuando está totalmente oxigenada, la hemoglobina asume el **estado R (relajado).** No se conocen las interacciones moleculares exactas entre estos dos estados. Las hemoglobinas de alta afinidad tienen mutaciones que o bien estabilizan la forma R o bien desestabilizan la forma T. Las interacciones entre las formas R y T son complejas y los mecanismos de las mutaciones se desconocen. En la mayoría de los casos, las hemoglobinas de alta afinidad pueden identificarse mediante su análisis; alrededor del 20% ha de caracterizarse en condiciones controladas en las que la medición de la P_{50} se reduce a 9-21 mmHg (normal: 23-29 mmHg). Debido al descenso de la P_{50}, en estas hemoglobinopatías, existe una eritrocitosis con cifras de 17-20 g/dl de Hb. Las concentraciones de eritropoyetina y de 2,3-DPG son normales. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no necesitan flebotomías. Si estas se llevaran a cabo, podrían comprometer el aporte de oxígeno debido a la menor cantidad de moléculas de hemoglobina para el transporte de oxígeno.

489.6 Hemoglobinas anormales causantes de cianosis

Kim Smith-Whitley

Las hemoglobinas anormales causantes de cianosis, denominadas también **metahemoglobinemias estructurales,** son raras. Se denominan **hemoglobinas M** y representan un grupo de variantes de la hemoglobina, producidas por mutaciones puntuales en una de las cadenas de globina α, β o γ en el bolsillo del hemo. Existen 13 variantes conocidas. Estas hemoglobinas inestables conducen a una anemia hemolítica, que es más pronunciada en las formas que cursan con afectación del gen de la globina β. Clínicamente, estos niños están cianóticos desde el nacimiento, pero, si la mutación afecta al gen de la **globina α** (HbM Boston, HbM Iwate, Hb Auckland), no desarrollarán otros signos ni síntomas de enfermedad. En los lactantes con mutaciones en la cadena de la **globina β,** la cianosis aparece en etapas posteriores de la infancia, cuando desaparece la hemoglobina fetal (HbM Saskatoon, HbM Chile, HbM Milwaukee 1 y 2). Las mutaciones de la **cadena γ** (HbF-M Fort Ripley, HbF-M Osaka, HbF Cincinnati, HbF Circleville, HbF Toms River, HbF Viseu) son todas transitorias y cursan con cianosis desde el nacimiento, que se resuelve en el periodo neonatal cuando se interrumpe la producción de HbF. Las hemoglobinas M anormales se transmiten de forma autosómica dominante y se diagnostican mediante el análisis de la Hb. No se pueden aislar de forma fiable las variantes de HbM usando el análisis de Hb (HPLC o IEE), de forma que es precisa la confirmación diagnóstica con secuenciación del ADN o espectrometría de masas. No existe ningún tratamiento específico y los pacientes afectados no responden a los tratamientos empleados en la metahemoglobinemia por *deficiencia de enzimas.* Salvo por la cianosis, los pacientes afectados están asintomáticos y no es precisa ninguna monitorización adicional. Los niños con la forma de la globina β deben evitar los fármacos oxidantes. Los pacientes con todas estas variantes tienen una esperanza de vida normal y pueden tener un embarazo normal.

Las hemoglobinas de baja afinidad se asocian con menos cianosis que las hemoglobinas M. Las sustituciones de aminoácidos desestabilizan la oxihemoglobina y reducen la saturación de oxígeno. Las mejor conocidas son la Hb Kansas, la Hb Beth Israel y la Hb Denver. El análisis de las Hb (IEE y HPLC) puede ser normal en los individuos afectados. Cuando existe una sospecha clínica, los estudios de afinidad del oxígeno indicarán un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación y las pruebas de calor demostrarán una hemoglobina inestable. Los niños solo presentan una cianosis leve.

489.7 Metahemoglobinemia hereditaria

Kim Smith-Whitley

La metahemoglobinemia hereditaria es un síndrome clínico causado por el aumento en la concentración de metahemoglobina sérica como consecuencia de cambios congénitos en la síntesis de hemoglobina o en el metabolismo, con los consiguientes desequilibrios en la reducción y oxidación de la hemoglobina. En condiciones normales, la molécula de hierro de la hemoglobina se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}), lo cual es esencial para el transporte de oxígeno. En condiciones fisiológicas, existe una pérdida lenta y constante de electrones hacia el oxígeno liberado y la forma férrica (Fe^{3+}) se combina con el agua para formar **metahemoglobina (MetHb).** La MetHb recién formada tiene menor capacidad de unirse al oxígeno.

Existen dos vías para la reducción de la MetHb. La vía fisiológica y predominante es una forma reducida de la reacción dependiente de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) catalizada por la citocromo b5 reductasa. Este mecanismo es más de 100 veces más eficiente que la producción de MetHb. La vía alternativa utiliza la NAD fosfato generada por la G6PD en la vía de la hexosa monofosfato y necesita la activación de un aceptador de electrones extrínseco (azul de metileno, ácido ascórbico, riboflavina). En los individuos normales, la oxidación de la hemoglobina a MetHb se produce a una velocidad lenta, el 0,5-3%, que se contrarresta con una reducción de MetHb para mantener una situación en equilibrio del 1% de MetHb.

El aumento de MetHb en los ERI puede ser el resultado de la exposición a sustancias tóxicas o por ausencia de las vías reductoras, como en la deficiencia de NADH-citocromo b5 reductasa. La **metahemoglobinemia tóxica** es mucho más frecuente que la metahemoglobinemia hereditaria (tabla 489.6). Los lactantes son especialmente vulnerables a la oxidación de la hemoglobina, pues la concentración de citocromo b5 reductasa en sus eritrocitos es la mitad de la del adulto y, asimismo, la hemoglobina fetal es más susceptible a la oxidación que la hemoglobina A. Además, la mayor alcalinidad del tracto gastrointestinal puede favorecer el crecimiento de bacterias gramnegativas productoras de nitritos. Cuando la concentración de MetHb es >1,5 g/24 horas (15% MetHb), la cianosis se hace visible. Una proporción de MetHb del 70% es mortal. La concentración de MetHb suele expresarse como porcentaje de la hemoglobina normal y el nivel tóxico es tanto menor cuanto más baja es la concentración de Hb. La metahemoglobinemia se ha descrito en lactantes que han ingerido alimentos y agua ricos en **nitratos**, en los que han estado expuestos a geles de anilina u otros productos químicos utilizados en las escuelas y en algunos con gastroenteritis grave y acidosis. La metahemoglobina puede dar color marrón a la sangre (fig. 489.6). Un paciente con metahemoglobinemia significativa está cianótico y no responde al oxígeno al 100%. La presión parcial de oxígeno es normal o está elevada a pesar de la cianosis, pero la saturación de oxígeno de la sangre determinada mediante cooximetría con múltiples longitudes de onda será baja. La saturación de oxígeno calculada a partir de la gasometría arterial o la pulsioximetría es errónea e inexacta. Aunque la pulsioximetría suele ser menor de lo normal, no refleja el verdadero grado de desaturación.

Tabla 489.6	Etiologías conocidas de la metahemoglobinemia adquirida
MEDICACIONES	
Anestesia tópica con EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) (lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%)	
Benzocaína	
Cloroquina	
Dapsona	
Fenazopiridina	
Flutamida	
Lidocaína	
Metoclopramida	
Nitrato de plata	
Nitrato sódico	
Nitratos	
Nitroglicerina	
Nitroprusiato	
Óxido nítrico	
Óxido nitroso	
Prilocaína	
Primaquina	
Riluzol	
Sulfamidas	
ENFERMEDADES MÉDICAS	
Cuadro de dolor relacionado con la drepanocitosis	
Infección gastrointestinal pediátrica, sepsis	
Sobredosis con drogas como el nitrato de amilo («poppers»)	
OTROS	
Aumentadores del octanaje de la gasolina	
Colorantes de anilina	
Herbicidas	
Inhalación de humos (gases de escape de automóvil, quema de madera y plásticos)	
Pesticidas	
Sustancias químicas industriales: nitrobenceno, nitroetano (presente en esmaltes de uñas, resinas, adhesivos de goma)	

De Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM: Acquired methemoglobinemia, *Medicine (Baltimore)* 83:265-273, 2004.

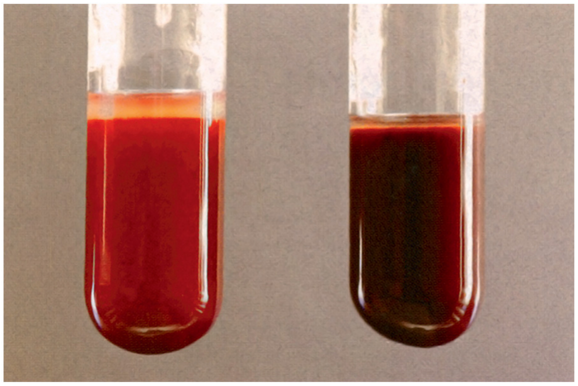

Fig. 489.6 Sangre arterial normal frente a metahemoglobinemia. Sangre arterial con el 1% de metahemoglobina *(izquierda)* frente a sangre arterial con el 72% de metahemoglobina *(derecha)*. Obsérvese el característico color marrón achocolatado de la muestra que posee una concentración elevada de metahemoglobina. Ambas muestras se expusieron brevemente a oxígeno al 100% y fueron agitadas. Este análisis rápido es una prueba útil que puede hacerse a la cabecera del paciente para diagnosticar la metahemoglobinemia. La muestra de la *izquierda* adquirió un color rojo brillante, mientras que la de la *derecha* permaneció de color marrón achocolatado. Métodos: las muestras de sangre se obtuvieron del mismo paciente al mismo tiempo. La concentración de hemoglobina fue de 11,7 g/dl. La concentración calculada de metahemoglobina fue de: 11,7 g/dl × 0,01 = 0,117 g/dl *(izquierda)* y 11,7 g/dl × 0,72 = 8,42 g/dl *(derecha)*. La elevación de la concentración de metahemoglobina se consiguió *in vitro* añadiendo 0,1 ml de una solución 0,144 molar de nitrato sódico *(derecha)*. A la sangre control *(izquierda)* se añadió 0,1 ml de solución salina normal. La cooximetría se realizó en ambas muestras al poco tiempo de la extracción y 20 minutos después de añadir la solución de nitrato sódico. Ambas muestras se expusieron a oxígeno al 100% antes de la segunda medición. *(Protocolo basado en una comunicación personal del Dr. Ali Mansouri, diciembre de 2002.)*

489.8 Metahemoglobinemia hereditaria con deficiencia de NADH citocromo b5 reductasa

Kim Smith-Whitley

El primer trastorno hereditario descrito como responsable de metahemoglobinemia se debía a una deficiencia enzimática de la NADH citocromo reductasa, que se clasifica en dos tipos diferentes. En el **tipo I** (el más frecuente), la actividad de la NADH citocromo b5 reductasa solo es deficitaria en los eritrocitos, pero otras células no se ven afectadas. En el **tipo II,** la deficiencia enzimática afecta a todos los tejidos y, por tanto, los síntomas son más graves, comenzando en la lactancia con encefalopatía, deterioro intelectual, espasticidad, microcefalia y retraso del crecimiento, que culmina en la muerte habitualmente antes de los 2 años. Ambos tipos tienen un patrón de herencia autosómica recesiva.

La cianosis puede variar en intensidad según las estaciones y la dieta. El momento de aparición de la cianosis también es variable; en algunos pacientes lo hace al nacimiento, mientras que en otros solo se manifiesta en la adolescencia. Aunque hasta el 50% de la hemoglobina circulante total puede encontrarse en forma de MetHb no funcionante, estos pacientes no sufren alteraciones cardiorrespiratorias o estas son muy escasas, salvo durante el ejercicio.

El tratamiento diario con *ácido ascórbico* por vía oral (200-500 mg/día divididos en varias tomas) reduce de manera gradual la metahemoglobina hasta alrededor del 10% del pigmento total y disminuye la cianosis mientras la administración se mantiene. Las dosis elevadas y a largo plazo de ácido ascórbico pueden producir hiperoxaluria y nefrolitiasis. El ácido ascórbico no debería utilizarse como tratamiento de la metahemoglobinemia *tóxica.* Se debe contactar con los servicios de toxicología siempre que se encuentren disponibles con carácter inmediato para verificar las estrategias terapéuticas más actualizadas. Al igual que sucede con el ácido ascórbico, la *riboflavina* utiliza la vía alternativa de reducción de la MetHb y es más eficaz cuando se administran dosis altas (400 mg una vez al día). El *azul de metileno* por vía intravenosa (dosis inicial de 1-2 mg/kg) se utiliza para tratar la metahemoglobinemia tóxica. Como tratamiento de mantenimiento puede administrarse una dosis oral (100-300 mg al día).

El azul de metileno no debería usarse en los pacientes con deficiencia de G6PD, pues no solo es ineficaz sino que puede provocar una grave hemólisis oxidativa. Si se administra azul de metileno a un paciente con deficiencia de G6PD no se observará mejoría de los síntomas y se han descrito casos de hemólisis intensa a las 24 horas de la administración. Puesto que en el momento de administrar el tratamiento es raro disponer del diagnóstico de deficiencia de G6PD, se debe obtener una historia clínica detallada. Cuando en la historia no se encuentran síntomas de deficiencia de G6PD, el tratamiento con azul de metileno debería iniciarse con cautela y se debería monitorizar de forma estrecha la mejoría.

489.9 Síndromes de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

Kim Smith-Whitley

Los síndromes de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal **(PHHF)** son una forma de talasemia y en ellos hay una mutación que reduce la producción de las globinas β, δ o ambas. Existe un desequilibrio en el cociente de síntesis α/no α característico de la talasemia. Se han descrito más de 20 variantes de PHHF, entre las cuales existen formas de deleción $\delta\beta^0$ (negros, ghaneses, italianos), sin deleción (tunecinos, japoneses, australianos), relacionada con el grupo de genes de la globina β (británicos, italianos-chinos, negros) o no relacionada con el grupo de genes de la globina β (Atlanta, checos, Seattle). Las formas $\delta\beta^0$ tienen deleciones de la totalidad de la secuencia de genes de las globinas δ y β, y la más frecuente en Estados Unidos es la variante de los negros de Estados Unidos **(PHHF-1).** Debido a la deleción de los genes δ y β, solo se produce globina γ y, por tanto, HbF. En la forma homocigota no existen manifestaciones de talasemia; solo hay HbF, con una anemia muy leve y ligera microcitosis. Cuando se hereda junto con otra variante de hemoglobina, la concentración de HbF se eleva al 20-30%; si se hereda con HbS, aliviará la drepanocitosis y las complicaciones serán mucho más infrecuentes.

489.10 Síndromes talasémicos

Janet L. Kwiatkowski

Las *talasemias* son un grupo de trastornos genéticos en la producción de la cadena de globina en los que se produce un desequilibrio entre la producción de cadenas α y β de la globina. Los síndromes de **talasemia β** se deben a una reducción de las cadenas de la globina β, con el consiguiente exceso relativo de las cadenas de la globina α. El término **talasemia β^0** alude a la ausencia completa de producción de globina β. Cuando los pacientes son homocigotos para el gen de la talasemia β^0, no pueden fabricar ninguna cadena de globina β normal (HbA). El término **talasemia β^+** indica una mutación que condiciona una menor producción de globina β normal (HbA). Los síndromes de talasemia β^0 son, en general, más graves que los de talasemia β^+. Al emplear el término talasemia β *mayor* o talasemia dependiente de transfusiones, se alude a la forma grave de talasemia β, que requiere transfusiones precoces. La talasemia β *intermedia* (o no dependiente de transfusiones) es un diagnóstico clínico en un paciente con un fenotipo menos grave, que no suele necesitar transfusiones frecuentes durante la infancia. Muchos de estos pacientes tienen, al menos, una mutación de la talasemia β^+. Para que se produzca un síndrome de talasemia β debe existir, al menos, una mutación de esta enfermedad en los dos genes de la globina β. Los portadores de una sola mutación en la globina β suelen estar asintomáticos y solo presentan microcitosis y anemia leve.

En la **talasemia α** no existe producción de la globina α o está reducida habitualmente por deleciones en los genes de la globina α. Los individuos normales tienen cuatro genes de la globina α; cuantos más genes se afecten, más grave será la enfermedad. La **talasemia α^0** indica que no se produce ninguna cadena α a partir de ese cromosoma (-/-). En la **talasemia α^+** se produce menor cantidad de cadenas de la globina α a partir de ese cromosoma (-/alfa).

En los síndromes talasémicos, la patología primaria reside en la *cantidad* de producción de globina, mientras que en la drepanocitosis, la patología principal se encuentra en la *calidad* de la producción de globina.

EPIDEMIOLOGÍA

Son más de 200 las mutaciones distintas que producen una reducción o falta total de producción de la globina. Aunque la mayor parte son infrecuentes, los 20 alelos anormales más frecuentes son responsables del 80% de las talasemias conocidas en todo el mundo; el 3% de la población mundial porta alelos de talasemia β y en el Sudeste asiático, el 5-10% de la población porta alelos de talasemia α. En áreas determinadas existen menos alelos frecuentes. En Estados Unidos se calcula en 2.000 los casos de talasemia β mayor.

FISIOPATOLOGÍA

A la patogenia de los **síndromes de talasemia β** contribuyen dos hechos principales: la producción inadecuada del gen de la globina β, que conduce a una disminución de los niveles de la hemoglobina normal (HbA) y el desequilibrio en la producción de las cadenas de globina α y β, lo que lleva a eritropoyesis ineficaz. En la talasemia β hay un exceso de cadenas de globina α en comparación con las de globinas distintas de la α y se forman tetrámeros de globina α (α_4) y aparecen como inclusiones dentro de los ERI. Las cadenas de globina α libre y las inclusiones son muy inestables, precipitan dentro de los precursores de los ERI, causan lesiones en la membrana eritrocitaria y acortan la vida de los ERI, provocando anemia y aumento de la producción eritroide (tabla 489.7). Este cuadro determina un notable incremento de la eritropoyesis con muerte de los precursores eritroides tempranos en la médula. A nivel clínico se produce una falta de maduración de los eritrocitos y un recuento de reticulocitos inadecuadamente bajo. Esta eritropoyesis ineficaz y la expansión compensadora masiva de la médula ósea con hiperactividad eritroide caracterizan a la talasemia β. Debido a la producción baja o ausente de globina β, las cadenas α se combinan con las γ y por eso la hemoglobina dominante será la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Además de su efecto natural sobre la supervivencia, las cadenas de globina γ se forman en cantidades elevadas, con el consiguiente aumento de la HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Las cadenas de globina δ también se forman en cantidades elevadas, algo regulado por polimorfismos genéticos. La síntesis de cadena δ no se suele afectar en la talasemia β ni en el rasgo talasémico β, por lo que los pacientes tendrán un aumento relativo o absoluto en la producción de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$).

Tabla 489.7 Talasemias

TALASEMIA	GENOTIPO DE LA GLOBINA	CARACTERÍSTICAS DE LOS ERITROCITOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ANÁLISIS DE LA HEMOGLOBINA
TALASEMIA α				
Deleción de 1 gen	−,α/α,α	Normal	Normal	Recién nacido: Hb Bart 1-2%
Deleción de 2 genes (rasgo de talasemia α)	−,α/−,α −,−/α,α	Microcitosis, hipocromasia leve	Normal, anemia leve	Recién nacido: Hb Bart 5-10%
Hemoglobina H con deleción de 3 genes	−,−/−,α	Microcitosis, hipocromía	Anemia leve, no precisa transfusiones	Recién nacido: Hb Bart 20-30%
Deleción de 2 alelos de los genes + Constant Spring	−,−/α,$\alpha^{\text{Constant Spring}}$	Microcitosis, hipocromía	Anemia de moderada a grave, transfusiones, esplenectomía	2-3% Constant Spring, 10-15% hemoglobina H
Deleción de 4 genes	−,−/−,−	Anisocitosis, poiquilocitosis	Hidropesía fetal	Recién nacido: 89-90% Hb Bart con Gower 1 y 2 y Portland
Sin deleción	α,α/α,α^{variante}	Microcitosis, anemia leve	Normal	1-2% hemoglobina variante
TALASEMIA β				
Heterocigoto β^0 o β^+: rasgo	β^0/A, β^+/A	Microcitosis variable, anemia leve	Normal	Elevación de A_2, elevación variable de F
Talasemia grave β^0 o β^+	β^0/β^0, β^+/β^0, β^+/β^+, E/β^0	Microcitosis, ERI nucleados	Dependiente de transfusiones	F 98% y A_2 2% E 30-40% (E/β^0); HbA baja en valores variables con β^+
Talasemia intermedia β^0 o β^+		Hipocromía, microcitosis	Anemia de leve a moderada, transfusiones intermitentes	A_2 2-5%, F 10-30%, HbA baja en valores variables
Dominante (rara)	β^0/A	Microcitosis, ERI anormales	Anemia moderadamente grave, esplenomegalia	Elevación de F y A_2
Talasemia δ	A/A	Normal	Normal	Ausencia de A_2
Talasemia $(\delta\beta)^0$	$(\delta\beta)^0$/A	Hipocromía	Anemia leve	F 5-20%
Talasemia $(\delta\beta)^+$ Lepore	β^{Lepore}/A	Microcitosis	Anemia leve	Lepore 8-20%
Hb Lepore homocigota	$\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{Lepore}}$	Microcitosis, hipocromía	Talasemia intermedia	F 80%, Lepore 20%
Talasemia γδβ	$(\gamma^A\delta\beta)^0$/A	Microcitosis, anemia microcítica, hipocromía	Anemia moderada, esplenomegalia, homocigoto: talasemia intermedia	Descenso de F y A_2 en comparación con talasemia δβ
Talasemia γ	$(\gamma^A\gamma^G)^0$/A	Microcitosis	Insignificante excepto homocigotos	Descenso de F

En los **síndromes de talasemia α** hay reducción en la producción de la globina α. Normalmente hay cuatro genes de la globina α (dos de cada progenitor) que controlan la producción de cadenas de globina α. Los síndromes de talasemia α pueden ir desde una ausencia completa (hidropesía fetal) hasta una ligera reducción de la producción de globina α (portador silente de la talasemia α). En los síndromes de talasemia α se produce un exceso de cadenas de globina β y γ y aparición de la **hemoglobina de Bart (γ_4)** durante la vida fetal y de **HbH** (β_4) tras el nacimiento. Estos tetrámeros anómalos son hemoglobinas no funcionantes con una afinidad por el oxígeno muy elevada. No transportan oxígeno y producen hemólisis extravascular. Un feto con la forma más grave de talasemia α (**hidropesía fetal**) presenta anemia intrauterina y la gestación habitualmente lleva a aborto espontáneo porque la producción de HbF necesita una cantidad suficiente de globina α. Por el contrario, los lactantes con talasemia β mayor se vuelven sintomáticos solo después del nacimiento cuando predomina la HbA y una producción insuficiente de β-globina produce síntomas clínicos.

TALASEMIA β HOMOCIGOTA (TALASEMIA MAYOR, ANEMIA DE COOLEY)

Manifestaciones clínicas

Si no se tratan, los niños con talasemia β^0 homocigota suelen volverse sintomáticos por la anemia progresiva, que produce una intensa debilidad con descompensación cardíaca durante el segundo semestre de vida. Dependiendo de la mutación y de la magnitud de la producción de HbF, hay que recurrir a las transfusiones frecuentes ya entre el 2.° mes y el 2.° año de vida, y es más raro que sea después. La decisión de transfundir es multifactorial, pero no está determinada exclusivamente por el grado de anemia. Los signos de eritropoyesis ineficaz, como el retraso del crecimiento, las deformidades óseas secundarias a la expansión medular y la hepatoesplenomegalia son variables importantes a la hora de decidir el inicio de las transfusiones.

La presentación clásica en un niño con talasemia grave consiste en la *cara talasémica* (hiperplasia del maxilar, puente nasal ancho, protrusión frontal), las fracturas óseas patológicas, la hepatoesplenomegalia importante y la caquexia, que se observan principalmente en los países en vías de desarrollo sin acceso al tratamiento crónico con transfusiones. En ocasiones, estas características aparecen en pacientes con una anemia moderada por una eritropoyesis ineficaz compensadora importante.

En los pacientes no transfundidos con una eritropoyesis ineficaz importante puede aparecer una llamativa **esplenomegalia** con hiperesplenismo y síntomas abdominales. Las manifestaciones de la eritropoyesis ineficaz son la expansión de los espacios medulares (con desarrollo masivo de la médula ósea en la cara y el cráneo), la hematopoyesis extramedular y mayores necesidades metabólicas (fig. 489.7). La anemia crónica y el aumento del impulso eritroide producen un aumento de la absorción de hierro digestivo y una lesión orgánica secundaria inducida por hemosiderosis.

El tratamiento crónico con transfusiones mejora de forma espectacular la calidad de vida y reduce las complicaciones de la talasemia grave. La **hemosiderosis** inducida por las transfusiones se convierte en la principal complicación clínica de la talasemia dependiente de transfusiones. Cada ml de concentrado de hematíes contiene, aproximadamente, 1 mg de hierro. A nivel fisiológico, no existe ningún mecanismo orientado a eliminar el exceso de hierro corporal. El hierro se deposita inicialmente en el hígado y posteriormente se produce el depósito en los órganos endocrinos y el corazón. Esto se traduce en una elevada frecuencia de hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico, déficit de hormona del crecimiento, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus. El depósito de hierro en el corazón produce insuficiencia cardíaca y arritmias, y la cardiopatía es la principal causa de muerte en los pacientes que reciben un tratamiento quelante inadecuado. Al final, la mayor parte de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado para quelar el hierro fallecen por insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o ambas cosas, secundarias a la hemosiderosis. Es posible prevenir la morbilidad ocasionada por la hemosiderosis con un tratamiento quelante del hierro adecuado.

Pruebas de laboratorio

En Estados Unidos, algunos niños con una talasemia β mayor se identifican en el cribado neonatal porque se detecta exclusivamente HbF en la electroforesis de la hemoglobina. Sin embargo, en el cribado neonatal se podría pasar por alto a los lactantes con mutaciones β^+ si tienen pequeñas cantidades de hemoglobina A. Un patrón de hemoglobina FE puede ser compatible con talasemia β^o con hemoglobina E o con la enfermedad por hemoglobina EE, más benigna, y se debe realizar un seguimiento adecuado. La ausencia de un diagnóstico estandarizado neonatal de los trastornos talasémicos obliga a realizar un seguimiento estrecho de los recién nacidos con mutaciones de talasemia poco claras y/o los bebés de grupos étnicos de alto riesgo.

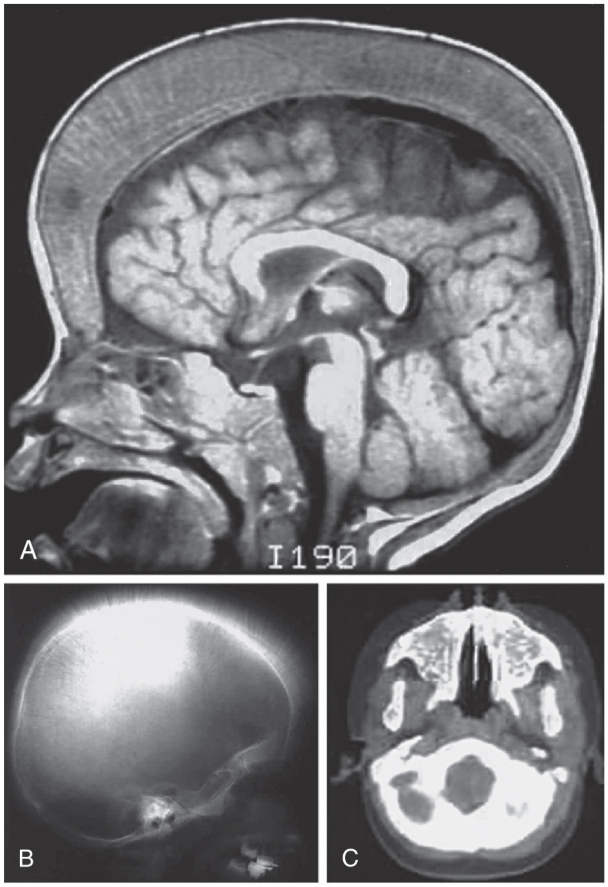

Fig. 489.7 Eritropoyesis ineficaz en un paciente de 3 años con talasemia β mayor, no transfundido. **A,** Ensanchamiento masivo del díploe craneal en la RM. **B,** Aspecto trabeculado en las radiografías simples. **C,** Obliteración de los senos maxilares con tejido hematopoyético en la TC.

Los lactantes con trastornos talasémicos β graves presentan una anemia progresiva después del periodo neonatal. Los ERI se caracterizan por microcitosis, hipocromía y formación de dianocitos. Es típico encontrar ERI nucleados, una marcada anisopoiquilocitosis y una reticulocitopenia relativa (v. fig. 489.5*E*). La concentración de Hb disminuye de forma progresiva, a menudo por debajo de 6 g/dl, salvo que se administren transfusiones. El recuento reticulocitario es frecuentemente <8% y es inadecuadamente bajo en comparación con el grado de anemia, debido a la eritropoyesis ineficaz. La concentración sérica de bilirrubina no conjugada suele ser alta, pero los demás parámetros bioquímicos pueden ser normales en las primeras fases de la enfermedad. Incluso cuando el paciente no recibe transfusiones, finalmente hay acumulación de hierro, con elevación de la concentración sérica de ferritina y de la saturación de transferrina. En las radiografías puede constatarse la hiperplasia de la médula ósea (v. fig. 489.7).

Se recomienda un diagnóstico definitivo precoz. Las técnicas de cribado neonatal, como la electroforesis de hemoglobina, no son definitivas. Se recomienda el diagnóstico mediante ADN de las mutaciones de la talasemia β y las pruebas para analizar los modificadores genéticos del fenotipo clínico más frecuentes. Es frecuente que se coherede una o más deleciones de la talasemia α, lo que reduce la gravedad de la talasemia β porque mejora el desequilibrio de las cadenas α:β. En algunos casos, la electroforesis convencional o las sondas de ADN frecuentes no permiten diagnosticar las mutaciones. Está indicado derivar las muestras a un laboratorio terciario y también realizar pruebas parentales y familiares. Tras establecer el diagnóstico definitivo, las familias deberían recibir un asesoramiento detallado.

Manejo y tratamiento de la talasemia

Tratamiento transfusional

El diagnóstico de talasemia β mayor es clínico y obliga a integrar los datos analíticos y las manifestaciones clínicas. El 15-20% de los pacientes con una talasemia β^0 homocigota (las mutaciones más graves) pueden tener una evolución clínica cuyo fenotipo se corresponda con una talasemia intermedia. Por el contrario, el 25% de los pacientes con una talasemia β^+ homocigota,

que suelen tener un fenotipo más benigno, pueden desarrollar una talasemia dependiente de transfusiones. Algunos episodios clínicos transitorios, como una disminución súbita de la hemoglobina por un episodio de parvovirus que exige una transfusión, no indican de forma necesaria que el paciente dependa de las transfusiones. Es preciso observar a largo plazo las características clínicas, como el crecimiento, los cambios óseos y la hemoglobina, para determinar el tratamiento transfusional crónico.

Recomendaciones para el tratamiento transfusional. Los pacientes que necesitan tratamiento transfusional deberían realizarse un estudio ampliado del fenotipo y/o genotipo de los eritrocitos. Los pacientes deberían recibir ERI no acompañados de leucocitos y que sean compatibles para los antígenos D, C, c, E, e y Kell, como mínimo. Está indicado usar unidades con un estado seguro del citomegalovirus en los candidatos al trasplante de células precursoras. Las transfusiones se suelen administrar con intervalos de 3-4 semanas con el objetivo de mantener una concentración de Hb tras estas entre 9,5 y 10,5 g/dl. Es fundamental una monitorización mantenida de las infecciones transmitidas por las transfusiones (hepatitis A, B y C, VIH), la aloinmunización, las necesidades anuales de transfusiones y las reacciones a estas.

Monitorización de la sobrecarga de hierro

El aumento de los depósitos de hierro es la causa de muchas de las complicaciones de la talasemia β mayor. La valoración precisa del aumento de los depósitos de hierro resulta esencial para instaurar un tratamiento óptimo. La medida seriada de la concentración de ferritina sérica es una herramienta de cribado útil para valorar el estado del balance del hierro, pero no predice cuantitativamente de un modo exacto los depósitos de hierro. Cuando el manejo del paciente se basa solo en la ferritina sérica, se puede administrar un tratamiento insuficiente o excesivo de los supuestos depósitos excesivos de hierro. La medida cuantitativa del hierro hepático y cardíaco mediante resonancia magnética constituye un método no invasivo estándar para medir la sobrecarga de hierro en los tejidos; se está estudiando la estimación del hierro pancreático y gonadal. Esta tecnología, junto con el acceso a múltiples quelantes, permite el uso de un tratamiento quelante dirigido en pacientes con una hemosiderosis específica de órgano antes de que se produzca una insuficiencia franca de este. La integración de estas tecnologías de imagen y el tratamiento quelante puede evitar la insuficiencia cardíaca, la diabetes y cualquier otra disfunción orgánica.

La medición cuantitativa del hierro hepático con las técnicas de RM R2 o R2* aprobadas es el mejor indicador de los depósitos totales de hierro corporal y se debería realizar en los pacientes una vez iniciado el tratamiento con transfusiones crónicas. El hierro hepático ayuda a orientar el régimen quelante. La medida cuantitativa del hierro cardíaco, con programas de RM potenciada en T2 cardíacos, habitualmente se inicia a los 10 años, aunque se debe comenzar antes cuando hay sobrecarga de hierro grave o si se desconoce el antecedente de quelación y transfusiones. Puede haber discrepancias entre el hierro cardíaco y hepático porque la velocidad de sobrecarga y descarga en cada tejido es distinta, y por los efectos diferenciales de los quelantes del hierro en la eliminación del hierro específica de órgano.

Tratamiento quelante

El tratamiento quelante del hierro debería iniciarse en cuanto el paciente presente una sobrecarga significativa de este. En general, esto sucede cuando lleva 1 año en tratamiento transfusional y se correlaciona con una ferritina sérica >1.000 ng/ml y/o una concentración de hierro hepático >5.000 μg/g de peso seco. Actualmente, la quelación del hierro no está incluida en la ficha técnica en niños menores de 2 años.

Se comercializan tres quelantes de hierro (deferoxamina, deferasirox y deferiprona); todos se diferencian en la vía de administración, la farmacocinética, los efectos adversos y la eficacia. Puede ser necesario el tratamiento quelante combinado cuando hay una elevada carga de hierro. El objetivo global es prevenir las lesiones tisulares inducidas por la hemosiderosis y evitar la toxicidad de la quelación. Para conseguirlo, es precisa una estrecha monitorización de los pacientes. En general, la toxicidad de los quelantes aumenta al reducirse los depósitos de hierro.

La **deferoxamina** es el quelante de hierro más estudiado y muestra unos perfiles de eficacia y seguridad excelentes. Se debe administrar por vía subcutánea o i.v. porque su biodisponibilidad oral es baja y su semivida es inferior a 30 minutos, y esto obliga a administrarla en infusión continua durante, al menos, 8 horas al día, 5-7 días/semana. Se suele empezar con una dosis de 25 mg/kg, que puede aumentarse a 60 mg/kg en los pacientes con sobrecarga grave de hierro. El principal problema de este compuesto es el bajo cumplimiento por la vía de administración difícil y laboriosa. Los efectos secundarios incluyen reacciones cutáneas locales, ototoxicidad, alteraciones retinianas y displasia ósea con acortamiento del tronco.

El **deferasirox**, un quelante del hierro administrado por vía *oral,* se encuentra disponible comercialmente en Estados Unidos. El 70% de los pacientes que se trataban con deferoxamina se ha cambiado a deferasirox, porque se puede administrar por vía oral. La semivida de este compuesto es superior a 16 horas y solo se administra una vez al día, Se dispone de dos formas del fármaco, un comprimido dispersable que se disuelve en agua o zumo y un comprimido con cubierta pelicular. La FDA ha autorizado recientemente una forma en gránulos que se espolvorea sobre alimentos blandos y se ingiere. La dosis depende de la formulación del deferasirox. Para el comprimido dispersable, la dosis inicial suele ser de 20 (mg/kg)/día y se puede incrementar hasta 40 (mg/kg)/día dependiendo de la carga de hierro. La dosis del comprimido con cubierta pelicular y de los gránulos es el 30% menor que la del comprimido dispersable, con una dosis inicial de 14 (mg/kg)/día, que se puede incrementar hasta un máximo de 28 (mg/kg)/día. Los efectos secundarios más frecuentes son síntomas digestivos, que se pueden reducir con el comprimido con cubierta pelicular porque no contiene lactosa ni laureato sódico, que se encuentran en el comprimido dispersable y se cree que son responsables de algunos de los síntomas digestivos. El efecto más grave es la posible lesión renal. Hasta el 30% de los pacientes presenta un incremento transitorio de la creatinina, que puede obligar a realizar modificaciones temporales de la dosis. Este efecto tóxico puede ser más frecuente en pacientes con deshidratación. Los estudios a largo plazo en miles de pacientes no han demostrado una disfunción renal progresiva, aunque se han descrito casos aislados de insuficiencia renal. Además, puede haber transaminitis hepática, con un aumento hasta >5 veces el límite superior de la normalidad en, aproximadamente, el 8% de los pacientes. Todos los pacientes deben realizarse paneles de bioquímica mensuales y monitorización permanente de la proteinuria.

La **deferiprona**, un quelante de hierro oral, está aprobado en Estados Unidos como fármaco de segunda línea. Su semivida es, aproximadamente, 3 horas y se debe administrar tres veces al día. La dosis inicial es de 75 (mg/kg)/día y se puede aumentar hasta 99 (mg/kg)/día dependiendo del grado de sobrecarga de hierro. La deferiprona, una molécula pequeña, entra de forma eficaz en el tejido cardíaco y puede reducir la hemosiderosis cardíaca con mayor eficacia que otros quelantes. El efecto secundario más grave de este compuesto es la agranulocitosis transitoria, que afecta al 1% de los pacientes y habitualmente en el primer año de tratamiento. Puede provocar la muerte en pocas ocasiones si el paciente no se monitoriza de forma adecuada. El uso de deferiprona requiere una monitorización frecuente del hemograma, habitualmente cada semana durante el primer año de tratamiento. Se debe señalar que se debe suspender el fármaco y se debe medir el recuento de neutrófilos ante cualquier enfermedad febril.

Al aumentar la supervivencia de los pacientes con talasemia, se ha producido un cambio en los objetivos del tratamiento quelante del hierro. El tratamiento agresivo con tratamiento quelante combinado se suele emplear en pacientes con una sobrecarga importante de hierro para prevenir o revertir la disfunción orgánica. La combinación de deferoxamina y deferiprona se emplea de forma habitual en pacientes con un aumento del hierro cardíaco. El tratamiento combinado con deferoxamina y deferasirox o con deferasirox y deferiprona puede ser igual de eficaz en los pacientes con sobrecarga grave de hierro.

Hidroxiurea

La hidroxiurea, un antimetabolito del ADN, incrementa la producción de HbF. Se ha empleado con mejores resultados en la anemia drepanocítica y en algunos casos de talasemia β intermedia. Los estudios en talasemia β mayor son limitados. En muchas regiones del planeta, la hidroxiurea se emplea en los pacientes con talasemia β intermedia. Aunque se observa un aumento de las concentraciones de HbF, no se correlaciona de forma predecible con un aumento de la Hb total en estos pacientes. En general parece producirse un incremento medio de la Hb de 1 g/dl (intervalo: 0,1-2,5 g/dl). El tratamiento con hidroxiurea en la talasemia intermedia se asocia con menor riesgo de úlceras en las piernas, hipertensión pulmonar y hematopoyesis extramedular. La dosis inicial es 10 mg/kg en la talasemia intermedia y se puede aumentar hasta 20 (mg/kg)/día. Los pacientes con talasemia β tienen mayor riesgo de citopenias cuando toman hidroxiurea, lo que puede impedir el aumento de la dosis. Es necesario un seguimiento estrecho del HC con recuento diferencial.

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas ha curado a más de 3.000 pacientes con talasemia β mayor. En pacientes de bajo riesgo con donante emparentado HLA idéntico, se consigue una supervivencia del 90%, al menos, con una supervivencia libre de episodios del 80%. En general se han utilizado regímenes de acondicionamiento mieloablativos para prevenir el rechazo del injerto y la recaída de la talasemia. La mayoría de los casos de

éxito se han observado en niños menores de 14 años sin depósitos aumentados de hierro ni hepatomegalia que recibieron trasplantes alogénicos de hermanos HLA compatibles, por lo que está indicado ofrecer esta posibilidad a todos los niños que reúnan estas características. Los regímenes de trasplante alternativos adecuados para pacientes sin donante son experimentales y han obtenido grados variables de éxito. Se están investigando métodos de terapia génica y los resultados preliminares con vectores lentivirales han sido prometedores, especialmente en pacientes con genotipos de talasemia β^+ o talasemia β HbE.

Esplenectomía

Puede ser necesaria la esplenectomía en los pacientes talasémicos que desarrollan hiperesplenismo. Estos pacientes presentan una reducción mantenida de la concentración de Hb, acompañada de un incremento de las necesidades transfusionales o no. Sin embargo, la esplenectomía se usa menos como opción terapéutica. Cada vez se reconocen más los efectos adversos graves de la esplenectomía, además del riesgo de infecciones. En la talasemia intermedia, los pacientes a quienes se les ha realizado esplenectomía tienen un aumento muy importante del riesgo de trombosis venosa, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas e infarto cerebral silente en comparación con los no esplenectomizados. Todos los pacientes deberían recibir una vacunación completa contra las bacterias encapsuladas y recibir instrucciones adecuadas para tratar la fiebre. Se debería administrar penicilina profiláctica tras la esplenectomía para prevenir la sepsis y es preciso educar a las familias sobre los riesgos de la fiebre y la sepsis.

Monitorización preventiva de los pacientes con talasemia

Cardiopatía

La cardiopatía es una causa fundamental de muerte en la talasemia. Se deberían monitorizar con ecocardiografías seriadas para valorar la función cardíaca y la presión arterial pulmonar. Es frecuente que aparezca una hipertensión pulmonar en los pacientes con talasemia no dependientes de transfusiones y puede ser indicación para iniciar el tratamiento transfusional. Tras, aproximadamente, 8 años en tratamiento transfusional crónico, puede aparecer hemosiderosis cardíaca y por ello se recomienda realizar estudios de RM potenciada en T2 cardíaca. Los pacientes con hemosiderosis cardíaca y disminución de la fracción de eyección cardíaca deben recibir tratamiento quelante combinado intensivo. También se deben realizar electrocardiogramas periódicos después de los 10 años por el riesgo de arritmias por la sobrecarga cardíaca de hierro.

Endocrinopatía

La función endocrina se deteriora de forma progresiva con la edad secundariamente a la hemosiderosis y a las deficiencias nutricionales. El depósito de hierro en los órganos endocrinos y la hipófisis produce múltiples endocrinopatías, incluido hipotiroidismo, déficit de la hormona de crecimiento, retraso puberal, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus, osteoporosis e insuficiencia suprarrenal. La monitorización de la disfunción endocrina comienza de forma temprana, a los 5 años aproximadamente, o después de, al menos, 3 años de transfusiones crónicas. En todos los niños se debería monitorizar la talla, el peso, el estadio de la pubertad y la altura sentados dos veces al año. Se deben realizar mediciones de la densidad ósea a partir de la segunda década de la vida por la elevada incidencia de osteopenia. Es precisa una evaluación nutricional. La mayor parte de los pacientes necesitan aporte de vitamina D, vitamina C y zinc. La fertilidad es una preocupación en estos casos y se debería valorar de forma regular.

Apoyo psicosocial

La talasemia supone una alteración importante para la unidad familiar y dificulta mucho el desarrollo normal. Es necesario el asesoramiento anticipativo que tenga en cuenta la cultura y el uso precoz de los servicios de ayuda para la infancia reduce el trauma psicológico del tratamiento. Es obligatorio consultar pronto con los servicios sociales para valorar los aspectos financieros y sociales.

OTROS SÍNDROMES DE TALASEMIA β

Talasemia no dependiente de transfusiones: talasemia β intermedia

Los síndromes de la talasemia β se caracterizan por una menor producción de las cadenas de globina β de HbA. Se han caracterizado más de 200-300 mutaciones de la talasemia β. Estas mutaciones pueden afectar a cualquier paso en la transcripción de los genes de la globina β. Como se ha comentado, la talasemia β^0 es la ausencia de producción de cadenas β normales y la producción de HbA con mutaciones de β^+ está disminuida. Algunas mutaciones de la talasemia β presentan mutaciones estructurales, como HbE. Otras, como la talasemia δβ y el síndrome de PHHF, son variantes de la talasemia β, que tienen menor producción del gen de la globina β con aumento de la producción compensadora de HbF. Dado que la correlación entre fenotipo y genotipo es variable, los pacientes con talasemia β se clasifican, en gran medida, por su espectro clínico. La talasemia dependiente de transfusiones o talasemia mayor es la más grave. La talasemia no dependiente de transfusiones (talasemia intermedia) incluye un espectro de pacientes que no reciben transfusiones crónicas inicialmente durante la lactancia, pero que pueden recibir algunas esporádicas durante la vida. Las principales características determinantes de estos pacientes es que tienen menos desequilibrio de las cadenas de la globina α-β que el encontrado en la talasemia mayor. En ocasiones, los modificadores genéticos alteran la gravedad de las mutaciones primarias y mejoran el equilibrio de las cadenas de globina. La coherencia del rasgo de la talasemia α o los polimorfismos de los promotores de la globina, como BCL11, pueden atenuar la gravedad y llevar a una talasemia no dependiente de transfusiones. La talasemia β HbE es una causa frecuente de talasemia dependiente y no dependiente de las transfusiones. Estos modificadores genéticos secundarios intervienen en la regulación de la gravedad del trastorno. En ocasiones, los pacientes con una mutación única de la talasemia β o con el rasgo de la talasemia β autosómico dominante presentan características clínicas de talasemia intermedia o talasemia no dependiente de transfusiones. Los estudios genéticos de estos pacientes suelen descubrir una coherencia de modificadores genéticos que empeoran el cuadro, como una triplicación del gen de la globina α o una mutación inestable de la globina β.

Los pacientes con una talasemia intermedia tienen una notable eritropoyesis ineficaz, que conduce a una anemia microcítica con una hemoglobina aproximada de 7 g/dl (intervalo: 6-10 g/dl). Estos pacientes presentan algunas complicaciones típicas de los pacientes con talasemia mayor no transfundidos, aunque la gravedad depende de la intensidad de la eritropoyesis ineficaz. Puede aparecer cierto grado de hiperplasia medular, hepatoesplenomegalia, seudotumores hematopoyéticos, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas, episodios de trombosis y retraso del crecimiento. Muchos pacientes desarrollan una hemosiderosis secundaria a la absorción digestiva de hierro, que necesita tratamiento quelante. En el canal vertebral puede producirse hematopoyesis extramedular comprimiendo la médula espinal y causando síntomas neurológicos que constituyen una urgencia médica y obligan a tratamiento radioterápico local inmediato para detener la eritropoyesis. Las transfusiones están indicadas en los pacientes con talasemia intermedia que tienen una morbilidad clínica significativa.

En los niños, el rasgo talasémico se diagnostica a menudo, erróneamente, como deficiencia de hierro, ya que ambos diagnósticos producen alteraciones hematológicas similares en el HC. Sin embargo, *la prevalencia de la ferropenia es mucho mayor.* Una nueva valoración tras la administración de un ciclo corto de hierro es todo lo que se necesita para identificar a los niños que precisan un estudio más profundo. Los niños con rasgo talasémico β mostrarán una amplitud de distribución eritrocitaria persistentemente normal y un volumen corpuscular medio (VCM) reducido, mientras que los pacientes con una deficiencia de hierro desarrollan un aumento de la amplitud de distribución de los eritrocitos (ADE) con el tratamiento. En el análisis de la Hb, los pacientes con rasgo talasémico β tienen concentraciones elevadas de HbA y aumentos variables de la HbF. Existen formas «silentes» de rasgo talasémico β y, si los antecedentes familiares son sospechosos, deberá realizarse un estudio más profundo.

SÍNDROMES DE TALASEMIA α

La talasemia α se debe a los mismos procesos evolutivos que produjeron la talasemia β y la drepanocitosis. Los lactantes se identifican en el periodo neonatal por la mayor producción de hemoglobina de Bart (γ_4) durante la vida fetal y su presencia en el momento del nacimiento. Los síndromes de talasemia α se presentan con mayor frecuencia en el Sudeste asiático. En la talasemia α son frecuentes las mutaciones de deleción. Además de estas mutaciones por deleción, existen también mutaciones del gen de la globina α no asociadas a deleción, de las que la más frecuente es la Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$); estas mutaciones causan una anemia y un cuadro clínico más graves que las mutaciones por deleción. Normalmente existen 4 genes de la globina α. Los distintos fenotipos de la talasemia α se producen principalmente porque existe una deleción de uno (talasemia α^+) o ambos (talasemia α^0) genes de la globina α en cada uno de estos dos locus.

La deleción de un gen de la globina α (rasgo silente) no puede identificarse hematológicamente. No se observan alteraciones en el VCM ni en la hemoglobina corpuscular media (HCM). Los portadores de esta deleción suelen diagnosticarse después de tener un hijo con una deleción de 2 genes o HbH (β_4), pero algunos programas de cribado neonatal han publicado incluso

concentraciones bajas de HbBart. En el periodo neonatal, la concentración de hemoglobina de Bart es generalmente <3%. La deleción de un gen de la globina α es frecuente en los afroamericanos.

La deleción de 2 genes de la globina α produce el rasgo talasémico α. Los alelos de la globina α pueden perderse en forma *trans*- (−α/−α) o *cis*- (α,α/$^{-SEA}$). Las mutaciones *cis* o *trans* se pueden combinar con otras mutaciones y dar lugar a una HbH o talasemia α mayor. En los pacientes africanos o de ascendencia africana, la deleción del gen de la globina α más frecuente es la *trans,* mientras que en los pacientes asiáticos o del área mediterránea, la deleción más frecuente es la *cis.*

El **rasgo talasémico α** (ausencia de dos genes de la globina α) se manifiesta como una anemia microcítica que puede confundirse con una anemia ferropénica (v. fig. 489.5*F*). El análisis de la Hb es normal, excepto durante el periodo neonatal, cuando la Hb Bart es habitualmente <8%, pero >3%. En los niños con deleción de dos genes de la globina α se diagnostica por error déficit de hierro, debido a la presencia de una disminución del VCM y de la HCM. La forma más sencilla de distinguir entre el déficit de hierro y el rasgo talasémico α es la obtención de un estudio exhaustivo de la dieta. Los niños con anemia ferropénica a menudo siguen una dieta baja en hierro y beben una cantidad significativa de leche de vaca. La administración de un ciclo corto de suplementos de hierro junto al control de los parámetros eritrocitarios puede confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica. Si los dos progenitores de un niño diagnosticado de rasgo de la talasemia α son portadores en la conformación *cis,* tendrán riesgo de sufrir una hidropesía fetal en un embarazo futuro. Por ello está indicado el cribado familiar y el asesoramiento genético.

La deleción de tres genes de la globina α establece el diagnóstico de enfermedad por HbH. Una forma más grave de la enfermedad por HbH se puede deber a una mutación sin deleción de la globina α combinada con la deleción de dos genes. La HbH Constant Spring (−α/α,α^{CS}) es el tipo más frecuente de enfermedad por HbH no asociada a deleción.

En California, donde reside una extensa población asiática, aproximadamente 1/10.000 de todos los recién nacidos padece enfermedad por HbH. La forma más sencilla de diagnosticar esta enfermedad es durante el periodo neonatal, cuando existe exceso de tetrámeros γ y la concentración de Hb Bart suele ser >25%. Es útil realizar estudios paternos. En etapas más avanzadas de la infancia, existe un exceso de tetrámeros de cadenas de globina β que producen la síntesis de HbH. El diagnóstico definitivo de la enfermedad por HbH precisa el análisis del ADN. El azul de cresilo brillante puede teñir la HbH, pero rara vez se utiliza para el diagnóstico. Los pacientes con enfermedad por HbH presentan una microcitosis importante, anemia, esplenomegalia leve y, en ocasiones, ictericia escleral o colelitiasis. La transfusión crónica no suele emplearse como parte del tratamiento, ya que la concentración de Hb es de 7-11 g/dl, con un VCM de 51-73 fl, pero pueden ser necesarias transfusiones intermitentes por una anemia progresiva. Los pacientes con enfermedad por HbH sin deleciones tienen más probabilidad de requerir transfusiones que los pacientes que tienen enfermedad por HbH por deleciones.

La deleción de los cuatro alelos del gen de la globina α provoca una intensa anemia durante la vida intrauterina, con **hidropesía fetal** asociada; para que el feto sobreviva, debe existir un gen de globina ζ. Al nacer, no existe ninguna hemoglobina normal (predomina la de Bart, con cantidades menores de Gower 1, Gower 2 y Portland). Las transfusiones intrauterinas pueden rescatar al feto, pero a menudo se producen malformaciones congénitas y retraso del neurodesarrollo. Los lactantes con talasemia α mayor tendrán dependencia de transfusiones durante toda la vida y el trasplante de células precursoras hematopoyéticas es el único tratamiento curativo.

El tratamiento de la enfermedad por HbH necesita una monitorización mantenida del crecimiento y la disfunción orgánica. Están indicados los suplementos dietéticos con folato y multivitamínicos sin hierro. Los pacientes más mayores pueden presentar una reducción de la densidad ósea con deficiencia de vitamina D y calcio. Los suplementos de vitamina D están indicados si su concentración es baja y se debe fomentar una ingesta adecuada de calcio con la alimentación para mejorar la salud ósea. Se deberían evitar los suplementos de hierro porque los pacientes tienen riesgo de presentar sobrecarga de hierro. Se pueden producir necesidades intermitentes de transfusiones durante las infecciones intercurrentes, sobre todo en la HbH no asociada a deleción. En ocasiones está indicada la esplenectomía y, dado el alto riesgo de trombosis tras la esplenectomía, se debería plantear la administración de ácido acetilsalicílico u otro anticoagulante tras su realización. La hemosiderosis, secundaria a la absorción digestiva de hierro o la exposición a transfusiones, puede aparecer en los pacientes de mayor edad y necesitar tratamiento quelante. Puesto que la HbH es una hemoglobina inestable sensible al daño oxidativo, se deberían evitar los fármacos oxidantes. Hay que reconocer a las parejas con riesgo de hidropesía fetal y ofrecerles el diagnóstico molecular en el tejido fetal obtenido en fases precoces del embarazo. En las fases posteriores de este, la transfusión intrauterina puede mejorar la supervivencia fetal, pero los supervivientes necesitarán transfusiones crónicas o un trasplante de médula ósea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 490
Defectos enzimáticos

490.1 Deficiencia de piruvato cinasa

Amanda M. Brandow

La anemia hemolítica congénita se produce en personas homocigotas o heterocigotas compuestas para unos genes autosómicos recesivos que causan o bien una marcada reducción en la piruvato cinasa (PK) eritrocitaria (ERI) o la producción de una enzima anormal con actividad disminuida, que condiciona un trastorno en la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato. En los hematíes se altera la generación de trifosfato de adenosina (ATP) en este paso y se encuentran concentraciones bajas de ATP, piruvato y la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD^+) (fig. 490.1). La concentración de 2,3-difosfoglicerato está aumentada; este isómero facilita la liberación de oxígeno a partir de la hemoglobina, pero inhibe la hexocinasa y las enzimas del cortocircuito de la hexosa monofosfato. Además, se aprecia una disminución inexplicada de la suma de los nucleótidos de adenina (ATP, difosfato de adenosina y monofosfato de adenosina) y piridina (NAD^+ y la forma reducida del NAD), lo que altera aún más la glucólisis. Como consecuencia de la disminución del ATP, los eritrocitos no pueden mantener su contenido de potasio y agua, y se convierten en células rígidas con una esperanza de vida considerablemente menor.

ETIOLOGÍA

En los mamíferos existen dos genes de la PK, pero en los ERI solo se expresa *PKLR.* El gen humano *PKLR* se encuentra en el cromosoma 1q21 y se han descrito más de 180 mutaciones en este gen estructural, que codifica una proteína de 574 aminoácidos que forma un tetrámero funcional. Estas mutaciones pueden ser sin sentido, de unión o alteraciones de inserción-deleción y existe alguna correlación con el tipo, la localización y la sustitución de aminoácidos con la gravedad de la enfermedad. Casi todos los afectados son heterocigotos compuestos en los que existen dos defectos distintos del gen de la PK. Es muy probable que la variabilidad de la gravedad clínica se deba a la gran cantidad de combinaciones posibles. Las mutaciones 1456 C a T y 1529 G a son las mutaciones más frecuentes en la población de raza blanca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de PK oscilan desde una anemia hemolítica neonatal grave hasta una hemólisis leve y bien compensada que se manifiesta durante la vida adulta (tabla 490.1). En el periodo neonatal puede aparecer ictericia y anemia graves, y se han descrito casos de querníctero. En los niños mayores y en los adultos, la gravedad de la hemólisis es variable, con valores de hemoglobina (Hb) de 8 a 12 g/dl asociados a cierta palidez, ictericia y esplenomegalia. Los recuentos de reticulocitos a menudo muestran una elevación extrema, que refleja la grave hemólisis continua. Los pacientes que presentan estos hallazgos no suelen precisar transfusiones. Una forma grave de la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta en la población amish del Medio Oeste de Estados Unidos. El déficit de PK puede proporcionar protección contra el paludismo falciparum.

El elevado recuento reticulocitario se refleja como policromatofilia y ligera macrocitosis. Los esferocitos son raros, pero pueden observarse algunos picnocitos espiculados. El diagnóstico se basa en la demostración de una marcada reducción de la actividad de la PK eritrocitaria o de un aumento de la constante de disociación de Michaelis-Menten (K_m) por su sustrato, el fosfoenolpiruvato (variante con K_m elevada). Las demás actividades enzimáticas eritrocitarias son normales o están elevadas, como reflejo de la reticulocitosis. No se observan alteraciones de la hemoglobina. La actividad PK es normal en los leucocitos (LEU), por lo que han de ser eliminados cuidadosamente de los hemolisados de ERI para que la medición de la actividad PK sea

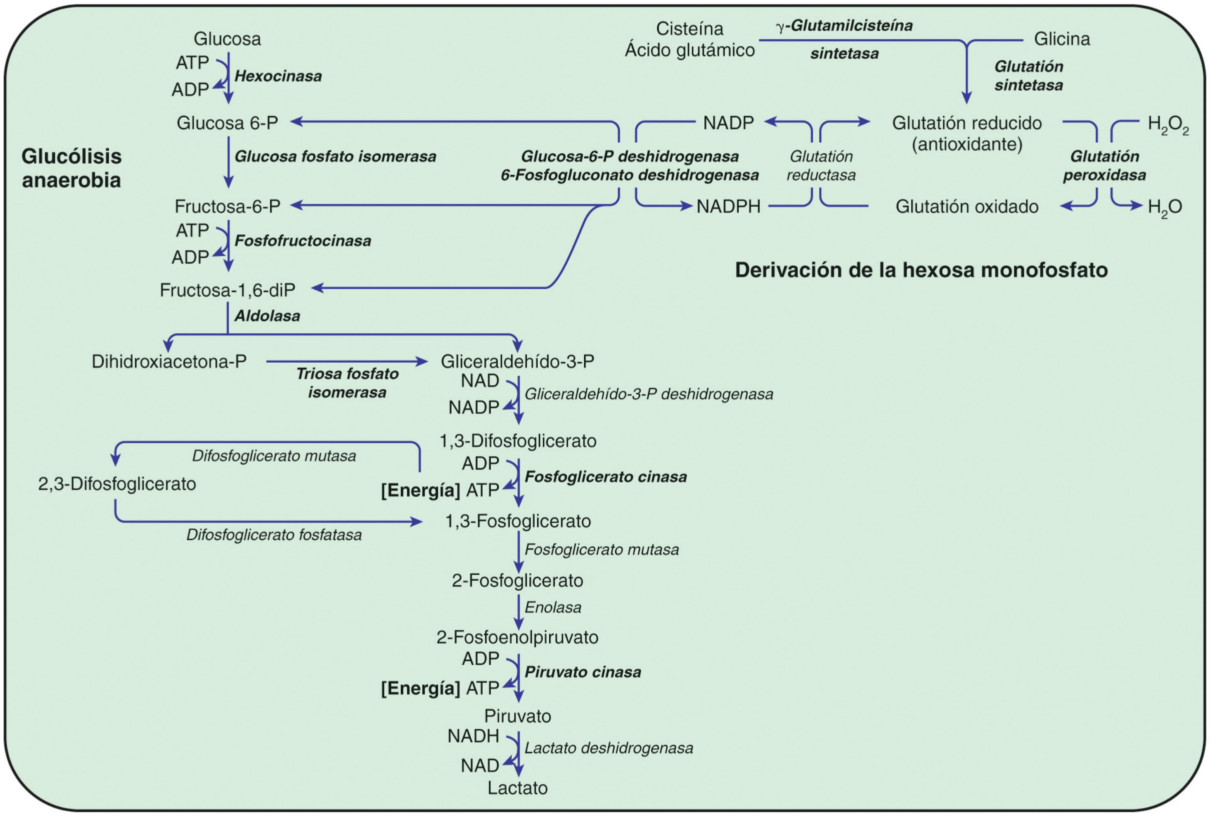

Fig. 490.1 **Metabolismo de los eritrocitos: vías de la glucólisis y de la hexosa monofosfato.** Las deficiencias enzimáticas con asociación demostrada a hemólisis se muestran en **negrita.** ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; NADP, dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato; NADPH, forma reducida del NADP.

Tabla 490.1 Variantes de la hexocinasa asociadas a anemia hemolítica

CLÍNICA	MANIFESTACIONES		PROPIEDADES DE LA HEXOCINASA DE LOS ERI			
Herencia	**Anemia**	**Otros**	**Actividad**	**Alteraciones cinéticas**	**Estabilidad**	**Movilidad**
—	+	Malformaciones congénitas	13-24*	0	—	—
Recesiva	++		15-20*	+	Normal	Anormal
Recesiva	++		16*	0	—	Anormal
Recesiva	+++	Hidropesía fetal	17			
Recesiva	+		20*	0	Normal	Normal
Recesiva	++	Baja actividad de la HK plaquetaria y de fibroblastos	20*	0	Baja	Normal
Recesiva	++	Baja actividad de la HK plaquetaria	25*	+	Normal	Anormal
Recesiva	+		25*	0	Baja	Normal
Dominante	+	Esferocitos, ovalocitos	30*	0	Baja	Normal
Recesiva	+	Retrasos del desarrollo y cognitivos	45[†]	+	Normal	Normal
Recesiva	+		50*	0	Normal	Normal
—	+	Malformaciones congénitas	33*	+	—	—
Recesiva	+		40-53*	+	Baja	Normal
—	+		50*	+	—	—
			53			
Dominante	+		45-91[†]	+	Normal	Anormal
Dominante	++	Baja actividad de la HK LEU	75*	+	Normal	Anormal
Recesiva	±		77[†]			

*Actividad enzimática máxima ($V_{máx}$) comparada con la de los controles con reticulocitosis.
[†]Actividad enzimática máxima ($V_{máx}$) comparada con la de los eritrocitos normales.
ERI, eritrocito; HK, hexocinasa; LEU, leucocito.
De *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 17-2, p 583).

fiable. Los portadores heterocigotos muestran una reducción moderada de la actividad PK.

TRATAMIENTO

En la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos puede estar indicada la fototerapia y la exanguinotransfusión. Las transfusiones de concentrado de hematíes son necesarias cuando la anemia es grave u ocurren crisis aplásicas. Si la gravedad de la anemia es constante y el paciente necesita transfusiones frecuentes, puede ser necesaria la quelación de hierro. Debe valorarse la esplenectomía después de los 5-6 años para reducir la necesidad de transfusiones y minimizar la sobrecarga de hierro. La esplenectomía no es curativa, pero tras ella se produce a menudo un llamativo ascenso de la concentración de Hb y de los recuentos eritrocitarios (30-60%). Se han descrito casos de muerte por sepsis neumocócica fulminante tras la extirpación del bazo, lo que indica la necesidad de vacunación contra los microorganismos encapsulados antes de la esplenectomía y la administración de una profilaxis con penicilina después de esta. La esplenectomía también se ha asociado a trombosis e hipertensión pulmonar. Se debe sospechar litiasis biliar en todos los pacientes con anemia hemolítica congénita y dolor abdominal recurrente. Actualmente, no hay ningún tratamiento curativo; se está estudiando un activador farmacológico de la PK en ensayos clínicos en fases tempranas. La evolución natural de la enfermedad es limitada y actualmente se está estudiando con un registro internacional.

490.2 Otras deficiencias de enzimas glucolíticas

Amanda M. Brandow

Se han descrito anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas de gravedad variable asociadas a deficiencias de otras enzimas de la vía glucolítica, como la hexocinasa, la glucosa fosfato isomerasa y la aldolasa, todas ellas heredadas de forma autosómica recesiva. La **deficiencia de fosfofructocinasa** afecta, sobre todo, a los judíos asquenazíes en Estados Unidos y conlleva hemólisis asociada a una miopatía clasificada como **glucogenosis de tipo VII** (v. cap. 105.1). Desde el punto de vista clínico, la anemia hemolítica se complica con debilidad muscular, intolerancia al esfuerzo, calambres y, a veces, mioglobinuria. Los análisis enzimáticos de la fosfofructocinasa indican concentraciones bajas tanto en los hematíes como en el músculo.

La **deficiencia de triosa fosfato isomerasa** es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a muchos sistemas. Los pacientes desarrollan anemia hemolítica, alteraciones cardíacas y afectación de la motoneurona inferior y del haz piramidal, con o sin signos de afectación cerebral. Suelen morir durante la primera infancia. El gen de la triosa fosfato isomerasa se encuentra en el cromosoma 12 y ha sido clonado y secuenciado.

La **fosfoglicerato cinasa (PGK)** es el primer paso generador de ATP en la vía de la glucólisis. Se han descrito, al menos, 23 familias con deficiencia de esta enzima, que es la única enzima glucolítica que se transmite en el cromosoma X. Los varones afectados pueden mostrar alteraciones extrapiramidales, miopatía, convulsiones y un retraso mental variable junto a la anemia hemolítica. Nueve pacientes japoneses tenían síntomas neurológicos o miopáticos con hemólisis, 6 presentaban solo hemólisis, 7 tenían síntomas solo neurológicos o miopáticos, y 1 era asintomático. El gen de la PGK es especialmente grande y comprende 23 kb; puede tener varias anomalías genéticas, entre ellas sustituciones de nucleótidos, deleciones y mutaciones de aminoácido invertidas y por división, que pueden producir deficiencias de la enzima.

DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS DE LA VÍA DE LA HEXOSA MONOFOSFATO

La función más importante de la vía de la hexosa monofosfato consiste en mantener el glutatión en su estado reducido (GSH) como protección contra la oxidación de los ERI (v. fig. 490.1). Alrededor del 10% de la glucosa captada por los ERI pasa por esta vía para producir la forma reducida del dinucleótido de NAD fosfato (NADPH) necesaria para la conversión del glutatión oxidado en GSH. El mantenimiento del GSH es esencial para la inactivación fisiológica de los compuestos oxidantes que, como el peróxido de hidrógeno, son generados en los eritrocitos. Si disminuye el glutatión o cualquier otra sustancia o enzima necesarias para el mantenimiento del estado reducido, los grupos SH de la membrana eritrocitaria se oxidarán y la hemoglobina se desnaturalizará, e incluso puede precipitar en los hematíes para formar las inclusiones denominadas **cuerpos de Heinz.** Una vez formados estos cuerpos, se produce una hemólisis aguda secundaria a la lesión causada por la hemoglobina precipitada en la membrana eritrocitaria, el agente oxidante y la acción del bazo. A continuación, los hematíes alterados se retiran rápidamente de la circulación.

490.3 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras deficiencias relacionadas

Amanda M. Brandow

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la enfermedad más frecuente de las que afectan a las enzimas de la vía de la hexosa monofosfato y es responsable de dos síndromes clínicos, una anemia hemolítica *aguda* episódica y una anemia hemolítica *crónica* espontánea no esferocítica. Las manifestaciones más frecuentes son la ictericia neonatal y la anemia hemolítica aguda episódica, inducida por infecciones, algunos fármacos y, más rara vez, por ciertas habas. Esta deficiencia ligada al cromosoma X afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo y representa el 4,9% de la prevalencia global. La distribución global de esta enfermedad es similar a la del paludismo, lo que supone un ejemplo de «polimorfismo equilibrado», en el que se produce una ventaja evolutiva de resistencia al paludismo falciparum en las mujeres heterocigotas que contrarresta el pequeño efecto negativo de los varones hemicigotos afectados.

La deficiencia se debe a la transmisión hereditaria de alguno del gran número de alelos anormales del gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Se han descrito alrededor de 140 mutaciones en el gen responsable de la síntesis de la proteína G6PD. Existe una base de datos accesible a través de una página web (www.bioinf.org.uk/g6pd). La figura 490.2 muestra algunas de las mutaciones que producen hemólisis episódica frente a crónica. Los casos más leves son los debidos a mutaciones cercanas al extremo *amino* de la molécula de G6PD, mientras que la anemia hemolítica crónica no esferocítica se asocia con mutaciones agrupadas cerca del extremo *carboxilo.* La enzima normal presente en la mayor parte de la población es la G6PD B+ y en la población afroamericana es frecuente una variante normal designada G6PD A+.

ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA EPISÓDICA O INDUCIDA

Etiología

La G6PD cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato a ácido 6-fosfoglucónico. Esta reacción produce NADPH, que mantiene el GSH (glutatión en su estado funcional reducido; v. fig. 490.1). El GSH proporciona protección

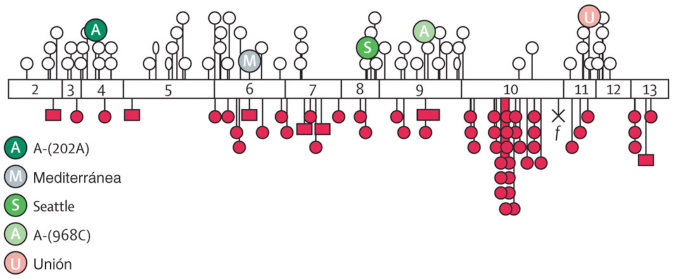

Fig. 490.2 Mutaciones más frecuentes en la secuencia de codificación del gen *G6PD.* Los exones se muestran como *cuadrados numerados.* Los *círculos blancos* representan mutaciones que producen variantes de las clases II y III. Los *círculos de color* representan mutaciones esporádicas que producen variantes graves (clase I). Las *elipses blancas* representan mutaciones que producen variantes de clase IV. *Cruz,* mutación finalizadora; *cuadrado de color,* deleción pequeña; *f,* mutación del sitio de ayuste. 202A y 968C son los dos sitios se sustitución de bases en la G6PD-A. *(De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency,* Lancet *371:64-74, 2008.)*

contra amenazas oxidativas por parte de ciertos fármacos e infecciones, que de otro modo producirían la precipitación de la hemoglobina (cuerpos de Heinz) o dañarían la membrana eritrocitaria.

La síntesis de la G6PD de los hematíes depende de un gen situado en el cromosoma X. Por tanto, las mujeres heterocigotas tienen una actividad enzimática intermedia y poseen dos poblaciones de hematíes: una normal y la otra con deficiencia de la actividad de G6PD. Puesto que presentan menos células susceptibles, la mayoría de las mujeres heterocigotas no experimentan hemólisis clínica cuando se exponen a fármacos oxidantes. En raras ocasiones, la mayor parte de los eritrocitos de las mujeres heterocigotas son deficientes en G6PD ya que la inactivación del cromosoma X normal es aleatoria y en ocasiones se encuentra exagerada (hipótesis de Lyon-Beutler).

Por tanto, las enfermedades que afectan a esta enzima son más frecuentes en los varones que en las mujeres. Alrededor del 13% de los varones afroamericanos tiene una enzima mutante **(G6PD A−),** con deficiencia de actividad G6PD (5-15% en relación con los valores normales). Los italianos, griegos y otros grupos étnicos mediterráneos, de Oriente Medio, África y Asia muestran también una gran incidencia, que oscila entre el 5 y el 40%, de una variante designada **G6PD B− (G6PD mediterránea).** En estas variantes, la actividad G6PD de las mujeres homocigotas o de los varones hemicigotos es <5% del valor normal. Por tanto, el defecto es *menos grave* en los norteamericanos descendientes de africanos que en los de ascendencia europea. En alrededor del 5% de la población china se identifica una tercera enzima mutante con importante reducción de la actividad **(G6PD cantonesa).**

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con deficiencia de G6PD se encuentran asintomáticos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad a no ser que se desencadenen por infecciones, fármacos o la ingesta de habas. La hemólisis se produce típicamente a las 24-48 horas de la ingesta de sustancias con **propiedades oxidantes.** En los casos graves, aparecen hemoglobinuria e ictericia y la concentración de Hb puede caer rápidamente. Los fármacos que producen hemólisis en estos pacientes son la aspirina, las sulfamidas, la rasburicasa y los antipalúdicos, como la primaquina (tabla 490.1). El grado de hemólisis varía según el agente desencadenante, la cantidad ingerida y la gravedad de la deficiencia enzimática. En algunos pacientes, la ingestión de habas también puede producir un síndrome hemolítico agudo denominado **fabismo.** Las habas contienen divicina, isouramilo y convicina, que, en último término, producen peróxido de hidrógeno y otros productos reactivos del oxígeno. El fabismo se asocia con mayor frecuencia a la variante G6PD B$^-$.

Tabla 490.2 Agentes desencadenantes de hemólisis en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

FÁRMACOS	*Otros*
Antibacterianos	Acetanilida
Sulfamidas	Análogos de la vitamina K
Ciprofloxacino	Azul de metileno
Moxifloxacino	Azul de toluidina
Norfloxacino	Probenecid
Ofloxacino	Ácido acetilsalicílico
Dapsona	Fenazopiridina
Trimetoprima-sulfametoxazol	Rasburicasa
Ácido nalidíxico	PRODUCTOS QUÍMICOS
Cloranfenicol	Fenilhidracina
Nitrofurantoína	Benceno
Antipalúdicos	Naftaleno (bolas de naftalina)
Primaquina	2,4,6-Trinitrotolueno
Pamaquina	ENFERMEDADES
Cloroquina	Acidosis diabética
Quinacrina	Hepatitis
Antihelmínticos	Sepsis
β-Naftol	
Estibofén	
Niridazol	

De Asselin BL, Segel GB: En Rakel R, editor: *Conn's current therapy*, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p 341.

En la variante A$^-$ disminuye la estabilidad del dímero plegado de proteína, defecto que se acentúa con la edad de los ERI. La hemólisis disminuye a medida que los eritrocitos más antiguos son destruidos, incluso aunque se siga administrando el fármaco. Esta recuperación se debe al hecho de que la enzima con labilidad dependiente de la edad es abundante y más estable en los hematíes más jóvenes (fig. 490.3). La reticulocitosis asociada hace que se compense el proceso hemolítico, por lo que la hemoglobina puede encontrarse levemente reducida a pesar de la exposición continuada al agente desencadenante.

La deficiencia de G6PD puede producir hemólisis en el periodo neonatal. En la deficiencia de G6PD de tipo A$^-$ se ha observado hemólisis espontánea e hiperbilirrubinemia en los prematuros. Los recién nacidos con variedades de G6PD B$^-$ y G6PD cantonesa pueden presentar hiperbilirrubinemia e incluso querníctero. Los neonatos en los que coexiste la deficiencia de G6PD y una mutación del promotor de la uridina difosfato-glucuronil transferasa (UGT1A1), observada en el **síndrome de Gilbert**, presentan una ictericia neonatal más grave. Cuando una gestante toma fármacos oxidantes, puede transmitirlos a un feto con deficiencia de G6PD y provocar anemia hemolítica e ictericia que se manifiesten en el momento del nacimiento.

Pruebas de laboratorio

La aparición de una hemólisis aguda generalmente provoca una caída muy rápida de la Hb y del hematocrito. Si el episodio es grave, las proteínas de unión con la hemoglobina, como la haptoglobina, se saturarán y aparecerá

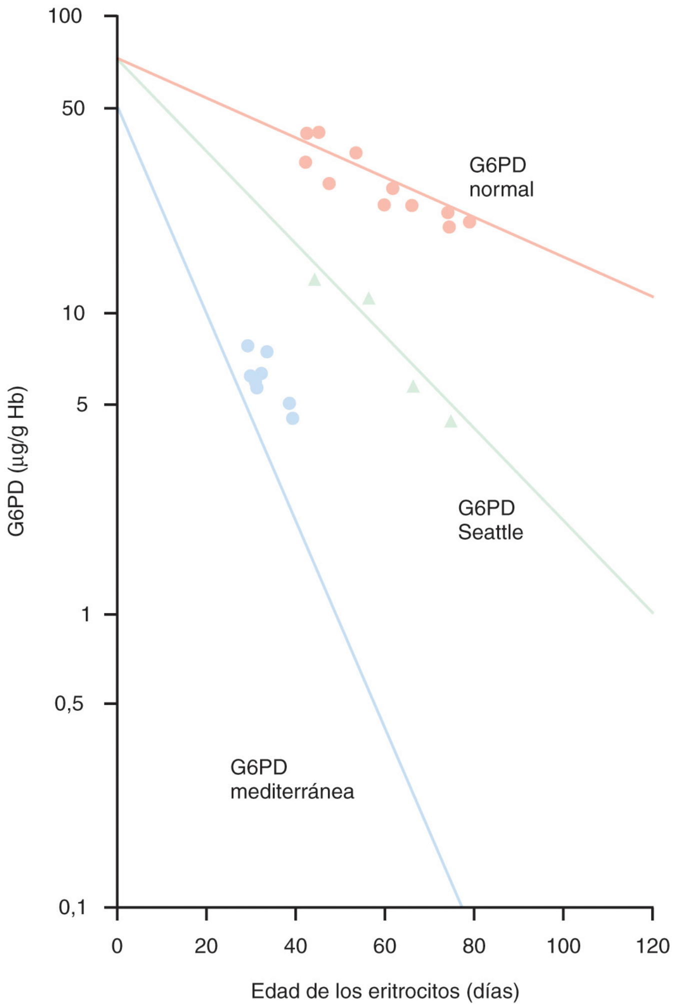

Fig. 490.3 **El principal mecanismo de la deficiencia de G6PD en los ERI es la inestabilidad *in vivo* de la enzima mutante.** Para muchas variantes de la G6PD, como las dos que se estudian en este caso, es esencialmente la aceleración de un proceso que normalmente tiene lugar con el envejecimiento de los ERI en la circulación. Hb, hemoglobina. *(Adaptada de Morelli A, Benatti U, Gaetani GF, et al: Biochemical mechanisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency,* Proc Natl Acad Sci USA *75:1979-1983, 1978.)*

hemoglobina libre en el plasma y, más tarde, en la orina. Las extensiones no teñidas o con tinción supravital de los ERI revelan hemoglobina precipitada o cuerpos de Heinz. Las inclusiones eritrocitarias no son visibles en las extensiones teñidas con Wright. Las células que contienen estas inclusiones dejan de verse después de los primeros 3 o 4 días de evolución de la enfermedad, ya que son eliminadas con rapidez de la circulación. Además, en las extensiones sanguíneas pueden observarse eritrocitos que parecen tener un mordisco en la periferia («células mordidas») y **policromasia** (hematíes más grandes, azulados), signos que representan reticulocitosis (fig. 490.4).

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la demostración directa o indirecta de la disminución de la actividad de G6PD en los eritrocitos. Con la medición directa se identifican actividades enzimáticas ≤10% en comparación con los valores normales; la reducción de la actividad es mayor en los descendientes de europeos y en los asiáticos que en los estadounidenses de ascendencia africana. Las pruebas de detección selectiva satisfactorias dependen de la decoloración del azul de metileno, de la reducción de la metahemoglobina o de la fluorescencia del NADPH. Inmediatamente después del episodio hemolítico, las células predominantes son los reticulocitos y los hematíes jóvenes. En la variante A^- (africana), estas células jóvenes poseen una actividad enzimática significativamente mayor que las células más viejas. Por tanto, puede ser preciso diferir el estudio algunas semanas para demostrar una reducción diagnóstica de la actividad enzimática. El diagnóstico puede sospecharse cuando la actividad de la G6PD se encuentra en el límite bajo de la normalidad y asociada a un elevado recuento eritrocitario. Las variantes de G6PD pueden detectarse también con electroforesis y análisis molecular. Se debería plantear una deficiencia de G6PD en todos los pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia y actividad de G6PD en el límite inferior.

Prevención y tratamiento

La medida terapéutica más importante es la prevención de la hemólisis. Siempre que sea posible, antes de administrar un fármaco oxidante a los varones pertenecientes a grupos étnicos con incidencia elevada de deficiencia de G6PD (p. ej., griegos, italianos del sur, judíos sefardíes, filipinos, chinos del sur, estadounidenses descendientes de africanos y tailandeses), deberá haberse descartado este defecto. Las dosis habituales de aspirina y trimetoprima-sulfametoxazol no producen hemólisis clínicamente importante en la variante A^-. La aspirina administrada en las dosis utilizadas para tratar la fiebre reumática aguda (60-100 mg/kg/24 h) puede provocar un episodio hemolítico grave. También se deben realizar pruebas para detectar la deficiencia de G6PD en los lactantes con ictericia neonatal grave que pertenecen a estos grupos étnicos, debido al riesgo superior que tienen de presentar esta enfermedad. Ante un cuadro de hemólisis grave pueden ser necesarias las transfusiones, aunque lo habitual es que el paciente se recupere al retirar el agente oxidante.

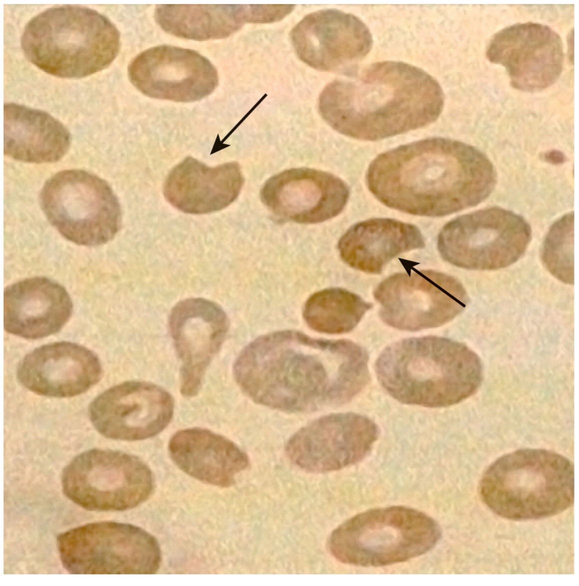

Fig. 490.4 Cambios morfológicos en los eritrocitos (anisopoiquilocitosis, células mordidas) durante la hemólisis aguda en un paciente con déficit de G6PD. Las *flechas* señalan las células mordidas. La anisopoiquilocitosis consiste en la presencia de eritrocitos con alteraciones en su forma o tamaño. *(De Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Lancet 371:64-74, 2008.)*

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CRÓNICAS ASOCIADAS A DEFICIENCIAS DE G6PD O A FACTORES RELACIONADOS

En algunos casos de deficiencias importantes de G6PD causadas por variantes de la enzima, en especial asociadas a defectos de la cantidad, la actividad o la estabilidad, se han descrito **anemias hemolíticas crónicas no esferocíticas.** Los defectos genéticos que conducen a la hemólisis crónica se encuentran localizados, sobre todo, en la región del lugar de unión del NAPD, cerca del extremo carboxilo de la proteína (v. fig. 490.2). Estos defectos son las variantes Loma Linda, Tomah, Iowa, Beverly Hills, Nashville, Riverside, Santiago de Cuba y Andalus. Las personas con deficiencia de G6PD B^- tienen, a veces, hemólisis crónica y su proceso hemolítico puede agravarse tras la ingestión de fármacos oxidantes. El valor de la esplenectomía en estas formas de hemólisis crónica es muy escaso.

Otros defectos enzimáticos pueden alterar la regeneración del GSH como un «cárter» oxidante (v. fig. 490.1). Se ha descrito una anemia crónica no esferocítica leve asociada a disminución del GSH eritrocitario por deficiencias de γ-glutamilcisteína sintetasa o de GSH sintetasa. La deficiencia de 6-fosfogluconato deshidrogenasa también se asocia sobre todo a hemólisis provocada por fármacos y en los recién nacidos se ha relacionado la hemólisis con hiperbilirrubinemia con una deficiencia de GSH peroxidasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 491
Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares: anemias hemolíticas inmunitarias

Amanda M. Brandow

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS

Varios agentes extrínsecos y enfermedades pueden favorecer la destrucción prematura de los eritrocitos (ERI). Entre los mejor definidos se encuentran los anticuerpos asociados a las anemias hemolíticas inmunitarias. La clave para el diagnóstico de este grupo de enfermedades es una prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva, que detecta el revestimiento de inmunoglobulinas o de componentes del complemento sobre la superficie de los ERI. La enfermedad hemolítica inmunitaria más importante en pediatría es la **enfermedad hemolítica neonatal** (eritroblastosis fetal), causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos activos contra los ERI del feto, es decir, una anemia hemolítica isoinmunitaria (v. cap. 124.2).

Existen otras diversas anemias hemolíticas que son de origen **autoinmunitario** (tabla 491.1) y que pueden ser idiopáticas o relacionadas con diversas infecciones (virus de Epstein-Barr, rara vez VIH, citomegalovirus y micoplasma), con enfermedades de origen inmunitario (lupus eritematoso sistémico [LES], artritis reumatoide), con inmunodeficiencia (agammaglobulinemia, trastornos linfoproliferativos autoinmunitarios y disgammaglobulinemias), con neoplasias (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y con fármacos (metildopa, L-dopa). Otros medicamentos (penicilinas, cefalosporinas) producen una hemólisis debida a «anticuerpos dependientes del fármaco» (es decir, anticuerpos dirigidos contra el fármaco y, en algunos casos, también contra antígenos de la membrana eritrocitaria).

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS «CALIENTES»

Etiología

En las anemias hemolíticas autoinmunitarias, los autoanticuerpos se dirigen contra los antígenos de la membrana de los eritrocitos, pero la patogenia de la inducción de dichos anticuerpos es dudosa. El autoanticuerpo podría deberse a una respuesta inmunitaria incorrecta contra un antígeno eritrocitario u otro epítopo antigénico similar a un antígeno eritrocitario, fenómeno conocido como *mimetismo molecular.* También es posible que un agente infeccioso altere la membrana del hematíe y la convierta en antigénica o «extraña» para el huésped. Los anticuerpos suelen reaccionar contra *epítopos* (antígenos) que son «públicos» o comunes a todos los eritrocitos humanos como, por ejemplo, las proteínas Rh.

En la mayoría de los casos de **hemólisis por anticuerpos calientes** no puede encontrarse ninguna causa subyacente y se habla de enfermedades *primarias* o idiopáticas (v. tabla 491.1). Si la hemólisis autoinmunitaria se asocia a una enfermedad subyacente como, por ejemplo, un trastorno linfoproliferativo, un LES, un síndrome de Evans o una inmunodeficiencia, recibirá el calificativo de *secundaria.* Los fármacos podrían estar implicados hasta en el 20% de los casos de hemólisis inmunitaria (tabla 491.2).

Los medicamentos (penicilinas y, a veces, cefalosporinas) que causan hemólisis a través de un mecanismo de «hapteno» (inmunitario, pero no autoinmunitario) se unen con fuerza a la membrana de los ERI. Los anticuerpos producidos contra el fármaco, tanto recién formados como preexistentes, se fijan a las moléculas de aquel adosadas a la superficie de los ERI, provocando su destrucción en el bazo. En otros casos, algunos compuestos, como la quinina o la quinidina, no se unen a los ERI sino que más bien forman parte de un «complejo ternario» formado por el fármaco, un antígeno de la membrana del ERI y un anticuerpo que reconoce a ambos (v. tabla 491.2). A través de mecanismos desconocidos, la metildopa y, a veces, las cefalosporinas pueden incitar la formación de verdaderos anticuerpos contra los antígenos de la membrana de los ERI, por lo que no se necesita la presencia del fármaco para causar hemólisis. Las cefalosporinas son la causa más frecuente de anemia hemolítica autoinmunitaria medicamentosa.

Tabla 491.1 Enfermedades caracterizadas por destrucción eritrocitaria de tipo inmunitario

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A ALTAS TEMPERATURAS
Primaria (idiopática)
Secundaria
Trastornos linfoproliferativos
Enfermedades del tejido conjuntivo (sobre todo, lupus eritematoso sistémico)
Neoplasias no linfoides (p. ej., tumores ováricos)
Enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., colitis ulcerosa)
Inmunodeficiencias
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CAUSADA POR AUTOANTICUERPOS QUE REACCIONAN A BAJAS TEMPERATURAS (SÍNDROMES HEMOLÍTICOS CRIOPÁTICOS)
Enfermedad por aglutininas frías primaria (idiopática)
Enfermedad por aglutininas frías secundaria
Trastornos linfoproliferativos
Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae,* virus de Epstein-Barr)
Hemoglobinuria paroxística por frío
Primaria (idiopática)
Síndromes virales (lo más frecuente)
Sífilis congénita o terciaria
ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNITARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS (v. tabla 491.2)
Adsorción de hapteno/fármaco (p. ej., penicilina)
Complejo (inmunitario) ternario (p. ej., quinina o quinidina)
Verdadera inducción de autoanticuerpos (p. ej., metildopa)

Adaptada de Packman CH: Autoimmune hemolytic anemias. En Rakel R, editor: *Conn's current therapy*, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p 305.

Manifestaciones clínicas

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias pueden adoptar dos patrones clínicos generales. El primero, una forma *transitoria aguda* que dura de 3 a 6 meses y que afecta, sobre todo, a niños de 2 a 12 años, constituye el 70-80% de los casos. A menudo va precedido de una infección, en general respiratoria. El comienzo puede ser agudo, con palidez, ictericia, fiebre y hemoglobinuria, o más gradual, con un cuadro en el que predominan la fatiga y la palidez. El bazo suele estar aumentado de tamaño y es el lugar fundamental donde se destruyen los eritrocitos recubiertos por la IgG. Las enfermedades sistémicas subyacentes son poco frecuentes. Otras características de la forma aguda son la respuesta constante a los glucocorticoides, la reducida tasa de mortalidad y la recuperación total. El otro patrón clínico conlleva un curso *crónico y prolongado,* y es mucho más común en lactantes y niños mayores de 12 años. La hemólisis puede prolongarse durante muchos meses o años. Son frecuentes las alteraciones de los demás elementos formes sanguíneos y la respuesta a los glucocorticoides es variable e inconstante.

Pruebas de laboratorio

En muchos casos, la anemia es intensa, con concentraciones de hemoglobina <6 g/dl. La esferocitosis y la policromasia son importantes (lo que refleja la respuesta reticulocitaria). Más del 50% de los eritrocitos circulantes son reticulocitos, con presencia en ocasiones de ERI nucleados. En algunos casos hay recuentos reticulocitarios bajos, sobre todo al principio del episodio. Es habitual encontrar leucocitosis. El recuento plaquetario suele ser normal, pero a veces se observa concomitantemente una púrpura trombocitopénica inmunitaria **(síndrome de Evans).** Los pacientes con síndrome de Evans a menudo padecen o pueden terminar padeciendo una enfermedad crónica que puede ser un LES, un síndrome de inmunodeficiencia o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

Los resultados de la **prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)** son muy positivos y, a veces, es posible demostrar la presencia de anticuerpos libres en el suero **(prueba de Coombs indirecta).** Estos

Tabla 491.2 Selección de fármacos causantes de hemólisis inmunitaria

MECANISMO	ABSORCIÓN DEL FÁRMACO (HAPTENO)	COMPLEJO TERNARIO (INMUNITARIO)	INDUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS
Prueba de antiglobulina directa	Anti-IgG positiva	Anti-C3 positiva	Anti-IgG positiva
Lugar de la hemólisis	Extravascular	Intravascular	Extravascular
Fármacos	Penicilinas Cefalosporinas 6-Mercaptopurina Tetraciclina Oxaliplatino Hidrocortisona	Cefalosporinas Quinidina Anfotericina B Hidrocortisona Rifampicina Metformina Quinina Probenecid Clorpromacina Oxaliplatino	α-Metildopa Cefalosporinas Oxaliplatino L-Dopa Procainamida Ibuprofeno Diclofenaco Interferón alfa

Adaptada de Packman CH: Hemolytic anemia resulting from immune injury. En Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, editors: *Williams Hematology*, ed 8, New York, 2010, McGraw-Hill.

anticuerpos son activos a 35-40 °C (anticuerpos «calientes») y la mayoría son la clase de la inmunoglobulina G (IgG). Para ser activos, no necesitan la participación del complemento. Los anticuerpos del suero y los que se extraen de los eritrocitos reaccionan con los ERI de muchas personas, además de con los del paciente. Solían considerarse *panaglutininas inespecíficas,* pero estudios cuidadosos revelaron que en el 70% de los pacientes (≈50% de los adultos) son específicos de los antígenos eritrocitarios del sistema Rh. En los ERI, y junto a la IgG, es posible detectar complemento, en especial fragmentos de C3b. *Raramente* la prueba de Coombs es negativa debido a la sensibilidad de esta reacción. Para obtener reacciones positivas hace falta que sobre la membrana del eritrocito existan al menos 260-400 moléculas de IgG por célula. Para detectar los anticuerpos en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria «Coombs negativa», hay que recurrir a pruebas especiales. En la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, la prueba de Coombs directa puede detectar solo IgG, IgG y fragmentos de complemento, o solo fragmentos de complemento si la concentración de IgG fijada a los eritrocitos se encuentra por debajo del límite de detección del reactivo de Coombs anti-IgG.

Tratamiento

Las transfusiones solo aportan un beneficio transitorio, pero pueden salvar la vida del paciente en casos de anemia grave en tanto se espera el efecto de otros tratamientos. En general, todas las unidades estudiadas previamente a la transfusión suelen ser serológicamente incompatibles. Es importante identificar el grupo sanguíneo ABO del paciente con el fin de evitar una reacción hemolítica transfusional mediada por anti-A o anti-B. El banco de sangre también debería estudiar la presencia de un aloanticuerpo subyacente, que podría causar la hemólisis rápida de los eritrocitos transfundidos. Cuando no haya habido transfusiones ni gestaciones previas es poco probable que se presenten aloanticuerpos. La comunicación precoz entre el médico y el hematólogo del banco de sangre resulta fundamental. Sin transfusión, la morbilidad del lactante o del niño con anemia intensa puede ser muy grave y el paciente podría incluso morir.

Cuando la enfermedad es leve y la hemólisis está compensada, no se precisa tratamiento. *Si la hemólisis es intensa y provoca una anemia grave o sintomática, deberá iniciarse la administración de glucocorticoides.* Estos fármacos reducen la velocidad de la hemólisis porque bloquean la función de los macrófagos al disminuir la expresión del receptor Fcγ, reducen la producción de autoanticuerpos y, quizá, potencian la separación entre los anticuerpos y los eritrocitos. La posología es de 2 (mg/kg)/24 horas de *prednisona* o equivalente. En algunos pacientes con hemólisis grave pueden ser necesarias dosis de hasta 6 (mg/kg)/24 horas de prednisona. El tratamiento debe mantenerse hasta que la velocidad de la hemólisis disminuya, momento en el que se inicia la reducción gradual de la posología. En caso de recaída, puede ser necesario volver a administrar las dosis iniciales. La enfermedad tiende a remitir de manera espontánea en pocas semanas o meses. Los resultados de la prueba de Coombs pueden seguir siendo positivos, incluso aunque se normalice la concentración de hemoglobina (Hb). Por lo general, es seguro interrumpir el tratamiento con prednisona cuando se negativicen los resultados de la prueba de Coombs directa. Cuando la anemia hemolítica sigue siendo grave a pesar de los glucocorticoides o si para mantener una concentración razonable de Hb se precisan dosis muy altas, puede intentarse la administración de inmunoglobulina intravenosa (i.v.). El *rituximab*, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, la fuente de producción de anticuerpos, *ha resultado eficaz en los casos crónicos resistentes al tratamiento convencional.* La plasmaféresis se ha utilizado en los casos resistentes, pero generalmente no es de ayuda. La esplenectomía resulta parcialmente beneficiosa, pero conlleva un riesgo mayor de infección por microorganismos encapsulados, sobre todo en pacientes <6 años. En estos casos está indicada la profilaxis con las vacunas adecuadas (antineumocócicas, antimeningocócicas y contra *Haemophilus influenzae* de tipo b) antes de la intervención y con penicilina oral tras esta. La trombosis y la hipertensión pulmonar son también problemas que se detectan con una frecuencia cada vez mayor después de la esplenectomía.

Evolución y pronóstico

La gravedad de la forma aguda de la enfermedad hemolítica autoinmunitaria idiopática de la infancia es variable, pero el trastorno es autolimitado y la mortalidad secundaria a una anemia intratable es rara. Alrededor del 30% de los pacientes presenta hemólisis crónica, asociada a menudo a una enfermedad subyacente como LES, inmunodeficiencia o linfoma. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes adultos con hemólisis inmunitaria predispone a la trombosis. En los casos crónicos, la mortalidad depende de la enfermedad primaria.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS «FRÍOS»

Los anticuerpos «fríos» provocan la aglutinación de los eritrocitos a temperaturas <37 °C. En su mayoría son de clase IgM y necesitan la participación del complemento para presentar actividad hemolítica. La temperatura más elevada a la que producen aglutinación de los ERI se denomina *amplitud térmica.* Los anticuerpos con mayor amplitud térmica, es decir, los que pueden fijarse a los eritrocitos a temperatura corporal provocan hemólisis ante una exposición a un ambiente frío. Los títulos de anticuerpos más elevados corresponden a los casos de mayor amplitud térmica.

Enfermedad por aglutininas frías

Los anticuerpos fríos suelen ser específicos de oligosacáridos antigénicos del sistema I/i. Puede manifestarse como una enfermedad por aglutininas frías idiopática o primaria, de forma secundaria a infecciones, por ejemplo, por *Mycoplasma pneumoniae* o virus de Epstein-Barr, o asociados a trastornos linfoproliferativos. Tras la infección por *M. pneumoniae,* los niveles de anti-I pueden aumentar de manera considerable y a veces se miden incrementos enormes, con títulos ≥1:30.000. El anticuerpo es específico para el antígeno I y, por tanto, reacciona mal con los eritrocitos del cordón umbilical, que poseen, sobre todo, antígeno i y concentraciones bajas de I. Los pacientes con mononucleosis infecciosa presentan, en ocasiones, una enfermedad por aglutininas frías y sus anticuerpos suelen tener especificidad i. Este anticuerpo produce menos hemólisis en los adultos que en los niños, ya que los eritrocitos de los adultos poseen menos moléculas i. Los ERI se aglutinan espontáneamente con el frío e *in vitro,* y en las extensiones de sangre se encuentran agregados eritrocitarios **(formación de pilas de monedas).** El volumen corpuscular medio (VCM) puede parecer erróneamente alto debido a la aglutinación celular y la reticulocitosis. La gravedad de la hemólisis depende de la amplitud térmica del anticuerpo, que a su vez depende en parte del título de anticuerpos IgM.

Cuando los títulos de anticuerpos fríos son muy altos y su actividad se desarrolla a temperaturas parecidas a la temperatura corporal normal, puede producirse una hemólisis intravascular con **hemoglobinemia** y **hemoglobinuria,** que aumenta cuando el paciente se expone al frío (temperatura exterior o alimentos ingeridos). Cada molécula de IgM puede activar una molécula de C1, por lo que en la enfermedad por aglutininas frías se encuentra gran cantidad de complemento sobre los ERI. Estos ERI sensibilizados pueden sufrir lisis intravascular mediada por el complemento o pueden ser destruidos en el hígado y en el bazo. En los ERI solo se detecta complemento, no IgM, porque la IgM se elimina durante los pasos de lavado de la prueba de antiglobulina directa (Coombs).

La enfermedad por aglutininas frías es menos frecuente en los niños que en los adultos y en la mayoría de los casos se manifiesta por un episodio agudo y autolimitado de hemólisis. La transfusión de ERI está indicada por los síntomas y la gravedad de la anemia. Los glucocorticoides son mucho menos eficaces en esta enfermedad que en la enfermedad hemolítica producida por anticuerpos calientes. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y se debe tratar cualquier enfermedad subyacente, si existe. En los casos poco frecuentes de hemólisis grave, se puede utilizar inmunosupresión y plasmaféresis. Existen varias descripciones de tratamiento satisfactorio de la enfermedad por aglutininas frías con rituximab, que produce un eficaz agotamiento de los linfocitos B. La esplenectomía no es útil en esta enfermedad.

Hemoglobinuria paroxística por frío

La hemoglobinuria paroxística por frío se debe a la **hemolisina de Donath-Landsteiner (D-L),** un autoanticuerpo IgG que reacciona a bajas temperaturas y posee especificidad anti-P. *In vitro,* el anticuerpo D-L se une a los ERI en frío y estos se lisan por el complemento cuando la temperatura aumenta a 37 °C. Se cree que *in vivo* se produce una secuencia similar cuando los ERI se desplazan desde las extremidades inferiores hasta las porciones más templadas de la circulación. Casi todos los casos publicados fueron autolimitados; muchos pacientes solo tienen un paroxismo de hemólisis. La sífilis congénita o adquirida era antes la causa más frecuente de hemoglobinuria paroxística por frío, pero en la actualidad la mayor parte de los casos se asociaron a infecciones virales inespecíficas. El tratamiento consiste en transfusiones cuando la anemia es grave y en evitar las temperaturas ambientales bajas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 492

Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares

Amanda M. Brandow

HEMÓLISIS POR FRAGMENTACIÓN

Véase la tabla 484.2 en el capítulo 484.

En las anemias hemolíticas, la destrucción de los eritrocitos (ERI) puede deberse a una **lesión mecánica** producida cuando la célula atraviesa un lecho vascular alterado. El daño puede ser microvascular, cuando la fibrina desgarra a los ERI en los capilares durante una coagulación intravascular o cuando la enfermedad renovascular acompaña al **síndrome hemolítico urémico (SHU)** (v. cap. 538.5) o a la **púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)** (v. cap. 511.5). En el **síndrome de Kasabach-Merritt** (hemangioma gigante y trombocitopenia; v. cap. 532) o cuando una prótesis valvular cardíaca se epiteliza mal, los vasos afectados son de mayor calibre. La extensión de sangre revela muchos *esquistocitos* o células fragmentadas, junto a una **policromatofilia** debida a la reticulocitosis (v. fig. 485.4*F* en el cap. 485). La ferropenia secundaria puede complicar la hemólisis intravascular por pérdida urinaria del metal con la hemoglobina y la hemosiderina (v. fig. 484.2 en el cap. 484). **El tratamiento debe ir dirigido a corregir la alteración subyacente** y el pronóstico depende de la efectividad de las medidas tomadas. El beneficio de las transfusiones puede ser transitorio porque las células transfundidas se destruyen con igual rapidez que las producidas por el paciente.

Es fundamental determinar la etiología exacta de la hemólisis por fragmentación porque el tratamiento depende del problema de base (tabla 492.1). La **PTT adquirida** se debe a un anticuerpo contra una enzima **(ADAMTS13)**, que regula el tamaño de los multímeros de von Willebrand. La ausencia de esta enzima determina un marcado aumento del tamaño de los multímeros con la consiguiente **microangiopatía trombótica.** La **PTT congénita** puede condicionar la incapacidad de producir cantidades adecuadas de la enzima ADAMTS13 y produce la misma fisiopatología. El tratamiento de la PTT adquirida incluye la plasmaféresis para eliminar el anticuerpo y reponer ADAMTS13. El tratamiento de la PTT congénita incluye transfusiones de plasma programadas para reponer ADAMTS13. Por el contrario, el SHU se debe a la toxina *Shiga* producida por *Escherichia coli* 0157 y es posible que no consiga efectos con plasmaféresis. El **SHU atípico** se produce por activación de la vía alternativa del complemento y en este momento se trata con *eculizumab* (anti-C5), un inhibidor de la vía del complemento. La plasmaféresis puede reducir la fragmentación de los ERI y mejorar el recuento plaquetario, pero tiene poco efecto sobre la vasculopatía tisular (riñón), motivo por el que no se suele recomendar. El **SHU inducido por neumococos** se debe a una neuraminidasa producida por las bacterias, que lesiona las membranas de los ERI y el riñón, exponiendo el **antígeno T.** El plasma contiene anticuerpos naturales contra el antígeno T responsable de la hemólisis, la lesión renal y la microangiopatía trombótica. Por tanto, no se deben administrar infusiones de plasma a los pacientes con activación del antígeno T por sospecha de SHU inducido por neumococos, porque este tratamiento empeorará significativamente la hemólisis de los ERI y puede provocar anemia potencialmente mortal.

LESIÓN TÉRMICA

Las quemaduras extensas pueden lesionar de forma directa los ERI y provocar una hemólisis que se traduce en la formación de *esferocitos.* La pérdida de sangre y la supresión medular pueden contribuir a la anemia y obligan a administrar transfusiones de sangre. Se ha utilizado la eritropoyetina **(EPO)** para corregir el trastorno de la producción de ERI.

NEFROPATÍAS

La anemia de la uremia es de origen multifactorial. La producción de eritropoyetina puede disminuir, mientras que los metabolitos tóxicos inhiben la médula ósea. Además, la esperanza de vida de los ERI suele ser corta debido a la retención de metabolitos y a la acidemia orgánica. El uso de EPO en las nefropatías crónicas puede reducir la necesidad de transfusiones de sangre.

HEPATOPATÍAS

La alteración del cociente entre el colesterol y los fosfolípidos plasmáticos puede modificar la composición de la membrana eritrocitaria y acortar la esperanza de vida de los ERI. En las extensiones de sangre de algunos pacientes con hepatopatías pueden encontrarse muchos eritrocitos en diana, mientras que en otros predominan las *células espiculadas.* Estos cambios morfológicos reflejan alteraciones en la composición de los lípidos plasmáticos.

TOXINAS Y VENENOS

La sepsis bacteriana por *Haemophilus influenzae,* estafilococos y estreptococos puede complicarse con una hemólisis acompañante. En las infecciones por clostridios se describe una anemia especialmente grave, debida a la toxina hemolítica de estos microorganismos. En la extensión de sangre puede verse un gran número de esferocitos. Tras picaduras de distintas serpientes, por ejemplo, cobras, víboras y serpientes de cascabel, que tienen fosfolipasas

Tabla 492.1 Microangiopatías trombóticas

ENFERMEDAD*	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	*Adquirida:* Ac contra ADAMTS13 *Congénita:* producción insuficiente de ADAMTS13	Ac contra ADAMTS13 ADAMTS13 <10%†	*Adquirida:* plasmaféresis con plasma *Congénita:* infusiones de plasma programadas
Síndrome hemolítico urémico (SHU)	*E. coli* 0157, toxina *Shiga*	*E. coli* 0157, toxina *Shiga*	Soporte Dudosa utilidad de plasmaféresis
SHU atípico	Vía alternativa del complemento	ADAMTS13 >10% Reducción de los factores H e I (inhibidores del complemento)†	Eculizumab (Ac contra C5) Plasmaféresis no indicada
SHU inducido por neumococo	Lesiones de los eritrocitos, plaquetas y riñón inducidas por neuraminidasa Exposición del antígeno T en eritrocitos y riñón	Infección por neumococos ADAMTS13 >10%	Plasmaféresis con albúmina para eliminar la neuraminidasa y los Ac endógenos Evitar las infusiones de plasma porque empeorarán la hemólisis de los ERI
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Sepsis, shock, endotoxina	Reducción del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina, reducción de los factores de la coagulación y las plaquetas	Tratar el trastorno de base; aportar factores y plaquetas en caso de hemorragia

*Todos muestran una anemia hemolítica por fragmentación, con trombocitopenia y posible daño renal o de otros órganos. Suele encontrarse un aumento de la lactato deshidrogenasa y una reducción de la haptoglobina secundarios a la hemólisis.
†Puede guardar relación con un defecto hereditario del factor H o I.
Ac, anticuerpo; ERI, eritrocito.

en su veneno, puede producirse una **hemólisis esferocítica.** Las picaduras de un gran número de insectos, como avispas y abejas, también provocan hemólisis esferocítica por un mecanismo similar (v. cap. 746).

ENFERMEDAD DE WILSON

Véase el capítulo 384.2.

La primera manifestación de una enfermedad de Wilson puede ser un episodio agudo y autolimitado de anemia hemolítica que preceda en años a la aparición de los síntomas hepáticos o neurológicos. Parece que esta anemia se debe a los efectos tóxicos del cobre libre sobre la membrana eritrocitaria. A menudo (aunque no siempre) se encuentra en la extensión de sangre un gran número de esferocitos y la prueba de Coombs es negativa. Dado que un diagnóstico precoz de la enfermedad de Wilson permite su tratamiento profiláctico con penicilamina, que evita las manifestaciones hepáticas y neurológicas, es importante realizar una valoración correcta de este tipo raro de hemólisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Policitemia (eritrocitosis)

Capítulo 493

Policitemia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

Se habla de policitemia cuando el recuento eritrocitario (ERI), la concentración de hemoglobina y el volumen ERI total sobrepasan los límites superiores de la normalidad. En la edad pospuberal, una masa ERI >25% del valor medio normal (según la superficie corporal) o una concentración de hemoglobina >18,5 g/dl (varones) o >16,5 g/dl (mujeres) indica una **eritrocitosis absoluta.** Una disminución del volumen plasmático como, por ejemplo, la que se produce en la deshidratación aguda y en las quemaduras, puede dar un valor alto de hemoglobina. En estos casos es más exacto hablar de **hemoconcentración** o **policitemia relativa**, ya que la masa eritrocitaria no aumenta y la normalización del volumen plasmático hace que la concentración de hemoglobina vuelva a la normalidad. Tras establecer el diagnóstico de policitemia, se deben realizar estudios secuenciales para determinar la etiología subyacente (fig. 493.1).

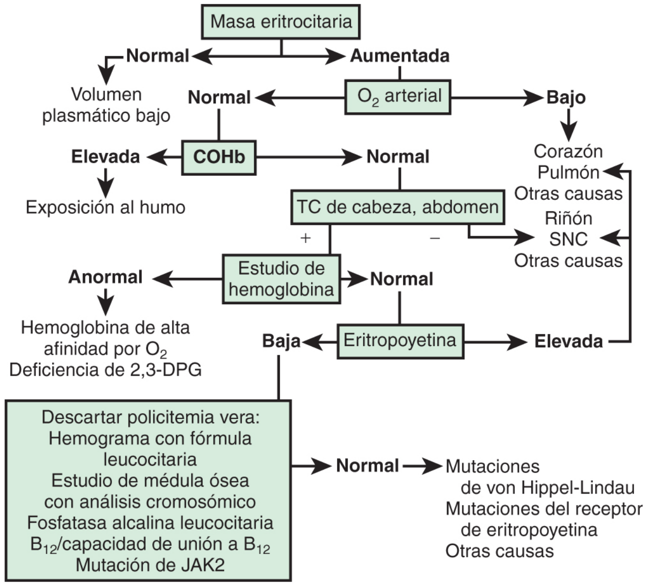

Fig. 493.1 Sucesión de estudios para evaluar la policitemia. COHb, carboxihemoglobina; 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; SNC, sistema nervioso central.

POLICITEMIA CLONAL (PRIMARIA) (POLICITEMIA VERA)

Patogenia

La **policitemia vera** es un síndrome mieloproliferativo clonal adquirido. Aunque principalmente produce una eritrocitosis, también puede aparecer trombocitosis y leucocitosis. Cuando aparece una trombocitosis grave aislada sin eritrocitosis, el síndrome mieloproliferativo se denomina **trombocitemia esencial.** La policitemia vera es infrecuente en los niños. Se observa una mutación con ganancia de función del gen *JAK2*, una tirosina cinasa citoplasmática en más del 90% de los adultos con policitemia vera, pero en menos del 30% de los niños con este cuadro. El receptor de eritropoyetina es normal y la concentración de eritropoyetina sérica es normal o se encuentra reducida. Los pacientes sin mutaciones de *JAK* pueden tener mutaciones de los genes de los receptores de la calreticulina o la trombopoyetina. Los cultivos *in vitro* de los precursores eritroides no requieren la adición de eritropoyetina para estimular su crecimiento. Los factores de riesgo para el desarrollo de la policitemia vera son los antecedentes familiares de esta enfermedad y la presencia de un trastorno autoinmunitario.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con policitemia vera suelen presentar **hepatoesplenomegalia.** La eritrocitosis puede producir hipertensión, cefalea, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos e incrementa el riesgo de trombosis. La granulocitosis puede causar diarrea o prurito debido a la liberación de histamina. La trombocitosis (con o sin disfunción plaquetaria) puede producir trombosis o hemorragia. La tabla 493.1 resume los criterios diagnósticos de policitemia vera.

Tabla 493.1	Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de la policitemia vera
CRITERIOS MAYORES	
1. Hb >18,5 g/dl (varones) o Hb >16,5 g/dl (mujeres) o Hb o Hto >percentil 99 del rango de referencia para la edad, el sexo o la altitud de residencia *o* Hb >17 g/dl (varones) o Hb >15 g/dl (mujeres) si se asocia con una elevación mantenida ≥2 g/dl sobre los valores basales que no puede atribuirse a la corrección de la ferropenia *o* Elevación de la masa eritrocitaria >25% por encima del valor normal promedio	
2. Presencia de *JAK2* o de una mutación similar	
CRITERIOS MENORES	
1. Mieloproliferación de tres estirpes celulares de la médula ósea	
2. Concentración de eritropoyetina sérica por debajo de lo normal	
3. Crecimiento de colonias eritroides endógenas	
DIAGNÓSTICO	
Ambos criterios mayores y un criterio menor *o* El primer criterio mayor y 2 criterios menores	

Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito.
De Tefferi A, Vardiman JW: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 22:14-22, 2008.

Tratamiento

La **flebotomía** es el tratamiento de elección inicialmente para aliviar los síntomas de hiperviscosidad y reducir el riesgo de trombosis. Para evitar los problemas de viscosidad derivados de la microcitosis ferropénica o la trombocitosis, deben administrarse suplementos férricos. Los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) pueden reducir el riesgo de trombosis y de hemorragia en los pacientes con trombocitosis importante. Cuando este

tratamiento no es satisfactorio o el paciente sufre una hepatoesplenomegalia progresiva, se puede recurrir a fármacos antiproliferativos (hidroxiurea, anagrelida, interferón α). La administración de inhibidores de JAK2 es un área de investigación activa en el tratamiento de la policitemia vera pediátrica. La transformación de la enfermedad en una mielofibrosis o en una leucemia aguda es poco frecuente en niños. No es raro encontrar casos de supervivencia prolongada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 494

Policitemia no clonal

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

PATOGENIA

La policitemia no clonal se diagnostica cuando la policitemia se debe a procesos fisiológicos que no derivan de una sola célula (tabla 494.1). La policitemia no clonal puede ser congénita o adquirida (secundaria).

Policitemia congénita

Ante una policitemia familiar o persistente a lo largo de la vida se debe iniciar la búsqueda de una etiología congénita. Estos cuadros hereditarios se transmiten de forma dominante o recesiva. Las formas autosómicas dominantes se deben a hemoglobinas que poseen un aumento de afinidad por el oxígeno (P_{50} [presión parcial de oxígeno en sangre a la que la hemoglobina se encuentra saturada al 50%] <20 mmHg); a mutaciones del receptor de eritropoyetina, que provocan un efecto aumentado de la eritropoyetina o mutaciones en el gen von Hippel-Lindau, que genera una alteración de la detección del oxígeno intracelular. Otra causa rara es la deficiencia autosómica recesiva de ácido 2,3-difosfoglicérico, que conduce a una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno, aumento de la afinidad por el oxígeno y policitemia.

Otras formas más sutiles de hipoxia también pueden provocar policitemia. La **metahemoglobinemia** congénita secundaria a la deficiencia de citocromo b5 reductasa puede producir cianosis y policitemia (v. cap. 489.7). Casi todos los afectados permanecen asintomáticos. En los pacientes en los que la deficiencia enzimática no se limita a las células hematopoyéticas pueden aparecer alteraciones neurológicas. La enfermedad por hemoglobina M (autosómica dominante) produce metahemoglobinemia y puede dar lugar a policitemia. La cianosis puede aparecer con tan solo 1,5 g/dl de metahemoglobina, pero es rara con otras variantes de la hemoglobina, salvo que la viscosidad produzca una hipoxemia localizada.

Policitemia adquirida

Puede aparecer una policitemia en situaciones clínicas asociadas a una desaturación crónica de oxígeno arterial. Las alteraciones cardiovasculares que producen una comunicación derecha-izquierda y las enfermedades pulmonares que dificultan la oxigenación correcta son las causas más frecuentes de **policitemia hipóxica.** Los hallazgos clínicos incluyen cianosis, hiperemia de las escleróticas y las mucosas y presencia de acropaquias. Cuando el hematocrito aumenta por encima del 65%, las manifestaciones clínicas de **hiperviscosidad,** como cefaleas e hipertensión, pueden obligar a la flebotomía. Vivir a grandes alturas también ocasiona una policitemia hipóxica; la concentración de hemoglobina aumenta, aproximadamente, el 4% por cada aumento de 1.000 m de altitud. La obstrucción parcial de una arteria renal produce policitemia en pocos casos. La policitemia se ha asociado a tumores malignos y benignos secretores de eritropoyetina. El exceso endógeno o exógeno de esteroides anabolizantes también puede originar una policitemia. Una causa falsa frecuente es la reducción de la volemia, como ocurre en la deshidratación moderada o grave.

Tabla 494.1	Diagnóstico diferencial de la policitemia
CLONAL (PRIMARIA)	
Policitemia vera	
NO CLONAL	
Congénita	
Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno (p. ej., Hb Chesapeake, Malmo, San Diego)	
Mutaciones del receptor de la eritropoyetina (policitemia primaria familiar y congénita [PPFC])	
Deficiencia de metahemoglobina reductasa	
Enfermedad por hemoglobina M	
Déficit de 2,3-difosfoglicerato	
Adquirida	
Hormonal	
Enfermedad suprarrenal: hiperplasia virilizante, síndrome de Cushing	
Tratamiento con esteroides anabolizantes	
Tumores malignos: suprarrenal, cerebeloso, hepático, otros	
Enfermedad renal: quistes, hidronefrosis, estenosis de la arteria renal	
Hipoxia	
Altitud	
Enfermedad cardíaca	
Enfermedad pulmonar	
Hipoventilación central	
Exposición crónica a monóxido de carbono	
Neonatal: retraso en el pinzamiento del cordón (transfusión placentofetal)	
Ambiente intrauterino anormal	
Insuficiencia placentaria (preeclampsia, hipertensión materna crónica, desprendimiento de placenta)	
Hemorragia intergemelar o maternofetal	
Asfixia perinatal	
Hijos de madres diabéticas	
Retraso del crecimiento intrauterino	
Trisomías 13, 18 o 21	
Hiperplasia suprarrenal	
Hipertiroidismo materno-congénito	
Falsa	
Disminución del volumen plasmático	

DIAGNÓSTICO

Véase el capítulo 493; la sucesión de estudios necesaria para valorar la policitemia se muestra en la figura 493.1.

TRATAMIENTO

En los casos leves, basta con la observación. Cuando el hematocrito supera el 65-70% (hemoglobina >23 g/dl), se produce un notable aumento de la viscosidad de la sangre. Las flebotomías periódicas pueden evitar o reducir los síntomas, como cefalea, mareo o disnea de esfuerzo. En los pacientes que tienen un volumen sanguíneo total elevado de forma crónica, la sangre extraída debe sustituirse por plasma o suero salino para evitar la hipovolemia. La mayor demanda de producción de eritrocitos puede provocar una deficiencia de hierro. Los hematíes microcíticos ferropénicos son más rígidos, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis intracraneal y de otras localizaciones en estos pacientes. Debe hacerse una valoración periódica del estado del hierro y se debe tratar la carencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5

Pancitopenias

Capítulo 495

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea con pancitopenia

Yigal Dror y Michaela Cada

Pancitopenia se refiere a la reducción por debajo de los valores normales de las tres estirpes de la sangre periférica: leucocitos, plaquetas y eritrocitos. Para identificar la causa de la pancitopenia, habitualmente es necesario el estudio microscópico del frotis de la sangre periférica, además del estudio de las muestras de biopsia y del aspirado de la médula ósea para evaluar la celularidad total y la morfología. Las tres categorías generales de pancitopenia se relacionan con patologías de la médula ósea y a menudo se pueden diferenciar por los hallazgos de la médula ósea.

La **pancitopenia con médula ósea hipocelular** en la biopsia se ve en los *síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea* (SHIMO) con pancitopenia, la anemia aplásica *adquirida* de diversas causas y la variante *hipoplásica* del *síndrome mielodisplásico* (SMD). Se observa **pancitopenia con médula ósea celular** en enfermedades primarias de la médula ósea (p. ej., leucemia aguda, mielodisplasia) y secundaria a trastornos autoinmunes (p. ej., síndrome linfoproliferativo autoinmune, lupus eritematoso sistémico), deficiencia de vitamina B_{12} o folato, tesaurismosis (p. ej., Gaucher, Niemann-Pick), infección fulminante, sarcoidosis e hiperesplenismo. Se puede ver **pancitopenia con infiltración de la médula ósea** en tumores sólidos metastásicos, mielofibrosis, linfohistiocitosis hemofagocítica y osteopetrosis. Es importante señalar que hay excepciones a esta clasificación. Por ejemplo, los SHIMO se pueden manifestar con médula ósea normocelular o hipercelular en las fases tempranas de la evolución y en los casos en los que se produce un SMD.

Las pancitopenias hereditarias con médula ósea hipocelular son SHIMO con disminución de la producción por la médula ósea de las tres estirpes hematopoyéticas principales de causa hereditaria, que provocan anemia, neutropenia y trombocitopenia. Debe señalarse que los pacientes pueden tener citopenia de una o de dos líneas en la presentación y pueden desarrollar pancitopenia gradualmente a lo largo del tiempo. Hasta la fecha se ha visto que todos los trastornos, para los cuales se ha determinado una base genética, son monogénicos. La transmisión de los genes mutantes es mendeliana con un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X (tabla 495.1). También pueden actuar genes modificadores y factores adquiridos. Las pancitopenias hereditarias suponen, aproximadamente, el 30% de los casos de insuficiencia medular en pediatría. Se considera que la anemia de Fanconi es la más frecuente de las pancitopenias hereditarias.

ANEMIA DE FANCONI

Etiología y epidemiología

La anemia de Fanconi (AF) es un infrecuente trastorno hereditario multisistémico que da lugar a la aparición de insuficiencia medular en los pacientes afectados, con predisposición a las neoplasias malignas, como mielodisplasia (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA) y cánceres epiteliales. Los pacientes con AF suelen tener malformaciones congénitas y una elevada sensibilidad a los fármacos alquilantes y las radiaciones. Se ha estimado una frecuencia de AF de 1 de cada 200.000 en la mayor parte de las poblaciones, aunque es mayor en judíos askenazíes (1:30.000) y en sudafricanos de origen holandés (1:22.000). La frecuencia del estado de portador es de, aproximadamente, 1:200-300 en la mayor parte de las poblaciones. Actualmente se ha descrito que mutaciones de 21 genes, denominados genes *FANC,* son la causa de la AF y de enfermedades similares a la AF. Todas estas mutaciones, excepto una, se heredan con un patrón autosómico recesivo. Una forma poco habitual es la recesiva ligada a X. La AF aparece en todos los grupos raciales y étnicos. En su presentación, los pacientes pueden tener manifestaciones físicas típicas y hallazgos hematológicos anormales (la mayor parte de los pacientes), exploración física normal con hallazgos hematológicos anormales (aproximadamente, una tercera parte de los pacientes) o manifestaciones físicas con hallazgos hematológicos normales (porcentaje desconocido de pacientes). Puede haber discordancia entre hermanos en las manifestaciones clínicas y hematológicas, incluso en gemelos monocigotos afectados.

Anatomía patológica

Todos los genes de la AF codifican proteínas que participan en diversas vías celulares, sobre todo en la formación de enlaces cruzados y la reparación del ADN. Los pacientes con AF tienen errores en la reparación del ADN y aumento de la fragilidad de los cromosomas causada por los fármacos que producen enlaces cruzados entre las cadenas de ADN, como el diepoxibutano (DEB) y la mitomicina C (MMC). La fusión celular de las células con AF con células normales o con células de algunos pacientes con AF no emparentados produce un efecto corrector sobre la fragilidad cromosómica, proceso denominado *complementación.* Este proceso se utilizó mucho en el pasado para detectar el gen mutado de un paciente, antes de que se dispusiera de forma generalizada de paneles de próxima generación que incluyen los genes de la AF conocidos. El fenotipo de la AF clásica que definía claramente los genes asociados a la AF *(FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ/BACH1/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCP/SLX4, FANCQ/ERCC4, UBE2T, REV7)* incluye la tríada de **insuficiencia medular, malformaciones congénitas** y **aumento de la fragilidad cromosómica.** Estos genes pueden estar mutados en pacientes que tienen uno o todos los componentes de la tríada. Los genes que se asocian a uno o dos componentes, pero no a los tres, son **genes de tipo AF** *(FANCO/RAD51C, RAD51, FANCS/BRCA1, FANCR/EXCC2). FANCA* es responsable, aproximadamente, del 64% de los casos de AF; *FANCC,* del 14%, y *FANG,* del 9%. *FANCB*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE* y *FANCF* están mutados en conjunto en casi el 13% de los pacientes con AF. El resto de los genes está mutado en casos poco frecuentes.

Las proteínas codificadas por los genes *FANC* de tipo natural participan en las vías bioquímicas de detección y reparación de daños del ADN. Por tanto, las proteínas mutantes llevan a inestabilidad genómica y fragilidad de los cromosomas. Las proteínas FANC intervienen en otras actividades celulares, como detoxificación de especies reactivas del oxígeno, metabolismo energético y transducción de señales de citocinas. Por tanto, es probable que las mutaciones de FANC afecten a las diversas funciones celulares y bioquímicas de las correspondientes proteínas, lo que finalmente lleva al fenotipo de la AF. Es posible que la complejidad y la heterogeneidad observadas en esta enfermedad estén producidas por la alteración de múltiples vías celulares y bioquímicas, tanto en personas no emparentadas como en familiares con la misma mutación genética.

Manifestaciones clínicas

Las malformaciones congénitas más frecuentes en la AF son esqueléticas e incluyen ausencia de los radios y/o pulgares hipoplásicos, supernumerarios, bífidos o ausentes. También pueden observarse malformaciones de los pies, luxación congénita de cadera y malformaciones de las piernas (fig. 495.1 y tabla 495.2). Aparece hiperpigmentación en la piel del tronco, el cuello y las áreas intertriginosas, así como manchas de tipo café con leche y vitíligo, ya sea de forma aislada o en combinación, con una frecuencia similar. Es frecuente una talla baja y en algunos pacientes se agrava por una secreción insuficiente de somatotropina (GH) o por hipotiroidismo. Los pacientes varones con AF pueden tener desarrollo insuficiente del pene; testículos no descendidos, atróficos o ausentes, e hipospadias o fimosis, y todos ellos son estériles. Las mujeres pueden tener malformaciones de la vagina, el útero y los ovarios, y todas tienen reducción de la fertilidad. Muchos pacientes tienen dismorfias faciales características, como microcefalia, ojos pequeños, pliegues epicánticos y orejas de forma, tamaño o posición anormal (fig. 495.1*B*). Los riñones pueden ser ectópicos, pélvicos, con forma de herradura, hipoplásicos o displásicos, o estar ausentes. También hay malformaciones cardiovasculares y digestivas. Aproximadamente, el 10% de los pacientes con AF tiene retraso cognitivo. Los recién nacidos con AF suelen tener retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer y muestran malformaciones compatibles con la asociación VACTERL/VACTERL-H (malformaciones vertebrales, atresia anal, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica con atresia esofágica, malformaciones estructurales de los riñones y las extremidades, con hidrocefalia).

La insuficiencia medular habitualmente aparece en la primera década de la vida. A menudo aparece primero trombocitopenia, macrocitosis eritrocitaria (ERI) y aumento de la hemoglobina F, como consecuencia de la sobrecarga de la médula ósea. En estas fases, el aspirado y la biopsia de la médula ósea suelen mostrar una imagen hipoplásica. Posteriormente, los

Tabla 495.1 Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

SÍNDROME	PATRÓN DE HERENCIA	MANIFESTACIONES EN LA SANGRE PERIFÉRICA	NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	VÍA AFECTADA
Anemia de Fanconi (AF, MIM n.° 227650)	AR	Pancitopenia	SMD/LMA	*FANCA*	16q24.3	Reparación del ADN, recombinación homóloga
	XLR		CEC	*FANCB*	Xp22.31	
	AR		Otros tumores	*FANCC*	9q22.3	
	AR			*FANCD1/BRCA2*	13q12-13	
	AR		LMA Tumor de Wilms Meduloblastoma	*FANCD2*	3p25.3	
	AR		SMD/LMA	*FANCE*	6p21.3	
	AR		CEC	*FANCF*	11p15	
	AR		Otros tumores	*FANCG/XRCC*	9p13	
	AR			*FANCI*	15q26.1	
	AR			*FANCJ/BACH1/BRIP1*	17q22-q24	
	AR			*FANCL*	2p16.1	
	AR			*FANCM*	14q21.3	
	AR		Tumor de Wilms Meduloblastoma	*FANCN/PALB2*	16p12.2	
	AR		?	*FANCO/RAD51C*	17q22	
	AR		?	*FANCP*/SLX4	16p13.3	
Disqueratosis congénita (DC)	XLR (MIM n.° 305000)	Pancitopenia	SMD/LMA CEC Otros tumores	*DKC1*	Xq28	Mantenimiento de telómeros, biogénesis de los ribosomas
	AD (MIM n.° 127550)			*TERC*	3q26.2	Mantenimiento de telómeros
	AD (MIM n.° 613989)			*TERT*	5p15.33	Mantenimiento de telómeros
	AD (MIM n.° 613990)		Desconocida	*TINF2*	14q11.2	Mantenimiento de telómeros
	AR (n.° MIM 224230)		Desconocida	*NOP10/NOLA3*	15q14-q15	Mantenimiento de telómeros, biogénesis de los ribosomas
	AR (n.° MIM 613987)		Desconocida	*NHP2/NOLA2*	5q35.5	Mantenimiento de telómeros, biogénesis de los ribosomas
	AR (n.° MIM 613988)		Desconocida	*WDR79/TCAB1/WRAP53*	17p13.1	Mantenimiento de telómeros
	AR (n.° MIM 612199)		Desconocida	*CTC1*	17p13.1	Mantenimiento de telómeros
	AR (n.° MIM 615190)		Desconocida	*RTEL1*	20q13.3	Reparación del ADN, recombinación homóloga, mantenimiento de telómeros
Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD, MIM n.° 260400)	AR	Neutropenia con progresión a pancitopenia	SMD/LMA	*SBDS*	7q11.21	Biogénesis de los ribosomas, montaje de los ribosomas
Hipoplasia de cartílago-cabello (HCH, MIM n.° 250250)	AR	Neutropenia Linfopenia Anemia	Linfoma Carcinoma basocelular	*RMRP*	9p13.3	Replicación del ADN mitocondrial, biogénesis de los ribosomas, degradación del ARNm de *CLB2*
Síndrome medular-pancreático de Pearson (SP, MIM n.° 557000)	Mitocondrial	Neutropenia con progresión a pancitopenia	Ninguna	Deleción de ADNmt		Función mitocondrial
Anemia de -Blackfan-Diamond (ABD, MIM n.° 105650)	AR	Anemia con infrecuente progresión a pancitopenia	SMD/LMA* Osteosarcoma	*RPS19* *RPS24* *RPS17* *RPS10* *RPS26* *RPS7* *RPS29* *RPL35a* *RPL5* *PRL11* *RPL26* *RPL15*	19q13.2 10q22-23 15q25.2 6p21.31 12q13.2 2p25.3 14q21.3 3q29-qter 1p22.1 1p36.1-35 17p13.1 3p24.2	Biogénesis de los ribosomas
	XLR	Anemia y neutropenia		*GATA1*	Xp11.23	

(Continúa)

Tabla 495.1 Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea *(cont.)*

SÍNDROME	PATRÓN DE HERENCIA	MANIFESTACIONES EN LA SANGRE PERIFÉRICA	NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	VÍA AFECTADA
Síndrome de inmunodeficiencia con hiper-IgM (XHIM, MIM n.° 308230)	XLR	Neutropenia Pancitopenia	No se ha descrito ninguna	*CD40LG (HIGM1)*	Xq26.3	Activación de linfocitos B
Trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC, MIM n.° 60448)	AR	Trombocitopenia con progresión a pancitopenia	LMA	*c-MPL*	1q35	Megacariopoyesis
Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radiocubital (ARTUS, MIM n.° 605432)	AD	Trombocitopenia con progresión a pancitopenia	LMA	*HOXA11*	7p15-p14.2	Morfogenia
FORMAS INFRECUENTES DE SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA						
Síndrome de rotura de Nimega (SRN, MIM n.° 251260)	AR	Pancitopenia	LMA Linfoma	*NSB1*	8q21	Reparación del ADN
Síndrome de ADN ligasa IV (LIG4, MIM n.° 606593)	AR	Pancitopenia	Leucemia	*LIG4*	13q22-q34	Reparación del ADN
Síndrome de Seckel (SCKL1, MIM n.° 210600)	AR	Pancitopenia (no se ha realizado subtipificación genética)	Leucemia Linfoma Cáncer orofaríngeo (no se ha realizado subtipificación genética)	*ATR* *SKC1*	3q22-q24	Reparación del ADN
				PCNT *SCKL4*	21q22.3	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			*CENPJ SCKL4*	13q12.12	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			*CEP152* *SCKL5*	15q21.1	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			*CtIP/RBBP8* *SCKL2*	18q11.2	Función de los centrosomas, vía de transducción de señales de ATR
	AR			*ATRIP*	3p21.31	Interactúa con ATR, vía de transducción de señales de ATR
Síndrome de Dubowitz (MIM % 223370)	AR	Pancitopenia	Leucemia Linfoma Neuroblastoma Cáncer	Desconocida	Desconocida	Reparación del ADN
Síndrome de Schimke (SIOD, MIM n.° 242900)	AR	Pancitopenia	Linfoma	*SMARCAL1*	2q34-q36	Remodelado de la cromatina
Síndrome de Duncan/Purtilo (XPL, MIM n.° 308240)	XLR	Pancitopenia	Linfoma asociado a VEB	*SH2D1A/ SAP*	Xq25	Función de linfocitos B y T

*La LMA/SMD no se ha asociado a ninguna mutación específica en los genes ribosómicos.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATR, ataxia-telangiectasia y relacionado con Rad3; CEC, carcinoma escamocelular; GCSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; LMA, leucemia mieloide aguda; MIM %, n.° del catálogo *Mendelian Inheritance in Man* sin identificación del gen responsable; MIM n.°, n.° del catálogo *Mendelian Inheritance in Man* con identificación del gen responsable; SMD, síndrome mielodisplásico, mielodisplasia; VEB, virus de Epstein-Barr; XLR, recesiva ligada a X.

Adaptada de *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, ed 8, vol 1, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 7.1, p 183).

pacientes presentan neutropenia y, por último, anemia. En la mayor parte de los casos se desarrolla aplasia grave, habitualmente en pocos años.

Complicaciones

Además de los recuentos sanguíneos bajos y las malformaciones físicas, los pacientes con AF tienen riesgo elevado de presentar cáncer. Los tumores sólidos más frecuentes son *carcinomas escamocelulares* (CEC) de cabeza y cuello (riesgo 600 veces mayor que la población general) y carcinoma del tercio superior del esófago (riesgo 2.000 veces mayor), la vulva (riesgo 3.000 veces mayor) y/o el ano, el cuello uterino y el tercio inferior del esófago. El inicio de las neoplasias malignas sólidas es mucho más temprano que en la población general, con una mediana de edad de inicio de los CEC en la población con AF de 33 años, en comparación con 60-70 años en la población general. Se sospecha que el virus del papiloma humano (VPH) interviene en la patogenia de los CEC. Pueden aparecer tumores hepáticos benignos y malignos (adenomas, hepatomas), que a menudo se asocian al tratamiento de la anemia aplásica con andrógenos. Los andrógenos también están implicados en la etiología de la peliosis hepática (sinusoides hepáticos llenos de sangre), que es reversible cuando se suspende el tratamiento con andrógenos. Las alteraciones citogenéticas clonales de la médula ósea son frecuentes en la AF y en el seguimiento pueden mantenerse estables, detectarse de forma intermitente o ser progresivas. La incidencia acumulada de transformación clonal y mieloide maligna a los 18 años, que incluye alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, SMD y LMA, es del 75% aproximadamente. Un estudio de 2003 indicó que a los 40 años la incidencia acumulada de leucemia es del 33%.

Diagnóstico

Se debe sospechar AF en todos los niños y adultos jóvenes con citopenias de causa no explicada. Los hallazgos hematológicos anormales y las alteraciones

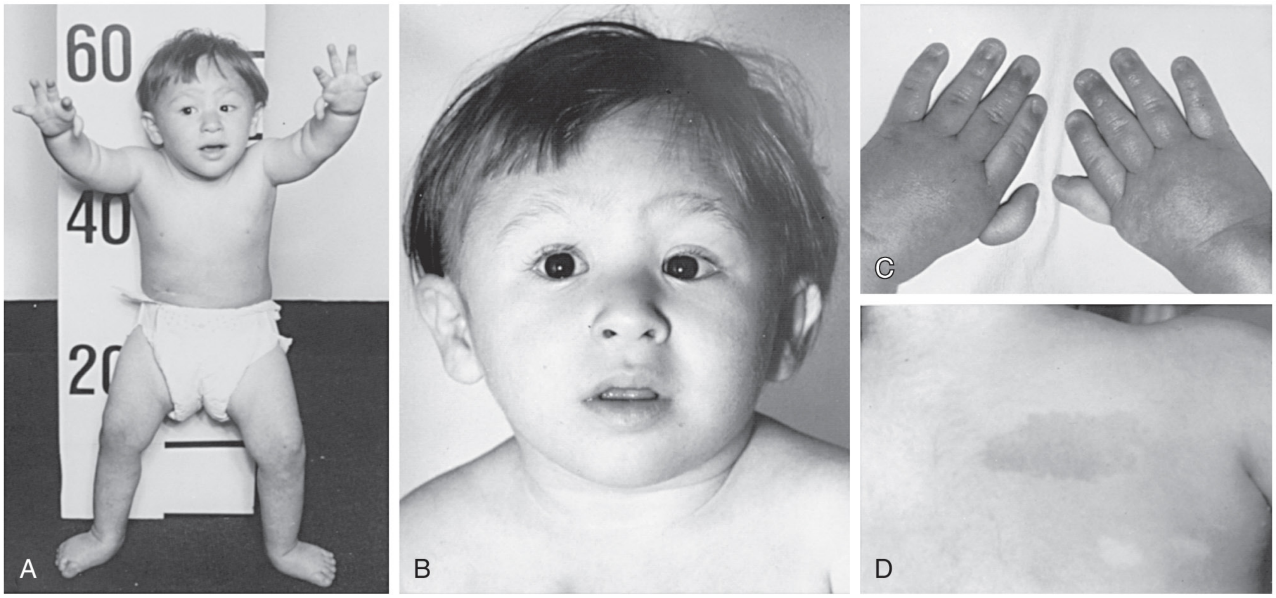

Fig. 495.1 **Un niño de 3 años con anemia de Fanconi que muestra varios rasgos fenotípicos clásicos. A,** Vista frontal. **B,** Cara. **C,** Manos. **D,** Parte posterior del hombro derecho. Los rasgos que deben observarse incluyen talla baja, luxación de las caderas, microcefalia, puente nasal ancho, pliegues epicánticos, micrognatia, inserción filiforme de los pulgares y manchas café con leche con áreas hipopigmentadas debajo. *(De Nathan DC, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors:* Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, *ed 6, vol I, Philadelphia, 2003, Saunders, p 285.)*

Tabla 495.2 Tipos específicos de alteraciones en la anemia de Fanconi*

PIEL (40%) Pigmentación generalizada del tronco, el cuello y las áreas intertriginosas; manchas café con leche; áreas hipopigmentadas	OJOS (20%) Ojos pequeños, estrabismo, pliegues epicánticos, hendiduras palpebrales cortas o con forma de almendra, hipertelorismo, ptosis, hendidura palpebral inclinada, cataratas, astigmatismo, ceguera, epífora, nistagmo, proptosis, iris pequeños
CUERPO (40%) Talla baja, rasgos delicados, tamaño pequeño, peso insuficiente	OÍDOS (10%) Sordera (habitualmente de conducción); orejas con forma anormal; atresia; displasia; orejas con implantación baja, grandes o pequeñas; infecciones; alteraciones del oído medio; ausencia de tímpano; fositas; rotación; estenosis del conducto
EXTREMIDADES SUPERIORES (35%) Pulgares (35%): ausentes o hipoplásicos; supernumerarios, bífidos o duplicados; rudimentarios; cortos, de implantación baja, unión filiforme; trifalángicos, tubulares, rígidos, hiperextensibles Radio (7%): ausentes o hipoplásicos (solo con pulgares anormales); pulso ausente o débil Manos (5%): clinodactilia; eminencia tenar hipoplásica; 6 dedos; ausencia de primer metacarpiano; dedos aumentados de tamaño y anormales; dedos cortos; pliegue transversal Cúbitos (1%): displásicos o ausentes	RIÑÓN (20%) Ectópico o pélvico; anormal, en herradura, hipoplásico o displásico; ausente; hidronefrosis o hidrouréter; infecciones; duplicación; rotación; reflujo; hiperplasia; ausencia de función; arteria anormal
EXTREMIDADES INFERIORES (5%) Pies: sindactilia del primer dedo, de los anormales, pie plano, dedos cortos, pie zambo, 6 dedos, dedo supernumerario Piernas: luxación congénita de la cadera, enfermedad de Perthes, *coxa vara,* fémur anormal, osteoma del muslo, piernas anormales	APARATO DIGESTIVO (5%) Paladar ojival, atresia (esófago, duodeno, yeyuno), ano imperforado, fístula traqueoesofágica, divertículo de Meckel, hernia umbilical, úvula hipoplásica, vías biliares anormales, megacolon, diástasis abdominal, síndrome de Budd-Chiari
GÓNADAS Varones (25%): hipogenitalismo, testículos no descendidos, hipospadias, genitales anormales, ausencia de testículos, testículos atróficos, azoospermia, fimosis, uretra anormal, micropene, retraso del desarrollo Mujeres (2%): hipogenitalismo; útero unicorne; genitales anormales; aplasia de útero y vagina; atresia de útero, vagina y ovarios	APARATO UROGENITAL Varones (25%): micropene, fusión pene-escrotos, testículos no descendidos, atróficos o ausentes, hipospadias, cuerdas, fimosis, azoospermia Mujeres (2%): útero unicorne, aplasia o hipoplasia de vagina y útero, atresia de vagina, útero hipoplásico, ovarios hipoplásicos o ausentes, labios fusionados e hipoplásicos
OTRAS ALTERACIONES ESQUELÉTICAS Cabeza (20%) y cara (2%): microcefalia, hidrocefalia, micrognatia, cara peculiar, cara de pájaro, cabeza plana, protrusión frontal, escafocefalia, frente inclinada, atresia de coanas, alteraciones dentales Cuello (1%): deformidad de Sprengel; línea del cabello corta y baja; red cervical Columna (2%): espina bífida (torácica, lumbar, cervical, sacra oculta), escoliosis, costillas anormales, agenesia del sacro, seno sacrococcígeo, síndrome de Klippel-Feil, malformaciones vertebrales, vértebras extranumerarias	SISTEMA CARDIOPULMONAR (6%) Conducto arterial permeable, comunicación interventricular, corazón anormal, estenosis pulmonar periférica, estenosis aórtica, coartación, ausencia de lóbulos pulmonares, malformación vascular, ateromas aórticos, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, seudotronco, aorta hipoplásica, drenaje pulmonar anómalo, doble cayado aórtico, miocardiopatía
	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (3%) Hiperreflexia, parálisis de Bell, malformación arterial del SNC, síndrome de moyamoya, malformación de Arnold Chiari, estenosis de la arteria carótida interna, glándula hipófisis pequeña, ausencia de cuerpo calloso Desarrollo lento (10%)

*Las alteraciones se enumeran en el orden aproximado de frecuencia en cada categoría.
Adaptada de Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes, *Blood Rev* 24:101-122, 2010.

físicas características sugieren el diagnóstico, que se puede confirmar con un estudio de roturas cromosómicas en linfocitos realizado con y sin adición de fármacos causantes de enlaces cruzados, como DEB y MMC. El aumento de la fragilidad de los cromosomas está indicado por la aparición espontánea de roturas de las cromátidas, reorganizaciones, aparición de espacios, endorreduplicaciones e intercambios de cromátidas en los linfocitos sanguíneos activados con fitohemaglutinina y también en fibroblastos cutáneos cultivados, lo que pone de manifiesto la naturaleza constitucional de la AF. Con la adición de DEB o MMC se produce un aumento llamativo de la fragilidad en los cultivos de los linfocitos de los pacientes con AF en comparación con los de los controles. El diagnóstico prenatal mediante análisis de la rotura anormal de los cromosomas y estudio genético se puede realizar en células del líquido amniótico o en tejido de una biopsia de vellosidades coriónicas. No hay ninguna otra pancitopenia hereditaria que se asocie a una elevada hipersensibilidad *in vitro* a DEB o MMC en el estudio de roturas cromosómicas. El 10-15% de los pacientes con sospecha de AF tiene *mosaicismo somático* y puede no mostrar el característico alto grado de fragilidad cromosómica en los linfocitos, lo que refleja la presencia de poblaciones mixtas de células somáticas, algunas con dos alelos anormales y otras con solo uno. Esta última población de linfocitos deriva de una parte de células precursoras hematopoyéticas (CPH) que experimentaron corrección espontánea de genes somáticos en un alelo. Se debe realizar un estudio de los fibroblastos cutáneos si la sospecha de AF es elevada a pesar del estudio negativo en los linfocitos de la sangre periférica.

Debido al elevado número de genes *FANC,* el diagnóstico genético tradicionalmente ha comenzado con la prueba de complementación para determinar si la hipersensibilidad celular a las sustancias que producen enlaces cruzados se reduce o elimina después de generar un híbrido de células del paciente con células con una dotación genética conocida o después de transducir las células del paciente con un gen *FANC* de tipo natural conocido. El alelo mutante se diluye cuando el gen *FANC* de tipo natural del mismo grupo de complementación se introduce mediante estos métodos, lo que lleva a la corrección de la fragilidad cromosómica anómala observada inicialmente en el paciente. La secuenciación de última generación (NGS) prácticamente evita tener que hacer el estudio genético en dos pasos (estudio del grupo de complementación seguido por estudio génico dirigido) y es la técnica que más se utiliza. La NGS es un método eficiente y preciso para diagnosticar la AF, aunque a veces puede estar limitado por dificultades en la interpretación de variantes no descritas previamente. Cuando no se encuentran variantes causales definidas, se pueden emplear técnicas de análisis de alta resolución de variaciones en el número de copias, seguidas por una búsqueda pangenómica para detectar nuevos genes asociados.

Es necesario un cribado extenso para detectar posibles problemas médicos después de haber hecho el diagnóstico de AF. Las pruebas de imagen que utilizan radiaciones se deben reducir al mínimo en la medida de lo posible por el riesgo de carcinogénesis inherente a esta enfermedad con inestabilidad genética; cuando sea posible, se debe sustituir la TC por RM. Además de la revisión detallada de los antecedentes médicos y de una exploración física completa, el cribado debe incluir ecografía abdominal y ecocardiografía para descartar malformaciones congénitas internas. Se pueden realizar otras pruebas de imagen cuando se considere necesario, de acuerdo con el cribado inicial. Durante este intervalo se pueden programar consultas con subespecialistas por las alteraciones y discapacidades que se hayan identificado. Si la velocidad de crecimiento está por debajo de lo esperado, es necesaria una evaluación endocrinológica para detectar deficiencia de GH. El análisis de sangre debe incluir la evaluación de los sistemas renal, hepático, tiroideo, metabólico e inmunitario.

Tratamiento

Cuando sea posible, el tratamiento de los pacientes con AF debe correr a cargo de un hematólogo, preferiblemente especializado en SHIMO, con un equipo multidisciplinario. En el momento del diagnóstico se debe realizar una evaluación detallada del hemograma del paciente, la función de la médula ósea, el crecimiento, el desarrollo y la función de otros órganos. Hacen falta modalidades de investigación especiales para evaluar la relación coste/beneficio de las herramientas de seguimiento en trastornos poco frecuentes, como la AF. Sin embargo, las siguientes pruebas se utilizan de forma general y se recomiendan.

Si las alteraciones hematológicas son de leves a moderadas y estables, y no son necesarias las transfusiones, se puede hacer un seguimiento cercano del paciente con recuentos en sangre periférica cada 3 meses y aspirado de la médula ósea anual para detectar alteraciones citogenéticas clonales, SMD y LMA. La biopsia de la médula ósea también se podría realizar de forma intermitente durante el estudio de la médula ósea para detectar cambios en el porcentaje de celularidad y en la fibrosis. Se puede realizar un seguimiento más frecuente cuando se considere necesario, por ejemplo cuando hay disminución de los valores del hemograma. La concentración de glucosa se debe medir cada uno o dos años, dependiendo del grado de hiperglucemia que se encuentre en el estudio inicial. Anualmente se debe realizar un estudio para detectar hipotiroidismo. También al menos una vez al año se debe evaluar a los pacientes con vías a detectar la aparición de tumores sólidos, con una exploración física cuidadosa que incluya inspección completa de la piel y la cavidad bucal y la exploración de otros órganos para detectar masas anómalas. Después de cierta edad (p. ej., 10 años) o después del trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), también se recomienda el estudio radioscópico de la cavidad orolaríngea y el estudio de sangre oculta en heces. A partir de la menarquia se debe estudiar a las niñas enfermas cada año para detectar cánceres ginecológicos. Se recomienda la administración de la vacuna tetravalente contra el VPH para reducir el riesgo de CEC.

Se debe ofrecer el estudio de la fragilidad cromosómica (y/o el estudio genético dirigido) a los hermanos y progenitores de los pacientes afectados para identificar a otras personas enfermas. La tipificación de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el paciente, sus padres biológicos y todos los hermanos para un futuro TPH también se debe realizar en las primeras fases del estudio.

El TPH es el único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas observadas en los pacientes con AF. Los resultados han mejorado mucho en las últimas 2 décadas debido a los regímenes de intensidad reducida modificados, que han reducido los efectos tóxicos que experimentan los pacientes con AF, los cuales tienen una elevada sensibilidad a los agentes que dañan el ADN, como los fármacos alquilantes y la irradiación. Los pacientes que reciben un trasplante de un hermano con antígenos HLA idénticos, sin irradiación en el régimen preparatorio, tienen una tasa de supervivencia total a los 3-5 años >80%. La tasa de supervivencia total de los pacientes con AF que han recibido un trasplante de un donante *no emparentado* con compatibilidad completa es del 65-70%. Los pacientes trasplantados antes de recibir múltiples transfusiones o de desarrollar transformación mieloide clonal maligna (SMD o LMA) tienen mejor evolución. Las tasas de supervivencia son mayores en los pacientes que reciben el trasplante antes de los 10 años. La mejoría en la tipificación de alta resolución de los antígenos HLA ha llevado a una mejor selección de los donantes no emparentados y una supervivencia más prolongada. La tecnología molecular ha llevado al diagnóstico genético preimplantacional en los blastómeros derivados de los progenitores, lo que permite implantar blastómeros no afectados y crear un hermano donante con compatibilidad de los antígenos HLA y sin AF.

Los *andrógenos* producen una respuesta en, aproximadamente, el 70% de los pacientes, anunciada por la aparición de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina en 1-2 meses. A continuación puede aumentar el recuento leucocitario (LEU), seguido por el recuento plaquetario. Después de observarse la respuesta inicial, los recuentos pueden seguir mejorando a lo largo de muchos meses hasta que se alcanza una respuesta máxima. Si inicialmente se emplea una dosis baja de andrógenos, se puede aumentar cada 3-4 semanas siempre que no se observen efectos adversos graves y hasta que se consiga la respuesta deseada. Si se emplea inicialmente una dosis elevada, se puede reducir lentamente hasta la dosis mínima que mantenga los recuentos sanguíneos necesarios. La oximetolona y el danazol por vía oral son los dos fármacos androgénicos más utilizados. Los pacientes habitualmente dejan de responder a los andrógenos después de varios meses o años, a medida que avanza la insuficiencia medular o cuando desarrollan SMD o LMA. Por tanto, el tratamiento con andrógenos no es curativo y se utiliza como puente mientras se espera un donante adecuado para el TPH o mientras se sopesan los riesgos y beneficios del trasplante. Los efectos adversos de los andrógenos incluyen masculinización, aumento del crecimiento lineal, grandes oscilaciones del estado de ánimo o agresividad, elevación de las enzimas hepáticas, colestasis, peliosis hepática y tumores hepáticos. Se deben realizar periódicamente pruebas de cribado para detectar esas alteraciones.

No se ha definido la utilidad del tratamiento con factores de crecimiento (citocinas) recombinantes en la AF. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) habitualmente puede inducir un aumento en el recuento absoluto de neutrófilos; sin embargo, puede haber mayor riesgo de expansión de las células de la médula ósea con alteraciones citogenéticas clonales, como la monosomía 7. En un estudio, el tratamiento combinado con G-CSF por vía subcutánea a diario o cada 2 días junto con eritropoyetina por vía subcutánea o intravenosa 3 veces a la semana mejoró el recuento de neutrófilos en la mayor parte de los pacientes y produjo un aumento mantenido de la hemoglobina y las plaquetas en, aproximadamente, una tercera parte de los pacientes. La mayor parte de los pacientes pierde la respuesta por progresión de la enfermedad medular.

Pronóstico

Las mejoras en el tratamiento de soporte, la vigilancia cuidadosa de las complicaciones conocidas, la intervención temprana y la mejora en las técnicas de trasplante han llevado a que los pacientes con AF sobrevivan hasta la cuarta década de la vida. Lamentablemente, los pacientes tienen mayor riesgo de

tumores sólidos después del TPH. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de cabeza y cuello está aumentado 4,4 veces y se acelera en, aproximadamente, 15 años, en comparación con los pacientes no trasplantados. La incidencia acumulada de neoplasias malignas 20 años después del trasplante es del 35-40%. Parte de este aumento del riesgo se podría atribuir al uso de fármacos que dañan el ADN o a la aparición de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

Etiología y epidemiología

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) se hereda con un patrón autosómico recesivo y aparece en todos los grupos raciales y étnicos. Al igual que la AF, el SSD es un trastorno multisistémico. Sin embargo, las manifestaciones no hematológicas del SSD son muy diferentes y habitualmente incluyen insuficiencia pancreática exocrina y malformaciones esqueléticas, como displasia metafisaria (tabla 495.3). El SSD es una **ribosomopatía** y el defecto subyacente radica en el ensamblado de los ribosomas. En el SSD no hay aumento de la rotura de los cromosomas después del estudio con DEB de los linfocitos.

Anatomía patológica

El SSD se relaciona con tres genes. *SBDS* es el primer gen que se describió que estaba mutado en el SSD, en 2003. *SBDS* está situado en el cromosoma 7q11 y explica el 80-90% de los casos de SSD. *SBDS* interviene en la fase tardía de la maduración de la subunidad ribosómica pre-60S y la unión a la GTPasa *EFL1* y facilita la liberación de eIF6 para permitir la formación del monosoma 80S. *DNAJC21* es el segundo gen que se describió en el SSD. La función del gen humano *DNAJC21* y de su homólogo en *Saccharomyces cerevisiae*, Jjj1, es necesaria para la liberación y el reciclado del heterodímero Arx1/Alb1 a partir de los factores para la biogénesis de pre-60S. El tercer gen del SSD que se descubrió es *EFL1*. Los defectos genéticos subyacentes al SSD indican que el último paso en la biogénesis de los ribosomas se asocia a pancitopenia (la mayor parte de las veces neutropenia) e hipoplasia medular. Los defectos en las proteínas ribosómicas que intervienen en las fases más tempranas de la maduración de las subunidades de los ribosomas y que son componentes estructurales del ribosoma se asocian principalmente a anemia y aplasia eritrocitaria pura.

La **insuficiencia pancreática** en el SSD se debe a ausencia del desarrollo de los acinos pancreáticos y es llamativa la sustitución por grasa del tejido pancreático. La **insuficiencia medular** se caracteriza por disfunción de las CPH, apoptosis acelerada de los progenitores de la médula ósea y un microentorno anómalo en la médula ósea, que no favorece y mantiene la hematopoyesis normal.

Tabla 495.3 Manifestaciones clínicas principales del síndrome de Shwachman-Diamond

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	TOTAL/PROMEDIO
Número de pacientes	225
*Hematológicas**	
Neutropenia	90%
Grave (≤500/µl)	46%
Anemia	46%
Trombocitopenia	42%
Pancitopenia	21%
Gastrointestinales	
Insuficiencia pancreática exocrina*	98%
Hígado (elevación de las transaminasas)	61%
Alteraciones esqueléticas	70%
Disostosis metafisaria	53%
Malformaciones de la caja torácica	35%
Talla baja (<percentil 3)	66%

*Las alteraciones hematológicas y la insuficiencia pancreática exocrina son manifestaciones definitorias del SSD, por lo que estos hallazgos tienen una incidencia próxima al 100%.

Datos de Ginzberg H, Shin J, Ellis L, et al: Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar, *J Pediatr* 135:81-88 1999; Cipolli M, D'Orazio C, Delmarco A, et al: Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29:265-272, 1999; y Kuijpers TW, Alders M, Tool AT, et al: Hematologic abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship, *Blood* 106:356-361, 2005.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los pacientes con SSD tiene síntomas de malabsorción desde el nacimiento, debidos a insuficiencia pancreática, aunque la esteatorrea no siempre es evidente. Aproximadamente, el 50% de los pacientes muestra una mejoría de la secreción de enzimas pancreáticas con el paso del tiempo. El cuadro clínico puede estar dominado por las complicaciones debidas a la anemia, la neutropenia o la trombocitopenia. Puede haber infecciones bacterianas y micóticas secundarias a neutropenia, disfunción de los neutrófilos e inmunodeficiencia. La talla baja es una manifestación constante del SSD. La mayor parte de los pacientes tiene una velocidad de crecimiento normal, aunque de manera constante se mantienen por debajo del percentil 3 de altura y peso. Algunos adultos con SSD alcanzan el percentil 25 de la altura. Aunque las malformaciones esqueléticas son variables, los hallazgos clásicos son displasia metafisaria, osteopenia, aparición tardía de los centros de osificación secundarios, costillas cortas o acampanadas, y distrofia torácica. Algunos pacientes tienen hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas. La mayor parte de los pacientes tiene alteraciones dentales y mala salud bucal. Muchos tienen problemas neurocognitivos y pocas aptitudes para el trato social.

Pruebas de laboratorio

La insuficiencia pancreática en el SSD se asocia a reducción de las concentraciones séricas, ajustadas por la edad, de tripsinógeno e isoamilasa pancreática. Puesto que la isoamilasa pancreática sérica es fisiológicamente baja en los primeros 3 años de vida y la reducción del tripsinógeno sérico se ve habitualmente en lactantes pequeños y mejora con la edad, es útil el estudio de ambas enzimas. En los pacientes con SSD suele estar reducida la elastasa fecal. Está reducida la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y por ello la medición de las concentraciones de las vitaminas A, D y E, y del tiempo de protrombina es útil para evaluar las consecuencias de la malabsorción de grasas. La ecografía y la TC permiten ver la sustitución del tejido pancreático por grasa. La malabsorción de grasas se puede demostrar mediante el análisis de una muestra de heces de 72 horas. Las pruebas de función pancreática muestran una intensa reducción de la secreción de enzimas, aunque se conserva la función ductal. Esta última prueba se realiza con poca frecuencia y ha sido sustituida, en gran medida, por los análisis de las enzimas séricas y fetales, y por las pruebas de imagen del páncreas.

Se observa **neutropenia** en, aproximadamente, el 70% de los pacientes con SSD en el momento de la consulta y en casi el 100% de los pacientes durante el seguimiento. Es crónica, aunque puede ser persistente o intermitente, y leve, moderada o grave. Se ha identificado en algunos recién nacidos durante un episodio de sepsis. Los neutrófilos pueden tener defectos en la movilidad, la migración y la quimiotaxis por alteraciones en el citoesqueleto o la función de los microtúbulos de los neutrófilos. Se observa anemia, trombocitopenia y pancitopenia en el 40-66, el 40-60 y el 21-44% de los casos, respectivamente. La pancitopenia puede ser grave como consecuencia de una anemia aplásica totalmente desarrollada. Las muestras de las biopsias y los aspirados de la médula ósea muestran grados variables de hipoplasia e infiltración grasa de la médula ósea. Sin embargo, a una edad más temprana, o cuando los pacientes presentan SMD o leucemia, la médula ósea puede ser normocelular e incluso hipercelular. Los pacientes también pueden tener defectos de los linfocitos B con una o más de las alteraciones siguientes: reducción de la inmunoglobulina G o de las subclases de la IgG, porcentaje bajo de linfocitos B circulantes, disminución de la proliferación de linfocitos B *in vitro* y ausencia de producción de anticuerpos específicos. Los pacientes pueden tener un porcentaje bajo de linfocitos T circulantes, de sus subpoblaciones o de linfocitos citolíticos naturales, y reducción de la proliferación de linfocitos T *in vitro*.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SSD se basa en la presencia de disfunción medular e insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes no tiene datos claros de deficiencia pancreática exocrina en el momento del diagnóstico. Por tanto, se recomienda que se valore el estudio genético para detectar SSD en todos los pacientes con hipoplasia/aplasia medular de causa desconocida. El análisis de mutaciones de *SBDS, DNAJC21* y *EFL1* es definitivo en todos o casi todos los casos de SSD. El **síndrome de Pearson,** que está constituido por anemia sideroblástica refractaria, vacuolización citoplásmica de los precursores medulares, acidosis metabólica, insuficiencia pancreática exocrina y mutación diagnóstica del ADN mitocondrial, es similar al SSD, aunque la evolución clínica, las características morfológicas de la médula

ósea y la mutación génica son diferentes. Además, en el síndrome de Pearson hay anemia grave que requiere transfusiones, en lugar de neutropenia, desde el nacimiento hasta el año de vida. El SSD comparte algunas manifestaciones con la **anemia de Fanconi,** como disfunción medular y retraso del crecimiento, aunque se distingue fácilmente a los pacientes con SSD porque tienen insuficiencia pancreática con malabsorción de grasas, cambios grasos en el cuerpo del páncreas en las pruebas de imagen, malformaciones esqueléticas características que no se observan en la AF y un estudio normal de roturas cromosómicas con DEB y MMC. Puede ser imposible distinguir entre SSD y **disqueratosis congénita** únicamente por los hallazgos clínicos y las concentraciones de enzimas pancreáticas, y la medición de la longitud de los telómeros puede facilitar un diagnóstico correcto.

En los casos difíciles de SHIMO que no se pueden clasificar fácilmente, es posible que el estudio genético completo con un panel de NGS de todos los genes de SHIMO o el estudio no sesgado utilizando secuenciado de todo el exoma/genoma ayude a establecer el diagnóstico.

Complicaciones

Los pacientes con SSD están predispuestos al SMD y a la transformación leucémica. Aproximadamente, el 25% de los pacientes ha desarrollado alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, SMD o leucemia a los 18 años. Se ha descrito que cerca de la tercera parte de los pacientes ha desarrollado leucemia a los 30 años. El isocromosoma 7q[i(7q)] es particularmente frecuente, lo que sugiere que es un marcador clonal bastante específico del SSD y se podría relacionar con la presencia del gen *SBDS* mutante en 7q11. Otras alteraciones cromosómicas clonales incluyen monosomía 7, i(7q) combinada con monosomía 7, deleciones o translocaciones de parte de 7q, y deleciones de 20q [Del(20q)]. La presencia de i(7q) y del(20q) se asocia a un riesgo relativamente bajo y una progresión muy lenta a SMD o transformación leucémica; sin embargo, hace falta un seguimiento prospectivo adicional para determinar la importancia pronóstica de estas alteraciones y de otros cambios clonales de la médula ósea.

Tratamiento

La malabsorción de grasas responde al aporte oral de enzimas pancreáticas y a los suplementos de vitaminas liposolubles, administradas según directrices similares a las de la fibrosis quística. Se debe iniciar un plan a largo plazo para monitorizar los cambios en los recuentos en sangre periférica que requieran acciones correctoras y para buscar datos tempranos de transformación mieloide maligna. Esto último requiere aspirados periódicos de la médula ósea para realizar frotis y estudios citogenéticos, y biopsias de la médula ósea. Se ha recomendado realizar el estudio de la médula ósea cada 1-3 años y hemogramas completos cada 3 meses.

La administración diaria de *G-CSF por vía subcutánea* en la neutropenia profunda es eficaz e induce un aumento mantenido de los neutrófilos. Algunos pacientes requieren soporte con transfusiones para el tratamiento de la anemia o la trombocitopenia grave. Se tiene poca experiencia con la eritropoyetina. Los recuentos sanguíneos han mejorado en algunos pacientes tratados con andrógenos más esteroides.

La única opción de curación en la insuficiencia medular grave y el SMD avanzado o la leucemia en el SSD es el TPH alogénico, aunque la experiencia ha sido escasa. El TPH mieloablativo tradicional se asocia a una tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento del 35-50%. Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida que incorporan *fludarabina* parecen ser más seguros y son eficaces en el TPH por SSD. Los resultados del tratamiento en el SMD avanzado y la LMA en general son limitados, y la evolución suele ser mala.

Pronóstico

No se conoce con precisión la esperanza de vida de los pacientes con SSD; el análisis de los casos publicados mostró una mediana de supervivencia de 35 años. Puesto que se desconoce el número de pacientes no diagnosticados con enfermedad leve o asintomática, el pronóstico global puede ser mejor de lo que se pensaba previamente. Aproximadamente, el 50% de los pacientes experimenta conversión espontánea de insuficiencia pancreática a suficiencia pancreática como consecuencia de la mejoría en la secreción de enzimas pancreáticas. Aunque todos los pacientes tienen cierto grado de citopenia hematológica en el momento del diagnóstico, en la mayor parte de los pacientes los cambios son leves o moderados, y no requieren intervenciones terapéuticas. La neutropenia grave responde bien al G-CSF, aunque se ha planteado la preocupación de que el G-CSF pueda favorecer el crecimiento de clones de SMD o leucemia en evolución por el potente estímulo al crecimiento de las células de médula ósea que constituye este fármaco. El TPH en la insuficiencia medular grave se asocia a una tasa de supervivencia del 50-70%, aunque se están introduciendo protocolos más seguros. La transformación maligna de la médula ósea sigue teniendo un pronóstico ominoso.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La disqueratosis congénita (DC) es un trastorno multisistémico hereditario de los telómeros. Cuando se describió por primera vez el trastorno, se propuso una tríada diagnóstica de manifestaciones mucocutáneas que incluía **uñas displásicas, pigmentación reticular en encaje** de la parte superior del tórax y/o el cuello, y **leucoplaquia oral** (fig. 495.2). *Sin embargo, esta tríada no está presente en todos los pacientes.* Si aparece, los hallazgos cutáneos y ungueales habitualmente se manifiestan en los primeros 10 años de vida, mientras que la leucoplaquia oral puede aparecer más tarde. Las manifestaciones tienden a avanzar a medida que los pacientes se hacen mayores. Se observan grados variables de insuficiencia medular en, aproximadamente, el 90% de los pacientes. Aparece anemia aplásica grave en cerca del 50% de los casos; la edad de inicio varía dependiendo del grupo genético. En algunos grupos genéticos, la enfermedad suele comenzar en la primera década de vida (p. ej., *DKC1*, *TINF2, PARN*), mientras que en otros habitualmente

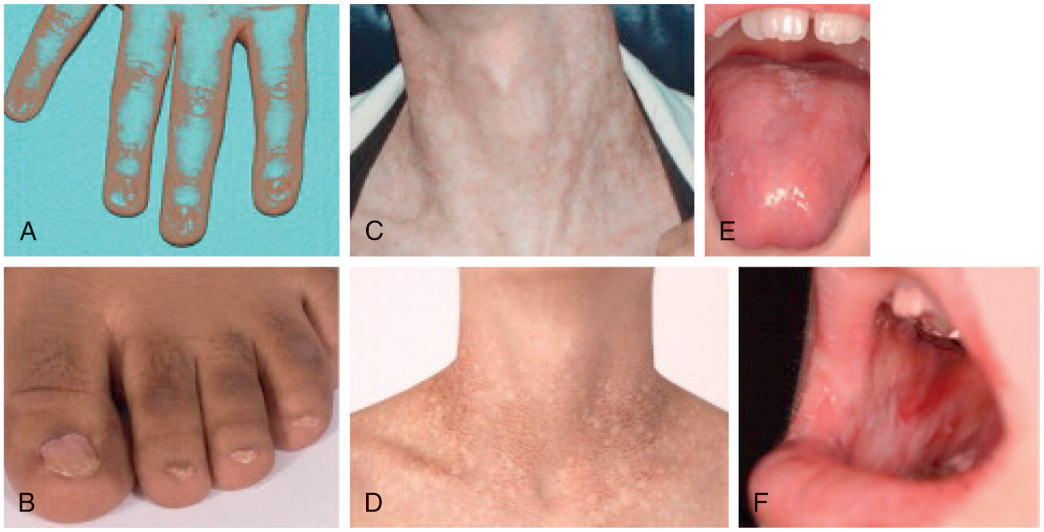

Fig. 495.2 Características de la tríada diagnóstica en la disqueratosis congénita. **A** y **B,** Uñas distróficas en manos y pies. **C** y **D,** Pigmentación reticular en encaje en el cuello y la parte superior del tórax. **E** y **F,** Leucoplaquia oral en la lengua y la mucosa yugal. (**A-C** *y* **E,** *de Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes,* Blood Rev *24:101-122, 2010, Fig 8;* **D** *y* **F,** *de Savage SA, Alter BP: Dyskeratosis congenital,* Hematol Oncol Clin North Am *23:215-231, 2009.)*

se inicia después de la primera década (p. ej., *TERT, TERC*). Además de la insuficiencia medular progresiva, los pacientes con DC también tienen riesgo elevado de fibrosis pulmonar y hepática, otras malformaciones congénitas y predisposición a tumores sólidos y SMD o LMA. La DC es poco frecuente, con una incidencia durante la infancia de, aproximadamente, 4 casos por cada millón de personas y año.

Anatomía patológica

La DC es heterogénea desde el punto de vista genético y los pacientes tienen mutaciones en genes que codifican componentes del complejo de la telomerasa (*TERT*, *DKC1*, *TERC*, *NOP*10 y *NHP*2), la proteína de desensamblado del asa en T *(RTEL1)*, el complejo de revestimiento del telómero *(CTC1, STN1)*, el complejo shelterina de los telómeros *(TINF2, ACD)*, la proteína de circulación de la telomerasa *(TCAB1/WRAP53)*, la desadenilasa ribonucleasa específica de poli(A) *(PARN)* y un gen identificado recientemente con una función que todavía no está clara *(NAF1)*. Todos los componentes son fundamentales para el mantenimiento de los telómeros. La forma de DC **recesiva ligada a X** se localiza en Xq28 y se han identificado muchas mutaciones en el gen *DKC1*, que codifica la proteína nuclear discerina. La forma **autosómica dominante** de la enfermedad está causada por mutaciones en *TINF2, TERC, TERT, RTEL1, ACD* y *NAF1*. La DC **autosómica recesiva** se debe a mutaciones de *NOP10, NHP2, PARN, TCAB1/WRAP53, CTC1* y *STN1*, así como de *TERT, RTEL* y *ACD*. Debido a la alteración en el mantenimiento de los telómeros en las tres formas hereditarias de DC, se observan telómeros extremadamente cortos (<percentil 1 para la edad) en las células de la sangre periférica de todos los pacientes. El hallazgo de telómeros extremadamente cortos en los linfocitos mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de flujo multicolor automática tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 91% para la DC. Aproximadamente, el 70% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos clínicos de DC tienen una variante patogénica en uno de los genes que se sabe que se relacionan con la DC. Las mutaciones de *DKC1* son las más frecuentes (20-25% de los pacientes), seguidas por las de *TINF2* (12-20% de los pacientes), *TERC* (5-10% de los pacientes), *RTEL1*, *TERT* y *CTC1*. El resto de las mutaciones genéticas se ha descrito en ≤ 6 familias. La insuficiencia medular probablemente se deba a la disminución y el agotamiento progresivos de las CPH por senescencia prematura, apoptosis o inestabilidad cromosómica, y se manifiesta como pancitopenia.

Manifestaciones clínicas

Los criterios clínicos de la DC clásica se describieron por primera vez en 2006 e incluyen la presencia de, al menos, 2 de las 4 manifestaciones mayores (pigmentación cutánea anormal, distrofia ungueal, leucoplaquia e insuficiencia medular) y 2 o más de las otras características somáticas que se sabe que aparecen en la DC. Sin embargo, sigue siendo difícil establecer el diagnóstico porque los pacientes presentan las manifestaciones clínicas de la DC a velocidades y a edades diferentes, incluso dentro de una misma familia. En, aproximadamente, el 30% de los pacientes con DC no se pueden identificar mutaciones patogénicas de los genes que se sabe que se relacionan con la DC. El espectro va de personas que presentan primero insuficiencia medular y varios años después tienen otros hallazgos clásicos, como alteraciones ungueales, a otros que tienen problemas ungueales graves y alteraciones de la pigmentación cutánea en la primera consulta, pero con una función medular normal. En la enfermedad clásica, habitualmente aparecen primero la pigmentación cutánea y los cambios ungueales, generalmente en la primera década de la vida. La insuficiencia medular habitualmente aparece en las primeras dos décadas, de modo que el 80% de los pacientes ya tiene insuficiencia medular a los 30 años y casi el 90% de los pacientes tiene insuficiencia medular en algún momento de su vida.

La **pigmentación cutánea** reticular en encaje que afecta a la cara, el cuello, el tórax y los brazos es un hallazgo frecuente (89%). El grado de pigmentación aumenta con la edad y puede afectar a toda la superficie cutánea. También puede haber un componente eritematoso telangiectásico. La distrofia ungueal de las manos y los pies es el siguiente hallazgo más frecuente (88%). Habitualmente comienza con la formación de crestas longitudinales, astillado o formación de un pterigión, y puede avanzar hasta la pérdida completa de las uñas. La **leucoplaquia** habitualmente afecta a la mucosa bucal (78%), sobre todo la lengua, aunque también se puede ver en la conjuntiva y en la mucosa anal, uretral o genital. El lagrimeo excesivo **(epífora)** secundario a obstrucción del conducto nasolagrimal es frecuente y se observa en, aproximadamente, el 30% de los pacientes. Cerca del 25% de los pacientes tiene dificultades para el aprendizaje y/o retraso del desarrollo. La hiperhidrosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, la pérdida y el encanecimiento del cabello, la caries dental o la pérdida de piezas dentales, la estenosis esofágica, la neumopatía con disminución de la capacidad de difusión y/o un defecto restrictivo por fibrosis pulmonar y alteraciones en la vasculatura pulmonar, y la talla baja se ven cada una de ellas en, aproximadamente, el 15-20% de los pacientes.

Las alteraciones **oculares** incluyen conjuntivitis, blefaritis, pérdida de las pestañas, estrabismo, cataratas y atrofia óptica. Las alteraciones **esqueléticas** incluyen osteoporosis, necrosis avascular de las caderas o los hombros, trabeculación ósea anómala, escoliosis e hipoplasia de la mandíbula. Las alteraciones **genitourinarias** incluyen testículos hipoplásicos, hipospadias, fimosis, estenosis uretral y riñón en herradura. Los hallazgos **gastrointestinales,** como lesiones vasculares causantes de hemorragia, hepatomegalia, ulceración péptica y fibrosis, se observan en el 10% de los casos.

Pruebas de laboratorio

El cambio hematológico inicial en la DC habitualmente es trombocitopenia, anemia o ambas, seguidas de pancitopenia y anemia aplásica. Los eritrocitos suelen ser macrocíticos y la hemoglobina fetal está elevada. Las muestras de médula ósea iniciales pueden ser normocelulares o hipercelulares, pero con el tiempo se produce una depleción simétrica de todas las estirpes hematopoyéticas. Algunos pacientes tienen alteraciones inmunitarias, como reducción o elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas, disminución del recuento de linfocitos B y/o T, y reducción o ausencia de respuestas proliferativas de los linfocitos a la fitohemaglutinina. Esto es particularmente frecuente y grave en la enfermedad asociada a *DKC1*. Al contrario de los pacientes con anemia de Fanconi, los pacientes con DC no tienen aumento de las roturas cromosómicas en los linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, de forma espontánea o después de la exposición a sustancias que producen enlaces cruzados. Sin embargo, los fibroblastos cutáneos primarios en cultivo tienen rasgos morfológicos anómalos y alteraciones en la velocidad de duplicación y presentan numerosas reorganizaciones cromosómicas no equilibradas, como dicéntricos, tricéntricos y translocaciones, en ausencia de DEB o MMC. Estos hallazgos constituyen la prueba de un defecto que predispone a las células del paciente a las reorganizaciones cromosómicas y posiblemente a los daños del ADN.

Diagnóstico

Los siguientes trastornos se ven en los pacientes con DC, pero no en los que tienen anemia de Fanconi: distrofia ungueal, leucoplaquia, alteraciones dentales, hiperhidrosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, y pérdida de cabello. Hay varias formas relativamente más graves de DC. El **síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson** es un trastorno multisistémico que se manifiesta en la primera infancia y se requieren las características de la DC junto con **hipoplasia cerebelosa** para establecer el diagnóstico. Los pacientes tienen la tríada diagnóstica clásica de la DC, además de retraso del desarrollo, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) e insuficiencia medular. El síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson es heterogéneo desde el punto de vista genético y se debe a mutaciones recesivas ligadas a X en *DKC1*. Algunos pacientes pueden tener también inmunodeficiencia grave. El **síndrome de Revesz** tiene muchas de las características de la DC y se manifiesta en la primera infancia. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener retinopatía exudativa bilateral. Los pacientes también pueden tener calcificaciones intracraneales, RCIU, retraso del desarrollo e insuficiencia medular. En el síndrome de Revesz hay mutaciones de *TINF2*, lo que hace que sea principalmente una enfermedad autosómica dominante, aunque se han descrito algunos pacientes en los que no se han identificado mutaciones. Los pacientes con estas formas graves de DC tienen longitudes de telómero incluso más cortas que los pacientes con DC clásica. El **síndrome de Coats plus** está causado por mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *CTC1* y tiene manifestaciones que se superponen a las de la DC, como cabello ralo y encanecido, distrofia ungueal y anemia. Los telómeros son muy cortos. El síndrome de Coats plus se caracteriza por telangiectasia y exudados retinianos, calcificación intracraneal, leucodistrofia, quistes cerebrales, osteopenia, hemorragia digestiva e hipertensión portal debida a la aparición de ectasias vasculares en el estómago, el intestino delgado y el hígado.

Complicaciones

Aparecen cánceres en, aproximadamente, el 10-15% de los pacientes con DC, habitualmente en la tercera y la cuarta décadas de la vida. Los pacientes con DC están predispuestos a padecer SMD y LMA, así como tumores sólidos. El 40% de los cánceres en estos pacientes son carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (lengua, boca y faringe). Son frecuentes los CEC de la piel y el tubo digestivo (esófago, estómago y colon), así como el adenocarcinoma anorrectal. El riesgo de SMD aumenta con la edad y es 2.362 veces mayor que en la población general. El riesgo actuarial de enfermedad mieloide clonal maligna es del 25% a los 18 años. Otras complicaciones potencialmente mortales son fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y hemorragia digestiva grave.

Tratamiento

Los *andrógenos* pueden inducir una mejoría de la función de la médula ósea en, aproximadamente, el 70% de los pacientes y en algunos este tratamiento puede normalizar el recuento de las tres estirpes durante varios años. Los pacientes con DC se hacen refractarios a los andrógenos a medida que avanza la anemia aplásica. También tienden a ser más sensibles a los efectos adversos de los andrógenos que los pacientes con AF, lo que hace que sea importante comenzar con dosis bajas y monitorizar frecuentemente para detectar efectos adversos. Cuando la respuesta es máxima, se puede reducir lenta y gradualmente la dosis de andrógeno hasta la dosis mínima necesaria para mantener un recuento celular deseado y seguro, aunque no se pueden suspender. Se ha publicado poca información sobre el uso del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con DC, aunque hay descripciones anecdóticas de varios pacientes a los que se había diagnosticado erróneamente de anemia aplásica adquirida y se trató con tratamiento inmunosupresor, sin respuesta. Aunque las descripciones son escasas, el tratamiento con citocinas con factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o G-CSF, en monoterapia o combinado con eritropoyetina, parece ofrecer posibles ventajas, al menos a corto plazo. Se debe sopesar el uso de citocinas con el posible efecto promotor del crecimiento de estos fármacos sobre células de SMD o LMA todavía no detectadas.

El TPH alogénico es la única opción curativa en la insuficiencia medular grave, el SMD y la LMA. La supervivencia a largo plazo, incluso cuando los donantes de las CPH son hermanos con compatibilidad de antígenos HLA, es baja y próxima al 50%. La morbilidad y la mortalidad se deben a complicaciones relacionadas con el trasplante, como fallo del injerto, EICH, sepsis o enfermedad venooclusiva, o se deben a la aparición de complicaciones relacionadas con la DC, como fibrosis pulmonar y hemorragia digestiva relacionada con las alteraciones vasculares. La tasa de mortalidad asociada al TCPH es mayor que la que se observa en otros SHIMO y probablemente se deba a la elevada prevalencia de complicaciones vasculares pulmonares en pacientes con DC, que se relacionan con el defecto subyacente del mantenimiento de los telómeros. Aunque se conocen los genes mutados en la mayor parte de los casos de DC, no hay perspectivas inminentes de terapia génica.

Pronóstico

Hay una elevada heterogeneidad en la DC y se dispone de algunos datos sobre la correlación entre genotipo y fenotipo. Los pacientes de determinados grupos genéticos (p. ej., *TERC, TERT*) pueden presentar anemia aplásica grave o fibrosis hepática o pulmonar, aunque estas complicaciones pueden aparecer en fases posteriores de la vida y no tienen por qué acompañarse de afectación multisistémica. Los pacientes con otros grupos genéticos (p. ej., *DKC1, TINF2, PARN, ACD, RTEL1*) parecen tener más malformaciones físicas y mayor incidencia e inicio más temprano de anemia aplásica y cáncer. La media de edad de la muerte de los pacientes con DC a los que se diagnostica en la infancia es de, aproximadamente, 30 años. Las principales causas de muerte son insuficiencia medular, complicaciones del TPH, cáncer, problemas pulmonares mortales y hemorragia digestiva.

TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA

Etiología y epidemiología

La trombocitopenia amegacariocítica congénita **(TAMC)** es menos frecuente que la AF, el SSD y la DC. Se transmite con un patrón autosómico recesivo. La TAMC suele manifestarse en la lactancia con trombocitopenia aislada causada por reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea, con mantenimiento inicial de las estirpes granulopoyética y eritroide. La pancitopenia por anemia aplásica suele producirse en los primeros años de vida. Se ha descrito la aparición de SMD y LMA en los pacientes con TAMC y anemia aplásica persistente.

El defecto de la TAMC se relaciona directamente con mutaciones de *MPL,* el gen del receptor de la trombopoyetina. La *trombopoyetina* es un factor de crecimiento que favorece la supervivencia de las CPH y estimula la proliferación y la maduración de los megacariocitos. Los heterocigotos para el gen mutante tienen un cuadro hematológico normal, mientras que las personas afectadas tienen mutaciones de los dos alelos. Las correlaciones genotipo-fenotipo permiten predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Las **mutaciones finalizadoras** causan la pérdida completa de la función del receptor de la trombopoyetina, lo que lleva a recuentos plaquetarios bajos de forma persistente al comienzo de la lactancia por la ausencia de megacariocitos y progresión rápida a pancitopenia y anemia aplásica **(TAMC de tipo I).** La reducción de la supervivencia de las células precursoras por las mutaciones finalizadoras de *MPL* explica la evolución de la TAMC hasta anemia aplásica, porque la trombopoyetina también tiene un efecto antiapoptósico y de supervivencia celular sobre las CPH. Las **mutaciones de aminoácido** de *MPL* se asocian a una evolución más leve de la enfermedad, una manifestación inicial más tardía, un aumento parcial y transitorio de las plaquetas durante el primer año de vida después de la presentación, y un inicio más tardío, en caso de producirse, de la pancitopenia, lo que indica una función residual del receptor **(TAMC de tipo II).** En todos los pacientes con TAMC hay una elevación constante de la trombopoyetina plasmática, con actividad biológica.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con TAMC tienen exantema petequial, hematomas o hemorragia. El inicio de los síntomas puede depender de la gravedad de la mutación y va del nacimiento al primer año de vida. La mayor parte de los pacientes con TAMC tienen rasgos físicos y pruebas de imagen normales. Aproximadamente, el 10-20% de los casos con TAMC fenotípica publicados tenía malformaciones físicas. Las alteraciones más frecuentes son neurológicas y cardíacas. Hallazgos relacionados con atrofia cerebelosa y cerebral son frecuentes y el retraso del desarrollo es una manifestación importante. Las cardiopatías congénitas incluyen comunicación interauricular e interventricular, conducto arterioso permeable, tetralogía de Fallot y coartación aórtica. Algunas de ellas pueden aparecer combinadas. Otras alteraciones incluyen trastornos de caderas y pies, malformaciones renales, alteraciones oculares y paladar hendido u ojival. Algunos pacientes tienen microcefalia y una cara anormal.

Pruebas de laboratorio

La **trombocitopenia** es el principal hallazgo de laboratorio en la TAMC, con normalidad de la concentración de hemoglobina y el recuento leucocitario inicialmente. Las plaquetas en la sangre periférica están reducidas o totalmente ausentes. Al igual que en otros SHIMO, los ERI pueden ser macrocíticos. La hemoglobina F puede estar elevada y puede haber mayor expresión del antígeno i. Las muestras iniciales del aspirado y la biopsia de la médula ósea muestran celularidad normal con marcada reducción o ausencia de megacariocitos. En los pacientes en los que aparece anemia aplásica hay disminución de la celularidad de la médula ósea, con sustitución por grasa; también hay reducción simétrica de las estirpes eritropoyética y granulopoyética.

Diagnóstico

Si la trombocitopenia persiste después del periodo neonatal o se asocia a una respuesta adecuada a la transfusión de plaquetas y no hay ninguna causa precipitante evidente, como infecciones o reacciones inmunológicas, está indicada la realización de aspirado y biopsia de la médula ósea. La deficiencia de megacariocitos en estos casos sugiere el diagnóstico y el análisis de mutaciones lo confirmará. Si la TAMC se produce en el momento del nacimiento o poco después, se debe distinguir de otras causas de trombocitopenia neonatal hereditaria y adquirida. La trombocitopenia con ausencia del radio **(síndrome TAR)** se distingue de la TAMC porque en la TAR están ausentes los radios. La distinción de la DC puede ser evidente por la falta de hallazgos mucocutáneos, neurológicos e inmunológicos que son característicos de las formas de aparición temprana de la DC. La longitud de los telómeros menor del percentil 1 de los controles sanos ajustado por la edad es característica de la DC, pero no de la TAMC. Por último, en la TAMC los linfocitos sanguíneos no tienen aumento de las roturas cromosómicas cuando se los expone a DEB, lo que permite distinguir este trastorno de la anemia de Fanconi.

Complicaciones

En algunos pacientes aparecen alteraciones citogenéticas clonales en la médula ósea, como monosomía 7 y trisomía 8. La TAMC puede transformarse en un SMD y en leucemia aguda, aunque no se puede definir el riesgo real por la baja frecuencia de la enfermedad y la escasez de los datos publicados.

Tratamiento y pronóstico

La tasa de mortalidad por hemorragia trombocitopénica, complicaciones de la anemia aplásica o transformación leucémica en pacientes con **mutaciones finalizadoras** de *MPL* es próxima al 100% si no mejora la función de la médula ósea. Los pacientes con **mutaciones de aminoácido** tienen una evolución más leve, aunque pueden seguir teniendo complicaciones graves. El TPH es la única opción curativa. Se curan la mayor parte de los pacientes con TAMC a los que se les realiza un TPH, especialmente si los donantes son hermanos con compatibilidad de los antígenos HLA. Antes del trasplante, las transfusiones de plaquetas se deben realizar solo cuando sean necesarias.

El recuento plaquetario no debe ser siempre la única indicación del tratamiento, que también estará indicado por los síntomas, como la hemorragia manifiesta. Se prefieren las plaquetas leucorreducidas procedentes de un único donante para reducir al mínimo la sensibilización. En un paciente que es candidato a un TPH, todos los hemoderivados deben estar irradiados y libres de citomegalovirus. Los corticoides no son un tratamiento eficaz de la trombocitopenia. No hay datos que respalden el uso de andrógenos para mejorar transitoriamente la anemia aplásica. En algunos pacientes (TAMC de tipo II) podría ser adecuado el uso de fármacos trombopoyéticos, como eltrombopag y romiplostim, y se deben realizar más estudios. Sin embargo, la fibrosis medular que puedan inducir estos fármacos y el riesgo de SMD y leucemia en la TAMC hacen que el TPH sea el tratamiento preferido en los pacientes con citopenias graves.

OTRAS ANEMIAS APLÁSICAS HEREDITARIAS

Con la introducción de métodos de cribado pangenómico se ha identificado un número elevado de genes asociados a insuficiencia medular con pancitopenia (v. tabla 495.1). Los trastornos asociados a genes específicos pueden variar en el fenotipo, pero frecuentemente incluyen malformaciones físicas, distribución familiar, edad temprana de inicio de la enfermedad, pancitopenia y riesgo de SMD y LMA. Hay una superposición significativa entre los síndromes de pancitopenia hereditarios y entre los síndromes de SMD y LMA familiares.

Disgenesia reticular

La disgenesia reticular es una variante de la inmunodeficiencia combinada grave con agranulocitosis congénita. También puede haber anemia y trombocitopenia. La disgenesia reticular se debe a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen de la adenilatocinasa 2 mitocondrial (*AK2*) del cromosoma 1p35. Puede haber otros genes adicionales y otras formas de herencia, y es posible que se descubran más en el futuro. En la disgenesia reticular hay ausencia de inmunidad celular y humoral, y también se observa linfopenia y neutropenia graves. El grado de anemia y trombocitopenia es variable, y a veces aparece anemia aplásica grave. Las muestras de la médula ósea son hipocelulares, con gran reducción de los elementos mieloides y linfoides. El único tratamiento curativo es el TPH.

Hipoplasia de cartílago-cabello

La hipoplasia de cartílago-cabello **(HCH)** es un síndrome autosómico recesivo que se ve principalmente en poblaciones finlandesas y amish. Se caracteriza por disostosis metafisaria, enanismo con extremidades cortas y cabello fino y ralo. Otros hallazgos esqueléticos son escoliosis, lordosis, deformidad torácica y deformidad en varo de las extremidades inferiores. También puede haber trastornos digestivos. La HCH está causada por mutaciones en el gen *RMRP.* La mayor parte de los pacientes tiene anemia macrocítica, que a veces es grave y persistente. La neutropenia, la linfopenia y la predisposición al linfoma y otros cánceres son también características de este síndrome. El TPH es curativo.

OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE A VECES CURSAN CON INSUFICIENCIA MEDULAR SIGNIFICATIVA

Síndrome de Down

El síndrome de Down (trisomía 21) tiene una asociación específica con alteraciones hematológicas. Los pacientes tienen propensión a padecer leucemias linfoblásticas y mieloblásticas agudas, especialmente leucemia megacítica aguda. Se han descrito algunos pacientes con síndrome de Down y pancitopenia causada por anemia aplásica.

Síndrome de Dubowitz

El síndrome de Dubowitz es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por cara peculiar, eccema del lactante, talla baja y microcefalia leve. La cara es pequeña, con un reborde supraorbitario poco marcado, un puente nasal al mismo nivel que la frente, hendiduras palpebrales cortas, ptosis variable y micrognatia. Estos pacientes tienen propensión al cáncer. Aproximadamente, el 10% de los pacientes tiene trastornos hematopoyéticos, como pancitopenia moderada, anemia hipoplásica, hipoplasia medular y anemia aplásica totalmente desarrollada. El síndrome de Dubowitz se asocia a mutaciones en *NSUN2* (una ARN metiltransferasa) y *LIG4* (una ADN ligasa nuclear).

Síndrome de Seckel

El síndrome de Seckel **(SCKL),** a veces denominado «enanismo con cabeza de pájaro», es un trastorno autosómico recesivo del desarrollo que se caracteriza por marcado retraso del crecimiento y deficiencia mental, microcefalia, cara hipoplásica con nariz prominente y orejas de implantación baja y/o malformadas. Aproximadamente, el 25% de los pacientes tiene anemia aplásica o neoplasias malignas. Hay una amplia heterogeneidad genética que abarca, al menos, 8 tipos clasificables: SCKL1, mutación de *ATR;* SCKL2, mutación de *RBBP8;* SCKL3, localizada en 14q21-q22; SCKL4, mutación de *CENPJ;* SCKL5, mutación de *CEP152;* SCKL6, mutación de *CEP63;* SCKL7, mutación de *NIN,* y SCKL8, mutación de *ATRIP.*

Displasia inmunoósea de Schimke

La displasia inmunoósea de Schimke es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de la proteína de remodelado de la cromatina *SMARCAL1.* Los pacientes tienen displasia espondiloepifisaria con lordosis lumbar exagerada y abdomen prominente. Hay cambios cutáneos pigmentarios y coloración y configuración anómalas de los dientes. La disfunción renal puede ser problemática, con proteinuria y síndrome nefrótico. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presenta hipotiroidismo; el 50% sufre isquemia cerebral; el 10% tiene insuficiencia medular con neutropenia, trombocitopenia y anemia, y el 5% tiene predisposición a padecer un linfoma no Hodgkin. Casi todos los pacientes tienen linfopenia y alteración de la inmunidad celular. En dos descripciones de casos publicadas, a dos pacientes se les realizó con éxito un trasplante de médula ósea.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es un trastorno del desarrollo caracterizado por «cara de Noonan» (hipertelorismo, ptosis, cuello corto y orejas de implantación baja), talla baja, cardiopatía congénita y múltiples alteraciones esqueléticas y hematológicas. Es, principalmente, un trastorno autosómico dominante compuesto por múltiples tipos genéticos (v. tabla 495.1). Las mutaciones heterocigotas de *PTPN11* causan, aproximadamente, el 50% de los casos de síndrome de Noonan. Otros casos se deben a mutaciones en otros genes asociados a la vía RAS, como *KRAS, SOS1* y *NRAS.* También se han identificado formas autosómicas recesivas por mutaciones de *SHOC2* o *CBL.* Además de una asociación con la leucemia mielomonocítica juvenil, los pacientes con síndrome de Noonan pueden presentar trombocitopenia amegacariocítica, además de pancitopenia con médula hipocelular.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA NO CLASIFICADOS

Los SHIMO no clasificados son trastornos heterogéneos que pueden representar presentaciones atípicas de enfermedades identificables o puede tratarse de nuevos síndromes. Se ha visto que esto es así con métodos no sesgados, como paneles completos de todos los genes de SHIMO conocidos independientemente de las manifestaciones hematológicas (p. ej., neutropenia aislada o pancitopenia) y no hematológicas, y con métodos de secuenciado panexómico/pangenómico. Estos trastornos no encajan en las enfermedades genéticas clásicas con insuficiencia medular porque pueden no ser evidentes todas las manifestaciones de la enfermedad en la consulta inicial. Todos ellos se caracterizan por diversas citopenias causadas por una médula ósea hiporregenerativa, con o sin manifestaciones físicas. En comparación con los trastornos clásicos (presentación con, aproximadamente, 1 mes), los lactantes con trastornos no clasificados consultan más tarde (9 meses) y tienen citopenias en una o en múltiples estirpes, anemia aplásica, mielodisplasia o neoplasias malignas, con una expresión variable de malformaciones. La tabla 495.4 enumera los criterios para el diagnóstico, que incluyen pruebas de insuficiencia medular crónica, además de factores que indican una elevada probabilidad de enfermedad hereditaria (p. ej., antecedentes familiares, malformaciones congénitas, edad temprana en la presentación).

Cuando los pacientes consultan más tarde y no tienen malformaciones físicas, no se puede descartar una etiología adquirida. El estudio genético detallado para detectar genes de SHIMO conocidos o el estudio mediante secuenciado panexómico/pangenómico puede identificar una causa hereditaria. Además, durante el seguimiento se ha visto que algunos síndromes tienen manifestaciones físicas típicas.

La determinación de la causa genética real ayuda a agrupar a los pacientes según la enfermedad y guía el asesoramiento y el tratamiento médico correcto. En muchos casos es urgente la aplicación de un plan de tratamiento. En estos pacientes, el tratamiento depende del tipo de complicaciones que el paciente tenga en la presentación y de las lecciones que se pueden aprender de la experiencia publicada sobre casos no clasificados en la bibliografía médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 495.4 Criterios del registro canadiense de insuficiencia medular hereditaria (Canadian Hereditary Marrow Failure Registry) de los síndromes hereditarios de insuficiencia medular no clasificados

CUMPLE LOS CRITERIOS 1 Y 2: 1. No cumple los criterios de ningún síndrome hereditario de insuficiencia medular definido* 2. Cumple los dos criterios siguientes:
CUMPLE AL MENOS 2 DE LOS CRITERIOS SIGUIENTES: a. Citopenia(s) crónica(s) detectada(s) al menos 2 ocasiones en un periodo de, al menos, 3 meses† b. Reducción de los progenitores medulares o reducción del potencial clonogénico de las células progenitoras hematopoyéticas, o datos de hematopoyesis ineficaz† c. Hemoglobina fetal elevada para la edad‡ d. Macrocitosis de los eritrocitos (no debida a hemólisis ni deficiencia nutricional)
CUMPLE AL MENOS 1 DE LOS CRITERIOS SIGUIENTES: a. Antecedentes familiares de insuficiencia medular b. Manifestación inicial a una edad <1 año c. Malformaciones en múltiples sistemas que sugieren un síndrome hereditario

*Las directrices diagnósticas del registro Canadian Inherited Marrow Failure Registry para síndromes seleccionados se han adaptado de la bibliografía médica y se pueden consultar en www.sickkids.ca/cimfr.

†La citopenia se definió como sigue: neutropenia, recuento de neutrófilos $<1{,}5 \times 10^9$/l; trombocitopenia, recuento plaquetario $<150 \times 10^9$/l; anemia, concentración de hemoglobina >2 desviaciones típicas por debajo de la media, ajustada para la edad.

‡Se deben excluir por métodos clínicos o de laboratorio las hemoglobinopatías con eritropoyesis ineficaz y hemoglobina F alta.

Modificada de Teo JT, Klaassen R, Fernandez CV, et al: Clinical and genetic analysis of unclassifiable inherited bone marrow failure syndromes, *Pediatrics* 22:e139–e148, 2008.

Tabla 496.1 Etiología de las anemias aplásicas adquiridas

Radiación, fármacos y sustancias químicas
Previsibles: quimioterapia, benceno
Idiosincrásicos: cloranfenicol, antiepilépticos, oro, 3,4-metilenodioximetanfetamina, AINE, antibióticos
V. también la tabla 496.2.
Virus
Citomegalovirus
Epstein-Barr
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis no A, no B, no C (hepatitis seronegativa)
VIH
Enfermedades inmunitarias
Fascitis eosinofílica
Hipoinmunoglobulinemia
Timoma
Embarazo
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Ocupación de la médula ósea
Leucemia
Mielodisplasia
Mielofibrosis
Autoinmunitaria
Nutricional
Vitamina B_{12}
Folato
Cobre
Otras
Disqueratosis congénita críptica (sin signos físicos)
Haploinsuficiencia de la transcriptasa inversa telomerasa

Capítulo 496

Pancitopenias adquiridas

John H. Fargo y Jeffrey D. Hord

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Ciertos fármacos, productos químicos, toxinas, agentes infecciosos, radiaciones o trastornos inmunitarios pueden producir pancitopenia por destrucción directa de los progenitores hematopoyéticos, por alteración del microambiente de la médula ósea o por supresión inmunitaria de los elementos medulares (tablas 496.1 y 496.2). Siempre que se encuentre una pancitopenia en un niño será necesario buscar cuidadosamente los posibles antecedentes de exposición a los factores de riesgo conocidos. La posibilidad de una *predisposición genética a la insuficiencia medular* ha de tenerse en cuenta, incluso en ausencia de los hallazgos físicos clásicos que se asocian a ellas (v. cap. 495). Muchos casos infantiles de insuficiencia medular son *idiopáticos,* es decir, no se puede identificar ninguna causa específica. En muchos de ellos probablemente participe un mecanismo inmunitario mediado por linfocitos T activados y destrucción por citocinas de las células precursoras y progenitoras de la médula ósea. Los pacientes con un diagnóstico inicial de anemia aplásica pueden haber desarrollado mutaciones somáticas en genes asociados a *síndromes mielodisplásicos* y *leucemia mieloide aguda* (LMA). Con el tiempo, la hematopoyesis clonal debida a estas mutaciones somáticas adquiridas puede llevar a la aparición de mielodisplasia (SMD) o LMA. La incidencia global de la **anemia aplásica adquirida** es relativamente escasa, con una frecuencia aproximada en Estados Unidos y en Europa, tanto en niños como en adultos, de 2-6 casos/millón de habitantes/año. La incidencia es más elevada en Asia, con 14 casos/millón de habitantes/año en Japón.

La exposición a muchos fármacos y sustancias químicas distintas, entre ellos algunos agentes quimioterápicos, insecticidas, antibióticos, anticonvulsionantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y drogas, puede causar una grave supresión de la médula ósea. Algunos de los productos más importantes son el benceno, el cloranfenicol, el oro y la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis).

También diversos virus pueden producir, de manera directa o indirecta, insuficiencia medular. Clásicamente, el *parvovirus B19* se asocia a aplasia eritrocitaria (ERI) aislada, pero en los pacientes con drepanocitosis o inmunodeficiencia puede provocar una pancitopenia transitoria (v. cap. 278). Las infecciones por muchos de los virus de la hepatitis, virus herpes, virus de Epstein-Barr (v. cap. 281), citomegalovirus (v. cap. 282) y VIH (v. cap. 302) también pueden producir pancitopenias prolongadas.

En los pacientes con signos de insuficiencia medular se deberían realizar pruebas para descartar formas hereditarias de insuficiencia medular, **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN; v. cap. 488) y las enfermedades del colágeno vascular. La pancitopenia sin blastos periféricos puede deberse a la ocupación de la médula ósea por blastos leucémicos o por células de neuroblastoma.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La clave de la anemia aplásica es la pancitopenia periférica asociada a una médula ósea hipoplásica o aplásica. La gravedad de la evolución clínica es proporcional al grado de mielosupresión. La **anemia aplásica grave** se define como un cuadro en el que existe un compromiso grave de 2 estirpes celulares o más (recuento absoluto de neutrófilos $<500/mm^3$, recuento de plaquetas $<20.000/mm^3$, recuento de reticulocitos <1% tras la corrección del hematocrito) en un paciente en el que la biopsia de la médula ósea revela una celularidad <30%. Aproximadamente, el 65% de los pacientes que se presentan inicialmente con una forma de **anemia aplásica moderada** (recuento absoluto de neutrófilos de $500\text{-}1.500/mm^3$, recuento de plaquetas de $20.000\text{-}100.000/mm^3$, recuento de reticulocitos <1%) progresará con el tiempo hasta cumplir criterios de la forma más grave en caso de ser seguidos únicamente mediante observación. La insuficiencia medular puede ser consecuencia del efecto citotóxico directo de un fármaco o una sustancia química sobre las células precursoras hematopoyéticas (CPH) o puede deberse a una citotoxicidad celular o dependiente de anticuerpos. Existen pruebas sólidas de que la causa de muchos casos de anemia aplásica idiopática es un proceso inmunitario con proliferación de los linfocitos T activados circulantes productores de citocinas (interferón γ) que inhiben la hematopoyesis. Las alteraciones en la longitud telomérica y en la actividad de la telomerasa de

Tabla 496.2 Fármacos y toxinas asociados a anemia aplásica

DEPENDIENTE DE LA DOSIS

Fármacos antineoplásicos

Antimetabolitos: fluorouracilo, mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, arabinósido de citosina, gemcitabina, fludarabina, cladribina, pentostatina, hidroxiurea

Fármacos alquilantes y productores de enlaces cruzados: busulfano, ciclofosfamida, clorambucilo, mostaza nitrogenada, melfalán, cisplatino, carboplatino, ifosfamida, nitrosoureas (BCNU y CCNU), mitomicina C

Antibióticos citotóxicos: daunorubicina, doxorubicina, mitoxantrona

Alcaloides vegetales: vinblastina, paclitaxel

Inhibidores de la topoisomerasa: etopósido

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Fármaco antiinflamatorio y antirreumático

Colquicina

Insecticidas

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, paratión

Otras sustancias químicas

Benceno

Productos químicos que contienen benceno: queroseno, clorofenoles, tetracloruro de carbono

INDEPENDIENTE DE LA DOSIS*

Idiosincrásica, probablemente de mecanismo inmunitario

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticonvulsionantes

Hidantoínas, carbamacepina, fenacemida, primidona, etosuximida

Antiinflamatorios

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno

Antiarrítmicos

Quinidina, tocainida, procainamida

Metales

Oro, arsénico, mercurio, bismuto

Antihistamínicos

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

Diuréticos

Acetazolamida, furosemida, clorotiacida, metazolamida

Fármacos hipoglucemiantes

Clorpropamida, tolbutamida

Fármacos antitiroideos

Propiltiouracilo, perclorato potásico, metiltiouracilo, metimazol, carbimazol

Antihipertensivos

Metildopa, enalapril, captopril

Sedantes

Clordiacepóxido, clorpromacina, meprobamato, proclorperacina

*Debe considerarse que la mayor parte de los fármacos de este grupo posiblemente se asocian a anemia aplásica.

De *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, vol 1, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 165.2, p 1115).

los precursores granulocíticos y el aumento de la expresión del ligando Flt3 de la superficie celular (un miembro del receptor de clase III de la familia de la tirosina cinasa) en los linfocitos de los pacientes con anemia aplásica sugieren que la apoptosis precoz de los progenitores hematopoyéticos puede desempeñar un papel en la patogenia de esta enfermedad.

Entre las alteraciones citogenéticas asociadas a la anemia aplásica se ha descrito disomía 6p uniparental, monosomía 7/del (7q), y trisomía 8, 6 o 15. Entre los genes asociados a la anemia aplásica están los genes del complejo del telómero *(TERT, TERC)* y *BCOR/BCORL, PIGA, DNMT3A* y *ASXL1.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pancitopenia supone un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infección, hemorragia y fatiga. La pancitopenia adquirida suele caracterizarse por anemia, leucopenia y trombocitopenia, dentro de un cuadro de elevación de las concentraciones séricas de citocinas. En el diagnóstico diferencial deben considerarse otras enfermedades tratables, como el cáncer, las enfermedades vasculares del colágeno, la HPN y las infecciones, que pueden responder a tratamientos específicos (inmunoglobulina i.v. en el caso del parvovirus). Es importante el estudio detallado en la extensión de sangre periférica de las características morfológicas de los ERI, los leucocitos y las plaquetas. Para valorar la actividad eritropoyética, debe hacerse un recuento reticulocitario. En los niños siempre hay que tener presente la posibilidad de una pancitopenia congénita, por lo que debe realizarse un estudio de las roturas cromosómicas para descartar la **anemia de Fanconi** (v. cap. 495). La presencia de hemoglobina fetal apoya una pancitopenia congénita, pero no es diagnóstica. Para valorar la posibilidad de una HPN, la prueba más sensible es la detección por citometría de flujo del CD55 y CD59 en los eritrocitos. El estudio de la médula ósea se hace mediante aspirado y biopsia, examinando cuidadosamente las características morfológicas, la celularidad y los datos citogenéticos anormales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con pancitopenia adquirida requiere una asistencia general completa que complemente el intento de tratar la insuficiencia medular subyacente. Cuando existe un familiar con un antígeno leucocitario humano compatible, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico ofrece el 90% de posibilidades de supervivencia a largo plazo. El régimen de preparación típico incluye, en la actualidad, ciclofosfamida, fludarabina y globulina antitimocítica de caballo (GAT). Los datos preliminares también sugieren que se puede trasplantar con éxito a los niños con anemia aplásica grave utilizando acondicionamiento con *alemtuzumab* (anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 en los linfocitos). Los riesgos del trasplante de médula ósea son las complicaciones inmediatas del trasplante, el fracaso del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped. Entre los efectos adversos tardíos asociados con el trasplante se encuentran las neoplasias secundarias, las cataratas, la baja estatura, el hipotiroidismo y la disfunción gonadal (v. caps. 163 y 164). Solo aproximadamente el 20% de los pacientes tiene un familiar con un antígeno HLA compatible, por lo que en la mayoría de los casos no es posible el TCPH de donante compatible emparentado.

En los enfermos que no tienen hermanos compatibles, el principal método terapéutico consiste en la inmunosupresión con GAT de caballo y ciclosporina, con un índice de respuesta del 70-80%. El tiempo medio de respuesta es 6 meses. Cuando se suspende la medicación inmunosupresora, las recidivas se presentan hasta en el 30% de los pacientes que respondieron inicialmente. En algunos pacientes se debe mantener el tratamiento con ciclosporina durante varios años para mantener la respuesta hematológica. De los casos que recidivan tras la inmunosupresión, alrededor del 50% responde a un segundo tratamiento con GAT y ciclosporina. Tras la inmunosupresión existe un mayor riesgo (<10%) de enfermedades clonales de la médula ósea (como LMA, SMD o HPN) con alteraciones del cariotipo, que afectan con mayor frecuencia a los cromosomas 6, 7 y 8. Cuando se trata a pacientes con neutropenia muy grave (recuento absoluto de neutrófilos $<200/mm^3$), para acelerar la recuperación de los neutrófilos puede añadirse un factor estimulante de colonias hematopoyéticas (p. ej., CSF de granulocitos o CSF de granulocitos-macrófagos) al tratamiento con ciclosporina y GAT, aunque no existen datos claros que apoyen que este tratamiento influya sobre la tasa de respuesta o la supervivencia. Un recuento basal de reticulocitos más alto se correlaciona con una probabilidad aumentada de respuesta a la inmunosupresión y supervivencia. Existe una correlación inversa entre la longitud de los telómeros y la probabilidad de recaída tras la inmunosupresión.

En los enfermos que no responden a la inmunosupresión o que recidivan al retirarla, queda la opción de un TCPH compatible de donante no emparentado y de un TCPH de un familiar haploidéntico tras producir depleción de los linfocitos T, con unas tasas de respuesta próximas al 90%. Se han realizado trasplantes de sangre del cordón umbilical en este grupo de pacientes refractarios, pero existe una incidencia significativa de falta de prendimiento. La ciclofosfamida a dosis elevadas se ha utilizado con éxito en el tratamiento de los pacientes con anemia aplásica recién diagnosticada y en los pacientes que no responden adecuadamente a la inmunosupresión. Este tratamiento produce una pancitopenia grave prolongada, lo que aumenta el riesgo de infecciones potencialmente mortales, en especial infecciones fúngicas. Otros tratamientos que se utilizaron en el pasado con resultados inconsistentes son los andrógenos, los corticoides y la plasmaféresis. Los

estudios preliminares en realización con *eltrombopag* (un fármaco mimético de trombopoyetina oral) o alemtuzumab han sido prometedores en pacientes con enfermedad refractaria. El uso de eltrombopag ha conseguido una respuesta hematológica con mejora de los recuentos de plaquetas y neutrófilos y de la concentración de hemoglobina en algunos casos. En los pacientes que han respondido, las biopsias de médula ósea han confirmado la normalización de las tres líneas de la hematopoyesis; algunos pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas o eritrocitos dejaron de necesitarlas. El alemtuzumab en monoterapia en la enfermedad refractaria se asoció a mayores tasas de respuesta y de supervivencia a los 3 años que ciclos adicionales de GAT y ciclosporina.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes de la pancitopenia grave son las relacionadas con el riesgo de hemorragias potencialmente mortales debidas a la trombocitopenia prolongada e infecciones secundarias a la neutropenia crónica. Los pacientes con neutropenia prolongada como consecuencia de una insuficiencia medular no solo corren un riesgo mayor de infecciones bacterianas graves, sino también de micosis invasoras. Los pacientes que han recibido transfusiones regulares de ERI durante un periodo de tiempo prolongado tienen mayor riesgo de desarrollar aloanticuerpos contra los antígenos de los ERI y pueden necesitar tratamiento quelante del hierro por la sobrecarga de hierro asociada a las transfusiones. Los principios generales del *tratamiento de soporte* necesario para la mielosupresión relacionada con la quimioterapia en los enfermos con cáncer, medidas que han evolucionado, deben aplicarse en su totalidad también a los enfermos con pancitopenias adquiridas.

PRONÓSTICO

La recuperación espontánea de la pancitopenia es rara. La mortalidad de la pancitopenia grave no tratada es de alrededor del 50% en los 6 meses siguientes al diagnóstico y >75% de forma global, y las infecciones y las hemorragias son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los niños con anemia aplásica grave adquirida responden al trasplante medular alogénico o a la inmunosupresión, con lo que recuperan unos recuentos sanguíneos normales o casi normales.

PANCITOPENIA SECUNDARIA A OCUPACIÓN MEDULAR

Los procesos que infiltran o sustituyen la médula ósea pueden manifestarse como una pancitopenia adquirida. La infiltración puede ocurrir por una neoplasia maligna (clásicamente neuroblastoma o leucemia) o como consecuencia de mielofibrosis, SMD u osteoporosis. Aunque rara vez, los signos de anemia hipoplásica pueden preceder, en general en pocos meses, a la aparición de la leucemia aguda, fenómeno que conviene tener en cuenta cuando se valora y se controla a niños que presentan lo que parece una anemia aplásica adquirida. El estudio morfológico de la sangre periférica y de la médula ósea, al igual que los estudios citogenéticos de esta última, son esenciales para establecer el diagnóstico de leucemia, mielofibrosis y SMD.

La mielodisplasia es muy rara en los niños, pero, cuando se presenta, su curso clínico es más agresivo que el de un SMD de la misma categoría en el adulto. El SMD pediátrico puede subdividirse en **citopenia refractaria de la infancia** (blastos en sangre periférica, <2% y blastos en médula, <5%), **anemia refractaria con exceso de blastos** (blastos en sangre periférica, 2-19% o blastos medulares, 5-19%) y **anemia refractaria con exceso de blastos en transformación** (blastos en sangre periférica y/o medulares, 20-29%). Cuando un niño tiene más del 30% de blastos se suele hablar de *leucemia mielocítica aguda.*

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de trastornos con insuficiencia medular que tienen en común una eritropoyesis ineficaz que da lugar a pancitopenia a lo largo del tiempo. En un grupo hay mutaciones somáticas (en >25 genes) que dan lugar al SMD. En otro grupo, generalmente en pacientes más jóvenes (<55 años), hay supresión autoinmunitaria de la hematopoyesis por la expansión clonal de linfocitos T, particularmente en pacientes con un cuadro similar a la anemia aplásica idiopática. En todos los pacientes se deben descartar otras causas de SMD (fármacos y deficiencia de vitamina B_{12}, folato o cobre).

Algunas enfermedades hereditarias se asocian con mayor riesgo de desarrollar SMD, como el síndrome de Down, la neutropenia congénita grave, el síndrome de Noonan, la anemia de Fanconi, el mosaicismo de la trisomía 8, la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman-Diamond y algunos síndromes de SMD familiar causados por mutaciones de los genes *ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, RUNX1* y *SRP72.* Alrededor del 50% de los pacientes con SMD presenta anomalías clonales importantes en la médula ósea, la más frecuente de las cuales es la monosomía 7, aunque no influye sobre el pronóstico. Las lesiones de cariotipo estructuralmente complejo tiene un pronóstico muy malo (v. cap. 495).

El tiempo de transición de los SMD infantiles a una leucemia aguda es relativamente corto, de 14 a 26 meses, por lo que debe considerarse la posibilidad de un tratamiento agresivo, por ejemplo, un TCPH, poco después del diagnóstico. La supervivencia tras el TCPH alogénico es de alrededor del 60%. El SMD y la leucemia mieloide aguda en los niños con síndrome de Down podrían ser excepciones al abordaje terapéutico agresivo, pues estas enfermedades en esta población concreta responden muy bien a la quimioterapia convencional, con tasas de supervivencia a largo plazo >80%.

La decisión sobre cómo tratar a un niño con SMD que carezca de un donante de CPH adecuado debe tomarse teniendo en consideración la alteración clonal específica encontrada en la médula ósea del paciente. La lenalidomida consigue las mejores respuestas entre los pacientes que presentan la alteración cromosómica 5q − . El tratamiento inmunosupresor con GAT y ciclosporina es más eficaz en los pacientes con trisomía 8, en especial cuando existe un clon de HPN. El mesilato de imatinib actúa sobre las mutaciones en la familia de genes del receptor de tirosina cinasa presentes en los pacientes con t(5;12) y del(4q12). Los fármacos hipometilantes del ADN, como la azacitidina y la decitabina, también se han utilizado para tratar el SMD sin una diana molecular conocida y han logrado cierto efecto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6
Transfusiones de componentes sanguíneos

Capítulo 497
Transfusiones de eritrocitos y tratamiento con eritropoyetina

Cassandra D. Josephson y Ronald G. Strauss

Los eritrocitos (ERI) se transfunden para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y, por tanto, conseguir aumentar o mantener una oxigenación adecuada de los tejidos. Es posible que no se consiga este objetivo sencillamente aumentando la concentración de hemoglobina (Hb) o el hematocrito (Hto) mediante una transfusión de ERI, porque la oxigenación tisular depende de varios factores adicionales, incluida la liberación de oxígeno de los eritrocitos, el flujo de sangre microvascular y la difusión del oxígeno hacia las células de los tejidos. Aunque se han realizado algunos intentos de relacionar de forma precisa la concentración de Hb o los valores del Hto tras la transfusión de sangre con los cambios en la oxigenación del tejido tras esta (p. ej., mejora de los patrones de oxigenación relativos entre el cerebro y el mesenterio valorados mediante técnica espectroscópica próxima al infrarrojo seriada), la decisión de realizar una transfusión de eritrocitos por indicaciones fisiológicas, en lugar de según el grado de anemia, sigue siendo objeto de investigación. Esta información se puede aplicar a los métodos para la transfusión tanto en lactantes prematuros/recién nacidos como en niños y adolescentes. Sin embargo, los recién nacidos, especialmente los lactantes con un peso al nacer extremadamente bajo (≤1.000 g) no son niños «pequeños» (es decir, la fisiología de los ERI y la fisiopatología de la anemia de la prematuridad son únicas); por tanto, las transfusiones de ERI en recién nacidos y niños se analizan por separado.

TRANSFUSIONES DE ERI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las normas para las transfusiones de ERI en niños y adolescentes tratan de mantener una concentración de Hb o un Hto específicos que se consideren óptimos (según la mejor evidencia disponible) para el cuadro clínico presente en el momento de la transfusión. Las recomendaciones son parecidas a las de los adultos (tabla 497.1). La administración de estas transfusiones podría ser más restrictiva en los niños, puesto que las concentraciones normales de Hb son menores en los niños sanos que en los adultos y los niños no tienen las enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y multiorgánicas subyacentes que desarrollan los adultos a causa del envejecimiento y que indican la necesidad de realizar la transfusión de ERI. En consecuencia, la capacidad de los niños para compensar la pérdida de ERI es mayor que la observada en ancianos, motivo por el que necesitan menos soporte con transfusiones de ERI. En general, existe cada vez mayor tendencia a utilizar estrategias para el manejo de la sangre de los pacientes, incluyendo prácticas de transfusión más conservadoras (es decir, aceptar valores de Hto pretransfusionales más bajos para indicar la transfusión de ERI) en pacientes de cualquier edad, recomendación que se basa en pruebas científicas.

En el **periodo perioperatorio** no es necesario para la mayoría de los niños mantener cifras de Hb de 8 g/dl o mayores, concentración que es deseable en los adultos. Por el contrario, una Hb ≥7 g/dl es un valor aceptable, aunque el valor óptimo para el paciente individual se basa en datos clínicos y de laboratorio, que dependen de los siguientes factores. A la hora de calcular la concentración deseable de Hb preoperatoria, se debería tener en consideración la pérdida estimada de sangre según la intervención planificada y la velocidad de sangrado. Para administrar una transfusión de ERI postoperatoria, debe existir una razón concluyente, como una hemorragia mantenida con inestabilidad hemodinámica, pues casi todos los niños (excepto en el caso de hemorragias mantenidas) pueden restablecer, en un tiempo relativamente corto, su masa ERI con la administración de hierro.

Las medidas más importantes para el tratamiento de la **hemorragia aguda** son controlarla y, si la pérdida de sangre es modesta, restablecer el volumen de sangre circulante y la perfusión de los tejidos con soluciones cristaloides o, con menos frecuencia, coloides. Si la pérdida de sangre calculada es >25% del volumen circulante (>15 ml/kg de un volumen estimado total de sangre de 60 ml/kg) *y* el paciente permanece inestable a pesar de los líquidos intravenosos (i.v.) iniciales, se deben administrar concentrados de ERI sin vacilación indebida, junto con transfusiones de plasma, con una relación de ERI:volumen plasmático de 1:1. Algunos expertos recomiendan transfundir plaquetas precozmente si la hemorragia es continua o «masiva» (es decir, aproximadamente 1 volumen de sangre o 60 ml/kg, que puede producirse muy rápidamente en lactantes y niños pequeños). Se discuten los detalles sobre las transfusiones combinadas de eritrocitos y plasma, la relación con el volumen transfundido y la necesidad de añadir plaquetas para tratar a los pacientes que sangran. Por eso, cada hospital debería desarrollar y seguir un protocolo de «transfusión masiva» para garantizar la constancia de sus prácticas.

En los niños en estado crítico con enfermedad cardíaca o pulmonar grave que requiere respiración asistida, la actitud habitual consiste en mantener la concentración de Hb próxima a los valores normales, aunque la eficacia de esta práctica no se ha demostrado bien. Se emplea un abordaje parecido en los trastornos cardíacos, pulmonares o cardiopulmonares agudos en niños tratados mediante oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

La cifra de concentración de Hb o el Hto previo a la transfusión que indican la necesidad de realizar una transfusión de eritrocitos sigue siendo un tema controvertido (una concentración pretransfusional baja o restrictiva frente a una concentración pretransfusional elevada o liberal) a pesar de la gran cantidad de información publicada, que incluye ensayos clínicos aleatorizados. La tendencia actual en el entorno de los cuidados intensivos es administrar concentrados de ERI de modo conservador (es decir, criterios restrictivos), permitiendo una anemia leve, porque no parecen existir desventajas con estas prácticas transfusionales conservadoras/restrictivas y porque algunos pacientes con concentraciones de Hb que se mantienen cerca de la normalidad mediante transfusiones de eritrocitos (criterio liberal) presentan un pronóstico peor. Los estudios realizados en adultos gravemente enfermos han demostrado mejor resultado cuando la concentración de Hb se mantenía en 7-9 g/dl en comparación con 10-12 g/dl. Sin embargo, los adultos anémicos con *cardiopatías graves* evolucionan mejor con concentraciones de Hb de 13 g/dl en vez de 10 g/dl. Un estudio similar realizado con niños ingresados en unidades de cuidados intensivos no dio peores resultados cuando las transfusiones de eritrocitos se administraban siguiendo criterios restrictivos *(umbral para la transfusión de 7 g/dl)*. Se debe recordar que los niños valorados se encontraban en una situación clínica estable y necesitaban pocas transfusiones. Por eso, no se pueden extrapolar de forma automática los resultados de este ensayo a todos los pacientes ingresados en las UCI. Por el contrario, los niños en estado crítico e inestable, que no se incluyeron en este estudio, pueden precisar transfusiones de eritrocitos siguiendo un criterio más liberal.

En el caso de las **anemias crónicas,** la decisión de transfundir eritrocitos no debe hacerse solo a partir de la concentración de Hb de la sangre, ya que los niños desarrollan una buena compensación y pueden permanecer asintomáticos con concentraciones de Hb bajas. A menudo, la administración oral de hierro es suficiente en los pacientes con anemia ferropénica, incluso aunque su concentración de Hb sea <5 g/dl. Además de la concentración de Hb, los factores que se deben considerar al tomar la decisión de transfundir eritrocitos son: 1) los síntomas, los signos y la capacidad compensadora del paciente; 2) la presencia de enfermedades cardiorrespiratorias, vasculares y del sistema nervioso central de base; 3) la causa y evolución previsible de la anemia, y 4) los tratamientos alternativos, como la administración de **eritropoyetina** (EPO) humana recombinante, que se sabe reduce la necesidad de transfundir eritrocitos y mejora el estado general de los niños con insuficiencia renal crónica (v. cap. 550.2). En las anemias que tienen probabilidades de ser permanentes, resulta importante sopesar los efectos nocivos de la anemia de larga evolución sobre el crecimiento y el desarrollo con la posible toxicidad asociada a las transfusiones repetidas (es decir, sobrecarga de hierro y riesgos de enfermedades transmitidas con las transfusiones), administradas con intención de mantener la concentración de hemoglobina en un nivel específico. El uso de las transfusiones de eritrocitos en enfermedades como la drepanocitosis y la talasemia se estudia en los capítulos 489.1 y 489.10.

Tabla 497.1 Recomendaciones para las transfusiones de eritrocitos en pediatría*†

NIÑOS Y ADOLESCENTES

1. Mantenga la estabilidad cuando exista una pérdida aguda >25% del volumen de sangre circulante
2. Mantenga una hemoglobina >7,0 g/dl† en el periodo perioperatorio
3. Mantenga una hemoglobina >12,0 g/dl con una enfermedad cardiopulmonar *grave*
4. Mantenga una hemoglobina >12,0 g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
5. Mantenga una hemoglobina >7,0 g/dl y anemia crónica *sintomática*
6. Mantenga una hemoglobina >7,0 g/dl e *insuficiencia medular*

LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA

1. Mantenga una hemoglobina >12,0 g/dl y enfermedad pulmonar *grave*
2. Mantenga una hemoglobina >12,0 g/dl durante la oxigenación con membrana extracorpórea
3. Mantenga una hemoglobina >10,0 g/dl y enfermedad pulmonar *moderada*
4. Mantenga una hemoglobina >12,0 g/dl y enfermedad cardíaca *grave*
5. Mantenga una hemoglobina >10,0 g/dl preoperatoria y durante una cirugía *mayor*
6. Mantenga una hemoglobina >7,0 g/dl en el postoperatorio
7. Mantenga una hemoglobina >7,0 g/dl y anemia *sintomática*

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para realizar transfusiones.

†Nivel de hemoglobina (Hb) pretransfusional (o hematocrito estimado si se prefiere multiplicando la Hb en g/dl × 3) a partir del cual se precisa una transfusión eritrocitaria. Los valores de Hb que se deben mantener varían según los estudios publicados y deben determinarse de modo individualizado para seguir las prácticas consideradas óptimas por los médicos locales.

TRANSFUSIONES DE ERI EN LACTANTES PREMATUROS Y RECIÉN NACIDOS

En lo que se refiere a los recién nacidos, casi todos los aspectos de las transfusiones de eritrocitos son motivo de controversia: las indicaciones aceptadas; los niveles de Hb/Hto pretransfusionales restrictivos o liberales; el producto eritrocitario óptimo que va a ser transfundido, y si se administran ERI frescos o almacenados. Las prácticas clínicas pueden ser muy variables. En general, los ERI se administran para mantener unos valores de hemoglobina que parecen los más deseables para la situación clínica de cada neonato. Se han comparado los resultados de estudios que seguían recomendaciones más restrictivas (es decir, niveles de Hto/Hb pretransfusionales más bajos) con otros basados en criterios de transfusión más liberales, pero los resultados a corto y largo plazo han sido poco constantes y discutidos, sobre todo en lo que se relaciona con el estado del neurodesarrollo, obteniéndose peores resultados

en ambos brazos de estudio, restrictivo y liberal. Por eso, se recomienda seguir las guías convencionales para evitar los problemas secundarios a una sobretransfusión o infratransfusión, hasta que se publiquen datos más definitivos (v. tabla 497.1).

Esta actitud clínica es imprecisa, pero las directrices e indicaciones más fisiológicas, como la medición de la masa eritrocitaria, los cálculos posibles de la disponibilidad de oxígeno y de la extracción de oxígeno por los tejidos, las técnicas de imagen para el flujo microcirculatorio y las medidas comparativas de la perfusión tisular (p. ej., el cociente entre los patrones de oxigenación cerebral:mesentérico) son demasiado engorrosas en la práctica clínica.

Durante las primeras pocas semanas de vida, la masa eritrocitaria circulante disminuye en todos los recién nacidos debido a los factores fisiológicos, a los que se suman las extracciones de sangre en los prematuros enfermos. En los recién nacidos a término sanos, el valor mínimo de la Hb rara vez cae por debajo de 11 g/dl a las 10-12 semanas de vida. Esta disminución benigna de la Hb no requiere transfusiones. Por el contrario, en los prematuros, el descenso es más precoz y pronunciado y la concentración media de Hb se reduce hasta unos 7 g/dl en los menores de 1 kg, con la consiguiente aparición de una **anemia de la prematuridad,** que suele obligar a realizar transfusiones de ERI, particularmente cuando la anemia empeora por las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio.

Una razón fundamental por la que los valores mínimos de Hb son inferiores en los prematuros respecto a los nacidos a término es la disminución relativa de las concentraciones plasmáticas de EPO en los lactantes prematuros en respuesta a la anemia (v. caps. 124.1 y 474). Otro factor es la rápida desaparición de la EPO del plasma del lactante (es decir, metabolismo acelerado).

Las bajas concentraciones plasmáticas de EPO justifican el posible uso de EPO recombinante en el tratamiento de la anemia de los prematuros. El tratamiento con EPO y hierro estimula eficazmente la eritropoyesis neonatal. A pesar de este efecto eritropoyético, no se ha demostrado de manera convincente la eficacia del tratamiento con EPO para reducir de manera sustancial la necesidad de transfusiones de eritrocitos, sobre todo en los recién nacidos extremadamente prematuros y enfermos, por lo que no existe una amplia aceptación de la EPO recombinante como tratamiento de la anemia de la prematuridad (v. cap. 124.1).

Debido a las controversias que rodean el tratamiento con EPO recombinante, muchos recién nacidos prematuros de bajo peso necesitan transfusiones de eritrocitos (v. tabla 497.1). Aunque en algunos momentos se recomendaba de forma generalizada mantener una concentración de Hb muy elevada (>13 g/dl, o Hto >40%), en este momento se han establecido recomendaciones más restrictivas. Sin embargo, un reciente estudio de cohortes de nacimiento prospectivo, observacional y multicéntrico de lactantes con muy bajo peso al nacimiento (≤1.500 g) encontró un aumento de 6 veces del riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) por semana cuando la hemoglobina del lactante era ≤8 g/dl. Es importante destacar que la transfusión de ERI una semana determinada no incrementaba significativamente la incidencia de ECN en esta población. Ateniéndose a la justificación del aporte de oxígeno en los recién nacidos con enfermedad respiratoria grave, también parece apropiado mantener valores de Hb relativamente elevados en los niños con *cardiopatías graves* asociadas a cianosis o a insuficiencia cardíaca congestiva, aunque no se dispone de datos constantes ni convincentes.

No se ha establecido la concentración óptima de Hb en los recién nacidos que han de ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor. Sin embargo, parece razonable iniciar una cirugía en neonatos con una concentración de Hb no inferior a 10 g/dl (hematocrito >30%) y mantenerla durante la cirugía mayor, porque una pérdida de sangre incluso modesta tendrá un efecto relativamente importante sobre el volumen de sangre relativamente pequeño del neonato. Los neonatos con problemas pulmonares de base tienen una capacidad limitada de compensar la anemia debido a la imposibilidad de incrementar la ventilación y a que la liberación de oxígeno es menor debido a la disminución de la interacción entre la hemoglobina fetal y el 2,3-difosfoglicerato. Durante el postoperatorio, la concentración de Hb pretransfusional que indique una transfusión debería ser menor.

Los recién nacidos estables no requieren transfusiones de ERI, con independencia del nivel de Hb en sangre, salvo que desarrollen síntomas clínicos atribuibles a la anemia. Los defensores de las transfusiones de eritrocitos en la anemia asintomática en neonatos prematuros creen que la baja masa eritrocitaria contribuye a la taquipnea, la disnea, la apnea, la taquicardia, la bradicardia, las dificultades para la alimentación y el letargo, y que la transfusión puede aliviar todos estos problemas. Sin embargo, la anemia es solo una de las múltiples causas de estos problemas, por lo que las transfusiones de eritrocitos solo deben administrarse cuando se considere probable obtener beneficios clínicos.

PRODUCTO DE ERI Y DOSIS

El producto de ERI de elección para las transfusiones en neonatos, lactantes, niños y adolescentes es la suspensión de ERI con reducción de leucocitos previos al almacenaje suspendidos en una solución de conservación anticoagulante/conservante hasta un Hto de alrededor del 60-70%, que pueden conservarse hasta 35-42 días. Para los lactantes con un peso al nacimiento <1.500 g, se recomienda la irradiación para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. Además, algunos autores han recomendado la leucorreducción y la transfusión de unidades de ERI seronegativas para el citomegalovirus (riesgo estimado de infección por *citomegalovirus transmitido por la transfusión* [CMV-TT]: 0-0,3% por unidad) como tratamiento de primera línea para prevenir la CMV-TT. Sin embargo, debido al bajo riesgo de CMV-TT con las mejoras en las modernas técnicas de leucorreducción, otros autores han propuesto el uso de sangre con leucorreducción sin necesidad de estudiar los anticuerpos contra el CMV como alternativa aceptablemente segura y de riesgo bajo. No se deben retrasar las transfusiones de ERI si no se dispone de sangre negativa para el CMV y se debe utilizar sangre leucorreducida en la que no se haya estudiado el CMV, porque el riesgo de CMV-TT es relativamente bajo; posiblemente se produzcan más perjuicios al paciente si se suspende o se retrasa la transfusión. La dosis habitual es de 10-15 ml/kg, pero los volúmenes transfundidos varían mucho dependiendo de las circunstancias clínicas (hemorragias continuas o interrumpidas, hemólisis). En el caso de los recién nacidos, algunos centros prefieren un concentrado de eritrocitos centrifugado (Hto, 70-90%). Salvo que las transfusiones se administren como tratamiento de una hemorragia rápida, la infusión se hace de forma lenta (en 2-4 h) y en dosis de alrededor de 10-15 ml/kg. En esta situación de bajo volumen por la pequeña cantidad de líquido extracelular transfundido y la lentitud de la administración, el tipo de solución anticoagulante/conservante de los eritrocitos no plantea ningún riesgo para los lactantes prematuros cuando la dosis no es mayor de 20 ml/kg. Sin embargo, no se han estudiado las soluciones de aditivos (p. ej., AS-1, AS-3, AS-5) en ensayos clínicos aleatorizados comparativos con dosis >20 ml/kg o en transfusiones masivas, como durante la circulación extracorpórea y la ECMO, o en las transfusiones masivas por traumatismo. Aunque algunas descripciones anecdóticas sugieren que los ERI de las soluciones con aditivos son seguros para transfusiones de grandes volúmenes mientras se espera una información más definitiva, algunos hospitales que tratan a estos recién nacidos y niños más complejos mantienen depósitos separados de hemoderivados con ERI preparados específicamente para neonatos y lactantes (citrato-fosfato-dextrosa o citrato-fosfato-dextrosa-adenina) o para niños mayores (soluciones de aditivos).

ANTIGÜEDAD DE LAS UNIDADES DE ERI ALMACENADAS

La práctica histórica de transfundir eritrocitos recientes (<7 días de conservación) en las transfusiones de pequeño volumen (15 ml/kg) empleadas con frecuencia ha sido sustituida hace varios años en la mayor parte de los centros por una reserva de una sola unidad de eritrocitos para un lactante, a partir de la cual se obtienen las alícuotas para realizar las transfusiones necesarias durante los 42 días en que puede estar almacenado. El temor a encontrar concentraciones altas de potasio extracelular, pérdida de 2,3-difosfoglicerato, alteraciones de la forma y deformabilidad de los eritrocitos y el enfriamiento con óxido nítrico no se tradujo en problemas con repercusión clínica relevante. Los neonatos prematuros que fueron asignados al grupo de tratamiento con eritrocitos recientes (almacenados menos de 7 días) en comparación con los eritrocitos de banco (hasta 42 días de conservación) no presentaron ninguna ventaja en cuanto a la variable clínica de resultado compuesta de mortalidad más ECN, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular o estos trastornos de forma individualizada.

En los niños de más de 30 kg de peso que vayan a ser sometidos a cirugía, las transfusiones de eritrocitos autólogos pueden ser otra alternativa a los eritrocitos de donante alogénico. La extracción **preoperatoria** de sangre **autóloga** del paciente tiene lugar hasta 6 semanas antes de la cirugía y se debe considerar cuidadosamente el volumen que debe ser extraído, el acceso vascular, el uso de hierro y EPO para ayudar a restaurar los eritrocitos donados. En el periodo preoperatorio se produce una **hemodilución normovolémica aguda,** al extraer sangre del paciente y sustituirla con solución salina, una tarea que a menudo resulta difícil en los centros sin experiencia en el proceso. La **sangre autóloga recuperada** se obtiene de la sangre que se pierde durante la intervención quirúrgica, pero es poco útil a no ser que el volumen de sangre recuperada sea lo suficientemente grande como para permitir el lavado y la transfusión de una cantidad importante de eritrocitos. Dadas todas estas dificultades unidas a la relativa seguridad de la irrigación con sangre alogénica habitual, no es habitual usar transfusiones de eritrocitos autólogos en los pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **498**

Transfusiones de plaquetas

Cassandra D. Josephson y Ronald G. Strauss

NIÑOS Y ADOLESCENTES

Las normas para el aporte de plaquetas (**PQT**) a los niños y adolescentes con alteraciones cuantitativas o cualitativas de estos componentes de la sangre son similares a las de los adultos, en los que el riesgo de hemorragias potencialmente mortales, debidas a un daño o espontáneas, puede guardar una relación con la gravedad de la trombocitopenia, aunque de una forma algo imprecisa (tabla 498.1).

En los niños y adolescentes con una hemorragia franca se deberían realizar transfusiones terapéuticas de PQT cuando el recuento plaquetario en sangre sea inferior a 50 × 10^9/l y repetirlas a demanda para mantener un recuento superior a esa cifra durante el sangrado y durante las 48 horas siguientes a que este se interrumpa para permitir la «estabilización» del coágulo. De un modo similar, cuando se vaya a realizar una intervención invasiva mayor (p. ej., intervención quirúrgica), el recuento de PQT se debería mantener por encima de 50 × 10^9/l hasta que se detengan todos los sangrados que se pudieran haber producido y el paciente esté estable. En el caso de las técnicas invasivas menores (punción lumbar o colocación de un catéter intravascular), las prácticas varían. Se considera razonable mantener un recuento plaquetario superior a 25 × 10^9/l, aunque estas intervenciones muchas veces se realizan en niños con cáncer o en pacientes recién trasplantados, y es importante tener en cuenta la posible existencia de alteraciones de la coagulación y anemia que pueden afectar a la hemostasia, además de los efectos de la trombocitopenia. Los estudios históricos en pacientes con **trombocitopenia** debida a insuficiencia de la médula ósea sugieren que el riesgo de hemorragias espontáneas aumenta cuando el recuento plaquetario en sangre es <20 × 10^9/l, sobre todo si existen factores de riesgo de sufrir hemorragias (infecciones, insuficiencias orgánicas, anomalías de la coagulación, hemorragias cutáneas/mucosas menores, lesiones en mucosas, enfermedad de injerto contra huésped [EICH] grave o anemia). En estos casos de alto riesgo, se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos >20 × 10^9/l. En varios estudios de pacientes adultos, que en muchos casos habían sido cuidadosamente seleccionados por estar en una situación clínica relativamente buena *sin* factores de riesgo hemorrágico, se puso en duda este umbral. Por eso, en los pacientes estables (es decir, de bajo riesgo) se recomienda un umbral inferior de 10 × 10^9 PQT/l como indicación para la transfusión.

Tabla 498.1 Normas para las transfusiones de plaquetas (PQT) en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES
1. Mantenga PQT >50 × 10^9/l y hemorragia
2. Mantenga PQT >50 × 10^9/l e intervención *invasiva mayor*; >25 × 10^9/l si es menor
3. Mantenga PQT >20 × 10^9/l e *insuficiencia medular* CON factores de riesgo de hemorragia
4. Mantenga PQT >10 × 10^9/l e *insuficiencia medular* SIN factores de riesgo de hemorragia
5. Mantenga cualquier recuento de PQT con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención invasiva
LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA
1. Mantenga PQT >100 × 10^9/l y hemorragia o durante la oxigenación con membrana extracorpórea
2. Mantenga PQT >50 × 10^9/l e intervención invasiva
3. Mantenga PQT >20 × 10^9/l y *estabilidad clínica*
4. Mantenga PQT >50 × 10^9/l e *inestabilidad clínica y/o hemorragia o no, pero con administración al paciente de indometacina, óxido nítrico, antibióticos, etc., que afectan a la función plaquetaria*
5. Mantenga cualquier recuento de PQT, pero con disfunción plaquetaria MÁS hemorragia o intervención invasiva

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para las transfusiones.

En la práctica, la trombocitopenia grave que se prolonga durante más de 1 semana suele complicarse por factores de riesgo, como la fiebre, el tratamiento antimicrobiano, la EICH, la hemorragia activa, la necesidad de procedimientos agresivos, la coagulación intravascular diseminada y hepatopatías o nefropatías con alteraciones de la coagulación. En estas situaciones se administran transfusiones profilácticas de PQT para mantener recuentos plaquetarios relativamente altos (al menos, >30 × 10^9/l). A pesar del deseo de algunos especialistas de elevar el recuento de PQT a 80-100 × 10^9/l, no existen datos definitivos que justifiquen un beneficio verdadero de las transfusiones de PQT con recuentos plaquetarios >50 × 10^9/l, a no ser que exista una hemorragia activa a pesar de un recuento plaquetario de 50-100 × 10^9/l *y* la trombocitopenia parezca ser la única causa de la hemorragia.

Los trastornos cualitativos de las PQT pueden ser *hereditarios* o *adquiridos,* como en la insuficiencia hepática o renal avanzada, cuando la sangre circula a través de un circuito extracorpóreo, como durante una oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o tras una derivación cardiopulmonar. En los pacientes con trastornos hereditarios, las transfusiones de PQT solo estarán justificadas si el riesgo de hemorragias significativas es muy elevado o si ya existen hemorragias francas porque la disfunción plaquetaria hereditaria con frecuencia persiste toda la vida y las transfusiones repetidas pueden inducir aloinmunización y pérdida de la respuesta. En consecuencia, rara vez están justificadas con fines profilácticos, salvo que se planee una intervención invasiva, y las transfusiones de PQT terapéuticas se deben administrar con buen criterio.

A la hora de tratar a los pacientes con una disfunción de las PQT, es importante recordar que un resultado anormal con el empleo de un instrumento moderno para el estudio de la función de las PQT, o como se medía históricamente, un tiempo de hemorragia mayor del doble del límite superior de la normalidad para el laboratorio, pueden tomarse como prueba diagnóstica de que existe una disfunción plaquetaria. Sin embargo, ni las alteraciones en el tiempo de hemorragia ni ningún otro resultado anormal de las pruebas de laboratorio sirven para predecir con seguridad el riesgo de hemorragia o la necesidad de transfundir plaquetas. En lugar de la transfusión de PQT, debe considerarse la posibilidad de otros tratamientos alternativos, en especial el acetato de desmopresina. En estos pacientes deben evitarse las medicaciones antiagregantes (antiinflamatorios no esteroideos).

LACTANTES Y NEONATOS

En los neonatos, la trombopoyesis y los riesgos de hemorragia son notablemente distintos a los encontrados en niños mayores, y esto condiciona diferencias en la aproximación a la trombocitopenia y las transfusiones de PQT (v. tabla 498.1). Las concentraciones de **trombopoyetina** (TPO) son más elevadas en los neonatos sanos que en los individuos de mayor edad. En comparación con los progenitores de las PQT del adulto, los progenitores de los *megacariocitos* de los neonatos tienen mayor sensibilidad a la TPO, presentan mayor potencial proliferativo y generan colonias de megacariocitos más grandes. Los megacariocitos fetales/neonatales son de menor tamaño y muestran menor ploidía en comparación con sus equivalentes adultos; esta información es importante porque los megacariocitos pequeños con baja ploidía producen menos PQT que los más grandes con mayor ploidía. Parece que esto posibilita la expansión de la médula en el feto y el neonato en crecimiento con aporte de un número suficiente de megacariocitos, al tiempo que impide un incremento excesivo del recuento de PQT en sangre durante la proliferación, porque cada megacariocito produce menos PQT.

Una diferencia importante es que los niños mayores y los adultos responden a situaciones que cursan con aumento de las necesidades de PQT incrementando primero el tamaño y la ploidía de los megacariocitos, tras lo cual aumenta el número de estos a los 3-5 días. En los neonatos con trombocitopenia se produce un aumento del recuento de megacariocitos, pero no de su tamaño. Además, aunque la estimulación por la TPO consigue la maduración del citoplasma, los incrementos de la ploidía están relativamente disminuidos y parece incluso que se inhiben por la TPO, lo que se traduce en un gran número de megacariocitos pequeños con un citoplasma maduro, pero que tienen ploidía baja y, en consecuencia, menor producción de PQT.

Después de la semana 17 de edad gestacional se observan recuentos de PQT ≥150 × 10^9/l y se acepta que los valores de recuentos plaquetarios de los neonatos son parecidos a los descritos en niños mayores y adultos (150.000-450.000/µl). Sin embargo, otros datos sugieren un límite inferior de 120.000/µl para los niños prematuros extremadamente pequeños. Aproximadamente, el 1% de los recién nacidos a término presenta recuentos plaquetarios <150 × 10^9/l, pero las hemorragias en estos lactantes son raras. Por el contrario, el 18-35% de los recién nacidos pretérmino tratados en las unidades de cuidados intensivos tiene recuentos de PQT <150 × 10^9/l en algún momento de su ingreso y, aproximadamente, el 4% en global recibe transfusiones de plaquetas. Es notable recordar que en un artículo que solo consideraba a los neonatos prematuros de peso al nacer extremadamente bajo (<1 kg), el 70% presentaba recuentos de PQT de 150 × 10^9/l, y el 5-9% de los lactantes recibió transfusiones de PQT.

En Estados Unidos sigue habiendo debate sobre el umbral adecuado para la transfusión profiláctica de plaquetas en neonatos, con una amplia variedad de patrones de práctica clínica. En la trombocitopenia de estos lactantes enfermos intervienen múltiples mecanismos patogénicos, entre los cuales predomina la destrucción acelerada de las PQT combinada con la reducción de su producción, como ponen de manifiesto el número reducido de progenitores megacariocíticos y las concentraciones relativamente bajas de TPO durante la trombocitopenia, en comparación con los niños mayores o los adultos trombocitopénicos.

Los recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9$/l suponen un riesgo clínico importante para los recién nacidos prematuros. El tiempo de hemorragia puede ser mayor con recuentos de PQT $<100 \times 10^9$/l en lactantes con un peso al nacer menor de 1.500 g y el aumento del tiempo de hemorragia (prueba que ya no se realiza), desproporcionadamente largo para el grado de trombocitopenia, apunta hacia una disfunción plaquetaria. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en los lactantes trombocitopénicos. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, se observó que la transfusión profiláctica de PQT cuando el recuento descendía a $<150 \times 10^9$/l (es decir, por debajo del límite inferior de lo normal) para mantener un recuento medio $>200 \times 10^9$/l, frente a la transfusión solo cuando el recuento era $<50 \times 10^9$/l para mantener un recuento plaquetario medio de, aproximadamente, 100×10^9/l, *no lograba reducir* la incidencia de hemorragia intracraneal (28 y 26%, respectivamente). En un estudio multicéntrico y observacional de lactantes con muy bajo peso al nacer realizado en seis unidades de cuidados intensivos neonatales estadounidenses se encontró una amplia variación en los umbrales de PQT para la transfusión, con valores de 10.000 a 139.000/µl en la primera semana de vida y de <10.000/µl a >50.000/µl después de la primera semana. Los umbrales más frecuentes fueron 80.000-89.000/µl en los primeros 7 días de vida y 40.000-49.000/µl después de los primeros 7 días. Además, después de controlar la gravedad de la trombocitopenia, los autores encontraron que las transfusiones de PQT no se asociaron a menor riesgo de hemorragia intraventricular. Por tanto, no se ha demostrado que la transfusión profiláctica de PQT sea beneficiosa para mantener un recuento plaquetario normal o corregir una trombocitopenia moderada (recuentos PQT $>50 \times 10^9$/l). Como excepción, los lactantes con disfunción plaquetaria hereditaria *y* hemorragias, y también los que presentan un riesgo elevado de hemorragia debido a una disfunción plaquetaria adquirida, como durante la ECMO, habitualmente reciben transfusiones para mantener los recuentos plaquetarios $>100 \times 10^9$/l.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado mostró una incidencia significativamente mayor de nueva hemorragia grave o muerte en los 28 días siguientes a la aleatorización en neonatos de muy bajo peso al nacer que recibieron transfusiones de PQT profilácticas con un recuento PQT previo a la transfusión de 50.000/µl (26%) que en los que tenían un recuento PQT previo a la transfusión de 25.000/µl (19%). Los resultados son demasiado preliminares como para modificar la práctica clínica, aunque respaldan otros hallazgos publicados que indican que no es necesario mantener un recuento PQT normal y se suman a la creencia de que un recuento PQT de 50.000/µl es demasiado alto como para servir como recuento PQT pretransfusional para las transfusiones en neonatos con bajo peso al nacer estables.

La tabla 498.1 resume las recomendaciones aceptadas por muchos neonatólogos para la transfusión de PQT en pediatría. Un aspecto especialmente discutido es el tratamiento de los neonatos en situación crítica, que reciben sustancias que afectan de forma negativa a la función plaquetaria (indometacina, óxido nítrico, antibióticos). Algunos artículos sugieren que estos neonatos tienen un riesgo de hemorragia aumentado, pero no se ha demostrado de forma convincente la eficacia de las transfusiones de PQT administradas de forma profiláctica. Para conseguir que la administración de transfusiones de PQT sea óptima, cada centro hospitalario debería modificar sus recomendaciones para adaptarlas a las prácticas locales y realizar revisiones/auditorías para evitar incumplimientos de las prácticas recomendadas.

PRODUCTOS DE PLAQUETAS Y DOSIS

En Estados Unidos se dispone de dos tipos/fuentes de unidades de PQT, aunque cualquier banco de sangre u hospital individual puede disponer de solo uno de ellos. Las unidades de PQT procedentes de sangre entera **(concentrados de PQT)** y las unidades de PQT obtenidas mediante aféresis **(PQT procedentes de aféresis)** difieren en su contenido de PQT y de plasma. Aunque un concentrado de PQT contiene, aproximadamente, $5{,}5\text{-}10 \times 10^{10}$ PQT en, aproximadamente, 50 ml y una unidad de PQT procedentes de aféresis contiene, al menos, 3×10^{11} PQT en 300-600 ml, el contenido de PQT puede variar mucho dependiendo del proveedor de sangre. En consecuencia, es prudente que los bancos de sangre de los hospitales confirmen la composición de las unidades de PQT que salen de ellos para transfusión, al menos poniéndose en contacto con su proveedor de sangre. Muchas veces es más sencillo utilizar concentrados de PQT en lactantes y niños pequeños, porque las PQT procedentes de aféresis generalmente se deben preparar en forma de *alícuotas* para obtener la dosis correcta (10-15 ml/kg). Sin embargo, muchos centros de hemoterapia ofrecen exclusivamente un tipo de componente de PQT. Los productos de plaquetas generalmente tienen una fecha de vencimiento de 5 días, aunque se ha autorizado el almacenamiento de las unidades de plaquetas procedentes de aféresis durante 7 días con determinadas estipulaciones para reducir el riesgo de contaminación bacteriana y se almacenan a temperatura ambiente con agitación constante.

El objetivo de la mayoría de las transfusiones de PQT consiste en elevar su recuento por encima de 50×10^9/l tras la transfusión e incluso $\geq 100 \times 10^9$/l si fuera posible, lo que puede lograrse de manera constante en los niños que pesan menos de 30 kg administrando 5-10 ml/kg de concentrados de PQT convencionales (no modificados), obtenidos a partir de concentrados de PQT o de PQT procedentes de aféresis. En los niños mayores, la dosis adecuada es de 4-8 concentrados de PQT combinadas o 1 unidad de aféresis. Como la concentración/cantidad de plaquetas varía en los diferentes productos plaquetarios disponibles para ser transfundidos, cada hospital debe monitorizar los recuentos plaquetarios postransfusionales y determinar la dosis que mejor funciona localmente. Los concentrados de PQT pueden administrarse de la forma más rápida que permita el estado del paciente y, en todo caso, en menos de 2 horas, pero no en más de 4 horas. En los neonatos/lactantes que requieren transfusiones repetidas, los productos que se van a utilizar deben haber sido sometidos a reducción de leucocitos para reducir la aloinmunización HLA y la refractariedad a las PQT, y para disminuir el riesgo de infecciones por citomegalovirus transmitidas por las transfusiones (CMV-TT). En los lactantes de menos de 1.500 g de peso al nacer se recomienda la **irradiación** para prevenir la EICH asociada a la transfusión. Además, algunos autores recomiendan la leucorreducción y el uso de unidades de ERI seronegativas para el CMV (riesgo estimado de infección por CMV-TT: 0-0,3% por unidad) como tratamiento de primera línea para prevenir el CMV-TT. Sin embargo, debido al bajo riesgo de CMV-TT con las mejoras en las modernas técnicas de leucorreducción, otros autores han recomendado el uso de sangre con leucorreducción procedente de donantes en los que no se ha estudiado el CMV como una alternativa aceptablemente segura y de riesgo bajo. No se debe retrasar la transfusión de PQT si no se dispone de unidades negativas para el CMV; se deben utilizar unidades leucorreducidas en las que no se haya estudiado el CMV, porque el riesgo de CMV-TT es relativamente bajo y se pueden producir más perjuicios al paciente si la transfusión se suspende o se retrasa.

La reducción sistemática del volumen de los concentrados de PQT en los lactantes y niños pequeños mediante una centrifugación adicional no es ni necesaria ni deseable. La transfusión de 10-15 ml/kg de un concentrado de PQT no modificado es suficiente, pues aporta, aproximadamente, 10×10^9 PQT a 70 ml de sangre (el volumen sanguíneo estimado de un recién nacido de 1 kg), es decir, la cifra calculada (teniendo en cuenta el hematocrito habitual y los valores de recuperación del recuento plaquetario postranfusional) para elevar el recuento a 100×10^9/l. Este incremento calculado concuerda con el incremento real después de la transfusión en los pacientes. Además, 10-15 ml/kg no es un volumen excesivo, siempre que se controle y se ajuste el aporte de otros líquidos i.v., medicaciones y elementos nutritivos.

Es importante seleccionar unidades de plaquetas para transfundir con un grupo ABO idéntico al del neonato/lactante y evitar las transfusiones repetidas de PQT del grupo O a los receptores que pertenecen a los grupos A o B porque el aporte pasivo de anti-A o anti-B en un plasma O puede provocar hemólisis intravascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 499
Transfusiones de neutrófilos (granulocitos)

Cassandra D. Josephson y Ronald G. Strauss

La tabla 499.1 resume las normas para las transfusiones de granulocitos **(TG).** La TG se utiliza poco en los lactantes mayores y los niños. La capacidad actual de obtener cantidades considerablemente grandes de neutrófilos a partir de donantes tratados con la combinación de factor estimulante de colonias de granulocitos recombinantes (G-CSF) más dexametasona hizo surgir un nuevo interés para los pacientes con infecciones neutropénicas, sobre todo cuando se produce una neutropenia prolongada (p. ej., en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre placentaria/de cordón). En consecuencia, este método permite

Tabla 499.1 Recomendaciones para las transfusiones de granulocitos en pediatría*

NIÑOS Y ADOLESCENTES 1. Neutropenia grave (recuento de neutrófilos en sangre <0,5 × 10^9/l) e infección (bacteriana, fúngica o por levaduras) que *no responde o progresa* a pesar del tratamiento antibiótico adecuado 2. Defectos cualitativos de los neutrófilos e infección (bacteriana o micótica) que *no responde* o *progresa* al tratamiento antibiótico adecuado (neutropenia no exigida)
LACTANTES ≤4 MESES DE VIDA[†] Recuento de neutrófilos en sangre <3 × 10^9/l en la 1.ª semana de vida o <1 × 10^9/l a partir de la primera semana e infección bacteriana *fulminante*

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las normas locales para las transfusiones.
[†]Ya no se suele emplear.

obtener un elevado rendimiento de neutrófilos, lo que hace que se deba plantear añadir las TG a los antibióticos. Esto es especialmente pertinente en los centros en los que los pacientes neutropénicos mueren a causa de infecciones bacterianas o micóticas progresivas o sufren una morbilidad importante pese al uso óptimo de las medidas contra la infección, incluido el uso de antibióticos y factores de crecimiento mieloides recombinantes.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS EN NIÑOS

El uso de la TG asociada a los antibióticos en los niños con **neutropenia grave** (recuento de neutrófilos <0,5 × 10^9/l) secundaria a insuficiencia medular es similar a los adultos. Por desgracia, dos ensayos clínicos aleatorizados que han comparado los antibióticos con TG de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona frente a antibióticos sin TG en el tratamiento de las infecciones neutropénicas en niños no han aportado resultados definitivos. Sin embargo, en la práctica los enfermos neutropénicos infectados por bacterias suelen responder a los antibióticos aislados, siempre que la función medular se recupere en los 7-10 primeros días de la infección de manera que la neutropenia grave tenga una duración relativamente breve. Los niños con una leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico responden rápidamente a la quimioterapia de inducción y en raras ocasiones son candidatos a la TG. Por el contrario, en los niños infectados con una insuficiencia medular mantenida y con la consiguiente neutropenia grave (p. ej., leucemia aguda mieloide, neoplasias malignas resistentes al tratamiento, anemia aplásica grave o receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de placenta/cordón), la adición de una TG a los antibióticos puede resultar beneficiosa.

En este momento, la eficacia de la TG obtenida de donantes estimulados con G-CSF más dexametasona en las sepsis bacterianas que no responden a los antibióticos de los pacientes con neutropenia intensa (recuento de neutrófilos <0,5 × 10^9/l) *no está apoyada* por ensayos en los niños. Además, la eficacia de las TG en las infecciones por hongos y levaduras no ha sido demostrada a pesar de que se transfundan cantidades relativamente altas de neutrófilos.

Los niños con **alteraciones cualitativas de los neutrófilos (disfunción de los neutrófilos)** suelen tener un número adecuado o incluso elevado de ellos en la sangre, pero sufren infecciones graves porque sus neutrófilos no eliminan las bacterias de forma eficaz. Los síndromes de disfunción de los neutrófilos son raros y, en consecuencia, no se dispone de estudios definitivos en los que se haya demostrado la eficacia de la TG. No obstante, varios pacientes con infecciones progresivas potencialmente mortales han experimentado mejorías marcadas al añadir TG al tratamiento antibiótico, habitualmente durante periodos prolongados. Estas enfermedades son crónicas y por ello se asocian a mayor riesgo de aloinmunización contra los antígenos leucocitarios, en concreto contra los antígenos del sistema Kell de los eritrocitos en algunos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y solo se recomienda la TG cuando la falta de respuesta de las infecciones a los antibióticos es evidente.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS EN RECIÉN NACIDOS

Los recién nacidos son especialmente susceptibles a las infecciones bacterianas graves y son varios los déficits en las defensas neonatales que pueden contribuir a esta propensión, incluida una neutropenia real o «relativa». Los recién nacidos con sepsis fulminante, **neutropenia relativa** (recuento de neutrófilos en sangre <3 × 10^9/l en la 1.ª semana de vida o <1 × 10^9/l a partir de entonces) y una reserva medular de neutrófilos muy disminuida (<10% de las células medulares nucleadas son neutrófilos posmitóticos) correrán riesgo de morir si el tratamiento se limita al uso de antibióticos. A pesar de este riesgo, las TG no son la solución. La TG no se suele emplear en neonatos porque los resultados de los ensayos clínicos son variables y no resultan convincentes de forma uniforme y, además, porque es difícil obtener concentrados mediante aféresis de neutrófilos de modo oportuno. En su lugar, algunos neonatólogos consideran tratamientos alternativos, como inmunoglobulina i.v. y factores de crecimiento mieloides recombinantes (G-CSF o factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]). Los resultados de los estudios en los que se valoró la inmunoglobulina i.v. han sido desiguales, pero en un metaanálisis se constataron beneficios significativos en los neonatos con sepsis comprobada.

Los datos actuales son insuficientes para concluir que los factores de crecimiento mieloide recombinantes podrían ser útiles en el tratamiento de estos recién nacidos sépticos, a pesar de que se ha confirmado que tanto el G-CSF como el CSF de granulocitos-macrófagos potencian la mielopoyesis e incrementan el recuento de neutrófilos en los lactantes. Al contrario de la incertidumbre sobre la utilidad del G-CSF y el GM-CSF para tratar las infecciones en muchas situaciones clínicas, es importante señalar que el G-CSF es eficaz en el tratamiento a largo plazo de varios tipos de neutropenia congénita grave.

PRODUCTOS DE GRANULOCITOS

Una vez tomada la decisión de realizar una TG, se debe transfundir una dosis adecuada de neutrófilos/granulocitos obtenidos por leucoféresis lo más pronto posible tras la obtención. Para facilitar este objetivo, se seleccionan donantes expertos con pruebas negativas recientes (en general en los últimos 30 días) para VIH y hepatitis. Se debe documentar que los donantes de los granulocitos tienen negatividad de los anticuerpos contra el CMV (seronegativos). Estos donantes también deben tener compatibilidad con los antígenos ABO/Rh del receptor en las pruebas cruzadas porque en el producto de granulocitos hay un gran volumen de eritrocitos.

Dosis del producto de granulocitos

Los **recién nacidos** y **lactantes** con peso <10 kg deben recibir 1-2 × 10^9 neutrófilos/kg en cada TG. En los **lactantes mayores** y en los **niños pequeños,** la dosis total debe ser, al menos, 1 × 10^{10} neutrófilos en cada TG; en los **adolescentes,** la dosis preferida es de 5-8 × 10^{10} neutrófilos por TG, dosis que requiere una estimulación de los donantes con G-CSF. Las TG deben administrarse a diario hasta que la infección ceda o el recuento de neutrófilos de modo sostenido supere el valor de 1,5 × 10^9/l durante unos pocos días. Dado que los neutrófilos transfundidos en la TG a menudo incrementan de forma pasiva el recuento de neutrófilos en sangre, puede ser necesario omitir la TG durante 1-2 días para evaluar con exactitud si se ha recuperado la mielopoyesis endógena y la producción de neutrófilos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 500
Transfusiones de plasma

Cassandra D. Josephson y Ronald G. Strauss

Las normas para las transfusiones de plasma en los niños son similares a las de los adultos, pero asumiendo que las concentraciones plasmáticas de las proteínas coagulantes y anticoagulantes pueden ser bajas por motivos de desarrollo en los lactantes prematuros (tabla 500.1). Por tanto, las transfusiones de plasma o concentrados de plasma comerciales deberían estar condicionadas por una hemorragia real o un riesgo significativo de esta, no solo por la prolongación del tiempo de coagulación. El plasma se transfunde para corregir deficiencias clínicamente significativas, congénitas o adquiridas, de las proteínas plasmáticas para las que no existen concentrados de proteínas más purificados, tratados para reducir los riesgos de enfermedades infecciosas, o productos recombinantes. El plasma y los derivados del plasma son necesarios para aportar proteínas de la coagulación cuando la hemorragia se está produciendo realmente o cuando se considera crítico prevenir su aparición.

PRODUCTOS DE PLASMA Y ESTUDIO DE LOS PACIENTES

Existen dos productos de plasma intercambiables para transfusión, el plasma congelado dentro de las 8 horas siguientes a su obtención **(plasma fresco congelado, PFC)** y el plasma congelado dentro de las 24 horas siguientes a su obtención **(F24).** Aunque la concentración de los factores V y VIII es algo más baja en el segundo producto de plasma (en general, no menos del 25%

Tabla 500.1	Recomendaciones para las transfusiones de plasma en niños y lactantes*

1. Deficiencia *grave* de factores de la coagulación Y hemorragia
2. Deficiencia *grave* de factores de la coagulación Y procedimientos invasivos
3. *Inversión de urgencia* de los efectos de la warfarina
4. Coagulopatía por dilución y hemorragia (p. ej., transfusión masiva)
5. Aporte de proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteínas C y S)
6. Aporte de líquido en el intercambio de plasma en la púrpura trombótica trombocitopénica o en trastornos en los que existe riesgo de hemorragia debido a alteraciones de los factores de coagulación (p. ej., insuficiencia hepática)

*Las palabras en *cursiva* deben definirse según las recomendaciones locales para las transfusiones.

inferior), ambos productos son igual de eficaces para todas las indicaciones de las transfusiones de plasma en lactantes y niños (v. tabla 500.1). Las recomendaciones de volumen de plasma que se debe transfundir varían dependiendo de la proteína específica que hay que sustituir y la gravedad de la deficiencia, aunque la dosis inicial de 15 ml/kg suele ser suficiente para incrementar las concentraciones plasmáticas de forma satisfactoria.

La transfusión de plasma es eficaz en el tratamiento de deficiencias de los factores de la coagulación II, V, X y XI. Las deficiencias de factor XIII y fibrinógeno se tratan con crioprecipitado o con concentrados comerciales específicos; aunque en los pacientes que reciben dosis altas de plasma (en las transfusiones masivas o para tratar una hemorragia en una insuficiencia hepática) pueden no ser necesarias fuentes adicionales de fibrinógeno, dado que el plasma contiene grandes cantidades de este. Siempre resulta útil medir el fibrinógeno plasmático (una prueba separada) al realizar pruebas de coagulación, que incluyen el tiempo de protrombina (TP)/cociente normalizado internacional (INR) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

TRANSFUSIONES DE PLASMA EN NIÑOS

Las transfusiones de plasma no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con hemofilia A o B grave, enfermedad de von Willebrand o déficit de factor VII, pues se dispone de productos derivados de plasma y productos de factores recombinantes más seguros para los factores VII, VIII, IX y factor de von Willebrand. Además, la hemofilia A leve o moderada y determinados tipos de **enfermedad de von Willebrand** pueden tratarse con desmopresina intranasal o intravenosa (v. cap. 504). Una aplicación importante del plasma es la inversión rápida de los efectos de la warfarina en los pacientes con hemorragia activa o que necesitan una intervención quirúrgica de urgencia (en quienes los déficits funcionales de los factores dependientes de la vitamina K II, VII, IX y X no pueden neutralizarse rápidamente con la administración de vitamina K). Para esta indicación pueden emplearse concentrados de «complejo» de protrombina derivado del plasma y con inactivación de virus.

No debe suponerse que los resultados de las pruebas de coagulación sistemáticas (TP/INR, TTPa, tiempo de trombina y concentraciones de fibrinógeno plasmático) reflejan la integridad del sistema de la coagulación ni pueden servir para indicar una transfusión de plasma, especialmente en los neonatos. Para justificar una transfusión de plasma, los resultados de las pruebas de coagulación deben valorarse en relación con el cuadro clínico del paciente que condiciona el sangrado y/o riesgo de sangrado. No se recomienda transfundir plasma a enfermos con hepatopatías crónicas y tiempos de coagulación prolongados, a menos que exista hemorragia o se prevea una intervención invasiva, porque la corrección profiláctica de las deficiencias de los factores de coagulación es breve y de dudoso beneficio.

El plasma también contiene varias proteínas anticoagulantes (antitrombina III, proteína C y proteína S), cuyas deficiencias pueden favorecer la trombosis. En determinadas situaciones, el plasma puede ser adecuado como tratamiento de sustitución, junto al tratamiento anticoagulante, de los pacientes con estos trastornos. Sin embargo, cuando se disponga de ellos, se prefieren los concentrados purificados. Otras indicaciones del plasma son el aporte de líquido durante el intercambio de plasma en pacientes con **púrpura trombocitopénica trombótica** (es decir, microangiopatías trombóticas) u otros trastornos en los que es probable que el plasma sea beneficioso. Esto incluye el intercambio de plasma en un paciente con hemorragia por un trastorno de base (p. ej., síndrome de Goodpasture, vasculitis), o trastornos con una coagulopatía grave que se agravaría mucho si se emplearan de forma exclusiva soluciones de albúmina para la reposición. El plasma no está indicado en la corrección de la hipovolemia ni en el tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas, para los que existen alternativas más seguras (soluciones cristaloides o de albúmina e inmunoglobulina i.v., respectivamente).

TRANSFUSIÓN DE PLASMA EN NEONATOS

En los recién nacidos, los tiempos de coagulación son «fisiológicamente» más largos debido a la deficiencia determinada por el desarrollo de las proteínas de la coagulación que tienen estos niños; el plasma solo debe transfundirse teniendo en cuenta los valores normales ajustados según el peso al nacer y la edad del niño (*no* hasta los valores normales en niños mayores y adultos). Las indicaciones de la administración de plasma en los recién nacidos son: 1) la reconstrucción de los concentrados de eritrocitos (ERI) para simular sangre completa en caso de transfusiones masivas (exanguinotransfusión, circulación extracorpórea y oxigenación con membrana extracorpórea), 2) la hemorragia secundaria a deficiencia de vitamina K, 3) la coagulación intravascular diseminada *con* hemorragia y 4) la hemorragia en la deficiencia congénita de un factor de la coagulación cuando no se disponga de un tratamiento más específico o este no sea adecuado. No se recomienda el uso de transfusiones profilácticas de plasma para evitar la hemorragia intraventricular del prematuro. Tampoco debe administrarse como suspensión para ajustar los valores del hematocrito en los concentrados de ERI antes de pequeñas transfusiones de ERI a los recién nacidos, pues no aporta beneficios médicos evidentes en comparación con las soluciones estériles utilizadas, como las soluciones de cristaloides o albúmina. Tampoco es necesario utilizar plasma en la exanguinotransfusión parcial para tratar el síndrome de hiperviscosidad neonatal, ya que existen soluciones cristaloides o coloides más seguras.

Cuando hay que tratar a un lactante que sangra, suele considerarse la posibilidad de administrar *crioprecipitado* debido al pequeño volumen que hay que transfundir. Sin embargo, el crioprecipitado solo contiene cantidades importantes de fibrinógeno, factor de von Willebrand y factores VIII y XIII. Por tanto, no es eficaz para tratar la situación clínica habitual del lactante con hemorragia en el que existen múltiples déficits de factores de la coagulación. Sin embargo, el crioprecipitado es una excelente fuente de fibrinógeno (mucho más concentrado que el plasma congelado), y la concentración de fibrinógeno del paciente puede aumentar rápidamente en 60-100 mg/dl con una dosis de 1-2 unidades/kg.

En estudios preliminares se observó que inyecciones de volúmenes muy pequeños de factor VII activado recombinante salvaron la vida de pacientes con sangrados por varios mecanismos. Puesto que la eficacia y la toxicidad del factor VIIa no han sido definidas por completo para estos usos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica (no aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana), en la actualidad su utilización debe considerarse un tratamiento experimental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 501

Riesgos de las transfusiones sanguíneas

Cassandra D. Josephson y Ronald G. Strauss

El mayor riesgo de una transfusión sanguínea es recibir por error una transfusión destinada a otro paciente. Los *errores de identificación* suelen ser consecuencia de equivocaciones en el etiquetado de la muestra de sangre del paciente que se remite al banco de sangre o de no asegurarse de que es el paciente correcto en el momento de realizar una transfusión. Este riesgo es especialmente elevado en los lactantes, especialmente si se trasfunde sangre específica de tipo ABO o sangre compatible, ya que 1) las bandas de identificación pueden no estar pegadas directamente a su cuerpo, 2) las dificultades en extraer muestras de sangre para realizar pruebas de compatibilidad pretransfusionales pueden dar lugar a desviaciones de las normas habituales y 3) los lactantes no pueden hablar y, por tanto, no pueden identificarse. Por ello, se debe tener un cuidado especial para asegurar la identificación precisa de la muestra de sangre y del paciente.

RIESGOS INFECCIOSOS DE LAS TRANSFUSIONES

Aunque los riesgos de enfermedades infecciosas por las transfusiones sanguíneas alogénicas son extremadamente pequeños, su administración debe ser juiciosa, dado que las «infecciones emergentes», como los virus Ébola y Zika, cuando surgen por primera vez, plantean una posible amenaza hasta que son estudiados de forma definitiva y, en consecuencia, son una preocupación constante, y no se realizan pruebas de todos los posibles microorganismos

Tabla 501.1 Riesgos estimados en las transfusiones por unidad transfundida en Estados Unidos

EFECTO ADVERSO	RIESGO ESTIMADO
Reacción febril no hemolítica	1/300
Urticaria u otra reacción cutánea	1/50-100
Aloinmunización eritrocitaria	1/100
Transfusión errónea	1/14.000-19.000
Reacción hemolítica, aguda y diferida	1/2.500-6.000
Hemólisis mortal	1/1.000.000
Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT)	1/5.000-50.000
VIH-1 y VIH-2	1/2.000.000-3.000.000
Hepatitis B	1/100.000-200.000
Hepatitis C	1/1.000.000-2.000.000
Virus linfotropo humano de células T (HTLV) I y II	1/641.000
Contaminación bacteriana	1/5.000.000
Paludismo	1/4.000.000
Anafilaxia	1/20.000-50.000
Enfermedad de injerto contra huésped	Raro
Inmunomodulación	Desconocido
Púrpura postransfusional	Desconocido
Hepatitis A	Desconocido
Parvovirus	Desconocido
Fiebre del dengue	Desconocido
Babesiosis	Desconocido
Virus del Nilo Occidental	Desconocido
Trypanosoma cruzi	Desconocido
Especies de *Leishmania*	Desconocido
Variante de la enfermedad priónica de Creutzfeldt-Jakob	Desconocido
Virus Zika	Desconocido

Adaptada de Klein HG, Spahn DR, Carson JL: Red blood cell transfusion in clinical practice, *Lancet* 370:415-426, 2007.

transmitidos mediante transfusiones de sangre (tabla 501.1 y fig. 501.1). Si se tienen en cuenta las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (PAAN) y todas las demás pruebas de detección selectiva que se realizan a los donantes (detección selectiva de anticuerpos y epidemiológica), el cálculo del riesgo de infección por el VIH asociada a una transfusión es de, aproximadamente, una de cada 2.000.000 de exposiciones al donante. De igual forma, mediante las PAAN, el riesgo de infección por el virus de la hepatitis C **(VHC)** es de una de cada 1.500.000-2.000.000 de exposiciones al donante (tabla 501.1). Las PAAN identifican los ácidos nucleicos microbianos circulantes en la ventana antes de que aparezcan los anticuerpos y se utilizan para la detección del VIH, el VHC y el virus del Nilo Occidental, el virus de la hepatitis B, *Trypanosoma cruzi, Babesia microti* y el virus Zika.

El riesgo de transmisión del citomegalovirus **(CMV)** en una transfusión se ha eliminado casi por completo administrando hemoderivados con depleción de leucocitos o seleccionando la sangre de donantes seronegativos para los anticuerpos contra el CMV. Aunque resulta lógico pensar que obteniendo primero componentes sanguíneos de donantes seronegativos para anticuerpos anti-CMV y eliminando posteriormente los leucocitos (LEU) podría mejorar la seguridad, se dispone de pocos datos que documenten la mayor eficacia de este abordaje combinado. Sin embargo, en un reciente estudio prospectivo de cohortes de nacimiento de lactantes prematuros con un peso al nacer <1.500 g, un abordaje combinado de leucorreducción y uso de componentes sanguíneos celulares seronegativos para el CMV se asoció a un riesgo de transmisión del CMV con la transfusión del 0% (incidencia acumulada del 15,3% a las 12 semanas de transmisión con la leche materna de madres seropositivas para el CMV) en los más de 300 lactantes trasfundidos a los que se estudió. En trabajos no controlados similares de pacientes receptores de un trasplante de células precursoras hematopoyéticas se vio un riesgo de transmisión del 0% cuando se utilizaban hemoderivados leucorreducidos procedentes de donantes cuyo estado de CMV se desconocía. Por tanto, se debe tener especial cuidado para no aumentar el riesgo de que un niño reciba una transfusión de forma tardía o no la reciba en absoluto mientras se espera sangre de donantes seronegativos para CMV y luego realizar leucorreducción (no se deben asumir riesgos si la práctica no tiene beneficios establecidos).

Datos adicionales sobre estas dos estrategias de reducción de riesgos revelaron que en el plasma de donantes aparentemente sanos pueden existir grandes cantidades de material del virus CMV «libre» durante la fase inicial de la infección primaria (periodo durante el cual los anticuerpos anti-CMV se están produciendo o no existen [periodo ventana] y se detectan concentraciones bajas de forma constante en el plasma) en vez de asociados a leucocitos, como sucede con el CMV, en que existen cantidades importantes de anticuerpos de tipo IgG. Como consecuencia de la biología de la infección primaria por CMV, el virus «libre» en el plasma no se elimina mediante leucorreducción durante la infección precoz y los donantes seronegativos que están asintomáticos o no reconocen los síntomas de la infección durante el cribado de los donantes serán mal clasificados como seguros para el CMV. No son necesariamente igual de seguros porque los anticuerpos se encuentran por debajo del límite de la detección, mientras que el plasma «libre» de CMV está lleno durante la infección precoz. Como casi todos los CMV plasmáticos «libres» desaparecen y se vuelven casi exclusivamente asociados a las células una vez que los donantes son seropositivos para los anticuerpos anti-CMV durante varios meses,

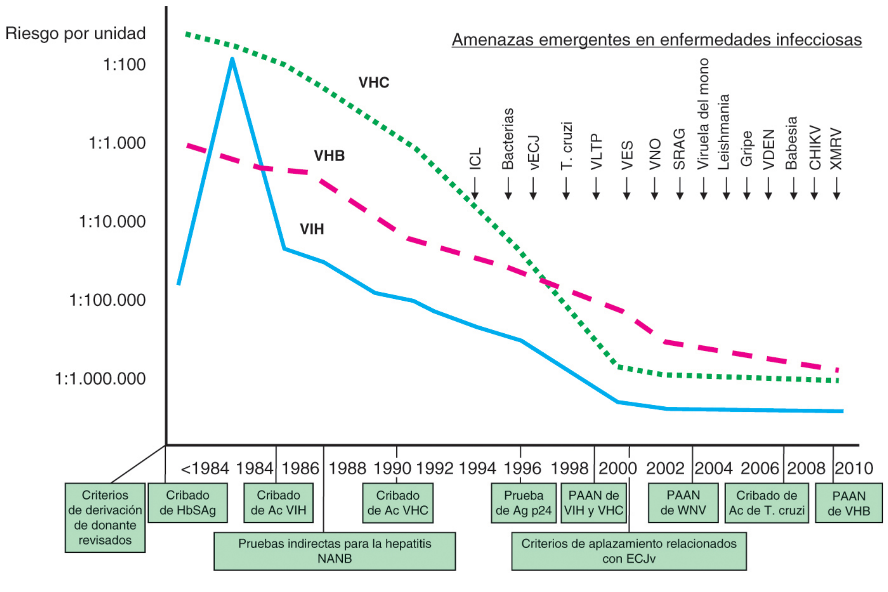

Fig. 501.1 **Riesgos de los principales virus transmitidos por transfusiones en relación con intervenciones y tasa de aceleración de enfermedades infecciosas emergentes en relación con la seguridad de la sangre.** Evolución del riesgo de transmisión por la sangre de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC). Las principales intervenciones para reducir riesgos se muestran por debajo de la línea del tiempo en el eje *x*. Las enfermedades infecciosas emergentes consideradas de riesgo en los últimos 20 años se muestran en la parte superior derecha de la figura. Ac, anticuerpo; Ag, antígeno; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; ICL, linfopenia T idiopática CD4; NANB, no A no B; PAAN, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; VCHIK, virus chikungunya; VDEN, virus de dengue; vECJ, variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob; VES, virus espumoso del simio; VLTP, virus linfotrópicos T de primates; VNO, virus del Nilo Occidental; VRXM, virus relacionado con el virus de la leucemia xenotropa murina. *(De Busch MP. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. 2005 Emily Cooley Award Lecture, Transfusion 46:1624-1640, 2006.)*

Se deben suspender todas las transfusiones cuando un paciente sufra una reacción y deberá ser evaluado por un médico
Administrar terapia de soporte para mantener la función de órganos vitales (cardíaca, pulmonar, renal)
En caso de duda sobre el diagnóstico o el tratamiento de la reacción transfusional, llamar al servicio de transfusiones o a otro médico adecuado

Reacción	Síntomas	Intervenciones
Aumento de la temperatura		
Posible reacción febril no hemolítica	Aumento incremental <1 °C sobre la basal, sin otros síntomas nuevos	• Observación estrecha, medición frecuente de constantes vitales • Si está estable y no tiene otros síntomas nuevos, continuar con la transfusión
Posible contaminación bacteriana Posible hemólisis	Aumento incremental ≥1 °C sobre la basal o aumento incremental <1 °C con cualquier otro síntoma nuevo (escalofríos o temblores, hipotensión, náuseas o vómitos)	• Detener la transfusión, mantener abierta la vía intravenosa, evaluar al paciente, comprobar la ID del paciente y la ID y la compatibilidad de la unidad • Antipirético • Valorar hemocultivos (paciente); antibióticos empíricos si tiene neutropenia • No reiniciar la transfusión • Valorar firmemente el cultivo del hemoderivado si aumento de la temperatura ≥2 °C o si hay sospecha clínica elevada de sepsis • Notificar al laboratorio de transfusiones sanguíneas; devolver al laboratorio de transfusiones la unidad (con equipo de administración) más muestra postransfusional del paciente
	En pacientes con fiebre constante por una enfermedad previa o un tratamiento, cuando sea posible: • No iniciar la transfusión si la temperatura del paciente está aumentando • Tratar la fiebre con un antipirético antes de iniciar la transfusión • Si el aumento incremental de la temperatura es ≥1 °C por encima de la basal, tratar según lo indicado más arriba (detener y no reiniciar la transfusión; cultivos cuando estén indicados) • Notificar al laboratorio de transfusiones sanguíneas; devolver al laboratorio de transfusiones la unidad (con equipo de administración) más muestra postransfusional del paciente	
Síntomas alérgicos		
Urticaria	Habones leves, exantema leve o prurito cutáneo aislado	• Detener la transfusión, mantener abierta la línea intravenosa y evaluar al paciente • Antihistamínicos • Notificar al médico del paciente y al laboratorio de transfusiones; no es necesario obtener una muestra • Si los síntomas desaparecen, se puede reiniciar la transfusión • Si los síntomas no mejoran, si empeoran o si reaparecen, suspender la transfusión; devolver la unidad (con el equipo de administración) al laboratorio de transfusiones de sangre
Posible reacción alérgica	Habones, exantema, prurito, y/o cualquier otro nuevo síntoma (tumefacción de garganta, ojos y lengua, etc.)	• Detener la transfusión, mantener abierta la vía intravenosa, evaluar al paciente, comprobar la ID del paciente, y la ID y la compatibilidad de la unidad • Antihistamínicos • No reiniciar la transfusión • Notificar al laboratorio de transfusiones; devolver al laboratorio de transfusiones de sangre la unidad (con el equipo de administración) más una muestra del paciente después de la transfusión
Síntomas respiratorios		
Posible anafilaxia, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión, reacción transfusional séptica o lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Broncoespasmo, disnea, taquipnea e hipoxemia, abundante líquido espumoso de color rosado (en el tubo endotraqueal)	• Detener la transfusión, mantener abierta la vía intravenosa, evaluar al paciente, comprobar la ID del paciente, y la ID y la compatibilidad de la unidad • Tratar los síntomas según esté indicado (epinefrina, antihistamínicos, esteroides; oxígeno y soporte respiratorio, diuréticos; líquido, presión arterial y soporte renal) • Radiografía de tórax para detectar infiltrado intersticial bilateral, si es sugestivo de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión • Hemocultivos (del paciente del hemoderivado) si hay sospecha clínica elevada de sepsis • No reiniciar la transfusión • Notificar al laboratorio de transfusiones de sangre; devolver la unidad con equipo de administración, más muestra del paciente después de la transfusión. Se pueden poner en cuarentena los productos asociados
Todos los demás síntomas		
Posible anafilaxia, reacción transfusional hemolítica, sobrecarga de líquidos o lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	Escalofríos, temblores, hipotensión, náuseas o vómitos, sensación de muerte inminente, dolor de espalda o torácico, dolor en el sitio de la punción intravenosa, tos, disnea, hipoxia	• Detener la transfusión, mantener abierta la vía intravenosa, evaluar al paciente, comprobar la ID del paciente y la ID y la compatibilidad de la unidad • Tratar los síntomas según esté indicado (epinefrina, antihistamínicos, esteroides; oxígeno y soporte respiratorio, diuréticos; líquido, presión arterial y soporte renal) • Hemocultivos (del paciente del hemoderivado) si hay sospecha clínica elevada de sepsis • No reiniciar la transfusión • Notificar al laboratorio de transfusiones de sangre; devolver la unidad con equipo de administración, más muestra del paciente después de la transfusión. Se pueden poner en cuarentena los productos asociados

Fig. 501.2 **Árbol de decisión en las reacciones transfusionales.** Algoritmo de la evaluación y las acciones que deben tomarse cuando se identifica inicialmente una reacción transfusional. Las acciones deben proceder de izquierda a derecha. *(De Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment,* Lancet *388:2825-2836, 2016, Fig 2.)*

algunos autores han propuesto que el mejor método para reducir el riesgo de infección por CMV puede ser la leucorreducción de la sangre de los donantes de los que se conoce la seropositividad durante, al menos, 1 año. Sin embargo, se carece de datos que confirmen la eficacia de esta propuesta y en la práctica varios estudios han demostrado que el método más eficaz disponible actualmente para prevenir el CMV transmitido mediante transfusión es realizar una leucorreducción en el centro/banco de sangre sin tener en consideración el estado de anticuerpos contra el CMV del donante/unidad (es decir, en la mayor parte de los casos es suficiente con una leucorreducción simple de leucocitos en el centro/banco de sangre, no a la cabecera del paciente).

Otros riesgos de infección son otras **hepatitis** (A, B, E) y **retrovirus** (tipos I y II del virus linfotropo humano de células T, VIH-2), la sífilis, el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes humano de tipo 8, el virus del Nilo Occidental, el virus de la vacuna de la fiebre amarilla, el paludismo, la babesiosis, *Anaplasma phagocytophilum,* la enfermedad de Chagas y el virus Zika. La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también ha sido transmitida por transfusiones en seres humanos. Todos estos procesos se han descrito en muy pocos casos, aunque se emplean como argumento para realizar transfusiones exclusivamente cuando sean probables verdaderos beneficios.

RIESGOS NO INFECCIOSOS DE LAS TRANSFUSIONES

Los riesgos de naturaleza no infecciosa asociados a las transfusiones son las reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas, la sobrecarga circulatoria de líquido, la **enfermedad de injerto contra huésped** (EICH), los desequilibrios electrolíticos y acidobásicos, la sobrecarga de hierro en caso de necesidad de transfusiones de eritrocitos (ERI) repetidas a largo plazo, el aumento de la susceptibilidad a la lesión oxidativa, la exposición a los derivados del plástico, la hemólisis con activación del antígeno T de los ERI, la púrpura postransfusional, la **lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión** (LPAAT), la inmunosupresión e inmunomodulación postransfusionales y la aloinmunización (fig. 501.2; v. tabla 501.1). Se puede reducir el riesgo de LPAAT evitando la transfusión de plasma o plaquetas de donantes de sexo femenino, que pudieron aloinmunizarse contra los antígenos leucocitarios durante el embarazo, o seleccionando donantes (p. ej., varones) que probablemente no expresen los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA).

Los efectos adversos inmunológicos, como la inmunosupresión, la inmunomodulación y la aloinmunización, pueden reducirse mediante leucorreducción. Las reacciones transfusionales y la aloinmunización a los antígenos ERI y leucocitarios es rara en los lactantes, quizá por la inmadurez de desarrollo del sistema inmunitario o la producción deficiente de citocinas. Cuando aparecen, los efectos adversos graves ocurren principalmente en las transfusiones masivas, como en la exanguinotransfusión y los traumatismos o la cirugía, cuando se necesitan cantidades de componentes sanguíneos relativamente grandes, mientras que son raros cuando el volumen de sangre transfundida es pequeño.

Se sabe que los prematuros tienen una disfunción inmunitaria, pero se discute cuál podría ser su riesgo relativo de EICH después de una transfusión. La edad posnatal del niño, el número de linfocitos inmunocompetentes en el producto transfundido, el grado de compatibilidad del HLA entre el donante y el receptor, y otros fenómenos mal conocidos determinan cuáles son los niños que corren realmente riesgo de enfermedad injerto contra huésped. En todo caso, en muchos centros en los que se atiende a lactantes prematuros solo se transfunden productos celulares irradiados. Como alternativa, se ha documentado que la tecnología de reducción de patógenos previene la EICH y puede sustituir a la irradiación. Las donaciones directas procedentes de parientes deben ser irradiadas siempre, debido al riesgo de injerto de los linfocitos haploidénticos homocigotos para el HLA transfundido. Los hemoderivados celulares que se utilizan en las transfusiones intrauterinas y/o en las exanguinotranfusiones también se tratan con irradiación, y lo mismo sucede en las transfusiones destinadas a pacientes con inmunodeficiencias congénitas graves (síndrome de inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de DiGeorge con necesidad de cirugía cardíaca) y en las transfusiones para receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. Otros grupos con riesgo potencial, pero de los que no se dispone de datos concluyentes, son los pacientes tratados con anticuerpos anticélulas T (globulina antitimocítica u OKT3), los pacientes con aloinjertos de órgano, los que reciben protocolos con fármacos inmunosupresores y los pacientes infectados por el VIH.

Como alternativa, se ha documentado que la tecnología de reducción de patógenos previene la proliferación de los linfocitos T y por ello puede utilizarse como sustituto de la irradiación. En la práctica actual se utiliza la **irradiación** procedente de cesio, cobalto o aceleradores lineales en dosis que oscilan entre 1.500 y 2.500 cGy; es necesaria una dosis máxima de 2.500 cGy para actuar sobre el centro del campo de irradiación, con administración de un mínimo de 1.500 cGy en cualquier otra parte del cartucho. Deben radiarse todos los componentes celulares sanguíneos, excepto los que se hayan congelado sin sustancia crioprotectora y que se considere que son productos «acelulares» congelados como el plasma y el crioprecipitado, que no requieren irradiación. La leucorreducción no puede sustituirse por la irradiación para evitar la EICH. Sin embargo, como ya se ha mencionado, se ha demostrado que las tecnologías de reducción de patógenos son eficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 7

Enfermedades hemorrágicas y trombóticas

Capítulo 502

Hemostasia

J. Paul Scott, Veronica H. Flood y Leslie J. Raffini

La hemostasia es el proceso de coagulación de la sangre en las zonas donde se haya producido una lesión de los vasos sanguíneos. Con el paso del tiempo, el coágulo es lisado por el sistema fibrinolítico y vuelve a restaurarse el flujo sanguíneo normal. Si la coagulación es defectuosa, se producirá una hemorragia. Si, por el contrario, es excesiva, se producirán complicaciones trombóticas. La respuesta hemostática debe ser rápida y regulada, de modo que el traumatismo no desencadene una reacción sistémica, sino una respuesta localizada y rápida. Cuando una plaqueta se adhiere a un área de lesión vascular, la superficie plaquetaria proporciona una superficie reactiva donde se unen los factores de coagulación. La enzima activa se une con su sustrato y un cofactor catalítico en una superficie reactiva, lo que acelera la velocidad de la reacción y proporciona productos activados para reaccionar con los factores de coagulación en etapas posteriores de la cascada de la coagulación. La coagulación activa se encuentra controlada por vías de retroalimentación negativas que inhiben el proceso de coagulación cuando el proceso procoagulante contacta con el endotelio sano. Los componentes principales del proceso hemostático son las **paredes vasculares,** las **plaquetas,** las **proteínas de coagulación,** las **proteínas anticoagulantes** y el **sistema fibrinolítico.** La mayoría de los componentes de la hemostasia son multifuncionales; el fibrinógeno sirve de ligando entre las plaquetas durante la agregación plaquetaria y también es el sustrato de la trombina para formar el coágulo de fibrina. Las plaquetas proporcionan la superficie reactiva sobre la que tienen lugar las reacciones de la coagulación, forman el tapón en el punto de lesión vascular y se contraen para controlar y limitar el tamaño del coágulo.

PROCESO HEMOSTÁTICO

El endotelio vascular intacto es la primera barrera contra la hemorragia. Las células endoteliales que tapizan la pared vascular normalmente inhiben la coagulación y proporcionan una superficie lisa que permite la rápida circulación sanguínea.

Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una vasoconstricción y el flujo de sangre contacta con la matriz subendotelial. El **factor de von Willebrand (FvW)** cambia su conformación y proporciona el pegamento al que se unen los receptores de FvW de las plaquetas, el complejo glucoproteico Ib, que mantiene unidas a las plaquetas a los sitios en los que se haya producido una lesión. Se producen señales complejas desde el receptor de la membrana externa hacia las vías intracelulares que activan las plaquetas y desencadenan la secreción de gránulos que contienen difosfato de adenosina (ADP), serotonina, proteínas plasmáticas y proteínas de la membrana plaquetaria. Tras la activación, el receptor de fibrinógeno de las plaquetas, $\alpha IIb\beta_3$, es activado (señal «de fuera adentro») para unirse al fibrinógeno y desencadena la agregación y la atracción de otras plaquetas para formar el coágulo plaquetario. Múltiples agonistas fisiológicos pueden desencadenar la activación y la agregación plaquetaria, como el ADP, el colágeno, la trombina y el ácido araquidónico. La agregación implica una interacción de receptores específicos de la superficie de las plaquetas con las proteínas hemostáticas del plasma, en especial el fibrinógeno.

Una de las proteínas de la matriz subendotelial que queda expuesta tras la lesión vascular es el *factor tisular.* El factor tisular expuesto se une al factor

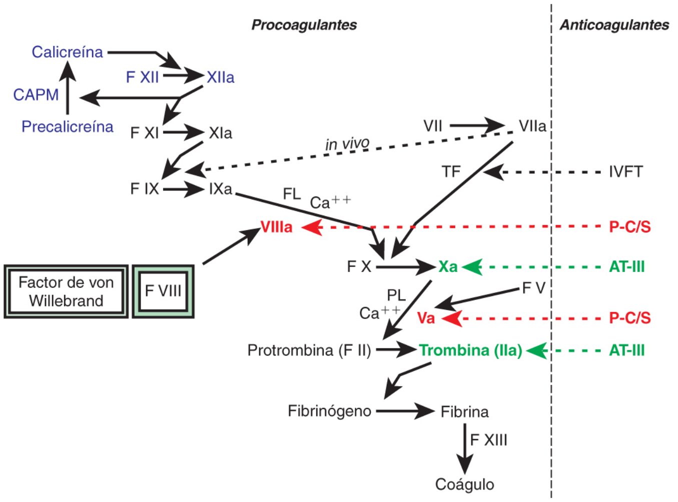

Fig. 502.1 **Cascada de la coagulación con activación sucesiva y amplificación de la formación del coágulo.** Muchos de los factores (F) se activan por el factor de coagulación que ocupa un puesto inmediatamente superior en la cascada. Los factores activados se designan con la adición de una *a*. En el lado derecho se exponen los principales anticoagulantes y los pasos que regulan: el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) regula el factor tisular (FT); el factor VIIa, la proteína C y la proteína S (P-C/S) regulan los factores VIII y V, y la antitrombina III (AT-III) regula el Xa y la trombina [IIa]). La *línea de puntos* ilustra que, *in vivo*, el FT y el factor VIIa activan tanto el IX como el X, aunque *in vitro* solo se mide la activación del factor X. El factor VIII inactivado, cuando se une a su proteína portadora, el factor de von Willebrand, queda protegido de la inactivación por la proteína C. Cuando la trombina o factor Xa activan el factor VIII, este se separa del factor de von Willebrand, y puede participar entonces junto con el factor IXa en la activación de factor X en presencia de fosfolípido (FL) y calcio (Ca^{2+}) (el complejo «tenasa»). El factor XIIIa establece enlaces cruzados en el coágulo de fibrina y aumenta su estabilidad. La precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y el factor XII se muestran en *azul* porque, aunque contribuyen al tiempo de coagulación en el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), no poseen un papel fisiológico en la coagulación.

VII y activa la *cascada de la coagulación* (fig. 502.1). El factor de coagulación activado inicia la activación del siguiente factor de la coagulación de una manera sucesiva y sistemática. El conocimiento de la secuencia de pasos en la cascada fue asignando numerales a las proteínas (factores) de coagulación participantes, por lo que la secuencia parece no seguir el orden numérico. Durante el proceso de activación plaquetaria, los fosfolípidos internos de las plaquetas (sobre todo la fosfatidilserina) salen al exterior e interaccionan en dos pasos específicos, limitantes de la velocidad del proceso de la coagulación: los relacionados con los cofactores del factor VIII (complejo X-asa) y el factor V (complejo protrombinasa). Ambas reacciones se localizan en la superficie plaquetaria, donde se juntan la enzima activa, el cofactor activado y el cimógeno que formará la próxima enzima activa de la cascada. Esta secuencia resulta en la amplificación del proceso, que produce un despliegue de la coagulación en el lugar donde es fisiológicamente necesaria. *In vivo,* la autocatálisis del factor VII genera pequeñas cantidades de factor VIIa de manera continua, lo que hace que el sistema siempre esté listo para actuar. Cerca del final de la cascada se sintetiza la *trombina,* una enzima multipotencial. La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina, activa los factores V, VIII y XI, y agrega las plaquetas. La activación del factor XI por la trombina amplifica una mayor generación de trombina y contribuye a la inhibición de la fibrinólisis. La trombina también activa el factor XIII. El tapón fibrinoplaquetario estable se forma en último término por medio de la retracción del coágulo y del entrecruzamiento del coágulo de fibrina por acción del factor XIIIa.

La práctica totalidad de las proteínas procoagulantes están equilibradas por proteínas anticoagulantes que regulan o inhiben la función procoagulante. Existen 4 anticoagulantes naturales de importancia clínica que regulan la magnitud del proceso de coagulación: la antitrombina III **(AT-III),** la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular **(IVFT).** La AT-III es un inhibidor de la serina proteasa que regula principalmente el factor Xa y la trombina, y en menor grado, los factores IXa, XIa y XIIa. Cuando la trombina circulante en sangre encuentra un endotelio intacto, se une a la *trombomodulina,* su receptor endotelial. El complejo trombina-trombomodulina activa la **proteína C,** transformándola en proteína C activada. Junto con su cofactor **(la proteína S),** la proteína C activada induce la proteólisis e inactiva los factores Va y VIIIa. El factor Va inactivado es un anticoagulante funcional que inhibe la coagulación. El IVFT limita la activación del factor X por el factor VIIa y el factor tisular, y desvía la activación del factor tisular y del factor VIIa hacia la del factor IX (fig. 502.2).

Una vez formado el coágulo fibrinoplaquetario estable, el sistema fibrinolítico limita su magnitud y lisa el coágulo **(fibrinólisis)** para restablecer la integridad vascular. La plasmina, producida a partir del plasminógeno por

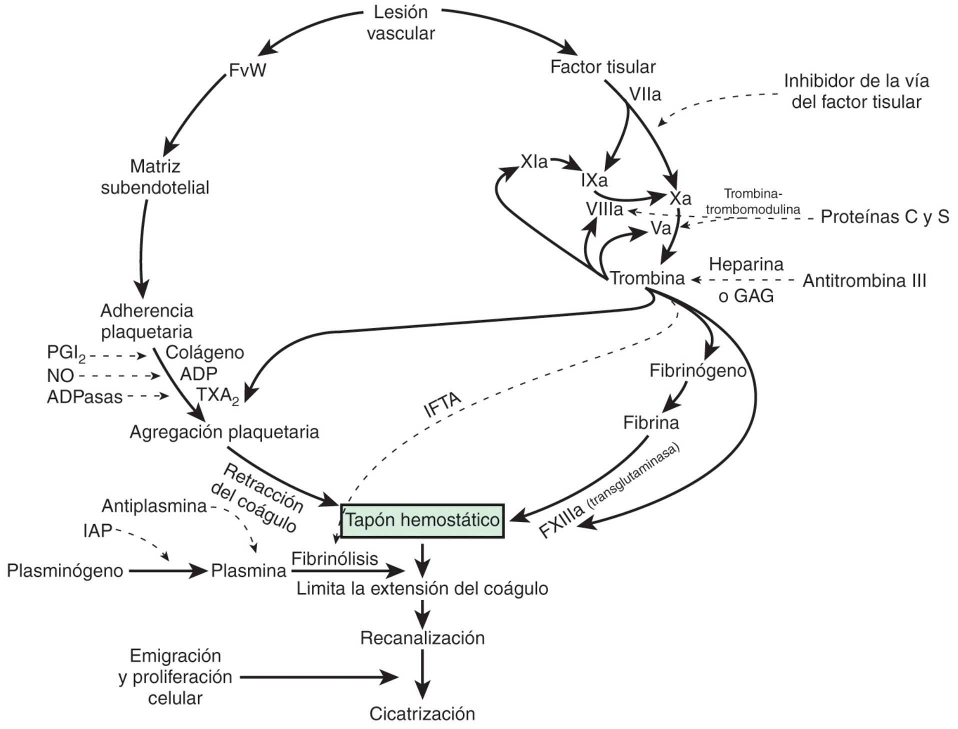

Fig. 502.2 **Mecanismo de la hemostasia.** ADP, difosfato de adenosina; FvW, factor de von Willebrand; GAG, glucosaminoglucanos; IAP, inhibidor del activador del plasminógeno; IFTA, inhibidor fibrinolítico de la trombina activada; NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaciclina (prostaglandina I_2); TXA_2, tromboxano A_2.

un activador del plasminógeno de tipo urocinasa o de tipo tisular, degrada el coágulo de fibrina. En el proceso de disolución del coágulo se generan productos de degradación de la fibrina. La vía fibrinolítica está regulada por los inhibidores del activador del plasminógeno y la α_2-antiplasmina, así como por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. Por último, el flujo sanguíneo en el coágulo y alrededor de este resulta decisivo porque la sangre retorna al hígado, donde se eliminan los complejos de los factores de coagulación activados y donde se sintetizan nuevas proteínas procoagulantes y anticoagulantes para mantener la homeostasis del sistema hemostático.

PATOLOGÍA

La deficiencia congénita de una proteína procoagulante aislada dará lugar a un trastorno hemorrágico, mientras que la deficiencia de un anticoagulante (inhibidor de factor de coagulación) predispone al paciente a la trombosis. En los trastornos adquiridos de la hemostasia existen, a menudo, múltiples problemas que la alteran e impiden su regulación. Una enfermedad primaria (sepsis) y sus efectos secundarios (shock y acidosis) activan la coagulación y la fibrinólisis, y merman la capacidad del paciente para restablecer una función hemostática normal. Cuando la sepsis desencadena una **coagulación intravascular diseminada,** se consumen plaquetas, factores procoagulantes y proteínas anticoagulantes, causando desequilibrios del sistema hemostático con tendencia tanto a la hemorragia como a la coagulación. De igual forma, en los recién nacidos y en los pacientes con hepatopatías graves la síntesis de proteínas procoagulantes y anticoagulantes es deficiente y este trastorno de la regulación predispone tanto a la hemorragia como a la trombosis ante estímulos leves o moderados, con graves anomalías del proceso hemostático.

En la evaluación de la hemostasia mediante pruebas de laboratorio, los parámetros se manipulan para permitir la valoración de aspectos aislados de la hemostasia y limitar la multifuncionalidad de algunos de sus componentes. El proceso de la coagulación se estudia en plasma anticoagulado con citrato para fijar el calcio y con adición de fosfolípidos para simular la reacción de superficie proporcionada normalmente por la membrana plaquetaria, así como con un estímulo que desencadene la coagulación. El calcio se añade para reanudar el proceso de la coagulación. Ello provoca anomalías, como el «puenteo» de la vía fisiológica *in vivo* de la coagulación (en la que el factor VIIa activa al factor IX); en vez de ello, en la prueba de tiempo de protrombina (TP), el factor VIIa activa el factor X. Si esta fuera verdaderamente la situación fisiológica real, existiría un mecanismo de «puenteo» *in vivo* que mejoraría las deficiencias graves de factor VIII y factor IX, los dos trastornos hemorrágicos graves más comunes.

502.1 Estudio clínico y analítico de la hemostasia

J. Paul Scott, Veronica H. Flood y Leslie J. Raffini

ANAMNESIS

En la mayoría de las enfermedades de la hemostasia, los antecedentes clínicos proporcionan la información más útil. Para evaluar un trastorno hemorrágico, los antecedentes deben determinar el foco o focos de hemorragia, la gravedad y la duración de los episodios y la edad de aparición. ¿Se trata de hemorragias espontáneas o aparecen después de traumatismos? ¿Existen antecedentes personales o familiares de problemas similares? ¿Existe correlación entre los síntomas y el grado de lesión o traumatismo? ¿Se producen hematomas espontáneos? ¿Se producen abultamientos con hematomas a causa de traumatismos mínimos? ¿Ha habido una intervención quirúrgica o dental significativa que produjera una hemorragia importante? Si al niño o adolescente se le ha realizado una cirugía que afecte a las mucosas, por ejemplo, una amigdalectomía o extracciones dentales importantes, la ausencia de hemorragia suele descartar los trastornos hemorrágicos hereditarios, en los que debe pensarse, por el contrario, ante una historia de cicatrización lenta o retrasada de las heridas superficiales. Después de la pubertad, es importante registrar con cuidado los antecedentes menstruales de las mujeres. Puesto que la incidencia de algunas de las enfermedades hemorrágicas más frecuentes, por ejemplo, la **enfermedad de von Willebrand (EvW),** es bastante elevada, las madres u otros miembros de la familia pueden haber sufrido los mismos trastornos hemorrágicos y pensar que las pérdidas menstruales de la niña son normales. En las mujeres con una EvW leve y con antecedentes moderados de formación de hematomas, los síntomas suelen disminuir durante la gestación o cuando toman anticonceptivos orales. Ciertos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pueden inhibir la función plaquetaria e incrementar los síntomas hemorrágicos en los pacientes con recuentos plaquetarios bajos o hemostasia anormal. Se han desarrollado índices estandarizados que evalúan las hemorragias y se está investigando su sensibilidad y especificidad en los niños.

Fuera del periodo neonatal, los trastornos trombóticos son relativamente raros hasta alcanzar la edad adulta. En los recién nacidos, las deficiencias fisiológicas de procoagulantes y anticoagulantes hacen que el mecanismo de la hemostasia tenga mayor riesgo de sufrir desequilibrios y determinados acontecimientos clínicos pueden dar lugar a trombosis o hemorragias. Si un niño o un adolescente sufre una trombosis venosa profunda (TVP) o una embolia pulmonar (EP), será necesario recoger cuidadosamente los antecedentes familiares para valorar posibles cuadros de TVP, EP, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ictus) en otros miembros de la familia. La presencia de **trombosis** en un niño o adolescente, sobre todo en ausencia de un agente provocador, debería llevar al clínico a realizar una anamnesis familiar detallada y valorar una posible predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física debe poner de manifiesto si los síntomas hemorrágicos afectan de manera preferente a las mucosas y la piel (hemorragias *mucocutáneas*) o a los músculos y las articulaciones (hemorragias *profundas*). También debe establecer la presencia de petequias, equimosis, hematomas, hemartrosis o hemorragias de las membranas mucosas. Los pacientes con defectos de interacción entre las plaquetas y la pared vascular (EvW o defectos de la función plaquetaria) suelen tener hemorragias mucocutáneas, como epistaxis, menorragia, petequias, equimosis, hematomas ocasionales y, menos frecuentemente, hematuria y hemorragias gastrointestinales. Los enfermos con deficiencia de factor de la coagulación VIII o IX (hemofilia A o B) tienen síntomas de hemorragias profundas en los músculos y las articulaciones, con equimosis mucho más amplias y formación de hematomas. Los pacientes con EvW u otros trastornos hemorrágicos leves pueden no presentar signos clínicos identificables en la exploración física. Los pacientes con enfermedades del colágeno y de la pared vascular pueden presentar laxitud articular y cutánea, asociada con facilidad para sufrir equimosis **(síndrome de Ehlers-Danlos).**

En los pacientes que están siendo evaluados por trastornos trombóticos debe prestarse atención a la existencia de zonas tumefactas, calientes y sensibles a la palpación en las extremidades o en órganos internos (trombosis venosa), a una disnea inexplicada o a una «neumonía» persistente, sobre todo cuando no está acompañada de fiebre (EP), y a las varices y alteraciones posflebíticas. Los trombos arteriales suelen producir una alteración aguda y espectacular de la función del órgano, como accidentes cerebrovasculares, IM o extremidades frías, dolorosas y blancas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En los enfermos con antecedentes de hemorragia o que sufren una hemorragia activa en el momento de la valoración deben evaluarse el recuento de plaquetas, el TP y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) como pruebas de cribado. Si los resultados son anormales, será necesario proseguir el estudio basado en estos resultados. En un paciente con una historia de hemorragias anormales y antecedentes familiares positivos, un resultado normal de los análisis sistemáticos no es óbice para continuar el estudio analítico, que puede incluir el tiempo de trombina, la determinación del FvW y los estudios de función plaquetaria. Históricamente se ha utilizado el tiempo de hemorragia y el análisis de la función plaquetaria **(PFA-100)** como herramientas de cribado, pero ninguno de estos métodos ha sido útil en el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos leves.

No existen pruebas sistemáticas útiles para la detección selectiva de los trastornos trombóticos *hereditarios.* Si hay antecedentes familiares o una trombosis clínica inexplicada, deberán hacerse pruebas de trombofilia específicas. Las trombosis son raras en los niños y, cuando ocurren, ha de considerarse la posibilidad de una predisposición hereditaria (v. cap. 505).

Recuento plaquetario

El recuento de plaquetas es esencial en la valoración de los niños con antecedentes de hemorragias porque la causa adquirida más frecuente de diátesis hemorrágica infantil es la trombocitopenia. Los pacientes con recuentos plaquetarios $>50 \times 10^9$/l rara vez tienen hemorragias importantes. En los niños, la trombocitosis suele ser reactiva y no se asocia a complicaciones hemorrágicas ni trombóticas. Una **trombocitosis** intensa y persistente en ausencia de enfermedad subyacente puede requerir estudios para descartar la muy rara presentación infantil de una trombocitosis esencial o de una policitemia vera.

Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada

La numeración de los factores de la coagulación se hizo según el orden en que fueron descubiertos, por lo que no refleja necesariamente el orden secuencial de su activación (tablas 502.1 y 502.2). De hecho, más tarde se comprobó

Tabla 502.1 Factores de la coagulación

FACTOR DE COAGULACIÓN	SINÓNIMO	TRASTORNO
I	Fibrinógeno	Deficiencia (afibrinogenemia) o disfunción (disfibrinogenemia) congénitas
II	Protrombina	Deficiencia o disfunción congénita
V	Factor lábil, proacelerina	Deficiencia congénita (parahemofilia)
VII	Factor estable o proconvertina	Deficiencia congénita
VIII	Factor antihemofílico	La deficiencia congénita es la hemofilia A (hemofilia clásica)
IX	Factor Christmas	La deficiencia congénita es la hemofilia B (denominada, a veces, enfermedad de Christmas)
X	Factor de Stuart-Prower	Deficiencia congénita
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Deficiencia congénita (a veces conocida como hemofilia C)
XII	Factor de Hageman	La deficiencia congénita no se asocia a síntomas clínicos
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Deficiencia congénita

Tabla 502.2 Valores de referencia de las pruebas de coagulación en niños sanos*

ANÁLISIS	28-31 SEMANAS DE GESTACIÓN[†]	30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN	A TÉRMINO	1-5 AÑOS	6-10 AÑOS	11-18 AÑOS	ADULTO
PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA							
Tiempo de protrombina (segundos)	15,4 (14,6-16,9)	13,0 (10,6-16,2)	13,0 (10,1-15,9)	11 (10,6-11,4)	11,1 (10,1-12,0)	11,2 (10,2-12,0)	12 (11,0-14,0)
Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos)	108 (80-168)	53,6 (27,5-79,4)[‡§]	42,9 (31,3-54,3)[‡]	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
PROCOAGULANTES							
Fibrinógeno	256 (160-550)	243 (150-373)[‡§]	283 (167-399)	276 (170-405)	279 (157-400)	300 (154-448)	278 (156-40)
Factor II	31 (19-54)	45 (20-77)[‡]	48 (26-70)[‡]	94 (71-116)[‡]	88 (67-107)[‡]	83 (61-104)[‡]	108 (70-146)
Factor V	65 (43-80)	88 (41-144)[§]	72 (34-108)[‡]	103 (79-127)	90 (63-116)[‡]	77 (55-99)[‡]	106 (62-150)
Factor VII	37 (24-76)	67 (21-113)[‡]	66 (28-104)[‡]	82 (55-116)[‡]	86 (52-120)[‡]	83 (58-115)[‡]	105 (67-143)
Factor VIII procoagulante	79 (37-126)	111 (5-213)	100 (50-178)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
Factor de von Willebrand	141 (83-223)	136 (78-210)	153 (50-287)	82 (60-120)	95 (44-144)	100 (46-153)	92 (50-158)
Factor IX	18 (17-20)	35 (19-65)[‡§]	53 (15-91)[‡]	73 (47-104)[‡]	75 (63-89)[‡]	82 (59-122)[‡]	109 (55-163)
Factor X	36 (25-64)	41 (11-71)[‡]	40 (12-68)[‡]	88 (58-116)[‡]	75 (55-101)[‡]	79 (50-117)	106 (70-152)
Factor XI	23 (11-33)	30 (8-52)[‡§]	38 (40-66)[‡]	97 (52-150)[‡]	86 (52-120)	74 (50-97)[‡]	97 (56-150)
Factor XII	25 (5-35)	38 (10-66)[‡§]	53 (13-93)[‡]	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137)[‡]	108 (52-164)
Precalicreína	26 (15-32)	33 (9-89)[‡]	37 (18-69)[‡]	95 (65-130)	99 (66-131)	99 (53-145)	112 (62-162)
Cininógeno de alto peso molecular	32 (19-52)	49 (9-89)[‡]	54 (6-102)[‡]	98 (64-132)	93 (60-130)	91 (63-119)	92 (50-136)
Factor XIIIa[‖]		70 (32-108)[‡]	79 (27-131)[‡]	108 (72-143)	109 (65-151)	99 (57-140)	105 (55-155)
Factor XIIIb[‖]		81 (35-127)[‡]	76 (30-122)[‡]	113 (69-156)[‡]	116 (77-154)[‡]	102 (60-143)	98 (57-137)
ANTICOAGULANTES							
Antitrombina III	28 (20-38)	38 (14-62)[‡§]	63 (39-87)[‡]	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)
Proteína C		28 (12-44)[‡§]	35 (17-53)[‡]	66 (40-92)[‡]	69 (45-93)[‡]	83 (55-111)[‡]	96 (64-128)
Proteína S:							
Total (unidades/ml)		26 (14-38)[‡§]	36 (12-60)[‡]	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (61-113)
Libre (unidades/ml)				45 (21-69)	42 (22-62)	38 (26-55)	45 (27-61)
Plasminógeno (unidades/ml)		170 (112-248)	195 (125-265)	98 (78-118)	92 (75-108)	86 (68-103)	99 (77-122)
Activador del plasminógeno tisular (ng/ml)		8,48 (3,00-16,70)	9,6 (5,0-18,9)	2,15 (1,0-4,5)[‡]	2,42 (1,0-5,0)[‡]	2,16 (1,0-4,0)[‡]	1,02 (0,68-1,36)
Antiplasmina (unidades/ml)		78 (40-116)	85 (55-115)	105 (93-117)	99 (89-110)	98 (78-118)	102 (68-136)
Inhibidor del activador del plasminógeno 1		5,4 (0,0-12,2)[‡]	6,4 (2,0-15,1)	5,42 (1,0-10,0)	6,79 (2,0-12,0)[‡]	6,07 (2,0-10,0)[‡]	3,60 (0,0-11,0)

*Todos los factores excepto el fibrinógeno se expresan en unidades/ml (el fibrinógeno, en mg/ml), considerándose que la mezcla de plasmas normales contiene 1 unidad/ml. Todos los datos se expresan como medias seguidas de los límites superior e inferior que abarcan el 95% de una población normal (entre paréntesis). Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

†Las concentraciones correspondientes a edades gestacionales de 19-27 semanas y 28-31 semanas proceden de múltiples fuentes y no permiten su análisis estadístico.

‡Valores significativamente diferentes de los del adulto.

§Valores significativamente diferentes de los del recién nacido a término.

‖Valor indicado como unidades CTA (Committee on Trombolytic Agents)/ml. Los intervalos normales propuestos varían en función de los reactivos e instrumentos empleados.

Datos de Andrew M, Paes B, Johnston M: Development of the hemostatic system in the neonate and young infant, *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12:95, 1990; y Andrew M, Vegh P, Johnston M et al: Maturation of the hemostatic system during childhood, *Blood* 80:1998, 1992.

que los factores III, IV y VI no son proteínas independientes, por lo que estos números han dejado de usarse. Solo dos factores reciben nombres que se utilizan con frecuencia: el fibrinógeno (factor I) y la protrombina (factor II). Los mecanismos duales de activación de la coagulación se denominaron vías **intrínseca** (activación de superficie) y **extrínseca** (mediada por el factor tisular). El estudio de los mecanismos hemostáticos se complica aún más porque las interacciones *in vivo* pueden emplear vías diferentes a las estudiadas mediante las pruebas de laboratorio clínicas. El TP mide la activación de la coagulación por el factor tisular (tromboplastina) en presencia de calcio. La adición de factor tisular provoca una producción explosiva de factor VIIa. El complejo factor tisular-factor VIIa activa el factor X. Tanto si el factor X se activa a través de la vía intrínseca como si lo hace por la vía extrínseca, el factor Xa sobre la superficie fosfolipídica de las plaquetas forma un complejo con el factor V y el calcio (complejo «protrombinasa») que activa la transformación de protrombina en trombina (también denominada *factor IIa*). Una vez generada la trombina, el fibrinógeno se convierte en un coágulo de fibrina, el punto final de la reacción (v. fig. 502.2). El TP no se prolonga en las deficiencias de los factores VIII, IX, XI y XII. En la mayoría de los laboratorios, el TP normal es de 10-13 segundos. El TP se ha normalizado usando el índice normalizado internacional **(INR)** para que sus valores puedan compararse entre distintos laboratorios y equipos. El INR se utiliza para determinar grados similares de anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, como warfarina.

Tiempo de tromboplastina parcial

La vía intrínseca implica la activación inicial del factor XII, acelerada por otras 2 proteínas plasmáticas, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. En el laboratorio clínico, el factor XII se activa utilizando una superficie (sílice o vidrio) o un activador de contacto, como el ácido elágico. A su vez, el factor XIIa activa el paso del factor XI a XIa, que a su vez cataliza el paso del factor IX a IXa. Sobre la superficie plaquetaria, el factor IXa forma un complejo con el factor VIII y el calcio para activar el factor X (el complejo «tenasa»).

El proceso se acelera mediante la interacción con fosfolípidos y calcio en los pasos en que intervienen los factores V y VIII. La deficiencia aislada de un solo factor de la coagulación puede dar lugar a una prolongación aislada del TTP o del TP, o a una alteración de ambos, dependiendo de la localización del factor en la cascada de coagulación. Este estudio es útil en el diagnóstico de las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación; sin embargo, en los trastornos adquiridos habituales de la práctica clínica, las deficiencias suelen afectar a más de un factor, lo que hace que sea necesario valorar la prolongación relativa del TTP y del TP.

La medición del TTP, como se realiza en los laboratorios clínicos, es en realidad un TTP «activado»; casi siempre se conoce como **TTP.** Mide el inicio de la coagulación en el factor XII a través de los pasos sucesivos que terminan en la formación del coágulo. No mide los factores VII, XIII ni los anticoagulantes. El TTP utiliza un activador de contacto (caolín, sílice o ácido elágico) en presencia de calcio y fosfolípido. Debido a diferencias entre los reactivos y los instrumentos de laboratorio, los límites normales del TTP varían entre los diferentes laboratorios hospitalarios. La variabilidad de los límites normales del TTP entre laboratorios es mucho mayor que para el TP.

No obstante, los mecanismos que se estudian mediante el TTP y el TP permiten valorar las deficiencias de los factores de la coagulación, aunque las vías de la coagulación no sean idénticas a las que tienen lugar en condiciones fisiológicas. *In vivo,* el factor VIIa activa el factor IX y el factor X, pero los estudios habituales de laboratorio clínico no valoran la vía de activación del factor IX a través del factor VIIa. Si el complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa activara solo el factor X, sería difícil explicar por qué los trastornos hemorrágicos más graves son los debidos a la deficiencia de factor VIII **(hemofilia A)** y factor IX **(hemofilia B).** La trombina generada *in vivo* facilita la activación del factor XI y acelera el proceso de coagulación. El TTP puede encontrarse prolongado en las deficiencias de factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, aunque estas deficiencias no producen hemorragia.

Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) mide el último paso de la cascada de la coagulación, en el que el fibrinógeno se convierte en fibrina. El TT normal varía según los laboratorios, pero suele oscilar entre 11 y 15 segundos. Se prolonga cuando la concentración de fibrinógeno disminuye (*hipofibrinogenemia* o *afibrinogenemia*), en las alteraciones funcionales del fibrinógeno *(disfibrinogenemia)* o por el uso de sustancias que interfieren con la polimerización de la fibrina, como la heparina o los productos de degradación de la fibrina. Cuando se cree que la causa de la prolongación del TT puede ser una contaminación por heparina, suele solicitarse un tiempo de reptilasa. Otra alternativa es añadir heparinasa a la muestra y repetir el TT.

Tiempo de reptilasa

En esta prueba se utiliza un veneno de serpiente para coagular el fibrinógeno. A diferencia del tiempo de trombina, el de reptilasa no es sensible a la heparina y solo se prolongará si existe una reducción o alteración funcional del fibrinógeno o en presencia de productos de degradación de la fibrina. Por tanto, si el TT está alargado, pero el de reptilasa es normal, la prolongación de aquel se deberá a la heparina y no revelará la presencia de productos de degradación de la fibrina ni una posible reducción de la concentración o de la función del fibrinógeno.

Estudios de mezcla

Cuando se encuentra una prolongación no explicada del TP o del TTP, suele hacerse un estudio de mezcla. Para ello, se añade plasma normal al plasma del enfermo y se repiten el TTP y el TP. La corrección de uno de ellos cuando se hace una mezcla 1:1 con plasma normal indica una deficiencia de un factor de la coagulación, ya que una concentración del 50% de cada proteína de la coagulación basta para que el TP y el TTP sean normales. Si el tiempo de coagulación no se corrige o lo hace solo de manera parcial, deberá pensarse en la existencia de un **inhibidor.** Un inhibidor de la coagulación puede ser una sustancia química similar a la heparina que retrasa la coagulación o un anticuerpo dirigido contra un factor de coagulación específico o el fosfolípido empleado en las pruebas de coagulación. En los pacientes hospitalizados, la causa más frecuente de prolongación del TTP es la **contaminación de la muestra con heparina.** La presencia de heparina en la muestra puede descartarse o confirmarse añadiendo heparinasa a la muestra y repitiendo el TTP. Si el estudio de mezcla no se corrige o se prolonga aún más y el paciente tiene una hemorragia clínica, deberá sospecharse la presencia de un inhibidor de uno de los factores específicos de la coagulación (anticuerpo dirigido contra el factor), en especial de los factores VIII, IX u XI. Cuando el paciente no tiene síntomas de hemorragia y tanto el TTP como el estudio de mezcla están prolongados, la causa más común es un **anticoagulante de tipo lúpico** (v. cap. 503). Los pacientes con estos hallazgos generalmente tienen un TTP alargado, no sangran y pueden tener una predisposición clínica a una coagulación excesiva.

Agregación plaquetaria

Cuando se sospecha un defecto cualitativo de la función plaquetaria, suele solicitarse un estudio de la agregación. El plasma enriquecido en plaquetas del paciente se activa con una serie de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, trombina o péptido receptor de la trombina y ristocetina). Algunos agregómetros plaquetarios miden la liberación específica de adenosina trifosfato a partir de las plaquetas, que se mide por la generación de luminiscencia mediante lumiagregometría, y son más sensibles para detectar las anomalías de la liberación del contenido de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas. La repetición del análisis o el análisis de otros familiares sintomáticos pueden ayudar a determinar la naturaleza hereditaria del defecto. Muchos fármacos, sobre todo el ácido acetilsalicílico, otros AINE y el ácido valproico, alteran los resultados del análisis de función plaquetaria. La figura 502.1 resume el abordaje del diagnóstico diferencial de muchos de los trastornos hemorrágicos más frecuentes según las pruebas de cribado.

Estudio de la predisposición a la trombosis

La predisposición hereditaria a la trombosis se asocia a una reducción de la función anticoagulante (proteína C, proteína S, AT-III); a la presencia de una molécula de factor V resistente a la inactivación por la proteína C (factor V de Leiden); a un aumento de los procoagulantes (una mutación del gen de la protrombina) o a una deficiencia de la fibrinólisis (deficiencia de plasminógeno), y la infrecuente enfermedad metabólica denominada homocistinuria (v. cap. 505).

Análisis del sistema fibrinolítico

Para valorar la fibrinólisis, algunos laboratorios utilizan el *tiempo de lisis de coágulo de euglobulinas* como prueba de detección selectiva. La mayoría de los laboratorios disponen de pruebas más específicas para determinar las concentraciones de plasminógeno, activador del plasminógeno e inhibidores de la fibrinólisis. Un aumento de esta última puede asociarse a síntomas hemorrágicos, mientras que su retraso puede ocasionar trombosis.

HEMOSTASIA DURANTE EL DESARROLLO

Las concentraciones de la mayoría de los procoagulantes y anticoagulantes son menores en los recién nacidos normales (v. tabla 502.2). En general, las anomalías son más importantes en los prematuros. Aunque existen

diferencias importantes entre los límites normales de los recién nacidos y los prematuros, estos límites son muy variables de unos laboratorios a otros en función de los instrumentos y reactivos empleados. Durante la gestación se produce una maduración progresiva con aumento de los factores de la coagulación sintetizados en el hígado. Los recién nacidos extremadamente prematuros tienen un TP y un TTP prolongados y una notable reducción de las proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y AT-III). El fibrinógeno, los factores V, VIII y FvW, así como las plaquetas, tienen unos valores casi normales en las últimas fases de la gestación (v. cap. 124.4). Debido a la reducción fisiológica de las proteínas C y S, los factores V y VIII, cuyos valores son normales al nacer, no están equilibrados con sus proteínas reguladoras. Por el contrario, la deficiencia fisiológica de proteínas procoagulantes dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) se encuentra parcialmente equilibrada por la reducción fisiológica de AT-III. El efecto neto es que los recién nacidos (sobre todo los prematuros) corren mayores riesgos de complicaciones hemorrágicas y/o de coagulación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 503
Deficiencias hereditarias de los factores de coagulación (enfermedades hemorrágicas)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La **hemofilia A** (deficiencia de factor VIII) y la **hemofilia B** (deficiencia de factor IX) son las deficiencias congénitas de factores de la coagulación más frecuentes y más graves. Las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades son prácticamente idénticas. La **hemofilia C** es un trastorno hemorrágico que se debe al descenso de la concentración de factor XI (v. cap. 503.2). El descenso de la concentración de los *factores de contacto* (factor XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína) se asocia a una importante prolongación del *tiempo de tromboplastina parcial activada* (TTPa; también denominado TTP), pero no a hemorragia, y se estudiarán en el capítulo 503.3. Otras deficiencias de los factores de la coagulación menos frecuentes se tratarán con brevedad en los subcapítulos siguientes.

503.1 Deficiencia de factor VIII o de factor IX (hemofilia A o B)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las deficiencias de los factores VIII y IX son las enfermedades hemorrágicas hereditarias graves más frecuentes.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores VIII y IX forman parte de un complejo necesario para la activación del factor X. Junto con el fosfolípido y el calcio, forman la «tenasa» o complejo activador del factor X. La figura 502.1 en el capítulo 502 ilustra el proceso de la coagulación como ocurre en el tubo de ensayo, en el que el factor X se activa por la acción del complejo de factor VIII y factor IX o por la del complejo formado por el factor tisular y el factor VII. *In vivo,* el complejo formado por el factor VIIa y el factor tisular activan el factor IX para iniciar la coagulación. En el laboratorio, el tiempo de protrombina (TP) mide la activación del factor X por el factor VII, por lo que sus resultados son normales en los enfermos con deficiencias de los factores VIII y IX.

Cuando se produce una lesión, el primer paso de la hemostasia es la formación del tapón de fibrina que, junto con la producción del coágulo de fibrina, evita la continuación de la hemorragia. En las hemofilias A y B, la formación del coágulo se retrasa y es débil. La inadecuada generación de trombina impide que se forme un coágulo de fibrina firmemente entrecruzada que soporte el tapón plaquetario. En los pacientes hemofílicos se forma con lentitud un coágulo friable y blando. Cuando una hemorragia no tratada ocurre en un espacio cerrado como una articulación, su cese puede producirse por **taponamiento.** En las heridas abiertas, en las que no hay tal taponamiento, una hemorragia profusa puede provocar una pérdida importante de sangre. El coágulo formado tiende a ser friable, por lo que durante la lisis fisiológica de los coágulos o ante nuevos traumatismos mínimos pueden producirse nuevas hemorragias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ni el factor VIII ni el factor IX atraviesan la placenta; por tanto, los síntomas hemorrágicos pueden manifestarse desde el nacimiento o incluso en el feto. Solo el 2% de los recién nacidos hemofílicos sufren hemorragias intracraneales y el 30% de los varones hemofílicos sangra con la circuncisión. Por tanto, en ausencia de antecedentes familiares (el 30% de los casos de hemofilia A se debe a mutaciones espontáneas), la hemofilia podrá pasar inadvertida en el recién nacido. Los síntomas evidentes, como la formación de equimosis, hematomas intramusculares y hemartrosis, aparecen cuando el niño comienza a gatear o andar. Las hemorragias de las pequeñas heridas de la boca (rotura del frenillo) pueden persistir durante horas o días y ser la causa de que los padres busquen atención médica. Incluso en los casos de hemofilia grave, solo el 90% de los pacientes muestra signos de tendencia hemorrágica durante el primer año de vida. Aunque las hemorragias pueden afectar a cualquier zona del cuerpo, la característica distintiva de la hemorragia hemofílica son las **hemartrosis.** Estas hemorragias intraarticulares se deben a traumatismos menores y muchas de ellas son espontáneas. Las primeras hemorragias articulares suelen afectar a los tobillos. En los niños mayores y en los adolescentes, las hemartrosis de las rodillas y los codos también son comunes. Las primeras hemorragias articulares en los niños solo se reconocen cuando producen una gran tumefacción con acumulación de líquido en el espacio articular, mientras que los niños mayores con frecuencia pueden reconocer que están sangrando antes de que lo haga el médico. En estos casos, como primer signo de una hemorragia articular precoz, el paciente refiere una sensación de calor y de hormigueo articular. Tras hemorragias repetidas en la misma articulación, los enfermos con hemofilia grave pueden desarrollar una articulación «diana». Las hemorragias de repetición pueden convertirse entonces en espontáneas debido a las alteraciones subyacentes de la articulación.

Aunque la mayoría de las hemorragias musculares son clínicamente evidentes a causa del dolor o de la tumefacción localizados, las que afectan al músculo psoas-ilíaco merecen una mención específica. Los pacientes pueden perder grandes volúmenes de sangre en este músculo y entrar en shock hipovolémico aunque solo presenten un área imprecisa de dolor referido en la ingle. La cadera presenta una posición flexionada y en rotación interna, debido a la irritación del músculo psoas-ilíaco. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se hace por la incapacidad para extender la cadera, pero debe confirmarse con ecografía o TC (fig. 503.1). Las hemorragias potencialmente mortales de los pacientes hemofílicos se deben a sangrado en estructuras vitales (sistema nervioso central, vías respiratorias altas) o a exanguinación (traumatismos externos, hemorragias gastrointestinales o del músculo psoas-ilíaco). En estos casos, es imprescindible un tratamiento rápido con concentrado de factores de la coagulación. Si existe un traumatismo craneal de entidad suficiente para indicar un estudio radiológico, el aporte de factor deberá *preceder* al estudio. El objetivo del tratamiento sustitutivo en las hemorragias potencialmente mortales consiste en alcanzar una concentración igual a la del plasma normal (100 UI/dl o 100%).

Los pacientes con hemofilia leve y concentraciones de factor VIII o IX >5 UI/dl no suelen sufrir hemorragias espontáneas. Sin embargo, pueden experimentar hemorragias prolongadas tras intervenciones dentales, cirugía o lesiones secundarias a traumatismos moderados y pueden no ser diagnosticados hasta que tienen más edad.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La reducción de las concentraciones de los factores VIII o IX llevará al hallazgo de laboratorio de *prolongación del TTP.* En la hemofilia grave, el TTP suele ser 2-3 veces mayor que el límite superior de la normalidad. Los resultados de las demás pruebas del mecanismo de la hemostasia (recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, TP y tiempo de trombina) son normales. Salvo que el paciente tenga un inhibidor de los factores VIII o IX, la mezcla de plasma normal con el plasma del paciente corrige el TTP. El análisis específico de factor VIII o factor IX confirmará el diagnóstico de hemofilia. Si el TTP no se corrige con la mezcla, deberá sospecharse la existencia de un inhibidor. En el 25-35% de los pacientes con hemofilia tratados con

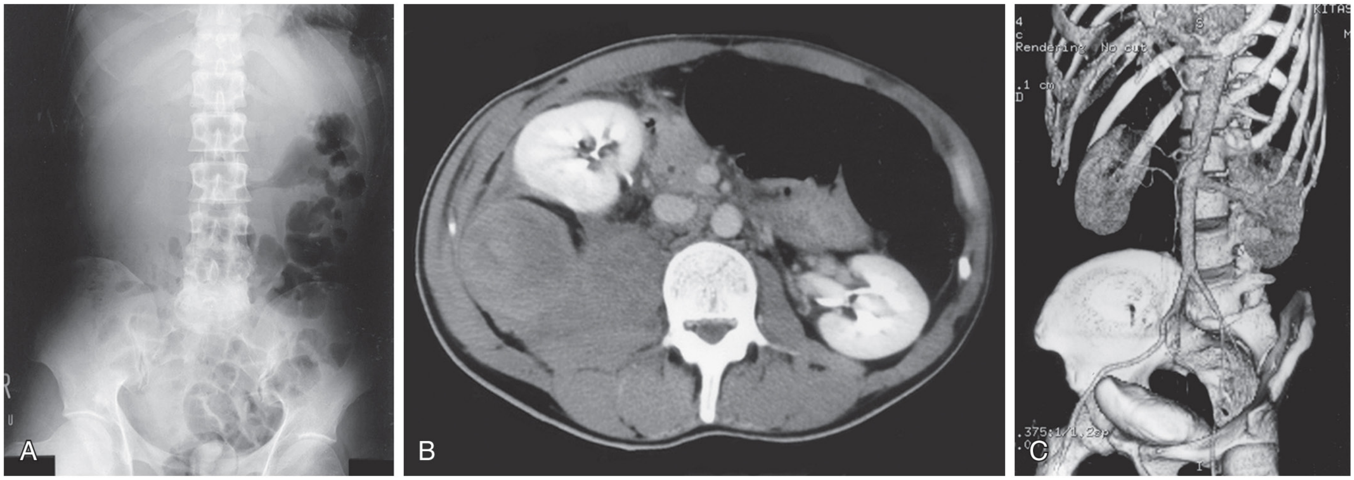

Fig. 503.1 **Hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco de un paciente con hemofilia B.** Un varón de 38 años con deficiencia grave de factor IX (hemofilia B) ingresó por un cuadro de dolor en la fosa ilíaca derecha de intensidad creciente tanto espontánea como a la palpación. Refería un cuadro catarral con tos importante y anorexia de, aproximadamente, 1 semana de evolución. **A,** En la radiografía abdominal se observa un signo del psoas positivo en el lado derecho y desplazamiento izquierdo del gas colónico. **B,** En la TC se observa un hematoma masivo en el músculo psoas-ilíaco derecho, que produce un desplazamiento anterior del riñón derecho. **C,** En la reconstrucción tridimensional de la imagen se observa más claramente el desplazamiento renal y los vasos alargados, pero intactos. Estos hallazgos resultan útiles con fines diagnósticos, ya que un cuadro de dolor abdominal progresivo en la fosa ilíaca derecha puede simular estrechamente una apendicitis aguda. La hemorragia fue tratada eficazmente mediante la administración de factor IX durante 1 semana, sin recurrencias. El paciente carecía de inhibidores del factor IX. *(De Miyazaki K, Higashihara M: Massive hemorrhage into the iliopsoas muscle,* Intern Med *44:158, 2005.)*

transfusiones de factor VIII o factor IX aparece un anticuerpo específico contra el factor en cuestión. Estos anticuerpos, denominados *inhibidores,* están dirigidos contra el lugar de coagulación activa. En estos pacientes debería realizarse un análisis cuantitativo de Bethesda del inhibidor para medir el título de anticuerpos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los lactantes de corta edad con manifestaciones hemorrágicas graves, el diagnóstico diferencial debe realizarse con la trombocitopenia grave; los trastornos graves de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier y la tromboastenia de Glanzmann; la enfermedad de von Willebrand de tipo 3 (grave), y la deficiencia de vitamina K.

GENÉTICA Y CLASIFICACIÓN

La hemofilia afecta a alrededor de 1:5.000 varones, de los que el 85% tiene déficit de factor VIII y el 10-15%, déficit de factor IX. La enfermedad no muestra una predilección racial aparente y afecta a todos los grupos étnicos. Su gravedad se clasifica en función de la concentración basal del paciente de factor VIII o de factor IX ya que, en general, existe una buena correlación entre la concentración del factor y los síntomas hemorrágicos. Por definición, 1 UI de cada factor se define como la cantidad presente en 1 ml de plasma normal frente a un estándar establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que 100 ml de plasma normal contendrán 100 UI/dl (actividad del 100%) de cada factor. Para facilitar la exposición, emplearemos el término *% de actividad* para referirnos al porcentaje encontrado en el plasma normal (actividad del 100%). Para referirse a los concentrados de factores también se emplea un estándar internacional de la OMS, de modo que las dosis terapéuticas suelen medirse en UI. La **hemofilia grave** se caracteriza por una actividad <1% del factor de coagulación implicado y con estas cifras las hemorragias suelen ser espontáneas. Los enfermos con **hemofilia moderada** tienen niveles del factor del 1-5% y las hemorragias se producen generalmente a causa de traumatismos leves. En los casos de **hemofilia leve,** las concentraciones son >5%, pueden pasar muchos años antes de que el cuadro se diagnostique y a menudo se necesitan traumatismos importantes para que las hemorragias ocurran. La concentración hemostática del factor VIII es >30-40% y la del factor IX, >25-30%. El límite inferior de las concentraciones de los factores VIII y IX en la población normal es, aproximadamente, del 50%.

Los genes de los dos factores, VIII y IX, se encuentran cerca del extremo del brazo largo del cromosoma X, por lo que son rasgos ligados al cromosoma X. La mayoría de los pacientes con hemofilia tiene disminuida la proteína factor de coagulación, pero en el 5-10% de los casos de hemofilia A y en el 40-50% de los de hemofilia B lo que sucede es que la proteína no es funcional. Aproximadamente, el 45-50% de los pacientes con hemofilia A grave tiene la misma mutación, que consiste en una inversión interna en el gen del factor VIII, que se traduce en la falta de producción de proteína. Esta mutación puede detectarse en la sangre de los pacientes o portadores y en el líquido amniótico mediante técnicas moleculares. Los pacientes afroamericanos presentan un haplotipo FVIII diferente y esta diferencia puede ser el motivo por el que estos pacientes presentan mayor formación de inhibidores. Debido a las múltiples causas genéticas de déficit tanto de factor VIII como de factor IX, la mayoría de los casos de hemofilia se clasifican según la magnitud de la actividad del factor implicado. En el recién nacido, las concentraciones de factor VIII pueden elevarse de modo artificial debido a la respuesta de fase aguda secundaria al propio proceso de nacimiento. Esta elevación artificial puede hacer que un paciente con afectación leve tenga concentraciones normales o casi normales de factor VIII. Los enfermos con hemofilia grave no tienen niveles detectables de factor VIII. Por el contrario, la concentración de factor IX es fisiológicamente baja al nacer. Si en la familia hay casos de hemofilia grave, una concentración indetectable de factor IX será diagnóstica de hemofilia B grave. En algunos pacientes con deficiencias leves de factor IX, la hemofilia no puede confirmarse hasta después de varias semanas de vida.

A través de la inactivación del cromosoma X, algunas **mujeres portadoras** de hemofilia A o B poseen la suficiente reducción del factor VIII o IX para presentar trastornos hemorrágicos leves. En todas las portadoras conocidas o en las posibles portadoras deben determinarse las concentraciones de estos dos factores para valorar la necesidad de tratamiento ante una intervención quirúrgica o cuando se producen hemorragias clínicas.

Dado que el factor VIII se encuentra en el plasma unido al factor de von Willebrand, a veces se utiliza el cociente de factor VIII a FVW para diagnosticar a las portadoras de hemofilia, aunque puede haber resultados falsos positivos y negativos. Siempre que sea posible, deberán identificarse las mutaciones genéticas del caso índice y utilizar después los resultados para analizar el riesgo de ser hemofílicos o portadores en los demás miembros de la familia.

TRATAMIENTO

El tratamiento precoz y adecuado es la base del cuidado de los pacientes hemofílicos. Cuando se produce una hemorragia leve o moderada, se debe incrementar la concentración del factor VIII o del factor IX hasta niveles hemostáticos del 35-50%. En las hemorragias graves o potencialmente mortales se debe intentar alcanzar niveles de actividad del 100%.

El cálculo de la dosis de factor VIII (FVIII) o de factor IX (FIX) recombinantes se hace de la forma siguiente:

$$\text{Dosis de FVIIIr (UI)} = \text{\% deseado (incremento de FVIII)} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0{,}5$$

$$\text{Dosis de FIXr (UI)} = \text{\% deseado (incremento de FIX plasmático)} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1{,}3$$

Tabla 503.1 Tratamiento de la hemofilia

TIPO DE HEMORRAGIA	HEMOFILIA A	HEMOFILIA B
Hemartrosis*	50-60 UI/kg de concentrado de factor VIII† el 1.er día; a continuación, 20 UI/kg al día siguiente. Valorar continuar a días alternos hasta que la función articular sea normal o recupere el estado anterior. Considerar profilaxis	80-100 UI/kg de concentrado de factor IX‡ el 1.er día; seguido de 40 UI/kg al día siguiente. Considerar un tratamiento a días alternos hasta que la función articular sea normal o recupere el estado anterior. Considerar profilaxis
Hematoma muscular o subcutáneo importante	50 UI/kg de concentrado de factor VIII; puede precisar tratamiento con 20 UI/kg a días alternos hasta su resolución	80 UI/kg de concentrado de factor IX‡; puede precisar 40 UI/kg cada 2-3 días hasta su resolución
Oral, dientes de leche, extracción dental	20 UI/kg de concentrado de factor VIII†; tratamiento antifibrinolítico§; extraer los dientes de leche sueltos	40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; tratamiento antifibrinolítico§; extraer los dientes de leche sueltos
Epistaxis	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico§; 20 UI/kg de concentrado de factor VIII† si todo lo anterior fracasa‖	Aplicar presión durante 15-20 minutos; taponar con gasa con vaselina; tratamiento antifibrinolítico§; 30 UI/kg de concentrado de factor IX‡ si todo lo anterior fracasa‖
Cirugía mayor, hemorragias con riesgo vital	50-75 UI/kg de concentrado de factor VIII; luego, iniciar infusión continua con 25 UI/kg cada 8-12 h para mantener valores valle de factor VIII >50 UI/dl durante 5-7 días, seguido de 50 UI/kg/día para mantener cifras >25 UI/dl durante 7 días; monitorizar las concentraciones del factor VIII	80-120 UI/kg de concentrado de factor IX‡; luego, 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl durante 5-7 días; luego, valores >30 UI/dl durante 7 días; monitorizar las concentraciones del factor IX
Hemorragia en el psoas-ilíaco	50 UI/kg de concentrado de factor VIII, seguidos de 25 UI/kg cada 12 horas hasta que esté asintomático, seguidos de 20 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**	100 UI/kg de concentrado de factor IX‡ seguidos de 50-60 UI/kg cada 12-24 horas para mantener valores de factor IX >40 UI/dl hasta que esté asintomático, seguidos de 40-50 UI/kg a días alternos durante un total de 10-14 días**
Hematuria	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 20 UI/kg de concentrado de factor VIII; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por el VIH)	Reposo en cama; 1,5 × líquidos de mantenimiento; si no se controla en 1-2 días, 40 UI/kg de concentrado de factor IX‡; si no se controla, prednisona (excepto en infectados por el VIH)
Profilaxis	20-40 UI/kg de concentrado de factor VIII a días alternos para conseguir concentraciones mínimas ≥1%	30-50 UI/kg de concentrado de factor IX‡ cada 2-3 días para conseguir concentraciones mínimas ≥1%

*En la hemartrosis de cadera, se recomienda una valoración ortopédica para posible aspiración, a fin de prevenir la necrosis avascular de la cabeza del fémur.
†En la hemofilia leve o moderada debe usarse desmopresina en dosis de 0,3 µg/kg en lugar de concentrado de factor VIII, siempre que se sepa que el paciente responderá con concentraciones hemostáticas de factor VIII; si se administran dosis repetidas, se vigilarán las concentraciones de factor VIII para identificar la taquifilaxia.
‡Las dosis expuestas corresponden a concentrado de factor IX recombinante; se puede aplicar una posología diferente para los concentrados de factor IX recombinante de acción prolongada y para el factor IX derivado del plasma.
§El tratamiento antifibrinolítico no debe administrarse hasta después de 4-6 horas de una dosis de concentrado de complejo de protrombina.
‖Los productos de venta sin prescripción médica que estimulan la coagulación pueden resultar útiles.
**Repetir la valoración radiográfica antes de interrumpir el tratamiento.
UI, unidades internacionales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptada de Di Paola J, Montgomery RR, Gill JC, Flood VH: Hemophilia and von Willebrand disease. En Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 8, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier, pp 1028-1054.

Para el factor VIII, el factor de corrección se basa en su volumen de distribución. Para el factor IX, el factor de corrección también se basa en su volumen de distribución y en el incremento de la concentración plasmática observado tras la infusión de factor IX recombinante.

En la tabla 503.1 se resume el tratamiento de algunos tipos de hemorragias frecuentes en los enfermos hemofílicos.

Con la disponibilidad de productos sustitutivos recombinantes, *la profilaxis es el tratamiento estándar en la mayoría de los niños con hemofilia grave* para evitar las hemorragias espontáneas y las deformidades articulares precoces. Además de los factores recombinantes disponibles en este momento, se están desarrollando productos para incrementar la semivida plasmática y reducir la inmunogenicidad de los factores hemostáticos. Un estudio que ha comparado la profilaxis con el tratamiento episódico agresivo ha demostrado la superioridad de la profilaxis en la prevención de la enfermedad articular debilitante. Cuando se desarrollan articulaciones «diana», suele iniciarse una profilaxis «secundaria».

En la hemofilia leve por factor VIII, el factor que produce el paciente puede liberarse administrando **acetato de desmopresina.** Cuando la deficiencia de factor VIII es moderada o intensa, las cifras almacenadas de este factor en el organismo son insuficientes y el tratamiento con desmopresina es ineficaz. La forma concentrada intranasal de acetato de desmopresina, diferente a la dosis de sustitución hipofisaria o para la enuresis, puede usarse también para tratar a los pacientes con hemofilia A leve. La posología es de 150 µg (1 inhalación) en los niños con peso <50 kg y de 300 µg (2 inhalaciones) en los niños mayores y adultos jóvenes con peso >50 kg. En la mayoría de los centros se hace una prueba con desmopresina para determinar la concentración de factor VIII conseguida tras la administración. La desmopresina no es eficaz en la hemofilia por déficit de factor IX, aunque es un tratamiento eficaz y relativamente económico para la deficiencia leve de factor VIII.

Se están realizando ensayos preliminares de terapia génica en la deficiencia de factor IX con algunos resultados iniciales alentadores. La hemorragia de mucosas puede requerir el uso adicional de un antifibrinolítico, como ácido aminocaproico o ácido tranexámico.

El anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico **emicizumab** puede establecer un puente entre el factor IX activado y el factor X, recuperando así la actividad del factor VIII activado funcional en los pacientes con hemofilia (con o sin inhibidores del factor VIII). Las inyecciones subcutáneas de emicizumab profilácticas una vez a la semana pueden reducir la incidencia de hemorragia en pacientes con o sin inhibidores del factor VIII.

PROFILAXIS

En la actualidad, muchos pacientes siguen un programa de profilaxis durante toda su vida, con el fin de evitar las hemorragias articulares espontáneas. La **National Hemophilia Foundation** recomienda la profilaxis como el tratamiento óptimo para los niños con hemofilia grave. En general, estos programas se inician cuando se produce la primera o la segunda hemorragia articular. En los niños pequeños suele ser necesario instalar un catéter central para garantizar el acceso venoso. Estos programas son caros, pero resultan muy efectivos, pues evitan o limitan en gran medida la magnitud de la patología articular; sin embargo, entre las complicaciones se incluye la infección de la vía central y la trombosis. El tratamiento suele administrarse cada 2-3 días para mantener una concentración plasmática detectable del factor de coagulación (1-2%) en el análisis inmediatamente anterior a la administración siguiente (concentración mínima). Se dispone de nuevas

formulaciones de acción prolongada del factor IX que prolongan la administración a una vez cada semana o cada 2 semanas. El mantenimiento de la profilaxis en la vida adulta todavía no ha sido estudiado adecuadamente. Si el paciente desarrolla una artropatía moderada, la prevención de nuevas hemorragias requerirá mayores niveles plasmáticos de factores de la coagulación. En los niños mayores que no siguen una profilaxis primaria, la profilaxis secundaria se iniciará con frecuencia si desarrollan una articulación diana.

TRATAMIENTO DE APOYO

Aunque resulta fácil decir a los padres que eviten que sus hijos sufran traumatismos, en la práctica este consejo suele ser poco práctico en niños y adolescentes activos. Los niños que empiezan a caminar son activos, curiosos por todo y se lesionan fácilmente. Las medidas efectivas consisten en los consejos preventivos respecto al uso de asientos para el coche, cinturones de seguridad o cascos de bicicleta, así como sobre evitar conductas de alto riesgo. Se debe aconsejar a los niños más mayores que eviten los deportes de contacto violentos, aunque esto suponga un reto. Los niños con hemofilia grave a menudo sufren hemorragias en ausencia de traumatismos conocidos. La intervención psicosocial precoz ayuda a la familia a alcanzar un equilibrio entre la protección y la permisividad excesivas. Los pacientes hemofílicos no deben tomar ácido acetilsalicílico ni otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que alteren la función de las plaquetas. Aunque los productos recombinantes evitan la exposición a enfermedades transmitidas por las transfusiones, es necesario vacunar a los niños con trastornos hemorrágicos contra el virus de la hepatitis B. De forma periódica hay que hacer pruebas de función hepática y de detección selectiva de hepatitis B, C y VIH a los pacientes que reciben productos derivados del plasma.

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Las complicaciones a largo plazo de la hemofilia A y B son la artropatía crónica, el desarrollo de un inhibidor del factor VIII o del factor IX, y el riesgo de enfermedades infecciosas transmitidas por las transfusiones. Aunque el tratamiento agresivo o profiláctico reduce el problema de las artropatías crónicas, no lo elimina por completo.

Desde el punto de vista histórico, la **artropatía crónica** ha sido la discapacidad más importante provocada a largo plazo por la hemofilia. La historia natural de la hemofilia no tratada consiste en hemorragias recidivantes cíclicas en determinadas articulaciones, así como hemorragias en la misma articulación («articulación diana»). En los niños pequeños, la articulación se distiende con facilidad y puede ser ocupada por una gran cantidad de sangre hasta que se produce el taponamiento o se instaura un tratamiento. Tras la hemorragia, los leucocitos liberan enzimas proteolíticas hacia el espacio articular, donde el hierro del hemo induce la proliferación de los macrófagos, lo que conduce a la inflamación de la membrana sinovial, que aumenta de espesor y desarrolla proyecciones en forma de helecho hacia la articulación, donde pueden resultar aplastadas y constituir el origen de nuevas hemorragias. La superficie cartilaginosa se erosiona y el hueso subyacente puede quedar expuesto, lo que facilita la anquilosis. En los pacientes de mayor edad con artropatía avanzada, la hemorragia en la articulación diana, con una membrana sinovial engrosada, produce un dolor importante ya que la articulación posee poco espacio para albergar la sangre. Cuando se observa el desarrollo de una articulación diana, suele instaurarse una profilaxis a corto o largo plazo para evitar la progresión de la artropatía y reducir la inflamación.

Formación de inhibidores

La administración del factor de la coagulación deficitario puede iniciar una respuesta inmunitaria en los pacientes con deficiencia tanto de factor VIII como de factor IX. Los inhibidores son anticuerpos dirigidos contra estos factores que bloquean su actividad coagulante. El primer signo de la existencia de un inhibidor suele ser la falta de respuesta de un episodio hemorrágico al tratamiento sustitutivo adecuado. Con menos frecuencia, los inhibidores se detectan durante los estudios analíticos sistemáticos de seguimiento para identificarlos. Estos inhibidores aparecen en alrededor del 25-35% de los pacientes con hemofilia A y en tan solo el 2-3% de los enfermos con hemofilia B, muchos de los cuales fabrican una proteína disfuncional inactiva que les hace menos sensibles a la respuesta inmunitaria. El factor IX altamente purificado o el factor IX recombinante parece incrementar la frecuencia de aparición de inhibidores y algunos inhibidores antifactor IX inducen anafilaxia. Muchos pacientes que desarrollan un inhibidor lo perderán tras recibir infusiones regulares continuadas. Sin embargo, otros presentan títulos más altos de anticuerpos con las infusiones repetidas y esto puede obligar a instaurar un programa de **desensibilización** (inducción de tolerancia inmune), en el que se administran dosis elevadas de factor VIII para la hemofilia A o de factor IX para la hemofilia B en un intento de saturar los anticuerpos y permitir que el organismo desarrolle tolerancia. Los programas para inducir la tolerancia inmunitaria al factor IX han provocado un síndrome nefrótico en algunos pacientes. Se ha utilizado el rituximab, los corticoides y otros inmunodepresores como tratamientos alternativos en aquellos pacientes con títulos elevados de inhibidores en los que han fracasado los programas de tolerancia inmunitaria. Cuando la desensibilización fracasa, los episodios de hemorragia se tratan con factor VIIa recombinante, o concentrados de complejo de protrombina activada (evitar la actividad del inhibidor del factor VIII). En muchos casos, estos productos evitan la acción del inhibidor, pero pueden incrementar el riesgo de trombosis. El emicizumab puede ser otro método para los pacientes que tienen inhibidores. Algunos pacientes con títulos bajos de inhibidor pueden recibir dosis altas de factor VIII como tratamiento de un episodio hemorrágico. Los pacientes con inhibidores han de ser remitidos a un centro con amplia experiencia en el tratamiento de estos enfermos y que disponga de un programa de hemofilia completo. Algunos datos sugieren que el riesgo de desarrollar inhibidores puede ser mayor cuando se utilizan factores recombinantes que con factores derivados de plasma, aunque hacen falta más estudios.

En el pasado, los tratamientos con productos derivados del plasma transmitieron las hepatitis B y C, así como la infección por el VIH a un gran número de pacientes con hemofilia. En la era de los productos recombinantes, el riesgo de adquirir dichas infecciones es mínimo, pero los pacientes deben recibir la inmunización adecuada contra la hepatitis B. En los pacientes que reciben productos sanguíneos se deben realizar pruebas para descartar infecciones relacionadas con la transfusión. Algunos estudios también han identificado la transmisión de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a los pacientes receptores de productos derivados del plasma y estos datos pueden suscitar la práctica de estudios en los pacientes con hemofilia para descartar la transmisión de priones a través de los concentrados de factores derivados del plasma.

ASISTENCIA INTEGRAL

Lo mejor es tratar a los pacientes hemofílicos en centros asistenciales especializados en la hemofilia. Dichos centros se dedican a la educación de los pacientes y sus familias, a la prevención y el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, incluidas las artropatías crónicas y el desarrollo de inhibidores, y al tratamiento de las infecciones (p. ej., hepatitis B y C, VIH). En estos centros trabajan equipos integrados, entre otros, por médicos, enfermeras, ortopedas, fisioterapeutas y psicólogos. La educación sigue siendo fundamental en el cuidado de los pacientes hemofílicos, ya que los pacientes que reciben tratamiento profiláctico pueden tener menos «experiencia» a la hora de reconocer episodios hemorrágicos que los pacientes de épocas anteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.2 Deficiencia de factor XI (hemofilia C)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor XI es una enfermedad autosómica en la que se producen síntomas hemorrágicos leves o moderados. Es frecuente en judíos asquenazíes, pero se ha descrito también en muchos otros grupos étnicos. En Israel, de 1 a 3 por cada 1.000 habitantes son homocigotos para esta deficiencia.

La tendencia a la hemorragia no es tan intensa como en las deficiencias de factores VIII o IX. La hemorragia asociada a la deficiencia de factor XI no es proporcional a la cantidad de factor existente en la sangre. Algunos pacientes con deficiencias graves no desarrollan síntomas o estos son mínimos en caso de intervención quirúrgica mayor. Puesto que el factor XI aumenta la generación de trombina y lleva a la activación del *inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina,* la hemorragia quirúrgica es más importante en las zonas de mayor actividad fibrinolítica, como la cavidad bucal. Salvo que el paciente haya sido operado antes y no haya sangrado, y dependiendo de la naturaleza de la intervención prevista, debe considerarse la conveniencia de un tratamiento sustitutivo preoperatorio. En Estados Unidos no existe ningún concentrado de factor XI aprobado, por lo que es necesario usar plasma fresco congelado (PFC).

Las hemorragias durante las intervenciones menores pueden controlarse con presión local. Los pacientes con extracciones dentales han de seguirse de cerca y pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico o el ácido tranexámico, tratando con plasma solo en caso de hemorragia. En los pacientes con déficit homocigoto de factor XI, el TTP suele ser más largo que en los enfermos con déficits homocigotos de factor VIII o IX. La paradoja de un TTP más largo en combinación con menos síntomas resulta sorprendente, pero se debe al hecho de que el factor VIIa puede activar el factor IX *in vivo.* La deficiencia de factor XI se confirma mediante análisis específico. La infusión

de plasma con 1 UI/kg suele incrementar la concentración plasmática en el 2%, por lo que la administración de 10-15 ml de plasma/kg hace que el valor plasmático se eleve al 20-30%, cifra que suele bastar para controlar las hemorragias moderadas. Cuando se desea obtener concentraciones más elevadas de factor XI, suelen ser necesarias las infusiones frecuentes. Como la semivida de este factor es ≥48 horas, en general no es difícil mantener concentraciones adecuadas.

Las hemorragias articulares crónicas rara vez constituyen un problema en los pacientes con déficit de factor XI y, en la mayoría de los casos, la deficiencia solo preocupa cuando se prevé una intervención quirúrgica importante o cuando existe un segundo defecto hemostático subyacente (p. ej., una enfermedad de von Willebrand).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.3 Deficiencias de factores de contacto (enfermedades no hemorrágicas)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las deficiencias de los «factores de contacto» (el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular) prolongan el TTP, pero no producen hemorragias clínicas. Puesto que todos estos factores de contacto actúan en el paso de iniciación de la vía intrínseca de la coagulación por el reactivo empleado para determinar el TTP, este parámetro se prolonga mucho cuando faltan. Se produce la situación paradójica de un TTP extraordinariamente largo, pero sin signos de hemorragia clínica. Es importante que las personas que presenten estos hallazgos conozcan bien el significado de su deficiencia, pues no necesitan tratamiento alguno, ni siquiera ante una intervención quirúrgica importante.

503.4 Deficiencia de factor VII

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

El déficit de factor VII es una rara enfermedad autosómica que cursa con hemorragias que, por lo general, solo se detecta en homocigotos. La gravedad de las hemorragias puede ser de leve a grave, con hemartrosis, hemorragia intracraneal espontánea y hemorragias mucocutáneas, en especial epistaxis (hemorragia nasal) y menorragias. En los pacientes con esta deficiencia, el TP está muy prolongado, pero el TTP es normal. Los análisis de factor VII revelan una reducción importante de este. Puesto que la semivida plasmática del factor VII es de 2-4 horas, el tratamiento con PFC es difícil y a menudo se complica con una sobrecarga de líquidos. Un concentrado comercial de factor VIIa recombinante es eficaz para tratar a algunos pacientes con déficit de factor VII.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.5 Deficiencia de factor X

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor X es una rara enfermedad autosómica (incidencia estimada 1/1.000.000) cuya gravedad es variable. Las formas leves se manifiestan con hemorragias mucocutáneas y postraumáticas, mientras que las deficiencias graves cursan con hemartrosis espontáneas y hemorragias intracraneales. Se debe a la deficiencia cuantitativa o a la alteración funcional de la molécula del factor X. La disminución de la concentración de este factor provoca prolongación tanto del TP como del TTP. En los pacientes con déficit hereditario del factor X, es posible incrementar la concentración del factor con PFC o concentrado de complejo de protrombina. La semivida del factor X es de alrededor de 30 horas y su volumen de distribución es similar al del factor IX. Por tanto, 1 unidad/kg aumentará la concentración plasmática de factor X en el 1%.

Aunque es un problema raro en pediatría, la **amiloidosis sistémica** puede asociarse a un déficit del factor X debido a la adsorción de este factor por la proteína del amiloide. En esta circunstancia, las transfusiones no suelen tener éxito porque el factor X se elimina con gran rapidez.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.6 Deficiencia de protrombina (factor II)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de protrombina se debe a una reducción importante de la concentración de protrombina (hipoprotrombinemia) o a una protrombina funcionalmente anormal (disprotrombinemia). En los pacientes homocigotos, las pruebas analíticas demuestran prolongación del TP y del TTP. El análisis del factor II o protrombina revela un notable descenso de su concentración. Las hemorragias mucocutáneas en los lactantes y las hemorragias postraumáticas en etapas posteriores son hallazgos frecuentes. El tratamiento consiste en la administración de PFC o, más raramente, concentrados de complejo de protrombina. En la deficiencia de protrombina, el PFC es útil ya que la semivida de la protrombina es de 3,5 días. La administración de 1 UI/kg de protrombina produce un aumento del 1% en la actividad plasmática. Se puede observar deficiencia adquirida del factor II con un porcentaje bajo de anticoagulantes lúpicos y habitualmente se asocia a hemorragia grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.7 Deficiencia de factor V

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de factor V es una enfermedad hemorrágica autosómica recesiva de carácter leve o moderado a la que se ha denominado **parahemofilia.** Las hemartrosis son raras y los síntomas más frecuentes son las hemorragias mucocutáneas y los hematomas. La menorragia intensa es un síntoma frecuente en la mujer. El estudio analítico muestra una prolongación del TP y del TTP. Los análisis específicos del factor V revelan concentraciones bajas. El único producto terapéutico disponible que contiene factor V es el PFC, pero el factor V desaparece rápidamente. El tratamiento de los déficits graves de factor V se hace mediante la administración intravenosa de 10 ml/kg de PFC cada 12 horas. La transfusión de plaquetas es otra opción porque las plaquetas contienen factor V, lo que tal vez explique la ausencia de hemorragias en muchos pacientes con deficiencia de factor V. Rara vez un paciente sin antecedentes familiares de hemorragia puede presentar un anticuerpo adquirido contra el factor V.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.8 Deficiencia combinada de los factores V y VIII

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia combinada de los factores V y VIII se debe a la ausencia de una vía de transporte intracelular responsable del transporte de los factores V y VIII desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi, vía en la que participan LMAN1 y MCFD2. Esto explica la deficiencia paradójica de dos factores, uno codificado por genes del cromosoma I y el otro, por genes del cromosoma X. Los síntomas hemorrágicos a menudo son más leves que los de la hemofilia A y el tratamiento consiste en la administración de PFC para sustituir los factores V y VIII.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.9 Deficiencia de fibrinógeno (factor I)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La **afibrinogenemia congénita** es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de fibrinógeno. Estos pacientes con afibrinogenemia no sangran con tanta frecuencia como los hemofílicos y rara vez desarrollan hemartrosis. La enfermedad puede manifestarse en el periodo neonatal con hemorragias gastrointestinales o hematomas tras el parto vaginal. Además de una importante prolongación del TTP y del TP, también se alarga el tiempo de trombina. En ausencia de coagulopatía de consumo, los niveles de fibrinógeno en sangre casi no valorables confirman el diagnóstico. Junto a la deficiencia cuantitativa de fibrinógeno se han descrito varios tipos de fibrinógenos no funcionales **(disfibrinogenemia).** En raras ocasiones, los

pacientes con disfibrinogenemia presentan trombosis. Se comercializa un concentrado de fibrinógeno humano para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes afibrinogenémicos. Puesto que la semivida del fibrinógeno es de 2-4 días, el tratamiento con PFC o crioprecipitado también resulta eficaz. La concentración hemostática de fibrinógeno es >60 mg/dl. Cada bolsa de crioprecipitado contiene 100-150 mg del compuesto. Algunas de las pruebas clínicas para el fibrinógeno son inhibidas por las altas dosis de heparina, por lo que, cuando se encuentra un tiempo de trombina muy prolongado asociado a una concentración baja de fibrinógeno, debe investigarse el tiempo de reptilasa. La prolongación de este último confirma la caída de las concentraciones de fibrinógeno funcional en ausencia de heparina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.10 Deficiencia de factor XIII (déficit de factor estabilizador de la fibrina o transglutaminasa)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Puesto que el factor XIII es el responsable de los enlaces cruzados de la fibrina para estabilizar el coágulo de fibrina, los síntomas de hemorragia tardía se deben a la inestabilidad del coágulo. Lo habitual es que estos pacientes sufran un traumatismo un día y desarrollen una equimosis o un hematoma al día siguiente. Los síntomas clínicos consisten en equimosis leves, separación del muñón del cordón umbilical después de 4 semanas en los recién nacidos, mala cicatrización de las heridas y, en la mujer, abortos espontáneos de repetición. Se han descrito casos raros de familias con deficiencia de factor XIII con hemartrosis y hemorragia intracraneal. Los resultados de las pruebas habituales de hemostasia son normales en los pacientes con déficit del factor XIII y las pruebas selectivas para el diagnóstico del déficit de factor XIII se basan en la observación de una mayor solubilidad del coágulo debido a la falta de enlaces cruzados. El coágulo normal es insoluble en presencia de urea 5M, mientras que el de los pacientes con déficit de factor XIII se disuelve. Otros análisis más específicos son de tipo inmunológico. La semivida del factor XIII es de 5-7 días y su concentración hemostática es del 2-3% de actividad. Existe un concentrado liofilizado tratado con calor de factor XIII coagulante disponible para tratar los episodios hemorrágicos o para su profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

503.11 Déficit de antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La deficiencia de la antiplasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno, que son proteínas antifibrinolíticas, se traduce en un aumento de la producción de plasmina y lisis prematura de los coágulos de fibrina. Los pacientes afectados tienen un trastorno hemorrágico leve caracterizado por hemorragias mucocutáneas, pero las hemorragias articulares son raras. Como los resultados de las pruebas habituales de coagulación son normales, el estudio de un paciente con antecedentes hemorrágicos positivos debe incluir el *tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas* (cuando sea posible), que mide la actividad fibrinolítica y que se acorta en estas deficiencias. Existen análisis específicos de α_2-antiplasmina e inhibidor del activador del plasminógeno. Los episodios hemorrágicos se tratan con PFC; las hemorragias de la cavidad bucal pueden responder al tratamiento antifibrinolítico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 504

Enfermedad de von Willebrand

Veronica H. Flood y J. Paul Scott

La enfermedad de von Willebrand **(EvW)** es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, con una prevalencia estimada que oscila entre 1:100 y 1:10.000 según los criterios empleados para el diagnóstico. Los pacientes con EvW debutan típicamente con una hemorragia mucosa. Para establecer el diagnóstico de EvW, es preciso tener antecedentes familiares de esta enfermedad o de síntomas hemorrágicos y pruebas analíticas de confirmación.

FISIOPATOLOGÍA

La EvW se debe a un defecto o la deficiencia del **factor von Willebrand (FvW),** que realiza varias funciones en la coagulación. En primer lugar sirve para anclar las plaquetas al subendotelio lesionado a través de unos sitios de unión para las plaquetas y el colágeno. En segundo lugar sirve como proteína transportadora del **factor VIII (FVIII),** al que protege de la degradación en el plasma. El FvW se almacena en las células endoteliales y en los cuerpos de Weibel-Palade de las plaquetas y circula en forma de una glucoproteína multimérica de gran tamaño. El estrés por cizallamiento produce un cambio de forma en el FvW que facilita su capacidad de unirse a las plaquetas a través de un lugar de unión en la **glucoproteína Ib plaquetaria (GPIb).** Esto permite al FvW reclutar a las plaquetas hacia el foco de formación del coágulo, una función dependiente de las formas multiméricas de alto peso molecular (APM) del FvW.

La EvW se presenta generalmente con hemorragias mucosas, al igual que otros defectos plaquetarios. Es frecuente encontrar **epistaxis, hematomas que aparecen con facilidad** y **menorragia** en las mujeres. Sin embargo, los síntomas son variables y no siempre se correlacionan bien con las concentraciones del FvW. Las hemorragias quirúrgicas, sobre todo durante una extracción dental o una amigdaloadenoidectomía, son otra forma de presentación frecuente. La EvW de tipo 3 grave puede debutar con hemorragias articulares. La mayor parte de los pacientes refiere antecedentes familiares de sangrado. Es más probable que se diagnostique la EvW en las mujeres porque presentan síntomas como la menorragia, pero la frecuencia de la enfermedad es igual en ambos sexos. No obstante, el diagnóstico sintomático puede ser difícil, dado que en la infancia no es raro que se presenten hematomas menores o epistaxis. Los hematomas sin causa conocida en lactantes y niños pequeños suelen ser consecuencia con más frecuencia de traumatismos no accidentales que de un trastorno hemorrágico de base.

CLASIFICACIÓN

La EvW puede deberse a defectos cuantitativos o cualitativos en el FvW. Los defectos cuantitativos de leves a moderados se clasifican como EvW de tipo 1, mientras que los graves, en los que no se detecta nada de proteína, se clasifican como EvW de tipo 3. Los defectos cualitativos se clasifican de forma conjunta como EvW de tipo 2.

La **EvW de tipo 1** es, con diferencia, la variante más frecuente y es responsable del 60-80% de todos los casos de EvW. Los síntomas típicos incluyen hemorragias mucosas, como epistaxis y menorragia, además de aparición fácil de hematomas y posibles hemorragias quirúrgicas. Las recomendaciones del National Heart, Lung and Blood Institute de los National Institutes of Health establecen una concentración de FvW medido con la prueba del antígeno FvW **(FvW:Ag)** inferior a 30 UI/dl para diagnosticar la EvW. Los pacientes con FvW:Ag <20-30 UI/dl tienen más probabilidades de tener un defecto genético del FvW. Los pacientes con valores entre 30 y 50 UI/dl se describen como «FvW bajo». No se ha definido todavía si este grupo se corresponde con una verdadera EvW. Puesto que algunos pacientes con concentraciones dentro de este rango sufren hemorragias, muchos médicos optan por tratarlos, sobre todo antes de intervenciones quirúrgicas, como la amigdalectomía.

Los pacientes con EvW de tipo 1 pueden tener una concentración baja de FvW como consecuencia del aumento de eliminación del FvW o **EvW de tipo 1C.** Es importante diagnosticar este tipo de la enfermedad porque el tratamiento con desmopresina de estos casos posiblemente será ineficaz y es preciso administrarles productos que contengan FvW.

Las concentraciones del FvW pueden estar condicionadas por factores externos. Desde hace tiempo se sabe que el tipo de sangre influye en el FvW,

Tabla 504.1 Pruebas de laboratorio en la enfermedad de von Willebrand (EvW)

PRUEBA	ABREVIATURA	OBJETIVO
Antígeno del FvW	FvW:Ag	Mide la cantidad total de proteína de FvW presente
Actividad del FvW	FvW:RCo*	Valora la interacción entre el FvW y las plaquetas mediada por la ristocetina
Cociente actividad/antígeno FvW	FvW:RCo/FvW:Ag	Una reducción del cociente (<0,7) se encuentra en la EvW de los tipos 2A, 2B y 2M
Actividad del factor VIII	FVIII	Mide el FVIII circulante, que puede ser muy bajo en la EvW de los tipos 2N y 3
Distribución de los multímeros	Multímeros del FvW	Permite visualizar los multímeros de la EvW, empleados para identificar los multímeros de alto peso molecular, que faltarán en la EvW de los tipos 2A y 2B

*En algunos laboratorios se dispone de un análisis de unión a GPIb, que mide FvW:GPIbM.
FvW, factor de von Willebrand.

de forma que los pacientes con grupo sanguíneo O tienen concentraciones menores. El estrés, el ejercicio y el embarazo aumentan las concentraciones del FvW, de forma que identificar una concentración aislada de FvW dentro de la normalidad no descarta la existencia de una EvW. Algunos trastornos, como el **hipotiroidismo** (v. cap. 581), y fármacos, como el ácido valproico, pueden reducir las concentraciones del FvW en los pacientes afectados. Puede ser necesario repetir las pruebas para descartar o confirmar el diagnóstico de EvW.

La **EvW de tipo 3** es la más grave y debuta con síntomas parecidos a una *hemofilia leve.* En este cuadro se produce la ausencia completa del FvW. La frecuencia aproximada de esta variante de la EvW es 1 de cada 1.000.000 de personas. Además de hemorragias mucosas, los pacientes pueden presentar hemorragias articulares o del sistema nervioso central. Algunos médicos eligen tratar a los pacientes con profilaxis o profilaxis modificada tras una lesión, dado que estos pacientes tienen, por lo general, una concentración de FVIII muy baja (<10 UI/dl). Puesto que la EvW de tipo 3 se debe a la ausencia del FvW, es preciso tratarla con concentrados que aporten este factor.

La **EvW de tipo 2A** se caracteriza por un defecto en la multimerización del FvW y una reducción de la actividad del FvW en la unión plaquetaria. Es la más frecuente de las variantes de tipo 2 de la enfermedad y representa, aproximadamente, el 10% de todos los casos de EvW. La EvW 2A se produce como consecuencia de mutaciones que afectan al ensamblaje y el procesamiento de los multímeros o que aumentan la proteólisis del FvW secretado. Algunas mutaciones afectan tanto a la secreción como a la eliminación del FvW. Independientemente del mecanismo, todos los pacientes con una EvW de tipo 2A carecen de multímeros de APM, por lo que presentan una actividad del FvW reducida con la consiguiente hemorragia. Los síntomas son generalmente más graves que los encontrados en la EvW de tipo 1. La desmopresina puede resultar eficaz para el tratamiento de los sangrados menores, pero, cuando se produce una agresión quirúrgica importante o aparece una hemorragia mayor, en general es preciso administrar un concentrado que contenga el FvW.

La **EvW de tipo 2B** se debe a mutaciones con ganancia de función que aumentan la capacidad de unirse a las plaquetas del FvW. Esto condiciona un aumento de la eliminación del FvW y de las plaquetas de la circulación y condiciona la pérdida de los multímeros de APM y una reducción de la actividad del FvW, al igual que se describe en la EvW de tipo 2A. Por tanto, para diagnosticar una EvW de tipo 2B, es preciso realizar pruebas especiales, bien la medida directa del aumento de la unión plaquetaria o el aumento de la respuesta a una dosis baja de ristocetina en las pruebas de agregación plaquetaria. No siempre aparece trombocitopenia y puede ser más llamativa en situaciones de estrés, como la cirugía o el embarazo. La desmopresina está relativamente contraindicada en la EvW de tipo 2B, dado que puede acelerar la unión entre el FvW y las plaquetas y su eliminación.

Se produce una **seudo-EvW de tipo plaquetario** cuando una mutación en la GPIb plaquetaria produce la unión espontánea al FvW y también cursa con una reducción de la actividad del FvW, pérdida de los multímeros de APM y trombocitopenia, al igual que la EvW de tipo 2B. Se necesitan pruebas específicas para diferenciar estos dos trastornos. Dado que el defecto afecta a las plaquetas, en general el tratamiento exige transfusiones de estas.

En la **EvW de tipo 2M** se incluyen pacientes con menor actividad del FvW, pero que tienen una distribución de los multímeros normal (o casi normal). En general, este cuadro se debe a un defecto en la capacidad del FvW de unirse a la GPIb plaquetaria, pero en esta categoría se incluyen también pacientes con defectos en las interacciones entre el FvW y el colágeno. Algunas hemorragias menores de la EvW de tipo 2M pueden responder a la desmopresina, pero, puesto que el defecto asociado a esta variante de la enfermedad es de tipo funcional, en general se necesita tratamiento con concentrados del FvW.

La **EvW de tipo 2N** se caracteriza por un defecto en la capacidad del FvW de ligarse al FVIII. Algunos pacientes con este tipo de enfermedad pueden diagnosticarse por error de hemofilia leve, por lo que es preciso un elevado índice de sospecha de este diagnóstico en los pacientes con un FVIII bajo y que no tienen antecedentes familiares de deficiencia de FVIII.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existen pruebas de cribado de la EvW fiables. Los pacientes con una hemorragia significativa pueden presentar anemia y algunos pacientes con una EvW de tipo 2B o una seudo-EvW de tipo plaquetario pueden presentar una trombocitopenia. El tiempo de tromboplastina parcial puede estar prolongado cuando el FVIII está bajo, pero puede ser normal, sobre todo en la EvW de tipo 1 leve, lo que impide usar el TTP como prueba de cribado. Los análisis de función plaquetaria se han considerado la prueba de cribado de la EvW, pero con una sensibilidad y especificidad inferiores a las óptimas dificultan la interpretación de los resultados. Los tiempos de hemorragia son también poco fiables para diagnosticar la EvW.

Por desgracia, no existe ninguna prueba aislada que permita diagnosticar con fiabilidad la EvW; Esto obliga, en general, a emplear un grupo de pruebas (tabla 504.1), que incluyen el FvW:Ag, que mide la cantidad total de proteína de FvW presente, y la prueba de la actividad del FvW, típicamente con la prueba de actividad del *cofactor de ristocetina* **(FvW:RCo),** que mide la cantidad de FvW funcionante. La actividad del FVIII también se suele incluir dentro de este estudio. Otra prueba mide la unión del FvW a la glucoproteína plaquetaria GPIb sin ristocetina **(FvW:GPIbM),** pero no está disponible en todos los centros. La unión al colágeno mide otra función del FvW. La distribución de multímeros permite evaluar los multímeros de APM. La tabla 504.2 resume todos los hallazgos de laboratorio esperados en cada tipo de EvW y la figura 504.1 realiza un análisis más detallado.

Pueden emplearse pruebas especializadas adicionales para ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Las pruebas específicas de la EvW de los tipos 1C (defectos de eliminación), 2B y 2N permiten confirmar estos diagnósticos. En general, no se realiza diagnóstico genético, en parte porque el tamaño del gen del FvW es grande y porque existen múltiples variaciones de la secuencia benigna. Las deleciones amplias del gen son responsables de algunos casos de EvW y no se detectan en la secuenciación habitual del ADN. Sin embargo, cada vez se emplean más los diagnósticos genéticos, sobre todo en la EvW de los tipos 2A, 2B, 2M y 2N.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EvW depende del tipo de enfermedad y de la razón para tratarla (tabla 504.3). En general, la EvW de tipo 1 puede tratarse con **desmopresina,** que aumenta la concentración de FvW circulante por liberación desde los depósitos. Las excepciones son los infrecuentes pacientes de tipo 1 que no responden a la desmopresina y los que tienen una EvW de tipo 1C que muestran un aumento de las concentraciones de FvW, pero cuya rápida eliminación del FvW circulante endógeno condiciona una rápida recuperación de las concentraciones basales. En el tratamiento de la EvW de los tipos 2 y 3 se necesitan **concentrados que contengan el FvW,** al igual que en el tratamiento de la hemofilia. Las dosis dependen del tipo de EvW y las razones para tratarla. Se recomienda monitorizar bien las concentraciones de FvW y FVIII para ajustar el tratamiento a las cirugías y los traumatismos graves. En todos los tipos de EvW se debería valorar el tratamiento complementario, como el uso de antifibrinolíticos en cirugía oral o el tratamiento hormonal de la menorragia, si es posible.

Se deberían valorar también estrategias de tratamiento alternativo, sobre todo cuando los síntomas son difíciles o la EvW grave. El tratamiento hormonal de las pacientes con menorragia, aunque no es específico de la EvW, puede ser muy útil para controlar los síntomas y aumentar la calidad de vida.

Tabla 504.2 Clasificación de la enfermedad de von Willebrand

	TIPO 1	TIPO 3	TIPO 2A	TIPO 2B*	TIPO 2M	TIPO 2N
FvW:Ag	↓	Ausente	↓	↓	↓	Normal o ↓
FvW:RCo	↓	Ausente	↓↓	↓↓	↓↓	Normal o ↓
FVIII	Normal	↓↓	Normal o ↓	Normal o ↓	Normal o ↓	↓↓
Distribución multímeros	Normal	Ausente	Pérdida de MAPM	Pérdida de MAPM	Normal	Normal

*El recuento plaquetario suele estar reducido también en la EvW de tipo 2B.
FVIII, factor VIII; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo, actividad del cofactor de ristocetina del FvW; MAPM, multímeros de alto peso molecular.

Tabla 504.3 Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

TRATAMIENTO	TIPOS DE EVW	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIFICACIÓN
Desmopresina*	EvW de tipo 1 Algunas EvW de tipo 2 (usar con cuidado)	i.v. o i.n.	0,3 µg/kg i.v.[†] 1 espray i.n. (<50 kg) 2 inhalaciones i.n. (>50 kg)
Concentrados de factor de von Willebrand (FvW)[‡]	EvW de tipo 3 EvW de tipo 2 EvW de tipo 1 grave (o defectos de eliminación de tipo 1)	i.v.	40-60 unidades de actividad del cofactor de ristocetina/kg (ajustar la dosis en función de la concentración basal del FvW y la concentración máxima deseada del FvW) Si se utiliza FvW recombinante, puede tenerse que administrar FVIII recombinante adicional como tratamiento urgente
Antifibrinolíticos	Hemorragias mucosas, todos los tipos de EvW	v.o. o i.v.	Ácido aminocaproico: 100 mg/kg v.o. dosis de carga seguida de 50 mg/kg cada 6 horas[§] Ácido tranexámico: 1.300 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días

*Tratamiento recomendado con el espray nasal de la marca Stimate, dado que está concentrado para administrar 150 µg por espray. Otras formas están mucho más diluidas y no consiguen la disminución deseada en el FvW.
[†]La dosis máxima recomendada es 20-30 µg/día.
[‡]En este momento, tanto Humate-P como Wilate están aprobados para el tratamiento de la EvW. Vonvendi es un FvW recombinante que también está autorizado para el tratamiento de la EvW, pero no contiene FVIII.
[§]La dosis máxima recomendada es 24 g/día.
i.n., intranasal; i.v., intravenoso; v.o., administración oral.

	Normal	Tipo 1	Tipo 1C (Vicenza)	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2N	Tipo 2M	EvW-PT
FvW:Ag	N	↓	↓↓	ausente	↓	↓	N o ↓	↓ o N	↓
FvW:RCo	N	↓	↓↓	ausente	↓↓↓	↓↓	N o ↓	↓↓	↓↓
FVIII:C	N	N o ↓	↓	2-10 UI/dl	N o ↓	N o ↓	↓↓	N	N o ↓
Cociente FvWpp/FvW:Ag	N	N	↑↑	ausente	N o ↑	↑	N	N	↑
RIPA	N	a menudo N	↓	ausente	↓	a menudo N	N	N o ↓	a menudo N
LD-RIPA	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	↑↑↑	ausente	ausente	↑↑↑
AFP	N	N o ↑	↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑
TH	N	N o ↑	↑	↑↑↑	↑	↑	N	↑	↑
Recuento plaquetario	N	N	N	N	N	↓ o N	N	N	↓
Multímeros del FvW	N	N pero ↓	N pero ↓	ausente	anormal	anormal	N pero ↓	N pero ↓	anormal

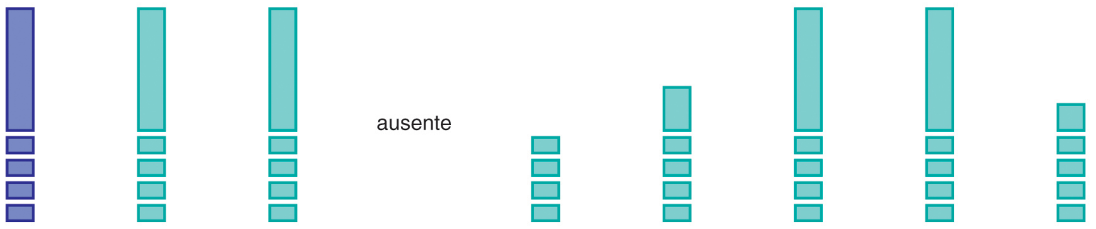

Fig. 504.1 Pruebas de laboratorio especializadas en la enfermedad de von Willebrand (EvW). ↓, ↓↓, ↓↓↓, reducción relativa; ↑, ↑↑, ↑↑↑, aumento relativo; AFP, análisis de función plaquetaria; EvW-TP, enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario; FVIII:C, actividad coagulante del factor VIII; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo, actividad del FvW por el cofactor de ristocetina; FvWpp, propéptido del FvW; LD-RIPA, agregación plaquetaria inducida con dosis bajas de ristocetina; N, normal; N pero ↓, normal, pero de intensidad reducida; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; TH, tiempo de hemorragia. *(Por cortesía del Dr. Robert R. Montgomery.)*

El tratamiento local de la epistaxis, como la cauterización nasal o el uso de taponamiento, también puede ser útil en algunos casos. Algunos pacientes con anemia ferropénica también pueden necesitar hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 505

Predisposición hereditaria a la trombosis

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Se han identificado numerosos factores de riesgo hereditario de trombosis, pero la mayor parte de las personas que heredan uno de estos factores de riesgo no tiene por qué presentar necesariamente trombosis durante la infancia. La identificación de los factores de riesgo hereditario que se podrían identificar en el laboratorio inicialmente llevó al estudio generalizado de niños y adultos con trombosis. Se ha evaluado la utilidad clínica de la realización de estas pruebas y es importante conocer los posibles beneficios y las limitaciones del estudio.

Las trombofilias hereditarias más frecuentes se exponen en la tabla 505.1, junto con su prevalencia en la población general. Entre los defectos hereditarios en los que se conoce mejor la patogenia se encuentran la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y las deficiencias de la proteína C, la proteína S y la antitrombina III (AT III). El aumento de la concentración de factor VIII (FVIII) y homocisteína se asocia con trombosis, pero estas trombofilias están peor caracterizadas y no siempre están determinadas genéticamente. Aunque existen otras alteraciones de la coagulación que se asocian con mayor riesgo trombótico, como la elevación de la concentración de los factores IX y XI, la deficiencia del cofactor II de la heparina, el aumento de la lipoproteína (a) y la disfibrinogenemia, no existe consenso generalizado acerca de que deban estudiarse de modo rutinario en los niños con trombofilia hereditaria. En general, la tendencia protrombótica que confieren estos efectos es la consecuencia de un aumento del efecto procoagulante (mutación del gen de la protrombina, elevación del FVIII, hiperhomocisteinemia) o de una disminución del efecto anticoagulante (mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, proteína S o AT III)

La **mutación del factor V de Leiden** es el resultado de un único cambio del nucleótido 1765 del gen del factor V. Esta mutación hace que el factor Va sea resistente a la inactivación por la proteína C activada y es el factor de riesgo hereditario de trombosis más frecuente. Este defecto se denomina también *resistencia a la proteína C activada.* Aproximadamente, el 5% de la población caucásica de Estados Unidos es heterocigota para esta mutación y es menos prevalente en otros grupos étnicos. Los pacientes heterocigotos poseen un riesgo 5-7 veces superior de sufrir trombosis venosa, mientras que el riesgo relativo de los homocigotos es de 80-100. El riesgo anual basal de trombosis en las mujeres jóvenes en edad reproductiva es de 1/12.500 y el riesgo aumenta a 1/3.500 para las que utilizan anticonceptivos orales. En las mujeres jóvenes heterocigotas para la mutación del factor V de Leiden que toman anticonceptivos orales, este riesgo anual basal pasa de ser 20- 30 veces superior (riesgo relativo) a aproximadamente 1/500 mujeres.

La **mutación del gen 20210 de la protrombina** consiste en una transición de G a A en la región 3' no traducida del gen, que provoca el aumento de la concentración del ARN mensajero de la protrombina. Esta variante se encuentra presente en, aproximadamente, el 2% de la población caucásica de Estados Unidos. Se trata de un factor de riesgo más débil de sufrir una trombosis venosa que el factor V de Leiden, con un riesgo relativo de 2-3.

Las **deficiencias de proteína C, proteína S y AT III,** las proteínas anticoagulantes naturales, son menos frecuentes que las mutaciones genéticas descritas previamente, pero se asocian con mayor riesgo de trombosis. Aunque las deficiencias heterocigotas a menudo no se presentan durante la infancia, los defectos *homocigotos* pueden dar lugar a síntomas importantes en los lactantes. Los recién nacidos con deficiencias homocigotas de AT, proteína C o proteína S pueden presentar una **púrpura fulminante.** Este infrecuente trastorno se caracteriza por lesiones cutáneas purpúricas que se extienden con rapidez, debidas a trombosis de los vasos dérmicos pequeños, seguido de hemorragias cutáneas. Además, estos lactantes también pueden presentar trombosis cerebral, trombosis oftálmica, coagulación intravascular diseminada y trombosis de vasos grandes. En los lactantes con lesiones cutáneas purpúricas de etiología desconocida se debe iniciar una sustitución inicial con plasma fresco congelado. El diagnóstico definitivo puede ser difícil en un recién nacido prematuro enfermo que puede tener concentraciones indetectables de estos factores, pero no sufrir una deficiencia genética verdadera. También se dispone de concentrados de proteína C y de AT III, que han demostrado ser efectivos.

Las trombosis venosas *y* arteriales son frecuentes en los pacientes con **homocistinuria,** un defecto congénito del metabolismo debido a la

Tabla 505.1 Trombofilias hereditarias frecuentes y pruebas analíticas diagnósticas asociadas

TROMBOFILIA	PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN DE RAZA BLANCA (%)	COCIENTE DE POSIBILIDADES PARA EL PRIMER EPISODIO DE TEV EN LA INFANCIA*	PRUEBAS ANALÍTICAS
Mutación del factor V de Leiden			Prueba de PCR basada en ADN (o como cribado con resistencia a la proteína C activada)
Heterocigota	3-7	3,8	
Homocigota	0,06-0,25	80-100	
Mutación de la protrombina 20210			Prueba de PCR basada en ADN
Heterocigota	1-3	2,6	
Homocigota	–	–	
Deficiencia de antitrombina III	0,02-0,04	9,4	Actividad de antitrombina mediante ensayos cromógenos o de coagulación
Deficiencia de proteína S	0,03-0,13	5,8	Actividad de proteína S mediante ensayos o determinación inmunológica del antígeno de la proteína S libre y total
Deficiencia de proteína C	0,2	7,7	Actividad de proteína C mediante ensayos cromógenos o de coagulación
Hiperhomocisteinemia	–	–	Homocisteína en ayunas
Aumento de factor VIII	–	–	Actividad del factor VIII mediante coagulación en un paso o ensayo cromógeno

*Datos de Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al: Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children. *Circulation* 118:1373-1382, 2008.
PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TEV, tromboembolia venosa.

deficiencia de la cistatión β-sintetasa. En esta rara enfermedad, las concentraciones plasmáticas de homocisteína superan los 100 μmol/l. Mucho más frecuentes son las elevaciones de leves a moderadas de la homocisteína, que pueden ser adquiridas o asociadas con un polimorfismo en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa *(MTHFR).* Aunque las elevaciones moderadas de la homocisteína se han asociado con episodios trombóticos arteriales y venosos, no está indicado realizar estudios para detectar los polimorfismos en el gen *MTHFR,* ya que estos polimorfismos son comunes y en sí mismos no se asocian con tromboembolias venosas. Los mecanismos patogénicos de la trombosis en la homocistinemia no se conocen bien.

El aumento de la concentración plasmática de **factor VIII** (>150 UI/dl) parece estar regulado por factores genéticos y ambientales, y se asocia con mayor riesgo de trombosis. Aunque existe un fuerte componente hereditario que contribuye a la concentración de factor VIII, los mecanismos moleculares responsables de la elevación de dicho factor no son bien conocidos. El factor VIII también se considera un reactante de fase aguda y puede aumentar transitoriamente durante los periodos de inflamación.

Aunque la interpretación de los estudios genéticos (mutaciones del factor V de Leiden y del gen de la protrombina) es bastante sencilla, existen varias dificultades a la hora de interpretar los estudios de trombofilia propios de pacientes pediátricos. Los neonatos tienen concentraciones reducidas de proteínas C, S y AT III, que aumentan con rapidez en los primeros 6 meses de vida; las concentraciones de proteína C siguen siendo inferiores a las adultas durante gran parte de la infancia. Es importante emplear los valores de referencia normales pediátricos a la hora de interpretar estos valores y reconocer que este rango se solapa bastante con los defectos heterocigotos y que puede ser necesario repetir las pruebas, sobre todo en niños pequeños. Hay varios factores no genéticos que pueden influir también en los resultados de las pruebas de trombofilia hereditaria, incluida la trombosis aguda, la infección, la inflamación, la disfunción hepática, el síndrome nefrótico, los medicamentos y la deficiencia de vitamina K. En algunos pacientes se puede confirmar la naturaleza hereditaria analizando a los padres.

Frecuentemente se valora el estudio de la trombofilia durante la infancia en dos situaciones: un niño que presenta trombosis y un niño que tiene familiares con trombosis o trombofilia. El estudio de la trombofilia raras veces influye en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La mayoría de los niños que presentan trombosis tienen múltiples factores de riesgo *adquiridos* coexistentes (v. tabla 506.1 en el cap. 506); en esta situación es poco habitual la trombofilia hereditaria y generalmente no está justificado el estudio. Sin embargo, la trombofilia hereditaria es más frecuente en un niño o adolescente por lo demás sano que presenta un coágulo sanguíneo o en un niño que presenta trombosis poco habitual o recurrente. El estudio de trombofilia puede ser útil en estas situaciones porque puede ayudar a explicar por qué el niño ha desarrollado un coágulo sanguíneo. En algunos casos, la identificación de defectos intensos o combinados puede alterar la duración del tratamiento. Sin embargo, las recomendaciones terapéuticas actuales no difieren dependiendo de la presencia o ausencia de una trombofilia hereditaria.

La decisión de realizar pruebas de trombofilia en un niño por lo demás sano con **antecedentes familiares** de trombosis o trombofilia debe plantearse cuidadosamente, sopesando las posibles ventajas y limitaciones de este abordaje. Puesto que el riesgo absoluto de trombosis en los niños es sumamente bajo (0,07/100.000), es poco probable que una trombofilia hereditaria tenga consecuencias potenciales sobre la toma de decisiones clínicas en un niño pequeño. El riesgo de trombosis aumenta con la edad, por lo que la identificación de un defecto trombofílico en un adolescente puede aconsejar la profilaxis de la trombosis en situaciones de alto riesgo (extremidad inferior escayolada o inmovilidad prolongada), modular la discusión sobre los anticonceptivos que contienen estrógenos y fomentar el cambio del estilo de vida para evitar factores conductuales de riesgo protrombótico (estilo de vida sedentario, deshidratación, obesidad y tabaquismo). Las limitaciones de estas pruebas consisten en el coste, así como en la posibilidad de causar una ansiedad innecesaria o una falsa tranquilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 506

Enfermedades trombóticas en los niños

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

El avance en el tratamiento y en las medidas de soporte de los niños gravemente enfermos, junto con el mayor conocimiento de los factores de riesgo genéticos de **trombosis**, se traduce en un aumento del diagnóstico de los **episodios tromboembólicos (ET)** en los niños. Los ET se ven en los centros pediátricos de atención terciaria y pueden provocar una morbilidad aguda y crónica importante. A pesar de que están aumentando en términos relativos, los ET en los niños siguen siendo raros. El diagnóstico y el tratamiento a menudo se extrapolan de datos en adultos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios han confirmado un aumento significativo en el diagnóstico de la **tromboembolia venosa (TEV)** en los hospitales pediátricos terciarios en Estados Unidos. Aunque la incidencia global de trombosis en la población pediátrica general es bastante baja (0,07/100.000), la incidencia de la TEV en los niños hospitalizados es de 60/10.000 hospitalizaciones. Los lactantes menores de 1 año representan la mayor proporción de TEV pediátrica y el segundo pico ocurre en la adolescencia.

La mayoría de los niños que sufren ET presentan múltiples factores de riesgo que pueden ser adquiridos, hereditarios o anatómicos (tabla 506.1). La presencia de un catéter venoso central (CVC, catéter venoso central de inserción periférica) es el factor de riesgo más importante de sufrir TEV en los pacientes pediátricos, ya que se asocia con, aproximadamente, el 90% de las TEV neonatales y el 60% de las TEV infantiles. Los CVC a menudo son necesarios para el cuidado de los recién nacidos prematuros y de los niños con enfermedades agudas y crónicas, y se utilizan para la nutrición parenteral intravenosa (i.v.), la quimioterapia, la diálisis, la antibioterapia y el tratamiento de soporte. Los CVC pueden dañar el revestimiento endotelial y/o causar alteraciones del flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de trombosis. Existen muchos otros factores de riesgo adquiridos asociados con trombosis, como los traumatismos, las infecciones, las enfermedades crónicas y los fármacos. El cáncer, las cardiopatías congénitas y la prematuridad son los trastornos médicos que con más frecuencia se asocian a ET.

El **síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAA)** es un síndrome bien descrito en los adultos, caracterizado por la trombosis y/o la pérdida fetal recurrentes. Los anticuerpos antifosfolípido se asocian con trombosis arteriales y venosas. El mecanismo por el que estos anticuerpos producen trombosis no se conoce bien. Para diagnosticar el SAA, se requieren alteraciones clínicas y de laboratorio (v. «Pruebas de laboratorio»). Las alteraciones de las pruebas de laboratorio deben durar 12 semanas. Debido al gran riesgo de recurrencia, los pacientes con SAA a menudo precisan ser anticoagulados durante periodos prolongados. Es importante destacar que los niños sanos pueden presentar anticoagulante lúpico transitorio, diagnosticado a menudo por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) en las pruebas preoperatorias rutinarias. En esta situación, los anticuerpos transitorios pueden asociarse a una infección viral reciente y no son un factor de riesgo de trombosis. Se observa SAA en pacientes con **lupus eritematoso sistémico** (v. cap. 183) y también puede asociarse a livedo reticular, complicaciones neuropsiquiátricas, trombocitopenia o anemia; es frecuente que estos pacientes tengan positividad persistente de los anticuerpos antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido catastrófico es un trastorno infrecuente y potencialmente mortal que se caracteriza por inicio rápido de trombosis multiorgánica y/o microangiopatía trombótica.

Las alteraciones anatómicas que obstruyen el flujo sanguíneo también predisponen a los pacientes a sufrir trombosis a edades más tempranas. La atresia de la vena cava inferior se ha descrito en asociación con trombosis venosa profunda **(TVP)** aguda y crónica de la extremidad inferior. La compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha suprayacente **(síndrome de May-Thurner)** debe tenerse en consideración en los pacientes que presentan trombosis iliofemoral izquierda espontánea. Los pacientes con obstrucción de la salida torácica **(síndrome de Paget-Schroetter)** con frecuencia presentan trombosis venosa axilar-subclavia relacionada con el esfuerzo.

Tabla 506.1 Factores de riesgo de trombosis

GENERALES
Catéter permanente, incluido CVCIP
Infecciones
Traumatismos
Cirugías
Cáncer
Inmovilidad
Enfermedad cardíaca/prótesis valvulares
Lupus sistémico
Artritis reumatoide
Enfermedad inflamatoria intestinal
Policitemia/deshidratación
Síndrome nefrótico
Diabetes
Embarazo
Obesidad
Prematuridad
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Púrpura trombótica trombocitopénica
TROMBOFILIA HEREDITARIA
Mutación del factor V de Leiden
Mutación de la protrombina
Deficiencia de antitrombina
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Homocistinuria
Aumento del factor VIII
Disfibrinogenemia
ANATÓMICOS
Obstrucción de la salida torácica (síndrome de Paget-Schroetter)
Síndrome de compresión de la vena ilíaca (síndrome de May-Thurner)
Ausencia de vena cava inferior
FÁRMACOS
Anticonceptivos que contienen estrógenos
Asparaginasa
Heparina (trombocitopenia inducida por heparina)
Corticoesteroides

CVCIP, catéter venoso central de inserción periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombosis venosa profunda de las extremidades

Los niños con TVP aguda a menudo presentan dolor, tumefacción y cambios de coloración en la extremidad. La presencia actual de un CVC o el antecedente reciente de este son datos muy indicativos. En numerosas ocasiones, los síntomas de trombosis asociada a un CVC son más sutiles y crónicos, como la sepsis o la oclusión repetida del CVC o la presencia de colaterales venosas importantes en el tórax, la cara y el cuello.

Embolia pulmonar

Entre los síntomas de la embolia pulmonar **(EP)** se encuentran la disnea, el dolor torácico pleurítico, la tos, la hemoptisis, la fiebre y, en las EP masivas, la hipotensión y la insuficiencia cardíaca derecha. Basado en estudios de autopsias en centros pediátricos, se observa que las EP a menudo no son diagnosticadas porque los niños pequeños son incapaces de describir sus síntomas con precisión y porque su deterioro respiratorio puede ser enmascarado por otros trastornos (v. cap. 436.1).

Trombosis de senos venosos cerebrales

Los síntomas pueden ser sutiles y desarrollarse a lo largo de muchas horas o días. Los recién nacidos con trombosis de los senos venosos cerebrales con frecuencia presentan convulsiones, mientras que los niños mayores a menudo cursan con cefalea, vómitos, convulsiones y signos focales. También pueden presentar edema de papila y parálisis del nervio abducens. En los pacientes mayores, la trombosis puede atribuirse a una sinusitis o mastoiditis concurrente.

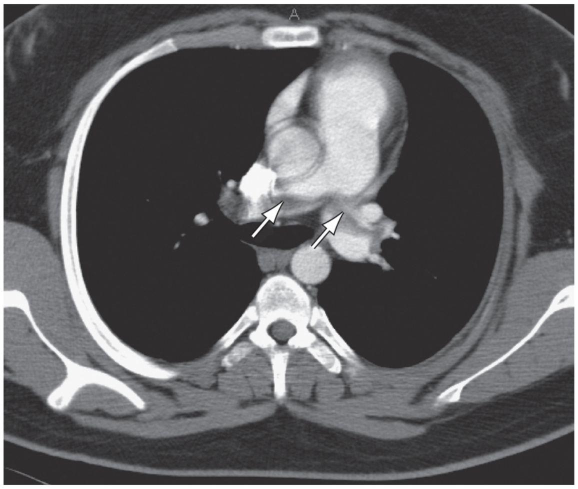

Fig. 506.1 TC torácica de un varón de 15 años con una embolia pulmonar de gran tamaño. Existen defectos de llenado extensos en las arterias pulmonares principales derecha e izquierda.

Trombosis de la vena renal

La trombosis de la vena renal es la TEV espontánea más común en los recién nacidos. Los lactantes afectados pueden presentar hematuria, una masa abdominal y/o trombocitopenia. Los lactantes hijos de madres diabéticas poseen un riesgo superior de trombosis de la vena renal, aunque se desconoce el mecanismo subyacente. Aproximadamente, el 25% de los casos son bilaterales.

Trombosis arterial periférica

Con la excepción del accidente cerebrovascular, la mayoría de los ET arteriales en los niños son secundarios a catéteres. En los recién nacidos a menudo se relacionan con vías arteriales umbilicales y también se observan en los pacientes con defectos cardíacos sometidos a cateterismo cardíaco. Los pacientes con trombosis arterial que afecta al flujo sanguíneo de una extremidad presentan la extremidad pálida, azul y fría, con pulsos débiles o ausentes.

Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos con frecuencia cursan con hemiparesia, pérdida de conciencia o convulsiones. Este trastorno puede ser secundario a patologías que afectan a las arterias intracraneales (es decir, drepanocitosis, vasculopatías o disección arterial traumática) o puede deberse a trombos venosos que embolizan en la circulación arterial (trombos placentarios, niños con cardiopatías congénitas o foramen oval permeable).

Trombosis rápidamente progresiva (tormenta trombótica)

La trombosis de rápida progresión o multifocal es una complicación poco frecuente del SAA, la trombocitopenia inducida por heparina con trombosis o la púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes que reciben el tratamiento antiagregante adecuado. Se desarrolla disfunción multiorgánica en presencia de una oclusión de vasos pequeños con aumento de las concentraciones de dímero D. Pueden producirse recaídas, además de **síndrome postrombótico (SPT).** El tratamiento incluye anticoagulación agresiva, a menudo con inhibidores directos de la trombina o fondaparinux seguido de un tratamiento prolongado con warfarina. En algunos casos puede estar justificada la plasmaféresis y la inmunosupresión.

DIAGNÓSTICO

La ecografía Doppler es el método de imagen empleado con mayor frecuencia para el diagnóstico de la TEV de la extremidad superior o, más frecuentemente, de la extremidad inferior. La TC espiral se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico de la EP (fig. 506.1). Otros métodos diagnósticos empleados son la venografía por RM y la TC, que no son invasivos, aunque no se conoce la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas. Estas pruebas pueden ser especialmente útiles para estudiar la trombosis proximal o abdominal. La prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de la trombosis de los senos venosos cerebrales y del accidente cerebrovascular isquémico es la RM cerebral con venografía o con imágenes potenciadas en difusión.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En todos los niños con una TEV se debe obtener un hemograma completo y determinar el tiempo de protrombina (TP) y el TTP para valorar el estado de la coagulación. En los adultos en los que se sospeche una TVP, la concentración de dímero D posee un valor predictivo negativo elevado, pero no se ha determinado su valor predictivo en niños. El dímero D es un fragmento producido cuando la fibrina es degradada por la plasmina y mide la fibrinólisis. En función de la situación clínica puede estar indicado realizar otras pruebas de laboratorio, como pruebas de función renal y hepática. En el SAA se deben estudiar el anticoagulante lúpico, así como los anticuerpos anticardiolipina y anti-glucoproteína β_2, y se debe valorar en los pacientes con trastornos inflamatorios y en los que consultan con trombosis sin otros factores de riesgo evidentes.

No existe consenso acerca de en qué pacientes se deben realizar pruebas para la identificación de factores de riesgo hereditarios. Las pruebas de trombofilia raramente influyen en el tratamiento agudo de un niño con un episodio trombótico. La identificación de una trombofilia hereditaria puede influir en la duración del tratamiento, especialmente en los casos con trombofilia grave, y puede ayudar para informar a los pacientes acerca del riesgo de recurrencia.

La evaluación y la interpretación de los estudios de coagulación en los pacientes pediátricos puede complicarse ya que el sistema hemostático está en desarrollo y por las diferencias en los valores normales establecidos para lactantes y adultos (v. cap. 505).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para los niños con trombosis consisten en la observación, la anticoagulación, la trombólisis y la cirugía. En los recién nacidos prematuros y en los niños con enfermedades graves, que presentan mayor riesgo de sufrir hemorragias, los beneficios potenciales deben sopesarse frente a los riesgos, y una opción puede ser la observación estrecha con repetición de los estudios de imagen. La mayor parte de los pacientes no recién nacidos con trombosis sintomática reciben tratamiento anticoagulante. El objetivo de la anticoagulación es reducir el riesgo de embolia, interrumpir la extensión del coágulo y evitar las recidivas (v. cap. 506.1). En la trombosis que pone en peligro un órgano o una extremidad puede estar indicada la trombólisis sistémica o endovascular. La cirugía puede ser necesaria en los casos de trombosis que ponen en riesgo la vida del paciente o una extremidad cuando la trombólisis esté contraindicada. El tratamiento óptimo de un niño con un accidente cerebrovascular isquémico agudo depende de la etiología probable y del tamaño del infarto. Los niños con drepanocitosis que sufran un accidente cerebrovascular deben tratarse de modo crónico con transfusiones de eritrocitos para reducir las recidivas.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la TEV se encuentran las trombosis recurrentes (locales o a distancia) y la aparición del SPT. Un vaso sanguíneo trombosado puede recanalizarse parcialmente o por completo, o puede permanecer ocluido. Con el paso del tiempo, una vena profunda obstruida puede producir hipertensión venosa, con lo que el flujo sanguíneo es dirigido desde el sistema profundo hasta las venas superficiales, lo que puede dar lugar a un cuadro de dolor, tumefacción, edema, decoloración y ulceración. Este cuadro clínico se conoce como *síndrome postrombótico* y puede ser discapacitante con carácter crónico. Diversos estudios prospectivos en adultos han demostrado que el SPT se encuentra presente en el 17-50% de los pacientes con antecedentes de trombosis. La probabilidad de que aparezca un SPT es más elevada en los primeros 2 años, pero continúa aumentando con el paso del tiempo.

506.1 Tratamiento anticoagulante y trombolítico

Leslie J. Raffini y J. Paul Scott

Las opciones iniciales para la anticoagulación en niños generalmente son la heparina no fraccionada (HNF) o la heparina de bajo peso molecular (HBPM), seguida por HBPM o warfarina para el tratamiento ambulatorio (tabla 506.2). Actualmente se están realizando ensayos clínicos de fase III de varios anticoagulantes orales directos (ACOD) aprobados para el tratamiento de la ET en pacientes de más de 18 años. Estos fármacos actúan inhibiendo el factor Xa o la trombina (tabla 506.3). Los ACOD están recomendados para el tratamiento anticoagulante agudo y a largo plazo en adultos con TEV.

No está bien establecida la duración óptima de la anticoagulación en niños con ET. Las recomendaciones vigentes indican que los neonatos deberían recibir entre 6 semanas y 3 meses de tratamiento de la TEV y los niños mayores, 3-6 meses. Los pacientes con una trombofilia hereditaria importante, trombosis de repetición y SAA pueden necesitar anticoagulación de forma indefinida.

HEPARINA (ESTÁNDAR) NO FRACCIONADA

Tanto la HNF como la HBPM actúan catalizando la acción de la antitrombina III (AT III). La HNF está formada por cadenas de polisacárido de alto peso molecular que interactúan con la AT III, catalizando la inhibición del factor Xa y de la trombina, además de actuar sobre otras proteasas de serina.

Dosificación de la heparina

Los datos obtenidos en adultos permiten estimar que una dosis terapéutica de heparina consigue prolongar el TTP 1,5-2,5 veces por encima del límite de lo normal. Una primera dosis de 75-100 unidades/kg consigue un TTP terapéutico en la mayor parte de los niños y después de esta se debería realizar una infusión continua. La dosis inicial depende de la edad y la necesidad es máxima en lactantes. Es importante seguir monitorizando de forma estrecha el TTP. En algunas situaciones, como los pacientes que tienen un anticoagulante lúpico, un factor VIII elevado o en neonatos, el TTP puede no reflejar de forma adecuada el grado de anticoagulación y se puede monitorizar la heparina con una concentración de anti-Xa de 0,35-0,7 unidades/ml.

Complicaciones de la heparina

Puede resultar difícil mantener el TTP dentro de valores terapéuticos en niños pequeños por diversos motivos. Es complicado predecir la biodisponibilidad de la heparina, que puede depender de las proteínas plasmáticas. En muchos casos, esto se traduce en la necesidad de realizar múltiples ajustes de la dosis y en la necesidad de una estrecha monitorización con frecuentes punciones venosas. La HNF también necesita un acceso i.v. continuo, que puede ser difícil mantener en niños pequeños.

El efecto adverso más frecuente en relación con el tratamiento con heparina es el **sangrado.** Esta complicación está bien descrita en la bibliografía médica en adultos y se han publicado casos de hemorragia grave con riesgo

Tabla 506.2 Comparación entre los fármacos antitrombóticos

	rTPA	HEPARINA NO FRACCIONADA	WARFARINA	HEPARINA DE BPM (ENOXAPARINA)
Indicación	Aparición reciente de trombos con riesgo para las extremidades o potencialmente mortales	Trombo agudo o crónico, profilaxis	Trombosis subaguda o crónica, profilaxis de trombos en válvulas cardíacas	Trombo agudo o crónico, profilaxis
Administración	i.v. continua	i.v. continua	v.o. una vez al día	Inyección s.c., dos veces al día
Monitorización	«Estado lítico»: PDF o dímero D	TTP	INR	Actividad anti-factor Xa
Otros	Alto riesgo de hemorragia	Dificultad para ajustarla, exige frecuentes ajustes de dosis; hacen falta dosis mayores en recién nacidos	Muy condicionada por fármacos y dieta	Más estable y fácil de ajustar; preocupa la osteopenia cuando se administra a largo plazo

BPM, bajo peso molecular; INR, cociente normalizado internacional; i.v., intravenoso; PDF, productos de degradación de la fibrina; rTPA, activador del plasminógeno tisular recombinante; s.c., subcutáneo; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; U, unidad; v.o., vía oral.

Tabla 506.3 Anticoagulantes directos orales (ACDO)

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN	BETRIXABÁN
Factor sobre el que actúa	IIa	Xa	Xa	Xa	Xa
Semivida (h)	12-17	5-13	8-14	10-14	20-30
Eliminación renal (%)	80	33	25	35-50	5-7
Metabolismo del fármaco	Glucoproteína P	Glucoproteína P y *CYP34A*	Glucoproteína P y *CYP34A*	Glucoproteína P	Glucoproteína P
Reversión del fármaco	Idarucizumab	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa	Andexanet-alfa

vital en niños tratados con heparina. La auténtica frecuencia de hemorragia en los pacientes pediátricos tratados con heparina no está bien establecida y oscila entre el 1 y el 24%. Si fuera preciso revertir de forma inmediata el efecto anticoagulante de la heparina, se podría administrar sulfato de protamina para neutralizarla.

Otros efectos adversos son la osteoporosis y la **trombocitopenia inducida por heparina (TIH).** Aunque es poco frecuente en pacientes pediátricos, la TIH es una complicación protrombótica de mecanismo inmunitario, en la cual se producen anticuerpos contra un complejo de heparina y factor plaquetario 4. Estos anticuerpos determinan la activación plaquetaria, con estimulación de la coagulación, trombocitopenia y, en algunos casos, trombosis con riesgo vital. Si existe un alto nivel de sospecha de TIH, se debe suspender de forma inmediata la heparina. En esta situación se puede emplear un anticoagulante por vía parenteral alternativo, como argatrobán o bivalirudina.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Al contrario de la HNF, la HBPM contiene cadenas de polisacárido de menor peso molecular. La interacción de estas cadenas de menor tamaño con la AT III da lugar principalmente a inhibición del factor Xa, con menos efectos sobre la trombina. Las diversas HBPM de que se dispone tienen efectos inhibidores variables sobre la trombina. Por este motivo, el TTP no es una medida fiable del efecto anticoagulante de las HBPM y en su lugar se utiliza la actividad anti-factor Xa. Dada su fácil dosificación y la menor necesidad de monitorización, *la HBPM es el anticoagulante más utilizado en los pacientes pediátricos.* El compuesto de HBPM que más se ha empleado en pacientes pediátricos es la enoxaparina.

Dosificación de enoxaparina

La dosis inicial convencional recomendada de enoxaparina en lactantes menores de 2 meses es 1,5 (mg/kg)/dosis por vía subcutánea cada 12 horas; en los pacientes mayores de 2 meses la dosis es 1 mg/kg cada 12 horas, aunque muchos centros utilizan dosis ligeramente mayores en niños menores de 2 años. En general, las concentraciones máximas se consiguen a las 2-6 horas de la inyección. La concentración terapéutica de anti-factor Xa, que se debe medir a las 4 horas de la segunda o la tercera dosis, debería oscilar entre 0,5 y 1 UI/ml; la dosis se puede ajustar para conseguir este objetivo. La semivida de eliminación de la enoxaparina es 4-6 horas. La enoxaparina se elimina por vía renal y debería emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se debe evitar en el fracaso renal.

WARFARINA

La warfarina es un anticoagulante oral, que interfiere de forma competitiva con el metabolismo de la vitamina K, ejerciendo su acción mediante la reducción de las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, es decir, del factor II, VII, IX y X, así como las concentraciones de proteína C y de proteína S. El tratamiento debería empezar mientras el paciente sigue recibiendo anticoagulación con heparina o HBPM por el riesgo de necrosis cutánea inducida por la warfarina. Este proceso de hipercoagulabilidad transitorio puede producirse cuando las concentraciones de proteína C disminuyen de forma más rápida que las de los factores procoagulantes.

Dosificación

El tratamiento con warfarina suele iniciarse con una dosis de carga y posteriormente se realizan ajustes de la dosis en función de un normograma. Al empezar el tratamiento con warfarina, se debería mantener el tratamiento con HNF o HBPM hasta conseguir que el cociente normalizado internacional (INR) esté en niveles terapéuticos durante 2 días. En la mayor parte de los pacientes se tarda 5-7 días en conseguirlo. El TP se emplea para monitorizar el efecto anticoagulante de la warfarina. Dado que los reactivos de tromboplastina empleados en las pruebas del TP muestran sensibilidades muy variables, no se puede comparar el TP realizado en un laboratorio con el realizado en otro. En consecuencia, se desarrolló el INR como mecanismo para estandarizar la variabilidad del reactivo tromboplastina. El valor deseado de INR depende de la situación clínica. En general, la diana en el tratamiento de la TEV es 2-3. Los pacientes de alto riesgo, como los portadores de una válvula cardíaca mecánica, SAA y trombosis de repetición, pueden necesitar valores terapéuticos más altos.

Los polimorfismos de *CYP2C9* y *VKORC1* afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina. El estudio farmacocinético permite identificar pacientes con respuesta de tipo natural, además de pacientes sensibles (mayor riesgo de hemorragia) y muy sensibles. El genotipado de los adultos puede ayudar a seleccionar la dosis de warfarina, monitorizar para detectar hemorragias, o elegir un ACOD en lugar de warfarina en pacientes muy sensibles y con riesgo de hemorragia.

Complicaciones

Al igual que sucede con otros anticoagulantes, la hemorragia es el efecto adverso más frecuente. El riesgo de hemorragia grave en los niños que reciben warfarina como tratamiento de la TEV se ha estimado en el 0,5% al año. Los niños que tienen un valor de INR supraterapéutico presentan el máximo riesgo. Existe una notable variabilidad de la dosis entre los pacientes. La dieta, los fármacos y la enfermedad pueden condicionar el metabolismo de la warfarina, obligando a realizar frecuentes ajustes de dosis y pruebas analíticas. Numerosos fármacos pueden afectar a la farmacocinética de la warfarina porque influyen en el aclaramiento o la velocidad de absorción. Estos efectos pueden tener un efecto profundo en el INR y se debería tener en consideración a la hora de monitorizar al paciente tratado con warfarina.

Las estrategias empleadas para revertir el tratamiento con warfarina dependen de la situación clínica y de la presencia o ausencia de hemorragia. Se puede administrar vitamina K para revertir los efectos de la warfarina, pero se tarda un tiempo en conseguir el efecto. Si el paciente sufre una hemorragia significativa, se debería administrar plasma fresco congelado (PFC, 15 ml/kg) junto con vitamina K. Se ha autorizado el uso de un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores no activado procedente de plasma para su uso en adultos tratados con antagonistas de la vitamina K que tienen hemorragia grave.

Las complicaciones no hemorrágicas son infrecuentes en niños. La warfarina es un teratógeno, sobre todo en el primer trimestre. La **embriopatía por warfarina** se caracteriza por alteraciones del hueso y el cartílago, que se denominan *condrodisplasia puntiforme.* Los lactantes afectados pueden presentar hipoplasia nasal y excesivas calcificaciones en las epífisis y las vértebras.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Los inhibidores orales directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) se han probado como fármacos para prevenir o tratar la trombosis en pacientes mayores de 18 años (v. tabla 506.3). Las dosis fijas, la administración oral, la ausencia de interferencias dietéticas con la vitamina K y la ausencia de necesidad de monitorizar las pruebas analíticas, junto con algunos resultados iniciales sugestivos de no inferioridad en relación con la warfarina con menos episodios de sangrado, han hecho que se empleen los ACOD. Se dispone de fármacos para revertir los efectos de los ACOD cuando esté indicado. Hay pocos datos sobre su utilidad en los niños, aunque se están realizando varios ensayos clínicos.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Aunque la anticoagulación de forma aislada suele ser eficaz para el tratamiento de la trombosis, puede ser preciso o deseable conseguir una resolución más rápida del coágulo. En estos casos se pueden probar fármacos trombolíticos que activan el sistema fibrinolítico. La actividad farmacológica de estos fármacos trombolíticos depende de la conversión del plasminógeno endógeno en plasmina. La plasmina consigue degradar a su vez varias proteínas plasmáticas, incluida la fibrina y el fibrinógeno. Dado el elevado riesgo de hemorragia, en general este tratamiento trombolítico se reserva para pacientes con trombosis que pone en riesgo la vida o la conservación de un miembro.

El *activador del plasminógeno tisular* (APT) se comercializa como un producto recombinante y se ha convertido en el principal fármaco empleado para la trombólisis en niños, aunque no se han realizado estudios para identificar la dosis exacta.

Dosificación

Las dosis de APT que se han empleado en el tratamiento sistémico son muy variables y no existe acuerdo sobre la dosis óptima. Previamente se recomendaban dosis sistémicas de APT de 0,1-0,6 (mg/kg)/h, aunque artículos recientes indican el buen resultado del tratamiento con infusiones prolongadas de dosis muy bajas (0,01-0,06 (mg/kg)/h) con menos riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Monitorización

No existen pruebas analíticas específicas para demostrar el «intervalo terapéutico» del tratamiento trombolítico. Es importante mantener el fibrinógeno por encima de 100 mg/dl y un recuento plaquetario superior a 75.000×10^9/l durante el tratamiento. En general se recomienda administrar suplementos de plasminógeno usando PFC en los neonatos antes de iniciar la trombólisis por sus bajas concentraciones basales.

La respuesta clínica y radiológica a la trombólisis debería ser monitorizada de forma estrecha. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica. Deberían evitarse técnicas invasivas, como el sondaje urinario, la punción arterial o la toma de temperatura rectal.

Se discute la utilidad de la HNF adyuvante durante el tratamiento trombolítico. Los modelos animales han demostrado que el tratamiento trombolítico puede inducir un estado procoagulante con activación del sistema de la coagulación, producción de trombina y extensión o reoclusión de la trombosis. En pacientes pediátricos considerados de bajo riesgo de hemorragia, se debería plantear la administración de 10-20 unidades/kg/h de HNF.

Complicaciones

La complicación más grave de la trombólisis es la hemorragia, que está descrita en el 0-40% de los pacientes. Las contraindicaciones absolutas de la trombólisis incluyen los 7 días siguientes a una cirugía mayor, los antecedentes de hemorragia significativa (intracraneal, pulmonar o digestiva), la asfixia periparto con lesiones cerebrales, la hipertensión no controlada y la trombocitopenia grave. Si se produjera una hemorragia grave, la trombólisis debería interrumpirse y administrar crioprecipitado para reponer el fibrinógeno.

PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS

No se han realizado ensayos clínicos formales sobre la prevención de la TEV en la población pediátrica. Los adolescentes ingresados en el hospital con múltiples factores de riesgo de trombosis que vayan a permanecer inmovilizados durante un periodo de tiempo prolongado pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con enoxaparina 0,5 (mg/kg)/12 h (máximo, 30 mg).

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

La inhibición de la función plaquetaria con fármacos como el ácido acetilsalicílico protege más contra la TE arterial que la TEV. El **ácido acetilsalicílico** (AAS) tiene un efecto antiagregante plaquetario causado por la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, que se traduce en una inhibición de la producción de tromboxano A_2. El ácido acetilsalicílico se emplea de forma habitual en niños con enfermedad de Kawasaki y puede ser también útil en pacientes infantiles con accidente cerebral vascular, dispositivos de soporte ventricular y en los que tienen una malformación cardíaca con ventrículo único. La dosis de ácido acetilsalicílico recomendada para conseguir un efecto antiagregante en niños es 1-5 (mg/kg)/día.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 507

Deficiencia posnatal de vitamina K

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Aunque en los niños alimentados con lactancia materna se han descrito casos de enfermedad hemorrágica «tardía», la deficiencia de vitamina K que se produce después del periodo neonatal suele ser secundaria a la falta de aporte oral de vitamina K, a alteraciones de la flora intestinal debidas a la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, a hepatopatías o a una malabsorción de la vitamina K. En la fibrosis quística y en la atresia biliar puede haber malabsorción de grasas, con deficiencia asociada de vitaminas liposolubles de la dieta y la consiguiente reducción de la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de ella (factores II, VII, IX, X y proteínas C y S). La administración profiláctica de vitamina K hidrosoluble por vía oral está indicada en estos pacientes (2-5 mg/24 horas en niños y 5-10 mg/24 horas en adolescentes y adultos); también puede administrarse vitamina K por vía intravenosa en dosis de 1-2 mg. En los casos de cirrosis avanzada, la síntesis de muchos factores de la coagulación disminuye a causa de la lesión hepatocelular, por lo que la administración de vitamina K es ineficaz. Las propiedades anticoagulantes de la warfarina dependen de la interferencia con la vitamina K y la reducción consiguiente de los factores II, VII, IX y X. El **raticida** (superwarfarina) produce una deficiencia similar; la vitamina K es su antídoto específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 508

Enfermedad hepática

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Puesto que todos los factores de la coagulación, salvo el VIII, se producen de manera exclusiva en el hígado, las alteraciones hemorrágicas son muy frecuentes en los enfermos con hepatopatías graves. Sin embargo, solo el 15% de esos pacientes sufre hemorragias clínicas significativas, posiblemente por una reducción concomitante de las proteínas anticoagulantes. La gravedad de las anomalías de la coagulación parece que es directamente proporcional a la magnitud de la lesión hepatocelular. El mecanismo que con mayor frecuencia causa el defecto es la disminución de la síntesis de los factores de coagulación. Es característico que en los pacientes con hepatopatías graves las concentraciones plasmáticas de factor VIII sean normales o altas (en lugar de bajas). En algunos casos, una **coagulación intravascular diseminada** (CID; v. cap. 510) o una **hiperfibrinólisis** pueden complicar la hepatopatía, dificultando el diagnóstico diferencial analítico entre enfermedad hepática y CID.

El tratamiento de la coagulopatía de la enfermedad hepática se debe reservar a pacientes con sangrado crónico. Dado que la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K es habitual en los pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas, puede hacerse una prueba de administración de vitamina K. Esta vitamina puede administrarse por vía oral, subcutánea o intravenosa (no intramuscular) en dosis de 1 mg/24 horas a los lactantes, de 2-5 mg/24 horas a los niños y de 5-10 mg/24 horas a los adolescentes y adultos. La falta de corrección de la coagulopatía con vitamina K indica que esta se debe a la disminución de la concentración de los factores de coagulación no dependientes de la vitamina K o a la producción inadecuada de proteínas precursoras de la vitamina K. El tratamiento del sangrado incluye el aporte de factores con **plasma fresco congelado** (PFC) o **crioprecipitado**. El PFC (10-15 ml/kg) contiene todos los factores de la coagulación, pero el aporte de fibrinógeno para la hipofibrinogenemia grave puede obligar a administrar crioprecipitado en una dosis de 1 unidad/5-10 kg

de peso corporal. En las hepatopatías graves, a menudo resulta difícil conseguir la corrección de las pruebas de coagulación a pesar del tratamiento intenso con PFC y crioprecipitados. Algunos pacientes con hemorragias debidas a la hepatopatía han respondido al tratamiento con desmopresina y otros han respondido al tratamiento con factor VIIa recombinante.

En las hepatopatías graves suele encontrarse una prolongación moderada del tiempo de hemorragia que no se corrige ni con vitamina K ni con plasma. Se observó que la **desmopresina** (0,3 µg/kg por vía intravenosa) acorta eficazmente el tiempo de hemorragia, por lo que se utiliza para mejorar la hemostasia antes de realizar una biopsia hepática. En ensayos clínicos en adultos no se ha observado que el factor VIIa recombinante sea efectivo para el tratamiento de las hemorragias secundarias a hepatopatías graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 509

Inhibidores de la coagulación adquiridos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los anticoagulantes **(inhibidores)** circulantes adquiridos son anticuerpos que reaccionan con los factores de la coagulación o los componentes empleados en las pruebas de estudio de la coagulación (fosfolípidos), por lo que inducen la prolongación de pruebas de detección, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Algunos de estos anticoagulantes son autoanticuerpos que reaccionan con fosfolípidos e interfieren con la coagulación *in vitro, pero no in vivo.* El **anticuerpo antifosfolipídico** más frecuente se denomina *anticoagulante lúpico* (v. cap. 506.1). Este anticoagulante se encuentra, sobre todo, en enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES; v. cap. 183), con otras enfermedades del colágeno y asociado a la infección por el VIH. Los inhibidores espontáneos seudolúpicos pueden desarrollarse transitoriamente en niños por lo demás sanos, tras infecciones virales incidentales. Estos inhibidores transitorios no suelen asociarse con hemorragias o trombosis.

Aunque el anticoagulante lúpico clásico se asocia más a menudo con la predisposición a la trombosis que con hemorragias, los síntomas hemorrágicos de los pacientes con anticoagulante lúpico pueden deberse a la **trombocitopenia,** que puede ser una manifestación del síndrome antifosfolipídico del propio lupus o, con menos frecuencia, a la coexistencia de autoanticuerpos específicos contra la protrombina (factor II). Este anticuerpo antiprotrombínico no inactiva la protrombina sino que acelera su eliminación, lo que se traduce en una caída de su concentración.

En raras ocasiones se producen de forma espontánea antígenos dirigidos contra un factor de la coagulación concreto, por ejemplo el *factor VIII* o el *factor de von Willebrand,* de modo similar a como ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos. Estos enfermos tienden a sufrir hemorragias excesivas y pueden necesitar un tratamiento específico. En los casos de deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación (factor VIII o factor IX), pueden producirse anticuerpos tras la exposición a concentrados del factor transfundido. Estos anticuerpos inhibidores hemofílicos se estudiaron en el capítulo 503.1.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los inhibidores de factores de la coagulación específicos suelen afectar a los factores VIII, IX, XI y, de forma mucho más rara, a la protrombina. En función de la diana del anticuerpo se puede encontrar una prolongación del TP, el TTP o ambos. El mecanismo de funcionamiento del anticuerpo inhibitorio determina si la mezcla del plasma del paciente con plasma normal normalizará (corregirá) el tiempo de coagulación. El plasma del paciente que contiene anticuerpos dirigidos contra el sitio activo del factor de coagulación (factor VIII o factor IX) no se corregirá al mezclarlo en una proporción 1:1 con plasma normal, mientras que los anticuerpos que producen un aumento de la eliminación del factor (protrombina) se corrigen con la mezcla 1:1. Los análisis específicos de cada factor se utilizan para determinar cuál de ellos es el afectado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes que sangran y tienen un inhibidor de los factores VIII y IX es similar al de los pacientes **hemofílicos** que desarrollan un aloanticuerpo contra el factor VIII o el factor IX. Para controlar las hemorragias importantes, pueden ser necesarios el factor VIIa recombinante o el concentrado de complejo de protrombina activado. A veces puede ser eficaz el factor VIII o el factor IX de la coagulación a dosis elevadas. Se han empleado los inmunosupresores fuera de indicación para tratar el inhibidor o reducir los títulos de este. La hemorragia aguda debida a anticuerpos antiprotrombínicos puede tratarse a menudo con infusiones de plasma y el tratamiento con un ciclo corto de corticoides puede resultar beneficioso.

Los inhibidores espontáneos asintomáticos que aparecen tras una infección viral tienden a desaparecer en pocas semanas o meses. Los que se encuentran asociados a una enfermedad subyacente, como el LES, suelen desaparecer cuando esta se trata de modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 510

Coagulación intravascular diseminada

J. Paul Scott y Leslie J. Raffini

La **microangiopatía trombótica** hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades, entre las cuales se encuentra la coagulación intravascular diseminada **(CID),** en las que se consumen factores de la coagulación, plaquetas y proteínas anticoagulantes. Las consecuencias son un amplio depósito intravascular de fibrina que conduce a la isquemia y necrosis de los tejidos, un estado hemorrágico generalizado y el desarrollo de una anemia hemolítica microangiopática.

ETIOLOGÍA

Cualquier enfermedad sistémica grave potencialmente mortal asociada con hipoxia, acidosis, necrosis tisular, shock o lesión endotelial, puede desencadenar una CID (tabla 510.1). Un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la hemostasia ha permitido apreciar la interacción crítica entre las vías de la coagulación y el sistema inmunitario innato y la respuesta inflamatoria que posiblemente contribuya a la alteración generalizada de la regulación presente en la CID. La activación y liberación de citocinas y quimiocinas altera la función endotelial que entra en una situación más protrombótica, lo que fomenta la aparición de trombosis microvasculares con el consiguiente consumo de proteínas procoagulantes y anticoagulantes. La activación excesiva de la coagulación consume tanto anticoagulantes fisiológicos (proteínas C y S, y AT III) como procoagulantes, con las consiguientes deficiencias de los factores V y VIII, protrombina, fibrinógeno y plaquetas. El resultado clínico habitual de esta secuencia es la **hemorragia.** La alteración de la regulación de la hemostasia también puede traducirse en trombosis en la piel, los riñones y otros órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CID se asocia a enfermedades sistémicas graves que generalmente cursan con **shock.** A menudo, las hemorragias aparecen primero en los lugares de las punciones venosas o incisiones quirúrgicas. En la piel pueden observarse petequias y equimosis. Muchos órganos sufren necrosis que pueden llegar a ser espectaculares y afectar a grandes zonas de la piel, el tejido subcutáneo o los riñones. La anemia secundaria a la hemólisis tiende a desarrollarse con gran rapidez a causa de la microangiopatía.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La secuencia de acontecimientos no está bien definida. Algunos factores de la coagulación (factores II, V, VIII y fibrinógeno) y las plaquetas se consumen en el proceso mantenido de coagulación intravascular, lo que se traduce en una prolongación de los tiempos de protrombina (TP), de tromboplastina parcial (TTP) y de trombina (TT). El recuento plaquetario puede ser muy bajo. La extensión de sangre periférica puede contener eritrocitos fragmentados y en forma de casco (esquistocitos). Además, debido a la activación del

Tabla 510.1	Causas de coagulación intravascular diseminada
INFECCIOSAS Meningococemia (púrpura fulminante) Sepsis bacteriana (estafilocócica, estreptocócica, *Escherichia coli, Salmonella*) Rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas) Virus (citomegalovirus, herpes simple, fiebres hemorrágicas) Paludismo Hongos	
LESIONES TISULARES Traumatismos del sistema nervioso central (lesiones encefálicas masivas) Fracturas múltiples con embolias grasas Lesiones por aplastamiento Shock o asfixia profunda Hipotermia o hipertermia Quemaduras masivas	
NEOPLASIAS MALIGNAS Leucemia promielocítica aguda Leucemia monoblástica aguda Neoplasias diseminadas (neuroblastoma)	
VENENOS O TOXINAS Picaduras de serpientes Picaduras de insectos	
ENFERMEDADES MICROANGIOPÁTICAS Púrpura trombótica trombocitopénica «grave» o síndrome hemolítico urémico Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)	
ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Hepatitis fulminante Isquemia intestinal Pancreatitis	
ENFERMEDADES TROMBÓTICAS HEREDITARIAS Deficiencia homocigota/heterocigota compuesta de proteína C, proteína S o AT III	
RECIÉN NACIDOS Toxemia materna Sepsis bacteriana o vírica (estreptococos del grupo B, virus del herpes simple) Desprendimiento prematuro de placenta Síndrome de dificultad respiratoria grave Enterocolitis necrosante Eritroblastosis fetal Fallecimiento fetal de un gemelo	
OTRAS Rechazo del injerto agudo grave Reacción transfusional hemolítica aguda Enfermedad del colágeno vascular grave Enfermedad de Kawasaki Trombosis inducida por la heparina Infusión de concentrados de complejo de protrombina «activado» Hiperpirexia/encefalopatía, síndrome de shock hemorrágico	

Adaptada de Montgomery RR, Scott IP: Hemostasis: diseases of the fluid phase. En Nathan DG, Oski FA, editors: *Hematology of infancy and childhood*, vol 2, ed 4, Philadelphia, 1993, Saunders.

mecanismo fibrinolítico, en la sangre aparecen *productos de degradación del fibrinógeno* (dímeros D). El dímero D procede de la fibrinólisis de los enlaces cruzados del coágulo de fibrina. El análisis de los dímeros D tiene la misma sensibilidad y es más específico que el de los productos de la degradación del fibrinógeno en relación con la activación de la coagulación y la fibrinólisis.

TRATAMIENTO

Los dos primeros pasos en el tratamiento de la CID son los más esenciales: *tratar el desencadenante* que produjo la CID y *restablecer la hemostasia normal* mediante la corrección del shock, la acidosis y la hipoxia que suelen complicar la CID. Si el problema básico puede controlarse y el paciente puede ser estabilizado, la hemorragia cederá rápidamente y los resultados anormales de las pruebas de laboratorio se corregirán. En los pacientes con hemorragia, se utilizan para el tratamiento sustitutivo componentes de la sangre, como transfusiones de plaquetas (para la trombocitopenia), crioprecipitado (para la hipofibrinogenemia) y plasma fresco congelado (para aportar los demás factores de la coagulación y los inhibidores naturales).

El papel de la **heparina** en la CID se limita a los pacientes con trombosis vascular asociada con la CID o a los que precisan profilaxis porque presentan un riesgo elevado de sufrir tromboembolia venosa. Estos pacientes deben recibir el tratamiento descrito en el capítulo 506.1, prestando una atención especial al tratamiento sustitutivo para mantener un recuento plaquetario adecuado y así limitar las complicaciones hemorrágicas.

El **pronóstico** de los pacientes con CID depende principalmente del resultado del tratamiento de la enfermedad primaria y de la prevención de las lesiones orgánicas terminales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **511**

Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

MEGACARIOPOYESIS

Las plaquetas son fragmentos celulares carentes de núcleo producidos por los megacariocitos (grandes células polipoideas) en la médula ósea y otros tejidos. Cuando alcanzan la madurez, su citoplasma forma yemas, a partir de las cuales se libera gran cantidad de plaquetas. Estas circulan con una esperanza de vida de 10-14 días. La **trombopoyetina (TPO)** es el factor de crecimiento principal que controla la producción de plaquetas (fig. 511.1). Parece existir una relación inversa entre las concentraciones de TPO y la masa de megacariocitos, de forma que las concentraciones de aquella son mayores en los estados de trombocitopenia relacionados con disminución de megacariopoyesis en la médula ósea y son variables en los procesos que se asocian a un aumento de la producción de plaquetas.

Las plaquetas desempeñan múltiples funciones en la hemostasia. Su superficie posee varios receptores importantes para las proteínas de adherencia, entre ellas el **factor de von Willebrand (FvW)** y el fibrinógeno, y receptores para los agonistas que desencadenan la agregación plaquetaria, como la trombina, el colágeno y el difosfato de adenosina (ADP). Cuando se produce una lesión en la pared de un vaso sanguíneo, se expone la matriz extracelular que contiene proteínas adhesivas y procoagulantes. El colágeno subendotelial se une al FvW e induce un cambio en su conformación que favorece su unión al complejo glucoproteico Ib (GPIb) de las plaquetas (el receptor del FvW). Este proceso se conoce como *adherencia plaquetaria*. A continuación, las plaquetas se activan y durante el proceso de activación generan tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico por la vía de la enzima ciclooxigenasa. Tras su activación, las plaquetas liberan agonistas, como ADP, trifosfato de adenosina (ATP), iones calcio (Ca^{2+}), serotonina y factores de la coagulación, hacia el medio que las rodea. La unión del FvW al complejo GPIb desencadena una cascada compleja de señales que resulta en la activación del receptor del fibrinógeno, la glucoproteína integrina plaquetaria mayor αIIb-β_3 (GPIIb-IIIa). El fibrinógeno circulante se une a su receptor en las plaquetas activadas, manteniendo a las plaquetas unidas en un proceso denominado *agregación*. Esta serie de acontecimientos se traduce en la formación de un tapón hemostático en el lugar de la lesión vascular. La serotonina y la histamina liberadas durante la activación contribuyen a la vasoconstricción local. Además de actuar de forma coordinada con la pared del vaso para formar el tapón plaquetario, las plaquetas proporcionan una superficie catalítica sobre la cual se organizan los factores de la coagulación para generar trombina a través de una sucesión de degradaciones enzimáticas. Por último, las proteínas contráctiles de las plaquetas y el citoesqueleto intervienen en la retracción del coágulo.

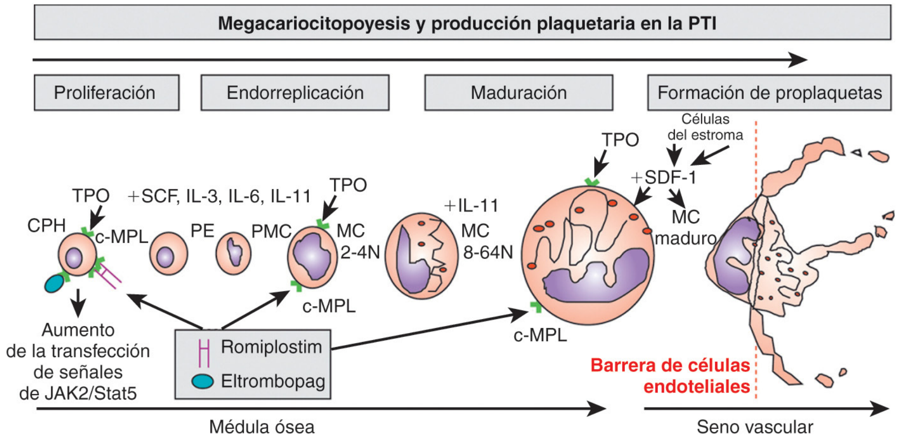

Fig. 511.1 **Esquema de la megacariocitopoyesis y de la producción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).** Las células precursoras hematopoyéticas (CPH) son movilizadas y los megacariocitos (MC) y los progenitores eritroides (PE) se acumulan junto a los progenitores-precursores de MC (PMC), dando lugar a MC maduros, bajo control de la trombopoyetina (TPO), y la actuación de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento, como el factor de células precursoras (SCF) y la interleucina (IL) 3, la IL-6 y la IL-11. La endorreplicación provoca cambios de la ploidía en los MC y en un aumento del número de cromosomas (hasta 64N). Los MC maduros emigran a la barrera de células endoteliales, delimitando el seno vascular, y, bajo la influencia del factor derivado del estroma (SDF-1), dan lugar a proplaquetas que protruyen en la circulación y producen grandes cantidades de plaquetas bajo determinantes hemodinámicos. Tras su administración terapéutica, el romiplostim y el eltrombopag acceden a la médula ósea y se unen a la TPO para estimular la megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas. *(De Nurden AT, Viallard JF, Nurden P: New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura,* Lancet *373:1563, 2009.)*

Tabla 511.1	Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la infancia y la adolescencia
TROMBOCITOPENIAS DESTRUCTIVAS *Síndromes de consumo plaquetario primario* *Trombocitopenias inmunitarias* PTI aguda y crónica Enfermedades autoinmunitarias manifestadas como PTI crónica Trombocitopenia cíclica Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario y sus variantes Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Evans Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos Trombocitopenia inmunitaria asociada a neoplasias Trombocitopenia asociada a la infección por el VIH Trombocitopenia inmunitaria neonatal Aloinmunitaria Autoinmunitaria (p. ej., PTI materna) Trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos (incluye la trombocitopenia inducida por heparina) Púrpura postransfusional Alergia y anafilaxia Trombocitopenia postrasplante *Trombocitopenias no inmunitarias* Trombocitopenia de las infecciones Bacteriemia o fungemia Infección viral Protozoos Enfermedades microangiopáticas trombóticas Síndrome hemolítico urémico Eclampsia, síndrome HELLP Púrpura trombocitopénica trombótica Microangiopatía asociada al trasplante de médula ósea Medicamentosa (quinina, etc.)	*Trombocitopenias no inmunitarias (cont.)* Contacto entre plaquetas y materiales extraños Cardiopatía congénita Medicamentosa a través de efectos plaquetarios directos (ristocetina, protamina) EvW de tipo 2B o EvW de tipo plaquetario *Síndromes de consumo combinado de plaquetas y fibrinógeno* Coagulación intravascular diseminada Síndrome de Kasabach-Merritt Linfohistiocitosis hemofagocítica (hereditaria o adquirida) DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA Enfermedades hereditarias Enfermedades adquiridas Anemia aplásica Síndrome mielodisplásico Proceso infiltrativo medular (neoplasias) Osteopetrosis Estados de deficiencia nutricional (hierro, folato, vitamina B_{12}, anorexia nerviosa) Trombocitopenia inducida por fármacos o radiación Hipoxia neonatal o insuficiencia placentaria SECUESTRO Hiperesplenismo Hipotermia Quemaduras

EvW, enfermedad de von Willebrand; HELLP, hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Wilson DB: Acquired platelet defects. En Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 8, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier (Box 34.1, p 1077).

TROMBOCITOPENIA

El recuento de plaquetas normal es de 150-450 × 10^9/l. La *trombocitopenia* consiste en la reducción de esta cifra a valores <150 × 10^9/l, aunque no se observa una hemorragia clínicamente importante hasta que el recuento disminuye por debajo de 50 × 10^9/l. Las causas de la trombocitopenia son la disminución de la producción, que puede ser de origen congénito o adquirido; el secuestro de las plaquetas en un bazo aumentado de tamaño o en otros órganos, y el aumento de la destrucción de plaquetas normales de causa inmunitaria o no inmunitaria (tablas 511.1 y 511.2 y fig. 511.2) (v. cap. 502).

Tabla 511.2 Clasificación de las trombocitopenias fetales y neonatales*

	ENFERMEDAD
Fetal	**Trombocitopenia aloinmunitaria** **Infección congénita** (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) **Aneuploidía** (p. ej., trisomía 18, 13 o 21, triploidía, síndrome de Turner) **Enfermedad autoinmunitaria** (p. ej., PTI, LES) Enfermedad hemolítica grave por Rh Congénita/hereditaria (p. ej., síndromes de Wiskott-Aldrich, Noonan, Cornelia deLange, Jacobsen)
Neonatal de aparición precoz (<72 h)	**Insuficiencia placentaria** (p. ej., PE, RCIU, diabetes) **Asfixia perinatal** **Infección perinatal** (p. ej., *Escherichia coli,* EGB, herpes simple) **CID** **Trombocitopenia aloinmunitaria** **Enfermedad autoinmunitaria** (p. ej., PTI, LES) Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Trombosis (p. ej., aórtica, vena renal) Reemplazamiento de médula ósea (p. ej., leucemia congénita) Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propiónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, TAMC)
Neonatal de aparición tardía (>72 h)	**Sepsis de aparición tardía** ECN Infección congénita (p. ej., CMV, toxoplasma, rubéola, VIH) Autoinmunitaria Síndrome de Kasabach-Merritt Enfermedad metabólica (p. ej., acidemia propiónica y metilmalónica) Congénita/hereditaria (p. ej., TAR, TAMC)

*Las enfermedades más frecuentes aparecen en **negrita.**

CID, coagulación intravascular diseminada; CMV, citomegalovirus; ECN, enterocolitis necrosante; EGB, estreptococo del grupo B; LES, lupus eritematoso sistémico; PE, preeclampsia; PTI, púrpura trombocitopénica idiopática; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; TAMC, trombocitopenia amegacariocítica congénita; TAR, trombocitopenia con ausencia de radios; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Roberts I, Murray NA: Neonatal thrombocytopenia: causes and management, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88:F359-F364, 2003.

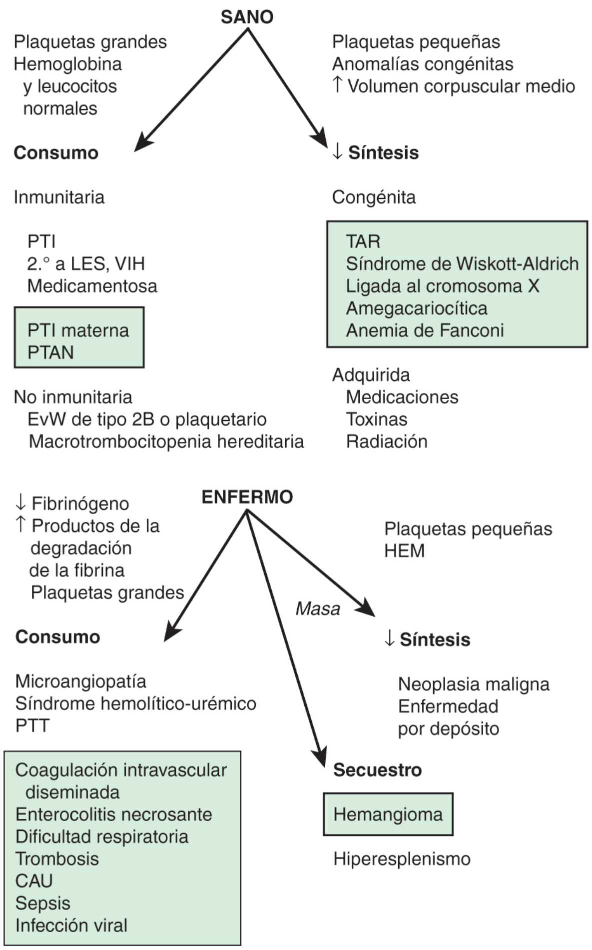

Fig. 511.2 Diagnóstico diferencial de los síndromes trombocitopénicos en la infancia. Los síndromes se separan inicialmente por su aparición clínica. Los mecanismos y las enfermedades frecuentes que producen dichos hallazgos se muestran en la *parte inferior* de la figura. Las enfermedades que afectan comúnmente a los neonatos se enumeran en los *cuadros sombreados.* CAU, catéter en arteria umbilical; EvW, enfermedad de von Willebrand; HEM, hepatoesplenomegalia; LES, lupus eritematoso sistémico; PTAN, púrpura trombocitopénica aloinmunitaria neonatal; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria idiopática; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; TAR, trombocitopenia con ausencia de radio. *(De Scott JP: Bleeding and thrombosis. En Kliegman RM, editor:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Philadelphia, 1996, Saunders, p 849; y Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HB, et al, editors:* Nelson essentials of pediatrics, *ed 5, Philadelphia, 2006, Elsevier/Saunders, p 716.)*

511.1 Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria)

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La causa más frecuente de una trombocitopenia de presentación aguda en un niño por lo demás normal es la púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria) **(PTI).**

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 1 y 4 semanas después de la exposición a una infección viral común, un pequeño número de niños (1 de cada 20.000) desarrolla un autoanticuerpo dirigido contra la superficie plaquetaria, que da lugar a la aparición aguda de un cuadro de trombocitopenia. En el 50-65% de los niños con PTI existen antecedentes de enfermedad viral reciente. El pico de edad se produce entre el 1.^{er} y el 4.° año de vida, aunque puede producirse desde los primeros años de la infancia hasta la edad avanzada. En la infancia, la afectación es igual en ambos sexos. La PTI es más frecuente al final del invierno y la primavera, tras el pico estacional de enfermedades respiratorias virales.

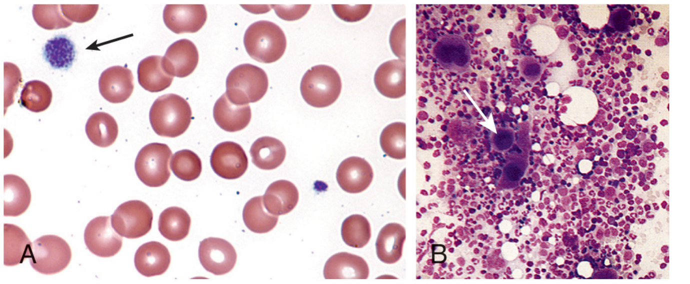

Fig. 511.3 Frotis sanguíneo y aspirado de médula ósea de un niño con púrpura trombocitopénica idiopática. **A,** El frotis sanguíneo muestra plaquetas grandes. **B,** El aspirado de la médula ósea muestra una gran cantidad de megacariocitos, muchos de los cuales son inmaduros. *(De Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management,* Pediatr Clin North Am *55:393-420, 2008, Fig 4, p 400.)*

PATOGENIA

No se conoce la diana antigénica exacta de la mayoría de estos anticuerpos en la PTI aguda infantil, aunque en la PTI crónica muchos pacientes presentan anticuerpos contra αIIb-β_3 y GPIb. Las plaquetas circulantes recubiertas de este autoanticuerpo son reconocidas por el receptor para Fc de los macrófagos esplénicos, que las fagocitan y las destruyen. La mayoría de las enfermedades virales comunes se han asociado a PTI, entre ellas la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB; v. cap. 281) y el VIH (v. cap. 302). La PTI asociada al VEB acostumbra a ser de corta duración y sigue la evolución de una mononucleosis infecciosa. La PTI asociada al VIH suele ser crónica. En algunos casos, la PTI se presenta en niños que sufren infección por *Helicobacter pylori* o raramente tras la vacunación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la PTI es la aparición brusca de petequias generalizadas y púrpura en un niño de 1 a 4 años previamente sano. Los padres suelen afirmar que el niño estaba bien el día anterior y que ahora está cubierto de hematomas y manchas violáceas. A menudo se encuentran hemorragias gingivales y de mucosas, sobre todo cuando la *trombocitopenia es intensa* (recuento plaquetario $<10 \times 10^9$/l). En general, existen antecedentes de una infección viral ocurrida 1-4 semanas antes del comienzo de la trombocitopenia. La exploración física es normal salvo por las petequias y la púrpura. *La esplenomegalia es rara, al igual que las adenopatías, el dolor óseo y la palidez.* En Reino Unido han propuesto un sistema de clasificación sencillo para caracterizar la gravedad de la hemorragia de la PTI en función de los síntomas y signos, no del recuento plaquetario, que se resume a continuación:

1. Asintomática.
2. Síntomas leves: equimosis y petequias, epistaxis leves ocasionales, muy poca interferencia con la vida normal.
3. Síntomas moderados: lesiones mucocutáneas más graves; epistaxis más importante y menorragia.
4. Síntomas graves: episodios hemorrágicos (menorragia, epistaxis, melenas) que requieren transfusiones u hospitalización, los síntomas interfieren seriamente con la calidad de vida.

La presencia de hallazgos anormales, como hepatoesplenomegalia, dolor óseo o articular, o adenopatías importantes, otras citopenias o malformaciones congénitas, sugiere otros diagnósticos (leucemia, síndromes). Cuando el comienzo es insidioso, sobre todo en un adolescente, adquiere mayor verosimilitud la posibilidad de una PTI crónica o de una enfermedad sistémica como, por ejemplo, un **lupus eritematoso sistémico** (LES).

EVOLUCIÓN

Las hemorragias graves son raras (<3% de casos en un estudio internacional extenso). En el 70-80% de los niños con PTI aguda, el trastorno remite de manera espontánea en los 6 meses siguientes. No parece que el tratamiento modifique la evolución natural de la enfermedad. Menos del 1% de los pacientes desarrolla **hemorragia intracraneal** (HIC). Los defensores de una actitud intervencionista alegan que el objetivo del tratamiento precoz consiste en elevar el recuento plaquetario a valores $>20 \times 10^9$/l y evitar la HIC. No existen pruebas de que el tratamiento evite las hemorragias graves. Aproximadamente, el 20% de los niños que presentan una PTI aguda evoluciona hacia una PTI crónica. El resultado/pronóstico puede relacionarse más con la edad; es más probable que la PTI en los niños pequeños se resuelva mientras que el 50% de los casos de PTI en los adolescentes se cronifica.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Es frecuente una *trombocitopenia intensa* (recuento plaquetario $<20 \times 10^9$/l) con plaquetas de tamaño normal o aumentado, reflejo del aumento de recambio de plaquetas (fig. 511.3). En la PTI aguda, la concentración de hemoglobina y el recuento y la fórmula leucocitaria deben ser normales. En caso de epistaxis (hemorragia nasal) o menorragia intensas, la concentración de hemoglobina puede disminuir. El estudio de la médula ósea revela unas series eritrocitaria y granulocítica normales con un número de megacariocitos normal o aumentado. Algunos de estos pueden ser inmaduros debido al aumento de recambio de plaquetas. Las *indicaciones para realizar un aspirado/biopsia de la médula ósea* son un recuento o una fórmula leucocitaria anormales o una anemia inexplicada, además de los datos sugestivos de insuficiencia medular o neoplasia identificados en los antecedentes clínicos o en la exploración física y que también pueden indicar la necesidad de otros estudios analíticos. En las poblaciones de riesgo debe analizarse el VIH, sobre todo en los adolescentes sexualmente activos. El análisis de anticuerpos antiplaquetarios rara vez resulta útil en la PTI aguda. Si existe una anemia inexplicada, deberá hacerse una prueba de antiglobulina directa (Coombs) para descartar un **síndrome de Evans** (anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmunitarias) (v. cap. 484). El síndrome de Evans puede ser idiopático o constituir un signo temprano de lupus eritematoso sistémico, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario o síndrome de inmunodeficiencia variable común. Se debe valorar la medición de ANA en los adolescentes, especialmente si tienen otras manifestaciones de LES (v. cap. 183).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con aspecto sano y trombocitopenia moderada o intensa, otros parámetros sanguíneos normales y una exploración física normal, el diagnóstico diferencial es muy limitado y abarca la exposición a medicamentos que inducen la formación de anticuerpos, el secuestro esplénico debido a una hipertensión portal inadvertida hasta ese momento y, en raras ocasiones, un proceso aplásico inicial del tipo de la anemia de Fanconi (v. cap. 495). Además de los síndromes que cursan con trombocitopenia (v. cap. 511.8), como el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radios (TAR) y la trombocitopenia relacionada con el MYH9, casi todos los trastornos medulares que interfieren con la producción de plaquetas terminan induciendo anomalías de la síntesis de eritrocitos y leucocitos, por lo que se manifiestan como alteraciones del hemograma. Los procesos asociados a un aumento de la destrucción no inmunitaria de las plaquetas suelen ser enfermedades sistémicas graves con signos clínicos evidentes, como **síndrome hemolítico urémico** (SHU) y **coagulación intravascular diseminada** (CID) (v. fig. 511.2 y tabla 510.1 en cap. 510). Los pacientes que reciben tratamiento con heparina pueden desarrollar una trombocitopenia inducida por heparina. La esplenomegalia aislada debe hacer pensar en la posibilidad de un hiperesplenismo debido a una hepatopatía o a una trombosis de la vena porta. La trombocitopenia autoinmunitaria puede ser una manifestación inicial de un LES, de una infección por el VIH, de la inmunodeficiencia variable común o, más rara vez, de un linfoma o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. En los varones jóvenes con trombocitopenia y plaquetas *pequeñas* debe sospecharse un síndrome de

Tabla 511.3 Opciones de tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COSTE
Observación	No expone al paciente a medicamentos innecesarios	Puede aumentar la ansiedad de padres y médicos	Relativamente económica
IGIV	Respuesta rápida en la mayor parte de los casos	Administración i.v., efectos adversos	Costosa
Corticoesteroides	Orales, eficaces en el 70-80% de los pacientes, efectos adversos mínimos con ciclos cortos	Efectos adversos, es posible que no afecten a la evolución a largo plazo	Económicos
Rituximab	Remisión a largo plazo en el 40-60% de los pacientes	Administración i.v., inmunodepresión, posibilidad de reactivación de hepatitis	Muy costoso
Esplenectomía	Curativa en el 80% de los pacientes	Requiere cirugía y anestesia, riesgo de infección durante toda la vida	Costosa
Agonistas del receptor de la trombopoyetina	Posibilidad de administración oral, respuesta en el 40-60% de los pacientes	No curativos, habitualmente necesarios a largo plazo, pueden producir elevación de las enzimas hepáticas	Muy costosos

i.v., intravenoso; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.
Adaptada de Flood VH, Scott JP: Bleeding and thrombosis. En Kliegman R, Lye P, Bordini B, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2017, Saunders Elsevier.

Wiskott-Aldrich, especialmente en los que tienen antecedentes de eczema e infecciones de repetición (v. cap. 152.2).

TRATAMIENTO

Existen diversas opciones terapéuticas (tabla 511.3), pero no hay pruebas que demuestren que el tratamiento modifique la evolución clínica de la PTI ni a corto ni a largo plazo. Muchos pacientes con PTI de reciente aparición presentan síntomas leves, con hallazgos limitados a petequias y púrpura cutánea, a pesar de presentar trombocitopenia grave. Si se comparan los pacientes tratados con controles no tratados, parece que el tratamiento podría inducir una elevación más rápida del recuento plaquetario hasta una cifra teóricamente segura $>20 \times 10^9$/l, aunque no existen datos que indiquen que el tratamiento precoz evite la HIC. Los anticuerpos antiplaquetarios se unen a las plaquetas transfundidas igual que a las autólogas. Por tanto, la transfusión de plaquetas suele estar contraindicada en la PTI, salvo en presencia de una hemorragia potencialmente mortal. Las opciones terapéuticas iniciales de la PTI son las siguientes:

1. Para pacientes con síntomas mínimos, leves y moderados no se precisa otro tratamiento más que la educación y el asesoramiento de la familia y el paciente. Este abordaje recalca la naturaleza habitualmente benigna de la PTI y evita los altibajos terapéuticos que resultan una vez iniciado el tratamiento. Además, es mucho menos costoso y los efectos adversos son mínimos. Las directrices de la American Society of Hematology recomiendan la observación en niños que tienen *solo* síntomas hemorrágicos leves, como hematomas o petequias.
2. Tratamiento con IGIV o corticoesteroides, particularmente en niños que presentan hemorragia *mucocutánea.* Según afirman las recomendaciones de la American Society of Hematology: «se debería emplear una dosis única de IGIV [inmunoglobulinas intravenosas] (0,8-1 g/kg) o un ciclo corto de corticoesteroides como tratamiento de primera línea». Las IGIV en dosis de 0,8-1 g/kg/día durante 1 o 2 días inducen una elevación rápida del recuento plaquetario (en general, $>20 \times 10^9$/l) que en el 95% de los pacientes ocurre en 48 horas. Las IGIV parecen inducir su respuesta al disminuir la fagocitosis mediada por Fc de las plaquetas recubiertas por anticuerpos. El tratamiento con IGIV es caro y hay que dedicar mucho tiempo a su administración. Además, con mucha frecuencia, tras las infusiones de IGIV se producen cefaleas y vómitos que pueden indicar una meningitis aséptica inducida por las IGIV.
3. El tratamiento con corticoesteroides se lleva empleando muchos años en la PTI aguda y crónica en adultos y niños. Parece que las dosis de prednisona de 1-4 mg/kg/24 h inducen un aumento más rápido de las plaquetas que en los pacientes con PTI no tratados. Se suele mantener este tratamiento con corticoesteroides durante un ciclo corto hasta que se consiga un recuento de plaquetas superior a 20×10^9/l para evitar los efectos secundarios a largo plazo de estos fármacos, sobre todo retraso del crecimiento, diabetes mellitus y osteoporosis.

Todos estos medicamentos pueden usarse para tratar las exacerbaciones de la PTI, que habitualmente aparecen varias semanas después del ciclo inicial de tratamiento. En el caso especial de la HIC se han empleado numerosas modalidades terapéuticas, como la transfusión de plaquetas, las IGIV, los corticoesteroides a dosis elevadas y la evaluación precoz por parte de los servicios de cirugía general y neurocirugía.

No existe consenso sobre el tratamiento de la PTI aguda infantil, excepto en el caso de los pacientes con hemorragias importantes (menos del 5% de los niños con PTI), que deben ser tratados. La hemorragia intracraneal es rara y, debido a su propia rareza, no hay pruebas de que el tratamiento reduzca realmente su incidencia. En concreto, la *hemorragia mucosa* es la que tiene más capacidad de predecir una hemorragia grave.

En la PTI, la **esplenectomía** debe reservarse para 2 circunstancias: 1) los niños mayores (≥4 años) con PTI grave de más de 1 año de duración (PTI crónica) cuyos síntomas no pueden controlarse fácilmente con el tratamiento y 2) los casos en que una hemorragia potencialmente mortal (HIC) complica una PTI aguda y no es posible corregir con rapidez el recuento plaquetario con transfusiones de plaquetas, IGIV y corticoesteroides. La esplenectomía conlleva un riesgo de por vida de infecciones fulminantes causadas por microorganismos encapsulados, aumento del riesgo de trombosis y la posibilidad de desarrollar una hipertensión pulmonar en la vida adulta. Como alternativa a la esplenectomía se ha empleado **rituximab** como indicación no incluida en la ficha técnica para el tratamiento de la PTI crónica en niños. En el 30-40% de estos este fármaco ha inducido una remisión parcial o completa. También se han utilizado agonistas del receptor de la trombopoyetina para aumentar el recuento plaquetario y están aprobados en pediatría.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNITARIA CRÓNICA

Alrededor del 20% de los pacientes que sufren una PTI aguda presenta una trombocitopenia persistente durante más de 12 meses; en estos casos se habla de PTI crónica. Pasado ese tiempo, debe hacerse una reevaluación detallada de las enfermedades asociadas, sobre todo de las de tipo autoinmunitario (p. ej., LES), y de las infecciones crónicas (p. ej., VIH), así como de otras causas no inmunitarias de trombocitopenia crónica, como la enfermedad de von Willebrand de tipo 2B y tipo plaquetario, la trombocitopenia ligada al cromosoma X, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de inmunodeficiencia variable común, la macrotrombocitopenia autosómica y el síndrome de Wiskott-Aldrich (también ligado al cromosoma X). Se debe descartar la presencia de una infección coexistente por *H. pylori,* y tratarla en caso de existir. El tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas y evitar las hemorragias graves. En la PTI, el lugar fundamental de síntesis de los anticuerpos antiplaquetarios y de destrucción de las plaquetas es el bazo. Por tanto, la esplenectomía induce una remisión completa de la enfermedad en el 64-88% de los niños con PTI crónica, lo que debe contrapesarse con el riesgo de infecciones fulminantes postesplenectomía que persiste durante toda la vida. En la decisión suelen influir otros aspectos de la forma de vida, así como la facilidad con la que el niño pueda ser controlado mediante el tratamiento médico con IGIV, corticoesteroides, anti-D i.v. o rituximab. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado dos nuevos fármacos eficaces que actúan estimulando la trombopoyesis, **romiplostim** y **eltrombopag** (v. fig. 511.1) para el tratamiento de adultos y niños con PTI crónica. Aunque estos fármacos no actúan sobre el mecanismo de acción de la PTI, el aumento del recuento plaquetario puede ser suficiente

para compensar el incremento de la destrucción y permitir que se resuelva la hemorragia y mantener un recuento plaquetario mayor de 50×10^9/l.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.2 Trombocitopenia inducida por fármacos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Varios fármacos producen trombocitopenia inmunitaria, debida bien a un proceso inmunitario, bien a una lesión de los megacariocitos. Algunos fármacos habituales usados en pediatría que producen trombocitopenia son el ácido valproico, la fenitoína, la carbamacepina, las sulfamidas, la vancomicina y la trimetoprima-sulfametoxazol. La trombocitopenia inducida por la heparina (y, más rara vez, la trombosis asociada) no es frecuente en este grupo de edad, aunque puede producirse cuando, tras la exposición a la heparina, el paciente desarrolla un anticuerpo dirigido contra el complejo heparina/factor plaquetario 4. El tratamiento recomendado de la trombocitopenia inducida por heparina incluye inhibidores directos de la trombina, como argatrobán o danaparoide, y la retirada de todas las fuentes de heparina, incluyendo los lavados de las vías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.3 Destrucción plaquetaria no inmunitaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los síndromes de CID (v. cap. 510), el SHU (v. caps. 538.5) y la púrpura trombocitopénica trombótica (v. cap. 511.5) comparten el cuadro hematológico de la microangiopatía trombótica, consistente en destrucción de hematíes y desarrollo de una trombocitopenia de consumo debida al depósito de fibrina y plaquetas en la microvascularización. La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por el hallazgo de fragmentos de hematíes, con células en casco, esquistocitos, esferocitos y células espiculadas.

511.4 Síndrome hemolítico urémico

Véase el capítulo 538.5

511.5 Púrpura trombocitopénica trombótica

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una infrecuente microangiopatía trombótica caracterizada por la pentada de fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteración de la función renal y manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), clínicamente similar al SHU (tabla 511.4). Aunque puede ser congénita, generalmente se presenta en adultos y ocasionalmente en adolescentes. La trombosis de la microvascularización del SNC produce signos neurológicos sutiles que varían desde cambios del estado de ánimo y la orientación hasta afasia, ceguera y convulsiones. Las manifestaciones iniciales a menudo son inespecíficas (debilidad, dolor, vómitos). El diagnóstico rápido del cuadro es esencial. Los estudios analíticos proporcionan claves diagnósticas importantes y muestran una anemia hemolítica microangiopática caracterizada por la morfología anormal de los hematíes con esquistocitos, esferocitos y células en casco, y elevación del recuento reticulocitario junto a trombocitopenia. Los estudios de coagulación no suelen resultar diagnósticos. Las concentraciones de urea y creatinina séricas se encuentran elevadas en algunas ocasiones. El **tratamiento** de la PTT adquirida consiste en la plasmaféresis (recambio de plasma), que resulta efectiva en el 80-95% de los pacientes. El tratamiento mediante plasmaféresis se debería iniciar en función de la trombocitopenia y de la anemia hemolítica microangiopática, incluso en ausencia de otros síntomas. El rituximab, la esplenectomía y los corticoesteroides se reservan para los casos refractarios. El *caplacizumab,* una inmunoglobulina humanizada anti-FvW, bloquea la interacción de los multímeros de FvW ultragrandes con las plaquetas y puede llevar a la resolución rápida de la PTT aguda.

La mayoría de los casos de PTT se deben a una **deficiencia** mediada por autoanticuerpos **de ADAMTS 13** (una desintegrina y metaloproteinasa con un miembro con un motivo de la trombospondina 13 de tipo 1) que es responsable de la separación de los multímeros del FvW de alto peso molecular, que parece tener una participación esencial en la evolución de la microangiopatía trombótica (fig. 511.4). Por el contrario, las concentraciones de metaloproteinasa suelen ser normales en el SHU. Una *deficiencia congénita* de la metaloproteinasa produce casos familiares raros de PTT/SHU, que suelen manifestarse como episodios recurrentes de trombocitopenia y anemia hemolítica, con o sin cambios neurológicos, que a menudo se presentan en la infancia tras una enfermedad concomitante. En casos raros de PTT familiar, también se han observado alteraciones del sistema del complemento. La deficiencia de ADAMTS 13 puede tratarse mediante infusiones repetidas de plasma fresco congelado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

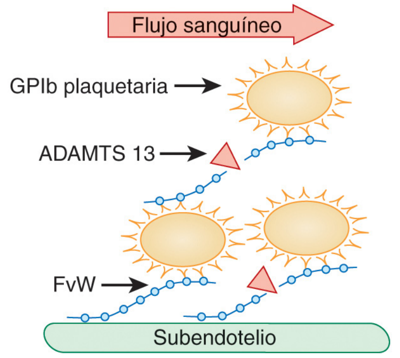

Fig. 511.4 Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Los multímeros de factor de von Willebrand (FvW) facilitan la adhesión de las plaquetas al espacio subendotelial uniéndose al tejido conjuntivo expuesto y después a la glucoproteína plaquetaria Ib (GPIb). En la sangre en movimiento, la tensión de cizallamiento despliega los multímeros de FvW ultragrandes en el trombo rico en plaquetas y permite que ADAMTS 13 escinda un enlace Tyr-Met específico en el segundo de los tres dominios A de las subunidades del FvW. La escisión reduce el tamaño de los multímeros de FvW y limita el crecimiento del trombo. Cuando no hay ADAMTS 13, continúa la acumulación de plaquetas dependiente del FvW y finalmente da lugar a trombosis microvascular y PTT. *(Por cortesía del Dr. J. Evan Sadler, Universidad de Washington.)*

Tabla 511.4 Deficiencia de ADAMTS 13 y púrpura trombocitopénica trombótica

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	*Adquirida:* Ac contra ADAMTS 13 *Congénita:* producción inadecuada de ADAMTS 13	Ac contra ADAMTS 13 ADAMTS 13 <10%	*Adquirida:* plasmaféresis con plasma *Congénita:* infusiones de plasma periódicas

La PTT autoinmunitaria puede ser transitoria, recurrente, medicamentosa (ticlopidina, clopidogrel) o puede verse en algunos casos de PTT asociados a la gestación. Las mutaciones de ADAMTS 13 suelen ser familiares y se asocian a PTT crónica recidivante.

511.6 Síndrome de Kasabach-Merritt

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase también el capítulo 669.

La asociación de un hemangioma gigante con una coagulación intravascular localizada que produce trombocitopenia e hipofibrinogenemia recibe el nombre de *síndrome de Kasabach-Merritt.* La localización del hemangioma es evidente en la mayoría de los pacientes, pero los hemangiomas de situación retroperitoneal o intraabdominal pueden precisar estudios de imagen para identificarlos. En el interior del hemangioma se produce un atrapamiento de plaquetas con activación de la coagulación, consumo de fibrinógeno y generación de productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno). Las malformaciones arteriovenosas en el interior de las lesiones pueden provocar una insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista anatomopatológico, el síndrome de Kasabach-Merritt aparece con mayor frecuencia como resultado de un hemangioendotelioma kaposiforme o un hemangioma en penacho y no como un hemangioma simple. Las extensiones de sangre periférica revelan alteraciones microangiopáticas. Para tratar este síndrome se han utilizado varios tipos de tratamientos, como el propranolol, la extirpación quirúrgica (cuando es posible), la fotocoagulación con láser, los corticoesteroides en dosis altas, la radioterapia local, los fármacos antiangiogénicos como el interferón α_2 y la vincristina. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes en los que el síndrome se manifiesta en la lactancia evolucionan hacia la regresión del hemangioma. Un ensayo terapéutico con antifibrinolíticos y ácido ε-aminocaproico o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular puede ser útil en algunos casos para mejorar la coagulopatía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.7 Secuestro

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los pacientes con esplenomegalia masiva desarrollan trombocitopenia, pues el bazo actúa como una esponja para las plaquetas y las secuestra en grandes cantidades. La mayoría de los casos desarrolla también una leucopenia y una anemia ligeras. Los pacientes con trombocitopenia causada por secuestro esplénico deben ser estudiados con el fin de establecer la etiología de la esplenomegalia, que puede ser infecciosa, inflamatoria, infiltrativa, neoplásica, obstructiva y hemolítica.

511.8 Síndromes trombocitopénicos congénitos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase la tabla 511.2.

La **trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAMC)** suele manifestarse en los primeros días o semanas de vida con petequias y púrpura causadas por una intensa trombocitopenia. La TAMC se debe a un raro defecto de la hematopoyesis causado por una mutación en el receptor de TPO de las células pluripotenciales (MPL). Salvo los hallazgos de la piel y las mucosas, la exploración física es normal. El estudio de la médula ósea muestra una ausencia de megacariocitos. Los pacientes suelen progresar con el paso del tiempo hacia una insuficiencia medular (aplasia). El trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) es curativo.

El síndrome de **trombocitopenia con ausencia de radios (TAR)** consiste en trombocitopenia (ausencia o hipoplasia de megacariocitos) que se manifiesta en las primeras etapas de la lactancia, con anomalías bilaterales del radio de gravedad variable, que oscilan desde leves modificaciones hasta un importante acortamiento del miembro (fig. 511.5). Muchos de estos niños tienen también otras malformaciones esqueléticas del cúbito, el radio y las extremidades inferiores. *Los pulgares están presentes.* La intolerancia a la lactancia artificial con leche de vaca (presente en el 50% de los casos) puede complicar el tratamiento, puesto que induce hemorragias gastrointestinales, mayor trombocitopenia, eosinofilia y reacción leucemoide. La trombocitopenia de este síndrome suele remitir a lo largo de los primeros años de vida. La base molecular del síndrome TAR se relaciona con *RBM8A*. Se han descrito algunos pacientes con un síndrome de **trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radiocubital** debido a una mutación del gen *HOXA11*. A diferencia del síndrome TAR, esta mutación produce aplasia medular.

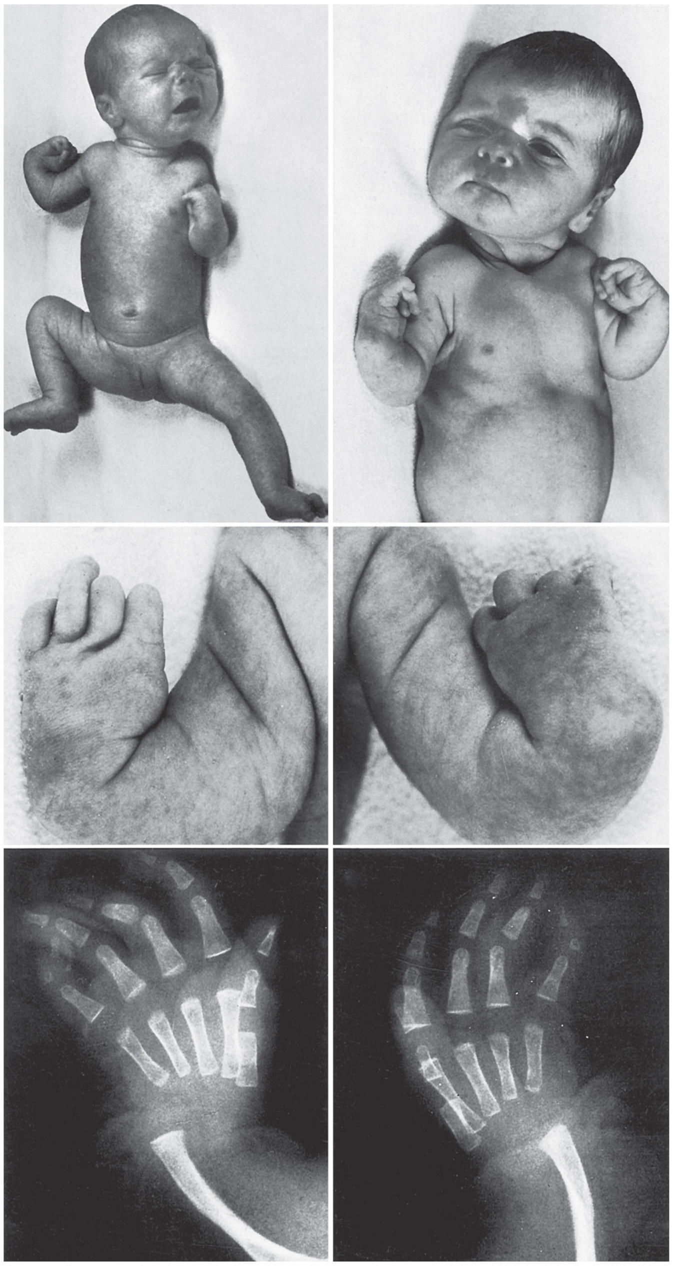

Fig. 511.5 **Recién nacido primogénito de padres jóvenes y sanos, con síndrome de TAR de expresión completa, con trombocitopenia, hipereosinofilia y anemia.** Se observa la hipoplasia del húmero distal y de las cinturas escapulares, la displasia bilateral de cadera, el pie calcáneo leve y la clinodactilia de ambos meñiques. El paciente presentaba alergia importante a la leche de vaca, manifestada por un cuadro de diarrea, vómitos, pérdida de peso y disminución del recuento plaquetario, por lo que fue obligatorio suprimir la leche de vaca de la dieta. Se observa también un puente nasal deprimido persistente y el desarrollo de piernas muy arqueadas. *(De Wiedemann H-R, Kunze J, Grosse F-R, editors:* Clinical syndromes, *ed 3, [traducción inglesa], London, 1997, Mosby-Wolfe, p 430.)*

El **síndrome de Wiscott-Aldrich (SWA)** se caracteriza por trombocitopenia con plaquetas diminutas, eczema e infecciones de repetición como consecuencia de una deficiencia inmunitaria (v. cap. 152.2). Se hereda como un trastorno ligado al cromosoma X y ya se ha secuenciado el gen responsable. Parece que la proteína WAS desempeña una función esencial en la regulación de la arquitectura del citoesqueleto, tanto de las plaquetas como de los linfocitos T en respuesta a las señales celulares mediadas por un receptor. Esta proteína es común a todas las células hematopoyéticas. El estudio molecular de las familias con trombocitopenia ligada al

cromosoma X demostró que muchos de sus miembros afectados tienen una mutación puntual en el gen *WAS,* mientras que los pacientes con la manifestación florida del SWA presentan deleciones de grandes genes. El estudio de la médula ósea demuestra que el número de megacariocitos es normal, aunque su forma es muy abigarrada. La semivida de las plaquetas transfundidas es, asimismo, normal. La esplenectomía suele corregir la trombocitopenia, lo que indica una destrucción acelerada de las plaquetas formadas por el enfermo. Tras la esplenectomía, estos pacientes corren mayores riesgos de infecciones fulminantes y necesitan profilaxis antibiótica contra los microorganismos encapsulados durante el resto de su vida. Alrededor del 5-15% de los pacientes con SWA desarrolla neoplasias malignas linforreticulares. Un TCPH exitoso cura el SWA. La **macrotrombocitopenia ligada al cromosoma X** y la **diseritropoyesis** se han relacionado con mutaciones del gen *GATA1,* un factor de transcripción eritroide y megacariocítico.

La **trombocitopenia relacionada con el gen *MYH9*** abarca diversos síndromes de trombocitopenia hereditaria (p. ej., síndromes de Sebastian, Epstein, May-Hegglin y Fechtner), que se caracterizan por macrotrombocitopenia autosómica dominante, cuerpos de inclusión en los neutrófilos y diferentes alteraciones físicas, como sordera neurosensorial, nefropatía y patologías oculares. Todos estos síndromes se deben a diferentes mutaciones en el gen *MYH9* (cadena pesada de la miosina IIa no muscular). La trombocitopenia suele ser leve y no es progresiva. Otros pacientes con macrotrombocitopenia de herencia recesiva presentan alteraciones en el cromosoma 22q11. Las mutaciones en el gen de la glucoproteína Ibβ, un componente esencial del receptor plaquetario del FvW, pueden provocar un **síndrome de Bernard-Soulier** (v. cap. 511.13).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.9 Trombocitopenia neonatal

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Véase también el capítulo 124.4.

En los recién nacidos, la trombocitopenia rara vez se debe a un trastorno primario de la megacariocitopoyesis. Habitualmente se debe a una enfermedad sistémica o al paso de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales (v. tabla 511.2). La trombocitopenia neonatal suele asociarse a infecciones virales congénitas, sobre todo a rubéola y citomegalovirus; a infecciones por protozoos (p. ej., toxoplasmosis); a sífilis y a otras infecciones bacterianas perinatales, en especial las causadas por bacilos gramnegativos. La trombocitopenia asociada con la CID puede ser responsable de graves hemorragias espontáneas. La combinación de trombocitopenia intensa y hallazgos abdominales anormales es frecuente en la enterocolitis necrosante y en otras causas de necrosis intestinal. La trombocitopenia en un niño obliga a descartar patógenos virales y bacterianos.

La trombocitopenia mediada por anticuerpos en el recién nacido se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas fetales. La **púrpura trombocitopénica neonatal aloinmunitaria (PTNA)** es consecuencia del desarrollo de anticuerpos maternos contra los antígenos de las plaquetas fetales heredados del padre y reconocidos como extraños por el sistema inmunitario de la madre. Es el equivalente plaquetario de la *incompatibilidad Rh del recién nacido.* La incidencia de PTNA es de 1/4.000-5.000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas consisten en el desarrollo de petequias y púrpura generalizada pocos días después del nacimiento en un niño aparentemente sano. Los estudios analíticos revelan un recuento plaquetario materno normal, con trombocitopenia moderada o intensa en el recién nacido. La investigación detallada de los antecedentes maternos no logra hallar indicios de trombocitopenias anteriores. Hasta el 30% de los lactantes con PTNA grave sufre HIC, que pueden ser prenatales o perinatales. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad Rh, puede producirse ya una trombocitopenia grave en el primer embarazo y los posteriores a menudo tienen una afectación más grave que el primero.

El **diagnóstico** de PTNA depende de la demostración de los aloanticuerpos maternos dirigidos contra las plaquetas del padre. Los aloantígenos diana pueden identificarse con estudios especiales. La causa más frecuente es la incompatibilidad para el aloantígeno plaquetario HPA-1a. Se han identificado polimorfismos específicos de ADN que permiten un estudio prenatal para identificar embarazos de riesgo. El diagnóstico diferencial de la PTNA debe establecerse con el paso transplacentario de autoanticuerpos antiplaquetarios maternos (PTI materna) y, lo que es más frecuente, con infecciones virales y bacterianas.

El **tratamiento** de la PTNA consiste en la administración de IGIV a la madre antes del parto. El tratamiento suele iniciarse en el segundo trimestre y se mantiene durante el resto de la gestación. El control del recuento plaquetario fetal puede hacerse en muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas por vía percutánea. El parto debe hacerse por cesárea. Tras el nacimiento, si persiste una trombocitopenia grave, la transfusión de una unidad de plaquetas que compartan los aloantígenos maternos (p. ej., plaquetas maternas lavadas) elevará el recuento plaquetario hasta cifras que proporcionen una hemostasia eficaz. Sin embargo, es más probable que se disponga rápidamente de una transfusión de plaquetas de donantes aleatorios. Algunos centros disponen de unidades que pueden carecer de los antígenos implicados con más frecuencia. Cuando una mujer tiene un hijo afectado, el consejo genético es esencial para informar a los padres del elevado riesgo de trombocitopenia en los embarazos siguientes.

Los niños nacidos de madres con púrpura trombocitopénica idiopática **(PTI materna)** corren menor riesgo de hemorragia grave que los que nacen con PTNA, pero también pueden presentar una trombocitopenia intensa. El recuento plaquetario previo de la madre podría tener cierto valor predictivo, ya que una trombocitopenia materna grave antes del parto parece asociarse a mayor riesgo de trombocitopenia fetal. En las madres a las que se ha practicado una esplenectomía por PTI, el recuento plaquetario puede ser normal, pero ello no permite predecir si el niño desarrollará trombocitopenia o no.

El **tratamiento** consiste en la administración prenatal de corticoesteroides a la madre y de IGIV y, a veces, corticoesteroides al recién nacido tras el parto. La trombocitopenia en un lactante, tanto si se debe a una PTNA como a una PTI materna, suele ceder en un intervalo de 2-4 meses a partir del nacimiento. El periodo de mayor riesgo es el perinatal inmediato.

En el periodo neonatal a veces se presentan dos síndromes congénitos de insuficiencia en la producción plaquetaria. En la **TAMC,** el neonato presenta petequias y púrpura después del nacimiento. El resto de la exploración es normal. Hay ausencia de megacariocitos en la médula ósea. Este síndrome se debe a una mutación del receptor de la TPO de los megacariocitos que es esencial para el desarrollo de todas las líneas celulares hematopoyéticas. A veces se desarrolla pancitopenia y el tratamiento curativo es el TCPH. El **síndrome TAR** consiste en trombocitopenia que aparece en los primeros meses de vida con anomalías bilaterales de los radios de intensidad variable: desde alteraciones leves hasta acortamiento marcado de los miembros. Con frecuencia remite a lo largo del primer año de vida (v. cap. 511.8 y fig. 511.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.10 Trombocitopenia secundaria a enfermedades adquiridas que disminuyen la producción

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las alteraciones de la médula ósea que inhiben la megacariopoyesis suelen afectar a la producción de eritrocitos y leucocitos. Las enfermedades infiltrativas como las neoplasias, como la leucemia linfoblástica aguda, la histiocitosis, los linfomas y las enfermedades de depósito, suelen producir signos demostrables en la exploración física (adenopatías, hepatoesplenomegalia, tumores) o en el recuento de leucocitos y hematíes. Los procesos aplásicos pueden presentarse como trombocitopenias aisladas, pero son más comunes las alteraciones diversas del hemograma (leucopenia, neutropenia, anemia o macrocitosis). Los niños con anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi) suelen (no siempre) mostrar alteraciones en la exploración, entre ellas las anomalías del radio, otras malformaciones esqueléticas, talla corta, microcefalia e hiperpigmentación. Cuando la trombocitopenia se asocia a anomalías en la exploración física o en las demás líneas celulares sanguíneas, está indicado el estudio de la médula ósea.

511.11 Alteraciones de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

No hay ninguna prueba sencilla y fiable que permita detectar una función plaquetaria anormal. En el pasado se ha utilizado el tiempo de hemorragia y el analizador de la función plaquetaria (PFA-100), pero ninguno de ellos tiene una sensibilidad o una especificidad suficiente para confirmar o descartar un defecto en las plaquetas. El tiempo de hemorragia mide la interacción entre las plaquetas y las paredes de los vasos sanguíneos, por lo que se ve afectado tanto por el recuento plaquetario como por la función plaquetaria. El valor predictivo del tiempo de hemorragia es dudoso porque depende de otros factores, entre los cuales se cuentan la habilidad del técnico y la cooperación del paciente, lo que a menudo supone un reto con los lactantes o los niños pequeños. El PFA-100 mide la adherencia-agregación plaquetaria en la sangre total bajo cizallamiento elevado, cuando se expone a colágeno-epinefrina o colágeno-ADP. Los resultados se expresan como tiempo de cierre en segundos. La utilización del PFA-100 como prueba de detección selectiva sigue siendo un tema controvertido y, al igual que el tiempo de hemorragia, carece de especificidad. En pacientes con antecedentes de hemorragias indicativos de enfermedad de von Willebrand o de una alteración de la función plaquetaria, se deben realizar estudios específicos del FvW y de la función plaquetaria con independencia de los resultados del tiempo de hemorragia o del PFA-100.

La función plaquetaria se mide en el laboratorio clínico con un medidor de la agregación (agregómetro). Para ello se añade un agonista como el colágeno, el ADP, la ristocetina, la epinefrina, el ácido araquidónico y la trombina (o el péptido receptor de la trombina) a un plasma rico en plaquetas y, con una máquina automática, se mide el agrupamiento de las plaquetas a lo largo del tiempo. Simultáneamente, otros instrumentos miden la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas activadas, por ejemplo el ATP. De esta forma pueden valorarse al mismo tiempo la capacidad de agregación de las plaquetas y su actividad metabólica. Cuando se estudia a un paciente por una posible disfunción de plaquetas, es esencial excluir la contribución de agentes exógenos y realizar el estudio, siempre que sea posible, tras haber retirado toda la medicación durante 2 semanas. A menudo se necesita una evaluación adicional mediante citometría de flujo o pruebas moleculares para establecer un diagnóstico más definitivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.12 Trastornos adquiridos de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Varias enfermedades sistémicas se asocian a alteraciones funcionales de las plaquetas y, de ellas, las más frecuentes son las hepatopatías, las enfermedades renales (uremia) y las que producen cantidades aumentadas de productos de degradación de la fibrina. A menudo, estas alteraciones prolongan el tiempo de hemorragia y suelen asociarse a otras anomalías del mecanismo de la coagulación. *El aspecto más importante del tratamiento es el dirigido a la enfermedad primaria.* Si ello no es posible, las infusiones de desmopresina ayudarán a controlar la hemostasia y a corregir el tiempo de hemorragia. En algunos casos, las transfusiones de plaquetas, la administración de crioprecipitado o ambas también han logrado mejorar la hemostasia.

Son muchos los fármacos que alteran la función de las plaquetas y, de ellos, el más utilizado en los adultos es el *ácido acetilsalicílico,* que acetila de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa, que es esencial para la formación de tromboxano A_2. Este fármaco suele producir una disfunción de plaquetas moderada que se acentúa en presencia de otras alteraciones del mecanismo hemostático. Entre los fármacos utilizados con frecuencia en los niños que alteran la función de las plaquetas se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido valproico y la penicilina en dosis altas. Los fármacos que bloquean el receptor de ADP plaquetario (clopidogrel), el antagonista del receptor αIIb-β_3, así como el ácido acetilsalicílico, son fármacos específicos que inhiben la función plaquetaria con fines terapéuticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.13 Alteraciones congénitas de la función plaquetaria

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Los defectos graves de la función de las plaquetas suelen manifestarse como petequias y púrpura poco después del nacimiento, sobre todo cuando el parto es vaginal. Las deficiencias del complejo GPIb plaquetario (receptor del FvW) o del complejo αIIb-β_3 (receptor del fibrinógeno) producen graves alteraciones congénitas de la función plaquetaria. Aunque existen pruebas de laboratorio para determinar la función plaquetaria, se está avanzando mucho en la caracterización molecular de los trastornos plaquetarios mediante el estudio genético.

El **síndrome de Bernard-Soulier,** un trastorno congénito grave de la función plaquetaria, está causado por la ausencia o deficiencia intensa del receptor del FvW en la membrana de las plaquetas. Este síndrome se caracteriza por trombocitopenia con plaquetas gigantes y una notable prolongación del tiempo de hemorragia (>20 minutos) o del tiempo de cierre medido con el PFA-100. Los pacientes pueden tener hemorragias mucocutáneas y digestivas graves. Las pruebas de agregación plaquetaria revelan la ausencia de agregación plaquetaria inducida por la ristocetina, pero la agregación es normal con todos los demás agonistas. La ristocetina induce la unión del FvW a las plaquetas y aglutina las plaquetas. Los resultados de los estudios del FvW son normales. El complejo GPIb interactúa con el citoesqueleto de las plaquetas y parece que la falta de esta interacción provoca el gran tamaño de las plaquetas. El síndrome de Bernard-Soulier se hereda de forma autosómica recesiva. Las mutaciones genéticas causales suelen identificarse en los genes que forman el complejo GPIb de glucoproteínas Ibα, Ibβ, V y IX.

La **tromboastenia de Glanzmann** es un trastorno congénito asociado a una grave disfunción plaquetaria que conlleva la prolongación del tiempo de hemorragia con un recuento plaquetario normal. La morfología y el tamaño de las plaquetas son normales y el tiempo de hemorragia y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 se encuentran extremadamente alterados. Los estudios de agregación revelan una agregación anormal o ausente con todos los agonistas salvo con la ristocetina, pues esta aglutina a las plaquetas sin necesidad de que sean metabólicamente activas. El trastorno se debe a una deficiencia del receptor de fibrinógeno αIIb-β_3 de las plaquetas, el principal complejo de integrina que se encuentra en la superficie celular y que cambia de conformación por medio de señales de dentro afuera cuando la plaqueta se activa. El fibrinógeno se une a este complejo cuando la plaqueta es activada e induce la agregación plaquetaria. La tromboastenia de Glanzmann, que se hereda de forma autosómica recesiva, se debe a mutaciones identificables en los genes de αIIb o β_3. El **diagnóstico** del síndrome de Bernard-Soulier y de la tromboastenia de Glanzmann se confirma mediante el estudio por citometría de flujo de las glucoproteínas de las plaquetas del paciente. La hemorragia en la tromboastenia de Glanzmann puede ser bastante grave y generalmente es mucocutánea, por ejemplo epistaxis, gingivorragia y hemorragia digestiva. Se ha descrito la curación con el trasplante de células precursoras.

La deficiencia hereditaria de los gránulos de almacenamiento de las plaquetas se observa en síndromes raros, pero bien definidos, asociados a deficiencia de gránulos intracitoplasmáticos. La **deficiencia de cuerpos densos** se caracteriza por la ausencia de los gránulos que contienen ADP, ATP, Ca^{2+} y serotonina. El trastorno se diagnostica por la ausencia de liberación de ATP en los estudios de agregación plaquetaria y puede confirmarse mediante microscopia electrónica. El **síndrome de Hermansky-Pudlak** (con 9 subtipos) es una deficiencia de gránulos densos causada por defectos en el almacenamiento lisosómico. Los pacientes afectados presentan albinismo oculocutáneo y hemorragia debida al defecto plaquetario; algunos pacientes también desarrollan colitis granulomatosa similar a la enfermedad de Crohn o fibrosis pulmonar, o neumopatía intersticial (tabla 511.5). El **síndrome de Chédiak-Higashi** también se manifiesta con un defecto de los gránulos densos, disfunción inmunitaria y albinismo (v. cap. 156). El **síndrome de las plaquetas grises** se debe a la ausencia de gránulos α en las plaquetas, lo que hace que las plaquetas de la sangre periférica sean grandes y adquieran un color gris con la tinción de Wright. En este raro síndrome no ocurre agregación con la mayoría de los agonistas, salvo con la trombina y la ristocetina, y tampoco hay liberación del contenido de los gránulos. El estudio con microscopia electrónica es diagnóstico. El síndrome de las plaquetas grises autosómico recesivo se debe a defectos en el gen *NBEAL2,* mientras que la enfermedad autosómica dominante se asocia a una mutación en *GFI1B.* El **síndrome plaquetario de Quebec** se debe a la degradación de los gránulos α plaquetarios por defectos en *PLAU,* un activador del plasminógeno similar a la urocinasa. El tratamiento habitualmente supone el uso de antifibrinolíticos.

Tabla 511.5 Comparación de 9 tipos de síndrome de Hermansky-Pudlak

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Albinismo oculocutáneo	Variable, leve-moderado: cabello de castaño a blanco	Grave: ausencia de pigmento en cabello e iris	Leve-moderado: pigmento cutáneo claro	Grave: cabello rubio, iris gris	Variable: cabello castaño claro, iris marrón	Variable: heterocromía del iris	Variable	Variable: piel bronceada, cabello plateado, iris marrón	Piel pálida, cabello plateado-rubio, iris azul pálido
Defecto plaquetario/hematomas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Colitis granulomatosa	+	–	–	+	–	+	+	–	–
Fibrosis pulmonar/NI	+	+	–	+	–	–	–	–	–
Otros síntomas		Neutropenia Retraso del desarrollo Hipotiroidismo HSC		Depresión	Colesterol elevado				Infecciones cutáneas

+, presente; –, ausente; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; NI, neumopatía intersticial.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las anomalías de las vías de transducción de señales/activación plaquetarias y de la liberación del contenido de los gránulos constituyen un grupo heterogéneo de defectos de la función plaquetaria que suelen manifestarse con equimosis, epistaxis y menorragia. Los síntomas pueden ser sutiles y a menudo se hacen más evidentes con ocasión de una intervención quirúrgica de alto riesgo, como la amigdalectomía/adenoidectomía, o con la administración de AINE. En el laboratorio, el tiempo de hemorragia es variable y el tiempo de cierre medido con el PFA-100 a menudo se prolonga, aunque no siempre sucede. Los estudios de agregación plaquetaria revelan una agregación deficiente con uno o dos agonistas, una liberación anormal del contenido de los gránulos o ambas anomalías.

La formación de tromboxano a partir del ácido araquidónico (AA) tras la activación de la fosfolipasa es esencial para la función normal de las plaquetas. La falta o la disfunción de enzimas como la ciclooxigenasa y la tromboxano sintetasa, que metabolizan el AA, se traduce en alteraciones de la función plaquetaria. En el medidor de agregación, las plaquetas de estos pacientes no se agregan en respuesta al AA.

Los defectos más frecuentes de la función plaquetaria son los caracterizados por un tiempo de hemorragia y un tiempo de cierre medido con el PFA-100 variables y una agregación anormal con uno o dos agonistas, en general el ADP, el colágeno o ambos. En algunos de estos pacientes, solo la liberación de ATP a partir de los gránulos intracitoplasmáticos es deficiente. La importancia de este hallazgo es objeto de debate.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

El tratamiento eficaz depende de la gravedad del trastorno diagnosticado y del episodio hemorrágico. En todos los defectos de la función plaquetaria, salvo en los graves, puede administrarse desmopresina a dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa para tratar las hemorragias leves o moderadas. Además de su efecto sobre la concentración de FvW y de factor VIII, la desmopresina corrige el tiempo de hemorragia y aumenta la hemostasia en muchos pacientes con defectos de la función plaquetaria leves o moderados. El tratamiento antifibrinolítico puede ser útil en las hemorragias mucosas. En el síndrome de Bernard Soulier y en la tromboastenia de Glanzmann, las transfusiones de 0,5-1 unidad de plaquetas de un único donante corrigen el defecto hemostático y pueden salvar la vida del enfermo. Raramente pueden desarrollarse anticuerpos contra la proteína plaquetaria deficiente, lo que limita la eficacia de la transfusión de plaquetas. En estos casos, la administración de factor VIIa recombinante utilizado en indicación no contemplada en la ficha técnica parece resultar eficaz y está siendo objeto de estudios clínicos. En los dos cuadros, el TCPH ha sido curativo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

511.14 Enfermedades de los vasos sanguíneos

J. Paul Scott y Veronica H. Flood

Las enfermedades de los vasos sanguíneos o de las estructuras de soporte presentan hallazgos similares a los observados en los trastornos hemorrágicos, aunque las pruebas de coagulación suelen ser normales. Las petequias y las lesiones purpúricas de estos pacientes a menudo se deben a una vasculitis o vasculopatía subyacente. La biopsia cutánea puede ser especialmente útil para identificar la alteración anatomopatológica vascular.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Véase el capítulo 192.1.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Véase el capítulo 679.

OTRAS ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

El escorbuto, el tratamiento crónico con corticoesteroides y la malnutrición grave se asocian a un «debilitamiento» de la matriz de colágeno que sostiene a los vasos sanguíneos. Por tanto, dichos factores se asocian con facilidad con la formación de equimosis y, sobre todo en el caso del escorbuto, hemorragias gingivales y pérdida de los dientes. En ciertos síndromes vasculíticos, como el LES, pueden encontrarse lesiones cutáneas que inicialmente adoptan el aspecto de petequias y púrpura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8
El bazo

Capítulo 512
Anatomía y función del bazo

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

ANATOMÍA

El esbozo del bazo puede reconocerse en la 5.ª semana de la gestación. En el momento del nacimiento, el órgano pesa unos 11 g y, a partir de ese momento, aumenta de tamaño hasta la pubertad, alcanzando un peso medio de 135 g, y posteriormente disminuye de tamaño durante la vida adulta. Aproximadamente, el 15% de los pacientes presenta un bazo accesorio. Los componentes esplénicos principales son el compartimento linfático *(pulpa blanca)* y el sistema de filtración *(pulpa roja)*. La pulpa blanca está formada por vainas linfáticas periarteriales de linfocitos T con centros germinales que contienen linfocitos B. La pulpa roja posee un esqueleto de células reticulares fijas, macrófagos móviles, canales endoteliales parcialmente colapsados (cordones de Billroth) y senos esplénicos. Una *zona marginal* rica en células dendríticas (presentadoras de antígenos) separa la pulpa roja de la blanca. La cápsula esplénica contiene músculo liso y se contrae en respuesta a la adrenalina. Alrededor del 10% de la sangre liberada por el bazo fluye rápidamente a través de una red vascular cerrada. El 90% restante fluye de manera más lenta a través de un sistema abierto (los *cordones esplénicos*), donde se filtra por hendiduras de 1-5 µm antes de penetrar en los senos esplénicos.

FUNCIÓN

Su estructura anatómica y su sistema de flujo sanguíneo peculiares permiten al bazo llevar a cabo sus funciones de reservorio, filtración e inmunitarias. Este órgano recibe entre el 5 y el 6% del gasto cardíaco, pero en condiciones normales solo contiene 25 ml de sangre. No obstante, puede albergar una cantidad mucho mayor cuando aumenta de tamaño, lo que provoca **citopenias.** La hematopoyesis es una de sus funciones principales de los 3 a los 6 meses de vida fetal, pero después desaparece. No obstante, esta función puede ser reanudada en pacientes con mielofibrosis o anemia hemolítica grave. El factor VIII y un tercio del total de plaquetas circulantes son secuestrados en el bazo, desde donde se liberan en situaciones de estrés o tras la inyección de adrenalina. La pérdida de la función de reservorio esplénico puede provocar **trombocitosis** y **leucocitosis.** No parece que la elevación del recuento plaquetario tras la pérdida de la función esplénica o la esplenectomía se asocie a mayor riesgo de trombosis en los niños.

El lento flujo sanguíneo a través de los macrófagos y las pequeñas aberturas de las paredes de los senos facilitan las funciones de filtración, proceso en el que se elimina el exceso de membrana de los eritrocitos jóvenes. La pérdida de esta función se caracteriza por la aparición de células en diana, poiquilocitosis y disminución de la fragilidad osmótica. El bazo es el lugar principal de destrucción de los eritrocitos viejos, función que asumen otras células reticuloendoteliales tras la esplenectomía. Además, el bazo retira las células alteradas o anormales (como los esferocitos y los eritrocitos cubiertos por anticuerpos) y las plaquetas dañadas/anormales. También puede eliminar las inclusiones intracitoplasmáticas sin necesidad de lisar los eritrocitos. La hipoesplenia funcional o anatómica se caracteriza por una circulación mantenida de células que contienen restos nucleares **(cuerpos de Howell-Jolly),** hemoglobina desnaturalizada **(cuerpos de Heinz)** y otros residuos de los hematíes. Estos residuos pueden aparecer como «hoyos» en la microscopia indirecta.

El bazo desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra las infecciones. Es el órgano linfoide más grande del organismo y contiene casi la mitad de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas de todo el cuerpo. El bazo procesa los materiales extraños y estimula la producción de anticuerpos opsonizantes. En el bazo también se produce properdina y tuftsina. Por tanto, las personas jóvenes (no inmunizadas) o hipoesplénicas corren mayor riesgo de **sepsis** por neumococos y otras bacterias encapsuladas. El bazo también puede emplear la fagocitosis para atrapar y destruir los parásitos intracelulares. El bazo desempeña un papel menor en la respuesta de anticuerpos a los antígenos inyectados por vía subcutánea o intramuscular, pero es necesario para la producción precoz de anticuerpos tras la exposición a antígenos intravenosos. El bazo puede ser un lugar importante de producción de anticuerpos en la **púrpura trombocitopénica inmune.**

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 513
Esplenomegalia

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 15% de los recién nacidos, el 10% de los niños y el 5% de los adolescentes normales puede palparse un bazo blando y liso. En la mayoría de las personas, el bazo ha de crecer hasta 2-3 veces su tamaño normal para que pueda palparse. Para explorarlo, lo mejor es situarse de pie a la derecha del paciente colocado en decúbito supino y palpar el abdomen mientras el explorado inspira profundamente o colocar al paciente en decúbito lateral derecho. La palpación del borde esplénico más de 2 cm por debajo del margen costal se considera anormal. Un bazo aumentado de tamaño puede llegar a la pelvis, por lo que, cuando se sospecha una esplenomegalia, la exploración debe iniciarse más abajo. Cuando la esplenomegalia se debe a una hipertensión portal, las venas superficiales del abdomen suelen estar distendidas. Los pacientes pueden referir también dolor en el cuadrante superior izquierdo cuando el bazo aumenta de tamaño. La detección y confirmación radiológica de la esplenomegalia puede hacerse con ecografía, TC o gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio 99m, que también sirve para valorar la función esplénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 513.1 se recogen las causas específicas de esplenomegalia. Para establecer el diagnóstico, debe realizarse una historia clínica detallada que preste atención a los signos sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, malestar, pérdida de peso) y a la exploración física completa (con especial atención a las adenopatías), junto a un hemograma completo y un estudio minucioso de los frotis de sangre periférica.

Seudoesplenomegalia

Unas conexiones mesentéricas anormalmente alargadas pueden hacer que el bazo descienda o emigre de su posición normal. El aumento de tamaño del lóbulo izquierdo del hígado, un tumor en el hipocondrio izquierdo o un hematoma esplénico pueden confundirse con una esplenomegalia. Los **quistes** esplénicos pueden contribuir a una esplenomegalia o simularla; estos quistes pueden ser congénitos (epidermoides) o adquiridos (seudoquistes) tras un traumatismo o un infarto. Los quistes suelen ser asintomáticos y encontrarse en un estudio radiológico hecho por otro motivo. La **esplenosis** tras la rotura esplénica o un bazo accesorio (presente en el 15% de la población normal) también pueden simular una esplenomegalia; sin embargo, en la mayoría de los casos no son palpables. El síndrome de **poliesplenia congénita** consiste en cardiopatía congénita, anomalías de los órganos del lado izquierdo, pulmones bilobulados, atresia biliar y seudoesplenomegalia (v. cap. 458.11).

Hiperesplenismo

El aumento de la función esplénica (secuestro o destrucción de las células circulantes) puede producir **citopenias** periféricas (trombocitopenia, neutropenia, anemia), mayor actividad de la médula ósea y esplenomegalia. Suele ser secundario a otra enfermedad y puede curar cuando se trata la enfermedad subyacente o, si es absolutamente necesario, con la esplenectomía.

Esplenomegalia congestiva (síndrome de Banti)

La esplenomegalia puede deberse a la obstrucción de las venas hepáticas, porta o esplénica, y puede cursar con hiperesplenismo. La enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2), la galactosemia (v. cap. 105.2), la atresia biliar (v. cap. 383.1) y la deficiencia de α_1-antitripsina (v. cap. 384) pueden producir

Tabla 513.1 Diagnóstico diferencial de la esplenomegalia según fisiopatología

LESIONES ANATÓMICAS
Quistes, seudoquistes
Hamartomas
Síndrome de poliesplenia
Hemangiomas y linfangiomas
Hematoma o rotura (traumática)
Peliosis

HIPERPLASIA CAUSADA POR ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
*Hemólisis aguda y crónica**
Hemoglobinopatías (drepanocitosis en la lactancia con o sin crisis de secuestro y variantes falciformes, talasemia mayor, hemoglobinas inestables)
Enfermedades de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, piropoiquilocitosis)
Deficiencias de enzimas eritrocitarias (déficit grave de G6PD, déficit de piruvato cinasa)
Hemólisis inmunitaria (hemólisis autoinmunitaria e isoinmunitaria)
Hemoglobinuria paroxística nocturna

Ferropenia crónica

Hematopoyesis extramedular
Enfermedades mieloproliferativas: LMC, LMC juvenil, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera
Osteopetrosis
Pacientes que reciben factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos

INFECCIONES[†]
Bacterianas
Sepsis aguda: *Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* de tipo b, *Staphylococcus aureus*
Infecciones crónicas: endocarditis infecciosa, meningococemia crónica, brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato
Infecciones locales: absceso esplénico (*S. aureus,* estreptococos, menos frecuente género *Salmonella,* infección polimicrobiana), absceso hepático piógeno (bacterias anaerobias, enterobacterias gramnegativas), colangitis

*Virales**
Infecciones virales agudas
CMV congénito, herpes simple, rubéola
Hepatitis A, B, y C; CMV
VEB
Síndromes hemofagocíticos virales: CMV, VEB, VHH-6
VIH

Por espiroquetas
Sífilis, especialmente sífilis congénita
Leptospirosis

Por rickettsias
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Fiebre Q
Tifus

Micóticas/micobacterianas
Tuberculosis miliar
Histoplasmosis diseminada
Blastomicosis de Sudamérica
Candidiasis sistémica (en pacientes inmunodeprimidos)

Parasitarias
Paludismo
Toxoplasmosis, especialmente congénita
Toxocara canis, Toxocara cati (larva migratoria visceral)
Leishmaniasis (Kala-azar)
Esquistosomiasis (afectación hepática portal)
Tripanosomiasis
Fascioliasis
Babesiosis

ENFERMEDADES INMUNITARIAS E INFLAMATORIAS*
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide juvenil
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Vasculitis sistémica
Enfermedad del suero
Hipersensibilidad a fármacos, especialmente a fenitoína
Enfermedad de injerto contra huésped
Síndrome de Sjögren
Crioglobulinemia
Amiloidosis
Sarcoidosis
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
Linfocitosis granular extensa y neutropenia
Síndromes de histiocitosis
Síndromes hemofagocíticos (no virales, familiares)

NEOPLASIAS MALIGNAS
Primaria: leucemia (aguda, crónica), linfoma, angiosarcoma, enfermedad de Hodgkin
Metástasis

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO
Lipidosis (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, gangliosidosis infantil GM_1)
Mucopolisacaridosis (tipo Hurler, Hunter)
Mucolipidosis (enfermedad de célula I, sialidosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, fucosidosis)
Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono: galactosemia, intolerancia a la fructosa, glucogenosis de tipo IV
Síndrome del histiocito azul marino
Enfermedad de Tangier
Enfermedad de Wolman
Hiperquilomicronemia de tipos I, IV

ENFERMEDAD CONGESTIVA*
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis o fibrosis intrahepática
Obstrucción venosa portal extrahepática (trombosis), esplénica o hepática (trombosis, síndrome de Budd-Chiari)

*Frecuente.
[†]La infección crónica o recurrente sugiere que existe una inmunodeficiencia subyacente.
CMV, citomegalovirus; G6PD, glucosa-6-fostato deshidrogenasa; LMC, leucemia mieloide crónica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano de tipo 6; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

inflamación, fibrosis y obstrucción vascular hepáticas. Las malformaciones congénitas (ausencia o hipoplasia) de las venas porta o esplénica pueden provocar una obstrucción vascular. La onfalitis séptica o la tromboflebitis (espontáneas o como resultado del cateterismo de la vena umbilical en los recién nacidos) pueden provocar la obstrucción secundaria de estos vasos. Los conglomerados de hematíes falciformes pueden obstruir el flujo venoso esplénico y causar infartos. Cuando el bazo sufre una obstrucción vascular, la esplenectomía cura el hiperesplenismo. Sin embargo, como la obstrucción suele afectar a los sistemas hepático o porta, la **derivación portocava** puede resultar más útil, ya que tanto la hipertensión portal como la trombocitopenia contribuyen a las hemorragias por varices.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **514**

Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía

Amanda M. Brandow y Bruce M. Camitta

HIPOESPLENISMO

La ausencia congénita de bazo se asocia a cardiopatías congénitas cianóticas, dextrocardia, pulmones trilobulados bilaterales y heterotopia de órganos abdominales (**síndrome de Ivemark;** v. cap. 458.11). La función esplénica suele ser normal en los niños con poliesplenia congénita. En los recién nacidos normales, sobre todo en los prematuros, puede encontrarse un **hipoesplenismo funcional.** Los niños con hemoglobinopatías falciformes (v. cap. 489.1) pueden desarrollar una hipofunción esplénica incluso a los 6 meses. Sin embargo, el bazo acaba por desarrollar autoinfartos que hacen de él un órgano fibroso, con pérdida permanente de la función. También en el paludismo (v. cap. 314), tras la radiación del hipocondrio izquierdo y cuando la función reticuloendotelial del bazo se ve sobrepasada (como sucede en las anemias hemolíticas o en las enfermedades metabólicas de depósito), puede haber hipoesplenismo funcional. En algunos casos de enfermedad autoinmunitaria (artritis idiopática juvenil, lupus, sarcoidosis), nefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis crónica, síndrome de Pearson, anemia de Fanconi y enfermedad de injerto contra huésped (tabla 514.1) se han descrito casos de hipofunción esplénica.

La hipofunción del bazo se caracteriza por la aparición de **hematíes con inclusiones** en las extensiones de sangre periférica (cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz), «fositas» en la microscopia de interferencia y mala captación de tecnecio en las gammagrafías del bazo, con tecnecio o de otro tipo (tabla 514.2; fig. 514.1). Se puede encontrar también menor cantidad de linfocitos B memoria con inmunoglobulina M y es un factor de riesgo de **sepsis** fulminante. Los pacientes con hipoesplenismo funcional o con asplenia corren un riesgo mayor de sepsis por **bacterias encapsuladas** y se pueden beneficiar de la profilaxis con antibióticos y la evaluación urgente cuando tienen fiebre.

TRAUMATISMOS ESPLÉNICOS

En los traumatismos abdominales pueden producirse lesiones esplénicas. Los pequeños desgarros de la cápsula esplénica pueden dar lugar a dolor abdominal o a dolor referido en el hombro izquierdo debido a la irritación

Tabla 514.1 Enfermedades asociadas a hipoesplenismo o atrofia esplénica

FORMAS CONGÉNITAS Neonatos normales y prematuros Hipoplasia congénita aislada Síndrome de Ivemark Síndrome poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune (APECED) Síndrome de hipoparatiroidismo Síndrome de Stormorken Síndromes de heterotaxia	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Glomerulonefritis Granulomatosis con poliangitis Síndrome de Goodpasture Síndrome de Sjögren Poliarteritis nudosa Tiroiditis Sarcoidosis
TRASTORNOS DIGESTIVOS Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Whipple Dermatitis herpetiforme Linfangiectasia intestinal Enteritis ulcerosa crónica idiopática	ENFERMEDADES INFECCIOSAS VIH/sida Meningitis neumocócica Paludismo
TRASTORNOS HEPÁTICOS Hepatitis crónica activa Cirrosis biliar primaria Cirrosis hepática e hipertensión portal Alcoholismo y hepatopatía alcohólica	FORMAS YATRÓGENAS Exposición a metildopa Esteroides a dosis altas Nutrición parenteral total Irradiación esplénica
TRASTORNOS ONCOHEMATOLÓGICOS Drepanocitosis (todos los genotipos) Trasplante de médula ósea Enfermedad de injerto contra huésped crónica Leucemia aguda Síndromes mieloproliferativos crónicos Síndrome de Fanconi Tumores esplénicos Mastocitosis	ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN ESPLÉNICA Trombosis de la arteria esplénica Trombosis de la vena esplénica Trombosis de la arteria celíaca OTROS Amiloidosis

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, *Lancet* 378(9785):86-97, 2011.

Tabla 514.2 Técnicas diagnósticas y características de la disfunción esplénica

	DESCRIPCIÓN	COMENTARIOS
Linfocitos B de memoria con inmunoglobulina M	Las células dependen del bazo para sobrevivir. Se producen en la zona marginal	Se necesitan pruebas especiales
Gammagrafía con azufre coloidal marcado con tecnecio 99m	Medida cuantitativa de la captación de partículas de azufre coloidal que permite una valoración estática bastante precisa de la función esplénica	La hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo puede ser un factor limitante (esta técnica no muestra de forma clara si la masa se origina en el hígado o el bazo cuando existe un solapamiento con el lóbulo izquierdo hipertrófico)
Eliminación de los eritrocitos autólogos dañados por el calor marcados con tecnecio 99m o rubidio 81	La medida del tiempo de eliminación permite evaluar de forma dinámica la función esplénica	Los defectos previos en los eritrocitos, las dificultades en la incorporación por estos del isótopo radiactivo, los resultados falsos negativos o positivos en relación con una lesión excesiva o insuficiente por calor pueden condicionar que esta prueba no sea adecuada en la práctica clínica
Detección de los cuerpos de Howell-Jolly con tinciones	Eritrocitos con restos nucleares Citometría de flujo	No precisa un equipo especial; impreciso para cuantificar la hipofunción esplénica
Detección de los eritrocitos con fositas mediante microscopia de interferencia de fase	Eritrocitos con indentaciones de la membrana (4% por encima del límite superior del intervalo normal)	Necesidad de microscopio de interferencia de fases; los recuentos permiten una amplia gama de mediciones y se correlacionan con los métodos gammagráficos

De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states, *Lancet* 378(9785):86-97, 2011 (Table 1).

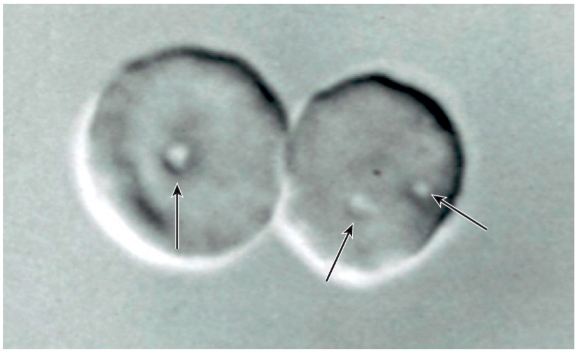

Fig. 514.1 Típicos eritrocitos con «fositas». Se observa un eritrocito con hoyos en esta microscopia de interferencia de fases, reconocible por la típica «fosita» en la membrana celular *(flechas). (De Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states,* Lancet *378[9785]:86-97, 2011, Fig 2.)*

diafragmática causada por la sangre. Los desgarros más importantes provocan hemorragias más graves, con dolores similares y signos de **shock hipovolémico.** Los bazos con esplenomegalia previa (como en los pacientes con mononucleosis infecciosa) son más propensos a la rotura con traumatismos menores. *Los pacientes con una esplenomegalia deberían evitar los deportes de contacto y otras actividades que aumenten el riesgo de traumatismos esplénicos.* La TC con contraste intravenoso es la mejor técnica de imagen para estudiar los traumatismos esplénicos.

El tratamiento de las lesiones capsulares pequeñas consiste en una observación estrecha, prestando atención a las modificaciones de las constantes vitales y a los hallazgos abdominales; se harán determinaciones seriadas de la hemoglobina y se estará preparado para una rápida intervención quirúrgica si la situación del paciente empeora (v. cap. 82). La necesidad de transfusiones de hematíes debería ser mínima (<25 ml/kg/48 horas). Estos pacientes suelen permanecer hospitalizados durante 10-14 días y deben limitar su actividad durante meses. En las hemorragias abdominales más importantes, en caso de inestabilidad clínica o deterioro o cuando se sospechan otras lesiones viscerales, está indicada la laparotomía con o sin esplenectomía. Siempre que sea posible, para conservar parte de la función inmunitaria esplénica deberá sustituirse la esplenectomía total por una parcial o por la reparación del bazo.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía debe limitarse a indicaciones específicas en las que el tratamiento médico es (o ha sido) ineficaz. Entre estas indicaciones se encuentran la rotura esplénica traumática, los defectos anatómicos, las anemias hemolíticas graves dependientes de transfusiones, las citopenias de mecanismo inmunitario, las enfermedades metabólicas de depósito y el hiperesplenismo secundario. *El principal riesgo a largo plazo de la esplenectomía son las infecciones fulminantes tras la esplenectomía (sepsis o meningitis).* Este riesgo es especialmente alto en los niños que tienen menos de 5 años en el momento de la intervención. El riesgo de sepsis es menor en las esplenectomías realizadas por traumatismos, defectos de la membrana eritrocitaria y trombocitopenia inmune (2-4%) que cuando existe una drepanocitosis, una talasemia o una inmunodeficiencia previa (síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Hodgkin) o un bloqueo reticuloendotelial (enfermedades de depósito, anemias hemolíticas graves) (8-30%). El riesgo global es 2-5 por 1.000 pacientes asplénicos y año, con un riesgo a lo largo de la vida de infecciones fulminantes tras la esplenectomía del 5%; más de la mitad de ellas se producen en los 2 años siguientes a la esplenectomía, aunque el riesgo persiste durante toda la vida. La esplenectomía laparoscópica reduce la morbilidad quirúrgica y la estancia hospitalaria.

Las bacterias encapsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae* (>60% de los casos), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* son las responsables de más del 80% de las sepsis postesplenectomía. Puesto que el bazo es el encargado de filtrar la sangre y de las primeras respuestas de anticuerpos, la sepsis (con o sin meningitis) puede progresar rápidamente y provocar la muerte en las 12-24 horas siguientes a su aparición. Los pacientes esplenectomizados febriles deben ser evaluados y recibir un tratamiento antibiótico inmediato eficaz contra los microorganismos mencionados previamente. Este tratamiento se debería iniciar en el domicilio si se demorara el acceso a una asistencia médica definitiva. En tanto no se conozca la sensibilidad específica a los antibióticos y hasta que no se haya descartado la presencia de una meningitis, se recomienda administrar una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxona). Se debe empezar el tratamiento con vancomicina (para cubrir los neumococos resistentes a la penicilina) en función de la gravedad de la enfermedad y la sensibilidad de los neumococos en el hospital. Los pacientes esplenectomizados también tienen mayor riesgo de contraer infecciones por protozoos, como el paludismo o la babesiosis. Pueden desarrollarse infecciones graves tras una mordedura animal (sobre todo por un perro) y se debe a *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi.* Tras una mordedura se deberían administrar antibióticos profilácticos para prevenir una posible sepsis por estos gérmenes (v. cap. 743).

El tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio puede reducir el riesgo de infección postesplenectomía. Es importante confirmar la necesidad de la esplenectomía y, si es posible, posponer la intervención hasta que el niño haya cumplido los 5 años. *Las vacunas conjugadas contra neumococo, meningococo y* H. influenzae *administradas al menos 14 días antes de la esplenectomía pueden reducir la incidencia de sepsis tras esta.* La vacuna heptavalente (PCV7) fue sustituida por la vacuna conjugada de polisacáridos-proteínas neumocócicas 13-valente (PCV13). Por tanto, según cuál fuese la vacuna neumocócica administrada, puede ser recomendable una dosis única de PCV13. Además, la vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente debe administrarse en personas de 2 años o más y se administra una segunda dosis a los 5 años de la primera. La vacuna de la gripe se pone de forma anual, dado que la gripe es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones neumocócicas secundarias. Durante, al menos, 2 años a partir de la esplenectomía o hasta, al menos, los 5 años debe administrarse una profilaxis con penicilina V oral (125 mg 2 veces al día en los niños menores de 5 años; 250 mg 2 veces al día en los de 5 años o más). Aunque el mayor riesgo ocurre en el postoperatorio inmediato, se han descrito casos de muerte muchos años después de la esplenectomía, lo que indica que el riesgo (y la necesidad de profilaxis) podría mantenerse durante toda la vida. En los pacientes que han sufrido una infección neumocócica invasiva o en aquellos con deficiencias inmunitarias subyacentes se debe considerar mantener la profilaxis de por vida. En los niños con drepanocitosis, la profilaxis con penicilina se debe comenzar tan pronto como se establezca el diagnóstico. La profilaxis puede mantenerse hasta la vida adulta en los pacientes de máximo riesgo, incluidos aquellos con antecedentes de sepsis por neumococo, pero la eficacia en este grupo de pacientes de más edad no ha sido bien documentada.

En los pacientes con una lesión traumática se debería plantear la reparación esplénica o la esplenectomía parcial para tratar de conservar la función esplénica. Es posible que la esplenectomía parcial o la *embolización* esplénica parcial sean suficientes para mejorar algunas formas de anemia hemolítica. Hasta el 50% de los niños a quienes se les realiza esplenectomía por un traumatismo presenta una esplenosis espontánea; la *esplenosis quirúrgica* (distribución de múltiples fragmentos pequeños de bazo por todo el abdomen) puede reducir el riesgo de sepsis en los pacientes cuya esplenectomía fue necesaria por un traumatismo. Sin embargo, en ambas situaciones el tejido esplénico que recrece suele tener una mala función.

Además de la sepsis postesplenectomía, los pacientes esplenectomizados pueden sufrir **complicaciones tromboembólicas,** como trombosis arterial y venosa, e hipertensión pulmonar. Estos hallazgos no se relacionan con el motivo por el que hubo que practicar la esplenectomía o con el recuento plaquetario postesplenectomía. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la pérdida de la función de filtración del bazo, que permitiría que los hematíes anormales permanezcan en la circulación y activen la cascada de la coagulación. Se ha descrito la trombosis de la vena porta como complicación de la esplenectomía laparoscópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9
El sistema linfático

Capítulo 515
Anatomía y función del sistema linfático

Michael Kelly, Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

El sistema linfático participa en muchos procesos biológicos, como la homeostasis de fluidos, la absorción de la grasa de la dieta y el inicio de las respuestas inmunitarias específicas. Este sistema está formado por los linfocitos circulantes, los vasos linfáticos, los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, las adenoides, las placas de Peyer y el timo. La *linfa* es un ultrafiltrado de la sangre y pasa a los capilares linfáticos existentes en todos los órganos en los que fluye sangre salvo la médula ósea y la retina. Los capilares linfáticos se unen para formar progresivamente vasos de mayor calibre por los que drenan las distintas regiones del organismo. En su trayecto, los vasos linfáticos llevan la linfa a los *ganglios linfáticos,* en los que se filtra por los sinusoides donde se fagocitan y procesan las partículas sólidas y los microorganismos infecciosos para ser presentados como antígenos a los linfocitos adyacentes. Estas acciones estimulan la producción de anticuerpos, las respuestas de las células T y la secreción de citocinas (v. cap. 149). La linfa termina por retornar a la circulación intravascular.

La composición de la linfa puede variar según el lugar de donde proceda. En general es clara, pero la que drena del intestino puede tener un aspecto lechoso *(quilo)* debido a la presencia de grasas. El contenido de proteínas es intermedio entre el del exudado y el del trasudado. La concentración de proteínas puede aumentar en caso de inflamación o en la linfa procedente del hígado o del intestino. La linfa también contiene un número variable de linfocitos y de células presentadoras de antígenos.

El desarrollo linfático embrionario es un proceso progresivo que comienza en las venas embrionarias, en las que inicialmente se especifican los progenitores de las *células endoteliales linfáticas* (CEL). La diferenciación y la maduración de estos progenitores continúan a medida que forman esbozos a partir de las venas para dar lugar a los sacos linfáticos primitivos, dispersos, de los cuales deriva la mayor parte de los vasos linfáticos. La expresión del gen *PROX1* es importante para la especificación de las CEL y en diversos estudios se ha visto la gran importancia de las vías de transducción de señales de la proteína morfógena del hueso (BMP), Wnt, Notch y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el desarrollo del sistema linfático.

Al contrario de la abundancia de datos que describen el desarrollo de los vasos linfáticos iniciales, se sabe poco sobre el establecimiento de los vasos linfáticos específicos de órgano en fases posteriores. Estudios con tecnología de seguimiento de estirpe sugieren un origen venoso y no venoso de las CEL que dan lugar a los vasos linfáticos específicos de órgano en el mesenterio, la piel y el corazón. Hasta hace poco se pensaba que el encéfalo carecía de linfáticos. Sin embargo, recientemente se han identificado vasos linfáticos que tienen un trayecto paralelo al de los senos de la duramadre. No se ha determinado el origen embrionario de los vasos linfáticos meníngeos. Se sigue investigando activamente sobre si las vías de transducción de señales importantes para el desarrollo temprano son importantes para el desarrollo de las redes linfáticas en los órganos y si las CEL de origen venoso o no venoso responden a la lesión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 516
Alteraciones de los vasos linfáticos

Michael Kelly, Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Las **malformaciones linfáticas (ML)** pueden aparecer aisladas, ser generalizadas o asociarse a síndromes y sobrecrecimiento, y pueden aparecer como malformaciones combinadas con otros tipos vasculares (v. la clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies **[ISSVA];** www.issva.org). Las ML están formadas por conductos linfáticos dilatados o quistes tapizados por células endoteliales linfáticas (CEL). Las ML habitualmente se clasifican por el *tamaño del quiste* (macroquísticas, microquísticas o mixtas) y aparecen con más frecuencia en la cabeza, el cuello y la axila.

La **malformación linfática generalizada (MLG)** se define como la ML multifocal que afecta a partes blandas, vísceras abdominales y torácicas, y a menudo al hueso. La afectación ósea en la MLG generalmente no es progresiva y suele respetar la corteza. Pueden aparecer derrames quilosos que afectan a los espacios pleural, pericárdico y peritoneal.

La **enfermedad de Gorham-Stout (EGS; enfermedad del hueso evanescente)** se caracteriza por una ML que afecta a uno o a múltiples huesos, y da lugar a pérdida progresiva del hueso cortical (también se denomina *síndrome del hueso fantasma*). Las ML a menudo afectan a las partes blandas adyacentes al hueso, lo que hace que en la EGS también haya derrames.

Las **malformaciones linfáticas de conducción central** se asocian a alteración de la motilidad intestinal y, dependiendo de la localización afectada, pueden dar lugar a quilotórax, linfangiectasia pulmonar, ascitis quilosa, enteropatía con pérdida de proteínas, lesiones cutáneas, fuga quilosa y cambios óseos por dilatación de los vasos linfáticos intraóseos. Las ML también se asocian a mutaciones somáticas en *PIK3CA,* que también suelen producir otras malformaciones vasculares y sobrecrecimiento tisular regional.

Genética

Aparecen mutaciones somáticas hiperactivadoras de *PIK3CA* con una frecuencia baja (<10%) en la mayor parte de las ML aisladas y en las ML que forman parte de un síndrome. Estas mutaciones son las mismas mutaciones de *PIK3CA* que se encuentran en muchas neoplasias humanas. No está claro de qué manera estas mismas mutaciones somáticas producen esta diversidad fenotípica. Sin embargo, la activación de *PIK3CA* incrementa la transducción de señales por la vía de AKT/mTOR, lo que probablemente explique la sensibilidad de la mayor parte de las ML al sirolimus.

Tratamiento

La decisión de tratar una ML depende de la localización anatómica, la afectación de estructuras locales y los síntomas. Se recomienda la derivación a una clínica especializada en malformaciones vasculares con experiencia para guiar las decisiones adecuadas sobre pruebas de imagen y tratamiento. En las ML macroquísticas, el tratamiento más eficaz es la **radiología intervencionista** (RI) con la administración de fármacos esclerosantes (OK432, etanol, bleomicina). En las lesiones que afectan a la piel y las mucosas se pueden utilizar tratamientos con láser. Se ha mostrado que el **sirolimus,** un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), es eficaz cuando se utiliza solo o combinado con RI en las ML complicadas o extensas. El propranolol ha sido eficaz en algunos pacientes.

LINFANGIECTASIA

Ya no se considera que la linfangiectasia sea una única entidad y se agrupa como una MLG o como una ML de tipo de canal de acuerdo con la clasificación de la ISSVA. La ML de tipo de canal se puede deber a hipoplasia de la cisterna del quilo, los ganglios linfáticos o los conductos colectores centrales, lo que lleva a la obstrucción del flujo linfático desde los conductos colectores superficiales hasta los centrales, y conduce a dilatación de los vasos superficiales (fig. 516.1). Los síntomas dependen del nivel de la obstrucción y pueden incluir enteropatía con pérdida de proteínas si está afectado el mesenterio, o derrames quilosos si la obstrucción se produce a un nivel superior.

Fig. 516.1 Linfangiograma intraganglionar en un niño de 15 años con una malformación linfática con conducción central y derrames pericárdicos recurrentes. Se ve un flujo estancado en la porción superior, separada, del conducto torácico. La punción directa de la porción terminal muestra una importante dilatación sin vaciado espontáneo.

LINFEDEMA

El linfedema es la tumefacción localizada debida a una reducción del flujo linfático y puede ser primario (congénito) o adquirido. Se considera que los linfedemas *primarios* son ML porque se deben a disgenesia de las redes linfáticas durante el desarrollo temprano. Se puede encontrar linfedema primario en los síndromes de Turner y Noonan, la enfermedad de Milroy (se hereda con un patrón autosómico dominante) y otras alteraciones cromosómicas. El linfedema primario se asocia a mutaciones de múltiples genes, como el gen del receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGFR3), GJC2, PTPN14* y *GATA2* (www.issva.org). La enfermedad de Milroy se debe a mutaciones autosómicas recesivas, dominantes o *de novo* de *VEGFR3.* Las mutaciones de otros genes se asocian a síndromes específicos: *CCBE1* (Hennekam), *FOXC2* (distiquiasis con linfedema), *SOX18* (hipotricosis-telangiectasia-linfedema), *KMT2D/MLL2* y *KDM6A* (Kabuki). El linfedema unilateral o bilateral en las extremidades inferiores de un adolescente puede corresponder a enfermedad de Meige.

La obstrucción adquirida de los vasos linfáticos puede deberse a tumores, fibrosis postirradiación y cicatrización postinflamatoria. La **filariasis** es una causa importante de linfedema en África, Asia y Latinoamérica. La tercera parte de los 120 millones de personas infectadas (principalmente, adolescentes mayores y adultos) tiene edema o hidrocele. La lesión de los vasos linfáticos de mayor tamaño puede hacer que se acumule líquido linfático en el abdomen (ascitis quilosa) o en el tórax (quilotórax).

El linfedema no tratado puede ser incapacitante y se asocia a disfunción inmunitaria, inflamación, fibrosis, sobrecrecimiento de tejido adiposo y **linfangiosarcoma.** Las modalidades terapéuticas actuales intentan reducir la tumefacción localizada mediante masaje, ejercicio y compresión. El **selenio** ha sido un complemento eficaz a la fisioterapia en algunas pacientes adultas después del tratamiento de un cáncer de mama.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

La linfangioleiomiomatosis **(LAM)** se caracteriza por proliferación de las células endoteliales linfáticas y las células musculares lisas en los pulmones, lo que da lugar a obstrucción de las vías respiratorias y los vasos linfáticos, formación de quistes, neumotórax e insuficiencia respiratoria. Inicialmente se puede confundir con asma. La LAM aparece en mujeres jóvenes y se asocia a mutaciones en el gen supresor tumoral de la esclerosis tuberosa *TSC2* en la tercera parte de los casos. El sirolimus estabiliza la función pulmonar, reduce los síntomas y mejora la calidad de vida. Puede ser necesario el trasplante pulmonar.

LINFANGITIS

La linfangitis es la inflamación de los vasos linfáticos que drenan una zona infectada. Hay estrías eritematosas y dolorosas a la palpación que se extienden en sentido proximal desde la zona infectada. Los ganglios regionales también pueden ser dolorosos a la palpación. Los estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus* son los patógenos más habituales y el tratamiento debe incluir antibióticos para tratar estos microorganismos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **517**

Linfadenopatía

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

Los ganglios linfáticos palpables son frecuentes en los pacientes pediátricos. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos se debe a la proliferación de los elementos linfáticos normales o a una infiltración por células malignas o fagocitarias. En la mayoría de los casos, una búsqueda cuidadosa de los antecedentes y una exploración física completa indicarán el diagnóstico correcto.

DIAGNÓSTICO

¿Es la masa un ganglio linfático? Los tumores no linfáticos (costilla cervical, quiste tirogloso, quiste de la hendidura branquial o fístula infectada, higroma quístico, bocio, tumor del músculo esternocleidomastoideo, tiroiditis, absceso tiroideo, neurofibroma) son frecuentes en el cuello y menos en otras regiones. **¿El ganglio linfático se encuentra aumentado de tamaño?** En el recién nacido no suelen palparse ganglios linfáticos. Tras su exposición a los antígenos, el tejido linfático aumenta de volumen. No se considera que estén aumentados en tanto su diámetro no supera 1 cm en el caso de los ganglios cervicales y axilares, y 1,5 cm en los inguinales. Los demás ganglios linfáticos no suelen ser palpables ni se observan en las radiografías simples.

¿Cuáles son las características del ganglio? Los ganglios con infección aguda suelen ser dolorosos a la palpación y también pueden producir eritema y calor en la piel que los cubre. La fluctuación indica la formación de un absceso. Los ganglios *tuberculosos* pueden asociarse formando conglomerados. En las infecciones crónicas no se encuentran muchos de estos signos. Los ganglios tumorales suelen ser duros y no dolorosos y pueden fusionarse o fijarse a la piel o a las estructuras subyacentes. Los tumores y los ganglios afectados por un tumor a menudo están presentes durante más de 2 semanas y se pueden asociar a la extensión local (cambio de la voz, disfagia) o a signos sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos).

¿Las linfadenopatías son localizadas o generalizadas? Las *adenopatías generalizadas* (aumento de tamaño de más de 2 cadenas no contiguas de ganglios linfáticos) se deben a enfermedades sistémicas (tabla 517.1) y a menudo van acompañadas de hallazgos anormales en otros sistemas o aparatos. Por el contrario, las *adenopatías regionales* suelen ser consecuencia de una infección del ganglio afectado, de la zona que drena o de ambos (tabla 517.2). Cuando están producidas por agentes infecciosos distintos de las bacterias, las adenopatías pueden caracterizarse por áreas anatómicas atípicas, una evolución prolongada, una fístula con drenaje, ausencia de infección piógena previa y antecedentes poco habituales (arañazo de gato, exposición a tuberculosis, enfermedad venérea). Un ganglio linfático duro y fijo siempre debe hacer pensar en una neoplasia maligna, con independencia de que existan o no síntomas sistémicos u otros hallazgos físicos anormales.

TRATAMIENTO

La valoración y el tratamiento de la linfadenopatía dependen del factor etiológico probable, deducido de los antecedentes y la exploración física. Muchos pacientes con **adenopatías cervicales** tienen antecedentes de infección viral y no necesitan tratamiento alguno. Si se sospecha una infección bacteriana, estará indicado un tratamiento antibiótico que cubra, al menos, estafilococos y estreptococos. En los pacientes que no responden a los antibióticos orales, demostrado por la tumefacción persistente y la fiebre, se deben administrar antibióticos antiestafilocócicos intravenosos (i.v.). Si no se observa respuesta en 1-2 días o si existen signos de obstrucción de las vías aéreas o toxicidad importante, se debe realizar una TC, una RM o una ecografía cervical. Si

Tabla 517.1 Diagnóstico diferencial de las linfadenopatías generalizadas sistémicas

LACTANTES	NIÑOS	ADOLESCENTES
CAUSAS FRECUENTES		
Sífilis	Infección viral	Infección viral
Toxoplasmosis	VEB	VEB
CMV	CMV	CMV
VIH	VIH	VIH
	Toxoplasmosis	Toxoplasmosis
		Sífilis
CAUSAS RARAS		
Enfermedad de Chagas	Enfermedad del suero	Enfermedad del suero
Leucemia	LES, ARJ	LES, ARJ
Tuberculosis	Leucemia/linfoma	Leucemia/linfoma/enfermedad de Hodgkin
Reticuloendoteliosis	Tuberculosis	Enfermedad linfoproliferativa
Enfermedad linfoproliferativa	Sarampión	Tuberculosis
Enfermedad metabólica por depósito	Sarcoidosis	Histoplasmosis
Enfermedades histiocitarias	Infección fúngica	Sarcoidosis
	Peste	Infección fúngica
	Histiocitosis de células de Langerhans	Peste
	Enfermedad granulomatosa crónica	Reacción a fármacos
	Histiocitosis sinusal	Enfermedad de Castleman
	Reacción a fármacos	

ARJ, artritis reumatoide juvenil (enfermedad de Still); CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p 863.

existe material *purulento,* puede aspirarse guiándose por ecografía o TC, o, si es abundante, puede ser necesaria la incisión y el drenaje. Deben realizarse tinciones de Gram y cultivos a partir del material purulento. Antes del tratamiento, debe documentarse el tamaño de los ganglios afectados y, si no disminuyen en un plazo de 10-14 días, procederse a un nuevo estudio con hemograma completo (HC) y fórmula, títulos para el virus de Epstein Barr, el CMV, *Toxoplasma* y la enfermedad por arañazo de gato, pruebas serológicas de antiestreptolisina O o anti-ADNasa B, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax. Si no son diagnósticas, será conveniente consultar con un especialista en enfermedades infecciosas o en oncología. En caso de fiebre persistente o de origen desconocido, adelgazamiento, sudores nocturnos, localización supraclavicular, masa mediastínica, ganglios duros o adheridos a tejidos subyacentes, se considerará la conveniencia de una biopsia, que también puede estar indicada cuando el ganglio aumenta de tamaño a lo largo de 2 semanas en relación con el tamaño inicial, no disminuye en 4-6 semanas, no recupera su tamaño «normal» en 8-12 semanas o aparecen nuevos signos y síntomas.

Inicialmente puede resultar difícil diferenciar los trastornos benignos de los tumores malignos. Los ganglios indoloros duros y no eritematosos que afectan a múltiples lesiones (incluidos mediastino y abdomen), la hepatomegalia o esplenomegalia, la sudoración nocturna y la pérdida de peso sugieren malignidad o un proceso granulomatoso. La persistencia de los síntomas y las adenopatías durante más de 2 semanas y en determinadas localizaciones (supraclavicular, mediastínica, abdominal) también sugieren tumores malignos. Las citopenias y el aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre se asocian a tumores malignos y a determinados trastornos inflamatorios. La ecografía es útil para distinguir los ganglios malignos de los reactivos. La TC es útil para identificar la afectación de otros órganos y ganglios; la biopsia guiada por ecografía o TC permite determinar la etiología.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 517.2 Localización de las linfadenopatías locales y enfermedades asociadas

CERVICAL
Infección orofaríngea (viral, estreptococos del grupo A o estafilococos)
Infección/infestación del cuero cabelludo (piojos de la cabeza)
Linfadenitis micobacteriana (micobacterias tuberculosas y no tuberculosas)
Infección viral (VEB, CMV, VHH-6)
Enfermedad por arañazo de gato
Toxoplasmosis
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad tiroidea
Enfermedad de Kikuchi
Histiocitosis sinusal (enfermedad de Rosai-Dorfman).
Enfermedad linfoproliferativa autoinmunitaria
Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenopatías cervicales (SFPEAFA)
AURICULAR ANTERIOR
Conjuntivitis
Otra infección ocular
Tularemia oculoglandular
Celulitis facial
Otitis media
Infección viral (especialmente rubéola, parvovirus)
SUPRACLAVICULAR
Neoplasia maligna o infección mediastínica (derecha)
Metástasis de neoplasia maligna abdominal (izquierda)
Linfoma
Tuberculosis
EPITROCLEAR
Infección de la mano o del miembro superior*
Linfoma†
Sarcoidosis
Sífilis
INGUINAL
Infección urinaria
Enfermedad venérea (especialmente sífilis o linfogranuloma venéreo)
Otras infecciones perineales
Infección supurativa de la extremidad inferior
Peste
HILIAR‡
Tuberculosis†
Histoplasmosis†
Blastomicosis†
Coccidioidomicosis†
Leucemia/linfoma†
Enfermedad de Hodgkin†
Neoplasia maligna metastásica*
Sarcoidosis†
Enfermedad de Castleman
AXILAR
Enfermedad por arañazo de gato
Infección del brazo o de la pared torácica
Neoplasia maligna de la pared torácica
Leucemia/linfoma
Brucelosis
ABDOMINAL
Neoplasia maligna
Adenitis mesentérica (sarampión, tuberculosis, *Yersinia,* estreptococos del grupo A)

*Unilateral.

†Bilateral.

‡No palpable, hallazgo en radiografía o TC de tórax.

CMV, citomegalovirus; TC, tomografía computarizada; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus herpes humano 6.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier, p 864.

517.1 Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis necrosante histiocítica)

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una enfermedad rara, generalmente autolimitada, que fue descrita inicialmente en pacientes de ascendencia asiática. En la actualidad se encuentran casos de la enfermedad en todos los grupos étnicos. También se han descrito casos familiares. Se desconoce la etiología, aunque se han propuesto causas virales y bacterianas. También se ha asociado a enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (LES). El diagnóstico diferencial incluye linfoma, tuberculosis y LES. La presentación es variada y puede manifestarse con fiebre de origen desconocido, pero la linfadenitis necrosante histiocítica suele manifestarse inicialmente con adenitis cervical posterior firme y unilateral, fiebre, malestar, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), linfocitosis atípica y leucopenia en niños de 8-16 años. El tamaño de las adenopatías oscila entre 0,5 y 6 cm, son dolorosas espontáneamente o a la palpación en solo el 50% de los casos, pueden ser múltiples y deben diferenciarse de un linfoma. En ocasiones existe afectación de ganglios bilaterales o de la región axilar o supraclavicular. La ecografía habitualmente muestra múltiples ganglios linfáticos cervicales unilaterales conglomerados con tumefacción de la grasa periganglionar y una distribución por tamaños homogénea.

El diagnóstico se establece mediante biopsia del ganglio linfático. Entre las características histológicas se observa necrosis con cariorrexis, infiltrado histiocítico y células dendríticas plasmocitoides, con reactividad nuclear para CD123 y TCL1, y ausencia de neutrófilos. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto por lo general se resuelve espontáneamente en 6 meses, aunque se han producido recidivas hasta 16 años después. El tratamiento con corticoides sistémicos se reserva para los pacientes con síntomas graves. En raras ocasiones, la enfermedad puede ser mortal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

517.2 Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Rosai-Dorfman, infrecuente, benigna y generalmente autolimitada, es una histiocitosis diferente a la histiocitosis de células de Langerhans que posee una distribución mundial, pero es más frecuente en África y el Caribe. La etiología es desconocida, pero se sospecha la existencia de una alteración de la función inmunitaria. No se trata de una única entidad, sino de un patrón, y se puede asociar a neoplasias y enfermedades inmunitarias. Puede ser esporádica o asociarse a enfermedades hereditarias. Algunos pacientes tienen variantes génicas de los genes *KRAS* y *MAP2K1*. Los pacientes presentan adenopatías cervicales indoloras, bilaterales, de gran tamaño, móviles, junto a un cuadro de fiebre, leucocitosis, elevación de la VSG y elevación policlonal de la inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia). Con frecuencia presentan sudores nocturnos y pérdida de peso. Raramente se presenta al nacer o en hermanos, y afecta más a varones que a mujeres.

Puede existir afectación de otras cadenas linfáticas en la histiocitosis sinusal. La afectación de otras estructuras diferentes a los ganglios linfáticos se produce en, aproximadamente, el 40% de los casos. Se ha descrito afectación de partes blandas en muchos sistemas del organismo, pero los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, seguida de la cavidad nasal, los senos, el paladar, la órbita, el hueso y el sistema nervioso central. En ocasiones existen autoanticuerpos contra los eritrocitos o la membrana sinovial. La biopsia, en la que se observan histiocitos pálidos con linfocitos fagocitados **(emperipolesis)** y la inmunorreactividad para la proteína S100 en los histiocitos grandes, junto con las características clínicas esperadas resultan diagnósticas. A menudo hay abundantes células positivas para IgG4. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la histiocitosis de células de Langerhans, los síndromes mieloproliferativos, el síndrome de hiper-IgG4 y el linfoma.

Esta enfermedad autolimitada no suele precisar tratamiento. Sin embargo, la enfermedad de Rosai-Dorfman puede recurrir durante muchos años. La enfermedad es más generalizada, con mayores tasas de letalidad, cuando se asocia a enfermedades autoinmunitarias. Las exacerbaciones o la enfermedad con riesgo vital o que ponga en riesgo algún órgano responden al tratamiento con prednisona. Los casos que no responden han sido tratados mediante la extirpación quirúrgica. La radioterapia puede ser útil en la enfermedad orbitaria refractaria al tratamiento. El tratamiento con fármacos inmunomoduladores, como el interferón α, la 2-clorodesoxiadenosina, la clofarabina, el imatinib, el sirolimus y el rituximab, ha sido eficaz en algunos pacientes. El tratamiento con antibióticos y la quimioterapia han resultado ineficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

517.3 Enfermedad de Castleman

Richard L. Tower II y Bruce M. Camitta

La enfermedad de Castleman es un infrecuente trastorno linfoproliferativo de linfocitos B, también denominado **hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos.** La etiología subyacente es desconocida, aunque se ha identificado una asociación con el virus del herpes humano 8. El VHH-8 puede estimular la producción excesiva de interleucina 6 (IL-6). Hay disminución del número y/o la función de los linfocitos T citolíticos naturales invariantes. La enfermedad suele presentarse en adolescentes o en adultos jóvenes. El aumento de tamaño de un solo ganglio linfático, con mayor frecuencia en el mediastino o el abdomen, es la forma de presentación localizada más frecuente. Otros pacientes pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. El tratamiento pasa por la cirugía y/o la radioterapia.

La **enfermedad de Castleman multicéntrica** es una enfermedad linfoproliferativa sistémica de linfocitos B que se manifiesta con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, fiebre, anemia, sobreexpresión de IL-6 e hipergammaglobulinemia policlonal. La enfermedad de Castleman multicéntrica puede asociarse con la infección por el VIH, enfermedades autoinmunes asociadas con linfadenopatías y el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas M y lesiones cutáneas). Una manifestación poco habitual es el **síndrome TAFRO,** constituido por trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticular y organomegalia. El linfoma no hodgkiniano puede ser concurrente o puede aparecer como resultado de la progresión de la enfermedad. No existe ningún tratamiento estándar para la enfermedad de Castleman multicéntrica. La deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) puede simular la enfermedad de Castleman. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la quimioterapia, los corticoides, los anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab), los anticuerpos monoclonales contra la IL-6 (siltuximab), los anticuerpos antirreceptor de IL-6 (tocilizumab), los fármacos antivirales o el interferón α. La quimioterapia utilizada para los linfomas difusos de linfocitos B grandes y/o el rituximab constituye en la actualidad el tratamiento utilizado con mayor frecuencia y ha logrado remisiones duraderas. El ganciclovir es el fármaco antiviral más activo. Los corticoides y los tratamientos anti-IL-6 proporcionan alivio sintomático, pero los síntomas reaparecen frecuentemente tras suspender el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Cáncer y tumores benignos

PARTE XXI

Capítulo 518

Epidemiología del cáncer infantil y del adolescente

Barbara L. Asselin

El cáncer es poco frecuente en pacientes menores de 20 años, con una incidencia anual ajustada por edad de 18,3 por 100.000 niños de 0-19 años, lo que supone tan solo alrededor del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en un año en Estados Unidos o una estimación de 16.000 casos nuevos al año en 2017. Esto corresponde a una probabilidad de casi 1 de 300 de presentar cáncer a la edad de 20 años. Aunque las tasas de supervivencia relativa a los 5 años han mejorado del 61% en 1975-1977 al 84,8% en 2010 en todos los grupos de edad de 0-19 años (fig. 518.1), las **neoplasias malignas** siguen siendo la causa principal de mortalidad por enfermedad (no por lesiones) (12%) en las personas de 1-19 años, con 1.800-1.900 muertes por cáncer al año en Estados Unidos en niños y adolescentes de 0-19 años. La contribución relativa del cáncer a la mortalidad global en lactantes de 0-1 año y en adolescentes de 15-19 años es menor que en niños de 1-14 años. La notable mejoría de la supervivencia en los últimos 35 años se atribuye principalmente a avances en el tratamiento y a la incorporación a estudios clínicos de la mayoría de los pacientes. Se están llevando a cabo diversos estudios clínicos cooperativos multicéntricos para investigar tratamientos y vías novedosas para mejorar todavía más las tasas de supervivencia y disminuir las complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento. Dado que el número de pacientes que sobreviven va en aumento, las investigaciones clínicas están centrándose también en la calidad de vida de los supervivientes y en los resultados a largo plazo del tratamiento en niños y adultos que han sobrevivido a un cáncer en la infancia. El **National Cancer Institute** (NCI) calculó que en 2010 había más de 300.000 personas vivas (en todos los grupos de edad) que habían sobrevivido a un cáncer en la infancia, con 1 de cada 810 personas menores de 20 años y 1 de cada 1.000 personas de 20-39 años en Estados Unidos.

Los cánceres infantiles difieren ampliamente de los del adulto tanto en el pronóstico como en la distribución por histología y localización. Los **cánceres linfohematopoyéticos** (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) suponen alrededor del 40%, los **cánceres del sistema nervioso central** alrededor del 30% y los **tumores embrionarios** y los **sarcomas** alrededor del 10% de las categorías generales de cánceres infantiles (tabla 518.1). Por el contrario, los **tumores epiteliales** de órganos como el pulmón, el colon, la mama y la próstata, que se ven a menudo en los adultos, no suelen ser malignos en la infancia. Los patrones de incidencia en la infancia muestran dos picos: en la primera infancia y en la adolescencia (fig. 518.2). Durante el primer año de vida, los *tumores embrionarios* más frecuentes son el neuroblastoma, el nefroblastoma (tumor de Wilms), el retinoblastoma, el rabdomiosarcoma, el hepatoblastoma y el meduloblastoma (figs. 518.3 y 518.4). Estos tumores son mucho menos frecuentes en niños mayores y en adultos después de que los procesos de diferenciación celular se hayan ralentizado considerablemente. La incidencia de tumores embrionarios, leucemias agudas, linfomas no Hodgkin y gliomas es más alta entre los 2 y los 5 años de edad. A medida que los niños crecen, aumenta la incidencia de cánceres óseos, enfermedad de Hodgkin, cánceres de células germinales gonadales (carcinoma testicular y ovárico) y otros carcinomas. La adolescencia es un periodo de transición entre los cánceres frecuentes de la primera infancia y los carcinomas característicos de la edad adulta (fig. 518.4).

Las tasas de incidencia también varían por *sexo* (por lo general, más altas en niños que en niñas), *raza/etnia* (más frecuentes en blancos) y entre países (datos recopilados por la International Agency for Research in Cancer de Lyon, Francia, http://www.iarc.fr/). Estas variaciones no se comprenden bien, pero probablemente reflejan diferencias en la predisposición genética y en las exposiciones ambientales relacionadas con causas y factores de riesgo de cáncer conocidos y desconocidos (tabla 518.2). Durante las últimas 4 décadas, 1975-2014, ha habido un cierto aumento en la incidencia en niños y adolescentes diagnosticados con cáncer, especialmente de leucemia y entre los adolescentes. Curiosamente, entre 1980 y 2010 se observó un aumento similar de la incidencia de neoplasias diagnosticadas en la niñez en un estudio de registro poblacional internacional en el que participaron 62 países. Entre las razones que se postulan para explicar estos aumentos se incluyen, entre otras, la mejora del diagnóstico, el mejor mantenimiento de los registros y el desarrollo de registros de datos. Se necesita un análisis adicional de las tendencias entre las subpoblaciones, las variaciones geográficas y las tasas de incidencia en los países de ingresos altos frente a los de ingresos bajos para aclarar el papel de la *ascendencia genética,* los *factores ambientales* y la *tecnología* como explicaciones de estas tendencias temporales del cáncer en los niños.

El cáncer infantil comprende una amplia variedad de tumores malignos, denominados «cánceres», y no malignos originados por alteraciones de procesos genéticos implicados en la regulación del desarrollo y del crecimiento celular. Aunque muchos trastornos genéticos están asociados a un aumento del riesgo de cáncer infantil, se cree que estos trastornos suponen el 8-10% de todos los casos (v. cap. 519). Los trastornos genéticos de la línea germinal más notables que predisponen al cáncer infantil son el síndrome de Li-Fraumeni (P53), la neurofibromatosis tipo 1 y 2, el síndrome de Down, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la xerodermia pigmentosa, la ataxia-telangiectasia y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide. Las guías de consenso para la vigilancia de los síndromes de predisposición al cáncer pediátrico se desarrollaron durante un taller del Pediatric Cancer Working Group de la **American Association for Cancer Research** (AACR) y están disponibles en línea a través del sitio web de libre acceso de la revista de la AACR (http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/11). Las diferencias en los patrones de incidencia de cánceres infantiles individuales en todo el mundo implican factores de riesgo genéticos y epidemiológicos adicionales que siguen siendo desconocidos.

En comparación con los tumores epiteliales del adulto, una proporción muy pequeña de los cánceres infantiles puede explicarse por **exposiciones ambientales** conocidas (v. tabla 518.2). La exposición a radiación ionizante y a varios antineoplásicos explican solo un número bajo de casos en la infancia (v. cap. 736). No se ha confirmado la asociación entre exposiciones fetales y cáncer infantil, con excepción del tratamiento con dietilestilbestrol durante el embarazo asociado a adenocarcinoma vaginal en las hijas adolescentes. Las exposiciones ambientales estudiadas, sin pruebas convincentes de un papel causal, son los campos electromagnéticos de frecuencia no ionizantes, los pesticidas, la exposición química laboral parental, los factores alimentarios, la fecundación *in vitro* y el tabaquismo pasivo. En los virus asociados con algunos cánceres infantiles, como los **poliomavirus** (BK, JC, SV40) asociados a cáncer cerebral y el **virus de Epstein-Barr** (VEB) al linfoma no Hodgkin, no está clara la importancia causal.

La etiología del cáncer en la infancia sigue siendo bastante desconocida, y los estudios epidemiológicos demuestran que los mecanismos probables son multifactoriales, posiblemente como resultado de interacciones potenciales entre caracteres de predisposición genética y exposiciones ambientales. Los estudios en curso están investigando el papel de los **polimorfismos** de genes que codifican enzimas que funcionan en la activación o en el metabolismo de xenobióticos, la protección celular contra el estrés oxidativo, la reparación de ADN y/o la modulación inmunitaria.

El tratamiento curativo mediante quimioterapia, radioterapia y/o cirugía puede afectar de manera adversa en el desarrollo del niño y provocar efectos biológicos y psicosociales graves a largo plazo en la infancia y en la edad adulta. Los posibles efectos adversos tardíos son: segundos tumores secundarios, mortalidad precoz, esterilidad, talla baja, miocardiopatía, fibrosis pulmonar, osteoporosis, disfunción neurocognitiva, trastornos afectivos y alteración de la función social. Se ha aprendido mucho sobre la incidencia de efectos tardíos gracias a los estudios de cohortes multicéntricos de gran tamaño como el **Childhood Cancer Survivor Study,** un estudio en marcha sobre las consecuencias biológicas y psicosociales en supervivientes, que ha proporcionado datos para elaborar guías de

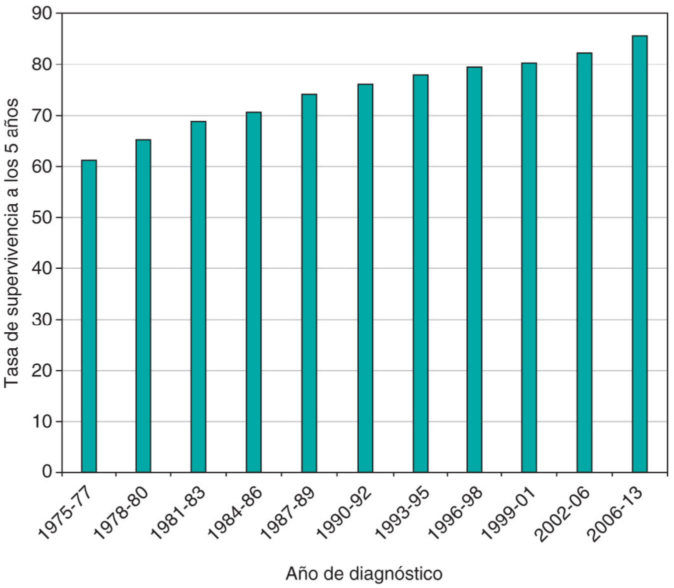

Fig. 518.1 **Tasas de supervivencia a los 5 años (%) según el año de diagnóstico de todos los cánceres en niños de 19 años o más.** La diferencia entre los periodos 1975-1977 y 2006-2013 es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Las tasas se basan en el seguimiento de los pacientes hasta el 2014 de la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). *(Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors:* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, *Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)*

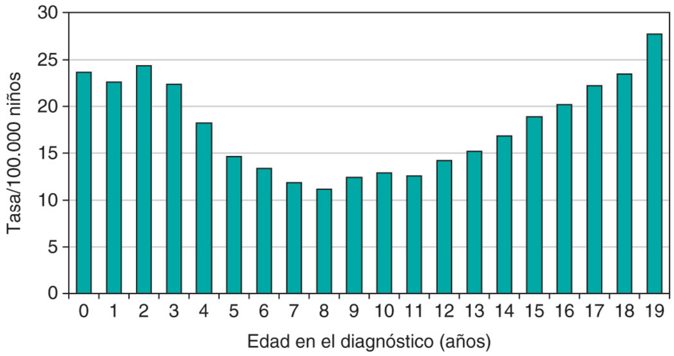

Fig. 518.2 **Tasas de incidencia de cáncer específicas para la edad por cada 100.000 niños en Estados Unidos.** Tasas basadas en datos de 2010-2014 de la base de datos SEER. *(Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors:* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, *Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de la SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)*

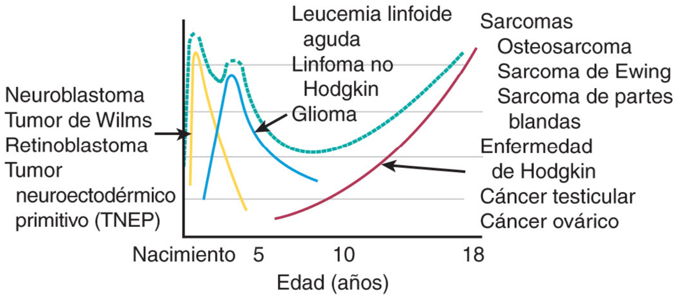

Fig. 518.3 **Incidencia generalizada de los tipos más frecuentes de cáncer en los niños según la edad.** La línea de puntos corresponde a la incidencia acumulada de todos los cánceres. *(Por cortesía de Archie Bleyer, MD.)*

Tabla 518.1 Incidencia ajustada por edad y tasa de supervivencia de las neoplasias malignas según el tipo de tumor en niños estadounidenses

	TASAS DE INCIDENCIA ANUAL POR 1 MILLÓN DE NIÑOS, 2010-2014					SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%), EDAD EN EL DIAGNÓSTICO ≤19 AÑOS, 2004-2011
	<1 años	1-4 años	5-9 años	10-14 años	15-19 años	
Todos los cánceres combinados	234	219	128	142	228	83
Leucemia (LLA/LMA)	51 (20/21)	93 (78/11)	44 (37/5)	35 (23/8)	36 (19/10)	83,5 (88/64)
Linfoma (Hodgkin)	— (—)	8 (1)	16 (4)	26 (11)	49 (30)	93 (97)
Tumores del SNC	42	50	45	43	55,5	74
Neuroblastoma	51	21	4	1	1	78,5
Neuroblastoma/Wilms (carcinoma renal)	14 (—)	19,5 (—)	5,5 (—)	0,6 (0,6)	— (1,8)	90,5
Hueso	—	2	6	14	14	71,5
Sarcomas de partes blandas	16	11	9	12	16	72
Retinoblastoma	28	9	—	—	—	95
Hepatoblastoma (carcinoma hepático)	13 (—)	6 (—)	— (—)	— (0,8)	— (0,8)	84
Tumores de células germinales	20,5	3,54	3	7	31,5	92
Cáncer epitelial maligno	—	2	5	17	54 (29*/10†)	92 (99,5*/95†)

Basada en la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC). Las tasas son por millón de niños y están ajustadas por edad a la población estándar estadounidense del año 2000.

*Carcinoma tiroideo

†Melanoma maligno.

—, indica que no fue posible calcular la tasa con menos de 16 casos por periodo de tiempo. LLA, leucemia linfoide aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; SNC, sistema nervioso central.

Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*, Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.

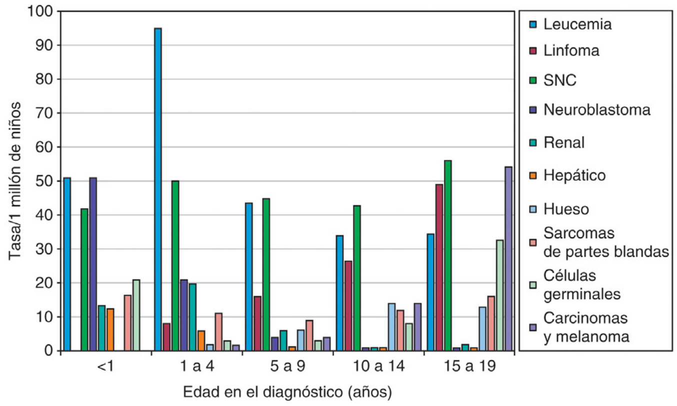

Fig. 518.4 **Tasas de incidencia de cáncer de SEER por cada millón de niños según la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC) y edad de menos de 20 años.** SNC, sistema nervioso central. *(Datos recopilados de Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors:* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, *Section 29, Bethesda, MD, National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Basada en la presentación de datos de SEER de noviembre de 2016, publicados en la página web de SEER, abril de 2017.)*

Tabla 518.2 Factores de riesgo conocidos de algunos cánceres infantiles

TIPO DE CÁNCER	FACTOR DE RIESGO	COMENTARIOS
Leucemia linfoide aguda	Radiación ionizante	Aunque principalmente tiene trascendencia histórica, la exposición prenatal a los rayos X diagnósticos aumenta el riesgo. También aumenta el riesgo la irradiación terapéutica para el cáncer
	Raza	Dos veces más frecuente en los niños blancos que en los negros en Estados Unidos
	Factores genéticos*	El síndrome de Down se asocia a un incremento del riesgo por 10 o por 20 La NF1, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia, mutaciones de *TP53* y la histiocitosis de células de Langerhans, entre otros, están asociados a riesgo elevado
	Peso al nacimiento	>4 kg aumenta el riesgo
Leucemias mieloides agudas	Fármacos antineoplásicos	Los fármacos alquilantes y las epipodofilotoxinas aumentan el riesgo
	Factores genéticos*	Fuerte relación con síndrome de Down y NF1 La monosomía 7 familiar y otros síndromes genéticos también aumentan el riesgo
Cánceres cerebrales	Radioterapia craneal	Con excepción de la radioterapia contra el cáncer, los riesgos mayores relacionados con tratamientos radiactivos son ya únicamente de interés histórico
	Factores genéticos*	La NF1 está fuertemente asociada a gliomas ópticos y menos a otros tumores del sistema nervioso central La esclerosis tuberosa y otros síndromes genéticos aumentan el riesgo
Enfermedad de Hodgkin	Antecedente familiar	Los gemelos monocigotos y hermanos de casos tienen riesgo elevado
	Infecciones	El VEB aumenta el riesgo
Linfoma no Hodgkin	Inmunodeficiencia	Los trastornos de inmunodeficiencia congénita o adquirida y los tratamientos inmunosupresores aumentan el riesgo
	Infecciones	El VEB se relaciona con el linfoma de Burkitt en África
Osteosarcoma	Radiaciones ionizantes	La radioterapia contra el cáncer y la exposición intensa al radio aumentan el riesgo
	Quimioterapia	Los fármacos alquilantes aumentan el riesgo
	Factores genéticos*	Aumento claro del riesgo en el síndrome de Li-Fraumeni y el retinoblastoma hereditario
Sarcoma de Ewing	Raza	Los niños blancos tienen una incidencia 9 veces mayor que los niños negros en Estados Unidos
Neuroblastoma		Neurocristopatías
Retinoblastoma	Factores genéticos*	Sin otros factores de riesgo confirmados
Tumor de Wilms	Anomalías congénitas	La aniridia, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y otros trastornos genéticos y congénitos aumentan el riesgo
	Raza	La incidencia en niños asiáticos es alrededor de la mitad que en niños blancos y negros
Rabdomiosarcoma	Anomalías congénitas y trastornos genéticos	El síndrome de Li-Fraumeni y la NF1 pueden aumentar el riesgo Existe cierta coincidencia con defectos congénitos graves
Hepatoblastoma	Factores genéticos*	El síndrome de Beckwith-Wiedemann, la hemihipertrofia, el síndrome de Gardner y un antecedente familiar de poliposis adenomatosa aumentan el riesgo
Tumores malignos de células germinales	Criptorquidia	La criptorquidia es un factor de riesgo de tumores de células germinales testiculares

*Véase el capítulo 519, tabla 519.2.
NF1, neurofibromatosis tipo 1; VEB, virus de Epstein-Barr.
Adaptada de Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, editors: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States, 1975-1995,* SEER Program, NIH Pub No 99-4649, Bethesda, MD, 1999, National Cancer Institute. La publicación y los datos adicionales están disponibles en la página web de SEER (http://www.seer.cancer.gov).

asistencia clínica para los que han sobrevivido (http://www.survivors-hipguidelines.org).

Dada la escasa frecuencia relativa de algunos tipos específicos de cáncer infantil, y la tecnología avanzada y la experiencia necesarias para diagnosticar, tratar y vigilar los efectos tardíos, todos los niños con cáncer deben tratarse con protocolos clínicos unificados en centros sanitarios de investigación clínica infantil siempre que sea posible. Para promover dicho tratamiento, el **Children's Oncology Group** es un consorcio de investigación multicéntrico que facilita la investigación cooperativa clínica, biológica y epidemiológica en más de 200 centros sanitarios afiliados en Estados Unidos, Canadá y otros países (http://childrensoncologygroup.org/). La participación coordinada en estos estudios de investigación ha sido uno de los factores principales del aumento de la supervivencia en muchos niños con cáncer. Dichas iniciativas en marcha son esenciales para conocer mejor la etiología de los cánceres infantiles, alargar la supervivencia de los que tienen peor pronóstico y mejorar la calidad de vida de los supervivientes.

MODIFICACIÓN DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER

Los pediatras tienen la oportunidad excepcional de enseñar a los niños y adolescentes, y a sus progenitores, las medidas para prevenir el cáncer. Son pocas las causas ambientales reconocidas de cáncer infantil que se pueden evitar o contrarrestar. Un ejemplo es la vacuna de la **hepatitis B,** que disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular en la adolescencia y en la edad adulta, otro es la vacuna del **virus del papiloma humano** (VPH), que previene el cáncer de cuello uterino y canceres anales y de orofaringe positivos para el VPH. La asociación entre exposición acumulativa a la radiación por pruebas diagnósticas radiológicas frecuentes como TC y el aumento del riesgo de cáncer años después preocupan mucho a los pediatras. Están evaluándose directrices para asegurar el uso clínico seguro de pruebas de diagnóstico por imagen (http://www.imagegently.org/). Un objetivo de la pediatría es *enseñar a los niños a adoptar estilos de vida saludables para reducir su riesgo de cáncer durante la vida adulta,* como evitar el tabaco, el alcohol, las dietas ricas en grasas y la obesidad. Cuanto antes adopten estos hábitos, mayor será el beneficio a lo largo de la vida y la probabilidad de conseguirlo y mantenerlo durante la vida adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 519

Biología celular y molecular del cáncer

Kristopher R. Bosse y Stephen P. Hunger

El cáncer es un complejo de enfermedades originadas por alteraciones que pueden producirse en una amplia variedad de genes. Múltiples mutaciones, algunas de la línea germinal pero la mayoría adquiridas (somáticas), son necesarias para que las células se vuelvan completamente malignas. Estas mutaciones provocan alteraciones en los procesos celulares normales que controlan la proliferación y la supervivencia de las células, como la transducción de señal, la regulación del ciclo celular, la reparación de ADN, la diferenciación y el crecimiento celular, la regulación de la traducción, la senescencia y la apoptosis (muerte celular programada).

GENES IMPLICADOS EN LA ONCOGENIA

En el desarrollo del cáncer están implicadas dos clases principales de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los **protooncogenes** son genes celulares importantes para la función celular normal y codifican distintas proteínas, como los factores de transcripción, los factores de crecimiento y los receptores del factor de crecimiento. Estas proteínas son componentes fundamentales del mecanismo de transducción de la señal que regula el crecimiento, la división y la diferenciación celular. Los protooncogenes pueden alterarse para formar **oncogenes** (genes que, una vez traducidos, pueden ocasionar la transformación maligna de una célula).

Los oncogenes pueden dividirse en cinco clases diferentes según su mecanismo de acción. Los cambios en alguno de estos componentes celulares normales pueden producir un crecimiento celular disregulado. Algunos oncogenes codifican **factores de crecimiento** que se unen a un receptor y estimulan la producción de una proteína. Otros oncogenes codifican **receptores del factor de crecimiento,** los cuales son proteínas en la superficie celular. Cuando los factores de crecimiento se unen a un receptor del factor de crecimiento, pueden activarlo o desactivarlo. Las modificaciones mutacionales o postraduccionales del receptor pueden provocar que un receptor permanezca continuamente activado con el consiguiente crecimiento desregulado. Los **transductores de señal** o efectores forman otra clase. Los transductores de señal son responsables de llevar la señal desde el receptor en la superficie celular hasta el núcleo celular. Los **factores de transcripción** son moléculas que se unen a zonas específicas del ADN y controlan la transcripción. *MYC y MYCN* son ejemplos de un factor de transcripción que, cuando se activa por mutación o amplificación, produce una sobreestimulación de la división celular. La última clase de oncogenes son los que **interfieren con la apoptosis.** Las células que ya no responden a la señal de muerte celular pueden conducir a una proliferación celular incontrolada.

Los tres mecanismos principales por los que se activan los protooncogenes son **amplificación, mutación** y **translocación** o **deleción intersticial** (tabla 519.1). *MYC o MYCN,* que codifican las proteínas que regulan la transcripción, son un ejemplo de protooncogén activado mediante amplificación. Los pacientes con neuroblastoma en los que el gen *MYCN* está amplificado 10-300 veces tienen peor pronóstico. Las mutaciones puntuales pueden activar también los protooncogenes. El protooncogén *NOTCH1* codifica un receptor unido a la membrana que es parte integral de las vías de destino y diferenciación de la célula durante el desarrollo normal y que se somete a una división proteolítica en la activación inducida por el ligando, de modo que la proteína puede entrar en el núcleo y activar la transcripción del gen diana. *NOTCH1* está mutado en al menos el 50% de las leucemias linfoblásticas agudas de células T, y da como resultado una proteína constitutivamente activada importante en la leucemogénesis.

El tercer mecanismo por el que se activan los protooncogenes es la translocación cromosómica o la deleción intersticial. En algunas leucemias y linfomas, las secuencias controladoras del factor de transcripción cambian de posición para situarse delante de los genes para los receptores de linfocitos T o las inmunoglobulinas, provocando una transcripción desregulada de estos genes y leucemogénesis. Un ejemplo destacable son las translocaciones que ponen al *c-MYC* bajo el control del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas *(IGH),* los genes de la cadena ligera kappa *(IGκ)* o lambda *(IGλ)* en el **linfoma de Burkitt.** Las translocaciones cromosómicas que unen genes de dos cromosomas diferentes o deleciones o inversiones intersticiales dentro de un cromosoma pueden también dar lugar a **genes de fusión;** la transcripción del gen de fusión conlleva la producción de una proteína híbrida con actividad nueva y potencialmente oncógena. Algunos ejemplos de cánceres asociados a genes de fusión son los tumores sólidos infantiles, el **sarcoma de Ewing [t(11;22)]** y el **rabdomiosarcoma alveolar [t(2;13) o t(1;13)].** Estas translocaciones provocan nuevas transcripciones del ARN mensajero que son útiles como marcadores diagnósticos. La translocación mejor conocida en la leucemia es el **cromosoma Filadelfia t(9;22),** que produce la proteína BCR/ABL1 presente en la leucemia mieloide crónica y subtipos específicos de leucemia linfoblástica aguda. BCR-ABL1 es una tirosina cinasa activa. Además, la proteína se localiza en el citoplasma en vez de en el núcleo, exponiendo la cinasa a una variedad nueva de sustratos

Otro mecanismo implicado en la oncogenia es la alteración de la regulación de los genes supresores tumorales. Los genes supresores tumorales son reguladores importantes del crecimiento celular y de la apoptosis. Se denominan oncogenes *recesivos* porque, para la expresión de un fenotipo maligno, es necesaria la inactivación de ambos alelos de un gen supresor tumoral.

El modelo de desarrollo del cáncer «por dos impactos» de Knudson estaba basado en el retinoblastoma tumoral del ojo, que se desarrolla a una edad significativamente más joven en niños con la forma familiar frente a la forma esporádica de la enfermedad, y en que los tumores a menudo eran multifocales en los casos familiares pero casi siempre unifocales en los casos esporádicos. Knudson postuló que los casos esporádicos de retinoblastoma requerían mutaciones somáticas para inactivar ambas copias de un gen, mientras que, en los casos familiares, los niños deben heredar un alelo inactivado de un progenitor y, por consiguiente, solo es necesaria la inactivación somática del único alelo normal restante. Esta hipótesis se demostró 15 años más tarde con el descubrimiento del gen *RB* supresor de tumores.

La **TP53** es otra proteína supresora tumoral importante, denominada «guardián del genoma» porque detecta la presencia de daño cromosómico y

Tabla 519.1 Activadores de oncogén de tumores infantiles

MECANISMO	CROMOSOMA	GENES	FUNCIÓN DE PROTEÍNA	TUMOR
Translocación cromosómica	t(9;22)	*BCR-ABL1*	Tirosina cinasa híbrida	LMC, LLA
	t(1;19)	*TCF3 (E2A)-PBX1*	Factor de transcripción híbrido	LLA
	t(8;14)	*MYC-IGH*	Factor de transcripción	Linfoma de Burkitt
	t(15;17)	*PML-RARα*	Factor de transcripción híbrido	LPMA
	11q23 y otros (alrededor de 50 patrones de fusión)	*KMT2A (MLL)*	Regulación de la expresión génica	Leucemia infantil, LLA, LMA, leucemias relacionadas con el tratamiento
	t(12;21)	*ETV6-RUNX1*	Proteína híbrida	LLA
	t(2;13) o t(1,13)	*PAX3* o *7-FOXO1*	Factor de transcripción	Rabdomiosarcoma
	t(11;22)	*EWS-FLI1*	Factor de transcripción	Sarcoma de Ewing
Amplificación de gen	2p	*MYCN*	Factor de transcripción	Neuroblastoma
	7p	*EGFR*	Receptor del factor de crecimiento, tirosina cinasa	Glioblastoma, cáncer de pulmón
Mutación puntual	1p o 12p	*NRAS* o *KRAS*	Guanosina trifosfatasa	LMA, LLA, LMMJ, rabdomiosarcoma, neuroblastoma
	10q	*RET*	Tirosina cinasa	NEM2
	2p	*ALK*	Tirosina cinasa	Neuroblastoma
	9q	*NOTCH1*	Receptor transmembrana	LLA

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; LPMA, leucemia promielocítica aguda; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

evita que la célula se divida hasta que se hayan realizado las reparaciones. En presencia de daño a pesar de la reparación, TP53 inicia la apoptosis y la célula muere. Más del 50% de todos los tumores tienen proteínas TP53 anómalas. Las mutaciones en el gen *TP53* son importantes en muchos cánceres, como el carcinoma de mama, colorrectal, pulmonar, esofágico, gástrico, ovárico y prostático, así como los gliomas, los sarcomas y algunas leucemias.

SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Varios síndromes están asociados a un aumento del riesgo de presentar cánceres, que pueden caracterizarse por mecanismos diferentes (tabla 519.2). Uno de estos mecanismos es la *inactivación de genes supresores tumorales* como *RB* en el **retinoblastoma familiar.** Cabe destacar que los pacientes con retinoblastoma en los que está inactivado uno de los alelos en todas las células, tienen también un riesgo muy alto de presentar un osteosarcoma. También se ha descrito un síndrome familiar, el **síndrome de Li-Fraumeni,** en el que se hereda un alelo *TP53* mutante, en pacientes con sarcomas, leucemias, carcinoma adrenocortical y cánceres de mama, hueso, pulmón y encéfalo. La **neurofibromatosis (NF)** es una enfermedad caracterizada por la proliferación de células originadas en la cresta neural. Los pacientes con NF tienen un riesgo más alto de desarrollar tumores del sistema nervioso, cáncer de mama, leucemia, feocromocitoma y otros tumores. La NF se hereda con carácter autosómico dominante, aunque el 50% de los casos carecen de antecedente familiar y pueden ser secundarios a la tasa elevada de mutaciones espontáneas del gen *NF1*.

Un segundo mecanismo responsable de una predisposición hereditaria a desarrollar cáncer implica *defectos en la reparación del ADN.* Los síndromes asociados a un número excesivo de cromosomas rotos causados por defectos de reparación son el **síndrome de Bloom** (talla baja, eritema telangiectásico fotosensible), la **ataxia-telangiectasia** (ataxia infantil con degeneración neuromotora progresiva, telangiectasias oculares) y la **anemia de Fanconi** (talla baja, anomalías óseas y renales, pancitopenia). Como consecuencia de la alteración de la capacidad para reparar defectos cromosómicos, las células acumulan ADN anómalo que conduce a una tasa significativamente alta de cáncer, especialmente de leucemia. La **xerodermia pigmentosa** aumenta del mismo modo el riesgo de cáncer de piel, debido a los defectos en la reparación del ADN dañado por la luz ultravioleta. Estos trastornos tienen un patrón autosómico recesivo.

El tercer tipo de predisposición hereditaria al cáncer se caracteriza por *defectos en la vigilancia inmunitaria.* Este grupo comprende pacientes con **síndrome de Wiskott-Aldrich,** inmunodeficiencia combinada grave, inmunodeficiencia variable común y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Los cánceres más frecuentes en estos pacientes son los linfomas y las leucemias. Las tasas de curación de los niños inmunodeprimidos con cáncer son mucho más bajas que las de los niños inmunocompetentes con cánceres similares, lo que indica la participación del sistema inmunitario en el tratamiento y en la prevención del cáncer.

Los **estudios de asociación del genoma completo (GWAS)** en una diversa gama de tumores infantiles, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el neuroblastoma, han definido **polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)** comunes en genes que están asociados con la predisposición al cáncer y definen colectivamente regiones del genoma que son críticas en la carcinogénesis. Estas alteraciones pueden ocurrir en las regiones codificantes o no codificantes del genoma y normalmente conducen a un aumento relativamente modesto del riesgo de cáncer (2-10 veces más) comparado con los síndromes de susceptibilidad al cáncer vistos anteriormente, que pueden estar asociados con un riesgo de por vida de un 50-100% de desarrollar cáncer. Además, los esfuerzos de **secuenciación del genoma completo** en diversos cánceres pediátricos han identificado que al menos el 8% de los niños que desarrollan una neoplasia tienen una mutación genética que predispone al cáncer de línea germinal. Muchas de estas mutaciones predisponentes se producen en niños sin antecedentes familiares de cáncer o de un síndrome de predisposición al cáncer conocido.

OTROS FACTORES ASOCIADOS A ONCOGENIA

Virus

Se ha implicado a varios virus en la patogenia del cáncer. La asociación entre el **virus de Epstein-Barr (VEB)** y el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo se identificó hace más de 40 años, aunque la infección por el VEB es insuficiente para la transformación maligna. El VEB se asocia también a enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta y depleción linfocítica, así como a algunos linfomas de linfocitos T, lo que resulta bastante interesante, porque normalmente el VEB no infecta los linfocitos T. Las pruebas más concluyentes de la implicación del VEB en la linfogenia es el papel causal directo del VEB en la **enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B** en pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos con infección por el VIH o aquellos que reciben inmunosupresión después de un trasplante de órganos. El **virus del herpes humano 8 (VHH-8)** está asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

Los niños con una infección crónica por el **virus de la hepatitis B (VHB)** (positivos para el antígeno de superficie VHB) tienen 100 veces más riesgo de desarrollar un **carcinoma hepatocelular.** En los adultos, el periodo de latencia entre la infección vírica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular se aproxima a 20 años. Sin embargo, en niños infectados mediante transmisión perinatal, el periodo de latencia puede ser corto, de 6-7 años. No se conocen bien los factores adicionales necesarios para la transformación maligna de los hepatocitos infectados por dicho virus. La infección por el **virus de hepatitis C** es otro factor de riesgo de carcinoma hepatocelular y también se asocia con una subclase de linfoma no Hodgkin de células B como el linfoma esplénico.

Casi todos los carcinomas del cuello uterino están causados por el **virus del papiloma humano (VPH)**. Los VPH de riesgo alto son los tipos 16 y 18, pero también los tipos 31, 33, 34, 45, 52 y 58, que juntos causan más del

Tabla 519.2 Predisposición genética o familiar al cáncer

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
SÍNDROMES DE DELECIÓN/ANEUPLOIDÍA CROMOSÓMICOS		
Síndrome de deleción del cromosoma 11p	Tumor de Wilms	También conocido como el síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, retraso mental); las deleciones habitualmente incluyen el gen *WT1*
Síndrome de deleción del cromosoma 13q	Retinoblastoma, sarcoma	Asociado a discapacidad intelectual, malformaciones craneales características; las deleciones habitualmente incluyen el gen *RB1*
Trisomía 21	LLA, LMA, LMCA, TMT	Aumento de 20 veces del riesgo de LLA, aumento a 500 veces de LMCA; altas tasas de curación; más propenso a la toxicidad por quimioterapia; la LMCA se asocia a mutaciones de *GATA1*
Síndrome de Klinefelter (47, XXY)	Cáncer de mama, tumores de células germinales extragonadales	
Trisomía 8	Neoplasia mieloide	Mas frecuentemente trisomía 8 en mosaico
Monosomía 5 o 7	LMA, SMD	
SÍNDROME DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA		
Xerodermia pigmentosa	Carcinoma basocelular o espinocelular, melanoma	Autosómica recesiva; incapacidad para reparar el ADN dañado por radiación UV; mutación en el gen *XP*
Anemia de Fanconi	LMA, SMD, tumores de cabeza, cuello y piel infrecuentes, cánceres digestivos y genitourinarios	Autosómica recesiva; fragilidad cromosómica; prueba de diepoxibutano positiva; mutaciones en la familia del gen *FANCX* (incluye al menos 15 miembros)
Síndrome de Bloom	LMA, SMD, linfoma y tumores sólidos	Asociado con un déficit de crecimiento, eritema malar; autosómico recesivo; aumento de intercambio de cromátida hermana (ICH); mutaciones en el gen *BLM;* miembro del gen helicasa RecQ (desenrolla el ADN)
Ataxia-telangiectasia	Linfoma, leucemia, con menos frecuencia tumores sólidos del sistema nervioso central y otros tumores sólidos	Asociada con ataxia progresiva, telangiectasias oculocutáneas; autosómica recesiva; sensibilidad a la radiación que produce daño en el ADN; aumenta el riesgo de morbilidad por el tratamiento; mutación bialélica en el gen supresor tumoral *ATM*
Síndrome de rotura de Nijmegen	Leucemia, linfoma	Asociado con microcefalia, fascies características, inmunodeficiencia; mutación bialélica en el gen *NBN*
Síndrome de Werner (progeria)	Sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, melanoma	Asociado con envejecimiento acelerado; autosómico recesivo; mutación en el gen *WRN*
SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA		
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Linfoma, leucemia	Asociado con trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes; recesivo ligado al cromosoma X; mutación en el gen *WASP*
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP)	Enfermedad linfoproliferativa de células B, linfomas, LHH	Asociado a infección por VEB fulminante y a menudo mortal; ligado al cromosoma X; mutación en el gen *SH2D1A*
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA)	Trastornos linfoproliferativos, cáncer colorrectal	Asociada con ausencia de linfocitos B; ligada al cromosoma X; mutación en el gen *BKT*
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)	Leucemia, linfoma	Ligada al cromosoma X o autosómica recesiva; mutaciones en los genes *IL2RG* y *ADA*
SÍNDROMES DERIVADOS DE LA MUTACIÓN DE LOS GENES		
Neurofibromatosis 1	Neurofibroma, glioma óptico, neurinoma del acústico, astrocitoma, meningioma, feocromocitoma, rabdomiosarcoma, TMVNP, neuroblastoma, leucemia	Asociada con máculas café con leche, pecas a nivel axilar e inguinal, nódulos de Lisch; autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral *NF1*
Neurofibromatosis 2	Neurinomas acústicos bilaterales, meningiomas	Autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral *NF2*
Esclerosis tuberosa	Angiofibromas faciales, carcinoma de células renales, angiomiolipomas, rabdomioma miocárdico	Autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral *TSC1* o *TSC2*
Síndrome de Noonan	LMMJ, LLA, neuroblastoma, tumores cerebrales	Asociado con diferentes características faciales, baja estatura y defectos cardiacos; autosómico dominante; causado por mutaciones en la vía RAS/MAPK (más frecuentemente en *PTPN11*)
Síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome del carcinoma basocelular nevoide)	Múltiples carcinomas basocelulares, meduloblastoma	Asociado con queratosis odontogénicas, alteraciones del esqueleto y la piel; autosómico dominante; mutación en el gen *PTCH1* o *SUFU*
Síndrome de Li-Fraumeni	Osteosarcoma, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, tumores cerebrales y de mama, tumores corticales suprarrenales	Autosómico dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral *TP53*
Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma y rabdomiosarcoma	Asociado con macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele; alteraciones del cromosoma 11p15 epigenéticas/genómicas
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Hemangioblastoma de cerebro y retina, feocromocitoma, carcinoma de células renales	Autosómico dominante; mutaciones del gen supresor tumoral *VHL*
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (síndrome de Wermer)	Tumores de paratiroides, de células del islote pancreático e hipófisis	Asociada con hiperparatiroidismo, SZE; autosómica dominante; mutaciones en el gen supresor tumoral *MEN1*

Tabla 519.2 Predisposición genética o familiar al cáncer *(cont.)*

ENFERMEDAD	TUMOR/CÁNCER	COMENTARIO
Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (síndrome de Sipple)	Carcinoma medular de tiroides, tumores de paratiroides, feocromocitoma	Asociado con hiperparatiroidismo; autosómico dominante; mutaciones del gen *RET*
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (síndrome de neuroma mucoso múltiple)	Neuroma mucoso, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides	Asociada con hábito marfanoide, neuropatía; autosómica dominante; mutaciones en el gen *RET*
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)	Carcinomas colorrectales, tiroides, de estómago e intestino delgado, hepatoblastoma	Asociada con poliposis múltiple colónica; autosómica dominante; mutaciones en el gen *APC*
Síndrome de poliposis juvenil	Cáncer colorrectal, estomacal, del intestino delgado y rectal	Autosómico dominante; mutaciones en los genes *BMPR1A* y *SMAD4*
Cáncer colorrectal sin poliposis hereditario (CCPNH, síndrome de Lynch)	Cáncer colorrectal, endometrial y estomacal, muchos otros cánceres	Autosómico dominante; mutaciones en los genes de reparación de desequilibrio del ADN *MSH2, MLH1, PMS1, PMS2* y *MSH6,*
Síndrome de Turcot	Cáncer colorrectal, tumores cerebrales (glioblastoma, meduloblastoma)	Autosómico dominante; mutaciones en el gen *APC* o *MLH1*
Síndrome de Gardner	Cáncer colorrectal, otros tumores similares a los de la PAF	Subtipo de PAF; autosómico dominante; mutaciones en el gen *APC*
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cáncer de mama, cáncer colorrectal	Asociado a pólipos hamartomatosos del tracto GI; pecas en la boca, labios, dedos y pies; autosómico dominante; mutaciones en el gen *STK11*
Hemocromatosis hereditaria	Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante; mutaciones en el gen *HFE;* cáncer asociado a cirrosis hepática
Glucogenosis tipo 1 (enfermedad de Von Gierke)	Carcinoma hepatocelular, adenomas hepáticos	Autosómica recesiva; mutaciones en *G6PC* o *SLC37A4*
Anemia de Blackfan-Diamond (ABD)	Cáncer colorrectal y otros cánceres GI, LMA, SMD, osteosarcoma	Autosómica dominante; mutaciones en la subunidad larga o corta asociadas a genes de la proteína ribosomal (más frecuentemente *RPS19*)
Síndrome de Shwachman-Diamond	LMA, SMD	Asociado con neutropenia, diarrea y retraso en el desarrollo; autosómico recesivo; mutaciones en el gen *SBDS*
Síndrome *DICER1*	Blastoma pleuropulmonar (BPP), nefromas císticos, tumores de ovario de las células de Sertoli, bocio multinodular	Autosómico dominante; asociado con mutaciones en el gen *DICER1*
Neuroblastoma familiar	Neuroblastoma	Autosómico dominante; mutaciones en *ALK* o *PHOX2B*
Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma hereditario (FC/PG)	Paraganglioma, feocromocitomas	Autosómico dominante; mutaciones en la enzima mitocondrial en la proteína de la familia succinato deshidrogenasa (*SDHA, B, C* o *D*)
Neutropenia congénita o cíclica	LMA, SMD	Asociado con aumento de las infecciones bacterianas; normalmente autosómica dominante; mutaciones en los genes *ELANE* o *HAXI* (síndrome de Kostmann)

GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMCA, leucemia megacariocítica aguda; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; SMD, síndrome mielodisplásico; SZE, síndrome de Zollinger-Ellison; TMT, trastorno mieloproliferativo transitorio; TMVNP, tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

90% de los cánceres cervicales. Las vacunas contra los principales subtipos oncogénicos ya están disponibles y es probable que salven cientos de millones de vidas en todo el mundo. Los VPH de riesgo bajo, como los tipos 6 y 11, presentes con frecuencia en las verrugas genitales, casi nunca se asocian a cáncer. Igual que en otros cánceres asociados a virus, la presencia de VPH no es suficiente para causar una transformación maligna. Se cree que el mecanismo por el que las **oncoproteínas** asociadas al **VPH E6** y **E7** provocan la transformación maligna involucra tanto a la *TP53* como a la proteína supresora de tumores *RB,* así como a otras vías que son cruciales en la progresión del ciclo celular, el mantenimiento de la telomerasa, la estabilidad genómica y la apoptosis.

Impronta genómica

El desarrollo de cáncer se ha relacionado también con el *sellado genómico,* que es la inactivación selectiva de uno de dos alelos de ciertos genes, dependiendo del origen de los padres. El **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW),** el trastorno de impronta más comúnmente identificado, es un crecimiento excesivo caracterizado por macrosomía, macroglosia, hemihipertrofia, onfalocele y anomalías renales que también se asocia a aumento al riesgo de tumor de Wilms, hepatoblastoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma y carcinoma corticosuprarrenal. Este aumento del riesgo de desarrollar cáncer está directamente relacionado con cambios en el patrón del promotor de los patrones de metilación (o falta de heterocigosidad) o impronta de genes en el cromosoma 11p15.5. Normalmente, el alelo derivado de la madre del *IGF2* (receptor 2 del factor de crecimiento insulínico) en este locus genómico está inactivado, suprimiendo así la expresión del *IGF2.* Sin embargo, los niños con SBW muestran una ganancia de metilación en esta región promotora, lo que permite la expresión de los alelos *IGF2* tanto maternos como paternos, que conduce a la sobreexpresión del factor de crecimiento. Al mismo tiempo, el gen materno vecino *H19* (que codifica el ARN no codificante y el micro-ARN fundamental en la supresión del crecimiento), es silenciado por esta hipermetilación, provocando finalmente un fenotipo de procreación y predisposición al desarrollo del tumor.

Telomerasa

Los *telómeros* son una serie de decenas a miles de repeticiones TTAGGG en los extremos de los cromosomas importantes para estabilizar los extremos cromosómicos y disminuir la degradación, translocación y pérdida de material de ADN. Con la replicación del ADN se produce un acortamiento progresivo de la longitud del telómero, que es un distintivo de envejecimiento celular y actúa como una señal de senescencia. En la mayoría de los cánceres, la *telomerasa* (codificada por el gen *TERT*), una enzima que agrega telómeros a los extremos de los cromosomas, se activa, por lo general a través de mutaciones en el promotor *TERT.* El mantenimiento de la longitud de los

telómeros, en los tumores relacionados con la telomerasa, permite la proliferación celular sin restricciones, aliviando un punto de control principal de la vida celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 520

Principios del diagnóstico de cáncer

A. Kim Ritchey y Erika Friehling

El cáncer infantil es poco frecuente y puede manifestarse con síntomas de enfermedades benignas. El reto para el pediatra es estar alerta ante los indicios que hacen sospechar un cáncer. Además de las manifestaciones típicas, cualquier *síntoma o signo incierto persistente* debe evaluarse como si estuviera causado por un cáncer o un trastorno precanceroso. Como parte de la evaluación diagnóstica, el pediatra y el oncólogo pediátrico deben comunicar el diagnóstico posible al paciente y a la familia de manera sensible e informativa.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas y los signos de cáncer son diversos e inespecíficos en los pacientes pediátricos. Los tipos de cáncer que aparecen durante los primeros 20 años de vida varían mucho en función de la edad, más que a cualquier otra edad (v. cap. 518). A diferencia de los cánceres en adultos, los cánceres infantiles se originan por lo general en estructuras viscerales más profundas y en el parénquima de los órganos en vez de en las capas epiteliales que revisten los conductos y las glándulas de los órganos y de la piel. En los niños es frecuente que la enfermedad esté diseminada en el momento del diagnóstico, y los síntomas y signos iniciales suelen estar causados por afectación sistémica. En un estudio, el **dolor** fue uno de los síntomas iniciales en más de la mitad de los niños con cáncer. Los lactantes y los niños pequeños no pueden expresar ni localizar bien sus síntomas.

Los tumores sólidos pueden producir **efecto masa** inespecífico, como la compresión de las vías respiratorias torácicas o de la vena cava superior (linfoma), el quiasma óptico y la región hipotalámica-hipofisaria (craneofaringioma) y el cuarto ventrículo (astrocitoma cerebeloso). Otro factor es la variabilidad de la fisiología y la biología del huésped relacionada con el crecimiento y el desarrollo durante la lactancia, la infancia y la adolescencia.

Los signos de cáncer en los niños se atribuyen con frecuencia a otras causas antes de detectar el cáncer. Los retrasos diagnósticos son especialmente problemáticos durante la adolescencia tardía y son consecuencia de diversos factores preponderantes en este grupo de edad, como la pérdida de la cobertura sanitaria.

Aunque no hay un conjunto claramente establecido de signos de alarma de cáncer en personas jóvenes, los cánceres más frecuentes en los niños permiten establecer algunas recomendaciones que pueden ser útiles para detectar sin retraso los signos y los síntomas de cáncer (tabla 520.1). La mayoría de los signos y síntomas son inespecíficos y pueden corresponder a otras posibilidades en un diagnóstico diferencial. No obstante, estos indicios comprenden los cánceres infantiles más frecuentes y han sido muy útiles para el diagnóstico precoz.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de un niño con cáncer depende de si el cáncer es sistémico o localizado. Los cánceres infantiles más frecuentes afectan al **sistema linfohematopoyético.** Cuando el cáncer afecta a la médula ósea (p. ej., leucemia, neuroblastoma diseminado), los hallazgos característicos son palidez por anemia; hemorragia, petequias o púrpura por trombopenia o coagulopatía; celulitis u otras infecciones localizadas por leucopenia; y nódulos cutáneos (sobre todo en lactantes) y hepatoesplenomegalia por leucocitosis maligna. Las anomalías observadas en los cánceres linfáticos son **adenopatías** periféricas (fig. 520.1) y signos del síndrome de vena cava superior por una **masa** mediastínica anterior (fig. 520.2), como disnea, y congestión y edema facial y cervical. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales es frecuente en los niños, pero si es persistente, progresivo e indoloro indica con frecuencia un **linfoma.** En concreto, una adenopatía supraclavicular debe hacer sospechar un cáncer subyacente.

Las **anomalías del sistema nervioso central** (SNC) que pueden indicar cáncer son: disminución del nivel de conciencia, parálisis de pares craneales, ataxia, convulsiones afebriles, ptosis, disminución de la agudeza visual, déficits neuroendocrinos e hipertensión intracraneal, que puede diagnosticarse por la presencia de papiledema (fig. 520.3). Todo déficit neurológico focal en el sistema sensitivo o motor, especialmente una disminución de la función de un par craneal, obliga a realizar una evaluación adicional para descartar cáncer.

Las **masas abdominales** pueden ser altas, centrales o bajas. Los cánceres en la región abdominal superior son: tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. La hepatomegalia o la esplenomegalia por leucemia pueden confundirse con una masa abdominal alta. Las masas en la región central del abdomen son: linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, tumores de células germinales y sarcomas. Las masas abdominales son: tumores ováricos, tumores de células germinales y sarcomas.

El **rabdomiosarcoma** produce con frecuencia una masa en una extremidad, sobre todo en adolescentes. Estos tumores pueden tener un aspecto benigno, pero igual que en las masas sin causa justificada, es necesaria una atención inmediata. Las masas sacrococcígeas en recién nacidos suelen ser teratomas, que por lo general son benignos pero pueden sufrir una transformación maligna si no se extirpan pronto. El **neuroblastoma** puede producir manchas en «magdalena de arándanos» en la piel de neonatos o equimosis periorbitaria en los niños mayores.

Los signos oftalmológicos de cáncer son **reflejo pupilar blanco** (fig. 520.4) en vez del reflejo rojo normal de la luz incidente. Un reflejo pupilar blanco es esencialmente patognomónico de retinoblastoma, pero algunos trastornos benignos pueden producir un hallazgo similar. El exoftalmos puede estar causado por rabdomiosarcoma, neuroblastoma, linfoma e histiocitosis de células de Langerhans. El síndrome de Horner, la heterocromía del iris y el opsoclono-mioclono hacen sospechar un diagnóstico de neuroblastoma.

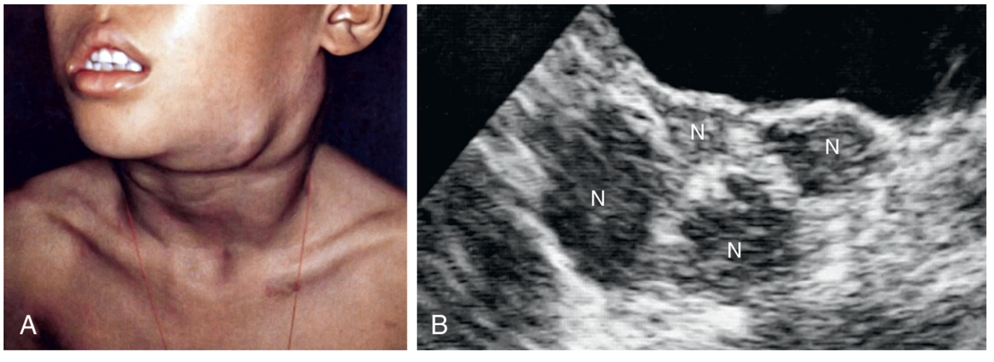

Fig. 520.1 Adenopatía cervical. Manifestaciones en **(A)** la exploración física y **(B)** en la ecografía. N, adenopatías anómalamente alargadas. *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al:* Atlas of pediatric oncology, *London, 1996, Arnold.)*

Tabla 520.1 Manifestaciones frecuentes de los cánceres infantiles

	SIGNOS Y SÍNTOMAS	CAUSA PROBABLE	DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO POSIBLE
Inespecíficos/sistémicos	Fiebre, infección persistente o recurrente, neutropenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Fiebre idiopática, pérdida de peso, sudores nocturnos	Linfoma	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
	Adenopatía indolora persistente	Linfoma, tumor sólido metastásico	Leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, carcinoma tiroideo
	Hipertensión	Tumor renal o suprarrenal	Neuroblastoma, feocromocitoma, tumor de Wilms
	Masa de partes blandas	Tumor local o metastásico	Sarcoma de Ewing, osteosarcoma, neuroblastoma, carcinoma tiroideo, rabdomiosarcoma, histiocitosis de células de Langerhans
Neurológicos/ oftalmológicos	Cefalea con vómitos, alteraciones visuales, ataxia, papiledema, parálisis de pares craneales	Hipertensión intracraneal	Tumor cerebral primario; metástasis
	Leucocoria (pupila blanca)	Masa retiniana	Retinoblastoma
	Equimosis periorbitaria	Metástasis	Neuroblastoma
	Miosis, ptosis, heterocromía	Síndrome de Horner, compresión de nervios simpáticos cervicales	Neuroblastoma
	Opsoclono-mioclono, ataxia	¿Neurotransmisores? ¿Autoinmunidad?	Neuroblastoma
	Exoftalmos, proptosis	Tumor orbitario	Rabdomiosarcoma, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans
Respiratorios/torácicos	Tos, estridor, neumonía, compresión traqueal/bronquial; síndrome de vena cava superior	Masa mediastínica anterior	Tumor de células germinales, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin
	Compresión vertebral o de raíz nerviosa; disfagia	Masa mediastínica posterior	Neuroblastoma, quiste neuroentérico
Digestivos	Masa abdominal	Tumor suprarrenal, renal o linfático	Neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma
	Diarrea	Polipéptido intestinal vasoactivo	Neuroblastoma, ganglioneuroma
Hematológicos	Palidez, anemia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
	Petequias, trombopenia	Infiltración de médula ósea	Leucemia, neuroblastoma
Osteomusculares	Dolor óseo, cojera, artralgia	Tumor óseo primario, metástasis óseas	Osteosarcoma, sarcoma de Ewing, leucemia, neuroblastoma
Endocrinos	Diabetes insípida, galactorrea, defecto de crecimiento	Afectación neuroendocrina del hipotálamo o de la hipófisis	Adenoma, craneofaringioma, prolactinoma, histiocitosis de células de Langerhans

Adaptada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 588.

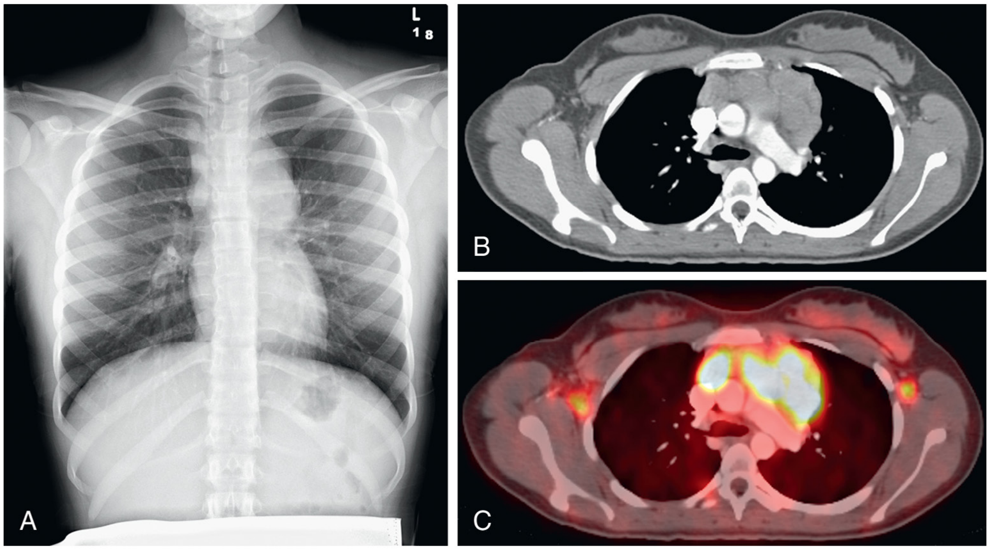

Fig. 520.2 Masa mediastínica anterosuperior por linfoma no Hodgkin. **A,** Radiografía de tórax. **B,** TC. **C,** Tomografía por emisión de positrones (PET).

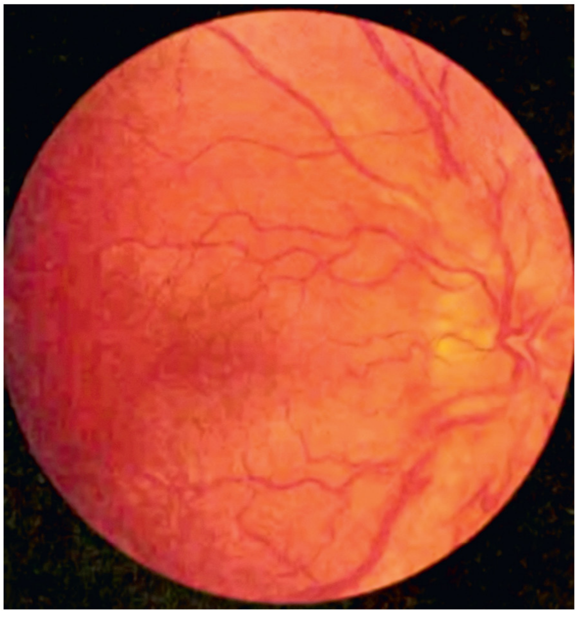

Fig. 520.3 Papiledema en la exploración oftalmoscópica. *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al:* Atlas of pediatric oncology, *London, 1996, Arnold.)*

Fig. 520.4 Reflejo pupilar blanco en el ojo izquierdo (leucocoria). *(De Sinniah D, D'Angio GJ, Chatten J, et al:* Atlas of pediatric oncology, *London, 1996, Arnold.)*

MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON LA EDAD

El médico debe adaptar la anamnesis y la exploración física a la edad del niño, porque distintos tipos de cáncer aparecen a edades específicas. Los **tumores embrionarios,** como el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma y el rabdomiosarcoma, aparecen por lo general en los primeros 2 años de vida (v. fig. 518.4 en el cap. 518). La **leucemia linfoblástica aguda** tiene una incidencia máxima a la edad de 1-4 años. Los **tumores cerebrales** tienen una incidencia máxima en la primera década de la vida. Los **linfomas no Hodgkin** son infrecuentes antes de los 5 años, pero su incidencia aumenta progresivamente más adelante. En la adolescencia predominan los tumores óseos, la enfermedad de Hodgkin y los sarcomas de partes blandas y gonadales. Por tanto, en los lactantes y en los niños en edad de empezar a caminar es necesaria una atención especial a la posibilidad de tumores embrionarios e intraabdominales. En los niños en edad preescolar y escolar temprana con signos y síntomas compatibles debe realizarse una evaluación específica de **leucemia.** Los niños en edad escolar pueden presentar un linfoma o tumores cerebrales. En los adolescentes es necesaria una evaluación de tumores óseos, de sarcomas de partes blandas y de cánceres gonadales, así como de linfoma de Hodgkin.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El pronóstico de cáncer en los niños depende principalmente del tipo de tumor, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la rapidez de la respuesta al tratamiento. El diagnóstico precoz ayuda a administrar el tratamiento apropiado sin retraso y, por tanto, mejora las probabilidades de curación. Dado que la mayoría de los pediatras de atención primaria encuentran pocas veces niños con cáncer no diagnosticado, deben investigar la posibilidad de cáncer, sobre todo ante una *evolución atípica* de una enfermedad frecuente en la infancia, ante *manifestaciones inusuales* que no concuerdan con enfermedades habituales y ante cualquier *síntoma persistente* que dificulta el diagnóstico.

Los retrasos diagnósticos son más probables en ciertas situaciones clínicas. El síntoma principal del **osteosarcoma** y del **sarcoma de Ewing** es el dolor localizado y habitualmente persistente. Los pacientes creen con frecuencia que el dolor está causado por un traumatismo porque estos tumores aparecen en la segunda década de la vida, una etapa de mucha actividad física. Una evaluación radiológica diligente puede ayudar a confirmar el diagnóstico. El **linfoma,** especialmente en la adolescencia, se manifiesta a menudo como una masa mediastínica anterior. Los síntomas como tos crónica, disnea sin causa justificada o «asma de inicio reciente» son frecuentes y a menudo pasan desapercibidos. Los tumores de la nasofaringe o del oído medio pueden simular una infección. El dolor de oído sin causa justificada y prolongado, la secreción nasal, la tumefacción retrofaríngea y el trismo deben investigarse como posibles signos de cáncer.

Los síntomas iniciales de **leucemia** pueden ser febrícula injustificada, limitada o prolongada, o dolor óseo y articular. Un hemograma con alteraciones en dos o más líneas celulares puede indicar la necesidad de analizar la médula ósea, incluso si no se observan blastos leucémicos en el frotis sanguíneo (v. tabla 520.1).

El cribado global del cáncer en los niños es inviable. Un programa de cribado para detectar el neuroblastoma en estadio inicial logró detectar más casos de dicha enfermedad, pero no modificó el pronóstico global. Sin embargo, algunos niños tienen más riesgo de cáncer y precisan un plan individualizado para el diagnóstico precoz de cáncer. Algunos ejemplos son los niños con determinadas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental); los niños con síndromes de crecimiento excesivo, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o hemihipertrofia; y los niños con determinados trastornos monogénicos, como retinoblastoma, mutaciones *P53* (síndrome de Li-Fraumeni), poliposis adenomatosa familiar y neurofibromatosis (v. tabla 519.2 en el cap. 519).

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una neoplasia maligna, el objetivo inmediato es confirmar el diagnóstico. Con frecuencia es posible hacer un diagnóstico de presunción basado en la edad del paciente, los síntomas y la localización de las masas. Las pruebas de diagnóstico por imagen apropiadas y los marcadores tumorales pueden facilitar el diagnóstico (tabla 520.2). Especialmente en presencia de un tumor sólido, el oncólogo pediátrico, el cirujano y el anatomopatólogo deben trabajar en equipo para determinar el lugar de la biopsia, la cantidad de tejido necesaria o si está indicada una aspiración con aguja fina, una biopsia percutánea guiada por imagen, una biopsia incisional o una biopsia escisional y resección del tumor. En determinadas circunstancias, en el momento de la evaluación diagnóstica inicial puede ser apropiado planificar una punción-aspiración y biopsia de médula ósea y la colocación de una vía venosa central.

El análisis anatomopatológico de los cánceres infantiles precisa una manipulación adecuada del tejido porque pueden utilizarse varias técnicas diferentes. Es importante no colocar el tejido fresco en formol. Además del análisis ordinario con microscopia óptica, la evaluación anatomopatológica puede consistir en inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética y estudios de genética molecular (p. ej., hibridación fluorescente *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). Hay tecnologías novedosas, como el análisis de micromatrices de ADN y la secuenciación del genoma del cáncer, que pueden identificar patrones de expresión de genes y secuencias específicas en los tumores. En el futuro, estas tecnologías pueden permitir una clasificación y un tratamiento más precisos.

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado un diagnóstico específico, es necesario llevar a cabo estudios para definir la extensión del cáncer con el fin de determinar el pronóstico y el tratamiento. La tabla 520.2 muestra la evaluación mínima necesaria para los cánceres infantiles más frecuentes. Además, en muchos tumores (p. ej., tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma) se usa un sistema de estadificación quirúrgico. El estadio quirúrgico puede determinarse en el momento del diagnóstico inicial o más adelante. Por ejemplo, en un paciente al que se le realiza tratamiento quirúrgico de un posible tumor de Wilms o un neuroblastoma son necesarias una evaluación meticulosa y una biopsia de todos los ganglios linfáticos adyacentes. En el niño con un rabdomiosarcoma puede ser necesaria una biopsia ulterior

Tabla 520.2 Pruebas diagnósticas en los cánceres infantiles más frecuentes para evaluar el tumor primario y las posibles metástasis

CÁNCER	PUNCIÓN-ASPIRACIÓN O BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	TC	RM	PET	GAMMAGRAFÍA ÓSEA	ANÁLISIS DEL LCR	MARCADORES ESPECÍFICOS	OTRAS PRUEBAS
Leucemia	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	Sí	—	—	—	—	Sí	—	—
Linfoma no Hodgkin	Sí (comprende citometría de flujo, citogenética, estudios moleculares)	Sí	Sí	—	Sí	Sí (casos seleccionados)	Sí	—	—
Linfoma de Hodgkin	Sí (en estadio avanzado)	Sí	Sí	—	Sí	No	—	—	—
Tumores del SNC	—	—	—	Sí	—	—	Sí (tumores seleccionados)	—	—
Neuroblastoma	Sí (comprende citogenética, estudios moleculares)	—	Sí	Sí	—	Sí	—	Orina, AVM, AHV	MIBG o PET; radiografías óseas
Tumor de Wilms	—	Sí	Sí	—	—	—		—	—
Rabdomiosarcoma	Sí	Sí	Sí	Sí (localizaciones seleccionadas)	—	Sí	Sí (solo tumores parameníngeos)	—	—
Osteosarcoma	—	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	—	Sí	—	—	—
Sarcoma de Ewing	Sí (casos seleccionados)	Sí	Sí (tórax)	Sí (tumores primarios)	Sí	Sí (casos seleccionados)	—	—	—
Tumores de células germinales	—	Sí	Sí	Considerar RM craneal	—	—	—	AFP, hCG	—
Tumores hepáticos	—	Sí	Sí	—	—	—	—	AFP	—
Retinoblastoma	Casos seleccionados	—	Sí	Sí (incluye encéfalo)	—	Casos seleccionados	Casos seleccionados	—	—

AFP, α-fetoproteína; AHV, ácido homovanílico; AVM, ácido vanilmandélico; hCG, gonadotropina coriónica humana; LCR, líquido cefalorraquídeo; MIBG, metayodobencilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.

Modificada de Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 589.

de los ganglios linfáticos centinela determinados mediante gammagrafía o inyección de contraste adyacente al tumor primario. El anatomopatólogo facilita la estadificación examinando los bordes de la pieza quirúrgica para determinar si existe tumor residual.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 521

Principios de tratamiento del cáncer

Archie Bleyer, A. Kim Ritchey y Erika Friehling

El tratamiento de los niños con cáncer empieza por la necesidad absoluta de un diagnóstico correcto (incluyendo el subtipo), sigue con una estadificación precisa y completa de la extensión de la enfermedad y la determinación del subgrupo pronóstico, proporciona una terapia multidisciplinar y habitualmente multimodal, y precisa una evaluación frecuente de la posible enfermedad recurrente y de los efectos adversos tardíos de la enfermedad y de las terapias aplicadas. A lo largo del tratamiento, todo niño con cáncer debe beneficiarse de la experiencia de equipos expertos en asistencia al cáncer infantil formados por oncólogos pediátricos, radiólogos, cirujanos, radioterapeutas, enfermeras y personal de apoyo, como nutricionistas, asistentes sociales, psicólogos, farmacólogos, otros especialistas médicos y profesores con formación para trabajar con niños con una enfermedad grave.

La probabilidad de curar el cáncer es máxima durante la fase inicial del tratamiento; las tasas de curación en pacientes con recidivas son mucho menores que las de los pacientes con cáncer primario. Todos los pacientes con cáncer deben ser enviados a un centro especializado apropiado lo antes posible cuando se sospecha el diagnóstico de cáncer. Todos estos centros en Norteamérica están identificados en la página de internet del **Children's Oncology Group** (http://www.childrensoncologygroup.org) y en las páginas de internet sobre estudios del cáncer del **National Cancer Institute** (NCI) (http://www.clinicaltrials.gov). En Estados Unidos, el NCI Clinical Trials Cooperative Groups Program está asociado a una disminución de más del 80% de la mortalidad por cáncer infantil a pesar del aumento global de la incidencia de cáncer en este periodo (fig. 521.1). Después de una fase de meseta en la tasa de descenso de la mortalidad a principios de la década de 2000, en la actualidad hay pruebas de que la tasa de mortalidad sigue bajando. Cabe destacar el mayor descenso de la mortalidad en los adolescentes y los adultos jóvenes comparado con los niños menores de 15 años, invirtiendo las tendencias previas (fig. 521.2). La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil puede consultarse en la página web de PDQ (Physician Data Query) del NCI (http://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/pediatric-treatment).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Es imprescindible un diagnóstico y una estadificación precisos de la extensión de la enfermedad, sobre todo de los cánceres infantiles con una tasa de curación alta, porque el tipo de tratamiento depende mucho del tipo de cáncer. Además, en la mayoría de los cánceres infantiles se han establecido **subgrupos diagnósticos** basados en el estadio de la enfermedad. Por consiguiente, los niños con mejor pronóstico reciben tratamiento menos intensivo, con dosis más bajas de quimioterapia o radioterapia, una duración más corta del tratamiento o eliminación de al menos una modalidad terapéutica (radioterapia, quimioterapia, cirugía). Por tanto, una estadificación precisa disminuye el riesgo de efectos adversos agudos excesivos y de complicaciones a largo plazo relacionadas con el tratamiento en pacientes cuyo pronóstico indica que es necesario menos tratamiento para la curación. El **tratamiento excesivo** de pacientes con pronóstico favorable es un riesgo real si no se remite al paciente a un centro de tratamiento del cáncer. Por el contrario, un **tratamiento insuficiente** es también un riesgo evidente si el diagnóstico y el estadio no son correctos, poniendo en riesgo una tasa de curación posible elevada.

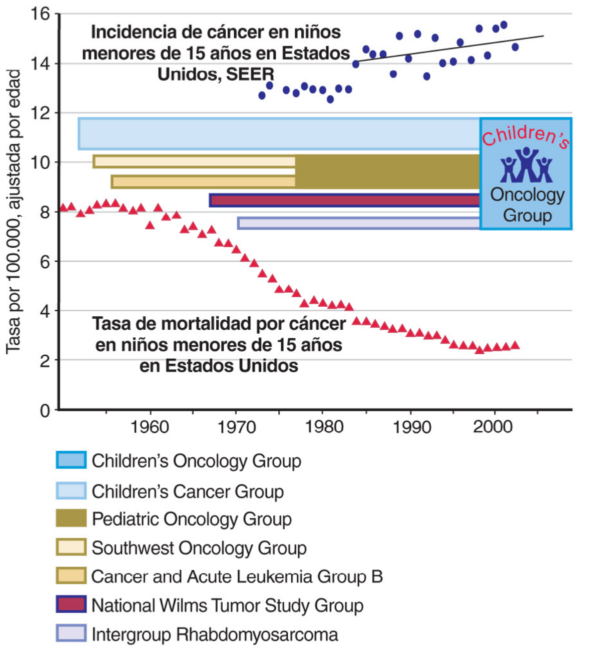

Fig. 521.1 Descenso de la tasa nacional de mortalidad por cáncer en niños menores de 15 años *(triángulos)* en Estados Unidos como consecuencia directa del National Cooperative Group Program patrocinado por el National Cancer Institute, y comparación de la incidencia creciente de cáncer antes de los 15 años *(círculos)*. Las *barras horizontales* indican la duración de la existencia de los grupos cooperativos de cáncer infantil nacionales, empezando por el Children's Cancer Group en 1955. Otros grupos son el Pediatric Oncology Group, derivado del Pediatrics Division of the Southwest Oncology Group y del Cancer and Acute Leukemia Group B, el National Wilms Tumor Study Group y el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. En el año 2000, los cuatro grupos cooperativos pediátricos se fusionaron en el Children's Oncology Group. *(Los datos de incidencia y de mortalidad son de Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al, editors:* SEER Cancer Statistics Review, *1975-2000, Bethesda, MD, NCI [National Cancer Institute];* http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, *basados en la presentación de datos en noviembre de 2004 de SEER [Surveillance Epidemiology and End Results]. Los datos de tasa de mortalidad son nacionales y los datos de incidencia proceden del programa SEER, que representa aproximadamente un 15% de Estados Unidos. La información más reciente sobre el tratamiento de todos los tipos de cáncer infantil está disponible en PDQ [Physician Data Query] en la página web del NCI,* http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/pediatrictreatment.*)*

Las **pruebas de diagnóstico por imagen** son un elemento esencial de la evaluación en la mayoría de los niños con tumores sólidos (es decir, cánceres distintos de la leucemia). La RM, la TC, la ecografía, la gammagrafía, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia, según el caso, son útiles para evaluar a los niños con cáncer, no solo antes del tratamiento para determinar la extensión de la enfermedad y el tratamiento apropiado, sino también durante el seguimiento para determinar si el tratamiento ha sido efectivo. Además, la respuesta al tratamiento determinada con pruebas de diagnóstico por imagen se utiliza cada día más para guiar los cambios en el tratamiento.

La experiencia en pruebas anatomopatológicas y de laboratorio proporciona un apoyo diagnóstico fundamental y guía el tratamiento en la mayoría de los niños con cáncer. En los hospitales con experiencia apropiada en diagnóstico por imagen, radiología intervencionista, citología y anestesia pueden realizarse técnicas relativamente no invasivas para obtener tejido tumoral (p. ej., biopsia con aguja fina, biopsia percutánea guiada por imagen). El *mapeo del ganglio centinela* es útil para estadificar algunos cánceres infantiles. En muchas intervenciones quirúrgicas oncológicas es fundamental determinar la idoneidad de la cirugía mediante evaluación de cortes congelados de los bordes quirúrgicos en busca de células tumorales.

MÉTODO MULTIDISCIPLINAR Y MULTIMODAL

Muchas subespecialidades pediátricas están implicadas en la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños con cáncer, como la aplicación de tratamiento primario y los servicios de asistencia complementaria (fig. 521.3).

En muchos pacientes se combinan más de dos modalidades principales, aunque la más utilizada es la quimioterapia seguida en frecuencia por la cirugía, la radioterapia y el tratamiento con fármacos biológicos (fig. 521.4).

Las **leucemias** infantiles se tratan por lo general solo con quimioterapia, pero un pequeño porcentaje de los pacientes recibe también radioterapia craneal o craneoespinal para prevenir o tratar una leucemia evidente en el sistema nervioso central (SNC). Los niños con **linfoma no Hodgkin** son tratados también solo con quimioterapia, con excepción de la radioterapia del SNC si está afectado el SNC. La radioterapia o la cirugía localizada, o ambas, son un elemento importante del tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos, incluyendo el **linfoma de Hodgkin,** pero por lo general es necesaria la quimioterapia múltiple sistémica porque el tumor suele estar diseminado aunque no sea detectable. La quimioterapia sola no es adecuada por lo general para erradicar tumores residuales macroscópicos. Por tanto, es relativamente frecuente que los niños con tumores malignos precisen tratamiento con estas tres modalidades (v. fig. 521.4). Por desgracia, la mayoría de los tratamientos efectivos en los niños con cáncer tienen un índice terapéutico reducido (un cociente bajo de eficacia/toxicidad). Los efectos adversos agudos y crónicos de estos tratamientos pueden prevenirse pero no evitarse por completo.

El **tratamiento con fármacos biológicos** se ha convertido en una modalidad importante en algunos cánceres infantiles (v. fig. 521.4). Este tipo de tratamiento se refiere por lo general a inmunoterapia, modificadores de la respuesta biológica o moléculas endógenas con efectos terapéuticos a dosis suprafisiológicas. Algunos ejemplos son el tratamiento con ácido retinoico de la leucemia promielocítica aguda, el tratamiento con anticuerpos monoclonales del neuroblastoma y de algunos linfomas no Hodgkin, los inhibidores de la tirosina cinasa como el mesilato de imatinib en las leucemias mieloides crónicas y con cromosoma Filadelfia positivo y el tratamiento del neuroblastoma con metayodobencilguanidina (MIBG) radiactiva. Además, la terapia inmunológica dirigida a los antígenos de las células tumorales con modificación de los receptores de linfocitos T (TCR) o los receptores de antígenos quiméricos (CAR) ha mejorado la supervivencia de los pacientes con enfermedades resistentes a la quimioterapia (leucemia, linfoma) y se ha mostrado prometedora en los tumores sólidos y los tumores cerebrales.

La quimioterapia se usa con más frecuencia en los niños que en los adultos porque los niños toleran mejor sus efectos adversos y porque los cánceres infantiles son más sensibles a la quimioterapia que los cánceres en adultos. La radioterapia se usa de manera restrictiva en la infancia porque los niños son más vulnerables que los adultos a sus efectos adversos tardíos.

Siempre que sea posible el tratamiento, se realizará de manera ambulatoria. Los niños deben seguir viviendo en su casa y deben acudir al colegio tanto como sea posible durante el tratamiento. El tratamiento ambulatorio del cáncer infantil está en expansión gracias a la introducción de innovaciones como las bombas de infusión programables, los protocolos de quimioterapia por vía oral, el alta hospitalaria temprana con asistencia de apoyo ambulatoria intensiva y los servicios de asistencia domiciliaria. Algunos pacientes faltan mucho al colegio durante el primer año después del diagnóstico debido a la intensidad del tratamiento o a sus efectos adversos y a las complicaciones de la enfermedad o del tratamiento. Es conveniente el apoyo pedagógico para que el niño no sufra retraso escolar, y debe proporcionarse psicoterapia según sea conveniente. Deben ofrecerse los servicios de las aulas de escolarización intrahospitalaria a los pacientes que tienen

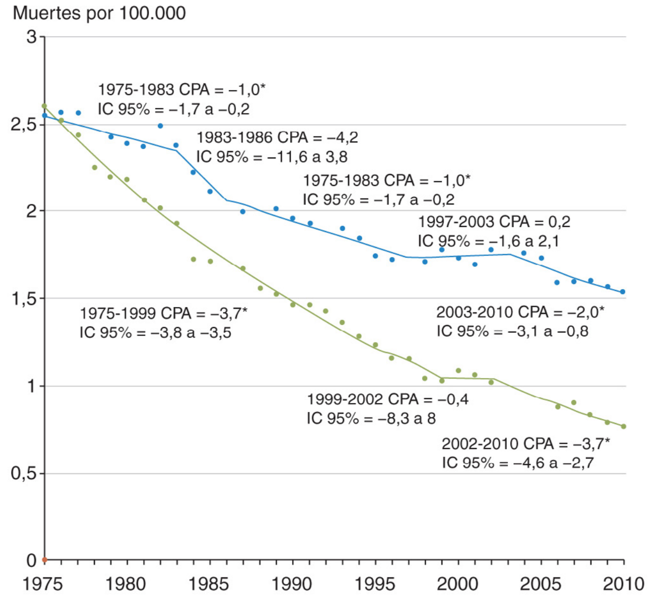

Fig. 521.2 Tendencias de mortalidad ajustadas por edad de todos los cánceres malignos en niños menores de 20 años en Estados Unidos desde 1975 hasta 2010 junto a los cambios de porcentaje anuales (CPA) en segmentos puntuales. El *asterisco* indica que la pendiente del segmento puntual es estadísticamente diferente de cero ($p < 0,05$). La *línea verde* indica leucemias y linfomas, y la *línea azul* indica todos los demás tipos de cáncer. IC, intervalo de confianza. *(Tomada de Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al: Declining childhood and adolescent cancer mortality,* Cancer *120:2497-2506, 2014.)*

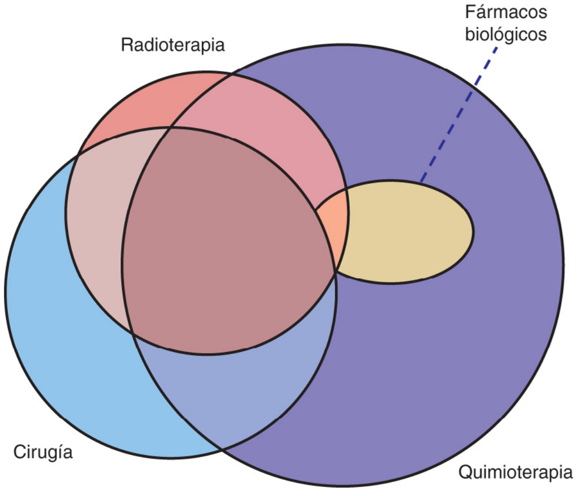

Fig. 521.4 **Modalidades terapéuticas principales usadas en el tratamiento del niño con cáncer.** El tamaño relativo de los círculos representa la proporción aproximada del papel global en el tratamiento de los cánceres infantiles.

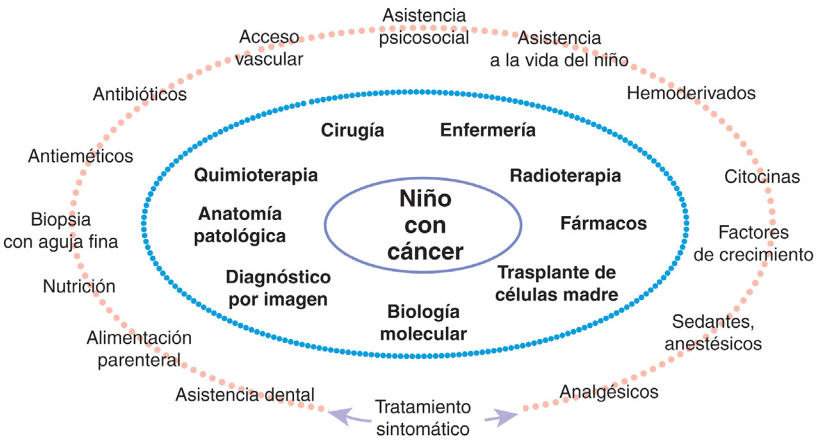

Fig. 521.3 **Tratamiento multidisciplinar de los niños con cáncer.** El círculo *interno* designa las modalidades principales y el anillo *externo* identifica los elementos del tratamiento complementario a los que tienen acceso todos los niños con cáncer.

Tabla 521.1 Inhibidores de proteína tirosina cinasa y anticuerpos monoclonales

FÁRMACO	OBJETIVO	CÁNCER
Imatinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
	PDGFRα	Síndrome hipereosinofílico Mastocitosis sistémica
	PDGFRβ	LMMC
	cKIT	Mastocitosis sistémica Tumor del estroma digestivo
Dasatinib, nilotinib	BCR-ABL	LMC LLA cromosoma Filadelfia positivo
Gefitinib, erlotinib, cetuximab	EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico
Rituximab	CD20	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	ERBB2/HER-2	Cáncer de mama
Bevacizumab	VEGFR-1, -2	Cáncer de pulmón no microcítico Cáncer de mama Carcinoma renal Cáncer colorrectal Glioblastoma y otros tumores cerebrales

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica.

que permanecer ingresados mucho tiempo para recibir el tratamiento de la enfermedad o para neutralizar los efectos adversos.

El desarrollo de un tratamiento selectivo muy eficaz del cáncer tanto en niños como en adultos se ha visto dificultado por el desconocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la transformación maligna. La *resistencia de novo* o adquirida a la quimioterapia o a la radioterapia sigue siendo un obstáculo para la curación. Los descubrimientos recientes sobre los mecanismos moleculares y celulares que explican los procesos del cáncer han permitido aplicar tratamientos antineoplásicos más específicos, denominados por lo general **terapias dirigidas moleculares.** Su característica más destacada es la ausencia relativa de toxicidad en el tejido sano, de manera que mejora el efecto terapéutico con una toxicidad adicional mínima. Muchas de estas nuevas terapias biológicas, como el imatinib y el rituximab, pertenecen a esta categoría (tabla 521.1). Los progenitores de los niños con cáncer les proporcionan cada vez más **tratamientos complementarios** y **alternativos,** con o sin conocimiento de los profesionales médicos implicados en el tratamiento del niño (v. cap. 64). Muchos de estos tratamientos no se han evaluado y la mayoría son inefectivos, e incluso algunos son tóxicos o interfieren con el metabolismo de los otros fármacos.

EXPLICACIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO AL PACIENTE Y A LA FAMILIA

El plan diagnóstico y terapéutico deben explicarse con detalle a los progenitores y, si el niño tiene edad para comprenderlo, al propio paciente. Los niños deben recibir toda la información que puedan comprender y que les pueda resultar útil o la información que deseen o que les gustaría conocer. Deben anticiparse y explicarse con detalle los efectos del tratamiento, como la posible necesidad de amputar una extremidad, la caída del cabello durante la quimioterapia o una posible limitación funcional transitoria o permanente. Ha de explicarse de manera apropiada para la edad la posibilidad y la probabilidad de muerte por cáncer. Suele ser necesario repetir varias veces estas explicaciones antes de que los familiares afligidos las comprendan bien. A lo largo del tratamiento, los progenitores, los pacientes, los hermanos y el personal sanitario necesitarán todos ayuda para expresar sentimientos de ansiedad, depresión, culpa e ira. El pediatra, el oncólogo pediátrico y las enfermeras deben acudir a profesionales con experiencia, como asistentes sociales pediátricos, psicólogos y psiquiatras infantiles, especialistas en la vida infantil y profesores con formación especial en el trato de estudiantes con cáncer, para colaborar cuando sea necesario.

TRATAMIENTOS

Quimioterapia

La modalidad terapéutica más utilizada en el cáncer infantil es la quimioterapia (v. fig. 521.4). La quimioterapia normalmente incluye combinaciones de fármacos, como VAC (vincristina, dactinomicina [actinomicina D] y ciclofosfamida) y CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina [hidroxidaunorrubicina/Adriamicina], vincristina y prednisona). El tratamiento secuencial con un solo fármaco no suele conseguir respuestas completas, y las respuestas parciales son infrecuentes, transitorias y cada vez menos duraderas con cada fármaco utilizado. La quimioterapia combinada es el patrón de referencia desde que se observó la eficacia en la leucemia infantil de las combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción y con efectos secundarios diferentes. La mayoría de los fármacos citotóxicos para el cáncer infantil pertenecen a distintas clases farmacológicas, como alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, hormonas, alcaloides vegetales e inhibidores de topoisomerasa (tabla 521.2). El aumento de la actividad metabólica y del ciclo celular de las células neoplásicas malignas hace que sean más sensibles a los efectos citotóxicos de estos fármacos (fig. 521.5).

Los efectos adversos están relacionados por lo general con la cinética de proliferación de poblaciones celulares individuales, porque la mayoría de los antineoplásicos son dependientes del ciclo celular. Los más sensibles son los tejidos o los órganos con tasas altas de recambio celular: médula ósea, mucosa oral o digestiva, epidermis, hígado y espermatogonias. Los efectos adversos agudos más frecuentes son **mielodepresión** (los más problemáticos son la neutropenia y la trombopenia), inmunodepresión, náuseas y vómitos, disfunción hepática, mucositis del tubo digestivo alto y bajo, dermatitis y alopecia. Afortunadamente, los tejidos afectados se recuperan también con rapidez relativa, de manera que los efectos adversos agudos son normalmente reversibles. Los efectos potencialmente mortales de muchos antineoplásicos son neutropenia grave con infección, fungemia o neumonía fúngica por inmunodepresión y septicemia, relacionadas con cierta frecuencia con dispositivos intravasculares permanentes (tabla 521.3; v. caps. 205 y 206). La **miocardiopatía** causada por antraciclinas (p. ej., doxorrubicina, daunorrubicina) y la **insuficiencia renal** por fármacos que contienen platino pueden ser también potencialmente mortales o invalidantes.

Las células que no se replican o que lo hacen con lentitud, como las neuronas, las células musculares, el tejido conjuntivo y el hueso, son menos sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia. Sin embargo, los niños no están exentos de los efectos secundarios en estos tejidos, probablemente porque todavía están en proliferación, aunque a un ritmo más lento que otros tejidos, durante el crecimiento y los brotes de crecimiento.

Físicamente, los niños pueden soportar los efectos adversos agudos de la quimioterapia mejor que los adultos. La dosis máxima tolerada en niños, expresada según la superficie corporal o el peso corporal, es por lo general mayor que la de los adultos. Una comparación de antineoplásicos analizados en estudios de fase I tanto en adultos como en niños mostró que la *dosis máxima tolerada* por los niños era mayor que la de los adultos con el 70% de los antineoplásicos, igual que la de los adultos en el 15% de los antineoplásicos y menor que la de los adultos solo en el 15%. En todos los antineoplásicos comparados, la dosis máxima tolerada infantil media fue mayor que la media del adulto.

Las **inmunoterapias dirigidas al tumor** están evolucionando en el campo de la oncología infantil. Se han incorporado anticuerpos monoclonales específicos de antígeno (antigangliósido GD_2) al tratamiento convencional del neuroblastoma. Un fármaco antiangiogénico, el bevacizumab (anticuerpo monoclonal antifactor de crecimiento endotelial vascular), ha obtenido resultados alentadores en el tratamiento de tumores del SNC, sobre todo en gliomas de grado bajo.

La **inmunoterapia,** particularmente las técnicas de transferencia de células adoptivas, emplea y mejora el sistema inmunológico del paciente para matar las células malignas. Las **células T receptoras de antígenos quiméricos (células T-CAR)** están diseñadas genéticamente para hacer nuevos TCR que pueden reconocer y unirse a un antígeno en la célula tumoral. Esto da lugar a la proliferación de linfocitos T, la citólisis y la liberación de citocinas con la subsiguiente muerte de las células tumorales (fig. 521.6). El antígeno de los linfocitos B CD19 es el antígeno que se dirige a los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y algunos adultos con linfoma. La respuesta al tratamiento en niños con LLA resistente a la quimioterapia ha sido bastante emocionante; este tratamiento está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para niños con LLA. Se puede dirigir contra otros antígenos, entre ellos CD22, CD30 (linfomas), CD171, GD2 (neuroblastoma), EGFR y HER2 (glioblastoma).

Los efectos secundarios de la terapia T-CAR son comunes y potencialmente graves, y son causados por el **síndrome de liberación de citocinas (SLC).** Las manifestaciones del SLC incluyen hipotensión, fugas vasculares, mialgias, edema cerebral, convulsiones y confusión. Los síntomas se correlacionan con la extensión de la carga tumoral y requieren cuidados de apoyo. El tratamiento de elección es el *tocilizumab,* un anticuerpo monoclonal del receptor de la interleucina 6. Puede desarrollarse también aplasia de linfocitos B y requiere el reemplazo con inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

Tabla 521.2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Metotrexato	Antagonista de ácido fólico; inhibe la dihidrofolato reductasa	LLA, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, linfoma de Hodgkin, meduloblastoma	Mielosupresión, mucositis, estomatitis, dermatitis, hepatitis Administración a largo plazo, osteopenia y fracturas A dosis altas, efectos secundarios renales y SNC Vía intratecal, aracnoiditis, leucoencefalopatía y leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal Debe vigilarse la concentración plasmática de metotrexato si se usan dosis altas o dosis bajas en pacientes con disfunción renal, y debe aplicarse rescate con leucovorina según sea necesario
6-mercaptopurina	Análogo de purina; inhibe la síntesis de purina	LLA	Mielosupresión, necrosis hepática, mucositis; el alopurinol aumenta los efectos secundarios	El alopurinol inhibe el metabolismo
Citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C)	Análogo de pirimidina; inhibe la ADN polimerasa	LLA, LMA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión, conjuntivitis, mucositis, disfunción del SNC Administración intratecal, aracnoiditis, leucoencefalopatía y leucomielopatía	La administración sistémica puede ser v.o., i.m. o i.v.; también por vía intratecal
Ciclofosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis de ADN	LLA, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcoma de partes blandas, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, cáncer de vejiga, anafilaxia	Requiere activación hepática y, por tanto, es menos efectiva en presencia de disfunción hepática Mesna previene la cistitis hemorrágica
Ifosfamida	Alquila la guanina; inhibe la síntesis de ADN	Linfoma no Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de partes blandas	Náuseas, vómitos, mielosupresión, cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar, secreción inadecuada de ADH, disfunción del SNC, cardiotoxicidad, anafilaxia	Mesna previene la cistitis hemorrágica
Doxorrubicina, daunorrubicina e idarrubicina	Se une a ADN, intercalación	LLA, LMA, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma	Náuseas, vómitos, miocardiopatía, orina roja, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, conjuntivitis, dermatitis por radiación, arritmia	El dexrazoxano disminuye el riesgo de cardiotoxicidad
Dactinomicina	Se une a ADN, inhibe la transcripción	Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, necrosis tisular por extravasación, mielosupresión, radiosensibilizador, ulceración mucosa	
Bleomicina	Se une a ADN, divide cadenas de ADN	Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, neumonitis, estomatitis, fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, dermatitis	
Vincristina	Inhibe la formación de microtúbulos	LLA, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma	Celulitis local, neuropatía periférica, estreñimiento, íleo, dolor mandibular, secreción inadecuada de ADH, convulsiones, ptosis, mielosupresión mínima	Solo vía i.v.; evitar extravasación
Vinblastina	Inhibe la formación de microtúbulos	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis de células de Langerhans, tumores del SNC	Celulitis local, leucopenia	Solo vía i.v.; evitar extravasación
L-asparaginasa	Depleción de L-asparagina	LLA; LMA si se combina con citarabina	Pancreatitis alérgica, hiperglucemia, disfunción plaquetaria y coagulopatía, encefalopatía	Ahora es preferible PEG-asparaginasa a L-asparaginasa

(Continúa)

Tabla 521.2 Fármacos antineoplásicos más utilizados en niños *(cont.)*

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN O CLASIFICACIÓN	INDICACIÓN(ES)	REACCIONES ADVERSAS (LISTA PARCIAL)	COMENTARIOS
Pegaspargasa	Conjugado polietilenglicol de L-asparagina	LLA	Indicada en la depleción prolongada de asparagina y en pacientes con alergia a L-asparaginasa	
Prednisona y dexametasona	Lisis de células linfáticas	LLA; linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin	Síndrome de Cushing, cataratas, diabetes, hipertensión, miopatía, osteoporosis, necrosis avascular, infección, ulceración péptica, psicosis	
Carmustina	Carbamilación de ADN; inhibe la síntesis de ADN	Tumores del SNC, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Náuseas, vómitos, mielosupresión tardía (4-6 semanas); fibrosis pulmonar, estomatitis carcinógena	El fenobarbital aumenta el metabolismo y disminuye la actividad
Carboplatino y cisplatino	Inhibe la síntesis de ADN	Osteosarcoma, neuroblastoma, tumores del SNC, tumores de células germinales	Náuseas, vómitos, disfunción renal, mielosupresión, ototoxicidad, tetania, neurotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, anafilaxia	Los aminoglucósidos pueden aumentar la nefrotoxicidad
Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa	LLA, linfoma no Hodgkin, tumor de células germinales, sarcoma de Ewing	Náuseas, vómitos, mielosupresión, leucemia secundaria	
Tretinoína (ácido todo *trans*-retinoico) e isotretinoína (ácido *cis*-retinoico)	Aumenta la diferenciación normal	Leucemia promielocítica aguda; neuroblastoma	Boca seca, alopecia, pseudotumor cerebral, cierre epifisario prematuro, defectos congénitos	

ADH, hormona antidiurética; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; PEG, polietilenglicol; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral.

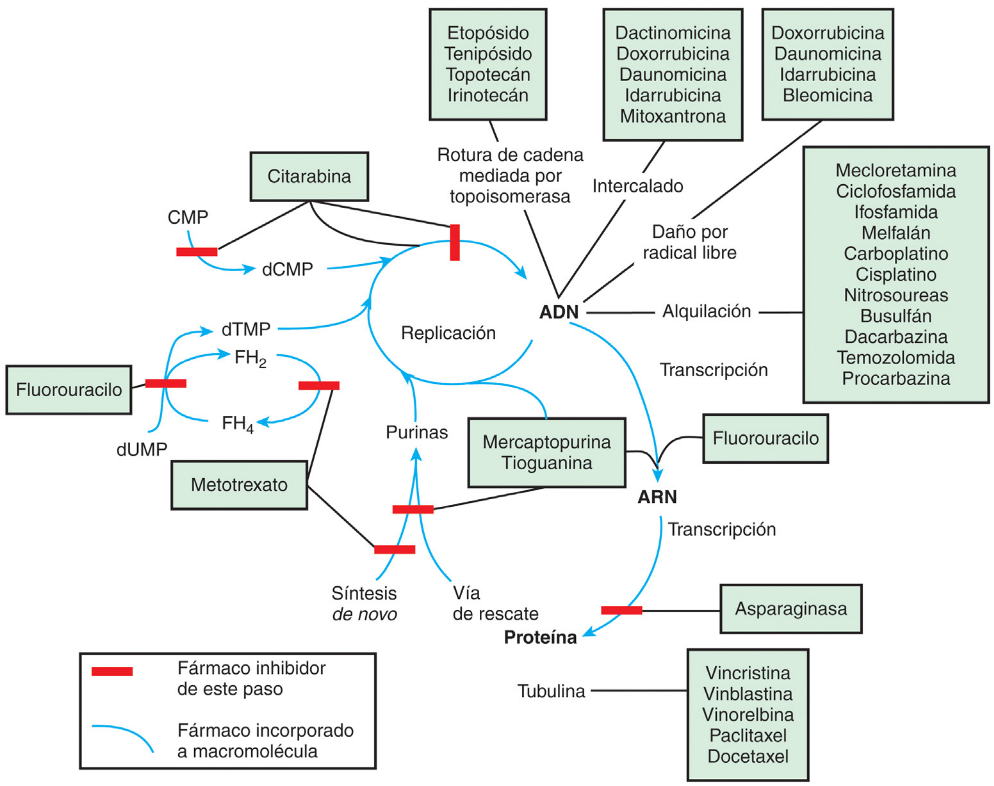

Fig. 521.5 **Sitio de acción de los antineoplásicos más utilizados.** CMP, monofosfato de citidina; dCMP, monofosfato de desoxicitidina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH_2, dihidrofolato; FH_4, tetrahidrofolato. *(Reproducida de Adamson PC, Balis FM, Blaney SM: General principles of chemotherapy. En Pizzo PA, Poplack DG, editors:* Principles and practice of pediatric oncology, *ed 6, Philadelphia, 2011, Lippincott Williams & Wilkins, p. 283.)*

Tabla 521.3 Complicaciones infecciosas del cáncer

FACTOR PREDISPONENTE	ETIOLOGÍA	TIPO DE INFECCIÓN	MICROORGANISMOS
Neutropenia	Quimioterapia, infiltración de la médula ósea	Septicemia, *shock,* neumonía, partes blandas, proctitis, mucositis	*Streptococcus* del grupo *viridans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida, Aspergillus,* bacterias anaerobias orales y rectales
Inmunosupresión, linfopenia, disfunción linfocito-monocito	Quimioterapia, corticoide	Neumonía, meningitis, infección vírica diseminada	*Pnenumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium, Nocardia, Listeria monocytogenes, Candida, Aspergillus, Strongyloides, Toxoplasma,* virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, herpes simple
Catéter venoso central permanente	Nutrición, administración de quimioterapia	Infección del catéter, trayecto del túnel, zona de salida	*S. epidermidis, S. aureus, Candida albicans, P. aeruginosa, Aspergillus, Corynebacterium, Enterococcus faecalis, Mycobacterium fortuitum, Propionibacterium acnes*

Modificada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics,* ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders.

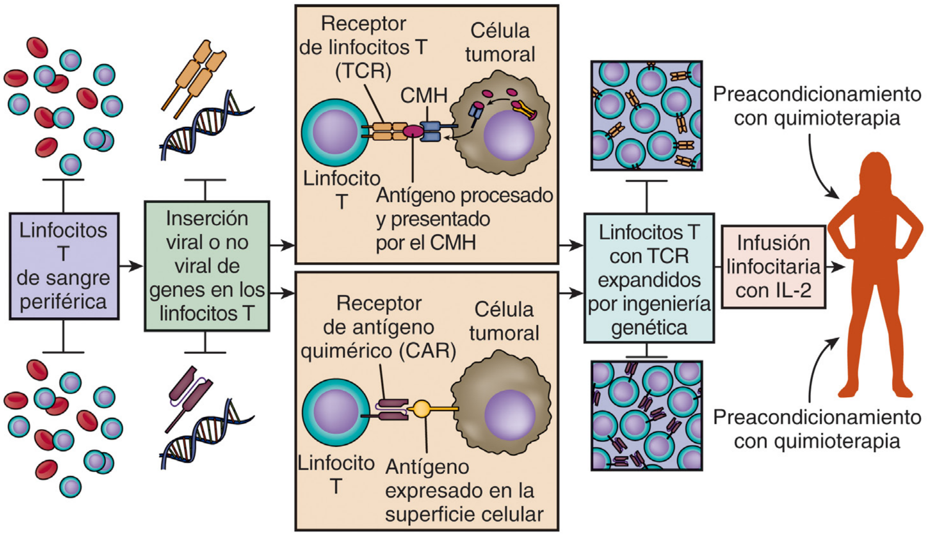

Fig. 521.6 El receptor de antígenos quiméricos (CAR) de los linfocitos T y el receptor de linfocitos T (TCR) de los linfocitos T están diseñados para producir receptores especiales en sus superficies. Luego se expanden en el laboratorio y se devuelven al paciente. CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; IL, interleucina. *(Por cortesía del National Cancer Institute. Disponible en:* https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells.*)*

Cirugía

Los niños con cáncer deben ser atendidos en servicios quirúrgicos y anestésicos pediátricos con mucha experiencia. El papel del cirujano pediátrico varía según el tipo de tumor. En los **tumores sólidos** a menudo es necesaria una resección completa con confirmación de que los bordes no están afectados para lograr la curación o el control a largo plazo. Una supervivencia prolongada depende normalmente de si el tumor es resecable y de la extensión real de la resección.

En todos los tumores sólidos infantiles, con excepción de los tumores del tronco del encéfalo y el retinoblastoma, es imprescindible un diagnóstico tisular, para lo que es fundamental una biopsia de la neoplasia sospechosa. La *estadificación con biopsias del ganglio centinela* se ha convertido en un patrón de referencia en varios tumores infantiles. Es fundamental una formación quirúrgica apropiada para implantar dispositivos vasculares y para extraerlos o cambiarlos si se produce infección o trombosis (v. cap. 206).

Está expandiéndose el uso de técnicas quirúrgicas endoscópicas mínimamente invasivas cuando están indicadas y, si el estado del paciente lo permite, para biopsia y resección del tumor, confirmación directa del tumor residual y valoración de la respuesta, lisis de adherencias y esplenectomía.

Radioterapia

La radioterapia se usa de manera restrictiva en los niños porque son más sensibles que los adultos a los efectos adversos tardíos de la radiación ionizante. Un avance notable en la radioterapia infantil es la **irradiación conformada** a los niños con cáncer. Esta técnica, que se aplica con más frecuencia como **radioterapia de intensidad regulada,** evita el tejido sano adaptando el volumen de radiación a la forma del tumor, por lo que se pueden administrar dosis más altas al tumor con menor exposición del tejido sano adyacente o en el trayecto del haz de radiación. Otro ejemplo es la **radioterapia con haz de protones,** cuya disponibilidad va en aumento para los niños con cáncer. Con unos haces más concentrados y mejores técnicas de sedación y de inmovilización, el uso de la radioterapia en los niños está aumentando. Los efectos adversos agudos de la radioterapia son menos graves que los de la quimioterapia y dependen de la región corporal irradiada y de la técnica de administración. La **dermatitis** es el efecto adverso general más frecuente, porque la piel está siempre en el campo de tratamiento. Las náuseas y la diarrea son efectos adversos subagudos frecuentes de la radioterapia abdominal. La **mucositis** normalmente se da si la mucosa oral o digestiva está en el campo terapéutico. La **somnolencia** es frecuente en la irradiación craneal. La **alopecia** se produce cuando el pelo está en el campo de radiación.

La mayoría de los ciclos de radioterapia consisten en 5 días de tratamiento a la semana durante 7-8 semanas, según la dosis necesaria para controlar el tumor, y el volumen y el tipo de tejido sano en el campo. La mayoría de los efectos adversos no aparecen hasta la segunda mitad del ciclo de radioterapia. Pueden aparecer efectos tardíos meses o años después de la radioterapia y, habitualmente, son manifestaciones limitantes de la dosis. El tipo de efectos secundarios tardíos depende también de la región corporal irradiada. Algunos ejemplos son alteración del crecimiento por irradiación craneal o vertebral, disfunción endocrina por irradiación del mesencéfalo, insuficiencia cardiaca o pulmonar por irradiación torácica, estenosis y adherencias por irradiación abdominal y esterilidad por irradiación pélvica. También puede aparecer un segundo cáncer en el campo de irradiación, como el cáncer de mama por irradiación torácica y tumores cerebrales por irradiación del SNC.

EFECTOS TÓXICOS AGUDOS Y TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los efectos adversos del tratamiento que aparecen pronto pueden causar urgencias oncológicas, como trastornos metabólicos, depresión de la médula ósea y compresión de estructuras vitales por el tumor (tabla 521.4). En el **síndrome de lisis tumoral (SLT)** se liberan a la circulación cantidades elevadas de ácido úrico, fósforo y potasio por la muerte de las células tumorales. La hiperuricemia puede deteriorar la función renal, lo que empeora las

Tabla 521.4 Urgencias oncológicas

TRASTORNOS	MANIFESTACIONES	ETIOLOGÍA	CÁNCER	TRATAMIENTO
METABÓLICOS				
Hiperuricemia	Nefropatía por ácido úrico	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Alopurinol, alcalinizar orina; hidratación y diuresis, rasburicasa
Hiperpotasemia	Arritmias, parada cardiaca	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Kayexalato, bicarbonato sódico, gluconato cálcico, glucosa e insulina; comprobar pseudohiperpotasemia por lisis de células leucémicas en tubo de ensayo
Hiperfosfatemia	Tetania hipocalcémica; calcificación metastásica, fotofobia, prurito	Síndrome de lisis tumoral	Linfoma, leucemia	Hidratación, diuresis forzada; interrumpir alcalinización; hidróxido de aluminio oral para captar fosfato
Hiponatremia	Convulsión, letargo (también puede ser asintomática)	SIADH; pérdida de líquido y de sodio por vómitos	Leucemia, tumor del SNC	Restringir el agua para SIADH; reponer sodio si hay pérdida
Hipercalcemia	Anorexia, náuseas, poliuria, pancreatitis, úlceras gástricas; PR largo, intervalo QT corto	Resorción ósea; hormona paratiroidea ectópica, vitamina D o prostaglandinas	Metástasis óseas, rabdomiosarcoma, leucemia	Hidratación y diuresis con furosemida; corticoides; calcitonina, bisfosfonatos
HEMATOLÓGICOS				
Anemia	Palidez, debilidad, insuficiencia cardiaca	Depresión o infiltración de la médula ósea; hemorragia	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de concentrado de eritrocitos
Trombocitopenia	Petequias, hemorragia	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Transfusión de plaquetas
Coagulopatía intravascular diseminada	*Shock*, hemorragia	Sepsis, hipotensión, factores tumorales	Leucemia promielocítica, otros	Plasma fresco congelado; plaquetas, crioprecipitado, tratar trastorno subyacente
Neutropenia	Infección	Depresión o infiltración de la médula ósea	Cualquiera con quimioterapia	Si hay fiebre, antibióticos de amplio espectro, y filgrastim (G-CSF) si es apropiado
Hiperleucocitosis (>100.000/mm^3)	Hemorragia, trombosis; infiltrados pulmonares, hipoxia; síndrome de lisis tumoral	Leucostasis; oclusión vascular	Leucemia	Leucoféresis; quimioterapia; hidroxiurea
Enfermedad de injerto contra huésped	Dermatitis, diarrea, hepatitis	Inmunodepresión y hemoderivados no irradiados; trasplante de médula ósea	Cualquiera con inmunosupresión	Corticoides; ciclosporina; tacrolimús; globulina antitimocito
LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO				
Compresión de la médula ósea	Dolor de espalda ± radicular *Proximal a D10:* debilidad simétrica, aumento de reflejos tendinosos profundos; presencia de nivel sensitivo; dedos del pie hacia arriba *Cono medular (T10-L2):* debilidad simétrica, aumento de reflejos de la rodilla; disminución de reflejos del tobillo; anestesia en silla de montar; dedos del pie hacia arriba o abajo *Cola de caballo (por debajo de L2):* debilidad asimétrica; abolición de reflejos tendinosos profundos y déficit sensitivo; dedos del pie hacia abajo	Metástasis vertebrales y en espacio extramedular	Neuroblastoma; meduloblastoma	RM o mielografía para diagnóstico; corticoides; radioterapia; laminectomía; quimioterapia
Hipertensión intracraneal	Confusión, coma, vómitos, cefalea, hipertensión, bradicardia, convulsiones, papiledema, hidrocefalia; parálisis del III y VI pares craneales	Tumor cerebral primario o metastásico	Neuroblastoma, astrocitoma; glioma	TC o RM para diagnóstico; corticoides; fenitoína; sonda de ventriculostomía; radioterapia; quimioterapia
Síndrome de vena cava superior	Venas del cuello distendidas, edema de cabeza y cuello, cianosis, proptosis, síndrome de Horner	Masa mediastínica superior	Linfoma	Quimioterapia; radioterapia
Compresión traqueal	Disnea	Masa mediastínica que comprime la tráquea	Linfoma	Radioterapia, corticoides

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central.
Adaptada de Kliegman RM, Marcdante KJ, Jenson HD, et al, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, p. 590.

anomalías metabólicas. El SLT puede aparecer antes del tratamiento en pacientes con un volumen tumoral alto (p. ej., linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, leucemia con leucocitosis alta), pero por lo general ocurre 12-48 horas después de iniciar la quimioterapia. El SLT es infrecuente en otros tumores (linfoma de Hodgkin, neuroblastoma, hepatoblastoma). Antes de iniciar el tratamiento debe determinarse la concentración sérica de ácido úrico, electrólitos, calcio, fósforo y creatinina y debe lograrse una hidratación adecuada. Debe administrarse *alopurinol* (inhibidor de la xantina oxidasa) para prevenir una acumulación adicional de ácido úrico. En pacientes con SLT establecido y una concentración elevada de ácido úrico, o en los que tienen un riesgo alto de SLT, debe utilizarse *rasburicasa* (una enzima que degrada el ácido úrico) en vez de alopurinol. Si la función renal es inadecuada puede haber hiperpotasemia e hiperfosfatemia sintomáticas con la consiguiente hipocalcemia.

Casi todos los protocolos de quimioterapia pueden producir **mielodepresión,** igual que los cánceres que invaden y reemplazan la médula ósea. La anemia puede corregirse con transfusiones de concentrado de hematíes y la trombopenia con infusión de plaquetas. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben recibir hemoderivados *irradiados* para evitar una enfermedad de injerto contra huésped y hemoderivados leucorreducidos para prevenir las reacciones transfusionales y las infecciones. La **neutropenia** (menos de 500/mm^3) conlleva riesgo de infección potencialmente mortal. Los pacientes neutropénicos con fiebre deben ingresar para tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en espera de los resultados de hemocultivos, urocultivos o de un foco de infección evidente (v. cap. 205). El tratamiento se mantiene hasta que desaparece la fiebre y aumenta la cifra de neutrófilos. Si la fiebre persiste más de 3-5 días mientras el paciente recibe tratamiento antibiótico de amplio espectro, debe plantearse la posibilidad de infección fúngica. En los pacientes inmunodeprimidos son frecuentes las infecciones fúngicas por *Candida* y *Aspergillus*. Algunos microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* pueden causar neumonía mortal. Si se prevé una inmunosupresión intensa o prolongada, se realiza profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

Los **virus** poco agresivos pueden producir una infección grave en presencia de inmunodepresión relacionada con cáncer o con su tratamiento. Los pacientes no deben recibir vacunas de virus vivos. Los niños tratados con quimioterapia expuestos a la varicela deben recibir inmunoglobulina antivaricela-zóster o, si no está disponible, puede utilizarse aciclovir oral. Si se produce una enfermedad clínica, el niño debe ingresar para tratamiento con aciclovir intravenoso.

Es fundamental una **analgesia** adecuada. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son muy útiles para tratar el dolor asociado al cáncer o al tratamiento del cáncer (v. cap. 76).

Según el tipo de tratamiento del cáncer, los pacientes pueden perder más del 10% del peso corporal. En ocasiones, los pacientes reducen la ingestión de alimentos por náuseas, estomatitis y vómitos asociados al tratamiento. La pérdida de apetito no es una causa de alarma. La **malnutrición** es un riesgo específico en los pacientes que reciben radioterapia sobre el abdomen o en la cabeza y el cuello, quimioterapia intensiva o irradiación corporal total y dosis altas de quimioterapia antes de un trasplante de médula ósea. Si los suplementos orales son inadecuados, estos pacientes pueden necesitar alimentación por sonda enteral o hiperalimentación parenteral.

EFECTOS ADVERSOS TARDÍOS

Los daños en los tejidos con poca capacidad de reparación producen con frecuencia un déficit prolongado o permanente. Estos efectos pueden estar causados por el tumor o por su tratamiento. Por ejemplo, un tumor cerebral o de médula espinal puede provocar una parálisis permanente o una disfunción neurovegetativa, la miocardiopatía por antraciclinas produce por lo general disfunción cardiaca, y la leucoencefalopatía causada por metotrexato intratecal y por radioterapia del SNC solo es parcialmente reversible. Los tipos de efectos adversos tardíos dependen de la edad del niño en el tratamiento, la localización o localizaciones del cáncer y el tratamiento aplicado. Puede consultarse material informativo adecuado para el pediatra, el paciente y la familia que deben anticiparse a estas posibilidades en http://www.survivorshipguidelines.org.

Los efectos adversos tardíos del tratamiento pueden causar una morbilidad considerable (tabla 521.5). Una resección quirúrgica efectiva puede provocar la pérdida de estructuras funcionales importantes. La radioterapia puede producir daño orgánico irreversible, con síntomas y limitaciones funcionales según el órgano afectado y la gravedad del daño. Muchos problemas relacionados con la radioterapia no se manifiestan hasta que el paciente ha completado su crecimiento, como la asimetría entre zonas o extremidades irradiadas y no irradiadas. La irradiación de campos que contienen órganos endocrinos puede causar hipotiroidismo, disfunción hipofisaria o esterilidad. En dosis suficientes, la irradiación craneal puede

Tabla 521.5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento

EFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
NEUROCOGNITIVOS			
Déficits neurocognitivos Déficits funcionales en: • Función ejecutiva • Atención mantenida • Memoria • Velocidad de procesamiento • Integración visomotora Trastornos del aprendizaje Coeficiente intelectual disminuido Trastornos de conducta	Quimioterapia: • Metotrexato Irradiación cerebral: • Craneal • Oído/infratemporal • ICT	Edad <3 años en el momento del tratamiento Sexo femenino Tumor supratentorial Premorbilidad o historia familiar previa de problemas de atención o aprendizaje Dosis de irradiación >24 Gy Irradiación cerebral total	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello u osteosarcoma)
NEUROSENSITIVOS			
Hipoacusia neurosensorial	Quimioterapia: • Cisplatino • Carboplatino Irradiación que afecta al oído: • Craneal • Infratemporal • Nasofaríngea	Dosis más alta de cisplatino (360 mg/m^2) Dosis de irradiación más alta que afecta al oído (>30 Gy) Irradiación y cisplatino concurrentes	Tumor cerebral Tumor de células germinales Sarcoma (cabeza y cuello) Neuroblastoma Hepatoblastoma
Hipoacusia de conducción Timpanoesclerosis Otoesclerosis Disfunción de la trompa de Eustaquio	Irradiación que afecta al oído: • Craneal • Infratemporal • Nasofaríngea	Dosis de irradiación más elevadas que afectan al oído (>30 Gy)	Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello)

(Continúa)

Tabla 521.5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento *(cont.)*

EFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
Trastorno visual Cataratas Atrofia del conducto lagrimal Xeroftalmía Retinopatía Glaucoma	Quimioterapia: • Busulfán • Glucocorticoides Irradiación que afecta al ojo: • Craneal • Órbita/ojo • ICT	Dosis de irradiación más alta que afecta al ojo (≥15 Gy para cataratas; >45 Gy para retinopatía y trastorno visual)	Tumor cerebral Leucemia linfoblástica aguda Retinoblastoma Rabdomiosarcoma (orbitario) TCMH alogénico
Neuropatía periférica, sensorial	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina • Cisplatino • Carboplatino	Dosis de cisplatino más alta (≥300 mg/m^2)	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin Tumor de células germinales Linfoma no Hodgkin Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms Carcinoma
NEUROMOTORES			
Neuropatía periférica motora	Quimioterapia: • Vincristina • Vinblastina		Leucemia linfoblástica aguda Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor cerebral Neuroblastoma Tumor de Wilms
ENDOCRINOS			
Déficits de GH Pubertad precoz	Irradiación que afecta al eje HHS: • Craneal • Órbita/ojo	Sexo femenino Dosis de irradiación del eje HHS >18 Gy	Leucemia linfoblástica aguda Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo)
Obesidad	Oído/infratemporal Nasofaríngeo	Sexo femenino Edad más joven (<4 años)	Leucemia linfoblástica aguda
Hipotiroidismo central Déficit de gonadotropina Insuficiencia suprarrenal central	ICT	Dosis de irradiación que afecta al eje HHS >18 Gy	Tumor cerebral Sarcoma (facial) Carcinoma (nasofaríngeo)
Hipotiroidismo primario	Cuello, irradiación en manto	Dosis de irradiación del tiroides >20 Gy	Linfoma de Hodgkin
REPRODUCTIVOS			
Disfunción gonadal Pubertad tardía o interrumpida Menopausia prematura Disfunción o insuficiencia de células germinales Infertilidad	Quimioterapia alquilante: • Busulfán • Carmustina • Clorambucilo • Ciclofosfamida • Ifosfamida • Lomustina • Mecloretamina • Melfalán • Procarbazina Radiación que afecta al sistema reproductor: • Abdominal total (chicas) • Pélvica • Lumbar/columna sacra (chicas) • Testicular (chicos) • ICT	Dosis más alta de agente alquilante Preparación con agente alquilante para TCMH Dosis de irradiación ≥15 Gy en chicas prepuberales Dosis de irradiación ≥10 Gy en chicas puberales En chicos con insuficiencia de células germinales, cualquier tipo de irradiación Para insuficiencia androgénica, irradiación gonadal, ≥20-30 Gy en chicos	Alto riesgo de leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin avanzado o desfavorable Linfoma no Hodgkin avanzado o desfavorable Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms avanzado TCMH alogénico o autólogo
CARDIACOS			
Miocardiopatía Arritmias	Quimioterapia: • Daunorrubicina • Doxorrubicina • Idarrubicina	Sexo femenino Edad <5 años en el momento del tratamiento Dosis de quimioterapia más altas (≥300 mg/m^2) Dosis más altas de irradiación cardiaca (≥30 Gy) Tratamiento combinado con quimioterapia cardiotóxica e irradiación	Linfoma de Hodgkin Leucemia Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor de Wilms Neuroblastoma

Tabla 521.5 Efectos tardíos y características de riesgo alto del cáncer infantil y su tratamiento *(cont.)*

EFECTOS TARDÍOS	EXPOSICIÓN	FACTORES DE ALTO RIESGO SELECCIONADOS	GRUPOS DIAGNÓSTICOS DE ALTO RIESGO
Miocardiopatía Arritmias Fibrosis pericárdica Valvulopatía Infarto de miocardio Cardiopatía isquémica	Irradiación que afecta al corazón: • Tórax • En manto • Mediastino • Axila • Columna • Abdomen superior		
PULMONARES Fibrosis pulmonar Neumonía intersticial Enfermedad pulmonar restrictiva Enfermedad pulmonar obstructiva	Quimioterapia: • Bleomicina • Busulfán • Carmustina • Lomustina Irradiación que afecta a los pulmones: • En manto • Mediastino • Pulmón completo • Irradiación corporal total	Dosis más elevadas de quimioterapia Terapia combinada con quimioterapia pulmonar tóxica e irradiación	Tumor cerebral Tumor de células germinales Linfoma de Hodgkin Sarcoma (pared torácica o intratorácico) TCMH autólogo o alogénico
GASTROINTESTINALES Enterocolitis crónica Estenosis Obstrucción intestinal	Irradiación que afecta al aparato digestivo (≥30 Gy) Cirugía abdominal	Dosis de irradiación del intestino más alta (≥45 Gy) Terapia combinada con irradiación abdominal y quimioterapia radiomimética (dactinomicina o antraciclinas) Terapia combinada con irradiación y cirugía abdominal	Sarcoma (retroperitoneal o pélvico primario)
HEPÁTICOS Fibrosis hepática Cirrosis	Irradiación que afecta al hígado	Volumen de tratamiento o dosis de irradiación más alta (20-30 Gy para todo el hígado o ≥40 Gy para al menos un tercio del hígado)	Sarcoma Neuroblastoma
RENALES Insuficiencia renal Hipertensión Lesión glomerular Lesión tubular	Quimioterapia: • Ifosfamida • Cisplatino • Carboplatino Irradiación que afecta a los riñones: • Abdomen completo • Campos abdominales superiores • ICT		

GH, hormona del crecimiento; HHS, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; ICT, irradiación corporal total; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.
De Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, et al: Primary care management of the childhood cancer survivor, *J Pediatr* 152:458-466, 2008.

producir disfunción neurológica, y la irradiación de la columna vertebral puede causar retraso del crecimiento.

La quimioterapia implica también riesgo de daño orgánico duradero. Algunos problemas específicos son la **leucoencefalopatía** después de la administración de dosis altas de metotrexato, la **esterilidad** en pacientes masculinos tratados con alquilantes (p. ej., ciclofosfamida), el **daño miocárdico** causado por antraciclinas, la **fibrosis pulmonar** por bleomicina, la **disfunción renal** por ifosfamida, nitrosourea o platino, y la **pérdida auditiva** por cisplatino. La aparición de estas secuelas puede estar relacionada con la dosis y suele ser irreversible. Deben realizarse pruebas apropiadas antes del tratamiento con estos fármacos y durante este para comprobar que no hay daños previos en los órganos que probablemente se verán afectados y para vigilar los efectos adversos de los cambios provocados por el tratamiento.

Probablemente, el efecto adverso tardío más grave es la aparición de **segundos tumores** en pacientes curados del primer cáncer. El riesgo es acumulativo y aumenta alrededor de un 0,5% al año con una incidencia aproximada del 12% a los 25 años del tratamiento. Los pacientes tratados de un cáncer infantil deben evaluarse cada año, con atención especial a los posibles efectos adversos tardíos del tratamiento, como segundos tumores (fig. 521.7).

TRATAMIENTO PALIATIVO

En todas las fases de la asistencia a los niños con cáncer deben aplicarse principios de cuidados paliativos para aliviar el dolor y el sufrimiento y para proporcionar bienestar (v. cap. 7). El **dolor** es una causa importante de sufrimiento en los pacientes con cáncer. Puede estar causado por obstrucción o compresión de un órgano o por metástasis, o puede ser neuropático. El dolor debe tratarse de manera escalonada, como recomienda la OMS, en consonancia con los principios de selección de un analgésico apropiado, prescripción de la dosis apropiada, administración del fármaco por la vía

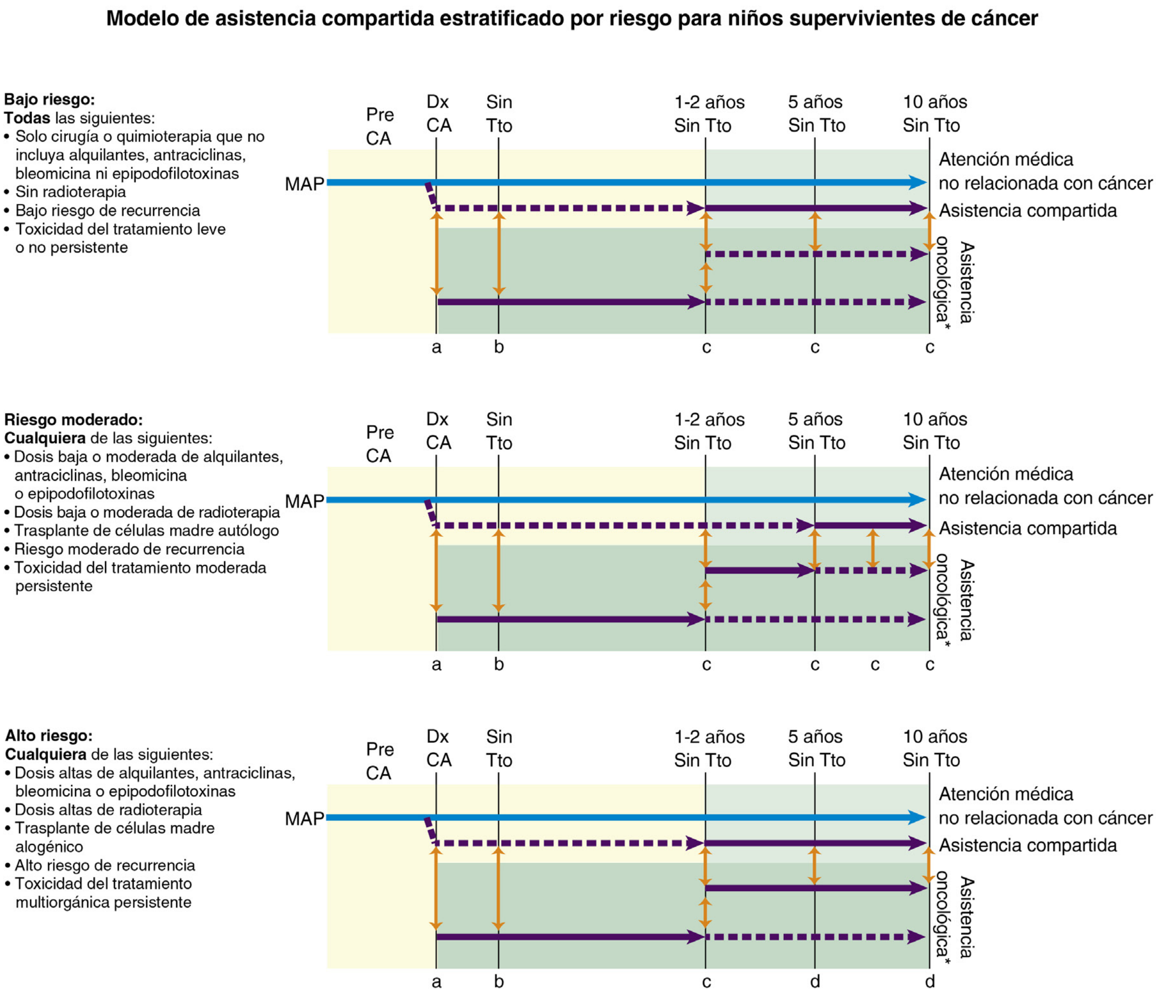

Puntos de comunicación con el médico de atención primaria

[a] Diagnóstico de cáncer y enfoque terapéutico planificado, introducción breve sobre quimioterapia, radioterapia y/o cirugía.
[b] Plan de atención a los supervivientes: diagnóstico de cáncer, tratamiento del cáncer, recomendaciones de vigilancia, información de contacto.
[c] Actualización periódica con cambios en las recomendaciones de vigilancia e información nueva sobre posibles efectos a largo plazo.
[d] Actualización periódica del estado de salud del superviviente para el historial del médico de atención primaria.

Abreviaturas:

CA, cáncer; Dx, diagnóstico; MAP, médico de atención primaria; Onc, oncólogo; PSL, programa de seguimiento a largo plazo; Sin Tto, finalización del tratamiento.

▬ Responsabilidad primaria de la asistencia relacionada con cáncer; el MAP continúa con el manejo de las comorbilidades no relacionadas con cáncer y el mantenimiento preventivo rutinario de la salud.

*Centro oncológico u oncólogo/grupo de oncólogos; si no hay un PSL/programa de supervivencia disponible, el cuidado en el cuadro ▭ lo proporciona el oncólogo.

Fig. 521.7 Modelo propuesto de asistencia compartida estratificado por riesgo para niños supervivientes de cáncer. La *línea negro-azulada continua* indica responsabilidad primaria de asistencia relacionada con el cáncer; estratificación del riesgo basada en determinación del personal de seguimiento a largo plazo. CA, cáncer; Dx, diagnóstico; MAP, médico de atención primaria; Onc, oncólogo; Rx, terapia. *(Adaptada de McCabe MS, Partridge A, Grunfeld E, Hudson MM: Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist, and the primary care physician, Semin Oncol 40:804-812, 2013; con datos de Oeffinger KC, McCabe MS: Models for delivering survivorship care,* J Clin Oncol 24:5117-5124.*)*

adecuada y elección de una pauta posológica correcta para prevenir el dolor persistente y para aliviar el dolor disruptivo (v. cap. 76). Además, la dosis debe ajustarse de manera intensiva mientras se aplican medidas para prevenir, anticipar y neutralizar los efectos colaterales. Puede ser conveniente administrar fármacos complementarios y realizar pruebas secuenciales con analgésicos.

Los objetivos en la asistencia a los pacientes terminales son evitar el sufrimiento al paciente, la familia y los cuidadores, proporcionar asistencia en consonancia con los deseos del paciente y de la familia, y cumplir y defender los estándares clínicos, culturales y éticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 522

Leucemias

David G. Tubergen, Archie Bleyer, A. Kim Ritchey y Erika Friehling

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y suponen el 31% de todos los cánceres en niños menores de 15 años. En Estados Unidos, cada año se diagnostica leucemia a 3.100 niños y adolescentes menores de 15 años, lo que supone una incidencia anual de 4,5 casos por 100.000 niños. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 77% de los casos de leucemia infantil, la leucemia mieloide aguda (LMA) el 11%, la leucemia mieloide crónica (LMC) el 2-3% y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) un 1-2%. Los casos restantes son una variedad de leucemias agudas y crónicas que no se ajustan a las definiciones clásicas de LLA, LMA, LMC o LMMJ.

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal disregulada de células. La progenie de estas células tiene una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su tasa de proliferación elevada y a una tasa baja de apoptosis espontánea. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular. Las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las respuestas al tratamiento varían según el tipo de leucemia.

522.1 Leucemia linfoblástica aguda

Erika Friehling, A. Kim Ritchey, David G. Tubergen y Archie Bleyer

La leucemia linfoblástica aguda **(LLA)** infantil fue el primer cáncer diseminado que pudo curarse. En realidad, es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, cada año se diagnóstica leucemia linfoblástica aguda a aproximadamente 3.100 niños y adolescentes menores de 15 años. La LLA tiene una incidencia máxima a los 2-3 años y afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas a cualquier edad. Este pico de incidencia máxima se observó hace varias décadas en personas blancas en países socioeconómicamente avanzados, pero desde entonces se ha confirmado también en la población negra estadounidense. La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi. En gemelos idénticos, el riesgo de que el otro gemelo tenga leucemia si uno ya la tiene es mayor que en la población general. El riesgo es de más del 70% si se diagnostica LLA al primer gemelo durante el primer año de vida y si los gemelos compartieron la misma placenta (monocoriales). Si el primer gemelo presenta LLA a los 5-7 años, el riesgo para el segundo es al menos el doble que el de la población general, con independencia de si es homocigoto o heterocigoto.

ETIOLOGÍA

En casi todos los casos se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a leucemia infantil (tabla 522.1). Se cree que la mayoría de los casos de LLA están causados por mutaciones somáticas posconcepcionales en las células linfoides. Sin embargo, la identificación de las secuencias de gen de fusión específicas de leucemia en muestras conservadas de sangre neonatal de algunos niños que presentan leucemia tiempo después indica la importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer en algunos casos. El largo periodo de latencia antes del inicio de la enfermedad en algunos niños, que puede llegar a 14 años, apoya el concepto de que para la expresión de la enfermedad son necesarias modificaciones genéticas adicionales. Además, se han observado esas mismas mutaciones en muestras de sangre de niños que *nunca* llegan a presentar leucemia.

Tabla 522.1 Factores que predisponen a leucemia infantil

ENFERMEDADES GENÉTICAS	FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Síndrome de Down	Radiación ionizante
Anemia de Fanconi	Drogas
Síndrome de Bloom	Agentes alquilantes
Anemia de Blackfan-Diamond	Epipodofilotoxina
Síndrome de Shwachman-Diamond	Exposición a benceno
Síndrome de Kostmann	
Neurofibromatosis tipo 1	
Ataxia-telangiectasia	
Inmunodeficiencia combinada grave	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Síndrome de Li-Fraumeni	

La exposición a radiación médica con fines diagnósticos, tanto intrauterina como en la infancia, se asocia a un aumento de la incidencia de LLA. Además, varias descripciones e investigaciones publicadas de acumulaciones geográficas de casos hacen sospechar que los factores ambientales pueden incrementar la incidencia de LLA. Sin embargo, en Estados Unidos no se han identificado factores de este tipo aparte de la radiación. En algunos países en desarrollo existe una asociación entre LLA de linfocitos B (**LLA-B**) e infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB).

CLASIFICACIÓN CELULAR

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea para determinar la morfología, el fenotipo según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares. La **morfología** suele ser adecuada por sí sola para hacer el diagnóstico, pero los otros estudios son esenciales para clasificar la enfermedad, que puede tener una influencia considerable en el pronóstico y en la elección del tratamiento apropiado. El sistema que se utiliza en la actualidad es la clasificación de las leucemias de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el análisis fenotípico, los marcadores de superficie indican que aproximadamente el 85% de los casos de LLA son *leucemias linfoblásticas agudas B* (antes denominadas LLA de precursores B o LLA pre-B), aproximadamente el 15% son *leucemias linfoblásticas T* y aproximadamente el 1% proceden de linfocitos B maduros. La leucemia de linfocitos B maduros es poco frecuente y se denomina *leucemia de Burkitt,* y es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano, que precisa un método terapéutico diferente al de otros subtipos de LLA. Un porcentaje pequeño de niños con leucemia tienen una enfermedad caracterizada por marcadores de superficie de origen linfoide y mieloide.

Las anomalías cromosómicas se utilizan para subclasificar la LLA en grupos pronósticos (tabla 522.2). Se han descubierto muchas alteraciones genéticas, como la inactivación de genes supresores tumorales y las mutaciones que activan las vías *NOTCH1* o *RAS,* y en el futuro podría incorporarse a la práctica clínica (fig. 522.1).

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) permiten localizar anomalías genéticas moleculares y pueden emplearse para detectar números pequeños de células malignas en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento (**enfermedad residual mínima [ERM],** v. más adelante), y tienen utilidad clínica contrastada. El desarrollo de micromatrices *(microarrays)* de ADN permite analizar la expresión de miles de genes en la célula leucémica. Esta técnica es prometedora para ampliar todavía más el conocimiento de la biología fundamental y para proporcionar hallazgos útiles para el tratamiento de la LLA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de la LLA suele ser inespecífica y relativamente breve. Síntomas como anorexia, cansancio, malestar general, irritabilidad y febrícula intermitente suelen estar presentes. Puede haber dolor óseo o articular, sobre todo en las extremidades inferiores. Con menos frecuencia, los síntomas persisten durante meses, pueden predominar en los huesos o las articulaciones, y puede haber tumefacción articular. El dolor óseo suele ser intenso y puede despertar al paciente por la noche. Al avanzar la enfermedad se hacen más evidentes los signos y síntomas de **insuficiencia de la médula ósea,** con palidez, cansancio, intolerancia al ejercicio, sangrado de la mucosa oral o epistaxis, además de fiebre, que puede estar causada por infección o

Tabla 522.2 Anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

SUBTIPO	ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	PRONÓSTICO	INCIDENCIA
LLA-B	Trisomías 4, 10 y 17	—	Favorable	25%
LLA-B	t(12;21)	*ETV6-RUNX1*	Favorable	20-25%
LLA-B	t(1;19)	*TCF3-PBX1*	No	5-6%
LLA-B	t(4;11)	*KMT2A (MLL)-AF4*	Desfavorable	2%
LLA-B	t(9;22)	*BCR-ABL*	Desfavorable	3%
Leucemia de linfocitos B maduros (Burkitt)	t(8;14)	*IGH-MYC*	No	1-2%
LLA-B	Hiperdiploidía	—	Favorable	20-25%
LLA-B	Hipodiploidía	—	Desfavorable	1%
LLA-T	t(10;14)	*TLX1-HOX11*	Favorable	5-10%
Lactante	11q23	Reordenamientos *KMT2A (MLL)*	Desfavorable	2-10%

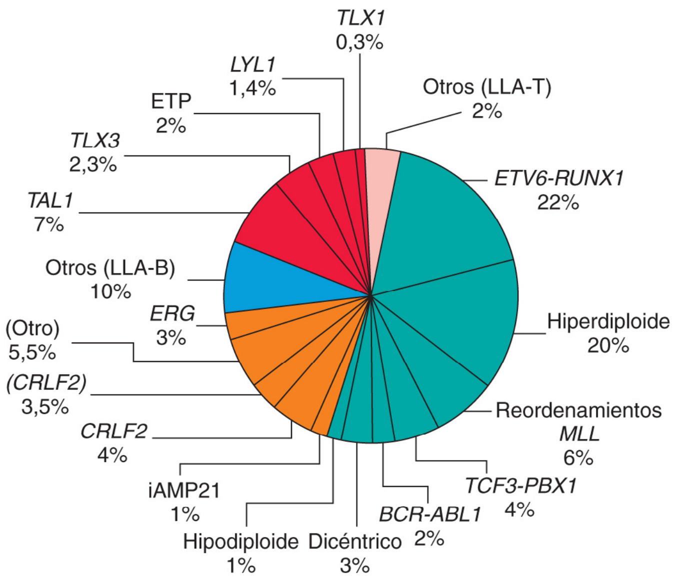

Fig. 522.1 **Frecuencia estimada de genotipos específicos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil.** Las *cuñas azules* se refieren a la LLA-B, las *amarillas* a los subtipos recientemente identificados de la LLA-B, y las *cuñas rojas* a la LLA-T. *(De Mullighan CG: Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia,* Semin Hematol *50:314-324, 2013.)*

por la enfermedad. La infiltración de los órganos puede causar adenopatías, hepatoesplenomegalia, aumento del volumen testicular o afectación del sistema nervioso central (SNC) (neuropatías craneales, cefalea, convulsiones). La disnea puede estar causada por anemia grave o por compresión de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos mediastínicos.

En la **exploración física** se aprecia palidez, apatía, lesiones cutáneas purpúricas y petequiales o hemorragia mucosa que reflejan la insuficiencia de la médula ósea (v. cap. 520). La naturaleza proliferativa de la enfermedad puede manifestarse por adenopatías, esplenomegalia o, con menos frecuencia, hepatomegalia. En pacientes con dolor óseo o articular, puede haber un dolor intenso a la palpación del hueso o signos objetivos de tumefacción y derrame articular. No obstante, si está afectada la médula ósea, el dolor óseo puede ser profundo y no a la palpación. Pocos pacientes tienen signos de hipertensión intracraneal, que indica afectación leucémica del SNC, como papiledema (v. fig. 520.3), hemorragias retinianas y parálisis de nervios craneales. La disnea está relacionada habitualmente con anemia, pero también puede aparecer en pacientes con un problema obstructivo de las vías respiratorias (sibilancias) causado por una masa mediastínica anterior grande (p. ej., timo o ganglios linfáticos). Este problema es más frecuente en adolescentes masculinos con LLA de linfocitos T. La **LLA-T** tiene por lo general una cifra más alta de leucocitos.

La leucemia linfoblástica B es el inmunofenotipo más frecuente, con inicio a la edad de 1-10 años. La mediana de leucocitos al inicio es de 33.000/mm^3, aunque el 75% de los pacientes tiene menos de 20.000/mm^3. Se aprecia trombopenia en el 75% de los pacientes y hepatoesplenomegalia en el 30-40%. En todos los tipos de leucemia se observan síntomas del SNC en la presentación en el 5% de los pacientes (el 10-15% tiene blastos en el líquido cefalorraquídeo [LCR]). La afectación testicular suele ser poco llamativa en el momento del diagnóstico, pero los estudios previos indican afectación oculta en un 25% de los niños. No está indicada la biopsia testicular.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en sangre periférica indicativos de insuficiencia de la médula ósea hacen sospechar con firmeza un diagnóstico de LLA. La mayoría de los pacientes tienen **anemia** y **trombopenia.** Es posible que los análisis de laboratorio ordinarios en sangre periférica no detecten la presencia de células leucémicas. Muchos pacientes con LLA tienen una cifra total de leucocitos menor de 10.000/mm^3. En estos casos, las células leucémicas se consideran inicialmente «linfocitos atípicos», y solo una evaluación adicional muestra que las células forman parte de un clon maligno. Cuando los resultados de un análisis de sangre periférica indican la posibilidad de leucemia, debe examinarse la médula ósea de inmediato para hacer el diagnóstico, es importante realizar todos los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico y para clasificar bien el tipo de leucemia, como punción-aspiración y biopsia de médula ósea, citometría de flujo, citogenética y estudios moleculares.

La LLA se diagnostica mediante una evaluación de la médula ósea en la que más del 25% de las células son una población homogénea de linfoblastos. La evaluación inicial comprende también un análisis del LCR. Si se detectan linfoblastos y la cifra de leucocitos en el LCR es alta, existe claramente una infiltración meníngea o del SNC. Este hallazgo indica un estadio más avanzado y la necesidad de terapias sistémicas y del SNC adicionales. La *punción lumbar (PL) para estadificación* puede realizarse al mismo tiempo que se administra la primera dosis de quimioterapia intratecal, si el diagnóstico de leucemia se confirmó previamente mediante análisis de la médula ósea. La PL inicial debe realizarla un médico con experiencia, porque una PL traumática aumenta el riesgo de recidiva en el SNC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de leucemia se hace con facilidad en el paciente con signos y síntomas característicos, anemia, trombopenia y leucocitosis con presencia de blastos en el frotis. La elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) es a menudo un indicio para diagnosticar LLA. Si solo hay pancitopenia, debe pensarse en anemia aplásica (congénita o adquirida), mielofibrosis o linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La insuficiencia de una sola línea celular, como en la eritroblastopenia transitoria de la infancia, la trombopenia autoinmune y la neutropenia congénita o adquirida, es la característica inicial de la LLA en pocos pacientes. Es necesario un grado de sospecha elevado para distinguir la leucemia de la mononucleosis infecciosa en los pacientes con inicio brusco de fiebre y adenopatía, y de artritis idiopática juvenil en pacientes con fiebre y dolor óseo, pero con frecuencia sin dolor a la palpación y tumefacción articular. Estas presentaciones hacen necesario también un análisis de la médula ósea.

La LLA debe distinguirse de la LMA y de otras enfermedades malignas que invaden la médula ósea con hallazgos clínicos y de laboratorio parecidos a los de la LLA, como neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y retinoblastoma.

TRATAMIENTO

El factor pronóstico individual más importante en la LLA es el tratamiento: sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. Se ha logrado un avance considerable en la supervivencia general de los niños con LLA desde la década de 1970 gracias a los protocolos de quimioterapia múltiple, la intensificación del tratamiento y la clasificación del tratamiento según el riesgo de recidiva (fig. 522.2). La supervivencia se relaciona también con la edad (fig. 522.3) y con el subtipo (fig. 522.4).

El **tratamiento en función del riesgo** es el patrón de referencia terapéutico actual de la LLA, y tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la cifra inicial de leucocitos, las características inmunofenotípicas y citogenéticas de las poblaciones de blastos, la rapidez de respuesta al tratamiento inicial (es decir, tiempo necesario para eliminar las células leucémicas de la médula ósea o de la sangre periférica) y la valoración de la ERM al finalizar la terapia de inducción. Diferentes grupos de estudio emplean distintos factores para definir el riesgo, pero el National Cancer Institute (NCI) utiliza la edad entre 1 y 10 años y una cifra de leucocitos menor de 50.000/mm^3 para definir el riesgo normal. Los niños menores de 1 año o mayores de 10 años, o con una cifra inicial de leucocitos mayor de 50.000/mm^3, se consideran de *riesgo alto.* Otras características pronósticas adversas son el inmunofenotipo de linfocitos T o una respuesta lenta al tratamiento inicial. Las anomalías cromosómicas, como hipodiploidía, cromosoma Filadelfia y reordenaciones del gen *KMT2A* (*MLL),* implican peor pronóstico. Otras mutaciones, como en el gen *IKZF1,* están asociadas a mal pronóstico y pueden ser importantes para los algoritmos terapéuticos en el futuro. Las características más favorables son una respuesta rápida al tratamiento, hiperdiploidía, trisomía de cromosomas específicos (4, 10 y 17) y reordenamientos de los genes *ETV6-RUNX1* (antes *TEL-AML1*).

El pronóstico de los pacientes con riesgo alto puede mejorar mediante un tratamiento más intensivo aun cuando implica más toxicidad. Los lactantes con LLA y los pacientes con anomalías cromosómicas específicas como t(4;11) tienen un riesgo todavía mayor de recidiva a pesar de un tratamiento intensivo. Sin embargo, el mal pronóstico de la LLA con cromosoma Filadelfia positivo con t(9;22) ha cambiado mucho gracias a la adición del imatinib a un protocolo intensivo de quimioterapia. El **imatinib** es un fármaco diseñado específicamente para inhibir la cinasa BCR-ABL resultante de la translocación. Con este enfoque, la supervivencia sin complicaciones ha mejorado, pasando del 30 al 70%. Los estudios clínicos demuestran que el pronóstico de los pacientes con una respuesta más lenta al tratamiento inicial puede mejorar con un tratamiento más intensivo que el considerado necesario para los pacientes que responden con más rapidez.

La mayoría de los niños con LLA son tratados en estudios clínicos realizados por grupos cooperativos nacionales o internacionales. El tratamiento de referencia consiste en quimioterapia durante 2-3 años, y la mayoría consigue la remisión al finalizar la fase de inducción. Los pacientes en remisión clínica pueden tener una ERM que solo puede detectarse con sondas moleculares específicas de translocaciones y otros marcadores de ADN contenidos en las células leucémicas o citometría de flujo especializada. La ERM puede

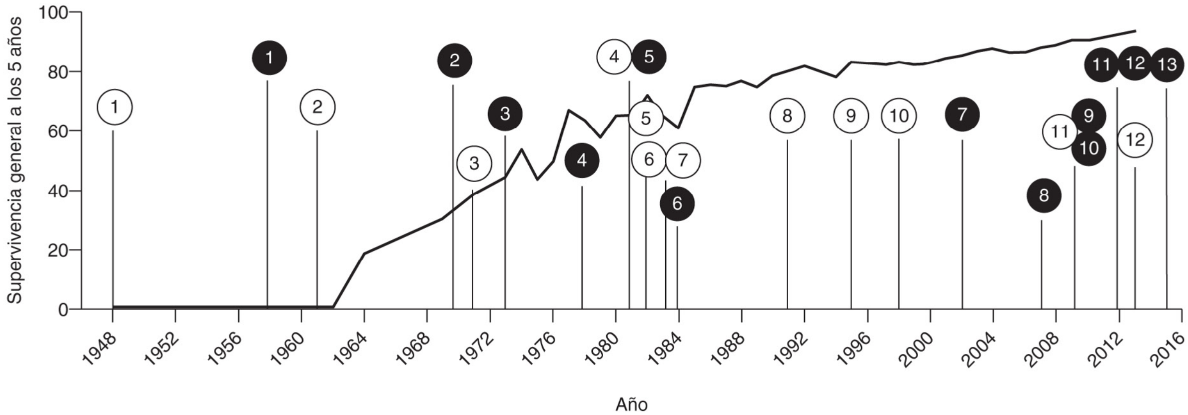

Avances históricos en el tratamiento de la LLA pediátrica		
1	1948	«Remisiones transitorias» inducidas por la aminopterina.
2	1961	Primer uso de los antimetabolitos mercaptopurina y metotrexato
3	1971	La poliquimioterapia y la terapia efectiva dirigida por el SNC curan aproximadamente al 50% de los pacientes.
4	1981	El tratamiento de reinducción mejora los resultados.
5	1982	La terapia intratecal triple con metotrexato, hidrocortisona y citarabina puede sustituir eficazmente la radiación craneal profiláctica en algunos pacientes.
6	1983	La asparaginasa semanal en dosis altas después de la remisión mejora el resultado.
7	1983	Metotrexato de dosis intermedia con leucovorina de rescate en caso de recidivas testiculares y sistémicas.
8	1991	La dexametasona es más efectiva que la prednisona para prevenir la recaída del SNC.
9	1995	Los polimorfismos genéticos heredados en el gen que codifica la tiopurina-metiltransferasa influyen en la toxicidad de la mercaptopurina.
10	1998	La dosis individualizada de metotrexato mejora el resultado.
11	2009	La quimioterapia sistémica e intratecal eficaz puede eliminar la necesidad de la irradiación craneal profiláctica en todos los pacientes; el imatinib mejora el resultado en la LLA positiva para los cromosomas de Filadelfia.
12	2013	Primer ensayo de terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR).

Avances históricos en la comprensión de la biología de la LLA pediátrica		
1	1958	Primer estudio citogenético en LLA.
2	1970	Primer informe de la LLA de cromosomas positivos para Filadelfia.
3	1973	Primera identificación de la LLA de células T mediante la formación espontánea de rosetas con eritrocitos de oveja.
4	1978	La clasificación de la LLA por el número de cromosomas >50 (hiperdiploidía) se asocia con una duración de remisión prolongada.
5	1981	Monitorización inmunológica de la leucemia residual.
6	1984	Primera identificación de las translocaciones cromosómicas específicas del inmunofenotipo: t(11;14) en la LLA de células T y t(1;19) en la LLA pre-B.
7	2002	Primer perfil de expresión génica de todo el genoma.
8	2007	Primer estudio de todo el genoma de los cambios en el número de copias de ADN.
9	2009	Variantes genéticas de la línea germinal asociadas con el desarrollo de la LLA.
10	2009	Reconocimiento de la LLA de tipo cromosómico de Filadelfia «Ph-like».
11	2012	Primer estudio de secuenciación del genoma completo para identificar las mutaciones conductoras en las células T precursoras de la LLA.
12	2012	Uso de la secuenciación de próxima generación para mejorar la detección de la enfermedad residual mínima.
13	2015	El análisis del genoma completo identificó mutaciones genéticas de la línea germinal en los genes de predisposición.

Fig. 522.2 Avances históricos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica. Los datos de supervivencia general a 5 años para la LLA pediátrica del Programa1 de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) se superponen con avances históricos en el tratamiento (*blanco, tabla izquierda*) y en la comprensión de la biología de la LLA pediátrica (*negro, tabla derecha*). *(De Heikamo EB, HonPui C: Next-generation evaluation and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, J Pediatr 203:14-24, 2018, Fig. 1; y de Pui CH, Evans WE: A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia,* Semin Hematol, *50:185-196, 2013, Table 2.)*

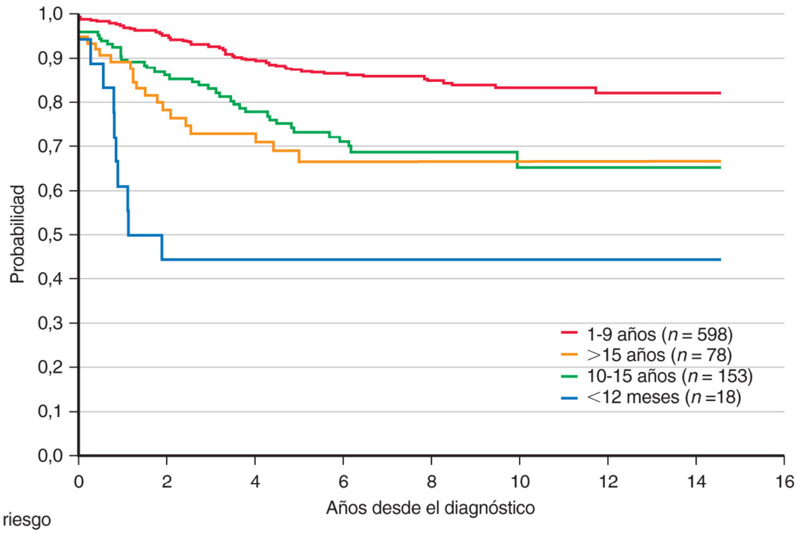

Número en riesgo

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
<12 meses	18	11	8	8	6	1	1	0	0
1-9 años	598	528	378	295	213	149	85	31	4
10-15 años	153	130	100	77	50	26	11	6	1
>15 años	78	60	40	29	20	7	1	0	0

Fig. 522.3 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos en la leucemia linfoblástica aguda según la edad en el momento del diagnóstico. *(De Pui CH, Robinson LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia,* Lancet *371:1030-1042, 2008.)*

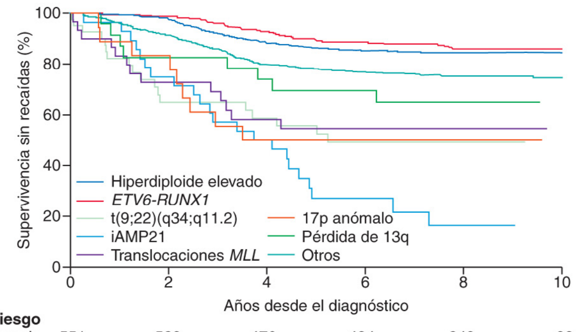

Número en riesgo

	0	2	4	6	8	10
Hiperdiploide elevado	551	529	470	434	249	98
ETV6-RUNX1	365	355	331	301	167	47
t(9;22)(q34;q11.2)	42	22	19	14	8	2
iAMP21	28	21	14	6	1	0
Translocaciones *MLL*	30	20	16	14	9	1
17p anómalo	18	15	9	8	7	2
Pérdida de 13q	24	19	17	15	9	4
Otros	644	567	483	440	258	105

Fig. 522.4 Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos según el subtipo biológico de leucemia. *(De Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial,* Lancet Oncol *11:429-438, 2010.)*

ser cuantitativa y proporcionar una estimación de la cantidad de células leucémicas presentes en la médula ósea. Los niveles más altos de ERM al finalizar la inducción indican peor pronóstico y mayor riesgo de recidiva subsiguiente. Una ERM mayor del 0,01% en la médula ósea el día 29 de la inducción es un factor de riesgo importante de una menor supervivencia libre de eventos en todos los grupos de riesgo, en comparación con los pacientes con ERM negativa. La terapia de la LLA intensifica el tratamiento en pacientes con signos de ERM positivos al finalizar la inducción.

La terapia inicial, denominada **inducción a la remisión,** está diseñada para erradicar las células leucémicas de la médula ósea. En esta fase se administra la terapia durante 4 semanas, que consiste en vincristina semanal, un corticoide como la dexametasona o la prednisona y, por lo general, una sola dosis de un preparado de asparaginasa pegilada de acción prolongada. Los pacientes con riesgo alto reciben también daunomicina a intervalos semanales. Con este protocolo, un 98% de los pacientes consigue la **remisión,** definida por menos de un 5% de blastos en la médula ósea y recuperación de una cifra casi normal de neutrófilos y plaquetas después de 4-5 semanas de tratamiento. La quimioterapia intratecal se administra siempre al inicio y al menos una vez más durante la inducción.

La segunda fase del tratamiento, o **consolidación,** se centra en el tratamiento intensivo del SNC combinado con una terapia sistémica intensiva para prevenir las recidivas tardías en el SNC. Se administran dosis repetidas de quimioterapia intratecal mediante PL. De este modo baja a menos del 5% la probabilidad de recidiva tardía en el SNC, desde una incidencia histórica de hasta un 60%. Un porcentaje pequeño de los pacientes con características que predicen un riesgo alto de recidiva en el SNC puede recibir radioterapia craneal en fases ulteriores del tratamiento, como los pacientes con linfoblastos en el LCR y una cifra elevada de leucocitos en el LCR o signos físicos de leucemia del SNC, como parálisis de pares craneales en el diagnóstico.

Más adelante, muchos protocolos comprenden 14-28 semanas de tratamiento, con distintos fármacos y posologías según el grupo de riesgo del paciente. Este periodo de tratamiento se denomina a menudo **intensificación,** e incluye fases de tratamiento agresivo **(intensificación diferida)** y fases de tratamiento relativamente no tóxicas **(mantenimiento intermedio).** Durante estas fases se utiliza quimioterapia con varios fármacos, como la citarabina, el metotrexato, la asparaginasa y la vincristina, para erradicar la enfermedad residual.

Por último, los pacientes entran en la fase de **terapia de mantenimiento,** que dura 2-3 años según el protocolo aplicado. Los pacientes reciben mercaptopurina diaria y metotrexato oral semanal, por lo general con dosis intermitentes de vincristina y un corticoide.

Pocos pacientes con pronóstico especialmente malo, como aquellos con fracaso de la inducción o hipodiploidía extrema, pueden ser tratados con trasplante de médula ósea durante la primera remisión.

Los **adolescentes** y los **adultos jóvenes** con LLA tienen peor pronóstico que los menores de 15 años. Con frecuencia tienen factores pronósticos adversos y precisan terapia más intensiva. Los pacientes de este grupo de edad tienen mejor pronóstico si son tratados con protocolos infantiles en lugar de para adultos (fig. 522.5). Aunque la explicación de estos hallazgos puede ser multifactorial, es importante tratar a estos pacientes con protocolos infantiles y, si es posible, mejor en un centro oncológico infantil.

Algunos polimorfismos genéticos de enzimas importantes en el metabolismo de los fármacos pueden alterar la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia. El **análisis farmacogenético** del gen de tiopurina *S*-metiltransferasa *(TPMT),* que codifica una de las enzimas que metabolizan la mercaptopurina, pueden identificar a los pacientes con *tipo natural* (actividad TPMT normal), *heterocigotos* (actividad TPMT ligeramente baja) u *homocigotos* (actividad TPMT baja o ausente). El descenso de actividad TPMT provoca una acumulación de un metabolito tóxico de la mercaptopurina y una mielosupresión grave que obligan a bajar la dosis de quimioterapia (v. cap. 73). En el futuro será posible ajustar el tratamiento a los perfiles de expresión génica de las células leucémicas. En concreto, las matrices de expresión génica inducidas por la exposición a un fármaco antineoplásico pueden predecir qué pacientes tienen LLA resistente a los fármacos.

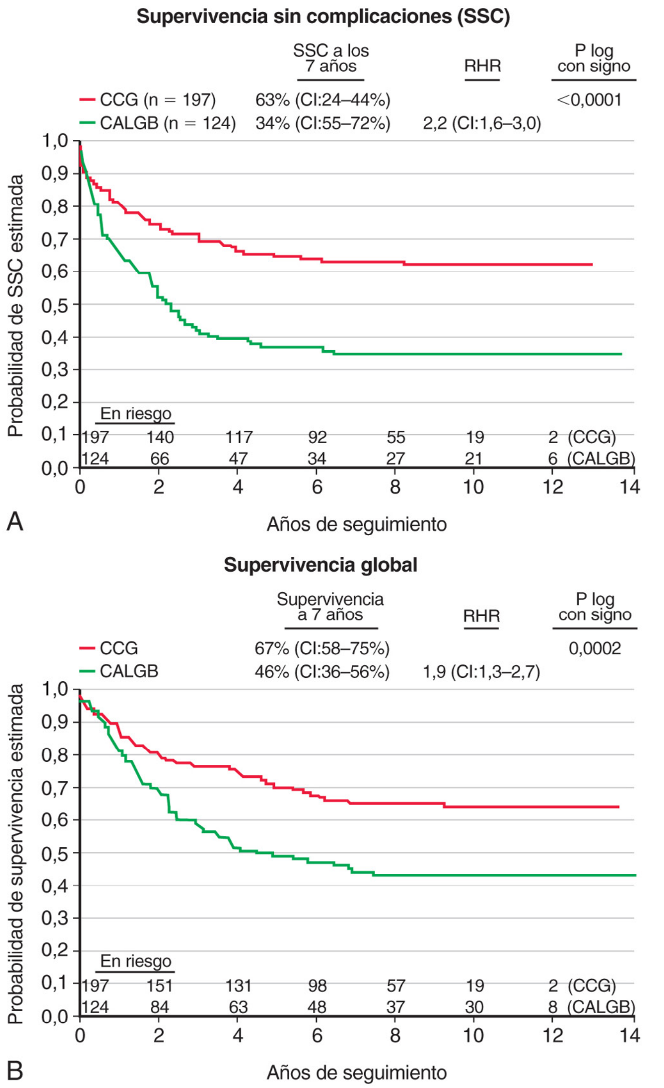

Fig. 522.5 Comparación de la supervivencia sin complicaciones entre pacientes del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (protocolo adulto, *línea verde*) y del Children's Cancer Group (CCG) (protocolo infantil, *línea roja*). *(De Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies,* Blood *112:1646-1654, 2008.)*

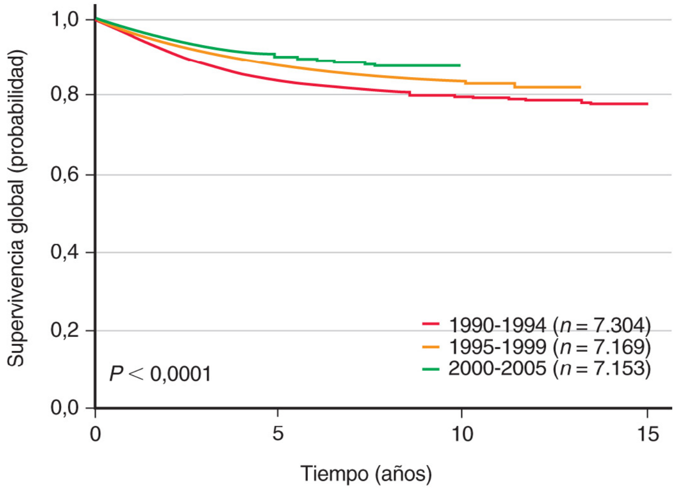

Fig. 522.6 Probabilidades de supervivencia global según el momento del tratamiento en pacientes con LLA participantes en los estudios del Children's Oncology Group entre 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2005. *(De Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group,* J Clin Oncol *30:1663-1669, 2012.)*

Tratamiento de la recidiva

El impedimento principal para un resultado satisfactorio es la recidiva de la enfermedad. El pronóstico sigue siendo malo en los pacientes que recaen, y los indicadores pronósticos más importantes son el tiempo desde el diagnóstico y la localización de la recidiva de la enfermedad. Además, otros factores, como el inmunofenotipo (LLA-T peor que LLA-B) y la edad en el momento del diagnóstico inicial, tienen importancia pronóstica.

La recidiva se localiza en la médula ósea en el 15-20% de los pacientes con LLA y tiene implicaciones graves, sobre todo si se produce durante o poco después de finalizar el tratamiento. La quimioterapia intensiva con antineoplásicos no utilizados con anterioridad en el paciente seguida de trasplante de células madre alogénico puede lograr supervivencias a largo plazo en algunos pacientes con recidiva en la médula ósea (v. cap. 161). La tecnología de células T de **receptores de antígenos quiméricos** (CAR) tendrá un papel cada vez más importante en el tratamiento de los pacientes que han experimentado una recaída de la LLA (v. cap. 521).

La incidencia de **recidiva en el SNC** ha bajado a menos del 5% desde que se inició el tratamiento profiláctico del SNC. La recidiva en el SNC puede descubrirse al hacer una PL rutinaria en un paciente asintomático. El paciente sintomático con recidiva en el SNC presenta por lo general signos y síntomas de hipertensión intracraneal y a veces parálisis de pares craneales aisladas. El diagnóstico se confirma por la presencia de células leucémicas en el LCR. El tratamiento comprende medicación intratecal y radioterapia craneal o craneoespinal. También debe utilizarse quimioterapia sistémica, porque estos pacientes tienen un riesgo alto de recidiva ulterior en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con recidiva leucémica limitada al SNC evoluciona bien, sobre todo si la recidiva en el SNC aparece más de 18 meses después de iniciar la quimioterapia.

La **recidiva testicular** afecta a menos del 2% de los niños con LLA, habitualmente después de completar el tratamiento. Dicha recidiva produce una tumefacción indolora de uno o ambos testículos. El diagnóstico se confirma mediante biopsia del testículo afectado. Un porcentaje alto de los niños con recidiva testicular puede volver a tratarse con éxito y su tasa de supervivencia es alta.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LLA infantil está disponible en PDQ (Physician Data Query) en la página web del NCI (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/health-professional/).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Para que los protocolos de quimioterapia intensivos sean efectivos, es fundamental poner mucha atención a las necesidades de tratamiento médico de soporte de los pacientes. Los pacientes con una leucocitosis muy elevada son más propensos al **síndrome de lisis tumoral** al iniciar la terapia. La insuficiencia renal asociada a una concentración sérica muy alta de ácido úrico puede prevenirse o tratarse con alopurinol o urato oxidasa. La quimioterapia produce a menudo mielosupresión, que puede precisar transfusión de eritrocitos o de plaquetas y siempre hace necesario un grado elevado de sospecha y de tratamiento antibiótico empírico intensivo para la sepsis en niños febriles con neutropenia. Los pacientes deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante la quimioterapia y varios meses después de finalizar el tratamiento.

El éxito de la terapia de la LLA es consecuencia directa del tratamiento intensivo y a menudo tóxico. Sin embargo, dicha terapia intensiva puede provocar alteraciones educativas, de desarrollo y psicosociales considerables en los niños con LLA, así como costes económicos importantes y preocupación a las familias. Puede haber efectos por toxicidad inmediata y a largo plazo. Para reducir las complicaciones y conseguir un resultado óptimo, es fundamental un equipo de profesionales de asistencia al cáncer con formación y experiencia para abordar la multitud de problemas que pueden surgir.

PRONÓSTICO

Los avances en el tratamiento y en la estratificación del riesgo han aumentado bastante las tasas de supervivencia. En la actualidad, la supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 90% (fig. 522.6). Sin embargo, los supervivientes tienen más probabilidad de sufrir enfermedades crónicas que sus hermanos, como trastornos osteoarticulares, cardiacos y neurológicos.

En general, el control a largo plazo después de una LLA debe realizarse en un centro sanitario en el que los niños y adolescentes puedan ser evaluados por diversos especialistas para afrontar los retos de estos pacientes especiales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.2 Leucemia mieloide aguda

Erika Friehling, David G. Tubergen, Archie Bleyer y A. Kim Ritchey

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia mieloide aguda **(LMA)** supone el 11% de los casos de leucemia infantil en Estados Unidos; se diagnostica a 370 niños cada año, aproximadamente. La frecuencia relativa de LMA aumenta en la adolescencia, de modo que supone el 36% de los casos de leucemia en los niños de 15-19 años. La **leucemia promielocítica aguda (LPA)** es un subtipo más frecuente en ciertas regiones del mundo, pero la incidencia de otros subtipos es por lo general uniforme. Se han identificado varias anomalías cromosómicas asociadas a la LMA, pero la mayoría de los pacientes no tienen factores genéticos o ambientales predisponentes (v. tabla 522.1). No obstante, se han identificado algunos factores de riesgo, como radiaciones ionizantes, fármacos antineoplásicos (p. ej.: alquilantes, epipodofilotoxinas), disolventes orgánicos, hemoglobinuria paroxística nocturna y algunos síndromes: síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome de Li-Fraumeni y neurofibromatosis tipo 1.

CLASIFICACIÓN CELULAR

El signo característico de la LMA es que más del 20% de las células de la médula ósea en muestras de punción-aspiración o de biopsia forman una población bastante homogénea de blastos, con propiedades parecidas a las que caracterizan los estadios iniciales de diferenciación de las series mieloide-monocito-megacariocito de las células sanguíneas. En la actualidad se emplea la citometría de flujo para identificar antígenos de superficie celular, así como técnicas cromosómicas y moleculares para aumentar la precisión diagnóstica y facilitar la elección del tratamiento. La OMS ha propuesto un sistema de clasificación nuevo que incorpora morfología, anomalías cromosómicas y mutaciones genéticas específicas. Este sistema aporta información biológica y pronóstica importante (tabla 522.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la LMA están relacionados con la sustitución de la médula ósea por células malignas y por la insuficiencia secundaria de la médula ósea. Los pacientes con LMA pueden presentar cualquier hallazgo, o todos, asociados a insuficiencia de la médula ósea en la LLA. Además, los pacientes con LMA presentan signos y síntomas infrecuentes en la LLA, como **nódulos subcutáneos** (sobre todo los lactantes), infiltración de la encía (sobre todo en los subtipos monocíticos), signos y hallazgos de laboratorio de **coagulopatía intravascular diseminada** (especialmente indicativos de LPA) y masas aisladas, denominadas **cloromas** o **sarcomas granulocíticos.** Estas masas pueden aparecer en ausencia de afectación de la médula ósea y normalmente se asocian a la translocación t(8;21). También puede haber cloromas en la órbita y en el espacio epidural.

DIAGNÓSTICO

El análisis de las muestras de punción-aspiración o de biopsia de médula ósea de pacientes con LMA revela habitualmente las características de una médula ósea hipercelular formada por un patrón celular monofásico. La citometría de flujo y las tinciones especiales ayudan a identificar células que contienen mieloperoxidasa, lo que confirma tanto el origen mieloide de la leucemia como el diagnóstico. Algunas anomalías cromosómicas y marcadores genéticos moleculares son característicos de subtipos específicos de leucemia (tabla 522.4).

Tabla 522.3 Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides agudas

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
- LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- LPA con *PML-RARA*
- LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
- LMA con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- *Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1*
- LMA con NPM1 mutado
- Entidad provisional: LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
- *Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado*

LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento
Leucemia mieloide aguda, sin otras especificaciones
- LMA con diferenciación mínima
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basófila aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
- Mielopoyesis anómala transitoria
- Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda.
Adaptada de Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 127:2391-2405, 2016.

Tabla 522.4 Implicaciones pronósticas de anomalías cromosómicas frecuentes en la leucemia mieloide aguda pediátrica

ANOMALÍA CROMOSÓMICA	ALTERACIÓN GENÉTICA	MORFOLOGÍA HABITUAL	PRONÓSTICO
t(8;21)	*RUNX1-RUNX1T1*	Mieloblastos con diferenciación	Favorable
inv(16)	*CBFB-MYHII*	Mieloblastos y eosinófilos anómalos con gránulos basófilos displásicos	Favorable
t(15;17)	*PML-RARA*	Promielocítica	Favorable
Anomalías 11q23	Reordenamientos *KMT2A (MLL)*	Monocítica	Desfavorable
Mutación *FLT3*	*FLT3-ITD*	Cualquiera	Desfavorable
del(7q), – 7	Desconocida	Mieloblastos sin diferenciación	Desfavorable

Adaptada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, ed 6, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 1177.

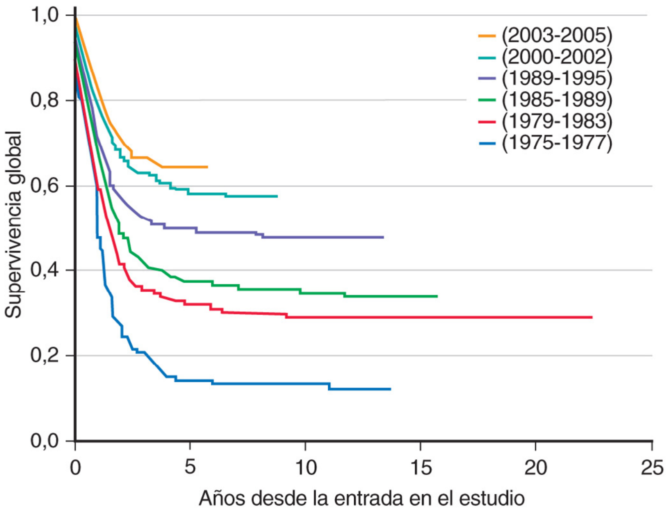

Fig. 522.7 **Supervivencia global en la que se observan las mejoras crecientes durante los últimos 40 años en los estudios del Children's Oncology Group y ensayos heredados de leucemia mieloide aguda (LMA).** *(De Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meschinchi S, en nombre del COG Acute Myeloid Leukemia Committee: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia,* Pediatr Blood Cancer *60:964-971, 2013.)*

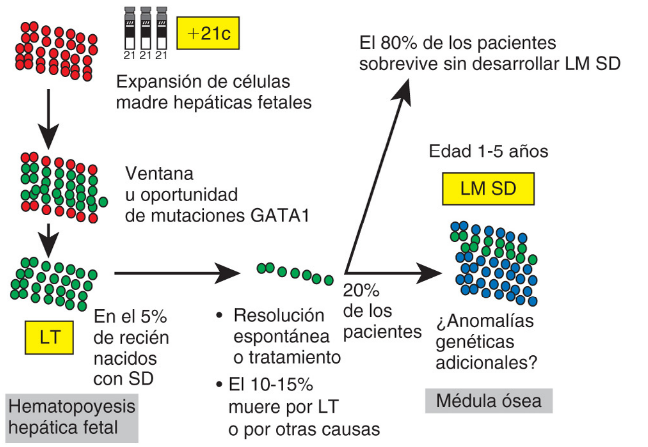

Fig. 522.8 **Desarrollo escalonado de la leucemia mieloide en el síndrome de Down (LM SD) después de leucemia transitoria (LT).** La LT surge de progenitores hepáticos fetales expandidos como consecuencia de la trisomía 21 constitucional, dando oportunidad a la aparición de mutaciones adquiridas en el factor de transcripción hematopoyético GATA1. En la mayoría de los casos, la LT desaparece de modo espontáneo, pero algunos niños necesitan tratamiento por síntomas graves relacionados con la LT. Alrededor del 25% de los niños con LT presentan más adelante LM SD, que precisa impactos adicionales. *(De Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P: Acute leukemias in children with Down syndrome,* Pediatr Clin North Am *55:53-70, 2008.)*

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La quimioterapia múltiple intensiva consigue la remisión en el 85-90% de los pacientes, aproximadamente. La supervivencia ha aumentado mucho desde la década de 1970, cuando solo el 15% de los pacientes diagnosticados sobrevivía, frente a una tasa de supervivencia actual del 60-70% con el tratamiento actual (fig. 522.7). Existen varios regímenes de quimioterapia de inducción, que normalmente incluyen una antraciclina en combinación con altas dosis de citarabina. La terapia dirigida a marcadores genéticos puede ser efectiva (v. tabla 522.4). Hasta el 5% de los pacientes muere por infección o hemorragia antes de lograr la remisión. El tratamiento posterior a la remisión se elige a partir de una combinación de marcadores citogenéticos y moleculares de la leucemia, así como la respuesta a la quimioterapia de inducción (evaluación de la ERM). En pacientes seleccionados con características pronósticas favorables [t(8;21); t(15;17); inv(16)] y mejoría del resultado únicamente con quimioterapia, se recomienda un trasplante de células madre de un hermano idéntico solo después de una recidiva. Sin embargo, los pacientes con características pronósticas desfavorables (p. ej., monosomías 7 y 5, anomalías 5q− y 11q23) que tienen peor pronóstico con quimioterapia pueden beneficiarse del trasplante de células madre en la primera remisión. Con las mejoras en las medidas de soporte, ya no hay una diferencia sustancial en la mortalidad cuando se comparan los trasplantes de células madre de donantes familiares compatibles con los trasplantes de células madre compatibles sin parentesco para la LMA.

La LPA, caracterizada por una reordenación genética que afecta al receptor del ácido retinoico [t(15;17); PML-RARA], es muy sensible al **ácido retinoico todo *trans* (ATRA, tretinoína)** combinado con antraciclinas y citarabina. La efectividad de este tratamiento hace innecesario el trasplante de médula ósea en la primera remisión en pacientes con esta enfermedad. El trióxido de arsénico es un tratamiento no citotóxico efectivo de la LPA. Los datos de estudios en adultos muestran resultados alentadores con la combinación ATRA/arsénico sin fármacos citotóxicos como terapia inicial de la LPA y justifican la realización de un estudio nuevo con esta combinación.

Los pacientes con LMA necesitan más tratamiento de soporte porque la terapia intensiva que reciben produce depresión prolongada de la médula ósea con una incidencia alta de infecciones graves, en especial sepsis por *Streptococcus viridans* e infección fúngica. Estos pacientes pueden precisar hospitalización prolongada, filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) y antibióticos profilácticos.

La información más reciente sobre el tratamiento de la LMA está disponible en PDQ (Physician Data Query) en la página web del NCI (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/healthprofessional/).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.3 Síndrome de Down y leucemia aguda y síndrome mieloproliferativo transitorio

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La leucemia aguda es 15-20 veces más frecuente en niños con síndrome de Down que en la población general (v. caps. 98.2 y 519). La relación LLA/LMA en pacientes con síndrome de Down es la misma que en la población general. La excepción se produce en los primeros 3 años de vida, cuando es más frecuente la LMA. En niños con síndrome de Down que presentan LLA, el resultado previsible del tratamiento es ligeramente peor que en otros niños, una diferencia que puede explicarse en parte por la ausencia de características pronósticas favorables, como *EVT6-RUNX1* y trisomías, así como anomalías genéticas asociadas a peor pronóstico, como *IKZF1.* Los pacientes con síndrome de Down son muy sensibles al metotrexato y a otros antimetabolitos, lo que conlleva una toxicidad importante si se administran en dosis normales. Sin embargo, en el caso de la LMA, los pacientes con síndrome de Down tienen resultados mucho mejores que los niños sin este síndrome, con una tasa de supervivencia a largo plazo mayor del 80%. Después de la terapia de inducción, estos pacientes reciben terapia menos intensiva para reducir la toxicidad mientras mantienen excelentes tasas de curación.

Alrededor del 10% de los recién nacidos con síndrome de Down presenta una leucemia transitoria o un **trastorno mieloproliferativo** caracterizado por leucocitosis, blastos en sangre periférica y anemia, trombopenia y hepatoesplenomegalia asociados. Estas alteraciones desaparecen habitualmente durante los primeros 3 meses de vida. Aunque estos recién nacidos pueden precisar soporte transfusional transitorio, no necesitan quimioterapia a menos que tengan signos de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Down y este trastorno mieloproliferativo transitorio precisan un seguimiento exhaustivo, porque el 20-30% presenta una leucemia clásica (a menudo **leucemia megacariocítica aguda**) hacia los 3 años de vida (media de inicio, 16 meses). Las mutaciones *GATA1* (un factor de transcripción que regula la megacariopoyesis) están presentes en los blastos de pacientes con síndrome de Down que tienen una enfermedad mieloproliferativa transitoria y también en los que tienen leucemia (fig. 522.8).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.4 Leucemia mieloide crónica

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La leucemia mieloide crónica **(LMC)** es un trastorno clonal del tejido hematopoyético que supone el 2-3% de todos los casos de leucemia infantil. Aproximadamente, el 99% de los pacientes presenta una translocación específica, t(9;22)(q34;q11), denominada **cromosoma Filadelfia,** que da lugar a una proteína de fusión *BCR-ABL.*

Los síntomas iniciales de la LMC son inespecíficos y pueden consistir en fiebre, cansancio, pérdida de peso y anorexia. También puede haber esplenomegalia con dolor en el hipocondrio izquierdo. El diagnóstico se sospecha ante una leucocitosis con células mieloides en todos los estadios de diferenciación en sangre periférica y médula ósea. Se confirma con análisis citogenéticos y moleculares que demuestran la presencia del cromosoma Filadelfia característico y de la reordenación del gen *BCR-ABL.* Esta translocación, aunque característica de la LMC, está presente también en un porcentaje pequeño de pacientes con LLA.

La enfermedad se caracteriza por una **fase crónica** inicial en la que el clon maligno genera aumento del número de leucocitos con predominio de formas maduras pero con un número elevado de granulocitos inmaduros. Además de leucocitosis, los hemogramas pueden revelar anemia y trombocitosis. Por lo general, la fase crónica termina 3-4 años después del inicio, cuando la LMC evoluciona a la **fase acelerada** o de «crisis blástica». En ese momento, los recuentos sanguíneos aumentan mucho y el cuadro clínico es indistinguible de una leucemia aguda. Puede haber otras manifestaciones, como síntomas neurológicos por hiperleucocitosis, que aumenta la viscosidad de la sangre y disminuye la perfusión del SNC.

El **imatinib,** un fármaco diseñado específicamente para inhibir la tirosina cinasa *BCR-ABL,* se ha usado en adultos y en niños, y se ha observado que consigue respuestas citogenéticas notables en más del 70% de los pacientes (v. tabla 522.1). La experiencia en niños indica que puede usarse de manera segura con resultados parecidos a los observados en adultos. Los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, como el **dasatinib** y **nilotinib,** han mejorado las tasas de remisión en adultos y ahora están incluidos en el tratamiento de primera línea en dichos pacientes. Hasta que se produce la respuesta al inhibidor de la tirosina cinasa es posible controlar los signos y síntomas de la LMC durante la fase crónica con hidroxiurea, que devuelve gradualmente a la normalidad la cifra de leucocitosis. *El tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa es el estándar actual para la LMC pediátrica.* Si bien no se considera curativo en este momento, se pueden observar respuestas prolongadas, y los estudios en adultos han demostrado que, en casos concretos, el tratamiento con el inhibidor de la tirosina cinasa se puede detener. Se debate el papel del trasplante de células madre de donantes familiares compatibles con HLA potencialmente curativo en el tratamiento de la LMC pediátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.5 Leucemia mielomonocítica juvenil

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

La leucemia mielomonocítica juvenil **(LMMJ),** antes **leucemia mieloide crónica juvenil,** es una proliferación clonal de células madre hematopoyéticas que generalmente afecta a niños menores de 2 años. La LMMJ es infrecuente (menos del 1% de todos los casos de leucemia infantil). Los pacientes con esta enfermedad no tienen el cromosoma Filadelfia característico de la LMC. Los pacientes con LMMJ presentan exantemas, adenopatías, esplenomegalia y manifestaciones hemorrágicas. El análisis de sangre periférica muestra a menudo leucocitosis con aumento del número de monocitos, trombopenia y anemia con presencia de eritroblastos. La médula ósea tiene un patrón mielodisplásico, en el que los blastos suponen menos del 20% de las células. La mayoría de los pacientes con LMMJ tienen mutaciones que activan la vía del oncogén *RAS,* como *NRAS, NF1* y *PTPN11.* Los pacientes con **neurofibromatosis tipo 1** y **síndrome de Noonan** tienen mayor tendencia a padecer este tipo de leucemia porque presentan mutaciones de línea germinal implicadas en la señalización *RAS.* La LMMJ en el contexto del síndrome de Noonan es única, ya que la mayoría de los pacientes tienen una resolución espontánea. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes con LMMJ, el trasplante de células madre ofrece la mejor oportunidad de curación, pero los resultados siguen siendo deficientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

522.6 Leucemia del lactante

David G. Tubergen, Archie Bleyer, Erika Friehling y A. Kim Ritchey

Alrededor del 2% de los casos de leucemia durante la infancia se producen antes de alcanzar el año de edad. A diferencia de la situación de niños de más edad, la proporción LLA/LMA en lactantes es 2:1. Se han apreciado clones leucémicos en sangre del cordón al nacer antes de que se produzcan síntomas, y en un caso se observó el mismo clon en células maternas (transmisión maternofetal). Las translocaciones cromosómicas pueden darse también en la etapa intrauterina durante la hematopoyesis fetal, dando lugar a la formación de un clon maligno.

La LLA del lactante tiene varias características biológicas específicas y un pronóstico especialmente desfavorable. Más del 80% de los pacientes tiene reordenamientos del gen *KMT2A (MLL),* presentes en el lugar de la translocación de banda 11q23, la mayoría de ellas t(4;11). Este subgrupo de pacientes es responsable en gran medida de la tasa de recidiva muy alta. Estos pacientes presentan con frecuencia hiperleucocitosis e infiltración tisular extensa que produce visceromegalia, con afectación del SNC. Los nódulos subcutáneos, denominados **leucemia cutis,** y la taquipnea causada por infiltración pulmonar de células leucémicas, son más frecuentes en los lactantes que en los niños de más edad. La morfología de la célula leucémica es generalmente de linfoblastos irregulares grandes, con un fenotipo negativo para el marcador CD10 (antígeno LLA común) (pro-B), a diferencia de la mayoría de los niños de más edad con LLA-B, que son $CD10^+$.

Están investigándose protocolos de quimioterapia muy intensivos con trasplante de células madre en lactantes con reordenamientos del gen *KMT2A (MLL),* pero ninguno ha sido efectivo. Los lactantes con leucemia sin reordenamiento 11q23 tienen un pronóstico parecido al de los niños de más edad con LLA.

Los lactantes con LMA presentan a menudo afectación del SNC o cutánea y tienen un subtipo denominado **leucemia mielomonocítica aguda.** El tratamiento puede ser el mismo que el de los niños de más edad con LMA, con resultado similar. Es necesario un tratamiento complementario exhaustivo debido a la corta edad y al tratamiento agresivo necesario en estos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 523
Linfoma

Jessica Hochberg, Stanton C. Goldman y Mitchell S. Cairo

El linfoma es el tercer cáncer más frecuente en los niños estadounidenses (de hasta 14 años), con una incidencia anual de 15 casos por millón de niños. Es el cáncer más frecuente en adolescentes y supone más del 25% de los casos nuevos de cáncer en personas de 15-19 años. Las dos categorías principales de linfoma, el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH), tienen diferentes manifestaciones clínicas y tratamientos[i].

[i]Las opiniones expresadas son el resultado de un trabajo independiente y no representan necesariamente las opiniones o los hallazgos de la Food and Drug Administration ni de Estados Unidos.

523.1 Linfoma de Hodgkin

Stanton C. Goldman, Jessica Hochberg y Mitchell S. Cairo

El linfoma de Hodgkin **(LH)** es un proceso maligno que afecta al sistema linforreticular y representa el 6% de los cánceres en la infancia. En Estados Unidos, el LH supone cerca del 5% de los cánceres en niños de hasta 14 años y cerca del 15% de los cánceres en adolescentes (15-19 años), lo que supone que sea el cáncer más frecuente en este grupo de edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del LH es de aproximadamente 2-4 casos nuevos por 100.000 habitantes al año. Tiene una distribución por edad bimodal, con picos máximos a los 15-35 años y después de los 50 años. El LH es el cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y el tercero en frecuencia en menores de 15 años. En los países en vías de desarrollo, el primer pico de incidencia se produce antes de la adolescencia. Se observa predominio masculino en los niños pequeños, pero disminuye con la edad. Pueden estar implicados algunos microorganismos, como el virus del herpes humano 6, el citomegalovirus y el **virus de Epstein-Barr (VEB).** La implicación del VEB está avalada por estudios serológicos prospectivos. La infección por el VEB multiplica por cuatro el riesgo de sufrir LH, y puede preceder en algunos años al diagnóstico. Se han detectado antígenos del VEB en tejidos con LH, sobre todo proteínas latentes de membrana (LMP) 1 y 2 tipo II. Algunos estudios han sugerido que las copias elevadas del VEB por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) corresponden a un peor pronóstico. Los antígenos del VEB de la LMP 1 y 2 han sido usados como blancos para la terapia de linfocitos T citotóxicos en pacientes con LH recidivante/refractario.

PATOGENIA

La **célula de Reed-Sternberg (RS),** característica patognomónica del LH, es una célula grande (15-45 µm de diámetro) con núcleo múltiple o polilobulado. Este tipo de célula se considera la pieza clave del LH, aunque se han observado células parecidas en la mononucleosis infecciosa, el linfoma no Hodgkin y otras enfermedades. La célula RS es de origen clonal y procede de los linfocitos B del centro germinal, pero generalmente ha perdido la mayor parte de la expresión y de la función del linfocito B. No hay una anomalía genética única que cause la transformación maligna de la célula RS; más bien se ha informado de una combinación de mutaciones somáticas, inestabilidad cromosómica y reordenamientos cromosómicos complejos sin un patrón concreto de frecuencia. Esto conduce generalmente a defectos en la regulación celular, como activación constitutiva de la vía del factor nuclear (NF)-κB o regulación anómala de la familia de proteínas Bcl-2. El LH se caracteriza por un número variable de células RS rodeadas de infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos en diferentes proporciones, según el subtipo histológico de LH. La interacción entre la célula RS y estas células del trasfondo inflamatorio con su liberación de citocina asociada es importante para el desarrollo y la progresión del LH. La infiltración reactiva de eosinófilos y macrófagos $CD68^+$ y el aumento de la concentración de citocinas, como la interleucina (IL)-1 e IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), están asociados a un pronóstico desfavorable. Otros factores asociados con un peor pronóstico son un estadio avanzado, presencia de síntomas «B», peor respuesta al tratamiento y respuesta más lenta al tratamiento. Además, la presencia de linfocitos T $CD8^+$ alrededor de las células RS hace sospechar un papel importante del linfocito T a la hora de potenciar la supervivencia de la célula maligna, quizás mediante ligandos CD30 y CD40 presentes en las células RS, así como en las vías de inhibición de los puntos de control inmunológicos. Otras características que distinguen los subtipos histológicos son distintos grados de fibrosis y la presencia de bandas de colágeno, necrosis o células reticulares malignas (fig. 523.1). La distribución de los subtipos varía con la edad.

La **Clasificación Revisada de las Neoplasias Linfoides de la Organización Mundial de la Salud** contiene dos modificaciones del sistema previo de Rye. El LH se origina en el tejido linfoide y se propaga a zonas adyacentes del ganglio linfático de manera relativamente ordenada (tabla 523.1). También existe diseminación hematógena, con afectación del hígado, el bazo, el hueso, la médula ósea o el cerebro, y habitualmente se asocia a síntomas sistémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan generalmente adenopatía cervical o supraclavicular indolora, firme y elástica, así como cierto grado de afectación mediastínica. Pueden presentar hepatoesplenomegalia detectable clínicamente. Según la extensión y la localización de la enfermedad ganglionar y extraganglionar, los pacientes pueden tener síntomas y signos de obstrucción de las vías respiratorias (disnea, hipoxia, tos), derrame pleural o pericárdico, disfunción hepatocelular o infiltración de la médula ósea (anemia, neutropenia o trombocitopenia). Los síntomas sistémicos, clasificados como **síntomas B,** e importantes para la estadificación, son fiebre de origen indeterminado de

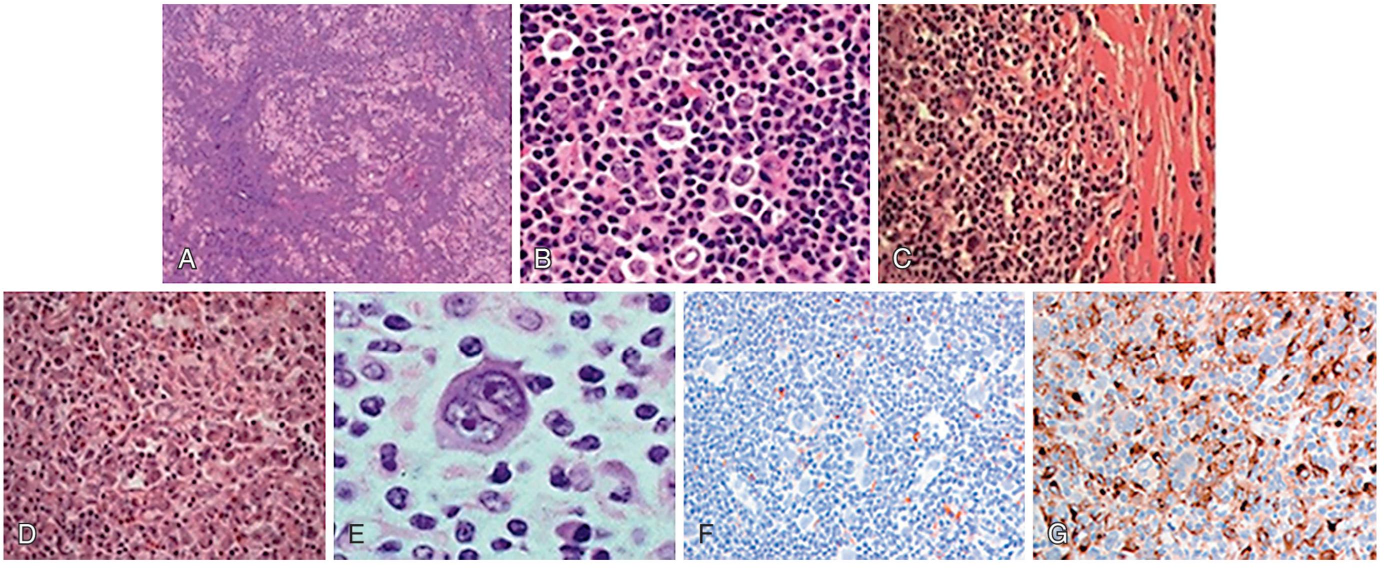

Fig. 523.1 Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin. **A,** Tinción con hematoxilina y eosina (H-E) de linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN) en la que se observa una proliferación nodular con aspecto apolillado. **B,** Imagen de gran aumento en la que se observan células neoplásicas L y H presentes en el LHPLN. **C,** Linfoma de Hodgkin típico, subtipo esclerosis nodular. Se ven células de Reed-Sternberg mononucleares y binucleadas grandes mezcladas en el trasfondo celular inflamatorio. **D,** Linfoma de Hodgkin clásico, subtipo celularidad mixta, con un número elevado de células de Reed-Sternberg sobre un trasfondo inflamatorio mixto sin cambios escleróticos. **E,** Imagen con gran aumento de una célula de Reed-Sternberg típica en la que se ven células binucleadas con nucléolos eosinófilos prominentes y citoplasma relativamente abundante. **F,** Pocos macrófagos $CD68^+$ en un paciente con tratamiento efectivo. **G,** Muchos macrófagos $CD68^+$ en un paciente con fracaso del tratamiento.

Tabla 523.1 Nueva Clasificación Europea-Americana de Neoplasias Linfoides para el linfoma de Hodgkin revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
  Rico en linfocitos
  Celularidad mixta
  Esclerosis nodular
  Depleción de linfocitos

De Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, noviembre de 1997, *Histopathology* 36:69-87, 2000.

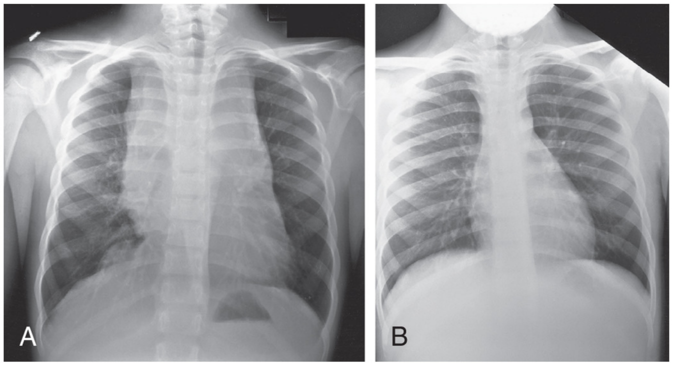

Fig. 523.2 A, Masa mediastínica anterior en un paciente con enfermedad de Hodgkin antes del tratamiento. **B,** Después de 2 meses de quimioterapia, la masa mediastínica ha desaparecido.

más de 38 °C, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal total en 6 meses y sudoración nocturna profusa. Otros síntomas menos frecuentes sin implicación pronóstica son prurito, letargia, anorexia o dolor. Los pacientes también presentan deficiencias en el sistema inmunitario que persisten a menudo durante el tratamiento y después de este.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con adenopatía persistente de causa desconocida sin relación con un proceso inflamatorio o infeccioso subyacente evidente, debe realizarse una radiografía de tórax para identificar la presencia de una masa mediastínica grande antes de la biopsia del ganglio linfático (tabla 523.2). Es preferible una biopsia escisional formal a una biopsia con aguja, para asegurarse de que se obtiene tejido adecuado, tanto para microscopia óptica como para estudios inmunohistoquímicos y moleculares apropiados. Una vez establecido el diagnóstico de LH, debe determinarse la extensión de la enfermedad (estadio) para elegir el tratamiento apropiado (tabla 523.2). La evaluación comprende anamnesis, exploración física y estudios de imagen, como radiografía de tórax, TC cervical, torácica, abdominal y pélvica, y tomografía por emisión de positrones (PET) (fig. 523.3). Los estudios de laboratorio han de incluir un hemograma completo para identificar anomalías que pueden indicar afectación de la médula ósea, velocidad de sedimentación globular (VSG) y ferritina sérica, que tiene cierta implicación pronóstica y, si está alterada en el momento del diagnóstico, sirve como referencia para evaluar los efectos del tratamiento. La radiografía de tórax es muy importante para medir el tamaño de la masa mediastínica en relación con el diámetro torácico máximo (v. fig. 523.2). Esto determina la enfermedad «aparente» y tiene importancia pronóstica. La TC torácica define con más claridad la extensión de una masa mediastínica si está presente e identifica afectación de ganglios linfáticos hiliares y del parénquima pulmonar, que puede pasar desapercibida en las radiografías de tórax. Debe realizarse punción-aspiración y biopsia de médula ósea para descartar una enfermedad avanzada. En pacientes con dolor óseo y/o fosfatasa alcalina alta se realiza gammagrafía ósea. La PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) tiene ventajas sobre la tradicional gammagrafía con galio porque se realiza en un solo día y tiene más resolución, mejor dosimetría, menos actividad intestinal y permite cuantificar la enfermedad. La PET es esencial como prueba de imagen pronóstica en el LH, y permite disminuir el tratamiento

Tabla 523.2 Clasificación de Lugano del linfoma de Hodgkin*

ESTADIO	AFECTACIÓN	ESTADO EXTRAGANGLIONAR
I	Un ganglio o grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin compromiso ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares del mismo lado diafragmático	Etapa I o II por extensión nodal con afectación extranodal contigua limitada
II *bulky*	Como el II pero con enfermedad voluminosa *(bulky)*	No aplicable
III	Ganglios a ambos lados diafragmáticos; ganglios supradiafragmáticos con afectación esplénica	No aplicable
IV	Extralinfática sin continuidad	No aplicable

*La ausencia o la presencia de fiebre de más de 38 °C durante 3 días consecutivos, sudoración nocturna profusa o pérdida de peso de más del 10% sin causa aparente en los 6 meses previos al ingreso se indica con el sufijo A o B, respectivamente.
De Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification, *J Clin Oncol* 32(27):3059-3067, 2014.

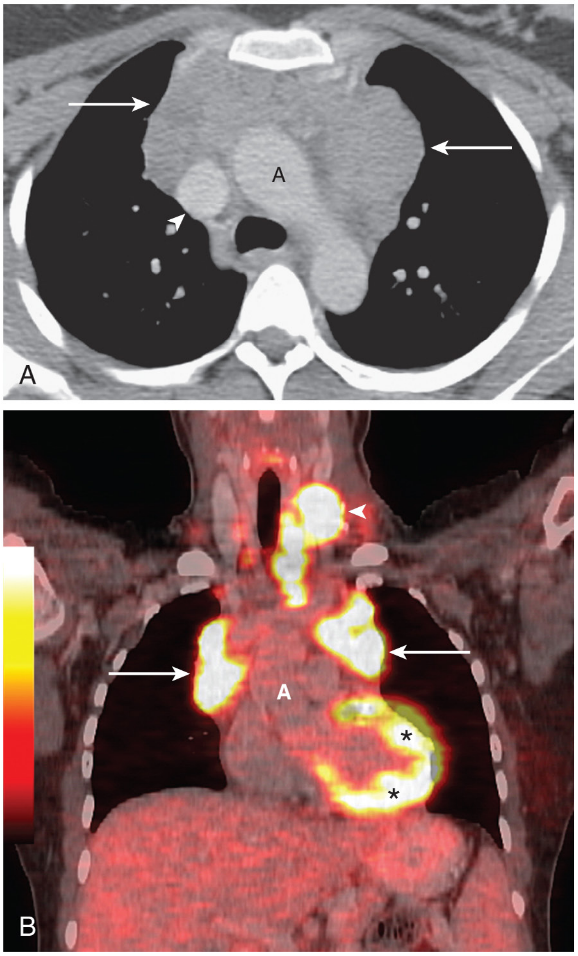

Fig. 523.3 Linfoma de Hodgkin en una mujer joven. **A,** La TC muestra una masa mediastínica anterior homogénea *(flechas)*. La *punta de la flecha* apunta a la vena cava superior. A, aorta ascendente. **B,** PET/TC en el plano coronal. La masa muestra una marcada actividad FDG *(flechas)*. Obsérvese la masa asociada del cuello izquierdo *(punta de flecha)*. La actividad del ventrículo izquierdo *(asteriscos)* es normal. *(De Haaga JR, Boll DT, et al, editors:* CT and MRI of the whole body, *vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 38-89, p 1065.)*

cuando se prevé un pronóstico favorable e identificar a quien está en riesgo de recaída.

El sistema de estadificación usado en la actualidad para el LH fue adoptado inicialmente en la **Ann Arbor Conference** en 1971 y fue reevaluado en 1989. La **clasificación de Lugano** fue desarrollada en 2014 e incorpora criterios estandarizados de estadificación y respuesta para los linfomas con FDG-PET-ávidos (v. tabla 523.2). El LH puede subclasificarse en categorías A o B: *A* se usa para los pacientes asintomáticos y *B* para los pacientes con algún síntoma B. La enfermedad extralinfática por extensión directa de una región ganglionar linfática afectada se denomina categoría *E*. La *respuesta completa* en el LH se define como la desaparición total de la enfermedad en la exploración clínica y en los estudios de imagen o, al menos, una disminución del 70-80% de la enfermedad y un cambio de positividad inicial a la negatividad en la PET, reflejando fibrosis residual, la cual es común.

TRATAMIENTO

El uso de varios fármacos implica diferentes mecanismos de acción sin efectos secundarios superpuestos, de modo que pueden administrarse al paciente a dosis completa. La quimioterapia y la radioterapia son efectivas en el LH. El tratamiento del LH en los niños está **adaptado al riesgo** e implica el uso de quimioterapia combinada con o sin radioterapia a dosis baja del campo afectado basada en la respuesta. El tratamiento depende mucho del estadio de la enfermedad, la presencia o ausencia de síntomas B y la presencia de *enfermedad ganglionar voluminosa.* La aparición de quimioterapia combinada múltiple e inmunoterapia efectiva fue un hito importante en el tratamiento del LH que consiguió una tasa de respuesta completa del 70-80% y una de curación del 40-50% en pacientes con enfermedad en estadio avanzado. La intención de disminuir los efectos secundarios y la morbilidad ha promovido medidas para reducir la intensidad de la quimioterapia, así como la dosis y el volumen de radioterapia. Las combinaciones de quimioterapia han reducido el riesgo de segundos tumores; además, la radioterapia moderna utiliza menos cantidad de radiación global aparte de un campo más reducido, limitado al campo afectado o incluso al ganglio afectado. Varios estudios en marcha del **Children's Oncology Group** están investigando si es posible evitar la radioterapia en pacientes con una respuesta inicial rápida muy buena a la quimioterapia de inducción previa a la radioterapia.

Los antineoplásicos utilizados en niños y adolescentes con LH son: ciclofosfamida, procarbazina, vincristina o vinblastina, prednisona o dexametasona, doxorrubicina, bleomicina, dacarbazina, etopósido, metotrexato y arabinósido de citosina. Los protocolos de quimioterapia combinada en uso están basados en **COPP** (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazina y prednisona) o **ABVD** (doxorrubicina [Adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina), con adición de prednisona, ciclofosfamida y etopósido (**ABVE-PC** y **BEACOPP**) o **BAVD** (brentuximab vedotina, doxorrubicina [Adriamicina], vincristina y dacarbazina) en distintas combinaciones para grupos de riesgo intermedio y alto (tabla 523.3). Los *protocolos adaptados al riesgo* están basados en criterios de estadificación y en la rapidez de respuesta a la quimioterapia inicial. El objetivo es disminuir las dosis totales de fármacos y la duración del tratamiento, y evitar la radioterapia si es posible.

En la actualidad están investigándose fármacos como los que interrumpen la vía del NF-κB o los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra las células tumorales RS y contra las células reactivas benignas circundantes. Varios estudios clínicos en marcha han obtenido resultados alentadores con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 **(rituximab),** sobre todo en el LH con predominio linfocítico para el que los estudios sobre recidiva de la enfermedad han logrado una tasa de respuesta global del 94%. Además, están usándose anticuerpos anti-CD30 dirigidos contra las propias células RS que expresan abundante CD30. El **brentuximab vedotina** es un conjugado anticuerpo-fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para tratar el LH. Combina el anticuerpo anti-CD30 híbrido brentuximab con el antimitótico auristatina E monometilo. Este conjugado tiene una eficacia notable como tratamiento único en el LH resistente al tratamiento primario, y está evaluándose en la actualidad como terapia de primera línea combinada con quimioterapia en pacientes con enfermedad primaria. Tanto el brentuximab como el rituximab se han asociado con poliquimioterapia, ya sea solos o juntos, en pacientes recién diagnosticados, lo que permite la eliminación de los agentes tóxicos alquilantes, los inhibidores de la topoisomerasa, la bleomicina y la radiación en estos pacientes. También pueden obtenerse **linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos del VEB** a partir de donantes homólogos para pacientes con LH avanzado (fig. 523.4). Los resultados en estudios clínicos son alentadores, con más actividad antivírica y estabilización de la enfermedad. Se han obtenido LTC-VEB y están investigándose en la actualidad. Estos LTC-VEB reforzados están diseñados para ser LMP 1 y 2 específicas y pueden generarse en donantes de segundo orden (en el caso de receptores de trasplante de médula ósea), o incluso de tercer orden para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento. Estos métodos son una vía nueva interesante de inmunoterapia tumoral celular adoptiva, pero queda por determinar si los LTC son capaces de producir una citotoxicidad que supere las señales inhibidoras.

Tabla 523.3 Protocolos de quimioterapia en niños, adolescentes y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA	FÁRMACOS
ABVD	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ABVD-Rituxan	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina, rituximab
ABvVD	Doxorrubicina (Adriamicina), brentuximab, vinblastina, dacarbazina
ABVE (DBVE)	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido
VAMP	Vincristina, doxorrubicina (Adriamicina), metotrexato, prednisona
OPPA ± COPP (mujeres)	Vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
OEPA ± COPP (hombres)	Vincristina (Oncovin), etopósido, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COPP/ABV	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina, doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina
BEACOPP (estadio avanzado)	Bleomicina, etopósido, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
COOP	Ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina), vincristina (Oncovin), prednisona
ABVE-PC (DBVE-PC)	Doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
ICE ± (brentuximab)	Ifosfamida, carboplatino, etopósido ± brentuximab
Ifos/Vino ± (brentuximab)	Ifosfamida, vinorelbina ± brentuximab

RECIDIVA

La mayoría de las recidivas se producen en los 3 años siguientes al diagnóstico, pero pueden aparecer hasta 10 años después. No es posible predecir con precisión la recidiva de esta enfermedad. Las características de mal pronóstico son: tumor voluminoso, estadio en el momento del diagnóstico, enfermedad extralinfática y presencia de síntomas B. Los pacientes que consiguen una respuesta quimiosensible inicial pero tienen una recidiva o progresan antes de 12 meses desde del diagnóstico, son candidatos a quimioterapia mielosupresora y autotrasplante de células madre con o sin radioterapia. Los estudios retrospectivos muestran un descenso considerable de la recidiva en pacientes con LH después de alotrasplante o autotrasplante de células madre (18% frente al 41%). Aunque en estudios previos no mejoró la supervivencia global debido a una elevada mortalidad relacionada con el trasplante, los

protocolos de acondicionamiento de intensidad baja o sin mielosupresión disminuyen la morbilidad relacionada con el protocolo y la mortalidad asociada al alotrasplante de células madre mielosupresor, y mantienen un efecto intenso de injerto contra LH. Para los casos más resistentes difíciles de tratar, están evaluándose agentes radioinmunoterápicos, como el Zevalin y el Bexxar, a menudo combinados con distintos tipos de trasplante de células madre. Ambos son anticuerpos monoclonales anti-CD20 a los que se une directamente un radioisótopo. Los estudios clínicos muestran que los dos son más efectivos que el rituximab en pacientes con LNH, y existe cierto interés por estudiar su uso en la subpoblación CD20 de pacientes con LH. Los tumores pueden eludir el sistema inmunológico del huésped explotando las vías de los puntos de control inmunológico, como las vías de la proteína 4 asociada a LTC y la vía de la **muerte programada 1 (PD-1)**. La PD-1 es un receptor coestimulador negativo con una mayor expresión reportada en las células T. La PD-1 es crucial para la supresión de la activación de las células T, con la unión de PD-L1 que lleva al «agotamiento de las células T». El bloqueo de esta interacción hace que los linfocitos T previamente alérgicos respondan al antígeno. Las pruebas han demostrado que las respuestas inmunitarias antitumorales pueden mejorarse bloqueando los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en el microambiente del tumor. Los ensayos de fase I del **nivolumab** y el **pembrolizumab,** que bloquean la PD-1, han demostrado ser muy prometedores en pacientes refractarios. Los ensayos clínicos de fase II sugieren que la combinación de inmunoterapia como el rituximab o el brentuximab con el bloqueo de los puntos de control de la PD-1 será altamente efectiva contra los linfomas recidivantes y bien tolerada, sin eventos adversos relacionados con el tratamiento. Con el éxito visto en los pacientes en recaída o refractarios, el bloqueo de la PD-1, solo o en combinación, probablemente también desempeñará un papel en la terapia de primera línea, y los estudios están actualmente en desarrollo.

PRONÓSTICO

Gracias a los protocolos terapéuticos actuales, los pacientes con factores pronósticos favorables y enfermedad en estadio inicial tienen una supervivencia libre de eventos **(SLE)** del 85-90% y una supervivencia global **(SG)** a los 5 años de más de un 95%. Los pacientes con enfermedad en estadio avanzado tienen ligeramente menos SLE (80-85%) y SG (90%), respectivamente, aunque la SG se ha acercado al 100% con quimioterapia a dosis intensa (tabla 523.4). El pronóstico después de la recidiva depende del tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la recidiva, del lugar de la recidiva (ganglionar o extraganglionar) y de la presencia de síntomas B en la recidiva. Los pacientes con recidiva más de 12 meses después de quimioterapia sola o de terapia combinada tienen el mejor pronóstico, y la recidiva responde habitualmente al tratamiento ordinario adicional, con una supervivencia a largo plazo del 60-70%. El autotrasplante de células madre mielosupresor en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o recidiva en los 12 meses siguientes consigue una supervivencia a largo plazo del 40-50%. El alotrasplante de células madre ha conseguido resultados alentadores en pacientes con factores de riesgo en la recidiva/progresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

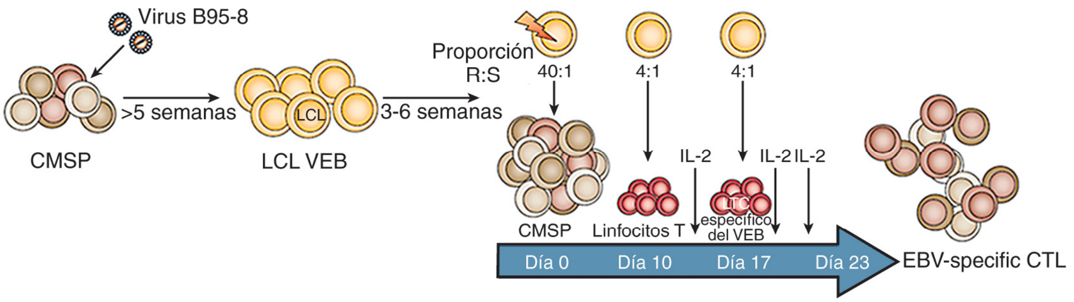

Fig. 523.4 Producción de linfocito T citotóxico (LTC) específico del virus de Epstein-Barr (VEB). Se preparan líneas celulares linfoblastoides (LCL) de linfocito B transformado por el VEB a partir del LTC donante mediante infección de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) con una cepa de grado clínico del VEB (B95-8) en presencia de ciclosporina. Una vez conseguida la LCL (alrededor de 6 semanas), se irradia y se usa para estimular las CMSP del mismo donante en una proporción de 40:1 de CMSP/LCL. Entre 9-12 días después y semanalmente a partir de entonces, se vuelven a estimular los linfocitos T con la LCL en una proporción de 4:1. Se añade interleucina 2 a los 3 días de la segunda estimulación y dos veces por semana a partir de ese momento. Los LTC deben destruir las LCL autólogas, pero no los blastos fitohemaglutinina autólogos. Su especificidad depende del donante y pueden tener especificidad para cada uno de los diez antígenos asociados a latencia y/o para las proteínas iniciales del ciclo lítico expresadas por una proporción pequeña de las LCL, que crecen en aciclovir para evitar la producción de virus infeccioso mediante bloqueo de la timidina cinasa vírica. *(Adaptada de Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE: T-cell therapy in the treatment of post-trasplant lymphoproliferative disease*, Nat Rev Clin Oncol *9:510-519, 2012, Fig. 2.)*

Tabla 523.4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad

		LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Hodgkin	Tratamiento	*Estudio POG 9426/ GPOH-HD 95:* terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado basado en respuesta temprana a quimioterapia)	*Stanford/DAL-HD-90:* tipo COPP o poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja *POG 9426/CCG 5942:* terapia tipo ABVD ± IFRT (riesgo adaptado)	*POG 8725/DAL-HD-90:* poliquimioterapia a dosis intensa + RT a dosis baja *HD9/HD12/CCG 59704:* BEACOPP a dosis intensa ± IFRT
	Pronóstico	SLE a 5 años: 85-90% SG a 5 años: 95%	*Stanford/DAL-HD-90:* SLE a 5 años: 89-92% *POG 9426/CCG 5942:* SLE a 5 años: 84% SG a 5 años: 91%	*POG 8725:* SLE a 5 años: 72-89% (basada en la edad) *DAL-HD-90:* SLE a 5 años: 86% SG a 5 años: 85-90% *HD9/HD12/CCG 59704:* SLE a 5 años/SG: 88-93/~100%

Tabla 523.4 Protocolos terapéuticos y resultado según el estadio de la enfermedad *(cont.)*

		LOCALIZADA/ESTADIO BAJO	INTERMEDIA	AVANZADA
Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de linfocitos B grandes	Tratamiento	*FAB/LMB 96 grupo A:* Resección quirúrgica completa seguida de dos ciclos de quimioterapia	*FAB/LMB 96 grupo B* con ciclofosfamida reducida y sin terapia de mantenimiento *COG ANHL01P1:* FAB/LMB terapia grupo B + rituximab	*FAB/LMB 96:* grupo C de intensidad ordinaria: terapia de reducción, inducción, intensificación y mantenimiento *COG ANHL01P1:* FAB/LMB terapia grupo C + rituximab
	Pronóstico	SLE a 4 años: 98% (IC 95: 94-99,5%) SG a 4 años: 99% (IC 95: 96-99,9%)	*FAB/LMB 96:* SLE a 4 años: 92% (IC 95: 90-94%) SG a 4 años: 95% (IC 95: 93-96%) *LDLBGMP tiene peor pronóstico (SLE/SG: 66/73%) *COG ANHL01P1:* SLE a 3 años: 93% (IC 95: 79-98%) SG a 3 años: 95% (IC 95: 83-99%)	*FAB/LMB 96:* SLE a 4 años: MO + /SNC − : 91% ± 3% MO − /SNC + : 85% ± 6% MO + /SNC + : 66% ± 7% *COG ANHL01P1:* SLE/SG a 3 años: MO+ o SNC + : 90% (IC 95: 75-96%) SNC + : 93% (IC 95: 61-99%)
Linfoma linfoblástico	Tratamiento	*NHL-BFM86/90/95: COG A5971:* terapia tipo LLA × 2 años sin RT craneal profiláctica	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como localizada (estadios I/II) o avanzada (estadios III/IV)	*NHL-BFM86/90/95:* terapia tipo LLA × 2 años ± QRT craneal profiláctica *COG A5971:* quimioterapia intensiva × 1 año + RT craneal si hay SNC+ en el diagnóstico
	Pronóstico	*COG A5971:* SLE a 5 años: 90% (IC 95: 78-96%) SG a 5 años: 96% (IC 95: 84-99%)	Sin grupo intermedio; v. anteriormente	*NHL-BMF95:* SLE a 5 años: 90% ± 3% (III), 95% ± 5% (IV) *CCG 5941:* SLE/SG a 5 años: 78% ± 5%/85% ± 4%
Linfoma anaplásico de linfocitos grandes	Tratamiento	*EICHNL ALCL 99:* quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta La enfermedad en estadio I con resección completa puede tratarse con cirugía exclusivamente	Sin grupo intermedio; la enfermedad se clasifica como riesgo normal (sin afectación cutánea, visceral o mediastínica) o alto (afectación cutánea, visceral o mediastínica)	*ALCL 99, CCG 5941:* quimioterapia intensiva corta + metotrexato a dosis alta *COG ANHL0131:* APO (doxorrubicina, prednisona, vincristina) ± vinblastina
	Pronóstico	*Base de datos EICHNL:* SLE a 5 años: 89% (IC 95: 82-96%) SG a 5 años: 94% (IC 95: 89-99%)	Sin grupo intermedio; v. anteriormente	*ALCL 99:* SLE a 2 años: 71% (IC 95: 75-77%) SG a 2 años: 94% (IC 95: 89-95%) *COG5941:* SLE a 5 años: 68% (IC 95: 57-78%) SG a 5 años: 80% (IC 95: 69-87%) *COH ANHL0131:* SLE a 2 años: 79% (IC 95: 71-88%) SG a 2 años: 89% (IC 95: 83-95%)

ABVD, doxorrubicina (Adriamicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorrubicina (Adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; CCG, Children's Cancer Group; COG, Children's Oncology Group; COPP, ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona, procarbazina; EICHNL, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma; FAB, French-American-British; IC 95, intervalo de confianza del 95%; IFRT, radioterapia del campo afectado; LACG, linfoma anaplásico de células grandes; LDLBGMP, linfoma difuso de linfocitos B grandes mediastínico primario; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMB, linfoma de Burkitt; MO, médula ósea (afectación); NHL-BFM, linfoma no Hodgkin Berlín-Frankfurt-Münster; POG, Pediatric Oncology Group; QRT, quimiorradioterapia; RT, radioterapia; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de eventos; SNC, sistema nervioso central (afectación), SSP, supervivencia sin progresión.

523.2 Linfoma no Hodgkin

Stanton C. Goldman, Jessica Hochberg y Mitchell S. Cairo

El linfoma no Hodgkin **(LNH)** supone alrededor del 60% de los linfomas infantiles y es el segundo cáncer más frecuente entre los 15 y los 35 años. La incidencia anual de LNH infantil en Estados Unidos es de 750-800 casos. A diferencia del LNH del adulto, que suele ser poco agresivo, el LNH infantil es habitualmente de *alto grado.* Aunque más del 70% de los pacientes presenta una enfermedad avanzada, el pronóstico ha mejorado mucho, con tasas de supervivencia del 90-95% para la enfermedad localizada y del 80-95% para la enfermedad avanzada.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en la mayoría de los niños y adolescentes el LNH es primario, en unos pocos el LNH es secundario a causas concretas, como inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich), asociados a virus (p. ej., VIH, VEB) o forma parte de síndromes genéticos (p. ej., ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom). Sin embargo, en la mayoría de los niños norteamericanos y europeos, el LNH no tiene una causa genética o ambiental evidente.

PATOGENIA

Los tres subtipos más prevalentes del LNH infantil y adolescente con distintos enfoques de tratamiento son el **linfoma linfoblástico (LLB),** el **linfoma de células B maduras** y el **linfoma anaplásico de células grandes** (**LACG;** figs. 523.5 y 523.6). El LLB se origina en linfocitos T precursores y, con menos frecuencia, en linfocitos B precursores, con una biología y enfoques de tratamiento similares a los de la leucemia linfoblástica aguda. Los linfomas de células B maduras comprenden dos patologías principales, el **linfoma de Burkitt (LB)** y el **linfoma difuso de células B grandes (LDCBG).** El LDCBG se divide en varios subtipos: *parecido al linfocito B del centro germinal,* con pronóstico favorable y que supone casi la totalidad de los casos infantiles de LDCBG, y los subtipos con peor pronóstico, incluyendo el de

células parecidas al linfocito B activado y el *linfoma B mediastínico primario.* Curiosamente, el subtipo primario de células B mediastínicas del LDCBG comparte una firma molecular más parecida a la del linfoma de Hodgkin que a la del LDCBG derivado del centro germinal. La mayoría de los casos de LACG son de origen de células T maduras, con un porcentaje menor de origen de células nulas y células B. Los marcadores de superficie celular pueden ayudar a distinguir los tipos de LNH y también permiten el uso de tratamientos dirigidos. El LB y el LDCBG expresan con frecuencia antígenos de linfocitos B maduros CD20 (el objetivo del rituximab) y CD22, mientras que el LACG expresa el antígeno CD30 (el objetivo del anticuerpo conjugado brentuximab vedotina). Algunos subtipos patológicos tienen anomalías citogenéticas específicas. Los niños con LB suelen presentar un cambio genético conductor que implica el gen *c-myc* yuxtapuesto a una cadena de inmunoglobulinas en forma de translocaciones: t(8;14) (90%) o, con menor frecuencia, una translocación t(2;8) o t(8;22) (10%). Los niños con LB que tienen aberraciones cromosómicas adicionales, como la deleción del 13q o el cariotipo complejo, tienen un pronóstico peor. A diferencia del LDCBG adulto, una mayor proporción del LDCBG pediátrico también puede presentar desregulación *c-myc* con translocación t(8;14) (30%) y a menudo tiene un cariotipo complejo (80%) y aneuploide (80%). Los pacientes con LACG suelen tener una translocación t(2;5) conductora (90%) que da lugar a la formación de un gen de fusión que codifica la tirosina cinasa nucleofosmina-cinasa de linfoma anaplásico (ALK) constitutivamente activa y que puede ser atacado por el agente oral crizotinib. El LLB de células T (LLB-T) alberga muchas de las mismas anomalías citogenéticas que la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), incluyendo reordenamientos con puntos de rotura en 14q11.2 que involucran al receptor de células T y otros muchos genes reordenados. Trabajos recientes del grupo Berlin-Frankfurt-Münster han demostrado que la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 6q define un subgrupo de bajo riesgo de pacientes con linfoma linfoblástico T.

Los estudios genómicos han ampliado el conocimiento de la patogenia del LNH y han descubierto objetivos probables para tratamientos novedosos. El perfilado de expresión génica del LLB-T y del LLA-T ha implicado la activación de factores de transcripción oncogénicos como consecuencia del reordenamiento del gen del receptor de linfocito T anómalo. Una de las vías de señalización activadas con más frecuencia es NOTCH1, que puede ser un objetivo terapéutico de los inhibidores de la secretasa gamma. En el LB y el LDCBG, el estudio genómico extenso ha identificado firmas de expresión génica específicas que distinguen estas dos neoplasias de linfocitos B maduros. Además, la secuenciación de nueva generación del LB ha detectado lesiones genéticas en *TCF3* e *ID3* que activan la vía cinasa AKT/PI3. Otra lesión genética descrita en el LB es la pérdida de función de los genes de remodelación de cromatina *ARID1A* y *SMARCA4.* Es importante señalar que muchas de estas alteraciones pueden ser objetivos terapéuticos de fármacos que están en desarrollo.

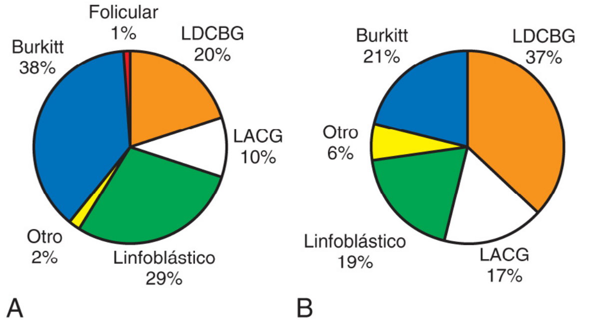

Fig. 523.5 Incidencia de subtipos de linfoma no Hodgkin. **A,** En niños de 0-14 años. **B,** En adolescentes de 15-19 años. LACG, linfoma anaplásico de células grandes; LDCBG, linfoma difuso de células B grandes. *(Adaptada de Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al: Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science,* Br J Haematol *144:24-40, 2008.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LNH infantil y adolescente dependen sobre todo del subtipo histopatológico y de las regiones afectadas. El sistema de estadificación revisado que se utiliza actualmente para el LNH es el **Sistema Internacional de Estadificación del Linfoma No Hodgkin Pediátrico (IPNHLSS),** que refleja nuestra creciente capacidad para diagnosticar niveles más bajos de compromiso de los órganos con la enfermedad. Por ejemplo, el antiguo sistema de estadificación (clasificación St. Jude/Murphy) no tenía en cuenta la implicación molecular o de citometría de flujo de la médula ósea, lo que ahora se refleja en el nuevo sistema (tablas 523.5A y 523.5B). Los pacientes se subclasifican en categorías de riesgo según los estudios de grupos cooperativos internacionales infantiles. Aproximadamente, el 70%

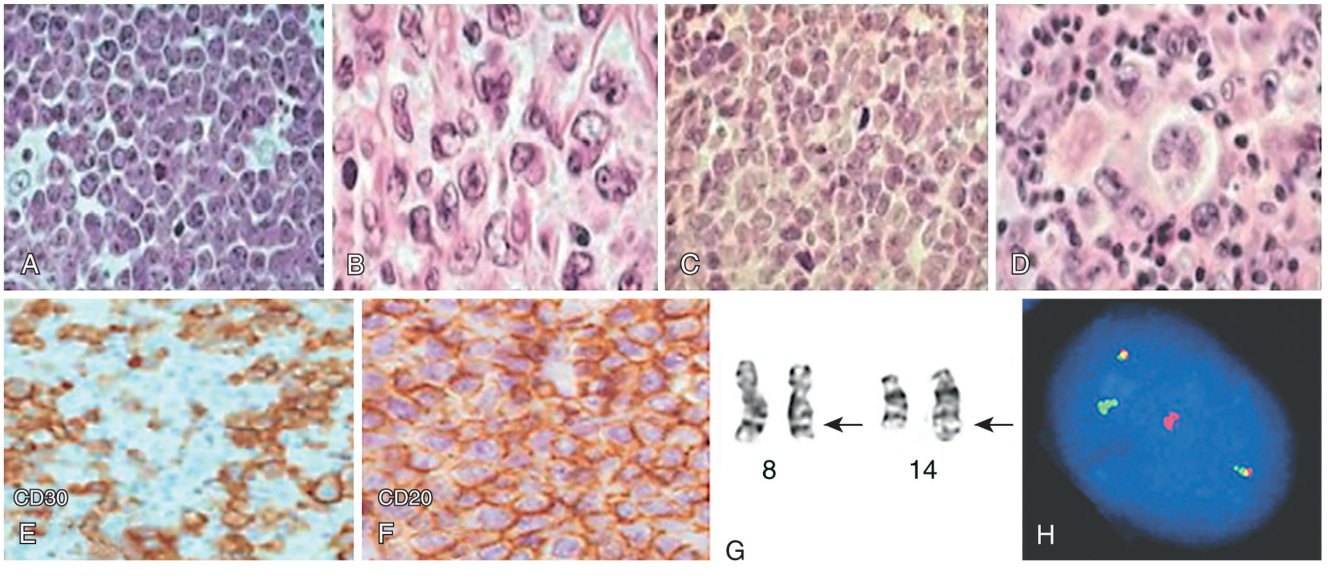

Fig. 523.6 Subtipos histológicos de linfoma de Hodgkin de niños y adolescentes. **A-D,** Tinciones H-E en las que se observa una morfología de linfoma de Burkitt (**A,** gran aumento), linfoma difuso de linfocitos B grandes (**B,** gran aumento), linfoma linfoblástico de precursores T (**C,** gran aumento) y linfoma anaplásico de linfocitos grandes (**D,** gran aumento). **E** y **F,** Marcadores de superficie característicos de LACG (CD30; **E**) y LB (CD20; **F**). **G** y **H,** Análisis citogenético de LB con t(8;14). **G,** cariotipo con t(8;14)(q24;q32) convencional. **H,** Hibridación fluorescente *in situ* de interfase en la que se observa una translocación equilibrada de los locus MYC e inmunoglobulina (Ig) H. El centrómero del cromosoma 8 está marcado con espectro agua. La sonda MYC está marcada con espectro naranja y la IgH está marcada con espectro verde. Se ven también dos señales de fusión, una roja y una verde, que representan los cromosomas normales. *(***A-D** *de Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future,* Pediatr Blood Cancer *45:753-769, 2005;* **E-H** *de Giulino-Roth, Cesarman E: Molecular biology of Burkitt lymphoma. En Robertson ES, editor:* Burkitt's lymphoma, *New York, 2012, Springer.)*

Tabla 523.5A Sistema Internacional de Estadificación del Linfoma No Hodgkin Pediátrico (IPNHLSS)*

ESTADIO I
Un solo tumor con la exclusión del mediastino y el abdomen. (N: nodal; EN: extranodal; hueso (B) o piel (S): EN-B, EN-S)
ESTADIO II
Un único tumor extraganglionar con afectación de un nodo regional Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma Un tumor primario del tracto gastrointestinal (generalmente en el área ileocecal), con o sin compromiso de los ganglios mesentéricos asociados, que es completamente resecable. (Si se trata de una ascitis maligna o de una extensión del tumor a los órganos adyacentes, se debe considerar como estadio III)
ESTADIO III
Dos o más tumor(es) extranodal(es) (incluyendo hueso o piel: EN-B, EN-S) por encima y/o debajo del diafragma Dos o más áreas nodales por encima y debajo del diafragma Cualquier tumor intratorácico (mediastínico, hilar, pulmonar, pleural o tímico) Enfermedad intraabdominal y retroperitoneal, incluyendo localizaciones del hígado, bazo, riñón y/u ovario, sin importar el grado de resección. (Excepto un tumor primario del tracto gastrointestinal [por lo general en la región ileocecal], con o sin compromiso de los ganglios mesentéricos asociados, que es completamente resecable) Cualquier tumor paraespinal o epidural, con o sin compromiso de otros sitios Lesión ósea única con compromiso concomitante de sitios ganglionares extraganglionares y/o no regionales
ESTADIO IV
Cualquiera de los hallazgos anteriores con implicación inicial del sistema nervioso central (estadio IV del SNC), de la médula ósea (estadio IV de la MO) o de ambos (estadio IV combinado) basados en métodos convencionales, véase la tabla 523.5B Para cada estadio se debe especificar el tipo de examen y el grado de afectación de la médula ósea y el SNC, utilizando las abreviaturas que figuran en la tabla 523.5B para identificar la afectación

*Basada en la clasificación propuesta por Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, *Semin Oncol* 7:332-339, 1980.
De Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System, *J Clin Oncol* 33(18):2112-2118, 2015.

de los pacientes con LNH presenta una enfermedad avanzada (estadio III o IV), con enfermedad extraganglionar en la médula ósea y en el sistema nervioso central (SNC). Pueden tener síntomas B, como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, sobre todo en el LACG, pero al contrario que en el LH, no son pronósticos.

La localización principal del tumor y la distribución de las metástasis varían según el subtipo patológico. El LLB se manifiesta habitualmente como una masa intratorácica o mediastínica supradiafragmática y tiene predilección por propagación a la médula ósea, el SNC y los testículos en el varón. El LB se manifiesta habitualmente como una leucemia difusa o un tumor masivo abdominal (tipo *esporádico*) o de cabeza y cuello (tipo *endémico*), y puede metastatizar en la médula ósea o el SNC. El LDCBG se manifiesta con frecuencia como un tumor primario abdominal o mediastínico y, pocas veces, por diseminación a la médula ósea o al SNC. El LACG se manifiesta por afectación cutánea primaria (10%) o por enfermedad sistémica (90%) con diseminación al hígado, el bazo, el pulmón o el mediastino. La afectación de la médula ósea o del SNC es infrecuente en el LACG. Las manifestaciones específicas de la localización del LNH son: aumento de tamaño rápido e indoloro de un ganglio linfático, tos o disnea con afectación torácica, síndrome mediastínico superior, ascitis, aumento del perímetro abdominal u obstrucción intestinal con masa abdominal, congestión nasal, otalgia, hipoacusia o hipertrofia amigdalina con afectación del anillo de Waldeyer y dolor óseo localizado.

El LNH puede presentarse como una **urgencia oncológica** potencialmente mortal. Es importante reconocer estas manifestaciones porque estos pacientes precisan tratamiento complementario intensivo y, en algunos

Tabla 523.5B Información del IPNHLSS adicional*

COMPROMISO DE LA MÉDULA ÓSEA (MO)
La enfermedad en la etapa IV, causada por la implicación de la MO, se define actualmente por la evidencia morfológica de ≥5% de blastos o células de linfoma por aspiración de MO. Esto se aplica a cualquier subtipo histológico y se mantendrá en el IPNHLSS Sin embargo, para cada estadio, se debe especificar el tipo y el grado de afectación de la MO (por aspiración de médula ósea), utilizando las abreviaturas que se indican a continuación para identificar la afectación: MOm = MO positivo por morfología (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOi = MO positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis inmunohistoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOc = MO positiva por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOmol = MO positivo por técnicas moleculares (basado en PCR) (especificar el nivel de afectación) Se debe utilizar el mismo enfoque para la afectación de la sangre periférica (SP) (es decir, SPm, SPi, SPc, SPmol) *Nota:* la definición de la afectación de la sangre periférica debe obtenerse a partir del análisis de aspirados bilaterales de sangre periférica y de la biopsia de sangre periférica
COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)
Se considera que el SNC está involucrado en caso de: 1. Cualquier masa tumoral en el SNC (identificada por técnicas de imagen; p. ej., TC, RM) 2. En caso de parálisis del nervio craneal que no pueda ser explicada por lesiones extradurales 3. En caso de blastos identificados morfológicamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) Se debe especificar la condición que define la positividad del SNC: SNC positivo/masa; SNC positivo/parálisis; SNC positivo/blastos Estado del LCR: la positividad del LCR se basa en la evidencia morfológica de las células del linfoma El LCR debe considerarse positivo cuando se detecta cualquier número de blastos Se desconoce el LCR (p. ej., no se ha realizado, dificultades técnicas) De manera similar a la MO, se debe describir el tipo de afectación del LCR siempre que sea posible: LCRm = LCR positivo por morfología (especificar el número de blastos/μl) LCRi = LCR positivo por métodos de inmunofenotipo (análisis inmunohistoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma) LCRc = LCR positivo por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma) LCRmol = LCR positivo por técnicas moleculares (basado en PCR) (especificar el nivel de afectación)

*Hasta que haya suficientes datos disponibles, la tomografía de emisión de positrones (PET) debe ser usada con precaución para la estadificación, y los resultados de la PET deben ser comparados y discutidos a la luz de otros métodos de imagen más consolidados.
FISH, hibridación fluorescente *in situ*; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
De Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System, *J Clin Oncol* 33(18):2112-2118, 2015.

casos, tratamiento alternativo. El **síndrome mediastínico superior** puede ser consecuencia de una masa mediastínica grande que obstruye el flujo sanguíneo o las vías respiratorias. Los tumores medulares espinales pueden comprimir la médula espinal con paraplejía aguda que precisa radioterapia urgente. Puede producirse un **síndrome de lisis tumoral (SLT)** por recambio celular rápido, que es especialmente frecuente en el LB. El SLT puede causar anomalías metabólicas graves, como hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Esto puede conducir rápidamente a insuficiencia/disfunción renal, así como a anomalías cardiacas, si no se aplica tratamiento intensivo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio y radiológicas recomendadas son: hemograma completo, determinaciones de electrólitos, lactato deshidrogenasa, ácido úrico, calcio, fósforo, urea, creatinina, bilirrubina, alanina aminotransferasa

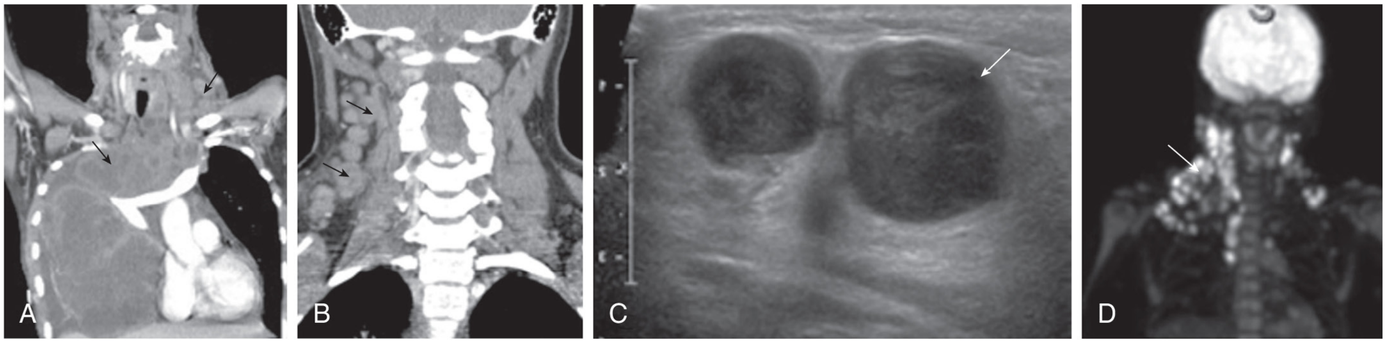

Fig. 523.7 **Linfoma.** Las imágenes coronales de TC poscontraste muestran una linfadenopatía cervical (**A**) y mediastínica (**B**) extensiva *(flechas)*. **C,** La imagen ecográfica muestra dos ganglios linfáticos agrandados con morfología interna anómala *(flecha)*. **D,** La exploración PET demuestra una conglomeración metabólicamente activa de los ganglios linfáticos cervicales del lado derecho *(flecha)*. *(De Haaga JR, Boll DT, et al, editors:* CT and MRI of the whole body, *vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 26-15, p. 768.)*

y aspartato aminotransferasa, punción-aspiración y biopsia de médula ósea, punción lumbar con citología del líquido cefalorraquídeo, recuento celular y proteínas, radiografías de tórax y ecografía abdominal para el diagnóstico inicial. La estadificación se basa en imágenes anatómicas más detalladas, con la TC para el cuello, el pecho, el abdomen y la imagen pélvica, y la RM como modalidad preferida para la sospecha de enfermedad del SNC del cerebro y la columna vertebral (fig. 523.7). La PET, usualmente con fluorodeoxiglucosa radioactiva para la imagen funcional, es más sensible y ha reemplazado a la imagen de galio. También es una modalidad excelente para determinar la respuesta del tratamiento a la terapia. El tejido tumoral (biopsia, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, líquido de pleurocentesis/paracentesis) debe analizarse mediante citometría de flujo para determinar el origen inmunofenotípico (T, B o nulo) y la citogenética (cariotipo). Otras pruebas pueden ser la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) cuantitativa para detectar translocaciones genéticas específicas, estudios de reordenamiento genético de linfocitos B y T, y perfilado molecular con micromatrices *(microarrays)* de oligonucleótido o secuenciación de nueva generación (NGS).

TRATAMIENTO

La modalidad terapéutica principal del LHN infantil y del adolescente es la *quimioterapia sistémica múltiple y/o inmunoterapia con quimioterapia intratecal* (v. tabla 523.4). Se ha desarrollado una clasificación internacional de respuesta a los LNH pediátricos (IPNHLRC) (tablas 523.6A y 523.6B). La cirugía se utiliza principalmente para el diagnóstico. La radioterapia se usa solo en circunstancias especiales, como afectación del SNC en el LLB o en presencia de síndrome mediastínico superior agudo o paraplejías. Los pacientes recién diagnosticados, sobre todo de LB o LLB, tienen riesgo alto de SLT. Estos pacientes precisan hidratación intensa, determinación frecuente de electrólitos y un inhibidor de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol, 10 mg/kg/día v.o. repartidos en tres dosis) o urato oxidasa recombinante (p. ej., rasburicasa, 0,2 mg/kg/día i.v. una vez al día durante un máximo de 5 días). En pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral es más apropiada la urato oxidasa recombinante, pero está *contraindicada* en pacientes con antecedentes personales de déficit de G6PD.

Linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes

El LB y el LDLCG infantiles (a excepción del linfoma primario de células B mediastínico) son tratados con los mismos regímenes de quimioterapia diseñados para el LNH-B maduro, basados según el estadio y la estratificación del riesgo. A los pacientes con enfermedad localizada se les administra poliquimioterapia durante 6 semanas con un pronóstico excelente. En el estudio internacional FAB/LMB 96 (French-American-British Lymphoma, linfocito B maduro), los pacientes con enfermedad localizada y resección completa recibieron dos ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorrubicina) con una SG a 4 años del 99%. La enfermedad avanzada se trata por lo general con un protocolo de 4-6 meses de poliquimioinmunoterapia, como FAB/LMB 96 o NHL-BFM (Berlín-Frankfurt-Múnich) 95 al que se le añade rituximab, con una SG del 79-90%. Un subgrupo de pacientes que probablemente precisan un tratamiento diferente son los que tienen un **linfoma de linfocitos B mediastínico primario (LLBMP).** El LLBMP es un subtipo histopatológico que representa el 2% de los LNH de linfocitos B maduros. Los niños con LLBMP tienen peor pronóstico si son

Tabla 523.6A	Criterios Internacionales de Respuesta al Linfoma No Hodgkin Pediátrico (CIRLNHP)

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las enfermedades (3 designaciones)
1. Completo (RC):
   a. La TC o la RM no revelan ninguna enfermedad residual ni nuevas lesiones
   b. Masa residual resecada que es patológicamente (morfológicamente) negativa para la enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en «datos de apoyo», tabla 523.6B)
   c. Médula ósea (MO) y líquido cefalorraquídeo (LCR) morfológicamente libres de enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
2. Respuesta completa, biopsia negativa (RCb):
   a. La masa residual no tiene evidencia morfológica de enfermedad a partir de una biopsia limitada o de núcleo (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B), sin que haya nuevas lesiones por examen de imagen
   b. La masa residual no tiene evidencia morfológica de enfermedad a partir de una biopsia limitada o de núcleo (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
   c. No hay enfermedad nueva y/o progresiva en ningún otro lugar
3. Respuesta completa, no confirmada (CRu):
   a. La masa residual es negativa por FDG-PET; no hay nuevas lesiones por examen de imagen
   b. MO y LCR morfológicamente libres de enfermedad (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B)
   c. No hay ninguna enfermedad nueva y/o progresiva en otros lugares

Respuesta parcial (RP): disminución del 50% en la suma del producto de los mayores diámetros perpendiculares (MDP) en la TC o la RM. La FDG-PET puede ser positiva (puntuación de Deauville o 4 o 5 con una captación lesional reducida en comparación con la línea de base). No hay nuevos y/o EP. La evidencia morfológica de la enfermedad puede estar presente en la MO o el LCR si está presente en el diagnóstico (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en el tabla 523.6B); sin embargo, debe haber una reducción del 50% en el porcentaje de células de linfoma

Respuesta menor (RM): la disminución del MDP es mayor del 25% pero menor del 50% en la TC o la RM. No es nueva y/o EP. Puede haber evidencia morfológica de enfermedad en la MO o LCR si está presente en el diagnóstico (detección de la enfermedad con técnicas más sensibles, como se describe en la tabla 523.6B); sin embargo, debe haber una reducción del 25-50% en el porcentaje de células de linfoma

Sin respuesta (NR): para aquellos que no cumplen con los criterios de RC, RP, RM o EP

Enfermedad progresiva (EP): para aquellos con más del 25% de aumento en el MDP en la TC o la RM, la puntuación de Deauville 4 o 5 en FDG-PET con un aumento en la captación de lesiones desde la línea base, o el desarrollo de nueva evidencia morfológica de la enfermedad en la MO o el LCR

FDG-PET, tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa.
De Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al: International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, *J Clin Oncol* 33(18):2106-2111, 2015.

Tabla 523.6B Apoyo a los datos del IPNHLRC

COMPROMISO DE LA MÉDULA ÓSEA (MO) La participación de la MO se define actualmente por la evidencia morfológica de las células del linfoma. Esto se aplica a cualquier subtipo histológico Se debe especificar el tipo y el grado de afectación de laMO, usando las abreviaturas que aparecen a continuación: MOm = MO positivo por morfología (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOi = MOi positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis histoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOc = MOc positiva por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma) MOmol= MO positivo por técnicas moleculares Se debe utilizar el mismo enfoque para la afectación de sangre periférica (SP) (es decir, SPm, SPi, SPc, SPmol)
COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) Estado del líquido cefalorraquídeo (LCR): la positividad del LCR se basa en la evidencia morfológica de las células del linfoma El LCR se debe considerar positivo cuando se detecta cualquier número de blastos Se desconoce el LCR (p. ej., no se ha realizado, dificultades técnicas) De manera similar a la MO, se debe describir el tipo de afectación del LCR siempre que sea posible: LCRm = LCR positivo por morfología (especificar el número de blastos/μl) LCRi = LCR positivo por métodos inmunofenotípicos (análisis histoquímico/citometría de flujo) (especificar el porcentaje de células de linfoma) LCRc = LCR positivo por análisis citogenético/FISH (especificar el porcentaje de células de linfoma) LCRmol = LCR positivo por técnicas moleculares
MASA RESIDUAL (MR) MRm = tumor detectado por evaluación morfológica estándar MRi = tumor detectado por métodos inmunofenotípicos (análisis inmunohistoquímico o citometría de flujo) MRc = tumor detectado por análisis citogenético/FISH MRmol = tumor detectado por técnicas moleculares

FISH, hibridación fluorescente *in situ.*
De Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al: International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, *J Clin Oncol* 33(18):2106-2111, 2015.

tratados con protocolos ordinarios para el LNH-B (SLE solo del 66%). Las estrategias de tratamiento alternativas, como la quimioterapia de infusión prolongada, el rituximab y mAb contra las células T receptoras de antígenos quiméricos que expresan anti-CD19, pueden beneficiar a este grupo (véase cap. 521).

El rituximab es un mAb anti-CD20 que, al combinarse con la quimioterapia estándar, mejora el resultado en adultos con LNH-B agresivo (normalmente LDCBG). Un estudio de oportunidad terapéutica con rituximab en niños con LB y LDCBG primario demostró su actividad como tratamiento único con una tasa de respuesta del 41%. Además, un estudio del Children's Oncology Group examinó la seguridad y la farmacocinética del rituximab añadido a la quimioterapia convencional en pacientes de riesgo intermedio. Se observó que era seguro, y la supervivencia de esta cohorte fue la mejor conseguida hasta ahora (SG a 3 años del 95%). En una cohorte parecida de pacientes SNC positivos, la adición de rituximab a la quimioterapia convencional logró una SLE del 93%. Un estudio aleatorio internacional sobre el rituximab añadido a la quimioterapia multiagente estándar en pacientes pediátricos en etapa avanzada se detuvo tempranamente después de que los grupos que contenían rituximab tuvieran una clara mejoría en la SLE y, por tanto, es actualmente el estándar de atención en niños y adolescentes con linfoma maduro de células B avanzado.

Linfoma linfoblástico

El LLB localizado o avanzado precisa 12-24 meses de tratamiento con quimioterapia sistémica, quimioterapia intratecal y radioterapia craneal en linfomas SNC positivos. Los mejores resultados en el LLB avanzado se han logrado usando medidas que se asemejan a las utilizadas para la leucemia aguda infantil, con fases de inducción, consolidación, mantenimiento provisional y reinducción (solo en caso de enfermedad avanzada), además de una fase de mantenimiento de 1 año de duración con 6-mercaptopurina y metotrexato. En los pacientes con recidiva, el resultado es malo (SG del 10%) y son necesarios tratamientos nuevos. La *nelarabina,* un análogo de las purinas con toxicidad considerable contra los linfocitos T, ha completado las pruebas en la terapia primaria para LLB-T, con resultados pendientes. En pruebas aleatorias recientes, el inhibidor de la proteasoma oral *bortezomib* se ha añadido a la quimioterapia prolongada en LLB-T avanzado.

Linfoma anaplásico de linfocitos grandes

En los pacientes con enfermedad localizada es suficiente la resección quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes precisan poliquimioterapia. Se han estudiado distintos protocolos de quimioterapia con resultados parecidos y supervivencia del 70-79%. La profilaxis del SNC consiste en quimioterapia intratecal, aunque puede omitirse con la sustitución de metotrexato a altas dosis.

Dos fármacos dirigidos nuevos son prometedores en los estudios de fase inicial en el LACG. El **brentuximab vedotina,** un conjugado anticuerpo anti-CD30-fármaco, y el **crizotinib,** un inhibidor ALK, tienen gran actividad y toxicidad mínima en pacientes con recidiva de LACG. Dada la alta eficacia y la baja toxicidad, puede ser posible usarlos en pacientes recién diagnosticados para eliminar la dependencia y la toxicidad de la quimioterapia convencional. El Children's Oncology Group está investigando actualmente el uso de cada uno de estos agentes en combinación con la quimioterapia en niños con LACG avanzado recién diagnosticado.

Recidiva del linfoma no Hodgkin

Los pacientes con LNH que presentan enfermedad progresiva o recidiva precisan quimioterapia de reinducción y autotrasplante o alotrasplante de células madre (SCT). Una excepción notable es el LACG, donde los enfoques de dosis bajas, como la vinblastina prolongada, han sido eficaces para algunos pacientes. El protocolo de reinducción específico o el tipo de trasplante dependen del subtipo patológico, el tratamiento previo, la localización de la recidiva y la disponibilidad de la donante de células madre. Se están investigando varios enfoques novedosos de reinducción, incluyendo un anticuerpo CD20 tipo II, el *obinutuzumab*, solo y en combinación con quimioterapia, el *ibrutinib*, un inhibidor de la BTK solo y en combinación con quimioterapia, y el *idelalisib*, un inhibidor delta del P13K solo y en combinación con quimioterapia. Aunque no hay estudios aleatorizados sobre el autotrasplante o alotrasplante para la recidiva del LNH, los datos de estudios retrospectivos indican que los resultados son parecidos, con excepción del LLB y el LACG, en los que es mejor el alotrasplante de células madre, quizá por el efecto de injerto contra linfoma.

Dado que es difícil tratar la recidiva del LNH, se han hecho intentos para identificar a los pacientes con riesgo alto de recidiva con el fin de adaptar el tratamiento inicial. La cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) puede servir como marcador pronóstico y ayuda a estratificar el riesgo. La EMR es pronóstica en el LACG y en el LLB. En el LACG hay indicios también de que la respuesta humoral a la ALK cinasa puede usarse para predecir el resultado con mejor resultado en pacientes que presentan títulos de anticuerpos contra ALK. Es factible la cuantificación de la EMR en el LNH-B de riesgo intermedio, y en la actualidad está evaluándose en un estudio internacional.

COMPLICACIONES

Los pacientes con poliquimioterapia por enfermedad avanzada tienen riesgo inmediato de mucositis, infecciones y citopenias graves que precisan transfusiones de eritrocitos y de plaquetas, desequilibrios hidroelectrolíticos y malnutrición. Las complicaciones a largo plazo son riesgo de retraso del crecimiento, cardiotoxicidad, toxicidad gonadal con esterilidad y segundos tumores.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente en la mayoría de los LNH infantiles y adolescentes (v. tabla 523.4). Los pacientes con enfermedad localizada tienen una probabilidad de supervivencia del 90-100%, que baja al 80-95% en los que tienen enfermedad avanzada. En la actualidad, la atención se ha centrado en disminuir la toxicidad a largo plazo del tratamiento porque el pronóstico de los niños con LNH ha mejorado mucho. Sería conveniente descubrir fármacos dirigidos nuevos, porque pueden mejorar el resultado y disminuir la dependencia de la quimioterapia convencional tóxica. Un estudio multiinstitucional en curso está probando la reducción de la antraciclina para disminuir las complicaciones a corto plazo (mucositis) y a largo plazo (salud

cardiaca) de la terapia mediante la incorporación de la inmunoterapia en el LNH-B maduro, con resultados prometedores hasta la fecha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

523.3 Efectos tardíos en niños y adolescentes con linfoma

Jessica Hochberg, Stanton C. Goldman y Mitchell S. Cairo

La mayoría de los pacientes con LH y LNH primario tienen tasas de SG de un 90%. Hay aproximadamente 270.000 supervivientes de cáncer infantil en Estados Unidos, lo que supone alrededor de 1 de cada 640 adultos de entre 20 y 40 años. Sin embargo, esta supervivencia se ha logrado en bastantes casos a expensas de un aumento del riesgo relativo de complicaciones a largo plazo, como tumores sólidos, leucemia, cardiopatía, complicaciones pulmonares, enfermedad tiroidea y esterilidad. Un análisis de más de 1.000 supervivientes a largo plazo de LNH infantil halló tasas elevadas de mortalidad más de 20 años después del tratamiento. Un análisis de los datos del National Cancer Institute (NCI) de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) durante un periodo de seguimiento de 25 años demostró que las curvas de supervivencia relativa no se estabilizan después de 10 años del diagnóstico de LH, sino que aumentan. Este hallazgo subraya la importancia de la morbimortalidad tardía en los supervivientes de linfoma. El primer **Childhood Cancer Survivor Study,** un estudio de cohortes retrospectivo de 10.397 supervivientes de cáncer, muestra que el 62,3% de los supervivientes tiene al menos una enfermedad crónica y el 27,5% enfermedades graves o potencialmente mortales. El riesgo relativo ajustado de los supervivientes de sufrir una enfermedad crónica potencialmente mortal, comparado con un hermano, fue de 8,2 (intervalo de confianza del 95%: 6,9-9,7). Al analizar los criterios de valoración de salud específicos de enfermedad, se observó que tanto el LH como el LNH estaban asociados a una incidencia acumulativa de enfermedades crónicas cercana al 70-80%, con enfermedades graves casi en el 50% de los supervivientes de LH (fig. 523.8).

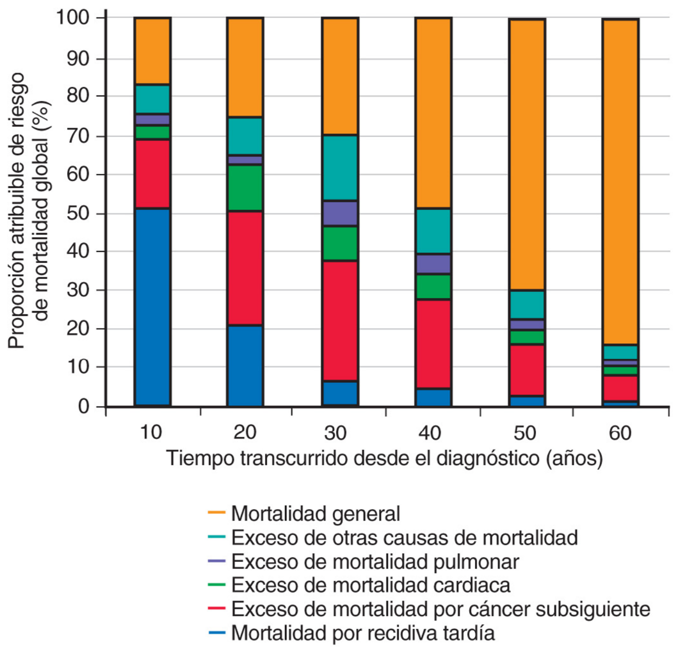

Fig. 523.8 Porcentaje de proporciones atribuibles de riesgo de mortalidad global en supervivientes de cáncer en la infancia. *(Adaptada de Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ, et al: A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer,* Ann Intern Med *125[7]:409-417, 2010.)*

Capítulo 524

Tumores cerebrales en la infancia

Wafik Zaky, Joann L. Ater y Soumen Khatua

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que, en conjunto, representan el segundo tipo de cáncer más frecuente en la infancia y la adolescencia. La mortalidad global en este grupo se aproxima al 30%. Los pacientes con tumores del SNC tienen la morbilidad más alta (neurológica principalmente) de todos los niños con cáncer. El pronóstico ha mejorado con el tiempo gracias a las innovaciones en neurocirugía, radioterapia (en especial, la radioterapia estereotáxica conformacional), la quimioterapia y la inmunoterapia. El abordaje terapéutico de estos tumores es multimodal. La cirugía con resección completa, si es factible, es el elemento principal, y la radioterapia y la quimioterapia se utilizan según el diagnóstico, la edad del paciente y otros factores.

ETIOLOGÍA

No se conoce bien la etiología de los tumores cerebrales infantiles. Se observa un predominio masculino en la incidencia de meduloblastoma y ependimoma. Los **síndromes familiares** asociados a una incidencia elevada de tumores cerebrales suponen alrededor del 5% de los casos (tabla 524.1). La exposición craneal a radiación ionizante se asocia también a una incidencia más alta de tumores cerebrales. Hay comunicaciones esporádicas de tumores cerebrales en familias sin signos de un síndrome hereditario. Se desconocen los mecanismos moleculares asociados a la oncogenia de los tumores cerebrales infantiles.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 4.600 tumores cerebrales primarios cada año en niños y adolescentes, con una incidencia anual global de 47 casos por millón de menores de 20 años. La incidencia de tumores del SNC es máxima en lactantes y menores de 5 años (aproximadamente, 52 casos por millón de niños).

PATOGENIA

La clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comprende más de 100 tipos y subtipos histológicos de tumores cerebrales primarios. En niños de 0-14 años, los tumores más frecuentes son el **astrocitoma pilocítico (AP)** y el **meduloblastoma/tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP).** En los adolescentes (15-19 años), los tumores más frecuentes son los tumores hipofisarios/craneofaríngeos y los AP (fig. 524.1); los tumores congénitos (neonatales) tienen un patrón distinto (tabla 524.2).

El programa del National Cancer Institute (NCI), Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), encontró un ligero predominio de la localización infratentorial (43,2%), seguida por la región supratentorial (40,9%), médula espinal (4,9%) y multifocal (11%) (fig. 524.2 y tablas 524.3 y 524.4). Hay diferencias relacionadas con la edad en la localización primaria del tumor. Durante el primer año de vida predominan los tumores supratentoriales, con más frecuencia tumores complejos del plexo coroideo y teratomas (v. tabla 524.2). En niños de 1-10 años predominan los tumores infratentoriales, debido a la incidencia elevada del AP juvenil y del meduloblastoma. Después de los 10 años predominan de nuevo los tumores supratentoriales, con más frecuencia el astrocitoma difuso (v. tabla 524.4). Los tumores de la vía óptica y de la región hipotalámica, del tronco encefálico y de la región pineal-mesencéfalo son más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico del paciente con un tumor cerebral depende de su localización, del tipo de tumor y de la edad del paciente. Los signos y los síntomas están relacionados con la obstrucción de las vías de drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) por el tumor, que produce **hipertensión intracraneal (HIC)** o disfunción cerebral focal. En los niños pequeños puede retrasarse el diagnóstico de un tumor cerebral porque los síntomas son parecidos a enfermedades más frecuentes, como trastornos digestivos, con vómitos asociados. Los lactantes con las suturas craneales abiertas pueden presentar signos de HIC, como vómitos, letargia, irritabilidad, así

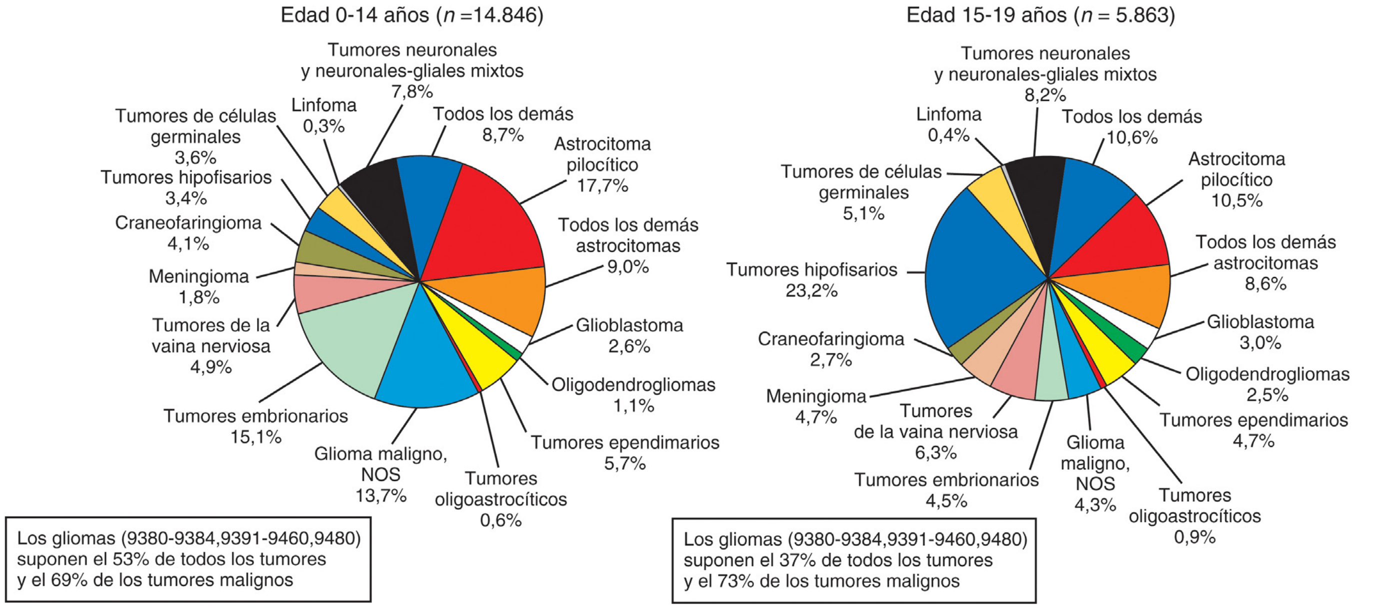

Fig. 524.1 **Distribución de los tumores cerebrales y del sistema nervioso central primarios en la infancia según la histología.** NOS, no se especifica lo contrario. *(De Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009*, Neuro Oncology *14:v1-v49, 2012.)*

Tabla 524.1 Síndromes familiares asociados a tumores cerebrales pediátricos

SÍNDROME	MANIFESTACIONES DEL SNC	CROMOSOMA	GEN
Neurofibromatosis tipo 1 (autosómico dominante)	Gliomas en la vía óptica, astrocitoma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica, neurofibromas	17q11	*NF1*
Neurofibromatosis tipo 2 (autosómico dominante)	Schwannomas vestibulares, meningiomas, ependimoma medular espinal, astrocitoma medular espinal, hamartomas	22q12	*NF2*
Von Hippel-Lindau (autosómico dominante)	Hemangioblastoma	3p25-26	*VHL*
Esclerosis tuberosa (autosómico dominante)	Astrocitoma de células gigantes subependimario, tubérculos corticales	9q34 16q13	*TSC1* *TSC2*
Li-Fraumeni (autosómico dominante)	Astrocitoma, tumor neuroectodérmico primitivo	17q13	*TP53*
Cowden (autosómico dominante)	Gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	10q23	*PTEN*
Turcot (autosómico dominante)	Meduloblastoma Glioblastoma	5q21 3p21 7p22	*APC* *hMLH1* *hPSM2*
Carcinoma basocelular nevoide de Gorlin (autosómico dominante)	Meduloblastoma	9q31	*PTCH1*

Adaptada de Kleihues P, Cavenee WK: *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the nervous system,* Lyon, 2000, IARC Press.

Tabla 524.2 Tumores cerebrales congénitos y neonatales

Tumores de células germinales: teratoma (maduros e inmaduros)
Tumores del plexo coroideo (papiloma y carcinoma)
Tumores embrionarios
 Tumores embrionarios con rosetas multicapas (anteriormente tumor neuroectodérmico primitivo)
 Teratoide atípico/tumor rabdoide
 Meduloblastoma
Tumores astrocíticos
Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales:
 Tumores infantiles desmoplásicos (astrocitomas y ganglios linfáticos)

De Shekdar KV, Schwartz ES: Brain tumors in the neonate, *Neuroimag Clin North Am* 27:69-83, 2017.

como el hallazgo tardío de macrocefalia. La tríada típica de cefalea, náuseas y vómitos, así como papiledema, se asocia a **tumores en la línea media o infratentoriales.** Los dolores de cabeza asociados con los tumores cerebrales son a menudo de nueva aparición, persistentes (pero generalmente menos de 6 meses), asociados a hallazgos neurológicos (papiledema, cambios cognitivos-conductuales, convulsiones, déficits motores focales) y asociados a emesis, y se producen al despertar o al despertar al paciente del sueño. Los tumores infratentoriales causan trastornos del equilibrio, la marcha y la coordinación. La **tortícolis** puede estar presente en casos de herniación de la amígdala cerebelosa. La visión borrosa, la diplopía y el nistagmo están asociados también a tumores infratentoriales. Los tumores del tronco encefálico pueden estar asociados a parálisis de la mirada, parálisis de pares craneales múltiples y déficits de primera motoneurona (p. ej., hemiparesia, hiperreflexia, clonus).

Los **tumores supratentoriales** se asocian con más frecuencia a debilidad motora focal, cambios sensitivos focales, trastornos del lenguaje,

convulsiones focales y asimetría de los reflejos. Los lactantes con tumores supratentoriales pueden presentar una preferencia prematura de las manos. Los **tumores de la vía óptica** se manifiestan por alteraciones visuales y/o oculomotoras aferentes, como disminución de la agudeza visual, pupila de Marcus Gunn (defecto pupilar aferente), nistagmo y/o defectos del campo visual. Los tumores de la región supraselar y de la región del tercer ventrículo pueden manifestarse inicialmente por **déficits neuroendocrinos,** como obesidad subaguda, velocidad de crecimiento lineal anómala, diabetes insípida, galactorrea, pubertad precoz, retraso puberal e hipotiroidismo. De hecho, los signos de disfunción endocrina preceden a los síntomas de disfunción neurooftalmológica en una media de 1,9 años, y su identificación como signo posible de neoplasia hipotalámica o hipofisaria puede acelerar el diagnóstico y mejorar el pronóstico. El **síndrome diencefálico,** que se manifiesta por retraso del crecimiento, emaciación a pesar de un consumo calórico normal y afecto inapropiadamente eufórico, se da en lactantes y niños pequeños con tumores en estas regiones. El **síndrome de Parinaud** se ve en tumores de la región pineal y se manifiesta por paresia de la mirada hacia arriba, tamaño pupilar reactivo a la acomodación pero no a la luz (pseudopupila de Argyll Robertson), nistagmo de convergencia o retracción y retracción del párpado. Los tumores de la médula espinal y la diseminación a la médula espinal de los tumores cerebrales pueden producir déficits de vías nerviosas largas motoras y/o sensitivas localizados a menudo por debajo de un nivel medular espinal específico, déficits intestinales y vesicales, y dolor de espalda o radicular. Los signos y síntomas de metástasis meníngeas de tumores cerebrales o leucemia son cefalea o dolor de espalda y síntomas por compresión de pares craneales o de raíces nerviosas raquídeas.

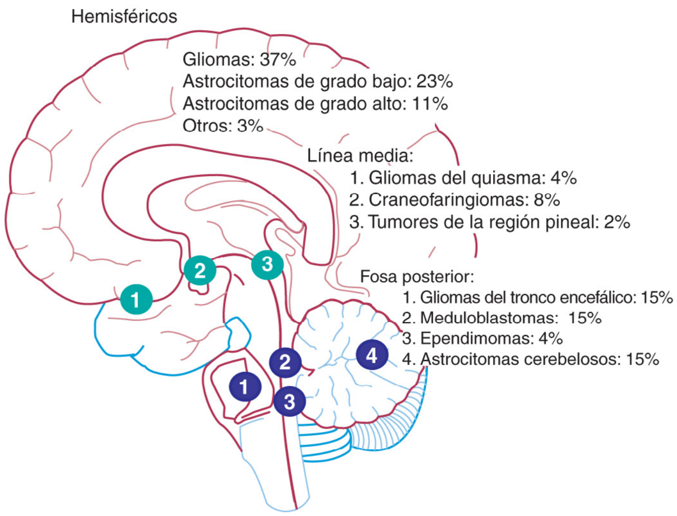

Fig. 524.2 Los tumores cerebrales en la infancia se localizan en cualquier región del sistema nervioso central. Se muestra la frecuencia relativa de tipos histológicos de tumores cerebrales y su distribución anatómica. *(Reproducida de Albright AL: Pediatric brain tumors,* CA Cancer J Clin *43:272-288, 1993.)*

DIAGNÓSTICO

La evaluación de un paciente con sospecha de tumor cerebral es una emergencia. La evaluación inicial debe consistir en anamnesis completa, exploración física (incluida la oftalmológica) y valoración neurológica con pruebas de imagen. Para los tumores cerebrales primarios, la **RM** con y sin gadolinio es la prueba de neuroimagen más apropiada. Los tumores de la región hipofisaria/supraselar, vía óptica o infratentorial se definen mejor con RM que con TC. Los pacientes con tumores en la línea media y en la región hipofisaria/supraselar/quiasma óptico precisan una evaluación de una **disfunción neuroendocrina.** La exploración oftalmológica formal es útil en pacientes con tumores en la región de la vía óptica para comprobar la repercusión de la enfermedad en la función oculomotora, la agudeza visual y los campos de visión. Las regiones supraselar y pineal son zonas preferentes de tumores de células germinales (fig. 524.3). La medición de la gonadotropina coriónica humana β (β-hCG), de la α-fetoproteína (AFP) y de la fosfatasa alcalina placentaria tanto en suero como en orina puede ayudar a diagnosticar tumores de células germinales. En los tumores con propensión a diseminarse a las leptomeninges, como el meduloblastoma/TNEP, el ependimoma y los tumores de células germinales, está indicada la punción lumbar (PL) con análisis citológico del LCR. La PL está *contraindicada* en pacientes con hidrocefalia de diagnóstico reciente secundaria a obstrucción del flujo del LCR, en aquellos tumores que pueden producir desplazamiento de la línea media supratentorial y en todos los pacientes con tumores infratentoriales. La PL en estos pacientes puede causar herniación cerebral, con deterioro neurológico y muerte. Por tanto, en los niños con tumores intracraneales

Tabla 524.3 Tumores de la fosa posterior en la infancia

TUMOR	INCIDENCIA RELATIVA (%)	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	PRONÓSTICO
Meduloblastoma	35-40	2-3 meses de cefaleas, vómitos, ataxia troncal	Masa en cuarto ventrículo con realce homogéneo o heterogéneo; puede estar diseminada	Supervivencia del 65-85%; depende del estadio/tipo; peor en lactantes (20-70%)
Astrocitoma cerebeloso	35-40	3-6 meses de ataxia de extremidades; cefaleas y vómitos secundarios	Masa en hemisferio cerebeloso, por lo general con componentes sólido (nódulo parietal) y quístico	Supervivencia del 90-100% en el tipo pilocítico con resección completa
Glioma del tronco encefálico	10-15	1-4 meses de visión doble, inestabilidad, debilidad y disfunción de par craneal, como debilidad facial, deglución alterada y anomalías oculomotoras	Masa con expansión difusa y realce parcial o mínimo en el 80%; en el 20% lesión tectal o cervicobulbar más focal	Mortalidad >90% en tumores difusos; mejor en localizados
Ependimoma	10-15	2-5 meses de inestabilidad, cefaleas, visión doble y asimetría facial	Por lo general, masa en el cuarto ventrículo con realce y predilección cerebelopontina	Supervivencia >75% si hay resección completa
Teratoide/rabdoide atípico	>5 (10-15% de tumores malignos del lactante)	Igual que en el meduloblastoma, pero principalmente en lactantes; a menudo se asocia a debilidad facial y estrabismo	Igual que en el meduloblastoma, pero a menudo con extensión más lateral	Supervivencia ≤20% en lactantes

Adaptada de Packer RJ, MacDonald T, Vezina G: Central nervous system tumors, *Pediatr Clin North Am* 55:121-145, 2008.

Tabla 524.4 Tumores cerebrales supratentoriales pediátricos con características clave en neuroimagen

TUMOR	CARACTERÍSTICAS CLAVE
TUMORES DE CÉLULAS GLIALES	
Astrocitoma pilocítico	Tumor primario más común en los niños Excelente pronóstico Quístico con nódulo mural o masa sólida con realce Falta de un edema vasogénico significativo
Astrocitoma difuso	Mucho menos común en los niños que en los adultos Relativamente mal definido sin captación de contraste La desdiferenciación rara vez se ve en los niños
Astrocitoma anaplásico	Márgenes mal delimitados No hay hemorragia o necrosis Normalmente no hay captación del contraste
Glioblastoma	Raro en los niños Captación heterogénea Necrosis y edema peritumoral marcado
Tumor subependimal de células gigantes	Asociado con el complejo de esclerosis tuberosa Captación ávida Prácticamente siempre en un ventrículo lateral cerca del foramen de Monro
Xantoastrocitoma pleomorfo	Casi siempre supratentorial Los componentes sólidos muestran una captación ávida Ubicación periférica adyacente a la superficie meníngea
Tumores oligodendrogliales	Corteza expandida relativamente bien circunscrita El realce y la calcificación son menos comunes que en los adultos Se encuentra a menudo alto el VSC en tumores de bajo grado
Ependimoma	La mitad de los tumores supratentoriales son parenquimatosos Mayor incidencia de quistes que los infratentoriales Calcificaciones, hemorragias y captación no homogénea Los valores de la CDA son generalmente más altos que los de los tumores embrionarios
Glioma angiocéntrico	Lesiones corticales superficiales La hiperintensidad en T1 es una característica, pero poco frecuente Normalmente no hay captación del contraste
TUMORES NEURONALES Y NEURONALES-GLIALES MIXTOS	
Ganglioglioma	Más común en los lóbulos temporales Masas mixtas quísticas y sólidas con nódulo ávidamente realzado Las calcificaciones son comunes
Tumores infantiles desmoplásicos	Muy raro, normalmente a los 18 meses de edad o menos Predominantemente quístico con nódulos sólidos localizados cerca de la corteza Los componentes sólidos pueden mostrar valores bajos de CDA aunque sean benignos
Tumores neuroepiteliales disembrioplásicos	Con base cortical, favorece los lóbulos temporales 30% asociado a la displasia cortical Puede tener un aspecto burbujeante característico Rara vez puede tener un realce nodular o en forma de anillo
TUMORES EMBRIONARIOS	
Tumores embrionarios no especificados de otra manera	Normalmente en niños <5 años de edad Grande al presentarse con poco edema circundante Realce del contraste intenso y heterogéneo Valores de CDA bajos
Tumor rabdoide teratoide atípico	10% de los tumores del SNC en niños <12 meses de edad Neoplasias agresivas poco frecuentes Grande y predominantemente sólido con un mínimo edema Las calcificaciones, hemorragias y quistes son comunes Mejora de moderada a marcada y valores bajos de CDA

CDA, coeficiente de difusión aparente; SNC, sistema nervioso central; VSC, volumen sanguíneo cerebral.
De Zamora C, Huisman TAGM, Izbudak I: Supratentorial tumors in pediatric patients, *Neuroimag Clin North Am* 27:39-67, 2017, pp. 55-56.

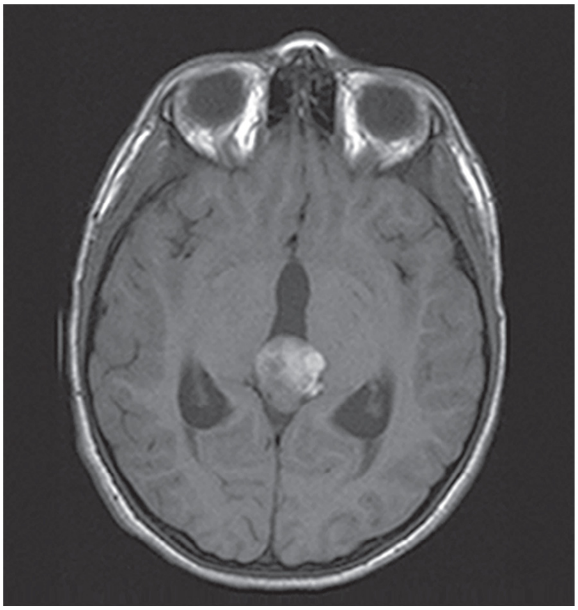

Fig. 524.3 Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un niño de 10 años con un tumor mixto de células germinales en la región pineal, con pubertad precoz, cefaleas y elevación de α-fetoproteína y de gonadotropina coriónica humana β en suero y en líquido cefalorraquídeo.

diagnosticados recientemente y signos de HIC, la PL se retrasa por lo general hasta la cirugía o la colocación de una derivación.

TUMORES ESPECÍFICOS

La tabla 524.5 nos proporciona una clasificación de los tumores del SNC.

Astrocitomas

Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de tumores que representan aproximadamente el 40% de los cánceres pediátricos del SNC. Estos tumores se localizan en distintas regiones del SNC.

Los **astrocitomas de bajo grado (ABG)** son el grupo predominante de astrocitomas en la infancia, y se caracterizan por una evolución clínica lenta. El **astrocitoma pilocítico (AP)** es el astrocitoma más frecuente en los niños, supone aproximadamente el 20% de todos los tumores cerebrales. Si se aplican las características anatomoclínicas de la clasificación de la OMS, el AP se clasifica como un tumor de grado I. Aunque el AP puede localizarse en cualquier región del SNC, la localización típica es el cerebelo y la vía óptica (fig. 524.4). El hallazgo neurorradiológico característico, pero no exclusivo del AP, es la presencia de un nódulo que realza el contraste en el interior de la pared de una masa quística. Los hallazgos microscópicos son un aspecto bifásico de haces de tejido fibrilar compacto entremezclados con zonas esponjosas microquísticas. La presencia de **fibras de Rosenthal** (masas condensadas de filamentos gliales en las zonas compactas) con bajo potencial mitótico ayuda a hacer el diagnóstico. Un porcentaje pequeño de estos tumores pueden progresar con diseminación leptomeníngea, sobre todo los localizados en la región de la vía óptica, y de forma muy infrecuente presentan transformación maligna en un tumor más agresivo. Un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con neurofibromatosis

Tabla 524.5 Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central (SNC)

Tumor	Código
TUMORES OLIGODENDROGLIALES Y ASTROCITOMA DIFUSO	
Astrocitoma difuso, IDH mutante	9400/3
Astrocitoma gemistocítico, IDH mutante	9411/3
Astrocitoma difuso, tipo IDH salvaje	9400/3
Astrocitoma difuso, NOS	9400/3
Astrocitoma anaplásico, IDH mutante	9401/3
Astrocitoma anaplásico, tipo IDH salvaje	9401/3
Astrocitoma anaplásico, NOS	9401/3
Glioblastoma, tipo IDH salvaje	9440/3
Glioblastoma de células gigantes	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Glioblastoma epitelial	9440/3
Glioblastoma, mutante de IDH	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Glioma de línea media difusa, H3 K27M mutante	9385/3*
Oligodendroglioma, mutante de IDH y codificado en 1p/19q	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Oligodendroglioma anaplásico, mutante de IDH y codificado en 1p/19q	9451/3
Oligodendroglioma anaplásico, NOS	9451/3
Oligoastrocitoma, NOS	9382/3
Oligoastrocitoma anaplásico, NOS	9382/3
OTROS ASTROCITOMAS	
Astrocitoma pilocítico	9421/1
Astrocitoma pilomixoide	9425/3
Astrocitoma subependimal de células gigantes	9384/1
Xantoastrocitoma pleomórfico	9424/3
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	9424/3
TUMORES EPENDIMARIOS	
Subependimoma	9383/1
Ependimoma mixopapilar	9394/1
Ependimoma	9391/3
Ependimoma papilar	9393/3
Ependimoma de células claras	9391/3
Ependimoma tanicítico	9391/3
Ependimoma, fusión *RELA* positiva	9393/3*
Ependimoma anaplásico	9392/3
OTROS GLIOMAS	
Glioma cordoide del tercer ventrículo	9444/1
Glioma angiocéntrico	9431/1
Astroblastoma	9430/3
TUMORES DEL PLEXO COROIDEO	
Papiloma del plexo coroideo	9390/0
Papiloma atípico del plexo coroideo	9390/1
Carcinoma del plexo coroideo	9390/3
TUMORES NEURONALES Y MIXTOS NEURONALES-GLIALES	
Tumor neuroepitelial disembrioplásico	9413/0
Gangliocitoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Ganglioglioma anaplásico	9505/3
Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	9493/0
Astrocitoma y ganglioglioma infantil desmoplásico	9412/1
Tumor papilar glioneuronal	9509/1
Tumor glioneuronal de formación de rosetas	9509/1
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso	
Neurocitoma central	9506/1
Neurocitoma extraventricular	9506/1
Liponeurocitoma cerebeloso	9506/1
Paraganglioma	8693/1
TUMOR DE LA GLÁNDULA PINEAL	
Pineocitoma	9361/1
Tumor pineal parenquimal de diferenciación intermedia	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Tumor papilar de la región pineal	9395/3
TUMORES EMBRIONARIOS	
Meduloblastoma, genéticamente definido	
Meduloblastoma, WNT activado	9475/3*
Meduloblastoma, SHH activado y *TP53* mutado	9476/3*
Meduloblastoma, SHH activado y TP53 salvaje	9471/3
Meduloblastoma, no WNT/no SHH	9477/3*
Meduloblastoma, grupo 3	
Meduloblastoma, grupo 4	
Meduloblastoma, histológicamente definido	
Meduloblastoma, clásico	9470/3
Meduloblastoma, dermoplásico/nodular	9471/3
Meduloblastoma, con nodularidad extensiva	9471/3
Meduloblastoma, células grandes/anaplásico	9474/3
Meduloblastoma, NOS	9470/3
Tumor embrionario con rosetas laminadas, C19MC alterado	9478/3*
Tumor embrionario con rosetas laminadas, NOS	9478/3
Meduloepitelioma	9478/3
Neuroblastoma del SNC	9500/3
Ganglioneuroblastoma del SNC	9490/3
Tumor embrionario del SNC, NOS	9473/3
Teratoide atípico/tumor rabdoide	9508/3
Tumor embrionario del SNC con características rabdoides	9508/3
TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES	
Schwannoma	9560/0
Schwannoma celular	9560/0
Schwannoma plexiforme	9560/0
Schwannoma melanótico	9560/1
Neurofibroma	9540/0
Neurofibroma atípico	9540/0
Neurofibroma plexiforme	9550/0
Perineurioma	9571/0
Tumores de la vaina del nervio híbrido	
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	9540/3
Epitelioide MPNST	9540/3
MPNST con diferenciación perineural	9540/3
MENINGIOMAS	
Meningioma	9530/0
Meningioma meningotelial	9531/0
Meningioma fibroso	9532/0
Meningioma de transición	9537/0
Meningioma psamomatoso	9533/0
Meningioma angiomatoso	9534/0
Meningioma microquístico	9530/0
Meningioma secretor	9530/0
Meningioma rico en linfoplasmocitos	9530/0
Meningioma metaplásico	9530/0
Meningioma cordoide	9538/1
Meningioma de células claras	9538/1
Meningioma atípico	9539/1
Meningioma papilar	9538/3
Meningioma rabdoide	9538/3
Meningioma anaplásico (maligno)	9530/3
TUMORES MESENQUIMALES, NO MENINGOTELIALES	
Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma**	
Grado 1	8815/0
Grado 2	8815/1
Grado 3	8815/3
Hemangioblastoma	9161/1
Hemangioma	9120/0
Hemangioendotelioma epitelial	9133/3
Angiosarcoma	9120/3
Sarcoma de Kaposi	9140/3
Sarcoma de Ewing/TNEP	9364/3
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Hibernoma	8880/0
Liposarcoma	8850/3
Fibromatosis de tipo desmoide	8821/1

Tabla 524.5 Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central (SNC) *(cont.)*

Tumor	Código
Miofibroblastoma	8825/0
Tumor miofibroblástico inflamatorio	8825/1
Histiocitoma fibroso benigno	8830/0
Fibrosarcoma	8810/3
Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno	8802/3
Leiomioma	8890/0
Leiomiosarcoma	8890/3
Rabdomioma	8900/0
Rabdomiosarcoma	8890/3
Condroma	9220/0
Condrosarcoma	9220/3
Osteoma	9180/0
Osteocondroma	9210/0
Osteosarcoma	9180/3
TUMORES MELANOCÍTICOS	
Melanocitosis meníngea	8728/0
Melanocitoma meníngeo	8728/1
Melanoma meníngeo	8720/3
Melanomatosis meníngea	8728/3
LINFOMAS	
Linfoma difuso de células B grandes del SNC	9680/3
Linfomas del SNC asociados a la inmunodeficiencia	
Linfoma difuso de células B grandes relacionado con el SIDA	
Linfoma difuso de células B grandes positivo para el VEB, NOS	
Granulomatosis linfomatoide	9766/1
Linfomas de células B de bajo grado del SNC	
Linfomas de células T y NK/T del SNC	
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo	9714/3
Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo	9702/3
TUMORES HISTIOCÍTICOS	
Histiocitosis de células de Langerhans	9751/3
Enfermedad de Erdheim-Chester	9750/1
Enfermedad de Rosai-Dorfman	
Xantogranuloma juvenil	
Sarcoma histiocítico	9755/3
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES	
Germinoma	9064/3
Carcinoma embrionario	9070/3
Tumor del saco vitelino	9071/3
Coriocarcinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Teratoma maduro	9080/0
Teratoma inmaduro	9080/3
Teratoma con transformación maligna	9084/3
Tumor mixto de células germinales	9085/3
TUMOR DE LA REGIÓN SELAR	
Craneofaringioma	9350/1
Craneofaringioma adamantinomatoso	9351/1
Craneofaringioma papilar	9352/1
Tumor de células granulares de la región selar	9582/0
Pituitoma	9432/1
Oncocitoma de células fusiformes	8290/0
TUMORES METASTÁSICOS	

Los códigos morfológicos son de la *Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología* (ICD-O) (742A). El comportamiento tumoral se codifica /0 para los tumores benignos; /1 para comportamiento no especificado, límite o incierto; /2 para carcinoma *in situ* y neoplasia intraepitelial de grado III; y /3 para tumores malignos. La clasificación se modifica con respecto a la anterior clasificación de la OMS, teniendo en cuenta los cambios en nuestra comprensión de estas lesiones. Las entradas en *cursiva* son provisionales, es decir, el Grupo de Trabajo de la OMS pensó que no había suficiente evidencia para reconocerlas como entidades de enfermedad distintas en este momento.
*Estos nuevos códigos fueron aprobados por el Comité CIIC/OMS para la CIE-O.
**Clasificación según la Clasificación de la OMS de Tumores de Tejidos Blandos y Huesos de 2013.
NOS, no se especifica lo contrario.
Adaptada de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system,* 2016, International Agency for Research on Cancer, France.

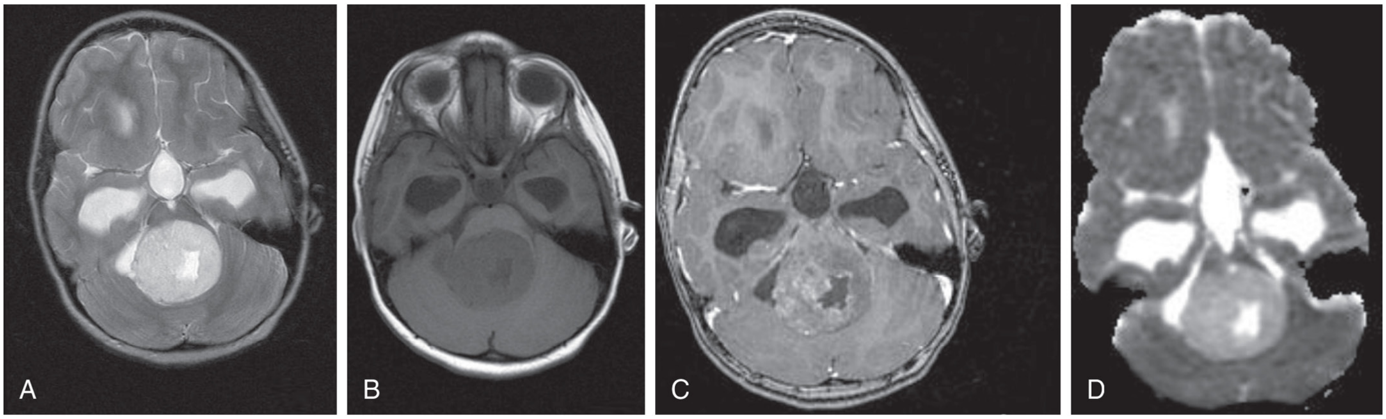

Fig. 524.4 Imágenes de RM en una niña de 5 años que presentaba dolor de cabeza y vómitos. Hay un tumor sólido de la línea media, con componentes quísticos que comprometen el vermis cerebeloso. En la imagen ponderada en T2 **(A),** en las imágenes ponderadas en T1 sin contraste **(B)** y con contraste **(C),** es difícil sugerir el diagnóstico correcto. Mirando el mapa del CDA **(D),** no se observa ninguna restricción, lo que es más coherente con un astrocitoma pilocítico. *(De Lequin M, Hendrikse J: Advanced MR imaging in pediatric brain tumors, clinical applications,* Neuroimag Clin North Am *27:167-190, 2017, Fig. 1, p. 169.)*

tipo 1 (incidencia del 15%) es la presencia de un AP del nervio óptico y de la región del quiasma óptico. El AP presenta activación de la vía MAPK en forma de fusión de *BRAF* o duplicación y de forma menos frecuente mutación de *BRAF (V600E)*. Otros tumores infantiles de bajo grado con características clinicopatológicas parecidas a las del AP son el xantoastrocitoma polimorfo, el astrocitoma polimixoide y el astrocitoma de células gigantes subependimario.

El segundo astrocitoma más frecuente es el **astrocitoma difuso (AD),** que consiste en un grupo de tumores caracterizados por infiltración difusa de células tumorales entremezclada con tejido nervioso normal. El AD representa el 15% de los tumores cerebrales, y junto con el de tipo fibrilar son los más comunes en niños. En el análisis histológico se observa que estos tumores de bajo grado tienen más celularidad, con pocas formas mitóticas, polimorfismo nuclear y microquistes. Pueden presentarse en cualquier lugar del SNC, con predilección por la localización supratentorial (fig. 524.5). El hallazgo de RM característico es la ausencia de realce con contraste. Las anomalías genéticas moleculares observadas en los AD son mutaciones de *P53* y sobreexpresión del receptor α del factor de crecimiento

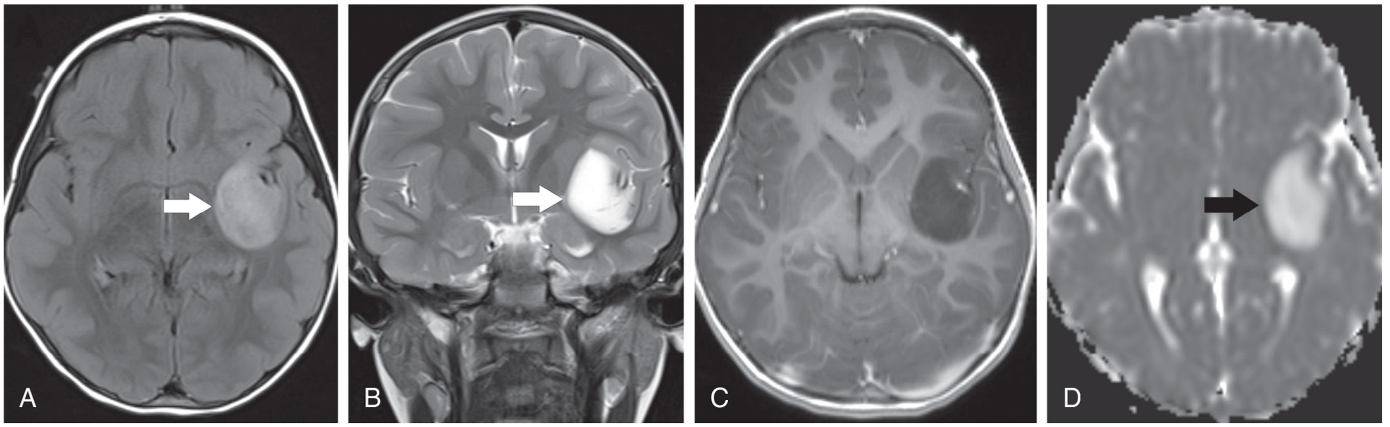

Fig. 524.5 Astrocitoma difuso. **A,** El FLAIR axial muestra una masa infiltrante y expansiva en la ínsula izquierda y el lóbulo temporal *(flecha).* **B,** La imagen de RM ponderada por T2 muestra que la lesión es muy brillante *(flecha).* **C,** La imagen de RM ponderada por el contraste axial T1 muestra que la masa es marcadamente hipointensa y no se realza. **D,** La masa tiene una señal alta en el mapa del coeficiente de difusión aparente, de acuerdo con su bajo grado. *(De Zamora C, Huisman TAGM, Izbudak I: Supratentorial tumors in pediatric patients,* Neuroimag Clin North Am *27:39-67, 2017, Fig. 4, p. 44.)*

derivado de las plaquetas. La evolución de un AD a astrocitoma maligno se asocia a adquisición acumulativa de múltiples anomalías moleculares. Se ha detectado una sobreactivación de la vía MAPK en el AD en la forma de mutación de *BRAF* en *V600E* y duplicación de FGFR1.

El **astrocitoma pilomixoide** se localiza con más frecuencia en la región hipotalámica/quiasma óptico y tiene un riesgo alto de diseminación local y al LCR. Este astrocitoma afecta a niños y a lactantes. Se clasifica como tumor de grado II según la OMS.

El **enfoque clínico** de los ABG se centra en un método multifactorial que comprende cirugía como tratamiento principal además de radioterapia y quimioterapia. La resección quirúrgica completa consigue una supervivencia global (SG) del 80-100%. En pacientes con resección parcial, la SG es del 50-95%, según la localización anatómica del tumor. En los pacientes con resección parcial del tumor y estado neurológico estable, el método actual es hacer un seguimiento intensivo mediante exploración y pruebas de imagen. Si hay signos de progresión, puede estar indicada una segunda resección quirúrgica. En los pacientes en los que la segunda resección no ha sido factible o completa, es útil la radioterapia. La radioterapia se aplica al lecho tumoral con una dosis acumulativa total de 50-55 Gy. Las técnicas quirúrgicas modernas y las nuevas técnicas de radioterapia, como la radiación con haz de protones, pueden tener un efecto favorable en la supervivencia y en el resultado clínico de estos pacientes. El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los ABG está evolucionando. Debido a los problemas de morbilidad por radioterapia en niños pequeños, se han evaluado varios protocolos de quimioterapia, especialmente en menores de 10 años. Es infrecuente una respuesta completa a la quimioterapia. Sin embargo, estos protocolos han logrado un control prolongado de la enfermedad en el 70-100% de los pacientes. Los pacientes con tumores en la línea media en la región hipotalámica/quiasma óptico evolucionan peor (fig. 524.6). En conjunto, los distintos protocolos de quimioterapia han permitido retrasar, o incluso evitar, la radioterapia. Los fármacos utilizados en quimioterapia, solos o combinados, son: carboplatino, vincristina, lomustina, procarbazina, temozolamida y vinblastina. La observación es el método apropiado de enfoque clínico en pacientes seleccionados con ABG biológicamente inactivos (neurofibromatosis tipo 1 y astrocitoma mesencefálico). *Los astrocitomas asociados a esclerosis tuberosa responden al everolimús* (inhibidor de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos mTOR).

Los **astrocitomas malignos** son mucho menos frecuentes en los niños y en los adolescentes que en los adultos, y representan el 7-10% de todos los tumores cerebrales en la infancia. Dentro de este grupo, el **astrocitoma anaplásico** (grado III de la OMS) (fig. 524.7) es más frecuente que el **glioblastoma multiforme** (grado IV de la OMS) (fig. 524.8). La histopatología del astrocitoma anaplásico muestra más celularidad que los ABG, con atipia celular y nuclear, y presencia de mitosis. Los hallazgos histopatológicos característicos en el glioblastoma multiforme son: celularidad densa, índice mitótico alto, proliferación microvascular y focos de necrosis tumoral. Los patrones de metilación del ADN en todo el genoma han identificado cinco subgrupos moleculares de glioma pediátrico de alto grado, estos subgrupos parecen tener distintos orígenes celulares y conductores biológicos.

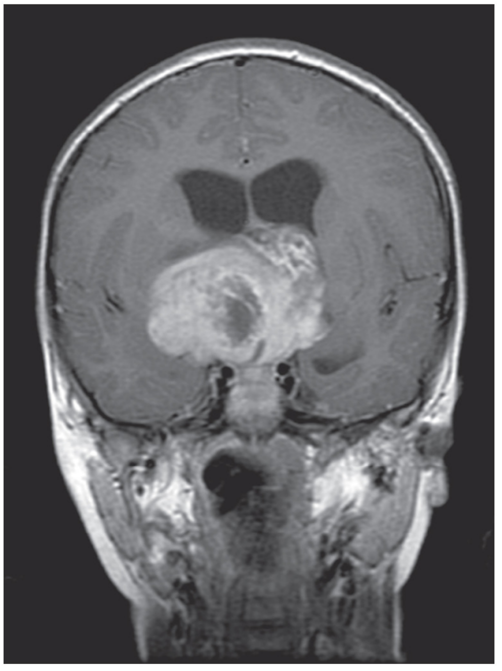

Fig. 524.6 Imagen frontal con contraste con gadolinio de un astrocitoma pilocítico juvenil quístico en la región supraselar de un niño de 4 años con pérdida de visión y cefaleas.

Las alteraciones genéticas comunes incluyen mutaciones genéticas en la histona *H3.3 o H3.1, P53* y *BRAF*, además de amplificaciones focales del oncogén (*PDGFRA* y *EGFR*) y eliminaciones de genes supresores de tumores (*CDKN2A* y *CDKN2B*).

Todavía no se han definido los métodos terapéuticos óptimos para los astrocitomas malignos. El tratamiento de referencia sigue siendo la resección quirúrgica seguida de radioterapia del campo afectado. Un estudio sobre el glioblastoma en adultos mostró mayor supervivencia con la temozolomida durante la radioterapia y después de esta que solo con radioterapia. Los métodos terapéuticos actuales incorporan fármacos antineoplásicos nuevos con radioterapia. La participación en un estudio clínico puede ser la mejor opción terapéutica en estos tumores en los que la terapia de referencia es poco efectiva. La inmunoterapia con linfocitos T receptores de antígenos quiméricos que se dirigen al receptor de interleucina 13 del antígeno tumoral α parece ser prometedora como tratamiento para los glioblastomas.

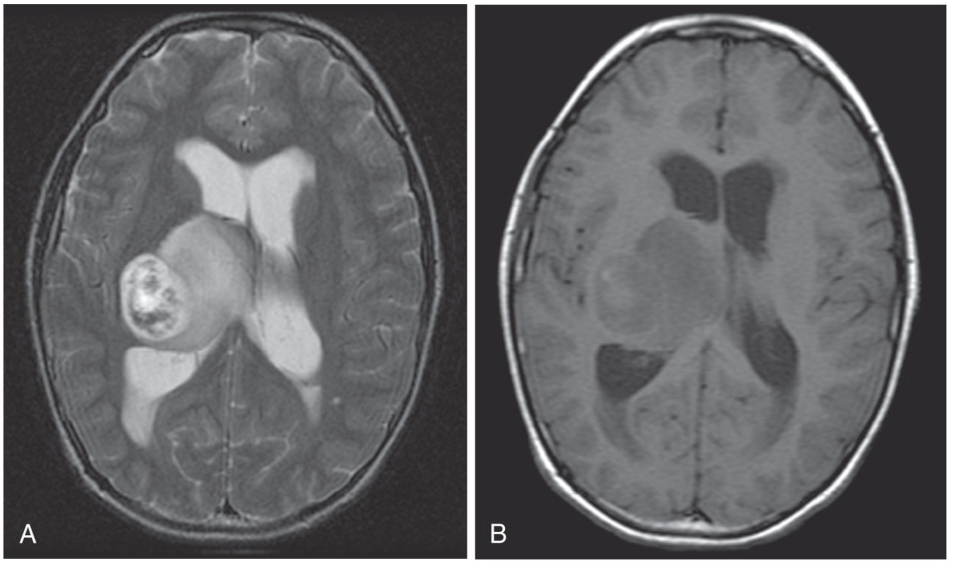

Fig. 524.7 **A,** Imagen axial de RM en T2 sin contraste de un astrocitoma de grado III en el tálamo derecho en la que se observa hiperintensidad difusa y una zona de formación de un quiste necrótico. **B,** Imagen axial de RM en T1 con gadolinio en la que se observa un ligero realce e hipodensidad del astrocitoma de grado III en el tálamo. Este niño de 14 años presentaba parestesias y debilidad en el brazo y en la pierna derechos y cefaleas en el lado derecho.

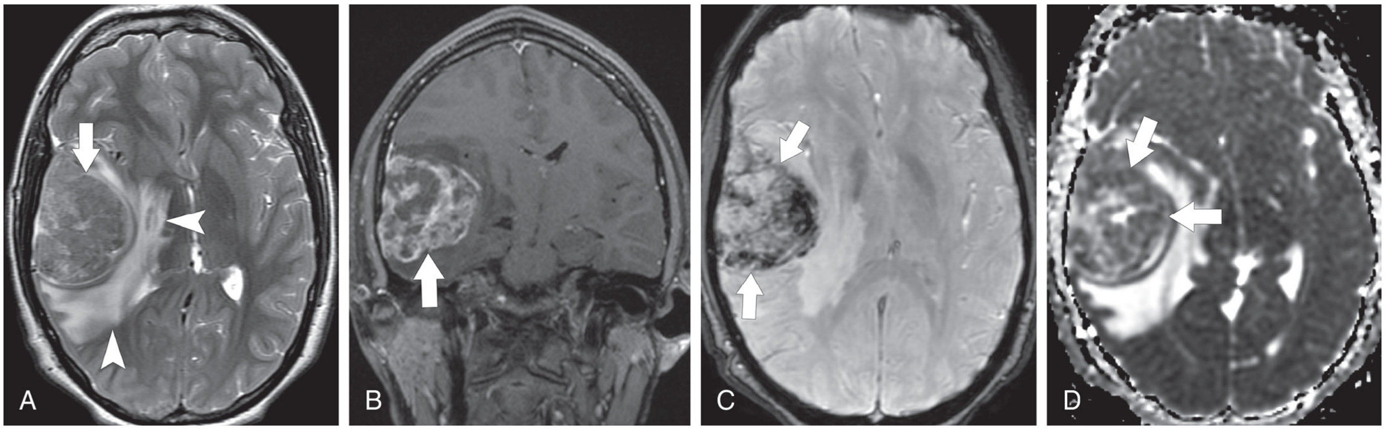

Fig. 524.8 Glioblastoma. **A,** La imagen de RM ponderada por T2 muestra una masa heterogénea que es predominantemente hipointensa en la corteza y está relativamente bien circunscrita *(flecha)*. Se observa un moderado edema peritumoral *(puntas de flecha)*. **B,** Imagen de RM ponderada por T1 poscontraste coronal heterogénea pero con un ávido realce en toda la masa *(flecha)*. **C,** La imagen de RM axial muestra áreas de mayor susceptibilidad dentro del tumor causadas por la hemorragia *(flechas)*. **D,** El mapa del coeficiente de difusión aparente muestra una señal baja dentro de la lesión, de acuerdo con la difusión restringida *(flechas)*. *(De Zamora C, Huisman TAGM, Izbudak I: Supratentorial tumors in pediatric patients,* Neuroimag Clin North Am *27:39-67, 2017, Fig. 7, p. 47.)*

Los **oligodendrogliomas** son tumores infrecuentes en la infancia. Estos tumores infiltrantes se localizan de manera predominante en la corteza cerebral y se originan en la sustancia blanca. A nivel histológico, los oligodendrogliomas consisten en células redondas con citoplasma escaso y microcalcificaciones. La observación de una **masa cortical calcificada** en la TC de un paciente con convulsiones es indicativa de oligodendroglioma. Los métodos terapéuticos son parecidos a los empleados en los astrocitomas infiltrantes.

Tumores ependimarios

Los tumores ependimarios se originan en el revestimiento ependimario del sistema ventricular. El **ependimoma** (grado II de la OMS) es el más frecuente, supone el 10% de los tumores en la infancia. Alrededor del 70% de los ependimomas en la infancia se localizan en la fosa posterior. La media de edad de los pacientes es de 6 años, con un 40% de los casos aproximadamente en menores de 4 años. La incidencia de diseminación leptomeníngea se aproxima al 10%. La presentación clínica puede ser gradual y depende a menudo de la localización del tumor. La RM muestra un tumor circunscrito con patrones variables y complejos de realce con gadolinio, con o sin estructuras quísticas (fig. 524.9). Por lo general, estos tumores no son invasivos, se extienden a la luz ventricular y/o desplazan estructuras normales, en ocasiones con una hidrocefalia obstructiva considerable. Las características histológicas son pseudorrosetas perivasculares, rosetas ependimarias, morfología nuclear monomorfa y algunos focos de necrosis sin empalizada.

Otros subtipos histológicos son el **ependimoma anaplásico** (grado III de la OMS), mucho menos frecuente en la infancia y caracterizado por un índice mitótico alto y signos histológicos de proliferación microvascular y necrosis en pseudoempalizada. El **ependimoma mixopapilar** (grado I de la OMS) es un tumor de crecimiento lento originado en el filum terminal y en el cono medular, y puede ser un subtipo biológicamente diferente. Los estudios preliminares indican que existen subtipos de ependimoma genéticamente distintos, como refleja la asociación entre alteraciones en el gen *NF2* y el ependimoma medular espinal.

La cirugía es la modalidad terapéutica principal y la *extensión de la resección quirúrgica* es un factor pronóstico importante. Los otros dos factores pronósticos principales son: la edad, de manera que los niños más pequeños

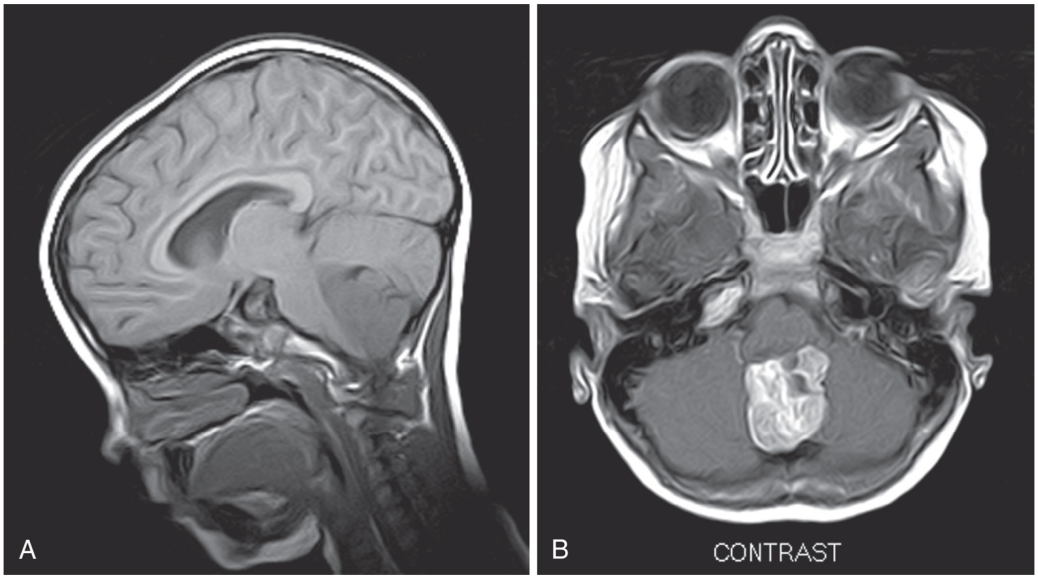

Fig. 524.9 **A,** Imagen sagital de RM en T1 de un paciente de 6 años con un ependimoma en la que se observa una masa hipointensa en el cuarto ventrículo que comprime el tronco encefálico. **B,** Imagen axial de RM en T1 con gadolinio de un ependimoma en la que se aprecia una masa con realce en el interior del cuarto ventrículo.

tienen peor pronóstico, y la localización del tumor, de modo que la localización en la fosa posterior, frecuente en los niños pequeños, se asocia a peor pronóstico. La cirugía como único tratamiento no suele ser curativa. La terapia multimodal con radioterapia y cirugía logra una supervivencia a largo plazo aproximadamente del 40% si se consigue una resección macroscópica total del ependimoma. La recidiva es predominantemente local. La utilidad de la quimioterapia en una terapia multimodal no está todavía clara. En la actualidad, la investigación se dedica a identificar la dosis de radiación óptima, aspectos quirúrgicos como las reintervenciones de inspección después de la quimioterapia y una evaluación adicional de los fármacos antineoplásicos antiguos y nuevos. Los patrones de metilación del ADN en todo el genoma han identificado nueve subgrupos moleculares en estos tumores, a través de tres compartimentos anatómicos: supratentorial (ST), fosa posterior (FP) y localizaciones espinales. Se han identificado dos subgrupos (A y B) de ependimoma de FP con características moleculares y clínicas distintas, y actualmente se está evaluando el uso de quimioterapia dirigida contra estos subtipos.

Tumores del plexo coroideo

Los tumores del plexo coroideo suponen el 2-4% de los tumores del SNC en la infancia. Son los tumores más frecuentes del SNC en menores de 1 año y suponen el 10-20% de los tumores del SNC en lactantes. Estos tumores son neoplasias epiteliales intraventriculares originadas en el plexo coroideo. Los niños presentan signos y síntomas de HIC. Los lactantes pueden presentar macrocefalia y déficits neurológicos focales. En los niños, la mayoría de estos tumores son supratentoriales en los ventrículos laterales.

El grupo de tumores del plexo coroideo comprende los **papilomas del plexo coroideo** (grado I de la OMS), los **papilomas del plexo coroideo atípicos** (grado II de la OMS) y los **carcinomas del plexo coroideo** (grado III de la OMS). El papiloma del plexo coroideo, el más frecuente de este grupo, es una lesión circunscrita con calcificación focal en las pruebas de neuroimagen. El carcinoma del plexo coroideo es un tumor maligno con potencial metastásico en vías del LCR. Este cáncer tiene las características histológicas siguientes: polimorfismo nuclear, índice mitótico alto, necrosis y alta densidad celular. La RM normalmente muestra una gran masa intraventricular e hiperdensa, que aumenta su captación con el contraste con edema peritumoral, hemorragia e hidrocefalia. El supresor tumoral p53 está crucialmente involucrado en la biología de este cáncer y puede contribuir al comportamiento agresivo del tumor. Los datos moleculares subclasifican los tumores del plexo coroideo en tres subgrupos distintos, con diferentes aberraciones moleculares y resultados clínicos. Estos tumores están asociados con el **síndrome de Li-Fraumeni.**

Después de una resección quirúrgica completa, la frecuencia de curación del papiloma del plexo coroideo se acerca al 100%, mientras que el porcentaje de curación del carcinoma del plexo coroideo es del 20-40%. Los estudios publicados indican que la radioterapia y/o la quimioterapia pueden llegar a controlar mejor la enfermedad en el carcinoma del plexo coroideo.

Tumores embrionarios

Los tumores embrionarios o **tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP)** son el grupo más frecuente de tumores *malignos* del SNC en la infancia y representan aproximadamente el 20% de los tumores del SNC pediátricos. Tienen potencial metastásico en el SNC y fuera de él. Este grupo comprende meduloblastoma, TNEP supratentorial, ependimoblastoma, meduloepitelioma y tumor rabdoide/teratoide atípico, todos con una clasificación histológica de grado IV de la OMS.

El **meduloblastoma** supone el 90% de los tumores embrionarios del SNC y es un tumor cerebeloso que predomina en el sexo masculino, con una media de edad de 5-7 años (tabla 524.6). La TC y la RM ponen de manifiesto una masa realzada con contraste, sólida y homogénea en la fosa posterior que obstruye el cuarto ventrículo y produce hidrocefalia (fig. 524.10). Hasta el 30% de los pacientes con meduloblastoma presentan signos de diseminación leptomeníngea en las pruebas de neuroimagen. Entre los diversos tipos histológicos de este tumor, el más frecuente es una lámina monomorfa de células indiferenciadas clásicamente definidas como redondas, azules y pequeñas. La diferenciación neuronal es más frecuente en estos tumores y se caracteriza histológicamente por la presencia de rosetas de Homer Wright y por inmunopositividad para sinaptofisina. La variante anaplásica suele ser más agresiva y puede estar asociada a peor pronóstico. Los pacientes presentan signos y síntomas de HIC (cefalea, náuseas, vómitos, cambios del estado mental e hipertensión) y de disfunción cerebelosa (ataxia, desequilibrio y dismetría). La evaluación clínica de estadificación comprende RM del encéfalo y la médula espinal, tanto preoperatoria como postoperatoria, y PL después de corregir la HIC. El sistema de **estadificación de Chang,** basado originalmente en información quirúrgica, se ha modificado para incorporar información de neuroimagen para identificar las categorías de riesgo. Las características clínicas con relevancia pronóstica uniforme son: edad en el momento del diagnóstico, extensión de la enfermedad y extensión de la resección quirúrgica. Los pacientes menores de 4 años tienen peor pronóstico, en parte por una incidencia más alta de enfermedad diseminada en el momento de la presentación y por los métodos terapéuticos menos intensivos utilizados en el pasado. Los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (M mayor de 0), incluidos los que tengan solo resultado citológico positivo en LCR (M1), tienen un pronóstico mucho

Tabla 524.6 Resumen de los diagnósticos más comunes de meduloblastoma integrado, con sus correlatos clínicos

PERFIL GENÉTICO	HISTOLOGÍA	PRONÓSTICO
Meduloblastoma, WNT activado	Clásico	Tumor de bajo riesgo; se encuentra morfología clásica en casi todos los tumores con WNT activado
	Células grandes/anaplásico (muy raro)	Tumor con clinicopatología de significado incierto
Meduloblastoma, SHH activado, *TP52* mutado	Clásico	Tumor de alto riesgo poco común
	Células grandes/anaplásico	Tumor de alto riesgo; prevalente en niños de entre 7-17 años
	Dermoplásico/nodular (muy raro)	Tumor con clinicopatología de significado incierto
Meduloblastoma, SHH activado, *TP53* salvaje	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Tumor con clinicopatología de significado incierto
	Dermoplásico/nodular	Tumores de bajo riesgo en lactantes; prevalentes en lactantes y adultos
	Nodularidad extensa	Tumores de bajo riesgo en lactantes
Meduloblastoma, no WNT/no SHH, grupo 3	Clásico	Tumor de riesgo estándar
	Células grandes/anaplásico	Tumor de alto riesgo
Meduloblastoma, no WNT/no SHH, grupo 4	Clásico	Tumores de riesgo estándar; se encuentra morfología clásica en la mayoría de tumores del grupo 4
	Células grandes/anaplásico	Tumores con clinicopatología de significado incierto

Adaptada de Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system,* 2016, International Agency for Research on Cancer, France.

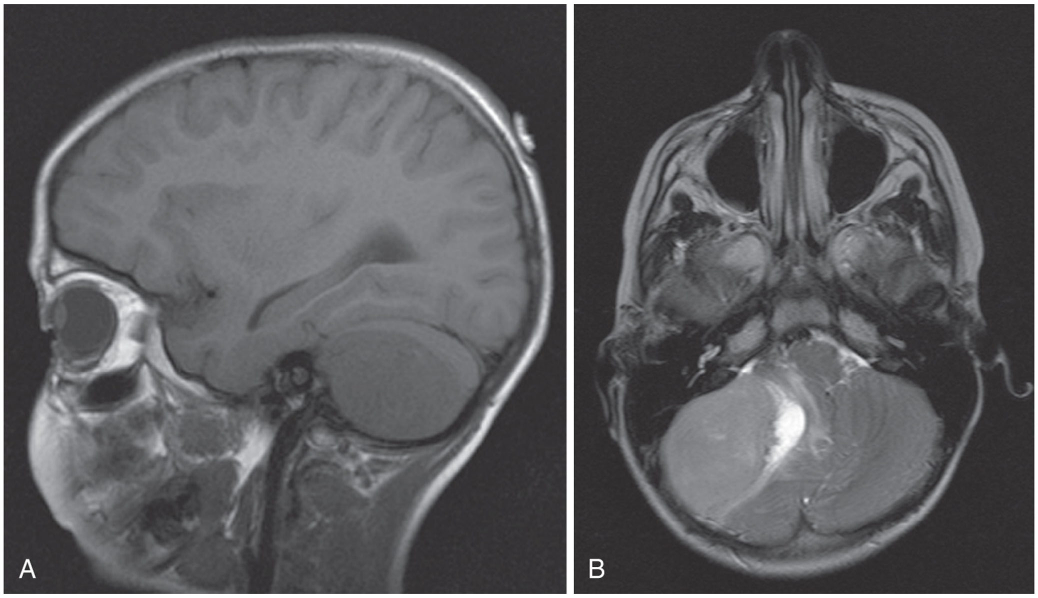

Fig. 524.10 A, Imagen sagital de RM en T1 con una masa hipointensa en el hemisferio cerebeloso de un niño de 6 años con una variante desmoplásica de meduloblastoma. **B,** La imagen de RM axial en T2 del mismo niño muestra una masa hiperintensa en el hemisferio cerebeloso.

peor que los que no presentan diseminación (M0). Del mismo modo, los pacientes con enfermedad residual macroscópica después de la cirugía tienen peor pronóstico que aquellos en los que la cirugía logra una resección macroscópica total de la enfermedad.

Los estudios citogenéticos y genéticos moleculares han detectado varias anomalías en el meduloblastoma. La más frecuente son las deleciones del cromosoma 17p, presentes en el 30-40% de los pacientes. Estas deleciones no se asocian a mutaciones *P53.* Se ha observado que varias vías de señalización están activas en los meduloblastomas, como la vía sonic hedgehog (SHH), asociada predominantemente a las variantes desmoplásicas, y la vía WNT, que puede estar presente hasta en el 15% de los pacientes y se asocia a más supervivencia. Los estudios genómicos de integración han identificado recientemente al menos cuatro subgrupos moleculares diferentes de meduloblastoma (WNT, SHH, grupo 3 y grupo 4) con espectros transcripcionales, citogenéticos y mutacionales muy discriminados, además de características personales de los pacientes y evoluciones clínicas divergentes. Estos grupos pronósticos deben confirmarse en estudios prospectivos más amplios, aunque el grupo WNT tiene los resultados más favorables.

El tratamiento del meduloblastoma es multimodal, con la cirugía como punto de partida. El meduloblastoma es sensible tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. Los avances tecnológicos en neurocirugía, neurorradiología y radioterapia, y la confirmación de la quimioterapia como modalidad efectiva, han logrado una respuesta global favorable en el 60-70% de los pacientes. La radioterapia convencional en un meduloblastoma de riesgo normal incluye irradiación cerebroespinal con una dosis acumulada total de 24 Gy y una dosis acumulada de 50-55 Gy en el lecho tumoral. La irradiación cerebroespinal a estas dosis en menores de 3 años provoca secuelas neurológicas diferidas graves, como microcefalia, incapacidad de aprendizaje, deterioro cognitivo, disfunción neuroendocrina (fallo de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y ausencia/retraso de la pubertad) y segundos tumores. Del mismo modo, en los niños mayores puede provocar secuelas diferidas, como incapacidad de aprendizaje, disfunción neuroendocrina y/o segundos tumores.

Estas observaciones han permitido establecer los siguientes grupos de tratamiento: 1) pacientes menores de 3 años, 2) pacientes con riesgo normal mayores de 3 años con resección quirúrgica total sin diseminación de la enfermedad (M0) y 3) pacientes de riesgo alto mayores de 3 años con diseminación de la enfermedad (M mayor de 0) y/o enfermedad residual macroscópica después de la cirugía. Con este **enfoque terapéutico basado en el riesgo,** los niños con meduloblastoma de riesgo alto reciben radioterapia

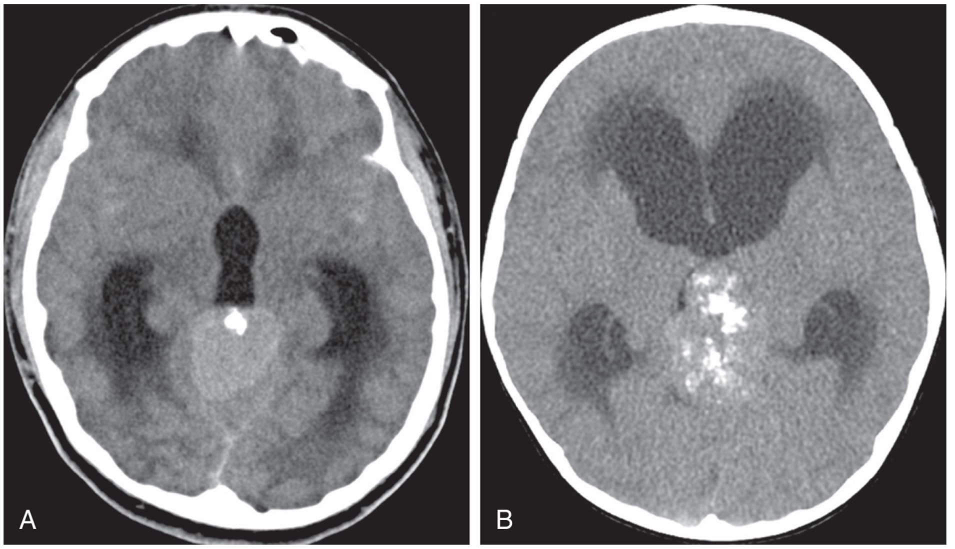

Fig. 524.11 Patrón de calcificación del tumor de células germinales y del pineoblastoma. **A,** Tumor de células germinales con aumento de la calcificación dentro de la glándula pineal por el tumor. **B,** Pineoblastoma con explosión de calcificación a lo largo de la periferia del tumor. *(De Tamrazi B, Nelson M, Bluml S: Pineal region masses in pediatric patients,* Neuroimag Clin North Am *27:85-97, 2017, Fig. 3, p. 88.)*

cerebroespinal a dosis altas (36 Gy) combinada con quimioterapia durante la radioterapia y después de esta. Dado que la dosis de radioterapia depende de la estratificación del riesgo, es fundamental una estadificación completa con RM de la columna vertebral antes de iniciar el tratamiento para aumentar las probabilidades de supervivencia.

El tratamiento de los niños pequeños (normalmente menores de 3 años) consiste en quimioterapia a dosis altas con reinfusión de células madre periféricas para evitar la radioterapia. La SG en los niños con meduloblastoma sin metástasis y resección tumoral macroscópica total se aproxima al 85%. La presencia de un tumor residual macroscópico (supervivencia del 56%) o metástasis (supervivencia del 38%) implica mal pronóstico. Se está evaluando la clasificación molecular para estratificar los grupos de riesgo y adaptar la terapia en consecuencia. Los tumores del subgrupo WNT y del grupo 4 no metastásicos son reconocidos como tumores de bajo riesgo que pueden cumplir los requisitos para una terapia reducida. Los grupos de alto riesgo se han definido como pacientes con SHH metastásico o tumores del grupo 4, en los que se está perfilando la intensificación del tratamiento.

Los **tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (TNEPS)** suponen el 2-3% de los tumores cerebrales de la infancia, principalmente en niños durante la primera década de la vida. Estos tumores tienen características histológicas parecidas al meduloblastoma y están formados por células neuroepiteliales poco diferenciadas o indiferenciadas. En el pasado, los pacientes con TNEPS tenían peor pronóstico que los pacientes con meduloblastoma después de una terapia multimodal. En los estudios clínicos recientes, los niños con TNEPS son considerados un grupo de riesgo alto y tratados con quimioterapia a dosis altas y radioterapia cerebroespinal.

El **tumor rabdoide/teratoide atípico** es un cáncer embrionario muy agresivo que predomina en menores de 5 años y que puede localizarse en cualquier región del neuroeje. La histología muestra un patrón heterogéneo de células, con células rabdoides que expresan antígeno de membrana epitelial y antígeno de neurofilamento. El patrón citogenético característico es una deleción parcial o completa del cromosoma 22q11.2 asociada a una mutación en el gen *INI1*. La relación entre esta mutación y la oncogénesis es dudosa. Aunque el pronóstico global es malo, la quimioterapia intensiva y una quimioterapia a altas dosis con rescate con células madre han mostrado una tendencia a la mejora de la supervivencia. Esta tendencia se nota más en los pacientes que se someten a una resección completa del tumor y a radiación focal. Datos más recientes sugieren ahora tres subtipos moleculares dentro de este tumor, y la respuesta favorable que se observa en algunos pacientes reafirma la heterogeneidad molecular entre los tumores.

Tumores del parénquima pineal

Los tumores del parénquima pineal son los cánceres más frecuentes en la región pineal después de los tumores de células germinales. Pertenecen a este grupo el **pineoblastoma** (fig. 524.11), que predomina en la infancia, el **pineocitoma** y los **tumores parenquimatosos pineales mixtos.** El tratamiento de este grupo de enfermedades es multimodal. Un problema considerable es la localización de estas masas y las posibles complicaciones de la intervención quirúrgica. Gracias a los avances en la técnica neuroquirúrgica y en la tecnología quirúrgica, la morbimortalidad asociada al tratamiento ha disminuido mucho. La biopsia estereotáxica de estos tumores puede ser adecuada para hacer el diagnóstico. Sin embargo, hay que valorar una resección completa de la lesión antes de aplicar un tratamiento adicional. El pineoblastoma, la variante más maligna, se considera un subgrupo de TNEPS en la infancia. Los protocolos de quimioterapia contienen cisplatino, ciclofosfamida, etopósido (VP-16), vincristina y/o lomustina. Los datos indican que la supervivencia lograda mediante quimioterapia y radioterapia combinada en los TNEPS de la región pineal se aproxima al 70% a los 5 años, parecida a la del meduloblastoma. El pineocitoma se trata por lo general mediante resección quirúrgica.

Craneofaringioma

El craneofaringioma (CF; grado I de la OMS) es un tumor frecuente en la infancia que representa el 7-10% de todos los tumores en la infancia. Se han identificado dos subtipos histológicos, CF **adamantinomatoso** y CF **papilar**, cada uno con un origen y unas alteraciones genéticas específicas. Las mutaciones *BRAF V600E* se encontraron exclusivamente en el subgrupo del CF papilar, que es un tipo común en adultos, mientras que las mutaciones *CTNNB1* se detectaron exclusivamente en el CF adamantinomatoso, que es común en niños. Los niños con CF presentan con frecuencia anomalías endocrinas (fallo de crecimiento y retraso de la maduración sexual) y/o cambios visuales (disminución de la agudeza o anomalías del campo visual). Estos tumores suelen ser grandes y heterogéneos, con componentes sólido y quístico, localizados en la región supraselar. Son poco invasivos, se adhieren al parénquima cerebral adyacente y engloban estructuras cerebrales normales. La RM demuestra el tumor sólido con estructura quística que contiene líquido de densidad intermedia, y la TC puede mostrar calcificaciones (fig. 524.12). La cirugía es el tratamiento principal y la resección macroscópica total es curativa. Existe controversia respecto a la utilidad relativa de la cirugía y de la radioterapia en tumores grandes y complejos. Debido a su localización anatómica, el CF y su tratamiento producen una morbilidad considerable (panhipopituitarismo, fallo de crecimiento, pérdida visual). La quimioterapia no es efectiva en el CF.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales del SNC forman un grupo heterogéneo y aparecen principalmente en la infancia con predominio en las estructuras de la línea media de las regiones pineal y supraselar (v. figs. 524.3 y 524.11). Representan el 3-5% de los tumores cerebrales pediátricos. La incidencia máxima de los tumores de células germinales se produ-

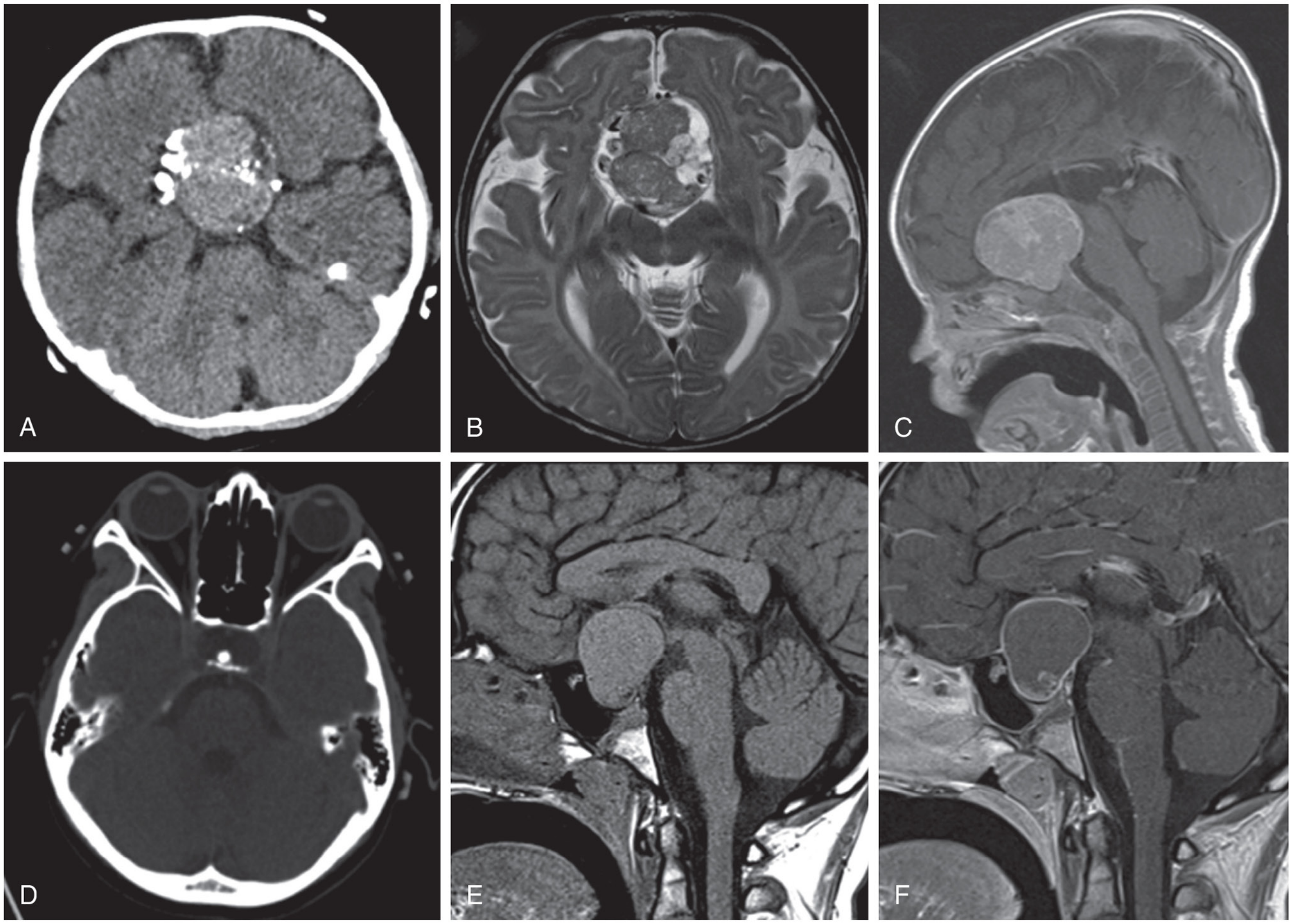

Fig. 524.12 Dos pacientes con craneofaringioma. **A-C,** El primer paciente tiene una masa predominantemente sólida selar-supraselar con calcificaciones internas, que se ven mejor en la imagen axial de la TC **(A).** La masa en T2 es predominantemente de isointensa a hipointensa y hay pocos componentes quísticos hiperintensos T2 a lo largo de la zona izquierda de la masa **(B).** Los componentes sólidos muestran captación **(C). D-F,** El segundo paciente tiene una masa selar-supraselar predominantemente quística con calcificación interna **(D),** hiperintensidad en T1 intrínseca del contenido del quiste **(E)** y un fino borde de realce poscontraste **(F).** Ambas lesiones provocan un desplazamiento posterior y superior del quiasma óptico. *(De Seeburg DP, Dremmen MHG, Huisman TAGM: Imaging of the sella and parasellar region in the pediatric population,* Neuroimag Clin N Am *27:99-121, 2017, Fig. 2, p. 103.)*

ce en niños de 10-12 años. En conjunto, existe predominio masculino, aunque los tumores supraselares son mayoritarios en el sexo femenino. Los tumores de células germinales son multifocales en el 5-10% de los pacientes. Este grupo de tumores es mucho más prevalente en asiáticos que en europeos. Puede haber retrasos diagnósticos, ya que estos tumores tienen una evolución especialmente lenta. El síntoma inicial puede ser poco llamativo. Igual que los tumores de células germinales periféricos, el análisis de los niveles de AFP y β-hCG pueden ser útiles para hacer el diagnóstico y monitorizar la respuesta terapéutica. Se recomienda una biopsia quirúrgica para hacer el diagnóstico; sin embargo, en los tumores de células germinales *germinomas* secretores y *no germinomatosos,* el diagnóstico puede hacerse ante una elevación de los marcadores proteínicos. Las medidas terapéuticas de los tumores de células germinales no germinomatosos y de los germinomas son diferentes. La supervivencia en los pacientes con germinoma puro supera un 90%. El tratamiento posquirúrgico de los germinomas puros es controvertido respecto a la utilidad de la quimioterapia y la radioterapia. Los estudios clínicos han investigado el uso de quimioterapia y la reducción de la radioterapia y el campo después de la cirugía en germinomas puros. El tratamiento de los tumores de células germinales no germinomatosos es más agresivo, mediante combinación de protocolos de quimioterapia intensivos con radioterapia cerebroespinal. Las tasas de supervivencia de los pacientes con tumores no germinomatosos de la célula germinal son bastante más bajas que las de los pacientes con germinomas, del 40-75% a 5 años. Los estudios han mostrado el efecto favorable de dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre de sangre periférica.

Tumores del tronco encefálico

Los tumores del tronco encefálico forman un grupo heterogéneo y suponen el 10-15% de los tumores primarios del SNC en la infancia. El pronóstico depende de la localización del tumor, de las características de imagen y del estado clínico del paciente. Los pacientes con estos tumores pueden presentar debilidad motora, disfunción de pares craneales, disfunción cerebelosa y/o signos de HIC. Basándose en la evaluación de la RM y en los hallazgos clínicos, estos tumores pueden clasificarse en cuatro tipos: **focal** (5-10% de los pacientes), **exofítico dorsal** (5-10%), **cervicomedular** (5-10%) y **glioma pontino intrínseco difuso (GPID)** (70-85%) (fig. 524.13). El tratamiento principal de los tumores focales y exofíticos dorsales es la resección quirúrgica, que consigue un pronóstico favorable. En el análisis histológico, estos dos grupos son por lo general gliomas de grado bajo. Debido a su localización, los tumores cervicomedulares pueden ser inoperables pero sensibles a la radioterapia. Los GPID, caracterizados por el glioma pontino infiltrante de grado II-IV, se asocian a un pronóstico muy malo, con independencia del diagnóstico histológico. Estos tumores son inoperables. La biopsia en niños en los que la RM muestra un GPID es controvertida y no se recomienda a menos que existan hallazgos atípicos en la radiografía que haga que se sospeche otro diagnóstico, como infección, malformación vascular, trastorno de la mielinización o tumor metastásico. Estudios recientes han desentrañado la composición genética única de este cáncer cerebral mortal, casi un 80% alberga mutaciones en la histona *H3.3* o *H3.1 (H3-K27M)* y un 20% mutaciones que afectan al gen del receptor de activina (*ACVR1*). Ahora se han identificado tres subgrupos molecularmente distintos: H3-K27M, silencioso, y MYCN. El tratamiento habitual ha sido la radioterapia, y la mediana

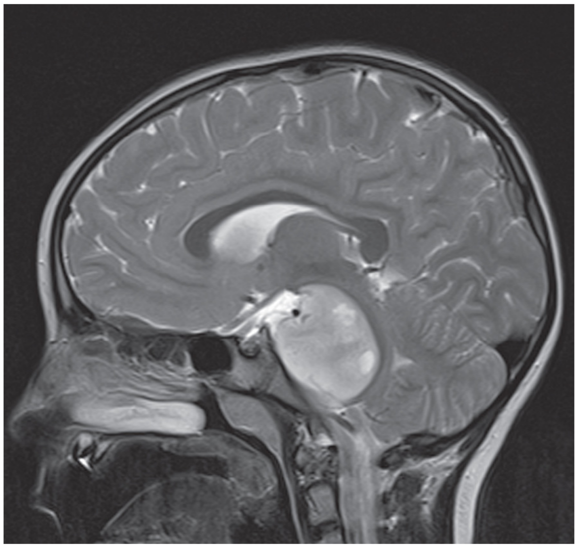

Fig. 524.13 Imagen sagital de RM en T2 de un glioma pontino infiltrante difuso en una niña de 5 años con cefaleas, parálisis facial izquierda y letargo.

de supervivencia con este tratamiento es de 12 meses como máximo. El tratamiento con quimioterapia, como quimioterapia a dosis alta con rescate de células madre de sangre periférica, no ha mejorado la supervivencia en este grupo de pacientes. El tratamiento actual comprende una evaluación de fármacos en fase de investigación solos o combinados con radioterapia, parecido al utilizado en los gliomas malignos.

Tumores metastásicos

La diseminación de otros cánceres de la infancia al cerebro es infrecuente. La leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin de la infancia pueden diseminarse a las leptomeninges, causando síntomas de hidrocefalia comunicante. Pueden formarse **cloromas,** acumulaciones de células de leucemia mieloide, y pueden darse a lo largo del neuroeje. Son infrecuentes las metástasis parenquimatosas cerebrales de linfoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y sarcoma renal de células claras. El tratamiento se basa en el diagnóstico histológico específico y puede incluir radioterapia, quimioterapia intratecal y quimioterapia sistémica. El **meduloblastoma** es el tumor cerebral de la infancia que con más frecuencia produce metástasis fuera del sistema nervioso. Son menos frecuentes las metástasis extraneurales de glioma maligno, TNEP y ependimoma. Las derivaciones ventriculoperitoneales permiten las metástasis extraneurales, principalmente dentro de la cavidad peritoneal, pero también sistémicas.

COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Los datos del programa del NCI SEER indican que más del 70% de los pacientes con tumores cerebrales en la infancia consigue una supervivencia prolongada. Al menos el 50% de estos supervivientes presenta problemas crónicos como consecuencia directa de sus tumores y del tratamiento. Estos problemas son déficits neurológicos crónicos (p. ej., anomalías motoras y sensitivas focales), trastornos convulsivos, déficits neurocognitivos (p. ej., retrasos del desarrollo, incapacidad de aprendizaje) y deficiencias neuroendocrinas (p. ej., hipotiroidismo, fallo de crecimiento, retraso/ausencia de la pubertad). Estos pacientes tienen también un riesgo considerable de segundos tumores. Las medidas de soporte multidisciplinarias en niños con tumores cerebrales durante el tratamiento y después de este pueden ayudar a mejorar el pronóstico definitivo. Un tratamiento adecuado de las convulsiones, la fisioterapia, el tratamiento endocrino con hormona de crecimiento y terapia sustitutiva tiroidea, los programas educativos individualizados y las intervenciones de orientación profesional pueden mejorar la calidad de vida de los supervivientes de un tumor cerebral en la infancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 525

Neuroblastoma

Douglas J. Harrison y Joann L. Ater

Los neuroblastomas son cánceres embrionarios del sistema nervioso simpático periférico con una presentación y una evolución clínica heterogéneas, desde tumores que presentan una remisión espontánea hasta tumores muy agresivos que no responden a tratamiento multimodal intensivo. Las causas son desconocidas en la mayoría de los pacientes. Los avances en el tratamiento de los niños con estos tumores han mejorado los resultados, aunque todavía muchos con formas agresivas de neuroblastoma sucumben a su enfermedad a pesar del tratamiento intensivo.

EPIDEMIOLOGÍA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en los niños y el cáncer diagnosticado con más frecuencia en lactantes. En Estados Unidos se diagnostican 600 casos aproximadamente cada año, lo que supone el 8-10% de los cánceres de la infancia y un tercio de los cánceres en lactantes. El neuroblastoma es responsable de más del 15% de la mortalidad por cáncer en los niños. La mediana de edad de los niños en el momento del diagnóstico de neuroblastoma es de 22 meses y el 90% de estos cánceres se diagnostican en menores de 6 años. La incidencia es ligeramente más alta en el sexo masculino y en población caucásica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los neuroblastomas, originados en células de la cresta neural primordial, forman un espectro con grados variables de diferenciación neural, desde tumores con células redondas pequeñas indiferenciadas principalmente (neuroblastoma) hasta tumores formados por estroma schwanniano maduro y en maduración con células ganglionares (ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma). Estos tumores pueden parecerse a otros **tumores de células azules redondas pequeñas,** como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing y el linfoma no Hodgkin. El pronóstico de los niños con neuroblastoma varía según las características histológicas del tumor, como la presencia y cantidad de estroma schwanniano, el grado de diferenciación celular tumoral y el índice de mitosis-cariorrexis.

PATOGENIA

La etiología del neuroblastoma se desconoce en la mayoría de los casos. El neuroblastoma familiar representa el 1-2% de todos los casos, se asocia a menor edad en el momento del diagnóstico y está ligado a mutaciones en los genes *PHOX2B* y *ALK*. También se ha identificado el gen *BARD1* como factor genético principal que contribuye al riesgo de neuroblastoma. El neuroblastoma se asocia a otros trastornos de la cresta neural, como enfermedad de Hirschsprung, síndrome de hipoventilación central y neurofibromatosis tipo I, y posiblemente a malformaciones cardiovasculares congénitas (tabla 525.1). Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y hemihipertrofia tienen también una incidencia más alta de neuroblastoma. El aumento de la incidencia de neuroblastoma se asocia a ciertas exposiciones químicas laborales maternas y paternas, agricultura y profesiones relacionadas con la electrónica, aunque no se ha comprobado que una exposición ambiental determinada cause directamente neuroblastoma.

Las características genéticas de los neuroblastomas con importancia pronóstica son la amplificación del protooncogén *MYCN (N-myc)* y el contenido de ADN celular tumoral o ploidía (tabla 525.2). La amplificación de *MYCN* tiene una asociación firme a estadio tumoral avanzado y a pronóstico desfavorable. La **hiperdiploidía** implica mejor pronóstico si el niño es menor de 18 meses en el momento del diagnóstico y si no está presente la amplificación de *MYCN*. Otras anomalías cromosómicas, como la pérdida de heterocigosidad de 1p, 11q y 14q y la ganancia de 17q, son frecuentes en los neuroblastomas y también se asocian a peor pronóstico. Además, se han asociado al pronóstico del neuroblastoma muchos otros factores biológicos, como vascularización del tumor y grado de expresión de receptores del factor de crecimiento nervioso (TrkA, TrkB), ferritina, lactato deshidrogenasa, gangliósido GD2, neuropéptido Y, cromogranina A, CD44, proteína asociada a resistencia múltiple a fármacos y telomerasa. Estos y otros muchos factores están investigándose en estudios clínicos para determinar si pueden utilizarse para disminuir el tratamiento en los niños en los que es previsible una

Tabla 525.1 Síndromes asociados a neuroblastoma

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Pepper	Afectación hepática masiva y metástasis con/sin dificultad respiratoria
Síndrome de Horner	Ptosis, miosis y anhidrosis unilateral asociadas a tumor primario torácico o cervical Los síntomas no desparecen al resecar el tumor
Síndrome de Hutchinson	Cojera e irritabilidad en niño pequeño asociadas a metástasis en médula ósea y en hueso cortical
Síndrome opsoclono-mioclono-ataxia	Sacudida mioclónica y movimientos oculares anárquicos con o sin ataxia cerebelosa Asociado a menudo a tumor diferenciado y biológicamente favorable Probable etiología inmunitaria, puede persistir al resecar el tumor y con frecuencia produce secuelas neuropsicológicas progresivas
Síndrome de Kerner-Morrison	Diarrea secretora resistente al tratamiento causada por secreción tumoral de péptidos vasointestinales Por lo general, los tumores son favorables biológicamente
Síndrome de neurocristopatía	Neuroblastomas asociados a otros trastornos de la cresta neural, como síndrome de hipoventilación congénita o enfermedad de Hirschsprung Un subgrupo de estos pacientes presenta mutaciones de línea germinal en el gen homeosecuencia pareado *PHOX2B*
ROHHAD	Aproximadamente, el 40% tiene tumores derivados de la cresta neural La obesidad y las alteraciones neurológicas pueden formar parte de un síndrome paraneoplásico

ROHHAD, obesidad de inicio rápido, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autónoma.
Adaptada de Park JR, Eggert A, Caron H: Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment, *Pediatr Clin North Am* 55:97-120, 2008.

Tabla 525.2 Clasificación del esquema de pretratamiento del International Neuroblastoma Risk Group (INRG)

ESTADIO DE INRG	EDAD (MESES)	CATEGORÍA HISTOLÓGICA	GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	*MYC-N*	ABERRACIÓN 11Q	PLOIDÍA	GRUPO DE RIESGO PRETRATAMIENTO
L1/L2		GN madurador GNB entremezclado					A (muy bajo)
L1		Cualquiera excepto GN madurador o GNB entremezclado		NA			B (muy bajo)
				Amplificado			K (alto)
L2	<18	Cualquiera excepto GN madurador o GNB entremezclado		NA	No		D (bajo)
					Sí		G (intermedio)
	≥18	GNB nodular neuroblastoma	Diferenciado	NA	No		E (bajo)
					Sí		H (intermedio)
			Poco diferenciado o indiferenciado	NA			H (intermedio)
				Amplificado			N (alto)
M	<18			NA		Hiperdiploidía	F (bajo)
	<12			NA		Diploidía	I (intermedio)
	12 a <18			NA		Diploidía	J (intermedio)
	<18			Amplificado			O (alto)
	≥18						P (alto)
MS	<18			NA	No		C (muy bajo)
					Si		Q (alto)
				Amplificado			R (alto)

GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma; NA, no amplificado.
De Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al: Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma, *J Clin Oncol* 33(27):3008-3017, 2015 (Table 1).

evolución favorable con tratamiento mínimo o para intensificarlo en los que es previsible un riesgo alto de recidiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El neuroblastoma puede aparecer en cualquier región con tejido del sistema nervioso simpático. Aproximadamente, la mitad de los neuroblastomas se localizan en las glándulas suprarrenales, y la mayoría de los restantes en los ganglios simpáticos paravertebrales. Las **metástasis,** más frecuentes en niños mayores de 1 año en el momento del diagnóstico, se producen mediante invasión local o a distancia por vía hematógena o linfática. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: ganglios linfáticos regionales o a distancia, huesos largos y cráneo, médula ósea, hígado y piel. Son poco frecuentes las metástasis pulmonares y cerebrales, que se producen en menos del 3% de los pacientes.

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor y la extensión de la enfermedad, y pueden simular otros trastornos, lo que puede retrasar el diagnóstico. Las metástasis pueden causar diversos signos y síntomas, como fiebre, irritabilidad, retraso del crecimiento, dolor óseo, citopenias, nódulos subcutáneos azulados, exoftalmos y equimosis periorbitaria (fig. 525.1). La enfermedad localizada puede ser una masa

asintomática o puede causar síntomas por efecto masa, que en algunos casos puede provocar compresión medular espinal, obstrucción intestinal y síndrome de la vena cava superior.

Los niños con neuroblastoma pueden presentar asociados signos y síntomas neurológicos. El neuroblastoma originado en el ganglio cervical superior puede producir un **síndrome de Horner.** Los neuroblastomas paravertebrales pueden invadir los agujeros intervertebrales, con compresión medular espinal y de raíces nerviosas. El neuroblastoma puede estar asociado también a un síndrome paraneoplásico de origen autoinmune denominado **síndrome opsoclono-mioclono-ataxia,** en el que los pacientes presentan movimientos de sacudida incontrolables y rápidos, corporales y oculares, alteración de la coordinación y disfunción cognitiva. Algunos tumores producen catecolaminas que pueden aumentar la sudoración y causar hipertensión, y pueden liberar péptido intestinal vasoactivo que produce una diarrea secretora profusa. Los niños con tumores extensos pueden presentar también un síndrome de lisis tumoral y una coagulopatía intravascular diseminada. Los lactantes menores de 18 meses pueden presentar también un cuadro específico, denominado **estadio MS** (previamente 4S; v. más adelante), con nódulos tumorales subcutáneos diseminados, afectación hepática masiva, enfermedad limitada a la médula ósea y un tumor primario pequeño sin afectación ósea ni otras metástasis. La etapa de la enfermedad del estadio MS puede retroceder espontáneamente. Las características enigmáticas del neuroblastoma con síndromes paraneoplásicos y la regresión espontánea en algunas circunstancias han llevado a algunos investigadores a sugerir que el neuroblastoma puede originarse como un trastorno del neurodesarrollo.

DIAGNÓSTICO

El neuroblastoma se descubre habitualmente como una o varias masas en radiografías simples, TC o RM (figs. 525.2A y 525.3). La masa suele contener calcificación y hemorragias que pueden apreciarse en las radiografías simples o en la TC. En ocasiones es posible hacer el diagnóstico prenatal de neuroblastoma perinatal mediante ecografía materna. Los marcadores tumorales, como los metabolitos de catecolaminas, ácido homovanílico (AHV) y ácido vanilmandélico (AVM), están elevados en la orina en el 95% de los pacientes y ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico histopatológico se realiza con tejido tumoral obtenido mediante biopsia. Puede confirmarse un neuroblastoma sin una biopsia del tumor primario en presencia de células tumorales azules redondas pequeñas en muestra de médula ósea (fig. 525.4) y concentraciones altas de AHV o AVM en orina.

Para detectar metástasis se emplea TC y RM torácica y abdominal, gammagrafías óseas para detectar afectación ósea cortical y al menos dos punciones-aspiraciones y biopsias independientes de médula ósea. La gammagrafía con yodo-123 metayodobencilguanidina (^{123}I-MIBG) debe utilizarse si está disponible para definir mejor la extensión de la enfermedad (v. fig. 525.2B y C). La PET es un método de imagen útil en combinación con la TC y RM. Debe realizarse una RM de la columna vertebral ante la sospecha o la posibilidad de compresión medular espinal, pero no se realiza TC o RM craneal de manera habitual a menos que el cuadro clínico lo aconseje.

Se utiliza el **International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System (INSS)** para estadificar a los pacientes con neuroblastoma, y está determinado por la extensión de la enfermedad según el diagnóstico por imagen. La extensión de la enfermedad locorregional se basa en los factores de riesgo locales específicos definidos por imagen (FRDI). Los tumores **L1** (previamente clasificados como estadio 1 del INSS) están localizados y confinados a un compartimento corporal sin ningún FRDI. Los tumores **L2** (previamente clasificados como estadios 2 y 3 del INSS) son los tumores localizados con la presencia de FRDI. Los tumores diseminados con metástasis en los huesos, la médula ósea, el hígado, los ganglios linfáticos distantes y otros órganos se clasifican como **M** (previamente clasificado como estadio 4S). La etapa **MS** (previamente etapa 4S) se refiere al neuroblastoma en niños menores de 18 meses de edad con diseminación al hígado, a la piel o a la médula ósea sin implicación del hueso y con un tumor primario que de otra manera sería estadificado como L1 o L2.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas para el neuroblastoma han cambiado mucho en los últimos 20 años, con una disminución considerable de la intensidad del tratamiento en niños con tumores localizados de riesgo bajo y con un aumento continuo de la intensidad del tratamiento y la adición de fármacos nuevos en niños con neuroblastoma de riesgo alto o enfermedad recurrente. La edad del paciente y el estadio tumoral se combinan con las características citogenéticas y moleculares del tumor para determinar el grupo de riesgo para el tratamiento y el pronóstico previsto para cada paciente (v. tabla 525.2). El tratamiento habitual de los niños con neuroblastoma de riesgo bajo es la cirugía en los estadios L1 y L2 y la observación en estadios asintomáticos como MS con tasas de curación mayores del 90% por lo general sin tratamiento adicional. El tratamiento con quimioterapia o radioterapia en los pocos niños con recidiva local puede seguir siendo

Fig. 525.1 Metástasis periorbitarias de neuroblastoma con equimosis y exoftalmos.

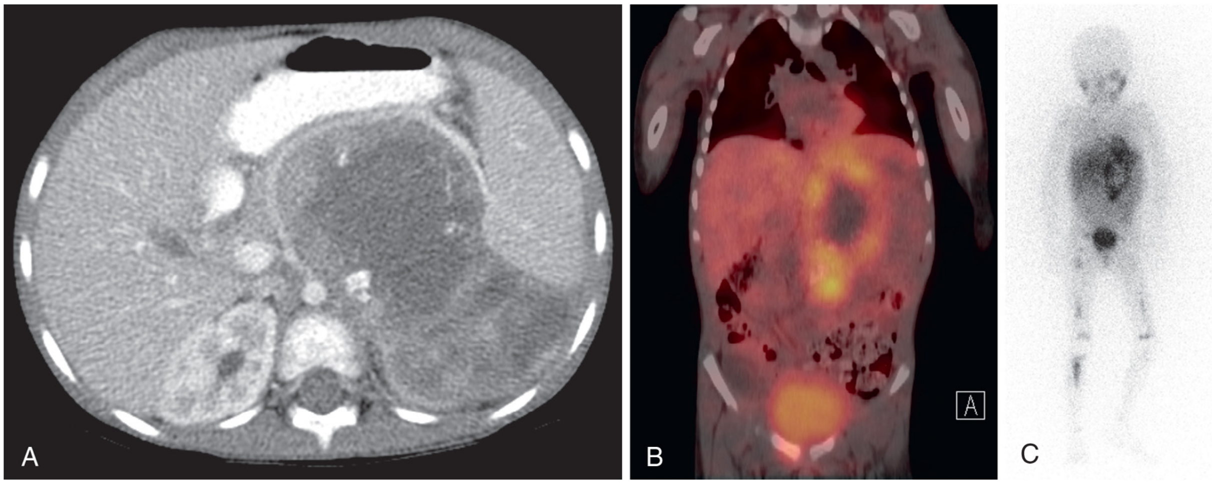

Fig. 525.2 **A,** TC de un neuroblastoma abdominal con necrosis central en el momento del diagnóstico. **B,** Imagen frontal fusionada de TC y gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) del mismo niño en la que se observa una masa retroperitoneal y necrosis central, probablemente un tumor suprarrenal primario con afectación extensa de los ganglios linfáticos. **C,** Se detecta un neuroblastoma con aumento de captación de MIBG en varias localizaciones, como las partes blandas y el hueso.

Fig. 525.3 RM axial del cerebro después de la captación con gadolinio. La *flecha blanca* apunta a la masa hipointensa intraorbital de la órbita derecha. *(De Alaghband P, Long V: Periorbital ecchymosis,* J Pediatr *168:245, 2016.)*

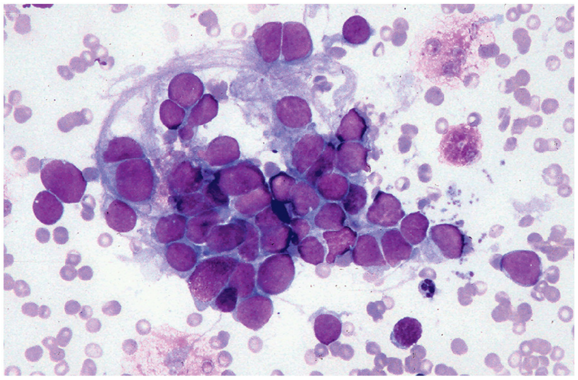

Fig. 525.4 Células de neuroblastoma en una muestra de punción-aspiración de médula ósea. Los conglomerados celulares contienen a menudo tres células o más con o sin signos de formación de rosetas. Las rosetas de células alrededor de una masa interna de material fibrilar son características del neuroblastoma.

curativo. Los niños con **compresión medular espinal** en el momento del diagnóstico pueden precisar también un tratamiento urgente con quimioterapia, cirugía o radioterapia para evitar daños neurológicos. Los neuroblastomas en estadio MS tienen un pronóstico muy favorable y muchos remiten de manera espontánea sin tratamiento. La quimioterapia o la resección del tumor primario no mejoran las tasas de supervivencia, pero en lactantes con afectación hepática masiva y disfunción respiratoria, se usa la quimioterapia o la radiación para aliviar los síntomas. En niños con neuroblastoma en estadio MS que precisan tratamiento sintomático, la tasa de supervivencia es del 81%.

El tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio comprende cirugía, quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia. La quimioterapia consiste por lo general en dosis moderadas de cisplatino o carboplatino, ciclofosfamida, etopósido y doxorrubicina durante varios meses. En los tumores con respuesta incompleta a la quimioterapia se emplea radioterapia. Los niños con neuroblastoma de riesgo intermedio, incluidos los que tienen un L2 y los lactantes con M (ambos con características favorables), tienen un pronóstico excelente y una supervivencia de más del 90% con este tratamiento moderado. En este grupo de riesgo intermedio es fundamental obtener material diagnóstico adecuado para determinar las características biológicas subyacentes del tumor, como la clasificación histopatológica de Shimada y la amplificación del gen *MYCN,* de manera que los niños con características desfavorables puedan recibir tratamiento más agresivo y los niños con características favorables puedan evitarse un tratamiento excesivamente tóxico.

Los niños con **neuroblastoma de alto riesgo** anteriormente han tenido una tasa de supervivencia a largo plazo del 25-35% con el tratamiento mediante quimioterapia intensiva, quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas, cirugía, radioterapia y ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína). La quimioterapia de inducción en niños con neuroblastoma de alto riesgo consiste en combinaciones de ciclofosfamida, topotecán, doxorrubicina, vincristina, cisplatino y etopósido. Al finalizar la quimioterapia de inducción se realiza la resección del tumor primario residual seguida de quimioterapia a dosis altas con rescate de células madre autólogas y radioterapia local en las regiones tumorales. Un estudio cooperativo nacional demostró un aumento significativo de la supervivencia con quimioterapia más rescate de células madre autólogas comparado con quimioterapia sola. La adición del agente diferenciador ácido 13-*cis*-retinoico después del trasplante de células madre aumentó todavía más la supervivencia. Además, un estudio clínico nacional ha demostrado un aumento de la tasa de supervivencia a corto plazo con la adición de anticuerpo monoclonal (mAb) ch14.18 **(dinutuximab),** interleucina 2 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos al tratamiento con ácido 13-*cis*-retinoico. Esta mAb se dirige a un diasialogangliósido, DG2, que tiene una expresión ubicua en las células del neuroblastoma; la incorporación del mAb en la terapia de consolidación después del trasplante autólogo de células madre mejora la supervivencia libre de eventos a 2 años de un 46,5 a un 66,5%. El dinutuximab está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como un tratamiento estándar de atención para este subconjunto de pacientes. La incorporación del trasplante de células madre autólogas en tándem (dos trasplantes de células madre autólogas separados con diferentes regímenes de acondicionamiento) puede mejorar aún más los resultados para los pacientes con enfermedades de alto riesgo.

El neuroblastoma de alto riesgo recidiva con frecuencia, y los niños con recidiva del neuroblastoma tienen una tasa de respuesta de menos del 50% con los protocolos de quimioterapia alternativos. En la actualidad están investigándose nuevos fármacos antineoplásicos, así como otras terapias novedosas contra vías de señalización intracelulares fundamentales, fármacos dirigidos radiomarcados (p. ej., ^{131}I-MIBG terapéutico), inmunoterapia y vacunas antitumorales. Se tiene la esperanza de que los estudios biológicos en marcha sobre el neuroblastoma permitan identificar nuevas dianas moleculares y genéticas para el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 526
Neoplasias renales

526.1 Tumor de Wilms

Najat C. Daw, Grace Nehme y Vicki D. Huff

El tumor de Wilms, también denominado **nefroblastoma,** es el tumor *renal* maligno primario más común en la infancia. Es el segundo tumor abdominal maligno más frecuente en la infancia después del neuroblastoma. Las metástasis se localizan más a menudo en el pulmón, los ganglios linfáticos regionales y el hígado. En el análisis histológico, el tumor de Wilms típico está formado por proporciones diversas de células del blastema, estromales y epiteliales, que reproducen estadios del desarrollo renal normal. El tratamiento consiste en cirugía y quimioterapia, con o sin radioterapia. El tratamiento multimodal y los estudios de grupos multicéntricos han mejorado notablemente la tasa de curación del tumor de Wilms desde menos del 30% hasta más del 90% (tabla 526.1).

EPIDEMIOLOGÍA

El tumor de Wilms supone el 6% de los cánceres pediátricos y más del 95% de los tumores renales en los niños. En Estados Unidos, la incidencia anual de tumor de Wilms es de aproximadamente 7 casos por millón de niños menores de 15 años, y cada año se diagnostican alrededor de 650 casos nuevos. Aproximadamente, el 75% son niños menores de 5 años, con una incidencia máxima a la edad de 2-3 años. Puede afectar a uno o a los dos riñones; la incidencia de tumor de Wilms bilateral es del 7%. La relación hombre/mujer es de 0,92 a 1 en la enfermedad unilateral y de 0,6 a 1 en la afectación bilateral. La mayoría de los casos son esporádicos, pero aproximadamente el 2% de los pacientes tiene un antecedente familiar. En el 8-10% de los pacientes, el tumor de Wilms está presente en el contexto de hemihipertrofia, aniridia, anomalías genitourinarias y una variedad de síndromes infrecuentes, como el **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)** y el **síndrome de Denys-Drash** (tabla 526.2). En los casos sindrómicos y familiares se observa por lo general una edad más temprana en el momento del diagnóstico y una incidencia más alta de enfermedad bilateral.

Tabla 526.1 Resultados a 4 años en pacientes con tumor de Wilms*

HISTOLOGÍA Y OTROS FACTORES DE RIESGO	ESTADIO	SUPERVIVENCIA SIN RECIDIVA	SUPERVIVENCIA GLOBAL
Favorable, <2 años, tumor <550 g, tratado únicamente con nefrectomía	I	84% a los 5 años	98% a los 5 años
Favorable, sin PH	I/II	91%	98%
Favorable, PH 1p y 16q	I/II	75%	91%
Favorable, sin PH	III/IV	83%	92%
Favorable, PH 1p y 16q	III/IV	66%	78%
Favorable, sin PH	V	61%	81%
Anaplasia difusa	I	68%	79%
Anaplasia difusa	II	83%	82%
Anaplasia difusa	III	65%	67%
Anaplasia difusa	IV	33%	33%

*Tratado en el National Wilms Tumor Study-5 de acuerdo con la histología y el estadio.
PH, pérdida de heterocigosidad.

ETIOLOGÍA: GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se cree que el tumor de Wilms deriva de mesénquima renal incompletamente diferenciado y que los tumores están formados habitualmente por células parecidas a las células indiferenciadas y parcialmente diferenciadas del mesénquima renal. Se observan focos de mesénquima indiferenciado benigno **(restos nefrógenos)** en el 1% de los niños en la población general y en el 90% de los niños con antecedente familiar de tumor de Wilms, con tumores bilaterales o con signos de síndromes relacionados con tumor de Wilms. Los restos nefrógenos desaparecen o se diferencian habitualmente, pero los que persisten pueden malignizarse.

El primer gen relacionado con el tumor de Wilms identificado, *WT1*, localizado en 11q13, está mutado de forma homocigota en el 10-15% de los tumores, produciendo una pérdida de función del factor de transcripción con dedo de zinc que codifica. La mayoría de las mutaciones *WT1* son somáticas, aunque también pueden ser germinales. Las mutaciones de truncamiento de línea germinal están frecuentemente asociadas a tumor de Wilms en el contexto de anomalías genitourinarias o **síndrome WAGR** (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental). Las mutaciones de aminoácido de línea germinal se observan habitualmente en niños con síndrome de Denys-Drash y producen insuficiencia renal de inicio temprano. En los casos de mutación en la línea germinal, el alelo natural presente en la línea germinal está mutado o ausente en el tumor, lo que provoca pérdida de función WT1. La ablación somática del *WT1* en el riñón de ratón en desarrollo produce un bloqueo en la diferenciación del mesénquima metanéfrico. De manera interesante, los restos nefrogénicos de los pacientes heterocigotos analizados en busca de una mutación *WT1* de línea germinal son homocigotos para la mutación *WT1*, con mutaciones somáticas adicionales en los tumores autólogos. Una amplia mayoría de las mutaciones *WT1* son mutaciones por deleción/truncamiento o mutaciones de aminoácido que afectan a residuos aminoácidos fundamentales para la función WT1.

La **vía de señalización Wnt** desempeña un papel crucial en la regulación de la diferenciación del riñón fetal. *CTNNB1* codifica β-catenina, que actúa como punto regulador principal en esta vía de señalización, y las mutaciones en *CTNNB1* se observan en aproximadamente un 15% de los tumores de Wilms, a menudo en aquellos que presentan mutaciones en *WT1*. El *WTX*, un gen localizado en el cromosoma X que codifica una proteína que también interviene en la regulación de la vía Wnt, está mutado en el 20% de los tumores. Las mutaciones *CTNNB1* y *WTX* son somáticas.

De acuerdo con la etiología del tumor de Wilms que se basa en un desarrollo renal aberrante, se ha observado que los genes que regulan la proliferación y diferenciación en el riñón de los progenitores se encuentran mutados en los tumores. Una clase de genes codifica proteínas esenciales para la biosíntesis de micro-ARN maduro y están mutados en una quinta a una tercera parte de los tumores de Wilms. Las mutaciones de aminoácido

Tabla 526.2 Síndromes asociados a tumor de Wilms

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ALTERACIONES GENÉTICAS
Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (WAGR)	Aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental	Del 11p13 (*WT1* y *PAX6*)
Síndrome de Denys-Drash	Insuficiencia renal temprana con esclerosis mesangial renal, pseudohermafroditismo masculino	Mutación de aminoácido *WT1*
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Organomegalia (hígado, riñón, suprarrenal, páncreas), macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia	Disomía paterna unilateral, duplicación de 11p15.5, pérdida de sellado y mutación de *p57KIP57* Del 11p15.5 *IGF2* y región de control de sellado *H19*
Síndrome de Frasier	Genitales externos masculinos ambiguos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, gonadoblastoma	9 variantes del intrón *WT1* que afectan al empalme
Anemia de Fanconi	Insuficiencia en la médula ósea, talla baja, microcefalia, manchas café con leche, retraso en el desarrollo	*BRCA2, PALB2*
Trisomía 18	Deterioro cognitivo, hipertonía, occipucio prominente, micrognatia, implantación baja y malformación de las orejas, dedos superpuestos, defectos septales ventriculares	Trisomía 18
Síndrome de Perlman	Polihidramnios, macrosomía, rasgos faciales distintivos, displasia renal, nefroblastomatosis, múltiples anomalías congénitas	*DIS3L2*

DROSHA en los dominios catalíticos fundamentales para el procesamiento de micro-ARN se producen en aproximadamente el 10% de los tumores. Estos son invariablemente heterocigotos, y los estudios *in vitro* han apoyado la existencia de un mecanismo de acción dominante-negativo por el cual deterioran la biosíntesis de micro-ARN. Además, en el tumor de Wilms se observan mutaciones de los genes que codifican otros componentes de la vía de biosíntesis de micro-ARN (*DICER, DGCR8 XPO5* y *TARBP2*). Las mutaciones *DICER1* suelen ser mutaciones de aminoácido y pueden ser somáticas o de línea germinal. Las mutaciones de la línea germinal *DICER1* se observan, aunque con poca frecuencia, en las familias de tumores de Wilms y, con mayor frecuencia, en las familias con blastoma pleuropulmonar. Las mutaciones en estos genes procesadores de micro-ARN se asocian con una reducción en la expresión de la familia de micro-ARN Let-7.

Una vía molecular interrelacionada también crucial para regular la proliferación y diferenciación de progenitores es la vía MYCN-SIX1/2-EYA1. Las mutaciones somáticas en *MYCN, SIX1* y *SIX2* se observan en aproximadamente el 10% de los tumores, con un incremento adicional de alrededor del 15% de los tumores que muestran el número de copias de *MYCN.*

La identificación inicial de las mutaciones *WT1* en los tumores demostró que la regulación transcripcional aberrante (que puede actuar en una variedad de procesos biológicos) es importante en la etiología de algunos tumores de Wilms. Esta conclusión se ve reforzada por la identificación de mutaciones en los genes que codifican proteínas que desempeñan un papel en la regulación epigenética de la transcripción y la elongación transcripcional. Entre ellas se incluyen las mutaciones somáticas en *MLLT1, ARID1A* y *SMARCA4,* con una frecuencia aproximada del 4-5% en cada una de ellas.

La mutación somática del gen p53, *TP53,* está presente en el 5% de los tumores y se asocia a **tumor anaplásico** en la histología, un factor de pronóstico desfavorable en el tumor de Wilms.

Aproximadamente en el 70% de los tumores se observa pérdida de heterocigosidad (habitualmente con número de copia neutro) o pérdida de sellado genómico en los locus sellados en 11p15. Esta alteración epigenética con frecuencia da lugar a una expresión bialélica de *IGF2,* un gen sellado normalmente que codifica el factor de crecimiento pseudoinsulínico 2, además de la pérdida de sellado de otros genes 11p15. Las familias con SBW, un síndrome de sobrecrecimiento somático en el que se observa predisposición a tumores embrionarios (incluyendo tumor de Wilms), se ha vinculado genéticamente a 11p15, y en las familias con SBW en las que se observa tumor de Wilms están presentes microdeleciones en el interior de la región de control del sellado *IGF2.*

Se han identificado desequilibrios alélicos en los tumores de Wilms, particularmente la pérdida de heterocigosidad en 1p y 16q, que se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia. Se encontró que la ganancia del cromosoma 1q estaba asociada con una supervivencia inferior en el tumor de Wilms de histología favorable unilateral.

En los pacientes que tienen antecedente familiar de tumor de Wilms, la predisposición se hereda como carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta. En la inmensa mayoría de estas familias no se observa predisposición a otros tipos de tumores ni a otros fenotipos. Se han identificado mutaciones de la línea germinal en una minoría de familias, y cada uno de los genes identificados (p. ej., *WT1, DICER1, MYCN, REST, BRCA2*) está alterado en menos del 5% de las familias con tumor de Wilms.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica inicial más frecuente del tumor de Wilms es el descubrimiento casual por los padres de una **masa abdominal** asintomática mientras bañan o visten al niño afectado, o por un médico durante una exploración física ordinaria (tabla 526.3). En el momento de la detección, la masa puede ser bastante grande porque las masas retroperitoneales pueden crecer sin verse restringidas por límites anatómicos estrictos. Tampoco es frecuente que se detecte un defecto funcional de órganos pares como los riñones porque tienen una reserva funcional amplia. Los niños que tienen acceso directo a los pediatras, en vez de a los médicos de atención primaria, tienen más probabilidades de ser diagnosticados a tiempo y de tener los tumores más pequeños y menos avanzados en el momento del diagnóstico. Se observa hipertensión en el 25% de los pacientes en el momento de la presentación y se ha atribuido a un aumento de la actividad de la renina. Otros hallazgos en el momento del diagnóstico son dolor abdominal (40%), hematuria macroscópica indolora (18%) y síntomas constitucionales como fiebre, anorexia y pérdida de peso. A veces se produce un rápido aumento de volumen abdominal y anemia como consecuencia de una hemorragia en el parénquima renal o en la pelvis. Un trombo en el tumor de Wilms se extiende a la vena cava inferior (VCI) en el 4-10% de los pacientes y con poca frecuencia a la aurícula derecha; la disolución del tumor intravascular puede producir un **embolismo pulmonar** mortal. Los pacientes pueden tener también anemia microcítica por deficiencia de hierro o anemia de enfermedad crónica, policitemia, trombocitosis y deficiencia adquirida de factor Von Willebrand o de factor VII.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una masa abdominal en un niño debe considerarse maligna hasta que las pruebas diagnósticas de imagen, los hallazgos de laboratorio y el análisis histopatológico determinen su naturaleza verdadera (v. tabla 526.3). Las pruebas de imagen son la radiografía simple de abdomen, la ecografía abdominal y la TC abdominal para definir el origen intrarrenal de la masa y distinguirla de las masas suprarrenales (p. ej., neuroblastoma) y de otras masas abdominales. La ecografía abdominal ayuda a distinguir entre masa sólida y quística. El tumor de Wilms puede tener zonas de necrosis o hemorragia e hidronefrosis causada por obstrucción de la pelvis renal por el tumor. La ecografía Doppler de las venas renales y de la VCI es una prueba de imagen inicial útil para

Tabla 526.3 Diagnóstico diferencial de tumores abdominales y pélvicos en los niños

TUMOR	EDAD DEL PACIENTE	SIGNOS CLÍNICOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO
Tumor de Wilms	Preescolar	Masa en flanco unilateral, aniridia, hemihipertrofia	Hematuria, policitemia, trombocitosis, aumento del tiempo de tromboplastina parcial
Neuroblastoma	Preescolar	Obstrucción digestiva/genitourinaria, ojos de mapache, opsoclono-mioclono, diarrea, nódulos cutáneos	Aumento de ácido vanilmandélico o de ácido homovanílico o ferritina en orina; calcificación punteada en la masa
Linfoma no Hodgkin	>1 año	Invaginación intestinal en >2 años	Lactato deshidrogenasa alta; citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Rabdomiosarcoma	Cualquiera	Obstrucción digestiva/genitourinaria, dolor abdominal, hemorragia vaginal, masa paratesticular	Hipercalcemia; citopenia sanguínea por afectación de médula ósea
Tumor de células germinales/ teratoma	Preescolar, adolescente	*Niñas:* dolor abdominal, hemorragia vaginal *Niños:* masa testicular, hidrocele de inicio reciente, masa/hoyuelo sacrococcígeo	β-gonadotropina coriónica humana alta, α-fetoproteína alta
Hepatoblastoma	Nacimiento-3 años	Masa en cuadrante superior derecho, ictericia Pubertad precoz en varones	α-fetoproteína alta
Carcinoma hepatocelular	Edad escolar, adolescente	Masa en cuadrante superior derecho, ictericia, hepatitis B, cirrosis	α-fetoproteína alta

identificar el tumor de Wilms, evaluar el sistema colector y detectar trombos de tumor en las venas renales y en la VCI. Sin embargo, no se requiere su uso sistemático una vez realizada la TC.

La TC es útil para determinar la extensión de la enfermedad, la integridad del riñón contrario y las metástasis (figs. 526.1 y 526.2). La RM precisa sedación en niños pequeños y no se usa de manera habitual. Sin embargo, la RM puede ser útil para definir un trombo de tumor extenso que se extiende hasta las venas hepáticas o incluso a la aurícula derecha y para distinguir el tumor de Wilms de los restos nefrogénicos. La TC torácica es más sensible que la radiografía de tórax para hacer el cribado de metástasis pulmonares y es mejor hacerla antes de la cirugía porque los derrames y las atelectasias pueden dificultar la interpretación de las imágenes postoperatorias. Si el diagnóstico histológico confirma un sarcoma renal de células claras o un tumor rabdoide renal, se realiza una gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas. En pacientes con sarcoma de células claras o con tumor rabdoide renal se realiza TC o RM cerebral, porque estos tumores pueden diseminarse al SNC.

Las lesiones del tumor de Wilms son metabólicamente activas y concentran la fluorodesoxiglucosa (FDG). La diseminación regional y las metástasis pueden verse mediante tomografía por emisión de positrones (PET)/TC. El diagnóstico se hace por lo general con pruebas de imagen y se confirma mediante análisis histológico en el momento de la nefrectomía. Aunque la biopsia es una prueba diagnóstica fiable, no se recomienda porque puede provocar un error por exceso en la estadificación tumoral. Si el cuadro clínico es atípico (mayor de 10 años de edad, signos de infección, inflamación), o ante hallazgos de imagen inusuales (adenopatía considerable, ausencia de parénquima renal, calcificación intratumoral), debe realizarse una biopsia con aguja gruesa con abordaje posterior (para limitar la contaminación de la cavidad peritoneal).

Fig. 526.1 Tumor de Wilms grande y heterogéneo en el riñón izquierdo. El parénquima renal residual está desplazado hacia medial *(flechas)*. *(De Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *vol II, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 54-84, p. 1816.)*

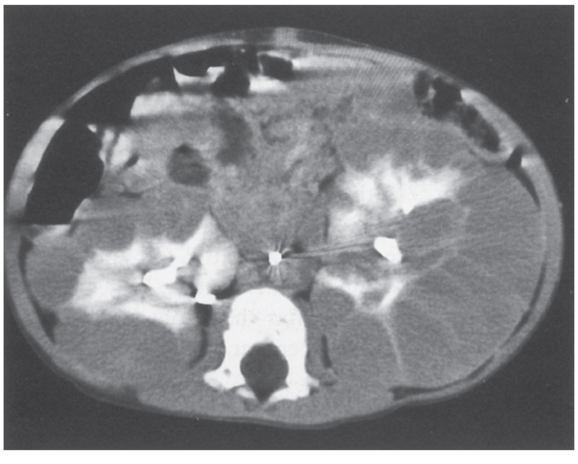

Fig. 526.2 Tumores de Wilms multicéntricos y bilaterales. Los tumores presentan una baja densidad y comprimen el tejido renal residual realzado. *(De Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *vol II, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 54-86, p. 1817.)*

TRATAMIENTO

Los protocolos del **Children's Oncology Group (COG)** y de la **International Society of Pediatric Oncology (SIOP)** difieren en el enfoque del tratamiento inicial. La *COG recomienda la cirugía* antes de iniciar el tratamiento, mientras que la *SIOP recomienda la quimioterapia preoperatoria.* Ambos métodos tienen ventajas y limitaciones, pero los resultados son muy parecidos. La cirugía temprana permite un diagnóstico y una estadificación precisos, y puede facilitar una **terapia adaptada al riesgo.** La quimioterapia preoperatoria puede favorecer la extirpación quirúrgica y disminuye el riesgo de rotura o hemorragia intraoperatoria del tumor. La cirugía consiste en **nefrectomía radical** con disección meticulosa para evitar la rotura de la cápsula del tumor y obtención de muestras de ganglios linfáticos a pesar de la ausencia de adenopatías en las pruebas de imagen preoperatorias o en la evaluación intraoperatoria. En pacientes con tumor bilateral o con tumor de Wilms unilateral y un síndrome predisponente, como Denys-Drash o WAGR, se realiza **nefrectomía parcial** para disminuir el riesgo de insuficiencia renal en el futuro.

Los factores pronósticos para la terapia adaptada al riesgo son: edad, estadio, peso del tumor y pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 1p y 16q (tabla 526.4). La histología desempeña un papel importante en la estratificación del riesgo de tumor de Wilms. La ausencia de anaplasia se considera un hallazgo histológico favorable. La presencia de anaplasia se subclasifica como focal o difusa, pero ambas son hallazgos histológicos desfavorables.

El COG ha elaborado recomendaciones de protocolo y de dosis de fármacos específicas para el tratamiento adaptado al riesgo del tumor de Wilms. Los pacientes con tumor de Wilms **histológicamente favorable** tienen buen pronóstico y, por lo general, son tratados en régimen ambulatorio. La nefrectomía es suficiente en pacientes menores de 2 años con estadio I y un peso del tumor menor de 550 g, y presenta una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 84% y una supervivencia global del 98%. Los pacientes con estadio I o II son tratados con quimioterapia con dos fármacos, vincristina y actinomicina D (también denominada dactinomicina), cada 1-3 semanas durante 18 semanas (protocolo EE4A). Los pacientes con estadio III o IV reciben quimioterapia con tres fármacos (vincristina, doxorrubicina y actinomicina D) cada 1-3 semanas durante 24 semanas (protocolo DD4A) y radioterapia. Los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos regionales, tumor residual tras la cirugía o rotura del tumor reciben radioterapia en el flanco o en el abdomen, y los que tienen metástasis pulmonares reciben radioterapia pulmonar. La respuesta rápida

Tabla 526.4 Estadificación del tumor de Wilms del Children's Oncology Group (COG)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor *confinado al riñón* y completamente resecado. Cápsula renal o vasos del seno sin afectación. Sin rotura ni biopsia del tumor. Análisis de ganglios linfáticos regionales negativo
II	El tumor se extiende *fuera del riñón*, pero se ha resecado por completo con bordes y ganglios linfáticos negativos. Se ha producido al menos uno de lo siguiente: a) penetración de cápsula renal y b) invasión de vasos del seno renal
III	*Tumor residual* presente después de la cirugía confinado al abdomen, que incluye tumor macroscópico o microscópico; diseminación tumoral preoperatoria o intraoperatoria; biopsia previa a la nefrectomía, metástasis en ganglios linfáticos regionales; implantes tumorales en superficie peritoneal; extensión de trombo tumoral a la vena cava inferior que incluye la vena cava torácica y el corazón
IV	*Metástasis hematógenas* (pulmón, hígado, hueso, encéfalo, etc.) o metástasis ganglionares linfáticas fuera de la región abdominopélvica
V	Afectación renal *bilateral* por el tumor

de las metástasis pulmonares a la quimioterapia puede evitar la necesidad de radiación pulmonar. La pérdida de heterocigosidad en 1p y en 16q y ganancia de 1q implica un pronóstico adverso y precisa una intensificación del tratamiento.

La histología anaplásica (focal o difusa) supone el 11% de los tumores de Wilms. Los pacientes con anaplasia difusa, en concreto, tienen peor pronóstico y son tratados con protocolos de quimioterapia intensiva con vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, carboplatino e ifosfamida, además de radioterapia.

RECIDIVA

Aproximadamente, el 15% de los pacientes con tumor de Wilms con histología favorable y el 50% con tumor de Wilms con histología anaplásica recidivan; la mayoría de las recidivas son tempranas (en los 2 años siguientes al diagnóstico). Los factores asociados a pronóstico favorable después de la recidiva son: estadio bajo (I/II) en el momento del diagnóstico, tratamiento solo con vincristina y actinomicina D, sin radioterapia previa, histología favorable, recidiva exclusivamente pulmonar e intervalo entre la nefrectomía y la recidiva de 12 meses o más. Los pacientes con recidiva de tumor de Wilms que previamente recibieron solo vincristina y actinomicina D tenían una supervivencia a los 4 años del 80%, frente al 50% de los pacientes que recibieron previamente un protocolo con tres fármacos (vincristina, actinomicina D y doxorrubicina). Otros fármacos utilizados para tratar la recidiva de tumor de Wilms son doxorrubicina, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido y topotecán. Es posible que el tumor de Wilms **metacrónico** no corresponda a una recidiva del tumor, sino al desarrollo de un tumor nuevo en el otro riñón.

PRONÓSTICO

A pesar de algunos factores de riesgo adversos que empeoran el pronóstico (metástasis, histología desfavorable, recidiva y pérdida de heterocigosidad de 1p y 16q y ganancia de 1q), la mayoría de los niños con tumor de Wilms tienen un pronóstico muy favorable. En general, la supervivencia de los niños con tumor de Wilms supera el 90%, y algunos factores pronósticos (estadio bajo, histología favorable, corta edad, poco peso tumoral) predicen un resultado todavía mejor. El tumor de Wilms encabeza la lista de los tumores sólidos pediátricos comunes en términos de resultados favorables.

EFECTOS TARDÍOS

Los protocolos terapéuticos vigentes son efectivos con relativamente pocos efectos a largo plazo. Generalmente, las complicaciones tardías son consecuencia del tipo y de la intensidad del tratamiento; la radioterapia y las antraciclinas aumentan el riesgo de estas complicaciones. Las secuelas con relevancia clínica son efectos osteomusculares, cardiotoxicidad, neumopatía, problemas de reproducción, disfunción renal y aparición de segundos tumores como leucemia y cáncer digestivo o de mama (en mujeres).

526.2 Otros tumores renales pediátricos

Najat C. Daw, Grace Nehme y Vicki D. Huff

NEFROMA MESOBLÁSTICO

El nefroma mesoblástico es el tumor renal sólido más frecuente en el **periodo neonatal** y el tumor renal benigno más frecuente en la infancia. Representa aproximadamente el 5% de todos los tumores renales pediátricos. Muchos casos se diagnostican con ecografía prenatal y pueden manifestarse por polihidramnios, edema y parto prematuro. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 3 meses de edad, mientras que el tumor de Wilms se *diagnostica rara vez* antes de los 6 meses de edad. La proporción hombre/mujer es de 1,5:1. El tratamiento de elección es la nefrectomía radical, que puede ser suficiente por sí misma. Es infrecuente la recidiva local. Aunque poco frecuentes, puede haber variantes malignas, marcadas por metástasis pulmonares, hepáticas, cardiacas y cerebrales.

SARCOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

El sarcoma renal de células claras **(SRCC)** es una neoplasia renal de la infancia poco frecuente, con 20 casos aproximadamente diagnosticados cada año en Norteamérica. La incidencia es máxima entre 1 y 4 años de edad, y por lo general se presenta como una masa abdominal. Los perfiles de expresión génica del SRCC indican que la célula de origen es una célula mesenquimal renal con marcadores nerviosos. El hueso es la localización más frecuente de las metástasis a distancia, seguido por el pulmón, el abdomen, el retroperitoneo, el cerebro y el hígado. Por esta razón, la estadificación debe incluir una gammagrafía ósea. Con el tratamiento moderno, los pacientes con estadios I y II de la enfermedad presentan un pronóstico excelente (supervivencia global a los 4 años del 97-100%), mientras que aquellos con estadios III y IV de la enfermedad presentan una supervivencia global a los 4 años del 89 y del 45%, respectivamente.

TUMOR RABDOIDE RENAL

El tumor rabdoide maligno renal **(TRMR)** tiene una morfología parecida al rabdomioblasto. Es un cáncer infrecuente pero agresivo. La hematuria es un signo inicial frecuente. Tanto el tumor rabdoide renal como los tumores rabdoides teratoides atípicos del sistema nervioso central (SNC) tienen deleciones y mutaciones del gen *SMARCB1/hSNF5/INI1* y se considera que están relacionadas. Tienen tendencia a metastatizar a los pulmones y al cerebro. El pronóstico es desfavorable con los protocolos terapéuticos actuales. Una menor edad en el momento del diagnóstico, la enfermedad en etapa avanzada y la implicación del SNC están asociadas con un peor pronóstico. El resultado de los pacientes con TRMR es pobre. La supervivencia global sin recaídas a los 4 años y la supervivencia global en pacientes tratados en el National Wilms Tumor Study-5 (NWTS-5) fue del 50% para el estadio I, del 33% para los estadios II y III y del 21% para el estadio IV.

CARCINOMA RENAL

A pesar de que el carcinoma renal **(CR)** es el tumor renal más prevalente en adultos, es extremadamente infrecuente en los niños, y supone menos del 10% de todos los tumores renales pediátricos. La tasa de incidencia anual es aproximadamente de 4 casos por millón de niños. Aunque el tumor de Williams es el tumor renal predominante en niños, es infrecuente una vez pasada la infancia temprana, y el CR es la neoplasia renal más prevalente durante la segunda década de la vida. Varios **trastornos genéticos** están asociados a predisposición a desarrollar CR, incluyendo la enfermedad de Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa y leiomiomatosis hereditaria. El subtipo más frecuente de CR en niños, el **CR asociado a translocación,** se caracteriza por translocaciones que afectan más frecuentemente al gen *TFE3* del cromosoma Xp11.2 o al gen *TFEB* en el cromosoma 6p21. El carcinoma renal medular se observa normalmente en pacientes jóvenes con rasgo drepanocítico.

Los niños con CR pueden presentar hematuria macroscópica, dolor lumbar y/o una masa palpable, aunque el CR puede ser asintomático y detectarse de manera casual. El CR es propenso a metastatizar en el pulmón, el hígado, el encéfalo y el hueso. Mientras que la afectación ganglionar linfática es un indicador de pronóstico desfavorable en el CR del adulto, la importancia de la afectación ganglionar pediátrica es controvertida. La nefrectomía como tratamiento único puede ser apropiada en el CR en estadio inicial. Además de la cirugía, no existe un tratamiento óptimo establecido para el CR infantil; ni la quimioterapia ni la radioterapia han demostrado una actividad significativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 527

Sarcomas de partes blandas

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de sarcomas de partes blandas es de 8,4 casos por millón de niños menores de 14 años. El rabdomiosarcoma supone más del 50% de los sarcomas de partes blandas. El pronóstico se correlaciona principalmente con la edad y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la localización y la histología del tumor primario y la expresión de la proteína de fusión PAX-FOXO1.

RABDOMIOSARCOMA

Epidemiología

El sarcoma de partes blandas pediátrico más frecuente, el rabdomiosarcoma, supone el 3,5% de los cánceres en la infancia. Estos tumores pueden aparecer

Tabla 527.1 Características comparativas del rabdomiosarcoma

CARACTERÍSTICA	RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR
Edad del paciente	Normalmente <5 años; los pacientes con variantes de células fusiformes son a menudo adolescentes	Afecta a todas las edades; es más probable que sea alveolar si se produce en pacientes de ≥5 años
Sitio del tumor original	Cabeza y cuello: órbita, mejilla, boca, faringe, oído, fosa temporal, región parótida Abdomen: tejidos blandos abdominales, vías biliares (intra- y extrahepáticas), vesícula biliar Tracto genitourinario: vejiga urinaria, próstata, vagina, cérvix, útero Escroto: tejidos blandos paratesticulares	Extremidades: superiores, particularmente la mano; inferiores, incluyendo el muslo, la pantorrilla y el pie Tronco: musculatura de los glúteos, región perianal, pared torácica, pared abdominal, musculatura paraespinal Cabeza: senos paranasales y base del cráneo
Características genéticas	Pérdida de heterocigosidad del brazo corto del cromosoma 11 Anomalías de impronta Patrón de expresión heterogénea en la matriz de expresión génica	Fusión de *PAX3-FOXO1* Fusión de *PAX7-FOXO1* Amplificación génica Patrón de expresión homogénea en la matriz de expresión génica (para tumores con fusión positiva)
Características citogenéticas	Ganancias de los cromosomas 2, 7, 8, 11, 12, 13q21 y 20 Pérdidas de 1p35-36.3, 6, 9q22, 14q21-32 y 17 Diploide o hiperdiploide	t(1;13)(p36;q14) t(2;13)(q35;q14) Diploide o casi tetraploide
Expresión miogénica	Expresión desigual: rara hasta el 80% de los núcleos	Fuerte reactividad nuclear difusa en el 80-100% de las células tumorales

Adaptada de Parham DM, Alaggio R, Coffin CM: Myogenic tumors in children and adolescents, *Pediatr Dev Path* 15(1):S211-S236, 2012 (Table 2, p. 214).

casi en cualquier localización anatómica, pero habitualmente lo hacen en la cabeza y el cuello (25%), la órbita (9%), el aparato genitourinario (24%) y las extremidades (19%); el resto se localiza en el retroperitoneo y en otras regiones. La incidencia en cada región anatómica está relacionada con la edad del paciente y con el tipo de tumor. Las lesiones en las extremidades son más probables en niños mayores y tienen una histología alveolar. La frecuencia de rabdomiosarcoma es más alta en pacientes con **neurofibromatosis** y con otros síndromes de predisposición al cáncer familiar como el **síndrome de Li-Fraumeni** (tabla 527.1).

Patogenia

Se cree que el rabdomiosarcoma se origina en el mismo mesénquima embrionario que el del músculo esquelético estriado, aunque un porcentaje amplio de estos tumores se origina en regiones sin músculo esquelético (p. ej., vejiga urinaria, próstata, vagina). Por el aspecto del rabdomiosarcoma en microscopia óptica, pertenece a la categoría general de **tumores de células redondas pequeñas,** que comprende el sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y el linfoma no Hodgkin. El diagnóstico definitivo de una muestra histológica precisa análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos antimúsculo esquelético (desmina, actina específica del músculo, miogenina) y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa o, en el caso de los tumores alveolares, hibridación fluorescente *in situ* para el transcrito PAX-FOXO1.

Es importante determinar el subtipo histológico (y en los estudios actuales, el estado de la fusión; es decir, FOXO1 positivo o negativo) preciso para planificar el tratamiento y evaluar el pronóstico. Hay tres subtipos histológicos reconocidos. El **tipo embrionario** supone el 60% de todos los casos y tiene un pronóstico intermedio. El **tipo botrioide,** una variante de la forma embrionaria en la que las células tumorales y el estroma edematoso se proyectan a una cavidad corporal como un racimo de uvas, se localiza con más frecuencia en la vagina, el útero, la vejiga urinaria, la nasofaringe y el oído medio. El **tipo alveolar** supone el 25-40% de los casos y a menudo se caracteriza por la presencia de transcrito de fusión PAX-FOXO1 (tabla 527.2). Las células tumorales tienden a crecer en nidos que a menudo tienen espacios tipo hendidura que se asemejan a los alvéolos. Los tumores alveolares se localizan con más frecuencia en el tronco y en las extremidades, y son los de peor pronóstico. El **tipo pleomórfico** (forma adulta) es infrecuente en la infancia y supone menos del 1% de los casos.

Tabla 527.2 Trastornos genéticos asociados con el rabdomiosarcoma

ENFERMEDAD	ANOMALÍA GENÉTICA
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Supresión y pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11p15 que afecta particularmente a *IGF2, CDKAIC, H19* y/o *LIT1*
Síndrome de Gorlin (síndrome del nevus de células basales)	Mutación del gen *PTCH*
Síndrome de Costello	Mutación de *H-RAS*
Neurofibromatosis 1	Mutación de *NF1*
Síndrome de Li-Fraumeni	Mutación de *TP53*
Síndrome de aneuploidía abigarrada de mosaico	Mutación de *BUB1B*
Síndrome de rotura de Nimega (variante 1 del síndrome de ataxia-telangiectasia)	Mutación de *NBS*
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Mutación de *CREBBP*
Síndrome de desajuste constitucional/reparación/deficiencia	Mutación de *PSM2*
Poliposis adenomatosa coli	Mutación de *APC*
Retinoblastoma hereditario	Mutación de *RB1*
Síndrome de blastoma pleuropulmonar familiar	Mutación de *DICER*
Síndrome de Noonan	Mutación de *PTPN11*
Síndrome de Werner	Mutación *RECOL2*

De Parham DM, Alaggio R, Coffin CM: Myogenic tumors in children and adolescents, *Pediatr Dev Path* 15(1):S211-S236, 2012 (Table 3, p. 214).

Manifestaciones clínicas

El signo inicial más frecuente de rabdomiosarcoma es una masa que puede ser dolorosa o no. Los síntomas están causados por desplazamiento u obstrucción de estructuras normales (tabla 527.1). El origen en la nasofaringe puede estar asociado a congestión nasal, respiración oral, epistaxis y dificultad para tragar y masticar. La extensión regional al interior del cráneo puede causar parálisis de par craneal, ceguera y signos de hipertensión intracraneal con cefalea y vómitos. Cuando el tumor se localiza en la cara o en la mejilla puede producir tumefacción, dolor, trismo y, si se extiende, parálisis de pares craneales. Los tumores en el cuello pueden producir tumefacción progresiva con síntomas neurológicos después de la extensión regional. Los tumores primarios de la órbita se diagnostican habitualmente pronto en su evolución porque producen exoftalmos, edema periorbitario, ptosis, cambio de agudeza visual y dolor local. Cuando el tumor se localiza en el oído medio, los signos iniciales más frecuentes son dolor, hipoacusia, otorrea crónica

o una masa en el conducto auditivo; la diseminación del tumor produce parálisis de par craneal y signos de masa intracraneal en el lado afectado. El rabdomiosarcoma laríngeo puede producir tos perruna persistente y estridor progresivo. Los pediatras deben estar alerta ante la posibilidad de tumor, porque la mayoría de estos signos y síntomas están asociados también a enfermedades frecuentes en la infancia.

El rabdomiosarcoma del *tronco* o de las *extremidades* se detecta a menudo después de un traumatismo, y al principio puede considerarse un **hematoma.** Si la tumefacción no remite o aumenta, debe sospecharse malignidad. La afectación del aparato genitourinario puede producir hematuria, obstrucción de la vía urinaria baja, infección urinaria recurrente, incontinencia o una masa detectable en la exploración abdominal o rectal. El tumor *paratesticular* se manifiesta habitualmente como una masa indolora de crecimiento rápido en el escroto. El rabdomiosarcoma *vaginal* puede manifestarse como una masa en forma de uva de tejido tumoral que protruye por el orificio vaginal, denominada **sarcoma botrioide,** y puede causar síntomas urinarios o del intestino grueso. Puede provocar hemorragia vaginal u obstrucción uretral o rectal. El tumor uterino primario puede producir hallazgos parecidos.

Los tumores en cualquier localización pueden diseminarse pronto y causar síntomas de dolor o disnea asociados a metástasis pulmonares. La afectación ósea extensa puede producir hipercalcemia sintomática. En estos casos puede ser difícil identificar el tumor primario.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de rabdomiosarcoma requiere un grado de sospecha elevado. El aspecto microscópico es el de un tumor de células pequeñas, redondas y azules. El neuroblastoma, el linfoma y el sarcoma de Ewing son también **tumores de células pequeñas, redondas y azules** que deben distinguirse del rabdomiosarcoma. El diagnóstico diferencial depende de la localización. El diagnóstico definitivo se hace con biopsia, análisis microscópico y resultados de las tinciones inmunohistoquímicas y análisis de la expresión PAX/FOXO1. Una lesión en una extremidad puede confundirse con hematoma o **hemangioma,** una lesión orbitaria que produce exoftalmos puede tratarse como **celulitis orbitaria** o pueden pasar desapercibidos síntomas de obstrucción de la vejiga urinaria. Los adolescentes pueden ignorar o sentir vergüenza a la hora de mencionar una lesión paratesticular durante mucho tiempo. Por desgracia, suelen pasar varios meses entre los síntomas iniciales y la biopsia.

Las pruebas diagnósticas dependen principalmente de la región afectada. Es necesario hacer una TC o una RM para evaluar el tumor primario. Si hay signos y síntomas en la región de cabeza y cuello, deben analizarse las radiografías en busca de una masa tumoral y de signos de erosión ósea. Debe hacerse una RM para identificar extensión intracraneal o afectación meníngea, y también para detectar afectación ósea o erosiones en la base del cráneo. En los tumores abdominales o pélvicos, la TC con contraste o la RM pueden ayudar a delinear el tumor (figs. 527.1 y 527.2). Debe realizarse gammagrafía ósea, TC torácica y punción-aspiración y biopsia de médula ósea bilateral para evaluar la presencia de metástasis y planificar el tratamiento. Es posible que ciertos pacientes de bajo riesgo no necesiten una evaluación de la médula ósea. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede mejorar la estadificación.

El elemento más importante de la evaluación diagnóstica es el *análisis del tejido tumoral,* que comprende tinciones inmunohistoquímicas especiales e inmunotinciones. La genética molecular es importante para detectar transcritos de fusión en el rabdomiosarcoma alveolar (PAX-FOXO1). También hay que obtener muestras de ganglios linfáticos para detectar la presencia de diseminación, sobre todo en los tumores en las extremidades y en niños mayores de 10 años con tumores paratesticulares.

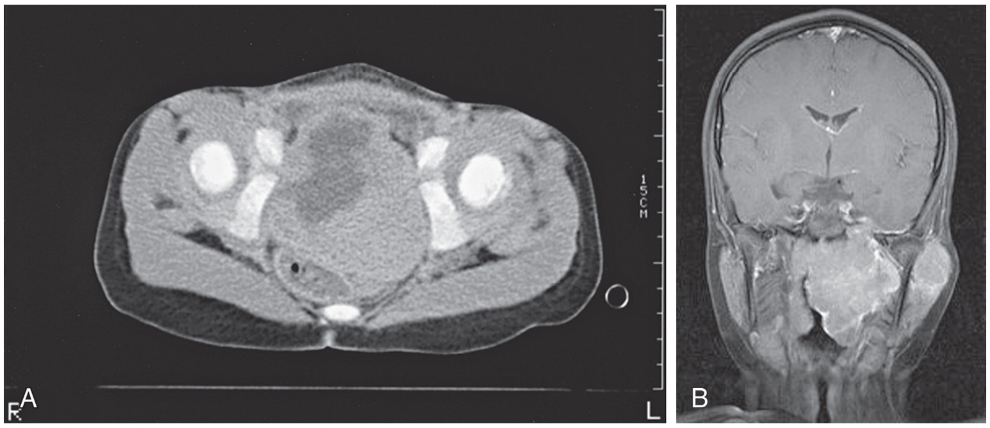

Fig. 527.1 **A,** TC pélvica de un niño con un rabdomiosarcoma vesical. **B,** RM de un niño con un rabdomiosarcoma parameníngeo.

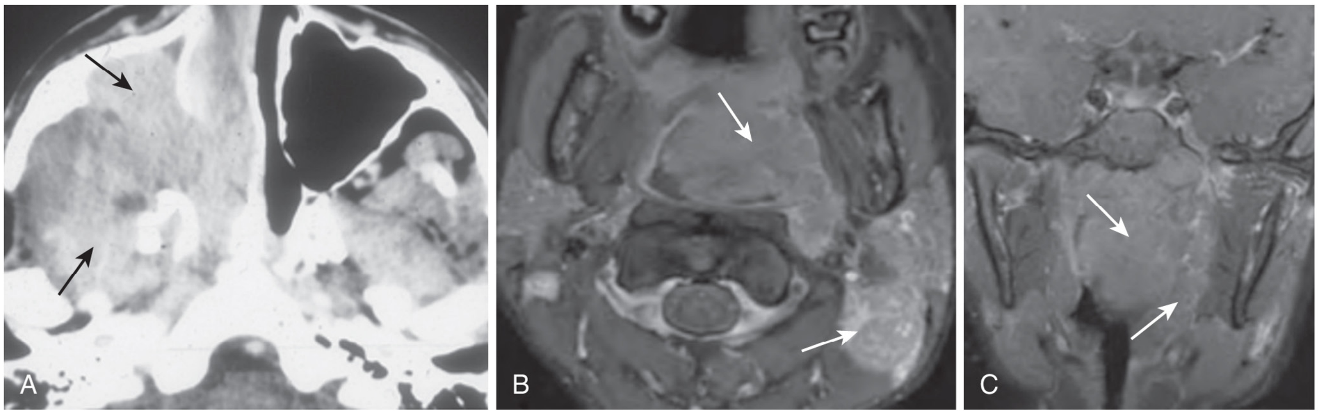

Fig. 527.2 Rabdomiosarcoma. **A,** La TC con contraste axial de la cavidad nasal demuestra una gran masa de tejido blando agresivo que involucra el seno maxilar derecho y la fosa infratemporal *(flechas).* **B,** Imagen de RM axial, y **C,** imagen de RM coronal ponderada por contraste T1, demuestran una masa infiltrante que involucra el espacio de la mucosa faríngea, el espacio del masticador infratemporal izquierdo, la base del cráneo y el seno esfenoidal *(flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 26-16, p. 769.)*

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinar e implica al oncólogo pediátrico, al cirujano pediátrico o a otro subespecialista quirúrgico, y con mucha frecuencia al especialista en radioterapia oncológica. Solo debe intentarse la cirugía inicialmente si es posible extirpar el tumor por completo, con bordes negativos, sin pérdida de función y sin deformidad estética importante. Por desgracia, la mayoría de los rabdomiosarcomas no son extirpables por completo en el momento del diagnóstico. El tratamiento se basa en la clasificación del riesgo del tumor, determinada por el estadio tumoral, la histología tumoral y/o estado de fusión, y la proporción de tumor resecado quirúrgicamente antes de la quimioterapia («grupo quirúrgico»). El estadio depende de la localización primaria (favorable o desfavorable), la invasividad del tumor (T1 o T2), el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis. Las *localizaciones favorables* son las regiones genital femenina, paratesticular, y cabeza y cuello (no parameníngea). Todas las demás se consideran desfavorables. La tabla 527.3 muestra el sistema de estadificación del Children's Oncology Group.

Debe ofrecerse a los pacientes su incorporación a estudios clínicos. La tabla 527.4 muestra la estratificación del riesgo y el pronóstico. Los pacientes de riesgo bajo pueden curarse con tratamiento mínimo (vincristina y actinomicina con o sin dosis bajas de ciclofosfamida). La radioterapia puede ser útil en caso de tumor residual después de la cirugía inicial. El tratamiento de los pacientes de riesgo intermedio consiste en vincristina, actinomicina, ciclofosfamida e irinotecán, además de radioterapia. Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, los enfoques que usan poliquimioterapia intensiva no han mejorado el resultado, y se están investigando nuevos enfoques.

Pronóstico

Los factores pronósticos son la edad, el estadio, la histología/estado de fusión y la localización primaria. Un 80-90% de los pacientes con tumor extirpable e histología favorable tiene una supervivencia prolongada sin enfermedad. El tumor inextirpable localizado en algunas regiones favorables, como la órbita, tiene también una probabilidad alta de curación. Aproximadamente, el 65-70% de los pacientes con tumor que no se ha extirpado por completo consigue también una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. Los pacientes con enfermedad diseminada tienen un pronóstico desfavorable; solo el 50% consiguen la remisión y menos del 50% de estos se cura. Los niños mayores tienen peor pronóstico que los más pequeños. En todos los pacientes es muy importante vigilar los efectos tardíos del tratamiento del cáncer. Los efectos tardíos son esterilidad por ciclofosfamida, efectos tardíos en el campo de radiación como disfunción vesical, esterilidad, cataratas, alteración del crecimiento óseo y segundos tumores.

OTROS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas *distintos del rabdomiosarcoma* son un grupo heterogéneo de tumores que suponen el 3% de todos los cánceres en la infancia (tabla 527.5). Gran parte de la información sobre su evolución natural y tratamiento procede de estudios en pacientes adultos porque son relativamente poco frecuentes en los niños. En los niños, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 12 años, con una proporción masculina/femenina de 2,3:1. Estos tumores normalmente se localizan con frecuencia en el tronco o en las extremidades inferiores. Los tipos histológicos más frecuentes son: **sarcoma sinovial** (42%), **fibrosarcoma** (13%), **histiocitoma fibroso maligno** (12%) y **tumores neurogénicos** (10%). Los análisis de genética molecular a menudo son útiles para el diagnóstico, porque algunos de estos tumores tienen translocaciones cromosómicas características. El tamaño del tumor, el estadio (grupo clínico), la invasividad y el grado histológico están correlacionados con la supervivencia.

La cirugía sigue siendo la pieza clave del tratamiento, pero antes de la resección quirúrgica debe realizarse una evaluación minuciosa en busca de metástasis pulmonares y óseas. La quimioterapia y la radioterapia pueden estar indicadas en tumores grandes, de grado alto e irresecables. La utilidad de la quimioterapia en los sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma no está tan bien definida como en el rabdomiosarcoma. Los pacientes con tumores grandes (más de 5 cm), de alto grado, inextirpa-

Tabla 527.3 Sistema de estadificación del rabdomiosarcoma

ESTADIO	LOCALIZACIÓN	ESTADIO T	TAMAÑO	ESTADO DE LOS GANGLIOS	METÁSTASIS
1	Favorable	T1 *o* T2	a *o* b	N0 *o* N1 *o* Nx	M0
2	Desfavorable	T1 *o* T2	a	N0 *o* Nx	M0
3	Desfavorable	T1 *o* T2	a b	N1 N0 *o* N1 *o* Nx	M0
4	Cualquiera	T1 *o* T2	a *o* b	N0 *o* N1 *o* Nx	M1

T1, Confinado en región anatómica de origen; T2, extensión y/o fijado a tejido circundante.
Tamaño: a, <5 cm de diámetro; b, ≥5 cm de diámetro.
Ganglios: N0, ganglios linfáticos regionales no afectados; N1, ganglios linfáticos regionales afectados; Nx, estado de ganglios linfáticos regionales desconocido.
Metástasis: M0, no hay metástasis a distancia; M1, hay metástasis presentes (incluye citología positiva en líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o líquido peritoneal).

Tabla 527.4 Grupos de riesgo y pronóstico del rabdomiosarcoma, Children's Oncology Group

GRUPO DE RIESGO	ESTADIO/GRUPO	HISTOLOGÍA	SSE A LARGO PLAZO
Bajo, subgrupo 1	Estadio 1, grupos I-II Estadio 1, grupo III (órbita) Estadio 2, grupos I-II	Embrionaria	85-95%
Bajo, subgrupo 2	Estadio 1, grupo III (no órbita) Estadio 3, grupos I-II	Embrionaria	70-85%
Intermedio	Estadio 2-3, grupo III Estadio 1-3, grupo I-III	Embrionaria Alveolar	73% 65%
Alto	Estadio 4, grupo IV Estadio 4, grupo IV	Embrionaria Alveolar	35% 15%

SSE, supervivencia sin eventos.
De Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: soft tissue sarcomas, *Pediatr Blood Cancer* 60:1001-1008, 2013, (Table I, p. 1002).

Tabla 527.5 Características de los tipos más frecuentes de sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma

TIPO DE TEJIDO	TUMOR	EVOLUCIÓN NATURAL Y BIOLOGÍA
Fibroso	Fibrosarcoma	Sarcoma de partes blandas más frecuente en menores de 1 año. El fibrosarcoma congénito es un cáncer de grado bajo que habitualmente se origina en las extremidades o el tronco y no suele metastatizar. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; puede haber respuesta notable a la quimioterapia preoperatoria. En los niños mayores de 4 años la evolución natural es parecida a la de los adultos (tasa de supervivencia a 5 años del 60%). En pacientes con fibrosarcoma y fusiones de *TRK,* se han producido grandes respuestas con nuevos agentes dirigidos a *TRK*. Se emplea con frecuencia extirpación quirúrgica amplia y quimioterapia preoperatoria. Asociado a t(12;15)(p13;q25) o trisomía 11, también +8, +17, +20
Nervios periféricos	Neurofibrosarcoma	También denominado tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Se desarrolla hasta en el 16% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1); casi el 50% se produce en pacientes con NF1. Se han detectado deleciones del cromosoma 22q11-q13 o 17q11 y mutaciones p53. Suele originarse en el tronco o las extremidades y, por lo general, es localmente invasivo. Es necesaria una extirpación quirúrgica completa para la supervivencia; respuesta inadecuada a la quimioterapia
Sinovial	Sarcoma sinovial	En algunas series es el sarcoma de partes blandas distinto del rabdomiosarcoma más frecuente. A menudo se manifiesta en la tercera década, pero el 33% de los pacientes son menores de 20 años. Por lo general, se origina alrededor de la rodilla o en el muslo y se caracteriza por translocación no aleatoria t(X;18)(p11;q11). Es necesaria una extirpación quirúrgica amplia. La radioterapia es efectiva en el tumor residual microscópico y la ifosfamida es activa en el tumor avanzado
Desconocido	Sarcoma alveolar de partes blandas	Tumor de crecimiento lento; tiende a recidivar o a metastatizar en el pulmón y el encéfalo años después del diagnóstico. Es más frecuente en las extremidades y en la cabeza y el cuello. No responde a la quimioterapia

bles o con metástasis son tratados con quimioterapia múltiple además de radioterapia y/o cirugía. Los pacientes con tumores pequeños (menos de 5 cm) extirpados por completo son tratados por lo general solo con cirugía y es previsible un pronóstico excelente con independencia de si el tumor es de grado alto o bajo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 528
Neoplasias óseas

528.1 Tumores óseos malignos

Carola A.S. Arndt

La incidencia anual de tumores óseos malignos en Estados Unidos es de aproximadamente 7 casos por millón de niños blancos menores de 14 años, con una incidencia ligeramente más baja en niños afroamericanos. El **osteosarcoma** es el tumor óseo maligno primario más común en niños y adolescentes, seguido por el **sarcoma de Ewing** (tabla 528.1; fig. 528.1). En niños menores de 10 años es más frecuente el sarcoma de Ewing que el osteosarcoma. Ambos tipos de tumores son más probables en la segunda década de la vida.

OSTEOSARCOMA

Epidemiología

La incidencia anual de osteosarcoma en Estados Unidos es de 5,6 casos por millón de niños menores de 15 años. El periodo de riesgo máximo de presentar un osteosarcoma es durante el estirón de crecimiento en la adolescencia, lo que hace sospechar una asociación entre crecimiento óseo rápido y transformación maligna. Los pacientes con osteosarcoma son más altos que los niños de su misma edad.

Patogenia

Aunque se desconoce la causa del osteosarcoma, ciertas condiciones genéticas o adquiridas predisponen a los pacientes a presentar un osteosarcoma. Los pacientes con **retinoblastoma hereditario** tienen un riesgo significativamente más alto de osteosarcoma. Al principio se pensó que en estos pacientes el osteosarcoma se localizaba solo en zonas irradiadas previamente, pero los estudios posteriores mostraron que también aparecen en localizaciones alejadas del campo de irradiación original del retinoblastoma. En estos pacientes, la predisposición a presentar un osteosarcoma puede estar relacionada con la pérdida de heterocigosidad del gen *RB*. El osteosarcoma aparece también en el **síndrome de Li-Fraumeni,** un síndrome de cáncer familiar asociado a mutaciones de línea germinal del gen *P53*. Los familiares de primer grado de los niños con síndrome de Li-Fraumeni tienen diversos cánceres, como carcinoma de mama, sarcomas de partes blandas, tumores del sistema nervioso central (SNC), leucemia y carcinomas corticales suprarrenales, y otros cánceres. El **síndrome de Rothmund-Thompson** es una condición poco frecuente asociada a talla baja, telangiectasias cutáneas, manos y pies pequeños, hipoplasia o ausencia de los pulgares y riesgo alto de osteosarcoma. El osteosarcoma puede estar causado también por irradiación de un sarcoma de Ewing, irradiación craneoespinal por tumores del SNC o irradiación a dosis altas de otros cánceres. Otros trastornos benignos que pueden estar asociados a transformación maligna en el osteosarcoma son: enfermedad de Paget, encondromatosis, exostosis hereditaria múltiple y displasia fibrosa (v. cap. 528.2).

El diagnóstico histopatológico de osteosarcoma se hace mediante demostración de una neoplasia de células fusiformes, polimorfas, de alta malignidad asociadas a formación de hueso y osteoide maligno. Hay cuatro subtipos histopatológicos de osteosarcoma de grado alto convencional: osteoblástico, fibroblástico, condroblástico y telangiectásico. No hay diferencias significativas en el pronóstico asociadas a los distintos subtipos histopatológicos, aunque es posible que el componente condroblástico responda peor a la quimioterapia. Está evaluándose la implicación pronóstica de distintos genes como genes relacionados con la resistencia a fármacos, genes supresores tumorales y genes relacionados con la apoptosis.

El **osteosarcoma telangiectásico** puede confundirse con un quiste óseo aneurismático debido a su aspecto lítico en las radiografías. El osteosarcoma de grado alto se localiza por lo general en la región diafisaria de huesos largos e invade la cavidad medular. También puede asociarse a masa de partes blandas. Hay que distinguir dos variantes de osteosarcoma, paraóstico y perióstico, del osteosarcoma convencional mediante sus signos clínicos característicos. El **osteosarcoma parostal** es un tumor bien diferenciado de grado bajo que no invade la cavidad medular y que se localiza con más frecuencia en la cara posterior del fémur distal. La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa en muchos pacientes y la propensión a las metástasis es baja. El **osteosarcoma perióstico** es una variante infrecuente que se localiza en la superficie del hueso, pero con una tasa más alta de metástasis que el tipo parostal, y tiene un pronóstico intermedio.

Tabla 528.1 Comparación de las características del osteosarcoma y de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing

CARACTERÍSTICA	OSTEOSARCOMA	FAMILIA DE TUMORES DEL SARCOMA DE EWING
Edad	Segunda década	Segunda década
Raza	Todas	Principalmente blancos
Sexo (M:F)	1,5:1	1,5:1
Predisposición	Retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Paget, radioterapia	Ninguna conocida
Localización	Metáfisis de huesos largos	Diáfisis de huesos largos, huesos planos
Presentación	Dolor y tumefacción local; antecedente de lesión frecuente	Dolor y tumefacción local; fiebre
Signos radiográficos	Destrucción esclerótica (lítica con menos frecuencia); patrón en sol naciente	Principalmente lítica, reacción perióstica multilaminar («capas de cebolla»)
Diagnóstico diferencial	Sarcoma de Ewing, osteomielitis	Osteomielitis, granuloma eosinófilo, linfoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma
Metástasis	Pulmones, huesos	Pulmones, huesos
Tratamiento	Quimioterapia Extirpación quirúrgica del tumor primario	Quimioterapia Radioterapia y/o cirugía del tumor primario
Pronóstico	Curación del 70% sin metástasis; supervivencia ≤20% con metástasis al hacer el diagnóstico	Curación del 65-75% sin metástasis; supervivencia del 20-30% con metástasis al hacer el diagnóstico

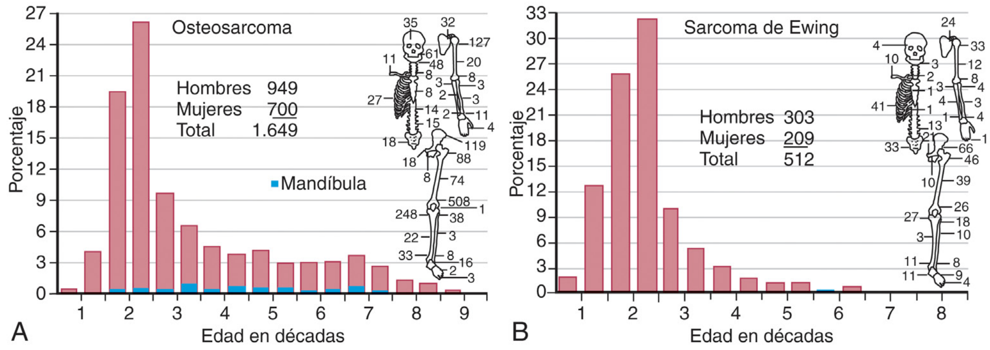

Fig. 528.1 **A,** Edad y distribución esquelética de 1.649 casos de osteosarcoma en los archivos de la Clínica Mayo. **B,** Edad y distribución esquelética de 512 casos de sarcoma de Ewing en los archivos de la Clínica Mayo. *(De Unni KK, editor:* Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases, *ed 5, Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven. Reproducido con autorización de la Mayo Foundation.)*

Manifestaciones clínicas

El dolor, la cojera y la tumefacción son los síntomas iniciales más frecuentes del osteosarcoma. Los síntomas iniciales pueden atribuirse a una lesión deportiva o a un esguince, porque estos tumores afectan con más frecuencia a adolescentes activos; todo dolor óseo o articular que no responda al tratamiento conservador en un plazo de tiempo razonable debe evaluarse de manera exhaustiva. Los hallazgos clínicos adicionales pueden ser limitación de la movilidad, derrame articular, dolor a la palpación y aumento de temperatura. Los resultados de los análisis de laboratorio ordinarios, como hemograma completo y pruebas bioquímicas, suelen ser normales, aunque puede estar elevada la fosfatasa alcalina o la lactato deshidrogenasa.

Diagnóstico

Debe sospecharse un tumor óseo en un paciente que tiene dolor óseo profundo, que a menudo le despierta por la noche, y tiene una masa palpable con signos radiográficos de una lesión. Esta lesión puede ser mixta, lítica y blástica, pero es habitual la formación de hueso nuevo. La imagen radiográfica típica del osteosarcoma es un *patrón en sol naciente* (fig. 528.2). Si se sospecha un osteosarcoma, debe enviarse al paciente a un hospital con experiencia en el tratamiento de estos tumores. La biopsia y la resección quirúrgica debe realizarlas el mismo cirujano, de modo que la incisión para la biopsia no comprometa la técnica de conservación de la extremidad definitiva. Por lo general, en el momento de la biopsia inicial se obtiene tejido para pruebas moleculares y biológicas. Antes de la biopsia debe hacerse una RM de la lesión primaria y de todo el hueso para evaluar la proximidad del tumor a vasos sanguíneos y nervios, extensión a partes blandas y articulaciones, y lesiones no contiguas. La evaluación de la metástasis incluye TC torácica y gammagrafía ósea o tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar metástasis pulmonares y óseas o de tejidos blandos, respectivamente. El **diagnóstico diferencial** de una lesión ósea lítica comprende histiocitosis, sarcoma de Ewing, linfoma y quiste óseo.

Tratamiento

Con quimioterapia y cirugía, la tasa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis es del 65-75%. Para lograr la curación es importante una resección quirúrgica completa del tumor. El protocolo actual consiste en tratar a los pacientes con quimioterapia preoperatoria para facilitar las técnicas quirúrgicas de conservación de la extremidad y tratar las micrometástasis de inmediato. Hasta el 80% de los pacientes puede tratarse con técnicas de conservación de la extremidad después de la quimioterapia inicial. Es importante reanudar la quimioterapia lo antes posible después de la cirugía. Las metástasis pulmonares presentes en el momento del diagnóstico deben extirparse mediante toracotomía en algún momento del tratamiento. Los fármacos activos utilizados en los protocolos de poliquimioterapia para el osteosarcoma convencional son la doxorrubicina, el cisplatino, el metotrexato y la ifosfamida.

Uno de los factores pronósticos más importantes en el osteosarcoma es la *respuesta histológica a la quimioterapia;* una respuesta histológica deficiente supone un 10% o más de tumor viable. El **MAP** (metotrexato, doxorrubicina, cisplatino) es el régimen de quimioterapia estándar para el osteosarcoma. Después de llevar a cabo una cirugía de salvamento de la extremidad, es necesario realizar una rehabilitación y fisioterapia intensivas para asegurar un resultado funcional máximo. La intensificación de la terapia mediante

Fig. 528.2 Radiografía de un osteosarcoma femoral con formación ósea en «sol naciente» característica.

la adición de ifosfamida y etopósido en pacientes con una respuesta histológica deficiente después de la quimioterapia de inducción con MAP no ha mejorado el resultado.

En los pacientes en los que es necesaria una amputación, es fundamental colocar una prótesis y reeducar la marcha pronto para permitirles reanudar las actividades cotidianas lo antes posible. Antes del tratamiento quirúrgico definitivo, los pacientes con tumores en huesos de carga deben aprender a usar muletas para no sobrecargar los huesos debilitados y sufrir una fractura patológica. No se conoce bien la utilidad de la quimioterapia en el osteosarcoma parostal o perióstico y, por lo general, se reserva para pacientes con tumores que tienen un aspecto microscópico de grado alto.

Pronóstico

La resección quirúrgica como tratamiento único es curativa solo en pacientes con osteosarcoma parostal de bajo grado. El osteosarcoma convencional precisa poliquimioterapia. Hasta el 75% de los pacientes con osteosarcoma en una extremidad sin metástasis se curan con los protocolos de poliquimioterapia actuales. El pronóstico no es tan favorable en los pacientes con tumores pélvicos como en los pacientes con tumores primarios de las extremidades. También puede curarse el 20-30% de los pacientes con pocas metástasis pulmonares mediante quimioterapia intensiva y resección de nódulos pulmonares. Los pacientes con metástasis óseas y los que tienen numerosas metástasis pulmonares tienen un pronóstico muy desfavorable. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con osteosarcoma es importante para vigilar los efectos tardíos de la quimioterapia, como cardiotoxicidad por antraciclina y pérdida de audición por cisplatino. Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas tardías pueden curarse con resección quirúrgica de las metástasis como tratamiento único.

SARCOMA DE EWING

Epidemiología

La incidencia de sarcoma de Ewing en Estados Unidos es de 2,1 casos por millón de niños. Es poco frecuente en niños afroamericanos. El sarcoma de Ewing, un sarcoma óseo indiferenciado, puede originarse también en las partes blandas. Los protocolos terapéuticos de estos tumores son los mismos para los de origen óseo o de partes blandas. Las localizaciones anatómicas de los tumores óseos primarios son bastante uniformes entre las extremidades y el eje central (pelvis, columna vertebral y pared torácica). Los tumores primarios originados en la pared torácica se denominan con frecuencia **tumores de Askin.**

Patogenia

La tinción inmunohistoquímica facilita el diagnóstico de sarcoma de Ewing para distinguirlo de los **tumores de células pequeñas, redondas y azules** como el linfoma, el rabdomiosarcoma y el neuroblastoma. Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser positivas para ciertos marcadores nerviosos en las células tumorales (enolasa neuronal específica y S-100), sobre todo en los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos. No presentan reactividad con marcadores musculares (p. ej., desmina, actina). Además, la tinción MIC-2 (CD99) es positiva habitualmente. En la mayoría de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing se observa una translocación cromosómica específica, t(11;22) o una variante de esta. El análisis de la translocación mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los productos génicos de fusión EWS/FLI1 o EWS/ERG (u otras variantes) se utilizan de manera habitual para el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas del sarcoma de Ewing son parecidos a los del osteosarcoma. Los síntomas de presentación habituales son: dolor, tumefacción, limitación de la movilidad y dolor a la palpación sobre el hueso o las partes blandas afectadas. Los pacientes con tumores primarios gigantes en la pared torácica pueden tener disnea. Los pacientes con tumores primarios paravertebrales o vertebrales pueden tener síntomas de compresión de la médula espinal. El sarcoma de Ewing se asocia con frecuencia a **manifestaciones sistémicas** como fiebre y pérdida de peso, y puede ir acompañado de elevación de marcadores inflamatorios; es posible que los pacientes reciban tratamiento por sospecha de osteomielitis o fiebre idiopática. También es posible un retraso diagnóstico al atribuir el dolor o la tumefacción a una lesión deportiva. La biopsia y el diagnóstico del tejido deben ser considerados para los pacientes que se presentan con lesiones óseas sospechosas, ya que incluso la apariencia del sarcoma de Ewing puede parecer similar a la de una infección y la evolución puede ser rápida. Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la infección pueden contaminar el campo quirúrgico e impactar en los resultados del tratamiento.

Diagnóstico

Debe sospecharse un diagnóstico de sarcoma de Ewing en un paciente con dolor y tumefacción, con o sin síntomas sistémicos, y con una imagen radiográfica de lesión ósea principalmente lítica con reacción perióstica, la imagen característica en **capas de cebolla** (fig. 528.3). A menudo se observa una masa de partes blandas grandes asociada en la RM o en la TC (fig. 528.4). El **diagnóstico diferencial** comprende osteosarcoma, osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma óseo primario, metástasis de neuroblastoma o rabdomiosarcoma en el caso de una lesión exclusivamente de partes blandas. Debe enviarse a los pacientes a un hospital con experiencia en el tratamiento de tumores óseos malignos para evaluación y biopsia. Una evaluación exhaustiva de metástasis comprende TC torácica, gammagrafía ósea o PET, y punción-aspiración de médula ósea y biopsia de al menos dos localizaciones. Debe realizarse una RM del tumor y de todo el hueso afectado para determinar la extensión exacta de la masa ósea y de partes blandas y la proximidad del tumor a estructuras vasculonerviosas. Algunos estudios están analizando la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) para evaluar la respuesta al tratamiento.

El mismo cirujano debe hacer la biopsia y la resección quirúrgica para no comprometer la posibilidad de conservar la extremidad por una incisión de biopsia inadecuada. La biopsia de la lesión guiada por TC permite obtener con frecuencia tejido apropiado para el diagnóstico. Es importante obtener tejido adecuado para tinciones especiales y análisis moleculares.

Tratamiento

El mejor tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing es un método multidisciplinar integral en el que el cirujano, el oncólogo y el radioterapeuta planifican conjuntamente el tratamiento. La poliquimioterapia es importante porque puede reducir el volumen del tumor rápidamente y, por lo general, se administra antes de intentar el control local. En Norteamérica, el protocolo de **quimioterapia** para el sarcoma de Ewing sin metástasis comprende vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, etopósido e ifosfamida. La quimioterapia produce habitualmente una disminución de volumen notable de la masa de partes blandas y un alivio del dolor considerable y rápido. Los pacientes con sarcoma de Ewing sin metástasis tienen un pronóstico mejor cuando se tratan con un ciclo de 14 días que con un ciclo de 21 días. Los estudios actuales están determinando la adición de *inhibidores de la*

Fig. 528.3 Radiografía de un sarcoma de Ewing tibial en la que se observa elevación perióstica o «capas de cebolla».

Fig. 528.4 Imagen de RM de un sarcoma de Ewing tibial con una masa de partes blandas grande asociada.

topoisomerasa a la quimioterapia estándar y la adición de inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina para pacientes con enfermedad metastásica. Un estudio de un grupo cooperativo internacional está evaluando si la quimioterapia mielosupresora asociada de rescate con células madre es mejor que la quimioterapia con radioterapia pulmonar en los pacientes con metástasis pulmonares.

El sarcoma de Ewing se considera un tumor radiosensible, y es posible lograr el control local con **radioterapia** o **cirugía.** La radioterapia se asocia a riesgo de segundos cánceres provocados por la radiación, sobre todo osteosarcoma, así como defecto de crecimiento óseo en los pacientes que no han alcanzado la madurez esquelética. Muchos hospitales prefieren la resección quirúrgica, si es posible, para conseguir el control local. Es importante que el paciente use muletas si el tumor se localiza en un hueso de carga para evitar una fractura patológica antes de lograr el control local. La quimioterapia debe reanudarse lo antes posible después de la cirugía.

Pronóstico

Los pacientes con tumores en la región distal de una extremidad, pequeños y sin metástasis tienen el mejor pronóstico, con una tasa de curación de hasta el 75%. Los pacientes con tumores pélvicos tenían, hasta hace poco tiempo, un pronóstico mucho peor. Los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, sobre todo óseas o en la médula ósea, tienen un pronóstico malo, y menos del 30% sobrevive a largo plazo. En estos pacientes están investigándose métodos nuevos, como la quimioterapia muy intensiva con rescate de células madre de sangre periférica.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con sarcoma de Ewing es importante por la posibilidad de efectos tardíos del tratamiento, como cardiotoxicidad por antraciclina, segundos tumores, sobre todo en el campo de radiación, y recidivas tardías, incluso 10 años después del diagnóstico inicial.

528.2 Tumores benignos y procesos pseudotumorales del hueso

Carola A.S. Arndt y A. Noelle Larson

Las lesiones óseas benignas en los niños son frecuentes en comparación con las neoplasias malignas de hueso relativamente poco frecuentes. Se debe considerar una amplia gama de posibilidades de diagnóstico cuando el médico se enfrenta a una lesión ósea no diagnosticada. Algunas lesiones, aunque son histológicamente benignas, pueden poner en peligro la vida, mientras que otras pueden ser localmente destructivas para el hueso. Muchas lesiones representan un hallazgo incidental que, si es asintomático, puede ser únicamente observado. Un grupo de lesiones característicamente benignas, incluyendo el osteocondroma, el fibroma no osificante, el quiste óseo unicameral y el encondroma, pueden ser fácilmente diagnosticadas en radiografías estándar sin necesidad de estudios adicionales de imagen. Otras condiciones requieren un estudio adicional para determinar el diagnóstico, cuando ningún elemento de la historia o de la prueba diagnóstica es suficiente para descartar la malignidad (tabla 528.2). Las lesiones benignas suelen ser indoloras, pero pueden ser dolorosas, especialmente si la lesión está causando destrucción ósea local o si hay una fractura patológica inminente. El **dolor nocturno** que despierta al niño sugiere una malignidad, pero el alivio de dicho dolor con aspirina es común en los osteomas osteoides. Las lesiones que se agrandan rápidamente generalmente están asociadas con malignidad, pero varias lesiones benignas, como los quistes óseos aneurismáticos, pueden agrandarse más rápidamente que la mayoría de las malignidades. Varias afecciones, como la **osteomielitis,** pueden simular la aparición de tumores óseos.

Muchos tumores óseos benignos se diagnostican incidentalmente o después de una **fractura** patológica. El tratamiento inicial de estas fracturas es similar al de las fracturas no patológicas en el mismo lugar. Es inusual que los tumores óseos benignos interfieran con la curación de la fractura, pero el área de debilidad normalmente permanece, y la refractura es común. Las fracturas rara vez tienen como resultado la resolución del tumor, que por lo general es tratado después de que la fractura se haya curado. Sin embargo, las fracturas alrededor de la cadera frecuentemente requieren tratamiento inmediato para estabilizar el cuello femoral y restaurar la alineación anatómica.

Las radiografías de cualquier lesión ósea sospechosa deben obtenerse siempre en dos planos. Pueden ser necesarios estudios adicionales para ayudar a llegar al diagnóstico correcto y para guiar el tratamiento. Aunque estas lesiones son benignas, las lesiones seleccionadas requieren interven-

Tabla 528.2 Características de los tumores óseos benignos pediátricos

LESIÓN	CURSO TÍPICO	PRUEBA MÁS COMÚN PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO
Fibroma (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario)	Observación; cirugía para tratar la fractura/fractura inminente (lesiones grandes y poco frecuentes)	Radiografía
Encondroma	Observación; tratar si es sintomático	Radiografía, ocasionalmente RM
Osteocondroma	Observación; escisión si es sintomático	Radiografía
Exostosis subungueal	Los síntomas justifican la escisión en la mayoría de los pacientes	Radiografía
Quiste unicameral/de hueso simple	Observación; tratar si se produce una fractura para prevenir otras fracturas	Radiografía, ocasionalmente RM
Osteoma osteoide	AINE; pero los síntomas justifican la ablación percutánea para la mayoría de los pacientes	Radiografía, TC
Osificación heterotópica	Observación; si es sintomático, extirpar después de que el hueso esté maduro (>6 meses)	Radiografía, ± RM, TC
Displasia fibrosa	Observación; tratar si hay dolor o deformidades óseas	Radiografía, ± RM, ± biopsia
Osteomielitis regional multifocal crónica (enfermedad ósea reactiva)	Observación; tratamiento médico disponible si es sintomático; la patología es idéntica a la osteomielitis	Radiografías, RM; gammagrafía ósea para buscar otras lesiones; antibióticos para descartar la osteomielitis; biopsia
Histiocitosis de células de Langerhans	Variable; depende de la extensión de la enfermedad	Serie ósea radiográfica, RM, biopsia y análisis para descartar enfermedades sistémicas
Infección	Tratar con antibióticos prolongados, normalmente algunos por vía intravenosa; cirugía para el compromiso de la articulación/placa de crecimiento, absceso y enfermedad crónica	CRP, tasa de sedimentación, RSC con diferencial, cultivos de sangre, radiografías, ± RM, ± biopsia
Osteoblastoma	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, TC, RM, biopsia
Quiste óseo aneurismático	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Condroblastoma	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Fibroma condromixoide	Localmente agresivo, tratar	Radiografía, RM, biopsia
Displasia osteofibrosa	Posiblemente localmente agresivo; variable	Radiografía, RM, biopsia
Adamantinoma	Maligno, tratar	Radiografía, RM, biopsia

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CRP, proteína C reactiva; RM, resonancia magnética; RSC, recuento sanguíneo completo; TC, tomografía computarizada.

ción. Si se realiza una biopsia, siempre se deben obtener evaluaciones tanto microbiológicas como patológicas, y se debe tener en cuenta la posibilidad de malignidad al planificar el tracto de la biopsia. Es más probable que la biopsia con aguja no sea diagnóstica que la biopsia abierta. Aunque la biopsia abierta aumenta la morbilidad, a veces se puede realizar el tratamiento en el mismo entorno quirúrgico en función de la patología intraoperatoria.

El **osteocondroma (exostosis)** es uno de los tumores óseos benignos más frecuentes en los niños. Se desconoce su incidencia real, porque muchos son completamente asintomáticos y pasan desapercibidos. Los osteocondromas se producen en la infancia, en la metáfisis de un hueso largo, sobre todo el fémur distal, el húmero proximal y la tibia proximal. La lesión crece con el niño hasta la madurez esquelética. Los niños habitualmente lo presentan entre los 5 y los 15 años, cuando el niño o el padre o la madre descubren una masa ósea no dolorosa. Algunos se descubren por irritación de los tejidos blandos debido a fricción sobre la lesión durante actividades deportivas o de otro tipo. Las fracturas son raras. En las radiografías los osteocondromas son proyecciones pediculadas o con una base ancha en la superficie del hueso, por lo general en una dirección que se aleja de la articulación adyacente (fig. 528.5A). El hueso está en continuidad con el canal medular. La lesión radiográfica siempre es más pequeña que lo que indica la palpación, porque no se ve la cubierta de cartílago sobre la lesión. Esta cubierta de cartílago puede tener un grosor de 1 cm. Tanto la cortical del hueso como la cavidad medular del hueso afectado están en continuidad con la lesión. La degeneración maligna del condrosarcoma es infrecuente en los niños, pero se produce hasta en el 1% de los adultos. La eliminación de rutina no se realiza a menos que la lesión sea lo suficientemente grande como para causar síntomas, como dolor o compresión de los nervios, que se presentan con mayor frecuencia como una caída del pie. Los osteocondromas pueden ser diagnosticados solo por medio de radiografías, y a menos que los pacientes se presenten con síntomas inusuales como el dolor nocturno, no suelen estar indicados estudios adicionales como la TC o la RM. Los pacientes deben ser referidos a una consulta ortopédica para recibir asesoramiento, pero el seguimiento radiográfico de rutina y el tratamiento deben basarse en los síntomas.

La **exostosis múltiple hereditaria** es una enfermedad relacionada poco frecuente caracterizada por la presencia de numerosos osteocondromas (fig. 528.5B). Los niños con afectación grave pueden tener talla baja, diferencia de longitud de las extremidades, detención fisaria parcial prematura y deformidad en las cuatro extremidades, incluyendo el genu valgo y la dislocación de la cabeza del radio a la altura del codo. Estos niños deben ser monitorizados cuidadosamente durante su crecimiento por un ortopedista pediátrico. Se recomienda realizar una RM de toda la columna vertebral durante la infancia para detectar lesiones óseas que crecen en el canal, que pueden provocar la compresión de la médula espinal y pueden darse hasta en un 20-30% de los pacientes (fig. 528.5C).

La **exostosis subungueal** es un osteocondroma que se forma debajo del lecho ungueal en un niño por lo demás sano. El lecho ungueal puede decolorarse o levantarse, y la afección suele ser dolorosa (fig. 528.6). Se puede diferenciar de una paroniquia o de una uña encarnada del pie mediante radiografías, que muestran una protuberancia ósea debajo del lecho ungueal. El tratamiento debe consistir en la retirada de la uña, la escisión quirúrgica de la lesión y la reparación del lecho ungueal. A pesar de la escisión quirúrgica, se puede producir una recurrencia hasta en el 5% de los pacientes.

El **encondroma** es una lesión benigna de cartílago hialino de localización central en el hueso. La mayoría son asintomáticos y se localizan frecuentemente en las manos. Se descubren de modo casual, aunque las fracturas patológicas conducen a menudo al diagnóstico. En las radiografías ocupan el canal medular, son radiotransparentes y bien delimitados. Pueden presentar calcificaciones punteadas o moteadas en su interior, pero esto es mucho más

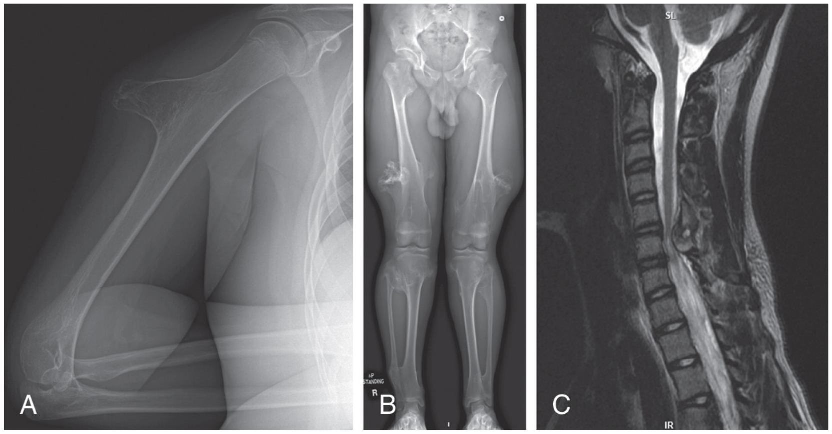

Fig. 528.5 **A,** Radiografía lateral del húmero derecho que muestra el osteocondroma aislado. La lesión ósea está en continuidad con el canal medular y apunta hacia fuera del cartílago de crecimiento. **B,** Radiografía de cadera a tobillo en un niño con múltiples exostosis hereditarias (MEH) que muestra muchos osteocondromas en las rodillas y los tobillos. **C,** Imagen de RM sagital ponderada en T2 de la columna cervical en una mujer de 15 años con MHE que se sometió a una RM de rutina de detección cervical, que detectó estenosis espinal asintomática causada por el osteocondroma C6. Se sometió a una descompresión urgente.

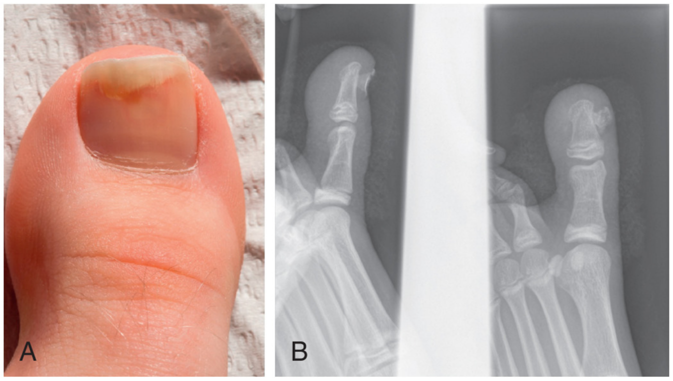

Fig. 528.6 **A,** Fotografía del dedo gordo del pie que muestra la anomalía del lecho ungueal. **B,** Vista lateral y oblicua del dedo gordo del pie izquierdo que muestra exostosis subungueal. Estas lesiones son normalmente dolorosas y requieren una extirpación quirúrgica.

frecuente en adultos que en niños. Casi todos los encondromas en niños son solitarios y pequeños. En la mayoría es suficiente la observación, y el legrado y el injerto óseo se reservan para los encondromas sintomáticos o suficientemente grandes para debilitar la estructura ósea. Las lesiones grandes con gran afectación pueden representar un **condrosarcoma de bajo grado**. La afectación multifocal se denomina **enfermedad de Ollier** y puede causar displasia ósea, talla baja, diferencia de longitud de las extremidades y deformidad articular. Puede ser necesaria la cirugía para corregir o prevenir dichas deformidades. Si los encondromas múltiples se asocian a angiomas de partes blandas se denominan **síndrome de Maffucci.** En estas dos enfermedades multifocales se observado una tasa alta de transformación maligna.

El **condroblastoma** es un tumor poco frecuente localizado por lo general en la epífisis de los huesos largos. La mayoría de los pacientes están en la segunda década de su vida y tienen rigidez o dolor ligero o moderado en la articulación adyacente. La atrofia muscular y el dolor a la palpación pueden ser los únicos hallazgos clínicos. La imagen radiográfica es una lesión radiotransparente bien delimitada en la epífisis o en la apófisis, a veces con extensión metafisaria a través de la fisis. La proximidad a la articulación puede producir deformación del hueso subcondral, derrame o erosión intraarticular (fig. 528.7). El reconocimiento es importante porque la mayoría de las lesiones se pueden curar con un legrado e injertos óseos antes de que se produzca la destrucción de la articulación o la fisis. La erradicación completa con un desbridamiento agresivo es difícil porque la lesión se encuentra en la placa de crecimiento y en la superficie de la articulación. La recurrencia es común, por lo que se requiere una monitorización continua. También pueden aparecer metástasis pulmonares.

El **fibroma condromixoide** es un tumor óseo benigno poco frecuente en los niños. Esta lesión metafisaria produce habitualmente dolor espontáneo y a la palpación, pero ocasionalmente es asintomático. La imagen radiográfica es una lesión radiotransparente metafisaria, lobulada y excéntrica con bordes escleróticos, festoneados y nítidos. Su localización más frecuente es la extremidad inferior. El tratamiento habitual consiste en legrado e injerto óseo o resección en bloque.

El **osteoma osteoide** es un tumor óseo benigno pequeño que se encuentra en la tibia y el fémur proximales y en los elementos posteriores de la columna vertebral. La mayoría de estos tumores se diagnostican entre los 5 y 20 años de edad. El patrón clínico es característico, y consiste en un dolor incesante y gradualmente creciente que suele ser peor por la noche y que se alivia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los niños se ven afectados con mayor frecuencia que las niñas. Las lesiones vertebrales pueden causar escoliosis o síntomas que imitan un trastorno neurológico. El examen puede revelar cojera, atrofia y debilidad cuando la extremidad inferior está comprometida. La palpación y el rango de movimiento no alteran la molestia. Las radiografías pueden mostrar engrosamiento cortical, y la TC muestra hallazgos distintivos, con una lucecita metafisaria o diafisaria redonda u ovalada (0,5-1,0 cm de diámetro) rodeada de hueso esclerótico denso (fig. 528.8). La lucidez central, o *nido,* muestra una intensa captación en la gammagrafía ósea. Aproximadamente, el 25% de los osteomas osteoides no se visualizan en las radiografías simples, pero pueden ser identificados con la TC. Debido al pequeño tamaño de la lesión y su ubicación adyacente al hueso cortical grueso, la RM es pobre en el diagnóstico de los osteomas osteoides, revelando solo un cambio extenso de la señal T2 en toda la región. El tratamiento está dirigido a la eliminación de la lesión. Los pacientes pueden ser tratados con AINE, y los síntomas generalmente se resuelven en 1-2 años. La mayoría de los pacientes y las familias eligen el tratamiento. Los tratamientos percutáneos como la ablación por radiofrecuencia y la crioablación se han convertido en el estándar de atención de las lesiones rutinarias. Todavía hay un papel ocasional para la resección quirúrgica abierta, si hay preocupación por la osteomielitis **(absceso de Brodie),** o la lesión está cerca del cartílago articular o las estructuras neurovasculares.

El **osteoblastoma** es un tumor de crecimiento progresivo y destructivo localmente con predilección por las vértebras, aunque puede localizarse en cualquier hueso. La mayoría de los pacientes nota un inicio gradual de dolor sordo, que puede estar presente durante meses antes de que el paciente solicite asistencia médica. Las lesiones vertebrales pueden producir síntomas o déficits neurológicos. La imagen radiográfica es variable y menos característica que la de otros tumores benignos. La TC y la RM están indicados. Alrededor del 25% produce cambios que hacen sospechar un tumor maligno, lo que hace necesaria la biopsia en muchos pacientes. Las lesiones vertebrales expansivas afectan con frecuencia a los elementos posteriores. El tratamiento consiste en legrado e injerto óseo o extirpación en bloque. Puede ser necesaria una estabilización quirúrgica de la columna vertebral.

Los **fibromas (fibroma no osificante, defecto fibroso cortical, defecto fibroso metafisario)** son lesiones fibrosas del hueso presentes en el 40% de los niños mayores de 2 años. Lo más probable es que sean un defecto de osificación más que una neoplasia y suelen ser asintomáticos. La mayoría se descubre de manera accidental al realizar radiografías por otros motivos, generalmente para descartar una fractura después de un traumatismo. A veces se producen fracturas patológicas a través de lesiones grandes poco frecuentes. La exploración física suele ser anodina. Las radiografías muestran

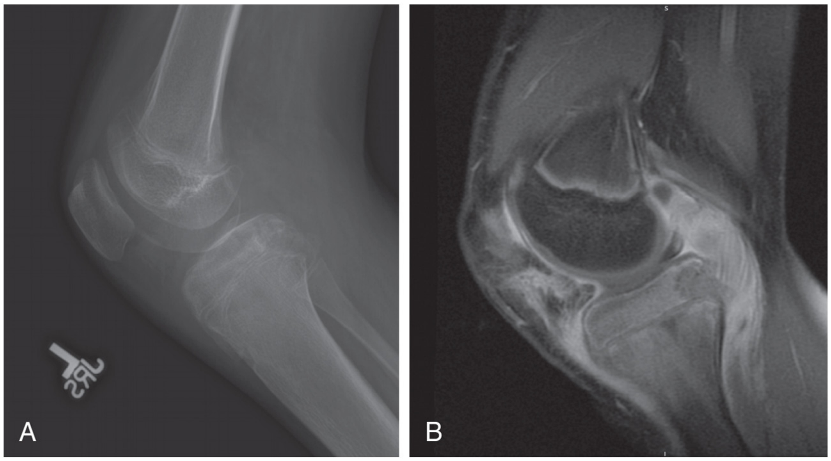

Fig. 528.7 Condroblastoma en una niña de 11 años con contractura por flexión de la rodilla izquierda. **A,** La radiografía lateral muestra una lesión epifisaria en la parte posterior proximal de la tibia. **B,** La imagen de RM sagital muestra el derrame de la rodilla y la extensión de la lesión en el espacio articular posterior. La paciente se sometió a una resección de la lesión y recuperó el movimiento normal de la rodilla.

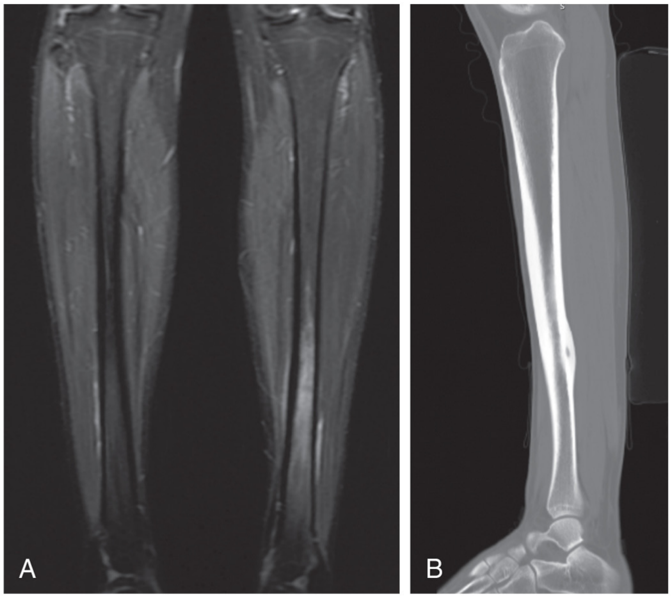

Fig. 528.8 Resonancia magnética y tomografía computarizada en una niña de 15 años con dolor nocturno en la tibia izquierda. **A,** la RM coronal ponderada por T2 de las tibias bilaterales muestra un aumento del cambio de la señal T2 en la diáfisis de la tibia izquierda. **B,** La TC sagital muestra una lesión de base cortical menor de 1 cm típica del osteoma osteoide. La paciente fue tratada con ablación por radiofrecuencia percutánea.

Fig. 528.9 Radiografía anteroposterior de la rodilla que muestra un fibroma no osificante, que fue descubierto incidentalmente.

una transparencia excéntrica bien delimitada en la metáfisis o en la cortical metafisaria (fig. 528.9). Las lesiones pueden ser multicamerales y expansivas, con extensión desde la cortical hasta el hueso medular. El eje mayor de la lesión es paralelo al del hueso. Alrededor del 50% son bilaterales o múltiples. Debido al aspecto radiográfico característico, la mayoría de las lesiones no requieren imágenes axiales, biopsia o tratamiento. Si el niño es asintomático, no se necesita ninguna otra monitorización para las lesiones características. Se puede esperar una regresión espontánea después de la madurez esquelética; y considerar la posibilidad de realizar un legrado e injertos óseos para las lesiones sintomáticas o para las lesiones que ocupan más del 50% del diámetro del hueso, debido al riesgo de una fractura patológica.

Los **quistes óseos unicamerales** pueden estar presentes a cualquier edad en la infancia, pero son infrecuentes en menores de 3 años y después de la madurez esquelética. Se desconoce la causa de estas lesiones llenas de líquido. Suelen resolverse espontáneamente después de la madurez del esqueleto, aunque la fractura patológica puede ser un problema significativo en el curso de la enfermedad. El diagnóstico generalmente sigue a una fractura patológica (fig. 528.10). Dichas fracturas pueden producirse con un traumatismo relativamente menor, como por ejemplo al lanzar o atrapar una pelota. Los quistes óseos unicamerales aparecen radiográficamente como lesiones solitarias y centralizadas dentro de la porción medular del hueso. Estos quistes son más comunes en el húmero o el fémur proximal. A menudo se extienden hasta (pero no a través de) el fémur y están muy marginados. La corteza se expande, pero esto no excede el ancho de la fisis adyacente. El tratamiento consiste en permitir que la fractura patológica se cure. Posteriormente, se pueden observar o tratar las lesiones del húmero. Las lesiones femorales proximales se suelen tratar debido al riesgo de fractura patológica. Los tratamientos incluyen la aspiración y la inyección de metilprednisolona o fosfato de calcio inyectable. Un ensayo controlado aleatorio (ECA) reciente mostró una tasa de curación del 42% con inyecciones de corticoides (1-3, media de 1,7 inyecciones) en comparación con la inyección de aspirado de médula ósea (23% de tasa de curación, 1-3 inyecciones, 2,1 de media). También se pueden realizar biopsias abiertas e injertos óseos con o sin fijación interna. La recurrencia es común a pesar del tratamiento quirúrgico. Con frecuencia es necesario repetir las inyecciones para tratar las lesiones recurrentes. Las tasas de curación son mayores con la inyección o el tratamiento quirúrgico en comparación con la observación, y se recomienda la fijación interna para las lesiones femorales proximales dado el alto riesgo de fractura.

El **quiste óseo aneurismático** (QOA) es una lesión reactiva del hueso generalmente observada en personas menores de 20 años. La lesión se

Fig. 528.10 Vista de la rotación externa del húmero izquierdo en una niña de 9 años que presentaba dolor tras caerse de la bicicleta. La imagen parece mostrar un quiste óseo simple.

caracteriza por espacios cavernosos que contienen sangre y agregados sólidos de tejido. Aunque su localización más frecuente es el fémur, la tibia y la columna vertebral, esta lesión expansiva y progresivamente creciente puede desarrollarse en cualquier hueso. Las radiografías muestran la destrucción y expansión excéntrica y lítica de la metáfisis rodeada por un fino borde esclerótico de hueso. Son frecuentes el dolor y la tumefacción. La afectación vertebral puede producir compresión de la médula espinal o de una raíz nerviosa, y puede estar asociada a síntomas neurológicos, incluso parálisis. Afecta con más frecuencia a los elementos posteriores vertebrales que al cuerpo vertebral. A diferencia de la mayoría de los otros tumores óseos benignos, que por lo general están confinados en un solo hueso, los QOA pueden afectar a las vértebras adyacentes. Las lesiones vertebrales pueden precisar estabilización quirúrgica después de la extirpación. Igual que en otros tumores benignos, hay que tener cuidado para no lesionar las raíces nerviosas y otras estructuras vitales. El crecimiento rápido es característico y puede llevar a la confusión con neoplasias malignas. El QOA puede aparecer concomitantemente con otras neoplasias, lo que puede confundir los resultados de la biopsia. El tratamiento consiste en un legrado e injerto o escisión de hueso. En el 20-30% de los pacientes se produce una recidiva después del tratamiento quirúrgico, con más frecuencia en los niños pequeños que en los mayores, y habitualmente en los 2 años siguientes al tratamiento inicial. Los enfoques de tratamiento incluyen la inyección percutánea de doxiciclina, que se dirige a la vía específica de regulación de las MMP que se observa en los QOA y ha mostrado resultados preliminares prometedores, en particular para las lesiones recurrentes o multiloculadas.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo caracterizada por sustitución fibrosa del hueso esponjoso. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples **(poliostóticas).** Las lesiones pueden progresar con el tiempo o pueden ser estables. Algunos de los niños son asintomáticos, aunque los que tienen afectación craneal pueden tener tumefacción o exoftalmos. El dolor y la cojera son característicos de afectación femoral proximal, que también puede indicar una fractura patológica inminente. La diferencia de longitud de las extremidades inferiores, el arqueamiento de la tibia o el fémur y las fracturas patológicas pueden ser los síntomas de presentación. La tríada de enfermedad poliostótica, pubertad precoz y pigmentación cutánea se denomina **síndrome de McCune-Albright.** Los signos radiográficos de la displasia fibrosa son una lesión expansiva lítica o en vidrio deslustrado en la metáfisis o en la diáfisis. La lesión está bien delimitada y suele estar rodeada por un halo de hueso esclerótico. Puede haber arqueamiento, sobre todo del fémur proximal. Por lo general, el tratamiento consiste en observación en aquellas lesiones asintomáticas. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con deformidad progresiva o fracturas patológicas inminentes. El injerto óseo no consigue tan buen resultado en el tratamiento de la displasia fibrosa porque la lesión recidiva con frecuencia en el hueso injertado. A menudo son necesarias técnicas quirúrgicas de reconstrucción para proporcionar estabilidad y tratar el dolor, particularmente en el fémur proximal. Además de la estabilización quirúrgica con implantes metálicos, el tratamiento con bifosfonatos se ha utilizado para tratar el dolor óseo, aunque un ECA reciente mostró una mejoría en la densidad mineral ósea regional pero ningún cambio en las puntuaciones de dolor.

LESIONES CARACTERÍSTICAS DE LA TIBIA

La **displasia osteofibrosa** afecta a la tibia de los niños. La mayoría de los niños presenta tumefacción anterior o aumento de tamaño de la pierna. Las radiografías muestran una o varias lesiones diafisarias corticales transparentes rodeadas de esclerosis. A menudo se presenta una curvatura anterior de la tibia y puede producirse una fractura patológica. La imagen radiográfica recuerda mucho a la del adamantinoma, una neoplasia maligna, por lo que se realiza biopsia con más frecuencia que en otros tumores óseos benignos. Algunos creen que la displasia osteofibrosa es una lesión precursora del adamantinoma. Las opciones de tratamiento incluyen la observación, la escisión y el injerto de hueso, o la resección amplia.

El **adamantinoma** es una neoplasia rara que se encuentra normalmente en los adultos, pero a veces también se presenta en niños. A diferencia de la displasia osteofibrosa, la lesión afecta al canal medular. Se indica una resección amplia, porque la radiación o la quimioterapia no tienen ningún beneficio conocido en este tumor de crecimiento lento.

HISTOCITOSIS

La **histiocitosis de células de Langerhans** es una enfermedad monostótica o poliostótica que puede afectar también a la piel, el hígado y otros órganos. La enfermedad monostótica debe distinguirse de otras formas de histiocitosis de células de Langerhans (variantes de **Hand-Schüller-Christian** o **Letterer-Siwe**), que pueden tener un pronóstico menos favorable (v. cap. 534.1). La histiocitosis de células de Langerhans aparece habitualmente durante las primeras 3 décadas de vida y es más frecuente en niños de 5-10 años. Afecta con más frecuencia al cráneo, pero puede afectar a cualquier hueso. Los pacientes presentan habitualmente dolor local y tumefacción. Es habitual la presencia de dolor a la palpación y aumento de temperatura notables en la región del hueso afectado. Las lesiones vertebrales pueden causar dolor, rigidez y síntomas neurológicos ocasionales. La lesión espinal clásica es la **vértebra plana** con compresión o aplanamiento uniforme del cuerpo vertebral. La imagen radiográfica de las lesiones óseas es parecida en todas las formas de histiocitosis de células de Langerhans, pero es suficientemente variable para parecerse a otras muchas lesiones óseas benignas y malignas, así como a una infección. Las lesiones radiotransparentes tienen bordes nítidos o irregulares con expansión del hueso afectado y formación de hueso nuevo perióstico. Debe realizarse una serie ósea radiográfica porque es posible que las lesiones no aparezcan en la gammagrafía ósea. La afectación *poliostótica* y las lesiones craneales características son muy indicativas de **granuloma eosinófilo.** A menudo es necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico, porque el diagnóstico diferencial radiográfico es muy amplio. El tratamiento para las lesiones óseas aisladas consiste en legrado e injerto óseo, radioterapia a dosis baja o inyección de corticoide. En las lesiones asintomáticas puede ser razonable la observación, ya que la mayoría de las lesiones óseas desaparecen de manera espontánea y no reaparecen. Los niños con lesiones óseas deben ser evaluados por el compromiso visceral, puesto que la enfermedad de órganos multisistémicos puede coexistir con la lesión ósea y no evidenciarse. El tratamiento de la enfermedad multisistémica es más complejo, a menudo sistémico, y puede requerir quimioterapia. En el caso de la enfermedad multisistémica, las lesiones óseas suelen mejorar con la quimioterapia sistémica.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

La infección y la fractura siempre deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de los procesos tumorales del hueso. Los niños pequeños no pueden comunicar un antecedente de traumatismo, y las fracturas no desplazadas pueden no ser evidentes en las radiografías hasta que la formación de hueso nuevo sea visible a las 1-2 semanas. Las fracturas atípicas o múltiples en varios estados de curación implican realizar un estudio metabólico y de abuso infantil. Las infecciones óseas son comunes en la población ortopédica pediátrica, y se producen en hasta 1 de cada 10.000 niños sanos. Un niño con una infección ósea crónica puede tener una analítica normal y sin síntomas constitucionales. Por tanto, siempre se debe considerar la posibilidad de una infección para las lesiones óseas no características en los niños. El **granuloma eosinofílico** y el **sarcoma de Ewing** en particular pueden tener características que se asemejan a una infección ósea. Por ello, en la biopsia deben realizarse siempre cultivos y muestras de patología y debe mantenerse un alto índice de sospecha.

Tabla 528.3 Resumen del pronóstico y tratamiento de los tumores óseos vasculares

CLASIFICACIÓN	ENTIDAD	PRONÓSTICO	TRATAMIENTO
Benigna	Hemangioma	100% de supervivencia, 0% de metástasis	Tratar los síntomas
Intermedia	Hemangioma epitelial	100% de supervivencia, 2% de metástasis, 9% de recurrencia local	Legrado o escisión marginal
	Hemangiendotelioma pseudomiogénico	Seguimiento limitado, enfermedad ósea estable o progresiva	
Maligna	Hemangiendotelioma epitelial	85% de supervivencia, 25% de metástasis	Resección amplia
	Angiosarcoma	30% de supervivencia	Resección amplia, considerar la terapia sistémica

De Van IJzendoorn DGP, Bovee JVMG: Vascular tumors of bone: the evolvement of a classification based on molecular developments, *Surg Pathol Clin* 10:621-635, 2017 (Table 1, p. 622).

TUMORES ÓSEOS VASCULARES

Existe un amplio espectro de tumores óseos vasculares (tabla 528.3) que, dependiendo de su gravedad, pueden producir esclerosis u osteopenia local. Las lesiones más graves son localmente agresivas y producen destrucción cortical.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 529
Retinoblastoma

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

El retinoblastoma es un cáncer embrionario de la retina y el tumor intraocular más frecuente en los niños. Aunque en Estados Unidos y en los países desarrollados la tasa de supervivencia de los niños con retinoblastoma es muy alta, el retinoblastoma produce metástasis y la muerte en más del 50% de los niños en todo el mundo. Además, la pérdida visual asociada y los efectos secundarios del tratamiento son problemas importantes que están pendientes de una solución.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 250-350 casos nuevos de retinoblastoma, sin predilección racial ni sexual. La incidencia de retinoblastoma acumulada a lo largo de la vida es de 1 por cada 20.000 nacidos vivos y el retinoblastoma supone el 4% de todos los cánceres pediátricos. La mediana de edad al hacer el diagnóstico es de 2 años y más del 90% de los casos se diagnostica en menores de 5 años. En conjunto, alrededor del 66-75% de los niños con retinoblastoma tiene un tumor unilateral y el resto un retinoblastoma bilateral. La afectación bilateral es más frecuente en niños pequeños, sobre todo en los diagnosticados antes de 1 año de edad y siempre es hereditaria. El riesgo de retinoblastoma puede aumentar en los niños concebidos mediante fecundación *in vitro*.

El retinoblastoma puede ser hereditario o esporádico. Los casos **hereditarios** se diagnostican habitualmente a una edad más temprana, y son multifocales y bilaterales, mientras que los casos **esporádicos** se diagnostican habitualmente en niños mayores con afectación unifocal y unilateral. La forma hereditaria se asocia a pérdida de función del **gen del retinoblastoma *(RB1)*** mediante mutación o deleción. El gen *RB1* se localiza en el cromosoma 13q14 y codifica la **proteína del retinoblastoma,** una proteína supresora tumoral que controla la transición de fase del ciclo celular y participa en la apoptosis y en la diferenciación celular. Se han identificado muchas mutaciones causales diferentes, como translocaciones, deleciones, inserciones, mutaciones puntuales y modificaciones epigenéticas como la metilación génica. El tipo de mutación predisponente puede afectar a la penetrancia y a la expresividad de desarrollo de retinoblastoma.

Según el modelo de oncogénesis de «dos impactos» de Knudson, son necesarias dos mutaciones para el desarrollo del retinoblastoma (v. cap. 519). En el retinoblastoma hereditario, la primera mutación del gen *RB1* se hereda a través de células germinales y después se produce la segunda mutación en células retinianas somáticas. Las segundas mutaciones que producen retinoblastoma causan a menudo una pérdida del alelo normal y una pérdida concomitante de heterocigosidad. Los progenitores y los hermanos de un niño con una mutación de línea germinal deben acudir a un especialista en genética para realizar análisis. La mayoría de los niños con retinoblastoma hereditario tienen mutaciones germinales nuevas espontáneas, y ambos progenitores tienen genes de retinoblastoma de tipo natural. Debe realizarse una exploración retiniana a todos los familiares de primer grado de un niño con sospecha o confirmación de retinoblastoma hereditario para identificar retinomas o cicatrices retinianas que puedan indicar retinoblastoma hereditario incluso sin que llegue a aparecer un retinoblastoma maligno. En el retinoblastoma esporádico, las dos mutaciones se producen en células retinianas somáticas. Los portadores heterocigotos de mutaciones *RB1* oncógenas tienen expresión fenotípica variable.

PATOGENIA

En el análisis histopatológico, el retinoblastoma es un tumor de células pequeñas, redondas y azules con formación de rosetas **(rosetas de Flexner-Wintersteiner).** Puede originarse en cualquiera de las capas nucleadas de la retina y tener diversos grados de diferenciación. El retinoblastoma suele crecer más rápido que su vascularización, lo que produce necrosis y calcificación.

Los tumores *endofíticos* se originan en la superficie interna de la retina y crecen al interior del vítreo, aunque también pueden crecer como tumores suspendidos en el propio vítreo, lo que se denomina **siembra vítrea.** Los tumores *exofíticos* crecen desde la capa retiniana externa y pueden causar desprendimiento retiniano. Los tumores infiltrantes difusos crecen dentro de la retina y permanecen planos, pero son menos frecuentes y pueden provocar neovascularización del iris. Los tumores pueden ser también tanto endofíticos como exofíticos. Estos tumores pueden propagarse mediante extensión directa a la coroides o a lo largo del nervio óptico más allá de la lámina cribosa hasta el sistema nervioso central o mediante diseminación hematógena o linfática a distancia, como a los huesos, la médula ósea y los pulmones.

CRIBADO

Los niños con antecedentes familiares de retinoblastoma deben someterse a una revisión oftalmológica con dilatación de las pupilas bajo anestesia general en los primeros meses de vida y luego periódicamente hasta que se realicen las pruebas genéticas y se disponga de los resultados. Los niños con una prueba genética negativa no precisan ningún otro examen; los niños con una prueba genética positiva requieren exámenes oftalmológicos de detección regulares hasta los 5 años de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retinoblastoma se presenta de manera característica con **leucocoria,** un *reflejo pupilar blanco* (fig. 529.1), que a menudo se observa por primera vez ante la ausencia de un reflejo rojo durante una exploración ordinaria de un recién nacido o de un niño sano, o en una fotografía con *flash* del niño. El estrabismo es a menudo un síntoma inicial de presentación. Al avanzar la enfermedad puede producir disminución de la visión, inflamación orbitaria, hifema e irregularidad pupilar. Solo el 10% de los retinoblastomas se detecta mediante cribado oftalmológico ordinario en el contexto de un antecedente familiar.

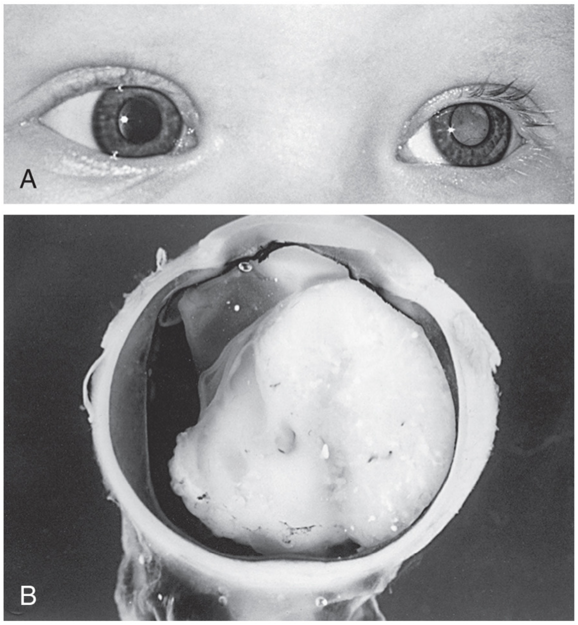

Fig. 529.1 **A,** Se observa leucocoria en el ojo izquierdo de este niño con retinoblastoma. **B,** Se aprecia una masa tumoral blanca grande en la cámara posterior del ojo enucleado. *(De Shields JA, Shields CL: Current management of retinoblastoma,* Mayo Clin Proc *69:50-56, 1994.)*

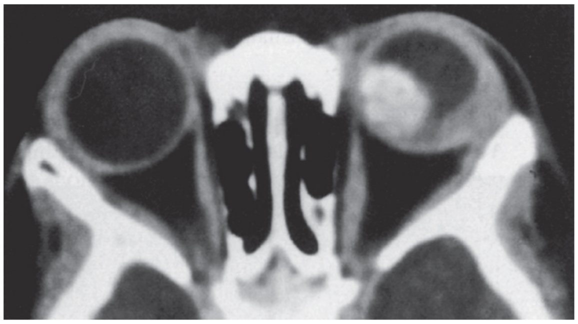

Fig. 529.2 **La TC con contraste axial muestra el retinoblastoma calcificado del ojo izquierdo.** *(De Haaga JR, Boll DT, et al, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 20-32.)*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos oftalmológicos característicos de masa retiniana blanca-gris calcárea de consistencia friable y blanda. Las pruebas de imagen no son diagnósticas y las biopsias están contraindicadas. La oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura puede detectar el retinoblastoma, pero una evaluación completa precisa una exploración con anestesia general por un oftalmólogo experto para conseguir una visualización completa de ambos ojos, que además permite fotografiar y mapear los tumores. El desprendimiento retiniano o la hemorragia vítrea pueden dificultar la evaluación.

Para evaluar la extensión de la enfermedad intraocular y la diseminación extraocular se emplea ecografía, TC o RM de la órbita (fig. 529.2). En aproximadamente un 5% de los casos se detecta un tumor en la región pineal (neuroectodermo primitivo) en un niño con retinoblastoma hereditario y bilateral, y se denomina **retinoblastoma trilateral.** La RM permite evaluar mejor la afectación del nervio óptico. Son infrecuentes las metástasis al hacer el diagnóstico. Solo es necesario analizar el líquido cefalorraquídeo y de la médula ósea para detectar metástasis si lo indican otros signos clínicos, de laboratorio o de imagen.

El **diagnóstico diferencial** del retinoblastoma comprende otras causas de leucocoria, como vítreo primario hiperplásico persistente, enfermedad de Coats, hemorragia vítrea, catarata, endoftalmitis por *Toxocara canis,* coloboma coroideo, retinopatía de prematuridad y vitreorretinopatía exudativa familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tamaño y de la localización del retinoblastoma, de si se localiza en el ojo o se ha propagado al encéfalo o al resto del cuerpo y de si es hereditario o esporádico. El objetivo principal del tratamiento siempre es la curación, y los secundarios son conservar la visión y el propio ojo, y disminuir el riesgo de efectos secundarios tardíos, sobre todo cánceres secundarios. La enucleación primaria se realiza con menos frecuencia gracias a las nuevas modalidades de control local de los tumores intraoculares y a la quimioterapia sistémica.

La mayoría de los casos unilaterales son un tumor grande y solitario. Se realiza una **enucleación** si no es posible conservar una visión útil. En los casos bilaterales, la quimiorreducción combinada con **terapia focal** (fotocoagulación con láser o crioterapia) ha sustituido al método clásico de enucleación del ojo más afectado e irradiación del otro ojo. Si es factible, los tumores pequeños pueden tratarse con terapia focal y seguimiento exhaustivo para detectar recidiva o crecimiento de un tumor nuevo. Los tumores más grandes a menudo responden a la **poliquimioterapia,** que incluye carboplatino, vincristina y etopósido administrados por vía intravenosa. La administración de quimioterapia a través de la arteria oftálmica se está volviendo más común, así como la administración de quimioterapia intravítrea. Si fracasan estos tratamientos, puede aplicarse **radioterapia con haz externo,** aunque puede causar una deformidad orbitaria considerable y aumentar la incidencia de segundos cánceres en pacientes con mutaciones *RB1* de línea germinal. La **braquiterapia,** o *radioterapia en placa epiescleral,* es una opción con menos morbilidad. Puede ser necesaria la enucleación en los tumores que no responden al tratamiento o que recidivan. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación en la actualidad son otros fármacos antineoplásicos como el topotecán, y poliquimioterapia intensa con rescate de células madre autólogas en pacientes con metástasis.

PRONÓSTICO

En Estados Unidos, el tratamiento moderno cura a alrededor del 95% de los niños con retinoblastoma. Los métodos actuales de quimioterapia combinada con terapia focal intentan conservar una visión útil y evitar la radiación con haz externo o la enucleación. Las exploraciones oftalmológicas seriadas deben continuar hasta que el niño cumple 7 años. Por desgracia, el diagnóstico de retinoblastoma se retrasa en muchos niños de países subdesarrollados, lo que permite la propagación del tumor fuera de la órbita. El pronóstico de los niños con retinoblastoma con expansión fuera del ojo es malo. El retinoblastoma trilateral, que afecta a ambos ojos y a la región pineal, es mortal casi siempre.

Los niños con mutaciones *RB1* de línea germinal tienen un riesgo considerable de presentar un segundo tumor, sobre todo osteosarcoma, así como sarcomas de partes blandas y melanoma maligno. El riesgo de un segundo tumor aumenta todavía más con la radioterapia. Otros efectos adversos tardíos relacionados con la radiación son las cataratas, las deformidades de crecimiento orbitario, la disfunción lagrimal y la lesión vascular retiniana tardía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 530

Neoplasias gonadales y de células germinales

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

EPIDEMIOLOGÍA

Los **tumores** malignos gonadales y **de células germinales (TCG)** son poco frecuentes, con una incidencia de 12 casos por millón de personas menores de 20 años. La mayoría de los tumores malignos de las gónadas en los niños son TCG. La incidencia varía según la edad y el sexo, pero la incidencia de TCG en adolescentes masculinos ha aumentado con el tiempo. Los tumores **sacrococcígeos** son más frecuentes en lactantes femeninas. Los TCG **testiculares** predominan antes de los 4 años y después de la pubertad. El síndrome de Klinefelter se asocia a aumento del riesgo de TCG **medias-**

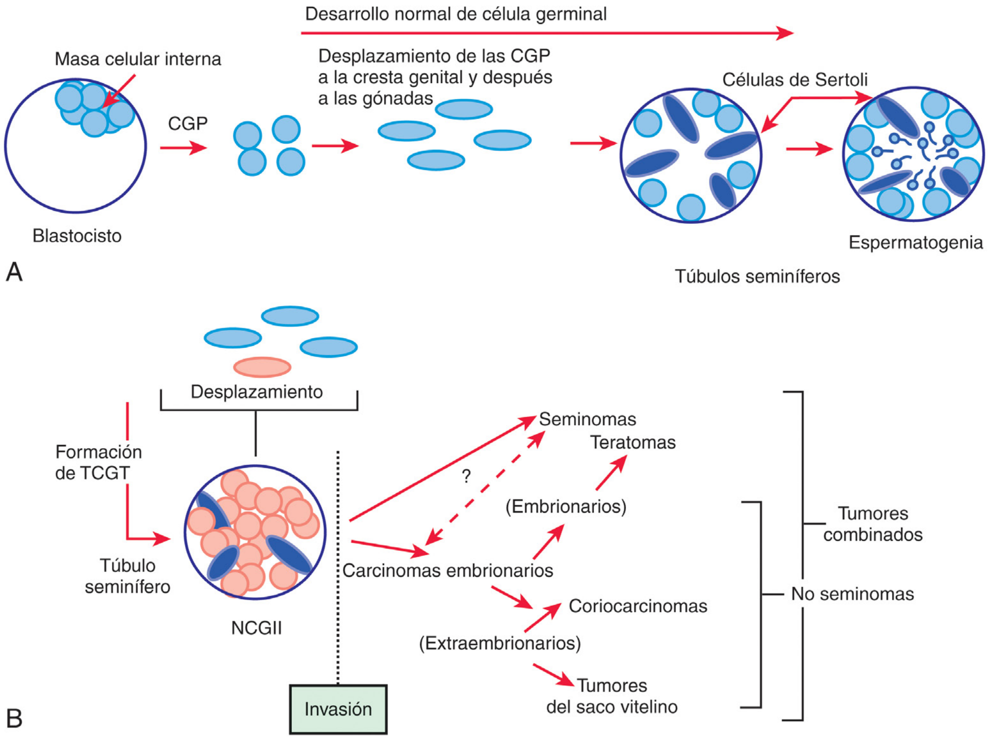

Fig. 530.1 **A,** Desarrollo normal de la célula germinal. **B,** Modelo del origen y la histogénesis de los diferentes tipos de tumores de células germinales testiculares. CGP, células germinales primarias; NCGII, neoplasia de células germinales intratubular inclasificable; TCGT, tumor de células germinales testicular.

tínico. El síndrome de Down, la criptorquidia, la esterilidad, la atrofia testicular, la microlitiasis testicular, el síndrome de disgenesia testicular y las hernias inguinales se asocian a aumento del riesgo de **cáncer testicular.** El riesgo de cáncer testicular en pacientes con criptorquidia disminuye, pero no desaparece si se realiza una orquidopexia antes de los 13 años. El riesgo de TCG testicular es más alto en familiares de primer grado y máximo en gemelos monocigotos.

PATOGENIA

Los TCG y el resto de tumores gonadales se originan en células germinales primordiales y en el epitelio celómico, respectivamente. Los TCG testiculares y sacrococcígeos que aparecen en la primera infancia tienen generalmente deleciones en los brazos del cromosoma 1p y 6q y ganancias en 1q, y ausencia del isocromosoma 12p, que es muy característica de TCG malignos del adulto. Los TCG testiculares pueden presentar también pérdida de sellado genómico. Los TCG ováricos de niñas mayores tienen normalmente deleciones en 1p y ganancias en 1q y 21. Es fundamental analizar muchos cortes para confirmar el diagnóstico correcto, porque los TCG pueden contener elementos malignos y benignos mixtos en distintas zonas del tumor. Los numerosos tipos histopatológicos de TCG son **teratoma** (maduro e inmaduro), tumor del seno endodérmico y carcinoma embrionario (fig. 530.1). Los tumores gonadales que no son de células germinales del ovario son tumores epiteliales (seroso y mucinoso) y del estroma del cordón sexual, y los del testículo son tumores del cordón/estroma sexual (p. ej., células de Leydig, células de Sertoli). Se han observado mutaciones *DICER1* en cánceres ováricos no epiteliales, sobre todo en tumores de Sertoli-Leydig. La tabla 530.1 proporciona una clasificación histológica de los TCG testiculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de las neoplasias de células germinales depende de la localización. Los tumores ováricos suelen ser bastante grandes en el momento del diagnóstico (fig. 530.2). Los TCG extragonadales pueden localizarse en la línea media, como la región supraselar, la región pineal, el cuello, el mediastino y las regiones retroperitoneal y sacrococcígea (fig. 530.3). Los síntomas están relacionados con el efecto masa, pero los TCG intracraneales se presentan a menudo con déficits de la hipófisis anterior y posterior (v. cap. 524).

La concentración sérica de **α-fetoproteína (AFP)** es alta en los tumores del seno endodérmico y puede estar mínimamente elevada en los teratomas. Los lactantes sanos tienen una concentración alta de AFP que generalmente se normaliza a los 8 meses de edad. Por tanto, en este grupo debe interpretarse con cautela una AFP alta. El coriocarcinoma y los germinomas producen un aumento de la subunidad β de la **gonadotropina coriónica humana (β-hCG),** segregada por los sincitiotrofoblastos. La lactato deshidrogenasa, aunque inespecífica, puede ser un marcador útil. Si están elevados, estos marcadores permiten confirmar el diagnóstico y hacer un seguimiento de la respuesta del tumor y de la recidiva. En pacientes con tumores intracraneales deben analizarse estos marcadores en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR).

El diagnóstico empieza por la exploración física y las pruebas de imagen, con radiografías simples del tórax y ecografía abdominal. La TC o la RM definen mejor el tumor primario. Si hay una sospecha firme de cáncer de células germinales es apropiada una estadificación preoperatoria con

Tabla 530.1	Principales tipos histológicos de los tumores de las células germinales testiculares*
NEOPLASIA DE LAS CÉLULAS GERMINALES NO INVASIVA	
Neoplasia de células germinales *in situ* (NCGIS; sinónimos anteriores: carcinoma *in situ* de testículos, neoplasia intratubular de células germinales no clasificada)	
Gonadoblastoma (en pacientes con trastornos del desarrollo sexual; el tumor también contiene elementos del estroma del cordón sexual)	
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES DERIVADO DE NCGIS	
Seminoma	
No seminoma (tumores de células germinales no seminomatosos)	
Carcinoma embrionario	
Teratoma (tipo pospuberal)	
Tumor del saco vitelino (tipo pospuberal)	
Coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos	
TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES NO RELACIONADOS CON NCGIS	
Tumores infantiles	
Teratoma (tipo prepuberal)	
Tumor del saco vitelino (tipo prepuberal)	
Tumor espermatocítico (edad media al diagnóstico: aproximadamente 50 años)	

*Basada en la clasificación actualizada de la OMS de los tumores de testículo y tejido paratesticular.
Adaptada de Raypert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, et al: Testicular germ cell tumours, *Lancet* 387:1762-1770, 2016 (panel, p. 1763).

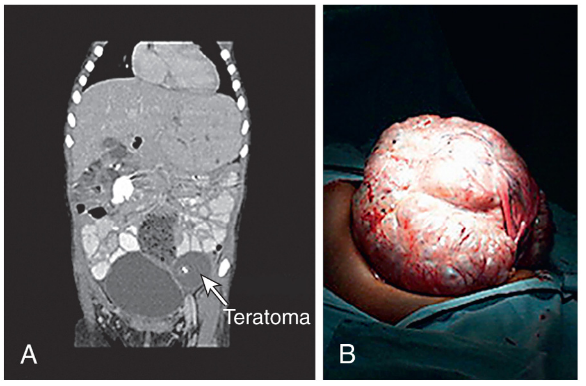

Fig. 530.2 **A,** Imagen por RM después de nacer en la que se observa un teratoma ovárico izquierdo con calcificación ósea. **B,** Teratoma ovárico gigante. *(De Lakhoo K: Neonatal teratomas,* Early Hum Dev *86(10):643-647, 2010.)*

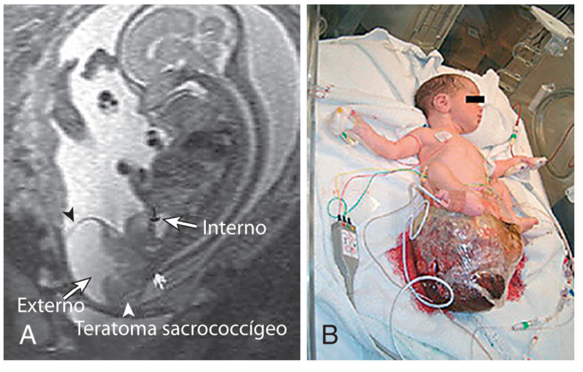

Fig. 530.3 **A,** Imagen por RM antes de nacer en la que se observa un teratoma sacrococcígeo con un componente interno pequeño y externo grande. **B,** Teratoma sacrococcígeo sangrante grande después de nacer. *(De Lakhoo K: Neonatal teratomas,* Early Hum Dev *86(10):643-647, 2010.)*

TC torácica y gammagrafía ósea. La resección quirúrgica primaria está indicada en los tumores extirpables. En pacientes mayores con tumores testiculares puede ser necesario obtener una muestra de los ganglios linfáticos retroperitoneales para determinar la extensión de la enfermedad y facilitar la planificación terapéutica. Los tumores ováricos precisan también una evaluación quirúrgica detallada con extirpación de ganglios linfáticos y lavados pélvicos para análisis citológico de diseminación peritoneal. El diagnóstico de tumores intracraneales puede hacerse con pruebas de imagen y determinaciones de AFP o β-hCG en suero y en LCR.

Los **gonadoblastomas** son frecuentes en pacientes con disgenesia gonadal y partes de un cromosoma Y o todo. La **disgenesia gonadal** se caracteriza por un fallo de la masculinización completa de los genitales externos. Si se diagnostica este síndrome, se realizan pruebas de imagen de las gónadas con ecografía o TC, y la resección quirúrgica del tumor habitualmente es curativa. Se recomienda la resección profiláctica de las gónadas disgenésicas en el momento del diagnóstico porque es frecuente la formación de gonadoblastomas, algunos de los cuales pueden contener elementos de TCG malignos. Los gonadoblastomas pueden producir una cantidad anómala de estrógeno.

Los **teratomas** forman masas en distintas localizaciones. No se asocian a aumento de los marcadores a menos que exista malignidad. Se localizan con más frecuencia en la región sacrococcígea. Los teratomas sacrococcígeos son más frecuentes en lactantes y pueden diagnosticarse en la etapa intrauterina o al nacer, con más frecuencia en niñas. La tasa de cáncer en esta localización varía, desde menos del 10% en menores de 2 meses hasta más del 50% en mayores de 4 meses.

Los **germinomas** pueden ser intracraneales, mediastínicos o gonadales. En el ovario se denominan **disgerminomas** y en el testículo se denominan **seminomas.** Habitualmente son masas con marcadores tumorales negativos a pesar de su malignidad. El tumor del seno endodérmico o del saco vitelino y el coriocarcinoma son muy malignos según los criterios histopatológicos. Ambos pueden ser gonadales o extragonadales. El carcinoma embrionario es más frecuente en los testículos. El coriocarcinoma y el carcinoma embrionario no suelen ser puros y, por lo general, forman parte de un TCG maligno mixto.

Los **tumores gonadales que no son de células germinales** son excepcionales en pediatría y predominan en el ovario. Los niños pueden presentar carcinomas epiteliales (habitualmente un tumor adulto), tumores de células de Sertoli-Leydig y tumores de células de la granulosa. Los carcinomas son un tercio de los tumores ováricos en menores de 20 años, y la mayoría afecta a adolescentes mayores y son de tipo seroso o mucinoso. Los **tumores de células de Sertoli-Leydig** y los **tumores de células de la granulosa** producen hormonas que pueden causar virilización, feminización o pubertad precoz, según el estadio puberal y el equilibrio entre células de Sertoli (producción de estrógeno) y células de Leydig (producción de andrógeno). La evaluación diagnóstica se centra habitualmente en el problema principal del efecto del esteroide sexual inapropiado y comprende una determinación hormonal, que refleja la producción de esteroides sexuales independiente de gonadotropinas. También se realizan pruebas de imagen apropiadas para descartar un tumor gonadal funcional. El tratamiento quirúrgico suele ser curativo. No existe tratamiento efectivo si el tumor es inextirpable.

TRATAMIENTO

Habitualmente está indicada una extirpación quirúrgica completa del tumor, excepto en pacientes con tumores intracraneales en los que el tratamiento primario es la radioterapia y la quimioterapia. En los tumores testiculares está indicado un abordaje inguinal y la resección completa debe incluir todo el cordón espermático. Si no es posible una extirpación completa, está indicada la quimioterapia preoperatoria, con cirugía de revisión. En los teratomas, tanto maduros como inmaduros, y en los tumores testiculares y ováricos malignos extirpados por completo, la cirugía es el único tratamiento necesario. En los tumores ováricos, a menos que el otro ovario esté afectado visiblemente por el tumor, debe realizarse una técnica quirúrgica con conservación de la fertilidad. Los protocolos de quimioterapia con cisplatino suelen ser curativos en los TCG que no pueden extirparse por completo, incluso en presencia de metástasis. Sin embargo, los tumores del estroma-cordón sexual suelen ser resistentes a la quimioterapia. La radioterapia se emplea solo en los tumores en los que no es posible una extirpación completa y que son resistentes a la quimioterapia, excepto los TCG del sistema nervioso central.

PRONÓSTICO

La tasa de curación global de los niños con TCG es superior al 80%. La **edad** es el principal factor pronóstico de la supervivencia en TCG extragonadales. Los mayores de 12 años tienen cuatro veces más riesgo de muerte y seis veces más riesgo si el tumor está en el tórax. La histopatología tiene un mínimo significado pronóstico. Los pacientes con TCG extragonadales inextirpables tienen ligeramente peor pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 531
Neoplasias hepáticas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

Los tumores hepáticos son poco frecuentes en los niños. Los tumores hepáticos primarios suponen alrededor del 1% de todos los cánceres en menores de 15 años, con una incidencia anual de 1,6 casos por millón de niños en Estados Unidos. Un 50-60% de los tumores hepáticos en los niños son malignos, más del 65% son **hepatoblastomas** y la mayoría del resto son **carcinomas hepatocelulares.** Otros **cánceres hepáticos** poco frecuentes son el sarcoma embrionario, el angiosarcoma, el tumor maligno de células germinales, el rabdomiosarcoma hepático y el sarcoma indiferenciado. Los cánceres infantiles más frecuentes, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el linfoma, pueden metastatizar en el hígado. Los **tumores hepáticos benignos,** que por lo general aparecen en los primeros 6 meses de vida, son hemangiomas, hamartomas y hemangioendoteliomas.

HEPATOBLASTOMA

Epidemiología

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 100 casos nuevos de hepatoblastoma cada año. La incidencia de hepatoblastoma ha aumentado en

las últimas 2 décadas, probablemente en relación con el aumento de la supervivencia de lactantes prematuros de muy bajo peso al nacimiento. El hepatoblastoma predomina en menores de 3 años y la mediana de edad al hacer el diagnóstico es de 1 año. Se desconoce la etiología. Los hepatoblastomas están asociados a **poliposis adenomatosa familiar.** En la mayoría de los tumores analizados se han observado alteraciones en la célula presentadora de antígeno/vía catenina β. Los hepatoblastomas se asocian también a **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), a **hemihipertrofia** y a otros síndromes de sobrecrecimiento somático. El aumento de expresión de factor de crecimiento pseudoinsulínico 2 secundario a mutaciones genéticas o a cambios epigenéticos está implicado en la aparición de un hepatoblastoma en pacientes con SBW. Debe realizarse un cribado de concentración de **α-fetoproteína** (AFP) y una ecografía abdominal a todos los niños con SBW o hemihipertrofia. La prematuridad/bajo peso al nacer se asocian a una incidencia más alta de hepatoblastoma, con mayor riesgo con menor peso al nacer. Se han asociado con mayor riesgo de hepatoblastoma el **síndrome de Aicardi**, la trisomía 18 y otras trisomías.

Patogenia

El hepatoblastoma se origina en precursores de hepatocitos y se clasifica histopatológicamente como *tipo epitelial completo,* con contenido de células malignas fetales o embrionarias (mezcladas o como elementos puros), o tipo *mixto,* con elementos epiteliales y mesenquimales. La clasificación histopatológica tiene una correlación directa con el pronóstico clínico. El subtipo *histopatológico fetal puro* tiene mejor pronóstico, y el subtipo *indiferenciado de células pequeñas* se asocia a una concentración normal de AFP y a peor pronóstico.

Manifestaciones clínicas

El hepatoblastoma se presenta habitualmente como una masa abdominal grande asintomática. Se localiza en el lóbulo derecho con una frecuencia tres veces más alta que en el izquierdo y suele ser unifocal. Al avanzar la enfermedad puede producir cansancio, fiebre, pérdida de peso, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Pocas veces el hepatoblastoma se presenta con una hemorragia secundaria a un traumatismo o con una rotura espontánea. Las metástasis del hepatoblastoma son más frecuentes en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones.

Diagnóstico

Para diagnosticar los tumores hepáticos es necesaria una biopsia. Un marcador tumoral sérico útil, la AFP, se utiliza para diagnosticar y hacer el seguimiento de los tumores hepáticos. La AFP normalmente se eleva en el recién nacido y luego disminuye a menos de 10 ng/ml al año de vida. La concentración de AFP es alta en casi todos los hepatoblastomas. La bilirrubina y las enzimas hepáticas suelen ser normales. Es frecuente la anemia, y el 30% de los pacientes tiene trombocitosis. Deben hacerse análisis serológicos para hepatitis B y C, pero los resultados suelen ser negativos en el hepatoblastoma.

Las pruebas de imagen han de comprender radiografías y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir las masas hepáticas malignas de las lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica (fig. 531.1).

Tratamiento

En general, la curación de los tumores hepáticos malignos en los niños depende de la extirpación completa del tumor primario (fig. 531.2). Puede extirparse hasta el 85% del hígado porque puede regenerarse en 3-4 meses después de la cirugía. El tratamiento del hepatoblastoma está basado en cirugía y **quimioterapia sistémica** con cisplatino combinado con vincristina y 5-fluorouracilo (5-FU) o doxorrubicina. La utilidad de la **radioterapia** es cuestionable, porque la dosis antitumoral efectiva excede la tolerancia hepática. La radioterapia puede desempeñar un papel en la disminución del tamaño de la enfermedad no resecable o en el manejo de los tumores resecados de forma incompleta. En el 30% de los pacientes, los tumores son extirpables al realizar el diagnóstico. Debe hacerse un intento seguro de extirpación total macroscópica inicial después de quimioterapia preoperatoria. Los tumores inextirpables con o sin metástasis en la presentación responden habitualmente a la quimioterapia. Está indicada la quimioterapia previa a la extirpación, y debe intentarse la extirpación del tumor primario y de las metástasis extrahepáticas tan pronto como sea factible, seguida de quimioterapia adicional. El **trasplante hepático** es una opción viable en los tumores hepáticos primarios inextirpables y consigue una supervivencia a largo plazo favorable. El estado de salud previo al trasplante es un factor pronóstico importante, y el trasplante es mucho más efectivo como cirugía primaria que como tratamiento de rescate. Se están investigando otras opciones terapéuticas con distintos fármacos antineoplásicos, como el carboplatino, la ifosfamida, el etopósido y el irinotecán. Otras medidas terapéuticas son la quimioembolización transarterial, la crioablación y la ablación por radiofrecuencia (ARF).

Pronóstico

En los tumores en estadio inicial puede lograrse una tasa de supervivencia de más del 90% con tratamiento multimodal, e incluye cirugía y quimioterapia posquirúrgica. En los tumores inextirpables en el momento del diagnóstico, pueden lograrse tasas de supervivencia del 60%, aproximadamente. Las metástasis disminuyen todavía más la supervivencia, pero a menudo puede lograrse la remisión completa de la enfermedad con quimioterapia y extirpación quirúrgica del tumor primario y de las metástasis pulmonares aisladas, con una tasa de supervivencia del 25%, aproximadamente. Los efectos adversos tardíos relacionados con el tratamiento son cardiotoxicidad por doxorrubicina y nefrotoxicidad y ototoxicidad con cisplatino.

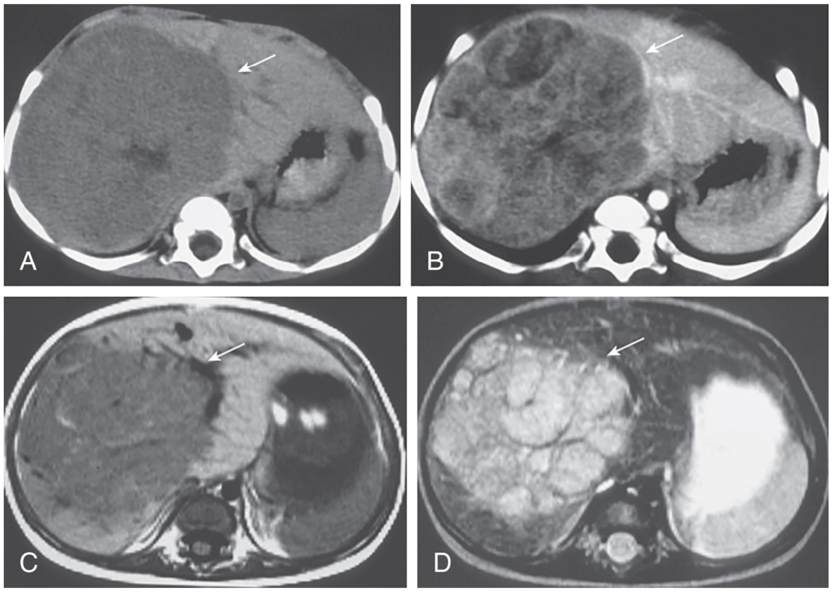

Fig. 531.1 Hepatoblastoma en un niño de 3 años. **A,** TC con precontraste que muestra una masa hipodensa bien demarcada y heterogénea *(flecha).* **B,** TC poscontraste que muestra una mejora interna heterogénea *(flecha).* **C** y **D,** La masa *(flecha)* muestra hipodensidad heterogénea en imágenes de RM ponderadas en T1 **(C)** e hiperintensidad en T2 **(D).**

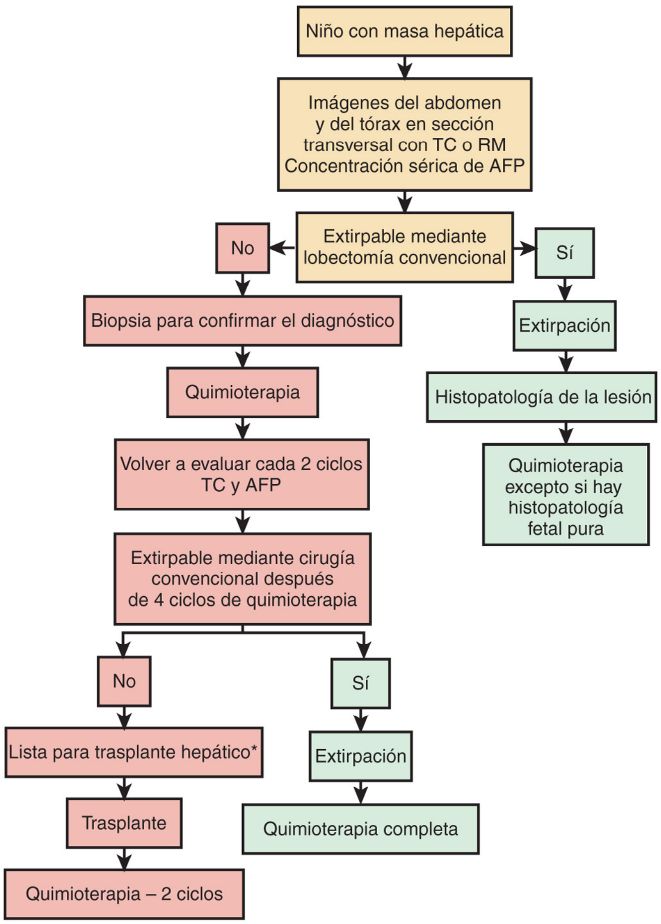

*Puede continuar la quimioterapia o realizar un trasplante hepático de familiar vivo si no se dispone de un trasplante hepático de cadáver en el periodo de tiempo oportuno.

Fig. 531.2 Algoritmo terapéutico para un niño con hepatoblastoma. AFP, α-fetoproteína. *(De Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al: The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation,* J Pediatr *146:204-211, 2005.)*

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Epidemiología

El **carcinoma hepatocelular (CHC)** afecta principalmente a adolescentes y a menudo se asocia a hepatitis B o C. Es más frecuente en el este de Asia y en otras regiones en las que la hepatitis B es endémica. La incidencia ha bajado desde la introducción de la vacuna de la hepatitis B. En estas regiones, el CHC suele tener un patrón bimodal, con el pico máximo más temprano solapado con la edad de presentación del hepatoblastoma. El CHC también aparece en la forma crónica de tirosinemia hereditaria, galactosemia, glucogenosis, deficiencia de α_1-antitripsina, colestasis familiar intrahepática progresiva y cirrosis biliar. Otros factores de riesgo asociados son el síndrome de Alagille y la contaminación de los alimentos por aflatoxina B.

Patogenia

El CHC se origina por lo general en un hígado anómalo o cirrótico y se presenta como tumor invasivo multicéntrico formado por células polimorfas grandes de origen epitelial. En comparación con los adultos, en los niños es menos frecuente la cirrosis y son más frecuentes las hepatopatías congénitas. Los CHC se clasifican como **típicos** o **fibrolamelar.** La variante fibrolamelar es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, y no se asocia a cirrosis. Se ha confirmado que esta variante presenta una translocación diferente, *DNAJB1-PRKACA.* Aunque los estudios previos señalaron que el tipo fibrolamelar tiene mejor pronóstico que la variante clásica, los hallazgos recientes indican que no es así. Un subtipo poco frecuente, llamado **tumor hepático de transición,** se presenta en niños mayores y tiene hallazgos clínicos e histopatológicos tanto de hepatoblastoma como de CHC.

Manifestaciones clínicas

El CHC se presenta normalmente como una masa hepática con distensión abdominal y síntomas como anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. El CHC puede presentarse como una crisis abdominal aguda con rotura del tumor y hemoperitoneo. Las metástasis se localizan habitualmente en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones. La concentración de AFP es alta en el 60% de los niños con CHC clásico, pero no en la variante fibrolamelar. Por lo general, existen datos de infección por hepatitis B o C en las regiones endémicas, pero no en los países occidentales ni en el tipo fibrolamelar. La bilirrubina suele ser normal, pero las enzimas hepáticas pueden estar alteradas.

Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples y ecografía abdominal para definir la masa hepática. La ecografía puede distinguir entre masas hepáticas malignas y lesiones vasculares benignas. La TC o la RM son pruebas precisas para definir la extensión de afectación tumoral intrahepática y la posibilidad de extirpación quirúrgica. La evaluación de las metástasis debe incluir una TC torácica.

Tratamiento

La extirpación completa del tumor es esencial para la curación. Solo es posible lograr una extirpación completa en el 30-40% de los casos debido al origen multicéntrico del CHC y a la hepatopatía subyacente. Si es posible, debe intentarse una extirpación total macroscópica al hacer el diagnóstico y es necesaria la poliquimioterapia después de la cirugía. En los tumores inextirpables es fundamental la **quimioterapia** seguida de evaluación quirúrgica. El **trasplante hepático** es una opción en los tumores inextirpables. Incluso con una extirpación quirúrgica completa, solo el 30% de los niños logra sobrevivir a largo plazo. La quimioterapia con cisplatino, doxorrubicina, etopósido y 5-FU ha logrado cierta actividad contra este tumor, pero ha sido difícil mejorar el resultado a largo plazo. El **sorafenib,** un pequeño inhibidor de varias proteínas tirosina cinasa, es un agente prometedor en el tratamiento del CHC. Se están estudiando otras técnicas para tratar el CHC que incluyen la criocirugía, la ARF, la quimioembolización transarterial, la inyección de alcohol y la radioterapia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 532

Tumores vasculares benignos

532.1 Hemangiomas

Cynthia E. Herzog

Los **hemangiomas,** los tumores benignos más frecuentes en la lactancia, afectan aproximadamente al 5-10% de los recién nacidos a término (v. cap. 669). El riesgo de hemangioma es de tres a cinco veces mayor en el sexo femenino que en el masculino. El riesgo se duplica en lactantes prematuros y es diez veces mayor en los hijos de mujeres a las que se les ha realizado una biopsia corial. Los hemangiomas pueden estar presentes al nacer, pero habitualmente aparecen poco después y crecen con rapidez durante el primer año de vida, con ralentización del crecimiento en los 5 años siguientes e involución hacia los 10-15 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de los hemangiomas se localiza en la región de la cabeza y el cuello. La mayoría son únicos, pero la presencia de más de una lesión cutánea aumenta la probabilidad de hemangiomas viscerales. El hígado es la localización visceral más frecuente, pero también pueden localizarse en el cerebro, los intestinos y el pulmón. Los hemangiomas del lactante pueden distinguirse de otras lesiones con las que puede confundirse mediante la expresión de GLUT1. La mayoría de los hemangiomas no precisa tratamiento, pero alrededor del 10% produce disfunción considerable y el 1% es potencialmente mortal debido a su localización. Los hemangiomas próximos

a la vía respiratoria pueden obstruirla, y los próximos a los ojos pueden causar pérdida de visión. La **ulceración** es una complicación frecuente y puede provocar infección secundaria. Con o sin tratamiento, después de la involución de un hemangioma quedan anomalías cutáneas residuales. Los hemangiomas hepáticos grandes o **hemangioendoteliomas** pueden causar hepatomegalia, anemia, trombocitopenia e insuficiencia cardiaca con gasto elevado.

El **síndrome de Kasabach-Merritt** (o fenómeno; v. cap. 669) se caracteriza por una lesión de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y coagulopatía como consecuencia de la retención de plaquetas y eritrocitos y de la activación del sistema de la coagulación en el interior de la vasculatura del hemangioma. Este síndrome está asociado a hemangioendoteliomas kaposiformes o angiomas en penacho, pero no a hemangiomas del lactante.

Las lesiones cutáneas pueden diagnosticarse habitualmente por su aspecto característico y por una proliferación rápida. Recientemente se ha observado que los **hemangiomas segmentarios** o los que tienen una localización geográfica y algunas características tipo placa tienen más riesgo de complicaciones y de asociarse a anomalías del desarrollo. Una lesión profunda puede precisar pruebas de imagen para distinguirla de un linfangioma. La presencia de un hemangioma en la línea media lumbosacra hace necesaria una RM para detectar anomalías neurológicas asintomáticas subyacentes. Si hay varios hemangiomas cutáneos, debe realizarse una ecografía o una RM del hígado.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 669.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

532.2 Linfangiomas e higromas quísticos

Cynthia E. Herzog

Las **malformaciones linfáticas,** como los linfangiomas y los higromas quísticos, que se originan en el saco linfático embrionario, son los segundos tumores vasculares benignos más frecuentes en niños y adolescentes, después de los hemangiomas. Alrededor de la mitad de las malformaciones linfáticas se localizan en la región de la cabeza y el cuello. Aproximadamente, el 50% están presentes al nacer y la mayoría aparece hacia los 2 años de edad. No hay predisposición por sexo. Se ha observado remisión espontánea, pero no es habitual.

Las malformaciones linfáticas son masas blandas indoloras que se transiluminan si son superficiales. Una malformación linfática intratorácica puede producir síntomas relacionados con una masa mediastínica o con un derrame pleural o pericárdico. El aumento de volumen rápido puede estar causado por infección o hemorragia. Las lesiones localizadas pueden extirparse quirúrgicamente, pero puede ser difícil debido a su naturaleza infiltrante. Es frecuente la **recidiva** si no se consigue una extirpación completa. La punción-aspiración puede lograr cierto alivio transitorio en una urgencia, como la presencia de disnea, pero se produce una reacumulación. El tratamiento con inyecciones intralesionales con agentes esclerosantes u OK432 (picibanil), así como la terapia con láser localizada, pueden ser de utilidad. La terapia sistémica con propranolol o sirolimús muestra beneficio en los pacientes que no responden a la terapia local.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 533
Tumores poco frecuentes

533.1 Tumores tiroideos

Steven G. Waguespack

Véase el capítulo 585.

TUMORES TIROIDEOS BENIGNOS

Los tumores tiroideos benignos representan aproximadamente el 75% de todos los nódulos tiroideos en la población pediátrica. La evaluación de un nódulo tiroideo comprende pruebas de laboratorio de función tiroidea, ecografía (ECO) para evaluar las características del nódulo y de los ganglios linfáticos regionales, y biopsia con aguja fina guiada por ECO para el diagnóstico histopatológico definitivo. La gammagrafía con yodo radiactivo (^{123}I) o tecnecio 99m (^{99m}Tc)-pertecnetato no se recomienda en la evaluación diagnóstica inicial excepto en presencia de una concentración suprimida de hormona estimulante del tiroides (TSH).

TUMORES TIROIDEOS MALIGNOS

Los cánceres tiroideos pediátricos son tumores infrecuentes, como el **carcinoma medular de tiroides (CMT)** y los **carcinomas diferenciados de tiroides (CDT),** llamados **carcinoma papilar de tiroides (CPT)** y **carcinoma folicular de tiroides (CFT).** El CPT representa la inmensa mayoría de los cánceres tiroideos en niños. La incidencia de cáncer de tiroides pediátrico ha ido en aumento, siendo las personas de 15 a 19 años las que tienen la tasa más alta. Con pocas excepciones, los niños con carcinoma de tiroides tienen un pronóstico excelente, con una supervivencia de décadas incluso en presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. *El principal factor de riesgo conocido para sufrir un CPT es la exposición a radiación ionizante.*

El CMT es excepcional en la infancia y casi siempre aparece en el contexto de un síndrome de tumor endocrino hereditario autosómico dominante secundario a mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* (*RE*ordenado durante la *T*ransfección): **neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A) o tipo 2b (MEN2B).** Además de la penetrancia casi completa de CMT en las mutaciones *RET* más frecuentes, los pacientes con MEN2A y MEN2B tienen hasta un 50% de riesgo de por vida de presentar feocromocitomas. Hasta el 20% de los pacientes con MEN2A desarrollará también un hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con MEN2B no presentan hiperparatiroidismo, pero tienen un fenotipo clínico diferente que incluye un aspecto facial característico, habito corporal marfanoide y ganglioneuromatosis del tracto aerodigestivo y **neuromas en la mucosa oral** (fig. 533.1). El diagnóstico de MEN2B a menudo se retrasa (generalmente después de que el CMT presente metástasis) porque sus

Fig. 533.1 Imagen característica de los neuromas de mucosa oral en la lengua de un niño con MEN2B secundaria a mutación M918T en el protooncogén *RET*.

características patognomónicas no son evidentes en la infancia temprana, aunque la incapacidad de llorar con lágrimas y el estreñimiento representan las primeras pistas para el diagnóstico. El CMT puede ser esporádico o familiar sin características del MEN2A o MEN2B; también puede estar asociado con la **enfermedad de Hirschsprung.**

Los niños con cáncer tiroideo presentan habitualmente una masa tiroidea asintomática y/o adenopatía cervical, aunque los niños con MEN2 son diagnosticados a menudo solo después de un análisis genético positivo o, en MEN2B, después de identificar el fenotipo clínico. La mayoría de los niños con CPT tiene metástasis ganglionares linfáticas y el 20% desarrolla metástasis pulmonares, principalmente los niños con un tumor cervical voluminoso. El CMT también metastatiza frecuentemente a los nódulos linfáticos cervicales.

El **tratamiento principal** del cáncer tiroideo es la tiroidectomía total y una disección ganglionar linfática compartimental, según esté indicado, realizada por un cirujano experto en cáncer tiroideo. En los CDT se usa yodo radiactivo (^{131}I) en el postoperatorio para tratar las metástasis a distancia con avidez por el yodo y el tumor residual cervical inextirpable. En el CPT, el uso habitual de ^{131}I se reserva para los niños con alto riesgo que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento. Los niños con CMT no precisan tratamiento con ^{131}I. La concentración de TSH se suprime inicialmente con dosis suprafisiológicas de levotiroxina en el caso de los CDT, porque la TSH puede estimular el crecimiento del tumor CDT. En el CMT se mantiene normal el nivel de TSH. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado los inhibidores orales de la tirosina cinasa para el tratamiento de CMT y CDT avanzados en adultos, pero rara vez se requieren en pacientes pediátricos. El seguimiento a largo plazo consiste en determinaciones repetidas de los marcadores tumorales (tiroglobulina/anticuerpo de la tiroglobulina en CDT, calcitonina/antígeno carcinoembrionario en CMT) y pruebas de imagen, principalmente ECO cervical.

En MEN2 hay correlaciones indudables genotipo-fenotipo y la agresividad biológica del CMT depende del contexto hereditario en el que aparece. La disponibilidad de análisis genéticos para las mutaciones *RET* ha permitido que el CMT sea uno de los pocos cánceres que puede curarse mediante **tiroidectomía temprana** antes de que haya metástasis. Las recomendaciones respecto a la edad apropiada de tratamiento quirúrgico en niños portadores de una mutación *RET* están cambiando e incorporan pruebas clínicas, especialmente concentración de calcitonina, así como el conocimiento del genotipo y la preferencia paterna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.2 Carcinoma nasofaríngeo

Cynthia E. Herzog

El carcinoma nasofaríngeo es poco frecuente en niños y adolescentes, pero es uno de los tumores nasofaríngeos más frecuentes en pacientes pediátricos. En los adultos, la incidencia es más alta en el sur de China, pero también es alta en la población inuit, en el norte de África y en el noreste de India. En China, este diagnóstico es infrecuente en los niños, pero, en otras poblaciones, una proporción considerable de casos se producen en el grupo de edad pediátrica, principalmente en adolescentes. Es el doble de frecuente en el sexo masculino y más común en las personas de raza negra. En la población pediátrica, los tumores suelen tener una **histopatología indiferenciada** y se asocian al **virus de Epstein-Barr (VEB).** El carcinoma nasofaríngeo se asocia a tipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA) y pueden intervenir otros factores genéticos, sobre todo en poblaciones con incidencia baja.

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan una enfermedad locorregional avanzada manifestada por adenopatía cervical. También puede haber epistaxis, trismo y déficits de pares craneales. El diagnóstico se hace con biopsia de la nasofaringe o de ganglios linfáticos cervicales. En la mayoría de los casos está elevada la concentración de lactato deshidrogenasa, pero este es un hallazgo inespecífico. Se realiza TC o RM craneocervical para determinar la extensión de la enfermedad locorregional. Para detectar metástasis se emplea radiografía de tórax, TC, gammagrafía ósea y gammagrafía hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser útil para hacer un seguimiento del tumor primario y detectar metástasis. La concentración de ADN del VEB se correlaciona con el estadio tumoral, tiene valor pronóstico y puede utilizarse para detectar la recidiva.

El **tratamiento** consiste en una combinación de quimioterapia y radioterapia. El tratamiento habitual es cisplatino concomitante con la radioterapia, con o sin quimioterapia con cisplatino antes de la radioterapia. El resultado depende de la extensión del tumor, de manera que los pacientes con metástasis a distancia tienen un pronóstico muy desfavorable. La radioterapia de intensidad modulada mejora el control local y disminuye los efectos adversos tardíos asociados a la radioterapia, como disfunción hormonal, caries dental, fibrosis y segundos cánceres. La terapia con protones puede reducir todavía más los efectos adversos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.3 Adenocarcinoma de colon y recto

Cynthia E. Herzog y Winston W. Huh

El **carcinoma colorrectal (CCR)** es poco frecuente en la población pediátrica, con una incidencia estimada de aproximadamente 1 caso por millón de niños. Incluso en pacientes con factores predisponentes, el CCR no aparece habitualmente hasta el final de la adolescencia o la etapa adulta. El **cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP)** es un trastorno autosómico dominante con mutaciones de línea germinal en los genes de reparación de desequilibrio del ADN *(MMR)* que causan errores de reparación del ADN e inestabilidad microsatélite. La **poliposis adenomatosa familiar (PAF)** y la **PAF atenuada** son trastornos autosómicos con mutaciones de línea germinal en el gen *APC*. Además de CCR, los pacientes con CCHNP, PAF y PAF atenuada están predispuestos a varios cánceres extracolónicos. Los pacientes con PAF pueden presentar tumores desmoides y los pacientes con CCHNP tienen un riesgo elevado de tumores en el aparato genitourinario, el estómago y el intestino delgado. La poliposis asociada a *MYH,* el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil predisponen también a CCR.

Existen análisis genéticos, y el cribado de cáncer en el CCHNP y la PAF debe empezar en la infancia o en la adolescencia. Del mismo modo, debe realizarse una evaluación genética de estos trastornos en pacientes jóvenes con cáncer de colon, incluso sin antecedente de trastorno genético predisponente.

Los síntomas iniciales son sangre en heces o melena, dolor abdominal, pérdida de peso y cambios del hábito intestinal. En muchos casos, los signos son anodinos y esto retrasa el diagnóstico a menudo, a veces hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadio avanzado. El tipo histopatológico difiere del observado en adultos, y la mayoría de los tumores pediátricos son **adenocarcinoma mucinoso** o **carcinoma de células en anillo de sello.** Los pacientes pediátricos también tienden a presentar una enfermedad más avanzada. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica si es posible, con quimioterapia para los tumores inextirpables. En la extirpación del tumor primario debe realizarse una extirpación adecuada de los ganglios linfáticos. La radioterapia es útil en casos seleccionados. Los pacientes pediátricos tienen un peor pronóstico general en comparación con los pacientes adultos, pero las razones de esta discrepancia no están claras.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.4 Tumores suprarrenales

Steven G. Waguespack

Véanse los capítulos 595 a 599.

Los **tumores corticales suprarrenales (TCS)** se originan en la región externa de la corteza suprarrenal, mientras que los **feocromocitomas (FCC)** lo hacen en las células cromafines de la médula suprarrenal productoras de catecolaminas. Cuando los tumores provienen de los sistemas simpático y parasimpáticos paraganglionares fuera de la médula suprarrenal, se denominan **paragangliomas (PGL)**. La clasificación histopatológica de estos tumores suprarrenales como «benignos» o «malignos» no se corresponde siempre con su conducta clínica, lo que hace difícil distinguir entre tumor benigno y maligno basándose solo en la histopatología. Por ello, el seguimiento a largo plazo está justificado. En todos los niños diagnosticados de TCS o FCC/PGL se recomienda consejo genético debido a la elevada asociación a enfermedad genética.

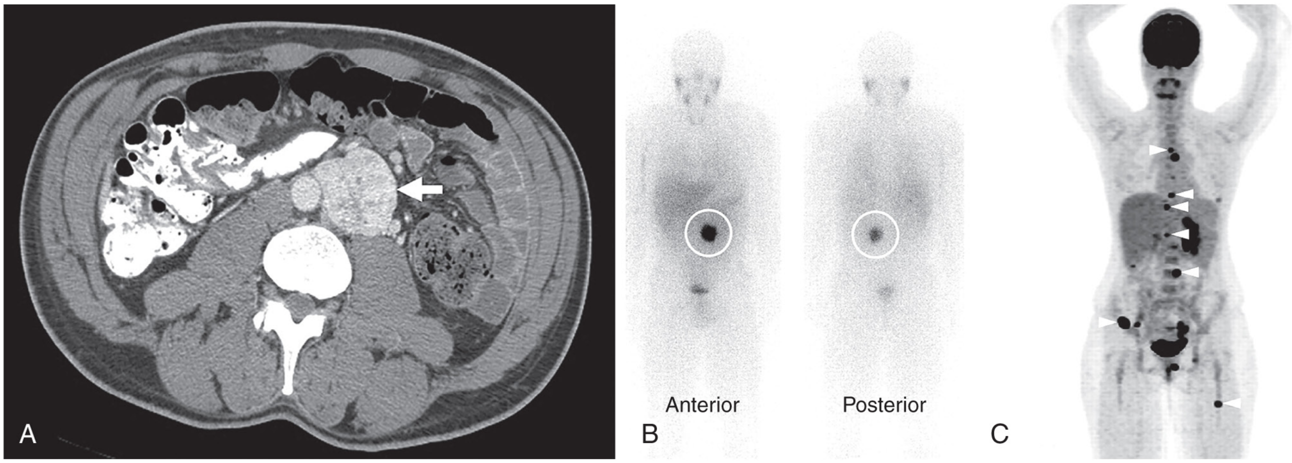

Fig. 533.2 Paraganglioma (PGL). **A,** TC axial poscontraste en un paciente con síntomas de exceso de catecolaminas y perfil bioquímico noradrenérgico. El PGL *(flecha)* se identifica en una localización paraaórtica entre la arteria renal izquierda y el origen de la arteria mesentérica inferior en la región de los órganos de Zuckerkandl. **B,** Exploración mediante MIBG en el mismo paciente, 24 horas después de la administración de ^{123}I-MIBG, demostrando una intensa captación del tumor. **C,** PET ^{18}F-FDG en un paciente con PGL metastásico y una mutación *SDHB*. Predomina la enfermedad metastásica ósea *(puntas de flechas). (De Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, et al: A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma,* J Clin Endocrinol Metab *95:2023-2037, 2010, Fig. 2.)*

Los TCS son excepcionales y suelen presentarse antes de los 10 años. Tienen predominio femenino y son tumores funcionales en más del 90% de los casos, principalmente productores de andrógenos y causantes de **virilización** clínicamente aparente, aunque también puede haber hiperproducción de cortisol. El TCS puede presentarse también con una masa abdominal o dolor. En los niños, los TCS están de forma más frecuente asociados a **síndrome de Li-Fraumeni** (mutaciones de línea germinal inactivadoras en el gen supresor tumoral *TP53*) y al **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), pero también podemos encontrarlos en la hemihiperplasia distinta del SBW, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el síndrome de McCune-Albright, la poliposis adenomatosa familiar y, de modo excepcional, la hiperplasia suprarrenal congénita. La enfermedad cortical suprarrenal nodular bilateral de causas inusuales, que habitualmente se presentan con **síndrome de Cushing,** son el complejo de Carney y la hiperplasia suprarrenal macronodular.

Los FCC/PGL son tumores poco frecuentes con alta probabilidad de bilateralidad, malignidad y secundarios a un síndrome tumoral hereditario en los niños. Existe una relación entre cardiopatías congénitas cianóticas y FCC/PGL. La **enfermedad de Von Hippel-Lindau** es la causa genética más frecuentemente asociada en la población pediátrica, seguida por los **síndromes PGL familiares (1, 2, 3, 4)** causados por mutaciones en el gen succinato deshidrogenasa. También está en el diagnóstico diferencial la MEN2 (tipos 2A y 2B) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), pero suelen producir FCC en la vida adulta. La hipertensión en los niños con FCC/PGL suele ser prolongada y puede estar ausente la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y sudoración observada con frecuencia en los adultos. El trastorno de hiperactividad y déficit de atención también es más frecuente en los niños con estos tumores. La mejor prueba de detección del FCC/PGL es la medición de los niveles de **metanefrina** en plasma y/u orina. Los estudios de imagen incluyen TC, RM y metayodobenzilguanidina (MIBG) o las exploraciones con PET, que son más sensibles (Fig. 533.2).

El tratamiento inicial de TCS y de FCC/PGL es la cirugía, *realizada por un cirujano con experiencia en el manejo de estos tumores*. Los niños con FCC/PGL precisan **tratamiento farmacológico preoperatorio,** con bloqueante α y β. El tratamiento de primera línea del TCS metastásico es mitotano y quimioterapia con cisplatino, etopósido y doxorrubicina. El FCC/PGL metastásico se ha tratado habitualmente con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. Están investigándose nuevos fármacos dirigidos para tratar las metástasis avanzadas en TCS y FCC/PGL que habitualmente no responden a los protocolos convencionales de quimioterapia. También puede ser necesaria **terapia endocrina** de la producción hormonal excesiva para calmar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

533.5 Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas

Nidale Tarek y Cynthia E. Herzog

El tumor **desmoplásico de células redondas pequeñas (TDCRP)** es un tumor mesenquimal excepcional y agresivo que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Se asocia a una translocación cromosómica diagnóstica entre el gen del tumor de Ewing y el gen del tumor de Wilms, t(11;22)(p13;q12), creando un gen quimérico *(EWS-WT1)* que codifica una proteína quimérica con propiedades oncogénicas. Los pacientes presentan habitualmente en un estadio avanzado una masa abdominal voluminosa, varios implantes peritoneales y epiploicos, y síntomas de sarcomatosis abdominal, como dolor, ascitis, obstrucción intestinal, hidronefrosis y pérdida de peso. El TDCRP afecta principalmente a la cavidad abdominal, pero puede propagarse a los ganglios linfáticos, al hígado, a los pulmones y a los huesos. No existe un tratamiento estándar. Un tratamiento agresivo con combinación de quimioterapia, cirugía citorreductora y radioterapia abdominopélvica completa consigue casi siempre un resultado desfavorable. La mediana de supervivencia oscila entre 17 y 25 meses, y la supervivencia a los 5 años es inferior al 20%. Aunque la quimioterapia de alta dosis y el rescate con células madre autólogas demostraron algunos beneficios, este enfoque se ha abandonado debido a una toxicidad significativa. Otras opciones terapéuticas en fase de investigación son la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y la radioinmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra diferentes antígenos de superficie de las células tumorales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 534

Síndromes de histiocitosis infantiles

Stephan Ladisch

Las histiocitosis de la infancia son un grupo diverso de enfermedades que con frecuencia son graves en su expresión clínica. Estas enfermedades son individualmente raras y se agrupan porque tienen en común una proliferación o una acumulación prominente de células del sistema monocito-macrófago originado (mieloide) en la médula ósea. Aunque a veces es difícil distinguir estos trastornos clínicamente, el diagnóstico correcto es esencial para facilitar los avances terapéuticos. La clasificación sistemática de las histiocitosis está basada en hallazgos histopatológicos (tabla 534.1). Es fundamental una evaluación integral y exhaustiva de una muestra de biopsia obtenida al diagnóstico. Esta evaluación comprende pruebas como la inmunotinción, el análisis molecular y la microscopia electrónica, que pueden precisar un procesamiento especial de la muestra.

CLASIFICACIÓN E HISTOPATOLOGÍA

Existen tres tipos de histiocitosis infantiles según los hallazgos histopatológicos. La mejor conocida es la **histiocitosis de células de Langerhans (HCL),** antes denominada *histiocitosis X.* La HCL comprende entidades clínicas como la enfermedad limitada al hueso y a la piel, el granuloma eosinófilo, la **enfermedad de Hand-Schüller-Christian** y la **enfermedad de Letterer-Siwe.** La célula de Langerhans normal es una célula presentadora de antígeno (CPA) de la piel. El rasgo distintivo de todas las formas de HCL es la presencia de una proliferación clonal de células de linaje monocítico-dendrítico que contienen los hallazgos de microscopia electrónica característicos de una célula de Langerhans, es el **gránulo de Birbeck.** Este gránulo bilaminar con forma de raqueta de tenis, cuando aparece en el citoplasma de las células anómalas en la HCL es diagnóstico de la enfermedad. El gránulo de Birbeck expresa un antígeno identificado hace poco tiempo, la *langerina* (CD207), que interviene en la presentación de antígeno a los linfocitos T. La expresión de CD207 está presente de manera uniforme en las lesiones HCL y, por tanto, se ha convertido en un marcador diagnóstico fiable adicional. Es más probable que la célula HCL no sea realmente una célula de Langerhans (diferenciada), sino una célula inmadura de origen mieloide, probablemente en estado de detención del desarrollo. El diagnóstico definitivo de HCL se hace demostrando positividad CD1a de las células anómalas en el tejido fijado (fig. 534.1). Las células anómalas deben distinguirse de las células de Langerhans normales de la piel, que también son CD1a positivas pero solo están escasamente distribuidas y no son diagnósticas de HCL. Las lesiones periféricas que normalmente llevan al diagnóstico (p. ej., piel, linfocitos, nódulos, hueso) comprenden distintas proporciones de gránulos de Birbeck, que contienen células CD1a positivas, linfocitos, granulocitos, monocitos y eosinófilos.

La clonalidad de las lesiones individuales existe en algunos casos de HCL. Es importante destacar que se ha identificado una mutación somática activadora del gen *BRAF (V600E)* en muchos pacientes con HCL. Los estudios en pacientes que dieron negativo para *BRAFV600E* han revelado mutaciones en otros genes de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), entre ellos el *MAP2K1* y el *ARAF.* Dado que la mayoría de los pacientes con HCL presentan una u otra de estas mutaciones activadoras de la vía MAPK, se ha sugerido que la HCL es impulsada por un trastorno en la señalización de la MAPK.

A diferencia de la prominencia de una CPA en la HCL, la otra forma frecuente de histiocitosis se caracteriza por la acumulación de CPA activadas (macrófagos y linfocitos) y se denomina **linfohistiocitosis hemofagocíticas (LHH).** Este diagnóstico es el resultado de una hemofagocitosis anómala y activación anómala (excesiva) de citocinas inflamatorias con algunas similitudes con el **síndrome de activación de macrófagos** (v. tabla 180.6). Las alteraciones características son infiltración tisular por linfocitos T CD8, macrófagos activados e hipercitocinemia (fig. 534.2). Con una morfología característica de macrófagos normales en la microscopia óptica, estas células fagocíticas (v. fig. 534.1) son CD163 positivas, pero negativas para los marcadores característicos de células HCL (gránulos de Birbeck, CD1a, CD207).

Tabla 534.1 Clasificación de las histiocitosis infantiles

	ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CELULARES DE LAS LESIONES	TRATAMIENTO
HCL	Histiocitosis de células de Langerhans	Células parecidas a las de Langerhans (CD1a positivo, CD207 positivo) con gránulos de Birbeck (células HCL)	Tratamiento local de las lesiones aisladas; quimioterapia para la enfermedad diseminada
LHH	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (primaria) Síndrome hemofagocítico asociado a infección* (secundario) Asociada a síndromes con albinismo† Asociada a inmunodepresión Asociada a trastornos autoinmunes/autoinflamatorios	Macrófagos reactivos morfológicamente normales con eritrofagocitosis prominente y linfocitos T $CD8^+$	Quimioterapia; alotrasplante de médula ósea
Otras	Xantogranuloma juvenil	Histiocitos anómalos vacuolados característicos con citoplasma espumoso	Ninguno o biopsia escisional de la enfermedad localizada; quimioterapia o radioterapia en la enfermedad diseminada
	Enfermedad de Rosai-Dorfman	Histiocitos hemofagocíticos	Ninguno si es localizada; cirugía para reducción de volumen; quimioterapia si hay afectación de órganos
	Histiocitosis maligna	Proliferación neoplásica de células con características de monocitos/macrófagos o sus precursores	Quimioterapia antineoplásica, con antraciclinas
Otras	Leucemia monocítica aguda‡ (mieloide) Histiocitosis ALK+	M5 en clasificación FAB Infiltración de histiocitos grandes, multinucleados con cromado fino; proteína CD68, CD163, S100 y ALK positiva	Quimioterapia antineoplásica Trastorno poco común de los bebés; se trata con esteroides y quimioterapia; puede retroceder espontáneamente

*Denominada también linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.
†Síndromes de Chédiak-Higashi y Hermansky-Pudlak.
‡Véase el capítulo 522.2.
FAB, franco-americana-británica; HCL; histiocitosis de células de Langerhans; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica.

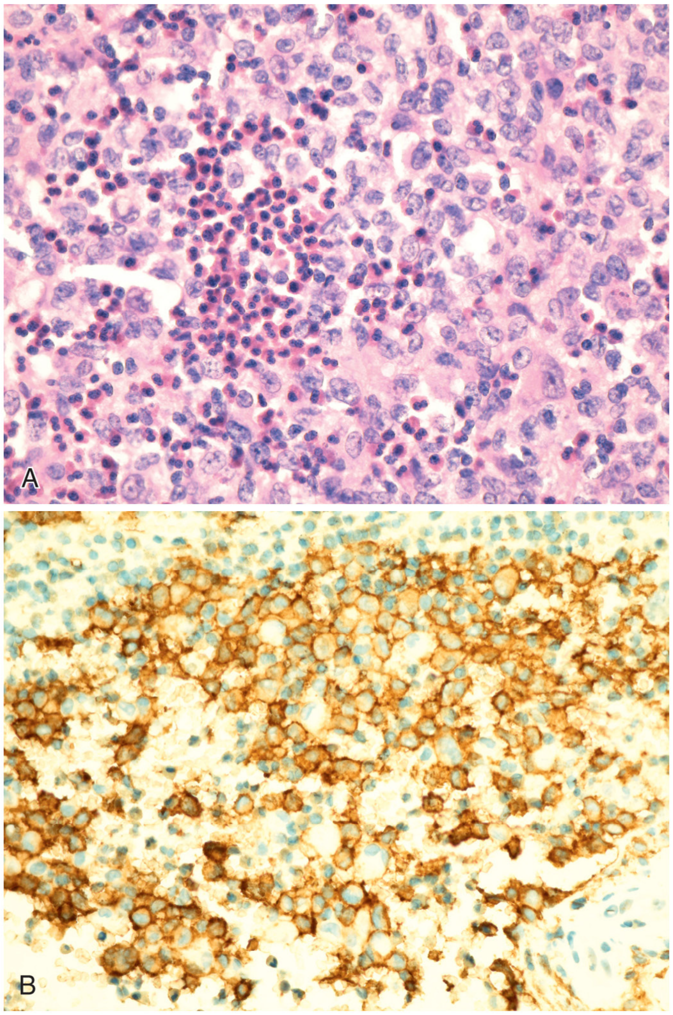

Fig. 534.1 **A,** Histopatología de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Se muestra un granuloma eosinófilo de una lesión ósea lítica de la cabeza femoral. Numerosas células de HCL con núcleos surcados característicos y numerosos eosinófilos son visibles en este infiltrado mixto. **B,** Tinción CD1a característica y diagnóstica de lesiones con células de HCL.

Las dos formas principales de LHH producen cambios histopatológicos indistinguibles, pero es importante diferenciarlas debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas. La **LHH primaria,** anteriormente llamada *linfohistiocitosis eritrofagocítica familiar,* también se conoce como **linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF)**. Es un trastorno autosómico recesivo y representa alrededor del 25% de los pacientes con LHH (tabla 534.2). Se conocen los genes de cuatro de cinco síndromes familiares de LHH y otras causas hereditarias de LHH; estas mutaciones afectan a la capacidad de los linfocitos T y de los linfocitos *natural killer* (NK) para sintetizar y liberan perforina y granzimas, disminuyendo así la formación de gránulos citotóxicos (fig. 534.3). La otra forma de LHH, anteriormente llamada el *síndrome hemofagocítico asociado a infección,* se reconoce como **LHH secundaria** (tabla 534.3). Los procesos de ambas enfermedades afectan a múltiples órganos y están caracterizados por infiltración masiva de linfocitos hiperactivados y macrófagos fagocíticos activados en los órganos involucrados, con los linfocitos como responsables del proceso resultante de esta enfermedad.

En la LHH se han identificado múltiples mutaciones genéticas en diferentes estadios de la formación y liberación de gránulos en linfocitos T citotóxicos (fig. 534.4, *abajo*). Las mutaciones en el gen perforina *PRF1* o en el gen *MUNC13-4* son las causas más frecuentes de función defectuosa de los linfocitos citotóxicos cuya actividad está inhibida en la LHH primaria. De manera análoga, un desencadenante puede ser la causa en LHH secundaria (fig. 534.4, *arriba*). Una gran cantidad de procesos infecciosos y no infecciosos pueden desencadenar una LHH secundaria (tablas 534.3 y 534.4;

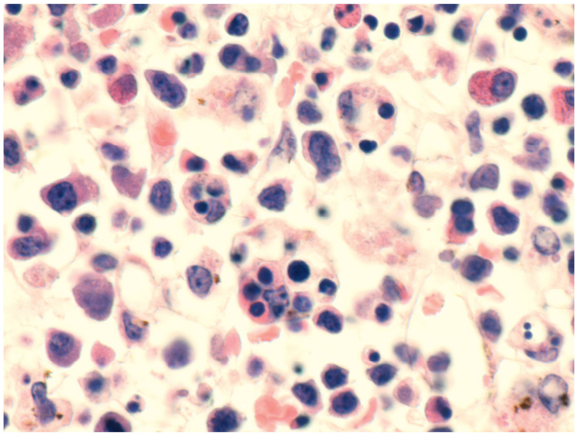

Fig. 534.2 **Material de punción-aspiración de médula ósea de un niño con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (confirmada genéticamente).** Se ven muchas células hemofagocíticas características (macrófagos CD163) que han ingerido distintas células sanguíneas.

Tabla 534.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica

ENFERMEDAD	GEN	PROTEÍNA	PORCENTAJE DE LHHF	DEFICIENCIA AUTOINMUNE	CLÍNICA ESPECÍFICA
LHHF-16	Desconocido 9q21.3-22	Rara			
LHHF-2	*PRF1*	Perforina	~20-37, 50delT sobre todo en afroamericanos/descendiente de africanos	Citotoxicidad; forma poros en APC	
LHHF-3	*UNC13D*	Munc13-4	20-33	Citotoxicidad; preparación de vesículas	Aumenta la incidencia de LHH en el SNC
LHHF-4	*STX11*	Sintaxina	<5	Citotoxicidad; fusión de vesículas	LHH leve recurrente, colitis
LHHF-5	*STXBP2*	Sintaxina-unión a proteína 2	5-20	Citotoxicidad; fusión de vesículas	Colitits, hipogammaglobulinemia
SÍNDROMES CON ALBINISMO OCULOCUTÁNEO PARCIAL					
Síndrome de Griscelli	*RAB27A*	Rab27A	~5	Citotoxicidad; acoplamiento de vesículas	Albinismo parcial, pelo gris plateado
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	Lyst	~2	Citotoxicidad; defectos heterogéneos en los NK	Albinismo parcial, tendencia al sangrado, infecciones recurrentes
Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo II	*AP3B1*	Complejo AP-3, subunidad β1	Rara	Citotoxicidad; tráfico de vesículas	Albinismo parcial, tendencia al sangrado

(Continúa)

Tabla 534.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica *(cont.)*

ENFERMEDAD	GEN	PROTEÍNA	PORCENTAJE DE LHHF	DEFICIENCIA AUTOINMUNE	CLÍNICA ESPECÍFICA
CAUSAS RARAS Y DOMINADAS POR EL VEB					
XLP1	*SH2D1A*	SAP	~7	Señalización en NK citotóxicos y linfocitos T	Hipogammaglobulinemia, linfoma
XLP2	*BIRC4*	XIAP	~2	Supervivencia de los linfocitos T NK y señalización de NF-κB	LHH recurrente leve, colitis
Déficit de ITK	*ITK*	ITK	Rara	Señalización de IL-2 en linfocitos T	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad, linfoma de Hodgkin
Déficit de CD27	*CD27*	CD27	Rara	Traducción de señal en los linfocitos	Inmunodeficiencia combinada, linfoma
Síndrome de XMEN	*MAGT1*	MAGT1	Rara	Transportador de magnesio, inducido por la estimulación de RLT	Linfoma, infecciones recurrentes, linfopenia de linfocitos T CD4

APC, células presentadoras de antígeno; ITK, cinasa de células T inducible por interleucina (IL)-2; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LHHF, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; NF-κB, factor nuclear kappa B; NK, *natural killer;* RLT, receptor de linfocitos T; SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr.

Adaptada de Erker C, Harker-Murray, Talano JA: Usual and unusual manifestations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis, *Pediatr Clin North Am* 64:91-109, 2017 (Table 1, p. 95).

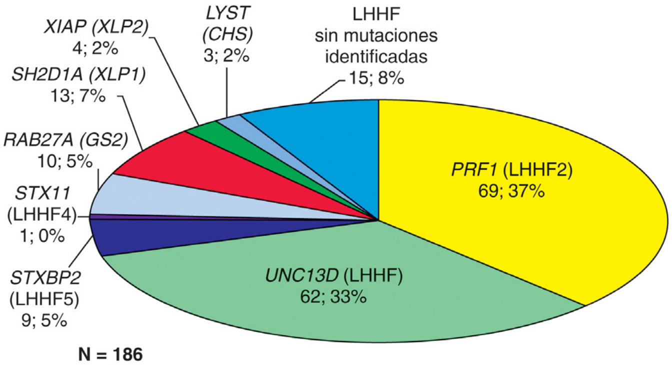

Fig. 534.3 **Diferentes subtipos genéticos en 171 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF) o enfermedad relacionada con la LHHF.** Para cada subtipo se muestra el nombre del gen, la abreviatura del subtipo de la enfermedad, el número absoluto y el porcentaje. Además, se incluye como LHHF un subgrupo de 15 pacientes con recurrencia familiar o enfermedad refractaria/recurrente a pesar de la terapia específica y/o defecto funcional grave documentado de forma repetida en los ensayos de degranulación o citotoxicidad. *(Tomada de Cetica V, Sieni E, Pende D, et al: Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry,* J Allergy Clin Immunol *137:188-196, 2016, Fig. 2, p. 191.)*

fig. 534.5). Entre los ejemplos de desencadenantes no infecciosos se encuentran los medicamentos (p. ej., la fenitoína, la terapia antirretroviral altamente activa), el trasplante de células madre hematopoyéticas, la quimioterapia, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer y los estados de inmunodeficiencia (p. ej., el síndrome de DiGeorge, la agammaglobulinemia de Bruton, el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, la enfermedad granulomatosa crónica).

Además de estas dos formas más frecuentes de histiocitosis infantiles (HCL y LHH), existen otras menos frecuentes. El **xantogranuloma juvenil (XGJ)** se caracteriza por histiocitos vacuolados, con citoplasma espumoso, y las lesiones evolucionan a granulomas mixtos que además contienen eosinófilos, linfocitos y otras células. La **enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)** afecta fundamentalmente a adultos. Los marcadores de superficie sugieren una conexión entre la HCL, la XGJ y la EEC; las tres son enfermedades de las células dendríticas, con mutaciones en *BRAFV600E* en las células afectadas. Otra histiocitosis poco frecuente es la **enfermedad de Rosai-Dorfman,** denominada también **histiocitosis sinusoidal** con adenopatía masiva. La enfermedad de Rosai-Dorfman se caracteriza por acumulación de histiocitos hemofagocíticos en los sinusoides de los ganglios linfáticos, aunque es relativamente frecuente la afectación extraganglionar. Por último, hay un grupo de cánceres específicos de células del

Tabla 534.3 Infecciones asociadas a síndrome hemofagocítico

VÍRICAS
Adenovirus
Citomegalovirus (CMV)
Virus del dengue
Virus de Epstein-Barr (VEB)
Enterovirus
Virus del herpes simple (VHS1, VHS2)
Virus herpes humanos (VHH6, VHH8)
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Virus influenza
Parvovirus B19
Virus de la varicela-zóster (VVZ)
Virus de la hepatitis
Sarampión
Parecovirus
BACTERIAS
Babesia microti
Brucella abortus
Bacilos gramnegativos entéricos
Haemophilus influenzae
Mycoplasma pneumoniae
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Ehrlichia chaffeensis
HONGOS
Candida albicans
Cryptococcus neoformans
Histoplasma capsulatum
Fusarium
MICOBACTERIAS
Mycobacterium tuberculosis
RICKETTSIAS
Coxiella burnetii
Otras rickettsias
PARÁSITOS
Leishmania donovani
Plasmodium

Tomada de Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood,* ed 6, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 1381.

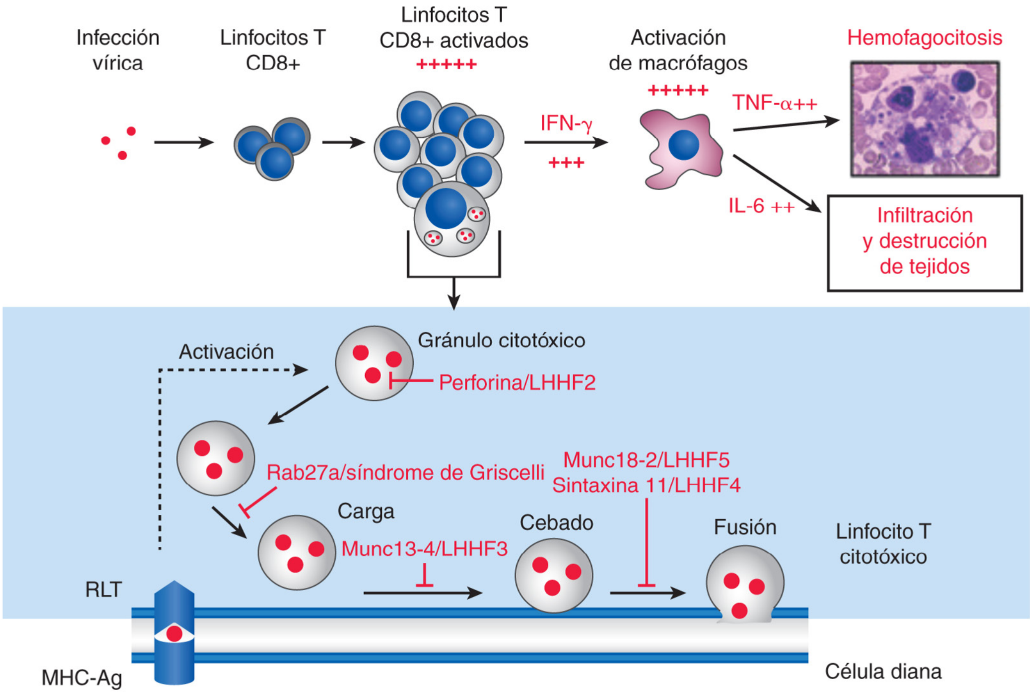

Fig. 534.4 **Errores congénitos de la actividad citotóxica de los linfocitos. Arriba,** Diagrama de los mecanismos inmunitarios que provocan un síndrome hemofagocítico. Después de una infección vírica se produce expansión y activación masivas de linfocitos CD8$^+$ específicos de antígeno que segregan gran cantidad de interferón gamma (IFN-γ). Las células efectoras activadas extensamente provocan una activación excesiva de los macrófagos y producción de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 6 (IL-6). Los macrófagos fagocitan espontáneamente células sanguíneas (aquí se muestran plaquetas, leucocitos y un polimorfonuclear). Los linfocitos y los macrófagos activados infiltran distintos órganos, provocando necrosis tisular masiva e insuficiencia del órgano. **Abajo,** Los defectos genéticos que causan un síndrome linfohistiocítico hemofagocítico (LHH) afectan a un paso preciso de la maquinaria citotóxica: contenido, carga, cebado o fusión del gránulo. Solo se muestran los defectos que causan el síndrome de Griscelli (SG) y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF). MHC-Ag, complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno; RLT, receptor de linfocitos T. *(De Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM, et al: Inherited defects in cytotoxic lymphocite activity,* Immunol Rev *235:10-23, 2010.)*

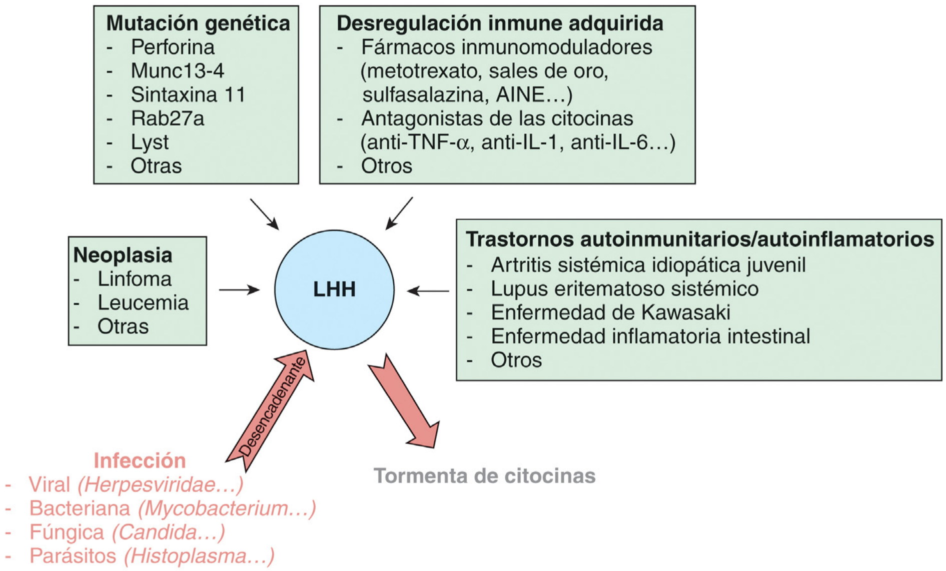

Fig. 534.5 **La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) comprende un espectro heterogéneo de trastornos que se presentan todos con una severa tormenta de citocinas y una inmunopatología que pone en peligro la vida.** La LHH puede ser causada por mutaciones en los genes implicados en la citotoxicidad mediada por gránulos, pero también puede adquirirse en una multitud de enfermedades o malignidades autoinmunes o autoinflamatorias subyacentes, con la posible facilitación de terapias inmunomoduladoras. Las manifestaciones clínicas de la LHH generalmente son precipitadas por una infección. AINE, Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. *(De Brisse E, Wouters CH, Matthys P: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders,* Cytokine Growth Factor Rev *26:263-280, 2015, Fig. 2, p. 267.)*

Tabla 534.4	Espectro de enfermedades caracterizadas por hemofagocitosis
LHH primaria (v. tabla 534.2) LHH con inmunodeficiencia combinada, estados autoinflamatorios (v. tabla 534.2) LHH asociada a infección (v. tabla 534.3) LHH asociada a la malignidad Linfoma Leucemia Síndrome de activación de los macrófagos (SAM) asociado con la enfermedad autoinmune Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico Lupus eritematoso sistémico Artritis relacionada con la entesitis Enfermedad inflamatoria intestinal	

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica.

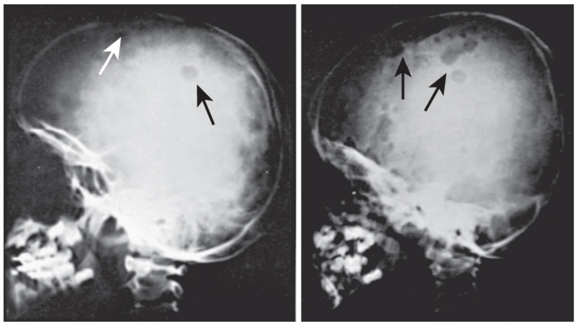

Fig. 534.6 Radiografías de cráneo de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (HCL). **Izquierda,** Paciente mayor de 2 años con lesiones óseas aisladas *(flechas)* y recuperación satisfactoria. **Derecha,** Paciente menor de 2 años con afectación ósea extensa *(flechas),* fiebre, anemia, erupción cutánea grave, adenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares y muerte a pesar de quimioterapia antitumoral. Estos pacientes representan extremos opuestos del espectro clínico de la HCL.

linaje monocito-macrófago. Según esta definición, la leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen en las histiocitosis de clase III (v. cap. 522). Se han identificado verdaderas neoplasias de células de Langerhans, aunque son excepcionales.

534.1 Histiocitosis de células de Langerhans

Stephan Ladisch

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) tiene una presentación muy variable. Afecta a los huesos en el 80% de los pacientes y puede ser la única localización, sobre todo en niños mayores de 5 años. Las **lesiones óseas** pueden ser únicas o múltiples y son más frecuentes en el cráneo (fig. 534.6). Otras localizaciones son la pelvis, el fémur, la vértebra, el maxilar y la mandíbula. Las lesiones pueden ser asintomáticas o producir dolor y tumefacción local. La afectación vertebral puede producir un colapso del cuerpo vertebral, visible radiográficamente, y compresión secundaria de la médula espinal. En los huesos planos y en los huesos largos provoca lesiones osteolíticas con bordes nítidos sin signos de formación de hueso nuevo reactivo hasta que las lesiones comienzan a curar. Las lesiones en huesos largos de carga pueden causar fracturas patológicas. La infección de oído con secreción crónica se asocia con frecuencia a destrucción de la región mastoidea. La destrucción ósea en la mandíbula y el maxilar superior puede provocar una imagen radiográfica de dientes flotantes. Si responde al tratamiento, la curación es normalmente completa.

Alrededor del 50% de los pacientes tiene **afectada la piel** en algún momento durante el transcurso de la enfermedad (aislada o parte de una afectación multisistémica), habitualmente como dermatitis seborreica, papulosa, escamosa resistente al tratamiento en el cuero cabelludo, la región del pañal, la axilar o la auricular posterior (figs. 534.7 y 534.8). Las lesiones pueden expandirse y afectar a la espalda, las palmas y las plantas. El exantema puede ser petequial o hemorrágico, incluso en ausencia de trombocitopenia. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene **adenopatía** localizada o diseminada, y un 20% **hepatoesplenomegalia.** Puede haber distintos grados de disfunción hepática, con ictericia y ascitis.

El exoftalmos, cuando está presente, suele ser bilateral y está causado por acumulación de tejido granulomatoso detrás de la órbita. La mucosa gingival puede presentar lesiones infiltrantes con un aspecto superficial de candidiasis. Un 30-40% de los pacientes tiene otitis media y puede producirse sordera por lesiones destructivas del oído medio. En el 10-15% de los pacientes se observan **infiltrados pulmonares** en la radiografía. Las lesiones abarcan desde fibrosis difusa e infiltrados nodulares diseminados hasta cambios quísticos difusos (fig. 534.9). Es infrecuente el neumotórax como complicación. Si la afectación pulmonar es grave, puede producir taquipnea e insuficiencia respiratoria progresiva.

La **disfunción hipofisaria** o la afectación hipotalámica pueden producir retraso del crecimiento. Además, los pacientes pueden tener diabetes insípida. En los pacientes con sospecha de HCL, debe comprobarse la capacidad para concentrar la orina antes de realizar una biopsia. Es raro el panhipopituitarismo. También puede darse hipotiroidismo primario por infiltración de la glándula tiroidea.

Los pacientes con enfermedad multisistémica grave tienen síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, malestar, irritabilidad y retraso del crecimiento. Estos síntomas generales distinguen entre pacientes con riesgo alto de mortalidad (es decir, pacientes con «órgano en riesgo» afectado) y los que tienen un riesgo bajo (esto es, pacientes sin manifestaciones generales, sin «órgano en riesgo» afectado). Los **órganos en riesgo** son el hígado, el bazo y el sistema hematopoyético (médula ósea). El pulmón no se considera un órgano de riesgo. La distinción de si existen órganos de riesgo afectados o no es importante para decidir la intensidad del tratamiento, y se ha incorporado a los enfoques terapéuticos convencionales de la HCL señalados en los protocolos de la Histiocyte Society. La afectación de la médula ósea puede causar anemia y trombocitopenia. Dos manifestaciones infrecuentes pero graves de la HCL son la afectación hepática (que produce fibrosis y cirrosis) y una afectación peculiar del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por ataxia, disartria y otros síntomas neurológicos. La **afectación hepática** se asocia a enfermedad multisistémica presente al diagnóstico. Por el contrario, la **afectación del SNC,** que es progresiva y con una histopatología caracterizada por gliosis, y sin tratamiento conocido, solo se observa muchos años después del diagnóstico inicial de HCL. Estas manifestaciones no se asocian con HCL, gránulos de Birbeck, positividad de CD1a u otra indicación de infiltración celular en HLC, aumentando las dudas sobre su patogenia.

Después de la biopsia de tejido, que es diagnóstica y más fácil en las lesiones óseas o cutáneas, debe realizarse una evaluación exhaustiva clínica y de laboratorio: hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, pruebas de coagulación, serie ósea, radiografía de tórax y osmolaridad urinaria. Además, ha de realizarse una evaluación detallada de todos los sistemas de órganos afectados en la exploración física o en las pruebas de laboratorio para conocer la extensión de la enfermedad antes de empezar el tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La evolución clínica de la **enfermedad en un solo sistema** (habitualmente óseo, linfático o cutáneo) es benigna por lo general, con una probabilidad alta de remisión espontánea. Por tanto, el tratamiento debe ser mínimo y debe encaminarse a detener el avance de la lesión ósea que puede causar daño permanente antes de desaparecer de manera espontánea. El legrado o, con menos frecuencia, la inyección de corticoides o la radioterapia local a dosis baja (5-6 Gy) pueden lograr este objetivo.

Por el contrario, la **enfermedad multisistémica** debe tratarse con poliquimioterapia sistémica. Se han propuesto diversos protocolos, pero los elementos centrales son la inclusión de vinblastina y corticoides, porque son muy efectivos en la HCL. Se ha excluido el etopósido del tratamiento de la HCL multiorgánica que se trata con varios antineoplásicos para disminuir la mortalidad, la reactivación de la enfermedad y las secuelas a largo plazo. La tasa de respuesta al tratamiento es bastante alta, y la mortalidad en la HCL grave ha descendido mucho gracias a la poliquimioterapia, sobre todo si el

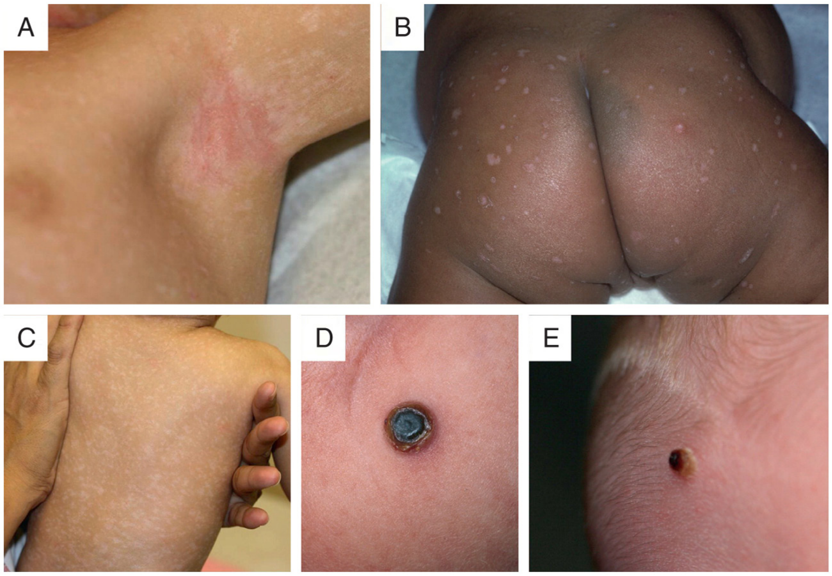

Fig. 534.7 **Aspecto variable de la histiocitosis de células de Langerhans de la piel. A,** Dermatitis eczematosa. **B,** Pápulas hipopigmentadas y erosionadas. **C,** Máculas hipopigmentadas. **D** y **E,** Pápulas con corteza. La presentación no refleja la presencia o ausencia de enfermedad multisistémica. A pesar de su aspecto similar, la paciente de **D** presentaba una única lesión, mientras que la paciente de **E** tenía afectación de órganos. *(De Simko SJ, Garmezy B, Abhyankar H, et al: Differentiating skin-limites and multisystem Langerhans cell histiocytosis,* J Pediatr *165:990-996, 2014, Fig. 3.)*

Fig. 534.8 **Histiocitosis de células de Langerhans que se presenta como un sarpullido de tipo magdalena de arándanos en el neonato.** Múltiples pápulas firmes, sin manchas, de color púrpura que afectan a **A,** la cabeza y el cuello, y a **B,** el cuerpo. *(De Schmitt AR, Wetter DA, Camilleri MJ, et al: Langerhans cell histiocytosis presenting as a blueberry muffin rash,* Lancet *390:155, 2017.)*

diagnóstico es preciso y rápido. Los tratamientos más recientes consiguen, con terapia de continuación prolongada, una supervivencia mayor del 85% en la enfermedad multiorgánica grave (órgano de riesgo afectado) y una tasa de reactivación más baja.

Las terapias experimentales se utilizan solo si no hay respuesta al tratamiento inicial (con frecuencia, en niños muy pequeños con enfermedad multiorgánica y disfunción orgánica sin respuesta a la poliquimioterapia inicial) y para la reactivación de la enfermedad de órgano de riesgo positivo en los órganos de riesgo, pero no en la reactivación de la enfermedad leve (cualquier reactivación de órgano de riesgo negativo). Los enfoques consisten en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina/globulina antitimocito y posiblemente imatinib, 2-clorodesoxiadenosina, clofarabina y trasplante de células madre. Con el descubrimiento de la mutación *BRAFV600E,* que causa la hiperactivación de la vía MAPK en las células de la HCL, se está investigando la inhibición farmacológica de BRAF y la inhibición farmacológica de MEK como enfoques terapéuticos para la enfermedad resistente.

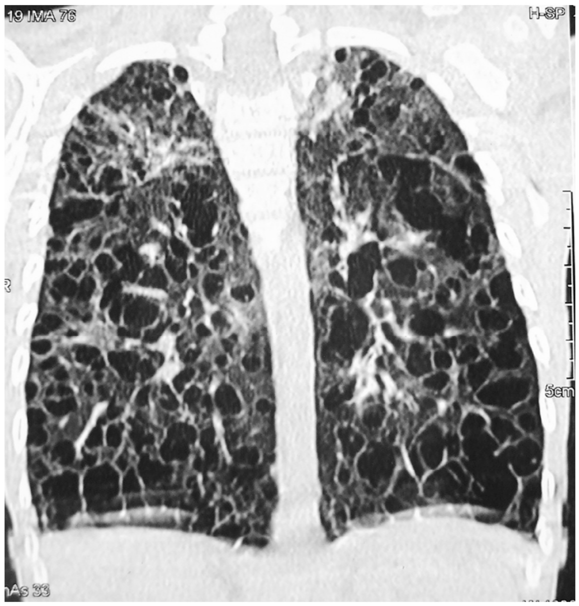

Fig. 534.9 La imagen de TC coronal de alta resolución (ventana de pulmón) revela quistes pulmonares difusos con destrucción del parénquima en campos pulmonares bilaterales. *(De Chauhan L, Aggarwal N: Honeycomb Langerhans cell histiocytosis,* J Pediatr *168:248, 2016, Fig. 2.)*

Las complicaciones tardías (fibrosis), hepáticas o pulmonares, son irreversibles y requieren trasplante de órganos como tratamiento definitivo. Pueden consultarse los métodos terapéuticos actuales y los protocolos experimentales de la HCL y la LHH en la página web de la Histiocyte Society (http://www.histiocytesociety.org). Un problema sin resolver es el **síndrome neurodegenerativo** asociado a HCL grave, progresivo y resistente al tratamiento (habitualmente de inicio tardío).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

534.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica

Stephan Ladisch

Véase «Clasificación e histopatología» al comienzo del capítulo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF) y la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria producen un cuadro clínico muy parecido de enfermedad generalizada, a menudo con fiebre (90-100%), exantema maculopapuloso y/o petequial (10-60%), pérdida de peso e irritabilidad. La presentación clínica inicial puede variar, pero casi siempre es muy grave y, en el caso de la LHH secundaria, puede estar camuflada por un proceso de enfermedad primaria. Las presentaciones agudas incluyen *shock* séptico, dificultad respiratoria aguda, convulsiones y coma (debido a la infiltración del SNC). Otras características que se presentan con frecuencia son el resultado de la afectación de la médula ósea y la pancitopenia o la disfunción hepática.

Los niños con LHHF (LHH primaria) son por lo general menores de 1-2 años y los niños con LHH secundaria suelen ser más mayores, pero ambas formas pueden aparecer a cualquier edad. La **exploración física** muestra a menudo hepatoesplenomegalia (70-100%), adenopatía (20-50%), disnea (40-90%), ictericia y síntomas de afectación del SNC (aproximadamente un 50%) parecidos a la meningitis aséptica o a la encefalomielitis desmielinizante aguda (v. cap. 618.4). La RM puede mostrar hiperintensidades en T2/FLAIR sistémicas en la sustancia blanca y en la gris y en las regiones supratentorial e infratentorial. La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (50-90%) se asocia con afectación del SNC por LHH primaria, que se caracteriza por células que son los mismos macrófagos fagocíticos observados en sangre periférica o en médula ósea. La LHH primaria también se asocia con inmunodeficiencia grave.

Al **diagnóstico** de LHH se llega en dos etapas. La primera etapa se basa en un conjunto de ocho hallazgos clínicos y de laboratorio, la presencia de cinco de los ocho es diagnóstico de LHH. Los ocho hallazgos, formulados por la Histiocyte Society, son fiebre, esplenomegalia, citopenia de dos líneas celulares (90-100%), hipertrigliceridemia (80-100%) o hipofibrinogenemia (65-85%), hiperferritinemia (500 o mayor, pero a menudo de más de 10.000), solubilidad extremadamente elevada de CD25 (receptor de interleucina 2), reducción o ausencia de actividad celular NK, y evidencia de hemofagocitosis en la médula ósea, el LCR o los ganglios linfáticos (tabla 534.5). El segundo estadio implica el análisis genético de las mutaciones y se lleva a cabo tan pronto como sea posible, pero generalmente requiere algún tiempo para completarse y no debe interferir con el inicio del tratamiento (fig. 534.10). Los hallazgos genéticos y los antecedentes familiares determinarán si el diagnóstico es LHH primaria (autosómica recesiva) o LHH secundaria.

La *hemofagocitosis no es específica* de la LHH y debe considerarse en el contexto de los criterios diagnósticos. No se puede hacer una distinción clínica o de laboratorio entre la LHH primaria y la LHH secundaria. En

Tabla 534.5 Recomendaciones diagnósticas en la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se hace un diagnóstico de LHH si cumple uno de los dos criterios siguientes:
1. Un diagnóstico molecular compatible con LHH (p. ej., mutaciones *PFR*, mutaciones *SAP*)
   o
2. Presencia de 5 de los 8 signos, síntomas o alteraciones del laboratorio siguientes:
   a. Fiebre
   b. Esplenomegalia
   c. Citopenia (en ≥2 linajes celulares; hemoglobina ≤9 g/dl [o ≤10 g/dl en lactantes <4 semanas], plaquetas <100.000/mm^3, neutrófilo <1.000/mm^3)
   d. Hipertrigliceridemia (≥265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (≤150 mg/dl)
   e. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos sin signos de malignidad
   f. Citotoxicidad por linfocitos *natural killer* baja o ausente
   g. Hiperferritinemia (≥500 ng/ml)
   h. CD25 soluble elevado (interleucina-2R cadena α; ≥2.400 U/ml)

Adaptada de Verbsky JW, Grossman WJ: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives, *Ann Med* 38:20-31, 2006 (Table 1, p. 21).

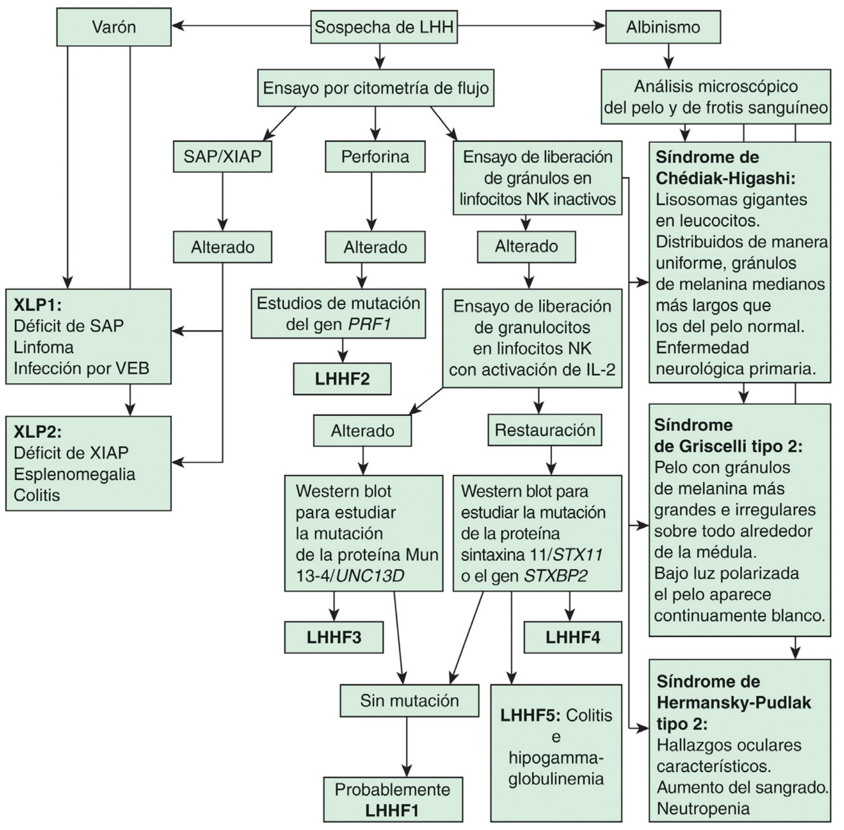

Fig. 534.10 Algoritmo para la identificación de las causas genéticas de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). El algoritmo de LHH se basa en ensayos de citometría de flujo: todos los pacientes que se ajustan a los criterios de LHH, independientemente de la edad y las presentaciones clínicas, deben ser examinados para la expresión de perforinas y el ensayo de liberación de gránulos. Todos los pacientes varones deben ser examinados para detectar la expresión de la proteína asociada a la molécula de activación de los linfocitos de señalización (SAP) y del inhibidor de la proteína de apoptosis ligada al cromosoma X (XIAP). Para los pacientes que se presentan clínicamente con albinismo, el análisis microscópico del frotis capilar y sanguíneo es esencial para el diagnóstico diferencial del síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli y el síndrome de Hermansky-Pudlak. Basándose en el defecto de expresión de una proteína particular identificada, se debe realizar la caracterización molecular para el gen respectivo para la confirmación del diagnóstico; LHHF, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar; NK, *natural killer*; VEB, virus de Epstein-Barr. *(Adaptada de Madkaikar M, Shabrish S, Desai M: Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)*, Indian J Pediatr *83:434-443, 2016.)*

algunos subgrupos de LHH, los ensayos de perforina pueden ser normales. De manera similar, algunos pacientes con LHH primaria no tienen ninguna mutación genética identificable conocida.

En ausencia de 1) un defecto genético confirmado combinado con citotoxicidad por linfocitos *natural killer* defectuosos o 2) hemofagocitosis evidente, hay que ser cauteloso al hacer el diagnóstico de LHH secundaria, ya que implica el uso de quimioterapia citotóxica. Los criterios inespecíficos (indicativos de inflamación) usados para diagnosticar LHH pueden estar presentes también en enfermedades que no se asocian siempre a hemofagocitosis (p. ej., infección vírica aguda diseminada con activación excesiva de linfocitos T) en las que el tratamiento citotóxico e inmunodepresor utilizado para tratar la LHH puede estar contraindicado.

El **síndrome de activación de macrófagos**, particularmente en el contexto de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico o de la infección, tiene muchas similitudes con la LHH (v. cap. 180). De hecho, la secuenciación del exoma completo de los pacientes con AIJ de inicio sistémico o con gripe mortal ha revelado una incidencia de genes de LHH superior a la esperada. Otros trastornos en el **diagnóstico diferencial** de la LHH incluyen la sepsis, la enfermedad de Wolman, la osteopetrosis, el síndrome linfoproliferativo autoinmune, la hemocromatosis neonatal, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de inmunodeficiencia combinada y la enfermedad de inmunodeficiencia común variable.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La terapia para la **LHH primaria** (enfermedad genética autosómica recesiva o de aparición familiar) consiste en una combinación de etopósido, corticoides, ciclosporina y metotrexato intratecal, como se describe en los actuales protocolos LHH-1994 y LHH-2004 de la Histiocyte Society. Se debe enfatizar que la pancitopenia y la presencia de una infección *no* son contraindicaciones para la terapia citotóxica. Algunos recomiendan la globulina antitimocítica y la ciclosporina para la terapia de mantenimiento. El objetivo es llegar al punto de iniciar el **trasplante de células madre.** Hasta la fecha, este es el único tratamiento potencialmente curativo conocido para la LHH primaria y es efectivo para lograr la curación en más del 60% de los pacientes. La quimioterapia es inadecuada para la curación sostenida de la LHH primaria, la cual acaba siendo mortal sin el trasplante.

En la **LHH secundaria** es fundamental que la enfermedad subyacente (p. ej., infección, malignidad) sea identificada y tratada con éxito. La distinción diagnóstica entre LHHF y LHH secundaria puede basarse en ocasiones en el inicio agudo de la LHH secundaria en presencia de una infección confirmada. En este caso es fundamental el tratamiento de la infección subyacente combinado con tratamiento sintomático. Si el diagnóstico se hace en el contexto de una inmunodeficiencia iatrógena, debe suspenderse el tratamiento inmunodepresor y ha de aplicarse tratamiento sintomático combinado con tratamiento específico de la infección subyacente. En muchos pacientes, el pronóstico es excelente sin un tratamiento adicional específico, solo tratando la infección desencadenante subyacente. Sin embargo, cuando no se puede documentar una infección tratable u otra causa, y cuando la presentación clínica es grave, el pronóstico para la LHH secundaria es tan malo como para la LHH primaria. Estos pacientes deben recibir el mismo enfoque quimioterapéutico inicial de 8 semanas, incluyendo etopósido, incluso frente a las citopenias. En ambas, LHH primaria y LHH secundaria, los efectos citotóxicos del etopósido en los macrófagos interrumpen la producción de citocinas, el proceso hemofagocítico y la acumulación de macrófagos, todos los cuales contribuyen a la patogenia del **síndrome hemofagocítico asociado a infección.** Diversos microorganismos infecciosos, como virus (p. ej., citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano 6), hongos, protozoos y bacterias, pueden desencadenar una LHH secundaria, a menudo en el contexto de una inmunodeficiencia (v. tabla 534.3). En los pacientes inmunodeprimidos con hemofagocitosis debe efectuarse una evaluación meticulosa en busca de infección. Este mismo síndrome puede identificarse asociado a un trastorno reumatológico (p. ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki) o a una neoplasia (p. ej., leucemia). En estas circunstancias, el tratamiento efectivo de la enfermedad subyacente (p. ej., infección, cáncer) es fundamental y puede corregir por sí sola la hemofagocitosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

534.3 Otras histiocitosis

Stephan Ladisch

Otras histiocitosis poco frecuentes se denominan según el cuadro clínico. Algunos ejemplos son el xantogranuloma en el xantogranuloma juvenil (XGJ) y la adenopatía patente en la enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusoidal con adenopatía masiva). El XGJ puede precisar tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica o inhibidores potenciales de la vía de la MAPK, si se refleja una mutación de *BRAF*. La enfermedad de Rosai-Dorfman no se trata habitualmente, aunque la adenopatía masiva puede precisar intervención por su tendencia a causar obstrucción física. La leucemia monocítica aguda y la histiocitosis maligna verdadera se incluyen porque son cánceres específicos del linaje monocito-macrófago (v. cap. 522).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Nefrología

PARTE XXII

Sección 1
Enfermedad glomerular

Capítulo 535
Introducción a las enfermedades glomerulares

535.1 Anatomía del glomérulo

Edward J. Nehus

Los riñones se sitúan en el espacio retroperitoneal, en una disposición ligeramente superior a la altura del ombligo. Su longitud y peso varían desde los 6 cm y 24 g, respectivamente, en el recién nacido a término hasta ≥12 cm y 150 g en el adulto. El riñón (fig. 535.1) se compone de una capa externa, **la corteza,** que contiene los glomérulos, los túbulos contorneados proximales y distales, y los tubos colectores; y de una capa interna, **la médula,** que contiene los segmentos rectos de los túbulos, las asas de Henle, los vasos rectos y los tubos colectores terminales (fig. 535.2).

La irrigación de cada riñón proviene de una arteria renal principal que se origina en la aorta, aunque pueden observarse múltiples arterias renales. La arteria principal se divide en la región medular en ramas segmentarias, que a su vez se dividen en arterias interlobulares que atraviesan la región medular hasta llegar a la unión corticomedular. En este punto, las arterias interlobulares se ramifican y dan lugar a las arterias arciformes, que discurren paralelas a la superficie renal. Las arterias interlobulillares se originan a partir de las arterias arciformes y dan lugar a las arteriolas aferentes del glomérulo. El aparato yuxtaglomerular, que controla la secreción de renina, está compuesto por células musculares especializadas situadas en la pared de la arteriola aferente y por células del túbulo distal especializadas adyacentes al glomérulo (mácula densa). La arteriola aferente se ramifica y da lugar a la red capilar glomerular, para a continuación reunirse en la arteriola eferente (v. fig. 535.2). Las arteriolas eferentes yuxtamedulares poseen un tamaño mayor que las arteriolas de la región cortical e irrigan, como vasos rectos, a los túbulos y a la médula.

Cada riñón contiene alrededor de 1 millón de nefronas (glomérulos y túbulos asociados). En el ser humano, la distribución del «número normal de nefronas» es amplia, entre 200.000 y 1,8 millones de nefronas por riñón. Esta variación puede tener una repercusión fisiopatológica importante como factor de riesgo para la aparición posterior de hipertensión y disfunción renal progresiva. En el ser humano, la formación de las nefronas es completa a las 34-36 semanas de gestación, pero durante la primera década de la vida continúa la maduración funcional con el crecimiento y la elongación tubular. Al no poder formarse nuevas nefronas después del nacimiento, cualquier enfermedad que origine pérdida progresiva de las mismas puede desembocar en insuficiencia renal. Un posible factor de riesgo de desarrollar hipertensión primaria y disfunción renal progresiva en la edad adulta podría ser una menor cantidad de nefronas secundaria a bajo peso al nacer, prematuridad y/o factores genéticos o medioambientales desconocidos. Es probable que el número bajo de nefronas provoque una hiperfiltración y esclerosis de las nefronas «sobrecargadas de trabajo».

La red glomerular de capilares especializados constituye la base del mecanismo de filtración de los riñones. Los capilares glomerulares están revestidos por células endoteliales (fig. 535.3) que poseen un citoplasma muy delgado y múltiples soluciones de continuidad (fenestraciones). La membrana basal glomerular (MBG) forma una capa continua entre las células endoteliales y mesangiales, por un lado, y las células epiteliales, por el otro. Esta membrana presenta tres capas: la lámina densa central, electrodensa; la lámina rara interna, situada entre la lámina densa y las células endoteliales, y la lámina rara externa, que se localiza entre la lámina densa y las células epiteliales. Las células epiteliales viscerales cubren los capilares y emiten procesos podocitarios citoplasmáticos que contactan con la lámina rara externa. Entre las prolongaciones de los podocitos existen espacios o hendiduras de filtración. El mesangio (matriz y células mesangiales) se encuentra entre los capilares glomerulares en la parte endotelial de la MBG y constituye la capa medial de la pared capilar. El mesangio actúa como una estructura de

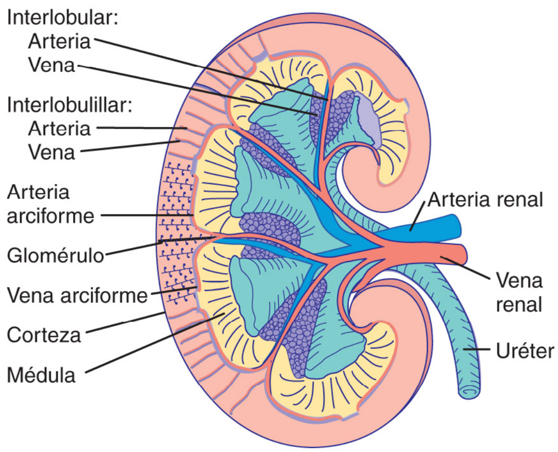

Fig. 535.1 Morfología macroscópica de la circulación renal. *(De Pitts RF:* Physiology of the kidney and body fluids, *ed 3, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)*

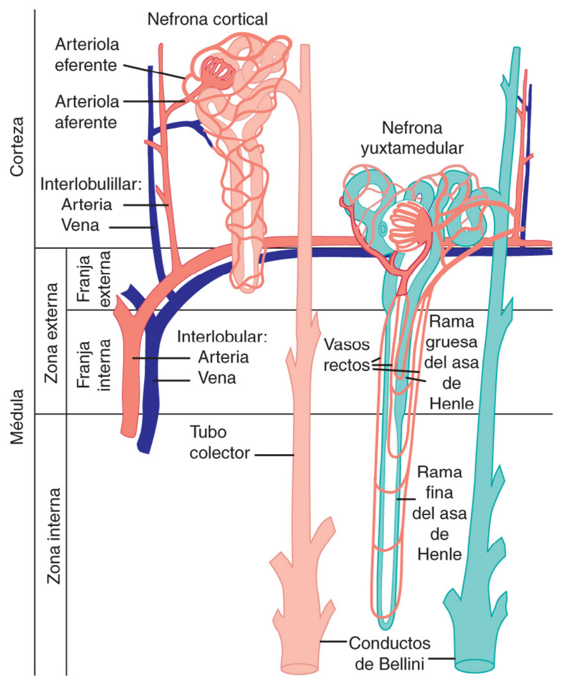

Fig. 535.2 Comparación de la irrigación de las nefronas corticales y yuxtamedulares. *(De Pitts RF:* Physiology of the kidney and body fluids, *ed 3, Chicago, 1974, Year Book Medical Publishers.)*

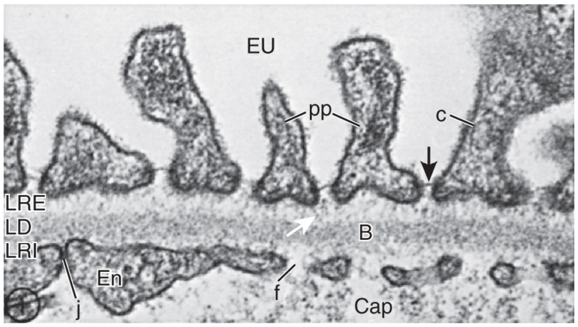

Fig. 535.3 Imagen de microscopia electrónica de la pared capilar glomerular normal (Cap), donde se observa el endotelio (En) con sus fenestraciones (f), la membrana basal glomerular (B) con su capa central densa, la lámina densa (LD) y las láminas contiguas rara interna (LRI) y externa (LRE) *(flecha blanca)*, así como los procesos podocitarios de las células epiteliales (pp) con su gruesa cubierta celular (c). El filtrado glomerular atraviesa las fenestraciones endoteliales, cruza la membrana basal y pasa a través de las hendiduras de filtración *(flecha negra)* existentes entre los procesos podocitarios de las células epiteliales hasta alcanzar el espacio urinario (EU) (×60.000). J representa la unión entre dos células endoteliales. *(De Farquhar MG, Kanwar YS: Functional organization of the glomerulus: state of the science in 1979. En Cummings NB, Michael AF, Wilson CB, editors:* Immune mechanisms in renal disease, *New York, 1982, Plenum.)*

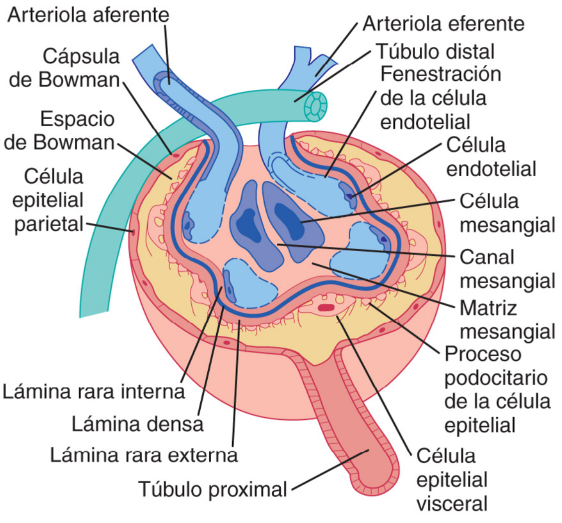

Fig. 535.4 Esquema del glomérulo y de las estructuras adyacentes.

soporte de los capilares glomerulares y probablemente desempeñe algún papel en la regulación del flujo sanguíneo glomerular, así como en la filtración y eliminación de macromoléculas (como inmunocomplejos) del glomérulo. La cápsula de Bowman, que rodea el glomérulo, está formada por una membrana basal, que se continúa con las membranas basales de los capilares glomerulares y de los túbulos proximales, y por las células epiteliales parietales, contiguas al epitelio visceral (fig. 535.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.2 Filtrado glomerular

Edward J. Nehus

La mejor forma de medir la función renal es a través de la determinación del filtrado glomerular (FG). A medida que la sangre atraviesa los capilares glomerulares, el plasma se filtra a través de las paredes de dichos capilares. Las moléculas pequeñas del plasma se filtran libremente (p. ej., electrolitos, glucosa, fosfato, urea, creatinina, péptidos, proteínas de bajo peso molecular),

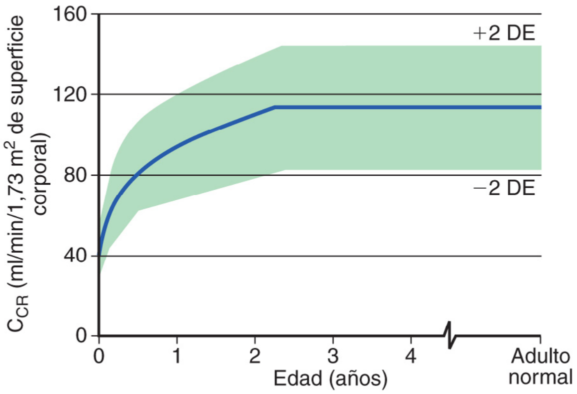

Fig. 535.5 Modificaciones del valor normal de la tasa de filtración glomerular, medida a partir del aclaramiento de creatinina (C_{CR}) y estandarizado en ml/min/1,73 m² de superficie corporal. La *línea continua* indica el valor medio y el *área sombreada* representa dos desviaciones estándar (DE). *(De McCrory W:* Developmental nephrology. *Cambridge, MA, 1972, Harvard University Press.)*

mientras que las moléculas de mayor tamaño quedan retenidas en la circulación (como la albúmina o las globulinas). Este ultrafiltrado se acumula en el espacio de Bowman y se introduce en los túbulos, donde verá modificada su composición por medio de una secreción y absorción estrictamente regulada de líquidos y solutos por múltiples segmentos tubulares de la nefrona y del sistema ductal, hasta que abandona el riñón, a través del uréter, en forma de orina.

El filtrado glomerular es el resultado neto de una serie de fuerzas de signo contrario aplicadas a lo largo de la pared capilar. La fuerza que favorece la ultrafiltración (la presión hidrostática del capilar glomerular) depende de la presión arterial sistémica y puede ser modificada por el tono de las arteriolas aferente y eferente. La principal fuerza que se opone a la ultrafiltración es la presión oncótica del capilar glomerular, producida por el gradiente entre la elevada concentración de proteínas plasmáticas en el capilar y la casi ausencia de proteínas del ultrafiltrado presente en el espacio de Bowman. La filtración puede modificarse por la velocidad del flujo plasmático glomerular, por la presión hidrostática en el interior del espacio de Bowman y/o por la permeabilidad de la pared del capilar glomerular.

Aunque el filtrado glomerular comienza aproximadamente en la sexta semana de vida fetal, la función renal no es necesaria para la homeostasis intrauterina normal, ya que la placenta actúa como el principal órgano excretor fetal. Tras el nacimiento, el filtrado glomerular (FG) aumenta hasta que el crecimiento renal se detiene (hacia los 18-20 años en la mayoría de las personas). Para comparar el FG en los niños y los adultos, el FG se ha estandarizado respecto a la superficie corporal (1,73 m²) de un adulto «ideal» de 70 kg. Incluso tras la corrección respecto a la superficie corporal, el FG de un niño no se aproxima a los valores del adulto hasta el tercer año de vida (fig. 535.5). El FG puede calcularse de manera aproximada mediante la medición de los niveles séricos de creatinina (v. fig. 502.6). La creatinina procede del metabolismo muscular. Su producción es relativamente constante y su excreción se realiza sobre todo a través del filtrado glomerular, aunque la secreción tubular puede cobrar importancia como vía de eliminación en caso de insuficiencia renal. Al contrario de lo que ocurre con la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo, que se ve influida por el estado de hidratación y por el balance del nitrógeno, el nivel de creatinina sérica depende principalmente de la masa muscular y de la función glomerular. El nivel sérico de creatinina solo es útil para calcular el FG en condiciones de equilibrio. Un paciente con función renal disminuida puede presentar un nivel de creatinina normal al poco tiempo de instaurarse una lesión renal aguda. En este contexto clínico, el nivel sérico de creatinina puede tardar días en alcanzar su estabilización. Además, la función renal puede disminuir hasta un 50% antes de que se produzca un aumento significativo en los niveles séricos de creatinina.

La medición exacta del FG se puede realizar cuantificando el aclaramiento de una sustancia que se filtre libremente a través de la pared capilar y que no sea reabsorbida ni segregada por los túbulos. El aclaramiento (C_s) de dicha sustancia corresponde al volumen de plasma que, una vez completamente «aclarado» de la sustancia que contenía, contendría una cantidad de dicha

sustancia igual a la excretada en la orina durante un periodo concreto de tiempo. El aclaramiento se representa por la fórmula siguiente:

$$C_s(\text{ml/min}) = U_s(\text{mg/ml}) \times V(\text{ml/min}) / P_s(\text{mg/ml})$$

donde C_s es el aclaramiento de la sustancia s, U_s refleja la concentración de la sustancia s en la orina, V representa la velocidad de flujo urinario y P_s indica la concentración plasmática de la sustancia s. Para corregir el aclaramiento en relación con la superficie corporal se emplea la fórmula siguiente:

$$\text{Aclaramiento corregido}\,(\text{ml/min}/1{,}73\,\text{m}^2) = C_s(\text{ml/min}) \times \frac{1{,}73}{\text{Superficie corporal}(\text{m}^2)}$$

El FG se puede cuantificar de forma óptima mediante el aclaramiento de inulina, un polímero de fructosa que posee un peso molecular aproximado de 5,7 kDa. Debido a que el procedimiento de medición del aclaramiento de inulina es engorroso, se utilizan a menudo radioisótopos para medir el FG en la práctica clínica. El FG puede determinarse con precisión mediante una única inyección intravenosa de un radioisótopo, más frecuentemente ^{99m}TC-DTPA, seguida de una monitorización de las muestras de suero en tiempos predeterminados.

Debido a que la verdadera medición del FG es costosa y requiere mucho tiempo, el FG se suele calcular de manera estimada (FGe) a partir del aclaramiento de creatinina endógena. Las fórmulas que calculan de forma precisa el aclaramiento de creatinina en el ámbito clínico han sido herramientas muy útiles en el cuidado del paciente. La fórmula de Schwartz es la fórmula pediátrica más utilizada y está basada en la creatinina sérica (CrS), la talla del paciente y una constante empírica:

$$\text{FGe} = 0{,}413 \times \text{altura (cm)} / \text{CrS (mg/dl)}$$

La precisión de las ecuaciones para la estimación del FG puede mejorarse aún más usando un marcador endógeno, la cistatina C, además de la creatinina sérica. La cistatina C es un inhibidor de las proteasas de 13,6 kDa producido por las células nucleadas y que se filtra libremente por el riñón. Sigue ganando popularidad como instrumento clínico para proporcionar una alternativa a las fórmulas basadas en la creatinina, ya que posee diversas ventajas para el cálculo del FG. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no es secretada por los túbulos renales en ninguna situación. Además, se ve menos afectada por el sexo, la edad y la masa muscular que la creatinina sérica.

La ausencia de proteínas plasmáticas de peso molecular superior a la albúmina en el filtrado glomerular confirma la eficacia de la pared capilar glomerular como barrera de filtración. La célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial de la pared capilar glomerular presentan propiedades de selección por tamaño filtrando las moléculas plasmáticas con diferente peso molecular. La carga molecular también determina la permeabilidad glomerular, de forma que las proteínas plasmáticas con carga negativa son repelidas por las zonas de carga negativa de la pared capilar glomerular. Por tanto, el glomérulo renal es capaz de permitir el filtrado libre de agua y otros solutos, conservando al mismo tiempo las proteínas plasmáticas de vital importancia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

535.3 Enfermedades glomerulares

Edward J. Nehus

PATOGENIA

La lesión glomerular puede deberse a alteraciones genéticas, inmunológicas, de la perfusión, o a trastornos de la coagulación. Las enfermedades genéticas del glomérulo se deben a mutaciones en los exones de ADN que codifican proteínas que se localizan en el interior del glomérulo, en el intersticio o en el epitelio tubular; a mutaciones en los genes reguladores que controlan la transcripción del ADN; a anomalías en las modificaciones postranscripción de las copias de ARN, o a anomalías en las modificaciones postraducción de las proteínas. La lesión inmunológica del glomérulo da lugar a las **glomerulonefritis,** un término genérico que engloba distintas enfermedades, y, a su vez, un término histopatológico que hace referencia a la inflamación de los capilares glomerulares. Entre las pruebas de que las glomerulonefritis son secundarias a lesiones inmunológicas están las similitudes morfológicas e inmunopatológicas con modelos de glomerulonefritis experimentales de origen inmunológico; la demostración de reactantes inmunitarios (inmunoglobulinas y sistema de complemento) en los glomérulos; las alteraciones en el complemento sérico, y el hallazgo de autoanticuerpos (anti-MBG) en algunas de estas enfermedades (fig. 535.6). Parecen existir dos mecanismos principales de lesión inmunológica:

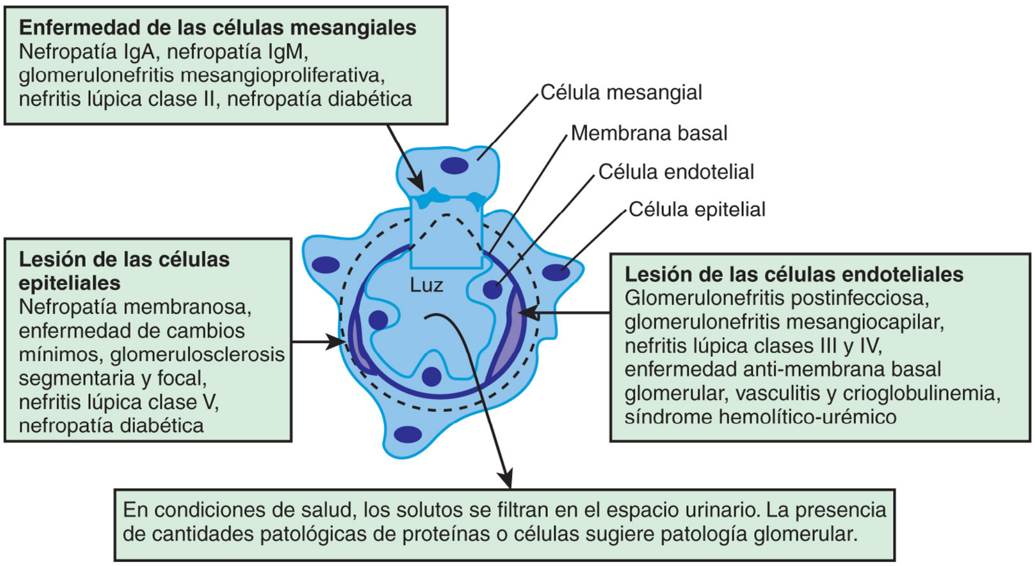

Fig. 535.6 Localización celular de la lesión durante la glomerulonefritis. Las células mesangiales quedan directamente expuestas a la circulación. Los depósitos de inmunocomplejos en estas células se observan con frecuencia en trastornos como la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Se produce proliferación y expansión de las células, lo que provoca hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Las células epiteliales, junto con la membrana basal, permiten la filtración de los solutos del plasma, pero retrasan el paso de las células y de las proteínas plasmáticas. La enfermedad relacionada con estas células suele caracterizarse por la presencia de depósitos subepiteliales y aplanamiento de los procesos podocitarios, lo que compromete la membrana basal y provoca alteración de la barrera de filtración y proteinuria. La enfermedad de las células endoteliales puede deberse a depósito de inmunocomplejos (tal como se produce en la glomerulonefritis mesangiocapilar), unión de anticuerpos a la membrana basal (enfermedad de Goodpasture) o traumatismo y activación de la coagulación (síndrome hemolítico-urémico). La proliferación y la necrosis de células endoteliales se acompaña de acumulación de leucocitos y puede producirse rotura de la membrana basal, formación de semilunas y alteración de la arquitectura glomerular. Acaba en enfermedad nefrítica o rápidamente progresiva. *(De Chadban SJ, Atkins RC: Glomerulonephritis,* Lancet *365:1797-1806, 2005.)*

depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes antígeno-anticuerpo e interacción de anticuerpos con antígenos locales in situ. En el último caso, el antígeno puede ser un componente normal del glomérulo (la región no colágena [NC-1] del colágeno tipo IV, un supuesto antígeno involucrado en la nefritis anti-MBG del ser humano) o un antígeno que se haya depositado en el glomérulo.

En las **enfermedades mediadas por inmunocomplejos** se produce un anticuerpo contra un antígeno circulante con el cual se combina y que, por lo general, no está relacionado con el riñón (v. fig. 535.6). Los inmunocomplejos se acumulan en las MBG, activan el sistema del complemento y provocan la lesión de tipo inmunológico. La enfermedad del suero aguda de los conejos es un modelo de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y se produce tras una única inyección intravenosa de albúmina de origen bovino. Al cabo de una semana de la inyección, el conejo produce anticuerpos contra la albúmina bovina y el antígeno permanece en la sangre en una concentración elevada. Los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo de la circulación, se acumulan en el glomérulo e inducen glomerulonefritis y vasculitis agudas. Los mecanismos involucrados en el depósito glomerular de los complejos no se conocen con exactitud, pero se relacionan con ciertas características de los complejos (concentración, carga iónica, tamaño) y/o del glomérulo (atrapamiento mesangial, pared capilar con carga negativa), con fuerzas hidrodinámicas y con la influencia de diversos mediadores (angiotensina II, prostaglandinas).

El depósito de inmunocomplejos en los glomérulos de conejos produce una glomerulonefritis aguda proliferativa. Mediante microscopia de inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulares **(«en giba»)** que contienen inmunoglobulina y complemento en la pared capilar glomerular. Los estudios con microscopia electrónica muestran que estos depósitos se sitúan en el lado epitelial de la MBG y en el mesangio. Durante los días siguientes, a medida que aumenta la cantidad de anticuerpo que alcanza la circulación, el antígeno llega a eliminarse de esta y la glomerulonefritis remite.

Un ejemplo de interacción antígeno-anticuerpo in situ es la **enfermedad por anticuerpos anti-MBG,** en la que el anticuerpo reacciona con uno o más antígenos de la MBG. Los estudios inmunopatológicos muestran un depósito lineal de inmunoglobulina y complemento a lo largo de la MBG, como en el síndrome de Goodpasture (v. cap. 538.4) y en ciertos tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva (v. cap. 537.7).

La reacción inflamatoria secundaria a la lesión inmunológica se debe a la activación de uno o más sistemas de mediadores. El más importante de estos sistemas es el del complemento, que posee dos vías de activación: la vía clásica, que es activada por inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa o de la properdina, que es activada por polisacáridos y endotoxinas. Ambas vías confluyen a nivel de C3 y a partir de ahí siguen la misma secuencia, cuyo resultado final es la lisis de las membranas celulares (v. cap. 159). Los principales productos perjudiciales resultantes de la activación del sistema de complemento se generan tras la activación de C3 y son la anafilotoxina (que estimula proteínas contráctiles de las paredes vasculares e incrementa la permeabilidad vascular) y factores quimiotácticos (C5a), que reclutan neutrófilos y quizá también macrófagos hasta el lugar de activación del complemento, provocando la consiguiente lesión de las células y de las membranas basales vasculares.

El sistema de coagulación se puede activar de forma *directa***,** tras una lesión de la célula endotelial que deje expuesta la capa subendotelial trombogénica (y se inicia de este modo la cascada de la coagulación), o de forma *indirecta***,** tras la activación del complemento. Por consiguiente, la fibrina se deposita en forma de semilunas en el interior de los capilares glomerulares o en el interior del espacio de Bowman. La activación de la cascada de la coagulación puede activar a su vez el sistema de la cinina, lo que también origina factores quimiotácticos y de tipo anafilotoxina adicionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El glomérulo se puede lesionar a través de diversos mecanismos, pero las respuestas histopatológicas son limitadas; diferentes enfermedades pueden producir cambios microscópicos similares.

La proliferación de células glomerulares se encuentra en casi todos los tipos de glomerulonefritis y puede ser generalizada, con afectación de todos los glomérulos, o focal, que afecta solo a algunos glomérulos y respeta al resto. A su vez, en un único glomérulo, la proliferación puede ser difusa, con afectación de todas las partes del glomérulo, o segmentaria, que afecta solo a una o más áreas y respeta a las otras. La proliferación afecta por lo general a las células endoteliales y a las mesangiales y con frecuencia se asocia a un aumento de la matriz mesangial (v. fig. 535.6). La proliferación mesangial puede deberse al depósito de inmunocomplejos en el mesangio. El incremento resultante del número y del tamaño de las células, y de la producción de matriz mesangial puede aumentar el tamaño glomerular, lo que provoca una estenosis de la luz de los capilares glomerulares que conduce a la insuficiencia renal.

La **formación de semilunas** en el espacio (cápsula) de Bowman se debe a la proliferación de las células epiteliales parietales y a menudo se asocia a signos clínicos de disfunción renal. Las semilunas se observan en varios tipos de glomerulonefritis (denominadas **rápidamente progresivas** o **semilunares** v. cap. 537.7) y son una respuesta característica al depósito de fibrina en el espacio de Bowman. Las semilunas recién formadas contienen fibrina, células epiteliales proliferantes del espacio de Bowman, material similar a la membrana basal producido por estas células y macrófagos, que pueden desempeñar un papel en la génesis de la lesión glomerular. Durante los días o las semanas posteriores, el tejido conectivo invade la semiluna y se convierte en una semiluna fibroepitelial. Este proceso conduce, por lo general, a la anulación funcional del glomérulo y al desarrollo clínico de insuficiencia renal crónica. La formación de semilunas suele asociarse a la muerte de las células glomerulares. El glomérulo necrótico presenta una tinción eosinofílica característica y suele contener restos nucleares. La formación de semilunas suele asociarse a la proliferación generalizada de las células mesangiales y al depósito de inmunocomplejos o de anticuerpos anti-MBG en la pared capilar glomerular.

Ciertos tipos de glomerulonefritis aguda presentan exudación glomerular de células sanguíneas, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células mononucleares. El aspecto engrosado de la MBG puede deberse a un incremento verdadero del grosor de la membrana (como ocurre en la glomerulopatía membranosa, v. cap. 537.5), al depósito masivo de inmunocomplejos con propiedades tincionales parecidas a las de la propia membrana (como se observa en el lupus eritematoso sistémico, v. cap. 538.2) o a la interposición de células y matriz mesangiales en el espacio subendotelial existente entre las células endoteliales y la MBG. En este último caso, la membrana basal presenta un aspecto hendido, como el que se observa en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (v. cap. 537.6) y en otras enfermedades.

El término **esclerosis** indica la presencia de tejido cicatricial en el interior del glomérulo. Ocasionalmente, los anatomopatólogos emplean dicho término para referirse al incremento de la matriz mesangial.

La **fibrosis tubulointersticial** se encuentra presente en todos los pacientes afectos de glomerulonefritis que desarrollan una insuficiencia renal progresiva. Dicha fibrosis se inicia tras lesiones de los glomérulos, que, si son graves, pueden afectar de forma secundaria a los túbulos o bien lesionarlos directamente. Las lesiones de los túbulos renales originan infiltrados de células mononucleares, que a su vez liberan factores solubles con propiedades promotoras de la fibrosis. Las proteínas de la matriz del intersticio empiezan a acumularse, lo que conduce a la destrucción de los túbulos renales y de los capilares peritubulares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2
Situaciones asociadas con hematuria

Capítulo 536
Evaluación clínica del niño con hematuria

Francisco X. Flores

La hematuria, definida como la presencia persistente de más de 5 hematíes por campo de gran aumento (CGA) en orina centrifugada, se produce en un 4-6% de las muestras de orina de niños en edad escolar. Los estudios cuantitativos han demostrado que los niños sanos pueden excretar más de 500.000 hematíes cada 12 horas y que esta cifra aumenta en caso de fiebre, ejercicio, o ambos. En la práctica clínica, esta estimación puede realizarse de forma cualitativa utilizando tiras reactivas de orina que emplean una reacción química de peroxidasa muy sensible entre la hemoglobina (o mioglobina) y un indicador químico colorimétrico que impregna la tira. Existen tiras indicadoras (Chemstrip; Boehringer Mannheim) muy sensibles y capaces de detectar 3-5 hematíes/CGA de orina no centrifugada. La presencia de 10-50 hematíes/µl puede sugerir una patología subyacente, pero una hematuria se considera significativa si hay >50 hematíes/CGA. Se pueden obtener resultados falsos negativos en caso de contaminación con formalina (sustancia empleada como conservante de la orina) o ante concentraciones elevadas de ácido ascórbico (p. ej., en pacientes con una ingesta de vitamina C >2.000 mg/día). Por el contrario, se pueden obtener resultados falsos positivos en niños con una orina alcalina (pH >8) o, más frecuentemente, tras la contaminación con compuestos oxidantes, como peróxido de hidrógeno, empleados para la desinfección del periné antes de obtener la muestra de orina. El estudio microscópico de 10-15 ml de orina reciente y centrifugada es imprescindible para confirmar la presencia de hematíes sugerida por una cifra >10 hematíes/CGA, o una lectura 1+ en la tira reactiva positiva.

Una orina de color rojizo, pero **sin presencia** de hematíes, puede observarse en diversas situaciones (tabla 536.1). La orina hemopositiva clínicamente significativa sin hematíes se debe a la presencia de hemoglobina o de mioglobina. La hemoglobinuria sin hematuria se puede observar en casos de hemólisis aguda o crónica. La mioglobinuria sin hematuria se produce como consecuencia de rabdomiólisis secundaria a lesión del músculo esquelético y suele asociarse a un incremento de la creatina cinasa plasmática cinco veces superior a su valor normal. La orina hemonegativa clínicamente inocua puede presentar un color rojizo, de color cola o burdeos, y se debe a la toma de diversos fármacos, alimentos (zarzamora, remolacha) o de colorantes alimentarios y caramelos; mientras que una orina de color marrón oscuro (o negra) puede ser producida por varios metabolitos urinarios.

Tabla 536.1 Otras causas de orina de color rojo

HEMOPOSITIVA	*Colorantes (vegetales/frutas)*
Hemoglobina	Colorante alimentario
Mioglobina	Moras
HEMONEGATIVA	Arándanos
Fármacos	Pimentón
Adriamicina	Remolacha
Cloroquina	Ruibarbo
Deferoxamina	*Metabolitos*
Fenazopiridina	Ácido homogentísico
Fenitoína	Melanina
Fenolftaleína	Metahemoglobina
Fenotiazinas	Porfirinas
Hidroxicobalamina	Tirosinosis
Ibuprofeno	Uratos
Levodopa	
Metronidazol	
Nitrofurantoína	
Quinina	
Rifampicina	
Salicilatos	
Sorbitol férrico	
Sulfasalazina	

Ante un niño con hematuria, la evaluación deberá incluir una anamnesis meticulosa, una exploración física completa y un análisis microscópico de orina. La información obtenida será de ayuda para localizar el nivel de la hematuria (vías urinarias altas o bajas), así como para establecer la urgencia del caso basándose en los síntomas acompañantes. Se debe prestar una atención especial a los antecedentes familiares, a la identificación de anomalías anatómicas y síndromes malformativos, a la presencia de hematuria macroscópica y a las manifestaciones de hipertensión, edema o insuficiencia cardiaca.

Las causas de hematuria se encuentran enumeradas en la tabla 536.2. La hematuria que depende de las vías urinarias superiores se origina en el interior de la nefrona (glomérulo, túbulos contorneados o colectores e intersticio), y la que depende de las vías urinarias inferiores tiene su origen en el sistema pielocalicial, en el uréter, en la vejiga o en la uretra. La hematuria originada en el interior del glomérulo se asocia con frecuencia a una orina de color marrón, cola o té, o burdeos, a una proteinuria medida mediante tiras reactivas >100 mg/dl, a cilindros de hematíes en el análisis microscópico de la orina y a hematíes deformados en orina (sobre todo acantocitos). La hematuria originada en el interior de los túbulos contorneados o de los túbulos colectores puede asociarse a la presencia de leucocitos o de cilindros de células del epitelio tubular renal. Por el contrario, la hematuria cuyo origen se encuentra en las vías urinarias inferiores puede asociarse a hematuria macroscópica de color rojo brillante o rosada, a hematuria terminal (hematuria macroscópica que ocurre en el tramo final de la micción), a coágulos sanguíneos, a una morfología normal de los hematíes en orina observados mediante microscopia y a una leve proteinuria medida mediante tiras reactivas (<100 mg/dl).

Los pacientes que presentan hematuria pueden mostrar síntomas indicativos de ciertas enfermedades. El hallazgo de una orina del color del té o de la cola, de edema facial o corporal, de hipertensión y de oliguria son síntomas clásicos de una **glomerulonefritis.** Entre las enfermedades que suelen manifestarse como glomerulonefritis se incluyen la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), la nefritis del lupus eritematoso sistémico (LES), la granulomatosis con poliangitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener), la poliarteritis nodosa microscópica, el síndrome de Goodpasture y el síndrome hemolítico-urémico. El antecedente de una infección reciente de la piel, del aparato gastrointestinal o de las vías respiratorias superiores apunta hacia una glomerulonefritis postinfecciosa, un síndrome hemolítico-urémico o una nefritis de la PHS. La aparición de una erupción cutánea junto a molestias articulares debe hacernos sospechar una nefritis de la PHS o una nefritis del LES.

La hematuria asociada a glomerulonefritis es típicamente indolora, aunque puede asociarse a dolor en el flanco cuando es aguda o inusualmente grave. La presencia de polaquiuria, disuria y fiebre inexplicada sugiere una infección de vías urinarias, mientras que un cólico renal es indicativo de nefrolitiasis. Una masa en la fosa renal puede apuntar hacia la presencia de hidronefrosis, de quistes renales, de trombosis de la vena renal o de un tumor. La hematuria que se asocia a cefalea, cambios en el estado mental, alteraciones visuales (diplopía), epistaxis o insuficiencia cardiaca es indicativa de hipertensión arterial grave. Los pacientes que se presentan con hematuria y antecedentes de traumatismo requieren una exploración inmediata (v. cap. 82). Siempre se debe descartar un síndrome de malos tratos infantiles en caso de presentarse con hematuria y equimosis perineales sin causa clara.

En la evaluación inicial del niño con hematuria es esencial realizar una historia familiar meticulosa debido a las múltiples causas genéticas de enfermedades renales. Entre las enfermedades glomerulares hereditarias se incluyen la nefritis hereditaria (síndrome de Alport aislado o con leiomiomatosis o macrotrombocitopenia), la enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada, la nefritis del LES, la angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC) y la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger). Otras enfermedades renales que cursan con hematuria y que también poseen un componente hereditario son la enfermedad poliquística renal (EPR) (autosómica recesiva [EPRAR] y autosómica dominante [EPRAD]), la urolitiasis, el síndrome hemolítico-urémico atípico y la enfermedad/rasgo de células falciformes.

La exploración física también puede indicar las posibles causas de hematuria. La presencia de hipertensión arterial, de edema corporal o de signos de insuficiencia cardiaca apunta hacia una glomerulonefritis aguda. Existen diversos síndromes malformativos que presentan enfermedad renal, como el síndrome VATER (anomalías de los cuerpos *v*ertebrales, atresia *a*nal, fístula *t*raqueo*e*sofágica y displasia *r*enal). Las masas abdominales pueden deberse a distensión de la vejiga urinaria en las válvulas uretrales posteriores, a hidronefrosis en la obstrucción de la unión ureteropélvica, a EPR o a la existencia de un tumor de Wilms. La hematuria que se observa en pacientes con alteraciones neurológicas o cutáneas puede deberse a una serie de trastornos renales sindrómicos, como la esclerosis tuberosa, el síndrome de Von Hippel-Lindau o el síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal). Las alteraciones anatómicas de los genitales externos pueden asociarse a hematuria y/o enfermedad renal.

Los niños con hematuria macroscópica presentan el reto adicional que supone la ansiedad de los padres. La causa más frecuente de hematuria macroscópica es la infección bacteriana o viral del tracto urinario. La **uretrorragia,** que hace referencia a la hemorragia uretral en ausencia de orina, está asociada a disuria y manchas hemáticas en la ropa interior después de la micción. La uretrorragia, que es frecuente en varones antes de la pubertad en episodios separados por varios meses entre sí, tiene un curso benigno y autolimitado. Menos del 10% de los pacientes presenta signos de glomerulonefritis. Los episodios recurrentes de hematuria macroscópica deben hacernos sospechar la existencia de nefropatía por IgA, síndrome de Alport o enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada. La disuria y el dolor abdominal o lumbar son síntomas de hipercalciuria idiopática o de urolitiasis. En la tabla 536.3 se recogen las causas habituales de hematuria macroscópica. En la figura 536.1 se expone de manera esquemática el algoritmo de pruebas complementarias y exploraciones radiológicas que se debe seguir ante un paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. Los pacientes asintomáticos en los que el único hallazgo sea microhematuria no

Tabla 536.2 Causas de hematuria en niños
ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS ALTAS
Enfermedad renal aislada
Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)
Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
Nefropatía de la membrana basal glomerular adelgazada
GN postinfecciosa (GN postestreptocócica)*
Nefropatía membranosa
GN* membranoproliferativa
GN rápidamente progresiva
Glomerulosclerosis segmentaria y focal
Enfermedad anti-membrana basal glomerular
Angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC)
Enfermedades sistémicas
Nefritis del lupus eritematoso sistémico*
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Granulomatosis con poliangitis (antiguamente granulomatosis de Wegener)
Poliarteritis nodosa
Síndrome de Goodpasture
Síndrome hemolítico-urémico
Glomerulopatía de células falciformes
Nefropatía del VIH
Enfermedad tubulointersticial
Pielonefritis
Nefritis intersticial
Necrosis papilar
Necrosis tubular aguda
Trastornos vasculares
Trombosis arterial/venosa
Malformaciones (aneurismas, hemangiomas)
Síndrome del cascanueces
Hemoglobinopatía (enfermedad/rasgo de células falciformes)
Cristaluria
Alteración anatómica
Hidronefrosis
Enfermedad renal quística
Enfermedad renal poliquística
Displasia multiquística
Tumor (tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, angiomiolipoma, carcinoma medular)
Traumatismo
ENFERMEDAD DE VÍAS URINARIAS BAJAS
Inflamación (infecciosa y no infecciosa)
Cistitis
Uretritis
Urolitiasis
Traumatismo
Coagulopatía
Ejercicio intenso
Tumor de la vejiga
Simulación y simulación por poderes†

*Indica glomerulonefritis que cursan con hipocomplementemia.
†Antes llamados síndrome de Münchausen y síndrome de Münchausen por poderes.
GN, glomerulonefritis.

Tabla 536.3 Causas frecuentes de hematuria macroscópica
Infección del tracto urinario
Estenosis del meato urinario
Irritación perineal
Traumatismo
Urolitiasis
Hipercalciuria
Obstrucción
Coagulopatía
Tumor
Enfermedad glomerular
Glomerulonefritis postinfecciosa
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein
Nefropatía por IgA
Síndrome de Alport (nefritis hereditaria)
Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada
Nefritis del lupus eritematoso sistémico

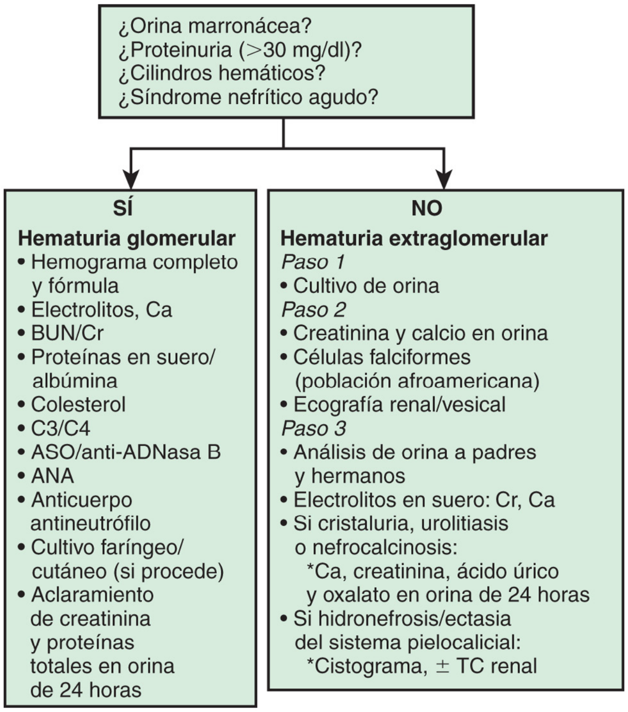

Fig. 536.1 Algoritmo diagnóstico de actuación general para la evaluación analítica y radiológica del paciente con hematuria glomerular o extraglomerular. ANA, anticuerpos antinucleares; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C3/C4, complemento; Cr, creatinina; HC, hemograma completo.

necesitan someterse a pruebas diagnósticas exhaustivas, ya que la hematuria con frecuencia es transitoria y benigna.

Ante un niño con microhematuria aislada asintomática persistente observada en al menos tres análisis de orina durante un periodo mínimo de 2 semanas se plantea la disyuntiva de hasta qué punto se deberían realizar más pruebas diagnósticas. Este cuadro no suele deberse a una enfermedad grave del tracto urinario. Es recomendable que en la exploración inicial de estos niños se practique un urocultivo, seguido, en caso de ser negativo, de una determinación para hipercalciuria con un índice calcio/creatinina en orina. En los pacientes afroamericanos, se debería descartar la anemia falciforme. En el caso de que estos estudios fueran normales, está indicado realizar un análisis de orina a todos los parientes de primer grado. Para descartar lesiones estructurales, como tumores, enfermedad quística, hidronefrosis o urolitiasis, se debería realizar un estudio ecográfico renal y vesical. El estudio ecográfico del tracto urinario es sumamente revelador en pacientes que presenten hematuria macroscópica, dolor abdominal, dolor en fosa lumbar o que hayan sufrido un traumatismo. Si estos estudios iniciales son negativos, se recomienda la medición de la concentración de creatinina y de electrolitos en suero.

El hallazgo de ciertas alteraciones hematológicas acota el diagnóstico diferencial. La presencia de anemia puede deberse a dilución intravascular secundaria a la hipervolemia asociada a la lesión renal; disminución de la producción de hematíes en caso de lesión renal; hemólisis en el contexto de un síndrome hemolítico-urémico o de un LES, y pérdida sanguínea secundaria a hemorragia pulmonar, como en el síndrome de Goodpasture, o a melenas, como en la púrpura de Henoch-Schönlein o en el síndrome hemolítico-urémico. El estudio de un frotis de sangre periférica puede poner en evidencia un proceso microangiopático como el observado en el síndrome hemolítico-urémico. La presencia de autoanticuerpos en el LES puede dar origen a una prueba de Coombs positiva, anticuerpos antinucleares, leucopenia y patología multisistémica. También se puede encontrar trombocitopenia, que puede deberse a una disminución de la producción de plaquetas (neoplasias malignas) o a un aumento de su consumo (LES, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome hemolítico-urémico, trombosis de vena renal o fibrosis hepática congénita con hipertensión portal secundaria a enfermedad renal poliquística autosómica recesiva). Aunque la morfología de los hematíes en orina suele ser normal en caso de que el sangrado se origine en el tracto urinario inferior y dismórfica en caso de sangrado de origen glomerular, no es del todo fiable establecer una correlación entre la morfología celular y el lugar de origen de la hematuria. La diátesis hemorrágica es una causa infrecuente de hematuria y las pruebas de coagulación no suelen solicitarse a menos que los antecedentes personales o familiares indiquen una propensión a sufrir hemorragias.

Un cistouretrograma solo es necesario en pacientes que presenten una infección del tracto urinario, fibrosis renal, un hidrouréter o ectasia pielocalicial. La cistoscopia es una exploración costosa e innecesaria en la mayoría de los pacientes pediátricos con hematuria y conlleva los riesgos asociados de la anestesia. Este procedimiento debería reservarse para evaluar la situación excepcional de un niño con masa vesical detectada en la ecografía, con alteraciones uretrales debidas a un traumatismo, con válvulas uretrales posteriores o con un tumor. El hallazgo cistoscópico de una hematuria macroscópica unilateral es infrecuente, pero puede indicar una malformación vascular u otra malformación anatómica.

En los niños con hematuria aislada asintomática persistente y una evaluación normal debe determinarse la presión arterial y analizarse la orina cada tres meses hasta que la hematuria se resuelva. Se recomienda derivar a un nefrólogo pediátrico a los pacientes con hematuria microscópica persistente de más de un año de duración y a los pacientes con nefritis (glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial), hipertensión, insuficiencia renal, urolitiasis o nefrocalcinosis, o antecedentes familiares de enfermedad renal como EPR o nefritis hereditaria. La biopsia renal está indicada en algunos niños con hematuria microscópica persistente y en la mayoría de los niños con hematuria macroscópica recidivante asociada a disminución de la función renal, proteinuria o hipertensión arterial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 537 Enfermedades glomerulares aisladas asociadas con hematuria macroscópica recidivante

Francisco X. Flores

Alrededor de un 10% de los niños que padecen hematuria macroscópica tiene una forma aguda o crónica de glomerulonefritis (GN), que puede asociarse a una enfermedad sistémica. La hematuria macroscópica, caracterizada por una orina de color marrón o cola, puede ser indolora o bien asociarse a un dolor inespecífico en el abdomen o en la fosa lumbar. En la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es frecuente que la presencia de hematuria macroscópica ocurra 1-2 días después del inicio de una infección vírica de las vías respiratorias superiores y, por lo general, la resolución ocurre en 5 días. Este periodo de tiempo relativamente corto contrasta con el periodo de latencia de 7-21 días que existe entre el inicio de una faringitis estreptocócica o impétigo cutáneo y el desarrollo de la glomerulonefritis aguda postinfecciosa. En estos casos, la hematuria macroscópica puede prolongarse durante 4-6 semanas. También se puede encontrar hematuria macroscópica en niños que padecen alteraciones de la membrana basal glomerular (MBG), como la nefritis hereditaria (síndrome de Alport [SA]) o la enfermedad de la MBG adelgazada. Estas enfermedades glomerulares también pueden manifestarse con hematuria microscópica y/o proteinuria sin hematuria macroscópica.

537.1 Nefropatía por inmunoglobulina A (nefropatía de Berger)

Francisco X. Flores

La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en los niños. Se caracteriza por el predominio de inmunoglobulina A en los depósitos mesangiales del glomérulo en ausencia de enfermedades sistémicas. El diagnóstico requiere una biopsia renal que se lleva a cabo cuando las características clínicas justifican la confirmación o la caracterización de la gravedad histológica, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Se observa una proliferación mesangial focal y segmentaria junto a un incremento de la matriz mesangial en el glomérulo (fig. 537.1). La histología renal muestra proliferación mesangial que puede asociarse con formación de semilunas de células epiteliales y esclerosis. Por lo general, los depósitos de IgA en el mesangio se acompañan de complemento C3 (fig. 537.2).

La nefropatía por IgA es una enfermedad por depósito de inmunocomplejos que parece deberse a cantidades excesivas de IgA_1 escasamente galactosilada en el suero, lo que desencadena la producción de autoanticuerpos IgG e IgA. Las anomalías identificadas en el sistema de la inmunoglobulina A también se han observado en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein y apoyan la hipótesis de que las dos enfermedades son parte del mismo espectro de enfermedad. El agrupamiento de casos de nefropatía por IgA en la misma familia indica la importancia que pudieran desempeñar los factores genéticos. El análisis de ligamiento genómico parece indicar que la nefropatía por IgA se relaciona con el gen 6q22-23 en numerosos familiares de pacientes con nefropatía por IgA. Estudios genómicos adicionales demuestran una alta predisposición a la nefropatía por IgA en el sudeste asiático. La menor prevalencia se da en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La nefropatía por IgA es más frecuente en los varones que en las mujeres. En la infancia, la presentación clínica de la nefropatía por IgA con frecuencia es benigna en comparación con la de los adultos, aunque existen casos excepcionales de formas rápidamente progresivas de la enfermedad. La

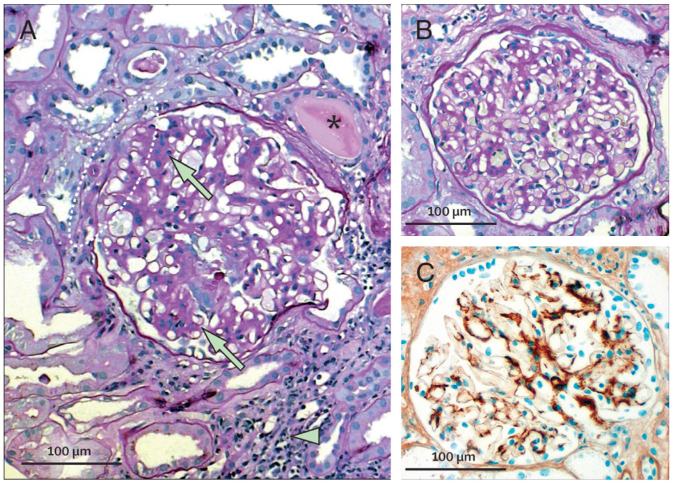

Fig. 537.1 Nefropatía por IgA. **A,** En la nefropatía por IgA, se producen áreas segmentarias *(flechas)* de hipercelularidad mesangial y expansión de la matriz, características de la glomerulonefritis mesangioproliferativa. Parte del penacho glomerular se adhiere a la cápsula de Bowman *(óvalo punteado blanco)* y constituye el punto de partida de una lesión secundaria de glomerulosclerosis focal segmentaria. También hay daño tubulointersticial con infiltrado de leucocitos, atrofia tubular y fibrosis *(punta de flecha)*, y cilindros proteicos tubulares (*asterisco*). Tinción de PAS. **B,** Otros glomérulos en el mismo paciente presentan pocas anomalías patológicas en la microscopia óptica (tinción de PAS), pero los depósitos granulares de IgA mesangiales característicos **(C)** se pueden encontrar también en estos glomérulos. *(De Floege J, Amann K: Primary glomerulonephritides, Lancet 387:2036-2046, 2016, Fig. 2.)*

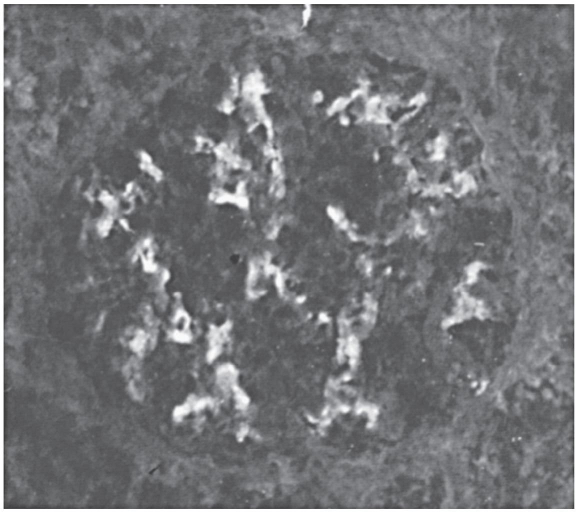

Fig. 537.2 Microscopia de inmunofluorescencia de la biopsia de una muestra de un niño que padecía episodios de hematuria macroscópica, y en la que se puede observar depósito mesangial de IgA (×150).

nefropatía por IgA es una causa infrecuente de insuficiencia renal terminal en la infancia. En Europa y en Estados Unidos, la mayor parte de los niños con nefropatía por IgA se presenta con hematuria macroscópica, mientras que en Japón es más frecuente la presentación en forma de hematuria microscópica y/o proteinuria. Otras formas de presentación incluyen un síndrome nefrítico agudo, un síndrome nefrótico o una combinación de ambos cuadros. La hematuria macroscópica se suele observar 1-2 días después del inicio de una infección de las vías respiratorias superiores o de una infección gastrointestinal, frente al periodo de latencia prolongado observado en las glomerulonefritis agudas postinfecciosas, y se puede asociar a dolor en la fosa lumbar. En pacientes con hematuria microscópica asintomática, la proteinuria suele ser <1.000 mg/24 h. En pacientes con síndrome nefrítico o nefrótico es posible encontrar una hipertensión leve o moderada, pero no suele ser lo suficientemente grave como para originar una urgencia hipertensiva. Los niveles séricos de C3 en la nefropatía por IgA son normales, lo que resulta útil para diferenciar esta entidad de la glomerulonefritis postinfecciosa. Los niveles séricos de IgA carecen de valor diagnóstico, ya que se encuentran elevados solo en un 15% de los pacientes pediátricos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Aunque la nefropatía por IgA no produce una lesión renal significativa en la mayoría de los niños, en un 20-30% de los pacientes adultos se puede observar una forma progresiva de la enfermedad a los 15-20 años de inicio de la nefropatía. Por tanto, como la mayoría de los niños con nefropatía por IgA no sufrirá el deterioro progresivo de la función renal hasta alcanzar la edad adulta, es necesario mantener un cuidadoso seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Los factores que al inicio o durante el seguimiento de la enfermedad indican un mal pronóstico son la presencia de hipertensión arterial persistente, disminución de la función renal y proteinuria intensa, creciente o prolongada. El pronóstico es aún peor si en el estudio anatomopatológico se encuentra proliferación mesangial difusa, semilunas glomerulares considerables, glomerulosclerosis y cambios tubulointersticiales difusos, como inflamación y fibrosis.

El tratamiento principal de la nefropatía por IgA consiste en un control adecuado de la presión arterial y de una proteinuria significativa. Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de antagonistas de los receptores de angiotensina II disminuyen la proteinuria y enlentecen la tasa de progresión de la enfermedad cuando se usan solos o de forma combinada. El aceite de pescado, rico en ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que tienen propiedades antiinflamatorias, disminuye la tasa de progresión de la enfermedad en los adultos. Cuando el antagonismo del sistema renina-angiotensina (SRA) no es eficaz y persiste una proteinuria significativa, se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor con corticoides. Los corticoides disminuyen la proteinuria y mejoran la función renal en los pacientes con una filtración glomerular >60 ml/min/m^2. Aún no está claro si los efectos de los glucocorticoides reducen la progresión de la insuficiencia renal terminal hasta el grado de contrarrestar sus efectos adversos significativos. Hasta la fecha no parece que la inmunosupresión adicional con ciclofosfamida o azatioprina haya sido eficaz, pero están en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados. La amigdalectomía ha sido utilizada en el tratamiento para la nefropatía por IgA en muchos países como Japón. La realización de una amigdalectomía en ausencia de una amigdalitis significativa asociada a nefropatía por IgA no se recomienda en la actualidad hasta que se hayan realizado los estudios prospectivos controlados adecuados y se haya demostrado su eficacia. En un estudio piloto se ha demostrado que la budesonida oral de liberación modificada combinada con el bloqueo del SRA reduce la proteinuria. El trasplante renal puede realizarse con éxito en los pacientes con nefropatía por IgA. Aunque es frecuente que la enfermedad recidive, la pérdida del injerto solo se observa en un 15-30% de los pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.2 Síndrome de Alport

Francisco X. Flores

El síndrome de Alport (SA), o nefritis hereditaria, engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, producidas por mutaciones en los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo IV, un componente fundamental de las membranas basales. Estas alteraciones genéticas se asocian con una gran variabilidad en la presentación clínica, en la historia natural de la enfermedad y en las alteraciones histológicas encontradas.

GENÉTICA

En alrededor del 85% de los pacientes se observa un patrón ligado al cromosoma X, debido a una mutación del gen *COL4A5,* que codifica la cadena α5 del colágeno tipo IV. Los pacientes con un subtipo de SA ligado al cromosoma X y **leiomiomatosis** difusa presentan una mutación de los genes contiguos *COL4A5* y *COL4A6,* que codifican, respectivamente, las cadenas α5 y α6 del colágeno tipo IV. Las formas autosómicas recesivas de SA se dan en aproximadamente el 15% de los pacientes y son causadas por mutaciones de los genes *COL4A3* y *COL4A4* que se localizan en el cromosoma 2 y se encargan, respectivamente, de codificar la síntesis de las cadenas α3 y α4 del colágeno tipo IV. En un 5% de los casos se observa una forma de SA con un patrón de herencia autosómico dominante ligado a los genes *COL4A3-COL4A4.*

El **síndrome de Fechtner** (SA con macrotrombocitopenia) es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en *MYH9.* La angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (AHNAC) puede parecerse inicialmente al SA. La AHNAC se debe a mutaciones en el gen *COL4A1.*

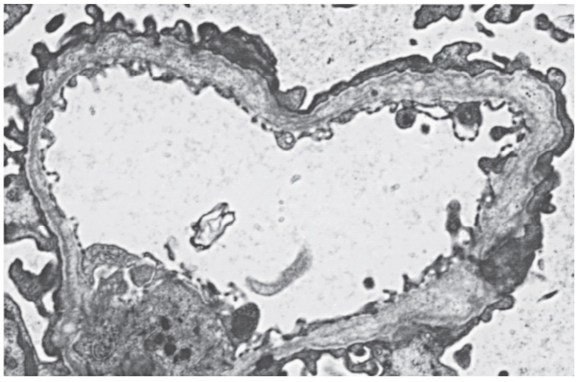

Fig. 537.3 Microscopia electrónica de la biopsia renal de un niño con síndrome de Alport, donde se observa engrosamiento, adelgazamiento, desdoblamiento y formación de capas de la membrana basal glomerular (×1.650). *(De Yum M, Bergstein JM: Basement membrane nephropathy,* Hum pathol *14:996-1003, 1983.)*

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal realizada durante la primera década de la vida muestra pocas alteraciones con microscopia óptica. Después, los glomérulos pueden sufrir proliferación mesangial y engrosamiento de las paredes capilares, y evolucionar a esclerosis glomerular progresiva. A medida que avanza la enfermedad, se observa atrofia del sistema tubular, inflamación y fibrosis intersticial, y presencia de células tubulares o intersticiales cargadas de lípidos, llamadas *células espumosas*. Los estudios inmunopatológicos no suelen ser diagnósticos.

En la mayor parte de los pacientes, la microscopia electrónica revela engrosamiento difuso, adelgazamiento, desdoblamiento y separación en capas de las membranas basales glomerular y tubular (fig. 537.3). Para complicar aún más el diagnóstico, el análisis ultraestructural de la MBG en todas las formas genéticas de SA puede ser completamente normal, mostrar alteraciones inespecíficas o solo un adelgazamiento uniforme.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los pacientes con SA presentan hematuria microscópica asintomática, que puede ser intermitente en las mujeres y en los niños de menor edad. En el 50% de los pacientes se pueden observar episodios únicos o recidivantes de hematuria macroscópica 1-2 días después de una infección de las vías respiratorias superiores. En los niños, el hallazgo de proteinuria es frecuente, mientras que en las niñas puede no existir, ser moderada o bien intermitente. Durante la segunda década de la vida se suele observar proteinuria progresiva, a menudo superior a 1 g/24 h, que en ocasiones es grave y puede producir un síndrome nefrótico.

Se observa **hipoacusia neurosensitiva bilateral,** cuya instauración nunca es congénita, en el 90% de los varones hemicigotos con SA ligado al cromosoma X, en el 10% de las mujeres heterocigotas con SA ligado al cromosoma X y en el 67% de los pacientes con SA autosómico recesivo. La hipoacusia afecta inicialmente a las frecuencias altas, pero con el tiempo progresa hasta afectar a las frecuencias de la voz hablada, lo que obliga a utilizar audífonos. Esta progresión de la pérdida de audición parece ir en paralelo a la pérdida de la función renal. Las alteraciones oculares, que se presentan en un 30-40% de los pacientes con SA ligado al cromosoma X, consisten en lenticono anterior (la porción central del cristalino sobresale hacia la cámara anterior), moteado macular y erosiones corneales. Es menos frecuente encontrar leiomiomatosis del esófago, del árbol traqueobronquial o del aparato genital femenino.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de SA es fundamental realizar una meticulosa historia familiar, un análisis de orina a los familiares de primer grado, así como una audiometría y una exploración oftalmológica. La presencia de lenticono anterior es un signo patognomónico de esta enfermedad. El diagnóstico de SA es muy probable en el paciente que además de hematuria presente por lo menos dos de los siguientes signos clínicos: moteado macular, erosiones corneales recidivantes, áreas de engrosamiento y de adelgazamiento de la MBG o hipoacusia neurosensitiva. Un signo patognomónico de SA ligado al cromosoma X es la ausencia de tinción para la cadena α5 del colágeno tipo IV en la membrana basal de la epidermis de los varones hemicigotos o un patrón de tinción discontinuo en las mujeres heterocigotas, y permite descartar la biopsia renal diagnóstica. Existe una prueba genética para el SA ligado al cromosoma X y mutaciones *COL4A5*. Es posible realizar un diagnóstico prenatal en familias con casos de SA ligado al cromosoma X portadores de una mutación conocida.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El riesgo de padecer una disminución progresiva de la función renal que conduzca a insuficiencia renal terminal (IRT) es más elevado en los casos hemicigotos y en los autosómicos recesivos homocigotos. La IRT acontece antes de los 30 años en alrededor de un 75% de los pacientes con SA hemicigoto ligado al cromosoma X. El riesgo de evolución a IRT en los casos heterocigotos ligados al cromosoma X es de un 12% a los 40 años y de un 30% a los 60. Entre los factores de riesgo de progresión a IRT se encuentran haber padecido hematuria macroscópica durante la infancia, la presencia de síndrome nefrótico y un engrosamiento marcado de la MBG. La variación intrafamiliar en la expresión fenotípica de la enfermedad da lugar a diferencias significativas en la edad de presentación de la IRT entre los distintos miembros de la familia. No existe ningún tratamiento específico para el SA, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y posiblemente de los antagonistas del receptor 2 de la angiotensina [ARA-2]) pueden enlentecer la progresión del deterioro de la función renal. Es fundamental un correcto tratamiento de las complicaciones derivadas de la insuficiencia renal, como son la hipertensión, la anemia y el desequilibrio electrolítico. Los pacientes con IRT pueden ser tratados mediante diálisis y trasplante renal (v. cap. 551). Alrededor de un 5% de los receptores de un trasplante renal sufre una nefritis anti-MBG, lo que es más frecuente en varones con SA ligado al cromosoma X que desarrollan la IRT antes de los 30 años.

Se ha demostrado la eficacia del tratamiento farmacológico de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con ARA-II en otras enfermedades glomerulares, y parece una alternativa prometedora en el SA. También se recomiendan el cribado de los portadores heterocigotos para descartar una nefropatía significativa en las fases finales de la edad adulta y, posiblemente, el tratamiento de una proteinuria significativa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.3 Enfermedad de la membrana basal glomerular adelgazada

Francisco X. Flores

La enfermedad de la MBG adelgazada se define por la presencia de hematuria microscópica persistente y un adelgazamiento aislado de la MBG (y ocasionalmente de la membrana basal tubular) observado con microscopia electrónica. Con frecuencia, la hematuria microscópica se observa inicialmente durante la infancia y puede ser intermitente. También puede existir hematuria macroscópica episódica, en particular después de una infección de vías respiratorias. **Hematuria familiar benigna** hace referencia a la existencia de hematuria aislada en múltiples miembros de una misma familia sin disfunción renal. Aunque en la mayoría de estos pacientes no se efectúa una biopsia renal, con frecuencia se sospecha que la patología subyacente es una enfermedad de la MBG adelgazada. La enfermedad de la MBG adelgazada puede ser esporádica o con herencia autosómica dominante. Las mutaciones heterocigóticas en los genes *COL4A3* y *COL4A4,* que codifican las cadenas α3 y α4 del colágeno tipo IV presente en la MBG, dan lugar a una enfermedad de la MBG adelgazada. Los pocos pacientes en los que esta enfermedad progresa presentan proteinuria significativa, hipertensión o insuficiencia renal. Las mutaciones homocigóticas en estos mismos genes dan lugar a un síndrome de Alport autosómico recesivo. No obstante, en estos casos poco frecuentes, la ausencia de antecedentes familiares de insuficiencia renal o de sordera no es necesariamente un factor pronóstico de buena evolución. Por esta razón, es importante vigilar la progresión de la proteinuria, la hipertensión o la insuficiencia renal en los pacientes con hematuria familiar benigna durante la infancia y en la etapa de adulto joven.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.4 Glomerulonefritis postestreptocócica aguda

Francisco X. Flores

Las infecciones por estreptococo β-hemolítico del grupo A son frecuentes en la infancia y pueden dar lugar a una complicación denominada

glomerulonefritis aguda postinfecciosa. La glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) constituye un ejemplo clásico de **síndrome nefrítico agudo,** caracterizado por la instauración repentina de hematuria macroscópica, edema, hipertensión e insuficiencia renal. Es una de las causas glomerulares más frecuentes de hematuria macroscópica en niños y la principal causa de morbilidad en las infecciones por estreptococo β-hemolítico del grupo A.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La GNAPE aparece tras una infección faríngea o cutánea causada por ciertas cepas *nefritogénicas* de estreptococo β-hemolítico del grupo A. En todo el mundo se registran brotes epidémicos y acumulaciones de casos domésticos (campamentos, instalaciones militares), y el 97% de estos se produce en los países menos desarrollados. En los países industrializados, la incidencia global ha descendido debido a la mejora de las condiciones higiénicas y a la erradicación casi total del pioderma estreptocócico. Durante las estaciones frías, la glomerulonefritis postestreptocócica suele deberse a una faringitis estreptocócica, mientras que en los meses más cálidos suele ser secundaria a pioderma o infecciones cutáneas por estreptococos. Aunque se han descrito brotes epidémicos de nefritis relacionados tanto con infecciones faríngeas (serotipos M1, M4, M25 y algunas cepas de M12) como cutáneas (serotipo M49), por lo general se trata de una enfermedad con carácter esporádico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos se encuentran aumentados de tamaño y relativamente exangües, y muestran una proliferación difusa de células mesangiales con aumento de la matriz mesangial (fig. 537.4). Durante la fase inicial de la enfermedad es frecuente el hallazgo de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en los glomérulos. En los casos más graves se pueden encontrar semilunas e inflamación intersticial, aunque estos cambios descritos no son específicos de la GN postestreptocócica. La microscopia con inmunofluorescencia revela un patrón de depósitos abultados e irregulares compuestos de inmunoglobulinas y complemento sobre la membrana basal glomerular (MBG) y en el mesangio. Con microscopia electrónica se observan depósitos electrodensos, o «gibas», en la parte epitelial de la MBG (fig. 537.5).

PATOGENIA

Los estudios morfológicos y la disminución del nivel sérico de complemento (C3) proporcionan una evidencia sólida de que la GNAPE está mediada por inmunocomplejos. Un mecanismo patogénico menos probable podría ser la formación de inmunocomplejos circulantes con antígenos estreptocócicos y el depósito glomerular subsiguiente. El mimetismo molecular a través del cual los anticuerpos circulantes inducidos por los antígenos estreptocócicos reaccionan con antígenos glomerulares normales, la formación in situ de inmunocomplejos de anticuerpos antiestreptocócicos con antígeno depositados en el glomérulo y la activación del complemento por antígenos estreptocócicos depositados directamente siguen considerándose mecanismos probables de la lesión inmunológica.

Los estreptococos del grupo A tienen proteínas M y las cepas nefritogénicas están relacionadas con el serotipo proteína M. La búsqueda del antígeno nefritogénico exacto apunta a la exotoxina piógena estreptocócica (SPE B) y al receptor de plasmina estreptocócico asociado a nefritis como probables candidatos. Ambos se han identificado en el glomérulo de los pacientes afectados y un estudio detectó anticuerpos circulantes contra la SPE B en todos los pacientes. La reactividad cruzada de la SPE B y otras proteínas M con distintos componentes de la membrana basal glomerular proporciona también evidencia de mimetismo molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La glomerulonefritis postestreptocócica es más frecuente en niños de 5-12 años y rara antes de los 3 años. El paciente típico desarrolla un síndrome nefrítico agudo 1-2 semanas después de presentar una faringitis estreptocócica o 3-6 semanas después de un pioderma estreptocócico. El antecedente de una infección específica puede estar ausente porque los síntomas fueron leves o se resolvieron sin que los pacientes recibieran tratamiento específico o buscaran atención médica.

La gravedad de la afectación renal varía desde cuadros de hematuria microscópica asintomática con función renal normal hasta cuadros de hematuria macroscópica con insuficiencia renal aguda. Según la gravedad de la afectación renal, los pacientes pueden desarrollar grados variables de edema, hipertensión y oliguria. Los pacientes presentan riesgo de padecer un cuadro de encefalopatía o de insuficiencia cardiaca secundario a la hipertensión o a la hipervolemia. La encefalopatía hipertensiva debe sospecharse en los pacientes con visión borrosa, cefaleas intensas, alteración del estado mental o crisis comiciales de nueva aparición. Los efectos de la hipertensión aguda no dependen solo de la gravedad de la hipertensión, sino también de la variación absoluta en comparación con la presión arterial basal del paciente y la velocidad del ascenso. La dificultad respiratoria, la ortopnea y la tos pueden ser síntomas de edema pulmonar e insuficiencia cardiaca. El edema periférico es frecuente y se debe típicamente a retención hidrosalina; en una minoría (<5%) de los casos pediátricos se puede desarrollar un síndrome nefrótico. Las presentaciones atípicas de GNAPE son pacientes con enfermedad subclínica y aquellos con síntomas graves pero con ausencia inicial de anomalías urinarias; en los individuos que se presentan con un exantema purpúrico resulta difícil distinguir la GNAPE de la púrpura de Henoch-Schönlein sin una biopsia renal.

Por lo general, la fase aguda se resuelve en 6-8 semanas. Aunque la excreción de proteínas en orina y la hipertensión se suelen normalizar en 4-6 semanas tras el inicio del cuadro, es posible que la hematuria microscópica persista 1-2 años.

DIAGNÓSTICO

El análisis de orina demuestra la presencia de hematíes, asociados con frecuencia a cilindros de hematíes, proteinuria y leucocitos polimorfonucleares. Es posible encontrar una leve anemia normocrómica como consecuencia de la hemodilución y de la hemólisis de bajo grado existente. El nivel sérico de C3 se reduce significativamente en >90% de los pacientes en la fase aguda

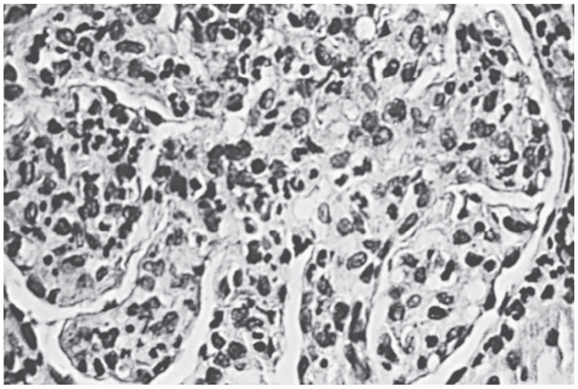

Fig. 537.4 Imagen del glomérulo de un paciente con glomerulonefritis postestreptocócica en la que se observa un aumento de tamaño del glomérulo y la ausencia relativa de hematíes junto a proliferación mesangial y exudación de neutrófilos (×400).

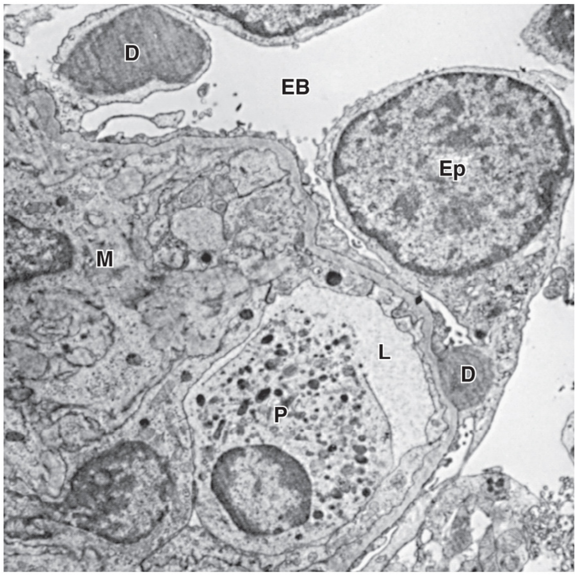

Fig. 537.5 Imagen de microscopia electrónica de una glomerulonefritis postestreptocócica en la que se demuestra la presencia de depósitos electrodensos (D) en la parte epitelial (Ep) de la membrana basal glomerular. En el interior de la luz (L) capilar se observa un leucocito polimorfonuclear (P). EB, espacio de Bowman; M, mesangio.

Tabla 537.1 Resumen de las principales enfermedades renales que cursan como glomerulonefritis aguda

ENFERMEDADES	GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA	NEFROPATÍA IgA	SÍNDROME DE GOODPASTURE	GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA IDIOPÁTICA (GNRP)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS				
Edad y sexo	Todas las edades, media 7 años, varones 2:1	10-35 años, varones 2:1	15-30 años, varones 6:1	Adultos, varones 2:1
Síndrome nefrítico agudo	90%	50%	90%	90%
Hematuria asintomática	Ocasionalmente	50%	Infrecuente	Infrecuente
Síndrome nefrótico	5-10%	Infrecuente	Infrecuente	10-20%
Hipertensión	70%	30-50%	Infrecuente	25%
Insuficiencia renal aguda	50% (transitoria)	Muy infrecuente	50%	60%
Otras	Periodo de latencia de 1-3 semanas	Tras síndrome vírico	Hemorragia pulmonar, anemia ferropénica	Ninguna
Pruebas complementarias	↑ ASO (70%) Estreptozima positiva (95%) ↓ C3-C9; C1, C4 normales	↑ IgA sérica (50%) IgA en capilares cutáneos	Anticuerpo anti-MBG positivo	ANCA positivo en algunas
Inmunogenéticas	HLA-B12, D «EN» (9)*	HLA-Bw 35, DR4 (4)*	HLA-DR2 (16)*	Indeterminada
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL				
Microscopia óptica	Proliferación difusa	Proliferación focal	Proliferación focal → difusa con semilunas	GN con semilunas
Inmunofluorescencia	IgG granular, C3	IgA mesangial difusa	IgG lineal, C3	Sin depósito de inmunoglobulina
Microscopia electrónica	Gibas subepiteliales	Depósitos mesangiales	Ningún depósito	Ningún depósito
Pronóstico	El 95% se cura espontáneamente 5% GNRP o de progresión lenta	Progresión lenta en el 25-50%	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez	El 75% se estabiliza o mejora si se trata con rapidez
Tratamiento	De mantenimiento	Incierto (las opciones incluyen esteroides, aceite de pescado e inhibidores ECA)	Plasmaféresis, esteroides, ciclofosfamida	Tratamiento esteroideo en bolo

*Riesgo relativo.

ANCA, anticuerpo anti citoplasma de neutrófilo; ASO, antiestreptolisina O; ECA, enzima convertidora de angiotensina; GN, glomerulonefritis; GNRP, glomerulonefritis rápidamente progresiva; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MBG, membrana basal glomerular.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, 2/e, Philadelphia, 2004, Elsevier.

de la enfermedad y recobra valores normales a las 6-8 semanas del inicio del cuadro. Aunque la CH_{50} sérica está por lo general disminuida, en *la GNAPE el componente C4 suele ser normal* o solo desciende ligeramente.

La confirmación del diagnóstico requiere la existencia de pruebas claras de una infección estreptocócica previa. La positividad de un cultivo faríngeo puede apoyar el diagnóstico, pero también puede indicar únicamente el estado de portador. La elevación del título de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos confirma una infección estreptocócica reciente. Los títulos de antiestreptolisina O suelen incrementarse tras una infección faríngea, pero es raro que esto ocurra tras una infección cutánea de origen estreptocócico. La mejor determinación analítica aislada de anticuerpos para documentar la existencia de una infección cutánea estreptocócica es la medición de la antidesoxirribonucleasa B. Si está disponible, el cribado positivo con estreptozima (que mide múltiples anticuerpos contra antígenos estreptocócicos) constituye una herramienta diagnóstica útil. Las pruebas serológicas de infecciones estreptocócicas son más sensibles que los antecedentes de infecciones recientes y mucho más que los cultivos bacterianos positivos obtenidos al inicio de la nefritis aguda.

Los estudios de resonancia magnética están indicados en pacientes con síntomas neurológicos graves y pueden evidenciar un **síndrome de encefalopatía posterior reversible** en las áreas parietooccipitales en la RM potenciada en T2. La radiografía de tórax está indicada en los pacientes con signos de insuficiencia cardiaca o dificultad respiratoria, o hallazgos en la exploración física de un galope cardiaco, disminución de ruidos respiratorios, estertores o hipoxemia.

El diagnóstico clínico de glomerulonefritis postestreptocócica es bastante probable en un niño que se presente con un síndrome nefrítico agudo, indicios de una infección estreptocócica reciente y un nivel bajo de C3. Sin embargo, es importante descartar otros diagnósticos como lupus eritematoso sistémico, endocarditis, glomerulonefritis membranoproliferativa y la exacerbación aguda de una glomerulonefritis crónica. La biopsia renal solo estaría indicada ante la presencia de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, ausencia de antecedente de infección estreptocócica o niveles normales de complemento. También debe plantearse realizar una biopsia renal ante la existencia de hematuria y proteinuria, disminución de la función renal y/o un nivel bajo de C3 de más de 2 meses de duración desde el inicio del cuadro. Una hipocomplementemia persistente puede indicar una forma crónica de GN postinfecciosa u otra enfermedad como la GN membranoproliferativa.

El diagnóstico diferencial de glomerulonefritis postestreptocócica incluye muchas de las causas de hematuria que se enumeran en las tablas 536.2 y 537.1. En las figuras 537.6 y 537.7 se presentan algoritmos que ayudan al diagnóstico. La glomerulonefritis aguda postinfecciosa también puede aparecer después de otras infecciones por estafilococos coagulasa positivos y coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias gramnegativas. La evolución clínica, la histopatología y los datos analíticos son similares a los descritos para la GNAPE. Para algunos, los términos GNAPE y GN aguda postinfecciosa son sinónimos. Es posible observar una glomerulonefritis aguda tras ciertas infecciones causadas por hongos, rickettsias o virus, especialmente el de la gripe y el parvovirus.

COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas de esta enfermedad se deben a la hipertensión y a la insuficiencia renal aguda. El 60% de los pacientes presenta hipertensión, que se acompaña de encefalopatía hipertensiva en el 10% de los pacientes. Aunque las secuelas neurológicas a menudo son reversibles con un tratamiento adecuado, una hipertensión grave prolongada puede conducir a hemorragia intracraneal. Otras posibles complicaciones son insuficiencia cardiaca, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis, crisis comiciales y uremia. La insuficiencia renal aguda puede requerir tratamiento con diálisis.

PREVENCIÓN

El tratamiento precoz con antibioticoterapia sistémica de la faringitis o de la infección cutánea por estreptococos no elimina el riesgo de glomerulonefritis. Se deberían realizar cultivos para la detección del estreptococo β-hemolítico del grupo A en los familiares cercanos a los pacientes que padecen glomerulonefritis aguda, en especial a los niños pequeños, e instaurar el

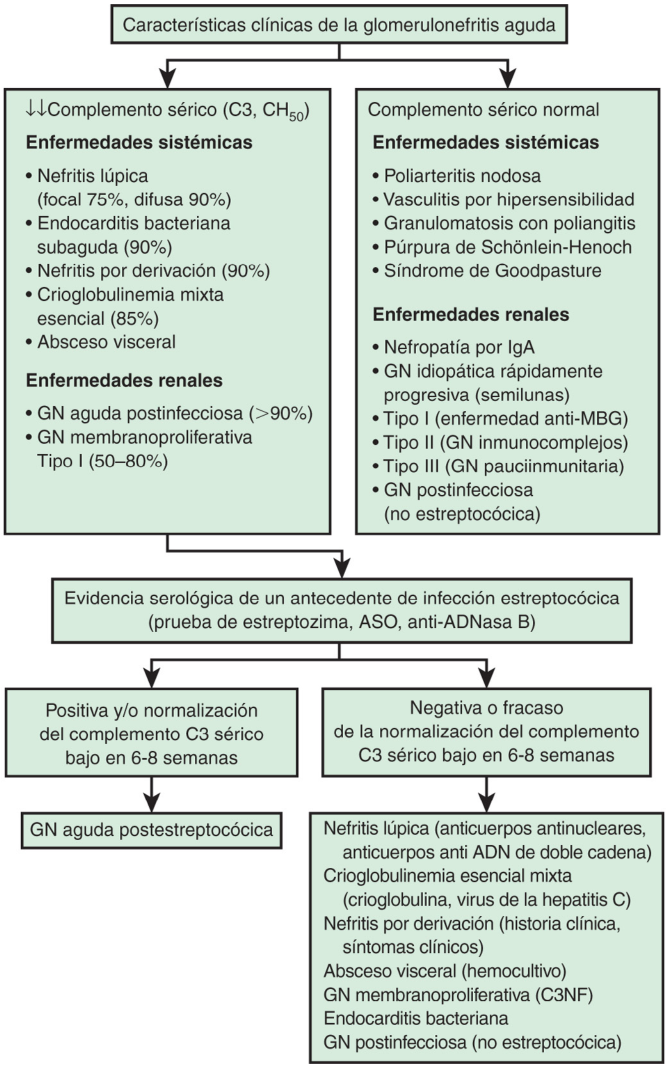

Fig. 537.6 Diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis (GN) aguda. ASO, antiestreptolisina O; FN, factor nuclear; MBG, membrana basal glomerular. *(Adaptada de Sulyok E: Acute proliferative glomerulonephritis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors:* Pediatric nephrology, *5/e, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, Fig. 30-4.)*

tratamiento adecuado si procede. También se han señalado como portadores a las mascotas domésticas, en particular a los perros.

TRATAMIENTO

Se basa en controlar los efectos agudos de la insuficiencia renal y la hipertensión (v. cap. 550.1). Aunque se recomienda una pauta sistémica de penicilina durante 10 días con el fin de limitar la diseminación de los microorganismos nefritógenos, la antibioterapia no influye en la evolución natural de la GNAPE, al contrario de la GN observada en el contexto de infecciones persistentes o crónicas, como se señala en el capítulo 538.1. Para la hipertensión se emplean tratamientos convencionales, como dieta hiposódica, restricción de líquidos, diuréticos y tratamiento farmacológico con antagonistas de los canales del calcio, vasodilatadores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

PRONÓSTICO

Se produce una recuperación completa en más del 95% de los niños con GNAPE. Las recidivas son muy poco frecuentes. La mortalidad en la fase aguda de la enfermedad se puede evitar mediante el correcto tratamiento de la insuficiencia renal aguda, de la insuficiencia cardiaca y de la hipertensión. Con poca frecuencia, la fase aguda es grave y produce glomerulosclerosis y enfermedad renal crónica en <2% de los niños afectados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

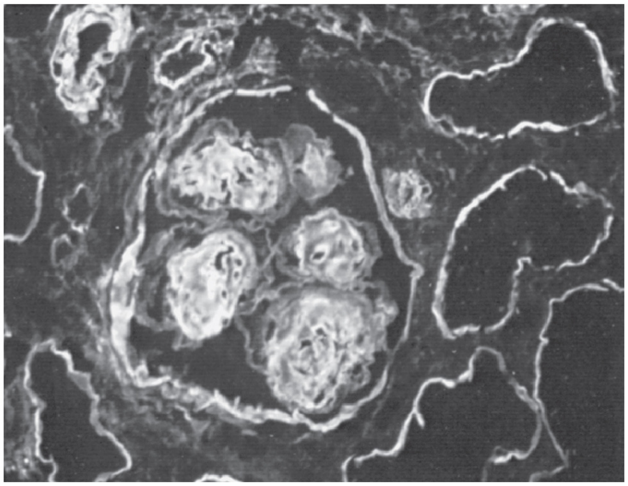

Fig. 537.7 Algoritmo para la clasificación diagnóstica de la glomerulonefritis (GN) que se sabe o se sospecha que está mediada por anticuerpos y complemento. Nótese que la integración de la microscopia óptica, la microscopia por inmunofluorescencia (IF), la microscopia electrónica, los datos de laboratorio y las manifestaciones clínicas es necesaria para diagnosticar con precisión la GN. ANCA, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo; EDD, enfermedad de depósitos densos; GEP, granulomatosis eosinofílica con poliangitis; MBG, membrana basal glomerular; GPA, granulomatosis con poliangitis; IgA, inmunoglobulina A; PAM, polangitis microscópica; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa. *(De Pendergraft WF III, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ: Primary glomerular disease. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds):* Brenner & Rector's The Kidney, *10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 33-35.)*

537.5 Nefropatía membranosa

Francisco X. Flores

La nefropatía membranosa (NM) es una causa poco frecuente de síndrome nefrótico en los niños, aunque es una de las más habituales en los adultos. La NM se clasifica como idiopática primaria cuando se presenta como enfermedad renal aislada y secundaria cuando se asocia a otras enfermedades sistémicas identificables o medicamentos. En los niños, la NM secundaria es más frecuente que la NM primaria idiopática. Las causas más frecuentes de NM secundaria son el lupus eritematoso sistémico (LES) o las infecciones crónicas. Entre estas últimas, la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la sífilis congénita son las etiologías de NM mejor caracterizadas y más ampliamente contrastadas. La NM también se ha asociado a otras infecciones crónicas, como el paludismo, que es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en todo el mundo. Ciertos medicamentos, como la penicilamina y las sales de oro, o la reposición crónica de factores en pacientes con hemofilia también pueden producir NM. Con menos frecuencia, la NM se asocia a tumores, como el neuroblastoma, o a otras enfermedades sistémicas idiopáticas. La identificación de las causas secundarias de NM es esencial, ya que la eliminación del agente etiológico o el tratamiento de la enfermedad que provoca la NM con frecuencia conduce a la resolución de la nefropatía asociada y mejora el pronóstico del paciente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los glomérulos presentan un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG) sin otros cambios proliferativos celulares importantes. La microscopia electrónica y la de inmunofluorescencia demuestran la presencia de depósitos granulares típicos de inmunoglobulina G y C3 localizados en el lado epitelial de la MBG. El engrosamiento de la MBG parece deberse a la producción de un material similar a la membrana basal en respuesta al depósito de inmunocomplejos (fig. 537.8).

PATOGENIA

Se considera que la NM está causada por la formación de inmunocomplejos in situ. Por tanto, antígenos de patógenos infecciosos o los medicamentos asociados a la NM secundaria contribuyen de forma directa a la patogenia de la enfermedad renal. Los antígenos responsables de la NM idiopática se

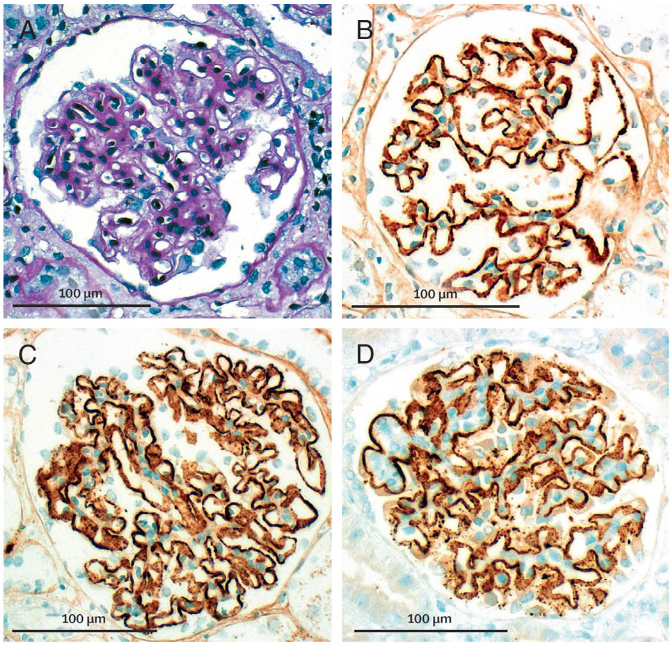

Fig. 537.8 Glomerulonefritis membranosa. La tinción de PAS **(A)** muestra membranas basales glomerulares ligeramente engrosadas y podocitos prominentes. En la inmunohistología pueden encontrarse depósitos granulares de IgG **(B)** y de C3c **(C)** a lo largo de la membrana basal glomerular, y está presente en los podocitos **(D)** una expresión pronunciada de novo de PLA2R. PLA2R, receptor de la fosfolipasa A2. *(De Floege J, Amann K: Primary glomerulonephritides,* Lancet *387:2036-2046, 2016, Fig. 3.)*

desconocen, aunque el receptor de la fosfolipasa A_2, presente en los podocitos normales, puede ser un antígeno diana en la NM idiopática. Se ha encontrado que este receptor existe en los depósitos inmunológicos de los glomérulos de los pacientes con NM idiopática. En la mayoría de los pacientes con NM idiopática también se detectan anticuerpos circulantes contra este antígeno de membrana de los podocitos, así como varios antígenos citoplásmicos de los podocitos. La NM en la infancia puede asociarse a anticuerpos anticatiónicos bovinos de la albúmina sérica. Asimismo, el antígeno de la endopeptidasa neutra puede ser el antígeno en la NM de inicio neonatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, la NM es más frecuente en la segunda década de la vida, aunque pueden padecerla a cualquier edad, incluso durante la lactancia. La enfermedad suele manifestarse como un síndrome nefrótico y es responsable del 2-6% de todos los síndromes nefróticos de la infancia. La mayoría de los pacientes también presenta hematuria microscópica y solo en raras ocasiones presenta hematuria macroscópica. Alrededor de un 20-30% de los niños presenta hipertensión al inicio de la enfermedad. En un subgrupo de pacientes, la NM se manifiesta con una trombosis venosa grave, habitualmente una trombosis de la vena renal. Esta complicación del síndrome nefrótico (v. cap. 545) es especialmente frecuente en los pacientes con NM. Los niveles de C3 y de CH_{50} son normales, excepto en el contexto del LES, en cuyo caso los niveles pueden encontrarse disminuidos (v. fig. 537.6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NM puede sospecharse en el ámbito clínico, específicamente en presencia de factores de riesgo de las formas secundarias de la enfermedad. El diagnóstico se confirma únicamente mediante biopsia renal. No existe ninguna prueba serológica específica para la NM, aunque el hallazgo de un estado de portador activo de hepatitis B o sífilis congénita convierte el diagnóstico en probable en un contexto clínico adecuado. El empleo de la biopsia renal para establecer el diagnóstico de NM suele indicarse si está presente un síndrome nefrótico en un niño >10 años o existe hematuria persistente inexplicable con proteinuria importante.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La evolución clínica de la glomerulopatía membranosa idiopática es variable. En los niños con una proteinuria moderada asintomática puede producirse una remisión espontánea. Los estudios retrospectivos en niños después de 1-15 años del diagnóstico, tratados con diferentes pautas, indican que el 20% progresa hacia insuficiencia renal crónica; en un 40%, la enfermedad permanece activa, y, en otro 40%, la remisión es completa. Los factores de mal pronóstico son sexo masculino, niveles elevados de proteinuria, función renal disminuida y hallazgos de glomerulosclerosis y de daño tubular en la biopsia renal. Aunque no existen estudios comparativos en niños, el tratamiento inmunosupresor con un ciclo prolongado de prednisona puede ser eficaz para lograr la remisión completa de los síntomas. La adición de clorambucilo o ciclofosfamida parece beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticoides. El rituximab puede ser un fármaco prometedor en los adultos y algunos lo han propuesto como tratamiento de primera línea, si bien aún no se ha estudiado en ensayos aleatorizados controlados en ningún grupo de edad. Cuando no hay respuesta a la inmunosupresión o cuando los síntomas clínicos son leves, la proteinuria puede reducirse mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y por analogía con antagonistas del receptor II de la angiotensina (ARA-II).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 537.2 Causas secundarias de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
ASOCIADAS A INFECCIÓN
Hepatitis B y C
Abscesos viscerales
Endocarditis infecciosa
Nefritis por derivación
Malaria cuaternaria
Nefropatía por *Schistosoma*
Infección por *Mycoplasma*
ASOCIADAS A ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Crioglobulinemia esencial mixta con o sin infección de hepatitis C
Síndrome antimúsculo liso
ASOCIADAS A NEOPLASIA
Carcinoma
Linfoma
Leucemia
ASOCIADAS CON UN TRASTORNO HEREDITARIO
Deficiencia de α1-antitripsina
Deficiencia del complemento (C2 o C3), con o sin lipodistrofia parcial

De Pendergraft WF III, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ: Primary glomerular disease. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's The Kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 32-12, p. 1049.

537.6 Glomerulonefritis membranoproliferativa

Francisco X. Flores

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se presenta con más frecuencia en la infancia o en los adultos jóvenes, y se clasifica en tipos de enfermedad glomerular primaria (idiopática) y secundaria. La forma secundaria de GNMP se asocia por lo general a infecciones subagudas y crónicas, como la hepatitis B y C, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda y la infección de derivaciones, en especial derivaciones auriculoventriculares (nefritis por derivación) (tabla 537.2). La GNMP es también una de las lesiones glomerulares que se observa en la nefritis lúpica (v. cap. 538.2).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La GNMP se define por un patrón histológico glomerular observado mediante microscopia óptica, electrónica y de inmunofluorescencia. Se han determinado dos subtipos basados en criterios histológicos que se han

asociado a diferentes fenotipos clínicos. La **GNMP tipo I** es la más frecuente. Los glomérulos presentan un marcado patrón lobulillar de expansión mesangial difusa, proliferación endocapilar y aumento de la matriz y de las células mesangiales. Las paredes del capilar glomerular se encuentran engrosadas, con desdoblamientos frecuentes debidos a la interposición de mesangio. La presencia de semilunas es un signo de mal pronóstico. La microscopia con inmunofluorescencia revela la presencia de C3 y de cantidades menores de inmunoglobulinas en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares periféricas con un patrón lobulillar. La microscopia electrónica confirma la presencia de numerosos depósitos en el mesangio y en la región subendotelial.

La **GNMP tipo II,** que también recibe el nombre de enfermedad por depósitos densos, es mucho menos frecuente y los hallazgos con microscopia óptica son similares a los encontrados en la GNMP tipo I. La distinción con el tipo I se efectúa mediante la microscopia electrónica y de inmunofluorescencia. En la enfermedad tipo II destaca habitualmente la inmunofluorescencia C3 sin inmunoglobulina concomitante. En la microscopia electrónica se observa una transformación densa de la lámina densa de la MBG sin depósitos de tipo inmunocomplejos.

La **glomerulonefritis C3 (GNC3)** es una categoría diagnóstica independiente, pero relacionada. En la microscopia óptica y electrónica, las características de la GNC3 suelen ser indistinguibles de la GNMP clásica. Los estudios de inmunofluorescencia logran dicha distinción, ya que en la GNC3 solo hay depósitos de C3 y en la GNMP hay fluorescencia de C3 y de inmunoglobulinas.

PATOGENIA

Histológicamente, las formas primarias y secundarias de la **GNMP tipo I** son indistinguibles. Parece que esta forma de glomerulonefritis se debe al atrapamiento en el espacio subendotelial glomerular de inmunocomplejos circulantes que producen lesiones que desencadenan la respuesta proliferativa característica y la expansión mesangial. Otra evidencia que confirma este mecanismo de lesión glomerular es el hallazgo de la activación de la vía clásica del complemento hasta en un 50% de los pacientes afectados.

La **GNMP tipo II** *no* parece estar mediada por inmunocomplejos. La patogenia de esta enfermedad es desconocida, pero el hallazgo característico de un descenso importante de los niveles séricos de complemento señala que la alteración de la regulación del complemento puede desempeñar un papel esencial en esta enfermedad. El hallazgo típico es un descenso importante de los niveles séricos del componente C3 del complemento y niveles normales de los otros componentes. El *factor nefrítico C3* (anticuerpo de convertasa anti-C3) está presente en muchos pacientes con GNMP tipo II. Este factor activa la vía alternativa del complemento. Aunque es poco frecuente, algunos pacientes con GNMP tipo II presentan una enfermedad sistémica asociada, la **lipodistrofia parcial,** en la que se produce una pérdida difusa de tejido adiposo y una disminución del complemento en presencia de factor nefrítico C3. La correlación entre la presencia de factor nefrítico C3, niveles de complemento y presencia de la enfermedad o gravedad no es uniforme ni está estrechamente relacionada, lo que indica que solo las anomalías del complemento no son suficientes para causar la enfermedad.

La GNMP de tipo II **(enfermedad de depósitos densos)** se considera parte de un espectro más amplio de la GNC3. Esta última, como ya hemos mencionado en su anatomía patológica, parece deberse a una disregulación primaria de las vías alternativa o terminal de la cascada del complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GNMP es más frecuente en la segunda década de la vida, afecta por igual a ambos sexos y es más frecuente en individuos de raza caucásica. Las características sistémicas proporcionan datos sobre el tipo de GNMP, pero los dos tipos histológicos de GNMP idiopática son indistinguibles en cuanto a sus manifestaciones renales. Los pacientes presentan en igual proporción síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo (hematuria, hipertensión y algún grado de insuficiencia renal) o hematuria microscópica persistente asintomática y proteinuria. En la mayoría de los casos, los niveles séricos de complemento C3 son bajos (v. fig. 537.6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial abarca todas las formas de glomerulonefritis aguda y crónica, incluidas las formas idiopática y secundaria, además de las glomerulonefritis postinfecciosas. Las glomerulonefritis postinfecciosas, mucho más frecuentes que la GNMP, no presentan habitualmente características de síndrome nefrótico, pero sí de forma típica hematuria, hipertensión, insuficiencia renal y niveles bajos transitorios de complemento C3: todas estas características pueden observarse en la GNMP o la GNC3. A diferencia de la GNMP y de la GNC3, en las que los niveles de C3 permanecen bajos de forma persistente, en la glomerulonefritis postinfecciosa, los niveles de C3 recuperan su valor normal en un periodo de 8-10 semanas tras el inicio de la glomerulonefritis (v. cap. 537.4). El diagnóstico de GNMP se realiza mediante biopsia renal. Las indicaciones de la biopsia son el síndrome nefrótico en niños mayores, la presencia de proteinuria importante con hematuria microscópica y la hipocomplementemia durante >2 meses en un niño con nefritis aguda. Si se observan depósitos de C3 pero no de inmunoglobulinas en los glomérulos con GNMP, deben realizarse pruebas genéticas y análisis funcionales para definir los defectos de regulación de la cascada del complemento.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Determinar si la GNMP es idiopática o secundaria a una enfermedad sistémica, en especial al lupus o a una infección crónica, es importante ya que el tratamiento de la enfermedad causante puede resolver la GNMP. La GNMP idiopática sin tratamiento, independientemente del tipo, tiene un pronóstico malo. El 50% de los casos de GNMP progresa hacia la insuficiencia renal terminal a los 10 años del inicio de los síntomas y, a los 20 años, el 90% tiene pérdida de la función renal. Los pacientes que al inicio presentan un síndrome nefrótico e hipertensión progresan a insuficiencia renal con más rapidez. No existe un tratamiento definitivo, pero varios artículos, incluido un estudio comparativo aleatorizado, señalan que el tratamiento con una pauta prolongada durante años de prednisona en días alternos es beneficioso. Algunos pacientes tratados con corticoides logran la remisión completa de la enfermedad, aunque en muchos la enfermedad permanece activa. No obstante, en comparación con los pacientes que no reciben dicho tratamiento, la pauta prolongada de prednisona está asociada a una preservación significativa de la función renal.

El pronóstico de la GNC3, independiente de la enfermedad de depósitos densos (considerada por algunos como parte de la GNC3) y de otras formas de GNMP definidas como clásicas, aún es difícil de definir, ya que los artículos sobre los resultados de dichos pacientes se habían agrupado previamente en estudios de todas las formas de GNMP (tipos I y II, e incluso un tipo III escasamente caracterizado que no hemos tomado en consideración anteriormente). La fisiopatología aparente de la GNC3 augura que los tratamientos dirigidos hacia la interrupción de las vías de activación del complemento, como la sustitución del factor H del complemento o la detención de la cascada del complemento terminal mediante el bloqueo de la activación de C5 con eculizumab (anticuerpo anti-C5), podrían ser beneficiosos para prevenir la progresión de la nefropatía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

537.7 Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

Francisco X. Flores

Rápidamente progresiva se emplea para describir la evolución clínica de varias formas de glomerulonefritis que comparten, como alteración común, la presencia anatomopatológica de semilunas en la mayoría de los glomérulos (fig. 537.9). Por tanto, los términos *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (GNRP) y *glomerulonefritis con semilunas* son sinónimos. La evolución natural en casi todas estas formas de GN es la progresión rápida hacia la insuficiencia renal.

CLASIFICACIÓN

La GNRP puede ser una manifestación grave de casi cualquier GN primaria o secundaria, aunque es más probable que determinadas formas de GN se manifiesten o evolucionen a GNRP (tabla 537.3). La enfermedad se clasifica como GNRP idiopática si la causa subyacente no se puede identificar mediante las características sistémicas, las pruebas serológicas o los estudios anatomopatológicos. La incidencia de etiologías específicas de GNRP en niños varía mucho, aunque todos estos estudios tienen algunos aspectos en común. Los pacientes con vasculitis sistémicas parecen ser especialmente propensos a desarrollar una GNRP. Los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), GN mediada por anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA) (poliangitis microscópica y granulomatosis con poliangitis) y lupus eritematoso sistémico (LES) representan la mayoría de los pacientes con GN. La GN postinfecciosa, o endocarditis, casi nunca progresa a GNRP, pero al ser la forma más frecuente de GN en la infancia representa en la mayoría de los estudios un porcentaje significativo de los pacientes con GNRP. Los casos de GN membranoproliferativa y de GN idiopática constituyen la mayor parte de los casos restantes de GNRP. La nefropatía por inmunoglobulina (Ig) A,

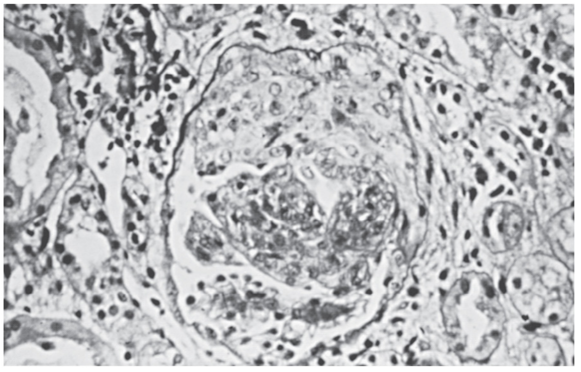

Fig. 537.9 Microscopia óptica de una biopsia renal obtenida en un niño con glomerulonefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, donde se observa una semiluna en el glomérulo (×180).

Tabla 537.3	Clasificación de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) (con semilunas)
PRIMARIA Tipo I: enfermedad de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar) Tipo II: mediada por inmunocomplejos Tipo III: pauciinmunitaria (habitualmente con anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo positivos)	
SECUNDARIA Glomerulonefritis membranoproliferativa Nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schönlein Glomerulonefritis postestreptocócica Lupus eritematoso sistémico Poliarteritis nodosa, angitis por hipersensibilidad	

De Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, 24/ e, Philadelphia, 2012, Elsevier Saunders, Table 122-3, p 758.

una GN frecuente, solo excepcionalmente es rápidamente progresiva. La GNRP es habitualmente un componente de la enfermedad de Goodpasture, pero su poca frecuencia en la infancia hace que solo suponga un pequeño porcentaje de los niños con GNRP.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El sello distintivo de la GNRP es el hallazgo histopatológico de semilunas que afectan al 50% de los glomérulos o más (v. fig. 537.9). La formación de semilunas, mediante la proliferación de células epiteliales parietales en el espacio de Bowman, puede ser la vía final de cualquier lesión inflamatoria grave del glomérulo. Los podocitos y las células progenitoras renales están implicadas en la patogenia de la GNRP. Las semilunas fibrosas, en las cuales las semilunas celulares proliferativas son reemplazadas por colágeno, son un hallazgo tardío. Los hallazgos de la inmunofluorescencia, así como el tipo de depósito en la microscopia electrónica, pueden definir la glomerulopatía subyacente en la GNRP secundaria al lupus, la nefritis de la PHS, la GNMP, la GN postinfecciosa y la nefropatía por IgA o enfermedad de Goodpasture. La ausencia o escasa frecuencia de hallazgos mediante microscopia de inmunofluorescencia o electrónica tipifican la GN pauciinmunitaria (enfermedad de Wegener y poliangitis microscópica) y la GN con semilunas idiopática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los niños presenta nefritis aguda (hematuria, algún grado de insuficiencia renal e hipertensión) y, habitualmente, proteinuria simultánea que a menudo se acompaña de síndrome nefrótico. Algunos pacientes padecen insuficiencia renal con oliguria que aparece de forma tardía en el curso de la enfermedad. Las manifestaciones extrarrenales, como afectación pulmonar, síntomas articulares o lesiones cutáneas, pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad sistémica subyacente que origina la GNRP.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de GNRP se confirma mediante biopsia renal. El diagnóstico de la etiología subyacente puede alcanzarse a partir de la combinación de los hallazgos observados en la biopsia (descritos anteriormente), los signos y síntomas extrarrenales, y las pruebas serológicas, que incluyen la determinación de anticuerpos antinucleares y anti-ADN, niveles de complemento sérico, anticuerpos anti-MBG y ANCA. El diagnóstico de GNRP idiopática se realiza cuando el paciente no presenta manifestaciones extrarrenales y la serología es negativa, y si la biopsia no presenta depósitos inmunes ni hay depósitos en la microscopia electrónica.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La evolución natural de la enfermedad es bastante más grave en el contexto de otras etiologías, incluido el tipo idiopático, y es frecuente la progresión a insuficiencia renal terminal en semanas o meses desde el inicio de la enfermedad. El predominio de semilunas fibrosas en la biopsia renal conlleva un pronóstico desfavorable ya que, por lo general, la enfermedad ha progresado a una lesión irreversible. Aunque existen pocos datos de estudios comparativos, la mayoría de los nefrólogos coinciden en que la combinación de dosis altas de corticoides y ciclofosfamida puede ser eficaz para evitar la insuficiencia renal progresiva en los pacientes con LES, nefritis de la PHS, granulomatosis de Wegener y nefropatía por IgA si se administran de forma temprana cuando predominan las semilunas celulares. Aunque este tratamiento también puede ser eficaz en otras enfermedades que causan GNRP, el pronóstico en estos casos es menos favorable. La progresión a enfermedad renal terminal suele ocurrir a pesar del tratamiento inmunosupresor agresivo. Se ha señalado que el uso de plasmaféresis combinado con el tratamiento inmunosupresor tiene un efecto beneficioso en los pacientes con enfermedad de Goodpasture. La plasmaféresis también puede ser beneficiosa en los pacientes con GNRP asociada a ANCA, sobre todo en aquellos con una disfunción renal más grave y hemorragia pulmonar en el momento de la presentación. No obstante, los efectos beneficiosos de la plasmaféresis no están claros en otras formas de GNRP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 538

Enfermedades multisistémicas asociadas a hematuria

Prasad Devejaran

La hematuria, macroscópica o microscópica, puede estar asociada a múltiples síndromes multisistémicos, entre ellos las infecciones sistémicas crónicas, el lupus eritematoso sistémico, la nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein, la enfermedad de Goodpasture, el síndrome hemolítico urémico, la nefrotoxicidad y la necrosis cortical renal. En la mayoría de estas situaciones, los principales motivos de queja pertenecen a la enfermedad sistémica subyacente, y la hematuria a menudo anuncia o presagia una afectación renal (v. caps. 538.1 a 538.8).

538.1 Infecciones crónicas

Prasad Devarajan

La glomerulonefritis (GN) con hematuria es una complicación conocida de distintas infecciones crónicas. La endocarditis bacteriana producida por *Streptococcus viridans* y otros microorganismos y las infecciones de derivaciones ventriculoauriculares por *Staphylococcus epidermidis* son ejemplos clásicos que son poco frecuentes en la actualidad. Otras infecciones

menos frecuentes en los niños que en los adultos son las producidas por el VIH, el virus de la hepatitis B y C, la sífilis y la candidiasis renal. También es posible observar daño glomerular en infecciones parasitarias como el paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis, la filariasis, la hidatidosis, la tripanosomiasis y la toxoplasmosis. En estas enfermedades, el microorganismo causante posee escasa virulencia, de modo que el huésped se encuentra infectado con carácter crónico por antígenos microbianos. En presencia de niveles elevados de antígeno circulante, la respuesta inmune del huésped conduce a la formación de **inmunocomplejos** que se depositan en los riñones e inician un proceso de inflamación glomerular. La presencia de antígenos extraños también puede estimular una respuesta autoinmune mediante la producción de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con dichos antígenos «reconocidos» de manera incorrecta como componentes estructurales del glomérulo.

Los hallazgos anatomopatológicos en la GN por infecciones crónicas son similares a los observados en la GN membranoproliferativa, la GN membranosa o la GN postestreptocócica. Las manifestaciones clínicas son las propias del síndrome nefrítico agudo (sedimento urinario activo con hematuria, proteinuria y cilindros granulares y/o de hematíes, edema, hipertensión) o síndrome nefrótico (proteinuria, edema, hipoalbuminemia). *Los niveles séricos de complemento C3 y CH_{50} suelen estar disminuidos debido a la activación de la vía clásica del complemento.*

En la **nefropatía asociada al VIH** se ha demostrado que la infección viral directa de las nefronas puede deberse a que las células renales expresan diferentes receptores de quimiocinas linfocíticas que son esenciales y facilitan la invasión viral. La expresión renal de infección por VIH es muy variable y comprende lesión por inmunocomplejo y efecto citopático directo. La lesión histopatológica típica es una *glomerulosclerosis segmentaria y focal.* En la era de la terapia antirretroviral, el descenso de la mortalidad por enfermedad por VIH ha condicionado un mayor diagnóstico de trastornos renales como complicaciones importantes a largo plazo en los niños que han sobrevivido a una infección perinatal por VIH.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. Se estima que hay más de 350 millones de portadores del VHB en el mundo.

La erradicación rápida de cualquier infección antes de que produzca una lesión glomerular grave suele dar lugar a la resolución de la glomerulonefritis asociada a infecciones crónicas. Se han descrito casos de evolución hacia la insuficiencia renal terminal, pero son infrecuentes. La resolución espontánea de la infección por hepatitis B es frecuente en los niños (30-50%) y da lugar a la remisión de la glomerulonefritis. El uso generalizado de las vacunas contra la hepatitis B ha disminuido la incidencia de enfermedades renales relacionadas con el virus de la hepatitis B. Además, con la nueva disponibilidad de antivirales de acción directa para el virus de la hepatitis C se puede lograr una remisión satisfactoria e incluso la regresión de las lesiones glomerulares si se inicia el tratamiento en una etapa temprana. De forma similar, en pacientes con nefropatía asociada al VIH, varios estudios clínicos han demostrado la mejoría global de la función renal con la instauración precoz del tratamiento antirretroviral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.2 Glomerulonefritis asociada al lupus eritematoso sistémico

Prasad Devarajan

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, dermatitis, alteraciones hematológicas, artritis y afectación de corazón, pulmones, sistema nervioso central y riñones (v. cap. 183). Aunque el LES es menos frecuente en los niños, la afectación renal (nefritis lúpica) es más frecuente y es más grave que la observada en los adultos. La nefritis lúpica es la causa más importante de morbilidad y mortalidad del LES.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sello distintivo del LES es la producción anómala de autoanticuerpos patogénicos contra autoantígenos como el ADN (anticuerpo contra el ADN de doble cadena [anti-ADNdc]) y las proteínas nucleares (anticuerpos antinucleares), impulsados por la desregulación inmunológica y la pérdida de autotolerancia. Los complejos antígeno-anticuerpo se acumulan en pequeños vasos de muchos órganos, donde provocan una respuesta inflamatoria local al activar las vías del complemento y al unirse a los receptores Fc. La nefritis lúpica es el resultado del depósito de inmunocomplejos circulantes, así como de la unión directa de autoanticuerpos a componentes glomerulares con la consiguiente estimulación del complemento.

La biopsia renal y la evaluación de la histopatología renal siguen siendo las pruebas de referencia para establecer el diagnóstico de nefritis por LES y determinar los regímenes terapéuticos. La clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha utilizado en ensayos clínicos desde 1980 y se basa en una combinación de las alteraciones encontradas con microscopia óptica, de inmunofluorescencia y electrónica. En la **nefritis lúpica clase I de la clasificación de la OMS** (nefritis lúpica mesangial mínima) no se observan alteraciones histológicas mediante microscopia óptica, pero sí depósitos mesangiales de inmunoglobulina mediante microscopia electrónica y de inmunofluorescencia. En la **nefritis lúpica clase II de la OMS** (nefritis mesangial proliferativa) se observa hipercelularidad mesangial e incremento de la matriz mesangial junto a depósitos mesangiales de inmunoglobulina y complemento mediante microscopia óptica.

Las **nefritis lúpicas clase III** y **clase IV de la OMS** son lesiones interrelacionadas que se caracterizan por lesiones mesangiales y endocapilares. La nefritis clase III se define por una afectación glomerular $<50\%$ mientras que en la clase IV la afectación glomerular es $\geq 50\%$. Los depósitos de inmunoglobulinas están presentes en las zonas mesangiales y subendoteliales. Un sistema de subclasificación basado en si las lesiones glomerulares son segmentarias (afectación $<50\%$ del penacho glomerular) o globales (afectación $\geq 50\%$ del penacho glomerular) ayuda a determinar el grado de gravedad de la lesión proliferativa. El sistema de clasificación de la OMS también define si existe un predominio de la enfermedad crónica frente a la enfermedad activa. La lesión crónica provoca esclerosis glomerular y se cree que es consecuencia de una enfermedad proliferativa relevante en la clase III y IV. Otros signos de enfermedad activa son el engrosamiento de las paredes capilares secundario a depósitos subendoteliales (que provocan las lesiones características en asas de alambre), la necrosis y la formación de semilunas. La nefritis tipo IV de la OMS está asociada a un peor pronóstico, aunque puede ser tratada con éxito con tratamiento inmunosupresor intensivo.

La **nefritis clase V de la OMS** (nefritis lúpica membranosa) pocas veces es una lesión aislada y es semejante a la nefropatía membranosa idiopática con depósitos inmunes subepiteliales. Con frecuencia, esta lesión se combina con una nefritis proliferativa clase III o clase IV y, si la lesión membranosa está presente en $>50\%$ del glomérulo, se adjudican ambas clases. Este sistema de clasificación también identifica casos con combinaciones de lesiones mixtas de las clases III, IV y V, lo que permite tratar a los pacientes de forma más apropiada.

Un nuevo esquema de clasificación propuesto en 2004 por la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society difiere sobre todo en su subclasificación de la clase IV en lesiones difusas segmentarias y globales (tabla 538.1). Aunque el esquema más reciente es ampliamente preferido, debe señalarse que la mayoría de los resultados disponibles de los ensayos clínicos se basan en la clasificación de la OMS.

La transformación de la lesión histológica de una clase a otra es frecuente y es más probable en los pacientes sin tratamiento adecuado, que por lo general progresan a una lesión histológica más grave.

La microscopia de inmunofluorescencia es un componente esencial de la evaluación anatomopatológica. La nefritis lúpica se caracteriza por el depósito granular de todos los isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), así como del complemento (C3, C4 y C1q) en el mesangio glomerular y las paredes capilares. Este patrón de depósitos inmunes glomerulares extensos se conoce como tinción inmune completa y es diagnóstica de la nefritis lúpica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes infantiles con LES son adolescentes de sexo femenino (la proporción entre mujeres y hombres es de 5:1), y se presenta con manifestaciones extrarrenales. El riesgo relativo de LES es de 3 a 7 veces mayor en las mujeres asiáticas, afroamericanas e hispanas en comparación con las mujeres caucásicas. La nefritis lúpica en las poblaciones afroamericanas e hispanas también muestra típicamente un incremento en la gravedad y un peor pronóstico. La nefritis lúpica afecta al 80% de los pacientes pediátricos con LES y. aunque normalmente se manifiesta durante el primer año de vida después del diagnóstico, puede hacerlo a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. Los hallazgos clínicos observados en los pacientes con las formas más leves de nefritis lúpica (todos los de clase I y II y algunos casos de clase III) son hematuria, una función renal normal y proteinuria <1 g/24 h. Algunos pacientes con nefritis lúpica clase III y todos los de clase IV presentan hematuria y proteinuria, sedimento urinario activo con cilindros celulares, hipertensión, disminución de la función renal, síndrome nefrótico o lesión renal aguda. El análisis de orina no suele ser

Tabla 538.1 Clasificación de la nefritis lúpica

CLASE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Ausencia de hallazgos renales
II. NL mesangial proliferativa	Nefropatía clínica leve; sedimento urinario mínimamente activo; proteinuria leve o moderada (nunca nefrótica), pero puede presentar serología activa
III. NL proliferativa focal con <50% de los glomérulos afectados A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Cambios del sedimento más activos; a menudo serología activa; aumento de proteinuria (>25% nefrótica); puede haber hipertensión; algunos evolucionan al patrón de clase IV; las lesiones activas precisan tratamiento, las crónicas no
IV. NL proliferativa difusa (>50% de los glomérulos afectados); todos los casos pueden ser con afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	En la mayoría hay afectación renal grave con sedimento activo, hipertensión, proteinuria intensa (síndrome nefrótico frecuente), a menudo con disminución de la filtración glomerular; serología sumamente activa. Las lesiones activas precisan tratamiento
V. Glomerulonefritis lúpica membranosa	Proteinuria significativa (a menudo nefrótica) con serología lúpica menos activa
VI. NL esclerosante avanzada	Glomerulosclerosis mayor del 90%; ningún tratamiento previene la insuficiencia renal

NL, nefritis lúpica.

De Appel GB, Radhakrishnan J: Glomerular disorders and nephrotic syndromes. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, 24/e, St. Louis, 2012, Saunders, Table 123-7.

normal en los pacientes con nefritis lúpica proliferativa. Los pacientes con nefritis clase V suelen presentar un síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se confirma mediante la detección de anticuerpos antinucleares circulantes (ANA) y la demostración de anticuerpos que reaccionen con el ADN de doble cadena nativo (anti-ADNdc). Los niveles de C3 y de C4 se encuentran disminuidos en la mayor parte de los pacientes con enfermedad activa. A la vista de la ausencia de una correlación clara entre las manifestaciones clínicas y la gravedad de la afectación renal, estaría indicado practicar una biopsia renal en todos los pacientes con LES que presenten anomalías urinarias, aunque sean menores, u otra evidencia clínica de enfermedad renal. El resultado de la biopsia ayuda a determinar la clasificación, la gravedad, el pronóstico y a seleccionar el tratamiento inmunosupresor adecuado.

TRATAMIENTO

Los niños con LES deberían ser tratados por pediatras con experiencia y especializados en centros con asistencia médica y apoyo psicológico, tanto al paciente como a su familia. En la actualidad, no hay ensayos controlados aleatorizados que indiquen el tratamiento óptimo de la nefritis lúpica en niños. Los tratamientos actuales se basan en gran medida en la histología, la gravedad clínica y las lecciones aprendidas de los ensayos clínicos en adultos con nefritis lúpica. La inmunosupresión sigue siendo la piedra angular del tratamiento. El objetivo del tratamiento inmunosupresor en la nefritis lúpica es conseguir la remisión clínica, definida por la normalización de la función renal y la proteinuria, y la remisión serológica, definida como la normalización de los anticuerpos anti-ADN y de los niveles de C3 y C4. El tratamiento se inicia en todos los pacientes con 1-2 mg/kg/día de prednisona, repartida en dosis, seguida de una pauta lenta descendente de los esteroides durante 4-6 meses que se inicia 4-6 semanas después de alcanzar la remisión serológica.

En los pacientes con formas más graves de nefritis (clases III y IV de la OMS) se requieren regímenes inmunosupresores más agresivos, ya que el tratamiento exclusivo con corticoides es insuficiente para inducir la remisión. En general, estos regímenes están separados en dos fases, una fase de inducción y una fase de mantenimiento. El tratamiento de inducción más empleado ha sido la infusión de 500-1.000 mg/m^2 de ciclofosfamida i.v. durante 6 meses consecutivos. También se utiliza conjuntamente con los corticoides orales, un pulso intravenoso de metilprednisolona (1.000 mg/m^2). El tratamiento de mantenimiento consistía anteriormente en infusiones adicionales de ciclofosfamida (Cytoxan) cada 3 meses durante 18 meses, lo que reducía el riesgo de disfunción renal progresiva. La ciclofosfamida presenta como efectos secundarios graves infecciones, caída del cabello, cistitis hemorrágica e insuficiencia gonadal.

Como tratamiento de inducción alternativo, en los estudios clínicos llevados a cabo en adultos y en niños, el micofenolato de mofetilo logró la misma eficacia o incluso superior para el tratamiento de inducción que la ciclofosfamida y su consideración está aumentando en los niños a una dosis de 600 mg/m^2 por dosis, dos veces al día. El tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo o azatioprina es tan eficaz como la ciclofosfamida intravenosa, pero con efectos adversos menos graves. El micofenolato de mofetilo parece ser particularmente más eficaz que la ciclofosfamida en afroamericanos. Los principales efectos secundarios del micofenolato de mofetilo son diarrea, leucopenia y teratogenicidad. La azatioprina, a una dosis única diaria de 1,5-2 mg/kg, puede usarse como fármaco ahorrador de corticoides en los pacientes con nefritis lúpica de clase I o II de la OMS.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico específico del antígeno CD20 humano, es una alternativa que ha demostrado inducir remisión en adultos y niños con nefritis lúpica proliferativa refractaria al tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores. El rituximab se utiliza cuando se demuestra resistencia al tratamiento convencional. La plasmaféresis no es eficaz en la nefritis lúpica, a menos que esta se acompañe de púrpura trombocitopénica trombótica o enfermedad asociada a anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos. Entre los tratamientos nuevos se incluye el belimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra la proteína transmembrana de tipo II que actúa sobre la supervivencia normal y la diferenciación de los linfocitos B, y que ha sido aprobado por la FDA para su uso en el LES. Su cometido en la nefritis lúpica, combinado con otros tratamientos o reemplazándolos, exige la realización de estudios adicionales.

El tratamiento óptimo para la nefritis lúpica clase V sigue siendo incierto. Por un lado, el bajo riesgo de progresión a enfermedad renal terminal cuando se compara con las formas proliferativas de nefritis lúpica ha fomentado un enfoque menos agresivo. Por otro lado, los pacientes con síndrome nefrótico no controlado debido a la nefritis lúpica clase V tienen un alto riesgo de morbilidad y pueden requerir una inmunosupresión más agresiva.

La hidroxicloroquina se prescribe en la mayoría de los pacientes con LES para las manifestaciones extrarrenales, pero parece tener un efecto beneficioso en el mantenimiento de la remisión en la nefritis lúpica. Constituye una elección razonable, dado su bajo perfil de efectos adversos. Otros tratamientos complementarios importantes para disminuir la progresión de la enfermedad renal a largo plazo son la utilización de antihipertensivos para tratar intensivamente la hipertensión, así como la administración de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina).

PRONÓSTICO

En conjunto, la supervivencia renal (definida como nefropatía crónica sin necesidad de tratamiento para una nefropatía terminal) se consigue en el 80% de los pacientes una vez transcurridos 10 años desde el diagnóstico de nefritis lúpica. Los pacientes que poseen un riesgo más elevado de progresar hacia la insuficiencia renal terminal son los que padecen nefritis lúpica proliferativa difusa o clase IV de la OMS, mala función renal en el momento de la presentación o proteinuria en rango nefrótico de forma persistente. Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor crónico, así como la posibilidad de recidiva de la enfermedad son riesgos que se deben tener presentes de por vida. Es importante la vigilancia estrecha para detectar la recidiva de la enfermedad y garantizar así un pronóstico renal favorable. Hay

que prestar una atención especial para intentar disminuir los efectos secundarios del tratamiento esteroideo crónico, como la infección, la osteoporosis, la obesidad, el retraso del crecimiento, la hipertensión y la diabetes mellitus. Los pacientes precisan asesoramiento sobre el riesgo de padecer neoplasias malignas o infertilidad, que puede estar aumentado en los que reciben una dosis acumulada >20 g de ciclofosfamida u otro tratamiento inmunosupresor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.3 Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein

Prasad Devarajan

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis sistémica idiopática mediada por inmunocomplejos asociada al depósito de IgA en las paredes de vasos sanguíneos de pequeño calibre. La terminología actual para la PHS es vasculitis por IgA. Es la vasculitis de pequeño vaso más frecuente en niños, con un pico de incidencia en la infancia temprana (4 a 6 años). El 90% de los casos se produce en niños, y aproximadamente la mitad de los casos van precedidos de una infección de las vías respiratorias superiores. Se caracteriza por la aparición de una erupción purpúrica que con frecuencia se acompaña de artritis y dolor abdominal (v. cap. 192.1). Alrededor del 50% de los pacientes con PHS desarrolla manifestaciones renales, que pueden variar desde una glomerulonefritis progresiva con hematuria microscópica asintomática hasta una glomerulonefritis progresiva grave. La nefritis de la PHS comparte una patogenia similar y una histología renal casi idéntica con la nefropatía por IgA. Aunque ambas son consideradas como entidades distintas, muchos consideran la nefritis de la PHS y la nefropatía IgA como parte del mismo espectro clínico, y la nefropatía IgA como una de las secuelas de la nefritis de la PHS.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia de la nefritis de la PHS puede estar mediada por depósitos de inmunoglobulina A (IgA) polimérica en los glomérulos. Esto es similar al mismo tipo de depósitos de IgA observados en los vasos sistémicos de pequeño calibre en la PHS, principalmente los de la piel y el intestino. Los estudios han identificado una glicosilación defectuosa de la región bisagra de IgA1 en pacientes con nefritis por PHS y nefropatía por IgA. El reconocimiento de la región bisagra expuesta de IgA1 por los autoanticuerpos que se presentan naturalmente lleva a la formación de inmunocomplejos que se depositan en el mesangio glomerular. Cualquier infección de la mucosa o antígeno alimentario puede desencadenar el aumento de la producción de IgA1 patógena. Los inmunocomplejos IgA se depositan en todo el cuerpo y activan las vías que conducen a la vasculitis necrosante. Una biopsia de piel muestra característicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA, C3 y fibrina. Los hallazgos glomerulares pueden ser indistinguibles de los de la nefropatía por IgA. Los depósitos de IgA patognomónicos se detectan mediante inmunofluorescencia, como la inmunoglobulina predominante en el mesangio glomerular. Histológicamente es posible observar una extensa variedad de lesiones glomerulares que van desde una proliferación mesangial y endocapilar leve hasta cambios necróticos y en semiluna por proliferación extracapilar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

La tétrada clásica de la nefritis de la PHS incluye una púrpura palpable, artritis o artralgia, dolor abdominal y evidencia de enfermedad renal. Estas manifestaciones pueden desarrollarse en un periodo de días a semanas y pueden variar en su orden de presentación. Cabe destacar que no todas las manifestaciones de la tétrada están presentes en todos los pacientes. Por lo general, la nefritis que acompaña a la PHS aparece tras la erupción cutánea semanas o incluso meses después de que las manifestaciones iniciales extrarrenales se hayan resuelto. La nefritis puede manifestarse al inicio de la enfermedad, pero muy pocas veces se manifiesta antes de la erupción cutánea. En aproximadamente un 50% de los casos de PHS se produce algún grado de afectación renal, más frecuentemente en niños (los mayores de 8 años presentan un riesgo 3 veces mayor de afectación renal). La mayor parte de los pacientes (80%) presentan inicialmente tan solo una afectación renal leve, principalmente hematuria microscópica aislada sin proteinuria significativa. Aproximadamente el 20% de los pacientes pueden presentar una afectación renal grave, con un cuadro agudo grave combinado nefrítico y nefrótico (hematuria, hipertensión, insuficiencia renal, proteinuria significativa y síndrome nefrótico). Los niños mayores y (los adultos) presentan un mayor riesgo de mayor gravedad en la afectación. La afectación renal leve inicial también puede progresar a una nefritis más grave a pesar de que el resto de las manifestaciones de la PHS desaparezcan. La gravedad de las manifestaciones sistémicas no está correlacionada con la de la nefritis. La mayor parte de los pacientes que desarrollan nefritis presenta anomalías urinarias al mes y casi todos tienen anomalías a los 3-6 meses del inicio de la PHS. Por consiguiente, debe efectuarse un análisis de orina semanal durante este periodo de enfermedad clínica activa y a continuación mensualmente durante 6 meses más. Si todos son normales es improbable que aparezca una nefritis. Si junto con la hematuria se detecta proteinuria, insuficiencia renal o hipertensión, está indicado remitir al paciente a un pediatra especialista en nefrología. La proteinuria significativa (proteína >1 g/día en orina o proporción de proteína en orina/creatinina >1,0), la hipertensión significativa o la creatinina sérica elevada en niños con nefritis por PHS son indicaciones para una biopsia renal.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la nefritis de la PHS es excelente en la mayoría de los pacientes. La resolución espontánea y total de la nefritis acontece de forma característica en los pacientes con manifestaciones leves al inicio (hematuria aislada con proteinuria no significativa). Sin embargo, estos pacientes pueden progresar a una afectación renal grave, incluido el desarrollo de insuficiencia renal crónica. Los pacientes con síndrome nefrótico o nefrítico agudo al inicio tienen un pronóstico reservado, en especial si en la biopsia renal se observa que presentan simultáneamente necrosis o cambios semilunares considerables. Sin tratamiento, el riesgo de enfermedad renal crónica, incluida la enfermedad renal terminal, es del 2-5% en todos los pacientes con PHS y casi del 50% en aquellos con las características clínicas e histológicas más graves.

No existen estudios clínicos aleatorizados convincentes ni guías basadas en la evidencia para el tratamiento de la nefritis de la PHS. En particular, ningún estudio ha demostrado que el uso inmediato de una pauta breve (semanas) de corticoides orales tras el inicio tenga un efecto favorable sobre el desarrollo posterior o la gravedad de la subsiguiente afectación renal. Se ha propuesto la amigdalectomía como una intervención adecuada para la nefritis de la PHS, pero parece que no tiene ningún efecto apreciable sobre las consecuencias renales. La nefritis de la PHS leve no requiere tratamiento ya que, por lo general, se resuelve de forma espontánea.

La eficacia del tratamiento de la PHS moderada o grave, que tiene bastantes más probabilidades de progresar hacia insuficiencia renal crónica, es más difícil de valorar. Algunos estudios no comparativos señalan un efecto beneficioso del tratamiento inmunosupresor intensivo (pautas prolongadas a dosis elevadas de corticoides con azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida) en los pacientes con factores pronósticos desfavorables en la biopsia renal; según los controles históricos, dichos pacientes tienen un riesgo alto de progresión a enfermedad renal crónica. En casos anecdóticos de tratamiento de pacientes de alto riesgo con plasmaféresis o rituximab se han logrado efectos beneficiosos. Es difícil equilibrar la ausencia de datos controlados con los efectos adversos notorios de los tratamientos intensivos en los pacientes con factores pronósticos renales desfavorables. El tratamiento intensivo con monitorización cuidadosa es razonable en los pacientes con la nefritis de la PHS más grave (>50% con presencia de semilunas en la biopsia). Un enfoque frecuente en niños con compromiso renal clínico grave (proteinuria en rango nefrótico, creatinina sérica elevada, hipertensión) es el uso de prednisona oral (1 mg/kg por día durante 3 meses), junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, seguido de azatioprina o micofenolato de mofetilo si persiste el compromiso clínico grave. Para los niños con manifestaciones histológicas graves (semilunas en >50% glomérulos), se puede considerar el tratamiento con pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días, seguido de una combinación de prednisona oral (durante 3 meses) y azatioprina o micofenolato de mofetilo (tratamiento prolongado). Para los niños con la histología más grave (semilunas en >75% de glomérulos) y una insuficiencia renal progresiva se pueden considerar los corticoides intravenosos más la plasmaféresis. Si se produce la progresión a una enfermedad renal en fase terminal, el tratamiento de elección es el trasplante renal. El depósito de IgA en el riñón trasplantado es frecuente, pero la mayoría de los casos son subclínicos y la supervivencia general del injerto es similar a la de otros receptores de trasplantes renales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.4 Enfermedad de Goodpasture

Prasad Devarajan

La enfermedad de Goodpasture es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva y niveles elevados de anticuerpos anti-membrana basal glomerular. La enfermedad se debe a la agresión de estos órganos por anticuerpos dirigidos contra epítopos específicos del colágeno tipo IV de la membrana basal alveolar en el pulmón y de la membrana basal glomerular (MBG) en el riñón. Un cambio conformacional adquirido en el dominio no colágeno 1 de la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV conduce a la producción de autoanticuerpos patológicos. La alta afinidad de estos anticuerpos por la MBG produce la característica enfermedad renal rápidamente progresiva. La infusión de anticuerpos anti-MBG humanos en animales reproduce la glomerulonefritis rápidamente agresiva, confirmando la alta patogenicidad de estos anticuerpos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la biopsia renal de la mayoría de los pacientes se observa glomerulonefritis con semilunas. La microscopia de inmunofluorescencia revela un depósito lineal continuo patognomónico de inmunoglobulina G a lo largo de la MBG (fig. 538.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Goodpasture es infrecuente en la infancia. Los pacientes suelen presentarse con hemoptisis secundaria a hemorragia pulmonar, que puede ser mortal. Las manifestaciones renales simultáneas incluyen una glomerulonefritis aguda con hematuria, sedimento urinario nefrítico con cilindros celulares, proteinuria e hipertensión, que habitualmente progresa con rapidez. La insuficiencia renal suele desarrollarse al cabo de varios días o semanas de la manifestación clínica de la enfermedad. Aunque puede haber fiebre, suelen estar ausentes otras manifestaciones sistémicas como el malestar o la artralgia; su presencia debe hacer sospechar que se trata de una vasculitis sistémica. *De forma menos frecuente, los pacientes presentan una nefritis anti-MBG que se manifiesta como una glomerulonefritis rápidamente progresiva aislada sin hemorragia pulmonar.* Prácticamente en todos los casos existen anticuerpos séricos anti-MBG en el suero y/o en el riñón, y niveles séricos de C3 normales. Los valores de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) pueden estar elevados en el 10-40% de los pacientes, junto con el de anticuerpos anti-MBG; estos pacientes doblemente positivos para estos autoanticuerpos presentan manifestaciones iniciales más graves. En general, los títulos de anticuerpos anti-MBG están correlacionados con la gravedad de la afectación renal. Sin embargo, se debe realizar una biopsia renal (a menos que esté contraindicada), ya que la precisión de la serología anti-MBG es variable y la biopsia renal proporciona información histológica adicional que puede guiar el tratamiento.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece ante la presencia de un cuadro clínico de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis aguda, presencia de anticuerpos séricos contra la MBG (anti colágeno tipo IV en MBG) y hallazgos característicos en la biopsia renal. Es importante descartar otras enfermedades que pueden originar un **síndrome pulmonar-renal,** como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, la embolia pulmonar asociada a síndrome nefrótico y la vasculitis asociada a ANCA (como la granulomatosis con poliangitis o la poliangitis microscópica. Estas enfermedades se excluyen ante la ausencia de otros síntomas característicos, la biopsia renal y los estudios serológicos para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN y anti citoplasma de neutrófilo (ANCA).

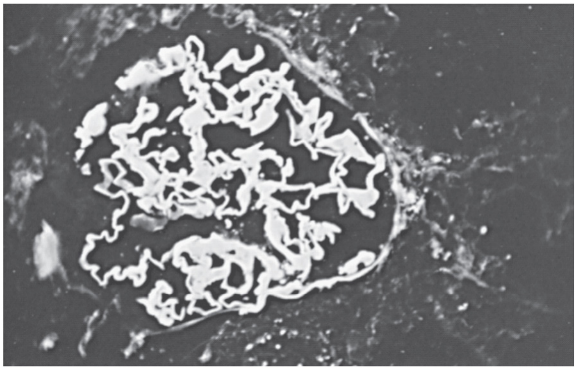

Fig. 538.1 Imagen con microscopia de inmunofluorescencia que demuestra el patrón de tinción lineal continua de inmunoglobulina G en la membrana basal glomerular en la enfermedad de Goodpasture (×250).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la enfermedad de Goodpasture sin tratamiento es desfavorable. El tratamiento debe iniciarse de manera urgente tan pronto como se sospeche el diagnóstico. La instauración precoz de plasmaféresis, dosis altas intravenosas de metilprednisolona y ciclofosfamida a menudo induce la remisión y mejora la supervivencia. El tratamiento inicial con plasmaféresis elimina los anticuerpos anti-MBG circulantes, y la inmunosupresión inicial con corticoides y ciclofosfamida inhibe la producción continua de anticuerpos. El rituximab puede utilizarse como sustituto en los casos en que se produzca toxicidad por ciclofosfamida. El tratamiento inicial está guiado por la respuesta clínica y los títulos seriados de anticuerpos anti-MGB. Los estudios retrospectivos de cohortes sugieren que, si esta combinación de tratamientos se inicia de manera precoz, la mayoría de los pacientes tendrán un buen resultado renal. Sin embargo, una presentación inicial con oligoanuria, una alta proporción de semilunas o insuficiencia renal que requiera diálisis predice un empeoramiento de las tasas de supervivencia renal y de los pacientes. Después de la inducción de la remisión se continúa el tratamiento de mantenimiento con dosis menores de prednisona y azatioprina (o micofenolato de mofetilo) durante 6-9 meses. Sin embargo, los pacientes que sobreviven a la hemorragia pulmonar aguda y a la glomerulonefritis rápidamente progresiva pueden aún progresar a insuficiencia renal terminal a pesar del tratamiento inmunosupresor en curso. Para los pacientes que progresan, el trasplante de riñón es el tratamiento de elección. La recaída y la enfermedad recurrente después del trasplante renal son poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.5 Síndrome hemolítico-urémico

Prasad Devarajan

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda extrahospitalaria en los niños pequeños. Es la forma más frecuente de **microangiopatía trombótica** (MAT) en niños. Como el resto de MAT, el SHU se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. El SHU tiene síntomas en común con la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (v. cap. 511.5). La etiología y la fisiopatología de las formas de SHU más frecuentes definen con claridad el SHU típico de la infancia como una entidad independiente de la PTT idiopática.

ETIOLOGÍA

Las distintas etiologías del SHU y otras microangiopatías trombóticas relacionadas permiten clasificarlo en inducido por infecciones, genético, inducido por fármacos y SHU asociado a enfermedades sistémicas, caracterizado por lesión microvascular (v. tabla 538.1). La forma más frecuente de SHU se debe a *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), causante de una enteritis aguda prodrómica habitualmente denominada SHU-STEC o **SHU asociado a diarrea.** En el subcontinente asiático y el sur de África, la causa es la toxina de la *Shigella dysenteriae* tipo I, mientras que en los países occidentales es con frecuencia *E. coli* productor de verotoxina o de una toxina parecida a Shiga. El SHU-STEC representa alrededor del 90% de todos los casos de SHU en la infancia.

Existen varios serotipos de *E. coli* productores de verotoxina; el más frecuente en Europa y América es el serotipo O157:H7. Una epidemia a gran escala de SHU en Europa fue causada por el serotipo O104:H4. El reservorio de *E. coli* productor de verotoxina es el aparato intestinal de los animales domésticos, por lo general, las vacas. La enfermedad se transmite habitualmente por consumo de carne medio cruda, leche no pasteurizada (cruda) o sidra. Los brotes epidémicos suelen producirse tras la ingesta de hamburguesas contaminadas medio crudas o de otros alimentos con contaminación cruzada preparados sobre tablas de cortar sin lavar en los restaurantes de comida rápida. También se han descrito brotes asociados al suministro de agua municipal, granjas escuela, el baño en piscinas, estanques o lagos contaminados, así como tras el consumo de queso, lechuga o

Tabla 538.2 Clasificación actual de los síndromes hemolíticos-urémicos y microangiopatías trombóticas

SHU ASOCIADO A DIARREA • STEC (*Escherichia coli* O157:H7) • STEC (*E. coli* 0121 y 0104:H4) • No-STEC (*Shigella dysenteriae* tipo 1)
SHU SECUNDARIO A INFECCIONES SISTÉMICAS • Neuraminidasa *(Streptococcus pneumoniae)* • Virus de la inmunodeficiencia humana • Gripe • Virus del herpes humano 6 • Parvovirus B19 • Malaria
SHU ATÍPICO DEBIDO A DESREGULACIÓN DEL COMPLEMENTO • Deficiencia de factor H (mutaciones, autoanticuerpos) • Deficiencia de factor I (mutaciones) • Factor B (mutaciones con ganancia de función) • Deficiencia de cofactor de membrana (MCP) (mutaciones) • Deficiencia de C3 (mutaciones, autoanticuerpos) • Deficiencia de trombomodulina (mutaciones) • Anticuerpo anti complemento del factor H • Desconocido
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA • Deficiencia hereditaria de ADAMTS13 (mutaciones) • Deficiencia adquirida de ADAMTS13 (mediada por anticuerpos) • Asociado al embarazo • Deficiencia de vitamina B12
INDUCIDO POR FÁRMACOS • Ciclosporina • Tacrolimús • Mitramicina • Quinina • Cocaína • Tratamiento con anti factor de crecimiento endotelial vascular
ASOCIADO A ENFERMEDADES SISTÉMICAS • Lupus eritematoso sistémico • Nefropatías coexistentes • Hipertensión maligna • Neoplasias • Defecto de cobalamina C • Mutación de diacilglicerol cinasa
ASOCIADO A TRASPLANTE • Trasplante de células madre • Trasplante de médula ósea • Renal • Corazón • Intestinal

espinacas crudas contaminadas con toxina (STEC). Con menos frecuencia, el SHU se transmite por contacto de persona a persona en las familias o guarderías. Una infección distinta, aunque infrecuente, que desencadena un SHU es la relacionada con *Streptococcus pneumoniae* productor de neuraminidasa. El SHU, a menudo grave, aparece durante la infección aguda por este microorganismo y se manifiesta de forma típica como neumonía con enfisema. Los pacientes con infección por VIH sin tratamiento o con infección por virus de la gripe también pueden presentar una microangiopatía trombótica similar al SHU o la PTT.

Las formas genéticas del SHU (atípica, no diarreica) son la segunda categoría principal de esta enfermedad (tabla 538.2). Las deficiencias hereditarias de la proteasa de escisión del factor de Von Willebrand (ADAMTS 13) o de los factores H, I o B del complemento pueden producir un SHU. En aproximadamente el 50% de los casos familiares trasmitidos con un patrón autosómico dominante o recesivo clásico mendeliano no se ha identificado un defecto genético específico. Algunos de ellos pueden deberse a mutaciones de la cobalamina C. La mayoría de las formas genéticas carece de un cuadro de diarrea previo. Las formas genéticas del SHU pueden ser indolentes o no remitir una vez que se han manifestado, o pueden presentar un patrón de recaída precipitado por una enfermedad infecciosa. Esta última característica explica probablemente la asociación de muchos patógenos infecciosos con el SHU, especialmente en artículos publicados antes de conocer la fisiopatología específica de *E. coli* productor de verotoxina y del neumococo productor de neuraminidasa en la producción del SHU.

El SHU puede superponerse a cualquier enfermedad asociada a lesión microvascular, como hipertensión maligna, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. También puede ocurrir tras el trasplante de órgano sólido o de médula ósea y desencadenarse por el uso de inhibidores de calcineurina, ciclosporina y tacrolimús en este contexto. Otros medicamentos pueden inducir también el SHU (v. tabla 538.2).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia renal se realiza solo de forma excepcional porque el diagnóstico de SHU se basa en criterios clínicos. Los riesgos de la biopsia son importantes durante la fase activa de la enfermedad. Los cambios glomerulares tempranos comprenden el engrosamiento de las paredes de los capilares debido a la tumefacción de las células endoteliales o a la acumulación de material fibrilar entre las células endoteliales y la membrana basal subyacente, lo que causa estrechamiento de la luz de los capilares. En los capilares glomerulares se observan habitualmente trombos de fibrina-plaquetas. Los trombos también se observan en las arteriolas aferentes y las arterias pequeñas con necrosis fibrinoide de la pared arterial que conduce a necrosis de la cortical renal debida a oclusión vascular. Los hallazgos tardíos son esclerosis y obsolescencia glomerulares, secundarias a afectación glomerular directa grave o a isquemia glomerular por afectación arteriolar.

PATOGENIA

La lesión microvascular con daño de las células endoteliales es típica de todas las formas de MAT, incluyendo el SHU. En la forma frecuente de SHU asociado a diarrea, los microorganismos enteropáticos producen toxina shiga o verotoxina tipo shiga, muy similar. Estas toxinas se absorben fácilmente a través la mucosa colónica en la circulación sistémica, se unen a las células endoteliales en el glomérulo y en otros lugares y lesionan de forma directa la célula endotelial. La toxina también puede activar directamente la agregación plaquetaria. La lesión mecánica de los hematíes que pasan a través de la microvasculatura trombótica produce una anemia no inmune grave con una prueba de Coombs directa negativa. En el SHU asociado a neumococo, la neuraminidasa escinde el ácido siálico en las membranas de las células endoteliales, los hematíes y las plaquetas para poner al descubierto el antígeno críptico Thomsen-Friedenreich (T) subyacente. Los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) endógenos reconocen y reaccionan con el antígeno T para desencadenar hemólisis y anemia con una prueba de Coombs directa positiva.

Las formas familiares recesiva y dominante del SHU, y los déficits hereditarios de ADAMTS 13 y de reguladores de la cascada del complemento predisponen probablemente a los pacientes a desarrollar un SHU, pero en sí mismas no causan la enfermedad, ya que en estos pacientes es posible que el SHU no aparezca hasta el final de la infancia o incluso en la edad adulta. En estos casos, el SHU suele activarse por un episodio desencadenante, como una enfermedad infecciosa. La ausencia de ADAMTS 13 reduce la escisión del factor de Von Willebrand multimérico, lo que incrementa la agregación plaquetaria. El factor H desempeña una función relevante en la regulación del complemento, sobre todo frenando la amplificación y propagación de la activación del complemento. En lugar de resolverse como sucede habitualmente, la lesión endotelial leve puede evolucionar a una microangiopatía agresiva debido a las deficiencias hereditarias de estos factores.

En las formas de SHU, la lesión endotelial arteriolar y capilar en el riñón conduce a una trombosis localizada, en especial en el glomérulo, que origina un descenso directo de la filtración glomerular. La agregación plaquetaria progresiva en las zonas de lesión microvascular da lugar a una trombocitopenia de consumo. La anemia hemolítica microangiopática es consecuencia de la lesión mecánica de los hematíes a su paso por la microvasculatura dañada y trombótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHU (asociado a diarrea) es más frecuente en niños preescolares y en edad escolar aunque puede aparecer en la adolescencia y en los adultos. El SHU producido por *E. coli* productor de exotoxina se presenta 5-7 días después del inicio de una gastroenteritis con fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los pródromos intestinales pueden ser graves y precisar ingreso hospitalario o ser relativamente leves y considerarse triviales. La diarrea con frecuencia es sanguinolenta, aunque no siempre. Tras la enfermedad prodrómica, la instauración brusca de palidez, debilidad y letargo anuncia el inicio del SHU

y refleja el desarrollo de la anemia hemolítica microangiopática. La oliguria puede comenzar en las primeras fases de la enfermedad, pero puede quedar enmascarada por una diarrea mantenida, ya que la enteritis prodrómica se suele solapar al inicio del SHU, sobre todo después de la ingestión de grandes cantidades de toxinas. Por tanto, los pacientes pueden presentar un SHU con deshidratación o con sobrecarga de volumen considerables, dependiendo de si predomina la enteritis o la insuficiencia renal por SHU y del volumen de líquidos administrados.

Los pacientes con SHU asociado a neumococo suelen padecer neumonía, empiema y bacteriemia cuando desarrollan el SHU. El inicio puede ser insidioso en pacientes con formas genéticas de SHU o con SHU desencadenado por diferentes enfermedades, como gastroenteritis o infecciones de las vías respiratorias leves inespecíficas.

El SHU puede ser relativamente leve o progresar a enfermedad multisistémica grave e incluso mortal. La leucocitosis, la enteritis prodrómica grave, la hiponatremia y el uso de antibióticos indica una evolución grave, si bien no existen síntomas de presentación fiables capaces de predecir la gravedad del SHU en todos los pacientes. Los pacientes con SHU con afección leve al inicio pueden manifestar con rapidez complicaciones multisistémicas graves que amenazan la vida. La insuficiencia renal puede ser leve, pero también puede evolucionar con rapidez a insuficiencia renal anúrica u oligúrica grave. La insuficiencia renal que progresa con rapidez combinada con hemólisis grave puede provocar hiperpotasemia potencialmente mortal. La lesión renal aguda grave que requiere diálisis se desarrolla en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU-STEC. La duración de la necesidad de diálisis es por lo general de aproximadamente 2 semanas. La sobrecarga de volumen, la hipertensión y la anemia grave pueden aparecer de forma temprana antes del inicio, y juntas pueden precipitar la insuficiencia cardiaca. La afectación cardiaca directa es infrecuente, pero la pericarditis, la disfunción miocárdica o la arritmia pueden ocurrir sin síntomas predisponentes de hipertensión, sobrecarga de volumen o anomalías electrolíticas.

La mayoría de los pacientes con SHU tiene algún tipo de afectación del sistema nervioso central (SNC). La mayoría presenta manifestaciones leves con irritabilidad, letargo y síntomas inespecíficos de encefalopatía relevantes. La afectación grave del SNC se produce en ≤20% de los casos. Las convulsiones y la encefalopatía significativa son las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con afectación grave del SNC y se deben a la isquemia focal secundaria a la trombosis microvascular en el SNC. También se han observado pequeños infartos en el ganglio basal y en la corteza cerebral, pero los accidentes cerebrovasculares extensos y las hemorragias intracraneales son infrecuentes. La hipertensión puede producir encefalopatía y crisis comiciales. Las complicaciones intestinales pueden ser diversas: colitis inflamatoria grave, enteritis isquémica, perforación intestinal, invaginación y pancreatitis. Los pacientes pueden presentar petequias, pero la hemorragia relevante o grave es infrecuente a pesar de la cifra de plaquetas baja.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en la presencia de anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos, trombocitopenia y algún grado de afectación renal. La anemia, que al inicio es leve, progresa rápidamente. La trombocitopenia es un hallazgo constante en la fase aguda, con una cifra de plaquetas de 20.000-100.000/mm^3 habitualmente. Los tiempos de tromboplastina y protrombina parcial suelen ser normales. La prueba de Coombs es negativa, excepto en el SHU inducido por neumococo, en el que suele ser positiva. La leucocitosis está presente y es notable. El análisis de orina muestra típicamente hematuria microscópica y escasa proteinuria. La insuficiencia renal puede variar de una elevación moderada de la urea y la creatinina séricas a una insuficiencia renal aguda anúrica.

La etiología del SHU es a menudo clara ante la presencia de una diarrea o de una infección neumocócica previa. La presencia o ausencia de microorganismos enteropáticos productores de toxinas en el coprocultivo solo desempeña un pequeño papel en el diagnóstico del SHU-STEC asociado a diarrea. Solo una pequeña proporción de pacientes infectados por estos microorganismos desarrolla un SHU y el microorganismo que origina el SHU puede eliminarse con rapidez. Por tanto, el coprocultivo con frecuencia es negativo en los pacientes con SHU asociado a diarrea. Si no existen antecedentes de síntomas previos de diarrea o de infección neumocócica, entonces se deben considerar las formas genéticas, ya que estos pacientes están en riesgo de sufrir una recidiva con pronóstico grave y pueden precisar tratamientos diferentes. Es importante tener en cuenta y descartar otras causas de insuficiencia renal aguda asociada a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, como el lupus eritematoso sistémico, la hipertensión maligna y la trombosis de la vena renal bilateral. La biopsia renal solo está indicada en muy pocos casos.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la mayoría de los centros hospitalarios de referencia, el pronóstico agudo, con tratamiento sintomático, del SHU asociado a diarrea tiene una mortalidad <5%. La mitad de los pacientes precisa diálisis durante la fase aguda de la enfermedad. La recuperación del recuento normal de plaquetas suele producirse en primer lugar, seguida de la recuperación renal unos 5 días después y, por último, la resolución de la anemia. La mayor parte recupera completamente la función renal, aunque un 5% de los pacientes que sobreviven dependerá de diálisis, y hasta un 30% sufrirá algún grado de insuficiencia renal crónica. El pronóstico del SHU que no está asociado a diarrea es más grave. El SHU asociado a neumococo aumenta la morbilidad del paciente (>80% requiere diálisis), con una tasa de mortalidad del 20%. Las formas genéticas familiares de SHU pueden ser enfermedades con un curso progresivo insidioso o recidivante y tener un pronóstico desfavorable. En algunas de estas formas genéticas, identificar déficits de factores específicos permite instaurar tratamientos restitutivos concretos que mejoran el pronóstico.

Las medidas primarias que han mejorado considerablemente el pronóstico agudo en el SHU son el reconocimiento temprano de la enfermedad, la vigilancia de las complicaciones potenciales y el tratamiento de soporte meticuloso. Las medidas de soporte comprenden el tratamiento apropiado de los líquidos y electrolitos, como la corrección del déficit de volumen, el control de la hipertensión y la instauración temprana de la diálisis si el paciente presenta anuria u oliguria considerables, sobre todo con hiperpotasemia. La expansión del volumen intravenoso en las fases iniciales antes de que aparezca la oliguria o anuria puede tener efectos renales protectores en el SHU asociado a diarrea. Por lo general, es necesaria la transfusión de hematíes hasta que la fase activa de la enfermedad se resuelve porque la hemólisis puede ser rápida y recurrente. En el SHU asociado a neumococo se recomienda lavar todos los hematíes administrados antes de la transfusión para eliminar el plasma residual antes de ser transfundidos porque la IgM endógena dirigida contra el antígeno T descubierto puede estar implicada en la patogenia. Por lo general, no se administran plaquetas, independientemente de la cifra de plaquetas, a los pacientes con SHU porque se consumen casi de forma inmediata debido a la activa coagulación y teóricamente pueden empeorar la evolución clínica. A pesar del bajo recuento plaquetario, es muy infrecuente que estos pacientes con SHU sufran hemorragias graves.

No existen pruebas de que los tratamientos dirigidos a detener el proceso de la enfermedad de la forma más frecuente de SHU-STEC asociado a diarrea proporcionen un efecto beneficioso, y algunos pueden ser dañinos. Se ha intentado el uso de anticoagulantes, antiagregantes antiplaquetarios, terapia fibrinolítica, tratamiento con plasma, inmunoglobulinas y antibióticos. El tratamiento anticoagulante, antiplaquetario y la terapia fibrinolítica están específicamente contraindicados porque aumentan el riesgo de hemorragia grave. La antibioterapia para eliminar el microorganismo productor de toxina no se recomienda porque puede provocar un aumento de la liberación de toxina que exacerba potencialmente la enfermedad. El tratamiento temprano de todas las infecciones neumocócicas subyacentes es importante. La experiencia europea con *E. coli* O104:H4 en adultos que fueron tratados con azitromicina demostró una eliminación más rápida del microorganismo. Además, las pruebas in vitro sugieren que el meropenem, la rifaximina y la azitromicina disminuyen la liberación y la expresión de la toxina Shiga. No obstante, en niños con SHU asociado a *E. coli* O157:H7, los antibióticos están todavía contraindicados.

Se ha propuesto la infusión de plasma o la plasmaféresis en los pacientes que sufren manifestaciones graves de SHU, principalmente afectación grave del SNC. No existen datos controlados que demuestren la eficacia de esta medida, y está específicamente contraindicada en aquellos con SHU asociado a neumococos, ya que podría exacerbar la enfermedad. El uso de plasma en el SHU-STEC fue una de las estrategias más importantes durante uno de los brotes de mayor tamaño publicados de SHU-STEC, que ocurrió en Europa en 2011. Este brote se debió a un serotipo infrecuente (O104:H4) que presentaba unos factores de virulencia singulares. Aunque inicialmente se creía que causaba una enfermedad más grave, difería epidemiológicamente de otros serotipos de SHU-STEC al afectar fundamentalmente a adultos sanos, en lugar del patrón habitual de afectación a niños y ancianos. El tratamiento en este brote epidémico consistió en plasmaféresis en la mayoría de los adultos, así como en el uso de eculizumab.

El eculizumab es un anticuerpo anti-C5 que inhibe la activación del complemento, una vía que contribuye a la enfermedad activa en algunas formas de SHU familiar atípico; esta vía puede contribuir también al proceso del SHU-STEC. El eculizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento del SHU atípico. Dado el riesgo de enfermedad meningocócica en pacientes con defectos en componentes del complemento terminales,

está recomendado administrar la vacuna meningocócica antes de administrar eculizumab (si el paciente no ha sido inmunizado previamente). Aunque en los primeros artículos se sugería que el eculizumab aportaba beneficios a los pacientes con SHU asociado a diarrea, un análisis sistemático posterior no demostró ningún beneficio con la plasmaféresis o con el eculizumab.

La terapia con plasma puede tener un efecto beneficioso considerable en los pacientes con déficit de ADAMTS 13 o del factor H. También debe considerarse en los pacientes con otras formas genéticas de SHU, como los SHU familiares no definidos (recesivos o dominantes) o los SHU esporádicos pero recurrentes. A diferencia de su uso en el SHU-STEC, el eculizumab puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del SHU atípico, incluido el SHU que aparece después del trasplante renal. Aún está por determinar si debe combinarse con plasma o si debe usarse como tratamiento fundamental del SHU atípico.

La mayoría de los pacientes con formas de SHU asociado a diarrea se recuperan por completo con un riesgo de secuelas pequeño a largo plazo. Sin embargo, es necesario efectuar un seguimiento intensivo de los pacientes con hipertensión, cualquier grado de insuficiencia renal o anomalías residuales persistentes en orina un año después de un episodio de SHU con diarrea (sobre todo proteinuria). Es improbable que los pacientes que se recuperan completamente, sin anomalías residuales persistentes un año después en la orina, manifiesten secuelas a largo plazo. Deben garantizarse exámenes anuales en atención primaria en estos pacientes porque algunos estudios señalan la presencia de secuelas tardías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.6 Nefropatía tóxica

Prasad Devarajan

La disfunción renal se debe a menudo a la exposición accidental o intencionada a cierto número de agentes diagnósticos, biológicos o terapéuticos que son nefrotoxinas potenciales o reales. Entre los agentes diagnósticos, la **nefropatía inducida por contraste** es una forma frecuente y generalmente reversible de lesión renal aguda que se produce por la administración de medios de radiocontraste en individuos predispuestos. Los agentes de contraste radiológicos yodados son, por lo general, bien tolerados por la mayoría de los pacientes sin consecuencias adversas significativas. Su uso en los pacientes con hipovolemia o con una enfermedad renal crónica subyacente conlleva un riesgo importante de lesión renal aguda con morbilidad y mortalidad importantes. Los agentes de contraste pueden producir vasoconstricción renal, así como lesión directa de las células tubulares. La nefropatía inducida por contraste generalmente se manifiesta como un incremento en la creatinina sérica 1-2 días después de la exposición; la mayoría de los pacientes no presentan oliguria. En la mayoría de los casos, la creatinina sérica se normaliza en los 3-7 días siguientes y el tratamiento es de soporte.

Las nefrotoxinas biológicas abarcan la exposición a venenos de insectos, reptiles, anfibios y una gran variedad de animales marinos. Desafortunadamente, las formas más frecuentes de nefropatía tóxica en niños debidas a la exposición intencionada a fármacos representan cerca del 20% de los episodios de lesión renal aguda en niños y adolescentes. La edad, las patologías subyacentes, los factores genéticos, las dosis de exposición y el uso simultáneo de otros fármacos influyen en la probabilidad de presentar una lesión renal aguda. Un escenario frecuente es el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en niños febriles con deshidratación concomitante. En esta situación, los AINE pueden inhibir la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales, lo que lleva a una disminución de la perfusión renal y a una lesión renal aguda.

En la tabla 538.3 se enumeran los agentes que habitualmente producen lesión renal aguda y algunas de sus manifestaciones clínicas. Los mecanismos de lesión suelen ayudar a explicar la presentación clínica. Sin embargo, la exposición a tóxicos múltiples en pacientes con una historia clínica compleja suele limitar la posibilidad de establecer una causa y un efecto claros. Por ejemplo, la disminución de la diuresis puede ser el síntoma característico de la obstrucción tubular provocada por fármacos como el metotrexato o por otros que producen necrosis tubular aguda, como la anfotericina B o la pentamidina. Por otra parte, la diabetes insípida nefrogénica puede ser la manifestación clínica principal en el caso de fármacos que producen nefritis intersticial, como el litio o el cisplatino. La nefrotoxicidad suele ser reversible si el agente nocivo se elimina con rapidez.

Tabla 538.3 Síndromes renales producidos por nefrotoxinas

SÍNDROME NEFRÓTICO Antiinflamatorios no esteroideos Compuestos mercuriales Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Interferón Penicilamina Sales de oro	UROPATÍA OBSTRUCTIVA Aciclovir Etilenglicol Inhibidores de proteasa Metotrexato Metoxiflurano Sulfonamidas
DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA Anfotericina B Cisplatino Colchicina Demeclociclina Litio Metoxiflurano Propoxifeno Vinblastina	SÍNDROME DE FANCONI Aminoglucósidos Cisplatino Hierbas chinas (aristolochic) Ifosfamida Lysol Metales pesados (cadmio, plomo, mercurio y uranio) Tetraciclina caducada
VASCULITIS RENAL Hidralazina Isoniazida Otros fármacos causantes de reacciones de hipersensibilidad Penicilinas Propiltiouracilo Sulfonamidas	ACIDOSIS TUBULAR RENAL Anfotericina B Litio Plomo Tolueno
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Anticonceptivos orales Ciclosporina A Mitomicina C	NEFRITIS INTERSTICIAL Agentes de contraste radiológico Amidopirina Antiinflamatorios no esteroideos Cefalosporinas Ciclosporina Cimetidina Cisplatino Cobre Colistina Estreptomicina Etilenglicol Fenacetina Fenilbutazona Foscarnet Gentamicina Hierro Indometacina Interferón α Kanamicina Litio Manitol Mitomicina C Neomicina P-aminosalicilato Penicilinas (en especial la meticilina) Pentamidina Polimixina B Rifampicina Sales de mercurio Sales de oro Salicilatos Setas venenosas Sulfonamidas Tacrolimús Tetracloroetileno Tetracloruro de carbono Trimetoprima-sulfametoxazol
NEFROLITIASIS O NEFROCALCINOSIS Alopurinol Bumetanida Etilenglicol Furosemida Melamina Metoxiflurano Topiramato Vitamina D	
LESIÓN RENAL AGUDA Aciclovir Agentes de contraste radiológico Aminoglucósidos Anfotericina B Antiinflamatorios no esteroideos Ciclosporina Cisplatino Etilenglicol Halotano Ifosfamida Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Litio Metales pesados Metoxiflurano Paracetamol Tacrolimús Toxinas biológicas (serpiente, araña, abeja, avispa) Vancomicina	

Los fármacos potencialmente nefrotóxicos, pero clínicamente necesarios deben utilizarse con precaución. Siempre hay que tener presente la necesidad de prescripción, la posología y determinar las concentraciones del fármaco o la información farmacogenómica. La precaución es especialmente importante en los pacientes con trastornos complejos, como enfermedad renal previa, cardiopatía, diabetes o cirugías complicadas. Cuando sea posible deben considerarse otras modalidades de tratamiento farmacológico. En algunos pacientes, los estudios de imagen, como la ecografía, la gammagrafía o la RM son preferibles a los estudios con contraste. Por otra parte, la expansión adecuada de volumen con o sin la administración de *N*-acetilcisteína puede ofrecer renoprotección cuando los estudios radiológicos con contrastes yodados son imprescindibles. Los fármacos sin efectos conocidos sobre el riñón generalmente pueden sustituir a otros con efectos nefrotóxicos conocidos con igual eficacia clínica. En todos los casos, el uso simultáneo de fármacos con efectos nefrotóxicos debe evitarse siempre que sea posible. El uso de agentes nefrotóxicos representa uno de los pocos factores de riesgo modificables para la lesión renal aguda, y actualmente se dispone de nuevos y prometedores biomarcadores para la detección precoz y la modificación de las lesiones nefrotóxicas. El uso de la historia clínica electrónica para la vigilancia sistemática de la exposición a los medicamentos nefrotóxicos y la lesión renal aguda también puede conducir a reducciones significativas de la lesión renal evitable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.7 Necrosis cortical

Prasad Devarajan

CONTEXTO

La necrosis cortical es una causa infrecuente de lesión renal aguda grave. Esta enfermedad se debe a una lesión isquémica extensa de la corteza renal. La necrosis isquémica se debe a una marcada disminución de la perfusión de la arteria renal como resultado de un espasmo vascular, lesión microvascular o coagulación intravascular. La necrosis cortical es frecuentemente bilateral y extensa, aunque también se han descrito formas focales y parcheadas. La médula, la corteza yuxtaglomerular y un delgado borde de la corteza subcapsular no se ven afectados. Se presenta con más frecuencia en neonatos y en adolescentes en edad fértil.

ETIOLOGÍA

En los recién nacidos, la necrosis cortical se debe generalmente al daño hipóxico o isquémico producido por asfixia perinatal, desprendimiento de placenta o transfusión intergemelar o maternofetal. También se puede producir tras una trombosis vascular renal o en el contexto de una enfermedad cardiaca congénita grave. Tras el periodo neonatal, las causas más frecuentes de necrosis cortical en los niños son el shock séptico o un síndrome hemolítico-urémico grave. En adolescentes y mujeres, la necrosis cortical se asocia a complicaciones obstétricas, como muerte fetal intrauterina, desprendimiento de placenta, aborto séptico o embolia de líquido amniótico.

Otras causas menos frecuentes de necrosis cortical son las quemaduras extensas, las mordeduras de serpiente, la endocarditis infecciosa y los fármacos (antiinflamatorios no esteroideos). También se han publicado casos de necrosis cortical renal aguda en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado al lupus eritematoso diseminado.

PATOGENIA

El presunto factor desencadenante en muchos casos es el vasoespasmo intenso de los pequeños vasos. Cuando se prolonga, conduce a la necrosis y trombosis de las arteriolas y glomérulos distales, con la consiguiente necrosis cortical. En el síndrome hemolítico urémico y en el aborto séptico, el daño endotelial mediado por endotoxinas contribuye a empeorar la trombosis vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La necrosis cortical se manifiesta como lesión renal aguda grave en pacientes con cualquiera de los factores predisponentes expuestos con anterioridad. La diuresis se encuentra disminuida y se puede observar hematuria macroscópica y/o microscópica. Con frecuencia, los pacientes desarrollan hipertensión arterial y pueden presentar trombocitopenia como consecuencia del daño microvascular renal.

PRUEBAS RADIOLÓGICAS Y COMPLEMENTARIAS

Los resultados analíticos son compatibles con la lesión renal aguda: nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina elevados, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes. La analítica de orina revela hematuria con cilindros granulosos o eritrocitarios y proteinuria.

La ecografía mediante estudio de flujo por Doppler muestra una disminución de la perfusión de ambos riñones. Los riñones se agrandan en las etapas iniciales, pero el tejido cortical se reduce en las etapas posteriores. Las finas calcificaciones corticales (líneas de tranvía) son un signo distintivo radiológico, pero se desarrollan solo 4-5 semanas después de la lesión inicial.

En la gammagrafía renal con radioisótopos se observa descenso de la captación con función renal retrasada o ausente. La gammagrafía renal es la técnica de imagen de elección si la TC con contraste no está disponible o está contraindicada.

TRATAMIENTO

Las piedras angulares del tratamiento de la necrosis cortical renal son restablecer la estabilidad hemodinámica, realizar una diálisis temprana y tratar la causa subyacente. La mayoría de los casos de necrosis cortical renal requieren un tratamiento inicial en un entorno de cuidados intensivos. Siempre que sea posible, es importante tratar la causa subyacente de la necrosis cortical aguda. El tratamiento implica el tratamiento médico de la insuficiencia renal aguda así como la instauración de diálisis cuando sea necesario. El tratamiento sintomático consiste en la reposición de volumen, la corrección de la asfixia y el tratamiento de la sepsis.

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes son la extensión de la necrosis, la duración de la oligoanuria y la gravedad de las condiciones generales asociadas. La tasa de mortalidad de la necrosis cortical renal sin tratamiento es alta, superando el 50%. La iniciación precoz de la diálisis disminuye significativamente la tasa de mortalidad. La mayor parte de los pacientes requiere diálisis durante periodos de tiempo variables pero extensos. El 20-40% de los pacientes logra una recuperación parcial a largo plazo de la función renal, según el volumen de corteza preservado. Todos los pacientes necesitan un seguimiento continuado de insuficiencia renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

538.8 Coagulopatías y trombocitopenia

Prasad Devarajan

Los trastornos hereditarios o adquiridos de la coagulación (hemofilia, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia) pueden dar lugar a hematuria macroscópica o microscópica. Sin embargo, en estos casos, la hematuria no suele ser el signo de presentación, sino que es posterior a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad (v. caps. 502 a 511).

Capítulo 539

Enfermedad tubulointersticial asociada a hematuria

Prasad Devarajan

La hematuria, macroscópica o microscópica, puede estar asociada a varios trastornos de los túbulos renales y del intersticio (pielonefritis, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar, necrosis tubular aguda). Sin embargo, excepto en la necrosis papilar, la hematuria no suele ser la forma de presentación o un factor importante que afecte al manejo o a la evolución clínica (v. caps. 539.2 a 539.4)

539.1 Pielonefritis

Ver el capítulo 553, infecciones del tracto urinario.

539.2 Nefritis tubulointersticial

Prasad Devarajan

Nefritis tubulointersticial (NTI o nefritis intersticial) es el término que se aplica a un conjunto de trastornos caracterizados por la inflamación y el daño al tejido tubulointersticial, que respetan de forma relativa los glomérulos y los vasos sanguíneos. Existen formas primarias que pueden ser agudas o crónicas. La NTI aguda se caracteriza por una respuesta inflamatoria linfocítica aguda extensa y una rápida disminución de la función renal. La NTI crónica generalmente presenta un inicio prolongado y también un infiltrado linfocítico crónico en parches, fibrosis intersticial y un lento deterioro de la función renal. Las formas secundarias de nefritis intersticial pueden estar asociadas a enfermedades glomerulares primarias, así como a enfermedades sistémicas con participación renal.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA

Patogenia y anatomía patológica

Las alteraciones anatomopatológicas características de la NTI aguda son la infiltración linfocitaria extensa del tubulointersticio, el edema intersticial y diferentes grados de necrosis y regeneración tubular. En las NTI secundarias a ciertos fármacos es posible observar una infiltración por eosinófilos, y en ocasiones se encuentran granulomas intersticiales con células gigantes. Los glomérulos normalmente son normales en la NTI primaria. La etiopatogenia de la enfermedad no se conoce con exactitud, pero se postula la participación de un mecanismo inmune mediado por linfocitos T. **Los fármacos son la causa más frecuente de NTI aguda en niños.** Un número elevado de fármacos, especialmente algunos antimicrobianos, antiepilépticos y analgésicos, han sido implicados como agentes etiológicos (tabla 539.1). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las penicilinas y las sulfamidas representan la mayoría de los casos. La NTI inducida por fármacos es una reacción idiosincrásica que se produce tan solo en un pequeño subconjunto de pacientes a los que se administra el fármaco, típicamente tras exposiciones repetidas. Las drogas de abuso (incluyendo los cannabinoides sintéticos, sales de baño, éxtasis, esteroides anabólicos, disolventes inhalados, heroína y cocaína) son un problema cada vez más frecuente en ciertas poblaciones. Otras causas de NTI aguda son infecciones, enfermedades glomerulares primarias y enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Manifestaciones clínicas

La presentación clásica de la NTI aguda incluye la aparición de fiebre, exantema y artralgia, junto a la elevación de la creatinina sérica. La NTI aguda representa aproximadamente el 5% de los casos pediátricos de lesión renal aguda. La tríada clínica completa es típica de la NTI de origen medicamentoso, aunque la mayor parte de los pacientes con NTI aguda no presentan todas las características típicas. El tipo de exantema, cuando está presente, puede variar de maculopapular a urticarial y a menudo es pasajero. Los pacientes suelen presentar un síndrome constitucional inespecífico compuesto por náuseas, vómitos, fatiga y pérdida de peso. Puede existir lumbalgia como consecuencia del estiramiento de la cápsula renal secundario a nefromegalia inflamatoria aguda. Cuando la NTI aguda se debe a una enfermedad sistémica como el LES, el cuadro consiste en los síntomas y signos específicos de la enfermedad subyacente. A diferencia de la presentación típica de insuficiencia renal aguda oligúrica que se observa en las enfermedades glomerulares, el 30-40% de los casos de NTI aguda cursa sin oliguria y la hipertensión es menos frecuente. La eosinofilia periférica es un rasgo característico de las NTI de origen medicamentoso. Es típica la presencia de hematuria microscópica, pero no es frecuente la presencia de hematuria significativa o de proteinuria >1,5 g/día. Una excepción la constituyen los pacientes con NTI causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden cursar con síndrome nefrótico. En el análisis de orina se pueden encontrar leucocitos y cilindros granulares o hialinos, pero son poco frecuentes los cilindros hemáticos característicos de las enfermedades glomerulares. La presencia de eosinófilos en orina no constituye un signo sensible ni específico, y se detecta tan solo en un 25% de los casos. Debido a la presencia de piuria, el diagnóstico inicial puede ser el de una infección del aparato urinario.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a partir de los datos clínicos y las pruebas complementarias. La biopsia renal confirma el diagnóstico cuando la etiología o la evolución clínica lo dificultan. Cuando se sospecha una NTI medicamentosa, es esencial realizar una cuidadosa anamnesis que relacione el inicio de la enfermedad con la exposición al fármaco. Debido a la naturaleza inmune de la NTI, los signos o síntomas suelen aparecer 1-2 semanas después de la exposición a dicho fármaco. El uso de antimicrobianos es una causa frecuente de NTI de origen medicamentoso en niños. Los AINE son una causa importante de NTI aguda en los niños y la hipovolemia o la enfermedad renal crónica subyacente aumentan el riesgo. Se deben practicar análisis de orina y monitorizar de manera seriada la creatinina y los electrolitos séricos. La ecografía renal, aunque no aporta información diagnóstica, puede demostrar la presencia de unos riñones ecogénicos y aumentados de tamaño. La retirada de un factor supuestamente lesivo seguida de la mejoría espontánea de la función renal es muy sugerente del diagnóstico, lo que evita realizar más pruebas diagnósticas. La práctica de una biopsia renal puede estar indicada en los casos más graves, en los que la causa no se conoce con exactitud o en los que la función renal se deteriora con rapidez.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la NTI aguda comienza con la eliminación del agente o medicamento sospechoso de ser el causante. La mayoría de los pacientes con NTI leve recuperan la función renal cuando el agente desencadenante es retirado. Otro tratamiento incluye cuidados de soporte y va dirigido al control de las complicaciones de la lesión renal aguda, como la hiperpotasemia o la sobrecarga de volumen (v. cap. 550.1). La administración de corticoides en las 2 semanas siguientes a la suspensión de la exposición a determinados fármacos lesivos (p. ej., AINE o antibióticos) puede acelerar la recuperación y mejorar el pronóstico a largo plazo en la NTI inducida por fármacos. Las recomendaciones actuales apoyan el uso de la prednisona oral en niños cuya función renal no mejora después de suspender el agente sospechoso. La metilprednisolona intravenosa se utiliza en casos graves. El micofenolato de mofetilo ha mostrado ser beneficioso en los casos que no responden a los corticoides. No está claro si es posible extrapolar este tratamiento a otras causas desencadenantes de este trastorno. El pronóstico es reservado en los pacientes con insuficiencia renal prolongada. Los casos graves de NTI aguda de cualquier etiología pueden progresar hacia formas crónicas de NTI.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CRÓNICA

La causa más frecuente de NTI crónica en los niños es 1) la existencia de una enfermedad urológica congénita subyacente, como uropatía obstructiva o reflujo vesicoureteral, o 2) un trastorno metabólico subyacente que afecta a los riñones (v. tabla 539.1). Algunos fármacos de uso frecuente, como la ciclosporina y el tacrolimús, también producen NTI crónica. La NTI crónica también puede presentarse como enfermedad idiopática, aunque esto es más frecuente en adultos.

La **nefronoptisis juvenil (NJ)-complejo de enfermedades renales quísticas medulares (CEQM)** constituye un grupo de enfermedades quísticas hereditarias que comparten el mismo fenotipo histológico de NTI crónica. Al menos 20 genes diferentes se han asociado a NJ, y suele heredarse con un patrón autosómico recesivo (tabla 539.2). Estos genes solo definen el 30%

Tabla 539.1 Etiología de la nefritis intersticial

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Fármacos
- Antimicrobianos
  - Derivados penicilínicos
  - Cefalosporinas
  - Sulfonamidas
  - Trimetoprima-sulfametoxazol
  - Ciprofloxacino
  - Tetraciclinas
  - Vancomicina
  - Derivados de la eritromicina
  - Rifampicina
  - Anfotericina B
  - Aciclovir
- Anticonvulsivantes
  - Carbamazepina
  - Fenobarbital
  - Fenitoína
  - Valproato sódico

Drogas de abuso
- Cannabinoides sintéticos
- Sales de baño
- Éxtasis
- Esteroides anabólicos
- Disolventes inhalados
- Heroína
- Cocaína

Otros fármacos
- Alopurinol
- Ácido retinoico todo trans
- Ácido 5-aminosalicílico
- Cimetidina
- Ciclosporina
- Diuréticos
- Escitalopram
- Interferón
- Mesalacina
- Quetiapina
- Olanzapina
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Inhibidores de la proteasa
- Inhibidores de la bomba de protones
- Ácido aristolóquico (hierba tradicional china)

Infecciones
- Adenovirus
- Bacterias relacionadas con la pielonefritis aguda
- Virus BK
- *Brucella*
- Especies de estreptococos
- Citomegalovirus
- Virus de Epstein-Barr
- Virus de la hepatitis B
- Histoplasmosis
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Hantavirus
- Leptospirosis
- *Toxoplasma gondii*

Asociada a otras enfermedades
- Glomerulonefritis (p. ej., lupus eritematoso sistémico)
- Rechazo agudo de trasplante
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

Idiopática

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

Fármacos y toxinas
- Analgésicos
- Ciclosporina
- Litio
- Metales pesados

Infecciones (v. nefritis intersticial aguda)
- Causas asociadas a otras enfermedades
  - Metabólicas/hereditarias
  - Cistinosis
  - Oxalosis
  - Enfermedad de Fabry
  - Enfermedad de Wilson
  - Nefropatía de células falciformes
  - Síndrome de Alport
  - Nefronoptisis juvenil/enfermedad quística medular

Inmunológicas
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Crohn
- Rechazo crónico de trasplante alogénico
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis
- Enfermedad antitubular basal

Urológicas
- Válvulas uretrales posteriores
- Síndrome de Eagle-Barrett
- Obstrucción de la unión ureteropélvica
- Reflujo vesicoureteral

Otras causas
- Nefropatía de los Balcanes
- Radiación
- Sarcoidosis
- Neoplasias

Idiopática

de los casos y están descubriéndose nuevos genes a un ritmo vertiginoso. Es una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, pero, en Europa, la NJ es la causante de un 10-20% de los casos pediátricos de insuficiencia renal terminal (IRT) en niños. Los pacientes con NJ presentan típicamente poliuria, retraso del crecimiento, anemia inexplicable e insuficiencia renal crónica en la infancia tardía o en la adolescencia. Como una ciliopatía, la NJ se asocia a menudo a características como degeneración retiniana, enfermedad hepatobiliar, hipoplasia del vérmix cerebeloso, defectos de lateralidad, trastornos intelectuales y acortamiento de los huesos. Estas características están representadas en una serie de síndromes, entre los que se incluyen el **síndrome de Senior-Løken (retinosis pigmentaria)**, el **síndrome de Joubert (hipoplasia del vérmix cerebeloso; 22 subtipos)**, el **síndrome de Bardet-Biedl (trastornos intelectuales, obesidad; 17 subtipos)**, la **distrofia torácica asfixiante de Jeune (acortamiento de huesos largos, estrechamiento de la parrilla costal; 11 subtipos)** y muchas otras. El **CEQM** es una enfermedad que se hereda con un patrón autosómico dominante y que generalmente se manifiesta en la edad adulta. El **síndrome de nefritis tubulointersticial con uveítis (síndrome de NTIU)** es un síndrome autoinmunitario poco frecuente, que cursa con NTI crónica, uveítis anterior bilateral y granulomas en la médula ósea, y se observa principalmente en mujeres adolescentes. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la fotofobia, dolor ocular y enrojecimiento y deterioro visual. También es posible observar NTI crónica

Tabla 539.2 Resumen de los genes, productos génicos, localización cromosómica, fenotipos, síntomas extrarrenales e interacciones de *NPHP1* a *NPHP18*, *NHPH1L* y *NPHP2L*

GEN (PROTEÍNA)	CROMOSOMA	FENOTIPO (MEDIA DE EDAD CON IRT)	SÍNTOMAS EXTRARRENALES	INTERACCIONES
NPHP1 (nefrocistina-1)	2q13	NPHP (13 años)	RP (10%), AOM (2%), SJBT (infrecuente)	Inversina, nefrocistina-3, nefrocistina-4, filamina A y B, tensina, β-tubulina, PTK2B
NPHP2/INVS (inversina)	9q31	NPHP infantil (<4 años)	RP (10%), FH, situs inversus, ECC	Nefrocistina-1, calmodulina, cateninas, β-tubulina, CPA2
NPHP3 (nefrocistina-3)	3q22	NPHP infantil y del adolescente	FH, RP (10%), situs inversus, SMK, ECC	Nefrocistina-1
NPHP4 (nefrocistina-4)	1p36	NPHP (21 años)	RP (10%), AOM, FH	Nefrocistina-1, BCAR1, PTK2B
NPHP5/IQCB1 (nefrocistina-5)	3q21	NPHP (13 años)	Inicio precoz RP	Calmodulina, RPGR, nefrocistina-6
NPHP6/CEP290 (nefrocistina-6/CEP290)	12q21	NPHP	SJBT, SMK	FAT4, nefrocistina-5, CC2D2A
NPHP7/GLIS2 (nefrocistina-7/GLIS2)	16p	NPHP	—	—
NPHP8/RPGRIP1L (nefrocistina-8/RPGRIP1L)	16q	NPHP	SJBT, SMK	Nefrocistina-1
NPHP9/NEK8 (nefrocistina-9/NEK8)	17q11	NPHP infantil	—	—
NPHP10/SDCCAG8 (nefrocistina-10/SDCCAG8)	1q43	NPHP juvenil	RP (SLS), BBS-like	OFD1
TMEM67/MKS3/NPHP11 (nefrocistina-11/meckelin)	8q22.1	NPHP	SJBT, SMK, FH	SMK1, nefrocistina-1, nefrocistina-4, nefrocistina-6, nesprina-2, TMEM216
TTC21B/JBTS11/NPHP12 (nefrocistina-12/IFT139)	2q24.3	NPHP de inicio precoz, NPHP juvenil	DTAJ, SMK, SJBT, BBS-like	Modificador de ciliopatía
WDR19/NPHP13 (nefrocistina-13/IFT144)	4p14	NPHP	DTAJ, SBS, CED, RP, Caroli, BBS-like	
ZNF423/NPHP14 (nefrocistina-14/ZNF423)	16q12.1	NPHP infantil, PKD	SJBT, situs inversus	PARP1, nefrocistina-6,
CEP164/NPHP15 (proteína centrosomal nefrocistina-15 164 kDa)	11q23.3	NPHP (8 años)	RP, SJBT, FH, obesidad	ATRIP, CCDC92, TTBK2, nefrocistina-3, nefrocistina-4, Dvl3
ANKS6/NPHP16 (nefrocistina-16/ANKS6)	9q22.33	NPHP, PKD	FH, situs inversus, anomalías cardiovasculares	INVS, nefrocistina-3, NEK8, HIF1AN, NEK7, BICC1
IFT172/NPHP17 (nefrocistina-17/IFT172)	2p23.3	NPHP	DTAJ, MZSDS, SJBT	IFT140, IFT80
CEP83/NPHP18 (nefrocistina-18/ proteína centrosomal 83 kDa)	12q22	NPHP de inicio precoz (3 años)	Problemas de aprendizaje, hidrocefalia, FH	CEP164, IFT20
NPHP1L/XPNPEP3 (nefrocistina-1L/XPNPEP3)	22q13	NPHP	Miocardiopatía, convulsiones	Cleaves LRRC50, ALMS1, nefrocistina-6
NPHP2L/SLC41A1 (nefrocistina-2L/SLC41A1)	1q32.1	NPHP	Bronquiectasias	

AOM, apraxia oculomotora; BCAR1, cáncer de mama con resistencia a antiestrógenos 1; CAD, displasia craneoectodérmica; CC2D2A, hélice superenrollada y dominio C2 que contiene 2A; CPA2, complejo promotor de anafase 2; DTAJ, displasia torácica asfixiante de Jeune; ECC, enfermedad cardiaca congénita; FAT4, Factor activador de la transcripción 4; FH, fibrosis hepática; NPHP, nefronoptisis; PTK2B, proteína tirosina cinasa 2B; RP, retinitis pigmentaria; RPGR, regulador de GTPasa de retinitis pigmentaria; SBS, síndrome de Sensenbrenner; SJBT, síndrome de Joubert; SMK, síndrome de Meckel-Gruber.

De Wolf MTF: Nephronophthisis and related syndromes, *Curr Opin Pediatr* 27:201-211, 2015, Table 1.

en todas las formas de enfermedad renal progresiva, con independencia de la enfermedad renal subyacente. El factor aislado más importante del riesgo de progresión a la insuficiencia renal terminal es la gravedad de la enfermedad intersticial.

Patogenia y anatomía patológica

La fisiopatología de la NTI crónica no se conoce con exactitud, pero existen datos que sugieren que, aparte de las anomalías en la estructura y función de los cilios en la NJ y el CEQM, el sistema inmune podría estar implicado. El infiltrado intersticial está formado por la combinación de células intersticiales naturales, células inflamatorias procedentes de la circulación y células tubulares que sufren una transformación epiteliomesenquimal. El estudio histológico macroscópico muestra riñones de color pálido y de un tamaño inferior al que corresponde por la edad. La microscopia óptica revela la presencia de atrofia tubular con fibrosis intersticial, así como un infiltrado intersticial linfocitario disperso. Los pacientes con NJ presentan a menudo unos quistes característicos de tamaño pequeño en la región corticomedular. En la NTI crónica primaria, los glomérulos están relativamente conservados

Tabla 539.3 Manifestaciones extrarrenales asociadas a nefronoptisis y síndromes resultantes asociados a las mutaciones del NPHP

TRASTORNO	SÍNDROME
OFTALMOLÓGICAS	
Retinitis pigmentaria	Síndrome de Senior-Løken (SLSN) Síndrome de Arima (síndrome cerebro-oculohepatorrenal) Alstrom (RP, obesidad, DM tipo 2, pérdida auditiva) RHYNS (RP, hipopituitarismo, displasia esquelética)
Apraxia oculomotora	Síndrome de Cogan
Nistagmo	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
Coloboma	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
NEUROLÓGICAS	
Encefalocele	Síndrome de Meckel-Gruber (encefalocele occipital, NPHP)
Aplasia de vermis	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
Hipopituitarismo	RHYNS (RP, hipopituitarismo, displasia esquelética)
HEPÁTICAS	
Fibrosis hepática	Síndrome de Boichis Síndrome de Meckel-Gruber (encefalocele occipital, NPHP) Síndrome de Arima (síndrome cerebro-oculohepatorrenal) Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert
ESQUELÉTICAS	
Costillas cortas	Síndrome de Jeune/distrofia torácica asfixiante
Epífisis en forma de cono	Síndrome de Mainzer-Saldino
Polidactilia postaxial	Síndrome de Joubert/trastornos asociados al síndrome de Joubert Síndrome de Bardet-Biedl (NPHP, RP, obesidad, sordera) Ellis van Creveld
Anomalías esqueléticas	Síndrome de Sensenbrenner/displasia craneoectodérmica Ellis van Creveld
OTRAS	
Situs inversus	
Malformación cardiaca	
Bronquiectasia	
Colitis ulcerosa	

De Wolf MT, Hildebrandt F: Nephronophthisis, *Pediatr Nephrol* 26:181-194, 2011.

hasta las etapas tardías de la enfermedad. En los pacientes con NTI crónica secundaria a una enfermedad glomerular primaria se observan las alteraciones anatomopatológicas propias de la enfermedad original. La NTI crónica producida por el uso de ciclosporina o tacrolimús se caracteriza por la atrofia tubular, fibrosis intersticial «en banda» y esclerosis vascular.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la NTI crónica suelen ser inespecíficas y pueden reflejar los signos y síntomas lentamente progresivos de la insuficiencia renal crónica (v. cap. 550). Es frecuente que cursen con fatiga, retraso del crecimiento, poliuria, polidipsia y enuresis. La anemia, aparentemente desproporcionada respecto al grado de insuficiencia renal, es otro signo frecuente y es una característica importante de la nefronoptisis juvenil en particular. La lesión tubular a menudo origina la pérdida renal de sal, por lo que es poco frecuente la presencia de hipertensión arterial importante. El síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal y la acidosis tubular renal hiperpotasémica pueden estar presentes.

Las manifestaciones extrarrenales de la nefronoptisis incluyen trastornos oftálmicos, neurológicos, hepáticos y esqueléticos (tabla 539.3).

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por la presencia de signos y síntomas de lesión tubular renal, como son la poliuria y la elevación del nivel de creatinina sérica, junto con una anamnesis que sugiera la presencia de una enfermedad crónica, como enuresis de larga duración o una anemia resistente al tratamiento con hierro. Los estudios radiológicos, en especial los ecográficos, aportan pruebas adicionales que demuestran la cronicidad de la enfermedad, como la presencia de riñones ecogénicos y de pequeño tamaño, de microquistes corticomedulares sugerentes de NJ o signos de uropatía obstructiva. Un vesicocistouretrograma puede demostrar la presencia de reflujo vesicoureteral o anomalías vesicales. Si se sospecha NJ, debe realizarse un diagnóstico molecular. En aquellos casos en los que la causa no esté clara, está indicado practicar una biopsia renal. En caso de enfermedad avanzada, puede que la biopsia renal no sea diagnóstica. Muchas enfermedades renales terminales comparten un patrón histológico similar de fibrosis tubular e inflamación.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento va dirigido al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y a evitar una nueva exposición a los agentes nefrotóxicos. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden requerir suplementos de sal y tratamiento con resinas fijadoras de potasio (kayexalato). El tratamiento antibiótico profiláctico para la prevención de enfermedades infecciosas retrasa la progresión del daño renal en los pacientes apropiados. El pronóstico de los pacientes con NTI crónica depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Los pacientes con uropatía obstructiva o con reflujo vesicoureteral pueden presentar grados variables de lesión renal, de lo que dependerá el curso de la enfermedad. La insuficiencia renal terminal, si ocurre, tarda meses o años en desarrollarse. Los pacientes con NJ progresan de manera invariable hacia la insuficiencia renal terminal al llegar a la adolescencia. Los pacientes con trastornos metabólicos pueden beneficiarse del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

539.3 Necrosis papilar

Prasad Devarajan

Necrosis papilar renal (NPR) es un término descriptivo aplicado a alteraciones que producen necrosis de las papilas y pirámides medulares renales. El ambiente hipóxico e hipertónico que normalmente prevalece en la región medular renal es especialmente vulnerable a la necrosis isquémica. Los factores precipitantes frecuentes en niños son el shock, la hipovolemia, la hipoxia, la pielonefritis, la obstrucción del tracto urinario y hemoglobinopatías de células falciformes. El abuso de analgésicos y la diabetes mellitus son causas adicionales importantes en adultos. La NPR puede provocar una infección secundaria, el depósito de cálculos y el desprendimiento de papilas con la consiguiente obstrucción del tracto urinario. Se ha descrito tanto un curso clínico progresivo agudo como una forma prolongada más crónica. Los pacientes se presentan con mayor frecuencia con dolor en el flanco y hematuria. Los estudios radiológicos son clave para establecer el diagnóstico. El manejo está dirigido a tratar la causa subyacente, mejorar la isquemia renal con hidratación y el alivio quirúrgico de la obstrucción.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La NPR puede ser focal (que afecta solo a los vértices papilares) o difusa (que afecta a toda la papila y a las zonas más internas de la médula). La NPR puede afectar a una sola papila o a varias papilas. Histológicamente, el tejido revela de forma típica la clásica necrosis coagulativa, rodeada de una respuesta inflamatoria.

Incluso en condiciones normales, la región medular del riñón subsiste en un precipicio hipóxico debido al bajo flujo sanguíneo y al intercambio de oxígeno contra gradiente, aunque paradójicamente alberga segmentos de nefronas con requerimientos de energía muy elevados. El flujo sanguíneo disminuye aún más al acercarse a las regiones más internas de la médula y se hace marginal hacia el ápice y los vértices de las papilas. El suministro de sangre, ya comprometido, se ve aún más atenuado en varios estados fisiopatológicos, incluyendo la hipoxia por shock y deshidratación, la estasis

intraluminal de la nefropatía por células falciformes, la inflamación de la pielonefritis, el aumento de la presión en la obstrucción del tracto urinario, los cambios microvasculares de la diabetes y el daño directo de los analgésicos (incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos). Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con enfermedad de células falciformes presentarán episodios de NPR durante su vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la NPR aguda es dolor en el flanco y cólico renal, hematuria macroscópica con coágulos y restos de tejidos, y fiebre con escalofríos. La lesión renal aguda, el aumento de la creatinina sérica y la oliguria no son frecuentes, pero pueden acompañar a la forma rápidamente progresiva. Los pacientes con la forma indolente crónica pueden estar asintomáticos, y puede presentarse inicialmente con el hallazgo de papilas desprendidas en la orina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NPR se basa generalmente en la historia, la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y las investigaciones radiológicas. La técnica de imagen de elección es la TC con contraste. En la fase aguda, este método muestra varias características típicas, incluyendo hendiduras en la médula, defectos de llenado pélvico, lesiones no realzadas rodeadas por anillos de material excretado, calcificaciones medulares y la presencia de obstrucción. Si el contraste intravenoso está contraindicado, se puede realizar una exploración por TC sin contraste o una ecografía renal. Estas técnicas están reemplazando a la urografía intravenosa, que era el método de diagnóstico por imagen preferido en el pasado.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la NPR aguda comienza con la corrección de la isquemia renal mediante hidratación intravenosa. Además, es importante tratar la causa subyacente, incluyendo el manejo médico apropiado del shock, la sepsis, la pielonefritis o la drepanocitosis. Es fundamental la suspensión de cualquier analgésico (incluidos los antiinflamatorios no esteroideos). Los pacientes con obstrucción aguda pueden requerir una intervención quirúrgica para su alivio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

539.4 Necrosis tubular aguda

Prasad Devarajan

Necrosis tubular aguda (NTA) es un término descriptivo que se aplica a las alteraciones que provocan la necrosis de las células epiteliales tubulares renales. El ambiente hipóxico que normalmente prevalece en la región medular renal hace que sus segmentos de nefronas sean especialmente vulnerables a la muerte celular necrótica. La NTA coexiste frecuentemente con otras formas de muerte celular, así como con la regeneración celular. Los factores precipitantes frecuentes en niños incluyen isquemia renal prolongada, sepsis, shock, hipovolemia y medicamentos nefrotóxicos. La NTA es la causa más común de lesión renal aguda (LRA) intrínseca (v. cap. 550). La NTA se caracteriza clínicamente por un rápido deterioro (en cuestión de horas o días) de la función renal, que lleva a la retención de productos de desecho como BUN y creatinina, a la sobrecarga de líquidos y a la reducción de la producción de orina en muchos casos. Los pacientes con NTA adquirida en el hospital con frecuencia no presentan síntomas específicos, y el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha en los individuos predispuestos. Las pruebas de laboratorio y los estudios radiológicos son la clave para establecer el diagnóstico. El manejo está dirigido hacia el tratamiento de la causa subyacente o precipitante, la corrección de desequilibrios en el estado de fluidos, electrolitos y de la relación ácido-base, evitar medicamentos nefrotóxicos y el tratamiento de las complicaciones.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos patológicos son muy variables, dependiendo de la etiología y la región del riñón afectada. En los niños con NTA predominantemente isquémica, la necrosis es relativamente discreta, mientras que está más extendida en la NTA nefrotóxica. Debido a que la región medular del riñón (incluyendo la porción recta del túbulo proximal y la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle medular) normalmente subsiste en un ambiente hipóxico debido al bajo flujo sanguíneo y al intercambio de oxígeno contra gradiente, estos segmentos de nefronas son, por lo general, los más intensamente afectados. Los hallazgos típicos son áreas parcheadas de necrosis de células tubulares con la consiguiente pérdida de células epiteliales tubulares y la exposición de la membrana basal denudada. Otras formas de muerte celular, incluyendo apoptosis, necroptosis y ferroptosis se producen simultáneamente. Las células tubulares proximales supervivientes muestran un borramiento difuso y la pérdida del borde en cepillo y las vesículas apicales. Los segmentos de nefrona distal muestran dilatación tubular con cilindros intraluminales. Hay evidencia concomitante de regeneración y reparación celular entre las células epiteliales tubulares recién dañadas. El daño es agravado por varios estados fisiopatológicos, incluyendo la isquemia por sepsis, shock y deshidratación y el daño directo por medicamentos nefrotóxicos.

La disminución significativa de la función renal es a menudo desproporcionada en relación con los cambios histológicos observados de forma parcheada. Además de la necrosis de células tubulares, otros factores contribuyen a la disminución del filtrado glomerular (FG). En primer lugar, un solo túbulo colector drena múltiples nefronas, de tal manera que la obstrucción de incluso un pequeño número de túbulos colectores produce un fracaso en el filtrado de varias nefronas. En segundo lugar, la obstrucción agrava el reflujo del líquido tubular filtrado hacia el espacio vascular a través del epitelio denudado. En tercer lugar, la pérdida de la capacidad reabsortiva tubular proximal provoca un aumento del suministro de cloruro de sodio a la mácula densa, con una activación de los mecanismos de retroalimentación tubuloglomerular que empeora la constricción arteriolar aferente. En cuarto lugar, muchos factores adicionales contribuyen a la patogenia de la NTA, entre ellos los cambios en el flujo sanguíneo microvascular, el daño endotelial y la activación de las vías inflamatorias.

La fisiopatología y el curso clínico de la NTA pueden dividirse en tres fases secuenciales, a saber, iniciación, mantenimiento y recuperación. La fase de iniciación se produce durante la exposición inicial a la isquemia o a las nefrotoxinas. El daño celular tubular comienza a evolucionar, y los restos de células tubulares desprendidas provocan la obstrucción del lumen tubular. La combinación de hipoperfusión y obstrucción del flujo de fluido tubular resulta en una disminución del FG y en la producción de orina y un aumento en los niveles de creatinina sérica. Durante la fase de mantenimiento de la NTA, la lesión de los túbulos renales se establece en su máxima gravedad, el FG y la producción de orina se estabilizan a un nivel muy bajo, y el BUN y la creatinina sérica alcanzan su máximo nivel. Debe tenerse en cuenta que la NTA debida a medicamentos nefrotóxicos es típicamente no oligúrica. Esta fase suele durar de 1 a 2 semanas, pero puede extenderse a varias semanas. Las complicaciones (p. ej., desequilibrios metabólicos, de líquidos y electrolíticos) suelen producirse durante esta fase. La fase de recuperación, también llamada fase diurética, se caracteriza por la regeneración de las células epiteliales tubulares perdidas, la reparación de las células dañadas subletalmente y la eliminación de los cilindros intratubulares mediante el restablecimiento del flujo tubular. Es clínicamente precedida por poliuria y una lenta recuperación del FG. La poliuria se produce porque el rápido aumento del FG precede a la recuperación completa de la estructura y función de las células tubulares, y puede dar lugar a la depleción de volumen si no se reconoce y se trata de forma precoz.

Las causas más frecuentes de NTA en neonatos y en niños mayores se muestran en las tablas 539.4 y 539.5, respectivamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NTA es en gran parte asintomática, y el diagnóstico clínico depende de tener un alto índice de sospecha en los niños con factores de riesgo. La NTA se manifiesta con mayor frecuencia con una acumulación progresiva

Tabla 539.4 Causas prevalentes de necrosis tubular aguda en neonatos

MECANISMO	CAUSAS
Isquemia	Asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia, enfermedad cardiaca congénita, sepsis, shock
Toxinas exógenas	Aminoglucósidos, ingestión materna de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antiinflamatorios no esteroideos
Toxinas endógenas	Hemoglobina (hemólisis), mioglobina (convulsiones)
Enfermedad renal primaria	Trombosis de la vena renal, trombosis de la arteria renal, enfermedad renal poliquística

Tabla 539.5 Causas prevalentes de la necrosis tubular aguda en niños mayores

MECANISMO	CAUSAS
Isquemia	Deshidratación grave, hemorragia, shock, sepsis, quemaduras, cirugía mayor, enfermedad cardiaca grave, tiempo prolongado de isquemia fría en el trasplante de riñón
Toxinas exógenas	Aminoglucósidos, cisplatino, contrastes, ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Toxinas endógenas	Hemoglobina (hemólisis, circulación extracorpórea), mioglobina (lesiones por aplastamiento, convulsiones, gripe)
Enfermedad renal primaria	Síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis con semilunas

de líquido, una elevación seriada del BUN y de la creatinina sérica y una reducción de la diuresis, en un paciente predispuesto que ha sido expuesto a una lesión isquémica o nefrotóxica. La evaluación requiere de una anamnesis completa dirigida a las causas conocidas de la NTA, una exploración física, pruebas de laboratorio y técnicas de imagen. Es especialmente importante contar con una historia detallada de todas las drogas y medicamentos ingeridos. Aunque la NTA es técnicamente un diagnóstico histológico, las biopsias de riñón se realizan solo en raras ocasiones en niños con esta alteración.

Los signos de NTA en la exploración física incluyen edema, hipertensión y evidencia de insuficiencia cardiaca. Los niños con depleción del volumen intravascular presentan taquicardia, hipotensión, disminución de la turgencia de la piel y sequedad de las membranas mucosas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NTA se apoya en los hallazgos de laboratorio y las pruebas radiológicas. En el análisis de una muestra de orina reciente se encuentran generalmente sangre y proteínas, y la microscopía revela la presencia de hematíes y cilindros granulosos de color marrón turbio. La orina positiva para hemoglobina en ausencia de glóbulos rojos en el sedimento debe levantar la sospecha de hemólisis o rabdomiólisis. En la NTA, el deterioro de la capacidad de reabsorción y concentración renal produce típicamente una baja densidad de la orina y un alto nivel de sodio urinario y excreción fraccional de sodio. El sello distintivo de la NTA es un aumento progresivo de la creatinina sérica y del BUN. Es frecuente que se produzca una anemia de leve a moderada debida a la dilución y a la disminución de la eritropoyesis. Se produce acidosis metabólica con anión gap elevado debido a la alteración de la excreción renal de ácidos y a la disminución de la reabsorción tubular de bicarbonato. Se pueden encontrar varias alteraciones electrolíticas, incluyendo hiponatremia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Si se sospecha rabdomiólisis, el diagnóstico puede confirmarse mediante la detección de mioglobina en orina y niveles elevados de creatina cinasa sérica. El diagnóstico de nefrotoxicidad puede facilitarse por la determinación de los niveles de fármacos en suero. La ecografía renal en la NTA típicamente muestra riñones ecogénicos agrandados. La NTA grave prolongada produce necrosis cortical renal y una reducción del tamaño de los riñones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO (v. también cap. 550.1)

El tratamiento de la NTA comienza con la corrección de la isquemia renal mediante la restauración y el mantenimiento del volumen intravascular con hidratación intravenosa. Además, es importante tratar la causa subyacente, lo que incluye el manejo médico adecuado del shock, la sepsis o la enfermedad cardiaca. La suspensión de cualquier agente nefrotóxico potencial (incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos) es crítica. Las dosis de todos los medicamentos deben elegirse teniendo en cuenta el FG estimado. Los niños con oliguria y sobrecarga de volumen pueden requerir restricción de líquidos y el uso prudente de furosemida. Aunque la furosemida puede modificar el cuadro clínico pasando de oligúrico a no oligúrico (lo que puede facilitar el tratamiento médico), hay pocas pruebas de que cambie el curso de la NTA. Es posible que los niños con NTA establecida no respondan a la furosemida y tengan un mayor riesgo de ototoxicidad. Las indicaciones más habituales de diálisis en la NTA son la sobrecarga de líquidos que no responde a diuréticos o que constituya un obstáculo para la administración de una nutrición adecuada, la hiperpotasemia que no responde al tratamiento médico, los desequilibrios ácido-base sintomáticos y la hipertensión refractaria.

En ausencia de insuficiencia multiorgánica, la mayoría de los niños con NTA recuperan finalmente en gran medida la función renal. En el contexto de la disfunción multiorgánica grave, la recuperación renal es limitada y las tasas de morbilidad y mortalidad siguen siendo altas. Los pacientes que se recuperan de una NTA grave siguen estando en riesgo de desarrollar posteriormente una enfermedad renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 540 Enfermedades vasculares asociadas a hematuria

540.1 Alteraciones vasculares

Prasad Devarajan

Los hemangiomas, los hemangiolinfangiomas, los angiomiomas y las malformaciones arteriovenosas de los riñones y de las vías urinarias inferiores son causas poco frecuentes de hematuria. Se pueden manifestar clínicamente como hematuria microscópica o macroscópica con coágulos sanguíneos. La presencia de malformaciones vasculares cutáneas puede aportar indicios sobre las causas subyacentes de la hematuria. Los **angiomiolipomas**, los tumores sólidos benignos más comunes del riñón, están compuestos por elementos vasculares, músculo liso y tejido graso. Pueden romperse en ocasiones, lo que provoca una hemorragia grave. Los angiomiolipomas son un componente importante del complejo de la **esclerosis tuberosa** (v. cap. 614.2), que incluye el retraso del desarrollo, los angiofibromas faciales y los quistes pulmonares. Puede existir clínica de cólico renal cuando existe cualquier anomalía vascular de vías urinarias altas que obstruya el drenaje, induzca respuesta inflamatoria o distienda la cápsula renal. El diagnóstico se confirma mediante estudio angiográfico o endoscópico.

El **síndrome del cascanueces** consiste en la hemorragia unilateral procedente de venas varicosas del uréter izquierdo como consecuencia de la compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior (compresión mesoaórtica). Los pacientes manifiestan hematuria microscópica persistente (en ocasiones hematuria macroscópica recidivante) que puede acompañarse de proteinuria, dolor abdominal bajo, dolor en la fosa lumbar o hipotensión ortostática. Para el diagnóstico se necesita un índice de sospecha alto y se confirma mediante ecografía Doppler, tomografía computarizada, flebografía de la vena renal izquierda o RM.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.2 Trombosis de la vena renal

Prasad Devarajan

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis de la vena renal (TVR) se produce en dos situaciones clínicas distintas: 1) en los recién nacidos y lactantes, la TVR se suele asociar a asfixia, deshidratación, shock, sepsis, estados de hipercoagulabilidad congénita, catéteres venosos centrales y diabetes materna o preeclampsia, y 2) en los niños mayores, la TVR se observa en pacientes con síndrome nefrótico, cardiopatía cianótica, estados de hipercoagulabilidad hereditarios y sepsis, y tras el trasplante renal y la utilización de medios de contraste angiográficos.

PATOGENIA

La TVR se inicia en la circulación venosa intrarrenal y puede extenderse a la vena renal principal y a la vena cava inferior. La formación de los trombos se debe a la lesión de las células endoteliales por hipoxia,

endotoxinas o medios de contraste. Otros factores etiológicos son los estados de hipercoagulabilidad secundarios a un síndrome nefrótico, a mutaciones en genes que codifican los factores de la coagulación (p. ej., el déficit de la proteína C, de la proteína S y del factor V de Leiden), hipovolemia y disminución del flujo sanguíneo vascular asociado a shock séptico, deshidratación o síndrome nefrótico, y sedimentación intravascular debida a policitemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de la TVR suele ser precedida por el inicio súbito de un cuadro de hematuria macroscópica junto a la aparición de masas lumbares unilaterales o bilaterales. Los pacientes también pueden debutar con hematuria microscópica, dolor lumbar, hipertensión o anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia u oliguria. La TVR suele ser unilateral. Los casos bilaterales conducen a la lesión renal aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TVR se debe sospechar ante un cuadro de hematuria y masas lumbares en un paciente en situaciones de alto riesgo o con factores clínicos predisponentes. El estudio ecográfico revela un aumento importante del tamaño de los riñones, mientras que el estudio con radioisótopos demuestra la disminución o ausencia de función renal en el riñón o riñones afectados. Los estudios de flujo de la vena cava inferior y de la vena renal mediante ecografía Doppler son esenciales para confirmar el diagnóstico. Se deberían evitar los estudios con contraste para reducir al mínimo el riesgo de lesión vascular adicional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la TVR se deben incluir otras causas de hematuria asociadas a anemia hemolítica microangiopática o aumento del tamaño de los riñones, como el síndrome hemolítico-urémico, la hidronefrosis, la poliquistosis renal, el tumor de Wilms y los abscesos o hematomas intrarrenales. Se debe evaluar a todos los pacientes con TVR para descartar estados de hipercoagulabilidad congénita y adquirida.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la TVR comienza con medidas sintomáticas intensivas, como la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y el tratamiento de la insuficiencia renal. Las recomendaciones incluyen el tratamiento inicial adicional de la TVR bilateral junto con la administración de activador del plasminógeno tisular y de heparina no fraccionada, seguida de anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. Las recomendaciones terapéuticas para la TVR unilateral con extensión a la vena cava inferior deberían constar de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. No se ha alcanzado un acuerdo sobre si la TVR unilateral sin extensión debería tratarse con heparina o meramente con medidas de apoyo. El tratamiento intensivo con trombolíticos en todos estos contextos clínicos, así como la prevención antitrombótica de los pacientes con riesgo trombótico documentado, sigue siendo tema de controversia, a pesar de estas recomendaciones, dado el riesgo significativo de sangrado. No existen datos basados en pruebas, sobre todo en niños, a pesar de las que se recomiende como «buena práctica». Los niños con hipertensión grave secundaria a TVR y refractarios a medicación antihipertensiva pueden precisar someterse a nefrectomía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad perinatal debida a la TVR ha disminuido de manera significativa en los últimos 20 años. Sin embargo, la atrofia renal parcial o total es una secuela frecuente de la TVR en lactantes, lo que conduce a insuficiencia renal, disfunción tubular renal e hipertensión sistémica. Estas complicaciones también se pueden observar en niños de mayor edad, aunque en ellos es frecuente la recuperación funcional renal cuando la TVR se debe a un síndrome nefrótico o a una cardiopatía cianótica y si la etiología subyacente se corrige. Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los lactantes y niños con TVR por parte de pediatras nefrólogos para el control de la función renal y la detección precoz de hipertensión y de enfermedad renal crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.3 Nefropatía de células falciformes

Prasad Devarajan

Los niños que padecen anemia de células falciformes o rasgo drepanocítico pueden presentar hematuria macroscópica o microscópica. La hematuria evoluciona hacia la resolución espontánea en la mayoría de los casos. La afectación renal clínicamente aparente se produce más frecuentemente en los pacientes con anemia de células falciformes que en aquellos con rasgo drepanocítico, con la excepción de la asociación con el carcinoma de células renales, que es más frecuente en el rasgo drepanocítico.

ETIOLOGÍA

Por lo general, las manifestaciones renales de la nefropatía de células falciformes (NCF) están relacionadas con un proceso de microtrombosis secundario a la deformación falciforme de los hematíes en la médula renal hipóxica, ácida e hipertónica, donde normalmente se presenta la estasis vascular. El uso de analgésicos, la hipovolemia con la consiguiente insuficiencia renal prerrenal, la infección y la hepatopatía relacionada con el hierro son factores contribuyentes independientes. La hiperfiltración glomerular, determinada por la producción renal de prostaglandinas y la síntesis de óxido nítrico, está implicada en la patogenia de la proteinuria y la insuficiencia renal en la NCF.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La isquemia, la necrosis papilar y la fibrosis intersticial son hallazgos patológicos frecuentes en la NCF. La lesión glomerular drepanocítica específica consiste en la hipertrofia glomerular, con glomerulomegalia y distensión capilar. Además, también pueden observarse otras lesiones glomerulares en la NCF; las más comunes son la glomerulosclerosis focal segmentaria, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la microangiopatía trombótica. La fisiopatología de estas lesiones glomerulonefríticas específicas en la NCF no es bien comprendida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la NCF son poliuria, debida a una deficiencia en la capacidad de concentrar la orina, acidosis tubular renal y proteinuria asociada a las lesiones glomerulares mencionadas anteriormente.

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con anemia de células falciformes desarrolla proteinuria. La proteinuria en rango nefrótico, con o sin síndrome nefrótico clínicamente aparente, se produce en hasta el 30% de los pacientes con NCF y, cuando se presenta, generalmente presagia una insuficiencia renal progresiva.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones tubulares no tienen ningún tratamiento específico, aparte de los recomendados generalmente para los pacientes con drepanocitosis. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o los inhibidores de los receptores de angiotensina II pueden utilizarse para reducir la excreción de proteínas en la orina en pacientes con excreciones urinarias diarias superiores a 500 mg, y pueden ralentizar la progresión de la insuficiencia renal. La hematuria macroscópica secundaria a la necrosis papilar puede responder al tratamiento con ácido ε-aminocaproico o acetato de desmopresina. La hidroxiurea y los nuevos tratamientos para la drepanocitosis (v. cap. 489.1) han disminuido las manifestaciones de la NCF en proporción al resto de complicaciones de la hemoglobinopatía primaria.

PRONÓSTICO

La NCF puede ocasionalmente evolucionar hacia hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La diálisis y eventualmente el trasplante de riñón son modalidades de tratamiento exitosas cuando el fracaso renal es irreversible.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.4 Hipercalciuria idiopática

Prasad Devarajan

La hipercalciuria idiopática, que puede heredarse de modo autosómico dominante, puede manifestarse como hematuria macroscópica recidivante,

hematuria microscópica persistente, disuria, cristaluria o dolor abdominal con o sin formación de cálculos renales. La hipercalciuria puede ser secundaria a enfermedades que produzcan hipercalcemia, tales como el hiperparatiroidismo (v. cap. 591), la intoxicación por vitamina D y la sarcoidosis (v. cap. 190). La hipercalciuria puede encontrarse asociada al síndrome de Cushing (v. cap. 597), al tratamiento con corticoides, a la disfunción tubular secundaria al síndrome de Fanconi, como ocurre con la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2), al síndrome oculocerebrorrenal, al síndrome de William, a la acidosis tubular renal distal o al síndrome de Bartter (v. cap. 549.1). La hipercalciuria también se puede observar en la enfermedad de Dent, que es una forma de nefrolitiasis ligada al cromosoma X y asociada a raquitismo hipofosfatémico. Se cree que los síntomas de la enfermedad se deben a la irritación tisular por la formación de microcristales, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que la hipercalciuria da lugar a hematuria o disuria.

DIAGNÓSTICO

La hipercalciuria se confirma cuando la excreción de calcio en orina de 24 horas es >4 mg/kg. Si es imposible recoger la orina de 24 horas, se puede realizar una prueba de detección de hipercalciuria en una muestra aleatoria de orina midiendo las concentraciones de calcio y de creatinina. Una proporción calcio:creatinina en orina (mg/dl:mg/dl) >0,2 en niños mayores sugiere hipercalciuria. En los lactantes menores de 7 meses, la proporción normal puede llegar a ser tan alta como 0,8.

TRATAMIENTO

Si no se trata, la hipercalciuria conduce a la nefrolitiasis aproximadamente en un 15% de los casos. La hipercalciuria también se ha asociado a un aumento del riesgo de hipodensidad mineral ósea con un incremento en la incidencia de infecciones urinarias. La hipercalciuria idiopática se ha identificado como un factor de riesgo en el 40% de los niños con cálculos renales, y los niveles bajos de citrato en orina, como un factor de riesgo en alrededor del 38% de estos pacientes. La administración de diuréticos tiazídicos por vía oral puede normalizar la excreción urinaria de calcio mediante la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado proximal y distal. Dicha terapia puede conducir a la desaparición de la hematuria macroscópica y la disuria y evita el desarrollo de nefrolitiasis. Sin embargo, aún no se han establecido de manera precisa las indicaciones del tratamiento (incluida su duración) con diuréticos tiazídicos en esta enfermedad.

En pacientes con hematuria macroscópica persistente o disuria, el tratamiento inicial consiste en la administración de 1-2 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida en una única dosis matinal. La dosis se va incrementando hasta conseguir una excreción de calcio en orina de 24 horas <4 mg/kg y la desaparición de las manifestaciones clínicas. El tratamiento se mantiene durante un año, tras el cual se puede suspender, pero deberá reiniciarse en caso de recidiva de la hematuria macroscópica, de la nefrolitiasis o de la disuria. Mientras el paciente esté en tratamiento con hidroclorotiazida, se debe controlar periódicamente el nivel sérico de potasio para evitar la hipopotasemia. En pacientes con una baja excreción urinaria de citrato, un pH urinario bajo y disuria sintomática o cristaluria es beneficioso el empleo de citrato potásico a una dosis de 1 mEq/kg/24 h.

La restricción de sodio en la dieta también es importante ya que existe un paralelismo entre la excreción de calcio y la de sodio. Es importante tener en cuenta que *no es recomendable la restricción de calcio en la dieta* (excepto en niños con ingesta masiva de calcio >250% del consumo diario recomendado por motivos dietéticos), ya que el calcio es indispensable para un normal crecimiento y no se ha demostrado una relación entre la disminución de la ingesta de calcio y la disminución del nivel de calcio en orina. Esto es particularmente importante, dada la asociación en algunos pacientes de la hipercalciuria con disminución de la densidad mineral ósea. Una serie de estudios no controlados a pequeña escala respaldan el papel del tratamiento con bifosfonatos, que reduce la excreción de calcio en orina y mejora la densidad mineral ósea. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios comparativos que esclarezcan el papel de este tratamiento en los niños con hipercalciuria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

540.5 Nefrocalcinosis

Véase capítulo 562.

Capítulo 541
Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria

541.1 Anomalías congénitas

Prasad Devarajan

Diferentes tipos de malformaciones del aparato urinario pueden cursar con hematuria macroscópica o microscópica. El inicio súbito de hematuria macroscópica tras un traumatismo leve de la zona lumbar suele estar asociado a una obstrucción de la unión ureteropélvica, a riñones quísticos o a aumento del tamaño de los riñones por cualquier causa (v. cap. 555).

541.2 Poliquistosis renal autosómica recesiva

Prasad Devarajan

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR), (también conocida como PQRAR-fibrosis hepática congénita [FHC]) es un trastorno autosómico recesivo que presenta una incidencia de 1:10.000 a 1:40.000 y una tasa de portador génica en la población general de 1/70. El gen causante de la PQRAR *(PKHD1, polycystic kidney and hepatic disease)* codifica la fibrocistina, una proteína grande (>4.000 aminoácidos) con múltiples isoformas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un importante aumento de tamaño y se observan innumerables quistes pequeños en la corteza y la médula. En los estados avanzados de la enfermedad, el desarrollo de fibrosis intersticial progresiva y de atrofia tubular conduce a la insuficiencia renal. La PQRAR ocasiona con frecuencia una enfermedad doble, de ahí el término *PQRAR/fibrosis hepática congénita*. La afectación hepática se caracteriza por una anomalía básica de la lámina ductal que conduce a la proliferación y ectasia de los conductos biliares, así como a fibrosis hepática.

PATOGENIA

La fibrocistina puede formar un complejo multimérico con proteínas procedentes de otras enfermedades quísticas genéticas primarias. La alteración de la señalización intracelular de estos complejos, localizados en la superficie apical celular, la unión intercelular y la superficie celular basolateral, asociada al complejo de adhesión focal es una característica esencial de la fisiopatología de esta enfermedad.

Más de 300 mutaciones del gen *PKHD1* (sin «puntos calientes» identificados) producen enfermedad, y la misma mutación puede causar una gravedad variable del cuadro en la misma familia. La observación clínica es compatible con los datos preclínicos, que demuestran que numerosos factores ambientales y genéticos desconocidos influyen en la expresión de la enfermedad. La tasa de falsos negativos para el diagnóstico genético es de aproximadamente el 10%. La limitada información disponible señala que existe alguna correlación genotipo-fenotipo: las mutaciones que modifican la fibrocistina pueden causar una enfermedad más leve que las que truncan la fibrocistina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico se realiza a menudo antes del nacimiento mediante la demostración de oligohidramnios y riñones bilaterales agrandados en la ecografía prenatal. El lactante típico presenta masas en las fosas lumbares durante el periodo neonatal o de lactancia. Durante el periodo neonatal, la PQRAR se puede presentar asociada a dificultad respiratoria y neumotórax espontáneo. La muerte perinatal (25-30%) parece asociada a mutaciones truncantes. Los componentes que forman parte del complejo del oligohidramnios (síndrome de Potter), como la implantación baja de los pabellones auriculares, la micrognatia y la nariz aplastada, la malposición de las extremidades y el retraso del crecimiento pueden estar presentes al fallecer por hipoplasia pulmonar. La dificultad respiratoria también puede ser secundaria a los riñones aumentados de tamaño que comprometen la función del diafragma.

La hipertensión arterial, que suele ser grave y difícil de controlar con tratamiento polifarmacológico, se observa en las primeras semanas de vida. La oliguria y la insuficiencia renal aguda son infrecuentes, pero la hiponatremia transitoria, habitual en el contexto de una insuficiencia renal aguda, suele responder a los diuréticos. La función renal suele estar comprometida, pero puede ser inicialmente normal en un 20-30% de los casos. Aproximadamente el 50% de los pacientes con presentación neonatal-perinatal desarrolla nefropatía terminal a la edad de 10 años.

La PQRAR se detecta cada vez más en lactantes (y rara vez en adolescentes y adultos jóvenes) con un cuadro clínico mixto de hallazgos renales y hepáticos. Estos niños y adultos jóvenes manifiestan a menudo alteraciones hepáticas combinadas con cierto grado de nefropatía. La fibrosis hepática se manifiesta como hipertensión portal, hepatoesplenomegalia, varices gastroesofágicas, episodios de colangitis ascendente, venas periumbilicales cutáneas sobresalientes, inversión del flujo de la vena porta y trombocitopenia. La fibrosis hepática congénita puede manifestarse con cambios colangiodisplásicos o un tipo de enfermedad de Caroli franco con marcada dilatación de las vías biliares intrahepáticas, que afecta a todo el hígado o solo a un segmento; la enfermedad de las vías biliares aumenta el riesgo de colangitis ascendente. Los hallazgos renales en los pacientes con presentación hepática van desde ecografía renal anormal asintomática hasta hipertensión sistémica e insuficiencia renal. En un 50% de los recién nacidos es posible confirmar la existencia de alteración hepática por medio de un estudio analítico o radiológico, que parece ser universal mediante evaluación microscópica. Los estudios sobre evolución natural de los pacientes con PQRAR de inicio precoz en la infancia clasifican este grupo en función de la gravedad de su fenotipo de doble órgano: el 40% presenta afectación hepática/renal grave mientras que el resto de variantes de afectación (renal grave/hepática leve, hepática grave/renal leve y hepática/renal leve) representan un 20% cada una.

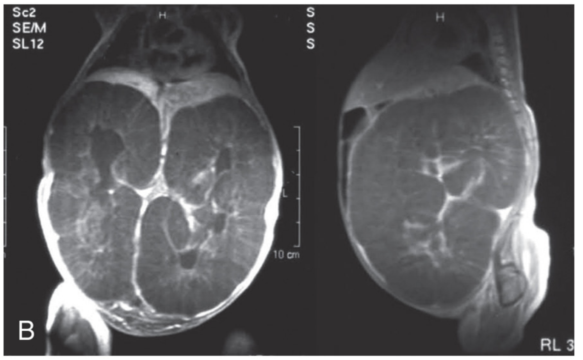

Fig. 541.1 **A,** Nefromegalia grave en un lactante de 3 meses con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, en radiografías **(B).** *(De Bakkaloglu SA, Schaefer F: Disease of the kidney and urinary tract in children. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (editors):* Brenner & Rector's the kidney, *10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 74-6, p. 2320.)*

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de PQRAR ante el hallazgo de masas palpables bilaterales en ambas fosas lumbares en un lactante que además presente hipoplasia pulmonar, oligohidramnios e hipertensión, en ausencia de quistes renales en las ecografías de los padres (fig. 541.1). El estudio ecográfico revela unos riñones con un importante aumento de tamaño y de una hiperecogenicidad uniforme, en los que es difícil distinguir la unión corticomedular (fig. 541.2). Son de ayuda diagnóstica la presencia de signos clínicos y analíticos de fibrosis hepática, alteraciones anatomopatológicas de los conductos biliares en la biopsia hepática, pruebas anatómicas o anatomopatológicas de PQRAR en algún hermano o la existencia de consanguinidad en los padres. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de nefromegalia bilateral y/o quistes, como la displasia multiquística, la hidronefrosis, el tumor de Wilms y la trombosis bilateral de las venas renales (tablas 541.1 y 541.2).

La **nefronoptisis**, un trastorno autosómico recesivo con fibrosis renal, atrofia tubular y formación de quistes, es una causa frecuente de nefropatía terminal en niños y adolescentes (v. tablas 541.1 y 541.2; y cap. 539). Entre los hallazgos externos asociados están la degeneración retiniana (síndrome de Senior-Loken), la ataxia cerebelosa (síndrome de Joubert) y la fibrosis hepática (enfermedad de Boichis). Los síntomas consisten en poliuria (pérdida de sal, escasa capacidad de concentración), fallo de medro y anemia. La hipertensión y el edema son síntomas que aparecen más tarde, cuando se desarrolla la nefropatía terminal. Las pruebas de diagnóstico prenatal con análisis de ligamiento genético o de mutación directa pueden realizarse en familias con un niño previamente afectado.

El diagnóstico genético previo a la implantación con fecundación in vitro puede evitar el nacimiento de otro hijo afectado de PQRAR.

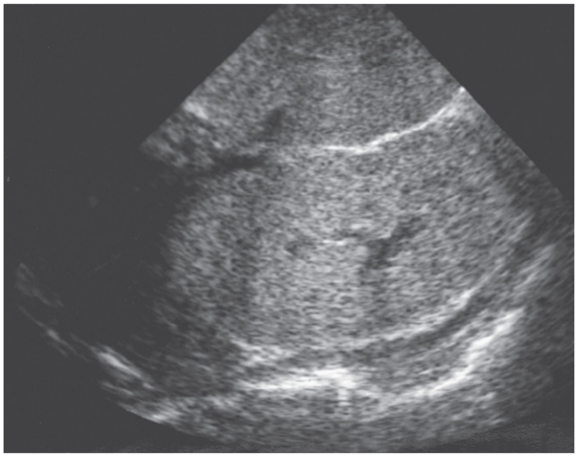

Fig. 541.2 Ecografía de un neonato con poliquistosis renal autosómica recesiva donde se observa el riñón aumentado de tamaño (9 cm) así como un incremento difuso de la ecogeneidad junto con ausencia total de diferenciación de la unión corticomedular debido a la presencia de múltiples interfases creadas por los microquistes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PQRAR es de mantenimiento. En el periodo neonatal se requieren medidas de ventilación asistida, debido a la hipoplasia pulmonar, a la hipoventilación y a las múltiples enfermedades respiratorias relacionadas con la prematuridad. De igual manera es esencial un adecuado tratamiento de la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y otros fármacos antihipertensivos si es necesario), de las alteraciones hidroelectrolíticas, de la osteopenia y de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal. La nefrectomía, unilateral o más frecuentemente bilateral, puede estar indicada en aquellos niños con riñones tan aumentados de tamaño que interfieran de modo importante con la ventilación pulmonar o que impidan una correcta alimentación, adelantando de este modo la necesidad de un tratamiento sustitutivo de la función renal. Muchos de los niños que llegan a la etapa de nefropatía terminal presentan una hipertensión portal significativa. Todo esto, junto con la mejoría espectacular de la supervivencia tras el trasplante hepático, ha condicionado la consideración del trasplante doble renal y hepático en un grupo de pacientes sumamente seleccionado. Los trasplantes dobles evitan de este modo el desarrollo posterior de hepatopatía terminal a pesar de un trasplante renal satisfactorio.

PRONÓSTICO

Se han reducido notablemente las tasas de mortalidad, aunque alrededor de un 30% de los pacientes fallece en el periodo neonatal debido a complicaciones derivadas de la hipoplasia pulmonar. Las técnicas neonatales de

Tabla 541.1 Comparación de características clínicas de enfermedades renales quísticas

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DEL QUISTE	RENOMEGALIA	CAUSA DE NEFROPATÍA TERMINAL	OTRAS MANIFESTACIONES
PQRAD	AD	1:400-1.000	*PKD1* *PKD2*	Segunda o tercera décadas; <2% antes de los 15 años En ocasiones inicio perinatal	Cualquier sitio (incluida cápsula de Bowman)	Sí	Sí	Quistes hepáticos Aneurismas cerebrales Hipertensión Prolapso de la válvula mitral Litiasis renal ITU
PQRAR	AR	1:6.000-10.000	*PKHD1*	Primer año de vida; inicio perinatal	Nefrona distal, TC	Sí	Sí	Fibrosis hepática Hipoplasia pulmonar Hipertensión
ERQA	No	90% de nefropatía terminal a los 8 años	Ninguno	Años después del inicio de la nefropatía terminal	Túbulos proximales y distales	Infrecuente	No	Ninguna
Quistes simples	No	50% en los mayores de 40 años	Ninguno	Edad adulta	Cualquier sitio (normalmente cortical)	No	No	Ninguna
Nefronoptisis	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPHP1-9)	Infancia o adolescencia	TCD medular	No	Sí	Degeneración retiniana; malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas, cardiacas
ERQM	AD	Infrecuente	Uromodulina, otros	Edad adulta	TCD medular	No	Sí	Hiperuricemia, gota
REM	No	1:5.000-20.000	Ninguno	Tercera década	TC medular	No	No	Litiasis renal hipercalciuria
Esclerosis tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1) Tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, TCD	Infrecuente	Infrecuente	Carcinoma de células renales Tuberosidad, convulsiones Angiomiolipoma Hipertensión
Síndrome VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	Segunda década	Nefronas corticales	Infrecuente	Infrecuente	Angioma retiniano, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, feocromocitoma
Síndrome oral-facial-digital	XD	1:250.000	Proteína OFD1	Infancia y edad adulta	Glomérulos renales	Infrecuente	Sí	Malformaciones de la cara, la cavidad oral y los dedos; quistes hepáticos; retraso mental
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	1:65.000-160.000	BBS 14	Edad adulta	Cálices renales	Infrecuente	Sí	Sindactilia y polidactilia, obesidad, distrofia renal, hipogenitalismo femenino, hipertensión, discapacidad intelectual

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ERQA, enfermedad renal quística adquirida; ERQM, enfermedad renal quística medular; ITU, infección del tracto urinario; PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR, poliquistosis renal autosómica recesiva; REM, riñón esponjoso medular; SNC, sistema nervioso central; TC, túbulos colectores; TCD, túbulo contorneado distal; VHL, Von Hippel-Lindau; XD, dominante ligado al cromosoma X.

De Arnaout MA: Cystic kidney disease. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, 24/e, Philadelphia, 2012, Saunders, Table 129-1.

Tabla 541.2 Poliquistosis renal autosómica recesiva y fenocopias de enfermedad fibroquística hepatorrenal

ENFERMEDAD	GEN(ES)	ENFERMEDAD RENAL	ENFERMEDAD HEPÁTICA	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
PQRAR	*PKHD1*	Dilatación de los túbulos colectores	FHC; enfermedad de Caroli	No
PQRAD	*PKD1; PKD2*	Quistes por toda la nefrona	Quistes biliares; FHC (infrecuente)	Sí: adultos
NPHP	*NPHP1-NPHP16*	Quistes en la unión corticomedular	FHC	+/−
Síndrome de Joubert y trastornos relacionados	*JBTS1-JBTS20*	Displasia quística; NPHP	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Síndrome de Bardet-Biedl	*BBS1-BBS18*	Displasia quística; NPHP	FHC	Sí
Síndrome de Meckel-Gruber	*MKS1-MKS10*	Displasia quística	FHC	Sí
Síndrome oral-facial-digital, tipo I	*OFD1*	Quistes glomerulares	FHC (infrecuente)	Sí
Enfermedad glomeruloquística	*PKD1; HNF1B; UMOD*	Riñones aumentados de tamaño; normales o hipoplásicos	FHC (con mutaciones PKD1)	+/−
Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)	*IFT80 (ATD2) DYNC2H1 (ADT3) ADT1, ADT4, ADT5*	Displasia quística	FHC; enfermedad de Caroli	Sí
Displasia renal-hepática-pancreática (Ivemark II)	*NPHP3, NEK8*	Displasia quística	Disgenesia intrahepática biliar	Sí
Síndrome de Zellweger	*PEX1-3;5-6;10-11; 13;14;16;19;26*	Microquistes corticales renales	Disgenesia intrahepática biliar	Sí

FHC, fibrosis hepática congénita; NPHP, nefronoptisis.

Modificada de Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, et al: Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference, *J Pediatr* 165:611-617, 2014.

ventilación y de sustitución renal han incrementado la supervivencia a los 10 años hasta >80% en aquellos niños que logran sobrevivir el primer año de vida. Actualmente se estima que un 70-80% de los pacientes sobrevive hasta los 15 años. La consideración del trasplante doble, renal y hepático, y el desarrollo de tratamientos específicos de la enfermedad para los estudios clínicos pediátricos influirán positivamente en la evolución natural de la PQRAR. Un recurso importante para las familias de pacientes es la ARPKD/CHF Alliance (www.arpkdchf.org).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

541.3 Poliquistosis renal autosómica dominante

Prasad Devarajan

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), también conocida como enfermedad renal poliquística de inicio en el adulto, es la enfermedad renal hereditaria más frecuente en el ser humano con una incidencia de 1/400 a 1/1.000. Es un trastorno sistémico con la posibilidad de que se formen quistes en varios órganos (hígado, páncreas, bazo, cerebro) y el desarrollo de aneurismas cerebrales saculares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Ambos riñones presentan un aumento de tamaño y grandes quistes medulares y corticales que se originan en todas las regiones de la nefrona.

PATOGENIA

Alrededor del 85% de los pacientes con PQRAD presenta mutaciones que afectan al gen *PKD1* del brazo corto del cromosoma 16, que codifica la síntesis de policistina, una glucoproteína de las membranas celulares. Otro 10-15% de los casos de PQRAD se debe a una mutación del gen *PKD2* localizado en el brazo largo del cromosoma 4, que codifica la síntesis de policistina 2, un canal catiónico no selectivo. Parece que la mayoría de las mutaciones son exclusivas de una familia determinada. En la actualidad, en el 85% de los pacientes con una enfermedad bien caracterizada puede encontrarse una mutación. Aproximadamente el 8-10% de los pacientes desarrolla mutaciones de novo causantes de la enfermedad. Las mutaciones del gen *PKD1* están asociadas con una enfermedad renal más grave que las mutaciones del gen *PKD2*. La fisiopatología de la enfermedad parece relacionada con una alteración de los complejos cistoproteicos multiméricos normales, con la consiguiente señalización intracelular anormal que produce proliferación anómala, secreción tubular y formación de quistes. Parece que la expresión anómala del factor de crecimiento y su asociación a calcio intracelular bajo y monofosfato de adenosina cíclico elevado son características importantes que conducen a la formación de quistes y al aumento progresivo de tamaño. Se han informado mutaciones en *GANAB* en pacientes *PKD1* y *PKD2* negativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad renal y las manifestaciones clínicas de la PQRAD son muy variables. La PQRAD sintomática debuta con frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida. Sin embargo, sus síntomas, entre los que se incluyen la hematuria macroscópica o microscópica, el dolor en ambas fosas lumbares, las masas abdominales, la hipertensión y las infecciones del aparato urinario, pueden observarse en los neonatos, niños y adolescentes. Gracias a la creciente utilización de la ecografía renal en la población pediátrica, así como al mayor número de familias con PQRAD que solicitan la posibilidad de cribado en sus descendientes de riesgo asintomáticos (gracias a la aprobación de la Genetic Information Nondiscrimination Act en Estados Unidos), la mayoría de los niños con PQRAD son diagnosticados de macroquistes múltiples bilaterales en los riñones aumentados de tamaño (fig. 541.3), aunque en las fases iniciales de la enfermedad se pueden observar un riñón de tamaño normal y enfermedad unilateral.

La PQRAD es un trastorno multiorgánico que afecta a varios tejidos. Se pueden encontrar quistes asintomáticos en diversos órganos, como el hígado, el páncreas, el bazo y los ovarios, y su presencia ayuda a confirmar el diagnóstico en la infancia. La aparición de **aneurismas intracraneales,** que tiene carácter familiar, tiene una prevalencia global del 15%, y son una causa importante de mortalidad en adultos, si bien no se suele observar en los niños. En un 12% de los niños se puede hallar prolapso de la válvula mitral; en los adultos afectados se observan aneurismas aórticos y de coronarias e insuficiencia de la válvula aórtica. En los niños también es posible la aparición de hernias, bronquiectasias y divertículos intestinales.

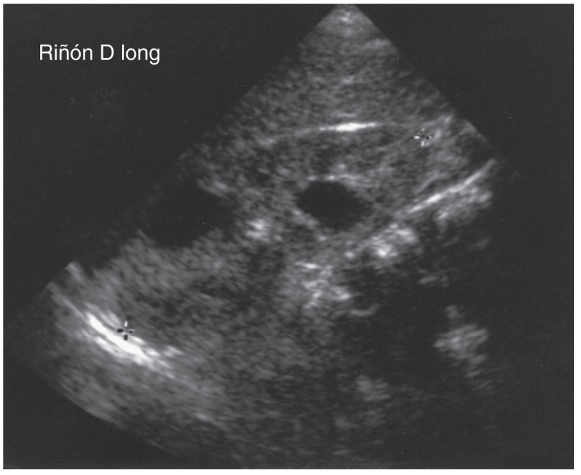

Fig. 541.3 Ecografía perteneciente a un varón de 18 meses con poliquistosis renal autosómica dominante donde se observa el aumento de tamaño renal (10 cm), así como dos grandes quistes.

DIAGNÓSTICO

La presencia de riñones aumentados de tamaño, con macroquistes bilaterales, en un paciente con un pariente de primer grado enfermo confirma el diagnóstico de PQRAD. En el 8-10% de los pacientes con nuevo diagnóstico de PQRAD existen mutaciones de novo. El diagnóstico puede efectuarse en los niños antes que en sus padres afectados, lo que convierte la ecografía renal en una prueba diagnóstica esencial en las familias que aparentemente no tienen antecedentes familiares. Entre los pacientes afectos de PQRAD con un patrón genético determinado, la ecografía renal puede ser normal hasta en el 20% de los pacientes en la segunda década de la vida y en <5% en la tercera década.

El hallazgo de nefromegalia con o sin quistes en el estudio ecográfico de familiares diagnosticados de PQRAD ayuda al diagnóstico prenatal. Se puede realizar un análisis prenatal del ADN en familias que cuenten con miembros ya diagnosticados de la enfermedad cuando esta se debe a mutaciones identificadas en los genes *PKD1* o *PKD2*.

El diagnóstico diferencial incluye los quistes renales asociados a la enfermedad renal glomeruloquística, a la esclerosis tuberosa y a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, que también se puede heredar con un patrón autosómico dominante (v. tabla 541.1). Las manifestaciones neonatales de la PQRAD y de la PQRAR pueden ser indistinguibles.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la PQRAD es principalmente de mantenimiento. El control de la presión arterial es fundamental, ya que la velocidad de progresión de la enfermedad está en correlación con la presencia de hipertensión. El tratamiento de elección se realiza con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La obesidad, el exceso de sal y de proteína en la dieta, el consumo de cafeína, el tabaco, la multiparidad y el sexo masculino parecen acelerar la progresión de la enfermedad. En los pacientes mayores con un *antecedente familiar de rotura de aneurisma intracraneal* debe considerarse la identificación sistemática de aneurismas cerebrales.

Aunque la PQRAD puede ser mortal, la supervivencia a largo plazo del paciente y de los riñones es posible una vez superada la etapa neonatal. La presentación de la enfermedad en niños de mayor edad tiene un pronóstico más favorable, de manera que más de un 80% de los niños mantiene una función renal normal durante la infancia. El dolor puede ser una manifestación de infección, hemorragia, ruptura quística, cálculos o tumores, y debe manejarse de forma apropiada con fármacos para el dolor y específicos para la etiología.

Aunque aún no se dispone de un tratamiento específico para la enfermedad, están en marcha ensayos clínicos basados en experimentos de laboratorio preclínicos prometedores. Entre estos tratamientos potenciales se incluyen los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, antagonistas de los receptores de la vasopresina V_2 (tolvaptán) y análogos de la somatostatina. La Polycystic Kidney Disease Foundation (www.pkdcure.org) es un apoyo importante para los pacientes y sus familiares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

541.4 Traumatismo

Prasad Devarajan

Los lactantes y los niños son más susceptibles de sufrir lesión renal tras un traumatismo contuso o penetrante en la espalda o el abdomen debido a una menor presencia de masa muscular para «proteger» el riñón. En estas circunstancias es posible observar hematuria macroscópica o microscópica, dolor en la fosa lumbar, rigidez abdominal y la presencia de otras lesiones asociadas (v. cap. 82). En ausencia de inestabilidad hemodinámica, la mayoría de los traumatismos renales puede tratarse sin necesidad de intervención quirúrgica. Los traumatismos uretrales pueden deberse a lesiones por aplastamiento, asociadas a menudo con fractura pélvica o secundarios a una lesión directa. Se debe sospechar este mecanismo cuando se detecta la presencia de sangre a nivel macroscópico en el meato uretral externo. La rabdomiólisis y la insuficiencia renal consiguiente es otra complicación de la lesión por aplastamiento que puede mejorar mediante una reposición de líquidos intensa. Puede haber alguna relación entre la hematuria microscópica y los accidentes derivados de actividades recreativas en individuos mayores de 16 años, ninguno de los cuales mostraba hipotensión ni necesidad de intervención quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

541.5 Tumores renales

Véanse los capítulos 525 (neuroblastoma) y 526 (neoplasias renales).

Capítulo 542

Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores

542.1 Cistitis y uretritis infecciosas

Prasad Devarajan

Las infecciones vesicales bacterianas, micobacterianas o víricas pueden originar hematuria macroscópica o microscópica (v. cap. 553).

542.2 Cistitis hemorrágica

Prasad Devarajan

La cistitis hemorrágica se define como la presencia de una hematuria mantenida y síntomas de vías urinarias bajas (p. ej., disuria, polaquiuria y urgencia miccional) en ausencia de otras situaciones hemorrágicas, como sangrado vaginal, un proceso hemorrágico generalizado o una infección bacteriana de vías urinarias bajas. En función de la gravedad, los pacientes pueden acudir con hematuria macroscópica o microscópica, a menudo con coágulos. En los casos más graves, la hemorragia puede producir la disminución de los niveles sanguíneos de hemoglobina y síntomas de obstrucción del tracto urinario inferior.

La cistitis hemorrágica puede aparecer por toxinas químicas (ciclofosfamida, penicilinas, busulfán, tiotepa, colorantes o insecticidas), vírica (adenovirus tipo 11 y 21 [v. cap. 289] y gripe A [v. cap. 285]) o secundaria a radiación o amiloidosis. Se ha señalado que el virus polioma BK (v. cap. 301), presente de forma latente en huéspedes inmunocompetentes, desempeña un papel importante en la aparición de cistitis inducida por fármacos en los pacientes inmunodeprimidos. La población pediátrica sometida a trasplante de médula ósea es particularmente propensa a desarrollar cistitis hemorrágica.

Para la irritación química relacionada con el uso de ciclofosfamida, la hidratación, los lavados vesicales y el empleo de disulfuro MESNA, un

compuesto que inactiva los metabolitos de la ciclofosfamida, ayudan a proteger las paredes de la vejiga. La administración de una dosis matinal de ciclofosfamida por vía oral acompañada de una intensa pauta de hidratación también por vía oral a lo largo del día reduce el riesgo de cistitis hemorrágica de forma eficaz. El tratamiento de la cistitis hemorrágica consiste en una combinación de hidratación intravenosa intensiva, diuresis forzada, analgesia y fármacos espasmolíticos. Se recomienda consultar con un urólogo para la puesta en marcha de medidas más invasivas si la cistitis no responde al tratamiento conservador. La hematuria macroscópica secundaria a una cistitis hemorrágica de origen vírico se resuelve por lo general en una semana.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

542.3 Ejercicio intenso

Prasad Devarajan

El ejercicio físico intenso puede originar hematuria macroscópica o microscópica. La hematuria inducida por ejercicio es infrecuente en niñas y puede acompañarse de disuria. Alrededor del 30-60% de los corredores de maratón dan positivo para sangre en las tiras reactivas de orina. En un seguimiento limitado, ninguno parecía tener anomalías significativas del aparato urinario. La coloración de la orina tras el ejercicio intenso oscila entre rojo y negro. En ocasiones se detectan coágulos hemáticos en la orina. Los resultados de los urocultivos, de la pielografía intravenosa, de la cistouretrografía miccional y de la cistoscopia son normales en la mayor parte de los pacientes. Parece tratarse de un trastorno benigno y la hematuria suele desaparecer 48 horas después de la interrupción del ejercicio físico. La ausencia de cilindros hemáticos y de signos de enfermedad renal, así como la presencia de disuria y de coágulos sanguíneos en algunos pacientes, sugiere que el origen de la hemorragia se sitúa en las vías urinarias inferiores. Cuando se asocia con síntomas en una situación clínica apropiada, se debe incluir en el diagnóstico diferencial la **rabdomiólisis** con mioglobinuria o hemoglobinuria. La hidronefrosis y otras anomalías anatómicas deben tenerse en cuenta en cualquier niño que presenta hematuria (especialmente hematuria macroscópica) tras ejercicio moderado o después de un traumatismo leve. En estas situaciones está indicado realizar estudios de imagen apropiados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3
Situaciones particularmente asociadas con proteinuria

Capítulo 543
Evaluación clínica del niño con proteinuria

Francisco X. Flores

FISIOLOGÍA NORMAL

Las propiedades selectivas de carga y tamaño de la pared capilar glomerular impiden que entren al espacio urinario cantidades importantes de albúmina, globulinas y otras proteínas plasmáticas grandes (v. cap. 535). Las proteínas de menor tamaño (proteínas de bajo peso molecular) atraviesan la pared capilar, pero son reabsorbidas en el túbulo proximal. Una cantidad muy pequeña de proteínas que aparece normalmente en la orina es el resultado de la secreción tubular normal. La proteína que se excreta normalmente es la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina), una proteína secretada por los túbulos que inactiva las citocinas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PROTEINURIA

Pueden aparecer cantidades anormales de proteínas por tres mecanismos posibles: **proteinuria glomerular,** como resultado de una alteración en la pared capilar glomerular; **proteinuria tubular,** una lesión o disfunción tubular que da lugar a una reabsorción ineficaz, sobre todo de las proteínas de bajo peso molecular, y un **aumento de la producción de proteínas plasmáticas** (en el mieloma múltiple, la rabdomiólisis o la hemólisis), que puede condicionar la producción o la liberación de cantidades sumamente grandes de proteínas que se filtran en el glomérulo y que sobrepasan la capacidad de absorción del túbulo proximal.

MEDICIÓN DE LAS PROTEÍNAS EN ORINA

La cantidad de proteínas en orina puede medirse en muestras recogidas al azar o en un tiempo determinado (p. ej., orina de 24 horas o durante la noche). Las pruebas para cuantificar con exactitud la concentración de proteínas en orina se basan en la precipitación con ácido sulfosalicílico y en la determinación de la turbidez (tabla 543.1).

Medición de proteínas mediante tiras reactivas de orina

La concentración de proteínas total en orina puede calcularse mediante tiras de plástico impregnadas de sustancias químicas que contienen un indicador colorimétrico sensible al pH que varía de color cuando las proteínas con carga negativa, como la albúmina, se unen a él. Las tiras detectan principalmente albuminuria y son menos sensibles a otros tipos de proteinuria (proteínas de bajo peso molecular, proteína de Bence Jones, gammaglobulinas). Los cambios visuales en el color de la tira reactiva en orina representan una medida semicuantitativa del aumento de la concentración de proteínas en orina. Las tiras proporcionan cinco lecturas diferentes: negativo, trazas (10-29 mg/dl), 1+ (30-100 mg/dl), 2+ (100-300 mg/dl), 3+ (300-1.000 mg/dl) y 4+ (>1.000 mg/dl). Se observan resultados **falsos positivos** en pacientes con un pH urinario muy alto (>7), cuando la muestra de orina está muy concentrada, cuando la orina se contamina con sangre y cuando hay presencia de piuria o ante una inmersión prolongada de la tira reactiva. Se pueden obtener resultados **falsos negativos** en pacientes cuya orina presente un pH bajo (<4,5), se encuentre demasiado diluida o con grandes volúmenes de orina o con enfermedades en las que la proteinuria no se deba principalmente a la albúmina.

Las **tiras reactivas en orina se consideran positivas para proteínas** si hay más que trazas (10-29 mg/dl) en una muestra de orina con una densidad <1,010. Si la densidad de la orina es >1,015, la lectura debe ser ≥1+ (>30 mg/dl) para considerarse clínicamente significativa.

Las tiras reactivas únicamente proporcionan una medida cualitativa de la excreción urinaria de proteínas, por lo que en el caso de niños con proteinuria persistente se deben emplear métodos más exactos. Las **muestras de orina de 24 horas** aportan una información más precisa acerca de la excreción de proteínas que una tira reactiva de orina realizada al azar. La excreción de proteínas en orina en un niño normal es menor de 100 mg/m^2/día o un total de 150 mg/día. En los recién nacidos, la excreción de proteínas es mayor, de hasta 300 mg/m^2/día, dado que la reabsorción de las proteínas filtradas es menor. Un límite superior razonable de excreción normal de proteínas en niños sanos es 150 mg/24 h. De manera más específica, la excreción normal de proteínas en niños está definida como un valor ≤4 mg/m^2/h; la proteinuria anormal se define por una excreción de 4-40 mg/m^2/h, y se considera una proteinuria en rango nefrótico cuando los valores son >40 mg/m^2/h.

La recogida de orina programada es complicada, y la sensibilidad y especificidad pueden depender de la ingesta de líquidos, del volumen de orina y de la importancia de incluir una recogida completa, sin pérdidas de orina.

Determinación del cociente proteína/creatinina en orina

La medición del cociente proteína/creatinina (Pr:Cr) en una muestra de orina seleccionada al azar ha sido sustituida en la mayoría de los casos por las muestras de orina programadas (p. ej., en 24 horas). En los niños se ha demostrado que estos cocientes guardan una relación significativa con las determinaciones de proteínas en orina de 24 horas y son de gran ayuda para el cribado de proteinuria y para la monitorización longitudinal de las cifras de proteínas en orina.

Este cociente se obtiene dividiendo la concentración en orina de proteínas (mg/dl) entre la concentración en orina de creatinina (mg/dl) para dar un valor único. Lo ideal es realizarlo en una muestra de la primera orina de la

Tabla 543.1 Métodos disponibles para comprobar la presencia de proteinuria

MÉTODO	INDICACIONES	INTERVALO NORMAL	COMENTARIOS
Tiras reactivas	Cribado sistemático de proteinuria en la consulta	Negativo o trazas en una muestra de orina concentrada (densidad específica ≥1,020)	Falsos positivos si la orina es muy alcalina (pH >8,0) o está muy concentrada (densidad específica >1,025)
Orina de 24 h para medición de la excreción de proteínas y creatinina*	Cuantificación de proteinuria (así como aclaramientos de creatinina)	<100 mg/m^2/24 h o <150 mg/24 h en una muestra de orina de 24 h documentada	Mayor precisión que los análisis de orina al azar; molesto para el paciente; uso limitado en la práctica pediátrica
Muestra de orina al azar para la detección del cociente proteína/creatinina (preferiblemente en una muestra de la primera orina de la mañana)	Valoración semicuantitativa de proteinuria	<0,2 mg proteína/mg creatinina en niños >2 años <0,5 mg proteína/mg creatinina en niños de 6-24 meses	El método más simple de cuantificación de proteinuria; menos preciso que la medición de proteinuria en orina de 24 h
Microalbuminuria	Valora el riesgo de glomerulopatía progresiva en pacientes con diabetes mellitus	<30 mg de albúmina en orina por gramo de creatinina en la muestra de orina de primera hora de la mañana	El tratamiento debe intensificarse en los diabéticos con microalbuminuria

*Obsérvese que en la muestra de orina de 24 horas, debe medirse el contenido de creatinina para establecer si la muestra es realmente una recogida de orina durante 24 horas. La cantidad de creatinina en la muestra de 24 horas puede calcularse del modo siguiente: mujeres, 15-20 mg/kg; varones, 20-25 mg/kg.

Adaptada de Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk Assessment, Detection, and Elimination (PARADE), *Pediatrics* 105(6):1242-1249, 2000.

mañana para eliminar la posibilidad de proteinuria ortostática (postural) (v. cap. 544.2). Cuando la excreción de proteínas es normal, dicha proporción es <0,5 en los niños menores de 2 años y <0,2 en niños ≥2 años. Un valor >2 es indicativo de proteinuria en rango nefrótico.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El hallazgo de proteinuria en los niños y adolescentes en una sola muestra de orina que no sea la de primera hora de la mañana es frecuente y oscila entre el 5 y el 15%. La prevalencia de proteinuria persistente en muestras repetidas es mucho menos frecuente. El reto consiste en distinguir al niño con una proteinuria relacionada con una enfermedad renal de un niño sano con formas transitorias o benignas de proteinuria. Cuando la proteinuria se detecta es importante determinar si es transitoria, ortostática o fija.

La **microalbuminuria** se define como la presencia de albúmina en orina por encima del nivel normal, pero por debajo del rango detectable por las tiras reactivas convencionales. En los adultos, la microalbuminuria (definida como una eliminación de albúmina en orina de 30-300 mg/g de creatinina en al menos 2-3 muestras) se acepta como prueba de nefropatía diabética y también es un factor pronóstico de enfermedad renal y cardiovascular. En los niños >6 años, el grado medio de excreción de albúmina se sitúa entre 8 y 10 mg/g de creatinina. Del mismo modo que en los adultos, la microalbuminuria en niños se ha asociado a obesidad y predice, con especificidad razonable, la aparición de nefropatía diabética en la diabetes mellitus tipo 1.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 544
Situaciones asociadas con proteinuria

544.1 Proteinuria transitoria

Francisco X. Flores

En la mayoría de los niños con resultados positivos para proteínas en orina en las tiras reactivas, las evaluaciones posteriores se negativizarán en las determinaciones siguientes con las tiras, y la concentración en orina será normal si se cuantifica formalmente. Aproximadamente el 10% de los niños en los que se efectuó un análisis de orina aleatorio presentó proteinuria en una sola tira reactiva. En la edad escolar, este hallazgo es más frecuente en los adolescentes que en los niños más pequeños. En la mayor parte de los casos, los análisis seriados de orina revelan la resolución de la anomalía. Este fenómeno define la **proteinuria transitoria** cuya causa sigue siendo desconocida. Entre los factores contribuyentes definidos se incluyen una temperatura >38,3 °C, el ejercicio físico, la deshidratación, la exposición a temperaturas bajas, la insuficiencia cardiaca, el uso reciente de adrenalina, las convulsiones y el estrés. La proteinuria no suele superar el nivel 1-2+ de la tira reactiva. Los niños con esta alteración benigna no precisan exploraciones complementarias ni requieren tratamiento, y se resuelve espontáneamente o a medida que la causa se resuelve. La persistencia de proteinuria, incluso de grado bajo, indica la necesidad de efectuar otras evaluaciones complementarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

544.2 Proteinuria ortostática (postural)

Francisco X. Flores

La causa más frecuente de proteinuria persistente en los niños en edad escolar y en los adolescentes, que se observa hasta en un 60% de los niños con proteinuria persistente, es la proteinuria ortostática. Suele cursar de modo asintomático y su diagnóstico se realiza de modo casual al realizar un análisis de orina rutinario. Los pacientes con proteinuria ortostática eliminan una cantidad normal o mínimamente elevada de proteínas mientras permanecen en posición de decúbito supino. En bipedestación, la eliminación urinaria de proteínas puede ser 10 veces mayor, hasta alcanzar valores de 1.000 mg/24 h (1 g/24 h). *No existe hematuria, ni hipertensión, ni hipoalbuminemia, ni edema, ni alteración de la función renal.*

En un niño con proteinuria asintomática persistente, la evaluación inicial debe incluir la valoración de la proteinuria ortostática. La evaluación inicial debe realizarse mediante la recogida de una muestra de orina de primera hora de la mañana, para efectuar un análisis de orina completo y una determinación de proteínas en orina mediante el cociente de proteína urinaria por creatinina. La recogida correcta de la muestra de orina de primera hora es muy importante. El niño debe vaciar completamente la vejiga antes de irse a la cama y la orina de la primera micción debe recogerse nada más levantarse el niño. La ausencia de proteinuria (tiras reactivas negativas o trazas de proteínas y una proporción urinaria Pr:Cr <0,2) en la muestra de orina de primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos confirma el diagnóstico de proteinuria ortostática. No es necesario realizar ninguna prueba complementaria y se debe tranquilizar al paciente y a su familia dada

la naturaleza benigna de esta alteración. Por otro lado, si se detectan otras anomalías en el análisis de orina (hematuria) o si la proporción urinaria Pr:Cr es >0,2, debe remitirse al paciente a un nefrólogo pediátrico para que lo evalúe.

La etiología de la proteinuria ortostática es desconocida, aunque entre las posibles causas se barajan la alteración de la hemodinámica renal y la obstrucción parcial de la vena renal en la posición lordótica de bipedestación. Un aumento del índice de masa corporal (IMC) guarda una relación estrecha con la proteinuria ortostática. Los estudios de seguimiento a largo plazo realizados en adultos sugieren que la proteinuria ortostática es un proceso benigno, aunque no se han efectuado estudios similares en los niños. Por ello, es necesario mantener un seguimiento a largo plazo en los niños con el fin de descartar una proteinuria no ortostática en presencia de hematuria, hipertensión o edema, ya que dichos hallazgos pueden presagiar una nefropatía subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

544.3 Proteinuria permanente

Francisco X. Flores

Los niños con una proteinuria permanente (fija) en la muestra de la primera orina de la mañana en tres ocasiones separadas deben someterse a estudio. La proteinuria permanente se define cuando la muestra de orina de la primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos tiene un nivel >1+ en la tira reactiva, con una densidad en orina >1,015 o una proporción proteína:creatinina ≥0,2. La proteinuria permanente indica una potencial enfermedad renal que puede ser de origen glomerular o tubular.

PROTEINURIA GLOMERULAR

La pared de los capilares glomerulares está formada por tres capas: el endotelio capilar fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos (con procesos podocitarios y hendiduras de filtración) (fig. 544.1). La proteinuria glomerular se debe a alteraciones en la permeabilidad a las proteínas filtradas habitualmente de cualquiera de las capas de la pared de los capilares glomerulares y está presente en diversas enfermedades renales (tabla 544.1). La proteinuria de origen glomerular puede oscilar desde <1 g hasta >30 g/24 horas. El podocito es la célula que suele lesionarse con más frecuencia en la mayoría de las enfermedades glomerulares caracterizadas por una proteinuria intensa.

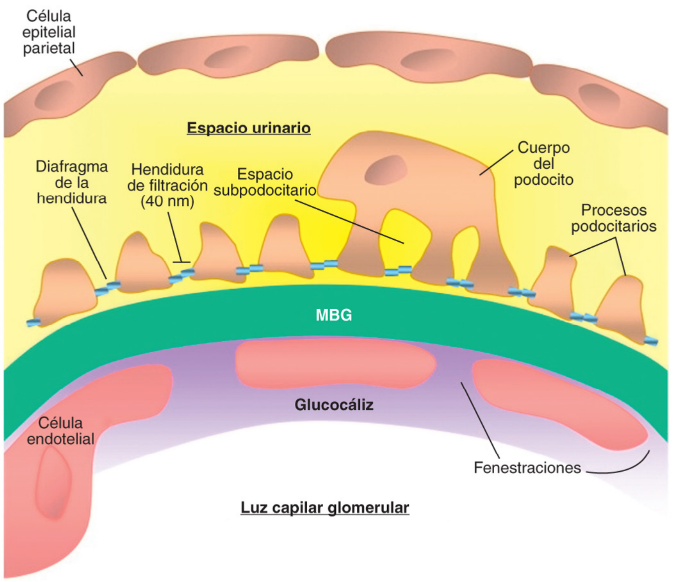

Fig. 544.1 Pared del capilar glomerular. Las tres capas de la pared capilar (células endoteliales glomerulares, membrana basal glomerular [MBG] y podocitos) actúan a modo de barrera frente a la filtración glomerular (BFG) e impiden que las proteínas y las moléculas grandes pasen desde los capilares al espacio urinario. El cuerpo del podocito descansa en el espacio urinario y la célula se une a la MBG a través de los procesos podocitarios. Los procesos podocitarios adyacentes están separados por la hendidura de filtración, conectada por un diafragma. La alteración de la BFG da lugar al paso de proteínas a través de la pared capilar, con la consiguiente proteinuria. *(Adaptada de Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B, Shankland SJ: Podocyte disorders: core curriculum 2011,* Am J Kidney Dis *58:666-677, 2011, Fig. 1.)*

Se debe sospechar la existencia de proteinuria glomerular en cualquier paciente que presente un cociente proteína:creatinina >1 o cualquier grado de proteinuria en la orina de primera hora de la mañana, acompañado de hipertensión, hematuria con sedimento urinario activo, edema o disfunción renal (elevación de nitrógeno ureico, creatinina). Los trastornos caracterizados principalmente por proteinuria son el síndrome nefrótico idiopático (enfermedad por cambios mínimos), causas secundarias de síndrome nefrótico, la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis proliferativa mesangial, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía diabética y la glomerulopatía asociada a la obesidad. Otros trastornos renales que pueden incluir proteinuria como una característica importante son la glomerulonefritis aguda postinfecciosa, la nefropatía por inmunoglobulina A, la nefritis en lupus eritematoso sistémico, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein y el síndrome de Alport.

En la valoración inicial de un niño con proteinuria permanente se debe incluir la medición del nivel de creatinina y de electrolitos séricos, la

Tabla 544.1	Causas de proteinuria
PROTEINURIA TRANSITORIA	
Fiebre	
Ejercicio físico	
Deshidratación	
Exposición al frío	
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Convulsión	
Estrés	
PROTEINURIA ORTOSTÁTICA (POSTURAL)	
ENFERMEDADES GLOMERULARES CARACTERIZADAS POR PROTEINURIA AISLADA	
Síndrome nefrótico idiopático (cambios mínimos)	
Glomerulosclerosis segmentaria y focal	
Causas secundarias de síndrome nefrótico (v. cap. 545)	
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	
Nefropatía membranosa	
Glomerulonefritis membranoproliferativa	
Amiloidosis	
Nefropatía diabética	
Nefropatía de células falciformes	
ENFERMEDADES GLOMERULARES CON PROTEINURIA COMO CARACTERÍSTICA PRINCIPAL	
Glomerulonefritis aguda postinfecciosa (estreptocócica, endocarditis, virus de hepatitis B y C, VIH)	
Nefropatía por inmunoglobulina A	
Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein	
Nefritis lúpica	
Enfermedad del suero	
Síndrome de Alport	
Trastornos vasculíticos	
Nefropatía por reflujo	
ENFERMEDADES TUBULARES	
Cistinosis	
Enfermedad de Wilson	
Síndrome de Lowe	
Enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X)	
Galactosemia	
Nefritis tubulointersticial	
Intoxicación por metales pesados	
Necrosis tubular aguda	
Displasia renal	
Poliquistosis renal	
Nefropatía de reflujo	
Rechazo de trasplante renal	
Fármacos (aminoglucósidos, cisplatino, penicilamina, litio, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina)	
Metales pesados (plomo, oro, mercurio)	

proporción de proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana, el nivel de albúmina sérica, los niveles de complemento y ANA. Se debe remitir al niño a un nefrólogo pediátrico para su estudio y tratamiento. A menudo resulta necesario realizar la biopsia renal para establecer un diagnóstico y orientar el tratamiento.

En pacientes asintomáticos con proteinuria leve (cociente proteína:creatinina en orina de 0,2-1) en los que el resto de las exploraciones son normales, la biopsia renal no estaría indicada ya que el proceso subyacente puede ser transitorio o resolverse, o porque en estas etapas de la enfermedad puede que las alteraciones anatomopatológicas propias de una enfermedad crónica aún no sean evidentes. Por tanto, estos pacientes deben ser evaluados de forma periódica (cada 4-6 meses a menos que el paciente presente o desarrolle síntomas) por medio de una exploración física completa, medición de la presión arterial, análisis de orina, determinación de creatinina sérica y del cociente proteína:creatinina en la orina de primera hora de la mañana. Las únicas indicaciones para realizar una biopsia renal son la presencia de proteinuria creciente (cociente proteína:creatinina en orina >1) y/o el desarrollo de hematuria con sedimento urinario activo, hipertensión o disminución de la función renal.

PROTEINURIA TUBULAR

Diversas enfermedades renales en las que participa principalmente el compartimento tubulointersticial del riñón pueden causar proteinuria permanente de bajo grado (cociente proteína:creatinina en orina <1). Los riñones de las personas sanas filtran cantidades elevadas de proteínas de peso molecular inferior al de la albúmina a través del glomérulo. Posteriormente, estas son reabsorbidas en el túbulo proximal. La lesión de los túbulos proximales puede producir una disminución en la capacidad de reabsorción, con la consiguiente eliminación urinaria de proteínas de bajo peso molecular.

La proteinuria de origen tubular (v. tabla 544.1) se puede observar en enfermedades hereditarias o adquiridas y puede asociarse a otros signos de lesión tubular proximal, como el síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, pérdida de bicarbonato y aminoaciduria). La proteinuria de origen tubular es un hallazgo constante en los pacientes con síndrome tubular ligado al cromosoma X. La enfermedad de Dent es producida por mutaciones de los canales de cloruro renales.

En los pacientes asintomáticos, la proteinuria persistente es con mayor frecuencia de origen glomerular que tubular. En los casos ocultos se puede diferenciar el origen glomerular o tubular de la proteinuria mediante electroforesis de la orina. En la proteinuria de origen tubular no se detecta albúmina, o solo trazas, mientras que en la proteinuria glomerular la albúmina es la proteína más abundante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 545
Síndrome nefrótico

Elif Erkan

El síndrome nefrótico es la manifestación clínica de enfermedades glomerulares caracterizada por una proteinuria intensa (en rango nefrótico), definida como una proteinuria >3,5 g/24 h o un cociente proteína/creatinina >2. La tríada de hallazgos clínicos asociados con el síndrome nefrótico y derivada de la pérdida importante de proteínas consiste en hipoalbuminemia (≤2,5 g/dl), edema e hiperlipidemia (colesterol >200 mg/dl).

La incidencia del síndrome nefrótico es de 1-3 casos/100.000 niños <16 años. Sin tratamiento, el síndrome nefrótico en los niños se asocia a un riesgo de mortalidad alto, sobre todo por infecciones. Afortunadamente, el 80% de los niños con este síndrome responde al tratamiento con corticoides. Aunque la administración de glucocorticoides constituye el tratamiento estándar para el síndrome nefrótico, aún no se han establecido ni la célula diana ni el mecanismo de acción de los corticoides. Para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico se aconseja remitir al niño a un nefrólogo pediátrico. Sin embargo, el tratamiento continuo de estos niños exige siempre una estrecha colaboración entre el nefrólogo y el médico de atención primaria.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los niños con síndrome nefrótico presenta un síndrome nefrótico **primario** o idiopático (tabla 545.1). Las lesiones glomerulares asociadas a síndrome nefrótico idiopático son la enfermedad de cambios mínimos (la más frecuente), la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la glomerulopatía (tabla 545.2). Estas etiologías se distribuyen de forma diferente según la edad (fig. 545.1). El síndrome nefrótico también puede ser **secundario** a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, el cáncer (linfoma y leucemia) y las infecciones (hepatitis, VIH y paludismo) (v. tabla 545.1). Algunos síndromes de proteinuria **hereditarios** se deben a mutaciones en genes que codifican componentes proteicos esenciales del aparato de filtración glomerular (tabla 545.3).

PATOGENIA

Papel del podocito

El trastorno subyacente en el síndrome nefrótico es el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, lo que da lugar a proteinuria masiva e hipoalbuminemia. El podocito desempeña un cometido crucial en el desarrollo de la proteinuria y en la progresión de la glomerulosclerosis (fig. 545.2). El podocito es una célula epitelial sumamente diferenciada localizada en el exterior del asa capilar glomerular. Los procesos podocitarios son extensiones de los podocitos que finalizan sobre la membrana basal glomerular. Estos procesos se entrelazan con los de los podocitos adyacentes y están conectados por una hendidura denominada hendidura diafragmática. Los podocitos funcionan como sostén estructural del asa capilar, son un componente importante de la barrera de filtración glomerular de las proteínas y están implicados en la síntesis y reparación de la membrana basal glomerular. La hendidura diafragmática no es un simple filtro pasivo, sino que consta de numerosas proteínas que contribuyen a vías de señalización complejas y que desempeñan un papel importante en la función de los podocitos. Algunos de los componentes proteicos de relevancia de la hendidura diafragmática son la nefrina, la podocina, el CD2AP y la α-actinina 4. La lesión de los podocitos o las mutaciones de los genes que producen proteínas de los podocitos pueden ocasionar una proteinuria en rango nefrótico (v. tabla 545.3). El cribado genético de 1.655 pacientes con síndrome nefrótico resistente a corticoides y síndrome nefrótico congénito en la cohorte europea PodoNet mostró que las mutaciones más comunes fueron en *NPHS1* y en *NPHS2.* La proporción de pacientes con mutaciones genéticas de los genes podocitarios disminuyó con la edad: 66% en pacientes con síndrome nefrótico congénito y del 15-16% en los pacientes de edad escolar.

En las variantes idiopática, hereditaria o secundaria del síndrome nefrótico, el podocito sufre agresiones inmunitarias y no inmunitarias que provocan el borramiento de los procesos podocitarios, una disminución en el número de podocitos funcionales y una alteración de la integridad de la hendidura diafragmática. El resultado final es una «pérdida» de proteínas a través de la pared capilar glomerular hacia el espacio urinario.

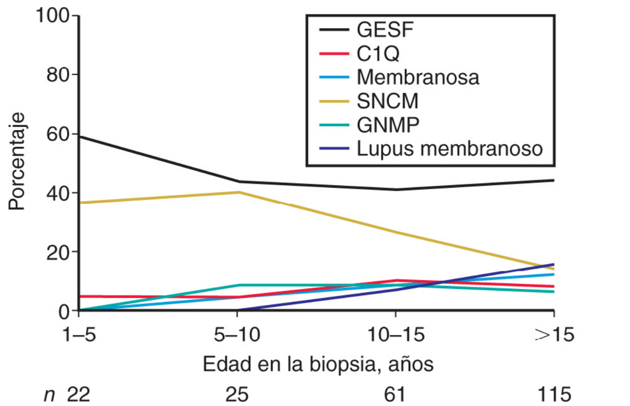

Fig. 545.1 Resultados de la biopsia renal en 223 niños con proteinuria, realizada para confirmar el diagnóstico (Glomerular Disease Collaborative Network, J. Charles Jennette, MD, Hyunsook Chin, MS, y D.S. Gipson, 2007). C1Q, nefropatía; GESF, glomerulosclerosis segmentaria y focal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; *n*, número de pacientes; SNCM, síndrome nefrótico de cambios mínimos. *(De Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al: Management of childhood onset nephrotic syndrome,* Pediatrics *124:747-757, 2009.)*

Tabla 545.1 Causas de síndrome nefrótico en la infancia

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO Enfermedad de cambios mínimos Glomerulosclerosis segmentaria y focal Nefropatía membranosa Glomerulonefritis asociada a síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis en semilunas, nefropatía por IgA TRASTORNOS GENÉTICOS ASOCIADOS A PROTEINURIA O SÍNDROME NEFRÓTICO (v. también tabla 545.3) *Síndrome nefrótico (típico)* Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés (ausencia de nefrina) Glomerulosclerosis segmentaria y focal (mutaciones en nefrina, podocina, *MYO1E*, α-actina 4, TRPC6) Esclerosis mesangial difusa (mutaciones en la cadena β2 de la laminina) Síndrome de Denys-Drash (mutaciones en el factor de transcripción WT1) Síndrome nefrótico congénito con afectación pulmonar y cutánea (mutación en la integrina α-3) Trastornos mitocondriales *Proteinuria con o sin síndrome nefrótico* Síndrome uña-rótula (mutación en el factor de transcripción LMX1B) Síndrome de Alport (mutación en los genes encargados de la biosíntesis de colágeno) *Síndromes multisistémicos con o sin síndrome nefrótico* Síndrome de Galloway-Mowat Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Síndrome de Jeune Síndrome de Cockayne Síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet *Trastornos metabólicos con o sin síndrome nefrótico* Síndrome de Alagille Déficit de α_1-antitripsina Enfermedad de Fabry Acidemia glutárica Enfermedad del almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) Síndrome de Hurler Lipodistrofia parcial Citopatías mitocondriales Enfermedad de las células falciformes	CAUSAS SECUNDARIAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO *Infecciones* Endocarditis Hepatitis B, C VIH-1 Mononucleosis infecciosa Citomegalovirus Paludismo Sífilis (congénita y secundaria) Toxoplasmosis Tuberculosis Esquistosomiasis Filariasis *Fármacos* Captopril Penicilamina Oro Fármacos antiinflamatorios no esteroideos Pamidronato, otros bifosfonatos Interferón Mercurio Heroína Litio Rifampicina Sulfasalazina *Trastornos inmunológicos o alérgicos* Síndromes vasculíticos Enfermedad de Castleman Enfermedad de Kimura Picadura de abeja Veneno de serpiente Alérgenos alimenticios Enfermedad del suero Hiedra venenosa, roble venenoso *Asociado a cáncer* *Tumor de Wilms* Linfoma Feocromocitoma Leucemia Timoma Tumores sólidos *Hiperfiltración glomerular* Oligomeganefronia Obesidad mórbida Adaptación a la disminución de nefronas

De Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet* 362:629-638, 2003.

Tabla 545.2 Resumen de las principales enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrótico idiopático

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS	GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Tipo I	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Tipo II
DEMOGRÁFICAS					
Edad (años)	2-6, adultos a veces	2-10, adultos a veces	40-50	5-15	5-15
Sexo (varón:mujer)	2:1	1,3:1	2:1	1:1	1:1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
Síndrome nefrótico	100%	90%	80%	60%*	60%*
Proteinuria asintomática	0	10%	20%	40%	40%
Hematuria (microscópica o macroscópica)	10-20%	60-80%	60%	80%	80%
Hipertensión	10%	20% temprana	Infrecuente	35%	35%
Progresión a la insuficiencia renal	No evolución	10 años	50% en 10-20 años	10-20 años	5-15 años
Enfermedades asociadas	Generalmente ninguna	VIH, consumo de heroína, drepanocitosis, nefropatía por reflujo	Trombosis de vena renal, fármacos, LES, hepatitis B y C, tumores	Ninguna	Lipodistrofia parcial

(Continúa)

Tabla 545.2 Resumen de las principales enfermedades renales que se manifiestan como síndrome nefrótico idiopático *(cont.)*

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS	GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	NEFROPATÍA MEMBRANOSA	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Tipo I	GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA Tipo II
GENÉTICA					
	Ninguna, salvo en el síndrome nefrótico congénito (v. tabla 545.3)	Mutaciones en genes de podocina, α-actinina-4, canal TRPC6, INF-2, MYH-9	Ninguna	Ninguna	Ninguna
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS					
	Signos de síndrome nefrótico ↑ BUN en un 15-30% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico ↑ BUN en un 20-40% Valores de complemento normales	Signos de síndrome nefrótico Valores de complemento normales	C1, C4, C3-C9 disminuidos	C1, C4 normales, C3-C9 disminuidos
ANATOMÍA PATOLÓGICA RENAL					
Microscopia óptica	Normal	Lesiones escleróticas focales	MBG engrosada, espículas	MBG engrosada, proliferación	Lobulación
Inmunofluorescencia	Negativa	IgM, C3 en las lesiones	Depósitos granulares finos de IgG, C3	Depósitos granulares de IgG, C3	Solo C3
Microscopia electrónica	Fusión podocitaria	Fusión podocitaria	Depósitos subepiteliales	Depósitos mesangiales y subendoteliales	Depósitos densos
REMISIÓN ALCANZADA DESPUÉS DE 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES					
	90%	15-20%	Resistente	Indeterminada/ resistente	Indeterminada/ resistente

*Frecuencia aproximada como causa de síndrome nefrótico idiopático. Alrededor de un 10% de los casos de síndrome nefrótico en los adultos se debe a diversas enfermedades que por lo general se presentan como una glomerulonefritis aguda.

↑, elevado; BUN, nitrógeno ureico en sangre; C, complemento; Ig, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico; MBG, membrana basal glomerular.

Modificada de Couser WG: Glomerular disorders. En Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds): *Cecil textbook of medicine*, 19/e, Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 560.

Tabla 545.3 Genes causantes y patrones histológicos del síndrome nefrótico por tiempo de aparición de la enfermedad

	CAUSA	HERENCIA/ LOCUS	GEN/PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
INICIO CONGÉNITO (0-3 MESES)				
Aislado	Síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNCF)	AR	*NPHS1*/nefrina	Dilatación radial del túbulo proximal
	SNCR recesivo, tipo 2	AR	*NPHS2*/podocina	GESF/CMG
	SNCR recesivo, tipo 3	AR	*NPHS3*/PLCE1	EMD
	EMD aislado	AR	WT1	EMD
	SNCR recesivo	AR	COQ2	GESF, colapso
	SNCR recesivo + sordera	AR	COQ6	GESF
	SNCR dominante + sordera	AD/11q24	Desconocido	GESF
	EMD + hallazgos neurológicos	AR	ARHGDIA/inhibidor de la disociación del GDP de Rho (GDI) α	EMD
	SN + enfermedad pulmonar y de la piel	AR	*ITGA3*/integrina-α3	EMD
	Síndrome nefrótico sensible a los corticoides	AR/2p12-13.2	Desconocido	CMG/GESF
Sindrómico	Síndrome de Denys-Drash	AD	WT1	EMD
	Síndrome de Pierson	AR	*LAMB2*/laminina-β2	GESF
	Síndrome uña-rótula	AD	*LMX1B*/LIM factor de transcripción homeobox-1β	
	Síndrome de Frasier	AD	WT1	GESF
	Displasia inmunológica de Schimke	AR	SMARCAL1	GESF
	Epidermólisis bullosa + GESF	AR	*ITGB4*/integrina-β4	GESF
	Síndrome de Galloway-Mowat	AR	Desconocido	CMG a GESF
INICIO EN LA INFANCIA				
Genético	SNCS recesivo	AR	*EMP2*/proteína de membrana epitelial 2	
	SNCR recesivo	AR	*NPHS2*/podocina	GESF/CMG
	SNCR recesivo	AR	*NPHS1*/nefrina	GESF/CMG
	SNCR recesivo	AR	*NPHS3*/PLCE1	EMD
	EMD aislado	AD	*WT1*	EMD
	SNCR recesivo + sordera o discapacidad intelectual	AR	*ARHGDIA*	EMD
	SNCR	AR	*MYOE1*/miosina E de tipo I no muscular	GESF
	SNCR	AR	*PTPRO/GLEPP1* receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo O/proteína epitelial glomerular-1	GESF

Tabla 545.3 Genes causantes y patrones histológicos del síndrome nefrótico por tiempo de aparición de la enfermedad *(cont.)*

	CAUSA	HERENCIA/ LOCUS	GEN/PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
INICIO EN JÓVENES-ADULTOS				
Genético	SNCR	AR o esporádico	*NPHS2* (p.R229Q)	GESF
	SNCR familiar	AD	*INF2*/familia de la formina de proteínas reguladoras de la actina	GESF
	GESF, tipo 1	AD/19q13	*ACTN4*/α-actinina-4	GESF
	GESF, tipo 2	AD/11q21-22	*TRPC6*/canal receptor de catión de potencial transitorio	GESF
	GESF, tipo 3	AR-AD/6p12	*CD2AP*/Proteína asociada a CD2	GESF
	SNCR	AR	*PTPRO/GLEPP1* receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo O/proteína epitelial glomerular-1	GESF
	SNCR	AR	*ADCK4*/aarF cinasa con dominio 4	GESF
	SNCR (sin síntomas extrarrenales)	AD o esporádico	*LMX1B* codifica el factor de transcripción que contiene el homeodominio	GESF

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CMG, cambios mínimos glomerulares; EMD, esclerosis mesangial difusa; GESF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal; SN, síndrome nefrótico; SNCR, síndrome nefrótico corticorresistente.

De Bakkaloglu SA, Schaefer F: Diseases of the kidney and urinary tract in children. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 74-2.

Papel del sistema inmunitario

El síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) puede aparecer secundario a infecciones virales y a sobrecargas de alérgenos. También se ha observado en niños con linfoma de Hodgkin y linfomas de linfocitos T. La inmunosupresión que aparece tras la administración de fármacos como corticoides y ciclosporina proporciona pruebas indirectas adicionales de que el sistema inmunitario contribuye a la patogenia global del síndrome nefrótico.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Edema

El edema es el síntoma de presentación más frecuente en los niños con síndrome nefrótico. A pesar de su prevalencia prácticamente universal, su mecanismo de producción no se conoce con exactitud. Hay dos teorías contrapuestas, la *hipótesis de hipovolemia* y la *hipótesis de hipervolemia,* que se han propugnado como mecanismos responsables del edema nefrótico.

La *hipótesis de hipovolemia* se basa en que la proteinuria en rango nefrótico condiciona una disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, con la consiguiente reducción de la presión oncótica intravascular. Esto conduce a una fuga de agua plasmática hasta el espacio intersticial, lo que genera el edema. La reducción de volumen en el compartimento intravascular estimula la liberación de hormona antidiurética y de factor natriurético auricular, lo cual, junto con la aldosterona, condiciona un aumento de la retención de sodio y agua en los túbulos. Por tanto, la retención de sodio y agua es una consecuencia de la hipovolemia intravascular.

Esta hipótesis no explica el cuadro clínico de algunos pacientes con edema causado por síndrome nefrótico y con signos clínicos de sobrecarga de volumen intravascular, no con hipovolemia. El tratamiento de estos pacientes únicamente con albúmina puede no ser suficiente para inducir la diuresis sin la administración simultánea de diuréticos. Además, la reducción del eje renina-aldosterona con antagonistas del receptor mineral-corticoide no consigue un aumento notorio en la excreción de sodio. Durante el inicio del SNCM, muchos niños manifestarán un aumento de la diuresis antes de que su excreción de proteínas en orina se reduzca.

La *hipótesis de la hipervolemia* postula que el síndrome nefrótico se asocia a una retención de sodio primaria, con la consiguiente expansión de la volemia y la fuga del exceso de líquido hacia el intersticio. Cada vez hay más pruebas de que el canal del sodio epitelial en el túbulo distal puede desempeñar un papel clave en la reabsorción del sodio en el síndrome nefrótico. La fragilidad clínica de esta hipótesis se pone de manifiesto por la gran cantidad de pacientes con síndrome nefrótico que presentan un cuadro clínico obvio de hipovolemia intravascular: presión arterial baja, taquicardia y hemoconcentración elevada. Además, no basta con la administración aislada de amilorida, un antagonista del canal del sodio epitelial, para inducir una diuresis adecuada.

La finalidad del tratamiento debe ser una reducción gradual del edema mediante la administración prudente de diuréticos, restricción de sodio y, en caso de necesidad, la administración prudente de infusiones intravenosas de albúmina.

Hiperlipidemia

Existen varias alteraciones en el perfil lipídico en los niños con síndrome nefrótico, como un aumento del colesterol, de los triglicéridos, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El valor de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se mantiene invariable o bajo. En los adultos, esto provoca un incremento del riesgo cardiovascular, aunque las implicaciones en los niños no son tan graves, sobre todo en aquellos con un síndrome nefrótico que responde a corticoides. Parece que la hiperlipidemia es el resultado de un aumento de la síntesis de los lípidos y de una disminución de su catabolismo. Aunque la administración de hipolipemiantes en los adultos es algo habitual, en los niños es inusual.

Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Los niños con síndrome nefrótico tienen un riesgo elevado de padecer infecciones, como celulitis, peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia. Esto se debe a muchos factores, pero sobre todo a la hipoglobulinemia secundaria a las pérdidas urinarias de inmunoglobulina G (IgG). Además, los defectos en la cascada del complemento por la pérdida urinaria de algunos factores (sobre todo C3 y C5), y de factores de la vía alternativa, como B y D, condicionan un deterioro de la opsonización de microorganismos. Los niños con síndrome nefrótico corren un riesgo significativamente mayor de infección por bacterias encapsuladas y, en concreto, de enfermedad neumocócica. La **peritonitis bacteriana espontánea** se manifiesta con fiebre, dolor abdominal y signos peritoneales. Aunque *Pneumococcus* es la causa más frecuente de peritonitis, las bacterias gramnegativas también se asocian a un número significativo de casos. Los niños con síndrome nefrótico y fiebre, u otros signos de infección, deben ser evaluados minuciosamente, realizando los cultivos convenientes, y deben recibir el tratamiento antibiótico adecuado a tiempo y de forma empírica. Los recuentos de leucocitos peritoneales >250 células/μl son sumamente sugestivos de peritonitis bacteriana espontánea.

Hipercoagulabilidad

El síndrome nefrótico produce un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de múltiples factores: estasis vascular secundaria a hemoconcentración e hipovolemia, aumento del número de plaquetas y de su capacidad de agregación y cambios en las concentraciones de factores de la coagulación. Hay un aumento de la producción hepática de fibrinógeno junto con pérdida urinaria de factores antitrombóticos, como antitrombina III y proteína S. Cualquier lecho venoso puede ser la localización de una trombosis venosa profunda, como los senos venosos cerebrales y las venas

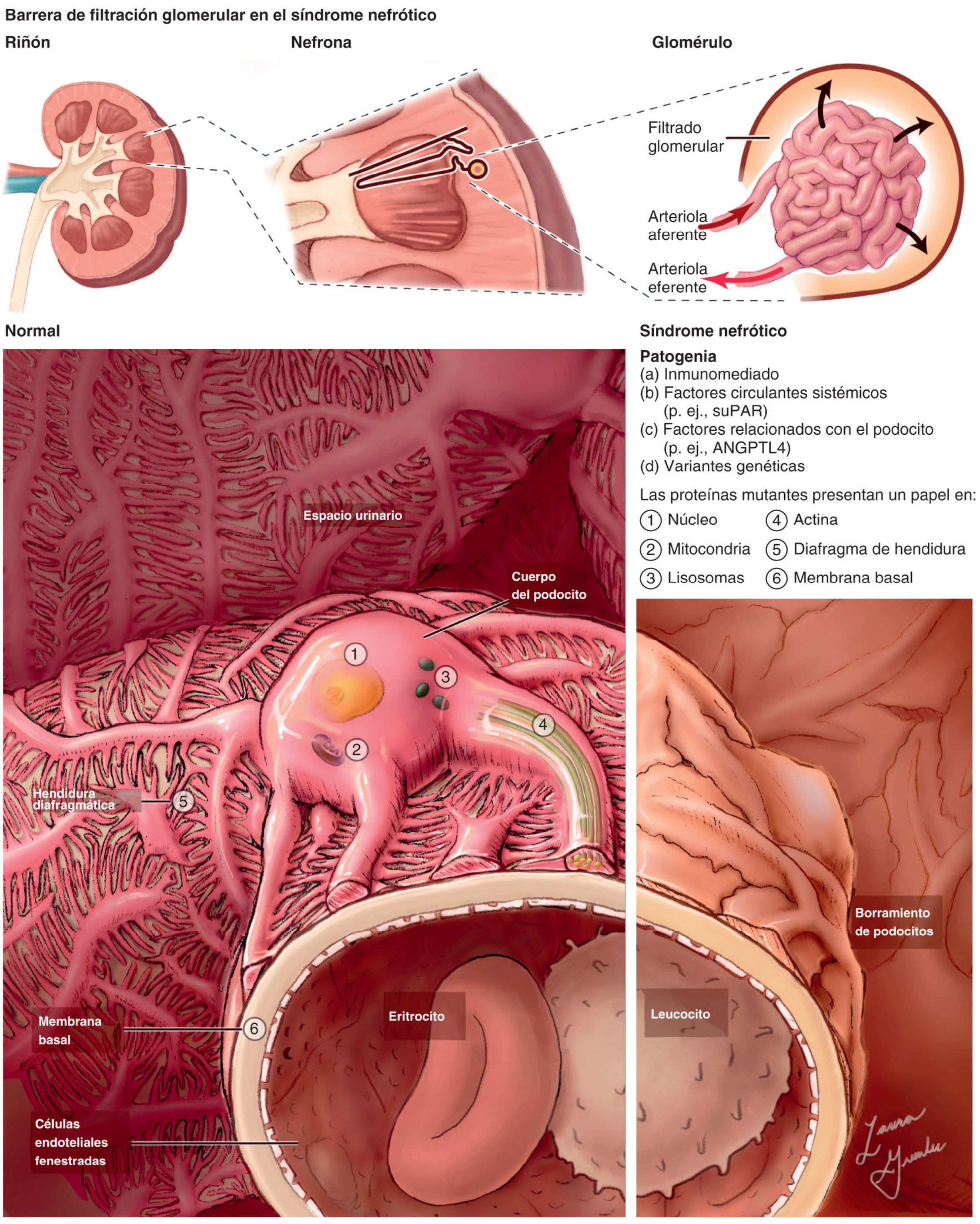

Fig. 545.2 Barrera de filtración glomerular y patogenia del síndrome nefrótico idiopático. Dentro del riñón está el glomérulo, un ovillo capilar que filtra la sangre. El podocito, la membrana basal glomerular y el endotelio glomerular fenestrado forman la barrera de filtración glomerular, que permite que el ultrafiltrado pase al espacio urinario. El podocito presenta extensas prolongaciones celulares que se interdigitan, y estos procesos podálicos o pedicelos están conectados por el diafragma de hendidura. En el síndrome nefrótico, hay un borramiento extenso de los podocitos y una pérdida de esta barrera para las proteínas, lo que permite que el exceso de albúmina sérica se filtre a la orina. Se hipotetiza que la patogenia del síndrome nefrótico idiopático está mediada por el sistema inmunológico y se debería a un factor circulante sistémico derivado de los podocitos, o, en formas más raras o familiares, una variante genética. Numerosas mutaciones están asociadas con el síndrome nefrótico corticorresistente y afectan a varias partes del podocito en sí o a otros componentes de la membrana basal glomerular. Entre ellas se incluyen las mutaciones que afectan al núcleo del podocito, las mitocondrias o los lisosomas, el diafragma de hendidura o citoesqueleto de actina y la membrana basal glomerular. La nefrina, la podocina y el CD2AP, por ejemplo, son componentes esenciales de una estructura con forma de cremallera que abarca los procesos interdigitales del podocito y el diafragma de hendidura, y se unen directamente al citoesqueleto de actina del podocito. El citoesqueleto de actina se apoya además en microfilamentos que mantienen la estabilidad estructural y facilitan la naturaleza dinámica de la estructura y función de los podocitos. La importancia de estos microfilamentos es evidente porque las mutaciones tanto en α-actinina 4 como en INF2, que están implicadas en la regulación y polimerización de la actina, producen GESF. *(De Noone DG, Iijima K, Parekh R: Idiopathic nephrotic syndrome in children,* Lancet *392:61-72, 2018, Fig. 2.)*

pulmonares. El riesgo clínico es bajo en los niños (2-5%) comparado con los adultos, aunque pueden producirse consecuencias graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

545.1 Síndrome nefrótico idiopático

Elif Erkan

El síndrome nefrótico idiopático constituye alrededor del 90% de los casos de síndrome nefrótico en la infancia. El síndrome nefrótico está asociado a enfermedad glomerular primaria sin evidencia de una enfermedad o fármaco etiológico identificable. Se pueden encontrar muchos tipos histológicos: enfermedad de cambios mínimos, proliferación mesangial, glomerulosclerosis segmentaria y focal, nefropatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) (≥ 85% de todos los casos de síndrome nefrótico en niños), los glomérulos pueden presentar una morfología normal o un aumento mínimo de la matriz y las células mesangiales. Los estudios con inmunofluorescencia suelen ser negativos, y el único hallazgo que se observa mediante microscopia electrónica es el borramiento de los procesos podocitarios en las células epiteliales. Más del 95% de los niños con enfermedad de cambios mínimos responde al tratamiento con corticoides.

El grupo con **proliferación mesangial** se caracteriza por un incremento difuso de células y de la matriz mesangial observado mediante microscopia óptica. La microscopia de inmunofluorescencia revela trazas o 1+ de tinción de IgM y/o IgA en el mesangio. Con microscopia electrónica se pone de manifiesto un aumento de la matriz y del número de células mesangiales, así como el borramiento de los procesos podocitarios de las células epiteliales. Alrededor del 50% de los pacientes pertenecientes a esta variedad histológica responde al tratamiento con corticoides.

La microscopia óptica en el grupo con **glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF)** muestra lesiones que son focales (presentes solo en algunos glomérulos) y segmentarias (localizadas en ≥1 penachos intraglomerulares). Las lesiones en la microscopia óptica consisten en esclerosis segmentaria con proliferación celular mesangial (fig. 545.3 y v. tabla 545.2). La microscopia de inmunofluorescencia es positiva para tinción de IgM y de C3 en las áreas de esclerosis segmentaria. La microscopia electrónica revela cicatrización segmentaria del penacho glomerular con obstrucción de la luz capilar glomerular. En una revisión de muestras de anatomía patológica renal de 138 pacientes con GESF se encontró que la presencia de una lesión en la punta (localizada en el 25% del penacho exterior junto al origen del túbulo proximal) estaba correlacionada con la raza caucásica y una progresión más lenta, mientras que la variante colapsante de la GESF tenía la mayor tasa de progresión con una predilección por los afroamericanos.

Se pueden observar lesiones compatibles con GESF en la infección por el VIH, en pacientes con reflujo vesicoureteral y en heroinómanos o adictos a otras drogas por vía intravenosa. Solo el 20% de los pacientes con GESF responde al tratamiento con prednisona. La enfermedad suele ser progresiva y tiende a afectar a todos los glomérulos con enfermedad renal terminal en la mayor parte de los pacientes.

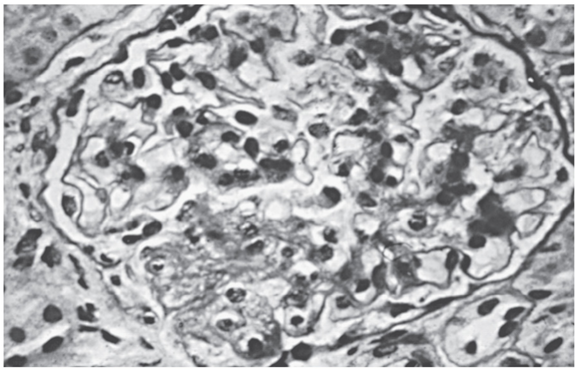

Fig. 545.3 Glomérulo de un paciente con síndrome nefrótico resistente a corticoides. En él se observa hipercelularidad mesangial y una zona de esclerosis en la región inferior (×250).

SÍNDROME NEFRÓTICO DE CAMBIOS MÍNIMOS

Manifestaciones clínicas

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático es superior en niños que en niñas (2:1) y aparece con mayor frecuencia entre los 2 y los 6 años (v. fig. 545.1). Sin embargo, existen casos descritos en edades tan tempranas como los 6 meses de vida y también en adultos. El SNCM está presente en el 85-90% de los pacientes <6 años. Por el contrario, solo el 20-30% de los adolescentes que presentan por primera vez un síndrome nefrótico tiene un SNCM. La causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en el grupo de más edad es la GESF. La GESF es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en adolescentes. La incidencia de la GESF ha ido en aumento; los afroamericanos se consideran una población de especial riesgo.

El episodio inicial de síndrome nefrótico idiopático, así como sus posteriores recidivas, puede originarse a partir de infecciones leves o, con menos frecuencia, como consecuencia de picaduras de insectos, de abejas o como reacción a la hiedra venenosa.

La enfermedad suele debutar en los niños con la aparición de un edema moderado en la región periocular y en las extremidades inferiores. Debido a la presencia de este edema periorbitario que disminuye a lo largo del día, en ocasiones el síndrome nefrótico puede confundirse inicialmente con un proceso alérgico. Pero con el paso del tiempo, el edema se generaliza y se desarrolla ascitis, derrame pleural y edema en los órganos genitales. Es frecuente observar anorexia, irritabilidad, dolor abdominal y diarrea. Las características relevantes del síndrome nefrótico idiopático de cambios mínimos son la ausencia de hipertensión y hematuria macroscópica (anteriormente denominadas características nefríticas).

Ante un niño con un edema importante se debe plantear el diagnóstico diferencial con la enteropatía perdedora de proteínas, la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardiaca, la glomerulonefritis aguda o crónica y la malnutrición proteica. Debería considerarse un diagnóstico distinto a SNCM en caso de edad <1 año, antecedentes familiares de síndrome nefrótico, presencia de hallazgos extrarrenales (p. ej., artritis, exantema, anemia), hipertensión o edema pulmonar, insuficiencia renal aguda o crónica, y hematuria macroscópica.

Diagnóstico

Recomendaciones para el estudio inicial de los niños con síndrome nefrótico

Confirmación del diagnóstico de síndrome nefrótico. El diagnóstico de síndrome nefrótico se confirma mediante el análisis en la primera orina de la mañana del cociente proteína/creatinina y la determinación en suero de electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, albúmina y colesterol, pruebas para descartar variantes secundarias de síndrome nefrótico (niños de 10 años o más), determinaciones del factor de complemento C3, de anticuerpos antinucleares de ADN bicatenario, de hepatitis B y C, y de VIH en poblaciones de alto riesgo, así como la biopsia renal (en niños de 12 años o más con menos probabilidad de padecer un SNCM).

El análisis de orina revela la presencia de una proteinuria 3+ o 4 + , y en un 20% de los niños se observa hematuria microscópica. El cociente proteína:creatinina en orina suele ser mayor de 2. El nivel de creatinina sérica suele ser normal, pero también puede estar anormalmente elevado debido a la disminución de la perfusión renal que resulta de la reducción del volumen intravascular. El nivel de albúmina sérica suele ser <2,5 g/dl y los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos suelen encontrarse elevados. Los niveles de complemento sérico son normales. Si el paciente se ajusta al cuadro clínico convencional del SNCM, no se realiza de forma rutinaria una biopsia renal.

Tratamiento

El primer episodio de síndrome nefrótico en un niño con edema leve o moderado puede tratarse de forma ambulatoria. No todos los hospitales principales realizan este tratamiento ambulatorio porque el periodo necesario para formar a la familia sobre todos los aspectos de la enfermedad puede requerir un ingreso hospitalario breve. Los padres de los niños deben ser capaces de reconocer los signos y los síntomas de las complicaciones de la enfermedad y sus tratamientos y deben aprender a utilizar e interpretar los resultados de las tiras reactivas en orina para proteínas. Antes de empezar un tratamiento inmunosupresor con corticoides debe descartarse una tuberculosis, mediante la inyección de derivado proteico purificado o mediante un análisis de liberación de interferón y con la confirmación de la negatividad de los resultados.

Los niños entre 1 y 8 años que debutan con un síndrome nefrótico no complicado probablemente tienen un SNCM que responde a corticoides, y el tratamiento con corticoides puede instaurarse sin necesidad de realizar una biopsia renal diagnóstica. En los niños con características menos probables de SNCM (hematuria macroscópica, hipertensión, insuficiencia renal, hipocomplementemia o edad <1 año o >12 años) debe considerarse la biopsia renal antes del tratamiento.

Administración de corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico de cambios mínimos

Los corticoides constituyen el pilar básico del tratamiento del SNCM. Las directrices para el uso de corticoides se describen más adelante y están basadas y adaptadas de las guías de práctica clínica del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 para la glomerulonefritis.

Tratamiento del episodio inicial del síndrome nefrótico

En los niños con sospecha de SNCM debe administrarse prednisona o prednisolona en una dosis diaria única de 60 mg/m^2/día o de 2 mg/kg/día hasta una dosis máxima diaria de 60 mg/día durante 4-6 semanas, seguidas de prednisona a días alternos (comenzando a una dosis de 40 mg/m^2 a días alternos o 1,5 mg/kg a días alternos) durante un tiempo variable, de 8 semanas a 5 meses, y ajustando la dosis. La duración del tratamiento con corticoides es objeto de controversia. Se recomienda el tratamiento prolongado con corticoides con un programa de reducción de dosis durante 2-5 meses para disminuir la incidencia de la recaída de acuerdo con los ensayos multicéntricos recientes. El KDIGO Glomerulonephritis Work Group recomienda al menos 12 semanas de tratamiento con corticoides. Al planificar la duración del tratamiento con corticoides deben tenerse en cuenta los efectos adversos que conllevan los tratamientos largos con estos fármacos. Aproximadamente el 80-90% de los niños responden al tratamiento con corticoides.

Las definiciones relacionadas con la respuesta al tratamiento con corticoides son las siguientes: la **respuesta** se define como la consecución de remisión en las 4 primeras semanas de tratamiento. La **remisión** consiste en un cociente proteína/creatinina <0,2 o <1+ de proteínas en la tira reactiva de orina durante 3 días consecutivos. La mayoría de los niños con enfermedad de cambios mínimos responden al tratamiento diario con prednisona rápidamente, en las 2-3 primeras semanas de tratamiento. La **recaída** se define por el aumento en el cociente proteína/creatinina en la primera orina de la mañana >0,2 o una lectura de 2+ y superior durante 3 días consecutivos en la prueba de Albustix. Se definen como **recaídas frecuentes** cuando se producen dos o más recaídas dentro de los 6 primeros meses después del tratamiento inicial o cuatro recaídas en un periodo de 12 meses. La **corticodependencia** se define como una recaída durante el periodo de reducción de los corticoides o una recaída dentro de las 2 primeras semanas desde la interrupción del tratamiento. La **corticorresistencia** es la incapacidad de inducir una remisión dentro de las 4 semanas de tratamiento con corticoides diarios.

Tratamiento de las secuelas clínicas del síndrome nefrótico

Edema. Los niños con edema grave sintomático, como derrame pleural, ascitis o edema genital importante, deben ser hospitalizados. Además de la restricción de sodio (<1.500 mg/día), también debería restringirse el aporte de líquidos y agua si el niño presenta hiponatremia. El escroto edematoso debe elevarse con almohadas para favorecer la eliminación de líquido por gravedad. La diuresis puede favorecerse administrando diuréticos de asa (furosemida) por vía oral o intravenosa, *aunque esto debe realizarse con gran precaución.* La diuresis intensiva puede producir una disminución del volumen intravascular y un riesgo significativamente elevado de trombosis intravascular.

Cuando un paciente presenta un edema generalizado importante con indicios de disminución del volumen intravascular (p. ej., hemoconcentración, hipotensión, taquicardia), a menudo es necesario administrar albúmina al 25% (0,5-1 g albúmina/kg) por vía intravenosa en infusión continua, seguida de la administración de furosemida (1-2 mg/kg/dosis por vía intravenosa). Esta pauta terapéutica exige la colaboración con un pediatra especializado en nefrología y una estricta vigilancia del volumen intravascular, la presión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico sérico y la función renal. La sobrecarga de volumen sintomática con hipertensión, insuficiencia cardiaca y edema pulmonar es una posible complicación del tratamiento con albúmina parenteral, en especial si se administra como infusiones rápidas.

Dislipidemia. La dislipidemia debería tratarse con una dieta pobre en grasas. La ingesta de grasas en la dieta debería limitarse a <30% de calorías con una ingesta de grasas saturadas <10%. La cantidad de colesterol en la dieta debería limitarse a <300 mg/día. No hay suficientes datos como para recomendar el uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa de forma rutinaria en niños con dislipidemia.

Infecciones. Las familias de los niños con síndrome nefrótico deben ser asesoradas acerca de los signos y síntomas de infecciones, como celulitis, peritonitis y bacteriemia. En caso de sospecha de infección debe extraerse una muestra de sangre para hemocultivo antes de instaurar el tratamiento antibiótico empírico. En caso de peritonitis bacteriana espontánea debe recogerse líquido peritoneal si la cantidad es suficiente para realizar una paracentesis y determinarse el recuento celular, una tinción de Gram y cultivo. El antibiótico administrado debe aportar la suficiente cobertura como para abarcar *Pneumococcus* y bacterias gramnegativas. Uno de los antibióticos intravenosos de elección suele ser una cefalosporina de tercera generación.

Tromboembolia. Los niños que acuden con signos clínicos de tromboembolia deben ser valorados con las modalidades de imagen adecuadas para confirmar la presencia de un coágulo. Se recomienda realizar estudios para delimitar la posibilidad de un estado de hipercoagulabilidad subyacente. El tratamiento anticoagulante parece ser eficaz en los niños con complicaciones trombóticas, y las opciones terapéuticas son warfarina y heparina de bajo peso molecular.

Obesidad y crecimiento. Los glucocorticoides pueden aumentar el índice de masa corporal en los niños con sobrepeso cuando se inicia el tratamiento corticoideo, y estos niños tienen más probabilidades de mantener dicho sobrepeso. Se recomienda por tanto una dieta anticipatoria. El crecimiento puede verse afectado en los niños que necesitan un tratamiento de larga duración con corticoides. Las estrategias para reducir la dosis o la duración de estos fármacos pueden mejorar el crecimiento lineal en los niños que requieren ciclos prolongados de corticoides.

Recaída del síndrome nefrótico. La recaída del síndrome nefrótico se define como un cociente proteína/creatinina >2 o ≥3+ proteínas en las tiras reactivas de orina durante 3 días consecutivos. Las recaídas son frecuentes, sobre todo en los niños más pequeños, y suelen desencadenarse por infecciones de vías respiratorias altas o gastrointestinales. Suelen tratarse del mismo modo que el episodio inicial, salvo que los ciclos diarios de prednisona se acortan. Las dosis altas diarias de prednisona se administran hasta que el niño consigue entrar en remisión y a continuación se modifica la posología a días alternos. La duración del tratamiento a días alternos varía en función de la frecuencia de las recaídas de cada niño. Los niños pueden encuadrarse en recaídas frecuentes o infrecuentes, y en dependientes de corticoides en función del número de recaídas en un periodo de 1 año o por su capacidad para permanecer en remisión tras la suspensión del tratamiento con corticoides.

Resistencia a corticoides. La resistencia a corticoides se define como la incapacidad para conseguir la remisión después de 8 semanas de tratamiento corticoideo. Los niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides necesitan una evaluación adicional, con una biopsia renal diagnóstica, un estudio de la función renal y la cuantificación de la excreción urinaria de proteínas (además de las pruebas con tiras reactivas). El síndrome nefrótico resistente a corticoides suele deberse a GESF (80%), a SNCM o a glomerulonefritis membranoproliferativa.

Implicaciones del síndrome nefrótico resistente a corticoides. El síndrome nefrótico resistente a corticoides, y más específicamente la GESF, se asocia a un riesgo del 50% para nefropatía terminal en los 5 años posteriores al diagnóstico si el paciente no logra una remisión parcial o completa. El síndrome nefrótico persistente se asocia a un deterioro de la calidad de vida subjetiva del paciente, hipertensión, infecciones graves y complicaciones tromboembólicas. Los niños que desarrollan nefropatía terminal tienen una expectativa de vida mucho menor que sus homólogos.

Alternativas a los corticoides para el tratamiento del síndrome nefrótico. Los pacientes corticodependientes y los corticorresistentes o con recidivas frecuentes son candidatos a otras alternativas terapéuticas, en especial si el niño presenta signos de toxicidad grave por corticoides (aspecto cushingoide, hipertensión, cataratas y/o retraso del crecimiento). La **ciclofosfamida** prolonga la duración de la fase de remisión y disminuye el número de recidivas en los niños con síndrome nefrótico **corticodependiente** o con **recidivas frecuentes.** Los posibles efectos adversos de este fármaco (neutropenia, varicela diseminada, cistitis hemorrágica, alopecia, esterilidad y aumento del riesgo de cáncer) deben informarse a la familia antes de iniciar el tratamiento. La pauta de ciclofosfamida es de 2 mg/kg/día en una dosis oral única durante un total de 8-12 semanas. Durante el tratamiento con ciclofosfamida se suele mantener la prednisona a días alternos y debe monitorizarse

Tabla 545.4 Recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico

ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO	PROTEÍNAS EN ORINA EN EL DOMICILIO	PESO, ESTATURA, IMC	PRESIÓN ARTERIAL	Cr	ELECTRO-LITOS	GLU-COSA SÉRICA	HEMO-GRAMA	PERFIL LÍPIDOS	NIVEL DE FÁRMACOS	FH	AO	CPK
TIPO DE ENFERMEDAD												
Leve (respuesta a corticoides)	•	•	•								•	
Moderada (recidiva frecuente, corticodependiente)	•	•	•	•				•			•	
Grave (resistente a corticoides)	•	•	•	•				•			•	
TERAPIA												
Corticoides		•	•			•		•				
Ciclofosfamida				•			•				•	
Micofenolato de mofetilo							•			•		
Inhibidores de la calcineurina			•	•	•	•		•	•			
IECA/ARA II			•	•	•		•					
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa								•		•		•

AO, análisis de orina; ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; CPK, creatina fosfocinasa; Cr, creatinina; FH, función hepática; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IMC, índice de masa corporal.
De Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al: Management of childhood onset nephrotic syndrome, *Pediatrics* 124:747-757, 2009.

semanalmente el recuento leucocitario y suspender el tratamiento si este baja de 5.000/mm^3. En los niños, la oligospermia o la azoospermia aparece con una dosis umbral acumulada >250 mg/kg.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) se recomiendan como tratamiento inicial en los niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides. En los niños en tratamiento con ciclosporina se debe vigilar la aparición de efectos secundarios como hipertensión, nefrotoxicidad, hirsutismo o hiperplasia gingival. El micofenolato puede mantener la fase de remisión en los niños con síndrome nefrótico corticodependiente o con frecuentes recidivas. El levamisol, un antihelmíntico con efecto inmunomodulador que ha demostrado reducir el riesgo de recidiva comparado con la prednisona, no está disponible en Estados Unidos.

También hay resultados respecto a remisiones prolongadas logradas con la administración de rituximab, el anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, en niños con síndrome nefrótico corticodependiente y/o corticorresistente. Los ensayos aleatorizados con rituximab han mostrado resultados alentadores con una tasa de remisión de hasta el 80% libre de fármacos a 1 año, en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente. Sin embargo, el rituximab es menos efectivo en los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina y corticoides y en el síndrome nefrótico multirresistente a los fármacos.

No hay datos de ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparen directamente los diferentes fármacos ahorradores de corticoides. La mayoría de los niños que responden al tratamiento con ciclosporina, tacrolimús o micofenolato tiende a sufrir una recidiva cuando la medicación se suspende. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) pueden ser útiles como terapia adyuvante para reducir la proteinuria en los pacientes corticorresistentes.

Inmunizaciones en niños con síndrome nefrótico. Para reducir el riesgo de infecciones graves en niños con síndrome nefrótico debe administrarse la vacuna neumocócica completa (con vacuna conjugada 13 valente y vacuna de polisacáridos 23 valente) junto con la vacunación antigripal anual, tanto al niño como a sus contactos familiares; hay que retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta que la dosis de prednisona sea inferior a 1 mg/kg/día o 2 mg/kg a días alternos. Las vacunas con virus vivos están contraindicadas en niños que reciben fármacos ahorradores de corticoides, como ciclofosfamida o ciclosporina. Tras un contacto estrecho con el virus de la varicela, los niños inmunodeprimidos deberían recibir la inmunoglobulina de varicela-zóster, en caso de estar disponible; los contactos familiares sanos deberían vacunarse con vacunas de virus vivos para reducir al mínimo el riesgo de transferencia de la infección al niño inmunodeprimido, y debería evitarse la exposición directa del niño a secreciones gastrointestinales o respiratorias de contactos vacunados en las 3-6 semanas siguientes a la vacunación.

En la tabla 545.4 se resumen las recomendaciones de monitorización de los niños con síndrome nefrótico.

Pronóstico

La mayor parte de los niños con síndrome nefrótico sensible al tratamiento corticoideo sufre múltiples recidivas, que disminuyen su frecuencia a medida que el niño va creciendo. Aunque no hay ningún medio de predecir la evolución que seguirá la enfermedad en cada caso concreto, es infrecuente observar una evolución con recidivas en los niños que responden con rapidez al tratamiento con corticoides y en los que cursan sin recidivas los 6 meses posteriores al diagnóstico. Es importante explicar a la familia que es improbable que el niño con síndrome nefrótico que ha respondido al tratamiento corticoideo desarrolle enfermedad renal crónica, que la enfermedad generalmente no es hereditaria y que el niño, siempre que no sea necesario un tratamiento prolongado con ciclofosfamida, no sufrirá infertilidad. Para disminuir los efectos psicológicos de la enfermedad y su tratamiento, los niños con síndrome nefrótico idiopático no deben considerarse enfermos crónicos y, durante la fase de remisión, pueden seguir una dieta sin restricciones y una actividad física propia de su edad.

Los niños con síndrome nefrótico resistente a los corticoides, que por lo general suele ser secundario a una GESF, suelen presentar un pronóstico más sombrío. Estos niños desarrollan insuficiencia renal progresiva, que en última instancia conduce a la enfermedad renal terminal y a la necesidad de diálisis o de trasplante renal. El 30-50% de los receptores de trasplante con GESF desarrollará síndrome nefrótico recurrente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

545.2 Síndrome nefrótico secundario

Elif Erkan

El síndrome nefrótico también puede presentarse en el curso de diversas enfermedades glomerulares, como en la nefropatía membranosa, en la glomerulonefritis membranoproliferativa, en la glomerulonefritis postinfecciosa, en la nefritis lúpica y en la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (v. tablas 545.1 y 545.2). Se debe sospechar la existencia de un

síndrome nefrótico secundario en niños >8 años o en niños con hipertensión, hematuria, disfunción renal, síntomas extrarrenales (p. ej., exantema, artralgias, fiebre, etc.) o disminución de los niveles séricos de complemento. En ciertas áreas del mundo, las principales causas de síndrome nefrótico son el paludismo y la esquistosomiasis. Otras infecciones involucradas en la producción de síndrome nefrótico son las hepatitis B y C, la filariasis, la lepra y la infección por el VIH.

El síndrome nefrótico se puede asociar a neoplasias malignas, especialmente en la población adulta. En los pacientes con tumores sólidos como el carcinoma pulmonar o con tumores del aparato gastrointestinal, la anatomía patológica renal suele ser similar a la observada en la glomerulopatía membranosa. Es posible que la afectación renal se deba al depósito de inmunocomplejos compuestos por antígenos tumorales y anticuerpos específicos contra dichos antígenos. En pacientes con linfomas, en particular con el linfoma de Hodgkin, la anatomía patológica renal observada es similar al SNCM. El mecanismo de producción del síndrome nefrótico en este caso consiste en el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular como consecuencia de la producción de una linfocina por parte del linfoma. El síndrome nefrótico puede debutar antes del diagnóstico de la neoplasia maligna o después del mismo, puede desaparecer a medida que el tumor experimenta regresión y puede recidivar en caso de recurrencia tumoral.

También puede observarse un síndrome nefrótico en el curso de tratamientos con numerosos fármacos y compuestos químicos. La lesión histológica puede recordar a la glomerulopatía membranosa (penicilamina, captopril, oro, antiinflamatorios no esteroideos y compuestos mercuriales), al SNCM (probenecid, etosuximida, metimazol o litio) o a la glomerulonefritis proliferativa (procainamida, clorpropamida, fenitoína, trimetadiona y parametadiona).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 545.5	Causas de síndrome nefrótico en lactantes menores de 1 año
CAUSAS SECUNDARIAS	
Infecciones	
Sífilis	
Citomegalovirus	
Toxoplasmosis	
Rubéola	
Hepatitis B	
VIH	
Paludismo	
Reacciones a fármacos	
Toxinas	
Mercurio	
Síndromes con enfermedad renal asociada	
Síndrome uña-rótula	
Síndrome de Lowe	
Nefropatía asociada a malformación cerebral congénita	
Síndrome de Denys-Drash: tumor de Wilms	
Síndrome hemolítico-urémico	
Lupus eritematoso sistémico	
CAUSAS PRIMARIAS	
Síndrome nefrótico congénito	
Esclerosis mesangial difusa	
Enfermedad con cambios mínimos	
Esclerosis focal y segmentaria	
Nefropatía membranosa	

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, 2/e, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 418.

545.3 Síndrome nefrótico congénito

Elif Erkan

El síndrome nefrótico (proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema e hipercolesterolemia) tiene un pronóstico más desfavorable cuando aparece en el primer año de vida que cuando lo hace en la infancia. El síndrome nefrótico congénito se define como aquel que se manifiesta al nacer o en los *tres primeros meses de vida* y se clasifica como primario o secundario a otras etiologías, como infecciones uterinas (citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, hepatitis B y C, VIH), lupus eritematoso sistémico infantil o exposición a mercurio.

El síndrome nefrótico congénito primario se debe a varios síndromes heredados como trastornos autosómicos recesivos (v. tabla 545.3). Se han identificado varias anomalías estructurales y funcionales de la barrera de filtración glomerular que producen síndrome nefrótico congénito. En una cohorte europea a gran escala de niños con síndrome nefrótico congénito, el 85% era portador de mutaciones causantes de enfermedad en cuatro genes (*NPHS1, NPHS2, WT1* y *LAMB2*), de los que los tres primeros codifican componentes de la barrera de filtración glomerular. El síndrome nefrótico congénito tipo finlandés se debe a mutaciones en los genes *NPHS1* o *NPHS2* encargados de codificar la síntesis de nefrina y podocina, componentes clave del sistema de diafragmas de hendidura. Los niños presentan al nacer edema por proteinuria masiva y una placenta de gran tamaño (>25% del peso del lactante). La pérdida de selectividad de filtración en la barrera de filtración molecular produce hipoalbuminemia, hiperlipidemia e hipogammaglobulinemia graves. El diagnóstico prenatal puede realizarse si los niveles de α-fetoproteínas en el líquido amniótico están elevados.

El **síndrome de Denys-Drash** es producido por mutaciones en el gen *WT1* que alteran la función de los podocitos. Los pacientes presentan un síndrome nefrótico de inicio temprano, insuficiencia renal progresiva, pseudohermafroditismo y tumor de Wilms.

Las mutaciones del gen *LAMB2*, presentes en el **síndrome de Pierson,** producen anomalías de la laminina β2, un componente esencial de la membrana basal ocular y glomerular. Además de síndrome nefrótico, los lactantes afectados sufren microcoria bilateral (miosis permanente).

El **síndrome de Galloway-Mowat** se caracteriza por microcefalia con hernia de hiato y síndrome nefrótico congénito. Los pacientes tienen hallazgos distintivos en la biopsia renal con pérdida o formación deficiente de la membrana basal o permeabilización de las membranas basales con fibrillas.

Con independencia de la etiología del síndrome nefrótico congénito, el diagnóstico es clínico en los recién nacidos y lactantes con edema grave generalizado, trastornos del crecimiento y nutricionales con hipoalbuminemia, aumento de la propensión a infecciones, hipotiroidismo (por pérdida en la orina de globulina fijadora de tiroxina) y riesgo más elevado de episodios trombóticos. La mayoría de los lactantes sufren insuficiencia renal progresiva.

El principal tratamiento del síndrome nefrótico congénito ha sido el tratamiento con albúmina y diuréticos, que proporciona altas cantidades de proteína (3-4 g/kg), lípidos y una elevada ingesta calórica para mantener la nutrición, junto con el reemplazo de vitaminas y hormonas tiroideas. El tratamiento del síndrome congénito también consiste en la nefrectomía unilateral y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o indometacina para disminuir la proteinuria y el filtrado glomerular. Algunos centros prefieren un tratamiento más agresivo, incluyendo la nefrectomía bilateral a los 1-2 años, peso >7 kg, y la iniciación de diálisis peritoneal con posterior trasplante renal.

El **síndrome nefrótico congénito secundario** puede resolverse con el tratamiento de la causa subyacente, como la sífilis (tabla 545.5). El tratamiento del síndrome nefrótico congénito primario incluye medidas de mantenimiento intensivas con albúmina intravenosa y diuréticos, administración regular de gammaglobulina intravenosa y aporte nutricional intensivo (habitualmente parenteral) al tiempo que tratamiento farmacológico dirigido a evitar la pérdida de proteínas en orina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, o incluso nefrectomía unilateral. Si el paciente no responde al tratamiento conservador y sufre anasarca persistente o infecciones repetidas graves, se realiza una nefrectomía bilateral y se instaura la diálisis crónica. El trasplante renal es el tratamiento definitivo del síndrome nefrótico congénito aunque se ha observado recidiva del síndrome nefrótico tras el trasplante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos tubulares

Capítulo 546

Función tubular

Bradley P. Dixon

El agua y los electrolitos se filtran con total libertad en el glomérulo, por lo que la composición electrolítica del ultrafiltrado al comienzo del túbulo contorneado proximal es similar a la plasmática. El contenido final de agua en la orina, así como su composición electrolítica, está determinado por una serie de procesos de reabsorción y/o secreción tubular perfectamente regulados. La mayor parte del intercambio de solutos tiende a producirse en los segmentos proximales de la nefrona, y en las zonas distales se realizan los ajustes finos (v. cap. 68).

SODIO

El sodio es imprescindible para el correcto control del equilibrio del líquido extracelular y, por tanto, para el control del volumen de líquidos. El riñón es capaz de modificar de manera considerable la excreción de sodio tanto en condiciones normales como en diversas situaciones patológicas.

El transporte de sodio tiene lugar en cuatro zonas principales. Alrededor del 60% del sodio es reabsorbido en el túbulo proximal, acoplado al transporte de glucosa, de aminoácidos y de fosfato; un 25% se reabsorbe en la porción ascendente del asa de Henle (mediado por NKCC2 [transportador de cloruro sódico-potásico 2 sensible a bumetanida]), y el 15% restante se reabsorbe en el túbulo distal (mediado por NCCT [cotransportador de cloruro sódico sensible a compuestos tiazídicos]) y en el túbulo colector (mediado por ENaC [canal epitelial de sodio]).

En la orina se elimina una cantidad de sodio similar a la cantidad de sodio ingerida, 2-6 mEq/kg/24 h, en el caso de un niño que sigue una dieta típica americana, menos 1-2 mEq/kg/24 h que son necesarios para un metabolismo normal. Sin embargo, en situaciones de hipovolemia (deshidratación o pérdida de sangre) o cuando el volumen circulante de sangre no es efectivo (shock séptico, hipoalbuminemia o insuficiencia cardiaca) se puede observar una reducción drástica en la eliminación de sodio urinario hasta valores tan bajos como 1 mEq/l. Los cambios de volumen son detectados por 1) los barorreceptores de la aurícula, de la arteriola aferente y del seno carotídeo y por 2) la mácula densa, capaz de detectar modificaciones en el transporte de cloruro.

Los sistemas hormonales que más influyen en la homeostasis del sodio son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el factor natriurético auricular y la noradrenalina. La angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y distal, respectivamente. La noradrenalina, liberada como respuesta a la disminución de volumen, no actúa directamente sobre los mecanismos de transporte tubular, sino que modifica los niveles de sodio por medio de la disminución del flujo sanguíneo renal, al reducir la carga de sodio filtrada y estimular la liberación de renina. Cuando la disminución de volumen es más acusada, también se libera hormona antidiurética (v. cap. 548). La excreción de sodio se ve favorecida por el factor natriurético auricular y por la supresión de la liberación de renina.

POTASIO

La homeostasis del potasio extracelular está sometida a un control, ya que pequeños cambios en la concentración plasmática de potasio pueden producir efectos deletéreos sobre las funciones cardiaca, neural o neuromuscular (v. cap. 68.4). Básicamente, todo el potasio filtrado es reabsorbido en su totalidad en el túbulo contorneado proximal y en la porción ascendente del asa de Henle. Por tanto, la eliminación urinaria de potasio depende por completo de la secreción tubular a través de canales de potasio presentes en las células principales del túbulo colector. La secreción de potasio se ve favorecida por la aldosterona, por el incremento en el transporte de sodio a la nefrona distal y por el aumento de flujo urinario.

CALCIO

Gran parte del calcio filtrado (70%) es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal. En la porción ascendente del asa de Henle (20%) y en el túbulo distal y conducto colector (5-10%) se reabsorbe una cantidad adicional por medio de un mecanismo de difusión pasiva intercelular (absorción paracelular). Dicho mecanismo depende de la reabsorción de cloruro sódico y del reciclado de potasio hacia la luz. Además, la captación de calcio se encuentra regulada de forma activa por receptores de calcio, transportadores específicos y canales de calcio. Los factores que favorecen la reabsorción de calcio son la hormona paratiroidea (liberada en respuesta a la hipocalcemia), la calcitonina, la vitamina D, los diuréticos tiazídicos y la hipovolemia (v. cap. 588). La eliminación de calcio se ve favorecida por la expansión del volumen, el aumento de la ingesta de sodio y por la acción de diuréticos como el manitol y la furosemida.

FOSFATO

La mayor parte del fosfato filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal mediante transporte activo junto al sodio. La reabsorción se incrementa por restricciones del fósforo de la dieta, contracciones del volumen y la hormona del crecimiento. La hormona paratiroidea y la expansión de volumen aumentan la excreción de fosfato.

MAGNESIO

Alrededor de un 25% del magnesio filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal. Los mecanismos de regulación de la eliminación renal de magnesio tienen lugar sobre todo en la rama ascendente del asa de Henle y en menor cantidad en el túbulo contorneado distal. El magnesio se transporta por la ruta paracelular, similar a la del calcio, así como por la ruta transcelular. Aunque se han descubierto transportadores específicos para la absorción transcelular de magnesio, su regulación es desconocida.

MECANISMOS DE ACIDIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

La acidificación y la concentración se exponen con mayor detalle en las secciones que tratan la acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica, respectivamente (v. caps. 547 y 548).

DESARROLLO DE LA FUNCIÓN TUBULAR

La capacidad de transporte tubular de los neonatos (en especial de los prematuros) y de los lactantes de menor edad es inferior a la de los adultos. Aunque la nefrogénesis (la formación de nuevas unidades glomerulares/tubulares) se completa alrededor de la semana 36 de gestación, la función tubular continúa madurando de forma significativa durante la lactancia. En los lactantes es normal encontrar inmadurez tubular renal, una filtración glomerular baja, un gradiente de concentración reducido y una escasa respuesta a la hormona antidiurética. Todos estos factores pueden afectar a los mecanismos de regulación del agua, de los solutos y electrolitos, y a la homeostasis del equilibrio acidobásico, en especial durante la fase aguda de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 547

Acidosis tubular renal

Bradley P. Dixon

La acidosis tubular renal (ATR) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica con anión gap normal (hiperclorémico) en presencia de una tasa de filtración glomerular normal o casi normal. Existen cuatro tipos principales: ATR distal clásica (tipo I), ATR proximal (tipo II), ATR distal y proximal combinadas (tipo III) y ATR hiperpotasémica (tipo IV). La ATR proximal se debe a una reabsorción defectuosa de bicarbonato, y la ATR distal a un deterioro de la secreción ácida. Cualquiera de estos trastornos puede ser hereditario y persistir desde el nacimiento, o ser un trastorno adquirido, que es la forma más frecuente en la práctica clínica.

ACIDIFICACIÓN NORMAL DE LA ORINA

Los riñones contribuyen al equilibrio ácido-básico mediante la reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) filtrado y la excreción de iones de hidrógeno (H^+) producidos a diario. La secreción de iones de hidrógeno desde las células

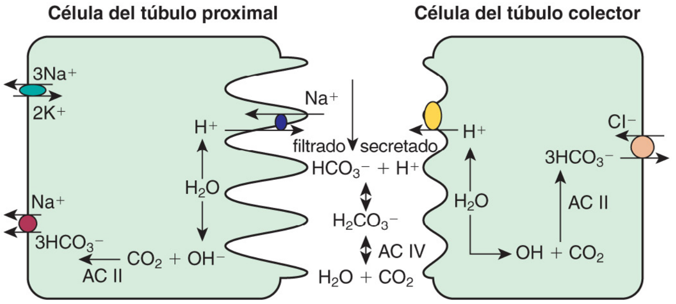

Fig. 547.1 Principales procesos luminales celulares en la regulación ácido-base en las células del túbulo proximal y del túbulo colector. En el túbulo proximal, los iones H^+ procedentes de la descomposición del H_2O son secretados hacia la luz a través de un intercambiador Na^+-H^+, y el HCO_3^- formado por la combinación de OH^- (de la descomposición del H_2O) con CO_2 en presencia de anhidrasa carbónica (AC) II retorna a la circulación sistémica mediante un cotransportador Na^+-$3HCO_3^-$. Del mismo modo, en el túbulo colector, los iones H^+ son secretados a la luz por una H^+-ATPasa (adenosina trifosfatasa) activa y el $HCO3^-$ retorna a la circulación sistémica mediante un transportador $HCO3^-$-Cl^-. Los iones H^+ secretados en la luz se combinan con el HCO_3^- filtrado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) y después CO_2 y H_2O en presencia de AC IV, que se reabsorbe de forma pasiva. *(Modificada de Rose BD, Post TW:* Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, *ed 5/e, New York, 2001, McGraw-Hill.)*

tubulares a la luz tubular es esencial para la reabsorción de HCO_3^-, la formación de acidez titulable (H^+ unido a tampones, como HPO_4^{2-}) y la formación de iones de amonio (NH_4^+). Todo el bicarbonato filtrado debe ser absorbido antes de que los iones H^+ de la dieta se excreten porque la pérdida de HCO_3^- filtrado es equivalente a la adición de H^+ al organismo. Alrededor del 90% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y el 10% restante en los segmentos distales, principalmente en la rama gruesa ascendente y en el túbulo colector extramedular (fig. 547.1). En el túbulo contorneado proximal y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el H^+ del agua es secretado por el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana luminal. Los H^+ se combinan con el bicarbonato filtrado y forman H_2CO_3, que se descompone en agua y CO_2 en presencia de la anhidrasa carbónica (AC) IV. El CO_2 se difunde libremente de vuelta al interior de las células, donde se combina con OH^- (del H_2O) para formar HCO_3^- en presencia de AC II y retorna a la circulación sistémica a través del cotransportador Na^+-HCO_3^- situado en la membrana basolateral de las células. En el túbulo colector, los H^+ se secretan a la luz mediante H^+-ATPasa (adenosina trifosfatasa) y el HCO_3^- vuelve a la circulación sistémica mediante el intercambiador HCO_3^--Cl^- localizado en la membrana basolateral. El exceso de H^+ secretado proximal y distalmente del HCO_3^- filtrado se excreta en la orina como ácido titulable ($H_2PO_4^-$) o como NH_4^+.

547.1 Acidosis tubular renal proximal (tipo II)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR proximal puede ser hereditaria y persistir desde el nacimiento o constituir un fenómeno transitorio durante la lactancia. Aunque es infrecuente, puede ser primaria y aislada. La ATR proximal forma parte de un trastorno generalizado del transporte en el túbulo proximal, denominado **síndrome de Fanconi,** que se caracteriza por la presencia de proteinuria de bajo peso molecular, glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y ATR proximal. Las causas de ATR proximal (ATRp) y de síndrome de Fanconi se exponen en la tabla 547.1. Muchas de estas entidades etiológicas son enfermedades hereditarias. Además de la **cistinosis** y el **síndrome de Lowe,** a continuación se exponen la ATRp autosómica y recesiva. Otras formas hereditarias del síndrome de Fanconi son la **galactosemia** (v. cap. 105.2), la **intolerancia hereditaria a la fructosa** (v. cap. 105.3), la **tirosinemia** (v. cap. 103.2) y la **enfermedad de Wilson** (v. cap. 384.2). La **enfermedad de Dent,** o nefrolitiasis ligada al cromosoma X, se expone en el capítulo 549.3. En los niños, una causa importante de síndrome de Fanconi secundario es la exposición a medicamentos como la ifosfamida, un compuesto que forma parte de distintas pautas de tratamiento del tumor de Wilms y de otras neoplasias.

Tabla 547.1 Trastornos con disfunción de la acidificación renal-reabsorción defectuosa de HCO_3^-: acidosis tubular renal proximal

CONSUMO DE BICARBONATO PURO AISLADO (NO ASOCIADO CON EL SÍNDROME DE FANCONI)
• Primario
• Herencia autosómica recesiva con anomalías oculares estructurales (mutaciones de aminoácido de *SLC4A4*)
• Autosómica dominante con talla baja (mutación en *SLC9A3*/NHE3)
• Deficiencia, inhibición o alteración de la anhidrasa carbónica
• Fármacos
• Acetazolamida
• Topiramato
• Sulfanilamida
• Acetato de mafenida
• Deficiencia de anhidrasa carbónica II con osteopetrosis (ATR proximal y distal mixta tipo 3)
GENERALIZADO (ASOCIADO CON SÍNDROME DE FANCONI)
• Primario (sin enfermedad sistémica asociada)
• Genético
• Esporádico
• Enfermedades sistémicas transmitidas genéticamente
• Cistinosis
• Síndrome de Lowe
• Síndrome de Wilson
• Tirosinemia
• Galactosemia
• Intolerancia hereditaria a la fructosa (durante la ingesta de fructosa)
• Leucodistrofia metacromática
• Déficit de piruvato carboxilasa
• Acidemia metilmalónica
• Disproteinemias
• Mieloma múltiple
• Gammapatía monoclonal
• Hiperparatiroidismo secundario con hipocalcemia crónica
• Déficit o resistencia a la vitamina D
• Dependencia de la vitamina D
• Fármacos o toxinas
• Ifosfamida
• Tetraciclina caducada
• 3-metilcromona
• Estreptozocina
• Plomo
• Mercurio
• Anfotericina B (histórico)
• Enfermedades tubulointersticiales
• Síndrome de Sjögren
• Enfermedad quística medular
• Trasplante renal
• Otras enfermedades renales y misceláneas
• Síndrome nefrótico
• Amiloidosis
• Hemoglobinuria paroxística nocturna

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-7.

Enfermedad autosómica recesiva

La **ATRp autosómica recesiva aislada** se debe a mutaciones en el gen que codifica el cotransportador de bicarbonato sódico NBC1. Se manifiesta por anomalías oculares (queratopatía en banda, cataratas y glaucoma, que con frecuencia conducen a ceguera), talla baja, defectos del esmalte dental, deterioro cognitivo y a veces calcificación de los ganglios basales junto con ATRp. El patrón hereditario autosómico dominante se ha identificado en un solo linaje con nueve miembros que presentaban acidosis metabólica

hiperclorémica, capacidad normal para acidificar la orina, función renal normal y retraso del crecimiento.

Cistinosis

La **cistinosis** es una enfermedad sistémica producida por un defecto en el metabolismo de la cistina, que conlleva la acumulación de cristales de cistina (una forma oxidada de cisteína en la que dos moléculas de cisteína están unidas por sus grupos sulfhidrilos a través de un enlace de disulfuro) en la mayor parte de los órganos principales del cuerpo, entre los que se incluyen el riñón, el hígado, el ojo y el cerebro. Su incidencia es de 1:100.000-1:200.000. En ciertas poblaciones, como en los canadienses de origen francés, la incidencia es mucho mayor. Se han descrito al menos tres formas clínicas distintas. Los niños con la forma más grave de la enfermedad *(cistinosis nefropática o infantil)* presentan en los primeros 2 años de vida una grave disfunción tubular y retraso del crecimiento. Sin tratamiento, la evolución es hacia la insuficiencia renal terminal al final de la primera década de vida. En los adolescentes se manifiesta una forma más leve de la enfermedad, caracterizada por alteraciones tubulares menos graves y una progresión más lenta a la insuficiencia renal. En los adultos es posible observar una forma benigna de la enfermedad con afectación ocular pero sin daño renal.

La cistinosis se debe a mutaciones del gen *CTNS,* que codifica la síntesis de una proteína recientemente descubierta, la cistinosina. Se cree que la cistinosina es un transportador de cistina lisosómico dependiente de H^+. Los estudios fenotípicos y genotípicos demuestran que los pacientes con cistinosis nefropática grave presentan mutaciones que conducen a la pérdida funcional total de la cistinosina. Los pacientes con las formas más leves de la enfermedad presentan mutaciones que conducen a la expresión de una proteína con función parcial. Los pacientes con cistinosis nefropática presentan manifestaciones clínicas que reflejan la marcada disfunción tubular y el síndrome de Fanconi acompañante, entre las que se incluyen poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento y raquitismo. Es frecuente encontrar un síndrome febril que puede deberse a deshidratación o a la disminución de la sudoración. Los pacientes por lo general son rubios y poseen una piel clara, debido a la disminución de la pigmentación. Las presentaciones oculares incluyen fotofobia, retinopatía y disminución de la agudeza visual. Los pacientes también pueden desarrollar hipotiroidismo, hepatoesplenomegalia y retraso de la maduración sexual. La fibrosis tubulointersticial progresiva conduce invariablemente a insuficiencia renal.

Se debe sospechar el diagnóstico de cistinosis ante un paciente con cristales de cistina en la córnea y se confirma midiendo el nivel elevado de cistina intraleucocitaria. En familias con riesgo de padecer la enfermedad es posible efectuar un diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la cistinosis está dirigido a la corrección de las alteraciones metabólicas derivadas del síndrome de Fanconi o de la insuficiencia renal crónica. El tratamiento específico consiste en la administración de cisteamina**,** un compuesto que transforma la cistina en cisteína y en heterodímero cisteína-cisteamina, lo que reduce de este modo los niveles tisulares de cistina. La cisteamina v.o. no alcanza concentraciones terapéuticas oculares, por lo que es necesaria asociarla en colirio. La instauración temprana del tratamiento puede impedir o retrasar el deterioro de la función renal. Los pacientes que presentan retraso del crecimiento que no mejora con cisteamina se pueden beneficiar del tratamiento con hormona de crecimiento. El trasplante renal es una opción terapéutica en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal. Si la supervivencia es larga se ponen de manifiesto nuevas complicaciones, como alteraciones del sistema nervioso central, debilidad muscular, disfagia e insuficiencia pancreática. No queda claro si el tratamiento a largo plazo con cisteamina reduce estas complicaciones.

Síndrome de Lowe

El síndrome de Lowe *(síndrome oculocerebrorrenal de Lowe)* es una rara enfermedad ligada al cromosoma X que se caracteriza por la presencia de cataratas congénitas, retraso mental y síndrome de Fanconi. La enfermedad está causada por mutaciones del gen *OCRL1,* que codifica la síntesis de la proteína 5-fosfatasa fosfatidilinositol polifosfato. Se cree que las alteraciones observadas en el síndrome de Lowe son secundarias a un defecto en el transporte de vesículas en el interior del aparato de Golgi. Los riñones presentan cambios tubulointersticiales inespecíficos, engrosamiento de la membrana basal glomerular y alteraciones mitocondriales en el túbulo proximal.

Los pacientes con síndrome de Lowe se presentan por lo general durante el periodo de lactancia con cataratas, retraso del crecimiento progresivo, hipotonía y síndrome de Fanconi. Es frecuente detectar proteinuria de bajo peso molecular importante. Durante el curso de la enfermedad es frecuente que desarrollen ceguera e insuficiencia renal. También se observan trastornos de la conducta característicos, entre los que se incluyen ataques de histeria, comportamiento obstinado, conducta estereotípica (conductas reiterativas) y obsesiones. No existe ningún tratamiento específico para las alteraciones renales o neurológicas. Por lo general es necesario el tratamiento quirúrgico de las cataratas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ATR PROXIMAL Y DEL SÍNDROME DE FANCONI

Los pacientes con ATR proximal aislada, ya sea hereditaria o esporádica, presentan retraso del crecimiento en el primer año de vida junto con poliuria, deshidratación (secundaria a la eliminación excesiva de sodio), anorexia, vómitos, estreñimiento e hipotonía. Los pacientes con síndrome de Fanconi primario presentan además síntomas derivados de la eliminación de fosfato, como raquitismo. Cuando estos trastornos aparecen en el contexto de una enfermedad sistémica, se observan los síntomas y signos propios de la enfermedad subyacente. El análisis de orina de los pacientes con ATR proximal aislada no suele presentar alteraciones. El pH urinario es ácido ($<$5,5) ya que los mecanismos de acidificación distales no se encuentran alterados en estos pacientes. En los pacientes con síndrome de Fanconi se observan grados variables de fosfaturia, aminoaciduria, glucosuria, uricosuria, así como un aumento de los niveles urinarios de sodio o potasio. Según la enfermedad subyacente, en ocasiones se pueden encontrar signos de insuficiencia renal crónica, como la elevación de los niveles de creatinina sérica.

547.2 Acidosis tubular renal distal (tipo I)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR distal puede ser esporádica o hereditaria. También puede presentarse como una complicación de las enfermedades de los túbulos distales hereditarias o adquiridas. Los factores etiológicos, primarios o secundarios, de la ATR distal pueden dañar o alterar el funcionamiento de uno o más de los transportadores o de las proteínas encargadas del proceso de acidificación, entre las que se incluyen la H^+-ATPasa, los intercambiadores aniónicos de HCO_3^--Cl^- o los componentes del sistema de la aldosterona. Debido a la alteración en la eliminación del ion hidrógeno, el pH urinario no puede reducirse por debajo de 5,5, a pesar de existir una acidosis metabólica importante. La pérdida de bicarbonato sódico distalmente, debida a la falta de iones H^+ para unirse en la luz tubular (v. fig. 547.1), provoca un aumento de la absorción de cloruro e hipercloremia. La incapacidad para secretar H^+ se compensa mediante un aumento de la secreción distal de K^+, lo que conduce a hipopotasemia. Por lo general suele existir **hipercalciuria,** que puede dar lugar a nefrocalcinosis y nefrolitiasis. La acidosis metabólica crónica también altera la eliminación urinaria de citrato. La **hipocitraturia** a su vez aumenta el riesgo de formación de depósitos cálcicos tubulares. Debido a la movilización de algunos componentes orgánicos del hueso para servir como tamponadores frente a la acidosis crónica, es frecuente encontrar algún tipo de patología ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ATR distal comparte características con la ATR proximal, como acidosis metabólica sin intervalo aniónico y retraso del crecimiento. Sin embargo, los signos distintivos de la ATR distal son la presencia de nefrocalcinosis e hipercalciuria. No se suelen observar las pérdidas elevadas de bicarbonato y de fosfato características de la ATR proximal en la ATR distal. Las causas de ATR distal primaria y secundaria se enumeran en la tabla 547.2. Aunque las formas hereditarias son poco frecuentes, es posible encontrar tres formas específicas de ATR distal hereditaria, entre las que se incluye una forma autosómica recesiva asociada a hipoacusia neurosensorial.

El **riñón en esponja medular,** poco frecuente en niños, es un trastorno esporádico más común en adultos. Se caracteriza por la dilatación quística de las porciones terminales de los túbulos colectores cuando penetran en las pirámides renales. Los estudios ecográficos suelen revelar nefrocalcinosis medular. Aunque en estos pacientes la función renal no se deteriora durante la vida adulta, es posible que desarrollen complicaciones como nefrolitiasis, pielonefritis, hipostenuria (incapacidad de concentrar la orina) y ATR distal. Este trastorno se ha descrito en asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann y con la hemihipertrofia.

Tabla 547.2 Trastornos con disfunción de la acidificación renal. Defecto selectivo en la excreción neta de ácido: acidosis tubular renal distal clásica

TRASTORNOS PRIMARIOS	
Familiar	
Autosómico dominante	
Gen *AE1*	
Autosómico recesivo	
Con sordera (gen *rdRTA1* o *ATP6V1B1*)	
Sin sordera (*rdRTA2* o *ATP6V0A4*)	
Esporádico	
TRASTORNOS ENDÉMICOS	
Noreste de Tailandia	
TRASTORNOS SECUNDARIOS A TRASTORNOS SISTÉMICOS	
Enfermedades autoinmunes	
Púrpura hiperglobulinémica	Alveolitis fibrosante
Crioglobulinemia	Hepatitis crónica activa
Síndrome de Sjögren	Cirrosis biliar primaria
Tiroiditis	Poliarteritis nodosa
Nefropatía por VIH	
Hipercalciuria y nefrocalcinosis	
Hiperparatiroidismo primario	Intoxicación por vitamina D
Hipertiroidismo	Hipercalciuria idiopática
Espongiosis medular renal	Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Fabry	Intolerancia hereditaria a la fructosa
Hipofosfatemia ligada al X	
ENFERMEDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TOXINAS	
Anfotericina B	Tolueno
Ciclamato	Mercurio
Cirrosis hepática	Vanadato
Ifosfamida	Litio
Foscarnet	Nefropatía por analgésicos clásica
ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES	
Nefropatía de los Balcanes	Trasplante de riñón
Pielonefritis crónica	Lepra
Uropatía obstructiva	Derivación yeyunoileal con hiperoxaluria
Reflujo vesiculoureteral	
TRASTORNOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN GENÉTICA	
Síndrome de Ehlers-Danlos	Eliptocitosis hereditaria
Anemia de células falciformes	Síndrome de Marfan
Enfermedad quística medular	Derivación yeyunoileal con hiperoxaluria
Sordera neurosensorial hereditaria	
Osteopetrosis con déficit de anhidrasa carbónica II (ATR proximal y distal mixta tipo III)	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa

De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-9.

547.3 Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)

Bradley P. Dixon

PATOGENIA

La ATR tipo IV se debe a la producción defectuosa de aldosterona *(hipoaldosteronismo)* o a una respuesta renal defectuosa a la misma *(seudohipoaldosteronismo).* La acidosis se debe a que la aldosterona ejerce un efecto directo sobre la H^+-ATPasa responsable de la secreción de hidrógeno. La aldosterona también ejerce una potente acción estimuladora sobre la secreción de potasio en el túbulo colector, por lo que la ausencia de aldosterona provoca hiperpotasemia. El equilibrio ácido-básico se ve aún más comprometido por la inhibición de la producción renal de amoníaco y, por tanto, de la eliminación de H^+. El hipoaldosteronismo es por lo general secundario a enfermedades de la glándula suprarrenal, como la enfermedad de Addison o algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita. En los niños, la causa más frecuente de ATR tipo IV es la falta de respuesta a la aldosterona, que puede ser transitoria durante un episodio de pielonefritis aguda o de obstrucción urinaria aguda, o bien crónica, como en los lactantes y en los niños con antecedentes de uropatía obstructiva. En esta última situación, los pacientes pueden presentar una hiperpotasemia significativa, con una función renal normal o mínimamente alterada. Se han descrito formas hereditarias poco frecuentes de ATR tipo IV (tabla 547.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ATR tipo IV pueden presentan retraso del crecimiento en los primeros años de vida. Es frecuente encontrar poliuria y deshidratación (como consecuencia de la pérdida de sal), y es excepcional que la hiperpotasemia alcance niveles incompatibles con la vida, excepto en algunos casos de seudohipoaldosteronismo tipo I. Los pacientes con uropatía obstructiva pueden debutar de forma aguda con signos y síntomas de pielonefritis como fiebre, vómitos y orina maloliente. Las pruebas complementarias revelan la existencia de una acidosis metabólica hiperpotasémica sin intervalo aniónico y de una orina que puede ser ácida o básica. El aumento de la cantidad de sodio en orina junto al nivel de potasio anormalmente bajo en la misma reflejan la ausencia de acción de la aldosterona.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Ante un paciente con sospecha de ATR, en primer lugar, se debe confirmar la presencia de acidosis metabólica con intervalo aniónico normal; se deben identificar las alteraciones electrolíticas, evaluar la función renal y descartar otras causas de pérdida de bicarbonato como el síndrome diarreico (v. cap. 55 y tabla 547.4). La acidosis metabólica asociada a la deshidratación secundaria producida por un síndrome diarreico es muy frecuente y por lo general mejora una vez corregida la pérdida de volumen. En pacientes con diarrea prolongada se pueden agotar las reservas de bicarbonato y la acidosis metabólica puede persistir a pesar de una adecuada reposición del volumen. En pacientes con antecedentes de diarrea grave y sospecha de ATR, la evaluación diagnóstica debería posponerse varios días para permitir la recuperación de las reservas de bicarbonato. Si la acidosis persistiera unos días a pesar de haber adoptado estas medidas, estaría indicado realizar pruebas complementarias adicionales.

Se debe monitorizar el nivel de electrolitos séricos, de nitrógeno ureico en sangre, de calcio, de fósforo, de creatinina, así como el pH en sangre obtenida mediante venopunción. Una técnica de extracción demasiado traumática (como en las muestras obtenidas mediante punciones en el talón), la extracción de pequeños volúmenes de sangre en tubos de muestra «para adultos» o bien el retraso en el transporte de la muestra a temperatura ambiente pueden dar lugar a unos valores de bicarbonato equivocadamente bajos, a menudo asociados a unos niveles elevados de potasio sérico. La acidosis hiperpotasémica verdadera es compatible con el diagnóstico de ATR tipo IV, mientras que el hallazgo de un nivel de potasio normal o disminuido es más sugerente de ATR tipo I o II. El **intervalo aniónico en sangre** se calcula mediante la siguiente fórmula: $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$. Un valor <12 indica la ausencia de un intervalo aniónico. Un valor >20 es muy sugestivo de la presencia de intervalo aniónico, en cuyo caso se deben descartar otros diagnósticos (acidosis láctica, cetoacidosis diabética, errores innatos del metabolismo, ingesta de toxinas). Si se observa taquipnea, una gasometría puede ser apropiada para evaluar la presencia de un trastorno ácido-básico mixto que afecte principalmente tanto a los componentes respiratorios como metabólicos. En la historia clínica es esencial recoger una anamnesis detallada, prestando una atención especial a los detalles del crecimiento y del desarrollo e interrogando sobre el padecimiento de un síndrome diarreico reciente o recidivante. También se debe investigar la existencia de antecedentes familiares de retraso mental, de fallo de medro, de insuficiencia renal terminal, de fallecimiento de lactantes o de abortos espontáneos. La exploración física debe centrarse en determinar los parámetros de crecimiento, en valorar el volumen hídrico y en detectar la presencia de cualquier característica dismórfica que pudiera indicar la presencia de un síndrome subyacente.

Tras confirmar la presencia de acidosis metabólica sin intervalo aniónico, el pH urinario puede ayudar a diferenciar las causas distales de las proximales. Un pH urinario <5,5 en presencia de acidosis sugiere la existencia de ATR proximal, mientras que los pacientes con ATR distal típicamente poseen un pH urinario >6. El **intervalo aniónico en orina** ($[Na^+$ urinario + K^+ urinario$] - Cl^-$ urinario) se calcula en ocasiones para confirmar el diagnóstico de ATR distal. Un intervalo positivo indica un déficit en la formación de amoníaco, lo que apunta a la posibilidad de una ATR distal.

Tabla 547.3 Trastornos con disfunción de la acidificación renal. Anomalía generalizada de la nefrona distal con hiperpotasemia

DÉFICIT DE MINERALOCORTICOIDES	RESISTENCIA A LOS MINERALOCORTICOIDES

Déficit de mineralocorticoides primario
• Deficiencia combinada de aldosterona, desoxicorticosterona y cortisol
  • Enfermedad de Addison
  • Adrenalectomía bilateral
  • Destrucción suprarrenal bilateral
  • Hemorragia o carcinoma
• Déficits enzimáticos congénitos
  • Déficit de 21-hidroxilasa
  • Déficit de 3β-hidroxi deshidrogenasa
  • Déficit de desmolasa
• Déficit aislado (selectivo) de aldosterona
  • Hipoaldosteronismo idiopático crónico
  • Administración de heparina (de bajo peso molecular o no fraccionada) en pacientes críticos
  • Hipoaldosteronismo familiar
  • Déficit de corticosterona metil oxidasa tipos 1 y 2
  • Déficit primario de la zona glomerular
  • Hipoaldosteronismo transitorio de la infancia
  • Hipotensión y/o hipoxemia persistentes
• Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina
  • Endógeno
  • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina
Déficit de mineralocorticoides secundario
• Hipoaldosteronismo hiporreninémico
  • Nefropatía diabética
  • Nefropatías tubulointersticiales
  • Nefrosclerosis
  • Antiinflamatorios no esteroideos
  • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
  • Gammapatía monoclonal de inmunoglobulina M
  • Uropatía obstructiva
	• PHA I autosómico dominante (defecto del receptor mineralocorticoide humano)
	Disfunción tubular renal (defecto de voltaje)
	• PHA I autosómico recesivo
	• PHA II autosómico dominante
	• Medicamentos que interfieren con la función del canal de Na^+ en el TCC
	  • Amilorida
	  • Triamtereno
	  • Trimetoprima
	  • Pentamidina
	• Medicamentos que interfieren con la función del canal de Na^+-K^+-ATPasa en el TCC
	  • Ciclosporina, tacrolimús
	• Fármacos que inhiben el efecto de la aldosterona en el TCC
	  • Espironolactona
	• Trastornos asociados a nefritis tubulointersticial y a insuficiencia renal
	  • Nefritis lúpica
	  • Nefrotoxicidad de la meticilina
	  • Nefropatía obstructiva
	  • Rechazo de trasplante de riñón
	  • Enfermedad drepanocítica
	  • Síndrome de Williams con nefrolitiasis del ácido úrico

ATPasa, adenosina trifosfatasa; PHA I, PHA II, pseudohipoaldosteronismo tipos 1 y 2; TCC, túbulo colector cortical.
De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-11.

Tabla 547.4 Características diferenciales y estudios diagnósticos en la acidosis tubular renal

	TIPO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL		
HALLAZGO	**Proximal**	**Distal clásica**	**Disfunción distal generalizada**
Plasma [K^+]	Bajo	Bajo	Elevado
pH de la orina con acidosis	<5,5	>5,5	<5,5 o >5,5
Carga neta de la orina	Negativa	Positiva	Positiva
Lesión de Fanconi	Presente con ATRp adquirida	Ausente	Ausente
Excreción fraccional de bicarbonato	>10–15% durante el tratamiento alcalino	2-5%	5-10%
O-SPco_2	Normal	Bajo	Bajo
Respuesta al tratamiento	Menor respuesta	Responde	Responde
Características asociadas	Síndrome de Fanconi	Nefrocalcinosis/hiperglobulinemia	Insuficiencia renal

ARTp, acidosis tubular renal proximal; ATPasa; adenosina trifosfatasa; O-SPco_2, gradiente Pco_2 urinario-venoso.
De DuBose TD Jr: Disorders of acid-base balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, 2016, Table 17-17.

Un intervalo negativo es consistente con la pérdida de bicarbonato en el túbulo proximal (con la pérdida de bicarbonato de origen gastrointestinal). También se debe realizar un análisis de orina para evaluar la existencia de glucosuria, proteinuria o hematuria, lo que indicaría la presencia de disfunción o de una alteración tubular más generalizada. La hipercalciuria se identifica midiendo los niveles de calcio y de creatinina en una muestra de orina obtenida de forma aleatoria o bien en una recogida de 24 horas. Se debe realizar una ecografía renal para identificar alteraciones estructurales subyacentes como la uropatía obstructiva y para determinar la presencia de nefrocalcinosis (fig. 547.2).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pilar del tratamiento de todos los tipos de ATR consiste en la reposición de bicarbonato. Los pacientes con ATR proximal requieren a menudo cantidades elevadas de bicarbonato, hasta de 20 mEq/kg/24 h en forma de solución de bicarbonato sódico o de citrato sódico (soluciones Bicitra o Shohl). El

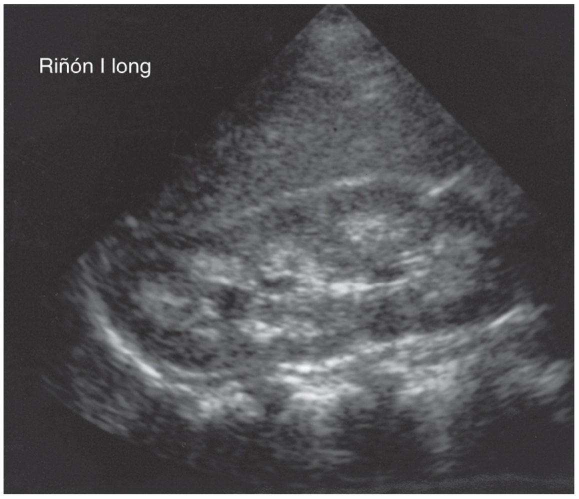

Fig. 547.2 Ecografía renal de un niño con acidosis tubular renal distal que muestra la presencia de nefrocalcinosis medular.

requerimiento básico de bicarbonato en los distintos tipos de ATR distal consiste en 2-4 mEq/kg/24 h, aunque se debe individualizar cada caso. Los pacientes con síndrome de Fanconi requieren por lo general suplementos de fosfato. Los pacientes con ATR distal deben ser monitorizados para evaluar el posible desarrollo de hipercalciuria. En aquellos casos con hipercalciuria sintomática (acompañada de episodios recidivantes de hematuria macroscópica) o en los que desarrollan nefrocalcinosis o nefrolitiasis está indicado el tratamiento con diuréticos tiazídicos para disminuir la eliminación de calcio urinario. Los pacientes con ATR hiperpotasémica (tipo IV) pueden requerir tratamiento crónico con resinas de intercambio sodio-potasio (p. ej., sulfonato sódico de poliestireno).

El pronóstico depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad subyacente. El ritmo de crecimiento mejorará una vez instaurado el tratamiento de la ATR proximal o distal aislada, no asociada a enfermedad sistémica alguna, siempre y cuando los niveles de bicarbonato sistémico se mantengan dentro de un rango normal. Los pacientes que padecen una enfermedad sistémica y síndrome de Fanconi pueden presentar retraso del crecimiento, raquitismo y los signos y síntomas propios de la enfermedad de base.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

547.4 Raquitismo asociado a acidosis tubular renal

Bradley P. Dixon

Se puede observar raquitismo en la ATR primaria, particularmente en la ATR proximal debido a las características añadidas de la hipofosfatemia y la fosfaturia por la disfunción tubular proximal generalizada. En la ATR distal (tipo I) se observa por lo general desmineralización ósea sin raquitismo manifiesto. Este trastorno del metabolismo óseo se acompaña de dolor óseo, de retraso del crecimiento, de osteopenia y de producción ocasional de fracturas patológicas.

La desmineralización ósea observada en la ATR distal probablemente se relacione con la disolución de la masa ósea, ya que el carbonato cálcico presente en el hueso actúa como tampón frente a la acidosis metabólica, que en los pacientes con ATR es secundaria a la acumulación de iones de hidrógeno.

La administración de bicarbonato en cantidad suficiente para compensar la acidosis detiene la pérdida de masa ósea y la hipercalciuria que se observan con frecuencia en la ATR distal. El tratamiento del raquitismo en la ATR proximal consiste en la administración conjunta de bicarbonato y de suplementos de fosfato vía oral. Pueden estar indicadas dosis de fosfato similares a las que se utilizan en la hipofosfatemia familiar o en el síndrome de Fanconi. La administración de vitamina D es necesaria para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario derivado del tratamiento oral con fosfato. Después del tratamiento, el crecimiento en los pacientes con ATR tipo II (proximal) es mayor que en los pacientes con síndrome de Fanconi primario.

Capítulo **548**

Diabetes insípida nefrogénica

Bradley P. Dixon

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) es un trastorno adquirido, y rara vez congénito, del metabolismo del agua, que se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina incluso en presencia de hormona antidiurética (ADH). El patrón de herencia más frecuente en la DIN congénita es recesivo ligado al cromosoma X. Es poco frecuente encontrar mujeres con la enfermedad, supuestamente debido a una inactivación no aleatoria del cromosoma X. Alrededor del 10% de los casos de DIN se heredan como trastornos autosómicos recesivos o dominantes, que afectan por igual a varones y a mujeres. El fenotipo clínico de las formas autosómicas recesivas es parecido al observado en las formas ligadas al cromosoma X. No son infrecuentes las formas secundarias (adquiridas) de DIN, ya sean parciales o completas, y se observan en cualquier trastorno que afecte a la función tubular renal, entre los que se incluyen las distintas formas de uropatía obstructiva, la insuficiencia renal aguda o crónica, las enfermedades renales quísticas, las nefritis intersticiales, la nefrocalcinosis o las nefropatías tóxicas secundarias a hipopotasemia, hipercalcemia, litio o anfotericina B.

PATOGENIA

La capacidad para concentrar la orina (y, por tanto, para reabsorber agua) requiere la presencia de un gradiente de concentración adecuado en la médula renal y la capacidad para modular la permeabilidad al agua en el túbulo colector. Esta última acción se encuentra mediada por la ADH (también denominada arginina vasopresina [AVP]), una hormona sintetizada en el hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. En condiciones basales, el túbulo colector es impermeable al agua. Sin embargo, ante un aumento de la osmolalidad sérica (detectada por los osmorreceptores hipotalámicos) y/o una hipovolemia importante, se produce la liberación de ADH a la circulación sistémica. La ADH liberada se une a su receptor, la vasopresina V_2 (AVPR2), localizado en la membrana basal lateral de la célula del túbulo colector. Tras la unión entre la hormona y su receptor se activa una cascada dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que induce el traslado de los canales de agua existentes (acuaporina 2 [AQP2]) hasta la membrana luminal del túbulo colector, y lo hacen permeable al agua.

Los defectos del gen *AVPR2* son los causantes de la forma de DIN más frecuente, la ligada al cromosoma X. En los pacientes afectos con las formas autosómicas dominante y recesiva menos frecuentes se han identificado mutaciones en el gen *AQP2*. Se puede realizar un diagnóstico prenatal en aquellas familias en las que exista riesgo de padecer DIN ligada al cromosoma X. Los pacientes con DIN secundaria pueden presentar resistencia a la ADH debido a la expresión defectuosa de los canales de agua (acuaporina), como ocurre en la intoxicación por litio. La resistencia secundaria a la ADH suele ocurrir como resultado de la pérdida del gradiente medular hipertónico, debido a la eliminación de solutos en la orina o a daño tubular, lo que acaba en incapacidad para reabsorber sodio o urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con DIN congénita presentan de manera típica tras el nacimiento poliuria masiva, hipovolemia, hipernatremia e hipertermia. Es frecuente que se acompañe de irritabilidad y llanto inconsolable, y también se puede observar estreñimiento y un aumento de peso inadecuado. Los pacientes pueden padecer retraso del desarrollo o retraso mental como consecuencia de los múltiples episodios de deshidratación hipernatrémica en la infancia, aunque esto se ha vuelto menos frecuente con la reanimación cuidadosa con los fluidos y la corrección gradual de la hipernatremia. La enuresis, un signo frecuente, se debe al gran volumen de orina existente. Los pacientes presentan a menudo disminución del apetito y escasa ingesta de alimentos debido a la necesidad de una elevada ingesta de agua. Sin embargo, las alteraciones del crecimiento no se corrigen a pesar de un aporte adecuado de suplementos calóricos. Los pacientes con DIN congénita también desarrollan alteraciones de conducta como hiperactividad y déficit de la memoria reciente. Los pacientes con la forma secundaria de la enfermedad cursan sobre todo con hipernatremia y poliuria, debutan más tarde que los que

padecen la forma congénita y presentan con menor frecuencia retrasos del desarrollo o alteraciones de conducta.

DIAGNÓSTICO

En un lactante varón, el diagnóstico se sospecha por la presencia de poliuria, hipernatremia y orina diluida. A continuación se debe determinar la osmolalidad sérica y la urinaria. *Si la osmolalidad sérica es igual o superior a 290 mOsm/kg, con una osmolalidad urinaria simultánea <290 mOsm/kg, no es necesario realizar una prueba de privación de agua.* El diagnóstico diferencial con la **diabetes insípida central** se realiza confirmando la falta de respuesta a la ADH (típico de la DIN) mediante la administración de vasopresina (10-20 µg por vía intranasal) seguida de determinaciones horarias de la osmolalidad sérica y urinaria durante 4 horas. En los pacientes con diabetes insípida «parcial» o secundaria, en los que la osmolalidad sérica inicial puede ser <290 mOsm/kg, sí está indicado practicar una prueba de privación de agua. Tras la restricción del aporte de líquidos se practican determinaciones de la osmolalidad sérica y urinaria hasta que esta alcanza valores >290 mOsm/kg; después se administra vasopresina con la pauta vista anteriormente. La prueba de privación de agua se debe interrumpir antes de tiempo en caso de que el descenso de peso corporal sea >3%. Ante la sospecha o la confirmación de DIN se debe recoger una detallada historia clínica que valore la posible exposición a sustancias tóxicas; se debe estudiar la función renal mediante la determinación de la concentración sérica de creatinina y de nitrógeno ureico en sangre, y se debe realizar un estudio ecográfico renal que descarte la presencia de uropatía obstructiva o de enfermedad quística. Debido al elevado volumen de orina, los pacientes con DIN congénita pueden presentar *hidronefrosis no obstructiva* de grado variable.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la DIN incluye el mantenimiento de un adecuado aporte de líquidos, así como un libre acceso al agua, la disminución de la producción de orina a través de la limitación de la carga de solutos con una dieta hiposódica e hipoosmolar y la administración de fármacos que disminuyan la producción de orina. En los lactantes se recomienda el empleo de leche materna o de fórmulas bajas en solutos como Similac PM 60/40. En la mayoría de los lactantes es necesario practicar una gastrostomía o proceder a la alimentación por sonda nasogástrica para garantizar una administración adecuada de líquidos durante el día y la noche. La ingesta de sodio en los pacientes mayores debe ser <0,7 mEq/kg/24 h. Los diuréticos tiazídicos (2-3 mg/kg/24 h de hidroclorotiazida) resultan útiles para estimular la eliminación de sodio y la reabsorción de agua en el túbulo proximal. El empleo de diuréticos ahorradores de potasio, en especial amilorida (0,3 mg/kg/24 h repartido en 3 dosis), suele estar indicado de forma adicional. Los pacientes que no responden al tratamiento diurético aislado se pueden beneficiar de la asociación de indometacina (2 mg/kg/24 h), que ejerce un efecto aditivo sobre la disminución de la eliminación de agua en algunos pacientes. En estos casos se debe monitorizar atentamente la función renal, ya que el tratamiento prolongado con indometacina puede deteriorarla. Los pacientes con DIN secundaria no siempre necesitan tratamiento médico, pero deberían tener un acceso libre al agua. En estos casos de DIN secundaria es necesaria la monitorización de los electrolitos séricos y del estado volumétrico, en especial en aquellos periodos en los que se superpongan enfermedades agudas.

La prevención de los episodios recidivantes de deshidratación y de hipernatremia en los pacientes con DIN congénita ha mejorado significativamente el pronóstico de su desarrollo neurológico. Sin embargo, las alteraciones de conducta siguen constituyendo un problema en estos pacientes. El uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede conducir a estos pacientes a la insuficiencia renal. El pronóstico de los pacientes con DIN secundaria depende de la enfermedad subyacente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 549
Trastornos hereditarios del transporte tubular

549.1 Síndrome de Bartter

Bradley P. Dixon

El síndrome de Bartter es un grupo de trastornos caracterizados por alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica con hipercalciuria y pérdida salina (v. cap. 68). Estos trastornos actualmente están clasificados en función del lugar anatómico afectado por la mutación genética (tablas 549.1 y 549.2). El síndrome de Bartter **prenatal** (tipos I, II y IV, también denominado síndrome de la hiperprostaglandina E) se manifiesta típicamente en lactantes y su fenotipo se caracteriza por alteraciones más graves que las observadas en el síndrome de Bartter **clásico** (tipo III); el de comienzo perinatal se caracteriza por polihidramnios materno, pérdida salina neonatal y episodios recidivantes de deshidratación grave. El síndrome de Bartter clásico, menos grave, se manifiesta en la infancia con fallo de medro y episodios recidivantes de deshidratación. El síndrome de Gitelman, descrito en el capítulo 549.2 (v. tabla 549.1), es una enfermedad relacionada fenotípicamente, pero el defecto genético que la origina es diferente. También se ha descrito una variante genética de síndrome de Bartter prenatal acompañado de hipoacusia neurosensorial (tipo IV). Se han observado fenotipos similares a los del síndrome de Bartter en otras enfermedades, como el síndrome de Kearns-Sayre.

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas observadas en el síndrome de Bartter, entre las que se incluye la alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica con hipercalciuria, son muy similares a las que se producen tras el empleo crónico de diuréticos de asa y reflejan un defecto en el transporte de cloruro sódico y potasio en la rama ascendente del asa de Henle. La eliminación de sodio y cloro, con la consiguiente reducción de la volemia, estimula el sistema renina-angiotensina II-aldosterona (RAA). La aldosterona estimula la captación de sodio y la eliminación de potasio, lo que exacerba la hipopotasemia. También estimula la eliminación de ion hidrógeno en los segmentos distales de la nefrona, lo que agrava la alcalosis metabólica. La hipopotasemia a su vez estimula la síntesis de prostaglandinas, que provocan una mayor activación del sistema RAA. El síndrome de Bartter se asocia con al menos cinco defectos genéticos diferentes involucrados en el sistema de transportadores del asa de Henle (v. tabla 549.1), cada uno de los cuales contribuye en alguna medida al transporte de sodio y cloro. El síndrome de Bartter neonatal se debe a mutaciones en los genes que codifican el transportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, (NKCC2, el lugar de acción de la furosemida), el canal de potasio luminal (ROMK), el canal de cloruro combinado (CLC-Ka, CLC-Kb) o la subunidad de canales de cloruro (barttina). El síndrome de Bartter clásico se debe a defectos aislados en los genes que producen un canal de cloruro basolateral específico, el ClC-Kb.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente existen antecedentes de polihidramnios materno con o sin prematuridad. En la exploración física se observan rasgos dismórficos entre los que se incluyen una cara triangular, orejas de soplillo, ojos grandes, estrabismo y mandíbula caída. Los antecedentes de consanguinidad sugieren la existencia de un patrón hereditario autosómico recesivo. En los niños mayores existe una historia de episodios recidivantes de poliuria con deshidratación, fallo de medro, fatiga inespecífica, mareos y estreñimiento crónico. También pueden manifestar calambres musculares y debilidad secundaria a la hipopotasemia crónica. La presión arterial suele ser normal, aunque los pacientes con la forma prenatal pueden sufrir pérdidas importantes de sal que provocan deshidratación e hipotensión. La bioquímica sérica muestra las clásicas anomalías de **alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica.** La función renal generalmente no se ve comprometida. El nivel de calcio en orina se encuentra típicamente elevado al igual que también lo están los niveles de sodio y potasio urinarios. Los niveles séricos de renina, aldosterona y prostaglandina E suelen hallarse notablemente elevados, en especial en la variante prenatal más grave. El estudio ecográfico renal puede revelar la presencia de nefrocalcinosis, que es secundaria a la hipercalciuria (tipos I y II).

Tabla 549.1 Tipos de síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman y alteraciones relacionadas

TRASTORNO	OMIM, GEN	PRODUCTO GÉNICO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS
VARIANTES DE SB				
SB I (ABS, HPES)	601678, *SLC12A1*	NKCC2	AR	Polihidramnios, prematuridad, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, nefrocalcinosis, con o sin defecto en la concentración
SB II (ABS con hiperpotasemia y acidosis transitoria, HPES)	241200, *KCNJ1*	ROMK1	AR	Polihidramnios, prematuridad, hiperpotasemia y acidosis transitoria, luego alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, nefrocalcinosis, con o sin defecto en la concentración
SB III (CBS)	607364, *CLCNKB*	ClC-Kb	AR; muchas veces esporádica	Edad variable en la presentación con la gravedad correspondiente al tipo de mutación genética; alcalosis hipoclorémica hipopotasémica
SB IVa y SB IVb (ABS o HPES con sordera neurosensorial)	602522, *BSND, CLCNKA, CLCNKB*	ClC-Ka y ClC-Kb de Bartter	AR	Polihidramnios, prematuridad, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, sordera neurosensorial, con o sin defecto en la concentración
SB V (ABS transitoria)	300971, *MAGED2*	MAGED2	XR	Polihidramnios grave, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica con síntomas que se resuelven en los primeros meses de vida
Hipocalcemia hipercalciúrica AD	601199, *L125P*	CaSR	AD	Hipocalcemia hipercalciúrica, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, PTH suprimida
VARIANTES DE SG				
SG	263800, *SLC12A3*	NCC	AR	Presente en la infancia tardía o en la edad adulta con debilidad, letargo, espasmo carpiano, alcalosis hipopotasémica, hipomagnesemia, hipermagnesuria e hipocalciuria
Síndrome de EAST (SeSAME)	612780, *Kir4.1*	KCNJ10	AR	Epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial, alcalosis hipoclorémica hipopotasémica
OTRAS VARIANTES				
Mutaciones CLDN10	617579, *CLDN10*	Claudina-10	AR	Alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocalciuria, pero magnesio normal o elevado

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CaSR, receptor sensor de calcio; ClC-Ka, canal de cloro-Ka; ClC-Kb, canal de cloro-Kb; MAGED, antígeno-D2 asociado a melanoma; NCC, cotransportador de NaCl sensible a tiazidas; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl sensible a furosemida; OMIM, Herencia Mendeliana Humana Online; PTH, hormona paratiroidea; ROMK, canal de K medular externo renal; SeSAME, convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y desequilibrios hidroelectrolíticos; XR, ligado al X recesivo.

De Fulchiero R, Seo-Mayer P: Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am* 66:121-134, 2019. Box 1.

Tabla 549.2 Características que permiten distinguir entre las variantes del síndrome de Bartter y de Gitelman

VARIANTE	EDAD AL INICIO	K SÉRICO	Cl SÉRICO	Mg SÉRICO	RENINA, ALDOSTERONA EN SUERO	Ca/Cr EN ORINA	OTRAS CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
SB I	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	—
SB II	AN	Elevado, después bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	Hiperpotasemia transitoria
SB III	N, I, A	Bajo	Muy bajo	Normal	Elevado, elevado	Bajo, normal, o elevado	—
SB IVa, IVb	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Normal o elevado	Sordera neurosensorial
SB V	AN	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	—	Características transitorias
Hipocalcemia hipercalciúrica	—	Bajo	Bajo	Normal	Elevado, elevado	Elevado	Antecedentes familiares, hipocalcemia, PTH suprimida
SG	I, A	Bajo	Bajo	Bajo	Elevado, elevado	Bajo	—
Síndrome de EAST	—	Bajo	Bajo	Bajo	Elevado, elevado	Bajo	Epilepsia, ataxia, sordera neurosensorial

A, adulta; AN, antenatal; Ca/Cr, proporción calcio creatinina; I, infancia; N, neonatal.

De Fulchiero R, Seo-Mayer P: Bartter syndrome and Gitelman syndrome, *Pediatr Clin North Am* 66:121-134, 2019, Box 3.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en las pruebas complementarias. En los recién nacidos o lactantes, el hallazgo de hipopotasemia importante, con niveles de potasio generalmente <2,5 mmol/l, y de alcalosis metabólica son indicativos de la enfermedad. Otra característica es la hipercalciuria. La hipomagnesemia se observa en una minoría de los pacientes y es más frecuente en el síndrome de Gitelman. Se debe incluir en el diagnóstico diferencial el abuso de diuréticos, incluso en niños pequeños, ya que las alteraciones bioquímicas del síndrome de Bartter son similares a las observadas durante el uso crónico de diuréticos del asa. Una historia de vómitos crónicos y de fibrosis quística se asocia a un cuadro clínico similar, pero el diagnóstico diferencial en este caso es sencillo si **se mide el nivel urinario de cloruro,** que se encuentra elevado en pacientes con síndrome de Bartter y disminuido en pacientes con vómitos crónicos y con fibrosis quística.

El estudio anatomopatológico revela la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, aunque no suele ser necesaria la práctica de una biopsia renal para llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pilares del tratamiento del síndrome de Bartter son la prevención de la deshidratación, el mantenimiento de una nutrición adecuada y la corrección de la hipopotasemia. A menudo son necesarios suplementos de potasio a dosis elevadas, generalmente en forma de cloruro potásico para corregir la depleción concomitante de cloro. La instauración del tratamiento adecuado no siempre consigue la normalización de los niveles séricos de potasio, sobre todo en los pacientes con la forma prenatal de la enfermedad. Los lactantes y los niños más pequeños requieren una dieta rica en sodio y a veces el aporte de suplementos de sodio. La indometacina, un inhibidor de las prostaglandinas, también puede resultar útil. Si existe hipomagnesemia, es necesario administrar suplementos de magnesio. El mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, junto con las medidas encaminadas a lograr un crecimiento normal, ha conseguido que el pronóstico a largo plazo de la enfermedad sea favorable. En una minoría de pacientes, la hipopotasemia crónica, la nefrocalcinosis y el tratamiento crónico con indometacina pueden desembocar en una nefritis intersticial crónica que lleve a insuficiencia renal crónica.

549.2 Síndrome de Gitelman

Bradley P. Dixon

El síndrome de Gitelman (considerado a veces como una variante del síndrome de Bartter) es un síndrome autosómico recesivo poco frecuente, que cursa con alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica y que característicamente se acompaña de **hipocalciuria** e **hipomagnesemia.** El síndrome de Gitelman se presenta por lo general en niños mayores o en adultos jóvenes (v. tablas 549.1 y 549.2).

PATOGENIA

Las alteraciones bioquímicas encontradas en el síndrome de Gitelman son similares a las observadas durante el uso crónico de diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos actúan sobre el cotransportador de cloruro sódico, NCCT, presente en el túbulo contorneado distal. Las técnicas de análisis de ligamiento y los estudios de las mutaciones han demostrado que los pacientes con síndrome de Gitelman sufren defectos en los genes que codifican el transportador NCCT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con síndrome de Gitelman acuden a edades más tardías que los afectados con síndrome de Bartter y pueden tener síntomas parecidos a los de los niños mayores con síndrome de Bartter (v. cap. 549.1). A menudo existen antecedentes de espasmos y calambres musculares que suelen ser secundarios a la hipomagnesemia existente, nicturia, poliuria y en ocasiones hipotensión. Estos pacientes no suelen sufrir episodios recidivantes de deshidratación. Las alteraciones bioquímicas incluyen hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia. El nivel de calcio urinario suele ser muy bajo (a diferencia de la elevada concentración de calcio que se observa en la orina de los pacientes con síndrome de Bartter) y el nivel de magnesio en orina suele encontrarse incrementado. Los niveles de renina y aldosterona son generalmente normales y la secreción de prostaglandina E no se encuentra elevada. El retraso del crecimiento, en caso de estar presente, es menos importante que en el síndrome de Bartter.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar el diagnóstico de síndrome de Gitelman ante un adolescente o adulto que presente alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica, hipomagnesemia e hipocalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la corrección de la hipopotasemia e hipomagnesemia mediante la administración de suplementos de potasio y magnesio. Los suplementos de sodio o el tratamiento con inhibidores de las prostaglandinas no suelen ser necesarios debido a que los pacientes por lo general no sufren episodios de hipovolemia ni una eliminación elevada de prostaglandina E.

549.3 Otros trastornos hereditarios del transporte tubular

Bradley P. Dixon

Se han identificado trastornos hereditarios en los diferentes transportadores de los distintos segmentos de la nefrona, así como los defectos moleculares que los originan. La acidosis tubular renal y la diabetes insípida nefrogénica se han expuesto con detalle en los capítulos 547 y 548, respectivamente. La **cistinuria** es un trastorno que se hereda de modo autosómico recesivo, es frecuente en pacientes originarios de Oriente Medio y se caracteriza por episodios de litiasis renal recidivante. La enfermedad está causada por defectos en los transportadores de alta afinidad por l-cistina y aminoácidos dibásicos presentes en el túbulo proximal.

La **enfermedad de Dent** es una tubulopatía proximal ligada al cromosoma X caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalciuria y otras características del síndrome de Fanconi, como glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia. A pesar de que algunos pacientes presentan nefrocalcinosis, nefrolitiasis, insuficiencia renal progresiva y raquitismo hipofosfatémico, los pacientes con enfermedad de Dent no presentan acidosis tubular renal ni manifestaciones extrarrenales. Desde principios de siglo, se han identificado, en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con enfermedad de Dent, mutaciones con pérdida de función que afectan al gen *CLCN5* que codifica un cotransportador renal Cl^-/H^+ (ClC-5). La heterogeneidad genética de la enfermedad de Dent en algunos pacientes con mutaciones en el gen OCRL1 (responsable del síndrome de Lowe) también cumple los criterios de enfermedad de Dent (~15% de los pacientes): enfermedad Dent-2. La enfermedad de Dent incluye nefrolitiasis recesiva ligada al sexo con insuficiencia renal, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al cromosoma X y la proteinuria de bajo peso molecular idiopática que se ha visto en niños japoneses.

Las mutaciones del receptor basolateral extracelular sensible al calcio (CASR), habitualmente presente en el asa de Henle, producen un **cuadro similar al síndrome de Bartter dominante** (también conocido como síndrome de Bartter tipo V)**.** Los síntomas que predominan en estos pacientes son hipocalcemia y disminución de la función de la hormona paratiroidea, lo que les diferencia de los pacientes con síndrome de Bartter.

En el túbulo contorneado distal, las mutaciones con ganancia de función en el gen *WNK1* y las mutaciones con pérdida de función en *WNK4,* ambos cinasas de treonina serina, producen una absorción excesiva de sal mediada por NCCT con el cuadro clínico de seudohipoaldosteronismo tipo 2 (hipertensión familiar hiperpotasémica [HFH] o **síndrome de Gordon**), lo que incluye expansión del volumen con hipertensión, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hipercalciuria. Debido a la excesiva activación de la NCCT sensible a las tiazidas, este trastorno puede ser tratado eficazmente con diuréticos tiazídicos.

En el túbulo colector, las mutaciones del gen que codifica el canal de sodio de las células epiteliales (CNaE) dan lugar a una forma de hipertensión hereditaria denominada **síndrome de Liddle.** Este síndrome se caracteriza por la recaptación constitutiva de sodio en el túbulo colector, con hipopotasemia y supresión de la aldosterona. Debido a la excesiva activación del CNaE, los diuréticos ahorradores de potasio (específicamente la amilorida) son un tratamiento eficaz para el síndrome de Liddle. Por el contrario, las mutaciones que originan la hipofunción de dicho canal dan lugar a seudohipoaldosteronismo, caracterizado por pérdidas importantes de sodio junto a hiperpotasemia, así como una ATR distal (tipo IV) (también tratada en el capítulo 547.3). Existe una variante de este último trastorno que se asocia a alteraciones sistémicas, como anomalías en el cloruro presente en el sudor, y puede asemejarse a la fibrosis quística.

La **hipouricemia renal,** un defecto en el gen *SLC22A12,* se presenta con valores séricos bajos de ácido úrico y se complica con insuficiencia renal aguda inducida por ejercicio. Los pacientes presentan valores elevados de ácido úrico en orina y manifiestan dolor en el flanco, náuseas y vómitos tras el ejercicio. El tratamiento es el propio de la insuficiencia renal aguda y la disminución de la intensidad del ejercicio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 550
Insuficiencia renal

550.1 Lesión renal aguda

Prasad Devajaran

La lesión renal aguda (LRA) se ha descrito tradicionalmente como el deterioro brusco de la función renal que provoca un rápido descenso del filtrado glomerular (FG), la acumulación de productos de deshecho, como nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, y la desregulación del volumen extracelular y la homeostasis hidroelectrolítica. El término LRA ha reemplazado a insuficiencia renal aguda (IRA) porque esta última designación enfatiza

Tabla 550.1 Estadificación de la lesión aguda renal de la KDIGO

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1	1,5-1,9 veces el valor basal, O incremento ≥0,3 mg/dl	<0,5 ml/kg/h durante 6-12 h
2	2-2,9 veces el valor basal	<0,5 ml/kg/h durante ≥12 h
3	3 veces el valor basal, O ACr ≥4 mg/dl, O inicio de tratamiento de sustitución renal, O FGe <35 ml/min/1,73 m^2 (<18 años)	<0,3 ml/kg/h durante 24 h o anúrico durante 12 h

demasiado el evento discreto del fracaso de un riñón. LRA comprende un continuo de disfunción renal que va desde un pequeño aumento en la creatinina sérica hasta la insuficiencia renal anúrica completa. La LRA es un problema frecuente que afecta a pacientes de todas las edades, es el principal motivo de consulta en nefrología en el hospital y está asociada a consecuencias graves y a opciones de tratamiento insatisfactorias. La incidencia de LRA varía del 2-5% del total de las hospitalizaciones hasta >25% en lactantes y niños en estado crítico. La etiología de LRA varía ampliamente según la edad, la región geográfica y el escenario clínico. La LRA funcional inducida por la deshidratación es generalmente reversible con fluidoterapia precoz. Sin embargo, el pronóstico para los pacientes con LRA estructural en el ámbito de los cuidados intensivos con fallo multiorgánico sigue siendo incierto.

Un sistema de clasificación propuesto por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) LRA Consensous Conference utiliza tanto la creatinina sérica como los parámetros de producción de orina para definir y estadificar la LRA (tabla 550.1). De esta forma, la LRA se define como: aumento de la creatinina sérica en ≥0,3 mg/dl del nivel basal en 48 horas; *o* aumento de la creatinina sérica hasta ≥1,5 veces el nivel basal en los 7 días anteriores; *o* volumen de orina ≤0,5 ml/kg/hora durante 6 horas.

PATOGENIA

La LRA se ha clasificado de manera convencional en 3 categorías: prerrenal, renal intrínseca y posrenal (tabla 550.2 y fig. 550.1).

La **LRA prerrenal,** también denominada *uremia prerrenal,* se caracteriza por una disminución del volumen de sangre arterial circulante, lo que conduce a una perfusión renal inadecuada y a la disminución del filtrado glomerular (FG). No existe evidencia de lesión renal estructural. Las causas más frecuentes de LRA prerrenal son la deshidratación, la sepsis, las hemorragias, la hipoalbuminemia grave y la insuficiencia cardiaca. El tratamiento precoz del trastorno causante de la hipoperfusión consigue el restablecimiento de la función renal. Si la hipoperfusión se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado, se puede producir una lesión parenquimatosa renal.

En el grupo de la **LRA renal intrínseca** se engloba una serie de trastornos caracterizados por presentar daño en el parénquima renal, que incluye hipoperfusión mantenida e isquemia. Las causas más frecuentes de LRA intrínseca en Estados Unidos son la lesión isquémica/hipóxica y las agresiones nefrotóxicas, y son más frecuentes cuando existe una enfermedad de base; la mayoría se asocia a trastornos cardiacos, oncológicos, urológicos, renales y genéticos, y a prematuridad (tabla 550.3). Muchos tipos de **glomerulonefritis** pueden originar LRA, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis lúpica, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefritis anti-membrana basal glomerular. La lesión isquémica/hipóxica grave y la agresión nefrotóxica prolongadas conducen a **necrosis tubular aguda (NTA),** que se diagnostica sobre todo en lactantes y niños en estado crítico. Los mecanismos que conducen a LRA isquémica son hipotensión/hipovolemia intravascular (hemorragia, pérdidas hacia el tercer espacio, diarrea), disminución del volumen intravascular eficaz (insuficiencia cardiaca, cirrosis, síndrome hepatorrenal, peritonitis, síndrome compartimental abdominal), vasodilatación/vasoconstricción (sepsis, síndrome hepatorrenal), obstrucción de la arteria renal (trombosis, embolias, estenosis), arteriopatía intrarrenal (vasculitis, síndrome hemolítico-urémico, anemia drepanocítica, rechazo de trasplante) y trastornos del flujo sanguíneo renal (ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor II de la angiotensina, medios de contraste radiológico).

La lesión anatomopatológica típica de la NTA es la necrosis de las células tubulares, aunque en los pacientes con NTA clínica no siempre se observan alteraciones histológicas importantes. Los mecanismos lesivos productores de la NTA son las alteraciones de la hemodinámica intrarrenal, la obstrucción tubular y el flujo retrógrado pasivo del filtrado glomerular a través de las células tubulares lesionadas hasta alcanzar los capilares peritubulares.

Tabla 550.2 Causas frecuentes de lesión renal aguda

PRERRENAL
Deshidratación
Gastroenteritis
Hemorragia
Quemaduras
Sepsis
Fuga capilar
Hipoalbuminemia
Cirrosis
Síndrome compartimental abdominal
Insuficiencia cardiaca
Anafilaxia
RENAL INTRÍNSECA
Glomerulonefritis
Postinfecciosa/postestreptocócica
Lupus eritematoso
Púrpura de Henoch-Schönlein
Membranoproliferativa
Antimembrana basal glomerular
Síndrome hemolítico-urémico
Necrosis tubular aguda
Necrosis cortical
Trombosis de vena renal
Rabdomiólisis
Nefritis intersticial aguda
Infiltración tumoral
Toxinas y fármacos (v. tabla 550.3)
Síndrome de lisis tumoral
Vasculitis
POSRENAL
Válvulas uretrales posteriores
Obstrucción de la unión ureteropélvica
Obstrucción de la unión ureterovesical
Ureterocele
Tumores
Urolitiasis
Estenosis uretral
Cistitis hemorrágica
Vejiga neurógena
Fármacos anticolinérgicos

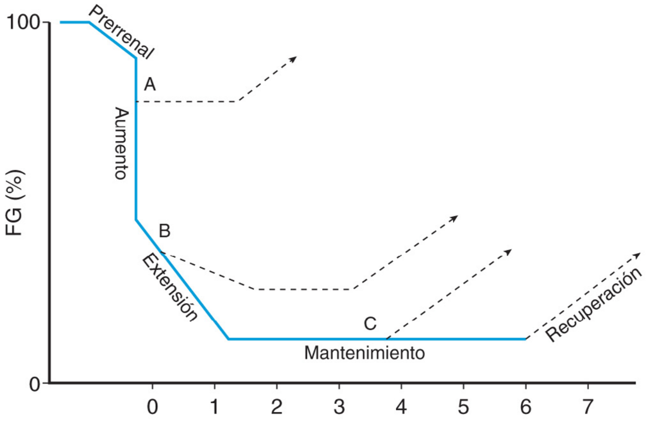

Fig. 550.1 Fases de la lesión renal aguda. FG, filtrado glomerular. *(De Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endotelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure,* Kidney Int *62:1539-1549, 2002.)*

El **síndrome de lisis tumoral** es una forma específica de LRA debida a la lisis celular que se produce de manera espontánea o secundaria al tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores malignos linfoproliferativos. Este síndrome se produce sobre todo por la obstrucción de los túbulos con cristales de ácido úrico (v. caps. 522 y 523). La **nefritis intersticial aguda** se está convirtiendo en una causa cada vez más frecuente de LRA y suele ser causada por una reacción de hipersensibilidad dirigida a agentes terapéuticos o a diversos patógenos infecciosos (v. cap. 539.2).

Tabla 550.3 Principales toxinas endógenas y exógenas que causan lesión tubular aguda

TOXINAS ENDÓGENAS	TOXINAS EXÓGENAS
MIOGLOBINURIA Rotura muscular: traumatismo, compresión, descarga eléctrica, hipotermia, hipertermia, convulsiones, ejercicio, quemaduras Hipopotasemia metabólica, hipofosfatemia Infecciones: tétanos, gripe Toxinas: alcohol isopropílico, etanol, etilenglicol, tolueno, mordeduras de serpientes e insectos, cocaína, heroína Medicamentos: inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), anfetaminas, fibratos Enfermedad hereditaria-déficit de miofosforilasa, fosfofructocinasa, carnitina palmitoil transferasa Polimiositis autoinmune, dermatomiositis	**ANTIBIÓTICOS** Aminoglucósidos Anfotericina B Agentes antivirales: aciclovir, cidofovir, indinavir, foscarnet, tenofovir Pentamidina Vancomicina **QUIMIOTERAPIA** Cisplatino Ifosfamida Plicamicina 5-fluorouracilo Citarabina 6-tioguanina Metotrexato **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA** Ciclosporina Tacrolimús
HEMOGLOBINURIA Válvulas mecánico-protésicas, anemia hemolítica microangiopática, circulación extracorpórea Fármacos: hidralazina, metildopa Productos químicos: benceno, arsina, habas, glicerol, fenol Reacción inmunológica de transfusión Deficiencia genética de G6PD, HPN	**DISOLVENTES ORGÁNICOS** Tolueno Etilenglicol **VENENOS** Veneno de serpiente Paraquat **MISCELÁNEA** Medios de radiocontraste Inmunoglobulina intravenosa Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos Preparaciones de fosfato oral para el intestino
OBSTRUCCIÓN INTRATUBULAR POR CRISTALURIA O PARAPROTEÍNAS Síndrome de lisis tumoral Déficit de HGPRT Mieloma múltiple Oxalato (etilenglicol)	

G6PD, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HGPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna.

De Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA: Acute kidney injury. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Tab 31-5.

Las causas de la **LRA posrenal** incluyen una serie de trastornos caracterizados por la obstrucción del aparato urinario. En los recién nacidos y los lactantes, la mayor parte de los casos de LRA se debe a alteraciones congénitas, como las válvulas uretrales posteriores o la obstrucción bilateral de la unión ureteropélvica. En los niños mayores y en los adolescentes, otras causas de LRA son la urolitiasis, los tumores (intraabdominales o del propio aparato urinario), la cistitis hemorrágica y la vejiga neurógena. Cuando ambos riñones son funcionantes, la obstrucción debe ser bilateral para llegar a causar LRA. Tras la eliminación de la obstrucción, la función renal suele normalizarse, excepto en aquellos pacientes que presenten asociada una enfermedad displásica renal o cuando la obstrucción del tracto urinario ha sido mantenida durante un periodo prolongado de tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una historia clínica cuidadosa es fundamental para determinar la causa de la LRA. Lo más probable es que un lactante con antecedentes de vómitos y diarrea de 3 días de evolución sufra una LRA prerrenal debida a la disminución de la volemia, aunque también debe descartarse un SHU. Ante un niño de 6 años con una historia de faringitis reciente que se presente con edema periorbitario, hipertensión y hematuria macroscópica, hay que sospechar una LRA intrínseca secundaria a una glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Lo más probable es que un niño gravemente enfermo con una historia de hipotensión prolongada o con antecedentes de ingesta de fármacos nefrotóxicos sufra una NTA. Lo más común es que un neonato con antecedentes de hidronefrosis detectada mediante ecografía prenatal y una vejiga y próstata palpables padezca una obstrucción del tracto urinario que puede deberse a válvulas uretrales posteriores.

La exploración física debe ser minuciosa, prestando especial atención al estado de la volemia. El hallazgo de taquicardia, sequedad de mucosas y signos de hipoperfusión periférica son indicativos de un volumen circulante insuficiente y, por tanto, de la posibilidad de una LRA prerrenal. La presencia de hipertensión, edema periférico, estertores y galope cardiaco son indicativos de sobrecarga de volumen y apuntan hacia una LRA intrínseca secundaria a glomerulonefritis o NTA. Un exantema acompañado de artritis es sugestivo de lupus eritematoso sistémico (LES) o de nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein. La presencia de masas palpables en la fosa lumbar puede ser indicativa de trombosis de vena renal, tumores, enfermedades quísticas u obstrucción del tracto urinario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las alteraciones analíticas observadas incluyen anemia (la anemia suele deberse a hemodilución o a hemólisis, como en el LES, en la trombosis de la vena renal y en el SHU), leucopenia (LES, sepsis), trombocitopenia (LES, trombosis de vena renal, sepsis, SHU), hiponatremia (dilucional), acidosis metabólica, elevación de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, potasio y fosfato (disminución de la función renal) e hipocalcemia (hiperfosfatemia).

El nivel sérico de C3 puede encontrarse reducido (glomerulonefritis postinfecciosa, LES o glomerulonefritis membranoproliferativa), y se pueden detectar niveles séricos de anticuerpos antiestreptocócicos (glomerulonefritis postestreptocócica), antinucleares (LES), citoplasmáticos antineutrófilos (granulomatosis con poliangitis, poliarteritis microscópica) o dirigidos contra antígenos de la membrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture).

La presencia de hematuria, de proteinuria y de cilindros hemáticos o granulares en orina es indicativa de LRA intrínseca, en particular de enfermedad glomerular y NTA. La detección de leucocituria y de cilindros leucocitarios junto a hematuria leve y a proteinuria es sugestiva de enfermedad tubulointersticial. Ante la presencia de eosinófilos en orina, hay que sospechar una nefritis tubulointersticial de origen medicamentoso.

El estudio de los índices urinarios puede resultar útil para diferenciar la LRA prerrenal de la LRA intrínseca (tabla 550.4). El análisis de orina característico de la LRA prerrenal muestra una elevada densidad (>1,020), una elevada osmolalidad (UOsm >500 mOsm/kg), un nivel bajo de sodio urinario (UNa <20 mEq/l) y una excreción fraccional de sodio (EFNa) <1% (<2,5% en neonatos). La analítica de orina en la LRA intrínseca muestra una densidad <1,010, una osmolalidad urinaria baja (UOsm <350 mOsm/kg), una elevación del nivel de sodio (UNa >40 mEq/l) y una EFNa superior al 2% (>10% en neonatos).

En las placas de tórax se pueden observar cardiomegalia y congestión pulmonar (por sobrecarga de fluidos) o derrame pleural. La ecografía renal puede poner de manifiesto la presencia de hidronefrosis y/o hidrouréter, indicativas de obstrucción del tracto urinario, o nefromegalia, que señala enfermedad renal intrínseca. En última instancia, en algunos casos de LRA donde la clínica no es claramente indicativa del origen prerrenal o posrenal, una biopsia renal puede confirmar el diagnóstico.

Aunque se utiliza la creatinina sérica para determinar la función renal, esta es una medida insensible y tardía de disminución de la función renal tras una lesión renal aguda. Otros biomarcadores en fase de investigación son las variaciones de la lipocaína asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y de los niveles de cistatina C en plasma, y las variaciones en orina en la NGAL, la interleucina 18 (IL-18) y de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1).

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Las complicaciones de la lesión renal aguda se refieren en la tabla 550.5. En los lactantes y en los niños con obstrucción del tracto urinario, como en el caso de los recién nacidos en los que se sospecha la presencia de válvulas ureterales posteriores, se debe practicar inmediatamente un sondaje vesical para garantizar un drenaje adecuado del tracto urinario. La colocación de un sondaje vesical también puede considerarse en niños mayores y en adolescentes ingresados para controlar de manera precisa la producción de orina

Tabla 550.4 Análisis de orina, bioquímica urinaria y osmolalidad en la insuficiencia renal aguda

	HIPOVOLEMIA	NECROSIS TUBULAR AGUDA	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA	GLOMERULONEFRITIS	OBSTRUCCIÓN
Sedimento	Anodino, puede presentar cilindros hialinos	Cilindros granulares grandes y marronáceos	Leucocitos, eosinófilos, cilindros celulares	Eritrocitos, cilindros eritrocitarios	Anodino o sanguinolento
Proteína	Ninguna o pocas	Ninguna o pocas	Mínimas pero pueden aumentar con los AINE	Aumentadas, >100 mg/dl	Pocas
Sodio urinario, (mEq/l)*	<20	>40	>30	<20	<20 (aguda) >40 (pocos días)
Osmolalidad de la orina, (mOsm/kg)	>400	<350	<350	>400	<350
Excreción fraccional de sodio %†	<1	>2‡	Variable	<1	<1 (aguda) >1 (pocos días)

*La sensibilidad y especificidad de una cantidad de sodio en la orina <20 mEq/l para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda son del 90% y del 82%, respectivamente.

†La excreción fraccional de sodio es la proporción de sodio en la orina y el plasma (U/P) dividida entre la proporción de creatinina U/P × 100. La sensibilidad y especificidad de un valor de la excreción fraccional de sodio <1% para diferenciar la azoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda es del 96% y del 95%, respectivamente.

‡La excreción fraccional de sodio puede ser <1% en la necrosis tubular aguda secundaria a material de radiocontraste o rabdomiólisis.

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

De Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, *JAMA* 289:747-751, 2003.

Tabla 550.5 Complicaciones frecuentes de la lesión renal aguda

METABÓLICAS	CARDIOPULMONARES	GASTROINTESTINALES	NEUROLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS	INFECCIOSAS	OTRAS
Hiperpotasemia Acidosis metabólica Hiponatremia Hipocalcemia Hiperfosfatemia Hipermagnesemia Hiperuricemia	Edema pulmonar Arritmias Pericarditis Derrame pericárdico Hipertensión Infarto de miocardio Embolismo pulmonar	Náuseas Vómitos Desnutrición Hemorragia	Irritabilidad neuromuscular Asterixis Convulsiones Alteraciones del estado mental	Anemia Hemorragia	Neumonía Septicemia Infección del tracto urinario	Hipo Nivel elevado de hormona paratiroidea Niveles bajos de triyodotironina y tiroxina totales Nivel de tiroxina normal

De Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA: Acute kidney injury. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al (eds): *Brenner & Rector's the kidney,* 10/e, Philadelphia, 2016, Elsevier, Tab 31-14.

durante la LRA; no obstante, deben adoptarse las medidas necesarias para prevenir la infección iatrogénica.

La determinación del estado de la volemia es de vital importancia en la evaluación inicial del paciente con LRA. Si no existen signos de sobrecarga hídrica o de insuficiencia cardiaca, se debe aumentar el volumen intravascular mediante la administración por vía i.v. de suero salino isotónico a una dosis de 20 ml/kg durante 30 minutos. En ausencia de hemorragia o de hipoproteinemia, no es necesario emplear soluciones que contengan coloide para expandir el volumen. Si la hipovolemia es grave, se puede necesitar la administración adicional de más fluido (v. caps. 69, 70 y 88). La monitorización de la presión venosa central solo es necesaria si es difícil determinar de manera más exacta el volumen sanguíneo. Los pacientes hipovolémicos generalmente eliminan orina 2 horas después de la reposición de la volemia; de no ser así, se debe sospechar la presencia de LRA intrínseca o posrenal. La hipotensión debida a sepsis precisa una reposición de líquidos intensa seguida de infusión continua de un vasoconstrictor.

El tratamiento con diuréticos solo debería ser considerado una vez que se haya conseguido un volumen adecuado de sangre circulante. Se puede administrar una dosis única de furosemida (2-4 mg/kg) por vía intravenosa. Una alternativa a la furosemida consiste en la administración de bumetanida (0,1 mg/kg). Si no se logra mejorar la diuresis, se puede considerar la infusión continua de diuréticos. Para aumentar el flujo sanguíneo cortical renal, muchos nefrólogos administran dopamina (2-3 µg/kg/min) en combinación con el tratamiento diurético, aunque no existen estudios comparativos que confirmen la eficacia de dicha práctica. Son pocas las pruebas de que los diuréticos o la dopamina prevengan la LRA o favorezcan la recuperación. El manitol puede ser eficaz en caso de insuficiencia renal inducida por pigmentos (mioglobina, hemoglobina). El péptido natriurético auricular puede ser útil en la prevención o el tratamiento de la lesión renal aguda, aunque existen pocos datos sobre su empleo en la infancia.

Si no existe respuesta a los diuréticos, estos deben ser suspendidos y se debe restringir el aporte de fluidos. Dicho aporte, en pacientes con un volumen intravascular relativamente normal, debería limitarse al principio a 400 ml/m^2/24 h (pérdidas insensibles) más una cantidad equivalente al volumen de orina eliminado durante el día. Las pérdidas de líquido de origen extrarrenal (sangre, aparato gastrointestinal) deben ser reemplazadas en la misma cantidad con los líquidos adecuados. En los pacientes con una hipervolemia importante, la restricción de fluidos debe ser más estricta y no se debe reemplazar la pérdida de líquidos insensibles, el volumen de orina eliminada ni las pérdidas de origen extrarrenal para conseguir reducir el volumen intravascular. Se debe proceder a la monitorización diaria del aporte de líquidos, de la producción de orina y de heces, del peso corporal y de la bioquímica sérica.

En la LRA, la instauración rápida de **hiperpotasemia** (potasio sérico >6 mEq/l) puede dar lugar a arritmias cardiacas, parada cardiaca y muerte. La alteración electrocardiográfica inicial que se observa en los pacientes con hiperpotasemia en desarrollo es la aparición de ondas T picudas. Posteriormente, se puede detectar ensanchamiento del complejo QRS, depresión del segmento ST y arritmias ventriculares, que pueden evolucionar a parada cardiaca (v. cap. 450.2). Se deben instaurar medidas para disminuir el nivel de potasio corporal cuando este alcanza valores >6 mEq/l. Del mismo modo se deben restringir las fuentes exógenas de potasio (ingesta, líquidos intravenosos, nutrición parenteral). Se debe administrar 1 g/kg de resina de poliestireno sulfonato sódico por v.o. o por medio de un enema de retención. Esta resina intercambia sodio por potasio y pueden transcurrir varias horas hasta que se comienza a observar su efecto. Una única dosis de 1 g/kg puede hacer descender el nivel de potasio sérico alrededor de 1 mEq/l. El tratamiento con esta resina se puede repetir cada 2 horas, pero sin exceder esta frecuencia porque se podría provocar una sobrecarga de sodio.

Ante una elevación más importante del potasio sérico (>7 mEq/l), en especial si se acompaña de alteraciones electrocardiográficas, aparte de la

resina, se debe administrar con carácter urgente: solución de gluconato cálcico al 10%, 100 mg/kg/dosis (dosis máxima de 3.000 mg/dosis); solución de bicarbonato sódico, 1-2 mEq/kg por vía intravenosa durante 5-10 minutos, y 0,1 U/kg de insulina regular junto con una solución de glucosa al 50%, 1 ml/ kg durante 1 hora.

La solución de gluconato cálcico contrarresta la irritabilidad miocárdica inducida por el potasio, pero no reduce su concentración sérica. La administración de bicarbonato sódico, de insulina y de glucosa consigue la reducción de los niveles de potasio mediante el desplazamiento del mismo desde el compartimento extracelular hasta el intracelular. Se ha descrito un efecto similar con la administración aguda de agonistas β-adrenérgicos en adultos, pero no existen datos para los pacientes pediátricos. Como el efecto de estas medidas de urgencia se prolonga tan solo durante unas pocas horas, la hiperpotasemia persistente debe ser tratada mediante diálisis.

El hallazgo de **acidosis metabólica** moderada es frecuente en la LRA, y se debe a la retención de iones de hidrógeno, fosfato y sulfato; rara vez requiere tratamiento. Pero, si la acidosis es más importante (pH en sangre arterial <7,15; nivel de bicarbonato sérico <8 mEq/l) o si contribuye al mantenimiento de la hiperpotasemia, se aconseja tratarla. La acidosis se debe corregir de forma parcial mediante la administración intravenosa de bicarbonato hasta elevar el pH arterial a 7,20 (que corresponde a un nivel sérico de bicarbonato de 12 mEq/l). El resto de la corrección se realiza mediante la administración de bicarbonato sódico por vía oral, tras la normalización de los niveles séricos de calcio y fósforo. En los pacientes con insuficiencia renal, la corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato intravenoso, si se realiza de manera rápida, puede precipitar un cuadro de tetania, ya que disminuye la concentración de la fracción de calcio ionizado.

El tratamiento principal de la **hipocalcemia** consiste en la reducción del nivel sérico de fósforo. Para evitar la acumulación tisular de sales de calcio, la administración de calcio intravenoso debe reservarse para los casos de tetania. Los pacientes deben seguir una dieta baja en fósforo y se deben administrar sustancias fijadoras de fosfato por vía oral y aumentar la excreción de fosfato por vía digestiva. Algunas de las sustancias más frecuentes son sevelamer, carbonato cálcico y acetato cálcico. En el pasado se empleaban sustancias fijadoras con aluminio en su composición, pero se deben evitar debido al riesgo de toxicidad por aluminio.

La **hiponatremia** suele ser secundaria a hemodilución y debe corregirse mediante la restricción de fluidos más que mediante la reposición de cloruro sódico. Solo se recomienda la administración de suero salino hipertónico (3%) en pacientes con hiponatremia sintomática (convulsiones, aletargamiento) o cuando el nivel sérico de sodio es <120 mEq/l. Para incrementar con rapidez el nivel sérico de sodio hasta alcanzar 125 mEq/l (mmol/l) se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{mEq NaCl necesarios} = 0{,}6 \times \text{peso corporal (kg)} \times (125 - \text{nivel sérico de sodio [mEq / l]})$$

Los pacientes con LRA están más predispuestos a sufrir **hemorragias gastrointestinales** debido a la disfunción plaquetaria secundaria a la uremia, al estrés y al uso de heparina en caso de estar sometidos a diálisis o a tratamientos de sustitución renal continuos. Para prevenir esta complicación se emplea la administración oral o intravenosa de antagonistas de los receptores H_2, como la ranitidina.

La **hipertensión** puede deberse a la hiperreninemia asociada a la enfermedad primaria y/o a la expansión del volumen del líquido extracelular, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con LRA secundaria a glomerulonefritis aguda o al SHU. En el tratamiento de la hipertensión, la restricción hidrosalina es fundamental y el empleo de fármacos diuréticos puede ser de utilidad (v. cap. 472). Se puede conseguir una disminución relativamente rápida de la presión arterial mediante la administración de isradipino (0,05-0,15 mg/kg/dosis, dosis máxima 5 mg 4 veces al día). El tratamiento de mantenimiento de la presión arterial consiste en la administración de fármacos orales de acción más duradera, como los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino, 0,1-0,6 mg/kg/24 h, 1 o 2 veces al día) o β-bloqueantes (labetalol 4-40 mg/kg/24 h, repartido en 2 o 3 veces al día). El tratamiento de un niño con un episodio de hipertensión sintomática importante (urgencia o emergencia hipertensiva) consiste en la administración en infusión continua de nicardipino (0,5-5 μg/kg/min), nitroprusiato sódico (0,5-10 μg/kg/min), labetalol (0,25-3 mg/kg/h) o esmolol (150-300 μg/kg/min), con una pauta intermitente de antihipertensivos una vez controlado el episodio.

En la LRA es posible encontrar **síntomas neurológicos** como cefalea, convulsiones, aletargamiento y confusión (encefalopatía). Entre los posibles factores etiológicos se incluyen la encefalopatía hipertensiva, la hiponatremia, la hipocalcemia, la hemorragia cerebral, la vasculitis cerebral y el estado urémico. La medida más eficaz para controlar las convulsiones consiste en la administración de benzodiacepinas, y el tratamiento debe estar dirigido hacia la causa precipitante.

La **anemia** presente en la LRA es habitualmente moderada (hemoglobina 9-10 g/dl) y suele ser secundaria a la expansión de la volemia (hemodilución). Los niños que padecen SHU, LES, hemorragia activa o una LRA prolongada pueden requerir transfusiones de concentrados de hematíes en caso de que el valor de hemoglobina caiga por debajo de 7 g/dl. En pacientes con hipervolemia, las transfusiones incrementan el riesgo de una mayor expansión de volumen, lo que puede precipitar la aparición de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. Para disminuir el riesgo de hipervolemia se debe proceder a la transfusión lenta (durante 4-6 horas) de concentrados de hematíes (10 ml/kg). El empleo de concentrados de hematíes frescos reduce el riesgo de hiperpotasemia y el riesgo crónico de sensibilización si el paciente se convierte en un posible candidato para tratamiento sustitutivo renal. Ante la presencia de hipervolemia importante o de hiperpotasemia, la transfusión debe realizarse durante el proceso de diálisis o ultrafiltración.

Se debe prestar especial atención a la **nutrición** en los niños que desarrollan LRA. En la mayor parte de los casos se debe restringir el aporte de sodio, de potasio y de fósforo. La ingesta proteica debería disminuirse de forma moderada, a la vez que se incrementa el aporte calórico para reducir al máximo la producción de desechos nitrogenados. En pacientes con LRA grave se debe valorar la posibilidad de administrar alimentación parenteral con aminoácidos esenciales.

DIÁLISIS

Las indicaciones de diálisis en la LRA son las siguientes:

- Anuria/oliguria.
- Sobrecarga de volumen con signos de hipertensión y/o edema pulmonar refractario a tratamiento con diuréticos.
- Hiperpotasemia persistente.
- Acidosis metabólica grave que no responde a tratamiento médico.
- Uremia (encefalopatía, pericarditis, neuropatía).
- Desequilibrio calcio:fósforo con tetania hipocalcémica que no puede controlarse con otras medidas.

Una indicación adicional para realizar diálisis es la imposibilidad de proporcionar una adecuada ingesta de nutrientes debido a la necesidad de una restricción importante del aporte de fluidos. Los pacientes con LRA pueden requerir tratamiento de sostén con diálisis durante un tiempo que puede variar de días hasta 12 semanas; lo común son 1-3 semanas. Las ventajas y los inconvenientes de los tres sistemas de diálisis disponibles en la actualidad se muestran en la tabla 550.6.

La **hemodiálisis intermitente** es útil en los pacientes que presentan una situación hemodinámica relativamente estable. Este sistema altamente eficaz

Tabla 550.6 Comparación de la diálisis peritoneal, la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de sustitución renal continuo

	DP	HDI	TSRC
BENEFICIOS			
Eliminación de líquidos	+	++	++
Aclaramiento de urea y creatinina	+	++	+
Aclaramiento de potasio	++	++	+
Aclaramiento de toxinas	+	++	+
COMPLICACIONES			
Dolor abdominal	+	–	–
Hemorragia	–	+	+
Desequilibrio	–	+	–
Desequilibrio electrolítico	+	+	+
Necesidad de heparinización	–	+	+/–
Hiperglucemia	+	–	–
Hipotensión	+	++	+
Hipotermia	–	–	+
Infección de la vía central	–	+	+
Hernia inguinal o abdominal	+	–	–
Peritonitis	+	–	–
Pérdida de proteínas	+	–	–
Compromiso respiratorio	+	–	–
Trombosis vascular	–	+	+

DP, diálisis peritoneal; HDI, hemodiálisis intermitente; TSRC, tratamiento de sustitución renal continuo.

Adaptada de Rogers MC: *Textbook of pediatric intensive care*, Baltimore, 1992, Williams & Wilkins.

efectúa el intercambio hidroelectrolítico en sesiones de 3-4 horas de duración empleando para ello un sistema de bombeo en un circuito extracorpóreo a través de un catéter grande implantado en una vía venosa central. La hemodiálisis intermitente puede realizarse de 3 a 7 veces por semana, según evolucione la situación hidroelectrolítica del paciente.

La **diálisis peritoneal** se reserva principalmente a los casos de LRA que se presentan en los neonatos y los lactantes, aunque también puede emplearse en niños y adolescentes de todas las edades. La solución hiperosmolar utilizada se infunde en la cavidad peritoneal a través de un catéter de diálisis peritoneal percutáneo o colocado quirúrgicamente. El líquido introducido se mantiene en la cavidad peritoneal durante 45-60 minutos y a continuación es drenado del paciente por gravedad (manualmente o con ayuda de una bomba), una vez llevado a cabo el recambio hidroelectrolítico. Los ciclos se repiten durante 8-24 horas/día según la situación hidroelectrolítica del paciente. No es necesario anticoagular al paciente. Esta forma de diálisis está contraindicada en caso de existir trastornos abdominales importantes.

El **tratamiento de sustitución renal continuo** (TSRC) es útil en pacientes que presentan una situación hemodinámica inestable, sepsis concomitante o fallo multiorgánico estando ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El TSRC es un procedimiento extracorpóreo que emplea una máquina de bombeo con un sistema especial que logra la extracción continua de la sangre (24 h/día), de líquidos, electrolitos y solutos de pequeño y mediano tamaño. Por lo general, el catéter de doble vía se introduce por la vena yugular interna o femoral. A continuación se conecta al paciente al circuito de bombeo del TSRC, que recircula de manera continua la sangre del paciente a través de un filtro de permeabilidad elevada.

El TSRC se puede efectuar de tres maneras diferentes. Mediante un sistema de hemofiltración venovenosa continua, una gran cantidad de líquido circula a presión a través del filtro y arrastra con él, mediante convección, a otras moléculas como urea, creatinina, fósforo y ácido úrico. El volumen hemático es reconstituido mediante la infusión intravenosa de un líquido de sustitución de composición electrolítica similar a la de la sangre. La diálisis por hemofiltración venovenosa continua emplea el principio de la difusión, y hace circular el líquido del dializado en una dirección a contracorriente sobre el lado del ultrafiltrado de la membrana. No emplea líquido de sustitución. La hemodiafiltración continua emplea líquido de sustitución y de dializado, y es el sistema de TSRC que extrae solutos de manera más eficaz.

En la tabla 550.6 se comparan los riesgos relativos y los efectos beneficiosos de varias terapias de sustitución.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad en los niños con LRA es variable y depende más del proceso subyacente que de la insuficiencia renal. Cuando la LRA se debe a una enfermedad estrictamente limitada al riñón, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la tasa de mortalidad es muy baja (<1%); mientras que cuando la LRA se presenta en el contexto de un fallo multiorgánico, la tasa de mortalidad es muy elevada (>50%).

El pronóstico sobre la recuperación de la función renal depende del trastorno que provocó la LRA. La recuperación de la función renal es probable cuando la LRA se debe a causas prerrenales, a NTA, a nefritis intersticial aguda o al síndrome de lisis tumoral. La recuperación completa funcional es excepcional en aquellos casos en los que la LRA fue originada por cualquiera de la formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, por trombosis de vena renal bilateral o por necrosis cortical bilateral. El tratamiento médico en ocasiones debe mantenerse durante periodos de tiempo prolongados para manejar las secuelas de la LRA, como la insuficiencia renal crónica, la hipertensión, la acidosis tubular renal y los defectos de concentración de la orina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

550.2 Enfermedad renal crónica

Donna J. Claes y Mark Mitsnefes

La enfermedad renal crónica (ERC) está determinada por la presencia de afectación renal y por el grado (o gravedad) de función renal (filtrado glomerular, o FG; tablas 550.7 y 550.8). La enfermedad renal terminal (ERT) es un término administrativo en Estados Unidos; se utiliza para definir a los pacientes en tratamiento con diálisis o trasplante de riñón, y comprende un subgrupo de pacientes con estadio 5 de ERC.

La prevalencia de la ERC en la población pediátrica es de alrededor de 18 casos por millón de niños. El pronóstico de un lactante, de un niño o de un adolescente con ERC ha mejorado espectacularmente desde la década de 1970, sobre todo gracias a las mejoras en el tratamiento médico, en las técnicas de diálisis y de trasplante renal. Sin embargo, la ERT de inicio en la infancia todavía conlleva una morbilidad significativa y una tasa de mortalidad 30 veces mayor en comparación con niños sanos. Las enfermedades cardiovasculares e infecciosas son las principales causas de muerte.

Tabla 550.7 Criterios para la definición de enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

El paciente padece enfermedad renal crónica (ERC) si se cumple cualquiera de los criterios siguientes:

1. Afectación renal de 3 meses o más, definida por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del FG, manifestada por una o más de las características siguientes:
   - Anomalías en la composición de la sangre o la orina
   - Anomalías en las pruebas de imagen
   - Anomalías en la biopsia renal
2. FG <60 ml/min/1,73 m^2 durante 3 meses o más, con o sin otros signos de afectación renal como los descritos antes

NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Tabla 550.8 Terminología normalizada para los estadios de la enfermedad renal crónica (directrices de la NKF KDOQI)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG (ml/min/1,73 m^2)
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	≥90
2	Lesión renal con leve disminución del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Disminución importante del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o con diálisis

FG, filtrado glomerular; NKF KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Tabla 550.9 Etiologías de enfermedad renal crónica pediátrica

NO GLOMERULAR	GLOMERULAR
Riñones aplásicos, hipoplásicos y displásicos Cistinosis Enfermedad renal quística medular/nefronoptisis juvenil Uropatía obstructiva (p. ej., VUP, cloaca, vejiga neurógena) Oxalosis Enfermedad renal poliquística autosómica dominante y autosómica recesiva (ERPAD, ERPAR) Pielonefritis/nefritis intersticial/nefropatía por reflujo Infarto renal Síndrome de agenesia de la musculatura abdominal (síndrome de Eagle-Barrett) Tumor de Wilms	Glomerulonefritis crónica (incluyendo glomerulonefritis segmentaria focal [GNSF]) Síndrome nefrótico congénito (SNC) Síndrome hemolítico-urémico (SHU) Nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein (nefritis PHS) Glomerulonefritis con semilunas idiopática Nefropatía por IgA (NIGA) Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) Nefropatía membranosa Nefropatía de células falciformes Enfermedad inmunológica sistémica (p. ej., LES, granulomatosis de Wegener) Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)

ETIOLOGÍA

La etiología en de la ERC pediátrica puede deberse a enfermedades renales congénitas, adquiridas, hereditarias o metabólicas; las causas de enfermedad renal en niños están subdivididas generalmente en función de si presentan o no un origen glomerular (tabla 550.9). La causa subyacente se correlaciona

con la edad en el momento del diagnóstico. En niños menores de 5 años, la ERC suele ser secundaria a alteraciones congénitas del riñón y del tracto urinario (p. ej., la hipoplasia renal, la displasia renal y/o la uropatía obstructiva) y a menudo se diagnostica mediante ecografía prenatal. En niños mayores de 5 años, predominan las formas adquiridas o heredadas de glomerulonefritis.

PATOGENIA

Además del daño progresivo de origen genético, estructural o metabólico, la lesión renal puede seguir su curso a pesar de eliminar la causa primaria.

La **lesión por hiperfiltración** es una causa importante de destrucción glomerular, con independencia de la causa subyacente de lesión renal. A medida que se van perdiendo nefronas, las supervivientes sufren procesos de hipertrofia funcional y estructural que se caracterizan por el aumento del flujo sanguíneo glomerular. De este modo, la fuerza impulsora de la filtración glomerular se ve incrementada en las nefronas supervivientes. Aunque la hiperfiltración compensadora mantiene la función renal de manera temporal, puede causar daño progresivo de los glomérulos supervivientes, posiblemente a través del efecto directo de la elevación de la presión hidrostática sobre la integridad de la pared capilar y/o el efecto tóxico derivado del incremento del paso de proteínas a través de dicha pared capilar. A medida que pasa el tiempo, las nefronas supervivientes deben incrementar el ritmo de excreción, lo que acaba en un círculo vicioso que conlleva el incremento del flujo sanguíneo glomerular y más lesión por hiperfiltración.

Otras etiologías patológicas de enfermedad renal crónica son la proteinuria, la hipertensión, la hiperfosfatemia y la hiperlipidemia. La **proteinuria** puede contribuir al deterioro de la función renal. Las proteínas que atraviesan la pared capilar glomerular pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células tubulares y estimular la quimiotaxis de monocitos/macrófagos, lo que contribuye al proceso de esclerosis glomerular y de fibrosis tubulointersticial. La **hipertensión** no controlada puede exacerbar la progresión de la enfermedad debido a la nefrosclerosis arteriolar y a la lesión por hiperfiltración. La **hiperfosfatemia** puede contribuir a la progresión de la enfermedad como consecuencia del depósito de calcio-fosfato en el intersticio renal y en los vasos sanguíneos. La **hiperlipidemia,** una alteración analítica frecuente entre los pacientes con ERC, daña la función glomerular a través de un mecanismo de lesión oxidativo.

La ERC se considera una enfermedad continua en la que las alteraciones bioquímicas y clínicas se incrementan a medida que se deteriora la función renal. Independientemente de la etiología, la progresión de la fibrosis tubulointersticial es el determinante principal de la progresión de la ERC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tabla 550.10 describe las manifestaciones fisiopatológicas de la ERC. La presentación clínica de la ERC puede ser muy variada y depende de la etiología y del estadio de la ERC (fig. 550.2). Las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario y algunas formas genéticas de enfermedad renal (p. ej., nefronoptisis familiar) presentan retraso de crecimiento, vómitos y poliuria con polidipsia asociada. La infección del tracto urinario también puede ser frecuente en aquellos pacientes con anomalías urológicas. Las formas de ERC glomerular pueden presentar edema, hipertensión, hematuria y proteinuria; en las formas graves de glomerulonefritis puede observarse malnutrición. A medida que la gravedad del daño renal avanza, los pacientes pueden desarrollar síntomas urémicos (p. ej., fatiga creciente, debilidad, náuseas, vómitos, anorexia y patrones de sueño pobres), además de edema, hipertensión y otros hallazgos de sobrecarga de fluidos, independientemente de la causa de la ERC.

El examen físico en la ERC debe centrarse en el crecimiento y desarrollo general, con especial atención y/o evaluación de la presión sanguínea, así como de la piel (palidez) y las extremidades (edema; anormalidades óseas del raquitismo que se observan en la osteodistrofia renal no tratada).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias muestran elevaciones de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica, así como también hiperpotasemia, hiponatremia (secundaria a la pérdida de sal renal y a la sobrecarga de volumen), hipernatremia (pérdida de agua libre), acidosis, hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación del ácido úrico. Los pacientes que presentan una proteinuria importante también pueden sufrir hipoalbuminemia. En el hemograma completo se puede observar por lo general anemia normocítica normocrómica. Se observa dislipemia frecuentemente. En el análisis de orina de los niños con glomerulonefritis se encuentra hematuria y proteinuria, mientras que en los niños con alteraciones congénitas como la displasia renal, el análisis de orina suele mostrar densidad baja y mínimas anomalías.

La función renal puede medirse o estimarse mediante el FG. El aclaramiento de inulina es el método de referencia para medir el FG, pero ya no suele estar disponible. Otros métodos para medir el FG en la práctica clínica son la utilización de iohexol o varios radioisótopos (^{99m}Tc-DTPA, ^{51}Cr-EDTA, o ^{125}Iotalamato). Sin embargo, la estimación del FG mediante marcadores endógenos (p. ej., creatinina y/o cistatina C) es el método más utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad renal. Se ha

Tabla 550.10 Fisiopatología de la enfermedad renal crónica

MANIFESTACIÓN	MECANISMOS
Acumulación de productos de desechos nitrogenados	Disminución de la filtración glomerular
Acidosis	Disminución de la síntesis de amoníaco Disminución de la reabsorción de bicarbonato Disminución de la excreción de ácidos
Pérdida de sodio	Diuresis de solutos Lesión tubular
Alteración en el mecanismo de concentración de la orina	Diuresis de solutos Lesión tubular
Hiperpotasemia	Disminución de la filtración glomerular Acidosis metabólica Ingesta excesiva de potasio Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Osteodistrofia renal	Disminución de la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25OH$_2$D) Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiperparatiroidismo secundario
Retraso del crecimiento	Ingesta calórica inadecuada Osteodistrofia renal Acidosis metabólica Anemia Resistencia a la hormona del crecimiento
Anemia	Disminución de la producción de eritropoyetina Déficit de hierro, de folato y/o de vitamina B$_{12}$ Disminución de la vida media eritrocitaria
Tendencia hemorrágica	Función plaquetaria defectuosa
Infección	Función granulocitaria defectuosa Alteración de las funciones inmunológicas celulares Catéteres de diálisis permanentes
Disminución del rendimiento académico, regulación de la atención o funcionamiento ejecutivo	Hipertensión Peso bajo al nacer
Síntomas gastrointestinales (intolerancia a los alimentos, dolor abdominal)	Reflujo gastroesofágico Disminución de la motilidad gastrointestinal
Hipertensión	Sobrecarga de volumen Producción excesiva de renina
Hiperlipidemia	Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa plasmática Colesterol HDL anómalo
Miocardiopatía	Hipertensión Anemia Sobrecarga de fluidos
Intolerancia a la glucosa	Resistencia tisular a la insulina

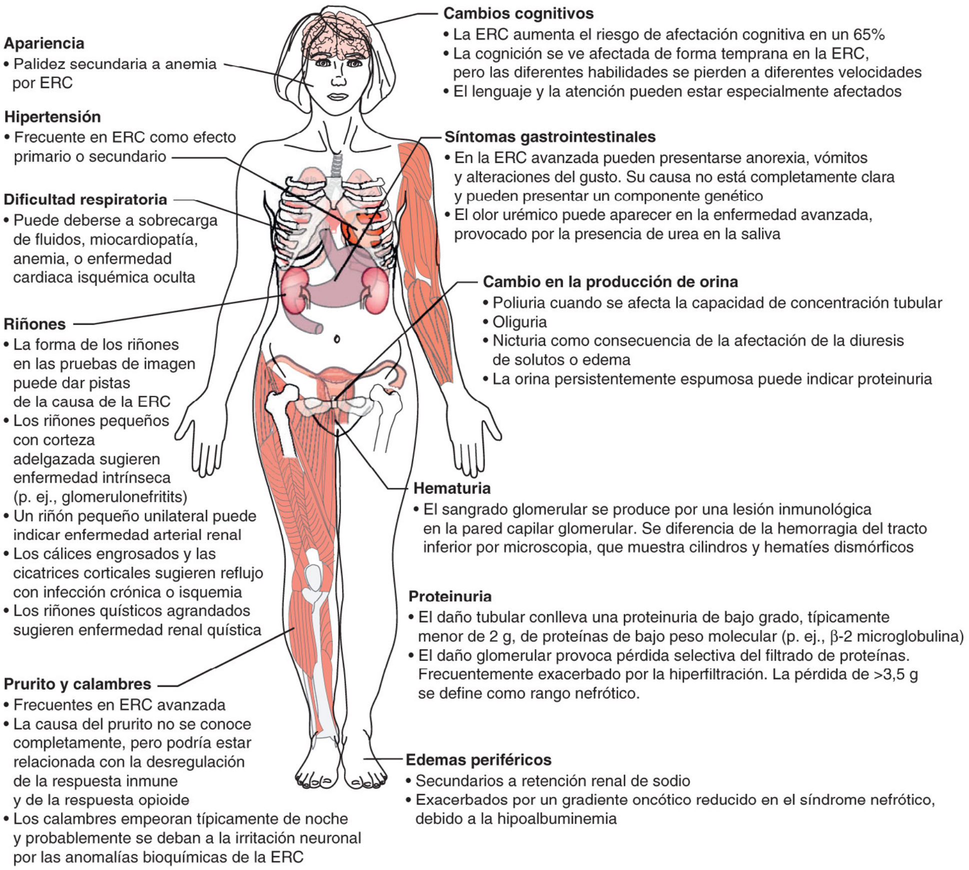

Fig. 550.2 Síntomas y signos de la ERC. *(De Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P: Chronic kidney disease,* Lancet *389:1238-1252, 2017, Fig. 2.)*

validado una nueva ecuación basada en la creatinina para estimar el FG (ml/min/1,73 m^2) = 0,43 × altura (cm)/creatinina sérica (mg/dl), en una población pediátrica con ERC de niños de entre 1 y 16 años cuyo FG era de entre 15 y 90 ml/min/1,73m^2.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC es de soporte, con el objetivo de buscar y tratar las diferentes complicaciones metabólicas de la ERC con la esperanza de mejorar la calidad de vida y retrasar potencialmente la progresión de la disfunción renal. Los niños con ERC deberían ser tratados en hospitales pediátricos capaces de proporcionar una atención multidisciplinar que incluya servicios médicos, de enfermería, sociales, dietéticos y psicológicos.

El tratamiento de la ERC requiere una monitorización cuidadosa de las analíticas sanguíneas, de los análisis de orina (incluyendo la medición cuantitativa de la proteinuria, ya sea utilizando el cociente en orina de proteína:creatinina o la recogida de orina de 24 horas) y de la sintomatología clínica general. Se recomienda la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MATA) durante 24 horas. Esta es el patrón de referencia para la evaluación de la presión arterial, en pacientes con enfermedad renal, para diagnosticar y tratar la hipertensión, especialmente la hipertensión enmascarada. La hipertensión enmascarada (definida como una presión normal en el centro de salud, pero anormal en la MATA) se observa en hasta el 35% de los pacientes pediátricos con ERC prediálisis e implica un riesgo 4 veces mayor de presentar una hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Nutrición

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) recomienda un tratamiento nutricional por parte de un dietista experimentado en pacientes renales pediátricos. Los pacientes deben recibir el 100% de las necesidades energéticas calculadas para la edad, con ajustes en función de la actividad física, el índice de masa corporal y la respuesta en el ritmo de ganancia o pérdida de peso. Cuando la nutrición oral suplementaria con aumento en la cantidad de calorías o del volumen de líquido es insuficiente, deberá considerarse la posibilidad de nutrición enteral por sonda (por sonda nasogástrica o de gastrostomía). Las calorías deben equilibrarse entre hidratos de carbono, grasas insaturadas en los rangos fisiológicos (ingesta dietética de referencia [IDR]) y proteínas). No se sugiere la restricción de proteínas en la dieta para los niños con ERC debido a la importancia de los efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo; de hecho, la recomendación para la ingesta de proteínas es del 100% (o más para los pacientes en diálisis) de la IDR para el peso ideal en niños. Los niños con ERC en estadio 2-5 deben recibir el 100% de la IDR de vitaminas y oligoelementos; en los pacientes en diálisis, a veces se necesitan suplementos de vitaminas hidrosolubles.

Trastorno mineral y óseo de la ERC (TMO-ERC)

La enfermedad renal crónica se caracteriza por trastornos sistémicos en el metabolismo del calcio, el fósforo, la PTH y la vitamina D, que pueden conducir no solo a trastornos óseos *(osteodistrofia renal),* sino también a *calcificación vascular y de los tejidos blandos* (fig. 550.3). Los esfuerzos se han centrado en el papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y su cofactor, Klotho, en la TMO-ERC. Un FGF23 elevado da lugar a un aumento de la excreción de fosfato en la orina y a la supresión de la actividad de la 1-α-hidroxilasa, lo que conduce a una reducción de los valores de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25OH$_2$D) y a un aumento de la secreción de PTH. El FGF23 elevado es el primer signo de alteración de la función osteocítica en la ERC pediátrica y adulta, se observa ya en el estadio 2 de la ERC (FG = 60-90 ml/min/1,73 m^2) y se produce a pesar de los niveles normales de calcio, fósforo, PTH y 1,25OH2D. Con una pérdida continua de la función renal, una mayor elevación del FGF23 provoca el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (1,25OH$_2$D bajo, con hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores elevados de PTH).

La osteodistrofia renal se caracteriza por anomalías en el recambio óseo (alto), la mineralización y el volumen óseo. La enfermedad de alto recambio óseo, u *osteítis fibrosa quística,* es la afección más común que se observa en la ERC pediátrica avanzada, con hallazgos característicos de laboratorio (hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores elevados de fosfatasa alcalina y PTH) y hallazgos radiográficos (resorción ósea subperióstica y ensanchamiento metafisario). Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor óseo, fracturas con traumatismos menores y diversas anomalías óseas

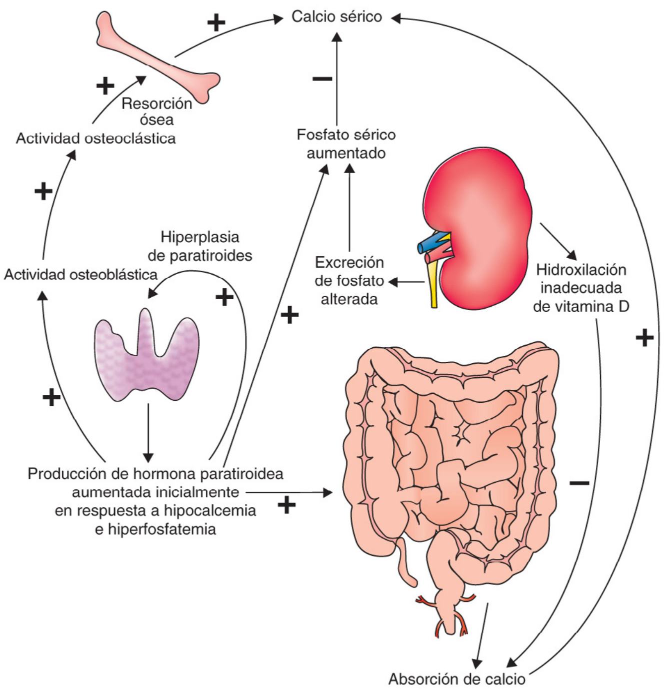

Fig. 550.3 Fisiopatología de la enfermedad mineral ósea de la ERC. *(De Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P: Chronic kidney disease,* Lancet *389:1238-1252, 2017, Fig. 4.)*

(cambios raquíticos, deformidades en varo y valgo de los huesos largos y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral o DECF). En contraste, la enfermedad ósea de bajo recambio *(osteodistrofia renal adinámica)* está asociada con la supresión excesiva de PTH, la hipercalcemia y la baja actividad de la fosfatasa alcalina; se ve más frecuentemente en los pacientes pediátricos en diálisis que reciben tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario. La mineralización ósea defectuosa se produce en estados de alto recambio óseo (lesión mixta) o de bajo recambio óseo normal (osteomalacia). En términos de volumen óseo, la mayoría de los pacientes pediátricos con ERC tienen un volumen óseo de normal a alto en la histomorfometría ósea, a menos que hayan estado expuestos a un uso prolongado de corticoides.

La *calcificación vascular* en el TMO-ERC típicamente se produce dentro de la lámina media vascular, a diferencia de las placas ateroscleróticas que se forman dentro de la íntima vascular en pacientes sin enfermedad renal pero con los tradicionales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes/obesidad, tabaquismo y dislipemia). La calcificación vascular en la ERC se ha asociado con hipercalcemia, hiperfosfatemia y un producto de calcio y fósforo elevado ($Ca \times PO_4$;); sin embargo, los estudios en pacientes adultos y pediátricos con ERC de leve a moderada han observado hallazgos de calcificación vascular a pesar de presentar valores séricos normales de calcio y fósforo. La causa de la calcificación vascular en la ERC no se comprende completamente y se está estudiando de forma activa; la etiología fisiopatológica propuesta implica la transición de las células del músculo liso vascular a células similares a los osteoblastos en respuesta a uno o varios desencadenantes que actualmente se desconocen.

El tratamiento para TMO-ERC está guiado por la evaluación del calcio, fósforo, 25OH vitamina D y PTH. Las metas del tratamiento son la normalización del metabolismo mineral con el objetivo de mejorar el crecimiento, reducir las deformidades y la fragilidad ósea y reducir la calcificación vascular y de otros tejidos blandos. Esto se consigue generalmente mediante la reducción de la ingesta de fósforo, la normalización de los niveles de 25OH vitamina D y el uso de esteroles de vitamina D activa.

Los pacientes con ERC de cualquier edad deberían seguir una dieta baja en fósforo con el objetivo de mantener valores séricos de fósforo apropiados para la edad. En los lactantes se deberían emplear fórmulas bajas en fósforo (Similac PM 60/40). Se emplean quelantes del fósforo (administrados junto con las comidas) para incrementar su excreción fecal, y en la actualidad se recomienda comenzar desde el inicio de la hiperfosfatemia. Los **quelantes del fosforo** deben ajustarse para mantener los niveles séricos normales de calcio y fósforo, y para asegurar que no se exceda la ingesta diaria recomendada total de calcio. Los quelantes del fósforo pueden estar basados en calcio (carbonato de calcio, acetato de calcio) o no (sevelamer y citrato férrico). Los fijadores de fosfato en cuya composición participe el aluminio deberían evitarse ya que el aluminio puede presentar absorción gastrointestinal y dar lugar a intoxicación por aluminio.

La corrección del déficit de 25OH vitamina D puede retrasar la aparición de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC antes de la diálisis, y mejora la mineralización ósea. La 25OH vitamina D proporciona un sustrato para la formación de $1,25OH_2D$, y se ha demostrado que suprime directamente la producción de PTH a nivel de la glándula paratiroidea. Las guías de tratamiento de la ERC pediátrica en Estados Unidos consideran adecuados los niveles séricos de 25OH vitamina D $\geq$30 ng/ml; típicamente se recomienda el **ergocalciferol** o el **colecalciferol** para tratar el déficit de 25OH vitamina D.

Los **esteroles de vitamina D** activa se han indicado tradicionalmente cuando: 1) los niveles de $1,25OH_2D$ caen por debajo del intervalo establecido para su estadio concreto de ERC, 2) los niveles de PTH aumentan por encima del intervalo establecido para su estadio de ERC (tras corregir el déficit de 25OH vitamina D), o 3) en pacientes con niveles de elevados de PTH e hipocalcemia. Los esteroles de vitamina D aumentan la absorción de calcio y fósforo en el tracto gastrointestinal y son eficaces para reducir los valores de PTH. El calcitriol es el esterol de vitamina D activa más conocido y estudiado; los agentes más nuevos como el paracalcitol y el doxercalciferol logran una menor reabsorción intestinal de calcio y fósforo y se utilizan en pacientes con predisposición a presentar hipercalcemia. Se debate el objetivo ideal de la PTH para iniciar y monitorizar el tratamiento con esterol vitamina D activa, especialmente en la población con ERC antes de la diálisis.

Tratamiento hidroelectrolítico

Los lactantes y los niños con displasia renal pueden presentar poliuria junto con una pérdida importante de sodio en la orina y pérdidas de agua libre. En estos niños resulta de utilidad el aporte de dietas hipocalóricas en cantidades grandes junto con suplementos de sodio. En los niños que presentan una presión arterial elevada o edema, se debe restringir el aporte de sodio y se debe instaurar un tratamiento diurético. La restricción de fluidos es necesaria en casos graves de síndrome nefrótico o cuando la función renal se deteriora hasta el punto de precisar diálisis.

Se puede observar hiperpotasemia con un deterioro grave de la función renal en pacientes con insuficiencia renal moderada, debido a un aporte excesivo de potasio en la dieta, a la presencia de acidosis grave o de hipoaldosteronismo hiporreninémico (relacionado con la destrucción del aparato yuxtaglomerular secretor de renina). El tratamiento de la hiperpotasemia consiste en la restricción de la ingesta de potasio, en la administración de agentes alcalinizantes por vía oral y/o el tratamiento con resinas de intercambio sodio-potasio. El zirconio de sodio y el patiromer son agentes orales adicionales que se usan para tratar la hiperpotasemia en adultos.

La acidosis metabólica se desarrolla debido a la disminución en la excreción neta de ácido por parte de los riñones malfuncionantes. Para mantener el nivel de bicarbonato sérico superior o igual a 22 mEq/l se puede emplear **Bicitra** (1 mEq de citrato sódico/ml) o **comprimidos de bicarbonato sódico** (650 mg = 8 mEq de base).

Crecimiento lineal

La baja estatura es una de las secuelas duraderas de la ERC en la infancia. La ERC produce un estado de resistencia aparente a la hormona de crecimiento (GH), con una elevación de los niveles de GH, una disminución del factor de crecimiento similar a la insulina I y alteraciones en las proteínas fijadoras del factor de crecimiento similar a la insulina.

Los niños con ERC que se sitúan -2 DE por debajo de su altura ideal a pesar de un correcto tratamiento (una adecuada ingesta calórica, un tratamiento efectivo contra la osteodistrofia renal, la anemia y la acidosis metabólica) se pueden beneficiar de un tratamiento con **hormona de crecimiento humana recombinante** (rHuGH). La rHuGH se administra diariamente mediante inyección subcutánea y se mantiene hasta que el paciente alcance el percentil 50 de altura, logre una altura normal para adultos o reciba el trasplante renal. El tratamiento prolongado con rHuGH mejora de manera significativa la altura final en la edad adulta e induce un ritmo de crecimiento mantenido; en algunos pacientes se logra una altura normal en la edad adulta.

Anemia

La anemia presente en los pacientes con ERC se debe sobre todo a una inadecuada producción de eritropoyetina por parte de los riñones dañados y por lo general se manifiesta cuando la función renal cae por debajo de 40 ml/min/1,73 m^2. Otros factores que contribuyen a la anemia en la ERC son los

déficits del hierro, de ácido fólico y/o de vitamina B_{12}, y una vida disminuida de los eritrocitos como consecuencia de la uremia.

La anemia en pacientes pediátricos con ERC se define como la disminución de la hemoglobina a <5% para la edad y el sexo; alternativamente, la anemia puede definirse como la caída de la hemoglobina a <11g/dl (0,5-5 años), <11,5 g/dl (5-12), <12 g/dl (mujeres >12 años, hombres 12-15 años), y <13 g/dl (hombres >15 años). Una vez que se diagnostica la anemia, está recomendado descartar los déficits de otras vitaminas (p. ej., vitamina B_{12}, folato). La **suplementación con hierro** (oral o intravenosa) está recomendada en pacientes que presenten una saturación de la transferrina (STF) ≤20% y una ferritina ≤100 ng/ml.

El tratamiento con **agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)** ha disminuido la necesidad de transfundir a los pacientes con ERC, especialmente en aquellos en hemodiálisis. La eritropoyetina y la darbepoetina alfa son AEE prescritos de forma frecuente. Todos los pacientes que siguen tratamiento con AEE deberían recibir suplementos de hierro por vía oral o intravenosa. En los pacientes con resistencia a la AEE se deben descartar un déficit de hierro, la pérdida oculta de sangre, la infección o inflamación crónica, el déficit de folato o de vitamina B_{12} o la fibrosis de la médula ósea debida a hiperparatiroidismo secundario.

Hipertensión y proteinuria

La hipertensión en los niños con ERC puede ser secundaria a la sobrecarga de volumen y/o a la producción excesiva de renina relacionada con la enfermedad glomerular. Tanto la hipertensión como la proteinuria se han asociado de manera independiente con una progresión más rápida de la ERC en varios estudios de observación de la ERC pediátrica. El ensayo ESCAPE demostró que un control más agresivo de la presión arterial retrasa la progresión de la ERC. En este estudio, los participantes con una presión arterial media (PAM) en 24 horas inferior al percentil 50 para la edad y el sexo por MATA tuvieron una reducción del 35% del riesgo de alcanzar el resultado combinado (duplicación de la creatinina sérica, FGe <10 ml/min/1,73 m^2 o necesidad de diálisis o trasplante renal) en comparación con los asignados al azar a un objetivo de presión arterial convencional (PAM de 50-95% por MATA); este efecto fue más notable en aquellos con proteinuria significativa.

El tratamiento de la hipertensión comprende intervenciones dietéticas y, a menudo, agentes farmacológicos. La **restricción de sodio en la dieta** (<2 g de sodio/24 horas) y las modificaciones en el estilo de vida que promueven que se alcance un peso saludable son aspectos importantes para lograr un buen control de la presión arterial. Las guías de tratamiento recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo cuando las presiones sanguíneas sistólicas o diastólicas son superiores al 90% para la edad, el sexo y la altura. Una vez que se inicia el tratamiento, se recomienda ajustar la medicación para lograr una presión arterial sistólica y diastólica <50% para la edad, el sexo y la altura, especialmente para aquellos pacientes con proteinuria. Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** (p ej., enalapril, lisinopril) y los **antagonistas de la angiotensina II** (ARA-II; p. ej., losartán) son los fármacos antihipertensivos de elección en los niños con ERC, independientemente del nivel de proteinuria, debido a su capacidad potencial para enlentecer la ERC y su superioridad en el control de la presión arterial, como se ha señalado en varios estudios de observación e investigación. Se debe monitorizar estrechamente la función renal y el balance electrolítico mientras se utilicen IECA o ARA-II, en concreto en pacientes con ERC avanzada. Las **tiazidas** (hidroclorotiazida, clorotiazida) o los **diuréticos del asa** (furosemida) pueden ser útiles para controlar la hipertensión relacionada con la retención de sal y de líquidos. Las tiazidas se vuelven ineficaces cuando el FG estimado de un paciente cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m^2. En los niños con ERC e hipertensión que no se controla con la restricción de sodio en la dieta, diuréticos o inhibidores de la ECA pueden resultar de utilidad los antagonistas de los canales de calcio (amlodipino), los betabloqueantes (propranolol, atenolol) y los fármacos con acción central (clonidina).

Inmunizaciones

Los niños con ERC deben recibir todas las vacunas recogidas en el calendario de vacunaciones que se emplea en el niño sano con una excepción: se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos (como el sarampión, la parotiditis, la rubéola, la varicela) en los niños que se encuentren en tratamiento con fármacos inmunosupresores (p. ej., receptores de un trasplante de riñón y algunos pacientes con glomerulonefritis). Es esencial la administración de las vacunas de virus vivos antes del trasplante renal. Todos los pacientes con ERC deberían vacunarse contra el virus de la gripe una vez al año. Los datos clínicos indican que, en los niños con ERC, la respuesta a las inmunizaciones puede no ser la adecuada.

Modificaciones de las dosis terapéuticas

En los pacientes con ERC se debe ajustar la dosis de los fármacos que se excreten por vía renal, con el fin de incrementar su eficacia y de disminuir el riesgo de toxicidad. Las diferentes posibilidades para modificar la dosificación incluyen el alargamiento del intervalo entre las dosis y/o la disminución de la cantidad absoluta de fármaco empleado.

Progresión de la enfermedad

El tiempo de progresión de la ERC desde la lesión renal mínima hasta el inicio de la ERT es variable. La pérdida media de FG en los niños incluidos en el estudio Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) fue de 1,5 ml/min/1,73 m^2/año (etiología de ERC no glomerular) frente a 4,3 ml/min/1,73 m^2/año (etiología de ERC glomerular). Los factores de riesgo no modificables asociados con una progresión más rápida de la ERC incluyen la edad avanzada, la etiología glomerular de la enfermedad renal, la gravedad de la ERC y el inicio de la pubertad. En cuanto a los factores de riesgo potencialmente modificables (además de una presión arterial elevada), la proteinuria de rango nefrótico persistente, la anemia y la dislipidemia, así como la ausencia de uso de IECA/ARAII, fueron predictores importantes de la progresión de la ERC.

Además de abordar y tratar los factores de riesgo como se ha indicado anteriormente, el tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas y de los episodios de deshidratación puede reducir al mínimo la pérdida adicional del parénquima renal. Otras recomendaciones potencialmente beneficiosas incluyen evitar el tabaco, prevenir la obesidad y evitar los posibles medicamentos nefrotóxicos (como los antiinflamatorios no esteroideos, varias drogas callejeras ilegales y medicamentos o suplementos herbales y/u homeopáticos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

550.3 Enfermedad renal terminal

Donna J. Claes y Stuart L. Goldstein

La enfermedad renal terminal (ERT) representa el estado final en la progresión de la disfunción renal, hasta el punto en que la homeostasis y la supervivencia no se pueden mantener a pesar de la ayuda del tratamiento médico máximo. En este punto se hace necesario el tratamiento de sustitución renal (diálisis o trasplante renal). La meta final del tratamiento de los niños con ERT es el trasplante renal (v. cap. 551), ya que proporciona un estilo de vida lo más normal posible y mejora las tasas de morbilidad y mortalidad.

Un 75% de los niños con ERT en Estados Unidos requiere de diálisis antes de que sea posible el trasplante renal. Se recomienda empezar con los planes para el tratamiento de sustitución renal (TSR) cuando el niño alcanza el estadio 4 de la ERC (FG <30 ml/min/1,73 m^2). Las indicaciones para iniciar la diálisis de mantenimiento son: sobrecarga de fluidos resistente a diuréticos, restricciones graves de fluidos que inhiben la capacidad de proporcionar una nutrición adecuada suficiente para el crecimiento lineal, anomalías electrolíticas no controladas (hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica) y hallazgos subjetivos de uremia (fatiga, debilidad, náuseas, vómitos, anorexia y patrones de sueño deficientes), especialmente si estos síntomas están afectando negativamente al rendimiento académico. Se debe considerar el inicio de la diálisis a medida que el FG se aproxima a 10-15 ml/min/1,73 m^2. La mayoría de los nefrólogos tratan de iniciar la diálisis lo suficientemente temprano como para prevenir el desarrollo de anomalías graves de fluidos y electrolitos, desnutrición y síntomas urémicos.

La selección del tipo de diálisis debe ser individualizada y adecuarse a las necesidades de cada niño.

En Estados Unidos, la diálisis peritoneal sigue siendo la modalidad de diálisis más utilizada (~55%) en comparación con la hemodiálisis (~44%); sin embargo, existe una tendencia temporal hacia un mayor uso de la hemodiálisis como tratamiento de mantenimiento inicial. La edad es un factor determinante a la hora de elegir el tipo de diálisis: el 85% de los lactantes y niños desde el nacimiento hasta los 5 años inician el tratamiento de mantenimiento con diálisis peritoneal, mientras que el 50% de los niños ≥13 años inician el tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis.

La **diálisis peritoneal** emplea el peritoneo del paciente para transportar fluidos y solutos. El exceso de agua corporal se elimina mediante un gradiente osmótico creado por la elevada concentración de dextrosa en el líquido de diálisis. Los productos de desecho se eliminan mediante difusión desde los capilares peritoneales hacia el líquido de diálisis. El acceso a la cavidad peritoneal se logra a través de la inserción quirúrgica de un catéter

tunelizado. Se puede elegir entre la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o se pueden emplear máquinas de reciclaje, lo que permite que los intercambios de líquido peritoneal se efectúen de manera automática durante la noche con ayuda de la máquina de reciclaje. Esta última es la modalidad de DP elegida en países sin restricciones de costes, pues de esta forma las actividades cotidianas no se ven interrumpidas por la diálisis (incluyendo una disminución de la interrupción escolar), se disminuye el número de conexiones y desconexiones de los catéteres de diálisis (lo que reduce el riesgo de peritonitis), presenta a menudo restricciones menos estrictas en cuanto a líquidos y dieta, y se reduce el tiempo empleado por los pacientes y sus padres para efectuar la diálisis, lo que disminuye la fatiga y el agotamiento. La diálisis peritoneal no es tan efectiva como la hemodiálisis, por lo que se realiza al menos 6 veces por semana. Las contraindicaciones para el uso de la diálisis peritoneal incluyen anomalías anatómicas (p. ej., adherencias quirúrgicas importantes, onfalocele, gastrosquisis o exfoliación de la vejiga), lesión peritoneal (incluida la lesión secundaria a infecciones peritoneales graves anteriores) o la falta de un cuidador adecuado que pueda realizar de forma fiable la diálisis peritoneal en el hogar.

La **hemodiálisis,** a diferencia de la diálisis peritoneal, se suele efectuar en un centro hospitalario; aunque son infrecuentes, están disponibles programas de hemodiálisis pediátrica en el hogar o programas de hemodiálisis intensiva. El acceso a la circulación del niño se logra a través de una fístula arteriovenosa (FAV) creada quirúrgicamente, un injerto arteriovenoso (IAV) o catéter tunelizado de doble luz. La vena yugular interna es el sitio preferido para el catéter; los catéteres permanentes en la subclavia pueden provocar una estenosis en la subclavia que limite la capacidad de utilizar una futura FAV o IAV en el brazo ipsilateral. Cada tratamiento de hemodiálisis se prescribe para proporcionar la eliminación apropiada de solutos y de fluidos. Históricamente, la hemodiálisis se ha realizado 3 veces por semana; sin embargo, en Estados Unidos se observan tratamientos de diálisis más frecuentes (hasta 4-5 veces por semana). Los programas intensivos de hemodiálisis (como la hemodiálisis diaria breve, la hemodiálisis nocturna intermitente y la hemodiálisis nocturna diaria) han demostrado un mejor control de la presión sanguínea, la sobrecarga de fluidos, el fósforo, la anemia y un mejor crecimiento. Muchos centros de diálisis pediátrica trabajan con escuelas o tienen maestros en los hospitales que pueden ayudar a los pacientes de hemodiálisis a mantenerse al día académicamente. Entre las contraindicaciones para la hemodiálisis se incluye el acceso vascular inadecuado.

Las infecciones asociadas a la diálisis (peritonitis, infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con la hemodiálisis) son las principales causas de hospitalización y la segunda causa de muerte en los pacientes de diálisis pediátrica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

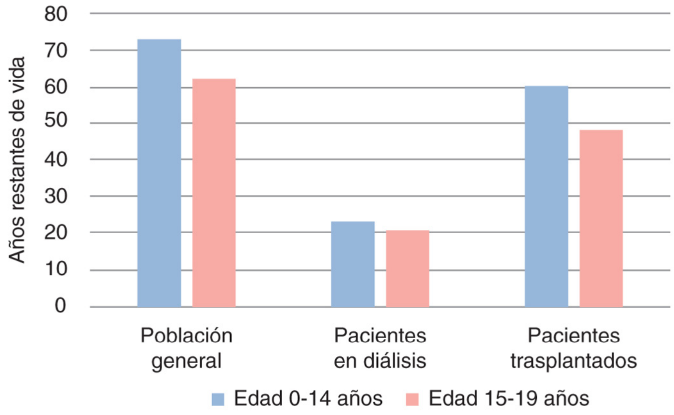

Fig. 551.1 Años de vida restantes esperados según la modalidad de tratamiento de la enfermedad renal en etapa terminal. *(Adaptada del United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.)*

Tabla 551.1 Tasas de incidencia de ERT en Estados Unidos

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	TASAS* DE INCIDENCIA POR MILLÓN DE HABITANTES
0-4	10,7
5-9	6,6
10-13	11,4
14-17	15,8
18-21	29

ERT, enfermedad renal terminal.
*Tasas ajustadas por sexo, edad, raza y etnia.
United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.

Capítulo 551
Trasplante renal

David K. Hooper y Charles D. Varnell, Jr.

La mejor opción terapéutica en un niño con **enfermedad renal terminal (ERT)** es el trasplante renal (TR). La expectativa de vida en niños que recibieron un trasplante renal ha aumentado constantemente y es sustancialmente mejor que para los que permanecen en diálisis (fig. 551.1). Los niños y adolescentes con ERT tienen necesidades especiales que difieren de las de los adultos, como alcanzar un crecimiento y un desarrollo cognitivo normales. Un trasplante exitoso lleva a un crecimiento lineal acelerado, permite la asistencia periódica de los niños al colegio y a menudo suprime la necesidad de restricciones dietéticas. Los avances en las técnicas quirúrgicas y la disminución de las complicaciones tempranas de trombosis han logrado mejorar el pronóstico a largo plazo en los niños pequeños que reciben un trasplante respecto al resto de los grupos de edad. Después del trasplante renal, las complicaciones más comunes incluyen el rechazo agudo o crónico del aloinjerto, un mayor riesgo de infecciones con organismos adquiridos en la comunidad y oportunistas, y enfermedades cardiovasculares (hipertensión, obesidad, dislipidemia). Los proveedores también deben ser conscientes de los riesgos de malignidad y secuelas de la enfermedad renal crónica (ERC).

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

La incidencia anual de la ERT en niños en Estados Unidos varía según el grupo de edad (tabla 551.1), con una tasa de incidencia ajustada de 14,54 por millón de habitantes para edades entre 0 y 21 años. La etiología de la ERT en niños también varía según la edad (tabla 551.2 y fig. 551.2). Las **anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario** representan más del 40% en los niños menores de 6 años que esperan un trasplante de riñón, mientras que la **glomerulonefritis** y la **glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF)** representan más de un 30% de estos niños mayores de 12 años. En 2016 se realizaron 747 trasplantes de riñón en niños de menos de 18 años en Estados Unidos, 137 en niños de menos de 5 años, 124 en niños de 5 a 9 años, 173 en niños de 10 a 13 años y 313 en niños de 14 a 17 años. Ese mismo año, de los 5.739 niños con ERT en Estados Unidos, 4.375 (76%) tuvieron un trasplante renal exitoso.

INDICACIONES PARA TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal se considera generalmente para cualquier niño cuando esté indicada la terapia de sustitución renal. Existen contraindicaciones absolutas para el trasplante renal pediátrico, pero las contraindicaciones relativas surgen cuando los riesgos combinados del procedimiento de trasplante en sí y la inmunosupresión de por vida superan los beneficios de una mejor salud, longevidad y/o calidad de vida. Tales contraindicaciones relativas incluyen malignidad preexistente, inmunodeficiencia primaria o secundaria, infección crónica grave, incapacidad de recibir el cuidado postrasplante apropiado o

Tabla 551.2	Causas frecuentes de ERT en pacientes pediátricos receptores de trasplantes (n = 11.186)
CAUSAS	**% DE RECEPTORES**
Aplasia, hipoplasia, displasia	15,8
Uropatía obstructiva	15,3
Glomerulosclerosis segmentaria y focal	11,7
Nefropatía por reflujo	5,1
Glomerulonefritis crónica	3,1
Enfermedad poliquística	3,0
Nefropatía quística medular	2,7
Síndrome nefrótico congénito	2,6
Síndrome hemolítico-urémico	2,6
Síndrome del abdomen en ciruela pasa *(prune belly)*	2,5
Nefritis familiar	2,2
Cistinosis	2,0
Glomerulonefritis idiopática en semilunas	1,7
GNMP tipo I	1,7
Nefritis intersticial/pielonefritis	1,7
Nefritis por LES	1,5
Infarto renal	1,3

ERT, enfermedad renal terminal; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; LES, Lupus eritematoso sistémico.

Datos del North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2014 Annual Report, https://web.emmes.com/study/ped/.

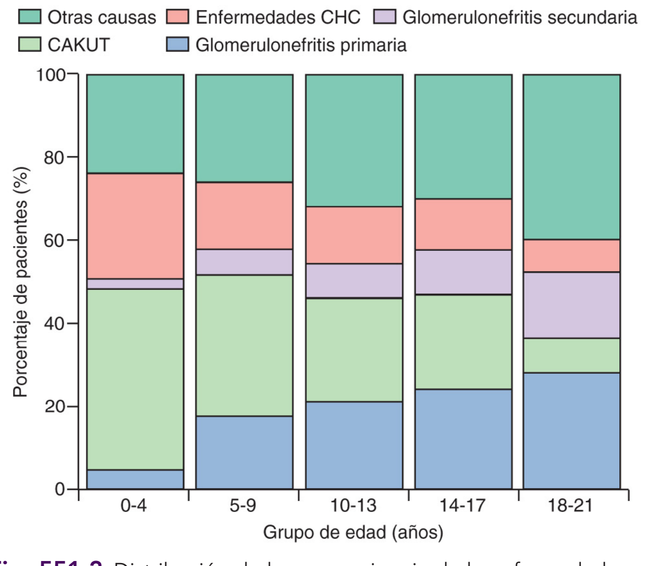

Fig. 551.2 Distribución de la causa primaria de la enfermedad renal terminal, por edad, en pacientes pediátricos en diálisis reportados al USRDS en 2010-2014. Los datos aquí reportados han sido suministrados por el USRDS (United States Renal Data System 2016 annual data report. Chapter 8: ESRD among children, adolescents, and young adults. https://www.usrds.org/2016/view/v2_08.aspx, 2016). La interpretación y la presentación de estos datos son responsabilidad del autor o autores y de ninguna manera deben considerarse como una política o interpretación oficial del gobierno de Estados Unidos. CAKUT, anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario; CHC, quístico, hereditario y congénito; USRDS, Sistema de Datos Renales de EE.UU. *(De Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, et al: Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes,* Lancet Child Adolescence Health *1:68-77, 2017, Fig. 1.)*

disfunción neurológica grave en la cual la mejoría en la calidad de vida y/o longevidad sea improbable. En cada escenario, el equipo multidisciplinario debe sopesar los riesgos y los beneficios del trasplante y, al mismo tiempo, tener en cuenta los valores de los pacientes y los cuidadores. Por ejemplo, los pacientes en los que el cáncer ha remitido un mínimo de 1-2 años pueden ser considerados individualmente para trasplante renal. También son candidatos los pacientes que padecen enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico) con ERT después de un periodo de reposo inmunológico de la enfermedad primaria.

En los niños puede ser necesaria la diálisis previa al trasplante que permita optimizar las condiciones metabólicas y nutricionales, permita la inactividad de un trastorno autoinmune subyacente, alcanzar una talla adecuada, o mantener al paciente estable a la espera de un donante apropiado. Aunque el trasplante con éxito de un riñón de tamaño adulto ha ocurrido en niños menores de 10 kg y menores de 6 meses de edad, los receptores normalmente deben pesar al menos 8-10 kg para reducir el riesgo de trombosis vascular y adaptar un riñón de tamaño adulto. En estas circunstancias pueden requerir un periodo de mantenimiento con diálisis hasta que el niño alcance los 12-18 meses.

El **trasplante renal anticipado** (trasplante sin diálisis previa) representa el 25% de todos los trasplantes renales en la infancia. Es el enfoque preferido cuando es posible debido a una pequeña pero progresiva disminución de la supervivencia del paciente y del aloinjerto, por cada año en diálisis previo al trasplante. El trasplante renal preventivo puede y debe, por tanto, considerarse en cualquier niño con insuficiencia renal crónica en estadio IV o V que probablemente requiera diálisis dentro de los 6-12 meses y/o tenga evidencia de los efectos adversos de la insuficiencia renal crónica en su salud o en su desarrollo neurocognitivo. Esto requiere una referencia temprana a un centro de trasplante para la evaluación del candidato y de los posibles donantes. El equipo de trasplante debe trabajar con el receptor y los cuidadores para determinar el momento óptimo para el trasplante, considerando los riesgos y beneficios planteados al receptor.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES Y LOS RECEPTORES DE RIÑÓN

El 27-50% de los trasplantes renales en la infancia son de **donantes vivos,** dependiendo del grupo de edad y el año. Las cifras más altas de trasplante se dan en niños de 5-13 años, con 18 trasplantes de donante vivo y 31 trasplantes de **donante fallecido** por 100 pacientes-año en diálisis. La Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) da preferencia a los niños que esperan un trasplante renal de donante fallecido. Desde 2005 hasta 2014, los niños en lista de espera antes de cumplir los 18 años tuvieron prioridad para los riñones de los jóvenes donantes fallecidos de entre 5 y 35 años. En 2014, se implementó una nueva política para asignar prioridad a los niños en base a la supervivencia de órganos estimada utilizando el **índice de perfil del donante de riñón (KDPI),** que calcula la supervivencia proyectada de los aloinjertos a partir de 12 características importantes del donante. Bajo el nuevo sistema, el 35% de los mejores riñones (KDPI <35%) se asigna preferentemente a los niños. Los factores adicionales que determinan la asignación incluyen el tiempo en diálisis o desde la inclusión en la lista (el que sea más largo), una falta de coincidencia de antígeno cero, anticuerpos reactivos calculados en el panel (cPRA), prioridad de donante vivo y una falta de coincidencia de 0 o 1 del antígeno leucocitario humano relacionado con el antígeno D (HLA-DR). Debido a estas políticas, el tiempo medio de espera de los niños (8-9 meses) es sustancialmente menor que el de los adultos (3,5-4 años).

EVALUACIÓN Y PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE RENAL

Una evaluación completa del trasplante incluye un cirujano de trasplantes, un nefrólogo, un nutricionista, un asistente social, un psicólogo, un farmacéutico, un asesor financiero, el coordinador de enfermería pretrasplante y un anestesista. Un urólogo familiarizado con el trasplante también es esencial para los pacientes con anomalías del tracto urinario inferior. Las consideraciones importantes para la evaluación del trasplante incluyen considerar el diagnóstico primario y el riesgo de recurrencia; asegurar un tracto urinario inferior adecuado para el drenaje del riñón trasplantado; diagnosticar y tratar infecciones; la presencia de enfermedad cardiovascular, anemia y otras secuelas de la enfermedad renal terminal (ERT), y preparar al paciente con vacunas antes de comenzar la inmunosupresión de por vida.

Es esencial comprender la enfermedad renal primaria antes del trasplante renal. Por ejemplo, una serie de *enfermedades renales primarias pueden recidivar* en un riñón trasplantado, pero esto no contraindica el trasplante. La recidiva en el órgano trasplantado es responsable de la pérdida del órgano

en casi el 7% de los trasplantes primarios y en el 10% de los retrasplantes. Se sabe que la **glomerulonefritis segmentaria y focal primaria** recurre en un 30-60% de los casos y disminuye sustancialmente la supervivencia del aloinjerto. Debido a que la **hiperoxaluria primaria** es causada por defectos enzimáticos en el hígado, a menos que el trasplante de riñón sea acompañado por un trasplante de hígado, el riñón trasplantado sufrirá el mismo daño que los riñones nativos. La evidencia histológica de recidiva de la **glomerulonefritis mebranoproliferativa (GNMP) tipo I** varía mucho, desde un 20% hasta un 70%, y en ≤30% de los casos hay pérdida del órgano trasplantado. La recidiva histológica de la **GNMP tipo II** sucede en casi todos los casos, con una pérdida del trasplante en ≤50% de los casos. La recidiva histológica con depósitos mesangiales de IgA es frecuente y se produce en casi la mitad de los pacientes con **nefropatía por IgA** y en alrededor del 30% de los pacientes con **púrpura de Henoch-Schönlein,** aun así no necesariamente puede conducir a un fallo prematuro del aloinjerto. La recidiva del **síndrome nefrótico congénito** tras el trasplante es infrecuente, pero los pacientes pueden desarrollar **anticuerpos antinefrina** y presentar un síndrome nefrótico. La **nefropatía membranosa** es excepcional en niños. La tasa de recidiva tras trasplante renal en los pacientes con un **tumor de Wilms** es de alrededor del 13%. Aunque el **Síndrome de Alport** no recidiva después del trasplante, aproximadamente el 3-4% de los pacientes con síndrome de Alport pueden desarrollar de novo **glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (anti-GBM)** que puede llevar a la pérdida del injerto.

En los pacientes con **síndrome de Denys-Drash** se debe realizar una nefrectomía bilateral previa al trasplante porque el riesgo de tumor de Wilms es alto. Otras *indicaciones de nefrectomía unilateral o bilateral* son: hipostenuria con poliuria, proteinuria significativa que conduce a la coagulopatía, infección renal recurrente e hipertensión grave resistente a tratamiento médico. La nefrectomía también está indicada en la **enfermedad renal poliquística** cuando los riñones nativos pueden llegar a ser tan grandes que causan intolerancia alimentaria en los bebés o impiden que haya espacio para un riñón trasplantado. Finalmente, es importante realizar una nefrectomía bilateral nativa o una ligadura ureteral en pacientes con **GNSF primaria** para permitir la monitorización de la proteinuria y la identificación y el tratamiento temprano de la **GNSF recurrente.**

Los problemas urológicos, como el **reflujo vesicoureteral, las válvulas uretrales posteriores** y/o las vejigas urinarias anómalas, deben corregirse antes de la cirugía. Las malformaciones y las anomalías en el vaciamiento (vejiga neurógena, disinergia vesical, válvulas uretrales posteriores remanentes y estenosis uretrales) deben identificarse y corregirse si es posible. Los niños con enfermedad urológica y displasia renal suelen precisar múltiples intervenciones para mejorar la anatomía y la función de la vía urinaria. Estas técnicas incluyen la reimplantación uretérica para corregir el reflujo vesicoureteral, el refuerzo o la reconstrucción de la vejiga, desviación urinaria (vesicostomía, ureterostomía, conducto ileal, apendicovesicostomía continente) y escisión de ureteroceles ectópicos. Se han logrado buenos resultados en vejigas con válvula uretral posterior al realizar una intervención en distintas etapas de resección inicial de la válvula y rehabilitación vesical mediante un proceso de evacuación doble reglamentada y/o un ciclo antes del trasplante.

Debe realizarse una evaluación nutricional global para asegurar que se alcanza un estado nutricional óptimo antes del trasplante. En muchos niños con ERT puede ser necesario dar suplementos nutricionales que aporten las proteínas y las calorías suficientes. Los lactantes y los niños pequeños en diálisis suelen requerir alimentación con sonda nasogástrica o gástrica para contrarrestar la disminución de la ingesta oral como consecuencia de las náuseas provocadas por la uremia.

Se debe evaluar la presencia de enfermedad ósea y optimizar la salud ósea previa al trasplante. El hiperparatiroidismo secundario mal controlado puede dar lugar a la pérdida de fosfato en orina, hipercalcemia, hipercalciuria y/o nefrolitiasis postrasplante. Un producto (calcio × fósforo) elevado antes del trasplante produce endurecimiento y calcificaciones vasculares, lo que aumenta el riesgo de cardiopatía e hipertensión de difícil control en el periodo perioperatorio y postrasplante.

En Estados Unidos, >25% de la mortalidad de los niños en diálisis se debe a enfermedad cardiovascular. La muerte de origen cardiaco es la causa principal de fallecimiento en los adultos jóvenes tras el trasplante en la infancia. Por tanto, es importante evaluar la función cardiaca, incluyendo ecocardiograma y electrocardiograma, antes de llevar a cabo un trasplante de riñón para garantizar que la función cardiaca del paciente es capaz de tolerar la sobrecarga de volumen que acompaña al trasplante. La presencia de hipertensión es frecuente en ERT y debe ser tratada antes del trasplante. Si el tratamiento médico no es suficiente, es necesario realizar una nefrectomía bilateral para controlar la respuesta hiperreninémica de los riñones insuficientes. Finalmente, los pacientes con historia de uropatía obstructiva y oligohidramnios en el útero que sobreviven al trasplante renal pueden tener hipertensión pulmonar no diagnosticada o no reconocida, la cual debe ser evaluada antes del trasplante.

Antes del trasplante hay que tratar también la anemia. La mayoría de los pacientes reciben eritropoyetina, folatos y hierro para mantener los niveles de hemoglobina entre 11 y 13 g/dl. Las transfusiones de sangre deben evitarse si es posible debido a los problemas de sensibilización del paciente a antígenos HLA antes del trasplante. Si se necesita una transfusión de sangre, los pacientes deben recibir concentrado de hematíes leucorreducido.

Antes del trasplante es importante evaluar los estados de hipercoagulabilidad porque la trombosis venosa es una causa importante de fracaso del trasplante. Los factores de riesgo de trombosis del órgano trasplantado son la técnica quirúrgica, la lesión por perfusión y reperfusión del órgano, edad joven del donante (<6 años), receptor joven (<5 años), tiempo de isquemia fría mayor de 24 horas, hipotensión arterial, antecedentes previos de diálisis peritoneal y/o hipoperfusión del riñón adulto trasplantado en un niño pequeño. Especialmente en los receptores pequeños es necesario evaluar la trombosis de los vasos ilíacos y de la vena cava inferior, especialmente si hay historia de cirugía previa o se ha colocado una vía central. Los niños con grandes pérdidas de proteínas, como las debidas a un síndrome nefrótico y/o diálisis peritoneal, presentan un riesgo más elevado de trombosis por pérdida de proteínas, como la proteína S, C y la antitrombina III. La ecografía Doppler, la angiotomografía computarizada (ATC) y la angiorresonancia magnética (ARM) han sido utilizadas para evaluar los vasos sanguíneos. Para minimizar el riesgo de nefropatía inducida por contraste asociada con el contraste de la tomografía computarizada, los pacientes con IRC o IRT que aún no están en diálisis deben recibir hidratación intravenosa antes y después del estudio y la acidosis debe ser corregida antes de administrar el contraste. Si el paciente está en diálisis, se puede realizar hemodiálisis después del estudio para la eliminación del contraste. La ARM se utiliza menos debido a los problemas que conllevan la exposición a gadolinio y la fibrosis sistémica nefrogénica.

Antes del trasplante hay que identificar, prevenir y tratar las infecciones. La identificación sistemática de infecciones comprende la realización de una anamnesis completa de: infecciones actuales o anteriores, todas las vacunas, cualquier ocupación de riesgo entre los miembros de la familia (p. ej., trabajador sanitario), los contactos familiares u otros contactos con tratamiento de tuberculosis, viajes en los dos últimos años o haber pasado un tiempo considerable en otro país, vacuna bacilo Calmette-Guérin (BCG), exposición a animales y/o insectos, actividad sexual y consumo de alimentos de riesgo elevado, como productos no pasteurizados. La identificación sistemática incluye las pruebas cutáneas de tuberculosis (PPD) o ensayo de liberación de interferón-γ, CMV, IgG, panel de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB), títulos frente a varicela, anticuerpos contra el sarampión, serologías de hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, VIH y toxoplasmosis. En los pacientes que viven o han visitado áreas endémicas deben incluirse pruebas de inmunodifusión para *Coccidioides*, serología de *Strongyloides* y/o anticuerpos para histoplasma. En los pacientes sexualmente activos deben realizarse pruebas de sífilis, gonorrea y clamidia.

Se recomienda que las vacunas estén actualizadas antes de que el niño reciba el trasplante. Todas las vacunas vivas (triple vírica y varicela) deben administrarse antes del trasplante, y se deben comprobar los títulos de anticuerpos para controlar la respuesta, porque este tipo de vacunas deben evitarse en los pacientes inmunodeprimidos. La triple vírica debe administrarse tan pronto como a los 6 meses de edad. La vacuna inhalada (virus vivos atenuados) contra la gripe no debe darse a los pacientes trasplantados, ni a sus familiares o a las personas que los cuidan.

Antes del trasplante debe realizarse una evaluación psiquiátrica de la capacidad del paciente y de sus familiares para sobrellevar el estrés que acompaña el cuidado de un niño con trasplante renal. La evaluación debe incluir un cribado para depresión, consumo de drogas y/o cumplimiento terapéutico, de manera que los problemas puedan identificarse y tratarse antes del trasplante. Si se identifica o se sospecha no adherencia terapéutica, las intervenciones deben implementarse antes del trasplante.

Se debe confirmar dos veces el grupo ABO antes de incluir al paciente en la lista de trasplantes. Actualmente, donante y receptor deben compartir los antígenos HLA-A, HLA-B y/o HLA-DR. En general, los órganos más compatibles tienen mejores tiempos de supervivencia después de un trasplante de riñón. El emparejamiento en el locus DR parece ser especialmente ventajoso, aunque en la era moderna de la inmunosupresión, se realizan rutinariamente trasplantes exitosos de 6 antígenos mal emparejados. Todos los pacientes deben ser examinados para detectar anticuerpos anti-HLA preformados antes del trasplante renal. El método más común, sensible y específico utiliza la citometría de flujo y las esferas de antígenos HLA individuales. De esta manera, se puede evaluar el anticuerpo reactivo contra

panel (ARP) de un paciente y se informa como el porcentaje de la población contra la que un receptor tiene anticuerpos anti-HLA. Los pacientes pueden sensibilizarse por un trasplante previo, transfusiones de sangre y/o embarazo. Los pacientes altamente sensibles (PRA >80%) pueden someterse a una desensibilización con plasmaféresis, anticuerpos anti-CD20 y/o inhibidores del proteosoma para ampliar el grupo de donantes de los que pueden recibir un órgano con seguridad.

INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de los centros de trasplante renal en niños emplean una inducción de inmunosupresión en el momento del trasplante, seguida de la inmunosupresión de mantenimiento de por vida con un inhibidor de la calcineurina y un agente antiproliferativo con o sin corticoides.

Terapia de inducción

La terapia de inducción se utiliza en casi todos los trasplantes renales en la infancia para evitar el rechazo agudo. El Informe Anual de 2015 del OPTN Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) indica que el porcentaje de pacientes que reciben terapia de inducción de agotamiento de células T (globulina antitimocítica de conejo) está aumentando; la terapia se utilizó en >60% de los receptores de trasplantes de riñón en 2015. El uso de un antagonista del receptor de la IL-2 (basiliximab) se ha mantenido estable entre el 30% y el 40% durante los últimos 5 años, y las tasas de no utilización de la terapia de inducción han disminuido hasta cerca del 10%.

Anticuerpos contra células T

La globulina antitimocítica está compuesta por anticuerpos policlonales derivados de conejo o caballo contra antígenos de linfocitos T humanos, lo que resulta en un rápido agotamiento de los linfocitos T. La infusión se inicia generalmente en la sala de operaciones antes de la reperfusión del riñón de trasplante. La mayoría de los centros la utilizan para la terapia de inducción estándar, pero algunos limitan su uso a la inducción de pacientes sensibles de alto riesgo o de pacientes que tienen preocupaciones por el retraso de la función del injerto y quieren evitar altos niveles de inhibidores de calcineurina en el periodo postoperatorio temprano. La dosis estándar es de 1,5 mg/kg/dosis en 4-5 dosis, con monitorización diaria de linfocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas. Algunos centros monitorizan los subtipos de $CD3^+$ y mantienen la dosis si la cifra de $CD3^+$ está por debajo de 20 células/mm^3.

El anticuerpo monoclonal OKT3 se utilizaba previamente, pero ha sido retirado del mercado.

Anticuerpos contra los receptores de la interleucina 2

El basiliximab es actualmente el único anticuerpo monoclonal anti-CD25 en el mercado. El daclizumab también se utilizaba anteriormente, pero se ha retirado del mercado debido a los déficits de fabricación. Estos anticuerpos quiméricos (murinos/humanos) anti-CD25 previenen la proliferación de células T pero no causan el agotamiento de las mismas. El basiliximab se administra en dos dosis de 10 mg para pacientes <35 kg y 20 mg para pacientes ≥35 kg. La primera dosis debe administrarse dentro de las 2 horas previas a la cirugía de trasplante y la segunda dosis el día 4. Los pacientes tienden a tolerar bien los antagonistas de los receptores de la IL-2 con pocos efectos secundarios.

Otras terapias de inducción

El alemtuzumab (Campath-1H) es un anticuerpo monoclonal contra las CD52 presente en las células T y B, monocitos y las células asesinas naturales. Algunos centros han usado este anticuerpo de inducción en protocolos de ahorro de esteroides e inhibidores de calcineurina, pero los datos pediátricos son limitados y su uso ha sido restringido.

Otras terapias de inducción para los pacientes muy sensibilizados son las dirigidas contra los linfocitos B y/o a la eliminación de anticuerpos neutralizantes mediante el uso de rituximab contra el epítopo CD20 en el linaje temprano e intermedio de células B, el inhibidor del proteosoma y la plasmaféresis y/o dosis altas intravenosas de inmunoglobulina para eliminar los anticuerpos específicos del donante.

Mantenimiento de la inmunosupresión

El mantenimiento de la inmunosupresión de por vida es necesario en casi todos los pacientes después del trasplante de riñón. Los esquemas más comunes incluyen un inhibidor de la calcineurina (predominantemente tacrolimús vs. ciclosporina) y un agente antiproliferativo (predominantemente micofenolato de mofetilo vs. azatioprina) con o sin corticosteroides. Los inhibidores de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), sirolimús y everolimús, se utilizan a veces en lugar del inhibidor de la calcineurina o del agente antiproliferativo. El fundamento del tratamiento combinado en los niños es proporcionar una inmunosupresión efectiva y al mismo tiempo minimizar la toxicidad de cualquier fármaco individualmente.

Inhibidores de la calcineurina

A pesar de la búsqueda de regímenes de inmunosupresión que minimicen la exposición a los inhibidores de la calcineurina, el tacrolimús sigue siendo la pieza central de la inmunosupresión de mantenimiento para la gran mayoría de los pacientes pediátricos en América del Norte. El informe North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2014 indica que casi el 80% de todos los receptores están tomando un inhibidor de calcineurina y más del 90% de estos están tomando tacrolimús. El creciente uso del tacrolimús en lugar de la ciclosporina puede atribuirse a estudios que demuestran una mejor eficacia (menos rechazos y menos dependencia de los esteroides) y efectos secundarios estéticos menos severos, como la hipertricosis, la hiperplasia gingival y el engrosamiento de los rasgos faciales. Esto es especialmente relevante para los adolescentes, que se centran especialmente en la apariencia y para quienes los efectos secundarios estéticos no deseados pueden convertirse en una barrera para el cumplimiento de la inmunosupresión. El tacrolimús también parece causar menos dislipidemia, aunque otros efectos secundarios como la **diabetes de reciente aparición postrasplante (DMPT),** temblor, convulsiones, alopecia y alteraciones del sueño parecen ser más comunes en los pacientes tratados con tacrolimús. A pesar del reemplazo casi completo de la ciclosporina por el tacrolimús, hay casos selectos en los que la ciclosporina es el agente preferido (p. ej., para tratar la recurrencia postrasplante de GESyF o la terapia de conversión en pacientes que desarrollan DMPT).

Desafortunadamente, ambos inhibidores de la calcineurina tienen un índice terapéutico estrecho y pueden causar daño renal agudo y crónico. Además, muchos alimentos y fármacos interactúan con el metabolismo del inhibidor de calcineurina, lo que requiere una monitorización frecuente del fármaco terapéutico. La dosis inicial habitual de tacrolimús es de 0,1 a 0,15 mg/kg dos veces al día el día del trasplante, y se buscan niveles por encima de 10 ng/ml durante el primer mes y luego se disminuye a niveles a 4-8 ng/ml durante 6 meses. Los pacientes afroamericanos a menudo requieren dosis casi dos veces más altas que los pacientes caucásicos para lograr niveles similares de la droga. La mayoría de los regímenes inmunosupresores a largo plazo intentan limitar la dosis de inhibidores de calcineurina tanto como sea posible, y la búsqueda de regímenes de medicamentos ahorradores de inhibidores de calcineurina sigue siendo un área de intensa investigación.

Agentes antiproliferativos

La mayoría de regímenes de inmunosupresión en niños después del trasplante renal incluye un agente antiproliferativo. El micofenolato de mofetilo (MMF) es el profármaco morfolinoetiléster del ácido micofenólico (AMF), un inhibidor de la síntesis de purina de novo, y forma parte del régimen de mantenimiento inmunosupresor inicial en al menos 2/3 de los niños receptores de un trasplante renal infantil en Estados Unidos. La ausencia de nefrotoxicidad, riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia) y hepatotoxicidad lo convierte en una opción de inmunosupresión muy atractiva, y el hecho de tener una eficacia mejor que la azatioprina ha permitido el uso de menores dosis de corticoides y/o inhibidores de calcineurina. Las toxicidades principales incluyen diarrea y molestias estomacales, así como leucopenia y anemia, afectando hasta a un 40% de los pacientes. Estos efectos secundarios suelen ser transitorios y pueden ser tratados con una disminución temporal de la dosis, pero una reducción persistente de la dosis ha sido asociada a un aumento del riesgo de rechazo. El MMF también se asocia con un alto riesgo de malformaciones congénitas, por lo que su uso en mujeres adolescentes requiere dos métodos de control de la fertilidad y la detección regular del embarazo. La dosis usual de MMF es de 600 mg/m^2 en pacientes tratados con ciclosporina. El metabolismo del MMF es más lento en los pacientes tratados simultáneamente con el tacrolimús, lo que permite utilizar dosis más bajas (450 mg/m^2).

La azatioprina, un análogo de la 6-mercaptopurina, es una alternativa al MMF que también inhibe la síntesis de purina de novo y contribuye a la detención del ciclo celular. Fue el primer medicamento aprobado para la inmunosupresión en el trasplante de riñón, sin embargo, en las últimas dos décadas, su uso ha disminuido debido al descubrimiento de nuevos medicamentos inmunosupresores con una aparente mayor eficacia. No es costoso y, a diferencia del MMF, puede ser administrado una vez al día, por

lo que es una alternativa atractiva para los pacientes que batallan con el hecho de tomar medicamentos dos veces en el día. La toxicidad primaria es la supresión de la médula ósea, pero los efectos secundarios gastrointestinales son menos comunes que con el MMF, con la excepción de la pancreatitis, que rara vez se ha reportado. A diferencia del MMF, no está asociada con anomalías congénitas y es una alternativa importante en pacientes embarazadas. El ácido micofenólico de recubrimiento entérico es otra alternativa al MMF que puede disminuir los efectos secundarios gastrointestinales superiores en algunos pacientes.

Inhibidores de rapamicina en células de mamífero (mTOR)

Los inhibidores de la mTOR (sirolimús más comúnmente que everolimús) se utilizan principalmente como inmunosupresión adyuvante en combinación con el MMF para evitar la toxicidad del tacrolimús o con el tacrolimús y el MMF como ahorradores de corticoides. Sin embargo, su uso ha disminuido a solo el 5-10% de los receptores de trasplantes renales pediátricos un año después del trasplante, quizás debido a la evidencia reciente que sugiere una alta tasa de anticuerpos específicos del donante y el rechazo mediado por anticuerpos en pacientes que toman inhibidores mTOR. Otras toxicidades han limitado su uso, incluyendo una alta tasa de aftas, dislipidemia, mala cicatrización de heridas, proteinuria y diarrea.

Corticoides

Los corticoides continúan siendo parte integral de la mayoría de protocolos inmunosupresores a pesar de sus múltiples efectos tóxicos. De acuerdo con el informe de 2015 de OPTN/SRTR, el 60% de los pacientes se encuentran en tratamiento con corticoesteroides al alta hospitalaria y 1 año postrasplante. Los efectos secundarios de los corticoesteroides están especialmente acentuados en niños para quienes el retraso de crecimiento, hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia, osteopenia y necrosis ósea aséptica (en especial de la cabeza femoral) pueden ser consecuencias graves a largo plazo. Los efectos adversos de los esteroides son especialmente pronunciados en los niños, para quienes el retraso del crecimiento esquelético, la hipertensión, la obesidad, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la osteopenia y la necrosis ósea aséptica (en particular de las cabezas femorales) pueden tener consecuencias graves a largo plazo. Los efectos cosméticos secundarios, como la cara cushingoide y el acné, también se convierten en limitaciones para que los adolescentes tomen sus medicamentos. Por estas razones, los regímenes basados en esteroides en los niños procuran minimizar la exposición a los esteroides, comenzando con altas dosis de esteroides como tratamiento de inducción y disminuyendo a lo largo de varios meses hasta una dosis mínima de 5-10 mg o 0,1 mg/kg diarios. Otros protocolos requieren una reducción más rápida de los esteroides en el transcurso de una semana a varios meses antes de interrumpirlos por completo.

Varios ensayos aleatorizados bien diseñados en niños y adultos han demostrado que la suspensión completa de los esteroides puede lograrse con seguridad en los pacientes con un riesgo inmunológico bajo mediante el uso de un tratamiento de inducción con inmunosupresión de doble mantenimiento que comprende el tacrolimús y el MMF. En general, la evitación de esteroides se asocia con tasas más altas de rechazo, pero también conlleva beneficios significativos para el crecimiento, la hipertensión y la dislipidemia sin disminuir la supervivencia a largo plazo del aloinjerto. Es importante destacar que este enfoque parece ser seguro y sin aumentos en la generación de anticuerpos específicos del donante o lesiones histológicas. A pesar de esta evidencia, los datos de la red OPTN sugieren que el uso de esteroides depende en gran medida del centro donde se realiza el trasplante y no de las características del paciente.

Otros agentes

Belatacept es una proteína de fusión compuesta por el fragmento Fc de un IgG1 humano ligado al dominio extracelular de CTLA-4 (una molécula crucial para la coestimulación de las células T), que bloquea selectivamente el proceso de activación de las células T. Belatacept es atractivo para la inmunosupresión de mantenimiento porque es una infusión mensual rápida en lugar de una medicación oral diaria y no tiene muchos de los efectos secundarios adversos asociados con los inhibidores de la calcineurina, incluyendo especialmente la nefrotoxicidad. Los estudios de belatacept en adultos han demostrado tasas de rechazo similares, pero han mejorado significativamente la función renal hasta 10 años después del trasplante renal en comparación con la ciclosporina. Desafortunadamente hay una tasa inaceptablemente alta de trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT) en pacientes sin VEB, que son la mayoría de los niños que reciben un trasplante renal. Se están llevando a cabo estudios en pediatría, cuyos resultados son muy esperados

FLUIDOTERAPIA EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Mantener el flujo sanguíneo adecuado para un riñón de tamaño adulto en el lactante o en el niño pequeño es muy importante para evitar la necrosis tubular aguda (NTA) y la pérdida del trasplante por trombosis vascular. El flujo sanguíneo aórtico en el receptor al principio de trasplantar un riñón de tamaño adulto es más del doble que el flujo aórtico pretrasplante. El máximo flujo sanguíneo que puede lograrse para un riñón de tamaño adulto trasplantado en un niño pequeño es de aproximadamente 2/3 del que tenía en el donante. Por consiguiente, un flujo sanguíneo bajo, como sucede en aquellos con hipovolemia o hipotensión, aumenta el riesgo de NTA, de trombosis del órgano trasplantado y de pérdida del funcionamiento del trasplante. En consecuencia, en el periodo postoperatorio, los pacientes se mantienen con volúmenes de flujo muy altos.

En el quirófano debe prestarse especial atención a la presión arterial y al estado de hidratación para reducir la incidencia de función retardada del órgano trasplantado, y es habitual colocar un catéter venoso central para monitorizar la presión venosa central (PVC) durante toda la intervención. Debe alcanzarse una PVC de 12-15 cmH_2O antes de retirar las pinzas hemostáticas; en el caso de lactantes de corta edad que reciben un riñón de tamaño adulto es necesario lograr una PVC más elevada. La administración de dopamina debe iniciarse en el quirófano y continuar durante 24-48 horas en el postoperatorio, para mantener la presión arterial media >60 mmHg. Puede ser necesaria una transfusión de sangre con concentrados de hematíes en los receptores muy pequeños porque la hemoglobina puede descender como resultado del secuestro de ~150-250 ml de sangre en el riñón trasplantado. Debido a que un riñón adulto trasplantado a un niño pequeño puede producir cantidades enormes de orina, una estrategia de fluidos que proporcione una tasa constante de pérdidas insensibles (D10W a una tasa de 400 ml/m^2/día) y reemplazos de orina ayudan a asegurar la hidratación adecuada del riñón adulto. Algunos centros de trasplante continúan proporcionando a los niños un manejo agresivo de fluidos por medio de alimentación por sonda nasogástrica o de gastrostomía de por lo menos 2500 ml/m^2/día hasta 6 meses después del trasplante si el niño no puede ingerir suficiente volumen por la boca.

RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL

El **rechazo hiperagudo** producido por anticuerpos preformados contra el HLA, ABO u otros antígenos del donante, ocurre inmediatamente después de la reperfusión del aloinjerto. La práctica anticipada de la comparación cruzada utilizando la citotoxicidad dependiente del complemento ha eliminado prácticamente el rechazo hiperagudo.

El **rechazo celular agudo (RCA)** debe identificarse y tratarse rápidamente, aunque esto puede que no sea sencillo en receptores muy jóvenes. En la mayoría de los niños pequeños que reciben un riñón de tamaño adulto con una gran reserva renal comparada con su masa corporal puede existir una disfunción importante del alotrasplante con una ligera elevación de los niveles de creatinina o sin que estos estén elevados. Por tanto, hallazgos tan sutiles como hipertensión junto con febrícula o proteinuria de reciente aparición pueden indicar un rechazo agudo y debe ser estudiado. El diagnóstico y el tratamiento tardío están asociados a una incidencia más alta de pérdida del trasplante y rechazos resistentes. La mayoría de rechazos agudos pueden ser tratados si son detectados de forma temprana usando una pauta breve (3-5 días) de esteroides intravenosos a altas dosis (10-30 mg/kg) seguida de una disminución de los esteroides orales durante las siguientes semanas y un aumento de la inmunosupresión de mantenimiento o un mejor cumplimiento terapéutico, lo que sea más adecuado. El rechazo resistente a los esteroides o de alto grado puede ser tratado con timoglobulina (1,5 mg/kg/día) durante 7-14 días, tacrolimús de alta dosis (niveles de depresión >20 ng/dl durante 1-2 semanas) o irradiación localizada de aloinjerto. Después del tratamiento para el rechazo es importante considerar 3-12 meses de profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii,* valganciclovir/valaciclovir para prevenir la reactivación de citomegalovirus/hepatitis y nistatina para prevenir la candidiasis oral.

El **rechazo mediado por anticuerpos (RMA)** que consiste en anticuerpos anti-HLA específicos del donante se ha reconocido cada vez más como una causa importante de la disminución de la función renal y de la pérdida de aloinjertos. Puede presentarse de forma aguda en las pocas semanas posteriores al trasplante en pacientes altamente sensibles o puede desarrollarse de forma crónica debido a una inmunosupresión inadecuada o a un mal cumplimiento terapéutico. A diferencia del rechazo celular agudo, el rechazo mediado por anticuerpos es mucho más difícil de tratar y puede requerir

plasmaféresis, IGIV, infusiones de anticuerpos anti-CD20 y/o inhibidores del proteosoma. Los estudios han demostrado que el tratamiento tiene más probabilidades de ser exitoso si se inicia dentro de unos pocos meses después de identificar nuevos anticuerpos específicos del donante.

El **rechazo crónico** es la causa principal de pérdida del trasplante y se debe fundamentalmente a las lesiones inmunitarias y no inmunitarias, como hipertensión y diabetes. Los niños suelen presentar una disminución gradual de la función renal y con frecuencia proteinuria mantenida e hipertensión. A pesar de las esperanzas iniciales puestas en el potencial del MMF y del sirolimús para disminuir la lesión crónica del órgano trasplantado, esto no se ha traducido en efectos clínicos beneficiosos. El RMA crónico se ha implicado en esta lesión, como los anticuerpos no-HLA: son áreas vigentes de investigación.

Biopsia renal

La biopsia renal es la prueba diagnóstica de referencia del rechazo agudo del alotrasplante o rechazo mediado por anticuerpos. A pesar de los intentos de desarrollar paneles de biomarcadores no invasivos, ninguno ha demostrado ser lo suficientemente sensible como para descartar el rechazo. Muchos centros realizan biopsias de protocolo en puntos temporales específicos después del trasplante para detectar el rechazo subclínico, que se ha descrito en <10% de las biopsias.

SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE RENAL

Las tasas de supervivencia para los aloinjertos de riñón de donantes vivos son superiores a las de los aloinjertos de donantes fallecidos. Los riñones de donantes vivos generalmente tienen menos incompatibilidades HLA y menos tiempo de isquemia en frío y requieren menos inmunosupresión que los riñones de donantes fallecidos. Además, los niños deben esperar una media de 8-9 meses en la lista de espera de donantes fallecidos antes de recibir un órgano. El informe anual de la OPTN/SRTR 2015 mostró que la tasa de supervivencia de los aloinjertos a 5 años ha mejorado aproximadamente del 65% para los trasplantes de donantes fallecidos realizados a principios de la década de 1990 a más del 80% para los realizados en 2011; mientras que la tasa de supervivencia de los aloinjertos a 5 años, sin tener en cuenta las muertes, para los trasplantes de donantes vivos ha mejorado de aproximadamente el 73% al 90% durante el mismo periodo de tiempo. Por estas razones y porque expande el grupo de donantes, la donación en vida debe ser promovida en cada oportunidad.

Los niños <10 años presentan las mejores tasas de supervivencia a largo plazo del paciente y del órgano trasplantado en todos los grupos de edad, y los adolescentes y adultos jóvenes tienen las peores tasas de supervivencia. Entre los pacientes con al menos 1 año de función de injerto, las tasas de fracaso del injerto son estables alrededor del 1,4 por 100 personas-año hasta los 10 años de edad, momento en que las tasas aumentan, llegando a un máximo de 6,3 por 100 personas-año a los 19 años de edad, independientemente de la edad en el trasplante. Una variedad de factores explican probablemente estos malos resultados en adolescentes y adultos jóvenes, incluyendo la fisiología cambiante del paciente, la transición de la atención pediátrica a la adulta y un mayor número de barreras para tomar inmunosupresores. De acuerdo con el informe anual NAPRTCS 2014, los factores de riesgo aparte de la edad para el fracaso del injerto incluyen la raza afroamericana, el historial de trasplantes anteriores, el sexo femenino y la diálisis antes del trasplante. Las tres causas más frecuentes conocidas de fracaso del trasplante son el rechazo crónico (35,8%), el rechazo agudo (13%) y la trombosis vascular (9,6%). Alrededor del 7% presentaba un fracaso agudo debido a recidiva de la enfermedad primaria.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR LA INMUNOSUPRESIÓN

Desde mediados de la década de 1990, la incidencia de rechazo agudo ha descendido, pero la incidencia de infecciones después del trasplante ha aumentado.

Las infecciones bacterianas postrasplante más frecuentes son la neumonía y las infecciones del tracto urinario (ITU). Las ITU pueden progresar con rapidez a sepsis urinaria y pueden confundirse con episodios de rechazo agudo. La trimetoprima-sulfametoxazol se utiliza como profilaxis antibiótica de ITU, así como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante 3-6 meses después del trasplante (v. cap. 271).

Los virus herpes (CMV, herpes virus, varicela-zóster y VEB) constituyen un problema importante debido a la frecuencia de su incidencia en la niñez (v. caps. 279-282). Muchos niños pequeños no han sufrido todavía la exposición a estos virus y, debido a la ausencia de inmunidad protectora, su predisposición a sufrir una infección primaria grave es alta. La incidencia de seropositividad a CMV es del 30% en los niños <5 años y se eleva al 60% en los adolescentes. Por tanto, los niños más pequeños tienen un riesgo mayor de infección grave cuando el riñón donado que se trasplanta es positivo a CMV. Alrededor de la mitad de los niños son seronegativos a VEB, la mayoría de ellos se infectarán poco después del trasplante. La mayoría de las infecciones por VEB son clínicamente silentes, pero ponen a los receptores de trasplante en riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPP) en presencia de inmunosupresión. La incidencia de estas infecciones es más elevada en los niños que reciben terapia de inducción con anticuerpos y después del tratamiento del rechazo agudo. La profilaxis antiviral con ganciclovir o valganciclovir durante 3-12 meses después del trasplante, en especial en los grupos de riesgo más elevado (receptor negativo, donante positivo), ha sido eficaz para reducir la incidencia de enfermedad por CMV clínica. El seguimiento estricto de estos virus mediante PCR cuantitativa para carga viral en sangre periférica ha permitido también una reducción informada de la inmunosupresión con la consiguiente reducción de la carga viral. Es importante monitorizar la **ELPP** con controles rutinarios de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y cribado de VEB.

La **nefropatía por poliomavirus (NPV)** está emergiendo como una causa importante de disfunción del alotrasplante; casi un tercio de los niños tienen virus BK en orina (v. cap. 301), aunque las cifras de disfunción del aloinjerto se dan solo en un pequeño número de pacientes (~5%). Los protocolos tempranos que se centran en el cribado del virus BK en la orina han demostrado ser ineficaces para distinguir a los pacientes que desarrollarán nefropatía por BK; en cambio, la monitorización del BK en plasma se ha convertido en el estándar de vigilancia. En última instancia se requiere una biopsia renal, con identificación del virus BK mediante tinción de inmunoperoxidasa, para hacer el diagnóstico de la nefropatía por el virus BK con certeza. El tratamiento principal consiste en reducir la inmunosupresión cuando los niveles de PCR BK en plasma empiezan a aumentar. Cidofovir, leflunomida y IGIV se usan como tratamientos adyuvantes.

La candidiasis oral es otra infección importante después del trasplante renal y puede prevenirse con nistatina oral cuatro veces al día o fluconazol una vez al día durante los primeros 3 meses.

La **hipertensión,** la **dislipidemia,** la **obesidad** y la **diabetes mellitus postrasplante** son otras complicaciones de la inmunosupresión y el trasplante de riñón que han sido poco reconocidas y tratadas. La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte prematura en adultos jóvenes que tuvieron un trasplante de riñón en la niñez, y la presión sanguínea no controlada lleva a la disfunción prematura del aloinjerto. Hasta el 80% de los niños tienen hipertensión y hasta el 60% no están controlados a pesar de las múltiples terapias disponibles. Las pautas más recientes sugieren tratar la presión arterial por debajo del percentil 90 para la edad, el sexo y la altura, y por debajo de 130/80 mmHg. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son los agentes de primera línea preferidos en los pacientes con proteinuria; de lo contrario, se pueden utilizar bloqueadores de los canales de calcio o IECA con otros agentes añadidos según sea necesario para lograr el control de la presión arterial.

El crecimiento mejora tras el trasplante, pero el uso crónico de corticoides impide que el niño alcance su estatura potencial. El uso de hormona del crecimiento recombinante humana en los niños que han recibido un trasplante de riñón mejora significativamente la velocidad de crecimiento y la puntuación de la desviación estándar (SDS). Los protocolos con reducción y retirada del uso de corticoides han demostrado efectos beneficiosos sobre el crecimiento y los datos sobre protocolos que evitan los corticoides en niños demuestran una recuperación importante de la estatura a los 5 años del trasplante. Por tanto, es probable que, con un funcionamiento correcto del riñón y una terapia de mantenimiento sin corticoides, los niños sean capaces de alcanzar su estatura potencial.

La **malignidad** es un problema importante después de un trasplante de riñón en los niños. La inmunosupresión de por vida confiere al menos el doble de riesgo de desarrollar cáncer en los receptores de trasplantes de órganos sólidos que en la población general. El cáncer más común que se desarrolla dentro de los 10 años después del trasplante de riñón en los niños es el **TLPT.** Se produce en el 1-5% de los receptores de trasplantes de riñón pediátricos y es el cáncer más probable en la infancia. A largo plazo, los cánceres de piel (carcinoma basocelular, carcinoma cutáneo de células escamosas) son las malignidades más comunes, con una incidencia cercana al 15% a los 15 años después del trasplante y aumentando a partir de ahí. Los carcinomas que no son de piel también se presentan con una tasa mucho más alta que en la población general. El pronóstico es generalmente bueno para la mayoría de

estas neoplasias cuando se diagnostican a tiempo y se tratan adecuadamente. Cualquier receptor de un trasplante de riñón debe ser evaluado regularmente para detectar signos de malignidad y llevar a cabo medidas preventivas, como el uso de productos de protección solar adecuados.

El desarrollo de buenas conductas de adherencia a los medicamentos inmunosupresores es uno de los desafíos más importantes que enfrentan los niños y adolescentes después de un trasplante de riñón. Hasta el 43% de los adolescentes muestran alguna disminución en la adherencia a su régimen inmunosupresor, lo cual se cree que contribuye a la disminución de los índices de supervivencia de los aloinjertos en comparación con otros grupos de edad. La investigación demuestra que el desarrollo normal de un niño, que incluye establecer más independencia, pasar más tiempo fuera de casa, sentirse invencible y ser vulnerable a los efectos secundarios estéticos de los medicamentos, aumenta las barreras para tomar medicamentos inmunosupresores. La literatura sobre otras condiciones crónicas sugiere que los enfoques basados en sistemas, en los cuales los médicos se asocian con los pacientes para identificar y abordar las barreras para el cumplimiento terapéutico, son los que más probablemente mejorarán el cumplimiento a largo plazo.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE TRASPLANTE RENAL

El aspecto emocional y social del niño y de su familia recupera los niveles previos al trasplante un año después de su éxito gracias a los avances logrados en las modalidades de tratamiento y cuidados en los trasplantes, y en la atención específica psicosocial, formativa, vocacional y de rehabilitación. El trasplante renal mejora el crecimiento lineal del niño. La escolarización también mejora. La mayoría de los pacientes recupera sus actividades escolares y sociales después de un breve periodo de recuperación de 6 a 12 semanas después de la cirugía. El seguimiento a tres años muestra que casi el 90% de los niños ha regresado a la escuela o a su actividad laboral. Los estudios de seguimiento a los 10 años en niños que sobreviven a un trasplante de riñón señalan que la mayoría considera que tienen buena salud y que están integrados y desempeñan actividades sociales, formativas y sexuales apropiadas con una calidad de vida de muy buena a excelente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Trastornos urológicos en lactantes y niños

PARTE XXIII

Capítulo 552
Anomalías congénitas y disgenesias renales

Jack S. Elder

DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL

El riñón se forma a partir de la interacción entre el brote ureteral y el blastema metanéfrico. Durante la 5.ª semana de gestación, el brote ureteral surge del conducto mesonéfrico (de Wolff) y penetra en el blastema metanéfrico, un área de mesénquima indiferenciado en el cordón nefrogénico. El brote ureteral experimenta, aproximadamente, unas 15 divisiones sucesivas y, hacia la 20.ª semana de gestación, conforma todo el sistema colector: el uréter, la pelvis renal, los cálices, los conductos papilares y los túbulos colectores. Las señales de las células mesenquimales inducen la formación del brote ureteral a partir del conducto de Wolff y de las ramificaciones del brote ureteral. Las señales recíprocas del brote ureteral primero, y de los extremos de sus ramificaciones después, inducen la condensación, la proliferación y la transformación de las células mesenquimales en células epiteliales. Bajo la inducción del brote ureteral, la diferenciación de la nefrona empieza en la 7.ª semana de gestación. Hacia la 20.ª semana de gestación, con el sistema colector ya desarrollado, se halla presente aproximadamente el 30% de las nefronas. La nefrogénesis continúa a un ritmo casi exponencial y se completa hacia la 36.ª semana de gestación. Durante la nefrogénesis, los riñones ascienden hacia su posición lumbar, exactamente debajo de las glándulas suprarrenales. Se han identificado al menos 16 tipos de señales que regulan el desarrollo renal. Los defectos en cualquiera de estos sistemas de señales podrían dar lugar a que no se formase el riñón **(agenesia renal)** o a que se diferencie anómalamente **(disgenesia renal).** Entre las disgenesias renales se incluyen la **aplasia,** la **displasia,** la **hipoplasia** y algunas formas de **enfermedad renal quística.**

Los riñones fetales desempeñan un papel secundario en el mantenimiento de la homeostasis hidrosalina fetal. La tasa de producción de orina aumenta a lo largo de la gestación y, a su término, se han descrito unos volúmenes de 50 ml/h. La tasa de filtración glomerular al término del embarazo es de 25 ml/min/1,73 m^2 y posteriormente, hacia los 3 meses postérmino, se triplica. El aumento de la tasa de filtración glomerular se debe a una disminución de la resistencia vascular intrarrenal y a la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia la corteza, donde hay un mayor número de nefronas.

AGENESIA RENAL

La *agenesia renal,* o ausencia del desarrollo renal, puede ser secundaria a un defecto del conducto de Wolff, del brote ureteral o de los blastemas metanéfricos. La incidencia de agenesia renal unilateral es de 1 por cada 450-1.000 nacimientos. La agenesia renal unilateral suele descubrirse durante la valoración para detectar otras alteraciones congénitas (p. ej., síndrome VACTERL [defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, defectos renales y de extremidades]; v. cap. 371). Su incidencia es más elevada en los recién nacidos con una arteria umbilical única. En la auténtica agenesia, están ausentes el uréter y el hemitrígono vesical ipsilateral. El riñón contralateral sufre una hipertrofia compensadora, hasta cierto punto prenatal, pero sobre todo posnatal. Aproximadamente el 15% de los casos presenta un reflujo vesicoureteral contralateral, y la mayoría de los varones carecen de conducto deferente ipsilateral debido a la inexistencia del conducto de Wolff. Dado que los conductos de Wolff y Müller son contiguos, también son frecuentes las anomalías en las niñas. En el síndrome de **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)** (1/4.000 a 1/10.000 niñas recién nacidas) se asocia una serie de hallazgos tales como aplasia vaginal, alteraciones del desarrollo uterino y ovarios normales. Existen dos tipos: tipos I y II. En el tipo I solo se observa una aplasia mülleriana, mientras que en el tipo II hay anomalías asociadas, sobre todo agenesia renal unilateral o riñón en herradura, y las alteraciones esqueléticas se encuentran presentes en el 10% de los casos (v. cap. 569). El **síndrome de Zinner** se considera la versión masculina del síndrome MRKH (fig. 552.1). En este trastorno, los varones con agenesia renal unilateral (o un riñón displásico multiquístico atrofiado) presentan un quiste de la vesícula seminal ipsilateral y en ocasiones un quiste de epidídimo y un segmento ureteral distal dilatado. Estos pacientes típicamente se detectan en la adolescencia.

La agenesia renal se distingue de la aplasia por la presencia de una yema de tejido no funcionante coronando un uréter normal o anormal. Esta distinción puede resultar difícil, pero habitualmente carece de significación desde el punto de vista clínico. Algunos individuos son diagnosticados de agenesia renal unilateral ante el hallazgo de la ausencia de un riñón en la ecografía o en la gammagrafía renal. Alguno de estos pacientes nació en realidad con un riñón hipoplásico o un riñón displásico multiquístico que sufrió una involución quística completa. Aunque el diagnóstico específico no es imprescindible, si la ausencia de un riñón se descubre mediante ecografía, debe considerarse la posibilidad de practicar un estudio de imagen funcional, como una gammagrafía renal, puesto que algunos pacientes tienen un riñón ectópico en la pelvis. Si existe un riñón contralateral normal, la función renal generalmente se mantendrá dentro de la normalidad a largo plazo.

La **agenesia renal bilateral** es incompatible con la vida extrauterina y provoca el **síndrome de Potter.** La muerte se produce al poco tiempo de nacer debido a la hipoplasia pulmonar acompañante. El recién nacido posee un aspecto facial característico denominado *facies de Potter* (fig. 552.2). Los ojos se encuentran separados y presentan pliegues epicantales, los pabellones auriculares presentan una implantación baja, la nariz es ancha y plana, el mentón es pequeño y existen alteraciones en las extremidades. Se debe sospechar la agenesia renal bilateral cuando en la ecografía materna se observa un **oligohidramnios,** no se visualiza la vejiga y los riñones se encuentran ausentes. La incidencia de este trastorno es de 1/3.000 nacimientos, con predilección por el sexo masculino, y representa el 20% de los recién nacidos con el fenotipo de Potter. La displasia renal quística y la uropatía obstructiva son otras etiologías frecuentes de la insuficiencia renal neonatal asociadas con el fenotipo de Potter. La enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (infantil), la hipoplasia renal y la displasia medular son otras etiologías menos frecuentes. La causa del fallecimiento de los neonatos con agenesia renal bilateral, más que la insuficiencia renal, es la insuficiencia pulmonar debida a la hipoplasia pulmonar (v. cap. 423).

El término **adisplasia renal familiar** describe a aquellas familias en las que se presentan agenesia renal, displasia renal, riñón multiquístico, o una combinación de los mismos, en una misma familia. Este trastorno posee una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 50-90% y una expresión variable. Debido a estas asociaciones, algunos expertos aconsejan la práctica de pruebas de detección selectiva en los parientes de primer grado de las personas que padecen agenesia o displasia renal, aunque este proceder no se ha convertido en una práctica estándar.

Es objeto de discusión si las personas con un solo riñón deben evitar los deportes de contacto, como el fútbol americano o el kárate. Los argumentos a favor de su práctica sugieren que existen otros órganos solitarios (el bazo, el hígado y el cerebro) y no por ello se dejan de practicar deportes de contacto, y que solamente se han descrito algunos casos de personas que han perdido un riñón como consecuencia de lesiones deportivas. Los argumentos en contra aducen que el riñón contralateral normal es hipertrófico y está menos protegido por las costillas, y que una lesión renal grave podría tener consecuencias serias para toda la vida. La Academia Americana de Pediatría recomienda una «valoración individual ante los deportes de colisión y con mayor o menor contacto».

DISGENESIA RENAL: DISPLASIA, HIPOPLASIA Y ALTERACIONES QUÍSTICAS

La *disgenesia renal* es un término que hace referencia al desarrollo renal anormal, con riñones que presentan alteraciones en su tamaño, forma y estructura. Los tres tipos principales de disgenesia son la displásica, la hipoplásica y la quística. Aunque la displasia siempre se acompaña de un menor número de nefronas (hipoplasia), lo opuesto no es cierto, ya que la hipoplasia puede presentarse aislada. Cuando las dos alteraciones se encuentran

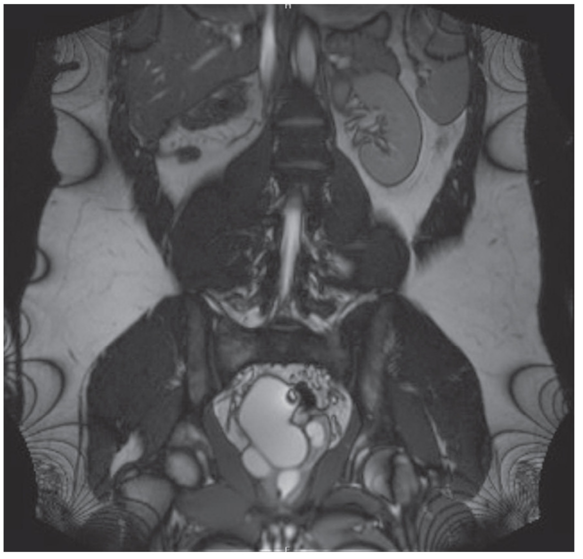

Fig. 552.1 Síndrome de Zinner: varón de 17 años con riñón displásico multiquístico derecho involucionado y uréter distal ectópico dilatado que drena en un quiste de la vesícula seminal.

Fig. 552.2 Mortinato con agenesia renal que presenta la característica facies de Potter.

presentes, se prefiere utilizar el término **hipodisplasia.** Técnicamente, el término **displasia** es un diagnóstico histológico que hace referencia a estructuras primitivas dispuestas de forma focal, difusa o segmentada, y específicamente a conductos primitivos, resultantes de una diferenciación metanéfrica anómala. También pueden observarse estructuras no renales, como cartílago. El trastorno puede afectar a todo el riñón o solo a una parte del mismo. Si existen quistes, la alteración se denomina **displasia quística.** Si todo el riñón es displásico y predominan los quistes, se habla entonces de **riñón displásico multiquístico (RDMQ)** (fig. 552.3).

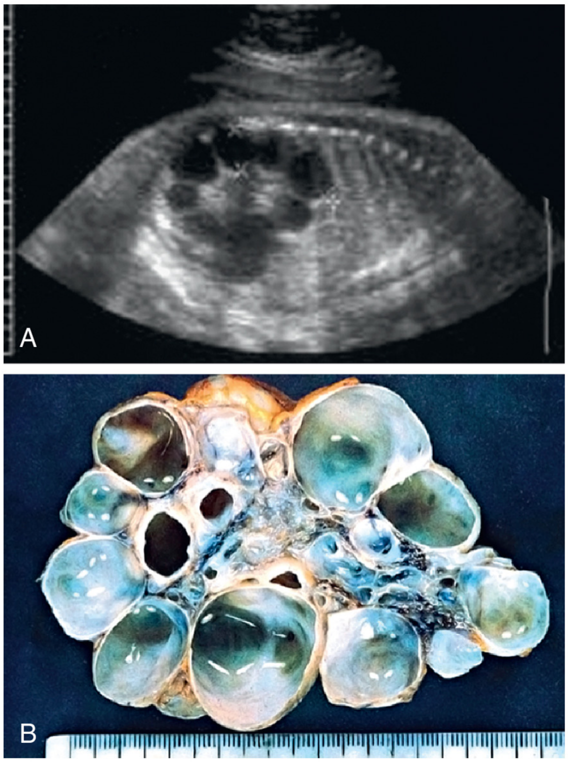

Fig. 552.3 **A,** La ecografía prenatal muestra la existencia de un riñón displásico multiquístico. **B,** Pieza quirúrgica.

La patogenia de la displasia es multifactorial. La teoría del «brote» sugiere que si el brote ureteral surge en un lugar anómalo, como un uréter ectópico, hay una penetración e inducción inadecuadas del blastema metanéfrico y esto provoca una diferenciación renal anómala que da lugar a un cuadro de displasia. La displasia renal también puede presentarse como una uropatía obstructiva grave en una fase precoz de la gestación, como ocurre en los casos más graves de válvulas uretrales posteriores o en un RDMQ, en el que una porción del uréter es atrésica o falta.

Un RDMQ es un trastorno congénito en el que el riñón es reemplazado por quistes y no es funcionante. Puede deberse a una atresia ureteral. El tamaño del riñón es muy variable. La incidencia aproximada es de 1/2.000. Algunos clínicos utilizan erróneamente los términos *riñón multiquístico* y *riñón poliquístico* de manera intercambiable. Sin embargo, la enfermedad poliquística renal es un trastorno hereditario, autosómico recesivo o autosómico dominante, que afecta a ambos riñones (v. cap. 541). Un RDMQ suele ser unilateral y no hereditario. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la vida.

La causa más frecuente de una masa abdominal en el recién nacido es el RDMQ, si bien la gran mayoría no son palpables al nacimiento. En la mayoría de los casos se descubre casualmente en una ecografía prenatal. En algunos pacientes, los quistes se identifican antes del nacimiento, pero involucionan intraútero y no se detectan los riñones en las pruebas de imagen al nacimiento. En el 5-10% de los casos existe una hidronefrosis contralateral. La ecografía muestra el aspecto característico de un riñón reemplazado por múltiples quistes de diferentes tamaños que no se comunican, y no se observa parénquima identificable. En el pasado, la mayoría de los casos se confirmaban mediante una gammagrafía renal, que debía demostrar la ausencia de función. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico suele establecerse con facilidad mediante estudio ecográfico, y la gammagrafía suele ser innecesaria. En algunos pacientes, generalmente varones, se encuentra presente en la vejiga un pequeño ureterocele obstructivo (v. cap. 555). Aunque el 15% tiene reflujo vesicoureteral contralateral, suele ser leve y la obtención de una cistouretrografía miccional también es innecesaria, a menos que exista hidronefrosis contralateral significativa o el niño sufra una infección de vías urinarias superiores. El tratamiento es objeto de discusión. La regresión completa de los quistes ocurre en casi la mitad de los RDMQ antes de los 7 años de edad. El riesgo de hipertensión asociada es del 0,2-1,2%, y el riesgo de desarrollar un tumor de Wilms a

partir de un RDMQ es de aproximadamente 1/1.200. Como las neoplasias son de origen estromal, no quístico, aunque los quistes involucionen totalmente, la probabilidad de que el riñón pueda desarrollar una neoplasia no se ve alterada.

Debido a la naturaleza oculta de los potenciales problemas asociados, algunos profesionales recomiendan una revisión anual con ecografía y medición de la presión arterial. El aspecto más importante dentro del seguimiento es conseguir la certeza de que el riñón único funciona con normalidad. Si existe una masa abdominal, aumenta el tamaño de los quistes o del núcleo estromal, o aparece hipertensión, se recomienda la nefrectomía. De forma alternativa, en lugar de un seguimiento selectivo, puede practicarse una nefrectomía laparoscópica.

La **hipoplasia renal** define un riñón pequeño, no displásico, con un número de cálices y nefronas inferior al normal. El término hace referencia a un grupo de trastornos con un riñón anormalmente pequeño y debe distinguirse de la aplasia, en la que el riñón es rudimentario. Si el trastorno es unilateral, el diagnóstico suele hacerse casualmente durante el estudio de otro problema de vías urinarias o de una hipertensión. La hipoplasia bilateral suele manifestarse como una insuficiencia renal crónica, y es una causa primordial de enfermedad renal terminal durante la primera década de vida. Son frecuentes los antecedentes de poliuria y polidipsia. Los resultados del análisis de orina pueden ser normales. Existe una forma rara de hipoplasia bilateral, llamada **oligomeganefronia,** en la que el número de nefronas está muy reducido y las existentes son muy hipertróficas.

El **riñón de Ask-Upmark** o **hipoplasia segmentaria** corresponde a unos riñones pequeños que suelen pesar menos de 35 g y que presentan una o más hendiduras en su convexidad lateral, por debajo de las cuales el parénquima está formado por túbulos similares a los de la glándula tiroides. No se sabe con certeza si la lesión es congénita o adquirida. La mayoría de los pacientes se diagnostican a partir de los 10 años y presentan hipertensión grave. La nefrectomía suele controlar la hipertensión.

QUISTES RENALES INFANTILES

Aunque son poco frecuentes, en niños pueden existir muchas alteraciones quísticas renales (tabla 552.1). La incidencia media es del 0,22%; suelen descubrirse casualmente al realizar pruebas de imagen de las vías urinarias. La mayoría son pequeños y asintomáticos, y no requieren tratamiento, aunque se recomienda el seguimiento mediante pruebas de imagen. Sin embargo, puede estar indicada una evaluación más completa si presentan tabiques, bordes irregulares, calcificaciones o forman agrupaciones quísticas. La **clasificación de Bosniak** de los quistes renales simples y complejos divide las diversas lesiones quísticas en cuatro categorías de riesgo y ayuda a tomar decisiones respecto a la necesidad de extirparlas o no. Un **divertículo calicial** es una evaginación del sistema colector en la región corticomedular renal, localizada generalmente en los fórnices caliciales del polo superior o inferior. Típicamente el infundíbulo entre el divertículo y la pelvis renal es estrecho. En ocasiones se pueden formar cálculos dentro de la lesión que pueden dar lugar a dolor en fosa renal, siendo necesaria la eliminación del divertículo.

Un **quiste multilocular (nefroma quístico multilocular)** es una lesión renal que forma parte de un grupo de enfermedades, junto con el quiste multilocular con tumor de Wilms parcialmente diferenciado, el quiste multilocular con nódulos de tumor de Wilms o el tumor de Wilms quístico. El quiste multilocular se considera benigno y no está relacionado con el riñón displásico multiquístico. Más del 95% aparecen en niños menores de 4 años y la mayoría se descubren al estudiar una masa abdominal o en la fosa lumbar. La lesión debe ser extirpada.

Tabla 552.1	Enfermedades renales quísticas

HEREDITARIAS
Poliquistosis renal autosómica recesiva (infantil)
Poliquistosis renal autosómica dominante (del adulto)
  Complejo enfermedad quística medular-nefronoptisis juvenil
  Nefronoptisis juvenil (autosómica recesiva)
Enfermedad quística medular (autosómica dominante)
Nefrosis congénita (síndrome nefrótico familiar) (autosómico recesivo)
Enfermedad glomeruloquística hipoplásica familiar (autosómica dominante)
Síndromes malformativos múltiples con quistes renales (p. ej., esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau)	

NO HEREDITARIAS Riñón multiquístico (riñón displásico multiquístico) Quiste multilocular benigno (nefroma quístico) Quistes simples Riñón en esponja medular Enfermedad glomeruloquística renal esporádica Enfermedad quística renal adquirida Divertículo calicial (quiste pielogénico)	

De Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, et al: Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a Report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American Academy of Pediatrics, *J Urol* 138[4]:1085-1092, 1987, Tab 2.

ANOMALÍAS DE FORMA Y POSICIÓN

Durante su desarrollo, los riñones normalmente ascienden desde la pelvis hasta su posición normal por debajo de las costillas. El proceso normal de ascenso y rotación del riñón puede ser incompleto y dar lugar a ectopia renal o falta de rotación. El riñón ectópico puede estar en una posición pélvica, ilíaca, torácica o contralateral. Cuando la ectopia es bilateral, en el 90% de los casos existe fusión de ambos riñones. La incidencia aproximada de ectopia renal es de 1 por 900 (fig. 552.4).

Las anomalías de fusión son más frecuentes. Los polos inferiores de los riñones pueden fusionarse en la línea media y dar lugar a un riñón en herradura (fig. 552.5). La porción fusionada se denomina *istmo* y puede tratarse de una zona de parénquima funcionante engrosado o bien de una banda fibrosa delgada. Los riñones en herradura se producen en 1/400-500 nacimientos y se observan en el 7% de los pacientes con síndrome de Turner. El riñón en herradura es una de las muchas alteraciones renales que se producen en el 30% de los pacientes con síndrome de Turner (v. cap. 604). El tumor de Wilms es cuatro veces más frecuente en los niños con riñones en herradura que en la población general. La litiasis y la hidronefrosis, ocasionadas por la obstrucción de la unión pieloureteral, son otras posibles complicaciones tardías. También está aumentada la incidencia de RDMQ que afecta a una o a ambas caras de un riñón en herradura. En la ectopia cruzada con fusión, un riñón cruza hacia el otro lado y ambos parénquimas se fusionan. La función renal suele ser normal. Lo más frecuente es que el riñón izquierdo cruce hacia el otro lado y se fusione con el polo inferior del riñón derecho. No hay

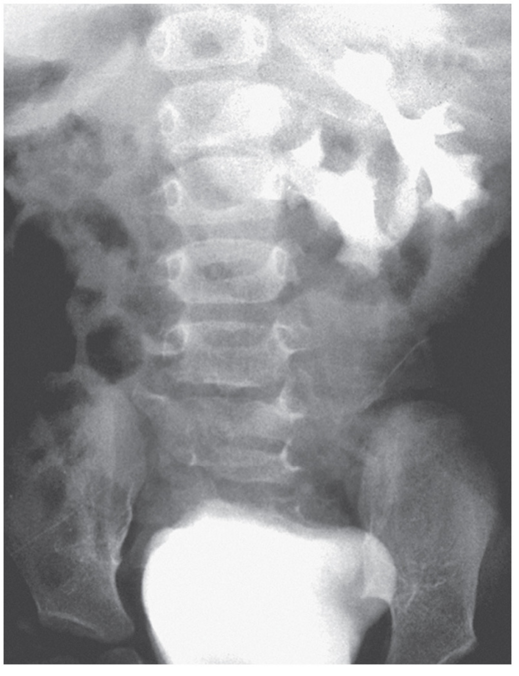

Fig. 552.4 Ectopia renal cruzada. La urografía intravenosa muestra ambos sistemas colectores renales a la izquierda de la columna vertebral. Las anomalías de la segmentación del sacro, que son sutiles en este niño, son una de las anomalías esqueléticas asociadas con la ectopia renal. *(De Slovis T, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, vol 2, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 145-23A, p. 2244.)*

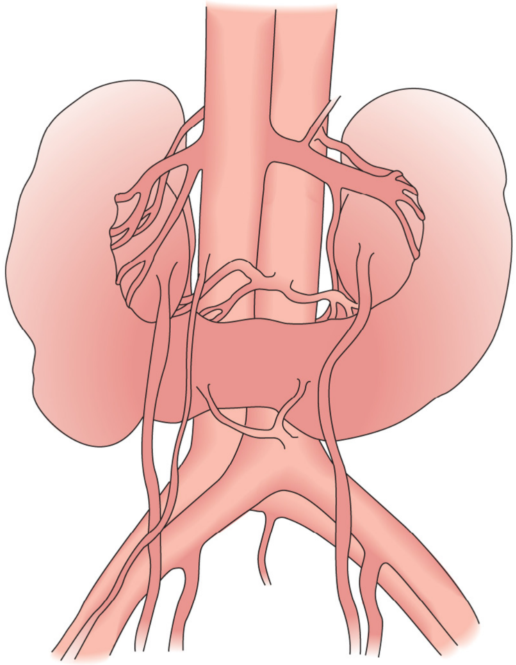

Fig. 552.5 Riñón en herradura.

cambios en la inserción del uréter en la vejiga y las glándulas suprarrenales permanecen en posición normal. Desde el punto de vista clínico, cuando esta anomalía requiere cirugía renal, la irrigación es variable y puede añadir dificultad a la nefrectomía parcial.

HALLAZGOS FÍSICOS ASOCIADOS

Las alteraciones de las vías urinarias altas son más frecuentes en los niños con determinados hallazgos físicos. La incidencia de anomalías renales aumenta si existe una arteria umbilical única o una anomalía de otro órgano (p. ej., cardiopatía congénita). Las alteraciones del pabellón auricular (especialmente si el niño presenta múltiples alteraciones congénitas), el ano imperforado y la escoliosis también se asocian a trastornos renales. A los lactantes con tales hallazgos físicos se les debe practicar una ecografía renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **553**

Infecciones del tracto urinario

Karen E. Jerardi y Elizabeth C. Jackson

PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) afectan a niños de cualquier edad, aunque la prevalencia varía con la edad. Las ITU son más frecuentes en niños menores de un año; la prevalencia de ITU asintomática *afebril* en niños de más de un año es de alrededor del 8%; la prevalencia en lactantes *febriles* es del 7%. Durante el primer año de vida, la relación niño:niña es de 2,8:5,4. Por encima de 1-2 años hay una preponderancia femenina, con una relación niño:niña de 1:10. En los niños varones, la mayoría de las ITU se producen durante el primer año de vida y son mucho más frecuentes en niños no circuncidados, especialmente durante el primer año de vida, donde la prevalencia es del 20% en varones febriles no circuncidados menores de un año. En las niñas, la primera infección suele producirse hacia los 5 años

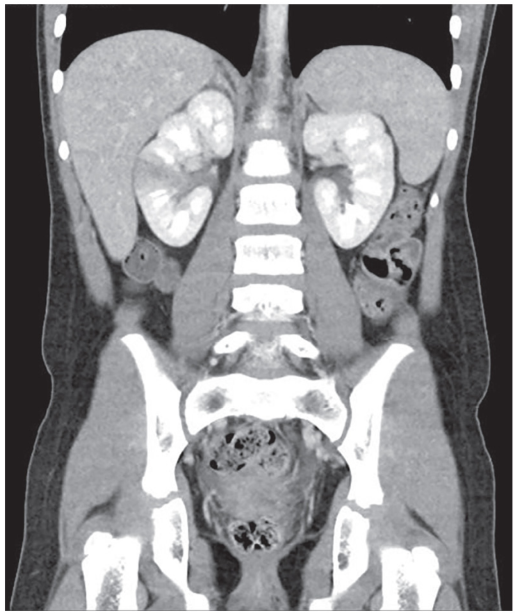

Fig. 553.1 Pielonefritis aguda con un área de hipoperfusión en una TC realiza por dolor abdominal y fiebre en un niño en el cual posteriormente la CUMS no mostró reflujo.

de edad, con una mayor frecuencia durante la lactancia, el aprendizaje del control de esfínteres y el inicio de la actividad sexual.

Las ITU están causadas principalmente por bacterias colónicas. *Escherichia coli* (v. cap. 227) causa el 54-67% de todas la ITU, seguida por *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp., *Enterococcus* y *Pseudomonas* (v. cap. 129). Otras bacterias que causan ITU son *Staphylococcus saprophyticus,* estreptococos del grupo B y, con menor frecuencia, *Staphylococcus aureus, Candida* spp. y *Salmonella* spp.

Las ITU se han considerado como un factor de riesgo en la aparición de una insuficiencia renal o una enfermedad renal terminal, aunque hay quien cuestiona la importancia de las ITU como factor de riesgo aislado, puesto que solo el 2% de los niños con insuficiencia renal tiene antecedentes de ITU. Además, muchos niños reciben antibióticos para cuadros de fiebre sin un diagnóstico específico (p. ej., en el tratamiento de una otitis media dudosa), que dan lugar a infecciones urinarias parcialmente tratadas. Algunos niños con insuficiencia renal terminal diagnosticados de nefropatía por reflujo en realidad presentan una displasia asociada a reflujo más que nefroesclerosis causada por la infección y el reflujo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

Las dos formas básicas de ITU (definidas por los síntomas y un cultivo positivo) son la **pielonefritis y la cistitis.** La pielonefritis focal («nefronía lobar») y el absceso renal son menos frecuentes.

Pielonefritis

La pielonefritis se caracteriza por alguno de los siguientes síntomas o por todos ellos: dolor abdominal, lumbar o costal, fiebre, malestar, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. *La fiebre puede ser la única manifestación; hay que prestar especial atención a la fiebre >39 °C sin otro foco que dure más de 24 horas en los niños varones y más de 48 horas en las niñas.* Los recién nacidos pueden mostrar síntomas inespecíficos, como rechazo parcial del alimento, irritabilidad, ictericia y pérdida de peso. La pielonefritis es la infección bacteriana grave más frecuente en los lactantes menores de 24 meses que presentan fiebre sin un foco claro (v. caps. 202 y 203). Este trastorno se denomina *pielonefritis aguda* (figs. 553.1 y 553.2) cuando hay afectación del parénquima renal, y puede hablarse de *pielitis* en caso contrario. La pielonefritis aguda puede dar lugar a lesiones renales, denominadas *cicatrices pielonefríticas*.

La *nefronía lobar aguda* (nefritis lobar aguda) es una masa localizada del parénquima renal causada por una infección aguda focal sin licuefacción; afecta más a niños mayores. Puede tratarse de un estadio precoz del desarrollo de un absceso renal (fig. 553.3). Las manifestaciones son las mismas que las de la pielonefritis, como fiebre y dolor en la fosa renal. La

epidemiología de los microorganismos causales es también similar a la de la pielonefritis. El *absceso renal* se debe típicamente a la diseminación hematógena de *S. aureus* o puede ser secundario a una infección pielonefrítica debida a uropatógenos habituales. La mayoría de los abscesos son unilaterales y del lado derecho, y pueden afectar a niños de cualquier edad (fig. 553.4). Tanto la nefronía lobar aguda como el absceso renal se asocian a un mayor riesgo de cicatrices renales. El *absceso perirrenal* (v. fig. 533.3) puede ser secundario a una infección contigua al área perirrenal (p. ej., una osteomielitis vertebral o un absceso del psoas) o a una pielonefritis que se extienda a la cápsula renal. Se diferencia del absceso renal en que se extiende a través de la cápsula y no está encapsulado, aunque puede desarrollar tabiques. Al igual que en el absceso renal, los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* y *E. coli.* Un absceso perirrenal puede no estar comunicado con el sistema colector y, por tanto, no se observan alteraciones en el análisis de orina o el urocultivo.

La *pielonefritis xantogranulomatosa* es un tipo poco habitual de infección renal caracterizada por la presencia de inflamación granulomatosa con células gigantes e histiocitos espumosos. Puede manifestarse clínicamente como una masa renal o una infección aguda o crónica. Los cálculos renales, las obstrucciones y la infección por *Proteus* spp. o *E. coli* contribuyen al desarrollo de esta lesión, que normalmente requiere una nefrectomía total o parcial.

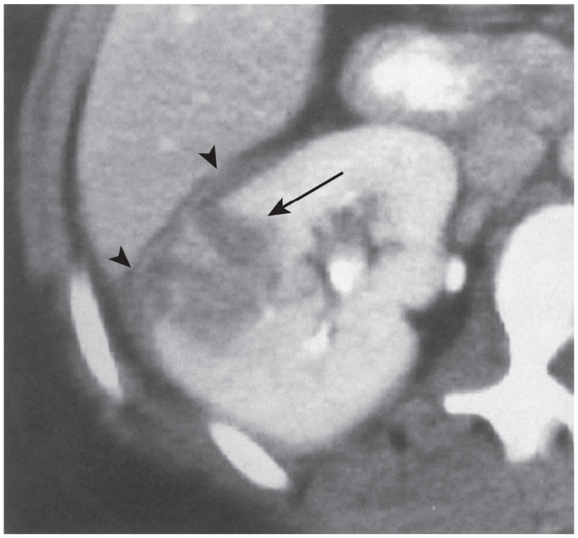

Fig. 553.2 Pielonefritis aguda con formación de una masa focal. El riñón muestra una masa redondeada heterogénea *(flecha)* con bordes mal definidos. Se observan también cambios inflamatorios de la grasa perirrenal adyacente y de la fascia renal *(puntas de flecha). (De Haaga JR, Boll DT [eds]:* CT and MRI of the whole body, *6th ed, Philadelphia 2017, Elsevier; Fig. 54-131, p. 1833.)*

Cistitis

En la cistitis existe una afectación limitada a la vejiga urinaria, y se caracteriza por los siguientes síntomas: disuria, urgencia miccional, polaquiuria, dolor suprapúbico, incontinencia y, eventualmente, mal olor de la orina. La cistitis no causa fiebre alta ni da lugar a lesión renal. El mal olor de la orina no es un signo específico de una ITU.

La *cistitis hemorrágica aguda,* aunque poco habitual en niños, con frecuencia está causada por *E. coli;* también por adenovirus de los tipos 11 y 21. La cistitis por adenovirus es más frecuente en varones, se resuelve espontáneamente y la hematuria cede al cabo de unos 4 días. Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (p. ej., por un trasplante de algún órgano sólido o de médula ósea) presentan un mayor riesgo de cistitis hemorrágica; los adenovirus y poliomavirus (como el virus JC y el virus BK) son causas importantes en sujetos inmunocomprometidos (v. cap. 301). Otros tipos raros de cistitis que pueden confundirse con una infección son la *cistitis eosinofílica* o la *cistitis intersticial.* La cistitis eosinofílica puede manifestarse por hematuria, mientras que la cistitis intersticial puede dar lugar a síntomas miccionales irritativos, pero con urocultivo negativo.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Casi todas las ITU son infecciones ascendentes. Las bacterias proceden de la flora fecal, colonizan el perineo y penetran en la vejiga a través de la uretra. En los niños no circuncidados, las bacterias proceden de la flora existente por debajo del prepucio. En algunos casos, las bacterias causantes de la cistitis ascienden hasta el riñón y causan una pielonefritis. En raras ocasiones, la infección renal puede producirse por diseminación hematógena, como en la endocarditis o en algunos recién nacidos bacteriémicos.

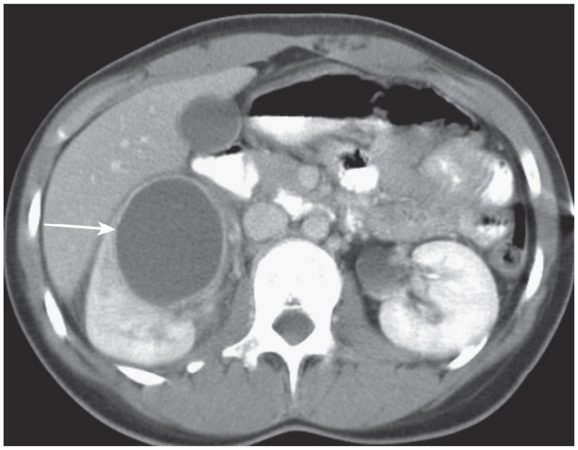

Fig. 553.3 Absceso renal derecho *(flecha)* con pared gruesa y baja densidad (30 UH). Se observa estriación inflamatoria de la grasa perirrenal. *(De Haaga JR, Boll DT [eds]:* CT and MRI of the whole body, *6th ed, Philadelphia, 2017, Elsevier; Fig. 54-133, p. 1834.)*

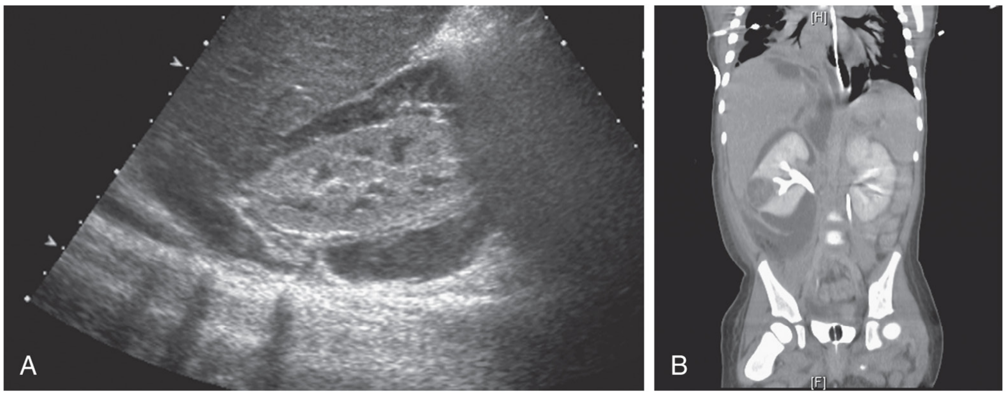

Fig. 553.4 **A,** Ecografía renal de una niña de 19 meses con un absceso perirrenal secundario a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. **B,** La TC muestra un absceso perirrenal extenso e intrarrenal focal. La paciente fue sometida a incisión y drenaje.

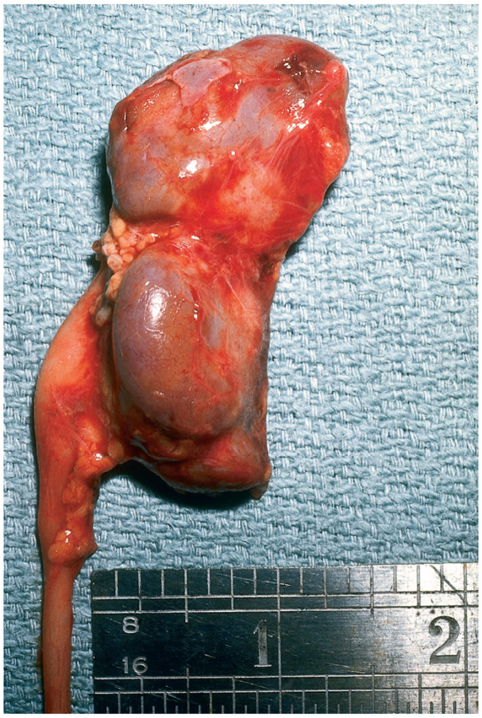

Fig. 553.5 Riñón con cicatrices ocasionadas por pielonefritis recurrente.

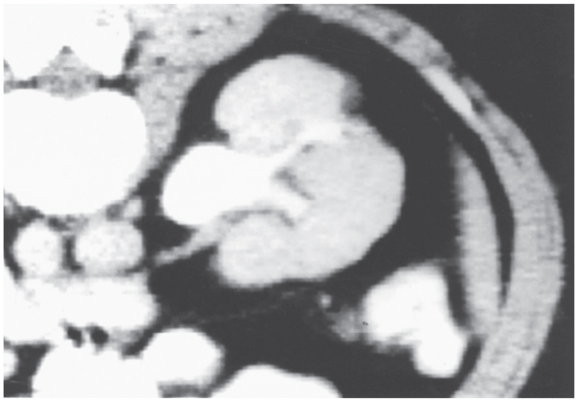

Fig. 553.6 TC que muestra un área de adelgazamiento del parénquima que corresponde a un cáliz subyacente, lo cual es característico de la formación de cicatrices pielonefríticas o de la nefropatía por reflujo.

Tabla 553.1 Factores de riesgo de infección del tracto urinario

Sexo femenino Varón no circuncidado Reflujo vesicoureteral* Aprendizaje del control de esfínteres Disfunción miccional Uropatía obstructiva Instrumentación uretral Fuentes de irritación externa (como ropas apretadas, infestación por oxiuros)	Estreñimiento Bacterias con fimbrias P Anomalías anatómicas (adherencia de labios menores) Vejiga neurógena Actividad sexual Embarazo

*Aumento del riesgo de pielonefritis clínica, no de cistitis.

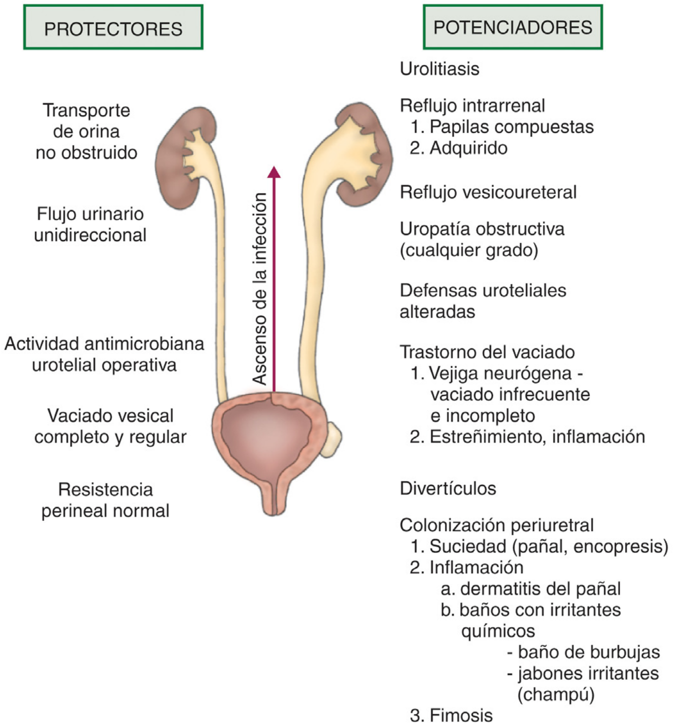

Fig. 553.7 Factores del huésped que protegen al tracto urinario de la infección y alteraciones que potencian el establecimiento de una infección bacteriana invasiva. *(De Holcomb III GW, Murphy JP, Ostlie DJ [eds]:* Ashcraft's pediatric surgery, *6th ed, Philadelphia, 2014, Elsevier; Fig. 55-3, p. 735.)*

Si las bacterias ascienden de la vejiga hacia el riñón, puede producirse una pielonefritis. Normalmente, las papilas renales simples y compuestas presentan un mecanismo antirreflujo que evita que el flujo de la orina vaya desde la pelvis renal hacia los túbulos colectores. Sin embargo, algunas papilas compuestas, que suelen ubicarse en los polos superior e inferior del riñón, permiten el reflujo intrarrenal. Entonces, la orina infectada estimula una respuesta inmunológica e inflamatoria que puede dar lugar a lesión renal y cicatrices (figs. 553.5 y 553.6). Los niños de cualquier edad con una ITU febril pueden presentar una pielonefritis que posteriormente puede dar lugar a la formación de cicatrices renales, pero el riesgo es mayor en los menores de 2 años.

Los factores del huésped que incrementan el riesgo de ITU se relacionan en la tabla 553.1 y en la figura 553.7. El reflujo vesicoureteral se discute en el capítulo 554. Cuando existe reflujo vesicoureteral de grado III, IV o V y se produce una ITU febril, en el 90% de los casos existe evidencia de pielonefritis aguda en la gammagrafía renal o en otros estudios de imagen. En las niñas, las ITU suelen aparecer al iniciarse el aprendizaje del control de esfínteres, como consecuencia de la disfunción vesical/intestinal que se produce a esa edad. El niño trata de retener la orina para mantenerse seco, pero pueden presentarse contracciones vesicales no inhibidas que impulsan la salida de orina. Las consecuencias pueden ser presión alta, flujo de orina turbulento o vaciado vesical incompleto, con lo que aumenta la probabilidad de bacteriuria. La disfunción vesical/intestinal puede aparecer en niños en edad escolar que se niegan a utilizar los cuartos de baño del colegio, generando un estado de retención urinaria. La uropatía obstructiva que da lugar a una hidronefrosis aumenta el riesgo de ITU como consecuencia de la estasis urinaria. En concreto, los pacientes que requieren cateterización estéril intermitente debido a una disfunción vesical neurógena presentan un alto riesgo de ITU, a menudo por microorganismos con más resistencias a los antibióticos. El estreñimiento con impactación fecal puede aumentar el riesgo de ITU, dado que puede provocar disfunción vesical.

La patogenia de las ITU se basa, en parte, en la presencia de pili o fimbrias en la superficie de la bacteria. Existen dos tipos de fimbrias: I y II. Las fimbrias de tipo I se observan en la mayoría de las cepas de *E. coli*. Dado que la D-manosa puede bloquear su adherencia a las células diana, estas fimbrias se califican como *sensibles a la manosa*. No intervienen en la pielonefritis. La manosa no inhibe la adherencia de las fimbrias de tipo II, que son, por tanto, *resistentes a la manosa*. Solo algunas cepas de *E. coli*

Tabla 553.2 Sensibilidad y especificidad de los componentes del análisis de orina, de modo aislado y en combinación

PRUEBA	SENSIBILIDAD (RANGO) %	ESPECIFICIDAD (RANGO) %
Prueba de la esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Prueba de nitrito	53 (15-82)	98 (90-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria o prueba de nitrito positivas	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopia (leucocitos)	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopia (bacterias)	81 (16-99)	83 (11-100)
Prueba de la esterasa leucocitaria, prueba de nitrito o microscopia positiva	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Del Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management: Clinical practice guideline. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*;128:595-610; 2011.

expresan este tipo de fimbrias. El receptor de las fimbrias de tipo II es un glucoesfingolípido presente en las células uroepiteliales y en los hematíes. La fracción oligosacárida Gal 1-4 Gal constituye el receptor específico. Dado que estas fimbrias pueden ser aglutinadas por eritrocitos del grupo sanguíneo P, se denominan fimbrias P. Las bacterias con fimbrias P pueden causar pielonefritis con mayor frecuencia. El 76-94% de las cepas pielonefritogénicas de *E. coli* poseen fimbrias P, en comparación con el 19-23% de las cepas que causan cistitis.

Otros factores del huésped que aumentan el riesgo de ITU son las anomalías anatómicas que impiden una micción normal, como una adherencia de los labios menores. Esta lesión actúa como barrera y provoca micción vaginal. Una vejiga neurógena puede ocasionar ITU si existe un vaciado vesical incompleto y/o una disinergia detrusor-esfínter, o si precisa de sondaje frecuente. En las chicas, la actividad sexual se asocia a ITU, debido a la introducción de bacterias próximas al tracto urinario, lo que puede verse favorecido en parte por la irritación de la uretra y por un vaciado vesical incompleto tras la relación sexual. La incidencia de ITU en lactantes amamantados es menor que en los alimentados artificialmente.

El primer paso de una ITU por *E. coli* es la adhesión de las bacterias al receptor de manosa en las células en paraguas, las células que recubren la vejiga. Estas células que recubren la vejiga pueden llevar a *E. coli* al interior celular, donde las bacterias se replican en un ambiente rico en nutrientes, formando comunidades bacterianas intracelulares (CBI). Dentro de las CBI, algunas *E. coli* no se dividen y se vuelven filamentosas. Parte de la defensa de la vejiga contra la infección es deshacerse de sus células de revestimiento con CBI; sin embargo, algunas CBI se liberan de la célula y repueblan la orina. Las formas filamentosas pueden evadirse del ataque de los leucocitos polimorfonucleares de la orina. Cuando se desprende el revestimiento de la vejiga, *E. coli* puede ser captada por las células de la pared de la vejiga, donde forman depósitos intracelulares inactivos (DICI, por sus siglas en inglés). Los DICI quedan completamente protegidos de los antibióticos y pueden ser una fuente de infecciones recurrentes. Gran parte de la investigación actual está intentando evitar la unión inicial de bacterias a la pared de la vejiga que puede dar lugar a CBI y DICI.

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse una ITU a partir de los síntomas o de los resultados de un análisis de orina, pero *debe realizarse un urocultivo para su confirmación y tratamiento adecuado*. Existen varias formas de obtener una muestra de orina, unas más fiables que otras. En los niños que controlan los esfínteres, una muestra obtenida a mitad de la micción suele ser adecuada; antes de obtener la muestra debe limpiarse el introito. En los varones no circuncidados, el prepucio debe retraerse; si el prepucio no es retráctil, la muestra puede ser poco fiable por estar contaminada con flora de la piel. Según las directrices clínicas de la American Academy of Pediatrics (AAP) para los niños de 2-24 meses, en los niños que no posean un adecuado control de los esfínteres, debe obtenerse mediante sondaje o punción suprapúbica. Como alternativa, puede ser útil la colocación, después de desinfectar la piel de los genitales, de una bolsa de recogida estéril, precintada y adhesiva, especialmente cuando se obtiene un análisis de orina o un cultivo negativo; el valor predictivo negativo del análisis de orina obtenido mediante una «bolsa» es del 99%. Sin embargo, un cultivo positivo puede deberse a contaminación a partir de la piel, sobre todo en niñas y en niños no circuncidados. Si está previsto iniciar el tratamiento inmediatamente después de obtener el cultivo, la muestra no debe obtenerse mediante bolsa de orina debido a la alta tasa de contaminación, a menudo por microorganismos mixtos. Por lo general, en estos casos no suele ser necesaria la realización de una punción suprapúbica.

Los **nitritos** y la **esterasa leucocitaria** por lo general son positivos en la orina infectada. Las bacterias generalmente necesitan 4 horas para metabolizar los nitratos a nitritos. Es posible que no se detecten nitritos en casos de ITU cuando el microorganismo no convierte los nitratos en nitritos (sobre todo el enterococo) o si el niño presenta una elevada frecuencia miccional, con lo que no hay tiempo suficiente para la conversión a nitritos (tabla 553.2). En lactantes febriles de menos de 60 días la presencia de piuria, nitritos o esterasa leucocitaria presentan una elevada sensibilidad y especificidad para ITU.

La **hematuria microscópica** es común en la cistitis aguda, pero la microhematuria por sí sola no debe sugerir infección del tracto urinario. Los cilindros de leucocitos en el sedimento urinario apuntan a una infección con afectación renal, pero en la práctica raramente están presentes. Si el niño se encuentra asintomático y el resultado del análisis de orina es normal, es poco probable que exista una infección urinaria. Sin embargo, si el niño presenta algún síntoma, una ITU es posible, incluso cuando el resultado de un análisis de orina sea negativo, y debe realizarse un urocultivo.

La **piuria** (leucocitos en la orina) es indicativa de infección, pero puede haber infección sin piuria; por tanto, este hallazgo sirve más como confirmación que como diagnóstico (v. tabla 553.2). Un recuento en el análisis de orina por encima de 3-6 leucocitos/campo de gran aumento indica infección con un índice de probabilidad de 10 en un niño sintomático. Por el contrario, puede existir piuria sin ITU. La bacteriuria asintomática también puede presentar piuria.

La **piuria estéril** (leucocitos positivos, cultivo negativo) aparece en ITU bacterianas parcialmente tratadas, infecciones virales, litiasis renal, tuberculosis renal, abscesos renales, ITU en presencia de obstrucción urinaria, uretritis por enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 146), inflamación cercana al uréter o la vejiga (apendicitis, enfermedad de Crohn), enfermedad de Kawasaki (cap. 471.1), esquistosomiasis, neoplasias, rechazo del trasplante renal o nefritis intersticial (eosinófilos). Es importante el sembrado rápido de la muestra de orina, puesto que, si se mantiene a temperatura ambiente durante más de 60 minutos, el sobrecrecimiento de unos pocos gérmenes contaminantes puede indicar una ITU sin que la orina esté infectada. Un método fiable de conservación de la muestra de orina hasta su cultivo es mantenerla refrigerada.

Se considera que existe una ITU si el cultivo muestra más de 50.000 unidades formadoras de colonias/ml de un mismo germen (muestra de punción suprapúbica o sondaje) y el análisis de orina muestra piuria o bacteriuria y el niño tiene síntomas. En una muestra tomada con bolsa de orina, si el análisis de orina es patológico y el paciente tiene síntomas debe obtenerse una muestra para cultivo mediante sondaje.

En las infecciones renales agudas se observan en el hemograma leucocitosis y neutrofilia, y es frecuente la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la procalcitonina y la proteína C reactiva. Sin embargo, todos estos hallazgos son marcadores inespecíficos de inflamación y su elevación no significa que el niño tenga una pielonefritis aguda. En la pielonefritis se ha descrito la presencia de bacteriemia en el 3-20% de los pacientes, y es más frecuente en lactantes de menos de 90 días (con frecuencia decreciente conforme aumenta la edad durante los primeros 90 días) y en cualquier niño con uropatía obstructiva. En estos grupos de alto riesgo, sobre todo si el paciente presenta aspecto de gravedad en la presentación, deben realizarse hemocultivos antes de iniciar la antibioterapia, si es posible.

En la población pediátrica de 2-24 meses, los factores de riesgo en las niñas son raza blanca, edad inferior a 12 meses, fiebre >39 °C, fiebre de duración superior a 2 días y ausencia de otra fuente de infección. Entre los factores de riesgo en los niños se encuentran el no ser de raza negra,

la fiebre >39 °C, fiebre de duración superior a 24 horas y ausencia de otra fuente de infección. La ausencia de respuesta tras 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado, el flujo urinario escaso, la presencia de una masa suprapúbica o en el costado, la presencia de patógenos distintos a *E. coli,* la urosepsis y la elevación de la concentración de creatinina son características atípicas.

PRUEBAS DE IMAGEN

No son necesarias pruebas de imagen para establecer el diagnóstico clínico de ITU o de pielonefritis. Puede considerarse su realización si existe sospecha de nefronía lobar o absceso renal. Para ello, la ecografía es la prueba de primera línea, que probablemente mostrará un riñón agrandado con una posible masa en caso de nefronía lobar aguda o absceso renal. La TC es más sensible y específica para la nefronía lobar y mostrará, por lo general, un área en forma de cuña de menor densidad tras la administración de contraste. Se cree que el uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen en casos de posible pielonefritis está contribuyendo al aumento de diagnósticos de nefronía lobar aguda.

TRATAMIENTO

La **cistitis aguda** debe ser tratada con prontitud para evitar una posible progresión a pielonefritis. Si los síntomas son graves, debe obtenerse una muestra de orina para su cultivo e iniciarse el tratamiento de inmediato. Si los síntomas son leves o el diagnóstico incierto, el tratamiento puede posponerse hasta conocer los resultados del cultivo, que debe repetirse si estos son dudosos. Cuando se inicia el tratamiento antes de tener los resultados del cultivo y el antibiograma, un ciclo de 3 a 5 días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (6-12 mg TMP/kg/día divididos en dos dosis) resulta eficaz contra numerosas cepas de *E. coli*. La nitrofurantoína (5-7 mg/kg/24 h repartida en 3-4 dosis) es también eficaz y tiene la ventaja de ser activa contra gérmenes de los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter*. La amoxicilina (50 mg/kg/24 h divididos en dos dosis) también podría ser eficaz como tratamiento inicial, pero las tasas de resistencia bacteriana son elevadas.

En las **ITU febriles agudas** resulta difícil diferenciar entre los síntomas clínicos de ITU y de pielonefritis. Por ello, es razonable considerar que cuando existen síntomas sistémicos es probable que la infección haya progresado a los riñones y que el paciente deba ser tratado como una pielonefritis. En la pielonefritis es preferible un ciclo de 7-14 días de antibióticos de amplio espectro que puedan alcanzar unas concentraciones tisulares adecuadas: las vías oral y parenteral son igualmente eficaces. Los niños deshidratados, que presenten vómitos, que no puedan tomar líquidos, que sean menores de 1 mes, que sufran infecciones complicadas o en los que exista la posibilidad de una urosepsis, deben ser ingresados en un hospital para su rehidratación y tratamiento antibiótico intravenoso (i.v.). Hay que tener en cuenta los patrones locales de resistencia a antimicrobianos al escoger el tratamiento antibiótico empírico. En niños hospitalizados, el tratamiento parenteral con ceftriaxona (50-75 mg/kg/24 h, sin superar los 2 g) o cefepima (100 mg/kg/24 h cada 12 h) o cefotaxima (100-150 mg/kg/24 h divididos en 3-4 dosis) (si se dispone de ella), es una elección razonable hasta disponer de los resultados del cultivo y determinar si se puede emplear un antibiótico de menor espectro. Si en cultivos previos habían crecido microorganismos resistentes o atípicos puede ser razonable escoger otros antibióticos caso por caso.

Las cefalosporinas orales de tercera generación, como la cefixima, son tan eficaces como la ceftriaxona parenteral contra diferentes gérmenes gramnegativos distintos de *P. aeruginosa*. Algunos autores las consideran como tratamiento oral ambulatorio de elección. Puede considerarse también el uso de cefalexina, dada la creciente resistencia de los microorganismos gramnegativos a la amoxicilina. La nitrofurantoína no debe emplearse de forma rutinaria en niños con una ITU febril puesto que no alcanza unas concentraciones tisulares renales suficientes. El ciprofloxacino, una fluoroquinolona oral, es un fármaco alternativo contra gérmenes resistentes, especialmente *P. aeruginosa,* en pacientes mayores de 17 años, sin embargo, hay datos que indican que deben sopesarse los posibles efectos secundarios de las fluoroquinolonas frente a los beneficios de estos antibióticos. También se ha utilizado en niños más pequeños con ITU por *P. aeruginosa*. El levofloxacino es una quinolona alternativa con un perfil de seguridad positivo en los niños. Sin embargo, se debe tener cuidado con el empleo clínico de las fluoroquinolonas en niños, dada la posibilidad de que puedan lesionar el cartílago. En algunos niños con una ITU febril, la inyección intramuscular de una dosis inicial de ceftriaxona, seguida de un tratamiento oral con una cefalosporina de tercera generación, es eficaz. Esto podría ser especialmente útil en niños con vómitos o para dar tiempo a los familiares a obtener la medicación oral. No es necesario realizar de forma rutinaria un nuevo urocultivo tras finalizar el tratamiento de una ITU. Los urocultivos suelen ser negativos una vez transcurridas 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico y, por tanto, los cultivos realizados durante el tratamiento son casi invariablemente negativos.

Nefronía lobar aguda. Absceso renal y absceso perinéfrico

La nefronía lobar aguda se trata con los mismos antibióticos que la pielonefritis. Se recomienda mantener el tratamiento durante 14-21 días; un estudio halló más fracasos terapéuticos en el grupo con tratamiento de menor duración. Los niños con un absceso renal o perirrenal o con infección de un tracto urinario obstruido pueden requerir drenaje quirúrgico o percutáneo además de la antibioterapia y otras medidas de apoyo (v. fig. 553.4). Por lo general se intenta el drenaje percutáneo antes que una intervención quirúrgica. Se ha recomendado el drenaje percutáneo inmediato cuando el absceso sea mayor de 3-5 cm; sin embargo, algunos pacientes han sido tratados con éxito solo con antibióticos i.v. En niños en situación estable puede plantearse un ensayo con antibióticos i.v. durante 48 horas antes del drenaje quirúrgico. Los abscesos pequeños, menores de 3 cm, pueden tratarse desde el principio solo con antibióticos. Hay pocos estudios sobre antibioterapia oral en abscesos renales. Tradicionalmente, los pacientes recibían antibióticos i.v. durante 10-14 días, seguido de 2-4 semanas de antibioterapia oral dirigida frente al microorganismo causante conocido (o frente a *E. coli* y *S. aureus* si no se conocía el microorganismo). El uso cada vez mayor de antibióticos orales en otras infecciones graves (p.ej. la osteomielitis) indica que probablemente sea adecuada la transición más rápida a tratamiento oral en el absceso renal. Se ha descrito la pérdida del riñón en el 10-20% de los casos de absceso renal. Los abscesos perirrenales pueden tratarse solo con antibióticos i.v. o mediante drenaje percutáneo si son extensos y alteran la función renal. La identificación del microorganismo causal puede ser una ventaja adicional del drenaje percutáneo de los abscesos perirrenales, dado que la infección puede mantenerse aislada del sistema colector por su localización.

Otras posibles opciones terapéuticas y preventivas

Existe interés por el tratamiento probiótico, que reemplaza la flora urogenital, así como por el zumo de arándanos para prevenir las ITU. Se están empezando a realizar estudios en EE.UU con una *E. coli* no uropatógena denominada Nissle 1917, ya disponible en Europa. Estas bacterias podrían inhibir el crecimiento de otras bacterias. El zumo de arándanos podría prevenir la adhesión bacteriana y la formación de biopelículas, algo que se ha atribuido a las proantocianidinas (PAC). Por el momento no hay suficientes pruebas que justifiquen el uso de estos tratamientos para reducir las ITU.

Las principales consecuencias de la lesión renal crónica causada por la pielonefritis son la hipertensión arterial y la insuficiencia renal; cuando se detectan deben ser tratadas adecuadamente (v. caps. 472 y 550). Incluso en ausencia de lesión renal crónica, las infecciones tienen consecuencias como pérdida de jornadas escolares y laborales, síntomas molestos y exposición a antibióticos que pueden modificar el microbioma sano.

ESTUDIOS DE IMAGEN EN NIÑOS CON ITU FEBRIL

El objetivo de los estudios de imagen en niños con una ITU es identificar las anomalías anatómicas que predisponen a la infección, determinar si existe afectación renal activa y evaluar si la función renal es normal o se encuentra alterada.

Existen dos abordajes *históricos* para los estudios de imagen, el tradicional «de abajo hacia arriba» y el «de arriba hacia abajo».

1. El método «de abajo hacia arriba» consistía en una ecografía renal más una cistouretrografía miccional; este abordaje identifica alteraciones del tracto urinario superior e inferior, como reflujo vesicoureteral, disfunción vesical-intestinal y alteraciones vesicales, como el divertículo paraureteral.
2. El abordaje «de arriba abajo» intentó reducir el número de exploraciones mediante CUMS. Comienza con una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para identificar áreas de afectación pielonefrítica aguda, denominada **pielonefritis aguda** (fig. 553.8). La gammagrafía con DMSA en los niños más pequeños por lo general requiere sedación. En la exploración con DMSA, las áreas involucradas del riñón son hipocaptantes y el riñón se encuentra agrandado. Aproximadamente el 50% de los niños con una ITU febril presentan una gammagrafía con DMSA

positiva; la proporción de pielonefritis aguda es del 80-90% en los casos con dilatación por reflujo (grados III, IV, V). Aproximadamente en el 50% de los niños con una gammagrafía positiva se forman cicatrices renales en las áreas de pielonefritis aguda. Si la gammagrafía con DMSA es positiva se ha de llevar a cabo una CUMS (fig. 553.9), porque el 90% de los niños con reflujo presenta una gammagrafía positiva con DMSA. Si se detecta reflujo, el tratamiento se basará en la percepción del riesgo a largo plazo de dicho reflujo para el niño (v. cap. 554).

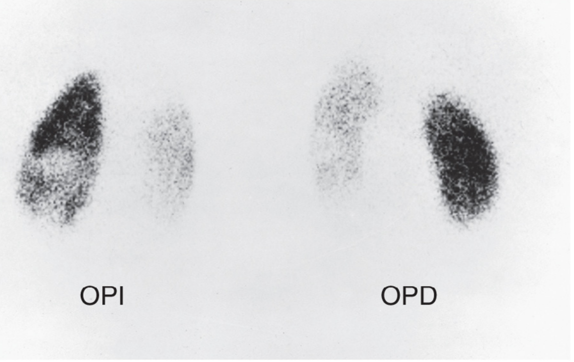

Fig. 553.8 Gammagrafía renal con DMSA en la que se observan áreas bilaterales de hipocaptación indicativas de pielonefritis aguda y cicatrices renales. OPI, proyección oblicua posterior izquierda; OPD, oblicua posterior derecha.

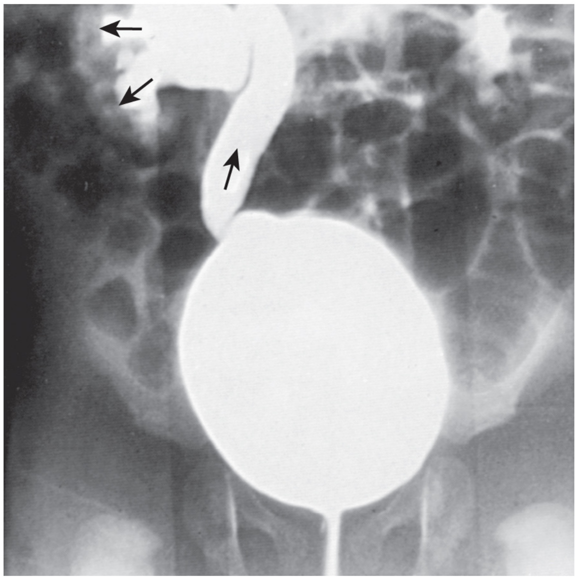

Fig. 553.9 Reflujo intrarrenal. Cistouretrografía miccional en un lactante varón con antecedentes de infección del tracto urinario. Obsérvese el reflujo vesicoureteral derecho con dilatación ureteral, con opacificación del parénquima renal indicativa de reflujo intrarrenal.

El protocolo de la AAP recomienda una ecografía inicial de los riñones, los uréteres y la vejiga en niños de 2 a 24 meses con un primer episodio de ITU. La CUMS está indicada solo si la ecografía muestra hidronefrosis, cicatrices u otros hallazgos sugestivos de reflujo o uropatía obstructiva, o si el paciente presenta otros hallazgos atípicos. Además, recomiendan CUMS si el niño tiene una ITU febril recurrente (tabla 553.3). Esta recomendación que restringe el uso de la CUMS da gran importancia a la educación de los padres para que consulten de nuevo en caso de nuevos episodios de fiebre, de modo que el niño pueda ser evaluado rápidamente si presenta ITU febril recurrente. La tasa de cicatrización renal aumenta entre el segundo y el tercer día de fiebre; por ello son muy importantes la evaluación rápida y el tratamiento adecuado de las ITU recurrentes. El riesgo de cicatrización también aumenta con el número de episodios de pielonefritis y con el grado de reflujo.

Las pautas de la AAP solo abordan las infecciones febriles en niños de 2 a 24 meses de edad. Fuera de este rango de edades las decisiones, siempre que sea posible, deberían ser tomadas de forma compartida con los padres o tutores y el niño, dada la incomodidad causada por la realización de pruebas de imagen, la existencia de otras causas de infección en niños mayores de 2 años y la ausencia de pautas terapéuticas claras para el tratamiento del reflujo con esta edad.

En los niños con antecedentes de cistitis (disuria, tenesmo, polaquiuria, dolor suprapúbico), las pruebas de diagnóstico por imagen suelen ser innecesarias, pero es importante valorar y tratar la disfunción vesical e intestinal. Esta evaluación se recomienda también en caso de infecciones recurrentes del tracto urinario superior.

La recomendación de la AAP ha resultado en una disminución importante en el número de CUMS practicadas. Sin embargo, la comunidad urológica pediátrica ha criticado ampliamente esta recomendación, y se necesitan estudios prospectivos antes de determinar si debe adoptarse. Algo que preocupa es que muchos médicos de atención primaria puedan adoptar de modo general estas recomendaciones para *todos* los niños, cuando fueron dirigidas a niños de *2 a 24 meses*. Además, existe la preocupación de que la premisa sobre la cual se hicieron las recomendaciones de la AAP fue que la profilaxis no reducía la frecuencia de las ITU; sin embargo, la Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) mostró una reducción significativa de ITU febriles en los niños con profilaxis por reflujo. No obstante, dado que las tasas de cicatrización renal no se modificaron en los que recibieron profilaxis, la AAP reafirmó estas recomendaciones en 2016.

De modo similar, en 2007 se publicaron las directrices del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido) sobre el diagnóstico y manejo de las ITU (tabla 553.4). Estas recomendaciones agrupan a los niños en 3 conjuntos: <6 meses, entre 6 meses y 3 años y >3 años. Se recomienda una ecografía inicial en niños menores de 6 meses y una CUMS solo en niños menores de 6 meses sin características atípicas (que no sea *E. coli,* antecedentes familiares relevantes), ITU recurrente o alteraciones en la ecografía. En niños de 6 meses a 3 años se recomiendan una ecografía y una CUMS en pacientes con características atípicas o con ITU recurrente. No se recomienda ninguna prueba de diagnóstico por la imagen en los primeros episodios de ITU típica en este grupo de edad. Estas recomendaciones son muy controvertidas debido a que la metodología no se basa en pruebas sino en la opinión de expertos. Además, no se ha evaluado retrospectiva o prospectivamente el potencial de este enfoque para

Tabla 553.3 Recomendaciones sobre directrices para la evaluación diagnóstica de lactantes con infección febril del tracto urinario

DIRECTRIZ	ECOGRAFÍA	CUMS	GAMMAGRAFÍA TARDÍA CON DMSA
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*	(V. tabla 553.4)		
American Academy of Pediatrics	Sí	Si ecografía anormal o recurrencia febril	No
Italian Society for Paediatric Nephrology (ISPN)	Sí	Si ecografía anormal o si existen factores de riesgo†	Si RVU o ecografía anormal

*Dilatación del tracto urinario superior en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a *E. coli* o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral.

†Alteraciones ecográficas prenatales del tracto urinario fetal, antecedentes familiares de reflujo, septicemia, insuficiencia renal, varones menores de 6 meses, probabilidad de que la familia sea incumplidora, vaciado vesical incompleto, ausencia de respuesta clínica al tratamiento antibiótico apropiado en 72 horas o infección por microorganismos distintos a *E. coli*.

CUMS, cistouretrografía miccional; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; RVU, reflujo vesicoureteral.

Tabla 553.4 Programa de estudios de imagen recomendados en niños con infección del tracto urinario

EDAD DEL NIÑO Y PRUEBAS	TIPO DE INFECCIÓN: RESPONDE BIEN AL TRATAMIENTO EN 48 h	INFECCIÓN ATÍPICA	INFECCIÓN RECURRENTE
NIÑOS MENORES DE 6 MESES			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	Sí
Ecografía a las 6 semanas de la infección	Sí	No	No
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	Considérela si la ecografía es anormal	Sí	Sí
NIÑOS DE 6 MESES A 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No de rutina, considérelos si existe dilatación en la ecografía, flujo urinario escaso, infección por microorganismos distintos a *E. coli* o antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral	
NIÑOS MAYORES DE 3 AÑOS			
Ecografía durante la infección aguda	No	Sí	No
Ecografía a las 6 semanas de la infección	No	No	Sí
Gammagrafía con DMSA 4-6 meses después de la infección aguda	No	Sí	Sí
Cistogramas miccionales	No	No	No

DMSA, ácido dimercaptosuccínico.

Adaptada del National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management. NICE clinical guidelines, no. 54. London, 2007, RCOG Press, Tables 6-13, 6-14, and 6-1.

identificar uropatologías significativas. Existen datos de que un número significativo de niños con uropatología no se habrían diagnosticado con estas directrices.

PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

En un niño con ITU recurrente es conveniente identificar los factores predisponentes. La disfunción intestinal y vesical es un factor contribuyente muy importante a la recurrencia de las ITU y una de las principales razones del aumento de ITU en la época del aprendizaje del control de esfínteres. Algunos niños con ITU pueden sufrir también estreñimiento (v. cap. 358.1). La modificación conductual con tratamiento del estreñimiento del modo descrito en el capítulo 558 suele ser eficaz. La primera ITU proporciona al pediatra una oportunidad para investigar sobre la presencia de estreñimiento. Los criterios de Roma III para el estreñimiento definen el estreñimiento según cada grupo de edad pediátrica.

La **disfunción vesical,** puesta de manifiesto por urgencia, escapes de orina y, sobre todo, la «reverencia de Vincent» (la niña se acuclilla sobre sus talones en respuesta a una contracción vesical no inhibida) puede predisponer a la ITU.

En niños que ya van solos al baño, la anamnesis minuciosa y los estudios urodinámicos con medición de volúmenes residuales posmiccionales pueden ser útiles para identificar niños con disfunción vesical que pueda favorecer las ITU. La contracción del suelo pélvico durante la micción a veces puede observarse en una CUMS como una uretra en peonza (fig. 553.10). La ecografía puede documentar orina residual y a veces una pared vesical engrosada. La urodinámica puede mostrar un chorro intermitente con aumento de actividad de los músculos del suelo pélvico.

El estudio RIUVR fue un ensayo aleatorizado de profilaxis con TMP-SMX en pacientes con antecedentes de ITU y diagnosticados de RVU. Aunque la tasa de recurrencia de las ITU disminuyó a la mitad, de un 30% en el grupo que no recibió profilaxis al 15% en los que sí la recibieron, las tasas de cicatrización renal fueron iguales en ambos grupos. Además, la tasa de ITU por microorganismos resistentes aumentó en el grupo que recibió profilaxis. En resumen, aunque el empleo de profilaxis puede reducir las tasas de recurrencia, el aumento de la resistencia antibiótica, la necesidad de una medicación diaria en los niños y la ausencia de cambios respecto a cicatrización renal impiden dar recomendaciones firmes sobre la profilaxis. La AAP no recomienda el uso rutinario de profilaxis antibiótica en niños con un primer episodio de pielonefritis con un tracto urinario anatómicamente normal. Los trastornos urológicos que pueden provocar ITU recurrentes

Fig. 553.10 Esta CUMS muestra contracción del suelo pélvico y del esfínter externo durante el vaciado, que provocan dilatación de la uretra posterior y reflujo bilateral.

y que se podrían beneficiar de la profilaxis antibiótica a largo plazo son la vejiga neurógena, la estasis y la obstrucción del tracto urinario, el RVU grave (v. cap. 554) y los cálculos urinarios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 554

Reflujo vesicoureteral

Jack S. Elder

El **reflujo vesicoureteral (RVU)** se define como el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hasta el uréter y el riñón. El uréter se une normalmente a la vejiga en dirección oblicua entre la mucosa vesical y el músculo detrusor, creando un mecanismo valvular que evita el RVU (fig. 554.1). El RVU se produce cuando el túnel submucoso entre la mucosa y el músculo detrusor es corto o no existe. El RVU suele ser congénito, aparece a menudo con carácter familiar y afecta al 1-2% de los niños. El RVU se encuentra presente en alrededor del 30% de las mujeres que han sufrido una infección del tracto urinario y en el 5-15% de los lactantes con hidronefrosis prenatal.

El RVU predispone a la infección del riñón (pielonefritis) al facilitar el transporte de bacterias desde la vejiga hasta las vías urinarias altas (v. cap. 553). La reacción inflamatoria provocada por una pielonefritis puede dar lugar a lesiones renales o a la formación de cicatrices, lo que también se denomina **lesión renal relacionada con reflujo** o **nefropatía por reflujo.** Entre los niños con ***infección del tracto urinario*** **(ITU)** febril, aquéllos con RVU son tres veces más propensos a desarrollar daño renal que los niños sin RVU. La extensa formación de cicatrices altera la función renal y puede dar lugar a hipertensión mediada por renina (v. cap. 472), insuficiencia renal o nefropatía terminal (v. cap. 550), alteración del crecimiento y morbilidad durante el embarazo. Las cicatrices relacionadas con el reflujo pueden encontrarse presentes al nacimiento o producirse en ausencia de infección si existe una descoordinación vesicoesfinteriana significativa durante el vaciado.

En el pasado se estimó que la nefropatía por reflujo causaba el 15-20% de los casos de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes. Gracias a la mayor atención prestada al tratamiento de las ITU y a una mejor comprensión del RVU, la enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía por reflujo es poco frecuente. La nefropatía por reflujo sigue siendo una causa frecuente de hipertensión en niños. El RVU en ausencia de infección o de elevación de la presión vesical (p. ej., vejiga neurógena o válvulas uretrales posteriores) raramente produce lesión renal.

CLASIFICACIÓN

La gravedad del RVU se valora en un grado de I a V según la International Reflux Study (IRS) Classification, que se basa en el aspecto de las vías urinarias en la cistouretrografía miccional (CUMS) (figs. 554.2 y 554.3). Cuanto mayor es el grado de RVU, mayor es la probabilidad de lesión renal. La gravedad del RVU es una indicación indirecta del grado de alteración de la unión vesicoureteral.

El RVU puede ser primario o secundario (tabla 554.1). La disfunción vesical-intestinal puede empeorar el RVU preexistente si existe una unión vesicoureteral con insuficiencia parcial. En los casos más graves, el RVU hacia las vías urinarias altas es tan intenso que se produce una hiperdistensión vesical. Esta alteración, denominada **síndrome megauréter-megavejiga,** se produce principalmente en varones y puede ser unilateral o bilateral

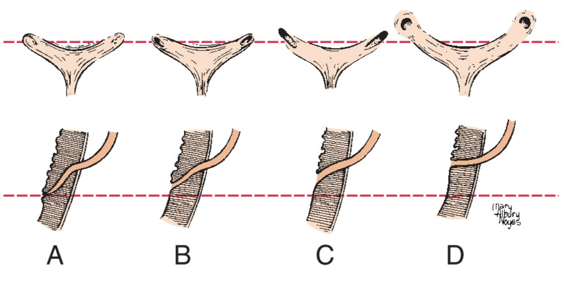

Fig. 554.1 Configuración normal y anómala de los orificios ureterales. De *izquierda* a *derecha* se observa un desplazamiento lateral progresivo de los orificios ureterales y un acortamiento de los túneles intramurales. *Arriba*, Aspecto endoscópico. *Abajo*, Visión sagital del uréter intramural.

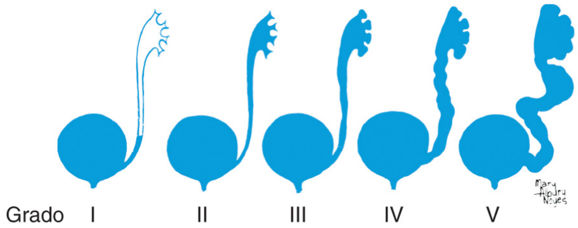

Fig. 554.2 Valoración del grado de reflujo vesicoureteral. Grado I: RVU en un uréter no dilatado. Grado II: RVU en el sistema colector superior, sin dilatación. Grado III: RVU en un uréter dilatado y/o embotamiento de los fórnices caliciales. Grado IV: reflujo en un uréter muy dilatado. Grado V: RVU intenso, con gran dilatación y tortuosidad ureterales y pérdida del perfil papilar.

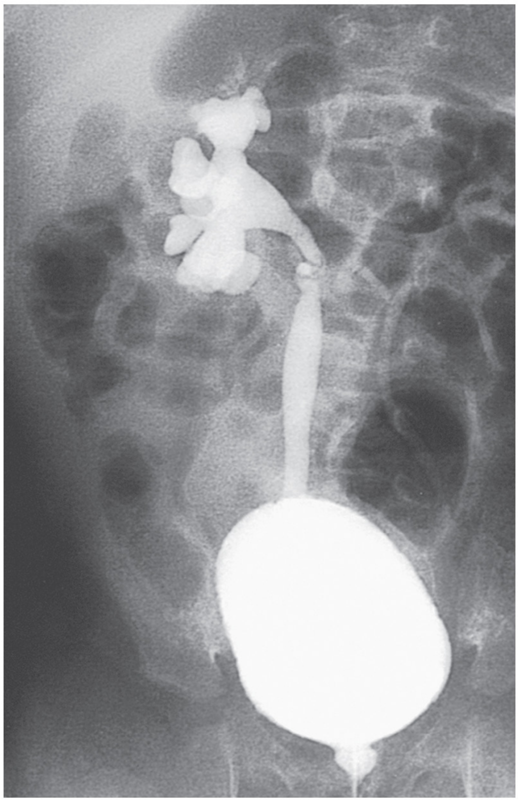

Fig. 554.3 Cistouretrografía miccional que muestra un reflujo vesicoureteral derecho de grado IV.

Tabla 554.1 Clasificación del reflujo vesicoureteral

TIPO	CAUSA
Primario	Insuficiencia congénita del mecanismo valvular de la unión vesicoureteral
Primario asociado a otras malformaciones de la unión vesicoureteral	Duplicación ureteral Ureterocele con duplicación Ectopia ureteral Divertículos paraureterales
Secundario al aumento de la presión intravesical	Vejiga neurógena Disfunción vesical no neurógena Obstrucción de la salida de la vejiga
Secundario a procesos inflamatorios	Cistitis bacteriana grave Cuerpos extraños Cálculos vesicales Cistitis clínica
Secundario a procedimientos quirúrgicos que afectan a la unión vesicoureteral	Cirugía

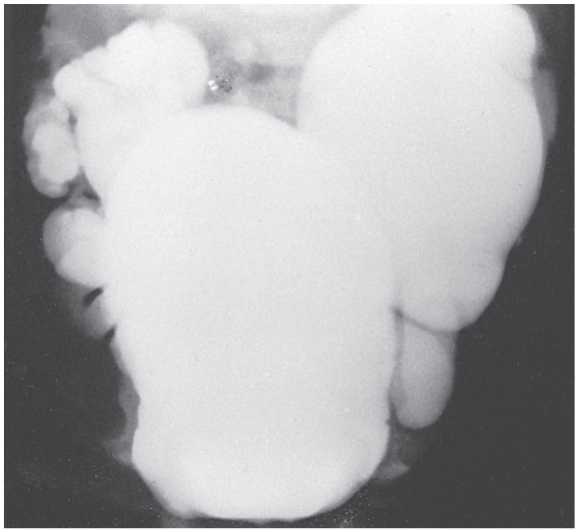

Fig. 554.4 Cistouretrografía miccional en un recién nacido varón con síndrome megauréter-megavejiga. Obsérvese la intensa dilatación ureteral debida al reflujo vesicoureteral de alto grado. Hay una importante distensión vesical. No existía obstrucción uretral ni disfunción neurógena.

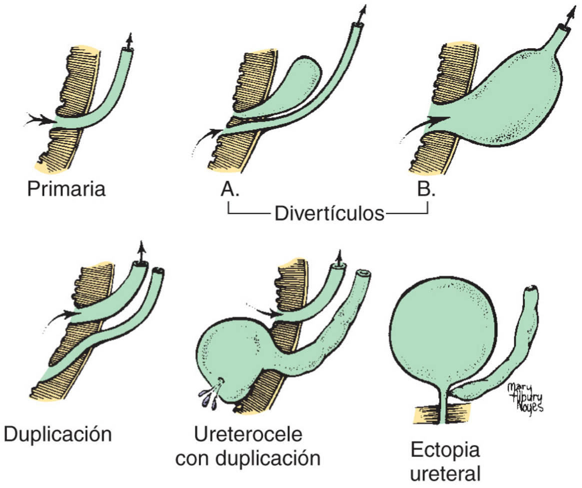

Fig. 554.5 Diferentes alteraciones anatómicas de la unión vesicoureteral que se acompañan de reflujo vesicoureteral.

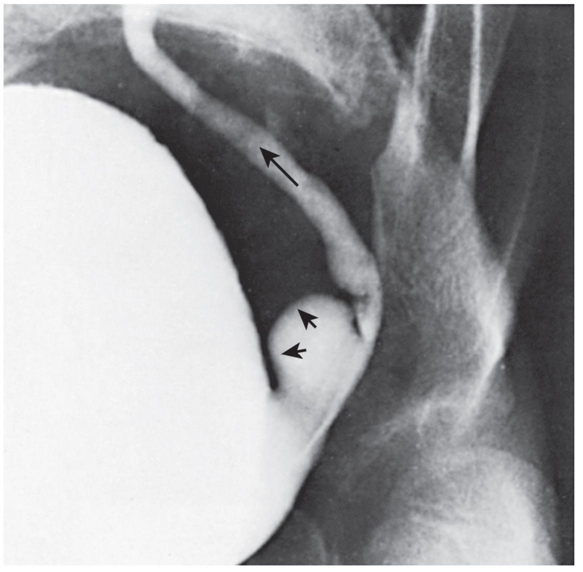

Fig. 554.6 RVU y divertículo vesical. La cistouretrografía miccional muestra un reflujo vesicoureteral izquierdo y un divertículo paraureteral.

(fig. 554.4). En estos casos, la reimplantación de los uréteres en la vejiga para corregir el RVU resuelve el problema.

Se cree que el RVU (idiopático) es un rasgo hereditario con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Aproximadamente, el 35% de los hermanos de niños con RVU también lo tiene, y se observa en casi la mitad de los hermanos recién nacidos. La probabilidad de que uno de los hermanos presente RVU es independiente del grado de RVU o del sexo del niño índice. Aproximadamente, el 12% de los hermanos asintomáticos con RVU presenta indicios de cicatrices renales. Por otra parte, en las mujeres con antecedentes de RVU, el 50% de su descendencia también lo presenta. El Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel de la American Urological Association recomienda realizar una CUMS o una cistografía isotópica a los hermanos de pacientes con RVU si existe evidencia de alteraciones renales corticales o asimetría renal en la ecografía, o si el hermano tiene antecedentes de ITU. De lo contrario, el cribado es opcional. Se puede sospechar RVU cuando en la ecografía prenatal se observe hidronefrosis o ureterohidronefrosis. El RVU primario es poco frecuente en afroamericanos.

Aproximadamente, 1 de cada 125 niños presenta una **duplicación** de las vías urinarias altas, con la presencia de dos uréteres en lugar de uno. La duplicación puede ser parcial o completa. En la duplicación parcial, los uréteres se unen por encima de la vejiga y existe un orificio ureteral único. En la duplicación completa, la unión del uréter del polo inferior a la vejiga es superior y lateral a la del uréter del polo superior. El mecanismo valvular del uréter del polo inferior con frecuencia es marginal y se produce RVU en el uréter inferior hasta en el 50% de los casos. En algunas personas se produce RVU tanto en el sistema inferior como en el superior (fig. 554.5). Junto a la duplicación, algunos pacientes presentan un uréter ectópico; en tales casos, el uréter del polo superior drena fuera de la vejiga (v. caps. 555; y figs. 555.6 y 555.7). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical, suele presentar obstrucción y reflujo. Las duplicaciones también son frecuentes en niños con un ureterocele, que es la dilatación quística de la porción intramural del uréter distal. Estos pacientes a menudo presentan RVU en el uréter asociado del polo inferior o en el uréter contralateral. Además, el RVU también aparece generalmente cuando el uréter penetra a través de un divertículo vesical (fig. 554.6).

En niños con **vejiga neurógena,** como ocurre en el mielomeningocele (v. caps. 557 y 609.4), la agenesia sacra y en muchos casos de imperforación anal alta, existe RVU al nacer en el 25% de los casos. El RVU se observa en el 50% de los niños con válvulas uretrales posteriores. El RVU acompañado de presión intravesical alta (como en la descoordinación detrusor-esfínter o en la obstrucción de la salida de la vejiga) puede ocasionar lesiones renales, debido a la transmisión de la elevación de la presión intravesical a las vías urinarias superiores, incluso en ausencia de infección.

El RVU primario se observa asociado a diversas anomalías congénitas graves de las vías urinarias. De los niños con un riñón multiquístico displásico o agenesia renal (v. cap. 552), el 15% presenta RVU en el riñón contralateral, y el 10-15% de los niños con una obstrucción de la unión pieloureteral presenta RVU en el riñón hidronefrótico o en el contralateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El RVU suele descubrirse durante el estudio de una ITU (v. cap. 553). En tales casos, el 80% de los que presentan reflujo son niñas, y la media de edad en el momento del diagnóstico es de 2-3 años. En otros niños, la CUMS se realiza durante el estudio de una disfunción vesical-intestinal, insuficiencia renal, hipertensión u otro proceso en el que se sospechen alteraciones de las vías urinarias. El RVU primario también puede descubrirse durante el estudio de una hidronefrosis prenatal. En esta población, el 80% de los niños afectados son varones, y el grado de RVU suele ser mayor que en las niñas en las que el RVU se diagnostica a partir de una infección urinaria. La ITU puede ser sintomática, un cuadro febril aislado o, con mayor frecuencia, un cuadro febril sintomático (dolor abdominal, disuria). En el 50% de los niños con reflujo e ITU puede existir un cuadro de disfunción vesical e intestinal (estreñimiento).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del RVU requiere el sondaje de la vejiga, la instilación de una solución que contenga contraste yodado o un fármaco radiactivo y el estudio radiológico de las vías urinarias bajas y altas: una CUMS o una cistografía isotópica, respectivamente. Se obtienen imágenes de la vejiga y las vías urinarias altas durante el llenado vesical y la micción. El RVU que aparece durante el llenado de la vejiga se denomina de *baja presión;* el que se produce durante la micción se denomina de *alta presión*. El RVU en niños con RVU de baja presión es menos probable que se resuelva espontáneamente que el reflujo de los niños que solo presentan RVU de alta presión. La radiación durante la cistografía isotópica es significativamente menor comparada con la CUMS con contraste. La CUMS con contraste de baja dosis de radiación proporciona más información anatómica, como la demostración de un doble sistema colector, un uréter ectópico, un divertículo paraureteral (vesical), la obstrucción de la salida de la vejiga en niños varones, una estasis de vías urinarias altas y signos de disfunción miccional como una uretra «en peonza» en las niñas. La valoración del grado de RVU se basa en el aspecto de las vías urinarias en la CUMS con contraste y el grado elegido es el grado máximo observado durante el estudio. Para el estudio de seguimiento hay quien prefiere la cistografía isotópica, ya que provoca una menor radiación (fig. 554.7), aunque puede resultar complicado determinar si se ha modificado la gravedad del RVU y el sistema de clasificación para el estudio isotópico es diferente de la clasificación estándar IRS.

Como consecuencia del sondaje, la cistografía puede resultar psíquica o emocionalmente traumática para los niños. La preparación adecuada por parte de sus cuidadores, terapeutas especialistas en «Child Life» o la administración de midazolam oral o nasal (para conseguir su sedación y amnesia) o de propofol antes del estudio pueden hacer que se tolere mejor la experiencia.

Fig. 554.7 Cistografía isotópica que muestra un RVU bilateral.

Existe una técnica de detección del reflujo sin sondaje, llamada cistografía indirecta, que requiere la administración intravenosa de un fármaco radiactivo que se excreta por los riñones. Se debe esperar a su excreción en la vejiga para tomar imágenes de las vías urinarias bajas mientras el paciente orina. Esta técnica solo detecta el 75% de los casos de RVU. En la ecocistouretrografía miccional, una técnica que evita la radiación del paciente, se instila un medio de contraste ecopotenciador que se administra mediante un sondaje uretral. Los riñones se visualizan mediante ecografía para determinar si alguno de los materiales refluye. Esta técnica se utiliza en investigación.

Una vez que el RVU se ha diagnosticado es importante evaluar las vías urinarias altas. El objetivo del estudio de imagen de las vías urinarias altas es valorar la presencia de cicatrices renales y de anomalías asociadas de las vías urinarias. El estudio de imagen renal habitualmente se realiza mediante ecografía renal y/o gammagrafía renal (fig. 554.8; v. cap. 553).

Deben evaluarse las posibles **disfunciones vesicales e intestinales** (también denominadas DVI), como la urgencia, la frecuencia, la incontinencia diurna, la micción frecuente o una combinación de ellas (v. cap. 553). Los niños con vejiga hiperactiva suelen someterse a un régimen de modificación de la conducta mediante micciones programadas, tratamiento del estreñimiento y, en ocasiones, tratamiento con anticolinérgicos.

Después del diagnóstico, debe realizarse un seguimiento del peso, la talla y la presión arterial del niño. Si el estudio de imágenes de las vías urinarias altas muestra la presencia de cicatrices renales, debe determinarse el nivel de creatinina sérica. Debe evaluarse la presencia de infección urinaria o proteinuria.

EVOLUCIÓN NATURAL

La incidencia de cicatrices renales relacionadas con el reflujo aumenta con el grado de RVU. A medida que la vejiga crece y madura, el RVU con frecuencia mejora o desaparece. Es más probable que se resuelvan los RVU de menor grado que los de mayor grado. En los RVU de grado I y II, la probabilidad de resolución es similar, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico o de si es unilateral o bilateral. En los de grado III, una menor edad en el momento del diagnóstico y la presencia de RVU unilateral suelen asociarse con una mayor frecuencia de resolución espontánea (fig. 554.9). El RVU de grado IV bilateral es mucho menos probable que se resuelva que cuando es unilateral. El RVU de grado V no suele resolverse espontáneamente. La edad promedio de resolución del RVU es de 6 años. Las DVI y el RVU de grados III-IV son los factores de riesgo más habituales para las ITU febriles recurrentes y para la aparición de nuevas cicatrices renales.

No es habitual que el RVU estéril cause lesión renal en ausencia de infección, pero, en casos de RVU de alta presión, como en niños con válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena y vejiga neurógena no neurógena (es decir, **síndrome de Hinman**), un RVU de orina estéril puede provocar lesiones renales importantes. Los niños con RVU de grado alto que adquieren una ITU corren un riesgo importante de pielonefritis aguda y recurrente y formación de nuevas cicatrices renales (v. fig. 554.8).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son prevenir la pielonefritis, las lesiones renales por RVU y otras complicaciones del mismo. El tratamiento médico se basa en que el RVU suele resolverse con el tiempo y en que, si se pueden prevenir

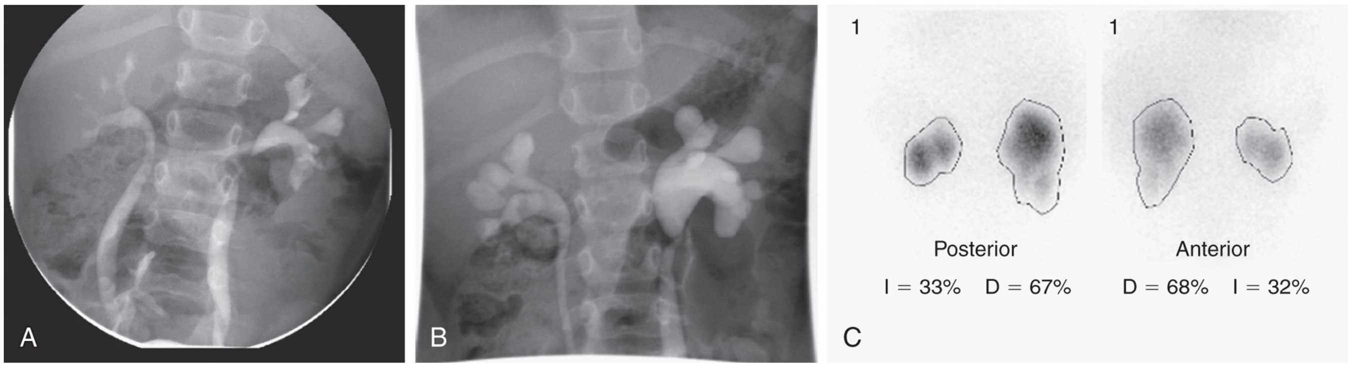

Fig. 554.8 **A,** Cistouretrografía miccional (CUMS) en una niña de 3 años con dos infecciones febriles del tracto urinario, que muestra RVU bilateral de grado III. **B,** A los 5 años, se repite la CUMS, que muestra un empeoramiento del RVU y dilatación calicial, lo que indica la presencia de cicatrices renales. **C,** A los 11 años, la paciente ha desarrollado hipertensión mediada por renina. La gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) muestra un RVU significativo con cicatrices renales.

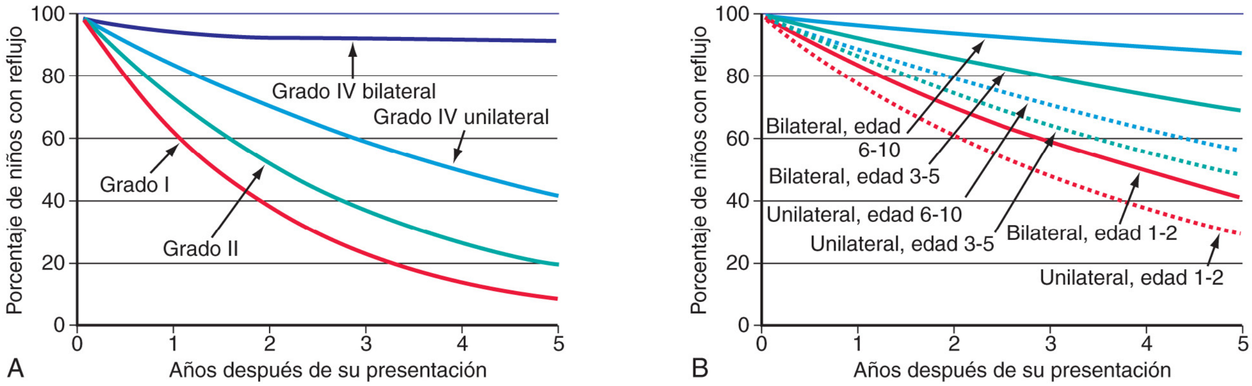

Fig. 554.9 **A,** Probabilidad porcentual de persistencia del RVU, de grados I, II y IV, 1-5 años después de su presentación. **B,** Probabilidad porcentual de persistencia del RVU de grado III según la edad en el momento de su presentación, 1-5 años después de esta. *(De Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, et al: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children,* J Urol *157:1846-1851;1997.)*

las ITU, la morbilidad o las complicaciones del RVU pueden evitarse sin necesidad de cirugía. El tratamiento médico consiste en la observación con modificaciones conductuales o las modificaciones conductuales con profilaxis antimicrobiana en algunos pacientes. El tratamiento quirúrgico se basa en que, en ciertos niños, el RVU prolongado ha causado o representa un riesgo importante de causar lesiones renales u otras complicaciones relacionadas con el RVU, y en que la eliminación del RVU reduce al mínimo la probabilidad de tales problemas. El tratamiento del RVU debe individualizarse en función de los factores de riesgo particulares de cada paciente.

Observación

En los niños sometidos a observación, el énfasis terapéutico se dirige a minimizar el riesgo de ITU mediante la modificación conductual. Estos métodos incluyen la micción programada durante el día, asegurar que las defecaciones sean regulares, aumentar la ingesta de líquidos, evaluar periódicamente que el vaciado vesical es satisfactorio y la valoración y el tratamiento sin retraso de las ITU, especialmente de las febriles. Este abordaje es más apropiado en niños con RVU de grado I y II, y quizá para niños mayores con RVU persistente y riñones normales que no hayan sufrido pielonefritis clínica.

Profilaxis antimicrobiana

En el pasado se recomendó la profilaxis antimicrobiana diaria como abordaje inicial en la mayoría de los niños con RVU. En la actualidad, muchas familias expresan preocupación sobre la seguridad y el beneficio de la profilaxis. Además, como resultado de varios ensayos clínicos prospectivos, el beneficio de la profilaxis ha sido cuestionado en los niños con RVU. El riesgo de ITU recurrente es más elevado en los pacientes con reflujo de grado III o IV, en aquéllos con disfunción vesical e intestinal y en aquéllos cuya primera ITU asociada a reflujo fue febril en vez de un cuadro sintomático sin fiebre. La profilaxis antibiótica tras una ITU asociada a reflujo disminuye el riesgo de ITU recurrente, pero podría aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes. En un estudio, la profilaxis antibiótica redujo el riesgo de nuevas cicatrices renales en los niños con reflujo de grado III o IV, mientras que en otro estudio más extenso, la profilaxis antibiótica no influyó sobre la incidencia de cicatrices renales nuevas en aquellos pacientes con reflujo grave (aproximadamente en el 10% de los casos aparecieron nuevas cicatrices a pesar de la profilaxis).

Cirugía

La finalidad del tratamiento quirúrgico es la reducción del riesgo de ITU febril por RVU prolongado y por los tratamientos no quirúrgicos (observación o profilaxis con estudios de seguimiento). El RVU puede corregirse a través de una incisión inguinal o abdominal baja (abierta), mediante laparoscopia (con o sin ayuda robótica) o endoscópicamente con inyección subureteral de una sustancia de relleno.

El tratamiento con cirugía abierta consiste en modificar la unión vesicoureteral anómala para crear una relación de 4:1 a 5:1 entre la longitud del uréter intramural y el diámetro del uréter. La intervención puede realizarse tanto desde fuera como desde dentro de la vejiga. Cuando el RVU se asocia a una dilatación ureteral grave (es decir, megauréter), el uréter debe ser estrechado o reducido a un tamaño más normal para lograr que el túnel intramural presente una relación longitud:anchura menor y un extremo de la vejiga debe sujetarse al tendón del psoas, lo que se denomina *fijación al psoas*. La mayoría de los niños pueden ser dados de alta 1-2 días después de la cirugía. Si hay una reducción importante de la función del riñón afectado por el reflujo, está indicada la nefrectomía o la nefroureterectomía. Los abordajes mínimamente invasivos con reimplantación ureteral laparoscópica o laparoscópica con ayuda robótica han sido estudiados y se han observado resultados favorables, aunque inferiores a los logrados con la cirugía abierta.

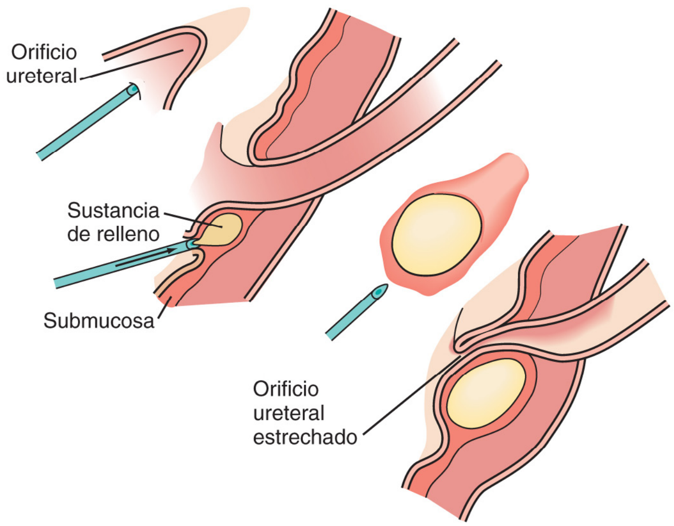

Fig. 554.10 Corrección endoscópica del RVU. Se inserta una aguja a través del cistoscopio en el plano submucoso profundo por debajo del orificio ureteral y se inyecta una sustancia de relleno que crea una válvula que evita el RVU. *(Adaptada de Ortenberg J: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children.* Urol Clin North Am *25:151-156;1998.)*

La tasa de éxito de la reimplantación ureteral abierta convencional en niños con RVU primario de grados I-IV es >95-98%. En un 2% el RVU persiste, y el 1% presenta una obstrucción ureteral que requiere corrección. La tasa de éxito es tan alta que muchos urólogos pediátricos no realizan una CUMS postoperatoria a no ser que el niño desarrolle una pielonefritis clínica. En el RVU de grado V, la tasa aproximada de éxito es del 80%. En reflujos de grados más bajos, el fracaso de la reimplantación es más probable en niños que presentan una disfunción vesical-intestinal no diagnosticada. En los niños con RVU secundario (válvulas uretrales posteriores, vejiga neurógena), la tasa de éxito es algo menor que en los niños con RVU primario. El riesgo de pielonefritis en niños con RVU de grado III o IV es significativamente menor después de la corrección quirúrgica abierta en comparación con el tratamiento médico. La reparación quirúrgica no revierte la cicatrización renal ni conlleva una mejoría de la función renal.

La técnica de reparación endoscópica del RVU requiere la inyección mediante cistoscopia de una sustancia de relleno inmediatamente por debajo del orificio ureteral, que crea una válvula eficaz (figs. 554.10 y 554.11).

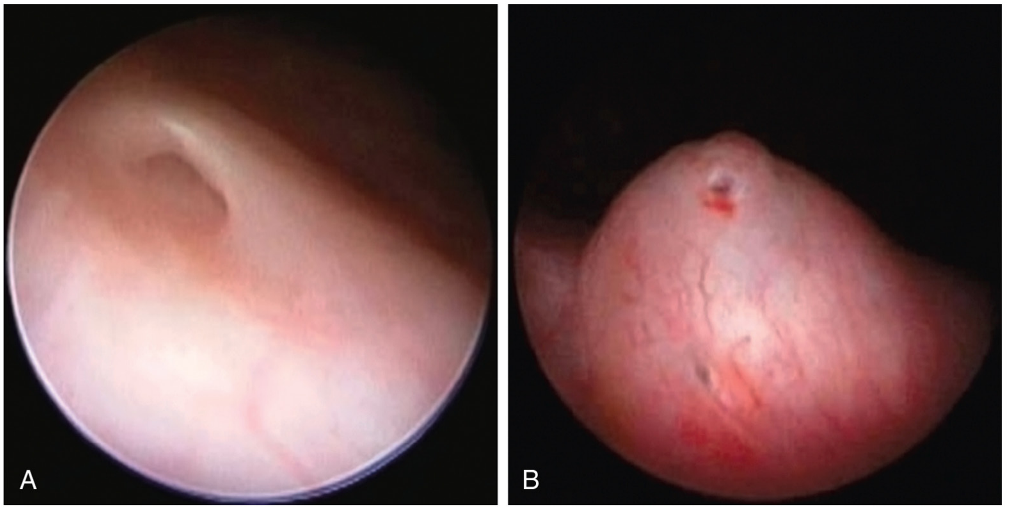

Fig. 554.11 **A,** Aspecto endoscópico de un caso de reflujo vesicoureteral derecho. **B,** Aspecto del mismo uréter tras la inyección subureteral de microesferas de dextrano.

En 2001, la FDA aprobó el uso de un material biodegradable, microesferas de dextrano en una suspensión de ácido hialurónico (Dx-AH), para la inyección subureteral. La ventaja de la inyección subureteral reside en que es un procedimiento ambulatorio no agresivo (realizado con anestesia general) y que no requiere un tiempo de recuperación. La tasa de éxito es del 70-80%, y es superior en los RVU de bajo grado. Si la primera inyección resulta ineficaz, puede repetirse una o dos veces. La tasa de recurrencia del RVU es de aproximadamente un 10-20%. En Europa y Sudamérica se utiliza también la inyección endoscópica de un hidrogel de poliacrilamida. La tasa de éxitos con este producto, no autorizado en EE.UU., es similar a la del Dx-AH, pero el riesgo de recidiva del reflujo es significativamente menor.

DIRECTRICES ACTUALES PARA EL REFLUJO VESICOURETERAL

Las directrices basadas en la evidencia sobre el tratamiento del RVU de la AUA han sido actualizadas en 2017. En 2016, la European Association of Urology publicó directrices basadas en las opiniones de expertos. Las recomendaciones de ambas sociedades se basaban en la valoración del riesgo de los niños con RVU.

El dogma antiguo sobre el beneficio de la profilaxis antibiótica en los niños con RVU se ha cuestionado. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos han sugerido que el riesgo de infección urinaria en niños con RVU no se reduce con la profilaxis. La mayoría de los niños en estos ensayos tenían RVU de grados I-III, y pocos eran menores de 1 año. En cambio, el estudio PRIVENT (Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts) de Australia sí mostró beneficio significativo de la profilaxis en niños con RVU. En el Swedish VUR Trial in Children, se estudiaron niños menores de 2 años, con RVU de grados III y IV, comparando la profilaxis antibiótica (nitrofurantoína) con la observación clínica y el tratamiento mediante inyecciones endoscópicas. En las niñas del grupo de vigilancia, hubo una incidencia significativamente mayor de ITU febril y nuevas cicatrices renales en comparación con los otros grupos de tratamiento. El ensayo aleatorizado más extenso (RIVUR [Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux]) estudió a más de 600 niños y demostró una reducción de la tasa de recurrencias de ITU, pero no una disminución de la aparición de cicatrices renales con la profilaxis antibiótica, aunque la prevalencia de cicatrices renales al inicio del estudio era baja.

La AUA recomienda la profilaxis en los niños que corren el mayor riesgo de lesión renal por el RVU (es decir, los menores de 1 año). Además, la evaluación de la ***disfunción vesical e intestinal*** se considera un patrón de referencia dentro de las evaluaciones inicial y sucesivas en los niños con RVU. Debido a que los niños con disfunción vesical e intestinal y reflujo son mucho más propensos a padecer infecciones urinarias recurrentes y daño renal, en estos niños se recomienda la profilaxis. En los niños con RVU en los que se ha optado por la vigilancia, en caso de ITU febril, se aconseja iniciar la profilaxis. La decisión de recomendar la vigilancia, el tratamiento médico o la cirugía se basa en el riesgo que supone el RVU para el paciente, la probabilidad de resolución espontánea y las preferencias de los padres y el paciente, de modo que la familia debe entender los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.

El cribado es otro aspecto del tratamiento del RVU. El RVU es un trastorno familiar que se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia variable. La ventaja de la detección precoz del RVU es el comienzo del tratamiento antes de que tenga lugar un episodio potencialmente dañino de pielonefritis clínica. En los hermanos de un caso índice de RVU, el tratamiento opcional consiste en el cribado de hermanos o descendencia asintomáticos mediante una ecografía renal o una CUMS. La AUA recomienda realizar una CUMS si en la ecografía de cribado se observa alguna alteración renal o si un hermano sufre una ITU.

La AUA también determinó que las niñas recién nacidas con dilatación de la pelvis renal poseían una probabilidad superior de sufrir RVU que los niños recién nacidos. La AUA recomendó realizar una CUMS en los recién nacidos con hidronefrosis prenatal de grado 3-4 (dilatación pielocalicial moderada o grave), hidrouréter o alteraciones vesicales. En los niños con dilatación menos grave de la pelvis renal resulta apropiada la observación sin cribado del RVU, tratando precozmente las ITU. Sin embargo, la AUA también indicó que la obtención de una CUMS es una opción apropiada en los recién nacidos con grados más leves de hidronefrosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **555**

Obstrucción de las vías urinarias

Jack S. Elder

La mayor parte de las lesiones obstructivas en la infancia son de origen congénito, aunque la obstrucción de las vías urinarias puede ser debida a traumatismos, neoplasias, cálculos, procesos inflamatorios o procedimientos quirúrgicos. Las lesiones obstructivas de las vías urinarias se producen en cualquier nivel, desde el meato uretral hasta los infundíbulos caliciales (tabla 555.1). Los efectos fisiopatológicos de la obstrucción dependen de su localización, del grado de afectación, de la edad de presentación y de su carácter agudo o crónico.

Tabla 555.1 Tipos y causas de la obstrucción de las vías urinarias

LOCALIZACIÓN	CAUSA
Infundíbulos	Congénita Cálculos Inflamatoria (tuberculosis) Traumática Posquirúrgica Neoplásica
Pelvis renal	Congénita (estenosis infundibulopélvica) Inflamatoria (tuberculosis) Cálculos Neoplasias (tumor de Wilms, neuroblastoma)
Unión pieloureteral	Estenosis congénita Cálculos Neoplásica Inflamatoria Posquirúrgica Traumática
Uréter	Megauréter obstructivo congénito Estenosis de la parte media del uréter Ectopia ureteral Ureterocele Uréter retrocavo Pólipos ureterales fibroepiteliales Válvulas ureterales Cálculos Posquirúrgica Compresión extrínseca Neoplasias (neuroblastoma, linfoma y otros tumores retroperitoneales o pélvicos) Inflamatoria (enfermedad de Crohn, enfermedad granulomatosa crónica) Hematoma, urinoma Linfocele Fibrosis retroperitoneal
Salida de la vejiga y uretra	Disfunción vesical neurógena (obstrucción funcional) Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Divertículos Estenosis uretrales (congénitas, traumáticas o iatrogénicas) Atresia uretral Ureterocele ectópico Estenosis del meato (varones) Cálculos Cuerpos extraños Fimosis Compresión extrínseca por tumores Anomalías del seno urogenital

ETIOLOGÍA

La obstrucción ureteral grave de aparición temprana, durante la vida fetal, da lugar a displasia renal con cuadros que van desde el riñón multiquístico, asociado habitualmente a atresia ureteral o de la unión pieloureteral (UPU) (v. fig. 552.3 en el cap. 552), hasta los diferentes grados de displasia histológica renal cortical que se observan en las obstrucciones menos graves. La obstrucción ureteral crónica, al final de la vida fetal o después del nacimiento, da lugar a dilatación del uréter, pelvis renal y cálices. Se producen alteraciones del parénquima renal que van desde mínimos cambios tubulares hasta la dilatación del espacio de Bowman y la fibrosis glomerular e intersticial. Después del nacimiento, las infecciones pueden complicar la obstrucción y empeorar el daño renal.

El cribado prenatal mediante **ecografía** puede detectar la hidronefrosis prenatal (HPN), que se clasifica según el trimestre y el diámetro anteroposterior de la pelvis renal —DAPPR— (tabla 555.2); la mayoría son leves. Las etiologías se exponen en la tabla 555.3. La estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario prenatal (fig. 555.1) y posnatal (fig. 555.2) ayuda a dirigir los estudios posteriores y el tratamiento.

Tabla 555.2 Definición de la hidronefrosis prenatal en función del diámetro anteroposterior

GRADO DE HIDRONEFROSIS PRENATAL	SEGUNDO TRIMESTRE	TERCER TRIMESTRE
Leve	4 a <7 mm	7 a <9 mm
Moderada	7 a ≤10 mm	9 a ≤15 mm
Grave	>10 mm	>15 mm

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6:212–231, 2010, Table 2, p. 215.

Tabla 555.3 Etiología de la hidronefrosis prenatal

ETIOLOGÍA	INCIDENCIA
Hidronefrosis transitoria	41-88%
Obstrucción de la unión pieloureteral	10-30%
Reflujo vesicoureteral	10-20%
Obstrucción de la unión ureterovesical/megauréteres	5-10%
Riñón displásico multiquístico	4-6%
Válvula uretral posterior/atresia uretral	1-2%
Ureterocele/uréter ectópico/sistema dúplex	5-7%
Otros: síndrome del abdomen en ciruela pasa, enfermedad quística renal, estenosis ureterales congénitas y megalouretra	Poco frecuente

De Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al: The Society for Setal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 6:212–231, 2010, Table 5, p. 217.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obstrucción de las vías urinarias provoca generalmente una **hidronefrosis,** que suele ser asintomática en las primeras fases. Un riñón obstruido, secundario a una obstrucción de la **UPU** o **vesicoureteral,** puede manifestarse como una masa unilateral o causar dolor abdominal alto o en la fosa lumbar del lado afectado. Como consecuencia de la estasis urinaria, puede producirse una pielonefritis. En ocasiones aparece un cálculo en las vías urinarias altas que puede provocar dolor abdominal y en la fosa lumbar y hematuria. Cuando existe una obstrucción de la salida de la vejiga, el chorro miccional puede ser débil, y las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 553) son frecuentes. Muchas de estas lesiones se identifican en la ecografía prenatal; se sospecha una anomalía que afecta al aparato genitourinario en 1/50 fetos (v. tabla 555.3).

La insuficiencia renal obstructiva puede manifestarse como falta de medro, vómitos, diarrea u otros signos y síntomas inespecíficos. En niños mayores, la **obstrucción infravesical** puede asociarse a incontinencia urinaria por rebosamiento o chorro de orina débil. La **obstrucción ureteral aguda** provoca dolor abdominal o en la fosa lumbar y a veces náuseas y vómitos. La **obstrucción ureteral crónica** puede ser asintomática o provocar un dolor abdominal vago o un dolor típico en la fosa lumbar cuando hay un aumento de la ingesta de líquidos.

DIAGNÓSTICO

La obstrucción de las vías urinarias puede diagnosticarse de modo prenatal mediante ecografía, en la que suele observarse hidronefrosis y en ocasiones una vejiga distendida. En estos casos debe realizarse una evaluación más completa mediante estudios de imagen en el período prenatal.

En 2014, se reunió una conferencia de consenso multidisciplinar que incluía urólogos pediatras, nefrólogos pediatras, radiólogos pediatras y especialistas en medicina materno-fetal para estandarizar la evaluación fetal y el tratamiento posnatal temprano de los recién nacidos con **HPN.** Entre los parámetros ecográficos que se valoran están el diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR), la **dilatación calicial,** la afectación o no de los cálices mayores y/o menores por la HPN, el grosor y el aspecto del parénquima,

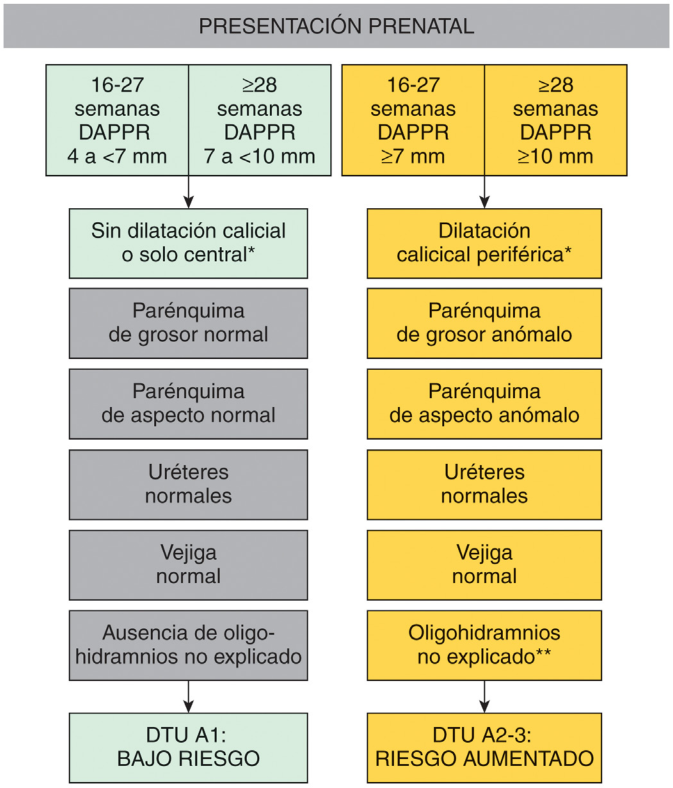

*La dilatación calicial central y periférica puede ser difícil de evaluar al principio de la gestación.

**Se sospecha que el oligohidramnios se debe a una causa GU

Fig. 555.1 Estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario (DTU): presentación prenatal de la DTU A1 (bajo riesgo) y la DTU A2-3 (riego aumentado). Nota: La clasificación se basa en la presencia del signo más desfavorable. Por ejemplo, un feto con una DAPPR dentro de los límites de la DTU A1 pero con dilatación calicial periférica se clasificaría como DTU A2-3. *(De Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al: Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation [UTD classification system].* J Pediatr Urol *10:982-998, 2014, Fig. 3, p. 990.)*

la normalidad o no del uréter y la normalidad o no de la vejiga. Los valores normales de dilatación del tractor urinario son:

Prenatal	16-27 semanas	<4 mm
	≥28 semanas	<7 mm
Posnatal	(>48 h)	<10 mm

Suponiendo que no haya dilatación calicial, si los riñones muestran un aspecto normal y el uréter y la vejiga son normales, el estudio se considera normal.

El grupo de consenso clasificó también la HPN en grupos de riesgo antenatales y posnatales. Para la HPN antenatal existen dos grupos de riesgo: bajo riesgo y alto riesgo (v. fig. 555.1). Para la HPN posnatal existen tres grupos de riesgo: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (v. fig. 555.2). El panel recomendó que se describieran los siete parámetros del tracto urinario en un informe escrito.

En el caso de la presentación antenatal, si el DAPPR es de 4-7 mm a las 16-27 semanas o de 7-10 mm con ≥28 semanas y no hay dilatación calicial, el feto se clasifica como afectado por una dilatación del trato urinario **(DTU) A1, bajo riesgo.** Para el seguimiento de la DTU A1 el grupo de consenso recomendó una ecografía antenatal adicional a las ≥32 semanas y, después del nacimiento, una ecografía renal entre las 48 horas y el mes de edad, y una segunda ecografía renal 6 meses después. El cribado genético no está indicado salvo que existan malformaciones congénitas asociadas.

Si el DAPPR es ≥7 mm a las 16-27 semanas o ≥10 mm a las ≥28 semanas con cualquier grado de dilatación calicial o cualquier otra alteración del tracto urinario superior, el feto se clasifica como afectado por una **DTU A2-3** o de **riesgo aumentado**. El riesgo adscrito se basa en el signo más desfavorable. Para el seguimiento de la DTU A2-3, el grupo de consensó recomendó una ecografía a las 4 a 6 semanas, aunque en caso de sospecha de válvulas uretrales posteriores (VUP) o hidronefrosis grave bilateral se recomendó un seguimiento más estrecho hasta el parto. Después del parto se recomendaba una ecografía renal a partir de las 48 horas y antes de un mes, también con una evaluación más inmediata en caso de sospecha de VUP o presencia de hidronefrosis significativa bilateral. Además, se recomendaba la valoración por un urólogo o nefrólogo pediatra.

En la presentación posnatal, con >48 horas un DAPPR <10 mm es **normal.** Si el DAPPR es de 10-15 mm y hay dilatación calicial central, pero el resto de los parámetros son normales, el lactante se clasifica como afectado por una **DTU P1, bajo riesgo.** El grupo DTU P1 corresponde a la hidronefrosis de grados 1 y 2 de la Society of Fetal Urology (SFU). El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en 1 a 6 meses. La CUMS y la profilaxis antibiótica son opcionales, a discreción del profesional clínico. No se recomienda la gammagrafía renal.

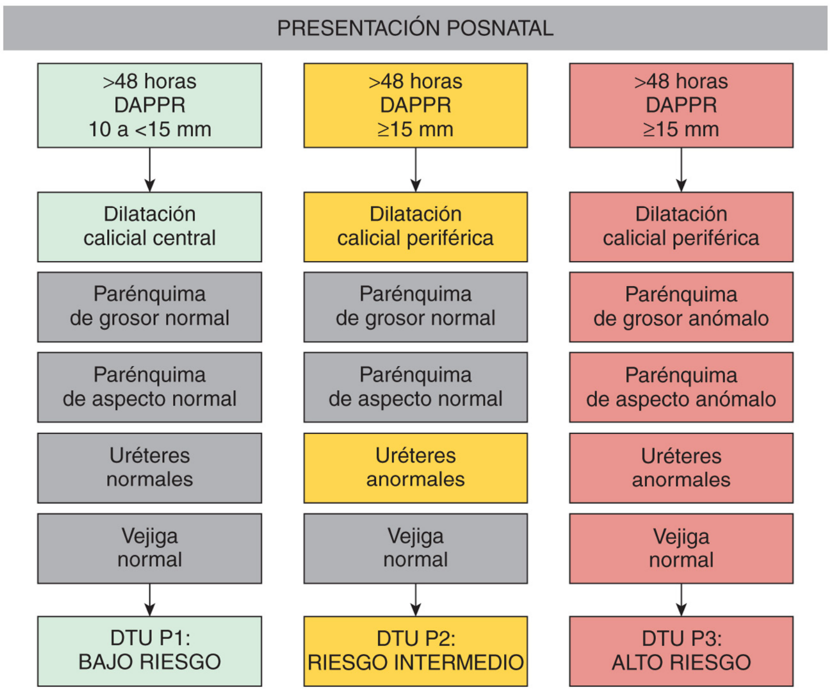

Fig. 555.2 Estratificación del riesgo de la dilatación del tracto urinario: presentación posnatal de la DTU P1 (bajo riesgo), DTU P2 (riesgo intermedio) y DTU P3 (alto riesgo). Nota: La estratificación se basa en la presencia del signo más desfavorable. Por ejemplo, si la DAPPR se sitúa dentro del rango de la DTU P1 pero existe dilatación calicial periférica, se clasifica como DTU P2. De modo similar, la presencia de alteraciones del parénquima indica un DTU P3, independientemente de la DAPPR. *(De Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al: Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation [UTD classification system].* J Pediatr Urol *10:982-998, 2014, Fig. 6, p. 993.)*

Si el DAPPR posnatal es >15 mm y hay dilatación calicial periférica y/o uréteres anómalos, el lactante se clasifica como afectado por **DTU.P2. Riesgo intermedio.** La DTU.P2 corresponde al grado 3 de hidronefrosis de la SFU. El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en 1 a 3 meses. La CUMS, la profilaxis antibiótica y la gammagrafía renal funcional son opcionales, a discreción del profesional clínico.

Si el DAPPR es ≥15 mm y hay dilatación calicial periférica, grosor anormal del parénquima, aspecto anormal del parénquima, uréteres anormales y/o vejiga anormal, el lactante se clasifica como afectado por una **DTU P3, alto riesgo.** La DTU P3 corresponde al grado 4 de hidronefrosis de la SFU. El grupo de consenso recomienda una ecografía renal de seguimiento en el plazo de un mes. Se recomiendan una CUMS y la profilaxis antibiótica. La gammagrafía renal funcional es opcional, a discreción del profesional clínico (aunque se recomienda casi siempre).

EXPLORACIÓN FÍSICA

La obstrucción de las vías urinarias es a menudo asintomática. En el recién nacido, la palpación de una masa abdominal corresponde frecuentemente a un riñón hidronefrótico o displásico multiquístico. En los niños varones con obstrucción infravesical por VUP se puede palpar una masa del tamaño de una nuez, que corresponde a la vejiga, justo por encima de la sínfisis púbica. La presencia de fuga de orina por un **uraco permeable** también puede sugerir una obstrucción uretral. La **ascitis urinaria** en el recién nacido suele ser consecuencia de una extravasación de orina vesical o renal secundaria a VUP. La infección y la sepsis pueden ser las primeras manifestaciones de una obstrucción de las vías urinarias. La combinación de infección y obstrucción supone una grave amenaza para los lactantes y niños, y suele requerir la administración parenteral de antibióticos y el drenaje del riñón obstruido. Debe practicarse una ecografía renal en todos los niños durante la fase aguda de una primera infección urinaria febril.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Ecografía renal

La hidronefrosis es la característica más frecuente de las obstrucciones (fig. 555.3). La presencia de dilatación de las vías urinarias superiores no es diagnóstica de obstrucción, y con frecuencia persiste tras la corrección quirúrgica de una lesión obstructiva importante. La dilatación puede ser consecuencia de un reflujo vesicoureteral o ser una manifestación del desarrollo anómalo de las vías urinarias, incluso en ausencia de obstrucción. Debe valorarse el tamaño renal, el grado de estasis calicial, el grosor del parénquima y la presencia o ausencia de dilatación ureteral. Además del sistema DTU, la mayoría de los urólogos pediátricos también clasifican la gravedad de la hidronefrosis entre 1 y 4, según la escala de gradación de la Society for Fetal Urology (tabla 555.4). El especialista debe cerciorarse de la normalidad del riñón contralateral y deben obtenerse imágenes de la vejiga para descubrir si hay un aumento del grosor de la pared vesical o una dilatación de la parte inferior del uréter, y comprobar si el vaciado vesical es completo. En casos de obstrucción aguda o intermitente, la dilatación del sistema colector puede ser mínima y la ecografía engañosa.

Cistouretrografía miccional seriada

En los recién nacidos y los lactantes con hidronefrosis congénita de grado 3 o 4 y en todos los niños que presentan una dilatación ureteral, debe practicarse una **cistouretrografía miccional seriada (CUMS),** puesto que, en el 15% de los casos, la dilatación es secundaria a un reflujo vesicoureteral. En los varones, la CUMS también se lleva a cabo para descartar una obstrucción uretral, especialmente si existe la sospecha de unas VUP. En niños mayores puede determinarse la tasa de flujo urinario de una forma no agresiva mediante un flujómetro urinario. Un flujo disminuido con una contracción vesical normal sugiere una obstrucción infravesical (p. ej., VUP, estenosis uretral). Cuando no puede sondarse la uretra para practicar una CUMS, el especialista debe sospechar una estenosis uretral o una lesión uretral obstructiva. La uretrografía retrógrada, con un medio de contraste inyectado en el meato uretral, sirve para delinear la anatomía de la obstrucción uretral.

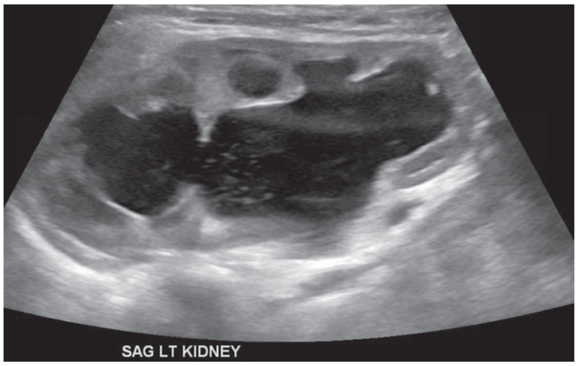

Fig. 555.3 Ecografía del riñón izquierdo con una marcada dilatación calicial y pélvica (hidronefrosis de grado 4) en un recién nacido con una obstrucción de la unión pieloureteral.

Estudios isotópicos

La **gammagrafía renal** se emplea para valorar la anatomía y la función renal. Los dos fármacos radiactivos más empleados son la mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) y el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado con tecnecio 99m. La MAG-3, que se excreta mediante secreción tubular renal, se emplea para evaluar la función renal diferencial y, si se administra furosemida, también permite medir el drenaje de orina.. El DMSA proporciona imágenes de la corteza renal, y se emplea para evaluar la función renal diferencial y para demostrar la presencia de cicatrices renales. Se usa poco en niños con uropatía obstructiva.

En el renograma diurético con MAG-3 se inyecta por vía intravenosa una pequeña dosis de MAG-3 marcada con tecnecio (figs. 555.4 y 555.5). Durante los primeros 2-3 minutos se analiza y se compara la absorción del parénquima renal, lo que permite evaluar la función diferencial renal.

A continuación, se estima la excreción. Después de 20 minutos, se inyecta furosemida (1 mg/kg) por vía intravenosa y se analiza la velocidad y las características del drenaje de los riñones a la vejiga. Si no existe obstrucción, la mitad del fármaco radiactivo debe eliminarse de la pelvis renal en 10-15 minutos; es lo que se llama *semivida* ($t_{1/2}$). Si existe una obstrucción importante de las vías urinarias altas, generalmente la $t_{1/2}$ es mayor de 20 minutos. Una $t_{1/2}$ de 15-20 minutos es de interpretación dudosa. Una $t_{1/2}$ elevada es sugestiva de obstrucción, pero no diagnóstica. Las imágenes obtenidas suelen proporcionar una valoración precisa del nivel de la obstrucción. Existen numerosas variables que afectan al resultado del renograma diurético. Los riñones del recién nacido son inmaduros funcionalmente y, durante el primer mes de vida, unos riñones normales pueden no mostrar un drenaje normal tras la administración del diurético. La deshidratación del paciente prolonga el tránsito a través del parénquima y puede alterar la respuesta al diurético. Una dosis insuficiente de furosemida puede provocar un drenaje lento. Si existe reflujo vesicoureteral, se requiere un sondaje vesical permanente para evitar el reflujo del fármaco radiactivo desde la vesícula hasta las vías urinarias altas dilatadas, lo que prolongaría la fase de depuración.

Tabla 555.4 Escala de gradación de la hidronefrosis según la Society for Fetal Urology

	IMAGEN RENAL	
GRADO DE HIDRONEFROSIS	COMPLEJO RENAL CENTRAL	GROSOR DEL PARÉNQUIMA RENAL
0	Intacto	Normal
1	Con algunas divisiones	Normal
2	Divisiones evidentes, complejo confinado dentro del límite renal	Normal
3	Amplias divisiones, pelvis dilatada por fuera del límite renal, cálices dilatados uniformemente	Normal
4	Mayor dilatación de la pelvis y los cálices (estos pueden tener un aspecto convexo)	Delgado

De Maizels M, Mitchell B, Kass E, et al: Outcome of nonspecific hydronephrosis in the infant: a report from the registry of the Society for Fetal Urology, *J Urol* 152:2324-2327, 1994.

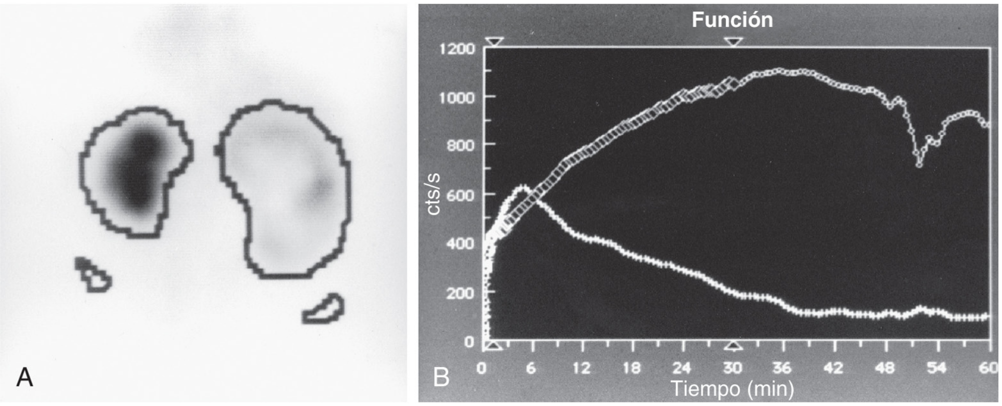

Fig. 555.4 Renograma diurético con MAG-3 en un lactante de 6 semanas con hidronefrosis derecha grave. El riñón derecho aparece en el lado *derecho* de la imagen. **A,** Función renal diferencial: riñón izquierdo, 70%; riñón derecho, 30%. **B,** Tras la administración de furosemida, el drenaje del riñón izquierdo era normal y el drenaje del riñón derecho estaba lentificado, lo que era compatible con una obstrucción de la unión pieloureteral derecha. Se practicó una pieloplastia del riñón derecho.

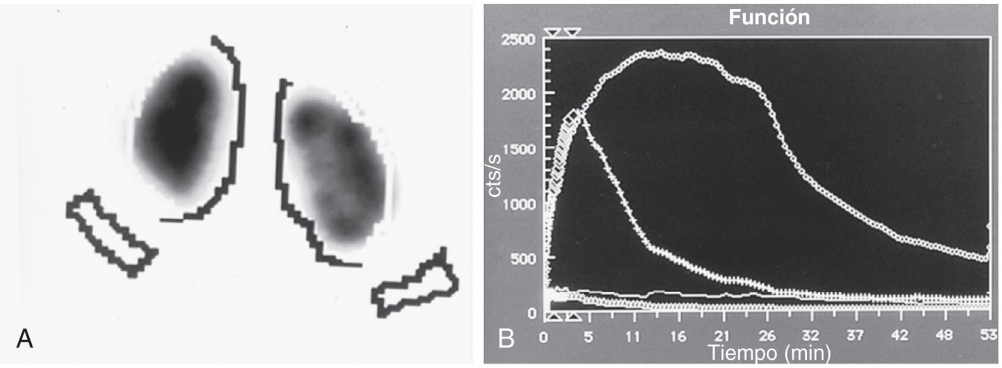

Fig. 555.5 **A,** El renograma diurético con MAG-3 a los 14 meses muestra una función equivalente en ambos riñones. **B,** Se observa un drenaje rápido tras la administración de furosemida.

Urografía por resonancia magnética

La urografía por resonancia magnética (RM) también se utiliza para evaluar los casos en los que se sospecha una patología de las vías urinarias altas. Tras la administración de líquidos, se administra furosemida intravenosa. Se inyecta ácido dietilentriaminopentaacético marcado con gadolinio y se realiza una RM en T1 y en T2 con eco de espín rápido y supresión de grasa para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Esta técnica proporciona imágenes excelentes de la patología y permite la valoración de la función renal diferencial y el drenaje (fig. 555.6). No se produce exposición a radiación; sin embargo, los niños pequeños necesitan sedación o anestesia. Se usa sobre todo cuando la ecografía o la gammagrafía no logran caracterizar un cuadro patológico complejo.

Tomografía computarizada

En los niños en los que se sospecha un cálculo ureteral (v. cap. 562), la tomografía computarizada helicoidal de baja dosis sin contraste del abdomen y la pelvis constituye un método excelente para demostrar la presencia de un cálculo y su ubicación y para determinar si existe una hidronefrosis proximal importante. Puede solicitarse este estudio cuando la ecografía renal/vesical no ha sido concluyente. El inconveniente de la TC es la importante exposición a la radiación, por lo que solamente debe utilizarse cuando el resultado vaya a influir directamente en el manejo de la patología.

Estudios auxiliares

En casos poco habituales puede realizarse una **pielografía anterógrada** (la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea seguida de la inyección de contraste) para valorar la anatomía de las vías urinarias altas. Este

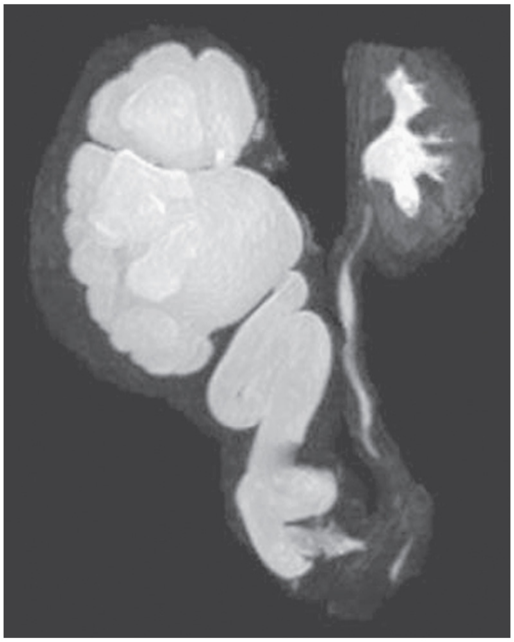

Fig. 555.6 Urografía por RM en un niño con obstrucción vesicoureteral.

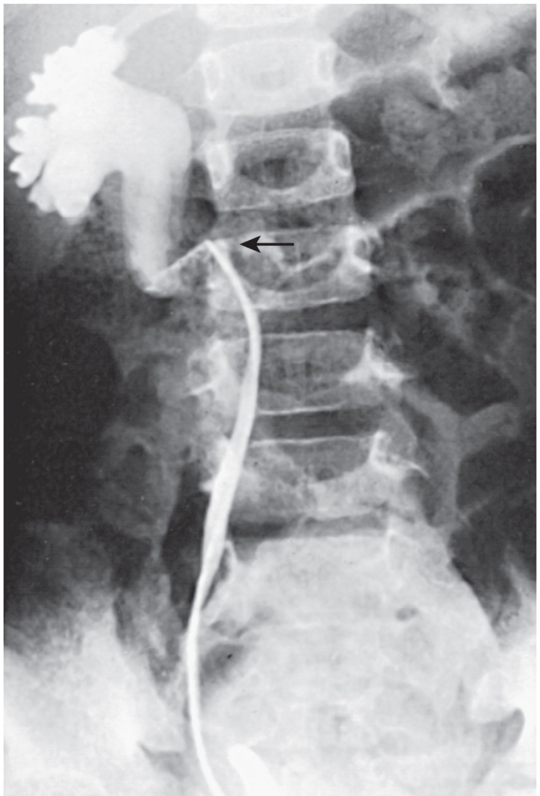

Fig. 555.7 Pielografía retrógrada que muestra la desviación medial de un uréter dilatado en su porción alta, a la altura de la 3.ª vértebra lumbar *(flecha),* característica de un uréter retrocavo.

procedimiento suele requerir anestesia general. Por otra parte, puede realizarse un **estudio del flujo anterógrado de presión-perfusión** (prueba de Whitaker), en el que se procede a la infusión de líquido a un ritmo determinado, habitualmente 10 ml/min. Se hacen mediciones de las presiones en la pelvis renal y la vejiga durante la infusión; las diferencias de presión superiores a 20 cmH_2O sugieren una obstrucción. En otros casos, la cistoscopia con pielografía retrógrada proporciona unas imágenes excelentes de las vías urinarias altas (fig. 555.7).

FORMAS ESPECÍFICAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS Y SU TRATAMIENTO

Hidrocalicosis

Este término hace referencia a una dilatación localizada del cáliz causada por la obstrucción de su infundíbulo, denominada **estenosis infundibular.** Este trastorno puede ser de origen congénito o secundario a procesos inflamatorios, como las ITU. Suele descubrirse durante el estudio del dolor o de una ITU. El diagnóstico de la estenosis infundibular suele establecerse mediante ecografía o urografía por RM.

Obstrucción de la unión pieloureteral

La obstrucción de la UPU es la lesión obstructiva más frecuente en la infancia, y habitualmente está causada por una estenosis intrínseca (v. figs. 555.3 a 555.5). En ocasiones, una arteria accesoria en el polo inferior del riñón también puede causar una obstrucción extrínseca. El aspecto típico en la ecografía es el de una hidronefrosis de grado 3 o 4 sin dilatación ureteral. La obstrucción de la UPU se manifiesta con mayor frecuencia en la ecografía materna que muestra una hidronefrosis fetal; como una masa renal palpable en un recién nacido o lactante; como dolor abdominal, en la fosa lumbar o en la espalda; como una ITU febril, o como una hematuria tras un traumatismo mínimo. Aproximadamente, el 60% de los casos se produce en el lado izquierdo y la relación varón:mujer es de 2:1. *Solo el 10% de las obstrucciones de la UPU son bilaterales.* En los riñones con una obstrucción de la UPU, la función renal puede estar bastante disminuida como consecuencia de la atrofia por presión, pero aproximadamente la mitad de los riñones afectados presentan una función glomerular relativamente normal. La anomalía se corrige mediante pieloplastia, con escisión del segmento estenótico y nueva conexión del uréter normal con la pelvis renal. Los resultados son satisfactorios en el 91-98% de los casos. La pieloplastia puede realizarse mediante técnicas laparoscópicas, a menudo robotizadas, utilizando el robot da Vinci.

Los grados menores de estrechamiento de la UPU pueden ocasionar una hidronefrosis leve, que no suele ser obstructiva. La función de estos riñones es habitualmente normal. Las diferentes alteraciones de la UPU se engloban en lo que se denomina **UPU anómala.** Otra causa de hidronefrosis leve son las acodaduras fetales en la parte alta del uréter, que tampoco son obstructivas.

Puede ser difícil el diagnóstico en un lactante asintomático en el que la dilatación de la pelvis renal se descubre fortuitamente en una ecografía prenatal. Después del nacimiento se repite la ecografía para confirmar el hallazgo prenatal. Es preciso realizar una CUMS, puesto que el 10-15% de los pacientes presenta un reflujo vesicoureteral ipsilateral. Como la oliguria neonatal puede producir la descompresión temporal de la pelvis renal dilatada, lo ideal es realizar la primera ecografía posnatal tras el tercer día de vida. No resulta práctico retrasar el momento de realizar la ecografía. Si en la primera ecografía renal no se observa ninguna dilatación, se debe repetir al mes de vida. Si el riñón presenta una hidronefrosis de grado 1 o 2 y el parénquima renal tiene un aspecto normal, suele recomendarse un período de observación con ecografías renales seriadas para controlar la gravedad de la hidronefrosis. Habitualmente, la hidronefrosis desaparece. La profilaxis antibiótica no está indicada en niños con hidronefrosis leve. Si la hidronefrosis es de grado 3 o 4, la resolución espontánea es menos probable, y suele haber obstrucción, en especial si el diámetro de la pelvis renal es de 3 cm. Se practica un renograma diurético con MAG-3 a las 4-6 semanas de vida. Si el drenaje de las vías urinarias altas o la función renal diferencial están reducidos, se recomienda la pieloplastia. Después de la pieloplastia, la función renal diferencial suele mejorar, y también mejora el drenaje tras la estimulación con furosemida.

Si la función diferencial en el renograma es normal y el drenaje es adecuado, el lactante puede ser controlado mediante ecografías seriadas, incluso en los casos de hidronefrosis de grado 4. Si la hidronefrosis sigue siendo grave, sin mejoría, un nuevo renograma diurético al cabo de 6-12 meses puede ayudar a decidir entre mantener la observación o reparar quirúrgicamente. Está indicada la reparación quirúrgica precoz en los lactantes con una masa abdominal, una hidronefrosis bilateral grave, un único riñón o una disminución de la función en el riñón afectado. En los casos poco frecuentes en los que la función renal diferencial es $<10\%$ pero el riñón mantiene, sin duda, alguna función, la inserción de una sonda de nefrostomía percutánea permite el drenaje del riñón hidronefrótico durante unas semanas, para efectuar una nueva evaluación de la función renal. En niños mayores sintomáticos, el diagnóstico de obstrucción de la UPU suele establecerse mediante ecografía y renograma diurético.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar las siguientes entidades: megacalicosis, una dilatación congénita no obstructiva de los cálices sin dilatación pélvica ni ureteral; reflujo vesicoureteral con dilatación marcada y acodadura del uréter; obstrucción de la parte media o distal del uréter cuando este no se visualiza adecuadamente en la urografía, y uréter retrocavo.

Obstrucción de la parte media del uréter

La estenosis congénita del uréter o una válvula ureteral en su parte media son poco frecuentes, y se corrigen mediante la escisión del segmento estenosado y la reanastomosis de los segmentos ureterales normales superior e inferior. El **uréter retrocavo** es una anomalía en la que la parte alta del uréter derecho discurre por detrás de la vena cava inferior. En esta alteración, la vena cava puede provocar compresión extrínseca y obstrucción. La pielografía retrógrada o la urografía por RM muestran cómo el uréter derecho está desviado medialmente a la altura de la 3.ª vértebra lumbar (v. fig. 555.7). El tratamiento quirúrgico consiste en la transección de la parte alta del uréter, su desplazamiento por delante de la vena cava y la reanastomosis de los segmentos superior e inferior. La reparación solo es necesaria cuando existe obstrucción. Los tumores retroperitoneales, la fibrosis causada por procedimientos quirúrgicos, los procesos inflamatorios (como ocurre en la enfermedad granulomatosa crónica) y la radioterapia pueden causar obstrucción adquirida de la parte media del uréter.

Uréter ectópico

Un uréter ectópico es aquel que drena fuera de la vejiga. Esta anomalía es tres veces más frecuente en las niñas, y suele diagnosticarse de modo prenatal. El uréter ectópico suele drenar el polo superior de un sistema colector duplicado (es decir, con dos uréteres).

En las niñas, aproximadamente un 35% de estos uréteres se introducen en la uretra a la altura del cuello vesical, en un 35% en el tabique uretrovaginal y en un 25% en la vagina, y en algunos casos drenan en el cérvix, el útero, el

conducto de Gartner o el divertículo uretral. El aspecto terminal del uréter a menudo se encuentra estrechado, lo que produce un cuadro de hidroureteronefrosis. A excepción de cuando el uréter ectópico se introduce en el cuello vesical, en las niñas el uréter ectópico siempre provoca incontinencia urinaria continua procedente de la mitad renal afectada. Además, son frecuentes las ITU debidas a la estasis urinaria.

En los niños, los uréteres ectópicos se introducen en un 47% de los casos en la uretra posterior (por encima del esfínter externo), en un 10% en el utrículo prostático, en un 33% en la vesícula seminal, en un 5% en el conducto eyaculador y en un 5% en el conducto deferente. Por tanto, en los niños un uréter ectópico no provoca incontinencia, y en la mayoría de los pacientes se manifiesta inicialmente como una ITU o una epididimitis.

El estudio debe incluir una ecografía renal, una CUMS y una gammagrafía renal para mostrar si el segmento afectado funciona mínimamente. La ecografía muestra el riñón afectado con hidronefrosis o una dilatación del polo superior y del uréter correspondiente en su descenso hasta la vejiga (fig. 555.8). Si el uréter ectópico drena en el cuello vesical (niñas), la CUMS suele mostrar un reflujo hacia el uréter. En otros casos, no existe reflujo en el uréter ectópico, pero puede aparecer en el uréter del polo inferior ipsilateral o en el sistema colector contralateral.

El tratamiento depende del estado del riñón drenado por el uréter ectópico. Si la función renal es adecuada, está indicada la reimplantación ureteral en la vejiga o la ureteroureterostomía (anastomosis del uréter ectópico del polo superior y el uréter del polo inferior de inserción normal). Si la función es escasa, está indicada la nefrectomía parcial o total. En muchos centros este procedimiento se realiza mediante laparoscopia y a menudo con asistencia robótica mediante el robot da Vinci.

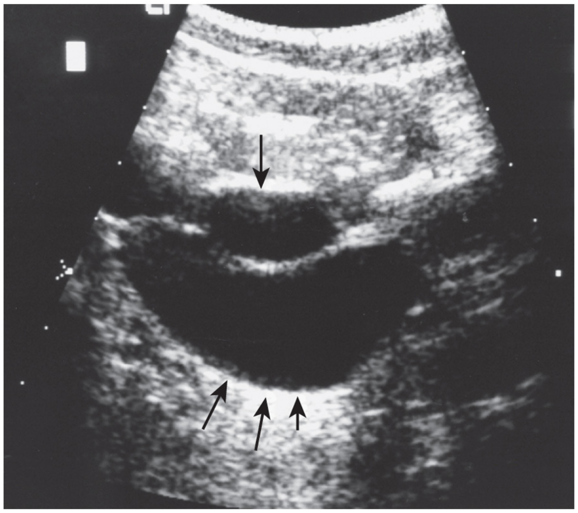

Fig. 555.8 Ecografía del uréter derecho dilatado *(flechas inferiores)* que se extiende por detrás y por debajo de una vejiga casi vacía *(flecha superior)* en una niña con incontinencia urinaria y un uréter ectópico que drena en la vagina.

Ureterocele

El ureterocele es una dilatación quística del uréter terminal que tiene un carácter obstructivo como consecuencia de un orificio ureteral puntiforme. Los ureteroceles son mucho más frecuentes en el sexo femenino. En los niños afectados suelen descubrirse en una ecografía prenatal, pero algunos pueden manifestarse inicialmente como una ITU febril. Los ureteroceles pueden ser ectópicos, cuando la dilatación quística se extiende a través del cuello vesical hasta la uretra, u ortotópicos, cuando el ureterocele está por completo dentro de la vejiga. Tanto los ureteroceles ortotópicos como los ectópicos pueden ser bilaterales.

En las niñas, los ureteroceles están casi siempre asociados a una duplicación ureteral (fig. 555.9), mientras que en el 50% de los niños afectados solo suele haber un uréter. Cuando se asocian con una duplicación anómala, el ureterocele drena la mitad superior del riñón, que a menudo tiene una función escasa o presenta displasia como consecuencia de la obstrucción congénita. El uréter del polo inferior drena en la vejiga lateralmente y por encima del uréter del polo superior y puede existir reflujo.

Los **ureteroceles ectópicos** se extienden hacia la uretra submucosamente a través del cuello vesical. Raramente, los ureteroceles ectópicos voluminosos pueden causar obstrucción de la salida de la vejiga y retención de orina con hidronefrosis bilateral. En las niñas, el ureterocele puede prolapsar a través del meato uretral. La ecografía permite demostrar el ureterocele y distinguir si el sistema asociado obstruido está duplicado o no. La CUMS suele mostrar un defecto de repleción vesical, a veces voluminoso, que corresponde al ureterocele. A menudo, muestra la existencia de reflujo en el sistema colector adyacente del polo inferior, con hallazgos típicos de un riñón con aspecto de «lirio caído». La gammagrafía renal permite demostrar con la mayor precisión si la mitad renal afectada conserva una función suficiente.

El tratamiento de los ureteroceles ectópicos varía en los diferentes centros médicos, y depende de si el polo superior se muestra funcional en la gammagrafía renal y de la existencia o no de reflujo en el uréter del polo inferior. Si el polo superior del riñón no conserva su función y no existe reflujo, el tratamiento suele consistir en la escisión laparoscópica, robótica o mediante cirugía abierta, del polo superior obstruido y de gran parte del uréter asociado. Si el polo superior funciona, si existe un reflujo importante en el uréter del polo inferior o si el paciente está séptico como consecuencia de una infección del riñón hidronefrótico, el tratamiento inicial más adecuado es la incisión transuretral con bisturí eléctrico para descomprimir el ureterocele. Sin embargo, es frecuente la aparición de reflujo en el ureterocele en el que se ha practicado la incisión, y suelen ser necesarias la escisión del ureterocele y la reimplantación del uréter. Un método alternativo es realizar una ureteroureterostomía superoinferior, que permite que el uréter obstruido del polo superior drene a través del uréter inferior normal; este

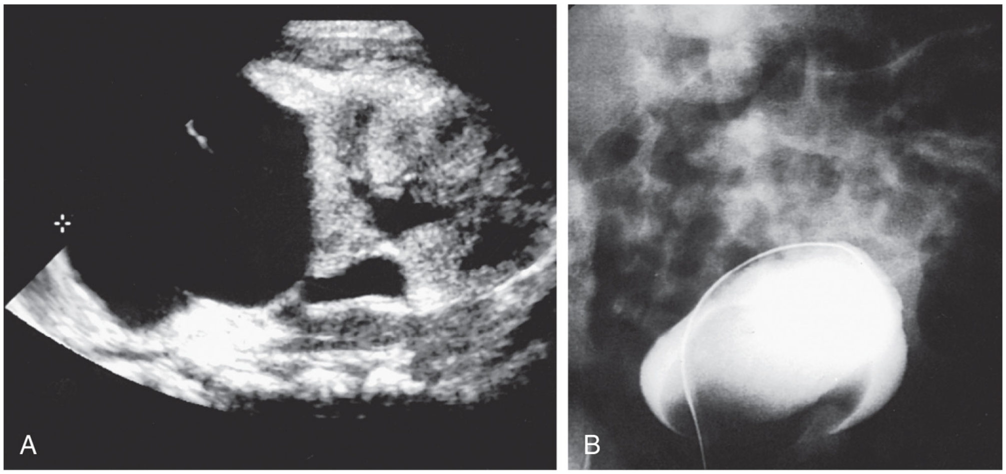

Fig. 555.9 **A,** Lactante con ureterocele ectópico. La ecografía del riñón izquierdo muestra una intensa dilatación del polo superior y un polo inferior normal. **B,** La CUMS muestra un amplio ureterocele que drena el polo superior izquierdo en la vejiga. No se observa reflujo.

procedimiento se realiza a menudo con cirugía laparoscópica (robótica) mínimamente invasiva o a través de una pequeña incisión.

Los **ureteroceles ortotópicos** se asocian a sistemas colectores con duplicación o sin ella; la ubicación de su orificio en la vejiga es la adecuada (fig. 555.10). Habitualmente, se descubren durante el estudio de una HPN o de una ITU. La ecografía permite detectar el ureterocele en la vejiga y la hidroureteronefrosis. La incisión del ureterocele se muestra eficaz para reducir la obstrucción, pero puede dar lugar a reflujo vesicoureteral y, más adelante, puede ser necesaria una reimplantación ureteral. Algunos autores, como tratamiento inicial, prefieren la escisión del ureterocele y la reimplantación mediante cirugía abierta. Los ureteroceles pequeños y simples, que se descubren fortuitamente sin que exista dilatación de las vías urinarias altas, generalmente no requieren tratamiento.

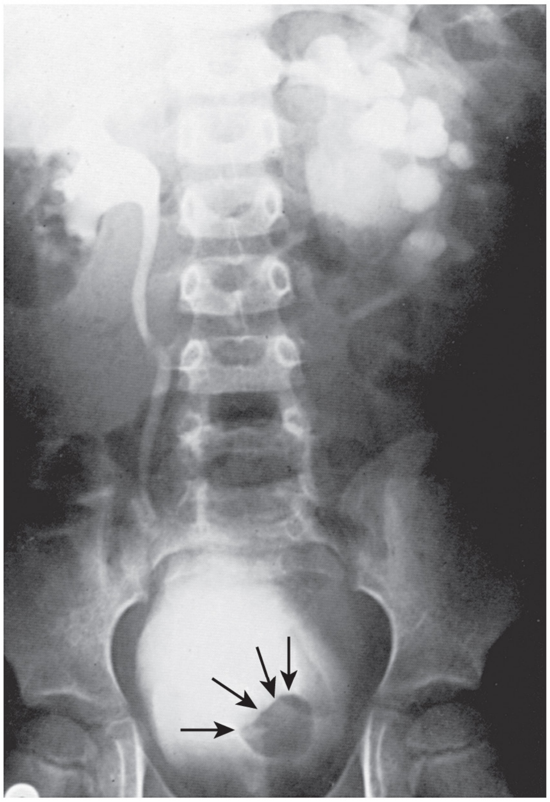

Fig. 555.10 Ureterocele intravesical simple. La urografía intravenosa muestra una hidronefrosis izquierda y un defecto de repleción redondo en el lado izquierdo de la vejiga que corresponde a un ureterocele simple y que provoca una obstrucción ureteral izquierda. Esta lesión se trató mediante una incisión transuretral y el drenaje del ureterocele.

Megauréter

En la tabla 555.5 se muestra una clasificación de los megauréteres (uréteres dilatados). Existen numerosos trastornos que pueden causar dilatación ureteral, muchos de ellos no obstructivos.

Los megauréteres suelen descubrirse durante una ecografía materna, una ITU posnatal o un episodio de hematuria o dolor abdominal. Una anamnesis minuciosa, la exploración física y la CUMS permiten identificar las causas de los megauréteres secundarios y de aquellos que se acompañan de reflujo, así como los casos de síndrome del «abdomen en ciruela pasa». Los megauréteres con obstrucción primaria y los que no están obstruidos probablemente representan diferentes grados de la misma anomalía.

El **megauréter con obstrucción primaria y sin reflujo** surge como consecuencia de un desarrollo anómalo del uréter distal, en el que la capa muscular es reemplazada por tejido colágeno. Hay una alteración del peristaltismo ureteral normal y dilatación proximal del uréter. En la mayoría de los casos no existe una auténtica estenosis. En la UIV o en la urografía por RM, el uréter distal está más dilatado en su segmento distal y se estrecha bruscamente en su unión con la vejiga o por encima de esta (fig. 555.11). La lesión puede ser unilateral o bilateral. Una hidroureteronefrosis significativa sugiere la presencia de obstrucción. El megauréter predispone a las ITU, a la litiasis, a la hematuria y al dolor en la fosa lumbar, como consecuencia de la estasis urinaria. En la mayoría de los casos, el renograma diurético y los estudios ecográficos seriados permiten diferenciar de forma fiable entre los megauréteres obstruidos y los no obstruidos. En la mayoría de los megauréteres

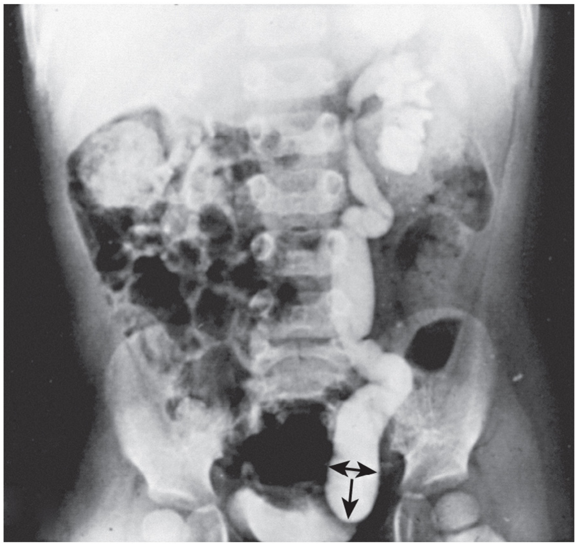

Fig. 555.11 Megauréter con obstrucción y sin reflujo. Urografía intravenosa en una niña con antecedentes de infección urinaria febril. El lado derecho es normal. El izquierdo muestra una hidroureteronefrosis con dilatación predominante en el uréter distal. Obsérvese el aspecto característico del uréter distal. No existía reflujo vesicoureteral. El diagnóstico de obstrucción se confirmó mediante renograma diurético.

Tabla 555.5 Clasificación de los megauréteres

CON REFLUJO		CON OBSTRUCCIÓN		SIN REFLUJO Y SIN OBSTRUCCIÓN	
PRIMARIOS	**SECUNDARIOS**	**PRIMARIOS**	**SECUNDARIOS**	**PRIMARIOS**	**SECUNDARIOS**
Reflujo primario	Vejiga neurógena	Intrínsecos (megauréter con obstrucción primaria)	Vejiga neurógena	Sin reflujo, sin obstrucción	Diabetes insípida
Síndrome megauréter-megavejiga	Síndrome de Hinman	Válvula ureteral	Síndrome de Hinman		Infección
Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores	Uréter ectópico	Válvulas uretrales posteriores		Persistentes tras la corrección de la obstrucción
Síndrome del abdomen en ciruela pasa	Divertículos vesicales Posquirúrgicos	Ureterocele ectópico	Cálculo ureteral Extrínsecos Posquirúrgicos		

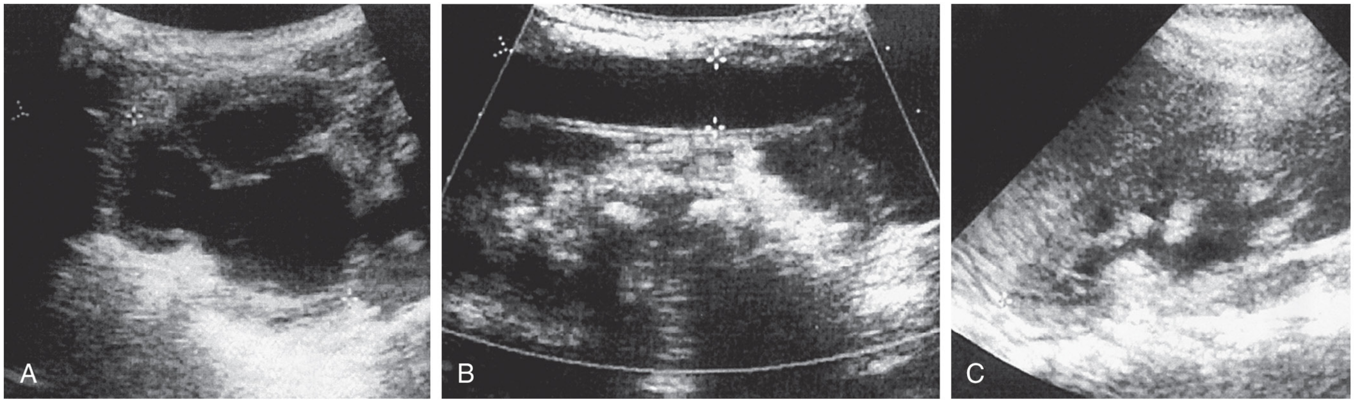

Fig. 555.12 Recién nacido con megauréter primario sin reflujo. **A,** La ecografía renal muestra una hidronefrosis de grado 4. **B,** Uréter dilatado. La gammagrafía renal mostró una función equivalente a la del riñón contralateral y un drenaje adecuado tras la estimulación de la diuresis. **C,** La ecografía de control a los 10 meses muestra la resolución total de la hidronefrosis.

Fig. 555.13 Fotografía de un recién nacido de 1.600 g con síndrome del abdomen en ciruela pasa. Obsérvense la hipotonía de la pared abdominal y el aspecto arrugado de la piel.

no obstruidos, la hidroureteronefrosis disminuye gradualmente (fig. 555.12). Los megauréteres realmente obstruidos requieren tratamiento quirúrgico, con escisión del segmento estenosado y estrechamiento y reimplantación del uréter. Los resultados de la reparación quirúrgica suelen ser favorables, pero el pronóstico depende de la función renal preexistente y de la posible aparición de complicaciones.

Si la función diferencial renal es normal (>45%) y el niño está asintomático, resulta seguro continuar el seguimiento del paciente con ecografías y renogramas diuréticos seriados periódicos para controlar la función y el drenaje renales. Los niños con hidroureteronefrosis de grado 4 deben recibir un tratamiento profiláctico con antibióticos, ya que son más propensos a sufrir ITU superiores. Si se deteriora la función renal, se lentifica el drenaje de las vías urinarias altas o aparecen ITU, se recomienda la reimplantación ureteral. Aproximadamente el 25% de los niños con un megauréter sin reflujo se somete a una reimplantación ureteral.

Síndrome del abdomen en ciruela pasa

Este síndrome, también denominado **síndrome de la tríada** o **síndrome de Eagle-Barrett,** aparece aproximadamente en 1 de cada 40.000 nacimientos; el 95% de los niños afectados son varones. La asociación característica de hipotonía muscular abdominal, criptorquidia y anomalías de las vías urinarias se debe probablemente a una obstrucción uretral grave durante la vida fetal (fig. 555.13). En el período perinatal son frecuentes el oligohidramnios y la hipoplasia pulmonar. Muchos de los casos son mortinatos. Las anomalías de las vías urinarias comprenden la dilatación intensa de los uréteres y de las vías urinarias altas y una vejiga muy voluminosa, con un uraco evidente o un divertículo uracal. La mayoría de los pacientes presenta reflujo vesicoureteral. La uretra prostática suele estar dilatada y la próstata es hipoplásica. La uretra anterior puede estar dilatada y dar lugar a una megalouretra. En raras ocasiones existe estenosis o atresia uretral. Los riñones suelen mostrar diferentes grados de displasia y los testículos suelen ser intraabdominales. A menudo existe una malrotación intestinal. En el 10% de los casos se observan anomalías cardíacas, y más del 50% presenta trastornos musculoesqueléticos, como alteraciones de los miembros y escoliosis. En las niñas suelen observarse anomalías de la uretra, el útero y la vagina.

Muchos recién nacidos con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan dificultades para una micción eficaz debido a que la musculatura vesical está poco desarrollada y la uretra puede estar estrechada. Cuando no existe obstrucción, el objetivo del tratamiento es la prevención de las ITU mediante profilaxis con antibióticos. Cuando se demuestra una obstrucción de los uréteres o de la uretra, los procedimientos de drenaje temporal, como la vesicostomía, pueden ayudar a preservar la función renal hasta que el niño tenga una edad suficiente para la reconstrucción quirúrgica. Algunos niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa presentan VUP típicas o atípicas. Las ITU son frecuentes y deben tratarse de inmediato. La corrección de la criptorquidia mediante orquidopexia puede resultar difícil en estos niños debido a la localización abdominal alta de los testículos. La cirugía obtiene mejores resultados en los 6 primeros meses de vida. La reconstrucción de la pared abdominal proporciona beneficios estéticos y funcionales.

El pronóstico final depende del grado de hipoplasia pulmonar y displasia renal. Una tercera parte de los niños con síndrome del abdomen en ciruela pasa son mortinatos o fallecen en los primeros meses de vida como consecuencia de la hipoplasia pulmonar. De entre los que sobreviven a largo plazo, el 30% desarrolla una nefropatía terminal debido a la displasia o a las complicaciones de la infección o el reflujo y, finalmente, requiere un trasplante renal. Los resultados del trasplante renal en estos pacientes son favorables.

Obstrucción del cuello vesical

La obstrucción del cuello vesical suele ser secundaria a un ureterocele ectópico, cálculos vesicales o un tumor de la próstata (rabdomiosarcoma). Las manifestaciones comprenden dificultad miccional, retención urinaria, ITU y distensión vesical con incontinencia por rebosamiento. La obstrucción manifiesta del cuello vesical es frecuente en los casos de VUP, pero no suele tener importancia funcional. La obstrucción primaria del cuello vesical es muy rara.

Válvulas uretrales posteriores

La causa más frecuente de uropatía obstructiva grave en niños son las VUP, que afectan a 1 de cada 8.000 varones. Las válvulas uretrales son unas pequeñas láminas tisulares que se extienden distalmente desde la uretra prostática hasta el esfínter urinario externo. Habitualmente estas láminas están separadas por una especie de hendidura. Las válvulas tienen un origen embriológico incierto y provocan diferentes grados de obstrucción. Aproximadamente el 30% de los pacientes presenta una nefropatía terminal o una insuficiencia renal crónica. La uretra prostática se dilata y la

musculatura vesical se hipertrofia. El reflujo vesicoureteral aparece en el 50% de los pacientes y puede producirse una obstrucción ureteral distal como consecuencia de la distensión vesical crónica o la hipertrofia muscular de la vejiga. Los cambios renales van desde una hidronefrosis leve hasta una displasia renal grave; su gravedad probablemente depende del grado de obstrucción y del momento de aparición durante la vida fetal. Como en otros casos de obstrucción o displasia renal, puede producirse oligohidramnios e hipoplasia pulmonar.

Los varones con VUP se descubren a menudo antes de nacer, cuando la ecografía materna muestra una hidronefrosis bilateral, una distensión vesical y, si la obstrucción es grave, un oligohidramnios. Se han descrito casos de descompresión vesical prenatal mediante una derivación vesicoamniótica percutánea o cirugía fetal abierta. Faltan experiencia y datos clínicos sobre los posibles beneficios de la intervención fetal y son pocos los fetos afectados candidatos a esta. Las VUP diagnosticadas antes del nacimiento, particularmente si se descubren en el segundo trimestre, conllevan un peor pronóstico que las que se detectan en el tercer trimestre tras una ecografía fetal normal en el segundo trimestre. En el recién nacido varón se sospecha la presencia de VUP cuando se palpa una vejiga distendida y el chorro de orina es débil. Cuando la obstrucción es grave y pasa desapercibida durante el período neonatal, en los lactantes puede manifestarse más tarde como falta de medro secundaria a la uremia o sepsis causada por la infección de las vías urinarias obstruidas. Cuando hay grados menores de obstrucción, se manifiesta más tarde en los niños en forma de ITU o de dificultades para adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios. Se llega al diagnóstico mediante una CUMS (fig. 555.14) o una ecografía perineal.

Tras establecer el diagnóstico debe evaluarse minuciosamente la función renal y la anatomía de las vías urinarias altas. En el recién nacido sano se inserta en la vejiga una pequeña sonda de alimentación de polietileno (French n.° 5 o n.° 8) y se mantiene durante varios días. El paso de la sonda de alimentación resulta a veces difícil debido a que la punta de la sonda puede enroscarse en la uretra prostática. Un indicio de ello es que la orina drena alrededor de la sonda en lugar de a su través. *No debe emplearse* una sonda tipo Foley (con globo) debido a que el globo puede provocar espasmos intensos de la vejiga y producir una obstrucción ureteral grave.

Si la creatinina sérica se mantiene normal o vuelve a la normalidad, el tratamiento consiste en la ablación transuretral de las láminas valvulares, endoscópicamente y con anestesia general. Si la uretra es demasiado pequeña para una ablación transuretral, es preferible una vesicostomía provisional en la que la cúpula de la vejiga se exterioriza sobre la parte inferior de la pared

Fig. 555.14 Cistouretrografía miccional en un lactante con válvulas uretrales posteriores. Obsérvense la dilatación de la uretra prostática y el defecto lineal transverso de repleción que corresponde a las válvulas.

abdominal. Cuando el niño crece pueden extirparse las válvulas y cerrarse la vesicostomía.

Si la creatinina sérica se mantiene alta o aumenta a pesar del drenaje vesical mediante una pequeña sonda, debe sospecharse una obstrucción ureteral secundaria, una lesión renal irreversible o una displasia renal. En tales casos debe practicarse una vesicostomía. La pielostomía cutánea no suele proporcionar un drenaje mejor que el que aporta la vesicostomía, y esta última permite un crecimiento mantenido de la vejiga y un aumento progresivo de la elasticidad de la pared vesical.

En el lactante con sepsis y uremia, las medidas de soporte vital deben incluir la inmediata corrección de los desequilibrios electrolíticos y el control de la infección mediante los antibióticos adecuados. Pueden ser necesarios la hemodiálisis y el drenaje de las vías urinarias altas mediante nefrostomía percutánea. Una vez que se estabiliza el estado del paciente, deben emprenderse la evaluación y el tratamiento. Las válvulas posteriores son diagnosticadas en algunos niños mayores debido a la presencia de un chorro miccional débil, incontinencia diurna o una ITU. Estos niños suelen tratarse mediante la ablación valvular primaria.

Los factores de buen pronóstico son una ecografía prenatal normal entre las semanas 18 y 24 de gestación, una creatinina sérica $<0{,}8$-$1{,}0$ mg/dl tras la descompresión vesical y la visualización de la unión corticomedular en la ecografía renal. Existen diferentes situaciones en las que puede establecerse una especie de «válvula reguladora de presión» durante el desarrollo de las vías urinarias, lo que preserva la integridad de uno o ambos riñones. Por ejemplo, el 15% de los varones con VUP presenta reflujo unilateral en un riñón displásico y sin función, lo que se denomina **síndrome VURD** (válvulas, reflujo unilateral, displasia). En estos niños, la alta presión vesical se dispersa en el riñón no funcionante, lo que permite el desarrollo normal del riñón contralateral. En los recién nacidos varones con ascitis urinaria, la orina se filtra generalmente desde el sistema colector obstruido a través de los fórnices renales, lo que permite el desarrollo normal del riñón. Los factores de mal pronóstico son la presencia de oligohidramnios intraútero, la detección de una hidronefrosis antes de las 24 semanas de gestación, una creatinina sérica $>1{,}0$ mg/dl tras la descompresión vesical, la observación de quistes corticales en ambos riñones y la persistencia de incontinencia diurna por encima de los 5 años.

El pronóstico en el recién nacido está relacionado con el grado de hipoplasia pulmonar y la capacidad de recuperación de la función renal. Los casos con afectación grave suelen ser mortinatos. De los que sobreviven al período neonatal, aproximadamente el 30% requiere un trasplante renal y el 15% padece insuficiencia renal. En algunas series, el trasplante renal en niños con VUP presenta una tasa de éxito inferior a la de los niños trasplantados que tienen una vejiga normal, probablemente debido a la influencia adversa de la vejiga con función anómala sobre la función y supervivencia del riñón trasplantado.

Tras la ablación de las válvulas es conveniente la profilaxis antibiótica para prevenir las ITU, puesto que a menudo persiste cierto grado de hidronefrosis durante muchos años. Estos niños deben controlarse anualmente con ecografía renal, exploración física, evaluación del crecimiento corporal y la presión arterial, análisis de orina y determinación de los niveles séricos de electrólitos. Muchos varones presentan una poliuria importante debida a la deficiente función de concentración secundaria a la uropatía obstructiva prolongada. Cuando estos niños adquieren una enfermedad sistémica con vómitos y/o diarrea, la producción de orina no puede emplearse para evaluar el grado de hidratación. Pueden deshidratarse rápidamente y, por tanto, los criterios de ingreso hospitalario para su rehidratación intravenosa deben ser poco estrictos. Algunos de estos pacientes presentan una acidosis tubular renal y requieren tratamiento con bicarbonato oral. Si existe un grado importante de disfunción renal, alteración del crecimiento o hipertensión, deben ser controlados estrechamente por un nefrólogo pediátrico. Cuando existe un reflujo vesicoureteral se recomienda una actitud expectante y antibióticos a dosis profilácticas. Si aparecen ITU intercurrentes, debe procederse a la reparación quirúrgica.

Tras el tratamiento, los varones con válvulas uretrales no suelen adquirir el control diurno de los esfínteres urinarios tan pronto como los otros niños. La incontinencia puede deberse a varios factores, como las contracciones vesicales no inhibidas, la elasticidad vesical reducida, la atonía de la vejiga, la disinergia del cuello vesical o la poliuria. A menudo, estos niños requieren un estudio urodinámico o videourodinámico para planificar el tratamiento. Los varones con poca elasticidad vesical corren un riesgo importante de lesión renal, incluso en ausencia de infección. El empleo de una sonda permanente nocturna parece aportar beneficios en los varones con poliuria, y puede ayudar a proteger la función renal. La incontinencia urinaria suele mejorar con la edad, especialmente después de la pubertad. El cuidado minucioso

de la elasticidad y el vaciamiento vesical y de las infecciones pueden mejorar los resultados en el futuro.

Atresia uretral

La forma más grave de uropatía obstructiva en varones es la atresia uretral, una rara afección. Intraútero se produce distensión vesical, hidroureteronefrosis bilateral y oligohidramnios. En la mayoría de los casos, estos niños son mortinatos o fallecen por hipoplasia pulmonar. Algunos varones con síndrome del abdomen en ciruela pasa también presentan una atresia uretral. Si hay un uraco evidente, el oligohidramnios es poco probable y el lactante suele sobrevivir. La reconstrucción uretral es dificultosa, y la mayoría de los pacientes se tratan mediante una derivación urinaria continente.

Hipoplasia uretral

En los varones, la hipoplasia uretral es una forma poco frecuente de uropatía obstructiva, menos grave que la atresia uretral. En la hipoplasia uretral, la luz uretral está muy reducida. Los recién nacidos con hipoplasia uretral presentan típicamente una hidronefrosis bilateral y una distensión vesical. El paso de una pequeña sonda pediátrica de alimentación a través de la uretra es difícil o imposible. Habitualmente se debe practicar una vesicostomía cutánea para reducir la obstrucción de las vías urinarias altas. El grado de insuficiencia renal es variable. Los varones afectados por formas más graves presentan una nefropatía terminal. El tratamiento consiste en la reconstrucción uretral, las dilataciones uretrales progresivas o la derivación urinaria continente.

Estenosis uretral

Las estenosis uretrales en varones suelen deberse a traumatismos uretrales, ya sea iatrogénicos (sondaje, procedimientos endoscópicos o una reconstrucción uretral anterior) o por accidentes (lesiones en silla de montar o fracturas pélvicas). Puesto que estas lesiones pueden desarrollarse gradualmente, la reducción de la fuerza del chorro miccional no suele ser advertida por el niño o los padres. Más frecuentemente, la obstrucción provoca síntomas de inestabilidad vesical, hematuria o disuria. El sondaje vesical suele ser imposible. El diagnóstico se obtiene mediante uretrografía retrógrada, para la que se inyecta contraste hacia la vejiga a través de una sonda introducida en la uretra distal. También se ha empleado la ecografía en el diagnóstico de las estenosis uretrales. La endoscopia sirve para confirmar el diagnóstico. El tratamiento endoscópico de las estenosis cortas mediante uretrotomía bajo visualización directa suele ser eficaz inicialmente y se traduce en una gran mejoría del chorro miccional, pero con frecuencia la estenosis recurre. Las estenosis largas rodeadas de fibrosis periuretral suelen requerir una uretroplastia. Deben evitarse los procedimientos endoscópicos repetidos, puesto que pueden provocar lesiones uretrales añadidas. La determinación no invasiva de la tasa y las características del flujo urinario es útil para el diagnóstico y el seguimiento.

En las niñas, las auténticas estenosis uretrales son infrecuentes, puesto que la uretra femenina está protegida de los traumatismos, especialmente en la infancia. Antes se pensaba que la existencia de un anillo uretral distal era causa frecuente de obstrucción de la uretra femenina y de ITU, y que las niñas afectadas mejoraban con la dilatación uretral. Se sospechaba este diagnóstico cuando en la CUMS se observaba una deformidad de la uretra «en peonza» (v. fig. 558.3 en el cap. 558) y se confirmaba mediante calibración uretral. No existe ninguna correlación entre el aspecto radiológico de la uretra en la CUMS y el calibre uretral, y no hay diferencias significativas en el calibre uretral entre las niñas con cistitis recurrente y los casos controles normales para las mismas edades. Este hallazgo suele ser secundario a una descoordinación detrusor-esfínter. Por tanto, la dilatación uretral en las niñas pocas veces está indicada.

Válvulas uretrales anteriores y divertículos uretrales en varones

Las válvulas uretrales anteriores son poco frecuentes. La obstrucción no se debe a pequeñas láminas obstructivas, como ocurre en la uretra posterior. Más bien se debe a un divertículo uretral en la uretra peneana que se expande durante la micción. La expansión distal del divertículo provoca una compresión extrínseca de la uretra peneana distal, que causa la obstrucción uretral. Típicamente, se aprecia una masa blanda en la superficie ventral del pene, en la unión penoescrotal. Por otra parte, el chorro miccional suele ser débil, y a menudo se observan los mismos hallazgos físicos que aparecen asociados a los casos de VUP. El divertículo puede ser pequeño y escasamente obstructivo o, en otros casos, ser gravemente obstructivo y causar insuficiencia renal. Se sospecha el diagnóstico a partir de la exploración física, y se confirma mediante CUMS. El tratamiento consiste en la escisión del divertículo mediante cirugía abierta o la escisión transuretral de la cúspide uretral distal. Los divertículos uretrales en ocasiones se producen tras la reparación amplia de un hipospadias.

La dilatación fusiforme de la uretra o **megalouretra** puede deberse a un desarrollo insuficiente del cuerpo esponjoso y de las estructuras de apoyo de la uretra. Es frecuente verla asociada al síndrome del abdomen en ciruela pasa.

Estenosis del meato uretral masculino

Véase el capítulo 559 para obtener información acerca de la estenosis del meato uretral masculino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 556

Anomalías de la vejiga

Jack S. Elder

EXTROFIA VESICAL

La extrofia vesical se produce en aproximadamente 1/35.000-40.000 nacimientos. La relación varón:mujer es de 2:1. Su gravedad puede ir desde un simple **epispadias** (varones) hasta la extrofia completa con exposición de la vejiga y de todas las estructuras derivadas del intestino posterior embrionario (denominada **extrofia cloacal**).

Manifestaciones clínicas

Se cree que estas anomalías de la vejiga se producen cuando el mesodermo fracasa en su invasión de la extensión cefálica de la membrana cloacal; la importancia de ese fracaso determina el grado de la anomalía. En la extrofia vesical clásica (fig. 556.1), la vejiga sobresale de la pared abdominal y su mucosa aparece expuesta. Se produce un desplazamiento del ombligo hacia abajo y una separación amplia de las ramas púbicas en la línea media y de los músculos rectos. En los niños se observa un epispadias completo con encordamiento dorsal y la longitud del pene es aproximadamente la mitad que en los niños sanos. El escroto suele encontrarse ligeramente separado del pene, y es ancho y superficial. Son frecuentes la criptorquidia y las hernias inguinales. Las niñas también presentan epispadias con separación de ambos lados del clítoris y amplia separación de los labios. El ano aparece desplazado hacia delante en ambos sexos y puede producirse un prolapso rectal. Las ramas púbicas se encuentran muy separadas. Los individuos que padecen extrofia suelen ser de talla más baja que la normal.

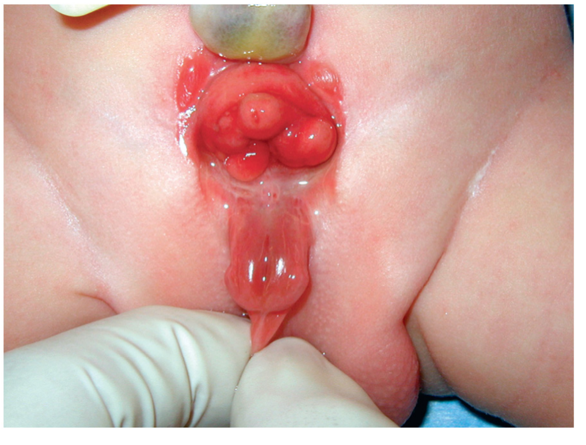

Fig. 556.1 Extrofia vesical clásica en un recién nacido varón. La vejiga aparece expuesta en la línea media, el cordón umbilical está desplazado hacia abajo, el pene es epispádico y el escroto, ancho.

Las consecuencias de una extrofia vesical no tratada son la incontinencia urinaria total y una mayor incidencia de cáncer vesical, habitualmente adenocarcinoma. Las deformidades de los genitales externos e internos provocan discapacidad sexual en ambos sexos, pero especialmente en el varón. La amplia separación de las ramas púbicas provoca una marcha característica de base amplia pero sin discapacidad importante. En la extrofia vesical clásica, las vías urinarias altas suelen ser normales al nacer.

Tratamiento

El tratamiento de la extrofia vesical debe iniciarse al nacimiento. Debe cubrirse la vejiga con una envoltura plástica para mantener húmeda su mucosa. *Debe evitarse la aplicación de gasas con o sin vaselina sobre la mucosa vesical, dado que inducirían una reacción inflamatoria importante.* El lactante debe ser derivado inmediatamente a un centro que disponga del soporte urológico pediátrico y anestésico pediátrico necesario para recién nacidos con anomalías complejas. Estos niños son propensos a presentar *alergia al látex,* por lo que debe evitarse el látex en su cuidado desde el nacimiento, tanto en la sala de neonatología como en el quirófano.

Existen dos abordajes quirúrgicos: reconstrucción por etapas y reconstrucción completa en una sola etapa. La mayoría de los niños también son sometidos a una osteotomía ilíaca bilateral, que permite aproximar la sínfisis púbica, que soporta el cierre vesical. En una reconstrucción por etapas, la primera etapa es el cierre de la vejiga, la segunda (en varones) es la reparación del epispadias, y la etapa final es la reconstrucción del cuello vesical. La reconstrucción en una sola etapa intenta reconstruir toda la malformación en un solo procedimiento. Cuando esta intervención se realiza en el recién nacido, existe un mayor riesgo de lesión intraoperatoria del pene y de hidronefrosis postoperatoria en comparación con la reconstrucción por etapas. La tasa de complicaciones es alta con ambos métodos y no hay consenso sobre cuál es mejor.

Aunque el cierre de la vejiga en las primeras 48 horas ha sido el tratamiento estándar en el pasado, muchos centros de excelencia retrasan ahora la intervención durante 1-2 semanas para asegurar que se dispone del equipo multidisciplinar de cirujanos y anestesistas apropiados. Durante el cierre de la extrofia vesical, se desplaza la pared abdominal y se aproximan las ramas púbicas en la línea media tras realizar una osteotomía pélvica. Se puede realizar un cierre vesical precoz en casi todos los recién nacidos con extrofia vesical clásica. El tratamiento debe diferirse en determinadas situaciones en las que la cirugía comportaría un riesgo o una complejidad excesivos, como en el caso de los niños prematuros o cuando no se encuentren disponibles cirujanos con experiencia. En el enfoque por etapas, en los varones, la reparación del epispadias generalmente se realiza a la edad de 1-2 años. En este momento, el niño tiene incontinencia urinaria total porque no hay un esfínter urinario externo funcional. La mayoría de los lactantes con extrofia vesical presentan reflujo vesicoureteral y deben recibir profilaxis con antibióticos. Por regla general, la capacidad vesical se controla cada 12-24 meses mediante cistoscopia bajo anestesia. La última fase de la reconstrucción comprende la creación de un esfínter muscular para el control de la micción y la corrección del reflujo vesicoureteral. En este momento, el niño debe tener al menos 3-6 años, su capacidad vesical debe ser, como mínimo, de 80-90 ml y debe haber adquirido el control del esfínter anal.

La reconstrucción completa en una sola etapa comprende el cierre de la vejiga, el estrechamiento del cuello vesical, el cierre de la pared abdominal y, en los varones, la corrección del epispadias mediante una técnica de desmontaje del pene en la que los dos cuerpos cavernosos y la uretra se liberan por separado en tres partes. Después de la intervención deben controlarse estrechamente las vías urinarias altas del lactante ante la posible aparición de hidronefrosis e infección. Se están comparado los resultados de los enfoques en múltiples etapas y en una etapa.

En la pubertad, a menudo se distribuye el vello púbico a los lados de los genitales externos. Se puede practicar una plastia del monte de Venus para proporcionar un aspecto normal al vello púbico.

Pronóstico a largo plazo

La atención a largo plazo de los individuos nacidos con extrofia vesical incluye el control del aspecto y la función de las vías urinarias altas, las ITU, la continencia, la función eréctil y, en adultos, la función sexual y la fertilidad.

El plan terapéutico descrito ha logrado la continencia urinaria en el 60-70% de los casos en algunos centros, con un deterioro de las vías urinarias altas en <15% de los casos. Esta tasa de continencia refleja no solo una reconstrucción exitosa, sino también una vejiga de tamaño y características adecuados. Desde el punto de vista funcional, el cuello vesical reconstruido no se relaja durante la micción como ocurre en los niños sanos, por lo que para orinar los pacientes deben utilizar maniobras de Valsalva.

Los niños que se mantienen con incontinencia durante más de un año después de la reconstrucción del cuello vesical o aquellos que no se someten a tal reparación debido a que su vejiga tiene poca capacidad son candidatos a un procedimiento de reconstrucción alternativo para lograr la continencia. En casos seleccionados, la inyección cistoscópica de microesferas de dextrano o de polidimetilsiloxano en el cuello vesical puede proporcionar el suficiente cierre del cuello vesical como para lograr la continencia. Si el niño no es candidato al tratamiento endoscópico, las opciones disponibles comprenden:

- Cistoplastia de ampliación, en la que la vejiga se amplía con un trozo de intestino delgado o grueso para aumentar su capacidad.
- Creación de una nueva vejiga con intestino delgado o grueso y disposición de un estoma abdominal continente que permita el sondaje estéril intermitente.
- Colocación de un esfínter urinario artificial, con una posible cistoplastia de ampliación.
- Ureterosigmoidostomía, en la que los uréteres se separan de la vejiga y se suturan al colon sigmoideo. Los niños a los que se les practica este último procedimiento eliminan las heces y la orina por el recto y la continencia depende del esfínter anal.
- Procedimiento de Mainz II, en el que se crea una «vejiga» a partir del colon sigmoideo a la que se conectan los uréteres. En este caso, los pacientes orinan de 3 a 6 veces al día a través del recto y las heces suelen ser más sólidas.

La ureterosigmoidostomía conlleva un riesgo importante de pielonefritis crónica (v. cap. 553), de lesión de las vías urinarias altas y de acidosis metabólicas debidas a la absorción de hidrogeniones y cloruros en el intestino, y un riesgo a largo plazo de carcinoma de colon al menos en el 15% de los casos. El procedimiento de Mainz II se utiliza a menudo en los pacientes de países menos desarrollados, porque la tasa de continencia es elevada y la pielonefritis y los cambios de las vías urinarias altas son poco frecuentes.

El seguimiento a largo plazo ha mostrado que, aunque los varones adultos con extrofia presentan un pene con la mitad del tamaño normal, suelen disfrutar de una función sexual satisfactoria. La fertilidad es baja, posiblemente por lesión iatrogénica de los órganos sexuales secundarios durante la reparación. Mediante las técnicas de reproducción asistida, casi todos los varones afectados pueden ser fértiles. En las mujeres adultas la fertilidad es normal, pero el prolapso uterino constituye un problema durante el embarazo. En las mujeres adultas que han sido sometidas a una derivación urinaria continente puede ser necesario practicar una cesárea.

OTRAS ALTERACIONES EXTRÓFICAS

Los casos más complejos de niños con **extrofia cloacal,** cuya incidencia es de 1/400.000, presentan un onfalocele y graves alteraciones del colon y el recto, y a menudo un síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7), la anomalía más devastadora de las tratadas por los urólogos pediátricos. Aproximadamente, el 50% de los pacientes presenta una anomalía de las vías urinarias altas, y también un 50% presenta espina bífida (v. cap. 609.2). Los niños con extrofia cloacal no logran una continencia urinaria o fecal normal. Las técnicas de reconstrucción actuales proporcionan resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes mediante una derivación urinaria permanente (ya sea un conducto ileal o una derivación urinaria continente) y una colostomía. Debido a que en los niños varones que presentan una extrofia cloacal el pene suele ser diminuto, la reconstrucción de los genitales en estos niños es generalmente poco satisfactoria. Hasta hace poco, muchos especialistas recomendaba asignar el sexo femenino a estos lactantes, pero actualmente es objeto de discusión si estos niños, con un cariotipo 46,XY y una impronta cerebral androgénica intraútero, pueden tener una identidad de sexo femenino satisfactoria (v. cap. 133). Muchos de ellos asumen las características del sexo masculino en la adolescencia. Las decisiones respecto al sexo asignado deben tomarse conjuntamente por parte de todo el personal médico que atiende al lactante (equipo quirúrgico, endocrinólogo pediátrico, psiquiatra infantil y eticista clínico) y su familia.

El **epispadias** forma parte de las anomalías extróficas y afecta aproximadamente a 1/117.000 niños y a 1/480.000 niñas. En los niños, el diagnóstico es obvio, pues el prepucio se extiende principalmente en la superficie ventral del pene y el meato uretral se ubica en su dorso. En los niños, el epispadias distal (fig. 556.2) suele acompañarse de un control miccional y unas vías urinarias altas normales, y debe corregirse a los 6-12 meses de

Fig. 556.2 Varón adolescente con epispadias penopubiano.

Fig. 556.3 Niña con epispadias completo. *(De Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, editors:* Pediatric urology, *ed 2, Philadelphia, 2010, WB Saunders.)*

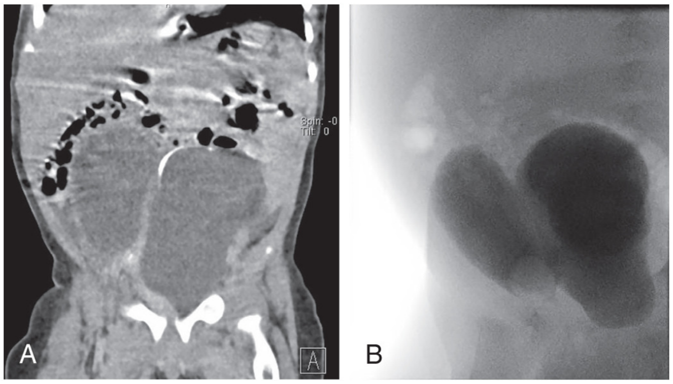

Fig. 556.4 Varón de seis meses con una masa abdominal. La ecografía mostraba una gran masa llena de líquido y riñones normales. **A,** La TC muestra un gran divertículo vesical en el lado derecho, situándose el uréter entre el divertículo y la vejiga. **B,** La cistouretrografía miccional muestra ausencia de reflujo y un gran divertículo en el lado izquierdo. Se trató mediante diverticulectomía.

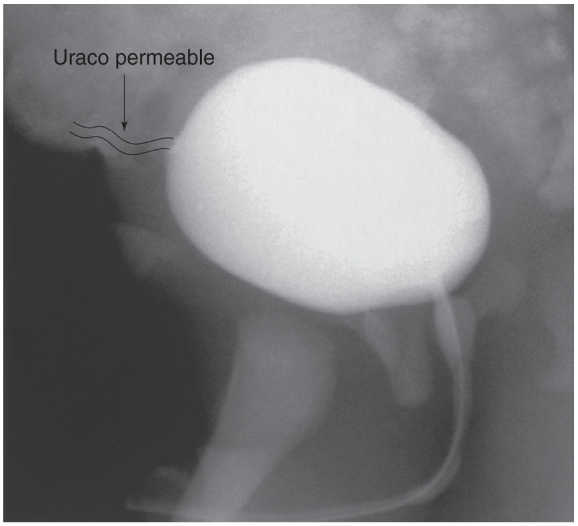

Fig. 556.5 Uraco permeable. Cistouretrografía que muestra un uraco permeable en un recién nacido. Relleno retrógradao del canal permeable con acumulación de contraste en el ombligo. *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA [eds]:* Campbell-Walsh urology, *11th ed, Vol 4, 2016, Elsevier, Philadelphia, Fig. 138-4, p. 3177.)*

edad. En las niñas, el clítoris es bífido y la uretra presenta una abertura dorsal (fig. 556.3). En los casos más graves de epispadias en los varones y en todas las niñas con epispadias, el esfínter no está totalmente formado y estos niños y niñas padecen una incontinencia urinaria completa; además, existe una amplia separación de las ramas púbicas. Estos niños requieren unos procedimientos de reparación quirúrgica del cuello vesical similares a los realizados en la etapa final del manejo de los niños con extrofia vesical clásica.

DIVERTÍCULOS VESICALES

Los divertículos vesicales se desarrollan como herniaciones de la mucosa vesical a través de defectos en las fibras musculares lisas de la vejiga. Los divertículos vesicales primarios suelen aparecer en la unión vesicoureteral y se pueden acompañar de reflujo vesicoureteral, debido a que el divertículo interfiere en la conexión normal tipo válvula de charnela entre el uréter y la vejiga. En raras ocasiones el divertículo es tan grande que interfiere con la micción normal al obstruir el cuello vesical. Los divertículos vesicales también se asocian frecuentemente a obstrucciones de la uretra distal, como las válvulas uretrales posteriores, o a una disfunción vesical neurógena. Se ven comúnmente en niños con alteraciones del tejido conjuntivo como el síndrome de Williams, el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Menkes (fig. 556.4). Los divertículos pequeños no requieren otro tratamiento que el de la enfermedad primaria, pero los grandes divertículos pueden provocar micción ineficaz, orina residual, estasis e infecciones urinarias, y deben extirparse.

ANOMALÍAS DEL URACO

El uraco es un conducto embriológico que conecta la cúpula de la vejiga fetal con el alantoides, una estructura que contribuye a la formación del cordón umbilical. La luz del uraco normalmente se oblitera durante el desarrollo embrionario, dando lugar a la transformación del uraco en un cordón sólido. Las anomalías uracales son más frecuentes en niños que en niñas. Un **uraco permeable** puede producirse como una anomalía aislada o puede asociarse al síndrome del abdomen en ciruela pasa o a válvulas uretrales posteriores (v. cap. 555) (fig. 556.5). Un uraco permeable provoca drenaje continuo de orina procedente del ombligo. Debe extirparse el conducto. El **quiste de uraco** es otra anomalía uracal que puede infectarse. Los síntomas y signos típicos comprenden dolor hipogástrico, fiebre, síndrome miccional y una masa infraumbilical, en ocasiones eritematosa.

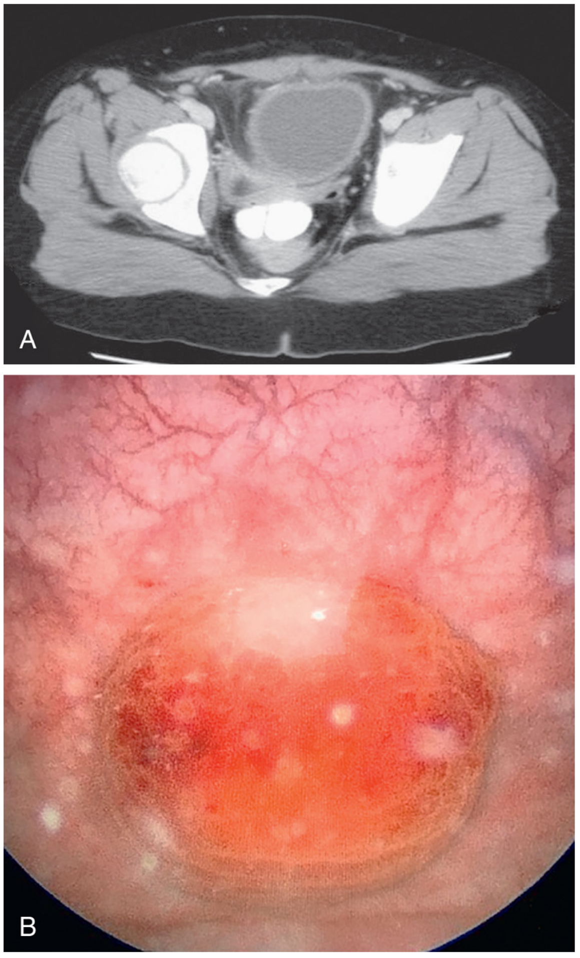

Fig. 556.6 **A,** TC en la que se observa un absceso del uraco infectado en una niña de 8 años**.** El absceso fue tratado mediante drenaje y escisión. **B,** Imagen cistoscópica de una niña de 10 años con polaquiuria diaria e incontinencia de nueva aparición debido a un quiste de uraco infectado.

El diagnóstico se establece mediante una ecografía o una TC (fig. 556.6). El tratamiento consiste en antibioterapia intravenosa, drenaje y escisión. Otras anomalías uracales son el **divertículo vesicouracal,** que es un divertículo de la cúpula vesical, y el **seno umbilical uracal,** que es un seno externo ciego que se abre a la altura del ombligo. Estas lesiones deben extirparse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 557

Vejiga neurógena

Jack S. Elder

La disfunción vesical neurógena infantil suele ser congénita y generalmente es consecuencia de defectos del tubo neural u otras anomalías de la columna. Las enfermedades adquiridas y las lesiones traumáticas de la médula espinal son causas menos frecuentes. Los tumores del sistema nervioso central, el teratoma sacrococcígeo, las anomalías de la columna que se acompañan de un ano imperforado (v. cap. 371) y los traumatismos vertebrales también pueden dar lugar a una inervación anómala de la vejiga y/o del esfínter (tabla 557.1).

Tabla 557.1	Causas de disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior
CONGÉNITAS	
Defectos del tubo neural	
Formas ocultas de defectos del tubo neural (lipomeningocele y otros mielodisrafias)	
Agenesia sacra	
Malformaciones anorrectales	
ADQUIRIDAS	
Cirugía pélvica extensa	
Trastornos del sistema nervioso central	
Parálisis cerebral infantil	
Trastornos del cerebro (tumores, infartos, encefalopatías)	
Trastornos de la médula espinal	
Traumatismos	
Mielitis transversa	

De Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CW (eds): *Campbell-Walsh urology,* 11[th] ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 142-1, p. 3273.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural, debidos a un error del tubo neural a la hora de cerrarse de forma espontánea entre las semanas 3.ª y 4.ª intraútero, dan lugar a anomalías de la columna vertebral que afectan a la función de la médula espinal, como el mielomeningocele y el meningocele (v. caps. 609.3 y 609.4). Algunos centros médicos especializados de Estados Unidos han llevado a cabo el cierre de mielomeningoceles prenatales. Los resultados a largo plazo de un ensayo clínico extenso (el ensayo «MOMS») no han mostrado una clara mejoría en la función del tracto urinario inferior, aunque en algunos niños se ha observado una función vesical casi normal, y en conjunto se ha observado una reducción importante de la necesidad de practicar una derivación ventriculoperitoneal.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las consecuencias urológicas más importantes de la disfunción vesical neurógena asociada a los defectos del tubo neural son la incontinencia urinaria (v. cap. 558), las infecciones del tracto urinario (ITU; v. cap. 553) y la hidronefrosis secundaria a reflujo vesicoureteral (v. cap. 554) o a disinergia detrusor-esfínter (v. cap. 558). La pielonefritis y el deterioro de la función renal (v. cap. 553) son causas frecuentes de muerte prematura en los pacientes afectados.

En el neonato, tras el cierre del mielomeningocele, se realiza una ecografía renal, una comprobación de los volúmenes de orina residual posmiccional y una cistouretrografía miccional. Aproximadamente, el 10-15% de los recién nacidos con mielomeningocele presenta hidronefrosis, y las malformaciones renales son frecuentes; el 25% presenta reflujo vesicoureteral. También debe realizarse un estudio urodinámico. En este estudio, la vejiga se llena con una solución salina y se miden el volumen y la presión vesicales, la presión abdominal y el tono del esfínter hasta que el paciente procede a vaciar. Durante el llenado vesical, la vejiga puede presentar 1) contracciones no inhibidas (prematuras), o hiperreflexia, para volúmenes bajos, 2) un volumen vesical normal con contracción a partir de un volumen apropiado o 3) una atonía (ausencia de contracción vesical). La distensibilidad o elasticidad de la vejiga también puede ser anormal (p. ej., presión vesical anormalmente alta durante el llenado vesical). El esfínter puede presentar 1) un tono normal con relajación durante la contracción vesical, 2) un tono disminuido o ausente o 3) un tono normal o aumentado que se incrementa claramente durante la contracción de la vejiga (disinergia detrusor-esfínter) (fig. 557.1).

Lesión renal

La lesión renal suele ser consecuencia de la disinergia detrusor-esfínter. Esta disinergia da lugar a una obstrucción funcional de la salida de la vejiga y conduce a una presión intravesical elevada, a la trabeculación e hipertrofia muscular vesical, y a la transmisión de la presión elevada hacia las vías urinarias altas, lo que provoca hidronefrosis (fig. 557.2). El reflujo vesicoureteral y la ITU agravan este problema, aunque puede producirse hidronefrosis grave sin reflujo. El tratamiento comprende la reducción de la presión vesical con anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina, 0,2 mg/kg/24 h en 2 o 3 dosis) y el sondaje estéril intermitente cada 3-4 horas. Si el niño

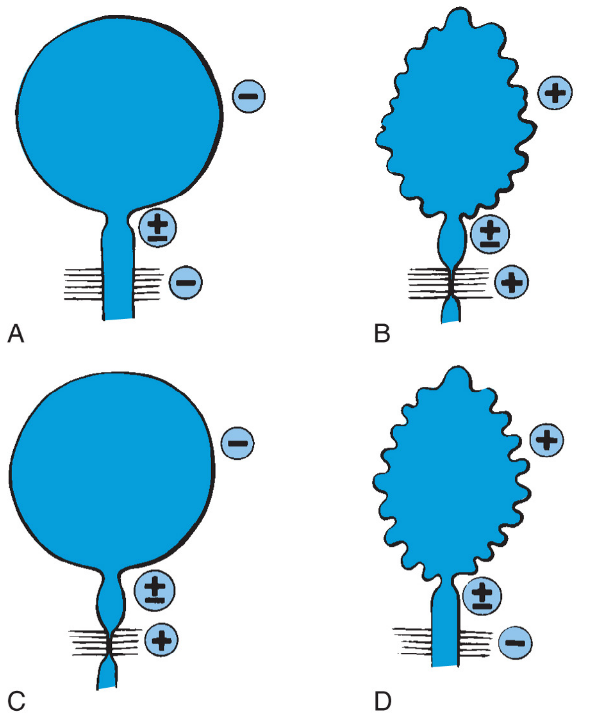

Fig. 557.1 Clasificación descrita por Guzman de la disfunción vesical neurógena según la inervación, el tono y la coordinación del detrusor y los esfínteres. Esta clasificación se basa en los datos obtenidos de estudios de imagen, cistometrografía y electromiografía de los esfínteres. Los pacientes del grupo B corren el riesgo de desarrollar reflujo e hidronefrosis. Como orientación en el tratamiento de la incontinencia, los pacientes del grupo A mejoran con los procedimientos que aumentan la resistencia de la salida vesical, los del grupo B con los anticolinérgicos o la cirugía de ampliación vesical, los del grupo C con sondaje intermitente, y los del grupo D requieren un incremento de la resistencia de la salida vesical y el aumento farmacológico o quirúrgico de la capacidad vesical. La mayoría de los pacientes requiere el sondaje intermitente para vaciar la vejiga. *(Modificada de Gonzalez R: Urinary incontinence. En Kelalis PK, King LR, Belman AB, editors:* Clinical pediatric urology, *Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 387.)*

Fig. 557.2 La cistouretrografía miccional en un lactante con mielodisplasia muestra una vejiga intensamente trabeculada, con múltiples divertículos y un reflujo vesicoureteral derecho de grado V (de V). El estudio mostró una disinergia detrusor-esfínter grave.

presenta reflujo vesicoureteral o ITU, también se prescribe profilaxis con antibióticos.

En el recién nacido o en el lactante, si el sondaje intermitente resulta difícil o si no se tolera bien la medicación anticolinérgica, la derivación urinaria temporal mediante una vesicostomía cutánea constituye una alternativa adecuada ante un reflujo grave. Otra opción para el tratamiento de la vejiga gravemente trabeculada es la inyección transuretral de toxina botulínica en el músculo detrusor, que reduce la hipertonía de la vejiga durante aproximadamente 6 meses y a menudo debe ser repetida. Un enfoque diferente en estos niños es desactivar temporalmente el esfínter estrechado mediante dilatación uretral o inyección transuretral de toxina botulínica en el esfínter. En los niños con cambios en las vías urinarias altas, el sondaje nocturno continuo permite relajar la vejiga de modo significativo, y puede reducir el engrosamiento de la pared vesical y el riesgo de hidronefrosis.

El sondaje estéril intermitente y el tratamiento anticolinérgico curan el reflujo hasta en el 80% de los pacientes con reflujo de grado I o II. Los niños con un reflujo más grave requieren a menudo tratamiento con inyecciones endoscópicas subureterales (v. cap. 539) o cirugía antirreflujo abierta, seguida de sondaje intermitente y tratamiento anticolinérgico. En niños mayores con mielomeningocele y reflujo de alto grado, ITU e hidronefrosis, puede ser necesario practicar una enterocistoplastia de ampliación (agrandando la vejiga con un parche de intestino) y el sondaje intermitente. Esta intervención permite una vejiga con una capacidad normal con una presión vesical baja y un drenaje vesical efectivo.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria en el niño con vejiga neurógena puede ser consecuencia de la denervación total o parcial del esfínter, de la hiperreflexia vesical, de la escasa elasticidad de la vejiga, de la retención urinaria crónica o de una combinación de estos factores.

La incontinencia suele tratarse entre los 4 y 5 años de edad, adaptando el tratamiento a cada caso particular. Casi todos los niños requieren el sondaje estéril intermitente para mantenerse secos. Esta técnica permite un vaciado vesical eficaz con un riesgo mínimo de ITU sintomática. Deben evaluarse las vías urinarias mediante una ecografía renal, una cistouretrografía miccional y un estudio urodinámico que incluya la valoración de la capacidad vesical. Si el esfínter externo tiene suficiente tonicidad y la vejiga presenta una elasticidad adecuada, el sondaje intermitente cada 3-4 horas a menudo consigue mantener socialmente seco al niño. Si existe una inestabilidad vesical con contracciones, se prescribe un fármaco anticolinérgico como cloruro de oxibutinina, hiosciamina o tolterodina para aumentar la capacidad vesical. Si hay una insuficiencia esfinteriana, se prescriben fármacos α-adrenérgicos para aumentar la resistencia de la salida de la vejiga. Se detecta bacteriuria hasta en un 50% de los niños que emplean el autosondaje intermitente, pero raramente causa síntomas. En ausencia de reflujo parece que hay pocos motivos de preocupación. El uso de una sonda nueva (hidrofílica o de silicona estándar) cada vez que se realice el sondaje intermitente también resulta bastante efectivo en la prevención de la bacteriuria y evita la necesidad de tener que utilizar profilaxis antibiótica. Con este esquema de tratamiento, el 40-85% de los pacientes se mantiene seco, dependiendo de la propia definición de continencia; algunos niños llevan una compresa o un pañal, pero aseguran que se sienten secos.

Si hay una incontinencia persistente a pesar del tratamiento médico, la cirugía reparadora de las vías urinarias casi siempre suele proporcionar una continencia total o satisfactoria. Si la resistencia uretral es débil, la reconstrucción del cuello vesical a modo de cabestrillo periuretral suele ser exitosa. De modo alternativo, la implantación de un esfínter artificial resulta habitualmente exitosa. Este esfínter consiste en un manguito hinchable que se coloca alrededor del cuello vesical, un globo regulador de presión implantado en el espacio extraperitoneal y un mecanismo de bomba que se implanta en el escroto masculino o en los labios mayores de las niñas. Al apretar la bomba 3 o 4 veces, el líquido sale del manguito uretral inflable, que luego se rellena de nuevo lentamente en los 2 o 3 minutos siguientes.

Si la capacidad o la elasticidad de la vejiga son escasas, o si existen contracciones no inhibidas persistentes a pesar del tratamiento anticolinérgico, resulta eficaz la ampliación de la vejiga con un trozo de intestino delgado o grueso, denominada cistoplastia de ampliación o enterocistoplastia. Estos pacientes siguen necesitando sondajes estériles intermitentes. Si el sondaje uretral resulta dificultoso, puede incorporarse un estoma urinario continente a la reparación de las vías urinarias. Es frecuente el procedimiento de Mitrofanoff (apendicovesicostomía), en el que se separa el apéndice del ciego sobre su pedículo vascular y se interpone entre la vejiga y la pared abdominal para permitir el sondaje intermitente a través de un estoma seco. En raras ocasiones, se utiliza un conducto ileal con una bolsa en la pared abdominal.

Complicaciones de la cistoplastia de ampliación

Infección del tracto urinario

La orina puede ser colonizada por bacterias gramnegativas, y los intentos de mantener la orina estéril durante largos períodos suelen fracasar. No existen datos que demuestren que la bacteriuria crónica de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se acompañe de lesión renal. Por tanto, solo deben tratarse las ITU sintomáticas.

Acidosis metabólica

La superficie de la mucosa intestinal en contacto con la orina absorbe amonio, cloruros e hidrogeniones, y pierde potasio. Esto puede provocar una acidosis metabólica hiperclorémica que probablemente requiera tratamiento médico (v. cap. 68). La acidosis crónica puede afectar al crecimiento esquelético. Esta situación es frecuente tras la colocistoplastia, pero raramente ocurre con la ileocistoplastia. La acidosis metabólica también es frecuente en los pacientes con una función renal alterada. Para vencer esta limitación de la enterocistoplastia en los pacientes con una insuficiencia renal crónica, se puede utilizar una composición con segmentos de estómago y de intestino delgado o grueso. El estómago segrega cloruros e hidrogeniones; de este modo, la acidosis metabólica preexistente se estabiliza o mejora.

Perforación espontánea

La perforación de la vejiga ampliada es una complicación grave, potencialmente mortal, que suele deberse a la distensión excesiva, aguda o crónica, de la vejiga ampliada. El dolor abdominal intenso con signos de peritonitis es la forma típica de presentación en estos pacientes. Es preciso el diagnóstico y tratamiento inmediatos mediante laparotomía exploradora y cierre de la vejiga. Es importante el cumplimiento estricto del programa de sondajes intermitentes prescrito para evitar la excesiva distensión vesical.

Cálculos vesicales

Se han desarrollado cálculos vesicales hasta en el 70% de los niños controlados durante 10 años después de la enterocistoplastia. Los cálculos aparecen como consecuencia del moco que se acumula en la vejiga y actúan como nido para la formación de cálculos. Esta complicación puede evitarse mediante la irrigación vesical diaria con solución salina estéril.

Neoplasia maligna

Casi en el 4-6% de los pacientes sometidos a una enterocistoplastia se ha descrito la aparición de un carcinoma invasivo de células transicionales (en comparación con el riesgo del 2,6% en los pacientes con espina bífida sin enterocistoplastia). La patogenia del mismo es desconocida, pero se cree que está relacionada con la bacteriuria y el contacto entre la vejiga y el intestino. El riesgo es mayor después de una gastrocistoplastia. El riesgo aumenta 10 años después de la enterocistoplastia. Aunque estos pacientes probablemente deberían seguir programas de cribado, no existen directrices ni recomendaciones sobre esta materia. Parece apropiado practicar una endoscopia o estudios citológicos urinarios, con una periodicidad anual, a partir del 10.° año después de la intervención.

Perspectivas terapéuticas

El desarrollo de una vejiga mediante ingeniería de tejidos utilizando una estructura que se podría unir a la cúpula vesical para aumentar la capacidad y la distensibilidad podría ayudar a los pacientes a lograr la continencia (fig. 557.3). Se están llevando a cabo ensayos clínicos.

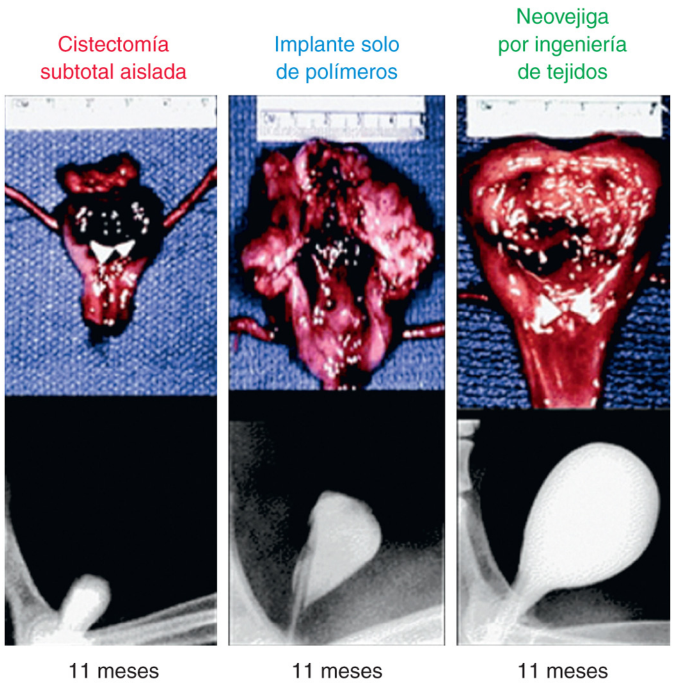

Fig. 557.3 Especímenes y cistogramas a los 11 meses de la cistectomía aislada en controles con células no cultivadas y tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga en perros. La vejiga tras cistectomía aislada tenía una capacidad del 22% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad del 10% del valor preoperatorio. Los controles no cultivados mostraban cicatrices importantes y tenían una capacidad del 46% del valor preoperatorio y una disminución en la distensibilidad de la vejiga del 42% del valor preoperatorio. En los reemplazos con tejido celular cultivado diseñado para sustitución de la vejiga, se obtuvo una capacidad de la vejiga media del 95% del volumen original de precistectomía y la distensibilidad apenas mostró diferencias respecto a los valores preoperatorios que se midieron con la vejiga nativa (106%). *(De Atala A: Bioengineered tissues for urogenital repair in children,* Pediatr Res *63:569-575, 2008.)*

ALTERACIONES ASOCIADAS

Estreñimiento

Muchos de los pacientes con espina bífida también tienen problemas intestinales que cursan con estreñimiento. Algunos pueden beneficiarse del método denominado procedimiento para enema de continencia anterógrado de Malone, en el que el apéndice se exterioriza en la piel para permitir la inserción de una sonda hasta el ciego y poder realizar enemas anterógrados. El estoma es continente y el enema anterógrado puede realizarse a diario con agua corriente. Esta forma de tratamiento permite al paciente la continencia fecal y una mayor independencia. Una alternativa al procedimiento de Malone es una cecostomía percutánea, en la que se aplica un dispositivo de acceso al ciego que permite realizar irrigaciones anterógradas. Los procedimientos de enema de continencia anterógrado y de cecostomía percutánea se pueden realizar laparoscópicamente.

Alergia al látex

La alergia al látex es uno de los problemas más importantes que tienen que afrontar aproximadamente la mitad de los pacientes con espina bífida u otras alteraciones urológicas que requieren el sondaje estéril intermitente y la reparación quirúrgica de las vías urinarias. Esta alergia mediada por inmunoglobulina E es adquirida y secundaria a la exposición repetida al alérgeno del látex en ambientes médicos. La alergia al látex puede manifestarse como lagrimeo, estornudos, prurito, urticaria o anafilaxis al hinchar un globo o cuando un examinador emplea guantes de látex. Durante una operación, un paciente sensibilizado puede presentar un shock anafiláctico. Debe proporcionarse a todos los niños con espina bífida un entorno libre de látex en la consulta y durante la hospitalización y los procedimientos quirúrgicos. Los niños alérgicos al látex también deberían llevar puesta una pulsera que alerte de dicha alergia al personal médico.

Mielodisrafia oculta

Aproximadamente 1/4.000 pacientes presenta una mielodisrafia oculta, ya sea un lipomeningocele, un lipoma intradural, una diastematomielia, un filum terminal grueso, un quiste o fístula dermoide, unas raíces nerviosas aberrantes, un meningocele sacro anterior o un tumor de la cola de caballo.

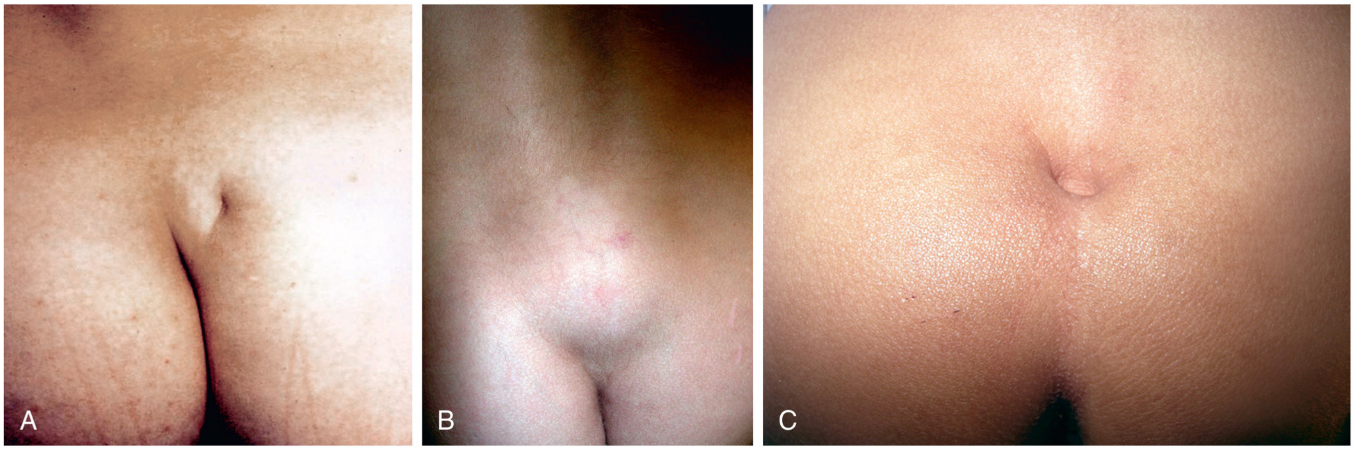

Fig. 557.4 **A,** Nalgas de un adolescente con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. Obsérvense la fosita sacra y la desviación del pliegue interglúteo hacia la izquierda. **B,** Acúmulo de grasa sobre el sacro de una niña con una médula anclada secundaria a un lipomeningocele. **C,** Fosita sacra profunda en un niño con vejiga neurógena.

Más del 90% de los pacientes presenta una anomalía cutánea que recubre la parte baja de la columna, como una fosita sacra, una placa de pelo, una malformación vascular dérmica o un lipoma subcutáneo (fig. 557.4). A menudo, estos niños presentan pies cavos, discrepancias en el tamaño y la fuerza muscular entre ambas piernas y alteraciones de la marcha. Los recién nacidos y lactantes pequeños presentan habitualmente una exploración neurológica normal. Los niños mayores presentan a menudo una falta de sensibilidad perineal y dolor lumbar. La función de las vías urinarias bajas está alterada en el 40% de los pacientes, que pueden presentar incontinencia, ITU recurrentes o pérdidas fecales. La probabilidad de una exploración normal está relacionada inversamente con la edad del niño en el momento de la corrección quirúrgica de la lesión de la columna. En los lactantes con un estudio urodinámico anómalo, este se normaliza en el 60% de los casos; en los niños mayores solo se normaliza en el 27%. En los otros niños, el manejo terapéutico de las vías urinarias es similar al descrito anteriormente en los defectos del tubo neural.

Agenesia sacra

La agenesia sacra se define como la ausencia total o parcial de ≥2 cuerpos vertebrales en la parte baja de la columna. Esta alteración es más frecuente en los hijos de mujeres diabéticas. Estos niños presentan unas nalgas aplanadas y un pliegue interglúteo bajo y corto, pero habitualmente no presentan deformidades esqueléticas, a excepción de algunos casos de pies cavos. La palpación de la zona coccígea muestra la ausencia de vértebras. Aproximadamente el 20% de los casos no se detecta hasta la edad de 3-4 años; muchos se diagnostican cuando fracasa el aprendizaje del control de esfínteres. Los estudios urodinámicos en estos niños muestran diferentes situaciones; muchos de ellos requieren el sondaje estéril intermitente y un tratamiento farmacológico para mantenerse secos.

Ano imperforado

Aproximadamente el 30-45% de los niños con un ano imperforado alto presenta una vejiga neurógena, a menudo debido a una agenesia sacra. Los recién nacidos con un ano imperforado se han de someter a una ecografía de la columna en el estudio inicial, y, si estos niños presentan dificultades en el aprendizaje del control de esfínteres, debe practicarse una valoración urológica completa con estudio de imagen de las vías urinarias altas y bajas y una evaluación urodinámica. Para más detalles, véase el capítulo 371.

Parálisis cerebral infantil

Los niños con una parálisis cerebral (v. cap. 616.1) con frecuencia presentan un control vesical aceptable. Sin embargo, adquieren la continencia a una edad más avanzada que los niños sanos. En conjunto, el 25-50% presenta incontinencia, y el riesgo se relaciona directamente con la gravedad del defecto físico. Las vías urinarias altas de estos niños suelen ser normales. Los estudios urodinámicos muestran que la mayoría presenta contracciones vesicales no inhibidas. La micción a intervalos regulares y el tratamiento anticolinérgico suelen ser eficaces. El deterioro del tracto urinario superior es poco frecuente, por lo que el sondaje estéril intermitente no suele ser necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 558

Enuresis y disfunción miccional

Jack S. Elder

MICCIÓN NORMAL Y APRENDIZAJE DEL CONTROL DE ESFÍNTERES

En el feto, la micción se produce por la contracción vesical refleja y por la contracción de la vejiga y la relajación simultánea del esfínter. Para el almacenamiento de orina se necesita la inhibición de la actividad contráctil del detrusor acompañada del cierre del cuello vesical y de la uretra proximal con aumento de la actividad del esfínter externo, todo ello bajo la regulación nerviosa simpática y pudenda. El lactante presenta un reflejo miccional coordinado unas 15-20 veces al día. Con el tiempo, la capacidad de la vejiga aumenta. En los niños de hasta 14 años, la capacidad vesical media en mililitros es igual a 60 más 30 mililitros por cada año de edad (es decir, la capacidad vesical a los 6 años debería ser [6 + 2] × 30 o 240 ml.

A los 2-4 años, el niño está listo desde el punto de vista del desarrollo para comenzar el aprendizaje del control de esfínteres. Para poder adquirir un control vesical consciente, deben darse varias condiciones: percepción del llenado vesical, inhibición cortical (modulación suprapontina) de las contracciones vesicales reflejas (inestables), capacidad para contraer conscientemente el esfínter externo y evitar la incontinencia, crecimiento vesical normal y motivación por parte del niño para mantenerse seco. La fase miccional de transición hace referencia al período durante el cual el niño adquiere el control vesical. Las niñas suelen adquirir el control vesical antes que los niños y el control del esfínter anal suele adquirirse antes que el miccional.

La **disfunción vesical-intestinal (DVI)** es un trastorno frecuente en los niños. Este término hace referencia a trastornos de la función vesical y/o intestinal. El antiguo término para esta enfermedad era síndrome de eliminación disfuncional.

INCONTINENCIA DIURNA

La incontinencia diurna no secundaria a anomalías neurológicas es frecuente en los niños. La causa más frecuente de incontinencia diurna es una vejiga hiperactiva (incontinencia con tenesmo). A los 5 años, el 95% se ha mantenido seco durante el día en alguna ocasión y el 92% permanece seco. A los 7 años, el 96% se mantiene seco, aunque un 15% presenta a veces un tenesmo miccional importante. A los 12 años, el 99% se mantiene seco durante el día. Las causas más frecuentes de incontinencia diurna son la **vejiga hiperactiva (incontinencia de urgencia)** y la **disfunción vesical-intestinal.** En la tabla 558.1 se enumeran las causas de incontinencia diurna en niños.

En la anamnesis del patrón de la incontinencia se debe valorar la frecuencia miccional, la frecuencia de incontinencia urinaria nocturna diurna y

nocturna, el volumen de las pérdidas de orina en los episodios incontinentes, si la incontinencia se asocia con tenesmo miccional o con la risa, si se produce después de la micción y si la incontinencia es continua. Debe valorarse además si el paciente presenta un chorro de orina potente y continuo, o la sensación de vaciado vesical incompleto. Resulta útil mantener un diario en el que se registren las micciones del niño y si se había orinado o se encontraba seco. Se debe investigar la presencia de otros problemas urológicos como ITU, reflujo vesicoureteral, trastornos neurológicos o antecedentes familiares de duplicidad renal. También deben valorarse los hábitos intestinales, puesto que la incontinencia es frecuente en los niños con estreñimiento y/o encopresis. La incontinencia diurna puede producirse en niñas o niños con antecedentes de abusos sexuales o de acoso escolar. La exploración física debe orientarse a la identificación de signos de causas orgánicas de incontinencia. Debe documentarse la presencia de talla baja, hipertensión, aumento del tamaño renal y/o vesical, estreñimiento, adherencias labiales, ectopia ureteral, anomalías en la espalda o en la región sacra (v. fig. 557.4 en cap. 557) y alteraciones neurológicas.

Entre los instrumentos de valoración están el análisis de orina, con cultivos en los casos indicados; un diario vesical (en el que se registre el número de veces y los volúmenes orinados, si estaba seco o mojado); el volumen de orina residual posmiccional (que se obtiene normalmente mediante gammagrafía vesical); y la **escala de síntomas de micción disfuncional** (fig. 558.1). El cuestionario sobre el **síndrome de eliminación disfuncional/disfunción del tracto urinario inferior no neurógena de Vancouver** es otra alternativa a la escala de síntomas de micción disfuncional. Este cuestionario es una herramienta validada que consta de 14 preguntas que hay que responder con una escala Likert de 5 puntos para valorar la disfunción intestinal y del tracto urinario inferior. En la mayoría de los casos está indicada la flujometría, con electromiografía (valoración no invasiva del patrón del flujo urinario y medición de la actividad del esfínter externo). Otro elemento que puede resultar útil en niños mayores de 5 años es la **lista de control de síntomas pediátricos** (**PSC,** por sus siglas en inglés). La lista de control de síntomas pediátricos es un breve cuestionario de cribado que consta de 35 preguntas y es empleado por pediatras y otros profesionales sanitarios para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los problemas psicosociales infantiles.

La función intestinal también se debe estudiar, así como registrar la escala Bristol Stool Form (fig. 558.2). Además, el médico debe emplear los criterios diagnósticos de Roma III, que clasifican los trastornos gastrointestinales funcionales que carecen de causas estructurales o tisulares. El estreñimiento se diagnostica en los niños de 4 años o mayores si cumplen dos o más de los siguientes criterios durante un período de 2 meses: dos o menos defecaciones en el servicio por semana, al menos un episodio de incontinencia fecal a la semana, antecedentes de postura retentivas o retención fecal voluntaria excesiva, antecedentes de movimientos intestinales dolorosos o difíciles, presencia de una masa fecal de gran tamaño en el recto y antecedentes de heces de gran diámetro que obstruyen el servicio.

Tabla 558.1	Causas de incontinencia urinaria en la infancia

Vejiga hiperactiva (incontinencia por tenesmo o síndrome de tenesmo diurno)
Micción infrecuente (vejiga hipoactiva)
Aplazamiento de la micción
Disinergia detrusor-esfínter
Vejiga neurógena no neurógena (síndrome de Hinman)
Micción vaginal
Incontinencia por risa
Cistitis
Obstrucción del infundíbulo de salida vesical (válvulas uretrales posteriores)
Uréter ectópico y fístula
Anomalías del esfínter (epispadias, extrofia, anomalías del seno urogenital)
Neuropática
Incontinencia por rebosamiento
Traumática
Iatrogénica
Conductual
Asociaciones

Nombre del paciente:
N.º de historia hospitalaria:
Motivo de la remisión:
Fecha:

Durante el último mes	Casi nunca	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Casi todas las veces	No disponible
1. He tenido la ropa o la ropa interior húmeda durante el día	0	1	2	3	ND
2. Cuando me orino mi ropa interior está empapada	0	1	2	3	ND
3. Me olvido de ir al baño todos los días a hacer de vientre	0	1	2	3	ND
4. Tengo que hacer mucha fuerza para que salga la deposición	0	1	2	3	ND
5. Solo voy al baño una o dos veces al día	0	1	2	3	ND
6. Puedo aguantarme la orina cruzando las piernas, poniéndome en cuclillas o moviéndome constantemente	0	1	2	3	ND
7. Cuando tengo que ir a orinar no puedo esperar	0	1	2	3	ND
8. Tengo que hacer fuerza para hacer pis	0	1	2	3	ND
9. Me duele al hacer pis	0	1	2	3	ND
10. Para los padres. ¿Ha experimentado su hijo algún acontecimiento estresante como los enumerados a continuación?	No (0)			Sí (3)	
Total*					

- Nuevo hermano
- Nueva casa
- Nuevo colegio
- Problemas escolares
- Malos tratos (sexuales/físicos)
- Problemas en casa (divorcio/muerte)
- Acontecimientos especiales (cumpleaños)
- Accidentes/lesiones
- Otros

*Las niñas con una puntuación ≥6 y los varones con una puntuación ≥9 probablemente padecen una micción disfuncional.

Fig. 558.1 Cuestionario para la puntuación de síntomas de micción disfuncional. *(De Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, et al: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children, J Urol 164:1011–1015, 2000.)*

Fig. 558.2 Escala de heces de Bristol para evaluar la función intestinal.

Los estudios de imagen se reservan para aquellos niños que presentan signos físicos importantes, antecedentes familiares de alteraciones de las vías urinarias o de ITU, o que no responden adecuadamente al tratamiento. En tales casos está indicada la realización de una ecografía renal/vesical, con o sin una cistouretrografía miccional. El estudio urodinámico debe realizarse si hay indicios de un trastorno neurológico y puede ser de utilidad si el tratamiento empírico no es eficaz. Si existe algún dato indicativo de un trastorno neurológico o alguna anomalía sacra en la exploración física, se debe obtener una RM de la columna vertebral inferior.

VEJIGA HIPERACTIVA (SÍNDROME DE TENESMO DIURNO)

Los niños con vejiga hiperactiva suelen presentar polaquiuria, tenesmo miccional e incontinencia de urgencia. Las niñas se sientan a menudo en cuclillas sobre un pie para intentar evitar la incontinencia *(reverencia de Vincent).* La vejiga de estos niños es más pequeña de lo normal, desde un punto de vista funcional pero no anatómico, y presenta intensas contracciones no inhibidas. Estos síntomas también se observan en el 25% de los niños con enuresis nocturna. Muchos niños expresan que no tienen necesidad de orinar, incluso justo antes de un episodio de incontinencia. En las niñas son frecuentes los antecedentes de ITU recurrentes, pero la incontinencia puede persistir mucho después de que las infecciones se hayan resuelto. No está claro si la disfunción miccional es una secuela de las ITU o un factor predisponente de las ITU recurrentes. En algunas niñas, la cistouretrografía miccional muestra una uretra dilatada (**deformidad en peonza,** fig. 558.3) y un cuello vesical estrechado con hipertrofia de la pared de la vejiga. La imagen uretral se debe a una relajación inadecuada del esfínter urinario externo. El estreñimiento es frecuente y debe tratarse, sobre todo en cualquier niño con una puntuación de 1, 2 o 3 en la escala Bristol Stool Score.

La vejiga hiperactiva casi siempre se resuelve, pero el tiempo hasta la resolución del cuadro es muy variable, y en ocasiones no lo hace hasta la adolescencia. El tratamiento inicial consiste en la micción a intervalos regulares, cada 1,5-2 horas. También es importante tratar el estreñimiento y las ITU. Otro método terapéutico es la biorregulación; en ella se enseña al niño una serie de ejercicios del suelo pélvico **(ejercicios de Kegel),** puesto que la práctica diaria de estos ejercicios puede reducir o eliminar las contracciones vesicales inestables. La biorregulación suele consistir en 8-10 sesiones de 1 hora y puede incluir el uso de juegos de ordenador animados. La biorregulación también puede incluir la práctica de estudios periódicos de flujometría con electromiografía del esfínter para garantizar que el suelo pélvico se relaja durante la micción y la valoración del volumen de orina residual posmiccional mediante ecografía. El tratamiento con fármacos

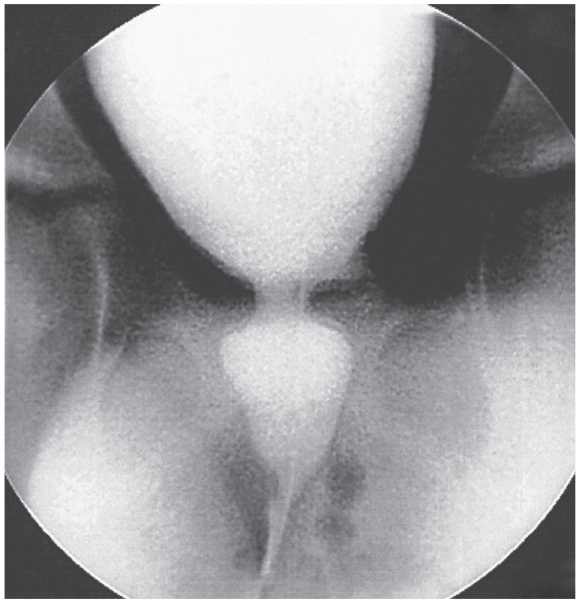

Fig. 558.3 Deformidad en peonza. Cistouretrografía miccional que muestra una dilatación de la uretra con estrechamiento de la uretra distal y contracción del cuello vesical.

anticolinérgicos suele ser útil si el funcionamiento intestinal es normal. El cloruro de oxibutinina es el único fármaco aprobado por la FDA para niños, aunque hiosciamina, tolterodina, trospio, solifenacina y mirabegrón han demostrado ser seguros en niños: estos fármacos reducen la hiperactividad vesical y pueden ayudar al niño a mantenerse seco. El tratamiento con un antagonista α-adrenérgico, como terazosina o doxazosina, puede facilitar el vaciado vesical al favorecer la relajación del cuello vesical; estos fármacos también poseen propiedades anticolinérgicas leves. Si el tratamiento farmacológico resulta eficaz, debe reducirse periódicamente la dosis para determinar si es necesario mantenerlo. Los niños que no responden al tratamiento deben someterse a un estudio urodinámico para descartar otras posibles formas de disfunción vesical o esfinteriana. En los casos que no responden al tratamiento se ha demostrado que son eficaces en niños otros métodos, como la neuromodulación nerviosa sacra (InterStim™), la estimulación percutánea del nervio tibial y la inyección intravesical de toxina botulínica.

Si el niño presenta un cuadro de estreñimiento que cumpla los criterios expuestos anteriormente, el tratamiento por lo general se inicia con polvos de polietilenglicol, que es seguro en los niños y por lo general es más eficaz que otros laxantes.

VEJIGA NEURÓGENA NO NEURÓGENA (SÍNDROME DE HINMAN)

El síndrome de Hinman es un trastorno muy grave, aunque poco frecuente, que se caracteriza por la incapacidad del esfínter externo para relajarse durante la micción en niños sin trastornos neurológicos. Los niños con este síndrome, también denominado vejiga neurógena no neurógena, presentan típicamente un chorro entrecortado, incontinencia diurna y nocturna, ITU recurrentes, estreñimiento y encopresis. El estudio de los niños afectados muestra a menudo reflujo vesicoureteral, una vejiga trabeculada y disminución del ritmo del flujo urinario con un patrón intermitente (fig. 558.4). En los casos graves puede producirse hidronefrosis, insuficiencia renal y una nefropatía terminal. Parece que la patogenia de este síndrome depende del aprendizaje de unos hábitos miccionales anómalos durante la adquisición del control de esfínteres; este síndrome apenas se observa en lactantes. Para descartar una causa neurológica de la disfunción vesical están indicados los estudios urodinámicos y la resonancia magnética de la columna vertebral.

El tratamiento suele ser complejo y abarca la farmacoterapia con anticolinérgicos y antagonistas α-adrenérgicos, la micción a intervalos regulares, el tratamiento del estreñimiento, la modificación de la conducta y alentar la relajación durante la micción. La biorregulación se ha empleado con éxito en niños mayores para enseñarles a relajar el esfínter externo. La inyección de toxina botulínica en el esfínter externo puede provocar una parálisis transitoria del mismo y, de este modo, disminuir la resistencia del infundíbulo de salida de la vejiga. En los casos graves es necesario el

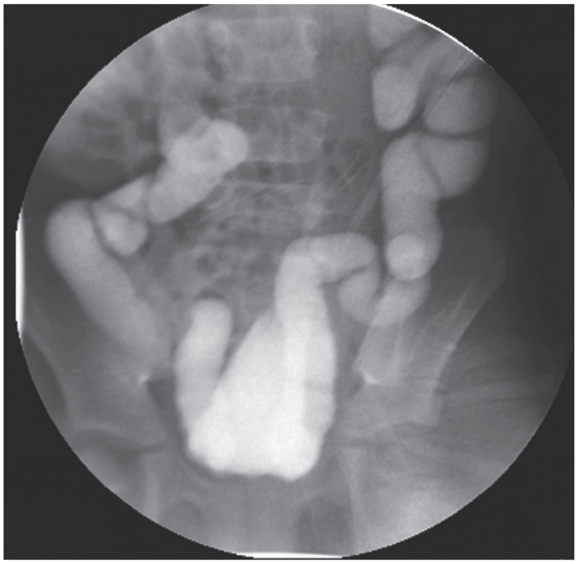

Fig. 558.4 Cistouretrografía miccional que muestra una trabeculación vesical intensa con reflujo vesicoureteral en un niño de 12 años con síndrome de Hinman. El paciente presentaba incontinencia diurna y nocturna e insuficiencia renal crónica y se sometió a un trasplante renal.

sondaje intermitente para garantizar el vaciado vesical. En determinados pacientes se requiere la derivación urinaria externa para proteger las vías urinarias altas. Estos niños precisan un tratamiento a largo plazo y un seguimiento minucioso.

MICCIÓN INFRECUENTE (VEJIGA HIPOACTIVA)

La micción infrecuente es un trastorno habitual de la micción que suele asociarse a infecciones urinarias. Los niños afectados, habitualmente niñas, solo orinan dos veces al día en lugar de las 4-7 normales. Debido al exceso de distensión vesical y a la retención prolongada de orina, el crecimiento bacteriano puede dar lugar a ITU recurrentes. Algunos de estos niños padecen estreñimiento. Algunos presentan también episodios ocasionales de incontinencia debida a rebosamiento o a urgencia miccional. Se trata de un trastorno conductual. Cuando el niño presenta ITU, el tratamiento consiste en profilaxis antibacteriana y en alentar la micción frecuente y el vaciado vesical completo mediante una doble micción hasta que se vuelve a establecer un patrón de micción normal.

MICCIÓN VAGINAL

En las niñas que presentan micción vaginal, la incontinencia suele ser posmiccional, cuando la niña se pone en pie. Habitualmente, el volumen de orina es de 5-10 ml. Una de las causas más frecuentes son las adherencias labiales (fig. 558.5). Esta lesión se observa típicamente en niñas pequeñas y puede tratarse mediante la aplicación tópica de una crema de estrógenos en la zona de la adherencia o mediante su resección en la consulta. Algunas niñas presentan micción vaginal porque no separan suficientemente las piernas durante la micción. Suele tratarse de niñas con sobrepeso y/o que no bajan su ropa interior hasta los tobillos cuando orinan. El tratamiento consiste en alentar a la niña a separar las piernas tanto como pueda durante la micción. La forma más efectiva de conseguirlo es hacer que la niña se siente de espaldas en el váter mientras orina.

OTRAS CAUSAS DE INCONTINENCIA EN LAS NIÑAS

La **ectopia ureteral,** asociada habitualmente en las niñas a un sistema colector duplicado, consiste en el drenaje de la orina fuera de la vejiga, a menudo en la vagina o en la uretra distal. Puede ocasionar una incontinencia urinaria que se caracteriza por el goteo constante de orina de día y de noche, aunque orinen de forma regular. A veces, la producción de orina del segmento renal que drena en el uréter ectópico es escasa, y el drenaje de orina se confunde con un flujo vaginal acuoso. Las niñas con antecedentes de flujo vaginal o incontinencia y un patrón miccional anormal requieren un estudio minucioso. Suele ser difícil localizar el orificio ectópico. Mediante una ecografía o una urografía intravenosa puede sospecharse una duplicación del sistema

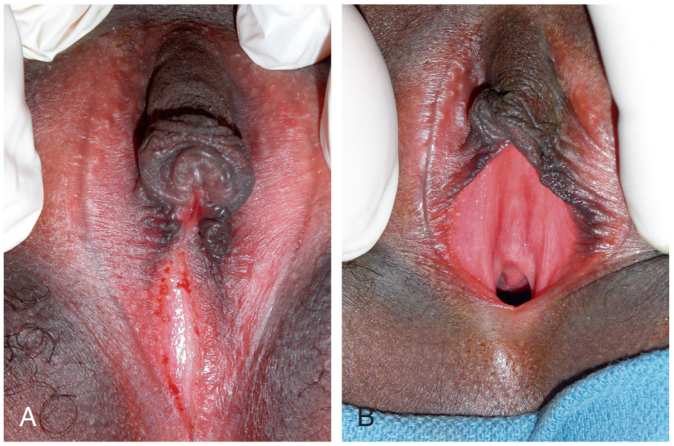

Fig. 558.5 **A,** Adherencia de los labios. Obsérvese que no es posible visualizar el meato uretral y la vagina. **B,** Genitales externos femeninos tras la lisis de las adherencias labiales.

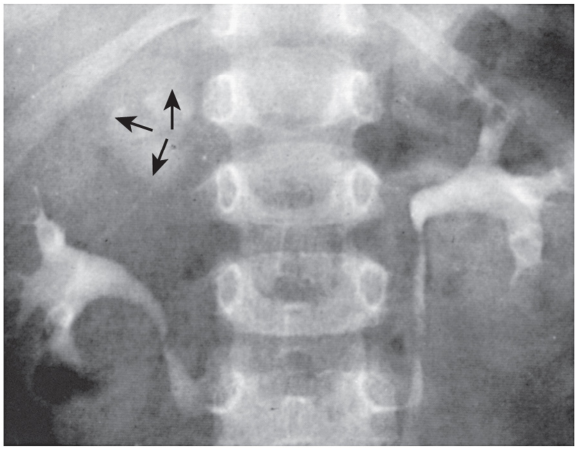

Fig. 558.6 Duplicación del sistema colector derecho asociada a un uréter ectópico. Urografía intravenosa en una niña que presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal. El riñón izquierdo es normal y en el lado derecho aparece una buena visualización del sistema colector inferior de un riñón con duplicación. En el polo superior, a la altura del primer y el segundo cuerpo vertebral, se observa la acumulación de material de contraste que corresponde a un polo superior de funcionamiento escaso drenado por un uréter que terminaba en el vestíbulo.

colector (fig. 558.6), aunque el sistema colector superior drenado por el uréter ectópico suele tener una función escasa o retrasada. La tomografía computarizada (TC) o la urorresonancia renal ayudan a descartar una duplicación sutil. Puede ser necesaria la exploración bajo anestesia en busca de un orificio ureteral ectópico en el vestíbulo o en la vagina (fig. 558.7). El tratamiento en estos casos es la nefrectomía parcial, con extirpación del segmento del polo superior del riñón con duplicación y de su uréter hasta el reborde pélvico, o la ureteroureterostomía homolateral, en la que el uréter ectópico del polo superior se anastomosa con el uréter del polo inferior de posición normal. Estos procedimientos suelen llevarse a cabo mediante laparoscopia mínimamente invasiva, con o sin ayuda robótica.

La **incontinencia por risa** suele afectar a niñas de entre 7 y 15 años. La incontinencia se produce repentinamente durante la risa, y se escapa todo el contenido vesical. Se cree que su patogenia está relacionada con la súbita relajación del esfínter urinario. La medicación anticolinérgica y la micción a intervalos regulares en ocasiones son eficaces. El tratamiento más eficaz es la administración de metilfenidato a dosis bajas, que parece estabilizar el esfínter externo.

La incontinencia total en las niñas puede ser secundaria a **epispadias** (v. fig. 556.2 en cap. 556). Este trastorno, que solo afecta a 1 de cada 480.000 mujeres, se caracteriza por la separación de la sínfisis púbica y de ambos

Fig. 558.7 La fotografía muestra un uréter ectópico que termina en el vestíbulo junto al meato uretral. En el uréter ectópico se ha introducido una sonda ureteral delgada con marcas transversales. Esta niña presentaba un goteo urinario constante con un patrón miccional normal.

lados del clítoris y por una uretra incompetente. El tratamiento consiste en la reconstrucción del cuello vesical; un tratamiento quirúrgico alternativo es la colocación de un esfínter urinario artificial para reparar la uretra incompetente.

Una uretra corta e incompetente puede asociarse a ciertas malformaciones del seno urogenital. El diagnóstico de estas malformaciones requiere un alto índice de sospecha y una exploración física minuciosa en todas las niñas incontinentes. En estos casos, la reconstrucción uretral y vaginal puede restablecer a menudo la continencia.

TRASTORNOS MICCIONALES SIN INCONTINENCIA

Algunos niños presentan la brusca aparición de un aumento marcado de la frecuencia miccional, con micciones cada 10-15 minutos durante el día, sin disuria, ITU, incontinencia diurna ni nocturna. La edad en la que suelen aparecer estos síntomas es a los 4-6 años, cuando el niño ya ha adquirido el control de esfínteres; la gran mayoría son varones. Este trastorno se denomina **síndrome de aumento de la frecuencia miccional diurna** o **polaquiuria de la infancia.** Se trata de un trastorno funcional en el que no se detecta ningún problema anatómico. A menudo, los síntomas se producen justo antes de que el niño empiece a ir a la guardería o si sufre problemas emocionales familiares relacionados con el estrés. Estos niños deben ser estudiados en busca de una ITU. El médico debe asegurarse de que el niño vacía convenientemente su vejiga. Otra causa que puede contribuir es el estreñimiento. En ocasiones, los oxiuros pueden causar estos síntomas. Se trata de un trastorno autolimitado cuyos síntomas generalmente se resuelven en 2-3 meses. Los anticolinérgicos raramente resultan eficaces.

Algunos niños presentan un **síndrome de hematuria-disuria** en el que existe disuria con hematuria microscópica o macroscópica total (sangre de principio a fin del chorro) pero sin ITU. Este trastorno afecta a niños que han adquirido el control de esfínteres, y a menudo es secundario a hipercalciuria. Debe obtenerse una muestra de orina de 24 horas y evaluar la excreción de calcio y creatinina. Una excreción de calcio en 24 horas superior a 4 mg/kg es patológica y requiere tratamiento con tiazidas, puesto que algunos de estos niños pueden presentar riesgo de urolitiasis. La **hematuria terminal** (sangre al final del chorro) aparece en varones y generalmente es secundaria a una disfunción vesical-intestinal o a un estenosis del meato uretral. No está indicada la cistoscopia y el trastorno se suele corregir con el tratamiento del estreñimiento.

ENURESIS NOCTURNA

A la edad de 5 años, el 90-95% de los niños ha adquirido casi por completo el control de esfínteres durante el día y el 80-85% también de noche. La enuresis nocturna es la micción involuntaria durante la noche a partir de los 5 años, cuando normalmente ya se ha adquirido el control voluntario de la micción. La enuresis puede ser primaria (75-90% de los casos de enuresis, cuando nunca se ha adquirido el control urinario nocturno) o secundaria (10-25%, cuando el niño presenta enuresis después de haber permanecido seco por las noches durante unos meses). En general, el 75% de los niños enuréticos solo se orina por la noche, mientras que el 25% lo hace de día y de noche. Esta distinción es importante, porque es más probable que los niños que presentan ambas formas sufran anomalías de las vías urinarias. La *enuresis monosintomática* es más frecuente que la enuresis *polisintomática* (que cursa con tenesmo, dificultad para iniciar la micción, polaquiuria, incontinencia diurna).

Tabla 558.2	Enuresis nocturna
CAUSAS	
Retraso en la maduración de los mecanismos corticales que permiten el control voluntario del reflejo miccional	
Despertar del sueño defectuoso	
Disminución en la producción de hormona antidiurética por la noche, que da lugar a un aumento en la producción de orina (poliuria nocturna)	
Factores genéticos; los cromosomas 12 y 13q son los sitios probables de los genes de la enuresis	
Factores vesicales (falta de inhibición, capacidad disminuida, vejiga hiperactiva)	
Estreñimiento	
Factores orgánicos, como una infección del tracto urinario o una uropatía obstructiva o nefropatía por anemia drepanocítica	
Alteraciones del sueño	
Alteración de la respiración durante el sueño secundaria a hipertrofia adenoidea	
Factores psicológicos, asociados más a menudo con la enuresis secundaria	
OTRAS CARACTERÍSTICAS	
La enuresis puede producirse en cualquier fase del sueño (pero suele producirse en fases del sueño distintas a la fase de movimientos oculares rápidos)	
Todos los niños tienen más dificultades para despertarse en el primer tercio de la noche y más facilidad para despertarse en el último tercio, pero los niños enuréticos tienen más dificultades para despertarse que aquéllos con un control vesical normal	
Suele decirse que los niños enuréticos «empapan la cama»	
Los antecedentes familiares en niños enuréticos a menudo son positivos para enuresis	
El riesgo aumenta si existe retraso del desarrollo, trastorno de hiperactividad/déficit de atención o trastornos del espectro del autismo	

Epidemiología

Aproximadamente, el 60% de los niños con enuresis nocturna son varones. Los antecedentes familiares están presentes en el 50% de los casos. Aunque la enuresis nocturna primaria puede ser poligénica, se han identificado genes candidatos en los cromosomas 12 y 13. Si uno de los progenitores era enurético, cada hijo tiene un riesgo de enuresis del 44%; si los dos eran enuréticos, la probabilidad de enuresis es del 77%. La enuresis nocturna sin síntomas miccionales diurnos evidentes afecta hasta a un 20% de los niños a los 5 años y luego, cada año, cede espontáneamente en aproximadamente un 15% de los niños afectados. Su frecuencia en los adultos es inferior al 1%.

Patogenia

La patogenia de la enuresis nocturna primaria (con hábitos miccionales diurnos normales) es multifactorial (tabla 558.2).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Debe realizarse una anamnesis minuciosa, especialmente en lo que respecta a la ingesta de líquidos por la noche y a las características de la enuresis nocturna. Los niños con diabetes insípida (v. cap. 574), diabetes mellitus (v. cap. 607) o nefropatía crónica (v. cap. 550) pueden presentar una diuresis necesariamente alta y polidipsia compensadora. Debe preguntarse a la familia si el niño ronca ruidosamente por la noche. Muchos niños con enuresis nocturna presentan sonambulismo o hablan mientras duermen. La exploración física completa debe incluir la palpación abdominal

y eventualmente un tacto rectal posmiccional para valorar la posibilidad de una distensión vesical crónica y de estreñimiento. El niño con enuresis nocturna debe ser explorado minuciosamente en busca de alteraciones neurológicas o de la columna. En las niñas enuréticas hay una mayor incidencia de bacteriuria y, en su caso, debe estudiarse y tratarse (v. cap. 553), aunque ello no siempre consigue resolver la enuresis. Debe realizarse un análisis de orina de una muestra obtenida tras el ayuno nocturno y valorar la densidad y/o la osmolalidad para descartar una poliuria como causa de la polaquiuria o la incontinencia y para comprobar que la capacidad de concentración es normal. Debe confirmarse la ausencia de glucosuria. Si no existen síntomas diurnos, la exploración física y el análisis de orina son normales y el cultivo es negativo, generalmente no están justificados otros estudios en busca de alteraciones de las vías urinarias. Es recomendable realizar una ecografía renal en un niño mayor con enuresis o en aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento.

Tratamiento

La mejor forma de enfocar el tratamiento es tranquilizar a los padres, asegurándoles que se trata de un cuadro pasajero, y evitar medidas excesivas que puedan afectar negativamente al desarrollo psicológico del niño. Debe limitarse la ingesta de líquidos a unos 60 ml después de las 6 o las 7 de la tarde. Los padres deben asegurarse de que el niño orina antes de acostarse. También resulta beneficioso limitar el consumo de azúcares y de cafeína después de las 5 de la tarde. Si el niño ronca y tiene hipertrofia adenoidea, debe valorarse una consulta con un otorrinolaringólogo, puesto que la adenoidectomía puede solucionar la enuresis en algunos casos.

Debe evitarse el tratamiento activo en los niños menores de 6 años, puesto que la enuresis es muy frecuente por debajo de esta edad. El tratamiento tiene más probabilidades de ser eficaz en los niños próximos a la pubertad que en los niños más pequeños. Además, es más probable que el tratamiento sea efectivo en los niños motivados a mantenerse secos y menos probable que lo sea en niños con sobrepeso. El tratamiento debe considerarse un facilitador que requiere la participación activa del niño (p. ej., un entrenador y un atleta).

La medida inicial más sencilla es un **tratamiento motivacional,** y consiste en una gráfica con estrellas para las noches secas. Si se despierta al niño para orinar al cabo de unas horas después de acostarse a menudo se consigue que se despierte seco, aunque esta medida no es curativa. Algunos autores han recomendado que, durante el día, el niño trate de retener la orina durante períodos más prolongados, pero no hay pruebas de que este método aporte beneficios. La **terapia conductual** exige el empleo de una alarma acústica o vibratoria unida a sensores de humedad colocados en la ropa interior. La alarma se activa cuando se produce una micción con objeto de despertar al niño y alertarlo para que se levante a orinar. Esta forma de terapia se acompaña de una tasa de éxito del 30-60%, aunque la tasa de recidivas es notable. A menudo la alarma despierta a otros miembros de la familia pero no al niño enurético; con frecuencia es necesario mantener la alarma durante varios meses para determinar la eficacia del tratamiento. La terapia conductual suele ser más eficaz en niños mayores. La autohipnosis es otra forma de tratamiento a la que responden algunos niños. El objetivo principal del tratamiento psicológico es ayudar al niño a manejar psicológicamente su enuresis y motivarlo para que se levante a orinar por la noche cuando se despierte con la vejiga llena.

El **tratamiento farmacológico** tiene por objeto tratar sintomáticamente la enuresis, por lo que al no ser curativo es considerado un tratamiento de segunda línea. Las comparaciones directas entre la alarma de humedad y el tratamiento farmacológico favorecen al primer método, debido al menor índice de recaídas, aunque los índices de respuesta inicial son equivalentes.

Uno de los fármacos empleados es el **acetato de desmopresina,** un análogo sintético de la hormona antidiurética que reduce la producción de orina durante la noche. Este fármaco aprobado por la FDA en niños está disponible en comprimidos y se administra a una dosis de 0,2-0,6 mg dos horas antes de acostarse. Antes se administraba mediante un pulverizador nasal, pero algunos niños han padecido casos de hiponatremia y convulsiones con este tipo de formulación, por lo que ha dejado de emplearse para la enuresis nocturna. No se han descrito casos en niños que tomaban comprimidos por vía oral. La restricción de agua por la noche es importante, y el fármaco no debería utilizarse si el niño padece una enfermedad sistémica con vómitos o diarrea, o si presenta polidipsia. El acetato de desmopresina es eficaz en el 40% de los niños y es más eficaz en los que se aproximan a la pubertad. Cuando es eficaz, debe emplearse durante 3-6 meses, y después se debe intentar reducir la dosis. Algunas familias lo usan de forma intermitente (para dormir fuera, en viajes escolares, en vacaciones) con éxito. Si al reducir la dosis reaparece la enuresis, debe reiniciarse el tratamiento a una dosis máxima. No se han descrito episodios adversos por el tratamiento a largo plazo con acetato de desmopresina.

El **tratamiento anticolinérgico** está indicado en los casos de enuresis resistente al tratamiento o en los niños con síntomas de vejiga hiperactiva. A menudo se prescribe oxibutinina, a una dosis de 5 mg, o tolterodina, a una dosis de 2 mg, a la hora de acostarse. Si la medicación es ineficaz, la dosis debería duplicarse. El médico debe monitorizar la aparición de estreñimiento como efecto adverso.

La **imipramina,** un antidepresivo tricíclico, es un fármaco de tercera línea. Este fármaco presenta leves efectos anticolinérgicos y α-adrenérgicos, reduce levemente la producción de orina y también puede alterar el patrón del sueño. La posología de la imipramina es de 25 mg en niños de 6-8 años, 50 mg en niños de 9-12 años y 75 mg en adolescentes. Los resultados son satisfactorios en el 30-60% de los casos. Los efectos secundarios consisten en ansiedad, insomnio, sequedad bucal y alteraciones del ritmo cardíaco. Debe descartarse la posibilidad de un síndrome de QT largo en caso de antecedentes de palpitaciones o de síncope en el niño o de muerte cardíaca súbita o de arritmia inestable en un familiar. Por otra parte, el fármaco es una de las causas más frecuentes de intoxicación por medicamentos de venta con receta en los hermanos más pequeños.

En los casos en los que el tratamiento no sea eficaz, la terapia combinada a menudo resulta efectiva. Por ejemplo, el tratamiento mediante alarmas y acetato de desmopresina es más eficaz que cada uno por separado. Del mismo modo, la combinación de cloruro de oxibutinina y acetato de desmopresina resulta más efectiva que cada fármaco administrado separadamente. También puede combinarse el acetato de desmopresina con la imipramina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 559

Anomalías del pene y la uretra

Jack S. Elder

HIPOSPADIAS

El hipospadias consiste en la desembocadura del meato uretral en la superficie ventral del pene. Afecta a 1 de cada 250 recién nacidos varones. Suele ser un defecto aislado, pero su incidencia está aumentada en muchos varones con alteraciones cromosómicas, malformaciones anorrectales y cardiopatías congénitas. Por lo general existe un desarrollo incompleto del prepucio, que aparece en las caras laterales y dorsal del pene, pero no en su superficie ventral, y constituye lo que se denomina un **capuchón dorsal.** Algunos niños, particularmente aquéllos con hipospadias proximal, presentan un **encordamiento** o incurvación ventral del pene durante la erección. La incidencia de hipospadias está aumentando, debido posiblemente a la exposición intrauterina a compuestos químicos estrogénicos o antiandrogénicos que causan perturbaciones endocrinas (p. ej., policlorobifenilos, fitoestrógenos).

Manifestaciones clínicas

Los hipospadias se clasifican según la posición del meato uretral teniendo en cuenta la presencia o ausencia de encordamiento (fig. 559.1). La deformidad se describe como glandeana (en el glande), coronal, subcoronal, en la parte media del pene, penoescrotal, escrotal o perineal. Aproximadamente el 65% de los casos son distales, el 25% subcoronales o en la parte media del pene, y el 10% proximales. En los casos más graves, el escroto es bífido, y en ocasiones hay una **transposición penoescrotal** moderada. Hasta un 10% de los niños afectados tiene una **variante de hipospadias con megameato** en la que el prepucio se ha desarrollado normalmente (variante con megameato y prepucio intacto), pero aparece un hipospadias distal o subcoronal con un meato en «boca de pez». Puede que estos casos no sean diagnosticados hasta que se realiza una circuncisión.

Aproximadamente el 10% de los niños con hipospadias presenta criptorquidia; también son frecuentes las hernias inguinales. En el recién nacido, el diagnóstico diferencial de un hipospadias proximal o en la parte media del pene asociado a criptorquidia debe incluir las diferentes formas de **trastornos del desarrollo sexual,** particularmente la disgenesia gonadal mixta,

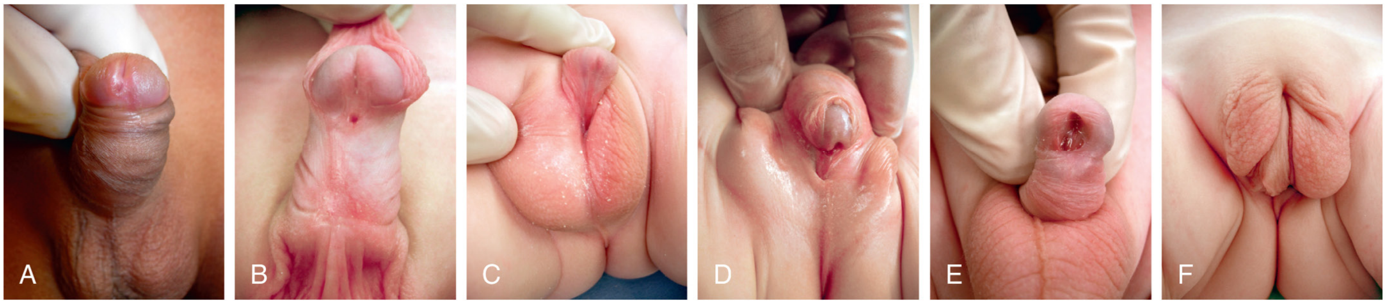

Fig. 559.1 Distintas formas de hipospadias. **A,** Hipospadias glandeano. **B,** Hipospadias subcoronal. Obsérvese el capuchón dorsal del prepucio. **C,** Hipospadias penoescrotal con encordamiento. **D,** Hipospadias perineal con encordamiento y transposición penoescrotal parcial. **E,** Variante megameatal de hipospadias diagnosticada después de una circuncisión. Obsérvese la ausencia de capuchón dorsal. **F,** Transposición penoescrotal completa con hipospadias escrotal.

la insensibilidad androgénica parcial, el hermafroditismo verdadero y la hiperplasia suprarrenal congénita en las niñas (v. cap. 594). En este último trastorno, no se palpa ninguna gónada. En los pacientes con criptorquidia e hipospadias proximal o en la parte media del pene debe obtenerse un cariotipo (v. cap. 606). Los niños con hipospadias proximal se deben someter a una cistouretrografía miccional, puesto que el 5-10% de los mismos presenta un **utrículo prostático** dilatado, remanente del sistema mülleriano (v. cap. 569). La incidencia de anomalías de las vías urinarias altas es baja, a menos que haya trastornos en otros sistemas.

Las complicaciones de un hipospadias no tratado consisten en deformidad del chorro de orina con desviación ventral o dispersión marcada, disfunción sexual secundaria a la incurvación del pene, infertilidad cuando el meato uretral está en posición proximal, estenosis meatal (congénita), extremadamente rara, y el aspecto estético. El objetivo de la cirugía del hipospadias es la corrección de las alteraciones funcionales y estéticas. Se recomienda la reparación quirúrgica en los niños con hipospadias proximal o en la parte media del pene, pero no es necesaria en algunos niños con hipospadias distal y que no presentan anomalías funcionales.

Tratamiento

El tratamiento se inicia en el período neonatal. Debe evitarse la circuncisión, puesto que el prepucio se emplea a menudo en la reparación. En un lactante sano, la reparación debe efectuarse idealmente a los 6-12 meses, ya que a esta edad el riesgo debido a la anestesia general no es mayor que el que existe a los 2-3 años, el crecimiento del pene durante los años siguientes es lento, el niño no recuerda el procedimiento quirúrgico y las necesidades de analgesia postoperatoria son menores que en el niño mayor. Con la excepción del hipospadias proximal, prácticamente todos los casos se corrigen en una sola intervención y en régimen ambulatorio. La técnica correctora empleada con mayor frecuencia es la técnica de incisión y tubularización de la placa, que consiste en la tubularización de la placa uretral distal al meato uretral y el recubrimiento con un colgajo vascularizado desde el prepucio. Los casos proximales a menudo requieren ser intervenidos en dos tiempos. La tasa de complicaciones es baja: el 5% en los hipospadias distales, el 10% en los de la parte media del pene y el 40% en los proximales. Las complicaciones más frecuentes son las fístulas uretrocutáneas y la estenosis meatal. Otras posibles complicaciones son las deformidades del chorro miccional, una incurvación persistente del pene y la dehiscencia de la reparación quirúrgica. El tratamiento de estas complicaciones suele ser sencillo. En los casos complejos se emplea un injerto de mucosa oral para crear la mucosa uretral. La reparación del hipospadias es una intervención técnicamente compleja que debe ser realizada por cirujanos con formación específica en urología pediátrica y con gran experiencia.

ENCORDAMIENTO SIN HIPOSPADIAS

En algunos niños existe una incurvación ventral del pene **(encordamiento)** leve o moderada y un desarrollo incompleto del prepucio **(capuchón dorsal),** pero el meato uretral aparece en la punta del glande (fig. 559.2). En la mayoría de estos niños la uretra es normal, pero la piel de la cara ventral del pene es insuficiente o existen bandas inelásticas prominentes y fibrosas de la aponeurosis ventral que impiden una erección recta normal. En algunos casos, sin embargo, la uretra es hipoplásica y se requiere la reparación mediante uretroplastia reglada. En el recién nacido, el único indicio de esta anomalía puede ser la presencia de un capuchón dorsal; se recomienda entonces la reparación diferida a partir de los 6 meses con anestesia general.

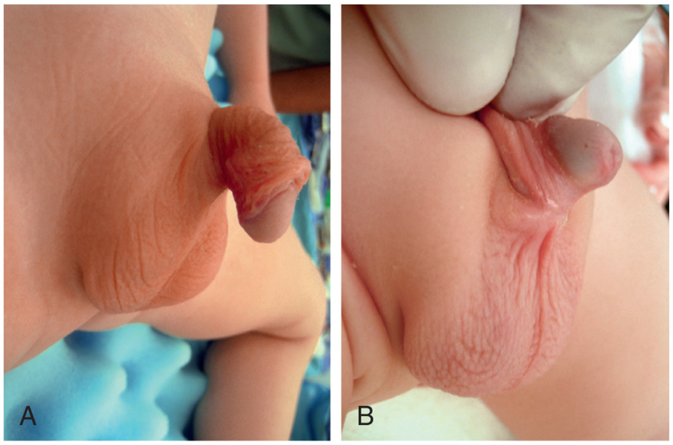

Fig. 559.2 **A** y **B,** Dos ejemplos de encordamiento sin hipospadias. Obsérvese el capuchón dorsal y la localización normal del meato uretral.

La **incurvación lateral del pene** suele deberse a crecimiento excesivo o hipoplasia de un cuerpo cavernoso (eréctil) y generalmente es congénita. Se recomienda la reparación quirúrgica a los 6-12 meses.

FIMOSIS Y PARAFIMOSIS

La **fimosis** consiste en la incapacidad para retraer el prepucio. Al nacer, la fimosis es fisiológica. Con el tiempo, las adherencias entre el prepucio y el glande desaparecen y el anillo distal fimótico se afloja. En el 80% de los niños no circuncidados el prepucio puede ya retraerse a los tres años de edad. La acumulación de residuos epiteliales bajo el prepucio del lactante es fisiológica y no requiere ser tratada mediante circuncisión. En los niños mayores, la fimosis puede ser fisiológica o patológica como consecuencia de un **liquen escleroso (balanitis xerótica obliterante)** en la punta del prepucio (fig. 559.3A). Puede ser que se haya forzado la retracción del prepucio en una o dos ocasiones en el pasado y que esto haya provocado una lesión cicatricial que impida nuevas retracciones. En los niños con una fimosis fisiológica persistente o patológica, la aplicación en el borde del prepucio de una pomada de corticoides, dos veces al día durante un mes, afloja el anillo fimótico en dos tercios de los casos. Se recomienda la circuncisión cuando el prepucio se hincha durante la micción o si persiste la fimosis después de los 10 años de edad y el tratamiento con corticoides tópicos ha sido ineficaz.

La **parafimosis** se produce cuando se retrae el prepucio por detrás del surco coronal y no puede ser arrastrado de nuevo por encima del glande (fig. 559.4). Se produce una estasis venosa dolorosa en el prepucio retraído con el consiguiente edema, que provoca un dolor intenso y la imposibilidad de reducir el prepucio (arrastrarlo de nuevo por encima del glande). El tratamiento consiste en lubricar el prepucio y el glande y a continuación comprimir a la vez el glande, al tiempo que se aplica una tracción distal sobre el prepucio tratando de llevar el anillo fimótico por delante del surco

coronal. Se ha descrito que la aplicación tópica de azúcar granulado ayuda a disminuir el edema al crear un gradiente osmótico, lo que facilita la reducción de la parafimosis. También se ha descrito que la inyección de hialuronidasa en la piel edematosa resulta en la reducción inmediata de la tumefacción. En casos raros es necesaria una circuncisión de urgencia con anestesia general.

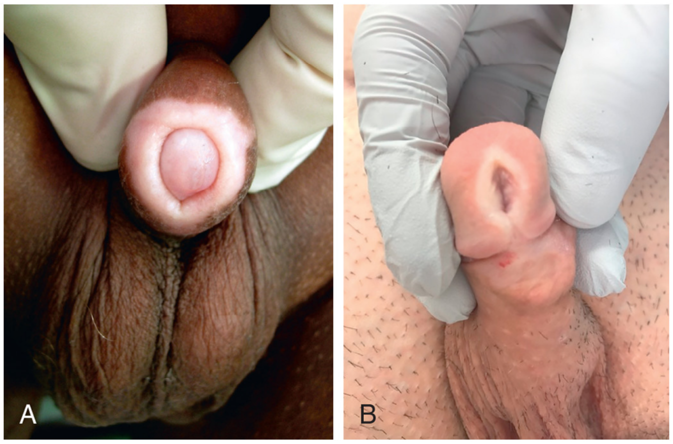

Fig. 559.3 **A,** Balanitis xerótica obliterante. Obsérvese la placa cicatricial blanquecina. **B,** La afectación del meato uretral requirió una meatoplastia.

Fig. 559.4 Parafimosis. El prepucio ha sido retraído por detrás del glande y se ha inflamado intensamente como consecuencia de la congestión venosa.

CIRCUNCISIÓN

En Estados Unidos, la circuncisión suele practicarse por motivos culturales. En 2012, un grupo de trabajo multidisciplinar de la American Academy of Pediatrics estableció que las pruebas indican que los beneficios para la salud de la circuncisión del varón recién nacido superan los riesgos y que los beneficios de la intervención justifican el acceso a esta cirugía a las familias que lo deseen. Los beneficios específicos identificados incluyeron la prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU) y del cáncer de pene, y la reducción del riesgo y la transmisión de algunas infecciones de transmisión sexual, incluyendo el VIH. El American College of Obstetricians and Gynecologists refrendó dicha declaración. Por el contrario, los grupos de profesionales médicos europeos no la aprueban.

Cuando se realice una circuncisión en un recién nacido, se recomienda el empleo de analgesia local mediante el bloqueo del nervio dorsal o el bloqueo en anillo, o la aplicación de una crema anestésica EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) de lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%.

Las ITU son entre 10 y 15 veces más frecuentes en los lactantes no circuncidados, dado que los patógenos urinarios surgen de la colonización bacteriana del espacio comprendido entre el prepucio y el glande. El riesgo de una ITU febril (v. cap. 553) es más elevado entre el nacimiento y los 6 meses, pero hay un mayor riesgo de ITU al menos hasta los 5 años de edad. Muchos autores recomiendan la circuncisión en los lactantes propensos a tener ITU, como los afectados por hidronefrosis congénita o reflujo vesicoureteral. La circuncisión reduce el riesgo de enfermedades de transmisión sexual en los adultos (v. cap. 146), particularmente el VIH (v. cap. 302). Solo se han descrito unos cuantos casos de adultos que fueron circuncidados al nacer y posteriormente desarrollaron un cáncer de pene, pero en los países escandinavos, donde se realizan pocas circuncisiones y existen buenas prácticas higiénicas, la incidencia de cáncer de pene es baja.

Las complicaciones precoces y tardías posteriores a una circuncisión neonatal consisten en hemorragias, infección de la herida, estenosis del meato, fimosis secundaria, extirpación insuficiente del prepucio y aparición de adherencias peneanas fibrosas (puentes de piel; fig. 559.5); el 0,2-3,0% de los pacientes requiere una intervención posterior. Los niños que presentan un hidrocele grande o una hernia tienen un riesgo especial de fimosis secundaria, ya que la tumefacción escrotal tiende a desplazar la piel del tallo del pene sobre el glande. Entre las complicaciones graves de la circuncisión neonatal se incluyen la sepsis, la amputación distal del glande, la extirpación de una excesiva cantidad de prepucio y las fístulas uretrocutáneas. No debe realizarse la circuncisión en los recién nacidos con hipospadias, encordamiento sin hipospadias o deformidad en capuchón dorsal (contraindicación relativa) o en aquéllos con un pene pequeño (v. fig. 559.6). En los niños con "rafe migratorio" (v. fig. 559.6), en los que el rafe mediano se desvía hacia un lado, puede haber una torsión del pene o un hipospadias subyacente, y se sugiere la evaluación por parte de un urólogo pediátrico antes de practicar la circuncisión.

TORSIÓN DEL PENE

La torsión del pene es un defecto rotacional del cuerpo peneano. Se produce habitualmente en sentido contrario al de las agujas del reloj, es decir, hacia la izquierda (v. fig. 559.6). En la mayoría de los casos el desarrollo del pene es normal y no se identifica la alteración hasta que se practica una circuncisión o se puede retraer el prepucio. En muchos casos está desviado el rafe de la línea media del cuerpo del pene. La torsión del pene también se produce en

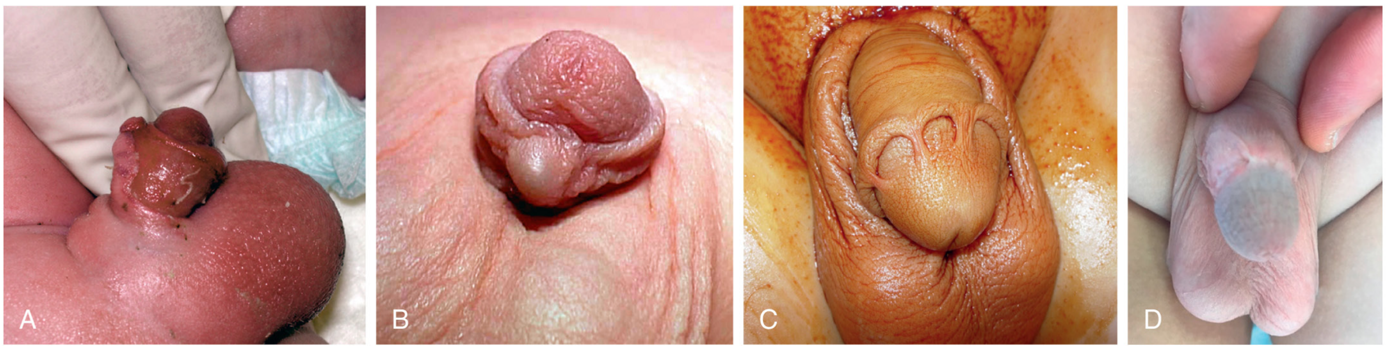

Fig. 559.5 Complicaciones de la circuncisión. **A,** Denudamiento del cuerpo del pene. Con cuidados locales, el pene cicatrizó y consiguió un aspecto normal. **B,** Quiste de inclusión epitelial en la línea media. **C** y **D,** Puentes cutáneos fibrosos del pene.

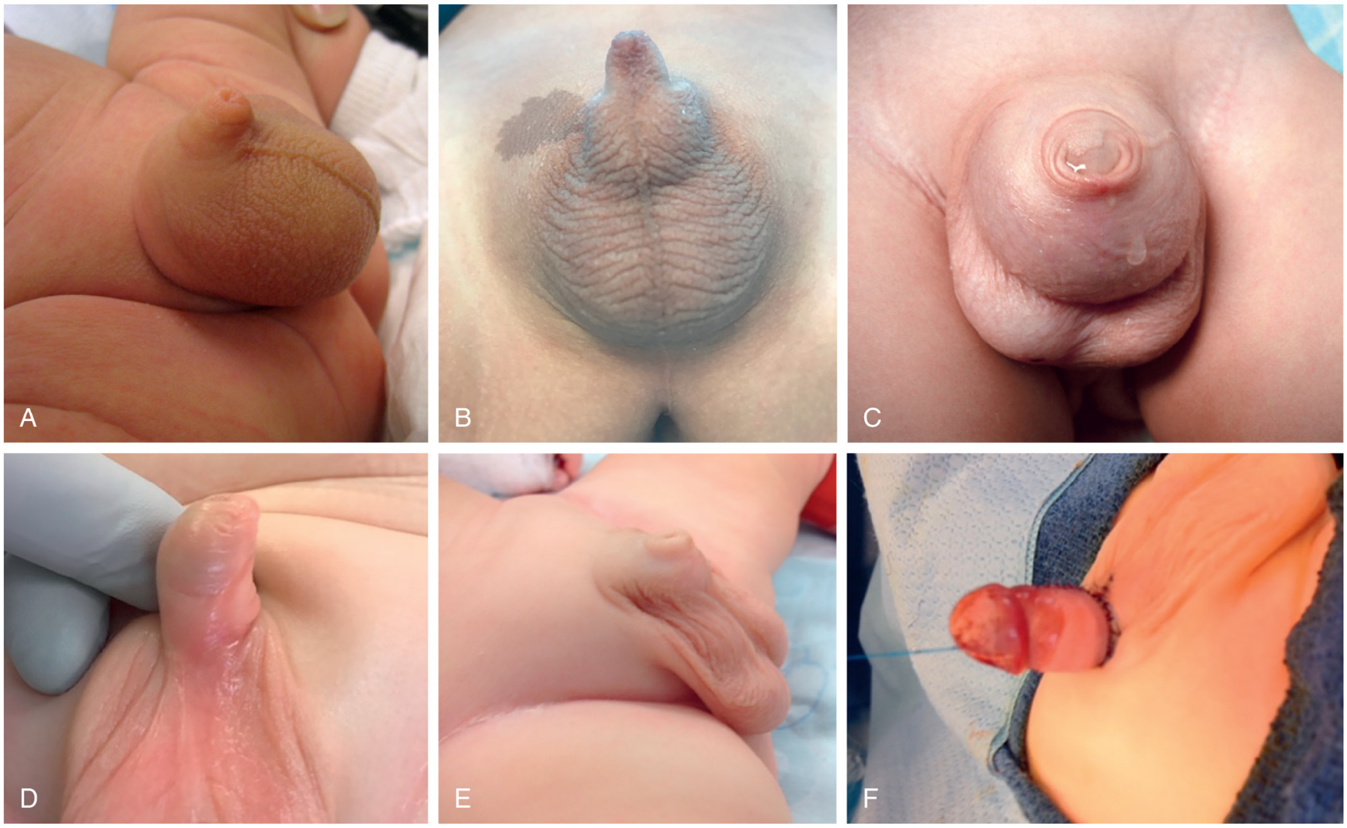

Fig. 559.6 Ejemplos de deformidades congénitas en las que puede estar contraindicada la circuncisión neonatal. **A** y **B,** Pene escondido. **C,** Megaprepucio. **D,** Torsión peneana hacia la izquierda. Obsérvese el «rafe migratorio». **E,** Pene palmeado. Obsérvese la unión del escroto al cuerpo del pene. **F,** El mimo paciente que en **E** tras la reconstrucción a los 6 meses.

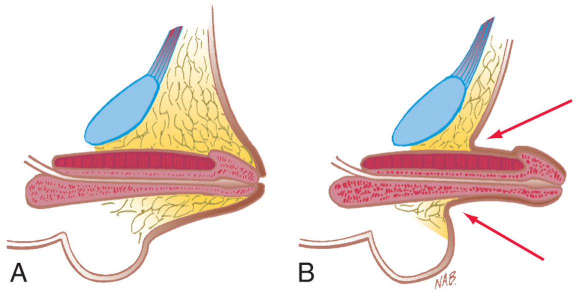

Fig. 559.7 Pene oculto **(A),** que puede visualizarse cuando se retrae la piel lateral que rodea el cuerpo del pene **(B).** *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors:* Campbell-Walsh urology, *ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Fig. 126-4, p. 2339.)*

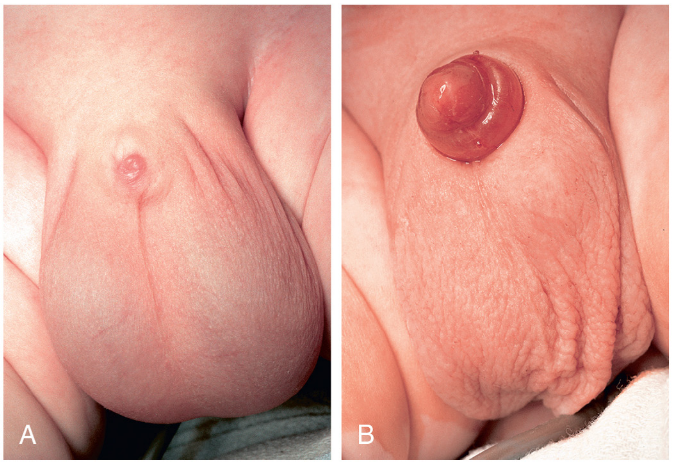

Fig. 559.8 **A,** Pene atrapado (oculto) secundario a una circuncisión. **B,** Mismo paciente tras revisión de la circuncisión. *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors:* Campbell-Walsh urology, *ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Fig. 126-2, p. 2340.)*

algunos niños con hipospadias. Este defecto tiene una importancia sobre todo estética, y no requiere corrección si la rotación es inferior a 60 grados con respecto a la línea media. La gravedad de la torsión puede disminuir a lo largo de la primera infancia.

PENE INAPARENTE

El término *pene inaparente* hace referencia a un pene de aspecto pequeño. Un **pene palmeado** es un trastorno en el que la piel del escroto se extiende hasta la superficie ventral del pene. Esta deformidad constituye una anomalía de la unión entre el pene y el escroto. Aunque la deformidad pueda parecer leve, si se realiza una circuncisión rutinaria, el pene puede retraerse en el escroto y puede dar lugar a una fimosis secundaria **(pene atrapado).** El pene oculto **(escondido o enterrado)** es un pene de desarrollo normal camuflado en la acumulación de grasa suprapúbica (fig. 559.7). Puede tratarse de una alteración congénita, iatrogénica como consecuencia de una circuncisión, o ser el resultado de un cuadro de obesidad. La corrección quirúrgica está indicada por motivos estéticos o bien por existir anomalías funcionales con deformidad del chorro miccional.

El **pene atrapado** es una forma adquirida de pene inaparente que aparece cuando este queda incrustado en la grasa suprapúbica después de la circuncisión (fig. 559.8). Esta deformidad puede producirse después de una circuncisión neonatal en un lactante que presenta una importante tumefacción escrotal debida a un hidrocele voluminoso o a una hernia inguinal, o tras una circuncisión de rutina en un lactante con un pene palmeado. Esta complicación puede predisponer a ITU y puede causar

retención urinaria. El tratamiento inicial de un pene atrapado debe incluir la aplicación de una crema de corticoides, que a menudo afloja el anillo fimótico. En algunos casos debe realizarse una reparación secundaria a los 6-9 meses.

MICROPENE

El micropene se define como un pene de forma normal que está, como mínimo, 2,5 desviaciones estándar por debajo del tamaño medio (fig. 559.9). Habitualmente, la relación entre la longitud del pene y su perímetro es normal. La medición de la *longitud del pene estirado* es la más adecuada; se realiza estirando suavemente el pene y midiendo la distancia desde su base, bajo la sínfisis púbica, hasta la punta del glande. La longitud media del pene de un recién nacido a término es de 3,5 ± 0,7 cm, y su diámetro, de 1,1 ± 0,2 cm. El diagnóstico de micropene en un recién nacido se establece si la longitud del pene estirado es menor de 1,9 cm.

El micropene se debe por lo general a alguna alteración hormonal producida después de la 14.ª semana de gestación. Son causas frecuentes el hipogonadismo hipogonadotropo, el hipogonadismo hipergonadotropo (insuficiencia testicular primaria) y el micropene idiopático. Si también existe una deficiencia de la hormona de crecimiento, puede presentarse hipoglucemia neonatal. La causa más frecuente de micropene es la falta de producción por parte del hipotálamo de una cantidad apropiada de hormona liberadora de gonadotropina, como suele ocurrir en el síndrome de Kallmann (v. cap. 601), el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 98) y el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. En algunos casos existe un déficit de hormona del crecimiento. La insuficiencia testicular primaria puede deberse a disgenesia gonadal o a un síndrome de testículos rudimentarios, y también se produce en el **síndrome de Robinow** (caracterizado por hipoplasia genital, acortamiento de los antebrazos, frontal sobresaliente, hipertelorismo, fisuras palpebrales amplias, puente nasal pequeño, filtrum largo, barbilla pequeña, braquidactilia y un cariotipo normal).

Todos los niños con estos síndromes deben ser examinados por un endocrinólogo, un genetista y un urólogo pediátrico, con la participación de un comité ético. El estudio comprende un cariotipo, la valoración de la función adenohipofisaria y testicular y una RM para comprobar la integridad anatómica del hipotálamo y la adenohipófisis, así como de la estructura de la línea media encefálica. Una de las cuestiones difíciles de resolver es si hay o no necesidad de un tratamiento androgénico durante la infancia, puesto que la estimulación androgénica del crecimiento peneano en un niño prepuberal puede limitar el crecimiento potencial del pene en la pubertad. Los estudios realizados con grupos reducidos de varones con micropene sugieren que muchos de ellos tienen una función sexual satisfactoria. Por tanto, raramente se decide una reasignación de género.

Fig. 559.9 Varón de 8 años con micropene secundario a hipopituitarismo. *(De Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors:* Campbell-Walsh urology, *ed 9, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Fig. 126-5a, p. 2341.)*

PRIAPISMO

El priapismo es una erección persistente del pene de al menos 4 horas de duración que se mantiene más allá de la estimulación sexual o sin guardar relación con ella. Normalmente, solo se ven afectados los cuerpos cavernosos. Hay tres subtipos:

- El priapismo isquémico (venooclusivo, flujo bajo) se caracteriza por un flujo sanguíneo cavernoso escaso o nulo, y la gasometría cavernosa muestra hipoxia, hipercapnia y acidosis. Los cuerpos están rígidos y dolorosos a la palpación.
- El priapismo no isquémico (arterial, flujo alto) se debe a un flujo de entrada arterial cavernoso no regulado. Habitualmente, el pene no está completamente rígido ni doloroso. Suele haber un antecedente de traumatismo que provoca la creación de una fístula entre los cuerpos cavernosos y la arteria cavernosa.
- El priapismo intermitente es una forma recurrente de priapismo isquémico con erecciones dolorosas y períodos intermedios de disminución de la tumefacción.

La causa más frecuente de priapismo en los niños es la drepanocitosis, que se caracteriza por la predominancia de hemoglobina drepanocítica (v. cap. 489.1). Hasta un 27,5% de los niños con drepanocitosis desarrolla priapismo. Suele guardar relación con un estado de bajo flujo, secundario a la transformación drepanocítica de los eritrocitos en el interior de los sinusoides de los cuerpos cavernosos durante la erección normal, que da lugar a estasis venosa. Esta situación provoca una disminución de la tensión local de oxígeno y del pH, lo que potencia aún más la estasis y la transformación drepanocítica. El priapismo ocurre normalmente durante el sueño, cuando la acidosis hipoventilatoria leve disminuye la tensión de oxígeno y el pH en los cuerpos. Suele haber una congestión de los cuerpos que respeta el glande. La micción puede estar alterada si se ven afectados los cuerpos esponjosos. El estudio debe incluir un hemograma completo y una bioquímica sérica. Si se desconoce el estado de drepanocitosis, debe realizarse la electroforesis de la hemoglobina. En algunos casos se practica la aspiración de los cuerpos para distinguir entre un estado de flujo alto y bajo. Otras causas de priapismo de flujo bajo son la ingesta de sildenafilo y la leucemia.

En el priapismo secundario a drepanocitosis, el tratamiento médico consiste en exanguinotransfusión, hidratación intravenosa, alcalinización, medicación analgésica con morfina y oxígeno. La norma de la American Urological Association sobre el priapismo recomienda también un tratamiento intracavernoso simultáneo con aspiración e irrigación de los cuerpos cavernosos con un simpaticomimético, como la fenilefrina. Si el priapismo dura más de 48 horas, la isquemia y la acidosis deterioran la respuesta del músculo liso intracavernoso a los simpaticomiméticos. Cuando la irrigación y la terapia médica no son satisfactorias debería considerarse una derivación corporoglandeana. En el priapismo intermitente, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de un α-adrenérgico (seudoefedrina) una o dos veces al día. Si este tratamiento no consigue resultados satisfactorios se recomienda administrar un β-agonista (terbutalina); la terapia de tercera línea estaría constituida por un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina más flutamida. El seguimiento a largo plazo de los adultos tratados de drepanocitosis durante la infancia muestra que la función eréctil satisfactoria guarda una relación inversa con la edad del paciente al comenzar con el priapismo y con su duración.

El priapismo no isquémico (flujo alto) suele aparecer después de un traumatismo perineal, como una lesión en silla de montar, que provoca laceración de la arteria cavernosa. Habitualmente, la sangre aspirada tiene un color rojo brillante y el aspirado es similar a la sangre arterial. La ecografía con Doppler color suele demostrar la presencia de una fístula. El priapismo puede resolverse espontáneamente. En caso contrario, estaría indicada la embolización angiográfica.

OTRAS MALFORMACIONES DEL PENE

La **agenesia del pene** afecta aproximadamente a 1 de cada 10 millones de niños. El cariotipo es casi siempre 46,XY y el aspecto habitual es el de un escroto bien desarrollado con testículos descendidos y ausencia del cuerpo del pene. Las anomalías de las vías urinarias altas son frecuentes. En la mayoría de los casos se recomienda una reasignación de género durante el período neonatal. La **difalia** abarca desde un pequeño pene accesorio hasta una duplicación completa.

ESTENOSIS DEL MEATO

La estenosis del meato es un trastorno casi siempre adquirido que se produce posteriormente a la circuncisión neonatal. Probablemente se deba a la inflamación intensa del glande denudado y es difícil de prevenir. Si el meato es puntiforme, los niños orinan con un chorro fuerte y delgado

Fig. 559.10 Prolapso uretral en una niña afroamericana de 4 años que presentaba manchas sanguinolentas en la ropa interior.

Fig. 559.11 Quiste parauretral en una recién nacida.

Fig. 559.12 Ureterocele ectópico prolapsado en una lactante. Presentaba un sistema colector del polo superior no funcionante en conexión con el ureterocele.

que alcanza una gran distancia. Estos niños pueden experimentar disuria, polaquiuria, hematuria o una combinación de las mismas entre los 3 y los 8 años de edad. Las ITU son infrecuentes. Otros niños presentan una desviación dorsal del chorro urinario. Aunque el meato sea estrecho, la hidronefrosis o la dificultad miccional son muy raras, a no ser que se asocien a una **balanitis xerótica obliterante** (v. fig. 559.3; una dermatitis crónica de etiología desconocida que suele afectar al glande y el prepucio, extendiéndose ocasionalmente hasta la uretra). El tratamiento consiste en meatoplastia, en la que el meato uretral se abre quirúrgicamente; esta intervención puede realizarse bajo anestesia en régimen ambulatorio o en la consulta mediante anestesia local (crema EMLA) con sedación o sin ella. No es necesaria una cistoscopia rutinaria.

OTRAS ANOMALÍAS URETRALES EN EL VARÓN

El **quiste uretral parameatal** se manifiesta como un quiste pequeño y asintomático en uno de los lados del meato uretral. El tratamiento consiste en su resección bajo anestesia. La **fístula uretral congénita** es una deformidad rara en la que existe una fístula que se origina en la uretra peneana. Suele tratarse de una anomalía aislada. El tratamiento consiste en el cierre de la fístula. La **megalouretra** es una uretra ancha que suele asociarse a un desarrollo anómalo del cuerpo esponjoso. Lo más frecuente es verla asociada a un síndrome del abdomen en ciruela pasa (v. cap. 555). La **duplicación uretral** es un cuadro raro en el que los dos conductos uretrales se disponen en el mismo plano sagital. Hay numerosas variantes, con duplicaciones completas o incompletas. Los niños suelen tener un chorro doble. Lo más normal es que la uretra dorsal sea pequeña y la ventral de calibre normal. El tratamiento consiste en la resección de la uretra pequeña. La **hipoplasia uretral** es un trastorno raro en el que toda la uretra es sumamente pequeña pero permeable. En algunos casos es preciso practicar una vesicostomía cutánea temporal para permitir un drenaje urinario adecuado. Se requiere una dilatación progresiva de la uretra o una uretroplastia mayor. La **atresia uretral** hace referencia a la falta de desarrollo de la uretra, y casi siempre es mortal, a no ser que el uraco siga presente a lo largo de toda la gestación.

PROLAPSO URETRAL (NIÑAS)

El prolapso uretral se observa predominantemente en niñas negras de entre 1 y 9 años. El signo más frecuente es el manchado sanguinolento de la ropa interior o el pañal, aunque también pueden aparecer disuria o molestias perineales (fig. 559.10). Un examinador inexperto puede confundir este hallazgo con un caso de abusos sexuales. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una crema de estrógenos dos o tres veces al día durante 3-4 semanas y en baños de asiento. El tratamiento curativo consiste en la lisis manual y está indicado en las niñas que no responden al tratamiento médico. En algunos casos puede realizarse en la consulta bajo anestesia local.

OTRAS LESIONES URETRALES FEMENINAS

Los **quistes parauretrales** se deben a la retención de secreciones en las glándulas de Skene secundaria a la obstrucción del conducto (fig. 559.11). Estas lesiones están presentes al nacer y en la mayoría de ellas su tamaño se reduce durante las primeras 4-8 semanas, aunque en ocasiones es preciso practicar una incisión con drenaje. Un **ureterocele ectópico prolapsado** puede adquirir el aspecto de una masa quística que sobresale por la uretra y constituye el síntoma inicial en el 10% de las niñas con ureterocele o dilatación quística del uréter terminal (fig. 559.12). Debe realizarse una ecografía para visualizar las vías urinarias altas y confirmar el diagnóstico. Habitualmente se practica la incisión del ureterocele o un procedimiento de reconstrucción de las vías urinarias altas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 560

Trastornos y anomalías del contenido escrotal

Jack S. Elder

TESTÍCULO NO DESCENDIDO (CRIPTORQUIDIA)

La ausencia de un testículo palpable en el escroto indica que se trata de un testículo que no ha descendido (criptorquídico), ausente, atrófico o retráctil.

Epidemiología

La falta de descenso de un testículo **(criptorquidia)** es el trastorno de la diferenciación sexual más frecuente en los niños. Al nacer, aproximadamente el 4,5% de los niños presenta una **criptorquidia unilateral.** Como el descenso testicular se produce hacia el 7.°-8.° mes de gestación, el 30% de los lactantes varones prematuros presenta una criptorquidia unilateral; la incidencia en los recién nacidos a término es del 3,4%. Hasta el 50% de los testículos criptorquídicos congénitos descienden espontáneamente durante los primeros 3 meses de vida y, a los 6 meses, la incidencia de criptorquidia se reduce a un 1,5%. El descenso espontáneo es secundario a la elevación temporal de la testosterona durante los primeros dos meses (también llamada *minipubertad*), lo que también resulta en un crecimiento significativo del pene. Si el testículo no ha descendido a los 4 meses, ya no lo hará. La criptorquidia es bilateral en el 10% de los casos. Existen algunos indicios de que la incidencia de la criptorquidia está aumentando. Aunque suele considerarse un trastorno congénito, algunos niños mayores poseen un testículo escrotal que «asciende» hacia una posición inguinal baja, por lo que se hace necesaria la orquidopexia. El 1-2% de los recién nacidos y los niños pequeños que se someten a una reparación de hernia desarrollan una criptorquidia secundaria debido al tejido cicatricial a lo largo del cordón espermático.

Patogenia

El descenso testicular está regulado por la interacción de una serie de factores genéticos, hormonales y mecánicos como la testosterona, la dihidrotestosterona, el factor de inhibición mülleriano, el gubernaculum, la presión intraabdominal y el nervio genitofemoral. El testículo inicia su desarrollo en el abdomen a las 7-8 semanas de gestación. El factor insulínico 3 controla la fase transabdominal. A las 10-11 semanas, las células de Leydig ya producen testosterona, que estimula la diferenciación del conducto wolffiano (mesonéfrico) que da lugar al epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador. A las 32-36 semanas, el testículo, que está anclado por el gubernaculum en el anillo inguinal interno, inicia el descenso, que es controlado en parte por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, producido por el nervio genitofemoral. El gubernaculum distiende el conducto inguinal y orienta el testículo hacia el interior del escroto. Tras el descenso testicular, el proceso vaginal permeable (saco herniario) normalmente involuciona.

Manifestaciones clínicas

Los testículos criptorquídicos pueden clasificarse en **abdominales** (no palpables), **escondidos** (abdominales, pero pueden descenderse hasta la porción superior del conducto inguinal), **inguinales, deslizantes** (pueden descenderse hasta el escroto, pero se retraen inmediatamente hasta el tubérculo púbico) y **ectópicos** (en el saco inguinal superficial o, más raramente, perineales). La mayoría de los testículos criptorquídicos se palpa inmediatamente distal al conducto inguinal sobre el tubérculo púbico.

Debería sospecharse un **trastorno del desarrollo sexual** en un recién nacido fenotípicamente masculino en el que no se palpa ninguno de los dos testículos, ya que el niño puede ser una niña con virilización secundaria a una hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594). En un niño con hipospadias proximal o en la parte media del pene y criptorquidia palpable, los trastornos del desarrollo sexual están presentes en el 15%, y el riesgo se eleva al 50% si no se palpan los testículos.

Las posibles **consecuencias de la criptorquidia** son crecimiento testicular escaso, infertilidad, tumores testiculares malignos, hernias asociadas, torsión del testículo criptorquídico y los posibles efectos psicológicos de un escroto vacío.

El testículo criptorquídico es histológicamente normal al nacer, con abundancia de células reproductoras, pero se producen cambios patológicos a los 6-12 meses. Suele observarse un retraso en la maduración de las células reproductoras y un menor número de estas, hialinización de los túbulos seminíferos y reducción del número de células de Leydig; estos cambios progresan con el tiempo si el testículo sigue sin descender. En la pubertad, el testículo criptorquídico no contiene componentes espermáticos viables. Al cabo de 4-7 años se pueden producir cambios similares, aunque menos graves, en el testículo contralateral no criptorquídico. Después del tratamiento de la criptorquidia unilateral, el 85% de los pacientes son fértiles, un porcentaje ligeramente inferior a la tasa de fertilidad del 90% que se observa en una población no seleccionada de varones adultos. Por el contrario, tras la orquidopexia bilateral, solo el 50-65% de los pacientes son fértiles.

El riesgo de **tumor maligno de células germinales** (v. cap. 530) en un testículo criptorquídico es cuatro veces superior al existente en la población general, y aproximadamente, es de 1 por cada 80 casos de criptorquidia unilateral y de 1 por cada 40-50 casos de criptorquidia bilateral. Los tumores testiculares son menos frecuentes si la orquidopexia se practica antes de los 10 años, pero, como se pueden producir casos en adolescentes, hay que enseñarles a autoexplorarse. La edad de mayor incidencia de neoplasias malignas es entre los 15 y los 45 años. El tumor que se desarrolla con mayor frecuencia en un testículo criptorquídico en un adolescente o un adulto es el **seminoma** (65%); mientras que después de la orquidopexia, los tumores distintos al seminoma representan el 65% de los tumores testiculares. Parece que la orquidopexia disminuye el riesgo de seminoma. El hecho de que la orquidopexia reduzca el riesgo de desarrollar un tumor testicular es objeto de discusión, pero es poco frecuente que aparezca un tumor testicular si la orquidopexia se realiza antes de los 2 años de edad. El testículo escrotal contralateral no tiene mayor riesgo de desarrollar neoplasia.

Las hernias inguinales indirectas suelen acompañar a los testículos criptorquídicos congénitos, pero raramente provocan síntomas. La torsión y el infarto de los testículos criptorquídicos también son infrecuentes, pero pueden producirse como consecuencia de su excesiva movilidad. Así pues, la aparición de un cuadro de inflamación y/o dolor inguinal en un niño con criptorquidia debe alertar acerca de la posibilidad de una hernia inguinal o de una torsión testicular del testículo criptorquídico.

En la **criptorquidia «adquirida»** o **criptorquidia en ascensor** se observa el testículo al nacer en el escroto, pero durante la infancia, normalmente entre los 4 y los 10 años, el testículo desaparece del escroto. Estos niños poseen a menudo antecedentes de testículos retráctiles. En la exploración física de los niños con ascenso testicular, el testículo puede llevarse a veces hasta la parte alta del escroto, pero existe una tensión manifiesta del cordón espermático. Se cree que este trastorno se debe a una desaparición incompleta del proceso vaginal, que limita el crecimiento del cordón espermático, lo que hace que el testículo se desplace progresivamente fuera de su posición escrotal durante el crecimiento somático del niño.

Durante la exploración física del escroto es importante que el niño se encuentre totalmente desnudo para ayudar a que se relaje. El explorador debe explorar el escroto del paciente y el conducto inguinal con su mano dominante. La mano no dominante se coloca sobre el tubérculo púbico y presiona en dirección inferior hacia el escroto. La mano dominante del explorador se utiliza para palpar el testículo. Si es difícil palpar el testículo, a menudo resulta útil la «prueba del jabón», en la que se aplica jabón en el conducto inguinal y en la mano del explorador, lo que reduce significativamente la fricción y facilita la identificación del testículo inguinal. Además, la tracción del escroto podría traccionar un testículo inguinal alto hacia una posición palpable. Un signo «indirecto» de la ausencia de un testículo es la hipertrofia testicular contralateral, aunque este hallazgo no es diagnóstico al 100%.Los **testículos retráctiles** en ocasiones se diagnostican erróneamente como criptorquídicos. Los niños mayores de 1 año presentan con frecuencia un reflejo cremastérico muy vivo y, si el niño está nervioso o tiene cosquillas durante la exploración escrotal, puede resultar difícil manipular el testículo y llevarlo hasta el escroto. Debe explorarse al niño con las piernas relajadas en postura de rana; si el testículo puede ser llevado con facilidad hasta el escroto, se trata probablemente de un testículo retráctil. Debe efectuarse una exploración física de control cada 6-12 meses, puesto que podría tratarse de una criptorquidia adquirida. En conjunto, al menos un tercio de los niños con un testículo retráctil desarrollará una criptorquidia adquirida que requiera orquidopexia, y este riesgo es superior cuando el testículo retráctil se diagnostica en niños menores de 7 años. Aunque no existen datos definitivos, por lo general se acepta que los niños que presentan un testículo retráctil no tienen un mayor riesgo de infertilidad o de neoplasias malignas.

Aproximadamente el 10% de los testículos no descendidos son **testículos no palpables.** De ellos, un 50% son testículos viables en el abdomen o en la parte alta del conducto inguinal, y el otro 50% son testículos atróficos o ausentes, casi siempre en el escroto, secundarios a una torsión del cordón

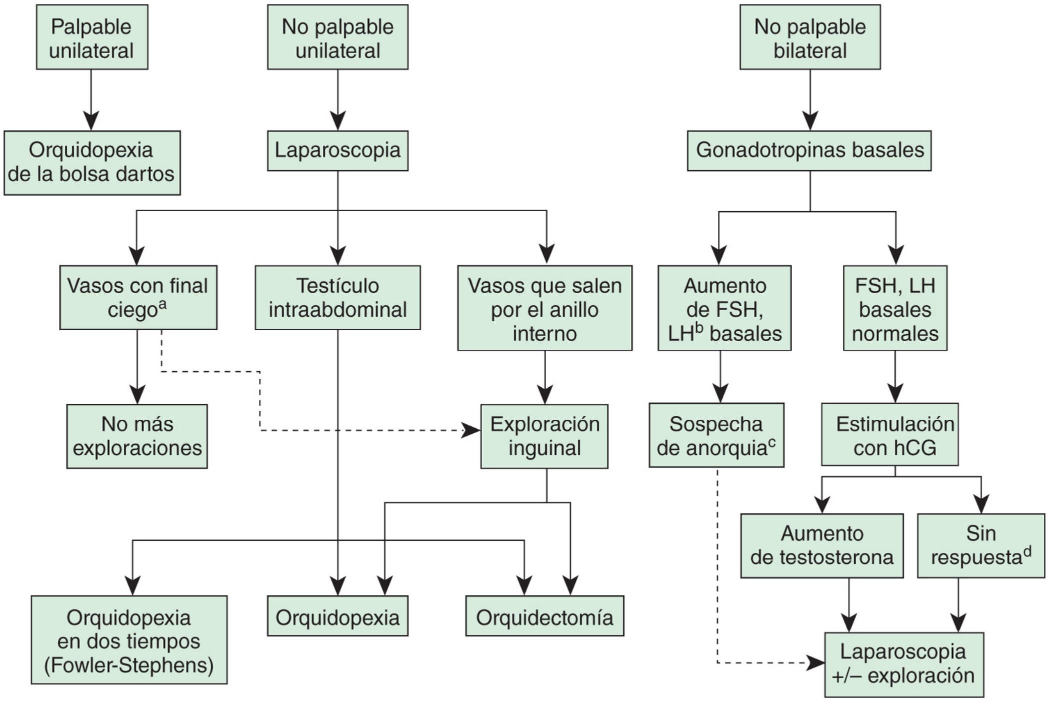

Fig. 560.1 Algoritmo de tratamiento del testículo criptorquídico. ***a,*** Si se identifican claramente vasos con final ciego, no es necesario explorar más. ***b,*** Las concentraciones basales de FSH y LH están elevadas si sus valores están 3 DT por encima de la media. ***c,*** Alta sospecha de anorquia con concentraciones basales elevadas de FSH y LH; sin embargo, aún es necesaria la exploración. ***d,*** Puede existir tejido testicular vestigial a pesar de una prueba de estimulación con hCG negativa; por ello es necesario explorar en busca del vestigio testicular. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; hCG, gonadotropina coriónica humana. *(De Lee JJ, Dairiki Shortliffe LM: Undescended testes and testicular tumors. En* Ashcraft's pediatric surgery, *6th ed, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 51-2, p. 692.)*

espermático intrauterina **(testículo fugaz).** Si el testículo no palpable está en el abdomen, no descenderá después de los 3 meses de edad. Se puede utilizar la ecografía para intentar identificar la presencia de un testículo, pero rara vez modifica el tratamiento, ya que los testículos abdominales y los atróficos no se identifican en la ecografía. La ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa en los niños obesos con un testículo no palpable; en este contexto clínico, el testículo no descendido a menudo no es palpable, y la ecografía inguinal/escrotal puede ser beneficiosa para establecer el plan quirúrgico. La TC es una modalidad relativamente sensible para demostrar la presencia de los testículos, pero la exposición a radiación es importante. La RM tiene incluso una mayor exactitud diagnóstica, pero la desventaja es que requiere anestesia general o sedación en la mayoría de los niños pequeños. Ninguna de estas modalidades de imagen ha demostrado una fiabilidad del 100% y por lo general no aportan información importante para la toma de decisiones clínicas al urólogo pediátrico o al cirujano pediátrico. Por tanto, se desaconseja la realización rutinaria de pruebas de imagen. La figura 560.1 muestra un enfoque diagnóstico.

Tratamiento

La criptorquidia congénita debe tratarse quirúrgicamente a los 9-15 meses de edad. La corrección quirúrgica, con la asistencia de un anestesista pediátrico, está indicada a los 6 meses, ya que el descenso espontáneo del testículo no se produce pasados los 4 meses de edad. La mayoría de los testículos pueden llevarse hasta el escroto mediante una orquidopexia. Esta operación requiere una incisión inguinal, la movilización del testículo y del cordón espermático y la corrección de la hernia inguinal indirecta. El procedimiento suele realizarse en régimen ambulatorio y tiene una tasa de éxitos del 98%. En algunos niños con un testículo próximo al escroto puede realizarse una intervención de Bianchi u orquidopexia preescrotal. En esta intervención, toda la cirugía se realiza a través de una incisión escrotal alta. A menudo, la hernia inguinal asociada también puede corregirse a través de esta incisión. Las ventajas de esta técnica sobre la técnica inguinal son: menor tiempo quirúrgico y menores molestias postoperatorias.

En los niños con testículos no palpables suele realizarse en la mayoría de los centros una laparoscopia diagnóstica. Este procedimiento permite realizar una valoración rápida y segura de la existencia de un testículo intraabdominal. En la mayoría de los casos, la orquidopexia del testículo intraabdominal, ubicado adyacente al anillo inguinal interno, resulta exitosa, pero debe plantearse una orquiectomía en los casos más difíciles o cuando el testículo tiene un aspecto atrófico. En los casos de testículos de ubicación abdominal alta, se requiere a veces una orquidopexia en dos etapas. El tratamiento de los niños con testículos intraabdominales se realiza en muchos centros mediante técnicas laparoscópicas. Existen prótesis testiculares para niños mayores y adolescentes, para cuando la ausencia de la gónada en el escroto pueda ocasionar efectos psicológicos indeseables. La FDA ha aprobado un implante testicular de solución salina. También se utilizan implantes sólidos de silicona («en bloque tallado») (fig. 560.2). En los niños con anorquia (ausencia de ambos testículos) se recomienda el implante de prótesis testiculares en los primeros años de la infancia.

La American Urological Association hizo públicas en 2014 una serie de directrices para el estudio y el tratamiento de los niños con un testículo no descendido. En la tabla 560.1 se resumen las principales recomendaciones.

TUMEFACCIÓN ESCROTAL

La tumefacción escrotal puede ser aguda o crónica y dolorosa o indolora (tabla 560.2). La aparición brusca de una tumefacción escrotal dolorosa requiere una valoración inmediata, ya que algunos trastornos, como la torsión testicular y la hernia inguinal incarcerada, requieren tratamiento quirúrgico urgente. El diagnóstico diferencial se muestra en las tablas 560.3 y 560.4.

Manifestaciones clínicas

Una anamnesis minuciosa puede ayudar a determinar la causa de la tumefacción y debe abarcar: el comienzo del dolor, ya que en la torsión testicular el dolor suele ser repentino y se asocia al ejercicio o a un traumatismo genital menor; la duración del dolor; la irradiación del dolor, ya que las molestias inguinales son frecuentes en una torsión testicular, una hernia inguinal o una epididimitis, y puede producirse un dolor asociado en la fosa lumbar por el paso de un cálculo ureteral; la existencia de episodios anteriores de un dolor similar, lo que es frecuente en niños con una torsión testicular o una hernia inguinal intermitentes; la presencia de náuseas o vómitos, que acompañan a la torsión testicular y a la hernia inguinal, y la aparición de síntomas miccionales irritativos, como disuria, tenesmo miccional o polaquiuria, que son indicativos de una infección urinaria, posible causa de epididimitis. Algunos niños refieren antecedentes recientes de un traumatismo escrotal. Existen numerosas publicaciones de casos familiares de torsión testicular. Los niños con trastornos de las vías urinarias bajas, como la vejiga neurógena o la estenosis uretral, pueden ser propensos a la epididimitis.

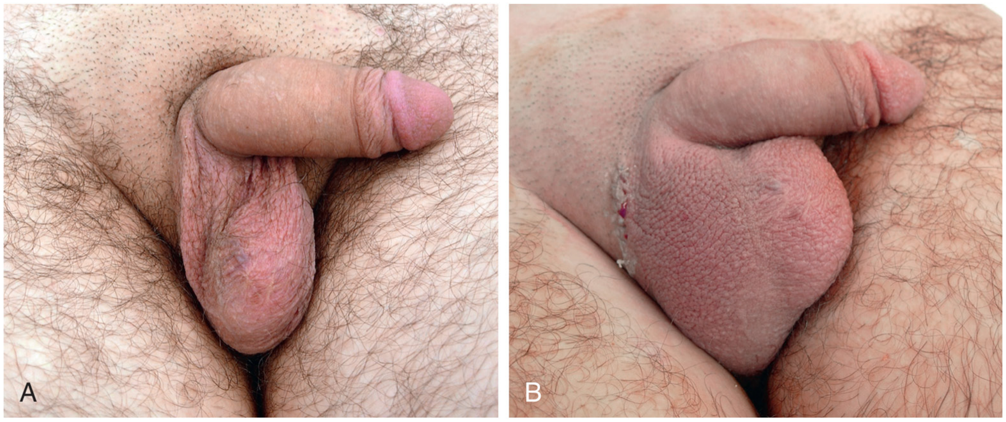

Fig. 560.2 **A,** Adolescente con un testículo izquierdo solitario. **B,** Aspecto tras la implantación de una prótesis en el testículo derecho.

Tabla 560.1	Directrices de la American Urological Association para la evaluación y el tratamiento de niños con un testículo no descendido

DIAGNÓSTICO

Los médicos de atención primaria deben palpar los testículos y valorar su calidad y posición en cada visita programada del niño sano. (Estándar)

Los médicos deben remitir a los lactantes con antecedentes de criptorquidia (detectada en el nacimiento) en los que no se haya producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional) a un especialista quirúrgico apropiado para una valoración oportuna. (Estándar)

Los médicos deben remitir a los niños con criptorquidia de reciente diagnóstico pasados los 6 meses de vida. (Estándar)

Los médicos deben remitir de inmediato al especialista apropiado todos los casos de recién nacidos con fenotipo masculino con testículos no palpables bilateralmente, para descartar un posible trastorno del desarrollo sexual. (Estándar)

Los médicos no deben realizar un estudio ecográfico u otros estudios de imagen durante la evaluación de niños con criptorquidia antes de remitirlos al especialista, porque estos estudios raramente ayudan a la toma de decisiones. (Estándar)

Los médicos deben valorar la posibilidad de un trastorno del desarrollo sexual cuando existe criptorquidia y un hipospadias grave. (Recomendación)

En los niños con testículos retráctiles, los médicos deben evaluar la posición de los testículos al menos anualmente para descartar un ascenso secundario. (Estándar)

TRATAMIENTO

Los médicos no deben emplear tratamientos hormonales para inducir el descenso testicular, ya que la tasa de respuesta es baja y no existen datos acerca de la eficacia a largo plazo. (Estándar)

Si no se ha producido el descenso testicular espontáneo a los 6 meses (corregidos para la edad gestacional), los especialistas deben proceder a la corrección quirúrgica antes de un año. (Estándar)

En niños prepuberales con testículos no palpables, los cirujanos especialistas deben realizar una exploración bajo anestesia para revaluar la palpabilidad de los testículos. Si no son palpables, se debe proceder a una exploración quirúrgica y, si está indicado, se debe realizar una orquidopexia abdominal. (Estándar)

En niños con un testículo contralateral normal, los cirujanos especialistas pueden realizar una orquiectomía (extracción del testículo no descendido) en caso de que el testículo contralateral sea normal y existan vasos testiculares y conducto deferente muy pequeños, testículo dismórfico o muy hipoplásico o edad pospuberal. (Principio clínico)

Los médicos deben informar a los niños con antecedentes de criptorquidia y/o monorquidia y a sus familias acerca de los riesgos potenciales a largo plazo, así como informar acerca del riesgo de infertilidad o de padecer un cáncer. (Principio clínico)

Adaptada de Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, et al.: Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA Guideline. http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Cryptorchidism.pdf

Tabla 560.2	Diagnóstico diferencial del dolor escrotal agudo en el adolescente

- Torsión de apéndices
  - Apéndice testicular
  - Otros apéndices (epidídimo, paradídimo, vaso aberrante)
- Torsión del cordón espermático
  - Intravaginal, aguda o intermitente
  - Extravaginal
- Epididimitis
  - Infecciosa
    - Infección del tracto urinario
    - Enfermedad de transmisión sexual
    - Vírica
  - Estéril o traumática
- Edema o eritema escrotal
  - Dermatitis del pañal, picadura de insecto y otras lesiones cutáneas
  - Edema escrotal idiopático
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
- Orquitis
  - Asociada a epididimitis con o sin absceso
  - Vasculitis (p. ej., púrpura de Henoch-Schönlein)
  - Enfermedad vírica (parotiditis)
- Traumatismos
  - Hematocele o contusión escrotal o rotura testicular
- Hernia o hidrocele
  - Hernia inguinal con o sin incarceración
  - Hidrocele comunicante
  - Hidrolece enquistado con o sin torsión
  - Asociado a patología agua abdominal (p. ej., apendicitis, peritonitis)
- Varicocele
- Masa intraescrotal
  - Displasia quística o tumor testicular
  - Quiste, espermatocele o tumor epididimario
  - Otros tumores paratesticulares
- Dolor musculoesquelético por tendinitis inguinal o distensión muscular
- Neuropatía ilioinguinal
- Atrapamiento del nervio genitofemoral
- Dolor referido (p. ej., cálculo o anomalía ureteral)

Modificada de Palmer LS, Palmer JS: Management of abnormalities of the external genitalia in boys. En Wein AJ, Kavoussi LRR, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell-Walsh Urology,* 4th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 146-2, p. 3388.

Tabla 560.3 Diagnóstico diferencial de las masas escrotales en niños y adolescentes

DOLOROSAS	INDOLORAS
Torsión testicular	Hidrocele
Torsión del apéndice testicular	Hernia inguinal*
Epididimitis	Varicocele*
Traumatismos: rotura testicular, hematocele	Espermatocele*
Hernia inguinal (incarcerada)	Tumor testicular*
Orquitis secundaria a parotiditis	Púrpura de Henoch-Schönlein*
Vasculitis testicular	Edema escrotal idiopático

*Puede asociarse a molestias.

Tabla 560.4 Diagnóstico diferencial del edema escrotal en recién nacidos varones

Hidrocele	Hematoma escrotal
Hernia inguinal (reducible)	Tumor testicular
Hernia inguinal (incarcerada)*	Peritonitis meconial
Torsión testicular*	Epididimitis*

*Puede asociarse a molestias.

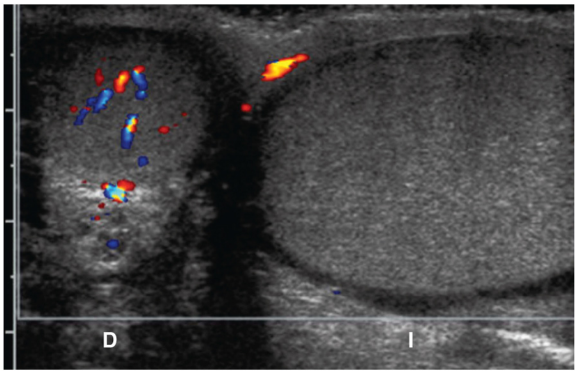

Fig. 560.3 Torsión testicular y cambio de eje. En la ecografía Doppler color en el plano transversal se observa el color del flujo del testículo derecho. El testículo derecho presenta una morfología oval o circular porque está siendo explorado en el plano transversal. El testículo izquierdo está alargado como si se tratase del eje longitudinal. Este cambio de eje es el equivalente ecográfico del inquietante hallazgo clínico indicativo de torsión cuando se acompaña del antecedente de dolor agudo. La ausencia de flujo Doppler color en el testículo izquierdo confirma la torsión testicular izquierda. *(De Coley BD, editor:* Caffey's pediatric imaging, *ed 12, Philadelphia, Elsevier, 2013, Fig. 126-13, p. 1300.)*

La exploración física en los niños con un escroto doloroso puede resultar dificultosa. Para facilitar la exploración, algunos autores defienden la aplicación de un bloqueo anestésico del cordón espermático o la administración de analgésicos intravenosos, pero estas medidas no suelen ser necesarias. El eritema de la pared escrotal es frecuente en la torsión testicular, la epididimitis, la torsión del apéndice testicular y la hernia incarcerada. En los niños que presentan un reflejo cremastérico normal, la torsión testicular es poco probable. Sin embargo, la ausencia del reflejo cremastérico no es diagnóstica.

Pruebas complementarias y diagnóstico

Los estudios de laboratorio deben incluir el análisis y el cultivo de orina. Un análisis de orina patológico es indicativo de epididimitis bacteriana (rara antes de la adolescencia). Las determinaciones séricas no sirven generalmente para establecer el diagnóstico, excepto cuando se sospecha un tumor testicular. Después de la valoración inicial, en los niños con dolor testicular, la ecografía Doppler color a menudo ayuda a establecer el diagnóstico, ya que puede valorar si el flujo testicular es normal, reducido o aumentado (fig. 560.3). Por otra parte, la ecografía también está indicada cuando existe un hidrocele y el testículo no se puede palpar, o si se detecta una anomalía testicular. Los estudios de imagen no tienen una precisión del 100% y no deben utilizarse para decidir si un niño con dolor testicular requiere asistencia urológica.

La ecografía Doppler color permite valorar el flujo sanguíneo y las características morfológicas testiculares. Su precisión es superior al 95% con un ecografista experto y en niños mayores de 2 años. Pueden darse resultados falsos negativos (es decir, que muestren un flujo sanguíneo testicular normal) en un niño con una torsión testicular si esta es inferior a 360 grados y su duración es breve, puesto que la perfusión testicular puede estar conservada. Por otra parte, en los niños menores de 1 año (incluidos los recién nacidos) puede resultar difícil la constatación del flujo sanguíneo hasta en un 15% de los testículos normales.

TORSIÓN TESTICULAR (DEL CORDÓN ESPERMÁTICO)

Etiología

La torsión testicular requiere un diagnóstico y tratamiento inmediatos para conservar el testículo. La torsión es la causa más frecuente de dolor testicular intenso en niños de 12 años o más, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años. Se debe a la fijación inadecuada del testículo en el escroto como consecuencia de una túnica vaginal redundante y una fijación anómala del gubernáculo que proporciona al testículo una excesiva movilidad. Esta fijación anómala se denomina **deformidad en badajo de campana** y puede ser bilateral. Tras producirse la torsión del cordón espermático, se inicia la congestión venosa y, posteriormente, se interrumpe el flujo arterial. La probabilidad de que el testículo sea viable depende de la duración e intensidad de la torsión. Al cabo de 4 o 6 horas de ausencia de flujo sanguíneo en el testículo puede producirse una pérdida irreversible de la espermatogénesis. La torsión tiene carácter familiar en el 10% de los varones.

Diagnóstico

La torsión testicular provoca dolor agudo y tumefacción del escroto. En la exploración, el escroto aparece inflamado y los testículos son sumamente dolorosos a la palpación, y a menudo resulta difícil explorarlos. El reflejo cremastérico está casi siempre ausente. La posición del testículo es anormal, generalmente en la parte alta del escroto. Además, suele haber náuseas y vómitos. El trastorno puede diferenciarse de una hernia incarcerada porque en la torsión típicamente no existe tumefacción en el área inguinal. Si el dolor lleva menos de 4-6 horas de evolución, puede intentarse la detorsión manual. En el 65% de los casos el testículo torsionado rota hacia dentro, por lo que la detorsión debe realizarse en la dirección opuesta (p. ej., el testículo izquierdo debe rotarse en el sentido de las agujas del reloj). La detorsión manual, cuando es exitosa, proporciona un espectacular alivio del dolor. Debería practicarse una ecografía escrotal inmediata en el departamento de urgencias. En algunos centros la realiza el propio personal del departamento de urgencias.

Algunos adolescentes experimentan una **torsión testicular intermitente.** Estos chicos refieren episodios de dolor testicular unilateral intenso que se resuelve espontáneamente al cabo de 30-60 minutos. El tratamiento es la orquidopexia escrotal bilateral programada (v. «Tratamiento»).

Tratamiento

El tratamiento consiste en la exploración y detorsión quirúrgicas inmediatas. Hasta el 90% de las gónadas son viables si el testículo se explora durante las 6 horas posteriores a la torsión. La viabilidad disminuye rápidamente cuando hay una demora superior a 6 horas. Si el grado de torsión es igual o inferior a 360 grados, el testículo puede tener suficiente flujo arterial como para ser viable, incluso durante más de 24-48 horas. El testículo se fija al escroto **(orquidopexia escrotal)** después de detorsionarlo, con una sutura no absorbible para impedir la torsión en el futuro. El testículo contralateral también debe ser fijado al escroto, puesto que la alteración anatómica predisponente con frecuencia es bilateral. Si el testículo presenta un aspecto inviable se practica una orquiectomía (fig. 560.4*A*). El testículo destorsionado puede sufrir un síndrome compartimental, de modo que tras la detorsión, a pesar de la llegada de flujo sanguíneo al testículo, la presión intratesticular elevada puede provocar isquemia y necrosis. Este trastorno se puede tratar intraoperatoriamente incidiendo la túnica vaginal (de modo similar a una rotura testicular traumática) y colocando un colgajo de túnica vaginal sobre la túnica expuesta. Algunos adolescentes no se someten a una evaluación y un tratamiento a tiempo y acuden con una *torsión testicular en fase tardía,* con diagnóstico tardío de la torsión. A menudo, el testículo se sitúa en una posición alta en el escroto y no duele a la palpación (v. fig. 560.4*B*). La fertilidad está disminuida en los varones adultos con antecedentes de torsión del cordón espermático en la adolescencia, con independencia de si se sometieron a una detorsión o a una orquiectomía.

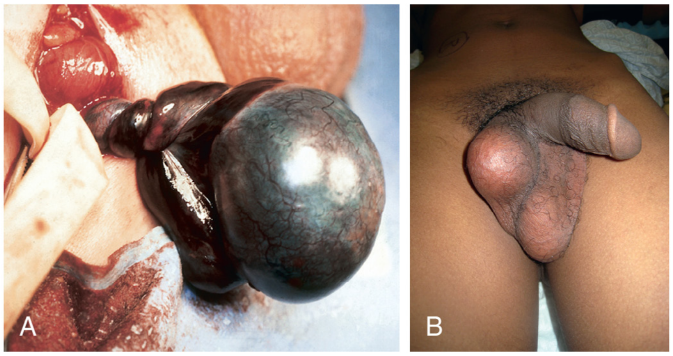

Fig. 560.4 **A,** Torsión del testículo izquierdo en un adolescente con escroto agudo; el testículo está necrótico. **B,** «Torsión en fase tardía» en un adolescente con dolor testicular intenso después de 1 mes. Obsérvese la ausencia de inflamación y la posición alta del testículo en el escroto.

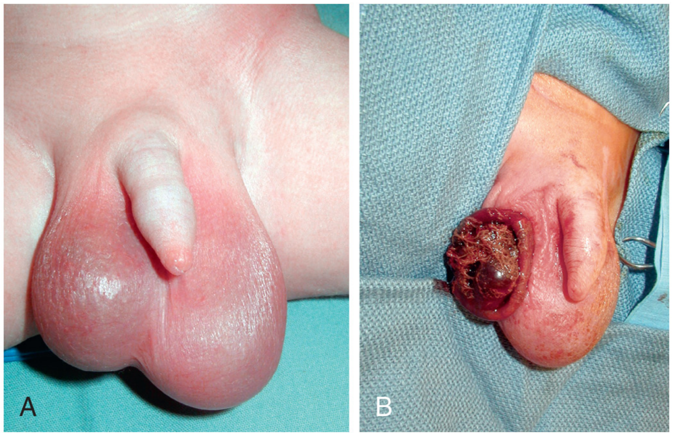

Fig. 560.5 **A** y **B,** Torsión testicular derecha en un recién nacido. El hemiescroto derecho está más oscuro, y el testículo estaba indurado y aumentado de tamaño.

La torsión testicular puede producirse también en el feto o en el recién nacido como consecuencia de una fijación incompleta de la túnica vaginal a la pared escrotal; se trata de una torsión «extravaginal». Cuando la torsión se produce justo antes del parto, el niño nace habitualmente con un testículo voluminoso, duro y no doloroso a la palpación. El hemiescroto homolateral suele estar equimótico (fig. 560.5). En tales casos, el testículo rara vez es viable, puesto que la torsión constituye un hecho remoto. Sin embargo, el testículo contralateral presenta un mayor riesgo de torsión hasta pasado 1-2 meses del término del embarazo. La comunidad de urólogos pediátricos está dividida acerca de la necesidad de la exploración inmediata en un recién nacido varón en el que se sospecha una torsión testicular al nacer; pero en caso de recomendar la observación, se debe informar a la familia acerca del riesgo de torsión del cordón espermático contralateral. Si la exploración inicial es normal y el recién nacido desarrolla posteriormente tumefacción y eritema escrotal y los estudios de imagen son consistentes con una torsión del cordón espermático, está indicado realizar una exploración escrotal de urgencia.

TORSIÓN DEL APÉNDICE TESTICULAR/EPIDIDIMARIO

La torsión del apéndice testicular es la causa más frecuente de dolor testicular en niños entre los 4 y los 10 años, pero es rara en adolescentes. El apéndice testicular es una estructura en forma de tallo, que es un vestigio embrionario remanente del sistema de conductos mülleriano (paramesonéfrico), y que está fijada al polo superior del testículo. Cuando está sometido a torsión, se produce inflamación y edema progresivos del testículo y el epidídimo, y esto da lugar a dolor testicular y eritema escrotal. La aparición del dolor suele ser gradual. La palpación del testículo permite descubrir habitualmente una masa indurada y dolorosa a la palpación, de 3-5 mm, en el polo superior (fig. 560.6*A*). En algunos casos, el apéndice que ha estado sometido a torsión puede verse a través de la piel del escroto; es lo que se denomina el signo del

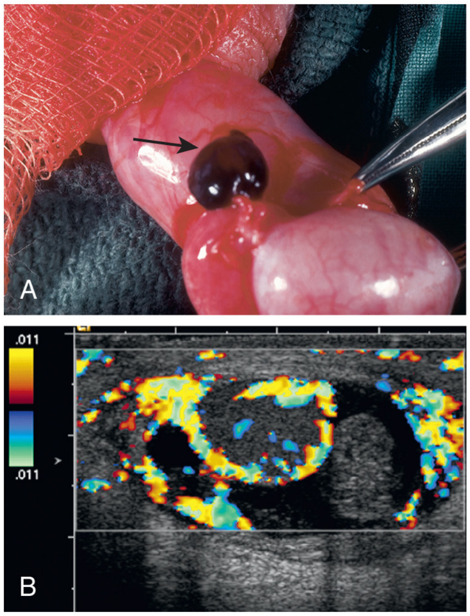

Fig. 560.6 **A,** Torsión del apéndice testicular; el apéndice testicular está necrosado *(flecha)*. **B,** Ecografía Doppler color del apéndice testicular *(lado derecho)*. Los síntomas se resolvieron con tratamiento médico.

«**punto azul**». En algunos niños resulta difícil diferenciar entre una torsión del apéndice y una torsión testicular. En tales casos es útil la realización de una ecografía Doppler color, ya que el flujo sanguíneo testicular es normal y muestra hiperemia del polo superior del testículo. En dichos casos, el radiólogo a menudo es capaz de distinguir el aumento de tamaño del epidídimo y establecer el diagnóstico de epididimitis, que refleja la reacción inflamatoria (v. fig. 560.6*B*).

La evolución espontánea de la torsión del apéndice testicular es la de la resolución de la inflamación en 3-10 días. Se recomienda el tratamiento conservador con reposo en cama durante 24 horas, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos durante 5 días. Si el diagnóstico es dudoso se recomienda la exploración escrotal.

EPIDIDIMITIS

La inflamación aguda bacteriana del epidídimo es una infección ascendente retrógrada desde la uretra hasta el epidídimo a través del conducto deferente. Este trastorno provoca dolor, eritema y edema escrotal agudo. Es raro antes de la pubertad, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de una anomalía congénita del conducto de Wolff, como un uréter ectópico que se introduce en el conducto deferente. En los niños más pequeños, el microorganismo responsable a menudo es *Escherichia coli* (v. cap. 227). Después de la pubertad, la epididimitis bacteriana se vuelve cada vez más frecuente, y puede causar tumefacción escrotal aguda y dolorosa en varones jóvenes sexualmente activos. El análisis de orina suele mostrar la presencia de piuria. La epididimitis puede ser de causa infecciosa (habitualmente gonococos o *Chlamydia*; v. caps. 219 y 253), pero a menudo no se logra identificar el germen responsable. Entre otras etiologías se incluyen la fiebre mediterránea familiar, los enterovirus y los adenovirus. El tratamiento consiste en reposo en cama y antibióticos. Es fácil distinguirla de una torsión con la ecografía escrotal.

La **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. cap. 192.1) es una vasculitis sistémica que afecta a numerosos sistemas orgánicos y que puede afectar al riñón y al cordón espermático. Cuando se ve afectado el cordón espermático, suele haber una tumefacción escrotal dolorosa con lesiones purpúricas que afectan al escroto. La ecografía escrotal debería mostrar un flujo sanguíneo testicular normal. El tratamiento está enfocado hacia el tratamiento sistémico de la púrpura de Henoch-Schönlein. La vasculitis testicular aislada es menos frecuente que en la púrpura de Henoch-Schönlein, por lo que en tales casos debe sospecharse una poliarteritis nodosa.

VARICOCELE

El **varicocele** es un cuadro congénito caracterizado por la dilatación anómala del plexo pampiniforme del escroto, que a menudo se describe como «un saco de gusanos» (fig. 560.7). La dilatación del plexo venoso

Fig. 560.7 Varicocele izquierdo en un adolescente.

Fig. 560.8 Recién nacido con hidrocele derecho de gran tamaño.

pampiniforme se debe a la insuficiencia valvular de la vena espermática interna. Aproximadamente el 15% de los varones adultos tiene un varicocele; de ellos, aproximadamente el 10-15% presenta una fertilidad inferior a la normal. El varicocele es la causa más frecuente (y prácticamente la única) de infertilidad corregible quirúrgicamente en varones. Se observa varicocele en el 10-15% de los adolescentes, pero es poco frecuente por debajo de los 10 años, ya que los varicoceles no aumentan de tamaño hasta que tiene lugar el aumento del flujo sanguíneo asociado a la pubertad. Los varicoceles se producen principalmente en el lado izquierdo, son bilaterales en el 2% de los casos y raramente afectan solo al lado derecho. Un varicocele en un niño menor de 10 años o en el lado derecho puede ser indicativo de una masa abdominal o retroperitoneal y requiere un estudio mediante ecografía o TC abdominal.

Habitualmente, el varicocele se manifiesta como una masa paratesticular indolora. En ocasiones, los pacientes refieren un dolor sordo en el testículo afectado. Habitualmente, el varicocele no es aparente en posición supina por encontrarse descomprimido, pero se hace prominente en bipedestación y aumenta de tamaño con las maniobras de Valsalva. Muchos pediatras no realizan de rutina un cribado de varicocele en los adolescentes. Los varicoceles se clasifican típicamente en 3 grados: el **grado 1** solo es palpable con la maniobra de Valsalva (sin trascendencia clínica); el **grado 2** es palpable sin maniobra de Valsalva, pero no es visible a la inspección, y el **grado 3** es aquel que es visible a la simple inspección. Los niños con un varicocele de grado 3 poseen un riesgo superior de sufrir una detención del crecimiento testicular, sobre todo si el varicocele es mayor que el testículo. Debe comprobarse el tamaño testicular con un compás, un orquidómetro o mediante ecografía escrotal, puesto que, si el testículo izquierdo afectado es significativamente más pequeño que el testículo derecho, es probable que la espermatogénesis esté afectada negativamente. Se debe considerar un **seminograma** en los adolescentes sexualmente maduros en estadio V de Tanner.

El objetivo de la varicocelectomía es aumentar al máximo la futura fertilidad. El tratamiento quirúrgico de los varicoceles en niños y adolescentes está indicado cuando existe una disparidad importante en el tamaño testicular o dolor en el testículo afectado, o si el testículo contralateral está alterado o ausente, o si se observa oligospermia en el seminograma. Tras el tratamiento, el testículo afectado suele aumentar de tamaño y alcanza el del testículo normal en 1-2 años. También debe plantearse una varicocelectomía en los niños con un varicocele de grado 3 grande, aunque no haya disparidad de tamaño de los testículos. La reparación quirúrgica se realiza mediante diferentes técnicas, como la ligadura de las venas del plexo pampiniforme mediante laparoscopia o a través de una incisión inguinal o subinguinal (con o sin microscopio quirúrgico), o mediante la ligadura de la vena espermática interna en el retroperitoneo. La intervención se realiza en régimen ambulatorio.

ESPERMATOCELE

El **espermatocele** es una lesión quística que contiene esperma y que está fijada al polo superior de un testículo sexualmente maduro. Suelen ser indoloros y constituyen hallazgos fortuitos de la exploración física. El crecimiento del espermatocele o el dolor importante son indicaciones para su extirpación.

HIDROCELE

Etiología

El hidrocele es una acumulación de líquido en la túnica vaginal (fig. 560.8). El 1-2% de los recién nacidos presenta un hidrocele. En la mayoría de los casos se trata de un hidrocele no comunicante (el proceso vaginal se obliteró durante el desarrollo). En tales casos, el líquido desaparece del hidrocele hacia el año de edad. Si el proceso vaginal permanece abierto, el hidrocele persiste y puede aumentar de tamaño durante el día y vuelve a ser pequeño por la mañana. Una variante rara del hidrocele es el **hidrocele abdominoescrotal,** voluminoso y a tensión, que se extiende hasta la parte baja de la cavidad abdominal. En algunos niños mayores puede producirse un hidrocele no comunicante como consecuencia de un proceso inflamatorio en el interior del escroto, como una torsión testicular, una torsión del apéndice del testículo, una epididimitis o un tumor testicular. El riesgo a largo plazo de un hidrocele comunicante es la posible aparición de una hernia inguinal. El hidrocele también puede presentarse en algunos niños mayores y algunos adolescentes. En algunos casos se manifiesta de forma aguda tras un traumatismo escrotal o un episodio de orquitis-epididimitis, mientras que en otras ocasiones se desarrolla más lentamente.

Diagnóstico

En la exploración, los hidroceles son uniformes y no dolorosos a la palpación. La transiluminación del escroto confirma las características de la masa llena de líquido. Es importante palpar el testículo, ya que en algunos varones jóvenes el hidrocele se presenta asociado a un tumor testicular. Si el testículo no es palpable debe realizarse una ecografía escrotal para confirmar la presencia del testículo y su normalidad. Si la compresión de la masa llena de líquido reduce por completo el hidrocele, el diagnóstico probable es el de hidrocele/hernia inguinal.

Tratamiento

La mayoría de los hidroceles congénitos se resuelve hacia los 12 meses de edad tras la reabsorción del líquido. Sin embargo, cuando se trata de un hidrocele voluminoso y a tensión, se debe considerar su reparación quirúrgica temprana, puesto que es difícil determinar si el niño tiene también una hernia y porque los hidroceles de gran tamaño no suelen desaparecer espontáneamente. Los hidroceles que persisten más allá de los 12-18 meses son habitualmente comunicantes y deben repararse.

La corrección quirúrgica es similar a una herniorrafia (v. cap. 373). A través de una incisión inguinal se identifica el cordón espermático, se drena el líquido del hidrocele y se efectúa una ligadura alta del proceso vaginal. En los niños mayores con un hidrocele voluminoso, a menudo se realiza una laparoscopia diagnóstica para determinar si el proceso vaginal permanece abierto y si el anillo interno se encuentra cerrado. A continuación, el hidrocele puede repararse a través de una incisión escrotal.

HERNIA INGUINAL

La hernia inguinal se describe en el capítulo 373.

MICROLITIASIS TESTICULAR

Alrededor del 2 al 3% de las ecografías escrotales pediátricas muestran depósitos cálcicos en los testículos, denominados microlitiasis testicular. Por lo general se encuentra en varones estudiados por dolor testicular, varicocele o hinchazón escrotal. En adultos es un hallazgo común en hombres con infertilidad o con un tumor de células germinales testicular. En pacientes pediátricos con microlitiasis, no existen pautas de seguimiento, pero se debe vigilar para detectar cambios en el tamaño o la consistencia de los testículos, realizando también ecografías si estuvieran indicadas.

TUMOR TESTICULAR

Los tumores testiculares y paratesticulares pueden aparecer a cualquier edad, incluso en el recién nacido. Aproximadamente el 35% de los tumores testiculares prepuberales son malignos; lo más frecuente es que se trate de tumores del saco vitelino, aunque en este grupo de edad también pueden encontrarse rabdomiosarcomas y leucemias. En los adolescentes, el 98% de las masas sólidas testiculares indoloras son malignas (v. cap. 530). Suelen debutar como una masa testicular dura y no dolorosa que no transilumina. Debe realizarse una ecografía escrotal para confirmar el hallazgo de una masa testicular y para ayudar a delimitar el tipo de tumor. Deben determinarse los marcadores tumorales séricos como la *α-fetoproteína* y la *β-gonadotropina coriónica humana.* El tratamiento definitivo consiste en la exploración quirúrgica a través de una incisión inguinal. En la mayoría de los casos se practica una orquiectomía radical, que consiste en la extirpación completa del testículo y el cordón espermático, pero, si el estudio ecográfico en un varón prepuberal o la exploración quirúrgica sugieren que el tumor es localizado y benigno, como un teratoma o un quiste epidermoide, puede ser apropiado extirpar solamente la masa y no todo el testículo.

La microlitiasis testicular, identificada casualmente durante un estudio ecográfico, puede ser un factor de riesgo de una futura neoplasia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 561
Traumatismos del aparato genitourinario

Jack S. Elder

ETIOLOGÍA

La mayor parte de las lesiones del aparato genitourinario en niños se deben a traumatismos cerrados provocados por caídas, durante actividades deportivas o accidentes de automóvil (v. cap. 82). Los niños tienen un mayor riesgo de lesiones renales por traumatismos cerrados que los adultos, puesto que tienen menos grasa corporal y los riñones no están directamente ubicados por detrás de las costillas. El riesgo de una lesión renal también es mayor en los niños que presentan una anomalía renal preexistente, como una hidronefrosis secundaria a obstrucción de la unión pieloureteral, un riñón en herradura o una ectopia renal. Los traumatismos cerrados abdominales o en la fosa lumbar a menudo provocan lesiones renales. Las caídas pueden causar lesiones por desaceleración que dañan el pedículo renal e interrumpen el flujo sanguíneo renal. Si la vejiga está llena, un traumatismo cerrado en la parte baja del abdomen puede causar una rotura vesical. En el 5% de los casos de fracturas de pelvis se produce una rotura de la uretra membranosa. Las lesiones en silla de montar suelen asociarse a traumatismos de la uretra bulbar.

Entre los síntomas y signos de una lesión de las vías urinarias se incluyen hematuria macroscópica o microscópica, hemorragia a través del meato uretral, dolor abdominal o en la fosa lumbar, una masa en la fosa lumbar, fractura de las últimas costillas o de las apófisis transversas lumbares y hematoma perineal o escrotal.

En más del 50% de los casos también existen lesiones importantes del cerebro, la médula espinal, el esqueleto, los pulmones u otros órganos abdominales.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se ha establecido una vía respiratoria apropiada y se ha conseguido la estabilidad hemodinámica (v. caps. 80 y 81, se inicia la valoración del paciente. Cuando hay un traumatismo abdominal importante, macrohematuria o más de 50 hematíes por campo de gran aumento, o sospecha de lesión renal (lesión por desaceleración, dolor o hematoma en la fosa lumbar), está indicado el estudio de imagen renal (fig. 561.1). Debe sondarse la vejiga, a no ser que haya un goteo de sangre a través del meato uretral, lo que es indicativo de una posible lesión uretral. Un sondaje en presencia de una lesión uretral podría aumentar la extensión de la lesión y convertir un desgarro parcial de la uretra membranosa en una rotura total. En estos pacientes debe realizarse una uretrografía retrógrada mediante la inyección de un medio de contraste radiopaco en el meato uretral bajo radioscopia. Las radiografías oblicuas permiten observar la extensión de la lesión y si la continuidad uretral está preservada o existe una rotura.

Se debe practicar una tomografía computarizada helicoidal trifásica para valorar los riñones, los uréteres y la vejiga. Las imágenes diferidas son importantes para detectar la extravasación renal de sangre u orina. Una función adecuada en ambos riñones y la ausencia de extravasación habitualmente permiten descartar una lesión renal importante. Las lesiones renales se clasifican en función de la escala de gradación expuesta en la tabla 561.1. Las lesiones renales menores son las más frecuentes y comprenden la contusión del parénquima renal y las laceraciones corticales superficiales que no afectan al sistema colector. Las lesiones renales mayores comprenden las laceraciones profundas que afectan al sistema colector, la rotura renal y las lesiones del pedículo renal (fig. 561.2). La ausencia total de función en un riñón sin que exista una hipertrofia compensadora contralateral (ausencia congénita) debe considerarse como un indicio de lesión mayor del pedículo renal. La angiografía renal, que antes se utilizaba para ampliar el estudio de las lesiones renales, particularmente cuando se sospechaba una lesión del pedículo renal, apenas se emplea en la actualidad, puesto que los pacientes suelen presentar inestabilidad hemodinámica y los resultados no afectan significativamente al tratamiento. En algunos casos, el estudio muestra

Tabla 561.1 Clasificación de las lesiones renales

GRADO	DESCRIPCIÓN
1	Contusión renal o hematoma subcapsular
2	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa <1 cm, sin extravasación de orina; todos los fragmentos renales son viables; confinado al retroperitoneo renal
3	Hematoma perirrenal no expandido, con laceración parenquimatosa >1 cm, sin extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados
4	Laceración extendida al sistema colector con extravasación de orina; los fragmentos renales pueden ser viables o estar desvitalizados *o* Lesión mayor de la arteria o la vena renal con hemorragia contenida
5	Rotura renal completa; por definición, múltiples laceraciones >1 cm con múltiples fragmentos desvitalizados *o* Lesión de la arteria o la vena renal con hemorragia no controlada; avulsión del hilio renal

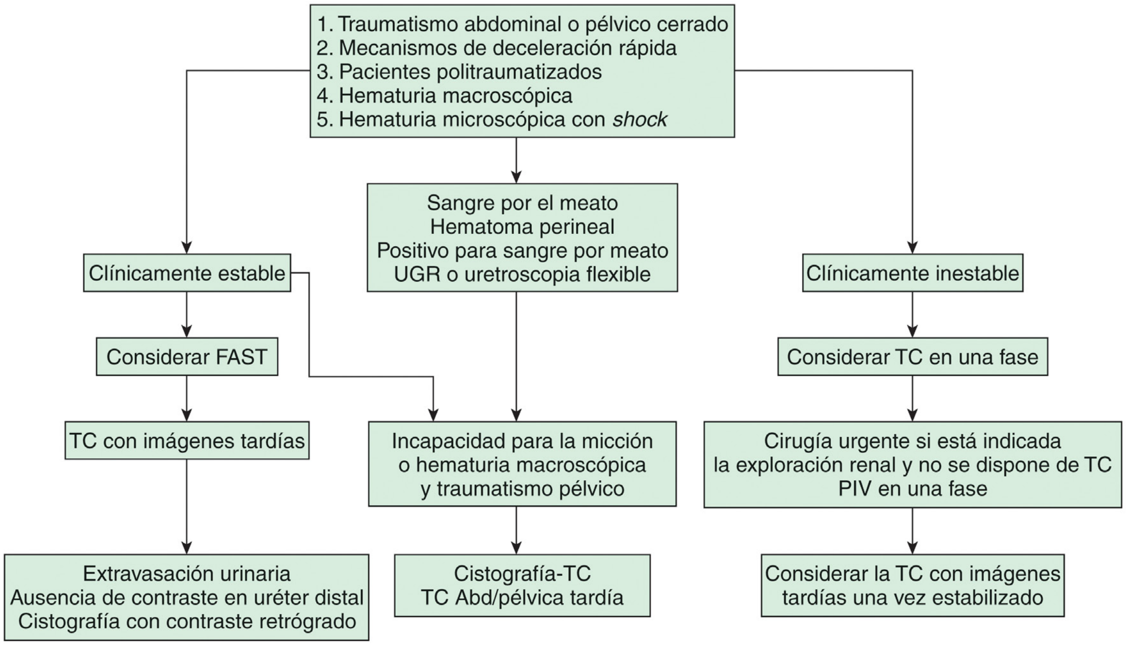

Fig. 561.1 Protocolo de evaluación recomendado para pacientes con anamnesis o exploración física sugestivas de posible lesión genitourinaria. Abd, abdominal; FAST, *focused assessment with sonography for trauma*, estudio ecográfico dirigido a traumatismos; PIV, pielografía intravenosa; TC, tomografía computarizada; UGR, uretrografía retrógrada. *(De Husmann DA: Pediatric genitourinary trauma. En Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors:* Campbell-Walsh urology, *11th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 154-6, p. 3546.)*

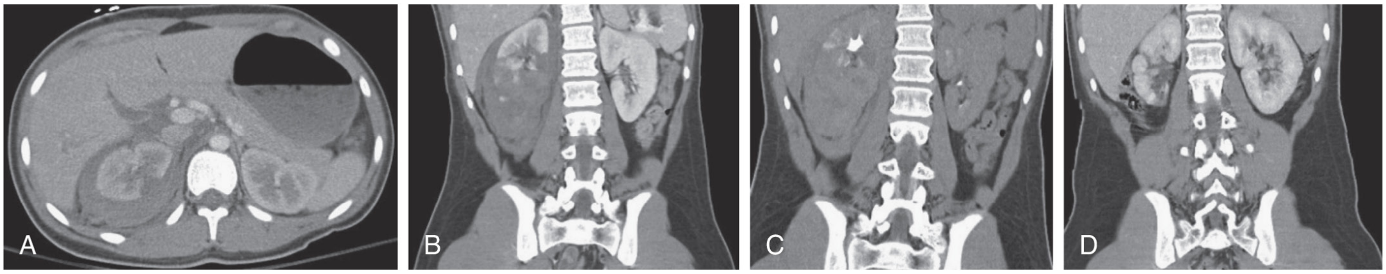

Fig. 561.2 Imágenes de tomografía computarizada (TC) de traumatismo renal derecho de grado 3, inicial, tardía y a los 3 meses de seguimiento. **A,** Imagen inicial de TC de un traumatismo de grado 3, donde se observa una laceración de más de 1 cm de la zona media renal con hematoma perirrenal. **B,** Reconstrucción de imagen frontal de TC inicial de un traumatismo de grado 3, con posible desvitalización de todo el polo inferior renal. **C,** Reconstrucción tardía a las 3 horas en el plano frontal de un traumatismo renal de grado 3 sin observarse extravasación urinaria y con posible desvitalización o contusión del polo inferior. **D,** Reconstrucción frontal de la imagen de TC 3 meses después de la lesión traumática, donde se observa cicatrización del parénquima en la zona de la laceración y un polo inferior renal con cicatrices pero funcional, indicativo de parénquima recuperado tras una contusión renal grave. Se cree que la cicatrización del polo inferior se produjo por la disminución del aporte sanguíneo debido a la grave contusión. *(De Husmann DA: Pediatric genitourinary trauma. En Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors:* Campbell-Walsh urology, *11th ed, Vol 4, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 154-3, p. 3542.)*

una anomalía renal preexistente. Una obstrucción por rotura de la unión pieloureteral puede hacerse evidente cuando el riñón está intacto, pero no se visualiza el uréter distal.

Si existe una fractura pélvica, se debe sospechar una lesión por sección uretral, sobre todo en varones. El riesgo de ésta se encuentra directamente relacionado con el número de ramas del pubis rotas y con la separación de la sínfisis púbica o el desplazamiento del arco posterior del pubis. La evaluación radiográfica con uretrografía retrógrada se debe realizar si hay sangre en el meato uretral o vaginal, dificultad para orinar o hematoma perineal o del pene.

TRATAMIENTO

Las lesiones renales menores, como las contusiones, se tratan mediante reposo en cama y control de las constantes vitales hasta que las molestias abdominales o en la fosa lumbar y la macrohematuria se resuelven. Los niños que presentan una lesión renal mayor suelen ingresar en una unidad de cuidados intensivos para un control permanente de sus constantes vitales y de la producción de orina. También se administran antibióticos intravenosos. Estas lesiones tampoco se tratan quirúrgicamente, puesto que la fascia de Gerota a menudo actúa taponando la hemorragia renal y puede producirse una resolución espectacular del parénquima lesionado, incluso cuando existe una extravasación importante de orina.

Aproximadamente el 10% de los niños con una lesión renal mayor debe someterse a una exploración quirúrgica como consecuencia de lesiones abdominales asociadas, inestabilidad hemodinámica, extravasación o hematuria persistentes, o para reparar una malformación renal congénita. A veces resulta difícil identificar si un parénquima es normal o está desvitalizado, y es bastante probable que sea preciso resecar el riñón. Si se somete al niño a una exploración por otras lesiones abdominales, también se examina el riñón lesionado. Si hay una extravasación persistente como consecuencia de una obstrucción ureteral intermitente por un coágulo de sangre, la colocación endoscópica de un catéter temporal en doble J, entre la vejiga y el riñón, puede permitir la resolución. Cuando el pedículo renal se encuentra lesionado, está indicada la nefrectomía. El riñón puede conservarse mediante una revascularización renal urgente, sólo si ésta se efectúa en las 2-3 primeras horas posteriores a la lesión. Deben explorarse prácticamente todas las lesiones renales penetrantes.

Además de la pérdida de la función renal, la principal complicación a largo plazo de una lesión renal es la hipertensión dependiente de la renina. En los niños que han sufrido lesiones renales de consideración, la presión

arterial debe medirse periódicamente en caso de persistir trastornos renales residuales.

Las lesiones ureterales suelen ser iatrogénicas. Las lesiones ureterales por traumatismo cerrado o penetrante requieren una asistencia quirúrgica inmediata.

Si se puede sondar la vejiga, se debe obtener una cistografía estática con infusión de una solución de contraste por gravedad a través de la sonda, idealmente mediante radioscopia. Se obtienen proyecciones simples y oblicuas; también debe obtenerse una placa posmiccional, puesto que, en algunos casos, la extravasación puede quedar oculta por la vejiga llena. Una alternativa es la cistografía-TC, que resulta de gran precisión para demostrar lesiones vesicales.

Las roturas vesicales pueden ser intraperitoneales o extraperitoneales. Todas las roturas intraperitoneales requieren una reparación quirúrgica. Las roturas parciales extraperitoneales menores pueden tratarse mediante drenaje por sonda, pero generalmente requieren tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de una **lesión de la uretra membranosa** es objeto de discusión. Las principales complicaciones tardías de una rotura de la uretra membranosa son la disfunción eréctil, la estenosis uretral y la incontinencia urinaria; el objetivo del tratamiento es reducir al mínimo el riesgo de tales problemas. A menudo existe un gran hematoma pélvico con taponamiento. Si se intenta reparar la lesión de forma inmediata puede resultar técnicamente difícil y puede producirse una hemorragia importante. Muchas de estas lesiones se tratan inicialmente mediante una cistostomía suprapúbica temporal, con drenaje vesical continuo durante 3-6 meses. Posteriormente, puede practicarse una uretroplastia abierta o con endoscopia. De forma alternativa, algunos autores tratan de conseguir la continuidad uretral bajo anestesia y dejan una sonda uretral durante varios meses. Estos pacientes suelen requerir posteriormente una uretroplastia.

Las lesiones del pene son poco frecuentes. Un riesgo de la circuncisión con una pinza de Mogen es la amputación parcial o completa del glande. Si se procede a la reparación quirúrgica inmediata, a menudo puede utilizarse el tejido seccionado del glande como si de un injerto libre se tratara. Algunos niños que inician el aprendizaje del control de esfínteres sufren una lesión del glande cuando la tapa del váter cae mientras están orinando. Estos niños presentan a menudo un hematoma que cubre la mitad distal del glande. Generalmente, no tienen dificultad para orinar y no requieren una mayor evaluación. Algunos lactantes sufren lesiones por estrangulamiento provocadas por un pelo que actúa como torniquete. Suele observarse un estrangulamiento muy estrecho con una tumefacción distal importante del pene y dolor. La identificación y la sección del pelo consiguen la rápida resolución del edema. Tras liberar el estrangulamiento provocado por el pelo se debe valorar la vascularización del pene y de la uretra. Los adolescentes que mantienen prácticas sexuales muy vigorosas pueden sufrir la rotura de uno de los cuerpos cavernosos. Estos chicos presentan una intensa tumefacción del cuerpo del pene y requieren una exploración y reparación urgentes. Los niños con lesiones penetrantes del pene también requieren un desbridamiento y reparación urgentes.

Las lesiones testiculares son relativamente poco frecuentes en niños debido al pequeño tamaño de los testículos y a su movilidad dentro del escroto. Estas lesiones suelen estar provocadas por traumatismos cerrados durante actividades deportivas. Habitualmente, estos niños presentan una tumefacción escrotal importante y dolor testicular espontáneo y a la palpación (fig. 561.3*A*). La ecografía muestra rotura de la túnica albugínea, que es la cápsula que envuelve al testículo, y hemorragia circundante. El tratamiento quirúrgico inmediato de las lesiones testiculares aumenta la tasa de viabilidad (v. fig. 561.3*B*). Una lesión poco frecuente es la producida por las cremalleras, que puede afectar al escroto o al prepucio. Este problema suele presentarse en los niños que no utilizan ropa interior. La cremallera puede cortarse con tijeras para hueso o metal. No suele ser necesario sedar al niño.

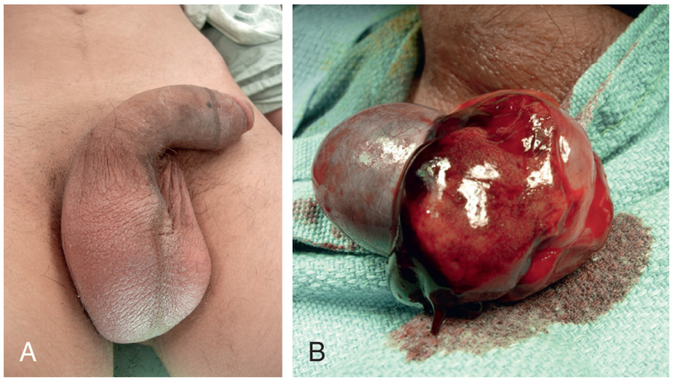

Fig. 561.3 **A,** Varón adolescente con una lesión contusa del testículo derecho. **B,** La túnica albugínea del testículo se rompe; el paciente fue sometido a desbridamiento y cierre de la cápsula testicular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 562

Litiasis urinaria

Jack S. Elder

La litiasis urinaria en los niños está relacionada con factores genéticos, climáticos, dietéticos y socioeconómicos. La incidencia está aumentando: en 1996 la tasa de nefrolitiasis sintomática era de 7,9/10.000, mientras que en 2007 fue de 18,5/10.000. En el sur, la incidencia ha aumentado un 26% en los últimos 10 años. La probabilidad de sufrir cálculos sintomáticos es 10 veces superior en los adolescentes en comparación con los niños de 0-3 años. El aumento de la litiasis urinaria en Estados Unidos se atribuye a la obesidad y a cambios en los hábitos dietéticos, como el aumento de la ingesta de sodio y fructosa y la disminución de la ingesta de agua y calcio.

La litiasis urinaria es menos frecuente en Estados Unidos que en otras partes del mundo. En Estados Unidos, uno de cada 685 ingresos hospitalarios pediátricos se debe a litiasis urinaria. Aproximadamente el 7% de los cálculos urinarios se produce en niños menores de 16 años. En Estados Unidos muchos de los niños con litiasis padecen una alteración metabólica. La excepción la constituyen los pacientes con una vejiga neurógena (v. cap. 557), que son propensos a la formación de cálculos renales de origen infeccioso, y aquéllos en los que se ha efectuado una reparación de las vías urinarias utilizando intestino delgado o grueso, lo que predispone a la formación de cálculos vesicales. La incidencia de cálculos de origen metabólico es similar en niños y niñas; son más frecuentes en el sudeste de Estados Unidos y son raros en los afroamericanos. En el Sudeste Asiático los cálculos urinarios son endémicos y están relacionados con factores dietéticos. En China se describió en 2008 como causa de litiasis la contaminación de la fórmula para lactantes con melamina, un aditivo alimenticio ilegal con nitrógeno de base orgánica.

FORMACIÓN DE CÁLCULOS

Aproximadamente el 90% de todos los cálculos contiene calcio como componente principal y el 60% está compuesto por oxalato cálcico. La mayoría de los cálculos «espontáneos» están compuestos por calcio, oxalato o cristales de fosfato; otros están compuestos por ácido úrico, cistina, cristales de amonio o de fosfato o por una combinación de estas sustancias (tabla 562.1). El riesgo de formación de cálculos aumenta cuando lo hacen las concentraciones de estos cristales, y se reduce cuando aumentan las concentraciones de sustancias inhibidoras urinarias. Los cálculos renales se desarrollan a partir de cristales que se forman en los cálices y se agrupan para formar un cálculo. Los cálculos vesicales pueden formarse en el riñón y descender por el uréter o pueden originarse en la misma vejiga.

Los factores que favorecen la formación de cálculos urinarios son el volumen urinario bajo, el pH urinario bajo, el calcio, el sodio, el oxalato y el urato. Muchas sustancias inorgánicas (p. ej., citrato, magnesio) y orgánicas (p. ej., glucosaminoglucanos, osteopontina) inhiben la formación de cálculos. Los compuestos inhibitorios orgánicos se unen a la superficie del cristal, inhibiendo su crecimiento y su nucleación.

La formación de cálculos depende de cuatro factores: matriz, precipitación-cristalización, epitaxia y ausencia en la orina de sustancias inhibidoras de la formación de cálculos. La **matriz** es una mezcla de proteínas, azúcares no aminados, glucosamina, agua y ceniza orgánica. La matriz constituye el 2-9% del peso en seco de los cálculos urinarios y se dispone en su interior formando estructuras laminares concéntricas. La **precipitación-cristalización** hace referencia a la sobresaturación de la orina para los iones específicos que componen el cristal. En la agregación de los cristales intervienen fuerzas químicas y eléctricas. El aumento de la saturación urinaria para los

Tabla 562.1	Clasificación de la urolitiasis
CÁLCULOS DE CALCIO (OXALATO CÁLCICO Y FOSFATO CÁLCICO)*	
Hipercalciuria	
Absortiva: aumento de la absorción de calcio desde el intestino; tipos I y II	
Pérdidas renales: disminución de la reabsorción tubular de calcio	
Resortiva	
Hiperparatiroidismo primario (infrecuente en los niños)	
Iatrogénica	
Diuréticos de asa	
Dieta cetogénica	
Corticoides	
Administración de hormona adrenocorticotropa	
Metilxantinas (teofilina, aminofilina)	
Acidosis tubular renal distal, tipo 1 (fosfato cálcico)	
Hipocitraturia: el citrato es el inhibidor más importante de la cristalización del calcio	
Exceso de vitamina D	
Inmovilización	
Sarcoidosis	
Enfermedad de Cushing	
Hiperuricosuria	
Cistinuria heterocigótica	
Hiperoxaluria (oxalato cálcico)	
Hiperoxaluria primaria, tipos 1 y 2	
Hiperoxaluria secundaria	
Hiperoxaluria entérica	
CÁLCULOS DE CISTINA	
Cistinuria	
CÁLCULOS DE ESTRUVITA (FOSFATO AMÓNICO Y MAGNÉSICO)	
Infección del tracto urinario (organismos productores de ureasa)	
Cuerpos extraños	
Estasis urinaria	
CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO	
Hiperuricosuria	
Síndrome de Lesch-Nyhan	
Trastornos mieloproliferativos	
Tras quimioterapia	
Enfermedad intestinal inflamatoria	
CÁLCULOS DE INDINAVIR	
MELAMINA	
NEFROCALCINOSIS	

*Los más frecuentes.

iones incrementa el ritmo de nucleación, el crecimiento de los cristales y su agregación, y aumenta la probabilidad de formación y crecimiento de cálculos. La **epitaxia** consiste en la agregación de cristales de composiciones diferentes, pero con una estructura reticular similar; se forman así cálculos de naturaleza heterogénea. Las estructuras reticulares del oxalato cálcico y del urato monosódico son similares; por este motivo, los cristales de oxalato cálcico pueden agregarse sobre un núcleo de cristales de urato monosódico. La orina también contiene **inhibidores de la formación de cálculos,** como citrato, difosfonato e iones magnesio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con urolitiasis presentan habitualmente hematuria macroscópica o microscópica. Si el cálculo provoca obstrucción ureteral o piélica, se produce dolor importante en la fosa lumbar (cólico renal) o en el abdomen. El cálculo típicamente causa obstrucción en zonas de estrechamiento de las vías urinarias: la unión pieloureteral, en la zona en la que el uréter cruza los vasos ilíacos, y la unión ureterovesical. El uréter se estrecha progresivamente en dirección distal, y su segmento más estrecho es la unión ureterovesical. Habitualmente, el dolor se irradia en dirección anterior hacia el escroto o los labios. A menudo el dolor es intermitente, en correspondencia con períodos de obstrucción del flujo urinario, que aumentan la presión en el sistema colector. Si el cálculo está en el uréter distal, el niño puede presentar

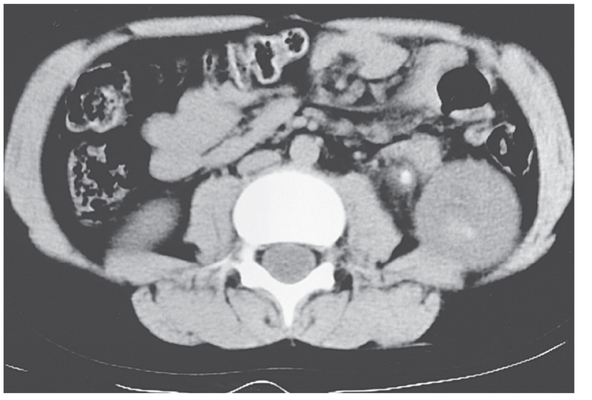

Fig. 562.1 TC sin contraste de la zona media del abdomen en un lactante varón con cistinuria, en la que se aprecia un cálculo en el lado izquierdo a la altura de la unión pieloureteral con hidronefrosis proximal.

síntomas irritativos como disuria, tenesmo y polaquiuria. Cuando el cálculo pasa a la vejiga, el niño suele dejar de tener síntomas. Si el cálculo está en la uretra puede producirse disuria y dificultad miccional, sobre todo en los varones. Algunos niños eliminan pequeñas cantidades de material tipo arenilla. Los cálculos también pueden ser asintomáticos, aunque es poco frecuente eliminar un cálculo ureteral sin síntomas.

DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 90% de los cálculos urinarios están más o menos calcificados, por lo que son radiopacos en la radiografía simple de abdomen. No obstante, muchos sólo tienen unos pocos milímetros de diámetro y pueden pasar inadvertidos, especialmente si están en el uréter. Los cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) son radiopacos. Los cálculos de cistina, xantina y ácido úrico pueden ser radiotransparentes, pero a menudo están ligeramente opacificados. Algunos niños presentan **nefrocalcinosis** o calcificación del tejido renal. La nefrocalcinosis se observa más frecuentemente en recién nacidos prematuros tratados con furosemida, que causa hipercalciuria, y en niños con espongiosis medular renal.

Hay numerosas opciones de imagen en los niños en los que se sospecha un cólico renal. El estudio de mayor precisión diagnóstica es la TC helicoidal sin contraste del abdomen y la pelvis (fig. 562.1). Esta prueba requiere sólo unos minutos, delimita el número y la localización de los cálculos con una sensibilidad y una especificidad del 96% y demuestra si el riñón afectado es hidronefrótico. Actualmente, los servicios de radiología pediátrica emplean la TC de baja dosis, que es similar a tres radiografías de tórax. Otra alternativa es obtener una radiografía simple del abdomen y la pelvis y una ecografía renal. Estos estudios pueden demostrar la existencia de hidronefrosis y posiblemente del cálculo en la radiografía; sin embargo, el cálculo no se visualiza en la ecografía a menos que esté situado junto a la vejiga o en la pelvis renal. Además, los cálculos renales <3 mm típicamente no son visibles. Así pues, los médicos necesitan sopesar cuidadosamente los riesgos de la TC frente a la menor sensibilidad de la radiografía abdominal simple más ecografía.

En un niño con un cálculo ya diagnosticado, las radiografías simples seriadas o la ecografía renal pueden emplearse para controlar el estado del cálculo, si ha aumentado o disminuido de tamaño o si se ha desplazado. Cuando un niño presenta un cálculo en la pelvis renal, debe sospecharse una obstrucción de la unión pieloureteral. En ocasiones puede resultar difícil determinar si la hidronefrosis, en tales casos, es secundaria a un cálculo obstructivo, a una obstrucción de la unión pieloureteral o a ambos mecanismos.

Cualquier material con aspecto de cálculo debe ser enviado para su análisis a un laboratorio especializado en la identificación de los componentes de los cálculos urinarios.

ESTUDIO METABÓLICO

En todos los niños con urolitiasis debe efectuarse una valoración metabólica de los factores predisponentes más frecuentes, teniendo en cuenta que a menudo coexisten factores estructurales, infecciosos y metabólicos. Esta valoración no debe iniciarse en un niño en pleno proceso de eliminación de un cálculo, puesto que el cambio de dieta y el estado de hidratación, así como el efecto de la obstrucción sobre el riñón, pueden alterar los resultados del estudio. En la

tabla 562.2 se enumeran los estudios básicos de laboratorio recomendados, y en la tabla 562.3 se muestran los valores normales en orina de 24 horas. En los niños con hipercalciuria, es preciso, además, estudiar la excreción de calcio con restricción de calcio y con sobrecarga de calcio en la dieta.

PATOGENIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

Cálculos de oxalato cálcico y de fosfato cálcico

En Estados Unidos, la mayoría de los cálculos urinarios en niños están compuestos por oxalato y/o fosfato cálcicos. La anomalía metabólica más frecuente en estos niños es la **hipercalciuria normocalcémica**. Entre el 30 y el 60% de los niños con cálculos de calcio presentan hipercalciuria sin hipercalcemia. Otras alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de cálculos son la hiperoxaluria, la hiperuricosuria, la hipocitraturia, la cistinuria heterocigótica, la hipomagnesuria, el hiperparatiroidismo y la acidosis tubular renal (v. cap. 547).

La **hipercalciuria** puede ser absortiva, renal o resortiva. El trastorno primario en la hipercalciuria absortiva es la hiperabsorción intestinal de calcio. En algunos niños, un aumento de la 1,25-dihidroxivitamina D se asocia a un aumento de la absorción de calcio; mientras que en otros el proceso es independiente de la vitamina D. La **hipercalciuria renal** consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio (v. cap. 540.4). Las pérdidas renales de calcio provocan una hipocalcemia moderada, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea, con incremento de la absorción intestinal de calcio y de la movilización de los depósitos cálcicos. La hipercalciuria resortiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario. El exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos. En la tabla 562.4 se muestra un breve resumen de la valoración metabólica de los niños con hipercalciuria.

La **hiperoxaluria** es otra causa potencialmente importante de cálculos de calcio. El oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. El oxalato aparece en altas concentraciones en el té, el café, las espinacas y el ruibarbo. La hiperoxaluria primaria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede subdividirse en aciduria glucólica y aciduria L-glicérica. La mayoría de los pacientes con hiperoxaluria primaria

Tabla 562.2 Pruebas de laboratorio sugeridas para el estudio de la urolitiasis

SUERO	ORINA
Calcio Fósforo Ácido úrico Electrólitos e hiato aniónico Creatinina Fosfatasa alcalina	Análisis de orina Cultivo de orina Relación calcio:creatinina Tira reactiva para cistinuria Orina de 24 horas para: Aclaramiento de creatinina Calcio Fosfato Oxalato Ácido úrico Aminoácidos dibásicos (si el resultado de la tira reactiva de cistina es positivo)

Tabla 562.3 Bioquímica en orina: valores normales

CONSTITUYENTE DE LA ORINA	EDAD	MUESTRA ALEATORIA	PROGRAMADA	COMENTARIOS
Calcio	0-6 meses 7-12 meses ≥2 años	<0,8 mg/mg creat <0,6 mg/mg creat <0,21 mg/mg creat	<4 mg/kg/24 h	Variación prandial Dependiente del sodio
Oxalato*	<1 año 1- < 5 años 5-12 años >12 años	0,15-0,26 mmol/mmol creat 0,11-0,12 mmol/mmol creat 0,006-0,15 mmol/mmol creat 0,002-0,083 mmol/mmol creat	≥2 años: <0,5 mmol/1,73 m^2/24 h	La muestra de orina aleatoria mmol/mmol sumamente dependiente de la edad Ritmo de excreción/1,73 m^2 constante durante la infancia y la edad adulta
Ácido úrico	Lactante a término >3 años	3,3 mg/dl FG† <0,53 mg/dl FG	<815 mg/1,73 m^2/24 h	Ritmo de excreción/1,73 m^2 a partir de >1 año; contstante durante la infancia
Magnesio	>2 años	<0,12 mg/mg creat	<88 mg/1,73 m^2/24 h	Ritmo de excreción/1,73 m^2 constante durante la infancia
Citrato		>400 mg/g creat		Datos disponibles limitados para los niños
Cistina		<75 mg/g creat	<60 mg/1,73 m^2/24 h	Una cistina >250 mg/g creat sugiere cistinuria homocigótica

*Estudio de oxalato oxidasa.
†(mg/dl ácido úrico) (concentración de creatinina sérica/concentración de creatinina en orina).
creat, creatinina; FG, filtración glomerular.
De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Naiudet P, editors: *Pediatric nephrology,* ed. 5., Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, p. 1103, con autorización.

Tabla 562.4 Evaluación metabólica de los niños con hipercalciuria

TIPO	CALCIO SÉRICO	CALCIO LIMITADO (ORINA)	CALCIO EN AYUNAS (ORINA)	SOBRECARGA DE CALCIO (ORINA)	HORMONA PARATIROIDEA (SUERO)
Absortiva	N	N o A	N	A	A
Renal	N	A	A	A	N
Resortiva	A	A	A	A	A

A, aumentado; N, normal.

tienen aciduria glucólica; en los individuos afectados hay un aumento de los ácidos oxálico y glucólico en la orina. Ambos defectos provocan un aumento de la producción endógena de oxalato, con hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La **oxalosis,** que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos y la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el cuerpo. La hiperoxaluria secundaria es más frecuente y puede producirse en pacientes con un aumento de la ingesta de oxalatos y de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en niños con malabsorción intestinal.

La **hiperoxaluria entérica** abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. cap. 362), la insuficiencia pancreática (v. cap. 377) y las enfermedades biliares (v. cap. 383), en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre.

La **hipocitraturia** consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cálculos de calcio. El citrato actúa como un inhibidor de la urolitiasis cálcica al formar complejos con el calcio, aumentar la solubilidad del calcio en la orina e inhibir la agregación de los cristales de fosfato cálcico y oxalato cálcico. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal pueden provocar hipocitraturia. También puede ser idiopática.

La **acidosis tubular renal (ATR)** es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio acidobásico renal. Puede clasificarse en tres tipos, uno de los cuales predispone a los cálculos renales, típicamente de fosfato cálcico (v. cap. 547). En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segrega iones hidrógeno en el túbulo distal. El pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan nefrolitiasis, nefrocalcinosis, debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, pero con mayor frecuencia es adquirido y se asocia a enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria y la tiroiditis linfocítica, o se debe a anfotericina B, litio o tolueno (un disolvente orgánico asociado a la inhalación de pegamentos).

El 5-8% de los pacientes con **fibrosis quística** (v. cap. 432) presenta urolitiasis. Típicamente, los cálculos son de calcio y a menudo aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. En los niños pequeños que padecen esta enfermedad también se produce una nefrocalcinosis microscópica. Estos pacientes no presentan hipercalciuria, y se cree que la propensión a la urolitiasis se debe a la incapacidad para excretar un exceso de cloruro sódico o a la malabsorción intestinal.

Existen otros trastornos que pueden desempeñar un cierto papel en la formación de cálculos de calcio. La **hiperuricosuria** puede estar relacionada con el crecimiento epitáxico de cristales de oxalato cálcico alrededor de un núcleo de cristales de ácido úrico o con la acción del ácido úrico como antagonista de los mucopolisacáridos urinarios, que inhibe la cristalización del oxalato cálcico. La **cistinuria heterocigótica** se observa en algunos pacientes con cálculos de calcio. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede ser similar al del ácido úrico. La sarcoidosis (v. cap. 190) provoca un aumento de la sensibilidad a la vitamina D_3, por lo que aumenta la absorción de calcio en el sistema digestivo. En el síndrome de Lesch-Nyhan (v. cap. 108) existe una síntesis excesiva de ácido úrico. Estos pacientes son más propensos a la formación de cálculos de ácido úrico, aunque alguno de estos cálculos puede estar calcificado. La **inmovilidad** puede causar hipercalciuria por la movilización de los depósitos cálcicos. Los corticoides a dosis altas pueden provocar hipercalciuria y precipitación de oxalato cálcico. La furosemida, administrada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, también puede causar una intensa hipercalciuria, urolitiasis y nefrocalcinosis.

En algunos niños, los cálculos de calcio son idiopáticos. Este diagnóstico sólo debe establecerse tras una valoración metabólica completa.

Cálculos de cistina

La **cistinuria** es la causa del 1% de los cálculos renales en niños. Se trata de un raro trastorno autosómico recesivo de las células epiteliales del túbulo renal que impide la absorción de los cuatro aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, arginina y lisina) y provoca una excesiva excreción urinaria de estos productos. La única complicación conocida de esta enfermedad familiar es la formación de cálculos, debido a la baja solubilidad de la cistina. Los pacientes tienen habitualmente una orina ácida, lo que aumenta la tasa de precipitación. En el paciente homocigótico, la excreción diaria de cistina suele exceder los 500 mg y la formación de cálculos se produce a una edad precoz. Los heterocigóticos excretan 100-300 mg/día y no suelen presentar urolitiasis clínica. El contenido de azufre presente en la cistina hace que estos cálculos sean débilmente radiopacos.

Cálculos de estruvita

Las infecciones urinarias (v. cap. 553) causadas por gérmenes productores de ureasa (más frecuentemente *Proteus* spp. y, en ocasiones, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli, Pseudomonas* spp. y otros) provocan una alcalinización de la orina y un exceso de producción de amoníaco, lo que puede llevar a la precipitación de fosfato amónico magnésico (estruvita) y fosfato cálcico. En el riñón, los cálculos presentan a menudo un aspecto coraliforme y ocupan los cálices. Estos cálculos actúan como cuerpos extraños, provocan obstrucción, perpetúan la infección y causan lesión renal progresiva. Los pacientes con cálculos de estruvita presentan también anomalías metabólicas que predisponen a la formación de cálculos. Estos cálculos se observan a menudo en niños con vejiga neurógena, particularmente en aquellos a los que se les ha practicado una intervención reparadora de las vías urinarias (v. cap. 557). También se pueden formar cálculos de estruvita en la vejiga reparada de los niños a los que se les ha realizado una cistoplastia de ampliación o una derivación del continente urinario.

Cálculos de ácido úrico

En Estados Unidos, los cálculos que contienen ácido úrico representan menos del 5% de todos los casos de litiasis en niños, pero en otras zonas del mundo menos desarrolladas son más frecuentes. La hiperuricosuria, con hiperuricemia o sin ella, es el factor subyacente más común en la mayoría de los casos. Los cálculos son radiotransparentes en la radiografía. El diagnóstico debe sospecharse cuando la orina es persistentemente ácida y contiene cristales de urato.

La hiperuricosuria puede ser la consecuencia de diferentes trastornos congénitos del metabolismo de las purinas que dan lugar a un exceso de producción de ácido úrico, el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos. Los niños con el síndrome de Lesch-Nyhan y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (v. cap. 105) también forman cálculos de urato. En los niños con síndrome del intestino corto (v. cap. 364.7), y especialmente en aquellos a los que se les ha practicado una ileostomía, la deshidratación crónica y la acidosis se complican a veces con litiasis de ácido úrico.

Una de las causas más frecuentes de litiasis de ácido úrico es el rápido recambio de purinas en algunos tumores y enfermedades mieloproliferativas. El riesgo de litiasis de ácido úrico es especialmente importante cuando el tratamiento de estas enfermedades provoca una rápida destrucción de nucleoproteínas. Los cálculos o el «barro» de ácido úrico pueden ocupar toda la parte alta del sistema colector y provocar insuficiencia renal o incluso anuria. Los uratos también pueden aparecer en el interior de cálculos que contienen calcio. En tales casos, puede que exista más de un factor predisponente para la formación de cálculos.

Cálculos de indinavir

El sulfato de indinavir es un inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por VIH (v. cap. 302). Hasta un 4% de los pacientes tratados con indinavir desarrollan nefrolitiasis sintomática. La mayoría de los cálculos son radiotransparentes y están compuestos por monohidrato de indinavir, aunque en algunos se observa la presencia de oxalato o fosfato cálcico. Después de cada dosis, el 12% del fármaco se excreta por la orina sin ser modificado. La orina de estos pacientes contiene a menudo cristales con una forma característica rectangular, en abanico o en explosión estelar. El indinavir es soluble a un pH inferior a 5,5. Por tanto, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento basado en su disolución mediante la acidificación de la orina con cloruro amónico o ácido ascórbico.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis consiste en el depósito de calcio en el tejido renal. A menudo la nefrocalcinosis se acompaña de urolitiasis. Sus causas más frecuentes son la furosemida (administrada a recién nacidos prematuros), la ATR distal, el hiperparatiroidismo, la espongiosis medular renal, el raquitismo hipofosfatémico, la sarcoidosis, la necrosis cortical, la hiperoxaluria, la inmovilización prolongada, el síndrome de Cushing, la hiperuricosuria, las causas monogenéticas de hipertensión y la candidiasis renal.

Tabla 562.5 Opciones de tratamiento quirúrgico primario según el tamaño del cálculo y la localización

CÁLCULOS	LITOTRICIA CON ONDAS DE CHOQUE	URETEROSCOPIA	NEFROLITOTOMÍA PERCUTÁNEA
RENALES			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
1-2 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>2 cm	Opcional	Infrecuente	Más frecuente
POLO INFERIOR			
<1 cm	Más frecuente	Opcional	Opcional
>1 cm	Opcional	Opcional	Más frecuente
URETERALES			
Proximales	Más frecuente	Opcional	Ocasional
Distales	Opcional	Más frecuente	Infrecuente

De Durkee CT, Balcom A: Surgical management of urolithiasis, *Pediatr Clin North Am;* 53:465-477, 2006.

TRATAMIENTO

En un niño con un cálculo renal o ureteral, la decisión de extirpar el cálculo depende de su localización, tamaño y composición (si se conoce) y de la existencia o no de obstrucción o infección. El dolor se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o, con menor frecuencia, con opioides. Los cálculos ureterales pequeños suelen eliminarse espontáneamente, aunque el niño puede presentar un cólico nefrítico intenso. El segmento más estrecho del uréter es la unión vesicoureteral. Los cálculos <5 mm son expulsados en el 80-90% de los casos. Se ha demostrado que el tratamiento con un antagonista α-adrenérgico, como la tamsulosina, facilita la eliminación de los cálculos al reducir tanto la presión ureteral por debajo del cálculo como la frecuencia de las contracciones peristálticas del uréter obstruido. Esta intervención se denomina tratamiento médico expulsivo. En muchos casos, la introducción endoscópica de una endoprótesis ureteral, hasta sobrepasar el cálculo, alivia el dolor y dilata suficientemente el uréter como para permitir la eliminación del cálculo. En los niños con un cálculo de ácido úrico o en lactantes con un cálculo debido a la administración de furosemida, el tratamiento basado en la disolución del cálculo puede ser eficaz.

Si el cálculo no se elimina o es poco probable que lo haga, o si hay una infección urinaria asociada, es necesaria su extirpación (tabla 562.5). En los cálculos vesicales, ureterales y en cálculos pequeños de la pelvis renal, la litotricia con láser de holmio a través de un ureteroscopio flexible o rígido es bastante efectiva. La litotricia extracorpórea con ondas de choque se ha aplicado con éxito a los niños con cálculos renales y ureterales, con una tasa de resultados favorables superior al 75%. Otra alternativa es la nefrostolitotomía percutánea, en la cual se accede al sistema colector percutáneamente, y los cálculos se rompen mediante litotricia ultrasónica. Cuando estas modalidades no consiguen el efecto deseado, una alternativa es la extirpación laparoscópica; este procedimiento puede llevarse a cabo con el robot da Vinci.

Tabla 562.6 Terapia sugerida para la urolitiasis secundaria a anomalías metabólicas

ANOMALÍA METABÓLICA	TRATAMIENTO INICIAL	TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA
Hipercalciuria	Reducción de sodio en la dieta Calcio en la dieta a la DDR Tiazidas	Citrato potásico Fosfato neutro
Hiperoxaluria	Ajuste del oxalato en la dieta Citrato potásico	Fosfato neutro* Magnesio Piridoxina*
Aciduria hipocítrica	Citrato potásico Bicarbonato	
Hiperuricosuria	Alcalinización	Alopurinol
Cistinuria	Alcalinización Reducción de sodio en la dieta	Tiopronina (Thiola) D-penicilamina Captopril

*Terapia inicial en la hiperoxaluria primaria.
DDR, dosis diaria recomendada.
De Milliner DS: Urolithiasis. En Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric nephrology,* ed. 5.ª ed., Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, p. 1104, con autorización.

PREVENCIÓN DE LA LITIASIS

En niños con urolitiasis deben tratarse los trastornos metabólicos subyacentes (tabla 562.6). Dado que la litiasis se debe a una excesiva concentración de determinadas sustancias en la orina, un método que suele ser efectivo para evitar la formación de nuevos cálculos es mantener constantemente una diuresis alta mediante una abundante ingesta de líquidos. La ingesta de líquidos abundante debe mantenerse durante la noche, y habitualmente es necesario que el niño se levante al menos una vez para orinar y beber más agua. Se recomienda una ingesta de líquidos diaria de 2-2,5 l en los adolescentes formadores de cálculos, aumentando dicha ingesta durante los meses de verano.

La ingesta de sodio en la dieta de los niños ha aumentado de modo importante, debido al mayor consumo de alimentos salados procesados. El aumento en la ingesta de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio y puede dar lugar a hipocitraturia. Además, el mayor consumo de sal induce acidosis metabólica. Para compensar la sobrecarga ácida, los riñones conservan aniones, incluido citrato urinario, lo que contribuye a la hipocitraturia. Está indicado reducir la ingesta diaria de sodio y aumentar la ingesta de potasio.

Aunque es contraintuitivo, las dietas bajas en calcio son menos eficaces para el tratamiento de los cálculos de calcio que las dietas que contienen cantidades normales de calcio y cantidades reducidas de sodio y proteínas animales. Las dietas bajas en sodio y proteínas reducen la excreción urinaria de calcio y oxalato. Los niños con enfermedad litiásica deben evitar una ingesta excesiva de calcio. Sin embargo, los niños necesitan calcio para el desarrollo óseo y las recomendaciones sobre la ingesta diaria de calcio varían en función de la edad. *Por tanto, en los niños se debe evitar la restricción de calcio.* Los diuréticos tiazídicos también reducen la excreción renal de calcio. La administración de citrato potásico, un inhibidor de los cálculos de calcio, a dosis de 1-2 mEq/kg/24 h, resulta beneficiosa. La limonada es una excelente fuente de citratos, puesto que unos 120 ml de zumo de limón contienen 84 mEq de ácido cítrico. La toma diaria de unos 120 ml de zumo de limón disuelto en 2 litros de agua, edulcorado para mejorar su sabor, aumenta significativamente la concentración urinaria de citratos. En casos difíciles también debe administrarse ortofosfato neutro, aunque la tolerancia es mala.

El alopurinol es eficaz en pacientes con cálculos de ácido úrico; es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce eficazmente la producción de ácido úrico y de 2,8-dihidroxiadenina y puede ayudar a controlar la recurrencia de ambos tipos de cálculos. También resulta eficaz la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico. El pH urinario ha de ser, como mínimo, de 6,5 y puede ser controlado en casa por los familiares.

Si se mantiene un pH urinario alto también puede prevenirse la recurrencia de los cálculos de cistina. La cistina es mucho más soluble

cuando el pH urinario es superior a 7,5. Por tanto, la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o citrato sódico resulta eficaz. Otra medicación importante es la D-penicilamina, un quelante que se une a la cisteína o a la homocisteína y aumenta la solubilidad del producto. Aunque mal tolerada por muchos pacientes, se ha descrito su eficacia en la disolución de los cálculos de cistina y en la prevención de las recurrencias cuando fracasan la hidratación y la alcalinización urinaria. La *N*-acetilcisteína presenta poca toxicidad y puede ser eficaz para controlar la cistinuria, pero se carece de experiencia a largo plazo con este fármaco.

El tratamiento de la ATR de tipo 1 exige la corrección de la acidosis metabólica y la reposición de las pérdidas de potasio y sodio. Es necesario el tratamiento con citrato sódico y/o citrato potásico. Cuando se corrige la acidosis metabólica, la excreción urinaria de citrato vuelve a ser normal.

El tratamiento de la hiperoxaluria primaria requiere el trasplante hepático, puesto que las enzimas deficitarias son hepáticas. Idealmente, debe llevarse a cabo antes de que se produzca insuficiencia renal. En los casos más graves también es necesario el trasplante renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Problemas ginecológicos de la infancia

PARTE XXIV

Capítulo 563

Historia clínica y exploración física ginecológica

Kathryn C. Stambough y Diane F. Merritt

HISTORIA CLÍNICA

El enfoque de la anamnesis y de la exploración física de una niña supone en ocasiones un esfuerzo colaborativo que implica a la niña, a su cuidador y al médico. Con una paciente que todavía no habla o que es muy pequeña, los médicos obtienen la mayoría de la historia de los padres o cuidadores. Incluso en el caso de una paciente muy pequeña, las preguntas sociales acordes con el desarrollo dirigidas a la paciente pueden tranquilizar y ayudar a fomentar la cooperación y una buena relación que facilitarán la posterior exploración. La anamnesis debe ir dirigida hacia las cuestiones específicas de la paciente, el cuidador o el médico relacionadas con el flujo vaginal o sangrado, prurito, lesiones genitales externas o anomalías. En una paciente que presenta sangrado vaginal, se debe preguntar sobre el reciente crecimiento y desarrollo, signos de progresión puberal, traumatismo, flujo vaginal, toma de medicación y cualquier antecedente de cuerpos extraños en la vagina. Si la paciente se queja de irritación vulvovaginal, prurito o flujo, se debe preguntar sobre la higiene perineal, el inicio y la duración de los síntomas, la cantidad y características del flujo, la exposición a irritantes dérmicos, la toma reciente de antibióticos, viajes recientes, la existencia de comorbilidades médicas o infecciones en la paciente o en los miembros de la familia y otros síntomas sistémicos o enfermedades de la piel. Durante la anamnesis, se debe animar a la paciente para que realice sus propias preguntas. En ocasiones, la niña es llevada al médico porque ella misma o sus padres tienen dudas relacionadas con hallazgos anatómicos, cambios en el desarrollo o anomalías congénitas. Todo ello ayuda a comprender las preocupaciones de la familia y si una razón específica, suceso o antecedente familiar plantean la necesidad de realizar una consulta ginecológica.

EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA

La exploración física de la paciente debe ajustarse a la edad de la niña, al motivo de consulta y a cualquier otro problema detectado en la anamnesis. Se deben incluir las características del periodo menstrual junto a la valoración de otros elementos vitales, como la edad ajustada.

Neonatos

El obstetra debe examinar brevemente los genitales externos de las recién nacidas para confirmar la permeabilidad de la vagina y valorar la presencia de cualquier anomalía genital. La exploración pediátrica de la recién nacida debe incluir cualquier hallazgo anormal, como genitales ambiguos, himen imperforado, anomalías urogenitales, masa abdominal o hernia inguinal, que podrían revelar un problema ginecológico.

Colocar a la niña en posición supina con los muslos flexionados contra el abdomen permite visualizar los genitales externos de la recién nacida. Los efectos estrogénicos generalmente aparentes en las neonatas incluyen la prominencia de los labios mayores y un flujo vaginal blanco. Los labios menores y el himen pueden sobresalir ligeramente del vestíbulo. Se puede observar un pequeño sangrado vaginal neonatal debido al desprendimiento endometrial, tras la deprivación hormonal materna. Un sangrado excesivo o persistente más allá del mes de vida requiere una nueva valoración. Las glándulas mamarias pueden ser palpables en la exploración neonatal, pero deberían experimentar regresión en el primer mes de vida; ocasionalmente se puede observar secreción por el pezón.

Puede resultar difícil observar el orificio vaginal. Una suave tracción lateral de los labios mayores suele permitir visualizar completamente el himen y el orificio vaginal. Se debe evaluar la permeabilidad del himen. La mayoría de las variaciones del himen (imperforado, microperforado, tabicado) no requiere tratamiento en el periodo neonatal (fig. 563.1). Las variaciones deben ser controladas y tratadas en posteriores consultas. El himen tiene su origen en el seno urogenital. El útero y la vagina se originan a partir de los conductos de Müller. Las malformaciones renales concomitantes observadas junto a anomalías müllerianas no están asociadas a las anomalías del himen. Los pólipos del himen que se observan en las recién nacidas suelen disminuir de tamaño a medida que disminuyen los efectos estrogénicos maternos. Las secreciones de moco cervicovaginal pueden acumularse detrás del tracto de salida bloqueado de un himen imperforado y manifestarse como un mucocolpos. *En este caso, si existe obstrucción urinaria, está indicada la corrección del himen imperforado en el periodo neonatal.*

El clítoris puede aparecer grande en comparación con otros órganos genitales, sobre todo en las niñas prematuras. Si el clítoris presenta un tamaño demasiado grande, se debe medir su anchura; los valores >6 mm en una recién nacida indican la necesidad de realizar exámenes complementarios. *Si se observa clitoromegalia y genitales ambiguos, el obstetra y el pediatra deben solicitar inmediatamente la opinión de un experto para valorar a la niña y tranquilizar a los padres.* La hiperplasia adrenal congénita es la causa más frecuente de genitales ambiguos (>90% de los casos), y las formas con pérdida de sodio pueden conducir a una rápida deshidratación y a un desequilibrio entre fluidos y electrólitos (v. cap. 594). El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia adrenal congénita puede ser mortal.

En la recién nacida, los ovarios miden <1 cm de diámetro y presentan un volumen medio de 1 cm^3. La ecografía abdominopélvica prenatal o posnatal puede detectar pequeños quistes ováricos simples que representan folículos normales. Debido a la localización abdominal de los ovarios en la recién nacida, un aumento del tamaño ovárico puede manifestarse como una masa abdominal palpable. Los quistes grandes (>4-5 cm) o los de naturaleza compleja podrían producir una torsión ovárica, una hemorragia dentro del quiste o, más raramente, un tumor ovárico. Un quiste ovárico neonatal no resuelto o que ha aumentado de tamaño requiere una consulta especializada. Si la masa origina un compromiso respiratorio o una obstrucción gastrointestinal, la descompresión suele ser muy eficaz. La aspiración del quiste puede mejorar el cuadro temporalmente, pero no se recomienda ya que el fluido aspirado no es fiable para el diagnóstico y puede reacumularse. Si la extirpación del quiste está clínicamente indicada, la pared debe ser extirpada quirúrgicamente para prevenir la reacumulación de líquido y proporcionar un diagnóstico anatomopatológico, el tejido ovárico restante debe respetarse, y se debe examinar el ovario contralateral. Se recomienda conservar el tejido ovárico normal en todas las lesiones benignas, y no debe realizarse la salpingo-ooforectomía salvo indicación clínica.

Niñas y jóvenes prepúberes

A medida que disminuye el efecto estrogénico materno, la apariencia de los órganos genitales de la niña cambia. Los labios empiezan a aplanarse. La membrana del himen se cierra y se vuelve translúcida. El epitelio vaginal prepúber hipoestrogénico es fino, rojo y sensible al tacto. La mucosa vaginal de la niña puede presentar crestas longitudinales a lo largo del eje de la vagina a las 3, 6 y 9 horas, lo que puede producir pequeñas protrusiones en el himen en esas localizaciones. Normalmente el cuello del útero aparece plano y rosado junto a la cúpula vaginal. Durante la infancia, el útero disminuye de tamaño, y no vuelve a su tamaño de nacimiento hasta el 5.° o 6.° año de vida. La ratio cuello del útero prepúber:fundus es de 2:1.

A medida que se acerca la pubertad, la niña experimenta un aumento de la actividad endocrina del hipotálamo, la glándula pituitaria, la glándula adrenal y los ovarios (v. cap. 577). Los labios mayores empiezan a engrosarse y los labios menores se vuelven más finos y alargados como resultado del incremento de los niveles estrogénicos. El himen se engrosa y se vuelve más redundante. Se pueden observar secreciones fisiológicas blancas o claras. Comienzan a aparecer los botones mamarios, de forma bilateral o inicialmente unilateral, con el desarrollo posterior de la mama contralateral. El vello púbico comienza a aparecer.

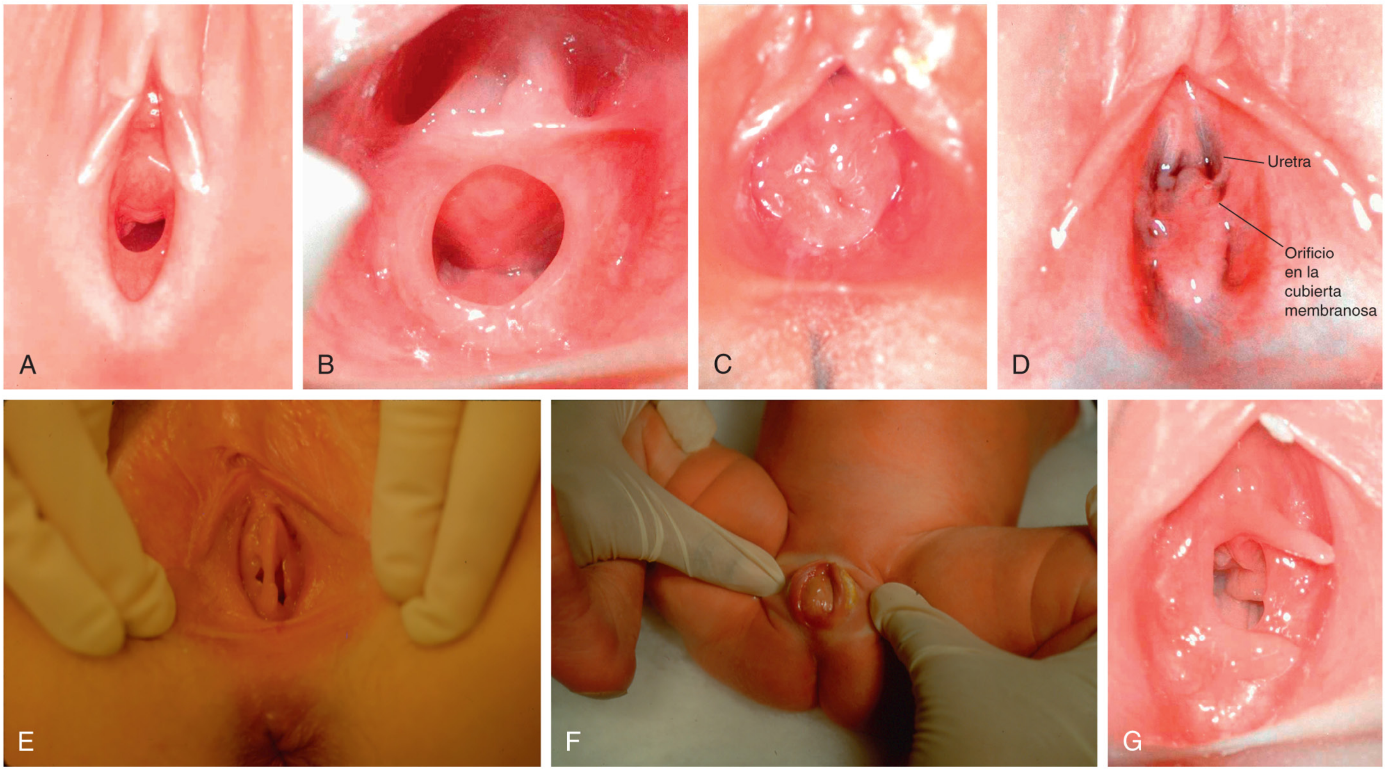

Fig. 563.1 Tipos de himen. **A,** Crescente. **B,** Anular. **C,** Redundante. **D,** Microperforado. **E,** Septado. **F,** Imperforado. **G,** Pólipos himeneales. *(De la A la F, de Perlman SE, Nakajima ST, Hertweck SP, editors:* Clinical protocols in pediatric adolescent gynecology. *London, 2004, Parthenon Publishing Group. G de McCann JJ, Kerns DL, editors:* The child abuse atlas, *Evidentia Learning, 2018,* www.childabuseatlas.com.*)*

Indicaciones de la exploración genital

Las molestias genitourinarias o la sospecha de una enfermedad genitourinaria justifican la realización de una exploración de los genitales externos e internos de las pacientes pediátricas, sobre todo en caso de sangrado vaginal, flujo vaginal, traumatismo vulvar, presencia de un cuerpo extraño, masas perineales o pélvicas, lesiones vulvovaginales ulcerativas o inflamatorias, anomalías congénitas o sospecha de abuso sexual.

Preparación

La exploración genital en las niñas prepúberes requiere suavidad, empatía con la paciente para maximizar su colaboración y minimizar el miedo y la vergüenza. Una explicación clara y sencilla de en qué consiste la exploración puede facilitar la tranquilidad y la cooperación de la niña. La presencia de un pariente o cuidador durante toda la exploración tranquiliza a la mayoría de las niñas. Para la paciente prepúber más mayor, el médico puede preguntarle si desea la presencia de un miembro de la familia durante la exploración. Incluso en presencia de un cuidador, el médico debe hablar directamente a la niña. Antes de iniciar cualquier parte de la exploración, el médico debe comprobar de forma explícita con la paciente y el cuidador que este último ha dado su permiso para realizar la exploración. Este hecho ofrece la oportunidad de explicar a la niña el carácter privado de algunas partes del cuerpo y quién puede explorar o tocar estas zonas. Resulta útil educar a la paciente y al cuidador acerca de nociones básicas de anatomía y de higiene de la zona genital externa. Antes de proceder a cada etapa de la exploración, el médico debe explicar lo que va a hacer. Ofrecer a la niña mayor la opción de ver su exploración con un espejo de mano puede ayudarla a tranquilizarse y a entender la situación. Nunca está indicado hacer un acto forzado; si no es posible realizar una exploración óptima, el médico debe evaluar el carácter agudo de la queja y enfermedad, y determinar la necesidad potencial de realizar la exploración a lo largo de varias visitas o bajo anestesia.

Colocación

Existen varias técnicas y posiciones que pueden facilitar la exploración genital en las pacientes prepúberes. Las niñas menores de 4 años pueden colocarse sobre las rodillas del familiar o cuidador, colocando las piernas de la niña a horcajadas sobre los muslos del adulto (fig. 563.2). Si la niña lo permite, puede ser colocada sobre una mesa en posición supina con abducción de las caderas y con los pies juntos como las patas de una rana (diamante o mariposa). Las pacientes mayores pueden preferir utilizar los estribos. La cabeza de la mesa de exploración debe permanecer elevada con el fin de mantener el contacto visual con la paciente durante la exploración. Cuando la niña está en posición supina, sujetar los labios mayores a lo largo de la porción inferior entre los dedos pulgar e índice tirando suavemente hacia fuera y hacia atrás (tracción labial) permite visualizar el introito vaginal. Otra alternativa consiste en colocar a la paciente con los muslos pegados al pecho elevando los glúteos y las caderas (v. fig. 563.2). Esta posición permite visualizar la parte inferior del himen, la parte baja de la vagina y en ocasiones la parte alta de la vagina y el cuello del útero, pero presenta el inconveniente de no ver la cara de la paciente.

Algunas niñas muy colaboradoras permiten realizar una exploración vaginoscópica de forma ambulatoria para una mejor valoración intravaginal. El endoscopio (citoscopio o histeroscopio) se coloca en la vagina separando suavemente los labios, permitiendo distenderse a la vagina con agua. Esta técnica permite visualizar la vagina y el cuello del útero para valorar una herida, una lesión, una variante anatómica o la presencia de un cuerpo extraño. La aplicación de un gel de lidocaína al 2% en el introito facilita la introducción del endoscopio y resulta menos irritante para la paciente. Si es necesario efectuar una exploración más completa o si la niña es demasiado pequeña, tiene miedo o es incapaz de colaborar, se recomienda realizar la exploración bajo anestesia.

Datos

Se deben registrar de forma minuciosa y precisa los resultados de la exploración genital en la historia médica, reservando las conclusiones y la terminología diagnóstica para la parte de juicio clínico y plan de tratamiento. Debe anotarse cada estructura visualizada (p. ej., clítoris, labios mayores, labios menores, uretra, vestíbulo y recto) describiendo cuidadosamente su aspecto normal y cualquier variación anatómica (p. ej., configuración del himen anular, semicircular, etc.). Describir cualquier hallazgo o lesión empleando la imagen de un reloj permite establecer un punto de referencia; un dibujo o una fotografía ampliada también pueden resultar útiles. Otros médicos dependerán de estos datos como si fuese un registro, gracias al cual podrán comparar sus hallazgos e incluir cualquier cambio. Se deben anotar todos los cambios en las exploraciones de control.

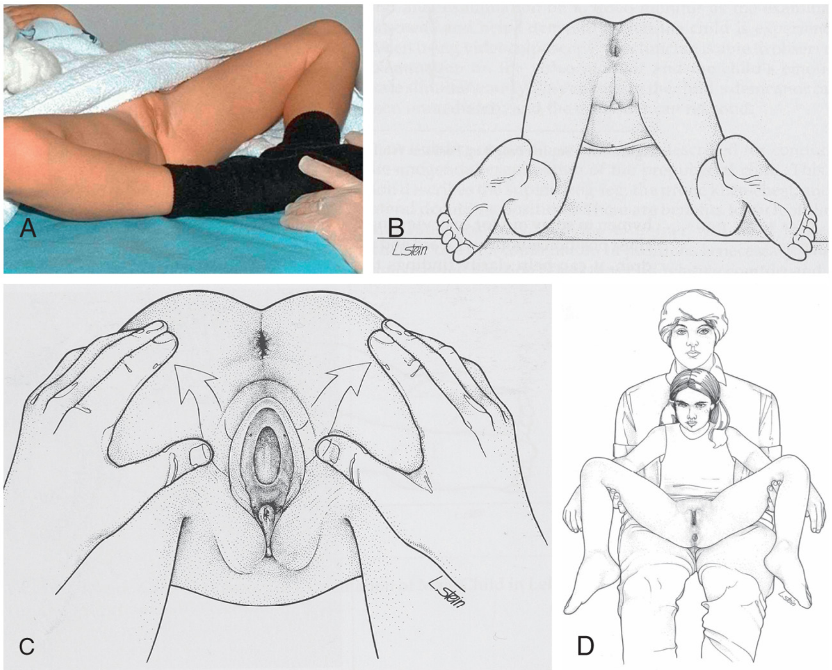

Fig. 563.2 Diferentes posiciones de exploración para realizar un examen ginecológico en una niña. **A,** Posición en patas de rana. **B,** Posición de rodillas hacia el pecho. **C,** Posición en decúbito prono. **D,** Sentada en el regazo de la madre. *(A de McCann JJ, Kerns DL:* The child abuse atlas, *Evidentia Learning, 2018,* www.childabuseatlas.com*; B, C, y D de Finkel MA, Giardino AP (eds):* Medical examination of child sexual abuse: a practical guide, *2nd ed. Thousand Oaks, 2002, CA, 2002, pp. 46-64.)*

Adolescentes

Algunas adolescentes prefieren inicialmente encontrarse con el/la médico y hablar de la razón de su consulta sin la presencia de sus padres o tutor, deseo que hay que respetar (v. cap. 137). Generalmente, la consulta con la paciente suele comenzar conociendo a la paciente junto a sus padres o cuidador, para repasar con ellos sus antecedentes y el motivo de la consulta, y para explicar los conceptos de confidencialidad y privacidad. Se deben conocer las leyes locales que imponen limitaciones a los servicios confidenciales para proteger los derechos de la adolescente y de sus padres en relación con el acceso a la información y privacidad. El Instituto Guttmacher proporciona una lista actualizada de las leyes estatales y federales en Estados Unidos en relación con el acceso a la atención médica (https://www.guttmacher.org/geography/united-states). Una breve charla sobre el desarrollo normal puberal y la menstruación puede servir para tranquilizar a las pacientes y a sus padres o tutores, y proporcionar una educación valiosa sobre el flujo menstrual normal, la higiene menstrual y la duración y frecuencia del sangrado. El uso de un diario menstrual constituye una valiosa herramienta para la adolescente, y puede ayudar a las pacientes, a los padres y a los médicos a identificar patrones de sangrado anómalos que puedan requerir más evaluaciones. Existen numerosas aplicaciones para el seguimiento de los periodos menstruales a través del smartphone u ordenador.

Tras la entrevista inicial con la adolescente, sus padres o cuidador se procede a abordar a solas con la adolescente la parte confidencial y sensible de la historia, en particular los antecedentes sexuales y de consumo de alcohol, tabaco y drogas. Esta anamnesis puede comenzar de la siguiente forma: «Quisiera ofrecer a su hija la oportunidad de hacer cualquier tipo de pregunta que desee de forma privada, por ello, ¿les importaría esperar un momento fuera de la consulta?». Deben valorarse las dudas por la presencia de flujo vaginal, las infecciones potenciales de transmisión sexual, embarazo o alteración menstrual. Las adolescentes y sus padres deben ser informados sobre el correcto uso y accesibilidad de los preservativos, todos los métodos anticonceptivos y sobre la anticoncepción de emergencia.

Están disponibles recursos para la educación de las adolescentes sobre su primera exploración pélvica, vida sexual y herramientas de proyección psicosocial. Se incluyen la North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology (http://www.naspag.org), la American Academy of Pediatrics (http://www.aap.org), la Society for Adolescent Health and Medicine (http://www.adolescenthealth.org) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (http://acog.org/Patients).

Tabla 563.1	Indicaciones recomendadas para la exploración pélvica en las adolescentes
Edad de 21 años para la primera prueba de Papanicolaou	
Irregularidades menstruales inexplicadas, incluidas alteraciones puberales (especialmente si retraso en pubertad)	
Dismenorrea severa	
Dolor abdominal o pélvico inexplicado	
Disuria inexplicada	
Flujo vaginal anormal	
Colocación de dispositivo intrauterino	
Extracción de un cuerpo extraño	
Incapacidad para poner tampones	

Datos del American College of Obstetricians and Gynecologists: The initial reproductive visit. Committee Opinion No. 598. *Obstet Gynecol* 123: 1143-1147, 2014.

Exploración pélvica

La tabla 563.1 presenta las indicaciones de la primera exploración pélvica en las adolescentes. Si una adolescente no cumple uno de los criterios mencionados en la tabla 563.1, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que el primer «encuentro ginecológico» tenga lugar entre los 13 y 15 años (tabla 563.2) haciendo hincapié en una orientación anticipada centrada en el desarrollo puberal y menstruación normales. Las pacientes deben someterse a examen para descartar infecciones de transmisión sexual con cada nueva pareja sexual. Gracias a las pruebas de amplificación del ácido nucleico para *Chlamydia* y gonorrea en la orina y en el flujo vaginal, las pruebas para detectar enfermedades de transmisión sexual no requieren una exploración con espéculo.

Antes de iniciar la exploración física se debe ofrecer a todas las jóvenes la posibilidad de que otro sanitario, familiar o amiga esté presente durante la exploración. En la primera exploración ginecológica, el médico debe explicar el proceso en términos comprensibles. Una evaluación exhaustiva comienza con una valoración del índice de masa corporal, la presión arterial, las características de la menstruación, la tiroides, los ganglios linfáticos, el desarrollo mamario, la exploración abdominal y de la piel. Se deben explorar los genitales externos con la paciente en posición de litotomía dorsal mientras se mantiene una conversación entre el médico y la paciente. Elevar la cabeza de la mesa de exploración permite que se mantenga contacto visual

entre la adolescente y el médico. La adolescente puede sujetar un espejo para seguir el desarrollo de la exploración y debe ser animada a plantear preguntas. Tras la inspección de la vulva, se examinan las glándulas de Bartolino, uretrales y de Skene. Se examina el clítoris, cuya anchura normal es de 2-4 mm; un clítoris mayor de 10 mm, sobre todo en presencia de otros signos de virilización, requiere la realización de otros estudios. También se debe valorar la anatomía del himen. Durante la exploración se debe recalcar con la adolescente la nomenclatura adecuada de la anatomía genital con el fin de que ella pueda emplear sus propias palabras evitando el argot al referirse a su propio cuerpo.

Como la primera prueba de Papanicolaou se aplaza hasta los 21 años y los cultivos para las enfermedades de transmisión sexual pueden obtenerse mediante tomas vaginales o de orina, la necesidad de la exploración con espéculo está disminuyendo en este tramo de edad. Si está indicada una exploración con espéculo, se emplea uno de tamaño apropiado para las adolescentes, como el espéculo de Huffman (1/2 de ancho × 4 de largo) o el de Pedersen (7/8 de ancho × 4 de largo). Los espéculos más cortos impedirán la visualización de la totalidad del canal vaginal. Se debe tranquilizar a la adolescente diciéndole que la exploración puede ser molesta pero no dolorosa y respetándose su petición de detener la exploración o de esperar. Alentar a la paciente a mirar con un espejo facilita y puede potenciar su educación. Antes de insertar el espéculo se le puede decir que va a notar una sensación de presión. Antes de tocar el introito puede resultar útil tocar la parte interna del muslo con el espéculo. Se debe evitar comprimir anteriormente la uretra. Una leve presión con un dedo para desplazar posteriormente la horquilla facilita además la adecuada colocación del espéculo. Tras visualizar la vagina y el cuello del útero se deben obtener muestras como se ha indicado. Una exploración bimanual, en ocasiones solo con un dedo, permite palpar las paredes vaginales y el cuello uterino y la valoración bimanual del útero y de los anejos. Se debe tranquilizar a la paciente informando de los hallazgos normales durante la exploración, y explicarle las variantes normales de la anatomía a medida que se detecten (p. ej., labios menores asimétricos).

Después de la exploración está indicado revisar los resultados del examen con la adolescente (y sus padres) y establecer un debate del plan que se va a seguir. Alentar a las adolescentes a participar en la toma de decisiones permite que se responsabilicen de su salud, potenciar el cumplimiento del tratamiento y que reconozcan su propia individualidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 563.2	Recomendaciones para la primera valoración ginecológica
Edad entre 13 y 15 años Primera consulta ginecológica centrada en la educación de la paciente; generalmente, la exploración pélvica no está indicada Primera exploración pélvica con prueba de Papanicolaou a los 21 años, salvo que se indique lo contrario, según la tabla 563.1	

Capítulo 564

Vulvovaginitis

Helen M. Oquendo Del Toro y Holly R. Hoefgen

La vulvovaginitis es el problema ginecológico más frecuente en las niñas prepúberes, con una incidencia del 17-50%. Está generalmente causada por una higiene inadecuada o excesiva o por irritantes químicos. La edad de presentación alcanza su punto máximo entre los 4 y los 8 años. Habitualmente, el cuadro mejora con medidas de higiene y la educación de los cuidadores y de la niña.

ETIOLOGÍA

La **vulvitis** se caracteriza por prurito genital externo, quemazón, eritema o rash. La **vaginitis** implica inflamación de la vagina, que se puede manifestar por flujo con o sin olor, o sangrado. Los dos cuadros pueden presentarse de forma simultánea como **vulvovaginitis.** Cuando una niña presenta vulvovaginitis, la anamnesis debe incluir preguntas sobre la higiene (limpiarse de delante hacia atrás) e información en relación con el posible contacto con irritantes químicos (jabones de baño, baño de burbujas, detergentes para la ropa, piscinas o saunas). Es importante una anamnesis detallada sobre diarrea reciente, prurito perianal o prurito nocturno. También se debe preguntar sobre la posibilidad de introducción de cuerpos extraños dentro de la vagina, aunque sea poco probable que una niña pequeña lo recuerde. Sin embargo, aproximadamente el 75% de casos de vulvovaginitis en niñas son no específicas por múltiples causas, incluidas la falta de estrogenización vaginal, y la atrofia y alcalinización del pH resultantes, la higiene perianal deficiente y la proximidad del ano con la vagina, que se encuentra desprotegida dada la carencia de barreras: los labios están aplanados y falta el vello púbico (fig. 564.1 y tabla 564.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Las vulvovaginitis infecciosas, en las que se aísla un agente patógeno específico causante de los síntomas, están más comúnmente asociadas a patógenos fecales o respiratorios, y los cultivos pueden aislar *Escherichia coli* (v. cap. 227), *Streptococcus pyogenes* (v. cap. 210), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208), *Haemophilus influenzae* (v. cap. 221), *Enterobius vermicularis* (v. cap. 320) y, de forma más rara, *Candida* spp. (v. cap. 261). Estos organismos pueden ser transmitidos por la propia niña por el uso incorrecto del papel higiénico y de forma manual desde la nasofaringe hasta la vagina. Las niñas presentan eritema perianal e inflamación del introito, y con frecuencia un flujo amarillo-verdoso o sanguinolento. Puede observarse cómo se llevan las manos a la zona genital y se rascan la ropa interior, que suele estar manchada por un flujo amarillo-parduzco. Los intentos de tratar estas etiologías bacterianas con medicamentos antimicóticos fallarán y, con frecuencia, el antifúngico producirá mayor irritación. La tabla 564.2 ofrece recomendaciones terapéuticas basadas en la bacteria aislada.

Fig. 564.1 Adhesiones de los labios. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Tabla 564.1 Alteraciones vulvares específicas en las niñas

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Molluscum contagiosum (fig. 564.8)	Lesiones discretas de 1 a 5 mm, del color de la piel, en forma de cúpula, umbilicadas con un tapón caseoso central	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual	Generalmente, la enfermedad es autolimitada y las lesiones pueden remitir de forma espontánea Las opciones de tratamiento en las niñas pueden incluir crioterapia, láser, aplicación de anestesia tópica y curetaje, podofilotoxina y nitrato de plata tópico Se han descrito efectos similares con el uso de crema de imiquimod al 5% e hidróxido de potasio al 10%
Condiloma acuminado	Pápulas del color de la piel, algunas de ellas con aspecto peludo de coliflor	El diagnóstico se establece generalmente con la inspección visual. En caso de duda diagnóstica se debe realizar biopsia. La prueba del ADN del virus del papiloma humano no resulta útil	Muchas lesiones en los niñas se resuelven de forma espontánea; se aplica el «espera y observa» con frecuencia en niñas (60 días). El tratamiento más estudiado es la aplicación tópica de crema de imiquimod y podofilotoxina (aplicación diaria al acostar al paciente, 3 veces/sem × 16 sem, no lavar hasta 6-10 h después de la aplicación). En ocasiones es necesaria la anestesia general para procedimientos quirúrgicos/ablativos (crioterapia, terapia láser, electrocauterización) reservados para lesiones grandes o sintomáticas. Se han empleado otros tratamientos en adultos, como ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo, sinecatequinas, cidofovir tópico y cimetidina. No se han establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos en las niñas
Herpes simple	Ampollas que se rompen dejando úlceras blandas	Inspección visual confirmada por cultivo de la lesión	*Bebés:* Aciclovir 20 mg/kg i.v. c/8 h × 21 días para enfermedad diseminada y afectación del sistema nervioso central o × 14 días para enfermedad limitada a la piel y mucosas *Afectación genital/mucocutánea:* Edad de 3 m a 2 a: 15 mg/kg/día i.v. divididos en tres dosis c/8 h × 5-7 días Edad de 2 a 12 a (1.er episodio): Mismo tratamiento o 1.200 mg/día divididos en tres dosis c/8 h × 7-10 días Edad de 2 a 12 a (recidiva): 1.200 mg/día c/8 h o 1.600 mg/día como alternativa × 5 días (3-5 días para niñas mayores de 12 a)
Adherencias de los labios (v. fig. 564.1)	Pueden ser asintomáticas o pueden provocar vulvitis, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario o uretritis	El diagnóstico se establece mediante la inspección visual de las adherencias de los labios, en ocasiones presenta una línea central semitranslúcida	No requiere tratamiento si la paciente está asintomática *Pacientes sintomáticas:* Crema tópica de estrógenos o pomada de betametasona aplicada sola o en combinación, diariamente durante 6 sem, directamente en la línea de adherencia mediante una torunda de algodón ejerciendo una suave tracción de los labios Se deben interrumpir los estrógenos en caso de aparecer botones mamarios Raramente está indicada la separación mecánica o quirúrgica de las adherencias Generalmente, las adherencias se resuelven en 6-12 sem; si no se siguen unas correctas medidas de higiene, la recidiva es frecuente Para disminuir el riesgo de recidiva, se debe aplicar un emoliente (vaselina, pomada de A y D) en la cara interna de los labios durante al menos 1 m a la hora de acostar a la paciente
Esclerosis liquenoide (v. fig. 564.4)	Placa esclerótica, atrófica, como un parche, con apariencia de reloj de arena u ojo de cerradura de la piel de la vulva, del periné o perianal; hemorragias subepiteliales que pueden interpretarse erróneamente como un abuso sexual o traumatismo sexual. La paciente puede referir sensación de quemazón perineal, dolor o disuria	El diagnóstico se suele establecer mediante la inspección visual Se debe realizar biopsia en caso de duda diagnóstica	El tratamiento de elección son los corticoesteroides tópicos de potencia alta (pomada de propionato de clobetasol al 0,05%) una o dos veces al día durante 4-8 sem Una vez controlados los síntomas se suspende la medicación salvo en caso de reagudización En muchas jóvenes, el problema se resuelve con la pubertad; sin embargo, no siempre sucede así y las pacientes pueden requerir un seguimiento a largo plazo. Pueden utilizarse inmunomoduladores: tacrolimús al 1% (aplicado una vez al día) y pimecrolimús al 1% (aplicado dos veces al día durante 3 meses, después en días alternos)

(Continúa)

Tabla 564.1 Alteraciones vulvares específicas en las niñas *(cont.)*

ALTERACIÓN	PRESENTACIÓN	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Psoriasis	Las niñas son más propensas que las mujeres adultas a presentar psoriasis vulvar, que se caracteriza por ser pruriginosa, bien delimitada, no descamativa, eritematosa brillante, con placas simétricas. La lesión típica extragenital es similar, pero con aspecto escamoso plateado	El diagnóstico puede establecerse localizando otras zonas afectadas en el cuero cabelludo, en los surcos nasolabiales o detrás de las orejas	Las lesiones vulvares pueden tratarse con corticoesteroides tópicos de baja-media potencia, aumentando la potencia en caso necesario
Dermatitis atópica	En los casos crónicos se pueden ver lesiones costrosas supurativas acompañadas de intenso prurito y eritema El rascado continuado produce escoriaciones de las lesiones y sobreinfección bacteriana o por *Candida*	Se pueden ver lesiones en el área vulvar, pero de forma característica afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades	Las niñas con este problema deben evitar sustancias irritantes y emplear corticoesteroides tópicos (como hidrocortisona al 1%) en los brotes Si la piel está seca, se pueden emplear lociones o aceites de baño para eliminar la humedad después del lavado
Dermatitis de contacto	Vesículas vulvares eritematosas, edematosas o supurativas, o pueden aparecer pústulas, pero más frecuentemente se observa inflamación de la piel	Asociada a la exposición a irritantes, como jabones perfumados, geles de baño, polvos de talco, lociones, bandas elásticas de la ropa o componentes de pañales desechables	Evitar sustancias irritantes Corticoesteroides tópicos para los brotes
Dermatitis seborreica	Lesiones eritematosas, grasientas y amarillentas en la vulva y en los pliegues crurales, asociadas a una erupción casposa grasienta en el cuero cabelludo, detrás de las orejas y en la cara	Generalmente se establece el diagnóstico por inspección visual	Limpieza suave, clotrimazol tópico con hidrocortisona al 1%
Vitíligo (v. fig. 564.5)	Manchas hipopigmentadas bien delimitadas, generalmente simétricas en las zonas vaginal y anal. Se pueden observar en la periferia en los orificios del cuerpo y en las superficies extensoras	Clínico. Si está justificado clínicamente, realizar pruebas para descartar enfermedades asociadas (enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus)	Si se desea, tratar las lesiones limitadas con corticoesteroides de potencia baja o tacrolimús. Consultar al dermatólogo en caso de lesiones extensas

Neisseria gonorrhoeae o *Chlamydia trachomatis* también son causa de vulvovaginitis infecciosas específicas (v. cap. 146). El tratamiento prepuberal de las niñas con **infecciones de transmisión sexual** requiere una estrecha colaboración entre los médicos y las autoridades protectoras de la infancia. En caso necesario, deben iniciarse con prontitud investigaciones oficiales por abuso sexual (v. cap. 16). Si se adquirieron después del periodo neonatal, algunas enfermedades (p. ej., gonorrea, sífilis y clamidia) son indicativas casi al 100% de contacto sexual. En el caso de otras enfermedades (p. ej., infección por el virus del papiloma humano y por el virus del herpes simple), la relación con el contacto sexual no está tan clara. No se recomienda el tratamiento preventivo prepuberal para las niñas que han sido agredidas o víctimas de abusos sexuales debido 1) a la menor incidencia de la mayoría de las infecciones de transmisión sexual en las niñas tras el abuso/agresión, 2) las niñas prepúberes parecen presentar un menor riesgo de infección ascendente que las mujeres adolescentes o adultas y 3) generalmente el seguimiento regular de las niñas está garantizado. Aunque *Trichomonas vaginalis* puede transmitirse verticalmente y puede detectarse en las niñas de hasta 1 año de edad, se trata de una causa infrecuente de vulvovaginitis infecciosa específica en la niña prepúber sin influencia estrogénica.

Otras causas de vulvovaginitis infecciosa específica incluyen *Shigella* (v. cap. 226), que con frecuencia se manifiesta con flujo purulento teñido de sangre, y *Yersinia enterocolitica* (v. cap. 230). Las infecciones por *Candida* (levadura) normalmente provocan un eritema del pañal, pero es improbable que causen vaginitis en las niñas debido a que el pH alcalino de la vagina prepúber no tolera infecciones fúngicas. Las niñas diabéticas o inmunocomprometidas y las niñas bajo tratamientos antibióticos prolongados podrían presentar un riesgo aumentado de vaginitis fúngica. Los oxiuros constituyen la infestación helmíntica más frecuente en Estados Unidos, con las tasas más elevadas en las niñas en edades escolar y preescolar. El prurito perianal puede provocar escoriación y, más raramente, sangrado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dermatitis del pañal

La **dermatitis del pañal** es el problema dermatológico más frecuente en la infancia y se observa en la mitad de todos los niños y bebés que llevan pañal. La humedad y el contacto con la orina y las heces irritan la piel, y la colonización por *Candida* spp. incrementa la gravedad de la dermatitis. El tratamiento de primera elección incluye medidas higiénicas como aumentar la frecuencia del cambio de pañales, permitir al niño que deje de usarlos, baños frecuentes y aplicación de barreras repelentes de agua como el óxido de zinc. Si, con estas medidas conservadoras, la dermatitis del pañal persiste o si se observan las típicas lesiones satélite por *Candida,* el tratamiento tópico con antifúngicos puede disminuir la inflamación.

Leucorrea fisiológica

Las neonatas y niñas peripúberes pueden presentar un flujo blanco, claro o mucoso, resultado del efecto fisiológico de los estrógenos. Algunas jóvenes se quejan de humedad y moco. Las medidas higiénicas como los baños pueden ayudar, pero una explicación debe tranquilizar a la paciente y a su madre.

Aglutinación labial

La **aglutinación labial (adhesiones labiales)** se produce más frecuentemente en lactantes y niñas pequeñas. Se piensa que este fenómeno es secundario a una respuesta inflamatoria en los labios menores en combinación con un estado hipoestrogénico. Normalmente, el diagnóstico se realiza en la exploración genital de rutina. Las pacientes asintomáticas normalmente

Tabla 564.2 Antibióticos recomendados para infecciones vulvovaginales específicas

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Streptococcus pyogenes *Streptococcus pneumoniae*	Penicilina V, 250 mg v.o. 2-3 veces al día ×10 días Amoxicilina 50 mg/kg/día (máx.: 500 mg/dosis) divididos en 3 dosis diarias × 10 días Eritromicina etil succinato, 30-50 mg/kg/día (máx.: 400 mg/dosis) divididos en 4 dosis diarias TMP-SMX 6-10 mg/kg/día (del componente TMP) divididos en 2 dosis diarias × 10 días Claritromicina 7,5 mg/kg dos veces al día (máx.: 1 g/día) × 5-10 días La recidiva suele provenir de un niño o miembro de la familia portador faríngeo asintomático. Sin embargo, puede haber fracaso terapéutico con la penicilina En casos de resistencia a la penicilina: Rifampicina 10 mg/kg cada 12 h × 2 días
Staphylococcus aureus	Mupirocina tópica al 2% 3 veces al día en la zona de piel afectada Si se requiere tratamiento sistémico: Amoxicilina-clavulánico, 45 mg/kg/día (amoxicilina) v.o. en 2 o 3 dosis al día × 7 días (tratamiento de elección debido a la alta resistencia a la penicilina) Si se observa elevada resistencia a los antibióticos habituales, se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad para el uso de otros antibióticos SARM: TMP-SMX de potencia doble 8-10 mg/kg/día; cultivo de abscesos, incisión y drenaje
Haemophilus influenzae	Amoxicilina, 40 mg/kg/día divididos en 3 dosis diarias × 7 días En casos de fracaso terapéutico o de *H. influenzae* no encapsulada, se recomienda amoxicilina–clavulánico
Yersinia	TMP-SMX 6 mg/kg (del componente TMP) diarios durante 3 días
Shigella	TMP-SMX 10/50 mg/kg/día (máx.: 160/600) divididos en 2 dosis diarias × 5 días Ampicilina 50-100 mg/kg/día divididos en 4 dosis diarias (máx. en adultos: 4 g/día) × 5 días Azitromicina 12 mg/kg (máx.: 500) × 1 día, y después 6 mg/kg/día (máx.: 250 mg) × 4 días (en áreas de alta resistencia a los tratamientos anteriores o cuando se desconocen las sensibilidades) Para organismos resistentes: Ceftriaxona 50-75 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos en 1 o 2 dosis (máx.: 2 g/día) × 2-5 días
Chlamydia trachomatis	*Niñas con peso <45 kg:* eritromicina base o etil succinato 50 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis diarias × 14 días *Niñas con peso >45 kg pero menores de 8 años:* azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis *Niñas mayores de 8 años (tratamiento como en el adulto). Tratamientos recomendados:* Azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis *o* Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días *Tratamientos alternativos:* Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Eritromicina etil succinato 800 mg v.o. 4 veces al día × 7 días Levofloxacino 500 mg v.o. diarios × 7 días Ofloxacino 300 mg v.o. dos veces al día durante 7 días
Neisseria gonorrhoeae	*Niñas con peso <45 kg:* ceftriaxona, 125 mg i.m. en una sola dosis *Niñas con peso ≥45 kg:* tratamiento dual: tratar con dosis de adulto de 250 mg i.m. en una sola dosis y azitromicina 1g oral en una sola dosis *Niñas con bacteriemia o artritis:* ceftriaxona, 50 mg/kg (dosis máxima para niñas con peso <45 kg: 1 g) i.m. o i.v. en una sola dosis diaria × 7 días *Biterapia:* añadir azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis o doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día × 7 días a las pautas anteriores puede ayudar a impedir el desarrollo de resistencia antibiótica *Nota:* los CDC retiran cefixima 400 mg v.o. en una sola dosis de la medicación recomendada debido al aumento de resistencias; sin embargo, se puede emplear en monoterapia si la ceftriaxona está contraindicada
Trichomonas	Metronidazol, 15-30 mg/kg/día tres veces al día (máx.: 250 mg tres veces al día) × 5-7 días *o* Tinidazol 50 mg/kg (≤2 g) en monodosis para niñas mayores de 3 años
Oxiuros (*Enterobius vermicularis*)	Mebendazol, 1 comprimido masticable de 100 mg, repitiendo dosis a las 2 semanas *o* Albendazol, 100 mg para niñas menores de 2 años o 400 mg para niñas mayores, repitiendo dosis a las 2 semanas Pamoato de pirantel 10 mg/kg en una sola dosis

CDC, Centers for Disease Control; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

no requieren intervención. El **tratamiento de primera línea** en pacientes con dificultad para la micción, infecciones persistentes o dolor incluye estrógenos tópicos (cremas Premarin o Estrace al 0,01%) o un corticoide tópico (betametasona al 0,05% en pomada) aplicados dos veces al día en la línea media del rafe bajo una suave tracción. La corrección quirúrgica raramente es necesaria, pero es común la recurrencia antes de la pubertad.

Úlceras genitales

Se ha descrito ulceración genital aguda de la vulva (fig. 564.2) en jóvenes adolescentes no sexualmente activas que puede presentarse asociada a úlceras aftosas orales. Aunque inicialmente se han relacionado con causas infecciosas como el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, micoplasma, parotiditis e influenza A, estas úlceras pueden ser aftas idiopáticas vulvares. Existen otras posibles etiologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Behçet, el penfigoide ampolloso, el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema medicamentoso o el síndrome de las úlceras orales y genitales con cartílago inflamado (MAGIC).

Generalmente, estas lesiones aparecen en las superficies mucosas del introito como lesiones dolorosas rojas o blancas que evolucionan de forma brusca hacia úlceras rojas bien delimitadas con base necrótica o escariforme. Suelen durar entre 10 y 14 días hasta la remisión completa. Las lesiones son muy dolorosas y puede ser necesaria la colocación de una sonda urinaria tipo Foley para tratar el dolor y facilitar la micción. Las pacientes con úlceras genitales agudas presentan un cuadro bastante similar a los síntomas prodrómicos de la gripe, incluyendo fiebre, náuseas y dolor abdominal. La disuria y el dolor vulvar son también síntomas comunes. Un tercio de las pacientes presentan antecedentes o desarrollo de úlceras orales. El estudio incluye cultivo para el virus del herpes simple para descartar esta etiología. En función de la historia, se realizarán pruebas especiales para enfermedades sistémicas. Generalmente las biopsias no son diagnósticas ya que muestran cambios inflamatorios agudos y crónicos. La figura 564.3 resume la valoración y el tratamiento recomendados para la enfermedad inicial y recidivante. Se debe considerar el estudio de la enfermedad de Behçet (v. cap. 186) según las guías diagnósticas del Grupo de Estudio Internacional en los casos recidivantes o graves (v. tabla 564.1 para otras etiologías frecuentes.) El **tratamiento de las úlceras genitales agudas** debe incluir gel tópico de xilocaína al 2%, baños de asiento, una correcta higiene y paracetamol. Se recomienda evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos debido a una posible relación causal.

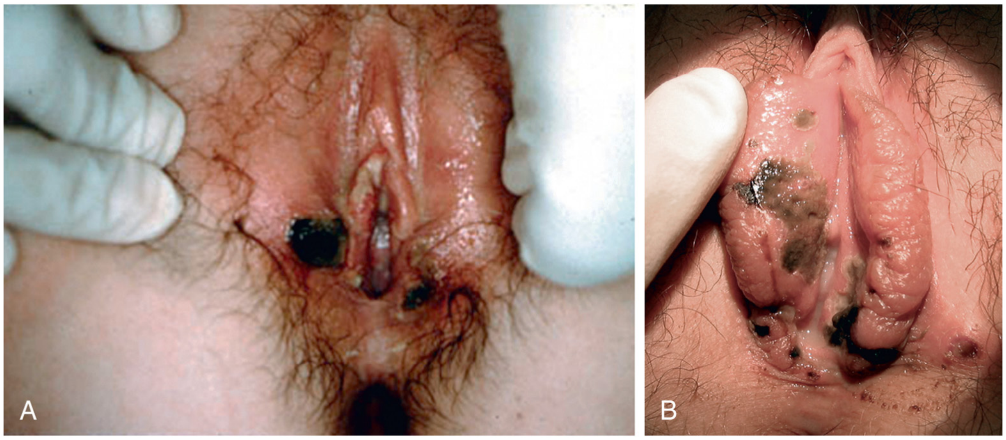

Fig. 564.2 Úlceras aftosas. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

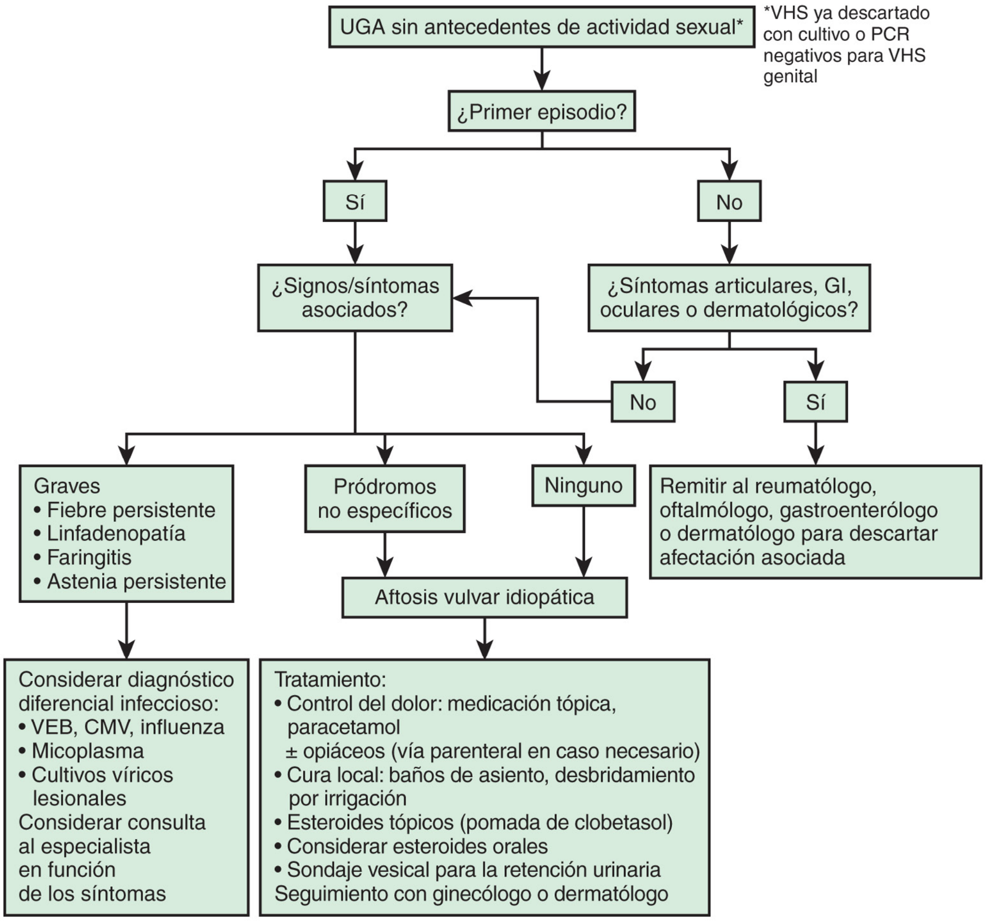

Fig. 564.3 Algoritmo para la valoración y el tratamiento de las úlceras genitales agudas (UGA) en jóvenes no sexualmente activas. *(De Rosman IS, Berk DR, Bayliss SJ, et al: Acute genital ulcers in nonsexually active young girls: case series, review of the literature, and evaluation and management recommendations. Pediatr Dermatol 29(2);147–153, 2012.)*

Puede ser necesario el ingreso hospitalario para el tratamiento del dolor no controlado con opioides orales, para la retención urinaria que requiere sondaje vesical o para el desbridamiento por irrigación en los casos de dificultades para la higiene. El tratamiento antibiótico no suele ser necesario salvo en presencia de sobreinfección bacteriana o si la paciente está inmunocomprometida. No existen pruebas suficientes que demuestren la eficacia del tratamiento esteroideo oral, pero dicho tratamiento puede resultar útil en el caso de brotes recidivantes y enfermedad extensa. Los esteroides tópicos de potencia alta (pomada de clobetasol al 0,05%), son eficaces para las úlceras aftosas orales, así como para las úlceras genitales agudas.

Dermatosis

Frecuentemente, las alteraciones dermatológicas afectan a la zona vulvar de las niñas; es importante determinar si la niña con irritación vulvar presenta problemas dermatológicos en cualquier otra parte del cuerpo. Es frecuente observar **esclerosis liquenoide** en la región anogenital con el

aspecto característico de lesiones blancas en la piel asociadas a zonas de erosión, ulceración y petequias. Esta enfermedad puede provocar graves molestias y generalmente se presenta con prurito vulvar o perianal, disuria y estreñimiento. Las pacientes también pueden estar asintomáticas, lo que puede conducir al infradiagnóstico y a la falta de tratamiento. En ausencia de tratamiento, la esclerosis liquenoide puede provocar destrucción y cicatrización de la arquitectura genital normal, incluida la reabsorción de los labios, obliteración del clítoris, estrechamiento del introito y fisuras dolorosas que secundariamente pueden infectarse. Se pensó que el cuadro se resolvía con la pubertad, pero en la actualidad esta teoría es controvertida y muchas adolescentes posmenárquicas siguen padeciendo esta enfermedad (fig. 564.4). La **esclerosis liquenoide** debe tratarse con esteroides tópicos de potencia alta, como el propionato de clobetasol al 0,05% aplicado una o dos veces al día hasta la resolución de los síntomas, y después desescalando a través de dosis más bajas de corticoides tópicos. Los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimús y el pimecrolimús, se han utilizado para el tratamiento de la esclerosis liquenoide. Las pacientes deben seguirse cada 6-12 meses para evaluar posibles recurrencias (fig. 564.5).

El **vitíligo** es una despigmentación adquirida de la piel producida por un proceso autoinmune dirigido a los melanocitos de la epidermis.

Fig. 564.4 Esclerosis liquenoide. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

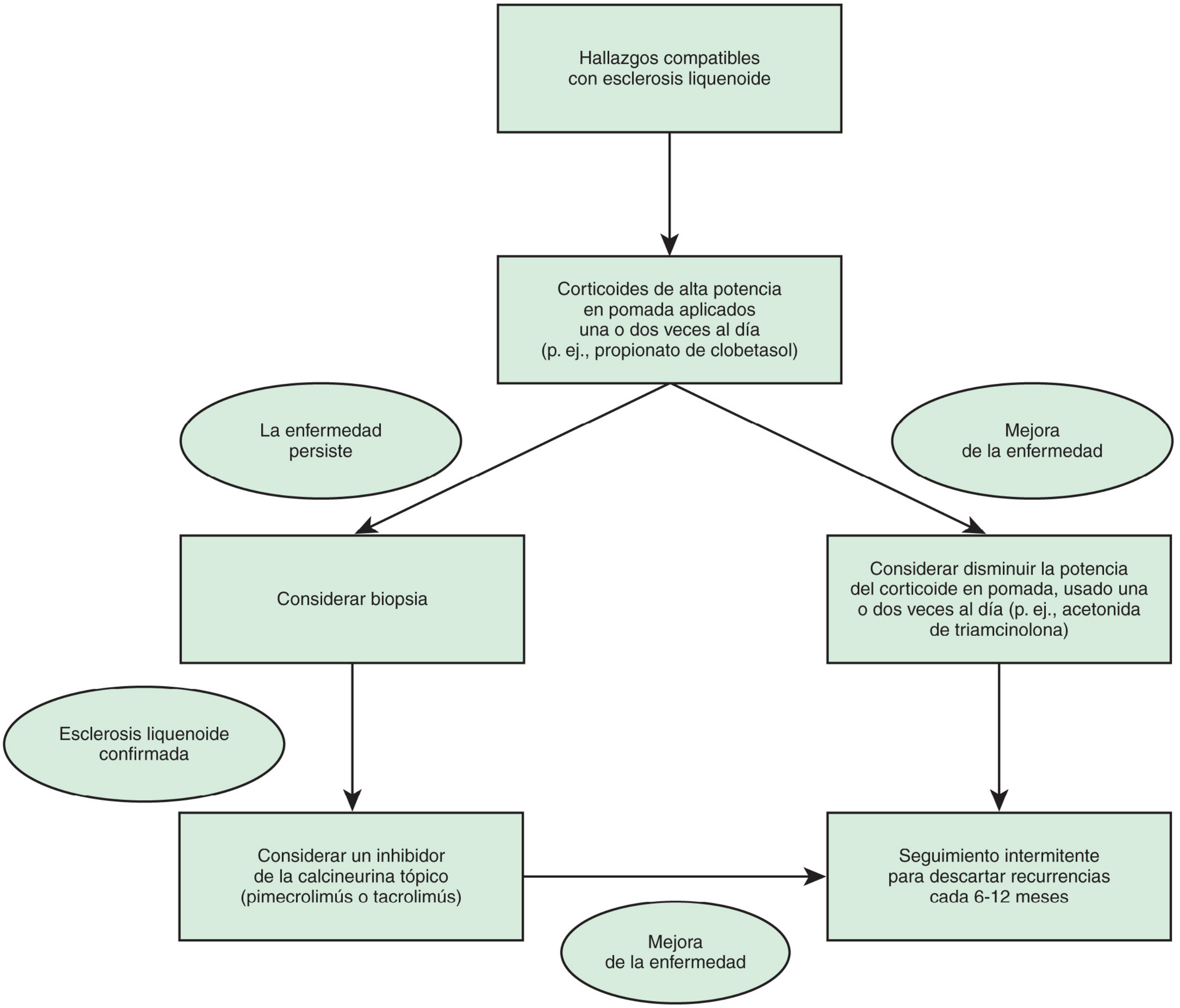

Fig. 564.5 Algoritmo para el manejo de la esclerosis liquenoide *(De Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS: Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosus.* J Pediatr Adolesc Gynecol *27:111-116, 2014, Fig. 2.)*

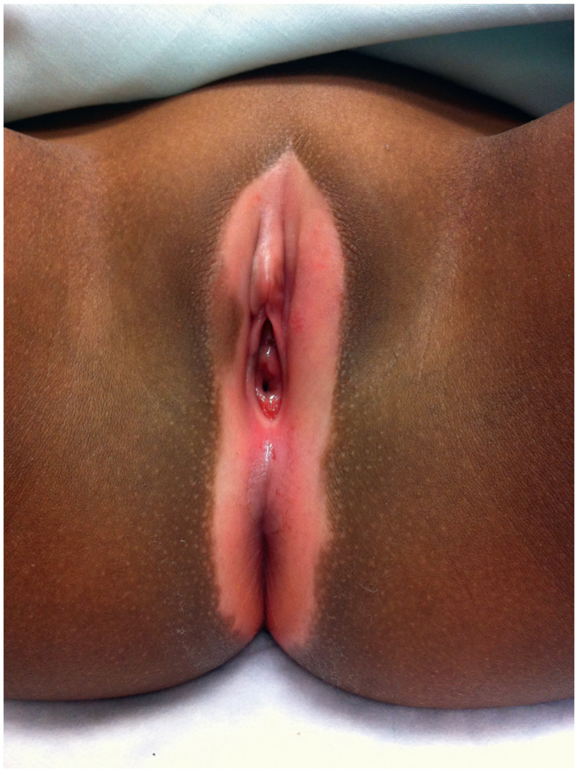

Fig. 564.6 Vitíligo. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Las lesiones aparecen como manchas muy delimitadas de pérdida de pigmento, con frecuencia simétricas localizadas alrededor de la vagina y del ano. Se pueden observar lesiones similares de hipopigmentación alrededor de los orificios del cuerpo y en superficies extensoras (fig. 564.6). Aunque el diagnóstico es clínico, existe una asociación con otras alteraciones autoinmunológicas o endocrinológicas (hipotiroidismo, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus insulinodependiente) y el diagnóstico diferencial debe incluir el estudio de al menos una disfunción tiroidea. Se pueden prescribir en los niños ungüentos o cremas de corticoesteroides de potencia baja. Los dermatólogos pueden recomendar inmunomoduladores (tacrolimús) y fototerapia.

La **psoriasis vulvar** se presenta como prurito, placas bien delimitadas, eritematosas y simétricas que afectan vulva, periné y/o pliegues glúteos. Las lesiones en el monte de Venus pueden presentar el aspecto escamoso más característico. Se pueden observar también los signos típicos de psoriasis como punteados en el lecho ungueal, eritema auricular posterior o un eritema plateado en cualquier parte del cuerpo. Muchos de los tratamientos usados en los adultos no están indicados en los niños. La psoriasis puede ser tratada con cremas hidratantes, esteroides tópicos y luz ultravioleta. En los adolescentes se pueden aplicar alquitrán de hulla, retinoides, tacrolimús y calcipotrieno, derivado de la vitamina D_3.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con frecuencia, las niñas con síntomas de vulvovaginitis han sido previamente valoradas y tratadas de forma fallida. Se pueden obtener cultivos con sensibilidad para detectar la presencia de patógenos específicos mediante hisopos de algodón o hisopos uretrales (Calgiswab) humedecidos con solución salina no bacteriostática. El empleo de un hisopo puede provocar molestias o, más raramente, un mínimo sangrado. El hisopo prehumedecido puede colocarse verticalmente entre los labios menores para recoger secreciones, sin que sea necesario introducir el hisopo dentro de la vagina. Se puede realizar la prueba para gonorrea y clamidia mediante cultivo o mediante prueba de amplificación del ácido nucleico, en función de la institución o el estado, y de las guías de los Centers for Disease Control. Las pruebas para *Shigella* y *H. influenzae* pueden requerir medios y procedimientos de toma de muestras especiales.

Si se sospecha la **presencia de oxiuros** (v. cap. 320), se debe aplicar cinta adhesiva transparente o un hisopo anal en la región anal por la mañana, antes de la defecación o del baño, colocándolos a continuación en un portaobjetos.

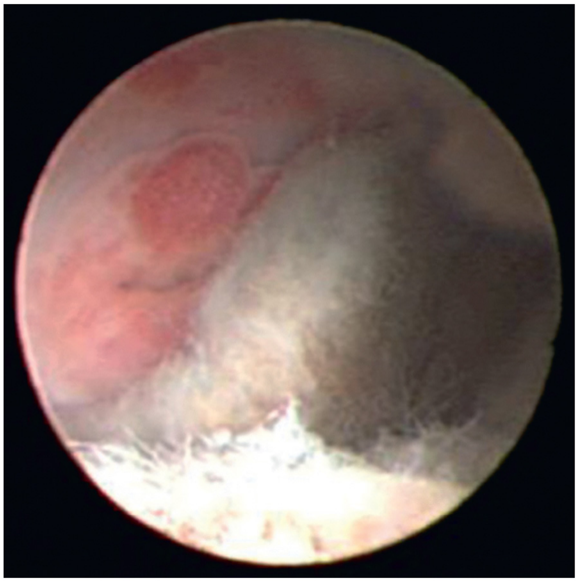

Fig. 564.7 Cuerpo extraño vaginal visto a través de vaginoscopio. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Fig. 564.8 Molluscum contagiosum. *(Foto por cortesía de Diane F. Merritt, MD.)*

Los huevos que se observan al microscopio confirman el diagnóstico, y en ocasiones pueden verse los oxiuros en el margen anal. Con frecuencia, la historia clínica es más indicativa de enfermedad que la exploración física, y una prueba de la cinta adhesiva negativa no descarta la implicación de este patógeno.

Si el flujo vaginal es serosanguinolento, maloliente, o si el flujo no desaparece con medidas higiénicas, se debe considerar la presencia de un cuerpo extraño en la vagina (fig. 564.7). Si en la inspección se sospecha la presencia de un cuerpo extraño, se debe irrigar la vagina o detectar el cuerpo extraño mediante exploración bajo anestesia. La irrigación vaginal puede ocasionalmente conducir a la expulsión del cuerpo extraño; en los casos en que esto no ocurre, la vaginoscopia es una excelente herramienta diagnóstica que puede realizarse en una paciente colaboradora no sedada, de forma ambulatoria o bajo anestesia general si es preciso. Se emplea un cistoscopio con solución salina o agua para irrigar por gravedad, se inserta el endoscopio en la vagina separando suavemente los labios, se distiende la vagina y se pueden valorar, así, fácilmente toda la cavidad vaginal y el cuello del útero.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la vulvovaginitis específica debe dirigirse al organismo causante de los síntomas (v. tabla 564.1). El tratamiento de la vulvovaginitis no específica incluye baños de asiento y evitar sustancias irritantes y químicas, jabones fuertes y el uso de ropa ajustada que irrite el periné. Puede resultar útil la aplicación externa de barreras emolientes como

cremas no financiadas para la dermatitis del pañal y vaselina. La higiene perineal adecuada es fundamental para la mejoría a largo plazo. Es preciso controlar la higiene de las niñas pequeñas advirtiendo a los cuidadores que limpien la zona genital de delante hacia atrás. Tras la limpieza inicial con papel higiénico resulta útil emplear una toallita húmeda caliente. Las jóvenes deben emplear ropa interior de algodón y no llevar mucho tiempo seguido medias, leotardos, jeggings, pantalones vaqueros estrechos y trajes de baño húmedos. Los baños en agua tibia sin gel ni jabón de unos 15 minutos de duración calman las molestias y ayudan a limpiar la zona. Debe aconsejarse a los padres evitar el uso de jabones perfumados, antisépticos y desodorantes, y no usar suavizantes ni secadoras para el lavado de la ropa interior.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **565**

Hemorragia vaginal en la niña prepuberal

Morgan P. Welebir y Diane F. Merritt

La hemorragia vaginal en las niñas pequeñas y en las jóvenes prepúberes siempre debe valorarse. Aunque puede aparecer una hemorragia fisiológica desde la primera semana de vida, cuando los estrógenos maternos circulantes disminuyen y estimulan el desprendimiento endometrial, hay muchas etiologías patológicas que requieren una rápida exploración. Las causas más frecuentes son la vulvovaginitis, las alteraciones dermatológicas, los cuerpos extraños vaginales y el prolapso uretral; son menos comunes los efectos estrogénicos endógenos o exógenos, y las causas menos comunes pero más preocupantes son las neoplasias y los traumatismos.

A pesar de que muchos casos de hemorragia vaginal pediátrica son idiopáticos, la mayoría de ellos se atribuyen a la vulvovaginitis (v. cap. 564) derivada de la transmisión de patógenos respiratorios, orales, fecales y sexuales, que puede presentarse mediante una secreción serosanguinolenta vaginal (p. ej., *Streptococcus, Shigella*) o una irritación vulvar. Los factores anatómicos y fisiológicos apropiados para la edad hacen que las niñas prepúberes presenten un alto riesgo de presentar **vulvovaginitis.** La barrera protectora que confieren los labios completamente desarrollados está ausente, dejando el orificio vaginal expuesto al medio externo. La vagina hipoestrogénica presenta un medio alcalino propenso a la infección, al carecer del pH ácido producido por la colonización de lactobacilos en la pubertad. El lavado de manos de forma rutinaria, la correcta higiene perineal (p. ej., limpieza de delante hacia atrás, uso de toallitas húmedas tras la defecación, adecuada limpieza genital durante los baños) y evitar irritantes tópicos, sustancias químicas y jabones perfumados y desodorantes, así como los baños espumosos, van a reducir la aparición de vulvovaginitis inespecíficas. La aplicación tópica de barreras emolientes suaves (p. ej., pomadas para la dermatitis del pañal, vaselina) puede ser protectora y mitigar los síntomas de la irritación externa. Los antibióticos deben ser empleados en las infecciones recidivantes o persistentes en las que en el cultivo se identifica un patógeno específico. (v. tabla 564.2).

La dermatosis vulvar puede presentarse inicialmente en forma de hemorragia. La **esclerosis liquenoide** (v. fig. 564.4 y tabla 564.1) se caracteriza por una inflamación crónica, prurito intenso, pérdida de la arquitectura normal, adelgazamiento y blanqueamiento de la piel perineal y vulvar, con una distribución con frecuencia en mariposa o en ojo de cerradura. Pueden aparecer petequias o ampollas con sangre que compliquen el cuadro clínico clásico. Una biopsia tisular puede dar un diagnóstico definitivo, pero normalmente no es necesaria en niñas prepúberes. El tratamiento de primera elección es esteroides tópicos de potencia alta (p. ej., la pomada de propionato de clobetasol al 0,05%). El momento y la duración apropiados de la aplicación dependen de la experiencia del médico, pero las guías sugieren tratar a las niñas de manera similar a las adultas, comenzando con la aplicación diaria durante 4 semanas o hasta que los síntomas desaparezcan, disminuyendo a días alternos durante 4 semanas, y finalmente dos veces por semana durante 4 semanas. Las evaluaciones de seguimiento para la respuesta al tratamiento deben comenzar a los 3 meses. En caso de brotes se puede iniciar una terapia de mantenimiento a largo plazo, ya que los efectos secundarios son poco frecuentes.

Los **cuerpos extraños vaginales** constituyen un hallazgo frecuente en niñas que presentan una secreción teñida de sangre y maloliente. La rápida identificación y eliminación del cuerpo extraño evita complicaciones potenciales incluyendo infecciones recurrentes del tracto urinario, anomalías dermatológicas, perforación vaginal o formación de una fístula. El objeto encontrado con mayor frecuencia en las vaginas prepúberes es papel higiénico. En ocasiones, mediante una exploración física con las rodillas de la niña hacia el pecho o en posición de rana se puede detectar el cuerpo extraño, se puede tratar de eliminar en la consulta utilizando lavados con agua tibia mediante una jeringa equipada con una pequeña sonda de alimentación. Si no se detecta el cuerpo extraño, la irrigación quizás no sirva para extraerlo y en ocasiones puede ser necesaria una exploración bajo anestesia y vaginoscopia. La visualización directa por medio de la vaginoscopia facilita la extracción del cuerpo extraño, así como la evaluación de posibles lesiones o fuentes de sangrado no relacionadas.

Varias afecciones urológicas pueden presentar un cuadro clínico mixto y sospechoso de hemorragia vaginal, incluyendo **hematuria macroscópica** (v. cap. 536) y **prolapso ureteral** (v. cap. 559) (fig. 565.1). El prolapso implica la profusión de la mucosa ureteral a través del meato externo, lo que produce una masa hemorrágica friable que a menudo oscurece el introito vaginal adyacente. Los factores predisponentes incluyen estado hipoestrogénico, enfermedades neuromusculares, anomalías uretrales, defectos fasciales, traumatismos e incrementos crónicos de la presión intraabdominal (p. ej., Valsalva recurrente relacionado con estreñimiento o tos forzada). El **tratamiento del prolapso** es conservador, con baños de asiento dos veces al día seguidos de la aplicación tópica de crema estrogénica (p. ej., Estrace 0,01%) en el área afectada durante 2 semanas. Si, en la reevaluación, el prolapso permanece, se debe continuar con la aplicación hasta que se logre una resolución completa. La escisión quirúrgica rara vez es necesaria y se reserva principalmente para el tratamiento del tejido necrótico.

La hemorragia vaginal puede ser un signo de **pubertad precoz** (v. cap. 578), definida como desarrollo puberal prematuro, que ocurre entre 2,0 y 2,5 DE antes de la edad promedio en la población general. Se debe realizar una evaluación formal si el vello púbico o el desarrollo del pecho sucede rápidamente o se inicia antes de los 7 años en niñas no afroamericanas y antes de los 6 años en niñas afroamericanas. El origen más común del desarrollo

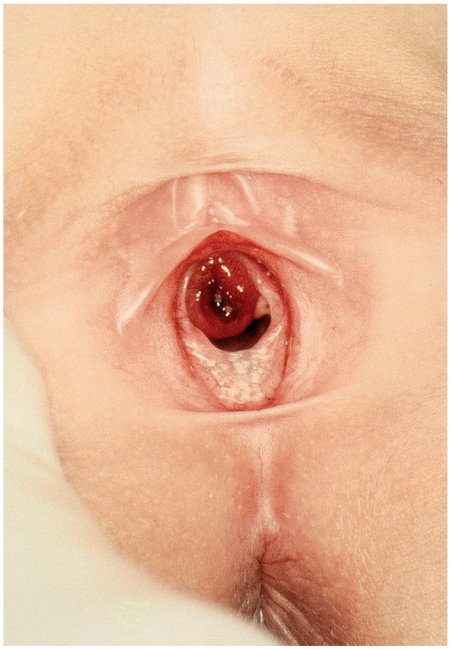

Fig. 565.1 Prolapso uretral prepuberal con himen en forma de media luna. *(De Lara-Torre E, Valea FA: Pediatric and adolescent gynecology: gynecologic examination, infections, trauma, pelvic mass, precocious puberty. En Lobo RA, Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, editors: Comprehensive gynecology, 7th ed, St. Louis, 2017, Elsevier, Figure 12.6, p. 227.)*

prematuro es la **pubertad precoz dependiente de la gonadotropina** o **central** (v. el apartado 578.1), lo que da lugar a un aumento precoz de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH), que estimula el crecimiento del folículo ovárico y la consiguiente producción de estrógeno. La **pubertad precoz periférica** o **independiente de gonadotropina** ocurre con menos frecuencia y en ausencia de influencia hipotalámica, siendo el estrógeno un producto de tumores ováricos o suprarrenales, o síndrome de McCune Albright. En ambos casos, los niveles elevados de estrógeno conducen a un endometrio hipertrofiado capaz de desprenderse como en la menstruación.

La evaluación de la pubertad precoz comienza examinando las características sexuales secundarias y documentando el estadio de Tanner del desarrollo mamario y el vello púbico, mediante el **índice de maduración sexual** (v. cap. 132). Trazar la altura y el peso en una tabla de crecimiento puede ayudar a identificar la velocidad de crecimiento acelerado. Los hallazgos de laboratorio complementarios incluyen niveles elevados de hormona luteinizante sérica, pero el patrón oro sigue siendo la medición de los niveles de gonadotropina después de la estimulación con GnRH o un agonista del receptor de GnRH. Los niveles de estradiol superiores a 100 pg/ml pueden indicar la presencia de folículos ováricos prematuros o de un tumor periférico (p. ej., un tumor de células germinales ováricas). Se debe utilizar una ecografía pélvica para evaluar la patología ovárica o suprarrenal, así como la maduración uterina en respuesta al estrógeno. Sin embargo, los folículos ováricos prematuros normalmente producen estrógenos durante un periodo muy corto, en cantidades suficientes para estimular el crecimiento y la eliminación del endometrio. La involución folicular y el retorno del estrógeno a los niveles prepúberes pueden darse antes de que se pueda obtener una ecografía. Otros hallazgos radiológicos complementarios incluyen radiografías que establecen la edad ósea avanzada y una resonancia magnética cerebral que demuestra una masa en el contexto de la pubertad precoz central. Si está indicado, la pubertad precoz central puede suprimirse con inyecciones de leuprolida o implantes de histrelina. Los tumores periféricos (es decir, los tumores de células germinales ováricas) se tratan mediante escisión, estadificación y quimioterapia o radioterapia, de acuerdo con los protocolos oncológicos.

Los diagnósticos diferenciales de la hemorragia vaginal atribuidos a la estrogenización prematura también deben incluir la exposición a **estrógenos exógenos**, incluyendo anticonceptivos hormonales, ciertos alimentos, productos de belleza y plásticos. Se sabe que la ingesta de grandes cantidades de bisfenol A (BPA), un producto que puede filtrarse en el contenido de vasos y botellas de plástico, tiene un efecto estrogénico, aunque el impacto sigue siendo desconocido. El tratamiento implica la eliminación de cualquier fuente problemática de estrógenos del uso diario de la paciente.

El **hipotiroidismo juvenil** (v. cap. 581) produce comúnmente retraso puberal, pero los casos graves pueden presentarse con desarrollo mamario prematuro, hemorragia vaginal y distensión abdominal secundaria al agrandamiento ovárico y la ascitis. El mecanismo de acción no está claro, pero se ha propuesto que los niveles elevados de la hormona estimulante de la glándula tiroides reaccionan de manera cruzada con los receptores de la hormona foliculoestimulante, lo que origina la maduración del folículo y la producción de estradiol. El tratamiento con reemplazo hormonal tiroideo (p. ej., levotiroxina) produce mejoría y, en última instancia, la reversión de los síntomas.

Las **neoplasias de la vulva y la vagina** (v. cap. 568) son causas raras de hemorragia vaginal en la paciente pediátrica. Los **hemangiomas infantiles** son las neoplasias benignas más comunes de la infancia, afectando a más del 5% de los lactantes. La mayoría de las lesiones proliferan inicialmente antes de resolverse de forma espontánea y raras veces requieren intervención. Sin embargo, para la identificación de un hemangioma perineal, se debe realizar una evaluación neurológica debido a una asociación con el disrafismo espinal. Si la lesión persistente es superficial, la aplicación de betabloqueantes tópicos (p. ej., timolol al 0,5%) 2-3 veces al día durante 6-12 meses ha demostrado buenas tasas de respuesta. Una lesión pequeña, bien delimitada pero profunda, puede requerir una inyección intralesional de corticoesteroides (p. ej., triamcinolona 10-14 mg/ml) de forma seriada en intervalos de 4 semanas hasta la resolución. Al igual que con todos los tratamientos sistémicos con corticoides, las inyecciones deben limitarse al mínimo necesario para evitar complicaciones. Si el tratamiento conservador no es suficiente, pueden emplearse la ablación por láser y la escisión quirúrgica. Los pólipos vaginales pueden producir hemorragia y se recomiendan la escisión y evaluación de la anatomía patológica.

Las **neoplasias malignas ginecológicas** (v. cap. 568) son una fuente de hemorragia genital pediátrica que requiere una escrupulosa evaluación y un manejo adecuado. Los **tumores del seno endodérmico** (es decir, **del saco vitelino**) de la vagina son extremadamente raros, pero es imperativo un diagnóstico temprano dada la malignidad, la naturaleza agresiva y el mal pronóstico. El **rabdomiosarcoma** es el sarcoma de tejido blando más común de la infancia; el 3% se origina en el útero o la vagina. La variante embrionaria es responsable de los sarcomas uterinos, mientras que la subvariante del sarcoma embrionario botrioide se encuentra en la vagina. Tanto los tumores del seno endodérmico como los tumores sarcomatosos surgen principalmente en los primeros 3 años de vida, y se presentan en la evaluación como una masa quística o polipoide, secreción sanguinolenta y, ocasionalmente, retención urinaria. El tratamiento consiste en un enfoque multimodal, que incluye cirugía, radiación y quimioterapia, según las pautas oncológicas.

Fig. 565.2 Hematoma vulvar en una adolescente como resultado de una herida producida a horcajadas. *(De Mok-Lin EY, Laufer MR: Management of vulvar hematomas: use of a word catheter.* J Pediatr Adolesc Gynecol *22[5]:e156-e158, 2009.)*

El **traumatismo vulvovaginal** es una causa especialmente preocupante de hemorragia genital pediátrica. La mayoría de estas lesiones traumáticas son accidentales, pero debe descartarse el abuso físico y sexual (v. subsección 16.1). Las **lesiones producidas en posición a horcajadas,** ocasionadas por un contacto abrupto sobre la barra metálica de una bicicleta o por resbalar en la bañera o en la piscina, pueden provocar contusiones, hematomas o laceraciones (fig. 565.2). Si el traumatismo es accidental respeta normalmente el himen y la vagina, en cambio afecta al tejido externo que absorbe el impacto: el monte de Venus y los labios. *Sin embargo, un hallazgo físico que sugiera lesiones externas no excluye la necesidad de descartar la afectación de las estructuras genitales internas. Si no existen testigos del accidente, si la historia no explica los hallazgos clínicos y, especialmente, si se detecta laceración del himen, se debe considerar el abuso en el diagnóstico diferencial y se tiene que concertar una consulta forense con la niña y la familia.* Si tras la inspección inicial se sospecha una lesión penetrante, se requieren otras exploraciones y pruebas de imagen para valorar el daño potencial de la uretra, la vejiga, el ano y los órganos intraabdominales. Puede ser necesaria la evaluación bajo anestesia para valorar y reparar todas las lesiones; sin embargo, las laceraciones menores pueden ser reparadas en una niña colaboradora con anestesia local. Si la paciente es capaz de orinar espontáneamente, se pueden observar hematomas no extensos que se tratan con hielo, presión y analgésicos. Los grandes hematomas pueden requerir drenaje, ligadura de los vasos sangrantes y/o colocación de un drenaje aspirativo cerrado si la piel que los cubre muestra signos de isquemia. En todas las niñas con dificultades para orinar debido a una lesión se debe colocar una sonda vesical tipo Foley.

La hemorragia vaginal en la lactante o niña prepúber es alarmante para la paciente y su familia, y puede ser producto de un gran espectro de afecciones patológicas o incidentes traumáticos. Debe realizarse una anamnesis detallada y una evaluación física para identificar la fuente del sangrado, y debe

establecerse un plan de manejo eficiente. Las presentaciones sospechosas de traumatismo o abuso deberían implicar al personal sanitario adecuado y a las autoridades desde el principio, así como la documentación meticulosa de los hallazgos. Si está indicada una intervención para el manejo de la hemorragia, independientemente del origen, deben tenerse en cuenta de forma cuidadosa los riesgos y beneficios del tratamiento con la familia antes de realizarse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 566

Alteraciones de la mama

Lindsay N. Conner y Diane F. Merritt

Las preocupaciones de las jóvenes con alteraciones mamarias generalmente se centran en el desarrollo o la apariencia de sus mamas, mastodinia, secreción por el pezón o preocupaciones por la presencia de una masa. A pesar de que sea muy poco probable que las niñas y adolescentes presenten alteraciones mamarias malignas o de riesgo vital, este grupo de población deberá ser remitido a los especialistas con experiencia en inmadurez y desarrollo de las mamas, con el fin de evitar tratamientos con procedimientos diagnósticos o quirúrgicos innecesarios.

DESARROLLO MAMARIO

El desarrollo mamario comienza alrededor de la 5.ª semana de gestación, cuando el ectodermo de la pared anterior del cuerpo se engruesa formando dos crestas conocidas como las ***crestas mamarias.*** Estas crestas se extienden desde la zona de desarrollo axilar hasta el área de desarrollo del canal inguinal. La cresta que pasa por encima y por debajo de la zona del músculo pectoral se aleja del útero, dejando el **primordio mamario,** origen de los conductos lactóforos. Los conductos lactóforos iniciales se forman entre las semanas 10 y 20 intercalándose a través del mesénquima en desarrollo, el cual se convierte en las partes fibrosas y adiposas de la mama. El **botón mamario,** bajo el estímulo de los estrógenos maternos, se hace palpable en la 34.ª semana de gestación. Este botón mamario regresa en el primer mes de vida una vez va cesando el estímulo estrogénico. La **areola** aparece en el 5.° mes de gestación, y el pezón se ve poco después del nacimiento. Inicialmente aparece deprimido o invertido y más tarde va sobresaliendo.

La **telarquia,** o el comienzo del desarrollo mamario puberal, está mediado hormonalmente y generalmente se inicia entre los 8 y los 13 años. El inicio y progresión de la telarquia en las mujeres depende de la raza. Normalmente es más precoz en las niñas afroamericanas que en las de raza blanca o asiáticas. Esto ocurre cuando el hipotálamo segrega la hormona liberadora de gonadotropina, que estimula la glándula pituitaria para producir hormona estimuladora del folículo y hormona luteinizante. Estas hormonas estimulan entonces la producción ovárica de estradiol, que provoca el desarrollo mamario.

Una vez iniciada la telarquia, el desarrollo normal de la mama ocurre a lo largo de 2-4 años y se clasifica según el sistema de **clasificación de madurez sexual** (también conocido como **estadios de Tanner**) en cinco etapas (v. cap. 132). En ocasiones, la maduración puede ser asimétrica debido a la fluctuación del entorno hormonal y a las diversas sensibilidades del órgano diana. La ausencia de desarrollo a la edad de 13 años se considera retraso y requiere una valoración endocrinológica. La **menarquia** aparece normalmente 2 años después del inicio del desarrollo mamario.

EXPLORACIÓN MAMARIA

Debe incluirse una exploración mamaria en el control anual de todas las niñas y adolescentes. La valoración del recién nacido incluye el tamaño de la mama, la posición del pezón, la presencia de pezones supranumerarios y de una posible secreción por el pezón. La valoración de la niña prepúber incluye la inspección y palpación de la pared torácica en busca de masas, dolor, secreción por el pezón y signos de **telarquia prematura**. La exploración de la adolescente se efectúa con la paciente en posición supina; el brazo ipsilateral de la mama que se explora debe colocarse cerca de la cabeza de la paciente. El tejido mamario se explora con las yemas de los dedos medios, y el médico debe palpar la totalidad del tejido mamario de manera uniforme. Se debe anotar el estadio de madurez sexual y se deben valorar posibles ganglios axilares, supraclaviculares e infraclaviculares en busca de una linfadenopatía. Se debe comprimir la areola para descartar una secreción por el pezón.

AUTOCONCIENCIA MAMARIA

Existe controversia en cuanto a la utilidad de la autoexploración mamaria en la población adolescente. Los expertos piensan que podría ser un mal asesoramiento alentar la autoexploración de la mama en la adolescente, debido a que puede originar una ansiedad innecesaria y un posible tratamiento injustificado en una población que presenta un bajo riesgo de enfermedad maligna. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), respalda la autoconciencia mamaria, que se define como la concienciación de una mujer de la apariencia y el tacto normales de sus mamas. Esto puede incluir la autoexploración mamaria, y se debe considerar la instrucción para pacientes de alto riesgo. Se debe educar a las adolescentes para que informen de cualquier cambio en sus senos o de sus preocupaciones a sus médicos.

DESARROLLO ANORMAL

Anomalías mamarias neonatales

La alteración en la cual las mamas se agrandan en el periodo neonatal se denomina ***hipertrofia mamaria neonatal.*** Es bastante frecuente en los bebés a término de ambos sexos y puede producirse como resultado de elevados niveles hormonales esteroideos endógenos maternos circulantes al final de la gestación. A medida que descienden los niveles estrogénicos maternos, los niveles de prolactina pueden aumentar y la mama puede producir una secreción clara o turbia (como leche) por el pezón («leche de bruja») en los bebés de ambos sexos. Las manipulaciones repetidas sobre la mama pueden exacerbar la alteración, por lo que deben evitarse. En este caso, la hipertrofia se asocia con una **mastitis** causada por una infección estafilocócica o estreptocócica, por lo que debe administrarse antibioterapia parenteral.

Pubertad precoz

La telarquia prematura suele ser una alteración aislada benigna y es más frecuente de lo que se pensaba. En un estudio, de las pacientes con un estadio de madurez sexual 2 o superior a los 7 años el 10,4% eran niñas blancas, el 23,4% eran niñas negras no hispanas y el 14,9% eran niñas hispanas. Sin embargo, también puede constituir el primer síntoma de **pubertad precoz,** que aparece en el 14-18% de niñas con telarquia precoz (v. cap. 578). Es imperativo realizar exploraciones en serie, poniendo un especial énfasis en la velocidad de crecimiento, los caracteres sexuales secundarios como el vello púbico, la pigmentación de los labios o de las areolas, o la hemorragia vaginal, con el fin de detectar la pubertad precoz. Salvo que existan signos asociados de pubertad precoz, los padres deberán estar tranquilos y la niña controlada. Si se observa una maduración persistente, se deben realizar exámenes adicionales para excluir trastornos del sistema nervioso central o una posible neoplasia suprarrenal o gonadal.

Amastia

La ausencia completa de mama, o **amastia**, es rara y se cree que puede ser producida por la falta de formación u obliteración de las crestas mamarias. La amastia suele ser unilateral y puede ser congénita o estar asociada con alteraciones sistémicas (p. ej., displasia ectodérmica) o endocrinológicas (p. ej., hiperplasia adrenal congénita, disgenesia gonadal, hipogonadismo hipogonadotrópico) o nuevas mutaciones genéticas. Puede estar asociada con anomalías del mesodermo subyacente, como las anomalías de los músculos pectorales que se observan en el **síndrome de Poland** (aplasia de los músculos pectorales, deformidades costales, sindactilia y aplasia del nervio radial) (fig. 566.1). La amastia o hipomastia también puede ser iatrógena, como resultado de lesiones sufridas en una toracotomía, colocación de un tubo torácico, radioterapia, quemaduras graves o tras una biopsia inadecuada del botón mamario. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica.

Polimastia y politelia

Se detectan tejido mamario supranumerario (**polimastia**) y pezones accesorios (**politelia**) aproximadamente en el 1-6% de la población (fig. 566.2). La localización anómala del tejido puede observarse en cualquier lugar a lo largo de las crestas mamarias como resultado de la incompleta involución, pero es más frecuente detectarla en el tórax, en el abdomen superior o justo por debajo de la mama normalmente situada. Existe una asociación entre la politelia y anomalías de los sistemas urinario y cardiovascular. No suele ser

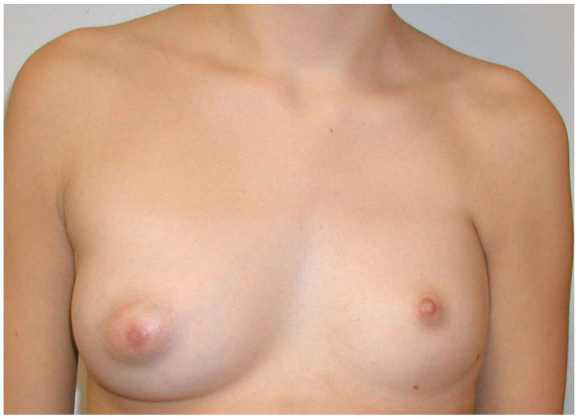

Fig. 566.1 Vista frontal preoperatoria de una paciente con hipoplasia mamaria izquierda secundaria a un síndrome de Poland. *(De Laberge LC, Bortoluzzi PA: Correction of breast asymmetry in teenagers. En Hall-Findlay EJ, Evans GRD, editors:* Aesthetic and reconstructive surgery of the breast. *London, 2010, Elsevier, Fig 39.14)*

Fig. 566.2 Pezón accesorio situado debajo de la mama derecha. *(De Swartz MH:* Textbook of physical diagnosis, *ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 13-5.)*

Fig. 566.3 Hipertrofia mamaria virginal en una joven de 12 años. *(De Al-Saif AA, Al-Yahya GM, Al-Qattan MM: Juvenile mammary hypertrophy: is reduction mammoplasty always feasible?* J Plast Reconstr Aesthet Surg *62:1470–1472, 2009, Fig 1.)*

Tabla 566.1	Diagnóstico diferencial de la macromastia
Hipertrofia juvenil	Tumores corticales adrenales
Tumores mamarios	Hormonas exógenas
Fibroadenoma gigante	Estrógeno
Hamartoma	Testosterona
Cistosarcoma filodes	Gonadotropinas
Carcinoma	Corticosterona
Tumores hormonalmente activos	Medicaciones
Tumor de las células de la granulosa ovárica	Cannabis
Quistes foliculares ováricos	

De Desilva N, Brandt M: Breast disorders in children and adolescents. En Sanfilippo J, Lara-Torre E, editors: *Clinical pediatric and adolescent gynecology*, London, 2008, Taylor & Francis.

necesaria la extirpación quirúrgica de la mama o el pezón accesorios. Puede estar justificada la resección del tejido accesorio si la paciente presenta dolor o por razones estéticas.

Asimetría mamaria e hipomastia

En la mujer es normal que exista cierto grado de asimetría, que puede ser más pronunciado durante la pubertad, a lo largo del desarrollo mamario. El grado de hipoplasia de las mamas varía desde una ausencia casi total de tejido mamario hasta mamas bien formadas consideradas demasiado pequeñas por la paciente. Existen múltiples causas de desarrollo mamario escaso o ausente. El comienzo del desarrollo mamario puede retrasarse presentando la paciente caracteres sexuales secundarios normales; las mamas se desarrollan lentamente, pero son normales en todos los demás aspectos, y en los antecedentes familiares de la paciente se puede descubrir un desarrollo tardío de la mama. Otras causas incluyen disfunción ovárica, hipotiroidismo y radiación o cirugía de la pared torácica. El **tejido mamario hipoplásico** también puede asociarse con una anomalía mamaria tuberosa. El tratamiento depende de la causa subyacente. Se debe tranquilizar a las pacientes con una asimetría leve sin otras enfermedades asociadas. Si una niña tiene una marcada asimetría mamaria, se le puede ofrecer inicialmente la opción de usar un acolchado para el seno subdesarrollado. También puede optar por valorar la corrección quirúrgica después de cumplir los 18 años (ver la sección sobre cirugía estética).

Hipertrofia juvenil o virginal

Se piensa que el crecimiento masivo espontáneo de las mamas durante la pubertad y adolescencia es el resultado de una excesiva sensibilidad del órgano diana a las hormonas gonadales, aunque los niveles de receptores hormonales y de estradiol plasmático sean normales. La causa subyacente, si existe, debe ser determinada y descartada (tabla 566.1). Cuando el crecimiento es extremo se denomina ***macromastia*** o ***gigantomastia.*** Es bilateral con mucha mayor frecuencia; se suele producir durante un breve periodo de tiempo, y generalmente afecta a chicas adolescentes (fig. 566.3). Los trastornos físicos y psicológicos pueden afectar a la postura y a la calidad de vida. Se debe proporcionar a la adolescente un fuerte apoyo emocional, ya que este problema puede alterar la autoestima de la paciente en un periodo vulnerable de su desarrollo psicológico. El tratamiento debe ser individualizado y puede variar desde ofrecer tranquilidad o recomendar el uso de sostenes adaptados, hasta la mamoplastia reductora o incluso la mastectomía. En casos extremos existe tratamiento médico, como el tamoxifeno, para ralentizar el crecimiento de la mama hasta que pueda realizarse la cirugía y/o tras la cirugía en casos de recurrencia.

Infecciones

La **mastitis** es la infección más frecuente de la mama. A pesar de ser más común en las mujeres que dan de mamar, puede observarse también en niñas pequeñas y adolescentes. La **mastitis neonatal** es una infección que se produce normalmente en los dos primeros meses tras el parto en recién nacidos a término o pretérmino. Las adolescentes pueden desarrollar **mastitis no puerperales** o un **absceso mamario,** a consecuencia de la irritación de la piel (p. ej., lesiones de acné en el tórax, afeitado o estimulación del pezón), traumatismo, cuerpo extraño (p. ej., *piercing*) o anomalía ductal (como una ectasia ductal). *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) o bacilos anaerobios *(bacteroides)* son los organismos causantes de la mayoría de los casos, y se debe tener en cuenta la cobertura de *S. aureus* resistente a meticilina en las regiones de elevada prevalencia. Debido a la posibilidad de absceso mamario, la población neonatal debe ser tratada con antibioterapia parenteral contra *S. aureus* resistente a meticilina o en función del antibiograma y el cultivo. Las adolescentes pueden ser inicialmente tratadas con compresas calientes, analgésicos y antibióticos orales. La elección del antibiótico puede estar guiada por la tinción Gram y el cultivo de las secreciones del pezón o colecciones de fluidos obtenidas por aspiración con aguja fina guiada por

Tabla 566.2 Causas frecuentes de secreción por el pezón

Causas
Embarazo
Hormonas (anticonceptivos orales, estrógeno, progesterona)
Fármacos antihipertensivos (metildopa, verapamilo)
Antidepresivos tricíclicos
Ansiolíticos (antipsicóticos)
Antieméticos (metoclopramida)
Hierbas (ortiga, hinojo, cardo bendito, anís, semillas de fenogreco)
Sustancias ilegales (marihuana, opioides)
Estimulación de la mama (sexual o por ejercicio físico)
Anomalías tiroideas
Estrés crónico emocional
Tumores hipotalámicos
Alteraciones de la pared torácica
Herpes zóster
Traumatismo
Quemaduras
Tumores
Alteraciones de la mama
Ectasia ductal mamaria
Mastitis quísticas crónicas
Quistes intraductales
Papilomas intraductales

Tabla 566.3 Causas de hiperprolactinemia

ENFERMEDAD HIPOFISARIA	**FÁRMACOS**
Prolactinomas	V. tabla 566.4
Acromegalia	**TRASTORNOS NEUROGÉNICOS**
Síndrome de la silla turca vacía	Lesiones de la pared torácica
Hipofisitis linfocítica	Lesiones en la medula espinal
Enfermedad de Cushing	Estimulación mamaria
ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA	**OTRAS CAUSAS**
Craneofaringiomas	Embarazo
Meningiomas	Hipotiroidismo
Disgerminomas	Enfermedad renal crónica
Adenomas hipofisarios no productores	Cirrosis
Otros tumores	Seudociesis
Sarcoidosis	Insuficiencia suprarrenal
Granuloma eosinofílico	Trastornos ectópicos
Irradiación de la neuraxis	Síndrome del ovario poliquístico
Trastornos vasculares	Trastornos idiopáticos
Sección del tallo hipofisario	

De Molitch ME: Prolactinoma. En Melmed S, editor: *The pituitary,* 2nd ed. Malden, MA, 2002, Blackwell, pp. 455-495.

Tabla 566.4 Agentes farmacológicos que afectan a las concentraciones de prolactina

Estimuladores	α-metildopa
Anestésicos, incluyendo cocaína	Reserpina
Fármacos psicoactivos	Verapamilo
Fenotiazinas	Antagonistas del receptor de la dopamina
Antidepresivos tricíclicos	Metoclopramida
Opioides	Antieméticos
Clordiazepóxido	Sulpirida
Anfetaminas	Promazina
Diazepam	Perfenazina
Haloperidol	Otros
Flufenazina	Cimetidina
Clorpromazina	Ciproheptadina
Inhibidores de la recaptación de la serotonina	Inhibidores de la proteasa
Hormonas	Inhibidores
Estrógenos	L-dopa
Anticonceptivos esteroideos orales	Dopamina
Hormona liberadora de tirotropina	Bromocriptina
Antihipertensivos	Pergolida
	Cabergolina
	Bromocriptina depot

De Shoupe D, Mishell DR Jr: Hyperprolactinemia: diagnosis and treatment. En Lobo RA, Mishell DR Jr, Paulson RJ, Shoupe D, editors: *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology,* 4th ed. Cambridge, MA, 1997, Blackwell Scientific.

ecografía. Si se efectúan la incisión y el drenaje, se deben realizar a través de una pequeña incisión periareolar.

Traumatismo e inflamación

El traumatismo mamario es frecuente en las niñas adolescentes que practican deportes de contacto. Generalmente, el traumatismo origina una contusión o **hematoma** que se resuelve espontáneamente, o puede asociarse con pequeñas alteraciones quísticas en la mama o fibrosis con retracción de la piel o del pezón de la zona lesionada. Cuando se diagnostica un hematoma, está recomendado seguimiento ecográfico a corto plazo para asegurar la resolución.

Secreción por el pezón

La secreción por el pezón debe ser valorada cuidadosamente y establecerse la distinción entre **galactorrea** (secreción blanca lechosa), sangre u otro tipo de secreción (tabla 566.2). Una anamnesis y una exploración física minuciosas dirigidas a las posibles etiologías de la galactorrea van a resultar útiles al médico para determinar la etiología. La valoración de la secreción facilita el diagnóstico. Las alteraciones benignas suelen asociarse con una secreción lechosa, pegajosa y espesa; la infección se asocia con una secreción purulenta, y el **papiloma intraductal** y el cáncer con una secreción serosa, serosanguinolenta o hemorrágica. Los estudios preoperatorios mediante mamografía, hemocultivo, ductografía y citología son pobres predictores del diagnóstico histológico. Por tanto, las pacientes con secreción patológica por el pezón deben ser sometidas a una biopsia para establecer el diagnóstico preciso.

Galactorrea

Las causas de la galactorrea incluyen medicamentos, drogas ilegales, suplementos de herbolario, anticonceptivos orales, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, enfermedad renal, estimulación mamaria, daño en los nervios de la pared torácica y lesiones de la médula espinal (tablas 566.3 y 566.4). No se recomienda el estudio citológico de la secreción de leche del pezón. Se debe realizar una prueba serológica de embarazo, una determinación de niveles de prolactina y hormonas tiroideas para descartar un embarazo (en la adolescente pospúber), un prolactinoma pituitario o la presencia de una anomalía tiroidea. Si el nivel de prolactina es elevado, los estudios campimétricos y una RM cerebral podrían revelar la presencia de un adenoma pituitario (v. cap. 576). El tratamiento depende de los resultados de la anamnesis, de la exploración física y de los estudios de laboratorio. Las pacientes deben ser instruidas para que eviten estimular los pezones y abandonen el consumo de sustancias perjudiciales. El hipotiroidismo debe ser tratado, así como los prolactinomas, mediante el tratamiento adecuado o cirugía. El tratamiento de entrada de la galactorrea (no relacionada con el tiroides) consiste en agonistas dopaminérgicos como bromocriptina o cabergolide. En raras ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica, generalmente hipofisectomía transesfenoidal.

Secreción hemorrágica

Se debe realizar una evaluación citológica de la secreción hemorrágica. En atletas adolescentes, la secreción hemorrágica puede deberse a una irritación crónica del pezón **(pezón de corredora),** a una secreción de los conductos de Montgomery (por el borde de la areola, no a través del pezón) o a una **ectasia ductal.** Se pueden detectar papilomas mamarios intraductales en las adolescentes, por lo que está indicada una valoración quirúrgica en busca de una masa. Sin embargo, no se han descrito casos de cáncer de mama en las niñas. La secreción hemorrágica a través del pezón se debe sobre todo a una ectasia ductal y, si los siguientes estudios son normales (prolactina, estradiol, tirotropina y ecografía), lo más apropiado es mantener una actitud expectante.

Mastalgia

Las causas más frecuentes de dolor mamario en las adolescentes son el ejercicio físico y los cambios benignos mamarios. Existen inflamación y aumento de la sensibilidad fisiológicas de forma cíclica, más frecuentemente durante la fase premenstrual, secundarias a una estimulación

hormonal y a los cambios proliferativos resultantes. Un desequilibrio hormonal puede causar respuestas exageradas en el tejido mamario, sobre todo en los cuadrantes superiores y externos. Se pueden detectar como signos acompañantes frecuentes nódulos, aumento de sensibilidad mal localizado y dolor irradiado a la axila y al brazo. Para estos cambios, es preferible emplear el término ***cambios mamarios benignos*** en vez de enfermedad fibroquística. Los tratamientos recomendados en este caso y en el dolor inducido por el ejercicio físico incluyen el uso de un sujetador de deporte adecuado, calor local y analgésicos. Los anticonceptivos orales frecuentemente mejoran el dolor mamario. Una pauta de antiinflamatorios no esteroideos también ha demostrado ser eficaz. Están contraindicados las metilxantinas (café con cafeína, té, bebidas carbonatadas y chocolate) y el tabaco. Es frecuente el uso de aceite de onagra y vitamina E, pero son tratamientos cuya eficacia no se ha demostrado.

TUMORACIONES MAMARIAS

Tumoraciones peripuberales

Una tumoración en la mama en desarrollo puede constituir una preocupación para la adolescente y su familia. El principio del desarrollo mamario, al inicio de la telarquia, puede ser asimétrico y confundirse con una «masa». En estos casos, el botón mamario es palpable y debe distinguirse. Deben reconocerse las telarquias asíncronas con el fin de evitar una biopsia y posibles lesiones en la mama en desarrollo. En caso de cualquier tipo de duda se puede realizar una ecografía para valorar la existencia de una masa. Se ha descrito también telarquia unilateral como efecto adverso de la cimetidina, que es reversible al suspender la medicación. Los ganglios linfáticos dentro de la axila, la cola axilar y el parénquima mamario pueden tornarse clínicamente palpables. Por lo general, se trata de un proceso reactivo secundario a una enfermedad viral o a la vacunación.

Tumoraciones mamarias frecuentes en la adolescente

La tabla 566.5 muestra el diagnóstico diferencial de las tumoraciones mamarias en la paciente adolescente. Se debe preguntar a la paciente si ha habido variación de los síntomas con el ciclo menstrual, síntomas asociados como secreción por el pezón, traumatismo reciente en la mama, antecedentes familiares de tumoraciones mamarias o cáncer y antecedentes de radiación en el tórax o malignidad. A causa de la extremada infrecuencia del cáncer mamario en la adolescente, en este grupo de población se puede mantener una actitud expectante frente a las tumoraciones mamarias durante un amplio periodo de tiempo con poca preocupación por la malignidad.

La tumoración sólida más común observada en las adolescentes es el **fibroadenoma.** Los fibroadenomas se localizan con mayor frecuencia en el cuadrante superoexterno de la mama. El tamaño medio es de 2-3 cm, y entre el 10 y el 25% de las pacientes presenta múltiples lesiones. La exploración física suele ser diagnóstica, ya que estas lesiones están bien delimitadas, son de consistencia gomosa, móviles y duras al tacto. En caso de duda, la ecografía puede resultar útil para establecer el diagnóstico.

Se pueden formar fibroadenomas debido a una respuesta local exagerada a la estimulación estrogénica y pueden agrandarse durante el ciclo menstrual. Aproximadamente el 10% de los fibroadenomas remite espontáneamente. Se debe considerar la opción de mantener una actitud expectante hasta la edad adulta, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer primario es muy bajo en este grupo de población. Si se opta por la vigilancia, se pueden realizar ecografías cada 6-12 meses para confirmar que la tumoración no presenta características malignas en las imágenes, que no se agranda ni cambian sus contornos hasta que comience a remitir, momento en el cual se pueden espaciar más las ecografías. Aproximadamente el 4% de los fibroadenomas crece, por lo que se recomienda realizar una biopsia excisional cuando la tumoración parece sospechosa, tiene signos ecográficos complejos y es más grande de 4-5 cm (debido al riesgo de fibroadenoma gigante o **tumor filodes**), o si causa ansiedad en la paciente o su familia. Se ha demostrado un efecto protector frente a los fibroadenomas en los anticonceptivos de estrógenos combinados con progesterona.

Los **quistes** son tumoraciones muy frecuentes en la mama pediátrica. El tamaño de los quistes varía a lo largo de un ciclo menstrual, por lo que una paciente con un posible quiste debe ser revisada algunas semanas después de la primera exploración para comprobar si la tumoración sigue presente. Si la tumoración persiste, puede ser entonces valorada mediante ecografía o punción-aspiración con aguja fina para saber si se trata realmente de un quiste. Si el quiste presenta una estructura anecoica con pared imperceptible y mejora la acústica posterior en la ecografía, lo más probable es que sea un diagnóstico benigno. Si el quiste presenta paredes gruesas y/o tiene ecos internos, debe considerarse la posibilidad de un quiste complicado, absceso, galactocele o ectasia ductal focal. Debe descartarse el líquido aspirado que sea claro. El líquido hemorrágico y cualquier otro material aspirado deben ser enviados para realizar un examen citológico. Las lesiones quísticas que se resuelven con la aspiración deben ser reevaluadas a los 3 meses. Si recidivan, deben ser valoradas mediante ecografía.

Tabla 566.5	Masas mamarias en la joven adolescente
BENIGNAS	
Fibroadenoma	
Quistes o cambios fibroquísticos	
Telarquia unilateral	
Hemangioma	
Nódulo linfoide intramamario	
Necrosis grasa	
Abscesos	
Mastitis	
Lipoma	
Hematoma	
Hamartoma	
Macromastia (hipertrofia juvenil)	
Galactocele	
Papiloma intraductal	
Papilomatosis juvenil	
Linfangioma	
MALIGNAS	
Cistosarcoma filodes maligno	
Carcinoma mamario	
Enfermedad metastásica	
Linfoma, neuroblastoma, sarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia aguda	

Datos de Dehner LP, Hill DA, Deschryver K: Pathology of the breast in children, adolescents, and young adults, *Semin Diagn Pathol* 16:235-247, 1999; Simmons PS: Diagnostic considerations in breast disorders of children and adolescents, *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:91-102, 1992; y Divasta AD, Weldon C, Labow BI: The breast examination and lesions. En Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editors: *Pediatric and adolescent gynecology*, ed 6, Philadelphia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 405-420.

Tumoraciones malignas

El cáncer mamario primario es extremadamente raro en las adolescentes. Los datos del Surveillance Epidemiology and End Results en el periodo 2011-2015 sobre el cáncer de mama invasivo en mujeres establecen una tasa específica en función de la edad de 0,1/100.000 entre los 15 y los 19 años y, en mujeres de entre 20 y 24 años, de 1,6/100.000. A pesar de que la malignidad es rara, las lesiones con imágenes sospechosas (p. ej., forma irregular/microlobuladas/márgenes espiculados) o crecimiento progresivo deben ser valoradas mediante citología o estudio anatomopatológico.

Los **tumores filoides**, que constituyen el 0,3-1% de las neoplasias fibroepiteliales de la mama, son extremadamente raros. Se clasifican generalmente como de bajo grado, grado intermedio o alto grado (maligno). Se caracterizan por un agrandamiento mamario asimétrico asociado con una tumoración dura, móvil y delimitada. La tumoración puede simular un fibroadenoma gigante. Con frecuencia, la tumoración crece con rapidez, y puede hacerse muy grande. La mayoría de estas tumoraciones presenta un pronóstico favorable, pero se ha descrito un caso de filodes recidivante a nivel local y con metástasis. En las pacientes adolescentes, el tratamiento inicial de referencia es la extirpación con márgenes de 1 cm, independientemente de la clasificación histológica de la lesión.

La **papilomatosis juvenil** constituye un marcador de mayor riesgo de cáncer de mama en la familia y, entre las pacientes que la padecen, más del 15% podrá presentar un carcinoma secretor juvenil. El tratamiento de la papilomatosis juvenil es la resección total de la lesión con preservación de la mama.

El **carcinoma secretor invasivo** es el subtipo más frecuente de cáncer de mama invasivo en las niñas. El tumor suele ser una masa pequeña ($<$3 cm), no dolorosa. El tratamiento consiste en una escisión quirúrgica con biopsia del ganglio centinela, con la posibilidad de quimioterapia dependiendo de la extensión de la enfermedad.

Los cánceres secundarios en adolescentes que han recibido radioterapia en el tórax o con lesiones malignas con potencial metastásico en la mama

deben ser controlados más de cerca en busca de tumoraciones mamarias. El rabdomiosarcoma es el tumor que con mayor frecuencia metastatiza en la mama. Otras neoplasias malignas incluyen neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células renales y sarcoma de Ewing. Los tumores de mama pueden ser también la primera manifestación de recidiva (extramedular) de la leucemia linfoblástica aguda.

En mujeres jóvenes con factores de riesgo que predisponen al cáncer de mama (p. ej., antecedentes familiares, mutación genética, malignidad extramamaria conocida o historia de radiación previa) se requiere una biopsia independientemente de los hallazgos de las imágenes.

Pruebas de imagen de las tumoraciones de mama

Debido a que la densidad del tejido mamario de la adolescente altera la visualización de una tumoración palpable, la mamografía no es aconsejable en este grupo de edad. La **ecografía** es la prueba de imagen de elección para las anomalías de la mama en la población pediátrica dada la especificidad diagnóstica y la ausencia de radiación ionizante. Cabe destacar que la apariencia ecográfica de la mama en los distintos estadios de Tanner es un conocimiento crítico para el radiólogo. La ecografía Doppler color puede resultar útil para la valoración de anomalías mamarias como los fibroadenomas o abscesos. El TC y la RM están reservados para evaluar la extensión de la enfermedad.

Recomendaciones para las hijas de mujeres con cáncer de mama

Reducción del riesgo

Existe un limitado número de cosas que las jóvenes pueden hacer para disminuir su riesgo de cáncer de mama. La American Cancer Society recomienda la actividad física regular, un consumo de alcohol moderado, abandonar el tabaquismo y mantener un peso saludable. Algunos estudios han mostrado que la lactancia materna durante al menos 1 año podría reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama.

Procedimientos de detección precoz

Las mujeres entre los 20 y 30 años deben ser sometidas a una exploración clínica mamaria como parte de un chequeo periódico (regular) por su médico, al menos cada 1-3 años. A partir de los 40 años, esta exploración se realizará cada año y el ACOG recomienda una valoración mamográfica anual mientras presenten un buen estado de salud.

En adultas jóvenes con mutación *BRCA* conocida, el seguimiento recomendado incluye un examen clínico mamario semestral, así como mamografía anual más imágenes por resonancia magnética a partir de los 25 años o antes, teniendo en cuenta la edad más temprana de inicio en la familia. Las mujeres que tienen parientes de primer grado con esta mutación, pero que no ha sido estudiada, generalmente se manejan como si fueran portadoras de la mutación hasta que se conozca su estado de *BRCA*.

Para aquellas que recibieron radiación torácica entre 10 y 30 años (normalmente por un linfoma), se deben realizar mamografía anual y RM, más los exámenes de mama cada 6-12 meses, comenzando a los 8-10 años después del tratamiento o a los 25 años de edad.

Pruebas genéticas en las niñas

El estudio genético para valorar las mutaciones de los genes susceptibles de provocar cáncer en las niñas es particularmente complejo. Tanto los padres como los médicos podrán solicitar o recomendar realizar este estudio para las niñas menores de edad; sin embargo, muchos expertos (incluida la American Society of Clinical Oncology) recomiendan que el estudio se aplace hasta la edad adulta legal (a partir de los 18 años) debido a los problemas relacionados con la autonomía, posible discriminación y posibles efectos psicosociales, salvo que exista evidencia de que el resultado pueda influir en el manejo médico de la niña o adolescente.

CIRUGÍA PLÁSTICA

Las adolescentes pueden desear una mamoplastia de reducción con el fin de aliviar el dolor intenso de espalda, cuello y hombros, y pueden desear un aumento de pecho para la reconstrucción de condiciones congénitas con deformidad, asimetría grave o como un procedimiento electivo. El ACOG recomienda que cuando las adolescentes se sometan a una cirugía mamaria, el primer paso debe ser la educación y la tranquilización de la paciente y su familia con respecto a las variaciones normales en la anatomía, el crecimiento y el desarrollo. Se debe hacer hincapié en las alternativas no quirúrgicas para la comodidad y el aspecto (p. ej., almohadillas o prótesis para usar con la ropa) y se debe proporcionar información sobre las indicaciones y el momento de la intervención quirúrgica y la derivación. Por último, se debe realizar una evaluación del nivel de madurez física y emocional de la adolescente, así como una evaluación del **trastorno dismórfico corporal.**

La American Society of Plastic Surgeons apoya las recomendaciones hechas por el ACOG, destacando específicamente que las adolescentes deben tener al menos 18 años antes de someterse a la cirugía y tener una comprensión realista de los resultados potenciales, así como de la posible necesidad de cirugía adicional. Actualmente, los implantes de solución salina son el único tipo de implante aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para mujeres menores de 22 años. Suelen tener una vida media de unos 10 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 567
Síndrome del ovario poliquístico e hirsutismo

Heather G. Huddleston, Molly Quinn y Mark Gibson

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Etiología y definición

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es una alteración frecuente de la función hormonal reproductora que se caracteriza por la tríada de oligoovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico o analítico, y ovarios con morfología poliquística en el estudio ecográfico (≥12 folículos en 1 ovario y/o volumen ovárico >10 mm^3 por los criterios de Rotterdam). Diversos órganos de expertos priorizan de diferente manera estos elementos para establecer el diagnóstico, y algunos requieren la presencia de los tres (tabla 567.1). En Estados Unidos, el hiperandrogenismo junto a la disfunción ovulatoria (excluyendo otras causas) con frecuencia se consideran suficientes para establecer el diagnóstico. Otras anomalías frecuentemente asociadas con el SOPQ son la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, pero el fenotipo varía y puede haber pacientes que no presenten ninguna de ellas. El trastorno, que afecta del 5 al 20% de mujeres en edad reproductiva, en función de los criterios diagnósticos utilizados, aparece generalmente en la adolescencia cuando todavía no se ha establecido un patrón menstrual normal y con evidencia clínica de exceso androgénico. Además, del 10 al 25% de las mujeres sin signos clínicos de SOPQ pueden presentar un hallazgo aislado de ovarios poliquísticos por ecografía; pueden considerarse como ovarios de apariencia poliquística (OAP) o morfología ovárica poliquística (MOPQ). Algunas pueden estar en riesgo de desarrollar SOPQ en el futuro.

Patología, etiopatogenia y genética

El SOPQ presenta una elevada tasa de concordancia en gemelas, y en algunos estudios se detectan patrones de herencia tanto epigenética como dominante. Sin embargo, no se ha identificado ningún patrón hereditario consistente.

En muchas pacientes con SOPQ se detecta una desregulación gonadotrópica con aumento pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y niveles anormalmente altos de LH circulante en relación con la hormona foliculoestimulante (FSH). Una producción *ovárica* incrementada de andrógenos en respuesta a la LH y una alteración de la foliculogénesis debida a la disminución de FSH se atribuyen a este patrón gonadotrópico. Una regulación anómala del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina y una secreción anómala de gonadotropina son más bien un reflejo del entorno hormonal anómalo del síndrome y no una explicación de su origen (fig. 567.1). El incremento de los niveles circulantes de LH:FSH *no* constituye un criterio diagnóstico para el SOPQ.

En las pacientes con SOPQ se detectan alteraciones en las actividades de las enzimas esteroidogénicas que explicarían la hiperfunción *androgénica ovárica,* pero no siempre están presentes en todas las pacientes y no está claro si estas alteraciones son una causa de SOPQ o son una consecuencia de la desregulación ovárica. La cantidad de células estromales ováricas responsables de la producción de andrógenos está aumentada, y la intervención

Tabla 567.1 Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico

CRITERIOS DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD	CRITERIOS DE ROTTERDAM	SOCIEDAD DE HIPERANDROGENISMO
Oligoovulación o anovulación *e* Hiperandrogenismo clínico o analítico	Dos de los 3 criterios siguientes: Oligoovulación o anovulación Ovarios poliquísticos en la ecografía (12 o más folículos en un solo ovario o volumen ovárico >10 mm^3 en 1 ovario) Hiperandrogenismo clínico o analítico	Hiperandrogenismo clínico o analítico y al menos 1 de los criterios siguientes: Ovarios poliquísticos *u* Oligoovulación o anovulación

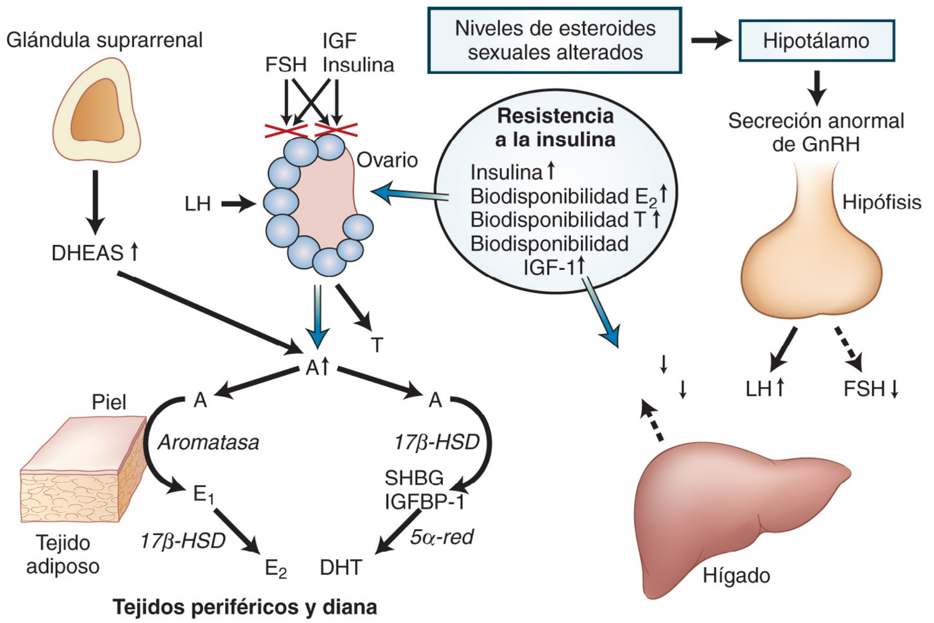

Fig. 567.1 **Mecanismos patológicos en el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).** Una respuesta deficiente in vivo del folículo ovárico a cantidades fisiológicas de hormona foliculoestimulante (FSH), posiblemente debida a una interacción alterada entre las vías de señalización asociadas con la FSH y los factores de crecimiento insulínicos (IGF) o la insulina, puede ser un defecto importante responsable de la anovulación en el SOPQ. La resistencia a la insulina asociada con el aumento de los niveles circulantes y tisulares de insulina y la biodisponibilidad del estradiol (E2), la testosterona (T) y el IGF-1 da lugar a una producción anormal de hormonas en una serie de tejidos. La sobreproducción de hormona luteinizante (LH) y la disminución de la producción de FSH por parte de la hipófisis, la disminución de la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de proteína fijadora de IGF (IGFBP-1) en el hígado, el aumento de la secreción suprarrenal de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y el aumento de la secreción ovárica de androstenediona (A) contribuyen al ciclo de realimentación que mantiene la anovulación y el exceso de andrógenos en el SOPQ. Las cantidades excesivas de E_2 y T surgen principalmente de la conversión de A en tejidos periféricos y diana. T se convierte en los potentes esteroides estradiol o DHT (dihidrotestosterona). La actividad reductora de la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD) puede ser conferida por productos proteicos de varios genes con funciones solapadas; la 5α-reductasa (5α-red) está codificada por al menos dos genes, y la aromatasa está codificada por un solo gen. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina. *(De Bulun SE: Physiology and pathology of the female reproductive axis. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 17-30.)*

quirúrgica que permite la reducción de este componente ovárico (resección en cuña del ovario o procedimientos ablativos laparoscópicos) reduce los niveles de andrógenos circulantes restableciendo con frecuencia el ciclo ovárico. Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita hiperandrogénica o en la edad adulta presentan una disfunción ovárica tipo SOPQ que puede revertirse reduciendo los andrógenos *derivados de las suprarrenales* mediante un tratamiento glucocorticoideo. Resulta poco probable que el exceso de andrógenos desempeñe un papel primario en la fisiopatología de todos los casos de SOPQ; muchas pacientes presentan un mínimo hiperandrogenismo, y la supresión del exceso de andrógenos (con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina) no afecta a la resistencia a la insulina asociada.

Los niveles de resistencia a la insulina son mayores y más prevalentes en las pacientes con SOPQ que en las pacientes control, incluso determinando el índice de masa corporal (IMC). La insulina aumenta directamente la producción ovárica de andrógenos y contribuye al incremento de los niveles de testosterona libre a través de la supresión de la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales. El tratamiento con agentes que mejoran la sensibilidad de la insulina y que pueden reducir sus niveles se asocia con pequeñas reducciones del exceso de andrógenos y, en algunas pacientes, con el restablecimiento de la ovulación regular. La asociación de la resistencia a la insulina con el peso podría explicar la aparición de las características del SOPQ en algunas mujeres que engordan, así como la resolución de los SOPQ en las pacientes que adelgazan.

Manifestaciones clínicas

El SOPQ, un trastorno para toda la vida, generalmente se manifiesta durante la pubertad, pero puede iniciarse más tarde, durante la edad adulta. Clínicamente se caracteriza por anomalías menstruales y manifestaciones de *hiperandrogenismo,* pero la gravedad del trastorno es variable (tabla 567.2). Normalmente, la ovulación es irregular o está ausente y, consecuentemente, las reglas son irregulares o no existen. Cuando aparece sangrado menstrual, puede ser una hemorragia anovulatoria que con frecuencia es abundante y/o prolongada, como resultado de un largo periodo de crecimiento endometrial sin freno. De forma alternativa, la hemorragia puede ser relativamente normal como consecuencia de la ovulación precedente. Los periodos prolongados de anovulación, junto a la actuación libre de los estrógenos, constituyen un factor de riesgo de hiperplasia endometrial y eventualmente pueden producirse cambios premalignos graves y francamente malignos. El hiperandrogenismo se manifiesta más frecuentemente como hirsutismo, el cual es clasificado por la extensión y ubicación del crecimiento excesivo de vello con patrón masculino (fig. 567.2).

Se puede establecer el diagnóstico de SOPQ en las adolescentes a partir de la falta de resolución del patrón de desarrollo habitual de los ciclos menstruales anovulatorios presente en los primeros 2 años posmenárquicos. Menos frecuentemente se establece el diagnóstico al comprobar una amenorrea primaria. Los niveles plasmáticos de andrógenos pueden estar elevados

Tabla 567.2 Fenotipos para el síndrome del ovario poliquístico basados en los criterios de Rotterdam de 2003

SIGNOS, RIESGOS Y PREVALENCIA	SOPQ GRAVE	HIPERANDROGENISMO Y ANOVULACIÓN CRÓNICA	SOPQ OVULATORIO	SOPQ LEVE
Periodos	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovarios en la ecografía	Poliquísticos	Normal	Poliquísticos	Poliquísticos
Niveles de andrógenos	Altos	Altos	Altos	Levemente aumentados
Niveles de insulina	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Normales
Riesgos	Potenciales a largo plazo	Potenciales a largo plazo	Desconocidos	Desconocidos
Prevalencia en las pacientes	61%	7%	16%	16%

SOPQ, síndrome de los ovarios poliquísticos.
De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al: Polycystic ovary syndrome, *Lancet* 370:685-696, 2007.

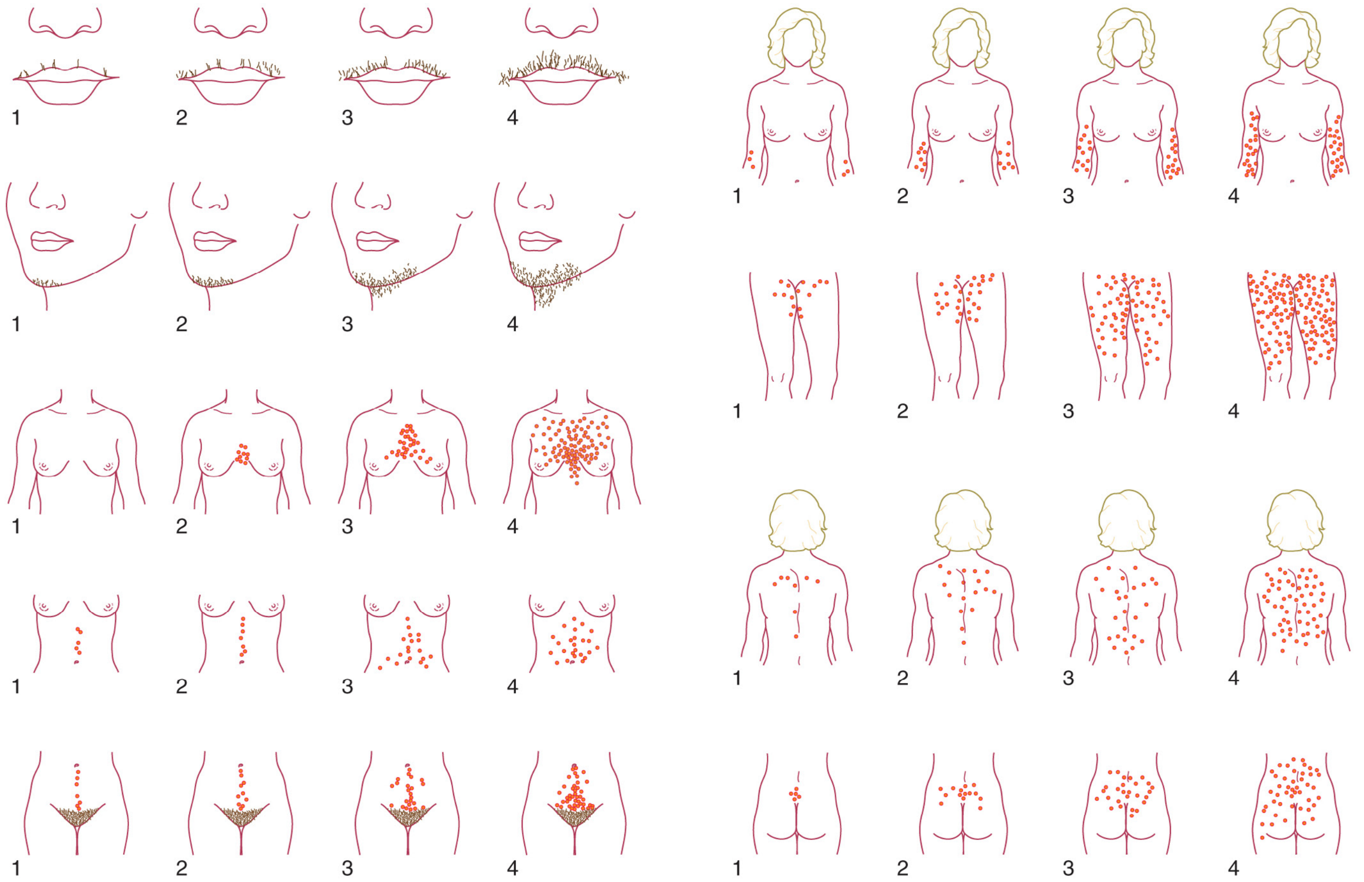

Fig. 567.2 Escala de Ferriman Gallwey modificada. *(Modificada de Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al: Hirsutism: implications, etiology and management,* Am J Obstet Gynecol *1981;140[7]:815-830.)*

y es frecuente detectar los signos clínicos del exceso de andrógenos, aunque distinguir las expresiones androgénicas normales de la pubertad (acné, hirsutismo leve) de las manifestaciones tempranas del SOPQ puede ser difícil. El diagnóstico en las adolescentes debe realizarse con precaución debido a los cambios hormonales que se producen durante la pubertad. Algunos recomiendan esperar 3 años después de la menarquia y que se requieran los 3 criterios de Rotterdam.

La obesidad es frecuente entre las mujeres afectadas. En algunas pacientes, la expresión de las características del SOPQ depende del aumento del IMC y es reversible con la pérdida de peso. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que presenta un fenotipo «delgado» de SOPQ y, por tanto, la ausencia de exceso de peso no debe excluir la consideración del diagnóstico de SOPQ. El SOPQ se asocia con una prevalencia aumentada de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2 independiente de la tendencia de muchas de las pacientes afectadas de presentar un elevado IMC. Además, el SOPQ conlleva un incremento sustancial y específico del riesgo de síndrome metabólico (hiperlipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2) en las adolescentes, una vez considerado el IMC.

Pruebas complementarias, diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de SOPQ requiere la exclusión de otras alteraciones que pudieran provocar hiperandrogenismo y anovulación. Se debe determinar la 17-hidroxiprogesterona plasmática cuando se observa un claro exceso de andrógenos para valorar una posible deficiencia de 21-hidroxilasa de inicio en la edad adulta (v. cap. 594). En la adolescente con amenorrea, pero con mínimos signos de hiperandrogenismo, debe prestarse atención a la supresión hipotalámica como resultado de un ejercicio físico excesivo y/o de la dieta, y realizar una historia clínica cuidadosa para descartar esos patrones de conducta. En todas las pacientes se debe valorar clínicamente la existencia de un síndrome de Cushing, y la valoración analítica está indicada cuando los hallazgos clínicos, incluidas la hipertensión y/o las características de la

exploración, lo sugieran (v. cap. 595). Los dos trastornos tienen en común una tendencia al sobrepeso y diferentes grados de resistencia a la insulina y exceso de andrógenos, pero se diferencian en la pérdida de masa muscular que presenta el síndrome de Cushing como resultado del catabolismo.

La prueba del exceso de andrógenos que es inmediata al inicio y/o grave, sobre todo si es masculinizante, se confirma con la determinación de los andrógenos (testosterona total, dihidroepiandrosterona [DHEAS]) para descartar la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal secretor de andrógenos. Se completa el estudio de laboratorio con la exclusión de la hiperprolactinemia, fallo ovárico prematuro y enfermedad tiroidea como causas de anovulación: mediante las determinaciones de prolactina, FSH y hormona estimulante de la tiroides, respectivamente.

El diagnóstico de SOPQ se confirma con la unión de oligoovulación o anovulación, exceso de andrógenos (clínico o confirmado analíticamente) y la típica morfología ovárica en la ecografía. Varios expertos otorgan un peso diferente a estas tres características y no requieren, por norma, la presencia de todas ellas (v. tabla 567.1). Con frecuencia, las mujeres jóvenes presentan un ovario con apariencia de SOPQ sin ninguna otra evidencia, y no todas las pacientes con SOPQ, según los criterios de hiperandrogenismo y disrupción ovulatoria, presentan los típicos cambios ováricos del SOPQ. No siempre es necesario el estudio mediante ecografía para diagnosticar el SOPQ si se observan oligoovulación y características del exceso de andrógenos. El exceso androgénico clínico (sobre todo acné) aparece con frecuencia en la pubertad tardía, y no constituye necesariamente un signo de SOPQ. Sin embargo, las mujeres jóvenes con oligoovulación o anovulación persistentes, junto a un exceso de andrógenos, probablemente presentarán persistentemente estos síntomas y deben ser consideradas como pacientes con SOPQ.

La resistencia a la insulina es frecuente en las mujeres con SOPQ y, aunque no es necesaria para el diagnóstico, debe ser considerada en caso de probable SOPQ. Las adolescentes con hiperandrogenemia y anovulación deben ser valoradas para detectar una posible diabetes o intolerancia a la glucosa mediante una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas (con una sobrecarga de 75 g de glucosa).

Complicaciones y pronóstico a largo plazo

El manejo de la fertilidad, la prevención del cáncer endometrial y la reducción de la probabilidad y gravedad de los frecuentes riesgos de síndromes metabólicos acompañantes son tareas a largo plazo para la paciente con SOPQ y sus profesionales sanitarios (tabla 567.3). A pesar de su reversibilidad con la pérdida de peso en algunas pacientes y de la tendencia a mejorar más tarde la vida reproductiva de algunas mujeres, el SOPQ requiere con frecuencia un manejo a lo largo de los años reproductivos. Las pacientes jóvenes deben ser asesoradas en relación con los tratamientos de fertilidad modernos que les permiten tener hijos sin gran dificultad, y también deben saber que el trastorno no les confiere una protección fiable contra embarazos no deseados. El cáncer endometrial puede desarrollarse ya en la 3.ª década en las mujeres con SOPQ no tratadas con progestágenos o inductores de la ovulación; las pacientes deben comprender la importancia de las estrategias a largo plazo para la protección endometrial. La tolerancia anormal a la glucosa, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico son más frecuentes en las adolescentes obesas con SOPQ; sus prevalencias aumentan con el tiempo. El control del peso mediante dieta y cambios en el estilo de vida, la detección y el manejo de la tolerancia anormal de la glucosa, de la diabetes y de la dislipemia constituyen objetivos para el control a largo plazo.

Tabla 567.3 Complicaciones permanentes de salud

PRENATAL O INFANCIA	ADOLESCENCIA, AÑOS REPRODUCTIVOS	POSMENOPAUSIA
REPRODUCTIVAS		
Adrenarquia prematura Menarquia temprana	Irregularidad menstrual Hirsutismo Acné Infertilidad Cáncer endometrial Aborto Complicaciones gestacionales	¿Menopausia tardía?
METABÓLICAS		
Crecimiento fetal anormal	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2	Obesidad Tolerancia alterada a la glucosa Resistencia a la insulina Dislipemia Diabetes tipo 2
OTRAS		
	Apnea del sueño Hígado graso Depresión	¿Enfermedad cardiovascular?

De Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al: Polycystic ovary syndrome, *Lancet* 370:685-696, 2007.

Tratamiento

El tratamiento se centra en las anomalías menstruales, en los síntomas del exceso de andrógenos y en los cambios metabólicos asociados. Los componentes más frecuentes del tratamiento son perder peso mediante cambios en el estilo de vida, uso de anticonceptivos hormonales para regular la menstruación y suprimir los andrógenos, administrar antiandrógenos como complemento al tratamiento del hirsutismo y agentes sensibilizantes de la insulina.

Cambios en el estilo de vida

Los programas de estilo de vida integrales para las *mujeres* con sobrepeso u obesas con SOPQ, cuyos objetivos son cuidar la figura y perder peso, pueden producir altas tasas de restablecimiento de la función menstrual normal, reducción del nivel de andrógeno libre y de la resistencia a la insulina, y mejoría de la dislipemia. Algunos datos limitados muestran beneficios similares de tales intervenciones para *adolescentes* obesas con SOPQ. Los programas eficaces de pérdida de peso para adolescentes con SOPQ que ofrecen consejo tanto psicológico como nutricional dan como resultado una mejoría de la función menstrual.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos) se consideran como tratamiento de primera línea en mujeres adultas que no desean tener hijos y en adolescentes (v. cap. 143). Las adolescentes con SOPQ corren el riesgo de embarazos no deseados; se puede esperar que su fertilidad sea menor con respecto a la de las adolescentes sanas, pero siguen presentando riesgo de quedarse embarazadas.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados va a evitar la hiperplasia endometrial debida a la libre exposición a los estrógenos y va a regularizar el sangrado uterino anómalo en los episodios anovulatorios. El componente progestágeno inhibe la proliferación endometrial, y el programa de administración de la píldora regula de forma predecible el sangrado menstrual. El componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales combinados aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, la cual reduce los niveles de testosterona libre y biodisponible. Ambos elementos hormonales en los anticonceptivos hormonales se combinan para suprimir la estimulación gonadotrópica (en particular LH) de la producción ovárica de andrógenos. Los niveles de DHEAS, que contribuyen con frecuencia a la hiperandrogenemia en el SOPQ, generalmente descienden por el uso de anticonceptivos combinados. Las sustancias con compuestos progestágenos menos androgénicos (drospirenona, desogestrel) pueden proporcionar mayor alivio de los síntomas androgénicos.

Administrar anticonceptivos hormonales cuyo uso a largo plazo es bien tolerado es más importante que administrar un producto con un componente progestágeno determinado. Las sustancias con menor frecuencia y duración de los intervalos libres de píldora pueden proporcionar una supresión androgénica superior y unos episodios de sangrado menos frecuentes, que la paciente agradecerá. El acetato de medroxiprogesterona depot para la anticoncepción, la protección endometrial y la supresión androgénica puede constituir una adecuada alternativa a los anticonceptivos hormonales combinados; proporciona una mayor supresión de la producción androgénica ovárica, pero no aumenta la globulina fijadora de hormonas sexuales. Las dosis bajas de progestágenos solos (minipíldoras orales, anticonceptivos progestágenos implantables y dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos) también ofrecen una protección endometrial efectiva, pero solo se puede esperar que proporcionen una supresión androgénica parcial y/o inconstante, no elevan la globulina fijadora de hormonas sexuales y no se ha demostrado que sean de gran ayuda para los patrones hemorrágicos anómalos.

Las pacientes que no requieren tratamiento para los síntomas del hiperandrogenismo o anticoncepción son tratadas con frecuencia mediante el uso periódico de progestágenos orales para inducir una menstruación normal y prevenir la hiperplasia endometrial y lesiones malignas. Resulta efectiva y segura para este objetivo la administración de pautas de doce días de 10 mg

de acetato de medroxiprogesterona diarios o 5 mg de acetato de noretindrona diarios cada 1-2 meses.

Metformina

La metformina es una biguanida empleada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, única indicación aprobada por la FDA. Se ha utilizado en variedad de casos y con diferentes objetivos en las pacientes con SOPQ. Los principales efectos de la metformina son la reducción de la producción hepática de glucosa y la limitación de la absorción intestinal de glucosa. Un subgrupo de mujeres con SOPQ reinicia la menstruación y ovulación regulares al ser tratadas con metformina, por lo que no requirieren terapia progestágena para proteger el tejido endometrial o fármacos para inducir la ovulación. Para algunas pacientes es atractiva la función reproductiva normal resultante, independientemente de su interés por la fertilidad.

La metformina reduce la resistencia a la insulina y los niveles de andrógenos. Su uso generalizado puede reducir la posibilidad de desarrollar una intolerancia anormal a la glucosa o la progresión de esta hacia una diabetes tipo 2; estos efectos no se han probado todavía para las pacientes con SOPQ. No debe utilizarse en caso de insuficiencia renal o hepática. La dosis habitual es de 1.500-2.000 mg/día, que se alcanza tras incrementos graduales, ya que es frecuente la intolerancia gastrointestinal. Cuando la intolerancia gastrointestinal supone un problema, son útiles los preparados de acción prolongada.

El uso de la metformina en el tratamiento del SOPQ depende de los objetivos y las preferencias de la paciente. Para el tratamiento de los síntomas del hiperandrogenismo, los efectos de la metformina pueden ser modestos en comparación con otras sustancias disponibles. No existen datos empíricos que demuestren los beneficios teóricos del uso a largo plazo de la metformina en las adolescentes con SOPQ y obesidad en comparación con los datos obtenidos con la pérdida de peso y los anticonceptivos orales. Algunos expertos recomiendan el uso de metformina como tratamiento de primera línea, en parte por la mejora de las determinaciones plasmáticas de los resultados intermedios y en parte a causa de la evidencia existente en otras poblaciones de la reducción de la progresión de la resistencia a la insulina. No existe evidencia de beneficios a largo plazo en los resultados clínicos por el hecho de añadir metformina al tratamiento en mujeres tratadas de entrada con anticonceptivos orales. En las adolescentes tratadas con metformina como tratamiento de primera línea, el tratamiento progestágeno (anticonceptivos combinados o progestágenos periódicos) seguirá siendo necesario en aquellas que no hayan conseguido normalizar la función ovulatoria y los anticonceptivos orales pueden ser todavía un importante complemento para el tratamiento del hiperandrogenismo clínico y/o la anticoncepción.

Antiandrógenos

Los medicamentos antiandrogénicos pueden añadirse a otras terapias o usarse solos para el tratamiento del hirsutismo. Estos agentes se suelen emplear junto a una supresión hormonal ovárica, en parte a causa de la mejoría del hirsutismo cuando se combinan los antiandrógenos con la supresión ovárica, pero también para reducir el riesgo de exposición accidental embrionaria o fetal. El antagonista de alta actividad androgénica y progestágena, la ciproterona, está disponible en Europa y Canadá como un agente único para el tratamiento del hirsutismo o en combinación con etinil estradiol como anticonceptivo oral con un mejor perfil antiandrogénico. En Estados Unidos, la espironolactona es el antiandrógeno que se utiliza más frecuentemente. La espironolactona antagoniza a los andrógenos a nivel de su receptor y, asimismo, deteriora la síntesis de andrógenos. La dosis habitual es de 100-200 mg/día. Otros agentes que han sido estudiados son la finasterida, inhibidor de la 5α-reductasa, y la flutamida, antagonista del receptor androgénico, no esteroideo y altamente específico. Estos agentes rara vez se utilizan debido a la falta de evidencia de superior eficacia, al coste y, en el caso de la flutamida, por su potencial hepatotoxicidad.

HIRSUTISMO

El hirsutismo se define como un aumento del crecimiento de pelo terminal anómalo (maduro, fuerte, oscuro) en zonas del cuerpo donde el crecimiento de pelo es normalmente dependiente de andrógenos (v. cap. 682). Su presencia es el resultado de la combinación de un grado de estimulación androgénica y de una sensibilidad folicular regional a los andrógenos, que varía considerablemente entre los grupos étnicos. Generalmente, la preocupación cosmética de las pacientes determina si la aparición del hirsutismo debe ser estudiada y tratada. Debe distinguirse entre el hirsutismo como un hallazgo aislado y la **masculinización**. Esta última incluye una alteración de la masa muscular, agrandamiento del clítoris y cambios en la voz, que se manifiestan generalmente como una rápida evolución (en meses). *La masculinización obliga a buscar la presencia de una fuente de andrógenos neoplásica*. Generalmente, el aumento de testosterona o DHEAS indica la existencia de una fuente de andrógenos ovárica o suprarrenal, respectivamente; está indicado realizar un estudio específico de imagen y, en ocasiones, un cateterismo selectivo.

Tabla 567.4 Tratamiento de hirsutismo

TRATAMIENTO SISTÉMICO
Supresión de producción androgénica
Anticonceptivos combinados orales (etinil estradiol + progestina con baja actividad androgénica)
Bloqueantes androgénicos
Espironolactona
Finasterida
Flutamida
Acetato de ciproterona (no disponible en Estados Unidos)
ESTRATEGIAS ESTÉTICAS
Medidas de carácter temporal
Afeitado, blanqueado, depilación química
Medidas permanentes
Electrólisis
Terapia con láser

Es frecuente detectar hirsutismo sin masculinización. Las causas potenciales que se deben considerar son el SOPQ (cuando hay hiperandrogenismo y anovulación), el exceso androgénico funcional benigno (hiperandrogenismo detectable sin anovulación), el hirsutismo idiopático (aumento de pelo en áreas dependientes de andrógeno sin exceso androgénico medible) y la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta. Se puede distinguir de entrada a las pacientes por la evidencia de la alteración ovulatoria a través de su historia menstrual y en aquellas con amenorrea o reglas irregulares se puede establecer el diagnóstico de SOPQ. El resto, en las que se han descartado la hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y el SOPQ, presenta niveles normales de andrógenos con una mayor sensibilidad en el órgano diana debido a una predisposición familiar o étnica, o una sobreproducción ovárica de andrógenos funcional y benigna. Las determinaciones de andrógenos (testosterona, DHEAS) pueden ser normales o ligeramente elevadas en este último grupo. La testosterona suprime la globulina fijadora de hormonas sexuales circulante, por lo que la sobreproducción de testosterona no tiene por qué ir acompañada de niveles elevados de testosterona total, aunque las estimaciones de testosterona «libre» o «biodisponible» revelen un hiperandrogenismo. Las determinaciones de testosterona libre permiten diferenciar el hirsutismo idiopático de los estados de hiperandrogenismo benigno leve; establecer esta distinción contribuye poco al manejo de la paciente y aumenta el coste. Generalmente, el hirsutismo idiopático (sin evidencia de exceso de andrógenos) responde bien a los antiandrógenos o a la terapia de supresión de andrógenos, de forma similar al hirsutismo asociado a niveles de andrógenos elevados y a la anovulación (SOPQ), y al hiperandrogenismo benigno no asociado al SOPQ.

Si se observa hirsutismo y el estudio clínico descarta una neoplasia, una hiperplasia suprarrenal de inicio en la edad adulta y un síndrome de Cushing, el manejo de los síntomas de hiperandrogenismo (independientemente de que las determinaciones de andrógenos circulantes estén elevadas o no) puede ser el mismo que para las pacientes con SOPQ. Para estas pacientes, el pilar del tratamiento está constituido por la supresión de la función ovárica mediante estrógenos y progestágenos, con o sin tratamiento antiandrógeno añadido (tabla 567.4). La supresión androgénica y/o los antagonistas androgénicos producen una regresión gradual del tamaño y de la productividad de los folículos en zonas sensibles a andrógenos de la cara y del cuerpo. Estos cambios se producirán durante los sucesivos meses en los ciclos de crecimiento y caída del pelo. Por tanto, debe advertirse a las pacientes que los efectos del tratamiento médico se acumulan lentamente, a lo largo de muchos meses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 568

Neoplasias ginecológicas y métodos de prevención en la adolescente del virus del papiloma humano

Sarah P. Huepenbecker, Stephanie H. Smith y Diane F. Merritt

REVISIÓN DE LAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

Después de los accidentes, el cáncer es la causa más frecuente de muerte en las niñas y las adolescentes, con la tasa de mortalidad más elevada en el grupo de edad de 5 a 14 años. Aunque son raros, los tumores malignos ginecológicos pueden presentar como consecuencia infertilidad, depresión y baja autoestima, que pueden persistir de por vida o producir morbilidad a largo plazo.

El tumor maligno ginecológico que se detecta más frecuentemente en niñas y adolescentes es de origen ovárico y se manifiesta habitualmente como una masa abdominal o pélvica, dolor abdominal inferior agudo o crónico o dificultades menstruales. El diagnóstico incluye un examen físico, pruebas de laboratorio que incluyen una prueba de embarazo en orina, niveles hormonales, marcadores tumorales e imágenes, siendo la ecografía transabdominal el método inicial de elección. El diagnóstico diferencial incluye tumores ginecológicos y procesos funcionales ováricos, fisiológicos, inflamatorios/infecciosos o relacionados con el embarazo. Aunque la mayoría de las neoplasias ováricas son benignas, ~9-33% de todas las neoplasias ováricas infantiles y adolescentes son malignas y tienen tasas más altas de morbilidad y mortalidad asociadas. Las neoplasias ováricas constituyen el 1,3% de todos los procesos malignos infantiles, pero el 60-70% de todos los tumores malignos ginecológicos en este grupo de edad, y son los tumores de las células germinales el tipo más frecuente de neoplasia. Con menor frecuencia, la vagina y el cuello del útero son el lugar de asiento de lesiones malignas en niñas, y presentan algunos tumores específicos, cuya incidencia es mayor en esta población. Las neoplasias malignas vulvares y endometriales en niñas y adolescentes son extremadamente raras.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER SOBRE LA FERTILIDAD

El tratamiento del cáncer ginecológico, dependiendo del tipo y extensión de la enfermedad, puede incluir cirugía citorreductora que preserva la fertilidad con quimioterapia adyuvante, cirugía definitiva que incluye salpingo-ooforectomía bilateral y estadificación quirúrgica integral, radiación y/o cirugía de rescate secundaria. La cirugía de preservación de la fertilidad se define como salpingo-ooforectomía unilateral, linfadenectomía y omentectomía, mientras que la citorreducción máxima incluye histerectomía y salpingo-ooforectomía contralateral. Para los tumores malignos de células germinales del ovario, la neoplasia maligna ginecológica en adolescentes más común, el uso de la cirugía de preservación de la fertilidad se considera cada vez más como el método de elección. Este enfoque logra un buen pronóstico, y la mayoría de las pacientes obtienen una función hormonal normal y embarazos futuros; no parece estar asociado con menores tasas de supervivencia libre de progresión, supervivencia general o mortalidad en comparación con las de la cirugía radical.

Los regímenes quimioterápicos basados en platino se utilizan más frecuentemente para tumores ováricos malignos. La necesidad de quimioterapia y de radioterapia se asocia a insuficiencia ovárica aguda, a una menopausia precoz y a infertilidad (tabla 568.1). Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la radiación abdominal o medular y algunos fármacos quimioterápicos como los agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfano). La radiación uterina se asocia a infertilidad, aborto espontáneo y retraso del crecimiento intrauterino. También pueden lesionarse por la radiación la vagina, la vejiga, los uréteres, la uretra y el recto. En la radiación pélvica para tumores localizados en la pelvis se observan importantes efectos adversos como acortamiento y estenosis vaginales, fístulas del tracto urinario y diarrea. Los resultados de un embarazo parecen estar influenciados por un tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia; el 15% de las supervivientes de un cáncer infantil presenta infertilidad. Las supervivientes de un cáncer presentan una proporción incrementada de abortos espontáneos, partos prematuros y niños de bajo peso al nacer, en comparación con sus hermanas sanas. No se dispone de datos que demuestren una mayor incidencia de malformaciones congénitas en los descendientes.

Los avances en los tratamientos oncológicos han llevado a mejoras en las tasas de supervivencia de cáncer infantil. Desafortunadamente, esto conlleva un aumento en los efectos adversos a corto y largo plazo, incluyendo gonadotoxicidad e infertilidad. Las recomendaciones dicen que debe discutirse el riesgo individual de infertilidad antes de administrar tratamientos gonadotóxicos y deben ponerse a disposición de todas las pacientes opciones para la preservación de la fertilidad, derivándolas a especialistas en reproducción y profesionales de la salud mental, según corresponda. Múltiples recomendaciones se dirigen específicamente a la población pediátrica, indicando que se debe permitir a los padres/tutores actuar y dar su consentimiento en interés de sus hijos menores de edad.

La criopreservación de ovocitos maduros o embriones es una opción estándar de preservación disponible para las mujeres pospúberes con tiempo suficiente antes del tratamiento para permitir la estimulación ovárica (2-6 semanas) antes del tratamiento gonadotóxico. La criopreservación de tejido ovárico (CTO) sigue siendo experimental y debe ofrecerse como parte de un protocolo de investigación. Es la única opción disponible para las mujeres prepúberes y permite una opción de preservación secundaria para las mujeres pospúberes con planes de tratamiento que limitan el tiempo. Se han producido más de 60 nacimientos vivos por trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado, principalmente en mujeres adultas. Los nacimientos vivos se han producido en mujeres cuyo tejido fue criopreservado antes de la menarquia. La seguridad y la viabilidad de la CTO y de los trasplantes después de la quimioterapia no esterilizante y en algunos supervivientes de leucemia han sido favorables. La transposición ovárica por laparoscopia se puede utilizar antes de la radioterapia cuando se espera un alto riesgo de exposición ovárica a la radiación. La supresión hormonal con análogos de GnRH ha sido investigada como un medio de preservación de la fertilidad, pero faltan pruebas de su eficacia. El trasplante uterino es otro método bajo investigación experimental que puede convertirse en una opción de tratamiento en el futuro.

La gonadotoxicidad puede producir también insuficiencia ovárica prematura, que se asocia a un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares, osteoporosis y alteraciones de la función sexual. Es necesario abordar los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

TUMORES OVÁRICOS

Quistes ováricos en la edad neonatal y pediátrica

Los folículos normales o los quistes ováricos fisiológicos se observan mediante la exploración ecográfica de los ovarios en todas las recién nacidas, lactantes y jóvenes prepúberes sanas. La incidencia de quistes ováricos funcionales aumenta con la pubertad. La mayoría de ellos presentan un diámetro <2 cm y no son patológicos. En el periodo fetal y neonatal, en las niñas asintomáticas, los quistes foliculares fisiológicos se forman como resultado del estímulo estrogénico materno. Son comunes y se identifican por ecografía prenatal. En la imagen fetal se debe tener cuidado para determinar el órgano de origen de cualquier quiste, porque el diagnóstico diferencial de una masa quística fetal incluye masas renales, ureterales y gastrointestinales. Los quistes ováricos fetales y neonatales pueden ser simples o complejos, y unilaterales o bilaterales. La mayor parte de la evidencia parece indicar que los quistes ováricos neonatales simples se resolverán espontáneamente y deben controlarse mediante observación. Debido al riesgo de torsión ovárica y la consiguiente autoamputación del ovario en el periodo prenatal, se han desarrollado modalidades de tratamiento para prevenir la torsión ovárica, incluyendo la cistectomía laparoscópica guiada por ecografía, la aspiración y la detorsión, con el objetivo de preservar el ovario. La ooforectomía debe evitarse.

Las niñas que presentan una masa ovárica pueden ser asintomáticas, la masa puede detectarse de forma fortuita o durante una exploración de rutina. También pueden presentar dolor abdominal que puede ir acompañado de náuseas, vómitos, poliuria o retención de orina. La complicación más frecuente del quiste, la **torsión ovárica,** puede causar la pérdida del ovario. Los quistes grandes (>4-5 cm), los quistes con características complejas, incluyendo niveles de residuos líquidos, coágulos, sepsis o componentes sólidos, o cualquier quiste ovárico en niñas premenárquicas con signos o síntomas de estimulación hormonal asociados requieren una valoración precoz. Cuando es necesaria la cirugía, la detorsión y preservación ovárica por laparoscopia debe ser el objetivo debido a la baja frecuencia de recurrencias y de necesidad de repetir la cirugía.

Tabla 568.1 Efectos del tratamiento del cáncer en el desarrollo de amenorrea

TRATAMIENTO	AGENTE/MODALIDAD	IMPACTO	TRATAMIENTO PARA
Protocolos que contienen agentes no alquilantes o niveles inferiores de agentes alquilantes	ABVD, CHOP, COP, tratamientos multifarmacológicos para la leucemia	BAJO RIESGO <20% de las mujeres desarrollan amenorrea después del tratamiento	Linfoma no Hodgkin Leucemia
Protocolos que contienen	Terapias multifarmacológicas con vincristina	MUY BAJO/SIN RIESGO No tiene efecto sobre la menstruación	Leucemia Linfomas
Protocolos que contienen	Procarbazina MOPP y BEACOPP 3 ciclos >6 ciclos	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma de Hodgkin
Protocolos que contienen	Temozolomida o BCNU + radiación craneal	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Tumor cerebral
Radiación pélvica o abdominal	10-15 Gy en chicas prepúberes 5-10 Gy en chicas pospubertad	RIESGO INTERMEDIO 30-70% de las mujeres desarrollan amenorrea después del tratamiento	Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Neuroblastoma Linfoma no Hodgkin Linfoma de Hodgkin Tumor espinal Tumor de Wilms
Radiación abdominal o pélvica completa	>15 Gy en chicas prepúberes >10 Gy en chicas pospubertad >6 Gy en mujeres adultas	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	
Ciclofosfamida total	5 g/m^2 en mujeres >30 años 7,5 g/m^2 en mujeres y niñas <20 años	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma no Hodgkin
Cualquier agente alquilante + radiación pélvica	P. ej., busulfán, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbazina	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Cáncer de ovario Sarcoma
Cualquier agente alquilante + radiación completa del cuerpo	P. ej., busulfán, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalán, procarbazina	ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfomas Mielomas Coriocarcinoma Sarcoma de Ewing, neuroblastoma
Cualquier cáncer que requiera un trasplante de médula ósea/trasplante de células madre		ALTO RIESGO Más del 80% desarrolla amenorrea después del tratamiento	Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Leucemia mieloide aguda Leucemia mieloide crónica Mieloma Linfoma linfoide agudo Linfoma linfoide crónico Algunos tumores sólidos (p. ej., mama, ovario, riñón, cerebro)

ABVD, doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BCNU, carmustina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona; CHOP, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona; COP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; Gy, gray; MOPP, mecloretamina, vincristina, prednisona, procarbazina.

Adaptada de Female Fertility Preservation © LIVESTRONG, una marca registrada de LIVESTRONG Foundation: https://www.livestrong.org/we-can-help/just-diagnosed/female-fertility-preservation.

Quistes funcionales

Durante el transcurso de varios ciclos menstruales se forma un **folículo dominante** que crece de tamaño. Después de la ovulación, el folículo dominante se convierte en un cuerpo lúteo que, si sangra, se denomina **cuerpo lúteo hemorrágico.** Puede hacerse sintomático debido a su tamaño o a la irritación peritoneal, y presenta una imagen compleja característica en la ecografía. Se debe mantener una actitud expectante a la espera de que se trate de un posible quiste funcional o hemorrágico. Generalmente, los quistes fisiológicos no superan los 5 cm de tamaño y se resuelven en el transcurso de 6-8 semanas o varios ciclos menstruales, como se observa en las ecografías posteriores, sin requerir ninguna intervención. Se pueden administrar anticonceptivos orales monofásicos para suprimir el desarrollo folicular futuro y prevenir la formación de otros quistes. Los quistes que persisten más de 3 ciclos generalmente no son fisiológicos y deben evaluarse más a fondo.

Teratomas

La neoplasia ovárica más frecuente en niñas y adolescentes es el **teratoma quístico maduro (quiste dermoide).** La mayoría son benignos y contienen tejido maduro de origen ectodérmico (piel, pelo, glándulas sebáceas, tejido neuroectodérmico), mesodérmico (músculo, hueso, cartílago, grasa, dientes) y/o endodérmico (tiroideo, salival, respiratorio, gastrointestinal). La mayoría de teratomas benignos se diagnostican por ecografía, y entre los hallazgos característicos se encuentran niveles líquidos, nódulos de Rokitansky, quistes y zonas hiperecoicas; en una radiografía abdominal, la calcificación es un signo típico. Estos tumores pueden ser asintomáticos y detectarse de forma fortuita, o pueden manifestarse como una masa o dolor abdominal (asociados a torsión o rotura). Si el componente principal dermoide es tejido tiroideo (estruma ovárico), clínicamente pueden presentarse con hipertiroidismo y, si el tumor contiene tejido carcinoide, puede presentarse como síndrome carcinoide. Los teratomas benignos pueden observarse si son asintomáticos y pequeños (<5 cm); cuando son grandes o sintomáticos deben ser cuidadosamente extirpados para prevenir la torsión o la ruptura, preservando todo el tejido ovárico normal que sea posible. La ooforectomía (y salpingo-ooforectomía) para esta lesión benigna son tratamientos excesivos. Durante la cirugía se deben valorar los dos ovarios (≤10% de los casos son bilaterales) y, ante cualquier duda relacionada con la naturaleza de la lesión, el tejido extirpado debe ser analizado por un anatomopatólogo ya sea a simple vista o por corte congelado, porque

ocasionalmente puede producirse una transformación maligna de los teratomas maduros.

Un **teratoma inmaduro** del ovario es un tumor infrecuente que representa <1% de los teratomas ováricos. En contraste con el teratoma quístico maduro, que se detecta con mayor frecuencia en la etapa reproductiva, pero puede formarse a cualquier edad, el teratoma inmaduro presenta una incidencia de edad específica, apareciendo generalmente en las dos primeras décadas de la vida. Por definición, un teratoma inmaduro contiene elementos embrionarios inmaduros, que son más comúnmente neuroepiteliales, pero pueden surgir de cualquier capa germinal. Se ha informado de una asociación de los tumores dermoides con elementos neurales y con la **encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR).** Los pacientes pueden presentar síntomas similares a los de la gripe y progresar a síntomas psiquiátricos y cognitivos, inestabilidad autonómica y actividad convulsiva (cap. 616.4).

Los teratomas inmaduros se presentan de forma similar a los teratomas maduros, con dolor pélvico o una masa, pero tienen hallazgos en las imágenes que los diferencian. Debido a que la lesión rara vez es bilateral en los dos ovarios, el tratamiento actual consiste en la salpingo-ooforectomía unilateral junto a una amplia búsqueda de implantes peritoneales/omentales y de nódulos linfáticos ilíacos y retroperitoneales.

Cistoadenomas

Los **cistoadenomas** serosos, mucinosos y mixtos seroso/endometrioide o mucinoso/endometrioide son el segundo tumor ovárico benigno más frecuente en adolescentes, representando el 10-28% de los tumores en adolescentes. Estos tumores a menudo tienen componentes sólidos y quísticos y pueden secretar marcadores tumorales, incluyendo CEA, CA-125 y CA 19-9. Estas lesiones quísticas pueden ser muy grandes y deben ser extirpadas con cuidado preservando el tejido ovárico normal potencialmente reproductivo en el futuro. Las tasas de recurrencia pueden llegar a ser de hasta un 11%, por lo que el seguimiento debe continuar después de la operación.

Endometriomas

La **endometriosis** es un síndrome definido por la presencia de tejido endometrial ectópico que se localiza habitualmente en la pelvis y el abdomen, pero fuera del útero. Los síntomas clínicos principales en las adolescentes incluyen dolor menstrual intenso y pélvico, pero también pueden incluir menorragia, sangrado uterino anormal y síntomas gastrointestinales, genitourinarios o constitucionales. El diagnóstico a menudo se retrasa cuando se consideran o asignan otras etiologías y se debe mantener una alta sospecha clínica. Aunque la endometriosis tiene una presentación variable, se asocia a **endometriomas** en un 16-40% de los casos de adolescentes; pueden ser unilaterales o bilaterales. Los endometriomas (quistes de chocolate) se forman cuando los ovarios están implicados y son colecciones de sangre vieja y hemosiderina dentro de un quiste endometrial. En la ecografía presentan una típica imagen ecogénica homogénea en «vidrio deslustrado» y son más frecuentes en mujeres adultas que en adolescentes. En las adolescentes se recomienda tratamiento conservador (supresión de la ovulación, antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales combinados o tratamiento con progestina) y cistectomía ovárica preservando la mayor cantidad posible de ovario funcionante. La recurrencia de la endometriosis se produce con mayor frecuencia en las adolescentes que en las mujeres adultas y la fertilidad futura está asociada con el estadio de la enfermedad.

Enfermedad pélvica inflamatoria y abscesos tuboováricos

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) complicada por un **absceso tuboovárico (ATO)** debe ser considerada en la adolescente sexualmente activa que presenta una masa anexial y dolor en la exploración (v. cap. 146). Habitualmente, estas pacientes presentan también fiebre con leucocitosis y dolor a la movilización cervical y pueden, además, quejarse de flujo vaginal, náuseas y sangrado vaginal anormal. Los ATO en general se ven claramente en la ecografía transvaginal, pero se puede utilizar la TC de pelvis para casos inciertos. El tratamiento de la EPI con ATO consiste en la administración intrahospitalaria de antibióticos intravenosos. Tras 48-72 horas de tratamiento con antibióticos, las pacientes con ATO que no respondan o que empeoren deben someterse a un drenaje del absceso guiado por ecografía. Este manejo conservador está recomendado mientras la paciente siga mejorando. Si la paciente empeora o se produce una sepsis, solo los cirujanos ginecológicos experimentados y familiarizados con la cirugía intestinal deben realizar la exploración y la resección de los abscesos pélvicos, debido a las dificultades en caso de encontrar distorsiones anatómicas, afectación de otros órganos y planos de tejido friable.

Torsión anexial

La torsión anexial del ovario y/o de la trompa de Falopio es la quinta emergencia ginecológica más común y se produce de forma más frecuente en niñas y en adolescentes que en mujeres adultas. Puede producirse en pacientes con anejos normales, pero se produce con mayor frecuencia en anejos agrandados por cambios quísticos (folicular, tubárico) o neoplasias ováricas (teratoma, cistoadenoma). Cuando se produce la torsión, primero se obstruye el flujo venoso, la trompa de Falopio y/o el ovario se inflama y se convierte en hemorrágico. Una vez que se interrumpe el flujo arterial, comienza la necrosis y, si no se trata, puede producirse una tromboflebitis pélvica, hemorragia, infección, peritonitis y autoamputación de los anejos. Se desconoce durante cuánto tiempo el anejo torsionado permanece viable. La paciente puede presentar dolor agudo en la parte inferior del abdomen, tanto episódico como constante, y este puede estar acompañado de náuseas, vómitos, síntomas intestinales o vesicales y peritonitis. Las pruebas de imagen mediante ecografía pélvica muestran más frecuentemente agrandamiento unilateral de un anejo y pueden o no detectar flujo mediante el Doppler, líquido pélvico libre, el «signo del remolino» o un «signo del pico». Si la sospecha clínica es alta, está justificada la intervención quirúrgica urgente (detorsión laparoscópica). Se recomienda la detorsión del anejo y controlar si es viable, ya que incluso los ovarios de apariencia necrótica suelen recuperar la función, y se puede detectar la presencia de flujo mediante Doppler y el desarrollo folicular tan pronto como 6 semanas después de la operación, con una excelente conservación de la fertilidad a largo plazo. La cistectomía debe ser completada si es posible para reducir el riesgo de torsión recurrente. La extirpación de la trompa de Falopio y/o del ovario debe reservarse para los casos de tejido muy necrótico y aquellos asociados con neoplasias malignas demostradas en la anatomía patológica de la sección congelada intraoperatoria. La ooforopexia (plicatura) del anejo afectado y del contralateral sigue siendo una opción controvertida.

Neoplasias ováricas

El cáncer ovárico es muy infrecuente en las niñas; de todos los cánceres ováricos, solo el 1,3% se diagnostica en pacientes menores de 20 años. Las tasas de incidencia ajustadas por edad de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de 2011-2015 son ≤0,8/100.000 entre los 0 y los 14 años y de 1,5/100.000 entre los 15 y los 19 años; las tasas de mortalidad son ≤0,1/100.000 en menores de 19 años. Los **tumores de las células germinales** son los más frecuentes y se originan a partir de las células germinales primordiales, que luego se convierten en una serie de tumores heterogéneos que incluyen **disgerminomas** (el tumor maligno de células germinales más frecuente del ovario, con el mejor pronóstico), teratomas malignos, **tumores del saco vitelino** (también llamados **tumores del seno endodérmico**), carcinomas embrionarios, neoplasias de células mixtas y **gonadoblastomas** (comúnmente asociados con anomalías cromosómicas). Los teratomas inmaduros y los tumores del saco vitelino son más agresivos que los disgerminomas y se presentan en una proporción significativamente mayor en chicas más jóvenes (10-20 años). Los **tumores estromales de los cordones** incluyen los **tecomas** y **fibromas** benignos, así como los **tumores malignos de las células de Sertoli-Leydig** (que presentan evidencia clínica de exceso de andrógenos) y los **tumores de células de la granulosa juveniles** (que presentan pubertad precoz y exceso de estrógenos) (tabla 568.2). Las imágenes pueden mostrar estructuras quísticas grandes y complejas con calcificaciones, grasa o vascularización, así como ascitis pélvica. Los **marcadores tumorales** como la α-fetoproteína, el antígeno carcinoembrionario, el antígeno CA-125, la inhibina B, la gonadotropina coriónica humana y la lactato deshidrogenasa se utilizan para establecer el diagnóstico y controlar el tratamiento (tabla 568.3).

El estadiaje del tumor se realiza de acuerdo con las directrices de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y es imprescindible para informar las decisiones de tratamiento. El tratamiento para los disgerminomas en estadio Ia y los teratomas inmaduros en estadio I es la resección. Para los tumores en estadio Ic o superiores, el tratamiento es la extirpación quirúrgica seguida de quimioterapia posquirúrgica, que generalmente incluye bleomicina, etopósido y cisplatino. En ocasiones se administra radioterapia en casos de recidiva en los disgerminomas, pero no está incluida en el tratamiento de rutina. En casos raros puede estar indicada una segunda exploración laparoscópica con citorreducción secundaria en las neoplasias con elementos teratomatosos o en los tumores que no se han resecado completamente. Para los tumores no resecables o para las pacientes que no pueden someterse a una cirugía, la quimioterapia neoadyuvante es una opción. Las recidivas se tratan con quimioterapia. Los tumores de células germinales pueden recidivar hasta en un 10% de los casos y, por tanto, se recomienda seguimiento anual con ecografía.

Tabla 568.2 Tumores ováricos malignos en niñas y adolescentes

TUMOR	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES		
Disgerminoma	85%	10-20% bilateral Tumor ovárico maligno más frecuente Disgenesia gonadal/insensibilidad androgénica Sensible a la quimioterapia/radioterapia
Teratoma inmaduro	97-100%	Están presentes las 3 capas germinales
Tumor del seno endodérmico	80%	Casi siempre de gran tamaño (>15 cm) Cuerpos de Schiller-Duval
Coriocarcinoma	30%	Raro Puede similar un embarazo ectópico
Carcinoma embrionario	25%	Síntomas endocrinológicos (pubertad precoz) Muy maligno
Gonadoblastoma	100%	Amenorrea primaria Virilización Mosaicismo 45,X o 45,X/46,XY
TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES DEL ESTROMA		
Tumores estromales de las células de la granulosa juvenil	92%	Produce estrógenos Irregularidades menstruales Seudopubertad precoz isosexual Raramente cuerpos de Call-Exner
Tumor de células de Sertoli-Leydig	70-90%	Virilización en el 40% de los casos Produce testosterona
Tumores de células lipoideas	~80%	Raramente grupo heterogéneo con parénquima lleno de lípidos
Ginandroblastoma	90% o mayor	Raramente tumores mixtos de bajo grado que producen estrógenos o andrógenos

Tabla 568.3 Marcadores tumorales plasmáticos

TUMOR	CA-125	AFP	hCG	LDH	E2	T	INHIBIN	SIM	VEGF	DHEA
Tumor epitelial	+									
Teratoma inmaduro	+	+			+					+
Disgerminoma			+	+	+					
Tumor del seno endodérmico		+								
Carcinoma embrionario		+	+		+					
Coriocarcinoma			+							
Tumor mixto de células germinales		+	+	+						
Tumores de células de la granulosa	+				+		+	+		
Sertoli-Leydig						+	+			
Gonadoblastoma					+	+	+			+
Teca-fibroma									+	

AFP, α-fetoproteína; CA-125, antígeno carcinoembrionario 125; DHEA, dehidroepiandrostenediona; E2, estradiol; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa; SIM, sustancia inhibidora mülleriana; T, testosterona; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Los **cánceres ováricos epiteliales** representan el 19% de las masas ováricas en la población pediátrica, son malignos el 5-16% y un 30-40% se considera limítrofe o de bajo potencial maligno con células proliferativas atípicas, pero sin invasión estromal. Los tumores ováricos epiteliales se manifiestan casi exclusivamente después de la pubertad. Los síntomas que se observan más frecuentemente son dismenorrea, dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos, y flujo vaginal, y el antígeno CA-125 casi siempre está elevado. El tratamiento incluye ooforectomía quirúrgica, lavado pélvico y biopsias de lesiones sospechosas en los nódulos linfáticos, peritoneales y omentales, con quimioterapia adyuvante en pacientes con un estadio FIGO II-IV. Teniendo en cuenta la corta edad de esta población, si el ovario contralateral y el útero son normales, se recomienda la cirugía de preservación de la fertilidad para el cáncer en estadio I, aunque no sea lo habitual en las pacientes adultas. Los datos sugieren que, en las pacientes con la enfermedad en estadio temprano, enfocar el manejo mediante un estadiaje quirúrgico apropiado ofrece óptimos resultados, pero no se recomienda para los estadios II-IV de la enfermedad, debido a la alta tasa de recurrencia. El número de embarazos a término y el uso de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer ovárico epitelial invasivo. Se debe considerar seriamente administrar anticonceptivos orales a largo plazo a una mujer joven con antecedentes familiares de cáncer de ovario que no tiene pensado quedarse aún embarazada, a causa de los beneficios preventivos.

NEOPLASIAS UTERINAS

Los **rabdomiosarcomas** son el tipo más frecuente de sarcoma de tejido blando y aparecen en pacientes <20 años (v. cap. 527) y el tercer tumor sólido pediátrico más frecuente, que representa entre el 5 y el 15% de todos los tumores sólidos en niños. Se pueden desarrollar en cualquier órgano o

tejido del cuerpo excepto en el hueso, y aproximadamente el 3% se origina en el útero o en la vagina. De los distintos subtipos histológicos, los rabdomiosarcomas embrionarios más frecuentes en el paciente de sexo femenino se localizan en el tracto genital de bebés o niñas pequeñas. Son lesiones que crecen rápidamente y pueden provocar que el tumor sea expulsado a través del cuello uterino, con las consiguientes complicaciones, como la inversión uterina o grandes pólipos cervicales. Se puede observar hemorragia vaginal irregular como otro síntoma clínico. Se definen histológicamente por la presencia de células mesenquimatosas musculoesqueléticas en distintos estadios de diferenciación entremezcladas con estroma mixoide. Se ha encontrado un vínculo genético entre el síndrome de susceptibilidad al cáncer de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el blastoma pleuropulmonar, el síndrome de Costello, el síndrome de Noonan y la neurofibromatosis tipo I. Las recomendaciones terapéuticas están basadas en protocolos coordinados por el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group y consisten en un manejo pluridisciplinar que incluye radioterapia y quimioterapia. El tratamiento de primera línea lo constituyen vincristina, adriamicina-D y ciclofosfamida (VAC), con o sin radioterapia. La radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con haz de protones se utilizan para reducir la carga del tratamiento y la toxicidad a largo plazo. Las tasas de resección en la actualidad son muy bajas debido al riesgo de perder la forma y la función del tejido local; la quimioterapia con cirugía restrictiva y radioterapia adyuvante ha permitido a muchas pacientes conservar su útero, y se han logrado excelentes tasas de supervivencia a largo plazo.

Los **leiomiosarcomas** y **leiomiomas** son extremadamente raros y se presentan en menos de 2/10 millones de pacientes en los grupos de edad pediátrica y adolescente, a pesar de que sus números están aumentando en las pacientes pediátricas con sida. Por lo general, implican al bazo, pulmón o tracto gastrointestinal, pero también pueden originarse en el músculo liso uterino. La patogénesis del virus de Epstein-Barr se ha demostrado en poblaciones de pacientes con sida y trasplante de órgano sólido (v. cap. 281). A pesar de que el tratamiento requiere la resección quirúrgica completa (y quimioterapia para los sarcomas), tienden a recidivar con frecuencia.

El **sarcoma estromal endometrial** y el **adenocarcinoma endometrial del cuerpo uterino** son extremadamente raros en las niñas y adolescentes, y solo se han publicado casos clínicos aislados. La hemorragia vaginal no está asociada. Un signo de presentación frecuente es la precocidad sexual. El tratamiento consiste en histerectomía, extirpación de los ovarios y un adecuado estadiaje quirúrgico, seguida de radioterapia adyuvante y/o quimioterapia, en función de los hallazgos quirúrgicos.

NEOPLASIAS VAGINALES

El **sarcoma botrioide** es una variante del rabdomiosarcoma embrionario que aparece más frecuentemente en la vagina de las pacientes pediátricas. El sarcoma botrioide tiende a aparecer en la pared anterior de la vagina y se manifiesta como una lesión submucosa prominente de apariencia similar a una uva; si se localiza en el cuello uterino, puede parecerse a un pólipo cervical o a una masa polipoide. El sangrado vaginal es a menudo un síntoma clínico de presentación. Anteriormente, estas lesiones fueron tratadas mediante procedimientos exenterativos; sin embargo, se ha conseguido el mismo éxito con una cirugía de preservación de la fertilidad (polipectomía, conización, escisión local y traquelectomía radical asistida por robot) y poliquimioterapia adyuvante con o sin radioterapia. Parece ser eficaz una combinación de vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida. Los resultados dependen del tamaño del tumor, de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y del subtipo histológico. Las tasas de supervivencia a los 5 años para las pacientes con estadios clínicos I-IV fueron del 83%, el 70%, el 52% y el 25%, respectivamente.

La **adenosis vaginal** puede dar lugar al desarrollo de **adenocarcinoma de células claras** en la vagina de pacientes expuestas al dietilestilbestrol (DES) en el útero. Actualmente, las mujeres embarazadas con riesgo de aborto ya no son tratadas con DES y, por tanto, son menos las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes que corren el riesgo de padecer este infrecuente tumor. También se ha demostrado que la adenosis vaginal está asociada con el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), aunque en estos casos no ha habido progresión hacia el adenocarcinoma de células claras.

El subtipo más frecuente de TCG es el **tumor del seno endodérmico,** también llamado tumor del saco vitelino, que se produce en la vagina de lactantes. Esta enfermedad suele aparecer en lactantes y rara vez se observa en niñas <3 años en el momento de la presentación. El tratamiento consiste en una combinación de cirugía y quimioterapia. Sin embargo, las tasas de supervivencia son pobres. La monitorización del efecto del tratamiento y de posibles recurrencias se puede hacer con los niveles séricos de α-fetoproteína.

Pueden aparecer **papilomas** y **hemangiomas** benignos en la vagina de las niñas, que provocan hemorragia vaginal.

NEOPLASIAS VULVARES

Cualquier lesión vulvar dudosa debe ser biopsiada y valorada histológicamente. Se han descrito en pacientes jóvenes lipoma, liposarcoma y melanoma maligno de la vulva. Probablemente, la lesión más frecuente es el **condiloma acuminado,** la proliferación de células escamosas epiteliales, asociado con el **virus del papiloma humano (VPH)** (v. cap. 293). Las lesiones anogenitales son ocasionadas más comúnmente por los VPH 6 y 11. Generalmente se establece el diagnóstico por la inspección visual. Entre las medidas preventivas se incluye la vacunación frente al VPH. El tratamiento consiste en esperar la remisión espontánea, ácido tricloroacético tópico, crioterapia local, electrocauterización, escisión y ablación con láser. Algunos fármacos empleados para tratar lesiones de la piel en adultos no han sido aprobados para las niñas, incluida la aplicación de resina de podofilina, y la aplicación domiciliaria de imiquimod, podoflox y pomada de catequina.

NEOPLASIAS DE CÉRVIX Y SU PREVENCIÓN

El cáncer de cérvix se puede prevenir mediante la **vacuna frente al VPH;** los CDC recomiendan la vacunación contra el VPH para niños y niñas a partir de los 11 o 12 años. Las vacunas del VPH ofrecen la mejor protección siempre que se administren las dosis programadas antes de que la paciente sea sexualmente activa. En 2016, los CDC recomendaron dos dosis de la vacuna nonavalente contra el VPH para las personas que empezaran la serie antes de cumplir los 15 años (generalmente entre 11 y 12 años). La segunda dosis de la vacuna contra el VPH debe administrarse 6-12 meses después de la primera dosis. Los adolescentes que reciban sus dos dosis con menos de 5 meses de diferencia necesitarán una tercera dosis de la vacuna contra el VPH. Los adolescentes y adultos jóvenes que comienzan la serie entre los 15 y los 26 años todavía necesitan tres dosis de la vacuna contra el VPH. Además, se siguen recomendando tres dosis para las personas con enfermedades que comprometan la inmunidad entre los 9 y los 26 años. La vacuna contra el VPH se recomienda para las mujeres y los hombres infectados por el VIH entre los 9 y los 26 años. Para los niños que sufrieron abusos sexuales, la inmunización debe comenzar a la edad de 9 años. En octubre de 2018, la FDA aprobó la extensión del uso de la vacuna nonavalente contra el VPH para incluir a mujeres y hombres de 27 a 45 años.

Aunque lo ideal es la vacunación previa a la exposición, las mujeres deben vacunarse incluso tras la exposición sexual. No es necesario realizar la prueba de Papanicolaou ni la detección del ADN del VPH o de anticuerpos contra el VPH antes de la vacunación. El American Congress of Obstetrics and Gynecology recomienda que el cribado del cáncer de cérvix de las mujeres que han sido inmunizadas contra el VPH sea el mismo que el efectuado en mujeres no inmunizadas. Dejar de fumar, usar condones y limitar el número de parejas sexuales también reduce el riesgo de cáncer de cérvix.

La población adolescente presenta un desafío único para la detección del cáncer cervical debido a la alta prevalencia de infección por el VPH. Se recomienda que las adolescentes sean tratadas de forma conservadora, y no se les debe realizar la prueba de Papanicolaou hasta los 21 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales. La prueba de cribado de Papanicolaou busca cambios celulares precancerosos que pueden volverse cancerosos si no se tratan apropiadamente. En las adolescentes de 15-19 años se han descrito tasas de incidencia acumulada de VPH tras el inicio de la actividad sexual del 17% al año y del 35,7% a los 3 años. En correlación con la historia natural de la infección por VPH, más del 90% de las lesiones intraepiteliales relacionadas con el VPH de bajo grado remite en este grupo de edad, lo que da una menor significancia clínica a la presencia del VPH en esta población. La incidencia global de una lesión de alto grado en la prueba de Papanicolaou en la población adolescente sigue siendo baja (0,7%); el cáncer cervical es infrecuente en este grupo de edad. En Estados Unidos, la revisión de las estadísticas del Surveillance, Epidemiology, and End Results 1975-2015 publicada por el National Cancer Institute describe que el cáncer de cérvix en pacientes <20 años constituye el 0,1% de todos los nuevos casos, sin ningún caso descrito en pacientes menores de 20 años desde 2011-2015. Por tanto, el cribado por Papanicolaou no debe ofrecerse antes de los 21 años; está desaconsejada la colposcopia en caso de anomalías citológicas menores en este grupo de edad, ya que no aportará beneficios clínicos. Si se realiza la prueba del VPH en adolescentes, no se debe actuar sobre los resultados. *Hay una excepción, las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas (pacientes VIH positivas o con trasplante de órganos) deben someterse*

Tabla 568.4 Manejo de las anomalías citológicas en adolescentes erróneamente diagnosticadas y adolescentes inmunocomprometidas menores de 21 años

RESULTADO CITOLÓGICO	RECOMENDACIONES DE MANEJO	¿PRUEBA DEL VPH?	¿COLPOSCOPIA?
ASCUS	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS persistente o mejor
LGSIL	Repetir citología en 1 año	No	Tras 1 año de seguimiento si HGSIL o resultado mejor Tras 2 años de seguimiento si ASCUS o mejor
HGSIL	Si la colposcopia no es satisfactoria o si CIN no está clasificado, escisión quirúrgica Si la colposcopia es satisfactoria, • Si no se observa CIN1-3: Papanicolaou y colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos. **Si persiste HGSIL sin observar CIN1-3, escisión quirúrgica a los 2 años** • Si CIN1, protocolo ASCUS/LGSIL • Si CIN2, CIN2-3, Papanicolaou o colposcopia cada 6 meses hasta que 2 resultados sean negativos, o también repetir biopsia al año, tratar si persiste a los 2 años • Si CIN3, escisión quirúrgica	No	Sí, inmediatamente
ASC-H o CGA	No existen recomendaciones específicas para las adolescentes; véanse las guías de la ASCCP para adultos No se aconseja la biopsia endometrial en las adolescentes	No	Sí, inmediatamente

Nota: la crioterapia y la ablación con láser son opciones terapéuticas válidas solo cuando la biopsia demuestre una lesión CIN2+ y la valoración colposcópica sea satisfactoria.
ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-H, cambios atípicos de las células escamosas, alto grado; ASCUS, cambios atípicos de las células escamosas de significado indeterminado; CGA, células glandulares atípicas; CIN, displasia cervical; HGSIL, displasia escamosa intraepitelial de alto grado; LGSIL, displasia escamosa intraepitelial de bajo grado.
Datos de Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer, *J Low Genit Tract Dis* 16(3):175-204, 2012.

dos veces a la prueba dentro del 1.er año tras el diagnóstico y a continuación anualmente. La tabla 568.4 muestra las recomendaciones para el manejo de los resultados citológicos anormales en las adolescentes cribadas erróneamente y las adolescentes inmunocomprometidas sexualmente activas sometidas al cribado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 569
Anomalías vulvovaginales y müllerianas

Ashley M. Eskew y Diane F. Merritt

Tabla 569.1 Anomalías müllerianas

ANOMALÍA	DESCRIPCIÓN
Hidrocolpos	Acumulación de secreción mucosa o no sanguinolenta en la vagina
Hematocolpos	Acumulación de sangre en la vagina
Hematometra	Acumulación de sangre en el útero
Hidrosálpinx	Acumulación de secreción serosa en la trompa de Falopio, a menudo da como resultado final un piosálpinx
Útero didelfo	Dos cuellos uterinos, cada uno asociado a un cuerno uterino
Útero bicorne	Un cuello uterino asociado a dos cuernos uterinos
Útero unicorne	Un cuello uterino y un cuerno uterino, resultado del fallo en el descenso de un conducto mülleriano

EMBRIOLOGÍA

La diferenciación celular, la elongación de los conductos, la fusión, la reabsorción, la canalización y la muerte celular programada están todas involucradas en la secuencia de eventos que suceden en el embrión en desarrollo y en el feto temprano para crear un sistema reproductor normal. Multitud de anomalías gonadales, müllerianas y/o vulvovaginales pueden ser el resultado de la interrupción de la intrincada secuencia o de las funciones de cualquiera de estos procesos durante la formación del sistema reproductor (tabla 569.1). Todos los factores genéticos, epigenéticos, enzimáticos y ambientales desempeñan un papel en el proceso (tabla 569.2).

La diferenciación sexual fenotípica, sobre todo durante la formación de los sistemas vulvovaginal y mülleriano, se determina por influencias genéticas (46,XX), gonadales y hormonales (v. cap. 600). El desarrollo gonadal determina la progresión o regresión de los conductos genitales y la posterior producción hormonal, y, por tanto, los genitales externos. Se cree que las zonas críticas en la región SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) son los factores que dirigen el desarrollo de un testículo desde una gónada primitiva, así como la espermatogénesis. El testículo comienza a desarrollarse entre la 6.ª y la 7.ª semana de gestación, primero con las células de Sertoli y luego con las células de Leydig, y la producción de testosterona comienza alrededor de la 8.ª semana de gestación. El aparato genital empieza a diferenciarse más tarde que las gónadas. La diferenciación de los conductos de Wolff comienza con un aumento de testosterona, y la acción local de esta activa el desarrollo de los epidídimos, de los conductos deferentes y de la vesícula seminal. Además, los conductos genitales masculinos y las estructuras genitales externas dependen de la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona.

En un embrión 46,XX, la diferenciación sexual femenina se produce aproximadamente 2 semanas después de la diferenciación gonadal en el varón. Debido a que los ovarios se desarrollan antes y por separado de los conductos de Müller, las mujeres con anomalías de los conductos müllerianos suelen tener unos ovarios y una producción de hormonas esteroideas normales. La

Tabla 569.2 Alteraciones hereditarias asociadas con anomalías müllerianas

TIPO DE HERENCIA	SÍNDROME	ANOMALÍA MÜLLERIANA ASOCIADA
Autosómica dominante	Camptobraquidactilia Mano-pie-genital	Septo vaginal longitudinal Fusión mülleriana incompleta
Autosómica recesiva	McKusick-Kaufman Johanson-Blizzard Anomalías renal-genital-oído medio Fraser Hernia uterina	Septo vaginal transverso Septo vaginal longitudinal Atresia vaginal Fusión mülleriana incompleta Derivados del conducto mülleriano persistentes
Poligénica/multifactorial	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser	Aplasia mülleriana
Ligada al X	Hernia uterina	Derivados del conducto mülleriano persistentes

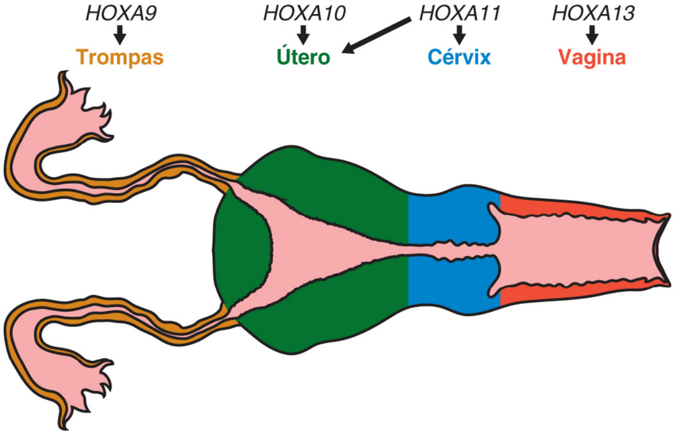

Fig. 569.1 Codificación de HOX en el desarrollo del sistema mülleriano. *(Adaptada de Taylor HS: The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. Semin Reprod Med 2000; 18[1]:81-9.)*

regresión de los conductos de Wolff es el resultado de la falta de producción de testosterona gonadal local, y la persistencia de los **conductos de Müller** (o paramesonéfricos) es el resultado de la falta de producción de **hormona antimülleriana** (o sustancia inhibidora mülleriana). Los conductos de Müller siguen diferenciándose en las trompas de Falopio, en el útero y en el tercio superior de la vagina sin interferencia de la hormona antimülleriana. Existen complejas interacciones tempranas entre los conductos mesonéfricos, paramesonéfricos y metanéfricos en el desarrollo embrionario, y el desarrollo normal del sistema mülleriano depende de dicha interacción. Si este proceso se interrumpe, en el momento de la exploración de la mujer se detectan con frecuencia anomalías conjuntas müllerianas y renales. Aunque la mayoría de los defectos müllerianos parecen esporádicos, se ha observado una recurrencia o agrupación familiar, lo que apoya fuertemente la influencia de los factores genéticos. La diferenciación hacia el fenotipo femenino suele considerarse la ruta predeterminada, pero se trata de un proceso extremadamente complejo regulado por numerosos genes, incluidos *SRY, SF-1, WTI, SOX9, Wnt-4, GATA4, DAX-1, BMP4* y *HOX*. Uno de los genes más bien descritos incluye la familia de genes *HOX*, que está compuesta por moléculas reguladoras que codifican factores de transcripción altamente conservados y regulan el eje de desarrollo del tracto reproductor femenino durante el periodo embrionario (fig. 569.1).

Hacia la 10.ª semana de gestación, las porciones caudales de los conductos de Müller se fusionan en la línea media para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, en una estructura en forma de Y cuyas dos patas superiores forman las trompas de Falopio primordiales. Inicialmente, los conductos de Müller son cordones sólidos que se canalizan gradualmente a medida que crecen a lo largo de los conductos mesonéfricos y los cruzan ventralmente, y se fusionan en la línea media. Los conductos mesonéfricos se abren caudalmente en el seno urogenital y los conductos de Müller contactan con la pared dorsal del seno urogenital, donde la proliferación de las células en el punto de contacto forma el tubérculo de Müller. Las células situadas entre el tubérculo de Müller y el seno urogenital siguen proliferando para formar la placa vaginal. Al mismo tiempo que se fusionan los conductos müllerianos en la línea media, las paredes medias comienzan a degradarse produciéndose la reabsorción para formar la cavidad central del canal uterovaginal. Se piensa que la reabsorción del tabique uterino se produce en una dirección caudocefálica y se completa aproximadamente hacia la 20.ª semana de gestación. Esta teoría ha sido analizada debido a que algunas anomalías no encajan en el sistema de clasificación estándar. Es posible que la reabsorción septal comience en algún punto medio y continúe en ambas direcciones. Alrededor de la 16.ª semana de gestación, las células centrales de la placa vaginal se descaman, se produce la reabsorción y se forma la luz vaginal. Inicialmente, la luz de la vagina está separada del seno urogenital por una fina membrana himeneal. La membrana himeneal sufre una apoptosis y una reabsorción central y generalmente se perfora antes del nacimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **anomalías de Müller** pueden incluir anomalías parciales o completas de las trompas de Falopio, el útero, la cérvix y la vagina (v. fig. 569.1). Es difícil establecer estimaciones verdaderas de prevalencia debido a la variedad de presentaciones y a la naturaleza asintomática de algunas de las anomalías. Las técnicas de imagen han contribuido de forma significativa al diagnóstico de anomalías uterovaginales, lo que ha permitido describirlas y detectar combinaciones adicionales de anomalías. La mayoría de autores estima que las anomalías de Müller están presentes en el 2-4% de la población femenina. La incidencia aumenta en las mujeres con un historial de abortos o infertilidad: el 5-10% de las mujeres infértiles sometidas a histerosalpingograma, el 5-10% de las mujeres con abortos recurrentes, el 15% de las mujeres con amenorrea primaria y el 25% o más de las mujeres con abortos tardíos y/o partos prematuros presentan defectos müllerianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías vulvovaginales y müllerianas pueden manifestarse en varios momentos de la vida de la mujer: en la infancia y la adolescencia y durante la edad adulta (v. tabla 569.1). La mayoría de las malformaciones genitales externas se manifiestan al nacimiento y, a menudo, en un recién nacido varón o mujer, incluso son sutiles desviaciones de lo normal, que se detectan durante la exploración. Las anomalías estructurales del aparato reproductor pueden verse al nacimiento o se pueden detectar en la menarquia o en cualquier otro momento durante la vida reproductiva de la mujer. Algunas anomalías müllerianas son asintomáticas, mientras que otras pueden causar problemas ginecológicos, obstétricos o de infertilidad.

Las manifestaciones clínicas y los tratamientos dependen del tipo específico de anomalía mülleriana y son muy variados. Se puede observar una masa pélvica, que puede producir síntomas o no. Una masa abultada en el introito o dentro de la vagina indica una **obstrucción del tracto de salida** completa o parcial. Una recién nacida puede presentarse sin evidencia de abertura vaginal. Una adolescente puede presentar dolor pélvico asociado con amenorrea primaria o varios meses después de la menarquia. Las pacientes también pueden estar asintomáticas hasta que presentan un aborto involuntario o un parto prematuro. Cuando la sintomatología es aguda, puede ser necesario un tratamiento urgente. La obstrucción puede ser el resultado de una serie de distintas anomalías, que incluyen un **himen imperforado,** un **septo vaginal transverso,** una **agenesia vaginal** distal y un **cuerno rudimentario no comunicante.** A medida que se acumula el flujo menstrual próximo a la obstrucción, se va formando un **hematocolpos** (fig. 569.3) y una **hematometra** que producen dolor cíclico o una masa pélvica.

La presentación prenatal o neonatal del hidrometrocolpos de la obstrucción vaginal distal produce una acumulación de secreción en la vagina y en el útero y se presenta como una masa en el abdomen inferior asociada o no con una obstrucción aguda del tracto urinario. El **hidrometrocolpos junto con polidactilia** puede ser el resultado de dos trastornos de herencia autosómica recesiva: el síndrome de McKusick-Kaufman (que asocia enfermedad cardiaca congénita) y el síndrome de Bardet-Biedl (con obesidad, trastornos del aprendizaje, retinitis pigmentaria, anomalías renales).

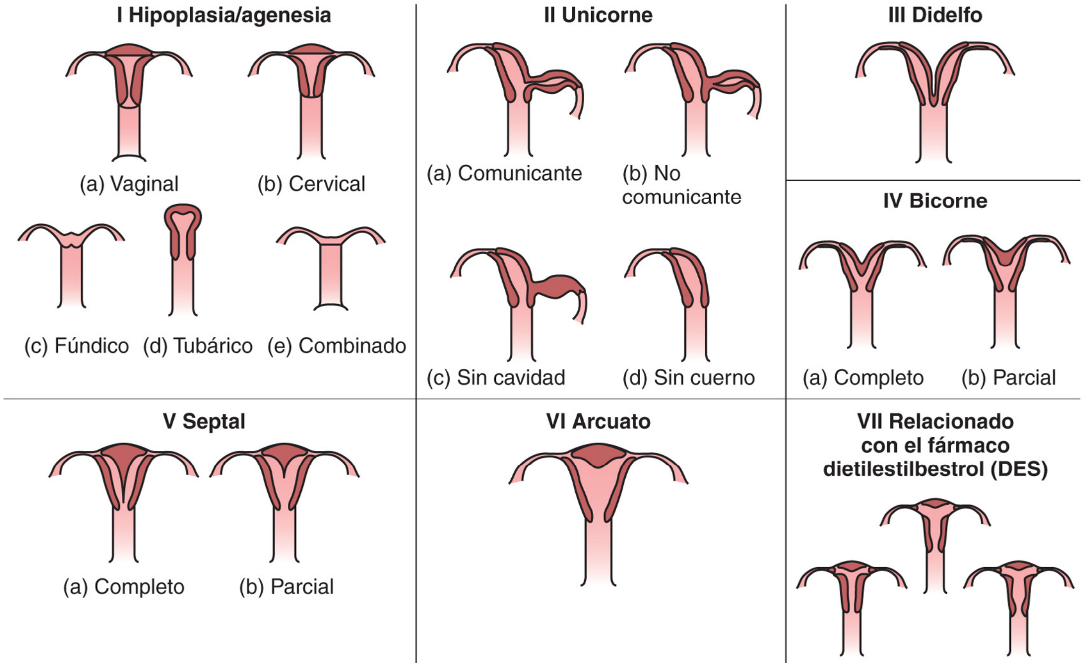

Fig. 569.2 Sistema de clasificación de las anomalías de los conductos müllerianos desarrollado por la American Society of Reproductive Medicine. *(De Gholoum S, Puligandla PS, Hui T, et al: Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis [Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome]. J Pediatr Surg 41:987-992, 2006, Fig. 3.)*

Fig. 569.3 RM sagital de la pelvis que muestra hematocolpos de gran volumen (asterisco). V, vejiga; flecha, hematómetra.

Las pacientes adolescentes pueden presentar una obstrucción aguda del tracto de salida debido a una anomalía mülleriana, que requiere una valoración urgente y tratamiento quirúrgico. Un pequeño porcentaje de jóvenes presenta una retención urinaria concomitante debida a un ángulo uretral alterado o a una presión en el plexo sacro. La dificultad urinaria y los síntomas de vaciado incompleto pueden estar presentes antes del aumento del dolor abdominopélvico debido a la obstrucción en una paciente de cualquier edad. Algunas adolescentes que menstrúan pueden presentar un aumento del dolor abdominopélvico cíclico con su menstruación debido a una hemivagina obstruida con útero didelfo y agenesia renal ipsilateral.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han empleado muchos estudios radiográficos, en ocasiones en combinación, para establecer el diagnóstico, incluidas la ecografía, el histerosalpingograma, la ecohisterografía (ecografía con infusión salina) y la resonancia magnética (RM). Históricamente, la laparoscopia y la histeroscopia fueron el patrón estándar para la valoración de las anomalías müllerianas, pero esto ha cambiado con el tiempo. El estudio inicial menos invasivo para una adolescente joven con dolor cíclico, una masa pélvica o amenorrea sería una ecografía pélvica; *la RM se considera el patrón estándar y es la más adecuada para las anomalías complejas debido a que no es invasiva y a sus capacidades de alta calidad.* La RM es la técnica de imagen más sensible y específica empleada para la valoración de las anomalías müllerianas, ya que se pueden obtener imágenes de casi todas las estructuras reproductoras, del flujo sanguíneo, de los contornos externos, de la zona de unión mediante imágenes ponderadas en T2 y de otras anomalías asociadas renales o de otro tipo. La RM presenta también una buena correlación con los hallazgos quirúrgicos gracias a sus capacidades multiplanares y a su alta resolución espacial. La ecografía tridimensional es otra herramienta útil en el diagnóstico y puede ser superior a la ecografía tradicional pélvica y al histerosalpingograma, pero no es fácilmente accesible. Es importante valorar el contorno externo del útero para distinguir los diferentes tipos de anomalías uterinas. Con frecuencia requiere una combinación de modalidades radiológicas para valorar la cavidad uterina, el contorno externo y la posible permeabilidad de las trompas. Puede ser necesario establecer el diagnóstico mediante laparoscopia o histeroscopia en función de la presentación de la anomalía, pero cada vez se emplean menos gracias al desarrollo de la RM y de otras técnicas de imagen.

El diagnóstico de las anomalías müllerianas debe incluir una exploración física, una RM con o sin una ecografía pélvica, y valoraciones renales y esqueléticas para detectar anomalías asociadas. Las anomalías renales se han cifrado en un 30-40%, y las anomalías esqueléticas, en el 10-15% de las pacientes con anomalías müllerianas. Se detecta agenesia renal unilateral en el 15% de las pacientes. Las anomalías esqueléticas más frecuentes son vertebrales. Las pacientes normalmente presentan un cariotipo femenino normal (46,XX), pero se han descrito numerosas segregaciones familiares y mutaciones genéticas y/o cariotipos anormales en un 5-8% de las ocasiones (v. tabla 569.2). La mayoría de las malformaciones son esporádicas, con un mecanismo poligénico y una etiología multifactorial.

ANOMALÍAS UTERINAS

El desarrollo anómalo del útero puede ser simétrico o asimétrico y/o provocar o no obstrucción. Las pacientes pueden presentar amenorrea primaria o ciclos menstruales irregulares o regulares. Puede detectarse una masa pélvica asintomática o dismenorrea. Tanto en adolescentes como en mujeres adultas, el aborto puede ser el primer indicio de una anomalía uterina. El tratamiento es altamente específico de la anomalía específica.

Útero tabicado

Un **septo uterino** es la anomalía mülleriana más frecuente, ya que representa un poco más de la mitad de todas ellas, y es la anomalía estructural uterina más frecuente. Tras la fusión de los dos conductos müllerianos en la línea media puede producirse una reabsorción para unificar las cavidades

endometriales; un fallo en este proceso origina un cierto grado de septo uterino. Puede variar en longitud justo desde debajo del fondo uterino hasta más allá del cuello, en función de la cantidad de reabsorción caudal, pero generalmente se define como >1 cm. Un **útero tabicado** presenta un contorno externo normal, lo que lo distingue de un útero bicorne o didelfo. Una RM puede servir para diferenciar un septo de predominio fibroso de un septo muscular o miometrial. Como un septo puede estar pobremente vascularizado, el útero tabicado es la anomalía que se asocia más frecuentemente con el aborto, así como con otros resultados adversos del embarazo. Se recomienda generalmente realizar una metroplastia histeroscópica (escisión septal) en el contexto de un aborto previo. Existe todavía controversia respecto a si una mujer debe ser sometida a dicho procedimiento quirúrgico sin haber tenido un aborto previo. La corrección del tabique uterino mejora el pronóstico de las pacientes con antecedentes de situaciones obstétricas adversas (p. ej., abortos espontáneos, parto pretérmino). La longitud del tabique no tiene por qué estar correlacionada con la frecuencia o aparición de embarazos problemáticos. Es extremadamente importante diferenciar con precisión el útero bicorne del útero tabicado para establecer estrategias terapéuticas eficaces y seguras.

Útero bicorne

Ambos conductos de Müller se desarrollan y alargan de forma anómala, pero no se fusionan completamente en la línea media. La vagina y el orificio cervical externo son normales, pero la extensión de la división de las dos cavidades endometriales varía en función de la extensión de la fusión errónea entre el cérvix y el fondo uterino. El útero bicorne se asocia también con un aumento de parto prematuro, presentaciones fetales anómalas y abortos. Esta anomalía representa aproximadamente el 10-20% de las anomalías müllerianas y un significativo porcentaje de anomalías uterinas. Actualmente no hay datos de resultados de embarazo que proporcionen evidencia para apoyar la unificación de una duplicación uterina, por lo que se debe fomentar el tratamiento expectante.

Útero unicorne y cuernos rudimentarios

Un **útero unicorne** es el resultado de la creación normal de una trompa de Falopio, útero funcional, cérvix y vagina a partir de un conducto mülleriano. El otro lado no se desarrolla, lo que da como resultado la ausencia del conducto de Müller contralateral o un cuerno rudimentario. En el 30-40% de los casos se asocia con anomalías renales. Si se identifica un cuerno rudimentario, es importante determinar si existe endometrio funcional (generalmente con imágenes de RM ponderadas en T2). Alrededor de dos tercios de los cuernos rudimentarios no son comunicantes, y algunos presentan una banda fibrosa que conecta las dos estructuras. Los cuernos rudimentarios también pueden comunicarse con el útero contralateral. Un óvulo fecundado puede implantarse y desarrollarse dentro de un cuerno rudimentario. Los embarazos con cuerno rudimentario son incompatibles con un manejo expectante y la rotura del cuerno podría llegar a ser mortal. La rotura suele producirse en una etapa más tardía de la gestación que en el embarazo ectópico, y la hemorragia es grave. Las pacientes con cuernos rudimentarios con endometrio funcional también pueden presentar dolor por el acúmulo de reglas. Debido a que el cuerno uterino contralateral presenta un tracto de salida normal, estas pacientes presentan dolor y no amenorrea primaria. Los embarazos en un útero bicorne se asocian con un aumento del trabajo de parto y parto pretérmino, presentaciones fetales anómalas y abortos. Se debe aconsejar a la paciente con respecto a estos mayores riesgos obstétricos y se le debe ofrecer una consulta previa a la concepción con un médico obstétrico especialista en alto riesgo para manejar mejor su embarazo.

Útero didelfo

Un **útero didelfo** es el resultado de un fallo completo de la fusión y representa el 5% de las anomalías müllerianas. Existen dos trompas de Falopio, dos cavidades uterinas completamente separadas, dos cuellos uterinos y con frecuencia dos canales vaginales o dos canales parciales originados por un septo vaginal longitudinal asociado (75% de los casos). A veces, el septo longitudinal se adhiere a una pared lateral y obstruye un lado de la vagina (o hemivagina) (fig. 569.4). Debe valorarse la presencia de anomalías renales, ya que también son frecuentes. La combinación de útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral constituye una variante del amplio espectro de anomalías müllerianas, conocida como **síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich** o **síndrome de hemivagina obstruida y anomalía renal ipsilateral** en la literatura. Las adolescentes con esta alteración presentan generalmente dolor abdominal poco después de la menarquia. A pesar de que puede existir un riesgo de resultados adversos en el embarazo en un útero didelfo (parto prematuro, presentaciones fetales anómalas), los resultados globales del embarazo son buenos y se asocian con un menor riesgo que en las demás anomalías uterinas, pero se debe ofrecer asesoramiento preconcepcional y una consulta con un médico obstétrico especialista en alto riesgo.

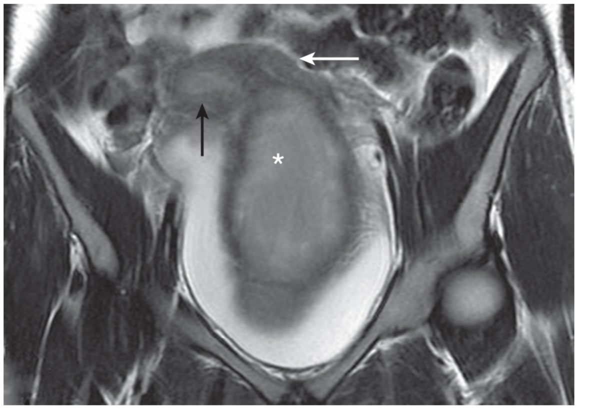

Fig. 569.4 RM coronal que muestra hematocolpos de gran volumen (asterisco) en un caso de útero didelfo con septo vaginal transverso. Flecha negra, útero derecho obstruido que provoca hematómetra; flecha blanca, útero izquierdo no obstruido.

Útero arcuato

Un **útero arcuato** es una cavidad uterina con un pequeño septo en la línea media, debido a la falta de una pequeña cantidad de reabsorción (>1 cm) y en ocasiones una pequeña hendidura en el fondo uterino. Un útero arcuato puede representar una variedad de lo normal en lugar de una anomalía mülleriana. Los resultados adversos del embarazo son raros y *la corrección quirúrgica no está justificada.*

Tratamiento

El tratamiento depende de la anomalía específica. La resección quirúrgica histeroscópica está ampliamente recomendada para los septos uterinos. Si un útero tabicado se extiende a través del canal cervical, con mucha frecuencia se opta por no tocar esta porción cervical del septo ya que puede afectar en un futuro a la funcionalidad uterina, a pesar de que las incisiones se han realizado sin incidentes en el seguimiento de los casos descritos. La mayoría apoyaría la realización de la incisión en un septo uterino en el contexto clínico de un aborto, pero otros defenderían la metroplastia profiláctica en caso de que no existan antecedentes de aborto involuntario, especialmente antes de la fecundación in vitro.

Un cuerno no comunicante con endometrio funcional debe ser resecado para mejorar la calidad de vida o prevenir futuras complicaciones; las opiniones varían en cuanto a si está justificada la resección de un cuerno comunicante o de un cuerno sin endometrio funcional. Cualquier resección quirúrgica de un cuerno rudimentario requiere una cuidadosa técnica quirúrgica con el fin de proteger la irrigación del ovario ipsilateral y el miometrio del útero unicorne restante.

Aunque en el pasado se había defendido la metroplastia en los úteros didelfo y bicorne, y con antecedentes de malos resultados obstétricos, en la actualidad, la mayoría de los médicos piensa que no existe suficiente evidencia para defender un procedimiento tan complicado. Cualquier obstrucción del tracto de salida debe ser corregida; puede precisar la realización de una ventana vaginal o la escisión de un septo hemivaginal.

ANOMALÍAS VAGINALES

Anomalías del himen

Un **himen imperforado** es la anomalía obstructiva más frecuente, y se han descrito casos familiares (v. fig. 563.1). Su incidencia más frecuentemente descrita es de aproximadamente 1 por 1.000. En el periodo de recién nacido y en la primera infancia puede diagnosticarse por la presencia de una membrana abultada provocada por un mucocolpos originado por la estimulación estrogénica materna de la mucosa vaginal. Eventualmente se puede reabsorber si no es demasiado grande o sintomático. Más frecuentemente se diagnostica en el momento de la menarquia, cuando se acumula el flujo menstrual **(hematocolpos)**. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son una membrana abultada negro-azulada, dolor, amenorrea primaria y caracteres sexuales secundarios normales. Un mucocolpos o hematocolpos puede obstruir el tracto de salida de la orina. Según los casos, las pacientes pueden presentar dolor abdominal cíclico o una masa pélvica. Se han

descrito otras anomalías del himen. Un himen normal puede presentar distintas configuraciones (anular, creciente). Algunas membranas himeneales no sufren una reabsorción o perforación completas, lo que origina un himen microperforado, cribiforme o un himen en forma de septo. La edad de detección varía en los bebés y niñas, pero con frecuencia las anomalías del himen se descubren después de la menarquia, cuando a la adolescente le resulta difícil usar o quitarse tampones.

Ausencia congénita de vagina y síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

La **agenesia** o **atresia vaginal** es el resultado del fallo de canalización de la placa vaginal. En la exploración física aparece como una vagina muy acortada, a veces denominada *hoyuelo vaginal*. La agenesia vaginal aislada (parcial) afecta a un área de la aplasia localizada entre la porción distal de la vagina y la vagina superior normal, el cérvix y el útero. Estas pacientes se presentan con criptomenorrea y eventualmente tienen dolor cíclico provocado por la obstrucción del flujo de salida. Cada menstruación subsiguiente distiende la parte superior de la vagina con la sangre menstrual. De entrada se puede confundir con un septo transverso bajo o con un himen imperforado, y, por tanto, es fundamental delimitar claramente la anomalía con las pruebas de imagen adecuadas antes de iniciar una reparación quirúrgica. La reparación y reconstrucción quirúrgicas son complicadas, por lo que deben ser valoradas por varios especialistas con expertos en el manejo de estas anomalías.

Con frecuencia coexisten la **agenesia uterina** y **vaginal** debido a su estrecha relación durante el desarrollo, cuando en el proceso hay un fallo temprano en el desarrollo de los conductos de Müller. La causa más frecuente de agenesia vaginal es el **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH),** con una incidencia descrita de 1 por 4.000-5.000 nacimientos femeninos. Después de la disgenesia gonadal, la agenesia mülleriana es la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria. Se cree que la etiología es multigénica y multifactorial. Esta condición está presente en el nacimiento, pero a menudo no se diagnostica hasta la adolescencia. Las mujeres con MRKH presentan una función ovárica normal y experimentan un desarrollo sexual secundario normal en la pubertad, pero no tienen ciclo menstrual (amenorrea primaria). El rango y la gravedad del síndrome de MRKH puede variar enormemente, y el trastorno puede ser tipo I (aislado) o tipo II, afectando a otros sistemas de órganos incluidos los sistemas renal y esquelético. La ausencia de vagina y de útero presenta implicaciones anatómicas, fisiológicas y psicológicas significativas para la paciente y su familia, y se recomienda el asesoramiento. Aunque la mayoría de las pacientes con agenesia mülleriana presenta pequeños bulbos müllerianos rudimentarios, aproximadamente un 2-7% de las pacientes pueden tener un endometrio activo dentro de estas estructuras uterinas. Con frecuencia, estas pacientes presentarán dolor pélvico cíclico. Suele ser necesaria la RM para determinar si hay algún pequeño remanente uterino (a menudo localizado en la pared pélvica o cerca de los ovarios) y para delimitar claramente la anomalía. La laparoscopia no es necesaria para diagnosticar la agenesia mülleriana, pero puede resultar útil en el tratamiento de los cuernos uterinos rudimentarios, en particular cuando por dolor pélvico está indicada la eliminación de las estructuras uterinas obstruidas o de la endometriosis asociada. Cualquier diagnóstico de agenesia mülleriana debe ser diferenciado de la **insensibilidad a los andrógenos;** el cariotipo, los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del vello púbico ayudan a hacer la distinción entre las dos debido a que los niveles de testosterona y la adrenarquia serán normales en mujeres con MRKH.

Anomalías que afectan a otros sistemas orgánicos se producen asociadas al síndrome de MRKH tipo II, o asociación de aplasia del conducto mülleriano, displasia renal y anomalías de los somitas cervicales (MURCS). Las más frecuentes son las anomalías del tracto urinario (15-40%). Se detecta primariamente una ausencia unilateral de riñón, un riñón en herradura o pélvico y anomalías esqueléticas (5-10%), que afectan inicialmente al desarrollo vertebral, pero que también pueden incluir anomalías cardiacas y deficiencias auditivas, y estas deben evaluarse en el momento del diagnóstico.

Septo vaginal longitudinal

El **septo vaginal longitudinal** representa un fallo de la canalización completa de la vagina. Ocurre a menudo en presencia de anomalías uterinas, como se ha visto anteriormente.

Septo vaginal transverso (defectos de la fusión vertical)

Los defectos de la fusión vertical pueden originar un septo transverso que puede estar imperforado y asociado con hematocolpos o hematometra en las adolescentes, o con mucocolpos en las niñas bebés. Son anomalías mucho menos comunes, detectadas en 1 de cada 80.000 mujeres. Las pacientes presentan frecuentemente amenorrea primaria y dolor cíclico abdominal alrededor de la menarquia. Sin embargo, las pacientes que tienen una pequeña apertura en el septo transverso pueden presentar mucha secreción vaginal y flujo **mucopurulento** o **sanguíneo**. El septo vaginal transverso puede localizarse en varios sitios (15-20% en el tercio inferior, pero la mayoría en la mitad o en el tercio superior de la vagina) y presentar distinto grosor (generalmente es $\leq$1 cm). Las localizaciones altas, el septo grueso y los orificios vaginales estrechos representan casos quirúrgicos difíciles.

El **septo vaginal transverso** puede asociarse con otras anomalías congénitas, aunque de forma menos frecuente que en el caso de la agenesia mülleriana. Estas pacientes presentan un útero funcional normal a diferencia de las mujeres con el síndrome de MRKH. Existe también un aumento de la incidencia de endometriosis secundaria a la menstruación retrógrada. Alternativamente, la supresión menstrual es otra opción para dar tiempo a las pacientes adolescentes para madurar psicológicamente y participar en la fase de tratamiento de la resección del septo transverso.

La valoración del septo vaginal transverso incluye una cuidadosa exploración pélvica y con frecuencia pruebas de imagen pélvica, habitualmente RM y ecografía, para delimitar las anomalías anatómicas. La RM resulta especialmente útil para determinar el grosor del septo y la presencia del cérvix, y para planificar la intervención quirúrgica. El diagnóstico y el tratamiento deben establecerse lo más pronto posible después de la menarquia, ya que una acumulación significativa de hematometria y/o hematosálpinx podrían afectar al futuro reproductivo alterando negativamente la función uterina y/o tubárica.

Tratamiento

Un himen imperforado requiere una resección para prevenir o corregir la obstrucción del tracto de salida. Muchos cirujanos recomiendan una incisión horizontal, semilunar o cruzada, extirpación del exceso de tejido y aproximación de los bordes de la mucosa. Si la paciente está sintomática, la reparación puede efectuarse al mismo tiempo que el diagnóstico, aunque la lesión puede repararse en cualquier momento en el periodo neonatal, la infancia o la adolescencia. Se desaconseja la cirugía electiva con anestesia general en las pacientes muy jóvenes. La escisión del himen en la niña prepúber curará mejor si se aplica estrógeno tópico en la zona durante unos días. La escisión electiva de un himen imperforado se puede realizar después de la edad de 1-2 años hasta la pubertad, pero idealmente antes de la menstruación. Las variantes en el himen con microperforaciones o septo pueden interferir con el uso de tampones y la resección generalmente se realiza de forma electiva, utilizando anestesia local o sedación según la preferencia del paciente.

El tratamiento de la ausencia congénita de vagina normalmente se pospone hasta que la paciente esté preparada. El tratamiento de primera línea más frecuente es el manejo no quirúrgico y está recomendado por el American College of Obstetricians and Gynecologists porque es más seguro, controlado por el paciente, más coste-efectivo que la cirugía y exitoso en el 90-96% de los pacientes. Si se realiza correctamente, es posible obtener una longitud vaginal funcional (6-8 cm), una anchura y un ángulo fisiológico que permitan el coito al cabo de 6-8 semanas de tratamiento. Cuando se alcanza el tamaño del dilatador que permite el coito, la paciente debe utilizarlo o practicar el coito con una frecuencia que permita mantener la longitud vaginal adecuada.

El manejo quirúrgico requiere mucha experiencia y, con frecuencia, dilataciones vaginales posquirúrgicas para garantizar el resultado funcional. Existen controversias en cuanto a las subespecialidades quirúrgicas, ya que los cirujanos y urólogos pediátricos recomiendan con frecuencia crear una neovagina en la infancia. Los ginecólogos pediátricos y los endocrinólogos reproductores piensan que se consiguen mejores resultados creando una neovagina cuando la mujer joven piensa iniciar su actividad sexual y puede participar en la decisión de someterse a una cirugía y en su propia recuperación postoperatoria. No existe consenso en cuanto a la mejor opción quirúrgica; los procedimientos más empleados incluyen dos actos quirúrgicos seguidos por el uso de dilatadores o un solo acto empleando un asa del intestino para reconstruir la vagina. La cirugía debe reservarse para la paciente poco común para la cual el tratamiento dilatador primario no tuvo éxito o para aquellas que solicitan la cirugía después de un consentimiento informado completo. Se debe ofrecer la remisión a centros con experiencia.

Deben abordarse las futuras opciones para tener hijos, incluyendo la adopción y la gestación subrogada. Las técnicas de reproducción asistida que utilizan la recuperación de óvulos, la fertilización y la implantación de embriones en portadoras gestacionales (madres de alquiler) han tenido éxito. Las hijas suelen tener un tracto reproductor normal. El trasplante uterino ha dado como resultado nacimientos vivos, pero debido a la escasez de datos, este procedimiento se considera actualmente experimental. Las oportunidades para la formación de la familia permiten que las adolescentes,

las mujeres jóvenes y sus familias aprecien el potencial de convertirse en padres y ayuden a enfrentar el diagnóstico de la MRKH y sus implicaciones.

La resección quirúrgica del septo vaginal transverso debe ser realizada solo por cirujanos con experiencia. Algunos cirujanos recomiendan esperar uno o más ciclos menstruales o emplear dilatadores antes de la cirugía desde la zona inferior para aumentar la profundidad y la circunferencia de la vagina distal, y para permitir que la sangre menstrual se acumule y dilate la porción superior de la vagina. Se debe intentar realizar una resección completa del septo, con anastomosis primaria de los segmentos superior e inferior de la mucosa. En ocasiones, tras la cirugía, se coloca un stent vaginal para mantener la permeabilidad y permitir la epitelización escamosa de la parte superior de la vagina y del cérvix. Tras retirar el stent puede ser necesario seguir usando dilatadores. Es importante realizar una valoración preoperatoria cuidadosa, ya que los cirujanos pueden pensar que intervienen un himen imperforado y luego pueden encontrarse planos quirúrgicos completamente diferentes y más complejos. Independientemente del enfoque quirúrgico es mejor aplazar la vaginoplastia hasta que la paciente sea madura y esté preparada física y psicológicamente para participar en el proceso terapéutico y en los tratamientos dilatadores posquirúrgicos. Puede ser difícil diferenciar un septo transverso bajo de la agenesia vaginal distal. Si mediante el examen rectal no se puede palpar la vagina distal cerca del esfínter anal, se debe permitir que la paciente continúe menstruando para distender la parte superior de la vagina a menos de 3 cm del esfínter anal. Esto permite al cirujano diseccionar hasta la parte inferior de la vagina y realizar un procedimiento de extracción, anastomosando la parte superior de la vagina hasta el introito. El momento adecuado y la ejecución quirúrgica producen excelentes resultados.

Los septos vaginales transversos por sí mismos no provocan resultados reproductivos adversos, pero pueden producir síntomas en la paciente, causando dispareunia, hemorragia traumática con el coito, dificultades para la colocación de un tampón o en el parto vaginal. Tales preocupaciones pueden justificar la resección de los septos vaginales. En un pequeño número de pacientes puede haber obstrucción unilateral de una hemivagina, lo que puede requerir su incisión y resección. Puede haber un síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich, que requiere una incisión y resección del tabique cuidadosamente planeada para mantener la permeabilidad del tracto superior.

ANOMALÍAS CERVICALES

La atresia congénita o la agenesia completa del cuello uterino es extremadamente rara y habitualmente se manifiesta en la pubertad con amenorrea y dolor pélvico. Se asocia con anomalías renales significativas en el 5-10% de las pacientes. Con frecuencia está justificada la RM pélvica para definir totalmente la anomalía. Habitualmente, el dolor y la obstrucción son importantes, y es necesaria la realización de una histerectomía. Los intentos de volver a conectar el útero con la vagina rara vez tienen éxito y se asocian con tasas significativas de morbilidad y reintervenciones. Como ocurre con la mayoría de las anomalías müllerianas, los ovarios habitualmente son normales y puede haber reproducción futura a través de la fecundación in vitro y una portadora del embarazo.

ANOMALÍAS VULVARES Y OTRAS

Duplicación vulvar completa

La duplicación de la vulva es una anomalía congénita rara que se observa en la infancia y consiste en la presencia de dos vulvas, dos vaginas y dos vejigas, un útero didelfo, recto y ano únicos, y dos sistemas renales.

Asimetría e hipertrofia de los labios

Al inicio de la pubertad, los labios menores se agrandan y crecen hasta alcanzar el tamaño adulto. Los labios de la mujer pueden variar en tamaño y forma. La asimetría de los labios, cuando los labios derecho e izquierdo son de distinto tamaño y forma, constituye una variante de lo normal. Algunas mujeres se sienten incómodas al ver sus labios menores asimétricos o agrandados y experimentan timidez y molestias al llevar ropa ajustada, realizar ejercicio o mantener relaciones sexuales. Los labios menores maduros pueden protruir más allá de los labios mayores y esta variante normal puede ser funcional o psicológicamente molesta. La irritación local, los problemas en la higiene personal durante la defecación o la menstruación, las molestias en las relaciones sexuales, en la posición sentada o realizando ejercicio, han hecho que aumenten las solicitudes de reducción de los labios. Las pacientes pueden encontrar en internet anuncios de procedimientos para corregir los labios menores desiguales o agrandados. Es muy importante educar y tranquilizar a las adolescentes que se preocupan por el aspecto de sus labios. El American College of Obstetricians and Gynecologists no recomienda la realización de este tipo de intervención a menos que exista una malformación congénita significativa. La alteración quirúrgica de los labios que no es necesaria para la salud de la adolescente menor de 18 años se considera una violación de la ley penal federal. Las complicaciones de la cirugía de los labios incluyen pérdida de sensibilidad, formaciones queloides y dispareunia.

Anomalías del clítoris

La agenesia del clítoris es rara. Se ha descrito duplicación del clítoris asociada con extrofia cloacal y vesical. La exposición a hormonas masculinas provocará un agrandamiento del clítoris y con frecuencia sugiere la existencia de un tumor productor de testosterona o el uso de esteroides exógenos.

Anomalías cloacales

Las anomalías cloacales son lesiones raras que representan un seno urogenital común dentro del cual coexisten los canales gastrointestinal, urinario y vaginal. Por lo general, existe una anomalía en todos o en alguno de los procesos de fusión de los conductos de Müller, en el desarrollo de bulbos senovaginales o en el desarrollo de la placa vaginal. La apertura única (cloaca), que a menudo se da de forma muy temprana en la vida, requiere una corrección quirúrgica, preferiblemente por un equipo quirúrgico pediátrico multidisciplinar.

Remanentes ductales

A pesar de que el conducto opuesto regresa en ambos sexos, en ocasiones puede existir una pequeña porción de cada uno de los conductos de Müller y de Wolff que permanecen tanto en el varón como en la mujer respectivamente. Estos remanentes pueden formar quistes que son los que los hacen visibles clínicamente durante la intervención quirúrgica, la exploración o las pruebas de imagen. Muchos de ellos no causan dolor, aunque se han descrito casos de torsión. Algunos de ellos, pequeños y asintomáticos, habitualmente no requieren resección. Los remanentes que se describen más frecuentemente son los quistes hidatídicos de Morgagni (remanente de un conducto de Wolff derivado de la trompa de Falopio), los quistes del ligamento ancho y los quistes de los conductos de Gartner, que pueden formar un uréter ectópico o pueden encontrarse a lo largo del cuello uterino o de las paredes vaginales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 570

Atención ginecológica para jóvenes con necesidades especiales

Elisabeth H. Quint

La adolescencia presenta desafíos para todas las niñas y sus familias, pero especialmente para las adolescentes con necesidades especiales y sus familias. El inicio de la menstruación, los cambios de humor asociados a la pubertad, el interés por la actividad sexual, con los posibles embarazos no deseados, y las preocupaciones por la seguridad y el abuso pueden suponer problemas adicionales para las adolescentes con discapacidades y sus familias.

SEXUALIDAD Y EDUCACIÓN SEXUAL

Las adolescentes con necesidades especiales pueden tener discapacidades físicas y/o de desarrollo. A menudo pueden ser vistas por sus familias, sus cuidadores y la sociedad como asexuales, por lo que la educación sexual puede no haber sido proporcionada o no haberse considerado necesaria. Las adolescentes físicamente discapacitadas son tan propensas a ser sexualmente activas como las no discapacitadas. El médico debe valorar los conocimientos de la adolescente sobre anatomía y sexualidad, su conocimiento social de las relaciones y su capacidad para consentir la actividad sexual. Se debe proporcionar educación sobre el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, sobre la prevención de enfermedades y anticoncepción, incluyendo la anticoncepción de emergencia, a un nivel apropiado para su desarrollo. Las

adolescentes con discapacidades pueden tener mayor riesgo de aislamiento y de depresión durante la adolescencia.

ABUSO

Es difícil estimar el riesgo de abuso sexual en las adolescentes con discapacidades. Es obligatorio realizar una detección precoz del abuso. Los estudios muestran que las adolescentes con discapacidades físicas son tan sexualmente activas como sus homólogas no discapacitadas, pero que una parte mayor de su actividad es involuntaria. A las pacientes con deterioro cognitivo con frecuencia se les enseña a ser colaboradoras, lo que puede hacerlas más vulnerables a la coacción. En la educación para la prevención del abuso se puede emplear la estrategia No-Go-Tell (esto es, decir que no, irse a un lugar seguro, decírselo a un adulto de confianza). En las adolescentes con limitada capacidad verbal o retraso del desarrollo, el abuso puede ser muy difícil de detectar. El médico debe estar atento y buscar signos en la exploración física, como moretones o arañazos inexplicables, o cambios en el comportamiento, como una regresión, que puedan representar indicios de abuso sexual en estas adolescentes (v. caps. 16.1 y 145).

EXPLORACIÓN PÉLVICA

La exploración pélvica interna está raramente indicada en las adolescentes no sexualmente activas, así como tampoco se recomienda realizar la prueba de Papanicolaou antes de los 21 años. Se puede realizar una exploración genital externa si existen problemas vulvares, como flujo, sangrado irregular, sospecha de abuso o cuerpo extraño. La posición de la paciente con las piernas en forma de rana es generalmente facilitada por el uso de los estribos. En caso de que esté médicamente indicado visualizar claramente la vagina o el cuello del útero, se debe considerar una exploración bajo anestesia por el ginecólogo. Se pueden realizar pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual a través de la orina o de muestras vaginales (v. cap. 146).

MENSTRUACIÓN

La menstruación irregular es frecuente en las adolescentes, especialmente durante los 5 primeros años después de la menarquia, debido a la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico y la subsiguiente anovulación (v. cap. 142). Varias condiciones en las adolescentes con discapacidades están asociadas con un riesgo aún mayor de presentar ciclos irregulares. Las adolescentes con síndrome de Down presentan una mayor incidencia de enfermedad tiroidea. Hay una mayor incidencia de problemas reproductivos, incluido el síndrome del ovario poliquístico, en las adolescentes con epilepsia o en aquellas en tratamiento con algunos fármacos antiepilépticos. Los fármacos antipsicóticos pueden producir hiperprolactinemia, que puede afectar a la menstruación.

En las adolescentes con discapacidades, el problema principal con los ciclos menstruales, ya sean regulares, irregulares o abundantes, es el impacto de la menstruación en sus vidas, en su salud y en su capacidad para realizar sus actividades normales. La anamnesis debe centrarse en este aspecto, y los calendarios menstruales pueden ser útiles para valorar los ciclos, el comportamiento y el impacto de los tratamientos. La mayoría de las adolescentes que realizan su higiene personal puede aprender a utilizar adecuadamente productos para la higiene menstrual. Se recomienda la orientación preventiva premenarquia, pero se debe evitar el tratamiento hormonal antes de la menarquia.

La valoración del sangrado anormal es igual para todas las adolescentes. Los aspectos que requieren especial atención para la adolescente con necesidades especiales son la posible necesidad de suprimir la menstruación por problemas de higiene o de comportamiento cíclicos, como llanto, rabietas o aislamiento. Una solicitud de control de la natalidad, especialmente por parte del médico y no de la adolescente, requiere una evaluación de la capacidad de la adolescente para consentir la actividad sexual y valorar la seguridad de su entorno. El sangrado se considera anormal cuando implica menstruaciones demasiado abundantes (más de 1 tampón/hora durante varias horas consecutivas), demasiado prolongadas (>7 días de duración) o demasiado frecuentes (<20 días de intervalo entre reglas).

Manejo de la menstruación

Si después de valorar el impacto de los ciclos regulares o irregulares en el bienestar de la paciente (a menudo a través de gráficos menstruales o del comportamiento durante varios meses), el médico, la paciente y la familia deciden intervenir en las menstruaciones, existen varias opciones. En general, la regulación menstrual no es diferente de la de la adolescente no discapacitada, aunque existen algunas consideraciones especiales. Los objetivos terapéuticos pueden ser disminuir la abundancia del sangrado, regularizar los ciclos de hemorragias predecibles, aliviar el dolor o las alteraciones del comportamiento cíclicas, proporcionar anticoncepción y/o conseguir la amenorrea. Suele ser difícil conseguir una supresión menstrual que provoque una amenorrea total y, para algunas pacientes, los raros sangrados programados pueden resultar más fáciles de manejar que el sangrado intermenstrual *(spotting)* impredecible, efecto adverso frecuente de cualquier tratamiento supresor. Una vez iniciado el tratamiento se debe seguir controlando el sangrado, mejor con calendarios continuos de las menstruaciones o del comportamiento.

Métodos no hormonales

Si la menorragia o la dismenorrea (que provoca en ocasiones cambios cíclicos en el comportamiento de adolescentes que no hablan) es el problema principal, la paciente puede empezar a tomar antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos pueden disminuir el flujo hasta en un 20% a dosis adecuadas y pueden utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos.

Métodos estrogénicos

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales cíclicos suelen dar lugar a ciclos regulares más escasos con menos calambres.

El uso de ciclos extendidos de anticonceptivos orales puede suprimir la menstruación, con un aumento de las tasas de amenorrea a lo largo del tiempo. Algunos *spotting* impredecibles son generalmente inevitables y, a menudo, las adolescentes con necesidades especiales prefieren tener ciclos regulares varias veces al año. Está disponible un anticonceptivo oral masticable para las pacientes con problemas en la deglución.

Anillo anticonceptivo

El anillo anticonceptivo se suele usar durante las 3 primeras semanas del ciclo, pero también puede emplearse (de forma adicional) de forma continuada durante 4 semanas, lo que provoca un menor sangrado. Sin embargo, el anillo anticonceptivo puede resultar difícil de colocar para una adolescente con problemas de destreza, y una posible ayuda plantea evidentes problemas de intimidad.

Parches anticonceptivos

El parche semanal también puede utilizarse de manera continua. Algunas adolescentes con discapacidades de desarrollo se quitan el parche incorrectamente, por lo que se recomienda la colocación fuera de su alcance (p. ej., en las nalgas o el hombro).

Uso de estrógenos, tromboembolismo venoso y problemas de movilidad

Continúa siendo controvertido si la inmovilidad y el uso de sillas de ruedas pueden llevar a un mayor riesgo de eventos trombóticos venosos (ETV) en asociación con anticonceptivos que contienen estrógeno. No se ha estudiado el riesgo de trombosis con el uso de anticonceptivos hormonales combinados en adolescentes inmóviles o con movilidad limitada. La inmovilidad por sí misma no constituye una contraindicación para el uso de anticonceptivos a base de estrógenos; sin embargo, podría aumentar el riesgo de ETV, según los criterios médicos de elegibilidad para la anticoncepción elaborados en 2016 por los Centers for Disease Control and Prevention. Existen datos limitados que apoyan el hecho de que altas dosis de estrógenos orales y la tercera y cuarta generación de preparaciones de progestágenos pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Es importante conocer a fondo los antecedentes familiares de hipercoagulabilidad antes de iniciar la terapia con estrógenos. El uso prudente de preparados con bajas dosis (30 o 20 µg) de etinil estradiol después del asesoramiento adecuado puede ser aconsejable, y las combinaciones con progestágenos de tercera generación solo se utilizan si otros métodos han fallado.

Métodos con progestágenos solos

Acetato de medroxiprogesterona intramuscular

El acetato de medroxiprogesterona (AMDP) intramuscular ha sido muy empleado para la supresión menstrual. Dos cuestiones son particularmente relevantes en las adolescentes con discapacidades. Los estudios relativos a una disminución de la densidad ósea asociada al uso a largo plazo del AMDP y una advertencia por parte de la FDA han expresado su preocupación acerca del uso de estos productos en mujeres jóvenes, aunque otros estudios indican que la densidad ósea mejora una vez que se suspende la medicación. En las adolescentes con problemas de movilidad o con muy bajo peso corporal, que ya presentan un riesgo de baja densidad ósea, la disminución de la densidad ósea puede ser un verdadero problema, aunque no está claro el riesgo de fracturas. Se recomienda un aporte adecuado de calcio y vitamina D. El segundo problema para las adolescentes con problemas de movilidad es la ganancia de peso asociada al AMDP, especialmente en las adolescentes obesas, que puede conducir a problemas de transferencia y movilidad. Los

riesgos potenciales de salud asociados a los efectos del AMDP sobre la densidad ósea deben considerarse frente a la necesidad de supresión menstrual y la probabilidad de embarazos no deseados. Debe monitorizarse de cerca el peso. No se recomienda la realización rutinaria de exámenes de densidad ósea (DEXA) en adolescentes.

Progestágenos orales

Los progestágenos orales continuos pueden resultar también muy efectivos para conseguir la amenorrea. Las píldoras solo de progesterona provocan un importante *spotting* irregular, por lo que si el objetivo es la supresión total, se pueden administrar otros progestágenos de uso diario, como la noretindrona de 2,5 o 5 mg o la progesterona micronizada de 200 mg.

Dispositivos intrauterinos de progesterona

En la actualidad se emplea el dispositivo intrauterino de levonorgestrel de 5 años en muchas adolescentes, tanto para la anticoncepción como para las menstruaciones abundantes. Las adolescentes con necesidades especiales pueden necesitar anestesia para su colocación si la exploración resulta muy dificultosa por las molestias, contracturas o vagina estrecha. Comprobar los hilos en la consulta puede ser difícil; sin embargo, se puede comprobar la colocación del dispositivo intrauterino mediante ecografía. En los primeros meses se puede observar un número significativo de casos de sangrados irregulares y *spotting,* pero existe un 20% de amenorrea tras la inserción y más del 50% de amenorrea al cabo de 1 año. El perfil del sangrado del nuevo dispositivo intrauterino de levonorgestrel de 3 años, más pequeño, puede no resultar tan eficaz para la supresión menstrual; las tasas de amenorrea en los estudios iniciales del fabricante son del 6% al año, pero es necesario realizar más estudios.

Implantes

Los implantes subdérmicos de progestágenos presentan unas tasas relativamente bajas de amenorrea y tasas mayores de sangrados no programados; por tanto, no están recomendados como tratamiento de primera línea para la supresión de la menstruación en las adolescentes con necesidades especiales. Requieren también una importante colaboración por parte de la paciente para su inserción.

Hormonas y fármacos antiepilépticos

Algunos fármacos inductores enzimáticos antiepilépticos pueden interferir con los anticonceptivos con estrógeno, alterar su efectividad contraceptiva y/o producir sangrados intermitentes. Puede considerarse la administración de dosis mayores de estrógeno o de inyecciones de AMDP a intervalos más cortos. El único fármaco antiepiléptico que interactúa con los anticonceptivos orales combinados es la lamotrigina; por tanto, se debe ajustar la dosis de esta medicación si se administra junto con las hormonas.

Métodos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos como la ablación endometrial, en la que se extirpa quirúrgicamente el revestimiento uterino, y la histerectomía están indicados en el tratamiento de periodos anormales en mujeres adultas, pero solo deben efectuarse en situaciones muy extremas en las adolescentes cuando los demás métodos han fallado y la salud de la paciente está gravemente comprometida por sus ciclos menstruales. La ablación endometrial solo provoca amenorrea en aproximadamente el 30% de los casos y presenta una mayor tasa de fracaso en mujeres menores de 40 años, y no está recomendada en esta población. Las consideraciones éticas en relación con estos métodos que provocan infertilidad y las cuestiones del consentimiento son complicadas, y las leyes estatales varían en este punto.

ANTICONCEPCIÓN

Véase también el capítulo 143.

Los métodos de manejo menstrual tratados anteriormente también pueden ser aplicados para la anticoncepción y, si se solicita un control de natalidad, se debe realizar una evaluación de la capacidad de la paciente para el consentimiento de la actividad sexual y de la seguridad de su entorno. El método elegido debe ser el más seguro para la situación de la paciente y con la mayor tasa de protección. Por tanto, se puede recomendar un método anticonceptivo reversible de acción prolongada. Se debe abordar con la adolescente el tema de las infecciones de transmisión sexual y el uso de preservativos, y puede ser necesario ofrecer directrices específicas sobre cómo conseguir preservativos y pactar su uso. Se recomienda hablar sobre la anticoncepción de emergencia, así como de la forma de conseguirla en caso necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 571

Mutilación genital femenina

Deborah Hodes y Sarah M. Creighton

CONTEXTO

La mutilación genital femenina (MGF) es una cuestión de derechos humanos que afecta a niñas y mujeres en todo el mundo. Está definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como procedimientos que eliminan o dañan la parte externa de los órganos genitales femeninos sin ninguna razón médica. La UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) estima que, en 2016, al menos 200 millones de niñas y mujeres en 30 países fueron sometidas a MGF. Ha habido un descenso de la prevalencia de MGF, pero las tendencias actuales sugieren que el número aumentará debido al crecimiento poblacional. La MGF se practica sobre todo en África, Oriente Medio y Asia. Nuevos datos sugieren que alrededor de 40 millones de niñas en Indonesia han sido sometidas a MGF. Sin embargo, la migración de comunidades que practican la MGF lo convierte en un problema global, aunque existen datos escasos de esta práctica en los países con altos ingresos. La MGF casi siempre se lleva a cabo en niñas, y los pediatras deben estar familiarizados con la identificación de la MGF, su impacto en la salud y cómo proteger a las niñas de este abuso infantil ampliamente extendido.

La MGF no tiene ningún beneficio para la salud y causa daño físico y psicológico durante toda la vida. La OMS ha clasificado la MGF en 4 tipos, dependiendo de la extensión y el tipo de tejido genital eliminado (tabla 571.1). El practicante tradicionalmente realiza la MGF sin anestesia ni condiciones estériles, y en algunos países se realiza como parte de un ritual más amplio relacionado con el matrimonio infantil. Las niñas son retenidas mientras se le eliminan o dañan los genitales externos usando un cuchillo, un bisturí o cualquier otro instrumento afilado. Un número en aumento de estos procedimientos se realiza en una edad temprana y la OMS estima que hasta el 17% es realizado por profesionales sanitarios. En la tabla 571.2 podemos ver riesgos potenciales y factores protectores contra la MGF.

COMPLICACIONES

Las complicaciones inmediatas de la MGF incluyen hemorragia e infecciones. Se han reportado muertes, aunque las cifras son desconocidas. Las infecciones incluyen infección de la herida, tétanos y gangrena. La MGF se ha relacionado con la transmisión de infecciones transmitidas por la sangre debido al uso de materiales compartidos y sin esterilizar. Aunque las infecciones transmitidas por la sangre durante el procedimiento son probables, no existen buenos estudios que lo confirmen. Infecciones como la hepatitis B y VIH son endémicas en las áreas donde la MGF es prevalente. La MGF conlleva consecuencias obstétricas, ginecológicas y psicológicas en las mujeres adultas. Los síntomas ginecológicos incluyen cicatrices dolorosas

Tabla 571.1	Resumen de la clasificación de la MGF de la OMS
Tipo 1: Clitoridectomía: eliminación total o parcial del clítoris (una parte pequeña, sensible y eréctil de los genitales femeninos) y en casos raros solo el prepucio (pliegue de la piel que rodea el clítoris)	
Tipo 2: Escisión: eliminación total o parcial del clítoris y los labios menores con o sin eliminar los labios mayores (labios que rodean la vagina)	
Tipo 3: Infibulación: estrechamiento de la abertura vaginal con la creación de un sello de cobertura. El sello se forma cortando y reposicionando los labios menores o mayores, eliminando o no el clítoris	
Tipo 4: Otros: cualquier otra forma de proceso que dañe los genitales sin ninguna razón médica (p. ej., punciones, *piercings*, incisiones, raspados y cauterización del área genital)	

De la hoja de datos de la Organización Mundial de la Salud sobre la mutilación genital femenina http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs241/en/. Actualizado en febrero de 2017.

Tabla 571.2 Factores que influyen en que una niña presente o no MGF

FACTORES DE RIESGO
MGF en madre o hermanas
Madre aislada
Influencia de la abuela
Poca información y debate sobre la MGF
FACTORES PROTECTORES
Debatir con el marido o con amigos
Saber que existe una ley de la MGF
TV, debate global y medios de comunicación
Actitud de los hombres y conocimiento
Conocer a personas sin MGF

y antiestéticas, quiste de clítoris e infecciones urinarias recurrentes. Se informan también dificultades en la menstruación e infertilidad, aunque los mecanismos que subyacen a estas patologías son inciertos, excepto en la MGF tipo 3, en la cual la vagina es estrechada. Problemas psicológicos, como la ansiedad y la depresión, se han asociado a MGF. La MGF también tiene un componente perjudicial para los resultados obstétricos tanto para la madre como para el bebé, algunos de estos riesgos son el aumento de hemorragia posparto, trauma perineal y muerte perinatal.

MANEJO CLÍNICO DE LA MGF

La mayoría de los pediatras no verán a una niña que se encuentre mal de forma repentina debido a la MGF. El manejo de la MGF en situaciones agudas debe incluir la evaluación de la pérdida de sangre, sepsis y retención de orina, y el tratamiento con antibióticos, analgesia, toxoide tetánico y la colocación de un catéter urinario. Los pediatras verán más probablemente una niña cuya MGF se descubre durante la valoración y exploración de otros síntomas, como infecciones de orina recurrentes o vulvovaginitis. La niña o un miembro de la familia pueden referirse a la MGF o puede suscitarse la cuestión por parte de los profesionales sanitarios o trabajadores sociales, particularmente si la madre ha sido sometida también a MGF y tiene poco apoyo de su marido (v. tabla 571.2). Se puede consultar a los pediatras para confirmar una MGF en una exploración genital. Debería realizarse usando un colposcopio y documentarlo en un vídeo que pueda ser usado para realizar revisiones por las partes y en un tribunal de justicia. La exploración debe ser realizada de manera sensible y amable por un profesional apropiado y formado, y en un lugar adecuado para la edad de la paciente. Frecuentemente se asume que el diagnóstico de la MGF es obvio. Sin embargo, mientras que la MGF tipo 3, en la cual la vagina está sellada, es fácil de detectar, otros tipos de MGF son más difíciles de diagnosticar. Esto es especialmente cierto respecto a la MGF tipo 4, que puede consistir en un pinchazo o un pequeño arañazo en el clítoris o junto a él y puede sanar sin dejar rastro. En la valoración general de la salud de las niñas se debe incluir un cribado de virus de transmisión sanguínea.

Si la niña presenta una MGF tipo 3, en algún momento se deberá realizar un proceso de desinfibulación. La desinfibulación es un proceso de cirugía menor para dividir cualquier tejido cicatricial que oculte el introito vaginal. Los procesos de desinfibulación se realizan habitualmente con anestesia local en mujeres adultas, pero en niñas es más apropiado el uso de una breve anestesia general. El impacto psicológico de la MGF en una niña puede ser grave, se han reportado casos de flashbacks y pesadillas. Se debe contar con el apoyo de un psicólogo o psicoterapeuta con experiencia en trabajos con niñas con MGF y sus familias. Si se confirma que una niña presenta MGF, otros niños de la familia podrían estar en riesgo y se deben activar los protocolos de actuación oportunos. Los pediatras deben oponerse a la MGF y contribuir a la formación de profesionales sanitarios que puedan tratar a estos pacientes y promover políticas locales y nacionales en contra de ella, así como apoyar la legislación actual para terminar con esta práctica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

El sistema endocrino

PARTE XXV

Sección 1

Trastornos del hipotálamo y de la hipófisis

Capítulo 572

Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis

Eric I. Felner y Briana C. Patterson

La hipófisis es la principal estructura reguladora de un sistema hormonal muy elaborado. Esta glándula recibe señales del hipotálamo, a las que responde elaborando hormonas hipofisarias destinadas al resto de las glándulas del organismo. Estas, a su vez, proporcionan una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis (figs. 572.1 y 572.2). Este mecanismo de retroalimentación le permite a la hipófisis regular la cantidad de hormona liberada en el torrente sanguíneo por las glándulas diana. El papel central de la hipófisis en este sistema hormonal y su capacidad para interpretar y responder a una gran variedad de señales ha llevado a que se le denomine la «glándula maestra». La tabla 572.1 enumera las hormonas hipofisarias e hipotalámicas, y sus funciones.

ANATOMÍA

La hipófisis se localiza en la base del cráneo, en el interior de una cavidad con forma de silla de montar situada en el hueso esfenoides, denominada *silla turca*. Esta estructura ósea protege y rodea a la glándula por ambos lados y por su zona inferior. La duramadre, una capa densa de tejido conjuntivo, forma el techo de la silla turca. Una capa externa de la duramadre se continúa por dentro de la silla turca formando su revestimiento. Como resultado, la hipófisis es extradural y no suele estar en contacto con el líquido cefalorraquídeo. La hipófisis se conecta con el hipotálamo a través del tallo hipofisario. La hipófisis está compuesta por un lóbulo anterior (adenohipófisis) y otro posterior (neurohipófisis). El lóbulo anterior constituye aproximadamente un 80% de la glándula.

EMBRIOLOGÍA

La adenohipófisis se origina en la bolsa de Rathke como una invaginación del ectodermo oral. Después se desprende del epitelio oral y se convierte en una estructura individual de células de proliferación rápida. Hacia la 6.ª semana de gestación, la conexión entre la bolsa de Rathke y la orofaringe se oblitera por completo y la bolsa establece una conexión directa con la extensión descendente del hipotálamo, lo que da origen al tallo hipofisario. La persistencia de restos de células derivadas de la conexión original entre la bolsa de Rathke y la cavidad oral puede dar lugar al desarrollo de **craneofaringiomas** (v. cap. 524), el tipo de tumor más frecuente en esta región.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización arterial de la hipófisis se origina de la carótida interna a través de las arterias hipofisarias inferior, media y superior. Esta red vascular forma una circulación porta específica que conecta el hipotálamo y la hipófisis. Las ramas de las arterias hipofisarias superiores penetran en el tallo y forman un plexo vascular que atraviesa el tallo hipofisario y termina en una red capilar en el interior del lóbulo anterior. A través de este sistema venoso porta, las hormonas hipotalámicas llegan a la adenohipófisis. Las hormonas adenohipofisarias, a su vez, se segregan en un plexo secundario de venas porta que drenan en los senos venosos durales.

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Una serie de factores activadores de la transcripción expresados de forma secuencial dirige la diferenciación y la proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas que se unen al ADN similares a los genes homeobox. En el ser humano, como consecuencia de las mutaciones en estos genes, se producen los distintos déficits de hormonas hipofisarias. Cinco tipos de células de la adenohipófisis producen seis hormonas peptídicas. Las somatotropas sintetizan la hormona del crecimiento (GH), las lactotropas producen prolactina (PRL), las tirotropas fabrican la hormona estimuladora de la tiroides (TSH), las corticotropas expresan la proopiomelanocortina (POMC), precursora de la corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]), y las gonadotropas expresan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH).

Hormona del crecimiento

La GH humana es un polipéptido de cadena sencilla constituido por 191 aminoácidos que se sintetiza, almacena y segrega por las células somatotropas de la hipófisis. Su gen *(GH1)* es el primero de un grupo de cinco genes estrechamente relacionados en el brazo largo del cromosoma 17 (q22-24). Los otros cuatro genes (*CS1, CS2, GH2* y *CSP*) tienen un 90% de secuencia idéntica al gen *GH1* o más.

La secreción de GH es pulsátil y está regulada por las hormonas hipotalámicas. La secreción alternante de hormona liberadora de GH, que estimula la liberación de GH, y de somatostatina, que la inhibe, explica la secreción rítmica de GH. Los picos de GH se producen cuando los picos de hormona liberadora de GH coinciden con los valles de somatostatina. La **grelina,** un péptido que se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo y, en mucha mayor cantidad, en el estómago, también estimula la secreción de GH. Además de las 3 hormonas hipotalámicas, varios factores fisiológicos intervienen también en la estimulación e inhibición de la GH. El sueño, el ejercicio, el estrés físico, los traumatismos, las enfermedades agudas, la pubertad, el ayuno y la hipoglucemia estimulan la liberación de GH, mientras que la hiperglucemia, el hipotiroidismo y los glucocorticoides la inhiben (fig. 572.3).

La GH se une a receptores en la superficie de las células diana. El receptor de GH es una molécula de cadena simple de 620 aminoácidos con un dominio extracelular, un dominio único transmembrana y un dominio citoplasmático. Los fragmentos del dominio extracelular escindidos mediante proteólisis circulan en el plasma y actúan como una proteína transportadora de GH. Como otros miembros de la familia de los receptores de citocinas, el dominio citoplasmático del receptor de GH carece de actividad cinasa intrínseca; en su lugar, la unión de GH induce la dimerización del receptor y la activación de cinasa Janus asociada al receptor (Jak2). La fosforilación de la cinasa y de otros sustratos proteicos inicia una serie de acontecimientos que produce alteraciones en la transcripción de los genes del núcleo. El transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b) desempeña un papel fundamental en el acoplamiento de la activación del receptor con los cambios en la transcripción de los genes.

Los efectos biológicos de la GH incluyen el incremento del crecimiento lineal, del grosor óseo, del crecimiento de los tejidos blandos, de la síntesis proteica, de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, de la resistencia a la insulina y de la glucemia. Las acciones mitogénicas de la GH están mediadas a través de incrementos en la síntesis del **factor de crecimiento similar a la insulina 1** (IGF-1), previamente denominado *somatomedina C,* un péptido de cadena simple de 70 aminoácidos codificado por un gen del brazo largo del cromosoma 12. El IGF-1 tiene una considerable similitud con la insulina. El IGF-1 circulante se sintetiza fundamentalmente en el

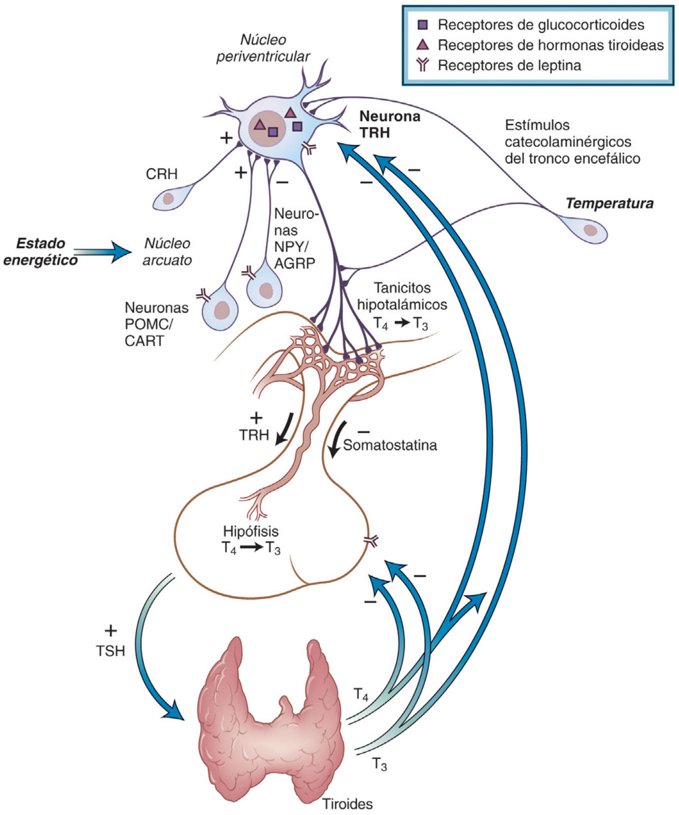

Fig. 572.1 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. AGRP, proteína Agouti; CART, transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CRH, hormona liberadora de corticotropina, NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, tirotropina. *(De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.9.)*

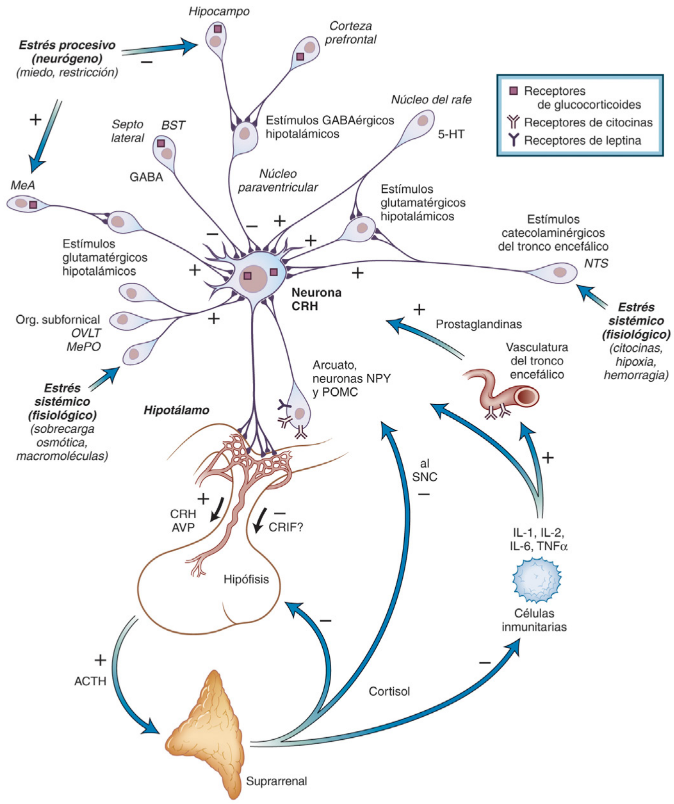

Fig. 572.2 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotropa; AVP, arginina vasopresina; BST, núcleo del lecho de la estría terminal; CRH, hormona liberadora de corticotropina; CRIF, factor inhibidor de la liberación de corticotropina; GABA, ácido γ-aminobutírico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; IL-2, interleucina 1; MeA, complejo amigdalino medial; MePO, núcleo preóptico medial; NPY, neuropéptido Y; NTS, núcleo del tracto solitario; OVLT, órgano vascular de la lámina terminal; POMC, proopiomelanocortina; SNC, sistema nervioso central; TNF-α, factor de necrosis tumoral α· *(De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.18.)*

hígado y localmente en las células mesodérmicas y ectodérmicas, en especial en las placas de crecimiento de los niños, donde ejerce su efecto mediante mecanismos paracrinos o autocrinos. Los niveles circulantes de IGF-1 están relacionados con los niveles plasmáticos de GH y con el estado nutricional. La IGF-1 circula unida a varias proteínas transportadoras. La más importante es un complejo de 150 kDa (IGF-BP3), que se encuentra disminuido en los niños con déficit de GH. El IGF-1 recombinante humano tendría un potencial terapéutico en los casos de resistencia a la acción de GH, como el síndrome de Laron y el desarrollo de anticuerpos contra la GH administrada. El IGF-2 es una proteína de cadena única de 67 aminoácidos codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 11. Tiene homología con el IGF-1. Se conoce mucho menos acerca de sus funciones fisiológicas, pero parece ser un importante mitógeno en las células óseas, donde su concentración es mucho mayor que la de IGF-1.

Prolactina

La PRL es un péptido compuesto por 199 aminoácidos que se sintetiza en las células lactotropas hipofisarias. La regulación de la PRL es única ya que se segrega de forma constante a menos que se inhiba de forma activa por la dopamina, que se sintetiza en las neuronas hipotalámicas. La destrucción del hipotálamo o del tallo hipofisario puede provocar un aumento de la concentración de la PRL. Los antagonistas de la dopamina, el hipotiroidismo primario, la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y los tumores hipofisarios incrementan las concentraciones séricas de PRL, mientras que los agonistas de la dopamina y los trastornos que destruyen la hipófisis la disminuyen.

La principal función de la prolactina es el inicio y el mantenimiento de la lactancia. La PRL prepara las glándulas mamarias para la lactancia y estimula la producción de leche tras el parto. Durante el embarazo, la PRL estimula el desarrollo del aparato secretor de leche, pero la lactancia no tiene lugar debido a las concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona. Después del parto, la disminución de la concentración de estas dos hormonas y los estímulos fisiológicos, como la succión y la estimulación del pezón, provocan la liberación de PRL e inician la lactancia.

Tirotropina

La TSH consta de dos cadenas glucoproteicas (α, β) unidas mediante puentes de hidrógeno; la subunidad α consta de 89 aminoácidos y es idéntica a la de otras glucoproteínas (FSH, LH y gonadotropina coriónica humana), y la subunidad β, compuesta por 112 aminoácidos, es específica de la TSH.

La TSH se almacena en gránulos secretores y se libera a la circulación sobre todo en respuesta a la TRH, que se sintetiza en el hipotálamo. La TRH se libera desde el hipotálamo hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario, lo que finalmente estimula la liberación de TSH de las células tirotropas hipofisarias. La TSH estimula la liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) de la glándula tiroides mediante la formación de adenosina monofosfato cíclico y del sistema de segundos mensajeros dependiente de la proteína G. Además de la retroalimentación negativa que produce la T_3, la liberación de TRH y TSH se inhibe por la dopamina, la somatostatina y los glucocorticoides.

El déficit de TSH produce inactividad y atrofia de la tiroides, mientras que el exceso produce hipertrofia e hiperplasia de dicha glándula.

Corticotropina

La ACTH es un péptido de cadena única de 39 aminoácidos, derivado de la escisión proteolítica de la POMC, una glucoproteína precursora de 240 aminoácidos producida por la hipófisis. La POMC también contiene las secuencias de las lipotropinas, las hormonas estimuladoras de los melanocitos (α, β, γ) y la β-*endorfina*.

La secreción de la ACTH está regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), un péptido de 41 aminoácidos que se encuentra

Tabla 572.1	Hormonas del hipotálamo y la hipófisis		
HORMONAS	**LOCALIZACIÓN**	**E/I**	**FUNCIÓN**
ACTH	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de GC, MC y andrógenos por la suprarrenal
ADH	Neurohipófisis	E	Reabsorción de agua hacia la circulación a través de los conductos colectores renales
CRH	Hipotálamo	E	Secreción de ACTH
Dopamina	Hipotálamo	I	Secreción de PRL
FSH (mujeres)	Adenohipófisis	E	Secreción de estrógenos por los ovarios
FSH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción de espermatozoides en el testículo
GH	Adenohipófisis	E	Secreción de IGF-1
GHRH	Hipotálamo	E	Secreción de GH
Grelina	Hipotálamo	E	Secreción de GH
GnRH	Hipotálamo	E	Secreción de FSH y LH
LH (mujeres)	Adenohipófisis	E	Ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo
LH (hombres)	Adenohipófisis	E	Producción y secreción de testosterona
Oxitocina	Neurohipófisis	E	Contracción uterina durante el parto y liberación de leche en las mamas
PRL	Adenohipófisis	E	Facilita la síntesis de la leche
Somatostatina	Hipotálamo	I	Secreción de GH y TSH
TRH	Hipotálamo	E	Secreción de TSH y PRL
TSH	Adenohipófisis	E	Secreción de T_3 y T_4

ACTH, hormona adrenocorticotropa; ADH, hormona antidiurética; CRH, hormona liberadora de corticotropina; E/I, estimula/inhibe; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GC, glucocorticoides; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IGF-1, factor de crecimiento derivado de la insulina 1; LH, hormona luteinizante; MC, mineralcorticoides; PRL, prolactina; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimuladora del tiroides (tirotropina).

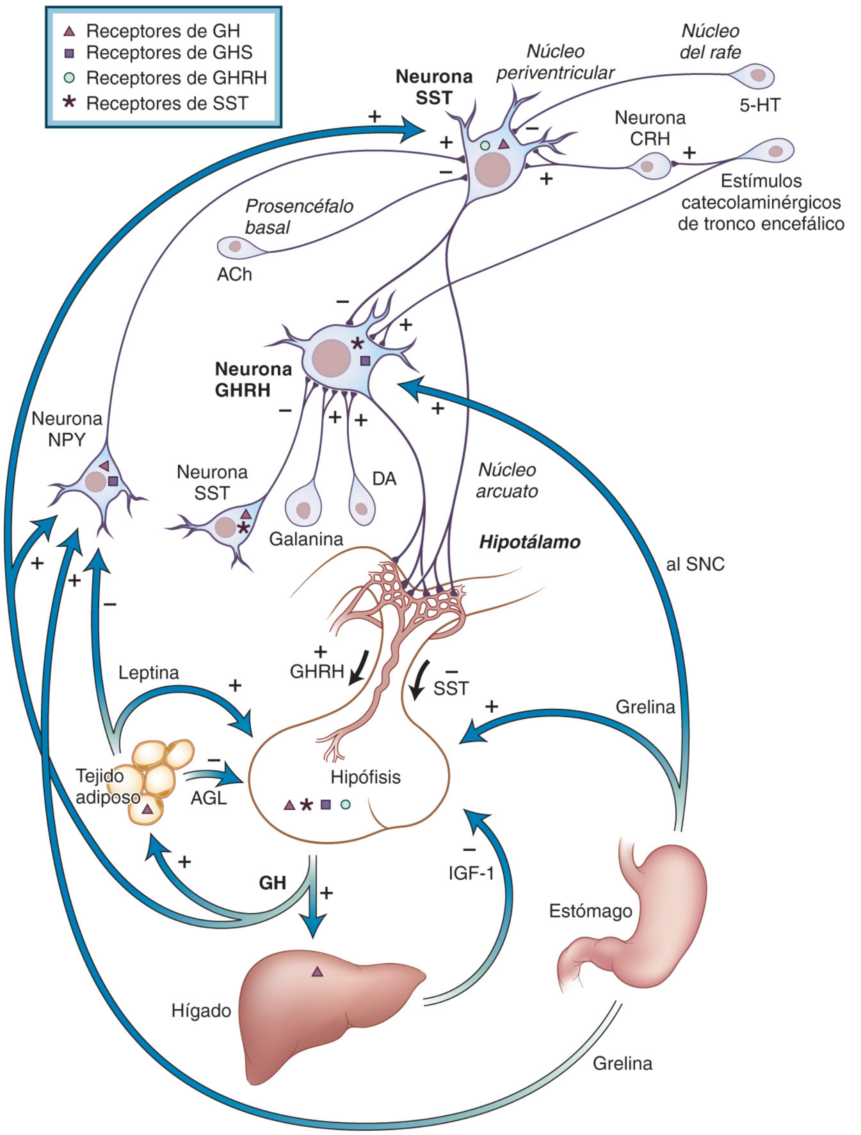

Fig. 572.3 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento (GH). La secreción de GH por la hipófisis es estimulada por la hormona liberadora de la GH (GHRH) y es inhibida por la somatostatina (SST). El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y los ácidos grasos libres (AGL) controlan la secreción de GH mediante autorregulación negativa a nivel de la hipófisis. La propia GH ejerce una autorregulación negativa de asa corta a través de la activación de neuronas de SST en el núcleo periventricular del hipotálamo. Estas neuronas SST envían sinapsis directas a las neuronas de GHRH y proyectan axones colaterales a la eminencia media. Las neuronas de neuropéptido Y (NPY) del núcleo arcuato modulan también indirectamente la secreción de GH al integrar las señales periféricas de GH, leptina y grelina y proyectarlas sobre neuronas SST periventriculares. La grelina es secretada por el estómago y es un ligando natural de receptor de secretagogos de la GH (GHS), que estimula la secreción del GH tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. A partir de datos indirectos farmacológicos, parece que la liberación de GHRH es estimulada por la galanina, el ácido γ-aminobutírico (GABA) y estímulos α_2-adrenérgicos y dopaminérgicos, e inhibida por la SST. La secreción de SST es inhibida por ligandos del receptor muscarínico de acetilcolina (ACh) y del receptor HT-1D, y aumentada por estímulos β_2-adrenérgicos y por la hormona liberadora de corticotropina (CRH). DA, dopamina; 5-HT, serotonina (5-hidroxitriptamina); SNC, sistema nervioso central. *(De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.22.)*

mayoritariamente en la eminencia media, pero también en otras áreas del cerebro y en tejidos extracerebrales. La ACTH se segrega según un patrón diurno. Actúa sobre la corteza suprarrenal, donde estimula la síntesis y secreción de cortisol. Las concentraciones de ACTH y cortisol son máximas por la mañana, en el momento de despertar, y son bajas al final de la tarde-noche, alcanzando su nadir 1-2 horas después de comenzar el sueño. La ACTH también parece ser la principal hormona pigmentaria en el ser humano. De forma similar a la TRH y la TSH, la CRH y la ACTH actúan mediante la formación de adenosina monofosfato cíclica y del sistema de segundos mensajeros de la proteína G. Aunque la CRH es el principal factor regulador de la secreción de ACTH, también intervienen otras hormonas. La arginina vasopresina, la oxitocina, la angiotensina II y la colecistocinina estimulan la liberación de CRH y ACTH, mientras que el péptido natriurético auricular y los opioides inhiben su liberación. Al igual que T_3 ejerce una retroalimentación negativa sobre TRH y TSH, el cortisol también inhibe la CRH y la ACTH. Algunas situaciones fisiológicas como el estrés, el ayuno y la hipoglucemia también estimulan la liberación de CRH y ACTH.

Hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

Las hormonas gonadotropas o gonadotropinas son 2 glucoproteínas: la LH y la FSH. Contienen la misma subunidad α que la TSH y la gonadotropina coriónica humana, pero sus subunidades β son específicas. La estimulación de la FSH sobre el desarrollo folicular en el ovario y la gametogénesis en el testículo están mediadas por los receptores de FSH en las células de la granulosa ovárica y en las células testiculares de Sertoli. Mediante la unión a receptores específicos en las células de la teca ovárica y las células de Leydig testiculares, la LH estimula la luteinización del ovario y la función de las células de Leydig del testículo (fig. 572.4). Los receptores de LH y FSH pertenecen a una familia de receptores con siete dominios proteicos transmembrana. La ocupación del receptor activa la adenililciclasa a través de las proteínas G.

Se ha aislado y sintetizado la hormona liberadora de LH, un decapéptido ampliamente utilizado en estudios clínicos. Dado que promueve la liberación tanto de LH como de FSH a partir de las mismas células gonadotropas, parece que solo existe una hormona liberadora de gonadotropinas.

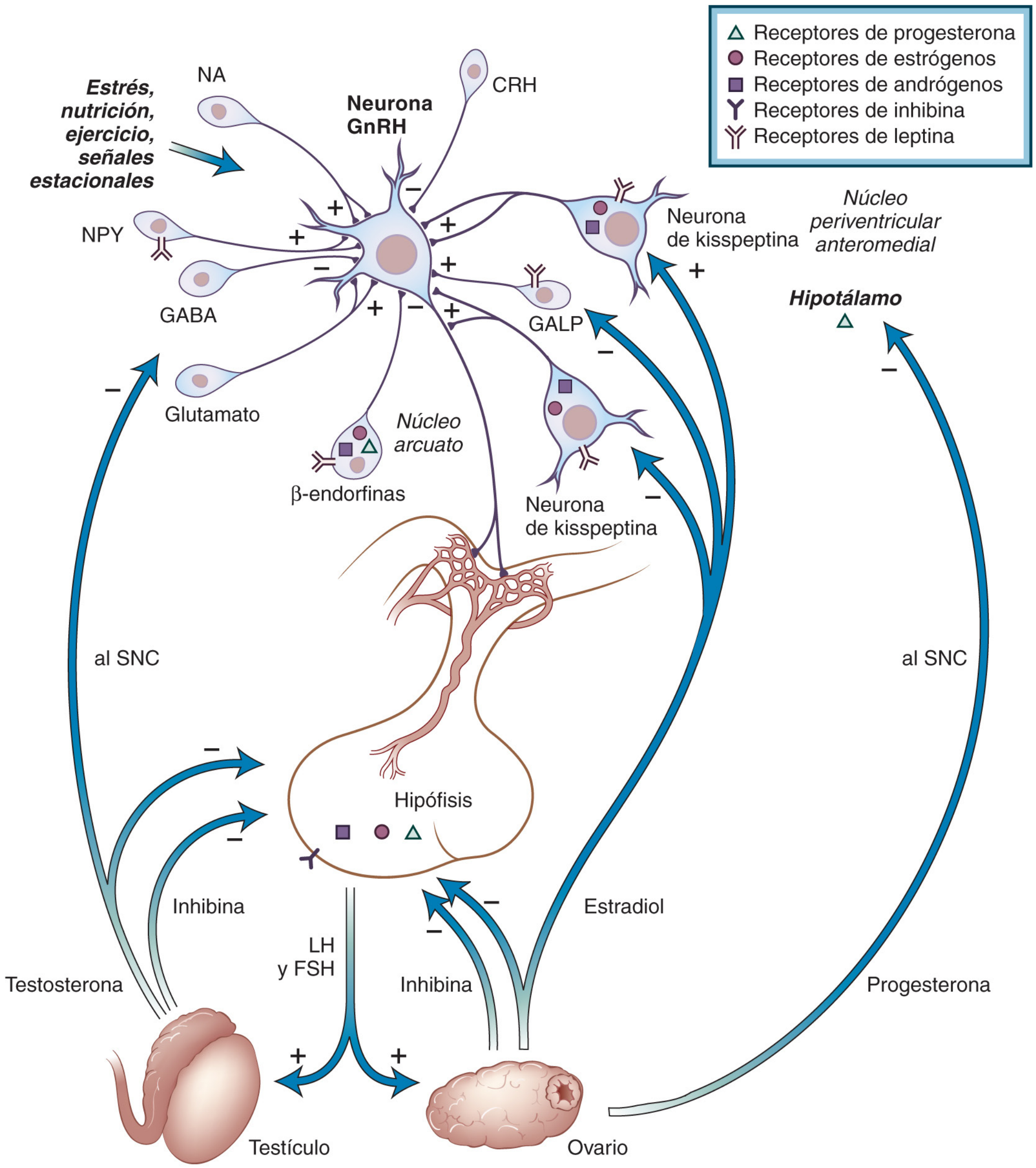

Fig. 572.4 Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Esquema del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que muestra los sistemas neuronales que regulan la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la autorregulación de las hormonas esteroideas gonadales a nivel de hipotálamo e hipófisis. CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona foliculoestimulante; GABA, ácido γ-aminobutírico; GALP, péptido similar a la galanina; LH, hormona luteinizante; NA, noradrenalina; NPY, neuropéptido Y; SNC, sistema nervioso central. *(De Low MJ: Neuroendocrinology. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig. 7.30.)*

La secreción de LH está inhibida por los andrógenos y los estrógenos, mientras que la secreción de FSH se suprime por la producción gonadal de inhibina, una glucoproteína de 31 kDa producida por las células de Sertoli. La inhibina consiste en una subunidad α y otra β unidas mediante puentes disulfuro. También existe el dímero β-β (activina), pero su efecto biológico es estimular la secreción de FSH. Las características biológicas de estas hormonas recientemente identificadas todavía se están perfilando. Además de su efecto endocrino, la activina tiene efectos paracrinos en el testículo. Facilita la producción de testosterona inducida por LH, lo que indica un efecto directo de las células de Sertoli sobre las células de Leydig.

TIPOS CELULARES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

El lóbulo posterior de la hipófisis forma parte de una unidad funcional, la neurohipófisis, que comprende las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, los axones neuronales, que forman el tallo hipofisario, y las terminaciones neuronales situadas en la eminencia media o en el lóbulo posterior. La arginina vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) y la oxitocina son las dos hormonas producidas por neurosecreción en los núcleos hipotalámicos y liberadas en la hipófisis posterior. Ambas son octapéptidos que difieren en solo dos aminoácidos.

Hormona antidiurética

La ADH regula la conservación de agua a nivel del riñón mediante el incremento de la permeabilidad de los tubos colectores renales al agua. La ADH estimula la translocación de canales de agua mediante su interacción con los receptores de vasopresina 2 en el tubo colector, que actúan a través de proteínas G para incrementar la actividad adenililciclasa y aumentar la permeabilidad al agua. Los receptores V_2 también median la acción del factor von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno. A concentraciones más elevadas, la ADH activa los receptores V_1 en las células musculares lisas y en los hepatocitos, ejerciendo un efecto presor y glucogenolítico mediante la movilización de los depósitos intracelulares de calcio. Unos receptores V_3 específicos estimulan la secreción de ACTH. Estos efectos se producen por hidrólisis del fosfatidilinositol en lugar de producción de adenosina monofosfato cíclica.

La ADH y su proteína acompañante, la neurofisina II, están codificadas por el mismo gen. Una única preprohormona se escinde y las dos son transportadas hasta las vesículas neurosecretoras en la hipófisis posterior. Las dos se liberan en cantidades equimolares.

La ADH tiene una semivida corta y responde rápidamente a los cambios en el estado de hidratación. Los estímulos para su liberación son el aumento de la osmolalidad plasmática, detectada por los osmorreceptores en el hipotálamo, y la disminución del volumen sanguíneo, percibido por los barorreceptores en el seno carotídeo del cayado aórtico.

Oxitocina

La oxitocina estimula las contracciones uterinas durante los periodos de dilatación y expulsivo del parto en respuesta a la distensión del aparato reproductor femenino, y estimula la contracción del músculo liso mamario durante la succión, lo que produce la bajada de la leche.

Algunos estudios sugieren que la oxitocina también tiene una función en el orgasmo, el reconocimiento social, el emparejamiento, la ansiedad, la confianza, el amor y el comportamiento maternal. De forma más reciente se ha descrito que la interacción de la oxitocina con el receptor acoplado a proteína G existente para la misma en el tejido pancreático y adiposo parece jugar un papel importante en la regulación del apetito y la obesidad porque induce anorexia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 573
Hipopituitarismo

Briana C. Patterson y Eric I. Felner

Los estados de hipopituitarismo se asocian con un déficit de producción de una de las múltiples hormonas hipofisarias. Los niños afectados tienen una alteración del crecimiento posnatal y otras deficiencias endocrinas que se corrigen de forma específica mediante tratamiento sustitutivo con hormonas. La incidencia de hipopituitarismo congénito se estima entre 1/4.000 y 1/10.000 nacidos vivos. Existe una asociación epidemiológica entre el hipopituitarismo y el parto de nalgas, aunque no se comprende la relación causal. Gracias al aumento del conocimiento de los genes que determinan el desarrollo hipofisario o la producción hormonal, cada vez son más los casos que pueden ser atribuidos a trastornos genéticos específicos. Las mutaciones de 7 genes candidatos representan el 13% de los casos de déficit aislado de hormona del crecimiento (DAGH) y el 20% de los casos de déficit múltiple de hormonas hipofisarias (DMHH). La probabilidad de encontrar mutaciones se incrementa si existe consanguineidad y si aparece la enfermedad en hermanos o en varias generaciones, sin embargo, en la mayoría de los casos de DAGH y de DMHH no se ha podido identificar una causa genética específica. Los genes, fenotipos hormonales, alteraciones asociadas y mecanismos de transmisión de estas alteraciones genéticas establecidas se muestran en las tablas 573.1 y 573.3 a 573.5. El hipopituitarismo adquirido normalmente se manifiesta más tarde y tiene otras etiologías (tabla 573.2).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS

Formas genéticas (tabla 573.1)

Varios factores de activación de la transcripción que se expresan de forma secuencial dirigen la diferenciación y proliferación de los tipos celulares de la adenohipófisis. Estas proteínas son miembros de una gran familia de proteínas de unión al ADN semejantes a los genes homeobox. Sus mutaciones provocan distintas formas de DMHH. Los genes *PROP1* y *POU1F1* se expresan tardíamente en el desarrollo de la hipófisis y lo hacen exclusivamente en las células de la adenohipófisis, de forma que sus mutaciones producen hipopituitarismo sin otras alteraciones orgánicas asociadas. Los genes *HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, SOX3* y *PITX2* se expresan en los estadios iniciales del desarrollo hipofisario, pero no se limitan a este órgano. Las mutaciones de estos genes tienden a producir fenotipos que, además del hipopituitarismo, constan de anomalías de otros órganos, por lo que el grado de hipopituitarismo suele ser variable.

PROP1

El gen *PROP1* (profeta de *PIT1*) se encuentra en el núcleo de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Sus funciones consisten en la activación de la expresión de *POU1F1* y la inhibición de la expresión de *HESX1*. Aunque no se pueden identificar mutaciones genéticas en la mayoría de los pacientes con DMHH, las mutaciones de *PROP1* son la explicación más frecuente para el fenotipo recesivo del DMHH. Estas mutaciones son 10 veces más frecuentes que la suma de todas las mutaciones de los demás genes de factores de transcripción hipofisarios. Los tipos más frecuentes de mutación son la deleción de uno o dos pares de bases en el exón 2, seguida de mutaciones de aminoácido, de terminación y de sitio de empalme. Las deficiencias de hormonas adenohipofisarias pocas veces son evidentes en el periodo neonatal. La mediana de edad al diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento (GH) es aproximadamente 6 años. El reconocimiento del déficit de tirotropina (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de los folículos (FSH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) se retrasa respecto al del déficit de GH. El tamaño de la hipófisis anterior es pequeño en la mayoría de los pacientes, pero en otros existe un aumento progresivo de la misma.

POU1F1 (PIT1)

POU1F1 (antes denominado *PIT1*) se identificó como una proteína nuclear que se unía a los promotores de GH y prolactina. Se trata de un factor necesario para la aparición y la función madura de las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. Las mutaciones dominantes y recesivas de *POU1F1* son responsables de déficits completos de GH y prolactina, y de deficiencias variables de TSH. Los pacientes afectados muestran un crecimiento fetal prácticamente normal, pero experimentan un fracaso importante del crecimiento durante el primer año de vida. Si la producción de LH y FSH es normal, la pubertad se desarrolla de forma espontánea, aunque a una edad tardía. Estos pacientes no tienen riesgo de desarrollar un déficit de ACTH. El tamaño de la adenohipófisis es normal o pequeño.

HESX1

El gen *HESX1* se expresa en los precursores de los 5 tipos celulares de la adenohipófisis en las primeras etapas del desarrollo embriológico. Sus mutaciones provocan fenotipos heterogéneos con defectos en el desarrollo del nervio óptico y la hipófisis. La hipófisis anterior puede ser hipoplásica o aplásica, y la hipófisis posterior puede ser ortotópica o ectópica. Los pacientes pueden presentar DAGH o DMHH, con o sin síndrome de hipoplasia del nervio óptico, que también se denomina displasia **septo-óptica** (desarrollo incompleto del septo pelúcido con hipoplasia del nervio óptico e insuficiencia hipofisaria). Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con síndrome de hipoplasia del nervio óptico no tienen mutación del gen *HESX1*.

Tabla 573.1 Clasificación etiológica de las formas congénitas y genéticas del déficit múltiple de hormonas hipofisarias

GEN O LOCALIZACIÓN	FENOTIPO	HERENCIA
FORMAS GENÉTICAS		
POU1F1 (PIT1)	Deficiencias de GH y PRL, deficiencia variable de TSH	R, D
PROP1	Deficiencias de GH, TSH, PRL, LH, FSH, deficiencia variable de ACTH, HA variable	R
LHX3	Deficiencias de GH, TSH, PRL, LH, FSH, HA variable, ±cuello corto, rotación cervical limitada, sordera neurosensorial	R
LHX4	Deficiencias de GH, TSH, ACTH, HA pequeña, HPE, Arnold-Chiari variable, anomalías cerebelosas	D
TPIT	ACTH, forma neonatal grave	R
HESX1	Deficiencia de GH, otros déficits variables, HA pequeña, HPE, hipoplasia del nervio óptico; displasia septo-óptica	R, D
SOX2	LH, FSH, GH variable, anoftalmía, microftalmía, atresia esofágica, hipoacusia neurosensorial	
SOX3	Déficits variables, ±RM, HPE, HA y tallo pequeños, retraso del desarrollo	LX
PTX2	Síndrome de Axenfeld-Rieger	D
GLI2	Hipopituitarismo, holoprosencefalia, defectos de línea media, polidactilia	D
GLI3	Síndrome de Hall-Pallister, hipopituitarismo	D
SHH (Sonic Hedgehog)	Déficit de GH con incisivo central único	D
OTX12	Deficiencias de GH o combinadas Anoftalmía o microftalmía, coloboma, retraso del desarrollo	D
TBX19	ACTH, hipoglucemia neonatal o ictericia colestásica	R
TGIF, SHH, CDON, GPR161, PROKR2	*Síndrome de interrupción del tallo hipofisario;* tallo hipofisario fino o ausente, hipoplasia de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica, hipoglucemia neonatal, colestasis, micropene	Grupo de genes relacionados con la holoprosencefalia
ETIOLOGÍA INCIERTA		
Ausencia congénita de hipófisis		
Síndrome con hipoplasia del nervio óptico/displasia septoóptica	Hipoplasia del nervio óptico, nistagmo, ausencia de septo pelúcido, hipoplasia hipofisaria	

ACTH, corticotropina; D, dominante; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; HA, hipófisis anterior; HPE, hipófisis posterior ectópica; LH, hormona luteinizante; LX, ligado al X; PRL, prolactina; R, recesivo; RM, retraso mental; TSH, tirotropina.

LHX3 y *LHX4*

El fenotipo hormonal producido por las mutaciones de herencia recesiva con pérdida de función en LHX3 es similar al producido por las mutaciones en *PROP1*. Hay déficits de GH, prolactina, TSH, LH y FSH, pero no de ACTH. Algunos individuos afectados presentan un aumento del tamaño de la hipófisis anterior. Los primeros pacientes que se describieron presentaban como hallazgos anómalos un cuello corto y rigidez de la columna cervical. Solo eran capaces de rotar el cuello aproximadamente 90 grados, frente al valor normal de 150-180 grados. Las mutaciones de herencia dominante del gen *LHX4* (parecido a nivel estructural) producen de forma constante un déficit de GH, con la presencia variable de deficiencias de TSH y ACTH. Como hallazgos adicionales, pueden encontrarse una fosa hipofisaria pequeña y en forma de V, una malformación de Chiari tipo I y una hipófisis posterior ectópica.

Otras formas congénitas

La hipoplasia hipofisaria puede ser un fenómeno aislado o asociarse a alteraciones del desarrollo más importantes, como la anencefalia o la holoprosencefalia. Las alteraciones faciales de la línea media (labio leporino, paladar hendido; v. cap. 336) o el hallazgo de un incisivo maxilar central único indican una alta probabilidad de déficit de GH o de otras hormonas de la hipófisis anterior o posterior (fig. 573.1). Al menos 12 genes se han implicado en la compleja etiología de la **holoprosencefalia** (v. cap. 591). El **síndrome de Hall-Pallister** se debe a mutaciones con pérdida de función dominantes en el gen *GLI3.* La ausencia de hipófisis se asocia con la presencia de hamartoma hipotalámico, polidactilia, displasia ungueal, epiglotis bífida, ano imperforado y alteraciones cardiacas, pulmonares y renales. La combinación de anoftalmia e hipopituitarismo se ha asociado con mutaciones en los genes *SIX6, SOX2* y *OTX2.*

El síndrome de hipoplasia del nervio óptico o **displasia septoóptica** puede detectarse por la observación clínica de nistagmo y discapacidad visual en la infancia. Las pruebas de neuroimagen muestran anomalías del encéfalo y del nervio óptico, acompañadas de deficiencias de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores en hasta el 75% de los casos (fig. 573.2). Aunque estos pacientes a menudo presentan la tríada de hipófisis anterior pequeña, tallo hipofisario adelgazado e imagen brillante de la hipófisis posterior

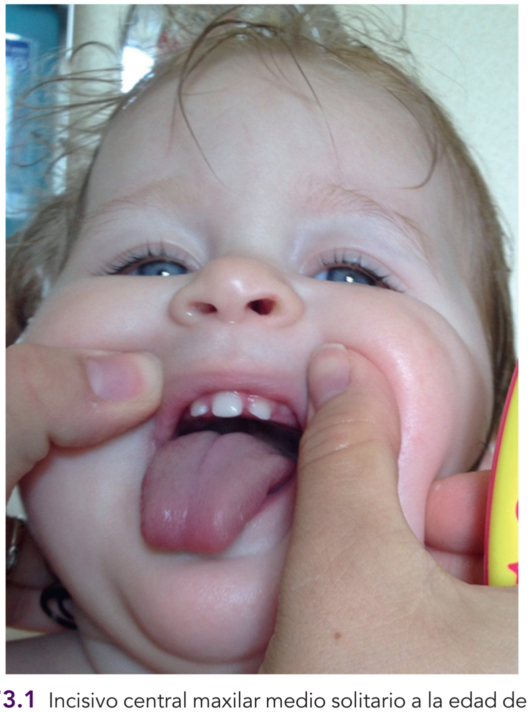

Fig. 573.1 Incisivo central maxilar medio solitario a la edad de 16 meses. *(De Giannopoulou EZ, Rohrer T, Hoffmann P, et al: Solitary median maxillary central incisor,* J Pediatr *167:770, 2015. Fig. 2.)*

ectópica, se cree que la principal etiología del hipopituitarismo en esta afección es la disfunción hipotalámica. La deficiencia de GH es la deficiencia hormonal observada con mayor frecuencia, siendo menos frecuentes las correspondientes a la hipófisis anterior. Se detecta diabetes insípida solo en

Fig. 573.2 Displasia septo-óptica con agenesia del septo pelúcido. Imagen sagital de RM ponderada en T1 donde se observan los fórnices en posición inferior *(flecha)*. El aparato óptico es hipoplásico *(flecha corta);* no existe una neurohipófisis identificable. *(De Rollins N: Congenital brain malformations. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier. Fig. 31.13.)*

alrededor del 5% de los casos. La etiología es probablemente multifactorial y en ella pueden interaccionar factores genéticos y ambientales. En la gran mayoría de los casos, no se puede identificar un defecto genético aislado.

La DMHH grave de inicio precoz con déficit de ACTH suele asociarse a la tríada de hipoplasia de adenohipófisis, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante ectópico en la neurohipófisis en la RM. La mayoría de los casos son esporádicos, con predominio masculino. Algunos se deben a anomalías del gen *SOX3,* localizado en el cromosoma X. Al igual que en la displasia septoóptica, en la mayoría de los casos no se ha encontrado una explicación genética.

Formas adquiridas

Cualquier lesión que dañe el hipotálamo, el tallo hipofisario o la hipófisis anterior puede producir un déficit hormonal hipofisario (v. tabla 573.2). Debido a que estas lesiones no son selectivas, con frecuencia se observan déficits hormonales múltiples. La diabetes insípida es más frecuente en el hipopituitarismo adquirido que en el congénito. La lesión más frecuente es el craneofaringioma (v. cap. 524). El germinoma del sistema nervioso central, el granuloma eosinófilo (histiocitosis), la tuberculosis, la sarcoidosis, la toxoplasmosis, las meningitis, los abscesos hipofisarios y los aneurismas también pueden causar una destrucción hipotálamo-hipofisaria. Los niños tratados con radioterapia por tumores nasofaríngeos o del sistema nervioso central presentan un mayor riesgo de deficiencia de GH y de deficiencias de otras hormonas hipofisarias, en la medida en que el campo de irradiación abarque el hipotálamo y/o la hipófisis, aunque el propio tumor se sitúe lejos de la hipófisis y el hipotálamo. La magnitud del riesgo y el momento de aparición de las deficiencias hormonales dependen de la dosis de radiación sobre el eje hipotálamo-hipofisario y del tiempo transcurrido desde la finalización de la radioterapia. Las dosis elevadas de radiación (>50 Gy) suelen producir deficiencia de GH antes de un año tras la irradiación, mientras que otras deficiencias hormonales pueden aparecer más tarde. La producción de GH parece especialmente vulnerable a los efectos de la irradiación, incluso a dosis más bajas, mientras que las deficiencias de ACTH, gonadotropinas y TRH/TSH son menos frecuentes y generalmente aparecen con dosis más altas de radiación. La irradiación, por sí sola, no suele provocar diabetes insípida. Las lesiones encefálicas traumáticas, incluidos los traumatismos por abusos, accidentes a motor y las lesiones cefálicas repetitivas crónicas, son una causa cada vez más reconocida de disfunción hipofisaria por lesión de la hipófisis, su tallo o el hipotálamo.

Tabla 573.2 Causas de insuficiencia hipofisaria adquirida

TRAUMÁTICAS • Resección quirúrgica • Lesión por irradiación • Traumatismo encefálico	NEOPLÁSICAS • Adenoma hipofisario • Masas paraselares • Quiste de Rathke • Quiste dermoide • Meningioma • Germinoma • Ependimoma • Glioma • Craneofaringioma • Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma • Depósitos mestastásicos hipofisarios • Neoplasias hematológicas • Leucemia • Linfoma
INFILTRATIVAS/ INFLAMATORIAS • Hipofisitis primaria • Linfocitarias • Granulomatosas • Xantomatosas • Hipofisitis secundaria • Sarcoidosis • Histiocitosis de células de Langerhans • Infecciones • Granulomatosis con poliangeítis • Enfermedad de Takayasu • Hemocromatosis	FUNCIONALES • Nutricionales • Restricción calórica • Desnutrición • Ejercicio excesivo • Enfermedades críticas • Enfermedades agudas • Insuficiencia renal crónica • Insuficiencia hepática crónica • Hormonales • Hiperprolactinemia • Hipotiroidismo • Fármacos • Esteroides anabólicos • Exceso de glucocorticoides • Agonistas de GnRH • Estrógenos • Dopamina • Análogos de somatostatina • Exceso de hormonas tiroideas
INFECCIOSAS • Tuberculosis • Infección por *Pneumocystis jirovecii* • Hongos (histoplasmosis, aspergilosis) • Parásitos (toxoplasmosis) • Virus (citomegalovirus)	
VASCULARES • Relacionadas con el embarazo • Aneurisma • Apoplejía • Diabetes • Hipotensión • Arteritis • Drepanocitosis	

Modificada de Kaiser U, Ho KKY: Pituitary physiology and diagnostic evaluation. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology,* ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier. Table 8.5, p. 193.

DÉFICIT AISLADO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO E INSENSIBILIDAD

Formas genéticas de déficit de hormona del crecimiento

El DAGH está causado por anomalías del receptor de la hormona liberadora de GH, de los genes de la GH y de genes localizados en el cromosoma X (tabla 573.3).

Receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento

Las mutaciones recesivas que provocan la pérdida de función del receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento interfieren con la proliferación de las células somatotropas durante el desarrollo hipofisario e interrumpen las señales más importantes para la liberación de GH. La adenohipófisis es de pequeño tamaño, lo que concuerda con la observación de que las células somatotropas suponen >50% del volumen hipofisario. Existe cierto compromiso del crecimiento fetal, seguido por un fracaso grave del crecimiento posnatal.

GH1

El gen *GH1* pertenece a un grupo de cinco genes situados en el cromosoma 17q22-24. Este grupo surgió después de sucesivas duplicaciones de un gen ancestral de la GH. Un entrecruzamiento desigual en la meiosis ha producido una variedad de deleciones génicas. Las deleciones de pequeño tamaño (<10 kb) eliminan solo el gen *GH1,* mientras que las de gran tamaño (45 kb) eliminan uno o más de los genes adyacentes (*CSL, CS1, GH2* y *CS2*). El fenotipo de crecimiento es idéntico tanto si se produce la deleción aislada del gen *GH1* como si se asocia a la de uno o más de los genes adyacentes. La pérdida de los genes *CS1, GH2* y *CS2* sin la del gen *GH1* provoca un déficit de somatomamotropina coriónica y de GH placentaria en la circulación

Tabla 573.3 Defectos genéticos establecidos en el eje GH-IGF que producen déficit aislado de GH, insensibilidad a la GH o deficiencia de IGF-1

GEN MUTANTE	HERENCIA	FENOTIPO
DEFICIENCIA AISLADA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO		
GHRHG	AR	DAGH tipo IB; niveles bajos de producción de GH, pero no tan bajos como en el DAGH tipo 1A; puede ser producida también por mutaciones de *GH1*
GHS-R	AD	DGH y TBI
GH1	AR	DAGH tipo 1A, retraso del crecimiento intrauterino; ausencia de producción de GH debido a una deleción génica, se desarrollan anticuerpos frente a la GH con el tiempo durante el tratamiento
GH1	AR	DAGH tipo IB; niveles bajos de producción de GH, pero no tan bajos como en el DAGH tipo 1A; puede ser producida también por mutaciones de *GHRHR*
GH1	AD	DAGH tipo II; mutaciones negativas dominantes de GH1 que disminuyen la secreción de GH
BTK	XL	DAGH tipo III; hipogammaglobulinemia
GH1	AD	Molécula de GH bioinactiva; mutación negativa dominante rara de *GH1* que interfiere con la señalización de GHR
INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO		
GHR	AR, AD	Deficiencia de IGF-1; niveles altos de GH; disminución y aumento de GHBP (dependiendo de qué dominio del receptor esté afectado); no responde al tratamiento con GH
DEFICIENCIA DE IGF-1		
IGF-1	AR	Deficiencia de IGF-1; CIR y retraso del crecimiento posnatal; sordera neurosensorial, resistencia a la insulina, microcefalia
STAT5b	AR	Deficiencia de IGF-1; defecto inmunitario variable, hiperprolactinemia, infecciones pulmonares crónicas, eczemas
ALS	AR	Deficiencia de IGF-1; retraso del crecimiento posnatal variable, pubertad tardía

ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); AD, autosómico dominante; ALS, subunidad lábil al ácido; *AR,* autosómico recesivo; CIR, crecimiento intrauterino retrasado; DAGH, déficit aislado de GH; FSH, hormona estimuladora de los folículos; GH, hormona del crecimiento; GHBP, proteína transportadora de GH; GHD, deficiencia de hormona del crecimiento; GHRHR, receptor de la hormona liberadora de GH; HPA, hipotálamo-hipofisario; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; LH, hormona luteinizante; LX, ligado al X; PRL, prolactina; TBI, talla baja idiopática; TSH, hormona estimuladora de la tiroides.

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology,* ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier. Table 10.3, p 333.

materna, pero no causa un retraso del crecimiento fetal ni posnatal. La mayor parte de los niños con deleciones de *GH1* responden muy bien al tratamiento con GH recombinante, aunque algunos desarrollan anticuerpos frente a GH y dejan de crecer.

Las mutaciones recesivas del gen *GH1* producen un fenotipo similar. Se han descrito mutaciones de aminoácido, de terminación y de marco de lectura. El DAGH autosómico dominante también está provocado por mutaciones en el gen *GH1.* Las mutaciones suelen causar errores del sitio de empalme en el intrón 3 generando una proteína variante que carece de los aminoácidos normalmente codificados en el exón 3. La acumulación de esta proteína interfiere con el procesamiento, almacenamiento y secreción de la proteína GH normal y puede condicionar deficiencias adicionales de TSH y/o ACTH. Se han publicado varios trabajos sobre las mutaciones en *GH1* que conducen a la formación de proteínas variantes con una menor actividad biológica.

Tabla 573.4 Clasificación propuesta para la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento

FALTA DE SENSIBILIDAD A LA GH PRIMARIA (DEFECTOS HEREDITARIOS)

Defecto en el receptor de GH (puede ser positivo o negativo para la proteína de transporte de GH)
- Mutación extracelular (p. ej., síndrome de Laron)
- Mutación citoplasmática
- Mutación intracelular

Defectos en la transducción de señales de GH (distales al dominio citoplasmático del receptor de GH)
- Mutaciones de STAT5b

Defectos del factor de crecimiento parecido a la insulina 1
- Deleción del gen de IGF-1
- Defectos en el transporte de IGF-1 (mutación de ALS)
- Defectos en el receptor de IGF-1

Molécula de GH bioinactiva (responde a GH exógena)

INSENSIBILIDAD SECUNDARIA A GH (DEFECTOS ADQUIRIDOS)
- Anticuerpos circulantes frente a GH que inhiben su acción
- Anticuerpos frente al receptor de GH
- Insensibilidad a la GH causada por mala nutrición, hepatopatías, estados catabólicos, diabetes mellitus
- Otros procesos que causan insensibilidad a la GH

ALS, subunidad ácido-lábil; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina.

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology,* ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier. Box 10.4.

Déficit aislado de hormona del crecimiento ligado al X

Dos loci del cromosoma X se han asociado a un cuadro de hipopituitarismo. El primero se localiza en Xq21.3-q22 en la región del gen de la timidina cinasa de Bruton *(BTK).* Las mutaciones de esta región provocan hipogammaglobulinemia, así como DAGH. El segundo locus se sitúa más lejos en el brazo largo, en Xq24-q27.1, una región que contiene el gen del factor de transcripción *SOX2.* Las anomalías de este locus se han relacionado con DAGH asociado a discapacidad intelectual, así como a DMHH con la tríada de hipoplasia hipofisaria, ausencia del tallo hipofisario e hipófisis posterior ectópica.

Formas adquiridas

El eje de la GH es más sensible a las alteraciones producidas por enfermedades adquiridas que otros componentes del eje hipotálamo-hipofisario. Entre las causas identificadas de deficiencia adquirida de GH se encuentra el uso de radioterapia para el tratamiento de tumores malignos, las meningitis, la histiocitosis y los traumatismos.

Los niños que reciben radioterapia para el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central o como irradiación corporal total previa a un trasplante de células madre hematopoyéticas tienen riesgo de desarrollar un déficit de GH. La radioterapia espinal condiciona un crecimiento desproporcionadamente menor del esqueleto axial respecto al esqueleto de las extremidades; este defecto no se puede corregir con tratamiento con GH. El crecimiento típicamente se enlentece durante la radioterapia o la quimioterapia, puede mejorar durante 1-2 años tras el tratamiento del cáncer y después disminuye con el desarrollo del déficit de GH. La dosis y la frecuencia de la radioterapia son determinantes importantes del hipopituitarismo. El déficit de GH es casi universal 5 años después del tratamiento con dosis totales ≥35 Gy. Con dosis en torno a 20 Gy se aprecian defectos más sutiles. El déficit de GH es el defecto más frecuente, pero también pueden desarrollarse déficits de TSH y de ACTH. La irradiación craneal puede provocar pubertad precoz junto con deficiencia de GH. El médico puede encontrarse con niños de 8-10 años cuyo crecimiento muestra una velocidad normal para la edad cronológica, pero menor de lo normal para el estado de desarrollo puberal.

INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Anomalías del receptor de la hormona del crecimiento

La insensibilidad a la GH se debe a alteraciones posteriores a la producción de GH (tabla 573.4). El **síndrome de Laron** implica mutaciones del receptor de GH. Los niños con este trastorno son clínicamente similares a aquellos con un DAGH grave. La talla al nacer tiende a ser una DE menor que la media y hacia el primer año de vida la talla muy baja, con una estatura ≥4 DE por debajo de

la media. Las concentraciones de GH en reposo y tras la estimulación tienden a ser elevadas, mientras que los niveles del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) son bajos. El receptor de GH tiene un dominio extracelular de unión, uno transmembrana y un dominio intracelular de transducción. Las mutaciones del dominio extracelular interfieren con la unión de GH. La actividad sérica de la proteína transportadora de GH, que representa la forma circulante del receptor de membrana de la GH, generalmente es baja. Las mutaciones del dominio transmembrana pueden interferir con el anclaje del receptor a la membrana plasmática. En estos casos, la actividad de la proteína transportadora de GH circulante es normal o elevada. Las mutaciones del dominio intracelular interfieren con la señalización JAK/STAT.

Formas posreceptor de insensibilidad a la hormona del crecimiento

Algunos niños con un retraso grave del crecimiento, concentraciones elevadas de GH, bajas de IGF-1 y normales de la proteína transportadora de GH tienen anomalías distales a la unión de la GH y a la activación del receptor de GH. En varios de ellos se han encontrado mutaciones en el gen del transductor de señales y activador de la transcripción 5b (STAT5b). La alteración de este intermediario clave entre la activación del receptor y la transcripción genética produce un retraso del crecimiento similar al que se observa en el síndrome de Laron. Estos pacientes también sufren inmunodeficiencia e infecciones pulmonares crónicas, lo que concuerda con las funciones relevantes que tiene STAT5b en la transducción de las interleucinas y las citocinas.

Anomalías del gen del *IGF-1*

Las anomalías del gen *IGF-1* producen un retraso grave del crecimiento prenatal y posnatal. Los pacientes con deleción de exones y con una mutación de aminoácido presentan microcefalia, discapacidad intelectual e hipoacusia. Es posible que estos pacientes respondan al tratamiento con IGF-1 recombinante.

Anomalías de la proteína transportadora del factor de crecimiento parecido a la insulina

La mutación del gen que codifica la subunidad acidolábil (ALS) del complejo de 165 kDa formado por el IGF-1, la IGF-BP3 y la subunidad lábil al ácido se ha asociado con una talla baja. Las concentraciones totales de IGF-1 eran muy bajas. El caso índice, homocigoto para una mutación de la subunidad lábil al ácido, no presentaba un aumento de las concentraciones de IGF-1 ni un incremento de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH.

Anomalías del gen del receptor del *IGF-1*

Las mutaciones del receptor del IGF-1 también comprometen el crecimiento pre y posnatal. El fenotipo no parece ser tan grave como el que se encuentra en ausencia de IGF-1. La talla adulta es más próxima al rango normal y los pacientes afectados no presentan discapacidad intelectual ni hipoacusia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopituitarismo congénito

Los niños con hipopituitarismo tienen habitualmente una longitud y peso normales al nacer, aunque los que presentan un DMHH y defectos genéticos de los genes *GH1* o *GHR* tienen una longitud al nacer alrededor de 1 DE por debajo de la media. Los niños con déficits graves de producción o acción de la GH se encuentran típicamente más de 4 DE por debajo de la media al año de vida. Aquellos con déficits menos graves tienen velocidades de crecimiento por debajo del percentil 25 para su edad, y de forma gradual se van separando de los percentiles normales de talla. El retraso del cierre de las epífisis permite el crecimiento más allá de la edad en la que el crecimiento debería haberse completado. En la tabla 573.5 se resumen las características de la insensibilidad a GH, incluido el síndrome de Laron.

Los lactantes con defectos congénitos de la hipófisis o el hipotálamo pueden debutar como urgencias neonatales, como apnea, cianosis o hipoglucemia grave con o sin convulsiones. La ictericia neonatal colostática prolongada es frecuente. Implica la elevación de bilirrubina conjugada y no conjugada, y puede asociarse a una hepatitis neonatal de células gigantes. La presencia de nistagmo puede sugerir una displasia septoóptica (v. cap. 591). El micropene es otro rasgo diagnóstico en los niños. La deficiencia de GH puede asociarse a hipoadrenalismo (v. cap. 593) e hipotiroidismo (v. cap. 581), además de a una deficiencia de gonadotropina (v. caps. 601.2 y 604.2).

A la exploración la cabeza es redonda y la cara es pequeña y ancha. El hueso frontal es prominente y el puente nasal está deprimido y tiene forma de silla de montar. La nariz es pequeña y los pliegues nasolabiales están bien desarrollados. Los ojos sobresalen ligeramente. La mandíbula y el mentón son hipoplásicos y los dientes, que erupcionan de forma tardía, suelen estar apiñados. El cuello es corto y la laringe es pequeña. La voz es aguda y permanece así tras la pubertad.

Tabla 573.5	Características clínicas de la insensibilidad a la hormona del crecimiento, incluido el síndrome de Laron clásico
CRECIMIENTO Y DESARROLLO	
Peso al nacer casi normal	
Talla al nacer levemente reducida	
Retraso grave del crecimiento posnatal	
Edad ósea retrasada (aunque puede ser avanzada en relación con la edad por talla)	
Micropene en la infancia; normales para el tamaño corporal en adultos	
La pubertad puede retrasarse 3-7 años	
Función sexual y fertilidad normales	
OTRAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	
Pelo escaso (antes de los 7 años)	
Frente prominente	
Circunferencia cefálica normal	
Cráneo: perímetro cefálico normal; desproporción craneofacial por cara pequeña	
Cara pequeña (dando lugar a desproporción craneofacial)	
Puente nasal hipoplásico	
Órbitas poco profundas	
Retraso de la erupción dental	
Escleróticas azules	
Voz aguda	
Displasia de cadera	
Extensibilidad limitada de los codos	
MANIFESTACIONES TARDÍAS/OTRAS COMPLICACIONES	
Hipoglucemia en lactantes y niños (síntomas en ayunas en algunos adultos)	
Caminar e hitos motores retrasados	
Necrosis avascular de la cabeza femoral	
Piel fina y con envejecimiento prematuro	
Osteopenia	

De Sperling MA: *Pediatric endocrinology,* ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier. Box 10.5.

Las extremidades son proporcionadas, con manos y pies pequeños. *El peso para la talla suele ser normal, pero el exceso de grasa corporal y la escasez de masa muscular contribuyen a un aspecto rechoncho.* Los genitales suelen estar poco desarrollados para la edad y la maduración sexual puede estar retrasada o ausente. Habitualmente hay ausencia de vello facial, axilar y púbico, y el pelo del cuero cabelludo es muy fino. La inteligencia suele ser normal para la edad, a no ser que existan otras alteraciones estructurales cerebrales, y puede parecer que el niño es precoz si se compara con otros de tamaño parecido.

Hipopituitarismo adquirido

El niño es inicialmente normal y las manifestaciones similares a las del fallo idiopático de crecimiento hipofisario aparecen y progresan de forma gradual. Cuando se produce la destrucción completa o casi completa de la hipófisis, los signos de la insuficiencia hipofisaria ya están presentes. La atrofia de la corteza suprarrenal, la glándula tiroides y las gónadas produce pérdida de peso, astenia, sensibilidad al frío, torpeza mental y ausencia de sudoración. La maduración sexual no se produce o regresa si ya estaba presente. Puede producirse atrofia de las gónadas y del aparato genital con amenorrea y pérdida del vello púbico y axilar. Existe una tendencia a la hipoglucemia. El crecimiento se enlentece de forma dramática. La diabetes insípida (v. cap. 574) puede presentarse de forma precoz, pero puede quedar enmascarada por el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal central.

Si la lesión es un tumor en expansión, pueden aparecer síntomas como cefalea, vómitos, alteraciones visuales, patrones de sueño patológicos, disminución del rendimiento escolar, convulsiones, poliuria y fracaso del crecimiento. La disminución de la velocidad del crecimiento puede preceder a los signos y síntomas neurológicos, especialmente en los craneofaringiomas. En otros casos, los signos de insuficiencia hipofisaria pueden aparecer por primera vez tras la intervención quirúrgica. En los niños con craneofaringioma son habituales los defectos de campo visual, la atrofia óptica, el papiledema, la obesidad y la parálisis de pares craneales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El déficit de GH se debería sospechar en niños con fracaso grave del crecimiento posnatal (tabla 573.6). Los criterios de fracaso del crecimiento son una talla por debajo del percentil 1 para la edad y el sexo o una talla ≥2 DE

Tabla 573.6 Evaluación de una sospecha de deficiencia de hormona del crecimiento

Anamnesis	• Peso y talla al nacer • Complicaciones obstétricas • Hipoglucemia neonatal • Ictericia neonatal prolongada/hepatitis de células gigantes • Revisión por sistemas para enfermedades sistémicas • Historia dietética
Exploración física	• Retraso del crecimiento lineal (puede ser la única manifestación clínica) • Baja estatura proporcionada • Velocidad de crecimiento estatural baja • Peso para la talla adecuado o aumentado • Micropene en varones • Área mesofacial pequeña • Voz aguda • Retraso de la erupción dental
Pruebas radiológicas	• Valoración radiológica de la edad ósea • Pruebas radiológicas del sistema nervioso central para evaluar hipotálamo/hipófisis y descartar otras alteraciones
Datos analíticos	• Determinaciones de IGF-1 y de proteína de unión al IGF • Valoración de la función tiroidea • Descartar trastornos médicos crónicos Hemograma completo, perfil metabólico, marcadores inflamatorios, pruebas de celiaquía, análisis de orina • Determinación de niveles máximos de GH tras pruebas de estimulación
Consideraciones terapéuticas	• Sustitución con rhGH • Ajuste de la dosis IGF-1 Velocidad de crecimiento estatural Estadio puberal Peso corporal • Predictores de respuesta al tratamiento Inicio precoz del tratamiento Mayor dosis de hrGH • Vigilancia durante el tratamiento Velocidad de crecimiento estatural Niveles de IGF-1 Metabolismo de la glucosa Edad esquelética Función tiroidea, función suprarrenal

GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; rhGH, hormona del crecimiento recombinante humana.

por debajo de la estatura media de los progenitores ajustada en función del sexo. El déficit adquirido de GH puede aparecer a cualquier edad y, cuando se instaura de forma aguda, la talla puede estar dentro de los valores normales. Tanto en la deficiencia de GH congénita como en la adquirida, la velocidad de la talla será baja respecto a la de los compañeros del mismo sexo y edad ósea. Para establecer el diagnóstico es importante un alto grado de sospecha clínica, ya que las medidas de la suficiencia de la GH en el laboratorio son poco específicas. El hallazgo de niveles plasmáticos bajos de IGF-1 y de IGF-BP3 dependiente de GH puede ser útil, pero los niveles de IGF-1 y de IGF-BP3 deben ajustarse en función de los valores normales para la edad ósea mejor que para la cronológica. Unos valores en los límites altos de la normalidad para la edad descartan de forma eficaz un déficit de GH. Pueden hallarse valores de IGF-1 en los límites bajos de la normalidad en niños con un crecimiento normal, en niños con alteraciones nutricionales o en aquellos con hipopituitarismo. El intervalo esperado de IGF-1 en niños normales y con deficiencia de GH se solapa en parte durante la lactancia y la primera infancia. No deben emplearse las cifras de IGF-1, por sí solas, para diagnosticar una deficiencia de GH.

Tradicionalmente el diagnóstico definitivo del déficit de GH requiere la demostración de niveles bajos o ausentes de GH en respuesta a la estimulación, aunque las pruebas de provocación pueden obviarse si el paciente presenta los hallazgos auxológicos esperados, tiene un defecto hipofisario o

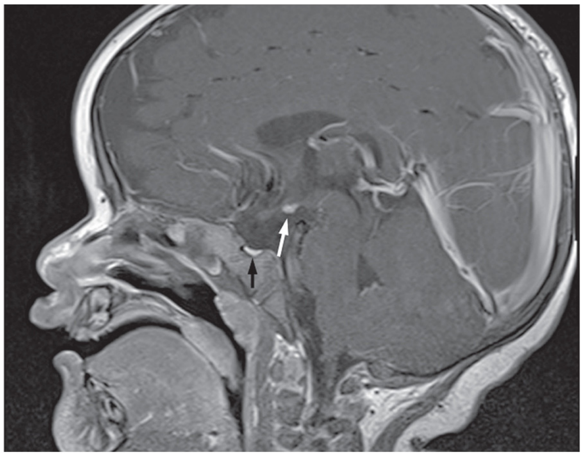

Fig. 573.3 Imagen sagital de RM ponderada en T1 donde se observa una hipófisis posterior ectópica *(flecha blanca)* y una hipófisis anterior pequeña *(flecha negra). (De Giannopoulou EZ, Rohrer T, Hoffmann P, et al: Solitary median maxillary central incisor,* J Pediatr *167:770, 2015. App Fig. 1.)*

hipotalámico documentado, y presenta al menos otra deficiencia de alguna hormona hipofisaria. Se han desarrollado varias pruebas de estimulación que aumentan con rapidez los niveles de GH en niños sanos. Entre ellas se incluye la administración de insulina, arginina, clonidina, levodopa o glucagón. Dado que la hormona tiroidea es un requisito previo para la síntesis normal de GH, debe evaluarse siempre antes de realizar pruebas de provocación para la GH. En la deficiencia crónica de GH, la demostración de un crecimiento lineal por debajo del normal, de un retraso de la edad ósea y la presencia de picos bajos de GH (<10 ng/ml) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. En la deficiencia aguda de GH, una sospecha clínica elevada de déficit GH junto con unos picos bajos de GH (<10 ng/ml) en dos pruebas de estimulación son compatibles con un déficit de GH. Este punto de corte, más bien arbitrario, es más elevado que el criterio de 3 o 5 ng/ml utilizado para el diagnóstico de déficit de GH en adultos. No existe un consenso sobre la adopción de criterios que tengan en cuenta la edad, el sexo y las características del análisis de GH. Algunos estudios han sugerido que muchos niños prepúberes con GH suficiente no alcanzan valores de GH >10 ng/ml con dos pruebas farmacológicas; se ha propuesto el tratamiento previo a la prueba con un ciclo corto de esteroides sexuales para mejorar la especificidad diagnóstica de estas pruebas.

Además de establecer el diagnóstico de déficit de GH, es necesario evaluar otras funciones hipofisarias. Las concentraciones de TSH, tiroxina libre o tiroxina total con captación de T_3 por resina, ACTH, cortisol, gonadotropinas y esteroides gonadales pueden demostrar otros déficits hormonales hipofisarios. El déficit de hormona antidiurética puede establecerse mediante las exploraciones adecuadas.

PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Cuando no se conozca la causa del hipopituitarismo hay que obtener pruebas de neuroimagen. La TC es adecuada para identificar la calcificación supraselar asociada a los craneofaringiomas y las alteraciones óseas que acompañan a la histiocitosis. La RM proporciona una imagen mucho más detallada de la anatomía hipotalámica e hipofisaria. En muchos casos de DMHH grave de inicio precoz se encuentra la tríada de hipófisis pequeña, ausencia o atenuación del tallo hipofisario y un punto brillante en la base del hipotálamo (fig. 573.3), correspondiente a la hipófisis posterior ectópica. Una adenohipófisis con una altura menor de lo normal, lo que implica una hipófisis anterior pequeña, es frecuente en el DAGH de causa genética e idiopático. Los craneofaringiomas son frecuentes y los adenomas hipofisarios son raros en los niños como causas de hipopituitarismo adquirido. En pacientes con mutaciones de *PROP1* o *LHX3* se puede encontrar tanto una hipófisis hipoplásica como una gran hiperplasia.

La maduración ósea puede evaluarse con una radiografía simple de la mano (edad ósea) y está retrasada en los pacientes con DAGH y podría estar todavía más retrasada cuando existe una deficiencia combinada de TSH y GH. La absorciometría dual de doble fotón muestra un déficit en la mineralización ósea, una disminución de la masa magra corporal y el correspondiente aumento del tejido adiposo, pero no se recomienda su empleo rutinario en la deficiencia de GH pediátrica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas de los trastornos del crecimiento son numerosas. El diagnóstico diferencial puede resumirse, a grandes rasgos, como sigue: trastornos hormonales, enfermedades crónicas, desnutrición, trastornos genéticos, rasgos familiares no sindrómicos y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Deben considerarse enfermedades sistémicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la enfermedad renal oculta y la anemia. *Los pacientes con enfermedades sistémicas con frecuencia tienen un mayor déficit de peso que de talla.* La deprivación psicosocial severa puede condicionar un crecimiento insuficiente que se asemeja a la deficiencia de GH. Muchos síndromes genéticos incluyen entre sus manifestaciones la talla baja. Algunas afecciones genéticas, como el síndrome de Turner y los defectos del gen *SHOX* tienen fenotipos variables y pueden manifestarse inicialmente por la baja estatura.

Algunos niños, por lo demás normales, tienen talla baja (p. ej., >2,25 DE por debajo de la media para la edad) y crecen 5 cm/año o menos, pero tienen niveles normales de GH en respuesta a pruebas de estimulación y una secreción espontánea episódica normal; a esto se suele denominar *talla baja idiopática.* La mayoría de estos niños muestra una velocidad de crecimiento aumentada cuando se les trata con GH a dosis comparables a las utilizadas en el tratamiento de los niños con hipopituitarismo. Los niveles plasmáticos de IGF-1 en estos pacientes pueden ser normales o bajos. Varios grupos de niños tratados han alcanzado o casi alcanzado la talla adulta final. Diferentes estudios han encontrado cambios en la talla adulta que varían entre −2,5 y +7,5 cm en comparación con las predicciones pretratamiento. No existen métodos que puedan predecir de forma fiable cuáles de estos niños serán más altos en la edad adulta como consecuencia del tratamiento con GH y cuáles tendrán una menor talla adulta.

Las estrategias diagnósticas para distinguir entre un déficit de GH permanente y otras causas de retraso del crecimiento son imperfectas. Los niños que presentan una combinación de talla baja genética y un retraso constitucional del crecimiento tienen una talla baja, una velocidad de crecimiento por debajo de la media y un retraso de la edad ósea. Muchos de estos niños presentan unas respuestas mínimas de secreción de GH ante las pruebas de estimulación. Cuando los niños a quienes se ha diagnosticado un déficit de GH idiopático o adquirido reciben tratamiento con GH humana (hGH) y se les vuelve a estudiar de adultos, la mayoría presenta unos picos de GH dentro del rango normal.

Retraso constitucional del crecimiento

El retraso constitucional del crecimiento es una de las variantes del crecimiento normal que habitualmente se encuentra el pediatra. La longitud y el peso de los niños afectados son normales al nacer y el crecimiento es normal durante los primeros 4-12 meses de vida. La talla se mantiene en un percentil más bajo durante la infancia. La aceleración del crecimiento en la pubertad está retrasada, por lo que la velocidad de crecimiento de estos niños continúa descendiendo después de que la de sus compañeros de clase haya empezado a acelerarse. Una anamnesis detallada suele revelar que otros miembros de la familia (con frecuencia uno de los progenitores o los dos) tuvieron también una talla baja en la infancia, un retraso de la pubertad y una talla final normal. Las concentraciones de IGF-1 tienden a ser bajas para la edad cronológica, pero se encuentran dentro del rango normal para la edad ósea. Las respuestas de GH a las pruebas de estimulación tienden a ser menores que en los niños con una pubertad cronológicamente más adecuada. El pronóstico de estos niños para alcanzar una talla adulta normal es de carácter reservado. Las predicciones basadas en la talla y la edad ósea tienden a sobreestimar la estatura final, en mayor medida en los niños que en las niñas. Los niños con un retraso puberal >2 años pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona para acelerar la pubertad después de los 14 años. Se piensa que la causa de esta variante de crecimiento normal es la persistencia del estado relativamente hipogonadotrópico de la infancia.

TRATAMIENTO

La hGH recombinante (rhGH) se comercializa con receta desde la década de 1980. Actualmente existen múltiples marcas comerciales en EE.UU, equivalentes desde un punto de vista terapéutico, cuyas principales diferencias radican en los dispositivos especiales para la inyección subcutánea y la disponibilidad de formas líquidas solubilizadas o en polvo para reconstituir antes de la inyección. En este momento no se dispone de productos de acción prolongada; se están llevando a cabo ensayos clínicos con este tipo de productos.

La FDA ha aprobado ocho indicaciones de tratamiento con rhGH para fomentar el crecimiento. Son la deficiencia de GH, el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica antes del trasplante, la talla baja idiopática, la talla baja en niños pequeños para la edad gestacional, el síndrome de Prader-Willi, la alteración del gen *SHOX* y el síndrome de Noonan. La aprobación por parte de la FDA para una indicación determinada no es garantía de que la aseguradora del paciente vaya a abonar el coste de la misma. La Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, la Academia de Pediatría y la Sociedad de Investigación de la GH han publicado guías clínicas para el tratamiento con rhGH de los niños con déficit clásico de GH. El tratamiento debería iniciarse lo antes posible para reducir las diferencias de talla entre los pacientes y sus compañeros de clase durante la infancia y para tener el máximo efecto sobre la talla final adulta. La dosis inicial recomendada de rhGH para el tratamiento de la deficiencia de GH es 0,16-0,24 mg/kg/semana (22-35 µg/kg/día). En la pubertad y otras indicaciones distintas a la deficiencia de GH se han utilizado dosis más elevadas. La rhGH se administra por vía subcutánea una vez al día. La respuesta máxima a la rhGH se produce en el primer año de tratamiento. La velocidad de crecimiento durante este primer año suele situarse por encima del percentil 95 para la edad. Por cada año de tratamiento la velocidad de crecimiento tiende a disminuir. Si la velocidad de crecimiento cae por debajo del percentil 25, debe evaluarse el cumplimiento antes de aumentar la dosis. Puede evaluarse la IGF-1 para objetivar el cumplimiento terapéutico. El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que se alcance una talla casi definitiva. Entre los criterios para cesar el tratamiento con GH están la decisión por parte del o la paciente de que ya es suficientemente alto/a, la velocidad de crecimiento <2,5 cm/año y una edad ósea >14 años en mujeres y >16 años en varones.

El tratamiento simultáneo con rhGH y un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas se ha utilizado con la esperanza de que la interrupción de la pubertad retrasase la fusión de las epífisis y prolongase el periodo de crecimiento. Esta estrategia puede incrementar la talla final. También puede incrementar la discrepancia en la madurez física entre los niños con déficit de GH y sus compañeros de la misma edad, y puede afectar a la mineralización ósea. También ha habido intentos de evitar la fusión epifisaria en los niños mediante la administración de fármacos inhibidores de la aromatasa, enzima responsable de convertir los andrógenos en estrógenos, y se están llevando a cabo ensayos clínicos para determinar la eficacia de este tratamiento.

Algunos pacientes en tratamiento con GH desarrollan un hipotiroidismo primario o central. Igualmente, existe riesgo de desarrollar una insuficiencia suprarrenal como componente asociado al hipopituitarismo. Si no se identifica esta situación, puede causar el fallecimiento. *La evaluación periódica de la función tiroidea y suprarrenal está indicada en todos los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH.*

El tratamiento con rhGH también estimula el crecimiento de los niños sin déficit de GH. Se está investigando con detalle para determinar el espectro completo de niños con talla baja que pueden beneficiarse del tratamiento con GH. La GH está actualmente aprobada por la FDA para la talla baja idiopática, pero se especifica que tienen que ser casos con una estatura por debajo del percentil 1,2 (–2,25 DE) para la edad y el sexo, una predicción de talla por debajo del percentil 5 y unas epífisis abiertas. Los estudios sobre el efecto del tratamiento con GH sobre la talla final adulta sugieren una mediana de la ganancia de 5-7,5 cm en función de la dosis y la duración del tratamiento.

En los niños con DMHH, el tratamiento sustitutivo también debe dirigirse a otros déficits hormonales. En los pacientes con déficit de TSH se administra hormona tiroidea a dosis sustitutivas plenas. En los pacientes con déficit de ACTH, la hidrocortisona debe prescribirse en dosis fisiológicas, en torno a 8-12 mg/m^{2}/día. Es necesario un ajuste individualizado de la dosis para reducir el riesgo de efectos secundarios asociados a la administración excesiva de glucocorticoides y para prevenir los síntomas de insuficiencia suprarrenal. Es necesario aumentar la dosis durante las enfermedades o antes de las cirugías programadas. En los pacientes con déficit de gonadotropinas, se administran esteroides gonadales cuando la edad ósea alcanza la edad en la que habitualmente se produce la pubertad. En los lactantes con micropene, 1 o 2 ciclos de 3 meses de inyecciones intramusculares mensuales de 25 mg de cipionato o enantato de testosterona pueden normalizar el tamaño del pene sin un efecto excesivo sobre la maduración ósea.

El uso de IGF-1 recombinante (mecasermina) está aprobado en Estados Unidos para la deficiencia primaria de IGF-1. Se administra por vía subcutánea dos veces al día. Los efectos secundarios son similares a los de la rhGH, salvo por el hecho de que la mecasermina puede causar hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia se reduce si se administran las inyecciones simultáneamente con una comida. En algunas situaciones, su uso puede ser más eficaz que el uso de GH, por ejemplo, cuando hay alteraciones del receptor de GH o de los genes *STAT5b* que alteran la señalización de GH. Puede ser útil en la deficiencia grave de GH en los pocos pacientes que puedan haber desarrollado anticuerpos clínicamente significativos frente a la rhGH administrada. Sin embargo, la mecasermina no es un tratamiento indicado para la mayoría de los pacientes con deficiencia de GH.

COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

El tratamiento con GH influye sobre la homeostasia de la glucosa. Los niveles de insulina basal y posprandial son típicamente bajos antes del tratamiento y se normalizan durante la terapia sustitutiva con GH. Estudios recientes indican que este tratamiento no incrementa de forma significativa el riesgo de diabetes tipo 1, pero multiplica por 6 el de padecer una diabetes tipo 2.

Se ha planteado cierta preocupación sobre la seguridad del tratamiento con GH en niños que desarrollan una deficiencia tras el tratamiento de tumores cerebrales, leucemias u otras neoplasias. Los estudios a largo plazo no describen un aumento del riesgo de recaída de los craneofaringiomas, otros tumores cerebrales o la leucemia. Al menos tres estudios indican que aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en pacientes que sobreviven a un cáncer tratados con GH.

Un estudio no confirmado ha hallado un aumento del riesgo de ictus hemorrágico y un aumento de mortalidad del 30% en adultos jóvenes tratados con GH durante la infancia, sobre todo si la dosis de GH supera los 0,35 mg/kg/semana (50 µg/kg/día).

Otros efectos secundarios descritos son seudotumor cerebral, epifisiólisis de la cabeza femoral, ginecomastia, endurecimiento de los rasgos y empeoramiento de la escoliosis. El riesgo de desarrollar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) se limitaba a los receptores de lotes contaminados de GH extraída de la hipófisis. No se han encontrado estos riesgos cuando se usa la rhGH, que es la única forma farmacológica de hGH actualmente en uso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 574

Diabetes insípida

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La diabetes insípida (DI) se presenta clínicamente con poliuria y polidipsia, y puede deberse a un déficit de vasopresina (DI central) o a una resistencia a la acción vasopresina en el riñón (DI nefrógena [DIN]). Tanto la DI central como la DIN pueden surgir por defectos hereditarios de instauración neonatal o congénita, o ser secundarios a varias causas (tabla 574.1).

Tabla 574.1 Causas de poliuria hipotónica

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (NEURÓGENA)
Congénita (malformaciones congénitas, autosómica dominante, mutaciones del gen arginina vasopresina [AVP] neurofisina)
Inducida por fármacos o sustancias tóxicas (etanol, difenilhidantoína, veneno de serpiente)
Granulomatosas (histiocitosis, sarcoidosis)
Neoplásicas (craneofaringioma, germinoma, linfoma, leucemia, meningioma, tumor hipofisario; metástasis)
Infecciosa (meningitis, tuberculosis, encefalitis)
Inflamatoria, autoinmune (infundibuloneurohipofisitis linfocitaria)
Traumática (neurocirugía, lesión por deceleración)
Vascular (hemorragia o infarto cerebral, muerte cerebral)
Idiopática
DISFUNCIÓN DE OSMORRECEPTORES
Granulomatosa (histiocitosis, sarcoidosis)
Neoplásica (craneofaringioma, pinealoma, meningioma, metástasis)
Vascular (aneurisma o ligadura de la arteria comunicante anterior, hemorragia intrahipotalámica)
Otras (hidrocefalia, quiste ventricular o supraselar, traumatismo, enfermedades degenerativas)
Idiopática
AUMENTO DEL METABOLISMO DE AVP
Embarazo
DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA
Congénita (recesiva ligada al X, mutaciones del gen del receptor de AVP V2, autosómica recesiva o dominante, mutaciones del gen del canal de agua acuaporina-2)
Inducida por fármacos (demeclociclina, litio, cisplatino, metoxiflurano)
Hipercalcemia
Hipopotasemia
Lesiones infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis)
Vascular (anemia drepanocítica)
Mecánica (poliquistosis renal, obstrucción ureteral bilateral)
Diuresis por solutos (glucosa, manitol, sodio, contrastes radiológicos)
Idiopática
POLIDIPSIA PRIMARIA
Psicógena (esquizofrenia, conductas obsesivo-compulsivas)
Dipsógena (reajuste más bajo del umbral de la sed, idiopática o lesiones similares, como en la DI central)

DI, diabetes insípida.
De Verbalis JG: Disorders of water balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors: *Brenner & Rector's the kidney,* ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 16.2.

FISIOLOGÍA DEL BALANCE HÍDRICO

El control del volumen y la tonicidad (osmolalidad) extracelulares dentro de un estrecho margen es fundamental para la estructura y la función normales de la célula (v. cap. 68.2). La tonicidad del líquido extracelular se regula casi exclusivamente por la ingesta y excreción de agua, mientras que el volumen extracelular lo hace por la ingesta y excreción de sodio. El control de la tonicidad plasmática y del volumen intravascular implica una integración compleja de los sistemas endocrino, nervioso, paracrino y del comportamiento (fig. 574.1). La vasopresina, secretada por la hipófisis posterior, es el principal regulador de la tonicidad, y su liberación está estimulada en gran medida por el aumento de la tonicidad plasmática. La homeostasis del volumen está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con contribuciones tanto de la vasopresina como de la familia del péptido natriurético.

La vasopresina, un péptido de 9 aminoácidos, tiene actividad tanto antidiurética como vasopresora y se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Se transporta a través de proyecciones axonales hasta la hipófisis posterior, donde se almacena hasta ser liberada a la circulación sistémica. La semivida de la vasopresina en la circulación es de 5 minutos. Además de responder a los estímulos osmóticos, la vasopresina se secreta como respuesta a las disminuciones significativas del volumen y la presión intravasculares (al menos del 8%) mediante las vías aferentes barorreceptoras originadas en el cayado aórtico (seno carotídeo) y los receptores de volumen en las aurículas y las venas pulmonares. Los estímulos osmóticos y hemodinámicos actúan de forma sinérgica.

La sensación de sed y la liberación de vasopresina están reguladas por neuronas corticales e hipotalámicas. El umbral de la sed se sitúa alrededor de 10 mOsm/kg por encima (p. ej., 293 mOsm/kg) del umbral osmótico para la liberación de vasopresina. Por ello, bajo condiciones de hiperosmolalidad, la vasopresina se libera antes del inicio de la sed, lo que permite que el agua ingerida pueda ser retenida. Posteriormente, la anticipación de la ingestión de agua por las neuronas corticales y secretoras de vasopresina conduce a una disminución en la liberación de vasopresina inmediatamente antes de la ingestión de agua, presumiblemente para prevenir la hiponatremia. Los quimiorreceptores presentes en la orofaringe también disminuyen rápidamente la liberación de vasopresina tras la ingesta de agua. Además, la sed disminuye incluso antes de que el líquido ingerido reduzca la osmolalidad sanguínea, probablemente para prevenir que el beber en exceso provoque hiponatremia.

La vasopresina ejerce su acción principal en el riñón a través de los receptores V_2 localizados fundamentalmente en el tubo colector, el segmento grueso del asa de Henle y los túbulos periglomerulares. El gen del receptor V_2 humano se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) en el locus asociado con la **DI congénita resistente a vasopresina, ligada al cromosoma X.** La activación del receptor V_2 produce un aumento de adenosina monofosfato cíclica intracelular, lo que induce la inserción del canal de agua acuaporina 2 en la membrana apical (luminal). Esto permite el movimiento de agua a lo largo de su gradiente osmótico desde la luz del túbulo hacia el intersticio medular interno hipertónico y la excreción de orina concentrada. A diferencia de la acuaporina 2, las acuaporinas 3 y 4 se expresan en la membrana basolateral de las células del tubo colector y la acuaporina 1 se expresa en el túbulo proximal. Estos canales también pueden contribuir a la capacidad de concentración urinaria.

El **péptido natriurético auricular,** aislado inicialmente en el músculo cardiaco auricular, tiene varios efectos importantes sobre el equilibrio

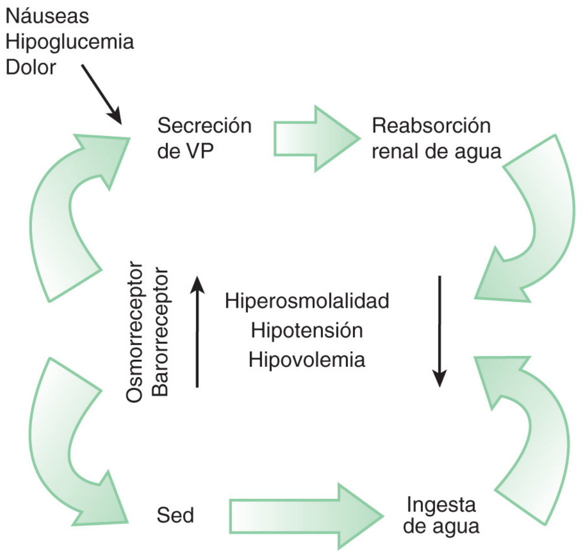

Fig. 574.1 Regulación de la secreción de vasopresina *(VP)* y de la osmolalidad sérica. La hiperosmolalidad, la hipovolemia y la hipotensión son detectadas por los osmorreceptores, los receptores de volumen y los barorreceptores, respectivamente. Estos estimulan tanto la secreción de VP como la sed. La VP, actuando sobre el riñón, causa una reabsorción aumentada de agua (antidiuresis). La sed causa mayor ingesta de agua. Los resultados de esta retroalimentación negativa doble son una reducción de la hiperosmolalidad o de la hipotensión o hipovolemia. Otros estímulos para la secreción de VP son las náuseas, la hipoglucemia y el dolor. *(De Muglia LJ, Srivasta A, Majzoub JA: Disorders of the posterior pituitary. En Sperling MA, editor:* Pediatric endocrinology, *ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 11.6.)*

hidrosalino, como la estimulación de la natriuresis, la inhibición de la reabsorción de sodio y la inhibición de la secreción de vasopresina. El péptido natriurético auricular se expresa en las células endoteliales y el músculo liso vascular, donde parece que regula su relajación. El péptido natriurético auricular se expresa también en el cerebro, junto con otras sustancias de la familia de los natriuréticos; la función fisiológica de estos factores está aún por definir.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON POLIURIA, POLIDIPSIA E HIPERNATREMIA

La causa de la poliuria o la polidipsia patológicas (más de 2 $l/m^2/24$ h) puede ser difícil de establecer en los niños. Los lactantes pueden presentar irritabilidad, fallo de medro y fiebre intermitente. En los pacientes con sospecha de DI debe realizarse una cuidadosa historia clínica, que cuantifique la ingesta y eliminación diarias de líquido y establezca el patrón de diuresis, la nicturia y la enuresis primaria o secundaria. Una exploración física completa debe establecer el grado de hidratación del paciente y buscar cualquier signo de disfunción visual o del sistema nervioso central, así como otros déficits hormonales hipofisarios.

Si existe una poliuria o una polidipsia patológicas, debe obtenerse: suero para la determinación de la osmolalidad, sodio, potasio, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa y calcio, y orina para la determinación de la osmolalidad, densidad y glucosa. El diagnóstico de DI se establece si la osmolalidad plasmática es >300 mOsm/kg y la osmolalidad urinaria es <300 mOsm/kg. La DI es improbable si la osmolalidad plasmática es <270 mOsm/kg o la osmolalidad urinaria es >600 mOsm/kg. Si la osmolalidad plasmática del paciente es <300 mOsm/kg (pero >270 mOsm/kg) y existen poliuria y polidipsia patológicas, está indicado realizar una prueba de privación hídrica para establecer el diagnóstico de DI y para diferenciar las causas centrales de las nefrógenas.

En los pacientes neuroquirúrgicos ingresados la DI central es probable si la hiperosmolalidad (osmolalidad plasmática >300 mOsm/kg) se asocia a una osmolalidad urinaria menor que la osmolalidad plasmática. Es importante distinguir entre la poliuria secundaria a una DI central posquirúrgica y la poliuria secundaria a la diuresis normal de los líquidos administrados durante la intervención. Ambos casos pueden asociarse con un gran volumen (>200 $ml/m^2/h$) de orina diluida, aunque en los pacientes con DI la osmolalidad plasmática es alta en comparación con los pacientes con diuresis posquirúrgica.

CAUSAS DE HIPERNATREMIA

La hipernatremia se describe en el capítulo 68.3.

Diabetes insípida central

La DI central puede tener múltiples etiologías, incluidas mutaciones genéticas del gen de la vasopresina, traumatismos (accidentales o quirúrgicos) sobre las neuronas que sintetizan vasopresina, malformaciones congénitas del hipotálamo o la hipófisis, neoplasias, enfermedades infiltrativas, autoinmunes e infecciosas que afectan a las neuronas que sintetizan vasopresina o a sus trayectos axonales, y aumento del metabolismo de la vasopresina. En alrededor del 10% de los niños con DI central la etiología es idiopática. Puede haber otros déficits de hormonas hipofisarias (v. cap. 573). Con el tiempo hasta un 35% de los pacientes con una DI central idiopática desarrollan otras deficiencias hormonales o se consigue identificar una etiología de base.

La DI central autosómica dominante suele presentarse en los 5 primeros años de vida y se debe a mutaciones del gen de la vasopresina, *AVP.* Varias mutaciones pueden producir defectos de procesamiento génico en un subgrupo de neuronas que expresan vasopresina, lo que se ha postulado que origina estrés en el retículo endoplásmico y muerte celular. El **síndrome de Wolfram,** que incluye DI, diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia, también se asocia a un déficit de vasopresina. Mutaciones en dos genes que originan proteínas del retículo endoplásmico se han asociado con este síndrome. Las alteraciones cerebrales congénitas (v. cap. 609) como el **síndrome de hipoplasia del nervio óptico** con agenesia del cuerpo calloso, el síndrome de Niikawa-Kuroki, la holoprosencefalia y la hipoplasia hipofisaria familiar con ausencia de tallo pueden estar asociadas con la DI central y los defectos en la percepción de la sed *(adipsia).* El síndrome de la silla turca vacía, posiblemente secundario a un infarto hipofisario no reconocido, puede estar asociado con la DI en los niños.

Los traumatismos en la base del cráneo y la neurocirugía en la región del hipotálamo o la hipófisis son causas frecuentes de DI central. La **respuesta trifásica** tras la cirugía consiste en una fase inicial de DI transitoria que dura 12-48 horas, seguida de una segunda fase de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) que dura hasta 10 días, y puede seguirse de una DI permanente. La fase inicial sería resultado del edema local, que interferiría con la secreción normal de vasopresina; la segunda fase está causada por la liberación descontrolada de vasopresina desde las neuronas que mueren, mientras que en la tercera fase se produce una DI permanente si se destruyen más del 90% de las neuronas.

Debido a la distribución anatómica de las neuronas que expresan vasopresina en un área extensa del hipotálamo, los tumores que producen DI deben ser muy grandes e infiltrantes, o estar estratégicamente localizados cerca de la base del hipotálamo, donde convergen los axones antes de entrar en la hipófisis posterior. Los germinomas y los pinealomas surgen típicamente en esta región y se encuentran entre los tumores cerebrales primarios que se asocian con mayor frecuencia con DI. Los germinomas pueden ser muy pequeños y ser indetectables en la RM durante varios años tras el inicio de la poliuria. Por este motivo, la medición cuantitativa de la α-fetoproteína y la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana, a menudo secretada por los germinomas, debe realizarse en los niños con DI idiopática o no explicada, además de las RM seriadas. Los craneofaringiomas y los gliomas ópticos pueden también causar DI central cuando son muy grandes, aunque con más frecuencia suelen aparecer como una complicación posquirúrgica del tratamiento de estos tumores (v. cap. 524). Las neoplasias hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, pueden causar DI mediante la infiltración del tallo hipofisario y la silla turca.

La histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1) y la hipofisitis linfocítica son tipos frecuentes de trastornos infiltrativos que causan DI central, siendo la **hipofisitis** la causa del 50% de las DI centrales idiopáticas. Las infecciones que afectan a la base del cráneo (v. cap. 621), como la meningitis (meningocócica, criptocócica, por *Listeria* y toxoplásmica), la infección congénita por citomegalovirus y las enfermedades inflamatorias inespecíficas cerebrales, pueden dar lugar a una DI central que suele ser transitoria. Los fármacos asociados con la inhibición de la liberación de vasopresina son el etanol, la fenitoína, los antagonistas de los opiáceos, el halotano y los agentes α-adrenérgicos.

Diabetes insípida nefrogénica

La DIN puede ser debida a causas genéticas o adquiridas. Las causas genéticas de DIN son menos frecuentes pero más graves que las formas adquiridas. La poliuria y polidipsia asociadas con la DIN genética generalmente se presentan en las primeras semanas de vida, pero puede que se hagan evidentes solo tras el destete o con los periodos más prolongados de

sueño nocturno. Inicialmente muchos lactantes presentan fiebre, vómitos y deshidratación. El retraso del crecimiento puede ser secundario a la ingesta de grandes cantidades de agua, lo que produce una malnutrición calórica. La ingesta y la excreción de grandes volúmenes de agua durante un periodo prolongado pueden causar hidronefrosis no obstructiva, hidrouréter y megavejiga.

La **DIN congénita ligada al X** es la consecuencia de mutaciones inactivadoras del receptor V_2 de la vasopresina, *AVPR2.* La **DIN congénita autosómica recesiva** está causada por defectos en el gen de la acuaporina 2, *AQP2.* Una **forma autosómica dominante de la DIN** está asociada con mutaciones en el procesamiento del gen de la acuaporina 2.

Las formas adquiridas de DIN pueden estar causadas por hipercalcemia o por hipopotasemia y se asocian a los siguientes fármacos: litio, demeclociclina, foscarnet, clozapina, anfotericina, meticilina y rifampicina. La capacidad renal de concentración puede verse también alterada en la obstrucción ureteral, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad poliquística renal, la enfermedad quística medular, el síndrome de Sjögren y la anemia drepanocítica. La ingesta escasa de proteínas o de sodio, o la ingesta excesiva de agua, como en la polidipsia primaria, pueden causar una hipotonicidad del intersticio medular renal y una DIN.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Fluidoterapia

Con un mecanismo intacto de la sed y un acceso libre a los líquidos orales, una persona con DI completa puede mantener una osmolalidad y un sodio plasmáticos en el límite alto de lo normal, aunque con grandes molestias. Con frecuencia el mejor tratamiento para los recién nacidos y los lactantes es solo la fluidoterapia, ya que requieren grandes volúmenes (~3 l/m^2/24 h) de líquido nutricional. El uso de los análogos de la vasopresina en los pacientes con ingesta obligada de grandes cantidades de líquido es difícil por el riesgo de hiponatremia potencialmente mortal. Aunque no está aprobada por la FDA, la administración de la forma parenteral y liofilizada diluida de DDAVP (desmopresina), un análogo de acción larga de la vasopresina, ha sido empleada con éxito en niños con DI central, tanto por vía subcutánea como oral, sin provocar hiponatremias graves. Los pacientes con DIN y central deben ingerir una dieta sin exceso de solutos (p. ej., cloruro sódico) para ayudar a disminuir la diuresis cuando declina la acción de la vasopresina.

Análogos de la vasopresina

El tratamiento de la DI central en los niños mayores se consigue mejor con el uso de DDAVP. La DDAVP está disponible en una preparación intranasal (inicio de acción en 5-10 min) y en comprimidos (inicio de acción en 15-30 min). La preparación intranasal de DDAVP (10 μg/0,1 ml) puede administrarse a través de un tubo nasal (lo que permite titular la dosis) o mediante un pulverizador nasal (10 μg/pulsación). El uso de los comprimidos orales de DDAVP requiere un incremento de la dosis de, al menos, 10 veces comparado con la dosis de la preparación intranasal. Las dosis orales de 25-300 μg cada 8-12 horas son seguras y efectivas en niños. La dosis y la vía de administración apropiada se determinan de forma empírica en función de la duración deseada del efecto antidiurético y las preferencias del paciente. El uso de DDAVP oral en el tratamiento de la enuresis en los niños mayores debe considerarse una medida temporal dado que no actúa sobre el trastorno subyacente y debería emplearse con mucha precaución dado el riesgo de hiponatremia si la ingesta de agua supera la capacidad de eliminación renal. Para evitar la intoxicación hídrica, los pacientes deberían tener diariamente un periodo de diuresis libre de, al menos, 1 hora entre las dosis y se les debe recomendar que beban solo cuando tengan sensación de sed, si la tienen. El uso de DDAVP en pulverizador nasal ya no está autorizado en niños debido al riesgo de provocar hiponatremia.

Vasopresina acuosa

La DI central de inicio agudo tras una neurocirugía se trata mejor con una administración continua de vasopresina acuosa sintética (pitresina). En la mayoría de los casos el aporte total de líquidos durante el efecto antidiurético debe limitarse a 1 l/m^2/24 h. Una dosis terapéutica típica de vasopresina intravenosa es 1,5 mU/kg/h, que produce una concentración sanguínea de vasopresina de alrededor de 10 pg/ml. En ocasiones, tras una cirugía hipotalámica (pero no transesfenoidal) pueden ser necesarias concentraciones iniciales de vasopresina más elevadas para tratar la DI aguda, lo que se ha atribuido a la liberación de una sustancia inhibidora de la vasopresina. Deben evitarse concentraciones >1.000 pg/ml porque pueden producir necrosis cutánea, rabdomiólisis, arritmias cardiacas e hipertensión. Los pacientes neuroquirúrgicos tratados con infusión de vasopresina deben sustituir los líquidos intravenosos por líquidos orales tan pronto como sea posible para permitir que la sensación de sed, si está intacta, ayude a regular la osmolalidad.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

El tratamiento de la DIN adquirida se centra en la eliminación, si es posible, del trastorno subyacente, como los fármacos causantes, la hipercalcemia, la hipopotasemia o la obstrucción ureteral. La DIN congénita suele ser difícil de tratar. Los objetivos principales son asegurar un aporte adecuado de calorías para el crecimiento y evitar la deshidratación grave. Deben ingerirse comidas con la mayor relación entre el contenido calórico y la carga osmótica (Na < 1 mmol/kg/24 h) para maximizar el crecimiento y minimizar el volumen urinario requerido para excretar la carga de solutos. Sin embargo, incluso con el tratamiento precoz, el fallo de crecimiento y las discapacidades por falta de desarrollo son frecuentes.

Los enfoques farmacológicos del tratamiento de la DIN incluyen el uso de diuréticos tiazídicos, con los cuales se pretende disminuir la diuresis total. Las tiazidas parecen inducir un estado de depleción leve de volumen mediante la estimulación de la excreción de sodio a expensas del agua y mediante un descenso del filtrado glomerular, lo que produce una reabsorción de sodio y de agua en el tubo proximal. La indometacina y la amilorida pueden emplearse junto con las tiazidas para reducir aún más la poliuria. El tratamiento con dosis altas de DDAVP en combinación con indometacina se ha empleado en algunos individuos con DIN. Este tratamiento podría ser útil en los pacientes con defectos genéticos del receptor V_2 asociados con una reducción de la afinidad para unirse a la vasopresina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **575**

Otras alteraciones del metabolismo y acción de la arginina vasopresina

David T. Breault y Joseph A. Majzoub

La hiponatremia (sodio plasmático <130 mEq/l) en los niños se asocia habitualmente con trastornos sistémicos graves y se debe en su mayor parte a depleción de volumen intravascular, pérdida excesiva de sal o sobrecarga de líquidos hipotónicos, especialmente en los lactantes (v. cap. 68).

El enfoque inicial en el paciente con hiponatremia comienza con la determinación del volumen. Una revisión cuidadosa de los antecedentes del paciente, la exploración física, incluidos los cambios en el peso, y las constantes vitales determinan si el paciente está hipovolémico o hipervolémico. Otras pruebas que apoyan el diagnóstico incluyen datos de laboratorio, como los electrólitos, el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinina y el ácido úrico plasmáticos, así como el sodio, la densidad y la osmolalidad urinarias (v. cap. 68; tablas 575.1 y 575.2).

CAUSAS DE HIPONATREMIA

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por hiponatremia, una orina inapropiadamente concentrada (>100 mOsm/kg), un volumen plasmático normal o ligeramente elevado, un sodio en orina normal o elevado y un ácido úrico plasmático bajo. El SIADH es infrecuente en los niños y la mayoría de los casos se deben a la administración excesiva de vasopresina en el tratamiento de la diabetes insípida central. También puede producirse en la encefalitis, los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades psiquiátricas, las náuseas prolongadas, la neumonía, la meningitis tuberculosa, el SIDA y en el periodo poscrítico tras las convulsiones generalizadas (tabla 575.3). El SIADH es la causa de la segunda fase hiponatrémica de la respuesta trifásica que se aprecia tras la cirugía hipotálamo-hipofisaria. Se encuentra hasta en

un 35% de los pacientes 1 semana después de la cirugía y puede deberse a la degeneración neuronal retrógrada con muerte celular y liberación de vasopresina. Los fármacos que frecuentemente se han visto implicados en el aumento de la secreción de vasopresina o que simulan la acción de esta, dando lugar a hiponatremia, son la oxcarbazepina, la carbamazepina, la clorpropamida, la vinblastina, la vincristina y los antidepresivos tricíclicos.

Tabla 575.1 Diagnóstico diferencial de la hiponatremia

TRASTORNO	ESTADO DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR	SODIO URINARIO
Deshidratación sistémica	Bajo	Bajo
Disminución del volumen plasmático efectivo	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (no renal)	Bajo	Bajo
Pérdida primaria de sal (renal)	Bajo	Alto
SIADH	Alto	Alto
Pérdida cerebral de sal	Bajo	Muy alto
Disminución del aclaramiento de agua libre	Normal o alto	Normal o alto
Polidipsia primaria	Normal o alto	Normal
Hiponatremia del corredor	Bajo	Bajo
SNADI	Alto	Alto
Seudohiponatremia	Normal	Normal
Hiponatremia facticia	Normal	Normal

SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; SNADI, síndrome nefrógeno de antidiuresis inadecuada.

Síndrome nefrógeno de antidiuresis inapropiada (SNADI)

Las mutaciones que producen un aumento de la función del gen del receptor V_2 de la vasopresina, *AVPR2,* se han descrito en lactantes masculinos que presentaban un cuadro clínico similar al SIADH con concentraciones indetectables de vasopresina. Las mutaciones activadoras del gen de la acuaporina 2, *AQP2,* también podrían producir el mismo síndrome, pero aún no han sido descritas.

Deshidratación sistémica

Las manifestaciones iniciales de la deshidratación sistémica son con frecuencia la hipernatremia y la hiperosmolalidad, lo que produce de forma secundaria la activación de la secreción de vasopresina y una disminución en la excreción de agua. A medida que la deshidratación progresa, la hipovolemia y/o la hipotensión se convierten en el principal estímulo para la liberación de vasopresina, lo que disminuye cada vez más el aclaramiento de agua libre. La ingesta excesiva de agua libre con la pérdida continua de sal también puede producir hiponatremia. La excreción urinaria de sodio es baja (habitualmente <10 mEq/l) debido a un filtrado glomerular bajo y a una activación concomitante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a menos que exista una enfermedad renal primaria o un tratamiento con diuréticos.

Pérdida primaria de sal

La hiponatremia puede deberse a la pérdida primaria de cloruro sódico, como ocurre en trastornos específicos del riñón (enfermedad renal poliquística congénita, nefritis intersticial aguda, insuficiencia renal crónica), del tubo digestivo (gastroenteritis) o de las glándulas sudoríparas (fibrosis quística). La hiponatremia no se debe únicamente a la pérdida de sal, sino que esta produce también hipovolemia, lo que lleva a un aumento de la vasopresina. El déficit de mineralcorticoides (hipoaldosteronismo), el seudohipoaldosteronismo (genético o presente a veces en los niños con obstrucción o infección urinarias) y los diuréticos también pueden producir pérdida de cloruro sódico. Los cuadros de hipoaldosteronismo se asocian a pérdida de sal, hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y retraso del crecimiento (tabla 575.4).

Tabla 575.2 Parámetros clínicos para diferenciar el SIADH, la pérdida cerebral de sal y la diabetes insípida central

PARÁMETRO CLÍNICO	SIADH	PÉRDIDA CEREBRAL DE SAL	DI CENTRAL
Sodio plasmático	Bajo	Bajo	Alto
Diuresis	Normal o baja	Alta	Alta
Sodio urinario	Alto	Muy alto	Bajo
Estado del volumen intravascular	Normal o alto	Bajo	Bajo
Concentración de vasopresina	Alta	Baja	Baja

DI, diabetes insípida; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Tabla 575.3 Trastornos asociados con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

CARCINOMAS	TRASTORNOS PULMONARES	TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	OTROS TRASTORNOS
Timoma Linfoma Sarcoma de Ewing Tumor orofaríngeo	Neumonía vírica Neumonía bacteriana Absceso pulmonar Tuberculosis Aspergilosis Respiración con presión positiva Asma Neumotórax Fibrosis quística	Encefalitis (vírica o bacteriana) Meningitis (vírica, bacteriana, tuberculosa, micótica) Traumatismo encefálico Absceso encefálico Síndrome de Guillain-Barré Hemorragia subaracnoidea o hematoma subdural Atrofia cerebelosa y cerebral Trombosis del seno cavernoso Hipoxia neonatal Síndrome de Shy-Drager Fiebre de las Montañas Rocosas Delirium tremens Accidente cerebrovascular (trombosis o hemorragia cerebral) Psicosis aguda Neuropatía periférica Esclerosis múltiple	SIDA Ejercicio prolongado Idiopático (en ancianos) Nefrógeno Porfiria aguda intermitente

Modificada de Verbalis JG: Disorders of water balance. En Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, et al, editors: *Brenner & Rector's the kidney*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier. Table 16.6.

Tabla 575.4 Mutaciones genéticas asociadas a hipoaldosteronismo/seudohipoaldosteronismo (acidosis tubular renal de tipo IV)

CROMOSOMA DEL GEN OMIM	FISIOPATOLOGÍA	MUTACIÓN-MANIFESTACIONES CLÍNICAS-HERENCIA OMIM
HIPOALDOSTERONISMO PRIMARIO		
CYP21A2—citocromo P450, subfamilia XXIA, polipéptido 2 6p21.3 613815	P450c21—21-hidroxilasa esteroidea que convierte la 17 α-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol y la progesterona en 11-desoxicorticosterona en la zona fascicular de la suprarrenal	Las mutaciones con pérdida de función reducen la síntesis de cortisol y aldosterona, lo que se traduce en la variante pierde sal de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, AR–201910
CYP11B2—citocromo P450, subfamilia XIB, polipéptido 2 8q21 124080	P450c11B2—La aldosterona sintasa/corticosterona metiloxidasa de tipos I y II expresadas exclusivamente en la zona glomerular; hidroxila la desoxicorticosterona en el carbono 11 y la corticosterona en el carbono 18 y oxida la 18-hidroxicorticosterona a aldosterona	Las mutaciones con pérdida de función se asocian a una pérdida grave de sal y depleción de volumen, pero no a trastornos de la formación de los genitales o de la síntesis de los glucocorticoides, AR (CMOI 203400; CMOII 610600)
SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO I		
NR3C2—subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 2 (receptor de mineralcorticoides MR), 4q31.1 600983	Factor de transcripción nuclear activado por ligando, que transmite el control mediado por la aldosterona de la expresión génica mediante la unión al elemento de respuesta a los mineralcorticoides en la región promotora del gen diana	Las mutaciones con pérdida de función condicionan resistencia a los mineralcorticoides y seudohipoaldosteronismo de tipo I, AD–177735
SCNN1A—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad α 12p13.31 600228	Mutación inactivadora de la subunidad α del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SCNN1B—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad β 16p12.2 600760	Mutación inactivadora de la subunidad β del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SCNN1G—canal de sodio no regulado por voltaje, subunidad γ 16p12.2 600761	Mutación inactivadora de la subunidad γ del canal de sodio epitelial	Seudohipoaldosteronismo de tipo I, AR–264350
SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO II		
WNK4—proteína cinasa, deficiente en lisina 4 17q21.31 601844	Proteína cinasa de serina-treonina multifuncional cuyo sustrato es SLC12A3, el cotransportador de sodio/cloruro sensible a tiacidas (NCCT), OMIM 600968, que también regula la degradación lisosómica de NCCT y la endocitosis del canal de potasio KCNJ1	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIB, AD–614491
WNK1—proteína cinasa, deficiente en lisina 1 12p13.33 605232	Proteína cinasa de serina-treonina que inactiva WNK4 mediante la fosforilación de su dominio cinasa	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIC, AD–614492
KLH3—Kelch-like 3 5q31.2 605775	Proteína adaptadora dentro de la secuencia de ubicuitinación, que une WNK1 y WNK4 con CUL3	Seudohipoaldosteronismo de tipo IID, AD/AR–614495
CUL3—Cullin 3 2q36.2 603136	Proteína de soporte que se une a la caja RING E3 ligasa facilitando la ubicuitinación de WNK4 y la destrucción proteosómica de WNK4	Seudohipoaldosteronismo de tipo IIE, AD–614496

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CMO, corticosterona metiloxidasa; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.
De Root AW: Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function. *Curr Opin Pediatr* 26:480-486, 2014. Table 1.

Disminución del volumen plasmático efectivo

La hiponatremia puede producirse por disminución del volumen plasmático efectivo, como ocurre en la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis, el síndrome nefrótico, la ventilación mecánica con presión positiva, las quemaduras graves, la displasia broncopulmonar en los recién nacidos, la fibrosis quística con obstrucción y el asma grave. La disminución secundaria del gasto cardiaco produce una reducción de la excreción de agua y sal, como en la deshidratación sistémica, y un aumento de la secreción de vasopresina. En los pacientes con afectación del gasto cardiaco y un volumen auricular aumentado (insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar), las concentraciones del péptido natriurético auricular se elevan aún más, lo que conduce a hiponatremia por estimulación de la natriuresis. Sin embargo, debido a que estos pacientes presentan una elevación marcada de la aldosterona, su excreción urinaria de sodio permanece baja (<20 mEq/l). A diferencia de los pacientes deshidratados, estos pacientes también tienen un exceso de sodio corporal total debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y pueden presentar, igualmente, edema periférico.

Polidipsia primaria (ingesta aumentada de agua)

En los pacientes con función renal normal, el riñón puede excretar orina diluida con una osmolalidad de tan solo 50 mOsm/kg. Para excretar una carga diaria de solutos de 500 mOsm/m^2, el riñón debe producir 10 l/m^2 de orina al día. Por tanto, para evitar la hiponatremia, la cantidad máxima de agua que una persona con función renal normal puede consumir al día es 10 l/m^2. Los recién nacidos, sin embargo, no pueden diluir la orina hasta este punto, lo que les pone en riesgo de intoxicación hídrica si la ingesta de agua excede los 4 l/m^2/día (alrededor de 60 ml/h en un recién nacido). Los lactantes desarrollan convulsiones hiponatrémicas, transitorias pero sintomáticas, tras ser alimentados con agua pura sin electrólitos en lugar de con leche materna o fórmulas adaptadas.

Disminución del aclaramiento de agua libre

La hiponatremia debida a la disminución del aclaramiento renal de agua libre, incluso en ausencia de un aumento de la secreción de vasopresina, puede ser debida a una insuficiencia suprarrenal o un déficit tiroideo, o estar relacionada con un efecto directo de algunos fármacos sobre el riñón. Tanto los mineralcorticoides como los glucocorticoides son necesarios para un aclaramiento normal de agua libre de manera independiente de la vasopresina. En los pacientes con hiponatremia inexplicada debe considerarse una insuficiencia suprarrenal o tiroidea. Además, los pacientes con insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida coexistente pueden no tener síntomas de la última hasta que la terapia glucocorticoidea revela la necesidad de una sustitución de la vasopresina. Algunos fármacos pueden inhibir la excreción renal de agua a través de un efecto directo sobre la nefrona, causando

hiponatremia; entre estos fármacos se encuentran la ciclofosfamida a dosis altas, la vinblastina, el cisplatino, la carbamazepina y la oxcarbazepina.

Pérdida cerebral de sal

La pérdida cerebral de sal es una entidad controvertida y parece deberse a la hipersecreción de péptido natriurético auricular y se ve principalmente en trastornos del sistema nervioso central, como los tumores cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, la hidrocefalia, la neurocirugía, los accidentes cerebrovasculares y la muerte cerebral. La hiponatremia se acompaña de una excreción urinaria de sodio elevada (con frecuencia >150 mEq/l), una diuresis excesiva, hipovolemia, ácido úrico normal o elevado, vasopresina suprimida y concentraciones elevadas de péptido natriurético auricular (>20 pmol/l). Por ello se distingue del SIADH, en el que existe una diuresis normal o disminuida, euvolemia, una concentración de sodio en orina solo moderadamente elevada y un aumento de las concentraciones de vasopresina. La distinción entre la pérdida cerebral de sal y el SIADH es importante porque el tratamiento de los dos trastornos es muy diferente. Sin embargo, su existencia ha sido cuestionada porque pocos pacientes con sospecha de este síndrome tienen una hipovolemia documentada, por lo que podrían tener un verdadero SIADH.

Hiponatremia del corredor

La ingesta excesiva de líquidos durante las carreras de larga distancia (maratones) puede provocar una hiponatremia grave debido a la activación de la secreción de arginina vasopresina inducida por la hipovolemia añadida a la ingesta excesiva de agua y se correlaciona con la ganancia de peso, una duración prolongada de la carrera y un índice de masa corporal extremo.

Seudohiponatremia y otras causas de hiponatremia

La seudohiponatremia puede ser secundaria a una hipertrigliceridemia (v. cap. 68.3). Los niveles elevados de lípidos producen un descenso relativo del contenido plasmático de agua. Como los electrólitos están disueltos en la fase acuosa del plasma, aparecen bajos cuando se expresan como una fracción del volumen plasmático total. Sin embargo, como fracción del agua plasmática el contenido de electrólitos es normal. Los métodos modernos de laboratorio que miden directamente la concentración de sodio, independientemente del volumen de la muestra, no producen este problema. La hiponatremia facticia puede deberse a una extracción de sangre proximal al lugar de infusión intravenosa de un líquido hipotónico.

La hiponatremia se asocia también a hiperglucemia, que causa la afluencia de agua hacia el espacio intravascular. El sodio plasmático disminuye 1,6 mEq/l por cada incremento de 100 mg/dl de la glucemia por encima de 100 mg/dl. La glucosa no suele ser un agente osmótico activo y no estimula la liberación de vasopresina, probablemente porque es capaz de equilibrarse libremente a través de las membranas plasmáticas. Sin embargo, en presencia de déficit de insulina y de hiperglucemia, la glucosa actúa como un agente osmótico, presumiblemente porque su acceso intracelular normal a los osmorreceptores está impedido. En estas circunstancias existe un gradiente osmótico que estimula la liberación de vasopresina.

TRATAMIENTO

Los pacientes con deshidratación sistémica e hipovolemia deberían ser rehidratados con líquidos salinos, como el suero salino fisiológico o la solución de Ringer lactato. Debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sodio administrado se conserva con avidez y se produce una diuresis acuosa con rapidez según se restaura el volumen y disminuyen las concentraciones de vasopresina. En estas circunstancias debe tenerse cuidado para evitar una corrección demasiado rápida de la hiponatremia (lo ideal es que no aumente más de 0,5 mEq/l/h), puesto que se podría producir una mielinólisis pontina central, caracterizada por regiones discretas de desmielinización axonal y un posible daño cerebral irreversible.

La hiponatremia debida a una disminución del volumen plasmático efectivo por trastornos de la función cardiaca, hepática, renal o pulmonar es más difícil de revertir. El tratamiento más eficaz es tratar el trastorno sistémico subyacente. Por ejemplo, los pacientes a los que se les retira la ventilación con presión positiva realizan rápidamente una diuresis acuosa y resuelven la hiponatremia a medida que se restaura el gasto cardiaco y disminuyen las concentraciones de vasopresina. Los vaptanes son una nueva clase de antagonistas del receptor V_2 de la arginina vasopresina (acuaréticos) de molécula pequeña útiles para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica asociada a una insuficiencia cardiaca congestiva grave y la insuficiencia hepática crónica. Aunque estos fármacos consiguen aumentar con éxito el sodio plasmático, también incrementan la sed y las concentraciones de vasopresina plasmática, lo que puede limitar su eficacia y puede aumentar el sodio plasmático demasiado rápido, a mayor velocidad que la segura, por lo que no han sido aprobados por la FDA para su uso en niños.

Los pacientes con hiponatremia debida a pérdida primaria de sal requieren suplementos de cloruro sódico y líquidos. Inicialmente puede ser necesaria la reposición intravenosa del volumen urinario con líquidos que contengan cloruro sódico, 150-450 mEq/l en función del grado de pérdida de sal; posteriormente pueden requerirse suplementos orales de sal. Este tratamiento contrasta con el del SIADH, en el que lo principal es la restricción de agua sin suplementación de sodio.

Tratamiento urgente de la hiponatremia

El desarrollo de una hiponatremia aguda (instauración en <12 horas) o una concentración de sodio <120 mEq/l puede asociarse a letargo, psicosis, coma o convulsiones generalizadas, sobre todo en los niños más pequeños. La hiponatremia aguda puede causar edema celular y producir disfunción neuronal o herniación cerebral. *El tratamiento urgente de la disfunción cerebral secundaria a la hiponatremia aguda incluye la restricción hídrica y puede requerir una corrección rápida con cloruro sódico hipertónico al 3%.* Si se lleva a cabo un tratamiento con suero salino hipertónico, el sodio plasmático debería elevarse solo lo suficiente para producir una mejoría del estado mental y en ningún caso más rápido que 0,5 mEq/l/h o 12 mEq/l/24 h.

Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El mejor tratamiento del SIADH crónico es la restricción hídrica oral. Con un efecto antidiurético pleno (osmolalidad urinaria de 1.000 mOsm/kg), la carga renal diaria de solutos obligada de 500 mOsm/m^2 se excretaría en 500 ml/m^2 de agua. Esto, sumado a una pérdida diaria de agua por vía no renal de 500 ml/m^2, requeriría que la ingesta oral de líquido se limitase a 1.000 ml/m^2/24 h para evitar la hiponatremia. En los niños pequeños, este grado de restricción hídrica podría no proporcionar las calorías adecuadas para el crecimiento. En esta situación, un vaptán como el tolvaptán, aunque no está autorizado por la FDA para niños y puede producir una corrección inicial de la hiponatremia demasiado rápida, podría permitir una ingesta suficiente de líquido que posibilite un crecimiento normal sin hiponatremia concomitante. La urea ha sido también empleada con seguridad en lactantes y niños para inducir una diuresis osmótica.

Tratamiento de la pérdida cerebral de sal

El tratamiento de los pacientes con pérdida cerebral de sal consiste en la reposición del volumen intravascular con cloruro sódico y agua, como en el tratamiento de otras causas de deshidratación sistémica. La causa subyacente del trastorno, que por lo general se debe a una lesión cerebral aguda, también debería tratarse si es posible. El tratamiento implica la reposición continua de las pérdidas urinarias de sodio volumen por volumen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 576

Hiperpituitarismo, talla alta y síndromes por exceso de crecimiento

Omar Ali

HIPERPITUITARISMO

El hiperpituitarismo primario es una entidad infrecuente en la población pediátrica y debe distinguirse del hiperpituitarismo secundario, que aparece como respuesta fisiológica a deficiencias hormonales de las glándulas diana y que da lugar a una disminución de la retroalimentación hormonal, como sucede en el hipogonadismo, el hiposuprarrenalismo o el hipotiroidismo. En el hiperpituitarismo secundario, la hipersecreción hipofisaria crónica se produce en respuesta a la deficiencia de la hormona diana y se asocia a una hiperplasia hipofisaria, que puede agrandar y erosionar

la silla turca y, en raras ocasiones, aumentar la presión intracraneal. Estos agrandamientos no deben confundirse con tumores hipofisarios; desaparecen y las concentraciones elevadas de hormonas hipofisarias se suprimen fácilmente hasta alcanzar valores normales cuando la deficiencia hormonal responsable se trata mediante la reposición de las hormonas de las glándulas terminales.

La **hipersecreción primaria de hormonas hipofisarias por un adenoma** es relativamente infrecuente en la infancia. El adenoma diagnosticado con mayor frecuencia en niños es el prolactinoma, seguido por el corticotropinoma y a continuación el somatotropinoma, que secretan prolactina, corticotropina y hormona del crecimiento (GH), respectivamente. Se han publicado unos cuantos casos clínicos de tirotropinoma en niños y adolescentes. No se han publicado casos pediátricos de gonadotropinoma, pero los hamartomas hipotalámicos que secretan un exceso de hormona liberadora de gonadotropinas son una de las causas de pubertad precoz. En poquísimos casos, la hiperplasia hipofisaria también puede deberse a la estimulación por la producción ectópica de hormonas liberadoras, como la que en ocasiones ocurre en los pacientes con síndrome de Cushing secundario a un exceso de hormona liberadora de corticotropina, o en los niños con acromegalia secundaria a la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) producida por algunos tumores sistémicos.

La naturaleza monoclonal de la mayoría de los adenomas hipofisarios implica que la mayor parte se origina a raíz de un suceso clonal en una única célula. En algunos casos, los tumores hipofisarios se deben a la estimulación con hormonas liberadoras hipotalámicas y en otros casos, como en el **síndrome de McCune-Albright** (SMA), el tumor está causado por mutaciones activadoras del gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de $G_s\alpha$, una proteína que une guanil nucleótidos. La presentación clínica suele depender de la hormona hipofisaria que se hipersecreta. Además, son frecuentes las alteraciones de la regulación del crecimiento y/o de la maduración sexual debido a una hipersecreción hormonal o a una compresión local por el tumor. El SMA asocia también displasia fibrosa poliostótica y manchas café con leche de diferente localización.

TALLA ALTA

La distribución normal de la altura predice que el 2,3% de la población tendrá una talla 2 DE (97,7%) por encima de la media. La aceptación social e incluso el deseo de altura hacen que la talla alta sea un motivo de consulta poco frecuente en la práctica clínica. En Norteamérica es excepcionalmente infrecuente que los niños y hombres busquen atención médica por una talla excesiva. Históricamente era más probable que las niñas (o sus padres) consultaran al médico preocupados por la talla alta, pero incluso en las niñas este síntoma es cada vez menos frecuente conforme la talla alta resulta más aceptable e incluso deseable desde una perspectiva social en las mujeres adultas. La preocupación por los efectos secundarios del tratamiento estrogénico y las publicaciones que recogen la falta de satisfacción de las mujeres adultas que lo emplean han condicionado un menor uso de los estrógenos para limitar la talla adulta en niñas que creen que son excesivamente altas.

Diagnóstico diferencial de la talla alta

La tabla 576.1 enumera las causas de talla alta al nacer, y en la infancia y la adolescencia. La figura 576.1 resume un abordaje diagnóstico.

Tabla 576.1	Diagnóstico diferencial de la talla alta y los síndromes de hipercrecimiento
HIPERCRECIMIENTO FETAL	
Diabetes mellitus materna	
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos: *NSD1*)	
Síndrome de Weaver *(EZH2)*	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	
Otros síndromes por exceso de IGF-2	
Síndrome de Marshall-Smith (*NFIX*)	
HIPERCRECIMIENTO POSNATAL QUE PRODUCE TALLA ALTA EN LA INFANCIA O EN LA EDAD ADULTA	
Causas no endocrinas	
Talla alta familiar (constitucional)	
Obesidad exógena	
Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos: *NSD1*)	
Síndrome de Weaver	
Síndrome de Perlman	
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel *(GPC3, GPC4)*	
Síndrome de Marfan	
Homocistinuria	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	
Síndrome de Klinefelter (XXY)	
Otros síndromes con cromosomas X o Y extra	
Síndromes de hipercrecimiento con discapacidad intelectual *(DNMT3A, CHD8, HIST1H1E, EED)*	
Causas endocrinas	
Secreción excesiva de GH por adenomas (gigantismo hipofisario)	
Acrogigantismo ligado al X (duplicación Xq26.3)	
Síndrome de McCune-Albright o MEN asociado con exceso de secreción de GH	
Deficiencia de aromatasa y defectos del receptor de estrógenos	
Pubertad precoz (aceleración inicial, talla definitiva baja)	
Hipertiroidismo (aceleración pero con talla adulta normal)	

ACTH, corticotropina; GH, hormona del crecimiento; IGF, factor de crecimiento similar a insulina; MEN, neoplasia endocrina múltiple.

Hipercrecimiento en fetos y neonatos

La diabetes materna es la causa más frecuente de gran tamaño para la edad gestacional en lactantes. Incluso en ausencia de síntomas clínicos o antecedentes familiares, el nacimiento de un bebé grande para la edad gestacional debería llevar a la evaluación de una diabetes materna (o gestacional).

Síndromes de hipercrecimiento: Se ha descrito un grupo de trastornos asociados a un crecimiento somático excesivo con aumento de tamaño de órganos específicos y de forma colectiva se llaman síndromes por hipercrecimiento. Estos trastornos se deben en muchos casos a una producción y disponibilidad excesiva del factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (IGF-2), codificado por el gen *Igf2.* El mejor descrito de estos síndromes es el **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (SBW), que es un síndrome malformativo con hipercrecimiento con una incidencia de 1 de cada 13.700 nacimientos, con igual afectación de ambos sexos Se debe a alteraciones genéticas o epigenéticas en la región cromosómica 11p15, siendo la mayoría de los casos secundarios a alteraciones epigenéticas (pérdida o ganancia de metilación del ADN) en dos regiones de control de impronta; IC1 e IC2. Otras causas son mutaciones, duplicaciones de genes y pérdida de heterocigosidad en esta región. Los genes «improntados» que se ven afectados en el SBW y los tumores infantiles asociados son, además de *Igf2,* el gen *H19,* involucrado en la supresión de *Igf2,* y *WT-1* (el gen del tumor de Wilms), el inhibidor 1C de la cinasa dependiente de ciclina (CDKN1C), el miembro 1 de la subfamilia parecida a KQT de los canales de potasio regulados por voltaje (KCNQ1) y el transcrito 1 de solapamiento de KCNQ1 (KCNQ1OT1 o transcrito intrónico del QT largo, LIT1).

Aproximadamente el 15% de los casos son familiares, mientras que el resto parecen ser esporádicos. Entre los rasgos clínicos destacan la proptosis ocular con abombamiento periorbitario, malformación capilar en medio de la glabela (nevo flamígero), surcos y hoyos en el lóbulo de la oreja y macrosomías, como macroglosia, hepatoesplenomegalia, nefromegalia y onfalocele. También desarrollan hipoglucemia secundaria a una hiperinsulinemia, consecuencia de una hiperplasia de las células β pancreáticas. Estos niños muestran predisposición al desarrollo de tumores embrionarios, como el tumor de Wilms, el hepatoblastoma, el neuroblastoma y el carcinoma corticosuprarrenal. El tratamiento se centra en el onfalocele, los problemas producidos en la vía aérea como consecuencia de la macroglosia y la hipoglucemia neonatal. El riesgo de cáncer es alto hasta los 8 años de edad y se recomienda una vigilancia habitual mediante ecografía abdominal y determinación de la α-fetoproteína cada 3 meses hasta esta edad. Posteriormente se recomienda una ecografía renal cada 1-2 años porque pueden desarrollar riñón en esponja medular y nefrocalcinosis de forma más tardía.

Las mutaciones de *GPC3,* un gen del glipicano (que codifica un receptor de membrana neutralizante de IGF-2), producen el síndrome de hipercrecimiento de **Simpson-Golabi-Behmel** vinculado al anterior. Otras causas sindrómicas de hipercrecimiento fetal son los **síndromes de Costello, Weaver, Sotos y Perlman.**

Hipercrecimiento en la infancia o la adolescencia

La variante normal, familiar o constitucional de talla alta es con diferencia la causa más frecuente. De forma casi invariable, se puede obtener una historia familiar de talla alta y no existe ninguna patología orgánica. El niño suele ser más alto que sus compañeros durante la infancia y disfruta de una salud excelente. No se hallan alteraciones en la exploración física y las pruebas de laboratorio, si se obtienen, son negativas.

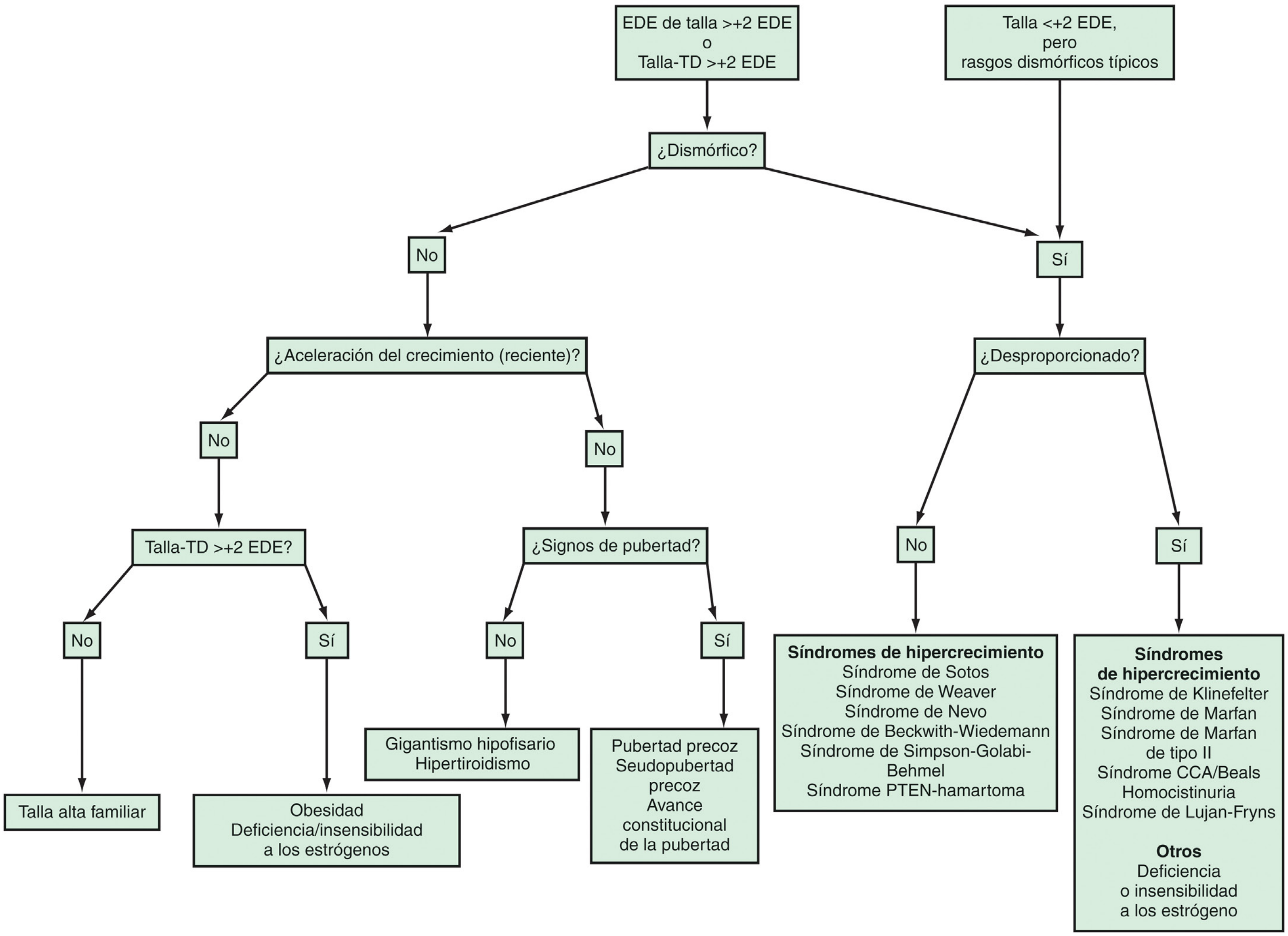

Fig. 576.1 Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la talla alta y los síndromes de hipercrecimiento. Talla-TD, percentil actual de talla >2 EDE del percentil de talla diana, que se determina en función del cálculo de talla parental media; EDE, escala de desviación estándar. *(De Neylon OM, Werther GA, Sabin MA: Overgrowth syndromes.* Curr Opin Pediatr *24:505-511, 2012, Fig. 1, p 507.)*

La **obesidad exógena** puede asociarse a pubertad relativamente precoz (sobre todo en niñas) y a rápido crecimiento lineal. La edad ósea está acelerada y ello conduce a una estatura alta relativa en la infancia, aunque se termina normalizando en la edad adulta.

El **síndrome de Klinefelter (síndrome XXY)** es una alteración cromosómica relativamente frecuente (1:500-1.000 recién nacidos vivos varones) asociada a talla alta, dificultades de aprendizaje (incluyendo necesidad de logopedia), ginecomastia y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo. Los niños afectados pueden tener hipotonía, clinodactilia e hipertelorismo. Los testículos son invariablemente pequeños aunque la producción de andrógenos por las células de Leydig suele situarse en el límite bajo de la normalidad. La espermatogénesis y la función de las células de Sertoli son deficientes, por lo que existe infertilidad. Pueden encontrarse otras alteraciones genitales como un pene relativamente pequeño, y una mayor incidencia de hipospadias y criptorquidia.

El **síndrome XYY** se asocia con talla alta, acné severo en la adolescencia, mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de comportamiento, sobre todo impulsividad. La inteligencia suele estar dentro del rango normal, pero puede ser 10-15 puntos de CI menor que la de sus hermanos. Otras anomalías cromosómicas raras con un número excesivo de cromosomas X o Y (p. ej., XXX, XXXY, XYYY) también se asocian a talla alta.

El **síndrome de Marfan** es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico dominante que consiste en talla alta, aracnodactilia, extremidades finas, gran envergadura y una disminución en la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo (v. cap. 702). Pueden presentar otras alteraciones como trastornos oculares (p. ej., subluxación del cristalino), hipotonía, cifoescoliosis, malformaciones de las válvulas cardiacas y dilatación de la raíz aórtica.

La **homocistinuria** es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos autosómico recesivo producido por la deficiencia de la enzima cistationina sintetasa. Se caracteriza por discapacidad intelectual si no se trata, y muchas de sus características clínicas recuerdan al síndrome de Marfan, en especial las manifestaciones oculares (v. cap. 85).

SÍNDROME DE SOTOS (GIGANTISMO CEREBRAL)

Los niños con gigantismo cerebral (llamado también síndrome de Sotos) se encuentran por encima del percentil 90 de talla y peso al nacer y también pueden tener en ese momento un tamaño aumentado de la cabeza. En otros casos, el macrocráneo se hace más evidente después del nacimiento. La mayor parte de los casos de este síndrome se deben a mutaciones en el gen *NSD1* (proteína 1 del receptor nuclear que contiene el dominio SET), aunque en la población japonesa la mayor parte de los casos se pueden explicar por microdeleciones de la región 5q35 en la que está incluida este gen. La herencia es autosómica dominante, pero un 95% de los casos son consecuencia de mutaciones de novo. La incidencia estimada es de 1 caso por cada 14.000 nacidos vivos. Se cree que el gen *NSD1* participa en la regulación epigenética, pero los mecanismos exactos mediante los cuales sus mutaciones producen los rasgos del síndrome de Sotos no están claros de momento.

Aunque se caracteriza por un crecimiento rápido, no existen evidencias de que el síndrome de Sotos se deba a una disregulación endocrina. Se ha sugerido que la causa es un defecto hipotalámico, aunque no se ha demostrado ninguno a nivel funcional ni en las autopsias. El crecimiento es muy rápido y al año de edad los lactantes afectados superan el percentil 97 de talla. El crecimiento acelerado persiste durante los 4-5 primeros años de vida y luego se normaliza (fig. 576.2). La pubertad tiene lugar en el momento esperado, aunque puede anticiparse ligeramente. La talla adulta se suele encontrar en el límite alto de la normalidad.

A nivel clínico este síndrome se caracteriza por una cabeza grande (macrocefalia) y dolicocefálica, con frente y mandíbula prominentes, hipertelorismo, oblicuidad antimongólica de las fisuras palpebrales, paladar

Fig. 576.2 Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos) en un niño de 8 años. La talla correspondía a una edad de 12 años y la edad ósea era de 12 años. El CI era de 60. El electroencefalograma mostraba alteraciones. Obsérvese la prominencia de la frente y de la mandíbula, y el gran tamaño de las manos y los pies. El desarrollo sexual concordaba con la edad cronológica. Los resultados de los estudios hormonales fueron normales. La talla adulta fue de 208 cm; el desarrollo sexual fue normal. Utiliza zapatos de la talla 54.

arqueado y manos y pies grandes con engrosamiento del tejido subcutáneo. Se describe también torpeza y trastornos de la marcha y los niños afectados presentan muchas dificultades para la práctica deportiva, para aprender a montar en bicicleta y en otras tareas que exigen coordinación. La mayor parte de ellos presentan cierto grado de discapacidad por trastorno del desarrollo y en algunos casos predominan las deficiencias de percepción. Se han descrito muchos tipos de convulsiones no febriles distintas y hasta un 25% de los niños con este síndrome las presentan en algún momento de la vida. Puede que los pacientes afectados tengan un cierto aumento del riesgo de sufrir neoplasias, como neuroblastomas, hepatoblastomas y leucemias, con un riesgo estimado durante toda la vida del 2-4%. La maduración ósea suele ser compatible con la talla del paciente, aunque se han publicado casos de edad ósea avanzada. Se produce escoliosis hasta en un 30% de los casos, en general desde la edad escolar. Las concentraciones de GH e IGF-1 y las pruebas endocrinológicas suelen ser normales; no se dispone de marcadores analíticos o radiológicos de este síndrome. Es frecuente encontrar alteraciones en el electroencefalograma y las pruebas de imagen suelen identificar un aumento de tamaño del sistema ventricular, aunque la presión intracraneal es normal. Se dispone de pruebas genéticas para identificar las mutaciones de *NSD1* (o las microdeleciones de 5q35 por hibridación fluorescente in situ en población japonesa) y se deberían emplear de forma habitual. El tratamiento es sintomático e incluye especial atención a los problemas de desarrollo y conducta (que suelen mejorar con la edad), la escoliosis y las convulsiones. No es preciso tratamiento específico del hipercrecimiento. De momento no existe consenso sobre la necesidad de vigilar la aparición de cáncer.

La tabla 576.2 resume rasgos adicionales de los síndromes de hipercrecimiento genéticos.

El **hipertiroidismo** en adolescentes se asocia a un crecimiento rápido, aunque la talla final adulta será normal. Casi siempre se debe a una enfermedad de Graves y es mucho más frecuente en niñas (v. cap. 584).

La **pubertad precoz,** ya sea central (aumento de la secreción de gonadotropinas) o periférica (aumento de la secreción de andrógenos, estrógenos o de ambos), produce un crecimiento lineal acelerado durante la infancia que simula el estirón puberal v. (cap. 578). Debido a que la maduración esquelética también se encuentra avanzada, la talla adulta suele comprometerse.

Aunque la pubertad retrasada puede asociarse con una talla baja durante la infancia, como en el retraso constitucional, el retraso del desarrollo puberal y de la maduración sexual completa puede conllevar un crecimiento sostenido durante la edad adulta, con una talla final alta. Tanto en niños como en niñas, la fusión de las epífisis es mediada por los estrógenos (producidos mediante la aromatización de testosterona y otros andrógenos), por lo que algunos defectos raros de la enzima aromatasa o del receptor de estrógenos pueden provocar el fracaso de la fusión epifisaria y, en consecuencia, talla alta, al mantenerse el crecimiento hasta bien entrada la edad adulta, por no haberse fusionado las epífisis.

Evaluación diagnóstica: El objetivo de la evaluación diagnóstica de la talla alta es diferenciar la variante normal más frecuente de tipo constitucional de las formas patológicas raras. A menudo cuando la anamnesis sugiere una talla alta familiar y la exploración física es normal, no está indicado hacer ninguna prueba analítica. Resulta útil realizar una radiografía para determinar la edad ósea y predecir la talla adulta porque este dato se utiliza como base al analizar el tema con la familia y adoptar decisiones terapéuticas. Si la anamnesis sugiere uno de los trastornos antes descritos o se identifican alteraciones en la exploración, se deberían solicitar pruebas analíticas. La determinación de IGF-1 y la proteína 3 transportadora de IGF (IGFBP-3) son excelentes herramientas de cribado del exceso de GH y se pueden confirmar con una prueba de supresión de glucosa. Si se encuentra evidencia analítica de un exceso de GH, será obligado solicitar una RM hipofisaria. Los análisis cromosómicos tienen utilidad en varones, sobre todo cuando muestran una reducción del cociente entre el segmento superior e inferior del cuerpo o cuando tienen discapacidad del desarrollo, para descartar el síndrome de Klinefelter. Cuando la exploración física orienta a un síndrome de Marfan o una homocistinuria, se debería derivar al paciente a un cardiólogo y a un oftalmólogo. Las pruebas de función tiroidea permiten descartar el hipertiroidismo cuando exista sospecha.

TRATAMIENTO DE LA VARIANTE DE TALLA ALTA NORMAL

Tranquilizar a la familia y a los pacientes es la clave en el tratamiento de la variante normal de talla alta. El uso de la edad ósea para predecir la talla adulta podría proporcionarles cierta seguridad, como lo harían conversaciones de apoyo sobre la aceptabilidad social de este trastorno. Aunque se puede realizar tratamiento para las niñas y los niños con crecimiento excesivo, su uso debería restringirse a los pacientes con una predicción de talla adulta >3-4 DE por encima de la media (200 cm en los niños, 185 cm en las niñas), con una afectación psicosocial significativa.

Los esteroides sexuales se han usado en el tratamiento de la talla alta para acelerar la pubertad y promover la fusión de las epífisis; por ello tienen un beneficio escaso cuando se administran en la pubertad tardía. La falta de experiencia suficiente con este tipo de tratamiento y los riesgos de los andrógenos y estrógenos como tratamiento de la talla alta deberían ser valorados de forma cuidadosa y comentados con la familia y se debería desaconsejar su uso, salvo en casos extremos. Se recomienda discutir la situación de forma detallada con el propio niño adaptándose a su nivel porque hasta un 40% de los niños tratados de este modo quedan insatisfechos del resultado cuando llegan a adultos y consideran que no se les consultó de forma adecuada sobre esta actuación. El tratamiento se inicia preferiblemente antes de la pubertad o al comienzo de la misma (antes de que la edad ósea sea de 14 años). En los muy infrecuentes casos que desean tratamiento, se administra enantato de testosterona a dosis de 250-500 mg por vía intramuscular cada 2 semanas durante 6 meses en los varones. En las niñas, los estrógenos orales a diferentes dosis se han empleado para reducir la talla prevista en 5-10 cm de media. El tratamiento debe comenzar antes de que la edad ósea haya alcanzado los 12 años. En los infrecuentes casos en los que es recomendable tratar, se ha usado etinilestradiol oral en dosis de 0,15-0,5 mg/día hasta que se produzca la interrupción del crecimiento. Los efectos secundarios a corto plazo incluyen patología benigna de mama, colelitiasis, hipertensión, irregularidades menstruales, ganancia de peso, náuseas, dolores en las extremidades, galactorrea y trombosis. La reducción de la fertilidad en la vida adulta puede ser una complicación a largo plazo. Una alternativa al tratamiento con esteroides sexuales

Tabla 576.2 Síndromes de hipercrecimiento

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETIOLOGÍA GENÉTICA	VIGILANCIA TUMORAL
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Hipoglucemia, macroglosia, pliegues auriculares, onfalocele o hernia umbilical, hemihiperplasia, organomegalia y alto riesgo de tumores embrionarios hasta los 8 años	Diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en 11p15, sobre todo en la región IC2	Vigilancia de tumores al menos hasta los 8 años
Síndrome de Perlman	Macrosomía, facies peculiar, hipotonía grave, altísimo riesgo de tumor de Wilms	Mutaciones de *DIS3L2 (DIS3 like 3́ -5́ exoribonucleasa 2)* (autosómicas recesivas)	Vigilancia de tumores
Síndrome de Simpson-Golabi-Behme	Facies tosca, macroglosia, surco central en labio inferior, mamilas supernumerarias, defectos cardiacos y esqueléticos	Mutaciones de *GPC3* (glipicano 3) (recesivas ligadas al X)	ECO cardiaca, renal Rayos X columna (segmentación vertebral anómala) Vigilancia de tumores justificada
Síndrome de Sotos	Crecimiento excesivo en los primeros 4 años, dolicocefalia, macrocráneo, facies típica, miembros alargados, convulsiones, hipotonía	Mutación o deleción de *NSD1* (autosómica dominante) Raros casos familiares Las mutaciones de *NFIX* (factor nuclear I X) pueden producir el síndrome relacionado de Malan	No se recomienda el cribado tumoral de rutina
Síndrome de Weaver	Frente ancha, hipertelorismo, micrognatia, filtrum largo, camptodactilia, piel de la nuca redundante, defectos cardiacos y encefálicos	Mutaciones del gen *EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2)*	No se recomienda el cribado tumoral de rutina
Síndromes de hamartoma-PTEN (incluido el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley)	Macrocefalia, hipotonía, piel pigmentada, máculas peneanas, lipomas, convulsiones	Mutaciones esporádicas o autosómicas dominantes de *PTEN*	Se recomienda la vigilancia tumoral
Síndromes relaciones con PI3K	Hipertrofia encefálica (megaencefalia), microgiria, malformaciones vasculares cutáneas, sindactilia, convulsiones, retraso del desarrollo	Mutaciones de varios genes relacionados con PI3K, entre ellos PI3R2, AKT3, CCND2, PIK3CA, etc. Se recomienda la vigilancia tumoral	Se recomienda la vigilancia tumoral
Síndrome de Marfan	Facies característica, luxación del cristalino, aracnodactilia, escoliosis, pectus carinatum o excavatum, dilatación de la raíz aórtica	Mutaciones de *FNB1* (fibrilina 1) (autosómicas dominantes)	Ninguna
Síndrome de Loeys-Dietz	Hábito marfanoide, dilatación de la raíz aórtica, disección aórtica, vasculopatía (más agresiva que en Marfan)	Autosómica dominante, genes de la vía del TGF-β como *TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2*	Ninguna
Homocistinuria	Hábito marfanoide Retraso del desarrollo Luxación del cristalino	Gen *CBS* (cistationina β-sintasa) autosómica recesiva Mutación de la cistationina β sintetasa (CBS)	Ninguna
Síndrome de Lujan	Hábito marfanoide con discapacidad intelectual, ausencia de anomalías oculares o cardiovasculares	Gen *MED12 (Mediator Complex Subunit 12)* Recesiva ligada al X	Ninguna

es la epifisiodesis (destrucción de los cartílagos de crecimiento) alrededor de la rodilla para limitar el crecimiento lineal, pero esta intervención sigue siendo controvertida y no se han establecido su perfil de seguridad a largo plazo ni sus riesgos y beneficios psicológicos.

SECRECIÓN EXCESIVA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y GIGANTISMO HIPOFISARIO

En las personas jóvenes con epífisis abiertas, la hiperproducción de GH produce **gigantismo;** en las personas con epífisis cerradas, el resultado es la **acromegalia.** Con frecuencia, en el gigantismo se aprecian características de la acromegalia, incluso en niños y adolescentes. Tras el cierre de las epífisis, los rasgos acromegálicos se hacen más evidentes.

El gigantismo es infrecuente y solo se han publicado hasta la fecha unos cientos de casos en el mundo. Actualmente se ha reconocido la presencia de mutaciones genéticas en alrededor de la mitad de los casos, aunque muchas son esporádicas (lo que indica que son nuevas mutaciones). En una amplia serie reciente, el análisis genético detallado ha revelado mutaciones en el gen de la AIP (proteína de interacción con el receptor de aril-hidrocarburo) en el 29% de los casos, acrogigantismo ligado al X (AGLX) por microdeleciones de Xq26.3 en el 10% y SMA en el 5% de los casos. Aunque con el tiempo hasta un 60% de los pacientes con MEN1 desarrollan adenomas secretores de GH, la mayoría de ellos aparecen en adultos y, por tanto, causan acromegalia en vez de gigantismo. También puede encontrarse un aumento de la secreción de GH o adenomas secretores de GH en la **neurofibromatosis,** la **esclerosis tuberosa** y el **complejo de Carney.**

Manifestaciones clínicas: La manifestación clínica principal del gigantismo es la aceleración del crecimiento longitudinal secundaria al exceso de GH. Las manifestaciones habituales son los rasgos faciales toscos y unas manos y pies grandes. En los niños pequeños el rápido crecimiento de la cabeza puede preceder al crecimiento lineal. Algunos pacientes tienen problemas visuales y de comportamiento. En la mayoría de los casos descritos, el crecimiento anómalo se hizo evidente en la pubertad, pero el trastorno se había establecido tan pronto como en el periodo neonatal en un niño y a los 21 meses de edad en otro. Los gigantes rara vez crecen por encima de los 2,44 m. En algunos casos el paciente puede debutar con efectos locales propios del tumor hipofisario (cefalea, defectos del campo visual y otras deficiencias de hormonas hipofisarias) como síntoma fundamental y al menos se ha publicado el caso de un paciente que debutó como una cetoacidosis diabética inducida por el exceso de GH. A diferencia del inicio insidioso de la acromegalia en adultos, la presentación del gigantismo es habitualmente dramática.

Los adenomas hipofisarios secretores de GH son más frecuentes en varones, pero en las niñas pueden aparecer a edad más temprana. Los tumores con

mutaciones de AIP son más frecuentes en varones, más grandes e invasivos, y secretan GH o prolactina. El **síndrome AGLX** es una causa familiar de adenomas hipofisarios recientemente identificada y en estos pacientes el crecimiento rápido comienza durante la lactancia y es más frecuente en niñas. Los pacientes con **SMA** suelen presentar otros rasgos del SMA, como displasia fibrosa poliostótica, manchas de color café con leche y pubertad precoz. Los tumores hipofisarios secretan GH en cantidades extremadamente altas (se han llegado a observar cifras de hasta 1.500 μg/l) y en torno al 50% de los adenomas hipofisarios presentan también hiperprolactinemia porque secretan tanto GH como prolactina. Los adenomas pueden comprometer otras funciones de la hipófisis anterior por el crecimiento o la degeneración quística. La secreción de gonadotropinas, tirotropina o corticotropina, puede estar afectada. Puede haber un retraso de la maduración sexual o un hipogonadismo. Cuando la hipersecreción de GH se acompaña de déficit de gonadotropinas, el crecimiento lineal acelerado puede persistir durante décadas. En algunos casos el tumor se extiende por fuera de la silla turca, invadiendo el hueso esfenoides, los nervios ópticos y el cerebro. En los pacientes pediátricos los tumores secretores de GH suelen ser más invasivos o agresivos que en los adultos.

Los **rasgos acromegálicos** incluyen fundamentalmente un aumento de tamaño de las porciones distales del cuerpo, aunque las manifestaciones del crecimiento anormal afectan a todas las regiones. El perímetro craneal aumenta, la nariz se ensancha y la lengua está aumentada con frecuencia de tamaño, con un aspecto embrutecido de los rasgos faciales. La mandíbula crece de forma excesiva y los dientes se separan. Los defectos del campo visual y los trastornos neurológicos son frecuentes, mientras que los signos de hipertensión intracraneal aparecen más tarde. Se produce un aumento del grosor de los dedos de pies y manos. Puede encontrarse una cifosis dorsal. La fatiga y la laxitud se hallan entre los síntomas precoces. Las concentraciones de GH están aumentadas y pueden llegar a superar 100 ng/ml. En general no se suprimen las concentraciones de GH por la hiperglucemia de la prueba de tolerancia a la glucosa y las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 están incrementadas de forma constante en la acromegalia y el gigantismo hipofisario.

Diagnóstico

La mayor parte de los niños con una talla alta no sufren un gigantismo hipofisario y se deben descartar otras causas de crecimiento lineal rápido, como la talla alta genética, la pubertad precoz y el hipertiroidismo. Los hallazgos asociados (p. ej., rasgos faciales dismórficos, problemas neurocognitivos, hemihipertrofia) pueden sugerir una causa sindrómica o cromosómica para la talla alta, como los síndromes de Sotos, Weaver, Klinefelter o XYY. La hipersecreción de GH se puede detectar mediante la determinación de las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3. Una cifra de IGF-1 en un paciente con una sospecha clínica adecuada indica casi siempre un exceso de GH. Puede surgir confusión al evaluar a adolescentes sanos porque durante la pubertad la concentración de IGF-1 es significativamente más alta que durante la edad adulta; los niveles de IGF-1 deben ajustarse por edad y sexo. Los niveles plasmáticos de IGFBP-3 son un marcador sensible de las elevaciones de GH y estarán aumentados en casi todos los casos. Cuando existe un incremento de los niveles de IGF-1 y/o IGFBP-3, el siguiente paso diagnóstico es valorar el exceso de GH mediante una prueba de supresión con glucosa oral. El criterio de referencia para diagnosticar el exceso de GH en adultos es la falta de supresión de las concentraciones de GH sérica a valores inferiores a 1 ng/dl en cualquier momento durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral con una provocación con 1,75 g/kg de glucosa oral (máxima dosis: 75 g). Puede que los niveles de GH no se supriman hasta este nivel en adolescentes normales y en este grupo de edad puede ser más adecuado establecer un valor umbral de 5 ng/ml. Si los hallazgos de laboratorio sugieren un exceso de GH, debe buscarse la presencia de un adenoma hipofisario con una RM cerebral. En casos excepcionales no se identifica una masa hipofisaria. Esto podría deberse a un microadenoma hipofisario oculto o a una producción ectópica de GHRH o GH. La TC es aceptable cuando no se dispone de RM.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son extirpar o reducir el volumen de la masa hipofisaria, restaurar los patrones de secreción y los niveles de GH, normalizar la concentración de IGF-1 y de IGFBP-3, mantener la secreción hipofisaria normal de otras hormonas y prevenir la recidiva de la enfermedad.

Para los adenomas hipofisarios bien circunscritos, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y puede ser curativa. El tumor debe extirparse completamente. La probabilidad de curación quirúrgica depende en gran medida de la experiencia del cirujano, así como del tamaño y la extensión de la masa. Las mediciones intraoperatorias de GH pueden mejorar los resultados de la resección tumoral. La cirugía transesfenoidal para la resección de tumores es tan segura en niños como en adultos. Algunas veces puede ser necesario un abordaje transcraneal. El objetivo principal del tratamiento es normalizar los niveles de GH e IGF-1. Las concentraciones de GH (<1 ng/ml 2 h después de una sobrecarga de glucosa) y de IGF-1 (intervalo normal ajustado por edad) son las mejores exploraciones para definir una curación bioquímica.

Si los niveles de GH e IGF-1 no se normalizan mediante cirugía, las opciones incluyen la radioterapia hipofisaria y el tratamiento médico. La irradiación evita el crecimiento tumoral en >99% de los pacientes. La principal desventaja es el retraso en la eficacia para disminuir los niveles de GH. La GH se reduce alrededor de un 50% respecto a la concentración inicial en 2 años, un 75% en 5 años, y se acerca al 90% en 15 años. Es previsible que se produzca un hipopituitarismo, que ocurre en el 40-50% de los pacientes 10 años después de la radioterapia.

La cirugía no consigue curar a un número significativo de pacientes y la radioterapia puede no actuar con suficiente rapidez; por tanto, el tratamiento médico tiene un importante papel en el abordaje de los pacientes que tienen un exceso de GH. El tratamiento es efectivo y bien tolerado con antagonistas de GH, análogos de acción larga de la somatostatina y, en algunos casos, con agonistas de la dopamina.

Pegvisomant es un antagonista del receptor de GH que compite con la GH endógena por el receptor de GH. Suprime eficazmente los niveles de GH e IGF-1 en pacientes con acromegalia causada por tumores pituitarios, así como por hipersecreción ectópica de GHRH. Los niveles de IGF-1 se normalizan en hasta el 90% de los pacientes tratados a diario con este medicamento durante 3 meses o más. La dosis para adultos es de 10-40 mg mediante inyección subcutánea una vez al día, aunque también se han descrito muy buenos resultados con pautas de dos veces a la semana. Se deben controlar los niveles de IGF-1 y de enzimas hepáticas. La terapia combinada con análogos de somatostatina e inyecciones semanales de pegvisomant también es efectiva. La experiencia pediátrica es limitada, pero hay casos clínicos publicados que indican que puede suprimir con éxito los niveles de IGF-1 a dosis de 10-30 mg/día.

Los análogos de la somatostatina han demostrado ser a menudo eficaces en el tratamiento de los pacientes con exceso de GH. La octreotida suprime la GH hasta <2,5 ng/ml en el 65% de los pacientes con acromegalia y normaliza los niveles de IGF-1 en el 70%. Los efectos de la octreotida se mantienen bien en el tiempo. También produce reducción del volumen tumoral, aunque suele ser modesta. Se puede obtener una supresión mantenida de la GH mediante una bomba de infusión subcutánea continua de octreotida o con compuestos de acción prolongada, como octreotida de acción prolongada y lanreotida. Estos compuestos consiguen una supresión mantenida de GH e IGF-1 en pacientes acromegálicos con inyecciones depot intramusculares mensuales o bisemanales. Las preparaciones de liberación mantenida no han sido evaluadas oficialmente en niños. En la población pediátrica se han empleado inyecciones de octreotida a dosis de 1-40 μg/kg/24 h. En los adultos la forma de acción prolongada se administra en dosis de 10-40 mg una vez al mes, pero no se ha establecido todavía el intervalo de dosis pediátricas.

Para los casos con hipersecreción de GH y de prolactina pueden considerarse también los agonistas dopaminérgicos, como la **bromocriptina y la cabergolina,** que se unen a los receptores dopaminérgicos hipofisarios de tipo 2 y puede suprimir la secreción de GH. Los niveles de prolactina se suprimen con frecuencia de forma adecuada, pero los de GH y de IGF-1 rara vez se normalizan con esta modalidad de tratamiento. La reducción del volumen tumoral se produce en una minoría de los pacientes. La eficacia de estos fármacos puede sumarse a la de la octreotida. Se han empleado dosis de 0,25-4 mg/semana de cabergolina (administradas 1-2 veces a la semana) en adultos con acromegalia y, dada la menor frecuencia de administración y la menor incidencia de efectos secundarios en comparación con la bromocriptina, actualmente se considera el compuesto de elección para adultos y niños. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal, arritmias, congestión nasal, hipotensión ortostática, alteraciones del sueño y cansancio.

HIPERSECRECIÓN DE OTRAS HORMONAS HIPOFISARIAS

Prolactinoma

Los adenomas hipofisarios secretores de prolactina son los tumores hipofisarios más frecuentes en la adolescencia. Con la llegada de la RM se están detectando más tumores de este tipo, sobre todo microadenomas (<1 cm de diámetro). Las manifestaciones más frecuentes al inicio son la cefalea, la amenorrea primaria o secundaria y la galactorrea. El trastorno afecta al doble de niñas que de niños; la mayoría de los pacientes ha tenido una pubertad normal antes del inicio de los síntomas. Solo unos pocos tienen una pubertad retrasada. En algunas familias con neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo I, los prolactinomas son las manifestaciones iniciales durante la adolescencia. Cada vez se identifican más casos familiares así como casos esporádicos con mutaciones *de novo* del gen AIP y con AGLX al realizarse con mayor frecuencia pruebas genéticas.

Los niveles de prolactina pueden estar elevados de forma leve (40-50 ng/ml) o importante (10.000-15.000 ng/ml) y se correlacionan con el

tamaño del tumor. La mayoría de los prolactinomas en los niños son grandes (macroadenomas), causan aumento de tamaño de la silla turca y, en algunos casos, provocan defectos del campo visual. Aproximadamente el 30% de los pacientes con macroadenomas desarrolla deficiencias de otras hormonas hipofisarias, en especial déficit de GH. De forma alternativa, los adenomas secretores de prolactina también pueden ser positivos en la tinción para GH y/o TSH y secretar una cantidad excesiva de estas hormonas.

Los prolactinomas no deben confundirse con la hiperprolactinemia y la hiperplasia hipofisaria que pueden producirse en los pacientes con hipotiroidismo primario, que se trata fácilmente con hormona tiroidea (v. cap. 565). Las elevaciones moderadas (<200 ng/ml) de la prolactina se asocian también con varios fármacos (fundamentalmente antipsicóticos, metoclopramida, fenotiazinas, verapamilo), con disfunción del tallo hipofisario, como puede ocurrir en el craneofaringioma, con el estrés crónico (no suele superar 40 ng/ml) y con la estimulación del pezón, y pueden ser idiopáticas en algunos casos.

En algunos casos la hiperprolactinemia extrema se asocia a un «efecto anzuelo» que puede producir unos valores artificialmente bajos en las pruebas sanguíneas. Cuando los rasgos clínicos sean compatibles con una hiperprolactinemia, se debería diluir de forma seriada la muestra de laboratorio para descartar este tipo de error de medida. Por otro lado, algunos pacientes pueden tener unos niveles falsamente elevados de prolactina en los inmunoensayos como consecuencia de la presencia de polímeros y dímeros de prolactina (macroprolactinemia) que no son fisiológicamente activos. Cuando se detecta un aumento de la prolactina en pacientes asintomáticos, se podría evitar la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios mediante la precipitación con polietilenglicol que descarta la macroprolactinemia, un proceso benigno a nivel clínico.

En la mayoría de los pacientes cuya hiperprolactinemia es secundaria a un adenoma, el cuadro puede tratarse de forma efectiva con agonistas de la dopamina. El tratamiento consigue reducir los niveles de prolactina y reducir el tamaño tumoral en la inmensa mayoría de los pacientes. Dada su mayor eficacia y la menor incidencia de efectos secundarios, se considera que cabergolina es el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperprolactinemia. La pauta habitual es comenzar con 0,25 mg dos veces por semana y aumentar según la respuesta hasta 1 mg dos veces por semana. Pueden necesitarse dosis más altas en algunos casos, pero deben ser cuidadosamente vigiladas; las dosis altas empleadas de forma prolongada en pacientes ancianos con Parkinsonismo se asocian a alteraciones valvulares cardiacas, aunque estas no se han descrito con las dosis usadas en la hiperprolactinemia pediátrica; puede ser aconsejable vigilar las válvulas cardiacas mediante ecocardiograma cuando se empleen dosis altas de forma prolongada.

Cuando el tratamiento con agonistas de la dopamina no ha sido efectivo para disminuir los niveles plasmáticos de prolactina o el tamaño del adenoma, y cuando persisten durante el tratamiento los síntomas o signos secundarios a la hiperprolactinemia o al tamaño del adenoma, puede considerarse la cirugía transesfenoidal. Algunos casos muy raros de prolactinomas malignos pueden requerir quimioterapia con temozolomida, aunque la curación es difícil.

Corticotropinoma

El corticotropinoma es muy infrecuente en niños y su pico de incidencia se sitúa a los 14 años. La **enfermedad de Cushing** se define específicamente por un adenoma hipofisario secretor de ACTH que estimula una producción y secreción excesivas de cortisol. Es más frecuente que las causas adrenales de síndrome de Cushing, excepto en los niños más pequeños (menores de 5 años), en los que los carcinomas adrenales y las mutaciones activadoras de la suprarrenal del SMA, aunque raros, son la causa más frecuente de este síndrome. Los adenomas que provocan enfermedad de Cushing son casi siempre microadenomas con un diámetro inferior a 5 mm y son significativamente más pequeños que todos los demás tipos de adenomas en el momento de su presentación. El indicador más sensible del exceso de secreción de glucocorticoides en la edad pediátrica es el retraso del crecimiento, que suele preceder a las demás manifestaciones. Los pacientes presentan una ganancia de peso que suele ser centrípeta más que generalizada. La interrupción de la pubertad, la hipertensión, las estrías grandes purpúricas, el cansancio y la depresión también son frecuentes. En edad prepuberal, se ven afectados más los niños que las niñas.

Es posible emplear las determinaciones de cortisol salival a media noche como prueba de cribado del exceso de cortisol, pero este resultado se debe confirmar al menos con otra prueba más (cortisol libre en orina de 24 horas o una prueba de supresión con dexametasona durante la noche). La localización del microadenoma suele ser determinada por RM y puede ser necesaria la toma de muestras bilaterales del seno petroso inferior en casos difíciles. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing en los niños. Se han descrito tasas de remisión inicial del 70-98% de los pacientes y tasas de éxito a largo plazo del 50-98%. Es frecuente observar una insuficiencia suprarrenal transitoria residual tras la cirugía, que puede durar hasta 30 meses. La radioterapia hipofisaria se usa si los niveles de cortisol permanecen elevados y/o los niveles de ACTH continúan siendo detectables. Puede que el tratamiento exitoso no corrija el fallo de talla y puede aparecer una deficiencia de GH tras el tratamiento, que debería ser tratada según corresponda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 577

Fisiología de la pubertad

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Entre la primera infancia y aproximadamente los 8-9 años de edad (la etapa prepuberal), el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal permanece latente, como se refleja en las concentraciones plasmáticas indetectables de hormona luteinizante (LH) y hormonas sexuales (estradiol en niñas y testosterona en niños). Entre 1 y 3 años antes de que la pubertad sea clínicamente evidente, se puede demostrar la existencia de niveles plasmáticos bajos de LH durante el sueño. Esta secreción de LH durante el sueño se produce de manera pulsátil y refleja una descarga endógena episódica de hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica (GnRH). Los pulsos nocturnos de LH continúan incrementándose en amplitud y, en menor medida, en frecuencia según se acerca la pubertad clínica. Esta secreción pulsátil de gonadotropinas es la responsable del aumento de tamaño y la maduración de las gónadas y de la secreción de hormonas sexuales. La aparición de los caracteres sexuales secundarios en el inicio de la pubertad es la culminación visible de la interacción mantenida del hipotálamo, la hipófisis y las gónadas en el periodo peripuberal. Hacia la mitad de la pubertad, los pulsos de LH se hacen evidentes incluso durante el día y se producen a intervalos de 90-120 minutos. Un segundo acontecimiento fundamental se produce en la etapa intermedia o tardía de la adolescencia en las niñas en las que comienzan los ciclos menstruales y la ovulación. Se desarrolla un mecanismo de retroalimentación positiva por el que los niveles crecientes de estrógenos en la mitad del ciclo causan un claro aumento de la LH.

El incremento de la secreción hipotalámica de GnRH de manera pulsátil subyace detrás del inicio del desarrollo puberal. El *generador de pulsos de GnRH* está regulado por múltiples neuropéptidos, entre los que se incluyen el ácido glutámico, la kisspeptina y la neurocinina B (todos estimuladores) y el ácido γ-aminobutírico, la pre-proencefalina y la dinorfina (todos inhibidores). Las mutaciones del gen *KISS1 R* (antes conocido como *GPR54,* un gen que codifica un receptor acoplado a proteína G cuyo ligando es la kisspeptina) son una causa rara de hipogonadismo hipogonadotrópico autosómico recesivo (mutaciones con pérdida de función) o de pubertad precoz (mutaciones con ganancia de función). Se ha descrito que el gen con impronta (materna) de la proteína con dedo RING macorina 3 *(MKRN3)* actúa como *freno* para el inicio de la pubertad. Las mutaciones de pérdida de función de este gen son responsables de pubertad precoz familiar de trasmisión paterna en ambos sexos.

La interpretación de los cambios hormonales de la pubertad es compleja. Algunos problemas para la interpretación de los niveles de LH y hormona foliculoestimulante (FSH) son la presencia de múltiples isoformas de la gonadotropina, la variabilidad relacionada con los inmunoanálisis y los problemas inherentes a su secreción pulsátil, que obligan a tomar muestras seriadas en plasma. Además, existen importantes diferencias entre sexos en la maduración del hipotálamo y la hipófisis, porque las concentraciones plasmáticas de LH tienden a aumentar antes en el transcurso de la pubertad en los niños que en las niñas. Los andrógenos suprarrenales también desempeñan un papel en la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su sulfato (SDHEA) comienzan a elevarse aproximadamente a los 6-8 años, antes de cualquier incremento de LH u hormonas sexuales y antes de que los cambios físicos más precoces de la pubertad sean evidentes; este proceso se denomina adrenarquia. El SDHEA es el esteroide adrenal de 19 carbonos más abundante en la sangre y su concentración plasmática permanece bastante estable durante 24 horas.

Una determinación única de esta hormona se usa habitualmente como marcador de la secreción adrenal de andrógenos. Aunque la adrenarquia típicamente precede al inicio de la actividad gonadal (gonadarquia) unos pocos años, no parece que los dos procesos tengan una relación causal, porque la adrenarquia y la gonadarquia están disociadas en trastornos como la pubertad precoz central y el fallo adrenocortical.

Los efectos de los esteroides gonadales (testosterona en niños, estradiol en niñas) en el crecimiento y la maduración del hueso son fundamentales. Tanto el déficit de aromatasa como del receptor de estrógenos producen un retraso de la fusión epifisaria y dan lugar a talla alta en los varones afectados. Estas observaciones sugieren que los estrógenos, y no los andrógenos, son los responsables de la maduración ósea que dará lugar a la fusión de las epífisis y al cese del crecimiento. Los estrógenos también aumentan la producción de hormona del crecimiento que, junto con un efecto directo de los esteroides sexuales sobre el crecimiento óseo, es la responsable del estirón puberal.

La edad de inicio de la pubertad varía y se correlaciona más con la maduración ósea que con la edad cronológica (v. caps. 26 y 132). En las niñas, la aparición del **botón mamario** (telarquia) suele ser el primer signo de la **pubertad** (10-11 años), seguido de la aparición de vello púbico (pubarquia) 6-12 meses después. El intervalo hasta el inicio de la **actividad menstrual** (menarquia) es habitualmente de 2-2,5 años, pero puede ser de hasta 6 años. En Estados Unidos, al menos un signo de pubertad está presente en aproximadamente el 95% de las niñas a los 12 años de edad y en el 99% de las niñas a los 13 años. El pico de velocidad de crecimiento se produce de forma precoz (en el estadio mamario II-III, típicamente entre los 11 y los 12 años) en las niñas y siempre precede a la menarquia. La media de edad de la menarquia es aproximadamente 12,75 años. Existen, sin embargo, amplias variaciones en la secuencia de cambios que implica el estirón puberal, el brote mamario, el vello púbico y la maduración de los genitales internos y externos.

En los niños, el **crecimiento de los testículos** (≥4 ml de volumen o 2,5 cm en su diámetro mayor) y el adelgazamiento del escroto son los primeros signos de la pubertad (11-12 años). Estos se siguen de la pigmentación del escroto y del crecimiento del pene y de la **pubarquia.** La aparición de **vello axilar** habitualmente se produce en la etapa intermedia de la pubertad. En los niños, a diferencia de lo que ocurre en las niñas, la aceleración del crecimiento comienza después de que la pubertad ya está bien establecida y es máxima en el estadio genital IV-V (típicamente entre los 13 y los 14 años). En los niños, el estirón puberal se produce unos 2 años más tarde que en las niñas y el crecimiento puede continuar más allá de los 18 años.

El inicio de la pubertad se ve afectado por factores genéticos y ambientales. Los estudios poblacionales realizados en EE.UU. y en Europa sugieren una tendencia secular hacia una aparición más temprana de la pubertad en las últimas décadas en las mujeres y, en menor medida, en los hombres. Parece que las niñas afroamericanas, y en menor medida las hispanas, presentan un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios más adelantado que las niñas caucásicas. Sin embargo, el momento de aparición de la menarquia ha experimentado solo un avance marginal (2,5-4 meses) en las niñas blancas y ligeramente mayor (hasta 6 meses) en las niñas afroamericanas. En el Copenhague Puberty Study se observó que el inicio más precoz del desarrollo mamario encontrado en las niñas analizadas entre 2006 y 2008 en comparación con las analizadas entre 1991 y 1993 (medias: 10,9 frente a 9,9 años) no se asociaba a niveles distintos de estradiol o gonadotropinas o estradiol al comparar a las niñas de la misma edad cronológica en los dos grupos. Por tanto, puede que un desarrollo mamario más temprano no indique simplemente una activación o maduración más precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y sea consecuencia de otros factores como el aumento de la grasa o una creciente exposición a algunos agentes medioambientales. De hecho, se ha descrito una correlación positiva entre el grado de adiposidad y un desarrollo puberal precoz en niñas. En cambio, las deportistas femeninas en las que coexisten la delgadez y un ejercicio físico vigoroso desde la infancia suelen mostrar un retraso importante en la pubertad o la menarquia, y con frecuencia presentan oligomenorrea o amenorrea en la edad adulta (v. cap. 711). El retraso puberal también es prevalente en los niños que realizan una actividad física muy intensa. Por tanto, el equilibrio energético está muy relacionado con la actividad del generador de pulsos de GnRH y los mecanismos iniciadores y mantenedores de la pubertad, quizá mediante señales hormonales entre las que se pueden encontrar la leptina y otras adipocinas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 578
Trastornos del desarrollo puberal

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La pubertad precoz se define por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños. La variabilidad en la edad de inicio de la pubertad en los niños normales, particularmente entre las diferentes etnias, hace que esta definición sea de alguna manera arbitraria. Sigue siendo usada por la mayoría de los clínicos.

En función de cuál sea la fuente primaria de hormonas, la pubertad precoz puede clasificarse como **central** (también conocida como **dependiente de gonadotropinas** o **verdadera**) o **periférica** (también conocida como **independiente de gonadotropinas** o **seudopubertad precoz**) (tabla 578.1). La pubertad precoz **central** (PPC) es siempre isosexual y tiene su origen en la activación hipotálamo-hipófiso-gonadal, con la consiguiente secreción de hormonas sexuales y la maduración sexual progresiva. En la pubertad precoz **periférica** aparecen algunos de los caracteres sexuales secundarios, pero no se produce una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal normal. En este último grupo, los caracteres sexuales pueden ser isosexuales o heterosexuales («contrasexuales») (v. caps. 600 a 606).

La pubertad precoz periférica puede inducir también la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y desencadenar el inicio de una pubertad central. Este tipo mixto de pubertad precoz se produce con frecuencia en enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de McCune-Albright y la pubertad precoz masculina familiar, cuando la edad ósea alcanza el intervalo puberal (10,5-12,5 años).

578.1 Pubertad precoz central

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

La PPC se define por el comienzo del desarrollo mamario antes de los 8 años en las niñas y por el comienzo del desarrollo testicular (volumen ≥4 ml) antes de los 9 años en los niños, como resultado de una activación precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Es 5-10 veces más frecuente en niñas que en niños y es habitualmente esporádica. Aunque al menos el 90% de las niñas presentan una forma idiopática, en el 25-75% de los varones con PPC puede existir alguna anomalía estructural del sistema nervioso central (SNC). Se han descrito recientemente formas genéticas de PPC, como el tipo de transmisión paterna por mutación del gen *MKRN3.* Se ha encontrado una alta prevalencia de PPC en niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo, probablemente debido a factores nutricionales o ambientales indefinidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo sexual puede comenzar a cualquier edad y por lo general sigue la secuencia observada en la pubertad normal. En las niñas los primeros ciclos menstruales pueden ser más irregulares que en la pubertad normal. Los ciclos iniciales son generalmente anovulatorios, pero se ha comunicado un embarazo tan precoz como a los 5,5 años de edad (fig. 578.1). En los niños las biopsias testiculares han mostrado la estimulación de todos los elementos de los testículos y se ha observado espermatogénesis con tan solo 5-6 años. En las niñas y los niños afectados, la altura, el peso y la velocidad de la talla están acelerados. La elevada velocidad de maduración ósea produce un cierre temprano de las epífisis, lo que compromete la talla adulta, sobre todo cuando la pubertad comienza a edad muy temprana. Históricamente, alrededor del 30% de las niñas y un porcentaje aún mayor de niños alcanzan una talla adulta por debajo del percentil 5 sin tratamiento. El desarrollo mental es generalmente compatible con la edad cronológica. La conducta emocional y los cambios de humor son frecuentes, pero los problemas psicológicos graves son poco habituales.

Aunque el curso clínico es variable, se pueden identificar tres patrones principales de progresión puberal. La mayoría de las niñas (especialmente aquellas <6 años al inicio) y una gran mayoría de los niños tienen una pubertad rápidamente progresiva, caracterizada por una rápida maduración física y ósea, lo que lleva a una pérdida de potencial de talla. Un porcentaje cada vez más importante de niñas (>6 años al inicio con una forma idiopática), y raramente los niños, tienen una variante lentamente progresiva, caracterizada por

Tabla 578.1 Clasificación de la precocidad sexual

PUBERTAD PRECOZ VERDADERA O PRECOCIDAD ISOSEXUAL COMPLETA (PRECOCIDAD SEXUAL DEPENDIENTE DE GNRH O ACTIVACIÓN PREMATURA DEL GENERADOR DE PULSOS DE GNRH HIPOTALÁMICO)

Pubertad precoz verdadera idiopática
Tumores del SNC
Glioma óptico asociado a neurofibromatosis tipo 1
  Astrocitoma hipotalámico
Otros trastornos del SNC
  Alteraciones del desarrollo incluido el hamartoma hipotalámico del *tuber cinereum*
  Encefalitis
  Encefalopatía estática
  Absceso cerebral
  Granulomas sarcoideos o tuberculosos
  Traumatismo encefálico
  Hidrocefalia
  Quiste aracnoideo
  Mielomeningocele
  Lesión vascular
  Irradiación craneal
Pubertad precoz verdadera tras el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal virilizante u otra exposición crónica previa a esteroides sexuales
Pubertad precoz verdadera causada por mutaciones:
  del gen *KISS1R/GRP54*
  del gen *KISS1*
  del gen *MKRN3*

PRECOCIDAD ISOSEXUAL INCOMPLETA (HIPOTALÁMICA INDEPENDIENTE DE GNRH)

Niños
Tumores secretores de gonadotropinas
  tumores del SNC secretores de hCG (p. ej., corioepiteliomas, germinoma, teratoma)
  tumores secretores de hCG localizados fuera del SNC (hepatoma, teratoma, coriocarcinoma)
Aumento de la secreción de andrógenos por suprarrenales o testículos
  Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencias de CYP21 y CYP11B1)
  Neoplasia suprarrenal virilizante
  Adenoma de células de Leydig
  Testotoxicosis familiar (maduración precoz de células de Leydig y células germinales independiente de gonadotropinas hipofisarias autosómica dominante limitada al varón)
Síndrome de resistencia al cortisol

Niñas
Quiste ovárico
Neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de estrógenos
Síndrome de Peutz-Jeghers con SCTAT

Ambos sexos
Síndrome de McCune-Albright
Hpotiroidismo
Precocidad sexual iatrógena o exógena (incluida la exposición inadvertida a estrógenos en alimentos, medicamentos o cosméticos)

VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL

Telarquia prematura
Menarquia aislada prematura
Adrenarquia prematura
Ginecomastia del adolescente en varones
Macrorquidia

PRECOCIDAD CONTRASEXUAL

Feminización en niños
Neoplasia suprarrenal
Corioepitelioma
Deficiencia de CYP11B1
Neoplasia testicular (síndrome de Peutz-Jeghers)
Aumento de la conversión extraglandular de andrógenos suprarrenales circulantes a estrógenos
Yatrógena (exposición a estrógenos)

Virilización en niñas
Hiperplasia suprarrenal congénita
  deficiencia de CYP21
  deficiencia de CYP11B1
  deficiencia de 3β-HSD
Neoplasia suprarrenal virilizante (síndrome de Cushing)
Neoplasia ovárica virilizante (p. ej., arrenoblastoma)
Yatrógena (exposición a andrógenos)
Síndrome de resistencia al cortisol
Deficiencia de aromatasa

CYP11B1, 11-hidroxilasa; CYP21, 21-hidroxilasa; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; 3β-HSD, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 4,5-isomerasa; KISS1R/GPR54, kisspeptina/receptor acoplado a proteínas G 54; SCTAT, tumor del cordón sexual con túbulos anulares; SNC, sistema nervioso central.

Modificada de Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.25, p 1163.

una maduración ósea y un crecimiento lineal paralelos, con preservación del potencial de talla. Muy raramente, la pubertad precoz central puede remitir espontáneamente (PPC no sostenida). Esta variabilidad en la historia natural de la precocidad sexual subraya la necesidad de una observación longitudinal en el inicio del desarrollo sexual antes de considerar un tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las concentraciones de hormonas sexuales habitualmente son adecuadas a la fase puberal en ambos sexos (tabla 578.2). A pesar de la disponibilidad de pruebas sensibles y específicas para medir las hormonas sexuales (cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem), las concentraciones plasmáticas de estradiol en las niñas son bajas o indetectables en la primera fase de precocidad sexual. En los niños, los niveles de testosterona plasmática suelen ser detectables o estar claramente elevados en el momento en el que los padres buscan atención médica siempre que se obtenga una muestra a primera hora de la mañana. El uso de pruebas inmunofluorométricas y quimioluminiscentes de alta sensibilidad para medir la hormona luteinizante (LH) indica que las concentraciones de LH son indetectables en los niños y niñas prepuberales cuando se usan muestras de sangre aleatorias, pero se hacen detectables en el 50-75% de las niñas y en un mayor porcentaje de los niños con PPC. Por desgracia, algunos hospitales solo emplean determinaciones inmunoenzimáticas de sensibilidad moderada para medir la LH y con frecuencia determinaciones de estradiol y testosterona insensibles, lo que reduce la sensibilidad diagnóstica de estas. La medición de LH en muestras sanguíneas seriadas obtenidas durante el sueño tiene un poder diagnóstico mayor que la medición en una única muestra al azar y refleja típicamente una secreción pulsátil bien definida de LH. La administración de hormona liberadora de gonadotropinas (prueba de estimulación con GnRH intravenosa) o un agonista de GnRH (prueba de estimulación con leuprolida subcutánea) es un instrumento diagnóstico útil, sobre todo en los varones, en los que en la primera fase de la precocidad sexual tiende a producirse una respuesta de LH «puberal» (pico de LH >5 UI/l) con predominio de la LH sobre la hormona foliculoestimulante (FSH). Sin embargo, en las niñas con precocidad sexual la secreción nocturna de LH y la respuesta de LH a la GnRH o a los agonistas de GnRH pueden ser bastante bajas en los estadios mamarios II y III precoz (pico de LH con frecuencia <5 UI/l), y la relación LH:FSH puede permanecer baja hasta la fase media avanzada de la pubertad. En estas niñas con respuesta baja de LH, la etiología central de la precocidad sexual puede demostrarse mediante la detección de niveles puberales de estradiol (>50 pg/ml), 20-24 horas después de la estimulación con leuprolida.

La maduración ósea está acelerada de forma variable, con frecuencia más de 2-3 DE. La ecografía pélvica en las niñas muestra un aumento progresivo del tamaño de los ovarios, seguido de un aumento del fondo del útero y posteriormente de todo el órgano hasta un tamaño puberal. Una RM suele demostrar un aumento fisiológico del tamaño de la hipófisis, al igual que en la pubertad normal, y a veces revela la presencia de patología del SNC (v. cap. 578.2).

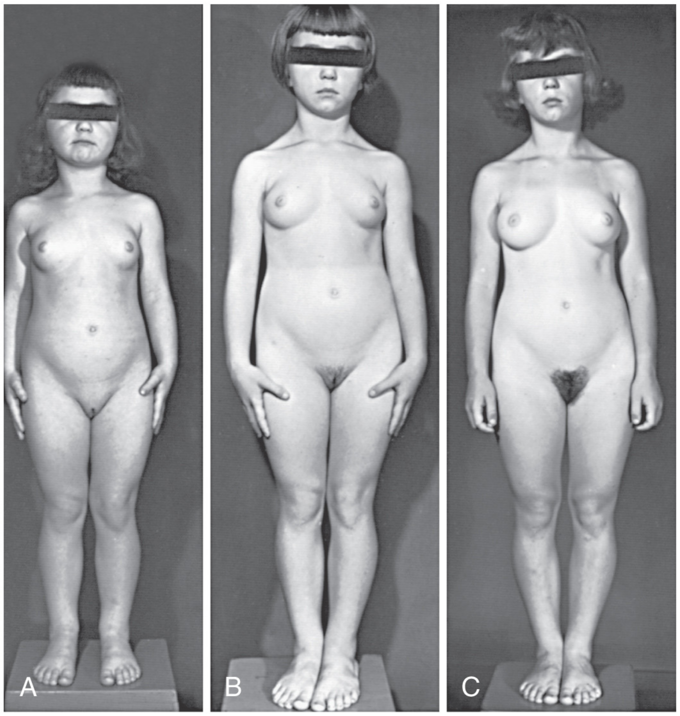

Fig. 578.1 Evolución natural de la pubertad precoz central idiopática. Paciente a los 3 años y 11 meses **(A),** a los 5 años y 8 meses **(B)** y a los 8 años y 6 meses **(C).** El desarrollo mamario y la hemorragia vaginal comenzaron a los 2 años y medio. La edad ósea era de 7 años y medio a los 3 años y 11 meses y de 14 años a los 8 años. La inteligencia y la edad dental eran normales para la edad cronológica. El crecimiento se completó a los 10 años. La talla final fue 142 cm. En el momento en el que esta paciente consultó con el médico no se disponía de ningún tratamiento eficaz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas orgánicas del SNC de la precocidad sexual son más probables en los niños varones y en aquellas niñas con un desarrollo mamario rápido, las que presentan niveles de estradiol mayores de 30 pg/ml o que son menores de 6 años de edad. En todos los niños de estos grupos se debería realizar una RM cerebral o hipofisaria. Los criterios para solicitar un estudio de imagen cerebral en niñas mayores de 6 años son controvertidos, aunque algunos autores recomiendan realizar RM en todos los niños con PPC.

Las causas **no dependientes de gonadotropinas** de pubertad precoz isosexual deben considerarse en el diagnóstico diferencial (v. tablas 578.1 y 578.2). En las niñas, estas incluyen tumores ováricos, quistes ováricos con funcionamiento autónomo, tumores suprarrenales feminizantes, síndrome de McCune-Albright y fuentes exógenas de estrógenos. En los niños, debería considerarse la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores suprarrenales, los tumores de células de Leydig, los tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG), la exposición a andrógenos exógenos y la pubertad precoz familiar masculina.

TRATAMIENTO

Prácticamente todos los niños y el numeroso grupo de niñas con pubertad precoz rápidamente progresiva son candidatos a tratamiento. Las niñas con PPC idiopática lentamente progresiva no parecen beneficiarse de la terapia con agonistas de GnRH en términos de pronóstico de talla. Los niños que fueron pequeños para la edad gestacional pueden presentar un mayor riesgo de talla baja en la edad adulta y pueden requerir un tratamiento más agresivo de la pubertad precoz, posiblemente junto con un tratamiento con hormona del crecimiento humana (hGH). Algunos pacientes requieren tratamiento predominantemente por motivos psicológicos o sociales, incluyendo niños con necesidades especiales y niñas muy jóvenes con riesgo de menarquia precoz.

La observación de que las células gonadotropas hipofisarias requieren una estimulación pulsátil, más que continua, por parte de la GnRH para mantener la liberación continua de gonadotropinas proporciona la base lógica para emplear agonistas de GnRH en el tratamiento de la PPC. Gracias a que son más potentes y tienen una mayor duración de acción que la GnRH nativa, estos análogos de GnRH (tras un breve periodo de estimulación) «desensibilizan» las células gonadotropas de la hipófisis frente al efecto estimulador de la GnRH endógena y detienen eficazmente la progresión de la precocidad sexual central.

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Pubertad precoz verdadera (central)	Pulsos de LH prominentes (reactivación prematura del generador de pulsos de GnRH)	Respuesta de LH puberal inicialmente durante el sueño	Cifras puberales de testosterona o estradiol	Crecimiento puberal normal de testículos y ovarios, y crecimiento uterino	RM cerebral para descartar tumores del SNC u otras alteraciones
INDEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS					
Varones					
Tumores secretores de gonadotropina coriónica en varones	hCG elevada, LH baja	Respuesta prepuberal de LH	Cifras puberales de testosterona	Crecimiento ligero o moderado y uniforme de los testículos	La hepatomegalia sugiere hepatoblastoma; RM cerebral en caso de sospecha de tumor del SNC secretor de gonadotropina coriónica
Tumor de células de Leydig en varones	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Testosterona elevada	Crecimiento asimétrico e irregular de los testículos	
Pubertad precoz familiar limitada al varón (PPFLV, «testotoxicosis»)	Suprimidas	No hay respuesta de LH	Cifras de testosterona puberales	Testículos simétricos y >2,5 cm pero menores de lo esperado para el desarrollo puberal; se produce espermatogénesis	Mutación activadora del receptor de LHCG; trasmisión autosómica dominante

(Continúa)

Tabla 578.2 Diagnóstico diferencial de la precocidad sexual *(cont.)*

TRASTORNO	GONADOTROPINAS PLASMÁTICAS	RESPUESTA DE LH A GNRH	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ESTEROIDES SEXUALES	TAMAÑO GONADAL	MISCELÁNEA
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de 17-OHP en la deficiencia de CYP21 o elevación de 11-deoxicortisol en la deficiencia de CYP11B1	Testículos prepuberales	Autosómica recesiva, intensidad/edad de inicio variables; en la deficiencia de CYP21 puede haber pérdida de sal y en la deficiencia de CYP11B1, hipertensión
Tumores suprarrenales virilizantes	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Elevación de cifras de DHEAS, DHEA, y/o androstenediona	Testículos prepuberales	TC, RM, o ecografía de abdomen
Mujeres					
Tumor de células de la granulosa (los quistes foliculares pueden tener la misma presentación)	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Tumor generalmente palpable en la exploración física
Quiste folicular	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol desde prepuberal hasta muy alto	Aumento del tamaño ovárico en la exploración física, TC, RM o ecografía	Episodios aislados o recurrentes de menstruación y/o desarrollo mamario; descartar síndrome de McCune-Albright
Tumor suprarrenal feminizante	Suprimidas	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol alto, aumento variable de DHEAS	Ovarios prepuberales	Masa suprarrenal unilateral
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	17-OHP elevado en estadio basal o estimulado por corticotropina	Ovarios prepuberales	Autosómica recesiva
En ambos sexos					
Síndrome de McCune-Albright	Suprimidas	Suprimidas	Esteroides sexuales puberales. El estradiol puede estar muy elevado en niñas	Aumento del tamaño ovárico (asimétrico) en la ecografía; ligero aumento del tamaño testicular (generalmente simétrico)	Serie ósea/gammagrafía ósea para detectar displasia fibrosa poliostótica y búsqueda de manchas de color café con leche
Hipotiroidismo primario	LH prepuberal; FSH puede estar ligeramente aumentada	Prepuberal; respuesta plana de FSH	El estradiol puede ser puberal	Aumento del tamaño testicular; ovarios quísticos	TSH y prolactina elevadas; T_4 baja
PRECOCIDAD INCOMPLETA/VARIANTES DE LA PUBERTAD					
Telarquia prematura	Prepuberales	LH prepuberal	Respuesta de estradiol prepuberal o puberal temprana	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente antes de los 3 años
Adrenarquia prematura (varones)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Testosterona prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello púbico	Testículos prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones del SNC
Adrenarquia prematura (mujeres)	Prepuberales	Respuesta de LH prepuberal	Estradiol prepuberal; DHEAS o 17-cetoesteroides urinarios apropiados para el estadio 2 de vello púbico	Ovarios prepuberales	Inicio generalmente después de los 6 años; más frecuente en niños con lesiones encefálicas

CYP, isoenzima citocromo P450; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; 17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T_4, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, tirotropina.

Modificada de Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.41, p 1196-1197.

Las formulaciones de acción prolongada de los análogos de GnRH, que mantienen concentraciones bastante estables de fármaco durante semanas o meses, constituyen las preparaciones de elección para el tratamiento de la PPC. En Estados Unidos se dispone de los siguientes compuestos: 1) acetato de leuprolida, a dosis de 0,2-0,3 mg/kg (7,5-15 mg) por vía intramuscular una vez cada 4 semanas; 2) preparados de acción más prolongada de leuprolida depot que permiten la administración de las inyecciones (11,25 o 30 mg i.m.) cada 90 días; 3) histrelina, un implante subcutáneo de 50 mg cuyos efectos duran al menos 12 meses; y 4) triptorelina, 22,5 mg i.m. cada 6 meses. Otras preparaciones, como el acetato de goserelina, están aprobadas

para el tratamiento de la pubertad precoz en otros países. La acumulación recurrente estéril de líquido en las zonas de inyección es un efecto secundario local poco frecuente y se presenta en 1-3 % de los pacientes tratados con leuprolida depot. La rotura o el mal funcionamiento de la histrelina es muy poco frecuente. Otras opciones de tratamiento, que se suelen reservar para los niños que no toleran los productos recogidos antes, son las inyecciones subcutáneas de leuprolida acuosa, administradas una o dos veces al día (dosis total de 60 µg/kg/24 h), o la administración intranasal del agonista de GnRH nafarelina, 800 µg dos veces al día. La posibilidad de un cumplimiento irregular en la administración diaria, así como la variabilidad de la absorción intranasal de la nafarelina, pueden limitar el beneficio a largo plazo de estas preparaciones sobre la talla adulta. Los antagonistas de la GnRH no se han estudiado suficientemente y no están aprobados por la FDA. Los antagonistas de la GnRH, incluidos algunos nuevos compuestos orales, no se han investigado suficientemente en niños y no han sido aprobados por la FDA.

El tratamiento produce una disminución de la velocidad de crecimiento, generalmente hasta los valores correspondientes a la edad, y un descenso incluso mayor de la velocidad de maduración ósea. Algunos niños, en especial aquellos con edad ósea muy avanzada (puberal), pueden mostrar una desaceleración importante de su velocidad de crecimiento y una parada completa en la velocidad de maduración ósea. El tratamiento produce una mejoría de la talla prevista, aunque la talla adulta real de los pacientes tras el cierre epifisario ha sido, históricamente, de alrededor de 1 DE por debajo de la talla media de los padres. En las niñas, el desarrollo mamario puede regresar en aquellas en estadio II-III de Tanner pero tiende a mantenerse inalterado en niñas en estadio III-V del desarrollo, o puede incluso aumentar ligeramente debido al depósito progresivo de tejido adiposo. La cantidad de tejido glandular disminuye. El vello púbico suele permanecer estable en las niñas o puede progresar lentamente durante el tratamiento, reflejando el incremento gradual de los andrógenos suprarrenales. La menstruación, si está presente, desaparece. La ecografía pélvica muestra una disminución del tamaño ovárico y uterino. En los niños, se produce una disminución del tamaño testicular, una regresión variable del vello púbico y una disminución de la frecuencia de las erecciones.

Aparte de una disminución reversible de la densidad ósea (de significado clínico incierto), no se han documentado efectos adversos graves de los análogos de GnRH en los niños tratados por precocidad sexual. Si el tratamiento es eficaz, las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales disminuyen hasta niveles prepuberales (testosterona <10-20 ng/dl en niños; estradiol <5-10 pg/ml en niñas). Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, medidas con pruebas sensibles inmunométricas, disminuyen hasta <1 UI/l en la mayoría de los pacientes, aunque rara vez la LH vuelve a los verdaderos niveles prepuberales (<0,1 UI/l). Además, el incremento de FSH y LH como respuesta a la estimulación con GnRH disminuye hasta <2-3 UI/l. Los niveles plasmáticos de LH, FSH y de hormonas sexuales permanecen suprimidos de forma más completa y uniforme con los implantes de histerlina que con las inyecciones de agonistas de GnRH. El tratamiento se suele suspender a la edad cronológica puberal, tras lo cual la pubertad se reanuda con rapidez. En las niñas, la menarquia suele aparecer de media a los 18 meses (rango 6-24 meses) tras el cese del tratamiento i.m. y algo más pronto tras retirar los implantes de histrelina. La adición de hormona del crecimiento humana a los agonistas de GnRH se ha empleado de forma experimental en los niños con pubertad precoz, edad ósea muy avanzada y predicción de talla baja. Los datos disponibles, aunque limitados, indican que la terapia combinada puede mejorar la talla adulta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.2 Pubertad precoz secundaria a lesiones orgánicas cerebrales

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

ETIOLOGÍA

Los **hamartomas hipotalámicos** son las lesiones cerebrales que con más frecuencia causan PPC (fig. 578.2). Esta malformación congénita está formada por un tejido nervioso de localización ectópica, dentro del cual las células gliales pueden producir factor de crecimiento transformante α, (TGF-α), que tiene la capacidad de activar el generador de pulsos de GnRH. En la RM, aparece como una masa pediculada pequeña unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo o, con menos frecuencia, como una masa sésil (fig. 578.3) cuyo tamaño no varía durante años.

Otra gran variedad de lesiones o agresiones sobre el SNC, que generalmente afectan al hipotálamo por cicatrización, invasión o presión se ha asociado con la precocidad sexual dependiente de gonadotropinas (v. tabla 578.1).

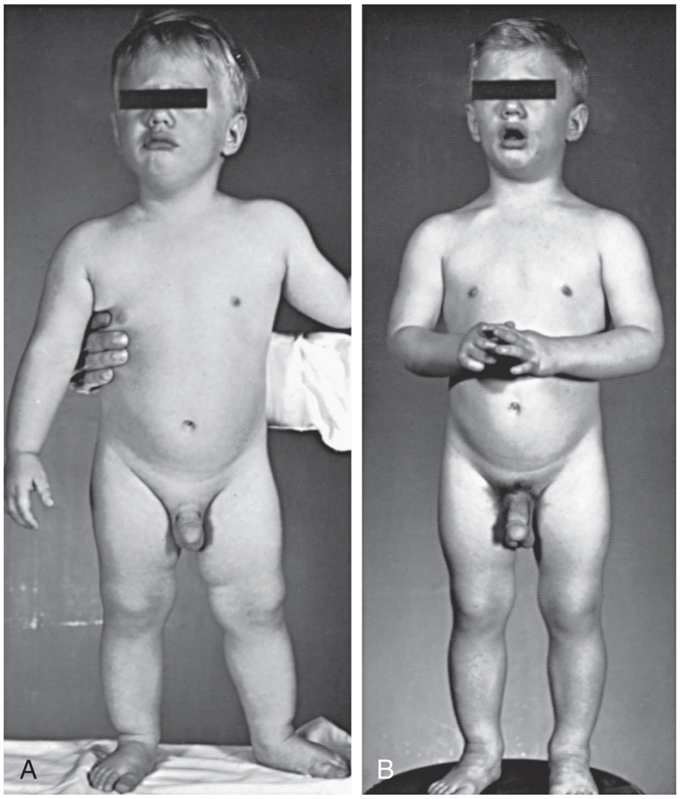

Fig. 578.2 Evolución natural de la pubertad precoz asociada a una lesión del sistema nervioso central. Fotografías a los 1,5 **(A)** y 2,5 **(B)** años. El crecimiento acelerado, el desarrollo muscular, la maduración ósea y el desarrollo testicular eran compatibles con el grado de maduración sexual secundaria. En la fase temprana de la lactancia, el paciente comenzó a tener periodos frecuentes de movimientos rápidos, sin propósito; más adelante, tenía episodios de risa incontrolable con movimientos oculares. A los 7 años mostraba labilidad emocional, comportamiento agresivo y tendencias destructivas. Aunque se sospechaba un hamartoma hipotalámico, no se pudo establecer el diagnóstico hasta que se dispuso de TC cuando el paciente tenía 23 años. Las epífisis se fusionaron a los 9 años; la talla final fue 142 cm. A los 24 años desarrolló un carcinoma embrionario en el retroperitoneo.

Entre ellas se incluyen las cicatrices postencefalitis, la meningitis tuberculosa, la esclerosis tuberosa, el traumatismo craneoencefálico grave y la hidrocefalia aislada o asociada a mielomeningocele. La pubertad precoz dependiente de gonadotropinas se produce en el 26-29% de los niños con tumores dentro del hipotálamo o las vías ópticas, o en su proximidad. Los gliomas de bajo grado, que son las neoplasias de este tipo más frecuentes, son altamente prevalentes (15-20%) en los niños con neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y constituyen el principal factor etiológico de la precocidad sexual central que se encuentra en un pequeño subgrupo (alrededor del 3%) de niños con NF-1.

Aproximadamente un 50% de los tumores de la región pineal son tumores de células germinales o astrocitomas; los demás comprenden una gran variedad de tumores con diferentes tipos histológicos. En los niños varones, los tumores de células germinales pineales o hipotalámicos pueden producir pubertad precoz por secreción de hCG, que estimula los receptores de LH de las células de Leydig de los testículos (v. cap. 578.5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hamartomas hipotalámicos no varían de tamaño o crecen lentamente y pueden asociarse a convulsiones gelásticas o psicomotoras, aunque habitualmente su única manifestación es la pubertad precoz. Esta suele dar lugar a precocidad sexual rápidamente progresiva en niños muy jóvenes. En las lesiones que causan síntomas neurológicos, las manifestaciones neuroendocrinas pueden estar presentes durante 1-2 años antes de que el tumor pueda detectarse radiológicamente. Los signos o síntomas hipotalámicos, como la diabetes insípida, la adipsia, la hipertermia, el llanto o la risa no naturales, la obesidad y la caquexia, deben sugerir la posibilidad de una lesión intracraneal. Los signos visuales (proptosis, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual) pueden ser la primera manifestación de un glioma óptico.

La precocidad sexual es siempre isosexual y los patrones endocrinológicos suelen ser los encontrados en los niños sin lesiones orgánicas demostrables.

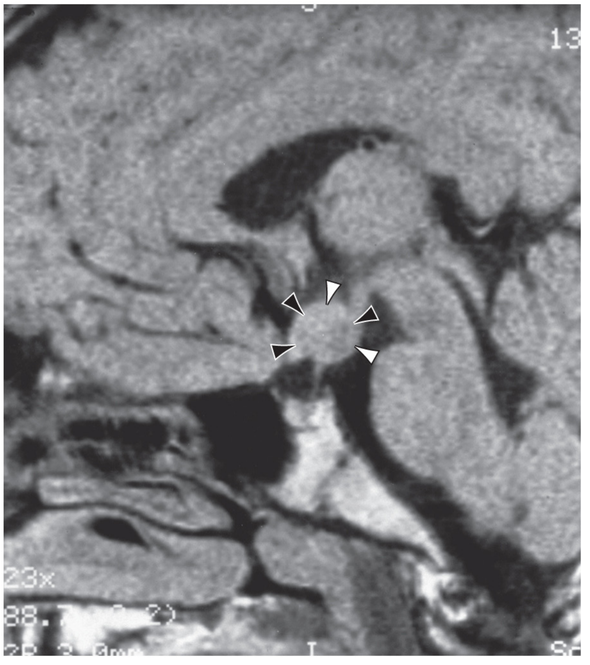

Fig. 578.3 RM de una lesión del sistema nervioso central en un niño con pubertad precoz central. Una niña de 6 años fue remitida por un desarrollo mamario en estadio IV y aceleración del crecimiento. Las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante y de estradiol se encontraban en los niveles del adulto. La imagen mediosagital potenciada en T1 muestra una masa hipotalámica isointensa *(puntas de flecha)*, típica de un hamartoma. *(De Sharafuddin M, Luisiri A, Garibaldi LR, et al: MR imaging diagnosis of cerebral precocious puberty: importance of changes in the shape and size of the pituitary gland*, Am J Roentgenol *162:1167-1173, 1994.)*

En trastornos diferentes al hamartoma hipotalámico, puede haber un déficit de GH que puede estar enmascarado por el efecto promotor del crecimiento de los niveles aumentados de hormonas sexuales. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en mediciones del volumen testicular, ya que este puede haberse visto afectado por la depleción de células germinales y de Sertoli provocada por el tratamiento. El desarrollo del vello púbico, el adelgazamiento escrotal y el tamaño del pene pueden ser mejores indicadores y, en caso de duda, los profesionales sanitarios no deben dudar en determinar las concentraciones séricas de LH y testosterona.

TRATAMIENTO

Los análogos de la GnRH (formas depot o implantes) son el tratamiento de elección de la PPC inducida por tumores. En un subgrupo de los pacientes con hamartoma hipotalámico asociado con convulsiones gelásticas o psicomotoras refractarias la radioterapia estereotáxica (radiocirugía mediante *gamma knife*) puede ser más eficaz y conlleva menos riesgos que la intervención neuroquirúrgica. Para otras lesiones neurológicas, el tratamiento depende de la naturaleza y la localización del proceso patológico. El tratamiento combinado con GH debe considerarse en los pacientes con déficit asociado de GH. La talla final dependerá también de otros factores como la carga de morbimortalidad del tumor primario, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos y las enfermedades crónicas asociadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.3 Pubertad precoz tras radioterapia cerebral

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los niños tratados con radioterapia craneal a muy distintas dosis (18-50 Gy) presentan un mayor riesgo de desarrollar pubertad precoz dependiente de gonadotropinas. Se ha descrito una prevalencia del 6,6% de este trastorno en los niños tratados con radioterapia por tumores localizados fuera de la región hipotálamo-hipofisaria o de las vías ópticas. Otros factores de riesgo son la hidrocefalia, la exposición a la radiación a edad temprana (<5 años), el sexo femenino y el IMC más alto. Este trastorno se asocia con frecuencia con un déficit de GH, y a veces con otros trastornos (radioterapia espinal, hipotiroidismo) que tienen un efecto negativo sobre el pronóstico de talla adulta. A menos que se preste una cuidadosa atención a los signos precoces de desarrollo puberal en estos niños, la combinación del déficit de GH y el efecto promotor del crecimiento de los esteroides sexuales con frecuencia produce una velocidad de crecimiento normal a expensas de una edad ósea rápidamente acelerada y de un potencial de talla adulta mermado. La estadificación puberal de los varones sometidos a tratamientos gonadotóxicos como agentes alquilantes a dosis altas o radioterapia testicular no debe basarse en la medición del volumen testicular (v. cap. 578.2).

TRATAMIENTO

Los análogos de GnRH son eficaces para detener la progresión puberal, pero el déficit concomitante de GH (y/o el déficit de hormona tiroidea) deben ser diagnosticados y tratados de forma precoz para mejorar el pronóstico de talla adulta.

De forma paradójica, puede desarrollarse un hipopituitarismo con déficit de gonadotropinas como consecuencia tardía de la radioterapia a dosis altas sobre el SNC, en pacientes con o sin antecedentes de pubertad precoz, que puede requerir tratamiento sustitutivo con esteroides sexuales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.4 Síndrome de pubertad precoz e hipotiroidismo

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El inicio de la pubertad generalmente se retrasa en los niños con formas leves de hipotiroidismo. Sin embargo, hasta el 50% de los niños con hipotiroidismo profundo no tratado pueden desarrollar paradójicamente pubertad precoz. La **tiroiditis de Hashimoto** es una causa frecuente de estas formas de hipotiroidismo. Los pacientes tienen las manifestaciones habituales del hipotiroidismo (v. cap. 581): los síntomas pueden ser difíciles de reconocer en niños con necesidades especiales. Los niños con pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo presentan, al contrario que otros niños con precocidad sexual, una velocidad de crecimiento de la talla disminuida y edad ósea retrasada. Las niñas pueden presentar desarrollo de las mamas y sangrado menstrual; este último puede ocurrir incluso en niñas con un desarrollo mamario mínimo. La ecografía pélvica puede mostrar unos ovarios grandes, multiquísticos. Los niños presentan un aumento de tamaño de los testículos asociado a un crecimiento discreto o nulo del pene. No se produce desarrollo del vello púbico en ninguno de los sexos. El aumento de tamaño de la silla turca, típico del hipotiroidismo primario de larga evolución, puede apreciarse en una radiografía craneal o una RM. Los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran muy elevados, con frecuencia por encima de 500 µU/ml, y los niveles plasmáticos de prolactina y estradiol se encuentran ligeramente elevados. Aunque la FSH plasmática es baja y la LH es indetectable, cuando se miden con pruebas específicas, parece que las excesivamente elevadas concentraciones de TSH interaccionan con el receptor de FSH (excedente de especificidad), por lo que se inducen efectos similares a los de FSH en ausencia de los efectos de LH sobre las gónadas. El efecto parecido a la FSH es suficiente para inducir la secreción ovárica de estradiol, mientras que en los varones se produce el aumento del tamaño testicular sin una secreción sustancial de testosterona. El tratamiento del hipotiroidismo logra un rápido restablecimiento bioquímico y clínico. En los meses posteriores al inicio de la administración hormonal tiroidea puede producirse la progresión hacia una pubertad central con un aumento rápido de la edad ósea, una complicación que podría justificar el retraso de la pubertad con análogos de la GnRH. La macrorquidia (volumen testicular >30 ml) puede persistir en los hombres a pesar del tratamiento adecuado con levotiroxina. Los niños con alto riesgo de hipotiroidismo primario, especialmente aquellos con necesidades especiales como los que tienen trisomía 21, deben ser evaluados al menos anualmente mediante determinación de concentraciones séricas de T_4 libre y de TSH.

578.5 Tumores secretores de gonadotropina coriónica

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Los tumores secretores de hCG son una causa rara de pubertad precoz en varones. La secreción de hCG activa los receptores LHCG de las células de Leydig, dando lugar a producción de testosterona y virilización con mínimo

aumento del tamaño testicular. La histología testicular muestra una hiperplasia de células intersticiales sin espermatogenia. Los niveles de testosterona plasmática están elevados, mientras que los de FSH y LH, medidos con técnicas inmunométricas específicas, están bajos. Las niñas con tumores secretores de hCG no presentan pubertad precoz porque los ovarios no pueden producir estradiol en ausencia de estimulación por FSH.

TUMORES HEPÁTICOS

Todos los casos de hepatoblastoma responsables de pubertad precoz isosexual publicados han sido varones, con una media de edad de aparición de 2 años (intervalo: 4 meses a 8 años). Un aumento del tamaño del hígado o una masa en el hipocondrio derecho puede sugerir el diagnóstico. Los niveles plasmáticos de hCG y de α-fetoproteína (AFP) suelen estar muy elevados y sirven como marcadores útiles para el seguimiento de los efectos del tratamiento. Al igual que sucede con otros carcinomas hepáticos, el pronóstico de supervivencia más allá de 1-2 años desde el momento del diagnóstico es malo.

TUMORES INTRACRANEALES

Los tumores de células germinales distintos del disgerminoma o mixtos, coriocarcinomas, teratomas y teratocarcinomas, entre otros, representan menos del 5% de los tumores intracraneales. En general se localizan en la región neurohipofisaria o pineal y pueden provocar una pubertad precoz en los varones si secretan hCG; con menos frecuencia se puede producir pubertad precoz en las niñas por un efecto masa. Se encuentran elevaciones significativas de hCG y de AFP en el líquido cefalorraquídeo, aunque pueden encontrarse elevaciones más modestas en la sangre. El tratamiento incluye radioterapia, quimioterapia y cirugía de reducción de volumen tumoral.

TUMORES DE OTRAS LOCALIZACIONES

Las localizaciones más infrecuentes son el mediastino, las gónadas e incluso las suprarrenales. En los niños con síndrome de Klinefelter se ha documentado que los tumores de células germinales mediastínicos causan pubertad precoz.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Las causas suprarrenales de pubertad precoz periférica se exponen en el capítulo 594 y las causas gonadales se analizan en los capítulos 602 y 605.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.6 Síndrome de McCune-Albright

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

El síndrome de McCune-Albright, o pubertad precoz con displasia fibrosa poliostótica y pigmentación anómala, es un síndrome de disfunción endocrina que se asocia con pigmentación cutánea parcheada y displasia fibrosa del sistema esquelético. Es una enfermedad infrecuente con una prevalencia entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Es una causa clásica de pubertad precoz, y se caracteriza por una hiperfunción autónoma de una o más glándulas (entre las que pueden estar las glándulas hipófisis, tiroides y suprarrenales). Una mutación activadora de aminoácido en el gen GNAS1, que codifica la subunidad α de G_S, la proteína G que estimula la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), produce la activación de receptores (receptores de ACTH, TSH, FSH y LH) que funcionan por un mecanismo dependiente de AMPc, así como a través de la proliferación celular. Como la mutación es poscigótica más que genómica, se expresa de forma diferente en los distintos tejidos (mosaicismo somático); de ahí la variabilidad en la expresión clínica y la limitada fiabilidad de las pruebas genéticas a partir de ADN leucocitario de tejidos no afectados. La pubertad precoz se ha descrito sobre todo en las niñas (fig. 578.4) y se caracteriza por quistes ováricos recurrentes, episodios de secreción de estrógenos y hemorragias vaginales con un escaso desarrollo mamario. La edad de inicio en las niñas afectadas suele ser de 3 a 6 años, pero se han descrito casos tan pronto como a los 4-6 meses. Las concentraciones séricas de LH y FSH están suprimidas y no existe respuesta a la estimulación con GnRH. Los niveles de estradiol varían entre bajos y muy elevados (>300 pg/ml), suelen ser cíclicos y se pueden correlacionar con el tamaño de los quistes. En los niños la pubertad precoz es menos frecuente. A diferencia del aumento de tamaño de los ovarios en las niñas, el aumento de los testículos en los niños suele ser simétrico. Se sigue de la aparición de crecimiento fálico y de vello púbico, como en la pubertad normal. La histología testicular ha mostrado focos o nódulos (a menudo detectables ecográficamente) de hiperplasia de las células de Leydig. En las

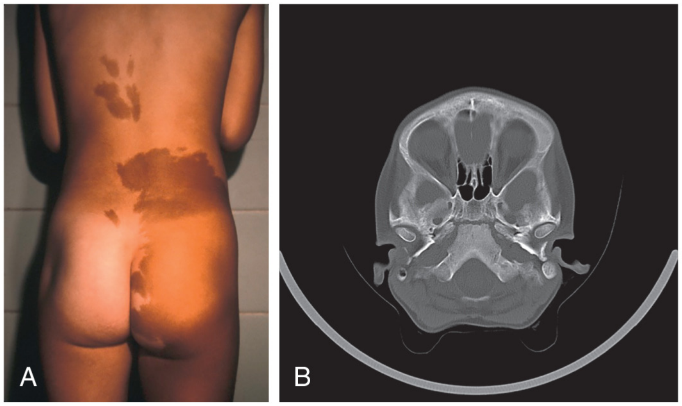

Fig. 578.4 Pubertad precoz asociada con síndrome de McCune-Albright (SMA). **A,** Niña de 5 años que presentaba desarrollo mamario en estadio III y sangrado vaginal. Obsérvense las extensas manchas de color café con leche, algunas de las cuales no cruzaban la línea media. **B,** Niña que presentaba ligero aumento de las mamas y sangrado vaginal, asociados a quistes ováricos, desde los 7 meses. No presentaba lesiones cutáneas y la serie ósea radiográfica y la gammagrafía ósea fueron negativas a los 4 años. El diagnóstico de SMA se estableció a los 5 años, cuando se realizó una TC por protuberancia de la zona frontal y el arco superciliar izquierdos, en la que se observó engrosamiento unilateral de los huesos craneales **(B).** Las lesiones craneales suelen ser hiperostóticas, mientras que las lesiones de huesos largos suelen mostrar un aspecto en vidrio esmerilado.

niñas y los niños, cuando la edad ósea alcanza el intervalo de edad puberal normal, comienza la secreción de gonadotropinas, provocando una PPC que predomina sobre la pubertad previa (independiente de gonadotropinas). En las niñas, las menstruaciones se vuelven más regulares, pero habitualmente no del todo, y se ha demostrado fertilidad.

En estos pacientes la progresión de la pubertad es variable. Los quistes ováricos funcionantes suelen desaparecer de forma espontánea; la indicación de aspiración o resección quirúrgica de los quistes es excepcional, aunque se puede producir una torsión ovárica. En las niñas con secreción persistente o recurrente de estradiol, los inhibidores de la aromatasa, que inhiben el paso final de la biosíntesis de estrógenos, como el letrozol (1,25-2,5 mg/día oral) han demostrado ser seguros y eficaces para limitar los efectos de los estrógenos sobre la maduración puberal y ósea. Estos mismos compuestos también se han empleado en niños combinados con antiandrógenos. Estos fármacos no están aprobados por la FDA para esta indicación. El tratamiento asociado con análogos de GnRH de acción prolongada está indicado solo en niños pequeños cuya pubertad ha cambiado de un mecanismo independiente de gonadotropinas a uno predominantemente dependiente de gonadotropinas. La torsión ovárica es una complicación grave de los quistes ováricos grandes.

MANIFESTACIONES EXTRAGONADALES

El hipertiroidismo que se produce en este trastorno suele ser clínicamente leve o subclínico, a diferencia del observado en la enfermedad de Graves. Se han descrito niveles ligeramente elevados de triyodotironina, niveles suprimidos de TSH y nódulos ecográficos. La tiroidectomía pocas veces es necesaria.

El síndrome de Cushing secundario a hiperplasia corticosuprarrenal nodular bilateral se ha observado solo en recién nacidos o lactantes. Los niveles de ACTH son bajos, y el cortisol está elevado y no se suprime por altas dosis de dexametasona. El trastorno se puede resolver espontáneamente; en caso contrario el tratamiento es la suprarrenalectomía bilateral.

El aumento de secreción de GH es infrecuente y se manifiesta en la clínica por gigantismo o acromegalia. La velocidad de crecimiento es elevada (incluso en ausencia de pubertad precoz). Los niveles plasmáticos de GH están elevados, se incrementan durante el sueño y se suprimen poco con la administración oral de glucosa. Los niveles plasmáticos de prolactina están elevados en la mayoría de los pacientes. Menos de la mitad tiene un tumor hipofisario demostrable. El tratamiento puede realizarse con octreotida o lanreotida, análogos de acción prolongada de la somatostatina, para reducir los niveles elevados de GH; o con pegvisomant, para antagonizar el efecto de la GH a nivel de su receptor.

La displasia fibrosa de (generalmente) múltiples huesos (poliostótica) representa una causa importante de morbilidad en este síndrome (fig. 578.5). Los huesos involucrados con mayor frecuencia son la base del cráneo y los fémures proximales, pero cualquier hueso puede verse afectado. Incluso

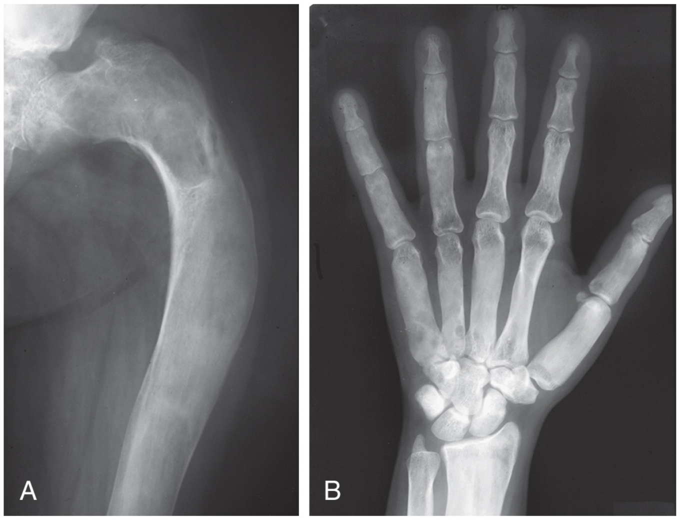

Fig. 578.5 Displasia fibrosa poliostótica en una mujer de 22 años. **A,** El fémur está expandido y arqueado en forma de «cayado de pastor». Las trabéculas femorales están sustituidas por una matriz en «vidrio esmerilado». **B,** Se observa esclerosis difusas en mano y muñeca con ligera expansión y transición poco definida entre la corteza y el espacio medular. *(De Thapa MM, Kaste SC, Meyer JS: Soft tissue bone tumors. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 13, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 138.31.)*

en ausencia de deformidades, varios investigadores recomiendan una TC craneal. El pronóstico es favorable en relación con la longevidad, pero las lesiones óseas pueden producir deformidades, fracturas de repetición, dolor y ocasionalmente compresión de los pares craneales.

El dolor óseo a menudo responde al pamidronato i.v. o a otros bifosfonatos. Las lesiones óseas extensas pueden estar asociadas con fosfaturia, debido a la sobresecreción de FGF 23, que provoca raquitismo u osteomalacia. Las manifestaciones extraglandulares de este síndrome son poco frecuentes, pero la afectación cardiovascular y hepática (colestasis neonatal grave) puede ser potencialmente mortal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.7 Pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

Esta forma de pubertad precoz periférica infrecuente, autosómica dominante se transmite a la descendencia masculina por los pacientes varones afectados y las mujeres no afectadas portadoras del gen. Los signos de la pubertad aparecen hacia los 2-3 años de edad. Los testículos están solo ligeramente aumentados de tamaño. Las biopsias testiculares muestran maduración y, en ocasiones, marcada hiperplasia de las células de Leydig. Puede existir maduración de los túbulos seminíferos. Los niveles de testosterona están elevados de forma variable, aunque a menudo están muy aumentados, incluso con valores superiores a los de los adultos; sin embargo, los niveles basales de LH son prepuberales, no existe secreción pulsátil de LH y la LH no responde a la estimulación con GnRH o agonistas de la GnRH. La causa de la activación de las células de Leydig independiente de la estimulación con gonadotropinas es una mutación de aminoácido del receptor LHCG que produce una activación constitutiva de la producción de APMc. La maduración ósea puede estar muy avanzada; cuando alcanza el intervalo de edad puberal, la maduración hipotalámica cambia el mecanismo del desarrollo puberal hacia uno dependiente de gonadotropinas. Esta secuencia de acontecimientos es similar a la que se produce en los niños con síndrome de McCune-Albright (v. cap. 578.6) o en aquellos con hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 576).

La pubertad precoz independiente de gonadotropinas se ha diagnosticado en algunos niños no emparentados **con seudohipoparatiroidismo tipo IA** y que tenían una mutación única de la proteína $G_s\alpha$. Esta mutación es inactivadora a la temperatura corporal normal y causa seudohipoparatiroidismo, pero a la temperatura más baja de los testículos es constitucionalmente activadora, produciendo una estimulación de la adenil ciclasa y de la síntesis de testosterona. Aunque esta mutación es diferente de la del receptor constitutivo de LH, que suele provocar pubertad precoz masculina familiar independiente de gonadotropinas, el resultado final es el mismo.

TRATAMIENTO

Los niños pequeños se han tratado con éxito con ketoconazol (10-15 mg/kg/día dividido cada 8 h), un fármaco antifúngico que inhibe la C-17,20 liasa y la síntesis de testosterona. Otros investigadores han empleado una combinación de antiandrógenos (como espironolactona, 50-100 mg dos veces al día; flutamida, 125-250 mg al día o dos veces al día, o bicalutamida, 25-50 mg diarios) y de inhibidores de la aromatasa (letrozol, 2,5 mg/día o anastrozol, 1 mg/día), ya que los estrógenos derivados de los andrógenos estimulan la maduración ósea. Estos tratamientos no son capaces de disminuir la testosterona plasmática hasta las concentraciones normales (prepuberales) o de contrarrestar completamente los efectos de las hormonas sexuales elevadas. Desaceleran, pero no detienen, la progresión de la pubertad y podrían no mejorar el pronóstico de la talla. Los niños cuyo generador de pulsos de GnRH ha madurado requieren un tratamiento combinado con agonistas de GnRH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.8 Desarrollo precoz incompleto (parcial)

Wassim Chemaitilly y Luigi R. Garibaldi

El desarrollo aislado de las mamas en las niñas y del vello sexual en ambos sexos, sin otros signos de pubertad, son las dos formas más frecuentes de precocidad incompleta y no son infrecuentes en la práctica pediátrica.

TELARQUIA PREMATURA

Este término se aplica a un trastorno transitorio esporádico aislado del desarrollo mamario que con más frecuencia aparece en los 2 primeros años de vida. En algunas niñas el desarrollo mamario está presente al nacer y persiste. Puede ser unilateral o asimétrico y con frecuencia es fluctuante. El crecimiento y la maduración ósea son normales o están ligeramente avanzados. Los genitales no muestran signos de estimulación estrogénica. El desarrollo mamario podría regresar después de los 2 años, con frecuencia persiste durante 3-5 años y excepcionalmente es progresivo. La menarquia se produce a la edad esperada y la reproducción es normal. Los niveles plasmáticos basales de FSH y la respuesta de FSH a la estimulación con GnRH pueden ser mayores que en las niñas controles normales. Los niveles plasmáticos de LH y estradiol son sistemáticamente menores que los límites detectables. La exploración ecográfica de los ovarios muestra un tamaño normal, pero no es infrecuente encontrar algunos quistes pequeños (<9 mm).

En algunas niñas el desarrollo mamario se asocia con signos definitivos de efectos estrogénicos sistémicos, como la aceleración del crecimiento o el avance de la edad ósea. La ecografía pélvica podría mostrar un aumento de tamaño de los ovarios o del útero. Este trastorno, denominado **telarquia exagerada o atípica,** es diferente de la pubertad precoz central, ya que regresa espontáneamente. La estimulación con leuprolida o GnRH induce una respuesta intensa de FSH, baja de LH y (solo después de leuprolida) un incremento moderado del estradiol a las 24 horas (media 60-90 pg/ml). La patogenia de las formas típica y exagerada de telarquia no está clara. Se ha propuesto la inactivación tardía del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, que está activo durante el periodo prenatal y posnatal precoz, el aumento de la sensibilidad periférica a los estrógenos, entre otras hipótesis, pero todavía no se han demostrado. La telarquia prematura es un trastorno benigno, pero puede ser el primer signo de una pubertad precoz verdadera o periférica, o puede estar causada por una exposición exógena a estrógenos. Además de una anamnesis detallada, debe determinarse la edad ósea cuando existan características poco frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y estradiol medidas al azar generalmente son bajas y no son diagnósticas. La ecografía pélvica o la prueba de estimulación con leuprolida no suelen estar indicadas. La observación continua es importante porque el trastorno no se diferencia con facilidad de la pubertad precoz verdadera. La regresión y la recurrencia sugieren la existencia de quistes foliculares funcionantes. La telarquia en pacientes mayores de 3 años suele deberse a un trastorno diferente a la telarquia precoz benigna.

PUBARQUIA PREMATURA (ADRENARQUIA)

El término adrenarquia prematura se aplica a la aparición de vello sexual antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños sin otros signos de maduración. Es mucho más frecuente en niñas que en niños. La mayor

prevalencia de este cuadro en niñas afroamericanas y, en menor medida, latinoamericanas puede indicar que es necesario ajustar el punto de corte para definir *prematuro* en los distintos grupos étnicos en función de los datos epidemiológicos. El vello aparece en el monte de Venus y los labios mayores en las niñas y en la zona perineal y escrotal en los niños; el vello axilar generalmente aparece más tarde. El olor axilar tipo adulto es frecuente. Los niños afectados suelen tener una talla y una maduración ósea ligeramente avanzadas. La adrenarquia prematura es un evento de maduración temprana de la producción adrenal de andrógenos. Este fenómeno coincide con la maduración precoz de la zona reticular, una disminución asociada de la actividad de la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y un aumento de la actividad de la C17,20-liasa. Estos cambios enzimáticos producen unas concentraciones plasmáticas elevadas de los Δ^5-esteroides (17-hidroxipregnenolona y deshidroepiandrosterona) y, en menor medida, de los Δ^4-esteroides (sobre todo androstendiona) en comparación con los controles de la misma edad. Los niveles de estos esteroides y de sulfato de deshidroepiandrosterona suelen ser comparables a los de niños en etapas precoces de la pubertad normal. La adrenarquia prematura idiopática es un trastorno lentamente progresivo que no requiere tratamiento. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con pubarquia precoz tiene uno o más signos relacionados con efectos sistémicos de los andrógenos, como una intensa aceleración del crecimiento, un aumento del tamaño del clítoris (en niñas) o del pene (en niños), acné quístico o edad ósea avanzada (>2 DE por encima de la media para la edad). En estos pacientes con **adrenarquia prematura atípica** está indicado realizar una prueba de estimulación con ACTH para medir los productos intermediarios del metabolismo esteroideo (sobre todo las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona sérica) para descartar una **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** debida a un déficit de 21-hidroxilasa. Los estudios epidemiológicos y de genética molecular han demostrado que la prevalencia del déficit no clásico de 21-hidroxilasa es aproximadamente el 3-6% de los niños no seleccionados que presentan pubarquia precoz; la prevalencia de otros déficits enzimáticos (p. ej., déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o de 11β-hidroxilasa) es extremadamente baja. Aunque la adrenarquia prematura idiopática se ha considerado una entidad benigna, los estudios longitudinales sugieren que alrededor del 50% de las niñas con adrenarquia prematura tienen un alto riesgo de **hiperandrogenismo** y de **síndrome de ovario poliquístico,** de forma aislada o, con más frecuencia, en combinación con otros componentes del denominado síndrome metabólico (resistencia a la insulina que puede progresar a una diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión, aumento de la grasa abdominal) en la edad adulta. Aún está por demostrar con estudios más extensos si la progresión desfavorable al hiperandrogenismo puberal puede evitarse con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina 850-2.000 mg/día) o con modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio). Se ha descrito un riesgo aumentado de adrenarquia prematura y de síndrome metabólico en los niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Esto parece que está asociado con la resistencia a la insulina y con una reserva reducida de las células β, quizá como consecuencia de una malnutrición fetal.

MENARQUIA PREMATURA

Se trata de una entidad infrecuente, mucho menos habitual que la telarquia o la adrenarquia prematuras, y es un diagnóstico de exclusión. En las niñas que presentan una hemorragia vaginal aislada en ausencia de otros caracteres sexuales secundarios, deben excluirse cuidadosamente causas más frecuentes, como la vulvovaginitis, la presencia de un cuerpo extraño (típicamente asociada a una secreción maloliente) o el abuso sexual, y causas infrecuentes, como el prolapso uretral y el sarcoma botrioide. La mayoría de las niñas con menarquia prematura idiopática tiene solo 1-3 episodios de hemorragia; la pubertad se produce en el momento habitual y los ciclos menstruales son normales. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas son bajos, pero los niveles de estradiol pueden estar ocasionalmente elevados, probablemente debido a una secreción episódica de estrógenos por el ovario asociada a la presencia de quistes foliculares ováricos que se pueden observar en la ecografía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

578.9 Precocidad de origen medicamentoso

Luigi R. Garibaldi y Wassim Chemaitilly

Existen varios fármacos capaces de inducir la aparición de caracteres sexuales secundarios (es decir, pubertad precoz periférica). Entre ellos están la ingestión accidental de estrógenos (incluidas píldoras anticonceptivas) y la administración de esteroides anabolizantes. Los estrógenos exógenos pueden producir un oscurecimiento de las areolas que no suele observarse en la precocidad sexual central. La causa más frecuente de precocidad de origen medicamentoso se relaciona en este momento con el uso generalizado de geles o cremas de testosterona, que se aplican sobre la piel como tratamiento del hipogonadismo masculino, con la consiguiente virilización de mujeres y niños tras el contacto con la piel. La absorción sistémica a partir del lugar en que se aplicó el gel/crema puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de testosterona de 50-100 mg/dl en los niños.

Con menos frecuencia, los estrógenos de los cosméticos, las espumas capilares y las cremas que aumentan el volumen mamario han causado desarrollo mamario en niñas y ginecomastia en niños tras ser absorbidos a través de la piel. Los aceites de lavanda y de árbol del té se han asociado a ginecomastia prepuberal según varios autores. La genisteína, un compuesto de la soja, posee actividad estrogénica en ratones, pero los datos en seres humanos son contradictorios. Los cambios físicos desaparecen tras cesar la exposición a las hormonas. Es importante realizar una anamnesis cuidadosa sobre la posibilidad de exposición accidental o ingestión de hormonas sexuales.

578.10 Pubertad tardía o ausente

Peter M. Wolfgram

Para Hipofunción testicular, véase el capítulo 601.
Para Hipofunción ovárica, véase el capítulo 604.

La pubertad tardía es la falta de desarrollo de cualquier signo puberal a los 13 años en mujeres o a los 14 años en varones. Un umbral de corte más bajo podría ser adecuado en niños con antecedentes familiares claros de pubertad temprana[1].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pubertad tardía o ausente se puede deber a:

- Retraso constitucional: una variante de la normalidad.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico: niveles bajos de gonadotropinas debido a un defecto del hipotálamo y/o la hipófisis (tablas 578.3 y 578.4).
- Hipogonadismo hipergonadotrópico: niveles elevados de gonadotropinas por falta de retroinhibición debido a un problema gonadal (v. tablas 578.3 y 578.4). Las niñas pueden presentar ausencia aislada de adrenarquia con desarrollo normal de las mamas.

Retraso constitucional del crecimiento y la pubertad

Esta es la causa más frecuente de pubertad tardía y se considera una variante de la normalidad. Suele diagnosticarse más en varones, probablemente por un sesgo en el patrón de remisión. Su causa es desconocida, pero alrededor del 50% de los pacientes afectados presentan un familiar de primer grado con pubertad y/o crecimiento tardíos. Esta tendencia puede manifestarse en un hijo del mismo sexo del padre afectado o en un hijo del sexo opuesto. Los pacientes suelen consultar en la adolescencia temprana, cuando otros compañeros están comenzando a desarrollarse y presentar estirones, pero el paciente no. La talla suele encontrarse en el tercer percentil o por debajo (v. cap. 573). En los casos clásicos, el niño afectado tiene una talla normal a nacer y presenta una ralentización de la velocidad de crecimiento entre los 6 meses y los 2 años de edad, que da lugar a talla baja, y una velocidad de crecimiento posterior normal o casi normal a lo largo del percentil de talla del niño. La exploración física no muestra datos reseñables y, dependiendo de la edad, el niño puede presentar retraso de la pubertad. La prueba diagnóstica fundamental es la edad ósea, que se encuentra moderadamente retrasada respecto a la edad cronológica. Puede haber también antecedentes de dentición tardía. Sin intervención, la talla adulta final suele alcanzar la talla diana o se aproxima a ella. Sin embargo, los niños con retraso constitucional pueden experimentar un menor estirón puberal que sus compañeros y, por tanto, puede que no alcancen su talla genética potencial.

Hipogonadismo hipogonadotrópico

Diversas agresiones al SNC pueden alterar la producción de gonadotropinas. El generador de pulsos de GnRH puede verse interferido por algunas sustancias, como un exceso de prolactina (con o sin hipotiroidismo), o por

[1]Partes de este capítulo se han publicado previamente en Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis.* Philadelphia, 2018, Elsevier.

Tabla 578.3 Clasificación de la pubertad tardía y del infantilismo sexual

Retraso idiopático (constitucional) del crecimiento y la pubertad (activación tardía del generador de pulsos de LRF hipotalámico) Hipogonadismo hipogonadotrópico: infantilismo sexual relacionado con deficiencia de gonadotropinas TRASTORNOS DEL SNC *Tumores* Craneofaringiomas Germinomas Otros tumores de células germinales Gliomas hipotalámicos y ópticos Astrocitomas Tumores hipofisarios (incluidos NEM-1, prolactinoma) *Otras causas* Histiocitosis de Langerhans Lesiones postinfecciosas del SNC Anomalías vasculares del SNC Radioterapia Malformaciones congénitas, sobre todo las asociadas a anomalías craneofaciales Traumatismos craneales Hipofisitis linfocítica DEFICIENCIA AISLADA DE GONADOTROPINAS Síndrome de Kallmann Con hiposmia o anosmia Sin anosmia Mutación del receptor de LHRH Hipoplasia suprarrenal congénita (mutación de *DAX1*) Deficiencia aislada de LH Deficiencia aislada de FSH Deficiencia de prohormona convertasa 1 (PCI) FORMAS IDIOPÁTICAS Y GENÉTICAS DE DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS, INCLUIDA LA MUTACIÓN DE PROP1 TRASTORNOS DIVERSOS Síndrome de Prader-Willi Síndromes de Laurence-Moon y de Bardet-Biedl Deficiencia funcional de gonadotropinas Enfermedades sistémicas crónicas y desnutrición Drepanocitosis Fibrosis quística Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) Enfermedades gastrointestinales crónicas Insuficiencia renal crónica	Desnutrición Anorexia nerviosa Bulimia Amenorrea psicógena Pubertad alterada y menarquia tardía en atletas y bailarinas de ballet (amenorrea por ejercicio) Hipotiroidismo Diabetes mellitus Enfermedad de Cushing Hiperprolactinemia Consumo de marihuana Enfermedad de Gaucher HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO *Hombres* Síndrome de disgenesia de túbulos seminíferos y sus variantes (síndrome de Klinefelter) Otras formas de insuficiencia testicular primaria Quimioterapia Radioterapia Defectos de la biosíntesis de esteroides testiculares Síndrome de Sertoli solo Mutación del receptor de LH Anorquia y criptorquidia Traumatismos/cirugía *Mujeres* Síndrome de disgenesia gonadal (síndrome de Turner) y sus variantes Disgenesia gonadal XX y XY Disgenesia gonadal familiar y esporádica XX y sus variantes Disgenesia gonadal familiar y esporádica XY y sus variantes Deficiencia de aromatasa Otras formas de insuficiencia ovárica primaria Menopausia prematura Radioterapia Quimioterapia Ooforitis autoinmune Galactosemia Síndrome de glucoproteínas tipo 1 Ovario resistente Mutación del receptor de FSH Resistencia a LH/hCG Ovario poliquístico Traumatismos/cirugía Síndrome de Noonan o seudo-Turner Defectos de la biosíntesis de esteroides ováricos

FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LRF, factor liberador de hormona luteinizante; NEM, neoplasia endocrina múltiple; SNC, sistema nervioso central.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.15, p 1129.

estrés, enfermedades crónicas, desnutrición o actividad física excesiva. El núcleo arcuato hipotalámico puede ser dañado por traumatismos, radiación, infecciones, infiltración, hipertensión intracraneal o cirugía. Las masas más frecuentes que pueden afectarlo son craneofaringiomas, gliomas y quistes. Algunas enfermedades o malformaciones congénitas pueden permitir una producción de GnRH suficiente para el desarrollo infantil pero no para las necesidades puberales.

Síndrome de Kallman

Este síndrome combina una disminución o ausencia de sentido del olfato con una deficiencia de gonadotropinas. Otras manifestaciones son la ceguera para los colores, comunicaciones interauriculares y anomalías estructurales renales (agenesia renal unilateral). La forma ligada al X se debe a una mutación del gen *KAL;* existen formas autosómicas recesiva y dominante.

Las **deficiencias de LH y FSH** pueden ser aisladas o secundarias a deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias. Esta última situación puede deberse a afectación de la hipófisis por traumatismos, radiación, infecciones, drepanocitosis, compresión por infiltrados o tumores, o procesos autoinmunitarios. Para diferenciar un defecto hipofisario primario de otro secundario a un defecto hipotalámico, el profesional clínico debe recordar que todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, son estimuladas por hormonas liberadoras hipotalámicas; la prolactina es inhibida por un factor hipotalámico inhibidor de prolactina. Por tanto, si se observa falta de todas las hormonas hipofisarias, incluida la prolactina, el problema reside en la hipófisis. Si la prolactina está presente, o incluso elevada, pero se observa falta de otras hormonas hipofisarias, el problema se sitúa por encima de la glándula hipofisaria, a nivel del tallo o del hipotálamo. En el caso de las deficiencias aisladas de LH y FSH la alteración primaria puede afectar a las neuronas hipofisarias o hipotalámicas productoras de GnRH; se han observado también alteraciones aún más altas. En concreto, los defectos de las moléculas necesarias para la migración neuronal correcta (incluido el gen *KAL*) o la falta de las señales necesarias para las neuronas productoras de GnRH (defectos de la kisspeptina o la neurocinina B y sus receptores) pueden provocar deficiencia de LH y FSH por secreción alterada de GnRH.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: varones

Si los testículos son pequeños, pueden haber sido dañados por torsión, drepanocitosis, infección, enfermedades autoinmunitarias, quimioterapia o radiación, y pueden ser incapaces de responder a la estimulación por LH y FSH. Si la edad ósea es mayor de 10 años y el hipotálamo probablemente haya madurado, las concentraciones séricas de LH y FSH pueden ser altas.

Tabla 578.4 Base molecular de los trastornos del desarrollo asociados a hipogonadismo hipogonadotrópico

GEN	FENOTIPO	FENOTIPO COMPLEJO
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO AISLADO		
Síndrome de Kallmann o IHH normósmico (con el mismo gen mutante)		
KAL1 (Xp22.3)	Síndrome de Kallmann ligado al X	Anosmia/hiposmia, agenesia renal, discinesia
FGFR1 (KAL2) (8p11.2)	Síndrome de Kallmann autosómico dominante (± recesivo)	Anosmia/hiposmia, labio/paladar hendido
FGF8 (ligando de FGFR1) (10q25)		
NELF (9p34.3)	Autosómico dominante (?) Síndrome de Kallmann	
PROK2 (3p21.1)	Síndrome de Kallmann autosómico recesivo	
*PROKR2** (20p12.3)		
CHD7 (8p12.1)	Autosómico dominante (algunos casos)	Síndrome CHARGE incluye hiposmia
Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado normósmico		
GNRH1 (8p21-11.2)	Autosómico recesivo	
*GNRHR** (4q13.2-3)	Autosómico recesivo (± dominante)	
*GPR54** (19p13.3)	Autosómico recesivo	
SNRPN		Síndrome de Prader-Willi
Falta de función de la región 15q11-q13 paterna o disomía uniparental materna		Obesidad
LEP (7q31.3)	Autosómico recesivo	Obesidad
LEPR (1p31)	Autosómico recesivo	Obesidad
NR0B1 (DAX1) (X21.3-21.2)	Recesivo ligado al X	Hipoplasia suprarrenal
TAC3 (12q13-12)	Autosómico recesivo	
TACR3 (4q25)	Autosómico recesivo	
Deficiencias múltiples de hormonas hipofisarias		
PROP1 (POU1F1)	Deficiencia autosómica recesiva de GH, PRL, TSH y LH/FSH (con menor frecuencia, deficiencia de ACTH de inicio más tardío)	
HESX1 (RPX)	Autosómico recesivo; y mutaciones heterocigóticas Deficiencias hipofisarias múltiples, incluida la diabetes insípida, pero LH/FSH poco frecuente	Displasia septoóptica
LHX3	Autosómica recesiva; GH, PRL, TSH, FSH/LH	Columna cervical rígida
PHF6	Ligada al X; GH, TSH, ACTH, LH/FSH	Síndrome de Börjeson-Lehmann: retraso mental; facies

*Receptor acoplado a proteína AG.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CHD7, factor de remodelación de cromatina; DAX1, región crítica de inversión del sexo-hiperplasia congénita suprarrenal del cromosoma X, gen 1; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; GNRH, hormona liberadora de gonadotropinas; GPR54, receptor acoplado a proteína G-kisspeptina 54; *HESX1*, gen homeobox expresado por las células ES; IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; LEP, leptina; LH, hormona luteinizante; *LHX3*, gen lim homeobox 3; NELF, factor liberador de hormona luteinizante embrionaria nasal; NR0B1, familia 0 de receptores nucleares, grupo B, miembro 1; *PHF6*, gen plant homeodomain–like finger; PRL, prolactina; PROK2, prokineticina 2; PROP1, profeta de Pit-1; R, receptor; SNRPN, pequeño polipéptido de ribonucleoproteínas nuclear SmN; TAC3, neurokinina 3; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 25.19, p 1138.

Cuando el tamaño testicular es prepuberal y hay LH presente pero no aumenta la testosterona, puede existir algún problema con el receptor de LH.

Síndrome de Klinefelter

Afecta a 1 de cada 500 varones y a menudo se acompaña de un cariotipo 47,XXY; otras manifestaciones frecuentes son inteligencia limitada, ginecomastia del adolescente (a menudo marcada) y testículos pequeños y firmes. El volumen testicular no suele superar los 5 ml (en torno al 25% del volumen medio adulto). Los pacientes, generalmente altos y delgados, con hábito eunucoide, pueden presentar pubertad tardía. La virilización puede ser incompleta, el tamaño del pene suele ser inferior a la media y la tasa de infertilidad es cercana al 100%.

Hipogonadismo hipergonadotrópico: mujeres

En este trastorno, el ovario puede ser incapaz de sintetizar estrógenos (un defecto metabólico heredado, generalmente asociado a exceso de mineralocorticoides e hipertensión), puede presentar alguna alteración morfológica (disgenesia) o puede haber sido dañado por alguno de los factores citados como productores de lesión testicular, y por la galactosemia.

El ovario puede ser normal pero no responder a las gonadotropinas. Si hay gonadotropinas presentes pero no resultan eficaces, es que existe algún problema con el receptor de FSH.

Síndrome de Turner

Las dos manifestaciones más frecuentes del síndrome de Turner son la talla baja (que afecta a los miembros en mayor medida que al tronco) y la insuficiencia ovárica. El linfedema y el cuello alado son características diagnósticas presentes en la recién nacida. Otras manifestaciones son el tórax en escudo, cúbito valgo, cuarto metacarpiano corto, uñas hipoplásicas, anomalías renales y defectos del corazón izquierdo (coartación aórtica, válvula mitral bicúspide, etc.). En torno al 50% de las niñas afectadas no muestran ningún signo excepto talla baja, y por ello suelen identificarse más tarde. Alrededor del 20% puede presentar pubertad espontánea con ovarios funcionantes durante al menos un breve periodo de tiempo, que depende en gran medida del cariotipo, pero la tasa de infertilidad es superior al 99%.

Niñas con adrenarquia tardía o ausente

Si una niña presenta desarrollo adelantado de las mamas pero sin signos androgénicos, puede presentar algún defecto de los receptores de andrógenos, como ocurre en el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (feminización testicular). En niñas, los andrógenos proceden sobre todo de las glándulas suprarrenales (adrenarquia). Si la edad ósea no supera los 8 años, momento en el que suele amentar la DHEAS, la adrenarquia puede simplemente retrasarse (adrenarquia tardía). Sin embargo, si la edad ósea está adelantada, existirá un defecto de la producción de andrógenos. Además,

puede existir algún problema congénito de la síntesis de andrógenos por una deficiencia enzimática o por lesión de las suprarrenales de causa autoinmunitaria, infecciosa o hipóxica. En estos últimos casos serán evidentes otros signos de insuficiencia suprarrenal.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Una velocidad de crecimiento normal, con pubertad tardía, pero no ausente, y con antecedentes familiares de desarrollo tardío sugieren el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, que es la causa más frecuente. La correlación entre la edad ósea y el estadio puberal del paciente confirma la impresión clínica, no siendo necesarias más pruebas.

La evaluación inicial debe incluir:

- anamnesis: traumatismos, enfermedades, medicaciones (p. ej., estimulantes, quimioterapia), radiación, infecciones, desnutrición, problemas autoinmunitarios, drepanocitosis, estrés psíquico, registros del crecimiento, galactosemia
- revisión de los síntomas: problemas visuales, cefaleas, vómitos, incapacidad para detectar los olores (hiposmia o anosmia), edad al comienzo de los signos androgénicos, edad al comienzo de los signos estrogénicos, genitales pequeños al nacer, signos de insuficiencia suprarrenal primaria como hiperpigmentación, necesidad de usar desodorantes, necesidad de lavarse el pelo con mayor frecuencia
- antecedentes familiares: cronología del desarrollo estatural y puberal materno y paterno, hermanos y primos con retraso del desarrollo
- exploración física: signos de enfermedades crónicas, temperatura, presión arterial, peso, circunferencia cefálica, edad dental, pigmentación cutánea (hiperpigmentación), vello púbico y axilar, olor corporal adulto, piel y cabellos grasos, campos visuales, papilas ópticas, capacidad de detectar olores, desarrollo mamario, cornificación/flujo vaginal, tamaño del pene, desarrollo escrotal, volumen testicular, estadio del vello púbico, estado neurológico, estado de ánimo, capacidad intelectual, rasgos dismórficos

Deben realizarse inicialmente pruebas de laboratorio para detectar enfermedades crónicas (hemograma completo, perfil de bioquímica, velocidad de sedimentación), hipotiroidismo (tiroxina libre y TSH) e hiperprolactinemia (nivel de prolactina). Si el crecimiento es lento, deben determinarse niveles del factor de crecimiento insulínico-1 (marcador de la actividad basal de la GH) y hay que considerar la determinación de GH. El profesional clínico debe determinar las concentraciones de testosterona en varones y de estradiol en mujeres.

Las determinaciones aleatorias de FSH y LH, y los resultados de una prueba de estimulación con GnRH pueden diferenciar entre hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia gonadal primaria (figs. 578.6 y 578.7). Los niveles altos de gonadotropinas apoyan el diagnóstico de insuficiencia gonadal primaria. A continuación se realiza un cariotipo (síndrome de Klinefelter en varones y síndrome de Turner en mujeres). A menudo se emplea la prueba de estimulación con GnRH, con determinación de los niveles séricos de LH a las 1-2 horas. Esta prueba se basa en que los niños en la fase puberal presentarán un aumento significativo de LH sérica respecto a la basal. Por desgracia, la prueba de la GnRH no ayuda a distinguir entre retraso constitucional e hipogonadismo hipogonadotrópico ya que, en ambos casos, la respuesta de LH es escasa debido a la falta de sensibilización de los gonadotropos por la GnRH endógena. Sin embargo, los niños con retraso constitucional con el tiempo acaban desarrollando una respuesta puberal adecuada a la estimulación con GnRH.

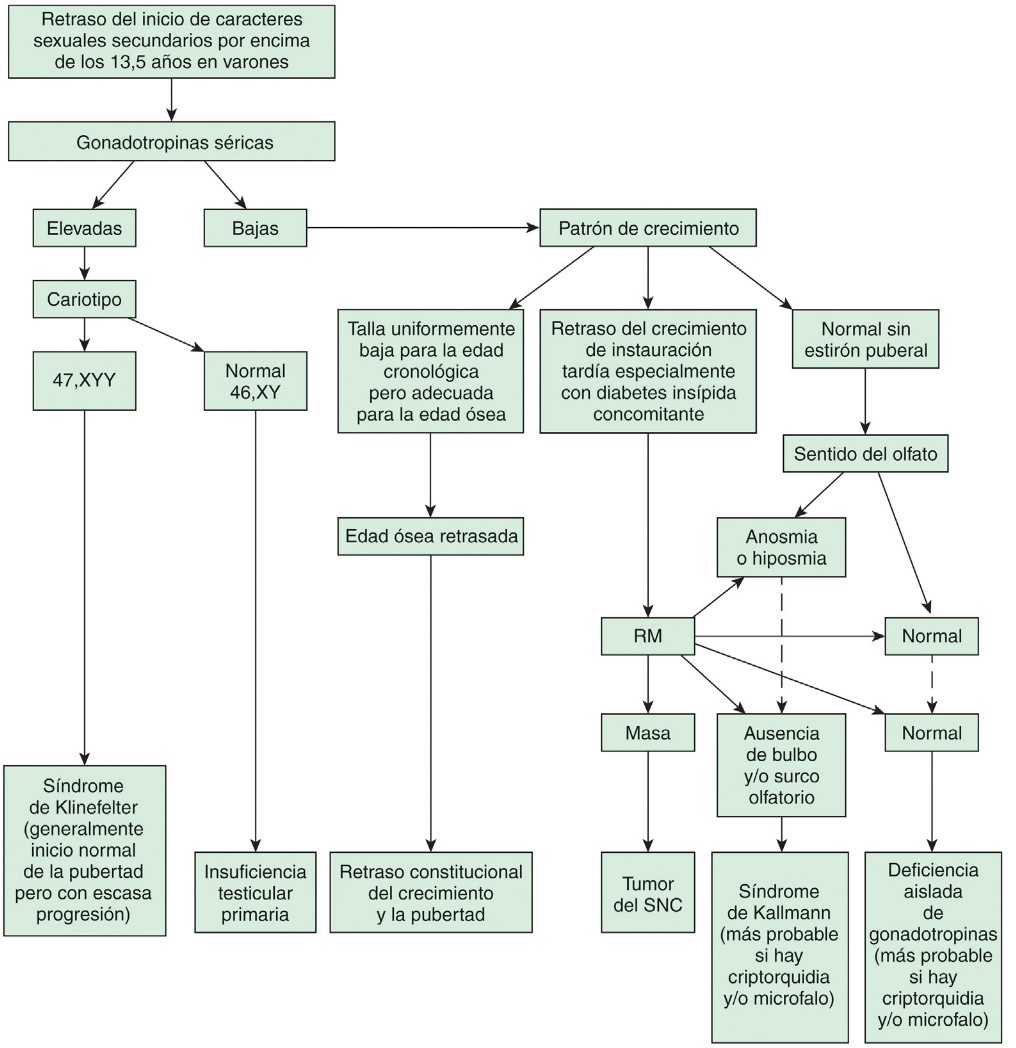

Fig. 578.6 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en varones. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. *(De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.48.)*

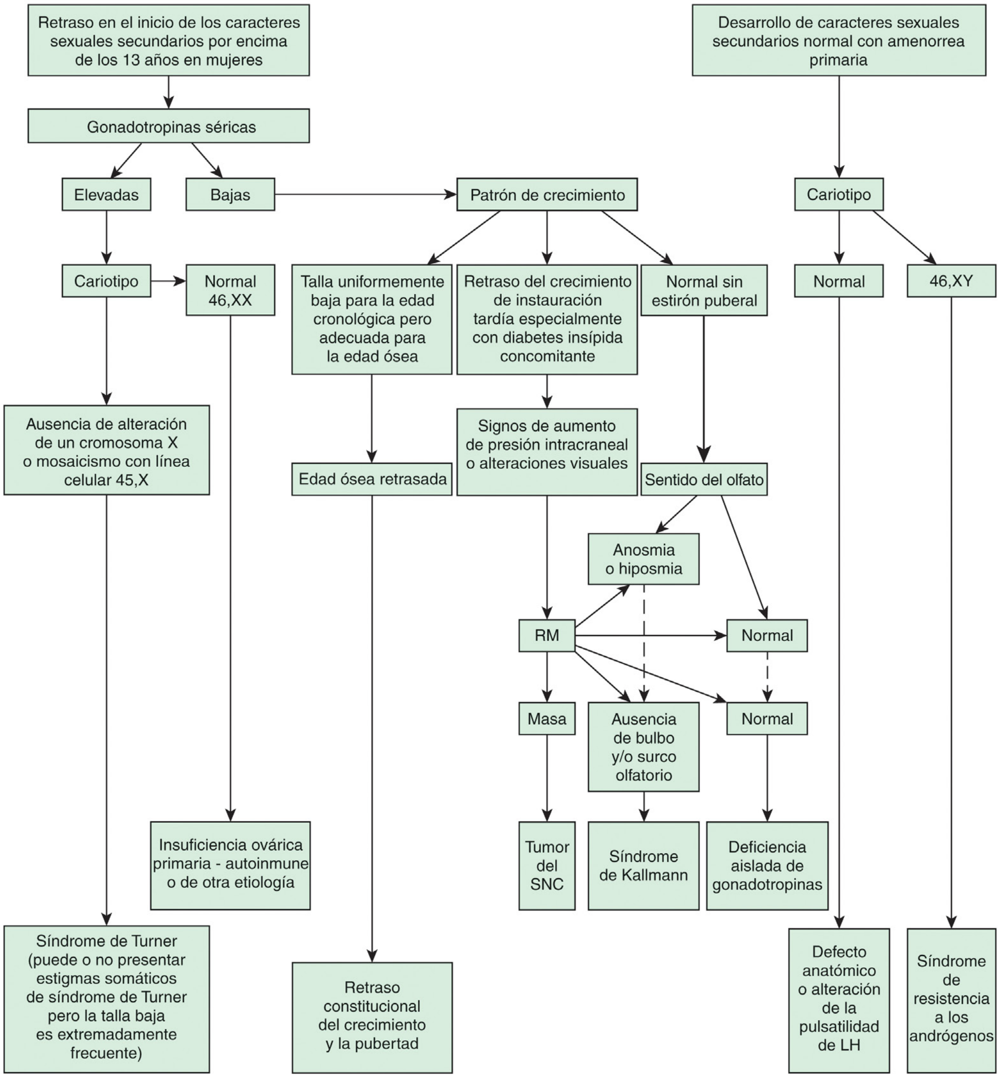

Fig. 578.7 Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la pubertad retrasada en niñas. RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central. *(De Styne DM, Grumbach MM: Physiology and disorders of puberty. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors:* Williams textbook of endocrinology, *ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 25.49, p 1157.)*

Si se sospecha un síndrome de Kallmann, la resonancia magnética puede mostrar alteraciones en la región olfatoria. Si una mujer 46,XX presenta insuficiencia ovárica de causa desconocida, se realiza una determinación de anticuerpos antiováricos y se puede emplear la sustancia inhibidora mülleriana para valorar la reserva folicular y la fertilidad potencial. La prueba de estimulación con hCG para evaluar la capacidad de producir testosterona, y la concentración sérica de sustancia inhibidora mülleriana (secretada por las células de Sertoli) son útiles para determinar si existe tejido testicular funcional.

TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD TARDÍA

Si la pubertad tardía es fisiológica no hay necesidad médica de iniciar la administración de esteroides sexuales. Lo más adecuado es mantener una actitud expectante. Los adolescentes varones con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo que tienen talla baja, escaso desarrollo y afectación psicológica a menudo pueden beneficiarse de un ciclo corto de tratamiento con testosterona. Este se suele administrar en forma de testosterona intramuscular de acción prolongada a dosis de 50-100 mg cada 3-4 semanas durante un tiempo de 3 a 12 meses. El tratamiento se suele iniciar en torno a los 13 años de edad y, si es posible, cuando los testículos presentan un volumen de 6-8 ml. Estas dosis estimulan el aumento de talla y peso, permiten una virilización adecuada (aumento del crecimiento de vello púbico y axilar, y del tamaño del pene) y no suelen suprimir la secreción hipofisaria de FSH y LH, por lo que permiten la progresión simultánea de la pubertad endógena (crecimiento testicular). De este modo el paciente se aproxima a sus compañeros, sin que se produzca un avance indebido de la edad ósea. El acné es el principal efecto secundario y la talla definitiva no se ve alterada. Se espera que, tras concluir el tratamiento, el varón seguirá creciendo y desarrollándose con rapidez, y que perciba al tratamiento con testosterona como un empujón para la pubertad endógena. Se puede administrar también un ciclo corto de esteroides anabolizantes, como oxandrolona o fluoximesterona, a dosis bajas, en varones prepuberales y puberales, o de estradiol a bajas dosis, en niñas prepuberales y puberales con desarrollo constitucional.

El tratamiento del hipogonadismo trata de simular la fisiología normal, mediante la administración progresiva de testosterona en varones y de estrógenos y progesterona en mujeres. En los varones con hipogonadismo, la testosterona parenteral se inicial a dosis de 50 mg cada 3-4 semanas, que se incrementan de 50 en 50 mg a lo largo de 2-3 años. La mayoría de los varones adultos reciben 200 mg cada 3-4 semanas, cifra basada en una tasa de producción diaria de testosterona en el varón adulto de 6 mg. Algunos varones adultos se tratan con 300 mg cada 2 semanas. Los varones adultos pueden emplear testosterona en parches, que a menudo provocan irritación local, o en gel, pero en adolescentes en crecimiento se suele prescribir testosterona intramuscular.

En mujeres se administran estrógenos diarios durante un año. Esto puede hacerse en forma de estrógenos conjugados a dosis de 0,3 mg diarios durante los 6 primeros meses y 0,625 mg diarios durante los 6 meses siguientes, o con una pauta análoga de etinil estradiol, o con un parche semanal de 17β-estradiol. Esta duración no supone un riesgo indebido de hiperplasia o tumores uterinos, pero a partir de 2 años de tratamiento (o antes si se produce algún manchado menstrual), debe añadirse progesterona. Entre las opciones a considerar al añadir la progesterona están continuar con píldoras solo de estrógenos (estrógenos conjugados o etinil estradiol) o con parches de 17β-estradiol junto con acetato de medroxiprogesterona, o cambiar a la paciente a anticonceptivos orales convencionales. Si la paciente no toma un anticonceptivo oral convencional, el estrógeno (píldora o parche) se prescribe los días 1-23 del calendario mensual, y se añado acetato de medroxiprogesterona los días 10-23. De este modo se suele producir una hemorragia

por retirada entre el día 23 y el final del mes, aunque puede existir cierta variabilidad cronológica entre las pacientes.

Los pacientes de ambos sexos con hipogonadismo hipogonadotrópico son potencialmente fértiles, pero el tratamiento aislado con esteroides sexuales no suele ser suficiente para iniciar la gametogénesis. Existen, no obstante, raros casos de varones en quienes la reposición de testosterona, por sí sola, ha estimulado la espermatogénesis. La forma habitual de inducir la fertilidad en ambos sexos consiste en añadir tratamiento cíclico con gonadotropinas o un tratamiento con bomba de GnRH a la edad en la que se desea la concepción. *Por último, si el hipogonadismo hipogonadotrópico está presente como componente de un hipopituitarismo, es fundamental sustituir adecuadamente todas las hormonas deficitarias*. Por su parte, los pacientes con hipogonadismo primario presentan una lesión gonadal intrínseca y suelen ser estériles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2

Trastornos de la glándula tiroides

Capítulo 579

Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

DESARROLLO FETAL

La tiroides fetal se origina a partir de una evaginación del intestino anterior en la base de la lengua (agujero ciego). Emigra a su localización normal sobre el cartílago tiroides hacia la semana 8-10 de gestación. La forma bilobulada de la glándula tiroides fetal es apreciable desde la semana 7 de gestación y la formación de los característicos folículos y coloide tiroideos se observa hacia la semana 10. La síntesis de tiroglobulina se produce desde la semana 4, la captación de yodo hacia la semana 8-10 y la síntesis y secreción de tiroxina (T_4) y, en menor medida, de triyodotironina (T_3) tienen lugar desde la semana 12 de gestación. Existen pruebas de que varios factores de transcripción –como NKX2.1, FOXE1 y PAX8– son importantes en la morfogénesis y diferenciación tiroidea, y posiblemente también en su migración caudal hasta su localización final. Estos factores se unen a los promotores de los genes de la tiroglobulina y de la tiroperoxidasa (TPO) y de esta forma influyen en la producción de hormonas tiroideas. Las neuronas hipotalámicas sintetizan hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la secreción de tirotropina (TSH) es evidente hacia las 10-12 semanas de gestación. La maduración del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo se produce durante la segunda mitad de la gestación, pero las relaciones normales de retroalimentación no están maduras aproximadamente hasta los 1-3 meses de vida posnatal. Otros factores de transcripción, incluidos PROP1 y POU1F1, son importantes para la diferenciación y el crecimiento de las células tirotropas, junto con las somatotropas y las lactotropas.

FISIOLOGÍA TIROIDEA

La función principal de la glándula tiroides es sintetizar T_4 y T_3. La única función conocida del yodo es la síntesis de estas hormonas. La ingesta diaria recomendada de yodo es 110-130 µg para los lactantes, 90-120 µg para los niños y 150 µg para los adolescentes y adultos.

La ingesta mediana de yodo en Estados Unidos se redujo aproximadamente un 50% entre las décadas de 1970 (320 µg/l) y 1990 (145 µg/l), aunque parece haberse estabilizado (2009-2010 = 144 µg/l). Con independencia de la forma química ingerida, el yodo acaba alcanzando la glándula tiroides en su forma ionizada de yoduro [I^-]. El tejido tiroideo tiene avidez por el yoduro y es capaz de captarlo (con un gradiente de 100:1), transportarlo y concentrarlo en la luz folicular para la síntesis de hormona tiroidea. La entrada de yoduro desde la circulación hasta la célula folicular de la tiroides se lleva a cabo mediante un cotransportador de sodio-yoduro (NIS). El yoduro difunde a través de la célula hasta la membrana apical, donde se transporta hacia el coloide por acción de la pendrina (y probablemente al menos por otro transportador no identificado).

Para formar hormona tiroidea, el yoduro inorgánico captado debe organificarse en residuos de tirosina de la tiroglobulina de la luz folicular. Esta reacción está catalizada por la TPO y requiere H_2O_2, producido por la enzima DUOX2, cuya expresión depende a su vez del factor de maduración de oxidasa dual 2 (DUOXA2). La tiroglobulina es una gran glucoproteína homodimérica con un peso molecular aproximado de 660 kDa que contiene 138 residuos de tirosina. La yodación de unas 14 de estas tirosinas forma monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT). Dos moléculas de DIT se unen para formar una molécula de T_4 o una molécula de DIT y una de MIT se unen para formar T_3. Una vez formadas, las hormonas se almacenan como tiroglobulina en el coloide de la luz folicular, listas para ser secretadas por la tiroides. Las hormonas T_4 y T_3 se liberan cuando el coloide es captado por endocitosis por las células foliculares y la tiroglobulina es degradada por proteasas y peptidasas endosómicas.

En los adultos la glándula tiroides produce alrededor de 85 µg de T_4 y 6-7 µg de T_3 al día. Solo el 20% de la T_3 circulante es secretado por la tiroides; el resto se produce por desyodación de T_4 en tejidos extratiroideos por las yodotirosina desoyodinasas (tipos 1 y 2). En la hipófisis y el cerebro, alrededor del 80% de la T_3 requerida se produce localmente a partir de la T_4 mediante la desyodinasa tipo 2. Aunque los niveles sanguíneos de T_3 son 1/50 respecto a los de T_4, la T_3 es la hormona tiroidea fisiológicamente activa, ya que su afinidad por el receptor de hormonas tiroideas es 10-15 veces mayor que la de la T_4.

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de proteínas, influyen en el crecimiento y la diferenciación, y afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas. La entrada de T_3 y T_4 en las células es facilitada por transportadores específicos de hormona tiroidea, entre los que destaca por su importancia el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Una vez dentro de la célula, T_4 se convierte en T_3 por acción de la 5′-desyodasa de tipo 1 o 2. Posteriormente se produce la entrada de T_3 intracelular en el núcleo, donde se liga a los receptores para las hormonas tiroideas. Los receptores de hormonas tiroideas son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, que incluyen receptores de glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progesterona, vitamina D y retinoides. Cuatro isoformas diferentes del receptor de hormonas tiroideas ($\alpha1$, $\alpha2$, $\beta1$ y $\beta2$) se expresan en los distintos tejidos, aunque se desconoce si $TR\alpha_2$ tiene alguna función fisiológica. Los receptores de hormonas tiroideas tienen un dominio de unión al ligando que se une a T_3, a una región bisagra y a un dominio de unión al ADN (dedo de zinc) que se une a los elementos de respuesta al receptor de hormonas tiroideas. La unión de T_3 al receptor de hormonas tiroideas provoca el reclutamiento de moléculas coactivadoras, la transcripción de ARN mensajero y la síntesis de proteínas. De este modo, los múltiples niveles de regulación de la señalización de hormonas tiroideas, incluidos la desyodación, el transporte transmembrana y la expresión del receptor de hormonas tiroideas facilitan la modulación, específica para cada tejido, de la acción de las hormonas tiroideas en función de la concentración de T_4 circulante.

Aproximadamente un 70% de la T_4 circulante está firmemente unida a la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y el riesgo, en su mayor parte, se encuentra unida a la albúmina y la prealbúmina (también llamada *transtiretina*). Solo el 0,03% de la T_4 plasmática no está ligada y constituye la T_4 libre. Aproximadamente el 50% de la T_3 circulante está unido a la TBG y el otro 50% está unido a la albúmina, mientras que solo el 0,3% de la T_3 no está ligado y representa la T_3 libre. Como la concentración o la unión de la TBG se modifica en muchas circunstancias clínicas, debe considerarse su estado al interpretar los niveles totales de T_4 o de T_3.

REGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroides está regulada por la TSH, una hormona glucoproteica secretada por la hipófisis anterior. La unión al receptor de TSH activa la adenil ciclasa en la glándula tiroidea y estimula todos los pasos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, desde la captura de yodo a la liberación de hormonas tiroideas (v. fig. 572.1). La TSH es un heterodímero compuesto de subunidades α y β. La subunidad α es común a la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y la gonadotropina coriónica humana, mientras

que la especificidad de cada hormona viene dada por la subunidad β correspondiente. La síntesis y liberación de TSH son estimuladas por la TRH, un tripéptido que se sintetiza en el hipotálamo y se secreta dentro de la hipófisis. En las situaciones en las que hay una producción disminuida de hormonas tiroideas, la TSH y la TRH están aumentadas, mientras que el aumento de la concentración de hormonas tiroideas inhibe la producción de TSH y TRH. Aunque se pueden medir concentraciones de TSH séricas, las concentraciones circulantes de TRH son muy bajas, salvo en el periodo neonatal

En los tejidos periféricos se produce un nuevo control del nivel de hormonas tiroideas circulantes. En muchas enfermedades no tiroideas, las concentraciones de T_3 circulantes disminuyen debido a la reducción de la producción extratiroidea de T_3 por la desyodasa tipo 1 y al aumento de la inactivación de T_4 (a T_3 inversa) y de T_3 (aT_2) por la desyodasa tipo 3. Estos cambios pueden ser inducidos por factores como el ayuno, la malnutrición crónica, la enfermedad aguda y algunos fármacos. Estos factores aumentan la conversión por la 5'-desyodasa de tipo III de T_4 a T_3 inversa. Aunque los niveles de T_3 pueden estar disminuidos de forma significativa, los niveles de T_4 libre y de TSH permanecen normales. Los niveles disminuidos de T_3 pueden representar una adaptación fisiológica, que se traduce en una tasa baja de consumo de oxígeno, de uso de sustratos y de otros procesos catabólicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

579.1 Estudios de las hormonas tiroideas

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

HORMONAS TIROIDEAS PLASMÁTICAS

Existen métodos para medir todas las hormonas tiroideas en plasma: T_4, T_4 libre, T_3 y T_3 libre. La metabólicamente inactiva T_3 reversa (3,5',3'-triyodotironina) también está presente en el plasma, pero la medición de la rT_3 rara vez es clínicamente útil. Existe una gran disponibilidad de análisis directos de T_4 libre y generalmente son fiables en pacientes sanos; sin embargo, estos análisis pueden no ser tan fiables durante una enfermedades agudas o en caso de alteraciones graves de la unión a las hormonas tiroideas. Por tanto, en estas situaciones puede ser preferible medir la T_4 total y un índice de unión a TBG, o bien medir la T_4 libre mediante la técnica de referencia, que es el la diálisis de equilibrio. Muchas pruebas de T_3 libres están poco estandarizadas y su utilidad clínica es limitada. Al interpretar los resultados de todos los estudios tiroideos debe tenerse en cuenta la edad, especialmente en el recién nacido.

La tiroglobulina es una glucoproteína que se secreta a través de la superficie apical de las células foliculares tiroideas hacia el coloide. Pequeñas cantidades escapan hacia la circulación y son cuantificables en plasma. Los niveles de tiroglobulina aumentan con la estimulación por TSH y disminuyen con la supresión de la TSH. Los niveles de tiroglobulina sérica están elevados en el recién nacido, en los pacientes con enfermedad de Graves y otras formas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y en aquellos con bocio endémico. También pueden producirse grandes elevaciones de la tiroglobulina en los pacientes con carcinoma diferenciado de la tiroides. Los lactantes atireóticos presentan niveles muy disminuidos de tiroglobulina en plasma.

Los niveles de TSH sérica son la prueba más sensible para valorar la disfunción tiroidea primaria. Están aumentados en el hipotiroidismo primario y suprimidos en el hipertiroidismo. Tras el periodo neonatal, los niveles normales de TSH son menores de 5 mUI/l. En el hipotiroidismo central, la TSH sérica puede estar por debajo de los valores normales, aunque con frecuencia se encuentra de forma «inadecuada» dentro de los límites normales al margen de que la concentración de T_4 sérica o T_4 libre sea normal. Aunque puede encontrarse en concentración normal, la TSH tiene menos actividad biológica en los pacientes con hipotiroidismo central. La disponibilidad de ensayos sensibles para TSH y T_4 libre hacen innecesaria la estimulación con TRH en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con trastornos tiroideos.

GLÁNDULA TIROIDES FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

La T_4 sérica y la T_4 libre fetal aumentan de forma progresiva desde la mitad de la gestación hasta acercarse a 9,5 µg/dl y 1,4 ng/dl a término, respectivamente. Los niveles fetales de T_3 están bajos antes de la semana 20 y después aumentan de forma gradual hasta unos 60 ng/dl a término. Sin embargo, los niveles de T_3 reversa (forma inactiva de T_3) son altos en el feto (300 ng/dl en la semana 30) y disminuyen hasta 200 ng/dl a término. Los niveles plasmáticos de TSH aumentan de forma gradual hasta 6 mUI/l a término. Aproximadamente un tercio de la T_4 materna atraviesa la placenta y llega al feto. La T_4 materna participa en el desarrollo fetal, especialmente del cerebro, antes de que comience la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Por tanto, un feto hipotiroideo puede estar protegido parcialmente hasta el parto por la T_4 materna si la madre es eutiroidea, pero tiene riesgo de sufrir lesiones neurológicas si la madre es hipotiroidea. La cantidad de T_4 que atraviesa la placenta generalmente no es suficiente para interferir con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el neonato.

Al nacer existe una liberación aguda de TSH, con concentraciones plasmáticas máximas que alcanzan las 70-100 mUI/l a los 30 minutos del parto en los lactantes a término. Se produce una rápida reducción a lo largo de las siguientes 24 horas y una disminución más gradual en los 5 días siguientes hasta <10 mUI/l. El incremento agudo de TSH produce un aumento dramático de los niveles de T_4 hasta aproximadamente 16 µg/dl y de T_3 hasta aproximadamente 300 ng/dl ~4 horas. Esta T_3 parece que deriva sobre todo de la elevada conversión periférica de T_4 a T_3. Los niveles de T_4 disminuyen de forma gradual durante las primeras 2 semanas de vida hasta 10-12 µg/dl. Los niveles de T_3 disminuyen durante la 1.ª semana de vida por debajo de 200 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de T_4 libre son 0,9-2,3 ng/dl en la lactancia y disminuyen hasta 0,7-1,8 ng/dl en la infancia. Las concentraciones plasmáticas de T_3 libre son aproximadamente 180-760 pg/dl en la lactancia y disminuyen hasta 230-650 pg/dl en la infancia. Los niveles de T_3 reversa se mantienen altos durante 2 semanas (200 ng/dl) y disminuyen sobre la semana 4 hasta 50 ng/dl. En los lactantes pretérmino los cambios en la función tiroidea tras el nacimiento son cualitativamente similares, pero cuantitativamente menores que los que se producen en los lactantes a término. Las concentraciones plasmáticas de T_4 y T_3 están disminuidas en proporción a la edad gestacional y al peso al nacer.

GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA SÉRICA

Las hormonas tiroideas son transportadas en el plasma ligadas principalmente a la TBG, una glucoproteína sintetizada en el hígado. La estimación de la unión a TBG es necesaria ocasionalmente porque la TBG está elevada o disminuida en varias situaciones clínicas, con efectos sobre el nivel de tiroxina total. La TBG liga alrededor del 70% de la T_4 y el 50% de la T_3. Los niveles de TBG aumentan en el embarazo, en el periodo neonatal, en las hepatitis y con la administración de estrógenos (anticonceptivos orales), modulares selectivos de los receptores de estrógenos, heroína o metadona, mitotano y 5-fluorouracilo. Los niveles de TBG disminuyen con los andrógenos, los esteroides anabólicos, los glucocorticoides, el ácido nicotínico y la l-asparaginasa. Estos efectos son el resultado de la modulación de la síntesis hepática de TBG. Los niveles de TBG pueden estar muy disminuidos por descenso de la producción en enfermedades hepáticas o debido a pérdidas intestinales masivas (enteropatías perdedoras de proteínas), o urinarias (síndrome nefrótico congénito). Los niveles disminuidos o elevados de TGB también aparecen como rasgos genéticos (v. cap. 580).

Algunos fármacos, como la furosemida, los salicilatos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la heparina, así como los ácidos grasos libres, inhiben la unión de T_4 y T_3 a la TBG. Además, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la rifampicina pueden reducir los niveles de T_4 al estimular la conjugación y excreción de T_4 mediadas por el citocromo P450 hepático.

ESTUDIOS GAMMAGRÁFICOS

La disponibilidad de determinaciones de alta sensibilidad de la función tiroidea ha reducido la necesidad de realizar estudios de captación de radioyodo, salvo en determinadas situaciones clínicas. La capacidad de la tiroides de captar y organificar el yoduro puede ser evaluada midiendo la captación del isótopo radiactivo I^{123} (vida media 13 horas), usando dosis de yodo radiactivo (0,1-0,5 mCi) que solo son una fracción de las que antiguamente se empleaban con el I^{131}. El tecnecio (Tc^{99m}) es un isótopo radiactivo útil en los niños porque, a diferencia del yodo, es captado, pero no organificado, por la glándula tiroides y tiene una vida media de solo 6 horas. La gammagrafía tiroidea puede estar indicada en casos de disgenesia tiroidea, para detectar el tejido tiroideo ectópico y para evaluar posibles nódulos tiroideos autónomos (calientes). Los estudios diagnósticos deberían realizarse con Tc^{99m} en forma de pertecnetato o con I^{123} porque tienen la ventaja de una menor exposición a la radiación y una obtención de gammagrafías de alta calidad. El tratamiento con yodo radiactivo, que puede emplearse en niños como tratamiento del hipertiroidismo de Graves o para el carcinoma diferenciado de tiroides, se basa en el I^{131}, con una semivida más prolongada (8 días) y mayor efecto citotóxico.

ECOGRAFÍA TIROIDEA

Las exploraciones ecográficas tiroideas pueden determinar la localización, el tamaño y la forma de la tiroides, así como las características de los nódulos tiroideos. La ecografía puede ser útil también para estudiar lactantes con sospecha de disgenesia tiroidea, pero su sensibilidad es dependiente del usuario

y no resulta fiable para detectar las glándulas tiroideas ectópicas. La ecografía es útil en la identificación de la posición de la tiroides normal en los niños con sospecha de quistes del conducto tirogloso. En los niños con tiroiditis autoinmune, la ecografía puede mostrar una ecoestructura heterogénea. La ecografía es más precisa que la exploración física en la estimación del tamaño de la glándula tiroides y en la valoración de nódulos tiroideos. Algunas características de los mismos, como márgenes irregulares, microcalcificaciones, hipoecogenicidad y forma más alta que ancha, aumentan la probabilidad de que un nódulo tiroideo sea maligno, aunque ninguna de estas características es sensible o específica al 100%.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 580

Trastornos de la globulina transportadora de tiroxina

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Las alteraciones de los niveles de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) no se asocian a enfermedades clínicas y no requieren tratamiento. Generalmente se descubren de forma casual por el hallazgo de niveles de tiroxina (T_4) anormalmente bajos o altos, y puede ser un motivo de confusión en el diagnóstico del hipo o hipertiroidismo.

El **déficit congénito de TBG** es un rasgo dominante ligado al X. Se descubre con frecuencia mediante los programas de detección selectiva de hipotiroidismo neonatal que miden sobre todo los niveles de T_4. Los pacientes afectados tienen niveles bajos de T_4 total (generalmente menores de 4 µg/dl) y una captación aumentada de triyodotironina (T_3) por resina, pero los niveles de T_4 libre y de tirotropina (TSH) son normales. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles plasmáticos bajos o indetectables de TBG. No es necesario ningún tratamiento, pero puede ser necesario realizar pruebas a los miembros potencialmente afectados de la familia para evitar diagnósticos incorrectos de hipotiroidismo en el futuro. El déficit de TBG aparece en 1 de cada 1.700 recién nacidos varones, de los cuales el 36% tiene niveles de TBG <1 mg/dl. Formas más leves de déficit de TBG se presentan en aproximadamente 1/15.000 niñas recién nacidas que son portadoras heterocigóticas. El déficit completo de TBG (TBG plasmática <0,5 mg/dl) en niñas es extremadamente raro. Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes en el gen de la TBG, que producen disminución de los niveles de TBG o reducen la afinidad de la TGB por la T_4. En la tabla 580.1 se resumen las causas de deficiencia adquirida de TBG.

El **exceso de TBG** es también una alteración inofensiva de herencia dominante ligada al X, que se presenta en alrededor de 1/25.000 personas. Se ha observado sobre todo en adultos, pero los programas de detección neonatal descubren el trastorno en el recién nacido. Los niveles de T_4 están elevados, los niveles de T_3 están elevados de forma variable, la TSH y la T_4 libre son normales y la captación de T_3 por resina está disminuida. Los niveles elevados de TBG confirman el diagnóstico. En los recién nacidos afectados se han encontrado niveles de T_4 tan altos como 95 µg/dl, que disminuyen hasta 20-30 µg/dl tras 2-3 semanas. Estos niveles tan elevados de T_4 podrían estar relacionados, en parte, con los niveles normalmente elevados de TBG en los recién nacidos, presumiblemente por efecto de los estrógenos maternos. Los pacientes afectados son eutiroideos, pero pueden estar indicados estudios familiares para advertir a otros miembros de la familia afectados. La tabla 580.1 resume las causas de exceso adquirido de TBG.

La **hipertiroxinemia disalbuminémica familiar** es un trastorno autosómico dominante que puede ser confundido con el hipertiroidismo. Los pacientes presentan una variante anómala de la albúmina con una afinidad muy elevada por la T_4 que da lugar a concentraciones séricas aumentadas de T_4. Los niveles de T_3 son normales o están solo ligeramente elevados. Sin embargo, los niveles de T_4 libre, T_3 libre y TSH son normales, y los pacientes afectados son eutiroideos.

Tabla 580.1 Causas adquiridas de deficiencia y exceso de globulina transportadora de tiroxina (TBG)

REDUCCIÓN DE TBG	AUMENTO DE TBG
Andrógenos	Estrógenos
Esteroides anabolizantes	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Glucocorticoides	Embarazo
Enfermedades hepatocelulares	Hepatitis
Enfermedad grave	Porfiria
Síndrome nefrótico	Heroína, metadona
Enteropatía con pérdida de proteínas	Mitotano
Ácido nicotínico	5-fluorouracilo
L-Asparaginasa	Perfenazina

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 581

Hipotiroidismo

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El hipotiroidismo es un estado de insuficiente hormona tiroidea circulante. El hipotiroidismo se debe, casi siempre, a una producción deficiente de hormona tiroidea, ya sea por un defecto de la propia glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o como resultado de una deficiente estimulación por parte de la tirotropina (TSH) (hipotiroidismo central o secundario; tabla 581.1). El hipotiroidismo puede manifestarse desde el nacimiento (congénito) o ser adquirido, aunque algunos casos adquiridos se deben a defectos congénitos en los cuales la manifestación del hipotiroidismo es tardía.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito se deben a la formación anómala de la glándula tiroidea (disgenesia tiroidea) y una minoría se deben a errores innatos de la síntesis de hormona tiroidea (dishormonogénesis) u otras causas más raras. La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito se detecta en los programas de detección selectiva neonatal en las primeras semanas después del nacimiento, antes de que se desarrollen síntomas y signos clínicos evidentes. En los niños que nacen en zonas que carecen de programas de cribado los lactantes con afectación grave suelen manifestarse en las primeras semanas de vida, aunque en lactantes con hipotiroidismo más leve las manifestaciones clínicas pueden no ser evidentes durante meses.

Epidemiología

La incidencia mundial del hipotiroidismo congénito según los programas nacionales de detección selectiva neonatal se estimó inicialmente como de 1 por cada 4.000 lactantes en todo el mundo. Durante las últimas décadas, la incidencia aparente ha aumentado hasta uno de cada 2.000 fundamentalmente debido a que los algoritmos de cribado más estrictos han permitido la detección de casos de hipotiroidismo más leves. Los estudios realizados en Estados Unidos describen que la incidencia es menor en afroamericanos y mayor en habitantes de las islas del Pacífico y asiáticos, hispanos y nativos americanos comparados con los niños de raza blanca.

Etiología

Véase la tabla 581.1.

Hipotiroidismo primario

Disgenesia tiroidea. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea, que representa el 80-85% de los casos. En alrededor del 33% de los casos de disgenesia no existe tejido

Tabla 581.1	Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
Defectos del desarrollo fetal de la tiroides (disgenesias)
- Agenesia
- Hipoplasia
- Ectopia

Defectos en la respuesta a la tirotropina (TSH)
- Anticuerpos bloqueantes de los receptores de TSH
- Mutaciones de receptor de TSH (TSHR)
- Defectos de Gsα (GNAS)-seudohipoparatiroidismo

Defectos en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis)
- Defecto del transporte de yoduro de la sangre a la célula folicular: mutación del gen del cotransportador sodio-yoduro (NIS)
- Defecto en el transporte de yoduro de la célula folicular al coloide: síndrome de Pendred (SLC26A4).
- Defectos de la organificación del yoduro: tiroperoxidasa (TPO), oxidasa dual 2 (DUOX2), factor de maduración de la oxidasa dual 2 (DUOXA2)
- Defecto de la síntesis de tiroglobulina: (TG)
- Defecto de la desyodación: yodotirosina desyodasa (IYD)
- Defecto en el transporte de hormonas tiroideas: mutación del gen del transportador de monocarboxilato 8 (SLC16A2)-ligado al X

Déficit de yodo (bocio endémico)
Exceso de yodo
Medicación materna
- Yoduros, amiodarona
- Metimazol, propiltiouracilo
- Yodo radiactivo (^{131}I)

HIPOTIROIDISMO CENTRAL (SECUNDARIO)
Deficiencia aislada de TSH
- Mutación del gen de la subunidad β de TSH (TSHβ); según la mutación, TSH puede ser baja, normal o elevada)
- Mutación del receptor de TRH (TRHR)
- Mutación de IGFS-1, hipotiroidismo central y macrorquidia ligados al X (deficiencia de prolactina y deficiencia variable de GH)

Múltiples deficiencias congénitas de hormonas hipofisarias
- Mutaciones de POU1F1-deficiencia de TSH, GH y prolactina
- Mutaciones de *PROP-1*-deficiencia de TSH, GH, LH, FSH, prolactina y, variablemente, de ACTH
- Mutaciones de HESX1-deficiencias variables de TSH,GH, LH, FSH, prolactina y ACTH
- Mutaciones de otros genes: OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

tiroideo presente **(agenesia).** En el otro 66% de los lactantes se encuentra tejido tiroideo rudimentario, bien sea en posición normal (**hipoplasia**) o en localizaciones **ectópicas,** en cualquier lugar a lo largo de la ruta embriológica de descenso del toroides, desde la base de la lengua (tiroides lingual) hasta su posición normal. La disgenesia tiroidea es dos veces más frecuente en el sexo femenino.

La causa de la disgenesia tiroidea es, en gran medida, desconocida. La disgenesia tiroidea suele ser esporádica, pero se han descrito casos familiares. Se observan anomalías del desarrollo tiroideo, como los quistes del conducto tirogloso y las hemiagenesias tiroideas, en el 8-10% de los familiares de primer grado de lactantes con disgenesia tiroidea. Sin embargo, no está claro si esto constituye una verdadera susceptibilidad genética, sobre todo dado el alto grado de discordancia en la disgenesia tiroidea entre gemelos monocigóticos.

Alrededor del 2 al 5% de los casos de disgenesia tiroidea se deben a defectos genéticos en uno de varios factores de transcripción importantes para la morfogénesis y diferenciación de la tiroides, como NKX2.1 (antes TTF1), FOXE1 (antes TTF-2) y PAX8. NKX2.1 se expresa en la glándula tiroides, el pulmón y el sistema nervioso central, y las mutaciones recesivas de *NKX2-1* causan disgenesia tiroidea, distrés respiratorio y problemas neurológicos como corea y ataxia, a pesar del tratamiento precoz con hormona tiroidea. Las mutaciones recesivas de *FOXE1* causan disgenesia tiroidea, cabello rizado o encrespado, paladar hendido y a veces atresia de coanas y epiglotis bífida **(síndrome de Bamforth-Lazarus**). El gen *PAX8* se expresa en tiroides y riñones, y sus mutaciones dominantes se asocian a disgenesia tiroidea y malformaciones renales y ureterales..

Se han descrito mutaciones inactivadoras del receptor de tirotropina (TSHR) en pacientes con hipotiroidismo congénito, incluidos los casos de agenesia o hipoplasia tiroidea. Las mutaciones de *TSHR* pueden ser homocigotas, o heterocigotas,con o sin una mutación simultánea en otro gen de hipotiroidismo congénito (como *DUOX2* o *TG*; v. más adelante). Los bebés con un defecto grave de TSHR tienen niveles elevados de TSH y se detectan por el cribado neonatal, mientras que los niños con un defecto leve pueden permanecer eutiroideos sin tratamiento. El hipotiroidismo congénito puede aparecer también en lactantes con seudohipoparatiroidismo tipo 1a. Estos pacientes presentan mutaciones somáticas inactivadoras de la subunidad α estimuladora, $G_s\alpha$, de la proteína G (GNAS), dando lugar a señalización alterada del receptor de TSH (v. cap. 590).

Trastornos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis). Varios defectos de la biosíntesis de la hormona tiroidea suponen el 15% de los casos de hipotiroidismo congénito permanente detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/30.000-1/50.000 recién nacidos vivos). Estos defectos se suelen transmitir de forma autosómica recesiva. Dado que la glándula tiroidea responde con normalidad a la estimulación por la TSH elevada, casi siempre existe bocio. Cuando el defecto sintético es incompleto el inicio del hipotiroidismo puede retrasarse años.

Trastornos del transporte de yoduro. Los trastornos de la captación de yoduro son muy raros y se deben a mutaciones del cotransportador de sodio-yoduro (NIS), responsable de concentrar el yoduro en la glándula tiroidea. Entre los varios casos descritos, se han encontrado 9 lactantes emparentados de la secta huterita y aproximadamente el 50% de los casos procede de Japón. La consanguinidad es un factor en cerca del 30% de los casos.

En el pasado, el hipotiroidismo clínico, con o sin bocio, se desarrollaba con frecuencia en los primeros meses de vida y el trastorno se detectaba en los programas de detección selectiva neonatal. En Japón, sin embargo, la aparición del bocio y del hipotiroidismo puede retrasarse hasta después de los 10 años de edad, quizá por el alto contenido en yodo de la dieta japonesa.

En este trastorno, los mecanismos de concentración del yoduro son defectuosos en las glándulas tiroides y salivales. A diferencia de otros defectos de la síntesis de hormonas tiroideas, la captación de radioyodo y de pertecnetato es baja; la relación de I^{123} entre saliva y plasma establecerá el diagnóstico, que se puede confirmar mediante la identificación de una mutación en el gen *NIS.* Este trastorno responde al tratamiento con dosis elevadas de yoduro potásico, pero es preferible el tratamiento con levotiroxina.

El **síndrome de Pendred** es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hipoacusia neurosensorial y bocio. El síndrome de Pendred es causado por una mutación en la proteína de transporte de cloruro-yoduro pendrina (SLC26A4) que se expresa en la tiroides y en la cóclea, y es la causa más frecuente de sordera sindrómica. La pendrina permite el transporte de yoduro a través de la membrana apical de la célula folicular al coloide, donde se organifica y se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina. Los pacientes con una mutación del gen de la pendrina presentan también defectos en la organificación del yoduro y una descarga positiva con perclorato. Las mutaciones de la pendrina son una causa genética relativamente frecuente de sordera neurosensorial, aunque algunos pacientes diagnosticados debido a su trastorno auditivo no presentan bocio ni disfunción tiroidea. Este hallazgo ha hecho que se especule que la pendrina puede no ser el único transportador apical de yoduro de la tiroides, aunque hasta ahora no se ha identificado ningún otro transportador.

Defectos de la organificación del yoduro. Los defectos de la organificación de yoduro son el tipo de defecto más frecuente en la síntesis de hormona tiroidea. Después de que el yoduro es captado por la tiroides, es rápidamente oxidado a yodo reactivo, que se incorpora a la tiroglobulina en residuos de tirosina. Estas reacciones son catalizadas por la enzima esencial tiroperoxidasa (TPO) y precisa de H_2O_2 generado localmente y de hematina (un cofactor enzimático). Los defectos pueden afectar a cualquiera de estos componentes, y existe una considerable heterogeneidad clínica y bioquímica. En el programa holandés de cribado neonatal se encontraron 23 lactantes con un defecto completo de organificación (1/60.000 nacidos vivos), pero su prevalencia en otras áreas es desconocida. Un hallazgo característico en los pacientes con este defecto es una marcada descarga de radiactividad tiroidea cuando se administra perclorato o tiocianato 2 horas después de la administración de una dosis de prueba de radioyodo (el perclorato descarga el 40-90% del yodo radiactivo en comparación con $<10\%$ en las personas sanas). Se han descrito numerosas mutaciones del gen de la TPO en los niños con hipotiroidismo congénito.

La enzima oxidasa dual 2 (DUOX2) produce el H_2O_2 necesario para la organificación del yoduro. Las mutaciones de *DUOX2* pueden producir hipotiroidismo congénito permanente o transitorio. Previamente, se creía que las mutaciones monoalélicas de *DUOX2* provocan una afectación

transitoria, y las mutaciones bialélicas provocan una afectación permanente, pero en algunos casos se ha observado lo contrario, por lo que esta relación sigue sin aclararse. Se han descrito mutaciones de *DUOX2* en el 15-40% de los pacientes con aparente dishormonogénesis, con tasas de mutación tan altas como el 50-60% en algunos estudios de China y Corea del Sur. Se requiere de factor de maduración de oxidasa dual 2 (DUOXA2) para que se exprese la actividad enzimática de DUOX2, y las mutaciones recesivas del gen *DUOXA2* son una causa rara de hipotiroidismo congénito.

Defectos de la síntesis de tiroglobulina. Los defectos de la síntesis de tiroglobulina se caracterizan por hipotiroidismo congénito con bocio y niveles bajos o indetectables de tiroglobulina circulante. Se ha descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen de la tiroglobulina *(TG).*

Defectos de la desyodación. La monoyodotirosina y la diyodotirosina son normalmente liberadas de la tiroglobulina junto con tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). El gen *IYD* (antes llamado *DEHAL1*) codifica la enzima tiroidea yodotirosina desyodasa, que desyoda estos intermediarios y permite que el yodo liberado se recicle para la síntesis de hormonas tiroideas. La excreción urinaria de monoyodotirosina y diyodotirosina en pacientes con mutaciones raras de *IYD* hace que desarrollen con rapidez una grave deficiencia de yodo, que provoca hipotiroidismo y bocio, que pueden aparecer poco después del nacimiento o meses o años más tarde.

Defectos del transporte de hormonas tiroideas. El paso de las hormonas tiroideas a las células está facilitado por transportadores específicos. Las mutaciones del transportador MCT8 *(SLC16A2),* localizado en el cromosoma X dificultan la entrada de T_4 y T_3 en las células. Esto provoca manifestaciones neurológicas graves, como retraso grave del desarrollo, una menor masa muscular, disartria, movimientos atetoides e hipotonía, que evolucionan a una paraplejia espástica **(síndrome de Allan-Herndon-Dudley).** Este síndrome se caracteriza también por niveles séricos elevados de T_3, pero bajos de T_4, y niveles de TSH normales o ligeramente elevados.

Anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina. Los anticuerpos maternos bloqueantes del TSHR (AcTRB) causan alrededor del 2% de los casos de hipotiroidismo congénito transitorio detectados en los programas de detección selectiva neonatal (1/50.000-100.000 lactantes). Los AcTRB maternos adquiridos a través de la placenta inhiben la unión de TSH a su receptor en el recién nacido. Este trastorno debe sospecharse cuando existan antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune materna, incluyendo la tiroiditis linfocitaria crónica, la enfermedad de Graves, el hipotiroidismo materno o el hipotiroidismo congénito de naturaleza transitoria en los hermanos anteriores. Sin embargo, los AcTRB pueden producir hipotiroidismo congénito en ausencia de antecedentes maternos. Cuando se sospeche esta situación deben determinarse los niveles maternos de AcTRB (medidos como inmunoglobulina inhibidora de la transportadora de tirotropina [TBII) durante el embarazo. Los lactantes afectados y sus madres pueden tener también anticuerpos estimuladores del receptor TSHR y anticuerpos anti-TPO. La ecografía mostrará típicamente un glándula tiroidea de posición normal pero pequeña; sin embargo, a menudo no se detectará tejido tiroideo en la gammagrafía con pertecnetato de tecnecio o I^{123} debido a que la alteración funcional del TSHR suprime la captación de yodo por la tiroides. La tiroglobulina sérica también es baja. Inicialmente es necesario el tratamiento con levotiroxina, aunque el hipotiroidismo remite en unos 3-6 meses, una vez eliminados los AcTRB de la circulación del lactante. El diagnóstico correcto de esta causa de hipotiroidismo congénito evita la instauración de tratamientos prolongados innecesarios y advierte al clínico de posibles recurrencias en futuros embarazos. El pronóstico es, en general, favorable, pero puede producirse un retraso del desarrollo en pacientes cuyas madres habían presentado un hipotiroidismo no sospechado (y no tratado) por los AcTRB durante la gestación.

Administración de radioyodo. Puede desarrollarse hipotiroidismo neonatal como consecuencia de la administración de radioyodo para tratamiento de la enfermedad de Graves o de un cáncer de tiroides en la madre durante un embarazo (generalmente no conocido). La glándula tiroides fetal es capaz de captar yoduro a los 70-75 días de gestación. Por ello, se debe realizar una prueba de embarazo a cualquier mujer en edad fértil antes de recibir I^{131}, con independencia de los antecedentes menstruales o de anticoncepción indicados por la paciente. La administración de yodo radiactivo a mujeres durante la lactancia está también contraindicada porque se excreta con la leche.

Exposición al yodo. El hipotiroidismo congénito puede deberse a la exposición fetal a un **exceso** de yoduros. La exposición perinatal puede producirse con el uso de antisépticos yodados para preparar la piel para la incisión de la cesárea o para pintar el cuello uterino antes del parto. También se han descrito casos de hipotiroidismo en lactantes nutridos solo con leche materna de madres que habían consumido grandes cantidades de yodo diario (hasta 12 mg) en forma de suplementos nutricionales o que habían consumido grandes cantidades de algas ricas en yodo. El hipotiroidismo inducido por yodo es transitorio una vez que la exposición cesa y no debe confundirse con las otras formas de hipotiroidismo congénito. En el recién nacido, sobre todo en los de bajo peso al nacer (BPN), los antisépticos tópicos que contienen yodo utilizados en el nido y perioperatoriamente pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio, que puede detectarse con las pruebas de cribado neonatal. Los niños mayores pueden recibir un exceso de yodo con preparaciones patentadas empleadas para el tratamiento del asma o con la amiodarona, un fármaco antiarrítmico con alto contenido en yodo. En la mayoría de estos casos existe bocio (v. cap. 583).

Bocio endémico por déficit de yodo. Véase el capítulo 583.3.

El déficit de yodo o bocio endémico es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en el mundo. La ingesta de yodo recomendada en adultos son 150 µg diarios, pero se debe aumentar a 220 µg durante el embarazo para cubrir las necesidades de yodo del feto. A pesar de los esfuerzos para la yodación universal de la sal, en muchos países existen obstáculos económicos, políticos y prácticos que siguen dificultando alcanzar este objetivo. Aunque en su conjunto la población norteamericana recibe, en general, suficiente cantidad de yodo, aproximadamente un 15% de las mujeres en edad fértil sufren una deficiencia de yodo. El déficit límite de yodo es más probable que cause problemas en los lactantes pretérmino, que dependen de una fuente materna de yodo para la síntesis de hormonas tiroideas normales y que a menudo reciben una cantidad insuficiente de yodo a partir de las leches artificiales habituales para lactantes pretérmino, que son bajas en yodo.

Hipotiroidismo central (secundario)

Déficit de tirotropina y de hormona liberadora de tirotropina. El déficit de TSH y el hipotiroidismo central pueden aparecer en cualquier trastorno asociado con defectos del desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo (v. cap. 573). El hipotiroidismo central afecta a 1 de cada 16.000-30.000 lactantes, pero muchos casos no se detectan con el cribado neonatal, sobre todo porque muchos programas de cribado neonatal están diseñados para detectar solo el hipotiroidismo primario. La mayoría (75%) de los lactantes afectados tiene déficits de múltiples hormonas hipofisarias y puede presentar hipoglucemia, ictericia persistente, micropene o criptorquidia (en varones) o defectos de la línea media como labio leporino, paladar hendido o hipoplasia mediofacial.

La deficiencia congénita de TSH puede deberse a mutaciones de genes que codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo hipofisario o para la diferenciación de las células tirotropas. Las mutaciones de *POU1F1* provocan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento y prolactina. Los pacientes con mutaciones de *PROP1* también presentan deficiencia de TSH, hormona del crecimiento prolactina, así como deficiencia de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante, y déficit variable de hormona adrenocorticotropa. Las mutaciones de *HESX1* se asocian con déficits de TSH, hormona del crecimiento, prolactina y hormona adrenocorticotropa, y se encuentran en algunos pacientes con hipoplasia del nervio óptico (síndrome de displasia septoóptica; v. cap. 609).

El déficit congénito aislado de TSH es un trastorno infrecuente. La causa genética más común es una mutación de *IGSF1,* un gen de función poco conocida, que da lugar a un síndrome congénito ligado al X con hipotiroidismo central y macrorquidia. Suele existir deficiencia de prolactina y algunos pacientes presentan también deficiencia de hormona del crecimiento. Los pacientes con mutaciones del gen que codifica la subunidad β de la TSH *(TSHB)* presentan hipotiroidismo central con niveles de TSH muy bajos, aunque en algunos casos los niveles de TSH son normales o elevados. En algunos de estos casos los niveles de subunidad α de TSH están elevados. Las mutaciones del gen del receptor de TRH *(TRHR)* son una causa infrecuente de hipotiroidismo congénito central, en unas pocas familias. En este trastorno, ni la TSH ni la prolactina responden a la estimulación con TRH.

Función tiroidea en niños pretérmino y de bajo peso al nacer

La función tiroidea posnatal en niños pretérmino y de BPN es cualitativamente similar, pero cuantitativamente reducida comparada con los recién nacidos a término. La T_4 en sangre de cordón está disminuida de forma proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. La elevación posnatal de TSH está reducida y los lactantes más prematuros o con marcado PBN experimentan una disminución de la T_4 plasmática durante la primera semana de vida, a diferencia de los lactantes a término, en los cuales la T_4 aumenta en este periodo. La T_4 plasmática aumenta de forma gradual, hasta

Tabla 581.2	Genes y desarrollo tiroideo	
GEN	**FENOTIPO TIROIDEO**	**OTRAS CARACTERÍSTICAS**
TTF-2/FOXE-1	Atireosis	Paladar hendido, atresia de coanas, cabello ensortijado, epiglotis bífida
TTF-1/NKX2.1	Desde atireosis hasta glándula normal	Síndrome de distrés respiratorio, retraso del desarrollo/hipotonía, ataxia/coreoatetosis
PAX-8	Desde atireosis hasta glándula normal	Quistes dentro de vestigios tiroideos, malformaciones renales y de las vías urinarias
GLIS3	Desde atireosis hasta glándula normal	Glaucoma congénito, sordera, anomalías hepáticas/renales y pancreáticas
TSHR	Desde atireosis hasta glándula normal	Ninguna
NKX2.5	Atireosis, ectopia	Defectos cardiacos

FOXE-1, Forkhead box E1; *GLIS3,* GLIS family zinc finger 3; *PAX-8,* paired box 8; TSHR, receptor de hormona estimulante de la tiroides; TTF-1, factor de terminación de la transcripción 1; TTF-2, factor de terminación de la transcripción 2.

De Kim G, Nandi-Munshi D, Diblasi CC: Disorders of the thyroid gland. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier. Table 98.3, p 1396.

los niveles observados en los lactantes a término, en torno a las 6 semanas de vida. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de T_4 libre parecen verse menos afectadas que las de T_4 total y los niveles de T_4 libre, cuando se determinan mediante diálisis de equilibrio, los niveles suelen ser normales. Los niños pretérmino y de BPN también tienen una elevada incidencia de elevaciones tardías de TSH y un aparente hipotiroidismo primario transitorio. Entre los mecanismos que explican estos cambios de la función tiroidea en los lactantes pretérmino y de BPN pueden estar la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroidea, la pérdida de la contribución de la hormona tiroidea materna, normalmente presente en el tercer trimestre; enfermedades graves y complicaciones de la prematuridad; y la exposición a fármacos que pueden afectar a la función tiroidea (p. ej., dopamina y glucocorticoides).

Manifestaciones clínicas

Antes de instaurarse los programas de cribado neonatal, el hipotiroidismo congénito raramente se reconocía en el recién nacido, puesto que la mayoría de los lactantes afectados están asintomáticos al nacer, incluso cuando existe una agenesia completa de la glándula tiroides. Esto se debe al paso transplacentario de T_4 materna, lo que hace que los niveles fetales sean un 33% de lo normal al nacer. A pesar de esta contribución materna de T_4, los niños con hipotiroidismo primario presentan niveles elevados de TSH y, en su mayoría, niveles bajos de T_4; por ello, son identificados en los programas de cribado neonatal.

Dado que normalmente los síntomas no están presentes al nacer, el clínico depende de las pruebas de detección selectiva neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, algunos niños no se someten al cribado neonatal y se producen errores de laboratorio, por lo que los pediatras deben estar muy alerta antes posibles síntomas y signos de hipotiroidismo. El peso y la longitud al nacer son normales, pero el perímetro cefálico puede estar ligeramente incrementado debido al mixedema cerebral. Las fontanelas anterior y posterior están muy ensanchadas, y la presencia de este signo en el momento del parto puede ser la pista para reconocer de forma temprana el hipotiroidismo congénito (solo un 3% de los recién nacidos normales tienen una fontanela posterior mayor de 0,5 cm). Puede producirse ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia indirecta) debido al retraso de la maduración de la glucuronidación hepática. Los lactantes afectados lloran poco, duermen mucho, tienen poco apetito y están generalmente letárgicos. Las dificultades en la alimentación, en especial la letargia, la pérdida de interés, la somnolencia y los episodios de sofocación durante la lactancia, pueden estar presentes durante el primer mes de vida. Las dificultades respiratorias, debidas en parte a la macroglosia, incluyen episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal. Puede haber estreñimiento, que habitualmente no responde al tratamiento. El abdomen es grande y es frecuente la existencia de hernia umbilical. La temperatura puede ser más baja de lo normal, con frecuencia <35 °C, y la piel, sobre todo la de las extremidades, puede estar fría y moteada. Puede haber edema en los genitales y las extremidades. El pulso es lento y son frecuentes los soplos cardiacos, la cardiomegalia y el derrame pericárdico asintomático. La anemia macrocítica es frecuente. El diagnóstico clínico del hipotiroidismo neonatal se suele retrasar porque los síntomas aparecen de forma gradual y pueden ser inespecíficos.

Aproximadamente el 10% de los lactantes con hipotiroidismo congénito asocia otras anomalías congénitas. Las más frecuentes son las anomalías cardiacas, pero se han descrito también en el sistema nervioso y a nivel ocular. Los niños con hipotiroidismo congénito pueden asociar pérdida de

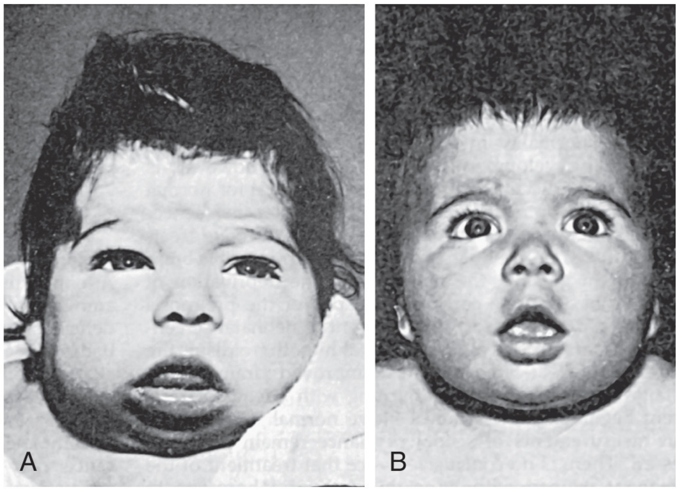

Fig. 581.1 Hipotiroidismo congénito en una lactante de 6 meses. La lactante comía poco en el periodo neonatal y tenía estreñimiento. Presentaba rinorrea persistente y una lengua de gran tamaño; estaba muy letárgica y no tenía sonrisa social ni control cefálico. **A,** Obsérvese la cara edematosa, la expresión triste y el hirsutismo en la frente. Las pruebas mostraron una captación insignificante de radioyodo. El desarrollo óseo era propio de un recién nacido. **B,** Tras 4 meses de tratamiento, obsérvese la disminución del edema facial, la disminución del hirsutismo de la frente y la expresión de alerta.

la audición. Las mutaciones de ciertos genes implicados en el desarrollo de la glándula tiroidea provocan un hipotiroidismo congénito acompañado de otros rasgos sindrómicos (tabla 581.2). Las mutaciones de *NKX2-1* se caracterizan por hipotiroidismo congénito, dificultad respiratoria y ataxia o incluso coreoatetosis. Las mutaciones de *FOXE*1 provocan hipotiroidismo congénito, pelo rizado o a modo de púas y paladar hendido. Las mutaciones de *PAX-8* causan hipotiroidismo congénito y malformaciones genitourinarias, incluida la agenesia renal.

Si el hipotiroidismo congénito no se detecta y no se trata, las manifestaciones clínicas progresan. El retraso del desarrollo físico y mental se agrava con el tiempo y a los 3-6 meses de edad el cuadro clínico está totalmente desarrollado (fig. 581.1). Cuando solo existe un déficit parcial de hormona tiroidea, los síntomas pueden ser más leves, el síndrome y su inicio pueden ser tardíos. Aunque la leche materna contiene cantidades significativas de hormonas tiroideas, especialmente T_3, es insuficiente para proteger al lactante con hipotiroidismo congénito y no tiene efectos sobre las pruebas de detección selectiva neonatal.

El crecimiento del paciente con hipotiroidismo congénito no tratado es lento, las extremidades son cortas y el perímetro cefálico es normal o grande. La fontanela anterior es grande y la posterior queda abierta. Los ojos están separados y el puente de la nariz ancha está deprimido. Las fisuras palpebrales son estrechas y los párpados están edematosos. La boca se mantiene abierta y la lengua gruesa y ancha protruye. La dentición se retrasa. El cuello es corto y grueso, y puede haber depósitos de grasa por

encima de las clavículas y entre el cuello y los hombros. Las manos son anchas y los dedos, cortos. La piel es seca y descamativa y existe poca transpiración. El mixedema afecta sobre todo a la piel de los párpados, el dorso de las manos y los genitales externos. La piel muestra una palidez general con una coloración cetrina. La carotinemia puede causar una coloración amarillenta de la piel, pero las escleras permanecen blancas. El cuero cabelludo está engrosado y el pelo es basto, frágil y escaso. La línea del cabello alcanza la parte inferior de la frente, que suele estar arrugada, especialmente cuando el lactante llora.

El desarrollo está generalmente retrasado. Los lactantes hipotiroideos se muestran letárgicos y tardan en adquirir habilidades motrices gruesas y finas. La voz es ronca y no aprenden a hablar. El grado de retraso físico e intelectual aumenta con la edad. La maduración sexual puede estar retrasada o incluso ausente.

Los músculos son habitualmente hipotónicos, pero en casos excepcionales se produce una seudohipertrofia muscular generalizada **(síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne).** Los niños afectados de mayor edad pueden tener un aspecto atlético debido a la seudohipertrofia, sobre todo en los músculos de la pantorrilla. Su patogenia es desconocida; los cambios histoquímicos y ultraestructurales inespecíficos de la biopsia muscular se normalizan con el tratamiento. Los niños varones tienen más tendencia a desarrollar el síndrome, como se ha observado en hermanos nacidos de una pareja consanguínea. Los pacientes afectados tienen un hipotiroidismo de mayor duración y gravedad.

Algunos lactantes con hipotiroidismo congénito leve tienen una función tiroidea normal al nacer y no son identificados en los programas de cribado neonatal. En particular, algunos niños con tejido tiroideo ectópico (lingual, sublingual, subhioideo) producen una cantidad adecuada de hormona tiroidea durante un tiempo variable (años), hasta que el tejido tiroideo anómalo fracasa. Los niños afectados consultan por una masa que crece en la base de la lengua o en la línea media del cuello, habitualmente a la altura del hioides. De forma ocasional la ectopia tiroidea se asocia con **quistes del conducto tirogloso.** La resección quirúrgica del tejido tiroideo en un paciente eutiroideo generalmente desencadena un hipotiroidismo debido a que muchos de estos pacientes no tienen otro tejido tiroideo.

Pruebas complementarias

En los países donde se lleva a cabo la detección sistemática neonatal, este es el principal método para identificar a los niños con hipotiroidismo congénito. La sangre obtenida en la prueba del talón entre los 1 y 5 días de vida se recoge en un papel de filtro que se envía al laboratorio central encargado del cribado. La mayoría de los programas de cribado miden el nivel de TSH, que detecta los lactantes con hipotiroidismo primario, incluidos aquellos con afectación más leve en quienes la TSH está elevada y la T_4 es normal. Sin embargo, este planteamiento puede no detectar trastornos más raros como el hipotiroidismo central o el hipotiroidismo primario congénito con elevación tardía de la TSH. Algunos programas de cribado comienzan midiendo los niveles de T_4, seguido de la determinación automática de TSH cuando la T_4 es baja. Esta estrategia identifica a los lactantes con hipotiroidismo primario, a algunos con hipotiroidismo central o elevación tardía de TSH, y también a los lactantes con defectos de la globulina transportadora de tiroxina (una variante benigna). Todos los resultados del cribado de los recién nacidos deben interpretarse según el intervalo normal de valores para la edad del paciente, sobre todo en la primera semana de vida (tabla 581.3). Independientemente de la estrategia empleada para el cribado, algunos lactantes escapan a la detección debido a errores técnicos o humanos; los clínicos deben mantener la alerta sobre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Varios grupos de pacientes merecen vigilancia por hipotiroidismo congénito. Los bebés con trisomía 21 o defectos cardiacos tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo congénito. Los gemelos monocigóticos generalmente son *discordantes* para el hipotiroidismo congénito, pero si son monocoriónicos, el hipotiroidismo fetal en el gemelo afectado puede ser compensado por el gemelo normal a través de su circulación fetal compartida. En tales casos, el gemelo afectado puede pasar desapercibido en la evaluación del recién nacido el primer día de vida y presentarse más tarde con hipotiroidismo no tratado. Los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer tienen una mayor incidencia de hipotiroidismo congénito y es más probable que tengan un retraso en la elevación de la TSH que puede perderse en el examen inicial. Por tanto, en todos estos grupos de bebés, muchos programas de detección de recién nacidos realizan una segunda prueba de rutina 2-6 semanas después del nacimiento.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan niveles plasmáticos bajos de T_4 y T_4 libre. Los niveles plasmáticos de T_3 suelen ser normales y no son útiles en el diagnóstico. Si existe hipotiroidismo primario, los niveles de TSH están elevados, con frecuencia >100 mU/l. Los niveles

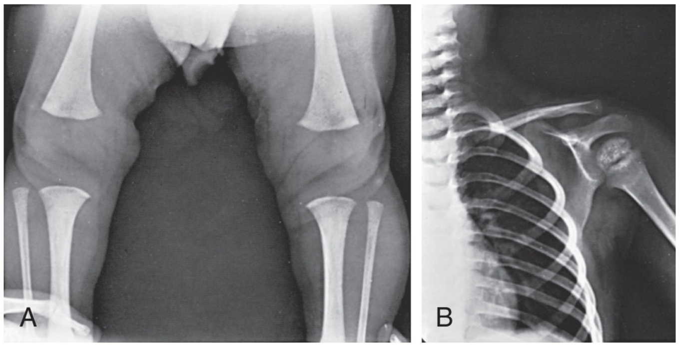

Fig. 581.2 Hipotiroidismo congénito. **A,** Ausencia de epífisis femorales distales en un lactante de 3 meses que nació a término. Este es un signo del inicio del estado hipotiroideo durante la vida fetal. **B,** Disgenesia epifisaria en la cabeza del húmero en una niña de 9 años que fue tratada con hormona tiroidea de forma inadecuada.

plasmáticos de tiroglobulina son generalmente bajos en los niños con agenesia tiroidea, defectos del receptor de TSH (incluidas las mutaciones del gen *TSHR* y los AcTRB), o con defectos en la síntesis o secreción de la propia tiroglobulina. Por el contrario, los niveles de tiroglobulina suelen estar elevados en pacientes con tiroides ectópicos y con otros defectos de la síntesis de hormona tiroidea, aunque existe un amplio solapamiento entre los rangos.

El **retraso del desarrollo óseo** puede observarse radiológicamente al nacer en aproximadamente un 60% de lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta deficiencia de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. Las epífisis femoral distal y tibial proximal, presentes normalmente al nacer, con frecuencia están ausentes (fig. 581.2*A*). En los pacientes no tratados la discrepancia entre la edad cronológica y el desarrollo óseo aumenta con el tiempo. Las epífisis suelen tener múltiples focos de osificación (disgenesia epifisaria; v. fig. 581.2*B*). Es frecuente la deformidad (en «pico») de la 12.ª vértebra dorsal o de la 1.ª o 2.ª vértebra lumbar. Las radiografías del cráneo muestran fontanelas grandes y suturas amplias, y los huesos intersuturales (wormianos) son frecuentes. La silla turca puede ser grande y redondeada y, en casos excepcionales, puede existir erosión y adelgazamiento óseos. La formación y la erupción de los dientes pueden estar retrasadas. Puede existir cardiomegalia o derrame pericárdico.

La gammagrafía puede ayudar a esclarecer la causa subyacente en los lactantes con hipotiroidismo congénito, pero el tratamiento no debe retrasarse excesivamente por realizar este estudio. El yoduro sódico con I^{123} es mejor que el pertecnetato sódico con Tc^{99m} para este propósito. La gammagrafía mostrará una glándula tiroidea ectópica, pero la ausencia de captación en los trastornos del receptor de TSH (incluido por AcTRB) o del NIS pueden confundirse con una agenesia tiroidea. Por otro lado, la exploración ecográfica de la glándula tiroides puede documentar la presencia o ausencia de una glándula anatómicamente normal, pero puede no detectar algunas glándulas ectópicas detectables con la gammagrafía. La demostración de tejido tiroideo ectópico diagnostica la disgenesia tiroidea y establece la necesidad de tratamiento con T_4 de por vida. La no detección de tejido tiroideo sugiere una agenesia tiroidea. Una glándula tiroidea en situación normal con una captación normal o aumentada indica un defecto de la síntesis de hormona tiroidea. Antiguamente, para determinar la naturaleza bioquímica del defecto, los pacientes con hipotiroidismo congénito con bocio (presumiblemente por dishormonogénesis) eran sometidos a una evaluación extensa que incluía gammagrafía, pruebas de descarga con perclorato, estudios cinéticos, cromatografía y estudios del tejido tiroideo. Actualmente, muchos pueden evaluarse mediante estudios genéticos dirigidos a identificar posibles defectos en la vía biosintética de las hormonas tiroideas; sin embargo, tratar de definir la etiología genética precisa puede ser costoso, resulta infructuoso en al menos el 40% de los casos y puede tener poca relevancia sobre el abordaje clínico.

Tratamiento

La levotiroxina (l-T_4) oral es el tratamiento del hipotiroidismo congénito. Aunque la T_3 es la forma biológicamente activa de la hormona tiroidea, el 80% de la T_3 circulante procede de la desyodación de la T_4 circulante y, por tanto, el tratamiento solo con L-T_4 restablece los niveles plasmáticos normales de T_4 y T_3. La dosis de inicio recomendada de L-T_4 es de 10-15 µg/kg/día (37,5-50 µg/24 h en la mayor parte de los lactantes a término) y, dentro de este rango, la dosis inicial puede ajustarse en función de la gravedad del hipotiroidismo. En los recién nacidos con hipotiroidismo más grave,

Tabla 581.3 Pruebas de función tiroidea

EDAD	VALOR DE REFERENCIA EN EE.UU.	FACTOR DE CONVERSIÓN	VALOR DE REFERENCIA DEL SI
TIROGLOBULINA TIROIDEA, PLASMA			
Sangre de cordón	14,7-101,1 ng/ml	×1	14,7-101,1 µg/l
Nacimiento-35 meses	10,6-92,0 ng/ml	×1	10,6-92,0 µg/l
3-11 años	5,6-41,9 ng/ml	×1	5,6-41,9 µg/l
12-17 años	2,7-21,9 ng/ml	×1	2,7-21,9 µg/l
TIROTROPINA, PLASMA			
Prematuros (28-36 semanas)			
1.ª semana de vida	0,7-27,0 mUI/l	×1	0,7-27,0 mUI/l
Niños a término			
Nacimiento-4 días	1,0-17,6 mUI/l	×1	1,0-17,6 mUI/l
2-20 semanas	0,6-5,6 mUI/l	×1	0,6-5,6 mUI/l
5 meses-20 años	0,5-5,5 mUI/l	×1	0,5-5,5 mUI/l
GLOBULINA TRANSPORTADORA DE TIROXINA, PLASMA			
Sangre de cordón	1,4-9,4 mg/dl	×10	14-94 mg/l
1-4 semanas	1,0-9,0 mg/dl	×10	10-90 mg/l
1-12 meses	2,0-7,6 mg/dl	×10	20-76 mg/l
1-5 años	2,9-5,4 mg/dl	×10	29-54 mg/l
5-10 años	2,5-5,0 mg/dl	×10	25-50 mg/l
10-15 años	2,1-4,6 mg/dl	×10	21-46 mg/l
Adulto	1,5-3,4 mg/dl	×10	15-34 mg/l
TIROXINA, TOTAL, PLASMA			
Niños a término			
1-3 días	8,2-19,9 µg/dl	×12,9	106-256 nmol/l
1 semana	6,0-15,9 µg/dl	×12,9	77-205 nmol/l
1-12 meses	6,1-14,9 µg/dl	×12,9	79-192 nmol/l
Niños prepuberales			
1-3 años	6,8-13,5 µg/dl	×12,9	88-174 nmol/l
3-10 años	5,5-12,8 µg/dl	×12,9	71-165 nmol/l
Adolescentes y adultos			
>10 años	4,2-13,0 µg/dl	×12,9	54-167 nmol/l
TIROXINA, LIBRE, PLASMA			
Niños a término (3 días)	2,0-4,9 ng/dl	×12,9	26-63,1 pmol/l
Lactantes	0,9-2,6 ng/dl	×12,9	12-33 pmol/l
Niños prepuberales	0,8-2,2 ng/dl	×12,9	10-28 pmol/l
Adolescentes y adultos	0,8-2,3 ng/dl	×12,9	10-30 pmol/l
TIROXINA, TOTAL, SANGRE COMPLETA			
Cribado neonatal (papel de filtro)	6,2-22 µg/dl	×12,9	80-283 nmol/l
TRIYODOTIRONINA, LIBRE, SUERO			
Sangre de cordón	20-240 pg/dl	×0,01536	0,3-0,7 pmol/l
1-3 días	180-760 pg/dl	×0,01536	2,8-11,7 pmol/l
1-5 años	185-770 pg/dl	×0,01536	2,8-11,8 pmol/l
5-10 años	215-700 pg/dl	×0,01536	3,3-10,7 pmol/l
10-15 años	230-650 pg/dl	×0,01536	3,5-10,0 pmol/l
>15 años	210-440 pg/dl	×0,01536	3,2-6,8 pmol/l
CAPTACIÓN DE TRIYODOTIRONINA POR RESINA (T3RU), SUERO			
Recién nacido	26-36%	×0,01	0,26-0,36 captación fraccional
Posteriormente	26-35%	×0,01	0,26-0,35 captación fraccional
TRIYODOTIRONINA, TOTAL, PLASMA			
Sangre de cordón	30-70 ng/dl	×0,0154	0,46-1,08 nmol/l
1-3 días	75-260 ng/dl	×0,0154	1,16-4,00 nmol/l
1-5 años	100-260 ng/dl	×0,0154	1,54-4,00 nmol/l
5-10 años	90-240 ng/dl	×0,0154	1,39-3,70 nmol/l
10-15 años	80-210 ng/dl	×0,0154	1,23-3,23 nmol/l
>15 años	115-190 ng/dl	×0,0154	1,77-2,93 nmol/l

Adaptada de Nicholson JF, Pesce MA: Reference ranges for laboratory tests and procedures. En Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: *Nelson textbook of pediatrics*, ed 17, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 2412–2413; TSH de Lem AJ, de Rijke YB, van toor H, et al: Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3170–3718, 2012; T_3 libre de Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht H-G, et al: Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), free T_3, free T_4, thyroxine binding globulin (TBG), and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 39:973-979, 2001.

definido por valores de $T_4 < 5$ μg/dl y/o pruebas de imagen que confirmen la aplasia, se debería comenzar con la dosis más elevada del rango posológico. Es importante la normalización rápida de la función tiroidea (a ser posible en 2 semanas) para lograr un desarrollo neurológico óptimo.

La L-T_4 solo se comercializa en forma de comprimidos en EE.UU., aunque en Europa existe un preparado líquido aprobado. Los comprimidos se deberían triturar y mezclar con un pequeño volumen de líquido (1-2 ml). Los *comprimidos de L-T_4 no deben mezclarse con fórmulas de proteínas de soja, concentrados de hierro o calcio, porque pueden inhibir la absorción de T_4*. Aunque se recomienda administrar la L-T_4 en ayunas y evitar la comida durante 30-60 minutos, este abordaje no resulta práctico en los lactantes. Siempre que se mantenga un método de administración constante, será posible ajustar las dosis en función de los resultados de las pruebas tiroideas séricas para conseguir los objetivos terapéuticos deseados. Un estudio ha sugerido que la L-T_4 original podría ser superior a los preparados genéticos en niños con hipotiroidismo congénito grave.

Los niveles plasmáticos de T_4 o de T_4 libre y de TSH deben ser controlados en los intervalos recomendados (aproximadamente cada 1-2 meses durante los 6 primeros meses de vida, y posteriormente cada 2-4 meses entre los 6 meses y los 3 años). Los objetivos del tratamiento incluyen mantener el nivel sérico de TSH dentro del rango de referencia para la edad y el nivel de T_4 libre o total sérico en la mitad superior de los valores de referencia para la edad (v. tabla 581.3). Hay que tener cuidado de evitar el infratratamiento o sobretratamiento, ya que ambos pueden ocasionar alteraciones del desarrollo neurológico, incluido un cociente de inteligencia (CI) bajo.

Alrededor del 35% de los lactantes con hipotiroidismo congénito y una glándula tiroidea de localización normal presentan una afectación transitoria y no requieren tratamiento de por vida. En pacientes que pudieran tener un trastorno transitorio puede realizarse una prueba de L-T_4 durante 4 semanas a partir de los 3 años de edad durante 3-4 semanas para comprobar si la TSH se eleva significativamente, indicando la presencia de un hipotiroidismo permanente. Esto es innecesario en los lactantes con disgenesia tiroidea demostrada o en aquellos que han presentado previamente niveles elevados de TSH tras 6-12 meses de tratamiento debido a un mal cumplimiento terapéutico o a una dosis inadecuada de T_4.

Pronóstico

La hormona tiroidea es crucial para el normal desarrollo neurológico, sobre todo en los primeros meses posnatales. El diagnóstico y tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito en la primera semana de vida es fundamental para prevenir daños cerebrales irreversibles, y consigue que el crecimiento lineal y el desarrollo sean normales. En la mayoría de los lactantes detectados mediante detección selectiva neonatal el desarrollo verbal, el desarrollo psicomotor y las puntuaciones globales de CI son parecidos al de los hermanos no afectados u otros compañeros de clase usados como control. Sin embargo, los lactantes con una afectación más grave, que son aquellos con niveles más bajos de T_4 y maduración esquelética más retrasada, pueden tener CI menores y otras secuelas neuropsicológicas, como descoordinación, hipotonía o hipertonía, o problemas de atención o del lenguaje, a pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Las pruebas psicométricas pueden mostrar problemas con el vocabulario y la comprensión lectora, la aritmética y la memoria. Alrededor del 10% de los niños tiene un déficit auditivo neurosensorial. Los estudios de pronóstico realizados en adultos que fueron diagnosticados y tratados durante la edad neonatal indicaron retraso del desarrollo social, menor autoestima y menor calidad de vida relacionada con la salud. Parece que este último efecto se asocia a los casos de peor evolución neurocognitiva y con malformaciones congénitas asociadas.

El retraso en el diagnóstico o el tratamiento, el fallo en la corrección de la hipotiroxinemia inicial de forma rápida, el tratamiento inadecuado o la pobre adherencia al tratamiento en los primeros 2-3 años de vida pueden producir daños cerebrales de grado variable. Sin tratamiento, los lactantes con afectación grave presentan un retraso mental profundo y un retraso del crecimiento. Cuando el hipotiroidismo se inicia después de los 2 años de edad, la perspectiva de desarrollo neurológico normal es mucho mejor incluso si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, lo que indica que el desarrollo cerebral depende enormemente de la hormona tiroidea durante el primer año de vida.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

Epidemiología

El hipotiroidismo afecta aproximadamente al 0,3% (1/333) de los niños en edad escolar. *El hipotiroidismo subclínico* (definido como TSH elevada con T_4 y T_4 libre normales) es más frecuente, presentándose aproximadamente en el 2% de los adolescentes. Las enfermedades tiroideas autoinmunitarias son la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido; un 6% de los niños de 12-19 años tiene signos de enfermedad tiroidea autoinmune, y las niñas presentan el doble de probabilidad de verse afectadas que los varones. Aunque este trastorno aparece típicamente en la adolescencia, puede aparecer antes, incluso en el primer año de vida.

Etiología

La causa más frecuente del hipotiroidismo adquirido (tabla 581.4) es la tiroiditis linfocitaria crónica (también denominada tiroiditis de Hashimoto o autoinmunitaria; v. cap. 582). Los niños con trisomía 21, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, enfermedad celíaca o diabetes mellitus tipo 1 tienen un riesgo mayor de enfermedades tiroideas autoinmunes (v. cap. 582), igual que sucede en los que tienen **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA;** v. cap. 586). El SPA tipo 1 (SPA-1) es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones del gen *AIRE*. Clásicamente se caracteriza por la tríada de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria. La tiroiditis autoinmunitaria es una manifestación menos frecuente (menos del 10%), al igual que la diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, nefritis, hepatitis y disfunción gastrointestinal. El SPA tipo 2 (SPA-2) es mucho más frecuente que el SPA-1 y su patogenia combina factores genéticos y ambientales mal conocidos. El SPA-2 consiste en cualquier combinación de tiroiditis autoinmune (70%), diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad celíaca, o manifestaciones menos frecuentes como insuficiencia suprarrenal primaria, hipogonadismo primario, anemia perniciosa y vitíligo. Los pacientes con cualquiera de estos otros trastornos autoinmunitarios presentan un riesgo elevado de desarrollar hipotiroidismo. Por ejemplo, en torno al 20% de los niños con **diabetes mellitus de tipo 1** desarrollan anticuerpos antitiroideos y en torno al 5% se convierten en hipotiroideos.

En los niños con **trisomía 21,** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 30%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-20%. En las niñas con **síndrome de Turner** se desarrollan anticuerpos antitiroideos en alrededor del 40%, y un hipotiroidismo subclínico o evidente en aproximadamente el 15-30%. Otras enfermedades autoinmunes con un mayor riesgo de hipotiroidismo incluyen el síndrome de disregulación inmune-poliendocrinopatía-enteropatía ligado al X (IPEX) y los trastornos parecidos a IPEX, las enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina G4, el síndrome de Sjögren y la esclerosis múltiple. El **síndrome**

Tabla 581.4	Clasificación etiológica del hipotiroidismo adquirido
Autoinmune • Tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto) • Síndrome poliglandular autoinmune tipos I y II (SPA-1 y SPA-2) • Celiaquía • IPEX Inducido por fármacos • Exceso de yoduro: amiodarona, suplementos nutricionales, expectorantes • Antiepilépticos: oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato • Fármacos antitiroideos: metimazol, propiltiouracilo • Otros: litio, rifampicina, inhibidores de tirosina cinasa, interferón-α, estavudina, talidomida, aminoglutetimida, dopamina, amiodarona, tetraciclina Tras la ablación • Radioterapia (p. ej., tratamiento del cáncer, trasplante de médula ósea) • Yodo radiactivo (^{131}I) • Tiroidectomía Enfermedades sistémicas infiltrativas • Cistinosis • Histiocitosis de células de Langerhans Inactivación de la hormona tiroidea por grandes hemangiomas hepáticos (desyodasa tipo 3) Disminución de sensibilidad a las hormonas tiroideas (mutaciones de *MCT8, SEC16A2, THRA, THRB*) Enfermedad hipotálamo-hipofisaria con deficiencias de múltiples hormonas hipofisarias • Tumores del sistema nervioso central (p. ej., craneofaringioma) • Meningoencefalitis • Irradiación craneal • Traumatismo craneal • Histiocitosis de células de Langerhans	

IPEX, inmunodisregulación y poliendocrinopatía ligadas al X.

de Williams se asocia con hipotiroidismo subclínico, pero este no parece de origen autoinmune, ya que no se observan anticuerpos antitiroideos.

Algunos fármacos pueden producir hipotiroidismo adquirido. Algunos fármacos que contienen yoduros (p. ej., expectorantes o suplementos nutricionales) pueden causar hipotiroidismo a través del efecto Wolff-Chaikoff (v. cap. 583). La amiodarona, un fármaco empleado para las arritmias cardiacas y que contiene un 37% de su peso de yodo, produce hipotiroidismo en alrededor del 20% de los niños tratados. En los niños tratados con amiodarona deben realizarse determinaciones seriadas de la función tiroidea.

Los antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital y valproato, pueden ocasionar una disfunción tiroidea, en general en forma de hipotiroidismo subclínico. En algunos casos, esto se debe a su efecto estimulante del metabolismo de P450 hepático y de la excreción de T_4. El anticonvulsivante oxcarbazepina puede producir hipotiroidismo (secundario) central. Los niños con una enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden desarrollar un hipotiroidismo. Otros fármacos que pueden producirlo son el litio, la rifampicina, los inhibidores de la tirosina cinasa, el interferón α, la estavudina, la talidomida y la aminoglutetimida.

Los niños sometidos a radioterapia, por ejemplo por una enfermedad de Hodgkin o por otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello, o antes del trasplante de médula ósea, con frecuencia tienen riesgo de daño tiroideo y de hipotiroidismo. Aproximadamente un 30% de estos niños presenta niveles elevados de TSH en el año posterior al tratamiento, y otro 15-20% progresa a hipotiroidismo en 5-7 años. Pueden desarrollar un hipotiroidismo central hasta un 10% de los niños sometidos a radioterapia craneovertebral.

La administración de **yodo radiactivo** como tratamiento ablativo o la **tiroidectomía** por una enfermedad de Graves o un cáncer de tiroides produce un hipotiroidismo, igual que sucede cuando se extirpa el tejido tiroideo ectópico. El tejido tiroideo de un quiste del conducto tirogloso puede constituir la única fuente de hormona tiroidea y, en tal caso, la resección del quiste provoca hipotiroidismo. El estudio ecográfico o gammagráfico está indicado en estos pacientes antes de la cirugía.

Los niños con **cistinosis nefropática**, un trastorno caracterizado por el depósito intralisosómico de cistina en los tejidos corporales, presentan alteraciones adquiridas de la función tiroidea. El hipotiroidismo suele ser subclínico, pero puede ser manifiesto. Está indicada la valoración periódica de los niveles de TSH. A los 13 años de edad, dos tercios de estos pacientes requieren tratamiento sustitutivo con L-T_4.

La infiltración histiocitaria de la glándula tiroides en los niños con **histiocitosis de células de Langerhans** (v. cap. 534.1) puede producir hipotiroidismo. Los niños con **infección por hepatitis C** crónica presentan un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico que no parece ser autoinmunitario.

El hipotiroidismo **consuntivo** puede presentarse en los niños con **hemangiomas** hepáticos de gran tamaño. Estos tumores pueden expresar cantidades masivas de la enzima desyodasa tipo 3, que convierte T_4 y T_3, respectivamente, en los metabolitos inactivos T_3 inversa y diyodotironina. Se produce hipotiroidismo cuando la secreción aumentada de hormona tiroidea es insuficiente para compensar su rápida inactivación.

Algunos pacientes con formas leves de hipotiroidismo congénito (disgenesia tiroidea o defectos genéticos de la síntesis de hormonas tiroideas) no muestran manifestaciones clínicas hasta la infancia. Aunque estos trastornos suelen detectarse en los programas de cribado neonatal, algunos defectos muy leves pueden no ser detectados y manifestarse más tarde con un hipotiroidismo aparentemente adquirido.

Cualquier enfermedad **hipotalámica** o **hipofisaria** puede producir un hipotiroidismo central adquirido (v. cap. 573). El déficit de TSH puede ser consecuencia de un tumor hipotálamo-hipofisario (lo más frecuente en niños es un craneofaringioma) o del tratamiento del tumor. Otras causas serían la irradiación craneal, el traumatismo craneoencefálico o las enfermedades que infiltran la hipófisis, como la histiocitosis de células de Langerhans.

Manifestaciones clínicas

La desaceleración del crecimiento es generalmente la primera manifestación clínica del hipotiroidismo adquirido, pero este signo suele pasar inadvertido (figs. 581.3 y 581.4). El bocio es una característica inicial frecuente. En la tiroiditis linfocitaria crónica, la tiroides es típicamente firme y no doloroso, con una consistencia gomosa y una superficie aguijarrada. La ganancia de peso es mayoritariamente por retención de líquidos (mixedema), no verdadera obesidad. Los cambios mixedematosos de la piel, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipoactividad y un aumento de la necesidad de sueño se desarrollan de forma insidiosa. El rendimiento escolar generalmente no se ve afectado, incluso en niños con hipotiroidismo grave. Otras características pueden ser la bradicardia, la debilidad muscular o los calambres, el atrapamiento nervioso o la ataxia. La maduración esquelética está retrasada, con frecuencia de forma muy llamativa, y su intensidad refleja la duración del hipotiroidismo. Los adolescentes tienen típicamente una pubertad retrasada.

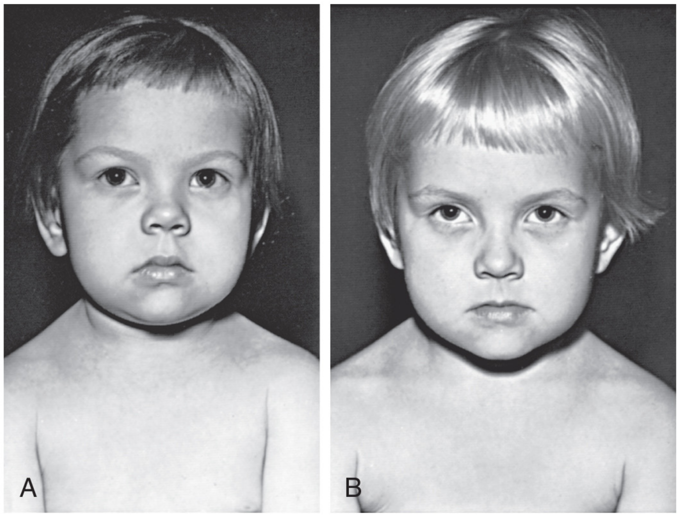

Fig. 581.3 **A,** Hipotiroidismo adquirido en una niña de 6 años. Fue tratada con una amplia variedad de antianémicos para una anemia refractaria durante 3 años. Presentó una interrupción casi completa del crecimiento, estreñimiento y carácter perezoso durante 3 años. La talla era equivalente a 3 años; la edad ósea era de 4 años. Tenía un aspecto cetrino y una cara inmadura, con un puente nasal poco desarrollado. El colesterol plasmático era 501 mg/dl; la captación de radioyodo, 7% a las 24 horas; la unión de yodo a proteínas, 2,8 mg/dl. **B,** Después de un tratamiento de 18 meses, obsérvese el desarrollo nasal, el aumento del brillo y la menor pigmentación del cabello y la maduración de la cara. La talla equivalía a 5,5 años; la edad ósea era de 7 años. Se produjo una considerable mejoría en su estado general. La menarquia se produjo a los 14 años. La talla final fue 155 cm. Se graduó en el instituto. El trastorno se controló bien con L-tiroxina diaria.

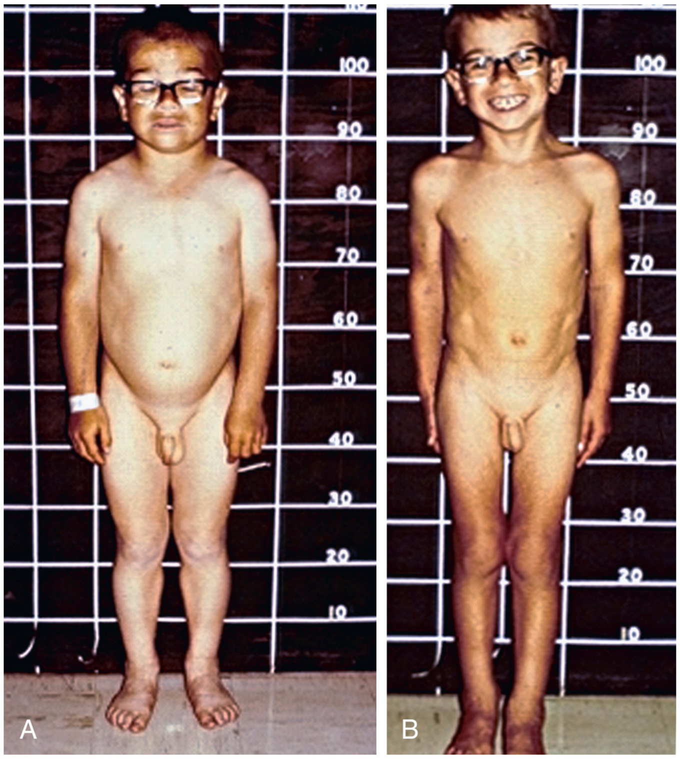

Fig. 581.4 **A,** Este niño de 12 años con hipotiroidismo presenta talla baja (108 cm, <p3), mixedema generalizado, expresión aletargada, abdomen protuberante y cabello ralo. Las proporciones corporales son inmaduras para su edad (1,25:1). **B,** El mismo niño 4 meses después del tratamiento. Su altura se incrementó en 4 cm; obsérvese el marcado cambio del hábito corporal debido a la pérdida del mixedema generalizado, la mejoría del tono muscular y la expresión facial exultante. *(De LaFranchi SH: Hypothyroidism*, Pediatr Clin North Am *26:33-51,1979.)*

Tabla 581.5 Presentación clínica e implicaciones del hipotiroidismo

	PRESENTACIÓN	SIGNOS E IMPLICACIONES
Metabolismo general	Aumento de peso, intolerancia al frío, cansancio	Aumento del índice de masa corporal, mixedema*, hipotermia*
Cardiovasculares	Cansancio con el esfuerzo, disnea	Dislipemia, bradicardia, hipertensión, disfunción endotelial o aumento del grosor de íntima-media*, disfunción diastólica*, derrame pericárdico*, hiperhomocisteinemia*, cambios electrocardiográficos*
Neurosensoriales	Voz ronca, disminución del gusto, la visión o la audición	Neuropatía, disfunción coclear, disminución de sensibilidad olfatoria y gustativa
Neurológicas y psiquiátricas	Alteraciones de la memoria, parestesias, alteraciones del estado de ánimo	Alteraciones cognitivas, relajación tardía de reflejos tendinosos, depresión*, demencia*, ataxia*, síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento nervioso coma mixedematoso*
Gastrointestinales	Estreñimiento	Disminución de la motilidad esofágica, hígado graso no alcohólico*, ascitis (muy raro)
Endocrinológicas	Infertilidad y subfertilidad, trastornos menstruales, galactorrea	Bocio, disregulación del metabolismo de la glucosa, infertilidad, disfunción sexual, hiperprolactinemia, hiperplasia hipofisaria*
Musculoesqueléticas	Debilidad muscular, calambres musculares, artralgias	Elevación de creatina fosfocinasa, síndrome de Hoffman*, fractura osteoporótica* (sobre todo por sobretratamiento)
Hemostáticas y hematológicas	Hemorragias, cansancio	Anemia leve, enfermedad de von Willebrand adquirida*, disminución de proteínas C y S*, aumento de anchura de distribución de los eritrocitos*, aumento del volumen plaquetario medio*
Piel y cabello	Piel seca, caída del cabello	Piel áspera, pérdida de la cola de las cejas*, palmas de las manos amarillentas*, alopecia areata*
Electrólitos y función renal	Deterioro de la función renal	Disminución de la velocidad de filtración glomerular estimada, hiponatremia*

*Presentación infrecuente.
De Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al: Hypothyroidism, *Lancet* 390:1550-1560, 2017, Table 1.

Las adolescentes mayores pueden presentar menometrorragia y algunas pueden desarrollar galactorrea debido a un aumento de la secreción de prolactina. De hecho, el hipotiroidismo primario de larga evolución puede provocar aumento de tamaño de la hipófisis, que puede llegar a causar problemas de visión. Se cree que esto se debe a una hiperplasia de las células tirotropas, pero puede ser confundido con un tumor hipofisario, sobre todo con un prolactinoma si la prolactina está elevada (v. cap. 573). Raramente, los niños pequeños con hipotiroidismo profundo pueden desarrollar caracteres sexuales secundarios (seudopubertad precoz), incluido desarrollo mamario o sangrado vaginal en las niñas y aumento del tamaño testicular en los niños. Se ha propuesto la hipótesis de que este fenómeno se debe a que las concentraciones anormalmente elevadas de TSH se unen al receptor de la hormona foliculoestimulante y lo estimulan.

En el hipotiroidismo pueden observarse alteraciones analíticas como hiponatremia, anemia macrocítica, hipercolesterolemia y elevación de la creatina fosfocinasa. Las complicaciones observadas en el hipotiroidismo grave se resumen en la tabla 581.5 y todas ellas se normalizan con un adecuado tratamiento sustitutivo con T_4.

Estudios diagnósticos

En los niños con sospecha de hipotiroidismo deben realizarse mediciones plasmáticas de TSH y de T_4 libre. Como el rango normal de las pruebas de función tiroidea varía con la edad y es diferente en niños y en adultos, es importante comparar los resultados con intervalos de normalidad específicos para cada edad (v. tabla 581.3). La detección de tiroglobulina o anticuerpos TPO establece el diagnóstico etiológico de tiroiditis linfocitaria crónica (autoinmunitaria). En los casos de bocio secundario a una tiroiditis autoinmune, la ecografía muestra característicamente un aumento difuso de tamaño con ecogenicidad heterogénea; sin embargo, en general no existe indicación de ecografía salvo que en la exploración física exista sospecha de nódulo tiroideo. La determinación de la edad ósea mediante una radiografía puede indicar la duración y gravedad del hipotiroidismo, en función del grado de retraso de la edad ósea.

Tratamiento y pronóstico

La L-T_4 es el tratamiento en niños con hipotiroidismo. La dosis en relación con el peso disminuye progresivamente con la edad. Para niños de 1-3 años, la dosis media diaria de L-T_4 es 4-6 µg/kg/día; de 3-10 años es 3-5 µg/kg/día, y de 10-16 años es 2-4 µg/kg/día. El tratamiento debe monitorizarse con los niveles de T_4 libre y de TSH plasmáticas cada 4-6 meses, así como 4-6 semanas después de cada cambio de dosis y la TSH debe mantenerse dentro del intervalo de referencia para cada edad. En niños pequeños (menores de 3 años) debe determinarse también la T_4 libre y a ser posible debe mantenerse en la mitad superior del intervalo de referencia para la edad. En niños mayores con hipotiroidismo primario no es necesario medir la T_4 libre plasmática de forma rutinaria, aunque puede ser útil en ciertas situaciones, como para vigilar el cumplimiento correcto de la medicación. En niños con hipotiroidismo central, en los que los niveles de TSH, por definición, no reflejan la función tiroidea sistémica, debe vigilarse solo la T_4 libre, que se debe mantener en la mitad alta del rango normal para la edad.

Durante el primer año de tratamiento puede haber un deterioro en el rendimiento escolar, trastornos del sueño, inquietud, periodos cortos de atención y problemas de conducta, pero estos problemas son transitorios; avisar a las familias acerca de estas manifestaciones favorece el tratamiento adecuado. Algunos profesionales sanitarios creen que estos síntomas pueden mejorar parcialmente comenzando con dosis más bajas de T_4 y subiendo lentamente la dosis. La aparición de cefaleas persistentes o cambios en la vista obligan a valorar un posible seudotumor cerebral, una complicación infrecuente tras el inicio del tratamiento con L-T_4 en niños mayores (8-13 años).

En los niños mayores, después de completar el crecimiento de recuperación, la velocidad de crecimiento es un buen indicador de que el tratamiento es adecuado. En niños con un hipotiroidismo de larga evolución, el crecimiento de recuperación puede ser incompleto y la talla final puede verse comprometida irremediablemente (v. fig. 581.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 582

Tiroiditis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Se denomina tiroiditis a cualquier trastorno que provoque inflamación de la glándula tiroidea. La tiroiditis puede ser aguda o crónica y puede clasificarse según su etiología, características anatomopatológicas y/o manifestaciones clínicas. La tiroiditis dolorosa se debe típicamente a infecciones o traumatismos, mientras que la tiroiditis indolora suele deberse a mecanismos autoinmunitarios o a exposición a fármacos.

Dependiendo de la etiología y de la fase de la enfermedad, los pacientes con tiroiditis pueden ser eutiroideos, hipotiroideos o hipertiroideos. El patrón clásico de función tiroidea en las formas transitorias de tiroiditis (como la tiroiditis subaguda y la tiroiditis indolora) es el hipertiroidismo, seguido de hipotiroidismo y posteriormente restablecimiento del eutiroidismo. El hipotiroidismo (niveles elevados de hormona tiroidea) causado por la tiroiditis no se debe al aumento de síntesis de hormona tiroidea (a diferencia de la enfermedad de Graves), sino al escape de hormona tiroidea preformada a la circulación desde la glándula dañada, que puede durar hasta 60 días. En algunos casos, el hipotiroidismo puede persistir después de la tiroiditis transitoria.

El tratamiento de los pacientes con tiroiditis tiene como objetivo aliviar el dolor y los síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia, palpitaciones y temblores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser eficaces para aliviar el dolor de la tiroides. Si el dolor es intenso, se puede considerar un ciclo corto de esteroides (prednisona). Dado que el hipertiroidismo se debe a la liberación de hormona tiroidea preformada, los fármacos antitiroideos no suelen ser efectivos. Resulta más útil el tratamiento con betabloqueantes (atenolol o propranolol) para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares. Deben realizarse pruebas de función tiroidea cada 6-8 semanas, y si el hipotiroidismo se prolonga o es muy sintomático, se puede considerar el reemplazo con hormona tiroidea.

TIROIDITIS CON DOLOR

La **tiroiditis infecciosa (supurativa) aguda** es poco frecuente en niños. Generalmente viene precedida por una infección respiratoria o faringitis, y afecta con mayor frecuencia al lóbulo izquierdo. La infección puede ser causada por organismos grampositivos o gramnegativos, y puede llegar a formar abscesos. Los microrganismos más comunes son el estreptococo α-hemolítico y el *Staphylococcus aureus,* seguidos de bacterias gramnegativas y bacterias anaerobias. Otros patógenos, como micobacterias, hongos y *Pneumocystis,* causan una infección menos aguda y se presentan principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Las recaídas o la detección de flora bacteriana mixta sugieren que la infección surge de una **fístula del seno piriforme** o, con menos frecuencia, de un vestigio del **conducto tirogloso.** La tiroiditis infecciosa aguda se caracteriza por la aparición repentina de dolor cervical, hipersensibilidad de la glándula, hinchazón, eritema, disfagia y disminución de la movilidad del cuello. Es frecuente la presencia de fiebre, escalofríos, dolor de garganta y leucocitosis. La función tiroidea suele ser normal, pero puede haber hipertiroidismo debido al escape de hormona tiroidea preformada. La ecografía tiroidea puede detectar posibles abscesos, y la aspiración con aguja fina puede ayudar a identificar los microorganismos responsables. En caso de aparición de abscesos están indicados la incisión y el drenaje, y la administración de antibióticos parenterales. Una vez resuelta la infección, está indicado realizar una tomografía computarizada con contraste para buscar tractos fistulosos y, si se encuentra alguno, generalmente es necesaria su extirpación quirúrgica.

Se cree que la **tiroiditis subaguda** (enfermedad de Quervain, tiroiditis granulomatosa subaguda) tiene una etiología viral o posviral y suele ser transitoria. Por lo general, se presenta con fiebre baja, ligera hipersensibilidad tiroidea y datos analíticos de hipertiroidismo (TSH suprimida y elevación de T_4 y T_3) causada por escape de hormona tiroidea preformada desde la glándula inflamada a la circulación. Puede haber síntomas leves de hipertiroidismo, pero la captación de yodo radiactivo está deprimida en la fase hipertiroidea. La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra elevada. La evolución es variable, pero generalmente se caracteriza por cuatro fases: hipertiroidea, eutiroidea, hipotiroidea y restablecimiento del eutiroidismo, generalmente tras varios meses. Existe una fuerte asociación con el HLA-B35.

La **tiroiditis por radiación** puede ocurrir en niños que reciben tratamiento con radioyodo para la enfermedad de Graves. Entre 2 y 5 días después pueden aparecer dolor e hipersensibilidad tiroidea debido a la destrucción por la radiación de las células foliculares de la tiroides, con la consiguiente liberación de hormona tiroidea preformada. El dolor de cuello responde a tratamientos antiinflamatorios.

La **tiroiditis inducida por la palpación o por traumatismos** puede ser el resultado de un traumatismo directo en la glándula tiroidea, generalmente por cirugía, accidentes, biopsia o, raramente, por una palpación vigorosa de la glándula tiroidea

TIROIDITIS SIN DOLOR

Tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune)

La tiroiditis linfocitaria crónica es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea en niños y adolescentes, y es la responsable de muchas de las glándulas tiroides de gran tamaño previamente denominadas bocio *del adolescente* o *simple.* Es también la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, con o sin bocio.

Un 1-2% de los niños en edad escolar y un 6-8% de los adolescentes tienen anticuerpos antitiroideos positivos como prueba de una enfermedad tiroidea autoinmune.

Etiología

Esta enfermedad autoinmunitaria específica de órgano se produce por la herencia de genes de susceptibilidad implicados en la inmunorregulación y por estímulos ambientales todavía poco caracterizados. En una fase temprana de la enfermedad puede haber solo hiperplasia tiroidea; esta se sigue de infiltración por linfocitos y células plasmáticas entre los folículos y posterior atrofia de estos. La formación de folículos linfoides con centros germinales está casi siempre presente, y el grado de atrofia y fibrosis de los folículos varía. Determinados haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA-DR4, HLA-DR5) se asocian con un aumento de riesgo de bocio y de tiroiditis, y otros (HLA-DR3) se relacionan con la variante atrófica de la tiroiditis.

También están presentes varios autoanticuerpos contra diferentes antígenos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (AcTPO) y los anticuerpos antitiroglobulina (AcTG) están presentes en el plasma del 95% de los niños con tiroiditis linfocitaria crónica y en muchos pacientes con enfermedad de Graves. Los AcTPO están implicados en la activación de la cascada del complemento y en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada células. Los AcTG no parecen intervenir en la destrucción autoinmune de la glándula. Los anticuerpos bloqueantes del receptor de la tirotropina se relacionan con el desarrollo de hipotiroidismo y la atrofia tiroidea y se han demostrado en un 18% de los pacientes con un hipotiroidismo grave (TSH >20 mU/l) causado por una tiroiditis autoinmunitaria. Los anticuerpos frente a la pendrina, una proteína de la membrana apical de las células foliculares tiroideas, se demuestran en el 80% de los niños con tiroiditis autoinmune. También se han identificado anticuerpos frente al cotransportador de sodio-yoduro (NIS), pero no está clara su importancia en la patogenia.

Manifestaciones clínicas

El trastorno es 2-4 veces más frecuente en las niñas que en los niños. Puede producirse durante los 3 primeros años de vida, pero pasa a ser mucho más frecuente tras los 6 años de edad y alcanza su pico de incidencia durante la adolescencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bocio y la desaceleración del crecimiento. El bocio puede aparecer de forma insidiosa y puede ser de tamaño variable. En la mayoría de los pacientes, la glándula tiroidea está aumentada de tamaño de forma difusa, es firme y no dolorosa a la palpación. En aproximadamente un 30% de los pacientes, la glándula es asimétrica y puede simular presentar nódulos. La mayoría de los niños afectados son clínicamente eutiroideos y están asintomáticos. Algunos tienen signos y síntomas de hipotiroidismo, pero otros que parecen clínicamente eutiroideos tienen signos bioquímicos de hipotiroidismo. Algunos niños tienen manifestaciones que sugieren hipertiroidismo, como temblores, nerviosismo, irritabilidad, aumento de sudoración e hiperactividad, y los estudios de laboratorio pueden mostrar que se encuentran en la fase de hashitoxicosis, caracterizada por hipertiroidismo secundario a destrucción autoinmunitaria de la tiroides. En la tiroiditis autoinmunitaria puede haber oftalmopatía incluso en ausencia de enfermedad de Graves.

La evolución clínica es variable. El bocio puede regresar de forma espontánea, o puede persistir invariable durante años mientras el paciente permanece eutiroideo. La mayoría de los niños que son eutiroideos en la presentación inicial permanecen eutiroideos, aunque un porcentaje de pacientes adquiere gradualmente hipotiroidismo con los meses o años. De los niños que inicialmente presentan un hipotiroidismo leve o subclínico (elevación plasmática de TSH, niveles normales de tiroxina [T_4] libre), alrededor del 35% vuelven a ser eutiroideos, aproximadamente el 50% continúa con un hipotiroidismo subclínico y hacia el 15% desarrolla un hipotiroidismo manifiesto (incremento del nivel de TSH sérico, T_4 libre por debajo de la normalidad) en el transcurso de 5 años.

La acumulación familiar de tiroiditis linfocitaria crónica es frecuente y la incidencia en los hermanos o los padres de los niños afectados puede ser de hasta un 25%. Los AcTPO y AcTG parecen heredarse de forma autosómica dominante en estas familias, con penetrancia reducida en los varones. La concurrencia en estas familias de pacientes con tiroiditis linfocitaria crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Graves proporciona una prueba sólida de la relación básica entre estas tres entidades.

El trastorno se asocia a muchas otras enfermedades autoinmunes. La tiroiditis autoinmune se presenta en el 10% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1),** que se caracteriza por una poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED). Los pacientes con SPA-1 presentan al menos dos elementos de la tríada de hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis mucocutánea. Este trastorno autosómico recesivo infrecuente aparece en la infancia y está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune *(AIRE)* (v. cap. 586).

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se presenta en el 70% de los pacientes con **síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2).** El SPA-2 consiste en la asociación de tiroiditis autoinmune con enfermedad de Addison (síndrome de Schmidt), diabetes mellitus tipo 1 (síndrome de Carpenter) u otros trastornos autoinmunitarios como anemia perniciosa, vitíligo y alopecia. Se detectan AcTPO en alrededor del 20% de los niños caucásicos y del 4% de los afroamericanos con diabetes mellitus de tipo 1 El SPA-2 aparece típicamente en niños mayores o en la edad adulta precoz. Su causa es desconocida, pero puede estar relacionada con factores genéticos predisponentes compartidos por todos estos trastornos autoinmunitarios (v. cap. 586). Se ha descrito también la tiroiditis autoinmune en niños con **un síndrome de enteropatía y poliendocrinopatía por inmunodisregulación ligado al X (IPEX),** que incluye diabetes de inicio precoz y colitis (v. cap. 586).

La tiroiditis linfocitaria crónica aparece con frecuencia en pacientes con celiaquía o con determinados trastornos cromosómicos, en especial con el síndrome de Turner (8-30%) y el síndrome de Down (7-10%). Los varones con síndrome de Klinefelter también parecen tener un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune. En la tabla 582.1 se comparan las características de la tiroiditis linfocitaria crónica con las de otros síndromes que cursan con tiroiditis.

Pruebas complementarias

Las pruebas de función tiroidea son con frecuencia normales, aunque el nivel de TSH puede estar ligero o incluso moderadamente elevado en algunos pacientes con un nivel de T_4 libre normal, lo que se denomina *hipotiroidismo subclínico.* El hecho de que muchos niños con tiroiditis linfocitaria crónica presentan bocio a pesar de niveles normales de TSH indica que el bocio se debe fundamentalmente a la infiltración linfocitaria de la glándula. Los niños pequeños con tiroiditis linfocitaria crónica tienen títulos de AcTPO, pero el análisis de los AcTG es positivo en menos del 50%. Los AcTPO y AcTG se encuentran igualmente en adolescentes con tiroiditis linfocitaria crónica. Cuando se emplean ambas pruebas, se detecta alrededor del 95% de los pacientes con autoinmunidad tiroidea. Los niveles en niños y adolescentes son menores que los de los adultos con tiroiditis linfocitaria crónica y en los casos dudosos está indicado realizar mediciones repetidas porque los títulos podrían incrementarse durante la evolución de la enfermedad. En las mujeres adolescentes con hipotiroidismo franco, la determinación de los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH puede identificar a las pacientes con riesgo futuro de tener bebés con un hipotiroidismo congénito transitorio.

Las gammagrafías tiroideas y la ecografía no suelen ser necesarias. Si se realizan, las gammagrafías tiroideas muestran una captación irregular, parcheada y en general baja del radioisótopo. La ecografía tiroidea muestra hipoecogenicidad dispersa en la mayoría de los pacientes, además de un gran número de ganglios linfáticos de aspecto hiperplásico benigno en el cuello. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la biopsia tiroidea, que pocas veces está clínicamente indicada.

Tratamiento

Si existen signos de hipotiroidismo franco (aumento de TSH y con T_4 libre baja), está indicado el tratamiento con levotiroxina a las dosis específicas para la edad y el peso. El bocio generalmente muestra cierta disminución del tamaño, pero puede persistir durante años. En un paciente eutiroideo, el tratamiento con dosis supresivas de levotiroxina es poco probable que reduzca el tamaño del bocio de manera significativa. Los niveles de anticuerpos fluctúan tanto en los pacientes tratados como en los no tratados y persisten durante años. Como la enfermedad es autolimitada en algunos casos, la necesidad de tratamiento continuo puede reevaluarse periódicamente, sobre todo después de completados el crecimiento y el desarrollo puberal. Los pacientes no tratados también deben ser evaluados de forma periódica. Existe cierta controversia sobre el abordaje de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se ha demostrado que este trastorno tenga consecuencias clínicas significativas, pero los estudios son pequeños y de calidad limitada. Por ello, muchos clínicos prefieren tratar a estos niños hasta que se complete el crecimiento y la pubertad, y después reevaluar su función tiroidea.

OTRAS CAUSAS DE TIROIDITIS

La **tiroiditis indolora** (tiroiditis silente) se caracteriza principalmente por hipertiroidismo transitorio, seguido a veces por hipotiroidismo y luego recuperación. Representa del 1 al 5% de los casos de hipertiroidismo. También puede aparecer en el periodo posparto, así como en respuesta a ciertos tipos de medicamentos (v. más abajo).

La **tiroiditis inducida por fármacos** puede deberse a determinados fármacos, como litio, amiodarona, interferón-α, interleucina-2 e inhibidores

Tabla 582.1 Características de los síndromes de tiroiditis

CARACTERÍSTICA	TIROIDITIS LINFOCITARIA CRÓNICA	TIROIDITIS INDOLORA	TIROIDITIS SUBAGUDA DOLOROSA	TIROIDITIS INFECCIOSA AGUDA	TIROIDITIS FIBROSANTE
Proporción de sexos (M:V)	4-6:1	2:1	5:1	1:1	3-4:1
Causa	Autoinmune	Autoinmune	Desconocida (probablemente viral)	Infecciosa (bacteriana)	Desconocida
Hallazgos patológicos	Infiltración linfocítica, centros germinales, fibrosis	Infiltración linfocítica	Células gigantes, granulomas	Formación de abscesos	Fibrosis densa
Función tiroidea	En general eutiroidismo; algunos hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Hipertiroidismo y/o hipotiroidismo	Generalmente eutiroidismo	Generalmente eutiroidismo
Anticuerpos TPO	Título alto, persistente	Título alto, persistente	Título bajo, o ausentes, o transitorio	Ausentes	Generalmente presentes
VSG	Normal	Normal	Alta	Alta	Normal
Captación de ^{123}I de 24 horas	Variable	<5%	<5%	Normal	Baja o normal

^{123}I, yodo 123; TPO, peroxidasa tiroidea; VSG, velocidad de sedimentación globular.
De Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 4:541-556, 1996.

de la tirosina cinasa. Los pacientes que toman litio son susceptibles de presentar tanto hipotiroidismo inducido por litio como tiroiditis indolora. La amiodarona es un antiarrítmico que contiene una alta concentración de yodo y puede causar dos tipos de hipertiroidismo. El tipo 1 es hipertiroidismo verdadero (sobreproducción de hormona tiroidea) y generalmente se observa en pacientes con tendencia a la autoinmunidad tiroidea. El tipo 2 es una tiroiditis destructiva y provoca una liberación excesiva de hormona tiroidea preformada.

La **tiroiditis fibrosante** (tiroiditis invasiva o de Riedel) es muy rara en niños y se caracteriza por fibrosis extensa e infiltración de macrófagos y eosinófilos en la glándula tiroidea. La tiroides se agranda, se endurece y se adhiere a las estructuras circundantes. Por lo general, las pruebas de función tiroidea son normales y la aspiración con aguja fina puede revelar células mononucleares y tejido fibroso. Sin embargo, suele ser necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides pueden aliviar los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 583
Bocio
Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio es un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. El volumen normal de la tiroides al nacer es de en torno a 1 ml y aumenta con la edad y con el índice de masa corporal. Para evaluar el tamaño de la tiroides en niños mayores (>5 años) se puede emplear la regla del pulgar, según la cual cada lóbulo de la glándula tiroidea infantil tiene el tamaño aproximado de la falange distal del pulgar del niño. Los niños con aumento del tamaño de la tiroides pueden tener una función tiroidea normal **(eutiroidismo),** baja producción de hormonas tiroideas **(hipotiroidismo)** o exceso de producción de hormonas tiroideas **(hipertiroidismo).**

El bocio puede ser congénito o adquirido, endémico o esporádico. El bocio se debe a menudo a una secreción hipofisaria aumentada de tirotropina (TSH) en respuesta a niveles circulantes disminuidos de hormonas tiroideas. Las causas más frecuentes de bocio pediátrico son la inflamación (tiroiditis linfocitaria crónica) y, en áreas endémicas, la deficiencia de yodo (bocio endémico). Otras causas pueden ser errores congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis), anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina (AcTRS) en la enfermedad de Graves, ingestión materna de fármacos antitiroideos, bociógenos, mutaciones del receptor de TSH o trastornos con secreción inadecuada de TSH. El aumento de tamaño de la tiroides también puede deberse a nódulos tiroideos u otros procesos infiltrativos. La mayoría de los bocios se descubren incidentalmente por parte del paciente o un cuidador, o en la exploración física. Siempre que se detecte un bocio debe investigarse su causa y se debe evaluar la función tiroidea.

583.1 Bocio congénito
Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

El bocio congénito es habitualmente esporádico y se debe a un defecto de la síntesis fetal de tiroxina (T_4) que provoca hipotiroidismo neonatal y bocio. Este defecto puede ser intrínseco a la tiroides fetal o puede ser causado por la administración de fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) o yoduros durante el embarazo para el tratamiento de la tirotoxicosis materna. Estos fármacos atraviesan la placenta y pueden interferir con la síntesis fetal de hormonas tiroideas. Las consecuencias para el recién nacido son más graves cuando un sobretratamiento con fármacos antitiroideos condiciona también un hipotiroidismo concomitante en la madre, reduciendo así el aporte de hormona tiroidea materna disponible para el feto. Se pueden producir efectos sobre el feto incluso con dosis relativamente bajas de fármacos antitiroideos, por ello, todas las madres tratadas con estos fármacos durante el tercer trimestre deberían ser sometidas a determinación de hormonas tiroideas plasmáticas perinatales aunque clínicamente se encuentren eutiroideas. Puede estar indicada la administración de hormona tiroidea a

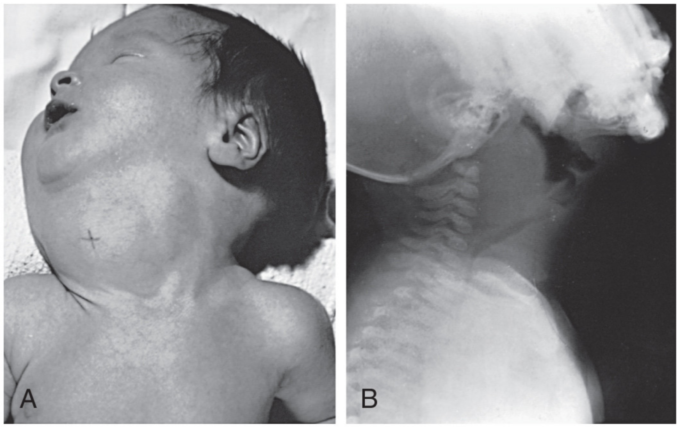

Fig. 583.1 Bocio congénito en lactantes. **A,** Bocio congénito grande en un lactante nacido de una madre con tirotoxicosis que recibió tratamiento con yoduros y metimazol durante el embarazo. **B,** Otro niño diferente, de 6 semanas, con dificultad respiratoria progresiva y masa cervical desde el nacimiento. La operación mostró un bocio de gran tamaño que prácticamente rodeaba la tráquea. Obsérvese la desviación anterior y la compresión posterior de la tráquea. La tiroidectomía parcial resolvió completamente los síntomas. Es evidente por qué la traqueostomía no es un tratamiento adecuado para estos pacientes. No se encontró el motivo del bocio.

los lactantes afectados para tratar un hipotiroidismo clínico o para reducir el tamaño del bocio (sobre todo si provoca obstrucción de la vía aérea). El hipotiroidismo secundario a toma materna de fármacos antitiroideos es transitorio y el tratamiento con hormona tiroidea puede ser interrumpido de forma segura después de que el fármaco antitiroideo haya sido excretado por el recién nacido, habitualmente tras 1-2 semanas. Además de los fármacos antitiroideos, otros medicamentos que contienen cantidades significativas de yodo pueden producir bocio congénito, como la amiodarona y algunos compuestos antitusígenos utilizados como tratamiento del asma.

El aumento de tamaño de la glándula tiroides al nacer puede en ocasiones ser suficiente para causar una dificultad respiratoria que interfiere con la lactancia y que puede incluso causar la muerte. La cabeza debe mantenerse en hiperextensión extrema. En las gestantes que producen sobretratamiento con fármacos antitiroideos, el diagnóstico prenatal de un bocio fetal incluso masivo puede corregirse a menudo con la sencilla retirada o disminución de dosis de la medicación materna, asociada o no a la inyección de hormona tiroidea intraamniótica. Cuando la obstrucción respiratoria posnatal es grave, está indicada la tiroidectomía parcial más que la traqueostomía (fig. 583.1).

El bocio casi siempre está presente en el lactante con hipertiroidismo de Graves neonatal. El aumento del tamaño tiroideo se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos estimulante del receptor de TSH (v. cap. 584.2). Estos bocios no suelen ser grandes y el lactante presenta síntomas clínicos de hipertiroidismo. La madre suele tener antecedentes de enfermedad de Graves, pero en ocasiones se puede descubrir el diagnóstico de la enfermedad de Graves materna por la valoración de un hipertiroidismo neonatal. Las mutaciones activadoras del receptor de TSH son también una causa infrecuente de bocio congénito con hipertiroidismo.

En casos de bocio congénito e hipotiroidismo en los que no se identifica un factor causal en los antecedentes de la madre o por consumo de fármacos, se debe sospechar un **defecto intrínseco de la síntesis** de hormona tiroidea (dishormonogénesis). Los programas de cribado neonatal encuentran hipotiroidismo congénito causado por este defecto en alrededor de 1/30.000 lactantes. Debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con hormona tiroidea. Si se sospecha un defecto específico, pueden realizarse pruebas genéticas para identificar una mutación (v. cap. 581). El control ecográfico de los siguientes embarazos puede ser útil para detectar bocios fetales (v. cap. 115).

El **síndrome de Pendred** se caracteriza por bocio familiar y sordera neurosensorial. El síndrome está causado por una mutación de *SLC26A4,* que codifica la pendrina, un transportador de cloro-yoduro presente en la glándula tiroides y en la cóclea. Los defectos de la pendrina originan una organificación anormal en la tiroides y puede causar un bocio al nacer, pero la forma más habitual de presentación es la hipoacusia neurosensorial, con desarrollo de un bocio eutiroideo en etapas posteriores de la vida.

El **déficit de yodo** como causa de bocio congénito es infrecuente en los países desarrollados, pero persiste en áreas endémicas aisladas (v. cap. 583.3). Es más importante el hallazgo de que un déficit grave de yodo en las fases iniciales del embarazo puede causar lesiones neurológicas durante

el desarrollo fetal, incluso en ausencia de bocio. Esto sucede porque el déficit de yodo puede producir hipotiroidismo materno y fetal combinado, lo que reduce la protección parcial de las hormonas tiroideas maternas transferidas al feto.

Cuando un bocio palpable es lobulado, asimétrico, de consistencia firme o de un tamaño inusualmente grande, debe incluirse en el diagnóstico diferencial el teratoma en la tiroides o en su proximidad (v. cap. 585).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

583.2 Bocio intratraqueal

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Una de las muchas posibles localizaciones ectópicas del tejido tiroideo es dentro de la tráquea. Cuando está presente, el tejido tiroideo intraluminal se encuentra bajo la mucosa traqueal y con frecuencia se continúa con la glándula tiroides normal situada por fuera de la tráquea. Tanto el tejido tiroideo eutópico como el ectópico pueden aumentar su tamaño hasta formar un bocio. Por tanto, cuando se produce obstrucción de la vía respiratoria asociada a bocio, debe determinarse si la obstrucción es extra o intratraqueal. Si las manifestaciones obstructivas son leves, la administración de levotiroxina sódica generalmente reduce el tamaño del bocio. Cuando los síntomas son graves, está indicada la resección quirúrgica del bocio intratraqueal.

583.3 Bocio y cretinismo endémicos

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

ETIOLOGÍA

El bocio causado por el déficit de yodo se denomina bocio endémico, mientras que el cretinismo hace referencia a las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo grave en las primeras etapas de la vida. La asociación entre déficit dietético de yodo y el bocio endémico o el cretinismo está bien demostrada. La glándula tiroidea puede compensar un déficit moderado de yodo aumentando la eficacia de la síntesis de hormona tiroidea. El yodo liberado en los tejidos periféricos aumenta la velocidad de síntesis de hormonas tiroideas y produce una proporción más alta de triyodotironina (T_3) en relación a tiroxina (T_4). Este aumento de la actividad se logra mediante una hipertrofia e hiperplasia de la tiroides compensadoras. En las áreas donde el déficit de yodo es grave, estos mecanismos compensadores son insuficientes y puede producirse un hipotiroidismo. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que casi dos mil millones de personas no realizan en este momento una ingesta adecuada de yodo, incluido un tercio de los niños en edad escolar. Por tanto, a pesar de los grandes progresos en el esfuerzo global de reducir la deficiencia de yodo, sigue siendo la principal causa de discapacidad intelectual prevenible a nivel mundial.

Dado que el agua de mar es rica en yodo, el contenido de yodo del pescado y el marisco es también alto. El bocio endémico es, por tanto, infrecuente en las poblaciones costeras. El yodo es insuficiente en el agua y en las comidas originarias de las áreas del Pacífico occidental y de los Grandes Lagos en Estados Unidos. El déficit de yodo dietético es incluso mayor en algunos valles alpinos, el Himalaya, los Andes, el Congo y las tierras altas de Papúa Nueva Guinea. La sal yodada logra una excelente profilaxis frente al déficit de yodo y, en Estados Unidos y muchos otros países que han introducido programas de yodación de la sal, el bocio endémico ha desaparecido. También se contribuye a este aporte de yodo con los yoduros empleados en la panadería, los colorantes con yodo y los antisépticos yodados empleados en la industria lechera. La ingesta diaria recomendada de yodo en Estados Unidos es la siguiente:

- Lactantes menores de 6 meses: 110 µg/día.
- Lactantes de 7-12 meses: 130 µg/día.
- Niños de 1-8 años: 90 µg/día.
- Niños de 9-13 años: 120 µg/día.
- Niños de 14 años y mayores: 150 µg/día.
- Gestantes: 220 µg/día.
- Durante la lactancia: 290 µg/día.

Aunque la ingesta dietética de yodo en EE.UU. se considera adecuada de forma global, los informes más recientes de 2007 a 2010 de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) describen una mediana de concentración urinaria de yodo en las mujeres norteamericanas no gestantes inferior a 150 µg/l. Esto indica una deficiencia leve de yodo y recuerda el riesgo de reaparición de la deficiencia de yodo en los países industrializados como consecuencia de una menor ingesta de sal. Es posible reducir estos riesgos mediante una monitorización continuada de la situación del yodo, el ajuste del grado de yodación de la sal y el aporte dirigido de suplementos en las poblaciones vulnerables (p. ej., fomento de las vitaminas prenatales que contienen yodo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si el déficit de yodo es leve, el aumento de tamaño de la tiroides generalmente no es detectable, excepto cuando hay un aumento de la demanda de síntesis de hormona tiroidea, como sucede durante los periodos de rápido crecimiento, como en la adolescencia y durante el embarazo. En las regiones con déficit moderado de yodo, el bocio observado en los niños escolares puede desaparecer con la maduración y reaparecer durante el embarazo o la lactancia. Los bocios por déficit de yodo son más frecuentes en las niñas que en los niños. En las áreas donde el déficit es grave, como en las hiperendémicas tierras altas de Papúa Nueva Guinea, casi la mitad de la población tiene bocios de gran tamaño y el cretinismo endémico es frecuente (fig. 583.2).

Los niveles plasmáticos de T_4 suelen ser bajos en las personas con bocio endémico, aunque el hipotiroidismo clínico es infrecuente. Esto ocurre en Papúa Nueva Guinea, el Congo, el Himalaya y Sudamérica. A pesar de los bajos niveles plasmáticos de T_4, las concentraciones plasmáticas de TSH suelen ser normales o mostrar solo un aumento moderado, debido a que los niveles circulantes de T_3 están elevados. De hecho, los niveles de T_3 están elevados incluso en los pacientes con niveles normales de T_4, lo que refleja el hecho de que el déficit de yodo condiciona una secreción preferente de T_3 por la tiroides y el aumento adaptativo de la conversión periférica de T_4 a T_3.

El **cretinismo endémico** es la consecuencia más grave del déficit de yodo, y se produce solo en asociación geográfica con el bocio endémico. El término *cretinismo endémico* incluye dos síndromes diferentes, pero que se

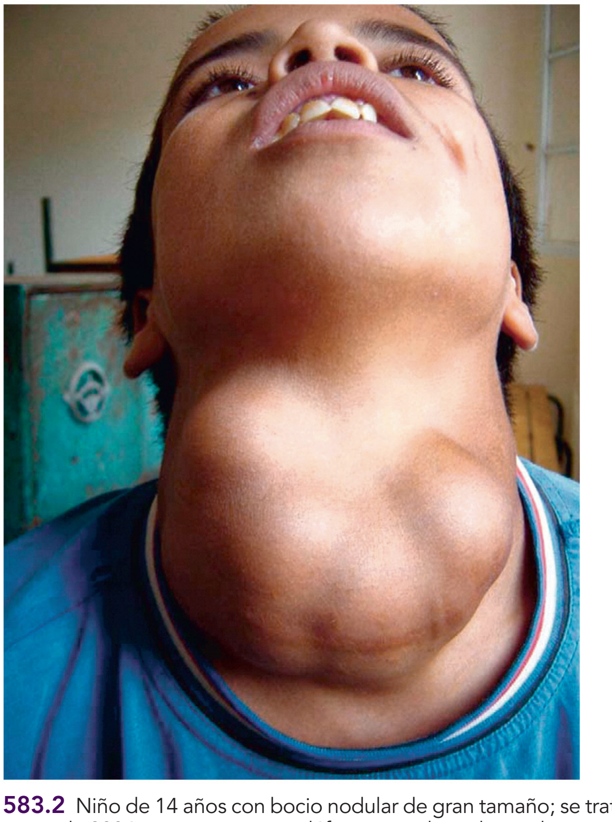

Fig. 583.2 Niño de 14 años con bocio nodular de gran tamaño; se trata de un caso de 2004, en una zona con déficit grave de yodo en el norte de Marruecos. Tenía compresión traqueal y esofágica y disfonía, probablemente por lesión de los nervios recurrentes. *(De Zimmernann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders,* Lancet *372:1251-1262, 2008, Fig. 2.)*

solapan: un **tipo neurológico** y un **tipo mixedematoso.** La incidencia de los dos tipos varía entre las diferentes poblaciones. En Papúa Nueva Guinea se presenta casi exclusivamente el tipo neurológico, mientras que en el Congo predomina el tipo mixedematoso. Sin embargo, ambos tipos se encuentran en todas las áreas endémicas y algunos individuos tienen características intermedias o mixtas.

El **síndrome neurológico** se caracteriza por discapacidad intelectual, sordomudez, alteraciones en la bipedestación y la marcha, y signos piramidales, como el clonus del pie, signo de Babinski e hiperreflexia rotuliana. Las personas afectadas tienen bocio, pero presentan una afectación ligera o nula de la función tiroidea y un desarrollo puberal y una talla adulta normales. Las personas con el **síndrome mixedematoso** también tienen discapacidad intelectual, hipoacusia y síntomas neurológicos, pero, a diferencia del tipo neurológico, presentan retraso del desarrollo sexual y del crecimiento, mixedema y ausencia de bocio; los niveles plasmáticos de T_4 son bajos y los niveles de TSH están muy elevados. El retraso de la maduración ósea puede extenderse hasta la 3.ª década o más. La exploración ecográfica muestra atrofia tiroidea.

PATOGENIA

La patogenia del **síndrome neurológico** se ha atribuido al déficit de yodo materno y a la hipotiroxinemia durante el embarazo, lo que produciría hipotiroidismo fetal y posnatal. Aunque algunos investigadores han atribuido el daño cerebral a un efecto directo del déficit de yodo elemental en el feto, la mayoría cree que los síntomas neurológicos se deben a la hipotiroxinemia fetal y materna combinadas. Existen pruebas de la presencia de receptores de hormona tiroidea en el cerebro fetal tan pronto como a las 7 semanas de gestación. Aunque la glándula tiroides fetal no comienza a producir cantidades significativas de hormona tiroidea hasta la mitad de la gestación, hay T_4 medible en el líquido celómico a las 6 semanas, casi seguro de origen materno. Estas líneas de evidencia apoyan el papel de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del cerebro fetal durante el primer trimestre. Además, hay pruebas del paso transplacentario de hormona tiroidea materna hacia el feto, que normalmente alivia los efectos del hipotiroidismo fetal en el sistema nervioso en desarrollo en la segunda mitad del embarazo. Por tanto, el déficit materno de yodo afecta al desarrollo cerebral tanto en el primer trimestre como a lo largo del resto del embarazo. La ingesta de yodo después del nacimiento suele ser suficiente para una función tiroidea normal o mínimamente alterada.

La patogenia del **síndrome mixedematoso** que produce una atrofia tiroidea no se conoce bien. La búsqueda de factores ambientales adicionales que podrían inducir un hipotiroidismo posnatal continuo ha implicado al déficit de selenio, a los alimentos bociógenos, a los tiocianatos y a *Yersinia* (tabla 583.1). Los estudios en China occidental sugieren que la autoinmunidad tiroidea podría tener un papel. Algunos autores han sugerido que las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH similares a las encontradas en los lactantes con hipotiroidismo congénito esporádico podrían jugar un papel en el cretinismo mixedematoso con atrofia tiroidea, pero no en el cretinismo eutiroideo; sin embargo, otro estudio no logró reproducir estos hallazgos, y el posible papel de las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH sigue siendo incierto.

TRATAMIENTO

En muchos países en vías de desarrollo, la administración de una única inyección intramuscular de aceite de semilla de amapola yodado a las mujeres previene el déficit de yodo para los futuros embarazos durante aproximadamente 5 años. Esta forma de tratamiento administrada a los niños menores de 4 años con cretinismo mixedematoso produce un estado eutiroideo en 5 meses. Los niños mayores responden mal y los adultos nada a las inyecciones de aceite yodado, lo que indica una incapacidad de la glándula tiroides para sintetizar la hormona; estos pacientes requieren tratamiento con T_4. Mediante los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud y su programa de yodación universal de la sal, el número de hogares que tienen acceso a una sal bien yodada ha aumentado a nivel mundial de menos del 10% en 1990 a un 70% en 2012. En la provincia china de Xinjiang, donde los métodos habituales de suplementos yodados han fracasado, la yodación del agua de riego ha aumentado los niveles de yodo en el suelo, en los animales y en los seres humanos. En otros países, la sal yodada en los programas de alimentación escolar aporta a los niños las necesidades dietéticas de yodo. No obstante, existen en todo el mundo obstáculos políticos, económicos y prácticos que han limitado la penetración de la comida yodada en las dietas habituales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 583.1 Bociógenos y sus mecanismos

BOCIÓGENO	MECANISMO
ALIMENTOS	
Yuca, frijoles, semillas de lino, sorgo, batata	Contienen glucósidos cianogénicos que se metabolizan a tiocianatos, que compiten con el yodo por su captación por la tiroides
Verduras crucíferas (repollo, col rizada, coliflor, brócoli, nabos y colza)	Contienen glucosinolatos; sus metabolitos compiten con el yodo por su captación por la tiroides
Soja, mijo	Los flavonoides alteran la función de la peroxidasa
CONTAMINANTES INDUSTRIALES	
Perclorato	Inhibidor competitivo del simportador sodio-yoduro, disminuye el transporte de yodo hacia el interior de la tiroides
Otros (p. ej., bisulfuros del procesamiento del carbón)	Reducen la captación tiroidea de yodo
Tabaquismo	El consumo de tabaco durante la lactancia se asocia con concentraciones reducidas de yodo en la leche materna; las altas concentraciones de tiocianatos debidas al tabaco podrían competir con el yodo por el transporte activo dentro del epitelio secretor de la mama
NUTRIENTES	
Déficit de selenio	La acumulación de peróxidos puede dañar la tiroides, y el déficit de desyodasa altera la activación de hormonas tiroideas
Déficit de hierro	Reduce la actividad tioperoxidasa hemodependiente en la tiroides y puede disminuir la eficacia de la profilaxis con yodo
Déficit de vitamina A	Incrementa la estimulación de TSH y el bocio porque disminuye la supresión del gen de la TSH-β mediada por vitamina A

TSH, tirotropina.

De Zimmernann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders, *Lancet* 372:1251-1262, 2008, Table 1..

583.4 Bocio adquirido

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

El bocio adquirido suele ser esporádico y puede desarrollarse por varias causas. Los pacientes son generalmente eutiroideos, pero pueden ser hipotiroideos o hipertiroideos. La causa más frecuente de bocio adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica (v. cap. 582). Causas más raras en niños son la tiroiditis esporádica indolora y la tiroiditis subaguda o dolorosa (enfermedad de De Quervain; v. cap. 582). El exceso de ingestión de yoduros y algunos fármacos, como la amiodarona y el litio, pueden producir bocio, al igual que los defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea. La presentación del trastorno en hermanos, el debut en edades tempranas y la posible asociación con hipotiroidismo (hipotiroidismo con bocio) son pistas relevantes en el diagnóstico de dishormonogénesis congénita.

BOCIO POR YODUROS

La administración excesiva de yoduro puede provocar bocio. Se encuentra yodo en expectorantes para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias crónica o para la fibrosis quística. La mayoría de los niños con bocios inducidos por yodo presentan una tiroiditis linfocitaria crónica o un error congénito subclínico de la síntesis de hormona tiroidea. En una glándula tiroidea normal, la administración aguda de dosis altas de yodo inhibe la organificación del yodo y la síntesis de hormona tiroidea (efecto de Wolff-Chaikoff). Este efecto dura poco y no produce un hipotiroidismo permanente. Cuando la administración de yodo persiste, un mecanismo de

autorregulación limita la captación de yoduro y permite disminuir el nivel de yoduro en la tiroides y que la organificación normal se reinstaure con normalidad. En los pacientes con bocio inducido por yodo, este mecanismo de escape no se produce, generalmente debido a una alteración subyacente en la biosíntesis de la hormona tiroidea.

Bocio por déficit de yodo

La deficiencia de yodo es la causa más común de bocio endémico en todo el mundo, pero la suplementación con sal yodada casi ha erradicado esta entidad en Estados Unidos. Una dieta muy pobre en yodo puede provocar bocio e hipotiroidismo en niños y adolescentes, o en recién nacidos de madres con déficit grave de yodo (concentración de yodo en la orina <50 mcg/l). Los niños con deficiencia moderada o grave de yodo y bocio presentan hipotiroidismo subclínico o leve, pero sus concentraciones plasmáticas de T_3 pueden ser normales o altas debido a la secreción preferente de T_3 por la tiroides. Se pueden tratar con suplementos de yodo o levotiroxina.

Bociógenos

Ciertos alimentos contienen sustancias bociógenas (v. tabla 583.1). Es poco probable que estas sustancias causen bocio cuando se consumen solas, pero pueden contribuir a la formación de bocio cuando la ingesta de yodo es muy escasa.

El **carbonato de litio** puede producir bocio e hipotiroidismo en niños. El litio disminuye la síntesis y liberación de T_3 y T_4; el mecanismo de producción del bocio o del hipotiroidismo es similar al descrito antes para el bocio por yoduros. El litio y el yoduro actúan de forma sinérgica para producir bocio, por lo que su uso combinado debe evitarse.

La **amiodarona,** un fármaco empleado para tratar las arritmias cardiacas, puede causar disfunción tiroidea con bocio porque es rica en yodo. También inhibe la desyodasa tipo 1, por lo que impide la conversión de T_4 a T_3. La amiodarona puede provocar hipotiroidismo, sobre todo en los pacientes con una enfermedad autoinmune tiroidea subyacente; en otros pacientes puede producir hipertiroidismo por una tiroiditis transitoria o por el efecto Jod-Basedow (hipertiroidismo inducido por yodo).

BOCIO SIMPLE (BOCIO COLOIDE)

Algunos niños con bocio eutiroideo tienen bocios simples, un trastorno de causa desconocida no asociado con hipotiroidismo o hipertiroidismo y no causado por inflamación ni neoplasia. El bocio simple es más frecuente en las niñas, puede ser familiar y tiene un pico de incidencia durante la adolescencia. El examen histológico de la tiroides es normal o muestra tamaños foliculares variables, un coloide denso y un epitelio aplanado. El tamaño del bocio es variable. Puede ser de consistencia firme, asimétrico o nodular. Los niveles de TSH son normales o bajos, las gammagrafías tiroideas son normales y no existen anticuerpos tiroideos. El diagnóstico diferencial con una tiroiditis linfocitaria puede no ser posible sin una biopsia, pero esta habitualmente no está indicada. Los bocios simples no tratados generalmente disminuyen de tamaño progresivamente en unos años. Los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica porque algunos tienen una tiroiditis linfocitaria crónica con anticuerpos negativos y, por tanto, tienen riesgo de sufrir alteraciones de la función tiroidea (v. cap. 582).

BOCIO MULTINODULAR

El bocio multinodular suele manifestarse como un bocio de consistencia firme con una superficie lobulada y uno o más nódulos palpables únicos o múltiples. Pueden existir áreas de cambios quísticos, hemorragia y fibrosis. La incidencia de este trastorno ha disminuido mucho con el uso de sal enriquecida con yodo. Se cree que la causa es un estímulo bociógeno leve que actúa durante mucho tiempo. La exploración ecográfica puede mostrar múltiples nódulos que son no funcionantes en la gammagrafía tiroidea. Los estudios tiroideos suelen ser normales. Algunos niños con tiroiditis linfocitaria crónica desarrollan un bocio multinodular y, en tales casos, la TSH puede estar elevada y pueden existir anticuerpos tiroideos. Los niños pueden desarrollar un bocio tóxico multinodular, que se caracteriza por supresión de la TSH e hipertiroidismo. El trastorno puede aparecer en los niños con **síndrome de McCune-Albright** o con **mutaciones activadoras del receptor de TSH.** Si los nódulos hipofuncionantes en un bocio multinodular crecen hasta alcanzar un tamaño significativo (1 cm o más) se debería plantear una punción-aspiración con aguja fina para descartar malignidad (v. cap. 585).

BOCIO TÓXICO (HIPERTIROIDISMO)

Véase el capítulo 584.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 584
Tirotoxicosis

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Aunque los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis a menudo son intercambiables en la literatura, no son sinónimos. Se denomina **hipertiroidismo** específicamente a la síntesis y secreción excesiva de hormona tiroidea por la glándula tiroides; por el contrario, se denomina **tirotoxicosis** a cualquier estado de exceso de hormona tiroidea circulante (y sus manifestaciones clínicas) independientemente de su fuente. Esta distinción tiene relevancia fisiológica y clínica ya que puedes estar indicados distintos tratamientos dependiendo del mecanismo causal del exceso de hormona tiroidea.

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños (tabla 584.1). La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que da lugar a la producción de anticuerpos estimulantes del **receptor de tirotropina (TSH), o AcTRS),** que se ligan a un **receptor de TSH (TSHR)** acoplado a proteína G y lo activan, dando lugar a aumento de la hormonogénesis tiroidea y a un crecimiento difuso de la glándula. Entre las causas no autoinmunitarias de hipertiroidismo están los nódulos tiroideos hiperfuncionantes y las mutaciones con ganancia de función del TSHR en la línea germinal (autosómicas dominantes o esporádicas). También pueden presentar hipertiroidismo algunos pacientes con **síndrome de McCune-Albright** debido a una mutación activadora de la subunidad estimuladora α de la proteína G. Estos pacientes pueden desarrollar también un bocio multinodular. Otras causas infrecuentes de hipertiroidismo son el hipertiroidismo inducido por yodo, los adenomas secretores de TSH, los bocios multinodulares tóxicos y el carcinoma tiroideo hiperfuncionante. La tirotoxicosis no debida a hipertiroidismo (es decir, no causada por la producción excesiva de hormona tiroidea por la glándula) puede deberse a tiroiditis (v. cap. 582) o a ingestión de hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia).

En el hipertiroidismo primario los estudios de laboratorio muestran supresión de la TSH plasmática y elevación de la tiroxina total (T_4) y triyodotironina (T_3) total plasmáticas. El hipertiroidismo causado por una secreción inadecuada de TSH suele deberse a una mutación dominante negativa del receptor β de hormona tiroidea (*THRB*), que provoca **resistencia a las hormonas tiroideas (RHT).** Los tumores hipofisarios secretores de TSH son extremadamente infrecuentes en la población pediátrica. En los lactantes nacidos de madres con enfermedad de Graves, el hipertiroidismo es transitorio y se resuelve cuando se eliminan los AcTRSB de la circulación del recién nacido. El coriocarcinoma, la mola hidatiforme, el estruma ovárico y el cáncer funcional tiroideo pueden producir hipertiroidismo en adultos, pero se diagnostican muy raramente en niños.

584.1 Enfermedad de Graves

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Graves se presenta en alrededor del 0,02% de los niños (1:5.000) y es la causa más frecuente de hipertiroidismo pediátrico. Solo el 5% de todos los pacientes con hipertiroidismo son menores de 15 años. La enfermedad de Graves tiene un pico de incidencia a los 11-15 años de edad y es cinco veces más frecuente en mujeres. Muchos niños con enfermedad de Graves tienen antecedentes familiares de patología tiroidea autoinmune. Aunque infrecuente, se ha descrito la enfermedad de Graves entre las 6 semanas y los 2 años en niños nacidos de madres sin antecedentes de hipertiroidismo.

ETIOLOGÍA

El aumento de tamaño del timo, la esplenomegalia, las adenopatías, la linfocitosis periférica y la infiltración de la glándula tiroides y los tejidos retroorbitarios con linfocitos y células plasmáticas, y la linfocitosis periférica son hallazgos bien establecidos en la enfermedad de Graves. En la glándula tiroides predominan las células T colaboradoras ($CD4^+$) en agregados linfoides densos; en las áreas con menor densidad celular predominan las células T citotóxicas ($CD8^+$). El porcentaje de linfocitos B activados que infiltran la tiroides es más alto que en la sangre periférica. Se ha propuesto

Tabla 584.1 Mecanismos patogénicos y causas de tirotoxicosis

CAUSA	
Tirotoxicosis con hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo normal o elevada)	
Efecto del aumento de estimulantes tiroideos	
Anticuerpos contra el receptor de TSH	Enfermedad de Graves
Secreción inadecuada de TSH	Adenoma hipofisario secretor de TSH; resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas
Exceso de secreción de hCG	Tumores trofoblásticos (coriocarcinoma o mola hidatiforme); hiperemesis gravídica
Función tiroidea autónoma	
Mutaciones activadoras del receptor de TSH o de la proteína Gs α	Adenoma solitario hiperfuncionante; bocio multinodular, hipertiroidismo no autoinmune familiar
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo (captación de yodo radiactivo baja)	
Inflamación y liberación de hormona almacenada	
Destrucción autoimmune de la glándula tiroidea	Tiroiditis indolora; tiroiditis posparto
Infección viral*	Tiroiditis subaguda (dolorosa) (tiroiditis de De Quervain)
Efecto tóxico de fármacos	Tiroiditis inducida por fármacos (amiodarona, litio, interferón α)
Infección bacteriana o fúngica	Tiroiditis supurativa aguda
Radiación	Tiroiditis rádica
Fuente extratiroidea de hormona	
Ingesta excesiva de hormonas tiroideas	Hormona tiroidea exógena en exceso (iatrógeno o facticio)
Hipertiroidismo ectópico (hormona tiroidea producida fuera de la tiroides)	Estruma ovárico; metástasis funcionales de cáncer tiroideo
Ingestión de alimentos contaminados	Tirotoxicosis por hamburguesas
Exposición a exceso de yodo	
Efecto Jod-Basedow	

*La etiología no es definitiva.
G_s α, subunidad alfa de la proteína G; hCG, gonadotropina coriónica humana; TSH, hormona estimulante de la tiroides.
De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 1.

que un fallo de las células T supresoras permite la expresión de las células T colaboradoras, sensibilizadas ante el antígeno TSH, que interacciona con las células B. Estas células se diferencian a células plasmáticas que producen **AcTRS.** Los AcTRS se unen al receptor de TSH y estimulan la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), lo que produce hiperplasia tiroidea y síntesis descontrolada de hormona tiroidea. En algunos pacientes con enfermedad de Graves se producen **anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (AcTRB)** que se unen al TSHR pero no lo activan. La evolución clínica de la enfermedad se correlaciona con la proporción entre anticuerpos estimulantes y bloqueantes.

La oftalmopatía que se produce en la enfermedad de Graves parece estar causada por anticuerpos contra antígenos compartidos por el tejido tiroideo y retroorbitario. Se han identificado receptores de TSH en los adipocitos retroorbitarios y podrían representar la diana para los anticuerpos. Los AcTRS se unen a los músculos extraoculares y a los fibroblastos orbitarios, y estimulan la síntesis de glucosaminoglucanos y de citocinas. Aunque el 50-75% de los niños con enfermedad de Graves presentan alguna alteración ocular, los síntomas son mucho más leves que en los adultos.

En la raza blanca, la enfermedad de Graves se asocia con el antígeno leucocitario humano (HLA) B8 y el HLA-DR3; este último conlleva un riesgo siete veces mayor de enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves se asocia también con otros trastornos relacionados con el HLA-D3, como la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1, la miastenia grave y la enfermedad celíaca (tabla 584.2). El lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el vitíligo, la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia perniciosa también se han descrito en los niños con enfermedad de Graves. En las agrupaciones de casos familiares, la enfermedad asociada con mayor frecuencia es la tiroiditis autoinmune. En niños japoneses, la enfermedad de Graves se asocia con distintos haplotipos HLA: HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB1*0401. En la población china la región RNASET2-FGFR1OP-CCR6 en 6q27 y una región intergénica en 4p14 son importantes loci de sensibilidad. Los polimorfismos del gen *TSHR* y de numerosos genes inmunomoduladores, como *FOXP3, IL2RA, CD40, CTLA4, PTPN22* y *FCRL3*, también se han asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Graves.

Tabla 584.2 Trastornos asociados con hipertiroidismo

Diabetes mellitus de tipo 1	Anemia perniciosa
Enfermedad de Addison	Alopecia areata
Vitíligo	Miastenia grave
Psoriasis	Celiaquía
Trisomía 21	Artritis reumatoide
Síndrome de Turner	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución clínica de la enfermedad de Graves es muy variable y suele tardar más tiempo en remitir que en los adultos. Dado que los síntomas se desarrollan de forma progresiva, el intervalo habitual que transcurre entre el inicio y el diagnóstico suele ser de 6-12 meses y puede ser más largo en los niños prepuberales que en los adolescentes. Muchos de los signos y síntomas de la enfermedad de Graves en los niños son similares a los observados en adultos (fig. 584.1 y tabla 584.3). Sin embargo, los signos más precoces y las diferencias más marcadas en los niños pueden ser los relacionados con el crecimiento y los sistemas neuropsicológicos. Los temblores, las cefaleas, los trastornos afectivos, los trastornos de la conducta, las dificultades con el sueño, la disminución de la atención, la hiperactividad y la disminución del rendimiento escolar son, todos ellos, frecuentes en la infancia, y muchos

niños hipertiroideos son remitidos para evaluación de un posible trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Los niños con hipertiroidismo pueden mostrar aceleración en la velocidad de crecimiento y maduración esquelética avanzada. El efecto sobre el crecimiento puede ser más marcado cuando el hipertiroidismo se presenta más temprano en la infancia. Con el tratamiento con fármacos antitiroideos (AT), la velocidad de crecimiento y la edad ósea se aproximan a un patrón más normal. Se puede observar también un aumento del apetito con falta de ganancia de peso o incluso pérdida de peso. La poliuria y la defecación más frecuente (aunque no suele llegar a ser diarrea franca) contribuyen a los cambios de peso. Debido al mayor riesgo de trastornos autoinmunitarios, debe considerarse realizar pruebas para la detección de diabetes de tipo 1, celiaquía y enfermedad inflamatoria intestinal en los pacientes que presenten estos síntomas.

Fig. 584.1 Adolescente de 15 años con enfermedad de Graves clásica. El cuadro clínico incluye bocio y exoftalmos. Fue tratada con fármacos antitiroideos, a los que tuvo buena respuesta.

La edad de inicio de la pubertad no parece verse alterada por el hipertiroidismo; sin embargo, las mujeres menstruantes pueden desarrollar amenorrea secundaria. El hipertiroidismo también se asocia a una mayor aromatización de los andrógenos a estrógenos, aunque no se observa ginecomastia en los varones.

La mayoría de los niños con enfermedad de Graves presentan un bocio difuso, pero el tamaño de la tiroides es variable. Suele se liso y sin nódulos. En ocasiones es posible auscultar un soplo sobre una glándula muy aumentada de tamaño. En caso de existir exoftalmos, suele ser leve. Las manifestaciones oculares pueden producir dolor, eritema palpebral, quemosis, disminución de la función de la musculatura extraocular y disminución de la agudeza visual (por afectación corneal o del nervio óptico) (tabla 584.4). En niños con tirotoxicosis, la identificación de estos signos de oftalmopatía en el examen físico en el contexto de un bocio difuso es altamente sugestiva de la enfermedad de Graves. La mirada fija y la retracción palpebral son hallazgos oculares frecuentes causados por el aumento de la actividad simpática y se pueden observar en la tirotoxicosis por cualquier causa, no solo en la enfermedad de Graves (fig. 584.2). En general, los síntomas oculares de los niños con enfermedad de Graves tienden a ser más leves que en los adultos y mejoran con el restablecimiento del eutiroidismo.

Los niños hipertiroideos pueden presentar un aumento del gasto cardiaco. Algunas manifestaciones cardiacas frecuentes son taquicardia, palpitaciones, aumento de la presión arterial sistólica y aumento de la presión del puso, mientras que la cardiomegalia, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular son complicaciones raras.

La piel es lisa, con rubor y sudoración excesiva. En algunos casos puede haber vitíligo o psoriasis. La dermopatía de Graves es rara en niños y generalmente responde a los esteroides. Es frecuente la debilidad muscular proximal. La hormona tiroidea estimula la reabsorción ósea, lo que conduce a una baja densidad ósea y un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con hipertiroidismo crónico. La densidad ósea se normaliza con el tratamiento.

La **tormenta tiroidea** es una forma extrema de hipertiroidismo que se manifiesta con un trastorno bioquímico grave, hipertermia, taquicardia, insuficiencia cardiaca e inquietud (tabla 584.5). Puede existir una progresión rápida hacia el delirio, el coma y la muerte. Las causas precipitantes pueden ser traumatismos, infecciones, tratamientos con yodo radiactivo o intervenciones quirúrgicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la enfermedad de Graves, la TSH está suprimida y T_4 libre y T_3 libre están elevados. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves de reciente diagnóstico tiene anticuerpos frente al receptor de tirotropina

Tabla 584.3 Manifestaciones clínicas de tirotoxicosis

	SÍNTOMAS	SIGNOS
Constitucionales	Pérdida de peso a pesar de aumento del apetito; síntomas relacionados con el calor (intolerancia al calor, sudoración y polidipsia)	Pérdida de peso
Neuromusculares	Temblores; nerviosismo; ansiedad; fatiga; debilidad; trastornos del sueño; dificultad de concentración	Temblor de extremidades; hiperactividad; hiperreflexia; debilidad de cinturas pélvica y escapular
Cardiovasculares	Palpitaciones	Taquicardia; hipertensión sistólica
Pulmonares	Disnea	Taquipnea
Gastrointestinales	Hiperdefecación; náuseas, vómitos	Dolor a la presión abdominal
Cutáneas	Aumento de la sudoración	Piel caliente y húmeda
Reproductivas		Trastornos menstruales
Oculares (enfermedad de Graves)	Diplopía; sensación de irritación ocular; tumefacción palpebral; dolor o molestia retroorbitaria	Proptosis; retracción palpebral; edema periorbitario; inyección y quemosis conjuntival; oftalmoplejía

De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 2.

Tabla 584.4	Evaluación clínica del paciente con oftalmopatía de Graves

INDICADORES DE ACTIVIDAD*
- Dolor retrobulbar espontáneo
- Dolor al intentar mirar hacia arriba o abajo
- Eritema palpebral
- Eritema conjuntival
- Tumefacción palpebral
- Inflamación de la carúncula y/o el pliegue semilunar
- Edema conjuntival

INDICADORES DE GRAVEDAD
- Apertura palpebral (distancia entre los bordes palpebrales en mm con el paciente mirando en posición primaria, sentado relajado y fijación de la vista a distancia)
- Tumefacción palpebral (ausente/dudosa, moderada, grave)
- Eritema palpebral (ausente/presente)
- Eritema conjuntival (ausente/presente)
- Edema conjuntival (ausente, presente)
- Inflamación de carúncula o pliegue semilunar (ausente/presente)
- Exoftalmos (medido en milímetros mediante el mismo exoftalmómetro de Hertel y a la misma distancia intercantal para cada paciente)
- Escala de diplopía subjetiva†
- Afectación de los músculos oculares (ducciones en grados)
- Afectación corneal (ausencia/queratopatía punteada/úlcera)
- Afectación del nervio óptico (mejor agudeza visual corregida, visión de colores, papila óptica, defecto pupilar aferente relativo (ausente/presente), más campos visuales si se sospecha compresión del nervio óptico

*Basado en los signos clásicos de inflamación de la oftalmopatía de Graves.
La escala de actividad clínica (CAS) es la suma (1 punto cada uno) de todos los elementos presentes; un CAS ≥3/7 indica oftalmopatía activa.
†Escala de diplopía subjetiva: 0, sin diplopía; 1, intermitente (p. ej., diplopía en la posición primaria de la mirada, con el cansancio o al despertar); 2, inconstante (p. ej., diplopía con miradas extremas); 3, constante (p. ej., diplopía continua en posición primaria o de lectura).
De Davies TF, Laurberg P, Bahn RS: Hyperthyroid disorders. En Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors: *Williams textbook of endocrinology*, ed 13, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 12.4.

Fig. 584.2 Retracción de los párpados superiores en la posición primaria de la mirada (signo de Dalrymple). *(De Kanski JJ:* Systemic diseases and the eye: signs and differential diagnosis, *London, 2001, Mosby.)*

(AcTSHR) detectables. Los AcTSHR pueden medirse por dos métodos. La determinación de inmunoglobulina estimuladora de la tiroides (TSI) es un ensayo funcional que mide la presencia de anticuerpos capaces de estimular la generación de AMPc mediada por TSHR (AcTRS). La determinación de inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina (TBII) es un ensayo que mide la unión de anticuerpos al TSHR, independientemente de la actividad estimuladora (AcTRS) o inhibidora (AcTRB) del receptor. En un paciente con tirotoxicosis, ambos ensayos tienen una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 99% para la enfermedad de Graves.

Cuando la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio no pueden establecer el diagnóstico, se puede medir la captación de radioyodo. ^{123}I es el radionúclido de elección para los estudios de captación y

Tabla 584.5	Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea	PUNTOS
TEMPERATURA °F (°C)		
99-99·9 (37·2-37·7)		5
100-100·9 (37·8-38·2)		10
101-101·9 (38·3-38·8)		15
102-102·9 (38·9-39·4)		20
103-103·9 (39·4-39·9)		25
≥104·0 (>40·0)		30
EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Ausentes		0
Leves (agitación)		10
Moderados (confusión, psicosis, letargo extremo)		20
Graves (convulsiones, coma)		30
DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL-HEPÁTICA		
Ausente		0
Moderada (diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal)		10
Grave (ictericia no explicada)		20
DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR		
Taquicardia		
90-109		5
110-119		10
120-129		15
130-139		20
≥140		25
Insuficiencia cardiaca congestiva		
Ausente		0
Leve (edema maleolar)		5
Moderada (estertores bibasales)		10
Grave (edema pulmonar)		15
Fibrilación auricular		
Ausente		0
Presente		10
Factor precipitante		
Ausente		0
Presente		10

En adultos, una puntuación ≥45 es muy sugestiva de tormenta tiroidea; una puntación de 25-44 es sugestiva de tormenta tiroidea inminente; una puntuación <25 indica baja probabilidad de tormenta tiroidea. Los datos proceden de Burch y Wartofsky.
De De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, *Lancet* 388:906-916, 2016, Table 3.

gammagrafía tiroidea. La captación de radioyodo (típicamente evaluada a las 4 y 24 horas después de la administración de isótopos) es elevada en la enfermedad de Graves, mientras que es baja en otras causas de tirotoxicosis como tiroiditis o ingestión exógena de hormona tiroidea. Si se realiza también gammagrafía, en la enfermedad de Graves se observa un aumento difuso de captación de radioyodo por toda la glándula, mientras que en los nódulos tiroideos hiperfuncionantes se observa un aumento focal de la captación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de tirotoxicosis es sencillo una vez considerado el diagnóstico. Los niveles elevados de T_4 o T_4 libre y de T_3 asociados con niveles suprimidos de TSH son habitualmente diagnósticos (v. tabla 584.1). La combinación de un bocio difuso y tirotoxicosis prolongada (>8 semanas) se debe casi siempre a una enfermedad de Graves y la presencia de AcTSHR circulantes o de cambios oculares o cutáneos característicos es diagnóstica.

En los casos de tirotoxicosis cuya etiología no esté clara se puede medir la captación de radioyodo ^{123}I para distinguir entre hipertiroidismo (aumento de captación) y otras causas de tirotoxicosis, con lo cual se podrá determinar si los tratamientos antitiroideos son adecuados. Si se palpa un nódulo tiroideo definido, se debería realizar una gammagrafía con ^{123}I para descartar un posible nódulo tiroideo hiperfuncionante. Algunos niños con un bocio tóxico multinodular pueden tener una mutación activadora del receptor de TSH o un síndrome de McCune-Albright. Si existe pubertad precoz,

displasia poliostótica fibrosa o máculas café con leche, es probable que se trate de un síndrome de McCune-Albright. Los pacientes con resistencia a la hormona tiroidea (v. más adelante) tienen niveles elevados de T_4 y T_3, pero los niveles de TSH están inapropiadamente elevados o son normales. Deben diferenciarse de los pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH, que tienen niveles plasmáticos elevados de la subunidad α común compartida por TSH, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG). La mayor parte de las otras causas de T_4 plasmática elevada son infrecuentes, pero pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo. Los pacientes con niveles **elevados de globulina transportadora de tiroxina o con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar** tienen unos niveles altos de T_4 pero, normales de T_4 libre y de TSH, y se encuentran clínicamente eutiroideos. Unos pocos pacientes con mutaciones de *SLC16A2* (que codifica el transportador de la hormona tiroidea MCT8) o *THRA* (que codifica el receptor α de la hormona tiroidea) pueden debutar con una concentración sérica de T_3 alta, un nivel de TSH normal o alto y una concentración de T_4 sérica baja o normal-baja.

Cuando la tirotoxicosis está causada por una hormona tiroidea exógena (tirotoxicosis facticia), los niveles de T_4 libre y de TSH son los mismos que en la enfermedad de Graves, pero a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Graves, la tiroides es pequeña, el nivel de la tiroglobulina sérica es muy bajo, el tamaño tiroideo es pequeño y la captación de radioyodo ^{123}I se suprime.

TRATAMIENTO

Fármacos antitiroideos

La mayoría de los pediatras endocrinólogos recomienda un tratamiento médico inicial de la enfermedad de Graves con fármacos antitiroideos (FAT) más que con ablación con yodo radiactivo o con tiroidectomía casi total, aunque el yodo radiactivo cada vez se emplea más como tratamiento inicial en niños >10 años. Cada opción terapéutica tiene sus ventajas e inconvenientes (tabla 584.6). El metimazol es el FAT de primera línea en niños con enfermedad de Graves y actúa bloqueando la organificación del yoduro necesario para sintetizar las hormonas tiroideas. El metimazol tiene una semivida sérica prolongada (6-8 h) que permite la dosificación una o dos veces al día. El propiltiouracilo es un FAT muy similar, que resulta efectivo en el hipertiroidismo, pero cuyo uso en niños se desaconseja debido a que puede causar insuficiencia hepática.

Los FAT pueden provocar reacciones adversas, y aunque en su mayoría son leves, algunas pueden amenazar la vida. Se producen efectos adversos leves en alrededor del 10-20% de los pacientes y efectos adversos más graves en el 2-5%. Las reacciones se dan sobre todo en los 3 primeros meses de vida, pero pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los exantemas urticariales transitorios son frecuentes y pueden tratarse con antihistamínicos o dejando un periodo breve sin tratamiento y después reiniciando el FAT. La agranulocitosis es una reacción adversa grave que se produce en el 0,1-0,5% de los pacientes y que puede provocar infecciones mortales. Por ello, en los pacientes en tratamiento con metimazol hay que suspender esta medicación y realizarles un recuento de leucocitos ante cualquier episodio de fiebre significativa, faringitis o úlceras orales. Por otra parte, la granulocitopenia asintomática transitoria (<2.000/mm^3) es un hallazgo frecuente en la enfermedad de Graves; no indica riesgo de agranulocitosis y no es motivo para suspender el tratamiento. Otras reacciones graves son la hepatitis (0,2-1%), el síndrome poliartrítico tipo lupus, la glomerulonefritis y la vasculitis positiva para anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos. La enfermedad hepática grave**,** incluyendo el fallo hepático que requiere trasplante, ha sido descrita con propiltiouracilo. El trastorno hepático más frecuentemente asociado con el metimazol es la ictericia colestática, que revierte cuando se suspende el fármaco. Los pacientes con efectos adversos graves deberían tratarse con yodo radiactivo o con tiroidectomía. En algunos casos infrecuentes de hipertiroidismo grave en los que no se puede emplear metimazol, se puede ofrecer un ciclo corto de tratamiento con propiltiouracilo para recuperar el eutiroidismo antes de administrar un tratamiento definitivo. Tanto metimazol como propiltiouracilo se han asociado a malformaciones congénitas en lactantes expuestos a estos fármacos intrauterinamente. La exposición a metimazol puede asociarse a aplasia cutánea, onfalocele, atresia de coanas y malformaciones del sistema urinario, mientras que propiltiouracilo puede asociarse a malformaciones de cabeza, cuello y sistema urinario.

La dosis inicial de metimazol es 0,5-1 mg/kg/24 h (máximo 40 mg/día), administrado una o dos veces al día. En la primera infancia deben emplearse dosis iniciales más bajas. Se requiere un seguimiento cuidadoso tras el inicio del tratamiento. La elevación de los niveles plasmáticos de TSH por encima de lo normal indica un exceso de tratamiento y exige reducir la dosis. La respuesta clínica se hace evidente en 3-4 semanas y suele lograrse un control adecuado en 3-4 meses. La dosis se reduce hasta el nivel mínimo requerido para mantener un estado eutiroideo.

La mayoría de los estudios describe una tasa de remisión de aproximadamente el 25% a los 2 años de tratamiento con fármacos antitiroideos. Algunos estudios han encontrado que los tratamientos más prolongados se asocian con tasas de remisión más elevada, con tasas de remisión más altas, del 30-50% a los 4-10 años de tratamiento farmacológico. Las recidivas habitualmente aparecen a los 6-12 meses de interrumpido el tratamiento. En caso de recidiva, se puede reiniciar el tratamiento con FAT o realizar un tratamiento definitivo con radioyodo o tiroidectomía. En general, los varones adolescentes con un índice de masa corporal alto y los que tienen bocios pequeños y elevaciones ligeras de T_3 parecen tener remisiones más precoces; sin embargo, esto no se ha confirmado en estudios más amplios, debido a que los AcTRS tienden a persistir por más tiempo en los niños que en los adultos con enfermedad de Graves.

Las hormonas tiroideas potencian las acciones de las catecolaminas, con taquicardia, temblor, sudoración excesiva, retracción palpebral y mirada fija. Para ayudar a controlar los síntomas cardiovasculares es útil añadir a los FAT un betabloqueante adrenérgico como propranolol o atenolol. Sin embargo, estos fármacos no modifican la función tiroidea ni el exoftalmos. En la tabla 584.7 se enumeran otros tratamientos para la **tormenta tiroidea.**

Tabla 584.6 Tratamientos para la enfermedad de Graves

TRATAMIENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COMENTARIOS
Fármacos antitiroideos	No invasivos Menor coste inicial No hay riesgo de hipotiroidismo permanente Posibles remisiones	Tasa de remisión 30-50% (con tratamiento a largo plazo) Reacciones farmacológicas adversas Requiere un buen cumplimiento terapéutico	Tratamiento de elección en niños, adolescentes y en el embarazo Tratamiento inicial en casos graves o como preparación preoperatoria
Yodo radiactivo (^{131}I)	Curación del hipertiroidismo Tratamiento más coste-efectivo	Hipotiroidismo permanente Puede empeorar la oftalmopatía El embarazo debe diferirse 6-12 meses, se debe evitar la lactancia; pequeño riesgo potencial de exacerbación del hipertiroidismo	No hay evidencia de infertilidad, defectos congénitos, cánceres secundarios con las dosis recomendadas en la actualidad
Cirugía	Rápido y efectivo, (sobre todo en pacientes con bocio voluminoso)	Es el tratamiento más invasivo Posibles complicaciones (lesión del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo) Tratamiento más costoso Hipotiroidismo permanente Dolor, cicatriz	Puede usarse en el embarazo si aparecen efectos secundarios graves con los fármacos antitiroideos Útil cuando exista un nódulo sospechoso simultáneo o tiromegalia Alternativa en pacientes que no deseen el yodo radiactivo

De Cooper DS: Hyperthyroidism, *Lancet* 362:459-468, 2003.

Tabla 584.7 Tratamiento de la tormenta tiroidea en el adolescente

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Inhibición de la formación y secreción de hormona tiroidea	Propiltiouracilo, 400 mg/8 h oral/i.v./SNG Solución saturada de yoduro potásico, 5 gotas cada 8 h
Bloqueo simpático	Propranolol, 20-40 mg cada 4-6 horas, o 1 mg intravenoso lento (repetir las dosis hasta reducir la frecuencia cardiaca); no está indicado en pacientes con asma o insuficiencia cardiaca no relacionada con la frecuencia cardiaca
Tratamiento con glucocorticoides	Prednisona, 20 mg intravenoso cada 12 h
Tratamiento de sostén	Líquidos intravenosos (según la indicación: glucosa, electrólitos, multivitamínicos) Control de la temperatura (mantas de enfriamiento, paracetamol, evitar los salicilatos) O_2 si es preciso Digital para la insuficiencia cardiaca y para enlentecer la respuesta ventricular; pentobarbital para la sedación Tratamiento del fenómeno precipitante (p. ej., infección)

De Goldman L, Ausiello D, editors: *Cecil Textbook of Medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 1401.

Tratamiento definitivo

La ablación con radioyodo o la tiroidectomía están indicadas cuando el tratamiento médico no es posible por falta de cumplimiento por el paciente o por efectos secundarios graves de los FAT, cuando una prueba apropiada con tratamiento médico ha fracasado para mantener la remisión o cuando el paciente prefiere un tratamiento definitivo.

La ablación con radioyodo (^{131}I) es un tratamiento eficaz y relativamente seguro para la enfermedad de Graves en los niños. En los pacientes con una tirotoxicosis grave se debería recuperar el eutiroidismo con metimazol antes de la ablación con radioyodo para deplecionar la hormona preformada en la glándula y reducir el riesgo de brote de tirotoxicosis por la tiroiditis secundaria a radiación. Si un paciente toma algún FAT, debe ser suspendido 3-5 días antes de la administración de radioyodo para evitar que se inhiba la captación. El objetivo de la ablación con radioyodo es administrar una dosis de yodo radiactivo suficiente para asegurar la ablación completa del tejido tiroideo. Muchos centros miden la captación de radioyodo antes del tratamiento y posteriormente la utilizan para calcular la dosis de ^{131}I que permite administrar una dosis tiroidea absorbida superior a 150 µCi/g de tejido tiroideo (según la masa tiroidea estimada mediante exploración física o ecografía). Otra opción es administrar una dosis empírica fija de ^{131}I (en general 15 mCi). La ventaja teórica de las dosis calculadas es que definen la mínima dosis administrada que consigue el objetivo terapéutico en cada paciente. Este beneficio es más importante en los niños pequeños dado que la dosis de radiación absorbida en la médula y otros tejidos normales es inversamente proporcional al tamaño corporal. A partir de este concepto y el modelo teórico de exposición a la radiación, las guías de consenso actuales recomiendan evitar el uso de ^{131}I en niños menores de 5 años y usar dosis menores de 10 mCi en niños de 5 a 10 años. Al igual que sucede con otros tratamientos de la enfermedad de Graves, la ablación con radioyodo se asocia a una frecuencia de fracasos terapéuticos baja (5-20%). Los pacientes con un hipertiroidismo persistente de más de 6 meses de evolución tras el primer tratamiento con ^{131}I pueden recibir un nuevo ciclo de tratamiento.

La tiroidectomía es una técnica segura cuando la realiza un cirujano con experiencia. La cirugía tiroidea se lleva a cabo solo cuando el paciente ha alcanzado un estado eutiroideo tomando metimazol durante 2-3 meses. Se puede añadir al tratamiento una solución saturada de yoduro potásico (SSYP; 1- 3 gotas 2-3 veces al día) durante 7-14 días antes de la cirugía para disminuir la vascularización de la glándula. Las complicaciones de la cirugía son infrecuentes en manos expertas y comprenden el hipoparatiroidismo (transitorio o permanente) y la parálisis de las cuerdas vocales. Cuando se decide realizar cirugía, debe realizarse una tiroidectomía total o casi total, en vez de una resección subtotal menos amplia. La incidencia de recurrencia es baja y la mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroideos tras la intervención. Es fundamental derivar a los pacientes a un cirujano con amplia experiencia en tiroidectomía y una baja frecuencia personal de complicaciones.

La **oftalmopatía** de Graves suele remitir gradualmente y con independencia del hipertiroidismo, pero el control de la oftalmopatía es más fácil cuando se mantiene un eutiroidismo estable. La oftalmopatía grave puede requerir tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, radioterapia orbitaria o cirugía orbitaria descompresiva. El teprotumumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGR-1R), ha demostrado ser eficaz en adultos con oftalmopatía. El tabaquismo es un factor de riesgo para la oftalmopatía tiroidea y debe evitarse o interrumpirse para evitar la progresión de la afectación ocular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

584.2 Hipertiroidismo congénito

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Graves neonatal está causada por el paso transplacentario de AcTRS a partir de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. Estas madres pueden presentar enfermedad de Graves activa, enfermedad de Graves en remisión, o antecedentes de enfermedad de Graves tratada mediante ablación con radioyodo o tiroidectomía. Ocasionalmente puede haber antecedentes maternos de tiroiditis linfocitaria crónica con hipotiroidismo. Los niveles altos de AcTRS generalmente producen un hipertiroidismo neonatal clásico, pero si la madre ha sido tratada con FAT, el inicio de los síntomas hipertiroideos puede retrasarse 3-7 días hasta que el FAT es metabolizado por el recién nacido. Si hay también AcTRB, el inicio del hipertiroidismo puede demorarse varias semanas o incluso puede desarrollarse un hipotiroidismo neonatal. El hipertiroidismo neonatal se produce en alrededor del 2% de los lactantes nacidos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves. La taquicardia y el bocio fetales intrauterinos pueden sugerir el diagnóstico y se recomienda un control ecográfico estrecho de las madres con un hipertiroidismo no controlado, sobre todo en el tercer trimestre. Los títulos elevados de AcTRS séricos (más del triple del límite superior de la normalidad) o los antecedentes de niños previos con una disfunción tiroidea neonatal aumentan la probabilidad de enfermedad de Graves.

La enfermedad de Graves neonatal habitualmente remite de forma espontánea en 6-12 semanas, pero puede persistir durante más tiempo, en función del título y la velocidad de eliminación de los AcTRS (y de los AcTRB, si están presentes). En pocas ocasiones la enfermedad de Graves clásica neonatal puede no remitir y persistir durante varios años o más. Estos niños suelen tener antecedentes familiares de enfermedad de Graves. En estos lactantes, la transferencia de AcTRS maternos exacerba el inicio infantil de una enfermedad de Graves autónoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos bebés nacidos con enfermedad de Graves neonatal son prematuros y presentan retraso del crecimiento intrauterino. Muchos también tienen bocio, que en algunos casos puede causar compresión traqueal si es muy grande. Otros signos y síntomas de enfermedad de Graves neonatal son bajo peso al nacer, mirada fija, edema periorbitario, retracción palpebral, hipertermia, irritabilidad, diarrea, dificultades para alimentarse, aumento de peso deficiente, taquicardia, insuficiencia cardiaca, hipertensión, hepatomegalia, esplenomegalia, colestasis, ictericia, trombocitopenia e hiperviscosidad (fig. 584.3). Los análisis de laboratorio muestran TSH sérica suprimida y niveles séricos elevados de T_4, T_4 libre y T_3. Los AcTRS están muy elevados al nacer y generalmente desaparecen en 3 meses. Si los síntomas y signos no se reconocen y tratan de inmediato se puede producir insuficiencia cardiaca y muerte. La craneosinostosis y el retraso del desarrollo pueden ser secuelas permanentes del hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como aparezcan síntomas para evitar complicaciones a corto y a largo plazo. El tratamiento consiste en metimazol oral (0,5-1 mg/kg/24 h administrados cada 12 horas) y en la administración intravenosa de un betabloqueante adrenérgico no selectivo, como propranolol, para reducir la hiperactividad simpática. En casos refractarios se puede añadir solución de Lugol o una solución de yoduro

Fig. 584.3 Hermanos gemelos con hipertiroidismo neonatal confirmado con pruebas de función tiroidea alteradas. El cuadro clínico incluye ausencia de tejido subcutáneo debido al estado hipermetabólico y mirada fija y ansiosa, con los ojos muy abiertos. Fueron diagnosticados de enfermedad de Graves neonatal, pero en realidad su madre no tenía enfermedad de Graves; tenían un hipertiroidismo persistente, no transitorio. A los 8 años de edad fueron tratados con radioyodo. Ahora se cree que tuvieron alguna otra forma de hipertiroidismo neonatal, como una activación constitutiva del receptor de hormona estimulante de tiroides (TSH).

potásico (1-2 gotas diarias). La primera dosis de yoduro debe administrarse al menos 1 horas después de la primera dosis de FAT para prevenir que el yoduro se utilice para la síntesis de más hormona tiroidea. Si el estado de tirotoxicosis es grave y progresa a insuficiencia cardiaca, pueden estar indicados la sueroterapia, los corticoides y la digitalización. Cuando los niveles de hormonas tiroideas séricas comienzan a disminuir, la dosis de las medicaciones antitiroideas debe reducirse de forma gradual para mantener al lactante eutiroideo. En ocasiones puede ser necesario un método de bloqueo y sustitución, con FAT y hormona tiroidea simultáneos, para asegurar el eutiroidismo.

La mayoría de los casos de enfermedad de Graves neonatal remiten a los 3 meses de edad, pero en ocasiones, el hipertiroidismo neonatal persiste hasta la infancia. Típicamente existen antecedentes familiares de hipertiroidismo. El hipertiroidismo neonatal, sin pruebas de enfermedad autoinmunitaria en el lactante o en la madre, puede deberse a una mutación en el gen del *TSHR* que produce una activación constitutiva del receptor. Esto puede trasmitirse de forma autosómica dominante o aparecer de forma esporádica. El hipotiroidismo neonatal ha sido también descrito en pacientes con síndrome de McCune-Albright, como resultado de una mutación activadora de la subunidad α estimuladora de la proteína G. En estas circunstancias el hipertiroidismo recidiva cuando se retiran los fármacos antitiroideos y estos niños deben ser eventualmente tratados con yodo radiactivo o con cirugía.

PRONÓSTICO

La maduración ósea avanzada, la microcefalia y el trastorno cognitivo se producen cuando se retrasa el tratamiento. El desarrollo intelectual es normal en la mayoría de los lactantes tratados con enfermedad de Graves neonatal, aunque algunos manifiestan problemas neurocognitivos debidos al hipertiroidismo intrauterino. En algunos lactantes, el hipertiroidismo intrauterino parece suprimir el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipófiso-tiroideo, y desarrollan un hipotiroidismo central permanente o transitorio que requiere tratamiento con hormona tiroidea. El desarrollo neurocognitivo debe ser vigilado durante toda la infancia.

Resistencia a las hormonas tiroideas

Este trastorno *autosómico dominante* se debe a mutaciones en el gen ***THRB***. Este receptor media la autorregulación normal de la hormona tiroidea en el hipotálamo y la hipófisis, y por ello los pacientes presentan niveles séricos elevados de T_4 y T_3, a pesar de que los niveles séricos de TSH son inapropiadamente normales o elevados. Casi siempre hay bocio, pero los síntomas de la disfunción tiroidea varían mucho de unos individuos a otros. Puede haber manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, como retraso del desarrollo, retraso del crecimiento y maduración esquelética retrasada, así como ciertas manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, como la taquicardia y la hiperreflexia. Los niños afectados también sufran más dificultades de aprendizaje y TDAH. Los síntomas clínicos, el bocio y los niveles elevados de hormona tiroidea pueden confundirse con una enfermedad de Graves, pero la resistencia a la hormona tiroidea (RHT) se confirma por la presencia de niveles de TSH normales o elevados (no suprimidos). Este trastorno debe diferenciarse de los tumores hipofisarios secretores de TSH, que no son familiares y que presentan niveles séricos elevados de la subunidad α de TSH. Los niveles elevados de T_4 en el cribado neonatal deberían hacer sospechar la posibilidad de RHT.

Se han identificado más de 100 mutaciones distintas del gen *THRB* en pacientes con RHT, con una escasa correlación entre genotipo y fenotipo, incluso entre los miembros afectados de la misma familia. Casi todas las mutaciones tienen un efecto negativo dominante en el que el receptor mutante interfiere con la actividad normal del receptor, lo que conduce a la enfermedad incluso en heterocigotos. Los individuos portadores de dos alelos mutantes se ven gravemente afectados. Se ha informado de una forma *autosómica recesiva* muy rara de este trastorno en individuos homocigotos para una deleción del gen *THRB*.

Por lo general, no se requiere tratamiento a menos que haya crecimiento y retraso esquelético. Diversos tratamientos han tenido éxito en algunos pacientes, como levotiroxina y ácido triyodotiroacético. Los síntomas de hipertiroidismo pueden tratarse con bloqueantes β, pero los FAT o la ablación con yodo radiactivo no se suelen emplear porque aumentan los niveles de TSH y el tamaño del bocio.

Aunque la RHT debida a mutaciones del gen *THRB* se conoce desde hace décadas, hasta hace poco no se habían hallado pacientes con mutaciones en el gen *THRA*. Estas mutaciones también son dominantes negativas y causan enfermedad en portadores heterocigotos. Los síntomas clínicos son similares a los del hipotiroidismo primario no tratado, con displasia esquelética con baja estatura y macrocefalia, retraso del desarrollo, estreñimiento, bradicardia y anemia macrocítica. Las pruebas de función tiroidea en suero muestran alteraciones sutiles, con T_4 baja o normal-baja, T_3 alta o normal-alta (con cociente T_3/T_4 elevado) y TSH normal, así como el hallazgo característico de una T_3 inversa muy baja. No se ha determinado claramente el tratamiento de este trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 585
Carcinoma de tiroides

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de tiroides es infrecuente en la infancia, con una incidencia anual en los niños menores de 15 años de alrededor de 4-5 casos/100.000. La incidencia de cáncer de tiroides infantil aumenta con la edad y alcanza su pico máximo en la adolescencia. Afecta con mayor frecuencia a las niñas que a los niños. En comparación con los adultos, los carcinomas de tiroides en la infancia se caracterizan por una frecuencia muy superior de metástasis y recidivas. A pesar de que a menudo ya es metastásico al ser diagnosticado, el cáncer de tiroides en niños suele tener un curso indolente y, si el tratamiento es adecuado, la mayor parte de los pacientes evolucionarán bien.

PATOGENIA

En todas las edades, la inmensa mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son de origen folicular y en Norteamérica, el **carcinoma papilar** (85-90%) representa el tipo más frecuente. Aunque los rasgos histológicos son parecidos, los carcinomas de tiroides de la infancia son distintos desde una perspectiva genética a los equivalentes adultos. Aunque alrededor del 70% de los adultos con un carcinoma papilar de tiroides tienen mutaciones

somáticas patógenas en *BRAF* o *RAS,* estas mutaciones son poco frecuentes en los niños con carcinoma papilar de tiroides. Por el contrario, las translocaciones *RET-PTC,* que producen proteínas quiméricas que contienen los dominios tirosina cinasa de RET fusionados con las secuencias reguladoras de los genes de expresión ubicua, como *H1* y *ELE1,* son frecuentes en los carcinomas de tiroides infantiles. Después del carcinoma papilar de tiroides, el carcinoma folicular (10%) es el siguiente tipo más frecuente de cáncer tiroideo infantil. El **carcinoma medular** (2%) y el carcinoma anaplásico de tiroides son relativamente infrecuentes. Es interesante recordar que solo los carcinomas de tiroides de origen folicular (carcinomas papilares y foliculares) responden al tratamiento adyuvante con ^{131}I y la supresión de la tirotropina (TSH).

Hasta un 10% de los carcinomas tiroideos de origen folicular son familiares y se heredan de forma autosómica dominante. Los **síndromes familiares** asociados a un aumento del riesgo de neoplasia tiroidea son los síndromes de tumores hamartomatosos asociados a *PTEN* (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba y Proteus), caracterizados por macrocefalia, lesiones mucocutáneas (fibromas) y cáncer de mama, y tumores endometriales, y la poliposis adenomatosa familiar (mutación del gen *APC*). Las mutaciones en línea germinal del gen *DICER-1* son otra causa de neoplasia tiroidea pediátrica. La valoración de un niño con un nódulo tiroideo debería incluir una anamnesis médica y familiar para valorar las características de estos síndromes.

La glándula tiroides de los niños es muy sensible a la exposición a la radiación externa, sobre todo a edades muy tempranas. Probablemente no existe una dosis mínima umbral; sin embargo, 1 Gy de exposición a radiación produce un riesgo relativo 7,7 veces mayor de cáncer de tiroides. En las últimas décadas, alrededor del 80% de los niños con cáncer de tiroides había recibido inapropiadamente radioterapia en el cuello y áreas adyacentes durante la lactancia para tratar enfermedades benignas como timo agrandado, amígdalas y adenoides hipertróficas, hemangiomas, nevus, dermatitis, tiña de la cabeza y adenitis cervical. Desde que no se emplea la radioterapia para entidades benignas, esta causa de cáncer tiroideo ha desaparecido. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de los niños que han recibido radioterapia de forma apropiada en áreas del cuello por enfermedades neoplásicas ha hecho que actualmente esta causa de cáncer y nódulos tiroideos tenga una prevalencia creciente. Las dosis de radiación elevadas, la menor edad en el momento del tratamiento y el sexo femenino son factores que aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de tiroides. El riesgo relativo de cáncer de tiroides es máximo tras dosis de radicación de 5-30 Gy, por encima de las cuales el exceso de riesgo se reduce, pero no desaparece. Los datos de riesgo de cáncer a largo plazo son escasos, pero el 15-50% de los niños que han recibido radioterapia y quimioterapia por enfermedad de Hodgkin, leucemia, trasplante de médula ósea, tumores cerebrales y otras neoplasias malignas de la cabeza y el cuello tienen elevados los niveles de TSH en el primer año de tratamiento, y el 5-20% desarrolla un hipotiroidismo durante los siguientes 5-7 años. La mayoría de los grupos grandes de niños tratados tiene un 10-30% de incidencia de nódulos tiroideos benignos y un aumento de incidencia de cáncer de tiroides. Este último comienza a aumentar su incidencia a los 3-5 años tras la radioterapia y alcanza un pico a los 15-25 años. Se desconoce si existe un periodo tras el cual no se desarrollan más tumores. La administración de ^{131}I con objetivos diagnósticos o terapéuticos no parece aumentar el riesgo de cáncer de tiroides.

El cáncer tiroideo se ha descrito en niños con bocio congénito o tejido tiroideo ectópico. En estos pacientes, y en los niños con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo, la estimulación crónica con TSH podría desempeñar un papel patogénico. No está claro si la evolución del carcinoma de tiroides es distinta en estos pacientes respecto a la población general. Desde un punto de vista práctico, en los nódulos que se detectan en presencia de estos trastornos se debería realizar una valoración exhaustiva de los riesgos de cáncer, igual que en otros niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de tiroides suele descubrirse habitualmente al *palparse un nódulo* indoloro en la parte anterior del cuello. Un crecimiento rápido y un nódulo grande, firme y fijado a los tejidos adyacentes, la afonía, disfagia o las adenopatías cervicales deben hacer sospechar más un cáncer tiroideo. Las metástasis ganglionares cervicales son frecuentes, motivo por el que cualquier adenopatía cervical no explicada requiere una exploración de la glándula tiroides.

Los pulmones son el lugar más frecuente de metástasis a distancia. Puede no haber manifestaciones clínicas atribuibles a metástasis pulmonares, y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales incluso en pacientes con metástasis macroscópicas francas. En la radiología aparecen infiltraciones miliares difusas o nodulares, típicamente más importantes en las bases posteriores. Las metástasis pueden ser confundidas con tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis. Otras localizaciones de metástasis son el mediastino, la axila, los huesos largos, el cráneo y el cerebro. Casi todos los niños con cáncer de tiroides son eutiroideos, pero en pocas ocasiones el carcinoma es funcionante y produce síntomas de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen tener una masa cervical y prácticamente todos tienen un nódulo tiroideo de tamaño significativo en la ecografía. Aunque existen varios rasgos radiológicos que se asocian de forma significativa al riesgo de cáncer tiroideo, ninguno tiene suficiente valor predictivo negativo para eliminar la necesidad de diagnóstico histológico. Dado que el carcinoma papilar de tiroides se caracteriza por alteraciones nucleares bien definidas en la citología, la punción-aspiración con aguja fina es el método más adecuado para evaluar a los niños con nódulos. En la mayoría de los casos es necesario una intervención de biopsia para confirmar el diagnóstico de carcinoma de tiroides y determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal del carcinoma de tiroides es la extirpación quirúrgica. Dado que es frecuente la diseminación intratiroidea del carcinoma papilar de tiroides, se suele optar por una tiroidectomía subtotal. Antes de la cirugía, se debería realizar una ecografía cervical para el estudio de los ganglios con alteraciones ecográficas. Los ganglios sospechosos pueden biopsiarse antes de la cirugía para determinar la extensión e idoneidad de la resección inicial de los ganglios. Dependiendo de la situación clínica, se podría recomendar el tratamiento conjunto con supresión de TSH (administración de dosis de levotiroxina para reducir la TSH sérica y privar a las células del carcinoma de tiroides residuales de este factor de crecimiento) y tratamiento con ^{131}I (para ablacionar los restos de tiroides normales y/o tratar el carcinoma de tiroides residual).

PRONÓSTICO

Aunque en la población pediátrica son más frecuentes las metástasis a distancia, la mayor parte de los niños con un carcinoma de tiroides evolucionan muy bien. Se debería informar a los familiares de que la respuesta al ^{131}I es lenta y que pueden ser necesarios tratamientos repetidos y años de asistencia para eliminar la enfermedad. En muchos casos que no se consigue una curación completa se puede mantener una situación de bienestar con una carga de cáncer estable o lentamente progresiva. En los infrecuentes niños con cánceres agresivos que progresan a pesar de la optimización de los tratamientos convencionales, se dispone de nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de tirosina cinasa oral. Deben existir soportes psicosociales, incluido el acceso al trabajo social y otros profesionales de salud mental.

El cáncer de tiroides puede recidivar años o década después de la presentación inicial. Por este motivo, los niños con un cáncer de tiroides requieren una monitorización durante toda la vida para descartar la progresión de la enfermedad. En la mayor parte de los pacientes, la tiroglobulina sérica es un marcador específico y sensible de cáncer. Sin embargo, en pacientes con anticuerpos circulantes frente a tiroglobulina, como sucede en los que sufren tiroiditis de Hashimoto, las concentraciones de tiroglobulina pueden ser difíciles de interpretar con precisión. Por eso, siempre se deberían medir los autoanticuerpos frente a la tiroglobulina siempre que se mida la tiroglobulina sérica para confirmar la fiabilidad de esta última. Dado que la mayor parte de las recaídas de los cánceres de tiroides son locales, el seguimiento debería incluir también ecografías cervicales seriadas. Los pacientes con un elevado riesgo de recidivas o que tienen metástasis a distancia se podrían beneficiar de estudios radiológicos adicionales y de la realización de pruebas de vigilancia más extensas durante la estimulación con TSH.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides (CMT) surge de las células parafoliculares (células C) del tiroides y representa aproximadamente el 2% de las neoplasias tiroideas en los niños. La mayoría de los casos de CMT son esporádicos, pero aproximadamente el 25% son hereditarios y forman parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2; v. cap. 587). Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* son responsables de la mayoría de los casos de CMT. Estas mutaciones afectan a la línea germinal de los pacientes

con MEN2, pero las mutaciones somáticas de *RET* pueden estar presentes en algunos casos esporádicos de CMT.

La presentación más común del CMT esporádico es un nódulo tiroideo asintomático y palpable. Los tumores esporádicos generalmente son unicéntricos, pero en la forma familiar pueden ser multicéntricos. El CMT se inicia por una hiperplasia de las células parafoliculares *(hiperplasia de células C)*, que a menudo está presente en las glándulas tiroides extirpadas profilácticamente de pacientes con MEN2. El diagnóstico de CMT también puede hacerse por citología mediante aspiración con aguja fina (AAF) de un nódulo tiroideo. Debido a que las células C producen calcitonina, una alta concentración de calcitonina en una muestra de AAF o en el suero de un paciente puede ser útil para confirmar el diagnóstico de CMT. Cuando se diagnostica un CTM está indicado realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones de *RET* en la línea germinal y, en caso de detectarse deben realizarse pruebas de cribado de feocromocitoma e hiperparatiroidismo antes de la anestesia para la tiroidectomía.

El tratamiento más importante del CMT es la resección quirúrgica. La evaluación preoperatoria debe incluir una ecografía del cuello para buscar posibles metástasis en los ganglios linfáticos. También deben determinarse antes de la cirugía los niveles séricos basales de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA); los niveles elevados indican una mayor probabilidad de enfermedad metastásica. El tratamiento quirúrgico consiste en la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar de cualquier compartimento de ganglios linfáticos afectado. La resección completa suele ser curativa, pero esto puede ser difícil de lograr en pacientes con enfermedad metastásica. La vigilancia con ecografía cervical y niveles séricos de calcitonina y CEA permite evaluar si existe enfermedad residual y su progresión. Otros tratamientos empleados en casos avanzados o metastásicos son la radioterapia externa, la ablación por radiofrecuencia y los inhibidores de la tirosina cinasa, como vandetanib o cabozantinib.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

585.1 Nódulos tiroideos

Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

La frecuencia de los nódulos tiroideos aumenta con la edad. Aunque ecográficamente se detectan nódulos en el 19-67% de los adultos seleccionados al azar, la frecuencia estimada de nódulos en los niños es solo del 0,05-2%. Aunque las primeras series pediátricas señalaban tasas extremadamente altas de cáncer en los nódulos tiroideos (hasta del 70%), estudios más recientes en niños han encontrado una menor prevalencia de cáncer (alrededor del 20-26%), más cercana a la prevalencia del 5-15% observada en adultos. *Por tanto, cuando se descubre un nódulo tiroideo en un niño, se debe informar a los padres de que la mayoría de los nódulos son benignos.*

Otros trastornos benignos que pueden manifestarse por una masa tiroidea solitaria son los nódulos adenomatosos o coloides benignos, así como diversos quistes congénitos (tabla 585.1). Una masa tiroidea de aparición repentina o que crece con rapidez puede deberse a una hemorragia dentro de un quiste o adenoma benigno.

La evaluación de un niño con un nódulo tiroideo debe comenzar por la determinación de la TSH sérica. Si la TSH sérica está suprimida, se debe realizar una gammagrafía tiroidea (preferiblemente con ^{123}I o ^{99m}Tc-pertecnetato) para comprobar si se trata de un nódulo tiroideo hiperfuncionante, que generalmente no es maligno. En los demás casos se debe proceder directamente a la ecografía y, si se documenta uno o más nódulos de tamaño significativo, se debe realizar una biopsia por AAF ecodirigida (fig. 585.1). La citología por AAF puede interpretarse como benigna, positiva para cáncer de tiroides papilar, indeterminada o no diagnóstica. Cuando una biopsia inicial no es diagnóstica, a menudo se puede obtener una muestra adecuada repitiendo la aspiración. Existen múltiples sistemas de clasificación, aunque la mayoría de los centros norteamericanos siguen el Sistema Bethesda para la interpretación de la citología tiroidea. El valor predictivo de la AAF tiroidea varía de unos centros a otros. En la mayoría de los centros de alto volumen,

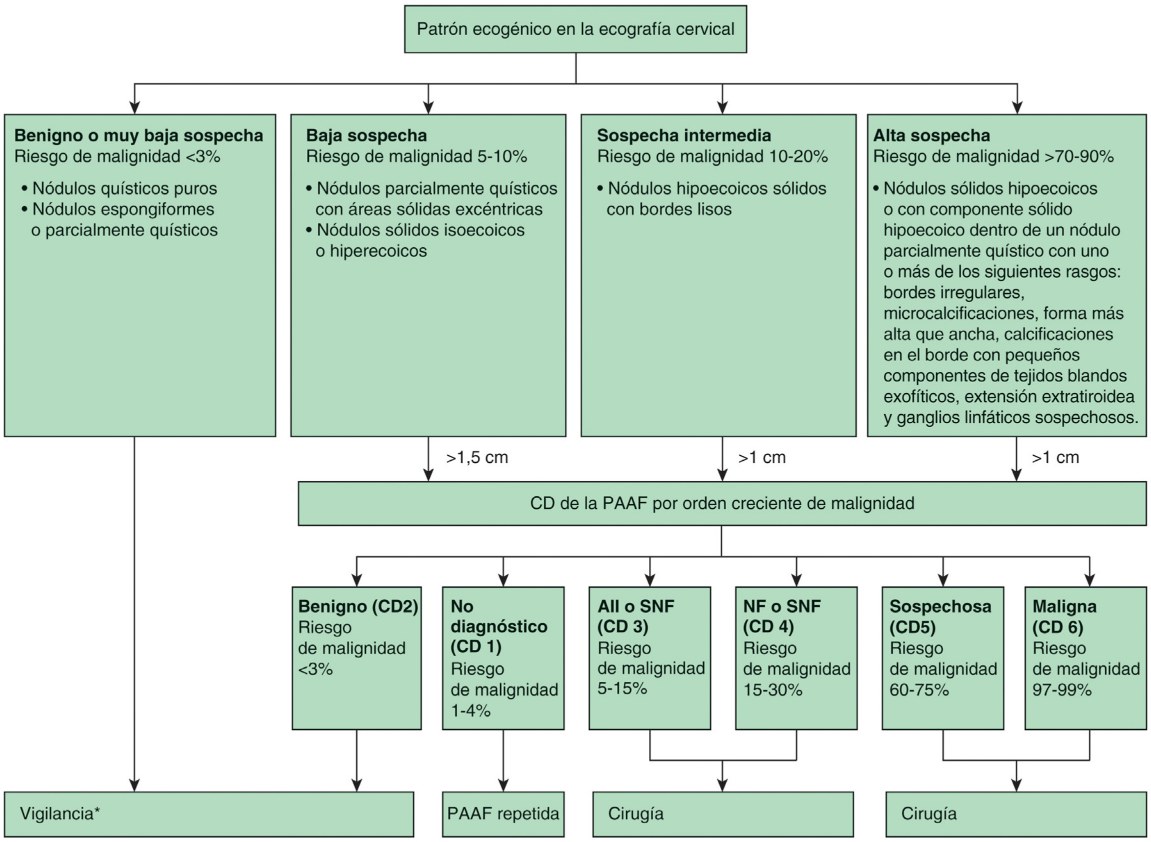

Fig. 585.1 Algoritmo para el abordaje de nódulos tiroideos según su patrón ecográfico y su diagnóstico citológico según el Sistema Bethesda. *Se puede considerar la aspiración con aguja fina: 1) de nódulos con patrón ecográfico de sospecha muy baja y diámetro máximo mayor de 2 cm; y 2) cuando haya hallazgos clínicos sospechosos (p. ej., masa firme, dolor en el cuello, tos, alteración de la voz y antecedentes de irradiación cervical infantil o de cáncer de tiroides familiar), independientemente del aspecto ecográfico. AII, atipia de importancia indeterminada; CD, categoría de diagnóstico; LFII, lesión folicular de importancia indeterminada; NF, neoplasia folicular; PAAF, citología por punción-aspiración con aguja fina; SNF, sospechoso de neoplasia folicular. *(De Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C: Thyroid cancer,* Lancet *388:2783–2794, 2016, Fig. 2.)*

Tabla 585.1	Clasificación etiológica de los nódulos tiroideos solitarios

Folículo linfoide, como parte de una tiroiditis linfocitaria crónica
Alteraciones del desarrollo tiroideo
  Quiste del conducto tirogloso intratiroideo
  Timo ectópico intratiroideo
Absceso tiroideo (tiroiditis aguda supurada)
Quiste simple
Neoplasias
  Benignas
    Nódulo coloide (adenomatoso)
    Adenoma folicular
    Adenoma (tóxico) hiperfuncionante
    Linfohemangioma
  Malignas
    Carcinoma papilar
    Carcinoma folicular
    Carcinoma anaplásico
    Carcinoma medular
  No tiroideas
    Linfoma
    Teratoma

la categoría de «positivo para cáncer de tiroides papilar» determina una probabilidad >98% de cáncer y, por ello, está indicada la tiroidectomía casi total. En niños con nódulos unilaterales de citología indeterminada se suele practicar una lobectomía; a continuación se completa la tiroidectomía si la anatomía patológica de la lobectomía muestra un cáncer significativo. A los pacientes con nódulos citológicamente benignos se les puede ofrecer vigilancia con pruebas de imagen periódicas del cuello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **586**

Síndromes poliglandulares autoinmunes

Christina M. Astley, Jessica R. Smith y Ari J. Wassner

Se produce un **síndrome poliglandular autoinmune (SPA)** cuando la autoinmunidad se dirige contra múltiples glándulas y/o órganos, a veces asociada con inmunodeficiencia. Las glándulas endocrinas y otros órganos afectados a menudo por los SPA poseen autoantígenos específicos que aumentan la susceptibilidad de estos tejidos a ser lesiones por una respuesta inmunitaria descontrolada. La mayoría de las endocrinopatías autoinmunes se deben a inmunidad celular mediada por linfocitos T autorreactivos. Aunque hay anticuerpos frente a uno o más autoantígenos que se asocian a determinadas endocrinopatías autoinmunes, en la mayoría de los casos estos autoanticuerpos no son directamente patogénicos, sino más bien marcadores de una desregulación inmunitaria. Una excepción destacada es la enfermedad de Graves, que es causada por autoanticuerpos que activan directamente el receptor de la hormona tirotropina (TSHR).

Los SPA producidos por trastornos monogénicos que alteran la regulación de la función inmunitaria (entre ellos el SPA tipo 1 [SPA-1]) provocan trastornos hereditarios en aspectos clave de la tolerancia inmune (tabla 586.1). Los SPA asociados a trastornos poligénicos (SPA tipo 2 [SPA-2]) y a algunas anomalías cromosómicas (p. ej., trisomía 21) también producen una respuesta autoinmunitaria aberrante que afecta a múltiples órganos. Por último, factores no genéticos (p. ej., inhibidores del punto de control inmunitario para tratar el cáncer) también pueden causar un trastorno poliglandular autoinmune. Aunque los SPA son poco frecuentes, pueden provocar una morbilidad significativa de por vida, sobre todo si el síndrome no se identifica pronto y no se maneja adecuadamente. Pueden transcurrir una o dos décadas entre las presentaciones de la primera endocrinopatía y las posteriores. La presencia de hipoparatiroidismo primario, insuficiencia suprarrenal primaria, diabetes mellitus de tipo 1 neonatal, candidiasis mucocutánea crónica o antecedentes familiares debe hacer sospechar un SPA.

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES MONOGÉNICOS

El número de defectos monogénicos de los mecanismos reguladores inmunitarios que se reconocen como causa de SPA ha crecido sustancialmente en la última década (v. tabla 586.1). Los SPA monogénicos mejor caracterizados se deben a mutaciones que afectan principalmente a la tolerancia inmune central (SPA-1) o al desarrollo de los linfocitos T reguladores (síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X, o IPEX). Otros SPA monogénicos (los llamados trastornos similares a IPEX) se deben a alteraciones de la supresión o la señalización por los linfocitos T reguladores.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1

El SPA-1 es el síndrome de poliendocrinopatía monogénica arquetípico y es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen regulador autoinmune *(AIRE)* del cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE* juega un papel fundamental en la presentación de autoantígenos a los linfocitos T durante su desarrollo en el timo, lo que normalmente conduce a la tolerancia inmune central, al inducir la apoptosis de los linfocitos T específicos para estos autoantígenos (selección negativa). El gen *AIRE* también juega un papel en el desarrollo de los linfocitos T reguladores (v. cap. 149). Por tanto, los pacientes con SPA-1 desarrollan linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos dirigidos contra múltiples tejidos. El SPA-1 es un trastorno poco frecuente, pero es más común en ciertas poblaciones fundadoras, como judíos iraníes, sardos, finlandeses y noruegos, con una prevalencia reportada que varía de 1 en 9.000 a 1 en 90.000. Se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo, aunque se han descrito casos esporádicos y autosómicos dominantes. El SPA-1 también se conoce con el nombre clínicamente descriptivo de **poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica** (**APECED,** por sus siglas en inglés).

El SPA-1 se define por la presencia de al menos dos de las tres características clínicas principales (tríada de Whitaker): candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal primaria. Estas tres condiciones tienden a surgir de forma progresiva: la candidiasis, antes de los 5 años de edad; el hipoparatiroidismo, alrededor de los 10 años; y la insuficiencia suprarrenal, alrededor de los 15 años; pero el orden preciso y la edad de inicio de cada componente son muy variables. La mayoría de los pacientes desarrollan manifestaciones autoinmunes adicionales con el tiempo; antes de los 20 años suelen aparecer trastornos cutáneos y gastrointestinales, y a partir de la segunda década, otros trastornos endocrinos (v. tabla 586.1). El sexo, los antecedentes familiares y las mutaciones específicas del gen *AIRE* pueden correlacionarse con un mayor riesgo de ciertas manifestaciones.

Casi todas las glándulas endocrinas pueden verse afectadas por la desregulación inmune del SPA-1. Las glándulas afectadas con mayor frecuencia son las paratiroides y las suprarrenales (en torno al 80% cada una), siendo menos frecuente la afectación gonadal (insuficiencia ovárica en el 70% de las mujeres; insuficiencia testicular en el 30% de los hombres), tiroidea (20%), de las células beta pancreáticas (10%) y de la hipófisis (menos del 5%). La autoinmunidad no endocrina afecta a una amplia gama de tejidos y puede aparecer antes de que se detecte clínicamente la primera endocrinopatía. Los tejidos afectados más a menudo son los dientes y las uñas, con presencia de distrofia ectodérmica en la mayoría de los pacientes (80%). Otros tejidos afectados son el tracto gastrointestinal (con malabsorción, hepatitis autoinmune y anemia perniciosa en el 15% de los casos, cada una), la piel (vitíligo en el 15%) y el folículo piloso (alopecia en el 25%). Los pacientes con SPA-1 presentan un mayor riesgo de infecciones, posiblemente debido a una combinación de autoanticuerpos frente a citocinas, disfunción esplénica y pérdida de integridad intestinal. La candidiasis mucocutánea es muy común (70-100%) y puede provocar cáncer de esófago si no se detecta y trata. El cáncer de esófago, la hepatitis autoinmune, la crisis suprarrenal y la hipocalcemia grave son causas importantes de mortalidad en pacientes con SPA-1.

El diagnóstico de SPA-1 generalmente es clínico. Los pacientes con SPA-1 deben ser sometidos periódicamente a pruebas de detección de nuevas manifestaciones autoinmunes. La importancia de este cribado se pone claramente de manifiesto en descripciones de muertes inexplicadas en pacientes con SPA-1 o en sus hermanos, presumiblemente por trastornos autoinmunes no diagnosticados (como insuficiencia suprarrenal). En los pacientes con

Tabla 586.1 Síndromes poliglandulares autoinmunes

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE	SPA MONOGÉNICOS							
	SPA-1	**IPEX**	***CTLA4***	***LRBA***	***ITCH***	***STAT1***	***STAT5B***	**CD25**
EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA								
Incidencia	<1:100.000	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro
Inicio	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia	Infancia
Cociente masculino/femenino	1 : 1	Solo varones						
Herencia	Autosómica recesiva (mayoría)	Ligada al X	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Anomalía genética	AIRE	*FOXP3*	*CLTA4*	*LRBA*	*ITCH*	*STAT1*	*STAT5b*	*IL2RA*
Mecanismo de enfermedad	Tolerancia central	Desarrollo de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Supresión de Treg	Señalización inmunitaria	Señalización inmunitaria
MANIFESTACIONES CLÍNICAS								
Fenotipo clásico	Candidiasis Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison	Enteropatía Diabetes tipo 1 infantil Dermatitis eczematosa	Enteropatía Citopenia Agregados linfocíticos Hipogamma-globulinemia	Enteropatía Enfermedad de las vías respiratorias Organomegalia Hipogamma-globulinemia	Rasgos dismórficos Retraso del desarrollo mental Organomegalia Infiltrados autoinmunes	Candidiasis Infecciones recurrentes Autoinmunidad múltiples Aneurisma cerebral	Enteropatía Enfermedad de las vías respiratorias Infecciones recurrentes Déficit de crecimiento	Enteropatía Diabetes mellitus tipo 1 infantil Infecciones recurrentes
Endocrinopatías								
Insuficiencia suprarrenal	60-90%					Rara		
Tiroideas	10-40%	Frecuentes	15%	10%	40%	20%	20%	Frecuentes
Diabetes mellitus tipo 1	5-20%	Frecuente	Rara	5%	10%	5%		Frecuente
Hipoparatiroidismo	80-90%							
Insuficiencia gonadal	5-60%							
Hipofisitis	Rara							
Disfunción hipotalámica								
Hiperprolactinemia							Frecuente	
Eje GH, esquelético					Déficit de crecimiento, dismórfico		Resistencia a la GH	
Enfermedades no endocrinas								
Desregulación inmunitaria								
Candidiasis	75-100%	Rara				Frecuente		Frecuente
Otras infecciones	Anesplenia (10-20%)	Bacterianas (raro)	Frecuente	Respiratorias frecuentes	Bacterianas raras	Frecuente	Frecuente (esp. VZV)	Frecuente (esp. EBV, CMV)
Gastrointestinales								
Malabsorción, enteropatía	10-20%	Frecuente	80%	60%	20%	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Autoinmunidad GI	10-15%			10%		5%		
Hepatitis autoinmune	10-15%	Rara			30%	Rara		
Cutáneas/reumatológicas			Psoriasis u otros trastornos cutáneos (20%)			Psoriasis, vitíligo u otros trastornos cutáneos (20%)		
Vitíligo	5-15%			5%				
Eczema, alergias		Frecuente		10%	Frecuente	20%	80%	Frecuente
Alopecia	25%							
Displasia ectodérmica	75%							
Artritis		Rara	15%	10%				
Otras	Queratoconjuntivitis (5-20%) Fiebre periódica (15%)	Citopenias (frecuente) Nefritis (raro)	Citopenia (60%) Neumopatía (60%)	Citopenia (70%) Miastenia grave (raro)	Neumopatía (80%)	Citopenia (5%) Vascular (5%)	Citopenia (20%)	Citopenia (frecuente)

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE	OTROS SPA Y TRASTORNOS SIMILARES					
	SPA-2	**SÍNDROME DE TURNER**	**SÍNDROME DE KLINEFELTER**	**SÍNDROME DE DOWN**	**SÍNDROME DE DIGEORGE**	**ROHHAD**
EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA						
Incidencia	1-2/10.000	1:2.500 mujeres	1:1.000 varones	1:700	1:4,000	Raro
Inicio	Edad adulta	Congénito	Congénito	Congénito	Congénito	Infancia temprana
Cociente varones/mujeres	1:3	Solo mujeres	Solo varones			
Herencia	Poligénica	N/A	N/A	N/A (mayoría)	Autosómica dominante	N/A
Anomalía genética	*HLA, MICA, PTPN22, CTLA4, NALP1*	46, X	47, XXY	Trisomía 21	22q11.2 del	No se ha identificado ninguna
Mecanismo de la enfermedad	Multifactorial	Multifactorial	Multifactorial	Multifactorial	Defectos del desarrollo de los linfocitos T	Posible autoinmunidad
MANIFESTACIONES CLÍNICAS						
Fenotipo clásico	Enfermedad de Addison Tiroidopatía autoinmune Diabetes mellitus tipo 1	Talla baja Insuficiencia ovárica Cuello alado Coartación aórtica	Talla alta Insuficiencia testicular Ginecomastia	Hipotonía Pliegues epicánticos Manchas de Brushfield Surco palmar único Retraso del desarrollo	Ausencia del timo Cardiopatía congénita Hipocalcemia Retraso del desarrollo	Obesidad de inicio rápido Disfunción hipotalámica Desregulación autonómica Tumor neuroendocrino
Endocrinopatías						
Insuficiencia suprarrenal	70-100%		Raro			
Tiroideas	70%	15-20%	1%	15%	5%	
Diabetes mellitus tipo 1	40-50%	2%	2%	1-10%	Raro	
Hipoparatiroidismo	No				30%	
Insuficiencia gonadal	3-10%	90%	Frecuente			
Hipofisitis	Raro					
Disfunción hipotalámica						Presente
Hiperprolactinemia						Frecuente
Eje GH, esquelético		Talla baja	Talla alta	Talla baja	Talla baja	
Enfermedades no endocrinas						
Desregulación inmunitaria						
Candidiasis	No					
Otras infecciones					Displasia/aplasia tímica	
Gastrointestinales		EII (1%)				
Malabsorción, enteropatía	Raro					
Autoinmunidad GI	2-25%	Raro		5%		
Hepatitis autoinmune	Raro					
Cutáneas/reumatológicas		Psoriasis (raro)				
Vitíligo, otros trastornos cutáneos	4-5%	Raro				
Eczemas, alergias						
Alopecia	2%	Rara		Rara		
Displasia ectodérmica	No					
Artritis		Rara	1%		Rara	
Otras		Linfedema	Lupus, Sjogren y esclerosis múltiple (raro)	Cardiopatía congénita	Cardiopatía congénita Déficit de linfocitos T Citopenias (raro)	Desregulación autonómica

CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; GH, hormona del crecimiento; GI, gastrointestinal; VZV, virus varicela zóster.

Modificada de Nambam B, Winter WE, Schatz DA: IgG4 antibodies in autoimmune polyglandular disease and IgG4-related endocrinopathies: pathophysiology and clinical characteristics. *Curr Opin Pediatr* 26:493-499, 2014, Table 1, p 494, y Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 25:708-715, 2013, Table 1, p 709.

Tabla 586.2 Autoanticuerpos presentes en los síndromes poliglandulares autoinmunes y en endocrinopatías autoinmunes aisladas

TEJIDO O GLÁNDULA	AUTOANTÍGENO	MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD	NOTA
ENDOCRINOPATÍAS AUTOINMUNES			
Suprarrenal	CYP21A2, CYP11A1, CYP17A1	Insuficiencia suprarrenal primaria	De los autoanticuerpos suprarrenales, CYP21A2 es el que se asocia más fuertemente con la insuficiencia suprarrenal. Mayor riesgo de progresión a insuficiencia suprarrenal en niños con autoanticuerpos suprarrenales positivos (más del 80%) en comparación con los adultos (cerca del 20%). Autoanticuerpos suprarrenales detectados en el 50% de hipoparatiroidismos pediátricos y 1% de diabetes mellitus tipo 1 pediátricas
Tiroides	TPO, Tg	Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo)	Frecuentemente positivos sin tiroidopatía clínica
	TSHR	Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Únicos autoanticuerpos endocrinos que causan directamente una endocrinopatía autoinmune
Células beta pancreáticas	IA-2, GAD65, insulina, ZnT8	Diabetes mellitus de tipo 1	El riesgo de diabetes mellitus tipo 1 aumenta con el nivel de autoanticuerpos positivos; los anticuerpos IA-2, pero no los GAD65, se asocian al tiempo hasta el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el SPA-1
Paratiroides	NALP5, CaSR	Hipoparatiroidismo	Anticuerpos NALP5presentes solo en el hipoparatiroidismo del SPA-1
Gónadas	CYP11A1, CYP17A1, NALP5, y TSGA10	Insuficiencia gonadal	Los anticuerpos CYP11A1 se asocian a insuficiencia gonadal SPA-1
Hipófisis	TDRD6	Hipofisitis	Poco predictivo de afectación hipofisaria clínica
ENFERMEDAD NO ENDOCRINA			
Citocinas	IFN-ω, IFN-α, IL-22, IL-17F	SPA-1	Los anticuerpos IFN-ω tienen sensibilidad del 100% y especificidad del 99% para el SPA-1; los anticuerpos IL-22 se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico de candidiasis en el SPA-1
Gástricos	IF, H+/K+ ATPasa	Anemia perniciosa, gastritis autoinmune	Los anticuerpos contra el FI se asocian con el tiempo hasta el déficit de B12 en el SPA-1
Intestino delgado	TTG, gliadina	Enfermedad celíaca	
Gastrointestinales	TPH, GAD65	Disfunción intestinal	Autoanticuerpos TPH se asocian con el tiempo hasta la disfunción intestinal en el SPA-1. Ambos autoanticuerpos se asocian con el diagnóstico de disfunción intestinal en el SPA-1
Hígado	CYP1A2, TPH, AADC	Hepatitis autoinmune	Los autoanticuerpos TPH se asocian con el diagnóstico de hepatitis autoinmune en el SPA-1
Melanocitos cutáneos	Tirosinasa, SOX9, SOX10, AADC	Vitíligo	
Folículo piloso	Tirosina hidroxilasa	Alopecia	
Pulmón	KCNRG, BPIFB1	Neumopatía intersticial	Ambos autoanticuerpos están presentes en el 90-100% de los pacientes con SPA-1 con neumopatía intersticial, y se asocian con el tiempo hasta el diagnóstico

AADC, decarboxilasa de aminoácidos L-amino aromáticos; BPIFB1, proteína B1 con pliegue bactericida/incrementador de la permeabilidad; CaSR, receptor sensor de calcio; CYP11A1, enzima de escisión de la cadena lateral; CYP17A1, 17-α-hidroxilasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; CYP21A2, 21-hidroxilasa; GAD65, decarboxilasa del ácido glutámico; IA-2, antígeno de los islotes-2; FI, factor intrínseco; IFN, interferón; IL, interleucina; KCNRG, proteína reguladora de los canales de potasio; NALP5, proteína rica en leucina NACHT 5; TDRD6, proteína con dominio tudor 6; Tg, tiroglobulina; TPH, hidroxilasa del triptófano; TPO, peroxidasa tiroidea; TSGA10, proteína del gen específico testicular 10; TSHR, receptor de hormona estimulante del tiroides; TTG, transglutaminasa tisular; ZnT8, transportador de zinc 8.

SPA-1 se pueden detectar múltiples autoanticuerpos (tabla 586.2). Aunque algunos de estos también están presentes en endocrinopatías autoinmunes de un solo órgano (p. ej., autoanticuerpos anti 21-hidroxilasa en el caso de la insuficiencia suprarrenal), otros anticuerpos son exclusivos de SPA-1. Además, la utilidad clínica de la detección de autoanticuerpos específicos de órganos para predecir cuándo va a fallar cada glándula en un SPA-1 ha resultado variable. Por ello, son fundamentales la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio y la educación sobre los síntomas de las posibles endocrinopatías y de otras enfermedades autoinmunes, independientemente de la presencia o no de autoanticuerpos.

Hay tres autoanticuerpos que con el tiempo es posible que demuestren su valor diagnóstico en el SPA-1, aunque todavía no están en uso clínico. Los autoanticuerpos contra NALP5 se asocian con hipoparatiroidismo en los pacientes con SPA-1, pero no en el hipoparatiroidismo autoinmune o idiopático aislado. Por tanto, los pacientes con hipoparatiroidismo y anticuerpos NALP5 deben ser evaluados más a fondo por un posible SPA-1. Los autoanticuerpos contra las citocinas Th17 (especialmente la interleucina-22 y la interleucina-17F) se asocian a la candidiasis del SPA-1 y podrían desempeñar un papel patogénico en esta. Los autoanticuerpos contra los interferones (particularmente el interferón-ω y el interferón-α) están presentes en casi todos los pacientes con SPA-1 clínico y presentan una alta especificidad diagnóstica, lo que los convierte en una prueba diagnóstica óptima para el propio SPA-1. En la actualidad, el diagnóstico se puede confirmar secuenciando el gen *AIRE*, lo que está indicado en cualquier paciente con manifestaciones clásicas, o con un cuadro clínico incompleto que requiera más pruebas. En la mayoría de los pacientes con SPA-1 clínico se encuentran mutaciones del gen *AIRE* en las pruebas genéticas. El conocimiento de la mutación causal facilita el asesoramiento genético y la realización de pruebas a los miembros de la familia.

El tratamiento de las distintas endocrinopatías, de las otras enfermedades autoinmunes y de las infecciones asociadas se tratan por separado en los capítulos correspondientes. La inmunosupresión para combatir la desregulación inmune causante del SPA-1 es problemática debido a la coexistencia de candidiasis e inmunodeficiencia, pero se ha utilizado en pacientes seleccionados con determinadas manifestaciones autoinmunes.

DESREGULACIÓN INMUNE-POLIENDOCRINOPATÍA-ENTEROPATÍA LIGADA AL X

El síndrome IPEX es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *FOXP3*, localizado en el cromosoma X (Xp11.23) (v. cap. 152). La inactivación de FOXP3 altera la tolerancia inmune periférica deteriorada debido al desarrollo defectuoso de linfocitos T reguladores y a la aparición de linfocitos T autorreactivos. Las endocrinopatías más comúnmente

asociadas con IPEX son la diabetes mellitus de tipo 1 de inicio temprano y la tiroiditis autoinmune. Ante cualquier diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1 antes de los 6 a 9 meses de edad debe considerarse la presencia de un SPA monogénico o de una causa genética de disfunción de las células beta. Los pacientes con IPEX a menudo presentan enteropatía autoinmune y dermatitis eccematosa; también pueden sufrir otras manifestaciones de autoinmunidad (p. ej., frente a hígado o riñón, citopenias) y desregulación alérgica (p. ej., alergia alimentaria, eosinofilia periférica). El tratamiento del IPEX consiste en la inmunomodulación con inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides, tacrolimus), nuevos fármacos (p. ej., abatacept) o trasplante de células madre.

OTROS TRASTORNOS POR DISREGULACIÓN INMUNE MONOGÉNICA

Existen varios trastornos más con fracaso de la tolerancia periférica y aparición de autoinmunidad, a menudo con cierto grado de inmunodeficiencia. Entre ellos están las mutaciones de pérdida de función de CD25 (*IL2RA*), *LRBA*, *CTLA4* y *STAT5b,* y las mutaciones de ganancia de función de *STAT1,* que son fisiopatológicamente similares al IPEX. En general, los pacientes con estos trastornos similares al IPEX tienden a presentar un alto riesgo de diabetes mellitus de tipo 1 y de tiroiditis autoinmune (v. tabla 586.1). También presentan múltiples enfermedades no endocrinas, especialmente trastornos por autoinmunidad y por inmunodeficiencia que afectan a la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal. STAT5b participa en el eje de transducción de señales IL2/STAT5, necesario para la señalización de la hormona del crecimiento, y también puede afectar la secreción de prolactina; por ello, los pacientes con defectos de STAT5b pueden presentar insensibilidad a la hormona de crecimiento no autoinmune e hiperprolactinemia, además de desregulación inmunitaria, hipergammaglobulinemia y múltiples trastornos autoinmunes. Las mutaciones de ganancia de función de *STAT1* inhiben la producción normal de citocinas de los Th17, lo cual favorece la candidiasis mucocutánea crónica. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de infecciones, cáncer de células escamosas, enteropatías y aneurismas arteriales. Los pacientes con defectos de CD25 también presentan un mayor riesgo de infecciones, debido al papel de la señalización de IL-2 en las respuestas de los Th17.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE POLIGÉNICO (SPA-2)

El SPA-2 es un síndrome clínico definido por la presencia de dos o más endocrinopatías específicas del síndrome: insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune (enfermedad de Addison), enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y/o diabetes mellitus de tipo 1. Algunos sistemas de clasificación subdividen el SPA-2 en función de las glándulas concretas afectadas (p. ej., subtipos 2, 3 y 4 si hay afectación de suprarrenal, de tiroides o de ninguno de los dos) y de otras manifestaciones autoinmunes presentes (p. ej., subtipos 3A, 3B y 3C si hay otras manifestaciones autoinmunitarias endocrinas, gastrointestinales o sistémicas). Sin embargo, debido a que no existe una distinción fisiopatológica clara entre estos subtipos, los consideramos colectivamente como SPA-2. Aun así, al describir las características de SPA-2, es importante tener en cuenta que hay cierto grado de solapamiento entre los pacientes con SPA-2 clínico y aquellos con una única endocrinopatía clínica, pero con pruebas de autoinmunidad positivas (como autoanticuerpos), que pueden llegar a ser clasificados como SPA-2.

A diferencia del DPS monogénico, que generalmente se manifiesta en la primera infancia con un patrón de herencia mendeliano, el SPA-2 se suele hacer evidente después de la segunda década, en un paciente con antecedentes personales de endocrinopatía autoinmune y con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune. El SPA-2 es más frecuente en mujeres de mediana edad (prevalencia cercana a 1:20.000). Puede haber insuficiencia gonadal primaria, vitíligo, alopecia y gastritis atrófica crónica (con o sin anemia perniciosa), pero el hipoparatiroidismo y la candidiasis autoinmunes *no son típicos* del SPA-2.

Aunque la enfermedad de Addison es poco frecuente (prevalencia cercana a 1:10.000), los pacientes con esta afección tienen un alto riesgo de desarrollar autoinmunidad endocrina adicional, lo que constituye un SPA-2, hallándose datos de autoinmunidad subclínica o clínica adicional en hasta dos tercios. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Addison presentan también enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt), y el 15% tienen diabetes mellitus de tipo 1 (síndrome de Carpenter). Otras manifestaciones autoinmunes que afectan, cada una de ellas, al 5-10% de los pacientes, son la enfermedad de Graves, la insuficiencia ovárica, la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa y los autoanticuerpos celíacos positivos. El SPA-2 se desarrolla con menor frecuencia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 que en aquellos con enfermedad de Addison, pero la autoinmunidad adicional también es frecuente en ellos. En estos pacientes, la enfermedad tiroidea autoinmune y la autoinmunidad gastrointestinal (cada una en aproximadamente el 20% de los pacientes) son mucho más frecuentes que la afectación suprarrenal (<1%). Dado que la tiroxina y el cortisol influyen sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo y el apetito, la hipoglucemia inexplicada o el deterioro del control glucémico pueden ser el primer signo clínico de un SPA-2 en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 preexistente. La hipoglucemia inexplicada también puede indicar la aparición de una enfermedad celíaca. De hecho, la enfermedad celíaca a menudo precede a la aparición de endocrinopatías autoinmunes como la diabetes mellitus de tipo 1, el hipotiroidismo y la enfermedad de Addison.

El desarrollo de un SPA-2 en individuos con una enfermedad tiroidea autoinmune aislada es relativamente infrecuente. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal antes de tratar el hipotiroidismo primario autoinmune en todo paciente con características sospechosas de SPA-2, ya que el tratamiento con hormona tiroidea puede precipitar una crisis suprarrenal en este contexto. Como sucede con el SPA-1, se pueden detectar autoanticuerpos frente a determinados tejidos, que permiten realizar un cribado de trastornos funcionales antes del inicio de un trastorno clínico (v. tabla 586.2); sin embargo, el valor predictivo de estos autoanticuerpos para el desarrollo de enfermedad clínica es variable.

Las respuestas aberrantes de linfocitos T probablemente juegan un papel en la patogenia de la destrucción de múltiples glándulas observada en el SPA-2. El riesgo de autoinmunidad contra glándulas suprarrenales, tiroides y células de los islotes parece estar repartido entre ciertos haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) y otros locus genéticos relacionados con el sistema inmunitario, aunque la magnitud de este riesgo varía sustancialmente para cada endocrinopatía. La prevalencia de los alelos HLA-D3 y HLA-D4 es mayor en los pacientes con SPA-2, y parecen conferir un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Determinados alelos de los genes A y B relacionados con cadenas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (*MICA* y *MICB*) también están asociados con el SPA-2. Los polimorfismos de otros genes (p. ej., *PTPN22*, *CTLA4*) se han asociado a algunas de las endocrinopatías autoinmunes que constituyen el SPA-2, aunque la contribución de estos genes a la patogenia de APS-2 es incierta. Aunque no se conocen bien, existen también factores ambientales que es probable que predispongan o promuevan la aparición de autoinmunidad en individuos genéticamente susceptibles, y muchos de los factores de riesgo asociados con autoinmunidad endocrina y no endocrina se solapan (v. caps. dedicados a estas enfermedades para más detalles sobre sus factores de riesgo).

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE

Muchos síndromes genéticos que implican deleciones, duplicaciones y otras variaciones en el número de copias de los cromosomas se asocian a un mayor riesgo de autoinmunidad, especialmente de la autoinmunidad endocrina que afecta las células beta pancreáticas y a las células tiroideas (v. tabla 586.1). Entre ellos están los síndromes de Turner, Klinefelter, DiGeorge (deleción 22q11.2) y la trisomía 21. Los varones con síndrome de Klinefelter y las mujeres con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de autoinmunidad contra múltiples órganos, incluida la enfermedad endocrina autoinmune. El mecanismo de la autoinmunidad en la trisomía 21 sigue sin estar claro, aunque se han descrito diferencias en la expresión del gen *AIRE,* en la susceptibilidad al HLA y en los perfiles de autoanticuerpos. La displasia tímica es característica del síndrome de DiGeorge, y la desregulación inmunitaria resultante puede desempeñar un papel en el aumento del riesgo de autoinmunidad en este trastorno. Los pacientes con síndromes genéticos y anomalías cromosómicas pueden presentar endocrinopatías no autoinmunes, como trastornos del crecimiento, insuficiencia gonadal primaria e hipoparatiroidismo primario.

La enfermedad mitocondrial rara vez se asocia con síndromes de endocrinopatía/poliendocrinopatía autoinmunitaria. El síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, pigmentación retiniana, defectos de la conducción cardiaca) se ha asociado con trastornos autoinmunes tiroideos y suprarrenales, y diabetes. Otras mutaciones genéticas mitocondriales, como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares) se asocian con trastornos endocrinos como insuficiencia gonadal, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y diabetes mellitus de tipo 1.

CAUSAS AUTOINMUNES DE ENDOCRINOPATÍA MÚLTIPLE NO GENÉTICAS

La obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y desregulación autonómica (ROHHAD) es un síndrome pediátrico raro diagnosticado por sus manifestaciones clínicas cardinales. El síndrome ROHHAD generalmente se presenta con un rápido aumento de peso en un

niño previamente sano (edad de inicio entre 1 y 9 años). El cuadro clínico evoluciona con la aparición de déficits autonómicos (p. ej., alteraciones oculares, dismotilidad gastrointestinal, desregulación térmica, bradicardia), hipoventilación central y disfunción hipotalámica variable, que puede incluir hipotiroidismo central, déficit de hormona del crecimiento, hiperprolactinemia o hiponatremia (v. cap. 60.1). La hipótesis de que el síndrome ROHHAD es de etiología paraneoplásica autoinmune está respaldada por la presencia de marcadores de lesión inmunitaria, por la respuesta al tratamiento inmunosupresor en algunos pacientes, y por su asociación con tumores neuroendocrinos (TNE). Sin embargo, estos tumores están presentes solo en el 40% de los pacientes y la extirpación del tumor no siempre evita la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, no se ha descubierto una causa genética del síndrome ROHHAD.

Cada vez se emplean más los **nuevos compuestos biológicos inmunomoduladores** en el tratamiento de neoplasias malignas y trastornos inmunitarios. Los fármacos antitumorales que inhiben puntos de control inmunitarios como CLTA4, PD1 y PDL1 se asocian a la aparición aguda de múltiples endocrinopatías autoinmunes, como hipofisitis con hipopituitarismo, diabetes mellitus de tipo 1, insuficiencia suprarrenal primaria y tiroiditis. Los anticuerpos anti-CD52 usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple se han relacionado con el desarrollo de enfermedad de Graves y otras enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos (p. ej., púrpura trombocitopénica inmunitaria). La autoinmunidad preexistente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos autoinmunes tras la exposición a una amplia gama de tratamientos inmunomoduladores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 587

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

Ari J. Wassner y Jessica R. Smith

Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) se caracterizan por la aparición de tumores en dos o más glándulas endocrinas. Estos síndromes se dividen clínicamente en dos tipos principales, en función de los órganos endocrinos afectados (tabla 587.1). El NEM tipo 1 se caracteriza por tumores de las glándulas paratiroides, la hipófisis anterior y el páncreas endocrino. Por su parte, el NEM tipo 2 se caracteriza por carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Ambos tipos de NEM se heredan generalmente de forma autosómica dominante, aunque puede haber casos esporádicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) suele manifestarse en la cuarta o quinta décadas de la vida, aunque los tumores endocrinos pueden aparecer antes, incluso a los 5 años de edad. Los tejidos endocrinos afectados con mayor frecuencia son las paratiroides, la hipófisis y las células del páncreas endocrino.

Tabla 587.1 Manifestaciones de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple

NEM1	NEM2A	NEM2B
ADENOMAS HIPOFISARIOS		
Prolactina Hormona del crecimiento Hormona adrenocorticotropa No funcionales	Carcinoma medular de tiroides	Carcinoma medular de tiroides
TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS		
Insulinoma Gastrinoma No funcionales	Feocromocitoma	Feocromocitoma
Hiperparatiroidismo	Hiperparatiroidismo	Neuromas mucosos Hábito marfanoide

NEM, neoplasia endocrina múltiple.

La manifestación más frecuente del NEM 1 es el hiperparatiroidismo secundario a adenoma de paratiroideos o a hiperplasia multiglandular, con una incidencia acumulada en toda la vida del 90-95%. En niños con NEM1, el hiperparatiroidismo suele aparecer a partir de los 10 años de edad y es típicamente el primer trastorno endocrino en desarrollarse (en alrededor del 50% de los casos). El diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo se exponen en el capítulo 591. En pacientes con NEM1 se recomienda, en general, la exploración quirúrgica bilateral, más que los abordajes mínimamente invasivos, debido a la tendencia a que haya varias paratiroides hiperplásicas. En tales casos puede estar indicada la paratiroidectomía subtotal (3 o 3,5 glándulas). El síndrome NEM1 puede estar presente en el 15-70% de los casos de hiperparatiroidismo primario pediátrico, y debe sospecharse en cualquier niño o adolescente con hiperparatiroidismo primario, sobre todo si hay hiperplasia multiglandular.

Los adenomas hipofisarios son la primera manifestación del NEM1 pediátrico en alrededor del 20% de los casos y generalmente aparecen a partir de los 10 años de edad, aunque se han descrito en pacientes de solo 5 años. Aunque estos adenomas generalmente secretan prolactina (60-70%), unos pocos secretan hormona del crecimiento (5-10%) u hormona adrenocorticotropa (5%), y el resto no son funcionantes (~25%). El diagnóstico y el tratamiento son similares a los de los adenomas hipofisarios esporádicos, aunque los adenomas asociados al NEM1 pueden ser más agresivos localmente y presentan una mayor tendencia a cosecretar múltiples hormonas hipofisarias (v. cap. 576).

Los pacientes con NEM1 pueden desarrollar neoplasias de varias células neuroendocrinas. Este tipo de tumores pueden aparecer en hasta el 70% de los pacientes en la edad adulta, pero solo se observen en alrededor del 30% de los niños afectados. Los insulinomas son el tumor pancreático más frecuente en los niños con NEM1, al estar presentes en el 10-15% de los casos, y se manifiestan por síntomas de hipoglucemia. Estos tumores pueden desarrollarse antes de los 10 años y a menudo lo hacen antes de los 20 años. Aunque los gastrinomas representan más del 50% de los tumores pancreáticos de los adultos con NEM1, son raros en los niños (~2%). El uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen ha revelado que los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes pueden ser tan frecuentes como los insulinomas, o más, en los adolescentes con NEM1. Otros tumores pancreáticos menos frecuentes pueden secretar otras hormonas, como glucagón o péptido intestinal vasoactivo (VIP).

El NEM1 también se asocia a una otros tumores más raros. Los tumores adrenocorticales de los niños con NEM1 pueden ser benignos o malignos, y pueden ser no funcionantes o secretar un exceso de cortisol, andrógenos o aldosterona. Se han descrito muy pocos feocromocitomas. También pueden aparecer meningiomas, tumores carcinoides y tumores neuroendocrinos del timo, broncopulmonares o gástricos. Los pacientes mayores con NEM1 presentan a menudo angiofibromas o colagenomas cutáneos, que son benignos pero pueden ser muy útiles para el diagnóstico.

El diagnóstico de NEM1 se puede realizar clínicamente, por la presencia de al menos dos tumores de tipo endocrino clásicos (paratiroides, hipófisis, páncreas) o por la presencia de uno de estos tumores en un familiar de primer grado de un paciente con NEM1 conocido. Las pruebas genéticas pueden servir para confirmar un diagnóstico clínico de NEM1 o para diagnosticar la enfermedad preclínicamente en familiares de un individuo afectado. El gen *MEN1* del cromosoma 11q13 codifica la proteína menina, supresora de tumores. Se hereda una única mutación inactivadora de *MEN1* de la línea germinal, pero no es suficiente para causar la aparición de tumores por sí sola; debe existir una segunda mutación somática que inactive el alelo normal restante para que se desarrollen tumores en un tejido específico. Por esta razón, el NEM1 generalmente se hereda de forma autosómica dominante, aunque las mutaciones esporádicas representan en torno al 10% de los casos. Se han descrito más de 1.000 mutaciones en el *MEN1,* incluidas deleciones y mutaciones en regiones no codificantes; por tanto, las pruebas genéticas deben incluir análisis de deleciones en los pacientes en los que la secuenciación para *MEN1* no encuentre ninguna mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un trastorno genético raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 2 millones de individuos y que se caracteriza por el desarrollo de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. El NEM2 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones activadoras del protooncogén *RET,* una tirosina cinasa codificada en el cromosoma 10q11.2. Las manifestaciones clínicas del síndrome dependen, en cierta medida, de la mutación del gen *RET* específica presente, aunque pueden variar incluso entre miembros de la familia que portan la misma mutación.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A) se caracteriza por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario. Se han descrito al menos 50 mutaciones de *RET* diferentes en pacientes con NEM2A, la gran mayoría en los exones 10 u 11 (codones 609, 611, 618, 620 o 634) del dominio extracelular de *RET*. Casi todos los pacientes con NEM2A desarrollan CMT, pero la aparición de otras manifestaciones es más variable. El CMT, o su precursora, la hiperplasia de células C, suelen ser las primeras manifestaciones en aparecer, pero la edad a la que se desarrollan es variable. Los feocromocitomas a menudo son bilaterales, aunque pueden ser múltiples, y generalmente se desarrollan en la tercera década o más tarde, aunque también pueden aparecer durante la infancia. El hiperparatiroidismo se debe a una hiperplasia que puede afectar a una o más de las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo aparece por término medio a los 30 años, pero puede hacerlo en la infancia o adolescencia. Las mutaciones del codón 634 del gen *RET* confieren un riesgo relativo alto de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en comparación con la mutación en otras posiciones.

Otros trastornos clínicos asociados al NEM2A son el liquen amiloide cutáneo y la enfermedad de Hirschsprung. El liquen amiloide cutáneo es una lesión de la piel que consiste en pápulas hiperpigmentadas pruriginosas, generalmente distribuidas por la región interescapular y en las superficies extensoras. Estas lesiones cutáneas pueden desarrollarse antes que el CMT y pueden hacer sospechar precozmente el diagnóstico de NEM2A. Algunos pacientes con enfermedad de Hirschsprung presentan mutaciones de *RET*, sobre todo del exón 10. Aunque las mutaciones del gen *RET* causantes de enfermedad de Hirschsprung suelen ser mutaciones de pérdida de función, algunas de ellas pueden causar NEM2A. Por tanto, en los pacientes con enfermedad de Hirschsprung portadores de dicha mutación de *RET* debe investigarse un posible NEM2A.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (NEM2B) se caracteriza por CMT y feocromocitoma, pero no por hiperparatiroidismo. Más bien, las características distintivas del NEM2B son la presencia de neuromas múltiples y un fenotipo característico que incluye un hábito corporal similar al del síndrome de Marfan. Casi todos los pacientes con NEM2B portan una mutación sin sentido específica (M918T) del dominio catalítico de la tirosina cinasa del gen *RET*. Aunque el NEM2B puede ser hereditario, en torno al 75% de los casos se deben a mutaciones *de novo*.

El CMT del NEM2B puede desarrollarse en la infancia y es típicamente agresivo, con tendencia a metastatizar de forma precoz, localmente y a distancia. Aparecen feocromocitomas en alrededor de la mitad de los pacientes. Los neuromas de NEM2B pueden aparecer en todo el tubo digestivo, sobre todo en la lengua, la mucosa bucal, los labios y las conjuntivas. Se observa proliferación difusa de nervios y células en los plexos mucoso, submucoso, mientérico y subseroso de todo el tubo digestivo, que puede asociarse a síntomas gastrointestinales. Puede haber neurofibromas periféricos y manchas de color café con leche. Los pacientes afectados pueden ser altos, con aracnodactilia y hábito marfanoide, que incluye escoliosis, tórax hundido, pie cavo e hipotonía muscular. Los párpados pueden estar engrosados y evertidos, los labios engrosados y la mandíbula prominente. Las dificultades de alimentación, la succión deficiente, la diarrea, el estreñimiento y la falta de desarrollo pueden comenzar en la infancia o la primera infancia, muchos años antes de la aparición de neuromas o síntomas endocrinos.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR

La aparición familiar de CMT, sin otras manifestaciones clínicas de NEM2, se ha denominado carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Son frecuentes las mutaciones de *RET* en los afectados por el CMTF y, aunque algunas familias parecen presentar CMT realmente aislado, en otros casos el aparente CMTF puede representar un NEM2A en el que otras manifestaciones aún no se han desarrollado o no han sido diagnosticadas. Por tanto, el CMTF se suele considerar como una forma de NEM2A, y deben evaluarse otras posibles manifestaciones de NEM2A en los pacientes con CMTF.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

El estudio genético de los familiares a menudo conduce al diagnóstico de NEM2 en un niño antes de desarrollar cualquier manifestación de la enfermedad. La aparición de un CMT es casi segura en estos individuos y, aunque la tiroidectomía es curativa si se realiza antes del desarrollo del CMT o cuando todavía está localizado en la glándula tiroides, el pronóstico empeora si el CTM metastatiza más allá de la tiroides. Por tanto, es necesario realizar una tiroidectomía profiláctica en la mayoría de las personas con NEM2. Sin embargo, el momento de la tiroidectomía profiláctica debe establecerse para cada paciente teniendo en cuenta tanto el riesgo de desarrollar un CMT metastásico como la necesidad de minimizar los riesgos de la cirugía, que son mayores en los niños más pequeños.

Algunos factores que influyen sobre el riesgo de CMT son la mutación de *RET* específica presente, los antecedentes familiares de CMT y los niveles séricos de calcitonina. Los dos primeros no son completamente predictivos, ya que el comportamiento del CMT puede variar significativamente, incluso entre miembros de la familia con la misma mutación. Sin embargo, algunas mutaciones de *RET* se asocian a CMT más agresivo y temprano: en general, las mutaciones de *RET* se han clasificado como de muy alto riesgo (M918T, generalmente asociado con MEN2B), de alto riesgo (mutaciones codón 634 y 883) y riesgo moderado (otras mutaciones) de CMT. Los pacientes con mayor riesgo deben someterse a una tiroidectomía dentro del primer año de vida. Las personas con mutaciones de alto riesgo deben someterse a una tiroidectomía a los 5 años de edad, o antes si los niveles de calcitonina comienzan a aumentar. Los pacientes con riesgo moderado deben ser vigilados mediante ecografía cervical y análisis de calcitonina sérica a partir de los 5 años, y debe realizarse tiroidectomía si los niveles de calcitonina aumentan. Sin embargo, la cronología de la cirugía puede depender de otros factores, como los antecedentes familiares o el deseo de la familia de evitar pruebas repetidas y proceder con la tiroidectomía. La tiroidectomía debe ser realizada por un cirujano experto en tiroides, sobre todo en el caso de los pacientes más jóvenes, para minimizar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. La tiroidectomía profiláctica reduce la morbilidad y la mortalidad del CMT en los pacientes con NEM2, en muchos de los cuales se detecta hiperplasia de células C, o incluso CMT, al realizar la tiroidectomía profiláctica. El tratamiento del CMT se describe en detalle en el capítulo 585.

En niños con NEM2 debe realizarse un cribado para la detección de feocromocitoma e hiperparatiroidismo. La edad a la que debe comenzar este cribado depende de la mutación de *RET* (11 años para las mutaciones de alto y muy alto riesgo; 16 años para las mutaciones de riesgo moderado). El tratamiento del feocromocitoma (v. cap. 598) y el hiperparatiroidismo (v. cap. 591) se analizan en otra parte.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3
Trastornos de la glándula paratiroides

Capítulo 588
Hormonas y péptidos de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo

Daniel A. Doyle

La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son los principales reguladores de la homeostasis del calcio (v. caps. 64 y 723). La calcitonina y el péptido relacionado con la PTH (PrPTH) son importantes sobre todo en el feto.

HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es una cadena de 84 aminoácidos (95 kDa), pero su actividad biológica reside en los 34 primeros residuos. En la glándula paratiroides se sintetiza una pre-pro-PTH (cadena de 115 aminoácidos) y una pro-PTH (90 aminoácidos). La pre-pro-PTH se convierte en pro-PTH y la pro-PTH en PTH. La PTH (que consta de aminoácidos 1-84) es el principal producto

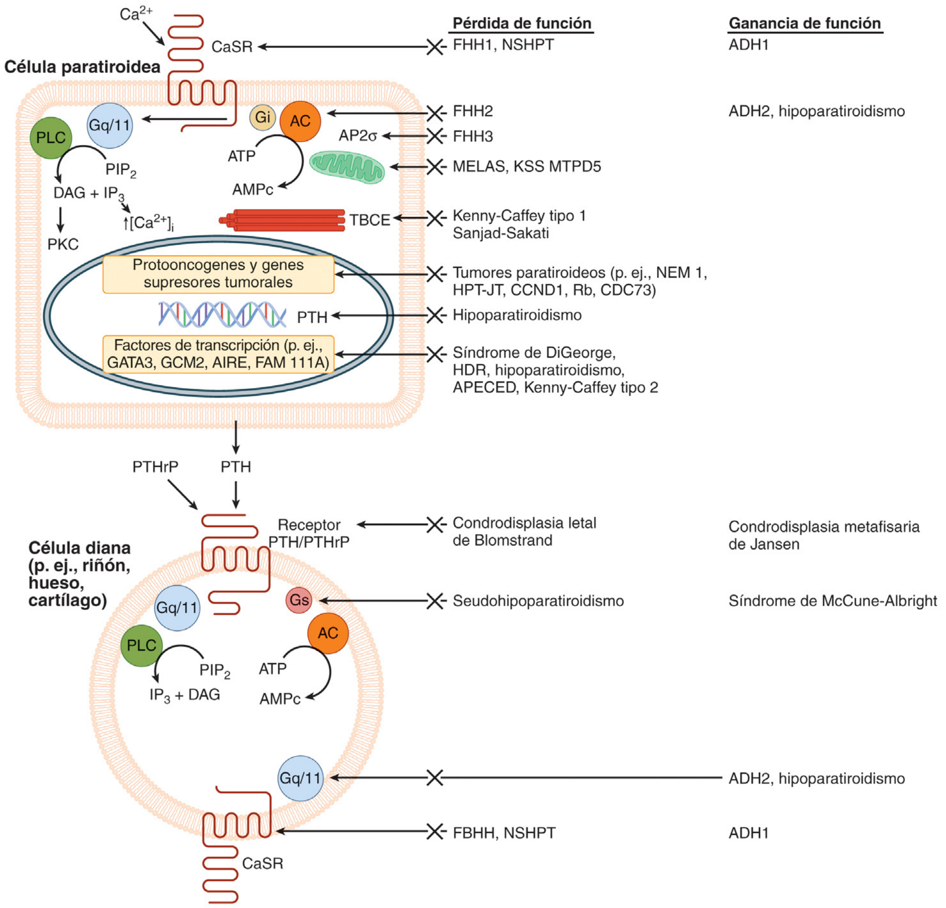

Fig. 588.1 Representación esquemática de algunos de los componentes de la homeostasis del calcio. Las alteraciones en el calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), que es un receptor acoplado a proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor PTH/PTHrP, que media las acciones de PTH y PTHrP, también está acoplado a la proteína G. Por lo tanto, Ca^{2+}, PTH y PTHrP actúan a través de vías de señalización acopladas a proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede conducir a la activación respectiva de Gs, Gi y Gq. Gs estimula la adenilciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos celulares específicos. La activación de Gq estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis de la fosfoinositida (PIP2) a inositol trifosfato (IP3), que luego aumenta el calcio intracelular y el diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales modulan las vías señalizadoras, dando lugar a los efectos fisiológicos correspondientes. La pérdida de función en varios genes, que se muestran a la derecha junto con sus respectivos sitios de acción, se ha relacionado con determinados trastornos de la homeostasis del calcio. *(De Thakker RV: The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors:* Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 245.2, p 1651.)*

de la secreción de la glándula, pero se escinde rápidamente en el hígado y el riñón en los fragmentos más pequeños COOH-terminal, región intermedia y NH_2-terminal.

La presencia de estos fragmentos en el plasma ha conducido al desarrollo de distintas pruebas de laboratorio. Los fragmentos amino-terminales 1-34 (N-terminal) poseen actividad biológica, pero se encuentran en una cantidad pequeña en la circulación; la determinación de estos fragmentos es la más útil para detectar cambios agudos en la secreción. Los fragmentos carboxiterminal (C-terminal) y los fragmentos intermedios, aunque son biológicamente inertes, se eliminan más lentamente de la circulación y representan un 80% de la PTH plasmática inmunorreactiva; las concentraciones del fragmento C-terminal son 50-500 veces superiores a los de la hormona activa. Las determinaciones del fragmento C-terminal son eficaces para la detección de hiperparatiroidismo, pero debido a que los fragmentos C-terminales son eliminados de la circulación mediante filtración glomerular, estas determinaciones son menos útiles para evaluar el hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal. Solo algunos radioinmunoanálisis sensibles de PTH pueden diferenciar las concentraciones más bajas de lo normal que se presentan en el hipoparatiroidismo de los niveles normales.

Cuando los niveles plasmáticos de calcio descienden, la señal se transmite a través del receptor sensible al calcio y aumenta la secreción de PTH (fig. 588.1). La PTH estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, aumentando la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol, también escrito $1,25(OH)_2D_3$. El nivel aumentado de $1,25(OH)_2D_3$ induce la síntesis de una proteína ligadora de calcio (calbindina-D) en la mucosa intestinal que produce absorción de calcio. La PTH también moviliza el calcio mediante la estimulación directa de la reabsorción ósea, un efecto que requiere $1,25(OH)_2D_3$. Los efectos de la PTH sobre el hueso y el riñón están mediados por la unión a receptores específicos en las membranas de las células diana y mediante la activación de una vía de transducción en la que interviene una proteína G acoplada al sistema adenilato ciclasa (v. cap. 572).

El receptor sensible al calcio regula la secreción de PTH y la reabsorción de calcio por los túbulos renales en respuesta a alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcio. El gen del receptor se localiza en el cromosoma 3q13.3-q21 y codifica una proteína de superficie celular que se expresa en las glándulas paratiroides y en los riñones, y pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. En el receptor sensible

al calcio normofuncionante, la hipocalcemia induce un aumento de la secreción de PTH y la hipercalcemia reduce la secreción de PTH. Las mutaciones con pérdida de función producen un umbral elevado respecto al calcio plasmático, generando hipercalcemia y trastornos como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar o el hiperparatiroidismo neonatal grave. La hipercalcemia hipocalciúrica adquirida puede deberse a autoanticuerpos contra el receptor sensible al calcio y se manifiesta con hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Las mutaciones con ganancia de función producen una secreción disminuida de PTH en respuesta a la hipocalcemia, causando el síndrome de hipocalcemia con hipocalciuria familiar (fig. 588.1).

PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El PrPTH es homólogo a la PTH solo en los primeros 13 aminoácidos de su extremo amino, 8 de los cuales son idénticos a la PTH. Su gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, y el de la PTH en el brazo corto del cromosoma 11.

El PrPTH, al igual que la PTH, activa los receptores de PTH en las células renales y óseas, y aumenta el adenosina monofosfato cíclico urinario y la producción renal de 1,25$(OH)_2D_3$. Se sintetiza en casi todos los tipos celulares del organismo, incluidos todos los tejidos de la etapa embrionaria en algún estadio del desarrollo. El PrPTH es fundamental para el desarrollo fetal normal. Las mutaciones inactivadoras del receptor de PTH/PrPTH producen un trastorno óseo mortal caracterizado por extremidades cortas y maduración ósea muy avanzada, conocido como *condrodisplasia de Blomstrand* (v. fig. 588.1). El PrPTH parece tener una función paracrina o autocrina porque los niveles plasmáticos son bajos excepto en algunas situaciones clínicas. La sangre del cordón contiene niveles de PrPTH tres veces más altos que en el plasma de los adultos; es producida por las glándulas paratiroides fetales y parece ser el principal agente estimulador de la transferencia maternofetal de calcio. El PrPTH parece ser esencial para la maduración esquelética normal del feto, que requiere 30 g de calcio durante una gestación normal. Durante el embarazo, la absorción materna de calcio aumenta desde alrededor de 150 mg diarios hasta 400 mg en el segundo trimestre.

Al igual que en la sangre del cordón, los niveles de PrPTH están elevados durante la lactancia y en las pacientes con hipertrofia mamaria benigna. La leche materna y la de vaca pasteurizada tienen niveles de PrPTH que son 10.000 veces mayores que los del plasma normal. La mayoría de los casos del síndrome de hipercalcemia hormonal de los tumores malignos están causados por concentraciones elevadas de PrPTH.

VITAMINA D

Véase el capítulo 64.

CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos. Su gen se localiza en el cromosoma 11p y está muy ligado al de la PTH. El gen de la calcitonina codifica tres péptidos: la calcitonina, un péptido de 21 aminoácidos en la región carboxiterminal (katacalcina) y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La katacalcina y la calcitonina se cosecretan en cantidades equimolares por las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides. La calcitonina parece tener escasas consecuencias en los niños y en los adultos porque los niveles muy elevados en los pacientes con carcinoma medular de tiroides (un tumor que se origina en las células C) no causan hipercalcemia. En el feto, sin embargo, los niveles circulantes son altos y parece que aumenten el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético; estos altos niveles están probablemente estimulados por los niveles normalmente elevados de calcio en el feto. A diferencia de los niveles incrementados en la sangre del cordón y las elevadas concentraciones circulantes en los niños pequeños, los niveles en los niños mayores y en los adultos son bajos. Los lactantes y los niños con hipotiroidismo congénito (y presumible déficit de células C) tienen niveles más bajos de calcitonina que los niños normales.

Su acción parece ser independiente de la PTH y la vitamina D. Su principal efecto biológico parece ser la inhibición de la reabsorción ósea mediante la disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Esta acción de la calcitonina es la razón de su uso en el tratamiento de la enfermedad de Paget. La calcitonina se sintetiza en otros órganos, como el aparato digestivo, el páncreas, el cerebro y la hipófisis. En estos órganos se cree que la calcitonina se comporta como un neurotransmisor para imponer un efecto local inhibitorio de la función celular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 589

Hipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

ETIOLOGÍA

La hipocalcemia es frecuente en los neonatos entre las 12 y 72 horas de vida, sobre todo en los prematuros, en los lactantes con asfixia al nacer y en los lactantes de madre diabética (**hipocalcemia neonatal precoz;** v. cap. 119.4) (tabla 589.1 y fig. 589.1). Tras el segundo o tercer día y durante la primera semana de vida, el tipo de alimentación es también un determinante del nivel de calcio plasmático **(hipocalcemia neonatal tardía).** La función de las glándulas paratiroides en estos lactantes hipocalcémicos sigue sin establecerse, aunque la inmadurez funcional de las glándulas paratiroides ha sido implicada como un factor patogénico. En el grupo de lactantes con **hipocalcemia idiopática transitoria** (1-8 semanas de vida), los niveles plasmáticos de hormona paratiroidea (PTH) son significativamente más bajos que en los lactantes normales. Es posible que la inmadurez funcional sea una manifestación de retraso en el desarrollo de las enzimas que convierten la PTH glandular en la PTH secretada; otros mecanismos también son posibles.

APLASIA O HIPOPLASIA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

La aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides se asocia con frecuencia con el **síndrome de DiGeorge/velocardiofacial**. Este síndrome se presenta en 1/4.000 recién nacidos. En un 90% de los pacientes el trastorno está causado por una deleción en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 25% de estos pacientes hereda la alteración cromosómica de uno de sus padres. El 60% de los pacientes afectados presenta hipocalcemia neonatal, pero en la mayoría de ellos es transitoria; la hipocalcemia puede recidivar o puede establecerse en etapas más tardías de la vida. Son frecuentes las alteraciones asociadas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta; estas consisten en defectos cardiacos de tipo conotruncal en un 25%, insuficiencia velofaríngea en un 32%, paladar hendido en un 9%, alteraciones renales en un 35% y aplasia del timo con inmunodeficiencia grave en un 1%. Este síndrome también se ha descrito en un pequeño número de pacientes con una deleción en el cromosoma 10p13, en lactantes de madres diabéticas y en niños nacidos de madres tratadas con ácido retinoico para el acné en la fase precoz del embarazo.

HIPOPARATIROIDISMO RECESIVO LIGADO AL X

Se han descrito grupos familiares de hipoparatiroidismo con distintos patrones de transmisión. En dos grandes genealogías de Norteamérica, este trastorno parece transmitirse mediante un gen recesivo ligado al X localizado en Xq26-q27. En estas familias, el inicio de convulsiones sin fiebre se presenta de forma característica en lactantes de 2 semanas a 6 meses de edad. La ausencia de tejido paratiroideo tras una exploración detallada en un niño con este trastorno sugiere un defecto de la embriogénesis.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO RECESIVO CON CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS

El hipoparatiroidismo autosómico recesivo con características dismórficas se ha descrito en los niños de Oriente Medio. En casi todos los casos de las varias docenas de pacientes afectados existía consanguinidad entre los padres. La hipocalcemia profunda se presenta en etapas tempranas de la vida y las características dismórficas son la microcefalia, los ojos hundidos, la nariz picuda, la micrognatia y las orejas grandes y flácidas. El retraso del crecimiento intrauterino y posnatal es grave y el trastorno cognitivo es frecuente. El supuesto gen se localiza en el cromosoma 1q42-43. La forma autosómica recesiva de hipoparatiroidismo que se presenta con la enfermedad poliglandular autoinmune tipo I se describe más adelante. En algunos pacientes con herencia autosómica recesiva de hipoparatiroidismo aislado se han encontrado mutaciones en el gen *PTH*.

SÍNDROME DE HIPOPARATIROIDISMO, SORDERA NEUROSENSORIAL Y ANOMALÍA RENAL

El hipoparatiroidismo, la sordera neurosensorial y las alteraciones renales se presentan debido a mutaciones del gen *GATA3*. La proteína codificada por este gen es esencial en el desarrollo de las paratiroides, el sistema auditivo y

Tabla 589.1 Causas de hipocalcemia

- I. Neonatal
  - A. Trastornos maternos
    - Diabetes mellitus
    - Toxemia gestacional
    - Deficiencia de vitamina D
    - Alta ingesta de álcalis o sulfato de magnesio
    - Uso de antiepilépticos
    - Hiperparatiroidismo
  - B. Trastornos neonatales
    - Bajo peso al nacer, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino
    - Asfixia periparto, sepsis, enfermedades críticas
    - Hiperbilirrubinemia, fototerapia, transfusión de intercambio
    - Hipomagnesemia, hipermagnesemia
    - Insuficiencia renal aguda/crónica
    - Nutrientes/medicamentos: ingesta rica en fosfatos, ácidos grasos, fitatos, infusión de bicarbonato, sangre citrada, antiepilépticos, aminoglucósidos
    - Hipoparatiroidismo
    - Deficiencia o resistencia a la vitamina D
    - Osteopetrosis tipo II
- II. Hipoparatiroidismo
  - A. Congénito
    - 1. Transitorio neonatal
    - 2. Hipoparatiroidismo congénito
      - a. Hipoparatiroidismo familiar aislado
        - (1) Hipoparatiroidismo autosómico recesivo (GCMB, PTH)
        - (2) Hipoparatiroidismo autosómico dominante (CaSR)
        - (3) Hipoparatiroidismo ligado al X *(SOX3)*
      - b. Síndrome de DiGeorge *(TBX1)*
      - c. Síndrome de Sanjad-Sakati (talla baja, retraso, dismorfia; HRD); síndrome de Kenny-Caffey 1 (talla baja, estenosis medular) *(TBCE)*
      - d. Síndrome de Barakat (sordera neurosensorial; displasia renal; HSR) *(GATA3)*
      - e. Linfedema, hipoparatiroidismo-nefropatía, sordera nerviosa
      - f. Trastornos de los ácidos grasos mitocondriales (Kearns-Sayre, Pearson, MELAS)
    - 3. Insensibilidad a la PTH
      - a. Condrodisplasia Blomstrand *(PTHR1)*
      - b. Seudohipoparatiroidismo de tipo Ia *(GNAS)*
        - Seudohipoparatiroidismo de tipo Ib
        - Seudohipoparatiroidismo de tipo Ic
        - Seudohipoparatiroidismo de tipo II
        - Seudoseudohipoparatiroidismo
      - c. Acrodisostosis con resistencia a las hormonas *(PRKAR1A)*
      - d. Hipomagnesemia
    - 4. Mutación activadora de CaSR
      - a. Esporádica
      - b. Autosómica dominante (mutación de la subunidad α11 de la proteína G)
  - B. Adquirida
    - 1. Síndrome poliglandular autoinmune de tipo I (mutación del gen *AIRE*)
    - 2. Anticuerpos activadores de CaSR
    - 3. Posquirúrgica, destrucción por radioterapia
    - 4. Infiltrativa: exceso de hierro (hemocromatosis, talasemia) o cobre (enfermedad de Wilson), inflamación granulomatosa, infiltración neoplásica; amiloidosis, sarcoidosis
    - 5. Hiperparatiroidismo materno
    - 6. Hipomagnesemia/hipermagnesemia
- III. Deficiencia de vitamina D
- IV. Otras causas de hipocalcemia
  - A. Deficiencia de calcio
    - 1. Privación de nutrición
    - 2. Hipercalciuria
  - B. Trastornos de la homeostasis del magnesio
    - 1. Hipomagnesemia congénita
    - 2. Adquirida
      - a. Insuficiencia renal aguda
      - b. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica, resección intestinal
      - c. Diuréticos
  - C. Hiperfosfatemia
    - 1. Insuficiencia renal
    - 2. Administración de fosfato (intravenoso, oral, rectal)
    - 3. Lisis de células tumorales
    - 4. Lesiones musculares (aplastamiento, rabdomiólisis)
  - D. Otras
    - 1. Hipoproteinemia
    - 2. Hiperventilación
    - 3. Fármacos: furosemida, aminoglucósidos, bifosfonatos, calcitonina, antiepilépticos, ketoconazol, fármacos antineoplásicos (plicamicina, asparaginasa, cisplatino, arabinósido de citosina, doxorrubicina), hemoderivados citrados
    - 4. Síndrome del hueso hambriento
    - 5. Enfermedades agudas y críticas: sepsis, pancreatitis aguda, shock tóxico
      - a. Acidemia orgánica; propiónica, metilmalónica, isovalérica

HRD, hipoparatiroidismo, retraso, dismorfismo; HSR, hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y malformación renal; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodio parecido a un accidente cerebrovascular; PTH, hormona paratiroidea.

Modificada de Root AW, Diamond Jr FB: Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology,* ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Table 18-2A.

los riñones. El gen *GATA3* se localiza en el cromosoma 10p14 y no se solapa con la región necesaria para el desarrollo del síndrome de DiGeorge en 10p13 (v. fig. 588.1) *Se han descrito también ictiosis congénita y HSR.*

SUPRESIÓN DE LA SECRECIÓN NEONATAL DE HORMONA PARATIROIDEA DEBIDA A HIPERPARATIROIDISMO MATERNO

La secreción neonatal de PTH puede ser suprimida por un hiperparatiroidismo materno, lo que produce hipocalcemia transitoria en el recién nacido. Parece que la hipocalcemia neonatal se debe a la supresión de las glándulas paratiroides fetales debido a la exposición a niveles elevados de calcio en el plasma materno y, por tanto, en el plasma fetal. La tetania suele desarrollarse en 3 semanas, pero puede retrasarse 1 mes o más en caso de lactancia materna. La hipocalcemia puede persistir durante semanas o meses. Cuando la causa de la hipocalcemia del lactante es desconocida, deben obtenerse determinaciones de calcio, fósforo y PTH de la madre. La mayoría de las madres afectadas está asintomática y la causa de su hiperparatiroidismo suele ser un adenoma paratiroideo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Los pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen una mutación activadora (ganancia de función) del receptor sensor de Ca^{2+}, que obliga al receptor a estar activado, incluso durante la hipocalcemia, con la consiguiente depresión de la secreción de PTH. Los pacientes tienen hipercalciuria. La hipocalcemia suele ser breve y podría no requerir tratamiento después de la infancia (v. fig. 588.1).

HIPOPARATIROIDISMO ASOCIADO CON TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Las mutaciones del ADN mitocondrial en el síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) y en el síndrome por deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial se han asociado al hipoparatiroidismo. Debe considerarse el diagnóstico de citopatía mitocondrial en los pacientes con síntomas no explicados como la oftalmoplejía, la hipoacusia neurosensorial, los trastornos de la conducción cardiaca y la tetania (v. fig. 588.1).

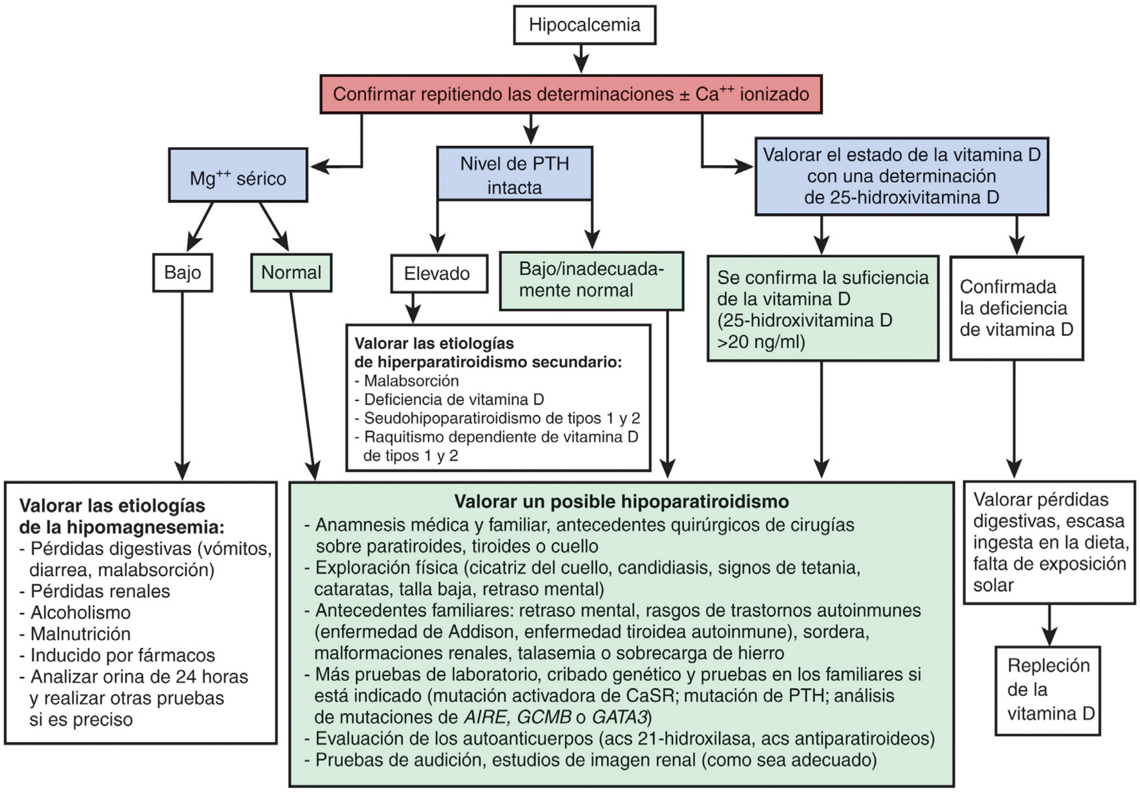

Fig. 589.1 Evaluación de la hipocalcemia. Acs, autoanticuerpos; CaSR, receptor sensor del calcio; PTH, hormona paratiroidea. *(De Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research.* J Bone Miner Res *26:2317-2237, 2011, Fig. 1.)*

HIPOPARATIROIDISMO QUIRÚRGICO

La escisión o la lesión de las glándulas paratiroides pueden ser una complicación de la tiroidectomía. El hipoparatiroidismo se ha desarrollado incluso cuando las glándulas paratiroides se han identificado y se han dejado inalteradas en la intervención. Es posible que esto se deba a una interferencia en el aporte sanguíneo o al edema y la fibrosis posquirúrgicos. Los síntomas de tetania pueden producirse de forma brusca en el postoperatorio y pueden ser temporales o permanentes. En algunos casos, los síntomas se desarrollan de forma insidiosa y no se detectan hasta meses después de la tiroidectomía. En ocasiones, la primera manifestación de un hipoparatiroidismo quirúrgico es el desarrollo de cataratas. En todos los pacientes sometidos a una tiroidectomía debe controlarse cuidadosamente la función paratiroidea.

El depósito de pigmento férrico o de cobre en las glándulas paratiroides (talasemia, enfermedad de Wilson) también puede producir hipoparatiroidismo.

HIPOPARATIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Se ha sugerido la existencia de un mecanismo autoinmune para el hipoparatiroidismo debido al hallazgo de anticuerpos paratiroideos y a su frecuente asociación con otros trastornos autoinmunes o anticuerpos organoespecíficos. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con frecuencia a la enfermedad de Addison y a la candidiasis mucocutánea crónica. La asociación de al menos dos de estas tres enfermedades se ha clasificado provisionalmente como **enfermedad poliglandular autoinmune tipo I** (v. cap. 586). También se denomina poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED). Este síndrome se hereda de forma autosómica recesiva y no se relaciona con ningún haplotipo único asociado al antígeno leucocitario humano. Un tercio de los pacientes con este síndrome tiene los tres elementos; el 66% tienen solo dos de los tres. La candidiasis casi siempre precede a los otros trastornos (el 70% de los casos se observa en niños <5 años); el hipoparatiroidismo (el 90% aparece después de los 3 años de edad) generalmente se presenta antes que la enfermedad de Addison (el 90% tiene lugar después de los 6 años de edad). Otros trastornos, entre los que se encuentran la alopecia areata o total, los trastornos por malabsorción, la anemia perniciosa, la insuficiencia gonadal, la hepatitis crónica activa, el vitíligo y la diabetes insulinodependiente, se producen en distintos momentos. Algunas de estas asociaciones podrían no aparecer hasta la edad adulta. La enfermedad tiroidea autoinmune es un hallazgo acompañante infrecuente.

Los hermanos afectados pueden tener la misma o distinta constelación de enfermedades (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison). El trastorno es especialmente prevalente en los finlandeses y los judíos iraníes. El gen de este trastorno se denomina *AIRE* (*autoinmune regulator,* regulador autoinmune); se localiza en el cromosoma 21q22. Parece que se trata de un factor de transcripción que desempeña una función esencial en el desarrollo de la tolerancia inmunológica. En los pacientes con enfermedad de Addison como parte del síndrome de poliendocrinopatía tipo I se ha evidenciado la existencia de reactividad de autoanticuerpos suprarrenales específicos dirigidos contra la enzima de escisión de la cadena lateral.

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO

El término *hipoparatiroidismo idiopático* debería reservarse para la pequeña proporción de niños con hipoparatiroidismo en los que no se puede determinar un mecanismo causal. La mayoría de los niños en los que el inicio del hipoparatiroidismo se produce después de los primeros años de vida tiene un **trastorno autoinmune.** En algunos pacientes con hipoparatiroidismo adquirido se han identificado autoanticuerpos contra el dominio extracelular del receptor sensor de calcio. En el diagnóstico diferencial se deben considerar siempre formas incompletas del síndrome de DiGeorge o una mutación activadora del receptor sensor de calcio.

Manifestaciones clínicas

Existe un espectro de déficits paratiroideos con manifestaciones clínicas que varían desde la ausencia de síntomas hasta un déficit completo y de larga duración. El déficit leve puede ser descubierto únicamente mediante los estudios de laboratorio adecuados. El dolor muscular y los calambres son manifestaciones precoces; progresan a adormecimiento, rigidez y hormigueo en las manos y los pies. Un signo de Chvostek o de Trousseau positivos o espasmos laríngeos o carpopedales pueden ser los únicos síntomas. Las convulsiones con o sin pérdida de conciencia pueden producirse a intervalos de días, semanas o meses. Estos episodios pueden comenzar con dolor abdominal, seguido de rigidez tónica, retracción de la cabeza y cianosis.

El hipoparatiroidismo se suele confundir con la epilepsia. La cefalea, los vómitos, el incremento de la presión intracraneal y el papiledema pueden asociarse a las convulsiones y podrían sugerir un tumor cerebral.

En los pacientes con una hipocalcemia de larga evolución, los dientes erupcionan tarde y de forma irregular. La formación del esmalte es irregular y los dientes pueden ser anormalmente blandos. La piel puede estar seca y descamativa, y las uñas pueden presentar líneas horizontales. La candidiasis mucocutánea, cuando está presente, precede al desarrollo del hipoparatiroidismo; la infección candidiásica afecta con mayor frecuencia a las uñas, la mucosa oral, las comisuras orales y, con menos frecuencia, a la piel; es difícil de tratar.

En los pacientes con enfermedad de larga evolución no tratada, las cataratas son una consecuencia directa del hipoparatiroidismo; pueden producirse también otros trastornos oculares autoinmunes, como la queratoconjuntivitis. Las manifestaciones de la enfermedad de Addison, la tiroiditis linfocitaria, la anemia perniciosa, la alopecia areata o total, la hepatitis y la insuficiencia gonadal primaria también pueden asociarse a las del hipoparatiroidismo.

Si el inicio del tratamiento se retrasa mucho se produce un deterioro físico y mental permanente.

Pruebas complementarias

El nivel plasmático de calcio está bajo (5-7 mg/dl) y el nivel de fósforo está elevado (7-12 mg/dl). Los niveles plasmáticos de calcio iónico (generalmente cerca del 45% del total) reflejan de forma más aproximada la situación fisiológica, pero también están bajos. El nivel plasmático de fosfatasa alcalina es normal o bajo y el nivel de $1,25(OH)_2D_3$ es generalmente bajo, aunque se han encontrado niveles altos en algunos niños con hipocalcemia grave. Los niveles de magnesio son normales, pero siempre deben ser determinados en los pacientes con hipocalcemia. Los niveles de PTH están bajos cuando se determinan mediante pruebas inmunométricas. Las radiografías óseas muestran, de forma ocasional, una densidad aumentada limitada a las metáfisis que sugiere una intoxicación por metales pesados, o un aumento de la densidad de la lámina dura. Las radiografías o la TC del cráneo pueden mostrar calcificaciones en los ganglios basales. Existe una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, que desaparece cuando se corrige la hipocalcemia. El electroencefalograma suele mostrar una actividad lenta generalizada; el trazado vuelve a la normalidad cuando la concentración plasmática de calcio se mantiene en el rango normal durante varias semanas, a menos que se haya producido un daño cerebral irreversible o que la insuficiencia paratiroidea se asocie con epilepsia. Cuando el hipoparatiroidismo se asocia con la enfermedad de Addison, el nivel plasmático de calcio puede ser normal, pero la hipocalcemia se presenta tras el tratamiento eficaz de la insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento

El tratamiento urgente de la tetania neonatal consiste en la administración intravenosa de 5-10 ml o 1-3 mg/kg de gluconato cálcico al 10% (contiene 9,3 mg/ml de calcio elemental) a una velocidad de 0,5-1 ml/min mientras se monitoriza la frecuencia cardiaca y la dosis no supere los 20 mg de calcio elemental por kg. Además, debe administrarse 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). La dosis inicial es 0,25 µg/24 horas; la dosis de mantenimiento varía entre 0,01-0,1 µg/kg/24 horas hasta un máximo de 1-2 µg/24 h. El calcitriol tiene una vida media corta y debe administrarse dividido en dos dosis iguales; tiene la ventaja de un inicio rápido de su efecto (1-4 días) y una rápida reversión de la hipercalcemia tras su interrupción en caso de sobredosis (los niveles de calcio comienzan a disminuir en 3-4 días). El calcitriol se suministra como solución oral.

Debe asegurarse un aporte adecuado de calcio. El calcio suplementario puede administrarse en forma de gluconato cálcico o glubionato cálcico para proporcionar diariamente 800 mg de calcio elemental, pero con poca frecuencia es esencial. Los alimentos con alto contenido en fósforo, como la leche, los huevos y el queso, deben reducirse en la dieta.

La evaluación clínica del paciente y las determinaciones frecuentes de los niveles plasmáticos de calcio están indicadas en las etapas precoces del tratamiento para determinar las necesidades de calcitriol o vitamina D_2. Si se produce hipercalcemia, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a una dosis menor cuando el calcio plasmático haya vuelto a su nivel normal. En los casos de hipercalcemia de larga evolución, la reparación de los cambios cerebrales y dentales es poco probable. La pigmentación, el descenso de la presión arterial o la pérdida de peso pueden indicar insuficiencia suprarrenal, que requiere un tratamiento específico. Los pacientes con hipercalciuria hipocalcémica autosómica dominante pueden desarrollar nefrocalcinosis y alteraciones renales si son tratados con vitamina D.

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse un déficit de magnesio en los pacientes con hipocalcemia inexplicada. Por lo general, concentraciones plasmáticas de magnesio <1,5 mg/dl (1,2 mEq/l) no son normales. La hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria se ha descrito en alrededor de 50 pacientes, la mayoría de los cuales desarrolló tetania y convulsiones a las 2-6 semanas de edad. La administración de calcio es ineficaz, pero la administración de magnesio corrige con rapidez los niveles de calcio y de magnesio. Los suplementos orales de magnesio son necesarios para mantener el magnesio en niveles normales. Se han descrito dos formas genéticas. Una está causada por un gen autosómico recesivo en el cromosoma 9, que produce un defecto específico de la absorción de magnesio. La otra está producida por un gen autosómico dominante en el cromosoma 11q23, que causa pérdida renal de magnesio.

La hipomagnesemia también se produce en los síndromes de malabsorción, como la enfermedad de Crohn y la fibrosis quística. Los pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo I e hipoparatiroidismo también pueden presentar esteatorrea coexistente con niveles bajos de magnesio. El tratamiento con aminoglucósidos causa hipomagnesemia por aumento de las pérdidas urinarias.

No está claro cómo los niveles bajos de magnesio producen hipocalcemia. Las pruebas sugieren que la hipomagnesemia altera la liberación de PTH e induce resistencia a los efectos de la hormona, pero también pueden participar otros mecanismos.

La intoxicación con fósforo inorgánico produce hipocalcemia y tetania. Lactantes a los que se administraron dosis altas de fósforo inorgánico, en forma de laxantes o como enemas de fosfato sódico, presentaron tetania de inicio súbito, con niveles plasmáticos de calcio <5 mg/dl y niveles muy elevados de fosfato. Los síntomas se alivian rápidamente mediante la administración intravenosa de calcio. El mecanismo de la hipocalcemia no está claro (v. cap. 68.6).

La hipocalcemia puede presentarse en una fase temprana del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La hipocalcemia se asocia generalmente a hiperfosfatemia como consecuencia de la destrucción de linfoblastos.

La hipocalcemia sintomática episódica se produce en el **síndrome de Kenny-Caffey,** que se caracteriza por estenosis medular de los huesos largos, talla baja, cierre tardío de las fontanelas, retraso de la edad ósea y alteraciones oculares. Se ha encontrado hipoparatiroidismo idiopático y niveles alterados de PTH. Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Las mutaciones del gen *TBCE* (1q43-44) alteran la organización de los microtúbulos en las células afectadas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 590
Seudohipoparatiroidismo

Daniel A. Doyle

A diferencia del hipoparatiroidismo, en el seudohipoparatiroidismo (SHP, conocido también como osteodistrofia hereditaria de Albright) las glándulas paratiroides son normales o hiperplásicas y pueden sintetizar y secretar hormona paratiroidea (PTH). Los niveles plasmáticos de PTH inmunorreactiva están aumentados cuando el paciente está hipocalcémico y pueden estar elevados cuando el paciente está normocalcémico. Ni la PTH endógena ni la administrada incrementan los niveles plasmáticos de calcio ni disminuyen los niveles de fósforo. Los defectos genéticos en el **sistema adenilato ciclasa del receptor de la hormona** se clasifican en distintos tipos según los hallazgos fenotípicos y bioquímicos (tabla 590.1).

TIPO Ia

Este tipo corresponde a la mayoría de los pacientes con SHP. Los pacientes afectados tienen un defecto genético de la subunidad α de la proteína estimuladora que se une a los nucleótidos de guanina ($G_s\alpha$). Este factor de acoplamiento es necesario para la unión de la PTH a la superficie celular, para activar el adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Se han descrito mutaciones

Tabla 590.1 Características clínicas, bioquímicas y genéticas del hipoparatiroidismo y los seudohipoparatiroidismos

		SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
	HIPOPARATIROIDISMO	**SHP Ia**	**SSHP**	**SHP Ib**	**SHP Ic**	**SHP 2**
Manifestaciones de OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO_4 sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a la PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO_4 urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de $G_s\alpha$	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádico
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	GNAS1	GNAS1	GNAS1†	? Adenilato ciclasa	? Dianas de AMPc
Otras resistencias hormonales	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico plasmático (AMPc) son similares a las del AMPc urinario.
†Están implicadas deleciones previas a GNAS1.
↓, disminuido; ↑, aumentado; ?, sospechado pero no demostrado; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; N, normal; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea; SHP, seudohipoparatiroidismo; SSHP, seudoseudohipoparatiroidismo; X, ligado al X.
De Thakker RV: The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman-Cecil medicine,* ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 245-8.

heterogéneas del gen $G_s\alpha$; el gen está localizado en el cromosoma 20q13.2. El déficit de la subunidad $G_s\alpha$ es un defecto celular generalizado y es el responsable de la asociación del SHP tipo Ia con otros trastornos endocrinos. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y es posible que la escasa transmisión de padres a hijos se deba a una disminución de la fertilidad en los varones.

La tetania es con frecuencia la forma de presentación. Los niños afectados son de complexión baja y robusta, y tienen la cara redonda. *Generalmente existe braquidactilia con umbilicación del dorso de la mano.* El segundo metacarpiano se ve afectado con menos frecuencia, por lo que el dedo índice es en ocasiones más largo que el dedo medio. De forma similar, el segundo metatarsiano está afectado solo de forma excepcional. Puede haber otras anomalías esqueléticas, como falanges cortas y anchas, y arqueamiento, exostosis y engrosamiento del cráneo. Son frecuentes los depósitos de calcio y la formación metaplásica de hueso en el tejido subcutáneo. En los pacientes diagnosticados de forma tardía es frecuente encontrar un grado moderado de trastorno cognitivo, calcificación de los ganglios basales y cataratas lenticulares.

Algunos miembros de familias afectadas pueden tener los estigmas anatómicos habituales del SHP, pero los niveles plasmáticos de calcio y fósforo son normales a pesar de una actividad reducida de $G_s\alpha$; sin embargo, los niveles de PTH pueden estar ligeramente elevados. Esta forma se ha denominado **seudoseudohipoparatiroidismo o PHP1C.** La transición desde la normo a la hipocalcemia suele producirse al aumentar la edad del paciente. Estos pacientes con un fenotipo similar pero con diferente metabolismo pueden pertenecer a la misma familia y tener la misma mutación en la proteína $G_s\alpha$. No se sabe qué otros factores causan una hipocalcemia manifiesta en algunos pacientes afectados y no en otros. Existen pruebas que sugieren que la mutación de la proteína $G_s\alpha$ se transmite por vía paterna en el seudoseudohipoparatiroidismo y por vía materna en los pacientes con el tipo Ia de la enfermedad. El gen puede tener una impronta específica para cada tejido y distintos patrones de metilación.

Además de la resistencia a la PTH, la resistencia de otros receptores acoplados a proteínas G para la hormona estimulante del tiroides (TSH), para gonadotropinas y glucagón puede producir varios efectos metabólicos. El hipotiroidismo clínico es infrecuente, pero los niveles basales de TSH están elevados y las respuestas a la estimulación de la TSH mediante la hormona liberadora de tirotropina son exageradas. Se han detectado niveles de tiroxina moderadamente disminuidos y niveles altos de TSH en los programas de cribado tiroideo neonatal, que llevan a la detección del SHP tipo Ia en la lactancia. En los adultos, la disfunción gonadal es frecuente y se manifiesta con inmadurez sexual, amenorrea, oligomenorrea e infertilidad. Cada una de estas alteraciones puede relacionarse con un déficit de la síntesis de AMPc secundario a un déficit de $G_s\alpha$, pero no está claro por qué la resistencia a otras hormonas dependientes de proteínas G (corticotropina, vasopresina) está mucho menos afectada.

Los niveles plasmáticos de calcio son bajos y los de fósforo y fosfatasa alcalina están elevados. El diagnóstico clínico puede confirmarse por la demostración de una respuesta muy atenuada de fosfato urinario y AMPc tras la administración intravenosa del fragmento sintético 1-34 de la PTH humana (acetato de teriparatida). La demostración de la mutación de la proteína G establece el diagnóstico definitivo.

Tipo Ia con pubertad precoz

Se ha descrito la existencia de dos chicos con SHP tipo Ia junto con pubertad precoz independiente de gonadotropinas (v. cap. 578.7). Se encontró que tenían una mutación termosensible en la proteína G_s. Por ello, a la temperatura corporal normal (37 °C) la G_s se degrada, lo que produce SHP, pero a la temperatura más baja de los testículos (33 °C) la mutación de G_s produce una activación constitutiva del receptor de la hormona luteinizante y pubertad precoz.

TIPO Ib

Los pacientes afectados tienen niveles normales de actividad de la proteína G y un fenotipo normal. Estos pacientes tienen resistencia tisular específica a la PTH, pero no a otras hormonas. Los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH inmunorreactiva son los mismos que en los pacientes con SHP tipo Ia. Estos pacientes tampoco muestran una elevación en el AMPc en respuesta a la administración de PTH exógena. La PTH bioactiva no está elevada. La fisiopatología del trastorno en este grupo de pacientes está causada por una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 20q y una metilación secundaria de *GNAS1.* Esto, junto con la pérdida del gen *GNAS1* materno, produce una resistencia a la PTH en los túbulos renales proximales, lo que induce una alteración de la homeostasis iónica mineral.

ACRODISOSTOSIS CON RESISTENCIA HORMONAL

Los pacientes con acrodisostosis se parecen a los que tienen un SHP de tipo Ia, pero no se encuentran defectos en la subunidad $G_s\alpha$. Por el contrario, en un subgrupo de pacientes se encuentra un defecto en el gen que codifica la *PPKAR1A,* la subunidad reguladora dependiente de AMPc de la proteína

cinasa A, que determina resistencia a múltiples hormonas, incluida la PTH. Otro subgrupo presenta un defecto en el gen de la fosfodiesterasa *Pde4d*. Este subgrupo tiene el fenotipo del SHP de tipo Ia, pero no suelen tener resistencia hormonal. *La acroescifodisplasia es un tipo especial de displasia metafisaria caracterizada porque las epífisis femoral distal y tibial proximal quedan englobadas por unas grandes metáfisis esciformes (en forma de copa) y se trata de una variedad fenotípica de SHP y acrodisóstosis.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 591

Hiperparatiroidismo

Daniel A. Doyle

La producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) puede deberse a un defecto primario de las glándulas paratiroides, como un adenoma o una hiperplasia **(hiperparatiroidismo primario).**

Con más frecuencia la producción aumentada de PTH es compensadora, por lo general para corregir estados hipocalcémicos de origen diverso **(hiperparatiroidismo secundario).** En el raquitismo por déficit de vitamina D y en los síndromes de malabsorción, la absorción intestinal de calcio es deficitaria, pero la hipocalcemia y la tetania pueden prevenirse mediante un aumento de actividad de las glándulas paratiroides. En el **seudohipoparatiroidismo,** los niveles de PTH están elevados debido a que una mutación en la proteína $G_s\alpha$ interfiere con la respuesta a la PTH. En la fase precoz de la enfermedad renal crónica, la hiperfosfatemia conlleva una reducción recíproca de la concentración de calcio con un aumento secundario de la PTH, pero en fases avanzadas de insuficiencia renal, la producción de $1,25(OH)_2D_3$ también se encuentra disminuida, lo que empeora la hipocalcemia y estimula más la PTH. En algunos casos, si la estimulación de las glándulas paratiroides ha sido suficientemente intensa y prolongada, las glándulas pueden continuar secretando altos niveles de PTH durante meses o años tras el trasplante renal, con hipercalcemia secundaria.

ETIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo infantil es infrecuente. El inicio durante la infancia suele deberse a un **adenoma** único benigno. Por lo general se manifiesta después de los 10 años. Ha habido varias familias en las que múltiples miembros presentan un hiperparatiroidismo transmitido de forma autosómica dominante. La mayoría de los miembros afectados son adultos, pero alrededor del 30% de los niños de las familias están afectados. Algunos pacientes en estas familias están asintomáticos y se detectan solo mediante un estudio detallado. En otras familias, el hiperparatiroidismo se presenta como parte de la constelación conocida como síndrome de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) (v. cap. 587) o del síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular.

El hiperparatiroidismo neonatal grave es un trastorno poco frecuente. Los síntomas se desarrollan poco después del nacimiento y consisten en anorexia, irritabilidad, letargo, estreñimiento y retraso del crecimiento. Las radiografías muestran reabsorción ósea subperióstica, osteoporosis y fracturas patológicas. Los síntomas pueden ser leves y resolverse sin tratamiento, o pueden tener una evolución rápidamente mortal si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. En la histología las glándulas paratiroides muestran hiperplasia difusa. En algunas familias se han encontrado hermanos afectados, y en varias se ha descrito consanguinidad de los progenitores. La mayoría de los casos se ha producido en familias con las características clínicas y bioquímicas de la **hipercalcemia hipocalciúrica familiar.** Los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal grave pueden ser homocigotos o heterocigotos para la mutación del gen del receptor sensor de Ca^{2+}, mientras que la mayoría de las personas con una copia de esta mutación muestra una hipercalcemia hipocalciúrica familiar autosómica dominante.

El **MEN tipo I** (v. cap. 587) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la hiperplasia o neoplasia del páncreas endocrino (que secreta gastrina, insulina, polipéptido pancreático y, de forma ocasional, glucagón), de la hipófisis anterior (que suele secretar prolactina) y de las glándulas paratiroides. En la mayoría de las familias el hiperparatiroidismo es generalmente la primera manifestación, con una prevalencia cercana al 100% a los 50 años de edad, pero excepcional en niños <18 años. Con las sondas adecuadas de ADN, es posible detectar a los portadores del gen con un 99% de precisión en el nacimiento, lo que evita innecesarios programas de cribado bioquímicos.

El gen del MEN tipo I se encuentra en el cromosoma 11q13; parece funcionar como un gen supresor de tumores y sigue la hipótesis de desarrollo tumoral en dos fases. La primera mutación (germinal) se hereda y es recesiva respecto al alelo dominante; esto no produce el tumor. Se requiere una segunda mutación (somática) para eliminar el alelo normal, lo que induce la formación del tumor.

El **síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular** es un trastorno autosómico dominante caracterizado por adenomas paratiroideos y tumores osteofibrosos mandibulares. Los pacientes afectados pueden tener también enfermedad renal poliquística, hamartomas renales y tumor de Wilms. Aunque el trastorno afecta sobre todo a los adultos, ha sido diagnosticado a los 10 años de edad.

El **MEN tipo II** también puede asociarse a hiperparatiroidismo (v. cap. 587).

El **hiperparatiroidismo neonatal transitorio** se ha presentado en algunos niños nacidos de madres con hipoparatiroidismo (idiopático o quirúrgico) o con seudohipoparatiroidismo. En todos los casos el trastorno materno no había sido diagnosticado o se había tratado de forma inadecuada durante el embarazo. La causa del trastorno es la exposición intrauterina crónica a la hipocalcemia con hiperplasia secundaria de las glándulas paratiroides fetales. En el recién nacido, las manifestaciones afectan sobre todo a los huesos y la curación se produce entre los 4 y los 7 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A todas las edades, las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia de cualquier causa consisten en debilidad muscular, astenia, cefalea, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, polidipsia, poliuria, pérdida de peso y fiebre. Cuando la hipercalcemia es de larga duración, el calcio puede depositarse en el parénquima renal (nefrocalcinosis), con disminución progresiva de la función renal. Pueden desarrollarse cálculos renales que pueden producir cólico renal y hematuria. Los cambios óseos pueden causar dolor en la parte posterior de las extremidades, alteraciones de la marcha, genu valgum, fracturas y tumores. La talla puede reducirse por compresión de las vértebras; el paciente puede quedar postrado en cama. La detección de los pacientes completamente asintomáticos está aumentando con la utilización de multianálisis automatizados en los que se incluye la determinación de la calcemia.

En ocasiones, el dolor abdominal es muy marcado y puede asociarse a pancreatitis aguda. Puede haber crisis paratiroideas, manifestadas por niveles plasmáticos de calcio >15 mg/dl y oliguria progresiva, azoemia, estupor y coma. En los lactantes son frecuentes el retraso del crecimiento, las dificultades en la alimentación y la hipotonía.

Los trastornos cognitivos, las convulsiones y la ceguera pueden ser secuelas de la hipercalcemia de larga evolución. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión, confusión, demencia, estupor y psicosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel plasmático de calcio está elevado; 39 de 45 niños con adenomas tenían niveles >12 mg/dl. La hipercalcemia es más grave en los lactantes con hiperplasia paratiroidea; las concentraciones de 15-20 mg/dl son frecuentes, y se han descrito valores tan altos como 30 mg/dl. Incluso cuando la calcemia total se encuentra en el límite alto de la normalidad o solo ligeramente aumentada, con frecuencia los niveles de calcio iónico están elevados. El nivel plasmático de fósforo está reducido a cerca de 3 mg/dl o menos, y el nivel de magnesio plasmático es bajo. La orina puede tener una densidad baja y fija, y los niveles de nitrógeno no proteico y de ácido úrico pueden estar elevados. En los pacientes con adenomas que tienen afectación esquelética los niveles plasmáticos de fosfatasa están elevados, pero en los lactantes con hiperplasia los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso cuando existe una afectación extensa del hueso.

Los niveles plasmáticos de PTH intacta están elevados, en especial en relación con la calcemia. Los niveles de calcitonina son normales. La hipercalcemia aguda puede estimular la liberación de calcitonina, pero con la hipercalcemia prolongada no se produce hipercalcitoninemia.

El hallazgo radiológico más constante y característico es la reabsorción del hueso subperióstico, que se aprecia mejor a lo largo de los márgenes de las falanges de las manos. En el cráneo puede existir una trabeculación rudimentaria o un aspecto granular como consecuencia de la rarefacción focal; puede no haber lámina dura. En fases más avanzadas de la enfermedad

puede haber rarefacción generalizada, quistes, tumores, fracturas y deformidades. Alrededor del 10% de los pacientes tiene signos radiológicos de raquitismo. Las radiografías abdominales pueden mostrar litiasis renales o nefrocalcinosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de hipercalcemia pueden producir un patrón clínico similar y deben diferenciarse del hiperparatiroidismo (tabla 591.1 y fig. 591.1). Un nivel plasmático bajo de fósforo con hipercalcemia es característico del hiperparatiroidismo primario; los niveles elevados de PTH son también diagnósticos. Con la hipercalcemia de cualquier causa que no sea hiperparatiroidismo o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, los niveles de PTH están suprimidos. Las dosis farmacológicas de corticoides disminuyen la calcemia hasta un nivel normal en los pacientes con hipercalcemia de otras causas, pero generalmente no afectan la calcemia en los pacientes con hiperparatiroidismo.

TRATAMIENTO

La exploración quirúrgica está indicada en todos los casos. Todas las glándulas deben ser cuidadosamente inspeccionadas; si se descubre un adenoma, debe extirparse. Se conocen muy pocos casos de carcinoma en niños. La mayoría de los recién nacidos con hipercalcemia grave requiere paratiroidectomía total; en otros con hipercalcemia menos grave remite de forma espontánea. Otros pacientes han sido tratados con éxito con bifosfonatos y calcimiméticos. El paciente debe ser observado tras la intervención por si desarrolla hipocalcemia o tetania; puede requerirse la administración intravenosa de gluconato cálcico durante unos días. La calcemia vuelve después gradualmente a un nivel normal y, en circunstancias normales, una dieta rica en calcio y fósforo debe mantenerse solo durante varios meses tras la intervención.

La TC, la ecografía en tiempo real y la gammagrafía de sustracción con pertecnetato de tecnecio/sestamibi, solas y en combinación, han demostrado ser eficaces para localizar un adenoma único frente a una hiperplasia difusa

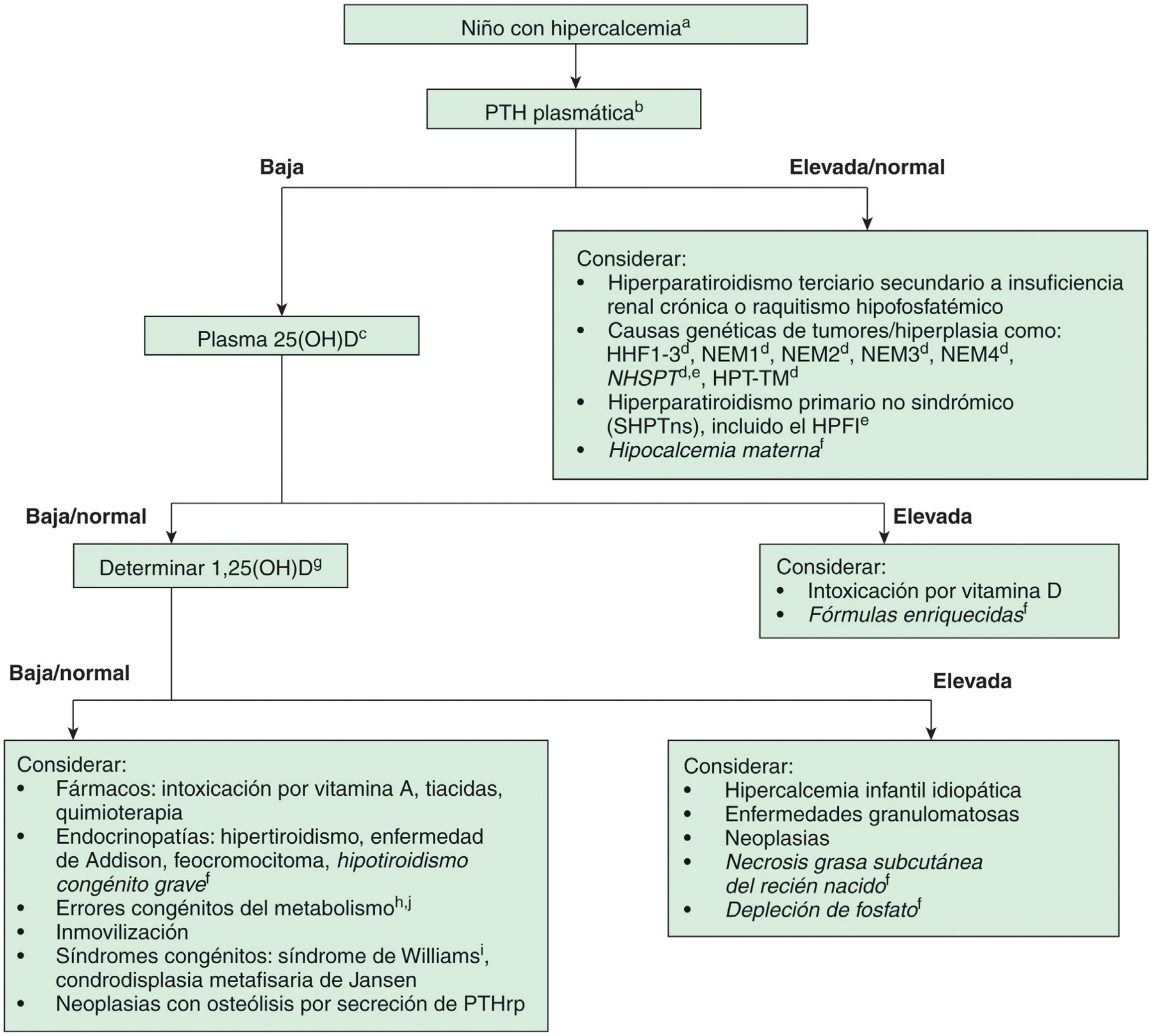

Fig. 591.1 Investigación clínica de las causas de hipercalcemia en un niño. [a]Confirmar la hipercalcemia, definida como calcio plasmático (o sérico) ajustado >1,5 mg/dl (2,60 mmol/l) o calcio ionizado >5,25 mg/dl (1,32 mmol/l). [b]PTH, hormona paratiroidea. [c]25(OH)D,25-hidroxivitamina D. [d]HHF1-3, hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipos 1-3; NEM1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NEM2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; NEM3, neoplasia endocrina múltiple tipo 3; NEM4, neoplasia endocrina múltiple tipo 4; HPTGN, hiperparatiroidismo primario grave neonatal; HPT-TM, síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular. [e]Hiperparatiroidismo aislado familiar. [f]Trastornos del recién nacido (en cursiva). [g]1,25(OH)2D, 1,25-dihidroxivitamina D. [h]Errores congénitos del metabolismo, por ejemplo, hipofosfatasia, deficiencia congénita de lactasa (DCL) y síndrome del pañal azul. [i]Estos síndromes pueden acompañarse de rasgos dismórficos, por ejemplo, síndrome de Williams, condrodisplasia metafisaria de Jansen o hipofosfatasia. *(De Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thaller RV: Hypercalcemic disorders in children,* J Bone Miner Res *32(11): 2157-2170, 2017, Fig. 2, p 2160.)*

Tabla 591.1 Causas de hipercalcemia

I. Neonato/lactante
  A. Trastornos maternos
    1. Ingesta excesiva de vitamina D, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo
  B. Neonato/lactante
    1. Iatrógeno: ingesta excesiva de calcio, vitamina D, vitamina A
    2. Depleción de fosfato
    3. Necrosis de la grasa subcutánea
    4. Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23/*BAZ1B*) (potencial de receptor transitorio; defecto del canal 3)
    5. Hiperparatiroidismo neonatal grave *(CaSR)*
    6. Condrodisplasia metafisaria, de tipo Murk-Jansen *(PTH1R)*
    7. Hipercalcemia idiopática del lactante *(CYP24A1)* (25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa)
    8. Persistencia de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea
    9. Deficiencia de lactasa/disacaridasa *(LCT)*
    10. Hipofosfatasia del lactante *(TNSALP)*
    11. Mucolipidosis de tipo II *(GNPTAB)*
    12. Síndrome del pañal azul
    13. Síndromes de Bartter antenatal de tipos 1 y 2 *(SLC12A1, KCNJ1)*
    14. Acidosis tubular renal distal
    15. Síndrome IMAGe *(CDKN1C)*
    16. Tras el trasplante de médula ósea por una osteopetrosis
    17. Endocrinopatías: insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo congénito grave, hipertiroidismo
II. Hiperparatiroidismo
  A. Esporádico
    1. Hiperplasia, adenoma, carcinoma paratiroideo
  B. Familiar
    1. Hiperparatiroidismo grave neonatal *(CaSR)*
    2. Neoplasia endocrina múltiple, tipo I *(MEN1)*
    3. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA *(RET)*
    4. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB *(RET)*
    5. Neoplasia endocrina múltiple, tipo IV *(CDKN1B)*
    6. Síndrome de McCune-Albright *(GNAS)*
    7. Hiperparatiroidismo familiar aislado 1 *(CDC73)*
    8. Hiperparatiroidismo familiar aislado 2 (síndrome del tumor maxilar) *(CDC73)*
    9. Hiperparatiroidismo familiar aislado 3
    10. Displasia metafisaria de Jansen *(PTH1R)*
  C. Secundaria/terciaria
    1. Tras el trasplante renal
    2. Hiperfosfatemia crónica
  D. Hipercalcemia de la malignidad
    1. Producción ectópica del péptido relacionado con la hormona paratiroidea
    2. Disolución metastásica del hueso
III. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
  A. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar I *(CaSR)*
    1. Mutaciones con pérdida de función de *CaSR*
      a. Monoalélico: hipercalcemia benigna familiar
      b. Bialélico: hiperparatiroidismo neonatal grave
  B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar II *(GNA11)*
  C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar III, variante Oklahoma *(AP2S1)*
  D. Autoanticuerpos bloqueantes de *CaSR*
IV. Exceso de calcio o vitamina D
  A. Síndrome de leche y alcalinos
  B. Ingesta exógena de calcio o vitamina D o aplicación tópica de vitamina D (calcitriol o análogos)
  C. Producción ectópica de calcitriol asociada a las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, fiebre por arañazo de gato, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra; virus de la inmunodeficiencia humana; citomegalovirus; enfermedad inflamatoria intestinal crónica)
  D. Neoplasia
    1. Tumores óseos primarios
    2. Tumores metastásicos con osteólisis
    3. Linfoma, leucemia
    4. Disgerminoma
    5. Feocromocitoma
    6. Tumores secretores del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas, factores activadores de los osteoclastos
  E. Síndrome de Williams-Beuren (del7q11.23)
V. Inmovilización
VI. Otras causas
  A. Fármacos: tiacidas, litio, vitamina A y análogos, calcio, álcalis, antiestrógenos, aminofilina
  B. Nutrición parenteral total
  C. Endocrinopatías: hipertiroidismo, hipotiroidismo congénito, enfermedad de Addison, feocromocitoma
  D. Tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo
  E. Insuficiencia renal aguda o crónica/administración de aluminio
  F. Hipofosfatasia
  G. Artritis juvenil idiopática: mediada por citocinas

Adaptada de Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA: Hypercalcemia in children and adolescents, *Curr Opin Pediatr*22:508-515, 2010; Benjamin RW, Moats-Staats BM, Calikoglu A, et al: Hypercalcemia in children, *Pediatr Endocrinol Rev* 5:778-784, 2008; y Davies JH: A practical approach to the problems of hypercalcaemia, *Endocr Dev* 16:93-114, 2009.

en un 50-90% de los adultos. Los cirujanos expertos en paratiroides suelen confiar en el análisis venoso selectivo intraoperatorio con determinación intraoperatoria de PTH para localizar y extirpar la fuente de la secreción incrementada de PTH.

PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno si la enfermedad se reconoce de forma precoz y se realiza un tratamiento quirúrgico adecuado. Cuando existen lesiones óseas extensas, las deformidades pueden ser permanentes. Está indicada la búsqueda de otros miembros afectados en la familia.

591.1 Otras causas de hipercalcemia

Daniel A. Doyle

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HIPERCALCEMIA FAMILIAR BENIGNA)

Los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar habitualmente se encuentran asintomáticos, y la hipercalcemia se descubre por casualidad durante una exploración de rutina por otras circunstancias. Las glándulas paratiroides son normales, los niveles de PTH son inadecuadamente normales y la paratiroidectomía subtotal no corrige la hipercalcemia. Los niveles plasmáticos de magnesio están en el límite alto de la normalidad o levemente elevados. La relación calcio/aclaramiento de creatinina se encuentra habitualmente disminuida a pesar de la hipercalcemia.

El trastorno se hereda de forma autosómica dominante y está causado por un gen mutante en el cromosoma 3q2. La penetrancia se aproxima al 100% y los individuos afectados pueden ser diagnosticados al inicio de la infancia mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas y urinarias de calcio. La detección de otros miembros afectados en la familia es importante para evitar una cirugía paratiroidea inadecuada. El defecto es una mutación inactivadora del gen del receptor sensor de Ca^{2+}. Este receptor acoplado a proteínas G detecta el nivel de Ca^{2+} libre en la sangre e inicia la vía para aumentar el Ca^{2+} extracelular ante una hipocalcemia. Este receptor funciona en las paratiroides y en el riñón para regular la homeostasis del calcio; las mutaciones inactivadoras producen un aumento del umbral en el Ca^{2+} plasmático, con lo cual se produce una hipercalcemia leve o moderada en los heterocigotos.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

La hipercalcemia se presenta en un 30-50% de los niños con sarcoidosis y con menor frecuencia en pacientes con otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis. Los niveles de PTH están suprimidos y los de $1{,}25(OH)_2D_3$ están elevados. La fuente de **$1{,}25(OH)_2D_3$ectópica** es el macrófago activado a través de la estimulación por el interferón α de los linfocitos T, que abundan en las lesiones granulomatosas. A diferencia de las células tubulares renales, la 1α-hidroxilasa de los macrófagos no responde a la regulación homeostásica. La administración oral de prednisona (2 mg/kg/24 h) disminuye los niveles plasmáticos de $1{,}25(OH)_2D_3$ hasta la normalidad y corrige la hipercalcemia.

HIPERCALCEMIA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La hipercalcemia se produce con frecuencia en adultos con una gran variedad de tumores sólidos, pero se identifica mucho menos en niños. Se ha descrito en lactantes con tumor rabdoide maligno del riñón o nefroma mesoblástico congénito y en los niños con neuroblastoma, meduloblastoma, leucemia, linfoma de Burkitt, disgerminoma y rabdomiosarcoma. Los niveles plasmáticos de PTH pocas veces están elevados. En la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia asociada a las neoplasias malignas está causada por niveles altos de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PrPTH) y no de PTH. En pocas ocasiones los tumores producen $1{,}25(OH)_2D_3$ o PTH de forma ectópica.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede presentarse en los lactantes con **necrosis grasa subcutánea.** Los niveles de PTH son normales. En un lactante, el nivel de $1{,}25(OH)_2D_3$ estaba elevado y la biopsia de la lesión cutánea mostró infiltración granulomatosa, lo que sugiere que el mecanismo de la hipercalcemia era similar al visto en los pacientes con otras enfermedades granulomatosas. En otro lactante, a pesar de que el nivel de $1{,}25(OH)_2D_3$ era normal, la PTH estaba suprimida, lo que sugiere que la hipercalcemia no estaba relacionada con la PTH. El tratamiento con prednisona es eficaz.

La **hipofosfatasia,** sobre todo la forma infantil grave, suele asociarse con hipercalcemia leve a moderada (v. cap. 724). Los niveles plasmáticos de fósforo son normales y los de fosfatasa alcalina son inferiores a lo normal. Los huesos muestran lesiones similares al raquitismo en las radiografías. Los niveles urinarios de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y piridoxal 5′-fosfato están elevados; todos son un sustrato natural de la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón). Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones de aminoácido en la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido que producen una inactivación de la enzima.

La **hipercalcemia idiopática del lactante** se manifiesta como un retraso del crecimiento e hipercalcemia durante el primer año de vida, seguido de una remisión espontánea. Los niveles plasmáticos de fósforo y de PTH son normales. Se dice que este trastorno es consecuencia de un aumento de la absorción del calcio por una menor degradación de la $1{,}25(OH)_2D_3$. Las mutaciones en el gen *CYP24A1* que codifica la 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilasa, la enzima clave en la degradación de $1{,}25(OH)_2D_3$, produce un exceso del metabolito activo de la vitamina D, que a su vez causa hipercalcemia en un subgrupo de lactantes que reciben suplementos de vitamina D. Se ha descrito un aumento excesivo de los niveles de $1{,}25(OH)_2D_3$ en respuesta a la administración de PTH años después de la fase hipercalcémica.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con **síndrome de Williams** también muestra de forma irregular una hipercalcemia infantil asociada. El fenotipo consiste en dificultades en la alimentación, crecimiento lento, cara de elfo (mandíbula pequeña, maxilar prominente, nariz inclinada hacia arriba), enfermedad renovascular y una personalidad exageradamente sociable y extrovertida *(cocktail party personality).* Existen lesiones cardiacas, como estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar periférica, hipoplasia aórtica, estenosis de las arterias coronarias y comunicación interauricular o interventricular. Si la hipercalcemia persiste, se puede desarrollar **nefrocalcinosis.** El CI entre 50 y 70 se acompaña curiosamente de un aumento de la cantidad y calidad del vocabulario, memoria auditiva y uso social del lenguaje. En el 90% de los pacientes se produce un síndrome por deleción de un gen contiguo con una deleción submicroscópica en el cromosoma 7q11.23, que incluye la deleción de un alelo de elastina, que parece ser la responsable de los problemas vasculares. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante técnicas específicas de hibridación in situ fluorescente. La hipercalcemia y los síntomas del sistema nervioso central pueden estar causados por la deleción de genes adyacentes. La hipercalcemia se ha controlado con eficacia con prednisona o con calcitonina.

Se ha descrito la **hipervitaminosis D** que produce hipercalcemia debida a la ingesta de leche enriquecida de forma incorrecta con cantidades excesivas de vitamina D. No todos los pacientes con hipervitaminosis D desarrollan hipercalcemia. Los lactantes afectados pueden presentar retraso del crecimiento, nefrolitiasis, insuficiencia renal y osteoesclerosis. Los niveles plasmáticos de 25(OH)D son un indicador mejor de la hipervitaminosis D que los de $1{,}25(OH)_2D_3$, porque el 25(OH)D tiene una vida media más larga.

La **inmovilización prolongada** puede producir hipercalcemia y, en ocasiones, deterioro de la función renal, hipertensión y encefalopatía. Los niños con raquitismo hipofosfatémico que se someten a cirugía con la consiguiente inmovilización a largo plazo tienen riesgo de hipercalcemia y deberían disminuir o interrumpir la administración de los suplementos de vitamina D.

La **condrodisplasia metafisaria tipo Jansen** es un trastorno genético infrecuente caracterizado por enanismo con extremidades cortas e hipercalcemia grave, pero asintomática (v. cap. 714). Los niveles circulantes de PTH y péptido relacionado con la hormona paratiroidea son indetectables. Estos pacientes tienen una mutación activadora del receptor de PTH-péptido relacionado con la hormona paratiroidea que produce alteraciones en la homeostasis del calcio y en la placa de crecimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Trastornos de la glándula suprarrenal

Capítulo 592
Fisiología de la glándula suprarrenal

592.1 Histología y embriología

Perrin C. White

La glándula suprarrenal está compuesta por dos tejidos endocrinos: la médula y la corteza. Las células cromafines de la médula suprarrenal derivan del neuroectodermo, mientras que las células de la corteza suprarrenal proceden del mesodermo. Las células mesodérmicas también contribuyen al desarrollo de las gónadas. Las glándulas suprarrenales y las gónadas tienen en común determinadas enzimas implicadas en la síntesis de esteroides; un error congénito en la esteroidogénesis en un tejido puede estar presente también en el otro.

La corteza suprarrenal del niño mayor y del adulto consta de tres zonas: la **zona glomerulosa,** la zona más externa, localizada inmediatamente debajo de la cápsula; la **zona fascicular,** la zona intermedia; y la **zona reticular,** la zona más interna, adyacente a la médula suprarrenal. La zona fascicular es la zona más amplia y constituye aproximadamente el 75% de la corteza; la zona glomerulosa, el 15%, y la zona reticular, el 10%. Las células de la glomerulosa son pequeñas, con una relación citoplasma:núcleo baja, un número intermedio de inclusiones lipídicas y núcleos pequeños que contienen una cromatina más condensada que las células de las otras dos zonas. Las células de la zona fascicular son grandes, con una relación citoplasma:núcleo alta y muchas inclusiones lipídicas que confieren al citoplasma un aspecto espumoso, vacuolado. Las células se disponen en cordones radiales. Las células de la zona reticular se disponen en cordones anastomóticos irregulares. La relación citoplasma:núcleo es intermedia y el compacto citoplasma tiene un contenido lipídico relativamente escaso.

La zona glomerulosa sintetiza **aldosterona,** el mineralcorticoide natural más potente del ser humano. La zona fascicular produce **cortisol,** el glucocorticoide natural más potente en humanos, y la zona fascicular y la zona reticular sintetizan los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal consta sobre todo de células neuroendocrinas (cromafines) y células gliales (de sostén) con tejido conjuntivo y células vasculares. Las células neuroendocrinas son poliédricas con citoplasma abundante y un núcleo pequeño, pálido. Bajo el microscopio electrónico, el citoplasma contiene muchos gránulos secretores de gran tamaño que contienen catecolaminas. Las células gliales tienen menos citoplasma y un núcleo más basófilo.

El primordio de la glándula suprarrenal fetal puede reconocerse a las 3-4 semanas de gestación justo por encima del mesonefros en desarrollo. A las 5-6 semanas se desarrolla la cresta gonadal para formar las células esteroidogénicas de las gónadas y la corteza suprarrenal; las células suprarrenales y gonadales se separan, las células suprarrenales migran hacia el retroperitoneo y las células gonadales lo hacen en dirección caudal. A las 6-8 semanas de gestación, la glándula aumenta de tamaño rápidamente, las células de la parte más interna de la corteza se diferencian para formar la zona fetal y el borde externo subcapsular permanece como la zona definitiva. El primordio de la corteza suprarrenal es invadido en este momento por elementos nerviosos simpáticos que se diferencian en células cromafines capaces de sintetizar y almacenar catecolaminas. La catecol-*O*-metiltransferasa, que convierte noradrenalina en adrenalina, se expresa más adelante en la gestación. Hacia el final de la semana 8 de gestación, la glándula suprarrenal encapsulada se asocia con el polo superior del riñón. Hacia las semanas 8-10, las células de la zona fetal son capaces de realizar una esteroidogénesis de forma activa.

En el recién nacido a término, el peso combinado de ambas glándulas suprarrenales es 7-9 g. Al nacer, la corteza fetal más interna supone aproximadamente el 80% de la glándula y la parte externa de la corteza «verdadera», el 20%. En unos pocos días la corteza fetal comienza a involucionar y sufre una reducción del 50% al mes de edad. Por el contrario, la médula suprarrenal es relativamente pequeña al nacer y aumenta de tamaño de forma proporcional durante los 6 meses posteriores al nacimiento. Al año, las glándulas suprarrenales pesan cada una <1 g. El crecimiento suprarrenal desde entonces produce unas glándulas adultas que alcanzan un peso conjunto de 8 g. Las zonas fascicular y glomerulosa están completamente diferenciadas a los 3 años de edad. La zona reticular no se desarrolla por completo hasta la pubertad.

La **corticotropina (ACTH)** es esencial para el crecimiento y la maduración de las glándulas suprarrenales; la regulación de la ACTH por la retroalimentación del cortisol se establece aparentemente hacia la semana 8-10 de gestación. Otros factores importantes en el crecimiento fetal y la esteroidogénesis son las gonadotropinas coriónicas placentarias y varios factores de crecimiento peptídicos producidos por la placenta y el feto.

Varios factores de transcripción son esenciales para el desarrollo de las glándulas suprarrenales. Los tres factores de transcripción que se han relacionado con hipoplasia suprarrenal en humanos son el factor esteroidogénico 1 (*SF-1;* NR5A1), *DAX-1* (reversión sexual dosis-sensible, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X; NR0B1) y el oncogén *GLI3*. La interrupción de *SF-1,* localizado en el cromosoma 9q33, produce agenesia gonadal y con frecuencia suprarrenal, ausencia de células gonadotropas hipofisarias y defectos en el desarrollo del hipotálamo ventral medial. Las deleciones en marco y las mutaciones de marco de lectura y de aminoácido de este gen se han asociado con insuficiencia ovárica 46,XX y disgenesia gonadal 46,XY. Las mutaciones en el gen *DAX1,* localizado en Xp21, producen hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo (v. cap. 593.1). Las mutaciones de GLI3 en el cromosoma 7p13 producen el síndrome de Pallister-Hall, que incluye otras características, como el hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial.

La corteza suprarrenal tras el nacimiento no es estática sino que, de hecho, se regenera continuamente a partir de una población de células madre o progenitoras bajo la cápsula suprarrenal. Estas células se desplazan radialmente hacia el interior (es decir, de forma centrípeta) y pueden diferenciarse en células glomerulosas o fasciculares según sea necesario en respuesta a los estímulos tróficos apropiados (v. cap. 592.3). Varias vías de señalización, como las *sonic hedgehog* y *Wnt,* regulan este proceso. La expresión de *sonic hedgehog* se restringe a las células corticales periféricas que no expresan niveles elevados de genes esteroidogénicos, pero dan lugar a las células de la corteza subyacentes diferenciadas. La señalización *Wnt*/β-catenina mantiene el estado indiferenciado y el destino suprarrenal de las células madre/progenitoras de la corteza suprarrenal, en parte mediante la inducción de sus genes diana *DAX1* e inhibina-α, respectivamente. Los tumores suprarrenales pueden ser la consecuencia de la activación constitutiva de la vía de señalización *Wnt* (v. cap. 579), mientras que las mutaciones de *DAX1* causan la pérdida de la capacidad de la corteza suprarrenal para regenerarse; este trastorno se denomina *hipoplasia suprarrenal congénita* (v. cap. 597).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.2 Biosíntesis de los esteroides suprarrenales

Perrin C. White

El **colesterol** es el sustrato inicial de la biosíntesis de todos los esteroides (fig. 592.1). Aunque las células de la corteza suprarrenal pueden sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, la mayor parte del colesterol para la formación de las hormonas de la corteza suprarrenal proviene de las lipoproteínas plasmáticas circulantes. Las células de la corteza suprarrenal expresan receptores para las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad en su superficie; el receptor de lipoproteínas de alta densidad se conoce como **receptor escoba de clase B, tipo I (SR-BI).** Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que carecen de receptores de lipoproteínas de baja densidad presentan solo una leve alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, lo que sugiere que son las lipoproteínas de alta densidad la fuente principal de colesterol. El colesterol se almacena en forma de ésteres de colesterol en vesículas y posteriormente es hidrolizado por hidrolasas de ésteres de colesterol para producir colesterol libre para la síntesis de hormonas esteroideas.

El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis suprarrenal es la entrada de colesterol a través de las membranas mitocondriales externa e

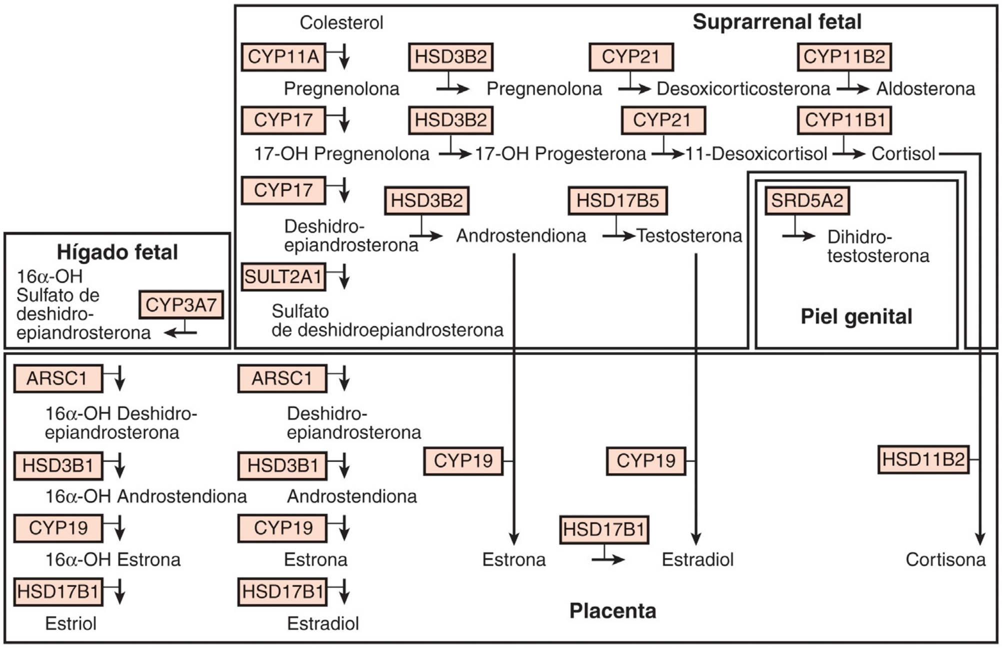

Fig. 592.1 Biosíntesis y metabolismo de esteroides durante el embarazo. Las conversiones dentro de la suprarrenal fetal, el hígado fetal, la piel genital del varón (es decir, expuesta a la testosterona) y la placenta están marcadas con flechas; también se muestra la enzima que media cada conversión. Las conversiones enzimáticas en la corteza suprarrenal son las mismas en las etapas posnatal y prenatal, pero la biosíntesis de cortisol y aldosterona es más prominente, y normalmente se sintetiza poca testosterona. Muchas de las enzimas implicadas son citocromos P450 (CYP). Las enzimas suprarrenales incluyen la CYP11A, enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (P450scc según la antigua terminología); HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 2; CYP 17, 17β-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17); CYP21, 21-hidroxilasa (P450c21); CYP11B1, 11β-hidroxilasa (P450c11); CYP 11B2, aldosterona sintetasa (P450aldo; esta enzima media sucesivamente reacciones 11β-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18 oxidasa en la zona glomerulosa para la conversión de desoxicorticosterona en aldosterona). Otras enzimas importantes en la unidad fetoplacentaria son ARSC1, arilsulfatasa; CYP19, aromatasa (P450arom); HSD3B1, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ4,Δ5 isomerasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; HSD17B1 y HSD17B5 son dos enzimas 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa diferentes; SRD5A2, esteroide 5α-reductasa tipo 2; SULT2A1, esteroide sulfotransferasa.

interna. Esto requiere la participación de varias proteínas, particularmente la proteína **reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR).** La proteína StAR tiene una vida media muy corta y su síntesis es inducida rápidamente por factores tróficos (corticotropina); por ello, es el principal regulador de la biosíntesis de hormonas esteroideas a corto plazo (de minutos a horas).

La cadena lateral de colesterol se escinde en la membrana mitocondrial interna para producir pregnenolona. Esta reacción es catalizada por la **enzima que escinde la cadena lateral del colesterol** (colesterol desmolasa, enzima de que escinde la cadena lateral, P450scc, CYP11A1; el último término es la nomenclatura sistemática actual), una enzima del **citocromo P450** (CYP). Como otras P450, es una hemoproteína unida a membrana con una masa molecular de aproximadamente 50 kDa. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxina reductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Las enzimas P450 utilizan electrones y O_2 para hidroxilar el sustrato y formar H_2O. En el caso de la reacción de escisión de la cadena lateral del colesterol, se producen tres reacciones oxidativas sucesivas para escindir el enlace de los carbonos C20,22. La pregnenolona difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplásmico. Las reacciones siguientes que se producen dependen de la zona de la corteza suprarrenal.

ZONA GLOMERULOSA

En la zona glomerulosa, la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la **3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa** tipo 2 (HSD3B2), una enzima dependiente de NAD^+ del tipo deshidrogenasa de cadena corta. La progesterona se convierte en 11-desoxicorticosterona mediante la **21-hidroxilasa esteroidea** (P450c21, CYP21), que es otro P450. Como otros P450 del retículo endoplásmico, utiliza un sistema transportador de electrones con solo una proteína accesoria, la **oxidorreductasa del P450.**

Posteriormente la **desoxicorticosterona** entra de nuevo en la mitocondria y se convierte en aldosterona mediante la **aldosterona sintasa** (P450aldo, CYP11B2), otra enzima P450 relacionada estructuralmente con la colesterol desmolasa. La aldosterona sintasa también realiza tres oxidaciones sucesivas: 11β-hidroxilación, 18-hidroxilación y otra nueva oxidación del carbono 18-metilo para formar un aldehído.

ZONA FASCICULAR

En el retículo endoplásmico de la zona fascicular, la pregnenolona y la progesterona son convertidas por la **17α-hidroxilasa** (P450c17, CYP17) en 17-hidroxipregnenolona y **17-hidroxiprogesterona,** respectivamente. Esta enzima no se expresa en la zona glomerulosa, donde no se pueden sintetizar esteroides 17-hidroxilados. La 17-hidroxipregnenolona es convertida en 17-hidroxiprogesterona y en 11-desoxicortisol por las mismas enzimas 3β-hidroxiesteroide y 21-hidroxilasa, respectivamente, que actúan en la zona glomerulosa. Por ello, los trastornos heredados en estas enzimas afectan a la síntesis de aldosterona y a la de cortisol (v. cap. 594). Por último, el 11-desoxicortisol vuelve a entrar en la mitocondria y es convertido en cortisol por la **11β-hidroxilasa esteroidea** (P450c11, CYP11B1). Esta enzima está muy relacionada con la aldosterona sintasa, pero tiene una baja actividad 18-hidroxilasa y una nula actividad 18-oxidasa. Por ello, en circunstancias normales la zona fascicular no puede sintetizar aldosterona.

ZONA RETICULAR

En la zona reticular y hasta cierto punto en la zona fascicular, la enzima 17-hidroxilasa (CYP17) tiene una actividad adicional, la escisión del enlace carbono-carbono 17,20. Esto convierte la 17-hidroxipregnenolona en deshidroepiandrosterona (DHEA). La deshidroepiandrosterona se convierte en androstendiona mediante la HSD3B2. La androstendiona puede convertirse en testosterona y estrógenos en otros tejidos.

UNIDAD FETOPLACENTARIA

La síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal fetal varía durante la gestación (v. figs. 592.1 y 592.2). Poco después de la formación de la glándula suprarrenal fetal (semana 8-10), esta secreta cortisol de manera eficiente, que es capaz de regular negativamente la hipófisis y el hipotálamo fetales para suprimir la secreción de ACTH. Este es un momento crítico para la

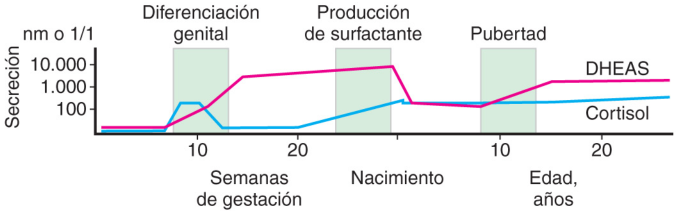

Fig. 592.2 Niveles relativos de secreción de cortisol y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) por la glándula suprarrenal fetal durante la gestación, así como posnatal. Se muestra el momento aproximado de varios eventos. El eje vertical es logarítmico, pero los valores son aproximados. El eje horizontal no está a escala.

diferenciación de los genitales externos en ambos sexos (v. cap. 594.1); para evitar la virilización, el feto femenino no debe estar expuesto a niveles elevados de andrógenos suprarrenales, y la actividad de la aromatasa placentaria debe permanecer baja durante este periodo para minimizar la conversión de testosterona en estradiol en los fetos varones, lo que interferiría en la masculinización. Después de la semana 12, la actividad de la HSD3B2 en la glándula suprarrenal fetal disminuye y aumenta la actividad esteroide sulfocinasa. Por ello, los principales productos esteroideos de la glándula suprarrenal fetal a mitad de la gestación son DHEA y el sulfato de DHEA (DHEAS) y, mediante 16α-hidroxilación hepática, 16α-hidroxi DHEAS. Al mismo tiempo, se incrementa la actividad aromatasa de la placenta y la actividad sulfatasa esteroidea también está incrementada. De esta manera, la placenta utiliza la DHEA y el DHEAS como sustratos para la estrona y el estradiol, y el 16α-OH DHEAS como sustrato para el estriol. La actividad de cortisol es baja durante el segundo trimestre, lo que serviría para evitar la secreción prematura de surfactante en los pulmones en desarrollo; los niveles de surfactante pueden afectar al momento en el que se produce el parto. A medida que se aproxima el parto, la concentración de cortisol fetal aumenta como consecuencia de una elevación de la secreción de cortisol y una disminución de la conversión de cortisol a cortisona por la **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2** (HSD11B2). En la mitad del embarazo se producen niveles bajos de aldosterona, pero la capacidad secretora de la aldosterona aumenta al acercarse el nacimiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.3 Regulación de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por la ACTH (corticotropina), un péptido de 39 aminoácidos que se produce en la hipófisis anterior (v. fig. 572.2). Se sintetiza como parte de un péptido precursor de mayor peso molecular conocido como **proopiomelanocortina** (POMC). Este péptido precursor es también la fuente de la β-lipotropina. La ACTH y la β-lipotropina son divididas de nuevo para producir la hormona estimuladora de melanocitos α y β, el péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina, la γ-lipotropina, las endorfinas β y γ, y la encefalina (v. cap. 572).

La ACTH se libera en pulsos secretores de amplitud variable a lo largo del día y de la noche. El ritmo diurno normal de secreción de cortisol está causado por las distintas amplitudes de los pulsos de ACTH. Los pulsos de ACTH y de cortisol se producen cada 30-120 minutos, son más elevados en el momento de despertar, son bajos en la última parte de la tarde y por la noche, y alcanzan su punto más bajo 1 o 2 horas después de que comience el sueño.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada por las neuronas de la división parvocelular del núcleo paraventricular del hipotálamo, es el estimulante principal de la secreción de ACTH. La **arginina vasopresina** (AVP) aumenta la acción de la CRH. Los estímulos nerviosos procedentes del cerebro producen la liberación de CRH y AVP (v. cap. 572). La AVP y la CRH se secretan en la circulación portal hipofisaria de forma pulsátil. Esta secreción pulsátil parece ser la responsable de la liberación pulsátil (ultradiana) de ACTH. El ritmo circadiano de la liberación de corticotropina está probablemente inducido por un correspondiente ritmo circadiano de la secreción de CRH hipotalámica, regulado por el núcleo supraquiasmático con aferencias de otras áreas del cerebro. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y secreción de ACTH, CRH y AVP. La ACTH inhibe su propia secreción, un efecto de retroalimentación mediado por el hipotálamo. Por ello, la secreción de cortisol es el resultado de la interacción del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales y otros estímulos nerviosos.

La ACTH actúa mediante un receptor específico acoplado a proteínas G (también llamado receptor de melanocortina 2, codificado por el gen *MCR2*) para activar la **adenilato ciclasa** y aumentar los niveles de **adenosina monofosfato cíclico.** Este tiene efectos a corto plazo (de minutos a horas) en el transporte de colesterol al interior de la mitocondria mediante el incremento de la expresión de la proteína StAR. Los efectos a largo plazo (de horas a días) de la estimulación por ACTH son el incremento de la captación de colesterol y la expresión de genes que codifican las enzimas requeridas para sintetizar cortisol. Estos efectos sobre la transcripción se producen, al menos en parte, mediante el aumento de la actividad de la proteína cinasa A, que fosforila varios factores reguladores de la transcripción. La señalización y el tráfico mediado por MC2R depende de la proteína accesoria de MC2R (MRAP). Las mutaciones en MC2R o en MRAP pueden causar un **déficit familiar de glucocorticoides** (v. cap. 593).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

La velocidad de la síntesis de aldosterona, que suele ser unas 100-1.000 veces menor que la síntesis de cortisol, está regulada sobre todo por el **sistema renina-angiotensina** y por los niveles de potasio, y con un efecto a corto plazo por la ACTH. En respuesta a la disminución del volumen intravascular, la renina se secreta por el aparato yuxtaglomerular renal. La **renina** es una enzima proteolítica que escinde el angiotensinógeno (sustrato de la renina), una α_2-globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decapéptido inactivo angiotensina I. La **enzima convertidora de angiotensina** de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en el octapéptido biológicamente activo **angiotensina II.** La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptido angiotensina III. La angiotensina II y la III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona; la angiotensina II es un agente vasoconstrictor más potente. La angiotensina II y la III ocupan un receptor acoplado a proteínas G que activa la fosfolipasa C. Esta proteína hidroliza el fosfatidilinositol bifosfato para producir **inositol trifosfato** y **diacilglicerol,** que elevan los niveles de calcio intracelulares y activan la **proteína cinasa C** y las cinasas activadas por calmodulina. De manera similar, los niveles elevados de potasio extracelular despolarizan la membrana plasmática y aumentan la entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L. La fosforilación de factores reguladores de la transcripción por las cinasas activadas por calmodulina incrementa la transcripción de la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2) necesaria para la síntesis de aldosterona.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Los mecanismos por los que se regulan los andrógenos suprarrenales DHEA y androstendiona no están completamente aclarados. La **adrenarquia** es un proceso de maduración de la glándula suprarrenal que produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales entre los 5 y los 20 años de edad. El proceso comienza antes que los signos más precoces de pubertad y continúa a lo largo de los años en los que esta se produce. Histológicamente se asocia con la aparición de la zona reticular. Mientras que la ACTH estimula la producción de andrógenos suprarrenales de forma aguda y claramente es el estímulo principal de la liberación de cortisol, se han implicado factores adicionales en la estimulación de los andrógenos suprarrenales. Estos comprenden un descenso relativo de la expresión de HSD3B2 en la zona reticular y posiblemente aumentos de la actividad 17,20-liasa debido a la fosforilación de CYP17 o al aumento de la expresión del citocromo b5.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.4 Acciones de las hormonas esteroideas suprarrenales

Perrin C. White

Las hormonas esteroideas actúan mediante varios receptores diferentes correspondientes a sus actividades biológicas conocidas: glucocorticoide, mineralcorticoide, progestágena, estrogénica y androgénica. Estos receptores pertenecen a una gran superfamilia de factores de transcripción nucleares que incluyen, entre otros, los receptores de la hormona tiroidea y del ácido

retinoico. Tienen una estructura común compuesta por un dominio carboxiterminal que une los ligandos y un dominio en la región media que se une al ADN. Este último contiene dos dedos de zinc, cada uno de los cuales consiste en un asa de aminoácidos estabilizados por cuatro residuos de cisteína que quelan un ion zinc.

Los receptores de glucocorticoides y mineralcorticoides no ligados se encuentran sobre todo en el citosol, formando complejos con otras proteínas. Las moléculas hormonales difunden a través de la membrana plasmática y se unen a los receptores, cambiando su configuración e induciendo a que sus proteínas de unión citosólicas se transloquen al núcleo, donde se unen al ADN en los elementos específicos de respuesta hormonal. Los receptores con ligando pueden atraer otros factores correguladores de la transcripción al ADN.

Mientras que los diferentes esteroides pueden compartir actividades biológicas debido a su capacidad para ligarse al mismo receptor, un determinado esteroide puede tener varios efectos biológicos en diferentes tejidos. La diversidad de las respuestas hormonales está determinada por los diferentes genes que están regulados por cada hormona en los distintos tejidos. Además, en los distintos tejidos se expresan diferentes combinaciones de correguladores, lo que permite que cada hormona esteroidea tenga muchos efectos distintos. Es más, las enzimas pueden aumentar o disminuir la afinidad de los esteroides por sus receptores y de esta forma modular su actividad. La 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (HSD11B1) convierte la cortisona, que no es un ligando del receptor de glucocorticoides, en cortisol, que es un glucocorticoide activo. Esto aumenta las concentraciones locales de glucocorticoides en varios tejidos, especialmente en el hígado, donde los glucocorticoides mantienen la producción hepática de glucosa (v. cap. 593.4). La sobreexpresión de esta enzima en el tejido adiposo puede predisponer al desarrollo de obesidad. Por el contrario, la HSD11B2 oxida el cortisol a cortisona, sobre todo en el riñón, lo que impide que los receptores de mineralcorticoides sean ocupados por niveles elevados de cortisol (v. cap. 593.4).

Aunque los receptores de corticoides actúan principalmente en el núcleo, algunas de las respuestas a los glucocorticoides y mineralcorticoides comienzan en unos minutos, un intervalo demasiado corto para ser explicado por un aumento de la transcripción de genes y de la síntesis de proteínas. Estos efectos «no genómicos» pueden ser mediados en algunos casos por isoformas de los receptores clásicos de glucocorticoides y mineralcorticoides asociadas a la membrana celular, que pueden acoplarse a una variedad de vías rápidas de señalización intracelular como las proteínas G. También se ha documentado la interacción directa con otras proteínas, como los canales de iones, particularmente en el sistema nervioso.

ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia. El término *glucocorticoide* se refiere a las propiedades reguladoras de la glucosa de estas hormonas. Sin embargo, los glucocorticoides tienen múltiples efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. También regulan la función inmunitaria, circulatoria y renal. Influyen sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del sistema nervioso central.

En las situaciones de estrés, la secreción de glucocorticoides puede aumentar hasta 10 veces. Se cree que este incremento favorece la supervivencia mediante un aumento de la contractilidad cardiaca, del gasto cardiaco, de la sensibilidad de los efectos constrictores de las catecolaminas y otras hormonas vasoconstrictoras, de la capacidad de trabajo de los músculos esqueléticos y de la capacidad de movilizar depósitos de energía.

EFECTOS METABÓLICOS

La acción principal de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es el aumento de la producción de glucosa mediante el aumento de la **gluconeogénesis** hepática. Los glucocorticoides también aumentan la resistencia celular a la insulina, por lo que disminuyen la entrada de glucosa a la célula. Esta inhibición de la captación de glucosa se produce en los adipocitos, las células musculares y los fibroblastos. Además de oponerse a la acción de la insulina, los glucocorticoides pueden actuar junto con la insulina para proteger frente a la inanición a largo plazo estimulando el depósito y la producción de glucógeno en el hígado. Ambas hormonas estimulan la actividad sintetasa de glucógeno y disminuyen la glucogenólisis. El exceso de glucocorticoides puede producir hiperglucemia, mientras que su déficit puede causar hipoglucemia.

Los glucocorticoides aumentan los niveles de ácidos grasos libres mediante la estimulación de la lipólisis y disminuyendo la captación celular de glucosa y la producción de glicerol, que es necesario para la reesterificación de los ácidos grasos. Este aumento de la lipólisis también se estimula a través del incremento permisivo de la acción lipolítica de otros factores, como la adrenalina. Esta acción afecta a los adipocitos de forma distinta en función de su localización anatómica. En el paciente con exceso de glucocorticoides se pierde la grasa de las extremidades, pero aumenta en el tronco (obesidad centrípeta), el cuello y la cara (cara de luna llena). Esto puede implicar efectos en la diferenciación de los adipocitos.

Por lo general, los glucocorticoides ejercen un efecto catabólico o antianabólico sobre el metabolismo proteico. La proteólisis en la grasa, el músculo esquelético, el hueso, el tejido linfoide y conjuntivo aumenta los aminoácidos que pueden ser utilizados como sustratos en la gluconeogénesis. El músculo cardiaco y el diafragma están casi completamente exentos de este efecto catabólico.

Efectos circulatorios y renales

Los glucocorticoides tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón al aumentar el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. Además, tienen un efecto permisivo de las acciones de la **adrenalina** y la **noradrenalina,** tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. En ausencia de glucocorticoides, puede producirse una disminución del gasto cardiaco y shock; en los estados de exceso de glucocorticoides, con frecuencia se observa hipertensión. Esto puede deberse a la activación del receptor de los mineralcorticoides (v. cap. 593.4) que se produce cuando la HSD11B2 renal se satura por las excesivas concentraciones de glucocorticoides.

Crecimiento

El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento lineal y la maduración esquelética en los niños, aparentemente por un efecto directo sobre las epífisis. Sin embargo, los glucocorticoides son también necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales. En el feto y en el recién nacido aceleran la diferenciación y el desarrollo de varios tejidos, como los sistemas hepático y gastrointestinal, así como la producción de surfactante por los pulmones fetales. Los glucocorticoides suelen administrarse a las mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro para intentar acelerar estos procesos madurativos.

Efectos inmunológicos

Los glucocorticoides tienen un papel esencial en la regulación inmunológica. Inhiben la síntesis de glucolípidos y precursores de prostaglandinas y las acciones de la bradicinina. También bloquean la secreción y los efectos de la histamina y las citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α, interleucina 1 e interleucina 6), disminuyendo la inflamación. Las dosis altas de glucocorticoides deplecionan los monocitos, los eosinófilos y los linfocitos, en especial las células T. Realizan estas acciones, al menos en parte, por la inducción de una parada del ciclo celular en la fase G_1 y mediante la activación de la apoptosis por efectos mediados por los receptores de los glucocorticoides. Los efectos sobre los linfocitos se ejercen principalmente sobre las células T colaboradoras de tipo 1 y por tanto sobre la inmunidad celular, mientras que las células T colaboradoras de tipo 2 quedan exentas de estas acciones, lo que conlleva una respuesta inmunitaria predominantemente humoral. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides también pueden disminuir el tamaño de los tejidos inmunológicos (bazo, timo y ganglios linfáticos).

Los glucocorticoides aumentan los recuentos periféricos de células polimorfonucleares, sobre todo porque evitan su salida de la circulación. Los glucocorticoides disminuyen la diapédesis, la quimiotaxis y la fagocitosis de las células polimorfonucleares. Por ello, la movilidad de estas células está alterada de tal forma que no llegan al lugar de la inflamación para organizar una respuesta inmunitaria apropiada. Los niveles altos de los glucocorticoides disminuyen las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares y aumentan la susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Efectos sobre la piel, el hueso y el calcio

Los glucocorticoides inhiben a los fibroblastos, lo que produce un aumento de la formación de equimosis, y alteran la curación de las heridas con atrofia cutánea. Este efecto explica el adelgazamiento de la piel y las estrías que se ven en los pacientes con síndrome de Cushing.

Los glucocorticoides tienen un efecto global de disminución de la calcemia y se han utilizado en el tratamiento urgente de determinados tipos de **hipercalcemia.** Este efecto hipocalcemiante se debe probablemente a una disminución de la absorción intestinal de calcio y de la reabsorción renal de calcio y fósforo. La calcemia, sin embargo, no suele disminuir por debajo de los niveles normales debido al aumento secundario de la secreción de hormona paratiroidea.

El efecto más significativo del exceso de glucocorticoides a largo plazo sobre el calcio y el metabolismo óseo es la **osteoporosis.** Los glucocorticoides inhiben la actividad osteoblástica mediante la disminución del número y la actividad de los osteoblastos. Los glucocorticoides también disminuyen la actividad osteoclástica, pero en menor grado, lo que produce un recambio óseo bajo con un balance global negativo. La tendencia de los glucocorticoides a disminuir la calcemia y los niveles de fosfato causa hiperparatiroidismo secundario. Estas acciones reducen el depósito óseo y causan una pérdida neta de hueso mineral.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y tienen efectos directos sobre el metabolismo cerebral. Disminuyen determinados tipos de edema del sistema nervioso central y se emplean con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión intracraneal. Estimulan el apetito y producen insomnio con una reducción de la fase de sueño REM. Existe un aumento de la irritabilidad y de la labilidad emocional, con alteración de la memoria y de la capacidad para concentrarse. El exceso leve o moderado de glucocorticoides durante un periodo limitado de tiempo suele producir un sentimiento de euforia o bienestar, pero tanto el exceso como el déficit de glucocorticoides pueden asociarse con depresión clínica. El exceso de glucocorticoides produce **psicosis** en algunos pacientes.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el cerebro están mediados en gran parte por las interacciones con los receptores de mineralcorticoides y de glucocorticoides (denominados a veces en este contexto receptores de corticoides tipo I y II, respectivamente). La activación de los receptores tipo II aumenta la sensibilidad de las neuronas del hipocampo al neurotransmisor serotonina, lo que podría ayudar a explicar la euforia asociada con las altas dosis de glucocorticoides. Los glucocorticoides suprimen la liberación de hormona liberadora de CRH en el hipotálamo anterior, pero la estimulan en el núcleo central de la amígdala y en el núcleo del lecho lateral de la estría terminal, donde pueden mediar los estados de miedo y ansiedad. Los glucocorticoides y otros esteroides podrían tener efectos no genómicos mediante la modulación de la actividad de los receptores del ácido γ-aminobutírico y del *N*-metil- d-aspartato.

ACCIONES DE LOS MINERALCORTICOIDES

El mineralcorticoide más importante es la aldosterona y, en menor grado, la 11-desoxicorticosterona; la corticosterona y el cortisol no suelen ser importantes como mineralcorticoides, a menos que se secreten en exceso. Los mineralcorticoides tienen acciones más limitadas que los glucocorticoides. Su función principal es mantener el volumen intravascular conservando sodio y eliminando potasio e hidrogeniones. Ejercen estas acciones en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas. Además, la aldosterona puede tener efectos distintos sobre otros tejidos. Existen receptores de mineralcorticoides en el corazón y en el endotelio vascular, y la aldosterona aumenta la fibrosis miocárdica en la insuficiencia cardiaca.

Los túbulos contorneados distales y los tubos colectores corticales del riñón son los principales lugares donde actúan los mineralcorticoides, induciendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. En el tubo colector medular actúan de forma permisiva y dejan que la vasopresina aumente el flujo osmótico de agua. Por ello, los pacientes con déficit de mineralcorticoides pueden desarrollar **pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia e hiperpotasemia,** mientras que los pacientes con exceso de mineralcorticoides pueden presentar hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica (v. caps. 593-596).

Los mecanismos por los que la aldosterona afecta a la excreción de sodio no se comprenden del todo. La mayoría de los efectos de la aldosterona se debe presumiblemente a cambios en la expresión génica mediados por el receptor de mineralcorticoides, y de hecho los niveles de las subunidades de la Na^+, K^+-adenosina trifosfatasa y el canal epitelial de sodio aumentan en respuesta a la aldosterona. Además, la aldosterona incrementa la expresión de la cinasa sérica regulada por corticoides (SGK), que indirectamente reduce el recambio de las subunidades del canal epitelial de sodio y por tanto aumenta el número de canales de sodio abiertos.

El receptor de mineralcorticoides tiene afinidades similares in vitro para el cortisol y la aldosterona, aunque el cortisol es un mineralcorticoide débil in vivo. Esta discrepancia se debe a la acción de la HSD11B2, que convierte el cortisol en cortisona. La cortisona no es un ligando del receptor, mientras que la aldosterona no es un sustrato para la enzima. La inhibición farmacológica (según se produce con el consumo excesivo de regaliz) o el déficit genético de esta enzima permite que el cortisol ocupe los receptores de mineralcorticoides renales y produzca retención de sodio e hipertensión; el trastorno genético se denomina **síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.**

ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Muchas acciones de los andrógenos suprarrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos, como la **testosterona,** la **dihidrotestosterona,** la **estrona** y el **estradiol.** En hombres, $<2\%$ de los andrógenos con importancia biológica deriva de la producción suprarrenal, mientras que en las mujeres alrededor del 50% de los andrógenos es de origen suprarrenal. La contribución suprarrenal a los niveles circulantes de estrógenos es importante, sobre todo en condiciones patológicas, como los tumores suprarrenales feminizantes. Los andrógenos suprarrenales contribuyen al desarrollo fisiológico del vello púbico y axilar durante la pubertad normal. También tienen una función importante en la fisiopatología de la **hiperplasia suprarrenal congénita,** la **adrenarquia prematura,** los **tumores suprarrenales** y el **síndrome de Cushing** (v. caps. 594, 595 y 597).

En el ser humano, los niveles circulantes de DHEA y DHEAS, los principales andrógenos suprarrenales, alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y después disminuyen. Esto ha llevado a especular que algunos de los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden revertirse mediante la administración de DHEA, y se han sugerido efectos beneficiosos (aunque no se han demostrado) sobre la sensibilidad a la insulina, la densidad mineral ósea, la masa muscular, el riesgo cardiovascular, la obesidad, el riesgo de cáncer, la autoinmunidad y el sistema nervioso central.

Corticoides sintéticos

Se dispone de muchos análogos sintéticos de la cortisona y la hidrocortisona. La **prednisona** y la **prednisolona** son derivados con un doble enlace adicional en el anillo A. Al igual que la cortisona, la prednisona no es un esteroide activo, pero se convierte en prednisolona por acción de la HSD11B1 en el hígado. La prednisona y la prednisolona son unas 4-5 veces más potentes en la actividad antiinflamatoria y en la acción sobre los hidratos de carbono, pero tienen un efecto sobre la retención de agua y sodio ligeramente menor que el cortisol. Los derivados halogenados tienen efectos diferentes. La betametasona y la **dexametasona** tienen una potencia glucocorticoidea 25-40 veces mayor que el cortisol, pero su efecto mineralcorticoide es escaso. Estos análogos se suelen emplear en dosis farmacológicas por sus propiedades antiinflamatorias o inmunosupresoras. La fludrocortisona tiene una actividad antiinflamatoria 15 veces mayor que la hidrocortisona, pero es más de 125 veces más activa como mineralcorticoide; se emplea para tratar el déficit de aldosterona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

592.5 Médula suprarrenal

Perrin C. White

Las hormonas principales de la médula suprarrenal son las catecolaminas con actividad fisiológica: **dopamina, noradrenalina y adrenalina** (fig. 592.3). La síntesis de catecolaminas también se produce en el cerebro, en las terminaciones nerviosas simpáticas y en el *tejido cromafín* fuera de la médula suprarrenal. Los metabolitos de las catecolaminas se excretan en la orina, principalmente el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, la **metanefrina** y la **normetanefrina.** Las determinaciones urinarias de metanefrinas y catecolaminas se emplean para detectar **feocromocitomas** de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático (v. cap. 598).

Las proporciones de la adrenalina y la noradrenalina en la glándula suprarrenal varían con la edad. En los estadios fetales precoces, prácticamente no existe adrenalina; al nacer, la noradrenalina continúa predominando. Sin embargo, en los adultos la noradrenalina supone solo el 10-30% de las aminas vasoactivas en la médula.

Los efectos de las catecolaminas están mediados por una serie de receptores adrenérgicos acoplados a proteínas G. Tanto la adrenalina como la noradrenalina aumentan la presión arterial media, pero solo la adrenalina aumenta el gasto cardiaco. Mediante el aumento de la resistencia vascular periférica, la noradrenalina aumenta las presiones arteriales sistólica

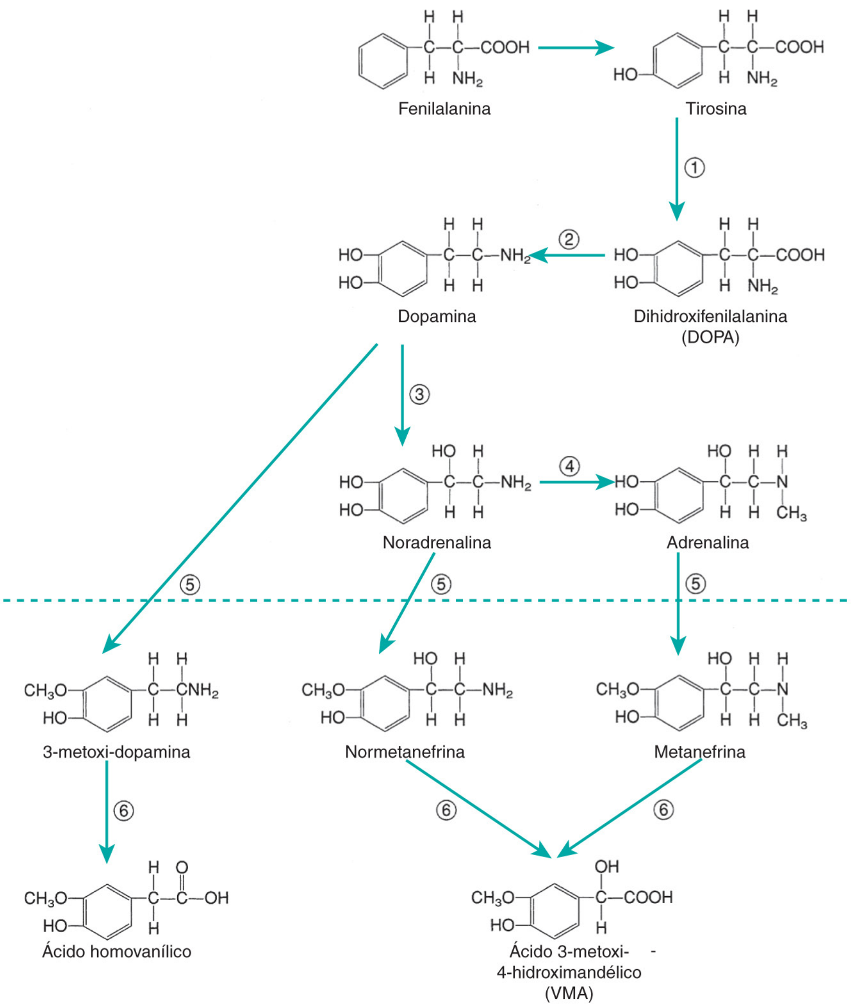

Fig. 592.3 Biosíntesis *(sobre la línea de puntos)* y metabolismo *(bajo la línea de puntos)* de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina. Enzimas: 1, tirosina hidroxilasa; 2, dopa descarboxilasa; 3, dopamina β-oxidasa; 4, feniletanolamina-N-metiltransferasa; 5, catecol-O-metiltransferasa; 6, monoaminooxidasa.

y diastólica con solo una ligera reducción en la frecuencia del pulso. La adrenalina aumenta la frecuencia del pulso y, mediante la disminución de la resistencia vascular periférica, disminuye la presión diastólica. Los efectos hiperglucémicos y termogénicos de la noradrenalina son mucho menos pronunciados que los de la adrenalina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 593 Insuficiencia corticosuprarrenal

Perrin C. White

En la insuficiencia suprarrenal primaria, las lesiones congénitas o adquiridas de la corteza suprarrenal impiden la producción de cortisol y con frecuencia de aldosterona (tabla 593.1). La insuficiencia suprarrenal primaria adquirida se denomina **enfermedad de Addison.** La disfunción de la hipófisis anterior o del hipotálamo puede causar un déficit de corticotropina (ACTH) y producir una hipofunción de la corteza suprarrenal, denominada insuficiencia suprarrenal secundaria; el término *insuficiencia suprarrenal terciaria* se utiliza en ocasiones para denominar los casos originados por una disfunción hipotalámica (tabla 593.2).

593.1 Insuficiencia suprarrenal primaria

Perrin C. White

La insuficiencia suprarrenal primaria en los niños puede estar causada en su mayoría por trastornos genéticos que se manifiestan con frecuencia, pero no siempre, en la lactancia y con menor frecuencia por trastornos adquiridos como las enfermedades autoinmunes (tabla 593.3). La susceptibilidad a los trastornos autoinmunes con frecuencia tiene una base genética, por lo que estas distinciones no son absolutas.

ETIOLOGÍAS HEREDADAS

Defectos congénitos de la esteroidogénesis

Las causas más frecuentes de insuficiencia corticosuprarrenal en la lactancia son las formas de hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome perdedor de sal (v. cap. 594). Alrededor del 75% de los lactantes con déficit de 21-hidroxilasa, casi todos los lactantes con hiperplasia suprarrenal lipoidea y la mayoría de los lactantes con un déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa manifiestan síntomas de pérdida de sal en el periodo neonatal porque son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

Tabla 593.1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

	PATOGENIA O GENÉTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA		
Déficit de 21-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP21A2*	Hiperandrogenismo
Déficit de 11β-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP11B1*	Hiperandrogenismo, hipertensión
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	Mutaciones en *HSD3B2*	Genitales ambiguos en niños, virilización posnatal en niñas
Déficit de 17α-hidroxilasa	Mutaciones en *CYP17A1*	Reversión del sexo XY, retraso puberal en ambos sexos, hipertensión
Déficit de oxidorreductasa P450	Mutaciones en *POR*	Malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler), alteraciones de los genitales
Déficit de enzima que escinde la cadena lateral del citocromo P450	Mutaciones en *CYP11A1*	Reversión del sexo XY
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea	Mutaciones en *STAR*	Reversión del sexo XY
OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS		
Adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía	Mutaciones en *ABCD1*	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia. La adrenomieloneuropatía es una variante más leve de la adrenoleucodistrofia con progresión más lenta
Síndrome triple A (síndrome de Allgrove)	Mutaciones en *AAAS*	Acalasia, alacrimia, déficits cognitivos, déficits neuromusculares, hiperqueratosis
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Mutaciones en *DHCR7*	Malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento y del desarrollo, déficit de colesterol
Síndrome de Wolman	Mutaciones en *LIPA*	Calcificaciones suprarrenales bilaterales, hepatoesplenomegalia
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleciones en ADN mitocondrial	Oftalmoplejía externa, degeneración retiniana y defectos de la conducción cardiaca; otras endocrinopatías
Síndrome de Pallister-Hall	Mutaciones en *GLI3*	Hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado, polidactilia postaxial
Síndrome IMAGe	Mutaciones en *CDKN1C* o POLE	Crecimiento intrauterino retardado, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales
Hipoplasia suprarrenal congénita		
Ligada al X	Mutaciones en *NR0B1*	Hipogonadismo hipogonadotropo en varones
Síndrome del gen contiguo a Xp21	Deleción de genes de la distrofia muscular de Duchenne, glicerol cinasa y mutaciones en *NR0B1*	Distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol cinasa, retraso psicomotor
Ligado a SF-1	Mutaciones en *NR5A1*	Reversión del sexo XY
Déficit familiar de glucocorticoides o síndromes de insensibilidad a corticotropina		
Tipo 1	Mutaciones en *MC2R*	Talla alta, características faciales típicas, como hipertelorismo y frente prominente
Tipo 2	Mutaciones en *MRAP*	
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en *MCM4*	Retraso del crecimiento, aumento de las roturas cromosómicas, déficit de células *natural killer*
Variante del déficit familiar de glucocorticoides	Mutaciones en *NNT*	
AUTOINMUNE		
Aislada	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4-DQ8, MICA, CTLA4, PTPN22, CIITA, CLEC16A*	Ninguna
SPA tipo 1 (PACDE)	Mutaciones en *AIRE*	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, otros trastornos autoinmunes
SPA tipo 2	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA4*	Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, otras enfermedades autoinmunes
SPA tipo 4	Esporádica; asociaciones con *HLA-DR3, CTLA4*	Otras enfermedades autoinmunes (gastritis autoinmune, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia), excluyendo la enfermedad tiroidea y la diabetes tipo 1
INFECCIOSA		
Suprarrenalitis tuberculosa	Tuberculosis	Manifestaciones de tuberculosis en otros órganos
SIDA	VIH-1	Otras enfermedades asociadas al SIDA
Suprarrenalitis fúngica	Histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis	Infecciones oportunistas
Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)	*Neisseria meningitidis*	
Tripanosomiasis africana	*Trypanosoma brucei*	Afectación de otros órganos por la tripanosomiasis
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Hemorragia suprarrenal bilateral	Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); síndrome antifosfolípido primario; parto traumático; anticoagulación	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente

Tabla 593.1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria *(cont.)*

	PATOGENIA O GENÉTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
Metástasis suprarrenales bilaterales	Principalmente tumores de pulmón, estómago, mama y colon	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Infiltración suprarrenal bilateral	Linfoma suprarrenal primario, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis (infrecuente)	Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
Suprarrenalectomía bilateral		Síntomas y signos de la enfermedad subyacente
INDUCIDO POR FÁRMACOS		
Mitotano (o,p′-DDD)	Citotoxicidad	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Aminoglutetimida	Inhibición de la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol (CYP11A1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Trilostano	Inhibición de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Etomidato	Inhibición de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco
Ketoconazol, fluconazol	Inhibición de las enzimas mitocondriales del citocromo P450 (p. ej., CYP11A1, CYP11B1)	Ninguna, excepto las asociadas al fármaco

AAAS, síndrome de acalasia, insuficiencia suprarrenal y alacrimia; ABCD, dominio de unión a ATP, subfamilia D; ABCG5, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 5; ABCG8, dominio de unión a ATP, subfamilia G, miembro 8; CIITA, transactivador clase II; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; DHCR7, 7-deshidrocolesterol reductasa; HLA, antígeno leucocitario humano; IMAGe, crecimiento intrauterino retardado (CIR), displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y anomalías genitales; LIPA, lipasa A; MC2R, receptor de melanocortina 2; MCM4, componente 4 del complejo de mantenimiento minicromosomal; MICA, gen A de la cadena asociada al complejo mayor de histocompatibilidad clase I; MRAP, proteína accesoria del receptor de la melanocortina 2; PACDE, poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22; SPA, síndrome de poliendocrinopatía autoimmune; StAR, proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

Adaptada de Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152-2164, 2014, Table 1, pp 2153-2154.

Hipoplasia suprarrenal congénita

La hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) es una causa relativamente frecuente de insuficiencia suprarrenal en los niños varones junto con la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad autoinmune y la adrenoleucodistrofia (ALD). A pesar del nombre del trastorno, la HSC es predominantemente una insuficiencia del desarrollo de la zona definitiva de la corteza suprarrenal; la zona fetal puede ser relativamente normal. Como consecuencia de ello, la insuficiencia suprarrenal generalmente se manifiesta conforme involuciona la zona fetal tras el nacimiento (v. cap. 592), con inicio de los síntomas en la lactancia o en los primeros 2 años de vida, u ocasionalmente en fases tardías de la infancia o incluso en la edad adulta. En algunos casos, el déficit de aldosterona se manifiesta antes que el de cortisol.

El trastorno está causado por la mutación en el gen *DAX1 (NR0B1),* un miembro de la familia de los receptores nucleares de hormonas, localizado en el cromosoma Xp21. Los varones con HSC no suelen desarrollar la pubertad debido a un hipogonadismo hipogonadotropo, causado por el mismo gen mutado *DAX1*. La **criptorquidia,** observada en ocasiones en estos niños, es probablemente una manifestación precoz de hipogonadismo hipogonadotropo, pero con frecuencia la función testicular en los lactantes es normal, con un pico típico o incluso anómalamente prolongado de testosterona en el primer mes de vida.

La HSC ocasionalmente se presenta dentro del síndrome de deleción génica contigua, junto con la distrofia muscular de Duchenne, el déficit de glicerol cinasa, discapacidad intelectual o una combinación de estos trastornos.

Otras causas genéticas de hipoplasia suprarrenal

El factor de transcripción SF-1 es necesario para el desarrollo suprarrenal y gonadal (v. cap. 592). Los varones con una mutación heterocigótica de SF-1 *(NR5A1)* tienen una alteración del desarrollo de los testículos a pesar de tener una copia normal del gen en el otro cromosoma y pueden presentar aspecto femenino, al igual que los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea (v. cap. 594). Con poca frecuencia estos pacientes tienen además insuficiencia suprarrenal.

La hipoplasia suprarrenal puede verse también de forma ocasional en los pacientes con **síndrome de Pallister-Hall,** causado por mutaciones en el oncogén GLI3.

Adrenoleucodistrofia

En la adrenoleucodistrofia (ALD), el déficit corticosuprarrenal se asocia con desmielinización en el sistema nervioso central (v. caps. 104.2 y 617.3). Se encuentran niveles altos de los **ácidos grasos de cadena muy larga** en los tejidos y en los líquidos corporales, como consecuencia de la alteración de su β-oxidación en los peroxisomas.

La forma más frecuente de ALD es un trastorno ligado al cromosoma X con varias presentaciones. El cuadro clínico principal es el de un trastorno neurológico degenerativo que aparece en la infancia o en la adolescencia y que progresa a demencia grave y deterioro de la visión, la audición, el lenguaje y la marcha, con fallecimiento en unos pocos años. Los síntomas neurológicos pueden ser sutiles al inicio, en ocasiones consisten solo en cambios conductuales o deterioro del rendimiento académico. La alopecia generalizada pero incompleta, similar a la de la quimioterapia, es un hallazgo característico pero poco constante. Una forma más leve de ALD ligada al X es la adrenomieloneuropatía, que comienza en la adolescencia tardía o en la fase precoz de la edad adulta. Los pacientes pueden mostrar signos de insuficiencia suprarrenal antes de, en el momento o después del desarrollo de síntomas neurológicos, siendo con frecuencia años los que separan su presentación. La ALD ligada al X está causada por mutaciones en el gen *ABCD1,* localizado en Xq28. El gen codifica un transportador transmembrana implicado en la importación de ácidos grasos de cadena muy larga a los **peroxisomas.** Se han descrito más de 400 mutaciones en los pacientes con ALD ligada al X. Los fenotipos clínicos pueden variar incluso dentro de cada familia, quizá debido a genes modificadores o a otros factores desconocidos. No existe correlación entre el grado de afectación neurológica y la gravedad de la insuficiencia suprarrenal. Se dispone de un diagnóstico prenatal que utiliza el análisis de ADN y la detección selectiva familiar mediante determinaciones de ácidos grasos de cadena muy larga y análisis de mutaciones. Las mujeres heterocigotas portadoras del gen ALD ligada al X pueden desarrollar síntomas a mediana edad o más tarde; la insuficiencia suprarrenal es infrecuente.

La ALD neonatal es un trastorno autosómico recesivo infrecuente. Los lactantes presentan deterioro neurológico y tienen o adquieren signos de disfunción corticosuprarrenal. La mayoría de los pacientes tiene un deterioro cognitivo grave progresivo y muere antes de los 5 años de edad. Este trastorno es un subtipo del **síndrome de Zellweger (cerebro-hepato-renal),** en el que no se desarrollan peroxisomas debido a mutaciones en cualquiera de los distintos genes (*PEX5, PEX1, PEX10, PEX13* y *PEX26*) que controlan el desarrollo de esta organela.

Déficit familiar de glucocorticoides

El **déficit familiar de glucocorticoides** es una forma de insuficiencia suprarrenal crónica que se caracteriza por un déficit aislado de glucocorticoides, niveles elevados de ACTH y habitualmente producción normal de aldosterona, aunque ocasionalmente se presentan manifestaciones por pérdida de sal como en la mayoría de las otras formas de insuficiencia suprarrenal. Los

Tabla 593.2 Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

	ETIOLOGÍAS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL
INDUCIDAS POR FÁRMACOS		
Interrupción súbita del tratamiento con glucocorticoides (sistémicos o tópicos)	Supresión de la secreción de CRH y ACTH que causa una atrofia de la corteza suprarrenal	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS		
Tumores hipotalámicos o hipofisarios	Adenomas, quistes, craneofaringiomas, ependimomas, meningiomas, raramente carcinomas, metástasis	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Lesión cerebral traumática		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Cirugía o irradiación hipotalámica o hipofisaria		Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Infecciones o procesos infiltrativos	Hipofisitis linfocitaria, hemocromatosis, tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, actinomicosis, histiocitosis X, granulomatosis de Wegener	Panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
Apoplejía hipofisaria (cuando se produce en una madre en el periodo periparto, se denomina síndrome de Sheehan)	Pérdidas de sangre importantes o hipotensión	Cefalea intensa de inicio brusco, alteraciones visuales, náuseas, vómitos; panhipopituitarismo*; síntomas asociados a la enfermedad primaria
CAUSAS CONGÉNITAS O GENÉTICAS		
Alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central		
Anencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Holoprosencefalia	Múltiples	Síntomas asociados a la enfermedad primaria
Déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHP)†		
DCHP2	Mutaciones en *PROP1* (*homeobox 1* tipo *paired-like*)	Panhipopituitarismo; el déficit de corticotropina se produce en la adolescencia
DCHP3	Mutaciones en *LHX3* (*homeobox 3* tipo *LIM*)	Panhipopituitarismo; hipoacusia, cuello corto
DCHP4	Mutaciones en *LHX4* (*homeobox 4* tipo *LIM*)	Panhipopituitarismo; silla turca pequeña, defectos cerebelosos
Displasia septoóptica, DCHP5	Mutaciones en *HESX1* (*homeobox 1* tipo *HESX*)	Panhipopituitarismo; displasia septoóptica (ceguera debido a hipoplasia de los nervios ópticos, ausencia del septo pelúcido); retraso del desarrollo
DCHP6	Mutaciones en *OTX2* (*homeobox 2* tipo *orthodenticle*)	Panhipopituitarismo; hipófisis posterior ectópica
Panhipopituitarismo ligado al X	Mutaciones en *SOX3* (*SRY* [región determinante del sexo en el cromosoma Y] *box 3*)	Panhipopituitarismo; hipoplasia infundibular, retraso del desarrollo
Otros síndromes genéticos que afectan a la secreción de corticotropina		
Déficit congénito de proopiomelanocortina	Mutaciones en *POMC* (proopiomelanocortina)	Obesidad grave de inicio precoz, hiperfagia, pelo de color rojo
Déficit de la convertasa de prohormona 1/3	Mutaciones en *PC1* (convertasa de prohormona 1/3)	Obesidad, malabsorción o diarrea, hipogonadismo hipogonadotropo
Déficit aislado de ACTH (corticotropina)	Mutaciones en *TBX19* (*T-box 19*)	
Síndrome de Prader-Willi	Deleción o silenciamiento de los genes en la copia paterna de los genes en la región cromosómica 15q11-q13 con impronta que incluya *SNRPN* (polipéptido N de la ribonucleoproteína nuclear pequeña) y *NDN* (necdina, miembro de la familia del antígeno del melanoma [MAGE])	Características físicas dismórficas, hipotonía, retraso del desarrollo, obesidad, déficit de la hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotropo

*Los déficits asociados de hormonas hipofisarias anteriores y/o posteriores pueden variar.
†El DCHP1 (mutaciones en *POUF1*) no está asociado a déficit de corticotropina.

pacientes presentan sobre todo hipoglucemia, convulsiones y un aumento de la pigmentación durante la primera década de vida. El trastorno afecta a ambos sexos por igual y se hereda de forma autosómica recesiva. Existe una importante atrofia corticosuprarrenal con una conservación relativa de la zona glomerulosa. Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de ACTH *(MCR2)* en alrededor del 25% de estos pacientes, la mayoría de las cuales afecta al tráfico de las moléculas del receptor desde el retículo endoplásmico a la superficie celular. Otro 20% de los casos está producido por mutaciones en *MRAP*, que codifica una **proteína accesoria del receptor de melanocitos** necesaria para este tráfico. Se han identificado mutaciones en nuevos loci genéticos, incluido el homólogo 4 deficiente en proteína de mantenimiento de los minicromosomas *(MCM4)* y la transhidrogenasa de nucleótidos de nicotinamida *(NNT)*. Estos genes están implicados en la replicación de ADN y en la defensa antioxidante, respectivamente. Los pacientes con mutaciones en *MCM4* también tienen retraso del crecimiento, aumento de roturas cromosómicas y déficit de células *natural killer*.

Otro síndrome de resistencia a la ACTH se produce asociado a **acalasia** del cardias gástrico y a **alacrimia** (**síndrome de la triple A** o de **Allgrove**). Estos pacientes muestran con frecuencia un trastorno neurológico progresivo consistente en disfunción autonómica, discapacidad intelectual, neuropatía motora y ocasionalmente hipoacusia. Este síndrome también se hereda de forma autosómica recesiva, y el gen *AAAS* se ha localizado en el cromosoma 12q13. La proteína codificada, aladina, podría ayudar a regular el transporte nucleocitoplásmico de otras proteínas.

Síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I

Aunque la enfermedad de Addison se produce la mayoría de las veces de manera esporádica (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo), puede ser un componente de dos síndromes, cada uno de los cuales consiste en un conjunto de trastornos autoinmunes (v. cap. 582). El **síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I (SPA-1),** también conocido como síndrome de *poliendocrinopatía*

Tabla 593.3 Frecuencias de las etiologías de insuficiencia suprarrenal primaria

ETIOLOGÍA	%	EDAD EN EL DIAGNÓSTICO
Hiperplasia suprarrenal congénita	59	Lactancia
Autoimmune	16	Infancia-adolescencia
PACDE (poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica)	6	Infancia-adolescencia
Adrenoleucodistrofia	4	Infancia-adolescencia
Déficit aislado de glucocorticoides	4	Lactancia
Idiopática	4	Infancia
Síndromes	3	Lactancia
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	2	Infancia-adolescencia
Hemorragia	1	Lactancia

Datos de Perry R, Kecha O, Paquette J, et al: Primary adrenal insufficiency in children: twenty years' experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3243-3250, 2005; y Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (PACDE), se hereda de forma autosómica recesiva mendeliana, mientras que el SPA-2 (v. sección sobre «Enfermedad de Addison autoinmune» en este capítulo) tiene una herencia compleja. La **candidiasis mucocutánea crónica** suele ser la primera manifestación del SPA-1, seguida de hipoparatiroidismo y después de la enfermedad de Addison, que se desarrolla típicamente al principio de la adolescencia. Otros trastornos autoinmunes íntimamente asociados son el fallo gonadal, la alopecia, el vitíligo, la queratopatía, la hipoplasia del esmalte, la distrofia ungueal, la malabsorción intestinal y la hepatitis crónica activa. El hipotiroidismo y la diabetes mellitus tipo 1 se presentan en menos del 10% de los pacientes afectados. Algunos componentes del síndrome continúan desarrollándose hasta la 5.ª década de la vida. Los pacientes con SPA-1 pueden tener autoanticuerpos frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1 del citocromo P450 suprarrenal. La presencia de estos anticuerpos indica una alta probabilidad de desarrollar una enfermedad de Addison o, en las pacientes mujeres, insuficiencia ovárica. La insuficiencia suprarrenal puede evolucionar rápidamente en el SPA-1; se han descrito muertes en pacientes previamente diagnosticados y muertes inexplicadas en hermanos de pacientes con SPA-1, lo que indica la necesidad de controlar de forma estrecha a los pacientes con SPA-1 (o a cualquier niños con hipoparatiroidismo de etiología desconocida) y de evaluar detalladamente a los hermanos de los pacientes con este trastorno sin afectación aparente.

El gen afectado en el SPA-1 se denomina regulador autoinmune 1 *(AIRE1);* ha sido localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE1* codifica un factor de transcripción que controla la expresión de muchas proteínas del timo, por lo que desempeñan una función fundamental en la generación de la tolerancia inmunológica. Se han descrito muchas mutaciones diferentes en el gen *AIRE1* en los pacientes con SPA-1, de las cuales dos (*R257X* y una deleción de 3-bp) son las más frecuentes. Se ha producido una transmisión autosómica dominante en una familia debido a una mutación específica de aminoácido (G228W).

Trastornos de la síntesis y del metabolismo del colesterol

Los pacientes con trastornos de la síntesis o del metabolismo del colesterol, incluida la abetalipoproteinemia con déficit de lipoproteínas que contienen lipoproteína B (como las lipoproteínas de baja densidad) y la **hipercolesterolemia familiar** homocigótica, con ausencia o alteración de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, tienen una limitación leve en la función corticosuprarrenal. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica presentan una función corticosuprarrenal normal que no se ve afectada por el tratamiento con estatinas (fármacos inhibidores de la HMB-CoA reductasa). Se ha descrito insuficiencia suprarrenal en los pacientes con **síndrome de Smith-Lemli-Opitz,** un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta por anomalías faciales, microcefalia, anomalías de las extremidades y retraso del desarrollo (v. cap. 104.3). En el síndrome de Smith-Lemli-Opitz se han identificado mutaciones en el gen que codifica la esterol Δ^7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13, que producen una alteración en el paso final de la síntesis de colesterol con una importante elevación del 7-deshidrocolesterol, niveles anormalmente bajos de colesterol e insuficiencia suprarrenal. La **enfermedad de Wolman** es un trastorno infrecuente autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen que codifica la lipasa ácida lisosómica humana en el cromosoma 10q23.2-23.3. Los ésteres de colesterol se acumulan en los lisosomas de la mayoría de los órganos y sistemas, lo que lleva al fallo orgánico. Los lactantes presentan durante el primer o segundo mes de vida hepatoesplenomegalia, esteatorrea, distensión abdominal y fallo de crecimiento. Existe insuficiencia suprarrenal y calcificación suprarrenal bilateral, y la muerte suele producirse en el primer año de vida.

Déficit de globulina transportadora de corticoides y disminución de la afinidad por el cortisol

El déficit de globulina transportadora de corticoides y la disminución de la afinidad por el cortisol producen niveles bajos de cortisol plasmático con niveles normales de cortisol libre urinario y ACTH plasmática normal. Se ha descrito una alta prevalencia de hipotensión y astenia en algunos adultos con trastornos por déficit de la globulina transportadora de corticoides.

ETIOLOGÍAS ADQUIRIDAS

Enfermedad de Addison autoinmune

La causa más frecuente de enfermedad de Addison es la destrucción autoinmune de las glándulas. Las glándulas pueden ser tan pequeñas que no se ven en la autopsia y solo se encuentran restos de tejido en los cortes microscópicos. Normalmente la médula no se destruye y existe una importante infiltración linfocitaria en el área de lo que fue la corteza. En la enfermedad avanzada se pierde toda la función corticosuprarrenal, pero en las fases precoces de la evolución clínica puede producirse un déficit aislado de cortisol. La mayoría de los pacientes tiene **anticuerpos antisuprarrenales citoplasmáticos** en el plasma; el autoantígeno bioquímicamente definido con más frecuencia es la 21-hidroxilasa (CYP21).

La enfermedad de Addison puede aparecer como componente de dos síndromes de poliendocrinopatía autoinmune. El tipo I (SPA-1) se ha descrito con anterioridad. La **poliendocrinopatía autoinmune tipo II (SPA-2)** consiste en una enfermedad de Addison asociada a enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Puede haber insuficiencia gonadal, vitíligo, alopecia y gastritis crónica atrófica, con o sin anemia perniciosa. En estos pacientes es más frecuente la existencia de los alelos del antígeno leucocitario humano HLA-D3 y HLA-D4, que parece que confieren un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad; los alelos específicos de los genes relacionados con la cadena del complejo principal de histocompatibilidad clase I A y B (*MICA* y *MICB*) se han asociado también a este trastorno. Se han asociado polimorfismos en genes implicados en otros trastornos autoinmunes de forma inconstante con la insuficiencia suprarrenal primaria, y su contribución a su patogenia aún se considera incierta. Estos incluyen el transactivador del complejo principal de histocompatibilidad clase II *(CIITA),* miembro A de la familia 16 del dominio de lectina tipo C *(CLEC16A)* y la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 *(PTPN22).* La enfermedad afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad y puede presentarse en muchas generaciones de la misma familia. En estos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos antisuprarrenales, específicamente frente a las enzimas CYP21, CYP17 y CYP11A1. Una insuficiencia suprarrenal autoinmune también puede observarse en pacientes con enfermedad celíaca y con mutaciones de genes mitocondriales.

Infección

La tuberculosis fue una causa frecuente de destrucción suprarrenal en el pasado, pero es mucho menos prevalente en la actualidad. La etiología infecciosa más frecuente de la insuficiencia suprarrenal es la meningococemia (v. cap. 218); la crisis suprarrenal por esta causa se denomina **síndrome de Waterhouse-Friderichsen.** Los pacientes con SIDA pueden tener varias alteraciones subclínicas en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), pero la insuficiencia suprarrenal franca es infrecuente. Sin embargo, los fármacos empleados en el tratamiento del SIDA pueden afectar la homeostasis hormonal suprarrenal.

Fármacos

El **ketoconazol,** un fármaco antifúngico, puede causar insuficiencia suprarrenal por inhibición de las enzimas suprarrenales. El mitotano (o,p′-DDD), empleado en el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal y del síndrome de Cushing refractario (v. caps. 595 y 597), es citotóxico para la corteza suprarrenal y también puede alterar el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol. En un porcentaje considerable de los pacientes tratados con mitotano se producen signos de insuficiencia suprarrenal. El **etomidato,**

usado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general, inhibe la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), y una sola dosis en la inducción puede bloquear la síntesis de cortisol durante 4-8 horas o más. Esto puede ser un problema en pacientes sometidos a un estrés grave, sobre todo si se emplean dosis repetidas en el marco de los cuidados intensivos. El acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que se emplea para tratar el carcinoma de próstata metastásico, inhibe la biosíntesis de cortisol pero no altera la biosíntesis de corticosterona. Este fármaco actualmente no se emplea en la práctica pediátrica. Aunque no son, por sí mismos, causa de insuficiencia suprarrenal, la rifampicina y los fármacos antiepilépticos como la fenitoína y el fenobarbital reducen la eficacia y la biodisponibilidad del tratamiento sustitutivo con corticoides mediante la inducción de enzimas metabolizadoras de esteroides en el hígado.

Hemorragia en las glándulas suprarrenales

La hemorragia en las glándulas suprarrenales puede ocurrir en el periodo neonatal como consecuencia de dificultades en el parto (sobre todo con la presentación de nalgas), o su etiología puede no ser evidente (fig. 593.1). Se ha sugerido una incidencia de 3 de cada 100.000 nacidos vivos. La hemorragia puede ser lo suficientemente extensa como para producir la muerte por exanguinación o insuficiencia suprarrenal. Una masa abdominal, anemia, ictericia inexplicada o un hematoma escrotal pueden ser los signos de presentación. Con frecuencia, la hemorragia es asintomática inicialmente y se identifica más tarde por la calcificación de la glándula suprarrenal. También se ha descrito la hemorragia suprarrenal fetal. Después del nacimiento, la hemorragia suprarrenal se produce con más frecuencia en los pacientes tratados con anticoagulantes. Asimismo, puede ocurrir como consecuencia del maltrato infantil.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia suprarrenal primaria produce un déficit de cortisol y con frecuencia de aldosterona. Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal se entienden mejor en el contexto de las acciones normales de estas hormonas (v. cap. 592; tabla 593.4).

El déficit de cortisol reduce el gasto cardiaco y el tono vascular; además, las catecolaminas como la adrenalina tienen efectos inotrópicos y vasoconstrictores menores en ausencia de cortisol. Estos problemas se manifiestan al principio como hipotensión ortostática en los niños mayores y pueden evolucionar a shock franco en pacientes de cualquier edad. Esto se agudiza con el déficit de aldosterona, que produce hipovolemia debido a la disminución de la reabsorción de sodio en la parte distal de la nefrona.

La hipotensión y el descenso del gasto cardiaco reducen el filtrado glomerular y por tanto disminuyen la capacidad del riñón para excretar agua libre. La vasopresina (AVP) se secreta en la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión

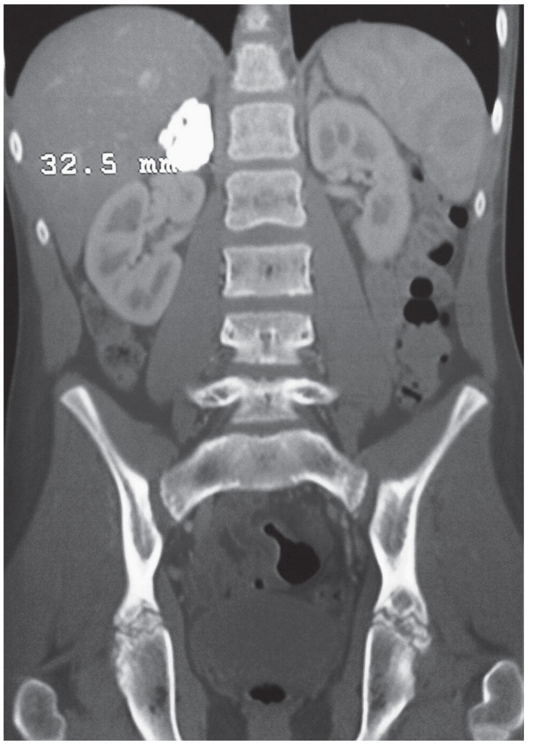

Fig. 593.1 Plano coronal de una tomografía computarizada con contraste que confirma la localización intrasuprarrenal de una lesión redondeada hiperdensa compatible con una calcificación de gran tamaño. *(De Llano JP, Beaufils E, Nicolino M: Uncommon cause of large paravertebral calcification in a child,* J Pediatr *162:881, 2013, Fig. 2.)*

Tabla 593.4 Manifestaciones clínicas y hallazgos bioquímicos en la insuficiencia suprarrenal

	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	PREVALENCIA (%)*
SÍNTOMAS		
Astenia	Déficit de glucocorticoides	90
Anorexia, pérdida de peso	Déficit de glucocorticoides	90
Náuseas, vómitos	Déficit de glucocorticoides, déficit de mineralcorticoides	90
Apetito voraz por la sal (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	20
Mialgia o dolor articular	Déficit de glucocorticoides	
SIGNOS		
Presión arterial baja, hipotensión ortostática	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides	70-100
Hiperpigmentación cutánea o mucosa (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina	70
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		
Hiponatremia	Déficit de mineralcorticoides, déficit de glucocorticoides (que causa una disminución de la excreción de agua libre)	90
Hiperpotasemia (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	50
Hipoglucemia	Déficit de glucocorticoides	30
Cetosis	Déficit de glucocorticoides	30
Niveles bajos de cortisol al azar	Déficit de glucocorticoides	80
Eosinofilia, linfocitosis	Déficit de glucocorticoides	
Niveles elevados de ACTH (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de glucocorticoides	100
Actividad plasmática de renina elevada (insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente)	Déficit de mineralcorticoides	100

*Los datos de prevalencia son solo para la insuficiencia suprarrenal primaria exclusivamente. Los espacios en blanco indican que no se dispone de datos de prevalencia pediátrica.

Datos de Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 96:E925-E928, 2011.

y también como consecuencia de la pérdida de inhibición por el cortisol. Estos factores disminuyen la osmolalidad plasmática y producen sobre todo hiponatremia. La hiponatremia también se debe al déficit de aldosterona y puede ser mucho peor cuando existe un déficit simultáneo de cortisol y aldosterona.

Además de la hipovolemia y la hiponatremia, el déficit de aldosterona causa hiperpotasemia por la menor excreción de potasio en la parte distal de la nefrona. Sin embargo, el déficit aislado de cortisol no produce hiperpotasemia.

El déficit de cortisol disminuye la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que produce un aumento en la secreción de ACTH. La hiperpigmentación se debe a la ACTH y otras hormonas peptídicas (hormona estimuladora de melanocitos γ), que se originan del precursor de la ACTH proopiomelanocortina. En los pacientes de tez clara, la piel puede adquirir un tono bronceado. La pigmentación puede ser más llamativa en los pliegues cutáneos, las mucosas y las cicatrices. En los pacientes de piel oscura puede apreciarse más fácilmente en la mucosa gingival y oral.

La hipoglucemia es una característica importante de la insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia se acompaña de cetosis, porque el organismo intenta utilizar los ácidos grasos como fuente alternativa de energía. La cetosis se agrava por la anorexia, las náuseas y los vómitos, que se presentan con frecuencia.

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal depende de la edad del paciente, de si está afectada la secreción de cortisol y de aldosterona a la vez y, hasta cierto punto, de la etiología subyacente. Las causas más frecuentes en la lactancia precoz son los errores congénitos de la biosíntesis esteroidea, la sepsis, la HSC y la hemorragia suprarrenal. Los lactantes tienen unas necesidades de aldosterona relativamente mayores que las de los niños de más edad, posiblemente debido a una inmadurez del riñón y también al bajo contenido en sodio de la leche materna y artificial. La hiperpotasemia, la hiponatremia y la hipoglucemia son signos de presentación destacados de la insuficiencia suprarrenal en los lactantes. La cetosis no está presente de forma constante, pues los lactantes generan cetonas peor que los niños mayores. La hiperpigmentación no suele apreciarse porque suele tardar semanas o meses en desarrollarse, y la hipotensión ortostática es obviamente difícil de demostrar en los lactantes.

Los lactantes pueden enfermar muy rápido. Puede haber solo unos pocos días de disminución de la actividad, anorexia y vómitos antes de que se desarrollen alteraciones electrolíticas críticas.

En los niños mayores con enfermedad de Addison, los síntomas incluyen debilidad muscular, malestar general, anorexia, vómitos, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Pueden aparecer de forma insidiosa. No es infrecuente obtener, de manera retrospectiva, una historia de años de evolución de síntomas episódicos solo evidentes durante las enfermedades intercurrentes. Estos pacientes pueden presentarse con una descompensación aguda **(crisis suprarrenal)** durante procesos infecciosos menores. *Algunos de estos pacientes se diagnostican inicialmente por error de un síndrome de fatiga crónica, un síndrome posmononucleosis, una enfermedad crónica de Lyme, o de trastornos psiquiátricos (depresión o anorexia nerviosa).*

La **hiperpigmentación** es frecuente, pero no está necesariamente presente. La **hiponatremia** está presente en el diagnóstico en prácticamente el 90% de los pacientes. La **hiperpotasemia** tiende a aparecer más tarde en el curso de la enfermedad más en los niños mayores que en los lactantes y está presente solo en la mitad de los pacientes en el diagnóstico. *Unos niveles normales de potasio nunca deben ser asumidos como forma de descartar la insuficiencia suprarrenal primaria.*

La hipoglucemia y la cetosis son frecuentes. Por ello, la presentación clínica puede confundirse fácilmente con gastroenteritis u otras infecciones agudas. La cronicidad de los síntomas puede alertar al clínico sobre la posibilidad de una enfermedad de Addison, pero este diagnóstico debería considerarse en cualquier niño con hipotensión ortostática, hiponatremia, hipoglucemia y cetosis.

El apetito voraz por la sal se observa en la insuficiencia suprarrenal primaria con déficit de mineralcorticoides. En la deficiencia de glucocorticoides puede haber astenia, mialgias, fiebre, eosinofilia, linfocitosis, hipercalcemia y anemia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ya se han comentado la hipoglucemia, la cetosis, la hiponatremia y la hiperpotasemia. Es útil realizar un electrocardiograma para detectar rápidamente la hiperpotasemia en un niño grave. Es frecuente la acidosis, y el nitrógeno ureico sanguíneo está elevado si el paciente está deshidratado.

Los niveles de cortisol están a veces en el límite bajo de lo normal, pero están siempre bajos si se considera el grado de enfermedad del paciente. Los niveles de ACTH están altos en la insuficiencia suprarrenal primaria, pero el laboratorio puede tardar un tiempo en comunicar los resultados. De forma similar, los niveles de aldosterona pueden estar en el intervalo normal, pero inapropiadamente bajos si se considera la hiponatremia, la hiperpotasemia y la hipovolemia del paciente. La actividad de la renina plasmática está elevada. Los eosinófilos en sangre pueden estar aumentados, pero esto pocas veces es útil para el diagnóstico.

Tabla 593.5 Criterios diagnósticos propuestos para la enfermedad de Addison autoinmune

1. Cortisol basal <3 μg/dl (83 nmol/l) y/o ACTH >100 pg/ml (22 pmol/l) a las 8-9 AM o cortisol sérico menor de 18 μg/dl (500 nmol/l) 30 o 60 min tras la inyección intravenosa de 250 μg de ACTH sintética
2. Volumen normal o disminuido de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada (TC) y en la resonancia magnética (RM) y ausencia de calcificaciones en la radiografía o TC abdominal
3. Anticuerpos anticorteza suprarrenal o títulos altos de anticuerpos anti-21OH
4. Exclusión de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria: genéticas (signos o síntomas clínicos: acalasia, alacrimia, sordera o hipogonadismo hipogonadotrópico en varones o genotipado); adrenoleucodistrofia (niveles de ácidos grasos de cadena muy larga normales); enfermedades infecciosas (tuberculosis, paracoccidiomicosis, histoplasmosis, VIH o CMV); fármacos (mitotano, ketoconazol, rifampicina, etc.); hemorragia o trombosis suprarrenal; neoplasias; infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis o hemocromatosis)
5. Otros trastornos autoinmunes concomitantes (tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedades reumáticas autoinmunes, enfermedades autoinmunes, hemocitopenias autoinmunes y otros)

Diagnóstico definitivo: 1, 2, 3 y 4.
Diagnóstico probable: 1, 2, 4 y 5.
De Neto RAB, Freire de Carvalho J: Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis), *Autoimmune Rev* 13:408-411, 2014, Table 3.

La excreción urinaria de sodio y cloro está elevada y el potasio urinario está disminuido, pero estos hallazgos son difíciles de valorar en muestras de orina obtenidas al azar. La interpretación precisa de los electrólitos urinarios requiere una recogida más prolongada de orina (24 h) y conocer la ingesta de sodio y potasio del paciente.

La **prueba más definitiva** para la insuficiencia suprarrenal es la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol antes y después de la administración de ACTH; los niveles basales son bajos y normalmente no aumentan tras la administración de ACTH (tabla 593.5). En ocasiones, unos niveles basales normales que no aumentan tras la administración de ACTH indican una ausencia de reserva corticosuprarrenal. Un nivel bajo inicial seguido de una respuesta significativa a la ACTH puede indicar una insuficiencia suprarrenal secundaria. Tradicionalmente, esta prueba se ha realizado midiendo los niveles de cortisol antes y 30 o 60 minutos después de administrar 0,25 mg de **cosintropina** (1-24 ACTH) mediante infusión intravenosa rápida. La aldosterona aumentará de forma temporal en respuesta a esta dosis de ACTH y puede determinarse también. La prueba con dosis bajas (1 μg de 1-24 ACTH/1,73 m^2) es una prueba más sensible de reserva hipófiso-suprarrenal, pero tiene una especificidad algo menor (más resultados falsos positivos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando la enfermedad de Addison se presenta, es frecuente que deba distinguirse de otras enfermedades más agudas, como la gastroenteritis con deshidratación o la sepsis. Las pruebas adicionales se dirigen a identificar la causa específica de la insuficiencia suprarrenal. Cuando se sospecha una hiperplasia suprarrenal congénita, deben determinarse los niveles plasmáticos de los precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona) junto con los de cortisol en una prueba de estimulación con ACTH (v. cap. 594) (fig. 593.2). Los niveles elevados de ácidos grasos de cadena muy larga son diagnósticos de ALD (v. cap. 617.3). Mediante pruebas genéticas directas pueden identificarse muchas causas de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero puede llevar muchas semanas que los resultados estén disponibles. La presencia de anticuerpos antisuprarrenales sugiere una patogenia autoinmune. Los pacientes con enfermedad de Addison deben ser vigilados de cerca por si desarrollan otros trastornos autoinmunes. En los niños, el hipoparatiroidismo es el trastorno que se asocia con más frecuencia, y se sospecha si se detecta hipocalcemia y niveles elevados de fosfato.

La ecografía (que requiere un radiólogo con experiencia), la TC o la RM pueden ayudar a definir el tamaño de las glándulas suprarrenales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda debe ser inmediato y enérgico. Si el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no está establecido, debe obtenerse una muestra de sangre previa al tratamiento para determinar electrólitos, glucosa, ACTH, cortisol, aldosterona y la actividad de la renina

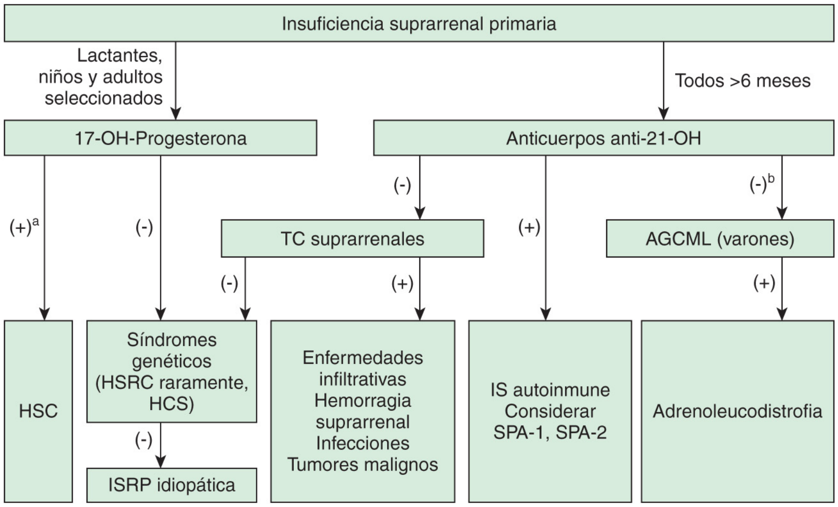

Fig. 593.2 **Algoritmo para el abordaje diagnóstico del paciente con insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP).** Las causas más comunes de ISRP son la destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal en adultos y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC) en niños. Estos trastornos pueden detectarse midiendo los anticuerpos anti-21-hidroxilasa y la concentración de 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. En los varones con anticuerpos anti-21-hidroxilasa negativos debe descartarse la adrenoleucodistrofia mediante los AGCML plasmáticos. Si se excluyen estos diagnósticos, una TC de las suprarrenales puede hallar procesos infiltrativos suprarrenales o metástasis, aunque el rendimiento de esta prueba es bajo en niños y adolescentes. El cuadro clínico y los antecedentes familiares del individuo pueden hacer que algunos pasos en el algoritmo sean redundantes o sugerir síndromes genéticos específicos. Entre ellos están los síndromes poliglandulares autoinmunes y otros trastornos genéticos raros específicos en los que la insuficiencia suprarrenal forma parte de un fenotipo más amplio. *AGCML*, ácidos grasos de cadena muy larga; HSRC, hiperplasia suprarrenal congénita; ISR, insuficiencia suprarrenal. [a]Una cifra de 17-OH-progesterona >1.000 ng/dl es diagnóstica de deficiencia de 21-OH (14). [b]Los AGCML deben formar parte de la evaluación inicial de los niños preadolescentes. *(Adaptada de Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency,* J Intern Med *275:104-115, 2014, con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)*

plasmática. Si las condiciones del paciente lo permiten, se puede realizar una prueba de estimulación con ACTH mientras se realiza la reanimación inicial con líquidos. Se debe administrar glucosa al 5% en solución salina al 0,9% por vía intravenosa para corregir la hipoglucemia, la hipovolemia y la hiponatremia. Los líquidos hipotónicos (p. ej., el glucosado 5% o el salino 0,2%) deben evitarse porque pueden desencadenar o empeorar la hiponatremia. Si la hiperpotasemia es grave puede requerir tratamiento con calcio intravenoso y/o con bicarbonato, enemas de resina quelantes de potasio o una infusión intravenosa de glucosa e insulina. Debe administrarse una forma hidrosoluble de hidrocortisona, como el succinato sódico de hidrocortisona, por vía intravenosa. Se debe administrar una dosis de hasta 10 mg en lactantes, 25 mg en niños pequeños, 50 mg en niños mayores y 100 mg en adolescentes en forma de bolo intravenoso, y la misma cantidad dividida a intervalos de 6 horas durante las primeras 24 horas. Estas dosis pueden disminuirse durante las 24 horas siguientes si la evolución es satisfactoria. La repleción adecuada de líquido y sodio se logra mediante la administración de suero salino intravenoso, ayudado por el efecto mineralcorticoide de las altas dosis de hidrocortisona.

Hay que tener un cuidado especial con los escasos pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo porque la tiroxina puede aumentar el aclaramiento de cortisol. Por este motivo, se puede precipitar una crisis suprarrenal si el hipotiroidismo se trata sin asegurar antes una reposición adecuada de glucocorticoides.

Después de que se hayan controlado las manifestaciones agudas, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sustitutivo crónico para su déficit de cortisol y de aldosterona. La hidrocortisona (cortisol) puede administrarse por vía oral en dosis diarias de 10 mg/m^2/24 h divididos en tres dosis; algunos pacientes requieren 15 mg/m^2/24 h para minimizar la astenia, sobre todo por la mañana. Los preparados de hidrocortisona de liberación gradual se están evaluando en ensayos clínicos, pero todavía no están disponibles. Se ha investigado también en ensayos clínicos la infusión subcutánea de hidrocortisona con una bomba de insulina; aunque presenta la ventaja de que puede simular muy bien la variación diurna normal de la secreción de cortisol, resulta muy caro y no se ha introducido todavía en la práctica clínica habitual. Pueden emplearse dosis equivalentes (20-25% de la dosis de hidrocortisona) de prednisona o prednisolona, divididas en dos dosis diarias. Los niveles de ACTH pueden emplearse para controlar la idoneidad de la sustitución con glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria; en la hiperplasia suprarrenal congénita, se emplean en su lugar los niveles de las hormonas precursoras. Las muestras de sangre para la monitorización deben obtenerse a la misma hora del día y con la misma relación con la dosis de hidrocortisona (p. ej., antes o después). La normalización de los niveles de ACTH es innecesaria y puede requerir dosis excesivas de hidrocortisona; normalmente niveles de ACTH por la mañana tan altos como 3-4 veces lo normal son satisfactorios. Dado que los pacientes no tratados y los gravemente infratratados pueden descompensarse durante enfermedades menores, la valoración de los síntomas (o la ausencia de ellos) no debe usarse como sustituto de la monitorización bioquímica. Durante las situaciones de estrés, como las infecciones o las cirugías menores, la dosis de hidrocortisona debe aumentarse en 2-3 veces. La cirugía mayor bajo anestesia general inhalatoria requiere altas dosis de hidrocortisona intravenosa similares a las empleadas en la insuficiencia suprarrenal aguda.

Si existe déficit de aldosterona se administra por vía oral fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, a dosis de 0,05-0,2 mg diarios. Las determinaciones de la actividad de renina plasmática son útiles para controlar la idoneidad del tratamiento sustitutivo mineralcorticoide. La sobredosis crónica con glucocorticoides produce obesidad, talla baja y osteoporosis, mientras que la sobredosis con fludrocortisona produce hipertensión y, ocasionalmente, hipopotasemia.

El tratamiento sustitutivo con deshidroepiandrosterona (DHEA) en adultos sigue siendo motivo de controversia; los niños prepuberales normalmente no secretan grandes cantidades de DHEA. Muchos adultos con enfermedad de Addison refieren disminución de la energía, y la reposición de DHEA puede mejorar este problema, sobre todo en las mujeres en quienes los andrógenos suprarrenales representan alrededor del 50% de la secreción total de andrógenos.

Puede que se requiera tratamiento adicional dirigido a la causa subyacente de la insuficiencia suprarrenal, en las infecciones y algunos defectos metabólicos. Algunos de los tratamientos de la adrenoleucodistrofia son la administración terapéutica de trioleato y trierucato de glicerol (aceite de Lorenzo), el trasplante de médula ósea y la lovastatina (v. cap. 617.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.2 Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Interrupción brusca de la administración de corticoides

La insuficiencia suprarrenal secundaria se produce con mayor frecuencia cuando el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se suprime por la administración prolongada de altas dosis de un glucocorticoide potente y su

administración se interrumpe de forma brusca o la dosis se reduce con demasiada rapidez. Entre los pacientes con riesgo de sufrir este problema se incluyen aquellos con leucemia, asma (especialmente cuando a los pacientes se les cambian los corticoides orales por inhalados) y enfermedades vasculares del colágeno u otros trastornos autoinmunes y aquellos a los que se les ha realizado un trasplante de tejidos o neurocirugía. La dosis y duración máxima de glucocorticoides que puede ser administrada antes de que se presente este problema se desconoce, pero se asume que pueden administrarse dosis altas de glucocorticoides (el equivalente a >10 veces la secreción fisiológica de cortisol) durante al menos 1 semana sin que se requiera una disminución progresiva de la dosis. Por otra parte, cuando se administran altas dosis de dexametasona a niños con leucemia, pueden pasar 2 meses o más tras la interrupción del tratamiento hasta que las pruebas de función suprarrenal vuelvan a la normalidad. Los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal son más probables en los pacientes que son sometidos posteriormente a estrés, como infecciones graves o técnicas quirúrgicas adicionales.

Déficit de corticotropina

La disfunción hipofisaria o hipotalámica puede causar déficit de corticotropina (v. cap. 573), normalmente asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento y la tirotropina. Las lesiones destructivas en la región de la hipófisis, como el craneofaringioma y el germinoma, son las causas más frecuentes del déficit de corticotropina. En muchos casos la hipófisis o el hipotálamo resultan aún más lesionados durante la resección quirúrgica o la radioterapia de los tumores de la línea media cerebral. La lesión cerebral traumática (v. cap. 728) con frecuencia causa disfunción hipofisaria, especialmente en los primeros días tras el traumatismo. Sin embargo, el déficit de corticotropina es difícil de detectar entonces debido al uso de altas dosis de dexametasona para minimizar el edema cerebral, y el déficit permanente de corticotropina es infrecuente tras la lesión cerebral traumática. En casos excepcionales, la causa del déficit de corticotropina es la hipofisitis autoinmune.

También pueden producirse lesiones congénitas de la hipófisis. Puede verse afectada la hipófisis de forma aislada o pueden estar implicadas más estructuras de la línea media, como los nervios ópticos o el septo pelúcido. Esta última anomalía se denomina **displasia septoóptica** o síndrome de Morsier (v. cap. 609.9). Las anomalías del desarrollo cerebral más graves, como la anencefalia y la holoprosencefalia, pueden afectar también a la hipófisis. Estos trastornos son habitualmente esporádicos, aunque se han producido algunos casos de herencia autosómica recesiva. Se ha descrito el déficit aislado de corticotropina, incluso en varios grupos de hermanos. Se han documentado casos de pacientes con déficits múltiples de hormonas hipofisarias debidos a mutaciones en el gen *PROP1* con déficit progresivo de ACTH/cortisol. El déficit aislado de hormona liberadora de corticotropina se ha registrado en una familia árabe como rasgo autosómico recesivo.

Hasta el 60% de los niños con **síndrome de Prader-Willi** (v. cap. 98.8) tiene cierto grado de insuficiencia suprarrenal según pruebas de provocación con metirapona, aunque los niveles diurnos de cortisol son normales. El significado clínico de este hallazgo es incierto, pero podría contribuir a la incidencia relativamente alta de muerte súbita en relación con infecciones que ocurre en esta población. Aunque de momento no supone un estándar en el tratamiento, algunos endocrinólogos defienden el tratamiento de los pacientes con síndrome de Prader-Willi con hidrocortisona durante los procesos febriles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secreción de aldosterona no se ve afectada en la insuficiencia suprarrenal secundaria porque las glándulas suprarrenales están, por definición, intactas y el sistema renina-angiotensina no está implicado. Por ello, los signos y síntomas son los del déficit de cortisol. Con frecuencia, los recién nacidos presentan hipoglucemia. Los niños mayores pueden tener hipotensión ortostática o debilidad. La hiponatremia puede estar presente.

Cuando la insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a un defecto anatómico congénito o adquirido que afecta a la hipófisis, puede haber signos de déficits asociados de otras hormonas hipofisarias. El pene puede ser pequeño en los lactantes masculinos si también existe déficit de gonadotropinas. Los lactantes con hipotiroidismo secundario suelen presentar ictericia. Los niños con déficit asociado de hormona del crecimiento crecen poco tras el primer año de vida.

Algunos niños con anomalías hipofisarias tienen hipoplasia de la región media de la cara. Los niños con hipoplasia del nervio óptico pueden tener alteraciones visuales obvias. Suelen tener un nistagmo errático característico, pero esto con frecuencia no es evidente hasta que tienen varios meses de edad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como las glándulas suprarrenales no están directamente afectadas, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es en ocasiones un reto. Entre las pruebas dinámicas consideradas históricamente como el patrón oro se encuentra la hipoglucemia inducida por insulina, que supone un estrés importante para todo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Esta prueba requiere la supervisión continua de un médico y es considerada por muchos endocrinólogos demasiado peligrosa para su uso rutinario. Una segunda prueba considerada patrón oro usa la metirapona, un inhibidor específico de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), para bloquear la síntesis de cortisol, eliminando la retroalimentación negativa normal del cortisol sobre la secreción de ACTH. Existen varios protocolos para esta prueba. En uno de ellos se administran 30 mg/kg de metirapona oral a medianoche, con la obtención de una muestra de sangre a las 8 de la mañana para cortisol y 11-desoxicortisol (el sustrato de la 11β-hidroxilasa). Un nivel bajo de cortisol (<5 µg/dl) demuestra una supresión adecuada de la síntesis de cortisol, y un nivel de 11-desoxicortisol >7 µg/dl indica que la ACTH ha respondido con normalidad al déficit de cortisol estimulando la corteza suprarrenal. Esta prueba debe emplearse con precaución fuera del ámbito de la investigación porque puede desencadenar una crisis suprarrenal en pacientes con una función suprarrenal marginal; este fármaco no se encuentra disponible en todos los lugares.

En la actualidad, la prueba utilizada con más frecuencia para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria es la **prueba de estimulación con dosis bajas de ACTH** (1 µg/1,73 m^2 de cosintropina administrada por vía intravenosa), que se basa en que la ausencia de la estimulación normal por la ACTH provocará cierto grado de atrofia de la corteza suprarrenal. Por tanto, esta prueba será falsamente negativa en los casos de afectación aguda de la hipófisis (p. ej., lesión o cirugía). Estas situaciones raramente suponen un dilema diagnóstico; en general esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad excelentes. Aunque los análisis varían en cierto grado, un punto de corte de 18-20 µg/dl de cortisol 30 minutos después de la administración de cosintropina puede utilizarse para diferenciar las respuestas normales de las anormales.

Actualmente parece que hay pocos motivos para utilizar la estimulación con hormona liberadora de corticotropina en vez de ACTH; aunque la prueba con hormona liberadora de corticotropina tiene la ventaja teórica de valorar la respuesta de la hipófisis anterior para responder a este estímulo secretando ACTH (con lo que se distingue la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria), en la práctica no mejora la sensibilidad ni la especificidad, y esta hormona no está tan ampliamente disponible como la ACTH.

TRATAMIENTO

La mejor forma de evitar la insuficiencia suprarrenal secundaria iatrogénica (causada por la administración crónica de glucocorticoides) es utilizar la mínima dosis eficaz de glucocorticoides sistémicos durante el periodo de tiempo más corto posible. Cuando se sospecha que un paciente está en riesgo, la disminución rápida de la dosis hasta un nivel equivalente o ligeramente menor que la sustitución fisiológica (~10 mg/m^2/24 h de hidrocortisona), seguida de una reducción lenta durante varias semanas puede permitir que la corteza suprarrenal se recupere sin que el paciente desarrolle signos de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con lesiones anatómicas de la hipófisis deben ser tratados con glucocorticoides de forma indefinida. No se requiere tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides. En los pacientes con panhipopituitarismo, el tratamiento del déficit de cortisol puede incrementar la excreción de agua libre, desenmascarando una diabetes insípida central. En estos pacientes, los electrólitos deben monitorizarse de forma cuidadosa cuando se inicie el tratamiento con cortisol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.3 Insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La insuficiencia suprarrenal en el marco de los cuidados intensivos aparece hasta en el 20-50% de los pacientes pediátricos, normalmente como un trastorno transitorio. En muchos casos se considera de naturaleza «funcional» o «relativa», refiriéndose a que los niveles de cortisol se encuentran dentro de los límites normales, pero no pueden elevarse lo suficiente para alcanzar las demandas de una enfermedad grave. Las causas son heterogéneas, algunas fueron mencionadas en el capítulo 593.1. Se incluye la hipoperfusión

suprarrenal secundaria al shock, particularmente el shock séptico, como se suele ver en la meningococemia. Los mediadores inflamatorios del shock séptico, sobre todo la interleucina 6, pueden inhibir la secreción de ACTH, suprimir directamente la secreción de cortisol o ambas. El etomidato, que se usa para la sedación para la intubación, inhibe la 11β-hidroxilasa y por tanto bloquea la biosíntesis de cortisol. Los pacientes neuroquirúrgicos con traumatismo craneal cerrado, o con tumores que afectan al hipotálamo o a la hipófisis, pueden tener un déficit de ACTH en el contexto de un panhipopituitarismo. Algunos niños han sido previamente tratados con corticoides sistémicos (p. ej., niños con leucemia) y tienen suprimido el eje HHS por este motivo. En los cuidados intensivos neonatales, los niños prematuros todavía no han desarrollado la capacidad normal de biosíntesis de cortisol y, por ello, pueden no ser capaces de segregar cantidades suficientes de esta hormona cuando están enfermos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cortisol es necesario para que las catecolaminas tengan un efecto presor normal sobre el sistema cardiovascular (v. caps. 592.4 y 592.5). Por tanto, la insuficiencia suprarrenal se sospecha en los pacientes hipotensos que no responden a los agentes presores intravenosos. Los pacientes pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar hipoglucemia o un cuadro de presentación similar al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, pero estos trastornos normalmente suceden en el contexto de una sepsis y la contribución de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil de distinguir.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque los niveles bajos de cortisol tomados al azar en un paciente gravemente estresado son ciertamente anormales, en estos pacientes los niveles muy elevados también se asocian con resultados pobres; esta última situación refleja presumiblemente una corteza suprarrenal estimulada al máximo con una reserva disminuida. La prueba de estimulación con ACTH (cosintropina) se considera generalmente la mejor vía para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en esta situación (v. cap. 593.1); hay pruebas que sugieren que la prueba con dosis bajas (1 μg/1,73 m^2) sería superior a la prueba con dosis estándar de 250 μg, aunque sigue habiendo controversia. Normalmente, un pico de cortisol <18 μg/dl o un incremento de <9 μg/dl sobre el valor basal se considera sugerente de insuficiencia suprarrenal en este contexto. Al evaluar los niveles de cortisol, debe recordarse que normalmente la mayor parte del cortisol circulante se encuentra unido a la globulina transportadora de cortisol; en los estados de hipoproteinemia, los niveles de cortisol total pueden estar disminuidos, mientras que los niveles de cortisol libre pueden ser normales. Cuando el cortisol total está bajo y la albúmina es <2,5 g/dl, puede ser prudente medir el cortisol libre antes de iniciar el tratamiento, pero estas mediciones no están disponibles fácilmente en todas las instituciones.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos acerca de la eficacia del tratamiento en los pacientes gravemente enfermos. Basándose en estudios tanto de niños como de adultos, es probable que dosis de estrés moderado (p. ej., 50 mg/m^2/día) mejoren la respuesta a los agentes presores en pacientes con shock e insuficiencia suprarrenal documentada. No está claro si existe un efecto beneficioso sobre la supervivencia global. Parece que no hay beneficio en el empleo de dosis farmacológicas de glucocorticoides sintéticos potentes, como la dexametasona.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

593.4 Alteraciones de la sensibilidad de los órganos diana a los corticoides

Perrin C. White

Algunas enfermedades se producen como consecuencia de la alteración de la acción de las hormonas sobre sus objetivos fisiológicos. Pueden estar causadas por un metabolismo anómalo de las hormonas, mutaciones en los receptores de las hormonas o defectos en los mecanismos celulares (como los canales de hierro), que son dianas de la acción hormonal.

RESISTENCIA GENERALIZADA A LOS GLUCOCORTICOIDES

Etiología

Los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides tienen insensibilidad de los tejidos diana a los glucocorticoides. La enfermedad generalmente se hereda de forma autosómica dominante, pero existen casos esporádicos. La alteración de la retroalimentación negativa normal del cortisol a niveles del hipotálamo y la hipófisis activa el eje HHS con el consiguiente aumento en la concentración de ACTH y cortisol. La resistencia generalizada a los glucocorticoides está causada por mutaciones en el **receptor de glucocorticoides** (codificada por el gen *NR3C1*) que afectan a su acción mediante la interferencia con la unión a su ligando, al ADN, con la activación transcripcional o algunas combinaciones de ellas. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas; los receptores de glucocorticoides generalmente ligan el ADN en forma de dímeros, y 3 de cada 4 dímeros contendrán al menos una molécula anómala de receptor cuando existe una mutación heterocigótica.

Manifestaciones clínicas

El exceso de secreción de ACTH causa hiperplasia suprarrenal con aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticoide, incluido el cortisol, la desoxicorticosterona y la corticosterona y también andrógenos y precursores, incluyendo androstendiona, DHEA y sulfato de DHEA. Las elevadas concentraciones de cortisol no causan síndrome de Cushing (v. cap. 597) debido a la insensibilidad a los glucocorticoides; por el contrario, la mayoría de los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal están ausentes excepto por la frecuente presentación de fatiga crónica y ansiedad ocasional (la hipoglucemia neonatal fue documentada en un paciente muy poco habitual con una mutación homocigota con pérdida de función). Por otra parte, los receptores de mineralcorticoides y andrógenos normalmente son sensibles a sus ligandos. Con frecuencia se encuentran signos de exceso de mineralcorticoides, como la hipertensión y la alcalosis hipopotasémica. El aumento de las concentraciones de andrógenos suprarrenales puede causar genitales ambiguos en las niñas y pubertad precoz independiente de gonadotropinas en los niños de ambos sexos; acné; hirsutismo e infertilidad en ambos sexos; irregularidades menstruales en mujeres y oligospermia en varones. Ocasionalmente pueden producirse tumores de restos suprarrenales y testiculares y adenomas hipofisarios secretores de ACTH.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la resistencia generalizada a glucocorticoides es sugerido por las concentraciones elevadas de cortisol y el aumento de cortisol libre urinario en 24 h en ausencia de síndrome de Cushing. Los niveles de otros esteroides suprarrenales también están elevados. Las concentraciones plasmáticas de ACTH pueden ser normales o elevadas. El patrón circadiano de la secreción de ACTH y cortisol está conservado, aunque a concentraciones más elevadas de lo normal, y existe resistencia del eje HHS a la supresión con dexametasona. La secuenciación del gen *NR3C1* puede confirmar el diagnóstico, pero no está disponible de forma habitual.

Diagnóstico diferencial

La resistencia generalizada a los glucocorticoides debería diferenciarse de los casos relativamente leves de síndrome de Cushing (bien causados por un adenoma hipofisario o un tumor suprarrenal, v. cap. 595); esto último es más probable que se asocie a una ganancia excesiva de peso o a un escaso crecimiento lineal. Los tumores de la corteza suprarrenal pueden secretar mineralcorticoides, como desoxicorticosterona y también andrógenos, pero los niveles de ACTH con frecuencia están suprimidos y por supuesto el tumor puede generalmente ser visualizado con las técnicas de imagen apropiadas. La hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594), especialmente el déficit de 11β-hidroxilasa, puede manifestarse con hipertensión y signos de exceso de andrógenos, pero en esta situación los niveles de cortisol son bajos y los niveles de precursores del cortisol (17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol) están elevados. Los pacientes obesos pueden ser hipertensos y tener hiperandrogenismo, pero la secreción de cortisol debería ser fácilmente suprimible mediante dexametasona.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es suprimir el exceso de secreción de ACTH, con lo que se suprime el aumento de la producción de esteroides suprarrenales con actividad mineralcorticoide y androgénica. Esto requiere la administración de dosis elevadas de un agonista glucocorticoide puro como la dexametasona (normalmente ~20-40 μg/kg/día), titulando cuidadosamente para suprimir la secreción endógena de corticoides sin causar signos de exceso de glucocorticoides, como una ganancia excesiva de peso o la supresión del crecimiento lineal.

DÉFICIT DE REDUCTASA DE CORTISONA

Etiología

Los niveles de glucocorticoides en los tejidos diana están modulados por 2 isozimas de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La isozima

HSD11B2 convierte el cortisol en un metabolito inactivo, la cortisona; los 2 esteroides difieren en la presencia de un 11β-hidroxil frente a un grupo 11-oxo, respectivamente. Las mutaciones de esta enzima causan el síndrome de **exceso aparente de mineralcorticoides** (tratado más adelante en este capítulo)**.** Por el contrario, la isozima HSD11B1 convierte la cortisona en cortisol, y por tanto en ocasiones se la denomina «cortisona reductasa». Esta isozima se expresa en niveles elevados en los tejidos diana de los glucocorticoides, especialmente en el hígado, donde asegura que niveles adecuados de glucocorticoides activos (cortisol y corticosterona) cumplan las demandas metabólicas sin requerir una secreción excesiva de cortisol suprarrenal.

La isozima HSD11B1 se localiza en el retículo endoplásmico (es decir, es una enzima «microsomal») y funciona como un dímero. Acepta electrones del NADP reducido, que se genera en el retículo endoplásmico por la hexosa-6-fosfatasa deshidrogenasa, una enzima diferente de la glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa citoplasmática.

El déficit aparente de cortisona reductasa está causado por mutaciones homocigotas en la hexosa-6-fosfato deshidrogenasa que evita la generación de NADP reducido en el retículo endoplásmico y, por tanto, deja a la HSD11B1 de su cofactor esencial para la reacción reductasa. Se han detectado muy escasos pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *HSD11B1* que codifica la 11-HSD1 en sí misma y por tanto tienen un «verdadero» déficit de cortisona reductasa; dado que la enzima funciona como un homodímero, las mutaciones heterocigotas son capaces de afectar a tres cuartas partes de todos los dímeros.

Manifestaciones clínicas

Debido a que la cortisona circulante no se convierte en cortisol, la semivida circulante del cortisol disminuye y la corteza suprarrenal debe secretar cortisol adicional para compensarlo. Esto produce una análoga hiperactividad suprarrenal, aunque generalmente mucho más leve que la encontrada en la resistencia generalizada a los glucocorticoides. Por lo común, no es lo suficientemente grave para causar hipertensión, por lo que se manifiesta en su lugar por signos de leves a moderados de exceso de andrógenos, como el hirsutismo, la oligomenorrea o la amenorrea y la infertilidad en las mujeres, o la seudopubertad precoz (vello púbico y axilar, y aumento del tamaño del pene, pero no testicular) en varones.

Pruebas complementarias

La relación cortisol:cortisona en sangre es menor de lo normal. Lo mismo ocurre con los metabolitos en orina, que se miden normalmente en forma de relación entre la suma de la excreción de tetrahidrocortisol y de alotetrahidrocortisol y la de la tetrahidrocortisona. Estas determinaciones se realizan mejor mediante cromatografía de gases seguida de espectrometría de masas y están disponibles en laboratorios especializados de referencia. Los niveles absolutos de cortisol y ACTH se encuentran en los límites normales.

Diagnóstico diferencial

El déficit de cortisona reductasa es mucho menos frecuente y debe diferenciarse de otras causas de exceso de andrógenos, como el síndrome de ovario poliquístico y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica como consecuencia de un déficit de 21-hidroxilasa.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a reducir la hiperactividad suprarrenal y por tanto disminuir la secreción de andrógenos. Esto puede lograrse mediante la administración de hidrocortisona.

ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LOS ÓRGANOS DIANA A LOS MINERALCORTICOIDES

Seudohipoaldosteronismo

Etiología

El seudohipoaldosteronismo tipo 1 (SHA1) es una enfermedad monogénica en la que existe un déficit de acción de la aldosterona y los pacientes son, por tanto, incapaces de reabsorber el sodio de la orina o de excretar el potasio adecuadamente. Existen 2 formas. Una forma **autosómica dominante** relativamente leve está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* que codifica el receptor de mineralcorticoides humano. Una mutación heterocigótica es suficiente para causar la enfermedad debido a que el receptor de mineralcorticoides interacciona con el ADN en forma de dímero y tres cuartas partes de los dímeros son defectuosos en los individuos portadores de mutaciones heterocigotas (asumiendo que se sintetice la proteína con la mutación). Una forma **autosómica recesiva** es generalmente el resultado de mutaciones homocigotas en las subunidades α *(SCNN1A)*, β *(SCNN1B)* o γ *(SCNN1G)* del canal epitelial de Na^+, aunque se ha descrito un caso de enfermedad autosómica recesiva grave que estaba causado por mutaciones homocigotas en *NR3C2*.

El SHA1 no debería confundirse con el **seudohipoaldosteronismo tipo 2,** un raro síndrome con herencia mendeliana caracterizado por hiperpotasemia y, a diferencia del SHA1, por hipertensión debido a un exceso de reabsorción de sal en el riñón. Este trastorno está causado por mutaciones en las cinasas reguladoras renales, WNK1 y WNK4, o por componentes del complejo ligasa de ubiquitina E3 Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullin 3 (CUL3).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con SHA1 se manifiestan por hiperpotasemia, hiponatremia, hipovolemia, hipotensión y retraso del crecimiento. En los casos más graves (generalmente autosómicos recesivos), la pérdida de sal no se limita al riñón sino que también se produce en la mayoría de los epitelios. Las madres pueden decir que la piel de sus hijos afectados tiene un sabor salado. Algunos lactantes presentan *síntomas pulmonares similares a los de la fibrosis quística.* Con frecuencia es difícil controlar los trastornos electrolíticos en los pacientes con la forma autosómica recesiva, lo cual causa ingresos hospitalarios frecuentes y una necesidad de control clínico estrecho.

Es destacable que los signos y síntomas de déficit de aldosterona tienden a remitir conforme el paciente se hace mayor, especialmente en la forma autosómica dominante. Esto es similar a lo que ocurre en el déficit real de aldosterona, como en las formas perdedoras de sal de hiperplasia suprarrenal congénita o en el déficit de aldosterona sintetasa. El riñón madura tras la primera fase de la lactancia para ser más eficiente en la excreción del potasio y, mientras que la leche materna y la fórmula infantil tienen un bajo contenido en sodio, la dieta normal de un adulto occidental es relativamente alta en sodio, lo cual se compensa por la pérdida renal de sal.

Pruebas complementarias

Los lactantes tienen hiperpotasemia e hiponatremia importantes. Tanto la renina como la aldosterona plasmáticas están muy elevadas. Los niveles de cortisol y ACTH son normales. Si existe hipovolemia grave, los pacientes pueden desarrollar una uremia de origen prerrenal. En caso de hiperpotasemia grave, el electrocardiograma puede incluir ondas T picudas altas o taquicardia ventricular.

Diagnóstico diferencial

El SHA en los lactantes debería ser diferenciado de otras causas de hiperpotasemia e hiponatremia. Estas comprenden una insuficiencia renal de cualquier causa, una hiperplasia suprarrenal congénita, un déficit de aldosterona y otras causas de insuficiencia suprarrenal, como la HSC. Los pacientes con insuficiencia renal tienen nitrógeno ureico y creatinina en sangre elevados, pero esto puede encontrarse también en pacientes con SHA y deshidratación grave o en la insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con cualquier forma de insuficiencia suprarrenal en este contexto clínico tendrán unos niveles de aldosterona bajos o normales (con una elevación de la renina plasmática), con los niveles elevados de aldosterona encontrados en el SHA. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen niveles elevados de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona (en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa), y los pacientes con la mayoría de las formas de insuficiencia suprarrenal tienen niveles elevados de ACTH.

Tratamiento

A los lactantes se les debe administrar suplemento de sodio (inicialmente intravenoso y después oral o enteral), normalmente 8 mEq/kg/día de forma aproximada. Los niveles de potasio en la leche de fórmula con frecuencia deben reducirse, lo cual puede lograrse mezclando la fórmula con resina de poliestireno y después decantando la fórmula antes de la toma. La fludrocortisona, un mineralcorticoide sintético, puede ser eficaz en casos autosómicos dominantes más leves, administrado a dosis altas (controlando la titulación hasta ~0,5 mg diarios). Los trastornos electrolíticos significativos requieren tratamiento con suero salino fisiológico intravenoso y resina de poliestireno rectal. La hiperpotasemia grave puede requerir perfusiones de glucosa e insulina para ser controlada.

EXCESO APARENTE DE MINERALCORTICOIDES

Etiología

El síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *HSD11B2* que codifica la isozima tipo 2 de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El

receptor de mineralcorticoides en realidad tiene una afinidad prácticamente idéntica por la aldosterona (la principal hormona mineralcorticoide) y por el cortisol, aunque la actividad mineralcorticoide del cortisol normalmente es débil *in vivo.* Esto se debe a que la HSD11B2 se expresa junto con el receptor mineralcorticoide en la mayoría de los tejidos diana como el epitelio del conducto colector de la corteza renal. Convierte el cortisol en cortisona, que no es un esteroide activo, con lo que se evita que ocupe el receptor de mineralcorticoide. Por el contrario, la aldosterona no es un sustrato para la enzima porque su grupo 11β-hidroxilo forma un hemicetal con el grupo 18-aldehído del esteroide y, por tanto, no es accesible para la enzima. Por consiguiente, en ausencia de HSD11B2, el cortisol es capaz de ocupar eficientemente el receptor mineralcorticoide, y debido a que las concentraciones de cortisol normalmente son bastante más altas que aquellas de la aldosterona, esto produce signos y síntomas de exceso de mineralcorticoides.

Con el consumo excesivo de regaliz o de tabaco de mascar con sabor a regaliz se produce un cuadro clínico similar; el regaliz contiene compuestos como los ácidos glicirretínico y glicírrico que inhiben la HS11B2. La carbenoxolona, un fármaco antihipertensivo que no se comercializa en Estados Unidos, tiene efectos similares.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes afectados con frecuencia tienen cierto grado de retraso del crecimiento intrauterino con pesos al nacer de 2 kg como norma en los nacidos a término. Los lactantes y los niños presentan con frecuencia retraso del crecimiento. Casi siempre existe una hipertensión grave (hasta ~200/120 mmHg). En algunos pacientes, la hipertensión tiende a ser lábil o paroxística con el estrés emocional intenso como factor precipitante. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser complicaciones de la hipertensión. Varios pacientes han fallecido durante la lactancia o la adolescencia, bien debido a trastornos electrolíticos que causan arritmias cardiacas o debido a secuelas vasculares de la hipertensión. La alcalosis hipopotasémica puede finalmente producir **nefrocalcinosis** (visible con frecuencia mediante ecografía renal) y la **diabetes insípida nefrogénica** que causa poliuria y polidipsia. Los efectos deletéreos sobre el músculo varían desde las elevaciones en la creatina fosfocinasa plasmática hasta la **rabdomiólisis** franca. Los electrocardiogramas muestran hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Pruebas complementarias

La hipopotasemia y la alcalosis son frecuentes pero no siempre persistentes. Los niveles de sodio generalmente se encuentran en la parte superior del intervalo de referencia. Los niveles de aldosterona y renina son muy bajos porque la hipertensión y la hipervolemia son independientes de las concentraciones de aldosterona. Los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH generalmente se encuentran en los límites normales. La semivida plasmática del cortisol está aumentada, pero la prueba para determinarla requiere un marcador radiactivo y no está disponible para su uso clínico. La excreción urinaria total de los metabolitos del cortisol está muy disminuida. La relación entre el cortisol libre y la cortisona libre en orina es elevada, así como la relación entre el tetrahidrocortisol más el alotetrahidrocortisol y la tetrahidrocortisona en orina.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de hipertensión infantil grave, como las alteraciones de las arterias renales, pero son relativamente pocas las entidades que presentan una supresión de los niveles de renina y de aldosterona. El **síndrome de Liddle** (v. más abajo) tiene una presentación similar, pero sin alteraciones en el perfil esteroideo, normalmente con herencia autosómica dominante, y no responde al tratamiento con antagonistas del receptor de mineralcorticoides. Las variantes con hipertensión de la hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) también tienen niveles suprimidos de renina y aldosterona, pero presentan signos de exceso de andrógenos (déficit de 11β-hidroxilasa) o de déficit de andrógenos (déficit de 17α-hidroxilasa); este último puede ser difícil de detectar en los niños pequeños. Los perfiles de esteroides en la hiperplasia suprarrenal congénita difieren de aquellos encontrados en el síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides.

Los pacientes con síndrome de Cushing grave pueden tener niveles suficientemente elevados de cortisol para saturar la HSD11B2 renal, lo cual produce hipertensión grave con alteraciones en las relaciones entre el cortisol y la cortisona en orina. Esto aparece con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de ACTH ectópica. Generalmente no representa un dilema diagnóstico debido a que hay otros signos de síndrome de Cushing, incluidos los niveles elevados de cortisol.

Tratamiento

El tratamiento incluye una dieta baja en sal, un suplemento de potasio y el bloqueo del receptor de mineralcorticoides con espironolactona o eplerenona; un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno, puede funcionar al menos de forma similar. En teoría, la supresión de la secreción de cortisol con dexametasona (que no se une al receptor de mineralcorticoides) debería funcionar, pero en la práctica es mucho menos eficaz que el bloqueo del receptor de mineralcorticoides.

SÍNDROME DE LIDDLE

Etiología

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión e hipopotasemia que es clínicamente similar a la del síndrome de exceso aparente de mineralcorticoides, pero se hereda de forma autosómica dominante. Está causado por **mutaciones activadoras** en las subunidades β (*SCNN1B*) o γ (*SCNN1G*) del canal de sodio epitelial. La mayoría de estas mutaciones evitan que las subunidades del canal se liguen a ubiquitina y se dirijan al proteasoma para su degradación, un proceso que normalmente está regulado de forma indirecta por la aldosterona. El efecto neto es un aumento del número de canales abiertos en la superficie apical de las células epiteliales del conducto colector, por lo que se facilita la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Este trastorno es, por tanto, el opuesto exacto de la forma autosómica recesiva del seudohipoaldosteronismo descrito previamente.

Manifestaciones clínicas, pruebas complementarias y diagnóstico diferencial

El síndrome de Liddle se caracteriza por hipertensión grave de inicio precoz e hipopotasemia, que puede no ser persistente. Los niveles de aldosterona y de renina están suprimidos, pero todos los niveles de hormonas esteroideas son normales.

El diagnóstico diferencial es el mismo que en el exceso aparente de mineralcorticoides.

Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en una dieta baja en sal, suplementos de potasio y un antagonista de los canales de sodio, como amilorida o triamtereno. Los antagonistas del receptor de mineralcorticoides como la espironolactona son ineficaces.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 594

Hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados

Perrin C. White

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos autosómicos recesivos de la biosíntesis de cortisol (la esteroidogénesis suprarrenal normal se expone en el cap. 592). El déficit de cortisol aumenta la secreción de corticotropina (ACTH), que a su vez provoca hiperplasia corticosuprarrenal y producción excesiva de metabolitos intermediarios. En función del paso enzimático deficitario, puede haber signos, síntomas y hallazgos de laboratorio correspondientes al déficit o al exceso de mineralcorticoides, virilización incompleta o pubertad precoz en los varones afectados y virilización o infantilismo sexual en las mujeres afectadas (figs. 594.1 y 594.2, tabla 594.1).

594.1 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Más del 90% de los casos de HSC se debe a un déficit de 21-hidroxilasa. Esta enzima P450 (CYP21, P450c21) hidroxila la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona para formar 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (v. fig. 592.1 en el cap. 592). Estas conversiones son necesarias para la síntesis de aldosterona y de cortisol, respectivamente. Ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave **perdedora de sal** de la enfermedad. Los pacientes con una afectación menos grave son capaces de sintetizar cantidades adecuadas de aldosterona, pero tienen niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal; esto se denomina **enfermedad virilizante simple.** Estas dos formas se conocen, en conjunto, como **déficit clásico de 21-hidroxilasa.** Los pacientes con enfermedad no clásica tienen niveles de andrógenos algo elevados y pueden estar asintomáticos o presentar signos de exceso de andrógenos en cualquier momento tras el nacimiento. La presentación clínica depende, en parte, del genotipo (v. «Genética» más adelante) (tabla 594.2).

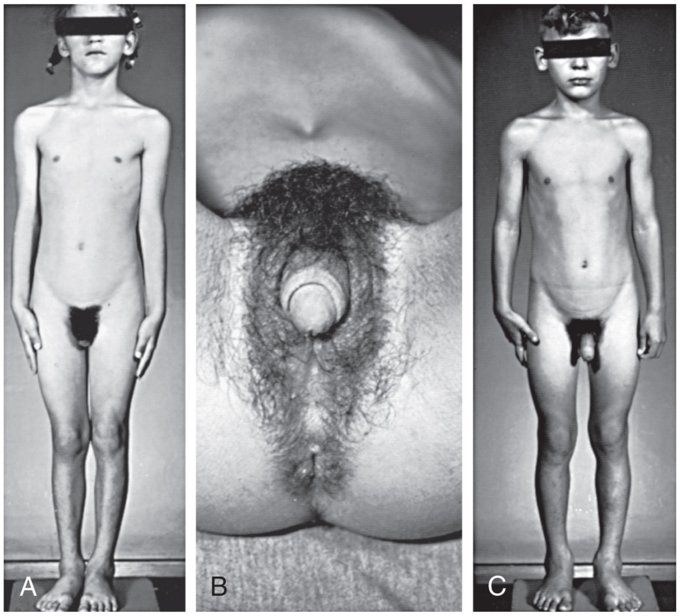

Fig. 594.1 **A,** Niña de 6 años con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante. La talla correspondía a una edad de 8,5 años y la edad ósea era de 13 años. **B,** Obsérvese el aumento de tamaño del clítoris y la fusión de los labios. **C,** Su hermano, de 5 años, era considerado normal por los padres. La talla correspondía a una edad de 8 años y la edad ósea era 12,5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit clásico de 21-hidroxilasa se produce en aproximadamente 1 de cada 15.000-20.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones. Aproximadamente el 70% de los lactantes afectados tiene la forma con pérdida de sal, mientras que el 30% tiene la forma virilizante simple del trastorno. En Estados Unidos la HSC es menos frecuente entre los afroamericanos en comparación con los niños de raza blanca (1:42.000 frente a 1:15.500). La enfermedad no clásica tiene una prevalencia de aproximadamente 1/1.000 en la población general, pero se produce con mayor frecuencia en grupos étnicos específicos, como los judíos asquenazíes y los hispanos.

GENÉTICA

Existen dos genes de la 21-hidroxilasa esteroidea —*CYP21P (CYP21A1P, CYP21A)* y *CYP21 (CYP21A2, CYP21B)*— que se alternan en tándem con dos genes del cuarto componente del complemento (C4A y C4B) en el complejo principal de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3 entre los loci del HLA-B y del HLA-DR. En esta agrupación se localizan otros muchos genes. El *CYP21* es el gen activo; el 98% de la secuencia de ADN del *CYP21P* es idéntico al *CYP21,* pero es un seudogén debido a 9 mutaciones diferentes. Aunque se han descrito casi 300 mutaciones, más del 90% de los alelos mutantes que causan el déficit de 21-hidroxilasa se deben a recombinaciones entre *CYP21* y *CYP21P.* Alrededor del 20% son deleciones generadas por recombinación desigual en la meiosis entre *CYP21* y *CYP21P,* mientras que el resto son transferencias no recíprocas de mutaciones deletéreas de *CYP21P* a *CYP21,* un fenómeno denominado conversión génica.

Las mutaciones deletéreas de *CYP21P* tienen diferentes efectos sobre la actividad enzimática cuando se transfieren a *CYP21.* Varias mutaciones impiden completamente la síntesis de una proteína funcional, mientras que otras son mutaciones sin sentido (es decir, producen cambios de aminoácidos) que dan lugar a enzimas con un 1-50% de la actividad normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona bien con las mutaciones que porta el individuo afectado; por ejemplo, los pacientes con enfermedad con pérdida de sal generalmente portan mutaciones en ambos alelos que destruyen por completo la actividad enzimática. Los pacientes son con frecuencia heterocigotos compuestos para distintos tipos de mutaciones (p. ej., un alelo se ve afectado con menor gravedad que el otro), en cuyo caso la gravedad de la expresión de la enfermedad está determinada en gran medida por la actividad del alelo con menor afectación de los dos.

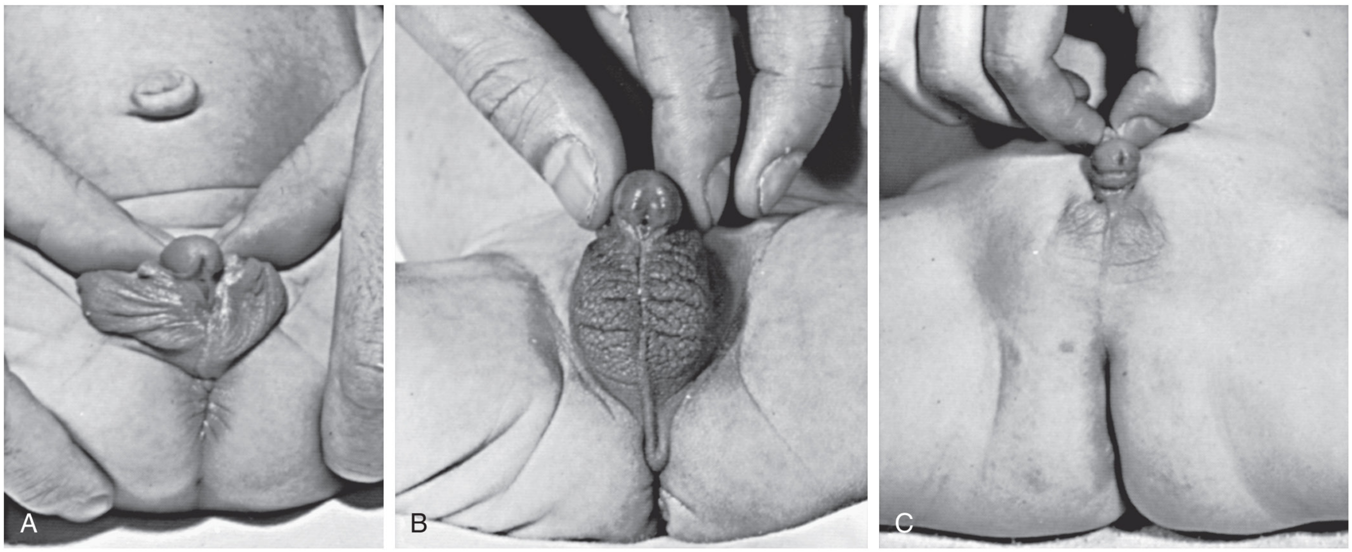

Fig. 594.2 Tres niñas virilizadas con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada. Todas fueron consideradas erróneamente de sexo masculino al nacer y cada una tenía cromosomas femeninos normales. Las lactantes **A** y **B** tenían la forma con pérdida de sal y fueron diagnosticadas en el inicio de la lactancia. La lactante **C** fue remitida al año de edad por criptorquidia bilateral. Obsérvese la uretra peneana completa; esta masculinización completa en niñas con hiperplasia suprarrenal es infrecuente. La mayoría de estos lactantes tiene la forma con pérdida de sal.

Tabla 594.1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de 21-hidroxilasa, forma clásica	*CYP21* 6p21.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ACTH ↑↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris
		Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 21-hidroxilasa, forma no clásica	*CYP21* 6p21.3	Puede ser asintomática; adrenarquia precoz, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, infertilidad	↑ 17-hidroxiprogesterona basal y estimulada por ACTH ↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 11β-hidroxilasa	*CYP11B1* 8q24.3	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Vaginoplastia y disminución del clítoris
		Virilización posnatal en niños y niñas	↑ Andrógenos plasmáticos	Supresión con glucocorticoides
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, forma clásica	*HSD3B2* 1p13.1	Déficit de glucocorticoides	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑↑ Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, DHEA) basales y estimulados por ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↑ Renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niñas y niños	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado
		Adrenarquia precoz, alteración de la pubertad	↑ DHEA, ↓ androstendiona, testosterona y estradiol	Supresión con glucocorticoides
Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa	*CYP17* 10q24.3	Déficit de cortisol (la corticosterona es un glucocorticoide adecuado)	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ DOC, corticosterona Niveles bajos de esteroides 17α-hidroxilados; mala respuesta a ACTH	Administración de glucocorticoides (hidrocortisona)
		Genitales ambiguos en niños	↓ Andrógenos plasmáticos; mala respuesta a hCG	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Infantilismo sexual	↓ Andrógenos y estrógenos plasmáticos	Tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Hipertensión	↓ Renina plasmática, hipopotasemia	Supresión con glucocorticoides
Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita	*STAR* 8p11.2	Déficit de glucocorticoides	↑ ACTH Niveles bajos de todas las hormonas esteroideas, con disminución o ausencia de la respuesta a la ACTH	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona)
		Déficit de mineralcorticoides (crisis de pérdida de sal)	Hiponatremia, hiperpotasemia ↓ Aldosterona, ↑ renina plasmática	Tratamiento sustitutivo con mineralcorticoides (fludrocortisona); suplementos de cloruro sódico
		Genitales ambiguos en niños	Disminución o ausencia de respuesta a hCG en varones	Orquidopexia o extirpación de los testículos intraabdominales; tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en consonancia con el sexo asignado
		Escaso desarrollo puberal o insuficiencia ovárica prematura en mujeres	↑ FSH, ↑ LH, ↓ estradiol (después de la pubertad)	Tratamiento sustitutivo con estrógenos

(Continúa)

Tabla 594.1 Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita *(cont.)*

TRASTORNO	GEN Y CROMOSOMA AFECTADOS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO
Déficit de P450 oxidorreductasa	*POR* 7q11.3	Déficit de glucocorticoides Genitales ambiguos en niños y niñas Virilización materna Síndrome de Antley-Bixler	↓ Cortisol, ↑ ACTH ↑ Pregnenolona, ↑ progesterona ↑ Andrógenos plasmáticos prenatales, ↓ andrógenos y estrógenos en la pubertad Disminución de la proporción estrógenos/andrógenos	Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (hidrocortisona) Corrección quirúrgica de los genitales y tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales según las necesidades en consonancia con el sexo asignado

↓, disminuido; ↑, elevado; ↑↑, muy elevado; ACTH, corticotropina; DHEA, deshidroepiandrosterona; DOC, 11-desoxicorticosterona; FSH, hormona estimuladora de folículos; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

Tabla 594.2 Correlaciones genotipo-fenotipo en la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

GRUPO DE MUTACIONES	A	B	C
Actividad enzimática, % de lo normal	Ninguna	1-2%	20-50%
Mutaciones en *CYP21* (el fenotipo generalmente se corresponde con el alelo menos afectado)	Deleción génica Exón 3 del 8 pb Exón 6, triple mutación Q318X R356W Intrón 2, mutación*	I172N	P30L V281L P453S
Gravedad	Pérdida de sal	Virilización simple	No clásica
Síntesis de aldosterona	Baja	Normal	Normal
Edad al diagnóstico (sin cribado neonatal)	Lactancia	Lactancia (niñas) Infancia (niños)	Infancia hasta edad adulta o asintomático
Virilización	Grave	Moderada a grave	Ninguna o leve
Incidencia	1/20.000	1/50.000	1/500

*Esta mutación se asocia con pérdida de sal y con virilización simple.

Muy próxima, pero en la cadena opuesta de ADN de *CYP21,* se encuentra el gen de la tenascina-X *(TNX),* que codifica una proteína del tejido conjuntivo. Raramente, las deleciones de *CYP21* se extienden hasta *TNX.* Estos pacientes pueden tener un síndrome de gen contiguo (v. cap. 98.1) que consiste en HSC y **síndrome de Ehlers-Danlos** (v. caps. 511 y 679).

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Déficit de aldosterona y cortisol

Debido a que tanto la síntesis de cortisol como la de aldosterona requieren una 21-hidroxilación, ambas hormonas son deficitarias en la forma más grave «perdedora de sal» de la enfermedad. Esta forma constituye aproximadamente el 70% de los casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa. Los signos y síntomas del déficit de cortisol y de aldosterona, y la fisiopatología subyacente son fundamentalmente los descritos en el capítulo 593. Estos comprenden pérdida de peso progresiva, anorexia, vómitos, deshidratación, debilidad, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia. Estos problemas suelen desarrollarse en los lactantes afectados a los 10-14 días de vida. Sin tratamiento pueden producirse shock, arritmias cardiacas y el fallecimiento en días o semanas.

La HSC se diferencia de otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria en que se acumulan los precursores esteroideos proximales a la conversión enzimática bloqueada. Como el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, los niveles de ACTH están elevados, lo que produce hiperplasia de la corteza suprarrenal y niveles de precursores esteroideos que pueden ser cientos de veces mayores de lo normal. En el caso del déficit de 21-hidroxilasa, estos precursores incluyen la 17-hidroxiprogesterona y la progesterona. La progesterona y quizás otros metabolitos actúan como antagonistas del receptor de mineralcorticoides y, por ello, pueden exacerbar los efectos del déficit de aldosterona en los pacientes no tratados.

No es raro que los niños con HSC clásica deban ser hospitalizados por enfermedades intercurrentes durante su infancia. Esto sucede sobre todo durante los dos primeros años de vida y suele ser precipitado por gastroenteritis, ya que este tipo de trastornos provocan pérdida de líquidos y electrólitos, así como vómitos que pueden interferir con la toma de la medicación. Los niños que requieren dosis altas de fludrocortisona son los que presentan un mayor número de hospitalizaciones, probablemente debido a su mayor tendencia a la pérdida de sal.

Exceso prenatal de andrógenos

El problema fundamental causado por la acumulación de precursores esteroideos es que la 17-hidroxiprogesterona es derivada a la vía de la biosíntesis de andrógenos, lo que produce niveles elevados de androstendiona que son convertidos fuera de la glándula suprarrenal en testosterona. Este problema comienza en los fetos afectados a las 8-10 semanas de gestación y produce un desarrollo genital anómalo en las niñas (v. figs. 594.1 y 594.2).

Los genitales externos de los niños y las niñas suelen ser idénticos en la fase precoz de la gestación (v. cap. 600). Las niñas afectadas, que están expuestas intraútero a niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, tienen los genitales externos masculinizados (v. figs. 594.1 y 594.2). Esto se manifiesta por hipertrofia del clítoris y fusión parcial o completa de los labios. La vagina suele tener una apertura común con la uretra (seno urogenital). El clítoris puede estar tan agrandado que parece un pene; como la uretra se abre por debajo de este órgano, algunas niñas afectadas pueden ser confundidas con varones con hipospadias y criptorquidia. La gravedad de la virilización es mayor en las niñas con la forma con pérdida de sal del déficit de 21-hidroxilasa (v. tabla 594.2). Los órganos genitales internos son normales porque las niñas afectadas tienen ovarios normales y no testículos, y por ello no secretan hormona antimülleriana.

En las niñas afectadas, la exposición prenatal del cerebro a altos niveles de andrógenos puede influir sobre comportamientos posteriores sexualmente dismórficos. Las niñas pueden mostrar una conducta de juego agresiva, tienden a estar interesadas en juguetes masculinos, como los coches o los

camiones, y con frecuencia muestran menor interés en jugar con muñecas. Las mujeres pueden tener un menor interés en desempeñar papeles maternos. Existe un aumento de la frecuencia de homosexualidad en las niñas afectadas. En cualquier caso, la mayoría son heterosexuales y no tienen una confusión de la identidad sexual ni disforia. Es infrecuente que las niñas afectadas se asignen a sí mismas un papel masculino excepto en algunas con el grado más grave de virilización.

Los lactantes masculinos parecen normales en el nacimiento. Por ello, el diagnóstico puede no realizarse en los niños hasta que se desarrollan los signos de insuficiencia suprarrenal. Como los pacientes con este trastorno pueden sufrir un deterioro rápido, los lactantes varones tienen más probabilidades de morir que las niñas. Por este motivo, los 50 estados norteamericanos y muchos países han instaurado una **detección selectiva neonatal** para esta enfermedad (v. sección sobre «Cribado neonatal» en el cap. 594.2).

Exceso posnatal de andrógenos

Los niños de ambos sexos no tratados o tratados de forma inadecuada desarrollan signos adicionales de exceso de andrógenos después del nacimiento. Los varones con la forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia son diagnosticados de manera tardía porque parecen normales y pocas veces desarrollan insuficiencia suprarrenal.

Los signos de exceso de andrógenos comprenden un **crecimiento somático rápido** y una **maduración ósea acelerada.** Por ello los pacientes afectados son altos en la infancia, pero el cierre prematuro de las epífisis causa una detención relativamente precoz del crecimiento, y la talla adulta es muy baja (v. fig. 594.1). El desarrollo muscular puede ser excesivo. Puede aparecer vello púbico y axilar y pueden desarrollarse acné y una voz grave. El pene, el escroto y la próstata pueden aumentar de tamaño en los niños afectados; sin embargo, los **testículos son generalmente de tamaño prepuberal,** por lo que parecen pequeños en relación con el pene aumentado de tamaño. En ocasiones, las células ectópicas corticosuprarrenales en los testículos de los pacientes sufren una hiperplasia similar a la de las glándulas suprarrenales, lo que produce **tumores de restos suprarrenales testiculares** (v. cap. 602). El clítoris puede aumentar más de tamaño en las niñas afectadas (v. fig. 594.1). Aunque las estructuras genitales internas son femeninas, el desarrollo mamario y la menstruación no se producen a menos que la producción excesiva de andrógenos sea suprimida mediante un tratamiento adecuado.

En el **déficit no clásico de 21-hidroxilasa** pueden producirse signos de exceso de andrógenos similares, pero más leves (v. tabla 594.2). En esta forma atenuada, los niveles de cortisol y de aldosterona son normales y las niñas afectadas tienen genitales normales al nacer. Los niños y las niñas pueden presentar pubarquia precoz y desarrollo temprano del vello púbico y axilar. El hirsutismo, el acné, los trastornos menstruales y la infertilidad pueden desarrollarse más adelante, aunque muchos varones y mujeres permanecen completamente asintomáticos.

Disfunción de la médula suprarrenal

El desarrollo de la médula suprarrenal requiere la exposición a las concentraciones excesivamente altas de cortisol que normalmente están presentes en la glándula suprarrenal. Por tanto, los pacientes con una HSC clásica tienen una función anormal de la médula suprarrenal, que se evidencia por una respuesta escasa de la adrenalina, disminución de la glucemia y menor frecuencia cardiaca con el ejercicio. La tolerancia al ejercicio está afectada, aunque la importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. La disfunción de la médula suprarrenal puede exacerbar los efectos cardiovasculares del déficit de cortisol en los pacientes no tratados o infratratados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Véase la tabla 594.1.

Los pacientes con pérdida de sal tienen hallazgos de laboratorio típicos asociados al déficit de cortisol y aldosterona, como hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y con frecuencia hipoglucemia, pero estas alteraciones pueden tardar 10-14 días o más en desarrollarse tras el nacimiento. Los niveles plasmáticos de **17-hidroxiprogesterona** están muy elevados. Sin embargo, los niveles de esta hormona están altos durante los primeros 2-3 días de vida, incluso en lactantes no afectados y en especial si están enfermos o son prematuros. Tras la lactancia, una vez que se establece el ritmo circadiano del cortisol, los niveles de 17-hidroxiprogesterona varían con el mismo patrón circadiano, por lo que son más altos por la mañana y más bajos por la noche. En los pacientes con la forma con pérdida de sal de la enfermedad los niveles plasmáticos de cortisol están habitualmente bajos. En los pacientes con la forma virilizante simple los niveles suelen ser normales, pero inapropiadamente bajos en relación con los niveles de ACTH y de 17-hidroxiprogesterona. Además de la 17-hidroxiprogesterona, los niveles de androstendiona y de testosterona están elevados en las niñas afectadas; la testosterona no está aumentada en los niños porque los lactantes varones sanos tienen niveles altos de testosterona comparados con los de la infancia. Los niveles de 17-cetosteroides y pregnanetriol urinarios están elevados, pero actualmente se utilizan poco en la clínica porque las muestras sanguíneas son más fáciles de obtener que las recogidas de orina de 24 horas. Los niveles de ACTH están aumentados, pero no tienen una utilidad diagnóstica superior a la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona. Los niveles plasmáticos de renina están elevados y la aldosterona plasmática está inapropiadamente baja para el nivel de renina. Sin embargo, los niveles de renina están altos en los lactantes normales durante las primeras semanas de vida.

El diagnóstico más fiable del déficit de 21-hidroxilasa se establece mediante la determinación de 17-hidroxiprogesterona antes y 30 o 60 minutos después de un bolo intravenoso de 0,125-0,25 mg de cosintropina (1-24 ACTH). Existen nomogramas que distinguen con facilidad los individuos sanos de los pacientes con déficit clásico y no clásico de 21-hidroxilasa. Los portadores heterocigotos de este trastorno autosómico recesivo tienden a tener niveles más altos de 17-hidroxiprogesterona tras la estimulación con ACTH que los individuos genéticamente no afectados, pero existe un solapamiento significativo entre los sujetos de estas dos categorías. Sin embargo, en los lactantes con alteraciones electrolíticas evidentes o inestabilidad circulatoria puede no ser posible o no ser necesario retrasar el tratamiento para realizar esta prueba ya que los niveles de precursores están lo suficientemente elevados en las muestras obtenidas al azar como para realizar el diagnóstico.

La determinación del genotipo está disponible clínicamente y puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque es caro y puede tardar semanas. Debido a que las conversiones genéticas que generan la mayoría de los alelos mutados pueden transferir más de una mutación, al menos debería estudiarse también el genotipo de uno de los padres para determinar las mutaciones que existen en cada alelo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos del desarrollo sexual se exponen con más detalle en el capítulo 606. El paso inicial en la evaluación de un lactante con genitales ambiguos es una exploración física detallada para definir la anatomía de los genitales, localizar el meato urinario, palpar el escroto o los labios y las regiones inguinales buscando los testículos (las gónadas palpables casi siempre indican la presencia de tejido testicular y, por tanto, que el lactante es un varón genético) y buscar otras anomalías anatómicas. La ecografía es útil para demostrar la presencia o la ausencia de útero y puede a menudo localizar las gónadas. Un cariotipo rápido (como la hibridación fluorescente in situ de núcleos en interfase para los cromosomas X e Y) puede determinar con rapidez el sexo genético del lactante. Es probable que estos resultados estén disponibles antes que las pruebas hormonales y, en conjunto, permiten al equipo médico aconsejar a los padres en función del sexo genético del lactante y la anatomía de las estructuras reproductoras internas. La inyección de un medio de contraste en el seno urogenital de las niñas con virilización muestra una vagina y un útero, y muchos cirujanos emplean esta información para planificar el tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa es posible al final del primer trimestre con el análisis del ADN obtenido mediante biopsia de vellosidades coriónicas o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis. Esto generalmente se realiza cuando los padres tienen ya un hijo afectado. Con mayor frecuencia se analiza el gen *CYP21* buscando las mutaciones habituales; se pueden detectar mutaciones más infrecuentes mediante la secuenciación de ADN.

CRIBADO NEONATAL

Como el déficit de 21-hidroxilasa con frecuencia es infradiagnosticado en los varones afectados hasta que tienen una insuficiencia suprarrenal grave, todos los estados de Estados Unidos y otros países han instaurado programas de detección selectiva neonatal. Estos programas analizan los niveles de **17-hidroxiprogesterona** en sangre seca obtenida mediante punción del talón y absorbida en tarjetas de papel de filtro; las mismas tarjetas se analizan paralelamente para descartar otros trastornos congénitos, como el hipotiroidismo y la fenilcetonuria. Los lactantes con una posible afectación son detectados con rapidez para realizar pruebas adicionales (electrólitos y repetir la determinación de 17-hidroxiprogesterona) aproximadamente a las 2 semanas de edad. Los lactantes que presentan la enfermedad con pérdida de sal suelen tener alteraciones electrolíticas a esta edad, pero generalmente no están gravemente enfermos. Por ello, los programas de cribado son eficaces

para prevenir muchos casos de crisis suprarrenal en los varones afectados. La forma no clásica de la enfermedad no se detecta de manera fiable mediante el cribado neonatal, pero esto tiene escasa significación clínica, porque en este tipo de déficit de 21-hidroxilasa no se produce insuficiencia suprarrenal.

El principal problema en los programas actuales de cribado neonatal es que para identificar de forma fiable a todos los lactantes afectados, el punto de corte de los niveles de 17-hidroxiprogesterona para la repetición de las pruebas se ha fijado tan bajo que existe una frecuencia muy alta de resultados falsos positivos (es decir, la prueba tiene un valor predictivo positivo bajo, de tan solo un 1%). Este problema es peor en los lactantes prematuros. El valor predictivo positivo puede mejorarse utilizando puntos de corte en función de la edad gestacional y métodos de cribado de segundo nivel más específicos, como la cromatografía líquida seguida de la espectrometría de masas en tándem.

TRATAMIENTO

Sustitución con glucocorticoides

El déficit de cortisol se trata con glucocorticoides. El tratamiento también suprime la producción excesiva de andrógenos en la corteza suprarrenal y por ello minimiza problemas como el exceso de crecimiento y de maduración ósea y la virilización. Suele requerir dosis de glucocorticoides mayores de las necesarias en otras formas de insuficiencia suprarrenal, típicamente 15-20 mg/m^2/24 h de hidrocortisona diarios administrados por vía oral y divididos en tres dosis. Los lactantes afectados suelen requerir las dosis del extremo superior de este intervalo. En los periodos de estrés, como la infección o la cirugía, están indicadas dosis dos o tres veces más altas. El tratamiento con glucocorticoides debe continuarse indefinidamente en todos los pacientes con déficit clásico de 21-hidroxilasa, pero puede no ser necesario en los pacientes con enfermedad no clásica, a menos que existan signos de exceso de andrógenos. El tratamiento debe ser individualizado. Es deseable mantener el crecimiento longitudinal en el percentil del paciente; el paso a un percentil superior de talla puede sugerir infratratamiento, mientras que la pérdida del percentil de talla con frecuencia indica un exceso de tratamiento con glucocorticoides. Una ganancia excesiva de peso también sugiere sobretratamiento. El desarrollo puberal debe ser controlado mediante exploraciones periódicas y la maduración ósea se evalúa mediante radiografías seriadas de la mano y la muñeca para determinar la edad ósea. Los niveles hormonales, en especial los de 17-hidroxiprogesterona y androstendiona, deben ser determinados a primera hora de la mañana, antes de tomar la dosis matutina, o en un momento constante respecto a la administración del tratamiento. Por lo general, los niveles deseables de 17-hidroxiprogesterona están en el límite alto de lo normal o varias veces por encima de lo normal; los niveles normales-bajos solo pueden alcanzarse con dosis excesivas de glucocorticoides. Se han realizado pequeños ensayos clínicos con otras formas de administración alternativas, como los comprimidos de hidrocortisona de liberación retardada y el uso de un dispositivo de infusión continua de insulina subcutánea (bomba de insulina) para administrar la hidrocortisona siguiendo un patrón más cercano a la variación diurna normal de la secreción de cortisol. Por ahora estos métodos no se han introducido en la práctica clínica.

La menarquia se produce a la edad adecuada en la mayoría de las niñas en las que se ha logrado un buen control; puede estar retrasada en las niñas con un control subóptimo.

Los niños con enfermedad virilizante simple, sobre todo los varones, con frecuencia no son diagnosticados hasta los 3-7 años, momento en el cual la maduración esquelética puede estar adelantada en 5 años o más respecto a la edad cronológica. En algunos niños, especialmente si la edad ósea es de 12 años o más, puede producirse una pubertad espontánea central (es decir, dependiente de gonadotropinas) cuando se instaura el tratamiento porque la hidrocortisona suprime la producción de andrógenos suprarrenales y, por tanto, estimula la liberación de gonadotropinas hipofisarias si el hipotálamo ya ha alcanzado el grado de madurez adecuado. Esta forma de pubertad precoz verdadera superpuesta puede ser tratada con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, como la leuprorelina (v. cap. 578.1).

Los varones con déficit de 21-hidroxilasa que han recibido un tratamiento inadecuado con corticoides pueden desarrollar **tumores testiculares de restos suprarrenales,** que suelen remitir con una dosis mayor de esteroides. La RM, la ecografía y el Doppler color de flujo testiculares ayudan a definir la naturaleza y la extensión de la enfermedad. Se ha descrito la cirugía conservadora del testículo en los tumores que no responden a esteroides.

Sustitución con mineralcorticoides

Los pacientes que presentan una enfermedad con pérdida de sal (es decir, déficit de aldosterona) requieren una sustitución mineralcorticoide con fludrocortisona. Los lactantes necesitan niveles muy altos de mineralcorticoides en los primeros meses de vida, generalmente 0,1-0,3 mg diarios divididos en dos dosis, en ocasiones hasta 0,4 mg diarios, y con frecuencia requieren suplementos de sodio (cloruro sódico, 8 mmol/kg) además de los mineralcorticoides. Los lactantes mayores y los niños se mantienen habitualmente con 0,05-0,1 mg diarios de fludrocortisona. En algunos pacientes, la enfermedad virilizante simple puede ser más fácil de controlar con una dosis baja de fludrocortisona además de la hidrocortisona, incluso cuando estos niños tienen niveles normales de aldosterona en ausencia de sustitución con mineralcorticoides. El tratamiento se evalúa con el control de los signos vitales; la taquicardia y la hipertensión son signos de exceso de mineralcorticoides. Los electrólitos plasmáticos deben determinarse con frecuencia en la fase precoz de la lactancia hasta que se ajusta el tratamiento. La actividad de renina plasmática es un modo útil de determinar la idoneidad del tratamiento; debe mantenerse en los valores normales o cerca de ellos, pero no suprimida.

Se han propuesto otras posibilidades terapéuticas adicionales para mejorar el pronóstico, aunque todavía no se ha convertido en un estándar de tratamiento. Comprenden un antiandrógeno como la flutamida para bloquear los efectos de un nivel excesivo de andrógenos, y/o un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos y por tanto retrasa la maduración ósea, un proceso que es sensible a los estrógenos tanto en niños como en niñas. En general, los inhibidores de la aromatasa no deben ser usados en niñas puberales porque obviamente retrasarían la pubertad normal y pueden exponer a los ovarios a niveles excesivos de gonadotropinas. Se ha sugerido el empleo de hormona del crecimiento, con o sin agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, para retrasar la maduración ósea, para mejorar la talla adulta.

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos

Las niñas con virilización significativa habitualmente se someten a cirugía a los 2-6 meses de edad. Si existe una clitoromegalia considerable, el clítoris se reduce de tamaño, con escisión parcial de los cuerpos cavernosos y conservación del paquete neurovascular; sin embargo, una clitoromegalia moderada puede hacerse mucho menos evidente, incluso sin cirugía, a medida que la paciente crece. La vaginoplastia y la corrección del seno urogenital se realizan en el momento de la cirugía del clítoris; con frecuencia se requiere una revisión en la adolescencia.

Los riesgos y beneficios de la cirugía deben ser analizados de forma exhaustiva con los padres de las niñas afectadas. Existe un seguimiento limitado a largo plazo de los resultados funcionales en las pacientes que se han sometido a técnicas quirúrgicas modernas. Parece que la disfunción sexual femenina se incrementa en frecuencia y gravedad en aquellas con el grado más significativo de virilización genital y según el grado de alteración enzimática (exposición prenatal a andrógenos) causada por las mutaciones de cada paciente (v. tabla 594.2). La asignación del sexo en los lactantes con **trastornos de la diferenciación sexual** (incluida la HSC) se fundamenta generalmente en las expectativas de funcionamiento sexual y fertilidad en la edad adulta con una corrección quirúrgica precoz de los genitales externos correspondiente a la asignación del sexo. En la HSC no es frecuente que exista disforia de género; se produce principalmente en las niñas con la forma «perdedora de sal» de la enfermedad y con el mayor grado de virilización.

Los profanos y médicos que se oponen a la cirugía genital en otros trastornos del desarrollo sexual muestran su preocupación de que esta ignora cualquier predisposición o tendencia sexual prenatal debida a la exposición a andrógenos e impide al paciente tomar una decisión acerca de su identidad sexual y sobre qué corrección quirúrgica genital debería realizarse. Defienden que el tratamiento debe orientarse sobre todo a la educación del paciente, de la familia y de otras personas acerca del trastorno médico, de su tratamiento y de cómo afrontar el estado intersexual. Proponen que la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente decida qué corrección debe realizarse, si es que quiere alguna. No todos los grupos profanos apoyan el retraso de la cirugía y muchos sostienen que debe realizarse la cirugía apropiada durante la primera infancia. Las personas con genotipo femenino (XX) y alto grado de virilización criadas como niños generalmente han tenido un buen funcionamiento como género masculino en la edad adulta.

En mujeres adolescentes y adultas con un déficit de 21-hidroxilasa mal controlado (hirsutismo, obesidad, amenorrea), la suprarrenalectomía laparoscópica bilateral (con sustitución hormonal) puede ser un tratamiento alternativo a la terapia médica estándar de sustitución hormonal, pero debido a que las glándulas suprarrenales se han extirpado, las pacientes que reciben este tratamiento pueden ser más susceptibles a una insuficiencia suprarrenal aguda si se interrumpe el tratamiento. Además, pueden presentar signos debidos a los niveles elevados de ACTH, como la pigmentación anormal.

Tratamiento prenatal

Además del consejo genético, el objetivo principal del diagnóstico prenatal es facilitar un tratamiento prenatal de las niñas afectadas. A las madres

con un embarazo de riesgo se les puede administrar dexametasona, un esteroide que atraviesa con facilidad la placenta, a dosis de 20 µg/kg de peso materno pregestacional al día, divididos en dos o tres dosis. Esto suprime la secreción de esteroides por la suprarrenal fetal, incluida la secreción de andrógenos suprarrenales. Si se empieza en la semana 6 de la gestación, aminora la virilización de los genitales externos en las niñas afectadas. Entonces se realiza la biopsia de vellosidades coriónicas para determinar el sexo y el genotipo del feto; el tratamiento se continúa solo si el feto es una niña afectada. El análisis del ADN de las células fetales aisladas del plasma materno para la determinación del sexo y el análisis del gen *CYP21* pueden permitir una identificación más precoz del feto femenino afectado. El tratamiento debe plantearse solo en los fetos femeninos afectados. Los niños expuestos a este tratamiento tienen pesos ligeramente inferiores al nacer. Se han sugerido efectos cognitivos y sobre la personalidad, como un incremento de la timidez, pero no se han observado de forma consistente. En el momento actual no hay suficiente información para determinar si los riesgos a largo plazo son aceptables, sobre todo en los niños y en las niñas no afectadas que no obtienen un beneficio directo del tratamiento. Los efectos adversos maternos del tratamiento prenatal comprenden los edemas, la ganancia excesiva de peso, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, las características faciales cushingoides y las estrías graves. Los documentos de consenso de las sociedades profesionales recomiendan realizar el tratamiento prenatal solo bajo protocolos hospitalarios, aunque a veces se ofrece como una opción fuera del campo de la investigación en algunos lugares por obstetras con poco sentido del riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.2 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11β-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a una mutación en el gen *CYP11B1* localizado en el cromosoma 8q24. El *CYP11B1* media la 11-hidroxilación del 11-desoxicortisol a cortisol. Como el 11-desoxicortisol no se convierte en cortisol, los niveles de corticotropina están elevados. En consecuencia, los precursores (sobre todo el 11-desoxicortisol y la desoxicorticosterona) se acumulan y son desviados a la biosíntesis de andrógenos de la misma manera que se produce en el déficit de 21-hidroxilasa. El gen adyacente *CYP11B2* que codifica la aldosterona sintasa generalmente no está afectado en este trastorno y, por tanto, los pacientes son capaces de sintetizar aldosterona con normalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El déficit de 11β-hidroxilasa es el responsable de alrededor del 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal; su incidencia en la población general se ha estimado entre 1/250.000 y 1/100.000. El trastorno se presenta con relativa frecuencia en los judíos israelíes de origen norteafricano (1 de cada 15.000-17.000 nacidos vivos); en este grupo étnico, casi todos los alelos portan una mutación de Arg448 a His (R448H) en *CYP11B1,* pero se han identificado muchas otras mutaciones. Esta entidad se presenta en la forma clásica grave y raramente en una forma no clásica más leve.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el cortisol no se sintetiza de forma eficaz, la capacidad de síntesis de aldosterona es normal y se produce cierta cantidad de corticosterona a partir de progesterona por la enzima aldosterona sintasa, que permanece intacta. Por ello, es infrecuente que los pacientes manifiesten signos de insuficiencia suprarrenal, como hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia. Alrededor del 65% de los pacientes se vuelven **hipertensos,** aunque esto puede tardar varios años en desarrollarse. La hipertensión es probablemente una consecuencia de los niveles elevados de desoxicorticosterona, que tiene actividad mineralcorticoide. Los lactantes pueden desarrollar de forma temporal signos de déficit de mineralcorticoides después de instaurar el tratamiento con hidrocortisona. Esto se debe presumiblemente a la supresión brusca de la secreción de desoxicorticosterona en pacientes con atrofia de la zona glomerulosa causada por la supresión crónica de la actividad de la renina.

Todos los signos y síntomas del exceso de andrógenos que se encuentran en el déficit de 21-hidroxilasa pueden también presentarse en el déficit de 11β-hidroxilasa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y desoxicorticosterona están elevados. Como la desoxicorticosterona y algunos de sus metabolitos tienen actividad mineralcorticoide, la actividad de la renina plasmática está suprimida. En consecuencia, los niveles de aldosterona están bajos incluso a pesar de que la capacidad de síntesis de aldosterona está intacta. En ocasiones se produce una alcalosis hipopotasémica.

TRATAMIENTO

Los pacientes son tratados con dosis de hidrocortisona similares a las empleadas en el déficit de 21-hidroxilasa. En la lactancia se requiere a veces una sustitución temporal con mineralcorticoides, pero en el resto de casos pocas veces es necesaria. La hipertensión se suele resolver mediante el tratamiento con glucocorticoides, pero puede requerir tratamiento adicional si es de larga evolución. Los bloqueantes de los canales de calcio pueden ser beneficiosos en estas circunstancias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.3 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) se produce en menos del 2% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal. Esta enzima es necesaria para la conversión de Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona [DHEA]) a Δ4 esteroides (progesterona, 17-hidroxiprogesterona y androstendiona). Por ello, el déficit de la enzima produce una disminución de la síntesis de cortisol, aldosterona y androstendiona, pero un aumento de la secreción de DHEA (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La isozima 3β-HSD, que se expresa en la corteza suprarrenal y las gónadas, está codificada por el gen *HSD3B2,* localizado en el cromosoma 1p13.1. Se han descrito más de 30 mutaciones en el gen *HSD3B2* en los pacientes con déficit de 3β-HSD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como en los pacientes con la forma clásica de la enfermedad no se sintetizan cortisol ni aldosterona, los lactantes son propensos a sufrir **crisis de pérdida de sal.** Puesto que no se sintetizan androstendiona ni testosterona, **los niños varones presentan una virilización incompleta.** Pueden producirse varios grados de hipospadias, con o sin escroto bífido o criptorquidia. Como los niveles de DHEA están elevados y esta hormona es un andrógeno débil, las niñas presentan una virilización leve, con un aumento de tamaño del clítoris entre leve y moderado. Tras el nacimiento, la secreción excesiva continua de DHEA puede causar adrenarquia precoz. Durante la adolescencia y la edad adulta, en las mujeres puede producirse hirsutismo, menstruaciones irregulares y síndrome del ovario poliquístico. Los varones presentan grados variables de hipogonadismo, aunque puede producirse un desarrollo sexual secundario masculino apropiado. Sin embargo, se demuestra un defecto persistente de la 3β-HSD testicular por la elevada relación de esteroides Δ5:Δ4 en la circulación eferente del testículo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La señal distintiva de este trastorno es la intensa elevación de los Δ5 esteroides (como la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA) que preceden al bloqueo enzimático. Los pacientes también tienen niveles altos de 17-hidroxiprogesterona debido a la actividad extrasuprarrenal de 3β-HSD que tiene lugar en los tejidos periféricos; estos pacientes pueden confundirse con los que presentan un déficit de 21-hidroxilasa. La relación 17-hidroxipregnenolona: 17-hidroxiprogesterona está muy elevada en el déficit de 3β-HSD, a diferencia de la baja relación que existe en el déficit de 21-hidroxilasa. La actividad de renina plasmática está aumentada en la forma con pérdida de sal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es infrecuente que los niños con adrenarquia prematura o que las mujeres con signos de exceso de andrógenos tengan elevaciones leves o moderadas de los niveles de DHEA. Se ha sugerido que estos individuos tienen un *déficit no clásico de 3β-HSD.* En estos individuos no se han encontrado mutaciones en el gen *HSD3B2* y la forma no clásica de este déficit debe ser en realidad

bastante infrecuente. La actividad de la 3β-HSD en las zonas fascicular y reticular suprarrenales, en relación con la actividad CYP17 (17-hidroxilasa/17,20-liasa), disminuye normalmente durante la adrenarquia para facilitar la síntesis de DHEA, por lo que unas elevaciones modestas de DHEA en niños preadolescentes o en mujeres suelen representar una variante de la normalidad.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides con hidrocortisona y fludrocortisona, respectivamente, como en el déficit de 21-hidroxilasa. Los varones genéticos con virilización incompleta en los que se considera la crianza con un sexo masculino asignado pueden beneficiarse de varias inyecciones de 25 mg cada 4 semanas de una forma de testosterona depot en la fase precoz de la lactancia para aumentar el tamaño del pene. También pueden requerir tratamiento sustitutivo con testosterona en la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.4 Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-hidroxilasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Menos del 1% de los casos de HSC está causado por déficit de 17-hidroxilasa, pero parece que este trastorno es más frecuente en Brasil y China. Un único polipéptido, CYP17, cataliza dos reacciones distintas: la 17-hidroxilación de la pregnenolona y la progesterona a 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente, y la reacción 17,20-liasa, que convierte la 17-hidroxipregnenolona en DHEA y, en menor grado, la 17-hidroxiprogesterona en Δ4-androstendiona. La DHEA y la androstendiona son precursores esteroideos de la testosterona y los estrógenos (v. fig. 592.1 en el cap. 592). La enzima se expresa tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas y está codificada por un gen del cromosoma 10q24.3. La mayoría de las mutaciones afecta tanto a la actividad hidroxilasa como a la liasa, pero ciertas mutaciones infrecuentes pueden afectar a la actividad de cualquiera de ellas de forma aislada.

Las mutaciones en genes diferentes a *CYP17* pueden tener el mismo fenotipo que el déficit de 17,20-liasa (es decir, déficit de la síntesis de andrógenos con síntesis normal de cortisol). Estas incluyen una proteína accesoria de transferencia de electrones, el citocromo b_5 y mutaciones en dos aldocetorreductasas, AKR1C2 y AKR1C4. Estas isozimas de AKR1C normalmente catalizan la actividad de la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona mediante una vía de biosíntesis que funciona como «puerta trasera» y en la que la testosterona no es un producto intermedio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa no pueden sintetizar cortisol, pero su capacidad para sintetizar corticosterona permanece intacta. Como la corticosterona es un glucocorticoide activo, los pacientes no desarrollan insuficiencia suprarrenal. La desoxicorticosterona, el precursor inmediato de la corticosterona, se sintetiza en exceso. Esto puede causar **hipertensión, hipopotasemia** y supresión de la secreción de renina y aldosterona, como ocurre en el déficit de 11β-hidroxilasa. A diferencia de este, los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa son incapaces de sintetizar hormonas sexuales. Los **varones afectados sufren una virilización incompleta** y tienen un fenotipo femenino (pero las gónadas son habitualmente palpables en la región inguinal o en los labios) o presentan ambigüedad sexual. Las niñas afectadas generalmente presentan un **fallo del desarrollo sexual** en el momento en el que se espera la **pubertad.** El déficit de 17-hidroxilasa en las niñas debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo primario (v. cap. 604). Los niveles de desoxicorticosterona están elevados y por tanto los de renina y aldosterona están suprimidos. El cortisol y los esteroides sexuales no responden a la estimulación con ACTH y con gonadotropina coriónica humana, respectivamente.

Los pacientes con déficit aislado de 17,20-liasa tienen una síntesis deficiente de andrógenos con síntesis normal de cortisol y, por tanto, no presentan hipertensión.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit de 17-hidroxilasa requieren tratamiento sustitutivo glucocorticoideo con hidrocortisona para suprimir la secreción de desoxicorticosterona y de esta forma controlar la hipertensión. Puede ser necesario un tratamiento antihipertensivo adicional. Las niñas requieren sustitución con estrógenos en la pubertad. Los varones genéticos pueden necesitar suplementos de estrógenos o bien de andrógenos en función del sexo asignado. Debido a la posibilidad de una transformación maligna de los testículos abdominales, que es más frecuente en el síndrome de resistencia a los andrógenos (v. cap. 606.2), los varones genéticos con déficit grave de 17-hidroxilasa que son criados como niñas requieren una gonadectomía en la adolescencia o antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.5 Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La hiperplasia suprarrenal lipoidea es un trastorno infrecuente, descrito con mayor frecuencia en japoneses. Los pacientes con este trastorno muestran una gran acumulación de colesterol y lípidos en la corteza suprarrenal y las gónadas, asociado con una grave alteración de toda la esteroidogénesis. Por lo general, la hiperplasia suprarrenal lipoidea se debe a mutaciones en el gen de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), una proteína mitocondrial que promueve el movimiento de colesterol desde la membrana mitocondrial externa hasta la interna. Sin embargo, se han descrito mutaciones en el gen *CYP11A1* (que codifica la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol) en varios pacientes.

Incluso en ausencia de StAR, cierta cantidad de colesterol es capaz de entrar en la mitocondria, por lo que puede suponerse que este trastorno no afectaría completamente la biosíntesis de esteroides. Sin embargo, la acumulación de colesterol en el citoplasma es citotóxica y acaba por producir la muerte de todas las células esteroidogénicas en las que normalmente se expresa StAR. Esto se produce en el periodo prenatal en las glándulas suprarrenales y en los testículos. Los ovarios no sintetizan normalmente esteroides hasta la pubertad, por lo que el colesterol no se acumula, y por ello los ovarios pueden mantener la capacidad de sintetizar estrógenos hasta la adolescencia.

Aunque los estrógenos sintetizados por la placenta son necesarios para mantener el embarazo, la placenta no requiere de StAR para la biosíntesis de esteroides. Por tanto, las mutaciones de StAR no son prenatalmente letales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipoidea son generalmente incapaces de sintetizar ningún esteroide suprarrenal. Por esta razón, los lactantes afectados tienden a ser confundidos con aquellos con hipoplasia suprarrenal congénita. Las manifestaciones de pérdida de sal son habituales y muchos lactantes fallecen en la fase precoz de la lactancia. Los varones genéticos no son capaces de sintetizar andrógenos y por tanto tienen **fenotipo femenino,** pero con gónadas palpables en los labios mayores o en las regiones inguinales. Los individuos con sexo genético femenino parecen normales al nacer y pueden presentar feminización en la pubertad con hemorragia menstrual. También progresan a un hipogonadismo hipergonadotropo cuando el colesterol acumulado destruye las células de la granulosa ovárica (es decir, las que sintetizan esteroides).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la hiperplasia suprarrenal lipoidea los niveles de hormonas suprarrenales y gonadales son bajos, con descenso o ausencia de la respuesta a la estimulación (ACTH o gonadotropina coriónica humana). Los niveles de renina plasmática están elevados.

Las pruebas de imagen de la glándula suprarrenal que muestran un aumento masivo de tamaño glandular en el recién nacido ayudan a establecer el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal lipoidea.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren sustitución con glucocorticoides y mineralcorticoides. A los varones genéticos se les suele asignar un sexo femenino; por ello, tanto los varones como las niñas genéticas requieren tratamiento sustitutivo con estrógenos en la edad prevista para la pubertad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.6 Déficit de P450 oxidorreductasa (síndrome de Antley-Bixler)

Perrin C. White

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La P450 oxidorreductasa (POR, gen localizado en el cromosoma 7q11.3) es necesaria para la actividad de todas las enzimas microsomales P450 (v. cap. 592), incluidas las enzimas suprarrenales CYP17 y CYP21. Por tanto, un déficit completo de POR anula toda la actividad P450 microsomal. Esto es letal en los embriones de ratones y es probable que también lo sea en el ser humano. Los pacientes con mutaciones que disminuyen, pero no anulan la actividad POR tienen déficits parciales de las actividades 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa en las suprarrenales. En aproximadamente el 40% de los alelos existe una mutación única recurrente, A287P (alanina-287 a prolina).

El déficit de 17-hidroxilasa provoca una masculinización incompleta en los varones; el déficit de 21-hidroxilasa puede causar virilización en las mujeres. Además, existe una disminución de la actividad aromatasa *(CYP19)* en la placenta, lo que da lugar a una acción sin oposición de los andrógenos producidos por la suprarrenal del feto. Esto acrecienta la virilización de los fetos femeninos y también puede **virilizar a la madre** del feto afectado. Aunque es desconcertante que las mujeres afectadas puedan virilizarse a pesar de un déficit parcial de *CYP17* (que es necesaria para la biosíntesis de andrógenos), se utiliza una vía biosintética alternativa (puerta trasera) en la que la 17-hidroxiprogesterona se convierte en 5α-pregnano-3α,17α-diol-20-ona, un metabolito que es un sustrato mucho mejor para la actividad 17,20-liasa de la *CYP17* que el sustrato habitual, la 17-hidroxipregnenolona (v. cap. 592). A continuación, el metabolito se convierte, tras varios pasos enzimáticos, en dihidrotestosterona, un andrógeno potente.

Dado que se ven afectadas otras muchas enzimas P450, los pacientes suelen (aunque no siempre) tener otras anomalías congénitas que se denominan de forma colectiva **síndrome de Antley-Bixler.** Entre ellas pueden encontrarse craneosinostosis, braquicefalia, prominencia frontal, hipoplasia grave de la línea media facial con proptosis y estenosis o atresia de coanas, sinostosis húmero-radial, arqueamiento medial del cúbito, dedos largos y finos con camptodactilia, alas ilíacas estrechas, arqueamiento anterior del fémur y malformaciones cardiacas y renales. Los estudios en ratones mutantes sugieren que los defectos metabólicos precisos responsables de estas anomalías incluyen un metabolismo defectuoso del ácido retinoico, que conduce a un nivel elevado de este compuesto teratogénico, y una biosíntesis deficiente de colesterol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia no se conoce con certeza. Debe ser infrecuente en comparación con el déficit de 21-hidroxilasa, pero podría producirse con una frecuencia similar a otras formas de HSC.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los esteroides plasmáticos que no están 17- o 21-hidroxilados se encuentran muy elevados, como la pregnenolona y la progesterona. Los 17-hidroxi, 21-desoxiesteroides también están elevados, como la 17-hidroxipregnenolona, la 17-hidroxiprogesterona y el 21-desoxicortisol. Los metabolitos esteroideos urinarios pueden determinarse mediante espectrometría de masas cuantitativa. Los metabolitos que se excretan en mayor cantidad son el pregnandiol, el pregnantriol, la pregnantriolona y los metabolitos de la corticosterona. Los metabolitos urinarios del cortisol están disminuidos. El análisis genético muestra mutaciones en el gen *POR.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse de otras formas de HSC, en especial del déficit de 21-hidroxilasa en mujeres, que es mucho más habitual y que tiene unos resultados analíticos similares. Se debe sospechar un déficit de POR si la madre presenta virilización o si existen anomalías asociadas del síndrome de Antley-Bixler. Por el contrario, la virilización tanto de la madre como de su hija puede deberse a un **luteoma del embarazo,** pero en este caso no deberían observarse anomalías posnatales de la biosíntesis de corticoides. El síndrome de Antley-Bixler también puede aparecer sin anomalías de la biosíntesis de hormonas esteroideas, debido a mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.7 Déficit de aldosterona sintasa

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

Este es un trastorno autosómico recesivo en el que está afectada la conversión de corticosterona en aldosterona; se ha estudiado con más detalle en un grupo de judíos iraníes. La mayoría de los casos se produce por mutaciones en el gen *CYP11B2,* que codifica la aldosterona sintasa; sin embargo, se ha descartado la relación con *CYP11B2* en otras familias. Cuando no se debe a mutaciones de *CYP11B2,* el trastorno se denomina *hipoaldosteronismo hiperreninémico familiar tipo 2;* el gen o genes responsables no se han identificado aún.

La aldosterona sintasa participa en los tres últimos pasos de la síntesis de aldosterona a partir de desoxicorticosterona (11β-hidroxilación, 18-hidroxilación, 18-oxidación). Aunque se requiere la 11β-hidroxilación para convertir la desoxicorticosterona en corticosterona, esta reacción también puede ser catalizada por la enzima relacionada CYP11B1, localizada en la zona fascicular, que no resulta afectada en este trastorno. Por la misma razón, estos pacientes tienen una biosíntesis normal de cortisol.

La enfermedad se ha dividido en dos tipos denominados *déficit de corticosterona metiloxidasa tipos I y II.* Se diferencian solo en los niveles del precursor inmediato de la aldosterona, la 18-hidroxicorticosterona; estos niveles son bajos en el déficit tipo I y elevados en el tipo II. Estas diferencias no se relacionan de una manera simple con mutaciones específicas y tienen una importancia clínica limitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes con déficit de aldosterona sintasa pueden presentar alteraciones electrolíticas graves, como **hiponatremia, hiperpotasemia** y **acidosis metabólica.** Como la síntesis de cortisol no está afectada, los lactantes pocas veces se ponen tan enfermos como los lactantes no tratados que presentan formas de HSC con pérdida de sal, como el déficit de 21-hidroxilasa. Por ello, algunos lactantes no son diagnosticados. En la lactancia tardía o en la fase inicial de la infancia presentan fallo de medro y escaso crecimiento. Los adultos con frecuencia están asintomáticos, aunque pueden desarrollar alteraciones electrolíticas cuando sufren depleción de sodio por técnicas como la preparación intestinal previa a un enema de bario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los lactantes tienen una elevada actividad de renina plasmática. Los niveles de aldosterona están bajos; pueden estar en el límite bajo de lo normal, pero siempre están inapropiadamente bajos para el grado de hiperpotasemia o de hiperreninemia. Los niveles de corticosterona suelen ser altos.

Algunos pacientes, no todos, tienen una elevación considerable de 18-hidroxicorticosterona, sin embargo, los niveles bajos de este esteroide no descartan el diagnóstico. En aquellas familias en las que los niveles de 18-hidroxicorticosterona están elevados en los individuos afectados, esta anomalía bioquímica persiste en los adultos, incluso cuando no presentan alteraciones electrolíticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante distinguir el déficit de aldosterona sintasa de la insuficiencia suprarrenal primaria, en la que se ven afectados tanto el cortisol como la aldosterona (incluidas las formas con pérdida de sal de la HSC), porque este último trastorno suele asociarse a un riesgo mucho mayor de shock y de hiponatremia. Esto se manifiesta después de haber realizado los estudios analíticos adecuados. La **hipoplasia suprarrenal congénita** puede manifestarse inicialmente con déficit de aldosterona; todos los lactantes varones con un déficit aparentemente aislado de aldosterona deberían ser controlados cuidadosamente por si desarrollan posteriormente un déficit de cortisol. El **seudohipoaldosteronismo** (v. cap. 593.4) puede mostrar unas anomalías electrolíticas similares e hiperreninemia, pero los valores de

aldosterona están elevados y este trastorno no suele responder al tratamiento con fludrocortisona.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en administrar suficiente fludrocortisona (0,05-0,3 mg diarios) o cloruro sódico o ambos para devolver los niveles de renina plasmática a la normalidad. Con la edad, los signos de pérdida de sal generalmente mejoran y el tratamiento farmacológico puede ser suspendido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

594.8 Hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (aldosteronismo tratable con glucocorticoides, hiperaldosteronismo familiar tipo I) es una forma autosómica dominante de **hipertensión con renina baja** en la que el hiperaldosteronismo se suprime rápidamente con la administración de glucocorticoides. Este efecto inusual de los glucocorticoides sugiere que en este trastorno la secreción de aldosterona está regulada por ACTH en lugar de estarlo por el sistema renina-angiotensina. Además de la anomalía de la regulación de la secreción de aldosterona, existe una importante hiperproducción de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol. La síntesis de estos esteroides requiere tanto la actividad 17-hidroxilasa (CYP17), que se expresa solo en la zona fascicular, como la actividad aldosterona sintasa (CYP11B2), que normalmente se expresa solo en la zona glomerulosa. De forma conjunta, estas características implican que la aldosterona sintasa se expresa de una forma similar a la enzima íntimamente relacionada esteroide 11-hidroxilasa *(CYP11B1).* El trastorno está causado por fenómenos de recombinación meiótica desigual entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2,* que están íntimamente ligados en el cromosoma 8q24. Se produce un gen «quimérico» adicional, con las secuencias reguladoras de *CYP11B1* yuxtapuestas a las secuencias codificadoras de *CYP11B2.* Esto produce la expresión inapropiada de una enzima similar a *CYP11B2* con actividad aldosterona sintasa en la zona fascicular suprarrenal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no tienen síntomas y el diagnóstico se establece tras descubrir de forma casual una hipertensión moderada, típicamente cerca de 30 mmHg más alta que la de los miembros familiares de la misma edad no afectados. Otros tienen una hipertensión más sintomática, con cefalea, mareo y alteraciones visuales. Unos antecedentes familiares importantes de hipertensión de inicio precoz o de ictus precoces pueden orientar al clínico sobre el diagnóstico. Algunos pacientes tienen hipopotasemia crónica, pero este no es un hallazgo constante y generalmente es leve.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los pacientes tienen niveles elevados de aldosterona plasmática y urinaria, y una actividad de renina plasmática suprimida. La *hipopotasemia no está presente de forma constante.* Los niveles urinarios y plasmáticos de 18-oxocortisol y 18-hidroxicortisol están muy elevados. El gen híbrido *CYP11B1/CYP11B2* puede ser detectado fácilmente mediante métodos de genética molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este trastorno debe distinguirse del aldosteronismo primario debido a una hiperplasia bilateral o a un adenoma secretor de aldosterona (v. cap. 598). La mayoría de los casos de aldosteronismo primario son esporádicos, aunque se han descrito varias familias afectadas. Los pacientes con aldosteronismo primario también pueden presentar niveles elevados de 18-hidroxicortisol y de 18-oxocortisol, y estos análisis bioquímicos deberían emplearse con cautela al intentar distinguir entre el aldosteronismo primario y el suprimible con glucocorticoides. Por definición, un tratamiento de prueba con dexametasona debería suprimir la secreción de aldosterona solo en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, y las pruebas genéticas deberían identificar el gen híbrido del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, si está presente.

TRATAMIENTO

El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se trata mediante la administración diaria de glucocorticoides, por lo general dexametasona 25 µg/kg/día en dosis divididas. Si es necesario, los efectos de la aldosterona pueden ser bloqueados con un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona, la eplerenona o la amilorida. La hipertensión se resuelve si no es grave o de larga evolución. Si la hipertensión es de larga evolución, puede requerirse un tratamiento antihipertensivo adicional, como un antagonista de los canales de calcio.

CONSEJO GENÉTICO

Debido al modo de herencia autosómico dominante, los miembros de la familia con riesgo deberían ser evaluados para descartar esta causa de hipertensión fácilmente tratable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **595**

Tumores y masas de la corteza suprarrenal

Perrin C. White

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores corticosuprarrenales son raros en la infancia, con una incidencia de 0,3-0,5 casos por millón de años-niño. Aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en niños de menos de 6 años, y ligeramente más comunes (1,6 veces) en las niñas. En el 2-10% de los casos los tumores son bilaterales. Casi la mitad de los tumores corticosuprarrenales de la infancia son carcinomas. Hay muchos genes cuyas mutaciones pueden influir sobre el riesgo de desarrollar tumores suprarrenales (tabla 595.1).

Los tumores pueden acompañarse de hemihipertrofia, sobre todo durante los primeros años de vida. También pueden asociarse a otros defectos congénitos, sobre todo de las vías genitourinarias y a anomalías y defectos hamartomatosos del sistema nervioso central.

595.1 Carcinoma corticosuprarrenal

Perrin C. White

ETIOLOGÍA

La incidencia de carcinoma adrenocortical está aumentada en varios síndromes de cáncer familiar secundarios a alteraciones de los genes que codifican factores de transcripción implicados en la proliferación, diferenciación, senescencia, apoptosis e inestabilidad genómica de las células. Entre ellos están la proteína tumoral 53 *(TP53),* la menina (el gen *MEN1* involucrado en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1), el gen *APC* involucrado en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) del colon, y el gen *PRKAR1A* que codifica la subunidad reguladora de una proteína cinasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (v. también cap. 597).

Se observan mutaciones de *TP53* de la línea germinal (en el cromosoma 17p13.1) en 50-80% de los niños con carcinoma corticosuprarrenal. Se han encontrado en pacientes con carcinoma suprarrenal aislado, así como en pacientes con acumulación familiar de tumores malignos infrecuentes (tumores del plexo coroideo, sarcomas, cánceres de mama de inicio temprano, cánceres cerebrales y leucemias); este último trastorno se denomina **síndrome de Li-Fraumeni.** En el sur de Brasil se ha descrito una incidencia 15 veces mayor de tumores corticosuprarrenales infantiles, asociada a una mutación de R337H en *TP53.*

La sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (codificado por *IGF2,* en el cromosoma 11p15.5) ocurre en el 80% de los tumores corticosuprarrenales esporádicos infantiles, así como en los asociados con

Tabla 595.1 Genes implicados en las neoplasias suprarrenales

SÍNDROME	TIPO DE NEOPLASIA SUPRARRENAL	MUTACIÓN GÉNICA	OTROS FENOTIPOS
Síndrome de Li-Fraumeni	Carcinoma corticosuprarrenal	*TP53*	Sarcoma, tumor del plexo coroideo, cáncer cerebral, cáncer de mama precoz, leucemia, linfoma
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	Hiperplasia difusa, hiperplasia nodular, adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	*MENIN*	Tumores neuroendocrinos del intestino anterior, tumores hipofisarios, hiperplasia o tumores de paratiroides, colagenoma, angiofibroma
Síndrome de Lynch	Carcinoma corticosuprarrenal	*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*	Cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, neoplasias sebáceas, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer cerebral
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	*IGF2, CDKN1C,* alteraciones de la metilación de *H19* en 11p15	Macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, onfalocele, surcos auriculares; tumor de Wilms, hepatoblastoma
Poliposis adenomatosa familiar	Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral, adenoma productor de aldosterona, carcinoma corticosuprarrenal	*APC*	Pólipos intestinales, cáncer de colon, carcinoma duodenal, cáncer de tiroides, tumor desmoide, dientes supernumerarios, hipertrofia congénita de la retina, osteoma, quistes epidermoides
Neurofibromatosis tipo 1	Carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma	*NF1*	Tumor de las vainas de los nervios periféricos, manchas café con leche, neurofibroma, glioma óptico, nódulo de Lisch, anomalías esqueléticas
Complejo de Carney	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria, carcinoma corticosuprarrenal	*PRKAR1A*	Tumores de células de Sertoli calcificantes grandes, adenoma tiroideo, mixoma, adenoma hipofisario somatotrópico, léntigos
	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria	*PDE8B* o *PDE11A*	
Sobreexpresión de factor esteroidogénico-1	Adenoma suprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal	*Amplificación somática de NR5A1*	
Síndrome de McCune-Albright	Hiperplasia nodular, adenoma secretor de cortisol	*Mutación en mosaico somática activadora de GNAS*	Hiperfunción ósea (causante de displasia fibrosa), gónadas, tiroides e hipófisis
	Adenomas secretores de cortisol	*Mutaciones somáticas activadoras de PRKACA*	
Causas genéticas de exceso de secreción de cortisol y aldosterona	Hipertrofia de la zona glomerulosa, adenoma productor de aldosterona	*Mutación activadora somática o de la línea germinal de KCNJ5*	
	Adenoma productor de aldosterona	*Mutaciones activadoras somáticas o de la línea germinal de CACNA1D*	
	Adenoma productor de aldosterona	*Mutaciones somáticas de ATP1A1* o *ATP2B3*	
Síndrome de Von Hippel-Landau	Feocromocitoma	*VHL*	Hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, carcinomas renales de células claras
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple NEM2A y NEM2B	Feocromocitoma	*RET*	Carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroideos; el tipo 2B también puede incluir neuromas mucosos múltiples y ganglioneuromas intestinales, hábito marfanoide y otras anomalías esqueléticas
	Feocromocitoma, a menudo maligno	*SDHB, SDHD, SDHC*	Paragangliomas, a veces asociados a tumores estromales gastrointestinales y/o condromas pulmonares (díada o tríada de Carney-Stratakis)

el **síndrome de Beckwith-Wiedemann,** caracterizado por pérdida de la impronta genética normal de los genes de esta región cromosómica. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann desarrollan un carcinoma corticosuprarrenal. Muchos tumores adrenocorticales pediátricos sobreexpresan el receptor de IGF, IGF1R, lo que implica aún más a los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en su patogenia.

Las mutaciones del gen *MENIN* del cromosoma 11q13 causan **neoplasia endocrina múltiple de tipo 1**. Alrededor del 10% de los pacientes con NEM1 presentan tumores corticosuprarrenales, de los cuales en torno al 14% son malignos.

Los carcinomas corticosuprarrenales también afectan a los pacientes con **síndrome de Lynch,** un síndrome de cáncer hereditario (principalmente cáncer colorrectal y endometrial) causado por mutaciones en los genes implicados en la reparación de errores de replicación del ADN. Por último, ocasionalmente surgen carcinomas corticosuprarrenales en pacientes con PAF, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Werner y complejo de Carney.

La sobreexpresión de factor esteroidogénico 1 (SF1, codificado por el gen NR5A1), un factor de transcripción necesario para el desarrollo suprarrenal (v. cap. 592), se asocia a una menor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en los adultos con carcinomas corticosuprarrenales, pero se observa en la mayoría de los tumores corticosuprarrenales pediátricos,

en los que no parece tener significación pronóstica. Por el contrario, el ARN mensajero que codifica la proteína sobreexpresada en el nefroblastoma (NOV, también denominada proteína rica en cisteína 61, o factor de crecimiento del tejido conectivo, o gen NOV-3) está significativamente disminuido en los tumores corticosuprarrenales infantiles. El NOV es un factor proapoptótico selectivo para las células corticosuprarrenales humanas, lo que sugiere que la apoptosis anormal podría desempeñar un papel en la carcinogénesis corticosuprarrenal infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hiperfunción endocrina están presentes en el 80-90% de los niños con tumores suprarrenales. Los tumores secretores de cortisol y aldosterona se analizan en los capítulos 597 y 599, y la secreción de esteroides sexuales se trata en el apartado siguiente. Otros tumores se detectan por síntomas relacionados con el crecimiento local del tumor, como dolor abdominal, o como hallazgos casuales en pruebas de imagen abdominales.

Los tumores suelen detectarse mediante ecografía, TC o RM. Antes de la intervención hay que determinar la presencia de metástasis mediante RM o TC de tórax, abdomen y pelvis. Dado que estos tumores son metabólicamente activos, la PET/TC con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa tiene muy buenas sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar las lesiones malignas de las benignas, pero no puede distinguir los carcinomas corticosuprarrenales de otras neoplasias metabólicamente activas como metástasis, linfomas o feocromocitomas. Se ha propuesto el uso de PET con ^{11}C-metomidato o SPECT con ^{123}I-yodometomidato, pero no suele disponerse habitualmente de estas pruebas.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En general, no es posible distinguir los tumores benignos y malignos por criterios histológicos (arquitectura, atipia citológica, actividad mitótica, figuras mitóticas atípicas); casi todos los tumores corticosuprarrenales pediátricos serían clasificados como malignos con los criterios empleados para clasificar los tumores de los adultos. El tamaño es un factor pronóstico útil: los tumores que pesan menos de 200 g, de 200 a 400 g, y más de 400 g, se clasifican como de riesgo bajo, intermedio y alto (se ha sugerido que el diámetro mayor de 10 cm también indicaría alto riesgo). La resección incompleta y la invasión macroscópica local, o las metástasis, también se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, la mayoría de los tumores que aparecen en niños menores de 4 años entran dentro de las categorías de pronóstico favorable.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de sus signos y síntomas de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se trata en el capítulo 597. Cuando hay virilización, el diagnóstico diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 596) y la exposición facticia a andrógenos, por ejemplo a preparados tópicos de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas corticosuprarrenales hormonalmente inactivos incluye feocromocitomas, carcinoma corticosuprarrenal y metástasis de carcinomas primarios extrasuprarrenales (algo muy raro en niños). Se debe realizar una cuidadosa anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina en busca de datos de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente que se detecten niveles bajos de secreción autónoma de cortisol que no causan síntomas clínicamente aparentes; a esta situación se le suele denominar síndrome de Cushing subclínico.

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben extirparse quirúrgicamente. No hay datos sobre los cuales basar una recomendación sobre incidentalomas infantiles funcionantes; en adultos, estos tumores pueden vigilarse con pruebas de imagen y estudios bioquímicos periódicos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no está claro que esta actitud sea prudente en niños pequeños. La adrenalectomía se puede realizar por vía transperitoneal o laparoscópica. Algunas neoplasias corticosuprarrenales son muy malignas y pueden metastatizar ampliamente, pero los tumores de menor malignidad, encapsulados, pueden curarse con su extirpación, con regresión de las signos virilizantes o cushingoides. Después de la operación, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados bioquímicamente, con determinaciones frecuentes de niveles de andrógenos suprarrenales y pruebas de imagen. En caso de reaparición de síntomas o anomalías bioquímicas hay que investigar con deben impulsar una búsqueda minuciosa de posibles metástasis. Las metástasis afectan sobre todo a hígado, pulmón y ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recurrencias metastásicas aparecen durante el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible, debe realizarse una nueva resección quirúrgica de las lesiones metastásicas y se debe indicar un tratamiento adyuvante. En general, la radioterapia no ha resultado útil. Agentes antineoplásicos como cisplatino y etopósido, ifosfamida y carboplatino, y 5-fluorouracilo y leucovorina se han usado poco en niños y no se ha determinado su eficacia. El tratamiento con o, p′-DDD (mitotano), un agente adrenolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o virilización en casos de recidiva de la enfermedad. El tratamiento con dosis más altas de mitotano durante más de 6 meses se asocia con una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, también pueden aliviar los síntomas de exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una de las glándulas suprarrenales puede provocar la atrofia de la otra, debido a que la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona adrenocorticótropa. En consecuencia, tras la extirpación quirúrgica del tumor se puede producir una insuficiencia suprarrenal. Esto se puede evitar administrando 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas a partir del mismo día de la intervención, que se reducen progresivamente. También se deben proporcionar cantidades suficientes de agua, cloruro sódico y glucosa.

595.2 Incidentaloma suprarrenal

Perrin C. White

Cada vez se descubren más masas suprarrenales en los pacientes a los que se les realiza una prueba de imagen abdominal por motivos no relacionados con la glándula suprarrenal. No se han publicado datos sobre la frecuencia de este tipo de tumores en la infancia. Es probable que sean infrecuentes, ya que se han hallado en el 7% de las autopsias de personas mayores de 70 años pero solo en <1% de los menores de 30 años. Se detectan en el 1-4% % de las exploraciones con TC abdominal en los adultos. El descubrimiento inesperado de una masa de este tipo plantea un dilema al clínico en cuanto a los pasos diagnósticos que deben tomarse y las intervenciones terapéuticas que debe recomendar. El diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal comprende lesiones benignas, como quistes, quistes hemorrágicos, hematomas y mielolipomas. Estas lesiones pueden identificarse habitualmente en la TC o en la RM. Si la naturaleza de la lesión no es fácilmente reconocible, se requiere una evaluación adicional. En el diagnóstico diferencial de las lesiones que requieren una evaluación adicional se incluyen los adenomas benignos, los feocromocitomas, el carcinoma corticosuprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario extrasuprarrenal. Los adenomas corticosuprarrenales benignos sin actividad hormonal suponen la mayoría de los incidentalomas. Debe realizarse una anamnesis, una exploración física y una evaluación endocrina cuidadosas para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. Los tumores funcionantes requieren resección. Si la masa suprarrenal es no funcionante y es mayor de 4-6 cm, se recomienda realizar la resección quirúrgica de la masa. Las lesiones de 3 cm o menos deben ser seguidas clínicamente, con realización periódica de pruebas de imagen. El tratamiento debe ser individualizado; los incidentalomas no secretores pueden aumentar de tamaño y convertirse en hiperfuncionantes. La gammagrafía y, en ocasiones, la aspiración con aguja fina, pueden ser útiles en la definición de la masa.

595.3 Calcificación suprarrenal

Perrin C. White

La calcificación en la glándula suprarrenal puede producirse en una amplia variedad de situaciones, algunas graves y otras de consecuencias inciertas. Las calcificaciones suprarrenales se detectan con frecuencia como hallazgos incidentales en estudios radiológicos abdominales en lactantes y niños. Pueden existir antecedentes de anoxia o traumatismo en el parto. La hemorragia en la glándula suprarrenal en el nacimiento o inmediatamente después de él es probablemente el factor más frecuente que produce una calcificación posterior (v. fig. 593.1 en el cap. 593). Aunque es recomendable valorar la reserva corticosuprarrenal en estos pacientes, pocas veces existe un trastorno funcional.

Los neuroblastomas, los ganglioneuromas, los carcinomas corticosuprarrenales, los feocromocitomas y los quistes de la glándula suprarrenal pueden ser los responsables de las calcificaciones, especialmente si se ha producido una hemorragia intratumoral. La calcificación de estas lesiones es casi siempre unilateral.

En el pasado, la tuberculosis era una causa frecuente de calcificaciones en las glándulas suprarrenales y de enfermedad de Addison. También pueden producirse calcificaciones en las glándulas suprarrenales en los niños que se recuperan de un síndrome de Waterhouse-Friderichsen; estos pacientes están habitualmente asintomáticos. Los lactantes con enfermedad de Wolman, un trastorno lipídico infrecuente debido al déficit de lipasa ácida lisosómica, tienen calcificaciones extensas bilaterales en las glándulas suprarrenales (v. cap. 104.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 596
Tumores suprarrenales virilizantes y feminizantes

Perrin C. White

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La virilización es el motivo de consulta más frecuente en los niños con tumores corticosuprarrenales, hasta en el 50-80%. En los varones, produce un cuadro clínico similar al de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple: aceleración de la velocidad de crecimiento y del desarrollo muscular, acné, aumento de tamaño del pene y desarrollo precoz del vello púbico y axilar. En las niñas, los tumores virilizantes de la glándula suprarrenal causan masculinización de una niña previamente sana con aumento de tamaño del clítoris, aceleración del crecimiento, acné, voz grave y desarrollo prematuro del vello púbico y axilar.

Por el contrario, los tumores suprarrenales pueden secretar en ocasiones (menos del 10%) niveles altos de estrógenos debidos a la sobreexpresión de CYP19 (aromatasa). La ginecomastia en el varón o la telarquia prematura suelen ser las manifestaciones iniciales. El crecimiento y el desarrollo pueden ser por lo demás normales, o puede producirse una virilización concomitante.

Además de la virilización, el 15-40% de los niños con tumores suprarrenales corticales tiene también síndrome de Cushing (v. cap. 597). Mientras que la virilización aislada se presenta de forma relativamente frecuente, es poco habitual que los niños con tumores suprarrenales tengan solo un síndrome de Cushing.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles plasmáticos de deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona y androstendiona suelen estar aumentados, con frecuencia de forma considerable. Los niveles de testosterona suelen estar elevados, generalmente por la conversión periférica de androstendiona, pero se han descrito lactantes con adenomas predominantemente secretores de testosterona. Los niveles de estrona y estradiol están elevados en los tumores de pacientes con signos de feminización. Los niveles de 17-cetosteroides urinarios (metabolitos de los esteroides sexuales) están también incrementados, pero no se determinan de forma rutinaria. Muchos tumores corticosuprarrenales tienen un déficit relativo de actividad 11β-hidroxilasa y secretan cantidades elevadas de desoxicorticosterona; estos pacientes son hipertensos y sus tumores son con frecuencia malignos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para los tumores funcionantes, el diagnóstico diferencial es el de los signos y síntomas principales de presentación. El diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing se expone en el capítulo 597. Para los signos de virilización, el diferencial incluye las formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal (v. cap. 594) y la exposición facticia a andrógenos, como las preparaciones tópicas de testosterona. El diagnóstico diferencial de los adenomas suprarrenales benignos no funcionantes incluye el feocromocitoma, el carcinoma suprarrenal y las metástasis de un carcinoma primario fuera de la suprarrenal (muy raro en niños). Se debe realizar una historia clínica, un examen físico y una evaluación endocrinológica cuidadosos para buscar pruebas de secreción autónoma de cortisol, andrógenos, mineralcorticoides o catecolaminas. No es infrecuente encontrar un nivel bajo de secreción autónoma de cortisol que no produce síntomas clínicamente aparentes; esta situación se denomina en ocasiones síndrome de Cushing «subclínico».

TRATAMIENTO

Los tumores corticosuprarrenales funcionantes deben ser extirpados quirúrgicamente. No existen datos en los que basar una recomendación sobre los incidentalomas infantiles no funcionantes; en los adultos, estos tumores se observan estrechamente con imagen y estudios bioquímicos repetidos si son menores de 4 cm de diámetro, pero no hay certeza de que esto sea prudente en niños. La suprarrenalectomía puede realizarse con un abordaje transperitoneal o laparoscópico. Algunas de estas neoplasias son altamente malignas y metastatizan a muchos órganos, pero la resección de tumores menos malignos encapsulados puede ir acompañada de la curación con regresión de las características masculinizantes o cushingoides. Tras la intervención, los pacientes deben seguir un riguroso control bioquímico con determinaciones frecuentes de los niveles de andrógenos suprarrenales y estudios de imagen. La recidiva de los síntomas o de las anomalías bioquímicas debe llevar a la búsqueda detallada de enfermedad metastásica. Las metástasis afectan sobre todo al hígado, al pulmón y a los ganglios linfáticos regionales. La mayoría de las recidivas metastásicas aparece en el año siguiente a la resección del tumor. Si es posible, debe realizarse una resección quirúrgica de las lesiones metastásicas e instaurarse un tratamiento adyuvante. En general la radioterapia no ha tenido demasiado éxito. Los fármacos antineoplásicos, como el cisplatino y el etopósido, la ifosfamida y el carboplatino, y el 5-fluorouracilo y la leucovorina, han tenido un uso limitado en niños y su éxito no está establecido. El tratamiento con o,p′-DDD (mitotano), un fármaco simpaticolítico, puede aliviar los síntomas de hipercortisolismo o la virilización en la enfermedad recidivante. El tratamiento con dosis más elevadas de mitotano durante más de 6 meses se asocia a una mejor supervivencia. Otros fármacos que interfieren con la síntesis de esteroides suprarrenales, como el ketoconazol, la aminoglutetimida y la metirapona, pueden aliviar también los síntomas del exceso de esteroides, pero no mejoran la supervivencia.

Una neoplasia de una glándula suprarrenal puede producir atrofia en la otra porque la producción excesiva de cortisol por el tumor suprime la estimulación de la glándula normal por la hormona corticotropa. Por ello, tras la resección quirúrgica del tumor puede producirse una insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede evitarse si se administran 10-25 mg de hidrocortisona cada 6 horas, comenzando el día de la intervención y disminuyendo la dosis en los siguientes 3-4 días postoperatorios. También deben proporcionarse cantidades adecuadas de agua, cloruro sódico y glucosa.

Capítulo 597
Síndrome de Cushing

Perrin C. White

El síndrome de Cushing es el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de cortisol u otros glucocorticoides. Puede ser iatrogénico o el resultado de una secreción endógena de cortisol debida a un tumor suprarrenal o a la hipersecreción de corticotropina (hormona adrenocorticotropa [ACTH]) por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o un tumor (tabla 597.1).

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena prolongada de hormonas glucocorticoideas, sobre todo a las dosis altas empleadas para tratar los trastornos linfoproliferativos. Esto pocas veces representa un reto diagnóstico, pero el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión, la ganancia de peso, el retraso de crecimiento longitudinal y la osteoporosis suelen complicar el tratamiento con corticoides.

La causa más frecuente de **síndrome de Cushing endógeno** en los lactantes es un tumor corticosuprarrenal funcionante (v. cap. 595). Los pacientes con estos tumores suelen mostrar un hipercortisolismo mezclado con signos de hipersecreción de otros esteroides, como los andrógenos, los estrógenos y la aldosterona.

Aunque es extremadamente infrecuente en lactantes, la etiología más habitual del síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la **enfermedad de Cushing,** en la que una secreción excesiva de ACTH por un adenoma hipofisario produce hiperplasia suprarrenal bilateral. Con frecuencia estos adenomas son demasiado pequeños para ser detectados por

técnicas de imagen y se denominan **microadenomas.** Están formados sobre todo por células cromófobas y con frecuencia presentan una inmunotinción positiva para ACTH y su precursor, la proopiomelanocortina. Mientras que la gran mayoría de dichos tumores son esporádicos, un pequeño número aparecen en familias **con síndrome de adenoma hipofisario aislado familiar.** Este síndrome, causado por mutaciones en el gen de la proteína que interactúa con el receptor de aril hidrocarburo *(AIP),* es responsable aproximadamente del 2% de los adenomas hipofisarios, aunque con mayor frecuencia los tumores con mutaciones en *AIP* secretan hormona del crecimiento o prolactina, y solo raramente secretan ACTH. De forma similar, los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que por definición tienen mutaciones en el gen *MEN1* (menina), pueden desarrollar tumores hipofisarios, pero estos son típicamente prolactinomas. Se han implicado también otros genes (fig. 597.1).

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH también puede ser debido a una producción ectópica de ACTH, aunque esto es infrecuente en niños. La secreción ectópica de ACTH en niños se asocia a carcinoma de células de los islotes pancreáticos, neuroblastoma o ganglioneuroblastoma, hemangiopericitoma, tumor de Wilms y carcinoide tímico. La hipertensión es más frecuente en el síndrome de ACTH ectópica que en las otras formas de síndrome de Cushing porque los niveles muy elevados de cortisol pueden saturar la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa renal (v. cap. 593) y producir un mayor efecto mineralcorticoide (retención de sal).

Varios síndromes se han asociado con el desarrollo de múltiples nódulos autónomos hiperfuncionantes en el tejido suprarrenal, más que a adenomas o carcinomas solitarios (v. cap. 595). En muchos casos se deben a mutaciones de genes de la vía de señalización mediada por AMPc a través de la cual la ACTH regula normalmente la secreción de cortisol. La **enfermedad corticosuprarrenal primaria nodular pigmentada (ECPNP)** es una forma distinta de síndrome de Cushing independiente de ACTH. Puede ocurrir como un fenómeno aislado o, lo que es más frecuente, como un trastorno familiar con otras manifestaciones. Las glándulas suprarrenales son pequeñas y tienen nódulos característicos múltiples, pequeños (<4 mm de diámetro), pigmentados (negros), que contienen células grandes con citoplasma y lipofuscina; entre los nódulos hay atrofia cortical. Este trastorno suprarrenal se produce como un componente del **complejo de Carney,** un trastorno autosómico dominante que también comprende lentigos y nevus azules centrofaciales, mixomas cardiacos y cutáneos, tumores hipofisarios, tiroideos y testiculares y schwannomas melanocíticos pigmentados. El complejo de Carney se hereda de forma autosómica dominante, aunque se pueden producir casos esporádicos. Los loci genéticos del complejo de Carney se han situado en el gen de la subunidad reguladora tipo 1α de la proteína cinasa A (PRKAR1A) en el cromosoma 17q22-24 y con menos frecuencia en el cromosoma 2p16. Los pacientes con el complejo de Carney y mutaciones de PRKAR1A normalmente desarrollan la ECPNP en la vida adulta, y aquellos con el trastorno situado en el cromosoma 2 (y la mayoría de los casos esporádicos) desarrollan la ECPNP con menor frecuencia y más tarde. Por el contrario, los niños que presentan una ECPNP como hallazgo único raramente tienen mutaciones de PRKAR1A o desarrollan otras manifestaciones del complejo de Carney. Algunos pacientes con ECPNP aislada tienen mutaciones en los genes *PDE8B* o *PDE11A,* que codifican diferentes isoenzimas fosfodiesterasas. Por el contrario, se han documentado mutaciones somáticas activadoras de la subunidad catalítica PRKACA de la proteína cinasa A en los adenomas secretores de cortisol.

El síndrome de Cushing independiente de ACTH con hiperplasia nodular y formación de adenomas es poco frecuente en los pacientes con **síndrome de McCune-Albright,** con inicio de los síntomas en la lactancia o en la infancia. El síndrome de McCune-Albright está causado por una mutación somática del gen *GNAS,* que codifica una proteína G, la $G_s\alpha$, a través de la cual se señaliza el receptor de ACTH (MCR2). Esto produce una inhibición

Tabla 597.1	Clasificación etiológica de la hiperfunción corticosuprarrenal
EXCESO DE ANDRÓGENOS	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21)	
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11)	
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	
Tumor	
EXCESO DE CORTISOL (SÍNDROME DE CUSHING)	
Hiperplasia suprarrenal bilateral	
Adenoma	
Hipersecreción de corticotropina (enfermedad de Cushing)	
Secreción ectópica de corticotropina	
Corticotropina exógena	
Displasia corticosuprarrenal nodular	
Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada (complejo de Carney)	
Tumor	
Síndrome de McCune-Albright	
EXCESO DE MINERALCORTICOIDES	
Hiperaldosteronismo primario	
Adenoma secretor de aldosterona	
Hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral	
Aldosteronismo suprimible con glucocorticoides	
Tumor	
Exceso de desoxicorticosterona	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
11β-hidroxilasa (P450c11)	
17α-hidroxilasa (P450c17)	
Tumor	
Exceso aparente de mineralcorticoides (déficit de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2)	
EXCESO DE ESTRÓGENOS	
Tumor	

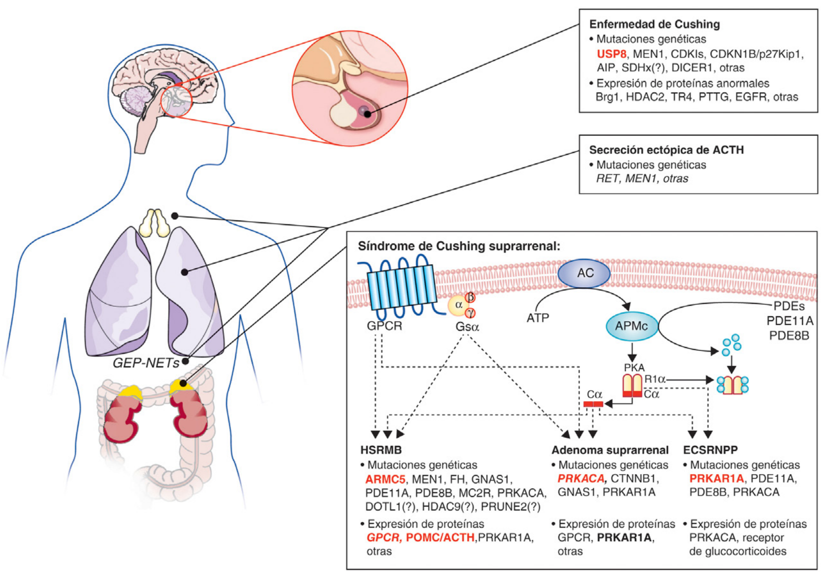

Fig. 597.1 Resumen de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en el síndrome de Cushing. Para cada causa, se muestran las diversas mutaciones genéticas o la expresión anormal de proteínas que se cree que juegan un papel fisiopatológico. Los mecanismos más frecuentes están resaltados en rojo; los mecanismos bien caracterizados están resaltados en negrita y otros posibles mecanismos están en caracteres normales; los signos de interrogación muestran asociaciones o predisposiciones genéticas no confirmadas. Consúltese el texto para una explicación de los diversos defectos genéticos en cada categoría diagnóstica. AC, adenilato ciclasa; ACTH, hormona adrenocorticotropa; Cα, subunidad catalítica de PKA; ECSRNPP, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria; GPCR, receptor acoplado a proteína G; HSRMB, hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral; PDE, fosfodiesterasas; PKA, proteína quinasa A; RIα, subunidad reguladora tipo 1α de PKA. *(De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome,* Lancet *386:913-927, 2015, Fig. 1.)*

de la actividad guanosina trifosfatasa y una activación constitutiva de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles de adenosina monofosfato cíclico. Cuando la mutación se presenta en el tejido suprarrenal, se estimula la división celular y el cortisol independientemente de la ACTH. Otros tejidos en los que se pueden producir mutaciones activadoras son el hueso (produciendo displasia fibrosa), las gónadas, la glándula tiroides y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas dependen de los tejidos afectados.

Los genes implicados hasta ahora en la hiperplasia suprarrenal nodular producen una hiperactividad de las vías de señalización de la ACTH, ya sea por la activación constitutiva de $G_s\alpha$ (síndrome de McCune-Albright), por la reducción de la destrucción de adenosina monofosfato cíclico y por tanto el aumento de sus niveles intracelulares (mutaciones de *PDE8B* o *PDE11A*), o por la interrupción de la regulación de la proteína cinasa A (mutaciones de PRKAR1A), enzima dependiente de adenosina monofosfato cíclico.

Además, las lesiones corticosuprarrenales, como la hiperplasia difusa, la hiperplasia nodular, el adenoma o, con menos frecuencia, el carcinoma, pueden producirse como parte de un síndrome de MEN1 (v. cap. 591), un trastorno autosómico dominante en el que existe una inactivación homocigota del gen supresor tumoral menina ***(MEN1)*** en el cromosoma 11q13.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos del síndrome de Cushing se han reconocido en lactantes menores de 1 año. El trastorno parece ser más grave y los síntomas clínicos más notables en los lactantes que en los niños mayores. La cara es redondeada, con mejillas prominentes y un aspecto pletórico («cara de luna llena»). La obesidad generalizada es frecuente en los niños más pequeños. En los niños con tumores suprarrenales con frecuencia se producen signos de masculinización anormal; puede haber hirsutismo en la cara y el tronco, vello púbico, acné, voz grave y aumento del tamaño del clítoris en las niñas. El crecimiento está afectado, con disminución de la talla por debajo del percentil 3, excepto cuando una virilización significativa produce un crecimiento normal o incluso acelerado. La hipertensión es frecuente y puede producir en ocasiones insuficiencia cardiaca. Un aumento de la susceptibilidad a las infecciones puede conducir a una sepsis.

En los niños mayores, además de la obesidad, la talla baja es con frecuencia una de las primeras características. El establecimiento gradual de obesidad y una desaceleración o detención del crecimiento pueden ser las únicas manifestaciones precoces. Los niños mayores tienen con frecuencia una obesidad más grave en la cara y el tronco en comparación con las extremidades. Son frecuentes las estrías de coloración púrpura en las caderas, el abdomen y los muslos. El desarrollo puberal puede retrasarse o puede haber amenorrea en las niñas tras la menarquia. La debilidad, la cefalea y la labilidad emocional pueden ser llamativas. La hipertensión y la hiperglucemia son habituales; esta última puede progresar a una diabetes franca. La osteoporosis es frecuente y puede causar fracturas patológicas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de cortisol plasmático son normalmente máximos a las 8 de la mañana y disminuyen a menos del 50% a medianoche excepto en los lactantes y los niños pequeños, en los que el ritmo diurno no siempre está establecido. En los pacientes con síndrome de Cushing este ritmo circadiano se pierde; los niveles de cortisol a medianoche $>4,4$ µg/dl sugieren con fuerza el diagnóstico. Es difícil obtener muestras sanguíneas diurnas como parte de la evaluación ambulatoria, pero el cortisol puede determinarse en muestras de saliva, que pueden obtenerse en el domicilio en los momentos adecuados del día. Unos niveles nocturnos elevados de cortisol en saliva hacen sospechar un síndrome de Cushing.

La excreción urinaria de cortisol libre está aumentada. Esto se mide mejor en una muestra de orina de 24 h y se expresa como la relación de microgramos de cortisol excretado por gramo de creatinina. Esta proporción es independiente del tamaño corporal y de la recogida completa de la orina.

Una prueba de supresión con dexametasona en dosis única suele ser útil; una dosis de 25-30 µg/kg (máximo 2 mg) administrada a las 11 de la noche produce unos niveles plasmáticos de cortisol menores de 5 µg/dl a las 8 de la mañana siguiente en los individuos sanos, pero no en los pacientes con síndrome de Cushing. Es prudente medir los niveles de dexametasona en la misma muestra para asegurar la correcta administración de la dosis.

La prueba de tolerancia a la glucosa suele estar alterada, pero no tiene utilidad diagnóstica. Los niveles de electrólitos plasmáticos suelen ser normales, pero el potasio puede estar disminuido, sobre todo en los tumores con secreción ectópica de ACTH.

Tras establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing, es necesario determinar si está causado por un adenoma hipofisario, un tumor secretor de ACTH ectópica o un tumor suprarrenal secretor de cortisol (fig. 597.2). Las concentraciones de ACTH están generalmente suprimidas en los pacientes con tumores secretores de cortisol y son muy altas en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica, pero pueden ser normales en los pacientes con adenomas hipofisarios secretores de ACTH. Tras la administración de un bolo intravenoso de hormona liberadora de corticotropina, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen una respuesta exagerada de ACTH y de cortisol, mientras que aquellos que tienen tumores suprarrenales no muestran aumento de ACTH ni de cortisol. La prueba de supresión con dexametasona en dos fases consiste en la administración de dexametasona, 30 y 120 µg/kg/24 h divididos en cuatro dosis, en días consecutivos. En los niños con síndrome de Cushing hipofisario, la dosis más alta suprime los niveles plasmáticos de cortisol, pero no así la más baja. Es típico que los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH no muestren supresión de los niveles de cortisol con dexametasona.

La TC detecta casi todos los tumores suprarrenales mayores de 1,5 cm de diámetro. La RM puede detectar los adenomas hipofisarios secretores de ACTH, pero muchos son demasiado pequeños para ser vistos; la administración de contraste de gadolinio aumenta la sensibilidad de detección. Cuando no se visualiza un adenoma hipofisario, puede ser necesario, para localizar el tumor, obtener muestras de sangre bilaterales de los senos petrosos inferiores para determinar las concentraciones de ACTH antes y después de administrar hormona liberadora de corticotropina; esto no está disponible en muchos centros de manera rutinaria y, además, puede tener una baja especificidad en niños.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Cushing se sospecha con frecuencia en los niños con obesidad, sobre todo en caso de estrías e hipertensión. Los niños con obesidad simple suelen ser altos, mientras que aquellos con síndrome

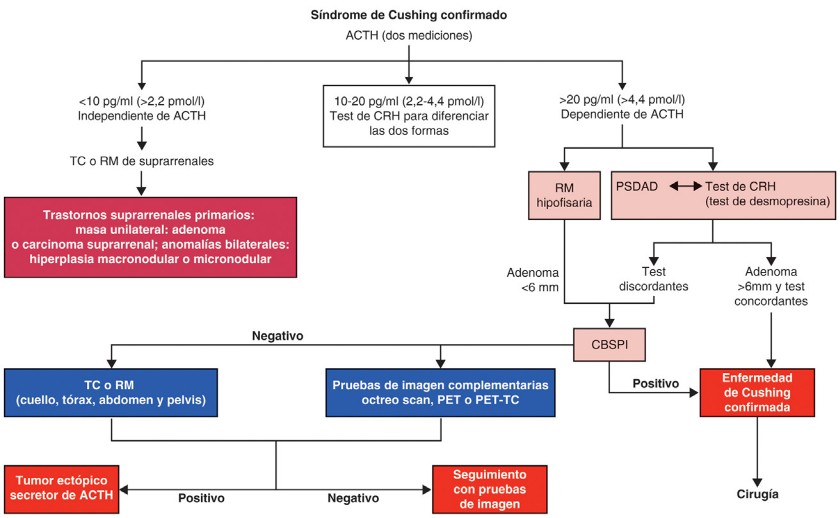

Fig. 597.2 Diagrama de toma de decisiones clínicas para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing confirmado de diferentes causas. ACTH, hormona adrenocorticotropa; CBSPI, cateterismo bilateral del seno petroso inferior; CRH, hormona liberadora de corticotropina; PSDAD, prueba de supresión de dosis altas de dexametasona. *(De Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome,* Lancet *386:913-927, 2015, Fig. 3.)*

de Cushing son bajos o tienen una velocidad de crecimiento decelerada. Aunque la excreción urinaria de cortisol suele estar elevada en la obesidad simple, los niveles nocturnos en saliva son generalmente normales y la secreción de cortisol se suprime con la administración oral de dosis bajas de dexametasona.

En los pacientes con resistencia generalizada a los glucocorticoides (v. cap. 593.4) existen niveles elevados de cortisol y de ACTH sin signos clínicos de síndrome de Cushing. Los pacientes afectados pueden estar asintomáticos o presentar hipertensión, hipopotasemia y seudopubertad precoz; estas manifestaciones están causadas por un aumento de la secreción de mineralcorticoides y de andrógenos suprarrenales en respuesta a los niveles elevados de ACTH. Se han identificado mutaciones en el receptor de glucocorticoides.

TRATAMIENTO

La microcirugía hipofisaria transesfenoidal es el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing hipofisaria en los niños. La tasa global de éxito con un seguimiento de menos de 10 años es del 60-80%. Las concentraciones bajas de cortisol plasmático o urinario después de la cirugía predicen una remisión a largo plazo en la mayoría de los casos. Las recaídas se tratan con una reintervención o con radioterapia hipofisaria.

La ciproheptadina, un antagonista de la serotonina de acción central que bloquea la liberación de ACTH, se ha empleado para tratar la enfermedad de Cushing en los adultos; las remisiones no suelen mantenerse tras la interrupción del tratamiento. Este fármaco se utiliza pocas veces en niños. Los inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida, etomidato) se han empleado en el preoperatorio para normalizar los niveles circulantes de cortisol y reducir la morbilidad y la mortalidad perioperatorias. La mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides, se ha utilizado en un limitado número de casos.

El pasireotide, un análogo de la somatostatina, puede inhibir la secreción de ACTH y está aprobado para su uso en adultos con enfermedad persistente tras la cirugía o en aquellos en los que la cirugía está contraindicada.

Si un adenoma hipofisario no responde al tratamiento o si la ACTH se secreta por un tumor metastásico ectópico, puede ser necesario extirpar las glándulas suprarrenales. Con frecuencia esto se puede lograr mediante laparoscopia. La suprarrenalectomía puede producir un aumento de la secreción de ACTH por un adenoma hipofisario no extirpado, que se evidencia principalmente por una hiperpigmentación marcada; esta situación se denomina **síndrome de Nelson.**

Los pacientes que se someten a una suprarrenalectomía requieren tratamiento de sustitución pre y posquirúrgico con un corticosteroide. Los tumores que producen corticoides generalmente producen atrofia del tejido suprarrenal normal y se requiere una sustitución con cortisol (10 mg/m^2/24 h divididos en tres dosis después del postoperatorio inmediato) hasta que se recupere el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la sepsis, la pancreatitis, la trombosis, la mala cicatrización de la herida y el shock brusco, sobre todo en los lactantes con síndrome de Cushing. Se produce un crecimiento de recuperación, una progresión puberal y un aumento de la densidad ósea sustanciales, pero la densidad ósea permanece alterada y la talla adulta con frecuencia está afectada. El manejo de los tumores corticosuprarrenales se expone en el capítulo 595.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 598

Aldosteronismo primario

Perrin C. White

El aldosteronismo primario comprende los trastornos causados por la secreción excesiva de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina. Estos trastornos se caracterizan por **hipertensión, hipopotasemia** y supresión del sistema renina-angiotensina.

ETIOLOGÍA

Los adenomas secretores de aldosterona son unilaterales y se han descrito en niños de tan solo 3 años y medio de edad. Muy raramente son malignos. La hiperplasia corticosuprarrenal micronodular bilateral tiende a producirse en los niños mayores. El aldosteronismo primario puede producirse también debido a una hiperplasia suprarrenal unilateral. El hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides se analiza en el capítulo 594.8.

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que estos trastornos son infrecuentes en la infancia, pero pueden suponer el 5-10% de los casos de hipertensión en adultos. Aunque suelen ser esporádicos, se han descrito familias con varios miembros afectados. En alguna de estas familias se ha identificado un ligamiento genético en el cromosoma 7p22, pero el gen implicado todavía no se ha identificado. En varias familias se han identificado mutaciones en el gen *KCNJ5* en el cromosoma 11q24 (que codifican el canal de potasio 4 rectificador de entrada regulado por proteína G); estas mutaciones (G151R y G151E) alteraban la selectividad del canal, lo cual produce un aumento de la conductancia de Na^+ y despolarización de la membrana, que a su vez aumenta la producción de aldosterona y la proliferación de células de la glomerulosa suprarrenal. Además, dichas mutaciones han sido identificadas en un subgrupo de adenomas esporádicos productores de aldosterona. También se han descrito mutaciones de la línea germinal y somáticas en el gen CACNA1D, que codifica un canal de calcio sensible al voltaje, y mutaciones somáticas en ATP1A1 y ATP2B3, que codifican, respectivamente, ATPasas de sodio-potasio y calcio. La mayoría de los adenomas productores de aldosterona presentan mutaciones que activan la vía de señalización de Wnt/β-catenina, ya sea en la propia β-catenina o en el gen *APC,* que regula esta vía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos niños afectados no presentan síntomas y el diagnóstico se establece tras el descubrimiento incidental de una hipertensión moderada. Otros tienen hipertensión grave (hasta 240/150 mmHg) con cefalea, mareo y alteraciones visuales. La hipopotasemia crónica, si existe, puede producir poliuria, nicturia, enuresis y polidipsia. En los niños con hipopotasemia grave se producen debilidad y molestias musculares, tetania, parálisis intermitente, astenia y retraso del crecimiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La hipopotasemia es frecuente. El pH plasmático y las concentraciones de dióxido de carbono y de sodio pueden estar elevadas y las concentraciones plasmáticas de cloruro y magnesio disminuidas. Los niveles plasmáticos de calcio son normales, incluso en los niños con tetania. La orina es neutra o alcalina y la excreción urinaria de potasio está elevada. Los niveles plasmáticos de aldosterona pueden ser normales o estar elevados. Las concentraciones de aldosterona en orina de 24 horas están siempre aumentadas. Los niveles plasmáticos de renina están bajos de forma persistente.

Existe controversia sobre cuál es la prueba diagnóstica de elección para el aldosteronismo primario. Tanto los niveles de renina como los de aldosterona pueden variar con el momento del día, la postura y la ingesta de sodio, lo que dificulta establecer unos rangos de referencia homogéneos. Es deseable establecer un protocolo uniforme de toma de muestras, por ejemplo, a media mañana, después de que el paciente haya estado sentado 15 minutos. Si es posible, deben evitarse los fármacos antihipertensivos o cualquier medicación que pueda afectar a la secreción de aldosterona o renina durante varias semanas antes de la prueba, incluidos los diuréticos, los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes del receptor de angiotensina, la clonidina y los antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que tomen estos fármacos pueden necesitar que se les cambie a un bloqueante α-adrenérgico o a un antagonista de los canales del calcio, que tienen unos efectos menores sobre las determinaciones bioquímicas. La relación entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de la renina está siempre elevada, lo que supone un cribado coste-efectivo para detectar el aldosteronismo primario. La aldosterona no disminuye con la administración de suero salino o fludrocortisona, y la renina no responde a la restricción hidrosalina. Los niveles plasmáticos y urinarios de 18-oxocortisol y de 18-hidroxicortisol pueden estar elevados, pero no tanto como en el hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aldosteronismo primario debe distinguirse del hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides (v. cap. 594.8), cuyo tratamiento específico son los corticoides. Un patrón de herencia autosómica dominante debe hacer sospechar este último trastorno. El hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides se diagnostica con una prueba de supresión con dexametasona o con pruebas genéticas específicas. De forma más general, el aldosteronismo primario debe distinguirse de otras formas de hipertensión mediante las pruebas antes descritas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del adenoma productor de aldosterona es la resección quirúrgica. Se suele realizar una suprarrenalectomía por laparotomía; se ha descrito la enucleación satisfactoria de adenomas productores de aldosterona, así como la suprarrenalectomía laparoscópica. El hiperaldosteronismo debido a hiperplasia suprarrenal bilateral se trata con los antagonistas de los mineralcorticoides espironolactona (1-3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o eplerenona (25-100 mg/día dividido en dos dosis), lo que suele normalizar la presión arterial y los niveles plasmáticos de potasio. Existe una gran experiencia con la espironolactona, pero este fármaco tiene propiedades antiandrogénicas que pueden ser inaceptables en varones en edad puberal. La eplerenona es un antimineralcorticoide más específico que es seguro en niños, pero la experiencia específica en hiperaldosteronismo primario es aún escasa en los pacientes pediátricos. Como alternativa, puede utilizarse un bloqueante de los canales de sodio epiteliales, como la amilorida, con otros fármacos antihipertensivos si es necesario. En los pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con medicamentos puede considerarse la suprarrenalectomía unilateral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 599

Feocromocitoma

Perrin C. White

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que surgen de las células cromafines. El lugar más frecuente de origen (alrededor del 90%) es la médula suprarrenal; sin embargo, los tumores pueden desarrollarse en cualquier lugar a lo largo de la cadena simpática abdominal y es probable que se localicen cerca de la aorta, a la altura de la arteria mesentérica inferior o en su bifurcación. También pueden aparecer en la región perisuprarrenal, la vejiga urinaria o las paredes ureterales, la cavidad torácica y la región cervical. El 10% se produce en niños, en los que se presentan con más frecuencia entre los 6 y los 14 años de edad. Los tumores tienen un diámetro entre 1 y 10 cm; se encuentran con más frecuencia en el lado derecho que en el izquierdo. En más del 20% de los niños afectados, los tumores suprarrenales son bilaterales; en el 30-40% de los niños, los tumores se encuentran tanto en las regiones suprarrenales como extrasuprarrenales o solo en una región extrasuprarrenal.

ETIOLOGÍA

Los feocromocitomas pueden estar asociados con síndromes genéticos como la **enfermedad de von Hippel-Lindau,** formar parte de los síndromes de **neoplasia endocrina múltiple** (MEN) MEN2A y MEN2B, y con menos frecuencia asociarse a la **neurofibromatosis (tipo 1) o** a **esclerosis tuberosa.** Las características clásicas del síndrome de von Hippel-Lindau, que se produce en 1 de cada 36.000 individuos, incluyen los hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, los carcinomas renales de células claras y los feocromocitomas, pero las familias varían en su propensión a desarrollar el feocromocitoma; en algunas, el feocromocitoma es el único tumor que se desarrolla. Se han identificado mutaciones germinales en el gen supresor de tumores *VHL* en el cromosoma 3p25-26 en pacientes con este síndrome. Se encuentran mutaciones del protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2 en familias con MEN2A y MEN2B. Los pacientes con MEN2 tienen riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides y tumores paratiroideos; aproximadamente el 50% desarrolla un feocromocitoma, siendo los pacientes que portan mutaciones en el codón 634 del gen *RET* los que presentan un mayor riesgo. En los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 se encuentran mutaciones en el gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2.

En algunas familias los feocromocitomas pueden producirse junto con paragangliomas, particularmente en la región de cabeza y cuello. Estas familias portan característicamente mutaciones en los genes *SDHB, SDHD* y, con menos frecuencia, *SDHC,* que codifican subunidades de la **enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa.** Estas mutaciones provocan la acumulación intracelular de succinato, un intermediario del ciclo de Krebs, que inhibe las dioxigenasas dependientes de α-cetoglutarato y da lugar a alteraciones epigenéticas que afectan a la expresión de genes implicados en la diferenciación celular. Alrededor del 50% de los tumores con mutaciones de *SDHB* son malignos.

Además de asociarse a otros tumores en los pacientes con NEM-2, los feocromocitomas y paragangliomas pueden aparecer asociados a **tumores del estroma gastrointestinal** (GIST; la asociación se denomina díada de Carney-Stratakis) y/o a condromas pulmonares (tríada de Carney-Stratakis) y tumores corticosuprarrenales. Las etiologías de estas asociaciones son heterogéneas, pero a menudo están involucradas mutaciones de genes SDH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los feocromocitomas detectados por la vigilancia que se realiza en los pacientes portadores conocidos de mutaciones en genes supresores de tumores pueden ser asintomáticos. En otros casos, los pacientes se diagnostican por hipertensión, debida a la secreción excesiva de metanefrinas, adrenalina y noradrenalina. Todos los pacientes tienen hipertensión en algún momento. Particularmente, la hipertensión paroxística debe sugerir el diagnóstico de feocromocitoma, pero a diferencia de los adultos la hipertensión en los niños es mantenida con más frecuencia que paroxística. Cuando existen paroxismos de hipertensión, las crisis suelen ser infrecuentes al principio, pero se hacen más frecuentes y eventualmente pueden dan lugar a un estado de hipertensión mantenida. Entre las crisis de hipertensión, el paciente puede estar asintomático. Durante las crisis, el paciente presenta cefalea, palpitaciones, dolor abdominal y mareo; también puede haber palidez, vómitos y sudoración. Pueden producirse convulsiones y otras manifestaciones de encefalopatía hipertensiva. En los casos graves, el dolor precordial irradia hacia los brazos y puede desarrollarse edema pulmonar, así como cardio y hepatomegalia. Los síntomas pueden empeorar con el ejercicio o con el uso de medicaciones sin receta que contengan seudoefedrina. Los pacientes tienen buen apetito, pero debido al estado hipermetabólico no ganan peso, pudiendo llegar a desarrollar una caquexia grave. La poliuria y la polidipsia pueden ser lo suficientemente graves como para sugerir diabetes insípida. El retraso del crecimiento puede ser notable. La presión arterial puede variar entre 180 y 260 mmHg de sistólica y 120 y 210 mmHg de diastólica, y puede existir cardiomegalia. La exploración oftalmoscópica puede mostrar papiledema, hemorragias, exudados y constricción arterial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La orina puede contener proteínas, escasos cilindros y en ocasiones glucosa. La hematuria macroscópica sugiere que el tumor está en la pared de la vejiga. A veces se observa policitemia. El diagnóstico se establece mediante la demostración de niveles plasmáticos o en orina de 24 h elevados de metanefrinas totales.

Los feocromocitomas producen adrenalina y noradrenalina. Normalmente, la noradrenalina plasmática procede tanto de la glándula suprarrenal como de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la adrenalina procede sobre todo de la glándula suprarrenal. A diferencia de los adultos con feocromocitoma, en los que están elevadas tanto la adrenalina como la noradrenalina, los niños con feocromocitoma excretan predominantemente noradrenalina en orina. La excreción urinaria total de metanefrinas suele superar los 300 μg/24 h. La excreción urinaria de metanefrinas (sobre todo normetanefrina) también está incrementada (v. fig. 592.3 en el cap. 592). La excreción urinaria de estos compuestos en los niños no afectados aumenta con la edad. Aunque la excreción urinaria de ácido vanilmandélico (ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico), el principal metabolito de la adrenalina y la noradrenalina, está aumentada, las comidas que contienen vainilla y las frutas pueden producir niveles falsamente elevados de este compuesto, por lo que ya no se determina de manera rutinaria.

Los niveles elevados de catecolaminas y metanefrinas también pueden ser detectados en plasma. En los niños, la mejor sensibilidad y especificidad se obtiene midiendo la normetanefrina plasmática con valores de referencia pediátricos específicos para cada sexo, seguida de la noradrenalina plasmática. La metanefrina y la adrenalina plasmáticas no se elevan de forma fiable en los niños. Además, el paciente debe ser instruido para evitar las bebidas con cafeína y el paracetamol, que pueden interferir con las pruebas de determinación de la normetanefrina plasmática. Si es posible, la muestra de sangre debe obtenerse de un catéter intravenoso, para evitar el estrés agudo asociado con la venopunción.

La mayoría de los tumores de la región suprarrenal se localiza con facilidad mediante TC o RM (fig. 599.1), pero los tumores extrasuprarrenales pueden ser difíciles de detectar. La metayodobenzilguanidina-^{123}I (MIBG) es captada por el tejido cromafín de cualquier lugar del cuerpo y es útil para

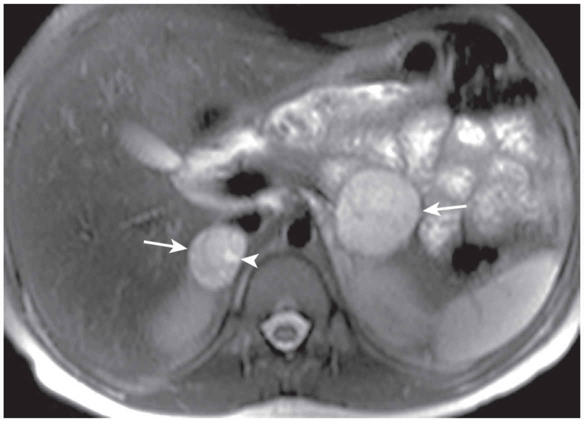

Fig. 599.1 Feocromocitoma bilateral en un niño de 11 años con enfermedad de von Hippel-Lindau e hipertensión arterial. La imagen axial de resonancia magnética potenciada en T2 y con supresión grasa muestra masas suprarrenales bilaterales *(flechas)*, de mayor tamaño en la izquierda. Las masas son hiperintensas con pequeños cambios quísticos en la parte medial de la derecha. *(De Navarro OM, Daneman A. Acquired conditions. En Coley BD, editor:* Caffey's Pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig. 123.9.)*

Fig. 599.2 Paraganglioma en una mujer de 30 años que presentaba hipertensión refractaria. **A,** La RM axial ponderada en T2 muestra una masa periaórtica izquierda hiperintensa en T2 homogénea justo por encima de la bifurcación aórtica (órgano de Zuckerkandl), que muestra el típico aspecto brillante en «bombilla» de los feocromocitomas y paragangliomas en T2. **B,** Imagen axial de RM con contraste ponderada en T1 que muestra captación heterogénea dentro de la masa. **C,** Imagen axial de SPECT/TC fusionada con ^{123}I-MIBG donde se observa una captación difusa dentro del tumor, compatible con paraganglioma. *(De Ho LM: Adrenal glands. En Haaga JR, Boll D, editors:* CT and MRI of the whole body, *ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 53-18.)*

localizar tumores pequeños. La PET-TC o PET-RM con MIBG, DOPA, succinato o FDG es una técnica de imagen muy sensible y apropiada (fig. 599.2) para los tumores difíciles de localizar. Actualmente, la cateterización venosa con extracción de muestras de sangre en distintos lugares para determinaciones de catecolaminas solo es necesaria para localizar el tumor de forma excepcional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse varias causas de hipertensión en los niños, como la enfermedad renal o vasculorrenal, la coartación de aorta, el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el déficit de 11β-hidroxilasa, 17α-hidroxilasa o de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (isoenzima tipo 2), el aldosteronismo primario, los tumores corticosuprarrenales y, raramente, la hipertensión esencial (v. cap. 472). Un riñón no funcionante puede deberse a la compresión de un uréter o de una arteria renal por un feocromocitoma. La hipertensión paroxística puede asociarse con porfiria o disautonomía familiar. Los trastornos cerebrales, la diabetes insípida, la diabetes mellitus y el hipertiroidismo deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial. La hipertensión en los pacientes con neurofibromatosis puede estar causada por una afectación vascular renal o por un feocromocitoma concurrente.

Es frecuente que el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma produzcan catecolaminas, pero los niveles urinarios de la mayoría de las catecolaminas son más altos en los pacientes con feocromocitoma, aunque los niveles de dopamina y ácido homovanílico suelen ser más altos en el neuroblastoma. Los tumores secretores neurogénicos suelen producir hipertensión, sudoración excesiva, rubor, palidez, erupción cutánea, poliuria y polidipsia. La diarrea crónica puede asociarse con estos tumores, sobre todo con el ganglioneuroma, y en ocasiones puede ser lo suficientemente persistente como para sugerir una enfermedad celíaca.

TRATAMIENTO

Estos tumores deben ser resecados quirúrgicamente, pero es esencial un cuidadoso tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. La manipulación y extirpación de estos tumores provoca grandes aumentos de la secreción de catecolaminas que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Por tanto, se requiere un *bloqueo alfa y betaadrenérgico* preoperatorio. Como estos tumores suelen ser múltiples en los niños, una exploración transabdominal detallada de todas las localizaciones habituales es la mejor oportunidad para encontrarlos todos. La adecuada elección de la anestesia y la *expansión del volumen plasmático con los líquidos apropiados antes y* durante la cirugía son fundamentales para evitar un descenso brusco de la presión arterial durante la intervención o en las siguientes 48 horas. Se debe mantener una vigilancia continua en el postoperatorio.

Aunque estos tumores con frecuencia parecen malignos en la histología, los únicos indicadores precisos de malignidad son la presencia de enfermedad metastásica, la invasión local que impide la resección completa, o ambas. Alrededor del 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos. Estos tumores son muy infrecuentes en la infancia; los feocromocitomas pediátricos malignos se presentan con más frecuencia en localizaciones extrasuprarrenales y suelen asociarse con mutaciones en el gen *SDHB* que codifica una subunidad de la succinato deshidrogenasa. Está indicado el seguimiento a largo plazo porque pueden manifestarse tumores funcionantes en otras localizaciones muchos años después de la intervención inicial. El estudio de los familiares de los pacientes afectados puede descubrir otras personas que tengan tumores no sospechados que pueden estar asintomáticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 5
Trastornos de las gónadas

Capítulo 600
Desarrollo y función de las gónadas

Patricia A. Donohoue

CONTROL GENÉTICO DE LA DIFERENCIACIÓN EMBRIONARIA DE LAS GÓNADAS

La diferenciación gonadal es un proceso complejo, en varias etapas, que requiere la acción secuencial y la interacción de múltiples productos de genes.

Al principio del primer trimestre, la gónada fetal indiferenciada, bipotencial, surge como un engrosamiento de la cresta urogenital, cerca del riñón y la corteza suprarrenal en desarrollo. A las 6 semanas de gestación, la gónada contiene células germinales, células estromales que se convertirán en las células de Leydig en los testículos o en las células de la teca, intersticiales o hiliares en los ovarios, y células de soporte que se diferenciarán a células de Sertoli en los testículos o a células de la granulosa en los ovarios. En varones, se expresa transitoriamente el gen *SRY* (la región determinante del sexo en el cromosoma Y), seguida de una regulación secuencial al alza de varios genes específicos del testículo. El *SRY* puede también suprimir un supuesto factor 2 que funciona como represor del desarrollo masculino. En ausencia del *SRY,* la gónada bipotencial se desarrollará para formar un ovario. El desarrollo ovárico también está caracterizado por la expresión de genes específicos del ovario durante el mismo periodo de tiempo. Uno de estos genes es *R-spondin1.* Durante las semanas 6 a 9 de la gestación, varios genes son regulados al alza en el mismo grado tanto en el testículo como en el ovario, como *WNT4* y *CTNNB1.*

Es necesaria una dotación cromosómica 46,XX para el desarrollo de los **ovarios normales.** Tanto el brazo largo como el corto del cromosoma X contienen genes para el desarrollo normal del ovario. El locus DSS *(**d**osage **s**ensitive/**s**ex reversal)* asociado al gen *DAX1* (DSS hipoplasia suprarrenal en el cromosoma **X**), que está ausente en pacientes 46,XY con hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo ligados al cromosoma X, es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares y actúa como represor de la expresión de los genes masculinos. El producto del gen *DAX1* actúa uniéndose a un receptor nuclear relacionado SF-1 (factor esteroidogénico 1). In vitro, el gen señalizador *WNT4* estimula la expresión de *DAX1,* lo que provoca la supresión de la síntesis de andrógenos en las mujeres XX. Los WNT son ligandos que activan vías de transducción de señales mediadas por receptor y están implicados en la modulación de la expresión génica, así como en el comportamiento, la adhesión y la polaridad celulares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para mantener su diferenciación y estabilidad. Una clave de su papel en humanos ha sido esclarecida por una mutación con pérdida de función del gen *WNT4* que fue encontrada en una mujer 46,XX de 18 años. Tenía ausencia de estructuras derivadas del aparato mülleriano (útero y trompas de Falopio), agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos.

Las mutaciones del gen del tumor de Wilms 1 *(WT1),* incluido el empalme alternativo, también podrían afectar a la diferenciación sexual. Las mutaciones de *WT1* se asocian con el **síndrome de Denys-Drash** (insuficiencia renal de inicio precoz con genitales externos anómalos y tumor de Wilms). La haploinsuficiencia de una forma de tres aminoácidos (KTS) de *WT1* se ha implicado en la disgenesia gonadal de los pacientes con **síndrome de Fraser** (glomerulopatía progresiva de inicio tardío y disgenesia gonadal 46,XY). Las mutaciones de los genes *FOXL2* y *SF-1* se asocian a insuficiencia ovárica. En individuos con TDS (**t**rastorno del **d**esarrollo **s**exual) 46,XX se ha descrito la mutación del gen *R-spondin1.* Otros genes autosómicos también participan en la organogénesis ovárica normal y en el desarrollo testicular. Varios trastornos con disgenesia gonadal están asociados con anomalías groseras de cromosomas tanto autosómicos como sexuales. Una deleción que afecta al brazo corto del cromosoma X produce las anomalías somáticas típicas del síndrome de Turner.

El **desarrollo de los testículos** requiere el brazo corto del cromosoma Y; este contiene el gen del factor determinante testicular *SRY,* que es necesario para la diferenciación testicular. Durante la meiosis masculina, el cromosoma Y debe segregarse del cromosoma X, de modo que los cromosomas X e Y no se presentan en el mismo espermatozoide. La mayor parte del cromosoma Y se compone de secuencias específicas de Y que no se emparejan con el cromosoma X. Sin embargo, una pequeña parte del cromosoma Y comparte secuencias con el cromosoma X y sí existe emparejamiento en esta región. Los genes y las secuencias de esta área se recombinan entre los cromosomas sexuales, comportándose como genes autosómicos. Por ello, se utiliza el término región seudoautosómica para describir esta porción del cromosoma, indicando esta denominación el comportamiento genético de estos genes relacionado con los emparejamientos y recombinaciones. El gen *SRY* se localiza en una porción de 35 kb proximal a la región seudoautosómica del cromosoma Y. Contiene un grupo proteico no histónico con alta movilidad (secuencia HMG), lo cual sugiere que la función del *SRY* puede ser la de un regulador transcripcional de otros genes implicados en la diferenciación sexual. La cresta gonadal se forma alrededor de los 33 días de gestación. El gen *SRY* se detecta a los 41 días, alcanza su máxima expresión a los 44 días, cuando los cordones testiculares son visibles por primera vez, y persiste en la edad adulta.

Otros genes que se encuentran en los autosomas son importantes en este proceso. *SOX9,* un gen relacionado con *SRY* que contiene una región homóloga con la secuencia HMG 9 del *SRY,* se localiza en el cromosoma 17. Las mutaciones en este gen producen inversión del sexo XY y displasia camptomélica. El *SF-1* en el cromosoma 9q33 es importante en el desarrollo suprarrenal y gonadal, así como en el desarrollo de las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo. El *WT1,* especialmente la isoforma KST en el cromosoma 11p13, es necesario para el desarrollo gonadal, suprarrenal y renal precoz. El factor 9 de crecimiento fibroblástico, GATA-4, XH-2 y SOY9 también son importantes.

Cuando los procesos de recombinación genética en los cromosomas sexuales se extienden más allá de la región seudoautosómica, el ADN específico de X e Y puede ser transferido entre los cromosomas. Dichas recombinaciones aberrantes producen cromosomas X que portan *SRY,* por lo que se desarrollan **varones XX,** o cromosomas Y que han perdido el *SRY,* lo que da lugar a **mujeres XY.** El SRY actúa como un regulador de la transcripción para aumentar la proliferación celular, atraer las células intersticiales del mesonefros adyacente hacia la cresta genital y estimular la diferenciación de las células de Sertoli. Estas actúan como organizadoras de las líneas celulares esteroidogénicas y germinales produciendo la **hormona antimülleriana** (AMH), que hace que el sistema de conductos femeninos involucione. En la tabla 600.1 se enumeran más genes implicados en el desarrollo sexual y que, en caso de alteración, provocan trastornos del desarrollo sexual.

El **desarrollo del ovario** se consideraba un proceso pasivo en ausencia de SRY. Aunque los cambios morfológicos en el ovario en desarrollo son menos evidentes que en el testículo, existen varios genes que se expresan de forma secuencial y se requieren ciertos procesos para lograr un desarrollo ovárico completo, así como el mantenimiento de la integridad ovárica en la vida posnatal. Uno de estos genes es *R-spondin1,* cuya mutación puede causar un desarrollo testicular u ovaricotesticular en individuos 46,XX. Algunos péptidos en la vía de señalización Wnt pueden antagonizar el desarrollo testicular. Este efecto puede estar mediado por la señalización β-catenina, que se requiere para suprimir las características testiculares. Una vez desarrollado, el ovario requiere FAX12 para conservar su diferenciación y estabilidad.

FUNCIÓN DE LOS TESTÍCULOS

Los niveles de gonadotropina coriónica placentaria presentan un pico a las 8-12 semanas de gestación y estimulan en las células fetales de Leydig la secreción de testosterona, el principal producto hormonal de los testículos (fig. 600.1). El metabolito más potente de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT), se produce a través de dos vías biosintéticas diferentes. En la vía descrita inicialmente, la testosterona es convertida por la enzima 5α-reductasa en DHT. En otra vía descrita más recientemente, la DHT se produce a partir de androstanediol. El periodo fetal inicial, con producción y acción de DHT, es crucial para la virilización normal y completa del feto XY. Los defectos en este proceso producen diferentes formas de desarrollo masculino atípico (v. cap. 606.2). Tras la virilización, los niveles fetales de testosterona disminuyen y se mantienen más bajos en la última mitad del embarazo por la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal; esta secreción

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual

GEN	PROTEÍNA	N.° EN LA BASE DE DATOS OMIM	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNOS	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
TDS 46,XY								
TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): TRASTORNOS DE GENES ÚNICOS								
WT1	FT	607102	11p13	AD	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, de Denys-Drash y de Frasier)
SF1 (NR5A1)	FT del receptor nuclear	184757	9q33	AD/AR	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Los fenotipos más graves constan de insuficiencia suprarrenal primaria; los más leves tienen una disgenesia gonadal parcial aislada; las madres portadoras de una mutación en *SF-1* tienen insuficiencia ovárica prematura
SRY	FT	480000	Yp11.3	Y	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	
SOX9	FT	608160	17q24-25	AD	Testículo disgenético u ovotestis	±	Femeninos o ambiguos	Displasia camptomélica (las reordenaciones 17q24 producen fenotipos más leves que las mutaciones puntuales)
DHH	Molécula de señalización	605423	12q13.1	AR	Testículo disgenético	+	Femeninos	El fenotipo grave en un paciente incluía neuropatía monofascicular; otros pacientes presentan disgenesia gonadal aislada
ATRX	Helicasa (¿remodelación de la cromatina?)	300032	Xq13.3	X	Testículo disgenético	–	Femeninos, ambiguos o masculinos	α-Talasemia, retraso mental
ARX	FT	3003382	Xp22.13	X	Testículo disgenético	–	Ambiguos	Lisencefalia ligada al X, epilepsia, inestabilidad térmica
Gata4	TF	615542	8p23.1	AD en sujetos XY	Testículos disgenéticos		Ambiguos	Cardiopatía congénita
TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (TESTICULAR): CAMBIOS CROMOSÓMICOS QUE IMPLICAN A GENES CANDIDATOS CLAVE								
DMRT1	FT	602424	9p24.3	Deleción monosómica	Testículo disgenético	±	Femeninos o ambiguos	Retraso mental
DAX1 (NR0B1)	FT del receptor nuclear	300018	Xp21.3	dupXp21	Testículo disgenético u ovario	±	Femeninos o ambiguos	
WNT4	Molécula de señalización	603490	1p35	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	Retraso mental
TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS O ACCIÓN HORMONAL								
LHGCR	Receptor de proteínas G	152790	2p21	AR	Testículo	–	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	Enzima	602858	11q12-13	AR	Testículo	–	Variables	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: cara tosca, sindactilia de los dedos 2.° y 3.° del pie, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, anomalías cardiacas y viscerales
StAR	Proteína de la membrana mitocondrial	600617	8p11.2	AR	Testículo	–	Femeninos	Hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
CYP11A1	Enzima	118485	15q23-24	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita (insuficiencia renal primaria), insuficiencia puberal
HSD3B2	Enzima	201810	1p13.1	AR	Testículo	–	Ambiguos	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP17	Enzima	202110	10q24.3	AR	Testículo	–	Femeninos, ambiguos o micropene	HSC, hipertensión debida a ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona (excepto en el déficit aislado de 17,20-liasa)
POR (P450 oxidorreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Testículo	–	Masculinos o ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler

(Continúa)

Tabla 600.1 Genes mutados en los trastornos del desarrollo sexual *(cont.)*

GEN	PROTEÍNA	N.º EN LA BASE DE DATOS OMIM	LOCUS	HERENCIA	GÓNADA	ESTRUCTURAS MÜLLERIANAS	GENITALES EXTERNOS	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS/FENOTIPOS VARIANTES
HSD17B3	Enzima	605573	9q22	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación androstendiona:testosterona
SRD5A2	Enzima	607306	2p23	AR	Testículo	–	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ de la relación testosterona:DHT
AKR1C4	Enzima	600451	10p15.1	No aclarado	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20 liasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2
AKR1C2	Enzima	600450	10p15.1	No aclarado	Testículo	=	Ambiguos o micropene	Deficiencia de DHT en pacientes que se creía que presentaban deficiencia de 17,20 liasa; es posible un efecto dosis con mutaciones de AKR1C2
AMH	Molécula de señalización	600957	19p13.3-13.2	AR	Testículo	+	Masculinos normales	Síndrome del conducto mülleriano persistente (SCMP); masculino
Receptor de AMH	Receptor transmembrana serina-treonina cinasa	600956	12q13	AR	Testículo	–	Masculinos normales	Genitales externos, criptorquidia bilateral
Receptor de andrógenos	FT del receptor nuclear	3130700	Xq11-12	X	Testículo	–	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Espectro fenotípico desde un síndrome de resistencia completa a andrógenos (genitales externos femeninos) y resistencia parcial a andrógenos (ambiguos) a genitales masculinos normales/infertilidad
TDS 46,XX								
TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL (OVÁRICO)								
SRY	FT	480000	Yp11.3	Translocación	Testículo u ovotestis	–	Masculinos o ambiguos	
SOX9	FT	608160	17q24	dup17q24	ND	–	Masculinos o ambiguos	
R-spondin1	TF	610644	1p34.3	AR	Ovoteste	+	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmoplantar y ciertas neoplasias malignas
EXCESO DE ANDRÓGENOS								
HSD3B2	Enzima	201810	1p13	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	HSC, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial debida a ↑ DHEA
CYP21A2	Enzima	201910	6p21-23	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, espectro fenotípico desde formas con pérdida grave de sal asociadas a insuficiencia suprarrenal hasta formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
CYP11B1	Enzima	20210	8q21-22	AR	Ovario	+	Ambiguos	HSC, hipertensión debida a ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
POR (P450 oxidorreductasa)	Donante de electrones de la enzima CYP	124015	7q11.2	AR	Ovario	+	Ambiguos	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y déficit de aromatasa; en ocasiones se asocia con displasia esquelética de Antley-Bixler
CYP19	Enzima	107910	15q21	AR	Ovario	+	Ambiguos	Androgenización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad, excepto en los casos parciales
Receptor de glucocorticoides	FT del receptor nuclear	138040	5q31	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ausencia de supresión con dexametasona (paciente heterocigoto para una mutación de CYP21)

ACTH, adrenocorticotropina; AD, autosómica dominante (a menudo mutación *de novo*); AR; autosómica recesiva; *FT, factor de transcripción;* HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; ND, no determinado; OMIM #, Online Mendelian Inheritance in Man number; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental; X, cromosoma X; Y, cromosoma Y. Se incluyen las reordenaciones cromosómicas que incorporan probablemente genes clave.

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex, *Pediatrics* 2006;118:e488-500, 2006; con datos adicionales de Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, et al: Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development, *J Clin Endocrinol Metab* 100:e333-e344, 2015; y Lourenco D, Brauner R, Rybczynska M, et al: Loss-of-function mutation in *GATA4* causes anomalies of human testicular development, *PNAS* 108:1597–1602, 2011.

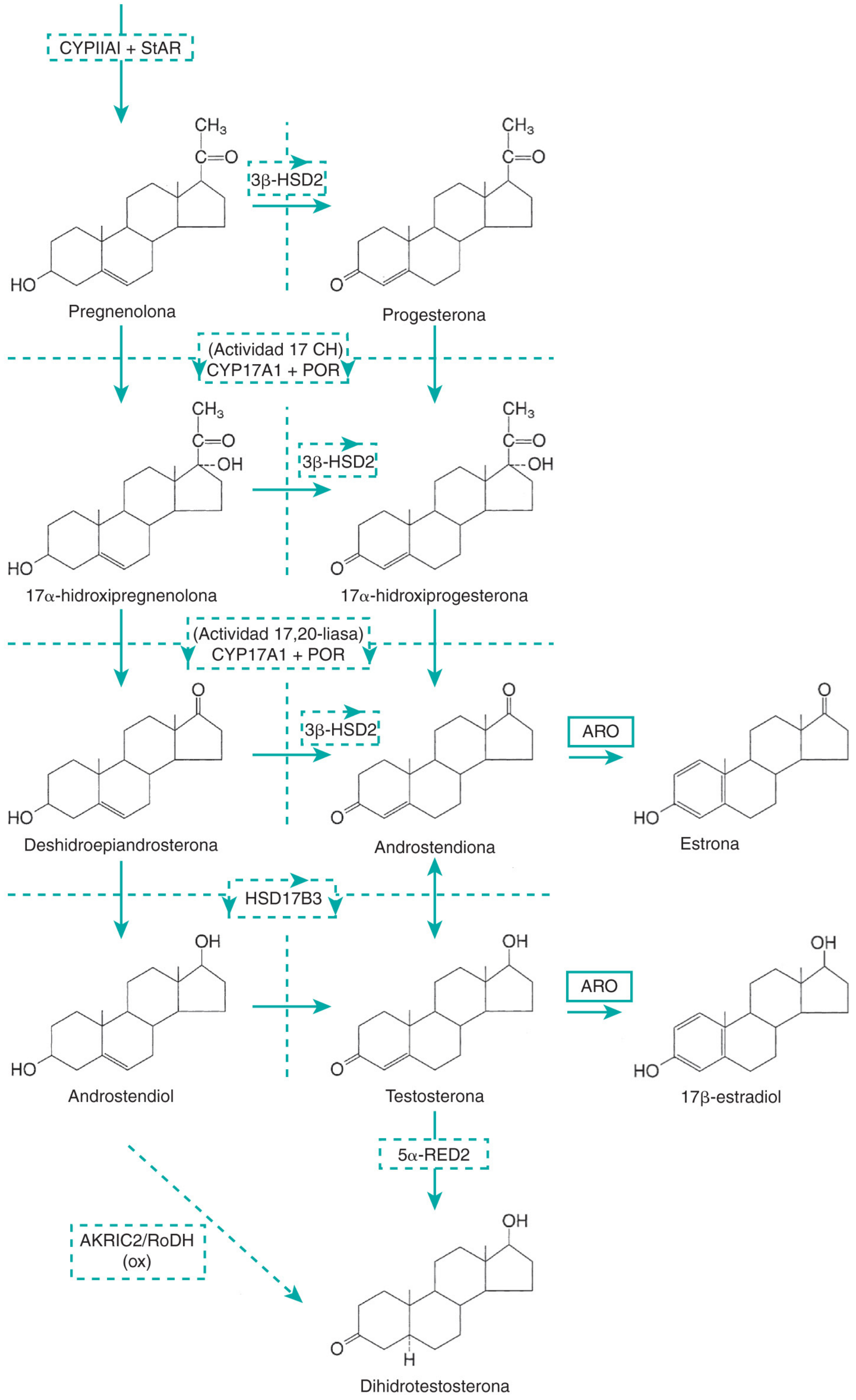

Fig. 600.1 Biosíntesis de esteroides sexuales. Las *líneas discontinuas* indican defectos enzimáticos asociados con alteraciones del desarrollo sexual 46XY. 3β-HSD2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; AKR1C2/RoDH (Ox), una de las enzimas en la vía alternativa de biosíntesis de los andrógenos, recientemente descrita; ARO, aromatasa; CYP17A1, enzima que cataliza tanto la actividad 17α-hidroxilasa (17-OH) como la 17,20-liasa; HSD17B3, enzima que cataliza la reacción 17-cetorreductasa; POR, P450 oxidorreductasa; StAR, proteína reguladora esteroidogénica aguda.

de testosterona mediada por LH es necesaria para el crecimiento continuo del pene y en cierto grado también para el descenso testicular.

Como parte de la transición normal de la vida intrauterina a la extrauterina, quizá asociado al descenso súbito de las hormonas maternas y placentarias, los recién nacidos y los lactantes pequeños experimentan un aumento transitorio de gonadotropinas y esteroides sexuales. Esto es la llamada minipubertad.

En los varones, se produce un pico de LH y testosterona a los 1-2 meses de edad y después disminuye para alcanzar niveles prepuberales a los 4-6 meses. La hormona foliculoestimulante (FSH) y la inhibina B alcanzan su mayor nivel a los 3 meses y disminuyen hasta niveles prepuberales a los 9 y 15 meses, respectivamente. El aumento de LH predomina sobre el de FSH.

La elevación neonatal puede ser importante para la maduración posnatal de las gónadas, la estabilización de los genitales externos masculinos y quizá también para la identidad y los comportamientos sexuales. La elevación posnatal de LH y testosterona se encuentra ausente o amortiguada en los lactantes con hipopituitarismo, criptorquidia y síndrome de resistencia completa a los andrógenos. El desarrollo de la secreción pulsátil nocturna de LH marca el comienzo de la pubertad.

En las células diana específicas, el 6-8% de la testosterona se convierte, por la acción de la 5α-reductasa, en DHT, el andrógeno más potente (v. fig. 600.1), y alrededor del 0,3% se transforma en estradiol por la aromatasa. Aproximadamente la mitad de la testosterona circulante está ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales y la otra mitad a la albúmina;

solo un 2% circula en forma libre. Los niveles plasmáticos de globulina transportadora de hormonas sexuales son bajos al nacimiento, aumentan rápidamente durante los primeros 10 días de vida y después permanecen estables hasta el inicio de la pubertad. La hormona tiroidea puede participar en este aumento fisiológico porque los recién nacidos con atireosis (ausencia de glándula tiroides) tienen niveles muy bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales.

La **AMH** (hormona antimülleriana, llamada previamente *sustancia inhibitoria mülleriana*), la **inhibina** y la **activina** son miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento del factor transformador del crecimiento-β (TGF-β). En este grupo, que tiene más de 45 componentes, también se incluyen las proteínas morfogénicas óseas. Los miembros de la superfamilia TGF-β están implicados en la regulación de los procesos de desarrollo y de múltiples enfermedades humanas diferentes, como las condrodisplasias y el cáncer.

La AMH, una hormona glucoproteica homodimérica codificada por un gen en el cromosoma 19, es el producto que antes se secreta por las células de Sertoli del testículo fetal. Se produce como una prohormona y su fragmento carboxiterminal necesita ser eliminado para ser activa. La transcripción de *AMH* se inicia por *SOX9,* que actúa mediante la secuencia HMG, mientras que su expresión se estimula por la unión de SF-1 a su promotor e interactuando después con *SOX9, WT1* y *GATA4.* La AMH se une a dos receptores distintos serina/treonina, cada uno de los cuales tiene un único dominio transmembrana. El receptor activado tipo 1 transmite la señal a través de mediadores intracelulares de la familia SMAD.

El gen del receptor de AMH (en el cromosoma 12) se expresa en las células de Sertoli. En las mujeres se expresa en las células del conducto mülleriano fetal y en las células de la granulosa fetales y posnatales. Durante la diferenciación sexual en los varones, la AMH produce la involución de los conductos müllerianos (paramesonéfricos), que son los precursores embriológicos del cérvix y el útero. Trabaja junto con SF-1 para producir la involución de las trompas de Falopio.

La AMH se secreta en los varones en las células de Sertoli durante la vida fetal y posnatal. En las niñas se secreta en las células de la granulosa desde la semana 36 de la gestación hasta la menopausia, pero en niveles más bajos. La concentración plasmática más alta de AMH se produce en los varones al nacimiento, mientras que en las niñas se produce en la pubertad. Después de la pubertad ambos sexos presentan concentraciones plasmáticas similares de AMH. Su función en la vida posnatal aún no está bien caracterizada.

La **inhibina** es otra hormona glucoproteica secretada por las células de Sertoli de los testículos y las células de la granulosa y la teca en el ovario. La inhibina A consta de una subunidad α disulfuro ligada a una subunidad β-A, mientras que la inhibina B consta de la misma subunidad α ligada a una subunidad β-B. Las activinas son dímeros de las subunidades B, bien homodímeros (BA/BA, BB/BB) o heterodímeros (BA/BB). Las inhibinas inhiben de forma selectiva la secreción hipofisaria de FSH, mientras que las activinas la estimulan. Se ha demostrado mediante inmunoanálisis específicos para las inhibinas A o B que la inhibina A está ausente en los varones y presente en las mujeres sobre todo en la fase lútea. La inhibina B es la forma principal de inhibina en los varones y en las mujeres durante la fase folicular. La inhibina B puede utilizarse como marcador de la función de las células de Sertoli en los varones. La FSH estimula la secreción de inhibina B en ambos sexos, pero solo en los varones existen también pruebas de una regulación independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina B podrían aportar información útil en niños con varias formas de alteraciones gonadales y puberales. En los varones con retraso puberal, la inhibina B puede ser una prueba de cribado útil para diferenciar entre un retraso constitucional de la pubertad y el hipogonadismo hipogonadotrópico. En el hipogonadismo hipogonadotrópico, el nivel de inhibina B en plasma es muy bajo o indetectable.

Al igual que la inhibina y la activina, la folistatina (una proteína glucosilada de cadena única) se produce en las gónadas y otros tejidos como el hipotálamo, el riñón, la glándula suprarrenal y la placenta. La folistatina inhibe la secreción de FSH principalmente mediante la unión a activinas, por lo que bloquea los efectos de las activinas tanto en el ovario como en la hipófisis.

Muchos péptidos adicionales actúan como mediadores del desarrollo y la función de los testículos: neurohormonas como la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la hormona liberadora de gonadotropinas, la hormona liberadora de corticotropina, la oxitocina, la arginina vasopresina, la somatostatina, la sustancia P y el neuropéptido Y; factores de crecimiento como los factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras, el TGF-β y los factores de crecimiento de fibroblastos, derivado de plaquetas y nervioso; péptidos vasoactivos y citocinas derivadas del sistema inmunitario, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2, 4 y 6.

Los patrones clínicos de los cambios puberales varían ampliamente (v. caps. 26 y 577 sobre la maduración puberal). En el 95% de los varones, el aumento de los genitales comienza entre los 9,5 y los 13,5 años, y alcanza la madurez a los 13-17 años. En una minoría de niños sanos, la pubertad comienza después de los 15 años. En algunos niños, el desarrollo puberal se completa en menos de 2 años, pero en otros puede durar más de 4,5 años. El desarrollo puberal y el estirón puberal se producen en los niños aproximadamente 2 años más tarde que en las niñas.

La edad promedio de producción de semen (espermarquia) es 14 años. Este hecho se produce en la mitad de la pubertad a juzgar por el vello púbico, el tamaño testicular, el estirón puberal y los niveles de testosterona. En el momento de la espermarquia, los niveles nocturnos de FSH son similares a los del varón adulto; la primera eyaculación consciente se produce aproximadamente en el mismo momento.

FUNCIÓN DE LOS OVARIOS

En los fetos femeninos normales, la gónada indiferenciada puede identificarse histológicamente como un ovario en la semana 10-11 de gestación, tras la regulación al alza de *R-spondin1.* Los ovocitos están presentes desde el 4.° mes de gestación y alcanzan un máximo de 7 millones a los 5 meses de gestación. Para su mantenimiento normal, los ovocitos necesitan que las células de la granulosa formen los folículos primordiales. Durante el desarrollo folicular existen receptores funcionales de FSH (pero no de LH) en los ovocitos de los folículos primarios. Para el mantenimiento de los ovocitos son necesarios dos cromosomas X normales. A diferencia de las células somáticas, donde solo un cromosoma X es activo, en las células germinales ambos se encuentran activos. Al nacimiento, los ovarios contienen aproximadamente 1 millón de folículos activos, que disminuyen hasta 0,5 millones en la menarquia. Desde entonces, disminuyen a un ritmo de 1.000/mes, e incluso más rápido a partir de los 35 años.

Las hormonas del ovario fetal provienen en su mayoría de la unidad fetoplacentaria. Como en los varones, la secreción máxima de gonadotropinas se produce en la vida fetal y después de nuevo a los 2-3 meses de vida, con niveles mínimos a los 6 años de edad. A diferencia de los varones, el pico de FSH predomina sobre el de LH. El pico de FSH tiene un máximo aproximadamente a los 3-6 meses y disminuye a los 12 meses, pero permanece detectable durante 24 meses. Bajo la influencia de la LH, se produce un pico de estradiol a los 2-6 meses. La respuesta de la inhibina B es variable, con un máximo entre los 2 y los 12 meses, y manteniéndose por encima de niveles prepuberales hasta los 24 meses. Tanto en la lactancia como en la infancia, los niveles de gonadotropinas son más elevados en las niñas que en los niños.

Los estrógenos más importantes producidos por el ovario son el 17β-estradiol (E_2) y la estrona (E_1); el estriol es un producto metabólico de estos dos, y los tres estrógenos pueden encontrarse en la orina de mujeres maduras. Los estrógenos también derivan de los andrógenos producidos por la glándula suprarrenal y por las gónadas tanto femenina como masculina (v. fig. 600.1). Esta conversión explica por qué en ciertos tipos de trastornos de la diferenciación sexual masculina se produce feminización en la pubertad. En el déficit de 17-cetosteroide reductasa, por ejemplo, el bloqueo enzimático produce un aumento muy importante de la secreción de androstendiona, la cual se convierte en los tejidos periféricos en estradiol y en estrona. Estos estrógenos, sumados a los que directamente son secretados por el testículo, producen ginecomastia. El estradiol producido a partir de la testosterona en el síndrome de resistencia completa a los andrógenos produce feminización completa en estos individuos XY.

Los estrógenos regulan muchas actividades funcionalmente diferentes en múltiples tejidos. Existen al menos dos receptores de estrógenos distintos con diferentes patrones de expresión. El ovario también produce progesterona, el principal esteroide progestacional; la corteza suprarrenal y el testículo también sintetizan progesterona como precursor de otras hormonas suprarrenales y testiculares.

En el ovario se han identificado muchas otras hormonas con efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos. Entre ellas se incluyen las inhibinas, las activinas, la relaxina, los factores de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), TGF-α y TGF-β, y las citocinas.

Los niveles plasmáticos de estradiol aumentan lentamente, pero de forma mantenida según avanza la maduración sexual, y se correlacionan bien con la evaluación clínica del desarrollo puberal, la edad ósea y los niveles crecientes de FSH. Los niveles de LH no aumentan hasta que los caracteres sexuales secundarios están bien desarrollados. Los estrógenos, como los andrógenos,

inhiben la secreción de LH y de FSH (retroalimentación negativa). En las mujeres, los estrógenos también provocan el aumento de la secreción de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual y estimula la ovulación. La adquisición de la capacidad para esta retroalimentación positiva es otro hito en la maduración de la pubertad.

La edad promedio de la menarquia en las niñas norteamericanas aproximadamente es de 12,5-13 años, pero el intervalo de lo «normal» es amplio, de manera que un 1-2% de las niñas «normales» no ha tenido la menstruación a los 16 años. La edad del comienzo de los signos de pubertad varía: los estudios recientes sugieren edades más tempranas de lo que antes se creía, especialmente en la población afroamericana de Estados Unidos (v. cap. 577). La menarquia suele correlacionarse estrechamente con la edad ósea. La maduración y el cierre de las epífisis son al menos parcialmente dependientes de estrógenos, como se ha demostrado en un varón de 28 años con masculinización normal y crecimiento continuo por un cierre incompleto de las epífisis, en el que se demostró una resistencia completa a los estrógenos debida a un defecto en el receptor de estrógenos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas sensibles y específicas que permiten medir las hormonas hipofisarias y gonadales en pequeñas cantidades de sangre han contribuido al rápido avance en la comprensión de las interacciones hipotálamo-hipófiso-gonadales normales y anormales. En lactantes varones, las determinaciones de LH, FSH y testosterona pueden detectar los defectos hipofisarios y testiculares. La integridad de las células de Leydig en la infancia puede ser determinada mediante la respuesta de la testosterona tras la administración de gonadotropina coriónica humana. Un protocolo es administrar 5.000 UI i.m. diarias durante 3 días, aunque existen otros protocolos. La integridad y la madurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en ambos sexos pueden ser evaluadas mediante determinaciones seriadas de los niveles de esteroides sexuales, LH y FSH después de la administración subcutánea del análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas leuprolide. Se ha demostrado que una determinación ultrasensible de LH diferencia a los niños varones con una pubertad retrasada de aquellos con un hipogonadismo hipogonadotropo completo, pero no parcial.

Se ha establecido un intervalo normal de niveles de inhibina B en lactantes varones. La inhibina B puede ser un marcador de espermatogénesis y también de tumores, como los de células de la granulosa. Las inhibinas pueden estar implicadas en la supresión tumoral. Las determinaciones de receptores de estrógenos pueden ser clínicamente útiles en el tratamiento de varias neoplasias ováricas. Las determinaciones de AMH son útiles en la evaluación de los niños con gónadas no palpables y trastornos del desarrollo sexual.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Los efectos estrogénicos de los hidrocarburos aromáticos polihalogenados pueden ser en parte debidos a la inhibición de la sulfatación del estradiol por la estrógeno sulfotransferasa, una importante vía de inactivación de estradiol. Los estrógenos naturales administrados por vía oral son rápidamente destruidos por las enzimas gastrointestinales y hepáticas; por ello suelen administrarse en forma de ésteres o conjugados. Las preparaciones orales más utilizadas son los estrógenos conjugados equinos y el etinil estradiol. También se utilizan ampliamente los parches cutáneos con estrógenos para la absorción transdérmica. Gracias a una mejor comprensión de las interacciones entre los estrógenos y sus receptores, se ha sintetizado una nueva clase de compuestos llamados *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos*. Por ejemplo, el raloxifeno, un derivado no esteroideo del benzotiofeno, actúa como un agonista estrogénico en el hueso y en el hígado, y como un antagonista en la mama y en el útero.

Los andrógenos, como la testosterona, pueden administrarse generalmente por vía intramuscular como ésteres de acción prolongada (más frecuentemente enantato o cipionato) debido a su potencia y a su estabilidad en la respuesta. Los parches transdérmicos de testosterona y los geles aplicados sobre la piel se han utilizado hasta el momento principalmente en los adultos con hipogonadismo debido a la dificultad para titular la dosis necesaria durante la infancia y la adolescencia. Las preparaciones orales, como la metiltestosterona o la fluoximesterona, no producen una respuesta androgénica tan potente, y pueden ser hepatotóxicas. El undecenoato de testosterona, otra preparación oral, se emplea en Europa, pero no en Estados Unidos. Se ha publicado que se están desarrollando preparaciones de testosterona sublinguales (microesferas o gránulos) y bucales (de absorción a través de la mucosa oral).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 601

Hipofunción testicular

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La hipofunción de los testículos durante la vida fetal puede ser un componente de algunos tipos de **trastornos del desarrollo sexual** (v. cap. 606.2) y pueden causar grados variables de genitales ambiguos. Tras el nacimiento, los recién nacidos presentan una «minipubertad» con niveles relativamente elevados de gonadotropinas y esteroides sexuales, pero este fenómeno es transitorio y su ausencia no conlleva ningún hallazgo clínico evidente. Debido a que los niños prepuberales normalmente no producen cantidades significativas de testosterona y todavía no producen esperma, no hay efectos perceptibles de la hipofunción testicular en este grupo de edad. La hipofunción testicular desde la pubertad en adelante puede producir un déficit de testosterona, infertilidad o ambos. Esta hipofunción puede ser primaria testicular **(hipogonadismo primario)** o secundaria a un déficit de hormonas gonadotrópicas hipofisarias **(hipogonadismo secundario).** Ambos tipos pueden deberse a defectos genéticos heredados o a causas adquiridas, y en algunos casos la etiología puede ser incierta, aunque el nivel de la lesión (primaria o secundaria) suele estar bien definido; los pacientes con hipogonadismo primario tienen niveles elevados de gonadotropinas (hipergonadotropo); los que tienen hipogonadismo secundario presentan niveles inapropiadamente bajos o ausencia de estas hormonas (hipogonadotropo). La tabla 601.1 detalla la clasificación etiológica del hipogonadismo masculino (v. también fig. 578.6).

601.1 Hipogonadismo hipergonadotropo masculino (hipogonadismo primario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

ETIOLOGÍA

Es esencial que exista cierto grado de función testicular para el desarrollo fenotípico de los recién nacidos varones. Cuando existe función testicular, la diferenciación sexual normalmente está completa hacia la semana 14 de vida intrauterina. Puede producirse un hipogonadismo después de que se hayan desarrollado genitales con fenotipo masculino por varias razones: anomalías genéticas o cromosómicas pueden producir una hipofunción testicular que no se hace aparente hasta la pubertad, cuando estos niños presentan un desarrollo puberal incompleto o ausente. En otros casos, los testículos normalmente desarrollados sufren daños debido a infartos, traumatismos, irradiación, quimioterapia, infecciones, infiltración u otras causas posteriores a la diferenciación sexual. En algunos casos, defectos genéticos predisponen a una atrofia o una anomalía en el descenso testicular, una torsión o un infarto, o llevan a un daño testicular progresivo y a atrofia después de un periodo de desarrollo normal. Si el compromiso testicular es global, es probable que se afecten tanto la secreción de testosterona como la fertilidad (producción de espermatozoides). Incluso cuando el defecto primario es en la producción de testosterona, los niveles intratesticulares bajos de testosterona con frecuencia producen infertilidad. Lo contrario no se cumple necesariamente. Los defectos en la producción de espermatozoides y en su almacenamiento y tránsito pueden no estar asociados con niveles bajos de testosterona; se puede ver, por tanto, infertilidad en pacientes con niveles normales de testosterona, libido normal y caracteres sexuales secundarios normales.

En un porcentaje significativo de pacientes con aberraciones cromosómicas como el **síndrome de Klinefelter,** los **varones con más de 1 cromosoma X** y los **varones XX** se produce un hipogonadismo de diferente grado. Estas anomalías cromosómicas se asocian con otros hallazgos característicos. El síndrome de Noonan se asocia con criptorquidia e infertilidad, aunque otras características (no gonadales) pueden dominar el cuadro clínico.

Anorquia congénita o síndrome de regresión testicular

Los niños varones cuyos genitales externos se han desarrollado con normalidad (o prácticamente normal) y los derivados de los conductos müllerianos o paramesonéfricos (útero, trompas de Falopio) están ausentes han tenido

Tabla 601.1 Clasificación etiológica del hipogonadismo masculino

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (HIPOGONADISMO PRIMARIO; TESTÍCULOS)
Congénitos
Resistencia a hormona estimuladora de folículos (FSH) y a hormona luteinizante (LH)
Mutaciones en las vías de síntesis de los esteroides
Disgenesia gonadal
Síndrome de Klinefelter (47,XXY)
Síndrome de Noonan (mutación del gen *PTPN-11* en muchos casos)
Fibrosis quística (infertilidad)
Adquiridos
Criptorquidia (algunos casos)
Testículos evanescentes
Quimioterapia
Radiación
Infección (p. ej., parotiditis)
Infarto (torsión testicular)
Traumatismos
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (HIPOGONADISMO SECUNDARIO; HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO)
Congénitos
Defectos genéticos que causan síndrome de Kallmann y/o hipogonadismo hipogonadotropo (HH) normósmico
Otros defectos genéticos asociados a HH: gen de la leptina, receptor de la leptina, DAX1 (hipoplasia suprarrenal *dosage sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), SF-1 (factor esteroidogénico 1)
Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Laurence-Moon-Biedl, Alström
HH aislado a nivel hipofisario (receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas, subunidad β de FSH y LH)
Déficit de múltiples hormonas hipofisarias: displasia septoóptica (*HESX-1* en algunos casos) y otros trastornos de la organogénesis hipofisaria (p. ej., *PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*)
Idiopáticos
Adquiridos
Anorexia nerviosa
Fármacos
Malnutrición
Enfermedades crónicas, especialmente la enfermedad de Crohn
Hiperprolactinemia
Tumores hipofisarios
Infarto hipofisario
Trastornos infiltrativos (p. ej., histiocitosis, sarcoidosis)
Hemosiderosis y hemocromatosis
Radiación

obviamente función testicular durante al menos alguna parte de la gestación. Si sus testículos no son palpables en el nacimiento, se dice que tienen **criptorquidia.** En muchos de esos casos, los testículos no están descendidos o son retráctiles, pero en otros casos no se encuentran los testículos en ninguna localización incluso después de una extensa investigación. El síndrome de ausencia de testículos en un varón fenotípico con cariotipo normal 46, XY (que indica que existió algún periodo de función testicular en la vida intrauterina) se conoce como *testículos evanescentes, anorquia congénita* o **síndrome de regresión testicular.**

El síndrome de regresión testicular no es infrecuente. En el 1,5-9% de los recién nacidos varones existe criptorquidia y en el 10-20% de estos casos, los testículos no son palpables. De los niños con testes no palpables, hasta el 50% pueden no tener testículos detectables mediante un estudio detallado. La mayoría de los casos parecen ser esporádicos y se cree que son consecuencia de torsión o accidentes vasculares. El testículo que no ha descendido completamente puede tener una mayor tendencia a la torsión y esto puede ser una de las causas de los testículos evanescentes. La mayoría de los casos son esporádicos, pero en un subgrupo de pacientes el síndrome de regresión testicular ocurre en gemelos monocigotos o en familias con otros individuos afectados, lo cual sugiere una etiología genética. Algunos casos se asocian con micropene y en ellos la pérdida testicular se produjo probablemente después de la semana 14, pero bastante antes del nacimiento, o puede indicar una disfunción preexistente del desarrollo hormonal masculino. En los primeros meses de vida posnatal se encuentran niveles bajos de testosterona (<10 ng/dl) y niveles muy elevados de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH); a partir de ahí, los niveles de gonadotropinas tienden a disminuir incluso en niños sin gónadas y alcanzan de nuevo niveles muy altos según se acercan los años puberales. La estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG) no es capaz de producir un aumento de los niveles de testosterona. Los *niveles plasmáticos de hormona antimülleriana (AMH) son bajos o indetectables.* En todos los pacientes con testículos indetectables se deberían realizar pruebas para medir la AMH y pruebas de estimulación con hCGH. Si los resultados indican que no existe tejido testicular (ausencia de AMH y falta de elevación de testosterona tras la estimulación con hCG), se puede confirmar el diagnóstico de síndrome de regresión testicular. Si se demuestra la existencia de secreción de testosterona, está indicado realizar pruebas de imagen mediante resonancia magnética (RM) abdominal y/o exploración quirúrgica. En muchos casos de síndrome de regresión testicular puede encontrarse un pequeño nódulo fibrótico al final del cordón espermático. El tratamiento del hipogonadismo masculino (primario o secundario) se expone en el capítulo 601.2. No existe la posibilidad de una fertilidad normal en estos pacientes.

Hipogonadismo inducido por quimioterapia y radioterapia

El daño testicular es una consecuencia frecuente de la **quimioterapia** y la **radioterapia** usadas para el tratamiento del cáncer. La frecuencia y la extensión de la lesión dependen del fármaco empleado, la dosis total, la duración del tratamiento y el intervalo de observación tras la terapia. Otra variable importante es la edad en el momento del tratamiento; las células germinales son menos vulnerables en los niños prepúberes que en los púberes y pospúberes. La **quimioterapia** es más lesiva si se emplea más de un fármaco. Aunque muchos fármacos quimioterápicos producen azoospermia e infertilidad, el daño de las células de Leydig (que produce niveles bajos de testosterona) es menos frecuente. En muchos casos el daño es transitorio y el número de espermatozoides se recupera después de 12-24 meses. Se ha sugerido que los testículos prepuberales son menos propensos a dañarse que los testículos puberales, pero no hay pruebas concluyentes. El uso de agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, en los niños prepúberes podría no afectar al desarrollo puberal, incluso aunque pueda haber signos de lesión de las células germinales en la biopsia. El cisplatino provoca azoospermia u oligospermia transitorias a dosis bajas, mientras que las dosis altas (400-600 mg/m^2) pueden producir infertilidad permanente. La interleucina 2 puede deprimir la función de las células de Leydig, mientras que el interferón α no parece que afecte a la función gonadal. Tanto la quimioterapia como la radioterapia se asocian con un porcentaje aumentado de gametos anómalos, pero los datos respecto al resultado de los embarazos posteriores a estos tratamientos *no* han mostrado ningún incremento de defectos genéticos en el nacimiento, posiblemente debido a un sesgo de selección contra los espermatozoides anormales.

La **lesión por radioterapia** es dependiente de la dosis. Puede presentarse oligospermia temporal con dosis tan bajas como 0,1 Gy, con azoospermia permanente a partir de dosis de 2 Gy. Puede observarse una recuperación de la espermatogénesis hasta 5 años (o más) después de la irradiación, siendo las dosis más altas las que llevan a recuperaciones más lentas. Las células de Leydig son más resistentes a la radioterapia. Una lesión moderada, determinada por unos niveles elevados de LH, puede observarse con hasta 6 Gy; las dosis mayores de 30 Gy causan hipogonadismo en la mayoría de los pacientes. Siempre que sea posible, los testículos se deben proteger de la irradiación. La función testicular ha de ser evaluada cuidadosamente en los adolescentes tras el tratamiento múltiple del cáncer en la infancia. Pueden estar indicados el tratamiento sustitutivo con testosterona y el consejo en relación con la fertilidad. Una opción para los varones pospuberales es el almacenamiento de semen antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Incluso en aquellos casos en los que el número de espermatozoides es anormal, es posible la recuperación, aunque las posibilidades disminuyen según se incrementa la dosis de radiación. Si los recuentos de espermatozoides permanecen bajos, la fertilidad es todavía posible en algunos casos con la extracción testicular de espermatozoides y la inyección intracitoplasmática.

Síndrome de solo células de Sertoli

Los pacientes que presentan el síndrome de solo células de Sertoli, extremadamente raro (aplasia de las células germinales o **síndrome de Del Castillo**) tienen testículos pequeños y azoospermia. Estos pacientes no tienen células germinales en los testículos, pero en general su producción de testosterona es normal y debutan en la vida adulta al consultar por infertilidad. Típicamente los pacientes presentan testículos pequeños y niveles de FSH elevados con LH y testosterona normales. Puede haber ginecomastia por estimulación de la actividad aromatasa por la FSH. Los niveles de inhibina B pueden estar

disminuidos en comparación con los individuos con espermatogénesis normal. La mayoría de los casos son esporádicos e idiopáticos, pero en algunos casos pueden encontrarse deleciones que afectan a la región del factor de azoospermia (AZF) del cromosoma Y (Yq11).

Otras causas de hipofunción testicular

Puede producirse una atrofia testicular después de un daño en el aporte vascular, como resultado de la manipulación de los testículos durante procedimientos quirúrgicos para la corrección de la criptorquidia o como resultado de una torsión bilateral de los testículos. La **criptorquidia** es un alteración frecuente (afecta al 3% de los varones al nacer, disminuyendo al 1% a los 6 meses) y las recomendaciones actuales insisten en la importancia de tratarla antes de los 12 meses (o incluso antes) para mejorar la futura fertilidad. Pero está claro que un pequeño porcentaje de los casos presentarán problemas de fertilidad incluso tras un tratamiento quirúrgico exitoso completado durante el primer año de vida. Estos casos pueden deberse a lesión intrauterina, lesión quirúrgica o defectos genéticos del desarrollo testicular y, por tanto, se incluyen entre las causas de hipofunción testicular.

La **orquitis aguda** es frecuente en los varones púberes o adultos con parotiditis y puede causar subfertilidad en el 13% de los casos, aunque la infertilidad es infrecuente. Generalmente la secreción de testosterona permanece normal. La incidencia de orquitis por parotiditis en varones pospuberales ha aumentado en algunas zonas como consecuencia de la disminución de la vacunación de sarampión, rubéola y parotiditis. La poliendocrinopatía autoinmune puede estar asociada con un hipogonadismo primario (asociado con anticuerpos anti-P450scc), pero parece que es más frecuente en mujeres.

Síndrome de disgenesia testicular

La incidencia de tumores testiculares se ha incrementado en muchas sociedades desarrolladas, mientras que la incidencia de criptorquidia, hipospadias, recuentos bajos de espermatozoides y anomalías espermáticas también parece haber aumentado en algunos, pero no en todos, los estudios. Se ha propuesto que todas estas tendencias están ligadas a una disgenesia testicular prenatal. La hipótesis es que durante la vida intrauterina se desarrolla cierto grado de disgenesia testicular debido a factores tanto genéticos como ambientales y esto se asocia con un riesgo aumentado de criptorquidia, hipospadias, hipofertilidad y cáncer testicular. Las influencias ambientales que han sido implicadas en este síndrome incluyen productos químicos ambientales que actúan como disruptores endocrinos, como el bisfenol A y los ftalatos (componentes de muchos tipos de plásticos), varios pesticidas, los fitoestrógenos y los micoestrógenos, y otros productos químicos. El hecho de que estas lesiones puedan ser reproducidas en algunos modelos animales expuestos a productos químicos ambientales ha llevado a esforzarse en retirar estos productos químicos de los productos utilizados por los lactantes y las madres embarazadas y, en general, del ambiente. No obstante, las pruebas son solo sugerentes y no son concluyentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipogonadismo primario puede sospecharse en el nacimiento si los testículos y el pene son demasiado pequeños. Se dispone de datos de normalidad de distintas poblaciones. El trastorno con frecuencia no se detecta hasta la pubertad, cuando no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios. El vello facial, púbico y axilar es escaso o inexistente; tampoco existe acné ni regresión del pelo de la cabeza, y la voz permanece aguda. El pene y el escroto siguen siendo infantiles y pueden permanecer casi ocultos por la grasa púbica; los testículos son pequeños o no palpables. La grasa se acumula en la región de las caderas y las nalgas, y a veces en las mamas y el abdomen. Las epífisis se cierran más tarde de lo normal; por ello, las extremidades son largas. La envergadura puede ser varios centímetros mayor que la talla, y la distancia desde la sínfisis del pubis hasta la planta de los pies (segmento inferior) es mucho mayor que desde la sínfisis hasta el vértex (segmento superior). Las proporciones corporales se describen como **eunucoides.** La relación entre el segmento superior y el inferior es considerablemente menor que 0,9. Muchos individuos con grados más leves de hipogonadismo solo pueden detectarse mediante estudios apropiados del eje hipófiso-gonadal. Los pediatras deben realizar una exploración testicular sistemática; los volúmenes testiculares, determinados mediante la comparación con orquidómetros estándares o midiendo sus dimensiones lineales, han de quedar registrados.

DIAGNÓSTICO

Los niveles plasmáticos de FSH y, en menor grado, de LH están elevados por encima de los valores normales específicos para la edad en la infancia precoz (cuando se produce normalmente la minipubertad y las gonadotropinas están normalmente desinhibidas). Esto se sigue por un periodo en el que incluso los niños sin gónadas no exhiben una elevación significativa de las gonadotropinas, lo que indica que a estas edades las gonadotropinas están inhibidas por un mecanismo independiente de la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas gonadales. Al final de la mitad de la infancia y varios años antes de establecerse la pubertad, se libera esta inhibición y los niveles de gonadotropinas se elevan de nuevo en los individuos con hipogonadismo primario por encima de los controles normales de la misma edad. Estos niveles elevados indican que incluso en el niño prepúber existe una relación de retroalimentación activa hipotálamo-gonadal. Después de los 11 años, los niveles de FSH y de LH aumentan significativamente, alcanzando valores propios de los castrados. Las determinaciones aleatorias de los niveles plasmáticos de testosterona en los niños prepúberes no son útiles porque normalmente están bajos en los niños sanos de esta edad y aumentan durante la pubertad hasta alcanzar niveles adultos. Durante la pubertad, estos niveles, medidos en una muestra de primera hora de la mañana, se correlacionan mejor con el tamaño testicular, el estadio de madurez sexual y la edad ósea que con la edad cronológica. En los pacientes con hipogonadismo primario, los niveles de testosterona permanecen bajos en todas las edades. Tras la administración de hCG no se produce ninguna elevación de testosterona, o esta es muy leve, a diferencia de los varones sanos, en los que la hCG produce un aumento significativo de la testosterona plasmática en cualquier estadio del desarrollo.

La AMH es secretada por las células de Sertoli y su secreción se inhibe por la testosterona. Como resultado, los niveles de AMH están elevados en los niños prepúberes y suprimidos al comienzo de la pubertad. Los niños con hipogonadismo primario continúan teniendo niveles elevados de AMH en la pubertad. La detección de AMH puede ser usada en los años prepuberales como un marcador de presencia de tejido testicular (p. ej., en pacientes con criptorquidia bilateral). La inhibina B también es secretada por las células de Sertoli, está presente durante toda la infancia y aumenta al inicio de la pubertad (más en niños que en niñas). Puede ser usada como otro marcador de presencia de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y como un marcador de espermatogénesis (p. ej., en la pubertad retrasada, los supervivientes de un cáncer y pacientes con síndrome de Noonan). Las radiografías para determinar la edad ósea son útiles para documentar el retraso de esta en pacientes con retraso constitucional del desarrollo, así como hipogonadismo primario.

SÍNDROME DE NOONAN

Etiología

El término *síndrome de Noonan* (SN) se ha aplicado a los individuos de ambos sexos con cariotipos normales que tienen ciertas características fenotípicas que se producen también en las mujeres con síndrome de Turner (aunque las causas genéticas son completamente diferentes) (v. cap. 98.4). El síndrome de Noonan se produce en 1:1.000-2.500 nacidos vivos. Aproximadamente el 20% de los casos son familiares y presentan una herencia autosómica dominante. Los varones y las mujeres se ven afectados de igual forma. Varias mutaciones en la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) del sistema renina-angiotensina (SRA) pueden causar un síndrome de Noonan y otros trastornos relacionados. Dichas mutaciones se detectan en la actualidad en el 70% de los casos de síndrome de Noonan. En aproximadamente la mitad de los casos existen mutaciones de aminoácido en *PTPN11,* un gen del cromosoma 12q24.1 que codifica la proteína no receptora tirosina fosfatasa SHP-2. También se encuentran mutaciones en otros genes de esta vía, incluidos *SHOC2, CBL, SOS1, KRAS, NRAS, BRAF* y *RAF1,* así como duplicaciones en la región 12q24. Por ello las características fenotípicas del síndrome de Noonan se solapan con otros síndromes que implican la vía de RAS-MAPK, como el síndrome de Leopard, el síndrome de Costello y el síndrome cardiofaciocutáneo.

Manifestaciones clínicas

Las anomalías más frecuentes son la talla baja, el *pterigium colli,* el *pectus carinatum* o *pectus excavatum,* el cúbito valgo, la cardiopatía congénita derecha y la cara típica. Son frecuentes el hipertelorismo, el epicanto, la inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, la ptosis, la micrognatia y las alteraciones auriculares. Otras alteraciones como la clinodactilia, las hernias y las anomalías vertebrales se presentan con menos frecuencia. El CI medio de los niños en edad escolar con síndrome de Noonan es menor de lo normal, 86, con un rango de 53 a 127. El CI verbal tiende a ser mejor que el CI de rendimiento. Es habitual la hipoacusia neurosensorial para frecuencias altas. Los defectos cardiacos más frecuentes son la estenosis valvular pulmonar, la miocardiopatía hipertrófica o la comunicación interauricular. Puede presentarse hepatoesplenomegalia y varias enfermedades hematológicas, incluidos el descenso de los factores XI y XII de la coagulación, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielomonocítica crónica. Las características

similares al síndrome de Noonan pueden ser consecuencia de una variación fenotípica de la mutación del gen *NF1* (neurofibromatosis), posiblemente debido a que en ambas enfermedades está implicada la vía de RAS-MAPK. Los varones con frecuencia presentan criptorquidia y testículos pequeños. La secreción de testosterona puede estar por debajo de lo normal, pero la espermatogénesis puede estar afectada incluso en aquellos con testosterona normal (y caracteres sexuales secundarios normales). En estos pacientes la inhibina B plasmática es un marcador útil de la función de las células de Sertoli. La pubertad se retrasa y la talla adulta se alcanza hacia el final de la segunda década; habitualmente se encuentra en el límite inferior de la población normal. El diagnóstico prenatal debe sospecharse en los fetos con cariotipo normal, edema o anasarca y longitud femoral corta.

Tratamiento

La hormona del crecimiento humana mejora la velocidad de crecimiento en muchos pacientes con síndrome de Noonan, de forma comparable a lo observado en pacientes con síndrome de Turner, y los estudios muestran un aumento medio del punto de desviación estándar de la talla que varía entre 1,3 y 1,7, lo cual corresponde a 9,5-13 cm en niños y 9,0-9,8 cm en niñas. Muchos pacientes con síndrome de Noonan alcanzan una talla normal sin tratamiento de hormona del crecimiento, pero este se recomienda en aquellos con una talla inferior al 3.^{er} percentil. La dosis recomendada es hasta 66 µg/kg/día de hormona recombinante del crecimiento. Los pacientes con síndrome de Noonan y mutaciones demostradas de *PTPN11* presentan un crecimiento peor y una menor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento que los que no tienen estas mutaciones. Tienen niveles más bajos de factor de crecimiento similar a insulina-1 y niveles más altos de hormona del crecimiento, lo que sugiere una resistencia parcial a la hormona del crecimiento debida a defectos en la señalización posreceptor. El tratamiento del hipogonadismo masculino se expone en el capítulo 601.2.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Véase también el capítulo 98.

Etiología

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía cromosómica sexual más frecuente en los varones, con una incidencia del 0,1-0,2% en la población general (1/500-1/1.000) y que aumenta hasta el 4% entre los varones infértiles y el 10-11% en aquellos con oligospermia o azoospermia. Aproximadamente el 80% de ellos tiene una dotación cromosómica 47,XXY, mientras que en el 20% restante se encuentran mosaicos o grados mayores de poli-X. Incluso con tantos cromosomas X como 4, el cromosoma Y determina el fenotipo masculino. La aberración cromosómica se debe en la mayoría de los casos a la no disyunción meiótica de un cromosoma X durante la gametogénesis de los progenitores; el cromosoma X extra es de origen materno en un 54%, y paterno en un 46% de los pacientes. Un estudio nacional realizado en Dinamarca reveló una prevalencia prenatal de 213 por 100.000 fetos varones, pero en los varones adultos la prevalencia era solamente de 40/100.000, lo que sugiere que solo se realizó el diagnóstico en 1 de cada 4 varones adultos con síndrome de Klinefelter. La incidencia aumenta con la edad materna y posiblemente también con la edad paterna.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes que no tienen un diagnóstico prenatal, el diagnóstico pocas veces se realiza antes de la pubertad debido a la escasez o la sutileza de las manifestaciones clínicas en la infancia. Los trastornos del comportamiento o psiquiátricos pueden aparecer mucho antes que los defectos del desarrollo sexual. Estos niños tienden a tener problemas de aprendizaje y defectos en la «función ejecutiva» (formación de conceptos, resolución de problemas, intercambio de tareas y planificación), y este trastorno debe ser considerado en niños con problemas psicosociales, de aprendizaje o de adaptación escolar. Los niños afectados pueden ser nerviosos, inmaduros o excesivamente tímidos y tienden a tener dificultades en las relaciones sociales a lo largo de la vida. En un estudio prospectivo, un grupo de niños con cariotipo 47,XXY identificados en el nacimiento mostró desviaciones relativamente leves respecto de lo normal durante los 5 primeros años de vida. Ninguno tenía discapacidades físicas, intelectuales o emocionales significativas; algunos eran inactivos, con una función motora escasamente organizada y un retraso leve de la adquisición del lenguaje. Los problemas con frecuencia se evidenciaron después del inicio del periodo escolar. Las puntuaciones en el CI pueden ser normales, con un CI verbal algo disminuido. Los defectos cognitivos verbales y el bajo rendimiento en la lectura, la ortografía y las matemáticas son frecuentes. En la etapa tardía de la adolescencia, muchos niños con síndrome de Klinefelter tienen dificultades generalizadas en el aprendizaje, la mayoría de las cuales son de tipo lingüístico. A pesar de estas dificultades, la mayoría completa la educación secundaria.

Los pacientes tienden a ser altos, delgados y específicamente a tener piernas largas (desproporcionadas con respecto a los brazos, y más largas que en otras causas de hipogonadismo), pero la complexión corporal puede variar mucho. Los testículos tienden a ser pequeños para la edad, aunque este signo puede que solo sea evidente tras la pubertad, cuando no se produce el crecimiento testicular normal. El pene tiende a ser más pequeño que la media y la criptorquidia es más frecuente que en la población general. La densidad mineral ósea puede ser baja en los adultos con síndrome de Klinefelter y esto se correlaciona con niveles más bajos de testosterona.

El desarrollo puberal puede estar retrasado, aunque algunos niños experimentan una virilización aparentemente normal o casi normal. A pesar de los niveles normales de testosterona, las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, y sus respuestas a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) están elevadas a partir de los 13 años aproximadamente. Cerca del 80% de los adultos tiene **ginecomastia;** su vello facial es más escaso, hasta el punto de que la mayoría no requiere afeitarse diariamente. Las lesiones testiculares más frecuentes son la parada espermatogénica y el predominio de las células de Sertoli. El semen tiene una alta incidencia de aneuploidías cromosómicas sexuales. Generalmente existe azoospermia e infertilidad, aunque se conocen casos aislados de fertilidad. Actualmente es claro que el número de células germinales y el recuento de espermatozoides son mayores al inicio de la pubertad y disminuyen con la edad. Con la extracción de semen testicular seguida de su inyección intracitoplasmática puede lograrse el nacimiento de niños sanos, con tasas de éxito menores según se incrementa la edad. En los pacientes con Klinefelter no mosaicos, la mayoría de los espermatozoides testiculares (94%) presenta un patrón normal de segregación de los cromosomas sexuales, lo que indica que los puntos de control de la meiosis son capaces de eliminar la mayoría de las células aneuploides. Se han detectado anticuerpos antiespermatozoides en el 25% de las muestras estudiadas.

Existe un incremento de la incidencia de adiposidad central, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar, varices venosas y cáncer de mama en la edad adulta. En un grupo no seleccionado de 93 **varones con cáncer de mama,** el 7,5% tenía síndrome de Klinefelter. Se han documentado tumores mediastínicos de células germinales; algunos de estos tumores producen hCG y causan pubertad precoz en niños pequeños. También pueden asociarse a leucemia, linfoma y otros tipos de neoplasias hematológicas. El mayor riesgo de cáncer (riesgo relativo 2,7) se presenta en el grupo de edad de 15-30 años. En un amplio estudio de cohortes realizado en Gran Bretaña se demostró un aumento significativo de la razón estandarizada de mortalidad (1,5), con incremento de los fallecimientos por diabetes, epilepsia, insuficiencia vascular periférica y mesentérica, embolia pulmonar y enfermedad renal. La mortalidad debida a cardiopatía isquémica estaba disminuida. En los adultos, las anomalías cerebrales estructurales se correlacionan con los déficits cognitivos.

En los adultos con mosaicismo XY/XXY, las características del síndrome de Klinefelter están disminuidas en gravedad y en frecuencia. Los niños con mosaicismo tienen mejor pronóstico en la virilización, la fertilidad y el ajuste psicosocial.

Variantes de Klinefelter y otros síndromes poli-X

Cuando el número de cromosomas X es mayor de dos, las manifestaciones clínicas, incluidas la discapacidad intelectual y la alteración de la virilización, son más graves. La talla se reduce con el incremento del número de cromosomas X. La variante XXYY es la más frecuente (1/18.000-1/40.000 nacidos varones). En la mayoría se produce discapacidad intelectual, con un CI entre 60 y 80, pero un 10% tiene CI mayores de 110. El fenotipo masculino XXYY no es diferente al del paciente XXY, excepto en que los adultos XXYY tienden a ser más altos que el paciente XXY promedio. La variante 49,XXXXY es lo suficientemente característica como para detectarse en la infancia. Su incidencia se ha estimado en 1/80.000-1/100.000 nacidos varones. El trastorno se origina en la no disyunción secuencial en la meiosis. Los pacientes afectados tienen una discapacidad cognitiva grave y presentan cuello corto y cara tosca típica. Los ojos son más separados y con las hendiduras palpebrales inclinadas discretamente hacia arriba, así como epicanto y estrabismo; la nariz es ancha, plana y respingona; se observan también una boca grande y entreabierta, y orejas grandes y malformadas. Los testículos son pequeños y puede haber criptorquidia, el escroto es hipoplásico y el pene es muy pequeño. Son frecuentes los defectos sugestivos de síndrome de Down (p. ej., incurvación terminal de la 5.ª falange, pliegues palmares únicos e hipotonía) y otras alteraciones esqueléticas (como los defectos del ángulo de alineación del codo y la restricción de la supinación). Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la sinostosis o la luxación radiocubital, el radio elongado, las seudoepífisis, la escoliosis o la cifosis, la coxa valga y el retraso de la edad ósea. La mayoría de los pacientes con estos importantes cambios tienen un

cariotipo cromosómico 49,XXXXY; también se han observado varios patrones en mosaico: 48,XXXY/49,XXXXY; 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXXY y 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXYY. Se ha descrito el diagnóstico prenatal de un lactante 49,XXXXY. El feto tenía crecimiento intrauterino retardado, edema e higroma quístico cervical.

La variante 48,XXXY es relativamente infrecuente. Las características son generalmente menos graves que en aquellos pacientes con 49,XXXXY y más graves que en los pacientes 47,XXY. En este trastorno existen discapacidad intelectual leve, retraso del desarrollo verbal y motor, así como comportamiento inmaduro, pero pasivo y agradable.

Se han descrito muy pocos pacientes con cariotipos 48,XYYY y 49,XXYYY. Las características dismórficas y la discapacidad cognitiva son frecuentes en ambos.

Pruebas complementarias

La mayoría de los varones con este trastorno pasan toda su vida sin ser diagnosticados. Deben examinarse los cromosomas en todos los pacientes con sospecha de presentar síndrome de Klinefelter, especialmente en aquellos que acuden a consultas infantiles de orientación, de psiquiatría y de retraso mental. En la lactancia, los niveles de inhibina B y de AMH son normales, pero los de testosterona son menores que en los controles. Antes de los 10 años de edad, los niños con SK 47,XXY tienen niveles plasmáticos basales normales de FSH y de LH. Las respuestas a la hormona estimuladora de gonadotropinas y a la hCG son también normales. Los testículos muestran un crecimiento normal en las fases tempranas de la pubertad, pero hacia la mitad de esta el crecimiento testicular se detiene, las gonadotropinas se elevan y los niveles de testosterona se encuentran discretamente bajos. Los niveles de inhibina B son normales al principio de la pubertad, disminuyen en su fase tardía y son bajos en los adultos con este síndrome. Los niveles elevados de estradiol, que producen una relación estradiol:testosterona alta, son responsables del desarrollo de la ginecomastia durante la pubertad. Los niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales son elevados, lo que disminuye más los niveles de testosterona libre. Una gran longitud de las repeticiones de poliglutaminas (CAG) del receptor de andrógenos se asocia al fenotipo más grave, que presenta ginecomastia, testículos pequeños y micropene.

La biopsia testicular antes de la pubertad puede mostrar solo un déficit o ausencia de células germinales. Tras la pubertad, las membranas de los túbulos seminíferos se hialinizan y existe una aglutinación adenomatosa de las células de Leydig. Predominan las células de Sertoli. La azoospermia es característica y la infertilidad es la regla.

Tratamiento

Los niños con síndrome de Klinefelter conocido deberían ser controlados de forma estrecha para detectar problemas de lenguaje, aprendizaje y de conducta; deberían ser derivados para evaluación y tratamiento precoz según se considere necesario. Se deben controlar los niveles de testosterona, LH y FSH a los 11-12 años y se recomienda el tratamiento sustitutivo con una preparación de testosterona una vez que comienzan a elevarse los niveles de FSH y LH por encima de lo normal. También deberían realizarse determinaciones en ayunas de glucosa, lípidos y hemoglobina A_{1C}, ya que estos niños tienen riesgo de adiposidad central y síndrome metabólico. Algunos autores también recomiendan una absorciometría dual de rayos X para valorar la densidad ósea. Aunque el tratamiento con testosterona normaliza los niveles de testosterona, estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, mejora la masa ósea y muscular, y mejora la composición corporal, *no* mejora la fertilidad (de hecho suprime la espermatogénesis). Existen algunas pruebas de que también mejora el estado de ánimo y puede tener un efecto positivo sobre la función cognitiva y el funcionamiento social, pero los hallazgos no son concluyentes en la actualidad. Se pueden usar tanto inyecciones de testosterona de acción prolongada como la aplicación diaria de geles de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y no se usan con frecuencia en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica puede usarse también como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida. Las diferentes preparaciones transdérmicas varían de unas a otras y deben consultarse las referencias para las recomendaciones sobre la dosis y modo de aplicación.

La ginecomastia puede tratarse con inhibidores de la aromatasa (que también incrementarán los niveles de testosterona endógena), aunque el tratamiento médico no siempre es satisfactorio y puede ser necesaria la cirugía plástica. La fertilidad generalmente no es un problema en la edad pediátrica, pero los adultos pueden tener hijos usando la extracción testicular de espermatozoides, seguida de la inyección intracitoplasmática. Como los recuentos de espermatozoides disminuyen rápidamente tras el inicio de la pubertad en los niños con síndrome de Klinefelter, la obtención de esperma para su recogida en un banco durante la fase inicial de la pubertad es una opción que debe analizarse con un especialista en fertilidad. Pueden estimularse los recuentos de espermatozoides mediante tratamiento con hCG antes de la extracción testicular de espermatozoides. Debe ofrecerse tratamiento, consejo y servicios psiquiátricos en función de las necesidades para los problemas de aprendizaje y psicosociales.

VARONES XX

Este trastorno se cree que se presenta en 1 de cada 20.000 recién nacidos varones. Los individuos afectados tienen un fenotipo masculino, testículos y pene pequeños, y no presentan restos de tejido ovárico o de conductos müllerianos. Parecen ser, por ello, distintos de los pacientes con trastorno ovotesticular del desarrollo sexual. Pueden presentarse testículos no descendidos e hipospadias en una minoría de pacientes. En prácticamente todos los casos existe infertilidad y las características histológicas de los testículos son fundamentalmente las mismas que en el síndrome de Klinefelter. Los pacientes con el trastorno generalmente buscan atención médica en la vida adulta por hipogonadismo, ginecomastia o infertilidad. El hipogonadismo hipergonadotropo se produce como resultado de la insuficiencia testicular. Se han diagnosticado algunos casos de forma prenatal como consecuencia de discrepancias entre la ecografía prenatal y los hallazgos del cariotipo.

En un 90% de los varones XX con genitales externos masculinos normales, uno de los cromosomas X porta el gen *SRY* (región de determinación del sexo en el cromosoma Y). El cambio del cromosoma Y al X se produce durante la meiosis paterna, cuando se emparejan los brazos cortos del par de cromosomas Y y X. Los varones XX heredan un cromosoma X materno y un cromosoma X paterno que contiene el gen determinante del sexo masculino translocado. También se han identificado algunos casos de varones 46,XX con translocaciones 9P. La mayoría de los varones XX que se identifican antes de la pubertad tiene hipospadias o micropene; este grupo de pacientes puede carecer de secuencias específicas del cromosoma Y, lo cual sugiere la existencia de otros mecanismos de virilización. Para identificar segmentos pequeños de ADN del *SRY* se han empleado las técnicas de hibridación fluorescente in situ y de cebado in situ. Las alteraciones del fragmento Yp pueden causar fenotipos con ambigüedad sexual.

VARONES 45,X

En unos pocos pacientes varones reconocidos con cariotipo 45,X, las secuencias Yp se han translocado a un cromosoma autosómico. En un caso, la región terminal del brazo corto del cromosoma Y fue translocado a un cromosoma X. En otro, se postuló una translocación *SRY/autosómica*. También se ha descrito un varón con cariotipo 45,X y discondrosteosis de Leri-Weill, pérdida del gen *SHOX* y translocación de *SRY* a Xp.

VARONES 47,XXX

Un varón japonés con desarrollo escaso del vello púbico, testículos con escroto hipoplásico (4 ml), pene normal y talla normal, ginecomastia y discapacidad intelectual grave tenía un cariotipo 47,XXX debido a un intercambio anómalo X-Y durante la meiosis paterna y a una no disyunción X-X durante la meiosis materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

601.2 Hipogonadismo hipogonadotropo masculino (hipogonadismo secundario)

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

En el hipogonadismo hipogonadotropo (HH), la ausencia de función gonadal es secundaria al déficit de una o ambas gonadotropinas: FSH o LH. El defecto primario puede residir en la hipófisis anterior o en el hipotálamo. Las causas hipotalámicas producen un déficit de GnRH. Los testículos son normales, pero permanecen en el estadio prepuberal debido a que carecen de la estimulación de las gonadotropinas. El trastorno puede reconocerse en la lactancia, pero se detecta con mucha mayor frecuencia debido a un retraso puberal. Raramente, los pacientes con una forma heredada de HH pueden tener una pubertad normal y presentar hipogonadismo en la edad adulta.

Tabla 601.2 Formas de hipogonadismo hipogonadotropo congénito y diagnóstico diferencial

FORMAS DE HHC

Deficiencia de GnRH y alteración del olfato
- Síndrome de Kallmann

Deficiencia aislada de GnRH (olfato normal)
- HHC normósmica

Síndromes complejos que incluyen HHC o SK
- Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
- Displasia septoóptica
- Síndrome CHARGE
- Hipoplasia suprarrenal congénita con HH
- Síndrome de Waardenburg
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Síndrome de Gordon Holmes
- Otros

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas funcionales
- Malnutrición y/o malabsorción
- Cualquier enfermedad crónica (p. ej., SII o asma)
- Enfermedad celiaca
- Trastornos de la alimentación
- Ejercicio excesivo

Causas sistémicas
- Hemocromatosis
- Sarcoidosis
- Histiocitosis
- Talasemia

Causas adquiridas
- Adenomas hipofisarios y/o tumores cerebrales
- Quiste hendido de Rathke
- Apoplejía hipofisaria
- Radiación (cerebral o hipofisaria)
- Inducidas por la medicación (como por esteroides, opiáceos o quimioterapia)

CHARGE, coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento y/o desarrollo, defectos genitales y/o urinarios, anomalías del oído o sordera; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; HHC, hipogonadismo hipogonadotrópico congénito; SII, síndrome del intestino irritable; SK, síndrome de Kallmann.

De Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment, *Nat Rev* 11:547-564, 2015, Box 2.

ETIOLOGÍA

El HH puede ser genético o adquirido (tabla 601.2). Varios genes diferentes pueden causar las formas heredadas de HH; los genes implicados pueden estar por encima de la GnRH, al nivel de los receptores de GnRH o a nivel de la producción de gonadotropinas. Además, varios defectos genéticos en factores de transcripción como POUF-1, LHX-3, LHX-4 y HESX-1 pueden originar defectos en el desarrollo de la hipófisis y déficits múltiples de hormonas hipofisarias, incluido el déficit de gonadotropinas. Varias lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria (p. ej., tumores, enfermedades infiltrantes, enfermedades autoinmunes, traumatismos, ictus) pueden dar lugar a un déficit hipofisario adquirido de gonadotropinas.

Déficit aislado de gonadotropinas

El déficit aislado de gonadotropinas en el que los niveles de otras hormonas hipofisarias son normales se debe con más frecuencia a un defecto en la secreción de GnRH desde el hipotálamo más que a un defecto en la síntesis de gonadotropinas en la hipófisis. Afecta aproximadamente a 1/10.000 varones y a 1/50.000 mujeres y comprende un grupo heterogéneo de entidades. Muchos casos se asocian con anosmia, y esta combinación de anosmia e HH define el síndrome de Kallmann.

El **síndrome de Kallmann** es la forma más habitual de HH y es genéticamente heterogéneo, con herencias autosómica recesiva, ligada al X y autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por su asociación con anosmia o hiposmia; el 85% de los casos parecen ser autosómicos y el 15% son ligados al X. La forma **ligada al X** (KAL1) está causada por mutaciones en el gen *KAL1* en Xp22.3. Esto lleva a un fallo en la migración de los axones olfatorios y de las neuronas que expresan GnRH desde su lugar común de origen en la placa olfatoria hasta el cerebro. El producto del gen *KAL* anosmina 1, una glucoproteína de la matriz extracelular de 95 kDa, facilita el crecimiento y la migración neuronales. El gen *KAL* también se expresa en varias partes del cerebro, el mesénquima facial, el mesonefros y el metanefros, por lo que se explican así algunos de los hallazgos asociados en los pacientes con síndrome de Kallmann, como la sincinesia (movimientos en espejo), la pérdida de audición, los defectos de la línea media de la cara y la agenesia renal.

Algunas familias tienen individuos anósmicos con o sin hipogonadismo; otras presentan individuos con hipogonadismo que tienen anosmia. En algunos pacientes afectados existen fisura palatina y labio leporino, hipotelorismo, hendiduras faciales en la línea media, hipoacusia neurosensorial, aplasia renal unilateral, déficits neurológicos y otros. Cuando el síndrome de Kallmann está causado por deleciones terminales o intersticiales de la región Xp22.3, puede asociarse a otros síndromes de genes contiguos, como el déficit de sulfatasa esteroidea, la condrodisplasia punteada, la ictiosis ligada al X o el albinismo ocular.

La forma **autosómica dominante** del síndrome de Kallmann (KAL2) aparece hasta en el 10% de los pacientes y se debe a mutaciones con pérdida de función del gen del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico *(FGFR1).* El labio leporino y el paladar hendido se asocian a KAL2, pero no a KAL1. Tanto en KAL1 como en KAL2 puede haber oligodontia e hipoacusia.

En alrededor del 70% de los pacientes no está definido el gen afectado, aunque este porcentaje continúa disminuyendo con el continuo desarrollo de pruebas genéticas. Varios genes, como *FGF8*, *PROK2/PROKR2*, *NELF*, *CHD7* (responsables del síndrome CHARGE [coloboma ocular, cardiopatía, atresia de coanas, discapacidad intelectual y anomalías genitales y auriculares], que incluye hipogonadismo en su fenotipo), *HS6ST1, WDR11* y *SEMA3A,* están asociados a defectos de la migración neuronal y pueden causar síndrome de Kallmann.

Hipogonadismo hipogonadotropo sin anosmia

En la mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI) normósmico no se encuentra un déficit genético específico, pero la lista de genes asociados a este trastorno es creciente; las mutaciones en los genes *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3* y *GNRH1/GNRHR* causan alteraciones en la secreción y acción de GnRH y se encuentran exclusivamente en los pacientes con HHI normósmico. Las mutaciones en *FGFR1, FGF8, PROKR2, CHD7* y *WDR11* se asocian a anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann), pero también en algunos casos se asocian a HHI normósmico. Parece que la kisspeptina (el producto del gen *KISS1*) y su receptor acoplado a proteína G (GPCR54) tienen un papel importante para desencadenar la pubertad en humanos y actúan más abajo del receptor de leptina en esta vía. Algunos casos infrecuentes de déficit de leptina y defectos del receptor de leptina también se asocian con HH. Además, la inanición y la anorexia se asocian con hipogonadismo, probablemente actuando a través de la vía de la leptina.

No se conocen en humanos mutaciones en el gen de GnRH, pero se han descrito varias familias con mutaciones en el receptor de GnRH. Estas mutaciones suponen el 2-14% de los HH sin anosmia. La gravedad de este defecto es variable, y muchos pacientes responden a altas dosis de GnRH con incremento de la secreción de gonadotropinas, lo que indica que el defecto del receptor es parcial y no completo.

Las mutaciones en los genes de las gonadotropinas son extremadamente raras. Las mutaciones en la subunidad común α no se conocen en humanos. Se han descrito mutaciones en la subunidad LH-β en unos pocos individuos, que podrían llevar a niveles bajos, ausentes o altos de LH, en función de la mutación. Los defectos en la subunidad FSH-β pueden ser la causa de la azoospermia en algunos casos infrecuentes.

Los niños con *hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) ligada al X tienen un HH asociado debido a la alteración de la secreción de GnRH.* En estos pacientes existe una mutación del gen *DAX1* en Xp21.2-21.3. Hay trastornos que ocasionalmente se asocian con la HSC en estos pacientes debido al síndrome del gen contiguo, e incluyen el déficit de glicerol cinasa, la distrofia muscular de Duchenne y el déficit de ornitina transcarbamil transferasa. La mayoría de los niños varones con mutaciones en *DAX1* desarrolla un HH en la adolescencia, aunque también se han descrito un paciente con insuficiencia suprarrenal de inicio adulto y un HH parcial, y dos mujeres con HH y retraso de la pubertad, estas últimas como parte de familias extensas con varones con HH clásico. El defecto genético en *DAX1* es, sin embargo, infrecuente en pacientes con retraso de la pubertad o HH sin al menos un antecedente familiar de insuficiencia suprarrenal (v. cap. 594).

Debería tenerse en cuenta que las correlaciones genotipo-fenotipo en el HHI son complejas y se han descrito árboles genealógicos digenéticos u oligogenéticos. El mismo defecto genético puede estar asociado al síndrome de Kallmann, al HHI normósmico, a defectos congénitos adicionales, a

retraso de la pubertad normal o a un fenotipo aparentemente normal. Esta variabilidad se ha observado con mayor frecuencia en los familiares con mutaciones en las parejas de ligando/receptor *FGF8/FGFR1* y en *PROK2/PROKR2,* y puede producirse por otros genes que interaccionan, efectos epigenéticos o factores ambientales.

Otros trastornos con hipogonadismo hipogonadotropo

Se ha observado HH en algunos pacientes con síndrome poliglandular autoinmune, en algunos con niveles elevados de melatonina y en otros síndromes, como el de Bardet-Biedl, de Prader-Willi, de los lentigos múltiples y varios síndromes de ataxia. En casos poco frecuentes, el HH se asocia con anomalías cromosómicas complejas.

Hipogonadismo hipogonadotropo asociado con otros déficits hormonales hipofisarios

Las alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios como PROP-1, HESX-1, LHX-4, SOX-3 y LHX-3 producen déficits hipofisarios múltiples, incluido el HH. La mayoría de estos pacientes se presenta con un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en la lactancia, pero algunos casos (especialmente con mutaciones de PROP-1) pueden presentarse con un hipogonadismo o un hipocorticosuprarrenalismo en la vida adulta. La hormona del crecimiento casi siempre está afectada en el déficit múltiple de hormonas hipofisarias, pero la tirotropina y la corticotropina pueden estar respetadas en algunos casos. En los pacientes con lesiones orgánicas en la hipófisis o cerca de ella, el déficit de gonadotropinas habitualmente es de origen hipofisario. El micropene (<2,5 cm a término) en un recién nacido varón con déficit de hormona del crecimiento sugiere la probabilidad de un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales están normalmente elevados hasta 6 meses después del nacimiento (minipubertad); si se sospecha un HH en la primera infancia, estos niveles se encontrarán inapropiadamente bajos. Durante la segunda mitad del primer año de vida, estos niveles normalmente disminuyen hasta hacerse casi indetectables y permanecen suprimidos hasta el final de la infancia. Por tanto, las pruebas rutinarias de laboratorio no pueden distinguir el HH de la supresión normal de gonadotropinas en este grupo de edad. A la edad normal para el desarrollo puberal, estos pacientes no muestran los signos clínicos de la pubertad o el incremento normal de los niveles de LH y FSH. Los niños con un retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad tienen el mismo cuadro clínico y los mismos hallazgos de laboratorio (estos casos son mucho más habituales que el verdadero HH, especialmente en varones), y su diferenciación de los pacientes con HH es extremadamente difícil. Las pruebas dinámicas con GnRH o hCG pueden no ser capaces de distinguir entre estos dos grupos de una manera segura. Un nivel de testosterona por encima de 50 ng/dl (1,7 nmol/l) generalmente indica que la pubertad normal es probable, pero un nivel por debajo no distingue con seguridad entre grupos. Al menos un estudio muestra que un nivel de inhibina B < 35 pg/ml en el estadio 1 de Tanner y <65 pg/ml en el estadio 2 de Tanner puede diferenciar el HHI del retraso constitucional en varones.

Deberían comprobarse los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina 1, la tirotropina, la tiroxina libre y el cortisol matutino para valorar el estado de otras hormonas de la hipófisis anterior; puede ser necesaria una prueba dinámica para detectar el déficit de hormona del crecimiento y la insuficiencia suprarrenal si los niveles previos están alterados o dudosos. El HH es muy probable si el paciente tiene signos de otros déficits hipofisarios, como el déficit de hormona del crecimiento, especialmente si se asocia a un déficit de corticotropina. La *hiperprolactinemia* es una causa conocida de retraso de la pubertad y debería ser descartada mediante la determinación de la prolactina plasmática en todos los pacientes. La presencia de *anosmia* generalmente indica un déficit permanente de gonadotropinas, pero se han observado casos esporádicos de retraso importante de la pubertad (18-20 años) en individuos anósmicos. Aunque la anosmia puede estar presente en la familia o en el paciente desde la fase precoz de la infancia, pocas veces se comunica su existencia espontáneamente, por lo que es necesario preguntar directamente sobre el tema a todos los pacientes con retraso de la pubertad. Es aconsejable realizar una olfatometría formal, como la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania, para determinar si existen grados parciales de hiposmia, porque los pacientes con HHI desarrollan un amplio espectro de la función olfatoria.

En ausencia de una historia familiar puede no ser posible establecer con certeza el diagnóstico de HH, pero este se vuelve más y más probable a medida que la pubertad se retrasa más allá de la edad normal. Si el retraso puberal persiste más allá de los 18 años con un nivel bajo de testosterona a las 8 de la mañana y unas gonadotropinas inapropiadamente bajas (los valores normales son inapropiadamente bajos en esta situación), el paciente puede ser diagnosticado presumiblemente de HH. Está indicada una RM cerebral para buscar tumores y otras anomalías de la región hipotálamo-hipofisaria. También es posible, y conviene cuanto antes, realizar pruebas genéticas para los factores de transcripción hipofisarios y varios genes implicados en el HH aislado. Se recomienda una ecografía renal en los pacientes con síndrome de Kallmann debido a su asociación a agenesia renal unilateral. Algunos autores recomiendan también obtener una densitometría basal.

Tratamiento

Debe descartarse un retraso constitucional de la pubertad antes de establecer el diagnóstico de HH y de iniciar el tratamiento. El volumen testicular menor de 4 ml a los 14 años se presenta en aproximadamente el 3% de los varones, pero el HH verdadero es una entidad infrecuente. Incluso retrasos relativamente moderados en el desarrollo sexual y el crecimiento pueden producir un malestar psicológico significativo y requerir atención. Inicialmente, una explicación de las variaciones características de la pubertad y tranquilizarles al respecto es suficiente para la mayoría de los niños. Si a los 15 años no hay signos clínicos de inicio de la pubertad y los niveles de testosterona son <50 ng/dl, puede estar recomendado un tratamiento corto con testosterona. Se usan varios regímenes, incluido el enantato de testosterona, 100 mg por vía intramuscular una vez al mes durante 4-6 meses o 150 mg una vez al mes durante 3 meses. Algunos profesionales utilizan la oxandrolona oral, que tiene la ventaja teórica de que no es aromatizada y puede tener menos efectos sobre el adelanto de la edad ósea (aunque no hay pruebas definitivas de que tenga alguna ventaja). La oxandrolona oral puede provocar alteraciones hepáticas y, si se usa, se debe monitorizar la función hepática. El tratamiento no es necesario en todos los casos de retraso constitucional, pero si se usa, normalmente se sigue de una progresión normal a la pubertad y esto puede diferenciar el retraso constitucional de la pubertad del déficit aislado de gonadotropinas. La edad de inicio de este tratamiento debe individualizarse.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de HH, el tratamiento con testosterona inducirá los caracteres sexuales secundarios, pero *no* estimulará el crecimiento testicular ni la espermatogénesis. El tratamiento con gonadotropinas (bien con una combinación de hCG y gonadotropinas humanas menopáusicas o con pulsos de GnRH) producirá el desarrollo testicular, incluyendo la espermatogénesis, pero es mucho más difícil de manejar, por lo que en muchos casos la mejor opción es el tratamiento con testosterona. Pueden usarse inyecciones de testosterona de acción prolongada o la aplicación diaria de un gel de testosterona (los parches de testosterona tienen una alta incidencia de erupciones cutáneas y raramente se usan en pediatría). El éster de enantato o el cipionato de testosterona puede emplearse a una dosis inicial de 25-50 mg administrados por vía intramuscular o subcutánea cada 3-4 semanas, con incrementos de 50 mg cada 6-9 meses hasta que se logre la dosis de mantenimiento del adulto (200-250 mg cada 3-4 semanas). En ese momento, los parches o los geles de testosterona pueden sustituir a las inyecciones. En función de las preferencias del paciente y del médico, la testosterona transdérmica también puede usarse como tratamiento inicial en vez de las inyecciones. Para los niños mayores, dosis iniciales más altas e incrementos más importantes pueden lograr una virilización más rápida.

El tratamiento con gonadotropinas es más fisiológico, pero es caro y complejo, por lo que se utiliza menos en la adolescencia. Este tratamiento puede intentarse en la vida adulta cuando se desea la fertilidad. El calendario de tratamiento varía entre 1.250 y 5.000 UI de hCG en combinación con 12,5-150 UI de gonadotropina menopáusica humana 3 veces por semana, administradas por vía intramuscular. En los adultos, pueden ser necesarios hasta 2 años para alcanzar una adecuada espermatogénesis. También están disponibles las gonadotropinas (LH y FSH) producidas de forma recombinante para estimular el crecimiento y la función gonadales, pero son mucho más caras. El tratamiento con GnRH (cuando está disponible) es el más adecuado según la fisiología, pero requiere el uso de una bomba de infusión subcutánea para administrar apropiadamente los pulsos, ya que la exposición continua a GnRH suprime las gonadotropinas más que estimularlas. En algunos casos, los pacientes con déficit de GnRH también tienen disfunción hipofisaria o testicular (un «déficit dual») y pueden no responder adecuadamente al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas. Los raros pacientes con déficit aislado de LH pueden ser tratados de forma efectiva usando inyecciones de hCG.

Se ha visto que hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de HH (con o sin anosmia) pueden mostrar una reversión espontánea del hipogonadismo con una función gonadal normal mantenida una vez se interrumpe el tratamiento; esto puede ocurrir incluso en los pacientes con mutaciones genéticas conocidas situadas en varios genes, como *FGFR1, PROK2, GNRH, CHD7* y

TAC/TACR3. Dicha recuperación es más probable en los pacientes que muestran un aumento en el volumen testicular durante el tratamiento o cuando este ha sido interrumpido. Por tanto, en los pacientes con HH idiopático está justificada una prueba corta de interrupción del tratamiento. De todas formas, la recuperación de la función gonadal puede no durar toda la vida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 602
Seudopubertad precoz debida a tumores testiculares

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

Los **tumores de las células de Leydig** testiculares son una causa infrecuente de seudopubertad precoz (pubertad independiente de gonadotropinas) y producen un aumento asimétrico del tamaño de los testículos. Las células de Leydig son escasas antes de la pubertad y los tumores derivados de ellas son más frecuentes en el adulto. Sin embargo, en raras ocasiones se producen casos en niños, siendo el caso más joven descrito el de un niño de 1 año. Aunque hasta un 10% de los tumores en adultos puede ser maligno, los tumores malignos metastásicos no se han descrito en niños, y los tumores de células de Leydig en niños son generalmente unilaterales y benignos. Algunos tumores se producen por mutaciones somáticas activadoras del receptor de la hormona luteinizante.

Las manifestaciones clínicas son las de la pubertad en los varones; el inicio suele producirse a los 5-9 años de edad. Se ha descrito la pubarquia unilateral debido la acción local de la hormona. También puede aparecer ginecomastia. Por lo general, el tumor puede ser fácilmente palpable en los testículos; el testículo contralateral no afectado tiene un tamaño normal para la edad del paciente.

Los niveles plasmáticos de testosterona están muy elevados y los niveles de la hormona foliculoestimulante y de hormona luteinizante están suprimidos. La ecografía puede ayudar en la detección de tumores pequeños no palpables. La biopsia mediante aspiración con aguja fina puede ayudar a definir el diagnóstico.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del testículo afectado. Estos tumores son por lo general resistentes a quimioterapia. La progresión de la virilización se detiene después de la resección del tumor, y puede producirse una regresión parcial de los signos de precocidad.

Los **restos suprarrenales en el testículo** pueden desarrollar tumores que simulan los tumores de células de Leydig. Los tumores de restos suprarrenales suelen ser bilaterales y se producen en niños con hiperplasia suprarrenal congénita controlada de manera inadecuada, habitualmente en la forma con pérdida de sal, durante la adolescencia o en adultos jóvenes. El estímulo para el crecimiento de los restos suprarrenales es una inadecuada terapia supresora con corticoides, lo cual causa un exceso de secreción de corticotropina y el tratamiento con dosis correctas casi siempre produce su regresión. Estos tumores son histológicamente similares a los tumores primarios de células de Leydig, pero la prueba definitiva de su origen puede lograrse demostrando su actividad 21-hidroxilasa. Diagnosticar erróneamente estos tumores como tumores primarios de células de Leydig puede llevar a una orquiectomía innecesaria y debe ser evitado.

El **síndrome del X frágil** (v. cap. 98.5) se produce por la amplificación de una repetición CGG polimórfica en la región 5' no traducida del gen *FMRI* en Xp17.3. Este gen codifica una proteína que se une al ARN, altamente expresada en el cerebro y los testículos. En individuos por lo demás normales se encuentran 6-50 repeticiones CGG en el gen; la presencia de 50-200 repeticiones (permutación) se asocia con discapacidad intelectual leve y otras alteraciones y la presencia de más de 200 repeticiones (mutación X frágil) se asocia con el síndrome clásico del X frágil. Las permutaciones están presentes en 1/1.000 varones de raza blanca y las mutaciones se encuentran en 1/4.000-1/8.000. Una característica esencial del trastorno es el aumento del tamaño testicular (macroorquidia), alcanzando los 40-50 ml tras la pubertad. Aunque esta enfermedad se ha descrito en un niño de solo 5 meses, los niños afectados menores de 6 años pocas veces presentan aumento del tamaño testicular; a los 8-10 años, la mayoría tiene volúmenes testiculares mayores de 3 ml. Los testículos aumentan de tamaño de forma bilateral, no son nodulares y su análisis histológico es normal. Los resultados de los estudios hormonales son normales. El análisis directo del ADN en busca de las secuencias repetidas CGG permite el diagnóstico definitivo.

Los **tumores de células de Sertoli de células grandes calcificadas** (generalmente asociados al complejo de Carney) y los **tumores del cordón sexual con túbulos anulares** (a menudo asociados al síndrome de Peutz-Jeghers) son unos tumores de células de Sertoli extraordinariamente infrecuentes que pueden ser causa de desarrollo mamario en los niños pequeños. Estos tumores se suelen asociar con el síndrome de Peutz-Jeghers o complejo de Carney; son con frecuencia bilaterales, multifocales y detectables mediante ecografía. La producción excesiva de aromatasa (P450arom), la enzima que convierte la testosterona en estradiol, causa la feminización de estos niños. Debido a que generalmente son benignos, pueden dejarse sin intervenir si no producen dolor; la ginecomastia puede ser tratada mediante inhibidores de la aromatasa.

En los niños con *criptorquidia unilateral,* el testículo contralateral es aproximadamente un 25% mayor de lo normal para la edad. El aumento del tamaño testicular también se ha observado en los niños con púrpura de Henoch-Schönlein y linfangiectasia. Con poca frecuencia se han documentado quistes epidermoides y dermoides en los testículos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 603
Ginecomastia

Omar Ali y Patricia A. Donohoue

La ginecomastia, la proliferación de tejido mamario en el varón, es un trastorno frecuente. La ginecomastia verdadera (presencia de tejido mamario glandular) debe diferenciarse de la seudoginecomastia, que es la consecuencia de la acumulación de tejido adiposo en la zona de la mama que se ve con frecuencia en los niños con sobrepeso. La ginecomastia verdadera se caracteriza por la presencia de una masa fibroglandular palpable de al menos 0,5 cm de diámetro, localizada concéntricamente debajo del pezón y la región areolar.

FORMAS FISIOLÓGICAS DE GINECOMASTIA

La ginecomastia se presenta en muchos recién nacidos varones como consecuencia de la estimulación normal por los estrógenos maternos; el efecto habitualmente desaparece en unas pocas semanas. Luego es extremadamente infrecuente en los niños prepuberales, en los que siempre hay que realizar una investigación para encontrar la causa, pero vuelve a ser muy habitual en la pubertad.

Ginecomastia neonatal

En el 60-90% de los recién nacidos varones se produce una ginecomastia transitoria secundaria a la exposición a los estrógenos maternos durante la gestación. El desarrollo mamario puede ser asimétrico y se ve galactorrea en aproximadamente el 5% de los casos. La mayoría se resuelve en 4-8 semanas, pero algunos casos persisten hasta los 12 meses.

Ginecomastia puberal

Durante el inicio y hasta la mitad de la pubertad, hasta el 70% de los niños desarrolla diversos grados de hiperplasia subareolar en las mamas. El pico de incidencia se produce a los 14 años, en el estadio 3-4 de Tanner y con un volumen testicular de 5-10 ml. La ginecomastia fisiológica puberal puede afectar solo a una mama, y no es infrecuente que las dos mamas aumenten de tamaño a velocidades desproporcionadas o en diferentes momentos. La sensibilidad dolorosa en la mama es frecuente, pero transitoria. La regresión espontánea puede producirse en unos pocos meses; es infrecuente que persista más de 2 años. Puede existir un malestar psicosocial importante, sobre todo en niños obesos con mamas relativamente grandes.

Se piensa que la causa es un desequilibrio entre la acción de los estrógenos y los andrógenos a nivel del tejido mamario. Normalmente las pruebas no encuentran una diferencia significativa en los niveles circulantes de estrógenos y andrógenos entre los varones afectados y los no afectados, pero sí puede existir un desequilibrio de pequeño grado entre los niveles de hormonas libres. Otras hormonas, como la leptina y la hormona luteinizante, pueden estimular directamente el desarrollo mamario y desempeñar un papel en la ginecomastia puberal. Algunos casos pueden ser debidos a una sensibilidad incrementada a los estrógenos y/o a una resistencia relativa a los andrógenos en el tejido afectado. A medida que los niveles de andrógenos continúan elevándose al final de la pubertad, la mayoría de los casos se resuelven y no es necesario tratamiento específico.

Ginecomastia patológica

Las **formas monogénicas de ginecomastia** son extremadamente infrecuentes. La ginecomastia familiar se ha presentado en varias familias como un rasgo ligado al X o autosómico dominante limitado por el sexo. Algunos de estos casos eran debidos a una activación constitutiva de la enzima P450 aromatasa (gen *CYP9A1*), que produce un incremento de la conversión periférica de C-19-esteroides a estrógenos (aumento de la aromatización). La descripción de este síndrome en un padre, su hijo y su hija sugiere una herencia autosómica dominante. El exceso de actividad aromatasa se demostró en los fibroblastos cutáneos y en los linfocitos transformados in vitro.

Las **fuentes exógenas de estrógenos** son una causa importante de ginecomastia en los niños prepuberales. Cantidades muy pequeñas de estrógenos pueden causar ginecomastia en niños varones y la exposición accidental puede ocurrir por inhalación, absorción percutánea o ingesta. Entre las fuentes habituales de estrógenos se encuentran los anticonceptivos orales y las preparaciones orales y transdérmicas de estrógenos. Se ha descrito ginecomastia en trabajadores relacionados con la manufactura de estrógenos e incluso en los hijos de esos trabajadores. La ginecomastia también se puede producir secundariamente a la exposición a medicamentos que disminuyen el nivel de andrógenos (especialmente los andrógenos libres), que aumentan el estradiol o que desplazan los andrógenos de los receptores androgénicos de la mama. La espironolactona, los agentes alquilantes, los anabolizantes, la gonadotropina coriónica humana, el ketoconazol, la cimetidina y los inhibidores de los andrógenos, como la flutamida, también se asocian con la producción de ginecomastia. Se han visto asociaciones más débiles con un gran número de medicaciones y drogas de abuso, incluidos los opiáceos, el alcohol y la marihuana, aunque la asociación con la marihuana puede no ser tan estrecha como anteriormente se pensaba. La lavanda, los aceites del árbol del té y el consumo excesivo de soja también se han implicado como posibles causas de ginecomastia prepuberal.

El **síndrome de Klinefelter** y otras causas de *hipogonadismo masculino* están fuertemente asociados con la ginecomastia. En el 50% de los adolescentes con síndrome de Klinefelter existe ginecomastia significativa; también se encuentra en otros trastornos caracterizados por virilización escasa del varón, incluidos el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos y el déficit de 17-cetoesteroide reductasa. La ginecomastia también se ha observado en niños con hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (déficit de 11β-hidroxilasa) y en casos de tumores testiculares de las células de Leydig o a tumores feminizantes de la glándula suprarrenal. Varios niños con síndrome de Peutz-Jeghers y ginecomastia tenían tumores testiculares del cordón sexual. En estos casos los testículos pueden no estar aumentados de tamaño y el tumor suele ser multifocal y bilateral. La ginecomastia se produce por una producción excesiva de aromatasa. Cuando la ginecomastia se asocia con galactorrea debe considerarse el prolactinoma. El hipertiroidismo altera la relación de andrógenos y estrógenos incrementando la unión de andrógenos y disminuyendo la testosterona libre, pudiendo producir ginecomastia hasta en el 40% de los casos. La ginecomastia se observa también en los pacientes desnutridos después de restaurar la nutrición normal (síndrome de realimentación), en los que puede deberse a una disfunción hepática o a una activación anormal del eje de las gonadotropinas.

EVALUACIÓN DE LA GINECOMASTIA

En los casos puberales, una historia detallada y una exploración física puede ser todo lo que se necesita para excluir las infrecuentes causas patológicas. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares de parientes varones con ginecomastia, la historia de enfermedades hepáticas o renales, el uso de medicación o drogas de abuso, y la exposición a productos cosméticos y de herbolario que pudieran contener fitoestrógenos. En la exploración física se debe prestar especial atención a las mamas (buscando cambios en la piel suprayacente, fijación, linfadenopatías regionales y secreción por el pezón) y realizar una exploración testicular. No está indicada ninguna prueba de laboratorio en los casos rutinarios sin otras anomalías asociadas; sin embargo, deberían investigarse todos los casos prepuberales, así como los casos puberales con características sospechosas Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen pruebas de función tiroidea (para descartar hipertiroidismo) y niveles de testosterona, estradiol, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante y prolactina. La mayoría de los casos de hiperprolactinemia se asocian a galactorrea, pero existen algunos casos de hiperprolactinemia que causan ginecomastia sin galactorrea asociada. Debido al ritmo circadiano, estos niveles deben medirse idealmente por la mañana. Puede estar indicado realizar otras pruebas, como un cariotipo, sulfato de deshidroepiandrosterona y pruebas de función hepática y renal. Los niveles de gonadotropina pueden ser un cribado útil de síndrome de Klinefelter y estarán elevados en los niños puberales que lo presenten. En caso de estar elevados, debería realizarse un cariotipo.

TRATAMIENTO

El tratamiento en los casos de ginecomastia puberal habitualmente consiste en tranquilizar al niño y a su familia sobre el carácter psicológico y transitorio de este fenómeno. Cuando el aumento es llamativo y persistente y provoca alteraciones psicológicas graves en el paciente, está justificado realizar un tratamiento específico. Por desgracia, en los casos de larga evolución el tratamiento médico es generalmente inefectivo. Los casos de corta evolución responden mejor al tratamiento médico, pero entonces es más difícil justificarlo porque la mayoría de los casos se resolverá espontáneamente. Se han usado fármacos como los andrógenos, los inhibidores de la aromatasa y los antagonistas de los estrógenos. La efectividad de los andrógenos sintéticos es variable y existe preocupación acerca de sus efectos secundarios, por lo que estos agentes se utilizan con poca frecuencia en pediatría. El uso de inhibidores de la aromatasa tiene sentido fisiológico, pero los ensayos controlados con placebo han sido decepcionantes. Los antagonistas de los estrógenos, como el tamoxifeno y el raloxifeno, son más efectivos, siendo el raloxifeno superior al menos en un estudio bien diseñado. Si se intenta un tratamiento médico, debe hacerse en los casos de corta evolución (<12 meses de evolución) y usando raloxifeno (a una dosis de 60 mg/día) o tamoxifeno (10-20 mg/día) durante 3-9 meses, teniendo presente que las tasas de éxito son generalmente bajas en los casos graves y que los casos leves se resolverán por sí solos sin tratamiento.

En los casos en los que el desarrollo mamario es excesivo (estadios 3-5 de Tanner), existe un estrés psicológico significativo y no regresa en 18-24 meses, puede estar indicada la **resección quirúrgica del tejido mamario agrandado,** especialmente en niños que han completado, o casi, su desarrollo puberal. Es aconsejable que antes de la cirugía se realicen una exploración y pruebas diagnósticas detalladas para descartar las causas no fisiológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 604

Hipofunción de los ovarios

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede tener tanto una etiología primaria como central. Puede estar causada por alteraciones congénitas del desarrollo, destrucción posnatal (hipogonadismo primario o hipergonadotropo) o ausencia de estimulación central por la hipófisis y/o el hipotálamo (hipogonadismo hipogonadotropo secundario o terciario). La **insuficiencia ovárica primaria** (hipogonadismo hipergonadotropo), que también se llama *fallo ovárico precoz* (FOP), se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. Se han identificado ciertas mutaciones genéticas que pueden producir una insuficiencia ovárica primaria. La hipofunción de los ovarios debida a la ausencia de estimulación central (hipogonadismo hipogonadotropo) puede estar asociada con otros procesos, como el déficit múltiple de hormonas hipofisarias o algunas enfermedades crónicas. La tabla 604.1 detalla la clasificación etiológica de la hipofunción ovárica (v. también fig. 578.7).

Tabla 604.1 Clasificación etiológica de la hipofunción ovárica

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Hipotalámico

Defectos genéticos

- Síndrome de Kallmann *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, CHD7, WDR11, NELF, SEMA3A*
- Otros defectos genéticos: leptina, receptor de leptina, *KISS-1* (déficit de kisspeptina), *DAX-1, TAC3* (déficit de neurocinina B), *TACR3, SEMA7A*
- Síndromes heredados: Prader-Willi, Bardet-Biedl y otros
- Retraso constitucional importante del crecimiento

Defectos adquiridos (reversibles)

- Anorexia nerviosa
- Uso de fármacos
- Malnutrición
- Enfermedad crónica, especialmente enfermedad de Crohn
- Hiperprolactinemia

Hipofisario

Defectos genéticos

- Déficit aislado de gonadotropinas (receptor de GnRH, subunidad β de FSH y LH)
- Displasia septoóptica (defecto de *HESX-1* en algunos casos)
- Trastornos de la organogénesis hipofisaria (*PROP1, LHX3, LHX4, SOX-3*, etc.)

Defectos adquiridos

- Tumores hipofisarios
- Infarto hipofisario
- Trastornos infiltrativos (histiocitosis, sarcoidosis)
- Hemosiderosis y hemocromatosis
- Radiación

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

Genético

Resistencia a hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante
Mutaciones en las vías de la esteroidogénesis
Disgenesia gonadal 46,XX
Síndrome de Turner y sus variantes
Síndrome de Noonan (gen *PTPN-11*)
Mutaciones en el gen *SF-1*
Galactosemia
Trastornos asociados con el X-frágil
Síndrome de Bloom
Síndrome de Werner
Ataxia-telangiectasia
Anemia de Fanconi

Adquirido

Quimioterapia
Radiación
Fallo ovárico autoinmune de los síndromes de poliendocrinopatía autoinmune tipos 1 y 2

604.1 Hipogonadismo hipergonadotropo femenino (hipogonadismo primario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

El diagnóstico del hipogonadismo hipergonadotropo antes de la pubertad es difícil. Excepto en el síndrome de Turner, la mayor parte de las pacientes afectadas no presenta manifestaciones clínicas prepuberales.

SÍNDROME DE TURNER

Turner describió un síndrome que consiste en infantilismo sexual, cuello alado y cúbito valgo en mujeres adultas (v. cap. 98). Ullrich describió a una niña con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. El término *síndrome de Ullrich-Turner* se emplea frecuentemente en Europa, pero pocas veces en Estados Unidos, donde el trastorno se denomina síndrome de Turner. El síndrome se define como la combinación de las características fenotípicas típicas acompañadas de la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma X, con o sin mosaicismo.

Patogenia

La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. Aproximadamente un 15% de las pacientes son mosaicos de 45,X y una línea celular normal (45,X/46,XX). Con menos frecuencia se presentan otros mosaicos con isocromosomas, 45,X/46,X,i(Xq); con anillos, 45,X/46,X,r(X); o con fragmentos, 45,X/46fra. El mosaicismo se suele detectar cuando se estudia más de un tejido. El cromosoma X único es de origen materno en cerca del 80% de las pacientes 45,X. El mecanismo de la pérdida cromosómica es desconocido y el riesgo del síndrome no aumenta con la edad materna. Los genes implicados en el fenotipo Turner son genes ligados al X que no se inactivan. Un locus principal implicado en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región seudoautosómica del cromosoma X (PAR1). Se cree que *SHOX,* un gen de 170 kb de ADN que contiene una secuencia *homeobox* de 170 kb de ADN en el PAR1, es importante en el control del crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Leri-Weill y con poca frecuencia en pacientes con talla baja idiopática. Se cree que los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizá dos «supergenes» en Xq.

El síndrome de Turner se presenta en aproximadamente 1/1.500-2.500 recién nacidos vivos niñas. La frecuencia del cariotipo 45,X en el momento de la concepción es de cerca de un 3%, pero en el 99% de estos casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos. El mosaicismo (45,X/46,XX) se produce en una proporción mayor de la encontrada en cualquier otro estado aneuploide, pero el mosaico Turner es infrecuente entre los abortos; estos hallazgos indican una supervivencia preferente en las formas con mosaicismo.

El ovario fetal normal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero estos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5.° mes de gestación. Al nacimiento existen solo 2 millones (1 millón de folículos activos); en la menarquia, 400.000-500.000; y en la menopausia persisten 10.000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera y casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años de edad. En los fetos 45,X abortados, el número de células germinales primordiales en la cresta gonadal parece ser normal, sugiriendo que el proceso normal de pérdida de ovocitos se acelera en las pacientes con síndrome de Turner. Finalmente, los ovarios se describen como «en cintilla» y contienen solo tejido conjuntivo, con la persistencia de muy pocas células germinales.

Manifestaciones clínicas

Muchas pacientes con síndrome de Turner se reconocen al nacimiento debido al edema característico del dorso de las manos y los pies, y a los pliegues cutáneos laxos en la nuca. Son frecuentes el peso bajo y una longitud disminuida al nacer (v. cap. 98). Las manifestaciones clínicas en la infancia comprenden la formación del cuello alado, la línea de implantación del pelo baja en la nuca, la mandíbula pequeña, las orejas prominentes, el epicantos, el paladar ojival, el tórax ancho que produce la ilusión óptica de que los pezones están muy separados, el cúbito valgo y las uñas hiperconvexas. El diagnóstico con frecuencia se sospecha por primera vez en la pubertad cuando no se produce el desarrollo mamario.

La **talla baja,** el hallazgo fundamental en virtualmente todas las niñas con síndrome de Turner, puede estar presente con apenas otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y la primera infancia, y se vuelve progresivamente más pronunciada en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta. La maduración sexual (desarrollo mamario) no se produce a la edad esperada; sin embargo, los signos de adrenarquia (vello púbico) sí están normalmente presentes. Entre las pacientes con síndrome de Turner no tratado, la talla adulta media es 143-144 cm en Estados Unidos y la mayor parte del norte de Europa, 140 cm en Argentina y 147 cm en los países escandinavos (fig. 604.1). La altura tiene una buena correlación con la talla media de los padres (promedio de las tallas de los padres ajustada en función del sexo del niño). Se han desarrollado curvas específicas de crecimiento para la talla de las niñas con síndrome de Turner.

Son frecuentes los **defectos cardiacos** asociados. En las niñas con síndrome de Turner, las consecuencias amenazantes para la vida asociadas con la haploinsuficiencia del cromosoma X implican al sistema cardiovascular. Existe un riesgo 4-5 veces mayor de mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardiacas congénitas y a enfermedad coronaria prematura en mujeres adultas con síndrome de Turner. En las pacientes con síndrome de Turner se presentan defectos cardiacos clínicamente silentes, fundamentalmente la válvula aórtica bicúspide, pero también la dilatación de la aorta ascendente, coartación aórtica y el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial. Independientemente de la edad de diagnóstico, en todas las pacientes con síndrome de Turner está indicado un examen cardiológico exhaustivo por un cardiólogo especialista en cardiopatías congénitas. La evaluación

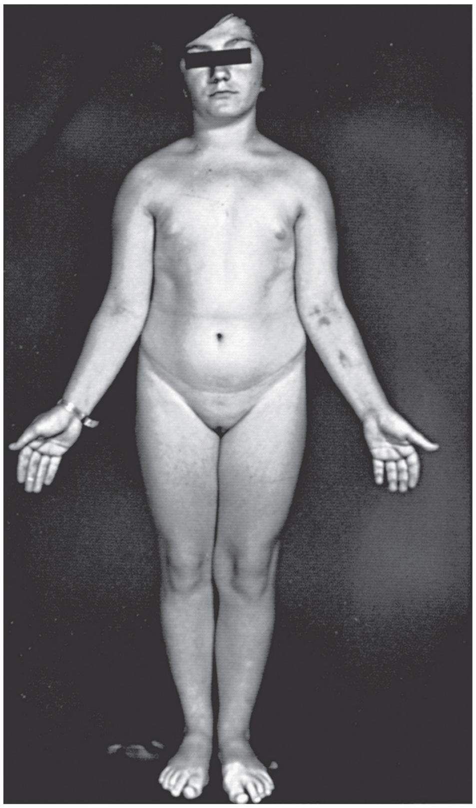

Fig. 604.1 Síndrome de Turner en una niña de 15 años que presentaba un fallo de la maduración sexual, talla baja, cúbito valgo y bocio. No presentaba cuello alado. El cariotipo mostró una dotación cromosómica 45,X/46,XX.

cardiológica completa, incluido el ecocardiograma, muestra la presencia de válvulas aórticas bicúspides no estenóticas en aproximadamente un 33-50% de las pacientes. Posteriormente, la enfermedad valvular aórtica bicúspide puede progresar a una dilatación de la raíz aórtica. Defectos menos frecuentes son la coartación aórtica (20%), la estenosis aórtica, el prolapso de la válvula mitral y el drenaje venoso pulmonar anómalo. En un estudio, el 38% de las pacientes con cariotipo 45,X tenía malformaciones cardiovasculares comparado con el 11% de aquellas con monosomía X en mosaico; las más frecuentes eran las anomalías de la válvula aórtica y la coartación aórtica. El cuello alado en las pacientes con o sin síndromes cromosómicos reconocidos se asocia a defectos cardiacos relacionados y no relacionados con el flujo. Entre las pacientes con síndrome de Turner, las que presentan cuello alado tienen una posibilidad mucho mayor de tener coartación de aorta que las que no lo presentan. El ecocardiograma transtorácico en niñas pequeñas es adecuado si la anatomía cardiaca se visualiza con claridad; en caso contrario, deben considerarse estudios de angiorresonancia magnética de cribado en pacientes asintomáticas con síndrome de Turner. En la adolescencia, e indudablemente antes de que se contemple un embarazo (cuando este sea posible), debe considerarse repetir la evaluación cardiológica incluso en las pacientes sin hallazgos previos de anomalías cardiacas. La presión arterial se ha de controlar de forma rutinaria incluso en ausencia de lesiones cardiacas o renales, especialmente en las pacientes con indicios de dilatación de la raíz aórtica. La RM cardiaca es de gran utilidad para detectar y monitorizar la dilatación de la raíz aórtica.

En todas las pacientes con síndrome de Turner debe realizarse una ecografía renal en el momento del diagnóstico. Entre un cuarto y un tercio de las pacientes presenta **malformaciones renales** en la exploración ecográfica (un 50% de las que tienen cariotipos 45,X). Los defectos más graves son el riñón pélvico, el riñón en herradura, la duplicación del sistema colector, la ausencia completa de un riñón y la obstrucción de la unión pieloureteral. Algunas malformaciones pueden incrementar el riesgo de hipertensión y de infecciones del tracto urinario. También es frecuente la hipertensión idiopática. Las niñas con síndrome de Turner que tienen hallazgos ecográficos renales normales no desarrollan enfermedad renal durante una media de seguimiento de 6 años.

Cuando los ovarios se exploraban mediante ecografía, los estudios antiguos encontraron una disminución significativa del porcentaje de ovarios detectables desde la lactancia hasta la etapa final de la infancia. Un informe posterior no encontró estas diferencias relacionadas con la edad en un estudio transversal y longitudinal: un 27-46% de las pacientes tenía ovarios detectables a distintas edades; el 76% de las pacientes con mosaicismo X y el 26% de las que presentaban un cariotipo 45,X tenía ovarios detectables.

Habitualmente la maduración sexual no se produce, pero un 10-20% de las niñas presenta un desarrollo mamario espontáneo y un pequeño porcentaje tiene menstruaciones. La insuficiencia gonadal primaria se asocia con un inicio precoz de la adrenarquia (elevación del sulfato de deshidroepiandrosterona), pero con una pubarquia tardía (desarrollo del vello púbico). Se han descrito embarazos espontáneos en pacientes con síndrome de Turner con menstruación. Se ha descrito menopausia precoz, aumento del riesgo de aborto y mayor riesgo de presentar trisomía 21 en la descendencia. Una mujer con cariotipo 45,X/46,X,r(X) que recibió tratamiento hormonal sustitutivo tuvo tres embarazos: un varón 46,XY normal, un aborto espontáneo y una niña sana a término con síndrome de Turner 45,X/46,Xr(X).

Los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y/o antitiroglobulina) se presentan en un 30-50% de las pacientes. La prevalencia aumenta con la edad. En el 10-30% existe **enfermedad tiroidea autoinmune,** con o sin la presencia de bocio. En las pacientes con síndrome de Turner se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono dependientes de la edad, caracterizados por intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina y, solo en pocos casos, por una diabetes tipo 2 franca. En las mujeres 45,X se ha descrito una alteración de la secreción de insulina. Los niveles de colesterol están elevados en la adolescencia, independientemente del índice de masa corporal o del cariotipo.

Se han descrito casos de **enfermedad inflamatoria intestinal** (tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa), hemorragia digestiva debida a una vascularización mesentérica anómala y retraso del vaciamiento gástrico. Se recomienda el cribado para la enfermedad celíaca, ya que el riesgo de padecerla está incrementado en el síndrome de Turner, con un 4-6% de pacientes afectadas. Aunque el síndrome de Turner se asocia con enfermedades autoinmunes, la prevalencia de diabetes tipo 1 en el síndrome de Turner no es muy elevada.

Las **malformaciones esternales** pueden detectarse mediante radiografías laterales de tórax. El aumento del ángulo de alineación del codo no suele ser clínicamente significativo. La escoliosis se presenta en alrededor del 10% de las niñas adolescentes. La displasia congénita de cadera es más frecuente que en la población general. Los hallazgos oculares descritos consisten en disgenesia del segmento anterior y queratocono. Los nevus pigmentados se vuelven más llamativos con la edad, y los nevus melanocíticos son frecuentes. Con poca frecuencia se describen hiperhidrosis esencial, torus mandibularis y alopecia areata.

Aproximadamente el 75% de las pacientes desarrolla **otitis media bilateral recurrente.** Es frecuente el déficit de audición neurosensorial y su presencia aumenta con la edad. Los problemas con la integración sensitivo-motora rudimentaria y fina, la ausencia de deambulación antes de los 15 meses de edad y la disfunción precoz del lenguaje plantean con frecuencia preguntas acerca del retraso del desarrollo, pero la inteligencia es normal en la mayoría de las pacientes. Sin embargo, en las pacientes con 45,X/46,X,r(X) sí se produce discapacidad intelectual; el cromosoma en anillo no es capaz de desactivarse y provoca la existencia de dos cromosomas X funcionantes.

Debe prestarse especial atención al desarrollo psicosocial en las niñas con síndrome de Turner. En estas niñas, en general, las funciones de comportamiento son normales, pero presentan un riesgo elevado de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Otros trastornos, como la dislexia, los problemas de aprendizaje no verbal y el trastorno de déficit de atención, han sido descritos en las niñas con síndrome de Turner. En los adultos, los déficits en las habilidades de percepción espacial son más frecuentes que en la población general. Ciertas pruebas no confirmadas sugieren la existencia de una impronta en un locus ligado al X que afecta a la función cognitiva, como las habilidades verbales y ejecutivas de alto nivel. Estas funciones son aparentemente mejores cuando el cromosoma X es de origen paterno.

La prevalencia del mosaicismo depende en gran parte de las técnicas empleadas para estudiar los patrones cromosómicos. El uso de la hibridación fluorescente in situ y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-transcriptasa inversa ha aumentado la prevalencia comunicada de patrones con mosaicismo hasta un 60-74%.

El mosaicismo que implica al cromosoma Y se presenta en un 5%. En un estudio poblacional, empleando PCR con cinco tipos diferentes de cebadores, se encontró material del cromosoma Y en el 12,2%. Entre las pacientes Y-positivas, el **gonadoblastoma** se presentó en un 7-10%. Por ello, la recomendación actual es que la gonadectomía profiláctica debería realizarse incluso en ausencia de imágenes tumorales en la RM o la TC. El

momento para realizar este procedimiento es en el diagnóstico, pero puede que esto requiera ser reevaluado en el futuro. El locus del gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY) se encuentra próximo al centrómero de Y. La sola presencia del locus SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y) no es suficiente para conferir un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo del gonadoblastoma. Un estudio detallado de 53 pacientes con síndrome de Turner mediante PCR anidada descartó un mosaicismo Y de bajo nivel en casi todos los casos. Un segundo análisis con PCR detectó SRY en la parte distal del brazo corto del cromosoma Y solo en dos pacientes. Por ello, no está indicada la realización de PCR de forma sistemática para la detección del cromosoma Y con el propósito de estimar el riesgo de gonadoblastoma. La genotipificación cuantitativa de alto rendimiento puede proporcionar un método eficaz y barato para identificar las anomalías del cromosoma X y el material del cromosoma Y.

En las pacientes con mosaicismo 45,X/46,XX, las anomalías clínicas están atenuadas o son más escasas; la talla baja es tan frecuente como en las pacientes 45,X y puede ser la única manifestación del trastorno además de la insuficiencia ovárica (v. fig. 604.1).

Pruebas complementarias

Debe considerarse la realización rutinaria de un análisis cromosómico en todas las niñas con talla baja. En un estudio sistemático, utilizando el análisis de Southern blot de ADN leucocitario, se detectó el síndrome de Turner en el 4,8% de las niñas remitidas a un servicio de endocrinología por talla baja. En las pacientes con un cromosoma marcador en alguna o en todas las células, se deben analizar las secuencias de ADN del centrómero del cromosoma Y o de regiones cercanas a él para el GBY.

Está indicada la realización de una ecografía cardiaca, renal y ovárica después de establecer el diagnóstico. Las alteraciones esqueléticas más frecuentes son el acortamiento del 4.° metatarsiano y metacarpiano, la disgenesia epifisaria en las articulaciones de las rodillas y los codos, la deformidad de Madelung, la escoliosis y, en pacientes de más edad, la inadecuada mineralización ósea.

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas, especialmente de la hormona foliculoestimulante (FSH), están muy elevados, más que los de los controles ajustados por edad durante la lactancia; a los 2-3 años de edad se produce una disminución progresiva de los niveles hasta que alcanzan su punto más bajo a los 6-8 años, y a los 10-11 años aumentan hasta niveles propios de adultos castrados.

Deben determinarse periódicamente los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina para detectar tiroiditis autoinmunes, y si son positivos, han de obtenerse los niveles de tiroxina y tirotropina. En las niñas con síndrome de Turner debe realizarse un cribado de **enfermedad celíaca** mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo inmunoglobulina A. El estudio inicial debe hacerse a los 4 años y repetirse cada 2-5 años. Estudios extensos no han podido determinar si el déficit de hormona del crecimiento tiene una función importante en la patogenia del trastorno del crecimiento. En las adolescentes se ven defectos en los patrones normales de secreción de hormona del crecimiento debido a la falta de esteroides gonadales, pero no en las niñas pequeñas con síndrome de Turner. In vitro, los monocitos y los linfocitos muestran una sensibilidad disminuida al factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

Tratamiento

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante aumenta la velocidad de crecimiento y la talla final en la mayoría de las niñas, pero no en todas las que presentan síndrome de Turner. Muchas alcanzan tallas de más de 150 cm cuando el tratamiento se inicia de forma precoz. En un ensayo clínico extenso, multicéntrico, controlado con placebo, 99 pacientes con síndrome de Turner que comenzaron a recibir hormona del crecimiento a una edad promedio de 10,9 años a dosis entre 0,27 y 0,36 mg/kg/semana lograron una talla media de 149 cm, de las cuales casi un tercio alcanzó una altura superior a 152,4 cm. En Holanda, dosis más altas de hormona del crecimiento (hasta 0,63 mg/kg/semana en el tercer año de tratamiento) consiguió que el 85% de las pacientes lograra tallas adultas con valores normales para la población holandesa de referencia. El tratamiento con hormona del crecimiento debe iniciarse en la etapa precoz de la infancia y/o cuando existan signos de atenuación de la velocidad de crecimiento en las curvas específicas de crecimiento para el síndrome de Turner. La dosis media inicial de hormona del crecimiento es 0,375 mg/kg/semana. El tratamiento con hormona del crecimiento no agrava significativamente la tolerancia a los hidratos de carbono y no produce efectos adversos importantes en las pacientes con síndrome de Turner. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina deben ser controlados si la paciente está recibiendo dosis altas de hormona del crecimiento. Si los niveles de factor de crecimiento 1 similar a la insulina están significativamente elevados, puede ser necesario reducir la dosis de hormona del crecimiento. El tratamiento con hormona del crecimiento puede causar un crecimiento excesivo de las manos y los pies en algunas niñas con síndrome de Turner.

La oxandrolona también se ha usado para tratar la talla baja asociada con el síndrome de Turner, sola o en combinación con hormona del crecimiento. Este esteroide anabólico sintético tiene débiles efectos androgénicos, y las pacientes deben ser seguidas por si aparecen signos de pubarquia, así como hepatotoxicidad. Esta última es poco frecuente.

Está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, pero el consenso acerca de la edad óptima para iniciarlo es escaso. Siempre ha de tenerse en cuenta la preparación psicológica de la paciente para aceptar el tratamiento. La mejoría del crecimiento de las niñas tratadas con hormona del crecimiento durante la infancia permite el inicio del tratamiento sustitutivo con estrógenos a los 12-13 años de edad. Retrasar el tratamiento con estrógenos hasta los 15 años para optimizar el potencial de crecimiento, como antes se recomendaba, parece injustificado. Este cambio para comenzar antes el tratamiento con estrógenos se consideró debido a la importancia psicológica de tener una edad apropiada para la maduración puberal. Además, el retraso del tratamiento con estrógenos podría ser también perjudicial para la salud ósea y posiblemente para otros aspectos de la salud de la niña. Un tratamiento sustitutivo con dosis bajas de estrógenos a los 12 años permite un ritmo normal de la pubertad sin interferir con el efecto positivo que la hormona del crecimiento tiene sobre la talla adulta final. El tratamiento con estrógenos mejora la memoria verbal y no verbal de las niñas con síndrome de Turner. En las mujeres jóvenes con un desarrollo puberal apropiado para la edad que consiguen una talla normal, los resultados de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la edad son normales.

Existen muchos preparados de estrógenos. Los estrógenos orales han sido los más empleados hasta ahora. Los parches transdérmicos están ganando popularidad. Esto se debe a que estos parches evitan el metabolismo hepático de primer paso, por lo que requieren solo una pequeña cantidad de estrógenos para lograr los niveles adecuados para su función. En caso de optar por una preparación oral, un estrógeno conjugado, 0,15-0,625 mg diarios, o el estradiol micronizado, 0,5 mg, administrados diariamente durante 3-6 meses, suelen ser eficaces en la inducción de la pubertad. Las recomendaciones para el tratamiento con parches transdérmicos son 6,25 µg diarios, que gradualmente se aumentan a lo largo de 2 años hasta la dosis adulta de 100-200 µg diarios. Posteriormente el estrógeno se puede administrar en ciclos (en los días 1-23) o no. Se añade un progestágeno (en los días 10-23) a dosis de 5-10 mg diarios. En la semana siguiente a la toma del progestágeno suele producirse una hemorragia por privación. El tratamiento sustitutivo hormonal también se puede realizar con anticonceptivos orales combinados.

El análisis cromosómico prenatal por edad materna avanzada ha demostrado una frecuencia de 45,X/46,XX que es 10 veces mayor que cuando se diagnostica de forma posnatal. La mayoría de pacientes no presenta manifestaciones clínicas de síndrome de Turner y los niveles de gonadotropinas son normales. Es importante tener en cuenta este fenotipo leve para plantear la actitud a seguir.

El apoyo psicosocial a estas niñas es un componente integral del tratamiento. Se recomienda una exhaustiva evaluación de la educación psicológica en el momento del diagnóstico del síndrome de Turner, cuando aparecen alteraciones comportamentales o cognitivas o inmediatamente antes de entrar en el colegio. La Sociedad del Síndrome de Turner, que cuenta con oficinas locales en Estados Unidos y con grupos similares en Canadá y otros países, proporciona un sistema de apoyo valioso para estas pacientes y sus familias, además del aportado por el equipo sanitario.

Se han llevado a término con éxito embarazos empleando la donación de óvulos y la fertilización in vitro. Las adolescentes con algún signo de pubertad espontánea pueden tener ovarios en sus folículos. Queda la posibilidad de usar tejido ovárico con ovocitos inmaduros criopreservado antes de la regresión de los ovarios para futuros embarazos. En las mujeres adultas con síndrome de Turner parece existir una alta prevalencia de alteraciones no diagnosticadas de la densidad mineral ósea, lipídicas y tiroideas. Son frecuentes la intolerancia a la glucosa, la disminución de la primera fase de la respuesta de la insulina, la elevación de la presión arterial y la reducción de la masa magra. La tolerancia a la glucosa empeora, pero la masa magra, la presión arterial y el estado físico general mejoran mediante el tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales. El perfil neurocognitivo de las mujeres adultas es independiente del estado estrogénico.

DISGENESIA GONADAL XX

Algunas mujeres con fenotipo y genotipo normales presentan lesiones gonadales idénticas a las pacientes 45,X pero sin características somáticas de síndrome de Turner; esta entidad se denomina disgenesia gonadal pura o disgenesia ovárica pura.

El trastorno pocas veces se reconoce en niños prepuberales porque los genitales externos son normales, no se aprecian otras anomalías y el crecimiento es normal. En la edad puberal no se produce la maduración sexual. Los niveles plasmáticos de gonadotropinas están elevados. El retraso de la fusión epifisaria puede causar un morfotipo **eunucoide.** La ecografía pélvica muestra ovarios en cintilla.

Los hermanos afectados, la consanguinidad de los progenitores y la incapacidad para descubrir un mosaicismo apuntan a una herencia autosómica recesiva limitada a las mujeres. El trastorno parece ser especialmente frecuente en Finlandia (1/8.300 recién nacidas vivas). En esta población se han demostrado varias mutaciones en el gen del receptor de FSH (en el cromosoma 2p) como causa del trastorno. Por el contrario, no se detectaron mutaciones en el gen del receptor de FSH en mujeres mexicanas con disgenesia gonadal 46,XX. En algunas pacientes, la disgenesia gonadal XX se ha asociado con sordera neurosensorial **(síndrome de Perrault).** También se ha descrito a una paciente con este trastorno y déficit concomitante de hormona del crecimiento y virilización. Existen distintas formas genéticas de este síndrome. La **agenesia mülleriana,** o **síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser,** que tras la disgenesia gonadal es la causa más frecuente de amenorrea primaria (1:4.000-1:5.000 mujeres), se ha descrito asociado a disgenesia gonadal 46,XX en una adolescente de 17 años con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo mamario. Se ha documentado un caso de disgerminoma con células gigantes sincitiotrofoblásticas. En una mujer de 18 años con amenorrea primaria y ausencia de estructuras de origen mülleriano, agenesia renal unilateral y signos clínicos de exceso de andrógenos (un fenotipo similar al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) se encontró una mutación con pérdida de función en el gen *WNT4.* El tratamiento consiste en terapia sustitutiva con estrógenos.

DISGENESIA GONADAL 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal 45,X/46,XY, también llamada **disgenesia gonadal mixta,** presenta una importante variabilidad fenotípica posnatal que puede extenderse desde un síndrome similar al de Turner hasta un fenotipo masculino con uretra peneana; es posible delinear tres fenotipos clínicos principales. La talla baja es un hallazgo esencial en todos los niños afectados. El 90% de los casos diagnosticados de forma prenatal tiene un fenotipo masculino normal.

Algunos pacientes no tienen signos de virilización; presentan un fenotipo femenino y, con frecuencia, signos somáticos del síndrome de Turner. El trastorno se descubre antes de la pubertad, cuando se realizan estudios cromosómicos en niñas con talla baja, o más tarde, cuando se realizan debido a la ausencia de maduración sexual. Existen trompas de Falopio y útero. Las gónadas consisten en unas cintillas intraabdominales indiferenciadas, cuyo estudio cromosómico con frecuencia muestra una línea celular XY. La gónada rudimentaria es algo diferente de la de las niñas con síndrome de Turner; además de tejido conjuntivo ondulado, existen con frecuencia estructuras tubulares o en forma de cordón, grupos ocasionales de células granulosas y, frecuentemente, células mesonéfricas o hiliares.

Algunos niños presentan una virilización leve que se manifiesta solo por una clitoromegalia prepuberal. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero se produce virilización en la pubertad. Estos pacientes generalmente tienen un testículo intraabdominal, una gónada rudimentaria contralateral y trompas de Falopio bilaterales.

Muchos niños 45,X/46,XY se presentan con ambigüedad genital franca en la lactancia (fig. 604.2). Existe un testículo y un conducto deferente en un lado en el pliegue labioescrotal y se identifica una gónada rudimentaria en el lado contralateral. A pesar de la presencia de un testículo, con frecuencia existen trompas de Falopio bilaterales. A menudo se encuentra un útero infantil o rudimentario.

Se han descrito otros genotipos y fenotipos en la disgenesia gonadal mixta. Aproximadamente el 25% de 200 pacientes analizados tiene un cromosoma Y dicéntrico (45,X/46,X,dic Y). En algunos pacientes, el cromosoma Y puede estar representado por solo un fragmento (45,X/45,X +fra); la aplicación de sondas específicas para Y puede establecer el origen de dicho fragmento. No está claro por qué el mismo genotipo (45,X/46,XY) puede producir tantos fenotipos distintos. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del gen *SRY.*

Los niños con un fenotipo femenino no presentan problemas en la decisión sobre la asignación de sexo. Los pacientes que presentan solo una virilización ligera generalmente son asignados a un sexo femenino antes de que se establezca un diagnóstico. Los pacientes con ambigüedad de los genitales suelen ser clínicamente indistinguibles de los pacientes con varios tipos de trastornos del desarrollo sexual 46,XY (TDS 46,XY). En algunos casos, puede ser necesario ser muy cuidadoso al considerar la asignación de un sexo de crianza. Los factores que pueden influir en esta decisión incluyen la talla baja, la necesidad de una reconstrucción genital, la presencia de estructuras müllerianas y la necesidad de gonadectomía debido a la predisposición de la gónada al desarrollo de neoplasias malignas. En algunos pacientes seguidos hasta la edad adulta, el supuesto testículo normal demuestra ser disgenético, con pérdida posterior de la función de las células de Leydig y de Sertoli (v. cap. 601). En un análisis de 22 pacientes con disgenesia gonadal mixta no se encontraron asociaciones o correlaciones significativas entre los fenotipos interno y externo o la función endocrina y las características morfológicas de la gónada. La asignación del sexo se determinó por el aspecto de los genitales externos. En 11 pacientes los niveles de testosterona basal y tras la estimulación con gonadotropina coriónica humana eran más bajos que en los individuos control.

Fig. 604.2 Recién nacido 45,X/46XY, con un trastorno cromosómico del desarrollo sexual, en el que se observaron al nacer genitales externos de aspecto masculino con un pene de 2,5 x 1,2 cm e hipospadias penoscrotal. La gónada izquierda era palpable dentro del escroto incompletamente fusionado, mientras que no se palpaba la gónada derecha. La biopsia gonadal reveló un testículo en el lado izquierdo y una gónada en cintilla en el derecho. El diagnóstico fue de disgenesia gonadal mixta. *(De Remeithi SA, Wherret DK: Disorders of sexual development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors:* Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, *ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 98-13.)*

Los tumores gonadales, generalmente **gonadoblastomas,** se presentan en aproximadamente un 25% de estos niños. Como se ha expuesto con anterioridad, se ha localizado un locus de gonadoblastoma en una región cercana al centrómero del cromosoma Y (GBY). Estos tumores de células germinales están precedidos por cambios de carcinoma in situ. De acuerdo con esto, ambas gónadas deben ser extirpadas en todos los pacientes a los que se asigna sexo femenino, y la gónada indiferenciada debe ser extirpada en los pacientes a quienes se asigna sexo masculino.

No existe una correlación entre la proporción de células 45,X/46,XY en la sangre o en los fibroblastos y el fenotipo. En el pasado, todos los pacientes consultaban debido a sus fenotipos anómalos. Sin embargo, el mosaicismo 45,X/46,XY se encuentra en aproximadamente un 7% de los fetos con mosaicismos cromosómicos verdaderos encontrados de forma prenatal. De 76 lactantes con mosaicismo 45,X/46,XY diagnosticados de forma prenatal, 72 tenían un fenotipo masculino normal, 1 presentaba un fenotipo femenino y solo 3 varones tenían hipospadias. De 12 varones cuyas gónadas fueron examinadas, solo 3 eran anómalas. Estos datos deben tenerse en cuenta al aconsejar a una familia en la que se descubre un genotipo 45,X/46,XY de forma prenatal.

MUJERES XXX, XXXX Y XXXXX

Mujeres XXX

La composición cromosómica 47,XXX (trisomía) es la anomalía más frecuente de cromosoma X extra en mujeres, presentándose en casi 1/1.000

nacidas vivas. En un 68% de los casos, este trastorno está causado por la no disyunción meiótica materna; sin embargo, la mayoría de las composiciones 45,X y la mitad de las 47,XXY están causadas por errores en los cromosomas sexuales de origen paterno. El fenotipo es el de una mujer normal, por lo que las lactantes y las niñas afectadas no son reconocibles por la apariencia de sus genitales.

El desarrollo sexual y la menarquia son normales. La mayoría de los embarazos da lugar a niños normales. A los 2 años de edad, los retrasos del habla y del lenguaje se hacen evidentes y se aprecia la ausencia de coordinación, mal rendimiento escolar y comportamiento inmaduro. Estas niñas tienden a ser altas, presentan trastornos del comportamiento y a menudo requieren clases de educación especial. Empleando RM de alta resolución, 10 pacientes 47,XXX tenían amígdalas de menor volumen que los 20 controles euploides; 10 pacientes 47,XXY tenían amígdalas de volumen aún menor. En una revisión con 155 niñas, el 62% era físicamente normal. Existe una variabilidad considerable en el síndrome, de modo que una pequeña proporción de niñas afectadas tiene buena coordinación, adaptación social y un rendimiento escolar superior.

Mujeres XXXX y XXXXX

La gran mayoría de las mujeres con estos cariotipos infrecuentes sufre discapacidad intelectual. El epicanto, el hipertelorismo, la clinodactilia, los pliegues palmares transversos, la sinostosis radiocubital y las cardiopatías congénitas son defectos frecuentemente asociados. La maduración sexual suele ser incompleta y puede no producirse en absoluto. A pesar de ello, tres mujeres con el síndrome de cuádruple X tuvieron descendencia, pero no se han descrito gestaciones en las mujeres 49,XXXXX. La mayoría de las mujeres 48,XXXX tiende a ser alta, con una talla media de 169 cm, mientras que la baja estatura es una característica frecuente del fenotipo 49,XXXXX.

SÍNDROME DE NOONAN

Las niñas con síndrome de Noonan muestran determinadas anomalías que también se presentan en las niñas con síndrome de Turner 45,X, pero tienen cromosomas normales 46,XX (v. cap. 98.4). Las anomalías más frecuentes son las mismas descritas para los varones con síndrome de Noonan (v. cap. 601). La talla baja es uno de los signos cardinales de este síndrome. El fenotipo difiere del síndrome de Turner en varios aspectos. La discapacidad intelectual se presenta con frecuencia, la cardiopatía más común es la estenosis valvular pulmonar o la comunicación interauricular más que los defectos aórticos; habitualmente se produce una maduración sexual normal, aunque suele retrasarse una media de 2 años y se ha descrito insuficiencia ovárica precoz. La FDA ha aprobado el tratamiento con hormona del crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan y talla baja.

OTROS DEFECTOS OVÁRICOS

Algunas mujeres jóvenes sin anomalías cromosómicas presentan gónadas rudimentarias que pueden contener células germinales de forma solo ocasional o inexistente. Las gonadotropinas se muestran elevadas. Los fármacos citotóxicos, especialmente los alquilantes, como la ciclofosfamida y el busulfán, la procarbazina, el etopósido y la exposición de los ovarios a la radioterapia oncológica, son causas frecuentes de insuficiencia ovárica. Las mujeres jóvenes con enfermedad de Hodgkin demuestran que la combinación de quimioterapia y radioterapia pélvica puede ser más perjudicial que uno u otro tratamiento por separado. Las adolescentes tienen más probabilidades que las mujeres de más edad de mantener o recuperar la función ovárica tras la radioterapia o la quimioterapia combinada; se han producido embarazos normales tras este tratamiento. Los regímenes terapéuticos pueden producir cierta lesión ovárica en la mayoría de las niñas tratadas por cáncer. La mediana de la dosis letal del ovocito humano se estima en aproximadamente 4 Gy; dosis de tan solo 6 Gy han producido amenorrea primaria. La transposición ovárica antes de la radioterapia abdominal y pélvica en la infancia puede preservar la función ovárica mediante la disminución de la exposición del ovario a menos de 4-7 Gy.

El **fallo ovárico autoinmune** se produce en el 60% de las niñas mayores de 13 años con poliendocrinopatía autoinmune tipo I (enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea). Este trastorno, también denominado *enfermedad poliglandular autoinmune* tipo 1, es infrecuente en el mundo, pero no en Finlandia, donde, como consecuencia de un efecto fundador genético, se presenta en 1:25.000 personas. El gen de este trastorno se localiza en el cromosoma 21 y se asocia al antígeno leucocitario humano (HLA) DR5. En las pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune tipo 1 e insuficiencia ovárica se ha descrito una asociación con el HLA-A3. Las niñas afectadas pueden no presentar desarrollo sexual o puede producirse amenorrea secundaria en las mujeres jóvenes. Los ovarios pueden tener infiltración linfocitaria o mostrarse simplemente como cintillas. La mayoría de las pacientes afectadas tiene anticuerpos circulantes contra las células esteroideas y autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa. Se ha encontrado un hipogonadismo en el 5% de las pacientes con síndromes poliglandulares autoinmunes.

El trastorno también se presenta en mujeres jóvenes como un hecho aislado o asociado a otros trastornos autoinmunes, produciendo amenorrea secundaria (fallo ovárico precoz [FOP]). Se presenta en el 0,2-0,9% de las mujeres menores de 40 años. El FOP es una entidad heterogénea con muchas causas: cromosómica, genética, enzimática, infecciosa o iatrogénica. Cuando se asocia a enfermedad suprarrenal autoinmune, suelen existir autoanticuerpos contra las células esteroideas. Estos anticuerpos reaccionan con las enzimas P450scc, 17α-OH o 21-OH. Cuando se asocian con múltiples enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas, pero no con autoinmunidad suprarrenal, son infrecuentes los autoanticuerpos contra las células esteroideas. Se encuentra un segundo trastorno autoinmune, con frecuencia subclínico, en un 10-39% de las pacientes adultas con FOP; entre ellos pueden estar las tiroidopatías autoinmunes, diabetes de tipo 1, LES, enfermedad inflamatoria intestinal, trombocitopenia o anemia hemolítica inmunitarias, celiaquía, miastenia grave y artritis reumatoide. Una mujer de 17 años con púrpura trombocitopénica idiopática y cromosomas 47,XXX tenía un FOP autoinmune. Las pacientes con FOP no presentan los defectos neurocognitivos que sí se encuentran en las que padecen síndrome de Turner.

La **galactosemia,** especialmente la forma clásica de la enfermedad, suele producir lesión ovárica, que comienza durante la vida intrauterina. Los niveles de FSH y de hormona luteinizante (LH) están elevados en los primeros momentos de la vida. La lesión ovárica puede ser debida al déficit de galactosa uridindifosfato (v. cap. 105). El **síndrome de Denys-Drash,** causado por una mutación en *WT1,* puede producir disgenesia ovárica.

La **ataxia-telangiectasia** puede asociarse a hipoplasia ovárica y a gonadotropinas elevadas; la causa es desconocida. Se han producido gonadoblastomas y disgerminomas en algunas niñas.

También se ha propuesto que el **hipogonadismo hipergonadotropo** puede producirse debido a la resistencia del ovario a las gonadotropinas tanto endógenas como exógenas (síndrome de Savage). Esta entidad también se produce en las mujeres con FOP. Anticuerpos antiovario o anomalías en el receptor de FSH pueden causar este trastorno. La mutación en el gen del receptor de FSH ha sido descrita como un trastorno autosómico recesivo (v. cap. 600). Algunas mujeres con cromosomas 46,XX y amenorrea primaria con niveles elevados de gonadotropinas presentaban mutaciones inactivadoras del gen del receptor de LH. Esto sugiere que se necesita la acción de la LH para el desarrollo folicular y la ovulación normales. Otros defectos genéticos asociados con una insuficiencia ovárica son las mutaciones del gen que codifica el factor de transcripción *SF-1, FOXL2, GNAS, CYP17* y *CYP19.*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

604.2 Hipogonadismo hipogonadotropo femenino (hipogonadismo secundario)

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

La hipofunción ovárica puede ser la consecuencia de la incapacidad para secretar pulsos normales de las gonadotropinas LH y FSH. El hipogonadismo hipogonadotropo puede producirse si el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se interrumpe a nivel hipotalámico o hipofisario. Los mecanismos que producen un hipogonadismo hipogonadotropo incluyen fallos en el generador hipotalámico de pulsos de hormona liberadora de LH (también conocida como *hormona liberadora de gonadotropinas*) o incapacidad de la hipófisis de responder con secreción de LH y FSH. Con frecuencia es difícil distinguir entre un retraso constitucional marcado y un hipogonadismo hipogonadotropo.

ETIOLOGÍA

Hipopituitarismo

El hipogonadismo hipogonadotropo se encuentra más habitualmente con un déficit hormonal múltiple hipofisario secundario a malformaciones (p. ej., displasia septoóptica y otros defectos de la línea media), defectos en los factores de transcripción hipofisarios como en PROP-1 o lesiones hipofisarias adquiridas después del nacimiento. El déficit aislado de gonadotropinas familiar asociado con anosmia (síndrome de Kallmann) puede afectar a mujeres. Se han identificado muchas otras causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotropo. Un gen importante en la secreción de la hormona liberadora de LH se denomina *KISS* (que codifica la proteína

kisspeptina), que se sugiere que desempeña un papel en el desarrollo de las células secretoras de hormona liberadora de LH. Otro grupo de genes que recientemente se han implicado en el hipogonadismo hipogonadotropo son los genes de la neurocinina B *(TAC3)* y su receptor *(TAC3R)*.

En los niños con hipopituitarismo idiopático, el defecto habitualmente se encuentra en el hipotálamo. En estos pacientes, la administración de hormona liberadora de gonadotropinas produce un aumento de los niveles plasmáticos de FSH y de LH, lo cual establece la integridad de la hipófisis.

El hipogonadismo hipogonadotropo es menos frecuente que el hipogonadismo hipergonadotropo. La función ovárica puede ser anómala cuando se asocia a un exceso de LH, entidad conocida como síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal, v. cap. 567).

Déficit aislado de gonadotropinas

Este grupo heterogéneo de trastornos se evalúa más claramente mediante la prueba de estimulación con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas que con la simple determinación de los niveles de gonadotropinas. En la mayoría de los niños, la glándula hipofisaria es normal y el defecto que causa déficit de gonadotropinas se origina en el hipotálamo. Los pacientes con hiperprolactinemia, la mayoría de las veces debida a un adenoma secretor de prolactina, suelen tener suprimida la secreción de gonadotropinas. Si ya se ha producido el desarrollo de las mamas, se observan con frecuencia galactorrea y amenorrea.

Se han descrito varios casos esporádicos de anosmia con hipogonadismo hipogonadotropo. Se han descrito mujeres con hipogonadismo y **anosmia** en familias con síndrome de Kallmann, aunque el hipogonadismo afecta con más frecuencia a los varones de estas familias. Se han identificado mutaciones en el gen de la subunidad β de FSH y LH.

Algunos trastornos autosómicos recesivos, como los síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de lentigos múltiples y de Carpenter, parece que incluyen en ocasiones un déficit de hormonas gonadotrópicas. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi suelen tener cierto grado de hipogonadismo hipogonadotropo. Las niñas con talasemia grave pueden presentar un déficit de gonadotropinas por lesión de la hipófisis causada por la sobrecarga crónica de hierro secundaria a las múltiples transfusiones. La anorexia nerviosa produce con frecuencia un hipogonadismo hipogonadotropo. Los escasos pacientes descritos con déficit de leptina o defectos del receptor de leptina presentan un fracaso de la maduración puberal debido a un déficit de gonadotropinas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser evidente en las pacientes con otros déficits de hormonas tróficas hipofisarias, pero, al igual que en los varones, es difícil diferenciar el hipogonadismo hipogonadotropo aislado del retraso fisiológico de la pubertad. Las determinaciones repetidas de FSH y LH, especialmente durante el sueño, pueden mostrar los niveles crecientes que indican el inicio de la pubertad. La prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas o uno de sus análogos puede ayudar a establecer el diagnóstico. La morbilidad asociada tanto en hombres como en mujeres con hipogonadismo hipogonadotropo incluye infertilidad y riesgo incrementado de osteoporosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 605

Seudopubertad precoz debida a lesiones ováricas

Alvina R. Kansra y Patricia A. Donohoue

En raras ocasiones, los signos de pubertad precoz en niñas se deben a lesiones ováricas. Estas lesiones incluyen tumores o quistes que secretan hormonas estrogénicas, androgénicas o ambos tipos. En estas pacientes la producción de esteroides sexuales no está mediada por la secreción de la gonadotropina hipofisaria, por ello se dice que producen una seudopubertad precoz.

Los tumores ováricos son infrecuentes en la población infantil, produciéndose con una tasa de menos de 3/100.000. La mayoría de las masas ováricas son benignas, pero un 10-30% pueden ser malignas. Si aparecen antes de los 8 años de edad pueden causar signos de pubertad. Los cánceres ováricos son las neoplasias del aparato genital más frecuentes en la adolescencia y suponen solo un 1% de las neoplasias malignas infantiles. Más del 60% son tumores de células germinales, la mayoría de los cuales son disgerminomas que pueden secretar marcadores tumorales y hormonas sexuales (v. cap. 530). El 5-10% de los tumores de células germinales se produce en mujeres fenotípicas con gónadas anómalas asociadas a la presencia de un cromosoma Y. Los siguientes tumores más frecuentes son los de células epiteliales (20%), y aproximadamente un 10% son tumores del cordón sexual/estromales (tumores de células de la granulosa, de Sertoli y mesenquimales). En los tumores ováricos pueden expresarse múltiples marcadores tumorales, como la α-fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana, el antígeno carcinoembrionario, oncoproteínas, p105, p53, mutaciones *KRAS*, la ciclina D_1, proteínas relacionadas con el factor de crecimiento epidérmico y sus receptores, la catepsina B y otros. En los tumores ováricos se han detectado niveles variables de expresión del gen de la subunidad inhibina-activina.

Las lesiones funcionantes del ovario consisten en quistes benignos o tumores malignos. La mayoría sintetiza estrógenos; solo algunos sintetizan andrógenos. El tumor ovárico productor de estrógenos más frecuente que causa pubertad precoz es el tumor de células de la granulosa. Otros tumores que pueden causar pubertad precoz son los tecomas, los luteomas, los de tipo mixto, los quistes tecaluteínicos y foliculares, y otros tumores de ovario (p. ej., teratoma, coriocarcinoma y disgerminoma).

LESIONES ESTROGÉNICAS DEL OVARIO

Estas lesiones producen un desarrollo sexual precoz isosexual, pero suponen solo un pequeño porcentaje de todos los casos de pubertad precoz. Los quistes foliculares ováricos benignos son los tumores más frecuentes asociados con pubertad precoz isosexual en niñas; pocas veces suelen ser dependientes de gonadotropinas. Los quistes foliculares independientes de gonadotropinas que producen estrógenos con frecuencia están asociados al síndrome de McCune-Albright.

Tumor juvenil de células de la granulosa

En la infancia, la neoplasia ovárica más frecuente con manifestaciones estrogénicas es el tumor de células de la granulosa, aunque solo supone el 1-10% de todos los tumores ováricos. Estos tumores tienen características histológicas distintivas que difieren de las encontradas en mujeres mayores (tumores de células de la granulosa del adulto). Las células tienen una alta actividad mitótica, los folículos suelen ser irregulares, los cuerpos de Call-Exner son infrecuentes y la luteinización es habitual. El tumor puede ser sólido, quístico o de ambos tipos. Por lo general son benignos. En algunos casos este tumor se ha asociado con encondromas múltiples **(enfermedad de Ollier)** y, con menos frecuencia, a hemangiomas subcutáneos múltiples **(síndrome de Maffucci).**

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El tumor juvenil de células de la granulosa se ha observado en recién nacidas y puede manifestarse con precocidad sexual a los 2 años o menos; aproximadamente la mitad de estos tumores se presentaron antes de los 10 años. La media de edad en el momento del diagnóstico es 7,5 años. Los tumores son casi siempre unilaterales. Las mamas aumentan de tamaño, se redondean, adquieren una consistencia firme y los pezones se vuelven prominentes. Los genitales externos recuerdan a los de una niña normal en la pubertad y el útero aumenta de tamaño. Un flujo vaginal blanquecino se sigue de una menstruación irregular o cíclica. Sin embargo, no se produce ovulación. La manifestación inicial puede ser dolor o inflamación abdominal. Generalmente no existe vello púbico a menos que se produzca una virilización leve.

En la mayoría de las niñas puede palparse fácilmente una masa en la porción inferior del abdomen en el momento en el que se produce la precocidad sexual. Sin embargo, el tumor puede ser pequeño y no ser detectado incluso en una exploración cuidadosa rectal y abdominal; los tumores pueden ser detectados mediante ecografía, pero la TC con multidetectores es más sensible. La mayoría de estos tumores (90%) se diagnostica en fases muy precoces de malignidad.

Los niveles plasmáticos de estradiol se encuentran muy elevados. Los niveles de gonadotropinas están suprimidos y no responden a la estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Los niveles de hormona antimülleriana, de inhibina B y de α-fetoproteína pueden estar elevados. En el 30% de los casos existen mutaciones activadoras de $G_s\alpha$ y en los tumores más agresivos persiste la expresión de GATA-4, mientras que los niveles de hormona antimülleriana son inversamente proporcionales al tamaño tumoral. El desarrollo óseo se muestra moderadamente avanzado. Se han publicado varios casos que muestran la asociación del cariotipo 45,X/46,XY y los genitales ambiguos con tumores de la granulosa ovárica.

Tratamiento y pronóstico

El tumor debe extirparse tan pronto como se establezca el diagnóstico. El pronóstico es excelente debido a que menos del 5% de estos tumores son malignos en las niñas. Sin embargo, los tumores en estadio avanzado se comportan de forma muy agresiva y requieren decisiones difíciles acerca del abordaje quirúrgico, así como sobre el uso de radioterapia y quimioterapia. En los adultos con tumores de células de la granulosa, la expresión de p53 se asocia a un pronóstico desfavorable. Es frecuente la hemorragia vaginal inmediatamente después de la resección del tumor. Los signos de pubertad precoz disminuyen y pueden desaparecer en unos pocos meses tras la intervención. La secreción de estrógenos vuelve a la normalidad.

El tumor del cordón sexual con túbulos anulares es un tumor característico, cuyo origen se piensa que se localiza en las células de la granulosa, que se presenta principalmente en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Estos tumores son multifocales, bilaterales y generalmente benignos. La presencia de calcificaciones ayuda a la detección ecográfica. El aumento de la producción de aromatasa por estos tumores causa una pubertad precoz independiente de gonadotropinas. Los niveles de inhibina A y B están elevados y disminuyen tras la resección del tumor. En un estudio, 9 de 13 tumores del cordón sexual/estromales mostraron mutaciones del receptor de la hormona foliculoestimulante, lo cual sugiere una participación de dicha mutación en el desarrollo de estos tumores.

El **corioepitelioma** se ha descrito solo de forma ocasional. Se cree que este tumor altamente maligno se origina a partir de un teratoma preexistente. El tumor suele ser unilateral y produce grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana, lo cual estimula el ovario contralateral para secretar estrógenos. Los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana son diagnósticos.

Quiste folicular

Los quistes ováricos pequeños (<0,7 cm de diámetro) son frecuentes en las niñas prepúberes. En la pubertad y en las niñas con pubertad precoz isosexual verdadera se encuentran con frecuencia quistes de mayor tamaño (1-6 cm); estos son secundarios a la estimulación por gonadotropinas. Sin embargo, en niñas pequeñas con pubertad precoz se producen ocasionalmente quistes similares de mayor tamaño en ausencia de hormona luteinizante y estimuladora de folículos. Debido a que la resección quirúrgica o la involución espontánea de estos quistes producen una regresión de los cambios puberales, existen pocas dudas de que sean la causa de estos. El mecanismo de producción de estos quistes de funcionamiento autónomo es desconocido. Pueden formarse solo una vez, o bien desaparecer y recidivar, lo cual causa incrementos y remisiones de los signos de pubertad precoz. Pueden ser también uni o bilaterales. La precocidad sexual que se produce en las niñas pequeñas con **síndrome de McCune-Albright** se asocia generalmente a quistes foliculares autónomos causados por una mutación somática activadora de la proteína $G_S\alpha$ que se produce precozmente en el desarrollo (v. cap. 578.6). Las gonadotropinas están suprimidas y los niveles de estradiol se encuentran con frecuencia muy elevados, pero pueden fluctuar ampliamente e incluso normalizarse de forma temporal. La estimulación con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no produce un aumento de las gonadotropinas. La ecografía es el método de elección para la detección y control de estos quistes. Los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser el pilar fundamental del tratamiento de las mujeres con síndrome de McCune-Albright y elevación persistente del estradiol. Es aconsejable un periodo corto de observación para establecer la ausencia de resolución espontánea antes de considerar la aspiración del quiste o la quistectomía. Las neoplasias quísticas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

LESIONES ANDROGÉNICAS DEL OVARIO

Los tumores virilizantes ováricos son infrecuentes en todas las edades, pero especialmente en las niñas prepúberes. El **arrenoblastoma** se ha descrito incluso con tan solo 14 días de vida, pero se han documentado pocos casos en niñas menores de 16 años.

El **gonadoblastoma** se produce exclusivamente en las gónadas disgenéticas, especialmente en las mujeres fenotípicas que tienen un cromosoma Y o un fragmento de Y en su genotipo (46,XY; 45,X/46,XY; 45,X/46,X-fra). Se ha propuesto la existencia de un locus de gonadoblastoma en el cromosoma Y (GBY). Los tumores pueden ser bilaterales. La virilización se produce en algunos tumores, pero no en todos. Las características clínicas son las mismas que las de aquellas con tumores suprarrenales virilizantes y consisten en crecimiento acelerado, acné, hipertrofia del clítoris y crecimiento de vello sexual. Se encuentra una masa abdominal palpable en solo el 50% de las pacientes. Los niveles plasmáticos de testosterona y androstendiona están elevados, y los de las gonadotropinas están suprimidos. La ecografía, la TC y la RM generalmente localizan la lesión. Se debe extirpar quirúrgicamente la gónada disgenética de las mujeres fenotípicas con un cromosoma Y o con un fragmento del cromosoma Y que contenga el GBY. Cuando se extirpa un tumor unilateral, la gónada disgenética contralateral también debe ser extirpada. También se ha descrito la asociación del gonadoblastoma con el síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias, discapacidad intelectual). En un estudio inmunohistoquímico de dos gonadoblastomas se demostró la expresión de *WT1, p53* y de *MIS,* así como de inhibina.

Se pueden producir manifestaciones virilizantes de forma ocasional en niñas con **tumores juveniles de células de la granulosa.** Los tumores de restos suprarrenales y de células del hilio pocas veces producen virilización. Se han descrito mutaciones activadoras de los genes de la proteína G en los tumores ováricos (y testiculares). También se han observado mutaciones de $G_S\alpha$ en 4 de 6 tumores de células de Leydig (3 ováricos y 1 testicular), habitualmente detectadas en tumores gonadales asociados al **síndrome de McCune-Albright.** Dos tumores de células de la granulosa y 1 tecoma de entre 10 tumores ováricos estudiados presentaron mutaciones de *GIP-2.*

Los **tumores de células de Sertoli-Leydig,** neoplasias infrecuentes del cordón sexual/estromales, suponen menos del 1% de los tumores ováricos. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 25 años; menos del 5% de estos tumores aparece antes de la pubertad. Los niveles de α-fetoproteína pueden estar ligeramente elevados. En un niño de 12 meses con tumor de células de Sertoli-Leydig que presentó precocidad isosexual, el único marcador tumoral detectable fue el nivel plasmático de inhibina, con elevaciones de las subunidades A y B. La supervivencia a los 5 años es del 70-90%.

De 102 pacientes consecutivos sometidos a cirugía por masas ováricas durante un periodo de 15 años, los síntomas de inicio fueron dolor abdominal agudo en el 56% y una masa abdominal o pélvica en el 22%. De 9 niñas cuyo motivo de intervención fue una sospecha de una neoplasia maligna, 3 tenían disgerminomas, 2 tenían teratomas, 2 presentaron tumores juveniles de células de la granulosa, 1 tenía un tumor de células de Sertoli-Leydig y 1 tenía un tumor del saco vitelino.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 606

Trastornos del desarrollo sexual

Patricia A. Donohoue

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase también el capítulo 600.

La diferenciación y el desarrollo de gónadas y genitales se completa casi del todo en la primera mitad de la gestación.

En la diferenciación normal, la forma final de todas las estructuras sexuales es la correspondiente a los cromosomas sexuales normales (XX o bien XY). Una dotación cromosómica 46,XX, así como factores genéticos como DAX1 (hipoplasia suprarrenal *dosage-sensitive/sex-reversal* en el cromosoma X), la molécula de señalización WNT-4 y la R-Spondin1 son algunos de los muchos necesarios para el desarrollo de ovarios normales. El desarrollo del fenotipo masculino es incluso más complejo. Requiere un cromosoma Y y, de forma específica, un gen *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y) intacto, el cual, asociado a genes como *SOX9, SF-1* (factor esteroidogénico 1)*, WT1* (tumor de Wilms 1) y otros (v. cap. 600), dirige a la gónada indiferenciada para que se convierta en testículo. Las recombinaciones anómalas pueden causar que un cromosoma X contenga un gen *SRY,* lo cual produce varones XX, o que el cromosoma Y haya perdido el gen *SRY,* lo cual produce mujeres XY. Se ha demostrado la existencia de factores epigenéticos en los trastornos de diferenciación sexual en plantas, invertebrados y vertebrados, y probablemente contribuyan también a los trastornos del desarrollo sexual (TDS) en humanos.

La hormona antimülleriana (AMH) produce la regresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos); en su ausencia, estos persisten como útero,

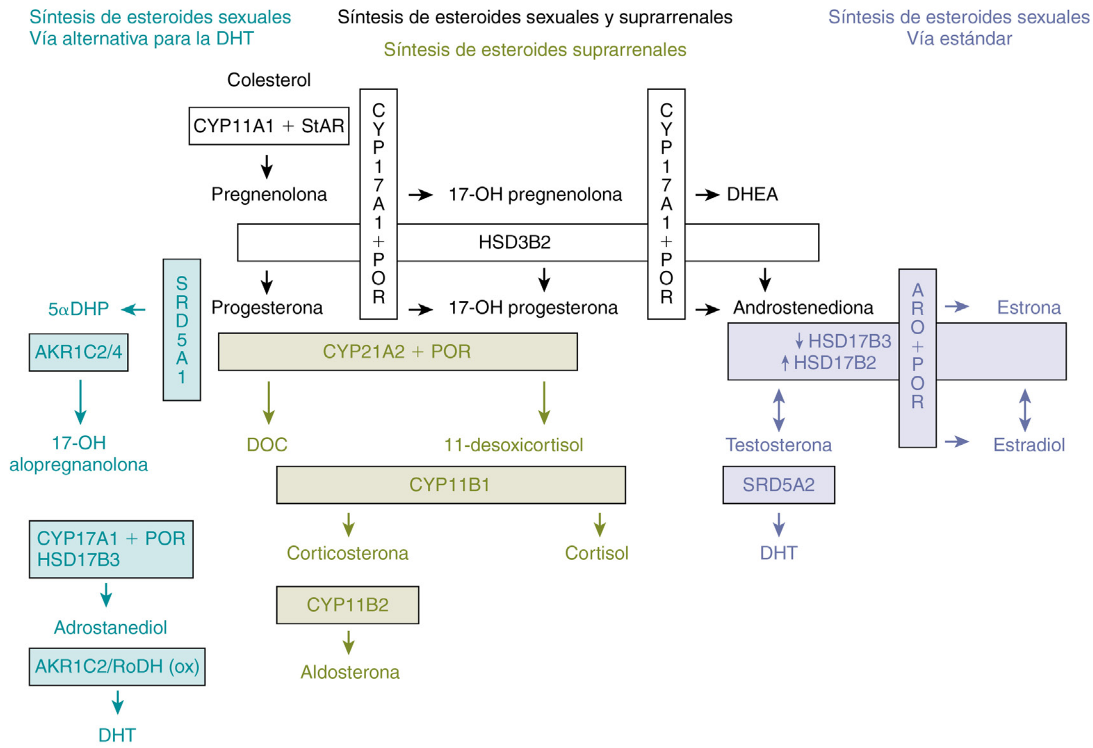

Fig. 606.1 **Nombres y acciones de las enzimas de las vías esteroidogénicas. CYP11A1:** escisión de la cadena lateral de colesterol. Sus acciones enzimáticas incluyen 20-hidroxilasa, 22-hidroxilasa y 20,22-liasa. **CYP17A1:** sus acciones incluyen 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa. **3βHSD2** (HSD3B2): sus acciones incluyen 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (tipo 2) y D5D4-isomerasa. **CYP21A2:** su acción es 21-hidroxilasa. CYP11B1: su acción es 11β-hidroxilasa. **CYP11B2:** sus acciones incluyen 18-hidroxilasa (CMOI) y 18-deshidrogenasa (CMOII). **SRD5A1:** su acción es 5α-reductasa tipo 1. **SRD5A2:** su acción es 5α-reductasa tipo 2. **HSD17B2:** su acción es 17 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. **HSD17B3:** su acción es 17 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3. **AKR1C2**/4 (rojo): sus acciones son 3α-reductasa tipos 1 y 3. **AKR1C2/ToDH 9ox:** sus acciones son 3α-reductasa y 3-hidroxiepimerasa. ARO: aromatasa; CMOI, corticosterona metil oxidasa tipo 1; CMOII, corticosterona metil oxidasa tipo 2; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; 5αDHP, 5α dihidroprogesterona. *(Adaptada de Kim MS, Donohoue PA: Adrenal disorders. En Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editors:* Pediatric practice endocrinology, *ed 2, New York, 2014, McGraw Hill; y de Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, et al: Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation,* Am J Hum Genet *89:201-218, 2011.)*

trompas de Falopio, cérvix y porción superior de la vagina. La activación de la AMH en los testículos probablemente requiera el gen *SF1*. Hacia la 8.ª semana de gestación las células de Leydig testiculares comienzan a producir testosterona. Durante este periodo crítico de la diferenciación masculina, la secreción de testosterona está estimulada por la gonadotropina coriónica humana (hCG) de la placenta, que alcanza un pico máximo a las 8-12 semanas. En la segunda mitad de la gestación se mantienen niveles más bajos de testosterona mediante la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis fetal. La testosterona producida localmente inicia el desarrollo del conducto wolfiano (mesonéfrico) ipsilateral para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. El desarrollo completo de los genitales externos también requiere dihidrotestosterona (DHT), el metabolito más activo de la testosterona. La DHT es producida principalmente a partir de la testosterona circulante y es necesaria para lograr la fusión de los pliegues genitales para formar el pene y el escroto. La DHT es producida a partir de testosterona por acción de la enzima 5α-reductasa. La DHT también es producida mediante una vía biosintética alternativa a partir del androstandiol, y esta vía debe estar intacta para que se produzca una virilización prenatal completa normal. La figura 606.1 muestra la producción de hormonas esteroideas en diversas glándulas, y las vías integradas para síntesis de DHT. Se requiere un receptor androgénico funcionante, producido por un gen ligado al X, para que la testosterona y la DHT induzcan estos efectos androgénicos.

En el feto XX con brazos largos y cortos del cromosoma X normales, la gónada bipotencial se diferencia hacia un ovario alrededor de la semana 10-11 de gestación. Esto se produce solo en ausencia de *SRY*, testosterona y AMH, y requiere un gen normal *DAX1* en el locus *dosage-sensitive/sex-reversal*, la molécula WNT-4 y la R-Spondin1. En ausencia de gónadas fetales se desarrolla un fenotipo externo femenino. Sin embargo, el desarrollo del fenotipo masculino requiere la producción y acción de los andrógenos. Los estrógenos no son necesarios para la diferenciación sexual prenatal normal, como se ha demostrado en los pacientes 46,XX con déficit de aromatasa y en ratones sin receptores de estradiol.

Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a ambigüedad de los genitales externos. Los trastornos de la diferenciación sexual también pueden producirse con un genotipo XX o XY. El término correcto para lo que antes se denominaban *estados intersexuales* es **TDS.** Este término define una afección «en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico». Es cada vez más preferible utilizar la denominación «genitales atípicos» en lugar de «genitales ambiguos». Las tablas 606.1 y 606.2 comparan los términos previos con su nomenclatura de la clasificación etiológica revisada. La tabla 600.1 del capítulo 600 presenta algunos de los muchos genes que pueden estar mutados en diversas formas de TDS. La fluidez (inconformidad) de género se ha convertido en un concepto social y, en el estado de Nueva York, legamente aceptado y que a menudo es expresada y autoidentificada como intersexo. El estado de Nueva York cuenta con una categoría de intersexo en su certificado de nacimiento. La insensibilidad parcial a los andrógenos, la deficiencia de 5α-reductasa y la disgenesia gonadal mixta se asocian a menudo a insatisfacción de género y a la designación de intersexo que podría ayudar al niño a autoidentificarse cuando alcance la madurez.

La definición de genitales atípicos o ambiguos, en un sentido amplio, es cualquier caso en el que los genitales externos no parecen completamente masculinos ni completamente femeninos. Aunque existen estándares del tamaño de los genitales, las variaciones en el tamaño de estas estructuras no siempre constituyen una ambigüedad.

El desarrollo de los genitales externos comienza con la potencialidad de evolucionar tanto hacia masculino como hacia femenino (fig. 606.2). La virilización de una mujer, forma más frecuente de TDS, da lugar a varios fenotipos (fig. 606.3), que se desarrollan a partir del aspecto genital básico bipotencial del embrión (v. fig. 606.2).

Tabla 606.1 Nomenclatura revisada

PREVIA	ACTUALMENTE ACEPTADA
Estado intersexual	Trastorno del desarrollo sexual (TDS)
Seudohermafroditismo masculino	TDS 46,XY
Virilización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Masculinización incompleta de un varón XY	TDS 46,XY
Estado intersexual 46,XY	TDS 46,XY
Seudohermafroditismo femenino	TDS 46,XX
Virilización excesiva de una mujer XX	TDS 46,XX
Masculinización de una mujer XX	TDS 46,XX
Estado intersexual 46,XX	TDS 46,XX
Hermafroditismo verdadero	TDS ovotesticular
Estado intersexual gonadal	TDS ovotesticular
Varón XX o inversión sexual XX	TDS ovotesticular 46,XX
Inversión sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics*118:e488-e500, 2006, Table 1.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON GENITALES ATÍPICOS O AMBIGUOS

La apariencia de los genitales externos con poca frecuencia es diagnóstica de un trastorno concreto y por ello no suele permitir distinguir entre las distintas formas de TDS. Las formas más frecuentes de TDS 46,XX son las formas virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita. Es importante señalar que en los TDS 46,XY no se encuentra un diagnóstico específico hasta en el 50% de los casos; el síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos (SIPA) y la disgenesia gonadal pura son causas identificables frecuentes en los TDS XY. Se recogió en un centro con amplia experiencia la etiología de los TDS de 250 pacientes mayores de 25 años. Los 6 diagnósticos más frecuentes suponían el 50% de los casos. Estos incluían la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (14%), el síndrome de resistencia a los andrógenos (SRA; 10%), la disgenesia gonadal mixta (8%), las anomalías en clítoris/labios (7%), el hipogonadismo hipogonadotropo (6%) y los varones 46,XY pequeños para la edad gestacional con hipospadias (6%). Las tablas 606.3 y 606.4 recogen posibles pistas diagnósticas.

La posibilidad de no llegar a un diagnóstico en los pacientes con un TDS y la consiguiente pérdida de tratamientos específicos pone de manifiesto la necesidad de una evaluación diagnóstica detallada. Esta incluye la caracterización bioquímica de posibles defectos enzimáticos de la esteroidogénesis en cada paciente con genitales ambiguos. Los padres necesitan consejo sobre la naturaleza potencialmente compleja del trastorno de su bebé y una guía sobre cómo tratar con los amigos y miembros de la familia. La evaluación y el manejo debe hacerse por un equipo multidisciplinar de expertos que incluya un endocrinólogo pediátrico, un cirujano/urólogo pediátrico, un radiólogo pediátrico, un neonatólogo, un genetista y un psicólogo. Una vez que el sexo que va a ser asignado ha sido consensuado entre la familia y el equipo, puede organizarse el tratamiento. Debe ofrecerse un consejo genético cuando se establezca un diagnóstico específico.

Después de una anamnesis y una exploración física completas, la aproximación diagnóstica suele incluir múltiples pasos, como se describe a continuación. Estos pasos suelen realizarse simultáneamente mejor que esperando a los resultados de una prueba antes de realizar la siguiente, debido a la naturaleza sensible y en ocasiones urgente de este trastorno. La atención cuidadosa a la presencia de otras características físicas además de los genitales es crucial para determinar si es posible el diagnóstico de un síndrome multisistémico específico. Estos se describen con más detalle en los capítulos 606.1, 606.2 y 606.3. En la tabla 606.5 se resumen muchas de las características de las causas habituales que se encuentran en los TDS. La secuenciación del exoma resulta bastante útil en la evaluación diagnóstica, especialmente en los TDS 46,XY, por lo que podría convertirse en una prueba diagnóstica de primera línea.

Tabla 606.2 Clasificación etiológica de los trastornos de la diferenciación sexual (TDS)

TDS 46,XX

Exposición a andrógenos

Origen fetal/fetoplacentario

Déficit de 21-hidroxilasa (P450c21 o CYP21)
Déficit de 11β-hidroxilasa (P450c11 o CYP11B1)
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (3β-HSD II)
Citocromo P450 oxidorreductasa (déficit de POR)
Déficit de aromatasa ($P450_{arom}$ o CYP19)
Mutación del gen del receptor de glucocorticoides

Origen materno

Tumor ovárico virilizante
Tumor suprarrenal virilizante
Fármacos androgénicos

Trastorno del desarrollo ovárico

Disgenesia gonadal XX
TDS testicular (SRY+, duplicación de SOX9)

Origen indeterminado

Asociado con defectos del tracto genitourinario y gastrointestinal

TDS 46,XY

Defectos del desarrollo testicular

Síndrome de Denys-Drash (mutación en el gen *WT1*)
Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental)
Deleción de 11p13
Síndrome campomélico (gen autosómico en 17q24.3-q25.1) y mutación de *SOX9*
Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)
Mutación en el gen *SRY*
Agenesia gonadal XY
Causa desconocida

Déficit de hormonas testiculares

Aplasia de las células de Leydig
Mutación del receptor de LH
Hiperplasia suprarrenal lipoidea (déficit de $P450_{scc}$ o CYP11A1); mutación en StAR (proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis)
Déficit de 3β-HSD II
Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa (P450c17 o CYP17)
Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos debido a mutaciones del gen de la hormona antimülleriana, o defectos del receptor de la hormona antimülleriana

Defectos en la acción de los andrógenos

Déficit de dihidrotestosterona debido a mutaciones de la 5α-reductasa II o a mutaciones en *AKR1C2/AKR1C4*
Defectos del receptor de andrógenos:
- Síndrome de resistencia completa a los andrógenos
- Síndrome de resistencia parcial a los andrógenos (Síndrome de Reifenstein y otros)

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (defecto de la conversión de 7-deshidrocolesterol en colesterol, DHCR7)

TDS ovotesticular

XX
XY
Quimeras XX/XY

TDS de los cromosomas sexuales

45,X (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, a veces causa de TDS ovotesticular)
46,XX/46,XY (quimera, a veces causa de TDS ovotesticular)

TDS, trastornos del desarrollo sexual.
De Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders, *Pediatrics* 118:e488-e500, 2006.

Las pruebas diagnósticas incluyen:

1. Cariotipo en sangre, con determinación rápida de los cromosomas sexuales (en muchos centros esto es posible en 24-48 h).
2. Otras determinaciones en sangre:
   a. Estudio de hiperplasia suprarrenal congénita: precursores biosintéticos del colesterol y los andrógenos suprarrenales (particularmente 17-hidroxiprogesterona y androstendiona para el déficit de 21-hidroxilasa, la forma más frecuente). En Estados Unidos, todos los estados

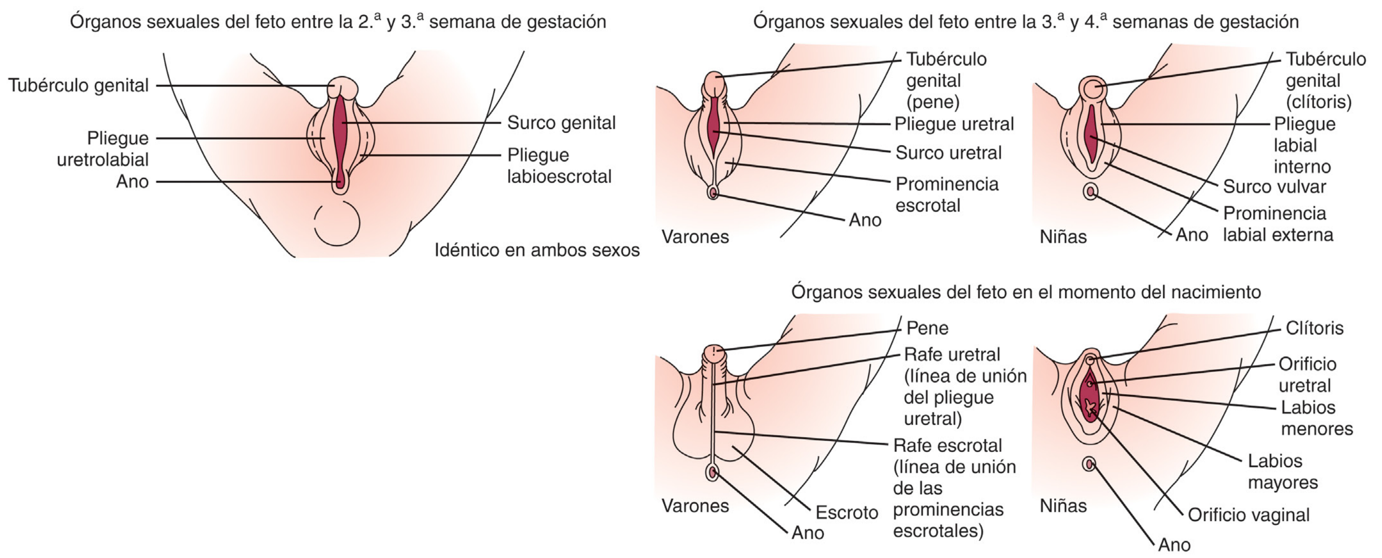

Fig. 606.2 Representación esquemática de la diferenciación normal de los genitales masculinos y femeninos durante la embriogénesis. *(De Zitelli BJ, Davis HW:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 328.)*

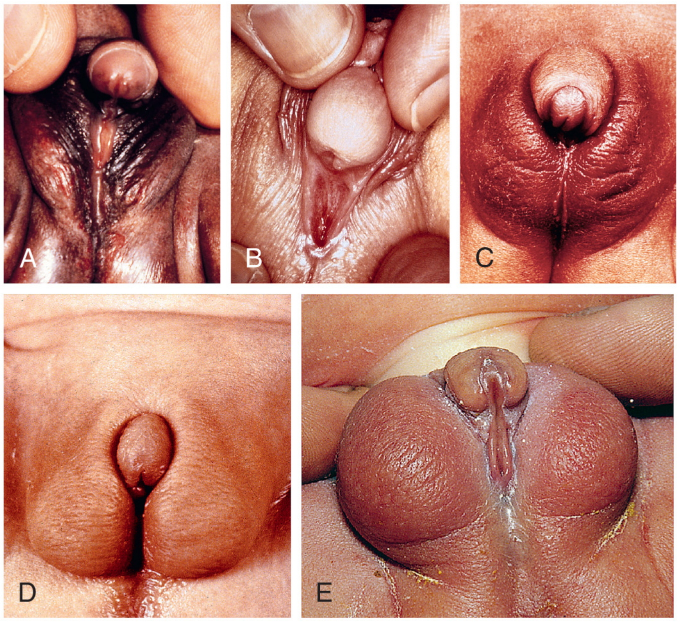

Fig. 606.3 Ejemplos de genitales atípicos. Estos casos incluyen un trastorno ovotesticular del desarrollo sexual **(A)** y una hiperplasia suprarrenal congénita virilizante **(B-E).** *(**B-D,** Por cortesía de D. Becker, MD, Pittsburgh. De Zitelli BJ, Davis HW:* Atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 4, St. Louis, 2002, Mosby, p 329.)*

realizan un cribado de los recién nacidos para la detección de la deficiencia de 21-hidroxilasa.

b. Estudio de defectos de la biosíntesis de andrógenos mediante los niveles séricos de andrógenos y de sus precursores biosintéticos.
c. Estudio de la respuesta gonadal a gonadotropina para detectar la presencia y función de tejido gonadal testicular: se realiza determinación de testosterona y DHT antes y después de la inyección i.m. de hCG.
d. Análisis genético molecular para *SRY* (región determinante del sexo del cromosoma Y) y otros loci específicos de Y y, en caso de que fuera necesario, otros defectos genéticos únicos asociados a TDS.
e. Niveles de gonadotropinas (LH y hormona foliculoestimulante [FSH]).

3. La anatomía interna de los pacientes con genitales ambiguos puede ser definida con una o más de las siguientes pruebas:
   a. Cistouretrografía de eliminación.
   b. Examen endoscópico del tracto genitourinario.
   c. Ecografía pélvica; ecografía renal y suprarrenal.
   d. TC o RM pélvicas.
   e. Laparoscopia exploradora para localizar y caracterizar/biopsiar las gónadas.

Tabla 606.3 Asociaciones de las anomalías genitales

CARACTERÍSTICAS ANÓMALAS	EJEMPLOS DE TRASTORNOS ASOCIADOS
GENITALES DE ASPECTO MASCULINO	
Micropene	Déficit de hormona del crecimiento o de hormona luteinizante Déficit de testosterona (2.° y 3.er trimestres) Resistencia parcial a los andrógenos Síndrome: idiopático
Hipospadias (más grave)	Trastornos del desarrollo gonadal TDS 46,XX TDS ovotesticular TDS 46,XX o 46,XY Síndrome: idiopático
Gónadas no palpables	Anorquia Síndrome de persistencia del conducto mülleriano TDS 46,XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa Criptorquidia
Gónadas pequeñas	TDS 47,XXY, 46,XX Testículos disgenéticos o rudimentarios
Masa inguinal (útero o trompa)	Síndrome de persistencia del conducto mülleriano, testículos disgenéticos
GENITALES DE ASPECTO FEMENINO	
Clitoromegalia	XX con déficit de 21- o 11β-hidroxilasa o 3β-hidroxi deshidrogenasa Otros TDS 46,XX Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY Infiltración tumoral del clítoris Síndrome: idiopático
Fusión posterior labial	Como para clitoromegalia
Gónada(s) palpable(s)	Disgenesia gonadal, testículos disgenéticos, TDS ovotesticular TDS 46,XY
Hernia o masa inguinal	Como para las gónadas palpables

TDS, trastornos del desarrollo sexual.

De Al Remeithi S, Wherrett DK: Disorders of sex development. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 98.3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 606.4	Puntos clave en la evaluación de los lactantes con trastornos del desarrollo sexual
Identificación de rasgos sindrómicos en la exploración física	Craneosinostosis u otras sinostosis en el déficit de POR Paladar hendido y sindactilia de 2.° y 3.^{er} dedos del pie en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) Secuencia de Pierre Robin o campomelia en las mutaciones de SOX9 Anomalías o disfunciones renales en mutaciones de WTI o WNT4 Anomalías cardiacas en el síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta o mutaciones GATA4 Insuficiencia suprarrenal en casos de SLO, mutaciones de NR5A1 (SF-1), déficit de POR o formas de hiperplasia o hipoplasia suprarrenal congénita Polineuropatía en mutaciones de DHH Condrodisplasia en mutaciones de HHAT Blefarofimosis/ptosis en mutaciones de FOXL2
Evaluación de los genitales internos para determinar la exposición a AMH mediante ecografía o RM pélvicas	**ÚTERO NORMAL EN:** Disgenesia gonadal completa (DGC) 46,XY DGC 46,XX 46,XX con exposición a andrógenos (p. ej., formas virilizantes de HSC Síndrome de Turner **ÚTERO ANORMAL EN:** DGP (disgenesia gonadal parcial) 46,XY Disgenesia gonadal mixta **ÚTERO AUSENTE EN:** TDS 46, XY con defectos de la síntesis y acción de los andrógenos TDS 46,XX testicular

POR, P450 oxidorreductasa.
Modificada de Rodriguez-Buritica D: Overview of genetics of disorders of sexual development, *Curr Opin Pediatr* 27:675-684, 2015, Table 1.

606.1 TDS 46,XX

Patricia A. Donohoue

El genotipo es XX y las gónadas son ovarios, pero los genitales externos están virilizados. No hay producción prenatal significativa de AMH porque las gónadas son ovarios. Por tanto, se desarrollan el útero, las trompas de Falopio y el cérvix. Las variedades y causas de este trastorno son relativamente pocas. La mayoría de los casos es consecuencia de la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos exógenos o endógenos durante la vida intrauterina. Los cambios consisten principalmente en virilización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris y fusión labioescrotal).

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Véase el capítulo 594.1.

Esta es la causa más frecuente de genitales atípicos y de TDS 46,XX. Las mujeres con déficits de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa son las que mayor virilización presentan, aunque también se produce una mínima virilización en el déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II (v. fig. 603.3). Las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal secundaria a deficiencia de 21-hidroxilasa tienden a mostrar una mayor virilización que las pacientes con HSC que no presentan estas pérdidas. La masculinización puede ser tan completa que exista una uretra peneana completa y el paciente puede parecer un varón con criptorquidia bilateral.

DÉFICIT DE AROMATASA

En las mujeres 46,XX, el raro trastorno de déficit de aromatasa durante la vida fetal produce un TDS 46,XX y un hipogonadismo hipergonadotropo en la pubertad debido a una incapacidad del ovario para sintetizar estrógenos.

Entre los ejemplos de esta entidad están dos recién nacidos 46,XX que presentaron hipertrofia del clítoris y fusión labial posterior. En un caso, los niveles plasmáticos y urinarios maternos de estrógenos eran muy bajos y los niveles plasmáticos de andrógenos eran muy altos. Los niveles de estrógenos en sangre de cordón eran también extremadamente bajos y los de andrógenos se encontraban elevados. La segunda paciente también presentó virilización

Tabla 606.5 Genitales atípicos: pasos para establecer el diagnóstico

	DÉFICIT DE 21-OH	DISGENESIA GONADAL CON CROMOSOMA Y	TDS OVOTESTICULAR	RESISTENCIA A ANDRÓGENOS PARCIAL	BLOQUEO DE LA SÍNTESIS DE TESTOSTERONA
CARACTERÍSTICA CLÍNICA					
Gónada(s) palpable(s)	–	±	±	+	+
Útero presente*	+	+	Habitualmente	–	–
Aumento de la pigmentación de la piel	±	–	–	–	–
Bebé enfermo	±	–	–	–	±
Características dismórficas	–	±	–	–	–
CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS					
17-OHP plasmática	Elevada	Normal	Normal	Normal	Normal
Electrólitos	Posiblemente alterados	Normal	Normal	Normal	Posiblemente alterados
Cariotipo	46,XX	45,X/46,XY u otros	46,XX	46,XY	46,XY
Respuesta de la testosterona a hCG	NA	Positiva	Normal o reducida	Respuesta positiva	Reducida o ausente
Biopsia gonadal	NA	Gónada disgenética	Ovotestis	Testículo normal ± hiperplasia de células de Leydig	Testículo normal
Otras pruebas				Cultivo de fibroblastos de piel genital para análisis de RA o cribado de ADN para detectar mutaciones de RA en células sanguíneas	Determinación de los precursores de testosterona

*Establecido mediante ecografía, RM o tacto rectal.
17-OHP, 17-hidroxiprogesterona; 21-OH, 21-hidroxilasa; hCG, gonadotropina coriónica humana; NA, no aplicable; RA, receptor de andrógenos; TDS, trastornos del desarrollo sexual.
Adaptada de Donohoue PA, Saenger PH: Ambiguous genitalia. En Finberg L, Kleinman RE, editors: *Saunders manual of pediatric practice*, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 874.

de causa desconocida desde el nacimiento, pero el déficit de aromatasa no se diagnosticó hasta los 14 años cuando presentó mayor virilización y no se produjo el desarrollo puberal. En ese momento tenía niveles elevados de gonadotropinas y andrógenos, pero niveles bajos de estrógenos, y la ecografía mostró quistes ováricos grandes bilaterales. Estas dos pacientes demuestran la relevancia de la aromatasa en la conversión de andrógenos en estrógenos. Se conocen más pacientes varones y mujeres con déficit de aromatasa debido a mutaciones en el *gen aromatasa (CYP19)*. Se ha descrito este defecto genético en dos hermanos que presentaban talla alta por falta de fusión de las epífisis mediada por los estrógenos. El probando XX, de 28 años, tenía una talla de 177,6 cm (+2,5 DE) después de haber recibido un tratamiento hormonal sustitutivo. Su hermano, de 24 años, tenía una talla de 204 cm (+3,7 DE) y una edad ósea de 14 años. El tratamiento sustitutivo con estradiol a dosis bajas, ajustadas cuidadosamente para mantener niveles normales para la edad, puede estar indicado en las mujeres afectadas incluso antes de la pubertad.

RESISTENCIA AL CORTISOL POR MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES

Una niña de 9 años con un TDS 46,XX, que se pensaba que era debido a un déficit de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita) desde los 5 años, tenía niveles altos de cortisol tanto basales como tras la administración de dexametasona, hipertensión e hipopotasemia, lo que sugería el diagnóstico de resistencia generalizada a los glucocorticoides. Se demostró una mutación homocigota nueva en el exón 5 del receptor de glucocorticoides. En esta familia brasileña el trastorno era autosómico recesivo. La virilización se debe a un exceso de estimulación de la producción de esteroides suprarrenales por la ACTH, debido a que este defecto del receptor de glucocorticoides está presente también en la hipófisis, que no detecta adecuadamente los niveles de cortisol con la consiguiente pérdida del retrocontrol negativo.

Deficiencia de P450 oxidorreductasa

La citocromo P450 oxidorreductasa (POR), codificada por un gen situado en 7q11.2, es un cofactor necesario para la actividad enzimática normal de las hidroxilasas microsomales 21 y 17. Por tanto, la deficiencia de POR provoca los defectos esteroidogénicos combinados de P450C17 y P450C21. Las niñas nacen con genitales ambiguos, pero a diferencia de lo que sucede en la HSC clásica, la virilización no evoluciona después de nacer y los niveles de andrógenos son normales o bajos. Los niños pueden nacer con virilización incompleta. Ambos sexos pueden presentar las anomalías óseas observadas en el **síndrome de Antley-Bixler.** Al contrario, en una serie de pacientes con síndrome de Antley-Bixler, los que presentaban genitales ambiguos y alteraciones de la esteroidogénesis tenían una deficiencia de citocromo P450 oxidorreductasa. Aquellos sin ambigüedad genital y con esteroidogénesis normal tenían mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico *(FGFR2)*. Las características fundamentales del síndrome de Antley-Bixler son craneosinostosis, grave hipoplasia facial de la línea media, proptosis, atresia/estenosis de coanas, prominencia frontal, displasia auricular, depresión del puente nasal, sinostosis radiohumeral, fracturas de los huesos largos y arqueamiento femoral, así como anomalías urogenitales.

TUMORES MATERNOS VIRILIZANTES

En pocas ocasiones, el feto femenino se viriliza durante la vida fetal por un tumor materno productor de andrógenos. En algunos casos, la lesión era un adenoma suprarrenal benigno, pero todos los demás fueron tumores ováricos, especialmente androblastomas, luteomas y tumores de Krukenberg (tabla 606.6). La **virilización materna** puede manifestarse por hipertrofia del clítoris, acné, agravamiento de la voz, disminución de la lactancia, hirsutismo y niveles elevados de andrógenos. En la lactante, se produce un aumento de tamaño del clítoris en varios grados, con frecuencia acompañado de fusión labial. Debe realizarse un examen físico y determinarse los niveles plasmáticos de testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstendiona en las madres de los niños con TDS 46,XX de causa no explicada.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANDROGÉNICOS DE LAS MUJERES DURANTE EL EMBARAZO

Se han descrito casos en los que la testosterona y la 17-metiltestosterona han causado TDS 46,XX (v. tabla 606.6). El mayor número de casos ha sido consecuencia del uso de ciertos progestágenos para el tratamiento de la amenaza de aborto. Estos progestágenos se han sustituido por otros no virilizantes.

Tabla 606.6 Fuentes de andrógenos de origen materno

ENDÓGENOS	EXÓGENOS
Benignos	**Andrógenos sintéticos**
Luteoma del embarazo	Danazol
Adenoma suprarrenal	Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona)
Hyperreactio luteinalis	Diuréticos ahorradores de potasio
Tecoma/fibroma	
Hipertecosis estromal	
Tumor de Brenner	
Cistoadenoma seroso	
Teratoma quístico maduro (quiste dermoide)	
Malignos	
Carcinomas metastásicos (tumor de Krukenberg)	
Tumores estromales del cordón sexual-tumores de células de la granulosa y de células de Sertoli-Leydig	
Carcinoma de la corteza suprarrenal	
Cistoadenocarcinoma	
Tumor de células hiliares	

De Auchus RJ, Chang AY: 46,XX DSD: the masculinised female. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:219-42, 2010, Table 2.

Se han descrito lactantes con virilización, dotación cromosómica 46,XX y anomalías caudales, en los que no se ha podido identificar ningún fármaco virilizante. En estos casos, el trastorno generalmente se asocia a otros defectos congénitos, especialmente de los aparatos urinario y digestivo. No existen secuencias de ADN específicas del cromosoma Y, incluido el gen *SRY*. En un caso se encontró la presencia de rafe escrotal y niveles elevados de testosterona, pero no llegó a establecerse la causa.

Mutación de *SF-1*

En un estudio mundial sobre pacientes con **TDS ovotesticular 46,XX** se identificó una mutación específica de SF-1, p.Arg92Trp. Las pruebas funcionales demostraron que la proteína mutante probablemente interfería con la inhibición del desarrollo testicular. En una familia con una mutación de transmisión materna, la madre presentó menopausia precoz. Se han descrito muchas otras mutaciones de *SF-1* que causan insuficiencia ovárica aislada, algunas asociadas a TDS 46,XY en su descendencia.

TDS testicular 46,XX

En este trastorno, también conocido como **varón XX,** las gónadas son testículos y la virilización es típicamente incompleta. Tras la infancia pueden desarrollar infertilidad y/o insuficiencia gonadal. Muchos casos se deben a la traslocación de secuencias de SRY a uno de los cromosomas X, a menudo acompañada de duplicación de SOX-9. Puede ser difícil determinar el sexo adecuado para la crianza.

Disgenesia gonadal 46,XX

Estas niñas consultan típicamente en la pubertad con genitales femeninos normales, falta de desarrollo mamario e hipogonadismo hipergonadotrópico. Las estructuras müllerianas normales están presentes, pero los ovarios están ausentes o en forma de cintilla.

Indeterminado/desconocido

Raramente, un TDS 46,XX puede asociarse a otras anomalías congénitas, especialmente de las vías urinarias o del tubo digestivo, y son por tanto de origen multifactorial. Entre ellas están la extrofia cloacal y la asociación MURCS (hipoplasia mülleriana, agenesia renal y anomalías de los somitas cervicotorácicos). La deficiencia aislada del desarrollo mülleriano se conoce como **síndrome de Meyer-Rokitansky-Küster-Hauser.**

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.2 TDS 46,XY

Patricia A. Donohoue

En este trastorno el genotipo es XY, pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta, son ambiguos (atípicos) o completamente femeninos. Cuando se pueden encontrar gónadas, estas contienen típicamente elementos testiculares; su desarrollo varía desde lo rudimentario a lo normal. Debido a que el proceso de virilización normal del feto es tan complejo, no es sorprendente que existan tantas variedades y causas de TDS 46,XY. En hasta el 50% de los casos no se identifica la etiología del TDS 46,XY.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN TESTICULAR

El primer paso en la diferenciación masculina es la conversión de la gónada bipotencial en un testículo. En el feto XY, si existe una deleción del brazo corto del cromosoma Y o del gen *SRY,* no se produce diferenciación masculina. El fenotipo es femenino; los conductos müllerianos están bien desarrollados debido a la ausencia de AMH y las gónadas son cintillas indiferenciadas. Por el contrario, se han encontrado incluso deleciones extremas del brazo largo del cromosoma Y (Yq-) en varones normalmente desarrollados, la mayoría de los cuales son azoospérmicos y tienen talla baja. Esto indica que el brazo largo del cromosoma Y generalmente tiene genes que impiden estas manifestaciones. En muchos síndromes en los que los testículos no se diferencian, los cromosomas Y son morfológicamente normales al realizar el cariotipo.

Mutaciones del gen supresor del tumor de Wilms (WT1): síndromes de Denys-Drash, Frasier y WAGR

Síndrome de Denys-Drash: El principal fenotipo de este síndrome son la nefropatía, los genitales ambiguos y el **tumor de Wilms bilateral.** La mayoría de los casos descritos ha sido 46,XY. Con frecuencia existen conductos müllerianos, lo cual indica un déficit global de función testicular fetal. Los pacientes con cariotipo 46,XX tienen genitales externos normales. El inicio de la proteinuria en la lactancia progresa a **síndrome nefrótico** y a insuficiencia renal terminal a los 3 años de edad, con esclerosis mesangial difusa o focal como hallazgo histopatológico más constante. El tumor de Wilms generalmente se desarrolla en niños menores de 2 años y es frecuentemente bilateral. También se han descrito gonadoblastomas.

Se han encontrado varias mutaciones del gen *WT1,* localizado en el cromosoma 11p13. El *WT1* funciona como un gen supresor tumoral y como un factor de transcripción, y se expresa en la cresta genital y en las gónadas fetales. Casi todas las mutaciones descritas se han localizado cerca o dentro de la región que codifica el dedo de zinc. Se ha encontrado una mutación del dominio del dedo de zinc en los alelos *WT1* en un paciente sin ninguna anomalía genitourinaria, lo cual sugiere que algunos casos de tumor de Wilms esporádico pueden portar la mutación de *WT1.*

Síndrome de Frasier: Se han descrito mutaciones diferentes del gen *WT1,* mutaciones heterocigotas constitucionales en el intrón 9, en el **síndrome de Fraser,** un trastorno con glomeruloesclerosis focal y segmentaria inespecífica, disgenesia gonadal 46,XY y gonadoblastomas frecuentes, pero sin tumor de Wilms.

Síndrome WAGR: Este acrónimo hace referencia a un síndrome de genes contiguos consistente en tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (WAGR). Estos niños tienen una deleción de una copia del cromosoma 11p13, que puede ser visible en el análisis del cariotipo. La región delecionada comprende el gen de la aniridia *(PAX6)* y el gen supresor del tumor de Wilms *(WT1).* Solo los pacientes 46,XY tienen anomalías genitales, que varían desde la criptorquidia al déficit grave de virilización. Se han desarrollado gonadoblastomas en las gónadas disgenéticas. El tumor de Wilms se presenta por lo general hacia los 2 años de edad. Algunos casos tenían también obesidad inexplicada, lo cual sugiere la existencia de un gen asociado a la obesidad en esta región del cromosoma 11, en cuyo caso se habla de síndrome WAGRO.

Síndrome campomélico

Véase el capítulo 714.

Esta forma de **displasia esquelética con extremidades cortas** se caracteriza por el arqueamiento anterior del fémur y la tibia, escápula pequeña roma, cavidad torácica pequeña con 11 pares de costillas y malformaciones de otros órganos. Suele ser mortal al inicio de la lactancia. Aproximadamente el 75% de los pacientes descritos con dotación 46,XY muestra un **fenotipo completamente femenino;** los genitales externos e internos son femeninos. Algunos pacientes 46,XY tienen genitales ambiguos. Las gónadas parecen ser ovarios, pero histológicamente pueden contener elementos ováricos y testiculares.

El gen responsable de la entidad es *SOX9* (gen secuencia *HMG* [grupo de alta movilidad] relacionado con *SRY*) y se encuentra en el cromosoma 17q24-q25. Este gen está estructuralmente relacionado con *SRY* y también regula directamente el desarrollo del gen del colágeno tipo II *(COL2A1).* Las mismas mutaciones pueden producir fenotipos gonadales diferentes. Se ha descrito un gonadoblastoma en un paciente con este trastorno. La herencia es autosómica dominante.

Defectos del gen *SF-1* (también conocido como *Ad4BP* o *NR5A1*) y TDS 46,XY

Se han descrito insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal 46,XY en pacientes con mutaciones del gen *SF1.* En algunos de estos pacientes, si la madre comparte la mutación de *SF1* presenta insuficiencia ovárica prematura, como se describió también en madres de lactantes con TDS 46,XX. Puede aparecer un TDS 46,XY en ausencia de insuficiencia suprarrenal que puede asemejarse al SIPA.

La inversión sexual 46,XY se ha descrito también en pacientes con deleciones de partes de loci autosómicos en los cromosomas 2q, 9p y 10q.

Disgenesia gonadal pura XY (síndrome de Swyer)

La denominación pura distingue esta entidad de las formas de disgenesia gonadal de origen cromosómico y asociadas a anomalías somáticas. Los pacientes afectados tienen una talla normal y un **fenotipo femenino** con vagina, útero y trompas de Falopio, pero en la edad puberal no se produce el desarrollo mamario ni la menarquia. No existe ninguna otra característica fenotípica de los asociados a los niños 45,X (síndrome de Turner). Las pacientes se presentan en la pubertad con amenorrea hipergonadotropa primaria. Los casos familiares sugieren una transmisión ligada al X o una transmisión autosómica dominante ligada al sexo. La mayoría de los pacientes investigados tenía mutaciones en el gen *SRY.* Ninguno tenía una mutación en el gen *SOX9.* Las gónadas consisten en rudimentos (cintillas) casi totalmente indiferenciados a pesar de la presencia de un cromosoma Y citogenéticamente normal. La gónada primitiva no puede realizar ninguna función testicular, incluida la supresión de los conductos müllerianos (paramesonéfricos). A veces existen células hiliares en la gónada capaces de producir algunos andrógenos; de acuerdo con esto, puede producirse algún grado de virilización a la edad de la pubertad, como una hipertrofia del clítoris. Las gónadas rudimentarias pueden sufrir cambios neoplásicos, como gonadoblastomas y disgerminomas, por lo que se deben extirpar tan pronto como se establezca el diagnóstico, con independencia de la edad de la paciente.

La disgenesia gonadal pura también se produce en los individuos XX.

Síndrome de agenesia gonadal XY (síndrome de regresión testicular embrionaria)

En este síndrome infrecuente, los genitales externos son ligeramente ambiguos, pero están más cerca de ser **femeninos.** Existe hipoplasia de los labios, cierto grado de fusión labioescrotal, un pene pequeño similar a un clítoris y una apertura uretral perineal. No se encuentra útero, tejido gonadal ni habitualmente vagina. En la pubertad no se produce desarrollo sexual y los niveles de gonadotropinas están elevados. La mayoría de los pacientes han sido criados como niñas. En varios individuos con agenesia gonadal XY en los que no se pudieron encontrar gónadas en la exploración, se producían elevaciones significativas de testosterona tras la estimulación con hCG, lo que indica que existe función de las células de Leydig en algún lugar. Se conocen hermanos con el mismo trastorno.

Se supone que el tejido testicular fue activo en la vida fetal durante el tiempo suficiente para que la AMH inhibiera el desarrollo de los conductos müllerianos, pero no lo bastante como para que la síntesis de testosterona produjera la virilización. En un paciente no se encontró deleción del cromosoma Y empleando sondas de ADN específico para Y. La degeneración testicular parece producirse entre la 8.ª y la 12.ª semana fetal. La regresión de los testículos antes de la 8.ª semana de gestación produce el síndrome de Swyer; entre la 14.ª y la 20.ª semana de gestación causa un síndrome de testículos rudimentarios, y tras la 20.ª semana produce anorquia.

En la **anorquia bilateral**, denominada en ocasiones *síndrome de los testículos evanescentes,* no existen testículos, pero el **fenotipo masculino** es completo; se supone que un tejido con la función testicular fetal fue activo durante el periodo crítico de la diferenciación genital, pero que en algún momento después sufrió una lesión. La anorquia bilateral en gemelos idénticos y la anorquia unilateral en gemelos idénticos y en hermanos sugieren una predisposición genética. La coexistencia de los síndromes de anorquia

y de agenesia gonadal en un grupo de hermanos es un signo de que existe relación entre ambos trastornos. No se han identificado aún defectos en el gen *SRY* en los pacientes con anorquia.

Una revisión retrospectiva de las exploraciones urológicas mostró ausencia de testículos en un 21% de 691 testículos. De ellos, el 73% presentaba estructuras cordonales ciegas con signos de que el testículo desaparecido estaba en el conducto inguinal (59%), el abdomen (21%), el anillo inguinal superficial (18%) y el escroto (2%). Se ha sugerido que la presencia de estructuras cordonales en la laparoscopia debe seguirse de una exploración inguinal, porque se ha encontrado tejido testicular viable en 4 de estos niños. No se comunicaron los datos hormonales (pruebas de estimulación con hCG, niveles de AMH).

DEFICIENCIA DE PRODUCCIÓN DE HORMONAS TESTICULARES

Se han determinado varios defectos genéticos en la síntesis enzimática de testosterona por el testículo fetal y se ha descrito un defecto en la diferenciación de las células de Leydig. Estos defectos producen varones 46,XY con masculinización inadecuada (v. fig. 600.3). Debido a que los niveles de testosterona son normalmente bajos antes de la pubertad, en los niños debe utilizarse una prueba de estimulación con hCG para valorar la capacidad testicular de sintetizar testosterona.

Aplasia de células de Leydig

Los pacientes con aplasia o hipoplasia de células de Leydig generalmente tienen **fenotipos femeninos,** pero puede existir cierta virilización. Existen testículos, epidídimo y conductos deferentes, pero no útero ni trompas de Falopio debido a la producción normal de AMH. No se produce desarrollo mamario en la pubertad, aunque el desarrollo del vello púbico puede ser normal debido a la producción de andrógenos suprarrenales. Los niveles plasmáticos de testosterona son bajos y no responden a hCG; los niveles de LH están elevados. No existen células de Leydig en los testículos o son muy escasas. El defecto puede implicar una ausencia de receptores funcionales de LH. En los niños, es necesaria la estimulación con hCG para diferenciar el trastorno de los síndromes de resistencia a andrógenos. Existe una herencia autosómica recesiva limitada al sexo masculino. El receptor de LH/gonadotropina coriónica (GC) humano es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que tienen 7 dominios transmembrana. Se han descrito varias mutaciones inactivadoras del receptor de LH/GC en los varones con hipogonadismo en los que se sospecha hipoplasia o aplasia de las células de Leydig.

En un varón con hipogonadismo debido a la mutación del gen de la subunidad β de FSH se encontraron niveles plasmáticos elevados de LH y bajos de FSH (v. tabla 583-1 en el cap. 583).

Hiperplasia suprarrenal lipoidea

Véase el capítulo 594.

Esta es la forma más grave de hiperplasia suprarrenal congénita y su nombre deriva del aspecto de las glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño como consecuencia de la acumulación de colesterol y de ésteres de colesterol. El paso limitante de la velocidad de la esteroidogénesis es el transporte del colesterol libre a través del citosol hasta la membrana mitocondrial interna, donde actúa la enzima de escisión de cadenas laterales P450scc (CYP11A1). El transporte del colesterol hacia la mitocondria está mediado por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). StAR es una proteína de 30 kD esencial para la esteroidogénesis y está codificada por un gen situado en el cromosoma 8p11.2. El contenido mitocondrial de StAR aumenta 1-5 horas después de la estimulación con corticotropina, mucho después del incremento agudo de la esteroidogénesis inducido por corticotropina. Esto ha hecho que algunos sugieran que la proteína StAR extramitocondrial también podría participar en la respuesta aguda a la corticotropina. La mayoría de los pacientes con HSC lipoidea presentan mutaciones del gen que codifica StAR y unos pocos presentan mutaciones de CYP11A1.

Todos los niveles plasmáticos de esteroides son bajos o indetectables, mientras que los de ACTH y de renina se encuentran bastante elevados. El fenotipo es femenino tanto en los individuos con genotipo femenino como masculino. Los varones genéticos no tienen estructuras müllerianas porque los testículos pueden producir normalmente AMH, pero no hormonas esteroideas. Estos niños debutan con una crisis suprarrenal aguda y pérdida de sal en la lactancia. La mayoría de los pacientes son 46,XY. En algunas pacientes existe esteroidogénesis ovárica en la pubertad.

La función reguladora de la esteroidogénesis independiente de StAR se ilustra por dos gemelas de 4 meses con cariotipo 46,XX e hiperplasia suprarrenal lipoidea. Una falleció a los 15 meses por complicaciones cardiacas secundarias a una coartación de la aorta. Las glándulas suprarrenales presentaban los característicos depósitos de lípidos. La gemela superviviente presentó una pubertad espontánea, con feminización a los 11,5 y menarquia a los 13,8 años. Cuando fue reestudiada a los 15 años, se observó una mutación homocigótica inactivadora del marco de lectura en su gen *StAR*. Esto, junto con el hecho de que sobrevivió como lactante hasta los 4 meses sin tratamiento sustitutivo con niveles plasmáticos detectables de aldosterona, apoyan la hipótesis de que se produjo una esteroidogénesis independiente del StAR hasta que el suficiente acúmulo intracelular de lípidos en las suprarrenales destruyó la actividad esteroidogénica. Se han descrito defectos parciales en varones virilizados parcialmente con retraso en el inicio de la pérdida de sal. Los defectos completos de CYP11A1 podrían ser incompatibles con la vida dado que solo esta enzima puede convertir el colesterol en pregnenolona, que luego se transforma en progesterona, una hormona esencial para el desarrollo de la gestación normal en mamíferos. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en *CYP11A1* en un niño de 4 años con 46,XY, inversión sexual e hiperplasia suprarrenal lipoidea de inicio tardío. A las 6-7 semanas de la gestación, cuando tiene lugar el cese de la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo materno, la placenta, que no expresa StAR, produce progesterona por una vía de esteroidogénesis independiente de StAR utilizando el sistema enzimático CYP11A1.

Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Los varones con esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita (v. cap. 594) presentan varios grados de hipospadias, con o sin escroto bífido y criptorquidia y, en pocas ocasiones, fenotipo femenino completo. Los lactantes afectados normalmente presentan manifestaciones de pérdida de sal poco después del nacimiento. Se han descrito defectos incompletos ocasionalmente en niños con pubarquia prematura, así como formas no clásicas de inicio tardío. Estos niños tienen mutaciones puntuales del gen de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II, lo cual produce una alteración de la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas; la alteración puede ser diferente entre las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los cambios puberales normales de algunos niños podrían explicarse por la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, presente en muchos tejidos periféricos. La infertilidad es frecuente. No existe correlación entre el grado de pérdida de sal y la intensidad de las alteraciones fenotípicas.

Déficit de 17-hidroxilasa/17,20-liasa

Una única enzima (CYP17A1) codificada por un único gen en el cromosoma 10q24.3 presenta actividades 17-hidroxilasa y 17,20-liasa en los tejidos suprarrenales y gonadales (v. cap. 594). Se han descrito muchas mutaciones genéticas diferentes. Los varones genéticos habitualmente presentan un fenotipo femenino completo o, con menos frecuencia, con varios grados de virilización incompleta desde la fusión labioescrotal hasta un hipospadias perineal y criptorquidia. El desarrollo puberal no se produce en ninguno de los sexos genéticos.

En el trastorno clásico, existe una disminución de la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales y de esteroides sexuales por parte de las glándulas suprarrenales y las gónadas. Los niveles del precursor esteroide con actividad mineralcorticoide desoxicorticosterona, así como los de corticosterona, están muy aumentados y producen la hipertensión y la hipopotasemia características de esta forma de TDS 46,XY. Aunque los niveles de cortisol son bajos, los niveles elevados de ACTH y de corticosterona evitan el déficit sintomático de cortisol. El eje renina-aldosterona está suprimido debido al potente efecto mineralcorticoide de la desoxicorticosterona elevada. No se produce virilización en la pubertad; los niveles de testosterona están bajos y los de gonadotropinas están aumentados. Debido a que la producción fetal de AMH es normal, no existen restos del conducto mülleriano. En mujeres fenotípicas XY están indicados la gonadectomía y el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y esteroides sexuales.

El defecto presenta una herencia autosómica recesiva. Las mujeres XX afectadas no se detectan habitualmente hasta la juventud, cuando no experimentan los cambios puberales normales y se les detecta hipertensión e hipopotasemia. Esta entidad debe sospecharse en las pacientes con amenorrea primaria e hipertensión cuya dotación cromosómica sea tanto 46,XX como 46,XY.

En algunos pacientes que inicialmente se creía que tenían deficiencia de 17,20 liasa se demostró después que presentaban un defecto de la producción de DHT debido a la deficiencia de enzimas de la vía alternativa de la síntesis de CHT (descrita en detalle más adelante).

Déficit de 17-cetosteroide reductasa

Esta enzima, también llamada *17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* cataliza el paso final de la biosíntesis de testosterona. Es necesaria para convertir la

androstendiona en testosterona y también la DHEA en androstendiol y la estrona en estradiol. La deficiencia de 17-cetoesteroide reductasa en el testículo fetal hace que el feto masculino tenga un fenotipo femenino completo o casi completo. No existen conductos müllerianos, pero sí una vagina poco profunda. El diagnóstico se basa en la relación entre la androstendiona y la testosterona. En los niños prepúberes puede ser necesaria la estimulación previa con hCG para establecer el diagnóstico.

El defecto se hereda de forma autosómica recesiva. Se reconocen al menos cuatro tipos diferentes de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, cada uno codificado por un gen diferente de cromosomas diferentes. La enzima de tipo III es la responsable de la producción testicular de testosterona. Este defecto es más frecuente en una población árabe altamente endogámica de Gaza que en otras poblaciones. El gen del trastorno se encuentra en el cromosoma 9q22 y se expresa solo en los testículos, donde convierte la androstendiona en testosterona. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la pubertad debido a la virilización o a la ausencia de menstruación. Los niveles de testosterona en la pubertad pueden aproximarse a lo normal, presumiblemente como consecuencia de la conversión periférica de androstendiona en testosterona; en ese momento, algunos pacientes pueden adoptar espontáneamente un comportamiento masculino.

La 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, codificada por un gen situado en el cromosoma 17q21, convierte la estrona en estradiol y se encuentra en la placenta, los ovarios, los testículos, el hígado, la próstata, el tejido adiposo y el endometrio. El tipo II, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 16q24, revierte las reacciones de las de los tipos I y III (convertir testosterona en androstendiona y estrona en estradiol, respectivamente). La acción del tipo IV es similar a la del tipo II. Una forma tardía de déficit de 17-cetosteroide reductasa se manifiesta por ginecomastia en los varones adultos jóvenes.

Síndrome de persistencia del conducto mülleriano

En este trastorno persisten derivados de los conductos müllerianos (paramesonéfricos) en varones con virilización completa en el resto de los aspectos. Se han descrito casos en hermanos y en gemelos idénticos. Existe criptorquidia en el 80% de los varones afectados; durante la cirugía por este motivo o por una hernia inguinal, el trastorno se descubre al encontrar una trompa de Falopio y un útero. El grado de desarrollo mülleriano es variable y puede ser asimétrico. La función testicular es normal en la mayoría, pero se ha descrito la degeneración testicular. Algunos varones afectados desarrollan tumores testiculares tras la pubertad. En un estudio de 38 familias, 16 tenían defectos en el gen *AMH,* localizado en el brazo corto del cromosoma 19. Los pacientes afectados tenían niveles bajos de *AMH*. En 16 familias con niveles elevados de *AMH* el defecto estaba en el gen del receptor tipo II de *AMH,* 10 de las cuales presentaban deleciones idénticas de 27 pares de bases en el exón 10 en al menos un alelo.

El tratamiento consiste en la resección de cuantas estructuras müllerianas sea posible sin producir lesión en el testículo, el epidídimo o el conducto deferente.

DEFECTOS EN LA ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS

En el siguiente grupo de trastornos, la síntesis fetal de testosterona es normal y la virilización defectuosa se produce por alteraciones heredadas en la acción de los andrógenos.

Déficit de dihidrotestosterona

La producción disminuida de DHT en la vida fetal produce una marcada ambigüedad de los genitales externos en los varones afectados. La biosíntesis y la acción periférica de la testosterona son normales.

El fenotipo asociado con más frecuencia a este trastorno consiste en niños con pene pequeño, escroto bífido, seno urogenital con hipospadias perineal y un saco vaginal ciego (fig. 606.4). Los testículos se encuentran en los conductos inguinales o en los pliegues labioescrotales y son histológicamente normales. No existen estructuras müllerianas. Están presentes las estructuras derivadas del conducto de Wolff (el conducto deferente, el epidídimo y las vesículas seminales). La mayoría de los pacientes afectados se han identificado inicialmente como niñas. En la pubertad se produce virilización; el pene aumenta de tamaño, los testículos descienden y crecen normalmente y se produce espermatogénesis. No existe ginecomastia. El crecimiento de la barba es escaso, no existe acné, la próstata es pequeña y no se produce retroceso de la línea temporal de implantación del cabello. La virilización del conducto de Wolff está causada por la acción de la testosterona por sí misma, aunque la masculinización del seno urogenital y de los genitales externos depende de la acción de la DHT durante el periodo crítico de masculinización fetal. El crecimiento del vello facial y de la próstata también parecen ser dependientes de DHT.

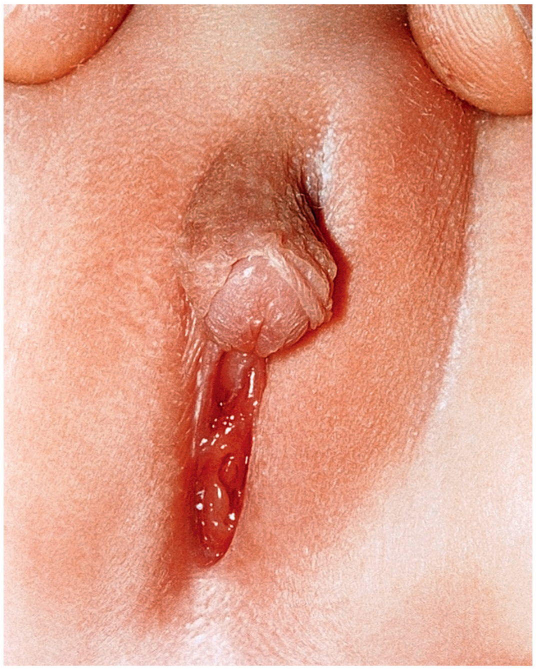

Fig. 606.4 Déficit de 5α-reductasa. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD: Pediatric endocrinology and growth, ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)*

La talla adulta alcanzada es similar a la del padre y otros hermanos masculinos. Existe una heterogeneidad fenotípica significativa. Esto ha llevado a clasificar a estos pacientes en cinco tipos de **déficit de 5α-reductasa esteroidea (DRE).**

Se han identificado varios defectos génicos diferentes del SRD5A2 (gen de la 5α-reductasa tipo 2 que producen DRE), localizado en el brazo corto del cromosoma 2, en pacientes de todo el mundo. Se han descrito grupos familiares en la República Dominicana, Turquía, Papúa Nueva Guinea, Brasil, México y Oriente Medio. No existe correlación exacta entre el genotipo y el fenotipo.

El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva, pero se limita a los varones; las mujeres normales homocigotas con fertilidad normal indican que, en las mujeres, la DHT no tiene un papel clínicamente significativo en la diferenciación sexual ni en la función ovárica posteriormente. El diagnóstico clínico debe realizarse tan pronto como sea posible en la lactancia. Es importante distinguirlo del síndrome de resistencia androgénica parcial (SRAP), ya que los pacientes con SRAP son mucho menos sensibles a los andrógenos que los pacientes con DRE. El diagnóstico bioquímico del DRE se basa en el hallazgo de niveles plasmáticos normales de testosterona, niveles de DHT normales o disminuidos con relaciones muy aumentadas de testosterona:DHT basales y especialmente tras el estímulo con hCG (>17), y una relación urinaria aumentada entre etiocolanolona y androsterona. Los niños con resistencia a los andrógenos tienen una reducción hepática 5α normal y, por ello, una relación normal entre el tetrahidrocortisol y su metabolito 5α-tetrahidrocortisol, a diferencia de aquellos con DRE.

Es importante resaltar que muchos de los niños, aunque no todos, con DRE criados como niñas en la infancia han cambiado al sexo masculino alrededor de la pubertad. Parece que la exposición a testosterona en la vida fetal, en el nacimiento y en la pubertad tiene contribuciones variables a la formación de la identidad sexual masculina. Se requiere una mayor comprensión de las influencias de hormonas como los andrógenos, así como de las influencias culturales, sociales, psicológicas, genéticas y de otros factores biológicos en la identidad y el comportamiento sexuales. Los lactantes con esta entidad deben ser criados como varones cuando sea posible. El tratamiento de los lactantes varones con DHT produce un aumento del tamaño del pene.

Otra causa de déficit de DHT es un bloqueo en la vía alternativa de la síntesis de DHT. En los pacientes que previamente se creyó que tenían TDS 46,XY debido al déficit aislado de 17,20-liasa, se ha descubierto posteriormente que tenían mutaciones en el gen *AKR1C2* (3α-reductasa tipo 3) o en dicho gen y el *AKR1C4* (3α-reductasa tipo 4) (v, fig. 606.1). Estos

hallazgos demostraron que tanto las vías clásicas como las alternativas en la síntesis de DHT deben estar intactas para que se produzca una virilización prenatal normal.

Síndromes de resistencia a andrógenos

Los SRA comprenden las formas más comunes de TDS, con una frecuencia estimada de 1/20.000 varones genéticos. Este grupo de trastornos heterogéneos recesivos ligados al X se debe a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12: mutaciones puntuales únicas que producen sustituciones de aminoácidos o codones de terminación precoz, cambios del marco de lectura, terminaciones prematuras, deleciones genéticas y mutaciones de los lugares de empalme.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de los pacientes con SRA, todos los cuales tienen una dotación cromosómica 46,XY, varía desde el fenotipo femenino (en el SRA completo) hasta varones con diferentes formas de genitales ambiguos y disminución de la virilización (SRA parcial o síndromes clínicos como el **síndrome de Reifenstein**) hasta varones de aspecto fenotípico normal con infertilidad. Además de los cromosomas 46,XY normales, la presencia de testículos y los niveles normales o elevados de testosterona y de LH son frecuentes en todos estos niños (figs. 606.5 y 606.6).

En el **síndrome de resistencia androgénica (SRA) completo,** una forma extrema de déficit de virilización, los varones genéticos parecen mujeres al nacimiento e invariablemente son criadas en concordancia. Los genitales externos son femeninos. La vagina termina en un fondo de saco ciego y no existe útero debido a la normal producción y efecto de la AMH por los testículos. En aproximadamente un tercio de los pacientes se encuentran restos uni o bilaterales de trompas de Falopio. Los testículos suelen ser intraabdominales, pero pueden descender al conducto inguinal; constan fundamentalmente de túbulos seminíferos. En la pubertad se produce un desarrollo mamario normal y la complexión corporal es femenina, pero no se produce menstruación y no existe vello sexual. La talla adulta es comparable a la de los varones normales a pesar de un déficit congénito grave de los efectos androgénicos.

Los testículos de los pacientes adultos afectados producen niveles masculinos normales de testosterona, que se convierten en niveles normales de DHT. La ausencia de diferenciación masculina normal durante la vida fetal refleja el defecto en la respuesta a los andrógenos en ese momento. La ausencia de efectos androgénicos está causada por una resistencia llamativa a la acción de la testosterona endógena o exógena a nivel celular.

Las niñas prepúberes con este trastorno se detectan con frecuencia cuando una masa inguinal demuestra ser un testículo o cuando se encuentra un testículo de forma inesperada durante una herniorrafia. Aproximadamente un 1-2% de las niñas con una hernia inguinal presenta este trastorno. En los lactantes, los niveles elevados de LH deben sugerir el diagnóstico. En las niñas mayores y las adultas, la **amenorrea** es el síntoma habitual de presentación. En los niños prepúberes, el trastorno debe diferenciarse de otros tipos de varones XY con virilización incompleta en los que existe una feminización completa. Estos incluyen la disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer), el agonadismo verdadero, la aplasia de las células de Leydig, incluidos los defectos del receptor de LH, y el déficit de 17-cetosteroide reductasa. Todas estas entidades, a diferencia del SRA completo, se caracterizan por **niveles bajos de testosterona** en el periodo neonatal y durante la vida adulta, y por la falta de respuesta a hCG durante los años prepuberales.

Aunque los pacientes con SRA completo (SRAC) presentan genitales externos femeninos sin ambigüedad en el nacimiento, aquellos con **SRA parcial (SRAP)** tienen una amplia variedad de presentaciones fenotípicas que varían desde **hipospadias perineoescrotal,** escroto bífido y criptorquidia hasta una falta grave de virilización que se manifiesta con clitoromegalia y fusión de los labios. Algunas formas de SRAP se han denominado síndromes específicos. Los pacientes con **síndrome de Reifenstein** tienen una virilización incompleta que se caracteriza por hipogonadismo, hipospadias grave y ginecomastia (v. fig. 606.6). Los **síndromes de Gilbert-Dreyfus y de Lubs** son presentaciones clasificadas también como SRAP. En todos los casos se han identificado anomalías en el gen del receptor de los andrógenos. En la tabla 606.7 se enumeran otras causas del síndrome similar al SRAP.

Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con SRAP puede ser especialmente difícil en la lactancia. La elevación posnatal de testosterona y LH está disminuida en los que presentan un SRAC, pero no en los que tienen SRAP. En algunos casos, especialmente en los suficientemente virilizados en la lactancia, el diagnóstico no se sospecha hasta la pubertad, cuando se produce una virilización inadecuada con ausencia del vello facial o de cambios de la

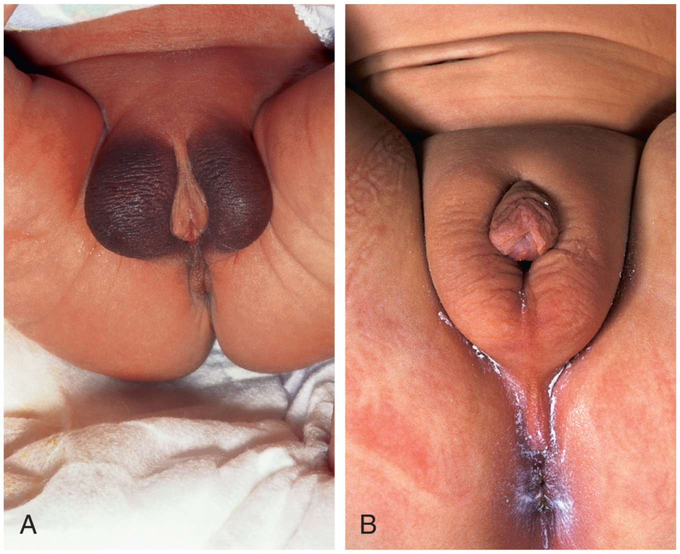

Fig. 606.5 **A,** Resistencia a andrógenos parcial con testículos descendidos y pliegues labioescrotales bífidos. **B,** Resistencia a andrógenos parcial menos grave con hipospadias grave y testículos no descendidos. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD:* Pediatric endocrinology and growth, *ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)*

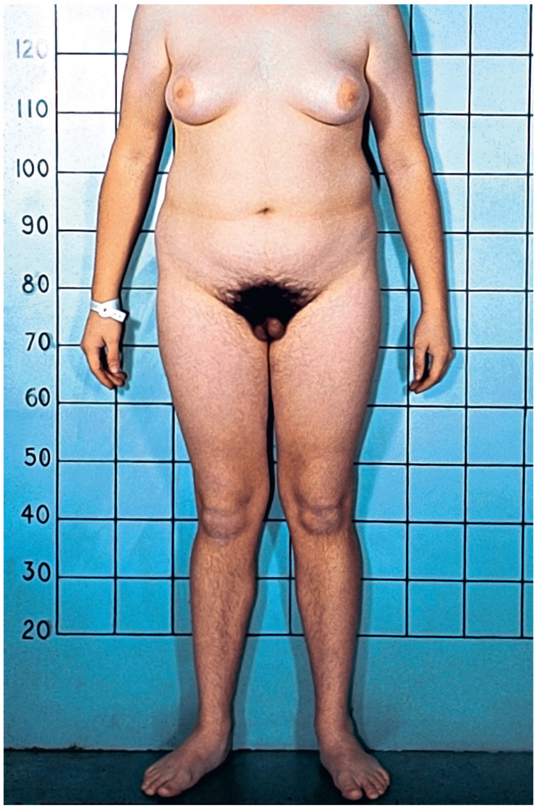

Fig. 606.6 Síndrome de resistencia a andrógenos parcial en la adolescencia, criado como sexo masculino. Obsérvese la ginecomastia debida a la conversión por la aromatasa periférica de testosterona a estrógenos. El vello púbico abundante implica una resistencia solo parcial. *(De Wales JKH, Wit JM, Rogol AD:* Pediatric endocrinology and growth, *ed 2, Philadelphia, 2003, WB/Saunders, p 165.)*

Tabla 606.7	Causas de fenotipo similar al síndrome de resistencia parcial a los andrógenos
DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS	
• Disgenesia gonadal parcial	
• Mutaciones en *SRY, NR5A1, WT1*	
• Mutaciones en el receptor de hormona luteinizante	
• Déficit de enzimas biosintéticas	
• Déficit de 17,20-liasa	
• Déficit de P450 oxidorreductasa	
• Déficit de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3	
• Déficit de 5α-reductasa tipo 2	
GENÉTICAS	
• Síndrome de Klinefelter	
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	
• Síndrome de Denys-Drash	
• Síndrome de Frasier	
SRAP	
• Mutaciones del gen del receptor de andrógenos	
• Gen normal del receptor de andrógenos con retraso del crecimiento intrauterino	

NR5A1, subfamilia 5 A1 de receptores nucleares; SRPA, síndrome de resistencia parcial a los andrógenos, SRY, región determinante del sexo de Y; WT1, tumor de Wilms 1.

De Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al: Androgen insensitivity syndrome, *Lancet* 380:1419–1428, 2012, Panel 1.

voz y la aparición de ginecomastia. Son frecuentes la azoospermia y la infertilidad. Cada vez se reconocen más defectos del receptor de andrógenos en los adultos con pene y testículos pequeños e infertilidad. En una familia numerosa china, en la que algunos miembros afectados eran fértiles mientras que otros tenían ginecomastia y/o hipospadias, se describió una única sustitución de un aminoácido en el receptor de andrógenos. En el SRAC existe una producción del factor de crecimiento similar a la insulina 2 y la proteína ligadora 2 del factor de crecimiento similar a la insulina, pero no de la proteína ligadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina en los fibroblastos de la piel genital, comparada con los fibroblastos de la piel genital normal, lo que sugiere la posible participación del sistema de factores de crecimiento similares a la insulina en la modulación de la acción androgénica.

Tratamiento y pronóstico

En los pacientes con SRAC cuya orientación sexual es femenina sin ambigüedad, se deben extirpar los testículos tan pronto como sean descubiertos. Se han realizado resecciones laparoscópicas de gónadas portadoras del cromosoma Y en pacientes con SRA y en aquellos con disgenesia gonadal. En una tercera parte de los pacientes se desarrollan tumores malignos alrededor de los 50 años, por lo general seminomas. Varias niñas adolescentes presentan seminomas adquiridos. En la pubertad está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

Las niñas afectadas a las que no se les han extirpado los testículos antes de la pubertad desarrollan mamas normales. En estos individuos, la producción de estradiol es consecuencia de la actividad aromatasa sobre la testosterona testicular. La ausencia de actividad androgénica también contribuye a la feminización de estas mujeres.

El tratamiento psicosexual y quirúrgico de los pacientes con SRAP es extremadamente complejo y depende en gran parte del fenotipo que presenten. Actualmente se reconoce la osteopenia como una característica tardía del SRA.

Los análisis moleculares han sugerido que el fenotipo puede depender en parte del mosaicismo somático del gen del receptor de andrógenos. Esto se ha basado en el caso de un paciente 46,XY que tenía un codón de terminación prematura en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos, pero que también presentaba signos de virilización (vello púbico y aumento de tamaño del clítoris) explicados por el descubrimiento de alelos salvajes en el análisis cuidadoso del gel de secuenciación. La presencia de mosaicismo cambia el fenotipo hacia un grado de virilización mayor que el esperado por el genotipo del alelo mutado de forma aislada.

El consejo genético es difícil en las familias con mutaciones del gen del receptor de andrógenos. Además de la falta de correlación entre el genotipo y el fenotipo, existe una alta tasa (27%) de mutaciones de novo en las familias.

La reducción de globulina transportadora de hormonas sexuales tras la administración de andrógenos exógenos (estanozolol) se correlaciona con la gravedad del defecto del receptor y puede convertirse en una herramienta clínica útil. Se ha descrito un tratamiento satisfactorio con suplementos de andrógenos en los pacientes con un SRAP y varias mutaciones del receptor de andrógenos en el dominio de unión a ADN y de unión al ligando.

También se han descrito receptores mutados de andrógenos en los pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar en los que las manifestaciones clínicas, que incluyen atrofia testicular, infertilidad, ginecomastia y niveles elevados de LH, FSH y estradiol, suelen presentarse entre la 3.ª y la 5.ª décadas de la vida. Las mutaciones del receptor de andrógenos también se han descrito en los pacientes con cáncer de próstata.

CAUSAS INDETERMINADAS

Otros varones XY con virilización incompleta muestran una gran variabilidad de los genitales externos e internos, y varios grados de desarrollo peneano y mülleriano. Los testículos pueden ser histológicamente normales o rudimentarios, o puede haber solo uno. En hasta el 50% de los niños con un TDS 46,XY no se identifica una causa. Unos genitales algo ambiguos se asocian con una amplia variedad de aberraciones cromosómicas, que deben ser siempre consideradas en el diagnóstico diferencial, siendo la más frecuente el síndrome 45,X/46,XY (v. cap. 604.1). Puede ser necesario realizar un cariotipo en varios tejidos para establecer el mosaicismo. Otros síndromes genéticos complejos, muchos de los cuales son consecuencia de mutaciones de un solo gen, se asocian con grados variables de ambigüedad de los genitales, especialmente en el varón. Estas entidades deben diferenciarse en función de las malformaciones extragenitales asociadas.

El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la esterol Δ7-reductasa, localizado en el cromosoma 11q12-q13. Se caracteriza por el retraso de crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, ptosis, narinas evertidas, reborde alveolar amplio, sindactilia de los dedos 2.° y 3.° de los pies y discapacidad intelectual grave (v. cap. 104.3). Su incidencia es de 1/20.000-30.000 nacidos vivos en las poblaciones procedentes del norte y el centro de Europa; el 70% de los pacientes son varones. Los varones genotípicos habitualmente tienen ambigüedad genital y, en ocasiones, inversión sexual parcial con ambigüedad genital femenina o inversión sexual completa con genitales externos femeninos. No suelen existir derivados del conducto mülleriano. Los pacientes 46,XX afectados tienen genitales normales. Se han descrito dos tipos de síndrome de Smith-Lemli-Opitz: la **forma clásica** (tipo I), descrita previamente, y el síndrome acrodisgenital, que generalmente es mortal en el primer año de vida y se asocia con malformaciones graves, polidactilia postaxial y genitales externos extremadamente anómalos (tipo II). La estenosis pilórica se asocia al síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo I y la enfermedad de Hirschsprung se asocia al tipo II. Se han encontrado paladar hendido, anomalías esqueléticas y un caso de lipoma hipofisario en los casos de **tipo II.** Algunos autores piensan que existe un espectro de gravedad de la enfermedad, más que aceptar la clasificación anterior. En ambos tipos se encuentra un colesterol plasmático bajo con su precursor, el 7-deshidrocolesterol, elevado; los niveles no se correlacionan con la gravedad. Los valores de apolipoproteína E materna parecen correlacionarse con la gravedad. La expresión prenatal más frecuente del síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el crecimiento intrauterino retardado (v. el tratamiento en el cap. 104.3).

También se han descrito individuos con un TDS 46,XY en hermanos con el síndrome α-talasemia/retraso mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

606.3 TDS ovotesticulares

Patricia A. Donohoue

En los TDS ovotesticulares existen tejidos ovárico y testicular, bien en la misma gónada o de forma separada. Los pacientes afectados tienen genitales ambiguos, que varían desde femeninos normales con solo un ligero aumento de tamaño del clítoris hasta unos genitales externos masculinos casi normales (v. fig. 606.3*A*).

Aproximadamente el 70% de todos los pacientes tiene un cariotipo 46,XX. El 97% de los pacientes afectados de ascendencia africana es 46,XX. Menos del 10% de las personas con un TDS ovotesticular es 46,XY. Aproximadamente un 20% presenta un mosaicismo 46,XX/ 46,XY. La mitad de estos

derivan de más de un cigoto y son quimeras (chi 46,XX/46,XY). Se ha demostrado la presencia de alelos paternos y ambos alelos maternos en algunos grupos sanguíneos. Se ha descrito una quimera con TDS ovotesticular, 46,XX/46,XY, como consecuencia de la unión de embriones tras una fecundación in vitro. Cada embrión derivaba de un óvulo fertilizado de forma independiente.

El análisis de los pacientes con TDS ovotesticulares 46,XX con sondas específicas del cromosoma Y ha detectado menos de un 10% con una parte del cromosoma Y que incluyera el gen *SRY*. El TDS ovotesticular suele ser esporádico, pero se ha descrito en varios hermanos. La causa de la mayoría de los casos de TDS ovotesticulares es desconocida.

La gónada que se encuentra con mayor frecuencia en los TDS ovotesticulares es el ovotestis, que puede ser bilateral. Si es unilateral, la gónada contralateral es generalmente un ovario, pero puede ser también un testículo. El tejido ovárico es normal, pero el testicular es disgenético. La presencia y la función del tejido testicular pueden determinarse mediante la medición de los niveles de testosterona basal y estimulada con hCG y por los niveles de AMH. Los pacientes que están muy virilizados y han tenido una adecuada función testicular y no tienen útero suelen criarse como niños. Si existe útero, la virilización suele ser leve y la función testicular es mínima; puede estar indicado asignar un sexo femenino. Puede estar indicada la resección selectiva del tejido gonadal no congruente con la asignación sexual. En algunas familias se han descrito individuos con TDS ovotesticular 46,XY y varones 44,XX en el mismo grupo de hermanos.

En el TDS ovotesticular 46,XX se han descrito defectos en la R-Spondin1, codificada por el gen *RSPO1*. También se han descrito defectos de SF-1 en TDS ovotesticulares XX y XY.

Se han descrito embarazos a término en individuos con TDS ovotesticular 46,XX a quienes se ha asignado sexo femenino, pero solo unos pocos varones con TDS ovotesticular han tenido hijos. Aproximadamente un 5% de los pacientes desarrollará gonadoblastomas, disgerminomas o seminomas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

En el recién nacido, la ambigüedad de los genitales requiere una atención inmediata para decidir la asignación del sexo lo más precozmente posible. La familia del lactante necesita estar informada del trastorno del niño lo más temprana, completa, compasiva y honestamente posible. Debe extremarse el cuidado para evitar los sentimientos de culpa, vergüenza y malestar. Es necesario proporcionar una orientación para aliviar las preocupaciones tanto a corto como a largo plazo y permitir que el niño crezca en un ambiente de total apoyo. La atención inicial debe ser proporcionada por un equipo de profesionales que incluya neonatólogos y especialistas pediátricos, endocrinólogos, radiólogos, urólogos, psicólogos y genetistas, de forma que todos deben centrarse esencialmente en las necesidades del niño. Es fundamental el tratamiento de los potenciales trastornos psicológicos que pueden aparecer en el niño o en la familia, lo que requiere médicos y otros profesionales sanitarios con sensibilidad, formación y experiencia en este campo.

Mientras se esperan los resultados del análisis cromosómico, está indicado realizar una ecografía pélvica o una RM para determinar la presencia de útero y ovarios. La presencia de útero y la ausencia de gónadas palpables generalmente sugieren una mujer XX virilizada; sin embargo, como se ha descrito más arriba, estas estructuras pueden hallarse también en los TDS 46,XY. Debe comenzarse la búsqueda del origen de la virilización mediante estudios de hormonas suprarrenales para descartar variedades de hiperplasia suprarrenal congénita, y ocasionalmente pueden ser necesarios estudios de andrógenos y estrógenos para descartar un déficit de aromatasa. Las niñas XX virilizadas suelen ser criadas (pero no siempre) como niñas, incluso cuando están muy virilizadas.

La ausencia de útero, con o sin gónadas palpables, con frecuencia indica un varón con virilización incompleta y un cariotipo XY. Son necesarias las determinaciones de los niveles de gonadotropinas, testosterona, AMH y DHT para establecer si la producción testicular de andrógenos está presente y es normal. En los varones con virilización incompleta que están totalmente feminizados se puede asignar un sexo femenino. A algunos lactantes con feminización significativa, como los que presentan déficit de 5α-reductasa, se les puede asignar un sexo masculino, porque en la pubertad se virilizan de forma normal. El 60% de los niños con un déficit de 5α-reductasa que fueron criados como niñas en la lactancia lleva una vida como un varón en la edad adulta. Un lactante con un grado comparable de feminización como consecuencia de un defecto del receptor de andrógenos (como un SRAC) puede criarse con éxito como una niña.

Cuando se sospecha un trastorno del receptor en un varón XY con un pene pequeño (micropene), un ciclo de tres inyecciones intramusculares mensuales de enantato de testosterona (25-50 mg) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la resistencia a los andrógenos, así como en el tratamiento del micropene.

En algunos mamíferos, las hembras expuestas a andrógenos de forma prenatal o al principio de la etapa posnatal muestran un comportamiento sexual no habitual en la vida adulta. La mayoría de las niñas, pero no todas, que han presentado masculinización fetal por hiperplasia suprarrenal congénita o por tratamiento materno con progestágenos tiene una identidad sexual femenina, aunque durante la infancia puede parecer que prefieren compañeros de juegos y actividades masculinas más que compañeras y juegos con muñecas en los que adoptar un papel maternal.

En el pasado se pensaba que el tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos para darles una apariencia femenina, especialmente si existía una vagina, tenía más éxito que crear unos genitales masculinos. Existe una controversia considerable acerca de estas decisiones. El funcionamiento sexual depende mucho más de factores neurohormonales y de comportamiento que de la apariencia física y la capacidad funcional de los genitales. De forma similar, existe controversia sobre el momento de la realización de las técnicas invasivas y definitivas, como la cirugía. Siempre que sea posible sin poner en peligro la salud física o psicológica del niño, un equipo multidisciplinar de expertos debería considerar retrasar las intervenciones quirúrgicas reparadoras y las gonadectomías programadas hasta que el niño pueda participar en el consentimiento informado de la intervención. Un estudio ($n = 59$ niños y 18 niñas) en individuos con disforia de género, pero sin documentación de ninguna anormalidad genómica o enzimática indicó que la mayoría de estos niños no seguían presentando disforia de género una vez completada la pubertad. Entre los que continúan presentándola, la homosexualidad y la bisexualidad son los diagnósticos más frecuentes.

En los pacientes con TDS que tienen material cromosómico Y y gónadas intraabdominales, generalmente se recomienda la gonadectomía debido al riesgo de tumores gonadales, muchos de los cuales son malignos.

El pediatra, el endocrinólogo pediatra y el psicólogo, junto con otros especialistas apropiados, deben proporcionar una atención continuada que apoye de forma compasiva al paciente y a su familia a lo largo de la infancia, la adolescencia y la vida adulta. Existen grupos de apoyo para los pacientes y las familias que sufren algunos de los trastornos anteriormente descritos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6
Diabetes mellitus en niños

Capítulo 607
Diabetes mellitus

607.1 Clasificación de la diabetes mellitus

David R. Weber y Nicholas Jospe

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica frecuente y crónica cuya característica bioquímica esencial es la hiperglucemia. Las formas principales de diabetes se diferencian por el déficit de insulina de una frente a la resistencia a la insulina de la otra: la **diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)** es consecuencia de un déficit de secreción de insulina debido a la lesión de las células β pancreáticas; la **diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)** está causada por una resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, con diferentes grados de alteración de las células β. La DMT1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia y la adolescencia, con importantes consecuencias para el desarrollo físico y emocional.

Tabla 607.1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de las células β, que finalmente produce un déficit absoluto de insulina)
   A. Mediada por el sistema inmunitario
   B. Idiopática
II. Diabetes tipo 2 (combinaciones variables de resistencia a la insulina y déficit de insulina)
   A. Típica
   B. Atípica
III. Otros tipos específicos
   A. Defectos genéticos de la función de la célula β (diabetes monogénica)
      i. Diabetes neonatal
         1. Mutaciones causantes de diabetes neonatal transitoria (*PLAGL1/HYMAI, ZFP57, ABCC8, KCNJ11, HNF1β*)
         2. Mutaciones causantes de diabetes neonatal permanente (ABCC8, KCNJ11, GCK, IPF1, PTF1A, FOXP3, EIF2AK3, GATA6)
      ii. Síndromes MODY (diabetes del adulto de inicio en la juventud)
         1. MODY 1, cromosoma 20, *HNF4α*
         2. MODY 2, cromosoma 7, *GCK*
         3. MODY 3, cromosoma 12q24.2, *HNF1α, TCF-1*
         4. MODY 4, cromosoma 13q12.1, *IPF-1 (PDX1)*
         5. MODY 5, cromosoma 17, *HNF1β, TCF-2*
         6. MODY 6, cromosoma 2q32, *neuro-D1/β2*
         7. MODY 7 cromosoma 2p25, *KLF11*
         8. MODY 8 cromosoma 9q34, *CEL*
         9. MODY 9 cromosoma 7q32, *PAX4*
         10. MODY 10 cromosoma 11p15.5, *INS*
         11. MODY 11 cromosoma 8p23, *BLK*
      iii. Mutaciones del ADN mitocondrial (incluye una forma de síndrome de Wolfram, síndrome de Pearson, Kearns-Sayre, y diabetes y sordera de herencia materna)
      iv. Síndrome de Wolfram-DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera):
         1. WFS1-Wolframina-cromosoma 4p
         2. Wolframina locus 2-cromosoma 4q22-24
         3. Wolframina mitocondrial
      v. Anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina y diabetes
   B. Defectos genéticos de la acción de la insulina
      i. Resistencia a la insulina tipo A
      ii. Síndrome de Donohue
      iii. Síndrome de Rabson-Mendenhall
      iv. Síndromes de diabetes lipoatrófica
   C. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes (resistencia insulínica o déficit de insulina)
      i. Síndrome de Down
      ii. Síndrome de Turner
      iii. Síndrome de Klinefelter
      iv. Síndrome de Prader-Willi
      v. Síndrome de Bardet-Biedl
      vi. Síndrome de Alström
      vii. Síndrome de Werner
   D. Otros síndromes autoinmunes asociados a diabetes
      i. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
      ii. Síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (SPA)
         1. SPA-1 (APCED)
         2. SPA-2
      iii. Síndrome de la persona rígida
      iv. Anticuerpos antirreceptor de insulina
   E. Inducidos por fármacos o productos químicos
      i. Antirrechazo-ciclosporina, sirolimús
      ii. Glucocorticoides (con alteración de la secreción de la insulina; p. ej., fibrosis quística)
      iii. L-Asparaginasa
      iv. Betabloqueantes
      v. Vacor (raticida)
      vi. Fenitoína
      vii. Interferón α
      viii. Diazóxido
      ix. Ácido nicotínico
      x. Pentamidina
   F. Enfermedades del páncreas exocrino
      i. Fibrosis quística
      ii. Traumatismo-pancreatectomía
      iii. Pancreatitis-radiación ionizante
      iv. Hemocromatosis
      v. Pancreatopatía fibrocalculosa
   G. Infecciones
      i. Rubéola congénita
      ii. Citomegalovirus
      iii. Síndrome hemolítico-urémico
   H. Endocrinopatías asociadas a diabetes
      i. Cushing (hipercortisolismo)
      ii. Acromegalia (exceso de hormona del crecimiento)
      iii. Feocromocitoma
      iv. Glucagonoma
      v. Somatostatinoma
      vi. Aldosteronoma
IV. Diabetes gestacional

Modificada de Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus. En Sperling MA, editor: *Pediatric endocrinology*, ed 4, Philadelphia, 2014, Elsevier, Box 19.1.

Los pacientes con DMT1 se enfrentan a graves alteraciones en su estilo de vida, que incluyen el requerimiento absoluto diario de insulina exógena y la necesidad de controlar su propia glucemia y de tener que cuidar su ingesta dietética. La morbilidad y la mortalidad se deben a una posibilidad constante de desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo. Entre las posibles complicaciones están la aparición de hipoglucemia por exceso de insulina o de cetoacidosis hiperglucémica por déficit de insulina. Las complicaciones a largo plazo se manifiestan típicamente en la edad adulta y guardan relación con los efectos adversos de la hiperglucemia crónica y con las alteraciones metabólicas asociadas de otros tejidos y órganos. Esto puede dar lugar a microangiopatías como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y a complicaciones por macroangiopatías como la cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con gangrena de las extremidades.

La DM no es una entidad única, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos en los que existen distintos patrones genéticos, así como otros mecanismos etiológicos y fisiopatológicos que producen una alteración en la tolerancia a la glucosa debido a un déficit de producción o acción de la insulina. La American Diabetes Association ha propuesto un sistema de clasificación de la diabetes en cuatro clases: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. La tabla 607.1 enumera una lista ampliada de etiologías de la diabetes. Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes se presentan en la tabla 607.2. Para establecer la etiología a menudo es suficiente con una anamnesis concienzuda y una exploración física; sin embargo, en algunos casos pueden ser necesarias pruebas adicionales.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Inicialmente denominada diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) o diabetes juvenil, la DMT1 se caracteriza por niveles bajos o indetectables de insulina de producción endógena y por la dependencia de la insulina exógena para prevenir el desarrollo de cetoacidosis, una complicación aguda de la DMT1 que puede llegar a ser mortal. La historia natural

comprende cuatro fases distintas: 1) autoinmunidad preclínica contra las células β con un defecto progresivo de la secreción de insulina, 2) inicio de la diabetes clínica, 3) remisión transitoria o periodo de luna de miel y 4) diabetes establecida, durante la cual puede haber complicaciones agudas y/o crónicas, y una disminución de la esperanza de vida. El inicio se produce predominantemente en la infancia, con un promedio de edad de 7-15 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La incidencia de DMT1 se ha incrementado de forma sostenida en prácticamente todas partes del mundo (fig. 607.1). La DMT1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β del islote pancreático. En su patogenia contribuyen tanto factores de susceptibilidad genética como ambientales. La susceptibilidad a la DMT1 está controlada genéticamente por los alelos de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II que expresan los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En el plasma de los individuos afectados se detectan autoanticuerpos contra antígenos de células β como el citoplasma de las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra la insulina (IAA), contra la ácido glutámico descarboxilasa (GADA), contra el antígeno de los islotes 2 (IA-2A, antes ICA512) y contra el transportador de zinc 8 (ZnT8A). Pueden detectarse meses o años antes del inicio clínico de DMT1. En algunos niños y adolescentes que aparentemente tienen DMT1, la destrucción de las células no está mediada por el sistema inmunitario. Este subtipo de diabetes se presenta en pacientes de origen africano o asiático y sus causas son distintas de las conocidas de destrucción de las células β, como los fármacos o las sustancias químicas, los virus, los defectos genéticos mitocondriales, la pancreatectomía y la radiación ionizante. Estos pacientes pueden desarrollar cetoacidosis, pero tienen periodos largos de remisión con un déficit variable de insulina, de forma similar a los pacientes con DMT2. Los pacientes con DMT1 requieren tratamiento con insulina de por vida.

Tabla 607.2 Criterios diagnósticos de disglucemia y diabetes mellitus

DISGLUCEMIA	DIABETES MELLITUS
Alteración de la glucosa en ayunas:	
Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h): 100-125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)	Glucosa plasmática en ayunas (al menos 8 h) ≥126 mg/dl (7 mmol/l) o
Alteración de la tolerancia a la glucosa:	
Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥140 mg/dl (7,8 mmol/l), pero <200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Glucosa plasmática a las 2 h en la PSOG ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) o
Prediabetes:	
Hemoglobina A1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	Hemoglobina A1c ≥6,5% (48 mmol/mol) o
	Síntomas* de diabetes mellitus más una glucosa plasmática casual o aleatoria ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)†

*Los síntomas consisten en poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada con glucosuria y cetonuria.
†Los resultados deben confirmarse mediante determinación repetida en ausencia de hiperglucemia inequívoca.
PSOG, prueba de sobrecarga oral de glucosa.
Adaptada del Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 20 (Suppl 1):S5, 1999; y de American Diabetes Association. Standards in Medical Care of *Diabetes*-2017. *Diabetes Care* 40 (Suppl 1):S11–S24, 2017.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DMT2, antes conocida como diabetes mellitus de inicio en adultos o diabetes mellitus no insulinodependiente, aparece debido a la resistencia a la insulina y al fracaso progresivo, de origen no autoinmunitario, de las células β. Si bien la DMT2 ha sido durante mucho tiempo la forma más frecuente de diabetes en adultos, el aumento drástico de la obesidad infantil en las últimas décadas ha incrementado notablemente la incidencia de esta enfermedad en niños y adolescentes. La DMT2 pediátrica puede representar hasta el 80% de los nuevos casos de diabetes en poblaciones de alto riesgo, como los adolescentes obesos de ascendencia africana o hispana (v. cap. 60). Ahora es evidente que la DMT2 de inicio en la infancia se diferencia de la del adulto por la disminución más rápida de la función de las células β y por el desarrollo más temprano de las complicaciones típicas.

La presentación de la DMT2 suele ser más insidiosa que la de la DMT1. A diferencia de los pacientes con DMT1 que habitualmente están enfermos en el momento del diagnóstico y cuya presentación clínica raramente dura más de unas pocas semanas, los niños con DMT2 suelen buscar asistencia médica debido a una ganancia excesiva de peso y astenia como consecuencia de la resistencia a la insulina y/o al hallazgo incidental de glucosuria durante un examen físico rutinario. Una historia de poliuria y polidipsia no siempre es una característica clínica esencial en estos pacientes. La **acantosis nigricans** (pigmentación oscura, especialmente en la nuca), un signo de resistencia a la insulina, está presente en la mayoría de los pacientes con DMT2 y se acompaña de una hiperinsulinemia relativa en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la elevación plasmática de la insulina suele ser desproporcionadamente más baja que la de los niños y adolescentes de igual edad, peso y sexo no diabéticos, lo que sugiere un estado de insuficiencia insulínica. Las intervenciones sobre el estilo de vida y el tratamiento con metformina siguen siendo las piedras angulares del tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes; sin embargo, a menudo se requiere insulina para controlar la hiperglucemia. La DMT2 tiene un fuerte componente hereditario, aunque la base genética sigue siendo poco conocida. Los estudios poblacionales han relacionado el riesgo de DMT2 con polimorfismos en un gran número de

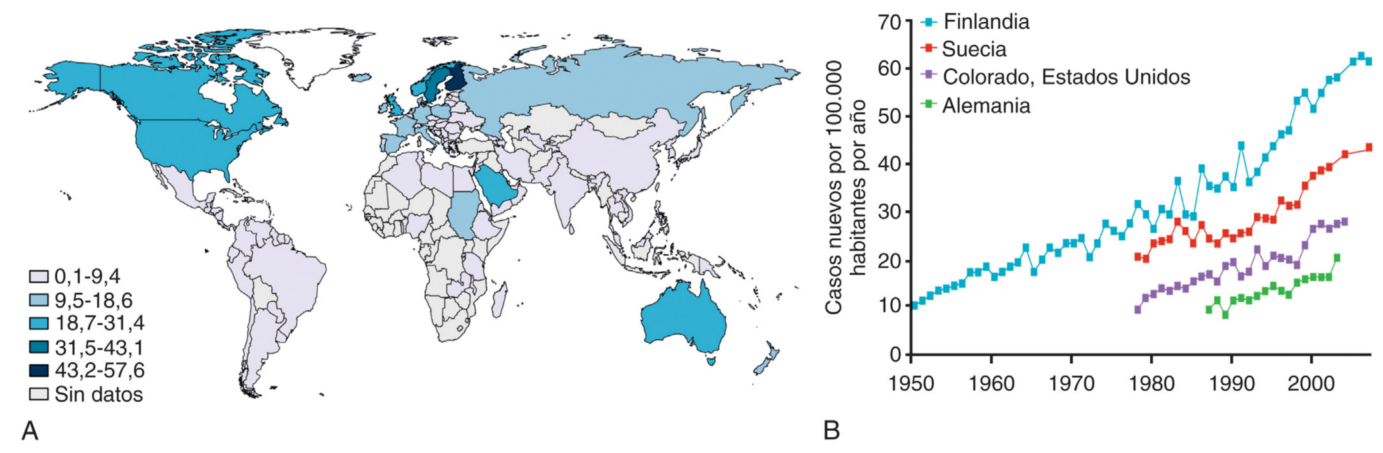

Fig. 607.1 Tasas de incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años, por regiones geográficas y a lo largo del tiempo. **A,** Incidencia global estimada de DMT1, por regiones, en 2011. **B,** Tendencias temporales de la incidencia de DMT1 en niños de 0 a 14 años en zonas con tasas elevadas o intermedias-elevadas de la enfermedad. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *383:69-78, 2014, Fig. 1.)*

Tabla 607.3 Características típicas de la diabetes en los pacientes pediátricos

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD	DIABETES NEONATAL
Edad al diagnóstico	6 m-18 años	Pubertad; raramente en menores de 10 años	Menores de 25 años	Menores de 6 meses
Causas y factores genéticos	Autoinmune; predisposición genética (HLA y otros genes)	Obesidad; predisposición genética y étnica	Autosómica dominante; HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B (rara)	KCNJ11, ABCC8, INS, y otros genes
Características acompañantes	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; autoinmunidad tiroidea; enfermedad celíaca	Obesidad; acantosis nigricans; síndrome del ovario poliquístico; hipertensión; hiperlipidemia; esteatosis hepática; antecedentes familiares	Delgado o pérdida de peso al diagnóstico; las mutaciones de GCK son asintomáticas	Retraso del desarrollo
Cetoacidosis diabética en la presentación	Sí; alrededor del 25%	Sí; 5-20%	No	Sí
Tratamiento	Insulina	Modificación del estilo de vida; metformina, insulina	Sulfonilurea; no hay tratamiento para las mutaciones de GCK	Sulfonilurea para mutaciones de KCJN11 y ABCC8; insulina para otras mutaciones

De Cameron FJ, Wherrett DK: Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 385:2096-2104, 2015, Table 1.

genes relacionados con la secreción de insulina, su acción, el gasto energético y el peso al nacer; sin embargo, la contribución colectiva de estas variantes al riesgo general de DMT2 sigue siendo baja, inferior al 20%.

OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

Diabetes monogénicas

El término diabetes monogénica se usa para referirse a un grupo heterogéneo de trastornos monogénicos que alteran la secreción de insulina. A este grupo pertenecen la **diabetes del adulto de comienzo juvenil (MODY),** así como la **diabetes neonatal transitoria o permanente (DNT o DNP).** Las diabetes monogénicas pueden caracterizarse por su inicio antes de los 6 meses (en el caso de la DNT o DNP), por el desarrollo de hiperglucemia antes de los 25 años y por los antecedentes familiares importantes de diabetes. Se estima que las etiologías monogénicas comprenden entre el 1% y el 10% de todos los casos de diabetes, aunque resulta difícil diferenciar estos casos de las DMT1 y DMT2. Las formas monogénicas de diabetes pueden debutar con hiperglucemia y, por tanto, poliuria y polidipsia, o pueden diagnosticarse simplemente mediante un estudio de rutina. Las manifestaciones extrapancreáticas varían según el defecto genético (v. tabla 607.19) y pueden afectar a hígado, riñones y SNC. El tratamiento depende del diagnóstico genético y la evolución clínica; algunas formas responden a las sulfonilureas orales y otras requieren la sustitución de insulina. *Los niños diagnosticados de diabetes antes de los 6 meses deben someterse a pruebas genéticas para DNT/DNP y los adultos con diabetes que no encajen en los tipos 1 o 2, en un contexto de antecedentes familiares de diabetes, deben someterse a pruebas genéticas para la diabetes MODY.* En la tabla 607.3 se comparan los 4 tipos de diabetes

OTRAS ETIOLOGÍAS DE LA DIABETES

Algunos ejemplos incluyen la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), otras enfermedades endocrinas (síndrome de Cushing), infecciones, y la ingesta de ciertos fármacos o venenos (el raticida Vacor). En los supervivientes de trasplante de órganos, existe relación entre el uso de ciclosporina y tacrolimús, y la DM postrasplante, debido a varios mecanismos. También se incluyen en esta categoría determinados síndromes genéticos, incluidos aquellos con anomalías del receptor de insulina o del sistema inmunitario.

PREDIABETES

El término prediabetes se emplea para identificar individuos con alteraciones de la homeostasis de la glucosa sanguínea que presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes (v. tabla 607.2). La prediabetes se define como una **glucosa en ayunas alterada** (GAA, glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l], **intolerancia a la glucosa** (ITG, glucosa posprandial a las 2 h 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l), o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol). Una glucemia en ayunas de 99 mg/dl (5,5 mmol/l) es el límite superior considerado normal. Dicha cifra está cerca del nivel por encima del cual se pierde la secreción de fase aguda de la insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa y se asocia con un riesgo progresivamente mayor de desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Muchas personas con GAA son euglucémicas en su vida diaria y pueden tener niveles normales o casi normales de HbA_{1c}. Las personas con GAA suelen presentar hiperglucemia solo cuando se les realiza la prueba estándar de sobrecarga oral de glucosa.

La prediabetes no es una entidad clínica sino más bien un factor de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en el futuro. Esto puede observarse como un estado intermedio en cualquiera de las enfermedades enumeradas en la tabla 607.1. La prediabetes suele asociarse al **síndrome de resistencia a la insulina** (también conocido como **síndrome metabólico**), que se caracteriza por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipemia por triglicéridos altos o por lipoproteínas de alta y/o baja densidad o ambos, e hipertensión. La resistencia a la insulina está directamente implicada en la patogenia de la DMT2.

607.2 Diabetes mellitus tipo 1 (mediada por el sistema inmunitario)

David R. Weber y Nicholas Jospe

EPIDEMIOLOGÍA

La DMT1 supone aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes en todas las edades y afecta hasta a 3 millones de personas en Estados Unidos y a más de 15 millones de personas en todo el mundo. Un estudio sobre estimaciones poblacionales de incidencia y prevalencia de diabetes halló que aproximadamente 15.000 jóvenes son diagnosticados de DMT1 cada año. Aunque la DMT1 supone la mayoría de los casos de en la infancia, no se limita a este grupo de edad; continúan produciéndose más casos en la vida adulta y entre 25% y el 50% de los individuos con DMT1 debutan siendo adultos. La incidencia de DMT1 varía mucho entre los distintos grupos étnicos (v. fig. 607.1). La incidencia global ajustada por edad de la DMT1 varía entre 0,7/100.000 por año en Karachi (Pakistán) y más de 40/100.000 por año en Finlandia. La incidencia de DMT1 está aumentando en la mayoría de las poblaciones (pero no todas) y este incremento parece que es más marcado en las poblaciones en las que la incidencia de enfermedades autoinmunes era históricamente baja. Los datos de los centros de diabetes de Europa Occidental sugieren que la tasa anual de aumento de la incidencia de DM es del 3-4%, mientras que en algunos países de Centroeuropa y Europa Oriental se demuestra un incremento aún más rápido, hasta del 9%. La tasa de aumento es mayor entre los niños más jóvenes. En Estados Unidos la prevalencia global de diabetes entre los niños en edad escolar es aproximadamente de 1,9/1.000,

aumentando desde una prevalencia de 1/1.430 niños a los 5 años de edad hasta 1/360 niños a los 16 años. Entre los afroamericanos, la incidencia de la DMT1 es un 30-60% de la observada en los estadounidenses de raza blanca. La incidencia anual de casos nuevos en Estados Unidos en la actualidad es aproximadamente de 19,7/100.000 niños menores de 10 años y 18,6/100.000 en los mayores de 10 años. Se estima que en Estados Unidos se producen 30.000 nuevos casos anuales, que afectan a 1 de cada 300 niños y hasta a 1 de cada 100 adultos a lo largo de su vida. Las tasas son similares o mayores en la mayoría de los países de Europa Occidental y significativamente menores en Asia y África.

La incidencia es similar en ambos sexos, aunque existe una modesta preponderancia entre los varones en algunas poblaciones (Europa Occidental/EE.UU.) y entre las niñas en otras (Japón); aparentemente no existe una correlación con el nivel socioeconómico. Se producen picos de presentación en dos grupos de edad: a los 5-7 años y en la pubertad. El primer pico puede corresponder al momento de mayor exposición a agentes infecciosos, coincidente con el inicio del colegio, mientras que el segundo puede corresponder al estirón puberal inducido por los esteroides gonadales y al aumento puberal de secreción de hormona del crecimiento (que antagoniza a la insulina). La causa de la diabetes o de su creciente incidencia sigue sin ser explicada. Estas posibles relaciones causa-efecto todavía tienen que ser demostradas. Se presenta un número creciente de casos entre el año y los 2 años de vida, especialmente en poblaciones de alto riesgo; la edad promedio de presentación es más avanzada en poblaciones de bajo riesgo. Los grupos de bajo riesgo que migran a países de alto riesgo parece que adquieren el riesgo incrementado del país de destino. Por otro lado, pueden existir diferencias importantes en las tasas de incidencia en diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país; por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia (por 100.000) en el grupo de edad entre 10 y 14 años varía desde tan solo 7,1 entre los nativos americanos a 17,6 entre los hispanos, 19,2 entre los afroamericanos y 32,9 entre los blancos.

GENÉTICA

Existe una clara agrupación familiar de la DMT1, con una prevalencia entre hermanos que se acerca al 8%, mientras que la prevalencia en Estados Unidos entre la población general es solo del 0,4%. El riesgo de DMT1 también se incrementa cuando un progenitor padece DMT1, y este riesgo es diferente entre los dos progenitores: el riesgo es del 3-4% si es la madre la afectada, pero del 5-6% cuando es el padre el afectado. En gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia se sitúa entre el 30 y el 65%, mientras que entre los gemelos dicigóticos la concordancia es del 6-10%. Dado que la tasa de concordancia entre gemelos dicigóticos es mayor que el riesgo entre hermanos, en el incremento de riesgo en gemelos dicigóticos deben participar otros factores además del genotipo compartido (p. ej., el ambiente intrauterino compartido). Además, la susceptibilidad genética para desarrollar una DMT1 en los padres de un niño afectado se estima en un 3%. Debe tenerse en cuenta que, aunque existe un gran componente genético en la DMT1, el 85% de los pacientes con un diagnóstico nuevo de diabetes tipo 1 no tiene un miembro de la familia con DMT1. Por ello, para identificar a los pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar en el futuro una DMT1, no se puede confiar en la historia familiar ya que la mayoría de los casos se desarrolla en individuos sin esos antecedentes.

Diabetes mellitus tipo 1 monogénica

El clásico defecto en un único gen es una causa extremadamente infrecuente de DMT1 mediada por autoinmunidad. El **síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al X)** está producido por mutaciones en el gen *FOXP3* y otros. El gen *FOXP3* (*forkhead box* P3) está implicado en las respuestas del sistema inmunitario. *FOXP3,* que es miembro de la familia de proteínas FOX, parece que funciona como un regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras. Estas mutaciones llevan a la ausencia de la población principal de linfocitos T reguladores, lo que provoca una autoinmunidad abrumadora y el desarrollo de diabetes (tan pronto como a los 2 días de vida) en aproximadamente el 80% de los niños con este trastorno.

El **síndrome de Wolfram** (DIDMOD: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera) es una enfermedad autosómica recesiva, debida generalmente a mutaciones en el gen *WFS1;* se trata de una enfermedad neurodegenerativa progresiva. Para definir un caso debe haber DMT1 y atrofia óptica. Este síndrome puede estar presente en alrededor del 5% de los pacientes con DMT1.

El **SPA-1 (síndrome de poliendocrinopatía autoinmune 1)** está causado por mutaciones en el gen *AIRE* (regulador autoinmune) que producen alteraciones en la expresión de antígenos periféricos en el interior del timo y/o alteraciones en la selección negativa en el timo. Esto produce una autoinmunidad generalizada. Aproximadamente el 18% de los niños con este síndrome desarrolla una DMT1.

Genes que afectan al riesgo de diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

El riesgo de desarrollar DMT1 depende de la influencia de varios locus de riesgo. La región genómica que contribuye en mayor medida al riesgo de DMT1 es el CMH en el cromosoma 6p21. Aparte del CMH los estudios de asociación del genoma completo han hallado que la DMT1 se asocia al menos con 100 polimorfismos de nucleótido único diferentes, de los cuales alrededor de 50 se consideran potencialmente causales. Algunos locus destacados de alto riesgo son los de la insulina *(INS*), la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 *(PTPN22),* la subunidad α del receptor de la interleucina 2 *(IL2RA),* el antígeno 4 del linfocito T citotóxico *(CTLA4),* el dominio 1 de la helicasa C inducida por interferón *(IFIH1),* el homólogo del oncogén viral de la leucemia eritroblástica v-erb-b2 3e *(ERBB3e)* y el agonista de la muerte celular asociado a BCL2 *(BAD).* La contribución de cada locus no perteneciente al CMH al riesgo de DMT1 es pequeña, lo que convierte a las variantes individuales en poco útiles para predecir el riesgo genético de desarrollar una DMT1 en un individuo dado. En resumen, las funciones conocidas de estos genes sugieren las vías etiológicas primarias de la diabetes, principalmente, las moléculas ligadoras de HLA clase I y clase II, la activación de las células T y B, las respuestas innatas a los patógenos víricos, la señalización con quimiocinas y citocinas y las funciones reguladoras y presentadoras de antígeno de las células T.

Susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 1 codificada por el complejo mayor de histocompatibilidad/antígeno leucocitario humano

El CMH es una región genómica grande que contiene un número de genes relacionados con la función del sistema inmunitario en humanos. Estos genes se dividen a su vez en genes HLA de clase I, II, III y IV. Los genes de clase II son los que se asocian con más fuerza con el riesgo de DMT1, pero parte del riesgo asociado con varios tipos de HLA se debe a variaciones en los genes HLA de otras clases diferentes a la II. En conjunto, las variaciones genéticas en la región HLA pueden explicar el 40-50% del riesgo genético para DMT1.

Algunas de las asociaciones conocidas incluyen el genotipo HLA DR3/4-DQ2/8; comparados con la prevalencia poblacional de DMT1 de aproximadamente 1/300, los recién nacidos DR3/4-DQ2/8 de la población general tienen un riesgo genético de 1/20. El riesgo de desarrollo de DMT1 es aún mayor cuando los haplotipos de alto riesgo se comparten con un hermano o progenitor con DMT1. Por tanto, si un hermano tiene DMT1 y comparte el mismo haplotipo de alto riesgo DR3/4-DQ2/8 con otro hermano, el riesgo de autoinmunidad en este último es del 50%. Además, este riesgo se aproxima al 80% cuando los hermanos comparten ambos HLA idénticos por descendencia. Esto se conoce como la *paradoja relativa,* que señala la existencia de otros factores de riesgo genéticos compartidos (lo más probable en el haplotipo HLA extendido).

Con los avances en la genotipificación, es posible una mejor discriminación y se pueden identificar relaciones de riesgo más específicas para haplotipos específicos. Por ejemplo, el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0302 tiene una OR (*odds-ratio,* razón de probabilidades) de 8,39, mientras que el haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301g-DQB1*0301 tiene una OR de 0,35, lo que implica que el alelo DQB1*0302 es un alelo crítico de susceptibilidad. Existen algunos haplotipos DR-DQ drásticamente de protección (p. ej., DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 [OR = 0,03], DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 [OR = 0,02] y DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303 [OR = 0,02]). El haplotipo DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) es predominantemente protector y está presente en el 20% de la población general, pero solo se ve en el 1% de los pacientes con DMT1.

Papel del aspartato en posición 57 en DQB1

El haplotipo DQB1*0302 (alto riesgo de diabetes) difiere del DQB1*0301 (protección frente a diabetes) solo en la posición 57, donde carece de un residuo de ácido aspártico. El alelo DQB1*0201 (riesgo incrementado de diabetes) también carece de ácido aspártico en la posición 57 y se ha propuesto que la presencia de aspartato en esta posición altera el reconocimiento de proteínas y las características de unión a proteínas de esta molécula. Aunque la ausencia de aspartato en esta posición parece ser importante en la mayoría de los estudios realizados en individuos blancos, no tiene la misma importancia en poblaciones coreanas y japonesas. Además, ciertos

genotipos DQB1 de bajo riesgo también carecen de un ácido aspártico en posición 57, incluyendo DQB1*0302/DQB1*0201 (DR7) y DQB1*0201 (DR3)/DQB1*0201 (DR7). Por ello, la presencia de aspartato en esta posición suele ser, aunque no siempre, protectora en la población blanca, pero no necesariamente en otras poblaciones.

Papel del antígeno leucocitario humano de clase I

Aunque los alelos de los genes del HLA de clase II parecen tener la asociación más fuerte con la diabetes, estudios recientes de genotipado y análisis de datos combinados han identificado asociaciones con otros elementos del complejo HLA, especialmente el HLA-A y el HLA-B. La asociación más significativa es con el HLA-B39, que confiere un alto riesgo de DMT1 en tres poblaciones diferentes, constituye la mayor parte de la señal del HLA-B y se asocia con una edad más temprana de inicio de la enfermedad.

Genes asociados a riesgo de DMT1 no pertenecientes al CMH/HLA

El segundo locus que se identificó asociado con riesgo de DMT1 se localizó en una región por encima del gen de la insulina *(INS)*. La susceptibilidad en esta región ha sido principalmente asignada a un conjunto de repeticiones en número variable aproximadamente 500 pb por encima del gen de la insulina. Esta región altamente polimórfica se compone de entre 30 y varios cientos de repeticiones de una unidad de secuencia de 14-15 pb (ACAGGGGTCTGGGG). Se ha hallado que el alelo de alto riesgo se asocia a una menor producción de insulina y de ARNm en el timo, lo que sugiere un posible mecanismo para la menor tolerancia inmunitaria a la insulina. Algunos genes relacionados con la susceptibilidad a la DMT1 se han asociado también con un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes. Entre ellos están los genes *PTPN22, IL2RA, CTLA4* y *IFIH1,* involucrados en la regulación del sistema inmunitario. Otros, como *ERBB3* y *BAD,* se cree que están relacionados con la apoptosis celular.

FACTORES AMBIENTALES

El hecho de que el 50% de los gemelos homocigóticos sea discordante para la DMT1, las variaciones encontradas entre áreas urbanas y rurales pobladas por el mismo grupo étnico, el cambio en la incidencia que sucede con la migración, el incremento de la incidencia que se ha visto en prácticamente todas las poblaciones en las últimas décadas y la existencia de estacionalidad proporcionan pruebas de que los factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la DMT1.

Infecciones virales

Es posible que varios virus participen en la patogénesis de la DMT1, pero no hay un virus ni un mecanismo patogénico que destaque en la etiología ambiental de la DMT1. En su lugar, una variedad de virus y mecanismos puede contribuir al desarrollo de la diabetes en individuos genéticamente susceptibles. Los mecanismos propuestos implican la infección directa de las células β por los virus, lo cual causa lisis y liberación de autoantígenos, la infección vírica directa de las células presentadoras de antígenos que causa aumento de la expresión de citocinas y mimetismo molecular, el concepto por el cual los antígenos víricos muestran homología con los epítopos propios.

Síndrome de rubéola congénita

La prueba más clara del papel de las infecciones virales en la diabetes humana se encuentra en el síndrome de rubéola congénita. La infección prenatal por rubéola se asocia con autoinmunidad contra las células β en hasta el 70% y con desarrollo de DMT1 en hasta el 40% de los niños infectados. El tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de diabetes puede ser de hasta 20 años. Después de una infección congénita por rubéola, la DT1 es más frecuente en los pacientes que portan los genotipos de mayor riesgo. Curiosamente, parece que no hay incremento del riesgo de diabetes cuando la infección por rubéola se desarrolla después del nacimiento o se utilizan vacunas con virus vivos de rubéola.

Enterovirus

Los estudios muestran una evidencia creciente de infección por enterovirus en pacientes con DMT1 y una prevalencia aumentada de ARN de enterovirus en muestras de sangre prenatal de niños que posteriormente desarrollan DMT1. Además, existen descripciones de casos de asociación entre una infección por enterovirus y el desarrollo posterior de DMT1, pero en el momento actual se desconoce el verdadero significado de estas infecciones.

Virus de la parotiditis

Se ha observado que la parotiditis puede provocar con mucha frecuencia y de forma variable el desarrollo de autoinmunidad contra las células β y en otros casos puede causar una DMT1. Aunque la parotiditis puede participar en algunos casos de diabetes, el hecho de que la incidencia de DMT1 se haya incrementado de manera constante en varios países después de la introducción de la vacunación universal frente a la parotiditis y de que la incidencia sea extremadamente baja en varias poblaciones en las que la parotiditis continúa siendo prevalente indica que la parotiditis por sí misma no es un factor causal importante de diabetes.

La hipótesis de la higiene: el posible papel protector de las infecciones

Aunque algunas infecciones virales pueden incrementar el riesgo de DMT1, los agentes infecciosos también pueden desempeñar un papel protector frente a la diabetes. La hipótesis de la higiene establece que la DMT1 es una enfermedad de países industrializados, donde la observación de la existencia de menos infecciones implica que el sistema inmunitario está menos entrenado para su objetivo principal, la defensa del huésped. Algunos llaman a esta teoría la *hipótesis de privación microbiana.* La hipótesis de la higiene afirma que la ausencia de exposición a las infecciones infantiles puede incrementar el riesgo individual de desarrollar enfermedades autoinmunes, incluida la DMT1. Las tasas de DMT1 y otras enfermedades autoinmunes generalmente son menores en los países no desarrollados con alta prevalencia de infecciones infantiles y tienden a incrementarse a medida que estos países se desarrollan. La incidencia de DMT1 difiere en casi 6 veces entre la región rusa de Carelia y Finlandia, aunque ambas están pobladas por poblaciones genéticamente relacionadas, vecinas y situadas en la misma latitud. La incidencia de autoinmunidad en las dos poblaciones varía inversamente con los niveles de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E, y la IgE está implicada en la respuesta a infecciones parasitarias. Todas estas observaciones indican que la disminución de la exposición a ciertos parásitos y otros microbios en la infancia precoz puede producir un incremento del riesgo de autoinmunidad posterior, incluida la diabetes autoinmune. Por otro lado, los estudios retrospectivos de casos y controles han sido en el mejor de los casos contradictorios, y todavía no existen pruebas directas de la protección de las infecciones en la infancia.

Microbioma gastrointestinal

Ha habido un gran interés por comprender mejor el papel del microbioma gastrointestinal en la salud. Hay datos preliminares de estudios en animales y humanos que indican que en la DMT1 el microbioma intestinal está alterado, pero aún no se ha establecido una relación de causa y efecto. Los estudios en humanos han encontrado que el microbioma intestinal en la DMT1 cuenta con una menor diversidad de especies microbianas y tiene menos organismos productores de butirato que el de los controles sanos. El butirato es un ácido graso de cadena corta que se cree que es antiinflamatorio y que podría desempeñar un papel en la protección del epitelio intestinal, de forma directa o indirecta, a través del aumento de la producción de mucina. Teóricamente, la pérdida de la integridad epitelial (el llamado intestino permeable) podría desencadenar inflamación y una respuesta autoinmune como resultado de la entrada de un mayor número de antígenos patógenos o dietéticos al torrente sanguíneo. Los primeros estudios prospectivos a pequeña escala en bebés y niños con alto riesgo de DMT1 han hallado un desequilibrio, con mayor cantidad de especies como *Bacteroides dorei* y *Bacteroides vulgatus* entre los individuos que desarrollaron más adelante autoanticuerpos de la diabetes o DMT1 en comparación con aquellos que no los desarrollaron. Un estudio más amplio en 6 centros, el estudio The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), identificó diferencias geográficas significativas en la composición del microbioma fecal, lo que pone de manifiesto los retos a los que se enfrenta este campo de estudio. Otra relación entre el sistema gastrointestinal y la DMT1 es la aparición concomitante de enfermedad celíaca y DMT1. Ambos trastornos son autoinmunes y en ambos casos existen autoanticuerpos específicos de la enfermedad, y esa predisposición basada en el sistema inmunitario podría conducir a ambas enfermedades. Otra posibilidad es que la lesión de la mucosa intestinal podría desencadenar cambios que acaban provocando DMT1.

Dieta

La exposición dietética puede modificar el riesgo de DMT1; sin embargo, no se ha encontrado un vínculo definitivo entre la exposición dietética individual y el desarrollo de DMT1. Estudios iniciales respaldaron la asociación entre la introducción temprana de leche y/o gluten y el riesgo de DMT1; sin embargo, estudios posteriores no han confirmado y en muchos casos han refutado estos hallazgos. Además, la mayoría de las intervenciones

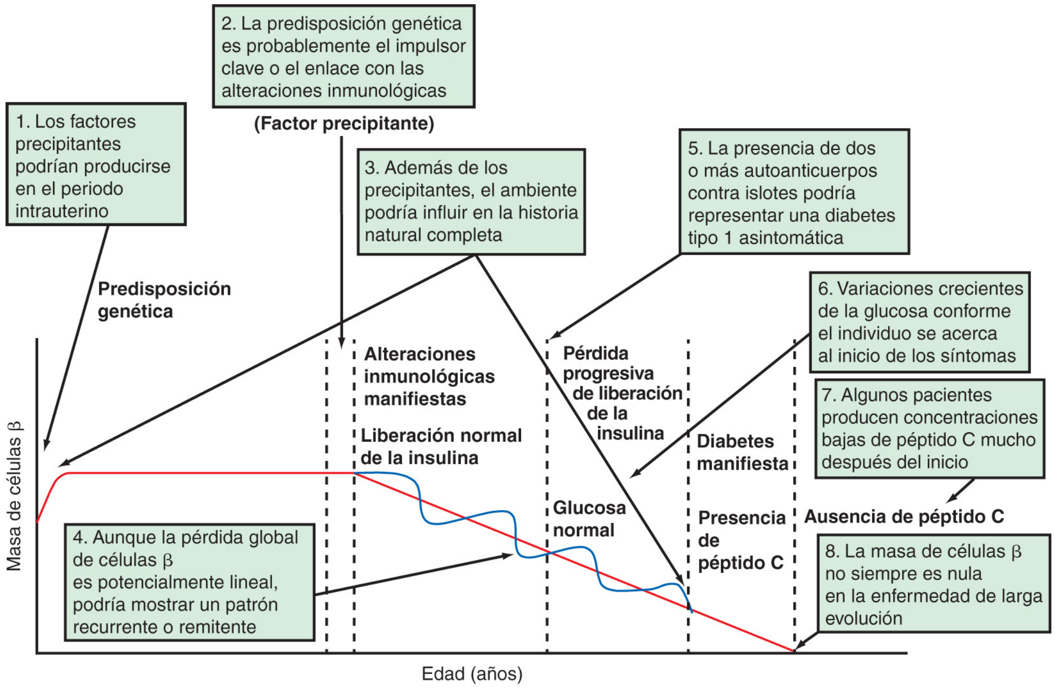

Fig. 607.2 Historia natural de la diabetes tipo 1; revisión de un concepto de hace 25 años. La recreación del modelo de DMT1, propuesto originalmente en 1986, se muestra en *negro*. Los conceptos añadidos y las hipótesis fundamentadas en el conocimiento reciente se muestran en *verde*. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *2014;383:69-78, Fig. 4.)*

estudiadas no han demostrado un efecto del retraso de la exposición al gluten o del uso de fórmulas hidrolizadas para reducir el riesgo de desarrollar autoanticuerpos de la DMT1. Un metaanálisis de 2016 de estudios de intervención y observacionales concluyó que no había asociación entre la exposición temprana al gluten o a las proteínas lácteas y el riesgo de DMT1. Algunos estudios, aunque no todos, han sugerido que la lactancia materna reduce el riesgo de DMT1. No se conoce bien cuál es el posible mecanismo del efecto protector de la leche materna, pero podría estar relacionado con los efectos beneficiosos de la leche materna sobre el sistema inmunitario del lactante o con un efecto indirecto, como la menor exposición a edades tempranas a otros antígenos de la dieta. El momento de introducción de los alimentos sólidos podría modificar el riesgo de DMT1, como se ve en un informe del Diabetes Autoinmunity Study (DAISY), que encontró que tanto la introducción temprana de alimentos sólidos (antes de los 4 meses de edad) como la tardía (después de los 6 meses) predecían el desarrollo de DM1.

Otros factores dietéticos que en algún momento se han sugerido que están relacionados con el riesgo de DMT1 son los ácidos grasos omega 3, la vitamina D, el ácido ascórbico, el zinc y la vitamina E. La vitamina D es biológicamente plausible (participa en la regulación inmune), y su déficit es más frecuente en los países del norte, como Finlandia, que cuenta con la incidencia más alta de DMT1; sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales no han logrado encontrar asociaciones entre los niveles o la suplementación con vitamina D y el riesgo de DMT1. No se han realizado estudios de intervención para evaluar el efecto de la suplementación de vitamina sobre el riesgo de DMT1.

Estrés psicológico

Varios estudios muestran una prevalencia aumentada de situaciones psicológicamente estresantes entre niños que desarrollan DMT1. Aún se desconoce si ese estrés solo agrava una autoinmunidad preexistente o si realmente puede desencadenarla mediante mecanismos epigenéticos.

PATOGÉNESIS E HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DMT1, un huésped genéticamente susceptible desarrolla una autoinmunidad contra sus propias células β. La causa que desencadena esta respuesta autoinmune es compleja y multifactorial. En algunos (pero no todos) pacientes, este proceso mediado por autoinmunidad produce una destrucción progresiva de las células β hasta que se pierde una masa crítica de células β y se desarrolla el déficit de insulina. El déficit de insulina a su vez conduce a la aparición de los signos y síntomas clínicos de la DMT1. En el momento del diagnóstico, si todavía están presentes algunas células β viables y elaboran algo de insulina, puede producirse una remisión parcial de la enfermedad (periodo de luna de miel), pero con el tiempo se destruye una mayor masa de células β, a pesar de cualquier regeneración y/o persistencia de células ß, y el paciente se convierte en totalmente dependiente de la insulina exógena para sobrevivir (fig. 607.2). Con el paso del tiempo algunos de estos pacientes desarrollan complicaciones secundarias de la diabetes, que parecen relacionadas, en parte, con lo controlada que haya estado la enfermedad. Por ello, la historia natural de la DMT1 implica alguna o todas de las siguientes etapas, identificándose dos fases antes del inicio de los síntomas:

1. Presencia de dos o más autoanticuerpos anti-islotes con normoglucemia y presintomática; puede durar años o décadas.
2. Autoinmunidad contra las células ß con disglucemia y presintomática; más breve.
3. Inicio de la enfermedad sintomática; a menudo bastante breve, semanas, raramente meses.
4. Remisión transitoria, generalmente unas semanas después del inicio, puede durar entre 6 y 12 meses.
5. Enfermedad establecida, resto de la vida.
6. Desarrollo de complicaciones, muy variable.

Inicio de la autoinmunidad

La susceptibilidad genética a la DMT1 está determinada por varios genes (v. «Genética» más adelante), con la mayor contribución por parte de las variantes del sistema HLA. Sin embargo, incluso entre los haplotipos de mayor riesgo, la mayoría de los portadores *no* desarrollará DMT1. Incluso en gemelos homocigóticos la concordancia es del 30 al 70%. El aumento observado en la incidencia de DMT1, y en especial en niños más jóvenes, en una población de pacientes con estabilidad genética esencial implica que algo ha cambiado de forma concordante en el ambiente o en la forma en que se cría a los niños. En la patogénesis de la DMT1 se ha implicado un número de factores que incluyen influencias maternas e intrauterinas, el tipo de parto, los alimentos y la dieta en la primera infancia, las infecciones virales, la ausencia de exposición a ciertas infecciones y el uso de antibióticos, el microbioma del huésped, e incluso el estrés psicológico, pero su papel exacto y el mecanismo por el cual desencadenan o agravan la autoinmunidad siguen siendo inciertos. Lo que sí está claro es que los marcadores de autoinmunidad son mucho más prevalentes que la DMT1 clínica, lo que indica que el inicio de la autoinmunidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para la DMT1. Aunque hasta ahora no se

ha identificado ningún factor desencadenante concluyente, parece que en la mayoría de los casos de DMT1 diagnosticados en la infancia el inicio de la autoinmunidad sucede en etapas muy tempranas de la vida. En la mayoría de los niños diagnosticados antes de los 10 años los primeros signos de autoinmunidad aparecen antes de los 2 años. El desarrollo de la autoinmunidad se asocia con la aparición de varios autoanticuerpos. En los niños pequeños, los IAA suelen ser los primeros en aparecer, seguidos por los anticuerpos frente a la isoforma de 65 kDa de la ácido glutámico descarboxilasa y más tarde los anticuerpos frente a la tirosina fosfatasa asociada a insulinoma 2 y el transportador de zinc 8. Los primeros anticuerpos son predominantemente de clase IgG1. No solo hay difusión de la autoinmunidad a más antígenos (IAA y luego GAD65 e IA-2), sino también a diferentes epítopos dentro del mismo antígeno. Los primeros anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65 tienden a ser contra la región media de la región carboxi terminal, mientras que los anticuerpos frente a la región amino terminal suelen aparecer más tarde y son menos frecuentes en niños.

Autoinmunidad preclínica con pérdida progresiva de la función de las células β

En casi todos los pacientes, la aparición de la autoinmunidad se sigue de destrucción progresiva o eventual de las células β (figs. 607.3 y 607.4). Los anticuerpos son un marcador de la presencia de autoinmunidad, pero el daño real a las células β está mediado principalmente por células T (v. fig. 607.4). El análisis histológico del páncreas de pacientes con DMT1 de inicio reciente muestra insulinitis, con una infiltración de los islotes por células de Langerhans y mononucleares, incluyendo linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales. En el ratón diabético no obeso, un infiltrado celular similar se sigue por una pérdida lineal de células β hasta que estas desaparecen por completo. Pero parece que el proceso en la DMT1 humana no es necesariamente lineal y que en el desarrollo de la DMT1 puede haber un curso descendente ondulante, con remisiones y recaídas.

Papel de los autoanticuerpos

Incluso aunque la DMT1 no se produce como consecuencia directa de la formación de autoanticuerpos, el riesgo de desarrollar la enfermedad clínica se incrementa de forma drástica con el incremento del número de anticuerpos; solo el 30% de los niños con 1 anticuerpo progresará a diabetes, pero el riesgo se incrementa hasta el 70% a los 10 años, cuando están presentes 2 anticuerpos y hasta el 90% cuando están presentes 3 (v. fig. 607.3). El riesgo de progresión también varía en función de la intensidad de la respuesta de anticuerpos y aquellos con títulos más elevados de anticuerpos tienen más probabilidades de progresar hacia una enfermedad clínica. Otro factor que parece influir en la progresión del daño sobre la célula β es la edad a la que se desarrolla la autoinmunidad; los niños en los que aparecen IAA en los primeros 2 años de vida desarrollan con rapidez anticuerpos contra las células de los islotes y progresan a diabetes con más frecuencia que los niños en los que los primeros anticuerpos aparecen entre los 5 y los 8 años.

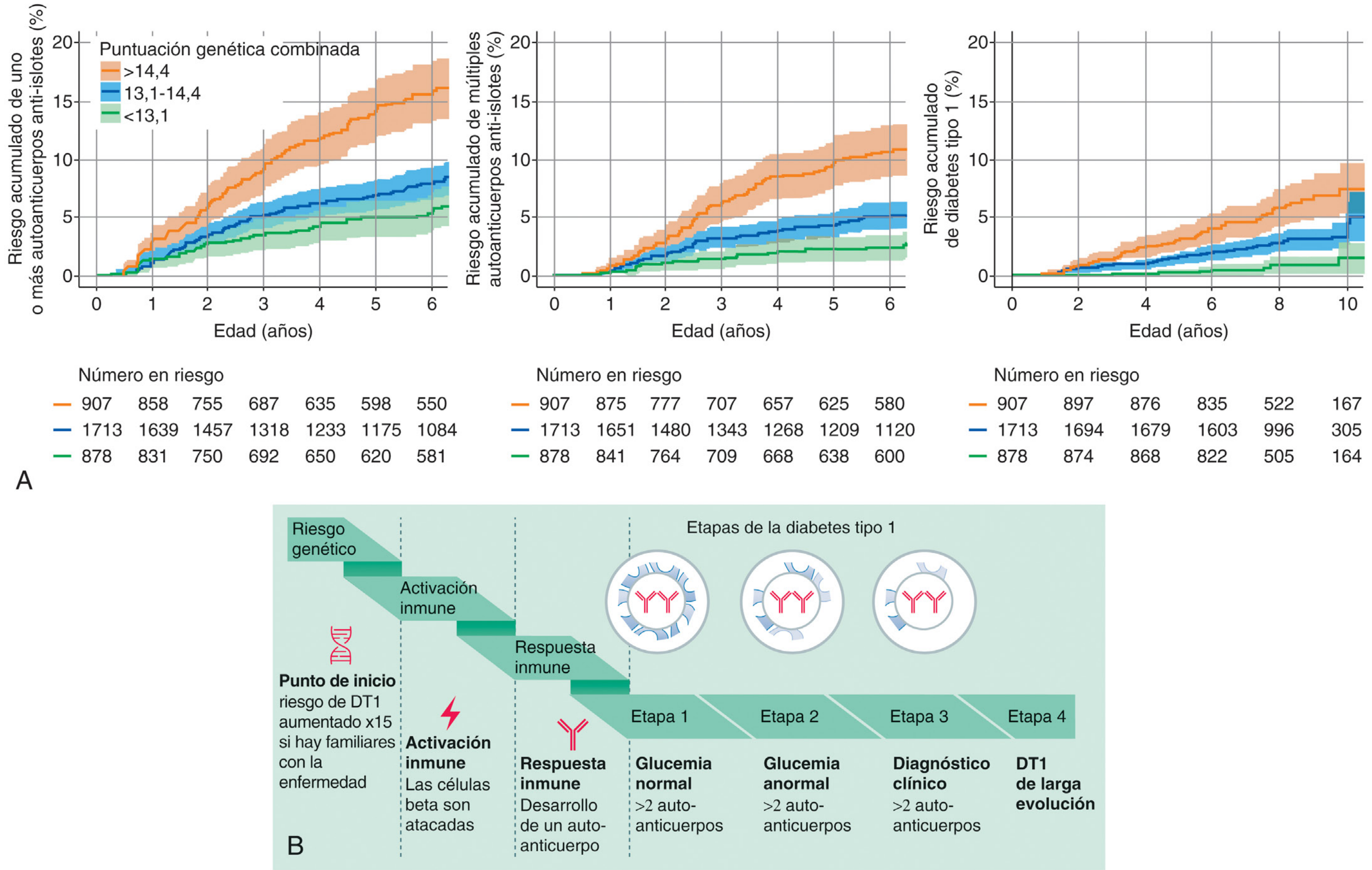

Fig. 607.3 **Factores que contribuyen y progresión de la diabetes tipo 1. A,** Riesgos acumulados de uno o más autoanticuerpos de islotes, múltiples autoanticuerpos anti-islotes, y desarrollo de diabetes tipo 1 en niños TEDDY con el genotipo HLA DR3/DR4-DQ8 o DR4-DQ8/DR4-DQ8, estratificados por su puntuación combinada. El riesgo acumulado de desarrollar uno o más autoanticuerpos anti-islotes *(izquierda)*, múltiples autoanticuerpos anti-islotes *(centro)* y diabetes tipo 1 (*derecha*, eje y) se muestra en relación con la edad en años (eje x), calculado según el método de Kaplan ± Meier. Se muestran las curvas para niños con puntuaciones genéticas en los cuartiles superior *(línea naranja)*, inferior *(línea verde)* y dos medios *(línea azul)*. Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo acumulado. Los números en riesgo indican el número de niños incluidos en el análisis para cada edad. **B,** Progresión de la diabetes tipo 1 y etapas de la diabetes tipo 1. La etapa 1 es el comienzo de la diabetes tipo 1, definida como individuos que presentan dos o más autoanticuerpos relacionados con la diabetes y concentraciones normales de azúcar en la sangre. En la etapa 2, los individuos presentan glucemia alterada asintomática. La etapa 3 es el momento del diagnóstico clínico. DMT1, diabetes tipo 1. (**A,** *De Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al: Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes a prospective study in children.* PLoS Med *15(4):e1002548. Fig. 4;* **B,** *De Greenbaum CJ, Speake C, Krischer J, et al: Strength in numbers: opportunities for enhancing the development of effective treatments for type 1 diabetes—the TrialNet experience,* Diabetes *67(7):1216-1225, 2018.)*

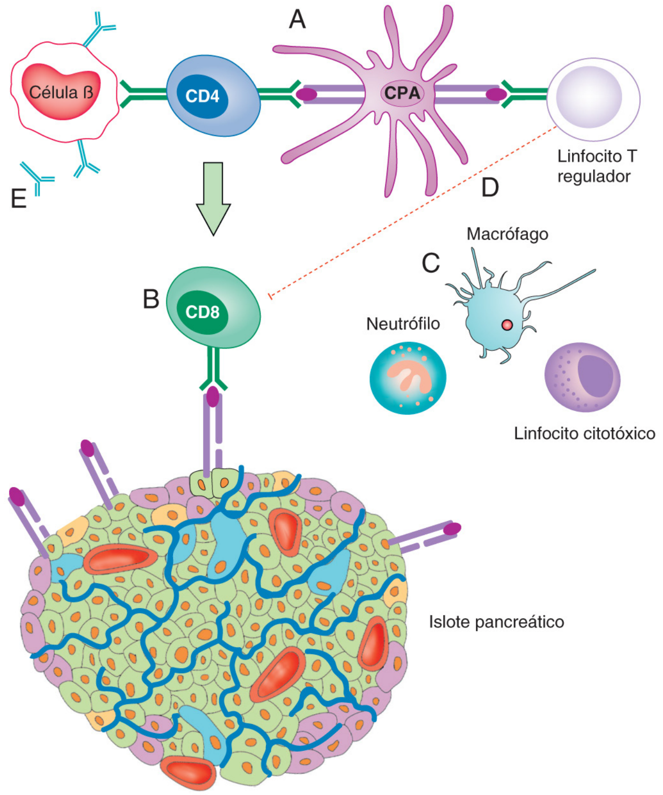

Fig. 607.4 Inmunopatogenia de la diabetes tipo 1. Se cree que el desarrollo de la diabetes tipo 1 se pone en marcha con la presentación de péptidos de las células β por células presentadoras de antígenos *(CPA)*. Las CPA que llevan estos autoantígenos migran a los ganglios linfáticos pancreáticos donde interactúan con linfocitos T CD4+ autorreactivos, que a su vez median la activación de linfocitos T CD8+ autorreactivos *(A)*. Estos linfocitos T CD8+ activados regresan al islote y lisan las células β que expresan autoantígenos inmunogénicos en moléculas de superficie del complejo principal de histocompatibilidad de clase I *(B)*. La destrucción de las células β se exacerba aún más por la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno de las células inmunitarias innatas (macrófagos, linfocitos citotóxicos y neutrófilos) *(C)*. Todo este proceso se amplifica por defectos de los linfocitos T reguladores, que no suprimen eficazmente la autoinmunidad *(D)*. Los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos pancreáticos también estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos contra proteínas de las células β. Estos autoanticuerpos se pueden medir en circulación y se consideran un biomarcador definitorio de la diabetes de tipo 1 *(E)*. *(De DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA: Type 1 diabetes.* Lancet *391:2449-2458, 2018, Fig. 3.)*

Papel de la genética en la progresión de la enfermedad

En un amplio estudio en niños sanos, la aparición de anticuerpos únicos era relativamente frecuente y normalmente transitoria, y no se correlacionaba con la presencia de alelos HLA de alto riesgo, pero aquellos que portaban alelos HLA de alto riesgo eran más propensos a desarrollar múltiples anticuerpos y progresar hacia la enfermedad. Del mismo modo, la presencia de anticuerpos predice diabetes con más probabilidad en aquellos con historia familiar de diabetes que en aquellos sin historia de DMT1. Por ello, podría ser que los factores ambientales indujeran una autoinmunidad transitoria en muchos niños, pero aquellos con susceptibilidad genética tienen más probabilidad de presentar una progresión de la autoinmunidad y posteriormente desarrollar diabetes.

Papel de los factores ambientales

Los factores ambientales pueden actuar también como aceleradores de la DMT1 después de la aparición inicial de la enfermedad. Esto se hace evidente por el hecho de que la incidencia de DMT1 puede variar entre poblaciones que tienen la misma prevalencia de autoinmunidad. Por ejemplo, la incidencia de DMT1 en Finlandia es casi 4 veces mayor que en Lituania, pero la incidencia de autoinmunidad es similar en ambos países.

El hecho de que no todos los niños con evidencia de autoinmunidad y células T autorreactivas progresen a diabetes indica que existen puntos de control en los que el proceso autoinmune puede detenerse o invertirse antes de que progrese a una diabetes completa.

Inicio de la enfermedad clínica

Los pacientes con una destrucción progresiva de las células β se presentarán posteriormente con una DMT1 clínica. Se pensaba que en el momento de presentación de la enfermedad clínica se había destruido el 90% de la masa total de células β, pero estudios más amplios han mostrado que esto no sucede siempre. Parece que la destrucción de las células β es más rápida y completa en los pacientes más jóvenes, mientras que en los niños mayores y los adultos la proporción de células β que sobreviven es mayor (10-20% en las muestras de autopsia) y algunas células β (aproximadamente el 1% de la masa total) sobreviven hasta 30 años después del inicio de la diabetes. Dado que las autopsias suelen realizarse en pacientes que fallecen de una cetoacidosis diabética (CAD), estas cifras pueden subestimar la masa de células β real presente al diagnóstico. Los estudios funcionales indican que en el momento de presentación de la DMT1 en los adultos puede estar preservado hasta el 40% de la capacidad secretora de insulina. Los análisis ultrasensibles indican que la producción de péptido C es detectable décadas tras el inicio de la DMT1. El hecho de que en los individuos con un diagnóstico nuevo de diabetes pueda existir una masa significativa de células β supervivientes es importante porque plantea la posibilidad de una prevención secundaria de la DMT1. De igual modo, la existencia de células β viables años o décadas después de la presentación inicial indica que incluso los pacientes con diabetes de larga evolución podrían ser capaces de exhibir alguna recuperación de la función de las células β si se pudiera detener el proceso destructivo autoinmune y producir una regeneración de las células de los islotes.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

La autoinmunidad precede a la DMT1 clínica, por lo que los indicadores de maduración de las respuestas autoinmunes pueden ser marcadores útiles para la predicción de la enfermedad. Las personas con riesgo de DMT1 pueden identificarse utilizando una combinación de marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos. El locus genético más informativo, el HLA de clase II, aporta aproximadamente la mitad del riesgo genético total, pero tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo cuando se utiliza en la población general. Los autoanticuerpos proporcionan una visión práctica de la autoinmunidad frente a las células β, su determinación en sangre venosa es simple y se han convertido en el pilar principal de los esfuerzos para predecir la DMT1. En comparación, incluso aunque los linfocitos T son los mediadores de la destrucción de las células beta, los linfocitos T escasean en la sangre y las pruebas para evaluar su función han resultado difíciles de estandarizar y validar. En los familiares de primer grado de los pacientes con DMT1, el número de autoanticuerpos definidos puede ayudar a estimar el riesgo de desarrollar una DMT1: riesgo bajo (autoanticuerpo único: VPP 2-6%), riesgo moderado (2 autoanticuerpos: VPP 21-40%) y riesgo alto (>2 autoanticuerpos: VPP 59-80%), en un periodo de 5 años. En los niños que portan el genotipo de mayor riesgo para DMT1 (HLA-DQB1*0201-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03), la insulinitis es casi 10 veces más frecuente (VPP 21%) que en niños con otros genotipos (VPP 2,2%). Sin embargo, aunque los autoanticuerpos son útiles para predecir la DMT1 en familiares cercanos de pacientes con DMT1, exceptuando esta población tan evidente, se requeriría el cribado en la población general para identificar a los individuos sanos con riesgo de DMT1. De hecho, en torno al 90% de los individuos con DMT1 de inicio reciente no tienen antecedentes familiares de DMT1. El cribado de la población general es difícil de justificar, en parte, porque la prevalencia observada de autoanticuerpos supera con creces la baja prevalencia de enfermedad en no familiares, lo que lleva a una alta tasa de falsos positivos.

FISIOPATOLOGÍA

La insulina desempeña una función esencial en el almacenamiento y la recuperación del combustible celular. Su secreción en respuesta a la ingesta está modulada de forma exquisita por la acción conjunta de mecanismos nerviosos, hormonales y relacionados con el sustrato para permitir una disponibilidad controlada del alimento ingerido como energía para una utilización inmediata o futura. Durante el periodo de ayuno los niveles de insulina deben disminuir para después poder movilizar la energía almacenada. Por ello, en el metabolismo normal existen oscilaciones periódicas entre el estado anabólico posprandial con niveles altos de insulina y el estado catabólico del ayuno con niveles bajos de insulina, que afectan a hígado, músculo y tejido adiposo (tabla 607.4). La DMT1 es un estado catabólico progresivo con niveles bajos de insulina en el que la ingesta no revierte, sino

Tabla 607.4 Influencia de la ingesta (insulina alta) o del ayuno (insulina baja) en algunos procesos metabólicos del hígado, el músculo y el tejido adiposo*

	INSULINA PLASMÁTICA ALTA (ESTADO POSPRANDIAL)	INSULINA PLASMÁTICA BAJA (ESTADO DE AYUNO)
Hígado	Captación de glucosa Síntesis de glucógeno Ausencia de gluconeogénesis Lipogénesis Ausencia de cetogénesis	Producción de glucosa Glucogenólisis Gluconeogénesis Ausencia de lipogénesis Cetogénesis
Músculo	Captación de glucosa	Ausencia de captación de glucosa
	Oxidación de la glucosa	Oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos
	Síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas	Glucogenólisis Proteólisis y liberación de aminoácidos
Tejido adiposo	Captación de glucosa	Ausencia de captación de glucosa
	Síntesis de lípidos	Lipólisis y liberación de ácidos grasos
	Captación de triglicéridos	Ausencia de captación de triglicéridos

*Se considera que la insulina es el factor principal que controla estos procesos metabólicos. La diabetes mellitus puede considerarse un estado permanente de insulina baja que, sin tratamiento, produce un ayuno exagerado.

que exagera, estos procesos catabólicos. Con una insulinopenia moderada, la utilización de la glucosa por parte del músculo y la grasa disminuye y aparece la *hiperglucemia posprandial.* Con niveles de insulina aún más bajos, el hígado produce un exceso de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis y comienza la hiperglucemia del ayuno. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica (glucosuria) cuando se supera el umbral renal (180 mg/dl; 10 mmol/l). La pérdida resultante de calorías y electrólitos, así como la deshidratación progresiva, produce un estrés fisiológico con hipersecreción de hormonas de estrés (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón). Estas hormonas, a su vez, contribuyen a la descompensación metabólica mediante una mayor alteración de la secreción de insulina (adrenalina), antagonizando su acción (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento) y estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis (glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol), mientras que disminuyen la utilización y el aclaramiento de glucosa (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol).

La combinación del déficit de insulina y de los niveles plasmáticos elevados de hormonas contrarreguladoras también es responsable de la lipólisis acelerada y de la alteración de la síntesis lipídica, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. La interacción hormonal del déficit de insulina y del exceso de glucagón desvía los ácidos grasos libres hacia la formación de cuerpos cetónicos; el ritmo superior al normal de formación de estos compuestos, principalmente β-hidroxibutirato y acetoacetato, supera la capacidad de utilización periférica y de excreción renal. La acumulación de estos cetoácidos produce acidosis metabólica (CAD) y una respiración profunda y rápida compensadora, no disneica, para intentar excretar el exceso de CO_2 (respiración de Kussmaul). La acetona, formada por la conversión no enzimática del acetoacetato, es la responsable del característico olor afrutado del aliento. Los cuerpos cetónicos se excretan en la orina asociados a cationes y por ello aumentan más las pérdidas de agua y electrólitos y la capacidad de regenerar el bicarbonato. Con la deshidratación, la acidosis y la hiperosmolaridad progresivas y la disminución del consumo cerebral de oxígeno, se altera el nivel de conciencia y el paciente finalmente entra en coma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas clásicas de diabetes de nueva aparición en niños reflejan un estado fisiológico hiperglucémico y catabólico, y consisten en poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Otros síntomas frecuentes son: fatiga, debilidad y malestar general. Los pacientes con la enfermedad más avanzada exhibirán signos de **CAD** como deshidratación, náuseas, vómitos, letargo, estado mental alterado y, en casos extremos, coma. Si no se reconoce el diagnóstico, la progresión de los síntomas sigue un curso predecible desde una poliuria intermitente, al principio, hasta poliuria mantenida y pérdida de peso, seguidas del desarrollo de CAD. En la mayoría de los casos, esta progresión inicial ocurre en semanas en lugar de meses.

Al principio, cuando solo está limitada la reserva insulínica, se produce hiperglucemia posprandial asintomática de forma ocasional. Al ir reduciéndose la capacidad de secreción de insulina, la glucemia comienza a aumentar. Cuando la glucosa plasmática aumenta por encima del umbral renal comienzan la poliuria y/o la nicturia intermitentes. Con la posterior pérdida de células β, la hiperglucemia crónica produce una diuresis más persistente, que a menudo incluye enuresis nocturna en los niños más jóvenes. Las mujeres pueden desarrollar candidiasis vulvovaginal debido a la glucosuria crónica. Con el tiempo, las pérdidas diarias de agua y glucosa pueden llegar hasta los 5 l y 250 g, respectivamente, lo que representa 1.000 calorías o el 50% de la ingesta calórica diaria media. Estas pérdidas desencadenan polidipsia y polifagia compensadoras; sin embargo, la deshidratación y la pérdida de peso progresivas serán inevitables a no ser que se instaure un tratamiento.

Cuando la enfermedad sigue progresando, comienzan a acumularse cetoácidos. En esta fase de la enfermedad es posible un rápido deterioro clínico. Los cetoácidos producen dolor abdominal, náuseas y vómitos, impidiendo que el paciente pueda mantener la reposición oral de las pérdidas urinarias de agua. La deshidratación se acelera, causando debilidad, hipotensión ortostática y mayor pérdida de peso. Como en cualquier estado hiperosmolar, el grado de deshidratación puede subestimarse clínicamente debido a que el volumen intravascular está conservado a expensas del volumen intracelular. Entre los signos y síntomas de cetoacidosis avanzada están la respiración de Kussmaul (respiración profunda, pesada y rápida sin dificultad respiratoria), olor afrutado del aliento (acetona), prolongación del intervalo Q-T corregido, disminución de la función neurocognitiva y posible coma. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los niños con diabetes establecida recientemente progresan a CAD antes del diagnóstico.

La progresión suele ser mucho más rápida (en pocas semanas) en los niños pequeños debido a una destrucción autoinmune más agresiva de las células β y/o a una menor masa de células β. El comienzo de la enfermedad en la primera infancia se asocia a una mayor probabilidad de presentación con CAD. La pérdida de peso en los niños más pequeños y en los individuos con enfermedad más progresiva se debe sobre todo a la pérdida de líquidos, mientras que la pérdida de peso en adolescentes e individuos con enfermedad lentamente progresiva incluirá también un déficit importante de tejido adiposo y masa magra por la prolongada desnutrición. En cualquier niño la progresión de los síntomas puede acelerarse debido al estrés causado por una enfermedad o un traumatismo intercurrente cuando las hormonas contrarreguladoras (de estrés) superan la limitada capacidad de secreción de insulina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DMT1 suele ser fácil (v. tabla 607.2). Aunque la mayoría de los síntomas no son específicos, la pista fundamental es una poliuria inapropiada en cualquier niño con signos de deshidratación y escasa ganancia de peso. La hiperglucemia puede identificarse fácilmente en sangre capilar mediante un glucómetro, y la glucosuria y la cetonuria pueden determinarse rápidamente con una tira reactiva de orina. Una glucemia posprandial mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) con síntomas típicos es diagnóstica, con o sin cetonuria. En el niño obeso debe considerarse la existencia de una DMT2 (v. más adelante «Diabetes mellitus tipo 2»). Una vez que se confirma la hiperglucemia, resulta aconsejable determinar si existe CAD (especialmente si se encuentra cetonuria) determinando en una muestra de sangre el bicarbonato y el pH, y también evaluar las anomalías electrolíticas (incluso si los signos de deshidratación son mínimos). Una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) basal permite confirmar el diagnóstico y estimar la duración de la hiperglucemia y proporciona un valor inicial con el que comparar la eficacia del tratamiento posterior. Existen niveles falsamente bajos de HbA_{1c} en las anemias hemolíticas, la aplasia pura de células rojas, las transfusiones sanguíneas y las anemias asociadas a hemorragia, cirrosis, mielodisplasia o enfermedad renal tratada con eritropoyetina. La HbA_{1c} basal puede ser más alta en afroamericanos que en blancos.

Se debe plantear la realización de pruebas de autoinmunidad (autoanticuerpos de la DMT1) (v. cap. 607.1) en los casos en que la diferenciación entre DMT1 y DMT2 no está clara y en los casos en que exista una fuerte historia familiar que sugiera diabetes monogénica. En el momento del diagnóstico o poco después debe comprobarse la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas con DMT1, como enfermedad celíaca (determinación de inmunoglobulina A de transglutaminasa tisular [IgA] e IgA total) e hipotiroidismo autoinmune (determinación de hormona estimulante de tiroides [TSH] y tiroxina libre o total). Debido a que la presencia de importantes

alteraciones fisiológicas puede afectar a las pruebas para detectar tiroidopatías y celiaquía, en los pacientes con anomalías leves se deben repetir las pruebas varias semanas después, antes de iniciar el tratamiento. Además, dado que la diabetes se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, también se recomienda obtener un perfil de lípidos en ayunas en niños de ≥10 años una vez que se haya logrado controlar la glucemia.

En pocas ocasiones, un niño puede tener hiperglucemia y glucosuria transitorias bajo un estrés físico considerable o una enfermedad. Esto suele resolverse de forma permanente durante la recuperación de los factores estresantes. La **hiperglucemia debida al estrés** puede reflejar una reserva limitada de insulina que se pone de manifiesto temporalmente por las hormonas contrarreguladoras **elevadas**. Por ello, un niño con hiperglucemia temporal debe ser vigilado por si desarrolla síntomas de hiperglucemia persistente y se le deben realizar las pruebas correspondientes si esto ocurre. No es necesario realizar pruebas complementarias periódicas si el niño permanece clínicamente asintomático; si preocupa la existencia de DMT1 o DMT2, puede ser de utilidad una hemoglobina A_{1c}.

Los métodos rutinarios de cribado, como las determinaciones posprandiales de glucosa plasmática y las pruebas de cribado de tolerancia oral a la glucosa, han demostrado tener tasas bajas de detección en los niños sanos y asintomáticos, incluso en aquellos considerados de riesgo, como los hermanos de niños diabéticos. Por tanto, estos métodos de cribado no están recomendados en niños.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ajustarse al grado de insulinopenia en el momento de presentación. La mayoría de los niños con DMT1 de nueva aparición tiene síntomas leves o moderados, deshidratación mínima sin antecedentes de vómitos y no han progresado a cetoacidosis. El tratamiento puede iniciarse con insulina subcutánea directamente. En torno al 20-40% de los niños con diabetes de nueva aparición debutan con CAD, que puede clasificarse arbitrariamente como leve, moderada o grave (tabla 607.5) y los síntomas dependen del grado de cetoacidosis. Las manifestaciones bioquímicas cardinales son elevación de las cetonas en sangre y orina, aumento de la brecha aniónica, disminución del bicarbonato sérico (o del CO_2 total) y del pH, y aumento de la osmolalidad sérica efectiva. La hiperglucemia se suele acompañar de hiponatremia, que se debe a la dilución osmótica por desplazamiento del agua al líquido extracelular. Tras una poliuria prolongada son frecuentes la depleción de potasio y de fosfato, aunque pueden estar enmascaradas por la acidosis, que provoca el desplazamiento al líquido extracelular de estos iones.

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

La insulinopenia grave (o la ausencia de acción eficaz de la insulina) produce una cascada fisiológica de acontecimientos por tres vías generales:

1. La producción excesiva de glucosa junto con una utilización reducida de esta aumenta la glucosa plasmática. Esto produce una diuresis osmótica, con pérdida de líquidos y electrólitos, deshidratación y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con pérdida acelerada de potasio. Cuando la elevación de glucosa y la deshidratación son graves y persisten durante varias horas, aumenta el riesgo de edema cerebral.
2. El aumento de los procesos catabólicos produce pérdidas celulares de sodio, potasio y fosfato.
3. El aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos de grasa periféricos aporta el sustrato para la producción hepática de cetoácidos. Cuando los cetoácidos se acumulan, los sistemas amortiguadores se deplecionan y se produce una acidosis metabólica.

El tratamiento se dirige tanto al acontecimiento inicial de esta cascada (insulinopenia) como a las alteraciones fisiológicas secundarias.

La resolución de la CAD se asocia con riesgos inherentes, como la hipoglucemia, la hipopotasemia y el edema cerebral. Cualquier protocolo debe ser utilizado con precaución y se ha de llevar un control estrecho del paciente. En cualquier grado de CAD puede ser necesario realizar los ajustes que se consideren oportunos, basados en un juicio médico prudente (tablas 607.6 y 607.7).

Tabla 607.5 Clasificación de la cetoacidosis diabética

	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE*
CO_2 (mEq/l, venoso)†	20-28	16-20	10-15	<10
pH (venoso)†	7,35-7,45	7,25-7,35	7,15-7,25	<7,15
Clínica	Sin cambios	Orientado, alerta pero con astenia	Respiración de Kussmaul; orientado, pero somnoliento; reactivo	Respiración de Kussmaul o depresión respiratoria; somnoliento con depresión del nivel de conciencia hasta coma

*La hipernatremia grave (Na corregido >150 mEq/l) debe ser clasificada también como cetoacidosis diabética grave.
†Las determinaciones de CO_2 y pH dependen del método empleado; los valores normales pueden variar.

Tabla 607.6 Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética

TIEMPO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Primera hora	Bolo i.v. 10-20 ml/kg NaCl 0,9% o RL Infusión de insulina a 0,05-0,10 U/kg/hora	Expansión rápida de volumen; puede repetirse. Dieta absoluta. Controlar E/S, estado neurológico. Utilizar hoja de evolución. Tener manitol a pie de cama; bolo de 1 g/kg i.v. en caso de edema cerebral
2.ª hora hasta la resolución de la CAD	NaCl 0,45%: más infusión continua de insulina 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK Glucosa al 5% si glucemia <250 mg/dl (14 mmol/l)	$\text{Ritmo i.v.} = \frac{85\,\text{ml/kg} + \text{mantenimiento} - \text{bolo}}{23\,\text{h}}$ Si K <3 mEq/l, administrar 0,5-1,0 mEq/kg como solución oral o aumentar el K i.v. hasta 80 mEq/l
Variable	Ingesta oral con insulina subcutánea	No vómitos; CO_2 ≥16 mEq/kg; electrólitos normales
Obsérvese que el bolo i.v. inicial se considera parte del líquido corporal total permitido en las primeras 24 h y se resta antes de calcular el ritmo i.v.		
Mantenimiento (24 h) = 100 ml/kg (para los primeros 10 kg) + 50 ml/kg (para los siguientes 10 kg) + 25 ml/kg (para los kg restantes).		
Ejemplo de cálculo para un niño de 30 kg:		
1.ª hora = bolo i.v. de 300 ml NaCl 0,9% o RL		
$\text{2.ª hora y siguientes} = \frac{(85\,\text{ml} \times 30) + 1.750\,\text{ml} - 300\,\text{ml}}{23\,\text{h}} = \frac{175\,\text{ml}}{\text{h}}$ (NaCl 0,45% con 20 mEq/l de fosfK y 20 mEq/l de AcK)		

AcK, acetato potásico; CAD, cetoacidosis diabética; E/S, entradas y salidas (orina, vómitos); fosfK, fosfato potásico; K, potasio; NaCl, cloruro sódico; RL, solución Ringer lactato.

Tabla 607.7	Dosis de inicio de insulina subcutánea (unidades/kg/día)	
	CETOACIDOSIS NO DIABÉTICA	CETOACIDOSIS DIABÉTICA
Prepuberal	0,25-0,50	0,75-1,0
Puberal	0,50-0,75	1,0-1,2
Pospuberal	0,25-0,50	0,8-1,0

Hiperglucemia y deshidratación

Debe administrarse insulina para favorecer la entrada de la glucosa en las células, reducir la producción hepática de glucosa y detener el movimiento de los ácidos grasos desde la periferia al hígado. Un bolo inicial de insulina no acelera la recuperación y puede aumentar el riesgo de hipopotasemia e hipoglucemia. Por ello, *la infusión de insulina normalmente se inicia sin un bolo de insulina a un ritmo de 0,1 U/kg/h.* Esta cifra se aproxima a la secreción máxima de insulina en personas sanas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La rehidratación también disminuye los niveles de glucosa al mejorar la perfusión renal y estimular la excreción renal. La combinación de estos tratamientos suele producir una disminución rápida inicial de los niveles plasmáticos de glucosa. La disminución continuada de la glucemia en más de 100 mg/dl/h puede aumentar el riesgo de edema cerebral; por ello es fundamental controlar cuidadosamente la glucosa sérica y ajustar la concentración de glucosa de los sueros intravenosos. Como regla general, la concentración de glucosa en los sueros i.v. debe ser del 5% (D5) una vez que la glucosa sérica haya caído por debajo de unos 300 mg/dl y del 10% cuando esté por debajo de 200 mg/dl. El sistema preferido para regular la concentración de glucosa del líquido infundido por vía i.v. durante la CAD es el uso de dos bolsas (v. tabla 607.6). Un sistema de dos bolsas consta de dos bolsas i.v. con concentraciones idénticas de electrólitos, en donde una bolsa contiene 0% de glucosa (suero fisiológico normal) y la otra contiene 10% de glucosa en suero fisiológico normal. Los fluidos se administran en Y pueden regularse fácilmente para infundir fluido con una concentración de dextrosa del 0 al 10%.

Una vez que el nivel de glucosa desciende por debajo de 180 mg/dl (10 mmol/l), la diuresis osmótica se detiene y se acelera la rehidratación sin necesidad de incrementar la tasa de infusión. La *resolución de la hiperglucemia se produce bastante antes de la corrección de la acidosis.* Por ello, después de que se alcancen los niveles normales de glucosa la insulina sigue siendo todavía necesaria para controlar tanto la liberación de ácidos grasos libres como la cetosis. Si las concentraciones séricas de glucosa disminuyen por debajo de 100 mg/dl a pesar de la infusión de fluidos con dextrosa al 10% i.v., se puede reducir la velocidad de infusión de insulina i.v. a menos de 0,1 unidades/kg/h.

La restitución del déficit de líquidos debe ser moderada por el riesgo potencial de edema cerebral. Es prudente realizar una rehidratación cuidadosa en cualquier niño con un estado hiperosmolar. La osmolaridad plasmática efectiva ($E_{osm} = 2 \times [Na_{no\ corregido}] + [glucosa]$) es un índice preciso de la tonicidad de los líquidos corporales que refleja el grado de hidratación intracelular y extracelular mejor que la osmolaridad plasmática medida. Se calcula con el sodio y la glucosa en mmol/l. Este valor habitualmente está elevado al comienzo del tratamiento y debe normalizarse de forma sostenida. Una disminución rápida, o una caída lenta hasta un valor por debajo de lo normal, pueden indicar un exceso de agua libre entrando en el espacio vascular y un aumento del riesgo de edema cerebral. Por ello, no debe permitirse a los pacientes ingerir líquidos orales hasta que la rehidratación esté bastante avanzada y sea poco probable que se produzcan cambios electrolíticos significativos. Pueden darse pequeños fragmentos de hielo de forma limitada, como ingesta oral mínima. Todos los líquidos ingeridos y eliminados deben someterse a un exhaustivo control.

En los niños con CAD es difícil calcular el déficit de líquidos empleando signos clínicos porque el volumen intravascular se mantiene mejor en el estado hipertónico. Para cualquier grado de taquicardia, de retraso del relleno capilar, de disminución de la temperatura cutánea o de cambios ortostáticos de la presión arterial, el niño con CAD estará más deshidratado que un niño con un déficit normotónico de líquidos. No se ha establecido todavía el protocolo ideal para la rehidratación con líquidos i.v. en la CAD. Típicamente, se debe administrar un bolo intravenoso inicial de 10-20 ml/kg de solución salina isotónica sin glucosa, como Ringer lactato o cloruro sódico al 0,9% en 1 a 2 h. Solo deben administrarse más bolos de líquido a los pacientes hemodinámicamente inestables. Este bolo se administra con suero salino isotónico porque resulta inevitable que el paciente se encuentre hipertónico, manteniendo la mayoría de la infusión inicial en el espacio intravascular. A partir de entonces la reposición de líquidos consiste en cloruro sódico al 0,45 o al 0,9% infundido a la velocidad calculada para reponer el déficit de líquidos (tras sustraer el bolo inicial) a lo largo de 24-48 h más mantenimiento. El déficit de líquidos puede calcularse empíricamente si se dispone de un peso reciente, y se estima en el 5-10% del peso corporal, según la gravedad clínica, o suponiendo un déficit de agua estándar (85 ml/kg). En la práctica, esto suele ser equivalente a una velocidad aproximada de 1,5 x mantenimiento, que puede emplearse para simplificar en la mayoría de los casos.

El sodio plasmático inicial suele ser normal o bajo debido a la dilución osmolar de la hiperglucemia y al efecto de una fracción lipídica libre de sodio elevada. La estimación del sodio plasmático reconstituido o «verdadero» para cualquier nivel de glucosa por encima de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se calcula como sigue:

$$[Na^+] + (1{,}6\,mEq\,/\,1\,Na^+\ \text{por cada}\ 100\,mg\,/\,dl\ \text{glucosa en exceso de}\ 100)$$

o

$$[Na^+] + \left(\frac{\dfrac{1{,}6\,mEq}{1\,Na^+\ \text{por cada}\ 5{,}6\,mmol}}{1\ \text{glucosa}}\ \text{en exceso de}\ 5{,}6 \right)$$

El sodio debe aumentar aproximadamente 1,6 mmol/l por cada 100 mg/dl de disminución de la glucosa. El sodio corregido suele ser normal o ligeramente alto, indicando una deshidratación hipernatrémica moderada. Si el valor corregido es mayor de 150 mmol/l, puede haber una deshidratación hipernatrémica grave que requeriría una reposición de líquidos más lenta. El sodio debe aumentar de forma sostenida con el tratamiento. *La disminución del sodio puede indicar una acumulación excesiva de agua libre y aumentar el riesgo de edema cerebral.*

Pérdidas catabólicas

Tanto el cambio metabólico a un predominio catabólico como la acidosis movilizan el potasio y el fosfato desde la célula hacia el plasma. Además, la diuresis osmótica, el efecto excretor de potasio del hiperaldosteronismo y la cetonuria aceleran las pérdidas renales de potasio y fosfato. El sodio también se pierde con la diuresis, pero las pérdidas de agua libre son mayores que las pérdidas isotónicas. Con la enfermedad prolongada y la CAD grave, las pérdidas corporales totales pueden aproximarse a 10-13 mEq/kg de sodio, 5-6 mEq/kg de potasio y 4-5 mEq/kg de fosfato. Estas pérdidas continúan varias horas durante el tratamiento hasta que se revierte el estado catabólico y se controla la diuresis. Por ejemplo, el 50% del sodio infundido puede perderse en la orina durante el tratamiento intravenoso. Aunque el déficit de sodio se puede restaurar en 24 horas, el potasio y el fosfato intracelulares pueden no reponerse completamente hasta varios días después.

Aunque los pacientes con CAD tienen un déficit de potasio corporal total, los niveles plasmáticos iniciales con frecuencia son normales o elevados. Esto se debe al movimiento de potasio desde el espacio intracelular al plasma, como parte del proceso de amortiguación de los cetoácidos y del cambio catabólico. Estos efectos se revierten con el tratamiento y el potasio vuelve a la célula. La mejoría del estado de hidratación aumenta el flujo sanguíneo renal, permitiendo un aumento de la excreción de potasio debido al estado de elevación de la aldosterona. El efecto neto suele ser un descenso drástico de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en la CAD grave. Esto puede precipitar cambios de la conductividad cardiaca, aplanamiento de las ondas T y prolongación del complejo QRS y causar debilidad muscular esquelética o íleo. El riesgo de disfunción miocárdica aumenta en situaciones de shock y acidosis. Los niveles de potasio tienen que ser controlados de forma muy estrecha y la vigilancia del electrocardiograma debe continuar hasta que la CAD esté sustancialmente resuelta. Debe añadirse potasio a los líquidos i.v. una vez que el potasio desciende por debajo de 5,5 mEq/l, ajustándolo como se indica en la tabla 607.6. Típicamente se emplea una mezcla 1:1 de cloruro (o acetato) potásico y fosfato potásico. Con poca frecuencia hay que interrumpir temporalmente la administración intravenosa de insulina si las concentraciones séricas de potasio disminuyen por debajo de 3 mEq/l. No está claro si el déficit de fosfato contribuye a los síntomas de la CAD, como la debilidad muscular generalizada. En los pacientes pediátricos no se ha demostrado que el déficit comprometa el transporte de oxígeno debido a un déficit de 2,3-difosfoglicerato. En la mayoría de los casos será suficiente con la inclusión de fosfato potásico, como se ha indicado más arriba; sin embargo, puede administrarse fosfato potásico adicional si fuera necesario.

En la CAD a veces se produce una pancreatitis (generalmente leve), sobre todo si existe dolor abdominal prolongado; la amilasa y la lipasa plasmáticas pueden estar elevadas. Si la lipasa plasmática no está elevada, es probable que la amilasa sea de origen inespecífico o salival. La creatinina plasmática ajustada para la edad puede estar falsamente elevada debido a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica del autoanalizador. Un valor inicialmente elevado pocas veces indica una insuficiencia renal y debe comprobarse de nuevo cuando el paciente esté menos cetonémico. El nitrógeno ureico en sangre puede estar elevado con azoemia prerrenal y también debe comprobarse de nuevo cuando el niño esté rehidratado. La creatinina o el nitrógeno ureico en sangre ligeramente elevados no son un motivo para interrumpir el tratamiento con potasio si existe una diuresis adecuada.

Acumulación de cetoácidos

Los ritmos bajos de infusión de insulina (0,02-0,05 U/kg/h) son suficientes para detener la liberación periférica de ácidos grasos, por lo que eliminan el flujo de sustratos para la cetogénesis. Por ello, el ritmo de infusión inicial puede reducirse si la glucemia desciende por debajo de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) a pesar de añadir glucosa a la infusión. La cetogénesis continúa hasta que se agotan los ácidos grasos que ya se encuentran en el hígado, pero esta producción disminuye mucho más rápido sin un flujo de entrada de nuevos sustratos. Una vez que se controla la producción de cetoácidos, los tampones de bicarbonatos, regenerados por el túbulo renal distal y por el metabolismo de los cuerpos cetónicos, revierten de forma sostenida la acidosis. *El tratamiento con bicarbonato puede aumentar el riesgo de hipopotasemia y de edema cerebral, por lo que solo debe considerarse en situaciones de acidosis grave que no responda al tratamiento habitual de la CAD.*

Según progresa el tratamiento debería producirse un aumento mantenido del pH y del bicarbonato plasmático. Las respiraciones de Kussmaul tienen que ceder y el dolor abdominal se resuelve. La acidosis persistente puede indicar un tratamiento con insulina o líquidos inadecuado, una infección o, con menos frecuencia, acidosis láctica. Los cuerpos cetónicos en orina pueden ser positivos durante un tiempo después de la resolución de la cetoacidosis porque la reacción de nitroprusiato, empleada de forma rutinaria para medir la cetonuria con las tiras reactivas, solo mide el acetoacetato. Durante la CAD, la mayoría del exceso de cuerpos cetónicos corresponde a β-hidroxibutirato, que aumenta su relación normal con el acetoacetato de 3:1 a 8:1. Con la resolución de la acidosis, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, que se excreta en la orina y es detectado por la tira reactiva. Por ello, la persistencia de la cetonuria puede no reflejar de forma precisa el grado de mejoría clínica y no debe considerarse un indicador fiable de fracaso del tratamiento. El ß-hidroxibutirato puede medirse en el suero e incluso con un cetómetro capilar y se emplea en algunos protocolos para vigilar la resolución de la CAD y ayudar a determinar cuándo pasar de la administración de insulina i.v. a la subcutánea.

En todos los pacientes con diabetes conocida que presenten CAD debe investigarse la existencia de acontecimientos (infección, mala adhesión al tratamiento, traumatismos) que puedan haber desencadenado la descompensación metabólica.

Protocolo de cetoacidosis diabética

V. tablas 607.6 y 607.7.

Aunque la CAD puede ser de gravedad variable, el enfoque común de todos los casos simplifica el régimen terapéutico y puede ser utilizado con seguridad en la mayoría de los niños. Los líquidos se calculan mejor en función del peso, no de la superficie corporal (m^2), porque no se suele disponer de la talla para su cálculo en los niños en estado crítico. Los niños con una CAD más leve se recuperan en 10-20 horas (y necesitan una cantidad menor de líquidos intravenosos antes de cambiar a la ingesta oral), mientras que aquellos con una CAD más grave pueden requerir hasta 36 horas con este protocolo. Cualquier niño puede pasarse con facilidad a una ingesta oral e insulina subcutánea cuando se haya resuelto la CAD (CO_2 total >15 mEq/l; pH >7,30; sodio estable entre 135 y 145 mEq/l; brecha aniónica corregida; sin vómitos). Se administra una dosis de insulina de acción prolongada (o se inicia una infusión subcutánea continua con bomba) y la perfusión de insulina se interrumpe aproximadamente 30 minutos después. Generalmente se programa la transición en el momento de alguna comida para que se pueda administrar también insulina de acción rápida. Puede ser necesario administrar bolos frecuentes (cada 2-3 horas) de insulina de acción rápida hasta que se haya resuelto la cetosis.

Es obligatorio diseñar una hoja de evolución para el control adecuado de los cambios en la acidosis, los electrólitos, el equilibrio de líquidos y el estado clínico, sobre todo si el paciente abandona el servicio de urgencias para ingresar en un hospital con nuevos cuidadores. Esta hoja de evolución se aplica mejor mediante un sistema informático centralizado que permita una actualización rápida y una amplia disponibilidad de los resultados, así como destacar los valores críticos en una gráfica calibrada. Una hoja de evolución en papel es suficiente si permanece con el paciente, se mantiene actualizada y es revisada frecuentemente por el médico. Cualquier hoja de evolución debe incluir columnas para las determinaciones seriadas de electrólitos, pH, glucosa y el balance de líquidos. En los niños con una CAD grave hay que realizar determinaciones de glucosa sanguínea cada hora y de electrólitos cada 1-2 horas y en aquellos con una CAD leve o moderada cada 3-4 horas.

Edema cerebral

La mortalidad del edema cerebral como complicación de una CAD ha disminuido con la estandarización de los protocolos terapéuticos; sin embargo, sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños y adolescentes con DMT1. A pesar de la importancia clínica de esta complicación, su etiología sigue sin ser conocida del todo. Un estudio de CAD de casos y controles sugirió que la acidosis y las alteraciones del sodio y el potasio, y las concentraciones basales de nitrógeno ureico en sangre eran predictores importantes del riesgo de edema cerebral. También se identificaron como factores de riesgo la administración precoz de insulina en bolo y los altos volúmenes de líquidos. La incidencia de edema cerebral en niños con CAD no ha cambiado en los últimos 15-20 años, a pesar de la introducción generalizada de los protocolos de rehidratación gradual en este periodo. Las pruebas de imagen son de poca ayuda en el diagnóstico del edema cerebral. Por ello, cada paciente debe controlarse estrechamente. En todos los casos, excepto en los más leves, dicho control debe incluir comprobaciones frecuentes del estado neurológico para detectar cualquier signo de aumento de la presión intracraneal, como cambios del nivel de conciencia, la depresión respiratoria, el empeoramiento de la cefalea, la bradicardia, las apneas, los cambios pupilares, el papiledema, la extensión y la rotación de las extremidades o las convulsiones. *En caso de desarrollo de edema cerebral, hay que tomar medidas inmediatas, como la elevación de la cabecera de la cama, la reducción de la velocidad de infusión de líquidos i.v. y la administración de manitol (generalmente 1 g/kg intravenoso a lo largo de 20 min).* Los médicos deben mantenerse informados sobre los cambios analíticos: la hipopotasemia o la hipoglucemia pueden producirse rápidamente. Los niños con una CAD de moderada a grave tienen un riesgo global más elevado y deben tratarse en un entorno hospitalario donde puedan ser monitorizados adecuadamente.

Coma hiperosmolar no cetósico

Este síndrome se caracteriza por una hiperglucemia grave (glucosa plasmática mayor de 800 mg/dl; 44 mmol/l), ausencia de cetosis o una cetosis leve, acidosis no cetósica, deshidratación grave, depresión del nivel de conciencia o coma franco, y varios signos neurológicos, como crisis convulsivas generalizadas, hipertermia, hemiparesia y signo de Babinski positivo. La respiración suele ser superficial, pero la acidosis metabólica (láctica) coexistente puede manifestarse por una respiración de Kussmaul. La osmolaridad plasmática es con frecuencia de 350 mOsm/kg o mayor. Esta entidad es infrecuente en los niños, aunque puede estar aumentando de frecuencia con la mayor incidencia de DMT2. Entre los adultos, la mortalidad es elevada, en parte debido posiblemente al retraso en el reconocimiento y en la instauración de un tratamiento apropiado. En los niños, existe una alta incidencia de lesiones neurológicas preexistentes. La hiperglucemia grave puede desarrollarse en un periodo de días e, inicialmente, la poliuria osmótica y la deshidratación obligadas pueden ser parcialmente compensadas por un aumento de la ingesta de líquidos. Con la progresión de la enfermedad, el mecanismo de la sed se altera, posiblemente debido a anomalías en el centro hipotalámico de la sed por la hiperosmolaridad y, en algunos casos, a causa de un defecto preexistente en el mecanismo osmorregulador hipotalámico.

La baja producción de cetonas se atribuye principalmente a la hiperosmolaridad, que amortigua in vitro el efecto lipolítico de la adrenalina y el efecto antilipolítico de la insulina residual; la disminución de la lipólisis por el uso terapéutico de bloqueantes β-adrenérgicos puede contribuir a este síndrome. En esta entidad, al igual que en la CAD, la depresión de la conciencia está muy relacionada con el grado de hiperosmolaridad. La hemoconcentración puede también predisponer a una trombosis arterial y venosa cerebral antes de que se inicie el tratamiento.

El tratamiento del coma hiperosmolar no cetósico se dirige a la reposición rápida del déficit de volumen intravascular con solución fisiológica y a la *corrección muy lenta* del estado hiperosmolar. El déficit de líquido se debe calcular como el 12-15% del peso corporal. Pueden ser necesario bolos adicionales de solución fisiológica para reducir la taquicardia y la mala perfusión. Se administra suero salino isotónico al medio (NaCl al 0,45%, aunque se puede utilizar suero salino normal) a un ritmo estimado para reemplazar el 50% del déficit de volumen en las primeras 12 horas y el resto se administra durante las siguientes 24 horas. El ritmo de infusión y

la concentración del suero se ajustan para producir una disminución lenta de la osmolaridad plasmática. Cuando la glucemia se aproxima a 300 mg/dl, el líquido de hidratación debe cambiarse a glucosado al 5% en ClNa al 0,225%. Hay que añadir además unos 20 mEq/l de cloruro potásico a cada uno de estos líquidos para prevenir la hipopotasemia. El potasio plasmático y la glucemia deben controlarse a intervalos de 2 horas durante las primeras 12 horas y cada 4 horas durante las siguientes 24 horas para permitir los ajustes adecuados del potasio y de la insulina administrados.

La insulina puede administrarse mediante infusión intravenosa continua solo después de que los niveles séricos de glucosa ya no disminuyan con la administración de líquidos. La insulina i.v. debe iniciarse a dosis bajas, de 0,025-0,05 unidades/kg/h y se ajustan de modo que la glucosa sérica disminuya de forma lenta, en unos 50-75mg/dl/h (2,8-4,2 mmol/l/h). La presencia de cetosis o acidosis más grave puede hacer necesario adelantar la administración de insulina.

INICIO DEL TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA

El control excelente de la diabetes implica muchos objetivos: mantener las concentraciones de glucosa y HbA_{1c} en sangre lo más próximos posible a la normalidad sin causar hipoglucemia, eliminar la poliuria y la nicturia, prevenir la cetoacidosis y permitir el crecimiento y el desarrollo normales con unos efectos mínimos sobre el estilo de vida. El tratamiento comprende el inicio y el ajuste de la insulina, la educación exhaustiva del niño y de sus cuidadores y el restablecimiento de la rutina diaria. Cada aspecto debe ser considerado lo antes posible en el cuidado global.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina se inicia al momento del diagnóstico en todos los pacientes con DMT1. La dosis inicial puede variar de 0,4 a 1,2 unidades/kg/día y se calcula en función de una serie de factores que incluyen la edad, la etapa puberal y la presencia o ausencia de CAD. Por lo general, los niños prepúberes que *no presentan* CAD pueden comenzar con una dosis de 0,4-0,5 unidades/kg/día. Los adolescentes con sobrepeso en la pubertad que se presentan con CAD pueden necesitar hasta 1-1,2 unidades/kg/día. Las necesidades de insulina en la infancia varían enormemente, de menos de 0,2 unidades/kg/día a más de 1 unidad/kg/día. La tabla 607.7 muestra los rangos iniciales típicos de dosis diaria total de insulina (unidades/kg/día) en niños.

La dosis óptima precisa de insulina solo puede determinarse de forma empírica, tras comenzar con las dosis mencionadas en el párrafo anterior, con autocontroles frecuentes de los niveles de glucemia, y con ajuste de la insulina por parte del equipo médico. Muchos niños con diabetes de inicio reciente presentan cierta función residual en las células β («periodo de luna de miel»), que se asocia a una disminución de las necesidades de insulina exógena poco después de iniciar el tratamiento. La función residual de las células β habitualmente decae en pocos meses, lo que se refleja en un incremento sostenido de las necesidades de insulina y en mayores oscilaciones de la glucemia.

La pauta inicial de insulina debe dirigirse hacia un grado óptimo de control de la glucemia, en un intento de imitar la actividad de la célula β. Existen unos límites inherentes a nuestra capacidad de imitar a la célula β. La insulina exógena no tiene un primer paso hepático, mientras que el 50% de la insulina pancreática portal es captada por el hígado, un órgano clave para la eliminación de la glucosa. La dosis exógena continúa absorbiéndose a pesar de la hipoglucemia, mientras que la liberación de insulina endógena se detiene y los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente con un aclaramiento normalmente rápido. La tasa de absorción de una inyección varía según el lugar de la inyección y el grado de actividad física del paciente, mientras que la insulina endógena se secreta directamente a la circulación portal. A pesar de estas diferencias fisiológicas fundamentales, puede obtenerse un control aceptable de la glucosa empleando los análogos de la insulina en una pauta con **administración basal y bolos.** Las pautas de insulina basal y en bolo se pueden conseguir con inyecciones diarias múltiples (IDM), en las que se administra una insulina de larga duración y comienzo de acción lenta una o dos veces al día para el control de la glucemia entre las comidas (basal) y una insulina de acción rápida con las comidas para hacer frente a la ingestión de hidratos de carbono y corregir la hiperglucemia. Como alternativa, puede emplearse una **bomba de insulina**, que permite administrar insulina rápida de forma basal (en infusión continua) y en forma de bolos (con las comidas, según sea necesario en función de la hiperglucemia). Las dosis de insulina de acción corta se ajustan según dos componentes: la **relación de hidratos de carbono** (expresada generalmente como 1 unidad de insulina por un número determinado de gramos de hidratos de carbono) y el **factor de sensibilidad a la insulina** (FSI, también denominado «factor de corrección» y expresado

Tabla 607.8 Necesidades calóricas para niños y adultos jóvenes

EDAD	kcal REQUERIDAS/KG DE PESO CORPORAL*
NIÑOS	
0-12 meses	120
1-10 años	100-75
MUJERES JÓVENES	
11-15 años	35
≥16 años	30
HOMBRES JÓVENES	
11-15 años	80-55 (65)
16-20 años	
Actividad media	40
Muy activo físicamente	50
Sedentario	30

Los números entre paréntesis son medias.
*Disminución gradual de calorías por unidad de peso al aumentar la edad.
De *Nutrition guide for professionals: diabetes education and meal planning*, Alexandria, VA, and Chicago, IL, 1988, The American Diabetes Association and The American Dietetic Association.

generalmente como que 1 unidad de insulina reducirá la glucemia en un número determinado de mg/dl). Las tablas 607.8-607.10 presentan fórmulas para calcular la dosis basal, la relación de hidratos de carbono y el FSI a partir de la dosis total diaria de insulina.

Todas las insulinas previas a los análogos forman hexámeros, que deben disociarse en monómeros en el tejido subcutáneo antes de ser absorbidos por la circulación. Por tanto, la **insulina regular** no comienza a tener efectos detectables hasta 30-60 minutos después de la inyección. Esto, a su vez, requiere no comer hasta 30-60 minutos después de la inyección para que el efecto sea óptimo, retraso que rara vez se alcanza en la vida de un niño ocupado. La insulina regular logra picos de insulina elevados con una larga cola. Este perfil limita el control de glucosa posprandial, produce picos prolongados de efecto hipoglucemiante excesivo entre comidas y aumenta el riesgo de hipoglucemia nocturna. La insulina **NPH** (neutral protamine Hagedorn, también conocida como insulina isofánica) es una insulina de acción intermedia con limitaciones para su uso como insulina basal, al no alcanzar niveles de insulina constantes sin pico. Esto da lugar a un efecto hipoglucemiante significativo durante la fase intermedio de su duración. Por ello, a menudo es difícil predecir su interacción con las insulinas de acción rápida. Cuando la insulina regular se combina con la NPH, el perfil de la insulina mixta imita pobremente la secreción endógena normal de insulina. Las insulinas lenta y ultralenta fueron otras insulinas de acción intermedia que han dejado de utilizarse.

Las **insulinas lispro, aspártica y glulisina** son análogos de acción rápida que se absorben mucho más rápido porque no forman hexámeros. Proporcionan pulsos separados con un inicio de acción en tan solo 10 minutos, con escaso o ningún solapamiento y un efecto de descenso corto. Esto permite un mejor control del incremento de la glucosa posprandial y reduce la hipoglucemia entre comidas o la nocturna. Se están desarrollando otros análogos de insulina de acción ultrarrápida que prometen un comienzo de acción aún más rápido, característica que puede hacer que estas insulinas sean especialmente útiles en las bombas de insulina y los sistemas de circuito cerrado.

Los **análogos de acción prolongada glargina, detemir y degludec** se han diseñado para proporcionar una mayor duración de acción, que varía desde las 20 h (glargina) hasta las 40 h (degludec). La glargina forma un precipitado tras su inyección subcutánea, detemir se une a la albúmina circulante y degludec forma dihexámeros; todos estos mecanismos estabilizan la estructura hexamérica, ralentizan la disociación en monómeros de insulina y aumentan la duración de acción. El resultado es un perfil de 24 horas más aplanado, que facilita la predicción del efecto combinado de un bolo rápido (lispro, aspart o glulisina) sobre la insulina basal y, por tanto, crea un patrón más fisiológico del efecto de la insulina. Se controlan mejor las elevaciones de glucosa posprandiales y se reduce la hipoglucemia nocturna e interprandial. En las figuras 607.5 y 607.6 se muestran los perfiles de las insulinas de acción corta y larga disponibles actualmente.

En el momento del diagnóstico, la dosis basal de insulina de acción prolongada se suele calcular de modo que proporcione el 50% de la dosis diaria total, y el resto se suministra en bolos de insulina de acción corta con

Tabla 607.9 Resumen de las recomendaciones nutricionales para niños y/o adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

PLAN DE CUIDADOS DIABÉTICOS		
Promueve el cumplimiento óptimo Incorpora los objetivos del tratamiento: crecimiento y desarrollo normales, control de la glucemia, mantenimiento de un estado nutricional óptimo y prevención de complicaciones Emplea un enfoque por etapas		
RECOMENDACIONES Y DISTRIBUCIÓN DE LOS NUTRIENTES		
NUTRIENTE	**% DE CALORÍAS**	**INGESTA DIARIA RECOMENDADA**
Hidratos de carbono	Varía	Alta en fibra, especialmente en fibra soluble; se desconoce la cantidad óptima
Fibra	>20 g al día	
Proteínas	12-20	
Grasas	<30	
Saturadas	<10	
Poliinsaturadas	6-8	
Monoinsaturadas	Resto de la grasa recomendada	
Colesterol		300 mg
Sodio		Evitar el exceso; limitar a 3.000-4.000 mg en caso de hipertensión

RECOMENDACIONES ADICIONALES

Energía: si se utiliza una dieta con medidas, reevaluar el nivel de energía prescrito al menos cada 3 meses
Proteínas: la ingesta elevada de proteínas puede contribuir a la nefropatía diabética. La ingesta baja puede revertir la nefropatía preclínica. Por ello, se recomienda un 12-20% de la energía; se prefiere el límite bajo del intervalo. Cuando se orienta para que la ingesta proteica se aproxime al límite inferior es útil un enfoque por etapas
Alcohol: de rutina debe recomendarse un uso seguro de consumo moderado de alcohol como orientación anticipada, incluso en la enseñanza secundaria
Tentempiés: los tentempiés varían según las necesidades individuales (generalmente tres tentempiés al día en los niños pequeños y tentempiés a media mañana y al acostarse en los niños mayores y adolescentes)
Edulcorantes alternativos: se sugiere el empleo de distintos edulcorantes
Técnicas de educación: ninguna técnica aislada ha demostrado ser superior a otra. La elección del método de educación utilizado debe basarse en las necesidades del paciente, por lo que siempre resulta adecuado conocer varias técnicas. Se requiere educación y apoyo para el seguimiento
Trastornos de la alimentación: el mejor tratamiento es la prevención. El mal control no explicado o las hipoglucemias graves pueden indicar un potencial trastorno de la alimentación
Ejercicio: la educación es vital para prevenir una hipoglucemia tardía o inmediata, y para prevenir un empeoramiento de la hiperglucemia y la cetosis

De Connell JE, Thomas-Doberson D: Nutritional management of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: a review by the Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group, *J Am Diet Assoc* 91:1556, 1991.

las comidas (los cálculos utilizados para determinar las dosis de insulina se muestran en la tabla 607.7) Con el tiempo, la proporción de dosis basal respecto a los bolos suele ir disminuyendo y se verá afectada por la magnitud de la ingesta de carbohidratos (sobre todo durante la adolescencia). A algunos bebés y niños pequeños se les puede controlar mejor con un mayor porcentaje de insulina basal diaria. Existe una considerable variabilidad individual en la duración de la acción de las insulinas de acción prolongada, y algunos niños más pequeños y adolescentes obesos requerirán dos dosis diarias de glargina. Es de suponer que la disponibilidad de degludec eliminará la necesidad de administrar dos dosis diarias de insulina basal en la mayoría de los pacientes, pero se necesita más experiencia clínica. Tanto las insulinas de acción corta como las de acción prolongada se pueden administrar con plumas precargadas multidosis, que generalmente son más fáciles de usar que los viales y jeringas tradicionales.

Es posible que algunas familias no puedan administrar 4 inyecciones diarias. En estos casos, puede ser necesario llegar a un compromiso. Una pauta de tres inyecciones combinando NPH con un bolo de un análogo de acción rápida en el desayuno, un bolo de un análogo de acción rápida en la comida, y glargina a la hora de acostarse, puede lograr un buen control de la glucemia y evitar que sea necesaria una inyección en el colegio. En ocasiones, puede ser necesario reducir la pauta a solo dos inyecciones, generalmente con preparados de insulinas premezcladas que contengan insulina de acción rápida e intermedia (p. ej., 70/30). En esta pauta el 70% de la DDT se suele administrar con desayuno y el 30% de la DDT con la cena. En la figura 607.6 se muestran las pautas de insulina más usadas.

Tratamiento con bomba de insulina

La infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) mediante bombas alimentadas por baterías proporciona una aproximación más cercana al perfil plasmático normal de insulina y una mayor flexibilidad en cuanto a los horarios de las comidas y los tentempiés en comparación con las pautas convencionales de inyección de insulina. Los modelos de bomba de insulina se pueden programar con algoritmos de dosis de insulina personalizados para cada paciente, incluyendo la **relación insulina:hidratos de carbono** y el **FSI** (también denominado factor de corrección) según las glucemias preprandiales. Antes de cada ingesta, el paciente puede introducir su glucemia y el contenido de hidratos de carbono de la comida, y el ordenador de la

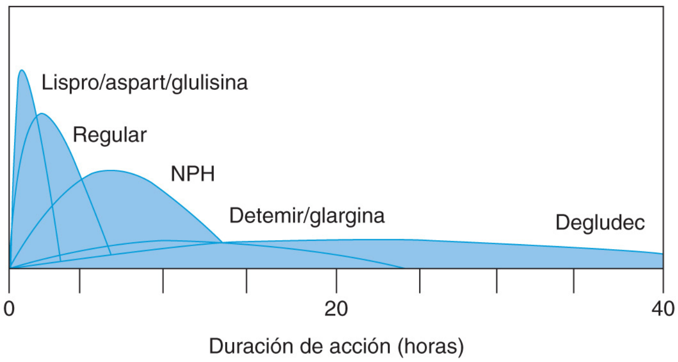

Fig. 607.5 **Perfiles aproximados del efecto de la insulina.** Se utilizan las siguientes unidades de efecto de pico relativo y duración: lispro/aspart/glulisina, pico de 20 durante 4 h; regular, pico 15 durante 7 h; protamina neutra Hagedorn (NPH) pico de 12 durante 12 h; detemir/glargina, pico de 5 durante 20-24 h; degludec pico 5 durante 42 h.

Tabla 607.10 Rangos de los objetivos de glucosa plasmática preprandial y el promedio de 30 días y la correspondiente hemoglobina A_{1c} para cada grupo de edad

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	RANGO DEL OBJETIVO DE GP PREPRANDIAL (mg/dl)	RANGO DEL PROMEDIO DE GP DE 30 DÍAS (mg/dl)	OBJETIVO DE HbA_{1C} (%)
<5	100-200	180-250	7,5-9,0
5-11	80-150	150-200	6,5-8,0
12-15	80-130	120-180	6,0-7,5
16-18	70-120	100-150	5,5-7,0

En nuestro laboratorio, el intervalo de referencia de la HbA_{1c} para el individuo no diabético es 4,5-5,7% (intervalo de confianza del 95%).
GP, glucosa plasmática; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

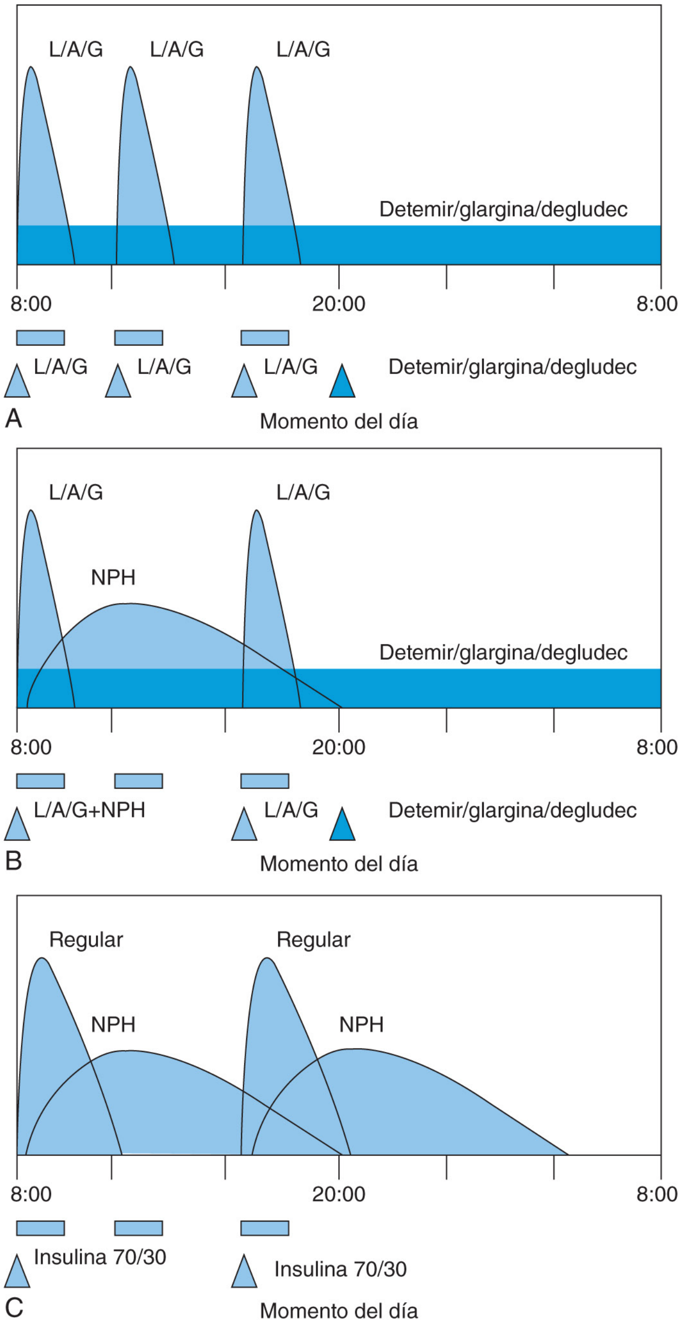

Fig. 607.6 Perfiles compuestos aproximados del efecto de la insulina de diversas estrategias de dosificación de insulina. Las comidas se representan como rectángulos debajo del eje del tiempo. Las inyecciones se indican como triángulos con etiqueta. L/A/G, lispro, aspártica, glulisina. Todos los perfiles están idealizados empleando unas tasas medias de absorción y aclaramiento. En las situaciones clínicas típicas, estos perfiles varían según el paciente ya que cada uno presenta tasas variables de absorción dependiendo del lugar de inyección, la actividad física y otras variables. **A,** Pauta con insulina basal y en bolos: se inyecta una insulina de acción corta (lantus/aspart/glulisina) antes de las comidas y una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec) a la hora de acostarse. Además, se administra insulina de acción corta para cubrir los refrigerios entre comidas según sea necesario (no se muestra). Para los pacientes con bombas de insulina, el perfil de insulina compuesto es similar; sin embargo, la cobertura de insulina basal es proporcionada por una infusión continua de insulina de acción corta. **B,** Pauta de tres inyecciones diarias: con el desayuno se inyecta una insulina de acción corta (lantus/aspart/glulisina) junto con protamina neutra Hagedorn (NPH) (los dos tipos de insulina se pueden mezclar en una jeringa), con la cena se inyecta una insulina de acción corta, y al acostarse se inyecta una insulina basal de acción prolongada (glargina/detemir/degludec). Debido a que la insulina NPH presenta un pico, esta pauta se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con la pauta de insulina basal y en bolos mostrado en la figura 607.6A, pero tiene la ventaja de eliminar la necesidad de una inyección a la hora del almuerzo. **C,** Pauta con dos inyecciones diarias: En caso de que la familia no pueda manejar pautas de dosificación más complejas es necesario el uso de insulinas premezcladas que contienen insulina de acción corta e intermedia y que se administran dos veces al día. La insulina 70/30 es uno de esos productos que combina insulina regular y NPH. El perfil obtenido es el menos fisiológico, con dosis muy excesiva antes del almuerzo y al comienzo de la noche, y una cobertura insuficiente antes de la cena y el desayuno.

bomba calculará la dosis adecuada del bolo de insulina. Aunque la ICSI con frecuencia mejora el control metabólico, no siempre es así. El grado de control glucémico depende sobre todo de la adherencia estrecha del paciente a los principios del autocuidado de la diabetes, con independencia del tipo de régimen intensivo de insulina. Uno de los beneficios del tratamiento con bomba de insulina puede ser una disminución de las hipoglucemias graves y de las convulsiones asociadas. Los estudios aleatorizados que comparan las pautas con múltiples dosis diarias de insulina glargina con la ICSI, en niños con DMT1, demuestran un control metabólico y una frecuencia de hipoglucemias similares. La mayoría de los pacientes iniciarán el tratamiento con plumas de insulina; el paso a una bomba de insulina se puede individualizar para cada paciente, a ser posible hacia los 6-12 meses después del diagnóstico.

Sistemas de monitorización continua de la glucemia

Los sistemas de monitorización continua de la glucemia (MCG) van equipados de un sensor subcutáneo de glucosa que mide continuamente los niveles de glucosa en el líquido intersticial y un receptor que recoge y presenta los datos de glucemia. La MCG reduce, pero no elimina, la necesidad de hacer determinaciones de glucosa por punción digital. La generación actual de sistemas de MCG proporciona datos al paciente/cuidador en tiempo real y puede integrarse inalámbricamente con teléfonos móviles o relojes de pulsera. Para evitar la hipoglucemia, el sistema de MCG hace sonar una alarma cuando se alcanza un umbral de glucemia excesivamente bajo. Se pueden programar otras alertas para avisar a los usuarios de la hiperglucemia o de cambios rápidos de la glucemia. Los estudios a corto plazo indican que estos dispositivos aportan ventajas clínicas sobre los métodos convencionales de monitorización de la glucemia cuando son usados por pacientes motivados y bien informados. Una limitación de los sistemas que solo realizan MCG es que necesitan que el usuario responda a la alerta, interprete los datos e intervengan para prevenir los episodios de hipo- o hiperglucemia. Los usuarios pueden no despertarse con las alarmas durante la noche, o cansarse de las alarmas y no hacerles caso, todo lo cual reduce, en último término, la utilidad clínica de estos dispositivos.

Sistemas de circuito cerrado

Un sistema de circuito cerrado permite la comunicación directa entre el sensor continuo de glucosa y la bomba de insulina para el ajuste automático de la velocidad de infusión de insulina en respuesta a los niveles de glucosa (fig. 607.7). Los sistemas de circuito completamente cerrado serían los independientes del usuario y, en teoría, podrían mejorar el control glucémico a través de la identificación y respuesta inmediata a las alteraciones de la glucosa, minimizando la posibilidad de error humano en la dosificación de insulina. Se están investigando clínicamente sistemas con una sola hormona (solo insulina) y con dos hormonas (insulina y glucagón).

El primer sistema de circuito cerrado aprobado por la FDA fue el Sistema Medtronic MiniMed 530G, un sistema basado en sensor que suspende automáticamente la infusión de insulina durante 2 horas cuando los niveles de glucosa caen por debajo de cierto umbral de glucosa. El dispositivo emite una alarma para alertar al usuario de que la función de suspensión del umbral está activada y puede anularse. La infusión de insulina se reanuda a la velocidad basal programada después de transcurridas 2 h. El sistema de circuito cerrado más avanzado aprobado por la FDA (en 2016) es el sistema Medtronic MiniMed 670G, un sistema híbrido de circuito cerrado que

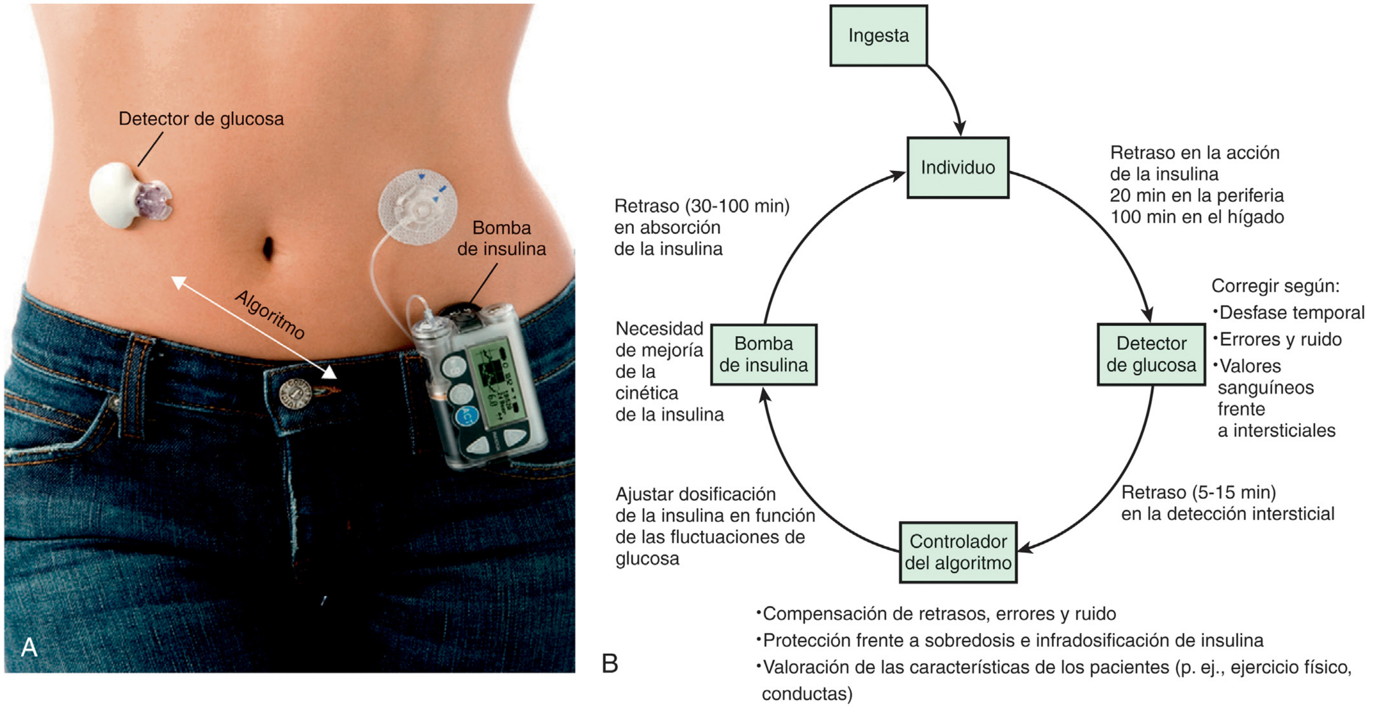

Fig. 607.7 **Sistema de circuito cerrado para la DMT1 (páncreas artificial). A,** Prototipo de un sistema de ciclo cerrado. **B,** Componentes de un sistema de circuito cerrado. Tres potenciales retrasos en el sistema son la determinación de glucosa en el líquido intersticial, la absorción de insulina (dependiendo del uso de insulina rápida frente a regular) y la acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado. *(De Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes.* Lancet *383:69-78, 2014, Fig. 5.)*

utiliza un algoritmo para ajustar la velocidad de infusión basal de insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Los usuarios aún deben calcular los hidratos de carbono y el bolo de insulina preprandial (de ahí la designación «híbrido»). Los datos de ensayos clínicos a corto plazo indican que el uso de sistemas híbridos de circuito cerrado puede mejorar el control glucémico, minimizar las fluctuaciones de la glucemia y reducir la hipoglucemia en comparación con los sistemas basados solo en sensores. Los problemas que obstaculizan por ahora la implantación completa de esta tecnología son la limitada precisión de la detección de glucosa en el líquido intersticial y la necesidad de insulinas de acción corta con un inicio de acción más rápido.

Farmacoterapia complementaria

El acetato de pramlintida, un análogo sintético de la amilina, puede tener un valor terapéutico combinado con el tratamiento con insulina. En los adolescentes, ha demostrado disminuir la hiperglucemia posprandial, la dosis de insulina, el vaciamiento gástrico y los niveles de HbA_{1c}. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas. La metformina, un hipoglucemiante oral empleado habitualmente para tratar la DMT2, se utiliza a veces como tratamiento complementario en pacientes con DMT1 con datos de resistencia a la insulina (p. ej., obesidad, requerimiento de insulina >1,2 unidades/kg/día o acantosis nigricans en la exploración). Un ensayo clínico sobre la adición de metformina al tratamiento de adolescentes con DMT1 y sobrepeso no halló que la metformina redujera la HbA_{1c} de forma sostenida, pero sí una disminución de la dosis diaria de insulina y del IMC. Los estudios observacionales han dado también resultados desiguales. Habitualmente estos fármacos no se indican en el momento del diagnóstico de DMT1.

Educación básica y avanzada en diabetes

El tratamiento no consiste solo en el inicio y el ajuste de la dosis de insulina, sino también en la educación del paciente y la familia. Este aprendizaje es más eficaz si lo imparten educadores y nutricionistas con experiencia en diabetes. En la fase aguda, la familia debe aprender lo básico, que incluye la monitorización de la glucemia y la presencia de cetonas en orina y/o en sangre del niño, la preparación y la administración de la dosis correcta de insulina por vía subcutánea en el momento adecuado, el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas y la aplicación de un plan básico de comidas. La mayoría de las familias está intentando ajustarse psicológicamente al diagnóstico nuevo de diabetes en su hijo y, por tanto, tiene una capacidad limitada de retener nueva información. El material escrito sobre estos temas básicos ayuda a la familia durante los primeros días.

A los niños y sus familiares se les pide que sigan un programa de clases de automanejo avanzado para facilitar la puesta en marcha de pautas flexibles de insulina. Estas clases ayudan a los pacientes y sus familiares a adquirir destrezas para controlar la diabetes durante actividades deportivas y cuando haya enfermedades intercurrentes. Además, en caso de instaurarse un régimen de MCG o de bomba de insulina, es necesaria una formación específica del paciente y sus cuidadores por parte de un educador en diabetes familiarizado con estas tecnologías.

Tratamiento nutricional

La nutrición desempeña una función esencial en el tratamiento de los pacientes con DMT1. Esto es de mucha importancia durante la infancia y la adolescencia, cuando se requiere una ingesta adecuada de energía para satisfacer las necesidades de gasto energético, crecimiento y desarrollo puberal. En los niños diabéticos no existen requerimientos nutricionales especiales distintos de los necesarios para un crecimiento y un desarrollo óptimos. Los requerimientos nutricionales del niño se establecen en función de la edad, el sexo, el peso y la actividad, y deben considerarse las preferencias dietéticas. En el plan de nutrición deben integrarse también consideraciones culturales y étnicas.

La ingesta calórica total recomendada se basa en el tamaño o en la superficie corporal y puede obtenerse de tablas estándares (v. tablas 607.8 y 607.9). La mezcla calórica debe comprender aproximadamente un 55% de hidratos de carbono, un 30% de grasa y un 15% de proteínas, pero debe individualizarse para cubrir las necesidades específicas del paciente. Alrededor del 70% de los hidratos de carbono debe proceder de hidratos complejos como el almidón y ha de limitarse la ingesta de sacarosa y azúcares altamente refinados. Los hidratos de carbono complejos requieren una digestión y una absorción prolongadas, de modo que los niveles plasmáticos de glucosa aumentan lentamente, mientras que la glucosa procedente de azúcares refinados, incluidas las bebidas carbonatadas, se absorbe rápidamente y puede causar oscilaciones amplias del patrón metabólico. Se desaconseja el consumo de bebidas azucaradas, como zumos y refrescos. Debe darse prioridad a las calorías y a los hidratos de carbono totales consumidos más que a su fuente de origen. El recuento de hidratos de carbono se ha convertido en la piedra angular en la educación nutricional y el tratamiento de los pacientes con DMT1. A los pacientes y a sus familias se les proporciona información relacionada con el contenido de hidratos de carbono de las diferentes comidas y la interpretación de las etiquetas de las comidas. Esto permite a los pacientes ajustar su dosis de insulina a la ingesta de hidratos

de carbono en la comida. El uso del recuento de hidratos de carbono y de las relaciones de insulina e hidratos de carbono como parte de un régimen de IDM permite una planificación menos rígida de las comidas. La flexibilidad en el uso de la insulina con relación al contenido de hidratos de carbono en la comida mejora la calidad de vida.

Las dietas con alto contenido en fibra son útiles para mejorar el control de la glucosa plasmática. La ingesta diaria recomendada de fibra puede determinarse con la ecuación:

$$\text{Edad en años} + 5 = \text{gramos de fibra por día}$$

Las cantidades moderadas de sacarosa consumidas con comidas ricas en fibra, como el pan integral, pueden tener un efecto sobre la glucemia similar al de sus equivalentes con bajo contenido en fibra y sin azúcar. La ingesta de grasa saturada puede incrementarse en los pacientes con DMT1 que reducen el consumo de hidratos de carbono en un intento de evitar dosis de insulina haciendo comidas sin hidratos de carbono. La energía total procedente de las grasas no debe superar el 35% y se debe instruir a los pacientes recomendándoles que menos del 10% de la energía provenga de grasas saturadas y trans. Por ello, deben reducirse las grasas dietéticas de origen animal, sustituyéndolas por grasas poliinsaturadas de origen vegetal. Para ayudar a conseguir estos objetivos se aconseja sustituir la mantequilla y los aceites animales por los vegetales para cocinar, y las carnes grasas por cortes magros de carne, pollo y pescado. La ingesta de colesterol también se reduce con estas medidas. Estas simples medidas pueden reducir las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad de colesterol, un factor que predispone a la enfermedad aterosclerótica. La tabla 607.9 resume las recomendaciones nutricionales actuales para la DMT1.

Cada niño/familia puede y debería seleccionar una dieta fundamentada en los gustos personales con la ayuda del médico o del dietista, o de ambos. Debe hacerse hincapié en los cambios de estilo de vida que favorezcan el seguimiento, día a día, de una dieta saludable y equilibrada. Los excesos ocasionales y las golosinas son permisibles pero deben limitarse, como en cualquier niño sin diabetes. Es necesario realizar ajustes constantemente para satisfacer las necesidades y los deseos de cada niño, aunque para el control metabólico es importante un patrón coherente de alimentación con suplementos adecuados para el ejercicio, el estirón puberal y el embarazo en la adolescente con diabetes.

Control

El éxito en el tratamiento diario del niño con diabetes puede medirse por la competencia adquirida por la familia, y posteriormente por el niño, a la hora de asumir la responsabilidad del autocuidado diario. Su instrucción inicial y continua, junto con su experiencia supervisada, puede producir un sentimiento de confianza para realizar ajustes de la dosis de insulina para las desviaciones dietéticas, la actividad física inusual y algunas enfermedades intercurrentes. Esta aceptación de responsabilidad debe hacerles relativamente independientes del médico en su cuidado ordinario. El médico debe mantener una supervisión continua con un interés y una responsabilidad compartida con la familia y el niño.

El **autocontrol de la glucemia** es un componente esencial del tratamiento de la diabetes. El control eficaz a menudo incluye también otros factores que influyen sobre la glucemia, como la dosis de insulina, la actividad física, los cambios en la dieta, la hipoglucemia y las enfermedades intercurrentes. El registro de estos elementos puede ser útil a la hora de interpretar el registro del autocontrol de la glucemia, prescribir los ajustes apropiados de las dosis de insulina y enseñar a la familia. Si existen discrepancias entre el autocontrol de la glucemia y otras determinaciones del control glucémico (como la HbA_{1c}), el médico debe intentar aclarar la situación de un modo que no deteriore la confianza mutua.

El control diario de la glucemia se realiza con tiras impregnadas con glucosa oxidasa que permiten la determinación de la glucemia a partir de una gota de sangre. Un reflectómetro calibrado portátil puede estimar la concentración plasmática de glucosa de forma precisa. Los glucómetros contienen un chip de memoria que permite la recuperación de cada determinación, su media durante un intervalo dado, y tienen la capacidad de representar el patrón en un monitor de ordenador. Dicha información es un instrumento educativo útil para verificar el grado de control y modificar las pautas recomendadas. Está disponible un pequeño dispositivo cargado con un muelle que automatiza la obtención de sangre capilar (dispositivo de lanceta) de una forma relativamente indolora. Se debe enseñar a los padres y los pacientes el uso de estos dispositivos y a medir la glucemia al menos cuatro veces al día (antes del desayuno, de la comida y la cena, y al acostarse). Cuando se inicia el tratamiento con insulina y se realizan ajustes que puedan afectar a los niveles de glucosa nocturnos, también debería hacerse un autocontrol de la glucemia a las 12 de la noche y a las 3 de la madrugada para descartar la hipoglucemia nocturna.

Los objetivos de glucemia recomendados actualmente son de 90-130 mg/dl antes de las comidas y 90-150 mg/dl antes de acostarse; sin embargo, los objetivos de control glucémico deben individualizarse para cada paciente según su edad, riesgo de hipoglucemia y otros factores.

Las determinaciones de la glucemia que están de forma constante en estos límites o fuera de ellos, en ausencia de una causa identificable como el ejercicio o el incumplimiento de la dieta, son una indicación para un cambio en la dosis de insulina. Si la glucemia en ayunas es alta, la dosis nocturna de insulina de acción larga (o la dosis basal nocturna y del principio de la mañana para los usuarios de bombas de insulina) se aumenta en un 10-20% y/o debe considerarse añadir insulina de acción rápida para cubrir el tentempié nocturno. Si la glucemia a mediodía supera los límites fijados, se aumenta en un 10-20% la insulina de acción rápida de la mañana en relación con los hidratos de carbono. Si la glucemia antes de la cena es alta, la dosis de insulina de acción rápida de mediodía se aumenta, en relación con los hidratos de carbono, en un 10-20%. Si la glucemia antes de acostarse es alta, la dosis de insulina de acción rápida antes de la cena se aumenta en un 10-15%. El FSI se puede aumentar en un 10-20% si se observa que las correcciones de insulina en función de la hiperglucemia no normalizan las concentraciones de glucosa de la forma esperada. De forma similar, deben realizarse reducciones del tipo y la dosis de insulina si las determinaciones correspondientes de glucemia se encuentran constantemente por debajo de los límites deseables.

Debe realizarse un mínimo de cuatro determinaciones de glucemia al día. Sin embargo, algunos niños y adolescentes pueden necesitar un control más frecuente de la glucemia según su nivel de actividad física y sus antecedentes de hipoglucemias frecuentes. Ha de animarse a las familias a que adquieran los conocimientos suficientes para el control de su diabetes. Se pueden mantener glucemias casi normales durante periodos prolongados de tiempo mediante el autocontrol de la glucemia antes y 2 horas después de las comidas, junto con múltiples inyecciones diarias de insulina ajustadas según las necesidades.

En 2016, la FDA aprobó por primera vez el uso de sistemas de control continuo de la glucosa (SCCG) para sustituir a las determinaciones de glucemia por punción capilar para la monitorización y el tratamiento de la diabetes en niños a partir de los 2 años. Un SCCG es un sistema mínimamente invasivo que entraña la colocación de un pequeño catéter subcutáneo que puede ser fácilmente colocado en niños y adultos. El sistema proporciona información que permite al paciente y al equipo sanitario ajustar la pauta de insulina y el plan nutricional para mejorar el control glucémico. El SCCG puede ser útil para detectar hipoglucemias nocturnas asintomáticas, así como para descender los valores de HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemia grave. A pesar de que existen riesgos potenciales con el uso del SCCG, como un cumplimiento subóptimo, errores humanos, una técnica incorrecta o fallos del sensor, su utilización en la práctica ambulatoria permite al médico diagnosticar patrones anómalos de glucemia de forma más precisa.

Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})

Mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada se obtiene un índice fiable del control glucémico a largo plazo. La HbA_{1c} representa la fracción de la hemoglobina a la que la glucosa se ha unido de forma no enzimática en la circulación sanguínea. La formación de la hemoglobina glucosilada es una reacción lenta que depende de la concentración plasmática predominante de glucosa; se mantiene de forma irreversible a lo largo de toda la vida del eritrocito, que es de unos 120 días. Cuanto más elevada sea la glucemia y más larga sea la exposición del eritrocito a ella, más alta será la fracción de hemoglobina glucosilada que se expresa como un porcentaje de la hemoglobina total. Debido a que una muestra de sangre en cualquier momento tiene una mezcla de hematíes de varias edades, expuestos durante tiempos variables a distintas concentraciones de glucosa, una determinación de HbA_{1c} refleja la concentración plasmática media de glucosa en los 2-3 meses previos. En algunos pacientes puede ser útil traducir la HbA_{1c} en una cifra de glucosa media estimada (GMe) mediante la ecuación siguiente:

$$\text{GMe} = 28{,}7 * \text{HbA}_{1c} - 46{,}7$$

Cuando se determina mediante métodos estandarizados para eliminar las formas lábiles, la fracción de HbA_{1c} no está influida por un episodio aislado de hiperglucemia.

Actualmente, se recomienda realizar determinaciones de HbA_{1c} tres o cuatro veces al año para obtener un perfil de control glucémico a largo plazo. Cuanto más baja sea la HbA_{1c}, es más probable que las complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, sean menos graves,

aparezcan más tarde o incluso se eviten del todo. Dependiendo del método utilizado para la determinación, los valores de HbA_{1c} pueden estar falsamente elevados en la talasemia (u otras entidades con hemoglobina F elevada) y falsamente disminuidos en la drepanocitosis (o en otros trastornos con un recambio elevado de los eritrocitos). En estos pacientes puede emplearse la fructosamina en vez de la HbA_{1c}. Aunque los valores de HbA_{1c} pueden variar en función del método utilizado para la determinación, en las personas no diabéticas la HbA_{1c} suele ser menor del 6%. El objetivo de HbA_{1c} en todos los niños con diabetes es <7,5%; en mayores de 18 años es de <7%.

Ejercicio

Al niño con diabetes no debe prohibírsele ningún tipo de ejercicio, incluido el deporte de competición. En los pacientes con diabetes la principal complicación del ejercicio es la presencia de hipoglucemia durante su realización o en las horas posteriores. Si no se produce hipoglucemia con el ejercicio, no es necesario realizar ajustes en la dieta o la insulina, y es probable que mejore la regulación de la glucosa mediante el aumento de su utilización por los músculos. Un factor que contribuye a la hipoglucemia con el ejercicio es una mayor tasa de absorción de la insulina a partir de su lugar de inyección. Los niveles altos de insulina disminuyen la producción hepática de glucosa, que resulta inadecuada para satisfacer el aumento de su utilización por el músculo en ejercicio. El ejercicio habitual también mejora la regulación de la glucosa mediante el aumento de los receptores de insulina. En los pacientes que presentan un mal control metabólico, el ejercicio intenso puede precipitar una cetoacidosis debido al aumento en las hormonas contrarreguladoras inducido por el ejercicio.

Beneficios de un buen control glucémico

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, ensayo de control y complicaciones de la diabetes) estableció de forma concluyente la asociación entre los niveles más elevados de glucosa y las complicaciones microvasculares a largo plazo. El tratamiento intensivo produjo una reducción espectacular de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, que oscilaba entre el 47 y el 76%. Los datos de la cohorte de adolescentes demostraron el mismo grado de mejoría y la misma relación entre las medidas de resultado y las complicaciones microvasculares.

El efecto beneficioso del tratamiento intensivo se determinó por el grado de normalización de la glucosa plasmática, independientemente del tipo de tratamiento intensivo utilizado. En los adolescentes y adultos tratados de forma intensiva, el control frecuente de la glucosa plasmática se consideró un factor relevante para la obtención de un mejor control glucémico. Los pacientes con un tratamiento intensivo tenían objetivos de glucemia individualizados, ajustes frecuentes según el control continuo de la glucemia capilar y un enfoque multidisciplinar que se centraba en la persona con diabetes como el protagonista principal del cuidado ambulatorio. La atención se ajustaba constantemente para alcanzar el objetivo de glucemias normales o casi normales, mientras se evitaban o se minimizaban los episodios graves de hipoglucemia. La educación destacaba un enfoque preventivo de las fluctuaciones de la glucosa plasmática con reajustes constantes para contrarrestar cualquier determinación alta o baja de la glucemia. Si no podía prevenirse la hipoglucemia, los objetivos de glucosa plasmática se ajustaban al alza.

La *duración* total de la diabetes contribuye al desarrollo y la gravedad de las complicaciones. No obstante, muchos profesionales tienen reparos a la hora de aplicar los resultados del DCCT a los niños preescolares, que con frecuencia presentan hipoglucemias inadvertidas y aspectos específicos referentes a la seguridad, y a los niños escolares prepúberes, que no fueron incluidos en el DCCT. Cuando el DCCT finalizó en 1993, los investigadores continuaron el estudio con más del 90% de los participantes. El estudio de seguimiento, conocido como EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, epidemiología de las intervenciones y complicaciones en diabetes), consistió en evaluar la incidencia y los predictores de los sucesos relacionados con la enfermedad cardiovascular, como el infarto, el ictus o la necesidad de cirugía cardiaca, así como las complicaciones oculares, renales y nerviosas relacionadas con la diabetes. El estudio EDIC demostró que el control intensivo de la glucemia reducía el riesgo de cualquier evento relacionado con la enfermedad cardiovascular un 42%. Además, la terapia intensiva reducía el riesgo de infarto no letal, ictus o muerte de origen cardiovascular en un 57%.

Hipoglucemias

La hipoglucemia es la principal limitación del control estricto de la glucemia. Una vez inyectada, la absorción y acción de la insulina son independientes del nivel de glucosa, por lo que se produce un riesgo especial de hipoglucemia debido al efecto no balanceado de la insulina. Los análogos de la insulina pueden ayudar a reducir este riesgo, pero no pueden eliminarlo. En la mayoría de los niños con DMT1 se puede esperar una hipoglucemia *leve* todas las semanas, una hipoglucemia *moderada* varias veces al año y una hipoglucemia *grave* cada varios años. Estos episodios no suelen ser predecibles, aunque el ejercicio, el retraso de las comidas o los tentempiés y las oscilaciones marcadas de la glucemia aumentan el riesgo. Los lactantes y los niños pequeños presentan un riesgo mayor de hipoglucemia porque tienen unas comidas y un nivel de actividad más variables, son incapaces de reconocer los signos precoces de hipoglucemia y su capacidad para buscar una fuente de glucosa oral para revertir la hipoglucemia es limitada. Los niños muy pequeños tienen un riesgo aumentado de reducción permanente de la función cognitiva como secuela a largo plazo de las hipoglucemias graves. Por este motivo, se puede tolerar un grado menos exigente de control glucémico en los lactantes y niños pequeños.

La hipoglucemia puede producirse en cualquier momento del día o de la noche. Los síntomas y signos precoces (hipoglucemia leve) pueden presentarse con una disminución brusca de la glucemia hasta niveles que no cumplen los criterios estándares de hipoglucemia en los niños sin diabetes. El niño puede mostrar palidez, diaforesis, miedo o agitación, hambre, temblor y taquicardia, todo debido al aumento de catecolaminas con el que el organismo trata de contrarrestar el efecto excesivo de la insulina. Los cambios de comportamiento, como la tendencia al llanto, la irritabilidad y la agresividad, son más prevalentes en los niños. A medida que la glucemia sigue descendiendo, se producen una glucopenia cerebral con somnolencia, cambios de personalidad, confusión mental y alteraciones de la comprensión (hipoglucemia moderada), que progresan hacia incapacidad para buscar ayuda y convulsiones o coma (hipoglucemia grave). La hipoglucemia grave prolongada puede producir una depresión del nivel de conciencia o déficits motores focales que simulan un infarto cerebral y que persisten después de resolverse la hipoglucemia. Aunque las secuelas permanentes son poco habituales, la hipoglucemia grave asusta al niño y a la familia y puede producir posteriormente reticencias considerables a la hora de intentar incluso controles glucémicos moderados.

Las hormonas contrarreguladoras relevantes en los niños son la hormona del crecimiento, el cortisol, la adrenalina y el glucagón. Las dos últimas parecen ser más importantes en el niño mayor. Muchos pacientes mayores con DMT1 de larga evolución pierden su capacidad para secretar glucagón en respuesta a la hipoglucemia. En el adulto joven puede desarrollarse también un déficit de adrenalina como parte de una neuropatía autonómica general. Esto aumenta sustancialmente el riesgo de hipoglucemia porque los signos precoces de alarma del descenso del nivel de glucosa se deben a la liberación de catecolaminas. Los episodios recurrentes de hipoglucemia asociados al control metabólico estricto pueden agravar déficits parciales de hormonas contrarreguladoras, produciendo un síndrome de hipoglucemia inadvertida y una disminución de la capacidad para restaurar la euglucemia (insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia). Al evitar la hipoglucemia se permite una cierta recuperación de este síndrome de hipoglucemia inadvertida.

Los factores fundamentales en el tratamiento de la hipoglucemia son la comprensión por parte del paciente y de la familia de los síntomas y los signos del episodio, y la anticipación de los factores precipitantes conocidos, como la gimnasia o las actividades deportivas. Un control glucémico más estricto aumenta el riesgo. Se debe enseñar a las familias a buscar en los registros domiciliarios de glucemia los contextos o patrones típicos de las hipoglucemias para que puedan ajustar la dosis de insulina y prevenir los episodios predecibles. Debe disponerse de una fuente de glucosa de emergencia en todo momento y lugar, incluido el colegio y durante las visitas a los amigos. Si es posible, se debe documentar la hipoglucemia antes de tratarla porque algunos síntomas no siempre se deben a ella. Cualquier niño en quien se sospeche un episodio moderado o grave de hipoglucemia debería ser tratado antes de realizar las pruebas. Es importante no dar demasiada glucosa en respuesta a una hipoglucemia: se deben administrar 15 g en forma de zumo o de bebida con azúcar o un caramelo y comprobar la glucemia unos 15-20 minutos después. Los pacientes, los padres y los profesores también deben ser instruidos en la administración de glucagón cuando el niño no pueda tomar glucosa oral. Debe disponerse de un kit de inyección en casa y en la escuela. La dosis intramuscular de glucagón es 0,5 mg si el niño pesa menos de 20 kg y 1 mg si pesa más de 20 kg. Esta dosis produce una breve liberación hepática de glucosa. El glucagón suele producir vómitos, que impiden la administración de suplementos orales si la glucemia disminuye después de que los efectos del glucagón hayan desaparecido. En ese caso, los cuidadores deben estar preparados para llevar al niño al hospital para administrarle glucosa intravenosa si fuera necesario. Las minidosis de glucagón (10 µg/año de edad hasta un máximo de 150 µg por vía subcutánea) son efectivas para tratar la hipoglucemia en los niños con glucemias menores de 60 mg/dl que no responden a la glucosa oral y que permanecen sintomáticos. El glucagón se reconstituye siguiendo las instrucciones habituales y se carga en una jeringa de insulina convencional, donde 1 unidad equivale a 10 mcg de glucagón.

Fenómeno del alba y fenómeno Somogyi

Existen varias razones por las que la glucemia aumenta en las primeras horas de la mañana antes del desayuno. La más frecuente es una caída simple de los niveles de insulina. Esto suele conllevar un aumento sistemático de la glucemia por las mañanas. Se cree que el **fenómeno del alba** se debe principalmente a la secreción nocturna de hormona del crecimiento y al aumento del aclaramiento de la insulina. Se trata de un proceso fisiológico normal que se observa en la mayoría de los adolescentes sin diabetes, quienes lo compensan con una mayor secreción de insulina. Un niño con DMT1 no puede compensarlo. El fenómeno del alba suele ser recurrente y eleva de forma moderada la mayoría de los niveles matutinos de glucosa.

En pocas ocasiones, la elevación de la glucosa por la mañana se debe al **fenómeno de Somogyi,** un teórico rebote por una hipoglucemia a última hora de la noche o a primera hora de la mañana, que se atribuye a una respuesta contrarreguladora exagerada. No es probable que se trate de una causa frecuente, ya que la mayoría de los niños permanecen hipoglucémicos (no experimentan rebote) una vez que los niveles nocturnos de glucosa descienden. Los sistemas continuos de control de la glucosa pueden ayudar a aclarar los casos en los que los niveles matutinos de glucosa del niño estén elevados de forma ambigua.

Aspectos conductuales/psicosociales y trastornos de la alimentación

La diabetes en el niño afecta al estilo de vida y a las relaciones interpersonales de toda la familia. Los sentimientos de ansiedad y de culpa son frecuentes en los padres. Sentimientos similares, junto con la negación y el rechazo, son igualmente frecuentes en los niños, sobre todo durante los años rebeldes adolescentes. El conflicto familiar se ha asociado con un escaso cumplimiento del tratamiento y un mal control metabólico entre los jóvenes con DMT1. Por otro lado, se ha demostrado que la responsabilidad compartida se asocia con una mejor salud psicológica, un mejor comportamiento en el autocuidado y un buen control metabólico, mientras que la responsabilidad asumida bien por el niño o bien por los padres solos no tiene resultados igualmente satisfactorios. En algunos casos, la relación de la responsabilidad compartida con los resultados de salud era más fuerte entre los adolescentes mayores. Sin embargo, no existe ningún trastorno específico de personalidad ni psicopatología característica de la diabetes; se observan sentimientos similares en familias que tienen niños con otros trastornos crónicos.

FUNCIÓN COGNITIVA

Existe un consenso creciente en cuanto a que los niños con DMT1 tienen un riesgo más alto de desarrollar pequeñas diferencias en las capacidades cognitivas en comparación con los niños sanos de su misma edad. Las pruebas sugieren que la diabetes de inicio precoz (antes de los 7 años) se asocia con dificultades cognitivas en comparación con la diabetes de comienzo más tardío y con los controles sanos. Estas dificultades cognitivas observadas son fundamentalmente en el aprendizaje observado y en las habilidades de memoria (tanto verbal como visual) y en la atención/habilidades de función ejecutiva. Es probable que el impacto de la diabetes sobre la cognición infantil aparezca poco después del diagnóstico. Además, se ha observado que en algunos niños diabéticos tanto la diabetes de inicio precoz como la diabetes de larga evolución afectan negativamente a su rendimiento escolar y sus logros académicos.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO

Los niños y adolescentes con DMT1 se enfrentan a una serie compleja de cambios en su desarrollo, así como a exigencias variables debidas a la enfermedad. Al tener un impacto sobre el autocuidado y conducir a un mal control metabólico, los problemas de ajuste pueden afectar al bienestar psicológico y a la evolución de la enfermedad. Los estilos de afrontamiento se refieren a las típicas preferencias habituales de la manera de enfocar los problemas y pueden considerarse como las estrategias que las personas habitualmente emplean para hacer frente a una amplia gama de factores estresantes. Un afrontamiento enfocado al problema consiste en un esfuerzo dirigido al manejo racional de este y su objetivo es cambiar la situación que provoca el malestar. Por otra parte, un afrontamiento centrado en la emoción implica un esfuerzo dirigido a reducir el malestar emocional causado por el fenómeno estresante y a manejar o regular las emociones que podrían acompañar o derivarse del agente estresante. En los adolescentes diabéticos, se ha observado que evitar el afrontamiento y el desahogo de las emociones predice una conducta de mal autocuidado específico de la enfermedad y un control metabólico inadecuado. Los pacientes que emplean mecanismos de defensa más maduros y que exhiben una mayor capacidad adaptativa tienen mayor probabilidad de cumplir su régimen. Las estrategias de afrontamiento parecen depender de la edad, utilizando los adolescentes más la evitación que los niños más pequeños con diabetes.

INCUMPLIMIENTO

El conflicto familiar, la ira, la tristeza, la negación y los sentimientos de ansiedad o de pérdida de control se expresan en el incumplimiento de las instrucciones relacionadas con el tratamiento nutricional y la insulina y con la no realización de los autocontroles. Cuando los adolescentes exteriorizan problemas de comportamiento, dichas conductas interfieren en la adherencia y pueden producir un deterioro del control glucémico. Estas conductas de exteriorización son muy frecuentes, mientras que la omisión repetida de insulina que dé lugar a cetoacidosis en el mismo individuo es menos frecuente, y los episodios de sobredosificación deliberada de la insulina, que produce hipoglucemia, son aún mucho menos prevalentes. Pueden, sin embargo, ser llamadas de ayuda psicológica o bien intentos manipuladores de escapar de un ambiente percibido como indeseable o intolerable; en ocasiones pueden ser manifestaciones de intentos de suicidio. Los ingresos frecuentes en el hospital por cetoacidosis o hipoglucemia deben hacer sospechar un conflicto emocional subyacente. Es habitual la sobreprotección por parte de los padres, que no suele ser lo mejor para el paciente adolescente. Los sentimientos de ser diferente o de soledad, o ambos, son comunes y deben ser reconocidos. La personalización de la administración de la insulina, así como de los horarios de las comidas y las determinaciones de glucosa en sangre, pueden facilitar un estilo de vida más individualizado. Combinando sus conocimientos sobre la diabetes de tipo I y de tipo II, las familias y los pacientes se preocupan del riesgo de complicaciones de la diabetes y de la disminución de la esperanza de vida. Desgraciadamente, abundan las informaciones erróneas acerca de los riesgos de desarrollar diabetes en los hermanos o en la descendencia, y acerca del embarazo en mujeres jóvenes diabéticas. Incluso una información adecuada puede causar más ansiedad.

Todos estos temas deben ser hablados en la presentación clínica, y muchos de estos problemas pueden evitarse mediante un asesoramiento continuo basado en la empatía, la información correcta, centrándose en la normalidad y en la planificación para ser un miembro productivo de la sociedad. El reconocimiento del impacto potencial de estos problemas y de que los sentimientos de aislamiento y frustración tienden a aliviarse cuando se comparten los problemas habituales, ha llevado a que se organicen grupos de afectados en muchos lugares. Los campamentos de verano para niños diabéticos constituyen una excelente oportunidad para aprender y compartir bajo la supervisión de personal experto. El personal médico y paramédico puede reforzar la educación sobre la fisiopatología de la diabetes, la dosis de insulina, la técnica de administración, la nutrición, el ejercicio y las hipoglucemias. La presencia de numerosos niños de la misma edad con problemas similares ofrece nuevos mecanismos de comprensión del niño diabético. El tratamiento en residencias de niños y adolescentes con dificultades para controlar la DMT1 es una opción disponible solo en algunos centros.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el mal control metabólico y los síntomas depresivos, un alto nivel de ansiedad o un diagnóstico psiquiátrico previo. De manera similar, el mal control metabólico se relaciona con mayores grados de desajuste personal, social y escolar o de insatisfacción en el ambiente familiar. Se estima que entre el 20 y el 26% de los pacientes adolescentes puede desarrollar un trastorno depresivo mayor. La prevalencia de la depresión es 2 veces superior en niños con diabetes que en los controles y 3 veces superior en los adolescentes. Además, la prevalencia de psicopatología, en general, es en conjunto mayor en los diabéticos. Las características evolutivas de la depresión en los diabéticos jóvenes son similares a las de los controles psiquiátricos no diabéticos. Sin embargo, los jóvenes diabéticos tienen mayor propensión a depresiones más prolongadas. Existe también un riesgo más alto de recurrencia entre las mujeres diabéticas jóvenes. Por consiguiente, la ansiedad y la depresión desempeñan una función importante y compleja en la DMT1; su relación con el control metabólico aún no se ha aclarado. Por ello, los profesionales sanitarios que tratan a un niño o adolescente con diabetes deben tener presente la relevancia de su función como asesores y consejeros, y han de ejercer un control estrecho de la salud mental de los pacientes con esta enfermedad. Por todo ello, se recomienda investigar la presencia de ansiedad y/o depresión en los individuos que muestren síntomas, empleando una herramienta de cribado validada, y remitir al paciente, cuando sea necesario, a los profesionales de salud mental.

MIEDO A INYECTARSE O A REALIZARSE CONTROLES

El miedo extremo a autoinyectarse insulina *(fobia a la inyección)* puede comprometer el control glucémico, así como el bienestar emocional. De forma similar, el miedo a los pinchazos en el dedo puede ser origen de malestar e impedir seriamente el autocontrol. Los niños y adolescentes pueden omitir dosis de insulina o rechazan rotar los lugares de inyección porque las inyecciones repetidas en el mismo lugar se asocian a una menor sensación de dolor. No rotar los lugares de inyección produce la formación de cicatrices subcutáneas (lipohipertrofia). La inyección de insulina en la piel con lipohipertrofia suele asociarse a una mala absorción de la insulina, con la consiguiente frustración por no conseguir el control esperado de la glucosa, y/o a escape de la insulina, lo que produce un control subóptimo de la glucemia. Los niños y adolescentes con fobia a la inyección y miedo a los autocontroles pueden ser asesorados por terapeutas conductistas entrenados y se benefician de técnicas como la desensibilización y la biorretroalimentación para atenuar la sensación dolorosa y el malestar psicológico asociados a estos procedimientos. Otra posibilidad es considerar el uso de un catéter blando subcutáneo permanente para minimizar las molestias de las inyecciones repetidas.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

El tratamiento de la DMT1 implica el control constante de la ingesta. Además, la mejoría del control glucémico se asocia en ocasiones a una ganancia de peso. En las mujeres adolescentes, estos dos factores, junto con otros de tipo individual, familiar y socioeconómico, pueden conducir a un aumento de la incidencia de los trastornos de la alimentación no específicos y específicos, que pueden alterar el control glucémico e incrementar el riesgo de complicaciones a largo plazo. Los trastornos de la alimentación y los trastornos subclínicos de este tipo son casi dos veces más frecuentes en las mujeres adolescentes con DMT1 que en sus iguales no diabéticas. Entre las mujeres con DMT1 la frecuencia descrita de trastornos específicos de la alimentación (anorexia o bulimia nerviosas) varía entre el 1% y el 6,9%. La prevalencia de trastornos no específicos y subclínicos de la alimentación es del 9% y el 14%, respectivamente. Aproximadamente el 11% de las adolescentes con DMT1 utiliza menos insulina de la pautada con el objetivo de perder peso. Entre las adolescentes con DMT1 y trastornos de la alimentación, alrededor del 42% utiliza mal la insulina, mientras que se estima que el mal uso de la insulina en los grupos de trastornos no específicos y subclínicos alcanza el 18% y el 6%, respectivamente. Aunque existe poca información sobre la prevalencia de los trastornos de la alimentación en los adolescentes varones con DMT1, los datos disponibles sugieren actitudes normales frente a la comida en la mayoría de ellos. Entre los adolescentes varones sanos que practican lucha libre, sin embargo, el objetivo de perder peso ha dado lugar al desarrollo estacional y transitorio de patrones y conductas de alimentación anormales, lo que puede hacer que omitan dosis de insulina para perder peso.

Cuando se asume que los problemas de comportamiento y psicosociales y/o los trastornos de la alimentación son los responsables del escaso cumplimiento de la pauta médica, está indicado remitir al paciente para su evaluación y tratamiento psicológicos. En la mayoría de los centros los terapeutas conductistas y los psicólogos suelen formar parte de los equipos de diabetes infantil y pueden ayudar a evaluar y tratar los trastornos emocionales y del comportamiento en los niños diabéticos. En adultos, la evaluación de la intervención de enfermería de aumento de la motivación con y sin terapias de conducta cognitiva mostró que la terapia combinada mejoraba discretamente el control glucémico. Sin embargo, la terapia de incremento motivacional sola no mejoraba el control glucémico. Mientras que en algunos estudios el efecto de la terapia de aumento motivacional realizada por un terapeuta sobre el control glucémico en adolescentes con DMT1 duraba solo mientras continuaba el asesoramiento intensivo individualizado, en otros estudios la entrevista motivacional mostró ser un método efectivo para facilitar cambios en el comportamiento del adolescente con DMT1, con la correspondiente mejoría en el control glucémico.

Tratamiento durante las infecciones

Aunque las infecciones no son más frecuentes en los niños diabéticos que en los no diabéticos, a menudo pueden alterar el control glucémico y precipitar una CAD. Además, el niño diabético presenta mayor riesgo de deshidratación si la hiperglucemia produce una diuresis osmótica o si la cetosis produce vómitos. Las hormonas contrarreguladoras asociadas al estrés amortiguan la acción de la insulina y elevan los niveles de glucosa. Si se produce anorexia debido a la cetosis, la ausencia de ingesta calórica aumenta el riesgo de hipoglucemia. Aunque los niños menores de 3 años tienden a la hipoglucemia y los niños mayores a la hiperglucemia, el efecto global es impredecible. Por ello, el control frecuente de la glucemia, el control de cuerpos cetónicos en orina y/o sangre, y el ajuste de las dosis de insulina son elementos esenciales para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes (tabla 607.11).

Los objetivos globales son mantener la hidratación, controlar los niveles de glucosa y evitar la cetoacidosis. Habitualmente esto puede lograrse en el domicilio si se siguen de forma adecuada las recomendaciones y se mantiene un contacto telefónico con los profesionales sanitarios. La aparición de cuerpos cetónicos en un paciente portador de bomba de insulina puede ser signo de fallo de la infusión y de necesidad de cambiar el equipo de infusión. La familia debe consultar si el tratamiento domiciliario no controla la cetosis, la hiperglucemia, la hipoglucemia o si el niño muestra signos de deshidratación o vómitos persistentes. Un niño con cetosis y vómitos importantes debe llevarse al servicio de urgencias para someterse a una exploración general, evaluar la hidratación y determinar si existe cetoacidosis mediante la determinación de electrólitos, glucosa, pH y CO_2 total en plasma. Un niño cuya glucemia disminuya por debajo de 50-60 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l) y que no pueda mantener una ingesta oral puede requerir glucosa intravenosa, especialmente si se necesita más insulina para controlar la cetosis.

Tratamiento durante la cirugía

La cirugía puede alterar el control de la glucosa de la misma manera que las infecciones intercurrentes. Las hormonas de estrés asociadas al trastorno subyacente y la propia cirugía causan resistencia a la insulina. Esto aumenta los niveles de glucosa, agrava las pérdidas de líquidos y puede iniciar una CAD. Por otra parte, la ingesta calórica generalmente se restringe, lo cual disminuye los niveles de glucosa. El efecto neto es tan difícil de predecir como durante una infección. Se requiere un control constante y ajustes frecuentes de la insulina para mantener la euglucemia y evitar la cetosis.

Para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos electivos o de cirugía menor, los pacientes simplemente pueden continuar con sus pautas basales domiciliarias. Esto incluye inyectar la dosis habitual de insulina de acción prolongada a la hora habitual en los pacientes tratados con inyecciones. En los pacientes con bomba se puede mantener simplemente la bomba durante la cirugía, si las normas hospitalarias lo aprueban. Debe controlarse la glucemia cada hora durante el procedimiento y el periodo perioperatorio; la hiperglucemia puede corregirse empleando el FSI domiciliario habitual,

Tabla 607.11 Recomendaciones para el tratamiento durante enfermedades intercurrentes

PRESENCIA DE CUERPOS CETÓNICOS EN ORINA	DETERMINACIÓN DE LA GLUCOSA E INSULINA ULTRARRÁPIDA: INSULINA	DOSIS CORREGIDAS*	COMENTARIOS
Negativa o pequeña†	Cada 2 horas	Cada 2 horas si glucosa >250 mg/dl	Determinar cuerpos cetónicos en micciones alternas
Moderada o importante‡	Cada hora	Cada hora si glucosa >250 mg/dl	Determinar cuerpos cetónicos en cada micción; acudir al hospital si se producen vómitos

Insulina basal: debe administrarse insulina glargina o detemir basal según la dosis y el momento habitual. La NPH y la lenta deben reducirse a la mitad si la glucosa plasmática es <150 mg/dl y la ingesta oral está limitada.

Líquidos orales: sin azúcar si la glucosa plasmática es >250 mg/dl (14 mmol/l); con azúcar si la glucosa plasmática es <250 mg/dl.

Llamar al médico o a la enfermera si la glucosa plasmática permanece elevada después de tres dosis extras, si la glucosa plasmática sigue siendo menor de 70 mg/dl y el niño no puede tomar un suplemento oral o si se produce deshidratación.

*Administrar insulina según una pauta de dosis individualizada. Administrar también la dosis habitual de ingesta de hidratos de carbono si la glucosa es >150 mg/dl.

†Para cuerpos cetónicos plasmáticos <1,5 mmol/l en el preparado comercial en el domicilio.

‡Para cuerpos cetónicos plasmáticos >1,5 mmol/l en el domicilio.

y se administra la glucosa i.v. necesaria para evitar la hipoglucemia. Para procedimientos mayores, traumatismos o situaciones en las que se espera un periodo postoperatorio prolongado de ingesta oral disminuida, es aconsejable controlar los requerimientos de insulina con un goteo de insulina i.v. (tabla 607.12). La insulina i.v. generalmente se inicia a dosis de 0,03 unidades/kg en pacientes euglucémicos en el momento de la cirugía. La glucemia debe determinarse cada hora durante la intervención y el perioperatorio, ajustando la dosis de insulina y/o la concentración de glucosa de los líquidos i.v. según sea necesario. En pacientes con hiperglucemia preoperatoria (glucosa sérica >250 mg/dl), es aconsejable verificar los cuerpos cetónicos antes de comenzar la cirugía. Si se identifica una cetosis significativa, la cirugía debe retrasarse (si es posible) hasta que la cetosis pueda tratarse y resolverse. Después de la operación, el paciente no debe ser dado de alta hasta que las glucemias sean estables y se tolere la ingesta oral.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO: RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO

Las complicaciones de la DM se dividen en complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía; complicaciones macrovasculares, como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica; neuropatías periférica y autonómica; y osteopatía diabética, que se manifiesta por un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en Estados Unidos entre la población adulta de entre 20 y 65 años. El riesgo de retinopatía diabética tras 15 años de duración de la enfermedad es del 98% en las personas con DMT1 y del 78% en aquellas con DMT2. Las tasas de retinopatía diabética varían entre cerca del 15% hasta 30%. En al menos el 5% de los menores de 19 años existen opacidades del cristalino (debido a la glucosilación de las proteínas tisulares y a la activación de la vía de los polioles). El control metabólico influye en el desarrollo de esta complicación ya que la prevalencia es considerablemente superior con la mayor duración de la diabetes y cifras más altas de HbA_{1c}, presión arterial y colesterol. Independientemente de la duración, la prevalencia de la retinopatía diabética es superior en la DMT1. Sin embargo, los factores genéticos también participan ya que solo el 50% de los pacientes desarrolla retinopatía proliferativa. Las manifestaciones clínicas más precoces de la retinopatía diabética se clasifican como no proliferativas o retinopatía diabética de fondo (microaneurismas, hemorragias puntiformes y más extensas, exudados duros y blandos, dilataciones venosas y venas arrosariadas, y alteraciones microvasculares intrarretinianas). Estos cambios no afectan a la visión. La forma más grave es la retinopatía diabética proliferativa, que se manifiesta por neovascularización, proliferación fibrosa y hemorragias prerretinianas y vítreas. La retinopatía proliferativa, si no se trata, progresa de forma implacable y afecta a la visión, produciendo ceguera. El pilar fundamental del tratamiento es la fotocoagulación panretiniana con láser. En la oftalmopatía diabética avanzada (que se manifiesta por hemorragia o fibrosis vítrea grave, frecuentemente con desprendimiento de retina), la vitrectomía es una importante modalidad terapéutica. Finalmente, la enfermedad ocular pasa a ser quiescente, un estado denominado retinopatía involutiva. Un subtipo independiente de retinopatía es la maculopatía diabética, que se manifiesta por edema macular grave que afecta a la visión central. La fotocoagulación focal con láser puede ser eficaz para tratar la maculopatía diabética.

Las guías clínicas aconsejan que los pacientes diabéticos se sometan inicialmente a una exploración exhaustiva con dilatación por parte de un oftalmólogo poco después del diagnóstico en los pacientes con DMT2 y a los 3-5 años tras el inicio de la DMT1 (pero no antes de los 10 años de edad). Cualquier paciente con síntomas o anomalías visuales debe ser remitido para una evaluación oftalmológica. En los pacientes tanto con DMT1 como con DMT2 se deben repetir evaluaciones posteriores cada 1-2 años, según indique un oftalmólogo profesional con experiencia en diagnosticar y tratar la retinopatía diabética (tabla 607.13).

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la primera causa conocida de enfermedad renal terminal (ERT) en Estados Unidos. La mayoría de las ERT por nefropatía diabética son evitables. La nefropatía diabética afecta al 20-30% de los pacientes con DMT1 y al 15-20% de los pacientes con DMT2 a los 20 años del inicio de la enfermedad. Los pacientes con ERT asociada a diabetes tienen una expectativa media de vida a los 5 años inferior al 20%. El aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo en la DMT1 puede deberse a la nefropatía, que puede ser la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes. El riesgo de nefropatía aumenta con la duración de la diabetes (hasta los 25 y 30 años, después de los cuales pocas veces aparece esta complicación), el grado de control metabólico y la predisposición genética a la hipertensión esencial. Solo el 30-40% de los pacientes afectados por la DMT1 llega a desarrollar una ERT. La glucosilación de las proteínas tisulares produce

Tabla 607.12 Recomendaciones para la cobertura con insulina intravenosa durante la cirugía

NIVEL DE GLUCOSA PLASMÁTICA (mg/dl)	INFUSIÓN DE INSULINA (U/kg/h)	CONTROL DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA
<120	0,00	1 hora
121-200	0,03	2 horas
200-300	0,06	2 horas
300-400	0,08	1 hora*
400	0,10	1 hora*

Se administra una infusión de glucosa al 5% y suero salino al 0,45% con 20 mEq/l de acetato potásico a un ritmo 1,5 veces el normal de mantenimiento.
*Comprobar cetonuria.

Tabla 607.13 Recomendaciones para el cribado

	PRUEBA INICIAL	FRECUENCIA	PRUEBA
Tiroidopatías	Al diagnóstico	Cada 1-2 años o antes si hay síntomas	TSH, anticuerpos tiroideos
Celiaquía	Al diagnóstico	Antes de los 2 años y de nuevo a los 5 años o antes si hay síntomas	IgA y TTG
Hipertensión	Al diagnóstico	En cada visita	TA elevada ≥90 percentil para la edad, sexo y talla en 3 ocasiones diferentes
Dislipidemia	≥10 años de edad al diagnóstico, una vez logrado el control glucémico	Anualmente si anormal; cada 5 años si inicialmente normal	Objetivo LDL-C <100 mg/dl
Nefropatía	En la pubertad o a la edad de ≥10 años, lo que suceda antes, si DMT1 ≥5 años	Anualmente	Albuminuria; cociente albúmina/creatinina en orina
Retinopatía	DMT1 ≥3-5 años cuando ≥10 años o en la pubertad, lo que suceda antes	Anualmente	Examen ocular con pupila dilatada
Neuropatía	En la pubertad o ≥10 años, lo que suceda antes si DMT1 >5 años	Anualmente	Exploración de los pies

IgA, inmunoglobulina A; TA, tensión arterial; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TTG, transglutaminasa tisular.
Datos de la American Diabetes Association: Children and adolescents: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S126-S136, 2018.

un engrosamiento de la membrana basal glomerular. La historia natural de la nefropatía diabética es lenta. Se puede detectar una elevada tasa de excreción de albúmina urinaria de entre 30 y 300 mg/24 horas (20-200 µg/min) (**microalbuminuria**) que constituye un estadio precoz de nefropatía entre intermitente y persistente (incipiente), que suele asociarse con hiperfiltración glomerular y una elevación de la presión arterial. A medida que la nefropatía evoluciona hasta un estadio precoz de nefropatía franca con proteinuria (tasa de excreción de albúmina >300 mg/24 h o >200 µg/min), se acompaña de hipertensión. La nefropatía en estadio avanzado se define por una disminución progresiva de la función renal (disminución del filtrado glomerular y elevación de la urea y la creatinina plasmáticas), proteinuria progresiva e hipertensión. La progresión a la ERT se reconoce por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de un tratamiento de sustitución renal (trasplante o diálisis).

El cribado de la nefropatía diabética es un aspecto rutinario en la atención al paciente diabético (v. tabla 607.13). La Asociación Americana de Diabetes recomienda un cribado anual para las personas con DMT2 y para aquellas con DMT1 de más de 5 años de evolución mediante determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aleatoria de orina. Los resultados alterados deberían ser confirmados por 2 muestras adicionales en días separados dada la alta variabilidad de la excreción de albúmina en los pacientes con diabetes. La hiperglucemia de corta duración, el ejercicio intenso, las infecciones urinarias, la hipertensión grave, la insuficiencia cardiaca y los síndromes febriles agudos pueden producir una elevación transitoria de la excreción urinaria de albúmina. Existe una variabilidad considerable en la excreción de albúmina de un día a otro, por lo que deben existir niveles elevados en al menos 2 de 3 muestras en un periodo de 3-6 meses antes de que un paciente sea diagnosticado de microalbuminuria y se inicie el tratamiento. Una vez que se diagnostica la albuminuria hay varios factores que atenúan el efecto de la hiperfiltración renal: 1) el control meticuloso de la hiperglucemia, 2) el control enérgico de la presión arterial sistémica, 3) el control selectivo de la dilatación arteriolar mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por tanto, disminuyendo la presión capilar transglomerular) y 4) la restricción proteica de la dieta (porque la ingesta alta de proteínas aumenta la tasa de perfusión renal). Un control glucémico estricto retrasará la progresión de la microalbuminuria y ralentizará la progresión de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo previo de la diabetes tiene un beneficio persistente durante 7-8 años y puede diferir o evitar el desarrollo de nefropatía diabética.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética puede afectar tanto el sistema nervioso periférico como al autonómico, y puede aparecer tanto en niños como en adolescentes. La etiología de la neuropatía diabética sigue sin conocerse por completo y el impacto de la hiperglucemia sobre su desarrollo sigue siendo incierto. Estudios observacionales llevados a cabo en los años anteriores a la era del tratamiento intensivo con insulina de la DMT1 hallaban en general una incidencia de neuropatía mayor que los estudios más recientes. Sin embargo, varios estudios recientes han hallado que el desarrollo de neuropatía diabética periférica preclínica y sintomática en la infancia no se correlaciona claramente con el control glucémico ni con la duración de la enfermedad. Se ha lanzado la hipótesis de que la vía de los polioles, la glucosilación no enzimática y/o las alteraciones del metabolismo del mioinositol que afectan a uno o más tipos celulares de la composición multicelular del nervio periférico puedan tener una función iniciadora. También podrían contribuir al desarrollo de neuropatía otros factores, como los posibles efectos neurotróficos directos de la insulina, los factores de crecimiento relacionados con la insulina, el óxido nítrico y las proteínas de estrés. En pacientes diabéticos jóvenes sin síntomas neurológicos es frecuente encontrar una percepción cutánea térmica alterada tanto en las extremidades superiores como en las inferiores usando técnicas cuantitativas de la sensibilidad. El umbral doloroso termoinducido en la mano se correlaciona con la duración de la diabetes. No existe una correlación entre las puntuaciones de las técnicas cuantitativas de la sensibilidad y el control metabólico. En hasta el 10-58% de los niños con diabetes se ha detectado una alteración nerviosa motora subclínica que se manifiesta por la disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y de la amplitud del potencial de acción sensitivo. En los adolescentes con enfermedad de larga evolución y mal control metabólico pueden existir signos precoces de neuropatía autonómica, como una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se han probado varias estrategias terapéuticas con resultados variables. Estas modalidades de tratamiento incluyen: 1) la mejoría del control metabólico, 2) el uso de inhibidores de la aldosa reductasa para disminuir los metabolitos de la vía de los polioles, 3) la utilización de ácido α-lipoico (un antioxidante) que estimula el óxido nítrico tisular y sus metabolitos, 4) el uso de anticomiciales (p. ej., lorazepam, valproato, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, fenitoína, tiagabina y topiramato) para el tratamiento del dolor neuropático y 5) consumo de antidepresivos (amitriptilina, imipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Otros fármacos son los antiarrítmicos, como la lidocaína, los analgésicos tópicos y los antiinflamatorios no esteroideos.

Efectos esqueléticos de la diabetes mellitus de tipo 1

Se ha observado que el esqueleto se ve afectado negativamente por la diabetes y que el riesgo de complicaciones esqueléticas es mayor en la DMT1 que en la DMT2. La DMT1 se asocia con un mayor riesgo de fracturas que se hace evidente desde la infancia y persiste durante toda la vida. Se incluye un riesgo mucho más alto de fractura de cadera en los adultos, de 2 a 7 veces superior al de los pacientes no diabéticos, dependiendo de la población estudiada. La mayoría de los estudios han demostrado que la DMT1 se asocia a una baja densidad mineral ósea. Esto no sucede con la DMT2, donde la densidad ósea es normal o incluso superior al promedio debido a la mayor carga mecánica por la obesidad. La menor densidad ósea no parece ser suficiente para explicar el aumento del riesgo de fractura, lo que lleva a la hipótesis de que la calidad del hueso también puede verse afectada. No se conoce bien la causa de la osteopatía diabética, aunque se presume que es multifactorial. La mayoría de los estudios muestran asociación entre el mal control glucémico y problemas esqueléticos, indicando la influencia de la hiperglucemia y/o la deficiencia de insulina. La exposición crónica a la hiperglucemia puede debilitar la resistencia ósea por acumulación de productos finales de la glucación avanzada (PFGA) en los huesos. Otros factores que podrían perjudicar la salud ósea en la diabetes son la inflamación crónica, anomalías del eje factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)-hormona del crecimiento y anomalías del metabolismo mineral óseo, como la pérdida excesiva de calcio en la orina. Actualmente, no existen pautas estándar para el cribado de la salud ósea en niños. Se recomienda la evaluación de la densidad ósea median DXA y marcadores del metabolismo mineral óseo en adultos con antecedentes de fracturas y otros factores de riesgo de osteoporosis. La educación dietética debería hacer hincapié en la importancia de cumplir con las recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D con la dieta y los suplementos.

Otras complicaciones

El **síndrome de Mauriac** es una complicación rara relacionada con la infrainsulinización crónica y caracterizado por retraso del crecimiento y hepatomegalia secundaria a la acumulación de glucógeno en el hígado. Es mucho menos frecuente desde que se dispone de las insulinas de acción más larga. Las características clínicas del síndrome de Mauriac son la cara de luna llena, el aumento del perímetro abdominal, la atrofia muscular proximal y la hepatomegalia debida a la infiltración por grasa y glucógeno. El síndrome de movilidad articular limitada se asocia frecuentemente al desarrollo precoz de complicaciones diabéticas microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía, que pueden aparecer antes de los 18 años de edad. En los últimos 10-20 años, la prevalencia de este síndrome ha disminuido significativamente, lo cual se atribuye a la mejoría del control metabólico global de los niños y adolescentes con DMT1.

PRONÓSTICO

La DMT1 es una enfermedad grave y crónica. Se ha estimado que la esperanza media de vida de las personas con diabetes es aproximadamente 10 años menor que la de la población no diabética, aunque al mejorar los cuidados esta cifra está disminuyendo progresivamente. Aunque los niños diabéticos finalmente alcanzan una talla adulta dentro de la media normal, la pubertad puede retrasarse y la talla final puede ser menor que el potencial genético. Por estudios realizados en gemelos idénticos se deduce que, a pesar de un control aparentemente satisfactorio, el gemelo diabético presenta una pubertad retrasada y una reducción sustancial de la talla cuando la enfermedad se inicia antes de la pubertad. Estas observaciones indican que, en el pasado, los criterios convencionales para juzgar el buen control eran inadecuados y que el control apropiado de la DMT1 casi nunca se lograba con los métodos rutinarios.

El continuo desarrollo de sistemas de circuito cerrado que podrían llegar a regular el control glucémico con mínima intervención humana es otra aproximación a la resolución de estos problemas a largo plazo. En personas seleccionadas, se han mantenido patrones casi normales de glucemia y de otros índices de control metabólico como la HbA_{1c} en estudios a corto plazo. Actualmente este enfoque debe reservarse para familias que estén pendientes de las complicaciones potenciales, como el fallo mecánico del dispositivo de

infusión que puede causar hiper o hipoglucemia y las infecciones del lugar de inserción del catéter.

Los cambios del patrón de control metabólico están teniendo una influencia significativa en la reducción de la incidencia y la gravedad de determinadas complicaciones. Por ejemplo, tras 20 años de diabetes, se observó una disminución de la incidencia de nefropatía en la DMT1 en Suecia entre los niños diagnosticados entre 1971 y 1975, en comparación con aquellos diagnosticados en la década anterior. Además, en la mayoría de los pacientes con microalbuminuria en los que fue posible obtener un buen control glucémico, esta desapareció. Esta mejoría del pronóstico se relaciona directamente con el control metabólico.

TRASPLANTE Y REGENERACIÓN DE PÁNCREAS Y DE ISLOTES PANCREÁTICOS

En un intento de curar la DMT1, se han realizado trasplantes de segmentos de páncreas o de islotes aislados en adultos. Estos procedimientos requieren una alta tecnología y se asocian a riesgos de recurrencia de la enfermedad y a complicaciones por el rechazo y el tratamiento inmunosupresor. Una de las complicaciones de los inmunosupresores a largo plazo es el desarrollo de neoplasias malignas. Algunos fármacos antirrechazo, sobre todo la ciclosporina y el tacrolimús, son tóxicos para los islotes de Langerhans, pues afectan a la secreción de insulina e incluso causan diabetes. Por ello, el trasplante segmentario de páncreas normalmente solo se realiza asociado a un trasplante de riñón en pacientes con ERT debida a nefropatía diabética, en los que la pauta de inmunosupresión está indicada para el trasplante renal. Se han realizado varios miles de trasplantes de este tipo en adultos. Gracias a la experiencia acumulada y a la aparición de mejores fármacos inmunosupresores se puede lograr una supervivencia funcional del injerto pancreático de varios años, durante los cuales el paciente puede tener un control metabólico con un aporte exógeno de insulina mínimo o nulo, y revertir algunas de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, debido a que los niños y los adolescentes con DM no suelen tener ERT por su diabetes, no se puede recomendar el trasplante pancreático como un tratamiento primario en los niños.

El **trasplante de células de islotes** ha constituido un reto debido tanto a la limitada supervivencia de las células trasplantadas como al rechazo. Una estrategia de trasplante de islotes (protocolo de Edmonton) consistía en infundir islotes pancreáticos aislados en la vena porta de adultos con DMT1, junto con fármacos inmunosupresores que presentaban menos efectos secundarios que otros fármacos. Aunque la duración de la independencia de la insulina fue inicialmente corta, la implantación del injerto y la independencia de la insulina han mejorado en la última década en más de mil pacientes en los que se ha realizado esta técnica. La implantación del injerto de islotes ha mejorado mediante el uso de una mejor inmunosupresión de inducción y mantenimiento. Aun así, en los estudios de seguimiento durante 5 años, solo en torno al 10% de los casos mantenían la independencia de la insulina, con una duración media de esta de solo aproximadamente 15 meses en todos los casos. La toxicidad de la inmunosupresión, la limitada disponibilidad del tejido viable, los problemas de financiación y las limitaciones del injerto en sí mismo siguen siendo desafíos a largo plazo.

Se están estudiando medios alternativos de generar células β a partir de la expansión de islotes, xenotrasplantes de islotes encapsulados, líneas celulares de islotes humanos y células madre. La regeneración de los islotes es una estrategia que potencialmente podría curar la DMT1 porque en realidad la masa de células β está regulada dinámicamente.

607.3 Diabetes mellitus tipo 2

David R. Weber y Nicholas Jospe

La DMT2, anteriormente conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente o diabetes de inicio adulto, es un trastorno heterogéneo caracterizado por una resistencia periférica a la insulina y un fallo de las células β para satisfacer la demanda creciente de insulina. Los pacientes con DMT2 tienen un déficit relativo, más que absoluto, de insulina. Generalmente no tienen tendencia a la cetosis, pero la cetoacidosis es la presentación inicial en el 5-10% de los individuos afectados. Se desconoce la etiología específica, pero estos pacientes no sufren una destrucción autoinmune de células β ni ninguna de las causas conocidas de diabetes secundaria (tabla 607.14).

HISTORIA NATURAL

La DMT2 se considera una enfermedad poligénica agravada por factores ambientales, como la escasa actividad física o la excesiva ingesta calórica. La mayoría de los pacientes son obesos, aunque en ocasiones la enfermedad puede verse en individuos con un peso normal. Los asiáticos en particular parecen tener un riesgo mayor de desarrollar una DMT2 con grados más bajos de adiposidad general. Aunque tengan un porcentaje anormalmente alto de grasa corporal en la región abdominal, algunos pacientes pueden no

Tabla 607.14 Características de la presentación de las diabetes tipo 1, tipo 2 y monogénica

	DIABETES TIPO 1	DIABETES TIPO 2	DIABETES DEL ADULTO DE INICIO EN LA JUVENTUD
Edad de inicio durante la infancia y adolescencia	Cualquiera	Rara antes de la pubertad	Cualquiera
Peso corporal	Cualquiera	Rara con peso normal	Cualquiera
Síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)	Casi universal	Dos tercios	Frecuente
Duración de los síntomas antes de la presentación	<1 mes	Con frecuencia >1 mes	Cualquiera
Cetoacidosis diabética en la presentación	Frecuente	Rara (6-11%)	..
Antecedentes familiares de diabetes antes de los 40 años	Infrecuente	Antecedentes familiares importantes de diabetes tipo 2	Antecedentes familiares casi siempre, clásicamente en 3 generaciones
Acantosis nigricans	Rara	Frecuente (86%)	..
Etnia	Cualquiera	Predominante en negros o minorías étnicas	Cualquiera
Anticuerpos asociados a diabetes (IA2, glutamato decarboxilasa, insulina)	Positivos en la mayoría	Negativos (<10%)	Negativos (<1%)
Mutación genética de *HNF1A, GCK,* o *HNF4A*	Negativa	Negativa	Casi universal
Complicaciones en la presentación	Muy raro	Frecuente	Raro

IA2, antígeno de los islotes relacionado con la tirosina fosfatasa 2.

De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden, Lancet 389: 2252-2260, 2017.

alcanzar necesariamente los criterios de sobrepeso u obesidad para la edad y el sexo. La obesidad, especialmente la obesidad central, se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina. Además, los pacientes con riesgo de desarrollar una DMT2 muestran una disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa. La obesidad no produce el mismo grado de resistencia a la insulina en todos los individuos, e incluso aquellos que desarrollan resistencia a la insulina no tienen necesariamente una alteración de la función de las células β. Por esto, muchos individuos obesos tienen cierto grado de resistencia a la insulina, pero la compensan aumentando la secreción de insulina. Aquellos que no son capaces de compensar adecuadamente la resistencia a la insulina aumentando su secreción desarrollan una IG y una alteración de la glucosa en ayunas (normalmente, aunque no siempre, en este orden). La resistencia hepática a la insulina lleva a una excesiva producción hepática de glucosa (fallo de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa), mientras que la resistencia del músculo esquelético a la insulina produce una disminución de la captación de glucosa en el lugar principal de consumo de esta. Con el tiempo la hiperglucemia empeora, un fenómeno que se ha atribuido a un efecto deletéreo sobre la célula β de la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) o de la hiperlipidemia crónica (lipotoxicidad) y que suele acompañarse de un incremento de los triglicéridos y una disminución de la expresión de los genes de la insulina. En algún momento la elevación de la glucosa plasmática alcanza los criterios para el diagnóstico de DMT2 (v. tabla 607.2), pero la mayoría de los pacientes con DMT2 permanecen asintomáticos durante meses o años después de este momento porque la hiperglucemia es moderada y los síntomas no son tan dramáticos como la poliuria y la pérdida en la presentación de la DMT1. Incluso puede continuar la ganancia ponderal. La hiperglucemia prolongada puede acompañarse del desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Dos de las diferencias entre la DMT2 en niños y en adultos es la pérdida más rápida de la función de las células β y la secreción de insulina, y el desarrollo más rápido de complicaciones diabéticas. Con el tiempo la función de las células β puede disminuir hasta tal punto que el paciente adquiera un déficit absoluto de insulina y se vuelva dependiente de la insulina exógena. En la DMT2, el déficit de insulina pocas veces es absoluto, por lo que los pacientes no suelen necesitar insulina para sobrevivir. No obstante, en el momento del diagnóstico, la mejor forma de mejorar el control glucémico es con insulina exógena. Aunque en los pacientes con DMT2 la CAD es poco frecuente, puede producirse y normalmente se asocia al estrés generado por otra enfermedad, como una infección grave. La CAD tiende a ser más frecuente en los pacientes de origen afroamericano que en otros grupos étnicos. Aunque en la DMT2 no se produce una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, los marcadores autoinmunes de la DMT1 (anticuerpo frente a la ácido glutámico descarboxilasa, ICA512 y el autoanticuerpo asociado a la insulina) pueden ser positivos hasta en una tercera parte de los casos de adolescentes con DMT2. La presencia de estos marcadores autoinmunes en niños y adolescentes no descarta la DMT2. Al mismo tiempo, debido al incremento general de la obesidad, la presencia de esta no excluye el diagnóstico de DMT1. Aunque la mayoría de los casos nuevos de niños y adolescentes con diagnóstico reciente se puede diagnosticar con seguridad como DMT1 o DMT2, unos pocos presentan características de ambos tipos y son difíciles de clasificar.

EPIDEMIOLOGÍA

El estudio Search for Diabetes in Youth (SEARCH) encontró que la prevalencia de DMT2 en el grupo de 10-19 años en Estados Unidos era de 0,24/1.000 en 2009. La incidencia de DMT2 en niños ha aumentado drásticamente en los últimos años, pasando de 9 casos por 100.000 niños en 2002 a 12,5 casos por 100.000 en 2011. Algunos grupos étnicos parece que tienen un riesgo mayor: por ejemplo, los nativos americanos, los hispanoamericanos y los afroamericanos (en este orden) tienen tasas de incidencia mayores que los norteamericanos de raza blanca (fig. 607.8). Aunque la mayoría de los niños que presentan una diabetes continúa teniendo DMT1, el porcentaje de niños que se presenta con una DMT2 está creciendo y en algunos centros supone hasta el 50% de los niños recientemente diagnosticados.

La prevalencia en el resto del mundo varía ampliamente y no se dispone de datos precisos en muchos países, pero está claro que está aumentando en todo el mundo. En general los asiáticos parece que desarrollan la DMT2 con niveles de índice de masa corporal más bajos que los europeos. Unido a la baja incidencia que presentan de DMT1, esto significa que la DMT2 supone un porcentaje mucho mayor de los niños diabéticos en muchos países asiáticos.

La epidemia de DMT2 en niños y adolescentes es paralela a la aparición de la epidemia de obesidad. Aunque la obesidad se asocia por sí misma a resistencia a la insulina, la diabetes no se desarrolla hasta que existe cierto grado de fallo en la secreción de insulina. Por eso, cuando se mide, la secreción de insulina en respuesta a la glucosa u otros estímulos es siempre más baja en las personas con DMT2 que en los controles sanos de igual edad, sexo, peso y concentración de glucosa equivalente.

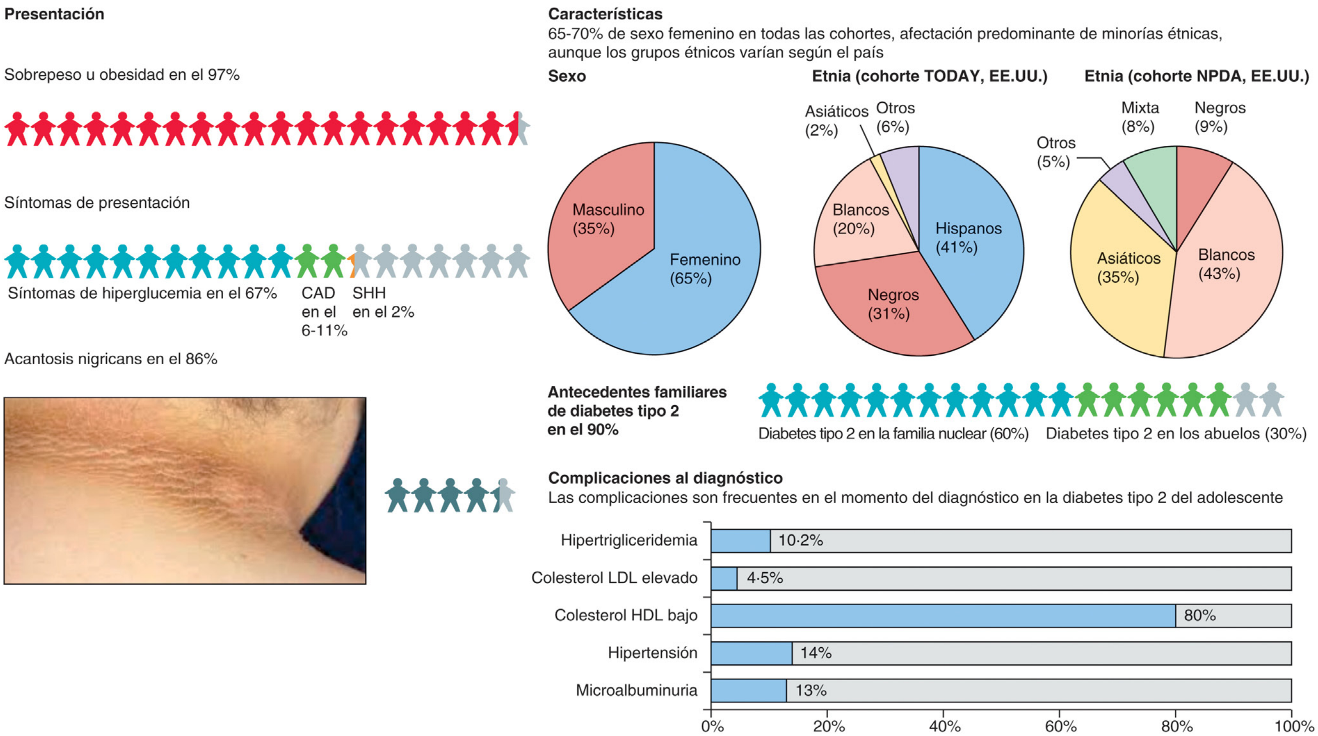

Fig. 607.8 Características de la diabetes tipo 2 del adolescente al diagnóstico. CAD, cetoacidosis diabética; SHH, síndrome hiperosmolar hiperglucémico. *(De Viner R, White B, Christie D: Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden.* Lancet *389:2252-2260, 2017.)*

GENÉTICA

La DMT2 tiene un fuerte componente genético; las tasas de concordancia entre gemelos idénticos se sitúan entre el 40% y el 80%, aunque no siguen un patrón mendeliano simple. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la gemelaridad por sí misma incrementa el riesgo de DMT2 (debido al crecimiento intrauterino retardado) y esto puede distorsionar la estimación del riesgo genético. Los gemelos monocigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida para DMT2 de alrededor del 70%, lo que indica que los factores ambientales compartidos (incluidos el ambiente prenatal) pueden participar de forma importante en el desarrollo de DMT2; los gemelos dicigóticos presentan una concordancia a lo largo de la vida de alrededor del 20-30%. La base genética de la DMT2 es compleja y no está completamente definida: no se ha identificado un único defecto predominante, como sucede con la asociación del HLA con la DMT1. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado algunos polimorfismos genéticos que se asocian con un riesgo aumentado de DMT2 en la mayoría de las poblaciones estudiadas; los que se han identificado de forma más consistente son las variantes del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 similar a 2), que puede tener un papel en la función de la célula β. Otros alelos de riesgo identificados incluyen variantes de *PPARG* y *KCNJ11-ABCC8,* así como muchos otros. Pero hasta la fecha, en conjunto todas estas variantes identificadas explican solo una pequeña proporción (probablemente menos del 20%) del riesgo poblacional de diabetes y hasta ahora en muchos casos no está claro cuál es el mecanismo por el que estos polimorfismos confieren un riesgo de DMT2. Se espera que proporcionen pistas sobre la elusiva fisiopatología de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas.

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

El bajo peso al nacimiento y el crecimiento intrauterino retardado se asocian con un riesgo incrementado de DMT2. Parece que este riesgo es mayor en los niños de bajo peso al nacimiento que ganan peso rápidamente en los primeros años de vida. Estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis del *fenotipo ahorrador,* que establece que la escasa nutrición fetal de alguna manera programa a estos niños para maximizar el almacenamiento de nutrientes y les hace más propensos a una futura ganancia de peso y al desarrollo de diabetes. Las modificaciones epigenéticas pueden participar en este proceso, dado que son muy pocos los genes conocidos de la DMT2 asociados con bajo peso al nacer, pero los mecanismos moleculares concretos implicados todavía no están determinados. Independientemente de cuál sea el mecanismo exacto, los perfiles de metilación alterados y/o la disregulación transcripcional o las modificaciones de las histonas, así como el ambiente prenatal y durante la primera infancia desempeñan un papel importante en la patogénesis de la DMT2 y pueden hacerlo a través de modificaciones epigenéticas del ADN (además de por otros factores).

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

La obesidad es el factor del estilo de vida más importante asociado con el desarrollo de DMT2. Esta, a su vez, se asocia con la ingesta de alimentos de alta energía, inactividad física, tiempo delante del televisor y nivel socioeconómico bajo (en los países desarrollados). El tabaquismo materno también incrementa el riesgo de diabetes y de obesidad en la descendencia. Curiosamente, se ha demostrado que la exposición a contaminantes del suelo y el aire contribuye a la resistencia a la insulina. La naturaleza lipofílica de estos contaminantes orgánicos y su consiguiente acumulación en el tejido adiposo podrían favorecer la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, la deprivación de sueño y el estrés psicosocial se asocian con un riesgo aumentado de obesidad infantil e IG en adultos, posiblemente por una sobreactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Muchos antipsicóticos (especialmente los atípicos, como la olanzapina y la quetiapina) y antidepresivos (tanto los tricíclicos como los nuevos antidepresivos, como la fluoxetina y la paroxetina) inducen una ganancia de peso. Además del riesgo que confieren por el aumento de la obesidad, algunos de estos medicamentos pueden desempeñar un papel directo provocando resistencia a la insulina, disfunción de la célula β, resistencia a la leptina y activación de vías inflamatorias. Para complicar más la situación, hay pruebas de que la esquizofrenia y la depresión por sí mismas incrementan el riesgo de DMT2 y de síndrome metabólico, independientemente del riesgo conferido por el tratamiento farmacológico. Como resultado, tanto la obesidad como la DMT2 son más prevalentes en esta población. Además, con el aumento del uso de antipsicóticos y antidepresivos en la población pediátrica, es probable que esta asociación se vuelva más estrecha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Estados Unidos, la DMT2 en niños se diagnostica con más probabilidad en jóvenes nativos americanos, hispanoamericanos y afroamericanos, siendo la incidencia más alta descrita en los jóvenes indios pima. Aunque se han descrito casos tan jóvenes como con 4 años, la mayoría se diagnostica en la adolescencia y la incidencia aumenta con la edad. Prácticamente en todos los casos existen antecedentes familiares de DMT2. Estos pacientes son típicamente obesos y se presentan con síntomas leves de poliuria y polidipsia, o están asintomáticos y la DMT2 se detecta en pruebas de cribado. Hasta el 10% de los casos se presenta con una CAD. La exploración física muestra con frecuencia la presencia de acantosis nigricans, habitualmente en el cuello y otras áreas de flexión. Puede haber otros hallazgos, como estrías y aumento de la relación cintura-cadera. Las pruebas de laboratorio revelan unos niveles elevados de HbA_{1c}. En los pacientes con DMT2 es frecuente encontrar al diagnóstico una hiperlipidemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Por esto, en todos los casos nuevos de DMT2 está indicado un cribado lipídico. Además, actualmente en el momento del diagnóstico se recomienda medir la presión arterial, determinar un cociente de albúmina/creatinina en orina aleatorio y realizar un exploración de fondo de ojo. Como la hiperglucemia se desarrolla lentamente y los pacientes pueden estar asintomáticos durante meses o años antes de desarrollar la DMT2, se recomienda realizar un cribado de DMT2 en los niños de alto riesgo (tabla 607.15). La American Diabetes Association recomienda que a todos los jóvenes con sobrepeso y al menos otros dos factores de riesgo se les realicen pruebas para detectar la DMT2 a los 10 años o al inicio de la pubertad y posteriormente cada 2 años. Los factores de riesgo incluyen la historia familiar de DMT2 en familiares de primer o segundo grado, los antecedentes de diabetes gestacional en la madre, pertenecer a ciertos grupos étnicos (p. ej., nativos americanos, afroamericanos, hispanos o habitantes de las islas de Asia/Pacífico) o tener signos de resistencia a la insulina (p. ej., acantosis nigricans, hipertensión, dislipemia o síndrome de ovario poliquístico). La recomendación actual es utilizar la glucosa en ayunas como método de cribado, pero algunas autoridades recomiendan usar la HbA_{1c} como herramienta de cribado. En los casos dudosos o asintomáticos el diagnóstico puede confirmarse con una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, pero esto no es necesario si existen síntomas típicos o la glucosa plasmática en ayunas o HbA_{1c} está claramente elevada en dos muestras separadas en el tiempo.

TRATAMIENTO

La DMT2 es un síndrome progresivo que provoca gradualmente un déficit completo de insulina a lo largo de la vida del paciente. La aproximación sistemática al tratamiento de la DMT2 debe realizarse de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, lo que incluye añadir insulina cuando los hipoglucemiantes orales fracasan. Con todo, la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) es una parte esencial del régimen de tratamiento y normalmente es necesario consultar con un dietista, ya que el ensayo clínico pediátrico más grande hasta la fecha, el estudio Treatment Options for Type 2

Tabla 607.15 Pruebas para la diabetes tipo 2 en niños

- Criterios*
  Sobrepeso (índice de masa corporal >85 percentil para la edad y el sexo, peso para la talla >85 percentil, o peso >120% del ideal para la talla)
  Más
  Cualquiera de los 2 siguientes factores de riesgo:
  - Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en un familiar de 1.° o 2.° grado
  - Raza/etnia (nativo americano, afroamericano, hispano, asiático/islas del Pacífico)
  - Signos de resistencia a la insulina o de trastornos asociados a resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico)
- Edad al comienzo: 10 años o al comienzo de la pubertad si esta es más temprana
- Frecuencia: cada 2 años
- Prueba: preferentemente glucosa plasmática en ayunas

*El juicio clínico solo debe emplearse para evaluar la diabetes en pacientes de alto riesgo que no cumplan estos criterios.
De Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 23:386, 2000. Reproducida con autorización.

Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) mostró que la monoterapia con fármacos orales no logró un control duradero de la glucosa en casi la mitad de las personas con DMT2.

No existe una dieta o un régimen de ejercicio que haya mostrado de manera concluyente ser superior a otro, pero los profesionales recomiendan una dieta baja en calorías y grasas y 30-60 minutos de actividad física al menos 5 días a la semana. El objetivo final es mantener un IMC por debajo del 85% para la edad y el sexo, con especial atención a la reducción o el mantenimiento del peso según la edad del sujeto. El tiempo de televisión debe limitarse a 1-2 horas al día. Los niños con DMT2 con frecuencia provienen de un ambiente doméstico con escasa comprensión de los hábitos de alimentación saludables. Algunos comportamientos que se observan con frecuencia son la omisión de comidas, los tentempiés copiosos y un exceso de televisión, videojuegos y uso del ordenador. Los adolescentes se acostumbran a una ingesta no basada en el apetito (p. ej., ingesta emocional, ingesta asociada a la televisión, aburrimiento) y a las dietas cíclicas (dietas «yoyó»). El tratamiento de estos casos con frecuencia es un reto y puede no tener éxito, a no ser que toda la familia asuma la necesidad de cambiar su estilo de vida poco saludable.

Se recomienda, a menos que sea necesaria la insulina desde el principio, que se introduzcan agentes hipoglucemiantes en el momento del diagnóstico (tablas 607.16 y 607.17). Los pacientes que se presentan con una CAD o una HbA_{1c} muy elevada (>9%) requieren tratamiento con insulina, usando los mismos protocolos que en la DMT1. Una vez que los niveles de glucosa están bajo control, la mayoría de los casos pueden ser tratados con agentes hipoglucemiantes orales e intervenciones sobre el estilo de vida, pero algunos pacientes continúan necesitando tratamiento con insulina. La atención continuada debe incluir control periódico del peso, el IMC, la dieta y la actividad física, el control de la glucosa en sangre y el control de la HbA_{1c} a intervalos de 3 meses. La frecuencia de las determinaciones de glucosa domiciliarias puede variar desde 3 a 4 veces al día en quienes reciben múltiples inyecciones diarias de insulina, hasta dos veces al día en los que siguen una pauta estable de insulina de acción prolongada o metformina.

El fármaco oral más habitual y el único aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMT2 en niños y adolescentes es la metformina. Antes de iniciar el tratamiento con metformina se debe evaluar la función renal ya que la alteración de la función renal se ha asociado con acidosis láctica potencialmente mortal. La disfunción hepática significativa también es una

Tabla 607.16 Resumen de medicaciones

MEDICACIONES	CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA	EDAD APROBADA POR LA FDA
Pramlintida	Análogo de amilina	Aumenta la saciedad, enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la secreción posprandial de glucagón, dando lugar a oscilaciones menores de la glucemia posprandial	Inyección subcutánea	>18 años
Metformina	Biguanida	Mejora la sensibilidad hepática a la insulina. Aumenta GLP-1 y PYY	Oral	10-18 años
Colesevelam*	Secuestrante de ácidos biliares	Aumenta la secreción de GLP-1 y puede aumentar la sensibilidad periférica a la insulina	Oral	>10 años†
Alogliptina* Linagliptina* Saxagliptina* Sitagliptina*	Inhibidores de DPP-4	Inhiben la degradación de GLP-1 y GIP por la DPP-4	Oral	>18 años
Albiglutida Dulaglutida Exenatida* Liraglutida*	Agonistas del péptido similar al glucagón	Aumentan la liberación de GLP-1, que estimula la liberación de insulina	Inyección subcutánea	>18 años
Afrezza	Insulina de acción rápida	Absorción pulmonar de insulina regular humana a la circulación sistémica	Inhalada	>18 años
Degludec*	Insulina de acción prolongada	La adición de ácido hexadecanoico a la lisina permite la formación de multihexámeros para la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA
Detemir	Insulina de acción prolongada	La adición de un ácido graso a la lisina facilita la unión de la insulina a la albúmina dando lugar a liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	≥6 años
Glargina u300	Insulina de acción prolongada	La sustitución de glicina y la adición de dos argininas en el extremo carboxiterminal provoca cristalización a pH fisiológico dando lugar a la liberación lenta de la insulina	Inyección subcutánea	>18 años para la forma u1505 (300 unidades/ml) >5 años para la forma u0505 (100 unidades/ml)
Peglispro*	Insulina de acción prolongada	Intercambio de la lisina y la prolina del extremo carboxiterminal con adición de PEG da lugar a una insulina de liberación lenta	Inyección subcutánea	En espera de autorización como nuevo fármaco por la FDA ≥3 años para la forma lispro no pegilada
Nateglinida Repaglinida	Meglitinidas	Produce una rápida secreción de insulina al actuar sobre el canal de potasio sensible a ATP de las células beta pancreáticas	Oral	>18 años
Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina*	Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-2	Favorecen la excreción renal de glucosa a nivel del túbulo proximal provocando diuresis osmótica	Oral	>18 años

*Ensayos clínicos pediátricos en marcha.
†Hipolipemiante solo, www.accessdata.fda.gov.
ATP, adenosina trifosfato; GIP, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa; PEG, polietilenglicol; PYY, péptido YY.
De Meehan C, Silverstein J: Treatment options for type 2 diabetes in youth remain limited. *J Pediatr* 170:20-27, 2016.

Tabla 607.17 Opciones terapéuticas hipoglucemiantes existentes y futuras por órganos o sistemas

		TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES	
	DEFECTO FISIOPATOLÓGICO	Existentes	Futuros (ensayos clínicos en fase 1-3)
Célula β pancreática	Pérdida de masa y función celular; alteración de la secreción de insulina	Sulfonilureas; meglitinidas	Imeglimina
Célula α pancreática	Secreción de glucagón desregulada; aumento de la concentración de glucagón	Agonistas del receptor GLP-1	Antagonistas del receptor de glucagón
Incretinas	Respuesta de incretinas disminuida	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Agonistas orales del receptor GLP-1; inhibidores de DPP-IV de administración semanal
Inflamación	Desregulación inmune	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Moduladores inmunes; fármacos antiinflamatorios
Hígado	Aumento de liberación hepática de glucosa	Metformina; pioglitazona	Antagonistas del receptor de glucagón
Músculo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR
Tejido adiposo	Captación periférica de glucosa reducida; resistencia a la insulina	Metformina; pioglitazona	Moduladores selectivos de PPAR; análogos de FGF21; agonistas del receptor de ácidos grasos
Riñón	Aumento de reabsorción de glucosa causado por aumento de receptores de SGLT-2	Inhibidores de SGLT-2	Inhibidores combinados de SGLT-1/-2
Cerebro	Aumento del apetito; falta de saciedad	Agonista del receptor de GLP-1	Agonistas dobles o triples de GLP-1-glucagón-péptido inhibidor gástrico
Estómago o intestino	Aumento de la velocidad de absorción de glucosa	Agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV; inhibidores de alfa-glucosidasa; pramlintida	Inhibidores de SGLT-1
Colon (microbioma)	Microbiota intestinal anormal	Metformina; agonistas del receptor de GLP-1; inhibidores de DPP-IV	Probióticos

FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; inhibidores de DPP-IV, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV; PPAR, receptor del inductor activado de la proliferación de peroxisomas; inhibidores de SGLT-1/SGLT-2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa-1/cotransportador de sodio y glucosa-2.

De Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. *Lancet* 389:2239-2250, 2017, Table 1.

contraindicación para el uso de la metformina, aunque las elevaciones leves de las enzimas hepáticas pueden no ser una contraindicación absoluta. La dosis habitual de inicio es 500 mg una vez al día, con la cena para minimizar los posibles efectos secundarios. Esta dosis puede aumentarse hasta una dosis máxima de 2.000 mg al día. Son habituales los síntomas abdominales al inicio del tratamiento, pero en la mayoría de los casos se resuelven con el tiempo.

En adultos se utilizan de rutina otros agentes, como las tiazolidinedionas, las sulfonilureas, la acarbosa, la pramlintida, los miméticos de la incretina, y los inhibidores de la proteína transportadora de sodio-glucosa, pero en pediatría no se utilizan tan frecuentemente. Las sulfonilureas se utilizan ampliamente en adultos, pero la experiencia en pediatría es limitada. Mientras que el número de clases de fármacos hipoglucemiantes casi se ha triplicado en los últimos años, estos nuevos fármacos no se han estudiado aún en niños, por lo que no se han autorizado. Además, su efecto hipoglucemiante es relativamente débil. Las sulfonilureas producen liberación de insulina cerrando el canal de potasio (K_{ATP}) de las células β. Se utilizan ocasionalmente cuando la monoterapia con metformina no tiene éxito o está contraindicada por alguna razón (el uso en algunas formas de diabetes neonatal se expone en la sección de diabetes neonatal). Las tiazolidinedionas no están aprobadas para su uso en pediatría. La pramlintida es un análogo del IAPP (polipéptido amiloide de los islotes), que es un péptido que es cosecretado junto con la insulina por las células β y actúa retrasando el vaciamiento gástrico, suprimiendo el glucagón y posiblemente también la ingesta de alimentos. Todavía no está aprobado para su uso en pediatría. Las incretinas con péptidos intestinales como el GLP-1, el GLP-2 y el GIP (péptido insulinotrópico dependiente de glucosa, antes conocido como proteína inhibidora gástrica) que se secretan en respuesta a las comidas y actúan potenciando la secreción y la acción de la insulina, suprimen la producción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico (entre otras acciones). Los análogos de GLP-1 (p. ej., la exenatida) y los agentes que prolongan la acción del GLP-1 endógeno (p. ej., la sitagliptina) están disponibles para su uso en adultos, pero todavía no están aprobados en niños; pueden asociarse a efectos secundarios como el daño hepático y la pancreatitis. Los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa (SGLT-2) son una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes. Actúan bloqueando la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, aunque su efecto está, por supuesto, limitado por la cantidad de glucosa que llegue al túbulo. En el momento de escribir este artículo, el uso de estos fármacos en niños se está estudiando, por lo que su uso podría ser autorizado pronto. Por último, las técnicas de cirugía bariátrica, como la derivación gástrica o las bandas gástricas, aún no se recomiendan en los jóvenes con DMT2; la experiencia es limitada pero creciente, de modo que pronto se dispondrá de resultados a largo plazo. Algunas guías clínicas indican que la cirugía bariátrica podría estar indicada bajo ciertas condiciones, en adolescentes mayores con un IMC >40 kg/m^2.

COMPLICACIONES

En el estudio SEARCH de diabetes en jóvenes, el 92% de los pacientes con DMT2 tenía dos o más elementos del síndrome metabólico (hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del perímetro de cintura), incluyendo un 70% con hipertensión. Además, la incidencia de microalbuminuria y de retinopatía diabética parece ser más alta en la DMT2 que en la DMT1. En el estudio SEARCH, la incidencia de microalbuminuria entre los pacientes que tenían DMT2 de menos de 5 años de evolución era del 7-22%, mientras que la retinopatía estaba presente en el 18,3%. Por ello, en todos los adolescentes con DMT2 se debe realizar un cribado de hipertensión y alteraciones lipídicas. El cribado de microalbuminuria y retinopatía puede estar indicado incluso antes que en la DMT1. Las recomendaciones para el tratamiento son las mismas que en los niños con DMT1. Las apneas nocturnas y la enfermedad hepática grasa se diagnostican cada vez con más frecuencia y puede ser necesario remitir al paciente al especialista apropiado. Las complicaciones asociadas con todas las formas de diabetes y las recomendaciones de cribado se exponen en la tabla 607.13; en la tabla 607.18 se enumeran algunos trastornos adicionales que se asocian con la DMT2.

Tabla 607.18 Monitorización de las complicaciones y comorbilidades

TRASTORNO	PRUEBA DE CRIBADO	COMENTARIOS
Hipertensión	Presión arterial	
Esteatosis hepática	Aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, posiblemente ecografía hepática	
Síndrome del ovario poliquístico	Antecedentes menstruales, valoración de un exceso de andrógenos con testosterona libre/total, deshidroepiandrosterona sulfato	
Microalbuminuria	Concentración urinaria de albúmina y relación albúmina/creatinina	
Dislipemia	Perfil lipídico basal (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos)	Análisis en el momento del diagnóstico y cada 2 años
Apnea del sueño	Polisomnografía; estudio del sueño que evalúa la saturación nocturna de oxígeno, el flujo aéreo, la frecuencia cardiaca, la electromiografía y los movimientos oculares	

De Liu L, Hironaka K, Pihoker C: Type 2 diabetes in youth, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 34:249-280, 2004.

PREVENCIÓN

Las dificultades para lograr un buen control glucémico y evitar las complicaciones de la diabetes hacen que la prevención sea una estrategia necesaria. Esto es especialmente cierto en la DMT2, que está muy relacionada con factores de riesgo modificables (obesidad y estilo de vida sedentario). El Diabetes Prevention Program (Programa de Prevención de Diabetes) fue diseñado para prevenir o retrasar el desarrollo de la DMT2 en personas adultas con alto riesgo de desarrollarla debido a que presentan IG. El Diabetes Prevention Program demostró que la intervención intensiva sobre el estilo de vida o farmacológica en las personas con IG prevenía o retrasaba el inicio de la DMT2. Los resultados fueron sorprendentes. La intervención sobre el estilo de vida disminuyó la incidencia de diabetes en un 58%; la metformina redujo la incidencia en un 31% comparada con placebo. Los efectos fueron similares en varones y mujeres en todos los grupos raciales y étnicos. Se cree que las intervenciones sobre el estilo de vida tendrían efectos beneficiosos similares en los adolescentes obesos con IG. Las pruebas de cribado están indicadas en todos los pacientes en riesgo (tabla 607.13).

607.4 Otros tipos específicos de diabetes

David R. Weber y Nicholas Jospe

La mayoría de los casos de diabetes en niños y adultos pertenece a alguna de las amplias categorías de diabetes tipo 1 o 2, pero entre el 1 y 10% de los casos se debe a trastornos de un único gen. Estos trastornos incluyen defectos hereditarios de la función de la célula β y de la acción de la insulina, así como formas infrecuentes de diabetes mitocondrial.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β

Diabetes mellitus neonatal transitoria

La diabetes neonatal es transitoria en aproximadamente el 50% de los casos, pero después de un periodo de transición de tolerancia normal a la glucosa, el 50-60% de estos pacientes desarrolla una diabetes permanente (a una media de edad de 14 años). Existen también descripciones de pacientes con DMT1 clásica que anteriormente habían tenido una diabetes neonatal transitoria. Todavía no se ha determinado si la asociación entre la diabetes neonatal transitoria y la DMT1 clásica más adelante en la vida es por azar o tiene una relación de causalidad (fig. 607.9).

El síndrome de **DM transitoria** en el recién nacido tiene su inicio en la 1.ª semana de vida y persiste durante varias semanas o meses antes de su resolución espontánea. Su duración media es 12 semanas. Se presenta con más frecuencia en lactantes pequeños para la edad gestacional y se caracteriza por hiperglucemia y glucosuria significativas, que producen una deshidratación grave y, a veces, acidosis metabólica, pero solo con mínima o ninguna cetonemia o cetonuria. También pueden existir hallazgos como una hernia umbilical o una lengua de gran tamaño. Las respuestas de la insulina a la glucosa o a la tolbutamida son bajas o ausentes; las concentraciones plasmáticas basales de insulina son normales. Después de la recuperación espontánea, las respuestas de la insulina a los mismos estímulos son rápidas y normales, lo cual implica un retraso funcional de la maduración de las células β con resolución espontánea. Se ha descrito la presentación del síndrome en hermanos consecutivos. Alrededor del 70% de los casos se debe a alteraciones de un gen con impronta genética del cromosoma 6q24, que producen una sobreexpresión de los genes paternos expresados como gen 1 similar al gen del adenoma pleomórfico *(PLAGL1/ZAC)* y el gen asociado a mola hidatiforme e impreso *(HYMAI)*. La mayoría del resto de casos se debe a mutaciones en los canales K_{ATP}. Las mutaciones de los canales K_{ATP} producen también muchos casos de diabetes neonatal permanente, pero prácticamente no hay solapamiento entre las mutaciones que producen la DM neonatal transitoria y aquellas que producen la DM neonatal permanente. Este síndrome de DMNT debe distinguirse de la hiperglucemia grave que puede producirse en la deshidratación hipertónica; esta habitualmente se produce en lactantes fuera del periodo neonatal y responde rápidamente a la rehidratación con requerimientos mínimos o nulos de insulina.

La administración de insulina es obligatoria durante la fase activa de la DM en el recién nacido. Inicialmente es necesario rehidratar y administrar insulina i.v.; una vez estabilizado clínicamente el paciente se puede pasar a insulina subcutánea. Se han empleado con éxito diversas pautas con insulina de acción intermedia o prolongada administradas 1-2 veces al día o de forma continua con una bomba de insulina. La dosis inicial habitual es de 1-2 unidades/kg/día, que se ajusta en función de las cifras de glucemia. Debe intentarse reducir gradualmente la dosis de insulina tan pronto como se manifieste la hipoglucemia recurrente o tras los 2 meses de edad. Está disponible una prueba genética para las anomalías de 6q24, así como para los defectos de los canales de potasio, que debe realizarse en todos los pacientes y se recomienda asesoramiento genético sobre el riesgo de recurrencia.

Diabetes mellitus neonatal permanente

Aproximadamente el 50% de los casos de DM permanente en el periodo neonatal está causado por mutaciones en los genes *KCNJ11* (canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 11) y *ABCC8* (casete fijadora de adenosina trifosfato, subfamilia C, miembro 8; v. figs. 607.9 y 607.10). Estos genes codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato, que está implicado en un paso esencial de la secreción de insulina por la célula β. Algunos casos se producen por una agenesia pancreática debida a mutaciones homocigotas del gen *IFI-1* (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY4), mutaciones homocigotas del gen de la glucocinasa (mientras que las mutaciones heterocigotas producen la MODY2) y mutaciones del gen de la insulina. Casi todos estos niños son pequeños al nacimiento debido al papel de la insulina como factor de crecimiento intrauterino. Se han descrito ejemplos de gemelos y familias con más de un lactante afectado. Los niños con DM neonatal permanente pueden estar inicialmente euglucémicos y típicamente debutan entre el nacimiento y los 6 meses de vida (la edad promedio de presentación es 5 semanas). Existe un espectro de gravedad y hasta el 20% presenta características neurológicas. Los pacientes más gravemente afectados tienen el **síndrome DEND** (retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal). Las formas menos graves de DEND se etiquetan como DEND intermedio o i-DEND.

Las mutaciones activadoras en el gen *KCNJ11* (que codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio sensible a adenosina trifosfato) se asocian tanto con la DM neonatal transitoria como con la DM neonatal permanente, con mutaciones particulares que se asocian con cada uno de los fenotipos. Más del 90% de estos pacientes responde a las sulfonilureas (a dosis más altas que las empleadas en la DMT2), pero los pacientes con enfermedad neurológica grave pueden responder peor. Se pensaba que las mutaciones del gen *ABCC8* (que codifica la subunidad SUR1 de este canal de potasio) tenían menos probabilidades de responder a las sulfonilureas (porque es la subunidad a la que se unen las sulfonilureas), pero se ha descrito que algunas de estas mutaciones responden y los pacientes han sido cambiados con éxito de insulina a tratamiento oral. Se dispone de varios protocolos para cambiar a los pacientes de insulina a glibenclamida y estos suelen estabilizarse con

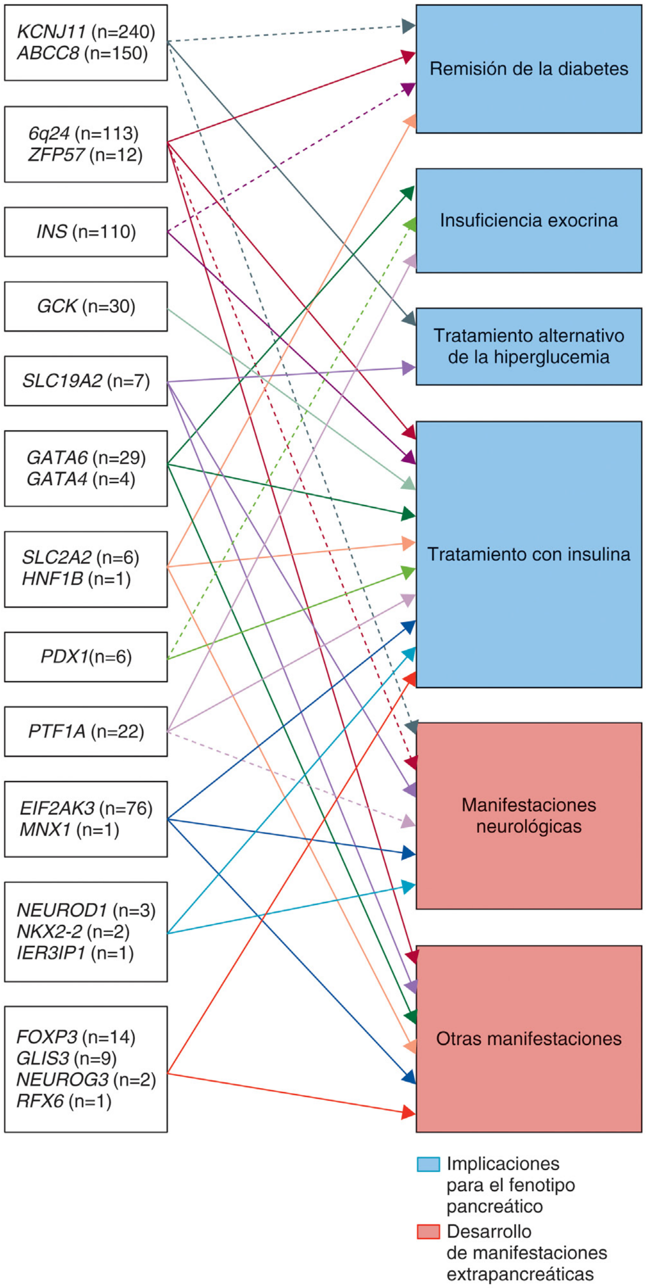

Fig. 607.9 **El diagnóstico genético condiciona el tratamiento clínico.** Representación esquemática de las causas genéticas de diabetes neonatal e implicaciones de diagnóstico genético. *n* indica el número de pacientes identificados con mutaciones de cada uno de los genes en la cohorte de 1020 pacientes con diabetes neonatal. Las flechas sólidas indican las implicaciones de la mayoría de las mutaciones de los genes. Las líneas discontinuas indican las implicaciones de ciertas mutaciones específicas. *(De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study.* Lancet *386:957-963, 2015, Fig. 3.)*

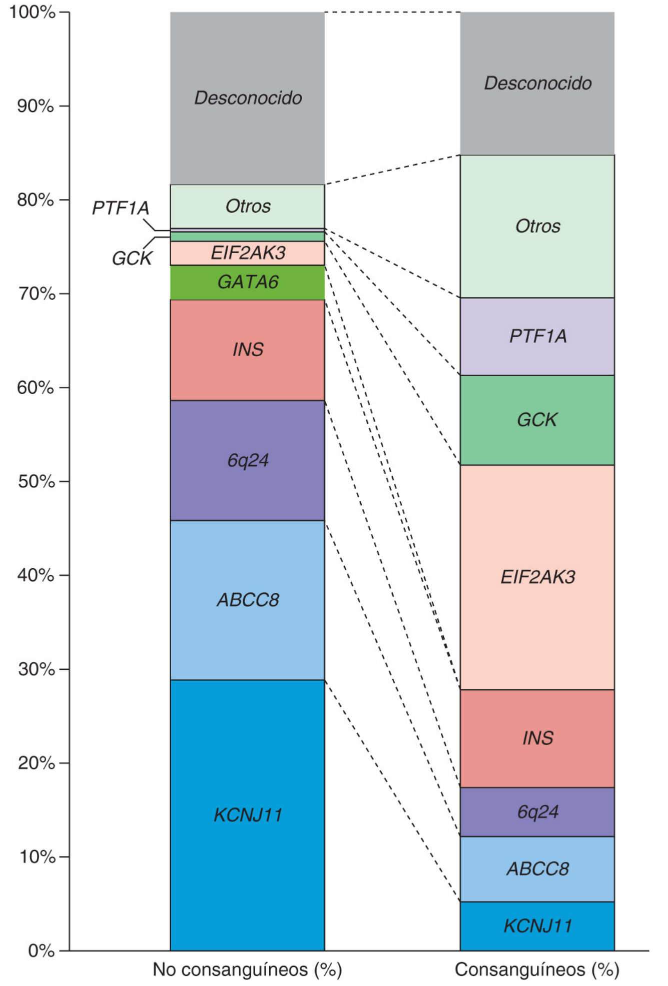

Fig. 607.10 **Diferentes causas genéticas de diabetes neonatal en pacientes nacidos de padres no consanguíneos y consanguíneos.** Comparación entre causas genéticas de diabetes neonatal en grupos no consanguíneos (*n* = 790) y consanguíneo (*n* = 230). La consanguinidad se define como padres primos segundos o más próximos, o por la presencia de 1,56% o más de homocigosidad total. Los genes mutados en menos del 2,5% de los pacientes en ambas cohortes se han agrupado en la otra categoría. *(De De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al: The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study.* Lancet *386:957-963, 2015, Fig. 2.)*

dosis de 0,4-1 mg/kg/día. Como aproximadamente el 50% de los neonatos diabéticos tiene mutaciones en los canales de potasio y podría ser cambiado a un tratamiento con sulfonilureas, con una mejoría sustancial en el control glucémico y la calidad de vida, actualmente en *todos los pacientes con una diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de edad (y quizá incluso en aquellos diagnosticados antes de los 12 meses) se deben realizar pruebas genéticas para buscar estas mutaciones.*

Diabetes del adulto de inicio en la juventud

Varias formas de diabetes se asocian con **defectos monogénicos de la función de la célula β.** Antes de que estos defectos genéticos fueran descubiertos, este tipo de pacientes se diagnosticaba clínicamente y se denominaba MODY. Este subtipo de DM está formado por un grupo de entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por el inicio antes de los 25 años, la herencia autosómica dominante y un defecto primario de la secreción de insulina. Los criterios estrictos para diagnosticar la MODY incluyen diabetes en al menos tres generaciones con transmisión autosómica dominante y el diagnóstico antes de los 25 años de edad en al menos uno de los individuos afectados. Se han encontrado mutaciones en al menos 11 genes diferentes, responsables de los defectos monogénicos de la secreción de la insulina heredados de manera dominante, para los cuales se utiliza el término MODY. La American Diabetes Association agrupa estos trastornos en una categoría más amplia de defectos genéticos de la función de la célula β. Once de estos defectos cumplen típicamente los criterios clínicos para el diagnóstico de MODY y se enumeran en la tabla 607.19. Solo tres de ellos (MODY2, MODY3 y MODY5) suponen el 90% de los casos en esta categoría en las poblaciones europeas, pero la distribución puede ser diferente en otros grupos étnicos. Excepto la MODY2 (que se debe a mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa), todas las demás formas se deben a defectos genéticos en distintos factores de transcripción (v. tabla 607.19).

MODY2

Es la segunda forma más frecuente de MODY y supone aproximadamente el 15-30% de todos los pacientes con diagnóstico de MODY. La **glucocinasa** desempeña un papel esencial en la sensibilidad de la célula β a la glucosa y

Tabla 607.19 Resumen de los tipos de MODY y características clínicas especiales

	GEN MUTADO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
MODY1	*HNF4α*	Factor de transcripción	Disminución de los niveles de triglicéridos, apolipoproteínas AII y CIII (5-10% de MODY), hipoglucemia neonatal, muy sensible a sulfonilureas
MODY2	Glucocinasa *(GCK)*	Enzima	Hiperglucemia de inicio precoz, pero leve y no progresiva, frecuente (30-70% MODY)
MODY3	*HNF1α*	Factor de transcripción	Disminución de la absorción renal de glucosa, con la consiguiente glucosuria; frecuente (30-70% de los casos de MODY); muy sensible a sulfonilureas
MODY4	*IPF-1*	Necesario para el desarrollo pancreático	La mutación homocigótica provoca agenesia pancreática
MODY5	*HNF1β*	Factor de transcripción	Malformaciones renales; asociada a anomalías uterinas, hipospadias, laxitud articular y dificultades del aprendizaje, atrofia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina; 5-10% de MODY
MODY6	*NEUROD1*	Factor de diferenciación en el desarrollo de los islotes pancreáticos	Extremadamente infrecuente
MODY7	*KFL11*	Factor de transcripción de dedos de zinc	Diabetes mellitus tipo 2 de inicio precoz
MODY8	*CEL*	Lipasa dependiente de sales biliares	Hiperglucemia; déficit de elastasa fecal; atrofia pancreática exocrina
MODY9	*PAX4*	Factor de transcripción	
MODY10	*INS*	Gen de insulina	Generalmente asociada a diabetes neonatal
MODY11	*BLK*	Tirosina cinasa de linfocitos B	DMT1 de inicio precoz sin autoanticuerpos

MODY, diabetes del adulto de inicio en la juventud.
De Nakhla M, Polychronakos C: Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus, *Pediatr Clin North Am* 52:1637-1650, 2005.

las mutaciones heterocigotas de este gen producen una disminución leve de la respuesta de la célula β pancreática a la glucosa. Los homocigotos con las mismas mutaciones son completamente incapaces de secretar insulina en respuesta a la glucosa y desarrollan una forma de diabetes neonatal permanente. Los pacientes con mutaciones heterocigotas tienen un umbral más alto para la liberación de insulina, pero son capaces de secretar insulina adecuadamente cuando la glucosa plasmática se eleva por encima de 7 mmol/l (125 mg/dl). Esto produce una forma relativamente leve de diabetes (la HbA_{1c} suele ser inferior al 7%) con hiperglucemia leve en ayunas e IG en la mayoría de los pacientes. La MODY2 puede ser erróneamente diagnosticada como DMT1 en niños, como diabetes gestacional en embarazadas o como DMT2 bien controlada si lo hacen durante la vida adulta (tabla 607.14). Es importante realizar un diagnóstico preciso porque la mayoría de los casos no son progresivos y, excepto la diabetes gestacional, no precisan tratamiento. Cuando lo necesitan, normalmente pueden ser tratados con dosis bajas de insulina exógena. El tratamiento con agentes orales (sulfonilureas y fármacos relacionados) puede tener éxito y puede ser mejor aceptado por muchos pacientes.

MODY3

Los pacientes afectados con mutaciones en el factor de transcripción factor nuclear del hepatocito 1α muestran alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que varían desde la IG hasta una diabetes grave, con frecuencia progresando desde una forma leve a una grave a lo largo del tiempo. Son propensos a desarrollar complicaciones vasculares. Este es el subtipo más habitual de MODY y supone el 50-65% de todos los casos. Estos pacientes son muy sensibles a la acción de las sulfonilureas y normalmente pueden ser tratados con dosis relativamente bajas de estos agentes orales, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad. En niños, esta forma de MODY se clasifica a veces erróneamente como DMT1 y se trata con insulina. La evaluación de los marcadores autoinmunes descarta la DMT1; actualmente está disponible una prueba genética para esta forma de MODY, que está indicada en pacientes con una diabetes relativamente leve y una historia familiar sugestiva de una herencia autosómica dominante. El diagnóstico preciso puede evitar tratamientos innecesarios con insulina y facilitar un asesoramiento genético específico.

Formas de diabetes monogénica menos comunes

El factor nuclear del hepatocito 4 alfa (MODY1), el factor promotor de la insulina (IPF)-1, también conocido como PDX-1 (MODY4), el factor nuclear del hepatocito 1 beta/TCF2 (MODY5) y NeuroD1 (MODY6) son factores de transcripción implicados en el desarrollo y la función de la célula β, y sus mutaciones producen varias formas infrecuentes de MODY. Además de la diabetes pueden tener hallazgos específicos no relacionados con la hiperglucemia; por ejemplo, la MODY1 se asocia con niveles bajos de triglicéridos y lipoproteínas, y la MODY5 con quistes renales y disfunción renal. En relación con el tratamiento, la MODY1 y la MODY4 pueden responder a las sulfonilureas orales, pero la MODY5 no responde a los fármacos orales y precisa tratamiento con insulina. Los defectos de NeuroD1 con extremadamente infrecuentes y no se conoce mucho de su historia natural.

Los defectos primarios y secundarios en el transportador de glucosa tipo 2, que es un transportador de glucosa independiente de la insulina, pueden también asociarse a la diabetes. La diabetes puede ser también una manifestación de un polimorfismo en el gen de la glucógeno sintasa. Esta enzima tiene una importancia crucial en el almacenamiento de la glucosa en el músculo en forma de glucógeno. Los pacientes con este defecto presentan una elevada resistencia a la insulina e hipertensión, así como muchos antecedentes familiares de diabetes. Otra forma de DMID, asociada a veces con mutaciones mitocondriales, es el **síndrome de Wolfram.** El síndrome de Wolfram 1 se caracteriza por diabetes insípida, DM, atrofia óptica y sordera, de ahí el acrónimo inglés **DIDMOAD.** Algunos pacientes con diabetes parecen sufrir una insulinopenia grave, mientras que otros tienen una secreción significativa de insulina, a juzgar por el péptido C. La prevalencia global es de 1/770.000 nacidos vivos. La secuencia de aparición de los estigmas es la siguiente: DMID no autoinmune en la primera década de vida, diabetes insípida central e hipoacusia neurosensorial en entre dos terceras partes y tres cuartas partes de los pacientes en la 2.ª década, alteraciones de la vía urinaria en aproximadamente la mitad de los pacientes en la 3.ª década y complicaciones neurológicas, como la ataxia cerebelosa y las mioclonías, en entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes en la 4.ª década de la vida. Otras características incluyen la atrofia gonadal primaria en la mayoría de los varones y una evolución neurodegenerativa progresiva con muerte neurorrespiratoria a una edad promedio de 30 años. Algunos (pero no todos) casos se deben a mutaciones en el gen *WFS-1* (wolframina) en el cromosoma 4p. El síndrome de Wolfram 2 presenta atrofia óptica de inicio precoz, DM, sordera y menor esperanza de vida, pero sin diabetes insípida; el gen asociado es *CISD2.* Otras formas de síndrome de Wolfram pueden deberse a mutaciones del ADN mitocondrial.

Defectos genéticos mitocondriales

Las mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial se asocian a veces con **DM e hipoacusia de herencia materna.** La mutación más frecuente del ADN mitocondrial en estos casos es la mutación puntual m.3243A > G en el gen del ARN de transferencia de la leucina. Esta mutación es idéntica a la del síndrome

MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus), pero este síndrome no se asocia con diabetes; varía la expresión fenotípica del mismo defecto. En la mayoría de estos casos la diabetes se presenta de forma insidiosa, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tiene una presentación aguda que se asemeja a la DMT1. La edad promedio de diagnóstico de la diabetes es 37 años, pero se han descrito casos tan jóvenes como 11 años; no todos los afectados presentan sordera. Se ha estimado que esta mutación está presente en el 1,5% de los japoneses diabéticos, una prevalencia que sería mayor que la de otros grupos étnicos. Se debe evitar el uso de metformina en estos pacientes por el riesgo teórico de acidosis láctica grave por la disfunción mitocondrial. Algunos niños con mutaciones del ADN mitocondrial que afectan a complejo I y/o al complejo IV también pueden desarrollar diabetes.

Alteraciones del gen de la insulina

También se pueden producir diabetes de grado variable por mutaciones del gen de la insulina que alteran la efectividad de la insulina en el receptor. Los defectos del gen de la insulina son extremadamente raros y pueden estar asociados con diabetes relativamente leve o incluso una tolerancia normal a la glucosa. También se puede desarrollar una diabetes en pacientes con un procesamiento defectuoso de la proinsulina a insulina (un defecto autosómico dominante). Estos defectos son característicos por la elevada concentración de insulina determinada por radioinmunoanálisis, mientras que la MODY y los defectos del transportador de glucosa 2 se caracterizan por un déficit relativo o absoluto de secreción de insulina para las concentraciones existentes de glucosa.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Varias mutaciones genéticas en el receptor de la insulina pueden afectar a la acción de la insulina sobre su receptor o a la señalización posreceptor, produciendo una resistencia a la insulina. La forma más leve del síndrome con mutaciones del receptor de la insulina se conocía anteriormente como **resistencia a la insulina tipo A.** Este trastorno se asocia con hirsutismo, hiperandrogenismo y ovarios quísticos en las mujeres, sin obesidad. Puede haber acantosis nigricans y la esperanza de vida no está significativamente afectada. Se ven formas más graves de resistencia a la insulina en dos mutaciones del gen del receptor de la insulina que producen los síndromes pediátricos del **síndrome de Donohue** (previamente llamado leprechaunismo) y el **síndrome de Rabson-Mendenhall.**

Síndrome de Donohue

Es un síndrome que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia posprandial asociadas con una resistencia intensa a la insulina, existe hiperinsulinemia grave en comparación con los lactantes de la misma edad durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se han descrito varios defectos en el receptor de la insulina, lo que demuestra la relevancia de la insulina y de su receptor en el crecimiento fetal y posiblemente en la morfogénesis. Muchos de estos pacientes mueren en el primer año de vida. Algunos posibles tratamientos son la insulina a dosis altas, la metformina y la infusión continuar de IGF-1 con una bomba de insulina.

Síndrome de Rabson-Mendenhall

Esta entidad se define por manifestaciones clínicas que parecen ser intermedias entre la acantosis nigricans con resistencia a la insulina tipo A y el síndrome de Donohue. Las características incluyen resistencia extrema a la insulina, acantosis nigricans, alteraciones de los dientes y de las uñas e hiperplasia pineal. No está claro si este síndrome es completamente distinto del síndrome de Donohue; sin embargo, comparativamente, los pacientes con Rabson-Mendenhall tienden a vivir significativamente más. El IGF-1 y la leptina son tratamientos con beneficios discretos.

Diabetes lipoatrófica

Varias formas de lipodistrofia se asocian con resistencia a la insulina y diabetes (tabla 607.20). La **lipoatrofia familiar parcial, o lipodistrofia,** se asocia con mutaciones en el gen *LMNA*, que codifica las proteínas localizadas en la envoltura nuclear lámina A y C. La **lipoatrofia generalizada grave**

Tabla 607.20 Características clínicas y bioquímicas de las lipodistrofias hereditarias

	LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA		LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL	
SUBTIPO	**BSCL1**	**BSCL2**	**FPLD2**	**FPLD3**
Gen defectuoso	*AGPAT2*	*BSCL2*	*LMNA*	*PPARG*
Inicio clínico	Poco después del nacimiento	Poco después del nacimiento	Pubertad	Generalmente en la pubertad, pero puede manifestarse en niños más pequeños
Distribución de la grasa	Ausencia generalizada	Ausencia generalizada	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; generalmente exceso de grasa facial y nucal; pérdida frecuente de grasa del tronco	Pérdida de grasa en extremidades y glúteos; conservación de grasa facial y del tronco
Características cutáneas	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo	Acantosis nigricans y acrocordones; en mujeres es frecuente el hirsutismo
Musculoesquelético	Frecuentes características acromegaloides	Frecuentes características acromegaloides	Frecuente hipertrofia muscular; algunos tienen características de solapamiento con la distrofia muscular	Nada específico
Esteatosis hepática no alcohólica	Grave	Grave	Sí	Sí
Dislipemia	Grave asociada a pancreatitis	Grave asociada a pancreatitis	Sí, puede ser grave	Sí, puede ser grave
Resistencia a la insulina	Grave y de inicio precoz	Grave y de inicio precoz	Grave	Grave; de inicio precoz en algunos
Inicio de la diabetes	<20 años	<20 años	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres	Variable; generalmente más tardía en varones que en mujeres
Hipertensión	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Otros		Posible discapacidad intelectual leve		

De Semple RK, Savage DB, Halsall DJ, O'Rahilly S: Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy. En Weiss RE, Refetoff S, editors: *Genetic diagnosis of endocrine disorders,* Philadelphia, 2010, Elsevier, Table 4.2.

congénita se asocia con mutaciones en los genes de la seipina y *AGPAT2,* pero los mecanismos por los cuales estas mutaciones producen resistencia a la insulina y diabetes son desconocidos.

Síndrome de la persona rígida
Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central extremadamente raro que se caracteriza por una rigidez progresiva y espasmos dolorosos de los músculos axiales y títulos muy altos de anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa 65. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes también desarrolla una DMT1.

Lupus eritematoso sistémico
Raramente, los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden desarrollar autoanticuerpos frente al receptor de la insulina, lo cual causa resistencia a la insulina y diabetes.

DIABETES ASOCIADA A LA FIBROSIS QUÍSTICA
Véase el capítulo 432.

A medida que los pacientes con fibrosis quística (FQ) sobreviven más tiempo, un número creciente de ellos está siendo diagnosticado de **diabetes asociada con la fibrosis quística (DAFQ).** Las mujeres parecen tener de alguna manera un riesgo mayor de DAFQ que los hombres, y la prevalencia aumenta con la edad hasta los 40 años (después de esta edad hay una caída de la prevalencia, presumiblemente porque solo los pacientes con FQ más sanos sobreviven más allá de esta edad). Existe una asociación con la insuficiencia pancreática y puede haber un riesgo mayor en pacientes con mutaciones de clase I y II del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Un estudio grande multicéntrico en Estados Unidos describió una prevalencia (en todas las edades) del 17% en la mujeres y del 12% en los varones. Los estudios transversales indican que la prevalencia de IG puede ser significativamente más alta y hasta el 65% de los niños con FQ tiene disminuida la primera fase de secreción de la insulina, incluso cuando tiene una tolerancia normal a la glucosa. En Dinamarca, el cribado con pruebas de tolerancia oral a la glucosa en toda la población con FQ demostró la ausencia de diabetes en los pacientes menores de 10 años, diabetes en el 12% de los pacientes de 10-19 años y diabetes en el 48% de los adultos de 20 años o más. En un centro del Medio Oeste de EE.UU. donde se realiza un cribado anual con pruebas de tolerancia oral a la glucosa, aproximadamente solo la mitad de los niños y una cuarta parte de los adultos tenían una tolerancia normal a la glucosa.

Los pacientes con DAFQ tienen características tanto de la DMT1 como de la DMT2. En el páncreas, el tejido exocrino se sustituye por fibrosis y grasa y se destruyen muchos de los islotes pancreáticos. Los islotes que quedan muestran un número disminuido de células β, α y secretoras de polipéptido pancreático. En los pacientes con FQ, la secreción de las hormonas de los islotes insulina, glucagón y polipéptido pancreático está alterada en respuesta a varios secretagogos. Este daño pancreático produce un déficit de insulina lentamente progresivo, cuya manifestación más precoz es una alteración de la primera fase de la respuesta de la insulina. A medida que el paciente se hace mayor, esta respuesta se vuelve progresivamente más tardía y menos robusta de lo normal. Al mismo tiempo, debido a la inflamación crónica y al uso intermitente de esteroides estos pacientes desarrollan una resistencia a la insulina. El déficit de insulina y la resistencia a la insulina llevan a una IG de inicio muy gradual que posteriormente se convierte en diabetes. En algunos casos, la diabetes puede aparecer y desaparecer con las exacerbaciones de la enfermedad y el uso de corticoides. La presentación clínica es similar a la de la DMT2 por el hecho de que el inicio de la enfermedad es insidioso y es infrecuente la existencia de cetoacidosis. Los títulos de anticuerpos contra los islotes son negativos. Se desarrollan complicaciones microvasculares, pero pueden hacerlo a un ritmo más lento que en la DMT1 y la DMT2 típicas. Las complicaciones macrovasculares no parecen ser una preocupación en la DAFQ, quizá debido a la menor esperanza de vida de estos pacientes. Varios factores propios de la FQ influyen tanto en el inicio como en la evolución de la diabetes. Por ejemplo: 1) las infecciones frecuentes se asocian con aparición y desaparición de la resistencia a la insulina, 2) los requerimientos de energía están aumentados debido a las infecciones y a la enfermedad pulmonar, 3) la malabsorción es frecuente a pesar de los suplementos de enzimas, 4) la absorción de nutrientes se altera por un tiempo de tránsito intestinal anormal, 5) con frecuencia existe enfermedad hepática, 6) la anorexia y las náuseas son frecuentes, 7) existe una amplia variación en la ingesta diaria en función del estado agudo de salud del paciente y 8) la secreción de insulina y glucagón está alterada (a diferencia de la diabetes autoinmune, en la que solo se ve afectada la secreción de insulina).

La intolerancia a la glucosa y la DAFQ se asocian con escasa ganancia ponderal y existen pruebas de que el tratamiento con insulina mejora la ganancia de peso y enlentece el ritmo de deterioro pulmonar. Debido a estas observaciones, las directrices de CF Foundation/American Diabetes Association/Pediatric Endocrine Society recomiendan el cribado de diabetes rutinario en los niños con FQ desde los 10 años. A pesar del debate acerca de cuál es el método ideal para realizar el cribado, la recomendación actual es la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas, aunque es posible que sea suficiente con tomar simplemente una muestra posprandial a las 2 horas. Cuando se desarrolla la hiperglucemia, las alteraciones metabólicas acompañantes suelen ser leves y dosis relativamente bajas de insulina suelen ser suficientes para un tratamiento adecuado. Inicialmente puede ser necesario comenzar con insulina basal, pero después hay que utilizar un tratamiento basal-bolo similar al empleado en la DMT1. Las restricciones dietéticas son mínimas ya que existen unas necesidades energéticas aumentadas y normalmente es deseable la ganancia de peso. La cetoacidosis es muy infrecuente, pero puede producirse con el deterioro progresivo de la función de las células de los islotes. La intolerancia a la glucosa no es necesariamente una indicación de tratamiento, pero los pacientes que tienen un crecimiento y una ganancia ponderal escasos pueden beneficiarse de añadir insulina basal incluso si no cumplen los criterios para el diagnóstico de diabetes.

ENDOCRINOPATÍAS
Las endocrinopatías enumeradas en la tabla 607.1 pocas veces causan diabetes en la infancia. Pueden acelerar las manifestaciones de diabetes en los pacientes con defectos heredados o adquiridos de la secreción o la acción de la insulina.

FÁRMACOS
El tratamiento con altas dosis de esteroides orales o parenterales suele provocar una resistencia a la insulina significativa que produce intolerancia a la glucosa y diabetes franca. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimús son tóxicos para las células β y producen DMID en una proporción significativa de los pacientes tratados con ellos. Su toxicidad para las células β pancreáticas fue uno de los factores que limitó su utilidad para detener la destrucción autoinmune de las células β. La estreptozotocina y el raticida Vacor también son tóxicos para las células β y producen diabetes.

No existen consensos en relación con el tratamiento de la **diabetes inducida por corticoides.** Muchos pacientes con altas dosis de corticoides presentan glucemias elevadas durante el día, pero al llegar la noche y por la mañana temprano se transforman en normoglucémicos. En general una hiperglucemia significativa en un entorno hospitalario se trata con insulinas de corta duración según necesidades. Se puede añadir insulina basal cuando la hiperglucemia en ayunas sea llamativa. A nivel ambulatorio, el tratamiento puede ser más complicado, pero cuando se requiere, se utilizan protocolos similares a los basal-bolo que se aplican en la DMT1.

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS
Se han descrito varios síndromes genéticos infrecuentes asociados con DMID o intolerancia a los hidratos de carbono (v. tabla 607.1). Estos síndromes representan un amplio espectro de enfermedades que varían entre el envejecimiento celular prematuro, como en los **síndromes de Werner y Cockayne** (v. cap. 109), hasta la obesidad excesiva asociada con hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono, como en el **síndrome de Prader-Willi** (v. caps. 97 y 98). Algunos de estos síndromes se caracterizan por alteraciones primarias en el receptor de la insulina o por anticuerpos frente al receptor de la insulina sin que exista ninguna alteración de la secreción de la insulina. Aunque son infrecuentes, estos síndromes proporcionan modelos únicos para entender las múltiples causas de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono por defectos en la secreción de insulina o en su acción, a nivel del receptor celular o a nivel posreceptor.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A LA DMT1
Síndrome IPEX
El **síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X)** es un síndrome genético que causa una enfermedad autoinmune. En la mayoría de los pacientes con IPEX, las mutaciones en el gen *FOXP3* (*forkhead box* P3), un marcador específico de las células T reguladoras naturales y adaptativas producen una desregulación inmune y una autoinmunidad desenfrenada. La diabetes autoinmune se desarrolla en >90% de los casos, normalmente en las primeras semanas de vida y se acompaña de enteropatía, fallo de crecimiento y otros trastornos autoinmunes.

Síndromes poliendocrinos autoinmunes
El **síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1** (SPA-1) es un síndrome de endocrinopatía múltiple relacionado con una mutación del gen *AIRE.*

En general se manifiesta en la infancia con candidiasis mucocutánea recurrente, seguida a veces de hipocalcemia (hipoparatiroidismo autoinmune), insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), DMT1, hipotiroidismo (Hashimoto), enfermedad celíaca y otras afecciones autoinmunes. Mucho más frecuente es el SPA-2, denominación que se aplica a la presencia de enfermedad de Addison más otra enfermedad autoinmune. Otras definiciones consideran que la simple presencia de dos enfermedades autoinmunes cualquiera establece el diagnóstico de SPA-2. En cualquier caso, está claro que cualquier paciente con una enfermedad autoinmune tiene un mayor riesgo de desarrollar DMT1 (y cualquier paciente con DMT1 presenta un mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes), por lo que deben ser informados sobre los signos/síntomas de la aparición de diabetes. En la tabla 607.13 se recogen las pruebas de cribado recomendadas para buscar otras enfermedades autoinmunes en pacientes con DMT1.

En los niños, la **tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)** se asocia con frecuencia a la DMT1 (v. cap. 582). Hasta un 20% de los pacientes con diabetes insulinodependiente tiene anticuerpos antitiroideos plasmáticos; la prevalencia es 2-20 veces mayor que la observada en las poblaciones control. Sin embargo, solo una pequeña proporción de estos pacientes adquiere un hipotiroidismo clínico; el intervalo entre el diagnóstico de diabetes y la enfermedad tiroidea es de unos 5 años de media. La **enfermedad celíaca,** que se debe a una hipersensibilidad al gluten de la dieta, es otra enfermedad autoinmunitaria que se presenta con una frecuencia significativa en los niños con DMT1 (v. cap. 364.2). Se estima que aproximadamente el 7-15% de los niños con DMT1 desarrolla enfermedad celíaca en los primeros 6 años tras el diagnóstico y la incidencia de enfermedad celíaca es significativamente mayor en los niños menores de 4 años y en las niñas. Los niños pequeños con DMT1 y enfermedad celíaca generalmente se presentan con síntomas gastrointestinales (dolor cólico abdominal, diarrea y reflujo gastroesofágico), retraso del crecimiento debido a una ganancia de peso subóptima, hipoglucemias inexplicadas por malabsorción de nutrientes y, con menor frecuencia, malabsorción de vitamina D; en algunos casos la enfermedad puede ser asintomática.

Cuando coexisten una diabetes y una enfermedad tiroidea se debe considerar la posibilidad de que exista una insuficiencia suprarrenal autoinmune. Esta puede manifestarse por una disminución de los requerimientos de insulina, aumento de pigmentación cutánea y de la mucosa bucal, ansia de sal, debilidad, astenia e hipotensión postural, o incluso por una crisis suprarrenal franca. Este síndrome es raro en la primera década de la vida, pero puede aparecer en la segunda década o más tarde.

Los anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas y contra el factor intrínseco son 2-3 veces más frecuentes en los pacientes con DMT1 que en los individuos control. La presencia de anticuerpos contra las células parietales gástricas se correlaciona con la gastritis atrófica y los anticuerpos contra el factor intrínseco se asocian con la malabsorción de la vitamina B_{12}. No obstante, la anemia megaloblástica en los niños con DMT1 es infrecuente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

El sistema nervioso

PARTE XXVI

Capítulo 608

Evaluación neurológica

Nina F. Schor

HISTORIA CLÍNICA

Una historia detallada es la piedra angular de una evaluación neurológica. Aunque los progenitores son los informadores principales, la mayoría de los niños mayores de 3-4 años pueden contribuir a su historia y se les debería preguntar. La historia debe comenzar por el motivo de consulta y su significado en el contexto de un desarrollo neurológico normal (v. caps. 20-26). El último paso es fundamental, porque puede ser normal que un niño de 13 meses no pueda caminar, mientras que uno de 4 años que no puede caminar pudiera tener una afección neurológica grave.

A continuación, la historia de la enfermedad actual debe ofrecer una descripción cronológica de los síntomas del paciente, prestando atención a la localización, la calidad, la intensidad, la duración, otras manifestaciones asociadas y factores que los alivian o los exacerban. Es fundamental realizar una anamnesis por aparatos, ya que las anomalías del sistema nervioso central (SNC) pueden manifestarse con síntomas inespecíficos, sin focalidad, que pueden ser erróneamente atribuidos a otros órganos y sistemas (p. ej., vómitos, estreñimiento, incontinencia urinaria). Una historia detallada puede sugerir que un cuadro de vómitos se debe a un aumento de la presión intracraneal (PIC) y no a una gastroenteritis, o que un estreñimiento y una incontinencia urinaria se deben a un tumor medular y no a una retención fecal por un trastorno de conducta. Además, una enfermedad sistémica puede causar manifestaciones del SNC, como hace el lupus eritematoso (crisis comiciales, psicosis, desmielinización) o enfermedades mitocondriales (trastorno del desarrollo, ictus, hipotonía).

Después de haber valorado el motivo de consulta y la historia de la enfermedad actual se debe obtener una historia completa del nacimiento, sobre todo si se sospecha un trastorno congénito o perinatal. La historia del nacimiento debe comenzar con una revisión del embarazo, incluyendo preguntas específicas sobre complicaciones comunes, como la hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia, la diabetes gestacional, el sangrado vaginal, las infecciones y los traumatismos. Es importante cuantificar el consumo de cigarrillos, alcohol o fármacos/drogas (prescritas, herbolario, ilícitas). Preguntar acerca de los movimientos fetales podría proporcionarnos pistas para establecer un diagnóstico, porque la disminución o ausencia de movimientos fetales se puede asociar a anomalías cromosómicas y del SNC o a trastornos neuromusculares. Finalmente, se debe reseñar cualquier resultado anormal de una ecografía o de una amniocentesis.

La historia obstétrica de la madre debe recoger la edad gestacional en el momento del nacimiento y el tipo de parto (vaginal espontáneo, asistido mediante ventosa o fórceps, cesárea) y deberá incluir comentarios sobre la presencia o ausencia de sufrimiento fetal. Si el parto fue mediante cesárea, es importante recoger la indicación de la cirugía.

El peso, la talla y el perímetro craneal al nacer nos proporcionan una información útil sobre la duración de determinado problema, así como conocimientos sobre el ambiente uterino. Los progenitores suelen proporcionar una historia fiable de la evolución posnatal de sus hijos; sin embargo, si el niño precisó reanimación profunda o tuvo un ingreso hospitalario con complicaciones, a menudo es útil obtener los informes del alta hospitalaria. El médico debe preguntar sobre el estado general del niño, la alimentación, el patrón de sueño y el nivel de actividad y las características del llanto. Si tuvo ictericia, es importante determinar el nivel que alcanzó y cómo fue tratada. Las características de disfunción neurológica en el recién nacido a término incluyen la incapacidad de respiración espontánea, una succión débil o descoordinada, la necesidad de emplear un tiempo excesivo para comer o la necesidad de alimentación por sonda. Una vez más, es importante tener en cuenta el contexto del desarrollo, porque todas estas situaciones serían esperables en lactantes prematuros, sobre todo en los de muy bajo peso al nacer. Una doble comprobación del cribado neonatal puede proporcionar una pista de manifestaciones neurológicas anormal en un lactante.

Una parte importante de la historia neurológica es la **evaluación del neurodesarrollo** (v. caps. 20-26 y 28). Es necesario valorar cuidadosamente las habilidades de un niño a nivel social, cognitivo, desarrollo del lenguaje, habilidades de motricidad fina y gruesa para diferenciar entre un desarrollo normal, un retraso del desarrollo de forma aislada o un retraso global del desarrollo (es decir, en dos o más áreas). Una alteración estática del desarrollo neurológico desde el nacimiento sugiere una causa congénita, intrauterina o perinatal, mientras que una pérdida de habilidades **(regresión)** a lo largo del tiempo sugiere una enfermedad degenerativa subyacente del SNC, como un error congénito del metabolismo. La capacidad de los progenitores para recordar el momento preciso de los hitos del desarrollo de su hijo es extremadamente variable. A menudo es útil solicitar fotografías o revisar la cartilla de salud del niño, donde los hitos pueden haber sido debidamente registrados. En general, los progenitores saben cuándo su hijo tiene un problema del desarrollo y el médico debe mostrar un interés apropiado. En la tabla 608.1 se describen los límites superiores normales para la consecución de determinados hitos del desarrollo neurológico. En el capítulo 28 se recoge una revisión exhaustiva de las pruebas de evaluación del neurodesarrollo y de su interpretación.

A continuación deben revisarse los antecedentes familiares. La mayoría de los progenitores son colaboradores a la hora de informar al médico sobre miembros de la familia, sobre todo si puede tener relevancia para sus hijos. En la historia se deben recoger la edad y los antecedentes de enfermedades neurológicas, como retraso del neurodesarrollo, epilepsia, migraña, ictus y enfermedades hereditarias, de todos los familiares de primer y segundo grado. Es importante preguntar directamente sobre abortos no provocados o muertes fetales, y documentar el sexo del embrión o del feto pertinente, así como la edad gestacional en el momento del fallecimiento. Se deben investigar los resultados de autopsia, si existen, porque pueden tener una relación directa con la situación del paciente. Se debe preguntar a los progenitores sobre su origen étnico, ya que algunas enfermedades genéticas ocurren con más frecuencia dentro de poblaciones específicas (p. ej., la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía askenazí). También hay que preguntarles si hay alguna posibilidad de que exista algún grado de familiaridad entre ellos, ya que la incidencia de los trastornos metabólicos y de los trastornos degenerativos del SNC se incrementa significativamente en los hijos de matrimonios **consanguíneos.**

Hay que investigar la historia social del niño en su entorno cotidiano, así como su relación con los miembros de la familia. Es importante informarse acerca de posibles factores de estrés recientes, como un divorcio, un nuevo matrimonio, el nacimiento de un hermano o la muerte de un ser querido, ya que pueden afectar al comportamiento del niño. Si el niño está en la guardería o en la escuela, se debe preguntar sobre su rendimiento académico y las características de sus habilidades sociales, prestando especial atención a los cambios bruscos. Se puede evaluar el rendimiento académico del niño preguntando sobre sus notas en los últimos meses y valorar la relación con sus compañeros pidiéndole que nombre a sus «mejores amigos». Cualquier niño incapaz de nombrar, por lo menos, a dos o tres compañeros de juego podría tener un desarrollo anormal de sus habilidades sociales. En algunos casos, la información del cuidador de la guardería o del profesor de la escuela nos puede proporcionar datos complementarios de utilidad.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica comienza durante la entrevista. La observación indirecta del aspecto del niño y de sus movimientos nos puede proporcionar una valiosa información sobre la presencia de un trastorno subyacente. Por ejemplo, puede ser obvio que el niño tenga una facies dismórfica, una postura anómala o un trastorno motor que se manifieste por una hemiparesia o una alteración de la marcha. El comportamiento del niño mientras juega e interactúa con sus progenitores también nos ayuda. Un niño normal por lo general juega de forma independiente al inicio de la visita, pero después participa en la entrevista. Un niño con trastorno por déficit de atención e hiperactividad puede mostrar un comportamiento impulsivo en la consulta y un niño con una disfunción neurológica podría mostrar una conducta totalmente inadecuada al medio en el que se encuentra. Por último, se debe apreciar si el paciente tiene algún tipo de olor, ya que algunos trastornos

Tabla 608.1 Esquema para valorar el retraso del desarrollo neurológico: límite superior

EDAD (meses)	MOTRICIDAD GRUESA	MOTRICIDAD FINA	HABILIDADES SOCIALES	LENGUAJE
3	Soporta peso en los antebrazos	Abre las manos espontáneamente	Sonríe de forma apropiada	Sonidos vocálicos, risas
6	Se mantiene sentado un instante	Transfiere objetos	Demuestra agrado y desagrado	Balbuceos
9	Se agarra para ponerse de pie	Coge objetos con la pinza de los dedos	Juega a dar palmadas o a esconderse	Imita sonidos
12	Camina agarrado de una mano	Lanza objetos con ambas manos	Viene cuando se le llama	1-2 bisílabos referenciales
18	Sube escalones con ayuda	Come él mismo de una cuchara	Imita acciones de otros	Al menos, 6 palabras
24	Corre	Construye torres de 6 bloques	Juega con otros	Frases de 2 a 3 palabras

metabólicos producen olores característicos (p. ej., olor a «moho» en la fenilcetonuria o a «pies sudados» en la acidemia isovalérica). Si se percibe la presencia de determinado olor, es importante precisar si es persistente o transitorio, y si se produce solo con enfermedades intercurrentes.

La exploración debe realizarse en un ambiente confortable para el niño. Debe permitírsele, a él o a ella, que se siente donde se encuentre más cómodo, ya sea en el regazo de uno de los progenitores o en el suelo de la consulta. El médico debe acercarse al niño poco a poco, reservando las pruebas invasivas o molestas para el final de la exploración (p. ej., medición del perímetro craneal, reflejo nauseoso). Al final, cuanto más se parezca la exploración a un juego, más colaborará el niño. Puesto que la exploración neurológica de un lactante requiere un enfoque ligeramente modificado del de un niño de mayor edad, estos dos grupos se consideran por separado (v. caps. 21, 22 y 113).

Estado mental

Independientemente de la edad, la exploración neurológica debe incluir una evaluación del estado mental del paciente en lo que se refiere a nivel de conciencia y a la interacción con el medio ambiente. Los bebés prematuros nacidos con menos de 28 semanas de gestación no tienen periodos constantes de estado de alerta, mientras que los bebés ligeramente mayores se despiertan con un suave estímulo físico. El patrón de vigilia-sueño se desarrollará cuando alcance la edad a término. Puesto que el nivel de alerta de un recién nacido depende de muchos factores, como el tiempo de la última toma, la temperatura ambiente y la edad gestacional, la reevaluación clínica de estos niños es fundamental para valorar cambios en la función neurológica. El estado mental de un niño de mayor edad se puede evaluar viéndole jugar. Hacerle contar una historia, hacer un dibujo o completar un puzle también puede ser de utilidad para evaluar la función cognitiva. La memoria se puede evaluar de forma informal cuando los pacientes cuentan su información personal y, más formalmente, pidiéndoles que recuerden y nombren posteriormente tres objetos o realicen una retención de dígitos.

Cabeza

Es importante medir correctamente el **perímetro craneal.** Se debe realizar en cada visita a los pacientes menores de 3 años y debe registrarse en una gráfica de percentiles de perímetro craneal. La medición se realizará con una cinta métrica de plástico no extensible, colocándola en la mitad de la frente y extendiéndola circularmente incluyendo la parte más prominente del occipucio. Si el perímetro craneal del paciente es anormal, se debe medir la cabeza de los progenitores y de los hermanos. En el recién nacido son frecuentes los errores de medición de la circunferencia craneal debido al edema del cuero cabelludo, al cabalgamiento de las suturas y a la presencia de cefalohematomas. La velocidad de crecimiento de la cabeza en un bebé sano prematuro es de 0,5 cm en las primeras 2 semanas, 0,75 cm en la 3.ª semana y 1 cm desde la 4.ª semana hasta que alcanza las 40 semanas de desarrollo. El perímetro craneal medio de un recién nacido a término es de 34-35 cm al nacer, 44 cm a los 6 meses y 47 cm al año de vida (v. caps. 21 y 22).

Si el cerebro no crece, el cráneo tampoco lo hará; por tanto, una cabeza pequeña suele reflejar un cerebro pequeño o **microcefalia.** Una microcefalia puede producirse intraútero o posnatalmente, y, por ejemplo, puede estar relacionada con una infección intrauterina o exposición a drogas o a una lesión perinatal o posnatal. Por el contrario, una cabeza grande puede asociarse con un cerebro grande o **macrocefalia,** que suele ser familiar, pero puede ser debido a una alteración del crecimiento, a un trastorno neurocutáneo (p. ej., la neurofibromatosis), a un defecto genético (p. ej., el síndrome de Klinefelter) o a una enfermedad de depósito. Asimismo, el aumento del perímetro craneal puede ser secundario a una hidrocefalia (fig. 608.1) o a hemorragias subdurales crónicas. En esta última circunstancia, el cráneo tiende a adoptar una forma cuadrada o de caja debido a una gran cantidad de líquido en el espacio subdural que origina un agrandamiento de la fosa cerebral media.

Fig. 608.1 Hidrocefalia congénita. Se puede observar el aumento del tamaño del cráneo y la prominencia de las venas del cuero cabelludo.

La forma de la cabeza debe documentarse con detalle. La plagiocefalia o aplanamiento del cráneo puede observarse en recién nacidos normales, pero puede ser muy llamativa en lactantes con hipotonía o debilidad, con disminución de movimientos espontáneos. Se puede observar una gran variedad de alteraciones de la forma de la cabeza cuando se fusionan prematuramente las suturas craneales, como ocurre en las diversas formas de **craneosinostosis** hereditarias (v. cap. 609.12).

Un recién nacido tiene dos **fontanelas,** una fontanela anterior en forma de diamante en la unión de los huesos frontales y parietales, que está abierta al nacer, y una fontanela posterior triangular en la unión de los huesos parietales con el occipital, que puede estar cerrada al nacer o puede palparse abierta a punta de dedo. Si la fontanela posterior está abierta al nacer, debe cerrarse durante las siguientes 6-8 semanas; su persistencia sugiere una hidrocefalia subyacente o un hipotiroidismo congénito. La fontanela anterior varía mucho en tamaño, pero por lo general mide, aproximadamente, 2 × 2 cm. El tiempo medio de cierre es de 18 meses, pero la fontanela puede estar cerrada normalmente a los 9 meses. Una fontanela anterior muy pequeña o cerrada al nacer puede indicar una craneosinostosis o una microcefalia, mientras que una fontanela anterior muy amplia puede sugerir una gran cantidad de problemas. La fontanela normalmente está ligeramente deprimida y es pulsátil, evaluándose mejor cuando el niño se encuentra en posición erguida mientras come o está dormido. Una fontanela abombada es un posible indicador del aumento de la PIC, pero puede observarse un abombamiento de la fontanela en un lactante normal cuando llora de forma enérgica.

La inspección de la cabeza debe incluir la observación del patrón venoso, porque el aumento de la PIC y la trombosis del seno sagital superior pueden producir una marcada distensión venosa. La presencia de rasgos faciales dismórficos puede indicar una alteración del desarrollo neurológico. Asimismo, alteraciones cutáneas, como la aplasia cutis o remolinos anormales del cuero cabelludo, pueden sugerir una malformación cerebral o un trastorno genético subyacentes.

La palpación del cráneo de un recién nacido normal revela un **moldeamiento** craneal acompañado del **cabalgamiento de las suturas,** como resultado de las presiones ejercidas sobre el cráneo durante su descenso a

través de la pelvis. Un cabalgamiento marcado de las suturas más allá del periodo neonatal precoz es motivo de alarma, ya que sugiere una anomalía cerebral. La palpación puede revelar, además, puentes óseos entre las suturas **(craneosinostosis)**, defectos craneales o, en los bebes prematuros, un ablandamiento de los huesos parietales **(craneotabes)**.

La auscultación del cráneo es un complemento importante de la exploración neurológica. Se pueden observar **soplos craneales** sobre la fontanela anterior, la región temporal o en las órbitas, escuchándose mejor con el diafragma del estetoscopio. Se pueden descubrir suaves soplos simétricos en niños normales menores de 4 años o en relación con una enfermedad febril. La demostración de un soplo fuerte o localizado suele ser significativa y obliga a una investigación mayor, ya que puede estar asociado con anemia grave, aumento de la PIC o malformaciones arteriovenosas de la arteria cerebral media o de la vena de Galeno. Es importante excluir soplos derivados del corazón o de grandes vasos, ya que pueden ser transmitidos al cráneo.

Nervios craneales

Nervio olfatorio (I nervio craneal)

La **anosmia** o pérdida del olfato por lo general se presenta como una alteración transitoria en relación con una infección del tracto respiratorio superior o alergias. Los traumatismos craneales con fractura del hueso etmoides o sección de las fibras del nervio olfatorio pueden ser causa de anosmia permanente, ya que atraviesan la lámina cribosa, además de tumores del lóbulo frontal, el uso intranasal de drogas y la exposición a toxinas (acrilatos, metacrilatos, cadmio). De vez en cuando, un niño que se recupera de una meningitis purulenta o que desarrolla una hidrocefalia tiene una disminución del sentido del olfato. En raras ocasiones, la anosmia es congénita, en cuyo caso se puede presentar como un déficit aislado o como parte de síndrome de Kallmann, un trastorno familiar que se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia congénita. Aunque no forma parte de la exploración de rutina, el olfato se puede explorar de forma fiable desde la 32.ª semana de gestación, presentando un estímulo y observando si hay una respuesta de alerta o de retirada, o de ambas. Se deben utilizar estímulos apropiados, como café o menta, y no utilizar sustancias fuertemente aromáticas (p. ej., amoníaco), que estimulan el nervio trigémino. Se debe examinar cada orificio de forma individual con pequeñas cantidades y cerrando el lado opuesto.

Nervio óptico (II nervio craneal; v. también parte XXVIII)

La evaluación del disco óptico y de la retina (v. caps. 637, 648 y 649) es una parte esencial de la exploración neurológica. A pesar de que la retina se visualiza mejor mediante la dilatación de la pupila, la mayoría de los médicos no tienen fácil acceso a los agentes midriáticos cuando van a explorar a un paciente; por tanto, puede ser necesario consultar a un oftalmólogo en algunos casos. No se deben administrar midriáticos a pacientes en los que se está siguiendo su respuesta pupilar como un marcador de herniación cerebral inminente o en pacientes con glaucoma o cataratas. Cuando se utilizan midriáticos, se deben dilatar ambos ojos, ya que la fijación y la dilatación unilateral pueden causar confusión y preocupación en posteriores examinadores si desconocen la intervención farmacológica. Se puede facilitar la exploración de la retina de un bebé ofreciéndole un chupete y girándole la cabeza hacia un lado. El médico debe acariciar suavemente al paciente para mantener la estimulación mientras examina el ojo más de cerca. A un niño mayor hay que colocarle en el regazo de uno de los progenitores y distraerle con objetos brillantes o con juguetes. El color del nervio óptico en el niño es de color rosa salmón, pero puede ser gris-blanco en el recién nacido, especialmente si él o ella son de piel muy blanca. Este hallazgo normal puede causar confusión y conducir a un diagnóstico incorrecto de atrofia óptica.

El **edema del disco** hace referencia a la hinchazón del disco óptico y el **edema de papila** se refiere específicamente a la inflamación secundaria a un aumento de la PIC. En los lactantes es raro observar un papiledema, ya que las suturas del cráneo se pueden separar para dar cabida a la expansión del cerebro. En los niños mayores, el edema de papila se puede clasificar de acuerdo con la escala de Frisen (fig. 608.2). Se debe diferenciar el edema del disco de la **papilitis** o inflamación del nervio óptico. Ambas condiciones se manifiestan con una ampliación de la mancha ciega, pero la agudeza visual y la visión de los colores suelen estar conservados en el edema de papila temprano, en contraste con lo que ocurre en la neuritis óptica.

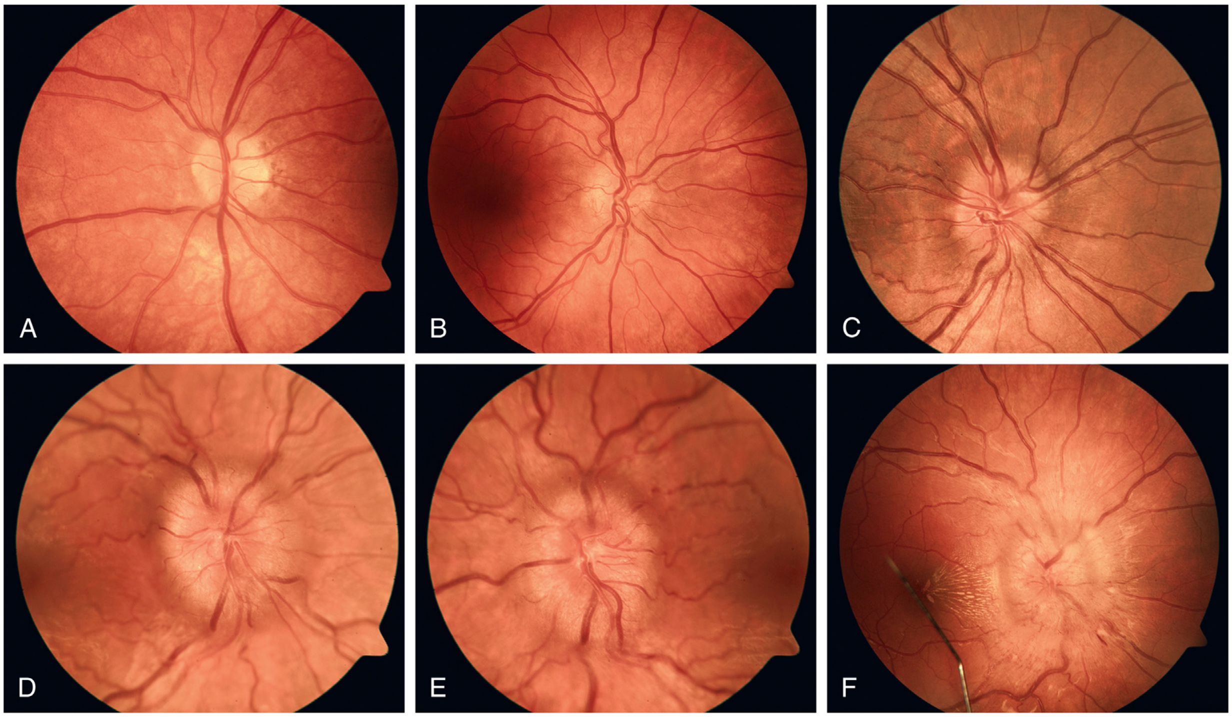

Fig. 608.2 Grados de edema de papila (escala de Frisen). **A,** Grado 0: disco óptico normal. **B,** Grado 1: edema de papila muy precoz con borramiento solo del lado nasal del disco, sin elevación de los bordes del disco. **C,** Grado 2: edema de papila inicial, que muestra un borramiento de todo el borde, con una elevación del lado nasal y un halo peripapilar completo. **D,** Grado 3: edema de papila moderado con elevación de todo el borde papilar, aumento del diámetro de la cabeza del nervio óptico, con borramiento de los vasos en el margen del disco, y un halo peripapilar con extensiones digitiformes. **E,** Grado 4: edema de papila marcado caracterizado por la elevación completa de la cabeza del nervio y el borramiento total de un segmento de los vasos principales del disco. **F,** Grado 5: edema de papila severo con borramiento de todos los vasos y obliteración de la copa óptica. También pueden observarse hemorragias entre las capas de fibras nerviosas y exudado de la mácula. (**A-C** *por cortesía de la Dra. Deborah Friedman;* **D-F** *por cortesía del Flaum Eye Institute, University of Rochester.)*

Se pueden observar hemorragias retinianas en el 30-40% de todos los recién nacidos a término. Las hemorragias son más comunes después del parto vaginal que por cesárea y no se asocian con lesiones durante el parto ni con complicaciones neurológicas. Desaparecen espontáneamente en 1-2 semanas. La presencia de hemorragias en la retina más allá del periodo neonatal precoz debería hacernos sospechar la posibilidad de maltrato infantil.

Visión

Se puede encontrar una descripción completa de la evaluación de la visión en cada edad en el capítulo 637. La evaluación de la visión en el prematuro presenta desafíos únicos. A las 28 semanas de edad gestacional corregida, un bebé prematuro parpadea en respuesta a una luz brillante, y a las 32 semanas él o ella mantienen el ojo cerrado hasta que la fuente de luz se retira.

La pupila reacciona a la luz a las 29-32 semanas de edad gestacional corregida. Sin embargo, la respuesta pupilar a menudo es difícil de evaluar porque los bebés prematuros mantienen los ojos cerrados y tienen el iris poco pigmentado. Un recién nacido normal de 37 semanas gira la cabeza y los ojos hacia una luz suave y un recién nacido a término es capaz de fijar y seguir un blanco, como la cara del explorador.

Nervios oculomotor (III nervio craneal), troclear (IV nervio craneal) y motor ocular externo (VI nervio craneal)

El globo ocular se mueve por seis músculos extraoculares, que son inervados por los nervios oculomotor, troclear y motor ocular externo. Estos músculos y los nervios se pueden evaluar haciendo que el paciente siga un juguete interesante o el dedo del examinador en las seis direcciones cardinales de la mirada. El médico observará el grado y la naturaleza (conjugada frente a desconjugada, continua frente a entrecortada o sacádica) de los movimientos de los ojos y descartará cualquiera de los movimientos oculares. Los bebés prematuros mayores de 25 semanas de edad gestacional y los pacientes comatosos pueden ser evaluados utilizando la maniobra oculocefálica (ojos de muñeca), en la que la cabeza del paciente es rápidamente girada para evocar los movimientos reflejos de los ojos. Si el tronco cerebral está intacto, girando la cabeza del paciente hacia la derecha hará que los ojos se le muevan hacia la izquierda y viceversa. De manera similar, la flexión y extensión rápida de la cabeza provocará el movimiento vertical del ojo.

Una mirada desconjugada puede ser el resultado de una debilidad de los músculos extraoculares, de la parálisis del nervio craneal (NC) III, IV, VI o de lesiones del tronco cerebral que afectan al fascículo longitudinal medial. Los lactantes menores de 2 meses pueden tener la mirada ligeramente desconjugada en reposo, con un ojo horizontalmente desplazado del otro de 1 a 2 mm **(estrabismo).** El desplazamiento vertical de los ojos requiere una investigación, porque puede indicar una parálisis del nervio troclear (IV NC) o una **desviación oblicua** (alineamiento anómalo ocular supranuclear que suele asociarse a lesiones de la fosa posterior). El estrabismo se trata más detalladamente en el capítulo 641.

El nervio oculomotor común inerva los músculos rectos superior, inferior y medial, así como el oblicuo inferior y elevador del párpado superior. La parálisis completa del nervio oculomotor común produce ptosis, dilatación de la pupila, desplazamiento del ojo hacia afuera y hacia abajo, y dificultad de la aducción y de la elevación. El nervio troclear inerva el músculo oblicuo superior, que presiona y gira el globo ocular durante actividades como leer o bajar las escaleras. Los pacientes con una parálisis aislada del nervio troclear a menudo tienen una inclinación de la cabeza de compensación hacia el lado afectado, lo que ayuda a aliviar la diplopía. El nervio motor ocular externo inerva el músculo recto lateral y su parálisis provoca una desviación medial del ojo con una incapacidad para mirar más allá de la línea media. Los pacientes con aumento de la PIC a menudo responden positivamente cuando se les pregunta acerca de la visión doble **(diplopía)** y muestran una abducción incompleta de los ojos en la mirada lateral debido a parálisis parciales del VI nervio. Este falso signo localizador se produce porque el VI NC tiene un curso intracraneal largo, por lo que es particularmente susceptible al ser estirado. La **oftalmoplejía internuclear,** causada por una lesión en el fascículo longitudinal medial del tronco del encéfalo, el cual funcionalmente sirve para conjugar la mirada mediante la conexión del VI NC de un lado con el III NC del otro, origina una parálisis de la función del recto medial en el ojo abducido y un nistagmo del ojo abducido.

Cuando hay una anomalía sutil del movimiento de los ojos, la prueba del **vidrio de color rojo** puede ser útil en la localización de la lesión. Para realizar esta prueba, se coloca un vaso rojo sobre uno de los ojos del paciente y a él o ella se le indica que siga una luz blanca en todas las direcciones de la mirada. El niño ve una luz roja/blanca en la dirección de la función muscular normal, pero aprecia una separación de las imágenes de color rojo y blanco que es mayor en el plano de acción del músculo afectado.

Además de la parálisis de la mirada, el examinador puede encontrar diferentes movimientos anómalos. El **nistagmo** es un movimiento involuntario rápido del ojo que se puede subclasificar como **pendular,** cuando las dos fases tienen la misma amplitud y velocidad, o de **sacudida,** cuando hay una fase rápida y una lenta. El nistagmo con sacudida puede caracterizarse, además, por la dirección de su fase rápida, que puede batir hacia la izquierda, derecha, arriba o abajo; rotatoria, o mixta. Muchos pacientes tienen un par de batidas de nistagmo con la mirada lateral extrema **(nistagmo con la mirada extrema),** que no tiene significación patológica. El nistagmo horizontal patológico suele ser congénito, inducido por fármacos (p. ej., alcohol, anticomiciales), o debido a una disfunción del sistema vestibular. Por el contrario, el nistagmo vertical se asocia a menudo con anomalías estructurales en el tronco encefálico y en el cerebelo. El **bamboleo ocular** se caracteriza por una sacudida hacia abajo seguido por una vuelta lenta hasta la posición primaria y está asociado con lesiones pontinas. El **opsoclono** describe oscilaciones involuntarias, caóticas, conjugadas de los ojos, que se ven a menudo en el contexto de un neuroblastoma o de una infección viral.

Nervio trigémino (V nervio craneal)

Las tres divisiones del nervio trigeminal (oftálmica, maxilar y mandibular) transmiten información de la sensibilidad facial protopática (dolor, temperatura) y epicrítica (vibración, propiocepción). Cada modalidad debe ser explorada y comparada con el lado contralateral. En los pacientes que son poco cooperativos o en estado de coma, la integridad del nervio trigémino puede ser evaluada por el reflejo corneal, provocada al tocar la córnea con un trozo pequeño de algodón, y la observación del cierre del ojo explorado, y con el cosquilleo nasal, mediante la estimulación de las fosas nasales con un hisopo de algodón y observando como respuesta un gesto simétrico. Un reflejo ausente puede ser debido a un defecto sensorial (nervio trigémino) o a un déficit motor (nervio facial). La rama motora del nervio trigémino puede explorarse mediante el examen de los músculos masetero, pterigoideo y músculos temporales durante la masticación, así como por la evaluación de la sacudida mandibular.

Nervio facial (VII nervio craneal)

El nervio facial es un nervio motor que inerva principalmente los músculos de la expresión facial, el bucal, el cutáneo del cuello, el del estribo y los músculos estilohioideo y el vientre posterior del músculo digástrico. También tiene una rama separada, denominada la cuerda del tímpano, que contiene sensibilidad sensorial especial (gusto), y fibras parasimpáticas. Puesto que la porción del núcleo facial que inerva la parte superior de la cara recibe la entrada de fibras de la corteza bilateralmente, las lesiones de la corteza motora o del tracto corticobulbar tienen poco efecto sobre la fuerza de la parte superior de la cara. Así pues, estas lesiones se manifiestan con aplanamiento de los pliegues nasolabiales contralaterales o caída de la comisura de la boca. Por el contrario, las lesiones de la neurona motora inferior o del nervio facial tienden a involucrar a los músculos faciales superiores e inferiores por igual. La fuerza facial puede ser evaluada mediante la observación de los movimientos espontáneos del paciente y haciendo que él o ella imiten una serie de movimientos faciales (p. ej., sonreír, levantar las cejas, inflar los carrillos). Una parálisis del nervio facial puede ser congénita, idiopática **(parálisis de Bell)** o secundaria a un traumatismo, a una desmielinización (síndrome de Guillain-Barré), a una infección (enfermedad de Lyme, virus del herpes simple, VIH), a una enfermedad granulomatosa, a una neoplasia o a una inflamación o infiltración meníngea. Las lesiones del nervio facial que están próximas a la intersección con la cuerda del tímpano se traducirán en la imposibilidad de probar sustancias con los dos tercios anteriores de la lengua. Si es necesario, el sabor puede ser explorado mediante la colocación de una solución salina o de glucosa en un lado de la lengua extendida. Los niños normales pueden identificar la sustancia ensayada en menos de 10 segundos. Otros hallazgos que pueden estar asociados con la parálisis del nervio facial pueden ser hiperacusia, por afectación del músculo estapedio, e imposibilidad de secretar lágrimas.

Nervio vestibulococlear (VIII nervio craneal)

El nervio vestibulococlear tiene dos componentes dentro de un tronco único, el nervio vestibular, que inerva los canales semicirculares del oído interno y está relacionado con el equilibrio, la coordinación y orientación en el espacio, y el nervio coclear, que inerva la cóclea y está implicado en la audición.

La disfunción del sistema vestibular origina el **vértigo,** la sensación de movimiento del entorno. En la exploración, los pacientes con disfunción del nervio vestibular suelen tener nistagmo, en el que el componente rápido se

dirige contralateralmente al nervio afectado. Con sus brazos extendidos y los ojos cerrados, sus miembros inferiores tienden a desviarse hacia el lado lesionado. Del mismo modo, si se le hace caminar levantando los pies y sin moverse del sitio, el paciente girará lentamente hacia la lesión **(prueba del paso a paso de Fukuda).** En las pruebas de Romberg y de la marcha en tándem tienden a caer hacia el oído lesionado. La función vestibular se puede evaluar con las **pruebas calóricas.** Antes del ensayo se debe visualizar la membrana timpánica para asegurarse de que está intacta y sin obstrucciones. En un paciente obnubilado o en coma se introducen 30-50 ml de agua con hielo con una jeringa en el conducto auditivo externo con la cabeza del paciente elevada 30 grados. Si el tronco está intacto, los ojos se desviarán hacia el lado estimulado. En pacientes con un nivel de conciencia normal se utiliza una cantidad mucho menor de agua con hielo (2 ml), para evitar las náuseas que induce. En los individuos normales, la introducción de agua con hielo produce la desviación del ojo hacia el laberinto estimulado seguido de un nistagmo con un componente rápido que se aleja del laberinto estimulado.

Puesto que la audición es esencial para el desarrollo de un lenguaje normal, el médico debe preguntar directamente acerca de los problemas de audición. La preocupación de los progenitores es, a menudo, un indicador fiable de la discapacidad auditiva y justifica una evaluación audiológica específica, ya sea con la audiometría o con los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (v. cap. 655). Incluso en ausencia de preocupación de los progenitores, merece la pena realizar ciertas pruebas de forma sistemática en algunos niños dentro del primer mes de vida, incluyendo a aquellos con un historial familiar de sordera en etapas tempranas de la vida o con sordera sindrómica o con una historia personal de prematuridad, de asfixia grave, de exposición a fármacos ototóxicos, de hiperbilirrubinemia, de anomalías congénitas de la cabeza o del cuello, de meningitis bacteriana y de las infecciones por TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tras infecciones, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, virus del *h*erpes simple) congénitas. Para el resto de los niños, una evaluación simple de la audición durante la exploración suele ser suficiente. Los recién nacidos pueden tener respuestas sutiles a los estímulos auditivos, como cambios en la respiración, el cese de movimiento o la apertura de los ojos y/o la boca. Si el mismo estímulo se presenta en repetidas ocasiones, los recién nacidos normales dejan de responder, un fenómeno que se conoce como *habituación.* A los 3-4 meses, los bebés empiezan a orientarse hacia la fuente de sonido. Los niños con problemas de audición están visualmente alerta y responden adecuadamente a estímulos físicos, pero pueden tener con mayor frecuencia rabietas y alteraciones del habla y del desarrollo del lenguaje.

Nervio glosofaríngeo (IX nervio craneal)

El nervio glosofaríngeo está compuesto por las fibras motoras del músculo estilofaríngeo; las fibras sensitivas generales del tercio posterior de la lengua, la faringe, las amígdalas, la superficie interna de la membrana timpánica y la piel del oído externo; las fibras sensoriales especiales (gusto) de la parte posterior tercio de la lengua; las fibras parasimpáticas que van a la glándula parótida, y en general las fibras sensoriales viscerales de los cuerpos carotídeos. El nervio se explora mediante la estimulación de un lado de la orofaringe lateral o paladar blando con un depresor de lengua y observando la elevación simétrica del paladar **(reflejo nauseoso).** Una lesión aislada del IX NC es rara, porque está muy cerca del X NC. Causas potenciales de su lesión y/o disfunción pueden ser un traumatismo obstétrico, la isquemia, las lesiones tumorales, una enfermedad de neurona motora, un absceso retrofaríngeo y el síndrome de Guillain-Barré.

Nervio vago (X nervio craneal)

El nervio vago tiene diez ramas terminales: meníngea, auricular, faríngea, cuerpo carotídeo, laríngea superior, recurrente laríngeo, cardiaca, pulmonar, esofágica y gastrointestinal. Las ramas superiores de la faringe, la laringe y el recurrente contienen fibras motoras que inervan todos los músculos de la faringe y la laringe, con la excepción del músculo estilofaríngeo (IX NC) y del músculo tensor del velo palatino (V NC). Por tanto, la lesión unilateral del nervio vago origina una debilidad del paladar blando ipsilateral y una voz ronca; las lesiones bilaterales pueden producir dificultad respiratoria como consecuencia de la parálisis de cuerdas vocales, así como la regurgitación nasal de líquidos, la acumulación de secreciones y un paladar blando inmóvil y descendido. Las lesiones aisladas del nervio vago pueden verse como complicaciones de una toracotomía o pueden observarse en recién nacidos con malformaciones de Chiari de tipo II. Si se sospecha su lesión, es importante visualizar las cuerdas vocales. Además de la información motora, el nervio vago lleva las fibras aferentes somáticas de la faringe, la laringe, el conducto auditivo externo, la superficie externa de la membrana timpánica y de las meninges de la fosa posterior; las fibras aferentes viscerales; las fibras del gusto de la faringe posterior, y las fibras parasimpáticas preganglionares.

Nervio accesorio (XI nervio craneal)

El nervio accesorio inerva los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y los trapecios. El ECM izquierdo actúa para girar la cabeza hacia el lado derecho y viceversa; actuando en conjunto, los ECM flexionan el cuello. El trapecio actúa para elevar el hombro. Las lesiones del nervio accesorio ocasionan atrofia y parálisis del músculo ECM y trapecio ipsilateral, ocasionando la caída del hombro. Puesto que varios músculos cervicales están involucrados en la rotación de la cabeza, la parálisis unilateral del ECM puede no ser evidente a menos que se le pida al paciente que gire la cabeza contra resistencia. Las fracturas o las lesiones de la base del cráneo, las enfermedades de la motoneurona, la distrofia miotónica y miastenia grave suelen producir atrofia y debilidad de estos músculos; la tortícolis congénita se asocia con hipertrofia del ECM.

Nervio hipogloso (XII nervio craneal)

El nervio hipogloso inerva la lengua. La exploración de la lengua incluye la evaluación de su volumen y su fuerza, así como la observación de los movimientos anómalos. El mal funcionamiento del núcleo del hipogloso o del nervio produce atrofia, debilidad y fasciculaciones de la lengua. Si la lesión es unilateral, la lengua se desvía hacia el lado de la lesión; si es bilateral, la protrusión de la lengua no es posible y el paciente puede tener dificultad para tragar **(disfagia).** La enfermedad de Werdnig-Hoffmann (atrofia muscular espinal infantil o atrofia muscular espinal de tipo 1) y anomalías congénitas de la región del *foramen magnum* son las principales causas de disfunción del nervio hipogloso.

Exploración motora

La exploración motora incluye la evaluación de la masa muscular, del tono y de la fuerza, así como la observación de los movimientos involuntarios que pueden indicar patología del sistema nervioso central o periférico.

Masa muscular

La disminución de la masa muscular **(atrofia)** puede ser secundaria al desuso o a enfermedades de la neurona motora inferior, de la raíz del nervio, del nervio periférico o del muscular. En la mayoría de los casos, la atrofia neurogénica es más importante que la atrofia miogénica. El aumento de la masa muscular **(hipertrofia)** suele ser fisiológico (p. ej., los culturistas). La **seudohipertrofia** se refiere a tejido muscular que ha sido reemplazado por grasa y tejido conjuntivo, dándole una apariencia voluminosa, con una reducción paradójica de la fuerza, como en la distrofia muscular de Duchenne.

Tono

El tono muscular, generado por una contracción parcial inconsciente y continua de los músculos, crea una resistencia al movimiento pasivo de una articulación. El tono es muy variable dependiendo de la edad y del estado del paciente. A las 28 semanas de gestación, las cuatro extremidades están extendidas y hay poca resistencia al movimiento pasivo. El tono flexor es visible en las extremidades inferiores a las 32 semanas y es palpable en las extremidades superiores a las 36 semanas; la postura de un recién nacido a término normal se caracteriza por la flexión de las cuatro extremidades.

Hay tres pruebas clave para evaluar el tono postural en los recién nacidos: la respuesta a la tracción, la suspensión vertical y la suspensión horizontal (fig. 608.3; v. caps. 113 y 120). Para evaluar la **respuesta a la tracción,** el médico coge las manos del bebé y tira suavemente del bebé hacia la sedestación. Normalmente, la cabeza del bebé se queda ligeramente por detrás de su cuerpo y luego se cae hacia adelante al llegar a la posición de sentado. Para examinar la **suspensión vertical,** el médico sujeta al bebé por las axilas sin agarrarlo del tórax. El niño debe permanecer suspendido con sus extremidades inferiores flexionadas; un bebé hipotónico se resbalará de las manos del médico. Con la **suspensión horizontal,** el médico coge al niño en posición de prono colocando una mano en el abdomen del bebé. La cabeza debe levantarse y las extremidades deben doblarse, pero un bebé hipotónico colgará de la mano del médico, adoptando una forma de U. La evaluación de tono en las extremidades se lleva a cabo mediante la observación de la posición en reposo del bebé y por la manipulación pasiva de sus miembros. Cuando se estira suavemente sobre el pecho de la extremidad superior de un recién nacido normal a término, el codo no acaba de llegar a la línea esternal media, mientras que el codo de un niño hipotónico se extiende más allá de la línea media con facilidad **(signo de la bufanda).** La medición del **ángulo**

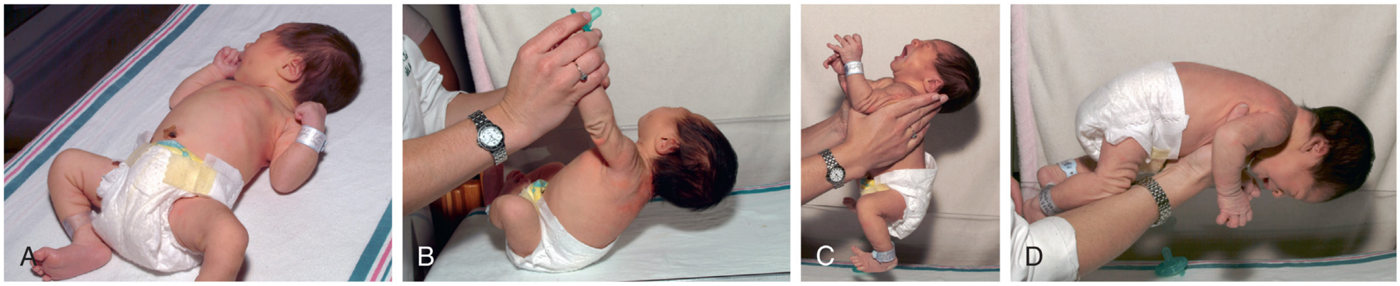

Fig. 608.3 Tono normal en un recién nacido a término. **A,** Postura flexionada de descanso. **B,** Respuesta a la tracción. **C,** Suspensión vertical. **D,** Suspensión horizontal.

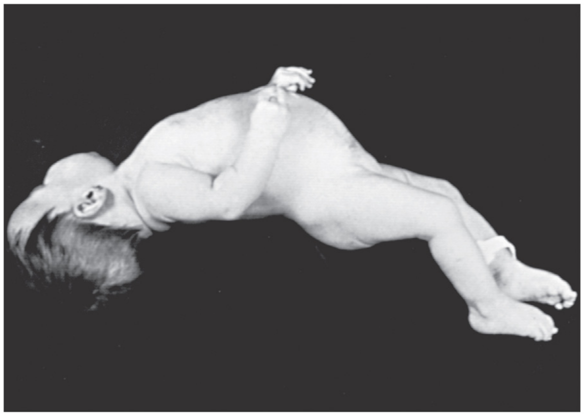

Fig. 608.4 Opistótonos en un lactante con una lesión cerebral.

poplíteo es un método útil para valorar el tono en las extremidades inferiores. El examinador flexiona la cadera y extiende la rodilla. En los recién nacidos a término normales se puede extender la rodilla, aproximadamente, a 80 grados. De manera similar, el tono puede ser evaluado por la flexión de la cadera y la rodilla a 90 grados, y después rotando internamente la pierna, en cuyo caso el talón no debe sobrepasar el ombligo.

La espasticidad, la rigidez y la hipotonía son alteraciones del tono muscular. (La paratonía, que se ve raramente en la población pediátrica, no se aborda aquí.) La **espasticidad** se caracteriza por una resistencia inicial al movimiento pasivo seguida por una liberación rápida, lo que se conoce como fenómeno **de navaja.** Puesto que la espasticidad es el resultado de una disfunción de la neurona motora superior, afecta desproporcionadamente a los flexores de las extremidades superiores y a los extensores de las extremidades inferiores y se acompaña de atrofia por desuso, reflejos tendinosos profundos exaltados y respuesta plantar extensora **(signo de Babinski).** En los bebés, la espasticidad de las extremidades inferiores ocasiona una postura en tijera de las piernas al realizar la maniobra de la suspensión vertical. En los niños mayores puede originar una fase de gateo prolongado o un retraso de la adquisición de la marcha. La **rigidez,** observada con las lesiones de los ganglios basales, se caracteriza por una resistencia al movimiento pasivo que es igual en los flexores que en los extensores, independientemente de la velocidad del movimiento **(tubo de plomo).** En los pacientes con espasticidad o con rigidez puede observarse una postura en **opistótonos,** caracterizada por una hiperextensión exagerada de la columna vertebral debido a la hipertonía de los músculos paravertebrales (fig. 608.4), aunque también puede verse una postura similar en pacientes con síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico o hernia hiatal asociado con distonía de torsión). La **hipotonía** hace referencia a un tono anormalmente disminuido, siendo la anomalía más frecuente del tono muscular en los recién nacidos con compromiso neurológico. Un bebé hipotónico es flexible y con frecuencia adopta una postura de rana en reposo. La hipotonía puede reflejar una lesión de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de la médula espinal, de las células del asta anterior, del nervio periférico, de la unión neuromuscular o del músculo.

Fuerza muscular

Los niños mayores suelen ser capaces de cooperar en la valoración de la fuerza muscular, donde se califica la potencia muscular en una escala de 0-5 de la siguiente manera: 0 = no hay contracción; 1 = trazas de contracción muscular; 2 = movimiento activo con la gravedad eliminada; 3 = movimiento activo contra la gravedad; 4 = movimiento activo contra la gravedad y la resistencia, y 5 = potencia normal. Una exploración de la fuerza muscular debe incluir todos los grupos musculares, también los músculos flexores y los extensores del cuello y los músculos respiratorios. Es importante no solo para evaluar los distintos grupos musculares, sino también para determinar el patrón de la debilidad (p. ej., proximal frente a distal; segmentaria frente a regional). La prueba de la **modificación de la pronación** puede ser útil en la localización de la lesión en un paciente con debilidad. Esta prueba se lleva a cabo haciendo que el paciente extienda sus brazos lejos del cuerpo con las palmas hacia arriba y los ojos cerrados. *La variación de la pronación junto con el descenso del brazo indica una lesión del tracto corticoespinal contralateral.*

Puesto que los bebés y los niños pequeños no son capaces de colaborar en las pruebas estandarizadas de valoración de la fuerza muscular, es mejor valorarla de forma funcional. Se puede apreciar la fuerza proximal y distal de las extremidades superiores en un niño, viendo la sobrecarga que realiza al coger un juguete colocado a su alcance y cómo él o ella manipulan objetos pequeños. En los lactantes menores de 2 meses, el médico también puede evaluar la fuerza distal cuando explora el reflejo de prensión palmar y la fuerza proximal al explorar el reflejo de Moro. Los niños con disminución de la fuerza en las extremidades inferiores tienden a tener una disminución de movimientos espontáneos en las piernas y son incapaces de soportar su peso corporal cuando están en posición vertical. Los niños mayores pueden tener dificultades para subir o bajar escaleras, para saltar o para brincar. También pueden utilizar sus manos para «subir» sobre sus piernas cuando se les pide que se levanten desde una posición de decúbito prono, una maniobra conocida como **signo de Gowers** (fig. 608.5).

Movimientos involuntarios

Los pacientes con lesiones de la motoneurona inferior o del sistema nervioso periférico pueden tener **fasciculaciones,** que son pequeñas contracciones involuntarias de los músculos como resultado de la descarga espontánea de una única unidad motora y puede dar la apariencia de una «bolsa de gusanos» bajo la piel. Como la mayoría de los bebés tiene abundante grasa en el cuerpo, las fasciculaciones musculares en este grupo de edad se observan mejor en la lengua.

La mayoría de los demás movimientos involuntarios, como los tics, la distonía, la corea y la atetosis son secundarios a trastornos de los ganglios basales. El temblor parece que es una excepción, ya que se piensa que está mediado por las vías cerebelo-tálamo-corticales. En el capítulo 615 se proporciona más información sobre los trastornos individuales del movimiento.

Exploración de la sensibilidad

Es difícil de realizar en un bebé o en un niño que no coopera y tiene un rendimiento relativamente bajo en relación con la información que proporciona. Se puede lograr una evaluación grosera de la función sensorial distrayendo al paciente con un juguete interesante y luego tocarle con un bastoncillo de algodón en diferentes lugares. Los lactantes normales y los niños muestran una toma de conciencia del estímulo a través del llanto, la retirada de la extremidad o una breve pausa. Sin embargo, si la prueba se repite, pierden interés en el estímulo y empiezan a hacer caso omiso del examinador. Es fundamental, por tanto, que las áreas de interés se exploren de manera eficaz y, si es necesario, se vuelvan a examinar en un momento apropiado.

Afortunadamente, los trastornos aislados del sistema sensorial en los niños muy pequeños son menos comunes que en la población adulta, por lo que una exploración detallada de la sensibilidad generalmente no es necesaria. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que tienen edad suficiente para expresar una queja sensorial son también lo suficiente mayores para

Fig. 608.5 **A-D,** Signo de Gowers en un niño con debilidad de cintura pelviana debido a una distrofia muscular de Duchenne. Cuando se le pide que se levante desde una posición de decúbito prono, el paciente apoya las manos sobre las piernas para incorporarse y compensar la debilidad proximal de sus extremidades inferiores.

Tabla 608.2 Edades de los reflejos primitivos más relevantes

REFLEJO	INICIO	DESARROLLO COMPLETO	DURACIÓN
Prensión palmar	28 semanas de gestación	32 semanas de gestación	2-3 meses posnatales
De búsqueda	32 semanas de gestación	36 semanas de gestación	Menos evidente después del primer mes posnatal
Moro	28-32 semanas de gestación	37 semanas de gestación	5-6 meses posnatales
Tónico cervical	35 semanas de gestación	1 mes posnatal	6-7 meses posnatales
Paracaídas	7-8 meses posnatales	10-11 meses posnatales	Se mantiene a lo largo de la vida

cooperar en la exploración de la sensibilidad del tacto superficial, del dolor, de la temperatura, de la vibración, de la propiocepción y de la visibilidad cortical (p. ej., estereognosia, discriminación de dos puntos, la extinción simultánea de doble estimulación). Una excepción notable es cuando el médico sospecha una lesión de la médula espinal y necesita identificar un nivel sensitivo en un lactante o en un niño pequeño. En estas situaciones, la observación podría sugerir el nivel de la lesión, valorando la diferencia existente en el color, en la temperatura o en la transpiración de la piel fría y seca por debajo del nivel de la lesión. El contacto con la piel ligeramente por encima del nivel lesionado puede provocar un movimiento brusco o una retirada. Otros signos de lesión de la médula espinal incluyen una disminución del tono y la fuerza del esfínter anal y la ausencia del reflejo cutáneo superficial abdominal, anal y cremastérico.

Reflejos

Reflejos tendinosos profundos y respuesta plantar

Los reflejos tendinosos profundos se pueden obtener fácilmente en la mayoría de los bebés y de los niños. En los bebés es importante colocar la cabeza en la línea media a la hora de evaluar los reflejos, ya que, al girar la cabeza hacia un lado, se puede alterar el tono del reflejo. Los reflejos se clasifican de 0 (ausente) a 4+ (marcadamente exaltado), siendo 2+ lo normal. Los reflejos que son 1+ o 3+ pueden ser normales, siempre que sean simétricos. El clonus sostenido siempre es patológico, pero los niños menores de 3 meses pueden tener 5-10 respuestas clonoides y los niños mayores, 1 o 2, no considerándose patológico, siempre que la respuesta sea simétrica.

El reflejo aquíleo es el más difícil de obtener, pero por lo general se puede conseguir la pasividad de la dorsiflexión del pie acariciando ya sea en el tendón de Aquiles o en el talón del pie. El reflejo rotuliano es evocado golpeando el tendón rotuliano. Si este reflejo es exagerado, la extensión de la rodilla puede estar acompañada por la contracción de los aductores contralaterales **(respuesta del aductor cruzado).** Unos reflejos hipoactivos generalmente indican una disfunción de la neurona motora inferior o del cerebelo, mientras que unos reflejos exaltados son compatibles con una lesión de la motoneurona superior aunque una lesión aguda de la motoneurona superior puede producir unos reflejos tendinosos profundos hipoactivos o ausentes. La respuesta plantar se obtiene mediante la estimulación de la cara lateral de la planta del pie, comenzando en el talón y avanzando hasta la base de los dedos. El **signo de Babinski** indica una lesión de la motoneurona superior, se caracteriza por la extensión del dedo gordo y del resto de los dedos en abanico. Una estimulación muy vigorosa puede producir la retirada, lo que puede ser interpretado como un signo de Babinski. La respuesta plantar tiene una utilidad diagnóstica limitada en recién nacidos, ya que es mediada por varios reflejos en competencia y puede ser flexora o extensora, dependiendo de cómo esté el pie posicionado. La asimetría de los reflejos o de la respuesta plantar es un signo útil de focalidad en lactantes y en niños.

Reflejos primitivos

Los reflejos primitivos aparecen y desaparecen en momentos específicos durante el desarrollo (tabla 608.2) y su ausencia o persistencia más allá del tiempo establecido indican una disfunción del SNC. Aunque se han descrito muchos reflejos primitivos, el reflejo de Moro, el de prensión, el tónico del cuello y el de paracaídas son los más relevantes clínicamente. El **reflejo de Moro** se provoca manteniendo al bebé en una posición semisentada y permitiendo luego que su cabeza caiga hacia atrás sobre la mano del examinador. Una respuesta normal consiste en la extensión y la abducción simétrica de los dedos y de las extremidades superiores, seguida de una flexión de las extremidades superiores y de un grito audible. Una respuesta asimétrica puede significar una fractura de clavícula, una lesión del plexo braquial o una hemiparesia. La ausencia del reflejo de Moro en un recién nacido a término es indicativa de mal pronóstico y sugiere una disfunción grave del SNC. La **respuesta de prensión** se desencadena colocando un dedo del examinador en la palma de cada mano; a las 37 semanas de gestación, el reflejo es tan fuerte que el examinador puede levantar al niño de la cama con una suave tracción. El **reflejo tónico del cuello** se produce por el giro manual de la cabeza del bebé hacia un lado que desencadena la postura de esgrima característica (extensión del brazo del lado al que gira la cara y la flexión del brazo contralateral). Una respuesta tónica del cuello obligada, en que el niño se encuentra «atrapado» en la postura de esgrima, es siempre anormal

e implica un trastorno del SNC. El **reflejo de paracaídas,** que se produce en los niños un poco mayores, puede ser provocado manteniendo al bebé sujeto por el tronco y de repente bajar al niño como si él o ella se estuviera cayendo. Los brazos se extienden de forma espontánea para amortiguar la caída del niño, siendo este reflejo un requisito previo para caminar.

Coordinación

La **ataxia** indica una alteración en la realización armoniosa de los movimientos motores voluntarios y es generalmente el resultado de una disfunción del cerebelo. Las lesiones del vermis cerebeloso causan inestabilidad mientras se está sentado o de pie **(ataxia de tronco).** Los pacientes afectados pueden tener una base de sustentación ampliada para caminar o pueden ser incapaces de caminar en tándem. Las lesiones de los hemisferios del cerebelo causan la ataxia de miembros, que puede ser evidente cuando el paciente intenta alcanzar los objetos, al realizar la prueba del dedo-nariz y del talón-espina tibial. Otras características de la disfunción cerebelosa son los errores para calcular la distancia **(dismetría),** la incapacidad para inhibir una acción muscular **(rebote),** el rendimiento deficiente para realizar movimientos alternativos rápidos **(disdiadococinesia),** el temblor intencional, el nistagmo, la disartria, la hipotonía y la disminución de los reflejos tendinosos profundos. Una ataxia aguda sugiere una enfermedad infecciosa o postinfecciosa, o un proceso endocrinológico, tóxico, traumático, vascular o psicógeno, y los síntomas crónicos sugieren una causa metabólica, neoplásica o degenerativa.

Marcha y postura

Observar la marcha y la postura de un niño es un aspecto importante de la exploración neurológica. Los niños normales pueden estar de pie, con los pies juntos, sin balancearse; sin embargo, los niños que son inestables pueden moverse, o incluso caerse. En la prueba de caminar, los talones deben apoyarse a ambos lados de una línea imaginaria, pero los niños con falta de equilibrio tienden a caminar con las piernas más separadas para crear una base más estable. La prueba de caminar en tándem obliga a los pacientes a tener una base estrecha, lo que pone de relieve las dificultades sutiles de equilibrio.

Hay diferentes alteraciones de la marcha y alguna de ellas se asocia a una etiología subyacente específica. En los pacientes con marcha **espástica** se observan unas extremidades inferiores estiradas que se parecen a las de un soldado. Tienden a caminar de puntillas debido al aumento de tono o a la contractura de los tendones aquíleos y sus piernas parecen unas tijeras cuando caminan. Una marcha **hemiparésica** se asocia con espasticidad y circunducción de la pierna, así como una disminución de oscilación del brazo del lado afectado. En la **ataxia cerebelosa** se observa un aumento de la base de sustentación y marcha tambaleante, como la de una persona ebria, mientras que en la **ataxia sensitiva** se aprecia una **marcha en estepaje** con aumento de la base, en la que el paciente levanta la pierna exageradamente al lanzar el paso y luego apoya en el suelo primero con la punta del pie. Una marcha **miopática** o de ánade se asocia con debilidad de la cintura pelviana. Los niños afectados a menudo desarrollan una lordosis compensatoria y tienen otros signos de debilidad muscular proximal, como la dificultad para subir escaleras. Durante la exploración de la marcha, el examinador también puede notar hipotonía o debilidad de las extremidades inferiores, los movimientos extrapiramidales, como distonía o corea, o deformidades ortopédicas, como anomalías de la inclinación de la pelvis, el *genu recurvatum,* el *genu* varo o la deformidad en valgo de la rodilla, los pies cavos o los pies planos y la escoliosis.

EXPLORACIÓN GENERAL

La exploración de otros órganos y sistemas es fundamental porque muchísimas enfermedades sistémicas afectan al sistema nervioso. La presencia de rasgos dismórficos puede indicar un síndrome genético (v. cap. 95). Los soplos cardiacos pueden estar asociados con la fiebre reumática (corea de Sydenham), con un rabdomioma cardiaco (esclerosis tuberosa) o con enfermedades cardiacas cianóticas (absceso cerebral o trombosis) y con endocarditis (oclusión vascular cerebral). Una hepatoesplenomegalia puede sugerir un error innato del metabolismo, enfermedades de depósito, infección por el VIH o procesos neoplásicos. Las lesiones cutáneas pueden ser una característica de un síndrome neurocutáneo (v. cap. 614).

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE DIAGNÓSTICO

Punción lumbar y análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la medición de su presión en el espacio subaracnoideo son esenciales para confirmar el diagnóstico de la meningitis, la encefalitis (autoinmune, infecciosa) y la hipertensión intracraneal idiopática (antiguamente conocida como seudotumor cerebral), y suele ser útil en la evaluación de la hemorragia subaracnoidea, de las enfermedades desmielinizantes, de las degenerativas y colagenopatías con afectación vascular, así como en las neoplasias intracraneales. Es fundamental tener un asistente con experiencia que pueda colocar, sujetar y tranquilizar al paciente para tener éxito en el procedimiento.

Se debe colocar al paciente en posición de decúbito lateral o sentado, con el cuello y las piernas flexionadas para ampliar los espacios intervertebrales. Como regla general, los neonatos enfermos deben mantenerse en una posición sentada para evitar problemas con la ventilación y la perfusión. Independientemente de la posición elegida, es importante asegurarse de que los hombros del paciente y las caderas están rectos para evitar girar la columna vertebral.

Una vez que el paciente está colocado, el médico identifica el espacio intermedio apropiado trazando una línea imaginaria desde la perpendicular de la cresta ilíaca a la parte baja de la columna vertebral. En los adultos, las punciones lumbares se realizan generalmente en los interespacios L3-L4 o L4-L5. A continuación, el médico se pone una mascarilla, bata y guantes estériles. La piel debe estar perfectamente preparada con un agente antiséptico y se colocan paños estériles. La piel y los tejidos subyacentes deben anestesiarse mediante la inyección de un anestésico local (p. ej., lidocaína al 1%) en el momento del procedimiento, o aplicando una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína (EMLA) a la piel 30 minutos antes del procedimiento. Se introduce una aguja biselada, con un fiador apropiado, del calibre 22, de 4 a 8 cm de longitud, en el plano sagital medio de la columna vertebral dirigida ligeramente en sentido craneal. El médico debe hacer una pausa con frecuencia, retirar el fiador y evaluar el flujo de LCR. Aunque puede apreciarse un pequeño chasquido cuando la aguja atraviesa la duramadre y penetra en el espacio subaracnoideo, es más frecuente notar un cambio sutil de resistencia.

Una vez detectado el LCR puede colocarse un manómetro y una llave de tres pasos para determinar la presión. Si el paciente estaba sentado, como la aguja espinal está introducida, él o ella debe moverse con cuidado a una **posición de decúbito lateral** con la cabeza y las piernas extendidas antes de que el manómetro esté conectado. En niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, el rango de referencia para el parámetro de una presión de apertura anormalmente elevada, determinada como el percentil 90 para todos los pacientes de una población de referencia, es 28 cm de agua. El umbral para una presión anormalmente disminuida del percentil 10 es 11,5 cm de agua. La causa más común de una presión de apertura elevada es la agitación del paciente. La sedación y el índice de masa corporal elevado también pueden aumentar la presión de apertura (v. cap. 623).

Las **contraindicaciones** para la realización de una punción lumbar incluyen: sospecha de un tumor cerebral, especialmente en la fosa posterior o por encima de la tienda del cerebelo y que produzca desplazamiento de la línea media; sospecha de lesión tumoral de la médula espinal; síntomas y signos de herniación cerebral inminente en un niño con probable meningitis; enfermedad crítica (en raras ocasiones); infección de la piel en el sitio de la punción lumbar, y trombocitopenia con un recuento de plaquetas de $<20 \times 10^9$/l. Si hay edema del disco óptico o signos focales que sugieren una masa, se debe obtener una TC craneal urgente antes de proceder a la punción lumbar para prevenir la herniación uncal o cerebelosa al extraer el LCR. En ausencia de estos hallazgos, no es necesario realizar una prueba de neuroimagen. El médico también debe estar alerta ante signos clínicos de herniación inminente, incluyendo alteraciones del patrón respiratorio (p. ej., hiperventilación, respiración de Cheyne-Stokes, respiración atáxica o parada respiratoria), anomalías de tamaño o de la reactividad de la pupila, la pérdida de reflejos del tronco cerebral y posturas de decorticación o de descerebración. Si alguno de estos síntomas está presente o si el niño está tan enfermo que la punción lumbar puede inducir una parada cardiorrespiratoria, se deben obtener los cultivos de sangre e iniciar los cuidados de apoyo, incluidos los antibióticos. Una vez que el paciente se ha estabilizado, puede ser posible realizar una punción lumbar de forma segura.

El LCR normal contiene hasta 5 leucocitos/mm^3 y un recién nacido puede tener 15/mm^3. La presencia de leucocitos polimorfonucleares es siempre anormal en un niño, pero un neonato normal puede tener 1-2/mm^3. Un recuento de polimorfonucleares elevado sugiere una meningitis bacteriana o la fase inicial de la meningitis aséptica (v. cap. 621). Puede observarse linfocitosis del LCR en las meningitis asépticas, en la tuberculosa o en la micótica, en enfermedades desmielinizantes, en tumores cerebrales o de la médula espinal, en trastornos inmunológicos, incluidas las enfermedades del colágeno con afectación vascular y por irritación química (contraste de mielografía, metotrexato intratecal).

El LCR normal no contiene hematíes, por lo que su presencia indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea. El aclaramiento

progresivo de la concentración de hematíes entre la primera y la última muestras extraídas indica una punción traumática. Los LCR hemáticos deben centrifugarse inmediatamente. El sobrenadante claro es indicativo de una punción traumática, mientras que, si es xantocrómico (color amarillo que produce la degradación de la hemoglobina), sugiere una hemorragia subaracnoidea. Puede haber ausencia de **xantocromía** en las hemorragias de menos de 12 horas de evolución, sobre todo cuando los laboratorios se basan en la inspección visual en lugar de en la espectrometría. También puede haber xantocromía en el contexto de hiperbilirrubinemia, de carotenemia y cuando las proteínas están muy elevadas en el LCR.

La concentración de proteínas en el LCR normal es de 10-40 mg/dl en un niño y puede alcanzar 120 mg/dl en un recién nacido. La concentración de proteínas en el LCR se normaliza a los 3 meses. Las proteínas en el LCR pueden estar elevadas en muchos procesos, como las enfermedades infecciosas, las inmunológicas, las vasculares y las enfermedades degenerativas, bloqueo del flujo del LCR, así como en los tumores cerebrales (tumores primarios del SNC, metástasis al SNC de tumores sistémicos, infiltración por leucemia linfoblástica aguda) y de la médula espinal. En una punción traumática, la concentración de proteínas en el LCR se incrementa en, aproximadamente, 1 mg/dl por cada 1.000 hematíes/mm^3. La concentración de inmunoglobulina G (IgG) en el LCR, que en condiciones normales representa, aproximadamente, el 10% de las proteínas totales, puede estar elevada en la panencefalitis esclerosante subaguda, en la encefalomielitis postinfecciosa y en algunos casos de esclerosis múltiple. Si se sospecha el diagnóstico de esclerosis múltiple, debe hacerse un estudio de bandas oligoclonales en el LCR.

El contenido de glucosa en el LCR es de alrededor del 60% de la glucemia en un niño sano. Para evitar una falsa elevación del cociente de glucosa en sangre/glucosa en LCR, en un caso de sospecha de meningitis, se recomienda determinar la glucosa en sangre antes de la punción lumbar cuando el niño está relativamente tranquilo. La hipoglucorraquia es característica en los casos de afectación meníngea difusa, sobre todo en la meningitis bacteriana y en la tuberculosa. Una extensa afectación meníngea de origen neoplásico, una hemorragia subaracnoidea, los trastornos que afectan a la proteína transportadora de glucosa de tipo 1 (p. ej., deficiencia de GLUT1), las meningitis fúngicas y, en ocasiones, las meningitis asépticas pueden producir también una disminución de la concentración de glucosa en el LCR.

La tinción de Gram del LCR es esencial si hay una sospecha de meningitis bacteriana; se puede utilizar una tinción ácido-alcohol resistente o de tinta china para evaluar una meningitis tuberculosa o una meningitis fúngica, respectivamente. El LCR se siembra en diferentes medios de cultivo según el microorganismo sospechado. Cuando esté indicado por la presentación clínica, también puede ser de utilidad evaluar la presencia de antígenos específicos o estudio de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* de tipo b o *Streptococcus pneumoniae*), la determinación de anticuerpos o estudios de reacción en cadena de la polimerasa (p. ej., el virus herpes simple 1 y 2, virus del Nilo Occidental, Zika, enterovirus). En los casos no infecciosos, la determinación de metabolitos en el LCR, como el lactato, los aminoácidos o la enolasa, pueden proporcionar pistas sobre la enfermedad metabólica subyacente.

Técnicas de neuroimagen

La **radiografía craneal** tiene una utilidad diagnóstica limitada. Se pueden demostrar fracturas, defectos óseos, calcificaciones intracraneales o evidenciar indirectamente el aumento de la PIC. La elevación aguda de la PIC puede causar una separación de las suturas y, si el incremento de presión se produce crónicamente, se puede observar una erosión de las apófisis clinoides posteriores, una ampliación de la silla turca o un aumento de las marcas o impresiones de las circunvoluciones sobre el cráneo.

La **ecografía craneal** es el método de imagen de elección para la detección de la hemorragia intracraneal, la leucomalacia periventricular y la hidrocefalia en bebés con la fontanela anterior abierta. La ecografía es menos sensible que el escáner mediante TC o RM craneal para detectar las lesiones de origen hipóxico-isquémico, pero el uso del Doppler-color o del eco-Doppler, que muestran cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral regional, mejoran su sensibilidad. En general, la ecografía no es una técnica muy útil en niños mayores, aunque puede servir de ayuda durante la intervención al realizar las derivaciones, para la localización de los tumores pequeños y para practicar biopsias con aguja.

La **TC craneal** es una valiosa herramienta de diagnóstico en la evaluación de muchas urgencias neurológicas, así como en algunos procesos que no son ninguna urgencia. Es un procedimiento no invasivo y rápido, que generalmente se puede realizar sin sedación. La TC es una técnica convencional de rayos X, lo que significa que produce radiaciones ionizantes. Dado que los niños menores de 10 años son varias veces más sensibles a la radiación que los adultos, es importante considerar si la prueba de imagen está realmente indicada y, si es así, valorar si una ecografía o una RM puede ser el estudio más apropiado. En una situación de urgencia, una TC sin contraste puede demostrar las fracturas de cráneo, un neumoencéfalo, las hemorragias intracraneales, una hidrocefalia o una herniación inminente. Si la exploración sin contraste revela una anomalía y no se puede practicar una RM en ese momento, se debe utilizar un contraste no iónico para resaltar las áreas de alteración de la barrera hematoencefálica (p. ej., abscesos, tumores) y/o colecciones de vasos sanguíneos anormales (p. ej., las malformaciones arteriovenosas). La TC es menos útil para el diagnóstico de infartos agudos en los niños, ya que los cambios radiológicos pueden no ser evidentes hasta pasadas las primeras 24 horas. Algunos signos sutiles en la fase temprana (<24 horas) de un infarto pueden ser: un borramiento de los surcos cerebrales, una peor definición de los límites entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y el aumento de densidad de la arteria cerebral media (una hipodensidad significativa de dicha arteria suele asociarse con trombosis). De forma habitual, la TC se puede utilizar para demostrar calcificaciones intracraneales o, con la secuencia de tres dimensiones, para evaluar a pacientes con anomalías craneofaciales o craneosinostosis. A pesar de que otros procesos patológicos pueden ser diagnosticados mediante la TC, *generalmente se prefiere la RM, ya que proporciona una imagen más detallada de la anatomía sin necesidad de exponer al paciente a radiaciones ionizantes* (tabla 608.3).

La **angiografía por TC craneal** es una herramienta útil para visualizar las estructuras vasculares y se realiza mediante la administración en bolo de una cantidad adecuada de contraste yodado a través de un catéter intravenoso de gran calibre tomando las imágenes de la TC después de que el contraste pase a través de las arterias.

La **RM encefálica** es un procedimiento no invasivo muy adecuado para la detección de una variedad de anomalías, incluyendo las de la fosa posterior y de la médula espinal. La RM es muy sensible a los artefactos de movimiento del paciente; por tanto, muchos niños menores de 8 años tienen que ser sedados para garantizar un estudio adecuado. (La necesidad de sedación ha disminuido en algunos centros gracias al hecho de que las mejoras tecnológicas de la RM permiten realizar los estudios con más rapidez y al hecho de que se han diseñado mejores técnicas de distracción visual para utilizar en un niño mientras se realiza un escáner por RM.) Puesto que la Academia Americana de Pediatría recomienda que los bebés permanezcan sin ingerir alimentos durante, al menos, 4 horas y los niños mayores, durante, al menos, 6 horas antes de la sedación profunda, a menudo es difícil realizar una RM en un bebé o un niño pequeño en la fase aguda. La RM se puede utilizar para evaluar las lesiones cerebrales congénitas o adquiridas, los defectos de migración cerebral, los procesos de desmielinización o de dismielinización, la gliosis postraumática, las neoplasias, el edema cerebral y los ictus (v. tabla 608.3). Los agentes de contraste paramagnéticos para RM (p. ej., el gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético [DTPA]) son eficaces en la identificación de zonas de alteración en la barrera hematoencefálica, como ocurre en los tumores cerebrales primarios y metastásicos, en la meningitis, en la cerebritis, en los abscesos y en la desmielinización activa. La **angiografía por RM** y la **venografía por RM** proporcionan imágenes detalladas de las principales estructuras de los vasos intracraneales y pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedades como las malformaciones vasculares, los derrames y las trombosis cerebrales de los senos venosos. La angiografía por RM es el procedimiento de elección en lactantes y en niños pequeños ya que evita las radiaciones ionizantes y el contraste. Sin embargo, la angiografía por TC puede ser preferible en niños mayores, ya que el procedimiento es más rápido y puede evitar la necesidad de sedación; es especialmente útil para evaluar los vasos sanguíneos del cuello, donde existen menos interferencias por artefactos óseos que en el cerebro rodeado por el cráneo.

La **RM funcional** es una técnica no invasiva utilizada para mapear una actividad neuronal específica de procesos cognitivos y/o de funciones sensitivomotoras. Los datos se basan generalmente en la oxigenación de la sangre, aunque también pueden estar basados en el volumen o flujo sanguíneo cerebral local. La RM funcional es útil para la localización prequirúrgica de funciones cerebrales fundamentales y tiene varias ventajas sobre otras técnicas de imagen funcional. En concreto, la RM funcional proporciona imágenes de alta resolución, sin exposición a radiaciones ionizantes o al contraste, y permite correlacionar imágenes estructurales y funcionales.

La **espectroscopia por RM (ERM) protónica** es una técnica de imagen molecular en la que se muestra el perfil neuroquímico característico de una región preseleccionada del cerebro en forma de espectro. Se pueden detectar muchos metabolitos, los más comunes son el *N*-acetilaspartato, la creatina y la fosfocreatina, la colina, el mioinositol y el lactato. Los cambios

Tabla 608.3	Técnica de imagen de elección en diferentes procesos neurológicos
INFARTO ISQUÉMICO O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO	TC o ATC (cabeza y cuello) ± TC de perfusión en pacientes que están inestables o posibles candidatos para recibir activador tisular del plasminógeno u otras intervenciones agudas Si no, RM o ARM (cabeza y cuello) sin y con gadolinio y con imágenes ponderadas en difusión Si los hallazgos de la exploración sugieren una afectación de la circulación anterior se debe realizar una ecografía carotídea en lugar de una ATC o ARM cervical Realizar una VRM si el infarto no sigue una distribución arterial TC o RM detectan infartos de más de 24 h de evolución, aunque generalmente se prefiere RM para evitar radiaciones ionizantes
HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA	TC si menos de 24 h; RM si más de 24 h RM o ARM para evaluar una malformación vascular o un tumor subyacente, etc. Angiografía convencional si ARM no es diagnóstica
MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA	TC para hemorragia aguda; RM o ARM sin y con gadolinio tan pronto como sea posible Angiografía convencional si las pruebas de imagen no invasivas no son diagnósticas
ANEURISMA CEREBRAL	TC sin contraste en hemorragia subaracnoidea aguda ARM o ATC para identificar el aneurisma La angiografía convencional puede ser necesaria en algunos casos DTC para detectar vasoespasmo
ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA	Ecografía en lactantes Si la ecografía es negativa o si hay discrepancia entre el curso clínico y la ecografía, realizar una RM En niños mayores, TC si se encuentra inestable; si no, RM La ERM puede mostrar un pico de lactato incluso en ausencia de anomalías estructurales y puede ser útil para el pronóstico
ENFERMEDADES METABÓLICAS	RM, particularmente las secuencias T2 y FLAIR Las imágenes de difusión pueden ser útiles para diferenciar entre cambios agudos y crónicos ERM, SPECT y PET pueden ser útiles en algunas enfermedades
HIDROCEFALIA	Ecografía (en bebés), TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia comunicante RM sin y con gadolinio para el diagnóstico de hidrocefalia obstructiva Ecografía (en bebés) o TC para ver la evolución del tamaño ventricular en respuesta al tratamiento
CEFALEA	TC sin y con contraste o RM sin y con gadolinio si se sospecha un trastorno estructural (se prefiere la RM en situaciones no urgentes, porque no conlleva radiación ionizante y proporciona una visualización mejor del parénquima)
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	TC sin contraste inicialmente RM después de la evaluación inicial y del tratamiento si hay indicaciones clínicas. Las imágenes de tensor de difusión y/o las secuencias de curtosis difusional pueden ser útiles para detectar anomalías sutiles de la sustancia blanca
EPILEPSIA	RM sin y con gadolinio. Los cortes finos a través de los lóbulos temporales mesiales pueden ser útiles si se sospecha un foco temporal PET SPECT interictal
TUMOR CEREBRAL	RM sin y con gadolinio ERM PET
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	RM sin y con contraste Obtener imágenes sagitales en secuencia FLAIR
MENINGITIS O ENCEFALITIS	TC sin y con contraste antes de la punción lumbar si hay signos de elevación de la PIC en la exploración clínica RM sin y con contraste después de la evaluación inicial y del tratamiento en pacientes con meningitis o encefalitis con complicaciones
ABSCESO CEREBRAL	RM sin y con contraste Las imágenes ponderadas en difusión y la ERM pueden ayudar a diferenciar entre absceso y tumor necrótico TC sin y con contraste si el paciente está inestable, la RM sin y con contraste se realizará cuando sea posible
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO	RM sin y con gadolinio PET DaTscan (SPECT que usa ioflupano yodo 123 como contraste para detectar transportadores de dopamina cuando se sospechan síndromes parkinsonianos)

ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; DTC, ecografía Doppler transcraneal; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; PET, tomografía por emisión de positrones; PIC, presión intracraneal; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; VRM, venografía por resonancia magnética.

en el patrón espectral de un área determinada pueden dar pistas sobre la patología subyacente, por lo que la ERM es útil en el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, así como en la evaluación preoperatoria y postoperatoria de los tumores cerebrales. La ERM también puede detectar áreas de displasia cortical en pacientes con epilepsia, ya que estas zonas de los pacientes tienen un cociente *N*-acetilaspartato:creatina bajo. Por último, la ERM puede ser útil en la detección de lesiones hipóxico-isquémicas del recién nacido en el primer día de vida, porque en estas áreas aumenta el pico de lactato y disminuye el pico de *N*-acetilaspartato antes de que la imagen se observe alterada en la RM.

La **angiografía cerebral** es el método de referencia para el diagnóstico de los trastornos vasculares del sistema nervioso central, como las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, las oclusiones arteriales y las vasculitis. Para realizar un estudio de los cuatro vasos, se introduce un catéter en la arteria femoral y posteriormente se inyecta un medio de contraste en cada una de las arterias carótidas internas y de las vertebrales. Puesto que la angiografía mediante catéter es un procedimiento invasivo y requiere anestesia general, se suele reservar para la planificación del tratamiento con cirugía endovascular o con cirugía abierta y para los casos en que los métodos de imagen no invasivos no han permitido confirmar el diagnóstico.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** proporciona una información característica del metabolismo cerebral y de la perfusión mediante la medición de flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y/o el consumo de glucosa. La PET es una técnica cara que se usa con mayor frecuencia en el contexto de programas de cirugía de la epilepsia. La PET-RM es una modalidad clínica emergente que se usa particularmente en la evaluación de cirugía de la epilepsia y en neurooncología. La PET-RM se utiliza fundamentalmente en un contexto de investigación, aunque al menos uno de los hospitales pediátricos en Estados Unidos ha sido pionero en su uso clínico. La **tomografía por emisión de fotón único (SPECT)** que usa Tc^{99m} hexametilpropilenamina oxima es una técnica sensible y de bajo coste para estudiar el flujo sanguíneo cerebral regional. La SPECT es muy útil en la evaluación de las vasculitis, de la encefalitis herpética, de las displasias corticales y de las recidivas de los tumores cerebrales. La PET-RM solo está disponible en unos pocos centros pediátricos de Estados Unidos; proporciona una resolución y una definición del tejido mejores que la SPECT.

Electroencefalografía

Un electroencefalograma (EEG) proporciona un registro continuo de la actividad eléctrica cerebral mediante unos electrodos de referencia colocados en el cuero cabelludo. Aunque la génesis de la actividad eléctrica no es segura, es probable que se origine en los potenciales postsinápticos en las dendritas de las neuronas corticales. Incluso con la amplificación de la actividad eléctrica, no todos los potenciales se registran porque hay un efecto amortiguador del cuero cabelludo, de los músculos, de los huesos, de los vasos y del LCR. Las ondas del EEG se clasifican de acuerdo con su frecuencia como delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) y beta (13-20 Hz). Estas ondas se alteran por muchos factores, como la edad, el nivel de conciencia, cerrar los ojos, las drogas y los procesos patológicos.

El EEG de vigilia normal se caracteriza por un ritmo dominante posterior sinusoidal, ritmo a 8-12 Hz que predomina en las regiones occipitales en un estado de vigilia relajada con los ojos cerrados. Este primer ritmo se hace evidente a los 3-4 meses y la mayoría de los niños alcanzan la frecuencia típica del adulto, de 8-12 Hz, a la edad de 8 años.

El sueño normal se divide en tres fases en las que no hay movimientos rápidos de los ojos (designadas N1, N2 y N3) y la fase de movimientos rápidos de los ojos (sueño REM). La fase N1 es el periodo de somnolencia y la fase N3 representa el sueño de ondas lentas profundo y reparador. El sueño REM no suele registrarse durante la realización de un EEG de rutina, pero se puede registrar en una grabación durante la noche. La guía clínica de normas técnicas de la Sociedad Americana de Electroencefalografía establece que «se deben obtener siempre que sea posible grabaciones del sueño». Sin embargo, parece que la falta de sueño, no dormir previamente a la realización del EEG, es lo que más aumenta el rendimiento del estudio, sobre todo en los niños con una o más crisis clínicas y mayores de 3 años.

Las alteraciones del EEG se pueden dividir en dos categorías generales: las descargas epileptiformes y el enlentecimiento. Las descargas epileptiformes paroxísticas son picos u ondas agudas, a menudo seguidas de ondas lentas, que interrumpen la actividad de fondo. Pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Las descargas focales se pueden ver en disgenesias cerebrales o en lesiones irritativas, como quistes, tumores de crecimiento lento o tejido de la cicatrización glial; las descargas generalizadas suelen observarse en niños con cerebros estructuralmente normales. Algunos niños que nunca han tenido una crisis epiléptica pueden presentar descargas generalizadas durante la realización de un EEG como rasgo de epilepsia, pero, por sí mismas, no son una indicación de tratamiento. La actividad epileptiforme se puede exacerbar mediante procedimientos de activación, como la hiperventilación y la estimulación luminosa intermitente.

Al igual que ocurre con las descargas epileptiformes, la lentificación del trazado de base del EEG puede ser focal o difusa. Un enlentecimiento focal debería hacer sospechar una alteración funcional o estructural, como un infarto, un hematoma o un tumor. El enlentecimiento difuso del trazado electroencefalográfico es sugestivo de una encefalopatía que generalmente será secundaria a una enfermedad generalizada o a un trastorno tóxico-metabólico.

La **monitorización prolongada por vídeo-EEG** ofrece una caracterización precisa de los tipos de crisis y ayuda a mejorar el manejo terapéutico de los pacientes, tanto médico como quirúrgico. Permite una diferenciación más precisa de las crisis epilépticas de los eventos paroxísticos que imitan a la epilepsia, incluyendo los ataques recurrentes psicógenos similares a crisis epilépticas. La monitorización por EEG prolongada también puede ser útil para realizar ajustes de la medicación.

Potenciales evocados

Un potencial evocado es una señal eléctrica registrada en el sistema nervioso central después de la presentación de determinado estímulo visual, auditivo o sensorial. La estimulación del sistema visual mediante un destello luminoso o un modelo de imagen, como un tablero de ajedrez blanco y negro, produce los **potenciales evocados visuales** (PEV) a nivel occipital, registrándose y calculándose su valor medio mediante un ordenador. Las lesiones de la vía visual a cualquier nivel, desde la retina hasta la corteza visual, pueden alterar la morfología y/o la latencia de los PEV. Muchos trastornos desmielinizantes y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Tay-Sachs, la de Krabbe o la de Pelizaeus-Merzbacher, así como las ceroidolipofuscinosis neuronales, muestran anomalías características del PEV. Los PEV mediante destello luminoso también pueden ser útiles para evaluar a los neonatos que han sufrido una lesión anóxica, pero la detección de un potencial evocado adecuado no significa necesariamente que el niño tendrá una visión funcional normal.

Los **potenciales evocados auditivos del tronco cerebral** (PEAT) proporcionan una medida objetiva de la audición y son particularmente útiles en los recién nacidos y en niños que no cooperan o cuando han fracasado las técnicas rutinarias de valoración de la audición. Los PEAT están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas infantiles y son una herramienta importante en la evaluación de pacientes en los que se sospecha un tumor del ángulo pontocerebeloso. Los PEAT pueden emplearse para evaluar la función del tronco cerebral en pacientes en estado de coma porque la morfología y/o la latencia de las ondas no son modificadas por las drogas ni por el nivel de conciencia, pero no permiten predecir con certeza el pronóstico ni la evolución neurológica.

Los **potenciales evocados somatosensoriales** (PESS) se obtienen mediante la estimulación de un nervio periférico (peroneo, mediano) y registrando a continuación la respuesta eléctrica en la región cervical y de la corteza somatosensorial parietal contralateral. Los PESS valoran la integridad funcional de los cordones posteriores y del lemnisco medial, y son útiles para monitorizar la función de la médula espinal durante los procedimientos quirúrgicos de la escoliosis, la coartación de aorta y la reparación del mielomeningocele. Los PESS están alterados en muchas enfermedades neurodegenerativas y son los potenciales evocados más fiables para predecir la evolución y el pronóstico neurológico de un paciente después de una lesión grave del SNC.

Pruebas metabólicas y genéticas específicas y generales

A los niños con discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo frecuentemente se les evalúa con pruebas metabólicas y/o genéticas. Los estudios de cribado en el recién nacido deben ser comprobados de nuevo antes de realizar nuevos estudios. Las características especificas de la anamnesis del niño y de la exploración física pueden apuntar a un trastorno o a un grupo de trastornos concretos, lo que permite el examen genético o metabólico específico, o los estudios cromosómicos, para que sean fructíferos. La secuenciación del exoma completo a veces se utiliza en aquellas situaciones en las que estos estudios son negativos o no existen características diferenciadoras en la anamnesis o en la exploración física del niño que apunten a un subgrupo concreto de diagnósticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 609

Anomalías congénitas del sistema nervioso central

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) abarcan los defectos del tubo neural (DTN) y las malformaciones asociadas de la médula espinal; los encefaloceles; los trastornos de especificación de estructura (las estructuras de sustancia gris, los trastornos de migración neuronal, las alteraciones de la conectividad y la formación de vías y comisuras); los trastornos de la fosa posterior, del tronco del encéfalo y del cerebelo; los trastornos de crecimiento y de volumen del cerebro, y los trastornos del crecimiento y de la forma del cráneo. La clasificación etiológica de estas entidades en sindrómica, no sindrómica, variaciones del número de copias y de un gen único también es importante. Estos trastornos pueden aparecer de forma espontánea o como consecuencia de una exposición ambiental. El descubrimiento de las causas de un único gen y variaciones en el número de copias (deleciones) ha superado nuestros conocimientos de los mecanismos epigenéticos y ambientales que causan estas malformaciones.

Estos trastornos son heterogéneos en su presentación. Clínicamente pueden manifestarse como alteraciones de la forma y/o del tamaño de la cabeza, hidrocefalia, anomalías cerebrales fetales en la ecografía, encefalopatía y crisis comiciales neonatales, retraso del neurodesarrollo, deterioro cognitivo y discapacidad intelectual, hipotonía, alteraciones motoras y parálisis cerebral, convulsiones, epilepsia y epilepsia refractaria al tratamiento, disfunción de los nervios craneales y disfunción de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.1 Defectos del tubo neural

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

HIDROCEFALIA

Los defectos del tubo neural (DTN) constituyen la mayor parte de las anomalías congénitas del SNC y derivan del fallo del cierre espontáneo del tubo neural entre la 3.ª y la 4.ª semana del desarrollo intrauterino. Aunque la causa precisa de los DTN sigue siendo desconocida, hay evidencia de que muchos factores, como hipertermia, fármacos (ácido valproico), malnutrición, niveles bajos de folatos en los eritrocitos, sustancias químicas, obesidad materna o diabetes y determinantes genéticos (mutaciones en vías enzimáticas que responden o dependen de folatos) pueden afectar de forma adversa al desarrollo del SNC desde el momento de la concepción. En algunos casos, un mal estado nutricional materno o su exposición a radiaciones antes de la concepción pueden aumentar la probabilidad de malformaciones congénitas del SNC. La espina bífida oculta, el meningocele, el mielomeningocele, el encefalocele, la anencefalia, el síndrome de regresión caudal, el seno dérmico, la médula anclada, la siringomielia, la diastematomielia, el lipoma que afecta al cono medular y/o al *filum terminale,* así como la rara afección denominada iniencefalia son los principales defectos del tubo neural.

El sistema nervioso humano se origina del ectodermo primitivo, que también da lugar a la epidermis. El ectodermo, el endodermo y el mesodermo forman las tres capas germinales primarias que se desarrollan hacia la 3.ª semana. El endodermo, en especial la placa de la notocorda y el mesodermo intraembrionario, induce al ectodermo suprayacente a desarrollar la placa neural durante la 3.ª semana de desarrollo embrionario (fig. 609.1*A*). El fallo de la inducción normal es responsable de la mayor parte de los DTN, así como de los trastornos del desarrollo del prosencéfalo. El rápido crecimiento de las células de la placa neural produce una invaginación del surco neural y la diferenciación de un grupo de células, la cresta neural, que migran en dirección lateral sobre la superficie del tubo neural (v. fig. 609.1*B*). La placa de la notocorda termina localizándose a nivel central en la notocorda y actúa como base alrededor de la cual se desarrollará finalmente la columna vertebral. Con la formación de la columna vertebral, la notocorda involuciona y se transforma en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. Las células de la cresta neural se diferencian para formar el sistema nervioso periférico, incluyendo los ganglios espinales y vegetativos, así como los ganglios de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X. Además, la cresta neural da origen a las leptomeninges y a las células de Schwann, que son responsables de la mielinización del sistema nervioso periférico. Se cree que la duramadre surge del mesodermo paraaxial. En la región del embrión destinada a ser la cabeza existen patrones similares. En esta región, la notocorda es reemplazada por el mesodermo precordal.

Durante la 3.ª semana del desarrollo embrionario se completa la invaginación del surco neural y se forma el tubo neural separándose del ectodermo superficial (v. fig. 609.1*C*). El cierre del tubo neural se produce inicialmente en la zona correspondiente a la futura unión entre la médula espinal y el bulbo raquídeo, y avanza con rapidez tanto en dirección caudal como rostral. Durante un breve periodo de tiempo, el tubo neural permanece abierto en ambos extremos, de modo que el canal neural se comunica libremente con la cavidad amniótica (v. fig. 609.1*D*). El defecto de cierre del tubo neural permite la excreción de sustancias fetales (p. ej., α-fetoproteína [AFP], acetilcolinesterasa) al líquido amniótico, que sirven como marcadores bioquímicos de un DTN. *La detección prenatal de AFP en el suero materno a las 16-18 semanas de gestación es un método eficaz para identificar embarazos con riesgo de DTN intraútero.* Normalmente, el extremo rostral del tubo neural se cierra a los 23 días y el neuroporo caudal se cierra mediante un proceso de neurulación secundaria hacia los 27 días del desarrollo, antes del momento en que muchas mujeres saben que están embarazadas.

El tubo neural embrionario consta de tres zonas: ventriculares, manto y marginal (v. fig. 609.1*E*). La capa ependimaria está constituida por células neuroepiteliales, pluripotenciales, dispuestas de forma seudoestratificada en columnas. Determinadas células neuroepiteliales se diferencian en neuronas primitivas o neuroblastos y forman la capa del manto. La zona marginal está formada por células de la capa externa del neuroepitelio, que finalmente se convierte en sustancia blanca. Los glioblastos, que actúan como las células primitivas de mantenimiento en el SNC, también derivan de las células neuroepiteliales de la zona ependimaria. Migran hacia el manto y las zonas marginales para convertirse en futuros astrocitos y oligodendrocitos. Es probable que la microglía se origine a partir de las células mesenquimales en una etapa posterior del desarrollo fetal cuando los vasos sanguíneos empiezan a penetrar en el sistema nervioso en fase de desarrollo.

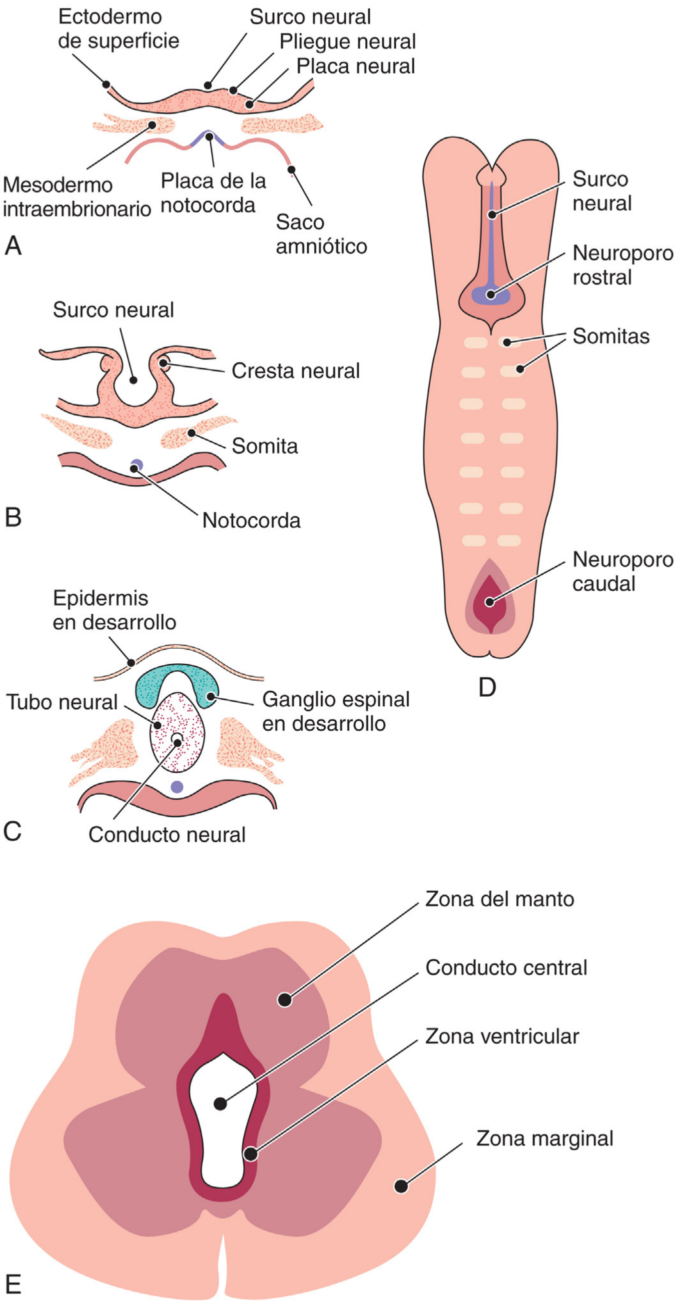

Fig. 609.1 Ilustración esquemática del desarrollo del sistema nervioso central. **A,** Secciones transversales de la placa neural durante la 3.ª semana. **B,** Formación del surco neural y la cresta neural. **C,** Desarrollo del tubo neural. **D,** Dibujo longitudinal que muestra el cierre inicial del tubo neural en la región central. **E,** Dibujo transversal del tubo neural embrionario (médula espinal primitiva).

609.2 Espina bífida oculta (disrafismo espinal oculto)

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La espina bífida oculta es una anomalía frecuente que consiste en un defecto de los cuerpos vertebrales en la línea media sin protrusión de la médula espinal ni de las meninges. La mayoría de los individuos están asintomáticos y no presentan signos neurológicos, y la malformación

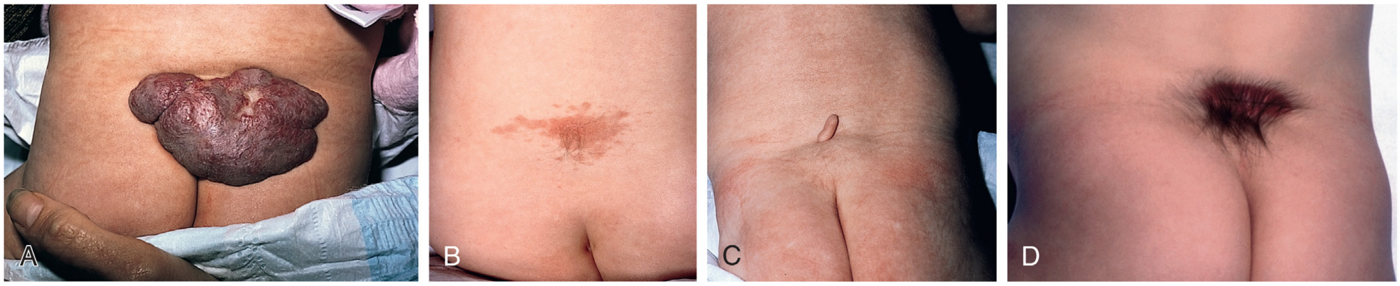

Fig. 609.2 Aspecto clínico de las lesiones cutáneas lumbosacras en la línea media. **A,** Hemangioma sacro medial en un paciente con lipomielomeningocele oculto. **B,** Malformación capilar con un mechón de hipertricosis en un paciente con un seno dérmico. **C,** Cola humana en un lactante con un lipomielomeningocele subyacente. **D,** Zona de hipertricosis en línea media (cola de fauno). *(**A-C** de Kos L, Drolet BA: Developmental abnormalities. En Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors:* Neonatal dermatology, *ed 2, Philadelphia, 2008, WB Saunders.* **D** *de Spine and spinal cord: developmental disorders. En Schapira A, editor:* Neurology and clinical neuroscience, *Philadelphia, 2007, Mosby.)*

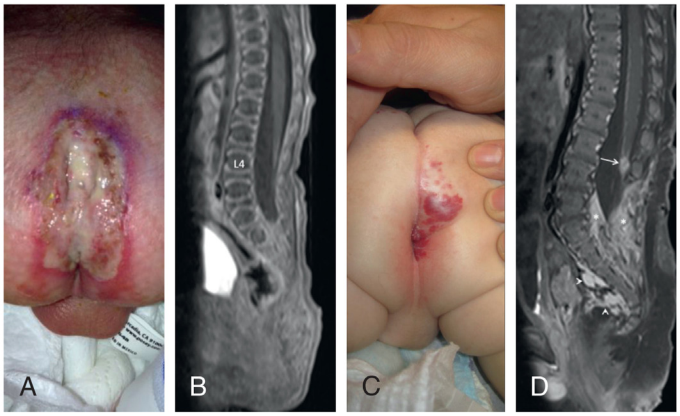

Fig. 609.3 **A,** En la exploración inicial destacaba una placa lumbosacra ulcerada rodeada de un ribete vascular rojo. **B,** Imagen con saturación grasa sagital de la linea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra al inicio que muestra el cono descendido al nivel vertebral L4 sugestivo de médula anclada. **C,** Recurrencia de una hemangioma lumbosacro tras la interrupción de propranolol oral. **D,** Imagen con saturación grasa sagital de la linea media, potenciada en T1, con contraste de la columna lumbosacra a los 6 meses que muestra una nueva lesión nodular captante en la parte final del cono *(flecha)* compatible un hemangioma intratecal. Además, hay una gran hemangioma en el espacio epidural en la canal espinal sacro *(asteriscos)* con extensión presacra *(puntas de flecha). (De Yu J, Maheshwari M, Foy AB, et al: Neonatal lumbosacral ulceration masking lumbosacral and intraspinal hemangiomas associated with occult spinal dysraphism, J Pediat 175:211-215, 2016.)*

no tiene generalmente ninguna consecuencia. Algunos autores utilizan el término de *espina bífida oculta* para denominar al defecto simple de fusión posterior de los cuerpos vertebrales, como contraposición al disrafismo espinal verdadero. Este defecto no se asocia a malformaciones de la médula espinal. Otras formas clínicamente más significativas de malformaciones cerradas de la médula espinal se denominan más correctamente **disrafismo espinal oculto.** En la mayoría de estos casos hay manifestaciones cutáneas, como un hemangioma, cambio de color de la piel, una fosita, un bultito, un seno dermoide o un mechón de cabello (fig. 609.2 y 609.3). La radiografía simple de columna en la espina bífida oculta puede mostrar un defecto de cierre de las láminas y arcos posteriores vertebrales que afecta típicamente a L5 y S1; no hay anomalías de las meninges, ni de la médula espinal ni de las raíces nerviosas. El disrafismo espinal oculto a menudo se asocia a anomalías más importantes de la médula espinal, como siringomielia, diastematomielia, lipoma, *filum*

Tabla 609.1	Lesiones cutáneas asociadas con disrafismo espinal oculto
TÉCNICA DE IMAGEN INDICADA	
Masa o lipoma subcutáneo	
Mechón de pelo	
Seno o quiste dérmico	
Hoyuelos atípicos (profundidad, >5 mm, >25 mm del borde anal)	
Lesión vascular, como hemangioma o telangiectasia	
Apéndices cutáneos o lesiones polipoides, como lesiones cutáneas o apéndices que simulan una cola	
Lesiones que simulan una cicatriz *(aplasia cutis)*	
INDICACIÓN DUDOSA DE TÉCNICA DE IMAGEN	
Manchas hiperpigmentadas	
Desviación del pliegue interglúteo	
NO PRECISA TÉCNICA DE IMAGEN	
Hoyuelos simples (<5 mm, <25 mm del borde anal)	
Fosita coccígea	

De Williams H: Spinal sinuses, dimples, pits and patches: what lies beneath? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 91:ep75-ep80, 2006.

graso, seno dérmico y/o médula anclada. La radiografía de la columna en estos casos puede mostrar defectos óseos o ser normal. La RM medular es la técnica de elección para investigar todos los casos de disrafismo espinal oculto (fig. 609.4 y v. fig. 609.3). En los neonatos se puede realizar una ecografía de la zona como evaluación inicial, pero la RM es más precisa a cualquier edad.

Un **seno dermoide** generalmente se ve como un pequeño orificio cutáneo que conduce a un canal estrecho que en ocasiones está indicado por unos pelos que sobresalen, un mechón de pelo o un nevo vascular. Los senos dermoides aparecen en la línea media, en la zona donde se observan los meningoceles o los encefaloceles, es decir, en la región lumbosacra o en la occipital, respectivamente, y, en ocasiones, en el área cervical o torácica. El trayecto de los senos dermoides puede atravesar la duramadre y actuar como vía de entrada de infecciones. Una meningitis recurrente de origen indeterminado debe conducir a realizar un examen cuidadoso para buscar una pequeña fístula en la región de la línea media dorsal, incluyendo la parte posterior de la cabeza. Los senos lumbosacros asientan generalmente sobre la región glútea y son equivalentes a los craneales. También se puede asociar un síndrome de médula anclada. En la diastematomielia de forma habitual hay anomalías óseas asociadas que precisarán tratamiento quirúrgico y se realizará de forma simultánea al desanclaje de la médula espinal.

En la tabla 609.1 se recogen las indicaciones de una técnica de imagen espinal en los pacientes con lesiones cutáneas.

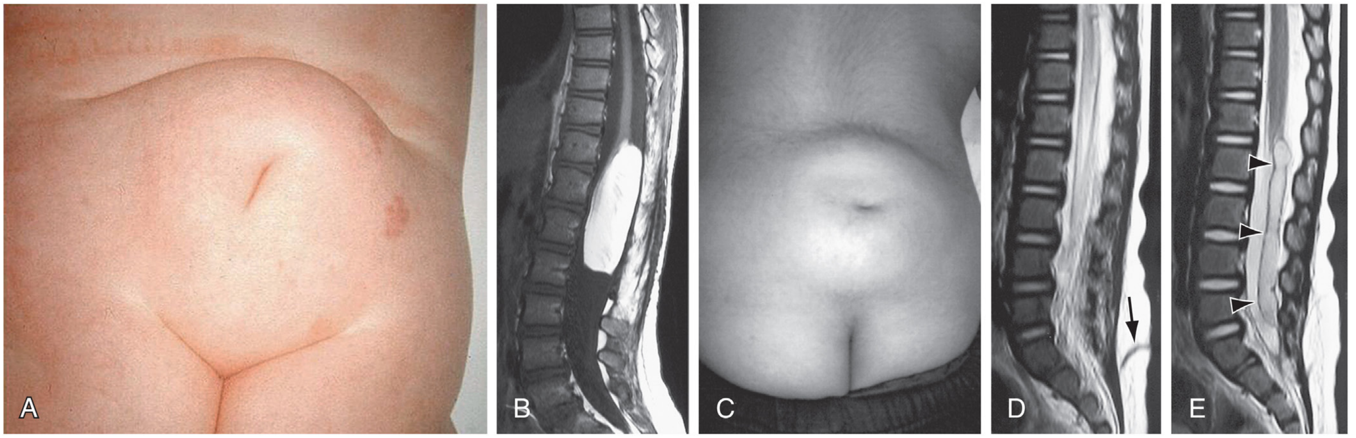

Fig. 609.4 Signos clínicos y hallazgos de neuroimagen asociados con disrafismo oculto. **A,** Lipoma lumbosacro. El lipoma subcutáneo está en continuidad con la médula espinal a través de un defecto en los músculos, el hueso y la duramadre subyacentes. **B,** Imagen sagital ponderada en T1, se observa un lipoma intradural, que en la parte superior se fusiona con el cono medular. **C,** Lipoma y seno dérmico central. **D** y **E,** Seno dérmico con un sinus dermoide en una niña de 8 años, imagen parasagital media ponderada en T2 que muestra un seno sacro dérmico en la grasa subcutánea que se dirige oblicuamente hacia abajo *(flecha dentro)* **(D).** La imagen sagital media ponderada en T2 muestra un enorme saco dermoide dural *(puntas de flecha)* que se extiende cranealmente hacia la punta del cono medular **(E).** La masa tiene una intensidad de señal más baja que el LCR y está delimitada por una fina línea de menor señal. *(***A** *de Thompson DNP: Spinal dysraphic anomalies: classification, presentation and management,* Paed Child Health *24:431-438, 2014, Fig 4;* **B, D** *y* **E** *de Rossi A, Biancheri R, Cama A, et al: Imaging in spine and spinal cord malformations,* Eur J Radiol *50(2):177-200, 2004, Fig 9a; y* **C** *de Jaiswal AK, Garg A, Mahapatra AK: Spinal ossifying lipoma,* J Clin Neurosci *12:714-717, 2005, Fig 1.)*

609.3 Meningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Un meningocele se forma cuando las meninges se hernian a través de un defecto de los arcos vertebrales posteriores o en la parte anterior del sacro. La médula espinal generalmente es normal y adopta una posición también normal en el canal medular, aunque en ocasiones existe una médula anclada, una siringomielia o una diastematomielia. Se manifiesta como una masa fluctuante en la línea media a lo largo de la columna vertebral que puede tener transiluminación positiva, generalmente en la región lumbar. La mayor parte de los meningoceles están bien recubiertos por la piel y no suelen representar un riesgo inmediato para el paciente. Es necesario realizar una exploración neurológica cuidadosa. También se debe considerar la necesidad de practicar un estudio ortopédico y urológico. En los niños asintomáticos con exploración neurológica normal y recubrimiento cutáneo completo del meningocele, la cirugía puede demorarse e incluso, a veces, no es necesaria.

Antes de efectuar la corrección quirúrgica del defecto debe examinarse completamente al paciente mediante radiografías, ecografía y RM para determinar la extensión del tejido nervioso afectado, si existe, y las anomalías asociadas, como la diastematomielia, el lipoma y una posible médula espinal anclada clínicamente significativa. Para identificar a los niños con vejiga neurógena que pueden tener riesgo de desarrollar deterioro de la función renal es necesario realizar un estudio urológico que suele incluir una cistomanometría. A los pacientes con fistulización del líquido cefalorraquídeo (LCR) o con una fina cubierta cutánea se les debe realizar inmediatamente tratamiento quirúrgico para prevenir una meningitis. Se recomienda la realización de una TC craneal o RM cerebral en los niños con meningocele, ya que puede asociarse una hidrocefalia en algunos casos. El meningocele anterior protruye hacia el interior de la pelvis a través de un defecto en el sacro, originando síntomas de estreñimiento y disfunción vesical debido al tamaño creciente de la lesión. Las niñas pueden presentar anomalías asociadas del tracto genital, como una fístula rectovaginal o un tabicamiento de la vagina. La radiografía simple muestra un defecto del sacro y la TC o la RM delimitan la extensión del meningocele y las anomalías asociadas.

609.4 Mielomeningocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El mielomeningocele constituye la forma más grave de disrafismo, también denominado de puerta o forma abierta, que afecta a la columna vertebral y a la médula espinal, y que aparece con una incidencia aproximada de 1/4.000 nacidos vivos.

ETIOLOGÍA

La causa del mielomeningocele es desconocida, pero, al igual que en todos los defectos de cierre del tubo neural, incluida la anencefalia, existe una predisposición genética; el riesgo de recurrencia después de tener un hijo afectado es del 3-4% y se incrementa al 10% cuando hay antecedentes de dos hijos anteriores afectados. Las evidencias epidemiológicas y la existencia de casos familiares de anencefalia, de mielomeningocele y de craneorraquisquisis sugieren que un factor hereditario, de base poligénica, contribuye de forma significativa a la etiología de los DTN. Los factores nutricionales y ambientales también intervienen en la etiología del mielomeningocele.

Los folatos están íntimamente relacionados en la prevención y en la etiología de los DTN. Los folatos intervienen en reacciones de transferencia de un carbono único y pueden existir en cualquier forma química. El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) es la forma más oxidada y estable de folato, y no se encuentra de manera natural en los alimentos, pero es la forma utilizada para complejos vitamínicos y alimentos suplementados, particularmente la harina. La mayoría de los folatos naturales (folato de los alimentos) son pteroilpoliglutamatos, que contienen de una a seis moléculas adicionales de glutamato unidas en un péptido ligado a un γ-carboxil glutamato. Las coenzimas con folatos están implicadas en la síntesis de ADN, la síntesis de purinas, la generación de ácido fórmico en el conjunto de los formatos y en la interconversión de aminoácidos, convirtiendo homocisteína en metionina, proporcionando metionina para la síntesis de *S*-adenosilmetionina (SMAe, un agente importante para la metilación *in vivo*). Las mutaciones en genes que codifican enzimas implicados en el metabolismo de la homocisteína pueden estar implicadas en la patogenia del mielomeningocele. Estas enzimas son la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cistationina β-sintetasa y la metionina sintetasa. Se ha observado que la asociación de una variante termolábil de la 5,10-MTHFR con madres de niños con DTN puede darse en más del 15% de los casos de DTN que pueden prevenirse. La utilización materna de suplementos de ácido fólico durante el periodo preconcepcional reduce la incidencia de defectos del tubo neural en las gestaciones de riesgo, al menos, en el 50%. *Para que sean eficaces, los suplementos de ácido fólico deben iniciarse antes de la concepción y continuarse al menos hasta la 12.ª semana de gestación, cuando se ha completado la neurulación.* Los mecanismos por los que el ácido fólico previene los DTN siguen siendo poco conocidos.

PREVENCIÓN

Véase también el capítulo 62.6

El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomienda que todas las mujeres en edad de procrear que puedan quedarse embarazadas tomen 0,4 mg diarios de ácido fólico y que las mujeres que han tenido una ges-

tación previa con un niño con DTN sean tratadas con 4 mg diarios de ácido fólico, comenzando 1 mes antes del momento programado para la gestación. La dieta actual proporciona cerca de la mitad de los requerimientos diarios de ácido fólico. Para incrementar la ingesta de ácido fólico, en EE.UU. y Canadá se ordenó en 1998 enriquecer la harina, la pasta, el arroz y los alimentos que contienen maíz con 0,15 mg de ácido fólico por 100 g. Este suplemento de ácido fólico es insuficiente para satisfacer los requerimientos mínimos necesarios para prevenir los DTN. Por ello, los programas educativos de información y los complementos de ácido fólico continúan siendo esenciales para las mujeres que desean quedarse embarazadas y posiblemente en todas las que se encuentren en edad fértil. Ciertos fármacos (como aquellos que antagonizan con el ácido fólico, como la trimetoprima, y anticonvulsionantes, como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona) incrementan el riesgo de mielomeningocele. El ácido valproico, otro antiepiléptico, causa DTN, aproximadamente, en el 1-2% de las gestaciones cuando se administra durante el embarazo. Algunos especialistas en epilepsia recomiendan que todas las mujeres en edad fértil que toman fármacos anticonvulsionantes reciban también suplementos de ácido fólico. Puede haber un umbral para los niveles ideales de folato en los eritrocitos (900-1.000 nmol/l), que se asocia a un riesgo marcadamente reducido de DTN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El mielomeningocele produce una disfunción de muchos órganos y estructuras, como alteraciones esqueléticas, cutáneas y del tracto genitourinario y gastrointestinal, además de la del sistema nervioso periférico y el SNC. El mielomeningocele puede localizarse a cualquier nivel del neuroeje, pero en el 75% de los casos lo hace en la región lumbosacra. La extensión y el grado del déficit neurológico dependen de la localización del mielomeningocele y de las lesiones asociadas. Una lesión en la región sacra inferior causa incontinencia rectal y vesical asociada a una anestesia del área perianal, pero sin afectación de la función motora. Los recién nacidos con defectos en la región lumbar media o lumbotorácica presentan típicamente una estructura quística sacular cubierta por una fina capa de tejido parcialmente epitelizado (fig. 609.5) o como una placoda neural plana sin cubrir por tejido. Cuando hay una membrana o un quiste, los restos de tejido nervioso son visibles por debajo de esta membrana, que en ocasiones puede romperse produciendo la salida de LCR.

La exploración del lactante muestra una parálisis flácida de las extremidades inferiores, ausencia de reflejos tendinosos profundos, ausencia de respuesta al tacto y al dolor, y una elevada incidencia de deformidades de las extremidades inferiores (pies zambos, contracturas de tobillos y/o rodillas y subluxación de caderas). Algunos niños pueden tener un goteo urinario constante y una relajación del esfínter anal. Otros niños no tienen pérdida de orina y de hecho tienen una presión vesical alta y disinergia del esfínter. El mielomeningocele de la región lumbar media tiende a producir signos de neurona motora inferior debido a la malformación del cono y de las estructuras medulares situadas por encima de él.

Los lactantes con mielomeningocele suelen presentar un déficit neurológico más extenso cuanto más alto se localice en la región dorsal. A veces, en estos niños se asocia una giba cifótica que requiere corrección ortopédica durante el periodo neonatal. Los pacientes con mielomeningocele de la región dorsal superior o cervical generalmente tienen un déficit neurológico mínimo y la mayoría de los casos no tiene hidrocefalia. Pueden tener una afectación neurógena de la vejiga y del intestino.

Fig. 609.5 Mielomeningocele lumbar cubierto por una fina capa cutánea.

Al menos, el 80% de los pacientes con mielomeningocele a quienes no se les ha realizado cirugía fetal desarrolla hidrocefalia asociada a una **malformación de Chiari de tipo II**. Generalmente, los pacientes con un mielomeningocele sacro tienen un riesgo muy bajo de hidrocefalia. La posibilidad de desarrollar hidrocefalia después del periodo neonatal debe considerarse siempre, independientemente del nivel espinal. El sistema ventricular puede aumentar de tamaño lentamente o bien de forma rápida, y originar una protrusión de la fontanela anterior, con dilatación de las venas del cuero cabelludo, ojos en «puesta de sol», irritabilidad y vómitos asociados con un aumento del perímetro craneal. Alrededor del 15% de los lactantes con hidrocefalia y malformación de Chiari de tipo II puede desarrollar síntomas de disfunción del tronco del encéfalo con dificultad para la alimentación, crisis de asfixia, estridor, apnea, parálisis de cuerdas vocales, acumulación de secreciones y espasticidad de las extremidades superiores que, si no se trata, pueden conducir a la muerte. Estas **crisis** en la malformación de **Chiari** son originadas por la herniación del bulbo raquídeo y de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* y a malformaciones endógenas del cerebelo y del tronco del encéfalo, causantes de disfunción.

TRATAMIENTO

El tratamiento y la supervisión de un niño con mielomeningocele y de su familia requieren un abordaje por un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos, otros médicos y fisioterapeutas, con uno de ellos (con frecuencia, un pediatra) que actúe como portavoz y coordinador del programa de tratamiento. La noticia de que un hijo recién nacido tiene una enfermedad grave, como un mielomeningocele, causa en los padres un considerable sentimiento de tristeza y desolación. Necesitan tiempo para comprender la afección y las complicaciones asociadas, y para decidir sobre los diferentes procedimientos y planes de tratamiento. Un profesional experto debe explicar la situación, el pronóstico y los plazos del tratamiento a los padres en un entorno tranquilo y sereno. Cuando es posible, conversar con los padres de otros niños con DTN puede ser útil para resolver cuestiones y temas importantes.

La cirugía se realiza habitualmente en los primeros días después del nacimiento, pero puede demorarse varios días (excepto cuando hay una fístula de LCR) para permitir que los padres tengan tiempo de adaptarse a la noticia y prepararse para los múltiples procedimientos e inevitables problemas que deberán afrontar. Antes de la cirugía también deben evaluarse otras posibles anomalías congénitas asociadas, así como de la función renal. La mayoría de los centros pediátricos trata de forma agresiva a la mayor parte de los niños con mielomeningocele. Después de la corrección quirúrgica del mielomeningocele, la mayoría de los lactantes requiere un sistema de derivación para la hidrocefalia. Si aparecen síntomas o signos de disfunción del tronco del encéfalo está indicada la descompresión quirúrgica urgente de fosa posterior. Los pies zambos requieren medidas ortopédicas.

Un aspecto importante del tratamiento es la evaluación y revaloración cuidadosa del sistema genitourinario. Enseñar a los padres y finalmente al paciente, a sondar de forma periódica la vejiga neurógena es una medida crucial para mantener un bajo volumen residual y una baja presión vesical para prevenir las infecciones del tracto urinario y el reflujo, que pueden conducir a pielonefritis, hidronefrosis y daño vesical. *Se deben utilizar sondas y guantes sin látex para prevenir una posible alergia al látex.* En función de la situación y evolución del paciente y los resultados de la exploración física se realizarán de forma periódica urocultivos y valoraciones de la función renal, incluyendo electrólitos y creatinina séricos, así como gammagrafía renal, cistouretrografía, ecografía renal y cistomanometría. Este abordaje terapéutico del tracto urinario ha reducido mucho la necesidad de procedimientos quirúrgicos de derivación y ha disminuido la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedad renal progresiva en estos pacientes. Un aumento vesical a edades tardías puede corregir la incontinencia urinaria en algunos niños.

Aunque la incontinencia fecal es frecuente y mal aceptada socialmente durante la edad escolar, no tiene los mismos riesgos de daño orgánico que la disfunción urinaria, si bien ocasionalmente se puede producir impactación fecal y/o megacolon. Muchos niños pueden conseguir entrenamiento intestinal mediante un régimen de enemas o supositorios a intervalos de tiempo determinados, lo que permite la evacuación de forma predeterminada una o dos veces al día. Hay que vigilar el tono del esfínter anal si el paciente requiere frecuentemente enemas por la retención fecal. La apendicostomía para la aplicación de enemas anterógrados también puede ser útil. (v. cap. 354).

El deseo de los niños y los padres es conseguir la deambulación funcional y puede lograrse dependiendo del nivel de la lesión y de que la función de

los músculos iliopsoas esté conservada. Casi todos los niños con lesiones sacras o lumbosacras consiguen una deambulación funcional; alrededor de la mitad de los niños con defectos más altos pueden caminar con la utilización de muletas y otras medidas ortésicas. La deambulación con frecuencia es más difícil durante la adolescencia debido al incremento de masa corporal. *El deterioro de la deambulación, sobre todo en los primeros años, debe hacer pensar en la existencia de una médula anclada y otros problemas neuroquirúrgicos.*

En algunos centros se ha efectuado intraútero el cierre quirúrgico de la lesión espinal (cap. 115.8). Hay menor incidencia de anomalías del tronco del encéfalo y de hidrocefalia (menos derivaciones), así como mejor desarrollo motor. Ello respalda la idea de que el defecto debe progresar intraútero y que el cierre quirúrgico prenatal puede prevenir el desarrollo de una mayor pérdida funcional. El diagnóstico intraútero se apoya en la determinación materna de α-fetoproteína sérica (AFP) y en la ecografía fetal (v. cap. 115.7).

PRONÓSTICO

La mortalidad de un niño con mielomeningocele, tratado de forma agresiva, se aproxima al 10-15% y la mayoría de los fallecimientos tiene lugar antes de los 4 años, aunque pueden producirse complicaciones potencialmente mortales a cualquier edad. Al menos, el 70% de los supervivientes tiene inteligencia normal, pero presenta problemas de aprendizaje y trastornos convulsivos con mayor frecuencia que la población general. Los episodios previos de meningitis o ventriculitis pueden afectar negativamente a la función cognitiva e intelectual. Dado que el mielomeningocele es un trastorno discapacitante crónico, se requiere un seguimiento multidisciplinario periódico y constante de por vida. La alteración de la función renal es uno de los determinantes más importantes de mortalidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.5 Encefalocele

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Hay dos formas fundamentales de disrafia que afectan al cráneo y dan lugar a una protrusión del tejido a través de un defecto óseo de la línea media; se denominan cráneo bífido. El meningocele craneal consiste en un saco meníngeo lleno solo de LCR y el encefalocele craneal contiene este saco y además corteza cerebral, cerebelo o porciones del tronco del encéfalo. El tejido nervioso contenido en el encefalocele suele presentar anomalías en el examen microscópico. El defecto craneal aparece sobre todo en la región occipital, en el inion o por debajo de este, pero en ciertos lugares del mundo es más frecuente el encefalocele frontal o frontonasal (transetmoidal, esfenoetmoidal, esfenomaxilar, esfenoorbitario, transesfenoidal). Algunas lesiones frontales se asocian con labio leporino y fisura palatina. Estas anomalías son diez veces menos frecuentes que los defectos de cierre del tubo neural que afectan a la columna vertebral. Se supone que su etiología es similar a la de la anencefalia y el mielomeningocele, ya que se han descrito casos de cada uno de ellos en la misma familia.

Los lactantes con encefalocele craneal tienen mayor riesgo de desarrollar hidrocefalia por **estenosis del acueducto, malformación de Chiari** o **síndrome de Dandy-Walker.** En la exploración se puede ver un pequeño saco con un tallo pedunculado o una gran estructura quística que puede superar el tamaño del cráneo. La lesión puede estar completamente cubierta por piel, pero puede estar desprovista de ella; en esos casos es necesario repararla quirúrgicamente de forma urgente. La transiluminación del saco puede indicar la presencia de tejido nervioso. Está indicado realizar una radiografía simple del cráneo y de la columna cervical para definir la anatomía del cráneo y las vértebras. La ecografía es más útil para determinar el contenido del saco. La RM y la TC ayudan a definir el espectro de la lesión. Los niños con meningocele craneal suelen tener buen pronóstico, mientras que los pacientes con encefalocele tienen riesgo de problemas visuales, microcefalia, discapacidad intelectual y crisis comiciales. En general, los niños con tejido nervioso en el interior del saco e hidrocefalia asociada son los casos de peor pronóstico.

El encefalocele craneal habitualmente forma parte de un cuadro sindrómico. El **síndrome de Meckel-Gruber** es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que se caracteriza por un encefalocele occipital, labio leporino o paladar hendido, microcefalia, microftalmía, anomalías genitales, riñones poliquísticos y polidactilia. El encefalocele puede diagnosticarse intraútero mediante la determinación de los niveles séricos maternos de AFP o con la ecografía, midiendo el diámetro biparietal del cráneo e identificando el encefalocele. La RM del feto nos puede ayudar a definir las anomalías del SNC asociadas y el grado de herniación cerebral dentro del encefalocele.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.6 Anencefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

El niño con anencefalia muestra un aspecto característico con un gran defecto de la calota, las meninges y el cuero cabelludo asociado a un cerebro rudimentario, como resultado de un defecto del cierre del neuroporo rostral, la apertura anterior del tubo neural. El cerebro primitivo consta de porciones de tejido conjuntivo, vasos y de neuroglía. Suelen faltar los hemisferios cerebrales y el cerebelo, y solo puede identificarse un resto de tronco del encéfalo. La glándula hipofisaria es hipoplásica y no hay haces piramidales en la médula espinal debido a la ausencia de la corteza cerebral. Otras anomalías asociadas incluyen orejas plegadas, paladar hendido y defectos cardiacos congénitos, que aparecen en el 10-20% de los casos. La mayoría de los lactantes con anencefalia fallece pocos días después del nacimiento.

La incidencia aproximada de **anencefalia** es de 1/1.000 nacidos vivos; Irlanda, Gales y el norte de China son los países con mayor incidencia. El riesgo de recurrencia es del 4%, aproximadamente, y aumenta hasta el 10% cuando la pareja ha tenido dos gestaciones previas con niños afectados. Se han implicado muchos factores causales de anencefalia, como el bajo nivel socioeconómico, las deficiencias nutricionales y vitamínicas, y un gran número de factores tóxicos y ambientales. Es muy probable que para producir una anencefalia interaccionen varios estímulos nocivos sobre un huésped genéticamente susceptible. La frecuencia de anencefalia ha disminuido de forma progresiva desde la década de 1990. Alrededor del 50% de los casos de anencefalia se asocia a polihidramnios. Se deben controlar los nuevos embarazos de las parejas que han tenido un niño con anencefalia mediante amniocentesis, la determinación de los niveles de AFP y un examen ecográfico entre las semanas 14 y 16 de gestación. La suplementación prenatal con ácido fólico disminuye el riesgo de esta afección.

609.7 Trastornos de la migración neuronal

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías menores con pocas o ninguna repercusión clínica (pequeña heterotopia neuronal) o a alteraciones estructurales o funcionales devastadoras del SNC (discapacidad intelectual, epilepsia, **lisencefalia** o **esquizencefalia,** sobre todo la forma de labios abiertos) (fig. 609.5). Uno de los mecanismos más importantes para el control de la migración neuronal es el sistema de fibras gliales radiales que guía las neuronas hasta su localización apropiada. Las neuronas que migran se fijan a las fibras gliales radiales y después llegan a localizaciones predeterminadas para finalmente formar la corteza cerebral diseñada de forma precisa en seis capas. Otro importante mecanismo es la migración tangencial de las neuronas progenitoras destinadas a convertirse en interneuronas corticales. La gravedad y extensión del trastorno se relaciona con numerosos factores, como el momento de determinada lesión y un gran número de factores favorecedores ambientales y genéticos. Algunas malformaciones corticales pueden deberse a mutaciones somáticas, como las mutaciones del gen de la cinesina en pacientes con **paquigiria.**

LISENCEFALIA

La lisencefalia o agiria es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones cerebrales y por la falta del desarrollo de la cisura de Silvio, dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3 a 4 meses. El trastorno se debe probablemente a una migración anómala de los neuroblastos durante la etapa embrionaria precoz y generalmente se acompaña de un aumento de tamaño de los ventrículos laterales y de heterotopias en la sustancia blanca. En algunas formas, la corteza tiene

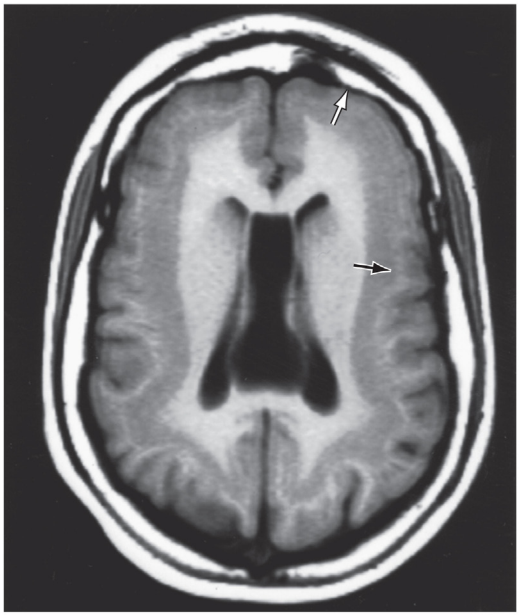

Fig. 609.6 RM ponderada en T1 que demuestra una heterotopia en banda. Una fina capa de sustancia blanca *(flecha negra)* se encuentra entre la banda de sustancia gris heterotópica y la superficie cortical. En ambos lóbulos frontales existe un defecto de la organización cortical con lisencefalia *(flecha blanca).*

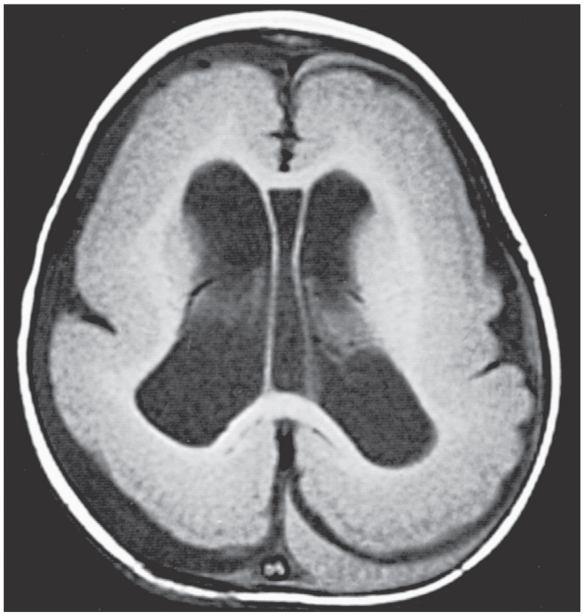

Fig. 609.7 RM de un lactante con lisencefalia. Obsérvense la ausencia de surcos cerebrales y el desarrollo deficiente de las cisuras de Silvio, junto con un sistema ventricular aumentado de tamaño.

cuatro capas en lugar de las seis capas habituales y existe un fino anillo de sustancia blanca periventricular y numerosas heterotopias de sustancia gris visibles mediante el estudio microscópico. También existen formas más leves de lisencefalia.

Clínicamente, estos lactantes presentan fallo del crecimiento, microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y, a menudo, una encefalopatía epiléptica grave. Con frecuencia se acompaña de anomalías oculares, como hipoplasia del nervio óptico y microftalmía. La lisencefalia puede suceder como un hallazgo aislado, pero se asocia al **síndrome de Miller-Dieker** en alrededor del 15% de los casos. Estos niños tienen una facies característica con frente prominente, hundimiento bitemporal, orificios nasales antevertidos, labio superior prominente y micrognatia. Alrededor del 70% de los niños con SMD tiene deleciones cromosómicas visibles o submicroscópicas en 17p13.3.

En pacientes con SMD existe una deleción del gen *LIS-1* (lisencefalia 1) en la región cromosómica 17p13.3. La TC y la RM muestran típicamente un cerebro liso con ausencia de surcos (fig. 609.7). La *doblecortina* es un gen ligado al cromosoma X. Las mutaciones de este gen en varones originan lisencefalia y en mujeres una heterotopia cortical en banda. Otras formas importantes de lisencefalia son el síndrome de **Walker-Warburg** y otras malformaciones con aspecto cortical en empedrado.

ESQUIZENCEFALIA

Se caracteriza por la presencia de unas hendiduras unilaterales o bilaterales en los hemisferios cerebrales debido a una anomalía de la morfogénesis (fig. 609.8). La hendidura puede estar fusionada o no y, cuando es grande y unilateral, puede confundirse con un quiste porencefálico. No es infrecuente que los bordes de la hendidura estén rodeados por tejido cerebral anómalo, sobre todo con microgiria. La RM cerebral es el método diagnóstico de elección para estudiar la esquizencefalia y las anomalías asociadas.

Cuando las hendiduras son bilaterales, muchos pacientes presentan discapacidad intelectual grave, crisis comiciales de difícil control y microcefalia, así como tetraparesia espástica. Algunos casos de esquizencefalia bilateral se asocian con **displasia septoóptica** y alteraciones endocrinológicas. La esquizencefalia unilateral es una causa habitual de hemiparesia congénita. No está claro el papel de la genética en el origen de la esquizencefalia. En ciertos casos de esquizencefalia familiar se observan algunas mutaciones génicas.

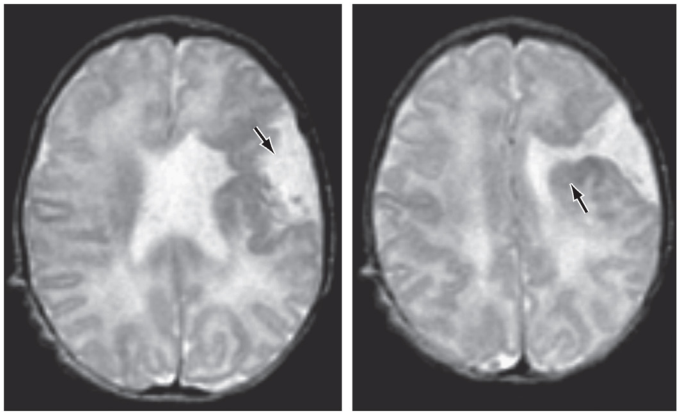

Fig. 609.8 RM cerebral, corte axial que muestra esquizencefalia unilateral. Ejemplo de una esquizencefalia de labio abierto con una fisura que comunica el ventrículo con el espacio craneal extraaxial *(flecha en imagen izquierda).* En alguna de estas fisuras se observan improntas de heterotopias de sustancia gris *(flecha en imagen derecha).*

HETEROTOPIAS NEURONALES

Se reconocen varios subtipos de heterotopias neuronales, como la **heterotopia nodular periventricular,** la **heterotopia subcortical** (que incluye la heterotopia en banda) y la heterotopia glioneuronal marginal. Se caracterizan por producir una epilepsia refractaria al tratamiento. Se han identificado varios genes responsables de estas alteraciones del desarrollo cortical.

POLIMICROGIRIAS

La polimicrogiria se caracteriza por un aumento de circunvoluciones pequeñas separadas por un surco superficial ensanchado (fig. 609.9). Suele manifestarse por epilepsia, en ocasiones refractaria al tratamiento farmacológico. La presencia de un gen *KBP* truncado se ha implicado en una familia con varios miembros que presentaban polimicrogiria; en la tabla 609.2 se destacan otros trastornos.

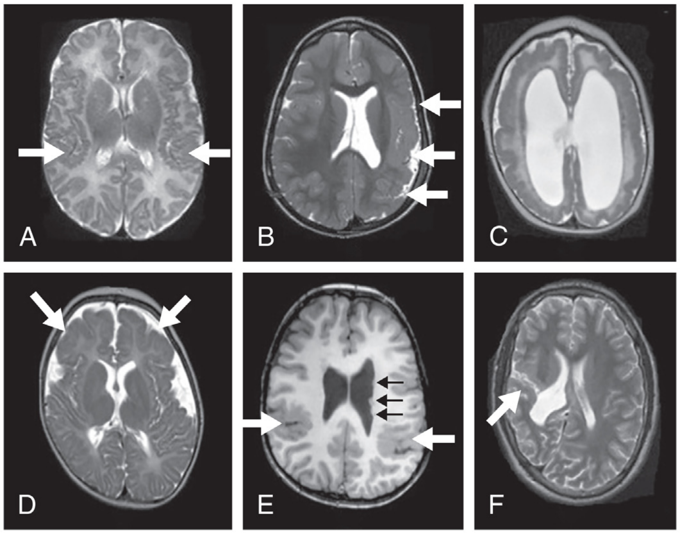

Fig. 609.9 RM de los subtipos habituales de polimicrogiria. Todas las imágenes son axiales ponderadas en T1 o en T2. **A,** PMG perisilviana bilateral con microgiros visibles alrededor de ambas cisuras silvianas *(flechas)* e ínsulas. La sustancia blanca brilla porque el paciente es un neonato. **B,** PMG perisilviana unilateral con PMG máxima en la región perisilviana izquierda que se extiende anterior y posteriormente más allá de la propia región perisilviana *(flechas)*. **C,** PMG generalizada bilateral, sustancia blanca brillante y ventrículos laterales dilatados con baja señal periventricular sugestiva de calcificación en un niño con infección congénita por citomegalovirus. **D,** PMG frontal bilateral frontal con PMG irregular sutil a lo largo de todos los lóbulos frontales *(flechas)*. **E,** PMG perisilviana bilateral *(flechas blancas)* con heterotopia de sustancia gris nodular periventricular *(flechas negras)*. **F,** Un hemisferio derecho pequeño que contiene una hendidura de espesor completo tapizada por PMG *(flecha)* compatible con una esquizencefalia. *(De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development,* Am J Med Genet (Semin Med Genet) *166C:227-239, 2014, Fig 1.)*

DISPLASIAS CORTICALES FOCALES

Las displasias corticales focales se caracterizan por una alteración en la laminación cortical en una zona muy delimitada de la corteza. La RM cerebral de alta resolución en ocasiones muestra una de estas áreas en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

PORENCEFALIA

La porencefalia es la presencia de quistes o cavidades en el cerebro que se deben a defectos del desarrollo o a lesiones adquiridas, como el infarto cerebral. Los verdaderos quistes porencefálicos se localizan, sobre todo, en la región de la cisura de Silvio y generalmente se comunican con el espacio subaracnoideo o el sistema ventricular, o ambos. Representan anomalías del desarrollo por alteraciones de la migración celular y se asocian con frecuencia a otras malformaciones cerebrales, como microcefalia, desarrollo anómalo de las circunvoluciones adyacentes y encefalocele. Los lactantes afectados tienden a presentar muchos problemas que incluyen discapacidad intelectual, hemiparesia o tetraparesia espástica, atrofia óptica y convulsiones.

Se han identificado diferentes factores de riesgo en el desarrollo de quistes porencefálicos, como los infartos venosos hemorrágicos, procesos trombofílicos como la deficiencia de proteína C o de factor V de Leiden, la trombocitopenia autoinmune perinatal, la enfermedad de von Willebrand, el tratamiento de la madre con warfarina, el consumo materno de cocaína, infecciones congénitas o traumatismos como la amniocentesis y el traumatismo materno abdominal. Se han descrito mutaciones en los genes *COL4A1* y *COL4A2* en algunos casos familiares de porencefalia.

Los quistes seudoporencefálicos se desarrollan característicamente durante el periodo perinatal o posnatal, y derivan de anomalías de la circulación arterial o venosa (infarto, hemorragia). Estos quistes tienden a ser unilaterales, no se comunican con una cavidad llena de líquido y no se asocian a anomalías de la migración celular ni a malformaciones del SNC. Los niños con quistes seudoporencefálicos pueden presentar hemiparesia y crisis comiciales focales durante el primer año de vida, y en ocasiones una encefalopatía o una hipotonía neonatal en el periodo de lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 609.2 Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Aicardi	Variable, multifocal	Agenesia del cuerpo calloso, lagunas retinianas	Ligado a X: gen desconocido
Chudley-McCullough	Frontal	Sordera neurosensorial, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso	Mutaciones *GPSM2*
DiGeorge/velocardiofacial	Perisilviana, unilateral o bilateral	Defectos cardiacos, hipoplasia paratiroidea, dismorfia facial, hipoplasia tímica	Deleción 22q11.2
Ehlers-Danlos	Perisilviana y frontal	Fragilidad cutánea, distensión cutánea, laxitud articular, contusiones	Múltiples genes
Kabuki *make-up* (Niikawa–Kuroki)	Perisilviana	Dismorfia facial, anomalías digitales, anomalías esqueléticas, microcefalia	Mutaciones *MLL2* y *KDM6A*
Knobloch	Frontal	Anomalías oculares, defectos occipitales del cráneo	Mutaciones *COL18A1*
Leigh y otros trastornos mitocondriales, incluido deficiencia de PDH	Variable	Múltiples anomalías del SNC, acidosis láctica, neurodegeneración, alteraciones oculares	Mitocondrial, incluidos trastornos de la cadena respiratoria
Meckel-Gruber	Variable	Meningoencefalocele occipital, arrinencefalia, riñones poliquísticos, polidactilia, alteraciones de las vías biliares	Autosómica recesiva, múltiples genes
Megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria (MCAP)	Variable	Macrocefalia, malformaciones vasculares, sindactilia, en ocasiones hiperelasticidad o piel gruesa	Mutaciones *PIK3CA*
Megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH)	Variable	Macrocefalia, polidactilia	Mutaciones *PIK3R2* y *AKT3*
Warburg-Micro	Frontal	Microcefalia, cataratas, microcórnea, atrofia óptica, hipogenitalismo, hipoplasia del cuerpo calloso	Mutaciones *RAB3GAP*
Óculo-cerebro-cutáneo (Delleman)	Frontal	Anomalías orbitarias, defectos cutáneos y múltiples anomalías cerebrales	Posiblemente autosómica dominante, gen desconocido

Tabla 609.2 Síndromes en los que se ha comunicado polimicrogiria en numerosas ocasiones *(cont.)*

SÍNDROME	PATRÓN PMG	OTRAS CARACTERÍSTICAS	BASE GENÉTICA
Pena-Shokeir	Variable	IUGR, camptodactilia, anquilosis múltiple, dismorfia facial, hipoplasia pulmonar	Autosómica recesiva, múltiples genes
Sturge-Weber	Angiomatosis cortical subyacente	Hemangioma facial, glaucoma	Mutaciones somáticas en *GNAQ*
Displasia tanatofórica	Temporal	Anomalías esqueléticas, pulmones hipoplásicos, megalencefalia	Autosómica dominante, múltiples genes
Zellweger y otros trastornos peroxisomales	Generalizada	Dismielinización de la sustancia blanca, dismorfia facial, disgenesia biliar intrahepática, epífisis punteadas, quistes renales	Peroxisomal (mutaciones de la familia de genes *PEX*, *PXMP* y *PXR*)

De Stutterd CA, Leventer RJ: Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 166C:227-239, 2014, Table 1.

609.8 Agenesia del cuerpo calloso

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La agenesia del cuerpo calloso consiste en un grupo heterogéneo de trastornos con expresión clínica muy variable; los pacientes pueden tener anomalías intelectuales y neurológicas graves, o estar asintomáticos y tener una inteligencia normal (fig. 609.10). El cuerpo calloso se desarrolla a partir de la placa comisural que se sitúa en la proximidad del neuroporo anterior. Una lesión de la placa comisural o una disrupción de la señalización genética que especifica y organiza esta zona durante la embriogénesis precoz puede causar una agenesia del cuerpo calloso.

Cuando la agenesia del cuerpo calloso es un fenómeno aislado, el paciente puede continuar estando asintomático. Cuando se acompaña de anomalías cerebrales debidas a alteraciones de la migración celular, como heterotopias, polimicrogiria y paquigiria (circunvoluciones amplias y anchas), los pacientes suelen tener problemas neurológicos significativos, como discapacidad intelectual, microcefalia, hemiparesia o diplejía y crisis epilépticas.

Las características anatómicas de la agenesia del cuerpo calloso se detectan mediante la RM y muestran las astas frontales ampliamente separadas con una posición anormalmente elevada del tercer ventrículo entre los ventrículos laterales. La RM delimita con precisión la extensión del defecto del cuerpo calloso.

La ausencia del cuerpo calloso puede heredarse como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, como rasgo autosómico dominante y, a veces, como un rasgo autosómico recesivo. La malformación puede estar causada por trastornos cromosómicos específicos, en especial por la trisomía 8 y por la trisomía 18. Se han observado mutaciones de un único gen de múltiples genes que producen agenesia del cuerpo calloso. También se ha identificado la presencia de variaciones del número de copias (deleciones) aunque generalmente cuando la agenesia se asocia a otras anomalías. La agenesia del cuerpo calloso también se observa en algunos trastornos metabólicos (tabla 609.3).

El **síndrome de Aicardi** representa un trastorno complejo que afecta a diferentes sistemas y que asocia agenesia del cuerpo calloso, retinopatía lacunar característica y espasmos infantiles. Los pacientes son casi siempre del sexo femenino, lo que sugiere una anomalía genética del cromosoma X (podría ser letal en varones durante la vida fetal). Las convulsiones aparecen en los primeros meses y son típicamente resistentes a los anticomiciales. El electroencefalograma muestra un registro de actividad independiente en ambos hemisferios y a menudo hemihipsarritmia como consecuencia de la ausencia del cuerpo calloso. Todos los pacientes tienen discapacidad intelectual grave y pueden tener vértebras anormales que pueden estar fusionadas o solo parcialmente desarrolladas (hemivértebra). Los hallazgos más característicos del síndrome de Aicardi son las anomalías de la retina, que incluyen defectos lacunares y el coloboma del nervio óptico.

La **colpocefalia** se caracteriza por un agrandamiento anormal de las astas occipitales de los ventrículos laterales que puede identificarse desde el periodo fetal. La colpocefalia se puede observar aislada o asociada a agenesia del cuerpo calloso. Puede verse en casos de microcefalia y en casos de megalencefalia anatómica, como la que se asocia al **síndrome de Sotos.**

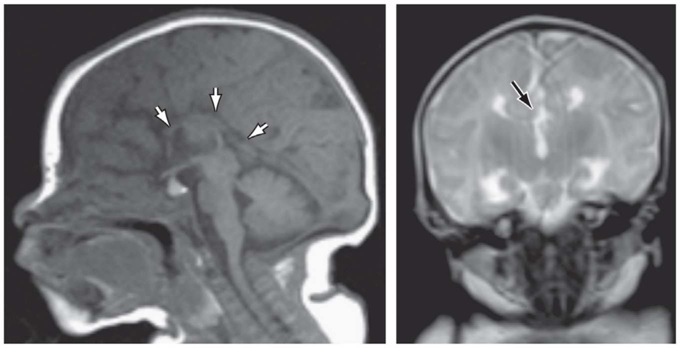

Fig. 609.10 RM cerebral que muestra agenesia del cuerpo calloso. Corte sagital *(imagen izquierda)* y corte coronal *(imagen derecha)* de un niño que presenta una ausencia completa de una estructura sagital-media de sustancia blanca *(flechas en imagen izquierda).* El corte coronal *(imagen derecha)* muestra (aunque la imagen está artefactada por movimiento) la ausencia de una estructura de unión entre los dos hemisferios *(área debajo de la flecha).*

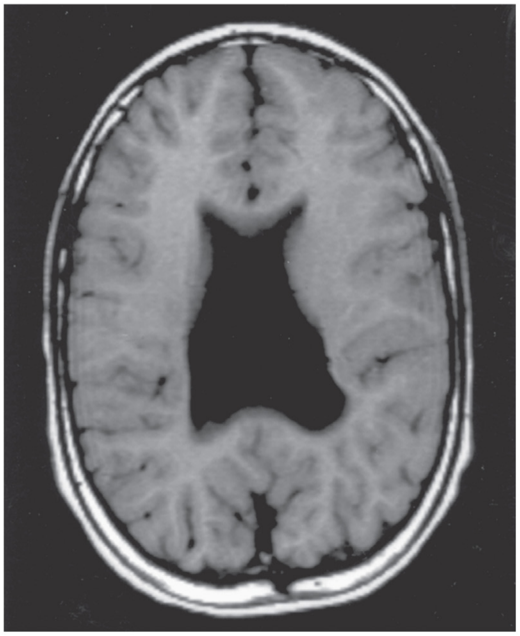

Fig. 609.11 Holoprosencefalia lobular. RM ponderada en T1 que demuestra el fallo de separación de los hemisferios con un único ventrículo fusionado persistente.

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia es un trastorno del desarrollo cerebral originado por una formación defectuosa del prosencéfalo y una alteración de la inducción de las estructuras del cerebro anterior. La anomalía, que tiene un espectro de gravedad variable, se clasifica en tres grupos: alobular, semilobular y lobular, dependiendo del grado del fallo en la división prosencefálica (fig. 609.11). Un cuarto tipo, la variante de fusión interhemisférica media o **sintelencefalia,** implica la existencia de una zona de comunicación de los lóbulos frontales y parietales posteriores. En los casos graves son frecuentes las anomalías faciales que incluyen ciclopía, sinoftalmía, cebocefalia, una única fosa nasal,

Tabla 609.3 Trastornos asociados con la agenesia del cuerpo calloso*

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS
CON GENES IDENTIFICADOS†	
Síndrome de Andermann *(KCC3)*	ACC, neuropatía progresiva y demencia
Síndrome de Donnai-Barrow *(LRP2)*	Hernia diafragmática, exónfalos, ACC, sordera
Displasia frontonasal *(ALX1)*	ACC, microftalmía extrema bilateral, hendidura facial oblicua bilateral
XLAG *(ARX)*	Lisencefalia, ACC, epilepsia refractaria al tratamiento
Microcefalia *(TBR2)*	ACC, polimicrogiria
Microcefalia con patrón de circunvoluciones simplificado y ACC *(WDR62)*	
Síndrome de Mowat-Wilson *(ZFHX1B)*	Enfermedad de Hirschsprung, ACC
Epilepsia dependiente de piridoxina *(ALDH7A1)*	ACC, crisis comiciales, otras malformaciones encefálicas
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa *(PDHA1, PDHB, PDHX)*	ACC con otras alteraciones encefálicas
ACC con acidosis láctica mortal *(MRPS16)*	Deficiencia de los complejos I y IV, ACC, malformaciones encefálicas
Síndromes HSAS/MASA *(L1CAM)*	Hidrocefalia, pulgares aducidos, ACC, RM
ACC VISTA SIEMPRE (SIN GEN IDENTIFICADO TODAVÍA)	
Síndrome acrocalloso	ACC, polidactilia, alteraciones craneofaciales, RM
Síndrome de Aicardi	ACC, lagunas coriorretinianas, espasmos del lactante, RM
Síndrome de Chudley-McCullough	Sordera, hidrocefalia, ACC, colpocefalia
Síndrome FG	RM, ACC, alteraciones craneofaciales, macrocefalia
Síndrome genitorrotuliano	Ausencia de rótulas, malformaciones urogenitales, ACC
Síndrome de Temtamy	ACC, coloboma óptico, alteraciones craneofaciales, RM
Síndrome de Toriello-Carey	ACC, alteraciones craneofaciales, malformaciones cardiacas, RM
Síndrome de Vici	ACC, albinismo, infecciones recidivantes, RM

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS DESTACADAS
CON GENES IDENTIFICADOS†	
ACC VISTA OCASIONALMENTE (LISTA PARCIAL)‡	
ACC con paraparesia espástica *(SPG11; SPG15)*	Espasticidad y neuropatía progresivas, cuerpo calloso delgado
Síndrome craneofrontonasal	Craneosinostosis coronal, asimetría facial, nariz bífida
Síndrome de Fryns	HDC, hipoplasia pulmonar, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Marden-Walker	Blefarofimosis, micrognatia, contracturas, ACC
Síndrome de Meckel-Gruber	Encefalocele, polidactilia, poliquistosis renal
Hiperglucemia no cetósica *(GLDC, GCST, GCSH)*	ACC, atrofia cerebral y cerebelosa, mioclonías, encefalopatía progresiva
Microftalmía con defectos cutáneos lineales	Microftalmía, marcas cutáneas lineales, crisis comiciales
Síndrome de Opitz G	Hendidura faríngea, alteraciones craneofaciales, ACC, RM
Síndrome orofaciodigital	Hamartoma lingual, microrretrognatia, clinodactilia
Deficiencia de piruvato descarboxilasa	Acidosis láctica, crisis comiciales, RM profundo y espasticidad
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Pulgares y dedos gordos de los pies anchos, RM, microcefalia
Displasia septoóptica (síndrome de Morsier)	Hipoplasia del *septum pellucidum* y del quiasma óptico
Síndrome de Sotos	Hipercrecimiento físico, RM, alteraciones craneofaciales
Síndrome de Warburg micro	Microcefalia, microftalmía, microgenitales, RM
Síndrome de Wolf-Hirschhorn	Microcefalia, crisis comiciales, malformaciones cardiacas, 4p-

*No se dispone de datos de incidencia fiable para estos síndromes muy infrecuentes.

†Símbolos de los genes entre paréntesis.

‡Muchos de estos casos pueden tener también siempre un cuerpo calloso delgado y displásico, como el síndrome de Sotos o la agenesia del cuerpo calloso (ACC) con paraparesia espástica (SPG11). El solapamiento entre la ACC y estas afecciones aún se está evaluando. Otros símbolos de genes se omiten en esta sección.

4p-, deleción de la región terminal del brazo corto del cromosoma 4; define el genotipo de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn; ACC, agenesia del cuerpo calloso; ARX, gen homeodominio relacionado con aristaless; HDC, hernia diafragmática congénita; HSAS/MASA, hidrocefalia ligada al cromosoma X/retraso mental, afasia, marcha arrastrando los pies y pulgares aducidos; KCC3, cotransportador KCl 3; L1CAM, molécula de adhesión celular L1; MRPS16, proteína ribosómica mitocondrial S16; RM, retraso mental; SPG11, paraplejía espástica 11; XLAG, lisencefalia ligada al cromosoma X con ausencia de cuerpo calloso y genitales ambiguos; ZFHX1B, homeodominio de dedo de zinc 1b.

De Sherr EH, Hahn JS: Disorders of forebrain development. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology,* 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 23-2.

atresia de coanas, un incisivo central único y agenesia premaxilar, ya que el mesodermo precordal que induce el prosencéfalo ventral también es responsable de la inducción de las estructuras faciales mediales. En las formas más leves se observan anomalías faciales menos marcadas. La holoprosencefalia alobular se caracteriza por la presencia de un ventrículo único, ausencia de la hoz y fusión de los ganglios basales. Hay que tener cuidado en no sobrediagnosticar este trastorno basándose solo en las anomalías ventriculares. Para el diagnóstico es fundamental observar que otras estructuras profundas de línea media, como el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido o el hipotálamo, también presenten defectos de división.

Los niños afectados con esta forma alobular tienen una elevada tasa de mortalidad, pero algunos niños viven durante años. La mortalidad y la morbilidad en las formas leves son variables. El pronóstico en estos casos debe hacerse con precaución. La incidencia de la holoprosencefalia oscila entre 1/5.000 y 1/16.000 nacidos vivos. El diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante ecografía después de la 10.ª semana de gestación en las formas más graves, pero la RM fetal en edades gestacionales posteriores proporciona más información anatómica y, por tanto, precisión diagnóstica.

La causa de la holoprosencefalia generalmente no se identifica, aunque parece existir una asociación con diabetes materna en muchos casos. Algunas anomalías cromosómicas, las deleciones en los cromosomas 7q y 3p, 21q, 2p, 18p y 13q, así como la trisomía 13 y 18, representan más del 50% de todos los casos. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *sonic hedgehog* del cromosoma 7q causan holoprosencefalia. En *Gene Reviews* se recogen 14 causas monogénicas. Clínicamente es importante buscar otras anomalías asociadas, ya que muchos síndromes pueden presentar holoprosencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.9 Agenesia de los nervios craneales y disgenesia de la fosa posterior

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La clasificación de los trastornos del desarrollo de los pares craneales, del tronco cerebral y del cerebelo sigue basándose en criterios anatómicos, pero es probable que los futuros sistemas de clasificación estén basados en la

biología molecular, en los genes implicados y en la función que desempeñan en el desarrollo de la arquitectura cerebral.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE DENERVACIÓN CRANEAL

La ausencia de los nervios craneales o de sus correspondientes núcleos centrales ha sido descrita en varios trastornos e incluye defectos del nervio óptico, la ptosis congénita, el fenómeno de Marcus Gunn (los movimientos mandibulares de succión causan simultáneamente movimientos de parpadeo; esta sincinesia congénita deriva de una inervación anómala de los nervios trigémino y oculomotor), defectos de los nervios trigémino, auditivo y defectos de los nervios IX, X, XI y XII. El mejor conocimiento de estos trastornos y de sus causas genéticas ha dado lugar al término *trastornos congénitos de denervación craneal.*

La hipoplasia del nervio óptico puede darse de forma aislada o como parte del complejo displasia septoóptica (síndrome de De Morsier). La displasia septoóptica puede deberse a una mutación del gen *HESX1*. El **síndrome de Möbius** se caracteriza por debilidad muscular facial bilateral, que con frecuencia se asocia a una parálisis del nervio oculomotor externo. Se ha descrito una hipoplasia o agenesia de los núcleos del tronco del encéfalo, así como ausencia o disminución del número de fibras musculares. Los niños afectados presentan debilidad muscular facial en el periodo neonatal que causa dificultades para la alimentación por no poder succionar de forma adecuada. La facies inmóvil e inexpresiva de estos niños puede dar la falsa impresión de discapacidad intelectual; la mayoría de los casos tendrá un desarrollo neurológico normal. El aspecto facial del síndrome de Möbius se puede mejorar mediante cirugía.

El **síndrome de retracción de Duane** se caracteriza por una limitación congénita del movimiento horizontal del globo ocular y en algunos casos por retracción al intentar la aducción del ojo, que según se cree se debe a una inervación anómala del músculo recto lateral por parte del nervio oculomotor común. En este síndrome también se han demostrado alteraciones del desarrollo de los pares craneales.

Menos frecuente que los síndromes de Duane y de Möbius es el grupo de trastornos conocido como **fibrosis congénita de los músculos extraoculares,** que se caracteriza por una marcada restricción de los movimientos oculares y ptosis palpebral por alteración del desarrollo del nervio oculomotor común y troclear y/o alteraciones en la inervación de los músculos extraoculares.

TRASTORNOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y DEL CEREBELO

Los trastornos de las estructuras de la fosa posterior incluyen no solo las malformaciones del tronco del encéfalo y del cerebelo sino también las anomalías de los compartimentos del LCR. Las malformaciones más frecuentes son la malformación de Chiari, la malformación de Dandy-Walker, los quistes aracnoideos, la megacisterna magna, la persistencia de la bolsa de Blake, el síndrome de Joubert, la rombencefalosinapsis, la enfermedad de Lhermitte-Duclos e hipoplasias pontocerebelosas.

La **malformación de Chiari** es la malformación más frecuente de la fosa posterior y del tronco del encéfalo. Consiste en la herniación de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* (v. fig. 609.14). A menudo también se asocia una alteración del desarrollo de los huesos de la base del cráneo que origina una fosa posterior pequeña. Los pacientes pueden estar sintomáticos o asintomáticos. Las malformaciones de Chiari pueden aparecer de forma aislada u observarse en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, cistinosis u otros trastornos óseos del tejido conectivo. Las formas sintomáticas suelen hacerlo al final de la infancia. Uno de los síntomas puede ser una cefalea que empeora con el esfuerzo y otras maniobras que aumentan la presión intracraneal. Pueden producirse síntomas de compresión del tronco del encéfalo, como diplopía, disfunción orofaríngea, espasticidad, acúfenos o vértigo. También puede haber hidrocefalia obstructiva y/o siringomielia (v. fig. 609.14).

La **malformación de Dandy-Walker** es parte de un *continuum* de las anomalías de fosa posterior que incluye la dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis cerebeloso, hidrocefalia y agrandamiento de la fosa posterior con elevación de los senos venosos laterales y del tentorio. También puede haber anomalías extracraneales. Habitualmente se acompaña de alteraciones neurológicas con una repercusión variable. La malformación de Dandy-Walker puede deberse a anomalías cromosómicas, a alteraciones de un único gen y por exposición a teratógenos.

Los **quistes aracnoideos** de la fosa posterior pueden asociarse con hidrocefalia. La megacisterna magna se caracteriza por un aumento del espacio del LCR en la región inferior y dorsal al vermis cerebeloso. Cuando se presenta de forma aislada, se considera una variante de la normalidad. La bolsa de Blake persistente es un quiste que obstruye el espacio subaracnoideo y se asocia con hidrocefalia.

El **síndrome de Joubert** es un trastorno autosómico recesivo (ciliopatía) con una marcada heterogeneidad genética que se caracteriza por hipoplasia del vermis cerebeloso y el **signo de la muela** pontomesencefálica (una fosa interpeduncular profunda con unos pedúnculos cerebelosos superiores gruesos y rectos) (fig. 609.12). Se puede asociar hipotonía, ataxia (en la primera infancia), alteraciones características de la respiración, como apnea episódica e hiperpnea (que mejora con la edad), retraso global de neurodesarrollo, nistagmo, estrabismo, ptosis y apraxia oculomotora. Puede haber muchas anomalías sistémicas asociadas (síndrome de Joubert y trastornos relacionados), como displasia progresiva de la retina (amaurosis congénita de Leber), coloboma, cardiopatía congénita, riñón microquístico, fibrosis hepática, polidactilia, protrusión de la lengua y tumores de los tejidos blandos de la lengua (fig. 609.13).

La **rombencefalosinapsis** se define por ausencia o hipoplasia de vermis junto con fusión o ausencia de separación de las estructuras profundas del cerebelo en la línea media. Con frecuencia se acompaña de ventriculomegalia e hidrocefalia. Las manifestaciones clínicas son variables, puede ser asintomática o puede haber deterioro cognitivo, alteración del desarrollo del lenguaje, epilepsia y espasticidad. La **enfermedad de Lhermitte-Duclos** es un gangliocitoma displásico del cerebelo que origina un aumento de volumen localizado del cerebelo, macrocefalia, signos cerebelosos y crisis convulsivas.

Las **hipoplasias pontocerebelosas** son un grupo de trastornos caracterizados por la alteración del desarrollo del cerebelo y de la protuberancia que se acompañan de signos histopatológicos de muerte neuronal y proliferación de glía que sustituye al tejido neuronal. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas; se puede observar hipotonía, dificultades de la alimentación, retraso del neurodesarrollo y alteraciones respiratorias. Se reconocen dos formas clínicas, el tipo I (con signos de afectación de la motoneurona del asta anterior) y el tipo II (con signos extrapiramidales, crisis comiciales y microcefalia adquirida), que pueden verse en el contexto del síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro, los trastornos congénitos de la glucosilación de tipo 1A, las citopatías mitocondriales, la exposición a teratógenos, la infección congénita por citomegalovirus, la aciduria 3-metilglutacónica, el síndrome PEHO (encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica), la hipoplasia cerebelosa autosómica recesiva y en otros subtipos de hipoplasia cerebelosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.10 Microcefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

Cuando el perímetro craneal de un niño está más de tres desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo, se considera que dicho niño padece una microcefalia. Este hallazgo es relativamente frecuente entre niños con retraso del desarrollo neurocognitivo. Aunque existen muchas causas de microcefalia, en la mayoría de los cerebros se encuentran anomalías de la migración neuronal durante el desarrollo fetal, incluyendo heterotopias de las células neuronales y trastornos de su citoarquitectura. La microcefalia puede dividirse en dos grupos principales: microcefalia primaria (genética) y microcefalia secundaria (no genética). El diagnóstico preciso es importante para el consejo genético y para el pronóstico en futuras gestaciones.

ETIOLOGÍA

La microcefalia primaria comprende un grupo de trastornos que generalmente no asocian otras malformaciones y que siguen un patrón mendeliano de herencia o que se asocian a un síndrome genético específico. Los lactantes afectados se suelen identificar al nacer por su pequeño perímetro craneal. Los tipos más frecuentes son la microcefalia familiar autosómica dominante y una serie de síndromes cromosómicos que se resumen en la tabla 609.4. La microcefalia primaria también se asocia con siete locus génicos y se han identificado, al menos, siete genes etiológicos únicos; el trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. Bastantes causas de microcefalia ligadas al cromosoma X son debidas a mutaciones genéticas, generalmente se acompañan de malformaciones estructurales graves, como lisencefalia, holoprosencefalia, polimicrogiria, displasia en empedrado, heterotopia neuronal e hipoplasia pontocerebelosa, que se deben investigar mediante un estudio de RM cerebral. La microcefalia secundaria se debe a un gran número de agentes nocivos que pueden afectar al feto intraútero o al lactante durante el

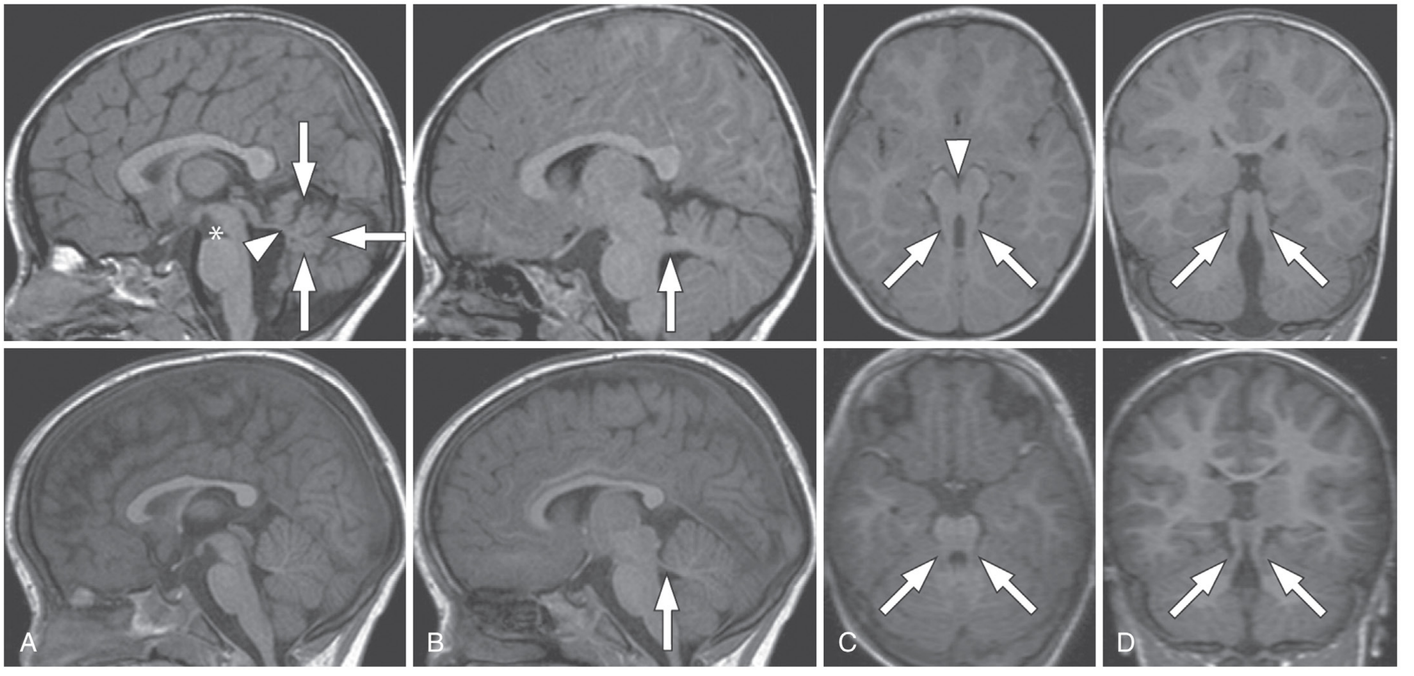

Fig. 609.12 Hallazgos en las pruebas de neuroimagen en un niño de 2 años con síndrome de Joubert puro *(imágenes superiores)* en comparación con un control sano *(imágenes inferiores)*. **A,** La RM ponderada en T1 en corte mediosagital muestra hipoplasia y displasia moderadas del vermis cerebeloso *(flechas blancas)* con distorsión y dilatación secundarias del cuarto ventrículo y desplazamiento rostral del *fastigium (punta de flecha blanca)*. También se observa una fosa interpeduncular más profunda *(asterisco)*. **B,** La RM ponderada en T1 en corte parasagital muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal *(flecha)*. **C,** La RM ponderada en T1 en corte axial a la altura de la unión pontomesencefálica muestra el signo de la muela con mayor profundidad de la fosa interpeduncular *(punta de flecha blanca)* y unos pedúnculos cerebelosos superiores engrosados, elongados y con una orientación horizontal *(flechas blancas)*. Además, el vermis cerebeloso parece estar hipoplásico y sus vestigios displásicos. **D,** La RM ponderada en T1 en corte coronal muestra los pedúnculos cerebelosos superiores engrosados *(flechas blancas)*. *(De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth,* Lancet Neurol *12:894-905, 2013, Fig 1.)*

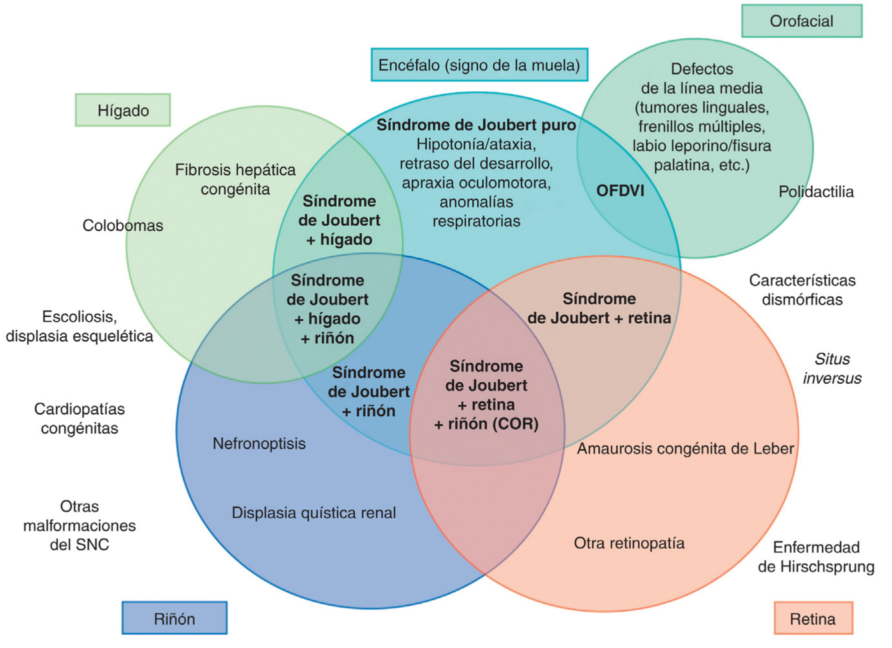

Fig. 609.13 Espectro de afectación orgánica en el síndrome de Joubert y clasificación en subgrupos clínicos *(en negrita)*. Los colobomas coriorretinianos se observan con más frecuencia en el subgrupo del síndrome de Joubert con afectación hepática, pero también pueden aparecer en otros subgrupos. De forma similar, la polidactilia (en especial si es preaxial o mesoaxial) está presente en todos los casos del subgrupo del síndrome orofaciodigital de tipo VI, pero la polidactilia postaxial se observa con frecuencia también en asociación con otros fenotipos del síndrome de Joubert. Otras características clínicas fuera de los círculos son menos frecuentes, sin una asociación específica con un subgrupo clínico. COR, cerebelo oculorrenal; OFDVI, síndrome orofaciodigital de tipo VI; SNC, sistema nervioso central. *(De Romani M, Micalizzi A, Valente EM: Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth.* Lancet Neurol *12:894-905, 2013, Fig 3.)*

Tabla 609.4 Causas de microcefalia

CAUSAS	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS
PRIMARIA (GENÉTICA)	
Familiar (autosómica recesiva)	Incidencia: 1/40.000 nacidos vivos Aspecto típico con frente inclinada, nariz y pabellones auriculares grandes; retraso mental grave y convulsiones frecuentes; superficie de las circunvoluciones poco diferenciada y citoarquitectura desorganizada
Autosómica dominante	Facies no distintiva, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, frente levemente inclinada y pabellones auriculares grandes Crecimiento lineal normal, crisis comiciales de fácil control y retraso mental leve o límite
Síndromes	
Down (trisomía 21)	Incidencia: 1/800 nacidos vivos Forma anormalmente redondeada de los lóbulos occipitales y frontales, y cerebelo pequeño; circunvolución temporal superior estrecha, alteraciones neurofibrilares similares a las de la enfermedad de Alzheimer y anomalías ultraestructurales de la corteza cerebral
Edward (trisomía 18)	Incidencia: 1/6.500 nacidos vivos Bajo peso al nacer, microstomía, micrognatia, pabellones auriculares malformados de implantación baja, occipucio prominente, pies en mecedora, deformidades en flexión de los dedos de las manos, cardiopatía congénita, paquigiria, heterotopias neuronales
Maullido de gato (5 p-)	Incidencia: 1/50.000 nacidos vivos Facies redondeada, pliegue epicanto, pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo y llanto característico Sin neuropatología específica
Cornelia de Lange	Retraso del crecimiento prenatal y posnatal, sinofridia, labio inferior fino y vuelto hacia abajo Pulgares de implantación proximal
Rubinstein-Taybi	Nariz ganchuda, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegue epicanto, talla baja con pulgares y dedos de los pies anchos
Smith-Lemli-Opitz	Ptosis, escafocefalia, pliegue epicanto interno, orificios nasales en anteversión Bajo peso al nacer, importantes problemas para la alimentación
SECUNDARIA (NO GENÉTICA)	
Infecciones congénitas	
Virus Zika	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, alteraciones oculares
Citomegalovirus	Bajo peso al nacer para la edad gestacional, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, sordera, retraso mental y crisis convulsivas Calcificaciones del SNC y microgiria
Rubéola	Retraso del crecimiento, púrpura, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía congénita, coriorretinitis, cataratas y sordera Áreas necróticas perivasculares, polimicrogiria, heterotopias, cavitaciones subependimarias
Toxoplasmosis	Púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, convulsiones, hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales
Fármacos/drogas	
Síndrome alcohólico fetal	Retraso del crecimiento, ptosis, ausencia de *filtrum* y labio superior hipoplásico, cardiopatía congénita, problemas para la alimentación, heterotopia neuroglial y desorganización neuronal
Síndrome hidantoínico fetal	Retraso del crecimiento, hipoplasia de las falanges distales, pliegue epicanto interno, raíz nasal ancha y anteversión de los orificios
Otras causas	
Radiaciones	Microcefalia y retraso mental más graves si la exposición es anterior a las 15 semanas de gestación
Meningitis/encefalitis	Infartos cerebrales, cavitación quística, pérdida neuronal difusa
Malnutrición	Causa controvertida de microcefalia
Metabólica	Diabetes mellitus materna e hiperfenilalaninemia materna
Hipertermia	Se ha descrito que la fiebre alta durante las primeras 4-6 semanas causa microcefalia, crisis comiciales y anomalías faciales Los estudios anatomopatológicos muestran heterotopias neuronales Los estudios recientes no han demostrado anomalías en caso de fiebre materna
Encefalopatía hipóxico-isquémica	Inicialmente edema cerebral difuso; los estadios tardíos se caracterizan por atrofia cerebral y señales anormales en la RM

periodo de rápido crecimiento cerebral, sobre todo en los primeros 2 años de vida, y el ejemplo más reciente es la infección por el virus Zika durante el embarazo.

Se puede apreciar microcefalia en algunos procesos específicos, como los síndromes de Rett, Seckel y Angelman, así como en los síndromes de encefalopatía asociados a trastornos comiciales graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Deben recogerse todos los antecedentes familiares, buscando otros casos de microcefalia o de trastornos que afectan al sistema nervioso. Es importante medir la circunferencia craneal del paciente al nacer. Una circunferencia craneal muy pequeña implica un proceso que comenzó en una fase precoz del desarrollo embrionario o fetal. Cualquier proceso que afecte al cerebro tardíamente en la vida, en especial después de los 2 años, es menos probable que produzca una microcefalia grave. Las mediciones seriadas del perímetro cefálico son más significativas que una determinación aislada, sobre todo cuando la anomalía es mínima o la microcefalia es adquirida. También debe registrarse el perímetro craneal de los padres y hermanos.

Las pruebas de laboratorio que deben solicitarse a un niño con microcefalia dependen de la historia y la exploración física. Cuando se desconoce la causa de la microcefalia, debe determinarse el nivel de fenilalanina sérica en la madre. Los niveles séricos elevados de fenilalanina durante la gestación en una madre asintomática pueden producir una grave lesión cerebral en un niño no fenilcetonúrico y, por lo demás, normal. El cribaje neonatal en Estados Unidos detecta la mayor parte de estos casos. Debe realizarse un cariotipo y/o un estudio de una batería de hibridación genómica (microarray cromosómico) si se sospecha un síndrome cromosómico o si el niño tiene alteraciones faciales, talla baja y anomalías congénitas asociadas. La RM puede ser útil para identificar anomalías estructurales del encéfalo, como lisencefalia, paquigiria o polimicrogiria, y la TC para detectar calcificaciones intracerebrales. Otros estudios adicionales pueden ser el análisis de aminoácidos en plasma y orina, y de ácidos orgánicos en ayunas, la determinación del amonio sérico, los títulos de anticuerpos contra *t*oxoplasmosis, *r*ubéola, *c*itomegalovirus y *h*erpes simple (TORCH), así como pruebas para el VIH en la madre y el niño, y una muestra de orina para el cultivo de citomegalovirus. También está indicada la determinación específica del virus Zika cuando el

recién nacido procede de un entorno de riesgo o uno de los progenitores tiene antecedentes de viajes a zonas endémicas. Se ha incrementado la identificación de mutaciones de un solo gen que pueden ser responsables tanto de una microcefalia primaria como de una microcefalia sindrómica.

TRATAMIENTO

Una vez establecida la causa de la microcefalia, el médico debe proporcionar un adecuado consejo genético y familiar. Puesto que muchos niños con microcefalia también tienen discapacidad intelectual, el médico debe ayudar a incluirlos en un programa terapéutico que permita el máximo desarrollo neurológico del niño (v. cap. 53).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

609.11 Hidrocefalia

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La hidrocefalia no es una enfermedad específica, sino un grupo de trastornos que derivan de una alteración de la circulación y/o la absorción del LCR o, en raras circunstancias, de un aumento de su producción por un papiloma del plexo coroideo (tablas 609.5 y 609.6). Se ha incluido en esta sección la megalencefalia dado que a menudo se detecta durante la evaluación de una hidrocefalia en niños con macrocefalia.

FISIOLOGÍA

El LCR se forma, sobre todo, en el sistema ventricular por los plexos coroideos que se sitúan en los ventrículos laterales y en el tercer y cuarto ventrículos. Aunque la mayor parte del LCR se produce en los ventrículos laterales, alrededor del 25% deriva de un origen extracoroideo que incluye el endotelio capilar del parénquima cerebral. La formación del LCR está regulada de forma activa por el sistema nervioso, ya que el plexo coroideo está inervado por nervios adrenérgicos y colinérgicos. La estimulación del sistema adrenérgico disminuye la producción de LCR, mientras que la activación de los nervios colinérgicos puede duplicar la tasa normal de producción del LCR. En un niño normal, se producen alrededor de 20 ml/hora de LCR. El volumen total de LCR se aproxima a 50 ml en el lactante y a 150 ml en el adulto. La mayor parte del LCR es extraventricular. El LCR se forma por el plexo coroideo en varias fases a través de una serie de intrincados pasos; finalmente, un ultrafiltrado del plasma se procesa para dar lugar a una secreción, el LCR.

El flujo de LCR se origina por el gradiente de presión que existe entre el sistema ventricular y el sistema venoso. La presión intraventricular puede ser de unos 180 mmH_2O en condiciones normales, mientras que la presión en el seno sagital superior se encuentra alrededor de los 90 mmH_2O. Normalmente, el LCR fluye desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro. Después atraviesa el estrecho acueducto de Silvio, que tiene alrededor de 3 mm de longitud y 2 mm de diámetro en el niño, para entrar en el cuarto ventrículo. El LCR sale del cuarto ventrículo a través de los agujeros laterales de Luschka y el agujero de Magendie en la línea media hacia las cisternas de la base del cerebro. La hidrocefalia secundaria a una obstrucción del sistema ventricular se denomina hidrocefalia obstructiva o no comunicante. Después, el LCR circula desde las cisternas basales a través del sistema cisternal y sobre las convexidades de los hemisferios cerebrales. El LCR es absorbido fundamentalmente por las vellosidades aracnoideas mediante las uniones estrechas de su endotelio gracias al gradiente de presión al que nos hemos referido previamente. Se absorbe en cantidad mucho menor por los conductos linfáticos que se dirigen a los senos paranasales, junto con la vaina de las raíces nerviosas y el propio plexo coroideo. La hidrocefalia secundaria a la obliteración de las cisternas subaracnoideas o a disfunción de las vellosidades aracnoideas se denomina hidrocefalia no obstructiva o comunicante.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La hidrocefalia obstructiva o no comunicante en el niño se produce, sobre todo, por anomalías del acueducto de Silvio o lesiones del cuarto ventrículo. La estenosis del acueducto consiste en un acueducto de Silvio anormalmente estrecho que suele estar ramificado. En un pequeño porcentaje de casos, la estenosis del acueducto se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo. Estos pacientes presentan, en ocasiones, defectos menores de cierre del tubo neural, como una espina bífida oculta. En alguna ocasión puede observarse estenosis del acueducto en la neurofibromatosis. La gliosis del acueducto también puede dar lugar a hidrocefalia. Como consecuencia de una meningitis o una hemorragia subaracnoidea neonatal en un niño prematuro, el

Tabla 609.5 Causas de hidrocefalia pediátrica

	CAUSA	MECANISMO PROPUESTO
HIDROCEFALIA ADQUIRIDA		
Inflamatoria		
Hemorragia subaracnoidea o infección	Cicatriz aracnoidea	Espacio subaracnoideo disfuncional
Hemorragia intraventricular o infección	Cicatriz ependimaria	Obstrucción ventricular
Neoplasia		
Tumor cerebral parenquimatoso	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor de médula espinal	Composición de LCR alterada	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor diseminado	Tumores con infiltración meníngea, como tumor neuroectodérmico primitivo	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo 1	Composición alterada de LCR	Espacio subaracnoideo disfuncional
Tumor del plexo coroideo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Tumor o hiperplasia del plexo coroideo	Función del plexo coroideo alterada	Sobreproducción de LCR o pulsaciones intraventriculares hiperdinámicas
Vascular		
Malformación vascular	Obstrucción ventricular, como malformación de Galeno; malformación venosa, hipertensión, como malformación arteriovenosa	Obstrucción ventricular; distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
Función venosa cerebral alterada	Obstrucción venosa extrínseca, como displasias esqueléticas; obstrucción venosa intrínseca, como trombosis de senos venosos; disfunción venosa idiopática, como hidrocefalia idiopática congénita	Distensibilidad venosa disminuida o absorción de LCR disminuida
HIDROCEFALIA CONGÉNITA O DEL DESARROLLO		
Estenosis acueductal congénita	Obstrucción en la salida del tercer ventrículo	Obstrucción ventricular
Defectos del tubo neural, como mielomeningocele y malformación de Chiari II	Obstrucción en la salida del tercer o cuarto ventrículo; distensibilidad venosa alterada; cicatriz aracnoidea o ependimaria	Variable
Malformaciones de fosa posterior	Obstrucción en la salida del cuarto ventrículo, como complejo de Dandy-Walker; malformación Chiari I	Obstrucción ventricular
Quistes del desarrollo	Efecto de masa	Obstrucción ventricular
Atresia congénita del foramen de Monro	Obstrucción en la salida del ventrículo lateral	Obstrucción ventricular

De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. *Lancet* 387:788-798, 2016, Table 1.

Tabla 609.6 Anomalías genéticas asociadas a hidrocefalia pediátrica

	RELACIÓN GENÉTICA PUTATIVA
Hidrocefalia con estenosis acueductal ligada a X (307000)	*L1CAM*
Hidrocefalia no sindrómica autosómica recesiva (HYC; 236600 [HYC1]; 615219 [HYC2])	*CCDC88C; MPDZ*
Retraso mental sindrómico de tipo Fried (304340)	*AP1S2*
Síndrome de Walker-Warburg (múltiples subtipos)	*POMT1; POMT2; POMGNT1* y otros
Defectos del tubo neural (formas sensibles a folato [601634] y formas insensibles [182940])	Múltiples genes de susceptibilidad involucrados en la polaridad planar celular, como *FUZ, VANGL1/2, CCL2* y otros defectos del tubo neural sensibles a folato asociados a genes en la vía de la síntesis de folato *(MTR, MTRR, MTHFR, MTHFD)*
Discinesia ciliar primaria y otras ciliopatías (incluidos los diversos subtipos heterogéneos de síndrome de Meckel-Gruber y de síndrome de Joubert)	Múltiple genes implicados en la estructura, función y regulación ciliar, como *CC2D2A, TMEM67, MKS1* y otros
RAS-patías, como neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, síndrome cardio-facio-cutáneo	*NF1;* vía de los genes Ras-Raf-MEK-ERK, como *KRAS, BRAF, PTPN11* y otras
VACTERL-H (asociación de anomalías vertebrales, anales, cardiacas, traqueoesofágicas, renales y de extremidades más hidrocefalia; 276950)	*PTEN*
VACTERL-H ligado a X (300515)	*FANCB*

Los números dados corresponden a los identificadores de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children. *Lancet* 387:788-798, 2016, Table 2.

recubrimiento ependimario del acueducto se interrumpe por una respuesta glial intensa que provoca una obstrucción completa. Las infecciones víricas intrauterinas también pueden producir estenosis acueductal seguida de hidrocefalia y se ha descrito un caso en relación con meningoencefalitis por el virus de la parotiditis. La malformación de la vena de Galeno puede expandirse hasta alcanzar un gran tamaño y, debido a su posición en la línea media, obstruir el flujo del LCR. Las lesiones o malformaciones de la fosa posterior son causas importantes de hidrocefalia, incluyendo los tumores cerebrales de la fosa posterior, la malformación de Chiari y el síndrome de Dandy-Walker.

La hidrocefalia no obstructiva o comunicante se produce generalmente después de una hemorragia subaracnoidea secundaria a una hemorragia intraventricular en el prematuro. La sangre en los espacios subaracnoideos puede causar una obliteración de las cisternas o de las vellosidades aracnoideas y una obstrucción al flujo del LCR. Las meningitis neumocócica y tuberculosa pueden producir un exudado denso y adherente que obstruye las cisternas basales, y las infecciones intrauterinas también pueden destruir las vías de circulación del LCR. Por último, los procesos leucémicos pueden producir una infiltración meníngea y diseminarse en el espacio subaracnoideo causando una hidrocefalia comunicante. Los tumores o malformaciones arteriovenosas de la médula espinal o de la cola de caballo son causas poco frecuentes de hidrocefalia comunicante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hidrocefalia puede manifestarse clínicamente de forma variable dependiendo de diferentes factores, como la edad de comienzo, la naturaleza de la lesión causante de la obstrucción y la duración y el ritmo de incremento de la presión intracraneal. En el lactante, el signo más evidente es un aumento excesivo de la velocidad de crecimiento del perímetro craneal. Además, la fontanela anterior está ampliamente abierta y abultada, y las venas del cuero cabelludo pueden estar dilatadas. La frente es amplia y los ojos pueden desviarse hacia abajo debido a la impronta del receso suprapineal dilatado sobre el techo troncoencefálico, lo que produce el signo de los «ojos en puesta de sol». Los signos de afectación de vías largas, incluyendo reflejos tendinosos exaltados, espasticidad, clonus (sobre todo en las extremidades inferiores) y Babinski, son frecuentes debido a la distensión y alteración de las fibras corticoespinales que se originan en la corteza motora. En el niño mayor, las suturas craneales son menos distensibles, por lo que los signos de hidrocefalia pueden ser más sutiles. En ambos grupos de edad son frecuentes los síntomas de irritabilidad, letargo, pérdida de apetito y vómitos; la cefalea es un síntoma más importante en pacientes mayores. Un cambio gradual de personalidad y un deterioro del rendimiento académico sugieren una forma lentamente progresiva de hidrocefalia. Respecto a otros signos clínicos, la medición seriada del perímetro craneal indica una velocidad de crecimiento acelerada. La percusión del cráneo puede producir un sonido de «olla cascada» o signo de Macewen que indica una separación de las suturas. Un occipucio aplanado puede sugerir una malformación de Chiari y un occipucio prominente, una malformación de Dandy-Walker. En la mayoría de los casos puede observarse edema de papila, parálisis del VI par craneal y signos piramidales, que son más evidentes en las extremidades inferiores.

La **malformación de Chiari** se divide en dos subgrupos principales. El tipo I produce típicamente síntomas durante la adolescencia o la vida adulta y generalmente no se asocia a hidrocefalia. Los pacientes refieren cefalea recurrente, dolor cervical, polaquiuria y espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. La anomalía consiste en un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas hacia el interior del canal cervical (fig. 609.14). Se debería buscar una siringomielia de la médula espinal mediante RM, sobre todo en la región cervical. Aunque la patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es una obstrucción de la porción caudal del cuarto ventrículo durante el desarrollo fetal.

La malformación de Chiari de tipo II se caracteriza por hidrocefalia progresiva asociada a un mielomeningocele. Esta lesión representa una anomalía del rombencéfalo, probablemente debida a una alteración del desarrollo de la flexura pontina durante la embriogénesis, y da lugar a una elongación del cuarto ventrículo e incurvación del tronco del encéfalo con desplazamiento del vermis inferior, la protuberancia y el bulbo raquídeo hacia el canal cervical (fig. 609.15). Alrededor del 10% de los niños con una malformación de tipo II tiene síntomas en el periodo de lactante, consistentes en estridor, llanto débil y apnea que pueden aliviarse mediante derivación o descompresión de la fosa posterior. Existe una forma menos grave que produce anomalías de la marcha, espasticidad y descoordinación progresivas (incluidos los brazos y las manos) durante la infancia.

Las radiografías simples de cráneo muestran una fosa posterior pequeña y un canal cervical ensanchado. La TC con contraste y la RM detectan la protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el canal cervical y las anomalías del tronco del encéfalo. La anomalía se trata mediante descompresión quirúrgica, pero los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden ser manejados de forma conservadora.

La malformación de Dandy-Walker consiste en una expansión quística del cuarto ventrículo en la fosa posterior e hipoplasia del vermis cerebeloso como consecuencia de una anomalía en la formación del techo del cuarto ventrículo durante la embriogénesis (fig. 609.16). Alrededor del 90% de los pacientes desarrolla hidrocefalia y un número significativo de estos niños tiene anomalías asociadas, incluyendo agenesia del vermis cerebeloso posterior y del cuerpo calloso. Los lactantes presentan un rápido incremento del tamaño de la cabeza y un occipucio prominente. La mayor parte de los niños

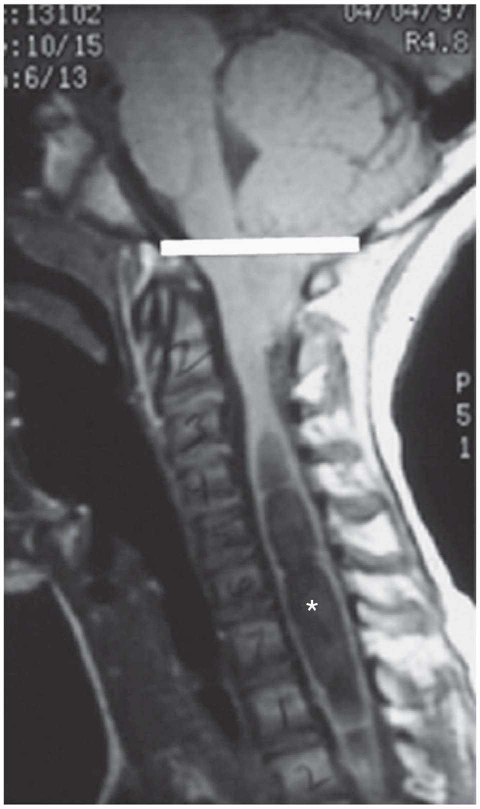

Fig. 609.14 RM sagital en un paciente con malformación de Chiari de tipo I. Las amígdalas cerebelosas están descendidas a través del *foramen magnum (barra blanca)* por debajo de C2 con un claro ensanchamiento del *foramen.* También se observa una siringomielia *(asterisco blanco)* que se extiende desde C3 hasta T2. *(De Yassari R, Frim D: Evaluation and management of the Chiari malformation type 1 for the primary care pediatrician*, Pediatr Clin North Am *51:477-490, 2004.)*

Fig. 609.15 RM mediosagital ponderada en T1 de un paciente con malformación de Chiari de tipo II. Las amígdalas cerebelosas *(flecha blanca)* han descendido por debajo del *foramen magnum (flecha negra).* Obsérvese el cuarto ventrículo pequeño en forma de hendidura, que ha sido elongado en una posición vertical.

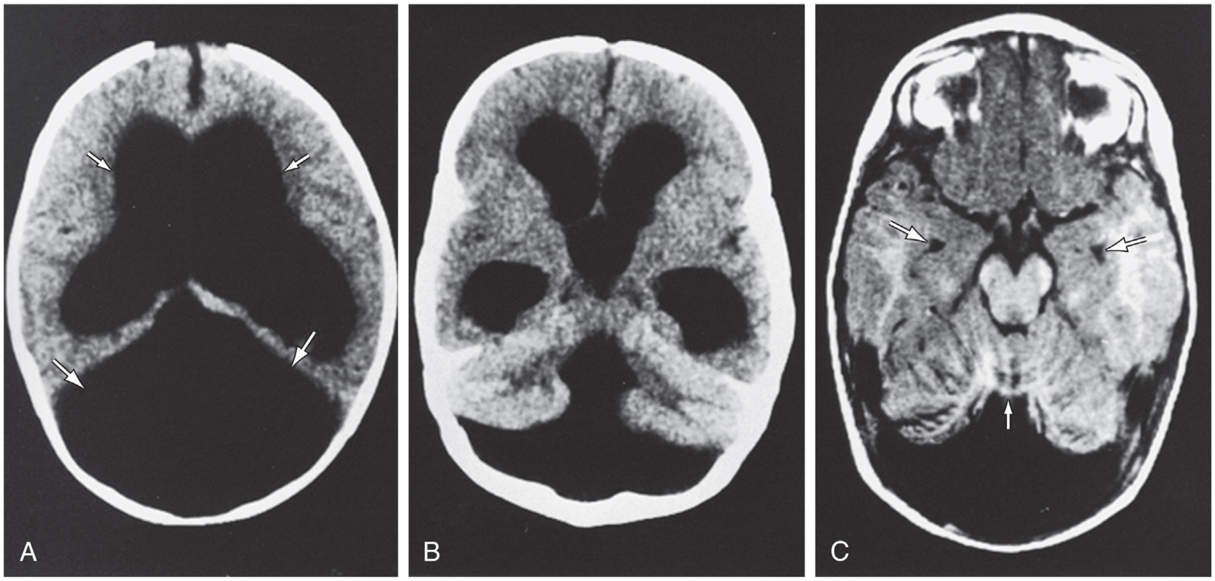

Fig. 609.16 Quiste de Dandy-Walker. **A,** TC axial (preoperatoria) que muestra un gran quiste en la fosa posterior (quiste de Dandy-Walker; *flechas grandes*) y dilatación de los ventrículos laterales *(flechas pequeñas),* una complicación secundaria a la obstrucción de la vía del LCR a la altura de la salida del cuarto ventrículo. **B,** El mismo paciente con una TC axial baja que muestra la separación de los hemisferios cerebelosos por el cuarto ventrículo dilatado (quiste de Dandy-Walker). Los ventrículos dilatados en situación proximal al cuarto ventrículo nuevamente muestran la obstrucción del LCR debido al quiste de Dandy-Walker. **C,** RM del mismo paciente que muestra una reducción del tamaño del quiste de Dandy-Walker y de las astas temporales *(flechas)* tras la derivación. El vermis incompleto *(flecha pequeña)* puede verse ahora.

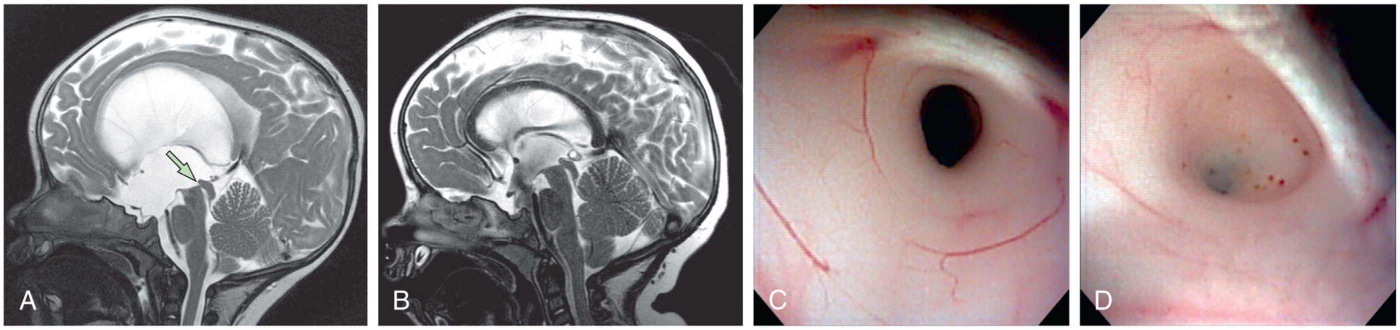

Fig. 609.17 Estenosis del acueducto. **A,** Imagen por RM sagital ponderada en T2 del cerebro de un neonato con hidrocefalia secundaria a una estenosis congénita del acueducto. La *flecha* indica el punto de obstrucción. **B,** El mismo paciente tras una ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo; obsérvese que el vacío de flujo negro indica flujo a través de la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo. **C,** Vista endoscópica del acueducto en un paciente sano. **D,** Vista endoscópica de un acueducto obstruido en una estenosis acueductal; obsérvese la comisura posterior en el borde dorsal del agujero del acueducto tanto en A como en B. *(De Kahle KT, Kulkarni AV, Limbick Jr DD, Warf BC: Hydrocephalus in children,* Lancet *387:788-798, 2016, Fig 1.)*

tiene signos de afectación de vías largas, ataxia cerebelosa y retrasos madurativos motor y cognitivo, probablemente debidos a las anomalías estructurales asociadas. La malformación de Dandy-Walker se trata mediante derivación de la cavidad quística (y, en ocasiones, también de los ventrículos) cuando existe hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración de un niño con hidrocefalia comienza con la historia clínica. Los casos familiares sugieren una hidrocefalia ligada al cromosoma X o autosómica, secundaria a estenosis del acueducto (fig. 609.17). Pueden ser importantes los antecedentes de prematuridad con hemorragia intracraneal, meningitis o encefalitis por el virus de la parotiditis. Múltiples manchas café con leche y otras características clínicas de neurofibromatosis apuntarán a una estenosis del acueducto como causa de la hidrocefalia.

La exploración debe incluir una inspección, la palpación y la auscultación cuidadosas del cráneo y de la columna vertebral. El perímetro craneal debe registrarse y compararse con mediciones previas. Se debe observar el tamaño y la configuración de la fontanela anterior e inspeccionar la espalda en busca de lesiones cutáneas anómalas en la línea media, incluyendo mechones de pelo, lipomas o angiomas que pueden sugerir un disrafismo espinal. La presencia de una frente prominente o de anomalías de la forma del occipucio puede sugerir la causa de la hidrocefalia. En muchos casos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno puede existir un soplo craneal audible. La transiluminación del cráneo es positiva si hay una dilatación masiva del sistema ventricular o en el síndrome de Dandy-Walker. La inspección del fondo de ojo es imprescindible porque el hallazgo de una coriorretinitis puede sugerir una infección intrauterina por toxoplasma como causa de la hidrocefalia. En niños mayores suele observarse edema de papila, pero es raro en lactantes porque las suturas craneales se separan como consecuencia del aumento de la PIC.

Las radiografías simples de cráneo muestran típicamente dilatación de suturas, erosión de las clinoides posteriores en el niño mayor y un aumento de las marcas de las circunvoluciones (aspecto de plata batida) en el interior del cráneo debido a la hipertensión intracraneal de larga evolución. La TC y/o la RM junto con la ecografía en el lactante son los estudios diagnósticos más importantes para identificar la causa específica y la intensidad de la hidrocefalia.

La cabeza puede aumentar de tamaño (y confundirse con una hidrocefalia) por el engrosamiento de los huesos del cráneo en una anemia crónica, un raquitismo, una osteogénesis imperfecta o una displasia epifisaria. Las colecciones subdurales crónicas pueden producir una prominencia ósea parietal bilateral. La RM ha mostrado la existencia frecuente de hidrocefalia externa benigna, una afección limitada por el crecimiento que pocas veces requiere tratamiento. Varios trastornos metabólicos y degenerativos del SNC producen macrocefalia debido al almacenamiento anormal de sustancias en el parénquima cerebral. Estas enfermedades incluyen los trastornos lisosomales (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis y mucopolisacaridosis), las aminoacidurias (p. ej., enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) y las leucodistrofias (p. ej., leucodistrofia metacromática, enfermedad de Alexander y enfermedad de Canavan). Además, el gigantismo cerebral (síndrome de Sotos), otros síndromes con hipercrecimiento y la neurofibromatosis se caracterizan por un aumento de la masa encefálica. La macrocefalia familiar se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por un retraso en la adquisición de los hitos motores e hipotonía, pero con una inteligencia normal o casi normal. Para establecer el diagnóstico, es necesario determinar el perímetro craneal de los progenitores.

MEGALENCEFALIA

La megalencefalia es un trastorno anatómico del crecimiento cerebral que se caracteriza por un cociente peso/volumen cerebral superior al percentil 98 correspondiente para la edad (o ≥2 DE por encima de la media), que generalmente se acompaña de macrocefalia (perímetro craneal por encima del percentil 98). Algunas enfermedades neurodegenerativas de depósito se acompañan de megalencefalia, pero también hay causas anatómicas y genéticas. La causa más habitual de megalencefalia anatómica es la megalencefalia familiar benigna. Esta entidad puede diagnosticarse fácilmente mediante la historia familiar y la medición del perímetro craneal de los progenitores (perímetro occipitofrontal). No obstante, hay más de 100 síndromes que se acompañan de macrocefalia.

La megalencefalia anatómica suele ser evidente al nacer y el crecimiento de la cabeza suele mantenerse en paralelo al percentil más alto. A veces, un aumento del perímetro occipitofrontal puede ser la forma de presentación de algunos síndromes. Los estudios de neuroimagen son fundamentales para identificar las alteraciones estructurales y de las circunvoluciones que se observan en algunas formas de macrocefalia sindrómica y para determinar si existe megalencefalia anatómica.

Los síndromes que suelen presentar macrocefalia con megalencefalia asociada pueden cursar con sobrecrecimiento somático prenatal y/o posnatal, como el síndrome de Sotos, el de Simpson-Golabi-Behmel, el X frágil, el de Weaver, el de macrocefalia-*cutis marmorata* telangiectásica congénita y el de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y los síndromes sin sobrecrecimiento somático posnatal, como el FG, el de cefalopolisindactilia de Greig, el acrocalloso y el síndrome de Gorlin.

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) es el síndrome megalencefálico más frecuente, el 50% de los pacientes tiene macrocefalia prenatal y el 100% de los pacientes tiene macrocefalia al año de vida. El sobrecrecimiento posnatal precoz se normaliza en la edad adulta. A nivel facial se observa frente alta con abombamiento frontal, cabello ralo en la región frontoparietal, fisuras palpebrales de inclinación mongoloide, hipertelorismo, cara alargada y estrecha, mandíbula prominente y rubefacción malar. Estos niños suelen ser hipotónicos, con defectos de la coordinación motora y retraso del desarrollo del lenguaje, y la mayoría de ellos tiene una discapacidad cognitiva que puede ser leve o profunda.

HIDRANENCEFALIA

La hidranencefalia puede confundirse con la hidrocefalia. No hay hemisferios cerebrales o están representados por sacos membranosos con restos de corteza frontal, temporal u occipital dispersos sobre la membrana. El diencéfalo y el tronco del encéfalo están relativamente intactos (fig. 609.18). No se conoce la causa de la hidranencefalia, pero una oclusión bilateral de las arterias carótidas internas durante el desarrollo fetal precoz podría explicar la mayoría de las anomalías patológicas. Los lactantes afectados pueden tener una circunferencia craneal normal o aumentada al nacer que crece a una velocidad excesiva durante el desarrollo posnatal. La transiluminación muestra una ausencia de los hemisferios cerebrales. El niño se encuentra irritable, se alimenta con dificultad, presenta convulsiones y cuadriparesia espástica, y su desarrollo cognitivo es mínimo o nulo. La derivación ventriculoperitoneal evita el crecimiento masivo del cráneo.

Fig. 609.18 Hidranencefalia. RM que muestra el tronco del encéfalo y la médula espinal con restos de cerebelo y de la corteza cerebral. El resto del cráneo está ocupado por LCR.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidrocefalia depende de su causa. El tratamiento médico, incluyendo la utilización de acetazolamida y furosemida, puede proporcionar un alivio transitorio al reducir la tasa de producción de LCR, pero los resultados a largo plazo no son satisfactorios. La mayoría de los casos de hidrocefalia requieren una derivación extracraneal, sobre todo una derivación ventriculoperitoneal. Se ha desarrollado la ventriculostomía endoscópica del tercer ventrículo como una alternativa viable y se han establecido los criterios de su indicación, pero a veces es necesario repetir la técnica para que sea efectiva. Con este método podría evitarse la derivación ventricular. Las complicaciones más importantes de las derivaciones son la oclusión (caracterizada por cefalea, papiledema, vómitos, alteraciones del nivel de conciencia) y la infección bacteriana (fiebre, cefalea, meningismo), generalmente debida a *Staphylococcus epidermidis.* Con una preparación meticulosa puede reducirse la frecuencia de infección de la derivación a menos del 5%. Los resultados del tratamiento quirúrgico intrauterino de la hidrocefalia fetal no han sido buenos, posiblemente debido a la elevada frecuencia de malformaciones cerebrales asociadas a la hidrocefalia, con excepción de algún caso prometedor de hidrocefalia fetal asociada a mielomeningocele.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa de la dilatación de los ventrículos y no del tamaño del manto cortical en el momento de la intervención quirúrgica, excepto en los casos en que la corteza cerebral ha sido severamente comprimida y adelgazada. Los niños con hidrocefalia tienen un riesgo elevado de tener dificultades en su desarrollo neurocognitivo. El coeficiente intelectual medio es bajo en relación con la población general, más para la ejecución de tareas que en habilidades verbales. Algunos niños tienen alteraciones de memoria. El aumento de la PIC va a originar con frecuencia problemas visuales como estrabismo, anomalías visuoespaciales, defectos campimétricos y atrofia óptica con disminución de la agudeza visual. Las latencias de los potenciales evocados visuales están aumentadas y tardan algún tiempo en normalizarse tras la corrección de la hidrocefalia. Aunque la mayor parte de los niños con hidrocefalia son afables y tranquilos, algunos muestran una conducta agresiva e incluso delincuente. En pacientes con hidrocefalia tratada con derivación o mielomeningocele es relativamente frecuente observar una pubertad precoz, posiblemente debida al aumento de secreción de gonadotropina en respuesta al incremento de la PIC. Los niños con hidrocefalia deben ser seguidos a largo plazo por un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 609.7 Clasificación de craneosinostosis comúnmente utilizada en genética clínica

TRASTORNO	CAUSA
CRANEOSINOSTOSIS AISLADAS	
Descrita morfológicamente	Desconocida, aislada, moldeamiento intraútero o mutación en *FGFR3*
CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS	
Síndrome de Antler-Bixler	*FGFR2, POR*
Síndrome de Apert	Habitualmente, una o dos mutaciones en *FGFR2*
Síndrome de Beare-Stevenson	Mutación en *GFGR2* o *FGFR3*
Síndrome de Baller-Gerold	Mutaciones heterogéneas en *TWIST*
Síndrome de Carpenter	*RAB23* en la mayoría
Displasia craneofrontonasal	*EFNB1*
Síndrome de Crouzon	Numerosas mutaciones diferentes en *FGFR2*
Síndrome Crouzon o mesodermoesquelético	Mutación en *FGFR3*
Síndrome de Jackson-Weiss	Mutación en *FGFR2*
Síndrome de Muenke	Mutación en *FGFR3*
Síndrome de Pfeiffer	Mutación en *FGFR1* o numerosas mutaciones en *FGFR2*
Síndrome de Saethre-Chotzen	Mutación en *TWIST*
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	Mutación en *FBEN1*

Modificada de Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, *Pediatr Clin North Am* 51:359-387, 2004.

609.12 Craneosinostosis

Stephen L. Kinsman y Michael V. Johnston

La craneosinostosis consiste en el cierre prematuro de las suturas craneales y puede ser primaria o secundaria. Se puede acompañar de diversos tipos de forma anormal del cráneo. La craneosinostosis primaria se refiere al cierre de una o más suturas debido a anomalías del desarrollo craneal, mientras que la craneosinostosis secundaria se produce por fracaso del crecimiento cerebral y no se trata aquí. La incidencia de craneosinostosis primaria se aproxima a 1/2.000 nacidos vivos. La causa se desconoce en la mayoría de los niños; sin embargo, los síndromes genéticos suponen el 10-20% de los casos. Parece que las fuerzas de deformación son importantes en algunos casos de plagiocefalia occipital y frontal. Es muy importante la detección precoz de una posible anomalía posterior de la forma del cráneo, ya que permitirá establecer un tratamiento físico precoz en la tortícolis y en otras anomalías de postura asimétricas que provocan plagiocefalia.

DESARROLLO Y ETIOLOGÍA

Los huesos del cráneo se encuentran bien desarrollados hacia el 5.° mes de la gestación (frontales, parietales, temporales y occipitales) y están separados por las suturas y las fontanelas. El cerebro crece rápidamente durante los primeros años de vida y normalmente este crecimiento es permitido por el crecimiento equivalente de los huesos del cráneo a lo largo de las suturas. La causa de la craneosinostosis es desconocida, pero prevalece la hipótesis de que un desarrollo anormal de la base del cráneo crearía unas fuerzas excesivas en la duramadre que actuarían alterando el desarrollo normal de las suturas craneales. No se ha demostrado que una disfunción de los osteoblastos ni de los osteoclastos origine la craneosinostosis. Se han identificado factores genéticos en formas aisladas y en formas sindrómicas de craneosinostosis (tabla 609.7 y fig. 609.19). También se asocia a craneosinostosis el hipertiroidismo materno no tratado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de craneosinostosis son evidentes al nacer y se caracterizan por una deformidad del cráneo que se debe a una fusión prematura de las suturas. La palpación de la sutura revela un reborde óseo prominente y la fusión de las suturas puede confirmarse mediante las radiografías simples craneales o mediante TC en los casos dudosos (tabla 609.8).

El cierre prematuro de la sutura sagital produce un cráneo alargado y estrecho, o **escafocefalia,** la forma más frecuente de craneosinostosis. La

escafocefalia se asocia a un occipucio prominente, frente amplia y una fontanela anterior pequeña o ausente. El trastorno es esporádico y más frecuente en varones, lo que suele causar dificultades durante el parto debido a desproporción pelvicocefálica. La escafocefalia no produce hipertensión intracraneal ni hidrocefalia y la exploración neurológica en los pacientes afectados es normal.

La **plagiocefalia frontal** es la siguiente forma más frecuente de craneosinostosis y se caracteriza por aplanamiento unilateral de la frente, elevación de la órbita y la ceja ipsilaterales, y elevación del pabellón auricular del mismo lado. Este trastorno es más frecuente en niñas y se debe a una fusión prematura de la sutura coronal y esfenofrontal. La intervención quirúrgica tiene buenos resultados estéticos. Cuando en los estudios de imagen no se observa el cierre de la sutura, son muy importantes las medidas posturales.

La **plagiocefalia occipital** suele deberse a una postura durante la lactancia y es más frecuente en los niños con una disminución de movimientos

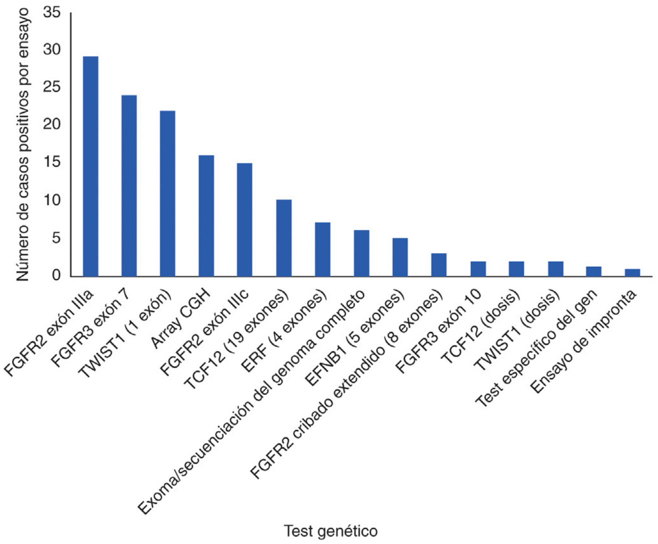

Fig. 609.19 Pruebas genéticas en craneosinostosis. Las pruebas están organizadas jerárquicamente, aquellas con un rendimiento diagnóstico más alto a la izquierda. *(De Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA: Clinical genetics of craniosynostosis,* Curr Opin Pediatr *29:622-628, 2017, Fig 2.)*

espontáneos o con un trastorno del desarrollo, aunque la fusión o esclerosis de la sutura lambdoidea puede causar un aplanamiento occipital unilateral y un abultamiento ipsilateral del hueso frontal.

La **trigonocefalia** es una forma rara de craneosinostosis causada por la fusión prematura de la sutura metópica. Estos niños tienen una frente en forma de quilla e hipotelorismo, y tienen riesgo de anomalías asociadas del desarrollo del prosencéfalo. Habitualmente se observan formas leves de trigonocefalia.

La **turricefalia** se caracteriza por una cabeza de forma cónica debido a la fusión prematura de la sutura coronal y con frecuencia de las suturas esfenofrontal y frontoetmoidal. La **deformidad *kleeblattschädel*** es un cráneo de forma peculiar que recuerda a una hoja de trébol. Los niños afectados tienen los huesos temporales muy prominentes y el resto del cráneo está estrechado. Suele cursar con hidrocefalia.

La fusión prematura de una única sutura raramente causa un déficit neurológico. En esta situación, la única indicación de cirugía es mejorar el aspecto estético del niño y el pronóstico depende de la sutura afectada y del grado de deformidad. Las complicaciones neurológicas, como hidrocefalia y aumento de la PIC, son más probables cuando se fusionan prematuramente dos o más suturas, en cuyo caso es necesaria la intervención quirúrgica. El papel de las medidas precoces de modificación postural y el tratamiento de la tortícolis, así como el uso de métodos de moldeamiento craneal, están fuera del alcance de esta revisión.

Los trastornos genéticos más prevalentes asociados a craneosinostosis incluyen los síndromes de Crouzon, de Apert, de Carpenter, de Chotzen y de Pfeiffer. El **síndrome de Crouzon** se caracteriza por craneosinostosis prematura y se hereda como un rasgo autosómico dominante. La forma de la cabeza depende del momento y del orden de fusión de las suturas, pero suele consistir en una disminución del diámetro posteroanterior o **braquicefalia** debido al cierre bilateral de las suturas coronales. Las órbitas están poco desarrolladas y hay una llamativa proptosis ocular. También es característico observar hipoplasia maxilar e hipertelorismo orbitario.

El **síndrome de Apert** tiene muchas características en común con el síndrome de Crouzon. Sin embargo, el síndrome de Apert generalmente es un trastorno esporádico, aunque puede heredarse con carácter autosómico dominante. Se asocia a una fusión prematura de múltiples suturas, incluyendo las suturas coronal, sagital, escamosa y lambdoidea. La cara tiende a ser asimétrica y hay menos proptosis ocular que en el síndrome de Crouzon. El síndrome de Apert se caracteriza por sindactilia del 2.°, 3.° y 4.° dedos de la mano que pueden estar unidos al pulgar y al 5.° dedo. A menudo existen anomalías similares en los pies. Todos los pacientes presentan una calcificación progresiva y fusión de los huesos de las manos, los pies y la columna cervical.

Tabla 609.8 Características clínicas y epidemiológicas de las craneosinostosis más frecuentes

TIPO	EPIDEMIOLOGÍA	DEFORMIDAD CRANEAL	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Sagital	CS más frecuente por afectación aislada de una sutura, el 80% varones	Dolicocefalia o escafocefalia (forma de barco)	Frontal abombado, occipucio prominente, sutura palpable y elevada, PC normal y diámetro biparietal disminuido
Coronal	El 18% de CS, más frecuente en mujeres Se asocia al síndrome de Apert (con sindactilia) y enfermedad de Crouzon que incluye anomalías del esfenoides y de los huesos faciales y orbitarios (hipoplasia facial media)	Unilateral: plagiocefalia Bilateral: braquicefalia, acrocefalia	Unilateral: aplanamiento frontal del lado afectado, mejillas aplanadas, desviación nasal al lado normal, mayor margen supraorbitario que origina el signo del arlequín en la radiografía y rotación externa de la órbita que puede producir ambliopía Bilateral: aplanamiento frontal extenso. En el síndrome de Apert se acompaña de sindactilia y en la enfermedad de Crouzon, de hipoplasia facial media y proptosis progresiva
Lambdoidea	El 10-20% de CS, proporción V:M 4:1	Lambdoidea/plagiocefalia occipital; el lado derecho está afectado el 70% de los casos	Unilateral: aplanamiento de occipucio, hendidura a lo largo de la sutura sinostósica, abombamiento frontal ipsilateral que origina un cráneo romboidal, el pabellón auricular ipsilateral está en situación anteroinferior Bilateral: braquicefalia con desplazamiento bilateral de los pabellones auriculares hacia delante y hacia abajo
Metópica	Asociado con anomalías del cromosoma 19p	Trigonocefalia	Frente puntiaguda y prominente en línea media, hipotelorismo
Múltiple		Oxicefalia	Turricefalia con senos hipodesarrollados y órbitas superficiales, presión intracraneal elevada

CS, craneosinostosis; PC, perímetro craneal.
De Ridgway EB, Weiner HL: Skull deformities, *Pediatr Clin North Am* 51:359-387, 2004.

El **síndrome de Carpenter** se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por presentar una deformidad del cráneo en forma de hoja de trébol debido a la fusión de múltiples suturas. En todos los casos hay sindactilia de partes blandas en las manos y los pies, y es frecuente la discapacidad intelectual. En algunas ocasiones se pueden asociar cardiopatía congénita, opacidad corneal, *coxa valga* y *genu valgum*.

El **síndrome de Chotzen** se caracteriza por craneosinostosis asimétrica y plagiocefalia. Es el más prevalente de los síndromes genéticos y se transmite con carácter autosómico dominante. Se caracteriza por asimetría facial, ptosis palpebral bilateral, braquidactilia y sindactilia de partes blandas del 2.° y 3.^{er} dedo de las manos.

El **síndrome de Pfeiffer** suele cursar con turricefalia. Los ojos son prominentes y están muy separados, y los pulgares y los dedos gordos de los pies son cortos y anchos. Puede observarse sindactilia parcial de partes blandas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han comunicado casos hereditarios autosómicos dominantes.

Se ha demostrado que existen mutaciones familiares en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) asociadas a tipos fenotípicamente específicos de craneosinostosis. Las mutaciones del gen *FGFR1* localizado en el cromosoma 8 dan lugar al síndrome de Pfeiffer; una mutación similar del gen *FGFR2* causa el síndrome de Apert. Mutaciones idénticas del gen *FGFR2* pueden dar lugar tanto al fenotipo de Pfeiffer como al de Crouzon.

Cada síndrome genético tiene riesgo de anomalías adicionales, incluyendo hidrocefalia, hipertensión intracraneal, edema de papila, atrofia óptica debida a anomalías de los agujeros ópticos, problemas respiratorios secundarios a desviación del tabique nasal o atresia de coanas, trastornos del lenguaje y sordera. La craniectomía es necesaria para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y es esencial un equipo multidisciplinario craneofacial para el seguimiento a largo plazo de los niños afectados. La craneosinostosis puede corregirse quirúrgicamente con buenos resultados y una morbilidad y mortalidad relativamente bajas, en especial en los niños que no tienen un cuadro sindrómico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 610

Plagiocefalia deformativa

Matthew P. Fahrenkopf, Nicholas S. Adams, Robert J. Mann y John A. Girotto

La plagiocefalia deformativa (PD), también denominada plagiocefalia posicional, es el desarrollo de un aplanamiento y una asimetría craneales en el lactante *debido a fuerzas extrínsecas de moldeado aplicadas sobre el cráneo, como dormir siempre sobre la misma zona de la cabeza.* Desde que se hubo recomendado colocar a los lactantes en decúbito supino para dormir con el fin de prevenir el síndrome de muerte súbita del lactante, la incidencia de PD ha aumentado drásticamente, lo que ha generado inquietud entre padres y médicos de atención primaria.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Incidencia

La incidencia es del 46,6% al utilizar la clasificación de Argenta en una población de pacientes diversa socioeconómica y étnicamente, con una media de edad de 2,25 meses. Esta incidencia es más alta que en los informes previos, donde se observó un pico entre las 7 semanas (22,1 %) y los 4 meses (19,7 %) y luego disminuía en los 3 años siguientes (el 7% a los 12 meses y el 3,3% a los 24 meses). Suele resolverse por completo a los 2-3 años.

Los lactantes no pueden reposicionar su cabeza en las primeras semanas de vida y no desarrollan el sostén cefálico hasta alrededor de los 4 meses. Por este motivo, la PD es más grave hasta alrededor de los 4 meses. Además, durante este periodo el perímetro cefálico del lactante aumenta con rapidez: alrededor de 2 cm/mes en los primeros 3 meses, 1 cm/mes de los 4 a los 6 meses y 0,5 cm/mes después de los 6 meses. Alrededor de los 6 meses, los lactantes han adquirido el sostén cefálico y esta capacidad de reposicionar activamente su cabeza permite la mejora gradual de la forma del cráneo debido a la descarga de la presión y al continuo crecimiento cerebral.

Tabla 610.1	Factores que aumentan el riesgo de plagiocefalia deformativa

- Varón
- Hijo primogénito
- Prematuridad
- Rotación pasiva del cuello limitada al nacer (p. ej., tortícolis congénita)
- Retraso del desarrollo
- Posición al dormir en decúbito supino al nacer y a las 6 semanas
- Solo alimentación con biberón
- Tiempo en decúbito prono <3 veces/día
- Menor nivel de actividad, los hitos se logran más despacio
- Dormir con la cabeza hacia el mismo lado, preferencia posicional

Factores de riesgo

La tortícolis congénita, la preferencia posicional al dormir y los niveles más bajos de actividad son especialmente marcados en pacientes con PD. En la tabla 610.1 se recogen otros factores de riesgo. Muchos de estos factores de riesgo no se pueden prevenir, pero dormir en decúbito supino con la cabeza girada siempre hacia el mismo lado es un factor pronóstico de PD independiente de los otros factores que se *puede* evitar. Puede haber una asociación entre el retraso del desarrollo y la PD. Aunque no hay una relación causal, en varios estudios se han observado diferencias significativas en el desarrollo motor grueso, como sentarse, gatear y girarse hacia un lado en decúbito entre los lactantes con y sin PD. Los antecedentes demográficos familiares, como una educación materna más baja, mayor educación prenatal y hermanos con asimetrías craneales, también pueden predecir el desarrollo de PD. El aumento de PD en los que sus madres recibieron mayor educación prenatal se considera relacionado con el énfasis puesto en el síndrome de muerte súbita del lactante y la campaña para dormir en decúbito supino.

Causas

Entre las causas prenatales de PD hay que citar la compresión uterina y la posición intrauterina restrictiva, como en el oligohidramnios o la gestación múltiple. Las causas posnatales de PD son la posición en la que duerme el lactante y la tortícolis muscular congénita.

La **tortícolis muscular** es una afección que se observa hasta en 1 de cada 6 recién nacidos y provoca una tensión constante de los músculos del cuello, lo que impide la rotación pasiva. Se cree que esta afección suele preceder al desarrollo de la deformidad craneal. Sin embargo, la posición cefálica preferida puede deberse a una asimetría cervical causante de tortícolis con el posterior aplanamiento de un lado del cráneo debido a la preferencia posicional adquirida (v. cap. 700.1). Los problemas muscular y posicional conducen a una plagiocefalia no sinostósica más que a lo contrario. Dado que la PD se produce por estar más tiempo sobre un lado de la cabeza y que la tortícolis (y otros desequilibrios musculares del cuello) es probable que conduzca a esta desproporción en el reparto del tiempo, son con mayor probabilidad causas, no efectos, de la PD.

La posición al dormir es fundamental en la incidencia de PD. Cuando un lactante duerme siempre con la misma parte del cráneo apoyada sobre una superficie plana, se aplica una fuerza continua en esa zona. Durante este periodo de desarrollo craneal rápido, el crecimiento se inhibe en la zona apoyada sobre una superficie dura, lo que causa una zona aplanada. Debido a esta inhibición, el crecimiento aumenta en direcciones opuestas y provoca una deformación que se puede distinguir de otros tipos de plagiocefalia.

EXPLORACIÓN Y DIFERENCIACIÓN ENTRE PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA Y CRANEOSINOSTOSIS

Una anomalía morfológica de la cabeza del lactante genera angustia a los progenitores. El diagnóstico de PD es clínico. El tratamiento también requiere un asesoramiento preciso sobre su causa y tratamiento. Es fundamental poder

descartar la **craneosinostosis** como causa primaria de la asimetría craneal en los lactantes, porque el tratamiento de esta anomalía es muy diferente del de la PD y requiere la derivación inmediata a un cirujano craneofacial para su evaluación (v. cap. 609.12). La craneosinostosis afecta a alrededor de 1 de cada 2.000 nacidos vivos y provoca plagiocefalia por el cierre prematuro de las suturas craneales. La craneosinostosis debe distinguirse de la PD porque el tratamiento es diferente. La craneosinostosis lambdoidea es excepcional (1/300.000 nacidos vivos), pero se presenta con características muy similares a las de la PD, de la que se puede distinguir por diversos datos de la anamnesis y la exploración física. La sinostosis coronal bilateral también tiene una semiología muy similar a la PD posterior.

Anamnesis y exploración física

En las tablas 610.2 y 610.3 se resumen los componentes clave de la anamnesis y la exploración física.

La observación de la forma del cráneo, así como el desplazamiento del pabellón auricular son los primeros pasos. Es fundamental observar al niño en la vista frontal, lateral y del vértex. Cuando la forma craneal se ve desde arriba la PD suele parecer un **paralelogramo** y la oreja ipsilateral a la zona aplanada o alopécica está **desplazada en sentido anterior.** En la craneosinostosis lambdoidea, la cabeza tiene una forma trapezoidal y la oreja del mismo lado que la zona aplanada está desplazada en sentido posterior (fig. 610.1). Es importante observar que la posición de la oreja, aunque con mayor probabilidad sea anterior en la PD y posterior en la craneosinostosis lambdoidea, puede situarse a nivel anterior en ambas condiciones.

La palpación ayudará a diferenciar estas dos afecciones. En la craneosinostosis se palpan unas crestas a lo largo de la sutura, mientras que en la PD no se palpan. Además, los huesos craneales no pueden movilizarse en los pacientes con craneosinostosis. Esto se puede comprobar mediante la aplicación de una presión suave en dos huesos del cráneo adyacentes separados por una sutura con sospecha de sinostosis. Si los huesos no se mueven uno respecto al otro, se sospechará una craneosinostosis.

La verificación del tono de los músculos cervicales y del rango de movimiento es una parte clave de la exploración, porque ayuda a evaluar el desarrollo motor y a diagnosticar la tortícolis congénita. La resistencia al movimiento pasivo aumenta la sospecha de tortícolis. La disminución del tono obliga a evaluar con más detalle el desarrollo motor. Los lactantes no adquieren el control muscular para girar o levantar la cabeza hasta alrededor de los 4 meses y los retrasos del desarrollo motor podrían aumentar el riesgo de que el lactante desarrolle PD a una edad más avanzada de lo habitual. La disminución del rango de movimiento también se puede observar en las malformaciones de la columna cervical, aunque esto es infrecuente. El diagnóstico temprano de estas afecciones es fundamental para el tratamiento, el manejo y el pronóstico.

Las mediciones precisas y reiteradas ayudan a distinguir las etiologías y a tratar a los lactantes con un cráneo de forma anómala. Junto con las mediciones habituales del perímetro cefálico también se debe medir la anchura craneal, la longitud y el diámetro transcraneal diagonal (como se muestra en la fig. 610.2), lo que se realiza mejor con calibres. Estas mediciones permiten al clínico diagnosticar, determinar la gravedad y controlar la plagiocefalia:

Tabla 610.2 Factores importantes en la anamnesis y la exploración física en la evaluación de un paciente con plagiocefalia

	DEFORMATIVA	SINOSTÓSICA
Antecedentes obstétricos	Compresión intrauterina Hijo primogénito	Por lo general, sin complicaciones
Forma de la cabeza al nacer	Por lo general, normal	Puede ser irregular
Edad a la que se notó la irregularidad de forma por primera vez	Por lo general, en los primeros meses de vida	Puede ser al nacer
Preferencia del paciente a la hora de dormir	Mismo lado, misma posición Igual incluso en las siestas	Variable
Zona alopécica	Sí	No
Desarrollo motor para la edad	Si la edad es atípica para la plagiocefalia deformativa, suele haber un desarrollo motor lento para la edad Presencia de tortícolis Antecedentes de actividad o movilidad disminuida	Varía dependiendo de la presencia de un síndrome concomitante
Tiempo en decúbito prono	Disminuido	Tiempo aconsejado
Signos o síntomas de hipertensión intracraneal	No	Posibles

Tabla 610.3 Diferencias fundamentales entre la plagiocefalia sinostósica (craneosinostosis) y la plagiocefalia deformativa

	PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA	CRANEOSINOSTOSIS
Causas	Fuerzas externas aplicadas al cráneo Prenatales: compresión uterina, posición intrauterina restrictiva Posnatales: tortícolis congénita, posición durante el sueño	Fusión prematura de una o más suturas craneales
Tipos frecuentes	Lateral Posterior	Coronal bilateral Sagital Metópica
Características distintivas frecuentes	Forma de la cabeza normal al nacer Cabeza con forma de paralelogramo Desplazamiento anterior de la oreja ipsilateral No se palpan crestas óseas o fontanelas abiertas	La cabeza puede tener una forma anormal al nacer Cabeza con forma trapezoidal Desplazamiento posterior de la oreja ipsilateral Crestas óseas palpables
Tratamiento	Reposicionamiento Fisioterapia Casco en algunos casos	Cirugía Casco en algunos casos

Adaptada de Nield LS, Brunner MD, Kamat D: The infant with a misshapen head, *Clin Pediatr (Phila)* 46:292-298, 2007, Tables 1 y 2.

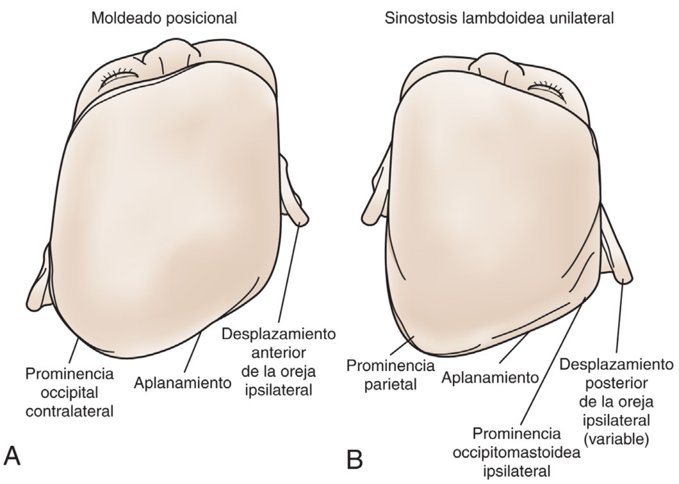

Fig. 610.1 Signos físicos que permiten distinguir la plagiocefalia deformativa de la craneosinostosis. Vistas del vértex. **A,** Plagiocefalia deformativa derecha con la cabeza en forma de paralelogramo. **B,** Craneosinostosis lambdoidea derecha con la cabeza en forma trapezoidal. *(De Lin AY, Losee JE: Pediatric plastic surgery. En Zitelli BJ, McIntire SC, Norwalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *6th ed, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 22-5.)*

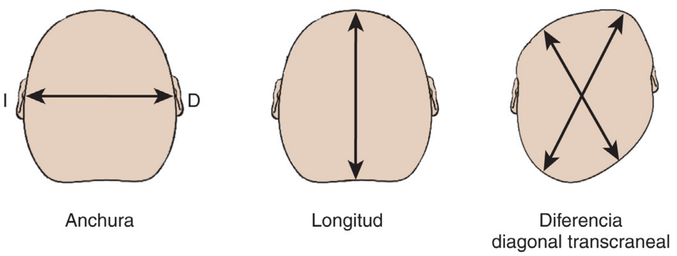

Fig. 610.2 Dimensiones craneales. *(Modificada de Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis,* J Pediatr Health Care *26:242-250, 2012, Table 1.)*

- *Longitud craneal:* distancia desde el punto más prominente entre las cejas hasta el punto más prominente del occipucio.?
- *Anchura:* diámetro transversal máximo, horizontal.?
- *Índice cefálico* (índice craneal): proporción entre la anchura y la longitud craneales.?
- *Diámetro transcraneal occipital-frontal:* se determinan los puntos a cada lado de la cabeza donde la deformación es más marcada (dos a la derecha, dos a la izquierda) y luego se miden las distancias diagonales entre estos puntos.?
- *Diferencia transdiagonal* (diferencia diagonal transcraneal): diferencia entre los dos diámetros transcraneales diagonales.?
- *Asimetría de la bóveda craneal:* proporción entre las dimensiones oblicuas. Esto es difícil de determinar ya que los distintos médicos y autores proponen utilizar diferentes puntos para estas mediciones.

Una tecnología para evaluar la gravedad y la mejora a lo largo del tiempo de la PD es el sistema fotográfico tridimensional, que proporciona la ventaja de obtener las imágenes de un modo sencillo y cómodo, evitando los sesgos. Asimismo, los ortesistas utilizan con frecuencia escáneres láser para las exploraciones previas a la fabricación de los cascos.

Después de las observaciones y mediciones, el clínico puede determinar el tipo y la gravedad de la PD (tabla 610.4 y fig. 610.3). En la *PD lateral* existe una prominencia del occipucio en la zona opuesta a la deformidad aplanada y la oreja del mismo lado que el área aplanada puede estar desplazada en sentido anterior. Este tipo de PD suele producirse en los niños que tienen tortícolis o una preferencia posicional de la cabeza hacia un lado. El diámetro transdiagonal suele ser anormal en este tipo de plagiocefalia y este parámetro es el método de referencia para determinar la gravedad.

En la *PD posterior,* el occipucio se aplana de manera uniforme, puede haber una prominencia temporal y las orejas son normales. Se suele asociar con un tamaño cefálico grande y antecedentes de actividad o movilidad limitada. El índice cefálico está aumentado en la PD posterior.

El tiempo y un registro preciso de las exploraciones pueden ayudar en el tratamiento. Si la deformación empeora en la época en la que suele comenzar a mejorar la forma de la cabeza en la PD, se debe sospechar una craneosinostosis.

TRATAMIENTO

Prevención

La posición durante el sueño debe vigilarse y variarse. Alternar la posición del lactante en la cuna, para que esté una noche hacia la cabecera de la cuna y la noche siguiente hacia los pies de esta, permitirá que el niño duerma mirando hacia la habitación sin estar siempre tumbado sobre el mismo lado

Tabla 610.4 Guía diagnóstica para determinar el tipo y la gravedad de la plagiocefalia deformativa lateral y posterior

<table>
<tr><th></th><th colspan="3">PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA LATERAL</th><th colspan="2">PLAGIOCEFALIA DEFORMATIVA POSTERIOR (BRAQUICEFALIA)</th></tr>
<tr><td colspan="6">DETERMINACIÓN DEL TIPO SEGÚN LOS HALLAZGOS CLÍNICOS</td></tr>
<tr><td>Occipucio (vista de vértex)</td><td colspan="3">Aplanamiento occipital ipsilateral occipital; prominencia occipital contralateral</td><td colspan="2">Aplanamiento occipital uniforme</td></tr>
<tr><td>Posición de la oreja (vista de vértex)</td><td colspan="3">La oreja ipsilateral puede estar desplazada en sentido anterior</td><td colspan="2">Normal</td></tr>
<tr><td>Cara, frente (vistas anterior, lateral y de vértex)</td><td colspan="3">Puede ser normal; los casos más graves pueden presentar las siguientes características: asimetría mandibular, prominencia frontal ipsilateral, aplanamiento frontal contralateral, desplazamiento anterior de la mejilla ipsilateral</td><td colspan="2">Prominencia temporal, aumento de la altura vertical en los casos graves</td></tr>
<tr><td>Otros</td><td colspan="3">Tortícolis, preferencia por una posición de la cabeza</td><td colspan="2">Gran tamaño, antecedentes de actividad o movilidad limitada</td></tr>
<tr><td colspan="6">DETERMINACIÓN DE LA GRAVEDAD</td></tr>
<tr><td>Leve</td><td>DDT 3-10 mm</td><td>Tipo I</td><td>Aplanamiento restringido a la parte posterior del cráneo</td><td>IC: 0,82-0,9</td><td>Deformidad central posterior («depresión en pelota de ping-pong»)</td></tr>
<tr><td>Moderada</td><td>DDT 10-12 mm</td><td>Tipo II
Tipo III</td><td>Posición anómala de la oreja
Deformidad de la frente</td><td>IC: 0,9-1,0</td><td>Deformidad central posterior y ensanchamiento de la parte posterior del cráneo</td></tr>
<tr><td>Grave</td><td>DDT >12 mm</td><td>Tipo IV
Tipo V</td><td>Deformidad malar
Crecimiento vertical o temporal del cráneo</td><td>IC: >1,0</td><td>Cabeza vertical, crecimiento de la cabeza o prominencia temporal</td></tr>
</table>

DDT, diferencia del diámetro transcraneal diagonal; IC, índice cefálico (índice craneal).

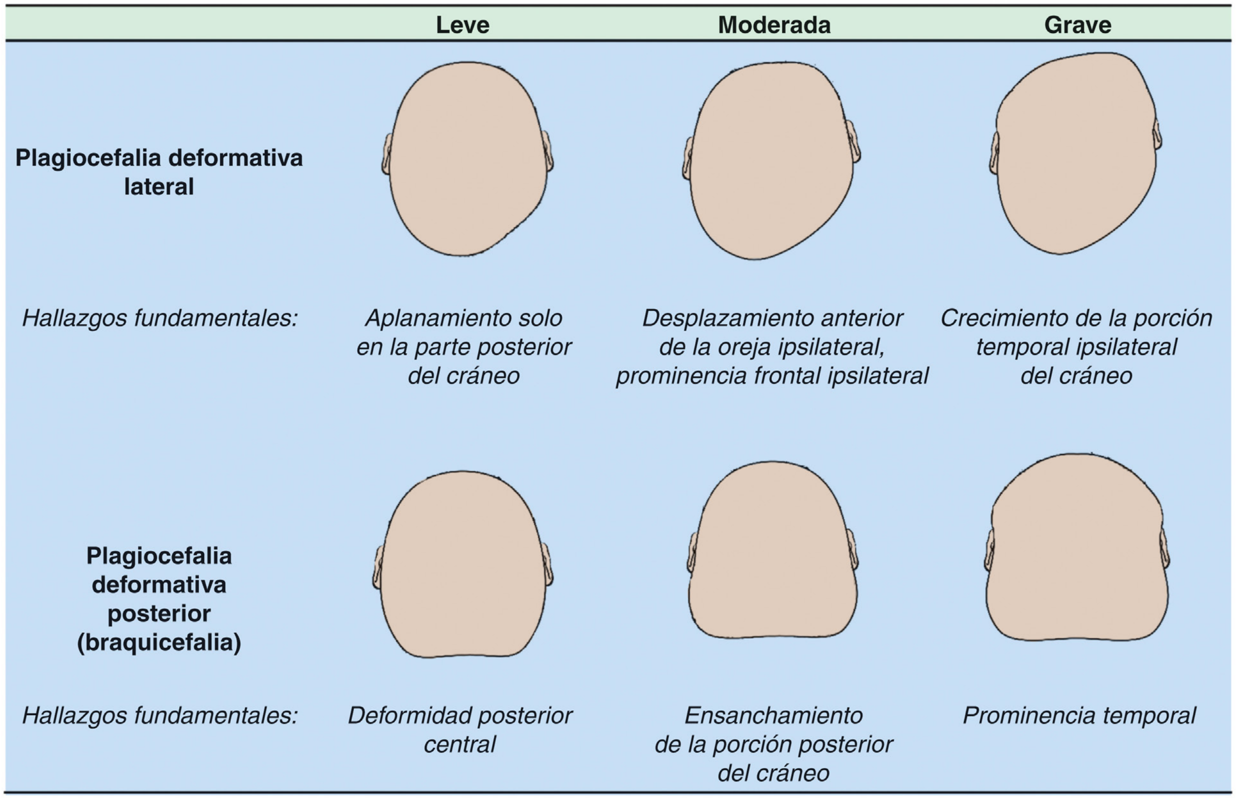

Fig. 610.3 Tipos de plagiocefalia deformativa. *(De Looman WS, Flannery AB: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part I: assessment and diagnosis,* J Pediatr Health Care *26:242-250, 2012, Fig 1.)*

de la cabeza. Alternar con frecuencia la posición a la hora de dormir desde una edad muy temprana permite que el lactante pase el mismo tiempo sobre ambos lados del occipucio y esto se convertirá en un patrón al que el niño se acostumbrará. Los lactantes que tienen una preferencia posicional evidente por un lado en particular requerirán más tiempo y más esfuerzo para recolocarles voluntariamente en contra de su preferencia. Se debe aconsejar a los progenitores sobre el beneficio de esta estrategia para la prevención de las zonas alopécicas o planas que pueden progresar a la deformidad craneal.

El **«tiempo sobre la tripa»** es el término utilizado para describir la cantidad de tiempo que pasa el lactante en vigilia tumbado sobre su estómago. Se ha sugerido que el tiempo que el bebé pasa boca abajo, en prono, debe ser de 10-15 minutos, por lo menos, 3 veces al día. Hay que tranquilizar a los padres explicando que el sueño es el único momento en el que se debe evitar la posición en prono, así como informarles sobre los beneficios para el lactante de colocarle en esta posición mientras está despierto con el fin de ayudar en la progresión del desarrollo motor.

Opciones terapéuticas

La asimetría craneal de la PD no suele mejorar espontáneamente, ni tampoco las manifestaciones más graves de la asimetría facial y de la oreja. Una vez que se desarrolla una zona aplanada es poco probable que el niño sea capaz de superar la fuerza que tiende a hacer que se tumbe sobre la misma zona a tiempo para permitir la reversión de la asimetría.

El tratamiento expectante no se recomienda en niños con PD. La evidencia sugiere que, como mínimo, el reposicionamiento y la fisioterapia deben iniciarse tan pronto como se observe la asimetría.

El reposicionamiento y la fisioterapia (RPFT) incluyen el asesoramiento e información a los progenitores sobre los cambios posicionales y el tiempo que su hijo debe pasar boca abajo, así como la derivación al fisioterapeuta en caso de tortícolis congénita. El RPFT es la alternativa terapéutica óptima para pacientes menores de 4 meses que tengan una PD leve o moderadamente grave. Los tipos más precoces de modificaciones conductuales pueden ser tan sencillos como aumentar el tiempo que el niño pasa en prono o la recolocación de la cuna del niño para que todos los elementos interesantes de la habitación estén en el lado opuesto a la PD.

La terapia de moldeado (terapia con casco) consiste en utilizar un casco ortésico para favorecer la resolución de la asimetría craneal durante el periodo de crecimiento rápido de la cabeza del lactante. Los cascos ortésicos no moldean activamente el cráneo, sino que protegen las áreas planas y permiten que el cráneo del niño crezca hacia la zona plana. La terapia con casco logra la corrección 3 veces más rápido y mejor que el reposicionamiento por sí solo. Esta terapia aún es motivo de debate debido a su coste, el tiempo que requiere, la cobertura y los efectos secundarios (irritación, exantemas y úlceras por presión). El tratamiento combinado mediante terapia con casco y RPFT es el más beneficioso para los niños mayores de 4 meses con PD grave o con empeoramiento de una PD leve o moderada en la que se ha usado RPFT. En los lactantes con PD grave debería plantearse la terapia con casco a cualquier edad.

Los estudios sugieren que la terapia con casco debería comenzarse en caso de PD significativa entre los 4 y los 8 meses, y continuarse durante 7-8 meses. Se debe asesorar a los progenitores sobre la dedicación que implica este tratamiento, porque los cascos deben llevarse puestos hasta 23 horas al día. Se ha documentado una falta de cumplimiento en el 80% del estudio de poblaciones de pacientes con apenas 4 meses.

Existen factores de riesgo asociados a un fracaso del tratamiento con RPFT y casco. La tabla 610.5 aporta una lista de estos factores de riesgo por modalidad de tratamiento. Es importante considerarlos cuando se prescriben los regímenes de tratamiento a las familias, con fin de dar al paciente la mejor oportunidad para una evolución favorable.

Los pacientes con **craneosinostosis** requieren cirugía. En ocasiones, se puede usar un casco de moldeado como tratamiento complementario tras la cirugía, pero nunca como monoterapia.

RESULTADOS

Los resultados pueden ser mejores cuando la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses; los lactantes que empiezan la terapia después de esa edad no logran el mismo grado de normalidad de las dimensiones craneales que aquellos en quienes la terapia con casco se comienza antes de los 6 meses. Suelen observarse unas mejoras significativas de la asimetría a las 4-11 semanas de iniciar la terapia con casco. Una revisión de 8 años que analizó a 4.378 pa-

Tabla 610.5 Factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento conservador y la terapia con casco en el tratamiento de la plagiocefalia deformativa

TRATAMIENTO CONSERVADOR	TRATAMIENTO CON CASCO
Mal cumplimiento Edad avanzada* Presencia de tortícolis Presencia de retraso del desarrollo Aumento de la gravedad de la deformación craneal en el momento del tratamiento (mediante proporción craneal ratio y diferencia diagonal)	Edad avanzada* Mal cumplimiento

*Edad avanzada se define como mayor de 6 meses.

cientes de Hospital infantil de Chicago halló una corrección completa en el 77,1% de pacientes a quienes se les realizó un tratamiento conservador (RPFT) y en el 94,4% de pacientes tratados con terapia mediante casco.

En los estudios realizados en pacientes con una mediana de edad de seguimiento de 9 años se ha observado que en el 75% de los casos se lograba un aspecto normal de la cabeza según la opinión subjetiva de los progenitores y los pacientes. El 9% de los pacientes y el 4% de los progenitores observaban una asimetría residual que consideraban significativa. Aunque algunos trabajos dan a entender mayor satisfacción y menos ansiedad en los progenitores de niños tratados con casco, no hay evidencia para sugerir que la modalidad de tratamiento y el pronóstico no presenten diferencias con relación a la satisfacción a largo plazo de los padres.

Una pequeña aunque creciente opinión en la bibliografía es que el tratamiento conservador (RPFT) puede ser tan eficaz como la terapia con casco para la corrección de ciertos casos de PD. La generalización de estos hallazgos en poblaciones mayores actualmente no es posible. Los estudios son demasiado pequeños, poseen bajas tasas de participación, excluyen deformidades del cráneo y la tasa total de correcciones es baja.

Los resultados cognitivos y académicos pueden ser distintos dependiendo del lado de la deformidad. En pacientes con deformidades izquierdas se han observado peores resultados académicos (el triple de necesidades de educación especial) y mayores anomalías del habla (el doble de anomalías del habla expresiva) que en los que tenían deformidades derechas. No está claro cuál es el mecanismo subyacente; las diferencias en cuanto al tratamiento aparentemente no influían. Por lo general, los niños con PD y sin enfermedades concurrentes suelen ser niños sanos y normales desde el punto de vista del desarrollo, lo que contrasta con la craneosinostosis, donde los aumentos de la presión intracraneal pueden tener efectos perjudiciales sobre la función del sistema nervioso central.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 611

Crisis epilépticas en la infancia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Una crisis comicial consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas secundarios a la actividad neuronal anómala excesiva o sincrónica en el cerebro. La Liga Internacional contra la Epilepsia (LICE) divide las crisis epilépticas en cuatro categorías basadas en el presunto modo de comienzo de las crisis: focal, generalizada, comienzo desconocido y no clasificable (tabla 611.1). En las **crisis epilépticas focales** (antes denominadas parciales), los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos (EEG) sugieren la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. Las crisis focales pueden describirse como crisis

Tabla 611.1 Tipos de crisis epilépticas

TIPOS DE CRISIS
Crisis de inicio focal
Inicio motor
Tónica
Clónica
Atónica
Mioclónica
Hipercinética
Automatismos
De inicio no motor
Detención del comportamiento
Sensitivo
Cognitivo
Emocional
Autonómico
Descripción del nivel de conciencia
Consciente
Alteración de la conciencia
Descripción de la generalización
Tónico-clónica de focal a bilateral *(anteriormente denominada crisis secundariamente generalizada)*
Crisis de inicio generalizado
Motoras
Tónico-clónicas
Tónicas
Clónicas
Atónicas
Mioclónicas
Mioclónico-atónicas
Mioclónico-tónico-clónicas
Espasmos epilépticos
No motoras (ausencias)
Típicas
Atípicas
Mioclónicas
Mioclonía palpebral
Crisis de inicio desconocido
Motoras
Tónico-clónicas
Espasmos epilépticos
No motoras
Parada del comportamiento
Crisis inclasificables

Modificada de Fisher RS, Cross JH, French, JA, et al: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58(4):522-530, 2017.

motoras o no motoras, y además se caracterizan por estar preservada o no la conciencia, que se usa de forma equivalente al término **vigilia.** El término crisis comicial parcial simple es obsoleto cuando se refiere a una crisis focal sin alteración de la conciencia; el término actual es **crisis focal consciente.** También está desfasado el término crisis parcial compleja que corresponden a crisis focales con alteración de la conciencia del entorno; actualmente se denominan **crisis focales con alteración de la conciencia.** En las **crisis generalizadas,** los primeros cambios clínicos y del EEG indican la participación sincrónica de la totalidad de ambos hemisferios. Una crisis puede etiquetarse como de **comienzo desconocido** si no existe suficiente información clínica disponible para determinar si la crisis es focal o generalizada. Si las características de una crisis son inusuales y no puede determinarse su origen a pesar de un estudio adecuado, la crisis puede etiquetarse como **no clasificable.** Alrededor del 30% de los pacientes que tienen una primera crisis comicial afebril presentarán más adelante epilepsia; el riesgo es de alrededor del 20% si la exploración neurológica, el EEG y la neuroimagen son normales.

Las **crisis febriles** son una categoría individual (v. cap. 611.1). Las **crisis sintomáticas agudas** o **provocadas** son secundarias a un problema agudo que afecta a la excitabilidad del cerebro, como un desequilibrio electrolítico; la mayoría de los niños con este tipo de crisis evoluciona bien. Sin embargo, a veces esas crisis reflejan trastornos graves estructurales, inflamatorios o metabólicos del cerebro, como meningitis, encefalitis, ictus agudo o un tumor cerebral. Por consiguiente, el pronóstico depende del trastorno subyacente,

incluida su reversibilidad o posibilidad de tratamiento y la probabilidad de desarrollar epilepsia debido a este. Una **crisis no provocada** es aquella que no es una crisis aguda sintomática. Una **crisis sintomática remota** se atribuye a una lesión cerebral sufrida hace tiempo, como un ictus antiguo.

Las **crisis reflejas** son un tipo de crisis precipitadas por un estímulo sensitivo. Estos tipos de crisis pueden estar producidas por diversos estímulos, incluidos visuales (destellos de luces, patrones de lectura), auditivos (música), estímulos somatosensoriales o propioceptivos; praxias, alimentación, bañarse en agua caliente o tras un sobresalto (v. cap. 609.11).

La **epilepsia** es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente a producir crisis comiciales y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. El diagnóstico clínico de epilepsia suele requerir la presencia de, al menos, una crisis epiléptica no provocada, ya sea con una segunda crisis de este tipo o con información suficiente del EEG y clínica para demostrar de manera convincente que existe una predisposición permanente a desarrollar recidivas. Con fines epidemiológicos y habitualmente clínicos, se considera que existe epilepsia cuando se producen dos o más crisis no provocadas en un periodo de más de 24 horas. Alrededor del 4-10% de los niños sufre, al menos, una crisis (febril o afebril) en los primeros 16 años de vida. La incidencia acumulada durante toda la vida de la epilepsia es del 3% y más de la mitad de los trastornos comienza en la infancia. La prevalencia anual es del 0,5-1%. Por tanto, la aparición de una sola crisis o de crisis febriles no implica necesariamente el diagnóstico de epilepsia. El término general de **trastorno epiléptico** se utiliza a menudo para referirse a una serie de trastornos como la epilepsia, las crisis febriles, así como crisis posiblemente individuales y otras crisis sintomáticas secundarias a causas metabólicas, infecciosas o de otro tipo (p. ej., hipocalcemia, meningitis).

Un **síndrome epiléptico** es un trastorno que presenta uno o más tipos de crisis epilépticas específicas y tiene una edad concreta de inicio y un pronóstico determinado. Se pueden distinguir varios tipos de síndromes epilépticos (tablas 611.2 y 611.3; fig. 611.1). Esta categoría tiene que distinguirse de la categoría de las crisis epilépticas, que se refiere a episodios individuales en lugar de a los síndromes clínicos. En general, el tipo de crisis comicial es el principal determinante del tipo de fármacos a los que el paciente es probable que responda y el síndrome epiléptico determina el pronóstico previsible. Una **encefalopatía epiléptica** es un síndrome epiléptico en el que existe una anomalía grave del EEG que se piensa que deriva en un deterioro cognitivo y de otros tipos. Un **encefalopatía del desarrollo** señala un trastorno en el que la etiología subyacente (p. ej., una mutación específica de un gen) contribuye

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA †	CIRUGÍA†
NEONATAL						
Crisis neonatales benignas	Recién nacido	Recién nacido	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Encefalopatía mioclónica precoz y síndrome de Ohtahara	Lactante recién nacido	Malo, el síndrome de Ohtahara evoluciona a un síndrome de West	Ominoso	PB, esteroides, VGB	BZD, ZON, TPM, LEV, dieta cetógena	No
Convulsiones familiares neonatales benignas	De recién nacido a lactante joven	De recién nacido a lactante joven	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
LACTANCIA						
Crisis infantiles benignas (no familiares)	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, PB	—	No
Convulsiones infantiles benignas familiares	Lactante	Lactante	Bueno	LEV, TPM, OXC, CBZ, PB	—	No
Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias	Lactante	Sin remisión	Ominoso	LEV, PB, OXC, CBZ, PHT, TPM, QND	BZD, bromuros LAC, AVP, ZON	No
Síndrome de West	Lactante	Variable	Variable	ACTH, esteroides, VGB	BZD, FBM, IGIV, TPM, ZON, dieta cetógena	Lesionectomía ± resección cortical
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia)	Lactante	Sin remisión	Grave	CLB, estiripentol, AVP (solo después de los 2 años)	BZD, TPM, LEV, ZON, dieta cetógena	No
Epilepsia benigna mioclónica de la lactancia	3 meses-3 años	3-5 años	Variable	LEV, TPM, BZD	AVP, ZON	No
INFANCIA						
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	3-13 años	16 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia occipital idiopática de comienzo precoz y tardío	2-8 años; 6-17 años	12 años o más joven; 18 años	Bueno	OXC, CBZ, LEV, AVP	LAC, PER	No
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómico dominante	Infancia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, LAC, PER, GBP, TPM	No
Epilepsia familiar del lóbulo temporal lateral	De la infancia a la adolescencia		Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, GBP, TPM, AVP, LAC, PER	No, excepto en casos raros
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	De la infancia a la adolescencia		Variable	ESM, LTG, LEV, AVP (dependiendo del tipo de crisis)	CLB, TPM, PER	No
Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal	Edad escolar o antes	Larga duración	Variable	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Resección temporal
Síndrome de Rasmussen	6-12 años	Progresivo	Ominoso	LEV, OXC, CBZ, Plasmaféresis, inmunoglobulinas	LAC, PB, PER, PHT, TPM	Hemisferectomía funcional

(Continúa)

Tabla 611.2 Clasificación de los síndromes epilépticos con indicación de la edad de inicio, duración de la epilepsia activa, pronóstico y opciones terapéuticas *(cont.)*

SÍNDROMES ESPECÍFICOS	RANGO DE EDAD AL INICIO	EDAD DE REMISIÓN	PRONÓSTICO	MONOTERAPIA O AÑADIDA*	POSIBLE TERAPIA AÑADIDA †	CIRUGÍA†
Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía	1-5 años	Crónico	Grave	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, AVP	Hemisferectomía funcional
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas	3-5 años	Variable	Variable	ESM, TPM, AVP, LEV, ZON	BZD, dieta cetógena, LTG, PER, esteroides	No
Epilepsia con ausencias infantiles	5-6 años	10-12 años	Bueni	ESM, LTG, AVP	Acetazolamida, CZP, dieta cetógena, ZON	No
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1-12 años	Variable	Reservado	ESM, AVP, CZP	ZON, LTG	No
Síndrome de Lennox-Gastaut	3-10 años	Sin remisión	Grave	CLB, LTG, RFD, TPM, AVP	BZD, FBM, IGIV, PER, esteroides, ZON, dieta cetógena	Callosotomía
Síndrome de Landau-Kleffner	3-6 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IVIG, LTG, dieta cetógena	Transecciones subpiales múltiples, raramente lesionectomía
Epilepsia con punta y onda continua durante el sueño de ondas lentas	4-7 años	8-12 años	Reservado	DZP nocturno, esteroides, AVP, LEV	CLB, ESM, IGIV, LTG, dieta cetógena	No
Otras epilepsias visuales sensibles	2-5 años	Incierto	Variable	AVP	BZD, LEV, LTG, ZON	No
Crisis febriles	3-5 años	3-6 años	Bueno	BZD (solo a demanda en los periodos febriles si las crisis febriles son frecuentes)	—	No
INICIO JUVENIL						
Epilepsia con ausencias juveniles	10-12años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	ESM, LTG, AVP	Igual que las ausencias infantiles	No
Epilepsia mioclónica juvenil	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, TPM, AVP	BZD, LTG, PB, PER, PRM, ZON	No
Epilepsia solo con crisis generalizadas tónico-clónicas	12-18 años	Habitualmente, toda la vida	Bueno	LEV, LTG, TPM, AVP	BZD, CBZ, PER, ZON	No
Epilepsia idiopática del lóbulo occipital fotosensible	10-12 años	Incierto	Variable	AVP, LEV	BZD, LTG, ZON	No
Epilepsias mioclónicas progresivas (Unverricht-Lundborg, Lafora, ceroidolipofuscinosis, etc.)	Desde la infancia tardía hasta la adolescencia	Progresivo	Ominoso	TPM, AVP, ZON, LEV	BZD, PB, CLB, PER, dieta cetógena	No
EDAD DE INICIO VARIABLE						
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por localización y causa	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	PHT, PB, CLB, GBP, LAC, PER, ZON	Lesionectomía ± resección cortical
Epilepsia mesial del lóbulo temporal definida por causas específicas	Variable	Duradera	Variable	LEV, OXC, CBZ, TPM, AVP	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON	Resección temporal
Epilepsia por sobresalto	Variable	Duradera	Reservado	OXC, CBZ, LEV, TPM, AVP	CLB, LEV, PB, PHT, ZON, GBP	Lesionectomía ± resección cortical en algunas
Crisis reflejas	Variable	n/a		LEV, AVP	LTG, ZON	No
Crisis inducidas por fármacos u otros compuestos químicos	Variable	n/a		Retirada del agente causal	—	No
Crisis inmediatas y tempranas postraumáticas	Variable	n/a		LEV, PHT	—	No

*Refleja las tendencias actuales en la práctica, que pueden estar fuera de lo indicado y es posible que no tengan la aprobación de la FDA para esa indicación. El orden de la lista no implica necesariamente la preferencia de uso en ese orden Véanse las indicaciones de la FDA en la tabla 611.8.

†Se puede aplicar solo a casos seleccionados. La estimulación del nervio vago se ha usado para todos los tipos de crisis refractarias y tipos de epilepsia aunque ha sido aprobada por la FDA como terapia adyuvante en pacientes de edad igual o mayor a 4 años con crisis de inicio parcial refractarias farmacológicamente.

ACTH, corticotropina; AVP, ácido valproico; BZD, benzodiazepina; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; DFH, difenilhidantoína; DZP, diazepam; ESM, etosuximida; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAC, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; n/a, no aplicable; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PHT, fenitoína; PER, perampanel; PRM, primidona; QND, quinidina; RFD, rufinamida; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZON, zonisamida.

Modificada de Guerrini R: Epilepsy in children, *Lancet* 367:499-524, 2006; y Parisi P, Verrotti A, Paolino MC, et al. «Electro-clinical syndromes» with onset in the pediatric age group: the highlights of the clinical-EEG, genetic and therapeutic advances, *Ital J Pediatr* 37:58, 2011.

Tabla 611.3 Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo*†

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
INICIO EN LA LACTANCIA		
Deficiencia de adenosuccinato liasa	*ADSL*	Adenilosuccinato liasa
Crisis neonatales familiares benignas	*KCNQ2*	Canal de potasio dependiente de voltaje
	KCNQ3	Canal de potasio dependiente de voltaje
Crisis neonatales del lactante familiares benignas	*SCN2A*	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Deficiencia cerebral de folato	*FOLR1*	Receptor alfa de folato
Crisis tempranas neonatales- lactante familiares	*SCN2A*	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE)	*ARX (EIEE1)*	Homeobox relacionado con Aristaless
	CDKL5 (EIEE2)	Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina
	SLC25A22 (EIEE3)	Transportador 1 mitocondrial de glutamato
	STXBP1 (EIEE4)	Proteína 1 de unión a sintaxina
	SPTAN1 (EIEE5)	α_2-Espectrina
	SCN1A (EIEE6)	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	KCNQ2 (EIEE7)	Canal de potasio dependiente de voltaje
	ARHGEF9 (EIEE8)	Factor 9 de intercambio de nucleótido Rho guanina
	PDCH19 (EIEE9)	Protocadherina 19
	PNKP (EIEE10)	Polinucleótido fosfatasa/cinasa bifuncional
	SCN2A (EIEE11)	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
	PLCβ1 (EIEE12)	Fosfolipasa C β1
	SCN8A (EIEE13)	Subunidad alfa, canal de sodio, dependiente de voltaje, tipo VIII
	KCNT1 (EIEE14)	Canal de potasio subfamilia T, miembro 1
	ST3GAL3 (EIEE15)	ST3 Beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 3
	TBC1D24 (EIEE16)	Dominio de la familia TBC1, miembro 24
	GNAO1 (EIEE17)	Subunidad alfa de proteína G(o) de unión a guanín-nucleótido
	SZT2 (EIEE18)	Homólogo del umbral 2 de crisis
	GABRA1 (EIEE19)	Subunidad alfa 1 del receptor de ácido gamma-aminobutírico
	PIGA (EIEE20)	Subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa
	NECAP1 (EIEE21)	Proteína 2 asociada a la cobertura de unión de adaptina
	SLC35A2 (EIEE22)	Translocador de UDP-galactosa
	DOCK7 (EIEE23)	*Dedicator* de citocinesis 7
	HCN1 (EIEE24)	Canal 1 de potasio/sodio ligado a hiperpolarización de nucleótido cíclico activado
	SLC13A5 (EIEE25)	Transportador de soluto familia 13 (transportador de citrato dependiente de sodio), miembro 5
	KCNB1 (EIEE26)	Canal de potasio dependiente de voltaje, subfamilia relacionada con Shab, miembro 1
	GRIN2B (EIEE27)	Subtipo 2B del receptor NMDA
	WWOX (EIEE28)	Dominio WW que contiene oxidorreductasa
	AARS (EIEE29)	Alanil-ARNt sintetasa
	SIK1 (EIEE30)	Cinasa 1 inducible por sal
	DNM1 (EIEE31)	Dinamina 1
	KCNA2 (EIEE32)	Canal de potasio dependiente de voltaje subfamilia A, miembro 2
	EEF1A2 (EIEE33)	Factor 1-alfa 2 de elongación
	SLC12A5 (EIEE34)	Transportador de potasio-cloro miembro 5
	ITPA (EIEE35)	Trifosfato de inosina pirofosfatasa
	ALG13 (EIEE36)	Homólogo 13 de glucosilación ligada a asparagina
Esclerosis tuberosa	*TSC1*	Hamartina
	TSC2	Tuberina
Deficiencia del transportador de glucosa	*SLC2A1*	Familia 2 de transportador de soluto, miembro 1 de transportador facilitado de glucosa
Epilepsia dependiente de piridoxina	*ALDH7A1*	Deshidrogenasa de semialdehído α-aminoadípico (antiquitina)
Trastornos relacionados con polimerasa G	*POLG*	ADN polimerasa subunidad gamma-1
Discapacidad intelectual y epilepsia ligada a X	*ATP6AP2*	Receptor de renina
Epilepsia dependiente de P5P	*PNPO*	Piridoxín-5′-fosfato oxidasa
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (comienzo precoz)	*SCN1A*	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	SCN1B	Proteína de tipo 1β del canal de sodio
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor del ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
Microcefalia con crisis intratables de inicio precoz y retraso del desarrollo (MCSZ)	*PNKP*	Fosfatasa/quinasa polinucleótido bifuncional
INICIO INFANTIL		
Síndrome de microdeleción 17q21.31	*KANSL1*	Subunidad 1 del complejo regulatorio no específico letal (NEL) KAT8
Síndromes de Angelman/similar a Angelman/ Pitt-Hopkins	*UBE3A*	Ubiquitina proteín ligasa E3A
	SLC9A6	Intercambiador 6 de sodio/hidrógeno
	MBD5	Dominio de unión metil-CpG de proteína 5
	TCF4	Factor 4 de transcripción
	NRXN1	Neurexina 1
	CNTNAP2	Similar a proteína 2 asociada a contactina

(Continúa)

Tabla 611.3 Genes seleccionados que causan síndromes epilépticos, encefalopatías epilépticas y encefalopatías del desarrollo *(cont.)*

CONDICIONES EPILÉPTICAS	GEN	PROTEÍNA
Encefalopatías epilépticas de inicio infantil	*SCN1A*	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	PCDH19	Protocadherina 19
	SLC2A1	Familia 2 del portador de soluto, facilitado GTM1
	POLG	Subunidad γ1 de ADN polimerasa
	SCN2A	Proteína de tipo 2α del canal de sodio
Síndromes de deficiencia de creatina	*GAMT*	Guanidinoaceto *N*-metiltransferasa
Crisis de ausencia de inicio precoz, epilepsia farmacorresistente de múltiples tipos a veces con trastorno del movimiento	*GATM*	Glicina amidinotransferasa, mitocondrial
Epilepsia con trastornos variables del aprendizaje y de la conducta	*GRIN2A*	Receptor ionotrópico de glutamato, *N*-metil-D-aspartato (NMDA) 2A
	SYN1	Sinapsina 1
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus	*SCN1A*	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
	SCN1B	Proteína de tipo1β del canal de sodio
	GABRG2	Subunidad γ2 del receptor de ácido γ-aminobutírico
	SCN2A	Proteína de tipo 1α del canal de sodio
Epilepsia mioclónica juvenil (se presenta más frecuentemente en la adolescencia)	*EFHC1*	Dominio mano EF que contiene la proteína 1
	CACNB4	Canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje
	GABRA1	Subunidad α1 del receptor de ácido γ-aminobutírico
Epilepsias nocturnas del lóbulo frontal autosómicas dominantes (presentes desde la infancia hasta la edad adulta)	*CHRNA4*	Receptor neuronal de acetilcolina α4
	CHRNB2	Receptor neuronal de acetilcolina β2
	CHRNA2	Receptor neuronal de acetilcolina α2
	CRH	Hormona liberadora de corticotropina
	DEPDC5	Dominio DEP que contiene 5
	KCNT1	Canal de potasio sodio activado subfamilia T, miembro 1
Síndrome de Mowat-Wilson	*ZEB2*	Dedo zinc E-box-unión a homeobox 2
Ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN)	*CLN1 (PPT1)*	Palmitoil-proteín tioesterasa 1
	CLN2 (TPP2)	Tripeptidil-peptidasa 1
	CLN3	Battenina
	CLN4 (DNAJC5)	Proteína cuerda alfa cisteína
	CLN5	Proteína 5 de ceroidolipofuscinosis neuronal
	CLN6	Proteína 6 de ceroidolipofuscinosis neuronal
	CLN7 (MFSD8)	Superfamilia facilitadora principal, dominio que contiene proteína 8
	CLN8	Proteína 8 de ceroidolipofuscinosis neuronal
	CLN9	Proteína 9 de ceroidolipofuscinosis, neuronal
	CLN10 (CTSD)	Catepsina D
	CLN11 (GRN)	Precursor de granulina
	CLN12 (ATP13A2)	ATPasa 13A2
	CLN13 (CTSF)	Catepsina F
	CLN14 (KCTD7)	Dominio BTB/POZ que contiene proteína KCTD7
Epilepsia mioclónica progresiva (formas distintas presentes desde la infancia hasta la edad adulta)	*ATN1 (DRPLA)*	Atrofina 1
	CSTB	Cistatina B
	CLN1-14	Múltiples proteínas que producen ceroidolipofuscinosis neuronales
	EPM2A	Laforina
	EPM2B/NHLRC1	Repetición NHL que contiene proteína 1 (Malina)
	GOSR2	Miembro 2 del complejo del receptor de broche de Golgi
	PRICKLE1	Proteína 1 similar a Prickle
	SCARB2	Receptor basurero clase B miembro 2
Síndromes de Rett/Rett atípico	*MECP2*	Proteína 2 de unión a metil CpG
	CDKL5	Cinasa de tipo 5 dependiente de ciclina
	FOXG1	Proteína G1 en cabeza de tenedor
	MBD5	Proteína 5 dominio de unión metil-CpG
	MEF2C	Factor 2c potenciador específico de miocito
INICIO EN LA ADOLESCENCIA		
Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	Véase EMJ de inicio en la infancia	
Epilepsia mioclónica progresiva (EMP)	Véase EMP de inicio en la infancia	
Epilepsias autosómico dominantes nocturnas del lóbulo frontal (EADNLF)	Véase EADNLF de inicio en la infancia	
Epilepsia autosómico dominante lateral del lóbulo temporal (generalmente aparece en la edad adulta)	*LGI1*	Proteína 1 rica en leucina inactivada en glioma

*Obsérvese que el mismo gen (diferentes mutaciones) a menudo aparece como causante de distintos síndromes epilépticos.

[†]La presencia de la mayoría de estos genes pueden analizarse mediante secuenciación monogénica disponible a nivel comercial, con paneles génicos comercializados o mediante secuenciación del exoma completo (http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review?db=genetests).

al retraso del desarrollo independientemente de la carga de crisis del paciente y/o de las anomalías del EEG. Los términos encefalopatía epiléptica y del desarrollo pueden combinarse (p. ej., **encefalopatía epiléptica del desarrollo**) en situaciones específicas en las que tanto las alteraciones del EEG como la etiología subyacente contribuyen al retraso en el desarrollo del paciente.

El grupo especial sobre Clasificación de la LICE ha propuesto un marco de clasificación multinivel para catalogar las epilepsias (tabla 611.4). Este marco ayudaría en la toma de decisiones terapéuticas y también en el pronóstico. En el nivel más básico (nivel 1), la epilepsia de un paciente puede clasificarse por el tipo de crisis (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida).

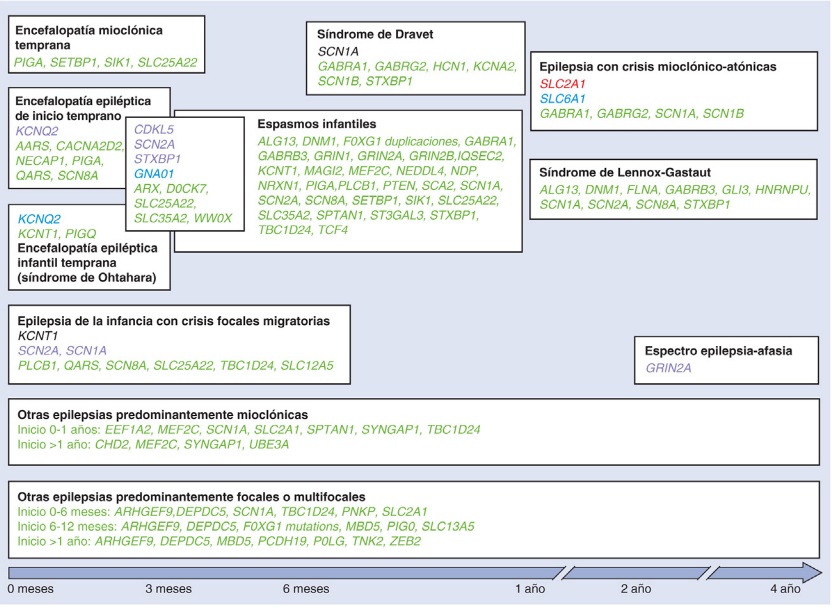

Fig. 611.1 Causas genéticas y proporción de casos producidos por cada gen, incluyendo solo trastornos no cromosómicos, no malformativos y no metabólicos. Solo se incluyen los genes con más de un caso comunicado. La *tipografía negra* indica genes que representan, al menos, el 50% de los casos; la *tipografía púrpura, el* 10-50% de los casos, y la *tipografía roja,* el 5-10% de los casos. La *tipografía azul* indica genes que representan menos del 5% de los casos y la *tipografía verde* indica genes que representan un número de casos desconocido. *(De McTague A, Howell KB, Cross JH, et al: The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood,* Lancet *15:304-316, 2016.)*

Tabla 611.4	Esquema diagnóstico y clasificación de las epilepsias

Nivel 1: determinar si el evento fue una crisis epiléptica y, de ser así, definir el tipo o tipos de crisis basado en la información clínica disponible como focal, generalizada o desconocida (consúltese la tabla 611.1 para descripciones más detalladas)
Nivel 2: determinar el tipo de epilepsia que tiene el paciente (focal, generalizada, focal y generalizada, o desconocida)
Nivel 3: determinar si la epilepsia encaja en un síndrome epiléptico concreto (consúltense las tablas 611.1 a 611.3)
Nivel 4: establecer un diagnóstico unificador que tenga en cuenta el síndrome epiléptico, las etiologías subyacentes y las comorbilidades asociadas
La etiología de las crisis epilépticas debería considerarse en **todos** los niveles del diagnóstico de epilepsia como se enumeró arriba, categorías etiológicas:
Genética
Estructural
Metabólica
Inmune
Infecciosa
Desconocida
Deben considerarse las comorbilidades en **todos** los niveles de un diagnóstico de epilepsia. Estas pueden incluir trastorno del desarrollo, síntomas psiquiátricos, temas conductuales, dificultades académicas, trastornos del movimientos y muchos otros

Modificada de Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al: ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia* 58(4):512-521, 2017.

En el siguiente nivel (nivel 2), basado en los datos clínicos disponibles y en los tipos de crisis conocidas, puede fijarse un tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal y generalizada o desconocida) En el siguiente nivel (nivel 3), si existen más datos clínicos disponibles basados en estudio de apoyo (p. ej., EEG y/o RM), puede establecerse el diagnósticos de un tipo específico de síndrome epiléptico (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil). De forma concurrente a este paradigma de clasificación, también deben considerarse las comorbilidades asociadas y la causa subyacente de la epilepsia.

Si se categorizan por su etiología, las epilepsias se agrupan en genéticas, estructurales, metabólicas, inmunes, infecciosas o de categoría desconocida. Es importante destacar que estas categorías no se excluyen mutuamente y la epilepsia de un paciente puede tener múltiples etiologías concurrentes (p. ej., genética y estructural). En el nivel final (nivel 4) de categorización y diagnóstico de la epilepsia, son tenidos en cuenta el síndrome epiléptico, la etiología subyacente y las comorbilidades asociadas.

La **epilepsia genética** (anteriormente también denominada epilepsia idiopática) implica que el síndrome epiléptico es el resultado directo de un(os) defecto(s) genético(s) conocido(s) o sospechado(s) que no causa más trastornos estructurales o metabólicos cerebrales aparte de la epilepsia. Esta categoría incluye las *epilepsias generalizadas genéticas* (anteriormente denominadas epilepsias generalizadas idiopáticas), como la epilepsia con ausencias infantiles, así como las epilepsias producidas por un defecto genético conocido, como el síndrome de Dravet, que habitualmente es producido por mutaciones del gen *SCN1A*. La **epilepsia estructural** (previamente denominada epilepsia sintomática) hace referencia a un síndrome epiléptico causado por un trastorno cerebral subyacente que puede ser genético o no. Esto incluye etiologías como un ictus antiguo o una lesión hipóxico-isquémica, así como epilepsia secundaria a la esclerosis tuberosa (cuya etiología es también genética). La **epilepsia inmunomediada** es una categoría importante que describe epilepsias secundarias a inflamación del sistema nervioso central (SNC) inmunomediada. Este grupo merece una atención especial porque las inmunoterapias, como esteroides e inmunoglobulina intravenosa,pueden ser los tratamientos de primera línea. Las **encefalítides autoinmunes,** como la encefalitis antirreceptor NMDA y la encefalitis límbica anti-LG1, son ejemplos de epilepsias inmunomediadas. La **epilepsia infecciosa** describe epilepsias secundarias a condiciones infecciosas crónicas, como tuberculosis y VIH, más que a infecciones agudas, como meningitis bacteriana o encefalitis por virus del herpes simple (VHS).

Los términos más antiguos de epilepsia criptogénica y de supuesta epilepsia sintomática hacen referencia a un síndrome epiléptico en el que hay un supuesto trastorno cerebral subyacente causante de la epilepsia y que afecta a la función neurológica, pero el trastorno subyacente no se conoce; este trastorno ahora se denomina **epilepsia desconocida,** para indicar que la causa subyacente de la epilepsia aún se ignora.

EVALUACIÓN DE LA PRIMERA CRISIS

La evaluación inicial de la primera crisis en un lactante o un niño durante una posible crisis o poco después de esta debe incluir una valoración de la vía respiratoria, ventilación y función cardiaca, así como la medición de la

temperatura, presión arterial y concentración de glucosa. Muchos servicios de urgencias pueden medir la glucosa con electrólitos como una prueba inmediata inicial. Para la evaluación precisa de la primera crisis, el médico debe investigar las causas potencialmente mortales de convulsiones, como meningitis, sepsis sistémica, traumatismo craneal accidental e intencionado no accidental, así como ingestión de drogas o ingestión intencionada de fármacos y otras sustancias tóxicas. La anamnesis debe tratar de determinar si el evento fue una crisis o no, y definir los factores que pueden haber causado la convulsión y proporcionar una descripción detallada de la crisis y del estado poscrítico del niño.

El siguiente paso en la evaluación consiste en determinar si la crisis tiene un origen focal o generalizado. Las **crisis focales** podrían consistir en un giro forzado de la cabeza y los ojos hacia un lado, movimientos clónicos unilaterales que comienzan en la cara o las extremidades, o un trastorno sensitivo, como parestesia o dolor localizado en un área específica. Las crisis focales en un adolescente o en un adulto suelen indicar una lesión localizada, mientras que estas crisis focales durante la infancia suelen ser tanto secundarias a una lesión o a una epilepsia genética anteriormente conocida como idiopática. Se pueden observar crisis focales en un recién nacido debido a lesiones focales, como sucede en el ictus perinatal, o debido a una anomalía metabólica, como la hipocalcemia que produce crisis focales que no se generalizan debido a la inmadurez de las conexiones cerebrales. Las crisis motoras focales y generalizadas pueden ser tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas o atónicas. Las **crisis tónicas** se caracterizan por un aumento del tono o rigidez (que habitualmente duran de 2 segundos a varios minutos) y las **crisis atónicas** se caracterizan por flacidez y ausencia de movimiento. Las **crisis clónicas** consisten en una contracción y relajación muscular rítmica rápida y relaciones ligeramente más prolongadas; las **mioclonías** son contracciones en forma de sacudidas de un músculo de <50 ms que suelen repetirse. Deben registrarse la duración de la crisis y el estado del nivel de conciencia (conservado o afectado). En la historia clínica se debe recoger si la crisis iba precedida de un **aura**, así como la conducta que presentaba el niño justo antes de esta. Las auras pueden presentarse como sensaciones diversas incluidas visuales (p. ej., luces destelleantes o la visión de colores o alucinaciones visuales complejas), somatosensoriales (hormigueo), olfativas, auditivas, vestibulares o cognitivas (sentimientos de ya visto, ya vivido), dependiendo de la localización precisa del origen de las crisis. El aura que más suelen experimentar los niños consiste en un malestar o dolor epigástrico, y una sensación de temor. Además, deben tenerse en cuenta la postura del paciente, la presencia o ausencia y la distribución de la cianosis, las vocalizaciones, la pérdida del control esfinteriano (con mayor frecuencia de la vejiga urinaria) y el estado poscrítico (como sueño, cefalea y hemiparesia). La persona que realiza la anamnesis debería preguntar de forma específica sobre los síntomas anteriores, si procede, porque es posible que los cuidadores no los refieran espontáneamente.

Además de aclarar la semiología de la crisis, es fundamental una anamnesis detallada para identificar una causa subyacente de la crisis. Los cambios de personalidad referidos o síntomas de aumento de la presión intracraneal pueden sugerir un tumor intracraneal. Del mismo modo, una historia de regresión cognitiva puede sugerir una enfermedad degenerativa o metabólica. Una historia de distrés prenatal o perinatal o de un retraso del desarrollo puede sugerir una etiología congénita o una disfunción cerebral perinatal. Los cambios de personalidad agudos o subagudos, síntomas psiquiátricos y/o alteraciones del movimiento asociadas pueden sugerir una etiología autoinmune.

La exploración de un niño con un trastorno epiléptico también debe centrarse en la investigación de causas orgánicas. Se deben marcar en un diagrama de crecimiento el perímetro craneal, la talla y el peso del niño, y compararlos con las determinaciones previas. Debe realizarse una exploración general y neurológica cuidadosa. Debería realizarse un examen del fondo del ojo en busca de papiledema, neuritis óptica, hemorragias retinianas, uveítis, coriorretinitis, coloboma y alteraciones maculares, así como de un posible facoma retiniano. La presencia de características faciales no comunes o de hallazgos físicos asociados, como hepatoesplenomegalia, puede apuntar hacia una enfermedad de depósito o un error innato del metabolismo como causa subyacente del trastorno neurológico. La presencia de un **trastorno neurocutáneo** puede revelarse por la existencia de lesiones vitiliginosas de tipo hoja de fresno que generalmente se ven mejor utilizando una fuente de luz ultravioleta (luz de Wood), un adenoma sebáceo, placas de chagrín o facomas retinianos (esclerosis tuberosa); de múltiples manchas color café con leche (neurofibromatosis), o un nevo en vino de Oporto en la distribución de V1 o V2 (síndrome de Sturge-Weber) (v. cap. 614).

Los signos neurológicos localizadores, como una **hemiparesia** sutil con hiperreflexia, un signo de Babinski dudoso o presente y una caída en pronación de un miembro superior extendido con los ojos cerrados, podrían sugerir una lesión estructural hemisférica contralateral como causa del trastorno comicial, como por ejemplo un glioma de lento crecimiento. La detención unilateral del crecimiento de la uña del pulgar, la mano o la extremidad en un niño con un trastorno comicial focal sugiere un trastorno crónico, como un quiste porencefálico, una malformación arteriovenosa o una atrofia cortical en el hemisferio opuesto.

En un contexto agudo como el del servicio de urgencias, la decisión de realizar más pruebas de laboratorio, incluidos electrólitos séricos, un hemograma completo y/o tóxicos en orina debe realizarse en función de cada caso teniendo en cuenta la anamnesis y la exploración del paciente. Pueden ser necesarios un electrocardiograma (ECG) para descartar un QT largo u otras arritmias cardiacas y otras pruebas dirigidas a trastornos que pudieran simular crisis (v. cap. 612). Generalmente, una punción lumbar tiene un valor limitado en el estudio agudo de una crisis epiléptica *afebril* salvo que la anamnesis o la exploración haga sospechar un proceso infeccioso o inflamatorio, o que haya una preocupación clínica de una hemorragia intracraneal a pesar de una neuroimagen normal. *Debería realizarse un EEG rutinario en todos los casos de una primera crisis afebril no provocada con el fin de predecir el riesgo de recurrencia.* Si la situación neurológica del paciente ha vuelto a su estado basal, a menudo el EEG puede realizarse de forma ambulatoria aunque el rendimiento será discretamente menor porque el EEG se ha diferido. Generalmente se realiza un estudio urgente de neuroimagen mediante TC o RM cerebral si la crisis fue focal, si existen déficits focales postictales en la exploración neurológica o si el estado del paciente no ha vuelto a su situación basal; en pacientes con un traumatismo precedente a la crisis, y en pacientes con una historia médica de riesgo elevado. En otras situaciones, el rendimiento de un estudio de imagen urgente que identifique una alteración que requiera una intervención urgente es menor del 1%. *Se prefiere la RM en lugar de un escáner mediante TC y en la mayoría de los pacientes debería considerarse su realización en un contexto no urgente;* la TC es útil si se necesita un estudio rápido para evaluar un traumatismo, una masa o signos de aumento de la presión intracraneal. En situaciones seleccionadas, como cuando las manifestaciones clínicas y el EEG son compatibles con una epilepsia generalizada genética como una epilepsia con ausencias infantiles, quizá no sea necesaria una RM cerebral. De forma rutinaria no se utiliza gadolinio (contraste) cuando se realiza una RM salvo que haya sospecha clínica de una neoplasia, malformación vascular, absceso u otro proceso infeccioso o inflamatorio. En el capítulo 611.2 se incluyen detalles más extensos respecto al abordaje de una primera crisis.

611.1 Crisis febriles

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis febriles son aquellas que se producen entre los 6 y los 60 meses de edad (pico a los 12-18 meses), con una temperatura de 38 °C o más, que no se deben a infección del SNC o a ningún desequilibrio metabólico y que se producen sin antecedentes de crisis afebriles previas. Una **crisis febril simple** es un episodio primario generalizado, por lo general tónico-clónico, asociado a fiebre, con una duración máxima de 15 minutos y que no recidiva en un periodo de 24 horas. Una **crisis febril compleja** es más prolongada (>15 minutos) y/o es focal y/o se repite en un periodo de 24 horas. El **estado epiléptico febril** es una crisis febril que dura más de 30 minutos. La mayoría de los pacientes con crisis febriles simples tienen un estado poscrítico muy corto y suelen volver a su conducta y nivel de conciencia basales normales en un plazo de minutos tras la crisis. Una **epilepsia febril relacionada con una infección** (o **refractaria**) **(FIRES)** es un trastorno muy distinto que se observa predominantemente en varones más mayores (>5 años) y asociada a una enfermedad de tipo encefalitis aunque sin un agente infeccioso identificable. Los niños con FIRES eran previamente normales, pero posteriormente desarrollan dificultad para tratar la epilepsia.

Entre el 2 y el 5% de los lactantes y niños sin enfermedades neurológicas sufren, por lo menos, una crisis febril, por lo general simple. Las crisis febriles simples no conllevan mayor riesgo de mortalidad, a pesar de que son preocupantes para los padres. Las crisis febriles complejas pueden asociarse a un aumento de las tasas de mortalidad a largo plazo del doble, en comparación con la población general durante los 2 años posteriores, probablemente debido a afecciones concurrentes. Tener una o más crisis febriles simples no se asocia a efectos adversos a largo plazo. En comparación con controles emparejados por edad, los pacientes con crisis febriles no

Tabla 611.5 Factores de riesgo de recidiva de las crisis febriles*

MAYORES
Edad <1 año
Duración de la fiebre <24 horas
Fiebre 38-39 °C
MENORES
Antecedentes familiares de crisis febriles
Antecedentes familiares de epilepsia
Crisis febriles complejas
Asistencia a guardería
Sexo masculino
Menor concentración de sodio sérico en el momento de la presentación

*La ausencia de factores de riesgo conlleva un riesgo de recidiva de alrededor del 12%; un factor de riesgo, 25-50%; dos factores de riesgo, 50-59%, y tres o más factores de riesgo, 73-100%.

Tabla 611.6 Factores de riesgo para la aparición de epilepsia con posterioridad después de una crisis febril*

FACTOR DE RIESGO	RIESGO DE EPILEPSIA POSTERIOR (%)
Crisis febril simple	1
Crisis febriles recidivantes	4
Crisis febriles complejas (duración >15 min o recidiva en 24 h)	6
Fiebre <1 hora antes de la crisis febril	11
Antecedentes familiares de epilepsia	18
Crisis febriles complejas (focales)	29
Anomalías del neurodesarrollo	33

*Tener más de un factor de riesgo es, al menos en parte, aditivo.

tienen ningún aumento de la incidencia de anomalías conductuales, del rendimiento escolar, de la función neurocognitiva ni de la atención. Sin embargo, los niños que desarrollan más adelante epilepsia pueden presentar estas dificultades. Las crisis febriles recidivan en alrededor del 30% de los que tienen un primer episodio, en el 50% después de dos o más episodios y en el 50% de los lactantes menores de 1 año al inicio de la crisis febril. Varios factores afectan al riesgo de recidiva (tabla 611.5). Aunque alrededor del 15% de los niños con epilepsia ha tenido crisis febriles, solo el 5% (rango del 1-33% en función de los factores de riesgo) de los que sufren dichas crisis desarrollará epilepsia más adelante en la vida. Hay varios factores pronósticos de la epilepsia después de las crisis febriles (tabla 611.6).

FACTORES GENÉTICOS Y OTROS QUE CONDUCEN A CRISIS FEBRILES

La contribución genética a la incidencia de las crisis febriles se manifiesta por unos antecedentes familiares positivos para dichas crisis en muchos pacientes. En algunas familias, el trastorno se hereda como un rasgo autosómico dominante y se han identificado varios genes individuales causantes de la enfermedad en dichas familias. Sin embargo, en la mayoría de los casos el trastorno parece ser poligénico y permanecen sin identificar bastantes genes predisponentes. Los genes asociados a crisis febriles incluyen *SCN1A, SCN1B, SCN9A* y *CPA6*. Respecto a otras etiologías, una disregulación entre la citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6 e IL-8, y citocinas antiinflamatorias ILR-1A se ha asociado a **estado epiléptico febril.** Una proporción ILR-1A/IL-8 disminuida (sugestivo de un estado proinflamatorio global) pronostica alteraciones en el hipocampo en la RM realizada tras un estado epiléptico febril. Por tanto, la proporción ILR-1A/IL-8 puede ser un biomarcador potencial para identificar pacientes con crisis febriles que tienen un riesgo mayor de desarrollar una epilepsia mesial del lóbulo temporal más adelante a lo largo de la vida.

Casi cualquier tipo de epilepsia puede verse precedido por crisis febriles. Unos pocos síndromes epilépticos suelen comenzar también con crisis febriles; estos son la **epilepsia generalizada con crisis febriles plus** (EGCF +), la **epilepsia mioclónica grave de la lactancia** (EMGL o **síndrome de Dravet**) y, en muchos pacientes, la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal.

La **EGCF+** es un síndrome autosómico dominante con un fenotipo muy variable. Se suele iniciar en la primera infancia y la remisión suele producirse en la fase media de la infancia. Se caracteriza por crisis febriles múltiples y varios tipos posteriores de crisis generalizadas sin fiebre, como crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia, mioclónicas, atónicas o mioclónicas astáticas con gravedad variable. También se ha descrito una variante de epilepsia focal con crisis febriles plus en la que las crisis son focales en lugar de generalizadas.

El **síndrome de Dravet** es el cuadro más grave del espectro fenotípico de las epilepsias asociadas a crisis febriles. Constituye una entidad separada específica que es una de las formas más graves de epilepsia de inicio en la lactancia. Se caracteriza inicialmente por crisis clónicas unilaterales febriles o afebriles, que recidivan cada mes o 2 meses. Estas crisis iniciales suelen estar inducidas por la fiebre, pero se diferencian de las crisis febriles habituales, ya que son más prolongadas, más frecuentes y focales, y se producen agrupadas. Con posterioridad, las crisis comienzan a aparecer con grados menores de fiebre y luego sin fiebre. Durante el segundo año de la vida, las mioclonías, ausencias atípicas y crisis focales son frecuentes y suele producirse un retraso del desarrollo. Este síndrome está causado a menudo por una mutación *de novo,* aunque pocas veces se hereda de forma autosómica dominante o puede heredarse a partir de un progenitor portador no afecto. Las mutaciones del gen *SCN1A* son la causa más frecuente de síndrome de Dravet (responsables del ~80% de todos los casos). El mismo gen está mutado en el espectro de EGCF + ; sin embargo, en el síndrome de Dravet las mutaciones provocan la pérdida de la función y, por tanto, un fenotipo más grave. Hay diversas variantes más leves del síndrome de Dravet que presentan algunas de las características previas y que se denominan espectro del síndrome de Dravet o EMGL-limítrofe. Raramente, los genes *GABRG2, SCN1B* y *SCN2A* también pueden producir un síndrome de Dravet; no obstante, en el 10-20% de los casos no se identifica una mutación específica de un gen.

La mayoría de los pacientes que habían tenido crisis febriles prolongadas y encefalopatía después de la vacunación y en quienes se había sospechado una encefalopatía vacunal (crisis comiciales y regresión psicomotora producidas después de la vacunación y atribuidas a la vacuna) tienen mutaciones del síndrome de Dravet, lo que indica que su enfermedad está causada por la mutación y no es secundaria a la vacuna. Esto ha suscitado dudas sobre la propia existencia de la entidad denominada encefalopatía vacunal.

EVALUACIÓN

El enfoque general del paciente con crisis febriles se muestra en la figura 611.2. Todos los niños que presenten una crisis febril requieren una anamnesis clínica detallada y una exploración general y neurológica exhaustiva. Las crisis febriles ocurren a menudo en el contexto de la otitis media, infecciones por roséola y por el virus herpes humano (VHH) de tipo 6, e infecciones por norovirus, enterovirus, *Shigella* o agentes similares, por lo que la evaluación es más exigente. En los pacientes con estado epiléptico febril, las infecciones por el VHH-6B (con más frecuencia) y por el VHH-7 suponen el 30% de los casos.

Punción lumbar

En el diagnóstico diferencial debería tenerse en cuenta la meningitis y se debería realizar una punción lumbar en todos los lactantes menores de 6 meses que presenten fiebre y crisis comiciales, o si el niño tiene aspecto de enfermo, o bien a cualquier edad si existen signos clínicos o síntomas sospechosos. La punción lumbar es optativa en los niños de 6-12 meses que no estén correctamente vacunados contra *Haemophilus influenzae* de tipo b y *Streptococcus pneumoniae* o cuyo estado vacunal se desconozca. La punción lumbar también es opcional en los niños que hayan recibido un tratamiento previo con antibióticos. En los pacientes que presenten un estado epiléptico febril, una punción lumbar no traumática raramente muestra una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (el 96% tienen <3 células nucleadas en el LCR) con las proteínas y la glucosa del LCR normales de forma simultánea. Una pleocitosis sugiere infección bacteriana o vírica.

Electroencefalograma

Si el niño presenta la primera crisis febril simple y sin otras anomalías neurológicas, no se necesita un EEG como parte de la evaluación. El EEG podría no predecir la recidiva futura de las crisis febriles o epilepsia, incluso si su resultado es anómalo. En niños con crisis febriles, en especial en los mayores

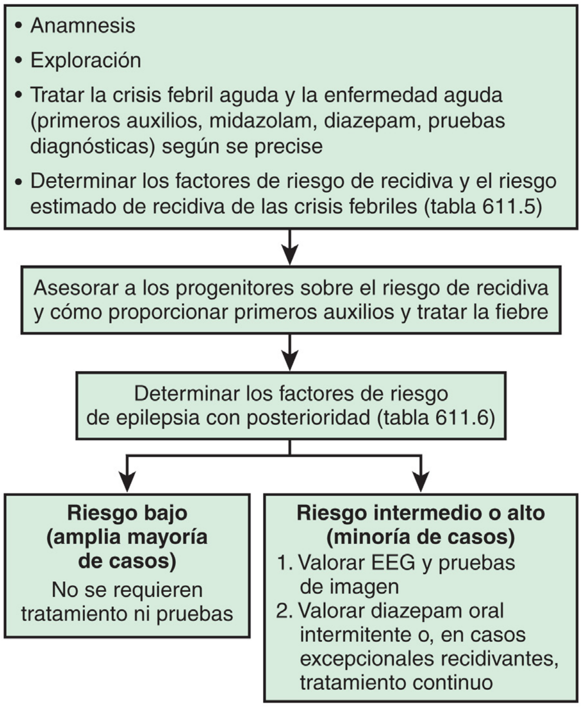

Fig. 611.2 Algoritmo de tratamiento para el manejo de las crisis febriles. *(Modificada de Mikati MA, Rahi A: Febrile seizures: from molecular biology to clinical practice,* Neurosciences *[Riyadh] 10:14-22, 2004.)*

de 4 años, suelen observarse puntas durante los episodios de somnolencia, pero no predicen una epilepsia futura. El EEG realizado en las primeras 2 semanas tras una crisis febril suele mostrar un enlentecimiento inespecífico, por lo general con posterioridad. Por tanto, en muchos casos, si se indica un EEG, este se difiere o se repite pasadas más de 2 semanas. Por consiguiente, el EEG en general debería limitarse a los casos especiales con alta sospecha de epilepsia (v. tabla 611.6) y, por lo general, debe emplearse para delimitar el tipo de epilepsia más que para predecir su aparición. Si se realiza un EEG, debe durar, por lo menos, 20 minutos en vigilia y durante el sueño según las directrices internacionales para evitar malas interpretaciones y sacar conclusiones erróneas. A veces, si el paciente no se recupera de inmediato de una crisis, el EEG puede ayudar a distinguir entre la actividad comicial activa y un periodo poscrítico prolongado. Después de un estado epiléptico febril, un enlentecimiento focal sobre el lóbulo temporal aumenta la probabilidad de que el paciente pueda tener una esclerosis temporal mesial durante el seguimiento.

Análisis de sangre

Los análisis de sangre (electrólitos séricos, calcio, fósforo, magnesio y un hemograma completo) no suelen recomendarse de forma rutinaria en la evaluación de un niño con una primera crisis febril simple. La glucemia debe determinarse inicialmente en una obnubilación prolongada poscrítica o con ingesta oral deficitaria (ayuno prolongado). Los valores séricos de electrólitos pueden ser anómalos en los niños después de una crisis febril, pero esto debería sospecharse por los factores precipitantes o predisponentes observados en la anamnesis y que se reflejan en la exploración física. Si existen indicaciones clínicas (p. ej., una deshidratación), se deberían realizar estas pruebas. Una hiponatremia se asocia con un riesgo mayor de recidiva de la crisis febril en las siguientes 24 horas.

Pruebas de neuroimagen

La TC o la RM no se recomiendan en la evaluación del niño después de una primera crisis febril simple. La evaluación de los niños con crisis febriles complejas debe ser individualizada. Puede incluir un EEG y pruebas de neuroimagen, sobre todo si el niño presenta anomalías neurológicas. Alrededor del 10% de los niños con estado epiléptico febril tiene edema agudo unilateral o, con menor frecuencia, bilateral, del hipocampo, seguido de una atrofia posterior evidente del hipocampo en, aproximadamente, el 71% de aquellos que mostraron hallazgos agudos. No se ha determinado si estos pacientes desarrollarán después epilepsia del lóbulo temporal.

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento anticomicial, continuo o intermitente, no se recomienda para los niños con una o más crisis febriles simples. Se debe asesorar a los progenitores sobre los riesgos relativos de la recidiva de las crisis febriles y de la epilepsia, así como informarlos de cómo controlar una crisis aguda y ofrecerles apoyo emocional. Si la crisis dura más de 5 minutos, se requiere tratamiento agudo con lorazepam, midazolam o diazepam (v. cap. 611.8 para el tratamiento agudo de las crisis y el estado epiléptico). Se suele prescribir diazepam rectal a las familias para usarlo en el domicilio como medicación de rescate si una crisis febril que dura más de 5 minutos (v. posología en la tabla 611.15). Como alternativa, se puede usar midazolam bucal o intranasal. En el caso de crisis febriles que recurran frecuentemente, el clonazepam oral intermitente (0,01 mg/kg cada 8-12 horas hasta una dosis máxima de 1,5 mg/día) o diazepam oral (0,33 mg/kg cada 8 horas) durante las enfermedades febriles. Estos tratamientos ayudan a reducir, pero no eliminan, los riesgos de recidiva de las crisis febriles. En el pasado, el tratamiento continuo con los FAE fenobarbital o ácido valproico se ha utilizado ocasionalmente para prevenir crisis febriles. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos no está justificado el uso de un tratamiento continuo, debido al riesgo de efectos secundarios y la falta de beneficios demostrados a largo plazo, incluso aunque se prevea una reducción de la tasa de recidiva de las crisis febriles con estos fármacos.

Los antipiréticos pueden disminuir las molestias del niño, pero no reducen el riesgo de recidiva de la crisis febril. El tratamiento anticomicial crónico puede plantearse en los niños con un alto riesgo de epilepsia posterior. La posibilidad de epilepsia en el futuro no se modifica con o sin tratamiento anticomicial. La deficiencia de hierro se asocia con un aumento del riesgo de crisis febriles, por lo que parece adecuado llevar a cabo la detección de ese problema y su tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.2 Crisis no provocadas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La evaluación de una primera crisis se ha tratado anteriormente en este capítulo. Se implica la estabilización del paciente si el niño acude durante la crisis o un corto periodo después. Se realiza una anamnesis y una exploración cuidadosa para definir apropiadamente la crisis, excluir causas agudas tratables y tratar de determinar la etiología subyacente de la crisis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que tener en cuenta los eventos paroxísticos no epilépticos (v. cap. 612), determinar el tipo de crisis según el nuevo sistema de la LICE (v. tabla 611.1) y evaluar posibles etiologías subyacentes. Algunas crisis pueden comenzar con **auras,** que son experiencias sensoriales referidas por el paciente.

Las crisis motoras pueden ser **tónicas**, **clónicas**, **mioclónicas**, **atónicas** o **astáticas.** Las crisis **astáticas** suelen producirse tras las crisis mioclónicas y causar una pérdida muy momentánea de tono con una caída repentina. Por otra parte, las crisis **atónicas** suelen ser más prolongadas y la pérdida de tono a menudo se desarrolla más despacio. A veces es difícil distinguir entre crisis tónica, mioclónica, atónica o astática basándose solo en la anamnesis cuando la familia refiere únicamente que el paciente «se cae». En estos casos, la crisis puede describirse como una **caída súbita *(drop attack).*** La pérdida de tono o mioclonía solo en los músculos del cuello provoca una crisis más leve, que se denomina **caída de la cabeza.** Las crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas pueden ser focales (incluido un miembro o un solo lado), focales con generalización secundaria o generalizadas primarias. Los **espasmos** epilépticos o espasmos axiales (son los términos preferidos en lugar de espasmos del lactante, porque los espasmos pueden ocurrir después de la lactancia) consisten en flexión o extensión de la musculatura del tronco y las extremidades que se mantiene durante 1-2 segundos; más cortas que la duración observada en las crisis tónicas, que duran más de 2 segundos. Las crisis motoras focales clónicas y/o mioclónicas que persisten durante días, meses o incluso más tiempo se denominan **epilepsia parcial continua.**

Las **crisis de ausencia** son crisis generalizadas que consisten en la presencia de mirada fija, falta de respuesta y aleteo ocular que suele durar unos pocos segundos. Las **ausencias típicas** se asocian con las descargas de punta y onda lenta de 3 Hz y con la epilepsia de tipo ausencias infantiles, que tiene un buen pronóstico. Las **ausencias atípicas** se asocian con descargas de tipo de punta y onda lenta de 1-2 Hz y con atonía de cabeza y mioclonías durante las crisis. Se producen en el **síndrome de Lennox-Gastaut** y síndromes similares, los cuales tienen un mal pronóstico. Las **ausencias juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se asocian con puntas y ondas lentas de 4 a Hz, y se producen a menudo en la epilepsia mioclónica juvenil. El tipo de crisis y otras manifestaciones clínicas permiten determinar el tipo de **síndrome epiléptico** que sufre cada paciente concreto (v. tabla 611.2 y 611.3; v. también caps. 611.3 y 611.4).

Los antecedentes familiares de ciertas formas de epilepsia, como las crisis familiares neonatales benignas, pueden sugerir el tipo específico de síndrome epiléptico. Sin embargo, lo más habitual es que los diferentes miembros de una familia con antecedentes de epilepsia tengan distintos tipos de epilepsia. Los hallazgos específicos en la exploración física pueden señalar un trastorno subyacente responsable de las crisis, como una esclerosis tuberosa o un síndrome de Sturge-Weber, una neurofibromatosis u otras malformaciones cerebrales.

ENFOQUE A LARGO PLAZO DEL PACIENTE Y PRUEBAS ADICIONALES

El enfoque del paciente con epilepsia se basa en el esquema diagnóstico propuesto por el Grupo de Trabajo sobre la Clasificación y Terminología de la LICE, que se recoge en la tabla 611.4. La mayoría de los síndromes epilépticos pueden estar causados por alguna de las múltiples etiologías subyacentes o aún sin determinar. Sin embargo, además existen muchos síndromes epilépticos que se asocian con mutaciones genéticas específicas (v. tabla 611.3 y fig. 611.1). Diferentes mutaciones del mismo gen pueden causar síndromes epilépticos distintos y las mutaciones de genes diferentes pueden causar el fenotipo de síndrome epiléptico. El uso clínico de las pruebas genéticas en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia infantil se ha limitado a pacientes que manifiestan trastornos subyacentes específicos malformativos, metabólicos o degenerativos, los pacientes con síndromes epilépticos graves conocidos (p. ej., síndromes de West y de Dravet, así como epilepsias mioclónicas progresivas) y en pacientes con síndromes de herencia mendeliana (v. tablas 611.2 y 611.3).

En pacientes con epilepsia refractaria a los fármacos o en lactantes con epilepsia de reciente aparición en quienes las pruebas iniciales no mostraron una etiología subyacente se requiere un estudio metabólico completo, que incluya aminoácidos, ácidos orgánicos, biotinidasa y análisis del LCR. Dependiendo de cada caso, otras pruebas pueden incluir algunas o la mayoría de las siguientes determinaciones:

1. La medición de los niveles séricos de lactato, piruvato, perfil de acil carnitina, creatina, ácidos grasos de cadena muy larga y ácido guanidinoacético.
2. La sangre y el suero se deben analizar en ocasiones para medir las enzimas lisosómicas leucocitarias, así como los niveles séricos de coenzima Q, cobre y ceruloplasmina (para el síndrome de Menkes).
3. Hay que realizar un análisis de isoelectroenfoque sérico para detectar una transferrina deficiente en hidratos de carbono.
4. Mediante el análisis de la glucosa en el LCR se busca una deficiencia del transportador de glucosa y se puede estudiar el LCR para evaluar la presencia de células y proteínas (para los síndromes parainfeccioso y postinfeccioso, así como para el síndrome de Aicardi Goutières, que también muestra calcificaciones cerebrales y cuenta con una prueba para determinar el defecto génico específico).
5. Otras pruebas de laboratorio son el índice de inmunoglobulina G (IgG) en LCR, los anticuerpos antirreceptor del NMDA (*N*-metil-d-aspartato) y otros anticuerpos asociados a encefalitis autoinmune, así como los títulos de sarampión en suero y LCR.
6. Los análisis del LCR también pueden confirmar, con el contexto clínico apropiado, el diagnóstico de deficiencia de folato cerebral, dependencia de piridoxina, dependencia de piridoxal 5-fosfato, trastornos mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, trastornos del metabolismo de la neopterina/biopterina, deficiencia de adenilosuccinato liasa y deficiencias de neurotransmisores. En los lactantes que no responden de inmediato al tratamiento anticomicial, la vitamina B_6 (100 mg por vía intravenosa) se da como un tratamiento de prueba para descartar las crisis que responden a piridoxina, con las precauciones necesarias frente a una posible apnea. Es mejor realizar esta prueba con monitorización EEG continua, incluido un periodo de registro basal previo a la administración. Antes de la prueba con B_6 se debe analizar la concentración de ácido pipecólico y determinar los niveles en suero, orina o LCR de ácido α-aminoadípico semialdehído, porque suelen estar elevadas en este síndrome raro y el tratamiento de prueba puede no ser definitivo. Algunos pacientes son dependientes de piridoxal fosfato en lugar de piridoxina. Asimismo, los pacientes con deficiencia de folato cerebral pueden tener crisis refractarias al tratamiento. Por tanto, los tratamientos de prueba de piridoxal fosfato administrados por vía oral (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas) y de ácido folínico (2,5-5 mg dos veces al día si fuera necesario; puede titularse hasta una dosis máxima de 8 mg/kg/día) durante varias semanas pueden ayudar a diagnosticar estos raros trastornos mientras se espera el diagnóstico definitivo con análisis de LCR o pruebas genéticas. Algunas alteraciones del EEG, como los patrones de actividad comicial continua de punta y onda lenta y de ráfaga y supresión también pueden sugerir estos síndromes que responden a vitaminas.
7. Es posible que también haya que analizar la orina para evaluar los sulfitos, que indican una deficiencia del cofactor molibdeno, así como los oligosacáridos y mucopolisacáridos. Puede realizarse una espectroscopia por RM para detectar los picos de lactato y creatina con el fin de detectar una enfermedad mitocondrial y una deficiencia del transportador de creatina.
8. Las pruebas génicas buscan trastornos específicos que pueden manifestarse con crisis, como las mutaciones del gen *SCN1A* en el síndrome de Dravet, el gen *ARX* para el síndrome de West en varones, *MECP2, CDKL5* y protocadherina 19 para el síndrome de Rett y presentaciones similares, proteína de unión a la sintaxina para el síndrome de Ohtahara y polimerasa G para el síndrome de West y otras crisis en lactantes. Las pruebas génicas también puede realizarse para otros síndromes dismórficos o metabólicos.
9. La biopsia muscular se puede realizar para determinar la concentración de las enzimas mitocondriales y de coenzima Q10, y a veces es necesaria la biopsia cutánea para buscar los cuerpos de inclusión que se observan en la ceroidolipofuscinosis neuronal y la enfermedad con cuerpos de Lafora.
10. Se dispone de grupos genéticos que incluyen múltiples genes que pueden causar epilepsia a edades específicas; también se dispone de secuenciación del exoma completo. Estas pruebas pueden ser útiles en pacientes seleccionados. La disponibilidad creciente de grupos de genes, en concreto de aquellos que pueden examinar condiciones que pueden tratarse, como la epilepsia dependiente de vitamina B_6 y el plazo de entrega rápido del resultado de estas pruebas actualmente están comenzando a reemplazar y a obviar la necesidad de muchas de las pruebas enumeradas en los puntos 1-9.
11. Debería realizarse un estudio mediante RM para identificar alteraciones congénitas (displasias corticales, lisencefalia, esquizencefalia), calcificaciones, lesiones focales (ganglios basales) y trastornos de la mielinización (encefalomielitis aguda diseminada [EMAD], leucodistrofias). La RM puede identificar muchos trastornos específicos, como un síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), ictus (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus [MELAS]), encefalitis de Rasmussen, tumores, edema cerebral, hemorragia o trombosis venosa. También debería reseñarse que las crisis aisladas puede producir anomalías reversibles en la RM; estas pueden incluir señales transitorias en la sustancia gris y sustancia blanca subcortical, o anomalías transitorias del hipocampo y del lóbulo temporal.

La mayoría de los pacientes no requiere pruebas complementarias tan completas como las que se han descrito. El ritmo y el alcance del estudio deben determinarlos las características clínicas epilépticas y no epilépticas, los antecedentes familiares y personales del paciente, la respuesta de las crisis a la medicación, la probabilidad de identificar una afección tratable y los deseos y necesidades de la familia para asignar un diagnóstico específico a la enfermedad del niño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.3 Crisis focales y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis focales (antes denominadas *parciales*) representan alrededor del 40% de las crisis en los niños y se pueden dividir en las **crisis focales con preservación de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales simples*),

en las que la conciencia no se altera, y las **crisis focales con alteración de la conciencia** (antes denominadas *crisis parciales complejas*), en las que la conciencia se ve afectada.

Las crisis focales sin y con alteración de la conciencia pueden producirse de forma aislada, una puede evolucionar a la otra (por lo general de preservada a alterada) y/o cada una puede progresar a **crisis generalizadas secundarias,** denominadas crisis tónico-clónicas de focal a bilateral, aunque con menos frecuencia las crisis secundariamente generalizadas pueden ser tónicas, clónicas o atónicas.

CRISIS FOCALES CON PRESERVACIÓN DE LA CONCIENCIA

Pueden adoptar la forma de crisis sensoriales (auras, denominadas *crisis focales conscientes*) o crisis motoras breves, cuya naturaleza específica da pistas sobre la ubicación del foco epiléptico. Las crisis motoras breves son las más comunes y engloban las tónicas focales, clónicas o atónicas. A menudo hay una progresión motora (jacksoniana) de la cara al brazo y a la pierna, movimientos adversivos de la cabeza y el ojo hacia el lado contralateral, o **parálisis** poscrítica **(de Todd)** que puede durar minutos u horas, y en ocasiones más. A diferencia de los tics, las crisis motoras no están bajo control voluntario parcial; las crisis son más a menudo estereotipadas y es menos probable que se manifiesten diferentes tipos en un paciente determinado, comparadas con los tics.

CRISIS FOCALES CON ALTERACIÓN DE LA CONCIENCIA

Estas crisis suele durar 1-2 minutos y a menudo se preceden de un **aura,** como una sensación de elevación abdominal, sentimientos de ya visto o ya vivido, sensación de miedo, alucinaciones visuales complejas, micropsia o macropsia (lóbulo temporal), sensaciones generalizadas difíciles de caracterizar (lóbulo frontal), sensaciones focales (lóbulo parietal) o experiencias visuales simples (lóbulo occipital). Los niños menores de 7 años tienen menos probabilidades que los niños mayores de referir las auras, pero los progenitores pueden observar conductas extrañas precríticas que sugieren la presencia de las auras. Las manifestaciones posteriores consisten en menor capacidad de respuesta, presencia de mirada fija, mirar a su alrededor aparentemente sin propósito y automatismos. Los **automatismos** son movimientos automáticos de la boca con un propósito aparente (oral, alimentario, como mascar) o de las extremidades (manual, como la manipulación de las hojas; automatismos de las piernas, como arrastrar los pies, caminar). A menudo hay salivación, midriasis y rubefacción o cambio de color. El paciente puede parecer que reacciona a algunos de los estímulos de su entorno, pero después no recuerda el episodio epiléptico. A veces, el paciente camina y/o mueve las extremidades de forma marcada o presenta agitación, sobre todo en pacientes con crisis del lóbulo frontal. Las crisis del lóbulo frontal a menudo se producen por la noche y pueden ser muy numerosas y breves, pero otras crisis parciales complejas de otras áreas cerebrales pueden ocurrir por la noche. Suele haber una postura distónica contralateral del brazo y, en algunos casos, rigidez tónica unilateral o bilateral del brazo. Algunas crisis presentan estas manifestaciones con automatismos mínimos o nulos. Otras consisten en alteraciones del nivel de conciencia con manifestaciones motoras contralaterales, por lo general clónicas. Después de la crisis, el paciente puede tener automatismos poscríticos, somnolencia y/o también otros déficits focales transitorios, como debilidad (parálisis de Todd) o afasia.

CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS DE FOCALES A BILATERALES

Estas pueden comenzar bien con fenómenos clínicos generalizados (debido a la rápida propagación de la descarga desde el foco inicial) o como crisis focales con generalización clínica posterior. Suele haber una desviación adversiva de los ojos y la cabeza hacia el lado contralateral al del foco comicial, seguida de actividad generalizada tónica, clónica o tónico-clónica. Es frecuente que el paciente se muerda la lengua y que presente incontinencia urinaria y fecal, vómitos con riesgo de aspiración y cianosis. Las fracturas de las vértebras o del húmero son complicaciones infrecuentes. La mayoría de estas crisis duran 1-2 minutos. Las crisis tónicas focales o tónico-clónicas de focales a bilaterales a menudo se manifiestan como desviación adversiva de la cabeza hacia el lado contralateral, posturas de esgrima, postura en cuatro (mitad o completa) o postura de estatua de la libertad. Estas posturas sugieren a menudo un origen frontal y, cuando el nivel de conciencia está conservado durante estas, apoya que la crisis se originó desde el área motora frontal medial suplementaria.

El EEG en los pacientes con crisis focales/parciales suele mostrar picos u ondas agudas focales en el lóbulo donde se origina la crisis. Un EEG

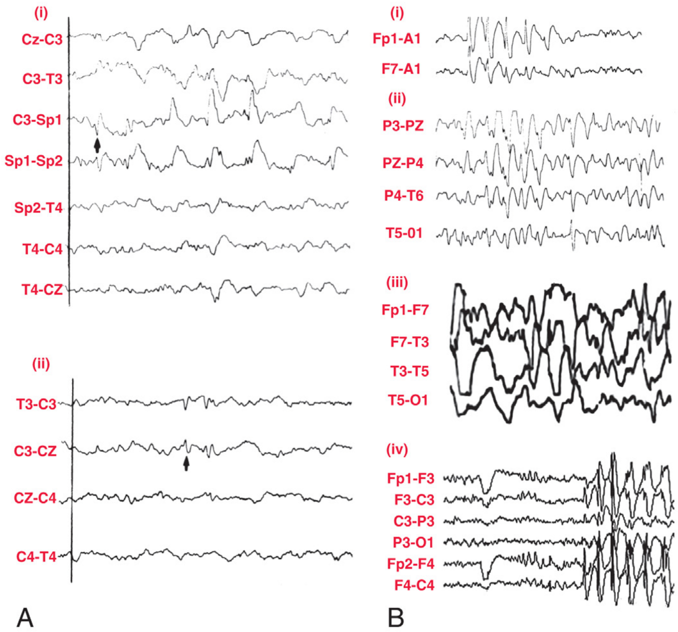

Fig. 611.3 **A,** EEG representativo asociado con crisis parciales: (i) descargas en punta del lóbulo temporal izquierdo *(flecha)* en un paciente con crisis parciales complejas causadas por esclerosis temporal mesial; (ii) puntas centroparietales izquierdas *(flecha)* características de la epilepsia parcial benigna con espigas centrotemporales. **B,** EEG representativos asociados con crisis generalizadas: (i) descarga en punta-onda de 3 Hz de crisis de ausencia con actividad de fondo normal; (ii) punta-ondas lentas intercríticas de 1-2/s en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut; (iii) hipsarritmia con actividad de punta y onda irregular multifocal de alto voltaje, con una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje; (iv) EEG de epilepsia mioclónica juvenil donde se observan puntas y ondas de 4-6 Hz que aumentan con la estimulación lumínica.

con privación de sueño con registro durante este aumenta el rendimiento diagnóstico y es aconsejable en todos los pacientes siempre que sea posible (fig. 611.3). A pesar de ello, alrededor del 15% de los niños con epilepsia tiene un EEG inicial normal ya que las descargas son relativamente poco frecuentes o el foco es profundo. Si la repetición de la prueba no detecta hallazgos paroxísticos, unos registros más prolongados en el laboratorio o utilizando EEG ambulatorio, o incluso una monitorización en vídeo de 24 horas del EEG con el paciente ingresado puede ser útil. La última modalidad es especialmente útil si las crisis son lo bastante frecuentes, porque puede permitir la visualización de los episodios clínicos y el correspondiente trazado del EEG.

Las pruebas de imagen cerebrales son fundamentales en los pacientes con crisis focales. En general, la RM es preferible a la TC, que pasa por alto lesiones sutiles, pero que en ocasiones pueden ser clínicamente significativas. La RM puede mostrar patologías como los cambios debidos a ictus o lesiones hipóxicas previas, malformaciones, esclerosis temporal medial, malformaciones arteriovenosas, patologías inflamatorias o tumores (fig. 611.4).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS BENIGNOS CON CRISIS FOCALES

El síndrome más común de este tipo es la **epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (EBIPC),** que suele comenzar durante la infancia (3-10 años) y se supera hacia la adolescencia. El niño se suele despertar por la noche debido a una crisis focal con preservación de la conciencia que causa hormigueo bucal y faríngeo, así como contracciones tónicas o clónicas de un lado de la cara, con babeo e incapacidad para hablar, pero con la conciencia y la comprensión conservadas. También pueden producirse crisis focales con alteración de la conciencia discognitivas y crisis secundariamente generalizadas. El EEG muestra las típicas puntas centrotemporales de base amplia que tienen una frecuencia notablemente aumentada durante las fases de somnolencia y el sueño. La RM es normal. Los pacientes responden muy bien a los fármacos antiepilépticos (FAE), como la oxcarbazepina y la carbamazepina. En algunos pacientes que solo tienen crisis poco frecuentes y leves, el tratamiento

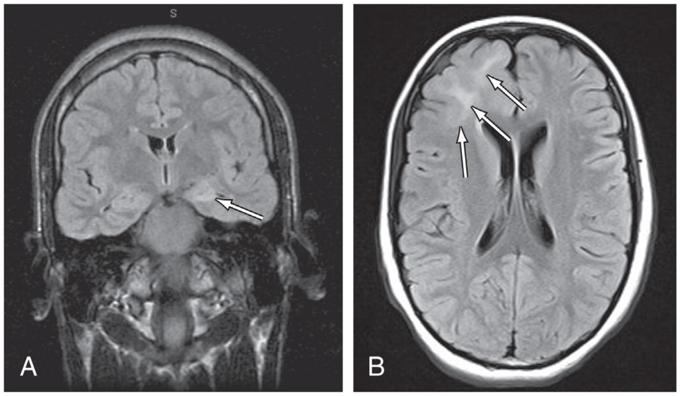

Fig. 611.4 **A,** RM coronal en secuencia FLAIR (inversión-recuperación con atenuación de fluidos) de un niño de 13 años con crisis comiciales refractarias y esclerosis temporal mesial (ETM). La *flecha* señala el hipocampo con la señal hiperintensa característica de la ETM. **B,** RM axial en secuencia FLAIR de un niño de 7 años con crisis refractarias y displasia cortical frontal derecha. Las *flechas* indican la señal de alta intensidad correspondiente a la displasia. (**A** *de Lee JYK, Adelson PD: Neurosurgical management of pediatric epilepsy,* Pediatr Clin North Am *51:441-456, 2004.)*

puede no ser necesario. La **EBIPC atípica** es una variante menos frecuente de la enfermedad que a menudo se caracteriza por una edad de inicio más temprana, múltiples tipos de crisis, incluidas caídas súbitas, patrones EEG atípicos, incluida sincronía bilateral secundaria, y/u otras comorbilidades, como retraso del desarrollo.

La **epilepsia benigna con puntas occipitales** puede aparecer en la primera infancia **(tipo Panayiotopoulos)** y se manifiesta con crisis focales con alteración de la conciencia con vómitos ictales, o aparecen más adelante durante la infancia **(tipo Gastaut)** como crisis focales con alteración de la conciencia, auras visuales y cefaleas migrañosas que ocurren de forma independiente o postictalmente (secuencia epilepsia-migraña). Ambos tipos suelen superarse en unos pocos años.

En los lactantes se han descrito varios **síndromes familiares convulsivos benignos del lactante** menos comunes. En algunos de ellos se conocen la mutación del gen correspondiente y su función (v. tablas 611.2 y 611.3). Se han descrito varios **síndromes benignos del lactante no familiares,** como las crisis focales con alteración de la conciencia con focos temporales, crisis tónico-clónicas de focales a bilaterales con focos variables, crisis tónicas con focos en la línea media y crisis focales asociadas a gastroenteritis leve. Todos ellos tienen un buen pronóstico, responden al tratamiento con prontitud y a menudo solo se necesita tratamiento a corto plazo (p. ej., 6 meses) o ninguno. La **epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante** se ha relacionado con mutaciones en el gen del receptor de la acetilcolina y con mutaciones del gen *KCNT1.* Se manifiesta con crisis nocturnas con postura distónica, agitación, gritos y patadas que responden con prontitud a la carbamazepina. También se han descrito otros síndromes familiares menos frecuentes de epilepsia benigna con diferentes localizaciones, algunos de los cuales se producen de forma exclusiva o principal en adultos.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS GRAVES CON CRISIS FOCALES

La epilepsia estructural/metabólica sintomática secundaria a lesiones cerebrales focales tiene una mayor probabilidad de ser grave y refractaria al tratamiento que la epilepsia genética (idiopática). Se debe señalar que muchos pacientes con lesiones focales, por ejemplo ictus antiguos o tumores cerebrales, nunca tienen crisis o presentan una epilepsia bien controlada. En los lactantes, la epilepsia **refractaria a los fármacos** con crisis focales suele deberse a problemas metabólicos graves, lesiones hipóxico-isquémicas o malformaciones congénitas. Además, en este grupo de edad se ha descrito un síndrome de crisis parciales multifocales graves con regresión mental progresiva y atrofia cerebral denominado **epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias** (EICFM), previamente denominada epilepsia parcial maligna migratoria de la lactancia. Algunos casos de EICFM pueden ser secundarios a mutaciones en el canal de potasio sensible al calcio *KCNT1.* Entre las malformaciones cerebrales causantes de epilepsia focal, se encuentran la displasia cortical focal, hemimegalencefalia, lesión cutánea de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y tumores congénitos, como ganglioglioma y tumores neuroepiteliales disembrioplásicos, así como otros. Las crisis refractarias pueden ser crisis focales con o sin alteración de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales o combinaciones de estos tipos. Si predominan las crisis generalizadas secundarias y adoptan la forma de crisis similares a las ausencias y caídas súbitas, el cuadro clínico puede simular el síndrome de epilepsia generalizada de Lennox-Gastaut y se ha denominado **seudosíndrome de Lennox-Gastaut.**

La epilepsia del lóbulo temporal puede deberse a cualquier lesión de dicho lóbulo. Una causa común es la **esclerosis temporal mesial** (también denominada **medial**), una afección que suele estar precedida por crisis febriles y que pocas veces tiene un origen genético. Desde el punto de vista histológico, estos pacientes tienen atrofia, gliosis o displasia cortical del hipocampo y, en ocasiones, estas alteraciones son de la amígdala. Algunos pacientes presentan mutaciones del gen *SUCO.* La medial del lóbulo temporal es la causa más común de epilepsia parcial remediable mediante cirugía en adolescentes y adultos. A veces, en los pacientes con otras epilepsias estructurales o focales o generalizadas genéticas, las descargas focales son tan continuas que provocan una encefalopatía epiléptica. La activación de las descargas temporales en el sueño puede conducir a la pérdida de expresión verbal y agnosia auditiva **(síndrome de afasia epiléptica de Landau-Kleffner).** La activación de las descargas secundariamente generalizadas y, a veces, de descargas focales durante el sueño provoca un retraso más global secundario al **síndrome de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas** (>85% del registro del sueño de onda lenta está dominado por las descargas).

El síndrome de **encefalitis de Rasmussen** es una forma de encefalitis crónica que se manifiesta con crisis parciales refractarias unilaterales, epilepsia parcial continua y hemiparesia progresiva del lado afectado, con la atrofia progresiva del hemisferio contralateral. La etiología suele ser desconocida aunque se han sugerido etiologías autoinmunes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.4 Crisis generalizadas y síndromes epilépticos relacionados

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

CRISIS DE AUSENCIA

Las crisis de ausencia típicas por lo general comienzan a los 5-8 años y su brevedad hace que a menudo los progenitores las pasen por alto durante muchos meses, incluso aunque pueden producirse hasta cientos de veces al día. A diferencia de las crisis focales con alteración de la conciencia, no tienen aura, por lo general duran solo unos segundos y se acompañan de aleteo palpebral o giro ascendente de los ojos, pero no de automatismos habitualmente más floridos del tipo de las crisis parciales complejas (las crisis de ausencia pueden tener automatismos simples, como chasquidos del labio o tocarse la ropa y la cabeza puede caer mínimamente hacia delante). Las crisis de ausencia no tienen un periodo poscrítico y se caracterizan por la reanudación inmediata de lo que el paciente estaba haciendo antes de esta. La hiperventilación durante 3-5 minutos puede precipitar las crisis y la aparición de descargas de punta y onda lenta de 3 Hz acompañantes. La presencia de sacudidas mioclónicas palpebrales **(síndrome de Jeavons)** y periorbitarias, periorales o sacudidas mioclónicas de extremidades (las últimas denominadas **ausencias mioclónicas**) con las crisis de ausencia típica suele predecir una dificultad en el control de las crisis con medicación. Las crisis de ausencia de inicio precoz (<4 años) o la refractariedad al tratamiento obligan a evaluar un defecto del transportador de glucosa que suele asociarse a una concentración baja de glucosa en el LCR y a anomalías en el análisis de secuenciación del gen del transportador.

Las **crisis de ausencia atípicas** se asocian a componentes mioclónicos y cambios del tono de la cabeza (caída de la cabeza) y el cuerpo, y también suelen ser más difíciles de tratar. Se precipitan por la somnolencia y suelen acompañarse de descargas de punta y onda lenta de 1-2 Hz.

Las **crisis de ausencia juveniles** son similares a las ausencias típicas, pero se presentan a una edad posterior y se acompañan de descargas de punta y onda lenta de 4-6 Hz y de polipunta y onda lenta. Se suelen asociar con la epilepsia mioclónica juvenil (v. epilepsias generalizadas benignas).

CRISIS MOTORAS GENERALIZADAS

Las crisis motoras generalizadas más comunes son las tónico-clónicas generalizadas, que pueden ser generalizadas de forma primaria (bilaterales) o tónico-clónicas de focales a bilaterales secundarias (como se describe en el capítulo 611.3) a partir de un foco unilateral. Si no hay un componente parcial, la crisis suele comenzar con la pérdida del conocimiento y, a veces, con un grito súbito, giro ascendente de los ojos y una contracción tónica generalizada con caída, apnea y cianosis. En algunos casos, un componente clónico o mioclónico precede a la rigidez tónica. La fase tónica se sigue de una fase clónica que, a medida que la crisis progresa, muestra una desaceleración de las contracciones rítmicas hasta que la crisis se detiene, por lo general, 1-2 minutos. Suele producirse incontinencia y un periodo poscrítico. Este último suele durar desde unos pocos minutos hasta varias horas con semicoma o aturdimiento, y somnolencia poscrítica, debilidad, ataxia, hiperreflexia o hiporreflexia, y cefalea. Hay un riesgo de aspiración y lesiones. Los primeros auxilios consisten en la colocación del paciente de lado, la limpieza de la boca, si está abierta, aflojar la ropa apretada o las joyas, extender la cabeza con suavidad y, si es posible, la inserción de una vía aérea por un profesional capacitado. La boca no debe abrirse a la fuerza con un objeto extraño (que podría arrancar dientes y provocar su aspiración) ni con un dedo (lo que podría provocar una lesión grave a los dedos del examinador). Muchos pacientes tienen **crisis tónico-clónicas generalizadas genéticas** aisladas, que pueden asociarse con enfermedades intercurrentes o con una causa que no se pueda determinar (v. cap. 611.2). Las crisis generalizadas tónicas, atónicas y astáticas suelen producirse en las epilepsias pediátricas generalizadas graves. Las crisis mioclónicas generalizadas pueden ocurrir en las epilepsias generalizadas tanto benignas como de difícil control (v. Epilepsias generalizadas benignas y Epilepsias generalizadas graves).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS BENIGNAS

La **epilepsia con crisis de ausencia infantil** suele comenzar en la fase media de la infancia y la mayoría de los pacientes la supera antes de la edad adulta. Alrededor del 25% de los pacientes también desarrolla crisis generalizadas tónico-clónicas, la mitad antes y la otra mitad después del inicio de las ausencias. La **epilepsia mioclónica benigna de la lactancia** consiste en la aparición de crisis mioclónicas y de otro tipo durante el primer año de la vida, con descargas generalizadas de punta y onda lenta de 3 Hz. A menudo, es difícil distinguir al principio este tipo de otros síndromes más graves, pero el seguimiento aclara el diagnóstico. El **síndrome de crisis febriles plus** presenta crisis febriles y múltiples tipos de crisis generalizadas en varios miembros de la familia y en ocasiones distintas personas en la misma familia presentan tipos diferentes de crisis generalizadas y febriles (v. cap. 611.1).

La **epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)** es la epilepsia generalizada más común en adultos jóvenes y representa el 5% de todas las epilepsias. Se ha asociado a mutaciones en muchos genes, incluidos *CACNB4, CLNC2, EJM2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, GABRA1, GABRD* y *Myoclonin1/EFHC1* (v. tabla 611.3). Por lo general, comienza a principios de la adolescencia, con una o más de las siguientes manifestaciones: sacudidas mioclónicas por la mañana, a menudo haciendo que al paciente se le caigan las cosas, crisis generalizadas tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas al despertar y ausencias juveniles. La privación del sueño, el alcohol (en pacientes de más edad) y la estimulación lumínica o, en raras ocasiones, ciertas actividades cognitivas pueden actuar como precipitantes. El EEG suele mostrar descargas generalizadas polipunta y onda lenta de 4-5 Hz. Hay otras formas de epilepsias generalizadas, como la **epilepsia fotoparoxística,** en la que las crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencia o mioclónicas generalizadas se precipitan por estímulos lumínicos, como luces estroboscópicas, cambiar los canales de televisión y la visualización de videojuegos. Puede haber otras formas de **epilepsia refleja** (es decir, **provocada por estímulos**); las crisis asociadas suelen ser generalizadas, aunque algunas pueden ser focales (v. cap. 611.9).

EPILEPSIAS GENERALIZADAS GRAVES

Las epilepsias generalizadas graves se asocian con crisis comiciales refractarias y retraso del desarrollo. La **encefalopatía mioclónica precoz del lactante** se inicia durante los primeros 2 meses de vida, con crisis mioclónicas graves y un patrón de ráfaga-supresión en el EEG. Suele deberse a errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica. La **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** aparece a una edad similar y el EEG es parecido, pero presenta crisis tónicas y suele deberse a malformaciones cerebrales o mutaciones de la proteína 1 de unión a la sintaxina. El término *encefalopatía epiléptica infantil temprana* (EEIT) también se ha utilizado, mayoritariamente por expertos en genética, en un número creciente de otras encefalopatías epilépticas genéticas y encefalopatías epilépticas del desarrollo que se asocian a un número creciente de genes específicos con mutaciones patogénicas (v. tabla 611.3); estas pueden manifestarse o no como un síndrome de Ohtahara, aunque todas comparten la característica de una encefalopatía epiléptica de inicio temprano. Por ejemplo, el tipo 4 de EEIT es el síndrome de Ohtahara producido por mutaciones en la proteína 1 de unión a sintaxina. La **epilepsia mioclónica** grave **del lactante (síndrome de Dravet)** se inicia como un estado epiléptico febril focal o crisis febriles focales, y más tarde se presentan crisis mioclónicas y de otro tipo (v. cap. 611.1).

El **síndrome de West** comienza entre los 2 y los 12 meses, y consta de una tríada de espasmos epilépticos del lactante que suelen presentarse en grupos (sobre todo en momentos de somnolencia o tras fases de despertar), regresión del desarrollo y un patrón típico del EEG denominado **hipsarritmia** (v. fig. 611.3). La hipsarritmia es una actividad de fondo caótica lenta de alto voltaje con puntas multifocales. Los pacientes con síndrome de West criptogénico (a veces denominado idiopático y ahora denominado de etiología desconocida) tienen un desarrollo normal antes de la aparición, mientras que los pacientes con síndrome de West sintomático tienen un retraso del desarrollo previo debido a encefalopatías perinatales, malformaciones, trastornos metabólicos subyacentes u otras etiologías (v. cap. 611.2). En los niños, el síndrome de West también puede deberse a mutaciones del gen *ARX* (a menudo asociadas con genitales ambiguos y anomalías de la migración cortical). El síndrome de West, sobre todo en los casos de etiología desconocida (casos criptogénicos, es decir, casos que no son sintomáticos de un trastorno cerebral metabólico o estructural), es una urgencia médica ya que un retraso del diagnóstico de 3 semanas o más puede afectar al pronóstico a largo plazo. Los progenitores y los médicos suelen pasar por alto los espasmos, al confundirlos con sobresaltos debido a cólicos o a otros síndromes paroxísticos benignos (v. cap. 612).

El **síndrome de Lennox-Gastaut** suele comenzar entre los 2 y los 10 años, y consta de una tríada de retraso del desarrollo, múltiples tipos de crisis que, como norma, incluyen ausencias atípicas y crisis mioclónicas, astáticas y tónicas, así como alteraciones específicas en el EEG. Las crisis tónicas se producen durante el estado de vigilia (causando caídas y lesiones) o también, por lo general, durante el sueño. El tercer componente son los hallazgos del EEG (v. fig. 611.3): punta y ondas lentas de 1-2 Hz, ráfagas de polipunta durante el sueño y una actividad de fondo lenta en vigilia. Los pacientes suelen tener crisis mioclónicas, atónicas y de otro tipo que son difíciles de controlar. La mayoría mantienen un deterioro cognitivo a largo plazo y crisis refractarias a pesar de múltiples tratamientos. Algunos pacientes empiezan con un síndrome de Ohtahara, desarrollan un síndrome de West y luego progresan a síndrome de Lennox-Gastaut. La **epilepsia mioclónica astática (síndrome de Doose)** es un síndrome similar al síndrome de Lennox-Gastaut, aunque más leve, que por lo general no tiene crisis tónicas ni ráfagas de polipunta durante el sueño. El pronóstico es más favorable que el del síndrome de Lennox-Gastaut. Otro síndrome caracterizado por crisis atónicas causantes de un movimiento de cabeceo, así como de crisis tónicas, clónicas y sensibles a estímulos es el **síndrome del cabeceo,** que se observa en algunos países africanos y que suele asociarse con encefalopatía, retraso del crecimiento y grados variables de déficits cognitivos. La etiología subyacente es una probable reacción autoinmune a la lombriz parasitaria *Onchocerca volvulus.*

Las **epilepsias mioclónicas progresivas** son un grupo de epilepsias que se caracteriza por demencia progresiva y crisis mioclónicas y de otro tipo con empeoramiento. La **enfermedad de Unverricht-Lundborg de tipo I** está producida por mutaciones del gen de la cistatina B *(CSTB)*, tiene una progresión más lenta que los otros tipos y suele comenzar en la adolescencia. La **enfermedad de tipo II** o **con cuerpos de Lafora** puede comenzar en la primera infancia, pero suele hacerlo en la adolescencia, es más rápidamente progresiva y a menudo es mortal en la 2.ª o 3.ª década. Puede asociarse a fotosensibilidad, presenta inclusiones de Lafora positivas al ácido peryódico de Schiff en la biopsia muscular o de la piel (en las células de las glándulas sudoríparas ecrinas) y se ha demostrado que se debe a mutaciones de los genes de la laforina *(EPM2A)* o la malina *(NHLRC1/EPM2B)*. Otras causas de la epilepsia mioclónica progresiva son la **epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas** (**MERRF,** producida por mutaciones diversas en el ADN mitocondrial), la **sialidosis de tipo I** (producidas por mutaciones en el gen *NEU1*), las **ceroidolipofuscinosis neuronales** (enfermedades por depósito lisosómicas producidas por mutaciones en los genes *CLN1-CLN4*), la **enfermedad de Gaucher neuropática de tipo 3** (producida por deficiencia de glucocerebrosidasa), la **atrofia dentadorrubro-pálido-luisiana** (producida por la expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos del gen *ATN1*), el **síndrome mioclonía de acción-insuficiencia renal** (anteriormente conocido como

EMP4, producido por mutaciones en el gen *SCARB2*), el **síndrome de epilepsia mioclónica progresiva-ataxia** (anteriormente conocido como EPM5, producido por mutaciones en el gen *PRICKLE1*), y la **epilepsia mioclónica progresiva del mar del Norte** (anteriormente conocida como EPM6, producida por mutaciones en el gen *GOSR2*).

La **encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos** es una encefalopatía epiléptica que ocurre en algunos trastornos congénitos que afectan al cerebro, como el síndrome de Angelman, y consta de crisis mioclónicas casi continuas y difíciles de tratar y, a veces, de otros tipos de crisis.

El **síndrome de Landau-Kleffner** es una enfermedad rara de etiología presumiblemente autoinmune aunque a veces también genética (mutaciones *GRIN2A*). Se caracteriza por la pérdida de las competencias lingüísticas atribuida a agnosia auditiva en un niño previamente sano. Al menos, el 70% de los pacientes tiene crisis clínicas asociadas, pero algunos no las presentan. Cuando se producen crisis comiciales, son de varios tipos, incluidas las focales con preservación de la conciencia, tónico-clónicas de focales a bilaterales, ausencia atípica, focales con alteración de la conciencia y, en ocasiones, crisis mioclónicas. Hay un predominio de descargas de puntas de alta amplitud y ondas que tienden a ser bitemporales. En las etapas evolutivas más tardías de la enfermedad, los hallazgos del EEG pueden ser normales. Las descargas en punta son siempre más evidentes durante el sueño no REM (sin movimientos rápidos oculares), por lo que se debe realizar un EEG durante el sueño en un niño en que se sospeche un síndrome de Landau-Kleffner. La TC y la RM suelen ofrecer resultados normales. En el síndrome específico de epilepsia relacionado, pero distinto desde el punto de vista clínico, con **puntas y ondas continuas en el sueño de ondas lentas (POCSL),** las descargas se producen en >85% del sueño lento, un hallazgo denominado **estado epiléptico eléctrico del sueño (ESES).** El ESES también puede aparecer en el síndrome de Landau-Kleffner, aunque en la POCSL es más probable que las descargas sean frontales o generalizadas, y es probable que los retrasos sean globales. El enfoque y el tratamiento de ambos síndromes son similares. El ácido valproico suele ser el primer anticomicial que se utiliza para tratar las crisis clínicas y puede mejorar la afasia. Algunos niños responden al clobazam, a la combinación de ácido valproico y clobazam, o al levetiracetam. Para el tratamiento de la afasia, la administración nocturna de diazepam (0,2-0,5 mg/kg por vía oral al acostarse durante varios meses) suele utilizarse como tratamiento de primera o segunda línea, al igual que los esteroides orales. La prednisona oral se comienza a 2 mg/kg/día durante 1-2 meses y se reduce durante un periodo de 1-3 meses. De forma alternativa se han utilizado infusiones mensuales de metilprednisolona intravenosa a dosis altas en lugar de esteroides orales. A menudo se necesita un tratamiento prolongado independientemente de qué fármaco(s) obtenga(n) una respuesta del paciente. Si persisten las crisis y la afasia tras el tratamiento de prueba con diazepam y esteroides, se debe plantear un ciclo de inmunoglobulinas intravenosas porque muchos pacientes pueden responder a este. Es imprescindible iniciar un tratamiento logopédico y mantenerlo durante varios años, ya que la mejora de la función del lenguaje se produce a lo largo de un periodo prolongado.

Las **epilepsias metabólicas fácilmente tratables** están bien reconocidas. La **epilepsia dependiente de piridoxina** suele presentarse como una encefalopatía de inicio neonatal o del lactante (y raramente infantil), en ocasiones con un aumento de los movimientos fetales (crisis) intrauterinos. Se producen crisis focales motoras recurrentes, crisis tónicas generalizadas y mioclonías. Las crisis progresan a un estado epiléptico si no se usa piridoxina. El diagnóstico se confirma por la presencia de una elevación de las concentraciones plasmáticas, urinarias y en el LCR de α-aminoadípico semialdehído y una elevación de las concentraciones plasmáticas, y en el LCR de ácido pipecólico. La presencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de los alelos ALDH7A1 (que codifican la proteína antiquitina) confirma el diagnóstico. El uso de 100 mg al día de piridoxina por vía oral (se han usado dosis más altas, hasta de 500-600 mg/día) o intravenosa ayuda a detener las crisis. Las mutaciones del gen *PROSC* también pueden producir epilepsia dependiente de piridoxina. La **encefalopatía epiléptica neonatal sensible al fosfato de piridoxal** (deficiencia de piridox[am]ina 5'-fosfato oxidasa [PNPO]) puede presentarse de manera similar sin síntomas gastrointestinales asociados. Desde el punto de vista diagnóstico, hay una disminución de la concentración de fosfato de piridoxal en el LCR, con un incremento de la concentración en el LCR de levodopa y 3-metoxitirosina junto con una disminución del ácido homovanílico y el ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR. El EEG puede mostrar un patrón de ráfaga y supresión, y el tratamiento consiste en la administración enteral de fosfato de piridoxal (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). Las **crisis sensibles a ácido folínico** también pueden presentarse como una encefalopatía epiléptica neonatal o de la lactancia, y con crisis refractarias al tratamiento. Algunos de estos pacientes tienen un perfil diagnóstico similar a los pacientes con epilepsia dependiente de piridoxina y el cuadro se debe a las mismas mutaciones genéticas, pero responden a la suplementación con ácido folínico, además del uso de piridoxina. La **deficiencia de folato cerebral,** que también responde a dosis altas de ácido folínico (1-3 mg/kg/día), puede manifestarse con epilepsia, discapacidad intelectual, regresión del desarrollo, discinesias y autismo. La concentración de 5-metiltetrahidrofolato en el LCR está disminuida, pero la de folato en el plasma y los eritrocitos es normal. Suele haber mutaciones en el gen del receptor de folato *(FOLR1)* o autoanticuerpos bloqueantes contra los receptores de folato asociados a la membrana del plexo coroideo. Las **deficiencias de tetrahidrobiopterina** con o sin hiperfenilalaninemia pueden cursar con epilepsias y síntomas secundarios a las deficiencias de dopamina (parkinsonismo, distonía), noradrenalina (hipotonía axial), serotonina (depresión, insomnio, cambios de temperatura) y folato (formación de la mielina, calcificaciones de los ganglios basales y crisis epilépticas). El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva con tetrahidrobiopterina y precursores de los neurotransmisores, comenzando lo antes posible. Los **síndromes de deficiencia de creatina** suelen presentarse con retraso del desarrollo, crisis comiciales, rasgos autistas y trastornos del movimiento, y se diagnostican por secuenciación génica y concentraciones urinarias anormales de creatina y de ácido guanidinoacético y/o, dependiendo del tipo de etiología genética subyacente, con ausencia del pico de creatina en espectroscopia-RM cerebral. El uso de monohidrato de creatina y las restricciones dietéticas son útiles. La **deficiencia de biotinidasa,** que se presenta con retraso del desarrollo, crisis comiciales, ataxia, alopecia y exantema cutáneo, y suele asociarse con acidosis metabólica intermitente y perfil orgánico de acidemia láctica y propiónica, responde a la utilización de biotina. Los defectos de la biosíntesis de serina con concentración baja de serina en el plasma o de aminoácidos en el LCR suelen presentar microcefalia congénita, crisis epilépticas refractarias al tratamiento y retraso psicomotor y responden a los suplementos de serina y glicina. El cuadro de **retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal** se debe a las mutaciones activadoras de los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina. Las sulfonilureas que bloquean los canales de potasio constituyen el tratamiento de la diabetes neonatal y probablemente también mejoren los síntomas del sistema nervioso central (SNC) y las crisis epilépticas. El **síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia** se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1* que codifica la glutamato deshidrogenasa. Los pacientes presentan crisis epilépticas hipoglucémicas después de una comida rica en proteínas con hiperamoniemia (concentración de amoníaco de 80-150 µmol/l). El tratamiento consiste en una combinación de restricción proteica, FAE y diazóxido (un agonista de los canales de potasio que inhibe la liberación de insulina). El **síndrome de deficiencia de GLUT-1** suele presentarse con epilepsia de inicio en la lactancia, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida y trastornos complejos del movimiento. Provoca una alteración del transporte de la glucosa al cerebro, que suele diagnosticarse mediante pruebas genéticas o por la presencia de una concentración baja en el LCR de lactato y glucosa, o una proporción baja entre las concentraciones en LCR y sérica de glucosa (<0,4). Las manifestaciones de la enfermedad suelen responder a la dieta cetógena. Las **mutaciones del transportador de tiamina con patología aguda de los ganglios basales** a menudo se presenta con crisis epilépticas asociadas y responde a los suplementos de biotina y tiamina. La **deficiencia del transportador de riboflavina** también puede manifestarse como una crisis epiléptica, además de los síntomas habituales de debilidad neuromuscular (polineuropatía); se trata con suplementos de riboflavina a dosis altas.

611.5 Mecanismos de las crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Se pueden distinguir en la fisiopatología de la epilepsia cuatro procesos mecánicos distintos, a menudo secuenciales. El primero es la **etiología subyacente,** que es cualquier patología o proceso patológico que puede alterar la función y la conectividad neuronales, y que culmina en el segundo proceso **(epileptogénesis)** de hacer que el cerebro sea epiléptico. Algunas veces, la etiología subyacente puede aumentar directamente la excitabilidad incluso sin la contribución de los efectos aguas abajo de la epileptogénesis. En algunas epilepsias genéticas, la etiología subyacente es un trastorno en la función y/o estructura de un canal iónico que comporta una transducción aberrante de la señal, que puede producir crisis epilépticas. Estas mutaciones pueden afectar a los canales dependientes de voltaje (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^- y HCN [cia-

nuro de hidrógeno]), canales activados por ligandos (receptores nicotínico de la acetilcolina y del ácido γ-aminobutírico A [$GABA_A$]) u otras proteínas. Por ejemplo, en el síndrome de Dravet, la mutación con pérdida de función del gen *SCN1A,* el cual codifica una canal de sodio dependiente de voltaje, reduce la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas inhibitorias, lo que incrementa la excitabilidad y la epilepsia. En la displasia cortical humana, la expresión de la subunidad NR2B del receptor NMDA se incrementa, lo que provoca corrientes despolarizantes excesivas. Las mutaciones de genes también pueden afectar a la función del neurotransmisor a través de otros mecanismos. Por ejemplo, las mutaciones del gen *ARX* pueden conllevar una disfunción de las neuronas GABAérgicas y producir un síndrome de West ligado a X, entre otras epilepsias. En el síndrome del X frágil, se sugiere que mutaciones del gen *FMR* potencian la señalización glutamatérgica por vía del receptor mGluR5. En el síndrome de Rett, las mutaciones del gen *MECP2* provocan un aumento en la expresión del receptor NMDA, que puede producir epilepsia y otros síntomas asociados a la enfermedad.

En los espasmos infantiles, los modelos animales sugieren que son mecanismos contributivos los aumentos de hormona liberadora de corticotropina relacionados con el estrés, el bloqueo del canal de sodio y la estimulación del receptor NMDA.

Cada vez se reconocen mejor las etiologías autoinmunes de la epilepsia. Los autoanticuerpos, a veces generados por una reactividad cruzada a partir de una infección reciente o secundarios a neoplasias malignas, pueden unirse a receptores extracelulares o a otras proteínas expresadas en neuronas. Esto de hecho conduce a una respuesta antiinflamatoria y, en algunos casos, a crisis epilépticas. La encefalitis por anticuerpos del receptor NMDA es, probablemente, la causa de epilepsia autoinmune mejor caracterizada, aunque se han asociado otros síndromes de epilepsia a autoanticuerpos dirigidos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje (anti-LGI2 y anti-CASPR2), receptores GABA (GABA-A y GABA-B), receptores de glicina y descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

En segundo lugar, la **epileptogénesis** es el mecanismo por el que el cerebro o parte de este se vuelve epiléptico.

En última instancia, el papel de las vías moleculares de señalización a gran escala en la epileptogénesis, es decir, las vías de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), Ras/ERK y el factor de transcripción silenciador del elemento represor 1 (RE1) (REST; también denominado factor silenciador restrictivo neuronal) se han implicado en los mecanismos causantes de epilepsia. La vía de mTOR se observa en las epilepsias relacionadas con la esclerosis tuberosa, la hemimegalencefalia y la displasia cortical; la vía Ras/ERK en varios síndromes, y la vía REST en la epileptogénesis después de una lesión neuronal aguda. Las crisis repetidas conducen a través de los mecanismos de arriba y otros a la reconexión del cerebro y a epilepsia a largo plazo.

El tercer proceso es el **estado epiléptico de incremento de la excitabilidad** resultante que está presente en todos los pacientes, con independencia de la etiología subyacente o del mecanismo de epileptogénesis. En las neuronas epileptógenas se produce una disregulación de la excitación glutamatérgica frente a la inhibición GABAérgica, lo cual produce un foco o una red epiléptica.

El cuarto proceso es la **lesión neuronal relacionada con la crisis,** como se demuestra a menudo mediante RM en pacientes después de un estado epiléptico prolongado o en aquellos con epilepsia farmacorresistente de larga evolución. Por ejemplo, muchos de estos pacientes muestran edema agudo en el hipocampo o en otras regiones tras un estado epiléptico y atrofia del hipocampo a largo plazo con esclerosis en la RM. En el tejido epiléptico resecado mediante cirugía se han observado evidencias de que las vías apoptóticas se activan en los focos de epilepsia refractaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.6 Tratamiento de las crisis y de la epilepsia

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Después de una primera crisis, si el riesgo de recidiva es bajo, como cuando el paciente tiene un neurodesarrollo, EEG y RM normales (riesgo ~20%), no se suele iniciar un tratamiento. Si el paciente tiene anomalías en el EEG, la RM y/o la exploración neurológica y/o antecedentes familiares positivos de epilepsia, el riesgo es mayor y a menudo se inicia un tratamiento. Otras consideraciones son también relevantes, como el estado de conducción de vehículos de motor y el tipo de empleo en pacientes mayores o la capacidad de los progenitores para controlar las recidivas o el tratamiento con FAE en los niños. Por tanto, la decisión se toma siempre de forma individualizada. Todos los aspectos de este proceso de toma de decisiones deben discutirse con la familia. La figura 611.5 muestra un resumen del enfoque terapéutico de las crisis y de la epilepsia.

ASESORAMIENTO

Una parte relevante del tratamiento de un paciente con epilepsia es educar a la familia y al niño acerca de la enfermedad, su tratamiento y las limitaciones que podría imponer y cómo afrontarlas. Se debe establecer una alianza terapéutica satisfactoria. Suelen ser necesarias restricciones de conducción (en adolescentes), natación y determinados deportes (tabla 611.7). En la mayoría de los estados de EE.UU., el médico no está obligado a comunicar los pacientes epilépticos a la dirección de tráfico, sino que esto es responsabilidad del paciente. Después, el médico debe completar un formulario específico para los pacientes que están autorizados a conducir. También en la mayoría de los estados se requiere un periodo sin crisis de 6 meses y en algunos estados, más tiempo, antes de permitir la conducción. A menudo, nadar en ríos, lagos o el mar, así como el buceo están prohibidos, pero la natación en las piscinas puede autorizarse. Al nadar, incluso los pacientes con epilepsia que tengan un control excelente deben estar bajo la supervisión continua de un observador que conozca su enfermedad y que sea capaz de realizar un rescate como socorrista.

El médico, los progenitores y el niño deben evaluar de forma conjunta el riesgo de participar en actividades deportivas. Para participar en el deporte, es fundamental contar con un tratamiento médico adecuado, un buen control de las crisis y una supervisión correcta para evitar riesgos significativos. El Grupo de Trabajo de la LICE sobre deporte y epilepsia aporta recomendaciones generales para ayudar en la toma de decisiones sobre la participación en deportes de pacientes con epilepsia. Con estas recomendaciones, los deportes se agrupan en categorías basadas en el riesgo potencial de lesión o muerte del paciente y de espectadores. Los **deportes del grupo 1** no se asocian a riesgos adicionales significativos para pacientes con epilepsia e incluyen la mayoría de los de atletismo (excluyendo el salto con pértiga), la mayoría de los deportes de contacto colectivos, como judo y lucha, la mayoría de los deportes colectivos de campo (p. ej., béisbol, baloncesto, críquet, hockey sobre hierba, fútbol americano, rugby), esquí de travesía, curling, danza, golf y deportes de raqueta, incluidos tenis y tenis de mesa. Los **deportes del grupo 2** se asocian a un riego moderado en pacientes con epilepsia, aunque no a los espectadores; incluyen el esquí alpino, arco, salto con pértiga, biatlón/triatlón/pentatlón moderno, piragüismo, deportes colectivos que pueden conllevar una lesión potencialmente grave (boxeo, kárate, kickboxing, etc.), ciclismo, esgrima, gimnasia, montar a caballo, hockey sobre hielo, tiro, patinar con monopatín, patines de ruedas, patines de hielo, esquí y snowboard, natación, esquí acuático y levantamiento de pesas. Los **deportes del grupo 3** se consideran de alto riesgo para el paciente y los espectadores; incluyen aviación, escalada, saltos acuáticos sobre plataformas y trampolines, carreras de caballos, paracaidismo y otras formas de caída libre, rodeo, buceo, saltos de esquí, navegación a vela en solitario, así como surf y windsurf. La tabla 611.7 resume las sugerencias de la LICE y las situaciones específicas en las que el deporte puede permitirse o no. En general, se ha producido un cambio favorable hacia la participación deportiva segura en pacientes con epilepsia más que en restringir indiscriminadamente su participación; no obstante, la decisión tiene que ser individualizada para el paciente y su familia.

El asesoramiento es útil para apoyar a la familia y para educarla sobre los recursos disponibles en la comunidad. La evaluación educativa y, en algunos casos, psicológica puede ser necesaria para calibrar las posibles discapacidades de aprendizaje o patrones conductuales anómalos que pueden coexistir con la epilepsia. La epilepsia conlleva un riesgo de aumento de la mortalidad (dos o más veces las tasas estandarizadas de mortalidad de la población general) y de muerte súbita inesperada. Esto se relaciona, sobre todo, con las afecciones asociadas o subyacentes a la epilepsia (p. ej., tumor, enfermedades metabólicas), con el mal control de las crisis (p. ej., en pacientes con encefalopatías epilépticas graves o crisis refractarias a fármacos) y con el escaso cumplimiento de las terapias prescritas. Por tanto, se recomienda informar a los familiares acerca de este mayor riesgo sin aumentar indebidamente su ansiedad. Muchos familiares sienten la necesidad de observar al paciente de forma continua durante la vigilia y el sueño, y hacen que duerma en la habitación de los progenitores para detectar las crisis. En la actualidad, se

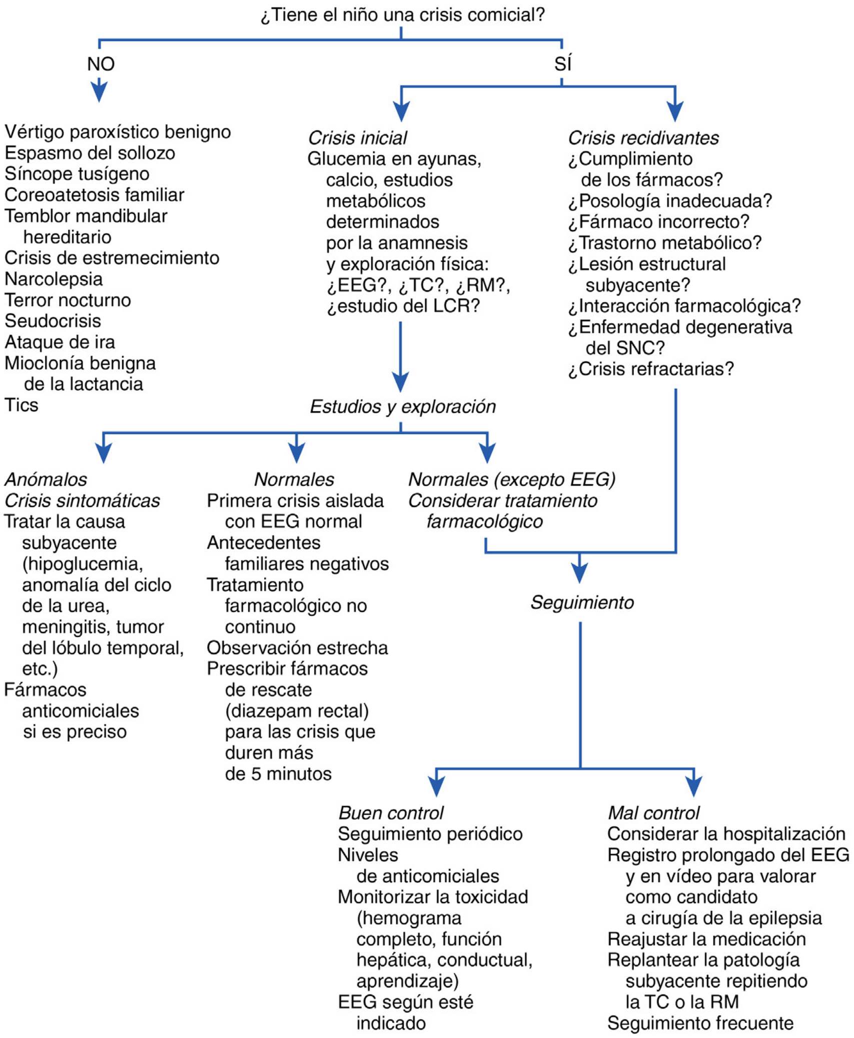

Fig. 611.5 Algoritmo para el abordaje del niño con sospecha de un trastorno convulsivo.

Tabla 611.7 Deportes y consideraciones especiales para los niños con epilepsia*

SITUACIÓN CLÍNICA	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Crisis agudas sintomáticas (una o más)	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Una crisis no provocada	Permitido	Permitido si libre de crisis >12 meses	Permitido si libre de crisis >12 meses
Libre de crisis >12 meses	Permitido	Permitido	Permitido
Crisis relacionadas con el sueño	Permitido	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo
Crisis sin alteración de la conciencia	Permitido	A discreción del neurólogo	No recomendado
Crisis con alteración de la conciencia	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	No recomendado
Epilepsia resuelta sin crisis en >10 años y sin FAE >5 años	Permitido	Permitido	Permitido
Retirada de medicación	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo	A discreción del neurólogo

*Debe individualizarse el consejo específico, dependiendo de la situación clínica del paciente. Grupo 1: deportes de riesgo bajo. Grupo 2: deportes de riesgo moderado. Grupo 3: deportes de riesgo alto. Consúltese el capítulo para más detalles sobre la definición de cada grupo.

Modificada de Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, et al: Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy, *Epilepsia* 57:6-12, 2016.

comercializan equipos de detección de crisis epilépticas que utilizan sensores de movimiento situados debajo del colchón o se llevan en la muñeca para la detección de las crisis. Algunos son decepcionantes e ineficaces a la hora de detectar las crisis, mientras que los datos de otros equipos son alentadores, pues pueden ser útiles para detectar la mayoría de las crisis tónico-clónicas generalizadas durante el sueño; la mayoría no se han estudiado rigurosamente. Aún está por demostrar que estas medidas puedan reducir los casos de **muerte súbita inesperada en la epilepsia (MSIE)** y los progenitores deben evitar una actitud excesivamente protectora para no influir negativamente en la psicología del niño. Se debe proporcionar información sobre qué hacer en caso de crisis, sobre la elección entre aplicar un tratamiento o no, y referente a los fármacos y sus efectos secundarios, así como sobre las complicaciones potenciales de la epilepsia y, si el niño tiene la edad suficiente, también debe recibir esta información.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Los FAE reducen la excitabilidad al interferir con los canales iónicos del sodio, el potasio o el calcio mediante la reducción de la liberación o función de neurotransmisores excitadores, o por el incremento de la inhibición GABAérgica (fig. 611.6). La mayoría de los medicamentos tienen múltiples mecanismos de acción y el mecanismo exacto responsable de su actividad en la epilepsia humana no suele comprenderse por completo. A menudo, los fármacos que actúan sobre los canales de sodio son eficaces contra las crisis parciales y los que actúan sobre los canales de calcio de tipo T son eficaces contra las crisis de ausencia. Los canales de sodio activados por voltaje se bloquean por felbamato, valproato, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, difenilhidantoína, rufinamida, lacosamida y zonisamida. Los canales de calcio de tipo T, que se encuentran en la región del tálamo, se bloquean por valproato, zonisamida y etosuximida. Los canales de calcio activados por voltaje se inhiben por gabapentina, pregabalina, lamotrigina y felbamato. Los canales de calcio de tipo N se inhiben por levetiracetam. La ezogabina/retigabina abre los canales de potasio activados por voltaje KCNQ/Kv7, aunque ha sido retirada del mercado.

Los receptores $GABA_A$ se activan por fenobarbital, benzodiazepinas, topiramato, felbamato y levetiracetam. La tiagabina, debido a su unión a los transportadores de GABA 1 (GAT-1) y 3 (GAT-3), es un inhibidor de la recaptación de GABA. Los niveles de GABA se incrementan por vigabatrina a través de su inhibición irreversible de las GABA transaminasas. El valproato inhibe las GABA transaminasas, actúa sobre los receptores presinápticos $GABA_B$ (al igual que la gabapentina) y activa la ácido glutámico descarboxilasa (la enzima que sintetiza GABA).

La transmisión glutaminérgica se reduce por el felbamato que bloquea el NMDA y el AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico)/receptores de kainato. El topiramato también bloquea los receptores de AMPA/kainato. El levetiracetam y brivaracetam se unen a la proteína SV2A de la vesícula presináptica presente en todas las vesículas de neurotransmisores y, posiblemente, inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores de una manera dependiente del uso. El perampanel bloquea los receptores AMPA de glutamato.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS Y EL SÍNDROME EPILÉPTICO

El tratamiento farmacológico debe basarse en el tipo de crisis y el síndrome epiléptico, así como en otros factores individuales. En general, los **fármacos de primera elección** para las crisis y epilepsias focales son la oxcarbazepina y el levetiracetam; para las crisis de ausencia, la etosuximida; para la epilepsia mioclónica juvenil, o valproato (menos en mujeres debido a sus efectos adversos hormonales y fetales); otras elecciones incluyen levetiracetam (que generalmente es el primer fármaco que se usa en otras crisis generalizadas primarias), lamotrigina, zonisamida, topiramato y perampanel. Existe una controversia significativa sobre estas elecciones y el tratamiento siempre debe individualizarse (v. Elección del fármaco: otras consideraciones).

El mejor tratamiento del **síndrome de West** es la terapia hormonal, bien la forma de inyecciones de ACTH o, posiblemente, de esteroides orales. Hay

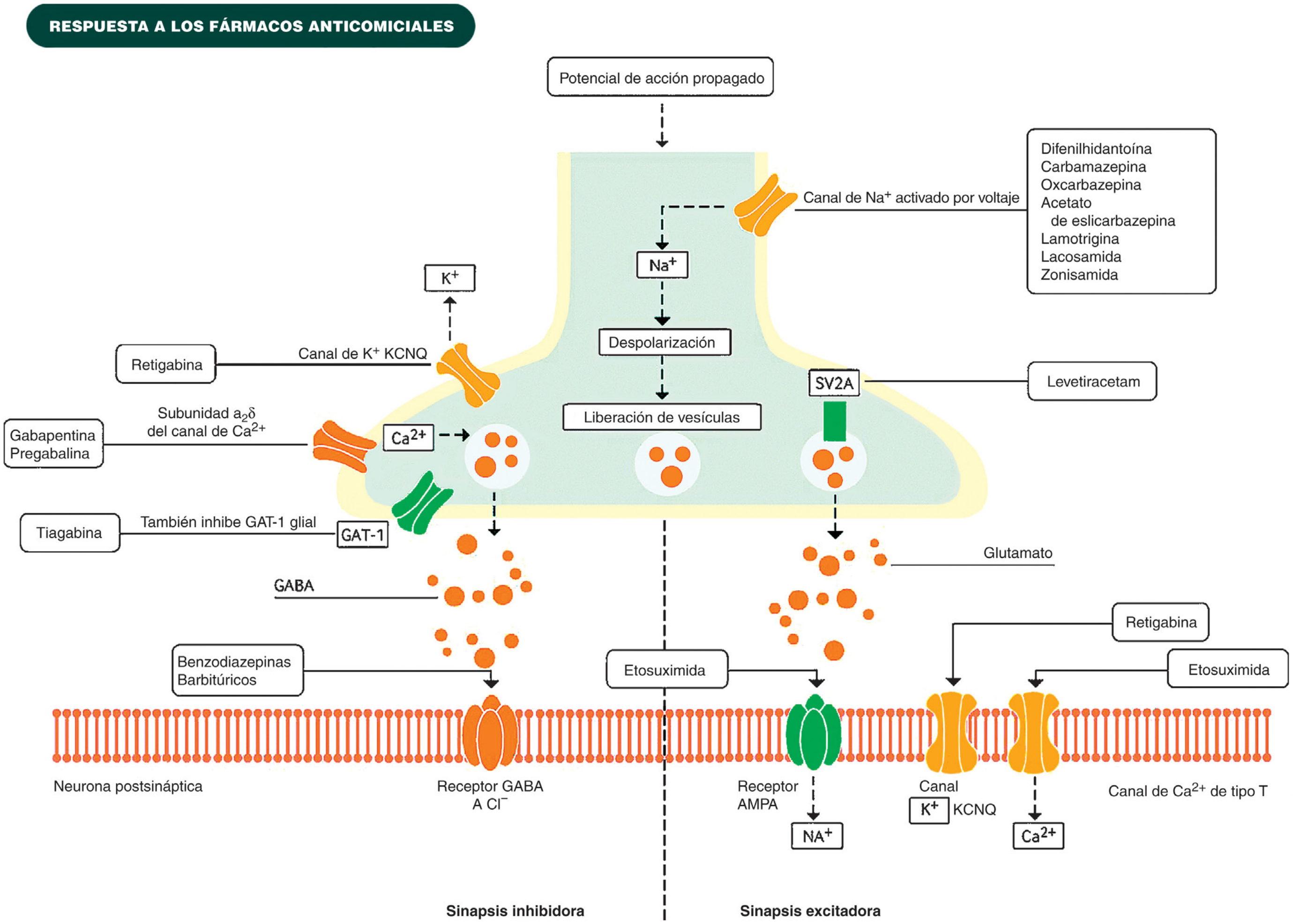

Fig. 611.6 Mecanismos de acción de los FAE que actúan de forma diversa, sobre todo la modulación de los canales iónicos activados por voltaje, la potenciación del GABA y la inhibición del glutamato. Los FAE autorizados tienen efectos sobre las terminaciones nerviosas inhibidoras *(lado izquierdo)* y excitadoras *(lado derecho)*. La eficacia antiepiléptica en ensayos clínicos de la mayoría de estos fármacos como tratamiento complementario inicial no difiere en gran medida, lo que indica que se puede obtener una actividad antiepiléptica aparentemente similar mediante mecanismos dirigidos contra diversas dianas. Sin embargo, los mecanismos de acción supuestos solo se han determinado después de descubrir los efectos antiepilépticos; el descubrimiento de fármacos dirigido por el mecanismo solo ha desempeñado un papel menor. AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico; GABA, ácido γ-aminobutírico; GAT-1, transportador de GABA dependiente de sodio y dependiente de cloruro 1; SV2A, glucoproteína de vesícula sináptica 2A. *(De Schmidt D, Schachter SC: Drug treatment of epilepsy in adults,* BMJ *348:bmj.g254, 2014.)*

varios protocolos que varían en cuanto a la dosis desde alta hasta intermedia o baja). La pauta recomendada de ACTH (80 mg/ml) es una dosis diaria de 150 unidades/m^2 (divididas en dos inyecciones intramusculares diarias de 75 unidades/m^2) que se administra durante un periodo de 2 semanas con una disminución gradual de la dosis a lo largo de otras 2 semanas (30 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días, 15 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días, 10 unidades/m^2 por la mañana durante 3 días y 10 unidades/m^2 en mañanas alternas durante 6 días y después suspender). La respuesta suele observarse en los primeros 7 días. Durante el periodo de reducción de dosis de cualquiera de las pautas, puede producirse una recidiva. Puede tratarse mediante el aumento de la dosis hasta la cantidad previamente eficaz durante 2 semanas y luego reiniciar el descenso. También puede utilizarse ACTH sintética (tetracosactido/cosintropina) tanto tiempo como si se elige el preparado de acción prolongada (depot). La prednisolona oral a dosis elevadas es una alternativa de menor coste a la ACTH y no requiere que los familiares aprendan a administrar inyecciones intramusculares; no obstante puede ser de eficacia inferior.

Se suele realizar un EEG de vigilia y de sueño 1, 2 y 4 semanas después del inicio de la terapia hormonal para monitorizar la respuesta del paciente, con el fin de que desaparezca la hipsarritmia en el EEG y de interrumpir las crisis epilépticas. Los efectos secundarios, que son más frecuentes con las dosis más altas, consisten en hipertensión, desequilibrio electrolítico, infecciones, hiperglucemia y/o glucosuria y úlceras gástricas. Es recomendable el tratamiento preventivo con un antagonista H_2 o con un inhibidor de la bomba de protones mientras el paciente reciba tratamiento hormonal. También están contraindicadas las vacunas con virus vivos y otras vacunas no son eficaces durante el tratamiento con ACTH y esteroides debido a los efectos inmunosupresores de estos agentes hormonales. Por tanto, no se administran vacunas durante el tratamiento hormonal y el periodo siguiente (habitualmente ≤3 meses tras la última dosis).

La vigabatrina puede usarse como fármaco de primera elección para los **espasmos del lactante** en pacientes con esclerosis tuberosa y es la segunda elección si el tratamiento hormonal ha sido ineficaz en otros casos. Su principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, que se observa en alrededor del 30% de los pacientes, con más frecuencia si el fármaco se utiliza más de 6 meses, con los consiguientes defectos del campo visual que persisten a pesar de retirar el fármaco. El nivel de evidencia de su eficacia es más débil que para la ACTH, pero más fuerte que para otros fármacos alternativos. La evidencia emergente sugiere que el tratamiento dual con vigabatrina y terapia hormonal al inicio de los espasmos puede ser superior al de la terapia hormonal aislada. La dieta cetógena probablemente es el tratamiento de tercera línea. Las opciones de tratamiento subsiguiente para los espasmos incluyen valproato, benzodiazepinas como nitrazepam y clonazepam, topiramato, lamotrigina, zonisamida y piridoxina, e inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Ninguno de estos fármacos alternativos ofrece resultados uniformemente satisfactorios. Sin embargo, son útiles para disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis en los pacientes con espasmos infantiles sintomáticos y como tratamiento adyuvante en pacientes con espasmos infantiles idiopáticos que no responden por completo a la ACTH o la vigabatrina.

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es otro síndrome epiléptico difícil de tratar. El tratamiento de las crisis del síndrome varía según el tipo de crisis predominante. Para las caídas súbitas (crisis tónicas, atónicas o mioclónicas astáticas), el clobazam, el valproato, la lamotrigina, el topiramato, el felbamato y la rufinamida se consideran eficaces. El felbamato se utiliza como fármaco de último recurso por su toxicidad potencial. Estos fármacos también podrían controlar otros tipos de crisis (parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas, tónicas de otro tipo, mioclónicas). Para los pacientes en quienes predominan las crisis de ausencia atípicas, el valproato, la lamotrigina o la etosuximida suelen ser medicamentos adecuados porque son relativamente menos tóxicos que muchos de los fármacos alternativos. El clonazepam suele ser útil, pero produce una sedación significativa, hiperactividad y babeo, y muchas veces se desarrolla tolerancia a sus efectos antiepilépticos en unos pocos meses. Por consiguiente, en el síndrome de Lennox-Gastaut o en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, el clonazepam suele utilizarse como fármaco de rescate para las crisis epilépticas agrupadas (preparación en comprimido dispersable) o como terapia puente durante unos pocos días hasta que los cambios de dosis de la medicación de base hagan efecto. En los casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas puede emplearse dieta cetógena, zonisamida, levetiracetam, acetazolamida, metosuximida, corticoides o IGIV.

El **síndrome de Dravet** se suele tratar con benzodiazepinas como clobazam y con valproato. La dieta cetógena también puede ser útil en pacientes con este síndrome, incluidos los casos con estado refractario. El estiripentol, que está disponible en algunos países, es útil, sobre todo, combinado con valproato y clobazam, pero se debe ajustar su posología, porque el estiripentol puede aumentar la concentración de clobazam y el valproato puede aumentar los niveles de estiripentol. Otros fármacos son la zonisamida y el topiramato. Se ha descrito que la lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína agravan las crisis en el síndrome de Dravet. Se sospecha que el uso de barbitúricos durante el estado epiléptico en este síndrome se asocia con resultados adversos; por consiguiente, en estos casos deben considerarse tratamientos agudos alternativos.

La FDA ha aprobado recientemente el cannabidiol para el tratamiento de crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut o al síndrome de Dravet en pacientes >2 años. La dosis de inicio es de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). Tras una semana, habitualmente se aumenta a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Si se tolera y fuera necesario, puede aumentarse la dosis hasta 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Se presenta como solución oral (100 mg/ml).

Las **crisis de ausencia** suelen tratarse al principio con etosuximida, que es tan eficaz, pero menos tóxica que el valproato; ambos son más eficaces que la lamotrigina (la cual tiene menos efectos adversos que el valproato). Los fármacos alternativos de primera elección son la lamotrigina y el valproato, sobre todo si coexisten crisis tónico-clónicas generalizadas con las crisis de ausencia, porque estos dos fármacos son eficaces contra estas últimas crisis, mientras que la etosuximida no lo es. Los pacientes refractarios a la etosuximida aún podrían responder al valproato o la lamotrigina. En las crisis de ausencia, el EEG suele ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento y a menudo es más sensible que las observaciones de los progenitores para detectar estos ataques. El EEG se suele normalizar cuando se consigue el control completo de las crisis. Esto no suele ser cierto para las epilepsias parciales. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de ausencia son acetazolamida, zonisamida o clonazepam.

El mejor tratamiento de las **epilepsias mioclónicas benignas** suele ser el valproato, sobre todo cuando los pacientes tienen crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia asociadas. La zonisamida, el clonazepam, la lamotrigina y el topiramato son alternativas.

Las **epilepsias mioclónicas graves** se tratan con fármacos eficaces para el síndrome de Lennox-Gastaut, como topiramato, clobazam, valproato y zonisamida. El levetiracetam también puede tener eficacia en epilepsias mioclónicas.

Las **crisis tónico-clónicas** focales y de **focales a bilaterales** pueden tratarse con oxcarbazepina, levetiracetam, carbamazepina, fenobarbital, topiramato, lacosamida, zonisamida, ácido valproico, lamotrigina, clobazam, perampanel o clonazepam (v. tabla 611.2). A menudo se emplean inicialmente oxcarbazepina y levetiracetam.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO: OTRAS CONSIDERACIONES

Puesto que hay muchas opciones para cada paciente, la elección del fármaco que se va a utilizar es siempre una decisión individualizada que se basa en los datos de eficacia comparativa de los ensayos controlados aleatorizados y en otras consideraciones que se detallan más adelante.

- Se deben tener en cuenta la **eficacia comparativa** (las tablas 611.8 y 611.9 registran las dosis) y el **potencial de agravamiento paradójico de la crisis** por algunos FAE (p. ej., la precipitación de las crisis mioclónicas por la lamotrigina en el síndrome de Dravet y la exacerbación de las crisis de ausencia por la carbamazepina y la tiagabina). Aunque bastantes fármacos antiepilépticos no se han estudiado en la población pediátrica, es habitual el uso de estos fármacos en niños fuera de la ficha técnica y existen estudios que han mostrado que, en general, su eficacia en adultos predice la eficacia en niños con el mismo tipo de crisis.
- **Tolerabilidad comparativa** (v. tabla 611.10): los efectos adversos pueden variar en función del perfil del paciente. El ejemplo más destacado es el mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento con valproato en niños menores de 2 años, administrado en politerapia, y/o con trastornos metabólicos. Por tanto, si se sospecha la existencia de trastornos metabólicos, se deben valorar otros fármacos en primer lugar y el valproato no debe iniciarse hasta que las enfermedades metabólicas se descarten por unos resultados normales de análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, pruebas de función hepática y tal vez pruebas genéticas de trastornos mitocondriales (v. el párrafo sobre la presencia de comorbilidades más adelante). La elección de un anticomicial también puede estar influida por la probabilidad de aparición de efectos secundarios molestos, como aumento de peso (valproato, carbamazepina), hiperplasia gingival (fenitoína), alopecia (valproato), hiperactividad (benzodiazepinas, barbitúricos, levetiracetam, valproato, gabapentina) o irritabilidad/furia (levetiracetam y perampanel). Los niños con problemas conductuales y/o con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden volverse especialmente

Tabla 611.8 Comparación de las recomendaciones para el tratamiento de la epilepsia pediátrica

TIPO DE CRISIS O SÍNDROME EPILÉPTICO	APROBADO POR LA FDA[†]	LICE (2013)[*†]
Inicio focal	CBZ, ezogabina, lacosamida, LEV, LTG, OXC, PB, PER, PHT, TPM, VGB	A: OXC B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, VGB, AVP D: CLB, CZP, LTG, ZNS
EBICT	Ninguno	A, B: ninguno C: CBZ, AVP D: GBP, LEV, OXC, STM
Epilepsia con ausencias infantiles	ESM, AVP	A: ESM, AVP B: ninguno C: LTG D: ninguno
Epilepsia mioclónica juvenil	LEV, LTG, TPM	A, B, C: ninguno D: TPM, AVP
Síndrome de Lennox-Gastaut	CLB, FLB, LTG, rufinamida (atónicas), TPM	No revisado
Espasmos infantiles	ACTH, VGB	No revisado
Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias	LEV, LTG, TPM, PER	A: ninguno B: ninguno C: CBZ, PB, PHT, TPM, AVP D: OXC

*Las recomendaciones de la LICE se enumeran según los niveles de evidencia que apoyan la eficacia de las opciones. Nivel A: uno o más ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de clase I o dos o más ECA de clase II. Nivel B: un ECA de clase II o dos o más ECA de clase III. Nivel C: dos o más ECA de clase III. Nivel D: un estudio de clase III doble ciego o un estudio abierto *o* un estudio clínico de clase IV *o* datos de informes de comités de expertos, opiniones de clínicos on experiencia.

[†]Hay más datos recientes disponibles tras la aprobación por la FDA y la revisión por la LICE, y las implicaciones de estos datos han sido incorporados en la medida de lo posible en la anterior tabla 611.8. En conjunto, estas dos tablas intentan aportar un retrato lo más completo posible de las indicaciones de vanguardia y aprobadas para el tratamiento de la epilepsia pediátrica.

AAN, Academia American de Neurología; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AVP, ácido valproico; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; EBICT, epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales; ESM, etosuximida; FDA, Food and Drug Administration; FLB, felbamato; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LICE, Liga Internacional Contra la Epilepsia LTG, lamotrigina; NICE, National Institute for Clinical Excellence; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PHT, fenitoína; STM, sultiamo; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; ZNS, zonisamida.

Modificada y actualizada de Perucca E, Tomson T: ILAE Subcommission on AED Guidelines: updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia* 54(3):551-563, 2013.

Tabla 611.9 Dosis de fármacos antiepilépticos seleccionados

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
Acetazolamida	Crisis de ausencia (adultos)	1-12 meses: 10; >1 año: 20-30	2-3 veces/día	10-15 mg/l	Tabletas 125, 250, 500 mg
Brivaracetam	Crisis focales (edad >16 años)	50-200 mg/día	2 veces/día		Tabletas 10, 25, 50, 75, 100 mg Solución oral e i.v. 10 mg/ml
Bromuro		50-100	1-2 veces/día	10-15 mEq/l, otras referencias 75-352 mg/dl	Aportado como solución triple de bromuro (240 mg/ml o 500 mg/ml de sal de bromuro)
Carbamazepina*	Focales y TCG (todas las edades)	10-20	3-4 veces/día SR habitualmente 2 veces/día	3-12 mg/l	Cápsulas 150, 300 mg ER Tabletas ER 100, 200, 400 mg Tabletas masticables 100 mg Tabletas 200 mg Suspensión 100 mg/5 ml
Clobazam[†]	SLG (todas las edades mayores a 2 años)	10-40 mg/día	2 veces/día	60-200 µg/l	Tabletas 10 mg, tabletas 20 mg Solución 2,5 mg/ml
Clonazepam[†]	Crisis de ausencia, SLG, crisis mioclónicas (todas las edades)	0,05	2-3 veces/día	25-85 µg/l	Tabletas 0,5, 1, 2 mg Tabletas de desintegración oral de 0,125, 0,25, 0,5 mg
Diazepam	Crisis focales (todas las edades >6 meses)	0,25-1,5 0,01-0,25 IV 0,2-0,5 mg/kg rectal (según la edad; v. tabla 611.15)	2-3 veces/día	100-700 µg/l	Tabletas 2, 5, 10 mg Solución 5 mg/ml, 5 mg/5 ml Gel rectal que puede dosificarse para dispensar 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 mg
Eslicarbazepina	Crisis focales (adulto)	800-1.600 mg/día	1 vez/día		Tabletas 200, 400, 600, 800 mg
Etosuximida	Crisis de ausencia (>3 años)	20-30	2-3 veces/día	40-100 mg/l	Cápsulas 250 mg Solución 250 mg/5 ml
Felbamato	SLG (>2 años) crisis focales (>14 años)	15-45	2-3 veces/día	50-110 mg/l	Tabletas 400, 600 mg Suspensión 600 mg/5 ml
Gabapentina[‡]	Crisis focales (>3 años)	30-60	3 veces/día	2-20 mg/l	Cápsulas 100, 300, 400 mg Tabletas 300, 600, 800 mg Solución 250 mg/5 ml Suspensión 25 mg/ml

Tabla 611.9 Dosis de fármacos antiepilépticos seleccionados *(cont.)*

FÁRMACO	APROBACIÓN FDA (EDAD DE APROBACIÓN)	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO (mg/kg/día) SALVO ESPECIFICADO DE OTRO MODO	DOSIS HABITUAL	NIVELES TERAPÉUTICOS	PREPARACIONES
Lacosamida	Crisis focales (>17 años)	4-12	2 veces/día	≤15 µg/l	Tabletas 50, 100, 150, 200 mg Solución oral 10 mg/ml
Lamotrigina	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	5-15[§] 1-5[¶]	3 veces/día 2 veces/día	1-15 mg/l	Tabletas 25, 100, 150, 200 mg Tabletas dispersables masticables 5, 25 mg TDO 25, 50, 100, 200 mg Tabletas ER 25, 50, 100, 200, 250, 300 mg
Levetiracetam[†]	Inicio focal (edad ≥1 mes), crisis tónico-clónicas (edad ≥6 años), mioclónicas (edad ≥12 años)	20-60	2-3 veces/día	6-40 mg/l	Tabletas 250, 500, 750 mg Solución 100 mg/ml Tabletas SR (ER) 500, 750 mg
Lorazepam	Estado epiléptico (todas las edades)	0,05-0,1	2-3 veces/día	20-30 µg/l	Tabletas 0,5, 1, 2 mg Solución 2 mg/ml
Metosuximida	Crisis de ausencia (niños y mayores)	10-30	2-3 veces/día	10-50 mg/l	Cápsulas 150, 300 mg
Nitrazepam	—	0,25-1	2-3 veces/día	<200 µg/l	Tabletas 5 mg
Oxcarbazepina*	Crisis focales (>2 años)	20-60	2 veces/día	13-35 mg/l	Tabletas 150, 300, 600 mg Suspensión 300 mg/5 ml
Perampanel	Crisis focales (>12 años)	2-12 mg por día (>12 años)	Al acostarse	20-800 ng/ml	Tabletas 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg Solución 0,5 mg/ml
Fenobarbital	Crisis mioclónicas, focales y tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<5 años, 3-5 >5 años, 2-3	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Tabletas 15, 30, 60, 90, 100 mg Solución 4 mg/ml
Fenitoína	Crisis focales, tónico-clónicas y estado (todas las edades)	<3 años, 8-10 >3 años, 4-7	Tabletas, suspensión: 3 veces/día Cápsulas: 1 vez/día	5-20 mg/l	Tabletas 50 mg Cápsulas 30, 100 mg Suspensión 125 mg/5 ml
Pregabalina	Crisis focales (adultos)	2-14	2 veces/día	Hasta 10 µg/ml	Cápsulas 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg Solución 20 mg/ml
Primidona	Crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	10-20	2-3 veces/día	4-13 mg/l	Tabletas 50, 250 mg Suspensión
Rufinamida[†]	SLG (edad >4 años)	30-45	2 veces/día	<60 µg/ml	Tabletas 200, 400 mg
Sultiame[‖]		5-15	2-3 veces/día	1,5-20 µg/ml	Cápsulas 50, 200 mg
Tiagabina	Crisis focales (edad >2 años)	0,5-2	2-4 veces/día	80-450 µg/l	Tabletas 2, 4, 12, 16 mg
Topiramato[†]	SLG, crisis focales y tónico-clónicas (todas las edades)	3-9, titulación lenta	2-3 veces/día	2-25 mg/l	Tabletas 25, 100, 200 mg Cápsulas dispersables 15, 25 mg
Valproato	Crisis de ausencia, mioclónicas, focales y tónico-clónicas (edad >2 años)	15-40. Se usan dosis más altas si el paciente toma inductores enzimáticos (≤60 mg/kg/día)	Cápsulas dispersables: 2 veces/día Solución: 3 veces/día	50-100 mg/l	Cápsulas 250 mg Cápsulas dispersables 125 mg Tabletas 125, 250, 500 mg Solución 250 mg/5 ml
Vigabatrina	Espasmos infantiles y crisis focales (edad >1 mes)	50-150	2 veces/día	20-160 µg/ml (no son útiles los niveles en este fármaco)	Tabletas 500 mg Polvo 500 mg para solución
Zonisamida	Crisis focales (edad >16 años)	4-8	1-2 veces/día	10-40 mg/l	Cápsulas 100 mg

Salvo que se especifique algo distinto, como se señala arriba, el objetivo debería ser el rango menor de la dosis terapéutica y luego ajustarla según sea necesario, dependiendo de la respuesta, efectos secundarios y/o niveles. La pauta de dosis (p. ej., 2-3 veces/día) puede depender de la disponibilidad de un preparado de liberación sostenida y si el paciente está tomando inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina) o inhibidores (p. ej., ácido valproico) que pudieran afectar al fármaco (como se indica en la pauta de dosis en la tabla y el texto).

*Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 2-3 días hasta la dosis plena.

[†]Habitualmente se comienza con un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada 7 días hasta la dosis plena.

[‡]Habitualmente se comienza por un cuarto de la dosis de mantenimiento y se incrementa un cuarto cada día hasta la dosis plena.

[§]Niño que recibe inductores enzimáticos.

[‖]Disponible en algunos países europeos.

[¶]Niño que recibe valproato.

ER, liberación retardada; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; SR, liberación sostenida; TCG, tónico-clónica generalizada; TDO, tableta bucodispersable.

Tabla 611.10 Algunos efectos adversos de los antiepilépticos*

FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO	EFECTO(S) SECUNDARIO(S)
Acetazolamida	Leves: mareo, poliuria, trastornos electrolíticos Graves: síndrome de Stevens-Johnson, nefrolitiasis
Ácido valproico	Leves: ganancia de peso; temblor por hiperamoniemia, alopecia, irregularidades menstruales Graves: toxicidad hepática y pancreática
Benzodiazepinas	Leves: neurotoxicidad relacionada con la dosis (somnolencia, sedación, ataxia), hiperactividad, babeo, aumento de las secreciones Grave: apnea
Brivaracetam	Mareo, náuseas/vómitos, fatiga, humor deprimido
Bromuro	Leves: irritabilidad, falsa hipercloremia (cloruro falsamente elevado debido al bromuro) Graves: psicosis, exantema, toxicidad de lento desarrollo debido a la semivida larga
Carbamazepina	Leves: tics, leucopenia transitoria; hiponatremia, ganancia de peso, náuseas; mareo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad
Clobazam	Leves: somnolencia, sedación, sialorrea Graves: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Difenilhidantoína y otras hidantoínas	Leves: hiperplasia gingival, cara tosca, hirsutismo, síntomas cerebelovestibulares (nistagmo y ataxia) Graves: síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad
Esilcarbazepina	Mareo, ataxia, nauseas/vómitos, diplopía, temblor, somnolencia, cefalea, fatiga
Felbamato	Leves: anorexia, vómitos, insomnio, hiperactividad, mareo Graves: riesgo grave de toxicidad hepática y hematológica que requiere una monitorización estrecha (1:500 en niños >2 años con trastornos neurológicos complejos)
Fenobarbital y otros barbitúricos	Leves: neurotoxicidad, insomnio, hiperactividad, signos de distraibilidad, fluctuación del estado de ánimo, ataques agresivos Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Gabapentina	En niños: inicio agudo de agresión, hiperactividad En adultos: euforia y desinhibición conductual, ganancia de peso
Lacosamida	Leves: diplopía, cefalea, mareo, náuseas Graves: posibles arritmias cardiacas (si hay predisposición)
Lamotrigina	Leves: efectos secundarios del SNC: cefalea, ataxia, mareo, temblor, pero por lo general menos que con otros anticomiciales Graves: síndrome de Stevens-Johnson, pocas veces hepatotoxicidad
Levetiracetam	Efectos adversos del SNC: somnolencia, astenia, mareo, pero por lo general menos que con otros antiepilépticos En los niños: rabia, irritabilidad, otros síntomas conductuales En adultos: estado de ánimo depresivo
Oxcarbazepina	Somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, apatía, exantema, hipertricosis, hipertrofia gingival, hiponatremia
Perampanel	Agresividad, ideación homicida, conductas/ideación suicida
Pregabalina	Leves: mareo, edema periférico, visión borrosa, ganancia de peso, trombocitopenia Graves: reacciones de hipersensibilidad,
Primidona	Leves: toxicidad del SNC (mareo, disartria, inestabilidad, somnolencia, depresión) Graves: hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Rufinamida	Leves: somnolencia, vómitos Graves: contraindicada en el síndrome del intervalo QT corto familiar
Succinimidas	Leves: náuseas, molestias abdominales, anorexia, hipo Graves: síndrome de Stevens-Johnson, lupus inducido por fármacos
Tiagabina	Leves: mareo, somnolencia, astenia, cefalea y temblor, precipitación de crisis de ausencia o mioclónicas Graves: precipitación de estado epiléptico no convulsivo
Topiramato	Leves: disfunción cognitiva, pérdida de peso, hipohidrosis, fiebre Graves: precipitación de glaucoma, nefrolitiasis
Vigabatrina	Leves: hiperactividad Graves: déficits irreversibles del campo visual, retinopatía que requiere evaluaciones oftalmológicas frecuentes y seguimiento
Zonisamida	Fatiga, mareo, anorexia, enlentecimiento psicomotor, ataxia, pocas veces alucinaciones, hipohidrosis y fiebre, nefrolitiasis

*Prácticamente todos los fármacos anticomiciales pueden causar toxicidad del SNC y potencialmente, exantemas y reacciones alérgicas graves. Por favor, revísese la lista completa de efectos secundarios en el prospecto aprobado por la FDA.
SNC, sistema nervioso central.

hiperactivos con los fármacos GABAérgicos mencionados previamente. Esto suele influir en la elección de los medicamentos.

- **Coste y disponibilidad:** el coste de los fármacos antiepilépticos más nuevos a menudo impide su uso, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde el precio es un problema considerable. Además, muchos medicamentos no están disponibles en numerosos países, 1) porque son demasiado caros, 2) porque paradójicamente son demasiado baratos (menor margen de beneficio) o 3) debido a restricciones regulatorias. Los FAE tienen un rango terapéutico estrecho, por lo que cambiar de un fármaco de marca a las formulaciones genéricas o de un genérico a otro puede modificar los niveles, lo que podría dar lugar a la aparición de crisis epilépticas o de efectos secundarios.
- **Facilidad de inicio** del FAE: los fármacos que se inician de forma muy gradual, como la lamotrigina y el topiramato, no deberían elegirse en situaciones en las que sea preciso alcanzar un nivel terapéutico rápidamente. En estas situaciones se debería optar por medicamentos que tienen preparaciones intravenosas o que se pueden iniciar y ajustar con más rapidez, como levetiracetam, fenitoína, lacosamida o valproato.
- **Interacciones con otros fármacos** y presencia de medicación de base: un ejemplo es la posible interferencia de los fármacos inductores enzimáticos con muchos agentes quimioterápicos. En esos casos se utilizan medicamentos como la gabapentina o el levetiracetam. Además, el valproato inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de lamotrigina, fenobarbital y felbamato. También desplaza a la difenilhidantoína unida a proteínas de sus sitios de unión proteica, lo que aumenta la fracción libre, y, por tanto, se debe monitorizar dicha fracción libre y no la concentración total cuando ambos medicamentos se utilizan juntos. Los inductores enzimáticos, como el fenobarbital, carbamazepina, difenilhidantoína y primidona, reducen los niveles de lamotrigina, valproato y, en menor medida, de topiramato, zonisamida y perampanel. Los fármacos que solo se excretan por el riñón, como el levetiracetam y la gabapentina, no presentan estas interacciones.
- **Presencia de enfermedades concurrentes:** por ejemplo, la presencia de la migraña en un paciente con epilepsia puede hacer que se elija un fármaco que sea eficaz frente a ambas afecciones, como valproato, topiramato o zonisamida. En un paciente obeso debiera evitarse un medicamento como el valproato y en su lugar se podría emplear un fármaco anorexígeno, como topiramato o zonisamida. En mujeres adolescentes en edad fértil suelen evitarse los FAE inductores enzimáticos, ya que pueden interferir con los anticonceptivos; otros FAE, en especial el valproato, pueden aumentar los riesgos de malformaciones fetales. El ácido valproico puede desenmascarar o exacerbar ciertos trastornos metabólicos, como la hiperglicinemia no cetósica, las mutaciones de la ADN polimerasa γ *(POLG)* con depleción del ADN mitocondrial (también denominado síndrome de Alpers-Huttenlocher), otras enfermedades mitocondriales (síndrome de Leigh; miopatía mitocondrial; encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva) y encefalopatías hiperamoniémicas. Las manifestaciones pueden incluir hepatotoxicidad o encefalopatía.
- **Crisis coexistentes:** en un paciente con crisis de ausencia y tónico-clónicas podría utilizarse un fármaco que tenga un amplio espectro de efectos anticomiciales, como la lamotrigina o el valproato, en lugar de los que tienen un espectro estrecho de eficacia, como la difenilhidantoína y la etosuximida.
- **Antecedentes de respuesta previa** a FAE específicos: por ejemplo, si un paciente o un familiar con el mismo problema había respondido previamente a la carbamazepina, esta podría ser una alternativa de elección.
- **Mecanismo de acción de los fármacos:** en este momento, en la mayoría de pacientes, los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la epilepsia no permiten una elección específica de los FAE basándose en la fisiopatología supuesta de la epilepsia. Sin embargo, en general, se cree que es mejor evitar la combinación de medicamentos que tienen mecanismos de acción similares, como la difenilhidantoína y la carbamazepina (ambos actúan sobre los canales de sodio). Se ha descrito que varios medicamentos, como la lamotrigina y el valproato o el topiramato y la lamotrigina, tienen efectos sinérgicos, posiblemente porque sus mecanismos de acción son diferentes.
- **Facilidad de uso:** los fármacos que se administran una o dos veces al día son más fáciles de usar que aquellos que se administran 3 o 4 veces al día. La disponibilidad de una preparación líquida pediátrica, sobre todo si tiene un sabor agradable, también es un factor destacado.
- **Capacidad para monitorizar la medicación** y ajustar la dosis: algunos medicamentos son difíciles de ajustar y de monitorizar, pues requieren mediciones frecuentes de sus niveles sanguíneos. El prototipo de estos medicamentos es la difenilhidantoína, pero muchos de los medicamentos más antiguos, como valproato y fenobarbital, también requieren una monitorización de sus niveles sanguíneos para un ajuste de dosis óptimo. Sin embargo, el propio control puede representar un inconveniente práctico o para la satisfacción del paciente para los fármacos más antiguos en comparación con los nuevos FAE, que no suelen requerir esta monitorización, salvo para comprobar el cumplimiento.
- **Preferencias del paciente y los familiares:** cuando todos los demás elementos son iguales, la elección entre dos o más FAE alternativos aceptables también podría depender de las preferencias del paciente o la familia. Por ejemplo, algunos pacientes podrían querer evitar los efectos secundarios de hiperplasia gingival e hirsutismo, pero pueden tolerar la pérdida de peso, o viceversa.
- **Genética** y pruebas genéticas: una predisposición genética al desarrollo de efectos secundarios inducidos por los FAE es otro factor que puede tenerse en cuenta. Por ejemplo, hay una fuerte asociación entre el alelo HLA-B*1502 del antígeno leucocitario humano y reacciones cutáneas graves inducidas por carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína o lamotrigina en pacientes chinos de la etnia Han y, en menor medida, en poblaciones del Sudeste asiático; por tanto, estos FAE se deben evitar en personas con susceptibilidad genética después de realizar las pruebas para detectar el alelo. Las mutaciones del gen del canal de sodio *SCN1A* indicativas de un síndrome de Dravet también podrían motivar que se evitase la lamotrigina, la carbamazepina, la oxcarbazepina y la difenilhidantoína, usando en su lugar fármacos más apropiados como el valproato, el clobazam o el estiripentol.
- **Perfiles teratogénicos:** basada en la evidencia disponible, levetiracetam y lamotrigina son fármacos de categoría C en la gestación y probablemente los FAE más seguros para usar durante el embarazo. El valproato es un fármaco de categoría X que se asocia a defectos del tubo neural, hipospadias y malformaciones cardiovasculares. *Por tanto, debería evitarse el uso de valproato durante el embarazo.* Topiramato, fenobarbital y fenitoína son fármacos de categoría D en los que se han descrito defectos congénitos al usarse en seres humanos. La decisión de cambiar a un FAE menos teratógeno en vez de continuar con el régimen actual debe realizarse caso por caso y tenerse en cuenta el riesgo de crisis durante el embarazo frente al riesgo de teratogenicidad.
- **Etiología subyacente:** debe considerarse la causa de la epilepsia del paciente y puede conducir a elecciones de tratamiento más específicas, como el uso de terapia inmunomoduladora para una encefalopatía autoinmune o terapias personalizadas y precisas para canalopatías epilépticas específicas o para epilepsias que responden a vitaminas.

INICIO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En las situaciones no urgentes o cuando no es necesaria una dosis de carga, se comienza con la **dosis de mantenimiento** del anticomicial elegido (v. tabla 611.9). Con algunos fármacos (p. ej., oxcarbazepina, carbamazepina, topiramato y perampanel) se comienza incluso con dosis más pequeñas, que **se aumentan de forma gradual** hasta la dosis de mantenimiento para lograr la tolerancia a los efectos secundarios, como la sedación. Por ejemplo, la dosis inicial de oxcarbazepina suele ser de 8-10 mg/kg/día. Se pueden añadir incrementos de 5 mg/kg/día cada 3 días hasta lograr un nivel terapéutico y establecer una respuesta terapéutica o hasta que se producen efectos secundarios inaceptables. Con otros fármacos, como la zonisamida, fenobarbital, difenilhidantoína o valproato, suele tolerarse comenzar con la dosis de mantenimiento. Con algunos, como el levetiracetam y la gabapentina, pueden emplearse ambos planteamientos. Los pacientes deben ser asesorados acerca de los posibles efectos secundarios y estos deben ser monitorizados durante las visitas de seguimiento (v. tabla 611.10).

Ajuste de dosis

Los niveles de muchos FAE suelen tener que determinarse después de iniciar el tratamiento para verificar el cumplimiento y las concentraciones terapéuticas. La monitorización es más útil para los FAE más antiguos, como difenilhidantoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital y etosuximida. Después de iniciar la dosis de mantenimiento o después de cualquier cambio posológico, no se alcanza el estado estacionario hasta que han transcurrido 5 semividas, lo que, para la mayoría de los FAE, requiere 2-7 días (semivida: 6-24 horas). Para el fenobarbital se requieren 2-4 semanas (semivida media: 69 horas). Para la zonisamida es de 14 días en monoterapia y menos que durante la politerapia con inductores enzimáticos (semivida media: 63 horas en monoterapia y 27-38 horas durante el tratamiento combinado

con inductores enzimáticos). Si el nivel terapéutico se debe lograr más rápido, se puede utilizar una dosis de carga con algunos fármacos, por lo general con una dosis única que sea el doble de la dosis promedio de mantenimiento por cada semivida. Para el valproato es de 20 mg/kg; para la difenilhidantoína, de 20 mg/kg, y para el fenobarbital, de 10-20 mg/kg. En ocasiones se administra una dosis de carga menor de fenobarbital en niños mayores (5 mg/kg, que se puede repetir una o más veces en 24 horas) para evitar una sedación excesiva.

Al principio se debe utilizar solo un fármaco y hay que aumentar la dosis hasta lograr el control completo o hasta que los efectos secundarios impidan más incrementos. Entonces, y solo entonces, puede añadirse otro fármaco y reducir el fármaco inicial de forma gradual. El control con un medicamento **(monoterapia)** debería ser el objetivo, aunque algunos pacientes acaban por requerir múltiples fármacos. Cuando sea apropiado, también deben controlarse los niveles después de la adición (o suspensión) de un segundo medicamento debido a las posibles interacciones farmacológicas. Durante el seguimiento, la repetición del EEG cada pocos meses puede ser útil para evaluar los cambios en la predisposición a las crisis. Esto es especialmente cierto en situaciones en las que se contempla una reducción de la medicación en cualquier tipo de crisis comicial y durante el seguimiento para evaluar la respuesta de las crisis de ausencia, porque el EEG refleja la respuesta en estos pacientes.

Monitorización

Para los anticomiciales más antiguos, antes de comenzar el tratamiento suelen realizarse pruebas basales de laboratorio, como hemograma completo, plaquetas, enzimas hepáticas y, posiblemente, pruebas de función renal y análisis de orina, que se repiten periódicamente. La monitorización de laboratorio es más relevante al principio, porque los efectos adversos idiosincrásicos, como la hepatitis alérgica y la agranulocitosis, aparecen con más frecuencia en los primeros 3-6 meses de tratamiento. Estas pruebas de laboratorio suelen comprobarse inicialmente una o dos veces durante el primer mes y luego, cada 3-4 meses. Han surgido serias preocupaciones sobre la utilidad real de la monitorización rutinaria (en ausencia de signos clínicos), ya que la aparición de efectos adversos graves es baja y los costes pueden ser altos. En este momento hay muchos partidarios de una vigilancia rutinaria más distanciada.

En alrededor del 10% de los pacientes puede producirse una leucopenia reversible relacionada con la dosis en pacientes que toman carbamazepina o difenilhidantoína. Este efecto adverso responde a la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento y debe distinguirse de la anemia aplásica o agranulocitosis idiosincrásicas, que son mucho menos frecuentes. Una excepción que requiere una monitorización frecuente (incluso semanal) de la función hepática y de los recuentos sanguíneos durante todo el tratamiento es el felbamato, debido a la alta incidencia de toxicidad hepática y hematológica (1 de cada 500 niños menores de 2 años con trastornos neurológicos complejos que toman el fármaco). La hiperplasia gingival observada con la difenilhidantoína requiere una buena higiene oral (cepillado de los dientes, por lo menos, dos veces al día y enjuagarse la boca después de tomar la difenilhidantoína); en algunos casos puede ser lo bastante grave como para justificar su reducción quirúrgica y/o un cambio de medicamento. Puede aparecer un exantema alérgico con cualquier fármaco, pero es probable que sea más común con la lamotrigina, carbamazepina y difenilhidantoína.

EFECTOS SECUNDARIOS

Durante el seguimiento se debe monitorizar al paciente para detectar los efectos secundarios. En ocasiones se desarrolla un síndrome similar al de Stevens-Johnson, probablemente con más frecuencia con la lamotrigina; también se ha visto que es especialmente común en los pacientes chinos que tienen el alelo HLA-B*1502 y que toman oxcarbazepina, carbamazepina y/o lamotrigina.

Otros efectos secundarios posibles son el raquitismo por difenilhidantoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina (inductores enzimáticos que reducen el nivel de 25-hidroxi-vitamina D mediante la inducción de su metabolismo) e hiperamoniemia por valproato. La monitorización esquelética está justificada en pacientes que reciben tratamiento crónico con FAE, porque suele asociarse con osteopenia independiente o secundaria a deficiencia de vitamina D (baja densidad ósea, raquitismo e hipocalcemia), sobre todo en pacientes que toman medicamentos inductores enzimáticos. Por tanto, se recomienda aconsejar al paciente sobre la exposición al sol y la ingesta de vitamina D, monitorizar sus niveles y, en la mayoría de los casos, se recomienda administrar suplementos de vitamina D. En la actualidad, no existe un consenso sobre la dosis que debe utilizarse para la suplementación o la profilaxis, pero las dosis iniciales de 2.000 UI/día con una monitorización de los niveles son razonables.

La lesión hepática irreversible y el fallecimiento son complicaciones especialmente temidas en los niños pequeños (<2 años) que toman valproato en combinación con otros anticomiciales, en especial aquellos que pueden tener errores congénitos del metabolismo, como aminoacidopatías y enfermedad mitocondrial. Casi todos los FAE pueden producir somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria cuando se alcanzan niveles tóxicos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha determinado que el uso de FAE puede asociarse con un aumento del riesgo de ideación suicida y de suicidio, y ha recomendado el asesoramiento acerca de este efecto secundario antes de iniciar esta medicación. Como es obvio, esto es más aplicable a los adolescentes y los adultos.

Cuando se añade un nuevo FAE, las dosis utilizadas suelen verse afectadas por la medicación de base. Por ejemplo, si el paciente está tomando inductores enzimáticos, las dosis necesarias de valproato, lamotrigina, topiramato, zonisamida y perampaneal suelen ser más altas, a veces 1,5-2 veces de las dosis de mantenimiento habituales. Por otro lado, si el paciente está tomando valproato (un FAE inhibidor enzimático), la dosis de fenobarbital o lamotrigina son de alrededor de la mitad de lo que suele necesitarse. Por tanto, suelen realizarse cambios de la posología de la medicación de base al comenzar o suspender el fármaco causante de la interacción. La variabilidad genética de las enzimas que metabolizan los FAE y, en presencia de genes inducibles de multirresistencia a fármacos (farmacogenómica), podrían explicar algunas de las variaciones interpersonales de la respuesta a ciertos FAE y la variabilidad en las dosis de fármaco necesarias para el control de las crisis. Sin embargo, el uso de estos nuevos conocimientos actualmente se limita, en gran medida, al ámbito de la investigación y aún no se ha aplicado en la práctica clínica habitual.

TRATAMIENTOS ADICIONALES

Los principios de la monoterapia indican que debe plantearse un segundo fármaco después del primero si se han alcanzado sus dosis máximas toleradas y aún no controla las crisis o si produce efectos adversos intolerables. En esos casos se inicia un segundo fármaco, mientras el primero se reduce y luego se suspende. A continuación, el segundo fármaco se aumenta hasta la dosis que controla la crisis o que produce efectos secundarios intolerables. Si el segundo fármaco fracasa, se plantea una monoterapia con un tercer fármaco y una **terapia dual (combinada).**

Los pacientes con **epilepsia farmacorresistente** (denominada antes *intratable* o *refractaria*) (es decir, quienes no han respondido, al menos, a dos pruebas adecuadas de fármacos apropiados) requieren una reevaluación diagnóstica cuidadosa en busca de trastornos subyacentes degenerativos, metabólicos o inflamatorios (p. ej., enfermedad mitocondrial, encefalitis de Rasmussen; v. cap. 611.2) y que se les evalúe como posibles candidatos para la cirugía de la epilepsia. Los trastornos metabólicos tratables que pueden manifestarse como epilepsia farmacorresistente son, entre otros, la epilepsia dependiente de piridoxina y sensible a piridoxal, la deficiencia cerebral de folato, otras entidades que responden a vitaminas (como la enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina/tiamina y la epilepsia que responde a riboflavina), trastornos de neurotransmisores, deficiencia de biotinidasa, deficiencia del transportador de glucosa 1 (responde a una dieta cetógena), defectos de la síntesis de serina, síndromes de deficiencia de creatina, fenilcetonuria no tratada, retraso del desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal e hiperinsulinemia-hiperamoniemia. A menudo, los pacientes que no responden a los anticomiciales son candidatos a recibir esteroides, IGIV o una dieta cetógena.

Los esteroides pueden ser un tratamiento de primea línea en ciertos casos (p. ej., el uso de ACTH en el síndrome de West) aunque también puede usarse en otros síndromes epilépticos farmacorresistentes, como el síndrome de Lennox-Gastaut, mioclónico-astático, punta y onda continua en el sueño de ondas lentas y de Landau-Kleffner. En estas situaciones, el tratamiento esteroideo se administra habitualmente como una infusión intravenosa mensual (pulso de esteroides) o como 2 mg/kg/día (o equivalente) de prednisona oral diaria. Esta dosis se mantiene durante 1-2 meses, después se retira durante un periodo de 1-3 meses. Habitualmente los pulsos de esteroides se toleran mejor comparados con una pauta diaria de esteroides, la cual puede producir más aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión, inmunosupresión y otros efectos secundarios. Puesto que suelen producirse recidivas durante la disminución, así como en síndromes como el de Landau-Kleffner y el de punta y ondas continuas en el sueño lento, a menudo se requiere tratamiento durante más de 1 año.

Se ha descrito que la IGIV también tiene una eficacia similar en los pacientes sin inmunodeficiencia con síndromes de West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y de punta y onda continua en el sueño de ondas lentas, y también puede ser eficaz en las crisis parciales. Hay que comprobar los niveles de IgA antes de iniciar las infusiones (para evaluar el riesgo de reacciones alérgicas, ya que este es mayor en los pacientes con

deficiencia completa de IgA) y proteger al paciente frente a las reacciones alérgicas durante la infusión que pueden producirse incluso en ausencia de deficiencia de IgA. Se ha descrito que concentraciones bajas de IgA o de IgG_2, así como el sexo masculino posiblemente sean factores pronósticos de una respuesta favorable. El régimen habitual es de 2 g/kg repartidos en 2-4 días consecutivos, seguidos de 1g/kg una vez al mes durante 6 meses. Los mecanismos de acción de los esteroides y de la IGIV no se conocen, pero se suponen que son antiinflamatorios, porque se ha demostrado que las crisis incrementan las citocinas y que estas, a su vez, aumentan la excitabilidad neuronal por varios mecanismos, como la activación de receptores del glutamato. Los esteroides y la ACTH también podrían estimular los receptores cerebrales de neuroesteroides que potencian la actividad del GABA y podrían reducir la hormona liberadora de ACTH, que tiene efectos epileptógenos conocidos.

Se cree que la dieta cetógena es eficaz en la deficiencia de proteína transportadora de glucosa 1, la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, la epilepsia mioclónica-astática, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome de Rett, la EMGL (síndrome de Dravet) y los espasmos del lactante. También se ha sugerido una posible eficacia en ciertos trastornos mitocondriales, glucogenosis de tipo V, síndrome de Landau-Kleffner, la enfermedad con cuerpos de Lafora y la panencefalitis esclerosante subaguda. La dieta está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina (primaria), la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de β-oxidación, la deficiencia de acil deshidrogenasa (de cadena media, larga y corta), la deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A de cadena larga y media, la deficiencia de piruvato carboxilasa y las porfirias. Por tanto, suele ser necesario un estudio metabólico adecuado, dependiendo del cuadro clínico, antes de comenzar la dieta (p. ej., perfil de acil carnitina, concentración de carnitina total y libre). La dieta se ha utilizado para las crisis refractarias de diferentes tipos (parcial o generalizada) y consta de un periodo inicial de ayuno seguido por una dieta con una proporción calórica 3:1 o 4:1 de grasa:no grasa, con lípidos basados en grasas animales, aceites vegetales o triglicéridos de cadena media. Muchos pacientes no la toleran debido a diarrea, vómitos, hipoglucemia, deshidratación o sabor desagradable. Las dietas como la de bajo índice glucémico y la dieta Atkins modificada son más fáciles de aplicar, no requieren hospitalización y también pueden ser útiles para tratar la epilepsia.

El cannabidiol (CBD) es un extracto no psicoactivo de la planta de cannabis que ha ganado aceptación como posible terapia adyuvante (añadida) para epilepsias farmacorresistentes, como los síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut.

La **terapia de precisión**, aplicada a la epilepsia pediátrica, se define como una selección del tratamiento específica al paciente o, de forma más precisa, específica a la fisiología, determinada por la información disponible respecto a la fisiopatología subyacente basada en la causa primaria específica genética, metabólica y/u otra en ese paciente. El uso de las terapias de precisión (tabla 611.11) se ha expandido desde que se han identificado más mutaciones epileptógenas de genes como parte del cribado genético de rutina para las epilepsias farmacorresistentes. Esto ha permitido tratamientos dirigidos basados en la mutación específica del gen identificado (v. tabla 611.11). Algunos ejemplos incluyen el uso de quinidina para las mutaciones de *KCNT1* con ganancia de función y la retigabina para las mutaciones de *KCNQ2* con pérdida de función. Las mutaciones de *KCNQ2* con ganancia de función no responden a la retigabina, un hecho que hace hincapié en la necesidad de un análisis cuidadoso del gen que explica el resultado funcional de cada mutación concreta del gen.

Las **epilepsias que responden a vitaminas** también merecen una atención especial porque, si se diagnostican precozmente y se les administra la terapia de precisión, el tratamiento puede tener un impacto significativo sobre el control de las crisis y la evolución del neurodesarrollo. Algunos ejemplos incluyen el uso de piridoxina para las epilepsias asociadas a deficiencia de antiquitina, biotina para la deficiencia de biotinidasa, folato para la deficiencia de folato cerebral y biotina/tiamina para la **enfermedad de los ganglios basales con respuesta a la biotina tiamina,** que puede coexistir con epilepsia y está producida por defectos en un transportador de tiamina cerebral.

Tabla 611.11 Terapia de precisión: consideraciones de tratamiento para las epilepsias genéticas y otros síndromes con prevalencia elevada de epilepsia

GEN MUTADO	TRASTORNO EPILÉPTICO	CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO
ALDH7A1	Epilepsia dependiente de piridoxina	Piridoxina
BTD	Deficiencia de biotinidasa-epilepsia asociada	Biotina
FOLR1	Deficiencia cerebral de folato	Ácido folínico
GRIN2A	Epilepsia relacionada con GRIN2A	Memantina y dextrometorfano para la mutación conganancia de función
KCNQ2	Crisis familiares neonatales o infantiles benignas; encefalopatía epiléptica relacionada con KCNQ2	Retigabina para mutaciones con pérdida de función*
KCNT1	Crisis focales migratorias de la infancia	Quinidina para las mutaciones con ganancia de función
PNPO	Epilepsia dependiente de piridoxal 5′-fosfato	Piridoxal 5′-fosfato
PRRT2	Epilepsia infantil familiar benigna; discinesias paroxísticas; migraña hemipléjica; ataxia episódica	Oxcarbazepina y carbamazepina
SCN1A	Síndrome de Dravet; GEFS + ; otras epilepsias relacionadas con SCN1A	Evitar el uso de bloqueantes de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, lacosamida, fenitoína) y vigabatrina
SCN2A	Crisis neonatales o infantiles benignas, síndrome de Dravet; GEFS + ; espasmos infantiles; otras encefalopatías epilépticas infantiles precoces	Fenitoína y carbamazepina
SCN8A	Encefalopatías epilépticas infantiles tempranas; crisis infantiles benignas; trastornos del movimiento	Fenitoína a dosis altas
SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa	Dieta cetógena
SLC19A3	Enfermedad de ganglios basales que responde a biotina tiamina	Biotina y tiamina
TSC1; TSC2	Complejo esclerosis tuberosa	Vigabatrina para espasmos infantiles; posiblemente everolimus para crisis farmacorresistentes

*Retirada del mercado.

Modificada de Hani A, Mikati MA: Current and emerging therapies of severe epileptic encephalopathies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):180-186, 2016; Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheeless JW: Emerging antiepileptic drugs for severe pediatric epilepsies, *Semin Pediatr Neurol* 23(2):167-179, 2016; Smith LA, Ullman JFP, Olson HE, et al: A model program for translational medicine in epilepsy genetics, *J Child Neurol* 32(4):429-436, 2017.

ENFOQUE DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Si un paciente no ha obtenido respuesta con tres fármacos, la posibilidad de lograr que desaparezcan las crisis utilizando FAE suele ser menor del 10%. Por tanto, es necesario realizar una evaluación apropiada con vistas a la cirugía en cuanto los pacientes no responden a dos o tres FAE, por lo general en los 2 primeros años tras la aparición de la epilepsia y a menudo incluso en menos de 2 años. La realización de la cirugía de la epilepsia en los niños en una etapa más precoz (p. ej., antes de los 5 años) permite una transferencia de la función en el cerebro en desarrollo. Para considerar que un niño es candidato a cirugía de la epilepsia, se requiere demostrar la resistencia a los FAE utilizados en dosis máximas tolerables y no tóxicas, la ausencia de consecuencias adversas inaceptables previsibles de la cirugía y una **zona epileptógena** bien definida (área que debe ser resecada para lograr la desaparición de las crisis). La zona epileptógena se identifica mediante el análisis cuidadoso por parte de un equipo experto de especialistas en epilepsia en un centro de epilepsia de los siguientes parámetros: semiología de las crisis, EEG intercrítico, monitorización mediante vídeo-EEG a largo plazo, perfil neuropsicológico y RM. Otras técnicas, como el EEG invasivo (electrodos profundos, subdurales), la tomografía por emisión de fotón único, la magnetoencefalografía y la tomografía por emisión de positrones, también suelen ser necesarias cuando la zona epileptógena es difícil de localizar o cuando está cerca de corteza elocuente. El **estéreo-EEG** es un método más novedoso de monitorización EEG invasiva que se utiliza para localizar áreas epilépticas de la corteza. Implica el implante estereotáctico de electrodos profundos a través de trépanos craneales múltiples utilizando implantes asistidos por robot y localización 3-D basada en ordenador, lo que permite el implante de bastantes más electrodos profundos de lo que antes era posible. Para evitar la resección de la corteza elocuente pueden emplearse varios procedimientos, incluida la **prueba de Wada.** En ella se utiliza la infusión intracarotídea de amobarbital para anestesiar un hemisferio con el fin de lateralizar la memoria y el habla, que se evalúan durante esta anestesia unilateral. Otras pruebas para localizar la función son la **RM funcional,** la magnetoencefalografía y la estimulación cortical con electrodos subdurales y profundos. Hay que tener en cuenta un retraso del desarrollo o enfermedades psiquiátricas al evaluar el impacto potencial de la cirugía en el paciente. La evaluación preoperatoria mínima habitual consiste en la monitorización vídeo-EEG, pruebas de imagen y la evaluación neuropsicológica específica para la edad.

La cirugía de la epilepsia a menudo se utiliza para tratar la epilepsia farmacorresistente debida a diversas etiologías, como displasia cortical, esclerosis tuberosa, polimicrogiria, hamartoma hipotalámico, síndrome de Landau-Kleffner y los síndromes hemisféricos, como el síndrome de Sturge-Weber, hemimegalencefalia y encefalitis de Rasmussen. Los pacientes con epilepsia farmacorresistente debida a problemas metabólicos o degenerativos no son candidatos para la cirugía ablativa de la epilepsia. La **resección focal** de la zona epileptógena es el procedimiento más común. La **hemisferectomía** se utiliza para lesiones hemisféricas difusas en casos como la encefalitis de Rasmussen; la **sección subpial múltiple,** una técnica quirúrgica en la que las conexiones horizontales del foco epiléptico se seccionan parcialmente sin resecarlo se utiliza a veces para los focos no resecables localizados en la corteza elocuente, como en el síndrome de Landau-Kleffner. En el síndrome de Lennox-Gastaut se utiliza como un procedimiento paliativo la **sección del cuerpo calloso** para las crisis de caída súbita. La **estimulación del nervio vago** se emplea a menudo para las epilepsias farmacorresistentes de diversos tipos y para las crisis de origen anatómico focal difuso o multifocal que no se prestan a la cirugía ablativa. Esta técnica se considera paliativa más que curativa porque más a menudo consigue una reducción más que una desaparición de las crisis. Este dispositivo produce una disminución de crisis mediante la estimulación produciendo corrientes de amplitud baja, generalmente una cada 5 minutos. Además, los cuidadores pueden activar el dispositivo deslizando un imán sobre este en el momento de la crisis, lo cual puede reducir la duración de esta. Los estimuladores del nervio vago más reciente integran una monitorización de la frecuencia cardiaca que detecta patrones de taquicardia que se asocian de forma característica con las crisis y entonces activa el estimulador durante estos momentos. La **neuroestimulación de respuesta** es una técnica que ha sido utilizada en adultos con epilepsia; requiere el implante de electrodos subdurales o profundos para monitorizar directamente la actividad epiléptica a largo plazo con el fin de detectar y abortar las crisis. Una vez que se detecta una crisis, se administra una estimulación eléctrica a ese área cerebral para detener las crisis. La radiocirugía estereotáctica mediante gamma knife es una técnica quirúrgica menos invasiva que usa un haz de radiación gamma para extirpar áreas epileptógenas en la corteza; se ha utilizado para tratar esclerosis temporal mesial y hamartomas hipotalámicos y en callosotomías. Otras técnicas mínimamente invasivas incluyen la terapia térmica intersticial con láser (TTIL) para extirpar áreas epileptógenas relativamente pequeñas ($<3 \times 3$ cm) y la callosotomía con láser CO_2. La resección focal y la hemisferectomía logran un alto porcentaje (50-80%) de eliminación de las crisis. La sección del cuerpo calloso y la estimulación del nervio vago proporcionan tasas más bajas de eliminación de crisis (5-10% para la estimulación del nervio vago y más bajas para la callosotomía); sin embargo, estos procedimientos logran reducciones significativas de la frecuencia y gravedad de las crisis, disminuyen las necesidades de medicación y ofrecen mejoras significativas de la calidad de vida en alrededor de la mitad o más de los pacientes considerados candidatos.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La interrupción de los FAE se suele indicar cuando los niños no presentan crisis durante, al menos, 2 años. En los síndromes más graves, como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial temporal, síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsia mioclónica grave, a menudo se requiere un periodo prolongado de ausencia de crisis mientras se recibe tratamiento antes de retirar los FAE, en el caso de que llegue a intentarse dicha suspensión. En los síndromes epilépticos autolimitados (benignos), la duración del tratamiento a menudo puede ser de tan solo 6 meses.

Hay muchos factores que deben considerarse antes de suspender la medicación, como la probabilidad de permanecer sin crisis después de la retirada del fármaco basándose en el tipo de síndrome epiléptico y en la etiología, el riesgo de lesiones en caso de recidiva de las crisis (p. ej., si el paciente conduce) y los efectos adversos del tratamiento de los FAE. La mayoría de los niños que no han tenido una crisis durante, al menos, 2 años y que tienen un EEG normal cuando se inicia la retirada del fármaco se mantienen sin crisis después de suspender la medicación y la mayoría de las recidivas suceden en los primeros 6 meses.

Algunos factores de riesgo pueden ayudar a los clínicos a predecir el pronóstico tras la retirada de los FAE. El factor de riesgo principal para la recidiva de las crisis es la existencia de anomalías del EEG antes de interrumpir la medicación. Los niños que tienen epilepsia estructural (sintomática) remota son menos propensos a que se puedan interrumpir los anticomiciales que aquellos con epilepsia genética benigna (idiopática). En los pacientes con ausencias o en aquellos tratados con valproato para la epilepsia generalizada primaria, el riesgo de recidiva aún podría ser elevado a pesar de un EEG normal, porque el valproato (y aunque menos también, otros FAE para epilepsia generalizada primaria) puede normalizar los EEG que presentan anomalías generalizadas de tipo punta y onda. Por tanto, en estos pacientes repetir el EEG durante la reducción del fármaco puede ayudar a identificar la recidiva de las anomalías del EEG y el riesgo comicial asociado antes de que reaparezcan las crisis clínicas. Una edad más avanzada de aparición de la epilepsia, la mayor duración de esta, la presencia de múltiples tipos de crisis y la necesidad de utilizar más de un FAE son todos factores que se asocian con mayor riesgo de recidiva de las crisis después de retirar el FAE.

El tratamiento con un FAE debe interrumpirse de forma gradual, a menudo durante un periodo de 3-6 meses. La interrupción brusca puede provocar crisis por abstinencia o un estado epiléptico. Las crisis por abstinencia son especialmente frecuentes con el fenobarbital y las benzodiazepinas; por tanto, se debe prestar especial atención a una pauta prolongada de reducción durante la retirada de estos FAE. Las crisis que ocurren más de 2-3 meses después de haber interrumpido por completo los FAE indican una recidiva y suele requerirse la reanudación del tratamiento. Las crisis que se producen antes, durante o poco tiempo después de la retirada de medicación, pueden ser crisis por abstinencia o alternativamente pueden indicar una recidiva.

La decisión de intentar retirar los anticomiciales debe evaluarse mutuamente entre el médico, los progenitores y el niño (dependiendo de la edad de este). Los factores de riesgo deben ser identificados y se han de tomar medidas de precaución. El paciente y su familia deben recibir un asesoramiento completo sobre lo que es previsible, las precauciones que se deben tomar (p. ej., dejar de conducir durante un tiempo) y qué hacer en caso de recidiva. Suele ser necesario proporcionar una prescripción de diazepam rectal o de midazolam intranasal para que se administre durante las crisis que pueden ocurrir durante y después de la reducción de los anticomiciales (v. tabla 611.16 para la posología).

MUERTE SÚBITA INESPERADA EN LA EPILEPSIA (MSIE)

La MSIE es la causa más frecuente de mortalidad relacionada con la epilepsia y es responsable del 17% de las muertes en pacientes con epilepsia. Los factores de riesgo incluyen politerapia con más de tres FAE, sexo masculino, edad

Tabla 611.12	Medidas en la práctica clínica para evitar el riesgo de MSIE

Asesoramiento: es obligatorio explicar MSIE y factores de riesgo, incluso si el asunto es incómodo. Hacer hincapié en los factores de riesgo modificables, como cumplimiento de la toma de medicación
Reducción de las crisis tónico-clónicas: tratamiento óptimo, buen cumplimiento de la medicación, consejos del estilo de vida (p. ej., ingesta de alcohol, privación de sueño)
Cambios terapéuticos: cambio de forma gradual escalonada; al cambiar los fármacos, introducir el nuevo antes de suspender el antiguo; los pacientes deberían poder consultar de inmediato si empeoran las crisis comiciales durante los periodos de cambio
Supervisión por la noche en los pacientes de alto riesgo: vigilancia, uso de alarmas (sopesando los beneficios de la vida independiente y los inconvenientes de la monitorización intrusiva)
Elección de los fármacos: precaución con los FAE con posibles efectos adversos cardiorrespiratorios
Actuación ante los signos de alerta de crisis: crisis tónico-clónicas prolongadas, que se asocian con cianosis marcada, bradicardia intensa o apnea y supresión del EEG poscrítico; crisis parciales complejas con atonía marcada (caída súbita) en pacientes con alteraciones cardiacas o respiratorias preexistentes
Supervisión después de una crisis tónico-clónica: vigilancia continua hasta la recuperación completa de la conciencia; llamar a los servicios de urgencia en las crisis de alto riesgo

EEG, electroencefalograma; MSIE, muerte súbita inesperada en epilepsia.
De Shorvan S, Tomson T: Sudden unexpected death in epilepsy, *Lancet* 378:2028-2036, 2011.

temprana al inicio de la epilepsia, retraso del desarrollo, mal cumplimiento de los FAE, crisis nocturnas, crisis convulsivas mal controladas (sobre todo si >3 al año) y padecer epilepsia durante >30 años en adultos. Los pacientes suelen encontrarse muertos en la cama en posición de decúbito prono con signos sugestivos de una crisis epiléptica reciente. Los mecanismos que se han sugerido como causantes de MSIE han sido respiratorios, cardiogénicos y mixtos respiratorios/cardiogénicos. Los modelos respiratorios incluyen hipoventilación central inducida por las crisis, edema pulmonar neurogénico y trastornos en el sistema serotoninérgico del tronco encefálico que conducen a una parada respiratoria. Los modelos cardiogénicos incluyen arritmias cardiacas inducidas por crisis, así como **canalopatías cardiocerebrales** en las que los canales iónicos expresados tanto en el cerebro como en el corazón producen disfunción cardiaca simultánea con las crisis. *SCN1A, SNC8A, ATP1A3* y *KCNQ1* son ejemplos de genes que codifican canales iónicos cardiocerebrales que se sabe que producen epilepsia y que también se han asociado a MSIE. Los modelos mixtos respiratorio/cardiogénico incluyen disautonomía inducida para las crisis, niveles elevados de adenosina durante las crisis que producen un colapso cardiocirculatorio y depresión propagada en el tronco encefálico que produce disautonomía. Se necesitan más datos para determinar si las almohadas de seguridad, los dispositivos de detección de crisis o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser beneficiosos para prevenir una MSIE. *Actualmente se recomienda aconsejar a los pacientes y familias sobre el SMIE, incluso si el tema no es cómodo para tratarlo.* Además de aportarles información importante, este asesoramiento puede motivar a las familias a abordar factores de riesgo modificables, como el cumplimiento con los FAE. La tabla 611.12 enumera otras posibles medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.7 Crisis neonatales

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Las crisis epilépticas son, posiblemente, el indicador principal y más común de disfunción neurológica significativa en el periodo neonatal. La incidencia de crisis es mayor durante este periodo que en cualquier otro momento de la vida: 57,5/1.000 lactantes con un peso al nacer <1.500 g y 2,8/1.000 lactantes con un peso de 2.500-3.999 g tienen crisis epilépticas.

FISIOPATOLOGÍA

El cerebro inmaduro tiene muchas diferencias respecto a su homólogo maduro que lo convierten en más excitable y más propenso a desarrollar crisis. Basándose, sobre todo, en estudios con animales, se trata del retraso de la maduración de la Na^+, K^+-ATPasa y del aumento de la densidad de receptores de NMDA y AMPA. Además, los tipos específicos de estos receptores que se incrementan son los permeables al calcio (receptores GLUR2 AMPA). Esto contribuye al aumento de la excitabilidad y a las consecuencias a largo plazo asociadas con las crisis, sobre todo las derivadas de la hipoxia perinatal. Por tanto, los fármacos que bloquean los receptores del AMPA, como el topiramato, pueden ser útiles en este contexto clínico.

Otra diferencia es el retraso del desarrollo de la transmisión GABAérgica inhibitoria. De hecho, el GABA en el cerebro inmaduro tiene una función excitatoria porque el gradiente de cloruro se invierte respecto al cerebro maduro, de modo que existen mayores concentraciones de cloruro a nivel intracelular que extracelular. Por tanto, la apertura de los canales de cloruro en el cerebro inmaduro produce la despolarización de la célula y no su hiperpolarización. Este fenómeno parece ser más prominente en los recién nacidos varones, lo que tal vez explique su mayor predisposición a las crisis. Sin embargo, este fenómeno es más aplicable a los animales recién nacidos que a los seres humanos neonatos porque la regla es que los fármacos GABAérgicos son inhibitorios en neonatos humanos, incluidos los prematuros.

TIPOS DE CRISIS NEONATALES

Hay cinco tipos principales de crisis neonatales: sutiles, clónicas, tónicas, espasmos y mioclónicas. Las crisis de espasmos, clónicas focales, tónicas focales y las mioclónicas generalizadas se suelen asociar a descargas electroencefalográficas (crisis epilépticas), mientras que los automatismos motores y crisis sutiles, tónicas generalizadas y otros episodios mioclónicos multifocales no suelen asociarse con descargas, por lo que se cree que suelen representar fenómenos de liberación secundarios a la lesión cerebral en lugar de verdaderas crisis epilépticas (tabla 611.13). Determinar clínicamente si estas manifestaciones son crisis epilépticas o fenómenos de liberación suele ser difícil, pero la precipitación de estas manifestaciones por la estimulación y su interrupción mediante sujeción o manipulación sugeriría que no son crisis epilépticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las crisis epilépticas también pueden inducirse por estimulación. Por tanto, en muchos casos, específicamente en recién nacidos enfermos con antecedentes de lesiones neurológicas, es necesaria la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente para hacer esta distinción.

Crisis sutiles

Las crisis sutiles pueden ser desviaciones transitorias de los ojos, nistagmo, parpadeo, hociqueo, movimientos anómalos de las extremidades (remo, natación, pedaleo y dar pasos), fluctuaciones del ritmo cardiaco, episodios de hipertensión y apnea. Las crisis sutiles son más frecuentes en prematuros que en recién nacidos a término.

Crisis clónicas

Las crisis clónicas pueden ser focales o multifocales. Las crisis clónicas multifocales implican a varias partes del cuerpo y son migratorias. La migración sigue una tendencia no jacksoniana; por ejemplo, las sacudidas del brazo izquierdo pueden asociarse a sacudidas de la pierna derecha. Las crisis clónicas generalizadas, que son bilaterales, simétricas y sincrónicas, son poco frecuentes en el periodo neonatal, supuestamente por la disminución de la conectividad asociada con la mielinización incompleta a esta edad.

Crisis tónicas

Las crisis tónicas pueden ser focales o generalizadas (estas son más comunes). Las crisis tónicas focales consisten en una postura persistente de una extremidad o la posición del tronco o el cuello de manera asimétrica, a menudo con desviación horizontal persistente del ojo. Las crisis tónicas generalizadas son la extensión bilateral tónica de las extremidades o la flexión tónica de las extremidades superiores, a menudo asociada con la extensión tónica de las extremidades inferiores y del tronco.

Espasmos

Los espasmos son sacudidas generalizadas súbitas de 1-2 segundos de duración que se distinguen de las crisis tónicas generalizadas por su duración más corta y porque los espasmos suelen asociarse con una única descarga generalizada muy breve.

Tabla 611.13 Características clínicas, clasificación y fisiopatología supuesta de las crisis neonatales

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Clónicas focales	Contracciones rítmicas repetitivas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Pueden ser unifocales o multifocales Pueden ocurrir de forma sincrónica o asincrónica en grupos musculares en un lado del cuerpo Pueden producirse simultáneamente, pero de forma asíncrona en ambos lados No se pueden suprimir por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas focales	Postura sostenida de miembros individuales Postura asimétrica sostenida del tronco Desviación ocular sostenida No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Tónicas generalizadas	Postura simétrica sostenida de las extremidades, el tronco y el cuello Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Mioclónicas	Contracciones aleatorias, individuales y rápidas de grupos musculares de las extremidades, la cara o el tronco Por lo general, no repetitivas o pueden reaparecer a un ritmo lento Pueden ser generalizadas, focales o fragmentarias Pueden provocarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: puede ser epiléptica o no epiléptica
Espasmos	Pueden ser flexoras, extensoras o mixtas extensoras/flexoras Pueden ocurrir en grupos No pueden provocarse por la estimulación ni suprimirse por la sujeción Fisiopatología: epiléptica
Automatismos motores	
Signos oculares	Movimientos oculares erráticos *(roving)* y aleatorios o nistagmo (distintos de la desviación ocular tónica) Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación táctil Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos oro-buco-linguales	Succión, masticación, protrusión lingual Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos de progresión	Movimientos de remo o de natación Movimientos de pedaleo o de bicicleta de las piernas Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Pueden suprimirse por la sujeción o el reposicionamiento Fisiopatología supuesta: no epiléptica
Movimientos complejos sin finalidad	Excitación repentina con aumento transitorio de la actividad aleatoria de las extremidades Pueden provocarse o intensificarse por la estimulación Fisiopatología supuesta: no epiléptica

De Mizrahi EM, Kellaway P: *Diagnosis and management of neonatal seizures.* Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, Table 4, p 21.

Crisis mioclónicas

Las crisis mioclónicas se dividen en los tipos focal, multifocal y generalizada. Las crisis mioclónicas se pueden distinguir de las crisis clónicas por la rapidez de las sacudidas (<50 ms) y por su falta de ritmicidad. Las crisis mioclónicas focales se caracterizan porque afectan de forma característica a los músculos flexores de las extremidades superiores y en ocasiones se asocian con actividad comicial en el EEG. Los movimientos mioclónicos multifocales consisten en contracciones asincrónicas de varias partes del cuerpo y no se suelen asociar con descargas comiciales en el EEG. Las crisis mioclónicas generalizadas consisten en sacudidas bilaterales asociadas con la flexión de las extremidades inferiores y, en ocasiones, de las superiores. Este último tipo de sacudidas mioclónicas se correlaciona con más frecuencia con anomalías del EEG que los otros tipos.

Crisis frente a temblores neonatales *(jitteriness)*

Los temblores neonatales se pueden definir como actividades motoras rápidas, como una oscilación rítmica o sacudidas que pueden interrumpirse por la flexión o la sujeción de la extremidad. Las crisis, por otro lado, no suelen interrumpirse mediante la supresión táctil o motora. Los temblores, a diferencia de la mayoría de las crisis, se suelen inducir por un estímulo. También, a diferencia de los temblores, las crisis suelen asociar una desviación ocular y alteraciones neurovegetativas.

ETIOLOGÍA

Las causas de crisis neonatales se muestran en la tabla 611.14.

Encefalopatía hipóxica-isquémica

Esta es la causa más común de crisis neonatales y supone el 50-60% de los pacientes. Las crisis secundarias a esta encefalopatía aparecen en las primeras 12 horas de vida.

Accidentes vasculares

En este grupo hay que citar las hemorragias intracraneales y los ictus isquémicos. Son responsables del 10-20% de los pacientes. Se pueden distinguir tres tipos de hemorragias: hemorragia subaracnoidea primaria, hemorragia de la matriz germinal-intraventricular y hemorragia subdural. Los pacientes con ictus arterial o trombosis de senos venosos pueden presentar crisis comiciales que se pueden diagnosticar mediante pruebas de neuroimagen. La trombosis de los senos venosos podría pasarse por alto a menos que se soliciten estudios venosos mediante TC o RM.

Tabla 611.14 Causas de crisis neonatales según la edad frecuente de presentación

1-4 DÍAS DE EDAD Encefalopatía hipóxico-isquémica Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos Toxicidad farmacológica: lidocaína, penicilina Hemorragia intraventricular Trastornos metabólicos agudos • Hipocalcemia • Sepsis • Hipertiroidismo o hipoparatiroidismo materno • Hipoglucemia • Agresiones perinatales, prematuridad, niño pequeño para la edad gestacional • Diabetes materna • Hipoglucemia hiperinsulinémica • Hipomagnesemia • Hiponatremia o hipernatremia • Secreción inadecuada de hormona antidiurética o de causa yatrógena Errores congénitos del metabolismo • Galactosemia • Hiperglicinemia • Trastornos del ciclo de la urea Dependencia de piridoxina y de piridoxal-5-fosfato (debe considerarse a cualquier edad)
4-14 DÍAS DE EDAD Infección • Meningitis (bacteriana) • Encefalitis (enterovírica, herpes simple) Trastornos metabólicos • Hipocalcemia relacionada con la dieta, fórmula de lactancia artificial • Hipoglucemia, persistente • Trastornos hereditarios del metabolismo • Galactosemia • Fructosemia • Sensibilidad a la leucina • Hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, síndrome de hiperamoniemia • Hipoplasia hipofisaria anterior, tumor de las células de los islotes pancreáticos • Síndrome de Beckwith Abstinencia de fármacos, consumo materno de narcóticos o barbitúricos Convulsiones neonatales benignas, familiares y no familiares Querníctero, hiperbilirrubinemia Retraso del desarrollo, epilepsia, síndrome de diabetes neonatal
2-8 SEMANAS DE EDAD Infección • Encefalitis por herpes simple o enterovírica • Meningitis bacteriana Traumatismos craneales • Hematoma subdural • Maltrato infantil Trastornos hereditarios del metabolismo • Aminoacidurias • Defectos del ciclo de la urea • Acidurias orgánicas • Adrenoleucodistrofia neonatal Malformaciones del desarrollo cortical • Lisencefalia • Displasia cortical focal Esclerosis tuberosa Síndrome de Sturge-Weber

Infecciones intracraneales

Las infecciones bacterianas y no bacterianas representan el 5-10% de los casos de crisis neonatales y engloban la meningitis bacteriana, y las infecciones TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tras infecciones, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, virus *h*erpes simple) y, sobre todo, la encefalitis por herpes simple.

Malformaciones cerebrales

Las malformaciones cerebrales causan el 5-10% de los casos de crisis neonatales. Un ejemplo es el **síndrome de Aicardi,** que afecta solo a las niñas y consiste en lagunas retinianas, agenesia del cuerpo calloso y crisis epilépticas graves, incluidos espasmos del lactante posteriores con hipsarritmia, que a veces es unilateral al principio en el EEG.

Trastornos metabólicos

Las alteraciones metabólicas pueden consistir en alteraciones de la glucosa, calcio, magnesio, otros electrólitos, aminoácidos o ácidos orgánicos, así como la dependencia de piridoxina (tabla 611.15).

La **hipoglucemia** puede causar trastornos neurológicos y es muy común en los recién nacidos de bajo peso y en aquellos cuyas madres son diabéticas o prediabéticas. La duración de la hipoglucemia es crítica a la hora de determinar la incidencia de los síntomas neurológicos.

La **hipocalcemia** se produce en dos picos. El primero se corresponde con los lactantes de bajo peso al nacer y es evidente en los primeros 2-3 días de vida. El segundo se produce más tarde en la vida neonatal e implica a menudo a bebés grandes nacidos a término que toman una leche con una proporción desfavorable de fósforo y calcio respecto al magnesio. La **hipomagnesemia** suele asociarse con hipocalcemia. La **hiponatremia** puede causar crisis epilépticas y con frecuencia es secundaria a la secreción inadecuada de hormona antidiurética o a una intoxicación acuosa.

Las crisis por **intoxicación con anestésicos locales** pueden deberse a la intoxicación neonatal con anestésicos locales administrados accidentalmente en el cuero cabelludo del bebé.

Las crisis neonatales también pueden deberse a alteraciones del metabolismo de **aminoácidos o ácidos orgánicos,** que suelen asociarse con acidosis y/o hiperamoniemia. Sin embargo, incluso en ausencia de estos hallazgos, si no hay una causa evidente de las crisis, hay que realizar un estudio metabólico completo para descartar las causas metabólicas (v. cap. 611.2), incluido el análisis sérico de aminoácidos, perfil de acil carnitina, lactato, piruvato, amoníaco, ácidos grasos de cadena muy larga (para la adrenoleucodistrofia neonatal y el síndrome de Zellweger), análisis de orina para detectar ácidos orgánicos, ácido α-aminoadípico semialdehído y sulfocisteína, así como análisis del LCR para la glucosa, proteínas, células, aminoácidos, lactato, piruvato, ácido α-aminoadípico semialdehído, piridoxal fosfato, 5-MTHF (5-metiltetrahidrofolato), succiniladenosina y metabolitos de los neurotransmisores en el LCR. Esto se debe al hecho de que muchos errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetósica, pueden manifestarse con crisis comiciales neonatales (que a menudo se confunden al principio con hipo, que también tienen estos pacientes) y solo pueden detectarse mediante la realización de estas pruebas. El diagnóstico definitivo de **hiperglicinemia no cetósica,** por ejemplo, requiere la determinación de la proporción de glicina entre el LCR y el plasma.

Los trastornos con **dependencia de piridoxina** y **piridoxal** pueden causar crisis comiciales graves. Estas crisis, que suelen ser clónicas multifocales, a menudo comienzan durante las primeras horas de vida. Suelen asociarse a deterioro cognitivo si el tratamiento se retrasa (v. cap. 611.4).

Abstinencia de fármacos

En casos infrecuentes, las crisis pueden deberse a la adicción pasiva del recién nacido y la abstinencia posterior del fármaco tras el nacimiento. Entre los fármacos responsables hay que citar los analgésicos narcóticos, sedantes-hipnóticos y otros. Las crisis asociadas aparecen durante los primeros 3 días de vida.

Síndromes epilépticos neonatales

Entre los síndromes epilépticos se engloban las **convulsiones neonatales benignas (crisis del 5.° día),** que suelen ser crisis apneicas y motoras focales que se inician en torno al 5.° día de vida. El EEG intercrítico muestra un patrón característico denominado *theta puntiagudo alternante* (actividad de puntas a 4-7 Hz) y el EEG durante las crisis muestra crisis electroencefalográficas multifocales. Los pacientes responden bien a los fármacos y tienen un buen pronóstico. Las **crisis neonatales familiares benignas** autosómicas dominantes se inician a los 2-4 días de vida y suelen remitir a las 2-15 semanas de edad. Consisten en desviación ocular, postura tónica, sacudidas clónicas y, en ocasiones, automatismos motores. El EEG intercrítico es normal. Se deben a mutaciones en los genes *KCNQ2* y *KCNQ3.* Alrededor del 16% de los pacientes desarrolla epilepsia con posterioridad. La **encefalopatía mioclónica precoz** y la **encefalopatía epiléptica precoz del lactante (síndrome de Ohtahara)** se describen en el capítulo 611.4.

Trastornos diversos

Entre los trastornos diversos hay que citar las mioclonías neonatales benignas del sueño y la hiperekplexia, que son afecciones no epilépticas (v. cap. 612).

Tabla 611.15 Resumen de los hallazgos diagnósticos en los errores congénitos del metabolismo que se presentan como crisis neonatales aisladas

TRASTORNO	HALLAZGOS EN RM Y ERM	HALLAZGOS EN LCR	OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Crisis dependientes de piridoxina	Normal o hipoplasia del cuerpo calloso y cerebelo	Niveles aumentados de α-AASA, ácido pipecólico y de marcadores neurotransmisores	α-AASA o ácido pipecólico urinario y sérico, examen del gen *ALDH7A1*
Crisis dependientes de piridoxal-fosfato	Atrofia generalizada	Puede ser normal o cambios inespecíficos	Examen del gen piridoxamina-5-fosfato oxidasa
Defectos de la biogénesis de serina	Inicialmente normal, progresa a una hipomielinización profunda	Niveles bajos de serina; también puede haber niveles bajos de glicina o de 5-MTHF	Biopsia de piel para medir actividad de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa
Deficiencia de GLUT-1	Normal o atrofia generalizada	Glucosa LCR <40 mg/dl o menos de la mitad de glucosa sérica	PET-FDG; captación de 3-OMG eritrocitaria; examen del gen *SLC2A1*
Hiperglicinemia no cetósica	Normal o agenesia o adelgazamiento del cuerpo calloso	Niveles elevados de glicina y aumento de la proporción glicina LCR/plasma	Actividad del complejo enzimático del aclaramiento de glicina hepático; examen del gen de la hiperglicinemia no cetósica
Deficiencia de sulfito oxidasa/cofactor de molibdeno	Los hallazgos en la RM pueden simular los del daño hipóxico-isquémico La ERM muestra niveles elevados de lactato, mioinositol y colina, con niveles disminuidos de NAA	Normal o cambios inespecíficos en el perfil de aminoácidos	Homocisteína y ácido úrico en plasma; sulfitos en orina, sulfocisteína y tiosulfatos; actividad enzimática de sulfito oxidasa en biopsia cutánea o hepática
Ceroidolipofuscinosis neuronal congénita	Hipoplasia cerebral generalizada	Normal	Examen del gen catepsina D
Deficiencia de ácido γ-aminobutírico transferasa	La RM muestra leucodistrofia y agenesia del cuerpo calloso; la ERM indica niveles elevados de ácido γ-aminobutírico en los ganglios basales	Niveles aumentados de homocarnosina	Actividad enzimática en linfocitos
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa	Atrofia difusa	Niveles elevados de uracilo y timina	Examen del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa
Síndrome de deficiencia de creatina	La RM evidencia mielinización retrasada; la ERM muestra pico de creatina ausente	Normal	Creatina y guanidinoacetato en suero y orina; creatina urinaria; actividad enzimática en fibroblastos; examen genético específico

α-AASA, α-aminoadípico semialdehído; 3-OMG, 3-O-metil-D-glucosa; 5-MTHF, 5-metiltetrahidrofolato; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; NAA, N-acetilaspartato: PET-FDG, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RM, resonancia magnética.
Para una información actualizada de los mejores lugares para realizar los exámenes bioquímicos y genéticos, véase genereviews.org.
De Ficicioglu C, Bearden D: Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism, *Pediatric Neurol* 45:283-291, 2011, Table 2.

DIAGNÓSTICO

Algunos casos se pueden diagnosticar de forma correcta, simplemente realizando la anamnesis prenatal y posnatal, y una exploración física adecuada; sin embargo, las *Guías de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica para la Monitorización EEG Neonatal recomiendan la monitorización EEG en los casos en que exista una sospecha clínica de crisis y/o cuando el lactante tenga una condición que le predisponga a las crisis.* La monitorización EEG puede mostrar actividad epileptiforme (p. ej., ondas agudas) en medio de las crisis (que sugiere un riesgo aumentado de crisis) y confirmar actividad electroencefalográfica epiléptica si se registra una crisis clínica. Además, a menudo es necesaria la monitorización EEG porque las crisis electroencefalográficas pueden ocurrir sin que se observen signos clínicos **(disociación electroclínica).** Esto se atribuye a la inmadurez de las conexiones corticales, que motiva que en muchos casos las manifestaciones clínicas sean mínimas o nulas.

Por tanto, ahora la monitorización continua del EEG a la cabecera del paciente en la unidad de cuidados intensivos neonatales para los recién nacidos con riesgo de sufrir crisis neonatales y lesiones cerebrales forma parte de la práctica clínica de rutina. El EEG integrado de amplitud (EEGa) cada vez se emplea más como adyuvante a la monitorización EEG convencional y aporta representación gráfica en la cabecera del paciente de la actividad eléctrica cerebral del neonato, lo cual puede ayudar en la identificación más precoz de las crisis. El personal de enfermería entrenado apropiadamente puede identificar posible actividad epiléptica utilizando un EEG y luego contactar con el neurofisiólogo para confirmar la presencia o ausencia de crisis. Ejemplos de situaciones en las que debería usarse una monitorización EEG continua incluyen casos de **daño hipóxico-isquémico** (sobre todo si un neonato sufre hipotermia terapéutica), infarto o hemorragia intracraneal o infección del SNC; para el cribado de crisis en neonatos que reciben paralizantes; en neonatos con malformaciones cerebrales congénitas, y/o en neonatos en los que los eventos clínicos sospechados como crisis necesiten ser definidos.

Una exploración neurológica cuidadosa del lactante puede descubrir la causa del trastorno epiléptico. La exploración de la retina puede mostrar la presencia de coriorretinitis, lo que sugiere una infección congénita TORCH, en cuyo caso está indicado realizar análisis serológicos de la madre y el lactante. El **síndrome de Aicardi** se asocia con coloboma del iris y lagunas retinianas. La inspección de la piel puede mostrar lesiones hipopigmentadas características de la esclerosis tuberosa (que se observa mejor mediante exploración con luz ultravioleta) o las típicas lesiones vesiculares costrosas de incontinencia pigmentaria; ambos síndromes neurocutáneos suelen asociarse con crisis mioclónicas generalizadas que comienzan en una etapa precoz de la vida. Un olor corporal o de la orina inusual sugiere un error congénito del metabolismo.

Se debe extraer una muestra de sangre para analizar la glucosa, el calcio, el magnesio, los electrólitos y el nitrógeno ureico sanguíneo. Si puede haber hipoglucemia, está indicado analizar la glucemia capilar para iniciar el tratamiento de inmediato. La hipocalcemia puede aparecer de forma aislada o asociada con hipomagnesemia. Una disminución de la calcemia suele asociarse a un traumatismo obstétrico o a una agresión del SNC en el

periodo perinatal. Otras causas son la diabetes materna, prematuridad, síndrome de DiGeorge y una alimentación rica en fosfatos. La hipomagnesemia (<1,5 mg/dl) se asocia a menudo con hipocalcemia y aparece, sobre todo, en los lactantes de madres malnutridas. En esta situación, las crisis son refractarias al tratamiento con calcio, pero responden al magnesio intramuscular (0,2 ml/kg de una solución de $MgSO_4$ al 50%). Las determinaciones séricas de electrólitos pueden mostrar un grado significativo de hiponatremia (sodio sérico <115 mEq/l) o hipernatremia (sodio sérico >160 mEq/l) como causa del trastorno epiléptico.

La **punción lumbar** puede estar indicada en casi todos los recién nacidos con crisis, a menos que la causa esté claramente relacionada o sea atribuible a un trastorno metabólico (como la hipoglucemia o hipocalcemia) o a una etiología estructural, como una lesión hipóxico-isquémica o una hemorragia intracraneal. Los hallazgos del LCR pueden apuntar a una meningitis bacteriana o una encefalitis aséptica. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado mejoran el pronóstico de estos niños. Un LCR hemático indica una punción traumática o una hemorragia subaracnoidea o intraventricular. La centrifugación inmediata de la muestra puede ayudar a diferenciar entre ambos trastornos. Un sobrenadante claro sugiere una punción traumática y un color xantocrómico sugiere una hemorragia subaracnoidea. Los lactantes sanos con ictericia leve pueden tener una discoloración amarillenta del LCR, por lo que la inspección del sobrenadante es menos fiable en el periodo neonatal.

Muchos **errores congénitos del metabolismo** causan crisis generalizadas en el periodo neonatal. Puesto que estas afecciones suelen heredarse de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X de forma recesiva, es obligatorio recabar los antecedentes familiares de forma detallada para determinar si existe consanguinidad o si los hermanos o familiares cercanos tenían crisis o fallecieron a una edad temprana. La determinación sérica de amoníaco es útil para el cribado del síndrome de hiperamoniemia hipoglucémica y para la sospecha de anomalías del ciclo de la urea. Además de tener crisis clónicas generalizadas, estos niños presentan letargo en los primeros días de vida que progresa hasta el coma, anorexia y vómitos, con abombamiento de la fontanela. Si la gasometría sanguínea muestra un hiato aniónico y acidosis metabólica con hiperamoniemia, se deben determinar de inmediato los ácidos orgánicos urinarios para evaluar la posibilidad de un **acidemia orgánica,** como acidemia metilmalónica o propiónica.

Se debe sospechar una enfermedad de la orina del jarabe de arce cuando la acidosis metabólica se asocia con crisis clónicas generalizadas, vómitos, fontanela abultada y rigidez muscular durante la 1.ª semana de vida. El resultado de una prueba de cribado rápido con 2,4-dinitrofenilhidrazina que identifica los cetoderivados en la orina es positiva en la enfermedad de la orina del jarabe de arce.

Otras causas metabólicas de crisis neonatales son la **hiperglicinemia no cetósica** (una enfermedad refractaria al tratamiento caracterizada por niveles muy elevados de glicina en el plasma y el LCR, hipo intenso, crisis generalizadas persistentes y letargo rápidamente progresivo hasta llegar al coma), la hiperglicinemia cetósica (en la que las crisis se asocian a vómitos, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica) y la enfermedad de Leigh (que se sospecha por la presencia de niveles elevados de lactato en suero y LCR o un incremento del cociente lactato/piruvato). También debe tenerse en cuenta el **déficit de biotinidasa.** En la parte X, Trastornos del metabolismo, se describen detalladamente el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos metabólicos.

La **inyección** involuntaria **de un anestésico local** en el feto durante el parto puede producir crisis tónicas intensas. A menudo se considera que estos lactantes han sufrido un parto traumático, ya que presentan flacidez al nacer, reflejos troncoencefálicos anómalos y signos de depresión respiratoria que en ocasiones requiere ventilación mecánica. En la exploración se puede observar la marca cutánea de la punción de la aguja o una perforación o laceración del cuero cabelludo. Un nivel sérico elevado del anestésico confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en medidas de soporte y forzar la diuresis mediante la administración de líquidos intravenosos con un control adecuado para evitar la sobrecarga de líquidos.

Las **crisis neonatales familiares benignas,** un trastorno autosómico dominante, comienzan el 2.°-3.^{er} día de vida con una frecuencia de 10-20 crisis/día. Los pacientes están normales entre las crisis, que desaparecen en 1-6 meses. Se deben a mutaciones de los genes del canal de potasio sensible al voltaje *Kv7.2* y *Kv7.3* (*KCNQ2* y *KCNQ3*). Otras mutaciones del gen *Kv7.2* causan una encefalopatía epiléptica neonatal grave. Las **crisis del quinto día** aparecen el 5.° día de vida (4-6 días) en recién nacidos sin alteraciones clínicas. Son multifocales y suelen durar menos de 24 horas. Para establecer el diagnóstico, se deben excluir otras causas de crisis y secuenciar los genes mencionados previamente. El pronóstico es bueno en la forma benigna.

La **dependencia de piridoxina** es un trastorno muy poco frecuente que debe tenerse en cuenta cuando las crisis aparecen poco después de nacer en un niño con signos de sufrimiento fetal intraútero y son resistentes a los antiepilépticos convencionales, como el fenobarbital o la difenilhidantoína, incluso aunque haya una respuesta inicial al tratamiento. La anamnesis puede sugerir la existencia de crisis intraútero similares. Cuando se sospechan crisis dependientes de piridoxina, deben administrarse 100 mg por vía intravenosa de piridoxina durante la realización del EEG, que debe solicitarse nada más sospechar el diagnóstico. Las crisis cesan súbitamente y el EEG a menudo se normaliza durante las siguientes horas o más tiempo. Sin embargo, no todos los casos de dependencia de piridoxina responden con tanta rapidez al bolo intravenoso inicial de piridoxina. Por ello, posteriormente se recomienda un tratamiento de prueba durante 6 semanas con piridoxina oral (100-200 mg/día) o preferiblemente con piridoxal fosfato (porque la piridoxina no beneficia a los lactantes que tienen el síndrome de dependencia de piridoxal, que es un cuadro relacionado, pero diferente) en lactantes en los que continúa existiendo un alto índice de sospecha tras una respuesta inicial negativa a la piridoxina intravenosa. La determinación del ácido pipecólico y del ácido α-aminoadípico semialdehído séricos (elevados) y de piridoxal-5-fosfato en el LCR (disminuido) debe realizarse antes de iniciar el tratamiento de prueba sin demora. Estos niños requieren suplementos de por vida con piridoxina oral (100 mg/día, en ocasiones con ácido folínico) o piridoxal fosfato (hasta 50 mg/kg/día cada 6 horas). También debe descartarse una deficiencia de folato cerebral mediante un tratamiento de prueba farmacológico (ácido folínico, 1-3 mg/kg/día) y determinando la concentración en el LCR de 5-MTHF. La secuenciación génica puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 611.4). Cuanto más precoz sea el tratamiento en estos trastornos sensibles a vitaminas, más favorable será el pronóstico.

Las crisis por abstinencia a drogas o fármacos pueden presentarse en la unidad neonatal, aunque pueden tardar varias semanas en aparecer debido a la excreción prolongada de los fármacos en los recién nacidos. Entre las sustancias responsables se incluyen barbitúricos, benzodiazepinas, heroína y metadona. El lactante puede encontrarse inquieto, irritable, letárgico y puede presentar mioclonías o crisis clónicas francas. La madre puede negar el consumo de drogas; el cribado en suero u orina podría identificar el agente responsable.

Se debe realizar una RM o TC cerebral a los lactantes con crisis focales, sospecha de ictus o hemorragia intracraneal y **malformaciones citoarquitectónicas** cerebrales graves (incluidas la lisencefalia y esquizencefalia) que pueden presentarse sin alteraciones clínicas o con microcefalia. De hecho, se recomiendan las pruebas de imagen en todos los recién nacidos con crisis que no pueden explicarse por trastornos de la glucosa, el calcio o los electrólitos séricos.

PRONÓSTICO

Durante las últimas décadas, el pronóstico de las crisis neonatales ha mejorado debido a los avances de la atención obstétrica y de los cuidados intensivos neonatales. Las tasas de mortalidad han disminuido del 40 al 20%. La correlación entre el EEG y el pronóstico es muy clara. Aunque la interpretación del EEG neonatal es muy difícil, se ha observado que existe una elevada asociación entre el EEG y el pronóstico en los recién nacidos prematuros y a término. Una actividad de fondo anómala es un potente factor pronóstico de un peor pronóstico posterior. Además, las crisis electroencefalográficas prolongadas (>10 minutos/hora), las descargas electroencefalográficas periódicas multifocales y la propagación de las crisis electroencefalográficas al hemisferio contralateral también se correlacionan con un peor pronóstico. La etiología subyacente de las crisis es el principal determinante del pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con crisis secundarias a la encefalopatía hipóxico-isquémica tienen el 50% de posibilidades de desarrollarse con normalidad, mientras que aquellos con crisis debido a una hemorragia subaracnoidea primaria o hipocalcemia tienen un pronóstico mucho mejor.

TRATAMIENTO

Uno de los pilares terapéuticos de las crisis neonatales es el diagnóstico y el tratamiento de la etiología subyacente (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia, meningitis, abstinencia del fármaco, traumatismo), siempre que se pueda identificar una. Hay enfoques contradictorios en relación con el control de las crisis neonatales. La mayoría de los expertos recomienda el control total tanto de las crisis clínicas como electroencefalográficas. Otros solo son partidarios de tratar las crisis clínicas. Un elemento esencial que debe tenerse en cuenta antes de iniciar los anticomiciales es decidir (dependiendo de la gravedad, la duración y la frecuencia de las crisis) si el paciente requiere tratamiento intravenoso y una carga con un bolo inicial, o si simplemente se puede comenzar con dosis de mantenimiento de un fármaco de acción

prolongada. Los pacientes a menudo requieren ventilación asistida después de recibir las dosis intravenosas o de carga oral de los anticomiciales, por lo que se precisan precauciones para su observación y las intervenciones que sean necesarias.

Lorazepam y otras benzodiazepinas

A menudo se usa el lorazepam para el tratamiento agudo de las crisis neonatales; este se distribuye al cerebro muy rápidamente y ejerce su efecto anticomicial en menos de 5 minutos. No es muy lipófilo y no se elimina del cerebro muy deprisa. Su acción puede durar 6-24 horas. Por lo general, no causa hipotensión ni depresión respiratoria. La dosis es de 0,1 mg/kg cuando se usa para el tratamiento agudo de las crisis y de 0,05 mg/kg (rango: 0,02-0,1mg/kg) cada 4-8 horas cuando se usa como medicación pautada. También se ha usado diazepam y el midazolam se inicia habitualmente como una infusión continua para casos refractarios de crisis neonatales. Las dosis de midazolam empleadas han oscilado en el intervalo de 0,05-0,1 mg/kg por vía intravenosa en bolo inicial, con infusión continua de 0,5-1 µg/kg/minuto por vía intravenosa que pueden aumentarse gradualmente cada 5 minutos o más, si se toleran, hasta un máximo de alrededor de 33 µg/kg/minuto (2 mg/kg/hora).

Fenobarbital

Muchos autores consideran que el fenobarbital es el fármaco de larga acción de primera elección en las crisis neonatales. La utilización de una benzodiazepina en primer lugar depende de la situación clínica. La dosis de carga habitual es de 20 mg/kg. Si esta dosis no es eficaz, pueden administrarse dosis adicionales de 5-10 mg/kg hasta llegar a una dosis acumulada de 40 mg/kg. Es posible que se requiera soporte respiratorio después de la carga de fenobarbital. A las 24 horas de comenzar la dosis de carga se puede comenzar una dosis de mantenimiento de 3-6 mg/kg/día, en general en dos dosis separadas. El fenobarbital se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal. Por tanto, cualquier anomalía de la función de estos órganos altera el metabolismo del fármaco y puede causar toxicidad. En los recién nacidos con acidosis o enfermedades graves que puedan alterar el contenido de proteínas séricas se debe monitorizar estrechamente la concentración del fármaco libre (es decir, no unido a proteínas). El uso de fenobarbital puede asociarse a la disociación electroclínica, en la que persisten crisis electroencefalográficas a pesar de la resolución de las crisis clínicas. Por consiguiente es obligatoria la monitorización EEG subsiguiente para descartar actividad epiléptica subclínica.

Fenitoína y fosfenitoína

El único ensayo clínico controlado aleatorizado que compara la eficacia entre fenobarbital y fenitoína no mostró que ningún fármaco fuera superior al otro en el tratamiento de las crisis neonatales. Por tanto, puede usarse fosfenitoína o fenitoína como agente de primera o de segunda línea. Debido a su solubilidad reducida, a las reacciones cutáneas locales potencialmente graves, a la interacción con otros fármacos y a la posible toxicidad cardiaca, la fenitoína intravenosa no se usa de forma generalizada y la fosfenitoína es el agente preferido. La fenitoína se administra a una dosis de carga de 20 mg/kg a una tasa que no exceda 0,5-1,0 mg/kg/minutos, con el fin de prevenir problemas cardiacos; el fármaco debe ser evitado en pacientes con una cardiopatía significativa. Debería monitorizarse la frecuencia cardiaca mientras se administra el fármaco. No es posible mezclar fenitoína o fosfenitoína con soluciones de dextrosa. Además, no deberían usarse fenitoína ni fosfenitoína junto a lidocaína intravenosa debido al problema de que ambos fármacos pueden aumentar el riesgo de arritmias cardiacas e hipotensión.

Como se señaló arriba, la fosfenitoína, que es un profármaco éster fosfato, es una alternativa preferible a la fenitoína. Es muy hidrosoluble y se puede administrar con mucha seguridad por vía intravenosa e intramuscular, sin lesionar los tejidos. La fosfenitoína se administra en equivalentes de fenitoína (EF). La dosis de carga habitual de fosfenitoína es de 15-20 EF/kg administrados durante 30 minutos. Se pueden usar dosis de mantenimiento de 4-8 EF/kg/día. Al igual que con los niveles de fenobarbital, debe monitorizarse la concentración de fármaco libre en los recién nacidos con posibles anomalías del pH sérico o del contenido de proteínas.

Otros fármacos

Alrededor del 45% de los recién nacidos responde al primer fármaco utilizado si es fenobarbital o difenilhidantoína, y el 15% adicional responde al segundo fármaco. Se ha descrito que el **levetiracetam** (que puede administrarse por vía intravenosa con una conversión posterior más cómoda a una solución oral) y el topiramato (oral) son los fármacos de segunda y tercera elección para alrededor de la mitad de los neuropediatras consultados y algunos los han utilizado incluso antes que el fenobarbital o la fenitoína en casos seleccionados. Se han utilizado posologías de 30-60 mg/kg/día de levetiracetam, en ocasiones menores o mayores, y de 5-10 mg/kg/día de topiramato (a veces mayores). Hay una evidencia creciente que la lidocaína es eficaz como agente de segunda o tercera línea, y algunos estudios sugieren que puede ser superior a las benzodiazepinas en el tratamiento de crisis neonatales. Se administra una dosis en bolo de 2 mg/kg, seguida de una infusión a una tasa de 4-6 mg/kg/hora. No se han comunicado arritmias ni hipotensión a este rango de dosis, pero existen efectos adversos potenciales a dosis más altas. No debería usarse lidocaína junto a fenitoína o fosfenitoína debido a los problemas de efectos adversos cardiacos. La bumetanida se ha usado anteriormente como fármaco adyuvante, en particular con el fenobarbital, debido a su efecto sobre el gradiente de cloruro. Sin embargo, el estudio abierto más reciente no mostró beneficio añadido y sugirió que el uso de bumetanida se asocia a un riesgo aumentado de pérdida de audición. Se ha comunicado el uso de primidona, carbamazepina, lamotrigina o valproato, aunque pocas veces son necesarios. El valproato, por ejemplo, tiene más probabilidades de ser tóxico en niños menores de 2 años que en niños mayores.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se relaciona con el riesgo de desarrollar epilepsia más adelante en los lactantes que sufren crisis neonatales, un riesgo que oscila entre el 10 y el 30%, y depende de la exploración neurológica individual, la etiología de las crisis y el EEG en el momento del alta del hospital. En general, si el EEG antes del alta no muestra actividad epileptiforme, suele aplicarse una pauta descendente de la medicación en ese momento. Si el EEG mantiene la actividad paroxística, esta decisión se suele retrasar hasta varios meses después del alta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.8 Estado epiléptico

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

El estado epiléptico (EE) es una urgencia médica que debe preverse en cualquier paciente que presenta una crisis comicial aguda. La LICE ha depurado la definición del EE para reflejar el tiempo en el que debería iniciarse (t1) y el tiempo en el que la actividad epiléptica continua conduce a secuelas a largo plazo (t2), como daño neuronal, dependiendo del tipo de EE. Anteriormente, el punto de corte temporal estaba en 30 minutos, basado en los estudios animales que mostraban evidencia de daño neuronal tras ese periodo de tiempo, pero esto se ha reducido para subrayar los riesgos que conllevan las duraciones más prolongadas y la necesidad de una intervención farmacológica temprana y agresiva. Para las crisis tónico-clónicas generalizadas, el EE se define como una actividad convulsiva continua o actividad epiléptica convulsiva generalizada recurrente en la que no se recupera la conciencia (t1 = 5 minutos, t2 ≥30 minutos). La definición difiere del EE que consista en crisis focales con alteración de la conciencia (t1 = 10 minutos, t2 = 30 minutos) y ausencias (t1= 10-15 minutos, t2 = desconocido). El tipo más común de EE es el **estado epiléptico convulsivo** (tónico generalizado, clónico o tónico-clónico), pero se producen otros tipos, como el **estado no convulsivo** (focal con alteración de la conciencia, ausencia), el estado mioclónico, la epilepsia parcial continua y el estado epiléptico neonatal. La incidencia de EE oscila entre 10 y 60 por 100.000 habitantes en varios estudios. El EE es más frecuente en niños menores de 5 años, con una incidencia en este grupo de edad de más de 100 por 100.000 niños.

En alrededor del 30% de los pacientes con EE, esta es su primera crisis epiléptica y alrededor del 40% de ellos desarrolla después una epilepsia. El **estado epiléptico febril** es el tipo más frecuente de EE en niños. En las décadas de 1950 y 1960, la mortalidad después del EE era del 6-18%; en la actualidad, tras haber identificado el EE como una urgencia médica, se observa una mortalidad menor del 4-5%, que corresponde en su mayor parte a la etiología subyacente y no a las crisis. El EE conlleva un riesgo de alrededor del 14% de nuevos déficits neurológicos, cuya mayor parte (12,5%) son secundarios a la afección subyacente.

El **estado epiléptico no convulsivo** se manifiesta como un estado confusional, demencia, hiperactividad con problemas conductuales, alteraciones fluctuantes del nivel de conciencia, en ocasiones con inestabilidad de la sedestación o la marcha, estado mental fluctuante, estado confusional,

alucinaciones, paranoia, agresividad, catatonia o síntomas psicóticos. Debería considerarse en cualquiera de estas situaciones, en especial en los niños que no respondan a estímulos o con encefalopatía. La epilepsia parcial continua se ha definido previamente y puede deberse a causas tumorales o vasculares, enfermedad mitocondrial (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de seudoictus [MELAS]) y encefalitis de Rasmussen.

El **estado epiléptico refractario** es el EE que no ha respondido al tratamiento, por lo general con, al menos, dos fármacos (como una benzodiazepina y otro medicamento). En la actualidad se tiende a no asignar una duración mínima, mientras que previamente se indicaba una duración mínima de 30, 60 o incluso 2 horas. El **estado epiléptico superrefractario** es el EE que no puede resolverse o que recurre en las 24 horas o más a pesar del tratamiento que incluye una infusión continua de midazolam y/o pentobarbital.

Se ha identificado el **estado epiléptico refractario de nueva aparición (EERNA)** como una entidad distinta que puede deberse a casi cualquiera de las causas de un EE en un paciente sin epilepsia previa. También suele ser de etiología desconocida, aunque se sospecha una causa encefalítica o postencefalítica, puede durar varias semanas o más, y a menudo tiene mal pronóstico, aunque no siempre. La **encefalopatía epiléptica devastadora en niños en edad escolar**, también denominada **encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre** en niños **en edad escolar (FIRES** por sus siglas en inglés), es un síndrome de EE refractario que se asocia a infecciones febriles agudas, parece que es de naturaleza parainfecciosa y muy refractaria a fármacos, pero a menudo responde a una dieta cetógena.

ETIOLOGÍA

Las posibles etiologías son la epilepsia de reciente aparición de cualquier tipo, intoxicación farmacológica (p. ej., antidepresivos tricíclicos) en los niños y consumo de drogas y alcohol en los adolescentes, abstinencia del fármaco o sobredosis en pacientes que toman FAE, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, traumatismo craneal agudo, encefalitis, meningitis, encefalitis autoinmunitaria (como los síndromes de anticuerpos complejos contra el receptor de NMDA; encefalopatía que responde a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune/ERETA y contra el complejo del canal de potasio activado por voltaje), ictus isquémico (arterial o venoso), hemorragia intracraneal, dependencia de ácido folínico, piridoxina y piridoxal fosfato (que suelen estar presentes en la lactancia, pero también pueden debutar en la infancia), errores congénitos del metabolismo (v. cap. 611.2), como hiperglicinemia no cetósica en los recién nacidos y MELAS en lactantes, niños y adolescentes, epilepsias relacionadas con los canales iónicos (p. ej., mutaciones de los canales de sodio y potasio revisadas en las secciones previas), lesiones hipóxico-isquémicas (p. ej., después de una parada cardiaca), enfermedades sistémicas (como la encefalopatía hipertensiva, encefalopatía reversible posterior o encefalopatía renal o hepática), tumores cerebrales y cualquier otro trastorno que pueda causar epilepsia (como malformaciones cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, diferentes tipos de epilepsia mioclónica progresiva, enfermedades por depósito).

Una rara afección denominada **síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia** consiste en un EE febril prolongado causado supuestamente por una encefalitis aguda focal con atrofia resultante en el hemisferio afectado, hemiplejía contralateral y epilepsia crónica. Este cuadro debe sospecharse de forma precoz para tratar de controlar las crisis lo antes posible. Es probable que esta y otra afección algo similar mencionada previamente, denominada FIRES, tengan una etiología parainfecciosa-autoinmunitaria. La encefalitis de Rasmussen a menudo causa epilepsia parcial continua (v. cap. 611.3) y en ocasiones un EE convulsivo. Varios tipos de infecciones son más propensos a causar encefalitis con EE, como el virus del herpes simple (estado parcial complejo y convulsivo), *Bartonella* (sobre todo, estado no convulsivo), virus de Epstein-Barr y micoplasma (encefalomielitis postinfecciosa con cualquier tipo de EE). La encefalitis postinfecciosa y la encefalomielitis diseminada aguda son causas comunes de EE, incluido el de tipo refractario. El VHH-6 puede causar un síndrome epiléptico específico con EE límbico en pacientes inmunodeprimidos.

MECANISMOS

Los mecanismos que culminan en la aparición de la actividad comicial sostenida que se observa en el EE parecen implicar 1) la ausencia de desensibilización de los receptores de glutamato de tipo AMPA, lo que provoca la persistencia de una excitabilidad aumentada, y 2) la reducción de la inhibición mediada GABA debido a la interiorización intracelular de los receptores $GABA_A$. Esto explica la observación clínica de que suele ser menos probable que el EE se interrumpa en el siguiente periodo específico de tiempo cuanto más haya durado la crisis y por qué las benzodiazepinas parecen perder eficacia cuanto más dura la actividad epiléptica. Durante el EE aumenta la tasa metabólica cerebral y se produce un incremento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral que, después de unos 30 minutos, no puede seguir el ritmo del aumento de la tasa metabólica cerebral. Esto hace que la presión de oxígeno cerebral cambie de adecuada a inadecuada y, junto con otros factores, contribuye a la lesión neuronal secundaria al EE.

TRATAMIENTO

El EE es una urgencia médica que requiere una atención inicial y continua para asegurar la vía aérea, la respiración y la circulación (con monitorización continua de las constantes vitales, incluido el ECG), además de diagnosticar y tratar la etiología subyacente (p. ej., la hipoglucemia). Las pruebas de laboratorio, incluidos la glucosa, el sodio, el calcio, el magnesio, hemograma completo, grupo metabólico básico, TC y EEG continuo, son necesarias en todos los pacientes. Los cultivos de sangre y de LCR, el cribado de tóxicos y las pruebas para detectar errores congénitos del metabolismo suelen ser necesarios y se deben determinar los niveles de anticomiciales en todos los pacientes que ya tomen estos fármacos. El EEG es útil para descartar un **seudoestado epiléptico** (reacción de conversión psicológica que simula un EE) u otros trastornos del movimiento (corea, tics), escalofríos, clono con estimulación y postura de descerebración/decorticación. El EEG también puede ser útil para identificar el tipo de EE (generalizado frente a focal), lo que puede guiar la realización de más pruebas para determinar la etiología subyacente y el tratamiento adicional. El EEG también puede ayudar a distinguir entre la depresión poscrítica y las etapas posteriores del EE en las que las manifestaciones clínicas son sutiles (p. ej., sacudidas mioclónicas mínimas) o están ausentes (disociación electroclínica) y puede ayudar a monitorizar el tratamiento, sobre todo en pacientes paralizados e intubados. Las pruebas de neuroimagen deben plantearse una vez que el niño se ha estabilizado, sobre todo si están indicadas por las manifestaciones clínicas, por la asimetría o focalidad de las anomalías del EEG, o bien si se desconoce la etiología subyacente.

El tratamiento de emergencia inicial debería iniciarse en crisis convulsivas que duren más de 5 minutos e implica el uso de una benzodiazepina (fig. 611.7). Las guías sobre EE de la Sociedad Americana de Epilepsia recomiendan el uso tanto de lorazepam intravenoso, diazepam intravenoso o midazolam intramuscular como agentes de primera línea. Las guías para el EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos recomiendan el lorazepam intravenoso como un agente de primera línea y, si el paciente no dispone de una acceso intravenoso, el uso de midazolam intramuscular. La tabla 611.16 resume los fármacos y dosis que se utilizan habitualmente en el EE. Si no se dispone de un acceso intravenoso, otras opciones, además del midazolam intramuscular, incluyen el midazolam bucal o intranasal, el lorazepam intranasal o el diazepam rectal. Todas las opciones pueden asociarse a depresión respiratoria, por lo que el paciente debe monitorizarse y tratarse según precise. Si las crisis persisten 5 minutos tras la dosis inicial de benzodiazepina, debería administrarse una segunda dosis del fármacos. Menor evidencia apoya el uso de fenitoína/fosfenitoína, fenobarbital, valproato o levetiracetam como agentes alternativos de primera línea. Además, en algunos lactantes, puede estar indicado un ensayo con piridoxina.

Si el tratamiento fracasa de emergencia con una benzodiazepina (crisis persistentes 5 minutos después de la segunda dosis de benzodiazepina), la opción recomendada de tratamiento urgente es fosfenitoína, valproato o levetiracetam. La fosfenitoína se administra a una dosis de carga de 20 EF/kg y se suele medir su concentración 2 horas después para asegurar que se logra una concentración terapéutica. Dependiendo del nivel y la respuesta, una dosis de mantenimiento se puede iniciar de inmediato o, lo que es más frecuente, en 6 horas tras el bolo inicial. El valproato se administra a una dosis de carga de 20-40 mg/kg, aunque su uso debería evitarse en pacientes menores de 2 años y en aquellos con disfunción hepática o enfermedad mitocondrial. El levetiracetam se utiliza a una dosis de carga de 30-60 mg/kg y es bien tolerada, aunque hay menos datos disponibles respecto a su eficacia. El fenobarbital intravenoso es una alternativa si no está disponible valproato, fosfenitoína o levetiracetam, pero no se recomienda como tratamiento urgente de primera línea debido a sus efectos adversos. La dosis de fenobarbital utilizada en los recién nacidos es, habitualmente, de 20 mg/kg como una dosis de carga, pero en los lactantes y los niños suele ser menor (para evitar la depresión respiratoria), repitiendo la dosis si no hay una respuesta adecuada. Si persisten crisis tras la administración de un tratamiento urgente, debe tomarse la decisión

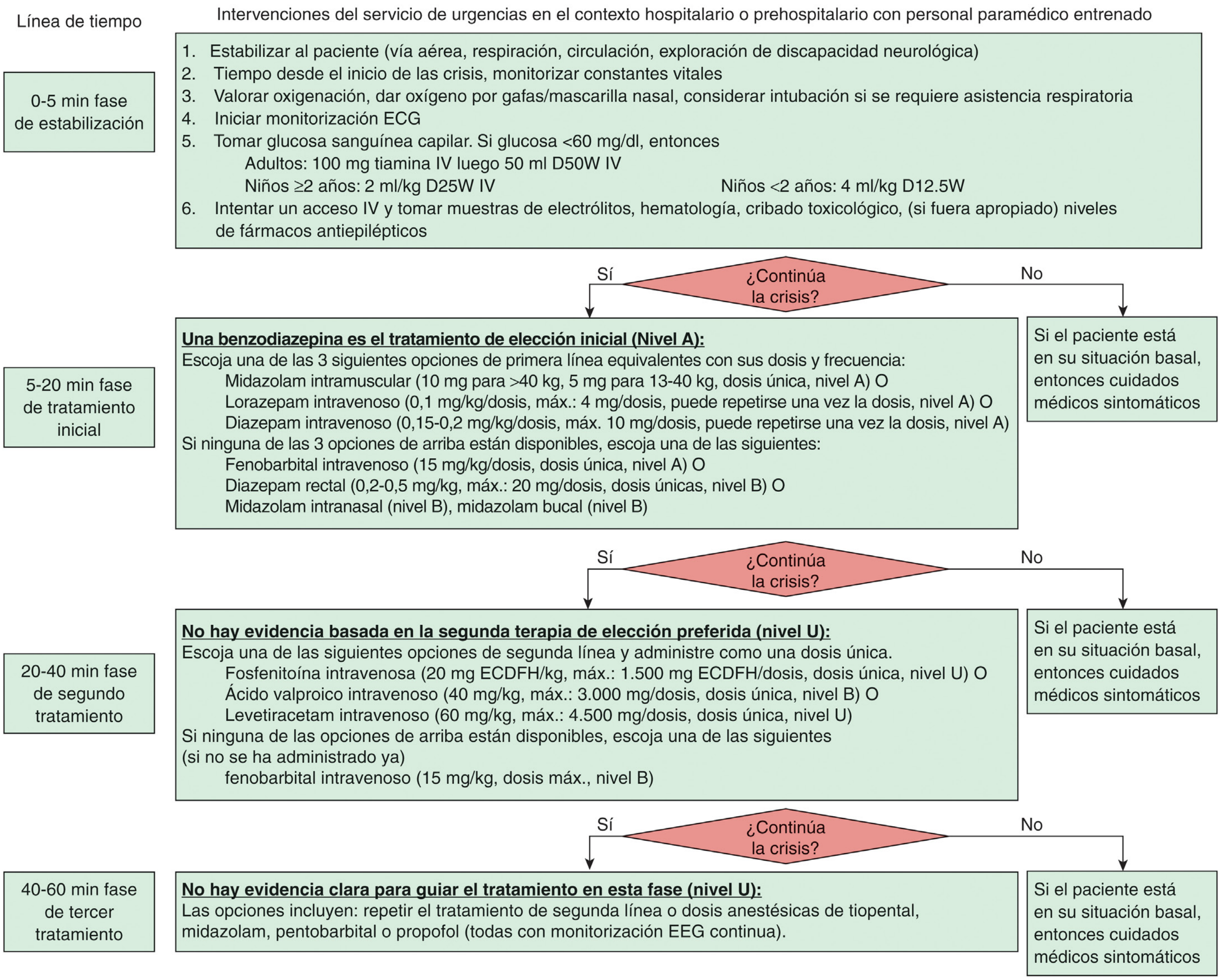

Fig. 611.7 Algoritmo de tratamiento propuesto para el estado epiléptico. Descarga de responsabilidad: este algoritmo/guía clínica es diseñada para ayudar a los clínicos mediante la provisión de un marco de trabajo analítico para evaluar y tratar a pacientes con estado epiléptico. No está planeado para establecer un estándar de cuidado comunitario, reemplazar la decisión clínica del facultativo o para establecer un protocolo para todos los pacientes. Las condiciones clínicas contempladas por este algoritmo/guía podrán o no concordar o funcionar con todos los pacientes. Las estrategias no cubiertas por este algoritmo/guía pueden ser apropiadas. *(De Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al: Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society.* Epilepsy Currents *16[1]:48-61, 2016, Fig 1.)*

de redosificar con otro agente de segunda línea o proceder a una infusión continua. Esta decisión depende de cada caso. Las guías sobre EE de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos sugieren que el control definitivo de las crisis debería lograrse dentro de 60 minutos del inicio de las crisis de midazolam, lo cual puede hacer optar por un tratamiento más agresivo (es decir, proceder a una infusión continua e intubación) en un paciente que ya ha tenido crisis convulsivas durante más de 30-60 minutos. Debido a las múltiples opciones disponibles en la elección de fármacos para abortar crisis prolongadas, es importante que cada institución desarrolle su propio algoritmo para el manejo del EE para aumentar la eficacia y disminuir los retrasos del tratamiento.

Después de administrar el segundo o tercer fármaco, y en ocasiones antes, es posible que sea necesario intubar al paciente. Todos los pacientes con SE, incluso los que responden al tratamiento, deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos para completar el tratamiento y ser monitorizados. Lo ideal es que los tratamientos de emergencia y de urgencia se administren antes de 30 minutos para comenzar el tratamiento posterior pronto, lo que reduce las probabilidades de que se produzcan secuelas. El **tratamiento del estado epiléptico refractario** consiste en un bolo intravenoso seguido de la infusión continua de midazolam, propofol, pentobarbital o tiopental. Las respuestas clínica y del EEG suele determinar la administración de bolos posteriores y el ajuste de la velocidad de infusión. Puesto que la mayoría de estos pacientes deben ser intubados y paralizados, el EEG se convierte en el método de elección para su seguimiento. El objetivo es detener la actividad comicial electroencefalográfica antes de reducir el tratamiento. Por lo general, esto implica lograr el aplanamiento completo del EEG. Algunos autores consideran que lograr un patrón de ráfaga y supresión puede ser suficiente y los periodos de aplanamiento en este caso deben ser de 8-20 segundos para garantizar la interrupción de actividad comicial electrográfica. Sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

Los pacientes que reciben estos tratamientos requieren que se preste una atención cuidadosa a la presión arterial y las complicaciones sistémicas, y algunos desarrollan insuficiencia multiorgánica. No es infrecuente que en los pacientes en quienes se induce un estado de coma con pentobarbital tengan que recibir múltiples vasopresores para mantener su presión arterial durante el tratamiento.

La elección entre las diversas opciones descritas previamente para tratar el EE refractario y superrefractario a menudo depende de la experiencia

Tabla 611.16 Posología de antiepilépticos usados habitualmente para el estado epiléptico

FÁRMACO*	VÍA	POSOLOGÍA
Lorazepam	Intravenosa Intranasal	0,1 mg/kg hasta un máximo 4 mg en total, se puede repetir en 5-10 min 0,1 mg/kg hasta un máximo de 5 mg
Midazolam	Intravenosa Intramuscular Intranasal Bucal	0,2 mg/kg hasta 10 mg de dosis total, se puede repetir en 5-10 min Infusión continua de mantenimiento: 0,05-0,2 mg/kg/h 0,2 mg/kg 0,2 mg/kg 0,5 mg/kg
Diazepam	Intravenosa Rectal	0,15 mg/kg hasta una dosis total máxima de 10 mg; se puede repetir en 5-10 min 2-5 años: 0,5 mg/kg 6-11 años: 0,3 mg/kg ≥12 años: 0,2 mg/kg
Fosfenitoína	Intravenosa	Carga: 20 mg/kg EDFHS, velocidad de carga máxima 50 mg EDFHS/min Mantenimiento: 4-8 mg/kg/24 h dividido 3 veces/día
Ketamina	Intravenosa	Carga: 1 mg/kg Mantenimiento: 0,5-2 mg/kg/h
Fenobarbital	Intravenosa	Carga: 15-20 mg/kg (máximo: 1.000 mg) Mantenimiento: 3-5 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Coma con pentobarbital	Intravenosa	Carga: 5-15 mg/kg Mantenimiento: 1-5 mg/kg/h
Propofol	Intravenosa	Carga: 1-2 mg/kg Infusión de mantenimiento: 1,2-3,9 mg/kg/h
Tiopental	Intravenosa	Carga: 2-7 mg/kg/; tasa máxima de infusión: 50 mg/min Infusión de mantenimiento: 0,5-5 mg/kg/h
Valproato	Intravenosa	Carga: 20-40 mg/kg Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día
Lacosamida†	Intravenosa	Carga: 4-8 mg/kg (máximo: 400 mg) Mantenimiento: 4-12 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)
Levetiracetam	Intravenosa	Carga: 30-60 mg/kg (máximo: 4.500 mg) Mantenimiento: 30-60 mg/kg/24 h dividido 2 veces/día (máximo: 3.000 mg/día)
Topiramato	Enteral	Carga: 5-10 mg/kg Mantenimiento: 5-12 mg/kg/día dividido 2 veces/día (máximo: 400 mg/día)

*Refleja las tendencias actuales en el uso que pueden no estar aprobadas por la FDA. Para las indicaciones de la FDA, véase la tabla 611.8.
†Puede causar prolongación del intervalo PR.
EDFHS, equivalentes de difenilhidantoína sódica.

del centro específico. El midazolam probablemente tenga menos efectos secundarios, pero es menos eficaz, mientras que el coma barbitúrico es más eficaz, pero conlleva mayor riesgo de efectos secundarios. El propofol provoca que algunos pacientes desarrollen un síndrome de infusión de propofol con acidosis láctica, inestabilidad hemodinámica y rabdomiólisis con velocidades de infusión más altas (>67 µg/kg/minuto). Esto limita el uso de propofol en la población pediátrica. Deben monitorizarse la creatina fosfocinasa y los estudios de función orgánica si un paciente recibe tratamiento con propofol en infusión. Con frecuencia, el coma barbitúrico y los tratamientos similares se mantienen durante 1 o más días antes de que se pueda reducir gradualmente sus dosis, por lo general en unos pocos días. Sin embargo, en ocasiones, incluidos los casos de estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, por sus siglas en inglés), estos tratamientos deben mantenerse durante varias semanas o meses. Incluso aunque el pronóstico en los casos de NORSE suele ser malo y muchos pacientes no sobreviven, aún es posible lograr una recuperación significativa a pesar de una evolución prolongada. Esto también parece aplicarse al síndrome FIRES.

Los pacientes con **estado epiléptico superrefractario (EESR)** tienen actividad epiléptica persistente o recurrencia de las crisis a pesar de 24 horas de anestesia general con fármacos como midazolam, pentobarbital y/o propofol. Además de estas infusiones continuas, habitualmente se inicia una politerapia con otros FAE, aunque se carece de datos respecto a la estrategia óptima de tratamiento. Los fármacos más utilizados habitualmente son fosfenitoína, valproato, fenobarbital, levetiracetam, topiramato y lacosamida. Si la adición de estos fármacos no es exitosa, en el siguiente párrafo se resumen otras opciones del tratamiento para el EESR, aunque la evidencia que apoya la mayoría de estos tratamientos se limita a la comunicación de casos o series de casos. El tratamiento debe ser individualizado e identificar la etiología subyacente del EESR es de la mayor importancia porque el tratamiento de la etiología subyacente también puede tratar las crisis (p. ej., inmunoterapia para la encefalitis antirreceptor NMDA).

La infusión de ketamina está siendo reconocida como una opción de tratamiento mejor. Es un antagonista del receptor NMDA y puede suponer un beneficio concreto porque los receptores NMDA están regulados al alza en el EE. También se ha mostrado eficaz en niños la **dieta cetógena,** aunque la respuesta puede tardar hasta 1 semana y puede ser más difícil de lograr una cetosis si el paciente está en tratamiento con pentobarbital, que está contenido en suero rico en hidratos de carbono. Con frecuencia se usa la inmunoterapia con esteroides intravenosos, inmunoglobulinas y/o plasmaféresis en casos de EESR. En situaciones específicas, como la **encefalitis antirreceptor NMDA** o **vasculitis del SNC,** la inmunoterapia puede ser el tratamiento de primera línea. Dado que puede requerirse un tiempo para establecer el diagnóstico definitivo de encefalitides autoinmunes, con frecuencia se inicia la inmunoterapia de forma empírica si la historia clínica es compatible con el diagnóstico. Los **anestésicos inhalados** como el isoflurano se han utilizado en el EESR, pero se asocian a diversas reacciones adversas y requieren la presencia de un anestesiólogo a la cabecera del enfermo, lo cual limita su uso. También ha sido utilizada la **hipotermia inducida** aunque se necesitan aún más estudios para valorar su seguridad y eficacia. En casos seleccionados de EESR lesional, la neurocirugía urgente puede ser una opción. Estos casos incluyen la realización de una hemisferectomía para una **encefalitis de Rasmussen** o una resección focal si las crisis son secundarias a un área de displasia cortical. También se ha comunicado el uso de la estimulación del nervio vago, la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal (para la epilepsia parcial continua). La alopregnanolona, un neuroesteroide, se ha mostrado prometedor en el

tratamiento del EESR pediátrico y del adulto, y en el momento actual están en marcha ensayos clínicos para determinar mejor su eficacia.

Para el **estado epiléptico no convulsivo** y la **epilepsia parcial continua,** el tratamiento debe adaptarse de acuerdo con las manifestaciones clínicas y a menudo consiste en tratamientos de prueba de anticomiciales orales o a veces parenterales de forma secuencial, sin recurrir al coma barbitúrico o a sobredosis de medicamentos que podrían causar un compromiso respiratorio. El enfoque del estado epiléptico focal con alteración de la conciencia a veces es similar al del estado epiléptico convulsivo y en ocasiones se usa una estrategia intermedia entre la que se aplica en la epilepsia parcial y la utilizada para el estado convulsivo, dependiendo de la gravedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.9 Crisis epilépticas reflejas (crisis precipitadas por estímulos)

Mohamad A. Mikati y Dmitry Tchapyjnikov

Muchos pacientes con epilepsia pueden identificar factores precipitantes o provocadores que les predisponen a sufrir una crisis epiléptica. Precipitantes habituales en estos pacientes son el estrés, la falta de sueño, la fiebre o la fatiga.

Hay otro grupo de pacientes que tienen crisis en respuesta a estímulos sensoriales o una actividad específica e identificable, y se considera que tienen crisis reflejas. Puesto que es posible que no esté implicado ningún «reflejo» conocido, los términos más apropiados pueden ser crisis precipitadas por estimulación sensorial o crisis sensibles a estímulos. Los estímulos pueden ser externos (luz, patrones, música, cepillarse los dientes) o internos (matemáticas, lectura, pensamiento, autoinducidas). Las crisis reflejas pueden ser generalizadas, parciales, no convulsivas, de ausencia o mioclónicas. Un patrón es el de las crisis fotosensibles en las que la **estimulación fótica** repetitiva induce descargas epileptógenas fotoparoxísticas en el EEG y, a veces, crisis.

Las crisis fotosensibles son un trastorno bien conocido que se ve estimulado por luces brillantes o centelleantes (televisión, videojuegos, discotecas, espectáculos de luces y música) o por patrones (televisión, videojuegos, líneas en la carretera al viajar). La sensibilidad visual puede producirse en el 0,3-3% de la población, mientras que las crisis fotosensibles o inducidas por patrones pueden producirse en 1 de cada 4.000 personas en el grupo de edad de riesgo de 5-25 años. En el caso de bastantes niños japoneses que sufrieron crisis tras ver dibujos animados de Pokémon, solo el 24% de ellos tenía antecedentes de crisis espontáneas previas. Los pacientes tienden a desarrollar crisis fotosensibles o inducidas por patrones entre los 30 y los 39 años. Las respuestas fotoparoxísticas, con una respuesta del EEG anormal a la estimulación luminosa son más frecuentes que las crisis fotoinducidas.

En los pacientes con crisis aisladas fotosensibles o inducidas por patrones, la evitación o modificación de los estímulos es la estrategia inicial. Estas actividades pueden incluir el uso de gafas de sol azules o polarizadas, evitar los videojuegos con luces centelleantes de alto contraste, evitar las discotecas, utilizar un mando a distancia o ver la televisión en una habitación bien iluminada a más de 2,5 m y cubrirse un ojo cuando se esté en una situación desencadenante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

611.10 Síndrome del cabeceo

Michael J. Boivin

El síndrome del cabeceo es un síndrome de encefalopatía epiléptica epidémica progresiva tipificado por crisis atónicas que afecta a niños entre 5 y 15 años en regiones geográficas concretas, como Uganda, Liberia, Tanzania, la República Democrática del Congo y Sudán del Sur. La prevalencia es de alrededor de 6,8/1.000 niños. Los episodios de cabeceo se caracterizan por crisis al menos diarias de balanceo paroxístico de la cabeza hacia delante que duran varios minutos; algunos pacientes no responden a estímulos durante los episodios, mientras que otros pueden responder a órdenes o seguir con lo que estaban haciendo antes del episodio. Estos episodios pueden ser indicativos de crisis atónicas, aunque también pueden asociarse crisis tónico-clónicas generalizadas bien definidas o crisis de *ausencia*. El EEG muestra una actividad de fondo lenta desorganizada y puntas y ondas lentas generalizadas de 2,5 a 3 Hz intercríticas, con un electrodecremento generalizado y una disminución de la actividad electromiográfica paraespinal sugestiva de una crisis atónica. Los episodios de cabeceo pueden desencadenarse durante las comidas al ingerir alimentos calientes o beber líquidos fríos; una temperatura ambiental fría también puede desencadenar un episodio de cabeceo. Está indicado tratar las crisis; sin embargo, la respuesta al tratamiento es escasa.

El síndrome de cabeceo se caracteriza por un crecimiento cerebral retrasado, que incluye una atrofia cerebral significativa próxima al hipocampo y a la sustancia glial cerebral y una afectación cerebelosa significativa. Los análisis rutinarios del LCR habitualmente son negativos, pero la RM muestra atrofia cerebral y cerebelosa. Un estudio por RM de pacientes con enfermedad del cabeceo en Tanzania mostró que la alteración más frecuente era una atrofia generalizada, seguida de patologías intraparenquimatosas, como cambios en el hipocampo, lesiones gliótica y alteraciones de señal subcorticales. Epidemiológicamente, hay una asociación entre las patologías intraparenquimatosas cerebrales y la infección cutánea por *Onchocerca volvulus*. Este nematodo es transportado por la mosca negra, cuyas mordeduras pueden producir oncocercosis, un tipo de ceguera altamente prevalente producida por la infección. Dada la extensión de la patología cerebral en la enfermedad del cabeceo, no sorprende que se acompañe de neurodiscapacidad cognitiva profunda, problemas graves del comportamiento y tasas elevadas de mortalidad (la tabla 611.17 enumera las definiciones de caso). El origen de estas crisis es desconocido; de forma característica surgen en niños previamente sanos, aunque puede haber antecedentes familiares de crisis.

Tabla 611.17 Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013*

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso sospechoso	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal	Cabeceo notificado (caídas involuntarias repetitivas de la cabeza hacia el tórax en 2 o más ocasiones) en una persona previamente normal
Caso probable	Caso sospechoso de cabeceo con ambos criterios mayores: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Frecuencia del cabeceo de 5-20 por minuto Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Retraso del desarrollo sexual o físico Síntomas psiquiátricos	Caso sospechoso de cabeceo con un criterio mayor: Edad de inicio del cabeceo entre los 3 y los 18 años Más, al menos, uno de los siguientes criterios menores: Otras anomalías neurológicas (deterioro cognitivo, abandono escolar por problemas cognitivos o conductuales, otras crisis comiciales o anomalías neurológicas) Agrupamiento en el espacio o el tiempo con casos similares Desencadenado por alimentos o tiempo frío Retraso del crecimiento o emaciación Síntomas psiquiátricos

Tabla 611.17 Definición de consenso de caso y definición de consenso de caso modificada del síndrome de cabeceo: Uganda, 2012-2013 *(cont.)*

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO	DEFINICIÓN DE CONSENSO DE CASO MODIFICADA
Caso confirmado	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, *o* Episodio de cabeceo grabado en vídeo, *o* Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas	Caso probable, con episodio de cabeceo documentado Observado y registrado por un profesional sanitario entrenado, *o* Episodio de cabeceo grabado en vídeo, *o* Vídeo/EEG/EMG que documenta el cabeceo como crisis epilépticas atónicas

*La definición de consenso de caso se elaboró en el primer Congreso Científico Internacional sobre el Síndrome de Cabeceo, celebrado del 30 de julio al 1 de agosto de 2012 en Kampala, Uganda. Puede consultarse un informe del Congreso en http://who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pd.
La definición de consenso de caso modificada se desarrolló durante el estudio agrupado de una única fase de marzo de 2013, llevado a cabo por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Ministerio de Sanidad de Uganda para evaluar la prevalencia del síndrome de cabeceo en Uganda.
EEG, electroencefalográfico; EMG, electromiográfico.
De Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, et al: Prevalence of nodding syndrome–Uganda, 2012-2013, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63:603-606, 2014, Table 1.

Los estudios en Uganda apoyan la hipótesis que el síndrome del cabeceo es un trastorno epiléptico autoinmune producido por un mimetismo molecular con antígenos de *O. volvulus.* El examen histológico *post mortem* de los cerebros ha mostrado un material polarizable en la mayoría de las muestras, aunque ha sido difícil de definir o de identificar. Hay evidencia de autoanticuerpos contra la leimodina 1 tanto en suero como en LCR de pacientes ugandeses con el síndrome del cabeceo. Puesto que los anticuerpos contra la leiomodina 1 tienen una reacción cruzada contra proteínas de *O. volvulus,* el síndrome del cabeceo puede ser una epilepsia autoinmune iniciada por la infección producida por este parásito. Por consiguiente, puede ser prevenible con tratamiento antiparasitario, como el fármaco ivermectina. Quizá también pueda ser tratable en fases tempranas con terapias inmunomoduladoras.

La oncocercosis tiende a presentar la prevalencia más elevada en áreas rurales de África central y oriental con servicios sanitarios e infraestructuras sociales poco desarrolladas. Debido a esto, las familias con niños afectados por la enfermedad del cabeceo, a menudo con escasos recursos en áreas empobrecidas, tienen pocos medios para administrar los cuidados necesarios para sobrellevar la profunda discapacidad derivada de esta enfermedad. Esto empeora aún más el pronóstico de estos niños debido a riesgo mayores de lesiones accidentales (p. ej., quemaduras al cocinar con fuego), desnutrición debida a dificultad en la alimentación y/o abandono.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 612
Condiciones que imitan crisis epilépticas

Mohamad A. Mikati y Makram M. Obeid

Se estima que puede realizarse un diagnóstico erróneo de epilepsia en el 5-40% de casos. A menudo, todo lo que se necesita para diferenciar los trastornos paroxísticos no epilépticos de la epilepsia es una historia clínica cuidadosa y detallada, y una exploración física exhaustiva, pero, a veces, puede ser necesaria la realización de un electroencefalograma (EEG) o de pruebas diagnósticas más específicas. La fácil disponibilidad de grabación en vídeo en los teléfonos móviles puede proporcionar una información de incalculable valor. Los trastornos paroxísticos no epilépticos se pueden clasificar de acuerdo con la edad de presentación y las manifestaciones clínicas: 1) síncope y otros paroxismos generalizados, 2) trastornos del movimiento y otros movimientos y posturas paroxísticas, 3) anomalías oculomotoras y visuales, y alucinaciones visuales y 4) trastornos relacionados con el sueño (tabla 612.1).

SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS

Apnea

Los episodios de apnea (cese de la respiración >20 s) en neonatos y la apnea por compresión del tronco encefálico generalmente se acompañan de bradicardia. Por el contrario, la apnea secundaria a una crisis epiléptica suele acompañarse de taquicardia. Pueden verse excepciones, pues se puede producir bradicardia durante crisis epilépticas, de manera que una apnea grave de cualquier causa puede seguirse de crisis anóxicas. El término **evento breve inexplicado resuelto** (EBIR) ha sustituido al término *evento aparentemente letal (EAL)* y se define como un evento en un lactante, documentado como un episodio repentino, breve, autorresuelto que consta de uno o más de los siguientes datos: 1) cianosis o palidez; 2) respiración ausente, disminuida o irregular; 3) cambio marcado del tono (hiper o hipotonía), y 4) una capacidad de respuesta alterada (v. cap. 403). Un EBIR, que habitualmente dura menos de 1 min, se diagnostica solo cuando no hay una explicación evidente tras una anamnesis apropiada y haber realizado una exploración física. La **apnea del sueño** puede ser bien central (con mayor frecuencia en neonatos prematuros) u obstructiva. Una apnea también puede ser secundaria a una herniación cerebral próxima y a una compresión intermitente del tronco del encéfalo en el contexto de un aumento de la presión intracraneal o de malformaciones de Chiari. El **síndrome de Ondina** (síndrome de hipoventilación central alveolar congénita idiopática) consiste en un impulso respiratorio inadecuado durante el sueño con periodos de apnea prolongada que requieren traqueostomía y ventilación mecánica (v. cap. 446.2)

Espasmos del sollozo

El término *espasmos del sollozo* es en realidad inexacto, porque no se trata necesariamente de espasmos autoinducidos, sino que se deben a la inmadurez del sistema autónomo y se producen de dos formas diferentes. El primer tipo es el **espasmo del sollozo pálido,** que está causado por bradicardia debida a un reflejo cardiaco vagal y asistolia. El segundo tipo es el **espasmo del sollozo cianótico o «azul»,** que no se produce durante la inspiración, sino que se debe a una apnea espiratoria prolongada y a un cortocircuito intrapulmonar (v. cap. 43). Los episodios suelen comenzar con un grito (a menudo, en el caso del tipo pálido, un grito «silencioso» y una marcada palidez) y progresan a apnea y cianosis. Los espasmos del sollozo comienzan, por lo general, entre los 6 y 18 meses. Los episodios más graves suelen seguirse de síncopes, posturas tónicas y crisis anóxicas reflejas, sobre todo en los espasmos del sollozo de tipo pálido. Los traumatismos (incluso un pequeño golpe en la cabeza), el dolor y la frustración, sobre todo si son por sorpresa, son los desencadenantes más frecuentes. Habitualmente hay antecedentes familiares de síncopes vasovagales o espasmos del sollozo. Informar y tranquilizar a los padres suele ser todo lo que se necesita, porque estos episodios son, por regla general, autolimitados y desaparecen en pocos años. Sin embargo, se recomienda el cribado de anemia y de trastornos eléctricos cardiacos con un electrocardiograma porque los espasmos empeoran con la anemia ferropénica y raramente pueden ser el signo de presentación de síndromes con QT prolongado. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., sulfato de atropina, 0,03 mg/kg/24 horas en 2-3 dosis divididas, con una dosis máxima diaria de 1,2 mg) o el tratamiento con fármacos anticomiciales para las crisis anóxicas coexistentes que sean recurrentes, prolongadas y que no respondan a otras medidas pueden, en raras ocasiones, ser necesarios. Si se necesitan fármacos antiepilépticos, es desacertado el uso de medicamentos

Tabla 612.1 Trastornos que imitan crisis epilépticas según la edad de presentación

EDAD	SÍNCOPE Y OTROS PAROXISMOS GENERALIZADOS	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y OTROS MOVIMIENTOS ANORMALES	ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES	TRASTORNOS DEL SUEÑO
Recién nacido	Apnea Trastorno de dolor paroxístico intenso	Nerviosismo, temblor, reflejo de sobresalto aumentado, hipo Hiperekplexia, coreoatetosis paroxística distónica	Paroxismo tónico de la mirada vertical Hemiplejía alternante de la infancia, ensimismamientos, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad»	Mioclonías neonatales benignas durante el sueño Trastornos de la transición vigilia-sueño, REM
Lactantes	Crisis anóxicas reflejas Espasmo del sollozo Vértigo paroxístico benigno Trastorno de dolor paroxístico intenso	Temblor Síndrome de Sandifer Coreoatetosis paroxística distónica Mioclonía benigna del lactante Sobresalto patológico Crisis de estremecimiento, ataques atónicos cefálicos infantiles Tortícolis paroxística benigna Trastornos psicológicos Hemiplejía alternante de la infancia *Jactatio capitis* (movimientos estereotipados de la cabeza) Reacciones medicamentosas	Paroxismo tónico de la mirada vertical Apraxia oculomotora Espasmo *nutans* o movimientos de cabeceo Síndrome de *opsoclonus-mioclonus,* ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueo mental	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia)
Niños y adolescentes	Vértigo paroxístico benigno Valsalva compulsivo Migraña hemipléjica familiar Síncope (QT largo, vasovagal, vagovagal, ortostático, inducido por migraña) Crisis psicógenas Amnesia global transitoria Crisis de hiperventilación, trastorno facticio	Tics Temblor Sobresalto patológico Discinesias paroxísticas Hemiplejía alternante de la infancia Tortícolis paroxística benigna Ataxia episódica Trastornos psicológicos incluido el trastorno facticio aplicado a otro, simulación Masturbación Crisis psicógenas Cataplejía *Jactatio capitis* o movimientos estereotipados de la cabeza Ataque de rabia Reacciones medicamentosas, trastorno facticio	Ensimismamiento, ensoñaciones y bloqueos con «arreactividad» Reacciones a fármacos, alucinaciones, niebla visual, reacciones conversivas, trastorno facticio	Trastornos por despertar incompleto en fase no REM Trastornos del sueño REM Narcolepsia Trastornos de la transición vigilia-sueño (sonambulismo, somniloquia) Mioclonías durante el sueño Síndrome de piernas inquietas, reacciones conversivas, trastorno facticio

REM, movimientos oculares rápidos.

De Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

que puedan aumentar la irritabilidad, como el levetiracetam. También es importante informar a los progenitores del modo de manejar los espasmos más graves con medidas de primeros auxilios o incluso con reanimación cardiopulmonar básica cuando sea necesario. Se ha descrito que los casos extremadamente graves que provoquen una bradicardia acusada y asistolia responden a un marcapasos cardiaco. Se debe enseñar a todos los progenitores a que no se obtenga una ganancia secundaria cuando se producen los episodios, ya que esto puede reforzarlos. Además, se debe preparar al niño para experiencias desagradables (como recibir una inyección) en lugar de sorprenderle con ellas, lo que puede ayudar a limitar el número de espasmos.

Maniobra similar a Valsalva compulsiva

En niños con discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Rett, pueden autoinducirse convulsiones sincopales por maniobras como la de Valsalva. En este caso ocurren verdaderos espasmos del sollozo y, por lo general, duran unos 10 segundos durante la inspiración. Algunos médicos recomiendan la utilización de naloxona en estos casos. Según las experiencia de los autores, una maniobra de tipo Valsalva compulsiva raramente puede ser una característica de un ataque de pánico o de un trastorno conversivo. Cuando clínicamente son estereotipados, se necesita un EEG prolongado y un estudio cuidadoso por un epileptólogo pediátrico, con el fin de descartar crisis epilépticas.

Síncope neuromediado

El síncope puede manifestarse como una caída súbita o como convulsiones generalizadas, denominadas *crisis anóxicas.* Estas convulsiones, provocadas por una reducción súbita del aporte de oxígeno al cerebro, son clínicamente similares y pueden ser erróneamente diagnosticadas como crisis comiciales generalizadas. El **síncope vasovagal (neurocardiogénico)** habitualmente es provocado por el calor, la deshidratación, estar de pie durante mucho tiempo sin moverse, una ducha de agua caliente, la visión de la sangre, el dolor, la deglución, el vómito, la exposición súbita al frío como en la inmersión en agua fría y un episodio de estrés repentino (v. cap. 87). La anamnesis suele ser la clave para distinguir entre el síncope y las crisis epilépticas: inicialmente se produce palidez y sudoración, seguidas de visión borrosa, sensación de mareo y náuseas, a las que sigue colapso gradual con pérdida del conocimiento. De importancia es el hecho de que estas características prodrómicas tienen un inicio insidioso y aparecen de forma gradual, a menudo surgiendo a partir de un estado de malestar cuando preceden al síncope. Sin embargo, en la epilepsia donde auras con características similares preceden a una crisis epiléptica, estas características suelen comenzar de forma repentina y duran poco tiempo, y se siguen de otras manifestaciones de crisis parciales complejas, como automatismos estereotípicos. El dolor abdominal, que es un aura frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal, aparece en el síncope vasovagal y puede ser un desencadenante o una consecuencia de este proceso (hiperactividad vagal intestinal). En el síncope vasovagal se puede observar incontinencia urinaria y alguna sacudida convulsiva, con una frecuencia del 10 y el 50% de los casos, respectivamente. La confusión postictal solo aparece en muy pocos casos y lo habitual es que únicamente se produzca una fatiga postictal breve con una capacidad considerable posterior de reanudar las actividades previstas. La mayoría de los niños con síncope vasovagal tiene un familiar de primer grado afectado; se han publicado casos de herencia autosómica dominante, al menos en algunas familias. El EEG es normal y la prueba de la mesa basculante se ha utilizado con fines diagnósticos en casos seleccionados. En la mayoría de los casos con una historia clínica típica, esta prueba no es necesaria. Además, se ha comunicado raramente una **anafilaxia inducida por el ejercicio.** El **síncope por estiramiento**, que ocurre mayoritariamente en adolescentes mientras extienden el cuello

y el tronco hacia atrás y los brazos hacia afuera, o durante la flexión del cuello, el mecanismo de presunción es una interrupción mecánica de la perfusión cerebral producida por una compresión de las arterias vertebrales. En algunos casos, esto puede asociarse a unas apófisis estilomastoideas anormalmente largas que provocan compresión de las carótidas. Si se sospecha la última situación, se requiere neuroimagen con TC o IRM craneal para el diagnóstico apropiado de la anomalía estilomastoidea. La **migraña** también puede inducir un síncope vasovagal. Otras causas de síncope incluyen la insuficiencia autonómica primaria, la cual es rara en niños, y la disautonomía familiar es la única forma relativamente frecuente. La **disautonomía familiar,** una enfermedad que se encuentra en los judíos askenazíes, se caracteriza por la ausencia de secreción de lágrimas con las emociones, hiporreflexia rotuliana y ausencia de reacción de exacerbación tras la administración de histamina intradérmica. El **déficit de dopamina β-hidroxilasa** es una causa muy rara de insuficiencia autonómica primaria y se caracteriza por complicaciones en el periodo neonatal (hipotensión, hipotonía, hipotermia), ptosis, paladar ojival, hiperlaxitud articular, nicturia y más tarde dificultades en la eyaculación.

Síndrome de taquicardia postural

Véase el capítulo 87.1.

Síncope cardiaco

Véanse también los capítulos 87 y 463.

Los síndromes de QT largo (LQT) pueden causar síncopes de tipo «pálido» amenazantes para la vida. Acompañando a estos pueden aparecer arritmias ventriculares y, por lo general, *torsades de pointes* o incluso fibrilación ventricular. Cuando se acompaña de sordera congénita, forma parte del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, de herencia autosómica recesiva (tipo 1, LQT 1, asociado con una mutación del canal del potasio *KvLQT1*). El síndrome de Romano-Ward es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta (LQT 2 asociado con una mutación en el canal *HERG* del potasio). El LQT 3 se asocia con una mutación en el canal del sodio *SCN1A,* el LQT 4 con una mutación en la proteína ankirina, el LQT 5 (forma más leve) con mutaciones del gen *KCNE1,* el LQT 6 con mutaciones en el gen del canal de potasio *KCNE2,* el LQT 9 con mutaciones en la proteína caveolina relacionada con los canales del sodio y el LQT 10 con mutaciones del gen *SCN4B* de los canales del sodio. Los LQT 7 y LQT8 se asocian a manifestaciones clínicas y neurológicas. El LQT 7 (síndrome de Andersen-Tawil) está asociado con parálisis periódica, anomalías en el desarrollo del esqueleto, clinodactilia, orejas de implantación baja y micrognatia (mutaciones en el gen *KCNJ2*). El LQT 8 o síndrome de Timothy (con mutaciones en el gen del canal de calcio *CACNA1C*) se manifiesta con cardiopatía congénita, autismo, sindactilia e inmunodeficiencia. Se debe estudiar a todos los miembros de la familia de un niño afectado por un síndrome de LQT. Las personas afectadas necesitan la implantación de desfibriladores cardiacos y a sus familias se les debe enseñar maniobras de reanimación cardiopulmonar. Como regla general, a todos los niños con crisis de nueva aparición de etiología incierta se les debería realizar un ECG para descartar el síndrome LQT, ya que puede enmascarar un trastorno epiléptico. El síncope cardiaco es generalmente súbito, sin aparición gradual y presenta los síntomas que acompañan al síncope vagal. La estenosis aórtica puede causar un síncope repentino en el momento más intenso del ejercicio (por lo general, hipertrófica) o directamente al final (por lo general, valvular) y, si se sospecha, habría que realizar un ecocardiograma.

Migraña y variantes de migraña

La **migraña hemipléjica familiar (MHF)** es un tipo raro de migraña autosómica dominante con la característica predominante de una debilidad motora transitoria. Los ataques comienzan a los 5-7 años. En un niño genéticamente susceptible, los ataques se pueden precipitar por un traumatismo craneoencefálico, ejercicio físico o estrés emocional. Los tres genes identificados habitualmente son *CACNA1A* en la MHF1 (subunidad del canal del calcio neuronal), *ATP1A2* en la MHF2 (subunidad sodio-potasio ATPasa) y *SCN1A* en la MHF3 (subunidad del canal del sodio neuronal). Las mutaciones de otros genes, como *PRRT2,* también pueden producir MHF. Sin embargo, al menos un cuarto de las familias afectadas y la mayoría de los pacientes esporádicos no son portadores de una mutación en estos tres genes. La mayoría de los pacientes presenta cefaleas durante los episodios agudos. La presencia de fenómenos negativos (p. ej., insensibilidad, escotomas visuales), además de fenómenos positivos (parestesias, luces parpadeantes) y la aparición progresiva y sucesiva de síntomas visuales, sensitivos, motores, afásicos y basilares, por ese orden, ayuda a diferenciar estos episodios de las crisis epilépticas. Puede haber déficits cerebelosos persistentes (p. ej., nistagmo, ataxia). Se han usado con éxito el verapamilo, la acetazolamida y la lamotrigina para prevenir los ataques, y el verapamilo y la ketamina se han empleado para el episodio agudo, los derivados ergotamínicos, el nimodipino, la combinación de mucato de isometepteno, dicloralfenazona y paracetamol, así como probablemente los triptanes y el propranolol se deben evitar, porque se sospecha que agravan los ataques. Como dato interesante, la aparición simultánea de crisis epilépticas también se ha descrito en una minoría de pacientes con migraña hemipléjica. También es importante señalar que los ataques recurrentes similares a la migraña hemipléjica pueden ser un síntoma del síndrome de Sturge-Weber o de varias enfermedades metabólicas (p. ej., encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de seudoictus, así como la hemiplejía alternante de la infancia).

El **vértigo paroxístico benigno de la infancia** es un equivalente migrañoso común que consiste en episodios breves de segundos a minutos de vértigo que a menudo se acompaña de desequilibrio postural y nistagmo. Es importante señalar que el término vértigo no siempre se refiere a un movimiento giratorio; también puede referirse a un movimiento de retropulsión o antepulsión (vértigo titubeante) en el que el niño en ocasiones refiere que ve los objetos moviéndose hacia él. El niño parece asustado durante el episodio. Puede haber sudoración, náuseas y vómitos, así como, en pocos casos, acúfenos. Los episodios suelen remitir a los 6 años. La RM cerebral y el EEG son normales, pero las pruebas calóricas, si se efectúan, pueden mostrar una función vestibular anormal. Se puede utilizar difenhidramina en dosis de 5 mg/kg/día (máximo: 300 mg/día) para los ataques que aparecen de forma agrupada. En raras ocasiones puede requerirse un tratamiento preventivo con ciproheptadina para los ataques frecuentes.

El **síndrome de vómitos cíclicos (SVC)** es otra variante de migraña periódica que responde a los fármacos antimigrañosos o antiepilépticos. Este y otros síndromes periódicos se han asociado con mutaciones que también pueden causar una migraña hemipléjica. Los vómitos recurrentes también pueden estar producidos por una neuromielitis óptica, enfermedad de Alexander, patología del tronco del encéfalo, errores congénitos del metabolismo con la presentación intermitente de crisis epilépticas y crisis, habitualmente a partir del lóbulo temporal no dominante. En esta última existe como regla una alteración de la conciencia. La profilaxis del SVC ha incluido fármacos como amitriptilina, propranolol, ciproheptadina, sumatriptán, eritromicina, coenzima Q, fluoxetina o antiepilépticos. El tratamiento agudo consiste generalmente en dextrosa al 10% por vía intravenosa, con ondansetrón y un antihistamínico o una benzodiazepina. El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (v. Alucinaciones visuales más adelante), migraña confusional y migraña abdominal también son variantes de migraña. Uno debería darse cuenta de que bastantes pacientes con migraña o variantes de migraña (incluida MHF) tienen una epilepsia simultáneamente y los niños con epilepsia tiene una incidencia más alta de cefaleas migrañosas comparados con la población general, por lo que los médicos deben ser conscientes de que estos pacientes pueden tener síntomas atribuibles a cualquiera de las dos.

Trastornos psicológicos

Las crisis psicógenas no epilépticas (seudocrisis, CPNE) son reacciones de conversión que pueden diagnosticarse clínicamente basándose en las características de los episodios (tabla 612.2). Normalmente es posible una grabación en vídeo del evento porque la mayoría de los eventos son presenciados. Si es necesario, el diagnóstico se puede confirmar mediante vídeo-EEG con la captación de un episodio que permita eliminar cualquier duda residual acerca de su naturaleza, porque estas crisis suelen ocurrir en pacientes que también sufren crisis epilépticas. Es muy importante una historia social porque las CPNE son, con frecuencia, una reacción ante un abuso físico o sexual ante la incapacidad para afrontar los deberes psicosociales. Se manejan mejor en el momento agudo tanto por la certeza de su naturaleza relativamente benigna como por la realización de un tratamiento de soporte, a la vez que se evita el refuerzo positivo de los episodios. El uso de términos como *crisis no epilépticas por estrés* facilita la comunicación con las familias, dada la connotación percibida a menudo como negativa del término *psicógeno*. Se necesita una evaluación psiquiátrica y un seguimiento para destapar la psicopatología subyacente y para establecer un apoyo continuado, porque las crisis psicógenas pueden persistir durante largos periodos de tiempo. La simulación y el trastorno facticio aplicado a otro (antes denominado síndrome de Münchhausen por poderes) son, a menudo, difíciles de diagnosticar, aunque en numerosas ocasiones puede resultar útil realizar un enfoque similar al de las crisis psicógenas, incluyendo un seguimiento con vídeo-EEG. También se han comunicado casos tristes de pérdida de conciencia relacionados con asfixia por los cuidadores a lactantes y preescolares.

Trastorno por dolor paroxístico intenso

El trastorno por dolor paroxístico intenso, previamente denominado síndrome de dolor rectal familiar, está causado por una mutación autosómica

Tabla 612.2 Comparación entre crisis generalizadas y algunos trastornos que pueden simularlas

TRASTORNO	PRECIPITANTES (NO APLICABLE A TODOS LOS PACIENTES)	PRÓDROMOS	SÍNTOMAS ICTALES	SÍNTOMAS POSTICTALES
Crisis generalizadas	Privación de sueño, televisión, videojuegos, patrones visuales y estimulación lumínica	Raramente irritabilidad o cambios de conducta inespecíficos	Habitualmente 2-3 minutos La conciencia puede estar conservada si se producen crisis atónicas o en algunas crisis tónicas Movimientos bilaterales sincrónicos Mordedura de la lengua	Retraso en la recuperación con una depresión postictal o incontinencia (puede ser también ictal)
Síncope: vasovagal Síncope con crisis anóxicas reflejas Síncope: trigémino-vagal Síncope: ortostático	Fatiga, estrés emocional, deshidratación, vómitos, asfixia, deglución Pequeños golpes en la cabeza, sustos Derramar agua fría sobre la cara Bipedestación, baño, despertar	Visión borrosa, acúfenos, mareo, náuseas, diaforesis Llanto en los espasmos del sollozo	Pérdida del conocimiento durante segundos, palidez y raramente crisis anóxicas reflejas	Recuperación rápida con ausencia de depresión postictal
Hiperekplexia	Estímulos auditivos y táctiles	Ninguno	Rigidez tónica, cianosis si es grave, sobresaltos no agotables inducidos por toques en la nariz	Dependiendo de la gravedad, puede haber una depresión postictal
Cardiaco	Ejercicio físico	Ninguno	Pérdida del conocimiento: a menudo de solo pocos segundos, palidez cutánea	Raramente
Psicógeno	Sugestión, estrés	Ninguno	Ojos cerrados, con oposición activa a los intentos de abrirlos Movimientos asincrónicos de agitación de las extremidades que varían entre los ataques Actividad motora que cesa y comienza durante un ataque Llanto No traumatismo Puede responder a la sugestión durante la «pérdida del conocimiento» Habitualmente, más largo de 2-3 minutos	Sin depresión postictal

Adaptada de Obeid M, Mikati MA: Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy, *Pediatr Neurol* 37(5):309-316, 2007.

dominante con ganancia de función en un canal de sodio (Nav1.7) codificado por el gen *SCN9A*. El trastorno de dolor paroxístico intenso suele comenzar en la infancia y persiste durante toda la vida. Al inicio predominan las manifestaciones autonómicas, con enrojecimiento de la piel en todos los casos y cambio de color arlequín y ataques tónicos. Se observa un síncope muy aparatoso con bradicardia y, a veces, con asistolia. Más tarde, el trastorno se caracteriza por ataques de dolor profundo e insoportable de tipo quemazón a menudo en la región ocular, rectal o en áreas de la mandíbula, pero también de forma difusa en algunos casos. Los ataques son provocados por la defecación, el aire frío, el viento, la comida y las emociones. Se puede usar carbamazepina, pero la respuesta es, a menudo, incompleta. Los niños discapacitados neurológicamente con frecuencia pueden tener irritabilidad sin una etiología clara incluso tras estudios y se ha comunicado que esta responde a gabapentina (para la irritabilidad neurológica).

Tormentas autonómicas

Las tormentas autonómicas también se denominan crisis diencefálicas, hiperactividad simpática paroxística, tormentas simpáticas, inestabilidad autonómica paroxística con distonía, disautonomía y disfunción autonómica central. Los episodios de hiperhidrosis y los cambios de la presión arterial e inestabilidad de la temperatura y autonómica se producen en pacientes con lesión cerebral difusa o lesión hipotalámica localizada, y se han denominado tormentas autonómicas. El término *crisis diencefálicas* no se recomienda, porque los episodios no son verdaderas crisis epilépticas. El tratamiento es difícil y ha incluido, con resultados mixtos, la clonidina, propranolol, baclofeno (oral o intratecal), benzodiazepinas (particularmente, clonazepam), bromocriptina, clorpromazina, hidralazina, metadona, ciproheptadina, morfina y la simpatectomía.

El **síndrome serotoninérgico** causado por antidepresivos, estimulantes, opioides, algunos preparados de fitoterapia, como el hipérico y otros fármacos, puede producir síntomas similares y, si no se identifican, en ocasiones puede ser mortal, al igual que un cuadro similar, el **síndrome neuroléptico maligno** causado por fármacos antipsicóticos.

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS Y OTROS MOVIMIENTOS Y POSTURAS PAROXÍSTICAS

Nerviosismo y *clonus* neonatal

El nerviosismo consiste en temblores recurrentes. Estos se manifiestan como movimientos simétricos de las extremidades hacia delante y hacia atrás, que se producen de forma espontánea o provocada por el tacto o sonidos fuertes. La supresión del movimiento tras la eliminación del estímulo o mediante la relajación de las extremidades afectadas, la ausencia de síntomas autonómicos y la clara diferencia de las dos fases (contracción rápida, relajación lenta) de actividad clónica y sacudidas mioclónicas muy rápidas indican un evento no epiléptico. Entre las causas posibles hay que citar la hipocalcemia, la hipoglucemia, la retirada de un fármaco y la encefalopatía hipóxico-isquémica, pero los temblores neonatales a menudo también se observan en neonatos normales. El *clonus* producido por una lesión del tracto corticoespinal se observa al final de la lactancia y en la infancia, y puede suprimirse con el cambio de posición. Se considera normal en algunos neonatos la presencia de dos o tres batidas de *clonus*.

Hiperekplexia (síndrome del bebé rígido) y sobresaltos patológicos

La hiperekplexia es un trastorno poco frecuente, esporádico o de herencia dominante, de comienzo neonatal, que se presenta como episodios aparente-

mente letales con rigidez tónica que precipitan una apnea y crisis comiciales hipóxicas. Se caracteriza por una tríada de rigidez generalizada, mioclonía nocturna y más tarde una respuesta patológica al sobresalto. La rigidez puede causar disfagia, episodios de asfixia, luxaciones de cadera, hernias umbilicales o inguinales y retraso del desarrollo motor. La rigidez en la forma neonatal mejora hacia el año de vida y puede desaparecer durante el sueño. La causa genética consiste en un defecto en las subunidades α o β de los receptores de glicina sensibles a la estricnina. Sin embargo, también se han descrito como causantes otras mutaciones menos comunes que alteran el complejo de señalización del receptor de glicina. Se puede provocar un signo específico de diagnóstico tocando la nariz, lo que produce un reflejo de sobresalto inagotable con retracción de la cabeza. El baño, un despertar repentino y los estímulos táctiles o auditivos pueden inducir los ataques. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome congénito de la persona rígida, la epilepsia por sobresalto, las crisis mioclónicas, la tetania neonatal, la toxicidad por fenotiazina y el síndrome de Schwartz-Jampel. Es fundamental establecer un diagnóstico precoz para comenzar el tratamiento con clonazepam, porque un episodio prolongado puede causar una lesión cerebral hipóxica. Otros antiepilépticos también han sido eficaces. La flexión repetida del cuello y de las caderas del niño (maniobra de Vigevano) puede abortar los episodios. Es de señalar que se han comunicado casos raros complejos de niños con hiperekplexia y crisis epilépticas simultáneas (incluidas crisis mioclónicas). En otros niños, después de una lesión cerebral, y en muchos pacientes con parálisis cerebral puede observarse un **reflejo de sobresalto exagerado.** Esto es más frecuente que la hiperekplexia. En la enfermedad de Tay-Sachs y en otras gangliosidosis similares se produce un sobresalto exagerado por el sonido, que ha sido interpretado, de manera inapropiada, como hiperacusia. Puede aparecer normalmente **hipo** en neonatos aunque puede ser una característica de los síndromes de hiperglicinemia no cetósica, citrulinemia y neuromielitis óptica; el último se presenta más tarde durante la infancia y la adolescencia más que en neonatos. Además, en niños con enfermedades neurológicas, pueden expresarse clínicamente un repertorio limitado de movimientos y conductas, sobresalto, despertares o signos de distrés con movimientos estereotipados que imitan crisis epilépticas.

Tortícolis paroxística benigna de la lactancia

Este trastorno se presenta generalmente como episodios matutinos indoloros de retrocolis y más tarde tortícolis, a menudo causado por los cambios de postura. Los ataques pueden comenzar con movimientos oculares anormales, para progresar a la permanencia en una postura anormal. Esto, por lo general, tiene una duración de minutos (denominados habitualmente paroxísticos más que periódicos) o más frecuentemente horas, y a veces días (generalmente periódicos). Los exámenes neurológicos entre los ataques, el EEG y los estudios de neuroimagen son normales. Afecta más a las niñas que a los niños (3:1), a menudo comienza antes de los 3 meses y remite de forma espontánea antes de cumplir los 5 años. El tratamiento médico no es necesario. Se considera como un equivalente migrañoso y se puede observar asociado con migraña en algunas familias.

Síndrome de Sandifer y rumiación

El reflujo gastroesofágico en los bebés puede causar episodios paroxísticos de rigidez generalizada y postura en opistótonos que puede acompañarse de apnea, mirada fija y sacudidas mínimas de extremidades. Los episodios suelen ocurrir 30 minutos después de la toma. En los niños mayores, este síndrome se manifiesta con movimientos episódicos distónicos o discinéticos consistentes en laterocolis, retrocolis o tortícolis, cuya fisiopatología exacta se desconoce. El reflujo también puede presentarse como rumiación consistente en una contracción de los músculos abdominales seguida de movimientos de masticación y salivación, y en ocasiones vómitos.

Hemiplejía alternante de la infancia

Este trastorno infrecuente, a menudo grave, consiste en ataques de hemiplejía flácida que afectan a uno o ambos lados, con una duración de minutos a días, a partir de los primeros 18 meses de vida. Las manifestaciones más precoces incluyen nistagmo paroxístico que a menudo es monocular e ipsilateral a la hemiplejía o a la distonía. Es la norma que se producen episodios distónicos. Los pacientes pueden tener episodios de disminución del nivel de conciencia y confusión que no son epilépticos. La mayoría de los niños también tienen ataxia y un retraso en el desarrollo, y bastantes pueden tener coreoatetosis y problemas del comportamiento. La mayoría de los pacientes al principio son diagnosticados erróneamente de tener una epilepsia focal refractaria con parálisis de Todd. Alrededor de la mitad también tienen crisis epilépticas, lo que hace incluso más difícil el diagnóstico diferencial. La flunarizina a dosis de 2,5-20 mg/día reduce la frecuencia y gravedad de los ataques. La mayoría de los casos se deben a mutaciones del gen *ATP1A3* aunque, en pocas ocasiones, se puede producir un cuadro clínico similar por mutaciones del gen *ATP1A2* o del gen del transportador de glucosa 1 *(GLUT1/SLC2A1)*. Es de remarcar que también se ha comunicado el gen *ATP1A3* en un síndrome de **encefalopatía recurrentes con ataxia cerebelosa (ERAC)** durante enfermedades febriles.

Discinesias paroxísticas y otros trastornos del movimiento

Estos trastornos se caracterizan por ataques repentinos, que consisten en movimientos coreicos y distónicos, balísticos o mixtos (tabla 612.3). Una sensación de fatiga o debilidad limitada hacia un lado puede anunciar un ataque. La conciencia está preservada y los pacientes pueden realizar una actividad motora, como caminar, a pesar del ataque. La variabilidad en el patrón de la gravedad y la localización entre los distintos ataques también pueden ayudar a diferenciarlas de las convulsiones. La frecuencia de los ataques aumenta en la adolescencia y disminuye constantemente en la tercera década de la vida. El examen neurológico entre los ataques, el EEG, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen son normales. La **corea** consiste en unos movimientos involuntarios rápidos que son más lentos que la mioclonía y no son rítmicos. Las causas frecuentes son la corea de Sydenham postestreptocócica, el síndrome antifosfolípido primario y el lupus eritematoso sistémico. Las **reacciones medicamentosas** pueden dar lugar a movimientos anormales, estas incluyen las **crisis oculógiras** con muchos antieméticos y toxicidad por lamotrigina, coreoatetosis con la fenitoína, distonía y discinesias faciales con los fármacos antidopaminérgicos y los tics con la carbamazepina. Los accidentes cerebrovasculares, las lesiones focales cerebrales, los trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., el lupus eritematoso sistémico), la vasculitis o los trastornos metabólicos y genéticos también pueden causar trastornos del movimiento. Se han descrito mutaciones en los genes del transportador de glucosa 1 *(GLUT1/SLC2A1)* en pacientes con **discinesia inducida por el ejercicio.**

Tics motores

Se trata de movimientos que pueden controlarse de forma parcial y se asocian con un impulso para realizarlos y con alivio posterior. Suelen agravarse con las emociones y con frecuencia cambian de características a lo largo del tiempo. Los **tics simples,** que se producen en algún momento en, aproximadamente, uno de cada cinco niños, implican a uno o dos grupos musculares: los **tics complejos** implican tics o grupos musculares múltiples, y el **síndrome de Tourette** consiste en tics motores múltiples y tics vocales durante más de 1 año. En los pacientes con tics que tienen el síndrome de Tourette, a menudo existe una historia familiar de tics y/o trastorno obsesivo-compulsivo o rasgos de personalidad. Algunos casos raros parecen ocurrir después de infecciones estreptocócicas precedentes y han sido denominados PANDAS (trastorno neuropsiquiátrico pediátrico autoinmune asociado a infecciones estreptocócicas). Por otra parte, PANS se refiere al inicio agudo de síntomas obsesivo-compulsivos con otros problemas del comportamiento y a menudo con tics, pero sin la asociación con infecciones estreptocócicas (síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo).

Ataxias episódicas

Las ataxias episódicas abarcan grupos de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas que se manifiestan con ataxia truncal recurrente e incoordinación. De los ocho síndromes descritos hasta el momento, solo dos (los tipos 1 y 2) se han descrito en un gran número de familias de grupos étnicos distintos. El **tipo 1** está causado por mutaciones en los canales Kv1.1 de potasio dependientes de voltaje. Se caracteriza por breves episodios (de segundos a minutos de duración) de ataxia cerebelosa y, ocasionalmente, crisis parciales con mioquimia interictal como principal característica diagnóstica. El **tipo 2** se caracteriza por ataques más largos (de minutos a horas de duración) y signos cerebelosos interictales. Está causado por mutaciones en el gen del canal del calcio voltaje-independiente *CACNA1A*. Este tipo es más sensible que el tipo 1 a la acetazolamida; el fármaco puede reducir la frecuencia y gravedad de los ataques, pero no los signos y síntomas interictales.

Paroxismos motores benignos de la infancia

Las **mioclonías benignas de la infancia** consisten en sacudidas mioclónicas de las extremidades en estado de vigilia y, a veces, también durante el sueño sin cambios epilépticos simultáneos en el EEG en un niño neurológicamente normal. Los **ataques de temblor** se caracterizan por temblores rápidos de la cabeza, los hombros y el tronco, de segundos de duración, a menudo asociados con la comida, que se repiten varias veces al día. Otros han considerado estos ataques como una manifestación temprana del temblor esencial, porque a menudo presentan antecedentes familiares de temblor esencial. Los **ataques atónicos cefálicos infantiles** consisten en caídas de la cabeza repetidas, cientos o miles al día, generalmente aparecen a los 3-6 meses de vida y remiten espontáneamente en el primer año de vida, sin

Tabla 612.3 Diagnósticos diferenciales de varios tipos de discinesia paroxística

CARACTERÍSTICAS	DPC	DPNC		DPE	DPH (EPILEPSIA CON CRISIS EPILÉPTICAS DISTÓNICAS)
		DPNC1 (MR1+VE)	DPCD2 (MR1-VE)		
Nomenclatura	CPC	CPD, CPF	CPD, CPF	DtPE	ENLFAD
Herencia	AD–16q	AD–2q35	AD–2q13	AD/AR	AD-20q13, 15q24, 1q21, 8p21
Gen	*PRRT2*	*MR1*	Desconocido	*SLC2A1*	*CHRNA4, CHRNB2, KCNT1*
Edad en el momento del inicio (años)	1-20	<1-12	1-23	Generalmente en la infancia	Generalmente en la infancia
Desencadenantes	Movimiento súbito de todo el cuerpo	Café, alcohol, estrés	Ejercicio	Después de 10-15 min de ejercicio	Sueño
Características clínicas	Corea, atetosis, balismo, distonía	Corea, atetosis, distonía, balismo	Corea, atetosis, distonía, balismo	Sobre todo, distonía de la pierna	Despertares con postura distónica
Duración habitual	<1-5 min	De 10 min a 1 h	De 10 min a 2-3 h	10-15 min	<1 min
Frecuencia	1-20/día	1/semana	1/semana	Diaria, semanal o mensual	Varias/noche
Asociaciones	Crisis del lactante, migraña, calambre del escribiente, temblor esencial	Migraña	Epilepsia	ER-DPE-CE	
Fármacos	Carbamazepina Difenilhidantoína Oxcarbazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Clonazepam Benzodiazepina	Acetazolamida L-DOPA Antiepilépticos Trihexifenidilo Dieta cetógena en los casos de la mutación *SLC2A1*	Carbamazepina Oxcarbazepina
Pronóstico	Excelente	Excelente, peor que DPC	Mínimamente peor que DPNC MR1+	Mala respuesta a la medicación	Excelente

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPC, coreoatetosis paroxística cinesigénica; CPD, coreoatetosis paroxística distónica; CPF, coreoatetosis paroxística familiar; DPC, discinesia paroxística cinesigénica; DPE, discinesia paroxística inducida por el ejercicio; DPH, discinesia paroxística hipnogénica; DPNC, discinesia paroxística no cinesigénica; DtPE, distonía paroxística inducida por el ejercicio; ENLFAD, epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante; ER-DPE-CE, epilepsia rolándica-distonía paroxística inducida por el ejercicio-calambre del escribiente; MR1, regulador de la miofibrillogénesis 1 negativo; MR1+ , regulador de la miofibrillogénesis 1 positivo.

De Friedman NR, Ghosh D, Moodley M: Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's Pediatric Neurology,* 5th ed., Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 65-1.

actividad EEG epiléptica simultánea. La remisión espontánea se produce en los tres síndromes, en general al cabo de unos meses. El vídeo-EEG es normal ictal e interictalmente en estos síndromes aunque se debe realizar para distinguirlos de los espasmos infantiles y de las mioclonías epilépticas. Se ha descrito en varias familias un cuadro de **temblor mentoniano hereditario** a una frecuencia más rápida de 3 Hz, que comienza poco después de nacer y se precipita por el estrés.

Disfunción del tronco del encéfalo

La postura de decorticación o de descerebración que simula una crisis epiléptica tónica puede ser secundaria a una hidrocefalia descompensada, hemorragia intracraneal, tumores cerebrales, malformación de Chiari u otras causas de aumento súbito de la presión intracraneal que causen una disfunción del tronco del encéfalo. El término crisis cerebelosas se ha usado para describir caídas súbitas, posturas en extensión con grados variables de alteración de la conciencia y compromiso respiratorio secundarios a lesiones ocupantes de espacio de fosa posterior y casi herniación en «tumores cerebelosos descompensados» y casos concretos de malformación de Chiari.

Trastornos psicológicos

Muchos trastornos psicológicos pueden confundirse con crisis epilépticas. Una conducta placentera similar a la masturbación puede aparecer desde la infancia y puede consistir en movimientos de balanceo rítmico en una posición de sentado o acostado, o flexión y aducción rítmica de la cadera. La **gratificación infantil** (masturbación) es más frecuente en niñas de 2-3 años y se asocia a menudo con sudoración, respiración irregular y gruñidos, pero sin pérdida de conciencia. Ocasionalmente se asocia con abuso infantil o con otras psicopatologías. Las **estereotipias** o movimientos repetitivos que son más complejos que los tics y que no cambian ni aparecen ni desaparecen como lo hacen los tics (p. ej., pequeños golpes en la cabeza, movimientos de balanceo de la cabeza y del cuerpo, y movimientos de aleteo de las manos), por lo general ocurren en niños con daño neurológico. Un **manierismo** es un patrón de conducta situacional y socialmente aceptable que se observa en situaciones particulares, como realizar gestos al hablar. Los manierismos no deberían confundirse con las estereotipias, que suelen ser omnipresentes en casi cualquier actividad, como agitar la cabeza o las manos en múltiples situaciones. Las estereotipias, a diferencia de los manierismos, aumentan con el estrés. A diferencia de los tics y los manierismos, las estereotipias suelen comenzar antes de los 3 años, afectan a más partes del cuerpo, son más rítmicas y, lo más importante, se producen cuando un niño está abstraído con un objeto o actividad de interés; los niños pocas veces tratan de suprimir las estereotipias. Los **ataques de pánico y ansiedad** se han descrito, a veces, en niños y pueden ser clínicamente indistinguibles de las crisis epilépticas verdaderas y, por tanto, pueden requerir una monitorización de vídeo-EEG. Los **ataques de rabia,** por lo general, ocurren en pacientes con un trastorno de la personalidad y no suelen ser crisis comiciales, aunque algunos casos raros de crisis parciales pueden manifestarse como ataques de ira. Los **desmayos por hiperventilación** pueden ser precipitados por ansiedad y se asocian con mareos, hormigueo y, a veces, espasmo carpopedal. La **amnesia global transitoria** consiste en la pérdida aislada de memoria a corto plazo de minutos a horas que se produce, sobre todo, en los adultos aunque ha sido comunicada en niños. La etiología puede ser estrés emocional, un trastorno epiléptico, migraña, un trastorno vascular o una reacción relacionada con un fármaco.

ANOMALÍAS OCULOMOTORAS Y VISUALES

Paroxismo tónico de la mirada vertical de la infancia

Por lo general, comienza antes de los 3 meses y consiste en ataques prolongados (horas o días) de desviación de la mirada continua o episódica hacia arriba, conservándose los movimientos oculares horizontales. Se puede observar un nistagmo con la fase rápida hacia abajo con la mirada hacia el suelo. Los síntomas disminuyen o se alivian con el sueño, se exacerban con la fatiga y las infecciones y remiten espontáneamente después de unos años. Hasta el 50% de los pacientes puede tener retraso psicomotor y del lenguaje. Aunque los estudios de laboratorio y de neuroimagen no fueron reveladores en los casos más trascendentes, se han descrito más tarde lesiones de sus-

tancia blanca en algunos pacientes. Se ha comunicado una asociación con mutaciones del gen *CACNA1A* en unos pocos pacientes que también sufrían ataxia, lo que apunta a una heterogeneidad etiológica y clínica. El diagnóstico diferencial incluye reacciones farmacológicas, tics, enfermedad de Chediak-Higashi, síndrome de Rett y enfermedad de Wilson. Sin embargo, la mayoría de estas aparecen a edades más tardías. El tratamiento con dosis bajas de levodopa/carbidopa puede ser útil. Es de remarcar que se ha comunicado simultáneamente epilepsia con crisis de ausencia en unos pocos casos.

Apraxia oculomotora e intrusiones sacádicas

En la apraxia oculomotora se hallan afectados los movimientos sacádicos oculares. La cabeza se gira de forma súbita para compensar el deterioro de la mirada lateral y simula convulsiones. Este trastorno puede ser idiopático (apraxia oculomotora congénita de Cogan) o puede ocurrir en el contexto de un síndrome de Joubert, ataxia-telangiectasia, ataxias espinocerebelosas o en enfermedades lisosomales. Se cree que en algunos de estos trastornos se produce una pérdida selectiva de células de Purkinje necesarias para inhibir a las neuronas que regulan los movimientos rápidos de los ojos e iniciar el movimiento sacádico del ojo. Las intrusiones sacádicas son movimientos conjugados de los ojos, involuntarios y repentinos, desde la posición ocular deseada, y que no son necesariamente patológicos.

Espasmo *nutans*

Este trastorno se presenta con una tríada consistente en nistagmo, inclinación de la cabeza y movimientos de cabeceo de esta. Si se produce una fluctuación diurna, los síntomas pueden simular los de las crisis epilépticas. Se debe realizar una RM cerebral, porque la tríada se ha asociado con masas en el quiasma óptico y en el tercer ventrículo. También se debe descartar una retinopatía. Si no se presentan estas asociaciones, la remisión se produce antes de los 5 años.

Síndrome *opsoclonus-mioclonus*

En el síndrome de *opsoclonus-mioclonus,* el término «ojos danzantes» se refiere a los movimientos oculares continuos, al azar, irregulares y conjugados que pueden fluctuar en intensidad. El hallazgo generalmente se acompaña de mioclonías y ataxia («pies danzantes»). El neuroblastoma (con mayor frecuencia), encefalitis y una presunta etiología postinfecciosa son causas posibles. Además de tratar la etiología subyacente, con frecuencia se necesitan la hormona adrenocorticotropa (ACTH), los corticoides, el rituximab y el clonazepam. Las recurrencias no son infrecuentes y es común un retraso en el desarrollo. El *opsoclonus* y el *mioclonus* pueden recurrir tras el tratamiento. El pronóstico neurológico a largo plazo continúa siendo sombrío, aunque la presencia de este síndrome se asocia a una respuesta favorable al tratamiento de un neuroblastoma concomitante. El *opsoclonus* con *mioclonus* epiléptico también se ha descrito en un niño con deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1).

Ensimismamiento y mirada perdida

La mirada perdida o mirada fija puede ser una manifestación de una crisis de ausencia, aunque debe diferenciarse de la actitud de soñar despierto o ensimismamiento, del comportamiento de mirada fija por fatiga y de una falta de atención. Esto es habitual en niños con **trastorno por déficit de atención** porque a estos pacientes con frecuencia se les deriva para descartar crisis de ausencia. La hiperventilación en la consulta precipita las ausencias y es una prueba clínica útil. Los episodios de mirada fija solo en ciertos ambientes (p. ej., el colegio) es poco probable que sean crisis epilépticas. Además, la sensibilidad a estimulaciones como el tacto y la falta de interrupción de la actividad de juego caracterizan los episodios de mirada fija no epiléptica. Los niños a menudo se quedan **ensimismados**, y cuando se siente sobrecargados por estímulos o exigencias externas pueden **quedarse con la mirada perdida** y desconectar, ignorando lo que tienen alrededor.

Alucinaciones visuales

Las **crisis del lóbulo temporal** pueden asociarse a auras visuales complejas, como la visión de personas y lugares, a menudo con manifestaciones subsiguientes de una crisis focal. Las **crisis del lóbulo occipital** generalmente producen alucinaciones visuales y pueden aparecer como auras aisladas o pueden acompañarse de cefalea y náuseas (epilepsia occipital benigna de **tipo Gastaut**), lo que dificulta diferenciarlas de la migraña. Las alucinaciones en las crisis occipitales se caracterizan por la visualización de formas, círculos y puntos coloreados que se observan unos segundos y que se limitan a un hemicampo, mientras que las auras migrañosas suelen durar minutos y consisten en líneas blancas y negras, escotomas y/o espectros de fortificación que comienzan en el centro de la visión. La **niebla visual** es un fenómeno que puede confundirse con crisis occipitales y con un aura migrañosa. Consiste en puntos diminutos dinámicos continuos en todo el campo visual que dura >3 meses con, al menos, dos de cuatro síntomas visuales específicos adicionales (imágenes persistentes [esto es, palinopsia], fenómenos visuales potenciados [es decir, fenómenos entotópicos, como miodesopsias excesivas y fotopsias], fotofobia y alteración de la visión nocturna [esto es, nictalopia]. Aunque puede aparecer en pacientes con migraña o con estrés psicológico, la patología subyacente no ha sido aclarada. Al contrario que en la migraña, se asocia a un metabolismo aumentado en vez de disminuido en los escáneres mediante PET del *girus* lingual, que es el área de la memoria visual, y los pacientes no responden habitualmente a los tratamientos antimigrañosos El **síndrome de Alicia en el país de las maravillas** consiste en una distorsión visual del propio cuerpo o del entorno (más grande, más pequeño, más cercano o más distante) y se ha asociado a migraña, epilepsia, infección aguda, como el virus de Epstein-Barr, o fiebre. Las alucinaciones también pueden ser **secundarias a otras causas:** exposición a fármacos, lesiones mesencefálicas y enfermedades psiquiátricas. Además, se pueden producir alucinaciones asociadas a la retina en forma de destellos de luz en el contexto de etiologías inflamatorias, traumatismos o edema del nervio óptico. El **síndrome de Charles Bonnet** es la aparición de alucinaciones visuales debidas a una pérdida visual de origen ocular o, a veces, de patología intracraneal.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Los eventos paroxísticos no epilépticos relacionados con el sueño son más frecuentes en los pacientes epilépticos que en la población general, por lo que su diagnóstico es difícil. Hay que destacar que el patrón EEG de las crisis epilépticas del lóbulo frontal puede ser similar al que se observa en los despertares normales, lo que dificulta su diagnóstico, sobre todo porque tienen manifestaciones hipermotoras inespecíficas, como movimientos de golpeteo, balanceo corporal, patadas, movimientos de boxeo o pedaleo, flexión del cuerpo, movimientos de carrera y diversas vocalizaciones. El diagnóstico de estas crisis epilépticas se basa en la aparición de eventos muy estereotipados, generalmente breves (<1 minuto) varias veces por la noche en la fase de sueño sin movimientos oculares rápidos.

Mioclonía benigna durante el sueño y mioclonías neonatales durante el sueño

Las mioclonías neonatales durante el sueño consisten en movimientos repetitivos y rítmicos, por lo general bilaterales, con participación de los miembros superiores e inferiores durante el sueño sin movimientos oculares rápidos, a veces imitando crisis clónicas. Aunque la regla es que no es sensible a estímulos, un balanceo lento (1 Hz) del niño en una dirección cefalocaudal es una prueba diagnóstica específica que a veces puede reproducir la mioclonía neonatal del sueño. La falta de cambios autonómicos, la aparición solo en el sueño y la supresión por despertares pueden ayudar a diferenciar estos eventos de las crisis epilépticas. La remisión es espontánea generalmente a los 2-3 meses. En niños mayores y adultos, las mioclonías durante el sueño consisten en sacudidas mioclónicas al azar de las extremidades.

Trastornos por despertar incompleto en la fase sin movimientos oculares rápidos

Se producen **despertares confusionales nocturnos** breves durante el sueño de ondas lentas y son normales en los niños. Estos episodios pueden variar desde la masticación, la sedestación y la murmuración hasta el sonambulismo agitado, y suelen durar 10-15 minutos. En el **sonambulismo** a menudo hay antecedentes familiares positivos y generalmente sucede 1-3 horas tras el inicio del sueño. Los **terrores nocturnos** también ocurren en el sueño profundo, la mayoría entre los 2 y los 7 años y, sobre todo, en varones. El estrés aumenta el riesgo de ambos. En los terrores nocturnos, el niño grita, parece aterrorizado, tiene las pupilas dilatadas, taquicardia, taquipnea, falta de respuesta, agitación y actitud furiosa que se incrementan al intentar consolarle, es difícil de despertar y puede tener alguna o ninguna vocalización. En los niños mayores con terrores nocturnos puede haber una etiología psicológica subyacente. El diagnóstico se basa en la historia clínica. Sin embargo, en raras ocasiones, se necesita una monitorización con vídeo-EEG, sobre todo si la anamnesis sugiere características motoras estereotipadas. A veces, el uso de diazepam antes de acostarse (0,2-0,3 mg/kg) o clonazepam (de 0,125 a 0,5 mg) puede ayudar a controlar el problema mientras que se investigan los factores psicológicos. El **síndrome de piernas inquietas** puede provocar disestesias dolorosas en las piernas que causan despertares nocturnos e insomnio. Puede ser de etiología genética o asociado con una deficiencia de hierro, enfermedad sistémica o con algunos fármacos como antidepresivos. El tratamiento se basa en actuar sobre la causa subyacente y, si es necesario, en el uso de fármacos dopaminérgicos, como la levodopa/carbidopa, o antiepilépticos, como la gabapentina.

Trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos

A diferencia de los terrores nocturnos, las **pesadillas** tienden a ocurrir más avanzada la noche, y el niño recuerda el episodio. El **trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos** consiste en una pérdida de la atonía durante el sueño REM, lo que capacita a los pacientes a comportarse según sus sueños y, por tanto, imitan las crisis nocturnas del lóbulo frontal o temporal. Es más frecuente en adultos. Es más probable que los sufran los niños con autismo y retraso del desarrollo que otros niños.

Trastornos de la transición del sueño

Los movimientos estereotipados de la cabeza durante la noche (***jactatio capitis* nocturna**), de balanceo, movimientos repetitivos de extremidades o vaivén del cuerpo ocurren a menudo en lactantes y en niños pequeños mientras tratan de conciliar el sueño y pueden confundirse con crisis epilépticas o espasmos. Generalmente remiten de forma espontánea a la edad de 5 años. No precisan ningún tratamiento específico, aunque en casos excepcionales puede utilizarse clonazepam a la hora de acostarse.

Síndrome de narcolepsia-cataplejía

La narcolepsia se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y trastornos del sueño durante la noche. La persistencia de la atonía del sueño de movimientos oculares rápidos después de despertarse o su aparición durante el periodo de vigilia provoca una parálisis del sueño o cataplejía, respectivamente. La pérdida del tono en la cataplejía se produce en respuesta a las emociones fuertes y progresa de forma cefalocaudal, lo que provoca una caída por etapas, en lugar de producirse de forma repentina. En la cataplejía no hay afectación del nivel de conciencia. La pérdida selectiva de las neuronas secretoras de hipocretina en el hipotálamo da lugar a este trastorno. El hecho de que DQB1*0602 sea un alelo HLA predisponente identificado en el 85-95% de los pacientes con narcolepsia-cataplejía sugiere que la pérdida neuronal se produce por un trastorno autoinmune. El diagnóstico se basa en la prueba de latencias múltiples del sueño. El tratamiento se basa en siestas programadas, fármacos como anfetaminas, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos, modafinilo u oxibato de sodio y el asesoramiento acerca de las precauciones en el trabajo y la conducción.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 613
Cefaleas

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

La cefalea es un síntoma común en niños y adolescentes. El dolor de cabeza puede ser el problema principal o constituir un síntoma de otro trastorno (una cefalea secundaria). El hecho de reconocer esta diferencia es esencial para la elección del diagnóstico e instaurar un tratamiento apropiado que garantice el control eficaz del dolor de cabeza. Las cefaleas primarias son, la mayoría de las veces, recurrentes, episódicas y, en la mayoría de los niños, de presentación esporádica.

Las formas más frecuentes de *cefalea primaria* en la infancia son la migraña y la cefalea tensional (tabla 613.1). Otras formas de cefalea primaria, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino y las cefaleas en racimos, se producen con mucha menor frecuencia. Una cefalea primaria puede provocar dolores de cabeza muy frecuentes o, incluso, diarios, lo que puede llevar al diagnóstico de migraña o de cefalea tensional crónica, que es cada vez más reconocido como un problema en niños y adolescentes. Estas cefaleas más frecuentes pueden tener un enorme impacto en la vida del niño y del adolescente, como se refleja en el absentismo escolar y en una disminución del rendimiento escolar, y pueden conducir a aislamiento social y a alteraciones de las relaciones familiares. Para reducir este impacto, se debe realizar una estrategia de tratamiento que incorpore tratamientos agudos, preventivos y terapias conductuales.

La *cefalea secundaria* es un dolor de cabeza que representa un síntoma de una enfermedad subyacente (v. tabla 613.1). La enfermedad subyacente debe estar claramente presente como una causa directa de la cefalea con una asociación estrecha temporal y de los síntomas. A menudo, esto es difícil cuando dos o más enfermedades comunes coinciden en el tiempo, lo que frecuentemente conduce al diagnóstico erróneo de una cefalea primaria como si se tratara de una cefalea secundaria. Esto es lo que sucede, por ejemplo, cuando una migraña se diagnostica erróneamente como una cefalea secundaria a sinusitis. En general, los datos clave de una cefalea secundaria son la probable relación directa causa-efecto entre el dolor de cabeza y el factor desencadenante. A este respecto, cuando la causa presunta de la cefalea secundaria ha sido tratada (antibióticos) o se ha dado un margen adecuado de tiempo para su resolución (cefalea postraumática), los síntomas de la cefalea deberían haberse resuelto. Si esto no ocurre, se debe reevaluar el diagnóstico o la eficacia del tratamiento.

En todos los casos de cefaleas primarias, la exploración neurológica debe ser normal. Si no es normal o se sospecha una cefalea secundaria, esto plantea una señal de alarma. *La presencia de un examen neurológico anormal o de síntomas neurológicos infrecuentes son pistas clave que justifican una investigación adicional.*

613.1 Migraña

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

La migraña es el tipo más frecuente de cefalea recurrente que preocupa a los progenitores y a los médicos de atención primaria, pero todavía hay muchos casos que no se diagnostican y que no se tratan adecuadamente, sobre todo en niños y adolescentes. La migraña se caracteriza por ataques episódicos que pueden ser de intensidad moderada a grave, focalizados, tienen un carácter pulsátil y pueden estar asociados a náuseas, vómitos, fotofobia y/o sonofobia. En comparación con la migraña en adultos, la migraña pediátrica es más breve y tiene una localización bilateral, a menudo bifrontal. La migraña también puede estar asociada con un aura que puede ser típica (visual, sensorial o disfásica) o atípica (hemipléjica, síndrome de Alicia en el país de las maravillas) (tablas 613.2-613.6). Además, se han descrito diversas variantes de migraña y, en los niños, incluyen síntomas abdominales relacionados sin cefalea y los síndromes periódicos indoloros de la infancia (v. tabla 613.1). El tratamiento de la migraña requiere la incorporación de un plan de tratamiento agudo, un plan de tratamiento preventivo si la migraña se produce con frecuencia o es incapacitante, y un apoyo conductual para ayudar al paciente a enfrentarse tanto a los ataques agudos como a los ataques frecuentes o persistentes si están presentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 75% de los niños ha tenido un episodio de una cefalea significativa a la edad de 15 años. Los dolores de cabeza recurrentes son menos comunes, pero siguen siendo muy frecuentes. La migraña se produce hasta en el 10,6% de los niños entre los 5 y 15 años y hasta en el 28% de los adolescentes mayores. Cuando las cefaleas se producen más de 15 días al mes, se denominan migraña crónica y pueden aparecer hasta en el 1% de niños y adolescentes. El riesgo de conversión en una cefalea diaria se hace más probable en la medida en que aumenta la frecuencia o se usan tratamientos agudos no eficaces. Esto explica la necesidad de tratar las cefaleas de forma enérgica o de prevenir todas las cefaleas, intentando evitar la transformación en migraña crónica.

La migraña puede afectar a la vida de un paciente por el absentismo escolar, la limitación de las actividades en el hogar y la restricción de las actividades sociales. Esto puede valorarse a través de herramientas simples como el PedMIDAS. En la medida en que los dolores de cabeza se hacen más frecuentes, su impacto negativo aumenta en magnitud. Esto puede dar lugar a complicaciones adicionales, como la ansiedad y el absentismo escolar, lo que requiere un plan de tratamiento más amplio.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios para orientar el estudio clínico y científico de las cefaleas, los cuales se resumen en la *Clasificación internacional de las cefaleas*, 3.ª edición (ICHD-3 beta). En la tabla 613.1 se comparan los distintos tipos de migraña; en las tablas 613.2-613.6 se enumeran los criterios específicos de los tipos de migraña.

Tabla 613.1 Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta)

MIGRAÑA
Migraña con o sin aura
Migraña con aura típica (con o sin cefalea)
Migraña con aura troncoencefálica
Migraña hemipléjica (esporádica o familiar de los tipos 1, 2, 3 u otros locus genéticos
Migraña retiniana
Migraña crónica
Complicaciones de la migraña
Estado migrañoso
Aura persistente sin infarto
Infarto migrañoso
Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
Síndromes episódicos que pueden asociarse a migraña
Trastorno gastrointestinal recurrente
Síndrome de vómitos cíclicos
Migraña abdominal
Vértigo paroxístico benigno
Tortícolis paroxística benigna
Cólicos episódicos

CEFALEA TENSIONAL (CT)
Cefalea tensional episódica infrecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional episódica frecuente con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional crónica con o sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal
Cefalea tensional probable

CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS (CTA)
Cefalea en racimos (episódica o crónica)
Hemicránea paroxística (episódica o crónica)
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT)
SUNCT episódica
SUNCT crónica
Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con o sin síntomas autonómicos craneales (SUNA)
SUNA episódica
SUNA crónica
Hemicránea continua
Cefalea trigémino-autonómica probable

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS
Cefalea tusígena primaria
Cefalea primaria por esfuerzo físico
Cefalea primaria asociada a la actividad sexual
Cefalea primaria en trueno
Cefalea por crioestímulo (aplicación externa, ingestión o inhalación)
Cefalea por presión externa
Cefalea por compresión externa
Cefalea por tracción externa
Cefalea punzante primaria
Cefalea numular
Cefalea hípnica
Cefalea diaria persistente *de novo*

CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO O LESIÓN CRANEAL Y/O CERVICAL
Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)
Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneal (leve, moderado o grave)
Cefalea aguda o persistente atribuida a latigazo cervical
Cefalea aguda o persistente atribuida a craniotomía

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEAL Y/O CERVICAL
Cefalea atribuida a ictus isquémico o accidente isquémico transitorio
Cefalea atribuida a hemorragia intracerebral no traumática
Cefalea atribuida a hemorragia subaracnoidea no traumática
Cefalea atribuida a hemorragia subdural aguda no traumática
Cefalea atribuida a malformación vascular no rota
Cefalea atribuida a aneurisma sacular no roto
Cefalea atribuida a malformación arteriovenosa
Cefalea atribuida a fístula arteriovenosa dural
Cefalea atribuida a angioma cavernoso
Cefalea atribuida a angiomatosis encefalotrigeminal o leptomeníngea (síndrome de Sturge-Weber)
Cefalea atribuida a arteritis
Cefalea atribuida a arteritis de células gigantes
Cefalea atribuida a vasculitis primaria del sistema nervioso central
Cefalea atribuida a vasculitis secundaria del sistema nervioso central
Cefalea atribuida a trastorno de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Cefalea o dolor facial o cervical atribuido a disección de la arteria carótida cervical o de la arteria vertebral
Cefalea postendarterectomía
Cefalea atribuida a angioplastia carotídea o vertebral
Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral
Cefalea atribuida a otro trastorno arterial intracraneal agudo
Cefalea atribuida a un procedimiento endovascular intracraneal
Cefalea por angiografía
Cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
Cefalea atribuida a disección arterial intracraneal
Cefalea atribuida a vasculopatía genética
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Episodios de seudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)
Cefalea atribuida a otra vasculopatía genética
Cefalea atribuida a apoplejía hipofisaria

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR
Cefalea atribuida a aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a causas metabólicas, tóxicas, u hormonales
Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
Cefalea atribuida a hipopresión del líquido cefalorraquídeo
Cefalea pospunción lumbar
Cefalea por fístula del líquido cefalorraquídeo
Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
Cefalea atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea atribuida a neurosarcoidosis
Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
Cefalea atribuida a otra enfermedad inflamatoria no infecciosa
Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo (HaNDL)
Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
Cefalea atribuida a quiste coloide del tercer ventrículo
Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipotalámica o hipofisaria
Cefalea atribuida a inyección intratecal
Cefalea atribuida a crisis epiléptica
Hemicránea epiléptica
Cefalea postictal
Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I
Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular

(Continúa)

Tabla 613.1 Clasificación de las cefaleas (diagnóstico según el código de la ICHD-3 beta) *(cont.)*

CEFALEA POR ADMINISTRACIÓN O SUPRESIÓN DE UNA SUSTANCIA Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia Cefalea inducida por generadores de óxido nítrico (NO) Cefalea inducida por inhibidores de la fosfodiesterasa Cefalea inducida por monóxido de carbono (CO) Cefalea inducida por alcohol Cefalea inducida por glutamato monosódico Cefalea inducida por cocaína Cefalea inducida por histamina Cefalea inducida por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina Cefalea atribuida a agente agudo vasopresor exógeno Cefalea atribuida al uso ocasional o prolongado de medicamentos no indicados contra la cefalea Cefalea atribuida a hormonas exógenas *Cefalea por abuso de medicación* Cefalea por abuso de ergotamina Cefalea por abuso de triptanes Cefalea por abuso de analgésicos simples Cefalea por abuso de paracetamol Cefalea por abuso de ácido acetilsalicílico Cefalea por abuso de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) Cefalea por abuso de opioides Cefalea por abuso de analgésicos combinados *Cefalea atribuida a supresión de una sustancia* Cefalea por supresión de cafeína Cefalea por supresión de opioides Cefalea por supresión de estrógenos	CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDO A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRA ESTRUCTURA FACIAL O CERVICAL Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea Cefalea atribuida a distonía craneocervical Cefalea atribuida a glaucoma agudo Cefalea atribuida a defectos de refracción Cefalea atribuida a heteroforia o heterotropia (estrabismo latente o persistente) Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio Cefalea atribuida a trocleítis Cefalea atribuida a trastorno de los oídos Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda, crónica o recurrente Cefalea atribuida a trastorno temporomandibular Cefalea o dolor facial atribuido a inflamación del ligamento estilomastoideo Cefalea o dolor facial atribuido otro trastorno del cráneo, cuello, ojos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otra estructura facial o cervical
CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN Cefalea atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacteriana aguda o crónica Cefalea persistente atribuida a meningitis o meningoencefalitis bacterianas previas Cefalea aguda o crónica atribuida a micosis u otra parasitosis intracraneal Cefalea atribuida a absceso cerebral Cefalea atribuida a empiema subdural Cefalea atribuida a infección sistémica (aguda o crónica)	CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO Cefalea atribuida a trastorno de somatización Cefalea atribuida a trastorno psicótico
CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIA Cefalea atribuida a hipoxia y/o hipercapnia Cefalea de las grandes alturas Cefalea atribuida a vuelos en avión Cefalea por inmersión Cefalea por apnea del sueño Cefalea por diálisis Cefalea atribuida a hipertensión arterial Cefalea atribuida a feocromocitoma Cefalea atribuida a crisis hipertensiva con o sin encefalopatía hipertensiva Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia Cefalea atribuida a disreflexia autonómica Cefalea atribuida a hipotiroidismo Cefalea atribuida a ayuno Cefalea cardiaca Cefalea atribuida a otro trastorno de la homeostasis	NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES Neuralgia clásica del trigémino Neuralgia clásica del trigémino, puramente paroxística o con dolor facial persistente Neuropatía dolorosa del trigémino Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a herpes zóster agudo Neuropatía postherpética del trigémino Neuropatía dolorosa postraumática del trigémino Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otro trastorno Neuralgia del glosofaríngeo Neuralgia clásica del nervio intermedio (nervio facial) Neuropatía del nervio intermedio atribuida a herpes zóster Neuralgia occipital Neuritis óptica Cefalea atribuida a parálisis isquémica del nervio oculomotor Síndrome de Tolosa-Hunt Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder) Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente Síndrome de la boca ardiente Dolor facial idiopático persistente Dolor neuropático central Dolor neuropático central atribuido a esclerosis múltiple Dolor central postictus

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013.

Migraña sin aura

La migraña sin aura es la forma más frecuente de migraña en niños y en adultos. La ICHD-3 beta (v. tabla 613.2) requiere que sea recurrente (al menos cinco episodios de dolor de cabeza que cumplan los criterios, normalmente durante el último año aunque no se requiere un periodo de tiempo estricto). La naturaleza episódica recurrente ayuda a diferenciar esta de una cefalea secundaria, así como a diferenciar la migraña de la cefalea tensional. Puesto que las cefaleas pueden iniciarse en la infancia temprana, esto puede limitar el diagnóstico en los niños, ya que puede ser la fase inicial en que comiencen a tener dolores de cabeza.

La duración del dolor de cabeza oscila entre 4 y 72 horas para adultos. Se ha observado que los niños pueden tener cefalea de duración más corta, por lo que se ha permitido reducir este tiempo a 2-72 horas o a 1-72 horas en niños y adolescentes menores de 18 años. Hay que tener en cuenta que esta duración es para el dolor de cabeza no tratado o tratado sin éxito. Por otra parte, si el niño presenta cefalea mientras duerme, el periodo de sueño completo se considera parte de la duración. Estos límites de duración ayudan a diferenciar la migraña de las cefaleas de corta duración, incluidas las cefaleas autonómicas del trigémino y las cefaleas prolongadas, como las causadas por hipertensión intracraneal idiopática *(pseudotumor cerebri).* Algunos dolores de cabeza prolongados todavía pueden ser migrañas, pero una migraña que persiste más allá de 72 horas se clasifica como una variante denominada **estado migrañoso.**

La calidad del dolor de la migraña es a menudo, pero no siempre, pulsátil o martilleante. Esto puede ser difícil de averiguar en los niños pequeños, por lo que los dibujos o las manifestaciones pueden ayudarnos a confirmar la calidad pulsátil del dolor.

Tabla 613.2	Migraña sin aura

A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios B a D
B. Episodios de cefalea de 4-72 h (no tratados o tratados sin éxito)
C. La cefalea presenta, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
   1. Localización unilateral
   2. Carácter pulsátil
   3. Dolor de intensidad moderada o intensa
   4. Empeoramiento por o provocando que se abandone la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras)
D. Al menos, uno de los siguientes durante la cefalea:
   1. Náuseas y/o vómitos
   2. Fotofobia y fonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 4.

Tabla 613.3	Migraña con aura típica

A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B y C
B. Aura consistente en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores, troncoencefálicos ni retinianos
C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
   1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
   2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
   3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
   4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 6.

Tabla 613.4	Migraña con aura del tronco del encéfalo

A. Al menos, dos crisis que cumplen los criterios B a D
B. El aura consiste en síntomas visuales, sensitivos y/o del habla/lenguaje, todos completamente reversibles, pero no presenta síntomas motores ni retinianos
C. Al menos, 2 de los siguientes síntomas troncoencefálicos:
   1. Disartria
   2. Vértigo
   3. Acúfenos
   4. Hipoacusia
   5. Diplopía
   6. Ataxia
   7. Disminución del nivel de conciencia
D. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
   1. Progresión gradual de, al menos, uno de los síntomas de aura durante un periodo de 5 minutos o más y/o 2 o más síntomas se presentan secuencialmente
   2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
   3. Al menos, 1 síntoma de aura es unilateral
   4. El aura se acompaña o se sigue, antes de 60 minutos, de cefalea
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 7.

La localización del dolor se ha descrito clásicamente como **unilateral (hemicraneal);** en los niños pequeños es más frecuentemente bilateral. Una manera más apropiada de pensar en la localización sería, por tanto, focal para diferenciarla del dolor difuso en la cefalea tensional. El dolor de cabeza exclusivamente occipital constituye una preocupación particular porque, aunque este puede darse en la migraña, puede ser más frecuentemente secundario a otra etiología más próxima, como las anomalías de la fosa posterior.

Tabla 613.5	Migraña vestibular con vértigo

A. Al menos, 5 crisis que cumplen los criterios C y D
B. El paciente tiene o ha tenido 1.1 *migraña sin aura* o 1.2 *migraña con aura*
C. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave que duran entre 5 min y 72 h
D. Al menos, el 50% de los episodios se asocian a un mínimo de una de las 3 siguientes características migrañosas:
   1. Cefalea con, al menos, 2 de las siguientes 4 características:
      a. Localización unilateral
      b. Carácter pulsátil
      c. Intensidad moderada o grave
      d. Empeoramiento con la práctica de actividad física habitual
   2. Fotofobia y fonofobia
   3. Aura visual
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 o por otro trastorno vestibular

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013 Table 8.

Tabla 613.6	Migraña crónica

A. Cefalea (de tipo tensional y/o migrañoso) durante 15 días o más al mes durante más de 3 meses y que cumple los criterios B y C
B. Se produce en un paciente que ha tenido, al menos, 5 episodios que cumplen los criterios B a D para la 1.1 *migraña sin aura* y/o los criterios B y C para la 1.2 *migraña con aura*
C. Durante un periodo de 8 o más días al mes durante más de 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes:
   1. Criterios C y D para 1.1 *migraña sin aura*
   2. Criterios B y C para 1.2 *migraña con aura*
   3. El paciente cree que es migraña en el momento de la aparición y se alivia con un triptán o un derivado ergotamínico
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 9.

Cuando se permite desarrollar plenamente la migraña, a menudo empeora en la cara y, secundariamente, da lugar a una alteración en el nivel de actividad. Por ejemplo, el dolor suele empeorar en los adultos al subir o bajar escaleras. Esta historia a menudo no se produce en los niños. Se puede observar fácilmente un cambio en el patrón de actividad del niño por una reducción en el juego o en la actividad física. Los niños mayores pueden limitar o restringir su actividad deportiva o el ejercicio físico durante un ataque de cefalea.

La migraña puede tener varios síntomas asociados. En los niños más pequeños, las náuseas y los vómitos pueden ser los síntomas más evidentes y con frecuencia superan a la propia cefalea. Esto a menudo lleva a una superposición con diferentes enfermedades gastrointestinales periódicas, como el dolor abdominal recurrente, los vómitos recurrentes, los vómitos cíclicos y la migraña abdominal. La característica común de todos estos procesos relacionados es la mayor propensión de los niños que los padecen al desarrollo posterior de migraña. A menudo, los vómitos recurrentes de la infancia temprana pueden ser, de hecho, una migraña, pero al niño no se le pregunta por el dolor de cabeza o es incapaz de describirlo. Esto puede aparecer en la infancia temprana, puesto que los bebés con cólicos tienen una incidencia más alta de migraña una vez que son capaces de expresar sus síntomas. Una vez que el dolor de cabeza se hace evidente, el diagnóstico inicial de un trastorno gastrointestinal ya no es apropiado.

Cuando la cefalea está presente, los vómitos plantean la preocupación de una cefalea secundaria, particularmente en relación con el aumento de presión intracraneal. *Una de las señales de alarma de este síntoma es la presencia de vómitos a diario o casi todos los días temprano por la mañana, o las cefaleas que despiertan al niño cuando está durmiendo.* Cuando las cefaleas asociadas con episodios de vómitos son esporádicas y no empeoran, es más probable que el diagnóstico sea una migraña. Los vómitos y la cefalea debidos al aumento de la presión intracraneal con frecuencia se presentan al despertar y remiten manteniendo la postura erguida. Por el contrario, si la migraña está presente al despertar *(un hecho relativamente infrecuente en niños),* el hecho de levantarse y realizar las actividades cotidianas, por lo general en posición vertical, hace que el dolor de cabeza y los vómitos empeoren.

A medida que el niño madura, la sensibilidad a la luz y al sonido (**fotofobia** y **fonofobia**) puede ser más evidente. Esto se puede saber por lo que refiere directamente el propio paciente o por la interpretación por parte de los progenitores de la actividad del niño porque los padres se dan cuenta de este síntoma antes que el niño. Estos síntomas son, probablemente, un componente de la hipersensibilidad que se desarrolla durante un ataque de migraña aguda y puede incluir también la sensibilidad al olor **(osmofobia)** y la sensibilidad al tacto **(alodinia cutánea).** Aunque tan solo la fotofobia y la fonofobia son componentes de los criterios ICHD-3 beta, los otros síntomas son útiles para confirmar el diagnóstico y pueden ser útiles para la comprensión de la fisiopatología subyacente y la determinación de la respuesta al tratamiento. El requisito final de la ICHD-3 beta es la exclusión de las causas de cefalea secundaria y esto debe ser un componente integral de la historia del dolor de cabeza.

La migraña suele aparecer en familias en las que hasta el 90% de los niños tiene un familiar de primer o segundo grado con cefalea recurrente. Como consecuencia de un infradiagnóstico y de un diagnóstico erróneo en adultos, esto a menudo no es reconocido por la familia y es necesario tener antecedentes familiares de cefalea. Cuando no se identifica una historia familiar, esto puede ser debido a un desconocimiento de la presencia de migraña en la familia o a una cefalea secundaria subyacente en el niño. Ante cualquier niño cuya familia, tras un interrogatorio tanto directo como indirecto, no incluya a personas con migraña o síndromes relacionados (p.ej., mareos, vómitos cíclicos, cefalea menstrual), se debería realizar un estudio de neuroimagen para buscar causas anatómicas del dolor de cabeza.

Además de las características de la clasificación, es posible que haya marcadores de un trastorno de migraña. Estos incluyen factores desencadenantes (saltarse las comidas, sueño inadecuado o irregular, deshidratación y cambios climáticos son los más frecuentes), reconocimiento de patrones (asociados a la menstruación en adolescentes o las cefaleas de los lunes por la mañana debidas a variaciones de los patrones del sueño durante el fin de semana y el despertar precoz no fisiológico el lunes por la mañana para acudir al colegio) y síntomas prodrómicos (sensación de irritabilidad, cansancio y antojos de algunos alimentos antes del inicio del dolor de cabeza) (fig. 613.1). A pesar de que estas características adicionales pueden no ser coherentes, aumentan el índice de sospecha de migraña y proporcionan un mecanismo potencial de intervención. En el pasado, los alimentos desencadenantes fueron considerados muy frecuentes, pero

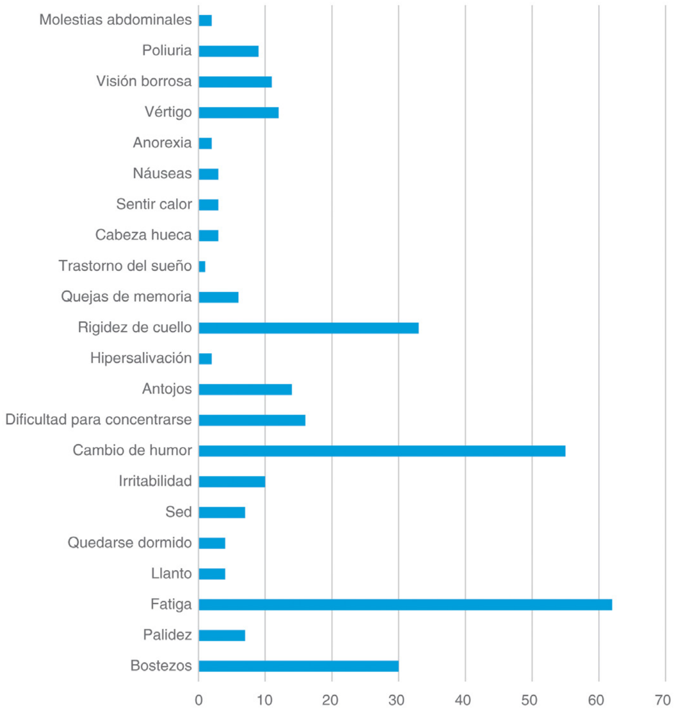

Fig. 613.1 Frecuencia de los síntomas premonitorios diferentes comunicados. *(De Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ: Characterizing the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service,* J Head Pain 17:94, 2016, Fig 1.*)*

estudios científicos han desacreditado esta hipótesis y solo debe restringirse un alimento en casos muy concretos en que se tiene la certeza de que desencadena la cefalea.

Migraña con aura

El aura asociada con la migraña es una advertencia neurológica de que va a ocurrir una migraña. En las formas frecuentes, esto puede ser el comienzo de una migraña típica o un dolor de cabeza sin migraña, o incluso puede ocurrir de forma aislada. Para que pueda considerarse como un aura típica, tiene que ser visual, sensorial o disfásica, que dure más de 5 minutos y menos de 60 minutos, con la cefalea comenzando en 60 minutos (v. tabla 613.3). La importancia del aura que dura más de 5 minutos es para diferenciar la migraña con aura de una crisis con cefalea postictal, mientras que la duración máxima de 60 minutos es para no confundir una migraña con aura de un evento neurológico más prolongado, como un ataque isquémico transitorio. En una revisión de los criterios de la ICHD-3b, se ha sugerido que para el diagnóstico de aura se necesita que exista un síntoma positivo y no solo una pérdida de función (luces centelleantes, hormigueo).

El tipo más frecuente de aura visual en niños y adolescentes es la **fotopsia** (destellos de luz o de bombillas que se apagan por todas partes). Estas fotopsias son, a menudo, de múltiples colores y, cuando ceden, el niño puede no ser capaz de describir el lugar donde se produjo el destello. Menos probables en los niños son las auras típicas de los adultos como los *espectros de fortificación* (líneas blancas brillantes en zigzag que se asemejan a un castillo en forma de estrella) o un *escotoma brillante* (a veces descrito como un punto brillante que crece o el cierre de una cortina de lentejuelas). En los adultos, las auras suelen afectar solo a la mitad del campo visual, mientras que en los niños pueden ser dispersas, de forma aleatoria. La visión borrosa se confunde a menudo con un aura, pero es difícil de diferenciar de la fotofobia o de la dificultad para concentrarse coincidiendo con la cefalea.

Las **auras sensitivas** son menos frecuentes. Por lo general, se producen de manera unilateral. Muchos niños describen esta sensación como insectos o gusanos que se arrastran desde su mano, ascendiendo por el brazo hasta su cara con una sensación posterior de adormecimiento. Una vez que este se produce, el niño puede tener dificultades para usar el brazo, porque ha perdido la información sensorial, y se puede establecer un diagnóstico erróneo de migraña hemipléjica.

Las **auras disfásicas** son el tipo menos común de aura típica y se han descrito como una incapacidad o dificultad para responder verbalmente. El paciente presentará posteriormente capacidad para comprender lo que se le pide, pero no puede responder. Esta puede ser la base de lo que en el pasado se ha denominado migraña confusional y se debe prestar una atención especial para preguntar al niño acerca de esta posibilidad y su grado de comprensión en las fases iniciales del ataque. En la mayoría de las ocasiones, estos episodios se describen como una afasia motora y suelen asociarse con síntomas sensitivos o motores.

Es mucho menos frecuente *que ocurran formas atípicas de aura,* como la hemiplejía (debilidad verdadera, no entumecimiento y puede ser familiar), el vértigo o síntomas de pares craneales bajos (previamente denominada de tipo basilar, anteriormente atribuida a una disfunción de la arteria basilar, aunque ahora se piensa que se origina más en el tronco del encéfalo, como una migraña con aura troncoencefálica) (v. tabla 613.4) y la distorsión (síndrome de Alicia en el país de las maravillas). Siempre que estén presentes estas formas más raras de aura, debe ampliarse el estudio. No todas las auras motoras pueden clasificarse como parte del espectro de migraña hemipléjica y deberían diferenciarse de los fenómenos migrañosos muy específicos, porque el diagnóstico de migraña hemipléjica tiene implicaciones genéticas fisiopatológicas y terapéuticas.

La **migraña hemipléjica** es una de las formas más conocidas de auras atípicas. Esta debilidad transitoria y unilateral, por lo general, dura solo unas pocas horas, pero puede persistir durante días. Se han descrito tanto formas familiares como esporádicas. La migraña hemipléjica familiar es un trastorno autosómico dominante con mutaciones descritas en tres genes diferentes: *CACNA1A, ATP1A2* y *SCN1A.* Algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar tienen otras mutaciones genéticas que aún no se han identificado. Se han descrito múltiples polimorfismos para estos genes. Las migrañas hemipléjicas pueden desencadenarse por traumatismos craneoencefálicos leves, ejercicio físico o estrés emocional. La debilidad motora suele asociarse a otro síntoma de aura y puede progresar lentamente a lo largo de 20-30 minutos, primero con un aura visual y después, de forma secuencial, con auras sensitivas, motoras, afásicas y basilares. La cefalea está presente en más del 95% de los pacientes y suele comenzar durante el aura; dicha cefalea puede ser unilateral o bilateral y es posible que no tenga relación con la debilidad motora. Algunos pacientes

pueden desarrollar ataques de coma con encefalopatía, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y edema cerebral. Pueden producirse complicaciones a largo plazo, como crisis comiciales, episodios repetidos diarios de ceguera, signos cerebelosos con aparición de atrofia cerebral y retraso mental.

La **migraña con aura troncoencefálica (migraña de tipo basilar)** antes se consideraba una enfermedad de la arteria basilar, porque muchos de los síntomas únicos se atribuyeron a una disfunción en esta área del tronco cerebral. Algunos de los síntomas descritos incluyen vértigo, acúfenos, diplopía, visión borrosa, escotoma, ataxia y cefalea occipital. Las pupilas pueden estar dilatadas y la ptosis puede ser evidente.

El **síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con pleocitosis del LCR** (**HaNDL** por su acrónimo en inglés) describe cefaleas transitorias de tipo migrañoso asociadas a déficits neurológicos (alteraciones motoras, sensitivas y del lenguaje) y el LCR muestra pleocitosis. Se considera un síndrome seudomigrañoso autolimitado de etiología desconocida y se han descrito muy pocos casos en la población pediátrica.

Los **síndromes periódicos de la infancia** son un grupo de síntomas potencialmente relacionados que se producen con mayor frecuencia en niños con migraña. El sello distintivo de estos síntomas es el carácter recurrente y episódico de los acontecimientos. Algunos de ellos pueden ser síntomas gastrointestinales (cólicos, mareo, dolor abdominal recurrente, vómitos recurrentes incluyendo vómitos cíclicos y migraña abdominal) o trastornos del sueño (sonambulismo, somniloquia y terrores nocturnos), fiebres recurrentes inexplicables e, incluso, crisis epilépticas.

Los síntomas gastrointestinales abarcan todo el espectro, desde relativamente leves (mareos ocasionales en los viajes largos) hasta episodios graves de vómitos incontrolables que pueden provocar una deshidratación y la necesidad de un ingreso hospitalario para instaurar una fluidoterapia. Estos últimos episodios se pueden producir en un espacio de tiempo predecible y, por tanto, han sido denominados vómitos cíclicos. Durante estos ataques, el niño puede tener un aspecto pálido y asustado, pero sin pérdida de conciencia. Después de un periodo de sueño profundo, el niño se despierta y reanuda el juego normal y los hábitos alimentarios, como si no se hubieran producido los vómitos. Muchos niños con vómitos cíclicos tienen una historia familiar positiva de migraña y, a medida que crecen, tienen una probabilidad mayor que la media de desarrollar migraña. Los vómitos cíclicos pueden responder a determinados tratamientos frente a la migraña; si los vómitos son cuantiosos, hay que prestar especial atención a la reposición de líquidos. Los **vómitos cíclicos de la migraña** deben diferenciarse de los trastornos gastrointestinales, como obstrucción intestinal (malrotación, vólvulo intermitente, red duodenal, quistes de duplicación, compresión de la arteria mesentérica superior y hernias internas), úlcera péptica, gastritis, giardiasis, pancreatitis crónica y la enfermedad de Crohn. La alteración de la motilidad gastrointestinal y la obstrucción de la unión pieloureteral también pueden causar vómitos cíclicos. Las causas metabólicas incluyen los trastornos del metabolismo de los aminoácidos (deficiencia de ornitintranscarbamilasa), acidurias orgánicas (acidemia propiónica, acidemia metilmalónica), defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media (acil-coenzima A deshidrogenasa), trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia hereditaria a la fructosa), porfiria aguda intermitente y lesiones estructurales del sistema nervioso central (tumores cerebrales de fosa posterior, hematomas subdurales o derrames). El diagnóstico es de exclusión y los niños requerirán una evaluación exhaustiva antes de diagnosticarse de un síndrome de vómitos cíclicos. Este síndrome es más frecuente en los niños más pequeños y se transforma de forma gradual en un ataque típico de migraña al llegar a la pubertad (v. cap. 369).

El diagnóstico de **migraña abdominal** puede ser confuso, pero se puede sospechar como una migraña sin cefalea. Al igual que la migraña, es un trastorno episódico caracterizado por dolor abdominal en mesogastrio con periodos libres de dolor entre los ataques. A veces, este dolor se asocia con náuseas y vómitos (por lo que puede solaparse con el dolor abdominal recurrente o el espectro de vómitos cíclicos). El dolor se describe generalmente como «sordo o apagado» y puede ser de intensidad de moderada a grave. El dolor puede persistir 1-72 horas y, aunque por lo general se localiza en la línea media, puede ser periumbilical o mal localizado por el niño. Para cumplir con los criterios de migraña abdominal, el niño debe presentar, en el momento del dolor abdominal, al menos dos de los siguientes síntomas: anorexia, náuseas, vómitos o palidez. Al igual que con los vómitos cíclicos, han de completarse una historia clínica minuciosa y un examen físico, así como los análisis de laboratorio pertinentes, para descartar un trastorno gastrointestinal subyacente como causa del dolor abdominal. Debe abordarse directamente al niño con un cuidadoso interrogatorio sobre la presencia de cefalea o dolor de cabeza, porque muchas veces esto es realmente una crisis de migraña, aunque desde el punto de vista del niño (así como la observación de los progenitores) los síntomas abdominales son de suma importancia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se ha demostrado que el indicador más sensible de la etiología subyacente es una historia clínica minuciosa y un examen físico, incluyendo un examen neurológico con especial énfasis en el dolor de cabeza. La historia debe incluir una evaluación completa de los síntomas prodrómicos, los posibles eventos desencadenantes o calmantes de los dolores de cabeza, los síntomas neurológicos asociados y una caracterización detallada de los ataques de cefalea, incluyendo la frecuencia, la gravedad, la duración, los síntomas asociados, el uso de medicación y la discapacidad. La evaluación de la interferencia en la vida habitual debe incluir el impacto en el colegio, en el hogar y en las relaciones sociales, y se puede valorar fácilmente con herramientas como el PedMIDAS. Una historia familiar de dolores de cabeza y de cualquier otro trastorno neurológico, psiquiátrico y del estado general de salud también es importante tanto para la identificación de migraña en la familia como para la identificación de posibles trastornos de cefalea secundaria. La penetrancia familiar de migraña es tan fuerte que la ausencia de antecedentes familiares de migraña o de sus fenómenos equivalentes deben levantar la sospecha de que el diagnóstico pueda no ser migraña y merecer una anamnesis más completa, la derivación a un especialista en cefaleas o exploraciones. La falta de antecedentes familiares puede ser debido a una falta de conciencia por parte de la familia de la migraña («¿no tiene todo el mundo dolor de cabeza?»). Cuando los dolores de cabeza son refractarios, se debería realizar una historia de las posibles enfermedades coexistentes, como trastornos del estado de ánimo y consumo de sustancias ilegales, sobre todo en los adolescentes, que pueden influir en la adhesión y la aceptación del plan de tratamiento. Los pacientes con migrañas crónicas de difícil tratamiento pueden tener un aumento de la presión intracraneal; una punción lumbar con disminución de la presión puede resolver la migraña. Estos pacientes pueden no tener papiledema. Además, trastornos como CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), enfermedad de moyamoya y SMART (ataques de migraña de tipo ictus tras radioterapia) pueden presentarse inicialmente con migrañas.

Los estudios de neuroimagen se justifican cuando el examen neurológico es anormal o cuando se producen características neurológicas inusuales durante la migraña, cuando el niño tiene dolores de cabeza que le despiertan o que están presentes en el primer despertar y remiten al incorporarse, cuando el niño tiene cefaleas breves que solo se producen con la tos o al agacharse, cuando la cefalea se localiza sobre todo en el área occipital y cuando el niño tiene cefalea migrañosa, con una historia familiar de migraña absolutamente negativa o su equivalente (p. ej., mareos, vómitos cíclicos; tabla 613.7). En este caso, la técnica de imagen de elección es una RM, porque proporciona la mayor sensibilidad para detectar lesiones en la fosa posterior y no expone al niño a radiación.

Tabla 613.7	Indicaciones de pruebas de neuroimagen en un niño con cefaleas
Anomalías en la exploración neurológica Signos o síntomas neurológicos anormales o focales • Aparición de signos o síntomas neurológicos focales durante una cefalea (es decir, migraña complicada) • Aparición de signos o síntomas neurológicos focales (excepto síntomas visuales clásicos de migraña) durante el aura, con lateralidad fija; persistencia o recurrencia de los signos focales del aura en la fase de cefalea Crisis o auras muy breves (<5 min) Cefaleas raras en niños • Auras atípicas que incluyen migraña basilar o hemipléjica • Cefalea trigeminal autonómica que incluye cefaleas en racimos en un niño o un adolescente • Cefalea aguda secundaria (p. ej., cefalea con una causa o enfermedad subyacente conocida) Cefalea en niños menores de 6 años o cualquier niño que no puede describir adecuadamente su cefalea Cefalea breve por tos en un niño o adolescente Cefalea que empeora al despertar o que despierta al niño durante el sueño Cefalea migrañosa en el niño sin antecedentes familiares de migraña o su equivalente	

En el niño con cefalea de máxima intensidad al inicio, la TC para detectar la presencia de sangre es la prueba óptima inicial; si es negativa, se debería efectuar una punción lumbar en busca, sobre todo, de xantocromía del LCR. No hay evidencia de que los estudios de laboratorio o los electroencefalogramas sean beneficiosos en un ataque típico de migraña con o sin aura.

TRATAMIENTO

En la tabla 613.8 se presentan los fármacos utilizados para tratar las cefaleas migrañosas en los niños.

La Academia Americana de Neurología estableció guías de práctica útiles para el manejo de la migraña de la siguiente manera:

Reducción de la frecuencia del dolor de cabeza, de la gravedad, de la duración y de la discapacidad.

Disminuir la dependencia a fármacos mal tolerados o ineficaces, o los tratamientos farmacológicos agudos ineficaces.

Mejora de la calidad de vida.

Evitar la escalada de los medicamentos para la cefalea aguda.

La educación de los pacientes para que aprendan a manejar su enfermedad y que les permita mejorar el control personal de su migraña.

Reducción del dolor de cabeza relacionado con la angustia y los síntomas psicológicos.

Con el fin de lograr estos objetivos, se deben incorporar tres componentes en el plan de tratamiento: 1) se debe desarrollar una estrategia de tratamiento agudo, basada en criterios científicos, para frenar el episodio de cefalea y recuperar la función lo antes posible con el objetivo de lograrlo en 2 horas como máximo; 2) se debe considerar una estrategia de tratamiento preventivo cuando los dolores de cabeza son frecuentes (uno o más por semana) e incapacitantes, y 3) se debe iniciar una terapia bioconductual, incluyendo un diálogo para favorecer la adhesión, la eliminación de barreras para el tratamiento y la práctica de hábitos saludables.

Tratamiento agudo

El manejo de un ataque agudo consiste en revertir la cefalea lo más rápidamente posible para regresar a un funcionamiento normal. Esto incluye, principalmente, dos grupos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. La mayoría de las migrañas en los niños responderá a la dosis apropiada de AINE cuando se administran al inicio del ataque de cefalea. Se ha documentado fehacientemente que el ibuprofeno es eficaz a una dosis de 7,5-10 mg/kg y suele ser el fármaco de elección; sin embargo, el paracetamol (15 mg/kg) puede ser eficaz si existen contraindicaciones para los AINE. El aspecto más importante para el uso de ibuprofeno u otros AINE es asegurar que los niños puedan reconocer y responder a la aparición de la cefalea. Esto requiere comentar con el niño la importancia de informar a la profesora cuando el dolor de cabeza comienza en el colegio y asegurarse de proporcionar permiso al colegio para que se cumplan las indicaciones de la dosificación. Además, se debe evitar un uso excesivo, lo que limita el AINE (o cualquier combinación de analgésicos que se compran sin receta) a no más de 2-3 veces por semana. Es necesario limitar cualquier analgésico a no más de tres cefaleas semanales para evitar que las migrañas se transformen en cefaleas por abuso de medicación. Si un paciente ha alcanzado el tope de analgésicos permitidos para una semana, el siguiente paso será usar solo líquidos hidratantes durante el resto de la semana como método para abortar los episodios. Si el ibuprofeno no es eficaz, el naproxeno sódico también se puede utilizar a dosis similares. La aspirina también es una opción razonable, pero suele reservarse para los niños mayores (>16 años). El uso de otros AINE aún debe estudiarse en la migraña pediátrica. El objetivo de la medicación primaria aguda debería ser el alivio de la cefalea en 1 hora con recuperación funcional en todos los casos.

Cuando una migraña es especialmente intensa, los AINE por sí solos pueden no ser suficientes. En este caso se puede considerar la administración de un triptán. Muchos estudios han demostrado su eficacia y tolerabilidad. En la actualidad, hay tres triptanes aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para el tratamiento de la migraña episódica en la población pediátrica. El almotriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña aguda en adolescentes (12-17 años). El rizatriptán está aprobado para el tratamiento de la migraña en niños con una edad mínima de 6 años. Recientemente se aprobó la formulación intranasal de zolmitriptán por la FDA en EE.UU. para el uso en niños de edad igual o mayor a 12 años. Varios estudios han mostrado que aporta un alivio rápido y eficaz, y se ha demostrado que es bien tolerado para el tratamiento agudo de migraña en pacientes de 12 años y mayores. El aerosol nasal de zolmitriptán puede ser particularmente beneficioso en aquellos con náuseas y en pacientes que tienen dificultad para deglutir tabletas.

La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán se ha estudiado y puede ser eficaz en niños. Varios ensayos clínicos controlados demuestran que el sumatriptán intranasal es seguro y eficaz en niños mayores de 8 años con migraña moderada o grave. En la actualidad, no hay estudios pediátricos que demuestren la eficacia del sumatriptán oral y no se dispone de suficiente evidencia que respalde el uso del sumatriptán subcutáneo en niños. Para la mayoría de los adolescentes, la posología es la misma que para los adultos; sin embargo, se utilizan dosis más bajas para los niños que pesen menos de 40 kg. Los triptanes varían según la rapidez de acción y la vida media biológica. Esto está relacionado con su lipofilia variable y su dosis. Clínicamente, el 60-70% de los pacientes responde con el primer triptán utilizado, existiendo también un 60-70% de pacientes que no respondió al primero, pero con buena respuesta al segundo triptán. Por tanto, en el paciente que no responde al primer triptán en la forma deseada (respuesta rápida reproducible sin recaída o efectos adversos) merece la pena intentar un triptán diferente. Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes se deben a su mecanismo de acción y consisten en sensación de presión a nivel mandibular, torácica o en los dedos debido a la vasoconstricción y una sensación posterior de somnolencia y fatiga por un efecto serotoninérgico a nivel central. Los síntomas de vasoconstricción se pueden aliviar con una hidratación adecuada durante el episodio.

La manera más eficaz de administrar el tratamiento agudo es con el reconocimiento de que los AINE y triptanes tienen mecanismos de acción distintos. Los AINE son útiles para todas las cefaleas de leves a graves restringiendo su uso a menos de dos a tres episodios por semana; los triptanes se añaden para las cefaleas de moderadas a graves, restringiendo su uso a no más de cuatro a seis episodios al mes. Para un episodio agudo, el AINE puede repetirse una vez a las 3-4 horas si es preciso para ese episodio específico y los triptanes pueden repetirse una vez a las 2 horas si es necesario. Se deben tener en cuenta las diversas formulaciones disponibles y se deberían comentar estas opciones con los pacientes pediátricos y sus progenitores, sobre todo si el niño no puede ingerir comprimidos o tomar una dosis oral debido a las náuseas.

Puesto que la vasodilatación es una característica común de la migraña, que puede ser la responsable del enrojecimiento facial seguido de palidez y de la sensación de vértigo que acompaña a los ataques, la rehidratación debe integrarse en el plan de tratamiento agudo. La hidratación oral puede incluir las bebidas deportivas que combinan electrólitos y azúcar para proporcionar la rehidratación intravascular.

Los antieméticos se usaban para el tratamiento agudo de las náuseas y los vómitos. Estudios posteriores han identificado que su único mecanismo eficaz en el tratamiento de la cefalea está relacionado con el antagonismo de la neurotransmisión dopaminérgica. Por tanto, los antieméticos con un efecto antidopaminérgico más potente (es decir, la proclorperazina y la metoclopramida) son los más eficaces. Estos pueden ser muy eficaces para el estado migrañoso o para una migraña que no responde a los AINE y los triptanes. Deben ser administrados por vía intravenosa, porque, si son administrados por otra vía, son menos eficaces que los AINE o los triptanes. Cuando se combina con ketorolaco y fluidos por vía intravenosa en el servicio de urgencias o en un hospital de día, los antieméticos por vía intravenosa pueden ser muy eficaces. Cuando no lo son, puede ser necesario utilizar dihidroergotamina (DHE), lo que requerirá un ingreso en una unidad de hospitalización para un tratamiento más enérgico de un episodio refractario al tratamiento habitual.

Tratamientos de urgencia para las cefaleas refractarias al tratamiento habitual

Cuando un ataque agudo de migraña no responde al régimen ambulatorio recomendado y es discapacitante, se dispone de otras estrategias terapéuticas más agresivas, que pueden ser necesarias para evitar nuevos incrementos de duración, así como de la frecuencia de las cefaleas. Estas migrañas se clasifican como estado migrañoso y necesitan ser derivados a un centro de día para tratamiento parenteral, al servicio de urgencias o a una unidad de hospitalización.

Los tratamientos específicos disponibles para la migraña en urgencias son los siguientes: fármacos antidopaminérgicos, como proclorperazina y metoclopramida; AINE como el ketorolaco; fármacos vasoconstrictores como DHE, y fármacos antiepilépticos como el valproato sódico.

Fármacos antidopaminérgicos: proclorperazina y metoclopramida

El uso de fármacos antidopaminérgicos no se limita a controlar las náuseas y los vómitos que suelen estar presentes durante una cefalea migrañosa.

Tabla 613.8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
MIGRAÑA AGUDA				
Analgésicos				
Ibuprofeno	7,5-10 mg/kg/dosis	Antiinflamatorio y analgésico	Hemorragia GI, gastritis, lesión renal	Evitar uso excesivo (2-3 veces por semana)
Paracetamol	15 mg/kg/dosis	Efectos analgésicos	Sobredosis, necrosis hepática mortal	Efectividad limitada en migraña
Triptanes				
Almotriptán* (12-17 años)	12,5 mg	Agonista 5-$HT_{1b/1d}$	Vasoconstricción, síntomas serotoninérgicos como rubefacción, parestesias, somnolencia, molestias GI	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Eletriptán	40 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Frovatriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Naratriptán	2,5 mg	Igual	Igual	Puede ser eficaz para prevenir la migraña menstrual Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Rizatriptán* (6-17 años)	5 mg en niños que pesen <40 kg, 10 mg	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Sumatriptán	Oral: 25, 50, 100 mg Nasal: 10 mg s.c.: 6 mg	Igual	Igual	Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
Zolmitriptán (NS edad 12 +)	Oral: 2,5, 5 mg Nasal: 5 mg*	Igual	Igual	Disponible en tabletas y dispersable Evitar su uso excesivo (>4-6 veces al mes)
PROFILAXIS (NINGUNO APROBADA POR LA FDA EN NIÑOS)				
Calcioantagonistas				
Flunarizina†	5 mg al acostarse	Calcioantagonista	Cefalea, letargia, mareo	Se puede ↑ a 10 mg/día al acostarse
Antiepilépticos				
Acido valproico	20 mg/kg/24 h (comenzando con 5 mg/kg/24 h)	↑ GABA en cerebro	Náuseas, pancreatitis, hepatotoxicidad mortal	↑ 5 mg/kg cada 2 semanas
Topiramato* (12-17 años)	100-200 mg dividido en dos dosis/día	↑ Actividad del GABA	Fatiga, nerviosismo	Incrementar lentamente durante 12-16 semanas
Levetiracetam	20-60 mg/kg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Irritabilidad, fatiga	Incrementar cada 2 semanas, comenzando con 20 mg/kg dividido en dos dosis/día
Gabapentina	900-1.800 mg dividido en dos dosis/día	Desconocido	Somnolencia, fatiga, agresividad, aumento de peso	Comenzar con 300 mg, ↑ 300 mg/sem
Antidepresivos				
Amitriptilina	1 mg/kg/día	↑ Serotonina y norepinefrina en SNC	Alteraciones de la conducción cardiaca y sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, confusión	Incrementar 0,25 mg/kg cada 2 semanas Se disminuye la somnolencia diurna administrándola por la noche
Antihistamínicos				
Ciproheptadina	0,2-0,4 mg/kg dividido en dos dosis/día; máximo: 0,5 mg/kg/24 h	Agonista de receptores H_1 y de serotonina	Somnolencia, secreciones bronquiales espesas	De elección en niños que no puedan ingerir comprimidos; no se tolera bien en adolescentes
Antihipertensivos				
Propranolol	10-20 mg en tres dosis	Bloqueante β-adrenérgico no selectivo	Mareo, letargia	Comenzar con 10 mg/24 h ↑ 10 mg/sem (contraindicado en asma y en depresión)
Otros				
Coenzima Q10	1-3 mg/kg/día	Aumenta la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria	No se han descrito efectos adversos	Liposoluble; comprobar que la marca usada contenga pequeñas cantidades de vitamina E para ayudar a su absorción
Riboflavina	50-400 mg/día	Cofactor en el metabolismo energético	Orina de color amarillo brillante, poliuria y diarrea	

(Continúa)

Tabla 613.8 Fármacos utilizados en el tratamiento de la migraña en niños *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS	MECANISMO	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Magnesio	9 mg/kg dividido en tres dosis al día	Cofactor en el metabolismo energético	Diarrea o heces blandas	
Petasita	50-150 mg/día	Puede tener una acción similar a un calcioantagonista	Eructos	
onabotulinumtoxinA	100 unidades (11-17 años)	Inhibe la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas	Ptosis, visión borrosa, hematoma en el sitio de inyección	Se usa fuera de las indicaciones aprobadas en niños
REFRACTARIA GRAVE				
Proclorperazina	0,15 mg/kg/i.v.; dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Agitación, somnolencia, rigidez muscular, acinesia y acatisia	Puede aumentar su eficacia cuando se combina con ketorolaco e hidratación con líquidos
Metoclopramida	0,2 mg/kg i.v.: dosis máxima 10 mg	Antagonista de la dopamina	Somnolencia, urticaria, agitación, acinesia y acatisia	Precaución en pacientes con asma
Ketorolaco	0,5 mg/kg i.v.: dosis máxima 15 mg	Antiinflamatorio y analgésico	Molestias GI, hemorragias	
Valproato sódico inyectable	15 mg/kg i.v.; dosis máxima 1.000 mg	↑ GABA en el cerebro	Náuseas, vómitos, somnolencia, trombocitopenia	Debería evitarse en hepatopatías
Dihidroergotamina i.v.	0,5 mg/dosis cada 8 h (<40 kg) 1 mg/dosis cada 8 h (>40 kg)		Náuseas, vómitos, vasoconstricción, flebitis	Puede que se deba ajustar la dosis según los efectos secundarios (disminuir) o por una eficacia limitada (aumentar)
Aerosol nasal	0,5-1 mg/dosis 0,5 mg/aerosol			

*Aprobado por la FDA en la población pediátrica.
†Disponible en Europa.
↑, aumento; GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrointestinal; i.v. intravenoso; s.c., subcutáneo; SNC, sistema nervioso central.

Su efecto farmacológico potencial puede deberse a su propiedad antidopaminérgica y al proceso patológico subyacente que implica al sistema dopaminérgico durante un ataque de migraña. La proclorperazina es muy eficaz para abortar un ataque en el departamento de urgencias cuando se administra por vía intravenosa con un bolo de líquido intravenoso. Los resultados muestran una mejoría del 75% con desaparición de la cefalea en el 50% de los casos en 1 hora y una mejoría del 95% con desaparición de la cefalea en el 60% de los casos a las 3 horas. La proclorperazina puede ser más eficaz que la metoclopramida. La dosis promedio de metoclopramida es de 0,13-0,15 mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg por vía intravenosa durante 15 minutos. La dosis promedio de proclorperazina es de 0,15 mg/kg con una dosis máxima de 10 mg. Estos fármacos suelen tolerarse bien, pero las *reacciones extrapiramidales* son más frecuentes en los niños que en las personas más mayores. Una reacción extrapiramidal aguda se puede controlar en la sala de urgencias con 25-50 mg de difenhidramina administrada por vía intravenosa. No es necesaria la premedicación con difenhidramina para prevenir efectos adversos. Se debería usarse difenhidramina cuando aparezcan efectos adversos.

Antiinflamatorios no esteroideos: ketorolaco

En los pacientes con migrañas se produce una inflamación aséptica en el sistema nervioso central debido al efecto de múltiples péptidos reactivos. El ketorolaco se usa a menudo en el servicio de urgencias como monoterapia para un ataque de migraña o combinado con otros fármacos. Cuando el ketorolaco se usa en monoterapia, se logra una tasa de mejoría del 55,2%. Cuando se combina el ketorolaco con proclorperazina, la tasa de respuesta asciende al 93%.

Fármacos antiepilépticos: valproato sódico

Los fármacos anticomiciales se han utilizado como tratamiento profiláctico de la migraña durante años y su eficacia en adultos se ha comprobado en estudios de doble ciego, controlados y de buena calidad. El mecanismo por el que el valproato sódico aborta de forma aguda la migraña no se conoce bien. El fármaco se administra en bolo de 15-20 mg/kg (durante 10 minutos). Esta carga intravenosa se sigue de una dosis oral (15-20 mg/día) a las 4 horas de la inyección. Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento preventivo a corto plazo con una forma de liberación prolongada después del alta de urgencias. El valproato sódico suele tolerarse bien. Los pacientes deben recibir una carga de líquidos durante el procedimiento para evitar un posible episodio de hipotensión.

Triptanes

El sumatriptán subcutáneo (0,06 mg/kg) tiene una eficacia global del 72% a los 30 minutos y del 78% a las 2 horas, con una tasa de recurrencia del 6%. Dado que la cefalea en la edad pediátrica tiende a ser más breve, una tasa de recurrencia del 6% parece apropiada para esta población. Si se recomienda la DHE para las recurrencias, no debe administrarse en las 24 horas posteriores al uso de triptanes. Los triptanes están contraindicados en las 24 horas posteriores al uso de ergotamina y en las 2 semanas posteriores al uso de inhibidores de la monoaminooxidasa. Los triptanes raramente pueden producir un síndrome serotoninérgico en pacientes que toman un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. *Tanto los triptanes como la ergotamina están contraindicados en las migrañas hemipléjicas.*

Dihidroergotamina (DHE)

La DHE es un antiguo fármaco antimigrañoso usado como vasoconstrictor para abortar la fase vascular de la migraña. Su eficacia se describe en detalle en la sección «Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios al tratamiento habitual en pacientes hospitalizados» a continuación. Una dosis de DHE puede ser eficaz para el tratamiento abortivo en el servicio de urgencias. El tratamiento en urgencias de la migraña se asocia a una tasa de recurrencia del 29% a las 48-72 horas y el 6% de los pacientes necesita un tratamiento más enérgico en una unidad de hospitalización.

Tratamiento de la migraña y el estado migrañoso refractarios en pacientes hospitalizados

El 6-7% de los pacientes no responde al tratamiento agudo en urgencias. Estos pacientes suelen ingresar en el hospital durante 3-5 días y reciben un tratamiento parenteral extenso. Un niño debe ingresar en el hospital por una cefalea primaria cuando presenta un estado migrañoso, tiene una exacerbación de una cefalea crónica o presenta una cefalea de rebote por analgésicos con una exacerbación aguda. El objetivo del tratamiento hospitalario es controlar una cefalea que no haya respondido a otra terapia abortiva y que sea incapacitante para el niño. Los protocolos terapéuticos consisten en el uso de DHE, antieméticos, valproato sódico y otros fármacos.

Dihidroergotamina

Los ergotamínicos son uno de los tratamientos más antiguos para la migraña. La DHE es una forma parenteral utilizada para las exacerbaciones agudas. Su

efecto deriva de la afinidad agonista por el receptor $5HT_{1A\text{-}1B\text{-}1D\text{-}1F}$ y vasoconstricción central. La DHE tiene mayor actividad antagonista α-adrenérgica y es menos vasoconstrictora a nivel periférico. Antes de iniciar un protocolo de ergotamínicos intravenoso, deben realizarse una anamnesis y una exploración neurológica completas. En las mujeres en edad fértil, se debe realizar una evaluación para descartar un embarazo antes de administrar ergotamínicos.

El protocolo de DHE consiste en lo siguiente: los pacientes son premedicados con 0,13-0,15 mg/kg de proclorperazina 30 minutos antes de la dosis de DHE (máximo de 3 dosis de proclorperazina para prevenir el síndrome extrapiramidal; después de 3 dosis de proclorperazina se debe utilizar otro tipo de antieméticos no antagonistas de dopamina, como ondansetrón). Se utiliza una dosis de 0,5-1 mg de DHE (dependiendo de la edad y la tolerabilidad) cada 8 horas hasta que desaparece la cefalea. La primera dosis debe dividirse en dos medias dosis separadas por 30 minutos; se consideran dosis de prueba. Cuando cede la cefalea, se administra una dosis adicional para intentar evitar la recurrencia después del alta. Este protocolo logra una respuesta de mejoría del 97% y una tasa de desaparición de la cefalea del 77%. La respuesta es perceptible hacia la 5.ª dosis; el fármaco puede alcanzar sus máximos efectos después de la décima dosis. Los efectos secundarios de la DHE son náuseas, vómitos, molestias abdominales, rubefacción facial e hipertensión arterial. La dosis máxima utilizada en este protocolo es de 15 mg de DHE en total.

Valproato sódico

El valproato sódico se usa cuando la DHE está contraindicada o ha sido ineficaz. Un estudio realizado en adultos recomienda el uso de valproato sódico del siguiente modo: bolo de 15 mg/kg (máximo de 1.000 mg) seguido de 5 mg/kg cada 8 horas hasta eliminar la cefalea o hasta un máximo de diez dosis. Siempre debe administrarse una dosis adicional después de que desaparezca la cefalea. Este protocolo se ha evaluado en adultos con cefaleas diarias crónicas y mostró el 80% de mejoría. Se tolera bien y es útil en niños cuando la DHE es ineficaz, si está contraindicada o cuando no se tolera.

Otros tratamientos hospitalarios

Durante un ingreso hospitalario por un estado migrañoso, recomendamos encarecidamente que se impliquen otros servicios, como medicina del comportamiento y medicina holística, si estuvieran disponibles. La plantilla de medicina del comportamiento puede desempeñar un papel fundamental para hablar con el paciente sobre sus desencadenantes específicos y también pueden evaluar la escuela, así como estresores en el hogar y sociales. La plantilla también podría iniciar algunas técnicas para afrontar durante el ingreso y valorar la necesidad de un seguimiento ambulatorio posterior para un tratamiento cognitivo-conductual, *biofeedback* o tratamiento de otras comorbilidades. La plantilla de medicina holística, al ser consultada, puede ofrecer un abordaje holístico del control del dolor, incluidas técnicas de relajación, así como masaje médico y tratamiento craneosacro.

Tratamiento preventivo

Cuando la cefalea es frecuente (más de un episodio por semana) o si hay más de una cefalea incapacitante al mes (que provoque en el paciente que falte a actividades escolares, sociales o del hogar, o tener una puntuación en la escala PedMIDAS >20), puede estar justificado el **tratamiento** preventivo o **profiláctico.** El objetivo de esta terapia debe ser reducir la frecuencia (a uno o dos episodios de cefalea o menos al mes) y el nivel de discapacidad (puntuación PedMIDAS <10). El tratamiento profiláctico se debe administrar, por lo menos, durante 4-6 meses a una dosis adecuada y luego suspenderlo durante varias semanas. La evidencia de estudios en adultos ha demostrado que la persistencia de dolores de cabeza frecuentes presagia mayor riesgo de progresión con una capacidad de respuesta disminuida y mayor riesgo de refractariedad en el futuro. No está claro si esto también ocurre en los niños y en los adolescentes, y si el tratamiento precoz de la cefalea en la infancia previene la aparición de cefalea refractaria en la edad adulta.

Se han utilizado varios medicamentos preventivos para la profilaxis de la migraña en niños. Cuando se analizó como parte de un parámetro práctico, solo un medicamento, la **flunarizina** (un calcioantagonista), demostró alcanzar un nivel de eficacia sustancial, aunque no está disponible en EE.UU. La flunarizina se administra normalmente a dosis de 5 mg al día por vía oral y después del primer mes se aumenta a 10 mg por vía oral al día, con un mes de descanso durante 4-6 meses.

El tratamiento preventivo más utilizado para la cefalea y la migraña es la amitriptilina. Normalmente, una dosis de 1 mg/kg al día durante la cena o por la noche es eficaz. Sin embargo, esta dosis se debe alcanzar poco a poco (es decir, durante semanas, con un aumento cada 2 semanas hasta que se logra el objetivo) para reducir al mínimo los efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad. Los efectos secundarios son somnolencia y los relacionados con la actividad anticolinérgica de la amitriptilina. Se ha observado un aumento de peso en adultos tras tomar amitriptilina, pero es menos frecuente en los niños. La amitriptilina puede exacerbar un síndrome de QT prolongado, por lo que debería evitarse en pacientes con este diagnóstico y controlar a los pacientes tratados con este fármaco que se quejan de taquicardia o de una frecuencia cardiaca irregular.

Los fármacos anticomiciales también se utilizan para la profilaxis de la migraña con topiramato, ácido valproico y levetiracetam, y han demostrado su eficacia en adultos. Hay pocos estudios en niños para la prevención de la migraña, pero todos estos medicamentos han sido evaluados en cuanto a seguridad y tolerabilidad en niños con epilepsia.

El topiramato ha sido ampliamente utilizado para la profilaxis de la migraña en adultos. También ha demostrado ser eficaz en un estudio con adolescentes, en el que se demostró que una dosis de 25 mg dos veces al día fue equivalente a placebo, mientras que una dosis de 50 mg dos veces al día fue superior. Así pues, parece que el régimen de dosificación para adultos es también eficaz en adolescentes con un intervalo de dosificación eficaz entre 50 y 100 mg dos veces al día. Esta dosis se debe alcanzar lentamente para minimizar la ralentización cognitiva asociada al uso de topiramato. Los efectos secundarios incluyen pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, disminución de los niveles de bicarbonato, disminución del sudor y, rara vez, glaucoma y cambios en las transaminasas séricas. Además, en las mujeres adolescentes que toman píldoras anticonceptivas se debe valorar el riesgo de disminuir su eficacia para controlar un embarazo no deseado y la necesidad de tomar topiramato.

Un estudio de eficacia comparada en niños (8-17 años) de los dos tratamientos más comunes (amitriptilina y topiramato) comparado con placebo (el estudio CHAMP) demostró que los tres tratamientos eran eficaces, aunque no había una superioridad estadística de la amitriptilina o el topiramato sobre placebo.

El ácido valproico se ha utilizado en la epilepsia infantil y ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la migraña en adultos. La dosis efectiva en niños parece que es de 10 mg/kg dos veces al día por vía oral. Se deben supervisar los efectos secundarios del aumento de peso, los quistes ováricos y los cambios en las transaminasas séricas y el recuento de plaquetas. Otros antiepilépticos, como lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, gabapentina y pregabalina, también se han utilizado para la prevención de la migraña.

Los β-bloqueantes se han utilizado durante mucho tiempo en la prevención de las migrañas. Los estudios muestran que tienen un patrón de respuesta variable, tanto entre β-bloqueantes como entre pacientes con determinado β-bloqueante. El propranolol es el mejor estudiado para la prevención de la migraña pediátrica con resultados inequívocamente positivos. La contraindicación para el uso de propranolol en niños con asma o enfermedades alérgicas o diabetes y el aumento de la incidencia de depresión en los adolescentes limitan su uso de algún modo. Puede ser muy eficaz para un subtipo de migraña mixta (tipo migraña basilar con síndrome de taquicardia postural ortostática). Se ha documentado que este síndrome responde al tratamiento con propranolol. Los α-bloqueantes y los calcioantagonistas, además de la flunarizina, también se han utilizado en la migraña pediátrica, aunque no está clara su eficacia.

En niños muy pequeños, la ciproheptadina puede ser eficaz en la prevención de la migraña o en las variantes relacionadas. Los niños pequeños suelen tolerar el aumento del apetito inducido por la ciproheptadina y no suele apreciarse el letargo observado en niños mayores y adultos; el aumento de peso es un problema limitante cuando los niños comienzan la pubertad. La dosificación habitual es de 0,1-0,2 mg/kg dos veces al día por vía oral.

Los nutricéuticos se han popularizado mucho los últimos años, sobre todo entre las familias que prefieren un método más «natural» para el tratamiento de la cefalea. A pesar de los estudios que demuestran la eficacia de estos tratamientos en adultos, pocos estudios han demostrado su eficacia en las cefaleas pediátricas. La riboflavina (vitamina B_2), en dosis de 25-400 mg, es el más estudiado con buenos resultados. Los efectos secundarios son mínimos y consisten en orina de color amarillo brillante, diarrea y poliuria. La suplementación con coenzima Q10 puede ser eficaz para reducir la frecuencia de la migraña en dosis de 1-2 mg/kg/día. La petasita también es eficaz para reducir las cefaleas, con mínimos efectos secundarios, incluidos eructos. Su uso pediátrico se ha limitado para evitar la posible toxicidad de los alcaloides pirrolizidínicos que contiene la petasita, que están presentes de forma natural y que tienen propiedades carcinógenas y hepatotóxicas conocidas.

La onabotulinumtoxinA es el primer fármaco aprobado por la FDA para la migraña crónica en adultos. Se han publicado varios estudios pediátricos que indican su eficacia; su uso en niños se considera fuera de las recomendaciones aprobadas. El escaso número de estudios disponibles mostró lo siguiente: la dosis promedio utilizada fue de 188,5 ± 32 unidades, con una dosis mínima de 75 unidades y una dosis máxima de 200 unidades. El promedio de edad de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de 16,8 ± 2 años (mínima: 11; máxima: 12 años). Las inyecciones de onabotulinumtoxinA mejoraron las puntuaciones de la escala de discapacidad (PedMIDAS) y la frecuencia de la cefalea en los pacientes pediátricos con cefaleas diarias crónicas y la migraña crónica en este grupo de edad. La onabotulinumtoxinA no solo tuvo un efecto positivo sobre las puntuaciones de discapacidad en estos pacientes jóvenes con cefalea, sino que también transformó las cefaleas de cuadros diarios crónicos en cefaleas intermitentes en más del 50% de los pacientes.

Eptinezumab, erenumab, galcanezumab y fremanezumab —anticuerpos monoclonales humanizados contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor— han demostrado seguridad y eficacia en pacientes adultos con migraña. La FDA ha aprobado estos agentes para su uso en adultos con migraña, incluida migraña crónica. Por el momento, no hay estudios completados en niños y adolescentes.

Terapia bioconductual

La evaluación y la terapia bioconductuales son esenciales para un tratamiento eficaz de la migraña. Esto incluye la identificación de las barreras conductuales frente al tratamiento, como en el caso de un niño tímido que no informa a su profesor del inicio de una migraña, o un profesor reacio a reconocer la necesidad de tratamiento. Otras barreras incluyen la falta de reconocimiento de la importancia del problema de la cefalea y volver a los «malos hábitos», una vez que los dolores de cabeza han respondido al tratamiento. El cumplimiento terapéutico es igualmente importante para el tratamiento agudo y para el preventivo. La necesidad de contar con una respuesta mantenida durante un tiempo suficiente para prevenir la recaída (para permanecer con la medicación preventiva) a menudo es difícil cuando el niño comienza a sentirse mejor. El hecho de establecer un objetivo terapéutico (una o dos o menos cefaleas mensuales durante 4-6 meses) ayuda a aceptar el tratamiento.

Dado que muchos de los posibles factores desencadenantes de las migrañas frecuentes (saltarse las comidas, deshidratación, disminución o alteración del sueño) están relacionados con la rutina diaria del niño, un aspecto de la terapia conductual consiste en el análisis de los hábitos saludables. Este debe incluir una adecuada ingesta de líquidos sin cafeína, ejercicio regular, no saltarse comidas y elegir alimentos sanos, y una duración suficiente del sueño (8-9 horas) de forma habitual. El sueño es, a menudo, difícil en los adolescentes, porque las clases en los colegios e institutos comienzan a horas tempranas de la mañana y la arquitectura del sueño del adolescente tiende a iniciar el sueño y despertar más tarde. Esta ha sido una de las explicaciones del empeoramiento de la cefalea durante el curso escolar en general y al comienzo de este y de la semana.

La relajación asistida con biorretroalimentación y la terapia cognitivo-conductual (por lo general, combinada con amitriptilina) son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo, y se pueden incorporar en esta estrategia de tratamiento múltiple. Esto proporciona al niño un grado de autocontrol sobre los dolores de cabeza y, además, puede ayudarlo a hacer frente a las cefaleas frecuentes.

Adultos jóvenes y la transición en la asistencia de la cefalea de un facultativo pediátrico a uno de adultos

La migraña es una condición crónica que comienza en la infancia. Los varones se diagnostican a una edad más temprana que las mujeres; sin embargo, durante el desarrollo, la prevalencia se hace máxima entre las mujeres que comienzan la pubertad. Algunas adolescentes y mujeres refieren migraña asociada a la menstruación; los síntomas dolorosos son descritos como de mayor duración e intensidad. El papel de los anticonceptivos orales (ACO) es, a menudo, un tema de discusión entre mujeres adolescentes y mujeres jóvenes. Los estudios han mostrado una mejoría de la migraña catamenial en pacientes adultos que tomar estrógenos y progesterona por vía oral; en adolescentes no se han realizado estudios similares. Los ACO no están aprobados por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la migraña catamenial; se han asociado a un riesgo aumentado de ictus entre mujeres con migraña con aura. Por consiguiente, no se aconseja su uso como agente preventivo en adolescentes.

Condiciones comórbidas, como ansiedad y depresión, se observan con una prevalencia alta entre adultos con migraña; sin embargo, la prevalencia entre pacientes adolescentes permanece no aclarada. Las herramientas diagnósticas capaces de diferenciar los trastornos afectivos de síntomas dolorosos en la población pediátrica son limitadas, lo cual supone un reto para identificar a aquellos en riesgo. Sin embargo, es importante tener en cuenta el potencial de los trastornos afectivos, sobre todo en adultos jóvenes.

Se observa una remisión de la migraña hasta en el 34% de adolescentes y casi el 50% continúan presentando migraña en la edad adulta. A pesar de la elevada prevalencia, la transición de la asistencia todavía no ha sido estudiada. Una transición de la asistencia con éxito de un facultativo pediátrico a uno de adultos ha mostrado mejorar la evolución de pacientes con patología crónica.

El diagnóstico y tratamiento precoz de la migraña puede ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad en adultos. Esto, junto a un cribado cuidadoso de comorbilidades, puede ayudar a identificar a aquellos en riesgo de una migraña refractaria, a disminuir la discapacidad al mínimo y mejorar el pronóstico global de la cefalea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

613.2 Cefaleas secundarias

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

Las cefaleas pueden ser un síntoma frecuente de otras enfermedades subyacentes. Como reconocimiento a esto, la ICHD-3 beta ha clasificado las cefaleas secundarias potenciales (v. tabla 613.1). La clave para el diagnóstico de un dolor de cabeza secundario es el reconocimiento de la causa subyacente y la demostración de una causa-efecto directa. Hasta que esto se haya demostrado, el diagnóstico es especulativo. Esto es especialmente cierto cuando la etiología que se sospecha es frecuente.

La cefalea es un hecho habitual tras una concusión o una lesión traumática cerebral leve (TCEl), referida hasta en el 86% de deportistas de secundaria y universitarios que han sufrido un traumatismo craneal. Aunque no hay criterios estrictos para determinar quién desarrollará una cefalea persistente tras una concusión, es importante recabar información para descartar otras cefaleas secundarias y trastornos por cefaleas primarias significativas y para identificar quiénes tienen riesgo de una cefalea persistente tras una concusión.

Las cefaleas crónicas o persistentes son dolores de cabeza que duran más de 3 meses tras un traumatismo craneal. Esta definición es congruente con la clasificación de las cefaleas persistentes postraumáticas en la ICHD-3b. Aunque la concusión y la cefalea postraumática son áreas de estudio de rápida evolución, desafortunadamente hay una carencia de evidencia científica en este momento sobre estos temas en pediatría. La ICHD-3 clasifica las cefaleas postraumáticas como agudas si duran menos de 3 meses y persistentes si duran más de 3 meses. Este periodo de tiempo es congruente con los criterios diagnósticos de la ICHD-II, aunque el término *persistente* ha sido adoptado en lugar de *crónico.* Aunque los criterios de la ICHD-3 señalan que las cefaleas postraumáticas comienzan dentro de 7 días tras la lesión craneal o después de haber recuperado la conciencia, los autores comentan que este punto de corte de 7 días es arbitrario y algunos expertos creen que pueden aparecer cefaleas después de un intervalo más largo. Algunos estudios han mostrado que aproximadamente la mitad de los niños con cefaleas postraumáticas 3 meses tras una concusión tenían antecedentes de cefaleas previas y el 31% tenían antecedentes de migraña o de probable migraña antes de la lesión. Además, el 56% de los pacientes con cefaleas a los 3 meses tras una lesión tenían antecedentes familiares de migraña. Basada en nuestra experiencia clínica y en los estudios de pacientes con síntomas posconmocionales prolongados en general, nos preocupa que aquellos con una concusión previa y cefaleas postraumáticas persistentes, ansiedad y/o depresión postraumática persistente y estilos maladaptativos de superación, también puedan tener un riesgo más alto de cefalea postraumática persistente. Un estudio que investigaba los factores de riesgo de un síndrome posconmocionales prolongado apoya estas teorías; los investigadores hallaron que los antecedentes personales o familiares de trastornos afectivos o de migraña, así como una concusión previa e inicio diferido de los síntomas, se asociaban a síntomas de duración ≥3 meses tras la concusión.

A pesar de clasificarse como cefalea secundaria, una cefalea postraumática generalmente se presenta con características clínicas que se observan en las cefaleas primarias, incluidas las de tipo tensional, migraña y cefaleas cervicogénicas. Los pocos estudios que hasta el momento han valorado las

características de la cefalea postraumática en la población pediátrica también han comunicado proporciones variadas de características de migraña o de tipo tensional, con una prevalencia de cada una variable entre los estudios individuales.

Aunque se describe la cefalea como uno de los síntomas más frecuentes tras una concusión, hay pocos estudios acerca de la seguridad y eficacia de los tratamientos para la cefaleas postraumáticas persistentes. Como pueden atestiguar las mayoría de facultativos que tratan concusiones y cefaleas postraumáticas, estas cefaleas pueden ser difíciles de tratar. Actualmente no hay guías de tratamiento establecidas, sobre todo cuando son persistentes, y la práctica puede variar notablemente. La mayoría de los algoritmos de tratamiento han sido extrapolados de la bibliografía sobre cefalea primaria y pequeños ensayos no controlados sobre regímenes en cefalea postraumática. Cuando las cefaleas postraumáticas se vuelven problemáticas o persistentes, a menudo se usa un manejo multidisciplinario, incluida la intervención farmacológica, rehabilitación física y terapias cognitivo-conductuales. Por consiguiente, el manejo debería ser adecuado al tipo de cefaleas y también centrado en las necesidades clínicas del niño.

Al igual que en las cefaleas primarias, estas cefaleas pueden tener un efecto sustancial sobre la vida del niño, conllevando un absentismo escolar y el abandono de interacciones sociales. Pueden ser necesarias la derivación a un tratamiento bioconductual y estrategias de superación. Debería promoverse el cumplimiento terapéutico y puede optimizarse educando tanto al paciente y a la familia sobre el uso apropiado de los fármacos agudos y preventivos, el establecimiento de expectativas realistas incluyendo expectativas de recuperación como haciendo énfasis en el cumplimiento al inicio del tratamiento.

Los niños con cefaleas postraumáticas persistentes pueden requerir analgésicos frecuentes. Son habituales las cefaleas por rebote y pueden complicar el tratamiento. El uso excesivo de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza, con mayor frecuencia analgésicos simples, pueden producir cefaleas por abuso de medicación en pacientes susceptibles y ha sido bien descrito en pacientes con cefaleas primarias. El abuso de medicación puede ser un factor contribuyente a la cronicidad de la cefalea en el 20-30% de niños y adolescentes con cefalea crónica diaria no relacionada con una concusión. Dado que con frecuencia se recomiendan los analgésicos para el tratamiento de cefaleas agudas tras una concusión, algunos pacientes susceptibles con un traumatismo tienen riesgo de desarrollar un patrón de abuso de medicación que causa un síndrome de cefalea crónica.

No hay una evidencia clara que ayude a guiar al facultativo sobre el tiempo de inicio del tratamiento preventivo en niños para disminuir la probabilidad del desarrollo de cefaleas postraumáticas persistentes. Aunque se han usado muchos fármacos para manejar las cefaleas postraumáticas persistentes, la mayoría se basan en datos para el manejo de la migraña o migraña crónica, y pocos han sido estudiados de forma sistemática para el tratamiento de cefaleas postraumáticas persistentes.

La **cefalea secundaria a sinusitis** es la forma más sobrediagnosticada de cefalea recurrente. Aunque ningún estudio ha evaluado la frecuencia de diagnóstico erróneo de una migraña subyacente como un dolor de cabeza por sinusitis en niños, en adultos se ha encontrado que hasta el 90% de los pacientes diagnosticados de cefalea secundaria a sinusitis, ya sea por sí mismos o por su médico, parece que tienen migraña. Cuando los dolores de cabeza son recurrentes y responden en cuestión de horas a los analgésicos, la migraña debe considerarse en primer lugar. En ausencia de secreción nasal purulenta, fiebre o tos crónica, no se debe establecer el diagnóstico de cefalea secundaria a sinusitis.

Las **cefaleas por abuso de medicación (CAM)** a menudo complican las cefaleas primarias y secundarias. Una CAM se define como un dolor de cabeza de más de 15 días al mes de duración durante más de 3 meses y la ingesta de un analgésico simple más de 15 días al mes y/o de fármacos con prescripción (como triptanes o combinaciones de fármacos) más de 10 días al mes. Algunos de los signos que deben despertar la sospecha de un abuso de medicamentos son el aumento del uso de analgésicos (con o sin receta), ya sea por una disminución de la eficacia o por un aumento de la frecuencia de la cefalea (es decir, efecto rebote a los analgésicos). Una CAM puede verse agravada por medicamentos ineficaces o por la realización de un mal diagnóstico de cefalea. Los pacientes deben ser advertidos contra el uso frecuente de medicamentos contra la migraña, incluida la combinación de analgésicos o triptanes.

Las causas graves de cefalea secundaria es probable que se relacionen con un **aumento de la presión intracraneal.** Esto puede deberse a una masa (tumor, malformación vascular, estructura quística) o a un aumento intrínseco de la presión (hipertensión intracraneal idiopática, también denominada *pseudotumor cerebri*). En el primer caso, el dolor de cabeza se debe al efecto masa y la presión local en la duramadre; en el último caso, la cefalea se debe a la presión difusa sobre la duramadre. La etiología de la hipertensión intracraneal idiopática puede ser la ingesta de cantidades excesivas de compuestos liposolubles (p. ej., vitamina A, ácido retinoico y minociclina), cambios hormonales (aumento de la incidencia en mujeres) o una obstrucción del drenaje venoso (como la inflamación del seno venoso transverso en la mastoiditis). Cuando se sospecha un aumento de la presión, ya sea por sospecha clínica o por la presencia de edema de papila, se debe realizar una RM con secuencias angiográficas y venográficas, seguida de una punción lumbar si no se objetiva una masa o anomalía vascular. La punción lumbar puede ser diagnóstica y terapéutica de hipertensión intracraneal idiopática, pero debe realizarse con el paciente en una posición relajada y recostado con las piernas extendidas, porque la presión abdominal puede aumentar artificialmente la presión intracraneal. Si persiste la cefalea o hay cambios en el campo visual, se puede considerar el tratamiento farmacológico con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la fenestración de la vaina del nervio óptico o una derivación.

Otras causas de cefalea secundaria en niños que pueden no estar asociadas con un aumento de la PIC son las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas «en baya», las enfermedades del colágeno vascular con afectación del sistema nervioso central, la encefalopatía hipertensiva, las etiologías infecciosas o autoinmunitarias, la hemorragia subaracnoidea aguda y los accidentes cerebrovasculares. El manejo de la cefalea secundaria depende de la causa. Las pruebas de laboratorio y de neuroimagen necesarias dependerán de las pistas proporcionadas por la historia clínica y el examen físico. Por definición, una cefalea secundaria tiene una causa específica y se debería resolver una vez que esta causa se trata. Si el dolor de cabeza persiste, deberían replantearse el diagnóstico y el tratamiento ya sea porque el diagnóstico, que puede ser una cefalea primaria, o el tratamiento o ambos pueden ser incorrectos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

613.3 Cefaleas tensionales

Andrew D. Hershey, Marielle A. Kabbouche, Hope L. O'Brien y Joanne Kacperski

Las cefaleas tensionales (CT) pueden ser muy frecuentes en la infancia y la adolescencia, con cifras de prevalencia en algunos estudios hasta del 48%, y del 20% para las formas combinadas de migraña y cefalea tensional. Debido a su naturaleza de leve a moderada, la ausencia relativa de síntomas asociados y la escasa discapacidad asociada, a menudo son ignoradas o tienen un impacto mínimo. La ICHD-3 beta subclasifica la cefalea tensional en infrecuente (<12 episodios anuales) (tabla 613.9), frecuente (1-15 veces al mes) y crónica (>15 cefaleas al mes). Asimismo, se pueden diferenciar en cefaleas con o sin hipersensibilidad dolorosa de los músculos pericraneales. La clasificación de la cefalea tensional se puede comparar a lo contrario de la migraña. Mientras que las migrañas suelen ser de moderadas a graves, de localización focal, se agravan con la actividad física o la limitan y tienen un carácter pulsátil, la cefalea tensional es de gravedad de leve a moderada, de localización difusa, no se ve afectada por la actividad física (aunque el paciente no tenga ganas de estar activo) y no es de carácter pulsátil (a menudo descrita como una presión constante). La cefalea tensional se

Tabla 613.9	Cefalea tensional episódica infrecuente

A. Al menos, 10 episodios de cefalea que aparecen de media menos de 1 día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B a D
B. Duración de 30 min a 7 días
C. Al menos, 2 de las siguientes 4 características:
   1. Localización bilateral
   2. Carácter opresivo o tensional (no pulsátil)
   3. Intensidad leve o moderada
   4. No empeora con la actividad física habitual, como caminar o subir escaleras
D. Ambas de las características siguientes:
   1. Sin náuseas ni vómitos
   2. Puede haber fotofobia o fonofobia, pero no ambas
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3 beta

Del Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, ed 3 (beta version), *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013, Table 10.

asocia con mucha menor frecuencia a náuseas, fotofobia o fonofobia, y nunca se asocia con más de una de estas características al mismo tiempo ni con vómitos. La cefalea tensional debe ser recurrente, pero por lo menos son necesarios 10 episodios de dolor de cabeza, con una duración entre 30 minutos y 7 días. Se deben descartar las cefaleas secundarias con otras etiologías subyacentes.

La evaluación de los pacientes con sospecha de cefalea tensional requiere una historia clínica detallada y un examen físico general y neurológico completo, para establecer el diagnóstico y asegurar la exclusión de etiologías secundarias. Cuando se sospecha una cefalea secundaria se indica, además, una evaluación dirigida.

El tratamiento de la cefalea tensional puede requerir tratamiento agudo para detener los ataques, terapia preventiva cuando es frecuente o crónica y tratamiento conductual. A menudo se sospecha que puede haber factores estresantes psicológicos subyacentes (de ahí el nombre incorrecto de cefalea de «estrés»), pero esto a menudo es difícil de identificar en los niños y, aunque se puede sospechar por los progenitores, no se puede confirmar en el niño. No existen estudios ni pruebas concluyentes para guiar el tratamiento de la cefalea tensional en niños, pero se pueden aplicar los mismos principios generales y medicamentos utilizados en la migraña (v. cap. 613.3). A menudo, los analgésicos simples (ibuprofeno o paracetamol) pueden ser eficaces en el tratamiento agudo. La flupirtina es un analgésico no opioide que se ha aprobado en Europa para el tratamiento de la cefalea tensional en niños desde una edad mínima de 6 años, pero no está disponible en Estados Unidos. La amitriptilina tiene la mayor evidencia en la prevención eficaz de la cefalea tensional; la intervención bioconductual, como el entrenamiento de relajación asistida por biorretroalimentación y las habilidades de afrontamiento, también puede ser de utilidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 614
Síndromes neurocutáneos

Mustafa Sahin, Nicole Ullrich, Siddharth Srivastava y Anna Pinto

Los síndromes neurocutáneos incluyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías del integumento y del sistema nervioso central (SNC) de intensidad variable (tabla 614.1). Muchos de los trastornos son hereditarios y se cree que derivan de un defecto en la diferenciación del ectodermo primitivo (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel). Los trastornos clasificados como síndromes neurocutáneos incluyen la neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1), la neurofibromatosis de tipo 2 (NF-2), el complejo esclerosis tuberosa (CET), la enfermedad de Sturge-Weber (ESW), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), el síndrome PHACE (acrónimo de malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación aórtica, malformaciones cardiacas y anomalías oculares), la ataxia-telangiectasia (AT), el síndrome del nevo lineal, la hipomelanosis de Ito y la *incontinentia pigmenti.*

614.1 Neurofibromatosis

Nicole Ullrich

Las neurofibromatosis (NF) son trastornos autosómico dominantes que se caracterizan por el crecimiento de tumores en los nervios y otras anomalías sistémicas. Hay tres tipos: neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2) y schwannomatosis, todas ellas clínica y genéticamente enfermedades distintas, y deben considerarse entidades separadas.

Tabla 614.1 Características genéticas y clínicas asociadas a los síndromes neurocutáneos

SÍNDROME	GEN(ES)	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Complejo esclerosis tuberosa	*TSC1* (esclerosis tuberosa 1; hamartina) *TSC2* (esclerosis tuberosa 2; tuberina)	Autosómica dominante	Angiofibromas, máculas hipomelanóticas placas de chagrín, fibromas ungueales, displasias corticales, astrocitoma subependimario de células gigantes, nódulos subependimarios, discapacidad intelectual, epilepsia incluidos espasmos infantiles, trastorno del espectro autista, hamartomas de retina, rabdomiomas cardiacos, linfangioleiomiomatosis, angimiolipomas renales
Von Hippel-Lindau	*VHL* (von Hippel–Lindau supresor tumoral)	Autosómica dominante	Hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, tumores del saco endolinfático, tumores pancreáticos neuroendocrinos, quistes renales, carcinoma de células renales, feocromocitomas
Nevus lineal sebáceo	*HRAS* (protooncogén HRas, GTPasa) *KRAS* (protooncogén KRAS, GTPasa) *NRAS* (homólogo del oncogén RAS viral del neuroblastoma)	Mosaicismo somático	Nevus lineal sebáceo, hemimegalencefalia, ventriculomegalia, discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., estrabismo), defectos cardiacos (p. ej., coartación de aorta), defectos urogenitales (p. ej., riñón en herradura), defectos esqueléticos (p. ej., displasia fibrosa)
PHACE	Desconocido		Malformaciones de fosa posterior, hemangiomas, lesiones arteriales (p. ej., displasia de arterias cerebrales), defectos cardiacos (p. ej., coartación de aorta), defectos oculares (p. ej., macroftalmia), defectos ventrales (p. ej., hendidura esternal)
Incontinentia pigmenti	*IKBKG* (inhibidor de kappa B cinasa gamma)	Dominante ligado a X	Lesión cutánea distintiva que aparece en cuatro etapas (bullosa, verrugosa, pigmentaria, atrésica), alopecia, anomalías dentales (p. ej., hipodoncia), discapacidad intelectual, epilepsia, defectos oculares (p. ej., neovascularización retiniana), defectos ungueales (p. ej., uñas distróficas)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La **NF1** tiene una incidencia de 1/3.000 nacidos vivos y se debe a mutaciones autosómicas dominantes de pérdida de función del gen *NF1*. Aproximadamente, el 50% se heredan de un progenitor afectado y el 50% restante es consecuencia de una mutación genética esporádica. La enfermedad se diagnostica clínicamente cuando el paciente tiene, al menos, dos signos de los siete siguientes: 1) seis o más máculas café con leche con un diámetro máximo >5 mm en individuos prepuberal y >15 mm en individuos pospuberales (fig. 614.1). Las manchas café con leche (MCL) son la característica distintiva de la NF y están presentes casi en el 100% de los pacientes. Se observan desde el nacimiento, pero van aumentando de tamaño, número y pigmentación, especialmente durante los primeros años de vida. Las MCL se encuentran diseminadas por la superficie corporal, con predilección por el tronco y las extremidades. Las MCL no son específicas de NF1 y pueden observarse en otros trastornos (tabla 614.2). 2) Las pecas axilares o inguinales consisten en múltiples áreas hiperpigmentadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 614.2). Las pecas de los pliegues cutáneos suelen aparecer entre los 3 y los 5 años. Se observan pecas axilares e inguinales en más del 80% de los pacientes a los 6 años. 3) Dos o más nódulos de Lisch en el iris, que son hamartomas localizados en el iris que se identifican mejor mediante el examen con lámpara de hendidura (fig. 614.3). Están presentes en más del 74% de los pacientes con NF1. La prevalencia de los nódulos de Lisch aumenta con la edad, desde solo el 5% en los niños menores de 3 años hasta el 42% entre los niños de 3-4 años, y prácticamente el 100% en los adultos mayores de 21 años. 4) Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas son más visibles en la piel, pero pueden situarse en cualquier nervio periférico del organismo, incluido a lo largo de los nervios periféricos y los vasos sanguíneos y dentro de las vísceras, incluido el aparato gastrointestinal. Estas lesiones cutáneas

Fig. 614.1 Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). La presencia de seis o más manchas café con leche (MCL) mayores de 0,5 cm de diámetro en niños y de 1,5 cm en adolescentes sugiere la posibilidad de NF1, aunque la presencia de MCL aisladas no permite un diagnóstico definitivo. *(De Paller AS, Mancini AJ:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 11-44.)*

Fig. 614.2 Neurofibromatosis de von Recklinghausen. Las pecas axilares (signo de Crowe) son un signo patognomónico. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, *4th ed., Philadelphia, 2004, Mosby, Fig 26-11.)*

Tabla 614.2 Enfermedades asociadas con múltiples manchas café con leche

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Anemia de Fanconi	Anomalías de las extremidades, anomalías renales, pancitopenia
Ataxia-telangiectasia	Ataxia progresiva, neoplasia maligna linforreticular
Enfermedad de Gaucher	Predilección en judíos, ataxia, retraso mental
Esclerosis tuberosa	Máculas blancas, hamartomas múltiples, anomalías del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1	Neurofibromas, tumores del sistema nerviosos central, hamartomas del iris, pecas axilares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Macrosomía, megalencefalia, lipomas, pólipos intestinales
Síndrome de Bloom	Talla baja, fotosensibilidad, roturas cromosómicas, neoplasia maligna
Síndrome de Hunter	Engrosamiento de la piel, facies tosca, pápulas cutáneas, contracturas articulares
Síndrome de Jaffe-Campanacci	Fibromas de los huesos largos, hipogonadismo, retraso mental, anomalías oculares/cardiacas
Síndrome de Legius	Pecas axilares, macrocefalia, dismorfia facial de tipo Noonan, lipomas
Síndrome de léntigos múltiples	Lentigos múltiples, hipertelorismo, estenosis pulmonar
Síndrome de Maffucci	Malformaciones venosas, encondromas
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz
Síndrome de neuromas mucosos múltiples	Neuromas de las mucosas, carcinoma de tiroides, feocromocitoma, adenoma de paratiroides, disautonomía
Síndrome de nevo basocelular	Múltiples epiteliomas basocelulares, quistes mandibulares, anomalías esqueléticas
Síndrome de Russell-Silver	Talla baja, asimetría, anomalías de las extremidades
Síndrome de Watson	Estenosis pulmonar, pecas axilares, inteligencia baja

De Marcoux DA, Duran-McKinster C, Baselga E, et al: Pigmentary abnormalities. En Schachner LA, Hansen RC, editors: *Pediatric dermatology,* 4th ed, Philadelphia, 2011, Mosby, Table 10-2.

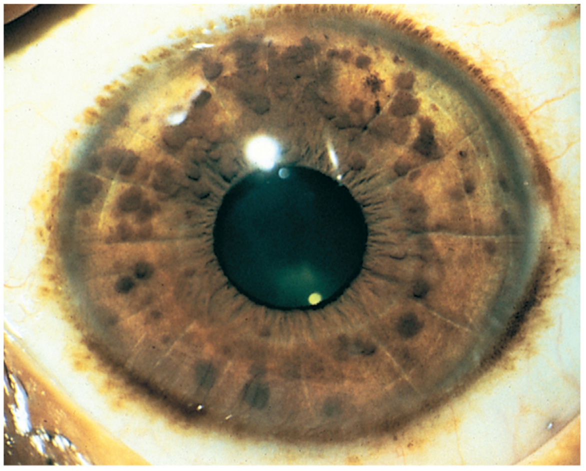

Fig. 614.3 Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Hamartomas pigmentados en el iris (nódulos de Lisch). *(De Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *6th ed., Philadelphia, 2012, Mosby, Fig 15-9.)*

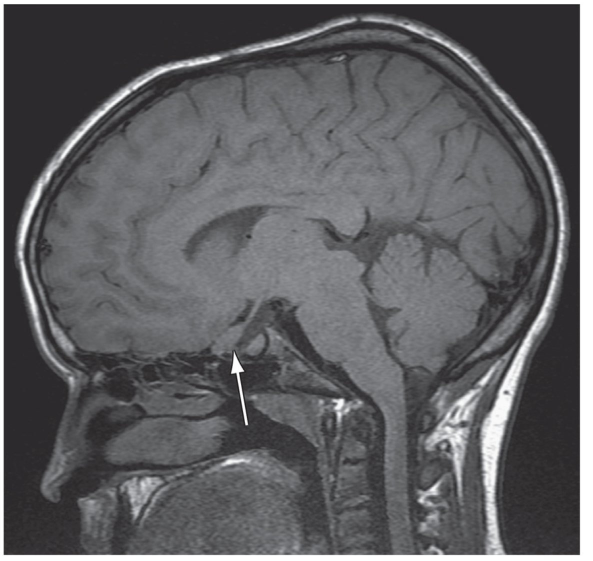

Fig. 614.4 Glioma óptico. RM sagital ponderada en T1 en un paciente con NF1 que muestra un engrosamiento del nervio óptico *(flecha).*

aparecen característicamente durante la adolescencia o la gestación, lo que sugiere una influencia hormonal. Suelen ser lesiones pequeñas y elásticas con una ligera decoloración purpúrea de la piel que las recubre. Los neurofibromas plexiformes generalmente son congénitos característicamente y derivan de un engrosamiento difuso de los troncos nerviosos y de los tejidos blandos subyacentes. La piel que recubre al neurofibroma plexiforme puede ser rugosa y asociada a una hiperpigmentación. Los neurofibromas plexiformes pueden producir el sobrecrecimiento de una extremidad y una deformidad del hueso correspondiente. 5) Una lesión ósea característica, como la displasia del esfenoides (que puede producir un exoftalmos pulsátil) o el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis (con mayor frecuencia de la tibia). 6) Los gliomas ópticos están presentes en el 15-20% de los individuos con NF1; sin embargo solo el ~30% de estos son clínicamente sintomáticos y requieren un tratamiento dirigido al tumor. Son los tumores del SNC observados con mayor frecuencia en la NF1. Debido al compromiso en la agudeza visual se recomienda que a todos los niños con NF1 se les realice, al menos una vez al año, exploraciones oftalmológicas o con mayor frecuencia si hay algún motivo de preocupación. El momento más frecuente en que se desarrollan los síntomas es entre los 2 y los 6 años; se manifiestan como un cambio en la agudeza visual, un cambio en los campos visuales o una palidez del nervio óptico. La extensión hacia el hipotálamo puede conducir a una pubertad precoz. Los hallazgos en la RM de un glioma óptico incluyen un engrosamiento difuso, un crecimiento localizado o una masa focal diferenciada que se origina en el nervio o en el quiasma óptico (fig. 614.4). 7) Un familiar de primer grado con NF1 diagnosticado según los criterios previamente mencionados.

Los niños con NF1 son susceptibles a **complicaciones neurológicas.** La RM, en la secuencia ponderada en T2, puede demostrar en algunos niños un aumento de señal en los tractos ópticos, el tronco del encéfalo, el globo pálido, el tálamo, la cápsula interna y el cerebelo (fig. 614.5). Estas señales, **«imágenes brillantes inespecíficas» (IBI),** tienden a desaparecer con la edad; la mayoría ha desaparecido hacia los 30 años. No está claro el papel de las IBI desde el punto de vista patológico y es discutible que la presencia y el número de estas IBI tenga relación con la aparición de problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, problemas conductuales y psicosociales, y alteraciones del lenguaje entre los niños afectados. Por tanto, los estudios de imagen, como la RM cerebral, deberían reservarse únicamente para los pacientes con síntomas clínicos.

Una de las complicaciones más frecuentes es un trastorno del aprendizaje, que afecta a más de la mitad de los individuos con NF1. Pueden observarse convulsiones en cerca del 8% de los pacientes con NF1. Se pueden producir aneurismas o estenosis de los vasos cerebrales compatibles con un síndrome de moyamoya (v. cap. 619). Las complicaciones neurológicas de estas alteraciones vasculares pueden ser un accidente isquémico transitorio, una hemiparesia o un déficit cognitivo. Se puede observar pubertad precoz independientemente de que existan o no tumores de la vía óptica. Los tumores malignos de las vainas de los nervios

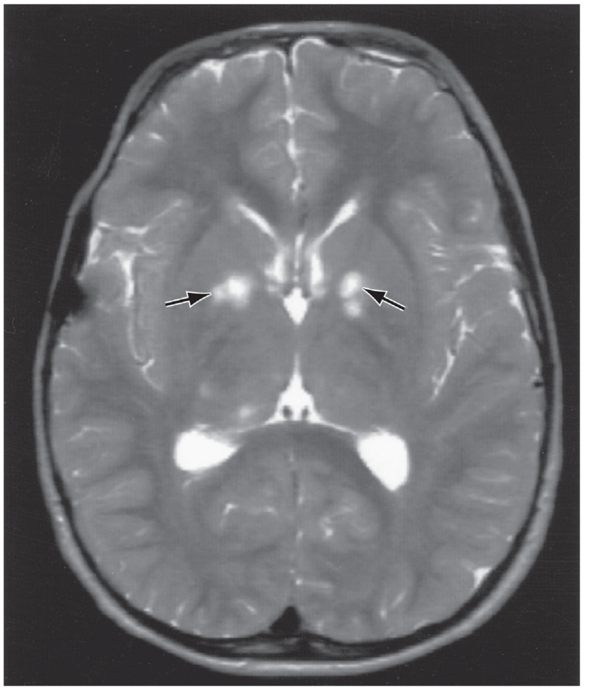

Fig. 614.5 RM ponderada en T2 en un paciente con NF1. Obsérvense las zonas de hiperseñal (imágenes brillantes no identificadas) en los ganglios basales *(flechas negras).*

periféricos están en el grupo de los sarcomas agresivos y pueden aparecer tanto *de novo* o como el resultado de una degeneración maligna de un neurofibroma plexiforme. El riesgo a lo largo de la vida es del 8-13%. Además, la incidencia de feocromocitoma, rabdomiosarcoma, leucemia y tumor de Wilms es más elevada que en la población general. La escoliosis es una complicación frecuente que puede verse en alrededor del 10% de los pacientes. Los niños con NF1 tienen riesgo de desarrollar hipertensión, que puede presentarse aislada o ser secundaria a una estenosis vascular renal o a un feocromocitoma.

La **NF1 en mosaicismo** (también denominada NF1 *segmentaria*) tiene manifestaciones limitadas a uno o más segmentos corporales secundaria a mutaciones somáticas (o gonadales) expresadas en esas localizaciones. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales, asimétricas o simétricas, y confinadas a una banda estrecha o a un único cuadrante. Las manifestaciones neurológicas son raras, pero se han comunicado.

TRATAMIENTO

Puesto que las complicaciones asociadas a la NF1 son diversas e impredecibles, es necesario realizar un seguimiento multidisciplinario. Los pacientes con NF1 deben ser valorados clínicamente de forma regular con una periodicidad al menos anual, centrando la anamnesis y la exploración física en los problemas potenciales de los cuales estos pacientes tienen un mayor riesgo. Esta valoración anual incluye una exploración neurológica, un examen oftalmológico, la determinación de la presión arterial y la evaluación de una posible escoliosis. Las pruebas neuropsicológicas y educativas se realizarán en función de las necesidades. La Consensus Development Conference de los National Institutes of Health (NIH) aconseja que no se realicen estudios de imagen del cerebro y de los tractos ópticos de forma rutinaria, ya que rara vez es necesario tratar a estos niños con NF1 asintomáticos. Sin embargo, todos los casos sintomáticos (es decir, con pérdida visual o trastornos visuales, proptosis, aumento de la presión intracraneal) deben ser estudiados sin demora.

El selumetinib, un inhibidor oral de la MAPK cinasa 1 y 2 ha demostrado, en ensayos preliminares en niños con neurofibromas plexiformes inoperables relacionados con NF1, ser eficaz en inducir respuestas parciales y en reducir la progresión del tumor.

CONSEJO GENÉTICO

Aunque la NF1 es un trastorno autosómico dominante, más de la mitad de los casos son esporádicos, representando mutaciones *de novo.* El gen *NF1,* situado en la región cromosómica 17q11.2, codifica una proteína también conocida como neurofibromina. Esta actúa como un inhibidor del oncogén *Ras* (fig. 614.6). El diagnóstico de NF1 se basa en las características clínicas. Sin embargo, hay pruebas moleculares para las mutaciones del gen *NF1* que pueden ser de utilidad en algunos casos. Algunos escenarios en los que las pruebas genéticas son de utilidad son los pacientes que cumplen solamente uno de los criterios del diagnóstico clínico, aquellos con un cuadro inusualmente grave y los que buscan un diagnóstico prenatal/preimplantación.

La **NF2** es un trastorno menos frecuente que la NF1; también se transmite de modo autosómico dominante, con una incidencia de 1/25.000 nacimientos. Los criterios clínicos diagnósticos fueron establecidos en la conferencia de consenso de los National Institutes of Health de EE.UU. y modificados en los criterios de Manchester y los criterios de Baser. El diagnóstico también puede confirmarse por estudios genéticos sanguíneos o por una mutación idéntica en dos tumores separados del mismo individuo. De forma característica, la NF2 puede diagnosticarse cuando está presente una de las cuatro características siguientes: 1) schwannomas vestibulares bilaterales; 2) un progenitor, un hermano o un hijo con NF2 con un schwannoma vestibular unilateral o con dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino; 3) schwannoma vestibular unilateral y dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma u opacidad subcapsular posterior del cristalino, o 4) meningiomas múltiples (dos o más) y schwannoma vestibular unilateral o cualquiera de los dos siguientes: schwannoma, glioma, neurofibroma o catarata. Pueden aparecer acúfenos, hipoacusia, debilidad facial, cefalea o inestabilidad durante la infancia, aunque los signos de una masa del ángulo pontocerebeloso son más frecuentes en la segunda y tercera décadas de la vida. Las MCL y los neurofibromas cutáneos son visibles en el grupo de edad pediátrica. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino se observan en alrededor del 50% de los pacientes con NF2 mediante una exploración con lámpara de hendidura. El gen *NF2* (que codifica una proteína denominada merlina o schwannomina) está localizado en el cromosoma 22q1.11. La frecuencia de las lesiones asociadas a la NF2 se detalla en la tabla 614.3.

La evaluación oftalmológica, la RM craneal y espinal, la audiología y los potenciales evocados del tronco encefálico son todos componentes importantes del manejo evolutivo de individuos con NF2. Debido a la frecuencia para desarrollar múltiples tumores simultáneos, las lesiones intracraneales se manejan de forma conservadora, con el objetivo de preservar la audición y aumentar al máximo la calidad de vida.

La **schwannomatosis** es una forma de neurofibromatosis que es distinta clínicamente de la NF1 y la NF2, y se caracteriza por schwannomas múltiples en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales. Aunque la incidencia global es mucho más baja, de 0,47 por 1.000.000 de personas, se piensa que los individuos con schwannomatosis representan el 2-10% de todos los individuos a quienes se les realiza la intervención quirúrgica de un schwannoma. Se estima que, al menos, el 20% son de naturaleza familiar. El diagnóstico debería considerarse en un individuo que presenta schwannomas múltiples, sobre todo si existe algún miembro de la familia afectado. La evaluación también incluye RM encefálica y espinal para excluir schwanno-

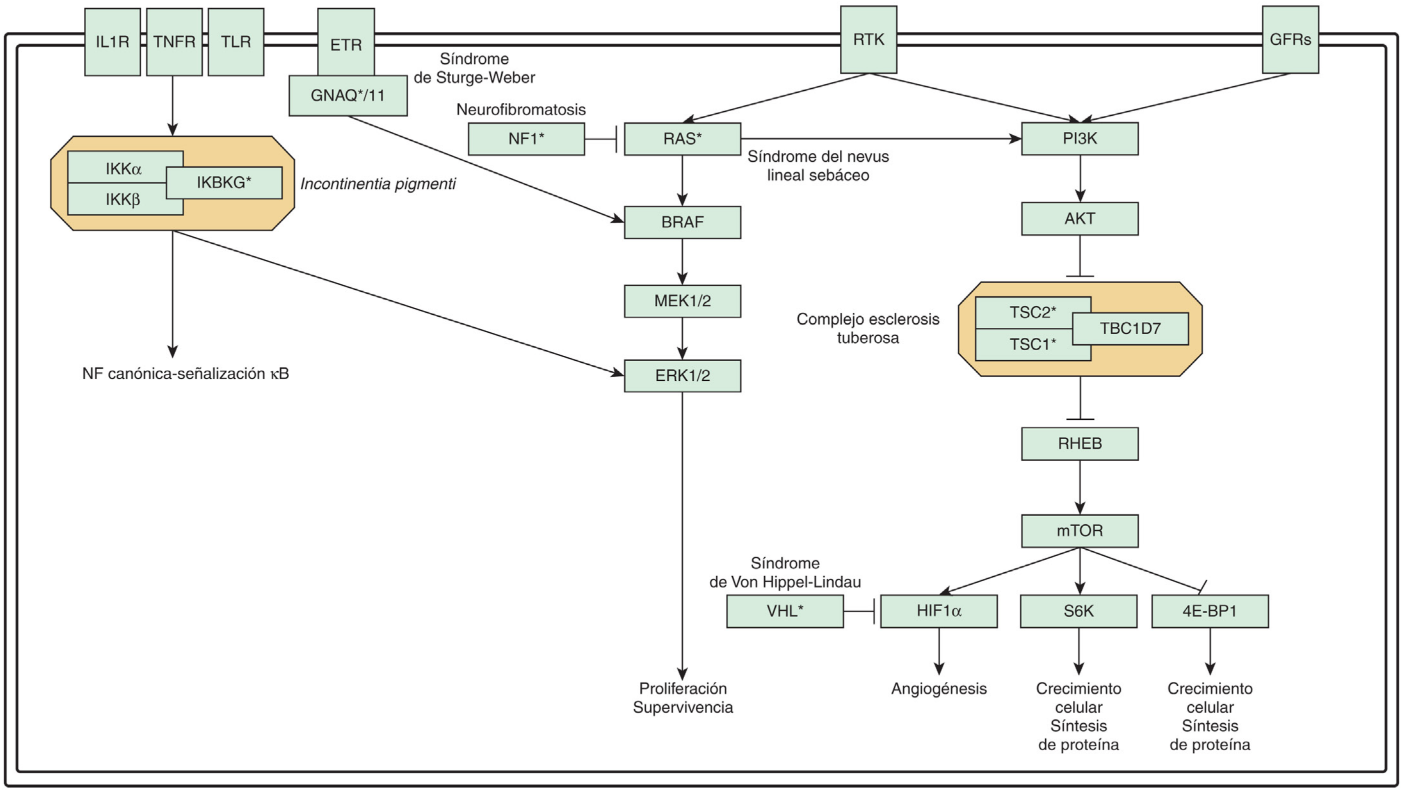

Fig. 614.6 Representación esquemática de las vías celulares afectadas por mutaciones en los genes asociados a trastornos neurocutáneos, como NF1, CET y SSW. Los *asteriscos* indican genes asociados a los síndromes que se tratan en el capítulo.

Tabla 614.3 Frecuencia de lesiones asociadas a la neurofibromatosis de tipo 2

	FRECUENCIA DE ASOCIACIÓN CON NF2
LESIONES NEUROLÓGICAS	
Schwannomas vestibulares bilaterales	90-95%
Schwannomas de otros nervios craneales	24-51%
Meningiomas intracraneales	45-58%
Tumores medulares	63-90%
Extramedulares	55-90%
Intramedulares	18-53%
Neuropatía periférica	Hasta el 66%
LESIONES OFTALMOLÓGICAS	
Cataratas	60-81%
Membranas epirretinianas	12-40%
Hamartomas retinianos	6-22%
LESIONES CUTÁNEAS	
Tumores cutáneos	59-68%
Placas cutáneas	41-48%
Tumores subcutáneos	43-48%
Tumores intradérmicos	Infrecuentes

De Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al: Neurofibromatosis type 2, *Lancet* 373:1974-1984, 2009, Table 1.

Tabla 614.4 Criterios mayores del complejo esclerosis tuberosa

Displasias corticales (incluidos tuberosidades y líneas de migración cerebral en sustancia blanca)
Nódulo subependimario
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Angiofibromas faciales (>3) o placa frontal
Fibromas ungueales (>2)
Máculas hipomelanóticas (>5 mm de diámetro)
Placa de chagrín
Hamartomas retinianos nodulares múltiples
Rabdomioma cardiaco
Angiomiolipoma renal
Linfangioleiomiomatosis pulmonar

Tabla 614.5 Criterios menores del complejo esclerosis tuberosa

Hoyuelos en el esmalte dental (>3)
Fibromas intraorales (≥2)
Mancha acrómica retiniana
Lesiones cutáneas en confeti
Hamartomas no renales
Quistes renales múltiples

mas vestibulares y otros. En cualquier momento de presentación, el estudio debe distinguir entre NF2 y schwannomatosis. El análisis de ligamiento condujo al descubrimiento del gen supresor tumoral *SMARCB1* como el gen principal predisponente en la schwannomatosis. *SMARCB1,* también conocido como *INI1,* está involucrado en la regulación del ciclo de la célula, el crecimiento y la diferenciación. No se ha establecido el manejo óptimo y la regularidad de vigilancia con imagen; sin embargo, la RM se realiza habitualmente de forma anual.

El **síndrome de Legius** (causado por mutaciones del gen *SPRED1*) se parece a una forma leve de NF1. Los pacientes con este síndrome presentan múltiples MCL y macrocefalia, con y sin pecas de los pliegues cutáneos. Sin embargo, otras características típicas de la NF1, como los nódulos de Lisch, los neurofibromas, los gliomas del nervio óptico y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, no se observan en las mutaciones del gen *SPRED1*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.2 Esclerosis tuberosa

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

El complejo esclerosis tuberosa (CET, en inglés TSC, de *tuberous sclerosis complex*) es una enfermedad multisistémica caracterizada por un modo de herencia autosómico dominante, expresión variable y una prevalencia en la población de 1 de cada 6.000 a 10.000 recién nacidos. El 65% de los casos se debe a mutaciones espontáneas. Los estudios genéticos moleculares han identificado dos localizaciones para el CET. El gen *TSC1* está localizado en el cromosoma 9q34 y el *TSC2,* en el cromosoma 16p13. El gen *TSC1* codifica una proteína denominada *hamartina,* mientras que el gen *TSC2* codifica la proteína *tuberina.* Dentro de la célula, estas dos moléculas forman un complejo junto a una tercera proteína, TBC1D7 (Tre2-Bub2-Cdc16 1 dominio de familia, miembro 7). Por tanto, una mutación en el gen *TSC1* o en el gen *TSC2* da lugar a una enfermedad similar en los pacientes, aunque los individuos con mutaciones en *TSC2* tienden a estar afectados más gravemente.

La tuberina y la hamartina están implicadas en una vía celular clave que regula la síntesis proteica y el tamaño celular (v. fig. 614.6). Una de las vías por las que las células regulan su crecimiento es mediante el control del ritmo de la síntesis proteica. Una proteína denominada mTOR (mecanismo diana de rapamicina) es uno de los reguladores maestros del crecimiento celular (mTOR tiene funciones adicionales en el SNC, donde ayuda a regular el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica). A su vez, mTOR está controlada por RHEB (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) una guanosintrifosfatasa citoplásmica pequeña. Cuando RHEB se activa, lo hace a su vez la maquinaria de la síntesis proteica, fundamentalmente a través de la vía de señalización de mTOR, y la célula crece de tamaño. En circunstancias normales, el complejo tuberina/hamartina mantiene a RHEB en un estado inactivo. Según esto, los genes *TSC1* y *TSC2* pueden considerarse genes supresores tumorales. La pérdida tanto de la proteína tuberina o hamartina produce la formación de numerosos tumores benignos (hamartomas).

El CET es una enfermedad extremadamente heterogénea, con un amplio espectro clínico que varía desde pacientes con discapacidad intelectual grave y epilepsia refractaria al tratamiento hasta otros con inteligencia normal y ausencia de crisis epilépticas. Esta variación suele observarse dentro de la misma familia, esto es, en individuos portadores de la misma mutación. La enfermedad afecta a muchos sistemas orgánicos, además de la piel y el cerebro, entre ellos el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso (fig. 614.7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del CET puede establecerse cuando están presentes, al menos, dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (los criterios mayores y menores se presentan en las tablas 614.4 y 614.5). Además, poseer una mutación patogénica en *TSC1* o en *TSC2* es suficiente para el diagnóstico del CET.

La característica distintiva del CET es la afectación del SNC. Las lesiones retinianas son de dos tipos: hamartomas (lesiones con forma de mora elevadas o lesiones en forma de placa; fig. 614.8) y manchas despigmentadas (similares a las lesiones cutáneas hipopigmentadas). La lesión cerebral característica es el tuberoma cortical (fig. 614.9). La RM cerebral es la mejor modalidad de imagen para identificar los tuberomas corticales, que pueden formarse antes de nacer.

Los nódulos subependimarios son lesiones que se observan a lo largo de la pared de los ventrículos laterales, donde se calcifican y se proyectan hacia el interior de la cavidad ventricular, dando lugar a una imagen que recuerda a una vela goteando cera. Estas lesiones no originan casi problemas; sin embargo, en el 5-10% de los casos estas lesiones benignas pueden originar un **astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG).** Estos tumores pueden crecer y bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo alrededor del encéfalo provocando una hidrocefalia, que requerirá una intervención neuroquirúrgica inmediata. Por tanto, en todos los pacientes con CET asintomáticos se recomienda la realización de una RM cerebral cada 1-3 años para monitorizar la nueva aparición de ASCG. En los pacientes con ASCG grandes, o con ASCG que provoquen ventriculomegalia sin otras manifestaciones, debería realizarse una RM con más frecuencia y tanto a estos

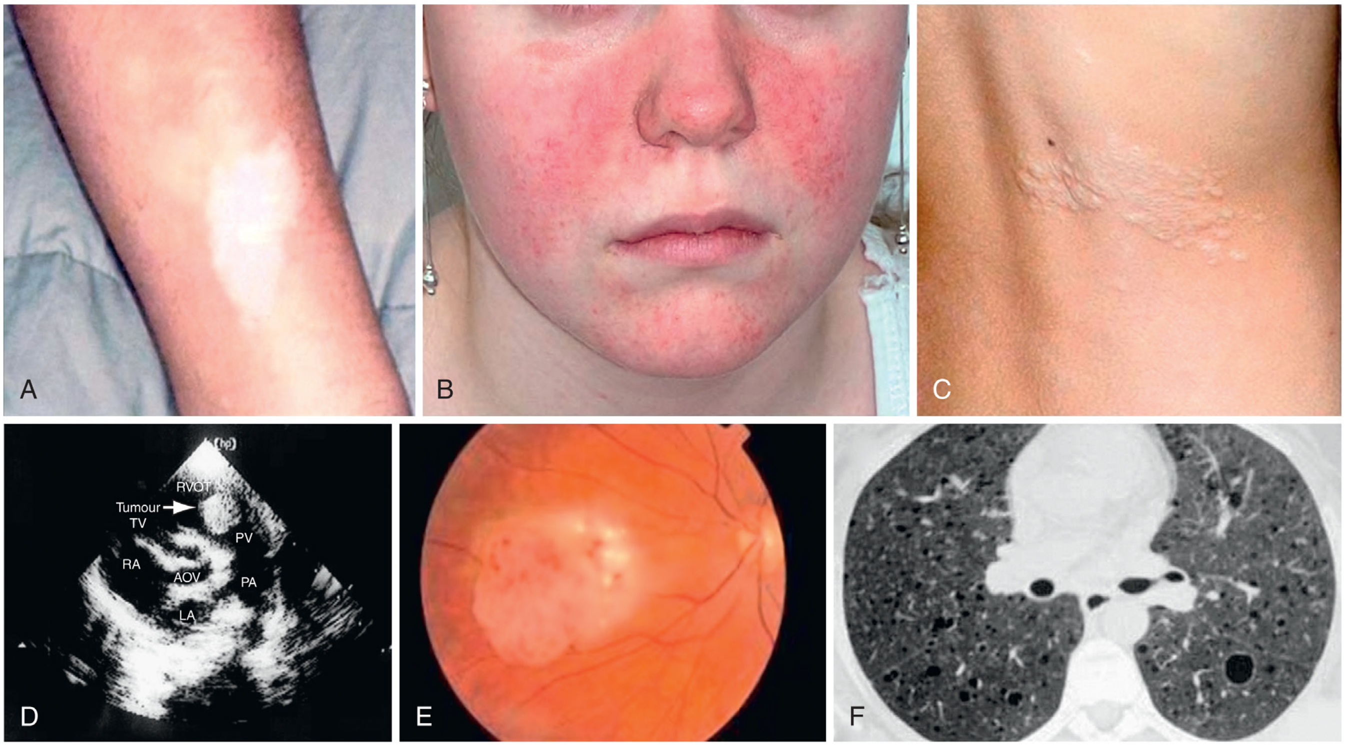

Fig. 614.7 Manifestaciones dermatológicas, cardiacas y pulmonares de la esclerosis tuberosa. **A,** Máculas hipomelanóticas. **B,** Angiofibromas faciales. **C,** Placa de chagrín. **D,** Rabdomioma hiperecoico detectado mediante ecocardiografía. **E,** Hamartoma retiniano. **F,** Linfangioleiomiomatosis. *(De Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S: Tuberous sclerosis,* Lancet *372:657-668, 2008, Fig 7.)*

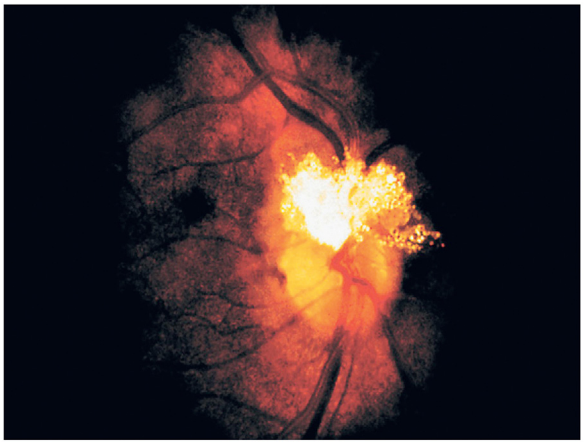

Fig. 614.8 Lesión en forma de mora que afecta a la porción superior del nervio óptico en un paciente con esclerosis tuberosa. *(De Yanoff M, Sassani JW: Ocular pathology, 7th ed, Philadelphia, 2015, WB Saunders, Fig 2-7.)*

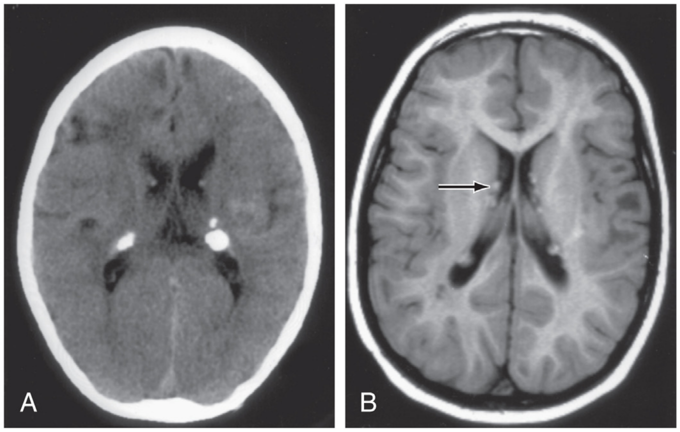

Fig. 614.9 **Esclerosis tuberosa. A,** TC con calcificaciones subependimarias características de la esclerosis tuberosa. **B,** La RM pone de manifiesto múltiples nódulos subependimarios en el mismo paciente *(flecha).* También se aprecian hamartomas parenquimatosos, tanto en la TC como en la RM, en forma de áreas de menor densidad en el parénquima cerebral.

pacientes como a sus familias se les debería informar sobre la posibilidad de que aparezcan nuevos síntomas por el aumento de la presión intracraneal. Se debería realizar la resección quirúrgica en los casos de ASCG con síntomas agudos. En los ASCG en crecimiento, pero, por lo demás, asintomáticos, se puede realizar una resección quirúrgica o utilizar un tratamiento médico con un inhibidor de mTOR (everolimus). El tratamiento con everolimus puede ser eficaz para frenar el crecimiento o incluso reducir el tamaño de los ASCG. El everolimus también es eficaz para tratar angiomiolipomas renales y el sirolimus, otro inhibidor de mTOR, está aprobado para la linfangioleiomiomatosis.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes del CET consisten en epilepsia, deterioro cognitivo y trastorno del espectro autista. El CET puede debutar durante la infancia con espasmos del lactante y un patrón electroencefalográfico hipsarrítmico. Sin embargo, es importante recordar que pacientes con CET pueden presentar espasmos infantiles sin hipsarritmia. Las convulsiones pueden ser difíciles de controlar y en edades más tardías pueden evolucionar hacia una epilepsia con crisis de inicio focal o con crisis mioclónicas generalizadas (v. cap. 611). La vigabatrina es el tratamiento de primera línea para los espasmos del lactante. Se puede utilizar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) si el tratamiento con vigabatrina fracasa. El tratamiento antiepiléptico para otros tipos de crisis en el CET debería ser generalmente igual al de otras epilepsias y en los pacientes con CET refractario al tratamiento médico debería plantearse la cirugía de la epilepsia. El everolimus (adyuvante) ha sido un tratamiento eficaz para reducir el número de crisis en pacientes con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Además de la epilepsia, alrededor del 90% de individuos con el CET tienen diversas alteraciones cognitivas, conductuales, psiquiátricas y académicas denominados trastornos neuropsiquiátricos asociados a esclerosis tuberosa (TAND), que incluyen discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e

Fig. 614.10 Fibroma periungueal en un paciente con complejo esclerosis tuberosa (CET).

hiperactividad, ansiedad y depresión. Alrededor del 45% de los individuos con CET tienen una discapacidad intelectual y hasta el 50% poseen un trastorno del espectro autista.

Lesiones cutáneas

Más del 90% de los pacientes presenta las típicas máculas hipopigmentadas, con aspecto de hoja de fresno, en el tronco y en las extremidades. La visualización de las lesiones hipopigmentadas mejora utilizando una lámpara ultravioleta de Wood (v. cap. 672). Debe haber, al menos, tres máculas hipopigmentadas para que representen un criterio mayor (v. fig. 614.7). Los angiofibromas faciales se desarrollan entre los 4 y los 6 años; se manifiestan como nódulos rojos diminutos sobre la nariz y las mejillas y, en ocasiones, se confunden con acné (v. fig. 614.7). Posteriormente crecen, confluyen y adquieren un aspecto carnoso. La placa de chagrín también es característica del CET y consiste en una lesión rugosa elevada con aspecto de piel de naranja localizada fundamentalmente en la región lumbosacra (v. fig. 614.7). Las placas fibrosas en la frente generalmente aparecen en un lado de la frente. De forma característica están elevadas, de color amarillo-marrón o de color carne, y de consistencia de blanda a dura. Las placas de la frente son histológicamente similares a los angiofibromas faciales, aunque los primeros pueden aparecer en cualquier momento. Durante la adolescencia o más tarde, pueden desarrollarse fibromas o nódulos cutáneos pequeños alrededor de las uñas de los dedos de las manos y los pies en el 15-20% de los pacientes con CET (fig. 614.10).

Lesiones en otros órganos

Alrededor del 50% de los niños con CET tiene rabdomiomas cardiacos que pueden detectarse en los fetos de riesgo mediante un ecocardiograma, generalmente hacia la semana 20-30 de gestación. Los rabdomiomas pueden ser numerosos y localizarse a lo largo de todo el miocardio ventricular y, aunque pueden causar insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias, en una minoría de pacientes tienden a resolverse lentamente de forma espontánea. El 75-80% de los pacientes mayores de 10 años tiene angiomiolipomas renales, que habitualmente son tumores benignos. Los angiomiolipomas debutan en la infancia en muchos individuos con CET, pero es posible que no resulten problemáticos hasta la edad adulta. Hacia la tercera década de la vida pueden provocar dolor lumbar y hematuria secundaria a un sangrado lento, y en raras ocasiones pueden dar lugar a una hemorragia retroperitoneal súbita. La embolización seguida por la administración de corticoides para aliviar el síndrome postembolización es el tratamiento de primera línea de un angiomiolipoma que debuta con una hemorragia aguda. Se debería evitar la nefrectomía como un modo de mantener la función renal, porque las lesiones pueden ser numerosas y bilaterales. En los angiomiolipomas asintomáticos con un crecimiento progresivo que midan más de 3 cm de diámetro, el tratamiento aprobado por la FDA es el everolimus, un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección conservadora renal es un tratamiento alternativo para el angiomiolipoma asintomático. Los quistes renales únicos o múltiples también son frecuentes en el CET; por otro lado, el carcinoma de células renales es raro. La lesión pulmonar clásica de CET es la linfangioleiomatosis, que se observa solo en mujeres, y comienza en la adolescencia tardía (>15 años). La rapamicina está aprobada por la FDA de EE.UU. para la linfangioleiomiomatosis.

El diagnóstico de CET precisa un índice elevado de sospecha cuando se evalúa a un niño con espasmos del lactante. Hay que buscar cuidadosamente las lesiones cutáneas y retinianas típicas en todos los pacientes con un trastorno epiléptico o con un trastorno del espectro autista. La RM cerebral confirmará el diagnóstico clínico en la mayoría de los casos. Se dispone de pruebas genéticas para investigar las mutaciones *TSC1* y *TSC2,* que pueden realizarse en pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos o para aportar una confirmación molecular de un diagnóstico clínico. Se puede ofrecer diagnóstico prenatal cuando se conoce la mutación *TSC1/2* existente en determinada familia.

TRATAMIENTO

En lo referente al seguimiento habitual de los individuos con CET, aparte de la exploración física se recomienda lo siguiente: RM cerebral cada 1-3 años, técnicas de imagen renal con ecografía, TC o RM cada 1-3 años, ecocardiografía cada 1-3 años en pacientes con rabdomiomas cardiacos; electrocardiograma cada 3-5 años, TC torácico de alta resolución cada 5-10 años en mujeres mayores de 18 años, examen dental dos veces al año, examen oftalmológico detallado una vez al año en pacientes con quejas visuales o lesiones retinianas (antes si están recibiendo tratamiento con vigabatrina); pruebas de desarrollo neurológico en el momento de ingresar en primer grado del colegio y cribado de TAND en cada visita médica. Basándose en las complicaciones de la enfermedad pueden precisarse otras pruebas de seguimiento para cada individuo en concreto. Los síntomas y signos de hipertensión intracraneal sugieren obstrucción del agujero de Monro por un ASCG, lo cual justifica un estudio y una intervención quirúrgica inmediatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.3 Síndrome de Sturge-Weber

Anna Pinto

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un trastorno vascular neurocutáneo segmentario con una constelación de síntomas y signos caracterizados por malformaciones capilares en la cara (mancha de nacimiento de color vino de Oporto) y en el cerebro (leptomeninges) , así como alteraciones de la vasculatura ocular que provocan glaucoma. Los pacientes pueden tener crisis epilépticas, hemiparesia, episodios seudoictales, cefaleas y retraso del desarrollo. Alrededor de 1 de cada 20.000 a 50.000 nacidos vivos padece SSW.

ETIOLOGÍA

La incidencia esporádica y la naturaleza focal del SSW sugieren la presencia de mutaciones somáticas. Mediante secuenciación del genoma completo de la piel afectada y no afectada de tres pacientes con SSW se ha identificado una variante de un único nucleótido (c.548G→A, p.Arg183Gln) en el gen *GNAQ* (v. fig. 614.6). Otros han confirmado esta mutación en muestras de tejido afectado del 88% de una cohorte mayor de pacientes con SSW (23 de 26), así como en el 92% de los participantes (12 de 13) con manchas de nacimiento de color vino de Oporto aparentemente no sindrómicas. En el tejido cerebral de pacientes con SSW también se demuestra el mismo cambio del gen *GNAQ.* Estos resultados sugieren con fuerza que el SSW se produce por mutaciones en mosaico en el gen *GNAQ.*

La mutación *GNAQ* p.R183Q está enriquecida en la células endoteliales de lesiones cerebrales en el SSW, lo que revela a las células endoteliales como una fuente de señalización aberrante Gαq. El momento de la mutación somática en *GNAQ* durante el desarrollo probablemente afecta al fenotipo clínico. El flujo bajo de la malformación capilar leptomeníngea parece dar lugar a una situación de hipoxia crónica que originaría la atrofia cortical y las calcificaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manchas de nacimiento facial (MNF) de color vino de Oporto están presentes al nacer, pero no todas se asocian al SSW (tabla 614.6). De hecho, la incidencia global de SSW se ha reseñado del 20 al 50% en aquellos con una MNF que afecta a la frente y al párpado superior. La MNF suele ser unilateral e ipsilateral a la afectación cerebral (fig. 614.11). La malformación capilar también puede observarse en la mitad inferior de la cara y el tronco, y en la mucosa de la boca y la faringe. Una complicación frecuente es la presencia de buftalmos y glaucoma en el ojo homolateral. Aparecen crisis epilépticas en el 75-80% de todos los pacientes con SSW y en el 90% de aquellos con

Tabla 614.6	Síndromes asociados a macha de color vino de Oporto
Síndrome de Sturge-Weber Síndrome de Klippel-Trénaunay Síndrome de Parkes Weber Facomatosis pigmentovascular Síndrome de Proteus Síndrome CLOVES Síndrome macrocefalia-malformación capilar (M-CM) Síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM) Síndrome de Cobb Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba Síndrome de Beckwith-Wiedemann Enfermedad de Von Hippel-Lindau Síndrome de Rubinstein-Taybi Síndrome de Wyburn-Mason Síndrome de Roberts Enfermedad de Coat	

CLOVES, sobrecrecimiento lipomatosis congénita, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas y espinales.
De Paller AS, Mancini (eds): *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, 5th ed., Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 12-2.

Fig. 614.11 Mancha en vino de Oporto que afecta a los dermatomos V1 y V2. *(Por cortesía de la Dra. Anne W. Lucky, Cincinnati Children's Hospital.)*

afectación cerebral bilateral. Las crisis de inicio precoz probablemente aparecerán durante el primer año de vida, aunque raramente durante el primer mes de vida, y generalmente son focales clónicas y contralaterales a la malformación capilar facial. Pueden volverse refractarias a los antiepilépticos y con frecuencia se asocian a estado epiléptico. Una tercera parte de los niños con epilepsia intratable asociada al SSW experimentan episodios de *déficits postictales prolongados,* que pueden durar desde 1 día hasta unos pocos años, hasta la recuperación de nuevo a la situación basal. Algunos pacientes también desarrollan una hemiparesia lentamente progresiva. Con frecuencia se observan fenómenos seudoictales o defectos visuales que persisten durante varios días, no relacionados con la actividad epiléptica, que probablemente sean debidos a trombosis de las venas corticales en la región afectada. Aunque el desarrollo neurológico parece normal durante el primer año de vida, al menos el 50% de los pacientes suele tener discapacidad intelectual o problemas graves de aprendizaje al final de la infancia, probablemente como consecuencia de la epilepsia intratable y de la atrofia cerebral progresiva. El nivel de campo visual, hemiparesia, frecuencia de crisis y función cognitiva (basada en el grupo de edad: lactante/preescolar, niño y adulto) pueden ser cuantificados mediante el uso de un sistema de escala neurológica validada de SSW.

DIAGNÓSTICO

La RM cerebral con contraste es la modalidad de imagen de elección para demostrar la extensión de la malformación capilar pial en el SSW (fig. 614.12). Son frecuentes las anomalías de la sustancia blanca y parece que se deben a la hipoxia crónica. A menudo se aprecia atrofia homolateral a la malformación capilar leptomeníngea. Las calcificaciones pueden verse

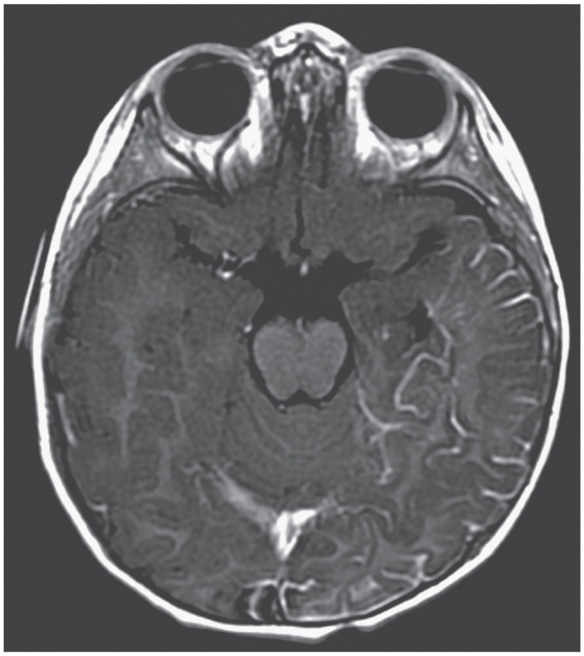

Fig. 614.12 Imágenes de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR) T1 axial tras administración de gadolinio en un niño de 15 meses con síndrome de Sturge-Weber en la que se aprecia un refuerzo leptomeníngeo en el hemisferio izquierdo.

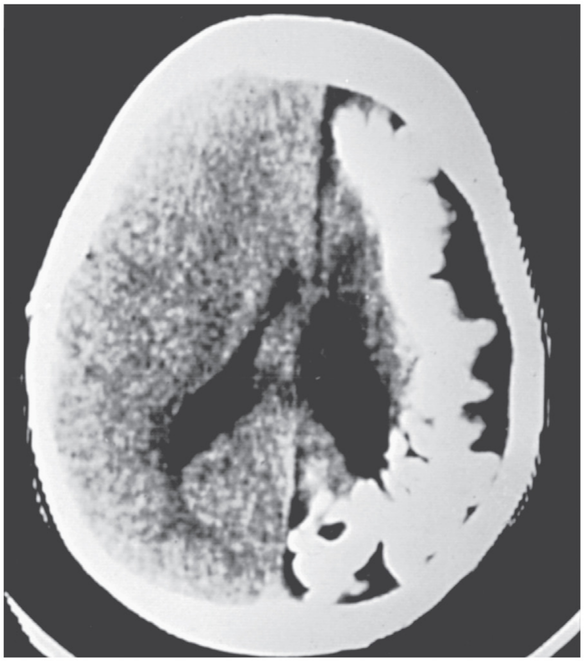

Fig. 614.13 TC de un paciente con síndrome de Sturge-Weber que demuestra una calcificación unilateral y atrofia subyacente de un hemisferio cerebral.

mejor en la TC craneal (fig. 614.13). Con frecuencia, el plexo coroideo está agrandado y el grado de aumento del plexo muestra una correlación positiva con la extensión de la malformación capilar leptomeníngea. La tomografía por emisión de positrones con 18 F-desoxiglucosa ha sido utilizada para estudiar el metabolismo cerebral en pacientes con SSW y ha sido útil para planificación quirúrgica y para el pronóstico. También es necesario realizar una evaluación oftalmológica del glaucoma y es una preocupación para toda la vida porque pueden aparecer complicaciones oculares en cualquier momento durante la vida. En función de la afectación del cerebro y de la cara hay tres tipos de SSW en la escala de Roach:

Tipo I: ambos angiomas faciales y meníngeos presentes; puede haber glaucoma.

Tipo II: angioma exclusivamente facial (sin afectación del SNC); puede haber glaucoma.

Tipo III: angiomas leptomeníngeos aislados; no suele haber glaucoma.

Además, hay un solapamiento entre el SSW y el **síndrome de Klippel-Trenaunay** (malformaciones mixtas capilares, venosas o linfáticas que afectan al hueso y al músculo en una extremidad).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SSW es sintomático y multidisciplinario, aunque no se ha evaluado bien en estudios prospectivos. El descubrimiento de la mutación somática en mosaico causal sugiere nuevos conocimientos de la fisiopatología de esta patología malformativa vascular y potenciales estrategias novedosas de tratamiento para un estudio futuro. El tratamiento está encaminado a controlar las crisis epilépticas, aliviar las cefaleas y prevenir los episodios seudoictales, así como a monitorizar el glaucoma y aplicar terapia con láser para las malformaciones capilares cutáneas. El desarrollo neurológico puede estar relativamente conservado aunque el paciente comience con crisis en el periodo de lactante. En los pacientes con crisis bien controladas y neurodesarrollo normal o prácticamente normal, el tratamiento consiste en antiepilépticos y vigilancia de las posibles complicaciones, como glaucoma, buftalmos y trastornos de conducta. Si las crisis son refractarias, especialmente durante la lactancia y el primer y segundo años de vida, y tienen un origen primario en uno de los hemisferios, la mayoría de los centros médicos recomienda realizar una hemisferectomía. El uso de dosis bajas de aspirina continúa siendo controvertido. La medicación no se utiliza rutinariamente, aunque los pacientes con eventos de tipo ictus y crisis epilépticas refractarias frecuentes pueden beneficiarse de esta forma de tratamiento. Debido al riesgo de glaucoma, está indicado determinar la presión intraocular de forma habitual. La MNF puede ser, a menudo, objeto de burla por los compañeros de clase y puede producir un trauma psicológico. El tratamiento mediante láser de impulsos intermitentes con frecuencia consigue la MNF, sobre todo si está localizada en la frente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.4 Enfermedad de von Hippel-Lindau

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La enfermedad de von Hippel-Lindau afecta a muchos órganos, incluidos el cerebelo, la médula espinal, la retina, el riñón, el páncreas y el epidídimo. Tiene una incidencia en la población de 1 por 36.000 recién nacidos. La enfermedad está causada por una mutación en el gen supresor tumoral *VHL*. Alrededor del 80% de los individuos con síndrome de VHL tiene un progenitor afectado y cerca del 20% presenta una mutación génica nueva. Existen pruebas moleculares que detectan mutaciones en casi el 100% de los probandos.

Las principales manifestaciones neurológicas de la enfermedad son los hemangioblastomas cerebelosos y los angiomas retinianos (también conocidos como hemangioblastomas capilares retinianos). Los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso debutan al inicio de la vida adulta, con síntomas y signos de hipertensión intracraneal. Un número menor de pacientes tiene un hemangioblastoma de la médula espinal que produce alteraciones de la sensibilidad propioceptiva, trastornos de la marcha y de la función vesical. Una TC o RM cerebral muestra generalmente una lesión cerebelosa quística con un nódulo mural vascular. La extirpación quirúrgica completa del tumor es curativa.

Alrededor del 25% de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso tiene angiomas retinianos. Estos se caracterizan por pequeñas masas de capilares de paredes finas alimentados y drenados por arteriolas y vénulas grandes y tortuosas. Generalmente se localizan en la retina periférica, por lo que no se ve afectada la visión. Los exudados en la región de los angiomas pueden conducir a desprendimiento de retina y pérdida visual. Los angiomas retinianos se tratan mediante fotocoagulación y criocoagulación con buenos resultados, aunque pueden suceder complicaciones como edema retiniano.

Las lesiones quísticas de los riñones, el páncreas, el hígado y el epidídimo, así como el feocromocitoma, se asocian con frecuencia a la enfermedad de von Hippel-Lindau. El carcinoma renal es la causa más frecuente de muerte y los hemangioblastomas del SNC también pueden contribuir a la morbilidad. Es necesario un seguimiento regular y estudios de imagen adecuados para identificar las lesiones que pueden tratarse en estadios precoces. En individuos afectados de 1 año y mayores, debería realizarse una valoración anual de la situación neurológica, estado visual/oftalmológico, audición y presión sanguínea. Después de los 5 años deberían realizarse pruebas de laboratorio para cribado de feocromocitoma cada año, evaluación auditiva cada 2-3 años y RM con contraste con cortes finos del canal auditivo interno para evaluar tumores del saco endolinfático en aquellos que están asintomáticos. Después de los 16 años debe realizarse ecografía abdominal anual para identificar lesiones viscerales y RM del abdomen y del neuroeje completo cada 2 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.5 Síndrome del nevo lineal sebáceo

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Este trastorno esporádico se caracteriza por un gran nevo facial, anomalías del desarrollo neurológico y defectos sistémicos. El nevo se ubica habitualmente en la frente y la nariz, y suele localizarse en la línea media. Puede ser bastante tenue durante la infancia, pero después se vuelve hiperqueratósico y de coloración marrón-amarillenta. Dos terceras partes de los pacientes con este síndrome tienen signos neurológicos asociados, como displasia cortical, hamartomas gliales y gliomas de bajo grado. Se pueden observar anomalías cerebrales y craneales, principalmente hemimegalencefalia y aumento de tamaño de los ventrículos laterales, en el 72% de los casos. La incidencia de epilepsia y de discapacidad intelectual es hasta del 75 y 60%, respectivamente. También pueden aparecer signos neurológicos focales, como hemiparesia y hemianopsia homónima. Pueden estar afectados otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (estrabismo, anomalías retinianas, coloboma, cataratas, vascularización corneal y hemangiomas oculares), corazón (coartación aórtica), riñones (riñón en herradura) y esqueleto (displasia fibrosa, hipoplasia esquelética y escoliosis/cifoescoliosis). El síndrome se asocia a mutaciones somáticas de miembros de la familia Ras de oncogenes, incluidos *HRAS* (protooncogén Hras, GTPasa), *KRAS* (protooncogén KRAS, GTPasa) y *NRAS* (homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma) (v. fig. 614.6)

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.6 Síndrome PHACE

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

Véase también el capítulo 669.

Este síndrome se caracteriza por malformaciones de la fosa *p*osterior, *h*emangiomas, anomalías *a*rteriales, *c*oartación de aorta y otros defectos cardiacos, así como anomalías oculares (*e*ye). También se denomina *síndrome PHACES* cuando hay alteraciones del desarrollo ventral, como una hendidura *e*sternal y/o un rafe *s*upraumbilical. Pueden asociarse grandes hemangiomas faciales a una malformación de Dandy-Walker, anomalías vasculares (como coartación de aorta, arterias carótidas aplásicas o hipoplásicas, dilatación aneurismática carotídea y arteria subclavia izquierda aberrante), vascularización fetal persistente, anomalía del disco en campanilla, glaucoma, cataratas, macroftalmia, hipoplasia del nervio óptico y defectos ventrales (hendiduras esternales). También puede haber endocrinopatías (como hipopituitarismo, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento y diabetes insípida). El hemangioma facial generalmente es homolateral al arco aórtico. La malformación de Dandy-Walker es la alteración del desarrollo cerebral más frecuente. Otras anomalías son la hipoplasia o agenesia del cerebelo, del vermis cerebeloso, del cuerpo calloso, cerebral y del *septum pellucidum*. Las anomalías cerebrovasculares pueden ser una estenosis vascular progresiva o un ictus isquémico agudo. Según una serie de casos de 29 niños con síndrome PHACE, el 69% tenía un neurodesarrollo anómalo, incluido el 44% con retraso del lenguaje, el 36% presentaba un retraso de la motricidad gruesa y el 8% de la motricidad fina. Sobre la mitad (52%) tenía anomalías en la exploración neurológica, siendo las alteraciones del habla (como disartria o afasia) el hallazgo más frecuente. De forma global, existe un predominio en mujeres. Sigue sin conocerse la patogenia subyacente del síndrome PHACE, aunque la evidencia que

los hemangiomas infantiles pueden ser el resultado de un crecimiento y diferenciación anómalos de endotelio hemogénico resalta algunas vías para la investigación futura. Debido a la afectación de múltiples sistemas orgánicos en el síndrome PHACE, la asistencia clínica debería requerir un abordaje multidisciplinario. El β-bloqueante propranolol está surgiendo como un tratamiento de los hemangiomas del lactante asociados con el síndrome PHACE.

El **síndrome LUMBAR** (hemangioma del segmento *i*nferior [*l*ower], defectos *u*rogenitales, *m*ielopatía, deformidades óseas [*b*ony], defectos *a*rteriales y anorrectales, anomalías *r*enales), también denominado **síndrome SACRAL** (disrafismo e*s*pinal, anomalías *a*nogenitales, anomalías *c*utáneas, anomalías *r*enales-urológicas, *a*ngioma de localización *l*umbosacra), es una posible variante del síndrome PHACES en la región lumbosacra.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

614.7 *Incontinentia pigmenti*

Siddharth Srivastava y Mustafa Sahin

La *incontinentia pigmenti* (IP) es un trastorno ectodérmico multisistémico, hereditario e infrecuente que se caracteriza por anomalías dermatológicas, dentales, oculares y del SNC. El fenotipo está producido por defectos en el gen dominante ligado a X (*IKBKG* [*inhibidor de kappa B cinasa gamma,* antes denominado *NEMO*]), que desempeña un papel activando la molécula de señalización antiapoptótica NF kappa B (NF-κB). En la mayoría de los varones, la IP produce letalidad embrionaria debido a una vulnerabilidad aumentada a la muerte celular, por lo que aquellos que sobreviven pueden tener un *mosaicismo somático* para una variante patogénica *IKBKG* o un cariotipo 47,XXY. Entre las mujeres afectadas, un producto anómalo del gen produce apoptosis en las células; por consiguiente, puede ser el resultado de una inactivación de X altamente sesgada. El bajo número de varones afectados, la existencia de casos de transmisión de mujer a mujer y la elevada frecuencia de abortos espontáneos en las mujeres portadoras apoya esta hipótesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Esta enfermedad tiene cuatro etapas, pero es posible que no se desarrollen las cuatro en un mismo paciente. La **primera etapa (vesicular)** es evidente al nacer o en las primeras semanas de vida, y consiste en bandas lineales eritematosas y placas de vesículas (fig. 614.14) que son más evidentes en las extremidades y rodeando el tronco. Las lesiones pueden confundirse con las del virus herpes simple, con el impétigo ampolloso o con una mastocitosis, pero la configuración lineal es exclusiva. Desde el punto de vista anatomopatológico hay edema epidérmico y vesículas de eosinófilos intraepidérmicas. También se observa infiltración de la epidermis y de la dermis adyacente por eosinófilos. Es frecuente encontrar eosinofilia en sangre periférica, con valores hasta del 65% del recuento de leucocitos totales. La primera etapa se resuelve, por lo general, a los 4 meses, pero puede haber recurrencias, con presencia de pequeñas ampollas, durante un breve espacio de tiempo, coincidiendo con procesos febriles intercurrentes. En la **segunda etapa (verrugosa)** mientras se resuelven las ampollas en las zonas distales de los miembros, se van secando y se desarrollan hiperqueratosis, formando placas verrugosas. Estas placas verrugosas no suelen localizarse en el tronco ni en la cara y, por lo general, involucionan a los 6 meses. Suele haber hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, disqueratosis y papilomatosis. La **tercera etapa (pigmentaria)** es el signo característico de la *incontinentia pigmenti.* Suele evolucionar durante semanas o meses y puede solaparse con cualquiera de las fases anteriores, puede ser evidente desde el nacimiento o, lo que es más frecuente, evidenciarse en los primeros meses de vida. La hiperpigmentación suele ser más manifiesta en el tronco que en las extremidades y se distribuye en forma de espirales maculares, manchas reticuladas y estrías lineales que siguen las líneas de Blaschko. Las axilas y las ingles generalmente están afectadas. Las zonas de localización no son necesariamente las de las lesiones vesiculosas o verrugosas precedentes. Las lesiones pigmentadas, si aparecen, persisten durante la infancia. La intensidad de la pigmentación suele disminuir en los primeros años de la adolescencia y a menudo desaparece hacia los 16 años. En ocasiones se mantiene la pigmentación, sobre todo en las ingles. En el examen histopatológico se observa una degeneración vacuolar de las células basales de la epidermis y melanina en los melanófagos de la dermis superior como consecuencia de la incontinencia del pigmento. En la **cuarta fase (atrésica)** aparecen zonas cutáneas redondeadas o lineares sin vello, anhidróticas e hipopigmentadas como manifestación tardía de la *incontinentia pigmenti;* no obstante, pueden aparecer antes de que se haya resuelto la hiperpigmentación de la tercera fase. Las lesiones se observan, sobre todo, en la superficie flexora de las piernas y con menos frecuencia en los brazos y en el tronco. Histológicamente hay una disminución de crestas de *rete* (protrusiones epidérmicas) y de glándulas secretoras sudoríparas ecrinas durante esta etapa.

Fig. 614.14 Lesiones en forma de espiral en la fase vesicular de la *incontinentia pigmenti.*

Aproximadamente, el 80% de los niños afectados tiene otras manifestaciones. La alopecia, que puede ser cicatricial, parcheada o difusa, es más frecuente en el occipucio y aparece hasta en el 40% de los pacientes. El vello puede tener un aspecto deslustrado, rígido y tosco. Se aprecian anomalías dentales hasta en el 80% de los pacientes que persisten durante toda la vida, como retraso de la dentición, dientes hipoplásicos, dientes cónicos, maloclusión e impactación. Se pueden observar signos de afectación del SNC, presentes hasta en el 30% de los niños afectados, como crisis comiciales, discapacidad intelectual, hemiplejía, hemiparesia, espasticidad, microcefalia y ataxia cerebelosa. Las anomalías oculares, como neovascularización retiniana, macroftalmia, estrabismo, atrofia del nervio óptico, cataratas y masas retrolenticulares, aparecen en más del 30% de los pacientes. No obstante, más del 90% tiene una agudeza visual normal. De forma notable, la neovascularización retiniana podría anunciar anomalías en la vascularización del SNC que predispongan a estos pacientes a ictus isquémico o hemorrágico. Otras alteraciones menos frecuentes son la distrofia ungueal (surcos, hoyuelos), tumores queratósicos subungueales y periungueales, y defectos esqueléticos.

El diagnóstico de *incontinentia pigmenti* se basa en los signos clínicos, aunque se han establecido unos criterios mayores y menores para facilitar el diagnóstico. Se necesita satisfacer, al menos, uno de los criterios mayores para un diagnóstico clínico; la falta de cumplimiento de cualquiera de los criterios menores debería orientar al facultativo hacia la posibilidad de otro diagnóstico. El examen con lámpara de hendidura puede ser útil en los niños mayores y en los adolescentes para apreciar las anomalías pigmentarias. Está disponible clínicamente el estudio molecular y alrededor del 65% de las mujeres afectadas y el 16% de varones afectados tienen una deleción común de 11.7 kb en *IKBKG* que elimina los exones 4 a 10. La biopsia cutánea puede ser útil si el paciente presenta hallazgos clínicos dudosos y una prueba genética negativa. Para los pacientes varones con una prueba genética sanguínea negativa, puede detectarse una mutación en las células cutáneas de una región afectada, lo que aumenta la utilidad de la biopsia cutánea. El diagnóstico diferencial incluye la hipomelanosis de Ito, en la que se observan manifestaciones cutáneas similares y a menudo se asocia a un mosaicismo cromosómico.

TRATAMIENTO

La realización de exámenes complementarios y las alternativas terapéuticas van a depender de la presencia de anomalías no cutáneas asociadas, porque las lesiones cutáneas son benignas. La dermatología puede estar implicada para caracterizar la naturaleza de las lesiones cutáneas, así como para tratar las manifestaciones cutáneas que sean extensas. La genética médica y el consejo genético pueden ayudar a establecer un diagnóstico molecular, además de aportar consejo a la familia. La oftalmología es importante para delimitar la presencia y la extensión de neovascularización retiniana (que puede tratarse mediante crioterapia y fotocoagulación con láser) y de otras anomalías oculares. La neurología puede ayudar a valorar problemas rele-

vantes como microcefalia, crisis epilépticas y anomalías motoras. Una RM cerebral es útil si existe un déficit neurológico o neovascularización retiniana. La odontología puede realizar implantes dentales, además de la asistencia rutinaria. Si las anomalías odontológicas afectan al habla o a la alimentación, puede ser necesaria la contribución de logopedas y de nutricionistas. Por último, la medicina del desarrollo puede formular recomendaciones sobre preocupaciones acerca del desarrollo y del comportamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 615
Trastornos del movimiento

Jonathan W. Mink

Los trastornos del movimiento se caracterizan por movimientos voluntarios alterados o movimientos involuntarios excesivos que condicionan anomalías posturales, del tono, el equilibrio o el control motor fino. La mayoría de los trastornos del movimiento en los niños suelen ser movimientos involuntarios, que pueden representar la única manifestación de la enfermedad o formar parte de esta junto con otros signos y síntomas.

El estudio de los trastornos del movimiento comienza con una anamnesis exhaustiva y una exploración neurológica cuidadosa. Suele ser difícil para los niños y los cuidadores describir los movimientos anormales, lo que hace que la observación de los movimientos por parte del médico sea un componente esencial de la evaluación. Si los movimientos no son visibles en el momento de la exploración, las grabaciones en vídeo del hogar o de la escuela pueden ser de gran valor. La mayor capacidad de grabación en vídeo de alta calidad de los teléfonos móviles permite que la mayoría de las familias obtengan un vídeo corto. Se dispone de recursos para guiar a las familias a obtener grabaciones que sean de utilidad.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para diferenciar unos movimientos de otros. La categoría del movimiento facilita la localización del proceso patológico, mientras que el inicio del trastorno, la edad del paciente y el grado de actividad motora anómala ayudan a dirigir la investigación.

Durante el estudio de los trastornos del movimiento resulta útil hacerse las siguientes preguntas sobre la anamnesis y la exploración del movimiento.

- ¿Cuál es la distribución de los movimientos en las partes del cuerpo?
- ¿Son los movimientos simétricos?
- ¿Cuál es la velocidad de los movimientos involuntarios? ¿Son rápidos y breves, o lentos y sostenidos?
- ¿Cuándo se producen los movimientos? ¿Están presentes en reposo? ¿Están presentes con la postura mantenida o con las acciones voluntarias?
- ¿Se relacionan los movimientos con algunas posturas o posiciones corporales?
- ¿Los movimientos anormales se producen solo con tareas específicas?
- ¿Puede el niño suprimir voluntariamente los movimientos, aunque sea por poco tiempo?
- ¿Son los movimientos estereotipados?
- ¿Son los movimientos rítmicos?
- ¿Cuál es el patrón temporal de los movimientos? ¿Son continuos o intermitentes? ¿Se producen en episodios bien definidos?
- ¿Los movimientos involuntarios se preceden de un impulso de hacer el movimiento?
- ¿Los movimientos persisten durante el sueño?
- ¿Se asocian los movimientos con el deterioro de la función motora?
- ¿Qué factores agravan o alivian los movimientos?

Lo primero que hay que distinguir es si el trastorno del movimiento es **hipercinético** (caracterizado por movimientos excesivos e involuntarios) o **hipocinético** (caracterizado por movimientos voluntarios lentos y una escasez general de movimientos). Los trastornos hipercinéticos del movimiento son mucho más frecuentes que los trastornos hipocinéticos en la infancia. Una vez reconocida la categoría del trastorno del movimiento, podemos pasar a considerar la etiología. Para establecer la causa subyacente, es preciso estudiar la historia clínica, incluyendo la historia prenatal y perinatal, la exposición a fármacos y tóxicos, los traumatismos, las infecciones, los antecedentes familiares, la progresión de los movimientos involuntarios, la evolución del neurodesarrollo y la conducta. En la tabla 615.1 se recogen los tipos y características clínicas de diversos trastornos del movimiento hipercinéticos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.1 Ataxias

Peter E. Morrison y Jonathan W. Mink

La ataxia es la incapacidad de realizar movimientos finos, precisos y coordinados. Se produce como consecuencia de una disfunción del cerebelo, de sus aferencias y eferencias, de sus vías sensitivas en los cordones posteriores de la médula espinal o bien por una combinación de todas ellas. Las ataxias pueden ser generalizadas aunque también pueden afectar principalmente a la marcha, a los brazos, las manos o el tronco; pueden ser agudas o crónicas, o adquiridas o genéticas (tablas 615.2-615.6).

Entre los signos y síntomas de ataxia hay que citar la torpeza, dificultad para caminar o sentarse, caída hacia un lado, disartria, tono muscular disminuido, temblor intencional, mareos, retraso del desarrollo motor o una combinación de los anteriores. Las causas genéticas o crónicas de ataxia cerebelosa suelen caracterizarse por una duración prolongada de los sínto-

Tabla 615.1 Tipos seleccionados de movimientos involuntarios en la infancia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Estereotipias (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios rítmicos, repetitivos, coordinados y con un patrón que se producen del mismo modo con cada repetición
Tics (v. cap. 37)	Movimientos involuntarios simples o complejos, repentinos, rápidos, abruptos, repetitivos y no rítmicos o vocalizaciones (producciones fónicas). Los tics suelen precederse de un impulso que se alivia al realizar el movimiento
Temblor	Movimientos rítmicos y oscilantes alrededor de un punto, eje o plano fijo
Distonía (v. cap. 615.4)	Contracciones del músculo involuntarias, intermitentes y sostenidas que producen posturas anómalas y movimientos de distintas partes del cuerpo, a menudo con características torsionales
Corea (v. cap. 615.2)	Movimientos o fragmentos de movimientos involuntarios, continuos e irregulares con una velocidad y dirección variables que se producen de forma impredecible y aleatoria
Balismo	Movimientos involuntarios de lanzamiento de gran amplitud que suelen producirse a nivel proximal. El balismo es esencialmente una corea de gran amplitud
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos y continuos de torsión
Mioclonía	Contracciones musculares repentinas, rápidas e involuntarias

Tabla 615.2 Causas seleccionadas de ataxia en la infancia

Causas
CONGÉNITAS
Agenesia del vermis del cerebelo
Aplasia o displasia del cerebelo
Displasia cerebelosa con microgiria, macrogiria o agiria
Encefalocele
Espina bífida cervical con herniación del cerebelo (malformación de Chiari de tipo 3)
Hidrocefalia (progresiva)
Hipoplasia del cerebelo
Impresión basilar
Malformación de Chiari
Síndrome de Dandy-Walker
DEGENERATIVAS Y/O GENÉTICAS
Alteraciones de los cordones posteriores y laterales, nistagmo y atrofia muscular
Ataques periódicos de vértigo, diplopía y ataxia con herencia autosómica dominante
Ataxia cerebelosa aguda intermitente
Ataxia cerebelosa con hipoacusia, anosmia, ausencia de respuestas calóricas, pupilas arreactivas e hiporreflexia
Ataxia cerebelosa hereditaria con miotonía y cataratas
Ataxia cerebelosa hereditaria, retraso intelectual, coreoatetosis y eunucoidismo
Ataxia cerebelosa progresiva y epilepsia
Ataxia cordonal posterior de Biemond
Ataxia de Friedreich
Ataxia de Marie
Ataxia dentado-cerebelosa (disinergia cerebelosa progresiva)
Ataxia espinocerebelosa; ataxias olivopontocerebelosas
Ataxia familiar con degeneración macular
Ataxia, retinitis pigmentaria, hipoacusia, anomalía vestibular y deterioro intelectual
Ataxia-telangiectasia
Atrofia multisistémica
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Enfermedad de Roussy-Lévy
Neuritis intersticial hipertrófica
Síndrome de Cockayne
Síndrome de Marinesco-Sjögren
Síndrome de Ramsay-Hunt (crisis mioclónicas y ataxia)
Síndrome de sustancia blanca evanescente
ENDOCRINOLÓGICAS
Cretinismo
Hipotiroidismo adquirido
INFECCIOSAS, POSTINFECCIOSAS E INFLAMATORIAS
Absceso cerebeloso
Ataxia cerebelosa aguda
Autoinmunitaria (anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico, antirreceptor del ácido γ-aminobutírico B)
Cerebelitis
Difteria
Encefalitis japonesa B
Encefalitis por parotiditis
Encefalomielitis diseminada aguda
Meningitis posbacteriana
Mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr)
Neumonía por *Mycoplasma*
Paraneoplásica (síndrome opsoclono-mioclono-ataxia)
Polineuropatía infecciosa
Poliomielitis
Rubéola
Síndrome de Fisher
Tifoidea
Tos ferina
Tuberculosis
Varicela
Virus Coxsackie
Virus ECHO
METABÓLICAS
Abetalipoproteinemia
Aciduria argininosuccínica
Ataxia con deficiencia de vitamina E
Ceroidolipofuscinosis neuronal
Defectos de complejos mitocondriales (I, III, IV)
Deficiencia de piruvato descarboxilasa
Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de biotinidasa)
Encefalopatía de Wernicke
Enfermedad de Hartnup
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (intermitente)
Enfermedad de Leigh
Enfermedad de Niemann-Pick (tardía de la lactancia)
Enfermedad de Refsum
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
Gangliosidosis GM_2 (tardía)
Hiperalaninemia
Hiperamoniemia I y II (defectos del ciclo de la urea)
Hipoglucemia
Leucodistrofia metacromática
Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria
5-Oxoprolinuria
Sialidosis
Síndrome de Kearns-Sayre
Trastornos congénitos de la glucosilación
Triptofanuria
NEOPLÁSICAS
Neuroblastoma
Tumores cerebelosos de la línea media
Tumores de la médula espinal
Tumores del lóbulo frontal
Tumores hemisféricos cerebelosos
Tumores pontinos (sobre todo gliomas)
PSICÓGENAS PRIMARIAS
Reacción de conversión
TÓXICAS
Alcohol
Benzodiazepinas
Carbamazepina
Clonazepam
Dextrometorfano
Difenilhidantoína
Encefalopatía saturnina
Fenobarbital
Neuroblastoma
Parálisis por garrapatas
Primidona
TRAUMÁTICAS
Edema cerebeloso agudo
Edema agudo del lóbulo frontal
VASCULARES
Angioblastoma cerebeloso
Embolia cerebelosa
Enfermedad de la arteria cerebelosa posterior
Enfermedad de von Hippel-Lindau
Hemorragia cerebelosa
Migraña basilar
Trombosis cerebelosa
Vasculitis

Modificada de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology,* 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 67-1.

Tabla 615.3 Causas tratables de ataxia hereditaria

TRASTORNO	ANOMALÍA METABÓLICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS	TRATAMIENTO
Ataxia con deficiencia de vitamina E	Mutación de la proteína de transferencia de α-tocoferol	Ataxia, arreflexia, retinopatía	Vitamina E
Ataxia episódica familiar de tipo 1 y de tipo 2	Mutaciones del canal de potasio (KCNA1) y del canal de calcio activado por voltaje α_{1A}, respectivamente	Ataques episódicos, empeora con el embarazo o las píldoras anticonceptivas	Acetazolamida
Defectos de los complejos mitocondriales	Complejos I, III, IV	Encefalomielopatía	Posiblemente riboflavina, CoQ10, dicloroacetato
Defectos del ciclo de la urea	Enzimas del ciclo de la urea	Hiperamonemia	Restricción proteica, arginina, benzoato, α-cetoácidos
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Bloqueo en E-M y en la interfase del ciclo de Krebs	Acidosis láctica, ataxia	Dieta cetógena, posiblemente dicloroacetato
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Deficiencia de biotinidasa	Alopecia, infecciones recidivantes, aciduria orgánica variable	Biotina
Encefalomielitis diseminada aguda	Desmielinización	Hallazgos positivos en la RM	Esteroides, IGIV, rituximab
Enfermedad de Hartnup	Malabsorción de triptófano	Exantema por pelagra, ataxia intermitente	Niacina
Enfermedad de Refsum	Ácido fitánico, α-hidroxilasa	Retinitis pigmentaria, miocardiopatía, neuropatía hipertrófica, ictiosis	Restricción dietética de ácido fitánico
Síndrome de Bassen-Kornzweig	Abetalipoproteinemia	Acantocitosis, retinitis pigmentaria, malabsorción de lípidos	Vitamina E
Síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia	Autoinmunitaria paraneoplásica o espontánea	Neuroblastoma o autoanticuerpos subyacentes	Esteroides, IGIV, rituximab

CoQ10, coenzima Q10; E-M, transporte de electrones mitocondrial; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.
Modificada de Stumpf DA: The inherited ataxias, *Pediatr Neurol* 1:129-133, 1985, Table 1; y de Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology,* 5e, Philadelphia, 2912, WB Saunders, 2012, Table 67-1.

mas, antecedentes familiares positivos, debilidad muscular y trastornos de la marcha, anomalías del tono y la fuerza, alteraciones de los reflejos tendinosos profundos, pie cavo y defectos sensitivos. Distinguir la ataxia de la disfunción vestibular puede ser difícil; sin embargo, los trastornos del laberinto suelen caracterizarse por vértigo intenso, náuseas y vómitos, vértigo posicional y una sensación profunda de inestabilidad.

Las **anomalías congénitas** de la fosa posterior, entre las cuales se encuentran la malformación de Dandy-Walker, la malformación de Chiari y el encefalocele, se manifiestan frecuentemente con ataxia debido a una destrucción o a un desarrollo anómalo del cerebelo (v. cap. 609.9). *La RM es el método de elección para el estudio de las anomalías congénitas del cerebelo, el vermis y las estructuras relacionadas.* La **agenesia del vermis cerebeloso** se presenta en la lactancia con hipotonía generalizada y disminución de los reflejos tendinosos profundos. El retraso de los hitos motores y la ataxia del tronco son típicos. El **síndrome de Joubert** y los trastornos relacionados son trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por retraso del desarrollo, hipotonía, anomalías de los movimientos oculares, anomalías respiratorias y una malformación característica del cerebelo y del tronco del encéfalo que se manifiesta como el «signo de la muela» en los cortes axiales de la RM. Las mutaciones en más de 21 genes diferentes se asocian con el síndrome de Joubert, pero solo alrededor del 50% de los casos tienen una mutación causal demostrada.

Las principales **causas infecciosas o postinfecciosas de ataxia** incluyen la ataxia cerebelosa aguda, cerebelitis infecciosa y laberintitis aguda. La **ataxia cerebelosa aguda** aparece fundamentalmente en niños de 1-3 años y su diagnóstico es de exclusión. El trastorno suele aparecer 2-3 semanas después de una enfermedad viral, como el virus de la varicela o infección por virus Coxsackie o echovirus. Se piensa que representa una respuesta autoinmune frente al virus que produce una afectación del cerebelo (v. cap. 621). Su inicio es súbito de forma característica y la ataxia del tronco puede ser tan intensa que impida al niño ponerse de pie o sentarse. Al principio pueden existir vómitos, pero no hay fiebre ni rigidez de nuca debido a la falta de afectación meníngea. Puede haber un nistagmo horizontal, aproximadamente, en el 50% de los casos y, si el niño ya habla, la disartria puede ser llamativa. El examen del líquido cefalorraquídeo suele ser normal al inicio de la ataxia, pero no es infrecuente una ligera pleocitosis linfocitaria (10-30/mm^3). Posteriormente, en su evolución, se produce una elevación moderada de la concentración de proteínas en el LCR. La ataxia suele mejorar en unas pocas semanas, pero puede persistir hasta 3 meses y, en menos casos, más tiempo. La incidencia de ataxia cerebelosa aguda parece haber disminuido con el incremento de la tasa de vacunación frente a la varicela. **El pronóstico es bueno y la recuperación suele ser completa.** Un pequeño número de pacientes tiene secuelas a largo plazo, como trastorno de conducta y del desarrollo del lenguaje, así como ataxia e incoordinación. Por el contrario, la **cerebelitis aguda** es una forma más grave de ataxia cerebelosa caracterizada por anomalías en la RM, síntomas más graves y un pronóstico peor a largo plazo. Se puede deber a agentes infecciosos, como el virus de Epstein-Barr, micoplasma, virus de la parotiditis y virus de la gripe. También pueden producirse abscesos cerebelosos con infecciones bacterianas. En muchas ocasiones, la etiología se desconoce, aunque algunos de estos casos de origen desconocido pueden deberse a una cerebelitis autoinmune. Los pacientes clínicamente pueden presentar ataxia, hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva, cefalea y fiebre. La **laberintitis aguda** puede ser difícil de diferenciar de la ataxia cerebelosa aguda en los niños que están comenzando a caminar. La enfermedad se asocia a infecciones del oído medio y se caracteriza por vértigo intenso, vómitos y alteración funcional del laberinto.

Las **causas tóxicas de ataxia** incluyen el alcohol, el talio (que en ocasiones se utiliza en las casas como pesticida), el dextrometorfano y los antiepilépticos, en especial la difenilhidantoína y la carbamazepina cuando los valores séricos superan el rango terapéutico habitual.

Los **tumores cerebrales** (v. cap. 524), como los tumores del cerebelo y del lóbulo frontal, pueden manifestarse con ataxia. Los tumores cerebelosos provocan ataxia debido a una alteración directa de la función cerebelosa o indirectamente por hipertensión intracraneal debido a la compresión del cuarto ventrículo. Los tumores del lóbulo frontal pueden producir ataxia debido a la destrucción o interrupción de las fibras de asociación que conectan el lóbulo frontal con el cerebelo o por un aumento de la presión intracraneal. El neuroblastoma (v. cap. 525) puede asociarse a una encefalopatía paraneoplásica, que se caracteriza por ataxia progresiva, crisis mioclónicas y opsoclono (oscilaciones arrítmicas horizontales y verticales conjugadas de los ojos).

Tabla 615.4 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas

ATAXIA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)
Ataxia de Friedreich	9q13	*X25*	Frataxina	Repetición GAA	2-51
Ataxia de Friedreich 2	9p23-p11	Desconocido	Desconocido	Desconocido	5-20
ADVE	8q13	*TTP1*	TTPA	Mutación de aminoácido, deleción, inserción	2-52
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	*ATM*	ATM	Mutaciones de aminoácido y deleción	Lactancia
TSAT	11q21	*hMRE11*	MRE11A	Mutaciones de aminoácido y deleción	9-48 meses
Ataxia-apraxia ocular 1	9p13.3	*APTX*	Aprataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	2-18
SCAR1	9q34	*SETX*	Senataxina	Mutaciones del marco de lectura, de aminoácido y de interrupción	9-22
SCAR2	9q34-qter	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Congénita
SCAR3	6p23-p21	Desconocido	Desconocido	Desconocido	3-52
SCAR4	1p36	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-39
SCAR5	15q24-q26	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-10
SCAR6	20q11-q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Lactancia
SCAR7	11p15	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Infancia
SCAR8	11p15	*SYNE1*	SYNE1	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de interrupción	17-46
SCAR9	1q41	*ADCK3*	ADCK3	Mutación del sitio de corte y empalme, mutaciones de aminoácido y de interrupción	3-11
Ataxia, tipo Cayman	19q13.3	*ATCAY*	Caytaxina	Mutación de aminoácido	Nacimiento
AECIL	10q24	*C10orf2*	Twinkle	Mutaciones de aminoácido y silentes	9-24 meses
Epilepsia mioclónica progresiva	21q22.3	*CST6*	Cistatina B	Repetición de dodecámero 5′	6-13
ARSACS	13q12	*SACS*	Sacsina	Mutaciones del marco de lectura y de interrupción	1-20
Trastornos congénitos de la glucosilación	Múltiple	Múltiple	Múltiple		Nacimiento

ADVE, ataxia con deficiencia de vitamina E; AECII, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, ARSACS, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; SCAR, ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva; TSAT, trastorno similar ataxia-telangiectasia.

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi HY: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Table 67-2.

Varios **trastornos metabólicos** se caracterizan por ataxia, como la abetalipoproteinemia, la aciduria arginosuccínica y la enfermedad de Hartnup (tabla 615.7). La **abetalipoproteinemia** (enfermedad de Bassen-Kornzweig) es un trastorno autosómico recesivo producido por una mutación en la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Este trastorno comienza en la infancia con esteatorrea y fallo de medro. El frotis sanguíneo muestra acantocitosis, que consiste en células rojas espiculadas. La bioquímica sérica muestra una disminución de los valores de colesterol y triglicéridos con ausencia de β-lipoproteínas. Los signos neurológicos se hacen evidentes al final de la infancia y consisten en ataxia, retinitis pigmentaria, neuropatía periférica, alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, debilidad muscular y discapacidad intelectual. Las concentraciones de vitamina E son indetectables en el suero de los pacientes con síntomas neurológicos. Además, la ataxia puede ser una manifestación de un **trastorno mitocondrial;** estos incluyen el MERFF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), síndrome de Kearns-Sayre, mutaciones de *POLG1* y síndrome de Charlevoix-Saguenay.

Los **trastornos degenerativos** del sistema nervioso central (SNC) son un grupo importante dentro de los trastornos atáxicos en la infancia debido a sus consecuencias genéticas y a su pronóstico desfavorable. La **ataxia-telangiectasia,** un cuadro autosómico recesivo, es la ataxia degenerativa más frecuente; la ataxia suele manifestarse alrededor de los 2 años y progresa hasta impedir la deambulación en la adolescencia. Está causada por mutaciones en el gen *ATM,* localizado en el cromosoma 11q22-q23. La ATM es una fosfatidilinositol-3 cinasa que fosforila proteínas que intervienen en la reparación del ADN y en el control del ciclo celular. Es un hallazgo frecuente la apraxia oculomotora de la mirada horizontal, que se define por una dificultad para desplazar la mirada de un objeto a otro, lo que da lugar a que el objetivo visual se alcance con movimientos laterales de la cabeza seguidos de una nueva fijación de los ojos. Además, a menudo se observan estrabismo, sacudida ocular hipométrica y nistagmo. La ataxia-telangiectasia puede manifestarse con corea (v. cap. 615.2) en lugar de ataxia. Las telangiectasias son evidentes en edades intermedias de la infancia en la conjuntiva bulbar, sobre el puente nasal, en los pabellones auriculares y en las superficies expuestas de las extremidades. El examen de la piel muestra una pérdida de elasticidad. Las alteraciones inmunológicas que conducen a infecciones sinusales y pulmonares frecuentes son el déficit de inmunoglobulina (Ig) A sérica y secretora, y la disminución de los niveles de IgG_2, IgG_4 e IgE en más del 50% de los pacientes. Los niños con ataxia-telangiectasia tienen un riesgo de 50 a 100 veces mayor de desarrollar tumores linforreticulares (linfoma, leucemia y enfermedad de Hodgkin) y tumores cerebrales. Otros hallazgos de laboratorio que pueden observarse son un incremento de roturas cromosómicas, sobre todo en el cromosoma 14, y una elevación de la concentración sérica de α-fetoproteína. La muerte suele producirse por infecciones o por una diseminación tumoral.

La **ataxia de Friedreich** es un trastorno autosómico recesivo que afecta a los tractos espinocerebelosos, a las columnas dorsales de la médula espinal, tractos piramidales, cerebelo y bulbo raquídeo. La mayoría de los pacientes son homocigotos para una expansión repetida del trinucleótido GAA, en una región no codificante del gen que codifica la proteína mitocondrial denominada frataxina. Las mutaciones de este gen originan un trastorno oxidativo con aumento del depósito de hierro en la mitocondria. El inicio de la ataxia es más tardío que en la ataxia-telangiectasia, pero generalmente tiene lugar antes de los 10 años. La ataxia progresa lentamente y afecta a las extremidades inferiores en mayor grado que a las superiores. La exploración mostrará una prueba de Romberg positiva; ausencia de reflejos tendinosos

Tabla 615.5 Ataxias episódicas

ATAXIA EPISÓDICA	CROMOSOMA	GEN	PRODUCTO DEL GEN	MECANISMO	EDAD DE INICIO (años)	DURACIÓN DE LOS EPISODIOS, FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
AE1	12p13	*EA1*	KCNA1	Canalopatía	Infancia precoz	De segundos a minutos pueden ser varios al día	Ataxia, desencadenada por ejercicio, fiebre, estrés, movimiento súbito
AE2/MHF	19p13	*CACNA1A*	Cav2.1	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, deleción	4-30	De minutos a días	Ataxia, migraña, características oculares; nistagmo interictal, ataxia, epilepsia Responde a acetazolamida
AE3	1q42	Desconocido	Desconocido	Desconocido	1-42	De 1 min a 6 horas	Vértigo, desequilibrio, *tinnitus*, diplopía Responde a acetazolamida
AE4	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	23-42	Cortos; pueden evolucionar a constantes	Vértigo, náuseas, *tinnitus*, nistagmo horizontal, oscilopsia; desencadenada por el sentido de movimiento visual
AE5	2q22-q23	*CACNB4*	CACNB4	Canalopatía: mutaciones de aminoácido o sin sentido, deleción	Juvenil	Horas	Ataxia; misma mutación en familia alemana con epilepsia generalizada sin ataxia
AE6	5p13	*SLC1A3*	EAAT1	Mutación de aminoácido	5	De horas a días	Ataxia progresiva, crisis, hemiplejía
AE7	19q13	Desconocido	Desconocido	Desconocido	<20	De horas a días; desde una al mes hasta una al año	Debilidad, disartria
AE8	1p36-p34	Desconocido	Desconocido	Desconocido	2	De minutos a horas; desde dos al día hasta dos al mes	Ataxia, debilidad, disartria, temblor intencional persistente

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-4.

Tabla 615.6 Ataxias espásticas hereditarias

ATAXIA ESPÁSTICA (MIM#)	GEN	MODO DE HERENCIA	EDAD DE INICIO (AÑOS)	CARACTERÍSTICAS
SPAX1 (108600)	*VAMP1*		10-20 años	Espasticidad crural progresiva, disartria, alteraciones de la motilidad ocular
SPAX2 (611302)	*KIF1C*		1-16 años	Caídas frecuentes, ataxia, temblor cefálico, hiperreflexia, fasciculaciones
SPAX3/ARSAL (611390)	*MARS2*	AR	2-59 años; media: 15 años	Ataxia y espasticidad
SPAX4 (613672)	*MTPAP*	AR	Infancia temprana	Ataxia, paraparesia espástica, disartria, atrofia óptica, hipertonía de miembro superior
SPAX5 (614487)	*AFG3L2*	AR	Infancia	Espasticidad, ataxia, apraxia oculomotora, distonía, epilepsia mioclónica
SPAX6/SACS/ARCSACS (270660)	*SACS*	AR	Infancia	Espasticidad y ataxia, curso muy lento, detiene la progresión a la edad de 20 años
SPAX7	Desconocido	AD	De la infancia a 20 años	Ataxia simétrica, disartria, signos piramidales, atrofia óptica
SPAR (607565)	Desconocido	—	15-35 años	Comienzo más tardío: paraplejia espástica Comienzo precoz: + ataxia, retraso mental

De Jafar-Nejad P, Maricich SM, Zoghbi H: The cerebellum and the hereditary ataxias. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6e, Philadelphia, 2018, WB Saunders, Table 91-5.

Tabla 615.7 Trastornos genéticos y metabólicos que puede producir un síndrome espástico-atáxico

	EDAD DE INICIO	TRATAMIENTO DISPONIBLE	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS, ADEMÁS DE LAS PRUEBAS METABÓLICAS	MODO DE HERENCIA	GENES
Abetalipoproteinemia (MIM #200100)	I	Sí	Perfil lipídico en sangre, vitamina E	AR	*MTP*
Acidemia glutárica II (MIM #231680)	I	Sí	RM	AR	*ETFA, ETFB, ETFDH*
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (MIM #258501)*	I	No	Ácidos orgánicos en orina	AR	*OPA3*
Adrenomieloneuropatía (MIM #300100)	A	Sí	RM médula espinal, AGCML en sangre	Ligado a X	*ABCD1*
Angiopatía cerebral amiloidea: demencia presenil con ataxia espástica (MIM #176500)*	A	No	RM	AD	*ITM2B*
Ataxia con deficiencia (primaria) de vitamina E (MIM #277460)	I	Sí	Vitamina E en sangre	AR	*TTPA*
Ataxia espástica de inicio infantil con atrofia óptica y retraso mental (MIM %270500)*	I	No	—	AR	Desconocido
Ataxia espástica hereditaria con miosis congénita (MIM %108650)(SPAX7)*	I	No	—	AD	Desconocido
Atrofia óptica ± sordera, oftalmoplejía, miopatía, ataxia, neuropatía (MIM #605290)*	I	No	—	AD	*OPA1*
CAMOS (también) SCAR5; MIM #606937)*	I	No	—	AR	*ZNF592*
CARASIL (MIM #600142)	A	No	RM	AR	*HTRA1*
Deficiencia cerebral de folato (MIM #613068)	I	Sí	Folatos en LCR	AR	*FOLR1*
Deficiencia de coenzima Q10 (MIM #607426)	I	Sí	—	AR	>3 genes diferentes
Enfermedad de Gaucher de tipo III (MIM #231000)	I-A	Sí	—	AR	*GBA*
Enfermedad de Krabbe (MIM #245200)	I-A	No	RM	AR	*GALC*
Gangliosidosis GM2 (MIM #272800)	A	No	RM	AR	*HEXA, HEXB, GM2A*
Hiperglicinemia no cetósica (MIM #605899)	I-A	Sí	Aminoácidos en LCR	AR	>3 genes diferentes
LBSL (MIM #611105)*	I-A	No	RM	AR	*DARS2*
Leucodistrofia de sustancia blanca evanescente (#603896)*	I	No	RM	AR	>3 genes diferentes
Leucodistrofia metacromática (MIM #250100)	I-A	Sí	RM	AR	*ARSA*
Leucoencefalopatía megaloencefálica con quistes subcorticales (MIM #604004)*	I	No	RM	AR	*MLC1*
Mujeres portadoras de EIIT1 (MIM #308350)*	A	No	—	Ligado a X	*ARX*
PHARC (MIM #612674)*	I	No	—	AR	*ABHD12*
Síndrome triple H (MIM #238970)*	I-A	Sí	Amonio en sangre, aminoácidos	AR	*SLC25A15*

*OMIM.

A, inicio adulto; AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga; CAMOS, ataxia cerebelosa con retraso mental, atrofia óptica y alteraciones cutáneas; CARASIL, arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; EIIT1, encefalopatía epiléptica infantil temprana 1; I, inicio infantil; I-A, posible a todas las edades, inicio predominantemente en la adolescencia; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y elevación de lactato; MIM#, descripción fenotípica, bases moleculares conocidas; MIM%, descripción fenotípica o locus, bases moleculares desconocidas; PHARC, polineuropatía, sordera, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas; RM, RM cerebral salvo que se afirme otra; cuando está indicada la RM, puede reconocerse un patrón típico o patognomónico; triple H, hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria.

Modificada de deBot ST, Willemsen MAAP, Vermeer S, et al: Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias, *Neurology* 79:1507-1514, 2012, Table 2.

profundos (sobre todo en el tobillo) y la respuesta plantar suele ser extensora (signo de Babinski). Los pacientes desarrollan un habla disártrica explosiva característica y la mayoría de los niños tiene nistagmo. Los pacientes parecen apáticos, pero no tienen afectación cognitiva. Pueden presentar una debilidad significativa de la musculatura distal de las manos y los pies. Se suele observar una marcada pérdida de la sensibilidad vibratoria y de la posición articular causada por la degeneración de los cordones posteriores. La ataxia de Friedreich también se caracteriza por alteraciones esqueléticas, como pies cavos y dedos de los pies en martillo, así como cifoescoliosis progresiva. El resultado de las pruebas neurofisiológicas, como los potenciales evocados visuales, los auditivos del tronco del encéfalo y los somatosensoriales, suele estar alterado. La mayoría de los pacientes suele fallecer a causa de una miocardiopatía hipertrófica con progresión a insuficiencia cardiaca congestiva refractaria al tratamiento.

Hay otras formas de **ataxia espinocerebelosa** similares a la ataxia de Friedreich, pero son menos frecuentes (fig. 615.1). La **enfermedad de Roussy-Levy** se caracteriza, además de por ataxia, por atrofia de los músculos de las extremidades inferiores con un patrón de atrofia similar al observado en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; el **síndrome de Ramsay-Hunt** se asocia a epilepsia mioclónica.

Se conocen más de 20 variantes de ataxia espinocerebelosa de herencia dominante, algunas de las cuales pueden manifestarse en la infancia. En este

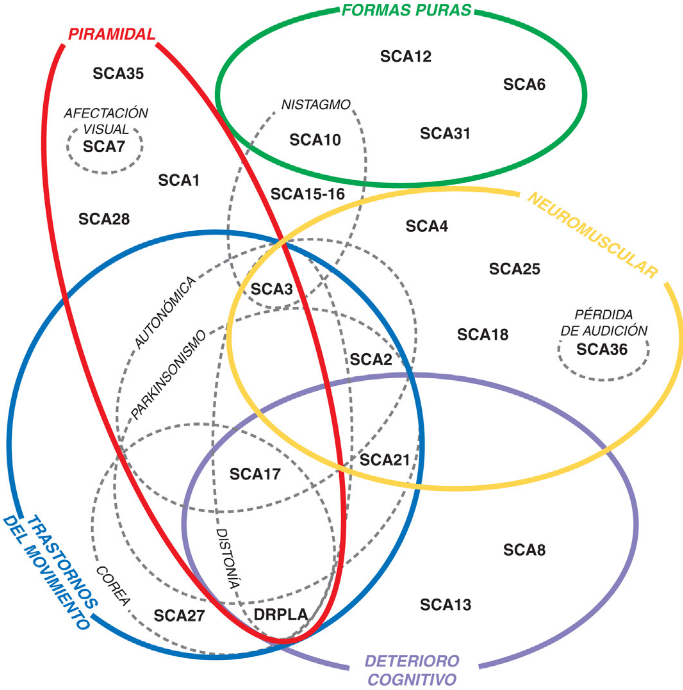

Fig. 615.1 Organización de las ataxias espinocerebelosas (SCA) según las características clínicas principales. *(De Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, et al: Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features,* Eur J Neurol *21:607-615, 2014, Fig 2.)*

grupo se incluye una variante asociada a repeticiones del trinucleótido CAG (poliglutamina) con expansiones microsatélites no codificantes. Las ataxias episódicas de herencia dominante causadas por una disfunción de canales de calcio o de potasio se manifiestan en forma de episodios de ataxia y debilidad muscular. Alguno de estos procesos puede responder a acetazolamida. Las **atrofias olivopontocerebelosas** de herencia dominante se caracterizan por ataxia, parálisis de pares craneales y alteraciones de la sensibilidad en la segunda o tercera década de la vida, pero pueden presentarse en la infancia con ataxia rápidamente progresiva, nistagmo, disartria y crisis comiciales.

Otras causas de ataxia degenerativa son la **enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher,** las **ceroidolipofuscinosis neuronales** y la **gangliosidosis GM$_2$** de comienzo tardío (v. cap. 617). Se han descrito formas de ataxia cerebelosa progresiva poco frecuentes asociadas al **déficit de vitamina E.** Se han reconocido a nivel molecular algunos casos de ataxia espinocerebelosa progresiva de herencia dominante a nivel molecular, que en ocasiones está causada por una expansión inestable de repeticiones de trinucleótidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.2 Corea, atetosis, temblor

Jennifer A. Vermilion y Jonathan W. Mink

El término **corea,** que significa «baile» en griego, se refiere a movimientos rápidos y caóticos que cambian de una parte del cuerpo a otra. Los individuos afectados a menudo se muestran inquietos y los movimientos son aleatorios. Con frecuencia muestran impersistencia motora en la exploración neurológica y se observan signos clásicos, como «lengua en resorte» (dificultad para mantener la lengua protruida) o «puño de ordeñador» (dificultad para mantener el puño cerrado). La corea suele producirse tanto en reposo como con el movimiento aunque ciertas acciones o posturas pueden exacerbarla. Los pacientes intentan a menudo incorporar los movimientos involuntarios, integrándolos dentro de los movimientos intencionados, haciendo que parezcan desasosegados. *La corea aumenta con el estrés y desaparece durante el sueño.* La corea se ha dividido tradicionalmente en formas primarias y secundarias; sin embargo, este esquema de clasificación de los trastornos del movimiento puede producir confusión dada la explosión reciente de descubrimientos genéticos en el campo. En su lugar puede ser más útil clasificar las causas de corea por su etiología: adquirida o hereditaria (tablas 615.8 y 615.9).

Tabla 615.8 Causas de corea adquirida

LESIONES ESTRUCTURALES DE GANGLIOS BASALES	
Ictus	
Enfermedad de moyamoya	
Malformaciones vasculares	
Hemorragia	
Parálisis cerebral coreoatetoide	
Postrasplante cardiaco (corea posbomba)	
Lesiones con efecto masa (linfoma del SNC, tumores cerebrales metastásicos)	
Placa de esclerosis múltiple	
Mielinolisis extrapontina	
Traumatismo	
TRASTORNOS PARAINFECCIOSOS Y AUTOINMUNES	
Corea de Sydenham postestreptocócica	
Corea secundaria a lupus eritematoso sistémico	
Corea secundaria a síndrome de anticuerpos antifosfolípido	
Encefalomielitis aguda diseminada	
Encefalitis antirreceptor NMDA	
Encefalitis de Rasmussen	
Corea *gravidarum*	
Encefalitis postinfecciosa o posvacunal	
Coreas paraneoplásicas	
TRASTORNOS INFECCIOSOS	
Encefalopatía por el VIH	
Toxoplasmosis	
Cisticercosis	
Difteria	
Endocarditis bacteriana	
Neurosífilis	
Escarlatina	
Encefalitis vírica (paperas, sarampión, varicela)	
TRASTORNOS METABÓLICOS O TÓXICOS	
Porfirira aguda intermitente	
Hiponatremia/hipernatremia	
Hipocalcemia	
Hipertiroidismo	
Hipoparatiroidismo	
Insuficiencia hepática/renal	
Envenenamiento por monóxido de carbono	
Alcohol metílico	
Tolueno	
Envenenamiento por manganeso	
Envenenamiento por mercurio	
Envenenamiento por organofosforados	
Feocromocitoma	
TRASTORNOS PSICÓGENOS	
TRASTORNOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS	
Agentes bloqueantes de dopamina (tras la abstinencia o como un síndrome tardío)	Fenotiazinas Butirofenonas Benzamidas
Fármacos antiparkinsonianos	L-DOPA Agonistas de dopamina Anticolinérgicos
Fármacos antiepilépticos	Fenitoína Carbamazepina Ácido valproico
Psicoestimulantes	Anfetaminas Metilfenidato Cocaína
Bloqueantes de los canales de calcio	Cinarizina Flunarizina Verapamilo
Otros	Litio Baclofeno Digoxina Antidepresivos tricíclicos Ciclosporina Esteroides/anticonceptivos orales Teofilina Propofol

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSIQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
COREA CARACTERÍSTICA PROMINENTE					
Ataxia-telangiectasia	AR	*ATM*	18 meses-3 años	Corea síntoma inicial a menudo; también tienen apraxia oculomotora, ataxia y distonía	Telangiectasias, aumento de infecciones sinopulmonares, incidencia aumentada de cáncer
Ataxia con apraxia oculomotora 1 y 2 (especialmente de tipo 1)	AR	*APTX*	Inicio más tarde que la ataxia-telangiectasia	Corea, distonía, apraxia oculomotora, ataxia, neuropatía distal sensitiva axonal	
Ataxia de Friedreich	AR	GAAn en *FRDA*	Más allá de 2 años, habitualmente adolescentes	Ataxia de la marcha, neuropatía axonal, arreflexia, respuesta plantar extensora. Pueden tener varios movimientos (temblor, distonía, corea, mioclonía). Descritos casos de corea sin signos cerebelosos	Miocardiopatía, diabetes
Discinesias relacionadas con *GNAO1*	AR	*GNAO1*	Infancia	Balismo, corea, discinesias orofaciales; pueden producir alternativamente síndrome de Ohtahara	
Corea benigna hereditaria	AD	*NKX2-1*	Antes de los 5 años	Corea; pueden tener mioclonía, discapacidad para el aprendizaje	Patología tiroidea, patología pulmonar
Corea benigna hereditaria con o sin «mioquimia» facial	AD	*ADCY5*	De la infancia a la adolescencia tardía	Corea, sacudidas coreicas faciales (previamente denominada mioquimia); pueden tener mioclonía o distonía	Algunas comunicaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Corea asociada a *PDE10A*	AD o AR	*PDE10A*	AD: infancia AR: lactancia	Corea, cambios estriatales en RM en la forma AD	
Discinesias paroxísticas no cinesigénicas	AD	*MR1*	Lactancia hasta 10 años	Distonía, corea o una combinación	
Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (síndrome de Costeff)	AR	*OPA3*	Lactancia	Atrofia óptica bilateral y corea precoz; espasticidad, ataxia y demencia más tarde	
Cataratas congénitas, dismorfia facial y neuropatía	AR	*CTDP1*	Lactancia o infancia	Neuropatía progresiva, desarrollo psicomotor atrasado, corea leve, hipomielinización, sordera	Alteraciones esqueléticas, cara dismórfica, cataratas congénitas, microcórnea, hipogonadismo
Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana	AD	CAGn en *atrofina 1*	Mayoritariamente adultos aunque vista en unos pocos niños	Neurodegeneración, corea, tics, demencia, crisis, ataxia, síntomas psiquiátricos	
Enfermedad /corea de Huntington	AD	CAGn en *HTT*	Desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida	Inicio más joven *sin* corea y con parkinsonismo, pero más tarde los adolescentes pueden manifestar corea, alteraciones emocionales similares a la forma adulta	
Enfermedad de Huntington-like-3 (EHL3)	AR	Ligada al cromosoma 4p15.3	Infancia	Neurodegeneración, corea, distonía, ataxia, demencia, crisis	
Calcificación idiopática de los ganglios basales (CIGB), inicio infantil (calcinosis estrio-pálido-dentada bilateral)	AR o AD	*SLC20A2* o *PDGFRB*	Desde la lactancia hasta la segunda década de vida	Tetraplejía, corea, deterioro cognitivo grave, microcefalia, calcificaciones de ganglios basales	Muerte temprana
Coreoacantocitosis	AR	*VPS13A*	Media de edad, 20 años aunque descrita en la infancia	Síntomas psiquiátricos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo) pueden preceder síntomas neurológicos Neurodegeneración, movimientos hipercinéticos progresivos (corea de extremidades, discinesias orofaciales, tics, distonía), demencia, crisis, deterioro cognitivo, polineuropatía sensitivo-motora	Acantocitosis, CK y/o transaminasas hepáticas aumentadas
Ataxia epinocerebelosa 1	AD	CAGn en *ATXN1*	Infancia	Neurodegeneración, ataxia progresiva, deterioro cognitivo leve disartria, oftalmoplejía, atrofia óptica, espasticidad, distonía o corea	

(Continúa)

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil *(cont.)*

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSIQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Ataxia espinocerebelosa 17	AD	CAGn o CAAn en *TBP*	Mayoritariamente adultos jóvenes aunque comunicado en algunos adolescentes	Neurodegeneración, síntomas psiquiátricos (depresión, alucinaciones), signos de liberación frontal, corea, distonía y parkinsonismo; puede haber alteraciones de la motilidad ocular	
Síndrome de Leigh	Ligado a X	*PDHA1*	Lactancia o infancia	Neurodegeneración, retraso psicomotor, hipotonía y pueden ser prominentes, corea y otros movimientos hipercinéticos, progresa a problemas de alimentación y deglución, nistagmo, oftalmoplejía, atrofia óptica, crisis Lesiones en los ganglios basales, cerebro, cerebelo, médula espinal	Acidosis láctica, insuficiencia respiratoria
Hiperglicinemia no cetósica (encefalopatía por glicina)	AR	*GLDC, GCST,* o *GCSH*	Neonatos/lactantes	Hipotonía, epilepsia mioclónica grave, deterioro cognitivo profundo, inquietud	Hiperglucemia
Necrosis estriatal bilateral infantil	AR	*NUP62*	Lactancia	Regresión del desarrollo, discapacidad intelectual, nistagmo pendular, atrofia óptica, disfagia, distonía, coreoatetosis, espasticidad y atrofia estriatal bilateral grave	
COREA A VECES PRESENTE					
Ataxia epinocerebelosa 7	AD	CAGn en *ATXN7*	Infancia	Trastorno neurodegenerativo mitocondrial, ataxia progresiva, disartria, disfagia, atrofia óptica, oftalmoplejía, espasticidad, puede haber distonía o corea	Degeneración retiniana
Enfermedad de Wilson	AR	*ATP7B*	Desde los 12 años hasta principio de los 20	Disartria, sialorrea, dismotilidad faríngea, torpeza, temblor («batiendo alas»), síntomas psiquiátricos (deterioro en la escuela, ansiedad, depresión, psicosis); corea y distonía variable	Disfunción hepática (hepatomegalia asimétrica, hepatitis aguda transitoria o fulminante), anillos corneales de Kayser-Fleischer
Enfermedad de Lesch-Nyhan	Ligado a X	*HPRT*	Infancia temprana	Conductas autolesivas, discapacidad intelectual, motora, signos piramidales, distonía superpuesta a hipotonía, puede haber corea o balismo, motilidad ocular anormal	Hiperuricemia, nefrolitiasis, gota
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN), forma clásica	AR	*PANK2*	Antes de los 6 años (en el inicio clásico)	Dificultades motoras progresivas, cambios de personalidad, deterioro cognitivo, disartria, espasticidad; más tarde inicio de movimientos (distonía lo más común, también pueden estar presente corea o temblor); signos del «ojo de tigre» en la RM cerebral	Degeneración retiniana pigmentaria, acantocitosis
Discinesia paroxística cinesigénica (DPC)	AD	*PRRT2*	1-20 años	Episodios cortos desencadenados por movimientos súbitos; la distonía es el movimiento más común, pero puede haber corea	
Hiperfenilalaninemia dependiente de biopterina (grupo de trastornos)	Habitual-mente AR	Múltiples causas genéticas	Neonato	Al principio, hipotónico con succión pobre, movimientos disminuidos y microcefalia; meses más tarde, crisis oculógiras, dificultades deglutorias, movimientos hipo e hipercinéticos variables, crisis, deterioro cognitivo	Nivel de fenilalanina elevado al nacer Síntomas autonómicos empiezan varios meses después
Aciduria glutárica	AR	*GCDH*	Primeros 6 meses	Hipotonía y temblores al nacer; a los 6-18 meses, movimientos hipercinéticos progresivos (distonía, coreoatetosis); puede haber crisis	

Tabla 615.9 Causas hereditarias de corea de inicio infantil *(cont.)*

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN ASOCIADO	EDAD DE INICIO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS O PSIQUIÁTRICAS	SÍNTOMAS SISTÉMICOS
Hemiplejia alternante de la infancia	AR	*ATP1A-3*	Neonato <18 meses	Episodios transitorios alternantes de hemiplejía/hemiparesia, ataques distónicos, movimientos oculares paroxísticos anormales, crisis, episodios de disfunción autonómica; entre ataques puede haber ataxia, distonía y/o coreoatetosis; la mayoría tienen discapacidad intelectual	
Deficiencia de semialdehído de succinato deshidrogenasa	AR	*ALDH5A*	De la lactancia a la infancia precoz	Discapacidad intelectual, disfunción del lenguaje pronunciada, rasgos autistas, hipotonía, agresión, ataxia, ansiedad, alucinaciones, puede haber coreoatetosis	

La **corea de Sydenham** (baile de san Vito) es la forma de corea adquirida más frecuente en la infancia. Aparece en el 10-20% de los pacientes con **fiebre reumática aguda,** normalmente semanas o meses después de una infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A (v. cap. 178). La incidencia máxima se alcanza entre los 8 y los 9 años, con un predominio femenino 2:1. Hay pruebas sólidas de que los estreptococos β-hemolíticos del grupo A favorecen la génesis de anticuerpos polirreactivos o de reactividad cruzada a través de un mimetismo molecular entre el estreptococo y los antígenos del huésped. Específicamente, los anticuerpos contra el epítopo *N*-acetil-β-d-glucosamina (GlcNAc) de los hidratos de carbono del estreptococo del grupo A se dirigen contra la β-tubulina intracelular y el lisogangliósido extracelular GM_1 en preparados de núcleo caudado y putamen de seres humanos. Estos anticuerpos también son capaces de dirigir la activación de la proteína cinasa II dependiente de calcio y calmodulina, que puede ser la responsable de las manifestaciones neurológicas de la corea de Sydenham al aumentar la liberación de dopamina en la sinapsis.

Las principales manifestaciones clínicas de la corea de Sydenham consisten en corea, hipotonía y labilidad emocional. El inicio suele desarrollarse en un periodo de horas a días, pero puede ser más abrupto. Generalmente, la corea es generalizada aunque con frecuencia asimétrica; no obstante, hasta en el 20% de los casos se manifiesta como hemicorea. A menudo, los padres describen al niño como con aspecto torpe y describen que se le caen los objetos mientras está en vigilia, cesando los movimientos con el sueño. La hipotonía se pone de manifiesto con el *signo pronador* (los brazos y las palmas de las manos giran hacia fuera cuando se mantienen por encima de la cabeza) y la *mano coreica* (concavidad de la mano extendida por flexión de la muñeca con extensión de los dedos). Cuando la corea y la hipotonía son intensas, el niño puede ser incapaz de alimentarse, vestirse o caminar sin ayuda. El lenguaje generalmente está afectado y en ocasiones es ininteligible. Son característicos los periodos de llanto incontrolable y los cambios bruscos de humor que pueden preceder a las alteraciones motoras. Los pacientes también pueden mostrar inatención, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, paranoia y aversión a hablar

La corea de Sydenham es un diagnóstico clínico; la combinación de la determinación de la concentración sérica de anticuerpos antiestreptolisina O en la fase aguda *y* en la de convalecencia puede ayudar a confirmar una infección estreptocócica aguda. No puede descartarse el diagnóstico aunque no se observe un incremento de la concentración. En todos los pacientes con corea de Sydenham se debe investigar una posible afectación cardiológica e instaurar una profilaxis antibiótica a largo plazo (p. ej., penicilina G benzatina, de 0,6 a 1,2 millones de UI por vía intramuscular cada 4 semanas, o penicilina V, 250 mg/12 h por vía oral) para disminuir el riesgo de una cardiopatía reumática con la recidiva; esto debería continuarse hasta que el paciente tenga 21 años. En los pacientes con corea invalidante, las opciones terapéuticas consisten en valproato, carbamazepina y antagonistas de los receptores dopaminérgicos. Históricamente, los datos sobre la eficacia de la prednisona, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) u otros inmunomoduladores han sido contradictorios, por lo que resulta difícil recomendar su uso rutinario. En un estudio aleatorizado a doble ciego de 37 niños con corea de Sydenham en el que se comparaba la administración de una dosis alta de prednisona (2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg) durante 4 semanas frente a la administración de un placebo, se comprobó que los corticoides disminuían significativamente el tiempo en alcanzar la remisión (54,3 días frente a 119,9 en los controles). Un ensayo clínico controlado aleatorizado de IGIV y plasmaféresis demostró una disminución global de la gravedad de la corea en los grupos de IGIV y plasmaféresis a 1 mes de seguimiento. Un estudio no ciego en Sudáfrica comparó IGIV con tratamiento estándar (penicilina y haloperidol) y mostró una mejoría en las escalas evolutivas hasta los 6 meses. Sin embargo, no hay evidencia de que la prednisona, IGIV o plasmaféresis modifiquen la tasa de recidiva o el pronóstico a largo plazo.

La corea de Sydenham suele resolverse espontáneamente en 1 año, aunque los síntomas pueden recurrir en el 20% de pacientes, aproximadamente, a pesar de la profilaxis con penicilina. La recurrencia remota de la corea es infrecuente, pero puede deberse a infecciones estreptocócicas, embarazo **(corea gravídica)** o uso de anticonceptivos orales.

Aunque con mucha menor frecuencia que la corea de Sydenham, el **lupus eritematoso sistémico (LES)** y el **síndrome de anticuerpo antifosfolípido (SAF)** (v. cap. 183) son una causa bien conocida de corea en los niños. En algunos casos, la corea puede ser el signo de presentación de estos trastornos y pueden ser indistinguibles clínicamente de una corea de Sydenham. En un estudio retrospectivo reciente de una serie pediátrica a gran escala se examinó la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido y su asociación a síntomas neuropsiquiátricos. Se observó una asociación significativa entre la presencia persistente de anticoagulante lúpico y la corea; sin embargo, solo 2 de los 137 pacientes de la cohorte tenían corea. No obstante, en un niño con corea de causa desconocida debe investigarse la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Otras causas de corea adquirida incluyen alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo), infecciosas (enfermedad de Lyme), inmunomediadas (síndrome de anticuerpo antirreceptor de *N*-metil-d-aspartato), vasculares (ictus, enfermedad de moyamoya, corea posbombeo), trastornos degenerativos hereditarios (enfermedad de Wilson) y fármacos (v. tabla 615.8). Aunque la corea es un síntoma característico de la enfermedad de Huntington en los adultos, los niños que desarrollan esta enfermedad suelen manifestar rigidez y bradicinesia **(variante de Westphal)** o distonía en lugar de corea.

Se han producido avances notables en el reconocimiento de los puntales genéticos de varias enfermedades que se manifiestan con corea. Aunque algunas entidades se presentan fundamentalmente con corea, otras tienen múltiples manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y sistémicas diferentes que acompañan al trastorno del movimiento (v. tabla 615.9). Por ejemplo la **corea hereditaria benigna** es una causa relativamente rara de corea en la infancia. Se presenta característicamente antes de los 5 años; la corea es estable o muy lentamente progresiva al inicio. Tiende a mejorar en la infancia tardía hasta la edad de adulto joven y con frecuencia remite en la edad adulta media. Con mayor frecuencia es secundaria a una mutación en el gen *NKX2-1,* el cual codifica la proteína factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1). La mayoría de los pacientes (80%) también tienen afectación pulmonar, tiroidea o de ambos. Aunque se considera que los niños son cognitivamente normales, hay comunicaciones de una incidencia aumentada de trastornos del aprendizaje y TDAH en esta población. El gen *ADCY5,* que codifica una adenilciclasa, se ha asociado a una forma de corea familiar benigna de inicio con movimientos paroxísticos que comienzan en cualquier momento desde la lactancia hasta la adolescencia tardía. La corea es el movimiento descrito con mayor frecuencia, aunque también hay comunicaciones de movimientos mioclónicos o distónicos. Se ha asociado frecuentemente a movimientos faciales coreicos que previamente fueron considerados como mioquimia facial (conocida como **discinesia familiar con mioquimia facial**). Curio-

samente, los movimientos en esta entidad pueden persistir durante el sueño. Los síntomas pueden fluctuar de tal modo que la corea puede ser paroxística; tienden a empeorar con acciones específicas y con ansiedad. Estos pacientes también tienden a permanecer estables o con un curso lentamente progresivo que tiende a estabilizarse e, incluso, a mejorar a edades medias. No se ha asociado a patología tiroidea o pulmonar; sin embargo, se ha comunicado insuficiencia cardiaca congestiva en cinco pacientes. Aunque estas entidades se denominan benignas, estos movimientos pueden ser discapacitantes y progresivos en algunos pacientes. Por consiguiente, algunos pacientes pueden requerir tratamiento sintomático. Aunque no hay ningún tratamiento probado en estas entidades, hay informes sobre el beneficio de bloqueantes del receptor de dopamina o de agentes agotadores. En unos pocos casos, se han observado beneficios con dosis bajas de levodopa. Se ha descrito una corea de inicio infantil pura, benigna, no progresiva en unos pocos pacientes asociada a mutaciones del gen *PDE10A,* que codifica una fosfodiesterasa. Los niños con mutaciones dominantes *de novo* presentan de forma característica hiperintensidades simétricas en T2 a nivel bilateral del estriado en los escáneres mediante RM cerebral. Se ha descrito en los niños con mutaciones homocigóticas recesivas un inicio a una edad más temprana y un curso clínico más grave.

Las discinesias paroxísticas pueden presentarse con corea o distonía, o ambas; sin embargo, la corea se asocia más frecuentemente a una **discinesia paroxística no cinesigénica (DPNC).** Este trastorno se presenta en la primera década de la vida, aproximadamente una tercera parte de los pacientes manifiestan síntomas en el primer año de vida. Los pacientes tienen, con frecuencia, tanto corea como distonía, aunque algunos pacientes solo presentan distonía. Los episodios pueden durar de minutos a horas, y los niños están normales entre episodios. Los episodios no se desencadenan por movimientos súbitos aunque pueden precipitarse por alcohol, cafeína o estrés emocional. Alrededor de la mitad de los pacientes refieren una sensación premonitoria o una sensación de ansiedad previa al episodio. Aunque se han implicado varios genes en este trastorno, el gen *MR-1* se asocia con mayor frecuencia a la DPNC. A menudo, los pacientes responden a benzodiazepinas.

Algunos trastornos hereditarios clasificados como síndromes atáxicos también manifiestan una corea significativa. Por ejemplo, la **ataxia-telangiectasia** aparece característicamente como un trastorno del movimiento mixto con ataxia, distonía y corea en la infancia temprana (de los 18 meses a los 3 años). Estos síntomas aparecen antes de la aparición de telangiectasias. A lo largo del tiempo, los niños tienen una progresión de la afectación apendicular y de la marcha, y habitualmente dejan de caminar en la infancia. Los niños también pueden presentar apraxia oculomotora (dificultad para iniciar movimientos oculares rápidos horizontales y verticales). La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo secundario a mutaciones del gen *ATM.* Puesto que este gen codifica una proteína implicada en los mecanismos de reparación del ADN, los niños afectados tienen un riesgo aumentado de infecciones sinopulmonares y de neoplasias linforreticulares. Cuando se sospecha la enfermedad, el estudio inicial implica la determinación del nivel de α-fetoproteína (AFP), que está anormalmente elevado en esta población. La **ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1 (AOA1)** también se asocia a un trastorno mixto del movimiento y es debido a mutaciones del gen *APTX,* que codifica la proteína ataxina. Hasta el 80% de los niños tienen corea y distonía como síntomas iniciales. Otros síntomas neurológicos incluyen apraxia oculomotora, ataxia y una neuropatía sensitiva axonal distal. El trastorno del movimiento tiende a ser de mayor gravedad en la fase temprana de la enfermedad y mejora a medida que progresa la enfermedad. Al contrario que en la ataxia-telangiectasia, el trastorno no se asocia a hallazgos cutáneos o a un aumento en la incidencia de cáncer.

La corea también puede ser una manifestación principal en niños de condiciones hereditarias que tienen un curso progresivo, grave. Por ejemplo, la **hipoplasia pontocerebelosa de tipo 2A (HPC-2A)** se asocia a corea presente desde edades jóvenes. En la evolución natural de 33 niños con este trastorno, la mayoría tuvo corea en los primeros 6 meses de vida. La HPC-2A se asocia a microcefalia adquirida, discinesias extrapiramidales y espasticidad. Estos niños tienen un retraso psicomotor significativo con fallecimiento temprano. Aunque se han implicado varios genes en las distintas formas de hipoplasia pontocerebelosa, la HPC-2A se asocia a mutaciones en el gen *TSEN54,* que codifica una proteína implicada en el empalme del ARNt. Las mutaciones en el gen *GNAO1,* que codifica la subunidad alfa de las proteínas G, se ha descrito como causante de una trastorno del movimiento particular en los niños afectados. Este gen ha sido descrito previamente como una causa de la encefalopatía epiléptica infantil temprana **(síndrome de Ohtahara).** No obstante, los niños afectados en su lugar muestran hipotonía, trastorno del desarrollo sin epilepsia y un trastorno del movimiento caracterizado por corea y balismo en la primera década de la vida. La corea tiende a comenzar de forma aguda durante una enfermedad. Algunos niños con mutaciones de *GNAO1* tienen un trastorno del movimiento grave sin crisis. Las discinesias orofaciales son habituales. A menudo, los niños tienen periodos de exacerbaciones de los movimientos que pueden acompañarse de cambios autonómicos. Estos movimientos pueden ser refractarios al tratamiento y conducir a la muerte de dos de los niños descritos en este estudio. La estimulación cerebral profunda ha sido propuesta como un tratamiento potencial para estos niños médicamente refractarios.

La **atetosis** se caracteriza por movimientos lentos, continuos, retorcidos que afectan repetidamente a la(s) misma(s) parte(s) del cuerpo, generalmente la parte distal de las extremidades, la cara, el cuello o el tronco. Al igual que la corea, la atetosis puede aparecer en reposo y a menudo se agrava por los movimientos voluntarios. Puesto que la atetosis suele coincidir con otros trastornos del movimiento, como corea **(coreoatetosis)** y distonía, a menudo resulta difícil distinguir cada entidad independientemente. La coreoatetosis se asocia a la parálisis cerebral, a la encefalopatía bilirrubínica y a otras lesiones de los ganglios basales; por tanto, suele verse asociada a **rigidez,** es decir, a un aumento del tono muscular de la misma intensidad en los músculos flexores y en los extensores independientemente de la dirección y de la velocidad del movimiento. Debe diferenciarse de la **espasticidad,** una variante de hipertonía dependiente de la velocidad («en navaja») que se aprecia con las disfunciones de la motoneurona superior. Al igual que en la corea, la atetosis y la coreoatetosis pueden verse también con lesiones hipóxico-isquémicas y con antagonistas dopaminérgicos.

El **temblor** es un movimiento rítmico y oscilatorio alrededor de un punto o un plano central como consecuencia de la acción de los músculos antagonistas. Puede afectar a las extremidades, a la cabeza, al tronco o la voz, y puede clasificarse según su frecuencia (lento [4 Hz], intermedio [4-7 Hz] y rápido [>7 Hz]) y según el contexto en el que es más evidente. El **temblor de reposo** es máximo cuando la zona afectada del cuerpo está inactiva y apoyada contra la gravedad, mientras que el **temblor postural** es más notable cuando el paciente mantiene una posición en contra de la gravedad. El **temblor de acción** se produce al realizar una actividad voluntaria y puede dividirse en **temblor cinético simple,** que se produce al mover una extremidad, y **temblor intencionado,** que se produce cuando el paciente dirige una extremidad hacia un objetivo, y es característico de afectación cerebelosa.

El **temblor esencial** (TE) es el trastorno del movimiento más frecuente en los adultos y el 50% de las personas diagnosticadas de TE manifiesta un inicio durante la infancia; por tanto, el TE puede ser el trastorno por temblor más frecuente también en la población pediátrica. La experiencia clínica en los trastornos del movimiento pediátricos sugiere que el TE es más frecuente en la población infantil de lo que sugieren los estudios publicados. Se trata de un cuadro autosómico dominante con una expresión variable, pero de penetrancia completa a los 60 años. Aunque no se conoce en detalle la genética del TE, se han relacionado con este cuadro al menos tres genes diferentes (*EMT1* en el cromosoma 3q13, *EMT2* en el cromosoma 2p22-25, *EMT3* en el cromosoma 6p23, *EMT4* en el cromosoma 16p11.2 y *EMT5* en el cromosoma 11q14.1). Además, los polimorfismos en el gen *LINGO1* (también conocido como *LRRN6A)* en el cromosoma 15q24 se han asociado a TE. Basándose en estudios de imagen funcional, parece que el defecto se localiza en los circuitos cerebelosos.

El TE se caracteriza por un temblor postural con una frecuencia de 4-9 Hz, bilateral y lentamente progresivo, que afecta a las extremidades superiores y que aparece en ausencia de otras causas conocidas de temblor. Es frecuente observar una asimetría leve, pero el TE rara vez es unilateral. Puede agravarse con acciones, como tratar de verter agua de una copa a otra. Los adultos afectados pueden referir antecedentes de mejoría con la ingesta de etanol. En la bibliografía sobre adultos existe un consenso sobre los criterios diagnósticos; sin embargo, no hay criterios específicos en niños. Al contrario que en los adultos, los niños no requieren una duración de los síntomas de 5 años para establecer el diagnóstico de un TE. La mayoría de los niños pequeños acuden para ser evaluados una vez que un progenitor, profesor o terapeuta aprecia la existencia de un temblor, más que porque el temblor cause alguna discapacidad. La mayoría de los niños con TE no requieren un tratamiento farmacológico. Si tienen dificultades para escribir o para alimentarse por sí mismos, puede ser de utilidad la terapia ocupacional y/o la aplicación de dispositivos de ayuda, como pesos en las muñecas o cubiertos pesados. Los adolescentes suelen referir más deterioro como consecuencia del TE. Los adolescentes que necesitan farmacoterapia suelen responder a los mismos medicamentos que los adultos, como el propranolol y la primidona. El propranolol, que por lo general se considera un tratamiento de primera línea, puede iniciarse a una dosis de 20-40 mg al día, ajustándola en función de sus efectos, y la mayoría de los pacientes responde a dosis de 60-80 mg/día. No debe usarse en pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias. La dosis inicial de primidona es de 12,5-25 mg a la hora de acostarse, aumentándola gradualmente con una dosificación dos veces al día. La mayoría de los pacientes responde a dosis de 50-200 mg/día. Otras opciones terapéuticas

para el TE mencionadas para adultos en la bibliografía son el atenolol, la gabapentina, la pregabalina, el topiramato y el alprazolam. Los tratamientos quirúrgicos, por lo general reservados para los adultos con temblor discapacitante refractario al tratamiento médico, consisten en estimulación cerebral profunda del tálamo y la talamotomía unilateral.

El **temblor fisiológico exagerado** es una de las etiologías más comunes de temblor en adolescentes. Este temblor aparece en gente sana y se caracteriza por una temblor de manos simétrico que a menudo es de mayor frecuencia y menor amplitud que el del TE. Los desencadenantes incluyen estrés emocional, fatiga, fiebre, hambre y levantarse tras el sueño. Las sustancias como la cafeína pueden potenciar un temblor. Los objetos pesados pueden disminuir la frecuencia del temblor.

En niños de 3-7 años, las dificultades de coordinación debidas a un **retraso del desarrollo** pueden manifestarse con un temblor no progresivo. Muchos niños con retraso motor probablemente tengan temblor de manos y tronco que es más evidente al realizar actividades motoras finas, como dibujar, utilizar tijeras o jugar con juguetes pequeños. La anamnesis muestra frecuentemente que estos niños van por detrás de los niños que se desarrollan normalmente en términos de habilidades motoras finas y groseras, y en la articulación del habla. La exploración muestra que los movimientos tienden a ser un temblor postural o intencional de una amplitud pequeña, regular o irregular. La marcha y la carrera pueden ser torpes. No se ha establecido un tratamiento basado en la evidencia para el temblor relacionado con un retraso del desarrollo, sin embargo, la derivación a terapia ocupacional puede ayudar a identificar las estrategias que mejoren la coordinación en estos niños.

El **síndrome del temblor infantil** es un trastorno de etiología desconocida que se presenta a la edad de 6-18 meses con regresión o un desarrollo en meseta, temblor grosero y anemia. Las etiologías potenciales incluyen deficiencias de vitamina B_{12}, hierro, zinc o magnesio.

Hay muchas otras causas secundarias de temblor infantil (tabla 615.10). El **temblor de Holmes,** denominado antiguamente temblor mesencefálico o rúbrico, se caracteriza por una frecuencia lenta y gran amplitud, aparece en reposo y de forma intencionada. Es un temblor sintomático que suele deberse a lesiones del tronco del encéfalo, del cerebelo o del tálamo. El **temblor psicógeno** se distingue por su carácter variable, inicio y final súbito, evolución no progresiva y se asocia con tareas selectivas, pero no ocasiona una discapacidad significativa. En algunos casos, el temblor puede aparecer como una manifestación de otro trastorno del movimiento, como el temblor de una posición o una tarea específica (p. ej., temblor al escribir), el temblor distónico y el temblor mioclónico.

Durante la evaluación de un niño con temblor es importante descartar algunos trastornos metabólicos frecuentes, como desequilibrios electrolíticos y enfermedades tiroideas, valorar la ingesta de cafeína y si el niño está tomando algún medicamento que puede provocar temblor. También es de suma importancia descartar la enfermedad de Wilson en adolescentes con un temblor característico, descrito como «batido de alas», porque es un cuadro tratable.

Tabla 615.10 Causas seleccionadas de temblor en la infancia
TEMBLORES BENIGNOS
Incremento del temblor fisiológico
Retraso del desarrollo
Crisis de estremecimiento
Agitación
Spasmus nutans
TEMBLORES POR LESIÓN ESTÁTICA/ESTRUCTURALES
Malformación cerebelosa
Ictus (sobre todo en el mesencéfalo o en el cerebelo)
Esclerosis múltiple
TEMBLORES HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS
Temblor familiar esencial
Premutación del cromosoma X frágil
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Huntington
Parkinsonismo juvenil (el temblor es infrecuente)
Degeneración nigropálida
TEMBLORES METABÓLICOS
Hipertiroidismo
Estados hiperadrenérgicos (como feocromocitoma y neuroblastoma)
Hipomagnesemia
Hipocalcemia
Hipoglucemia
Encefalopatía hepática
Déficit de vitamina B_{12}
Errores congénitos del metabolismo
Trastornos mitocondriales
FÁRMACOS/TOXINAS
Valproato, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, litio, antidepresivos tricíclicos, estimulantes (cocaína, anfetamina, cafeína, tiroxina, broncodilatadores), neurolépticos, ciclosporina, tolueno, mercurio, talio, amiodarona, nicotina, plomo, manganeso, arsénico, cianuro, naftaleno, etanol, lindano, inhibidores de la recaptación de serotonina
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
TEMBLORES FUNCIONALES (PSICÓGENOS)

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.3 Mioclonía

Jonathan W. Mink

La mioclonía se refiere a contracciones muy breves, abruptas, involuntarias, no suprimibles, erráticas (o una interrupción de contracciones) que implican a un músculo aislado o a un grupo muscular. La rapidez de estos movimientos se describa a menudo como *similar a un shock.* En algunos casos, la mioclonía puede desencadenarse mediante un estímulo sensitivo (mioclonía refleja, el ejemplo más común es la respuesta acústica al sobresalto en la infancia) o movimientos volitivos (mioclonía de acción). Está presente en situaciones normales y patológicas tanto epilépticas como no epilépticas. La mioclonía epiléptica se describe en el capítulo 611. La clasificación etiológica de la mioclonía se resume en la tabla 615.11.

La **mioclonía fisiológica** se produce en individuos sanos en contextos específicos. Incluye entidades como hipo, inicios del sueño y mioclonía del sueño. Los inicios del sueño, también conocido como mioclonía hípnica o hipnagógica, se producen durante el comienzo del sueño. A menudo se acompañan de una sensación de caída. La mioclonía del sueño (mioclonía nocturna) también es una parte de la fisiología normal del sueño. Se produce característicamente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) debido a un fallo transitorio de la inhibición del tronco del encéfalo. La mioclonía del sueño tiende a persistir a lo largo de toda la vida. No requiere tratamiento.

La **mioclonía benigna** puede aparecer asociada a etapas específicas del desarrollo. La mioclonía benigna neonatal del sueño se caracteriza por sacudidas mioclónicas repetitivas que se producen durante el sueño. La mioclonía es característicamente más distal que proximal y es más prominente en las extremidades superiores que en las inferiores. La mioclonía puede ser focal, multifocal, unilateral o bilateral. Característicamente, los movimientos se producen en grupos de sacudidas a 1-5 Hz durante un periodo de varios segundos. La mioclonía benigna neonatal del sueño comienza durante la primera semana de vida, disminuye en el segundo mes y habitualmente desaparece antes de los 6 meses. Es más probable que los movimientos se produzcan durante el sueño quieto (no REM), aunque se han descrito en todas las fases del sueño. Despertar al bebé produce un cese abrupto de los movimientos. La exploración neurológica y la evolución son normales.

También puede producirse mioclonía con la fiebre en niños por otra parte normales. Las sacudidas mioclónicas pueden ser bastante frecuentes, pero son autolimitadas, cesando cuando se resuelve la fiebre. La mioclonía febril puede ser más habitual en niños más pequeños. No se requiere tratamiento.

El **síndrome opsoclono-mioclono (ataxia) (SOM/SOMA)** se caracteriza por una combinación de movimientos oculares involuntarios caóticos (opsoclono), mioclonía multifocal y ataxia. Característicamente comienza de forma abrupta en la infancia temprana, con mayor frecuencia antes de los 5 años. Un diagnóstico erróneo frecuente es la ataxia cerebelosa aguda (ACA) porque tanto la ACA como el SOMA tiene alteraciones subagudas, progresivas de la marcha, inestabilidad truncal e irritabilidad conductual. Los niños irritables son difíciles de explorar exhaustivamente, lo que se añade al reto de discernir entre la presencia de una mini-mioclonía multifocal y una mioclonía de acción más ataxia en un niño con SOMA frente a inestabilidad, ataxia truncal y apendicular en la ACA. En su pico, el SOMA puede producir una discapacidad marcada al niño.

El SOMA es una condición autoinmune en la que existe una circulación de células B anómalas en el sistema nervioso central. Puede seguir a una

Tabla 615.11 Causas seleccionadas de mioclonía en niños

CAUSAS FISIOLÓGICAS Hipo Sacudidas hípnicas (inicios del sueño) Mioclonía nocturna (sueño)
CAUSAS DEL DESARROLLO Mioclonía neonatal benigna del sueño Mioclonía benigna de la infancia temprana Mioclonía con fiebre
ENFERMEDADES POR DEPÓSITO Enfermedad de Gaucher juvenil (tipo III) Sialidosis de tipo 1 (mioclonía-mancha rojo cereza) Gangliosidosis GM_1 Lipofuscinosis neuronales ceroides (infantil tardía)
ENFERMEDADES DEGENERATIVAS HEREDITARIAS Atrofia dentado-rubra-pálido-luisiana (ADRPL) Enfermedad de Huntington Ataxia mioclonía progresiva Síndrome de Ramsay Hunt Encefalopatía mioclónica temprana Encefalitis de Rasmussen
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y POSTINFECCIOSAS Meningitis (vírica o bacteriana) Encefalitis Virus de Epstein-Barr (VEB) Virus Coxsackie Influenza Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)
CAUSAS METABÓLICAS Uremia Insuficiencia hepática Trastornos electrolíticos Hipoglucemia o hiperglucemia Aminoacidurias Acidurias orgánicas Trastornos del ciclo de la urea Mutaciones *POLG1* Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios ictus-like (MELAS) Deficiencia de biotinidasa (generalmente epiléptico) Deficiencia de cobalamina (infantil) Síndrome de Leigh
CAUSAS TÓXICAS Fármacos psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos) Antibióticos (penicilina, cefalosporinas, quinolonas) Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, benzodiazepinas [en lactantes], vigabatrina) Opiáceos Anestésicos generales Fármacos antineoplásicos Estricnina, tolueno, plomo, monóxido de carbono, mercurio
HIPOXIA Síndrome de Lance-Adams
CAUSAS FUNCIONALES (PSICÓGENAS)

infección viral en bastantes casos. Una gran proporción de niños (40% en una estimación) con SOMA tienen un neuroblastoma, un tumor de la cresta neural potencialmente letal (v. cap. 525). A la inversa, solo una pequeña proporción de niños con un neuroblastoma (probablemente <5%) tienen un SOMA. El inicio subagudo del SOMA y la asociación con tumores de la cresta neural apoyan una etiología autoinmune paraneoplásica. Hasta la fecha, la búsqueda intensiva de múltiples autoanticuerpos circulantes, incluidos anticuerpos contra dianas de las células de Purkinje, no ha identificado ningún anticuerpo único, presente constantemente, asociado a la enfermedad.

El SOMA es un diagnóstico clínico. En la presencia de una irritabilidad subaguda, temblor y ataxia debe considerarse un diagnóstico de SOMA y los niños diagnosticados de ACA deben continuar siendo monitorizados por la aparición de síntomas característicos de un SOMA. La presencia de opsoclono tiene un valor predictivo positivo alto para SOMA, aunque su ausencia no tiene un valor predicativo negativo alto. Por eso, dado que el opsoclono puede ser sutil, intermitente o tardío, los facultativos y los padres deben continuar observándolo. La RM cerebral debería ser normal y el líquido cefalorraquídeo, anodino. No se han establecido clínicamente estudios inmunológicos para este diagnóstico. La búsqueda de un neuroblastoma debería ser exhaustiva y persistente en este contexto clínico. La RM con gadolinio o la TC de tórax y abdomen con contraste tienen el rendimiento más alto. Pueden considerarse estudios de medicina nuclear mediante escáner PET con ^{131}I-MIBG (metayodobenzilguanidina) o ^{111}In-penetreótido (ligando del receptor de somatostatina) y la recolección de orina de 24 horas para catecolaminas y la enolasa neuronal específica aunque tienen un rendimiento menor.

Se requiere un tratamiento multimodal para el SOMA. Si está relacionado con un neuroblastoma, el niño probablemente necesitará tratamientos inmunomoduladores incluso si se identifica y se reseca un tumor. Se recomiendan los protocolos con hormona adrenocorticotropa (ACTH) basados en el consenso de expertos y la experiencia clínica. Además de la ACTH, puede ser necesario el tratamiento combinado con IGIV, plasmaféresis, rituximab u otros tratamientos inmunomoduladores. También puede ser beneficioso el tratamiento farmacológico sintomático y la terapia conductual para la mioclonía, los problemas de comportamiento, agresión e insomnio. Pueden ser beneficiosos la fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia. En la mayoría de los casos, la evolución cognitiva es subóptima.

En la tabla 615.11 se enumeran las causas de otros tipos de mioclonías.

El tratamiento de la mioclonía es sintomático y puede no ser efectivo en bastantes casos. La mioclonía cortical puede responder a benzodiazepinas y habitualmente se trata con clonazepam (aunque puede empeorar la mioclonía del sueño). A veces es útil el ácido valproico, aunque debe usarse con precaución debido a su capacidad para producir temblor como un efecto secundario, con la consiguiente confusión de los síntomas. Otros medicamentos para epilepsia, incluidos levetiracetam y zonisamida, pueden ser eficaces en algunas formas de mioclonía. La carbamazepina puede empeorar la mioclonía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

615.4 Distonía

Shannon L. Dean y Erika U. Augustine

La distonía es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares mantenidas que habitualmente producen movimientos de torsión repetitivos o posturas anormales. Las principales causas de distonía son la distonía generalizada, los fármacos, los trastornos metabólicos y la asfixia perinatal (tablas 615.12 y 615.13).

DISTONÍAS HEREDITARIAS PRIMARIAS

La distonía generalizada primaria, también denominada distonía de torsión o *distonía muscular deformante* (DMD) está causada por diferentes alteraciones genéticas con inicio en la infancia (fig. 615.2). Una variante, que aparece en la población de judíos askenazíes, es producida por una mutación dominante en el gen *DYT1* que codifica una proteína denominada torsina A que se une a la adenosina trifosfato (ATP). El síntoma inicial de la distonía *DYT1* durante la infancia con frecuencia es una postura unilateral intermitente de una extremidad inferior que adopta una posición extendida y rotada. A la larga se pueden ver afectadas las cuatro extremidades y la musculatura axial, pero la distonía también puede quedar localizada en una extremidad. Puede haber afectación craneal en la distonía *DYT1,* pero es infrecuente en comparación con las distonías no *DYT1.* El espectro clínico es amplio, variando incluso dentro de una misma familia. Se debe considerar la posibilidad de este cuadro aunque no haya antecedentes familiares de distonía, dada la expresión clínica variable dentro de una misma familia.

Se han identificado más de una docena de locus genéticos de la distonía de torsión *(DYT1-DYT24).* Una de estas es el trastorno autosómico dominante **distonía sensible a L-dopa (DSD, *DYT5a*),** también denominada

Tabla 615.12 Causas de distonía en la infancia

LESIÓN ESTÁTICA/TRASTORNOS ESTRUCTURALES Parálisis cerebral Lesión hipóxica-isquémica Encefalopatía bilirrubínica Traumatismo craneal Encefalitis Tumores Ictus en los ganglios basales (que puede deberse a anomalías vasculares o a varicela) Malformaciones congénitas	**ENFERMEDADES METABÓLICAS** Aciduria glutárica de los tipos 1 y 2 Deficiencias de acil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa Distonía sensible a dopa Deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa Ácido aminolevulínico deshidratasa Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina Trastornos mitocondriales Enfermedad de Wilson Deficiencia de vitamina E Homocistinuria Aciduria metilmalónica Tirosinemia
TRASTORNOS HEREDITARIOS/DEGENERATIVOS DYT1 (distonía primaria de torsión, *TOR1A*) DYT2 (distonía de inicio temprano con afectación craneocervical, autosómica recesiva) DYT3 (distonía parkinsonismo ligado a X de inicio en el adulto, *TAF1*) DYT4 (distonía espasmódica de inicio en el adulto, *TUBB4A*) DYT5 (distonía sensible a dopa, *GCH1*) DYT6 (distonía de torsión de inicio en el adulto con afectación craneocervical y laríngea, *THAP1*) DYT7 (distonía cervical de inicio en el adulto) DYT8 (discinesia paroxística no cinesigénica, *MR1*) DYT10 (discinesia paroxística cinesigénica, *PRRT2*) DYT11 (mioclonía-distonía, *SGCE*) DYT12 (distonía-parkinsonismo de inicio rápido, *ATP1A3*) DYT18 (discinesia paroxística inducida por el ejercicio, *SLC2A1*) DYT23 (distonía craneocervical con temblor de extremidades, *ANO3*) Enfermedad de Fahr (a menudo causada por enfermedad hipoparatiroidea) Neurodegeneración asociada a acumulación neuronal cerebral de hierro Enfermedad de Huntington (sobre todo la variante Westphal, IT15-4p16.3) Ataxias espinocerebelosas (SCA, incluida SCA3/enfermedad de Machado-Joseph) Ceroidolipofuscinosis neuronal (CLN) Síndrome de Rett Necrosis estriatal Enfermedad de Leigh Neuropatía ocular hereditaria de Leber (LHON) Neuroacantocitosis Síndrome HARP (hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración pálida) Ataxia-telangiectasia Mutaciones *POLG1* Enfermedad de Tay-Sachs Enfermedad de Sandhoff Niemann-Pick de tipo C Gangliosidosis GM_1 Neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN) Leucodistrofia metacromática (LDM) Enfermedad de Lesch-Nyhan Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN)	**FÁRMACOS/TOXINAS** Fármacos neurolépticos y antieméticos (haloperidol, clorpromazina, olanzapina, risperidona, proclorperazina) Calcioantagonistas Estimulantes (anfetamina, cocaína, alcaloides ergotamínicos) Antiepilépticos (carbamazepina, difenilhidantoína) Talio Manganeso Monóxido de carbono Etilenglicol Cianuro Metanol Picadura de avispa **TRASTORNOS PAROXÍSTICOS** Coreoatetosis paroxística cinesigénica (CPC) Coreoatetosis paroxística no cinesigénica (CPNC) Distonía paroxística inducida por ejercicio (DPE) Migraña compleja Hemiplejía alternante de la infancia Tortícolis paroxística de la lactancia **TRASTORNOS QUE SIMULAN UNA DISTONÍA** Crisis comiciales tónicas (incluida la distonía paroxística nocturna causada por crisis nocturnas del lóbulo frontal) Malformación de Arnold-Chiari de tipo II Subluxación atlantoaxoidea Siringomielia Masa de la fosa posterior Malformación de la columna cervical (incluido el síndrome de Klippel-Feil) Desviación oblicua de la mirada con diplopía vertical causante de torsión cervical Artritis reumatoide juvenil Síndrome de Sandifer (asociado con hernia de hiato en lactantes) *Spasmus nutans* Tics Masturbación del lactante Espasticidad Miotonía Rigidez Síndrome del hombre rígido Síndrome de Isaac (neuromiotonía) Enfermedad del sobresalto (hiperekplexia) Síndrome neuroléptico maligno Herniación central con postura de descerebración/decorticación Distonía psicógena

De Sanger TD, Mink JW: Movement disorders. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds): *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*, 5e, Philadelphia, 2012, WB Saunders, Box 68-2.

síndrome de Segawa. El gen de la DSD codifica la guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1, enzima que limita el ritmo de síntesis de la tetrahidrobiopterina, que es un cofactor para la síntesis de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina. Así pues, la mutación genética da lugar a un déficit de dopamina. Su característica distintiva, sobre todo en adolescentes y adultos, es la fluctuación diurna: los síntomas empeoran a medida que avanza el día y pueden mejorar transitoriamente con el sueño. Los casos de inicio precoz, que suelen debutar como un retraso de la adquisición de la marcha o una marcha anómala, debido a la distonía de una de las extremidades inferiores, pueden confundirse fácilmente con una parálisis cerebral distónica. Debe señalarse que, en presencia de distonía progresiva, de fluctuación diurna, o si se pierde una habilidad motora alcanzada previamente, debería revisarse un diagnóstico previo de parálisis cerebral. **La DSD responde de forma llamativa a dosis diarias bajas de levodopa.** La sensibilidad a la levodopa es un beneficio mantenido, incluso aunque el diagnóstico se retrase durante años, siempre y cuando no se hayan desarrollado contracturas. Más raramente, este trastorno está producido por una forma autosómica recesiva debido a mutaciones del gen de la tirosina hidroxilasa *(TH)*.

La **distonía mioclónica (DYT11),** producida por mutaciones en el gen épsilon-sarcoglucano *(SCGE)*, se caracteriza por una distonía que afecta a las extremidades superiores, la cabeza y el cuello, así como por movimientos

Tabla 615.13 Ejemplos de distonía primaria y secundaria en la infancia

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES
Aciduria glutárica de tipo 1	Macrocefalia Crisis encefalopáticas RM: necrosis del estriado
Ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17)	Ataxia Demencia, síntomas psiquiátricos Parkinsonismo
Déficit de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DDAAA)	Retraso del desarrollo Crisis oculógiras Disfunción autonómica Hipotonía
Déficit de tirosina hidroxilasa	Encefalopatía de la lactancia, hipotonía Crisis oculógiras, ptosis Síntomas autónomos Menos fluctuación diurna que la DSD
Distonía de comienzo rápido con parkinsonismo (DYT12)	Comienzo agudo Distribución cara > brazo > pierna Signos bulbares notables
Distonía DYT1	Comienza en la extremidad inferior y luego se generaliza
Distonía inducida por fármacos	
Distonía mioclónica	Mioclonías Afectación de la cabeza y la extremidad superior
Distonía sensible a dopa (DSD)	Fluctuación diurna
Enfermedad de Huntington	Parkinsonismo Epilepsia Antecedentes familiares de enfermedad de Huntington
Gangliosidosis GM_1 de tipo 3	Talla baja, displasia esquelética Distonía orofacial Trastornos del lenguaje/deglución Parkinsonismo RM: hiperintensidad del putamen
Hemiplejía alternante de la infancia	Hemiplejía/tetraplejía episódica Movimientos oculares anormales Síntomas autonómicos Epilepsia Deterioro global del desarrollo Desencadenantes ambientales de las crisis
Mutación del gen *ARX* (ligada al cromosoma X)	Varones Deterioro cognitivo Epilepsia con espasmos en flexión en el periodo de lactante Malformación cerebral
Neuroacantocitosis	Distonía oromandibular y lingual
Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral	Deterioro cognitivo Degeneración pigmentaria retiniana, atrofia óptica
Querníctero (encefalopatía bilirrubínica)	Ictericia en la lactancia Hipoacusia Deterioro de la mirada hacia arriba Displasia del esmalte RM: lesiones hiperintensas en el globo pálido
Síndrome de Aicardi-Goutières	Encefalopatía, regresión del neurodesarrollo Microcefalia adquirida Pirexias estériles Lesiones en los dedos, orejas (eritema pernio) Epilepsia TC: calcificación de los ganglios basales
Síndrome de distonía-sordera-neuropatía óptica	Hipoacusia neurosensorial en los primeros años de la infancia Psicosis Atrofia óptica en la adolescencia
Síndrome de dolor regional complejo	Afectación de la extremidad inferior Dolor intenso
Síndrome de Leigh	Retrasos motores, debilidad, hipotonía Ataxia, temblor Elevación del lactato RM: lesiones hiperintensas simétricas bilaterales en los ganglios basales o en el tálamo
Síndrome de Lesch-Nyhan (ligado al cromosoma X)	Varones Comportamiento autolesivo Hipotonía Distonía oromandibular, estridor inspiratorio Apraxia oculomotora Deterioro cognitivo Elevación del ácido úrico
Síndrome de Rett	Mujeres Regresión del neurodesarrollo después de un periodo de desarrollo normal Movimientos estereotipados de las manos Microcefalia adquirida Epilepsia
Tics	Movimientos estereotipados Urgencia premonitoria, suprimible
Tortícolis paroxística benigna del lactante	Episódico Solamente distonía cervical Antecedentes familiares de migraña

mioclónicos en dichas regiones. Aunque suele combinarse la distonía con las mioclonías, cada una de estas manifestaciones puede aparecer por separado. Cuando son repetitivas, las mioclonías pueden adoptar el aspecto de un temblor, denominado *temblor distónico.* La mejoría de los síntomas tras la ingestión de alcohol, relatada por familiares adultos de la persona afectada, puede ser una pista de suma utilidad para el diagnóstico.

Al igual que en otras distonías hereditarias, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, de la distribución y de la intensidad de la distonía dentro de una misma familia es considerable. En las distonías primarias, aunque las características clínicas principales son motoras, puede haber mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos mayores. El síndrome de distonía mioclónica se ha relacionado con trastornos de ansiedad y con trastornos obsesivo-compulsivos. En estos pacientes habrá que descartar la posibilidad de trastornos psiquiátricos asociados.

DISTONÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Diversos medicamentos son capaces de provocar movimientos involuntarios o trastornos del movimiento inducidos por fármacos, tanto en niños como en adultos. Los antagonistas de la dopamina, como antipsicóticos (p. ej., haloperidol) y antieméticos (p. ej., metoclopramida, proclorperazina), así como los antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, aripiprazol), pueden producir reacciones distónicas o TMIF tardíos. Las **reacciones distónicas agudas** que aparecen en los primeros días tras la exposición afectan típicamente a cara y cuello, manifestándose en forma de tortícolis, tortícolis posterior, crisis oculógiras o protrusión de la lengua. Pueden producirse casos con presentación potencialmente letal, con laringoespasmo y compromiso de las vías respiratorias, que requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. La administración de difenhidramina a una dosis de 1-2 mg/kg/dosis i.v. (dosis máxima de 50 mg) puede revertir rápidamente la distonía

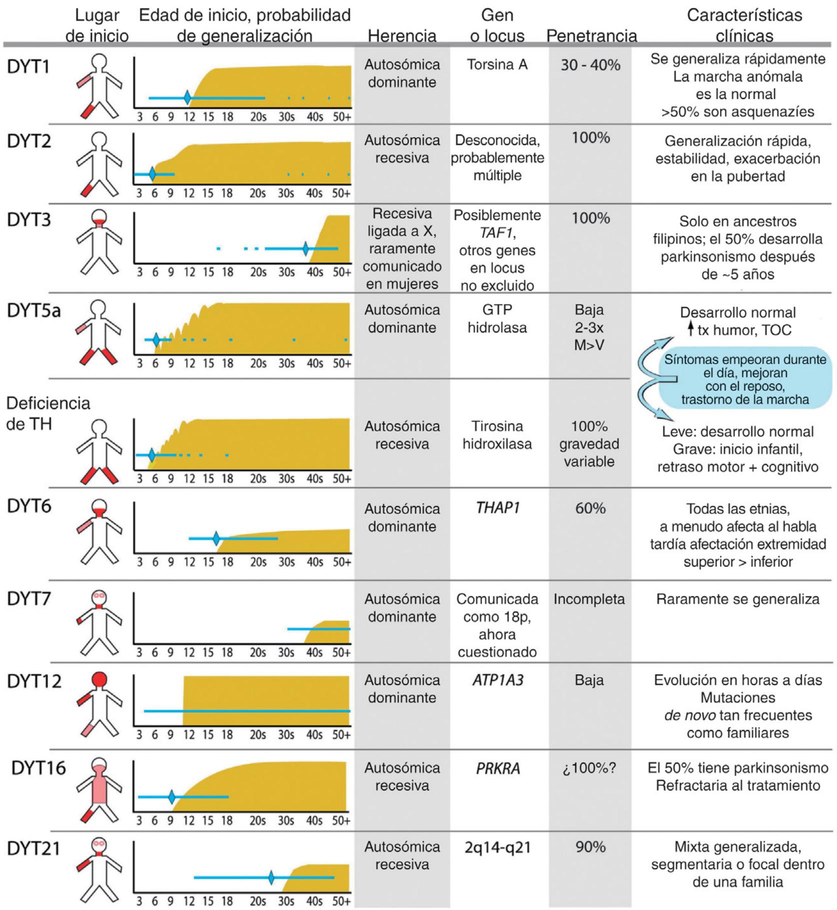

Fig. 615.2 Síndromes con distonía como presentación o como característica predominante; se enumeran las distonías primarias o síndromes distonía-plus que habitualmente comienzan con distonía. Los lugares más frecuentes de inicio de distonía se indican sobre el homúnculo en *rojo*, los lugares de inicio menos frecuente en *rosa*. La distribución en edad de inicio se indica mediante una *barra azul*, la edad media mediante un *diamante azul* y casos raros atípicos se indican mediante *guiones azules fuera de la línea*. Las tasas típicas de progresión y la probabilidad de generalización se indican mediante marcas amarillas. Obsérvese que los homúnculos y las marcas representan las presentaciones clínicas más habituales, pero no son infrecuentes las variaciones de estos patrones *(De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype,* Neurol Clin *31:969-986, 2013, Fig 1.)*

asociada a fármacos. El grado de potencia del antagonista dopaminérgico, una edad joven y el antecedente de reacciones distónicas pueden ser factores predisponentes. También se han descrito reacciones distónicas agudas con cetirizina.

El **síndrome neuroléptico maligno** se caracteriza por una intensa rigidez con fiebre alta, síntomas autonómicos (taquicardia, diaforesis), delirio y distonía, y aparece típicamente pocos días después de comenzar o de aumentar la dosis de un neuroléptico, o bien en el contexto de la abstinencia de un fármaco dopaminérgico. A diferencia de una reacción distónica aguda, que aparece en cuestión de días, el síndrome neuroléptico maligno aparece típicamente al mes de la instauración o del aumento de la dosis de la medicación.

La **discinesia tardía,** caracterizada por movimientos involuntarios de comienzo tardío, se desarrolla en el contexto de un tratamiento crónico con neurolépticos, habitualmente de más de 3 meses. La afectación de la cara y más concretamente de la boca, los labios y la mandíbula, con masticación o protrusión de la lengua, son signos característicos. El riesgo de discinesia tardía, que es mucho menos frecuente en niños comparado con los adultos, aumenta en relación con el incremento de la dosis de la medicación, la duración del tratamiento y la polimedicación. Hay datos que sugieren que los niños con trastornos del espectro autista pueden tener más riesgo de desarrollar este trastorno del movimiento inducido por fármacos. A diferencia de las reacciones distónicas agudas y del síndrome neuroléptico maligno, es posible que no se consiga revertir los síntomas clínicos a pesar de retirar el fármaco causal. En dichos pacientes puede ser de utilidad la administración de fármacos que producen una depleción de dopamina, como la reserpina o la tetrabenazina.

Las dosis terapéuticas de difenilhidantoína, carbamazepina o valproato en raras ocasiones producen distonía progresiva en niños con epilepsia, sobre todo en los que tienen anomalías cerebrales estructurales subyacentes.

Durante la evaluación de un episodio de distonía de comienzo reciente es muy importante recabar una historia detallada de las prescripciones y de la potencial exposición a medicamentos.

PARÁLISIS CEREBRAL

Véase el capítulo 616.1.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Los **trastornos del metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos,** de los que forma parte la DSD, se manifiestan durante el periodo de lactante y en la infancia temprana, como distonía, hipotonía, crisis oculógiras y/o síntomas autónomos. Las comorbilidades habituales, como epilepsia, retraso del desarrollo y microcefalia, que también se encuentran en la parálisis cerebral y en otros trastornos más frecuentes, probablemente contribuyan a infradiagnosticar este grupo de enfermedades raras. Entre los trastornos más frecuentes de este grupo de enfermedades están la DSD, el déficit de tirosina hidroxilasa y el déficit de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Las anomalías del transportador de dopamina (DAT) también pueden presentarse en la lactancia con distonía.

La **enfermedad de Wilson** es un error congénito autosómico recesivo del transporte del cobre caracterizado por cirrosis hepática y cambios degenerativos del SNC, sobre todo de los ganglios basales (v. cap. 384.2). Se han identificado varias mutaciones en el gen de la enfermedad de Wilson *(WND),* responsables de la variabilidad de los síntomas de presentación de este cuadro. Las manifestaciones neurológicas rara vez aparecen antes de los 10 años y el signo inicial suele ser una distonía progresiva. Los temblores de las extremidades se desarrollan inicialmente de forma unilateral, pero con la evolución son más amplios, generalizados e invalidantes. Otros signos neurológicos de la enfermedad de Wilson guardan relación con una enfermedad progresiva de los ganglios basales, como parkinsonismo, disartria, disfonía y coreoatetosis. La ataxia y los signos piramidales son menos frecuentes. La RM y la TC muestran dilatación ventricular en los casos avanzados, con atrofia del cerebro, del cerebelo y/o del tronco del encéfalo, junto con un cambio en la intensidad de la señal en los ganglios basales, en el tálamo y/o en el tronco del encéfalo, sobre todo en la zona mesencefálica.

La **degeneración asociada al déficit de pantotenato cinasa** es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo infrecuente. Muchos pacientes presentan mutaciones en la pantotenato cinasa 2 *(PANK2)* localizada en las mitocondrias neuronales. El cuadro suele empezar antes de los 6 años y se caracteriza por una distonía rápidamente progresiva, rigidez y coreoatetosis. La espasticidad, las respuestas plantares extensoras, la disartria y el deterioro intelectual se vuelven evidentes durante la adoles-

cencia, y la muerte suele sobrevenir al principio de la edad adulta. La RM muestra hipodensidad en las secuencias potenciadas en T2 en el globo pálido (que se corresponde con depósito de hierro) e hiperintensidad en la zona anteromedial (necrosis tisular y edema), que se conoce como *signo de ojo de tigre* (fig. 615.3). La exploración neuropatológica indica una acumulación excesiva de pigmentos que contienen hierro en el globo pálido y en la sustancia negra. De modo similar se han reconocido trastornos similares de alto contenido férrico cerebral sin mutaciones de la *PANK2,* incluidas la neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN), la neurodegeneración asociada a proteína de membrana mitocondrial (MPAN), la neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsora (BPAN), como son la distrofia neuroaxonal infantil, la neuroferritinopatía, la aceruloplasminemia y otras, han sido agrupados como trastornos neurodegenerativos con acúmulo de hierro cerebral. Los patrones del depósito de hierro visualizados en la RM cerebral son útiles para distinguir estos trastornos.

La **enfermedad de los ganglios basales sensibles a biotina** se manifiesta con episodios de distonía aguda, oftalmoplejía externa y encefalopatía. La causa es una mutación del gen *SLC19A3.* En la RM se observa una afectación de los ganglios basales, con edema vasogénico y el signo del *ala de murciélago* (fig. 615.4). **El tratamiento con biotina y tiamina produce la mejoría en 2-4 días.**

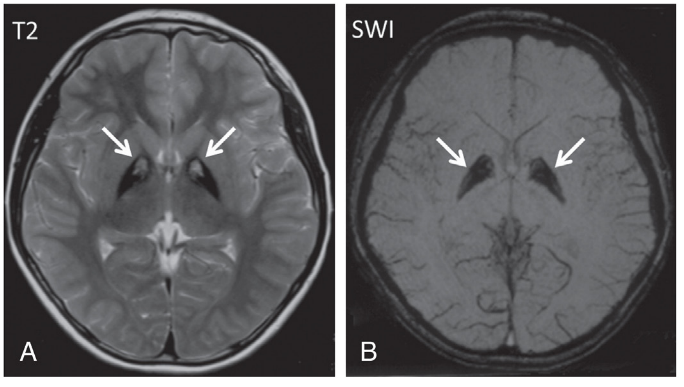

Fig. 615.3 Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (PKAN). **A,** Imagen de RM axial potenciada en T2 donde se observa una hipointensidad simétrica en los globos pálidos de forma bilateral (signo del «ojo del tigre», *flechas*). **B,** Imagen de RM axial potenciada en susceptibilidad (SWI) que muestra hipointensidad en los globos pálidos correspondiente a un aumento de la acumulación de hierro *(flechas). (De Bosemani T, Meoded A, Poretti A: Susceptibility-weighted imaging in pantothenate kinase-associated neurodegeneration,* J Pediatr *164:212, 2014.)*

Aunque una distonía aislada puede ser la primera manifestación de un trastorno neurodegenerativo, este grupo de enfermedades debe considerarse fundamentalmente en pacientes con signos de una enfermedad sistémica (p. ej., organomegalia, talla baja, hipoacusia, deterioro de agudeza visual, epilepsia) y en aquellos con episodios de afectación grave, o con evidencia de regresión o de deterioro cognitivo. En la tabla 615.12 se enumeran otras características sugestivas de algunos trastornos específicos.

OTROS TRASTORNOS

Aunque es infrecuente, los trastornos del movimiento, como la distonía, pueden formar parte en ocasiones de los síntomas de presentación del **síndrome de dolor regional complejo.** Este síndrome puede ser sugerido por la aparición de movimientos involuntarios en el año siguiente a un episodio traumático, por afectación de una de las extremidades inferiores, por un dolor desproporcionado al hecho desencadenante o por cambios en la piel que recubre la zona afectada o en su vascularización. Aunque una distonía mantenida puede generar dolor y molestias, el SDRC debería considerarse en aquellos pacientes con un componente del dolor exagerado y con antecedentes traumáticos recientes en la extremidad afectada.

Las discinesias paroxísticas pueden producir una combinación de posturas distónicas y movimientos coreoatetoides. Con diferencia, la más frecuente es la **discinesia paroxística cinesigénica** (DPC), que se presenta con mayor frecuencia alrededor de los 10 años con ataques de corea o posturas distónicas que duran de segundos a minutos. Los movimientos se desencadenan con mayor frecuencia por movimientos voluntarios y a menudo se controlan con dosis bajas de carbamazepina u otros fármacos antiepilépticos. Bastantes pacientes presentan una mutación en *PRRT2,* una proteína transmembrana que interactúa con SNAP25. La **discinesia paroxística no cinesigénica** (DPNC) se caracteriza por ataques prolongados precipitados por estrés emocional o alcohol, más que por el movimiento voluntario. Los ataques son menos frecuentes, quizás unos pocos al año o menos, aunque pueden durar horas. La DPNC responde menos al tratamiento que la DPC. Finalmente, la forma más rara de discinesia paroxística es la **distonía inducida por el ejercicio.** En este trastorno, la distonía se produce después de periodos de ejercicio prolongado y tiende a durar entre 10 y 30 minutos. Los pacientes también sufren migrañas y epilepsia. Este trastorno está producido por mutaciones en *SLC2A1,* que codifica la proteína de tipo 1 transportadora de glucosa, y es parte del síndrome de deficiencia de GLUT-1. Se han comunicado casos de algunos pacientes que pueden mejorar con la dieta cetógena.

Asimismo, hay trastornos exclusivos de la infancia que justifican una exposición en este capítulo. La **tortícolis paroxística benigna de la lactancia** se caracteriza por episodios recurrentes de distonía cervical que comienzan en los primeros meses de vida. La tortícolis puede ser alternante de un episodio a otro y puede persistir durante el sueño. Los síntomas y signos asociados son irritabilidad, palidez, vómitos, vértigo, ataxia y, en ocasiones, distonía de la extremidad. Los antecedentes en familiares de primer grado de migraña y/o cinetosis suelen ser importantes. A pesar de la frecuencia

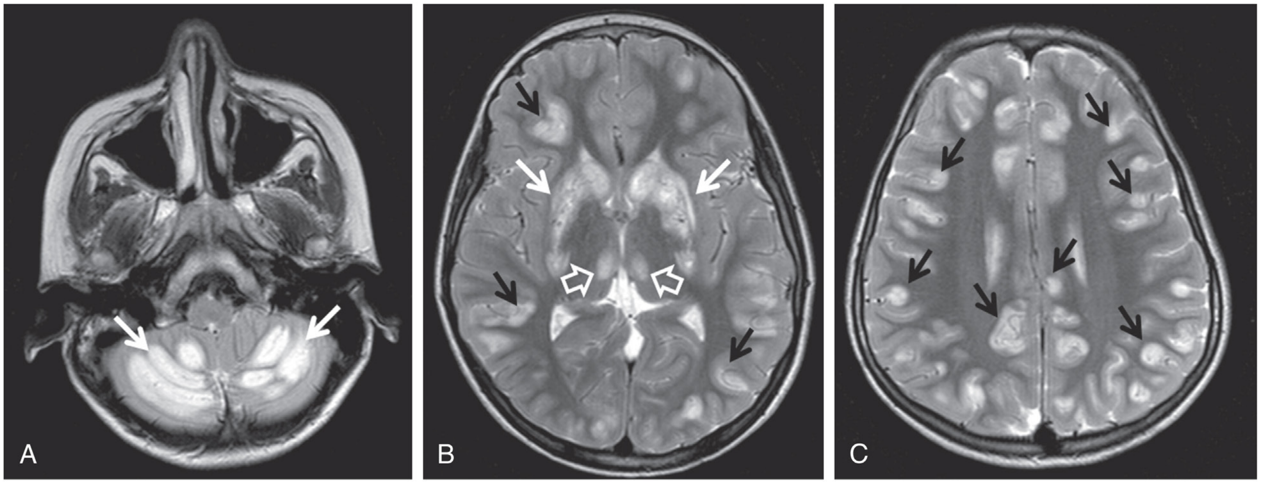

Fig. 615.4 Enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina. Una RM cerebral inicial mostró alteraciones con hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 de forma bilateral que afectaban al cerebelo **(A)** *(flechas),* los ganglios basales **(B)** *(flechas blancas)* y el núcleo medial del tálamo *(flechas abiertas)* y la corteza cerebral **(B, C)** *(flechas negras). (Modificada de Tabarki B, Al-Sheikh F, Al-Shahwan S, Zuccoli G: Bilateral external ophthalmoplegia in biotin-responsive basal ganglia disease,* J Pediatr *162:1291-1292, 2013.)*

Tabla 615.14 Situaciones clínicas que deberían motivar estudios genéticos

Distonía de inicio apendicular en la adolescencia precoz: determinación de torsina A (DYT1), especialmente con ancestros asquenazíes
Inicio cervical/craneal en la adolescencia media: prueba THAP1 (DYT6), especialmente con un habla forzada (disfonía espasmódica)
Marcha normal por la mañana, alterada por la tarde: administrar levodopa; si los síntomas mejoran, determinación de guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa 1 (DYT5a); si es negativa, determinación de tirosina hidroxilasa (DYT5b)
Mezcla de mioclonía y distonía de inicio a lo largo de la infancia: determinación de ε-sarcoglucano (DYT11), sobre todo si los síntomas responden al alcohol en miembros de la familia
Inicio de distonía ± parkinsonismo en horas-días: determinación de ATP1A3 (DYT12), especialmente si los síntomas progresan de modo rostral a caudal
Distonía paroxística ± corea desencadenada por:
Movimiento súbito: determinación de PRRT2 (DYT10), especialmente si hay historia familiar de migrañas complejas o de crisis benignas/corea en la infancia
Cafeína o alcohol: determinación de PNKD (DYT8), especialmente si los síntomas son infrecuentes pero duran bastantes minutos-horas
Esfuerzo o si la proporción glucosa/líquido cefalorraquídeo/suero es menor de 0,5, determinación de SLC2A1 (DYT18), especialmente en familias con retraso cognitivo inexplicable o un trastorno epiléptico

De Waugh JL, Sharma N: Clinical neurogenetics: dystonia from phenotype to genotype, *Neurol Clin* 31:969-986, 2013, Box, p 975.

de las crisis, los estudios de imagen suelen ser normales y la evolución es uniformemente benigna, con resolución a los 3 años.

En la **hemiplejía alternante de la infancia** (HAI), la característica que distingue a la enfermedad es una hemiplejía episódica que afecta a cualquiera de los lados del cuerpo. Sin embargo, los pacientes muestran también episodios de distonía con una duración de minutos a días. Por término medio, ambas características del trastorno comienzan a la edad de 6 meses. En una gran proporción de pacientes (93%) se observan movimientos oculares anormales episódicos, que comienzan en la primera semana de vida. La HAI se asocia con mutaciones en los genes *ATP1A2* y *ATP1A3*. El trastorno también puede desencadenarse por fluctuaciones en la temperatura, por ciertos alimentos o con la exposición al agua. Con el tiempo surgen crisis comiciales y deterioro cognitivo, y los movimientos episódicos pasan de ser episódicos a constantes. El inicio en la infancia y la naturaleza paroxística de los síntomas al comienzo de la enfermedad son características clave para este diagnóstico. Otro trastorno ligado a mutaciones en *ATP1A3*, la **distonía-parkinsonismo de inicio rápido (DPIR)**, se presenta a menudo en adolescentes con una distonía y bradicinesia aguda a subaguda progresivas, generalmente tras una situación estresante, como una enfermedad reciente. Aunque las formas clásicas de estos dos trastornos, HAI y DPIR, están producidas generalmente por mutaciones no solapadas, la genética molecular ha permitido la identificación de pacientes con fenotipos intermedios.

Finalmente, aunque es un diagnóstico de exclusión, la presencia de movimientos extraños o de una discapacidad selectiva puede indicar una distonía psicógena en los niños mayores. Hay un considerable solapamiento en las características de los **trastornos del movimiento** de origen orgánico y **de origen psicógeno** que dificulta el diagnóstico. Por ejemplo, tanto los trastornos del movimiento orgánico como psicógenos pueden empeorar potencialmente en situaciones de estrés y desaparecer en la relajación o el sueño. La anamnesis debe incluir una revisión de los factores estresantes recientes, de síntomas psiquiátricos y de su relación con otros individuos con trastornos similares. Un trastorno de movimiento cambiante durante la exploración, una exploración motora o sensitiva incoherente, o una respuesta a la sugestión respaldan el diagnóstico de un trastorno del movimiento posiblemente psicógeno. El reconocimiento precoz de este trastorno puede disminuir la morbilidad provocada por procedimientos diagnósticos e intervencionistas innecesarios.

En la tabla 615.14 y la figura 615.5 se reseñan un abordaje al diagnóstico

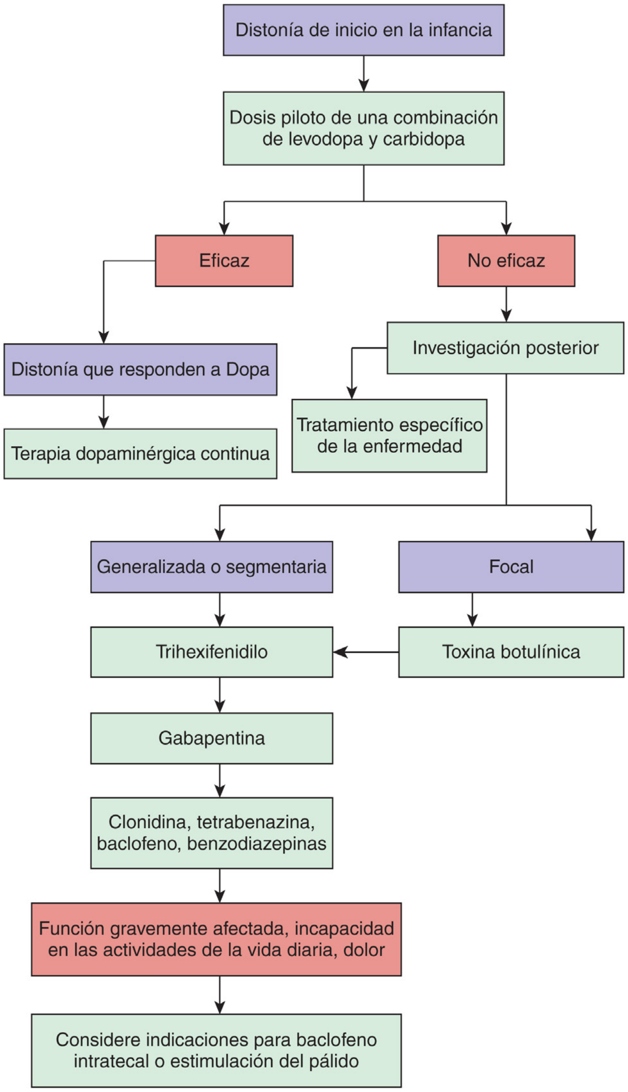

Fig. 615.5 Abordajes terapéuticos para el manejo de la distonía de inicio infantil. Los agentes farmacológicos deberían usarse con moderación donde sea posible. Surgen inevitablemente dosis elevadas de polimedicación cuando la distonía es los suficientemente grave como para causar dolor e interferir con el cuidado diario, la sedestación confortable y el sueño. Al igual que en la epilepsia refractaria, debería valorarse la consideración de una neurocirugía funcional cuando dos o más fármacos han fracasado en el control de la distonía. *(De Lin JP: Advances in pharmacotherapies for movement disorders in children: current limitations and future progress,* Curr Opin Pediatr *29:652-664, 2017, Fig 6.)*

TRATAMIENTO

Los niños con distonía generalizada, como aquellos con afectación de los músculos de la deglución, pueden responder al anticolinérgico trihexifenidilo. Hay que ajustar la dosis lentamente durante meses en un intento de disminuir los efectos adversos indeseables, como retención urinaria, confusión mental o visión borrosa. Otros fármacos de demostrada eficacia han sido la levodopa y el diazepam. La distonía segmentaria, como la tortícolis, suele responder bien a las inyecciones de toxina botulínica. La administración intratecal de baclofeno mediante una bomba de infusión implantable puede ser de utilidad en algunos pacientes. La estimulación cerebral profunda (ECP) mediante electrodos implantados en el globo pálido puede ser útil en niños con distonía generalizada grave. La estimulación cerebral profunda también puede ser beneficiosa en niños con distonía secundaria, como en la parálisis cerebral.

En el caso de las distonías inducidas por fármacos suele ser suficiente con la retirada del fármaco desencadenante y la administración de difenhidramina intravenosa. En el síndrome neuroléptico maligno puede estar indicada la administración de dantroleno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 616

Encefalopatías

Michael V. Johnston

Una encefalopatía es un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estático. La etiología de las encefalopatías en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas (monóxido de carbono, fármacos, plomo), metabólicas, genéticas e isquémicas. La encefalopatía hipóxico-isquémica se describe en el capítulo 120.4.

616.1 Parálisis cerebral

Michael V. Johnston

Véanse también los capítulos 53, 117.2 y 615.4.

La parálisis cerebral (PC) es un término diagnóstico que se utiliza para describir un grupo de trastornos permanentes del movimiento y la postura que limitan la actividad y que se atribuyen a trastornos no progresivos del desarrollo cerebral del feto o del lactante. Los trastornos motores suelen acompañarse de trastornos sensitivos, de la percepción, cognitivos, de la comunicación y del comportamiento, así como de epilepsia y problemas secundarios del aparato locomotor. La PC se debe a un grupo de etiologías amplio del desarrollo, genéticas, metabólicas, isquémicas, infecciosas y adquiridas que dan lugar a un fenotipo neurológico común. Aunque históricamente ha sido considerada una encefalopatía estática, algunos de los rasgos neurológicos de la PC, como los trastornos del movimiento, y complicaciones ortopédicas, como la escoliosis o la luxación de cadera, pueden cambiar o progresar con el tiempo. Muchos niños y adultos con PC tienen un nivel educativo y vocacional adecuado, sin signos de disfunción cognitiva.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La PC es la forma más frecuente y costosa de discapacidad crónica motora de inicio en la infancia y los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades señalan que la incidencia es de 3,6/1.000 niños, con una proporción entre niños y niñas de 1,4:1. El Collaborative Perinatal Project, en el que se controlaron regularmente unos 45.000 niños desde el periodo intrauterino hasta los 7 años de edad, observó que la mayoría de los niños con PC había nacido a término con periodos de dilatación y alumbramiento sin complicaciones. En el 80% de los casos se identificaron características que apuntaban a factores prenatales como causa de la alteración del desarrollo cerebral. Un considerable número de niños con PC tenía anomalías congénitas asociadas que no afectaban al sistema nervioso central (SNC). Menos del 10% de los niños con PC tenía signos de asfixia intraparto. La exposición intrauterina a infecciones maternas (p. ej., corioamnionitis, inflamación de las membranas placentarias, inflamación del cordón umbilical, líquido amniótico de olor fétido, sepsis materna, temperatura >38 °C durante el parto e infección del tracto urinario) se asociaba con un aumento significativo del riesgo de PC en lactantes de peso normal al nacer. En otro estudio se encontraron niveles elevados de citocinas inflamatorias en la sangre del talón recogida al nacer en niños en los que después se identificó una PC. Los factores genéticos pueden contribuir a la respuesta de citocinas inflamatorias y un polimorfismo funcional en el gen de la interleucina 6 se asocia con una tasa mayor de PC en los lactantes a término.

La prevalencia de PC se ha incrementado, en parte por el aumento de la supervivencia de los lactantes prematuros con un peso <1.000 g, los cuales desarrollarán PC con una tasa de, aproximadamente, 15/100. Sin embargo, la prevalencia de PC ajustada a la edad gestacional al nacer entre niños de 2 años, previamente prematuros, con 20-27 semanas de gestación ha disminuido durante la última década. Las lesiones principales que contribuyen a la PC en lactantes prematuros son la **hemorragia intracerebral** y la **leucomalacia periventricular** (LPV). Aunque la incidencia de hemorragia intracerebral ha disminuido de forma significativa, la LPV continúa siendo un problema importante. La LPV refleja la mayor vulnerabilidad de la oligodendroglía inmadura del prematuro al estrés oxidativo causado por procesos isquémicos o infecciosos/inflamatorios. Las alteraciones de la sustancia blanca (pérdida de volumen de sustancia blanca periventricular, presencia de cambios quísticos, dilatación ventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso) que se observan en la RM cerebral a las 40 semanas de gestación en lactantes previamente pretérmino predicen una PC más tardía.

En el año 2006, el estudio europeo de parálisis cerebral (European Cerebral Palsy Study) examinó los factores prenatales y perinatales, así como los signos clínicos y los resultados de la RM en una cohorte contemporánea de más de 400 niños con PC. De acuerdo con el estudio Collaborative Perinatal Project, más de la mitad de los niños con PC nacieron a término y menos del 20% tenía indicadores clínicos o de imagen cerebral de posibles factores intraparto, como asfixia. La contribución de los factores intraparto a la PC es mayor en algunas regiones subdesarrolladas del mundo. Además, y en consonancia con los primeros datos, la infección prenatal guardaba una relación estrecha con la PC y el 39,5% de las madres de niños con PC refería haber padecido una infección durante el embarazo, con el 19% con signos de infección del tracto urinario y el 11,5% en tratamiento con antibióticos. Los embarazos múltiples se asociaban también con mayor incidencia de PC, y el 12% de los casos del estudio de parálisis cerebral europeo procedía de un embarazo múltiple, a diferencia de la incidencia del 1,5% de embarazo múltiple en el estudio. Otros trabajos han documentado la existencia de una relación entre los partos múltiples y la PC, con una tasa en los gemelos de 5-8 veces mayor que en los embarazos únicos y con una tasa en los trillizos que es entre 20 y 47 veces mayor. La muerte intrauterina de uno de los gemelos comporta un riesgo aún mayor de PC, que es 8 veces mayor que en el de un embarazo en el que sobreviven ambos gemelos y, aproximadamente, 60 veces el riesgo en un embarazo único. Los tratamientos de infertilidad se asocian también con una tasa de PC mayor, probablemente porque estos tratamientos suelen asociarse a embarazos múltiples. Entre los niños procedentes de embarazos múltiples, el 24% lo hacía de embarazos tras tratamientos para la infertilidad, comparado con el 3,4% de los embarazos únicos en el estudio. La PC es más frecuente y más grave en los varones que en las niñas, y este efecto está potenciado en los extremos de peso corporal. Los lactantes varones con retraso del crecimiento intrauterino y un peso al nacer menor del tercer percentil tienen 16 veces más probabilidades de padecer PC que los varones con un crecimiento óptimo, y los lactantes con pesos por encima del percentil 97 tienen 4 veces más probabilidades de padecer PC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PC se divide, por lo general, en varios síndromes motores principales de acuerdo con el patrón de afectación neurológica, su neuropatología y su etiología (tabla 616.1). La clasificación fisiológica identifica la principal anomalía motora, mientras que la taxonomía topográfica indica las extremidades afectadas. La PC también se asocia con frecuencia a una serie de discapacidades del desarrollo, como discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías visuales, auditivas, del habla, cognitivas y conductuales. La discapacidad motora puede ser el menor de los problemas del niño.

Los lactantes con **hemiplejía espástica** tienen una disminución de los movimientos espontáneos en el lado afectado y muestran preferencia por una mano a una edad muy precoz. El brazo suele estar más afectado que la pierna y la dificultad en la manipulación es obvia alrededor del primer, año de vida. La marcha se suele retrasar hasta los 18-24 meses y es evidente la presencia de circunducción. La exploración de las extremidades puede mostrar hipocrecimiento, sobre todo de la mano y la uña del pulgar, especialmente cuando el lóbulo parietal contralateral está lesionado, ya que el crecimiento de la extremidad está influido por esta área del cerebro. La espasticidad hace referencia a la hipertonía muscular, que aumenta la velocidad del estiramiento muscular pasivo y es más evidente en los músculos antigravitatorios. Es más marcada en las extremidades afectadas, sobre todo en el tobillo, y produce una deformidad en equinovaro del pie. Los niños afectados caminan con frecuencia sobre la punta del pie debido a la hipertonía de los músculos antigravitatorios, como los gemelos, y la extremidad superior afectada adopta una postura distónica cuando el niño corre. Se puede observar clono aquíleo y signo de Babinski, reflejos tendinosos profundos exaltados y debilidad muscular de la mano y de los flexores dorsales del pie. También está presente una dificultad en el control motor selectivo. Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con hemiplejía espástica puede tener un trastorno convulsivo que generalmente se desarrolla durante el primer o segundo año de vida; alrededor del 25% presenta anomalías cognitivas, como retraso mental. La RM es mucho más sensible que el escáner mediante TC craneal para la mayor parte de las lesiones que se observan en la PC, aunque la TC puede ser útil para detectar calcificaciones asociadas a infecciones congénitas. En el estudio europeo de PC, el 34% de los niños con hemiplejía padecía lesiones de la sustancia blanca, que probablemente se habían producido en el periodo intrauterino, y el 27% tenía una lesión focal secundaria a un ictus. Otros niños con PC hemipléjica habían padecido malformaciones por múltiples causas, como infecciones (p. ej., citomegalovirus), lisencefalia, polimicrogiria, esquizencefalia o displasia cortical. Los infartos cerebrales focales (ictus)

Tabla 616.1 Clasificación de la parálisis cerebral y sus causas principales

SÍNDROME MOTOR (% APROXIMADO DE PC)	NEUROPATOLOGÍA/RM	CAUSAS PRINCIPALES
Diplejía espástica (35%)	Leucomalacia periventricular Quistes o cicatrices periventriculares en la sustancia blanca, hipertrofia de los ventrículos, ventrículos posteriores cuadrados	Prematuridad Isquemia Infección Endocrinas/metabólicas (p. ej., tiroideas)
Tetraplejía espástica (20%)	Leucomalacia periventricular Encefalomalacia multiquística Malformaciones corticales	Isquemia, infección Endocrinas/metabólicas, genéticas/del desarrollo
Hemiplejía (25%)	Ictus: intrauterino o neonatal Infarto focal o cortical, lesión subcortical Malformaciones corticales	Trastornos trombofílicos Infección Genéticas/del desarrollo Infarto hemorrágico periventricular
Extrapiramidal (atetoide, discinética) (15%)	Asfixia: cicatrices simétricas en el putamen y el tálamo Querníctero: cicatrices en el globo pálido, hipocampo Mitocondrial: cicatrices en el globo pálido, núcleo caudado, putamen, tronco encefálico Ausencia de lesiones: ¿distonía sensible a dopamina?	Asfixia Querníctero Mitocondrial Genéticas/metabólicas

secundarios a tromboembolia intrauterina o perinatal relacionados con trastornos trombofílicos, como la presencia de anticuerpos anticardiolipina, son una causa importante de PC hemipléjica (v. cap. 619). Puede haber antecedentes familiares sugerentes de trombosis y trastornos hereditarios de la coagulación, como la mutación del factor V Leiden, y la evaluación de la madre puede aportar información valiosa para futuras gestaciones y para otros miembros de la familia.

La **diplejía espástica** consiste en espasticidad bilateral de las extremidades inferiores mayor que en los brazos. La diplejía espástica guarda una asociación estrecha con lesiones en la sustancia blanca inmadura durante el periodo vulnerable de oligodendroglía inmadura entre las semanas 20 y 34 de gestación. Sin embargo, cerca del 15% de los casos de diplejía espástica se debe a lesiones intrauterinas en lactantes que llegan a término. El primer signo de diplejía espástica se observa con frecuencia cuando el lactante afectado empieza a gatear. El niño utiliza los brazos de forma normal, pero tiende a arrastrar las piernas, que van más retrasadas, como un soldado (gateo estilo comando), en lugar de realizar el movimiento de gateo normal con los cuatro miembros. Cuando la espasticidad es grave, resulta difícil colocar el pañal, debido a la excesiva aducción de las caderas. Si la musculatura paravertebral está afectada el niño puede ser incapaz de sentarse. La exploración del niño revela espasticidad en las extremidades inferiores con reflejos exaltados, clono aquíleo y signo de Babinski bilateral. Cuando se suspende al niño por las axilas, sus extremidades inferiores mantienen una postura en tijera. Hay retraso en la adquisición de la marcha, los pies se mantienen en posición de equinovaro y el niño camina sobre la punta de los pies. La diplejía espástica grave se caracteriza por atrofia por desuso e hipodesarrollo de las extremidades inferiores con un crecimiento desproporcionado por desarrollo normal de la parte superior del tronco. El desarrollo intelectual suele ser normal en estos pacientes y la probabilidad de crisis comiciales es mínima. Estos niños suelen tener dificultades de aprendizaje y déficit de otras aptitudes, como la visión, debido a la desorganización de numerosas vías de la sustancia blanca que transportan información sensitiva, aparte de motora.

El hallazgo neuropatológico más frecuente en la diplejía espástica es una leucomalacia periventricular (LPV), la cual se visualiza en la RM en más del 70% de los casos. La RM muestra típicamente cicatrización y contracción en la sustancia blanca periventricular, con hipertrofia compensadora de los ventrículos cerebrales. Sin embargo, la neuropatología ha demostrado también una reducción en la oligodendroglía en regiones subcorticales más extensas, más allá de las zonas periventriculares, y estas lesiones subcorticales pueden contribuir al desarrollo de los problemas de aprendizaje que pueden tener estos pacientes. La RM mediante imágenes con tensor de difusión se emplea para mapear con mayor precisión trayectos de sustancia blanca en pacientes con diplejía espástica y esta técnica ha demostrado que las vías sensitivas talamocorticales se lesionan a menudo con la misma gravedad que las vías motoras corticoespinales (fig. 616.1). Estas observaciones han recalcado la importancia de los defectos sensitivos en este tipo de pacientes, que pueden ser de importancia para diseñar las técnicas de rehabilitación.

La **tetraplejía espástica** es la forma más grave de PC debido a la intensa afectación motora de las cuatro extremidades y a la elevada incidencia de discapacidad intelectual y de crisis comiciales. Las dificultades para la deglución son frecuentes como consecuencia de la parálisis bulbar supranuclear, lo que suele provocar neumonía por aspiración y fallo del crecimiento. Las lesiones observadas con mayor frecuencia en el estudio anatomopatológico o mediante RM son LPV grave y encefalomalacia cortical multiquística. La exploración neurológica muestra un aumento del tono y espasticidad en todas las extremidades, disminución de los movimientos espontáneos, reflejos exaltados y respuestas plantares extensoras. Al final de la infancia es frecuente observar contracturas en flexión de las rodillas, codos y muñecas. Se pueden asociar otros trastornos del desarrollo, como alteraciones del lenguaje y de la visión, que son muy frecuentes en este grupo de pacientes. Los niños con tetraparesia espástica a menudo tienen signos de atetosis y pueden clasificarse como portadores de PC mixta.

La **PC atetoide,** también denominada **PC coreoatetoide, extrapiramidal** o **discinética,** es menos frecuente que la PC espástica y representa el 15-20% de los pacientes con PC. Los lactantes afectados de forma característica están hipotónicos, con un control defectuoso de la cabeza con caída de esta, y al cabo de varios años desarrollan un aumento variable del tono con rigidez y distonía. La *distonía* hace referencia a la anomalía del tono, en la cual los músculos están rígidos durante la totalidad de su arco de movimiento, y se producen contracciones involuntarias tanto en los músculos flexores como en los extensores, que condicionan una posición de la extremidad en posturas fijas. A diferencia de la diplejía espástica, las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores en la PC extrapiramidal. La alimentación puede ser dificultosa y con frecuencia babean y mantienen la lengua fuera de la boca. La alteración del habla es característica, debido a la afectación de los músculos orofaríngeos. Estos niños pueden carecer de lenguaje o arrastrar las palabras, y la modulación de la voz está alterada. Generalmente no hay signos de afectación de la motoneurona superior, las crisis comiciales son raras y la inteligencia es normal en muchos pacientes. Esta forma de PC también se conoce en Europa como PC discinética y es el tipo que más se asocia a **asfixia perinatal.** En el estudio de PC europeo, el 76% de los pacientes con esta forma de PC tenía lesiones en los ganglios basales y el tálamo. La PC extrapiramidal secundaria a asfixia aguda intraparto casi total se relaciona con lesiones simétricas bilaterales del putamen posterior y del tálamo ventrolateral. Estas lesiones parecen correlacionarse con la lesión neuropatológica denominada *status marmoratus* en los ganglios basales. La PC atetoide también puede deberse a **querníctero (encefalopatía bilirrubínica)** secundario a valores elevados de bilirrubina y en este caso la RM muestra lesiones bilaterales en el globo pálido. La PC extrapiramidal también puede asociarse a lesiones de los ganglios basales y el tálamo causadas por trastornos metabólicos de origen genético, como enfermedades mitocondriales y la aciduria glutárica. La RM y posiblemente las pruebas metabólicas son importantes en la evaluación de los niños con PC extrapiramidal para establecer un diagnóstico etiológico correcto. En los pacientes con distonía y una RM normal es importante tener un índice

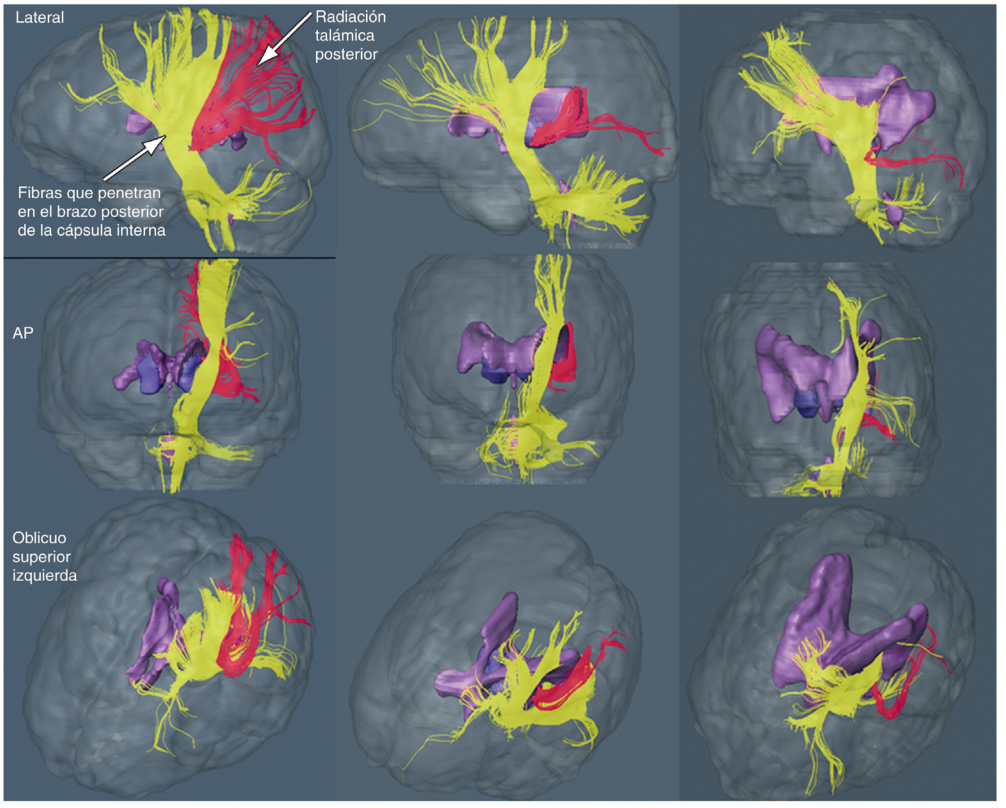

Fig. 616.1 Imagen de tensor de difusión de vías de la sustancia blanca en los cerebros de dos pacientes con diplejía espástica en el lado derecho en comparación con un niño normal en el lado izquierdo. Las fibras amarillas son vías corticoespinales proyectadas desde la corteza cerebral motora en la parte superior en dirección descendente hacia el tronco del encéfalo, mientras que las fibras rojas son fibras sensitivas talamocorticales proyectadas desde el tálamo en dirección ascendente hasta la corteza. En los niños con diplejía espástica tanto las vías corticoespinales como talamocorticales están disminuidas de tamaño, pero las vías talamocorticales ascendentes están más afectadas. *(De Nagae LM, Hoon AH Jr, Stashinko E, et al: Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts,* AJNR Am J Neuroradiol *28:1213-1222, 2007.)*

de sospecha elevado de distonía sensible a dihidroxifenilalanina (DOPA) **(enfermedad de Segawa),** la cual provoca una distonía notable que puede simular una PC. Estos pacientes muestran típicamente una variación diurna de sus signos y empeoramiento de la distonía de las piernas durante el día; sin embargo, es posible que no sea notable. En estos pacientes pueden realizarse pruebas de respuesta a dosis pequeñas de L-dopa y/o del líquido cefalorraquídeo que pueden enviarse para análisis de neurotransmisores.

Las enfermedades concurrentes asociadas son habituales, como el dolor (en el 75%), discapacidad cognitiva (50%), luxación de cadera (30%), crisis comiciales (25%), trastornos conductuales (25%), trastornos del sueño (20%), discapacidad visual (19%) e hipoacusia (4%).

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física detalladas deben excluir un **trastorno progresivo** del SNC, como enfermedades degenerativas, trastornos metabólicos, tumores medulares o distrofias musculares. La posibilidad de anomalías de la base del cráneo o de otros trastornos que afectan a la médula espinal cervical debe considerarse en los pacientes con escasa afectación de los brazos o de los pares craneales. La RM cerebral está indicada para determinar la localización y la extensión de lesiones estructurales o malformaciones congénitas asociadas, y debe realizarse una RM de la médula espinal si existe alguna duda de patología medular. Los estudios adicionales pueden incluir pruebas de audición y función visual. La evaluación genética debe considerarse en los pacientes con malformaciones congénitas (cromosómicas) o signos de trastornos metabólicos (p. ej., aminoácidos, espectrografía por RM). Aparte de los trastornos genéticos ya mencionados que pueden manifestarse como una PC, el déficit de arginasa del ciclo de la urea es una causa infrecuente de diplejía espástica y un déficit de la sulfito oxidasa o del cofactor molibdeno puede manifestarse como una PC provocada por asfixia perinatal. Las pruebas para detectar trastornos trombofílicos congénitos pueden estar indicadas en los pacientes en los que se sospecha un ictus intrauterino o neonatal como causa de la PC. Puesto que la PC se suele asociar a un amplio espectro de trastornos relacionados con el desarrollo, es más útil un abordaje multidisciplinario para la valoración y el tratamiento de estos niños. El diagnóstico diferencial debe incluir trastornos que simulan varios tipos de PC. Estos pueden incluir la diplejías espásticas hereditarias (tabla 616.2), trastornos de los transmisores monoaminas (tabla 616.3 y fig. 616.2), y muchos errores congénitos del metabolismo tratables, incluidos trastornos de aminoácidos, creatina, oxidación de ácidos grasos, lisosomas, mitocondrias, ácidos orgánicos y cofactores de vitaminas.

TRATAMIENTO

Se han realizado ciertos progresos tanto en la prevención de la PC antes de que se produzca como en el tratamiento de los niños que presentan la enfermedad. Los resultados preliminares de ensayos controlados que evaluaron la administración intravenosa de sulfato de magnesio en madres en situación de parto prematuro con un nacimiento inminente antes de las 32 semanas de gestación mostraron una reducción significativa del riesgo de PC a los 2 años. Sin embargo, en un estudio en el que se siguió a lactantes prematuros cuyas madres recibieron sulfato de magnesio no se observaron beneficios en términos de la incidencia de PC y de anomalías de la función motora, cognitiva o conductual en la edad escolar. Además, varios ensayos clínicos a gran escala han demostrado que el enfriamiento a 33,3 °C de los lactantes con encefalopatía hipóxico-isquémica durante 3 días, comenzando en las primeras 6 horas tras el parto, reduce el riesgo de PC con tetraplejía discinética o espástica.

En los niños con diagnóstico de PC es importante la participación de un equipo de médicos que incluya pediatras especializados en neurodesarrollo, neuropediatras y especialistas en medicina física y rehabilitación, así como terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, logopedas, trabajadores sociales, educadores y psicólogos del neurodesarrollo para reducir las anomalías de los movimientos y del tono, así como para optimizar el desarrollo psicomotor normal. Debe enseñarse a los padres a manejar a sus hijos en las actividades de la vida diaria, como alimentarlos, transportarlos, vestirlos, bañarlos y actuar de forma que se limiten los efectos

Tabla 616.2 Hallazgos clínicos y de neuroimagen en la paraplejías espásticas hereditarias (PEH) de inicio pediátrico*

FORMA DE PEH	TIPO DE PEH	HERENCIA	GEN	INICIO INFANTIL	CARACTERÍSTICAS[†] DE LA ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN (CEREBRO)
Pura	SPG3A	Aut. dom.	*ATL1*	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG4	Aut. dom.	*SPAST*	++	Ninguna	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Pura	SPG6	Aut. dom.	*NIPA1*	+	Ninguna	Normal
Pura	SPG10	Aut. dom.	*KIF5A*	+++	Neuropatía	Normal
Pura	SPG12	Aut. dom.	*RTN2*	+++	Ninguna	Normal
Pura	SPG31	Aut. dom.	*REEP1*	++	Ninguna	Normal
Complicada	SPG1	Ligada a X	*L1CAM*	++	Discapacidad intelectual, pulgar aducido	Cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG2	Ligada a X	*PLP1*	+++	Discapacidad intelectual, epilepsia	Normal
Complicada	SPG7	Aut. rec.	*SPG7*	+	Atrofia óptica, neuropatía, ataxia cerebelosa	Atrofia cerebelosa
Complicada	SPG11	Aut. rec.	*KIAA1840*	+++	Discapacidad intelectual, neuropatía	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG15	Aut. rec.	*ZFYVE26*	+++	Discapacidad intelectual, retinopatía, ataxia cerebelosa	Leucoencefalopatía, cuerpo calloso adelgazado
Complicada	SPG17	Aut. rec.	*BSCL2*	+	Neuropatía	Normal

*Inicio antes de los18 años.

[†]Otros además de los síntomas clásicos de PEH, incluidos paraparesia espástica, atrofia distal de extremidades inferiores y disfunción vesical neurógena.

Aut. dom., autosómica dominante; aut. rec., autosómica recesiva; +, ocasional; ++, común; +++ , característico.

De Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al: A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era, *Neurol Med* 16:821-844, 2014, Table 5, p 832.

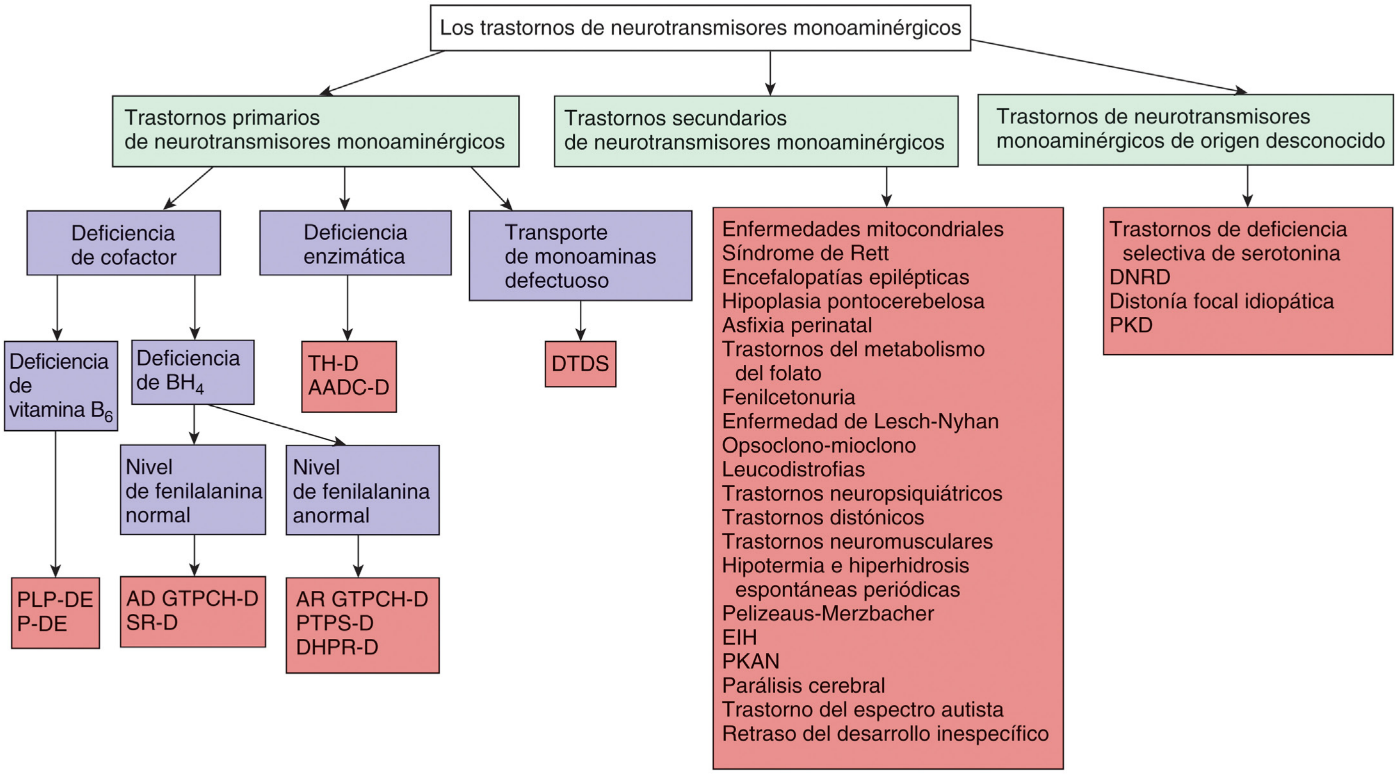

Fig. 616.2 Clasificación de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos. AADC-D, deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa; AD GTPCH-D, deficiencia autosómica dominante de GTP ciclohidrolasa 1; AR GTPCH-D, deficiencia autosómica recesiva de GTP ciclohidrolasa 1; BH_4, tetra hidrobiopterina; DHPR-D, deficiencia de dihidropteridina reductasa; DNRD, distonía que no responden a dopa; DTDS, síndrome de deficiencia del transportador de dopamina; EIH, encefalopatía hipóxico isquémica; P-DE, epilepsia dependiente de piridoxina; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; PKD, discinesia paroxística cinesigénica; PLP-DE, epilepsia dependiente de piridoxal fosfato, PTPS-D, deficiencia de piruvoiltetrahidropteína sintetasa; SR-D, deficiencia de sepiapterina reductasa; TH-D, deficiencia de tirosina hidroxilasa. *(De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes,* Lancet Neurol *10:721-731, 2011, Fig 1.)*

Tabla 616.3 Características clínicas de los trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos

	EDAD DE PRESENTACIÓN	RETRASO MOTOR Y COGNITIVO	CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES HIPERCINÉTICAS	CARACTERÍSTICAS EXTRAPIRAMIDALES HIPOCINÉTICAS	CARACTERÍSTICAS PIRAMIDALES	EPILEPSIA	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPSIQUIÁTRICAS
AD GTPCH-D	Infantil (pero puede ocurrir a cualquier edad	Infrecuente	Sí	Sí	No	No	No	Sí
SR-D	Lactancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
AR GTPCH-D	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PTPS-D	De lactancia a infancia	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DHPR-D	De lactancia a infancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PCD-D	Lactancia	No	No	No	No	No	No	No
TH-D	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
AADC-D	Sobre todo lactancia (pero puede ocurrir a cualquier edad)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
PLP-DE	De lactancia a infancia temprana	La mayoría	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DTDS	Lactancia	Sí	Sí	Sí	Sí en niños mayores	No	Sí	No

De Kurian MA, Gissen P, Smith M, et al: The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes, *Lancet Neurol* 10:721-731, 2011, Table, p 722.

del tono muscular anormal. También necesitan ser instruidos las familias y los niños en la supervisión de una serie de ejercicios diseñados para prevenir el desarrollo de contracturas, en especial del tendón de Aquiles. Los terapeutas ocupacionales y los fisioterapeutas son de suma utilidad para promover la movilidad y para facilitar la utilización de las extremidades superiores en las actividades cotidianas. Los logopedas favorecen la adquisición de medios de comunicación funcionales y trabajan en cuestiones de deglución. Estos terapeutas ayudan a los niños a alcanzar su máximo potencial y a menudo recomiendan evaluaciones adicionales y equipos adaptativos.

Los niños con diplejía espástica se tratan inicialmente con la ayuda de un equipo de adaptación consistente en ortesis, andadores, bastones o estructuras de bipedestación. Si el paciente tiene una intensa espasticidad de las extremidades inferiores, o signos de luxación de cadera, debe considerarse la realización de procedimientos quirúrgicos de partes blandas que reduzcan el espasmo muscular alrededor de la cintura pélvica, como una tenotomía de los aductores o una transposición y liberación del psoas. La rizotomía, en la cual se seccionan las raíces de los nervios raquídeos, consigue una mejoría considerable en pacientes seleccionados con diplejía espástica grave y poca o nula afectación de los ganglios basales (fig. 616.3). La retracción del tendón del talón en un niño con hemiplejía espástica puede tratarse quirúrgicamente mediante tenotomía del tendón de Aquiles o a veces con infiltraciones seriadas de toxina botulínica. Los niños con tetraplejía necesitarán sillas de ruedas con motor, dispositivos de alimentación especiales, máquinas de escribir modificadas y sistemas de sedestación especialmente diseñados. La función de las extremidades afectadas en los niños con **PC hemipléjica** puede mejorarse en ocasiones mediante una terapia en la cual se limita el movimiento de las zonas mediante yesos, mientras las extremidades afectadas realizan ejercicios que induzcan una mejoría funcional de la mano y del brazo. Esta terapia de restricción-inducción de movimientos es efectiva en pacientes de todas las edades.

Se han utilizado varios fármacos, como benzodiazepinas y el baclofeno. Estas medicaciones consiguen efectos beneficiosos en algunos pacientes, pero también pueden tener efectos adversos, como sedación por las benzodiazepinas o disminución del umbral epileptógeno por el baclofeno. Pueden usarse varios fármacos para tratar la espasticidad, como diazepam por vía oral (0,01-0,3 mg/kg/día, cada 6 o 12 horas), baclofeno (0,2-2 mg/kg/día, cada 8 o 12 horas) o dantroleno (0,5-10 mg/kg/día, cada 12 horas). Se pueden usar dosis pequeñas de levodopa (0,5-2 mg/kg/día) para tratar la distonía o la distonía sensible a dopamina. El trihexifenidilo (0,25 mg/día, cada 8 o 12 horas, ajustando la dosis al alza) a veces es útil para tratar la distonía y puede aumentar la utilización de las extremidades superiores y las vocalizaciones. La reserpina (0,01-0,02 mg/kg/día, cada 12 horas hasta un máximo de 0,25 mg/día) o la tetrabenazina (12,5-25 mg, cada 8 o 12 horas) pueden ser útiles para los trastornos del movimiento hipercinéticos, como la atetosis o la corea.

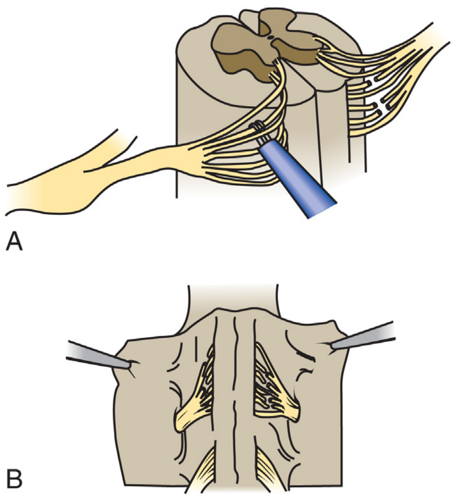

Fig. 616.3 Representación esquemática de la técnica de rizotomía selectiva dorsal. **A,** Después de la laminectomía se abre la dura y quedan expuestas las raíces dorsales vertebrales. Estas raíces son estimuladas para detectar la actividad anómala. **B,** Una parte de las raíces es seccionada. *(De Koman LA, Smith BP, Shilt JS: Cerebral palsy,* Lancet *363:1619-1631, 2004. Reproducida con autorización de Wake Forest University Orthopaedic Press.)*

El **baclofeno intratecal,** mediante bombas implantadas, se ha utilizado con éxito en niños seleccionados con espasticidad grave y puede ser de utilidad porque suministra el fármaco directamente alrededor de la médula, donde disminuye la neurotransmisión de las fibras nerviosas aferentes. El aporte directo del fármaco a la médula espinal vence el problema de los efectos adversos del SNC provocados por la administración de dosis altas por vía oral necesarias para atravesar la barrera hematoencefálica. Este tratamiento experimental requiere un abordaje en equipo y un seguimiento constante de las posibles complicaciones del mecanismo de la bomba de infusión y de las infecciones.

La **toxina botulínica** inyectada en grupos musculares específicos para el tratamiento de la espasticidad consigue resultados muy positivos en muchos pacientes. La inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales también puede reducir la intensidad del babeo, que se observa en el 10-30% de los pacientes con PC, que tradicionalmente ha sido tratado con anticolinérgicos. Los pacientes con rigidez, distonía y tetraparesia espástica responden en ocasiones a la levodopa y los niños con distonía pueden beneficiarse de la administración de carbamazepina o trihexifenidilo. La **estimulación cerebral profunda** se ha utilizado en pacientes refractarios seleccionados. El oxígeno hiperbárico no ha mostrado que mejore el estado de los niños con PC.

Las habilidades de comunicación pueden reforzarse mediante el uso de símbolos de Bliss, máquinas de escribir activadas por la voz, dispositivos para la generación del habla vía electrónica y ordenadores especialmente adaptados, como los ordenadores de inteligencia artificial para aumentar la función motora y del lenguaje. Los problemas importantes de conducta pueden interferir de forma significativa en el desarrollo de un niño con PC; su identificación y tratamiento precoces son importantes, y puede ser necesaria la ayuda de un psicólogo o un psiquiatra. Los trastornos del aprendizaje y por déficit de atención, y el retraso mental son valorados y tratados por un psicólogo y un educador. El estrabismo, el nistagmo y la atrofia óptica son frecuentes en los niños con PC; por ello, debe incluirse un oftalmólogo en la valoración inicial y en el tratamiento evolutivo. Las alteraciones del tracto urinario inferior deben recibir valoración y tratamiento inmediatos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

616.2 Encefalomiopatías mitocondriales

Michael V. Johnston

Véanse los capítulos 105.4 y 629.4.

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de síndromes clínicos causados por lesiones genéticas que deterioran la producción de energía a través de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial. Los signos y síntomas de estos trastornos reflejan la vulnerabilidad del sistema nervioso, los músculos y otros órganos al déficit de energía. Los rasgos más notables de los trastornos mitocondriales son signos de disfunción cerebral y muscular (convulsiones, debilidad, ptosis, oftalmoplejía externa, regresión psicomotriz, hipoacusia, trastornos del movimiento y ataxia) junto con acidosis láctica. La miocardiopatía y la diabetes pueden ser consecuencia de trastornos mitocondriales.

Los niños con trastornos mitocondriales a menudo presentan signos multifocales intermitentes o con remisiones y recidivas, con frecuencia asociados a enfermedades simultáneas. Muchos de estos trastornos se describieron como síndromes clínicos antes de que se comprendiese su genética. Los niños con encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS) manifiestan retraso del desarrollo, debilidad y cefaleas, así como signos focales que sugieren ictus. Las modalidades de imagen cerebral indican que la lesión no encaja dentro de los territorios vasculares habituales. Los niños con epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) manifiestan mioclonías y convulsiones mioclónicas, así como debilidad muscular intermitente. Las fibras rojas rasgadas que dan nombre a este trastorno son grupos de mitocondrias anormales que se observan en el interior de las fibras musculares en cortes de biopsias musculares teñidas con tinción tricrómica de Gomori. El síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), el síndrome de Kearns-Sayre (SKS; ptosis, oftalmoplejía, bloqueo cardiaco), la enfermedad de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) también se definen como subgrupos clínicos relativamente homogéneos, aunque pueden variar la edad de presentación/diagnóstico (tabla 616.4). Es importante tener en cuenta que los trastornos mitocondriales pueden ser difíciles de

Tabla 616.4 Manifestaciones clínicas de las encefalomiopatías mitocondriales

TEJIDO	SÍNTOMAS/SIGNOS	MELAS	MERRF	NARP	SKS	LEIGH	NOHL
SNC	Regresión	+	+		+	+	
	Crisis comiciales	+	+				
	Ataxia	+	+	+	+		
	Ceguera cortical	+					
	Sordera	+		+			
	Migraña	+					
	Hemiparesia	+					
	Mioclonía	+	+				
	Trastorno del movimiento	+					+
Nervioso	Neuropatía periférica	+	+	+	+		
Muscular	Oftalmoplejía				+		
	Debilidad	+	+	+	+	+	
	FRR en la biopsia muscular	+	+		+		
	Ptosis				+		
Ocular	Retinopatía pigmentaria			+	+		
	Atrofia óptica				+	+	+
	Cataratas						
Cardiaco	Bloqueo de conducción				+		+
	Miocardiopatía				+		
Sangre	Anemia	+					
	Acidosis láctica		+		+	+	
Endocrino	Diabetes mellitus				+		
	Talla baja	+	+		+		
Renal	Síndrome de Fanconi	+	+		+		

FRR, fibras rojas rasgadas; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria; NOHL, neuropatía óptica hereditaria de Leber; SKS, síndrome de Kearns-Sayre.

diagnosticar. A menudo se presentan con combinaciones novedosas de signos y síntomas secundarios a tasas de mutación elevadas para el ADN mitocondrial (ADNmt) y la gravedad de la enfermedad varía de una persona a otra. Las mutaciones de genes nucleares (sobre unos 400 genes posibles) son más frecuentes en los trastornos infantiles, aunque también se observan alteraciones del genoma mitocondrial.

Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones del ADN nuclear (ADNn) o mitocondrial (ADNmt) (v. caps. 97, 104 y 105). En la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa está mediada por cuatro complejos enzimáticos intramitocondriales (complejos I-IV) y dos transportadores de electrones móviles (coenzima Q y citocromo c) que crean un gradiente protónico electroquímico que utiliza el complejo V (trifosfato de adenosina [ATP] sintasa) para crear el ATP necesario para la función normal de la célula. El mantenimiento de la fosforilación oxidativa requiere la regulación coordinada de los genes del ADNn y el ADNmt. El ADNmt del ser humano es una pequeña molécula (16,6 kb), circular, de doble cadena que ha sido secuenciada en su totalidad y que codifica 37 genes, incluidas 13 proteínas estructurales, que son subunidades de los complejos de la cadena respiratoria, así como dos ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia (ARNt) necesarios para la translación. El ADNn es responsable de la síntesis de alrededor de 70 subunidades, que pasan a la mitocondria mediante proteínas chaperonas, que aseguran su paso a través de la membrana mitocondrial interna y coordinan su correcto procesamiento y ensamblaje. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa mitocondrial pueden dividirse en tres grupos: 1) defectos del ADNmt, 2) defectos del ADNn y 3) defectos de la comunicación entre el genoma nuclear y el mitocondrial. El ADNmt es diferente del ADNn por las siguientes cinco razones: 1) su código genético difiere del ADNn, 2) su información está muy comprimida porque no contiene intrones, 3) está sujeto a mutaciones espontáneas con una frecuencia superior que el ADNn, 4) tiene mecanismos de reparación menos eficaces y 5) se hereda por vía materna.

La herencia de las mutaciones del ADNmt es no mendeliana y puede ser compleja. En la fecundación, el ADNmt está presente en cientos o miles de copias por célula y se transmite por herencia materna a partir del ovocito a toda la descendencia, pero solo las hijas lo transmiten a la suya. A través del proceso denominado heteroplasmia o efecto umbral el ADNmt que contiene mutaciones puede distribuirse desigualmente entre las células de tejidos específicos. Algunas células reciben genomas con escasas mutaciones o sin mutación (**homoplasmia normal** o **de tipo natural**), otras reciben una población mixta de ADNmt **mutado** y de **tipo natural (heteroplasmia),** mientras que otras reciben sobre todo o de forma exclusiva genomas con **mutaciones (homoplasmia mutante).** Las implicaciones importantes de la herencia materna y la heteroplasmia son las siguientes: 1) la herencia del trastorno es materna, pero ambos sexos resultan igualmente afectados; 2) la expresión fenotípica de la mutación de un ADNmt depende de las proporciones relativas de genomas con mutaciones y de tipo natural, con un número crítico mínimo de genomas con mutaciones necesario para la expresión de la enfermedad **(efecto umbral);** 3) en la división celular, la proporción puede desplazarse a las células hijas (segregación mitótica), lo que conduce al correspondiente cambio fenotípico, y 4) la afectación de generaciones posteriores es mayor que en los trastornos autosómicos dominantes. El número crítico de ADNmt mutado requerido para el efecto umbral depende de la sensibilidad del tejido a la alteración del metabolismo oxidativo, así como de la vulnerabilidad de ese tejido con el paso del tiempo, que puede aumentar con la edad. A diferencia de los trastornos con herencia materna debidos a mutaciones en el ADNmt, las enfermedades secundarias a defectos en el ADNn siguen una herencia mendeliana. Los trastornos mitocondriales causados por defectos del ADNn incluyen defectos del transporte del sustrato (deficiencia del transportador de carnitina plasmático, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, y de la translocasa de acil carnitina), defectos de la oxidación del sustrato (deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa, de piruvato carboxilasa y de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos), defectos del ciclo de Krebs (deficiencia de α-cetoglutarato deshidrogenasa, de fumarasa, de aconitasa) y defectos de la cadena respiratoria (complejos I-V), incluidos los defectos del acoplamiento fosforilación/oxidación (síndrome de Luft) y los defectos del transporte mitocondrial de las proteínas.

Los trastornos causados por defectos del ADNmt pueden dividirse en aquellos debidos a mutaciones puntuales de herencia materna (neuropatía óptica hereditaria de Leber y síndromes MELAS, MERRF y NARP/Leigh mt) y aquellos debidos a deleciones o duplicaciones del ADNmt que reflejan una comunicación alterada entre el núcleo y la mitocondria (SKS; síndrome de Pearson, una encefalopatía grave infrecuente con anemia y disfunción pancreática, y la oftalmoplejía externa progresiva).

Estos trastornos pueden heredarse por mecanismos esporádicos, autosómicos dominantes o recesivos, y con mutaciones en varios genes, como la subunidad γ catalítica de la polimerasa del ADNmt (POLG). También se han identificado **mutaciones de la POLG** en pacientes con síndrome de Alpers-Huttenlocher, que provoca un trastorno epiléptico refractario e insuficiencia hepática, así como una oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante y recesiva, trastornos del espectro de miocerebrohepatopatía infantil, síndrome de epilepsia mioclónica-miopatía-ataxia sensitiva, así como trastornos del espectro de neuropatía atáxica relacionada con *POLG*. Otros genes que regulan el aporte de nucleótidos para la síntesis del ADNmt se asocian a encefalopatía grave y hepatopatía, y se están identificando trastornos nuevos secundarios a interacciones entre la mitocondria y su medio en la célula.

MIOPATÍA MITOCONDRIAL, ENCEFALOPATÍA, ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SEUDOICTALES

Los niños con MELAS pueden ser normales durante los primeros años de vida, pero gradualmente manifiestan retraso del desarrollo motor y cognitivo, y talla baja. El síndrome clínico se caracteriza por: 1) episodios seudoictales recurrentes de hemiparesia u otros signos neurológicos focales, con lesiones, sobre todo, en los lóbulos temporal posterior, parietal y occipital basado en evidencia de anomalías cerebrales focales en la TC o la RM craneales); 2) acidosis láctica o fibras rojas rasgadas (FRR) o ambas, y 3) al menos dos de los siguientes: crisis focales o generalizadas, demencia, cefaleas migrañosas recurrentes y vómitos. En un estudio, el inicio de la enfermedad antes de los 15 años se observó en el 62% de los pacientes y la manifestación más frecuente era hemianopsia o ceguera cortical. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo suelen estar elevadas. La mutación 3243 en el ADNmt es la mutación más frecuente como causa de MELAS y también puede asociarse a diferentes combinaciones de intolerancia al ejercicio, miopatía, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, defectos de la conducción cardiaca, sordera, endocrinopatía (diabetes mellitus) y disfunción tubular renal proximal. Se han descrito otras mutaciones y en dos pacientes se han descrito lesiones rolándicas bilaterales y epilepsia parcial continua asociada a mutaciones en el ADNmt en 10158T > C y 10191T > C. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en varios hermanos. Sin embargo, la mayoría de los familiares por la rama materna de pacientes con MELAS tienen una afectación leve o nula. La evolución del MELAS se caracteriza por episodios de isquemia cerebral que conducen a demencia (v. cap. 629.4).

La hipoperfusión regional puede detectarse mediante estudios de TC por emisión de fotón único y de espectrografía por RM. Pueden detectarse áreas focales de acidosis láctica en el cerebro. El estudio neuropatológico puede mostrar atrofia cortical con lesiones compatibles con infartos en estructuras corticales y subcorticales, calcificaciones en los ganglios basales y dilatación ventricular. Las muestras de biopsia muscular suelen evidenciar fibras rojas rasgadas (FRR). En las células musculares lisas de los vasos intramusculares y de las arteriolas cerebrales, y en las células epiteliales de los vasos sanguíneos del plexo coroideo se han observado acúmulos y anomalías mitocondriales, lo que produce una angiopatía mitocondrial. En el estudio bioquímico del músculo se ha detectado un déficit de complejo I en muchos casos; sin embargo, también se han demostrado múltiples defectos de los complejos I, III y IV. Las pruebas musculares dirigidas para mutaciones concretas o los análisis de la secuencia y de barrido de mutaciones suelen usarse para establecer el diagnóstico de MELAS cuando la evaluación clínica sugiere el diagnóstico. Puesto que el número de genomas mutantes es menor en la sangre que en el músculo, se prefiere este último para realizar el examen. La herencia es materna y existe una mutación puntual muy específica, aunque no exclusiva, en el nucleótido 3243 del gen del ARNt$^{Leu(UUR)}$ del ADNmt en alrededor del 80% de los pacientes. El 7,5% adicional presenta una mutación puntual en el nucleótido 3271 del gen del ARNt$^{Leu(UUR)}$. Se ha identificado una tercera mutación en el nucleótido 3252 del gen del ARNt$^{Leu(UUR)}$. El pronóstico de los pacientes con el síndrome completo es malo. Los ensayos terapéuticos con resultados aparentemente buenos han constado de corticoides, coenzima Q10, nicotinamida, carnitina, creatina, riboflavina y l-arginina, y varias combinaciones de estas moléculas; en estudios preclínicos se ha mencionado cierto éxito con resveratrol y también con un nuevo agente, EPI-743, un compuesto análogo de coenzima Q10.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA Y FIBRAS ROJAS RASGADAS

Este síndrome se caracteriza por epilepsia mioclónica progresiva, miopatía mitocondrial y ataxia cerebelosa con disartria y nistagmo. Puede iniciarse en la infancia o en la vida adulta y la evolución puede ser lenta o rápidamente progresiva. Otras manifestaciones pueden ser demencia, hipoacusia neurosensorial, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad. Dado que algunos pacientes tienen anomalías de la sensibilidad profunda y pies cavos, la enfermedad puede confundirse con la ataxia de Friedreich. Al igual que en el síndrome MELAS, un número significativo de pacientes presenta antecedentes familiares positivos y talla baja. Esta enfermedad es de herencia materna.

Los hallazgos anatomopatológicos incluyen una elevación de la concentración sérica de lactato, FRR en la biopsia muscular y pérdida neuronal marcada con gliosis que afecta, sobre todo, al núcleo dentado y al complejo olivar inferior, con cierta privación de células de Purkinje y de neuronas en el núcleo rojo. Se observa palidez de las columnas posteriores de la médula espinal y degeneración de los núcleos grácil y cuneiforme. El estudio bioquímico del músculo ha demostrado deficiencias variables del complejo III, de los complejos II y IV, de los complejos I y IV, o solo del complejo IV. Más del 80% de los casos se debe a una mutación puntual G a heteroplásmica en el nucleótido 8344 del gen del ARNt^{Lys} del ADNmt. En otros pacientes se ha encontrado una mutación T a C en el nucleótido 8356 del gen del ARNt^{Lys}. El análisis de mutaciones dirigido o el análisis de mutaciones tras la secuenciación del genoma mitocondrial se ha empleado para diagnosticar el MERRF.

No existe tratamiento específico, aunque la administración de coenzima Q10 demostró ciertos efectos beneficiosos en una madre y una hija con la mutación MERRF. El anticomicial levetiracetam se utiliza para disminuir la mioclonía y las crisis mioclónicas en este cuadro.

SÍNDROME DE NEUROPATÍA, ATAXIA Y RETINITIS PIGMENTARIA (NARP)

Este trastorno de herencia materna puede manifestarse como un síndrome de Leigh o con debilidad neurógena y síndrome NARP, así como crisis epilépticas. Se debe a una mutación puntual en el nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa. La gravedad con la que se manifiesta el trastorno parece tener correlación con el porcentaje de ADNmt mutado en los leucocitos. Se observan dos patrones clínicos en pacientes con síndrome NARP: 1) neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, demencia y ataxia, y 2) encefalopatía grave en lactantes similar al síndrome de Leigh con lesiones en los ganglios basales en la RM.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (NOHL)

La NOHL se caracteriza por un comienzo entre los 18 y los 30 años, con pérdida visual aguda o subaguda causada por atrofia óptica bilateral grave, aunque se ha comunicado el inicio de NOHL en niños hasta de 5 años. Tres mutaciones del ADNmt provocan la mayoría de los casos de NOHL y, al menos, el 85% de los pacientes son varones jóvenes. Esto sugiere que un factor ligado al X puede modular la expresión de la mutación puntual del ADNmt. Las manifestaciones oftalmológicas típicas son microangiopatía telangiectásica circumpapilar y seudoedema de la papila óptica. Otros síntomas pueden ser ataxia cerebelosa, hiperreflexia, signo de Babinski, síntomas psiquiátricos, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardiaca (síndrome de preexcitación). En algunos casos se han observado lesiones diseminadas en la sustancia blanca similares a las que se observan en la esclerosis múltiple. En la NOHL no se suele encontrar acidosis láctica ni FRR. Se han descrito más de 11 mutaciones puntuales del ADNmt, incluida una transición G a generalmente homoplásmica en el nucleótido 11778 del gen de la subunidad ND4 del complejo I. Esta última mutación conduce a una sustitución del residuo altamente protegido de arginina por histidina en el aminoácido n.° 340 y supone alrededor del 50-70% de los casos en Europa y más del 90% de los casos en Japón. Algunas familias de NOHL con otras mutaciones puntuales se asocian a trastornos neurológicos complejos y pueden tener características comunes con el síndrome MELAS y con la necrosis estriatal bilateral del lactante. En una familia se ha mencionado un comienzo pediátrico de distonía generalizada con necrosis estriatal bilateral con una mutación homoplásmica G14459A en el gen *ND6* del ADNmt, que también se asocia a NOHL y a NOHL con distonía. La idebenona y EPI-743 han sido estudiados para el tratamiento de este trastorno.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS)

El SKS es un trastorno multiorgánico característico que consta de oftalmoplejía externa, bloqueo cardiaco y retinitis pigmentaria con inicio antes de los 20 años debido a deleciones puntuales en el ADNmt. También puede debe haber, al menos, una de las siguientes anomalías: bloqueo cardiaco, síndrome cerebeloso o proteínas en el líquido cefalorraquídeo >100 mg/dl.

Otras manifestaciones inespecíficas, pero frecuentes, son demencia, hipoacusia neurosensorial y anomalías endocrinas múltiples, como talla baja, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo. El pronóstico es reservado, a pesar de la colocación de un marcapasos, y el deterioro progresivo conduce a la muerte en la 3.ª o la 4.ª década de la vida. Otras formas de presentación menos habituales pueden incluir acidosis tubular renal y síndrome de Lowe. También existen unos pocos casos de superposición en niños con SKS y episodios seudoictales. La biopsia muscular muestra FRR y un número variable de fibras citocromo c oxidasa (COX)-negativas. La mayor parte de los pacientes tiene deleciones y algunos duplicaciones del ADNmt. Estas pueden corresponder a nuevas mutaciones que justifican la naturaleza generalmente esporádica del SKS. En algunas familias se ha demostrado una transmisión autosómica dominante. En los pacientes deben estudiarse detalladamente las posibles anomalías endocrinas, que pueden tratarse. Anecdóticamente, se ha mencionado que la administración de coenzima Q10 puede tener un efecto beneficioso; se ha descrito un efecto positivo con la administración de ácido folínico en casos con valores bajos de folato. También se ha publicado un trabajo sobre los efectos positivos de los implantes cocleares en la sordera.

La **oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojas rasgadas esporádica** es un trastorno clínicamente benigno caracterizado por el comienzo de oftalmoplejía, ptosis y debilidad muscular proximal de extremidades en adolescentes o adultos jóvenes. Tiene una progresión lenta y es compatible con una vida relativamente normal. Las muestras de biopsia muscular demuestran FRR y fibras COX-negativas. Alrededor del 50% de los pacientes con oftalmoplejía externa progresiva tiene deleciones del ADNmt y no existen antecedentes familiares.

MIOPATÍA REVERSIBLE DEL LACTANTE POR DÉFICIT DE CITOCROMO C OXIDASA

Las mutaciones del ADNmt también provocan una forma reversible de debilidad neuromuscular grave e hipotonía en lactantes que se debe a una mutación homoplásmica 14674T > C ARNt-mt^{Glu} heredada por vía materna, que se asocia con una deficiencia de la COX. Los niños afectados desarrollaban síntomas en las primeras semanas de vida con hipotonía, debilidad muscular intensa y una elevación muy marcada de los valores de lactato sérico, y a menudo precisaban de ventilación mecánica. Sin embargo, la habilidad para alimentarse y el desarrollo motor no estaban afectados. Las biopsias musculares obtenidas de estos niños en el periodo neonatal mostraban fibras rojas rasgadas y una actividad deficiente de COX, pero estos hallazgos desaparecían en el transcurso de 5-20 meses, cuando los lactantes se recuperaban espontáneamente. Resultaba difícil distinguir a estos lactantes de aquellos con trastornos mitocondriales letales sin esperar a que mejorasen. No se ha establecido el mecanismo para dicha recuperación, pero puede reflejar un cambio durante el desarrollo en el ARN mitocondrial en el periodo de lactancia. Estos trastornos reversibles se han observado solamente en el déficit de COX asociado a la mutación 14674T > C ARNt-mt^{Glu}, por lo que se ha sugerido la necesidad de verificar esta mutación en los lactantes con este tipo de debilidad grave en el periodo neonatal para facilitar el pronóstico.

ENFERMEDAD DE LEIGH (ENCEFALOMIOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA)

La enfermedad de Leigh es un trastorno degenerativo progresivo que comienza en la lactancia con problemas para la alimentación y la deglución, vómitos y retraso del crecimiento asociado con acidosis láctica y presencia de lesiones en el tronco del encéfalo y/o los ganglios basales en la RM (tabla 616.5). Hay varias causas determinadas genéticamente de la enfermedad de Leigh debidas a mutaciones del ADNn en genes que codifican componentes de la cadena respiratoria: déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, déficit del complejo I o II, déficit del complejo IV (COX), déficit del complejo V (ATPasa) y déficit de coenzima Q10. Estos defectos pueden aparecer de forma esporádica o ser hereditarios, con un patrón de herencia autosómico recesivo, como en el déficit de COX; transmisión ligada al cromosoma X, como en el déficit de piruvato deshidrogenasa $E_1\alpha$, o herencia materna, como la deficiencia del complejo V (mutación del nucleótido 8993 de la subunidad 6 de la ATPasa). Cerca del 30% de los casos se debe a mutaciones en el ADNmt. Puede haber retraso del desarrollo motor y del lenguaje, así como crisis generalizadas, debilidad muscular, hipotonía, ataxia, temblor, signos piramidales y nistagmo. Son características las alteraciones del patrón respiratorio, como respiraciones intermitentes con suspiros o gritos asociados que sugieren una disfunción del tronco del encéfalo. Algunos pacientes tienen oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria, atrofia óptica y disminución de la agudeza visual. Los resultados anómalos en la TC o la RM consisten en áreas simétricas bilaterales de baja atenuación en los ganglios basales y el tronco del encéfalo y elevación del ácido láctico en la espectrografía por RM (fig. 616.3). Los cambios anatomopatológicos consisten en áreas simétricas focales de necrosis en el tálamo, los ganglios basales, la sustancia gris tegmentaria, las regiones periventricular y periacueductal del tronco del encéfalo y los cordones posteriores de la médula espinal. En el microscopio, estas lesiones espongiformes muestran cavitación quística con pérdida neuronal, desmielinización y proliferación vascular. Es característica la elevación del lactato sérico y en el LCR, y pueden aparecer miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia hepática y disfunción tubular renal. El pronóstico global es malo, pero algunos pacientes presentan periodos prolongados de remisión. No hay tratamiento definitivo para el trastorno subyacente, pero suelen administrarse varias vitaminas, como

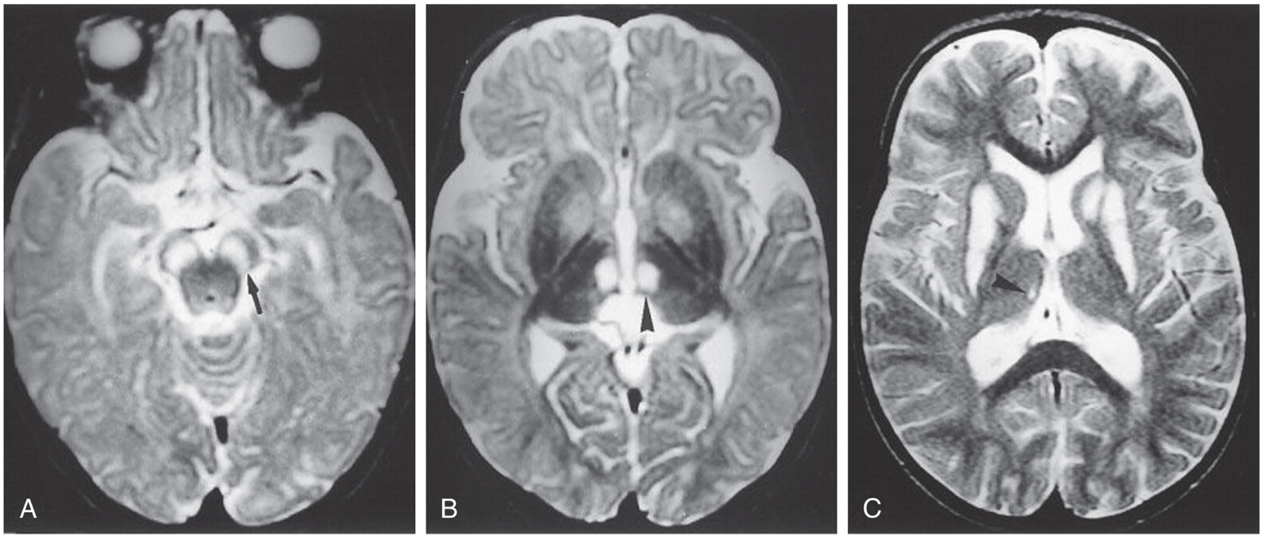

Fig. 616.4 Síndrome de Leigh. RM axiales potenciadas en T2 (TR/TE/NEX = 3.000/120/1 ms) de una niña de 8 meses con síndrome de Leigh debido a una mutación del gen *SURF1* muestran lesiones hiperintensas en la sustancia negra y en los núcleos talámicos mediales **(A, B).** Las imágenes de seguimiento (TR/TE/NEX = 2.028/120/2 ms) a la edad de 26 meses **(C)** muestran hiperintensidad en el putamen de forma bilateral y en el núcleo caudado izquierdo. *(De Farina L, Chiapparini L, Uziel G, et al: MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations,* AJNR Am J Neuroradiol *23:1095-1100, 2002, Fig 2.)*

Tabla 616.5 Características clínicas del síndrome de Leigh o de tipo Leigh congénito

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	MANIFESTACIONES NO NEUROLÓGICAS
Tronco del encéfalo	*Rasgos dismórficos*
Bradipnea, hipopnea, episodios de apnea	Labio leporino
Bradicardia	Falanges distales cortas
Tetraparesia	Pliegue palmar único
Hipotonía (lactante flácido)	Vértebras rostrales
Retraso del crecimiento, succión inadecuada	Cara redonda
Dificultades para la deglución, disfagia, mala alimentación, succión inadecuada	Prominencia frontal
Vómitos	Raíz nasal plana
Espasticidad, hiperreflexia tendinosa	Microcefalia
Disfasia, disartria	Labios finos
Estrabismo	Mentón pequeño
Ausencia de parpadeo por estímulo óptico o acústico	*Philtrum* largo y poco marcado
	Hipospadias
Otras manifestaciones cerebrales	*Otras*
Episodios de seudoictus	Hernia inguinal
Retraso de los hitos del desarrollo	Rigidez del cuello
Parálisis de la mirada vertical	Distrofia retiniana, retinopatía
Contracciones mioclónicas de las extremidades o los párpados	Sordera, hipoacusia
Hipotermia	Miocardiopatía hipertrófica o dilatada
Somnolencia, mareo	Pancreatitis
Retraso psicomotor (mental)	Diarrea
Ataxia, temblor	Excreción urinaria de metabolitos intermedios del ciclo de Krebs
Crisis comiciales, convulsiones	Crecimiento intrauterino retardado
Retraso del crecimiento	Hipertricosis
Distonía	Atrofia villositaria
Torpeza, bradipsiquia	Síndrome nefrótico
Nistagmo, descoordinación de los movimientos oculares, sacadas lentas	Nefropatía
Atrofia óptica	Hiperhidrosis
Ceguera	Escoliosis
Discinesia facial	
Apraxia ocular	
Babeo	
Dificultad para fijar la mirada	
Manifestaciones del sistema nervioso periférico	
Parálisis de nervios craneales	
Emaciación generalizada	
Ptosis bilateral	
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, estrabismo	
Hiporreflexia tendinosa	
Polineuropatía	
Debilidad muscular	
Miopatía	

De Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults, *Pediatr Neurol* 39:223-235, 2008, Table 1.

Tabla 616.6 Manifestaciones del síndrome de depleción de ADN mitocondrial

GEN MUTADO	SÍNDROME	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEPLECIÓN DE ADNmt	DELECIONES MÚLTIPLES
POLG1	HC, SAH	Cerebro, hígado	x	x
DGUOK	HC	Cerebro, hígado	x	x
TK2	M	Músculo	x	x
MPV17	HC	Cerebro, hígado	x	x
TYMP	MNGIE	Nervio, músculo, GI, cerebro	x	x
SUCLA2	EM	Cerebro, músculo	x	
SUCLG1	EM	Cerebro, músculo	x	
RRM2B	M	Músculo	x	x
PEO1/twinkle	HC, AECII, MIRAS	Cerebro, hígado	x	x

AECII, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; EM, forma encefalomiopática; GI, gastrointestinal; HC, forma hepatocerebral; M, forma miopática; MIRAS, síndrome de ataxia mitocondrial recesivo; MNGIE, encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal; SAH, síndrome de Alpers-Huttenlocher.

De Finsterer J, Ahting U: Mitochondrial depletion syndromes in children and adults, *Can J Neurol Sci* 40:635-644, 2013, Table 2.

riboflavina, tiamina y coenzima Q10, para intentar mejorar la función mitocondrial. También se han administrado biotina, creatina, succinato, idebenona y EPI-743, así como dietas ricas en grasas. Deberían evitarse el ácido valproico y el fenobarbital debido a su efecto inhibidor sobre la cadena respiratoria mitocondrial.

SÍNDROME DE DEPLECIÓN DE ADN MITOCONDRIAL

El síndrome de depleción de ADN mitocondrial es un grupo de trastornos autosómicos recesivos que producen una disminución significativa de ADN mitocondrial en el músculo, el hígado y el cerebro (tabla 616.6). La entidad

habitualmente es letal en la lactancia, aunque algunos niños han sobrevivido hasta los años de la adolescencia.

SÍNDROME DE REYE

Esta encefalopatía, poco frecuente en el momento actual, se caracteriza anatomopatológicamente por degeneración grasa de las vísceras (esteatosis microvesicular) y anomalías mitocondriales, así como por alteraciones bioquímicas compatibles con un trastorno del metabolismo mitocondrial (v. cap. 388).

Un **síndrome de tipo Reye recurrente** se observa en niños con defectos genéticos de la oxidación de los ácidos grasos, como en los déficits del transportador plasmático de carnitina, de carnitina palmitoiltransferasas I y II, de acil carnitina translocasa, de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media y larga, de acil-coenzima A deshidrogenasa múltiple y de L-3 hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga o proteína trifuncional. Estos trastornos se manifiestan por una encefalopatía hipoglucémica e hipocetósica recurrente, y se heredan con carácter autosómico recesivo. Otros errores innatos del metabolismo que pueden manifestarse con un síndrome de Reye incluyen defectos del ciclo de la urea (p. ej., déficit de ornitina transcarbamilasa, de carbamil fosfato sintetasa) y ciertas acidurias orgánicas (p. ej., aciduria glutárica de tipo I), defectos de la cadena respiratoria y defectos del metabolismo de los hidratos de carbono (p. ej., intolerancia a la fructosa).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

616.3 Otras encefalopatías

Michael V. Johnston

ENCEFALOPATÍA POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La encefalopatía es una manifestación desafortunada y frecuente en lactantes y niños con infección por el VIH (v. cap. 302).

ENCEFALOPATÍA POR PLOMO

Véase el capítulo 739.

ENCEFALOPATÍA POR QUEMADURAS

Alrededor del 5% de los niños con quemaduras importantes desarrolla una encefalopatía durante las primeras semanas de hospitalización (v. cap. 92). No existe una única causa de la encefalopatía por quemaduras, sino más bien está producida por una combinación de factores que incluyen anoxia (inhalación de humo, intoxicación por monóxido de carbono, laringoespasmo), anomalías electrolíticas, bacteriemia y sepsis, trombosis de venas corticales, un traumatismo craneal concomitante, edema cerebral, reacciones a fármacos y trastorno emocional. Las crisis comiciales son la manifestación clínica más frecuente de la encefalopatía por quemaduras, pero también pueden aparecer alteraciones del nivel de conciencia, alucinaciones y coma. El tratamiento de la encefalopatía por quemaduras debe dirigirse a la búsqueda de la causa subyacente y a corregir la hipoxemia, las crisis convulsivas, las alteraciones electrolíticas específicas o el edema cerebral. El pronóstico para la recuperación neurológica completa generalmente es excelente, sobre todo cuando la principal alteración son las crisis comiciales.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

La encefalopatía hipertensiva en los niños se asocia con mayor frecuencia a nefropatías, como glomerulonefritis aguda, pielonefritis crónica y nefropatías terminales (v. caps. 472 y 550). En algunos casos, la encefalopatía hipertensiva es la manifestación inicial de la nefropatía subyacente. La hipertensión sistémica intensa produce vasoconstricción de los vasos cerebrales, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular, lo que causa áreas focales de edema y de hemorragia cerebral. El inicio puede ser agudo, con convulsiones y coma, o insidioso con cefalea, somnolencia y letargo, náuseas y vómitos, visión borrosa, ceguera cortical transitoria y hemiparesia. La exploración del fondo de ojo puede no ser diagnóstica en los niños, pero pueden existir edema de papila y hemorragias retinianas. La RM potenciada en T2 muestra habitualmente áreas hiperintensas en lóbulos occipitales, que se conocen como **leucoencefalopatía posterior reversible (LPR),** pero pueden confundirse con infartos cerebrales. Estas áreas de aumento de señal pueden aparecer también en otras regiones cerebrales. La LPR también puede observarse en niños sin hipertensión. En todos los casos, la LPR se manifiesta con crisis motoras generalizadas, cefalea, cambios del estado mental y trastornos visuales. La TC puede ser normal en la LPR; la RM es el estudio de elección. El tratamiento se basa en restablecer el estado normotensivo y en controlar las crisis con los anticomiciales adecuados.

ENCEFALOPATÍA POR RADIACIÓN

La encefalopatía por radiación aguda se desarrolla con más probabilidad en pacientes jóvenes que han recibido grandes dosis diarias. La radiación excesiva lesiona el endotelio vascular, lo que produce un aumento de la permeabilidad vascular, edema cerebral y hemorragias múltiples. El niño puede encontrarse súbitamente irritable y letárgico, quejarse de cefalea o presentar signos neurológicos focales y convulsiones. Los pacientes pueden desarrollar hemiparesia debido a un infarto secundario a la oclusión de los vasos cerebrales. Los esteroides suelen ser beneficiosos para reducir el edema cerebral y revertir los signos neurológicos. La encefalopatía por radiación tardía se caracteriza por cefaleas y signos neurológicos focales lentamente progresivos, entre los cuales se incluyen hemiparesia y crisis comiciales. La exposición del cerebro a la radiación para el tratamiento de neoplasias infantiles aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular tardía, como ictus, enfermedad de moyamoya, aneurismas, malformaciones vasculares, microangiopatía mineralizadora y migrañas seudoictales. Algunos niños con leucemia linfoide aguda tratados con una combinación de metotrexato intratecal e irradiación craneal desarrollan signos neurológicos meses o años después; los signos consisten en letargia progresiva, pérdida de capacidades cognitivas, demencia y signos neurológicos focales y crisis comiciales (v. cap. 521). La TC muestra calcificaciones en la sustancia blanca y los estudios sobre el cadáver demuestran una encefalopatía necrosante. Esta complicación tan grave del tratamiento de la leucemia ha llevado a replantear la utilización y la reducción en el uso de la radioterapia craneal en el tratamiento de estos niños.

ENCEFALOPATÍA NECROSANTE AGUDA

La encefalopatía necrosante aguda (ENA) es una encefalopatía infrecuente y grave que se observa con más frecuencia en países asiáticos. Se cree que se desencadena por una infección viral (gripe, VHH-6) en un huésped con susceptibilidad genética. En la tabla 616.7 se muestran los criterios diagnósticos. La elevación de las enzimas hepáticas sin hiperamoniemia es una característica patognomónica. Una forma familiar o recidivante se asocia con mutaciones del gen *RANBP2* y se denomina ENA1. Los hallazgos de la RM se caracterizan por lesiones simétricas que deben estar presentes en los

Tabla 616.7	Criterios diagnósticos de la encefalopatía necrosante aguda de la infancia

1. Encefalopatía aguda después (1-3 días) de una enfermedad febril. Deterioro rápido del nivel de conciencia. Crisis comiciales
2. Ausencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Hiperproteinorraquia
3. Signos en la TC o la RM de lesiones cerebrales multifocales simétricas. Afectación talámica bilateral. Las lesiones también son frecuentes en la sustancia blanca periventricular, la cápsula interna, el putamen, el tegmento troncoencefálico superior y el bulbo cerebeloso. Ausencia de afectación de otras regiones del sistema nervioso central
4. Elevación en grado variable de las aminotransferasas séricas. Ausencia de hiperamoniemia
5. Exclusión de enfermedades parecidas
   A. Diagnóstico diferencial clínico
      Infecciones bacterianas y virales fulminantes, y hepatitis fulminante; shock tóxico, síndrome hemolítico urémico y otras enfermedades inducidas por toxinas; síndrome de Reye, shock hemorrágico y síndrome encefalopático y golpe de calor
   B. Diagnóstico diferencial radiológico
      Encefalopatía de Leigh y citopatías mitocondriales relacionadas; acidemia glutárica, acidemia metilmalónica y necrosis estriatal bilateral del lactante; encefalopatía de Wernicke e intoxicación por monóxido de carbono; encefalomielitis diseminada aguda, leucoencefalitis hemorrágica aguda, otros tipos de encefalitis y vasculitis; infección arterial y venosa, y efectos de hipoxia grave o de traumatismo craneoencefálico

Modificada de Hoshino A, Saitoh M, Oka, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes, *Brain Dev* 34:337-343, 2012, Table 1.

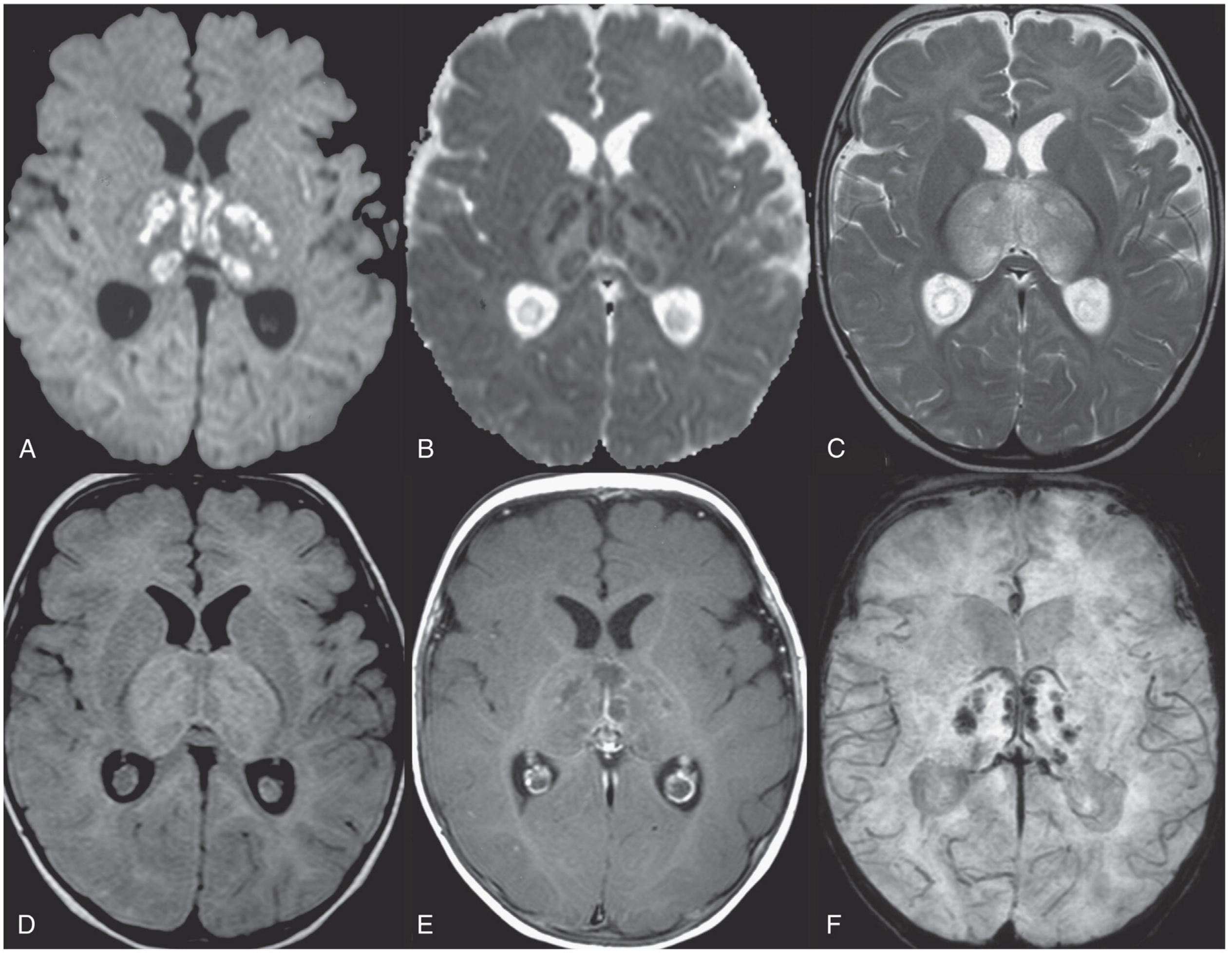

Fig. 616.5 Encefalopatía necrosante aguda. RM en la presentación. **A,** Imagen axial potenciada en difusión; **B,** Mapa axial de coeficiente de difusión aparente (ADC); **C,** Imagen axial potenciada en T2; **D,** Imagen axial de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR); **E,** Imagen axial potenciada en T1 y realzada con contraste; **F,** Imagen axial potenciada en susceptibilidad. Las imágenes potenciadas en difusión **(A)** y el mapa ADC correspondiente **(B)** muestran claramente múltiples áreas de difusión restringida sobre un fondo de aumento de la difusión que afecta a ambos tálamos, que aparecen aumentados de tamaño. En las imágenes potenciadas en T2 **(C)** y FLAIR **(D),** los tálamos aparecen muy aumentados de tamaño e hiperintensos. En las imágenes potenciadas en T1 obtenidas tras la inyección de gadolinio intravenoso **(E)** se observan múltiples porciones necróticas bien delimitadas por un tenue realce lineal periférico. Como hallazgo casual se observan quistes de los plexos coroideos. La imagen potenciada en susceptibilidad **(F)** muestra múltiples puntos hipointensos, compatibles con una hemorragia petequial. *(De Bergamino L, Capra V, Biancheri R, et al: Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: is it useful?* Brain Dev *34:384-391, 2012, Fig. 1.)*

tálamos (fig. 616.5). El pronóstico suele ser malo, aunque algunos pacientes han respondido a esteroides y a inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

LEUCOENCEFALOPATÍA QUÍSTICA

Un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de proteínas RNASET2 produce alteraciones en la RM muy similares a las de la infección congénita por citomegalovirus. La leucoencefalopatía quística se manifiesta como una encefalopatía estática sin megalencefalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

616.4 Encefalitis autoinmune

Thaís Armangué y Josep O. Dalmau

La encefalitis autoinmune constituye un grupo creciente de síndromes clínicos que pueden ocurrir a cualquier edad (desde menores de 1 año hasta adultos), pero preferentemente afecta a los adultos jóvenes y a los niños (tabla 616.8). Algunos de estos trastornos se asocian con anticuerpos contra las proteínas de la superficie neuronal y contra los receptores sinápticos implicados en la transmisión sináptica, la plasticidad o la excitabilidad neuronal. Los síndromes varían según el anticuerpo asociado, con fenotipos similares a los que se producen cuando la función del antígeno diana se modifica farmacológica o genéticamente.

La mayoría de estos trastornos son graves y potencialmente mortales, pero los pacientes suelen responder a la inmunoterapia con buenos resultados. Además, debido a la amplia gama de síntomas—incluidas alteraciones conductuales, psicosis, catatonia, insomnio, déficits de memoria, crisis epilépticas, movimientos anormales y disregulación autonómica—, los pacientes suelen requerir un enfoque terapéutico multidisciplinario, a menudo en una unidad de cuidados intensivos.

La identificación de estos trastornos proporciona un diagnóstico definitivo para muchos casos de encefalitis previamente consideradas idiopáticas, infecciosas o postinfecciosas, incluso aunque no se hubiesen encontrado agentes causantes. Puesto que los mecanismos etiológicos y patogénicos no se conocían, algunos de estos trastornos se definían previamente con términos descriptivos. Ahora se sabe que más de la mitad de los casos reunidos bajo el término mal definido de «encefalitis letárgica» y algunos casos de «coreoatetosis postencefalitis por herpes simple» son **encefalitis con anticuerpos antirreceptor de *N*-metil-d-aspartato (NMDAR).**

Los mecanismos que desencadenan la generación de los anticuerpos son desconocidos. En un pequeño subgrupo de pacientes adolescentes o adultos jóvenes, la presencia de un tumor que exprese el antígeno neural diana contribuye probablemente al desencadenamiento de la respuesta inmunitaria. Además, la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales ha sugerido que ciertas infecciones virales inespecíficas pueden contribuir a eliminar

Tabla 616.8 Encefalitis autoinmunitaria en la infancia

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Encefalitis anti-NMDAR	Anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR. En niños, la mayoría de los casos son idiopáticos. En un subgrupo de pacientes, la enfermedad se desencadena por la presencia de un tumor. En otro subgrupo, la enfermedad se desencadena por una encefalitis por el VHS	Síntomas psiquiátricos, fluidez verbal disminuida, trastorno del sueño (sobre todo insomnio), crisis epilépticas, discinesias (orofaciales, extremidades), distonía, rigidez y otros movimientos anormales, disfunción autonómica, hipoventilación	EEG: casi siempre anormal (actividad epiléptica y/o lenta). En algunos pacientes muestra un patrón delta extremo en cepillo RM cerebral: hallazgos inespecíficos en ~35% LCR: pleocitosis y/o aumento de proteínas en ~80%	Recuperación completa en el 80% tras inmunoterapia y resección tumoral (si está indicado). A menudo se requiere inmunoterapia con fármacos de segunda línea*. Recidivas en ~15% de los pacientes. Peor pronóstico cuando es después de HES
Encefalitis asociada con anticuerpos $GABA_AR$	Anticuerpos contra la subunidades α1, β3 o γ2 del $GABA_AR$. ~40% de adultos tienen un tumor subyacente (timoma). Los niños habitualmente no asocian un tumor	Crisis epilépticas refractarias. Epilepsia parcial continua. Los pacientes pueden desarrollar discinesias de extremidades u orofaciales	EEG: casi siempre anormal; actividad epiléptica frecuente RM: hiperintesidades multifocales corticosubcorticales FLAIR/T2 en el 77% de los pacientes LCR: pleocitosis y/o proteínas aumentadas	El 80% muestra recuperación moderada o buena tras inmunoterapia
Encefalitis con anticuerpos mGluR5 (síndrome de Ofelia)	Anticuerpos contra mGluR5 Asociación frecuente con linfoma de Hodgkin	Conducta anormal, crisis, déficits de memoria	EEG: frecuentemente anormal con hallazgos inespecíficos RM: normal o hallazgos inespecíficos LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Buena recuperación tras el tratamiento del tumor e inmunoterapia
Otras encefalitis autoinmunes (muy raras en niños)	Anticuerpos contra la superficie de la célula neuronal ($GABA_BR$, DPPX, GlyR) o antígenos intraneuronales (Hu, Ma2, GAD65 amfifisina) Todos estos anticuerpos raramente se asocian con tumores en niños	El síndrome varía dependiendo del autoanticuerpo y los fenotipos a menudo son diferentes de los referidos en adultos. $GABA_BR$: encefalitis, crisis, ataxia cerebelosa DPPX: hiperexcitabilidad del SNC, PERM GlyR: PERM o síndrome de las personas rígidas Hu: enceflitis de tronco cerebral o límbica Ma2: encefalitis, encefalitis diencefálica (solo en adultos) GAD65: encefalitis límbica, epilepsia	RM: cambios variables dependiendo del síndrome LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	Los trastornos con anticuerpos contra antígenos de la superficie celular responden sustancialmente mejor a la inmunoterapia que aquellos con anticuerpos contra antígenos intracelulares
EMAD	50-60% de pacientes con EMAD poseen anticuerpos MOG	Crisis, déficits motores, ataxia o disfunción visual acompañada de encefalopatía	RM con alteraciones extensas difusas en T2/FLAIR, con o sin compromiso de sustancia gris profunda LCR: pleocitosis frecuente y/o proteínas aumentadas	En ~90% de pacientes, la enfermedad es monofásica y muestra buena respuesta a esteroides. Algunos pacientes desarrollan enfermedad recurrente (con detección prolongada de anticuerpos MOG).
TENMO	Los pacientes pueden tener anticuerpos AQP4 o MOG; algunos pacientes son seronegativos.	Afectación típica de los nervios ópticos y la médula espinal Encefalopatía en el contexto de síndromes diencefálicos de área postrema	Afectación característica de áreas cerebrales ricas en AQP4 (sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervio óptico y compromiso central de la médula espinal)	Alto riesgo de recaídas y de discapacidad a largo plazo. Requiere inmunoterapia crónica. Los pacientes con anticuerpos MOG tienen mejor pronóstico a largo plazo que aquellos con anticuerpos AQP4 o los casos seronegativos

Tabla 616.8 Encefalitis autoinmunitaria en la infancia *(cont.)*

ENFERMEDAD	ANTICUERPOS Y/O MECANISMOS	SÍNDROME	PRUEBAS	TRATAMIENTO/ PRONÓSTICO
Opsoclono-mioclono y otras encefalitis cerebelosas-troncoencefálicas	La mayoría de los pacientes no tienen autoanticuerpos detectables (unos pocos pacientes tienen anticuerpos Hu). Existe un neuroblastoma en el 50% de los niños <2 años; teratoma en adolescentes y adultos jóvenes	Opsoclono a menudo acompañado de irritabilidad, ataxia, caídas, mioclono, temblor y sialorrea	RM: generalmente normal; puede mostrar atrofia cerebelosa con el tiempo EEG: Normal LCR: puede ser normal o mostrar alteraciones que sugieren activación de células B	Tratamiento del neuroblastoma (si procede) Respuesta neurológica parcial a la inmunoterapia independientemente de la presencia o ausencia de neuroblastoma (mejor pronóstico si se usa inmunoterapia agresiva) Buena respuesta al tratamiento en adolescentes con opsoclono asociado a teratoma
Encefalitis de Bickerstaff	Anticuerpos GQ1b (~65%, inespecíficos para este trastorno)	Oftalmoplejía, ataxia y disminución del nivel de conciencia. Hiperreflexia frecuente. Los pacientes pueden desarrollar hiporreflexia y solaparse con el síndrome de Miller-Fisher	RM: anormal en ~30% (anomalías de señal en T2 en el tronco encefálico, tálamo y cerebelo) Estudios de conducción nerviosa anómalos en ~ 45% (degeneración axonal predominante axonal y con menos frecuencia desmielinización)	Buena respuesta a esteroides, IGIV o plasmaféresis
Encefalitis de Hashimoto	Anticuerpos[†] TPO (inespecíficos para este trastorno)	Síntomas de tipo ictus, temblor, mioclonía, afasia, crisis, ataxia, problemas del sueño y del comportamiento	48% hipotiroidismo, RM a menudo normal EEG: actividad lenta CSF: proteínas elevadas	Responde a esteroides. Son frecuentes las respuestas parciales
Encefalitis de Rasmussen	Más probablemente inmunomediado (mecanismo no aclarado)	Crisis parciales progresivas refractarias, deterioro cognitivo, déficits focales y hemiatrofia cerebral	RM: atrofia hemisférica unilateral progresiva	Respuesta limitada a la inmunoterapia. Los pacientes pueden necesitar una hemisferectomía funcional
Encefalitis de ganglios basales	Anticuerpos infrecuentes frente a D2R	Letargia, movimientos anormales, cambio de conducta, agitación, psicosis	RM: alteraciones en ganglios basales en T2/FLAIR, aunque puede ser normal hasta en el 50% LCR: frecuentemente proteínas elevadas	Mayoritariamente monofásica, pronóstico variable. 40% de recuperación completa con inmunoterapia
CLIPPERS	Sin asociación específica a autoanticuerpos	Diplopía episódica o parestesias faciales con desarrollo posterior de síntomas del tronco encefálico y en ocasiones disfunción de la médula espinal	RM: captación de gadolinio simétrica curvilínea que salpica al puente y que se extiende de forma variable al bulbo, pedúnculos cerebelosos medios, cerebelo, mesencéfalo y ocasionalmente médula espinal	Responde a esteroides aunque los pacientes pueden requerir esteroides crónicos u otras terapias inmunosupresoras.
ROHHAD	Causa desconocida, sugerida autoinmune o genética Frecuentemente asociada con tumores de la cresta neural	Obesidad de inicio rápido, hiperfagia, conducta anormal, disfunción autonómica e hipoventilación central	RM cerebral habitualmente normal	Tratamiento sintomático. En algunos pacientes, respuesta limitada a la inmunoterapia

*Incluye rituximab y ciclofosfamida-

[†]Diagnóstico de exclusión, tras descartar otros autoanticuerpos relevantes (p. ej., NMDAR, AMPAR, entre otros).

AQP4, acuoporina 4; CLIPPERS, inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a esteroides; DPPX, proteína 6 similar a dipeptidilpeptidasa; EEG, electroencefalografía; FLAIR, recuperación de la inversión de fluido atenuado; $GABA_AR$, receptor del ácido γ-aminobutírico; $GABA_BR$, receptor de ácido γ-aminobutírico B; GAD65, descarboxilasa del ácido glutámico 65; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; mGluR5, receptor metabotrópico de glutamato 5; MOG, glucoproteína mielínica del oligodendrocito; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; RD2, receptor de dopamina 2; RM, resonancia magnética; PERM, encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonía; ROHHAD, obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica; TENMO, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, TPO, peroxidasa tiroidea; VHS, virus del herpes simple.

la tolerancia inmunitaria para las proteínas neuronales y a aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los anticuerpos. Sin embargo, en muchas de estas enfermedades la barrera hematoencefálica está intacta y hay evidencias de que los autoanticuerpos se sintetizan dentro del SNC por las células plasmáticas que forman parte de infiltrados inflamatorios locales cerebrales y meníngeos.

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE *N*-METIL-D-ASPARTATO

En esta enfermedad, los anticuerpos inmunoglobulina G se dirigen contra la subunidad GluN1 del receptor de NMDA. La frecuencia exacta de este trastorno se desconoce, pero se considera la segunda causa más común de encefalitis autoinmunitaria tras la encefalomielitis diseminada

aguda en niños y adolescentes. En general, la enfermedad predomina en mujeres (80%), aunque en pacientes menores de 12 años la frecuencia de varones es mayor (40%). El síndrome resultante es muy predecible y suele evolucionar por etapas. En los adolescentes y adultos jóvenes, el trastorno se presenta habitualmente con manifestaciones psiquiátricas marcadas, como ansiedad rápidamente progresiva, agitación, pensamientos delirantes, conducta extraña, labilidad afectiva, trastornos del estado de ánimo (manía), rasgos catatónicos, déficit de memoria, deterioro del lenguaje, agresión e insomnio u otros trastornos del sueño. En muchos casos, estos síntomas se han precedido de una fase prodrómica de varios días de duración con cefalea, fiebre y síntomas similares a una infección viral. Los pacientes suelen recibir un diagnóstico incorrecto de psicosis de inicio reciente o de trastorno psiquiátrico. Sin embargo, en unos días o semanas aparecen síntomas adicionales, como disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas (incluido el estado epiléptico), discinesias de las extremidades u orales, movimientos coreoatetoides e inestabilidad autonómica que suele incluir taquicardia, bradicardia, fluctuación de la presión arterial, hipoventilación, hipertermia y sialorrea. En casos raros se produce bradicardia y pausas cardiacas, que a veces requieren el uso transitorio de un marcapasos. El trastorno también se produce en niños pequeños y lactantes (el paciente más joven descrito hasta el momento tenía 2 meses) y, aunque la evolución del síndrome es similar a la de los adultos, los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia crisis epilépticas y trastornos del movimiento. Debido a la edad de los pacientes, las características psiquiátrico-conductuales pueden pasarse por alto. En este grupo de niños pequeños, los cambios conductuales consisten en irritabilidad, rabietas de nueva aparición, agitación, agresión, disminución del habla, mutismo y regresión autista. Además, en comparación con los adultos, algunos niños también presentan ataxia cerebelosa y hemiparesia; por el contrario, la disfunción autonómica suele ser más leve en los niños.

Los estudios mediante RM cerebral muestran anomalías en alrededor del 35% de los pacientes, por lo general con anomalías inespecíficas corticales y subcorticales de la señal en secuencia de recuperación de la inversión de fluido atenuado (FLAIR), a veces con realce transitorio cortical o meníngeo; Pueden aparecer anomalías inespecíficas de la sustancia blanca. Sin embargo, si son predominantes los cambios en la sustancia blanca, debería sospecharse un síndrome de solapamiento (figs. 616.6 y 616.7). El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta anomalías inicialmente en alrededor del 80% de los pacientes, con pleocitosis linfocítica moderada y en menos ocasiones un aumento de la síntesis proteica y bandas oligoclonales. El electroencefalograma (EEG) es anormal en casi todos los pacientes y suele mostrar una actividad lenta focal o difusa en los rangos delta y theta, que no se correlaciona con movimientos anormales. Además, muchos pacientes desarrollan actividad epiléptica, que requiere monitorización mediante vídeo para el manejo clínico adecuado. El 30% de los adultos presenta un patrón EEG típico denominado «cepillo delta extremo» que se caracteriza por complejos beta-delta y que también se ha descrito en niños (fig. 616.8).

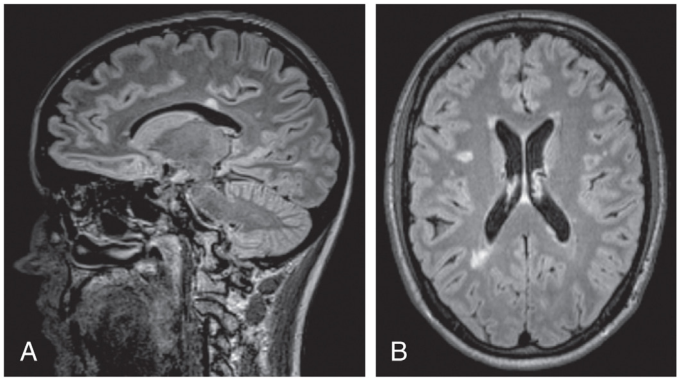

Fig. 616.6 Síndrome desmielinizante solapado en dos pacientes con encefalitis NMDAR, **A,** Lesiones hiperintensas en FLAIR en el cuerpo calloso de una mujer de 20 años con encefalitis NMDAR, una lesión con el aspecto típico en «dedo de Dawson» de la esclerosis múltiple. Se observaron otras lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca periventricular, con dos lesiones que mostraban captación de contraste. Las lesiones fueron detectadas en una RM rutinaria de seguimiento; sin embargo, la paciente había presentado fatiga durante los últimos 6 meses antes de la RM. Poco tiempo despues de la RM, desarrolló hipoestesia en ambas piernas y disfunción vesical. Se inició un tratamiento con esteroides intravenosos y los síntomas remitieron parcialmente. **B,** Lesiones hiperintensas en FLAIR en la sustancia blanca periventricular en una mujer de 26 años con encefalitis NMDAR. En total se detectaron 14 lesiones supratentoriales y dos lesiones mostraron captación de contraste. Se realizó una RM porque la paciente había referido visión doble intermitente. La paciente fue tratada con esteroides intravenosos y la visión doble remitió. *(De Heine J, Pruss H, Bartsch T, et al: Imaging of autoimmune encephalitis: relevance for clinical practice and hippocampal function.* Neuroscience *309:68-83, 2015, Fig. 3.)*

El diagnóstico del trastorno se establece al demostrar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el LCR y el suero. La sensibilidad es mayor en el LCR en comparación con el suero (100% frente al 85%) y los niveles de anticuerpos en el LCR parecen correlacionarse mejor con el pronóstico. Los anticuerpos pueden permanecer detectables, aunque a títulos más bajos, después de la recuperación del paciente.

La presencia de un tumor subyacente, principalmente teratomas, depende de la edad y el sexo. Mientras que el 40% de las mujeres mayores de 12 años tiene un teratoma de ovario subyacente, la presencia de un tumor es excepcional en varones jóvenes y mujeres jóvenes, y en pacientes varones adultos jóvenes. En la edad pediátrica, la RM abdominopélvica y la ecografía abdominal y testicular son las pruebas de elección para el cribado tumoral.

En un pequeño número de pacientes, la encefalitis anti-NMDAR ocurre a la vez o después de infecciones por diversos patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae,* virus herpes simple 1 (VHS1), enterovirus y virus de la gripe. Con la excepción del VHS1, no se ha establecido una relación patogénica con la mayoría de estas infecciones. Hay evidencia de que algunos pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra la subunidad GluN1 del NMDAR y contra otras proteínas y receptores de la superficie de la célula neuronal, lo que conduce a la presentación de síntomas neurológicos nuevos o recidivantes 2-12 semanas después de completar el tratamiento para la encefalitis por VHS. En niños menores de 4 años, este tipo de encefalitis autoinmune habitualmente se manifiesta con coreoatetosis y discinesias (conocidas como «coreoatetosis postencefalitis por VHS») (v. **vídeos 616.1, 616.2 y 616.3**). Por el contrario, los niños más mayores y los adultos desarrollan más a menudo síntomas conductuales predominantemente.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos prospectivos, hay evidencia de que la resección del tumor, cuando está indicada, y la inmunoterapia precoz mejoran el pronóstico. La mayoría de los niños recibe inmunoterapia de primera línea, incluidos corticoides, IGIV o plasmaféresis. Sin embargo, puesto que no hay respuesta terapéutica en casi el 50% de los pacientes y dado el creciente número de publicaciones que indican la posible eficacia del rituximab, este tratamiento se está utilizando cada vez más en combinación con IGIV y esteroides, o después de las inmunoterapias de primera línea. La ciclofosfamida puede ser eficaz cuando no ha habido respuesta a estos tratamientos.

Aunque la encefalitis anti-NMDAR tiene una mortalidad del 7%, alrededor del 80% de los pacientes presenta una recuperación significativa o completa. La recuperación suele ser lenta y puede tardar hasta 2 años después de la aparición de síntomas. Los últimos síntomas en mejorar son los problemas en las interacciones sociales y las funciones del lenguaje y ejecutivas. Las recidivas se producen en alrededor del 15% de los pacientes; pueden desarrollarse como síndromes parciales, suelen ser más leves que el episodio inicial y también responden igual de bien a la inmunoterapia. La inmunoterapia exhaustiva inicial parece prevenir o reducir el número de recidivas. Se desconoce cuál es la eficacia de la inmunosupresión crónica con fármacos como azatioprina o micofenolato mofetilo para prevenir las recidivas.

El diagnóstico diferencial de la encefalitis anti-NMDAR es amplio y varía en función del estadio de la enfermedad (tabla 616.9). Los trastornos que se tienen en cuenta con más frecuencia son la encefalitis viral, el síndrome neuroléptico maligno, la psicosis aguda y el consumo de drogas.

OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS ASOCIADAS CON ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE LA SUPERFICIE DE LA CÉLULA NEURONAL

La **encefalitis con anticuerpos contra el receptor A del ácido γ-aminobutírico (GABA$_A$R)** es una encefalitis autoinmune rara que puede afectar a niños (40% de los pacientes <18 años) y se presenta con estado epiléptico, crisis refractarias o una epilepsia parcial continua asociada con anticuerpos contra la subunidades α1, β3 o γ2 del GABA$_A$R. Los niños pequeños pueden desarrollar movimientos anómalos que sugieran una encefalitis anti-NMDAR, pero con estudios negativos para anticuerpos NMDAR. Al contrario que en otros tipos de encefalitis autoinmunes en las que la RM cerebral habitualmente es normal o muestra hallazgos inespecíficos, los pacientes adultos y pediátricos con este trastorno frecuentemente desarrollan alteraciones multifocales corticales-subcorticales hiperintensas en FLAIR/T2. En adultos, esta encefalitis puede producirse con un timoma, pero los niños raramente tienen un tumor subyacente.

El **síndrome de Ofelia** es una forma de encefalitis que se produce asociada con linfoma de Hodgkin y afecta predominantemente a adultos jóvenes,

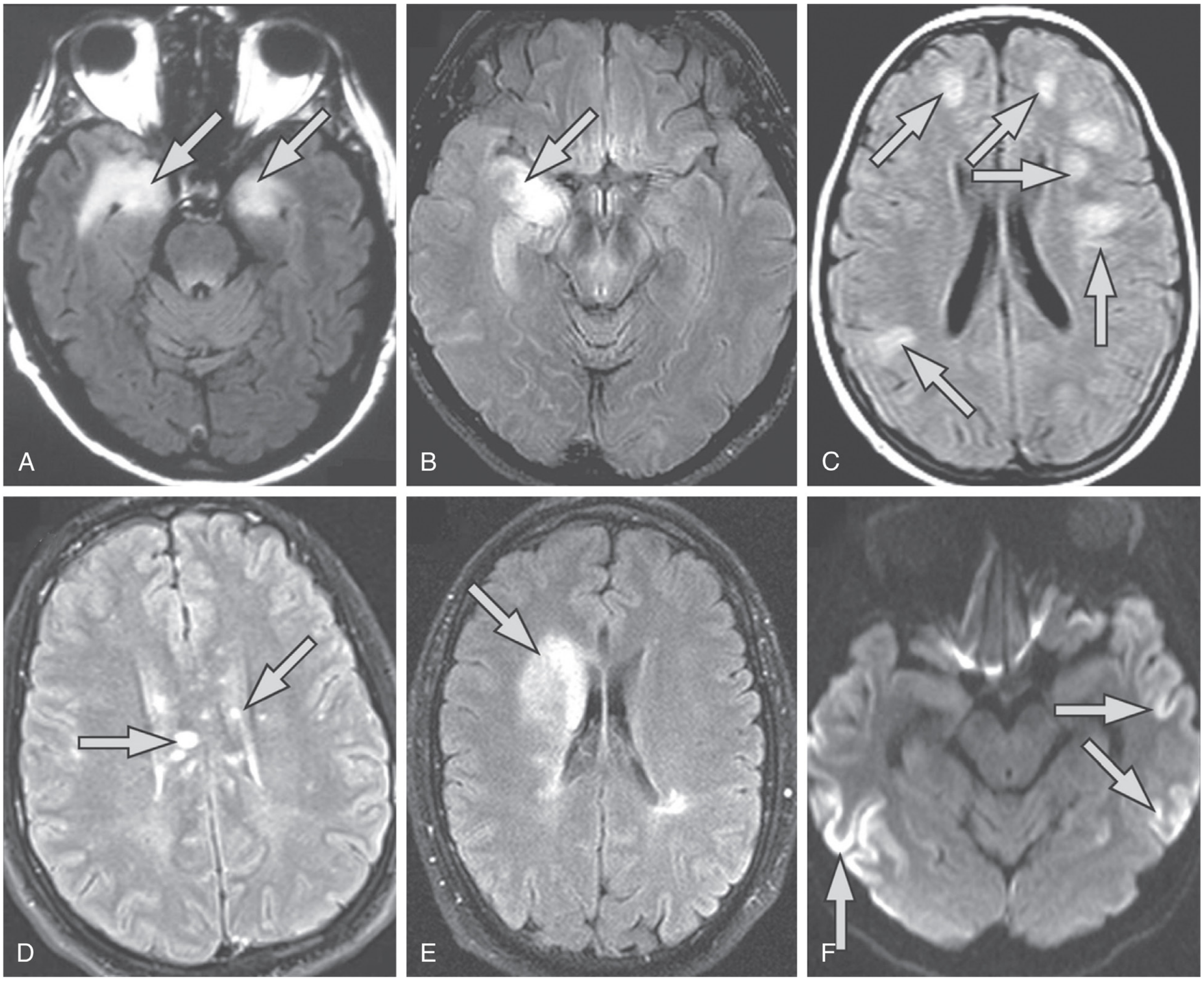

Fig. 616.7 Patrones en RM de las encefalitis autoinmunes y sus simuladoras. Una RM típica de encefalitis límbica **(A)** con alteraciones bilaterales en el lóbulo temporal medial en las imágenes potenciadas en T2: inversión-recuperación con atenuación de fluidos; este paciente con una encefalitis límbica demostrada en la necropsia no presentó anticuerpos antineuronales en el suero o el LCR. Un paciente con diagnóstico final de glioma **(B)** que debutó con una afectación unilateral del hipocampo derecho simulando una encefalitis límbica. RM típica de una encefalomielitis aguda diseminada **(C)** con lesiones bilaterlaes extensas en la sustancia blanca. Múltiples lesiones que afectan al cuerpo calloso en un paciente con síndrome de Susac **(D).** RM de un paciente con síndrome de solapamiento (anticuerpos del receptor NMDA y de la glucoproteína mielínica del oligodendrocito **(E)** que muestra una alteración frontal derecha compatible con desmielinización. RM con secuencia en difusión en un paciente con encefalitis asociada a anticuerpos para el receptor AMPA **(F)** que simula los cambios observados en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Lado izquierdo de las imágenes = lado derecho del cerebro. *(De Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al: A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis,* Lancet Neurol *15:391-404, 2016, Fig. 2.)*

Fig. 616.8 Electroencefalograma en el que se observa un patrón denominado «cepillo delta extremo» en una niña de 14 años con encefalitis por anticuerpos anti-rreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha observado que este patrón es característico de la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR. Consiste en una asociación casi continua de actividad delta con actividad rápida superpuesta, por lo general en el rango beta, que afecta de forma simétrica a todas las regiones craneales, con preferencia frontal en los pacientes que no están bajo sedación o anestesia. *(De Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al: Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients,* J Pediatr *162:850-856, 2012, Fig. 2.)*

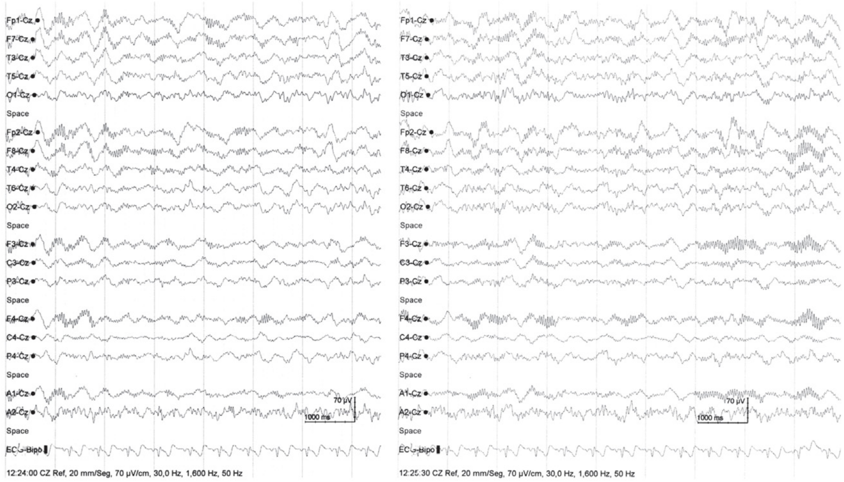

Tabla 616.9 Diagnóstico diferencial de las encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR y otros tipos de encefalitis autoinmunes en la infancia

TRASTORNO	COMENTARIOS
Encefalitis viral	La encefalitis viral suele sospecharse por el inicio agudo de los síntomas, la pleocitosis del LCR y la hipertermia. La mayoría de las encefalitis virales (excepto la rabia) se asocian a mayores niveles de pleocitosis y de concentración de proteínas en el LCR. La psicosis y las discinesias son mucho menos frecuentes en la encefalitis viral que en la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis recidivante posvirus herpes simple	Se produce ~2-12 semanas después de un tratamiento satisfactorio contra la encefalitis por herpes simple. Puede ser una auténtica recidiva viral de la encefalitis (PCR positiva en el LCR, progresión de cambios necróticos en la RM, respuesta a aciclovir) o a un trastorno autoinmunitario (PCR negativa en el LCR, ausencia de lesiones necróticas nuevas en la RM, falta de respuesta a aciclovir). En una proporción de estos últimos pacientes, el trastorno es una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Psicosis de inicio reciente	Dado que la mayoría de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR presentan psicosis, suele sospecharse un trastorno psiquiátrico. A medida que la enfermedad evoluciona, la aparición de síntomas neurológicos suele revelar el diagnóstico
Drogas/toxinas	La aparición aguda de alteraciones de la personalidad y conductuales, así como de síntomas sugestivos de afectación de las vías dopaminérgicas (rigidez, distonía, movimientos orofaciales), suele hacer que se sospeche el consumo de drogas (p. ej., ketamina, fenciclidina, entre otras)
Síndrome neuroléptico maligno	La aparición de una alteración del nivel de conciencia, episodios de rigidez, hipertermia e inestabilidad autonómica suele sugerir un SNM. Además, algunos pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR tienen una elevación de la creatina cinasa sérica y rabdomiólisis (en ausencia de medicación antipsicótica). El uso frecuente de neurolépticos para controlar las alteraciones conductuales añade más confusión entre ambos síndromes. La presencia de discinesias y catatonia sugiere una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Encefalitis límbica	Los criterios de EL están bien definidos. Los pacientes con EL no tienen discinesias ni hipoventilación central; la RM suele mostrar anomalías restringidas a los lóbulos temporales mediales y los hallazgos en el EEG (actividad epiléptica o lenta) se limitan, en gran medida, a los lóbulos temporales
Encefalitis letárgica	Esta es una entidad mal definida que probablemente englobe múltiples trastornos. Entre los criterios se incluye una encefalitis aguda o subaguda con, al menos, tres de las siguientes características: signos de afectación de los ganglios basales, crisis oculógiras, oftalmoplejía, conducta obsesivo-compulsiva, mutismo acinético, irregularidades respiratorias centrales y somnolencia y/o inversión del sueño. Muchos pacientes catalogados de encefalitis letárgica hipercinética tiene una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR
Trastorno desintegrativo de la infancia/autismo de origen tardío	Los niños con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR suelen mostrar una regresión cognitiva, pérdida rápida de la función del lenguaje, características autistas y crisis comiciales, lo que sugiere un trastorno desintegrativo de la infancia. Aunque el pronóstico del TDI es malo, la mayoría de los pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR responde a la inmunoterapia y muestra una recuperación clínica sustancial
Síndrome de Kleine-Levin	Los síntomas de hipersomnia, hiperfagia compulsiva, hipersexualidad, apatía y conducta seudoinfantil, que son componentes típicos del síndrome de Kleine-Levin, pueden aparecer transitoriamente durante el proceso de recuperación de una encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR o como secuelas permanentes
Errores congénitos del metabolismo	La aciduria glutárica de tipo I puede aparecer en pacientes previamente asintomáticos como episodios de encefalopatía con distonía, coincidiendo con una infección o proceso febril. Varios errores congénitos del metabolismo también pueden manifestarse como una encefalopatía aguda o subaguda con signos extrapiramidales, como la aciduria 3-metilglutacónica, la deficiencia del transporte de creatina, ciertos trastornos mitocondriales (síndrome de Leigh), así como el síndrome de Wilson y de Lesch-Nyhan. La neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa, la porfiria y los defectos del ciclo de la urea también deberían tenerse en cuenta
Trastornos genéticos que pueden manifestarse como encefalitis autoinmune	Mutaciones HLH, RANBP2, interferonpatías, síndromes autoinflamatorios, incluidos síndromes periódicos asociados a crioporinas y deficiencia de CTLA4, pueden presentarse con características clínicas que imitan EMAD o encefalitis autoinmunes o infecciosas. A menudo, la RM muestra alteraciones hiperintensas en T2/FLAIR que afectan a la sustancia blanca con captación de contraste en HLH y deficiencia de CTLA4; ambos tálamos en mutaciones de *RANBP2* y pueden mostrar necrosis estriatal con o sin hipomielinización asociada en la interferonpatía ADAR1. El LCR es anormal en la mayoría de los pacientes. Algunos desarrollan síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, artralgias o exantema en síndromes autoinflamatorios, o citopenias autoinmunes o hipogammaglobulinemia en la deficiencia de CTLA4) que pueden ayudar a establecer el diagnóstico, el cual se confirma mediante pruebas genéticas
Trastornos de los neurotransmisores monoaminérgicos	La deficiencia de dopamina o serotonina, o de ambas puede causar encefalopatía, epilepsia y síntomas piramidales y extrapiramidales. El diagnóstico se establece analizando la concentración de estos neurotransmisores en el LCR
Trastornos desmielinizantes adquiridos	La EMAD y los TENMO son trastornos inflamatorios desmielinizantes del SNC mediados por mecanismos inmunitarios. Estos trastornos deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las anomalías neurológicas multifocales y la encefalopatía en la infancia. Al igual que sucede con la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, estos trastornos pueden precederse de una infección y pueden mostrar pleocitosis. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos de la RM. En los TENMO, la presencia de anticuerpos AQP4 en el suero o el LCR se asocia con recidivas y mal pronóstico. Los anticuerpos MOG aparecen en ≈50% de los niños con EMAD y en algunos pacientes con TENMO
Vasculitis del SNC	La vasculitis del SNC provoca déficits neurológicos y manifestaciones psiquiátricas. El diagnóstico se establece por angiografía en la vasculitis de vasos de gran calibre y por biopsia cerebral en la vasculitis de vasos de pequeño calibre. En esta última, los marcadores inflamatorios séricos (velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, factor 3 del complemento, antígeno del factor von Willebrand) suelen estar elevados y la RM muestra anomalías en FLAIR/T2 en la sustancia blanca y/o gris, que sugieren isquemia y microhemorragias, pero que no se restringen a los territorios vasculares y con observación frecuente de realce leptomeníngeo y/o local
Trastornos reumáticos sistémicos	El lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas pueden causar encefalopatía y manifestaciones neurológicas multifocales y psiquiátricas. Estos trastornos suelen sospecharse por la presencia de signos y síntomas de afectación de órganos sistémicos: piel, articulaciones, riñones, células hematopoyéticas y vasos sanguíneos

ADAR1, adenosín desaminasa que actúa sobre ARN 1; AQP4, acuoporina 4; CTLA4, proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico; EEG, electroencefalografía; EL, encefalitis límbica; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; FLAIR, inversión-recuperación con atenuación de fluidos; HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LCR, líquido cefalorraquídeo; MOG, glucoproteína mielínica del oligodendrocito; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato receptor; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RANBP2, proteína 2 de unión a proteína nuclear relacionada con Ras; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; SNM, síndrome neuroléptico maligno; TDI, trastorno desintegrativo de la infancia; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

adolescentes o niños. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra mGluR5, un receptor implicado en el aprendizaje y la memoria. Los síntomas neurológicos responden intensamente al tratamiento del tumor y a la inmunoterapia.

Encefalitis límbica autoinmune se refiere a un proceso inflamatorio del sistema límbico que incluye los lóbulos temporales mediales, la amígdala y las circunvoluciones del cíngulo. En los adultos, la encefalitis límbica mediada por mecanismos inmunitarios más frecuente se produce en asociación con anticuerpos contra proteínas que en su momento se consideraron canales de potasio activados por voltaje (VGKC por sus siglas en inglés), pero que, en realidad, se dirigen contra una proteína neuronal secretada denominada proteína inactivada del glioma rica en leucina 1 (LGI1) y una proteína denominada Caspr2 que se expresa en el cerebro y las regiones yuxtaparanodales de los nervios mielinizados. Los pacientes con encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1 suelen desarrollar *hiponatremia;* en algunos pacientes, la enfermedad precedida por movimientos distónicos o seudomioclónicos, denominados *crisis epilépticas distónicas faciobraquiales.* Los pacientes con anticuerpos contra Caspr2 desarrollan una encefalitis límbica, neuromiotonía o un **síndrome de Morvan,** que consta de encefalopatía, crisis epilépticas, un trastorno del sueño, disfunción autonómica y neuromiotonía. Los estudios han demostrado que en pacientes sin anticuerpos LGI1 o Caspr2, la detección de anticuerpos contra el complejo VGKC tiene un significado clínico muy limitado. En niños, la identificación de anticuerpos contra LGI1 o contra Caspr2 es poco habitual; por consiguiente, una determinación positiva de anticuerpos contra el complejo VGKC debería interpretarse con precaución porque no indica necesariamente una encefalitis autoinmune. En los niños, la encefalitis límbica autoinmunitaria o paraneoplásica es excepcional. Por desgracia, cualquier tipo de encefalopatía que provoque crisis epilépticas y alteración de la memoria y la conducta a menudo suele etiquetarse como «encefalitis límbica», por lo que los datos basados en búsquedas de la bibliografía que usan el término «encefalitis límbica» son poco fiables. Excluyendo a los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos NMDAR o GABAAR, en la bibliografía anglosajona se han descrito menos de 30 niños con encefalitis límbica y otros tipos de encefalitis asociadas a anticuerpos, algunos de ellos con anticuerpos contra receptores o proteínas de la superficie de la célula neuronal ($GABA_BR$, DPPX, GlyR), proteínas intracelulares (Hu, Ma2, GAD65, amfifisina) o proteínas intracelulares de identidad desconocida (proteínas del complejo VGKC). En algunos pacientes se identificó un tumor subyacente, incluidos leucemia, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma o carcinoma microcítico del ovario.

En la práctica, la determinación del tipo de autoanticuerpos y la localización de los antígenos diana es importante porque una encefalitis en la que los antígenos están sobre la superficie de la célula (p. ej., NMDAR o GABAAR) responde mejor a la inmunoterapia que aquella en la que los antígenos son intracelulares (p. ej., GAD65).

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES ADQUIRIDOS CON ENCEFALOPATÍA

La **encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)** es la encefalitis autoinmune más frecuente en niños (v. cap. 618.4). Los síntomas pueden incluir, entre otros, crisis epilépticas, déficits motores, ataxia y disfunción visual. Aparecen anticuerpos contra la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (MOG) en el 50-60% de los pacientes con EMAD y tienen un valor predictivo negativo para la evolución a esclerosis múltiple en niños con un primer evento desmielinizante (v. cap. 618.4). Los anticuerpos MOG también se han descrito en pacientes con encefalitis autoinmunes y hallazgos en la RM que muestran afectación predominante de sustancia gris (corteza y estructuras profundas de sustancia gris).

El **trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)** puede presentarse como una encefalopatía con afectación predominante diencefálica y de las regiones del área postrema. Estos pacientes con frecuencia albergan anticuerpos para acuoporina 4 (AQP4) o anticuerpos MOG. Debería considerarse la determinación de estos anticuerpos en pacientes con encefalopatía y hallazgos en la RM que muestren afectación de regiones ricas en AQP4, como la sustancia gris periacueductal, hipotálamo, nervios ópticos y región central de la médula espinal (v. cap. 618.2).

ENCEFALOPATÍA DE HASHIMOTO

La encefalopatía de Hashimoto o, más apropiadamente, encefalopatía con tiroiditis autoinmune que responde a esteroides (SREAT, por sus siglas en inglés), se define por la detección de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés) en pacientes con encefalitis aguda o subaguda que responde a los corticoides. Las características clínicas son inespecíficas y pueden incluir episodios de seudoictus, temblor, mioclonías, afasia transitoria, alteraciones del sueño y de la conducta, alucinaciones, crisis comiciales y ataxia. El LCR suele mostrar una elevación de la concentración de proteínas con una pleocitosis menos frecuente. Los estudios de EEG casi siempre presentan anomalías, a menudo con un enlentecimiento generalizado. La RM cerebral suele ser normal, aunque puede mostrar anomalías difusas de la sustancia blanca y realce meníngeo que puede resolverse con el tratamiento mediante corticoides. Puesto que los anticuerpos anti-TPO aparecen en alrededor del 10% de los niños asintomáticos (esto es, aquellos sin encefalopatía y, en la mayoría de los casos, eutiroideos), los pacientes que tienen enfermedades asociadas a los anticuerpos más relevantes, la detección de anticuerpos anti-TPO deberían considerarse como un marcador de autoinmunidad en lugar de como un anticuerpo específico de una enfermedad o patogénico. Por consiguiente, la presencia de anticuerpos anti-TPO no debería impedir que se realizasen análisis adicionales en busca de los anticuerpos más relevantes, como NMDAR.

OPSOCLONO-MIOCLONO Y OTROS TIPOS DE ENCEFALITIS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELOSAS

El cuadro de opsoclono-mioclono se produce en lactantes, adolescentes y adultos, aunque probablemente corresponde a diferentes enfermedades y mecanismos patogénicos. En los lactantes, el síndrome suele desarrollarse en los primeros 2 años de vida (media: 20 meses) y, al menos, el 50% de los pacientes tiene un neuroblastoma subyacente. El niño suele presentar irritabilidad, ataxia, caídas, mioclonías, temblor y babeo. Otros síntomas son un rechazo a caminar o sentarse, problemas del habla, hipotonía y las características típicas de opsoclono, con presencia de movimientos oculares multidireccionales caóticos rápidos y sin intervalos sacádicos. Dado que no siempre hay opsoclono cuando aparecen los síntomas, los pacientes pueden diagnosticarse inicialmente de cerebelitis o laberintitis aguda. Por lo general, las anomalías del LCR sugieren la activación de los linfocitos B y se ha demostrado en algunos pacientes la presencia de anticuerpos contra proteínas neuronales en varios estudios, aunque no se ha logrado identificar un autoantígeno específico.

La inmunoterapia, que consta de corticoides e IGIV, suele mejorar los movimientos oculares anormales, pero en la mayoría de los pacientes persisten problemas residuales de tipo conductual, del lenguaje y cognitivos, que a menudo requieren educación especial. Además, son frecuentes el insomnio y una respuesta anormal al dolor. El 50% de los pacientes presenta recidivas, por lo general debido a una infección intercurrente o a una reducción de la dosis de los fármacos. Los pacientes tratados con una inmunosupresión más agresiva (que a menudo incluye rituximab) tienen mejor pronóstico comparado con las series control o pacientes que no recibieron estos tratamientos. El retraso del tratamiento parece asociarse con un pronóstico neurológico peor; por tanto, en los casos con neuroblastoma, la resección del tumor no debería retrasar el inicio de la inmunoterapia.

En los adolescentes y adultos jóvenes el cuadro de opsoclono-mioclono y la encefalitis troncoencefálica-cerebelosa sin opsoclono suelen considerarse «idiopáticos» o «postinfecciosos»; sin embargo, hay evidencia de que algunos de estos pacientes tienen un **teratoma** subyacente, por lo general ovárico. Estos pacientes no presentan anticuerpos anti-NMDAR y, en comparación con los que tienen una encefalitis con anti-NMDAR, es menos probable que presenten inicialmente psicosis y cambios conductuales, y rara vez desarrollan discinesias. Aunque estos pacientes no parecen tener anticuerpos neuronales, el LCR suele mostrar pleocitosis y una elevación de la concentración de proteínas. La identificación de este subfenotipo de opsoclono-mioclono es importante, porque los pacientes suelen tener una recuperación completa después del tratamiento con inmunoterapia (corticoides, IGIV y/o plasmaféresis) y de la resección del teratoma ovárico si está presente. El pronóstico del opsoclono-mioclono en adolescentes y adultos jóvenes parece ser mejor que en el de niños pequeños (con o sin neuroblastoma), o de los opsoclonos paraneoplásicos de pacientes mayores, por lo general relacionados con cáncer de mama, de ovario o de pulmón.

ENCEFALITIS DE BICKERSTAFF

Este término se utiliza para describir a los pacientes con oftalmoplejía externa bilateral, ataxia y disminución del nivel de conciencia con una progresión rápida (<4 semanas). Aunque esta entidad se ha descrito con mayor frecuencia en adultos, se han diagnosticado niños de tan solo 3 años. La mayoría de los pacientes recibe tratamiento con corticoides, IGIV o plasmaféresis, y a menudo tienen un buen pronóstico. Los anticuerpos séricos inmunoglobulina G anti-GQ1b se encuentran en el 66% de los pacientes. Se observan anomalías en la RM cerebral en el 30% de los pacientes y suelen consistir en anomalías de hiperintensidad de señal en T2 en el tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo y, en ocasiones, la

sustancia blanca cerebral. Algunos pacientes desarrollan hiporreflexia y debilidad de las extremidades, con predominio de afectación axonal, que se solapan con síntomas del síndrome de Miller-Fisher y el subtipo axonal del síndrome de Guillain-Barré.

INFLAMACIÓN LINFOCÍTICA CRÓNICA CON REALCE PERIVASCULAR PONTINO SENSIBLE A CORTICOIDES

CLIPPERS (por sus iniciales en inglés) es una encefalomielitis de predominio pontino que presenta características clínicas y radiológicas específicas. Los pacientes suelen presentar diplopía episódica o parestesias faciales con el desarrollo posterior de síntomas troncoencefálicos y, en ocasiones, disfunción de la médula espinal. La RM cerebral muestra un realce con gadolinio curvilíneo y simétrico disperso por el puente y con una extensión variable al bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebelosos medios, el cerebelo y el mesencéfalo, y, en ocasiones, la médula espinal. Los hallazgos clínicos y radiológicos suelen responder a dosis altas de corticoides, pero pueden empeorar después del descenso de estos, lo que requiere un tratamiento crónico con esteroides u otra terapia inmunosupresora. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones, síndromes desmielinizantes adquiridos, enfermedad granulomatosa, linfoma o vasculitis. Es posible que sea necesario realizar una biopsia para descartar estas y otras afecciones.

ENCEFALOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS CON EPILEPSIA Y ESTADO EPILÉPTICO

La **encefalitis de Rasmussen** es una encefalopatía inflamatoria que se caracteriza por la aparición progresiva de crisis focales refractarias, deterioro cognitivo y déficits neurológicos focales que se producen con la atrofia gradual de un hemisferio cerebral. El trastorno suele producirse en niños de 6-8 años, aunque los adolescentes y los adultos pueden verse afectados. La etiología es desconocida, por lo que se han propuesto múltiples teorías, incluida la presencia de anticuerpos neuronales y mecanismos mediados por linfocitos T desencadenados por una infección viral. Ninguno de estos mecanismos explican satisfactoriamente la afectación cerebral unilateral característica del trastorno. El tratamiento con dosis altas de corticoides, plasmaféresis o IGIV puede mejorar los síntomas en las primeras etapas de la enfermedad. El rituximab y el interferón γ intraventricular han mostrado eficacia en algunos casos aislados. En una serie pequeña, los pacientes tratados con tacrolimús mostraron mejores resultados de la función neurológica y una progresión más lenta de la hemiatrofia cerebral, pero no hubo una mejoría en el control de las crisis epilépticas. Un estudio abierto que utilizó un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (TNF) α (adalimumab) condujo al control de crisis y a una preservación de la función cognitiva en el 50% de pacientes aproximadamente. El tratamiento más efectivo para el control de las crisis es la hemisferectomía funcional, que consiste en la desconexión quirúrgica del hemisferio afectado.

El descubrimiento de la encefalitis sensible a tratamiento asociada con anticuerpos contra la superficie celular o las proteínas sinápticas ha sugerido que pueda haber una base autoinmune para varias encefalopatías devastadoras con crisis epilépticas refractarias al tratamiento. Algunos tipos de encefalitis autoinmunitarias bien definidas, como la encefalitis anti-NMDAR o $GABA_AR$, pueden presentarse con crisis epilépticas refractarias o estado epiléptico. La mayoría de estos pacientes desarrollan otras características clínicas que sugieren el diagnóstico de la enfermedad y la determinación de los anticuerpos correspondientes conduce al diagnóstico correcto y al inicio de la inmunoterapia.

Una encefalopatía epiléptica devastadora asociada con fiebre denominada **síndrome de encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre (FIRES),** entre otros términos, se atribuye a un proceso autoinmunitario desencadenado por una infección debido a su evolución clínica bifásica y al hallazgo ocasional de anticuerpos antineuronales en algunos pacientes. Sin embargo, la falta de respuesta a la mayoría de los tratamientos, incluida la inmunoterapia, y la asociación rara e inconstante con distintos tipos de anticuerpos ha suscitado dudas sobre una patogenia autoinmunitaria. Algunos investigadores sugieren un error genético del metabolismo.

Se han descrito anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2 en algunos niños con encefalitis con o sin estado epiléptico. Puesto que los antígenos diana son más probablemente intracelulares y dado que la respuesta a la inmunoterapia es impredecible, la relevancia de estos anticuerpos no está clara.

OTRAS TIPOS DE ENCEFALITIS DE SUPUESTA CAUSA AUTOINMUNITARIA

Las vasculitis del SNC y las enfermedades reumáticas asociadas con mecanismos autoinmunitarios que pueden provocar encefalitis se abordan en el capítulo 620.

El síndrome de obesidad de inicio rápido con disfunción hipotalámica, hipoventilación y disregulación autonómica (**ROHHAD,** por sus siglas en inglés; v, también cap. 60.1) suele afectar a niños que siguen un desarrollo normal hasta los 2-4 años y desarrollan rápidamente hiperfagia, aumento de peso y anomalías conductuales (desinhibición social, irascibilidad, impulsividad, letargo, brotes de euforia y risa, problemas de concentración), seguidos de disfunción autonómica (respuestas pupilares anormales, disregulación térmica, dismotilidad gastrointestinal) e hipoventilación central. Una etiología autoinmunitaria o paraneoplásica del síndrome ROHHAD se ve respaldada por la asociación frecuente con tumores de la cresta neural, la identificación en algunos pacientes de factores genéticos que los predisponen a la autoinmunidad y el hallazgo en algunos pacientes de bandas oligoclonales intratecales e infiltrados de linfocitos e histiocitos en el hipotálamo. Además, se han descrito respuestas a la inmunoterapia en algunos pacientes. Se ha sugerido un posible origen genético debido a las similitudes de este síndrome con el síndrome de hipoventilación central congénita (síndrome de Ondina) relacionado con una mutación del gen *PHOX2B,* que debuta en el periodo neonatal y que se asocia también a problemas autonómicos (enfermedad de Hirschsprung) y a tumores de la cresta neural (v. cap. 446.2). Sin embargo, en pacientes con síndrome ROHHAD no se han observado mutaciones de *PHOX2B* y de otros genes candidatos.

El término **encefalitis de los ganglios basales** se utiliza para describir a los pacientes con una afectación predominante o aislada de dichas estructuras. Estos pacientes suelen tener anomalías de los movimientos y enfermedades neuropsiquiátricas. Aunque estas manifestaciones clínicas tengan múltiples etiologías, como procesos metabólicos, tóxicos, genéticos e infecciosos, en algunos pacientes se ha sugerido una etiología inmunomediada. No se han realizado ensayos clínicos, pero en publicaciones de casos aislados y en pequeñas series de casos no controlados se ha descrito el beneficio potencial de la inmunoterapia. Se han identificado raramente anticuerpos contra el receptor de dopamina 2 en estos pacientes, así como en pacientes con corea de Sydenham y síndrome de Tourette.

El **síndrome de seudomigraña con pleocitosis (PMP)** o **cefalea con déficits neurológicos y linfocitosis del LCR (HaNDL)** es una entidad mal definida que afecta predominantemente a varones adultos jóvenes con antecedentes familiares de migraña, aunque puede haber casos en adolescentes. Este síndrome se caracteriza por episodios repetidos de cefalea intensa con déficits neurológicos transitorios acompañados de linfocitosis aséptica del LCR y una RM cerebral normal. Los pacientes suelen presentar una presión de apertura elevada del LCR, hiperproteinorraquia y enlentecimiento focal del EEG, que se normalizan después de los episodios de cefalea. Debido a las características inflamatorias del LCR y a la alta prevalencia de síntomas prodrómicos seudovirales se ha propuesto un mecanismo mediado por factores infecciosos-autoinmunitarios. Otras teorías son la depresión cortical propagada y la activación trigémino-vascular.

Un mecanismo inmunomediado y la activación trigémino-vascular también se consideran posibles mecanismos de la **migraña oftalmopléjica,** denominada también **neuralgia craneal recurrente.** Este trastorno afecta, sobre todo, a niños pequeños y se caracteriza por episodios recidivantes de cefalea y parálisis de los nervios craneales III, IV y/o VI. A diferencia de la PMP/HaNDL, el análisis del LCR no muestra pleocitosis y en alrededor del 75% de los pacientes la RM muestra un engrosamiento neural focal y realce con la inyección de contraste. Los datos observacionales sugieren que el tratamiento con corticoides puede ser beneficioso. En este síndrome, así como en la PMP/HaNDL, el diagnóstico diferencial incluye trastornos estructurales, neoplásicos, traumáticos, metabólicos e infecciosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 617 Trastornos neurodegenerativos de la infancia

Jennifer M. Kwon

Dentro de los trastornos neurodegenerativos de la infancia se incluye un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades por defectos genéticos y bioquímicos. A los niños con sospecha de un trastorno neurodegenerativo antiguamente se les realizaban biopsias cerebrales y rectales (nerviosas), pero en el momento actual, gracias a las modernas técnicas de neuroimagen y a las pruebas de diagnóstico molecular, rara vez son necesarios estos procedimientos invasivos. La prueba diagnóstica más importante sigue siendo una anamnesis y una exploración física minuciosa. El rasgo que distingue a la enfermedad neurodegenerativa es la **regresión** y el **deterioro progresivo** de la función neurológica con pérdida del habla, la visión, la audición o la locomoción, asociadas a menudo con convulsiones, dificultades de alimentación y deterioro cognitivo. La edad de comienzo, la velocidad de progresión y los signos neurológicos principales determinan si la enfermedad afecta principalmente a la sustancia blanca o a la sustancia gris. Los trastornos de la sustancia blanca se caracterizan por la afectación de la neurona motora superior y por espasticidad progresiva; en los trastornos de la sustancia gris es típico observar convulsiones, deterioro intelectual y pérdida de agudeza visual al inicio de la enfermedad. Una historia clínica precisa confirma la afectación del neurodesarrollo, mientras que la exploración neurológica localiza el proceso dentro del sistema nervioso. Aunque la evolución de un cuadro degenerativo suele ser mortal y las terapias disponibles a menudo solo tienen un efecto limitado, es importante establecer un diagnóstico correcto para ofrecer un consejo genético adecuado y poner en marcha estrategias preventivas. El trasplante de médula ósea y otras técnicas novedosas pueden evitar la progresión de la enfermedad en algunos individuos presintomáticos o en una etapa muy precoz en la evolución de la enfermedad. La prevención mediante diagnóstico prenatal es factible en todos los procesos en los que se conozca el defecto genético específico (muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis), así como la detección de portadores. En la tabla 617.1 se resumen algunos trastornos neurodegenerativos y metabólicos según la edad habitual de comienzo.

617.1 Esfingolipidosis

Jennifer M. Kwon

Las esfingolipidosis se caracterizan por el almacenamiento intracelular de sustratos lipídicos derivados del catabolismo defectuoso de los esfingolípidos que componen las membranas celulares (fig. 617.1). Se dividen en seis

Tabla 617.1 Trastornos metabólicos seleccionados asociados con regresión del desarrollo

EDAD DE COMIENZO (años)	ENFERMEDADES	COMENTARIOS
<2, a menudo con hepatomegalia o afectación hepática	Intolerancia a la fructosa	Vómitos, hipoglucemia, trastornos de la alimentación, fallo de medro (cuando se administra fructosa)
	Galactosemia	Letargia, hipotonía, ictericia, cataratas, hipoglucemia (cuando se administra lactosa)
	Glucogenosis (por almacenamiento de glucógeno) de los tipos I-IV	Hipoglucemia, cardiomegalia (tipo II)
	Mucopolisacaridosis de los tipos I y II	Facies tosca, rigidez articular
	Gangliosidosis GM_1	Facies tosca, macroglosia, mancha de color rojo cereza macular
	Enfermedad de Niemann-Pick, tipo infantil	Enfermedad de la sustancia gris, fallo de medro
	Síndrome de Zellweger	Hipotonía, frente elevada, facies aplanada
	Enfermedad de Gaucher (forma neuropática)	Postura en extensión, irritabilidad
	Síndromes de glucoproteína deficiente en hidratos de carbono	Desmielinización, hipoplasia cerebelosa
<2, sin hepatomegalia	Enfermedad de Krabbe	Irritabilidad, postura en extensión, atrofia óptica y ceguera
	Síndrome de Rett	Niñas con desaceleración del crecimiento craneal, pérdida de habilidades manuales, movimientos de frotamiento de las manos, afectación de habilidades lingüísticas, apraxia de la marcha
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Trastornos para alimentarse, temblores, mioclonías, opistótonos
	Fenilcetonuria	Pigmentación con la luz, microcefalia
	Enfermedad de Menkes	Hipertonía, irritabilidad, convulsiones, pelo anormal
	Enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis GM_2	Crisis, mancha de color rojo cereza macular, respuesta al sobresalto aumentada
	Encefalopatía necrosante subaguda de la enfermedad de Leigh	Enfermedad de la sustancia blanca, lesiones en ganglios basales del tronco del encéfalo
	Enfermedad de Canavan	Enfermedad de la sustancia blanca, macrocefalia
	Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro (v. tabla 617.4)	Atrofia cerebelosa, atrofia óptica, acúmulo de hierro en ganglios basales, trastornos del movimiento
2-5	Enfermedad de Niemann-Pick de los tipos III y IV	Hepatoesplenomegalia, dificultades de la marcha
	Enfermedad de Wilson	Hepatopatía, anillo de Kayser-Fleischer; el deterioro cognitivo es tardío
	Ceroidolipofuscinosis neuronal	Enfermedad de la sustancia gris
	Encefalopatías mitocondriales (p. ej., epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF])	Enfermedad de la sustancia gris
	Ataxia-telangiectasia	Enfermedad de los ganglios basales
	Enfermedad neurodegenerativa por acúmulo cerebral de hierro	Enfermedad de los ganglios basales
	Leucodistrofia metacromática	Enfermedad de la sustancia blanca
	Adrenoleucodistrofia	Enfermedad de la sustancia blanca, problemas de conducta, deterioro del rendimiento escolar, pérdida de visión
5-15	Adrenoleucodistrofia	Los mismos que en la adrenoleucodistrofia a los 2-5 años
	Ceroidolipofuscinosis neuronal, juvenil y del adulto	Enfermedad de la sustancia gris
	Enfermedad de Refsum	Neuropatía periférica, ataxia, retinitis pigmentaria
	Sialidosis II, forma juvenil	Mácula de color rojo cereza, mioclonía, ataxia, facies tosca

Modificada de Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, WB Saunders, p 542.

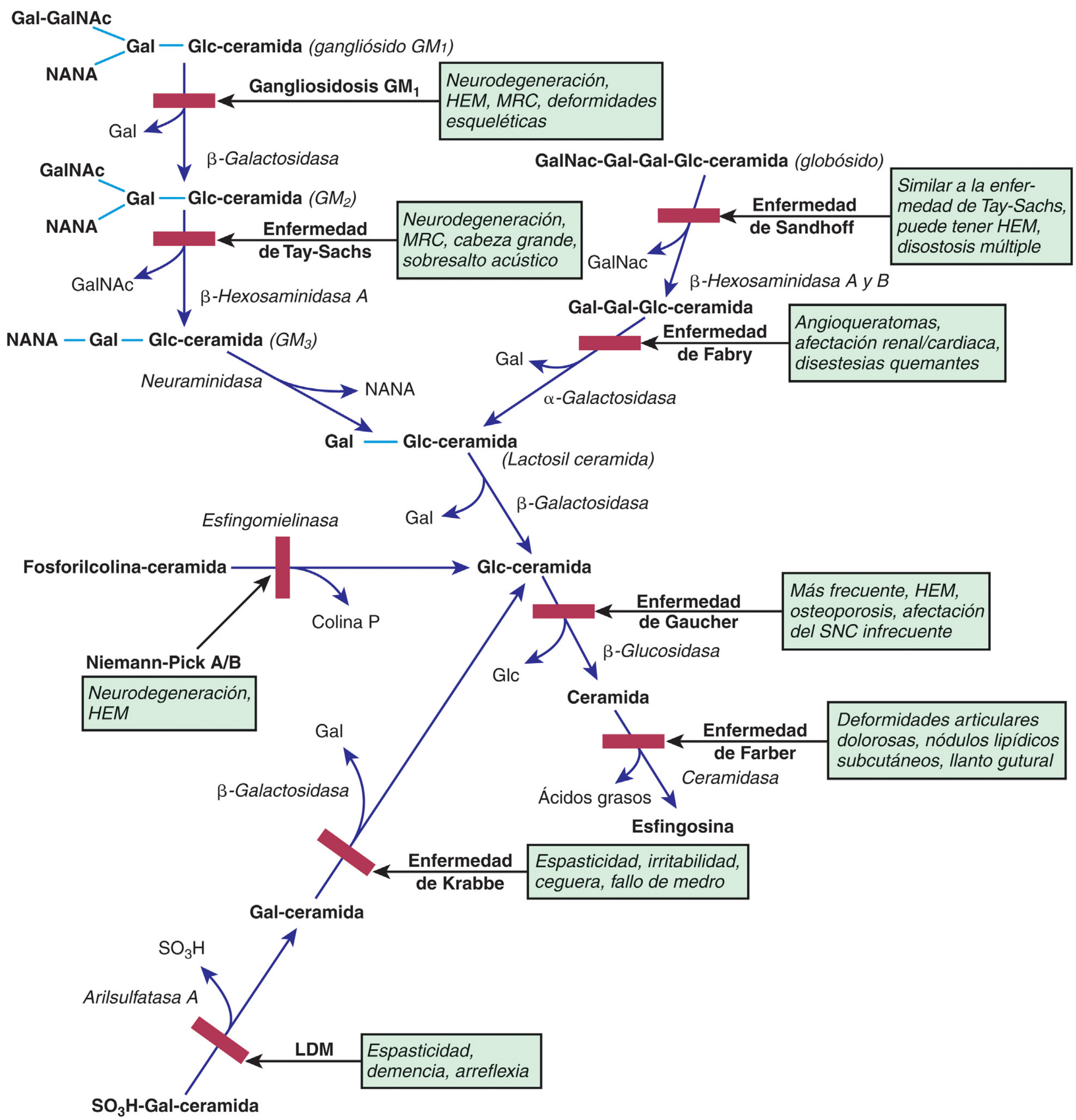

Fig. 617.1 Vía de degradación de los esfingolípidos que muestra la localización de los déficits enzimáticos y sus trastornos asociados. Los esfingolípidos están compuestos por una base de ceramida con cadenas laterales de oligosacáridos. Gal-, galactosil-; GalNAc, N-acetil-galactosa; Glc-, glucosil-; HEM, hepatoesplenomegalia; LDM, leucodistrofia metacromática; MRC, mancha de color rojo cereza (retiniana); NANA, ácido N-acetil-neuramínico; SNC, sistema nervioso central.

categorías: enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM_1, gangliosidosis GM_2, enfermedad de Krabbe y leucodistrofia metacromática. Las enfermedades de Niemann-Pick y de Gaucher se comentan en el capítulo 104.4.

GANGLIOSIDOSIS

Véase también el capítulo 104.4.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos, un componente habitual de la membrana neuronal y sináptica. La estructura básica de un gangliósido GM_1 consta de una cadena de oligosacáridos acoplada a un grupo hidroxilo de ceramida y de ácido siálico unido a galactosa. Los gangliósidos se catabolizan por la escisión secuencial de las moléculas de azúcar por parte de exoglucosidasas específicas. Las anomalías en el catabolismo dan lugar a la acumulación del gangliósido en el interior de la célula. Los defectos en la degradación del gangliósido pueden clasificarse en dos grupos: gangliosidosis GM_1 y gangliosidosis GM_2.

Gangliosidosis GM_1

Los tres subtipos de gangliosidosis GM_1 se clasifican en función de la edad de presentación: infantil (tipo 1), juvenil (tipo 2) y del adulto (tipo 3). El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit significativo de β-galactosidasa ácida. Esta enzima puede analizarse en los leucocitos y en fibroblastos cultivados. El gen de la β-galactosidasa ácida se ha ubicado en el cromosoma 3p22.3. Es posible establecer un diagnóstico prenatal midiendo la β-galactosidasa ácida o por pruebas moleculares directas en células amnióticas cultivadas.

La **gangliosidosis GM_1 infantil** debuta en el momento de nacer o durante el periodo neonatal con anorexia, dificultad de succión y estancamiento ponderal. Hay un retraso global del neurodesarrollo y crisis generalizadas refractarias. El fenotipo es característico y tiene muchas similitudes con el síndrome de Hurler. Los rasgos faciales son toscos, la frente es prominente, el puente nasal está deprimido, la lengua es grande (macroglosia) y las encías están hipertrofiadas. Se aprecia hepatoesplenomegalia en los primeros

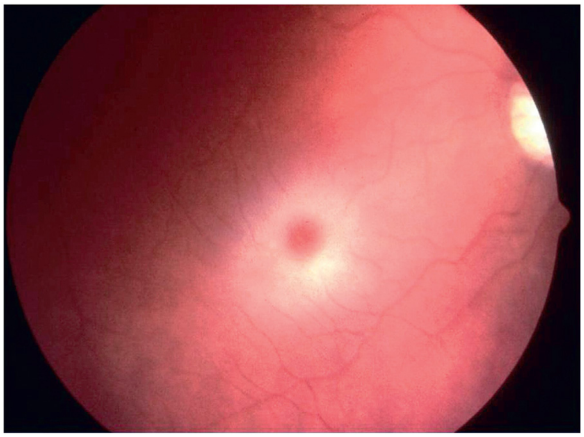

Fig. 617.2 Mancha de color rojo cereza en un paciente con gangliosidosis GM_1. Obsérvese el anillo blanquecino de células ganglionares cargadas de esfingolípidos rodeando a la fóvea. *(De Leavitt JA, Kotagal S: The "cherry red" spot,* Pediatr Neurol *37(1):74-75, 2007,* Fig 1.*)*

estadios como consecuencia de la acumulación de histiocitos espumosos y una cifoescoliosis debido al acuñamiento anterior de los cuerpos vertebrales. En la exploración neurológica se observa una deficiente empatía con el medio, ceguera progresiva, sordera, tetraplejía espástica y rigidez de descerebración. Aproximadamente en el 50% de los casos se aprecia una mancha de color rojo cereza en la región macular. La **mancha de color rojo cereza** se caracteriza por un anillo opaco (células ganglionares retinianas cargadas de esfingolípidos) que rodea la fóvea roja normal (fig. 617.2). Es raro que estos niños sobrevivan más allá de los 2-3 años y pueden fallecer como consecuencia de una neumonía por aspiración.

La **gangliosidosis GM_1 juvenil** tiene un inicio más tardío y comienza alrededor del año de vida. Los síntomas iniciales suelen ser descoordinación, debilidad muscular, ataxia y regresión del lenguaje. Después, las manifestaciones principales son convulsiones, espasticidad, rigidez de descerebración y ceguera. A diferencia de la forma infantil, no suele asociarse a rasgos faciales toscos ni hepatoesplenomegalia. La exploración radiológica de la columna lumbar puede mostrar un leve acuñamiento vertebral. Los niños no suelen sobrevivir más allá de los 10 años. La **gangliosidosis GM_1 del adulto** es un trastorno lentamente progresivo que cursa con espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo progresivo.

Gangliosidosis GM_2

Las gangliosidosis GM_2 son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos en el que se incluyen diferentes subtipos, como la enfermedad de Tay-Sachs (ETS), la enfermedad de Sandhoff, la gangliosidosis GM_2 juvenil y la gangliosidosis GM_2 del adulto. La **ETS** es más prevalente en la población de judíos asquenazíes, con una frecuencia de portadores aproximada de 1/30 en judíos en Estados Unidos. La ETS se debe a mutaciones en el gen *HEXA* localizado en el cromosoma 15q23. Los lactantes afectados parecen normales hasta alrededor de los 6 meses, salvo por una marcada reacción de «sobresalto» ante los ruidos que es evidente desde poco después de nacer. Después, en los niños afectados se aprecia un retraso en su desarrollo neurocognitivo, y hacia el primer año de vida pierden la capacidad para mantenerse en pie, sentarse y vocalizar. La hipotonía inicial evoluciona a espasticidad progresiva y se acompaña de un deterioro progresivo con convulsiones, ceguera, sordera y aparición de la mancha de color rojo cereza en casi todos los pacientes (v. fig. 617.2). La macrocefalia se hace evidente hacia el año de vida y se debe al depósito cerebral de gangliósido GM_2, del orden de 200 a 300 veces superior a lo normal. Pocos niños sobreviven más allá de los 3-4 años y la muerte generalmente se produce por aspiración o bronconeumonía. En los tejidos de los pacientes con ETS se ha encontrado un déficit de la isoenzima hexosaminidasa A. Está disponible una prueba fiable y económica (hexosaminidasa A en suero o leucocitos) para la detección del estado de portador y esto ha sido una herramienta eficaz en la población definida de judíos asquenazíes. El cribado dirigido es responsable de que en el momento actual los pocos niños que nacen en EE.UU. con ETS sean habitualmente hijos de padres de ascendencia no judía a los que no se les realiza de rutina el cribado.

La **enfermedad de Sandhoff** es muy similar a la ETS en su forma de presentación, incluida la pérdida progresiva de las capacidades motoras y del lenguaje, que comienza a los 6 meses. La mayoría de los pacientes presenta crisis comiciales, mancha de color rojo cereza, macrocefalia y facies de muñeca, pero los niños con enfermedad de Sandhoff también pueden tener esplenomegalia. Los potenciales evocados visuales (PEV) son normales en estadios precoces de la enfermedad de Sandhoff y de la ETS, pero están alterados a medida que progresa la enfermedad o dejan de evocarse. Los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) muestran latencias prolongadas. El diagnóstico de la enfermedad de Sandhoff se basa en el hallazgo de niveles deficitarios de hexosaminidasa A y B en el suero y en los leucocitos. Los niños generalmente fallecen hacia los 3 años. La enfermedad de Sandhoff se debe a mutaciones del gen *HEXB* localizado en el cromosoma 5q13.

La **gangliosidosis GM_2 juvenil** aparece en edades intermedias de la infancia, en un inicio con torpeza motora seguida de ataxia. Gradualmente aparecen signos de espasticidad, atetosis, pérdida del lenguaje y crisis comiciales. Se acompaña de atrofia óptica, que produce pérdida progresiva de agudeza visual, pero rara vez se observa la mancha de color rojo cereza en la gangliosidosis GM_2 juvenil. El déficit de hexosaminidasa es variable (desde una deficiencia total hasta un nivel casi normal) en estos pacientes. La muerte sobreviene alrededor de los 15 años.

La **gangliosidosis GM_2 del adulto** se caracteriza por una gran variedad de signos neurológicos, como marcha atáxica lentamente progresiva, espasticidad, distonía, atrofia muscular proximal y disartria. Generalmente, la agudeza visual y la función intelectual están preservadas. La actividad de la hexosaminidasa A o de la A y la B está disminuida de forma significativa en el suero y en los leucocitos.

ENFERMEDAD DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES)

La enfermedad de Krabbe (EK) es un raro trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo caracterizado por una grave pérdida de mielina y por la presencia de cuerpos globoides en la sustancia blanca. El gen de la EK *(GALC)* se localiza en el cromosoma 14q24.3-q32.1. La enfermedad se debe a una marcada deficiencia de la enzima lisosómica galactocerebrósido β-galactosidasa (GALC). La EK consiste más en una destrucción de la mielina que en una formación anormal de esta. Normalmente, la mielinización se inicia durante el tercer trimestre y se corresponde con un rápido incremento de actividad de GALC cerebral. En pacientes con EK, el galactocerebrósido no puede metabolizarse durante el recambio normal de la mielina debido al déficit de esta enzima. Cuando se inyecta galactocerebrósido en el cerebro de animales de experimentación, se observa la presencia de células globoides. Se sugiere que en los seres humanos ocurre un fenómeno similar; el galactocerebrósido no metabolizado estimula la formación de células globoides, las cuales reflejan la destrucción de las células oligodendrogliales. Puesto que las células oligodendrogliales son responsables de la elaboración de la mielina, su pérdida da lugar a una degradación de esta, lo que produce más galactocerebrósido y provoca un círculo vicioso de destrucción de la mielina.

Los síntomas de la EK aparecen durante los primeros meses de vida y consisten en irritabilidad y llanto excesivo, episodios inexplicados de hiperpirexia, dificultad para la alimentación y vómitos. Durante el estadio inicial de la EK, con frecuencia los niños son tratados de «cólicos» o de «alergia a la leche», con cambios frecuentes de las fórmulas. Pueden aparecer de forma precoz crisis generalizadas durante la evolución de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad, se observan alteraciones del tono muscular con rigidez y opistótonos, y pérdida de fijación visual secundaria a atrofia óptica. En los últimos estadios de la enfermedad, las principales manifestaciones clínicas son ceguera, sordera, ausencia de reflejos tendinosos profundos y rigidez de descerebración. La mayoría de los pacientes fallece hacia los 2 años. La RM convencional y la RM espectroscópica son útiles para evaluar la extensión de la desmielinización en la EK. El trasplante de células pluripotenciales del cordón umbilical de donantes no emparentados cuando el bebé se encuentra asintomático puede modificar favorablemente la evolución natural de la enfermedad, pero no será de utilidad en los pacientes con síntomas neurológicos.

Se ha descrito una *EK de comienzo tardío* que se inicia en la infancia o durante la adolescencia. Los pacientes presentan atrofia óptica y ceguera cortical, por lo que este proceso se confunde a menudo con las adrenoleucodistrofias. Es característica la alteración lentamente progresiva de la marcha debido a espasticidad y ataxia. Al igual que en la EK clásica, las células globoides son abundantes en la sustancia blanca y los leucocitos son deficitarios en GALC. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una elevación de la concentración de proteínas y la velocidad de conducción nerviosa está muy retrasada debido a la desmielinización segmentaria de los nervios periféricos.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA (LDM)

Este trastorno del metabolismo de la mielina se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a un déficit de actividad de la arilsulfatasa A. El gen *ARSA* se localiza en el cromosoma 22q13.33. La ausencia o el déficit de arilsulfatasa A conducen a una acumulación de sulfato de cerebrósido en las vainas de mielina tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico debido a la incapacidad para escindir el sulfato de la galactosil-3-sulfato ceramida. Se piensa que el exceso de sulfato de cerebrósido causa una degradación de la mielina. El diagnóstico prenatal de la leucodistrofia metacromática (LDM) se realiza mediante el análisis de la actividad de la arilsulfatasa A en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células de líquido amniótico. La aplicación de violeta de cresilo a las muestras de tejidos produce una tinción metacromática de los gránulos de sulfátido, lo que da nombre a la enfermedad. Algunos individuos con una actividad de la enzima arilsulfatasa A baja son clínicamente normales y presentan un estado de seudodeficiencia que solo puede confirmarse mediante pruebas genéticas o bioquímicas adicionales. Los individuos afectados por LDM se clasifican según la edad de comienzo: infantil tardía, juvenil y del adulto.

La **LDM infantil tardía** comienza de forma insidiosa con un trastorno de la marcha entre el primer y el segundo año de vida. Al inicio, el niño parece torpe y se cae con frecuencia, pero la marcha se deteriora progresivamente precisando apoyo para caminar. Las extremidades están hipotónicas y los reflejos tendinosos profundos, disminuidos o ausentes. En los meses siguientes, el niño pierde la independencia de la marcha y se evidencia un deterioro de la función intelectual. El habla es arrastrada y disártrica, y el niño parece indiferente y apático. Se produce una alteración de la fijación de la mirada, existe nistagmo y la exploración de la retina muestra atrofia óptica. Al cabo de 1 año del inicio de la enfermedad, el niño es incapaz de mantenerse sentado sin ayuda y desarrolla una postura de decorticación progresiva. Hay afectación de la deglución y de la alimentación debido a una parálisis seudobulbar y es necesario practicar una gastrostomía para alimentarle. Finalmente, el paciente se encuentra estuporoso y fallece por aspiración o bronconeumonía hacia los 5-6 años. La evaluación neurofisiológica muestra cambios progresivos en los PEV, los PEAT y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) de los nervios periféricos está muy disminuida. Las imágenes de TC y RM cerebral muestran una hipodensidad difusa y simétrica de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y en el análisis del LCR se detecta una elevación de la concentración de proteínas. El trasplante de médula ósea o la terapia génica con células madre hematopoyéticas lentivirales es una terapia experimental prometedora para el tratamiento de la forma infantil tardía de LDM en los pacientes identificados en una fase muy temprana de la evolución de su enfermedad.

La **LDM juvenil** tiene muchas características en común con la LDM infantil tardía, pero el inicio de los síntomas se retrasa hasta los 5-10 años. El deterioro del rendimiento escolar y las alteraciones de personalidad pueden presagiar el comienzo de la enfermedad. Después aparecen descoordinación de la marcha, incontinencia urinaria y disartria. El tono muscular aumenta y puede haber ataxia, distonía o temblor. En la fase final de la enfermedad aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas que son difíciles de controlar. Los pacientes suelen sobrevivir hasta la adolescencia.

La **LDM del adulto** aparece entre la 2.ª y la 6.ª décadas de la vida. Se caracteriza por alteraciones de la memoria, trastornos psiquiátricos y cambios de personalidad. Los signos neurológicos progresivos, como espasticidad, distonía, atrofia óptica y convulsiones generalizadas, pueden conducir finalmente a una situación de encamamiento con postura de decorticación y arreactividad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.2 Ceroidolipofuscinosis neuronales

Jennifer M. Kwon

Las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN) constituyen un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios por depósito lisosómico que se caracterizan por una pérdida de agudeza visual, demencia progresiva, convulsiones, deterioro motor y la muerte a edades tempranas. Su nombre procede de la acumulación intracelular de lipopigmentos fluorescentes, ceroide y lipofuscina. Abarcan a un grupo heterogéneo de trastornos desde el punto de vista genético y fenotípico (en la actualidad hay, al menos, nueve tipos de CLN) que tradicionalmente se han subdividido por la edad de comienzo, entre otras características clínicas. Se diferencian entre sí por el patrón ultraestructural asociado de las inclusiones en la microscopia electrónica. Antiguamente era necesaria una evaluación de las biopsias neuronales (cerebrales, rectales, conjuntivales o cutáneas) para establecer el diagnóstico. Gracias al desarrollo de las pruebas moleculares y enzimáticas se puede establecer un diagnóstico concreto de CLN mediante técnicas menos invasivas (tabla 617.2).

La **ceroidolipofuscinosis neuronal infantil (CLNI, Haltia-Santavuori)** se manifiesta al final del primer año de vida con crisis mioclónicas, deterioro intelectual y ceguera. En la exploración de la retina se observa atrofia óptica con decoloración marronácea de la mácula. La ataxia cerebelosa es muy acusada. El electrorretinograma (ERG) muestra típicamente ondas de pequeña amplitud o ausencia de ondas. La muerte se produce durante la infancia. La forma infantil se debe a mutaciones recesivas del gen para la enzima lisosómica palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1) en el cromosoma 1p32. Mediante microscopia electrónica se pueden observar depósitos granulares finos osmiófilos intracelulares en diferentes células de los pacientes con esta forma infantil de CLN.

Hay un subgrupo de niños con déficit de la enzima PPT1 que tiene una evolución mucho menos grave, con rasgos clínicos similares a los de los pacientes con la forma de comienzo juvenil. Desde un punto de vista clínico,

Tabla 617.2 Características clínicas y genéticas de las ceroidolipofuscinosis neuronales

TIPO DE CLN	GEN*	PROTEÍNA	EDAD DE COMIENZO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Congénita	*CLN10*	Catepsina‡	Nacimiento (pero puede debutar más tarde, incluso en adultos)	Convulsiones graves, ceguera, rigidez, muerte precoz Puede debutar de forma similar a la infantil tardía
Infantil	*CLN1*	Palmitoil-proteína tioesterasa 1 (PPT1)‡	6-24 meses	Comienzo precoz, progresión a menudo rápida de las convulsiones; deterioro motor y cognitivo con pérdida de agudeza visual
Infantil variante	*CLN1*		Desde los 3 años hasta la edad adulta	Evolución crónica Pérdida de agudeza visual seguida de deterioro motor y cognitivo lento y de convulsiones
Infantil tardía	*CLN2*	Tripeptidil peptidasa 1 (TPP1)‡	2-8 años	Convulsiones, a menudo graves e intratables; deterioro motor y cognitivo; pérdida visual
	CLN5	Proteína parcialmente soluble		
	CLN6	Proteína de membrana		
	CLN7	Proteína de membrana		
	CLN8	Proteína de membrana	5-10 años	Epilepsia grave, progresiva con retraso mental
Juvenil	*CLN3*	Proteína de membrana	4-10 años	La pérdida visual suele ser el síntoma inicial También tienen trastornos mentales y motores, y crisis

*Obsérvese que todos los genes de las CLN tienen el prefijo CLN. La forma del adulto (también denominada enfermedad de Kufs, con locus *CLN4*, causada por mutaciones de DNAJC5) no está bien caracterizada y no se incluye en la tabla. El estudio genético está disponible para todos los genes enumerados.
‡Existen pruebas enzimáticas disponibles.

los pacientes con esta variante de CLNI tienen una evolución muy diferente a los de la forma infantil clásica rápidamente degenerativa, aunque presentan déficit de PPT1 y depósitos granulares finos osmiófilos en el examen histopatológico. No hay un genotipo *CLN1* claro que prediga la gravedad del fenotipo.

La **ceroidolipofuscinosis neuronal infantil tardía (CLNIT, Jansky-Bielschowsky)** se manifiesta generalmente por crisis mioclónicas que comienzan entre los 2 y los 4 años en un niño previamente normal. Posteriormente aparecen demencia, ataxia, pérdida progresiva de agudeza visual y microcefalia. La exploración de la retina muestra una atenuación marcada de los vasos, anomalías pigmentarias periféricas en forma de espículas óseas de color negro, atrofia óptica y una discreta pigmentación marrón en la región de la mácula. El ERG y los PEV son anormales en los primeros estadios de la enfermedad. El material autofluorescente se deposita en las neuronas, los fibroblastos y las células secretoras. El examen con microscopia electrónica del material almacenado en la biopsia cutánea o conjuntival muestra típicamente perfiles curvilíneos. La forma infantil tardía puede deberse a mutaciones autosómico recesivas de varios genes: el gen *CLN2,* que codifica una tripeptidil peptidasa 1 (TPP1), esencial para la degradación de la colecistocinina 8, así como en los genes *CLN5, CLN6* y *CLN8,* los cuales codifican proteínas integrales de membrana que no han sido completamente caracterizadas. El *CLN8* se conoce también como el locus del síndrome epiléptico de países del norte, también denominado epilepsia progresiva con retraso mental. La *CLN2* ha sido tratada con cerliponasa alfa intraventricular con menor deterioro en el lenguaje y la función motora aunque con efectos adversos graves.

La **ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil (CLNJ, Spielmeyer-Vogt o enfermedad de Batten)** es la forma más frecuente de CLN y generalmente se debe a mutaciones autosómico recesivas en el gen *CLN3.* (Los pacientes que debutan clínicamente con CLNJ, pero que tienen déficit de PPT1 o de TPP1, se dice que tienen una forma de CLN de comienzo infantil o CLN infantil tardía, respectivamente.) Los niños afectados de CLNJ suelen estar asintomáticos durante los 5 primeros años de vida. Los síntomas iniciales suelen ser pérdida de agudeza visual y deterioro intelectual progresivo, y las alteraciones pigmentarias de la retina pueden ser interpretadas inicialmente como una retinitis pigmentaria. Las alteraciones del fondo de ojo son similares a las de la forma infantil tardía. Tras el comienzo de la enfermedad puede producirse un deterioro rápidamente progresivo con afectación de la cognición y de la personalidad, descoordinación motora y convulsiones. Las crisis mioclónicas no son tan frecuentes como en la forma infantil tardía, pero pueden desarrollar un parkinsonismo que puede impedir la deambulación. Los pacientes suelen fallecer al final de la segunda década de la vida o en los primeros años de la tercera. En la CLNJ por alteración del *CLN3,* la microscopia electrónica de los tejidos muestra una serie de depósitos en «huella dactilar» y, examinando un frotis de sangre periférica con el microscopio óptico, se pueden observar vacuolas en los linfocitos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.3 Adrenoleucodistrofia

Véase el capítulo 104.2

617.4 Sialidosis

Jennifer M. Kwon

La sialidosis se produce por un déficit de sialidasa lisosomal secundario a mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la sialidasa (α-neuraminidasa, *NEU1*), localizado en el cromosoma 6p21.3. Clínicamente se reconoce una forma leve o sialidosis de tipo I y una forma grave o sialidosis de tipo II, con signos neurológicos y somáticos, que se caracterizan por la acumulación de oligosacáridos con ácido siálico y un aumento notable de la excreción urinaria de oligosacáridos que contienen ácido siálico.

La **sialidosis de tipo I** o **síndrome de mancha de color rojo cereza y mioclonías** (MRCM) se suele manifestar durante la segunda década de la vida con deterioro de la agudeza visual. El examen de la retina muestra una mancha de color rojo cereza, pero, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con ETS, en los individuos con síndrome MRCM la agudeza visual empeora lentamente. Las mioclonías en las extremidades progresan de forma gradual, son a menudo debilitantes y acaban impidiendo al paciente la deambulación. Las mioclonías se desencadenan por los movimientos voluntarios, el tacto y el sonido, y no se controlan con anticomiciales. Además, la mayoría de los pacientes desarrolla crisis generalizadas que responden a los anticomiciales.

Los pacientes con **sialidosis tipo II** debutan a una edad más temprana y presentan mancha de color rojo cereza y mioclonías, además de afectación somática que incluye rasgos faciales toscos, opacidad corneal (raramente) y disostosis múltiple que produce un acuñamiento anterior de las vértebras lumbares. Se reconoce una forma congénita y una forma infantil de sialidosis tipo II dependiendo de la edad de presentación. El estudio de los linfocitos muestra vacuolas en el citoplasma, la biopsia hepática demuestra vacuolas citoplásmicas en las células de Kupffer y en el citoplasma de las células de Schwann se observan vacuolas unidas a la membrana; todas ellas confirman la naturaleza multiorgánica de la sialidosis de tipo II. Las pruebas de neuroimagen y los estudios neurofisiológicos no demuestran hallazgos específicos. Se han descrito pacientes con sialidosis que sobreviven más allá de la quinta década.

Algunos casos que parecen ser una sialidosis de tipo II se deben a un déficit combinado de β-galactosidasa y α-neuraminidasa por ausencia de la proteína protectora/catepsina A (PPCA) que evita la degradación intracelular prematura de estas dos enzimas. Clínicamente, estos pacientes muestran una galactosidosis indistinguible de los que tienen una sialidosis de tipo II. Por tanto, se debe realizar un estudio para detectar el posible déficit de PPCA, así como de sialidasa, a todos los pacientes con características clínicas de sialidosis de tipo II y una concentración de oligosacáridos en orina elevada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

617.5 Trastornos neurodegenerativos misceláneos

Jennifer M. Kwon

ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (EPM) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmo y alteraciones de la mielina. Está causada por mutaciones del gen de la proteína proteolipídica *(PPL1),* en el cromosoma Xq22, que es esencial para la formación de la mielina del SNC y la diferenciación de los oligodendrocitos. Mutaciones de este mismo gen pueden dar lugar a una paraparesia espástica familiar (paraparesia espástica progresiva de tipo 2 [SPG2]). Las mutaciones del gen *PPL1* que provocan la enfermedad pueden ser mutaciones puntuales, deleciones, duplicaciones génicas y otras alteraciones genéticas.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por nistagmo y movimientos erráticos de los ojos, además de flexión de la cabeza durante la etapa de lactante. El niño presenta un retraso en su neurodesarrollo y finalmente manifiesta ataxia, coreoatetosis y espasticidad. Puede acompañarse de atrofia óptica y disartria, y los pacientes suelen fallecer en la segunda o tercera década de la vida. El hallazgo histopatológico más importante es una pérdida de mielina con integridad de los axones, lo que sugiere un defecto de la función de la oligodendroglía. La RM muestra un patrón simétrico de retraso de la mielinización. Actualmente se reconocen nuevos fenotipos que han ampliado el espectro de la enfermedad, como la paraparesia espástica progresiva de tipo 2 y ciertas neuropatías periféricas que pueden ser resultado de una mutación en el gen *PPL1.*

Continúan siendo identificadas otras leucodistrofias hipomielinizantes similares a EPM y deberían considerarse en el diagnóstico diferencial de la EPM. Estas incluyen el síndrome de Allan-Herndon-Dudley y los trastornos relacionados con TUBB4A.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Es un trastorno poco frecuente que provoca una macrocefalia progresiva y leucodistrofia. Está causada por mutaciones dominantes en el gen de la proteína ácida fibrilar glial *(PAFG)* en el cromosoma 17q21 y los casos dentro de una familia suelen ser esporádicos. El examen histopatológico del tejido cerebral demuestra un depósito de cuerpos hialinos eosinófilos denominados fibras de Rosenthal en los astrocitarios. Estos cuerpos siguen una distribución perivascular en todo el cerebro. En la forma infantil clásica de la enfermedad de Alexander, la degeneración de la sustancia blanca es más evidente en los lóbulos frontales. El diagnóstico puede sospecharse a partir de la RM (fig. 617.3) y la espectroscopia por RM, que muestra unos sustratos metabólicos anormales. Los niños afectados manifiestan un deterioro intelectual progresivo, espasticidad y crisis comiciales refractarias, y la muerte se produce hacia los 5 años. Sin embargo, hay formas más leves

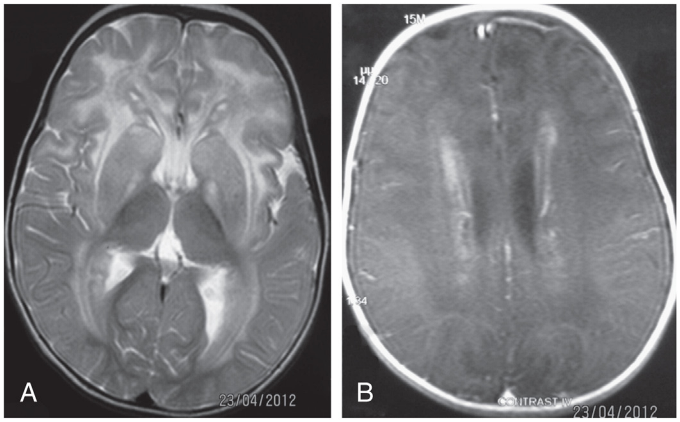

Fig. 617.3 Enfermedad de Alexander. RM del paciente índice a los 15 meses. **A,** Secuencias axiales potenciadas en T2 (TR/TE: 4.000/99) a la altura de los ganglios basales y del tálamo donde se observa una hiperintensidad de señal simétrica con predominio en la sustancia blanca periventricular frontal, pero también subcortical y los ganglios basales. **B,** Realce anular periventricular significativo tras la infusión intravenosa de gadolinio (secuencias potenciadas en T1; TR/TE: 400/88). *(De Zafeiriou DI, Dragoumi P, Vargiami E: Alexander diseas,* J Pediatr *162:648, 2013.)*

que debutan más tarde y que pueden cursar sin megalencefalia o sin el predominio frontal característico.

DEGENERACIÓN ESPONGIFORME DE CANAVAN

Véase el capítulo 103.15.

OTRAS LEUCODISTROFIAS

Los trastornos metabólicos y degenerativos pueden debutar con cambios notables de la sustancia blanca cerebral, como algunos trastornos mitocondriales (v. caps. 104.1 y 616.2) y la aciduria glutárica de tipo 1 (v. cap. 103.14). Además, el uso generalizado de la RM cerebral ha aportado una visión nueva de las leucodistrofias.

Un ejemplo es la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del sistema nervioso central (SNC) en la infancia, caracterizada por ataxia y espasticidad (fig. 617.4). Algunos pacientes presentan también atrofia óptica, convulsiones y deterioro cognitivo. La edad de presentación y la rapidez del deterioro en las leucodistrofias pueden ser bastante variables. En las formas de comienzo precoz, el deterioro suele ser bastante rápido y la muerte sobreviene pronto; en las formas de comienzo tardío, el declive mental suele ser más lento y más leve. Es interesante señalar que la desmielinización aguda en estos trastornos puede desencadenarse por fiebre o situaciones que provocan miedo. El diagnóstico de la sustancia blanca evanescente o ataxia con hipomielinización del SNC en la infancia se basa en las características clínicas, las anomalías típicas en la RM craneal y en las mutaciones autosómico recesivas en uno de los cinco genes etiológicos (*EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4* y *EIF2B5*) que codifican las cinco subunidades del factor de inicio de la traducción eucariota, eIF2B. En la figura 617.5 se resume un abordaje a las leucodistrofias basado en los hallazgos de la RM y la evaluación diagnóstica se resume en la tabla 617.3.

ENFERMEDAD DE MENKES

La enfermedad de Menkes (enfermedad del cabello ensortijado) es un trastorno neurodegenerativo progresivo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen de la enfermedad de Menkes, *ATP7A,* en Xq21.1, codifica una adenosín trifosfatasa de tipo P transportadora de cobre y las mutaciones de la proteína se asocian con una concentración sérica disminuida de cobre y ceruloplasmina, así como con un déficit de la absorción y el transporte de cobre a través del intestino. Los síntomas comienzan durante los primeros meses de vida y consisten en hipotermia, hipotonía y crisis mioclónicas generalizadas. Los pacientes tienen una facies típica con mejillas prominentes y rosadas y cabello ensortijado, blanquecino y frágil. El examen microscópico del pelo muestra varias anomalías, como tricorrexis nodosa (fracturas a lo largo del tallo capilar) y *pili torti* (pelo enrollado). Hay importantes dificultades para la alimentación que originan un fallo de medro. El deterioro cognitivo grave y la atrofia óptica son características constantes de la enfermedad. Los cambios neuropatológicos consisten en degeneración serpenteante de la sustancia gris y cambios marcados en el cerebelo, con pérdida de la capa de células granulosas internas y necrosis de las células de Purkinje. En los

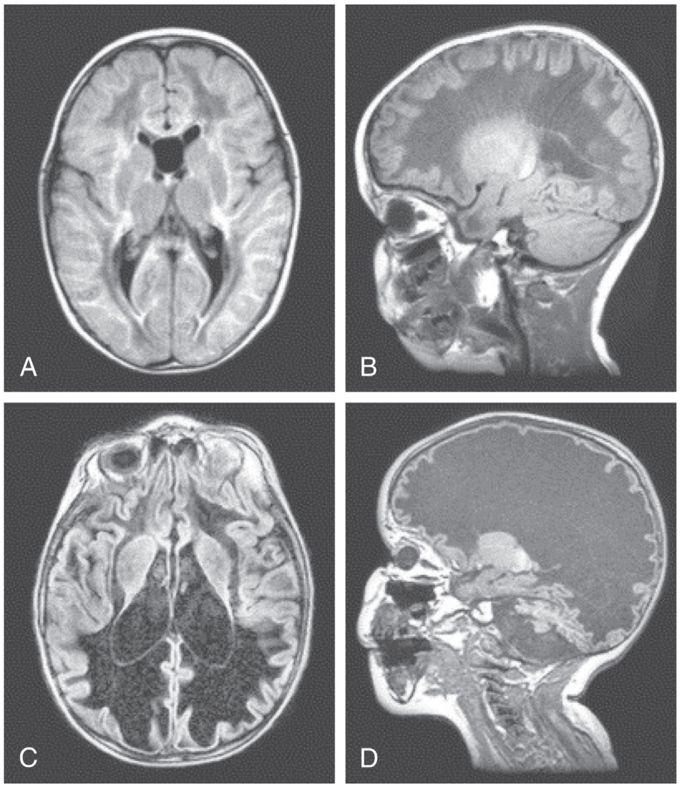

Fig. 617.4 Imágenes potenciadas en T1 y en FLAIR de un paciente con enfermedad evanescente de sustancia blanca. Imágenes potenciadas en FLAIR axiales **(A, C)** y en T1 sagitales **(B, D)** de un paciente a las edades de 1½ y 2½ años. La primera RM **(A, B)** se obtuvo poco después del inicio de los síntomas. La imagen inicial en FLAIR **(A)** muestra una alteración difusa y una degeneración quística parcial de la sustancia blanca cerebral, mientras que la imagen en FLAIR evolutiva **(C)** muestra que toda la sustancia blanca ha sido reemplazada por fluido. La imagen inicial potenciada en T1 sagital **(B)** muestra el patrón típico similar a una franja dentro de la sustancia blanca anómala, mientras que la imagen evolutiva **(D)** muestra que toda la sustancia blanca cerebral ha desaparecido y solo están preservados la corteza cerebral y el revestimiento ependimario. Sorprendentemente, la sustancia blanca ausente parece inflamada con un estiramiento de la corteza suprayacente de las circunvoluciones amplias. El cerebelo presenta una gran atrofia. *(De Van der Knaap MS, Valk J:* Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, *3e. Heidelberg, 2004, Springer.)*

pacientes no tratados, la muerte puede sobrevenir hacia los 3 años. Muy raramente, la enfermedad de Menkes se manifiesta en mujeres y, cuando lo hace, los síntomas son más leves.

En algunos pacientes con enfermedad de Menkes, el tratamiento con cobre-histidina puede ser eficaz para evitar el deterioro neurológico, sobre todo cuando dicho tratamiento se inicia durante el periodo neonatal o, preferiblemente, en la etapa fetal. Se puede detectar a estos niños en fase presintomática cuando hay antecedentes familiares de un hermano afectado. El cobre es esencial durante los estadios precoces del desarrollo del SNC y su ausencia probablemente justifica los cambios neuropatológicos. En los lactantes diagnosticados en la fase presintomática en los primeros 10 días de vida se puede comenzar un protocolo experimental de inyecciones subcutáneas diarias de cobre-histidina (en 2017 solo estaba disponible en los National Institutes of Health [NIH] en un programa supervisado por el Dr. Stephen Kaler). Parece que la respuesta óptima al tratamiento mediante inyección de cobre-histidina se observa solo en los pacientes diagnosticados en el periodo neonatal y cuyas mutaciones permitan una actividad residual del transporte de cobre.

El **síndrome del asta occipital,** una displasia esquelética causada por mutaciones diferentes en el mismo gen que produce la enfermedad de Menkes, es una enfermedad relativamente leve. Las dos enfermedades se confunden con frecuencia, puesto que las anomalías bioquímicas son idénticas. La resolución de las incertidumbres en relación con el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Menkes requerirá una correlación cuidadosa entre genotipo y fenotipo junto con ensayos clínicos adicionales sobre la terapia con cobre.

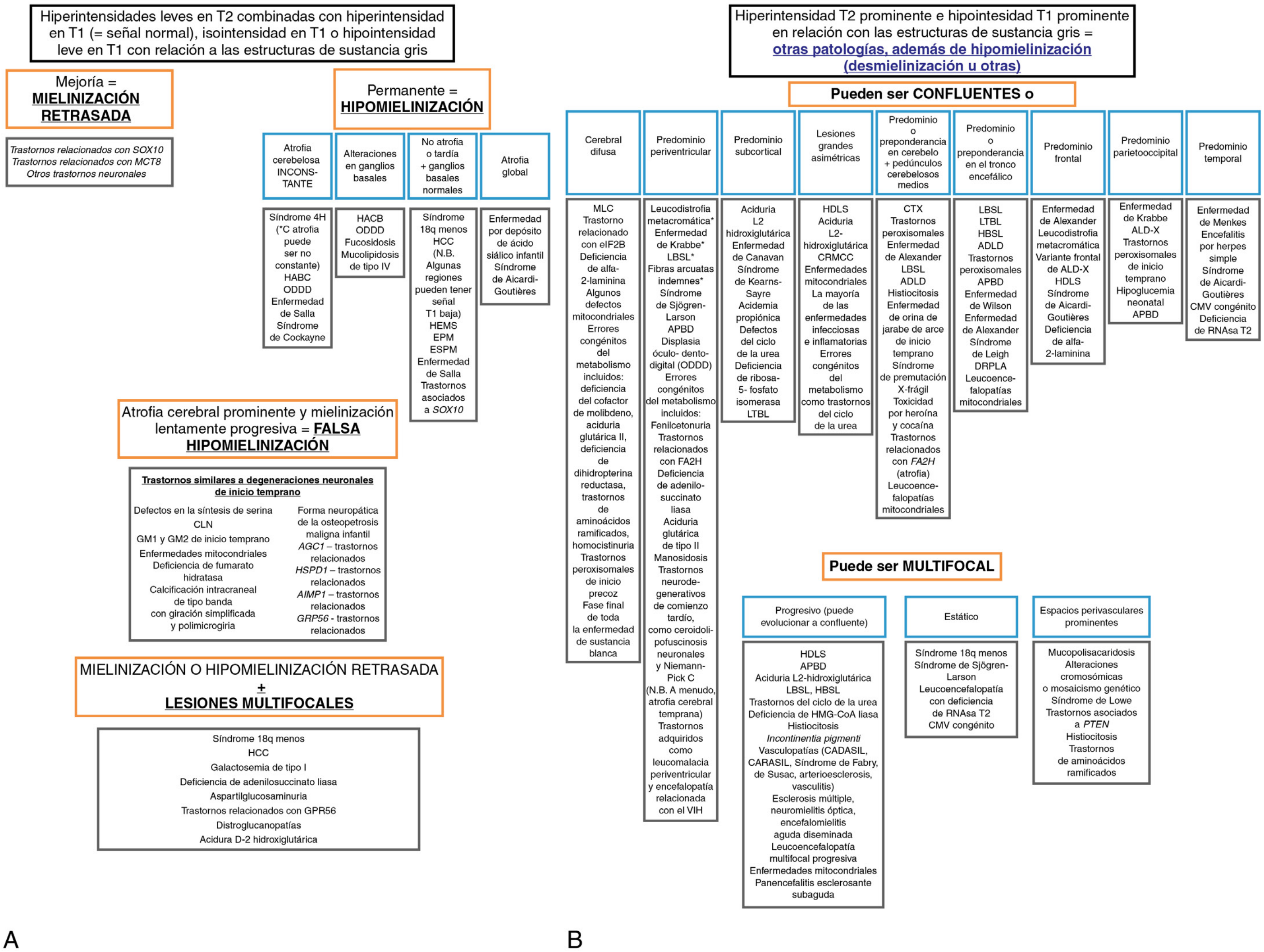

Fig. 617.5 Patrón de reconocimiento en la RM de las leucodistrofias y las leucoencefalopatías genéticas (Legs). Tres características principales ayudan a discriminar entre los distintos tipos de leucodistrofias y Legs. El primer diferenciador es la presencia o ausencia de hipomielinización **(A).** Dentro de este subconjunto, la presencia de mejoría de la mielinización o la atrofia dirige al facultativo hacia una serie de Legs. Dentro de las leucodistrofias hipomielinizantes verdaderas, la presencia de afectación de ganglios basales o cerebelosa ayuda más a depurar el diagnóstico. Si el patrón no es el de hipomielinización, entonces el segundo diferenciador es si las alteraciones de la sustancia blanca son confluyentes o aisladas y multifocales **(B).** Si las alteraciones de la sustancia blanca son confluyentes, entonces el tercer discriminador es la localización predominante de las alteraciones **(B).** 4H, hipomielinización, hipodoncia e hipogonadismo hipogonadotrópico; ADLD, leucodistrofia autosómico dominante con síntomas autonómicos; APBD, enfermedad por cuerpos de poliglucosano del adulto; CLN, ceroidolipofuscinosis neuronal; CRMCC, microangiopatía cerebrorretiniana con calcificaciones y quistes; CTX, xantomatosis cerebrotendinosa; DRPLA, atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana; trastorno relacionado con EIF2B (enfermedad de la sustancia blanca evanescente o CACH); EPM, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; ESPM, enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher; HACB, hipomielinización con atrofia de los ganglios basales y cerebelo; HBSL, hipomielinización con afectación del tronco encefálico y médula espinal, y extremidades inferiores; HCC, hipomielinización con catarata congénita; HDLS, leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides/leucodistrofia neuroaxonal con esferoides; HEMS, hipomielinización de estructuras mielinizadas precoces; LBSL, leucoencefalopatía con afectación troncoencefálica y medular espinal y lactato elevado; LTBL, leucoencefalopatía con afectación talámica y del tronco encefálico y lactato elevado; MLC, leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales; ODDD, displasia óculo-dento-digital; X-ALD, adrenoleucodistrofia ligada a X. *(Reconocimiento de patrones reimpreso con permiso de Genereviews; de Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies,* Mol Gen Metab *114:501-515, 2018, Fig 2, pp 508-509.)*

SÍNDROME DE RETT (SR)

Este síndrome no es, estrictamente hablando, una enfermedad neurodegenerativa, sino un trastorno precoz del desarrollo cerebral marcado por un periodo de regresión del desarrollo y una desaceleración del crecimiento cerebral durante el primer año de vida después de una evolución neonatal normal. Es una enfermedad ligada a X que se produce predominantemente en mujeres. La frecuencia es de alrededor de 1/15.000-1/22.000 niños. El síndrome de Rett está causado por mutaciones en el gen *MeCP2,* gen en Xq28, el cual codifica un factor de transcripción que se une a islotes CpG metilados y silencia su transcripción. El desarrollo puede ser normal hasta el primer año de vida, momento en el que se hace evidente la regresión del lenguaje y de las habilidades motoras, así como una microcefalia progresiva. Una marcha atáxica o un temblor fino en los movimientos de las manos son hallazgos neurológicos precoces. La mayoría de los niños presenta una respiración peculiar en forma de suspiros con periodos intermitentes de apnea, que pueden acompañarse de cianosis. El síntoma más característico del SR son los movimientos repetitivos de frotamiento de las manos y una pérdida de la utilización voluntaria y espontánea de estas; estas manifestaciones pueden no aparecer hasta los 2-3 años. La conducta autista es un hallazgo típico en todos los pacientes. En la mayoría de los casos aparecen convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden controlarse bien con antiepilépticos. Con frecuencia presentan dificultades de alimentación y escasa ganancia de peso. Después del periodo inicial de regresión neurológica, la evolución de la enfermedad parece estacionarse y la conducta autista persiste. Las arritmias cardiacas pueden producir muerte súbita inesperada con una incidencia mayor que en la población general. Las niñas suelen sobrevivir hasta la edad adulta.

Los estudios post mórtem muestran una disminución significativa del peso cerebral (el 60-80% del normal) como consecuencia del menor número de sinapsis y de la disminución de la longitud y de la cantidad de ramifi-

Tabla 617.3 Pruebas clínicas y de laboratorio que ayudan en el diagnóstico de leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas

PRUEBA CLÍNICA/LABORATORIO*	DIANA DIAGNÓSTICA
RM cerebral y medular (± gadolinio, ± ERM)	Establecer enfermedad de sustancia blancas; ± evidencia de fuga en la barrera hematoencefálica y acúmulo de metabolitos (trastornos mitocondriales, enfermedad de Canavan, síndrome de Sjögren-Larson, trastorno de la biogénesis peroxisomal)
Examen oftalmológico	Documentar signos oftalmológicos en varias leucodistrofias
TC craneal	Valoración de calcificaciones
Ácido grasos de cadena muy larga en plasma	Adrenoleucodistrofia ligada a X y adrenomieloneuropatía, y trastornos de la biogénesis y peroxisomal
Enzimas lisosomales (leucocitos)	Leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, deficiencia múltiple de sulfatasa, galactosialidosis, sialidosis
Lactato en sangre, piruvato, aminoácidos	Trastornos mitocondriales
Punción lumbar (recuento celular, proteínas, ± neopterina LCR, ± interferón alfa)	Marcador inespecífico de desmielinización; ± pleocitosis y marcadores para el síndrome de Aicardi-Goutières
Sulfátidos en orina	Leucodistrofia metacromática, deficiencia múltiple de sulfatasa
Ácidos orgánicos en orina	L-2-hidroxiglutarato; ácido N-acetil aspártico para enfermedad de Canavan; intermediarios del ciclo de Krebs (trastornos mitocondriales)
Estudios neurofisiológicos (PEAT, EMG/VCN, PEV, PESS)	Caracteriza la afectación de los nervios craneales y periféricos, vías ópticas y tractos espinales
Análisis genético	Como se indicó para cada leucodistrofia o leucoencefalopatía genética

*Pueden estar indicadas pruebas adicionales para pacientes con determinadas presentaciones clínicas distintivas o características extraneurológicas sugestivas de una o más leucodistrofias específicas.

EMG, electromiograma; ERM, espectroscopia por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco encefálico; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; PEV, potenciales evocados visuales; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VCN, velocidad de conducción nerviosa.

De Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, et al: A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies, *Mol Gen Metab* 114:501-515, 2018, Table 6.

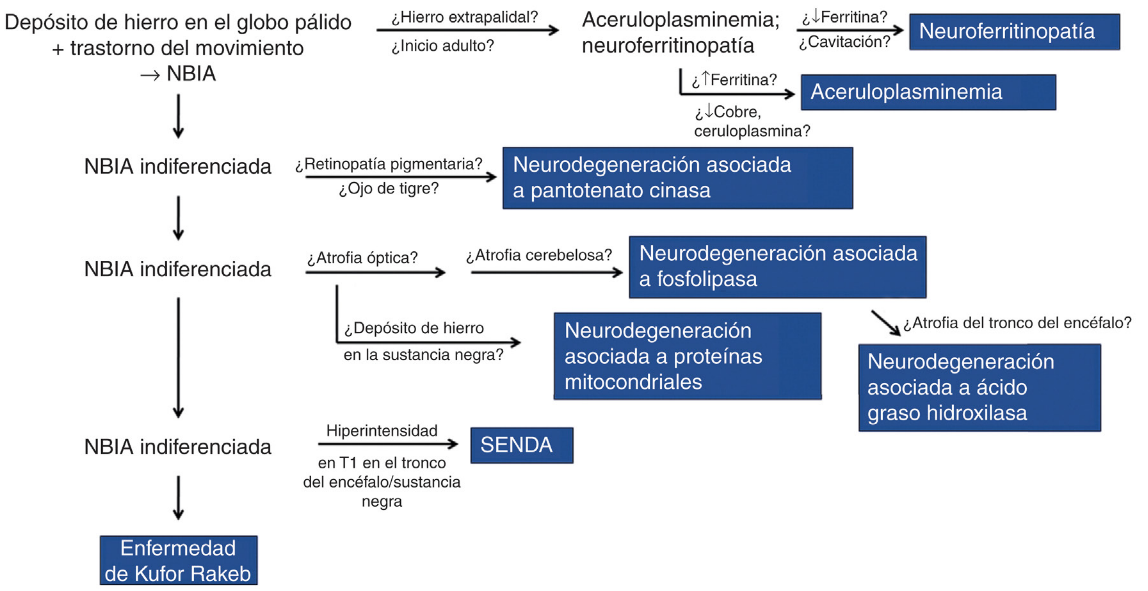

Fig. 617.6 Enfoque clínico y radiológico para el diagnóstico de la neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro. NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta. *(De Kruer MC, Boddaert N: Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm,* Semin Pediatr Neurol *19:67-74, 2012, Fig 1.)*

caciones dendríticas. El fenotipo puede estar relacionado con un defecto de supresión de la expresión de genes que normalmente se encuentran silentes durante las fases precoces del desarrollo posnatal. Aunque muy pocos varones con el fenotipo clásico de SR sobreviven, se ha detectado un número significativo de mutaciones en el gen *MeCP2* en el análisis genotípico de niños sin el fenotipo clásico de SR, pero con discapacidad intelectual y otros síntomas neurológicos. Se han demostrado mutaciones en el gen *MeCP2* en mujeres portadoras normales, en mujeres con síndrome de Angelman, en varones con encefalopatía letal, en el síndrome de Klinefelter (47 XXY) y en deterioro cognitivo familiar ligado a X. Los varones pueden presentar un síndrome similar al de Rett si poseen un duplicación de *MECP2.*

Algunas mujeres con un fenotipo Rett atípico asociado a epilepsia mioclónica refractaria en el periodo de lactante, ralentización del crecimiento craneal y detención del neurodesarrollo presentan mutaciones en otro gen ligado al cromosoma X que codifica una seudocinasa 5 dependiente de ciclina (CDKL5), que puede interactuar con MeCP2 y otras proteínas que regulan la expresión génica.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO

Este síndrome engloba varios trastornos dependientes de la edad de inicio, que se caracterizan por síntomas extrapiramidales y deterioro intelectual

Tabla 617.4 Resumen de los cuadros de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro y genes (si se conocen)

ENFERMEDAD (ACRÓNIMO EN INGLÉS)	SINÓNIMO	GEN	POSICIÓN CROMOSÓMICA	PATOLOGÍA CL	VARIANTE DE INICIO EN LA INFANCIA		VARIANTE DE INICIO TARDÍO	
					EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	EDAD DE INICIO	PRESENTACIÓN CLÍNICA
PKAN	NBIA1	*PANK2*	20p13	No	Primera infancia, alrededor de 3 años	PKAN típica	Adolescencia o inicio de la edad adulta	PKAN atípica
PLAN	NBIA2, PARK14	*PLA2G6*	22q12	√	Lactancia	Distrofia neuroaxonal del lactante	Adolescencia o inicio de la edad adulta	Distonía, parkinsonismo
FAHN	SPG35	*FA2H*	16q23	Desconocido	Infancia	Leucodistrofia, paraplejía espástica hereditaria	Edad adulta (hasta los 30 años)	Puede parecerse a la EP idiopática
MPAN	—	*C19orf12*	19q12	√	—	Síndrome piramidal y extrapiramidal		
Enfermedad de Kufor-Rakeb	PARK9	*ATP13A2*	1p36	√	Infancia-adolescencia	Parkinsonismo, signos de la vía piramidal, alteraciones de los movimientos oculares		
BPAN	Síndrome SENDA	*WDR45*	Xp11.23	Desconocido	Infancia	Encefalopatía con regresión psicomotora, después estática	Después: 20-39	Inicio súbito, distonía progresiva y parkinsonismo
Aceruloplasminemia	—	*CP*	3q23	No	—	—	50-59 (rango: 16-70)	Extrapiramidal, diabetes, demencia
Neuroferritinopatía	—	*CLF*	19q13	No	—	—	40-49	Corea, distonía, demencia
Casos idiopáticos de inicio tardío	—	Probablemente heterogéneo	Probablemente heterogénea	Heterogéneos	—	—	Heterogénea	Parkinsonismo, puede parecerse a la enfermedad de Parkinson idiopática

√, presente; BPAN, neurodegeneración asociada a la proteína beta-propulsor; CLF, cadena ligera de ferritina; CP, ceruloplasmina; FA2H, ácido graso 2-hidroxilasa; FAHN, neurodegeneración asociada a ácido graso 2-hidroxilasa; MPAN, neurodegeneración asociada a la membrana mitocondrial; NBIA, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro; PANK2, pantotenato cinasa 2; PKAN, neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa; PLA2G6, fosfolipasa A2; PLAN, neurodegeneración asociada a PLA2G6; SENDA, encefalopatía estática de la infancia con neurodegeneración en la edad adulta; SPG, paraplejía espástica.

De Schneider SA, Zorzi G, Nardocci N: Pathophysiology and treatment of neurodegeneration with brain iron accumulation in the pediatric population, *Curr Treat Option Neurol* 15:652-667, 2013, Table 1.

y regresión, con depósito de hierro en los ganglios basales, con una variabilidad fenotípica significativa; sin embargo, un hallazgo característico de la RM es una *hipointensidad* de señal homogénea y simétrica en T2. Los trastornos frecuentes de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro se presentan en la tabla 617.4 y en la figura 617.6 se muestra su enfoque diagnóstico. Las características clínicas, que son muy variables, pueden consistir en distonía, parkinsonismo, ataxia, espasticidad, síntomas psiquiátricos y deterioro intelectual. El tratamiento debería dirigirse al trastorno específico y suele ser sintomático en lugar de curativo. Se ha intentado utilizar quelantes de hierro, sin grandes beneficios a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 618
Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central

Cheryl Hemingway

Los trastornos desmielinizantes adquiridos del sistema nervioso central (SNC) en su conjunto son trastornos infrecuentes, con una incidencia anual de 0,5-1,66 por 100.000 niños. Producen una disfunción neurológica secundaria a ataques mediados por mecanismos inmunitarios sobre la sustancia blanca que aísla el encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. La sustancia blanca aislante está constituida por la mielina contenida en los oligodendrocitos que rodean los axones nerviosos. A diferencia de lo que ocurre con las leucodistrofias determinadas genéticamente (denominadas a veces trastornos desmielinizantes) que producen una sustancia blanca alterada, los trastornos desmielinizantes adquiridos suelen afectar a la sustancia blanca formada normalmente.

Se han producido avances significativos en nuestro conocimiento de la patogénesis de la desmielinización junto a un interés creciente en el papel de las células B y de los anticuerpos del SNC en la desmielinización. Están reconocidos dos anticuerpos IgG que desempeñan un papel importante en la desmielinización, anticuerpos acuaporina 4 (Ac-AQP4) y anticuerpos de la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (Ac-MOG). Las acuaporinas, proteínas de transporte de agua de la membrana plasmática, se expresan en los astrocitos y están implicadas en el movimiento de agua, la migración celular y la neuroexcitación. La glucoproteína mielínica del oligodendrocito se expresa exclusivamente en el SNC y, aunque solo es un componente menor de la vaina de mielina, su localización en las laminillas más exteriores y sobre la superficie celular de los oligodendrocitos, permite su unión a anticuerpos. El conocimiento creciente de la importancia de estos anticuerpos, junto a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), disponibles ha hecho que sea crucial un diagnóstico más preciso de los trastornos desmielinizantes.

Los síndromes desmielinizantes pediátricos se caracterizan clínicamente por 1) localización de los déficits neurológicos (es decir, un sitio único, como la médula espinal [mielitis transversa, MT], nervios ópticos [neuritis óptica, NO] o tronco del encéfalo, en contraposición con la desmielinización polirregional), 2) la presencia o ausencia de encefalopatía; 3) la evolución de la enfermedad (es decir, monofásica frente a episodios repetidos que afectan a la misma región del SNC o a otras nuevas), y 4) la presencia o ausencia de anticuerpos específicos.

La RM cerebral y espinal es útil para caracterizar tanto las lesiones desmielinizantes sintomáticas y clínicamente silentes, y predecir la probabilidad de una recurrencia posterior. Las RM seriadas pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico y pueden usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar el escalado de TME. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza para confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) (tabla 618.1); su ausencia puede sugerir un diagnóstico alternativo. Sin embargo, se observan BOC en otras enfermedades inflamatorias del SNC. Pueden ser necesarios estudios adicionales, incluidos un perfil autoinmunitario, pruebas de anticuerpos, pruebas metabólicas, pruebas genéticas, angiografía por cateterismo y, a veces, incluso biopsia cerebral, para la valoración de mimetizadores de una desmielinización, como son trastornos reumatológicos sistémicos, trastornos mitocondriales, angeítis primaria del SNC, infección, neoplasia y condiciones genéticas, como las leucodistrofias (tablas 618.2 y 618.3).

La mayoría de los niños que presentan un episodio de desmielinización son monofásicos; no recurren. Los trastornos desmielinizantes monofásicos de la infancia incluyen la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), neuritis óptica (NO) y mielitis transversa (MT); las formas recurrentes de desmielinización incluyen EM y el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.1 Encefalomielitis aguda diseminada

Cheryl Hemingway

La EMAD es un evento inflamatorio, desmielinizante de la infancia temprana que debuta con un comienzo agudo de déficits neurológicos *polifocales,* acompañados por una *encefalopatía* y cambios compatibles con desmielinización en la RM cerebral (v. tabla 618.1).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la EMAD puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de las series comunican una edad de 5-8 años con un ligero predominio masculino. Las tasas de incidencia comunicadas oscilan entre 0,1 y 0,6 por 100.000 por año en la población pediátrica. La EMAD habitualmente es monofásica aunque puede producirse una recurrencia; si la recurrencia aparece 3 meses o más después del primer episodio, la condición se denomina *encefalomielitis diseminada multifásica (EMDM).* Hasta en el 50% de los casos de EMAD se ha observado que se asocian a una positividad con Ac-MOG en suero (v. cap. 618.6) y casi todos los casos de EMDM son positivos para Ac-MOG; por tanto, hay una gran probabilidad de que, en la medida en que la prueba de Ac-MOG esté más disponible, los casos de EMDM no positivos para Ac-MOG sean extremadamente raros. Un episodio de EMAD también puede seguirse de una desmielinización no EMAD en una nueva localización. En esta situación, si los Ac-MOG son negativos, puede diagnosticarse una EM. Si una EMAD se sigue de una recurrencia en una localización específica, como el nervio óptico (NO), entonces el diagnóstico es de EMAD-NO. Si están afectados el NO y la médula espinal, entonces es un TENMO (v. tabla 618.1); los dos últimos se asocian frecuentemente con positividad para Ac-MOG.

PATOGENIA

Se ha pensado que el mimetismo molecular inducido por una exposición infecciosa o una vacunación desencadena la producción de autoantígenos contra el SNC, aunque nunca se ha probado una relación causal. Muchos pacientes experimentan una enfermedad febril transitoria en el mes previo al inicio de la EMAD. Entre las infecciones que preceden a la EMAD están la gripe, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, enterovirus, sarampión, parotiditis, rubéola, herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae.* La EMAD posvacunal se ha descrito tras inmunizaciones frente a rabia, sarampión, parotiditis, rubéola, encefalitis B japonesa, tosferina, difteria-tétanos-polio y gripe, aunque el riesgo de EMAD posvacunación es significativamente menor que el de la infección en sí.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la EMAD pueden consistir en letargia, fiebre, cefaleas, vómitos, signos meníngeos y crisis comiciales, incluido el estado epiléptico. La *encefalopatía* es la característica distintiva de la EMAD y asocia desde cambios en el comportamiento hasta irritabilidad persistente y coma. Puede resultar difícil asegurar la presencia de defectos neurológicos focales en los pacientes obnubilados o muy jóvenes, pero entre los signos frecuentes de EMAD están la pérdida visual, neuropatías craneales, ataxia y defectos motores y sensitivos, además de disfunción vesical o intestinal con desmielinización medular simultánea. Habitualmente, el curso clínico es rápidamente progresivo a lo largo de varios días. Puede ser necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, sobre todo en pacientes con disfunción del tronco encefálico o aumento de la presión intracraneal.

Tabla 618.1 Trastornos desmielinizantes agudos del sistema nervioso central

TRASTORNO	DEFINICIÓN
Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)	Un primer evento polifocal del SNC de causa presuntamente inflamatoria Encefalopatía presente que no puede explicarse por fiebre La RM a menudo muestra lesiones en T2 difusas, mal delimitadas Ausencia de síntomas, signos o hallazgos en RM nuevos pasados 3 meses
EMAD multifásica	Nuevo evento de EMAD 3 meses o más tras el evento inicial que puede asociarse con hallazgos clínicos y de RM nuevos o reemergencia de previos Asociada frecuentemente con la presencia de Ac-MOG
Síndrome clínicamente aislado (CIS)	Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal Encefalopatía ausente salvo la causada por la fiebre
Esclerosis múltiple (EM)	La EM puede diagnosticarse en aquellos en los que **no hay ninguna explicación mejor** si puede demostrarse una diseminación en el tiempo (DET) y en el espacio (DEE) **Se satisface DEE cuando** hay dos lesiones neurológicas que afectan a lugares separados (regiones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o espinal) dentro del SNC **Se satisface DET cuando** La RM demuestra la presencia simultánea de una lesión captante de gadolinio y una lesión no captante Las BOC son positivas en el LCR o La RM de seguimiento tras, al menos, 30 días muestra acúmulo de una nueva lesión en T2
EM primaria progresiva	La EMPP es muy rara en la infancia, pero puede diagnosticarse tras 1 año de un déficit progresivo y 2 de los siguientes: 1) una RM positiva, 2) una RM medular positiva y 3) BOC positivas
Desmielinización asociada a Ac-MOG	EMDM: EMAD recurrente (v. antes) EMAD-NO: EMAD o EMDM seguida de neuritis óptica (NO) TENMO: NO y mielitis transversa aguda (MTA), bien secuencialmente o simultáneamente NO inflamatoria recurrente (NOIR) Desmielinización del tronco encefálico: episodios recurrentes de desmielinización que afectan, en particular, a la fosa posterior y al tronco encefálico
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)	Siempre y cuando no haya una explicación mejor, si AQP4-positivo, entonces solo se necesita uno de los siguientes criterios centrales: neuritis óptica mielitis aguda síndrome de área postrema (náuseas, vómitos, hipo) síndrome troncoencefálico agudo narcolepsia, síndrome diencefálico agudo con lesiones en RM síndrome cerebral sintomático con lesiones en RM Si AQP4-negativos o no disponibles, se necesitan 2 criterios centrales (uno de los cuales necesita ser NO con RM cerebral compatible o cambios en el nervio óptico extensos longitudinalmente, MT longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema con lesión compatible en RM) diseminación en el espacio (2 o más criterios centrales diferentes)

Tabla 618.2 Diagnóstico diferencial de los trastornos desmielinizantes

Lesiones multifocales de sustancia blanca	Desmielinización (p. ej., EMAD, EM, CIS, TENMO, AHL) Vasculitis primarias y secundarias (p. ej., angeítis primaria del SNC, neurosarcoidosis, LES, síndrome de Behçet, esclerodermia) Autoanticuerpos (p. ej., Ac-NMDAR, encefalopatía de Hashimoto) Mitocondrial (p. ej., POLG) Leucoencefalopatía (p. ej., DARS) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X Migraña Variante normal Lesión previa y gliosis residual (p. ej., infecciones congénitas o daño hipóxico)
Lesiones de sustancia blanca bilaterales o difusas	Leucodistrofia (p. ej., LD adrenal, enfermedad de Alexander, LD metacromática, enfermedad de Krabbe) Leucoencefalopatía (p. ej., síndrome de Aicardi-Goutières) Mitocondrial (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber, enfermedad de Leigh, MELAS, MERFF) Tumoral (p. ej., gliomatosis *cerebri,* astrocitoma, linfoma) Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) Tumores Infeccioso
Lesiones en sustancia gris profunda, talámicas y estriatales	Infección (p. ej., micoplasma, virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa B, enterovirus) Enfermedad de los ganglios basales que responde a biotina (p. ej., SLC19A3) Encefalopatía necrosante aguda (ENA) y mutación del gen *RANBP2*

NEUROIMAGEN

El escáner mediante TC cerebral puede ser normal o mostrar regiones hipodensas. La RM craneal, que constituye la modalidad de imagen de elección, muestra típicamente grandes lesiones bilaterales, multifocales y a veces confluentes, edematosas similares a una masa en T2 con realce variable en el interior de la sustancia blanca y de la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco del encéfalo. A veces están afectadas estructuras de la sustancia gris profunda (p. ej., tálamo, ganglios basales), aunque esto puede no ser específico de la EMAD. La médula espinal puede tener una señal en T2 anormal o con refuerzo, con o sin signos clínicos de mielitis. Las lesiones de la EMAD en la RM parecen tener una antigüedad similar, pero su evolución puede retrasarse respecto a la presentación clínica. Las imágenes seriadas de RM entre 3 y 12 meses después de una EMAD muestran una mejoría y, en ocasiones, una resolución completa de las anomalías en T2, si bien puede permanecer una gliosis residual.

Una afectación grave puede progresar a una **leucoencefalopatía hemorrágica aguda** (enfermedad de Weston-Hurst) con lesiones de gran tamaño, edema, efecto de masa y una pleocitosis de células polimorfonucleares (a diferencia de la pleocitosis linfocítica del LCR que se observa en la EMAD típica).

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ningún marcador biológico de la EMAD y los datos de laboratorio pueden ser sumamente variables. Los estudios del LCR a menudo son normales o pueden mostrar pleocitosis con predominio linfocítico o monocítico. Las proteínas del LCR pueden estar elevadas, sobre todo en estudios repetidos. Puede estar presente una producción elevada de inmunoglobulina en el LCR, aunque es rara una positividad verdadera de BOG. Los electroencefalogramas suelen mostrar un enlentecimiento generalizado, compatible con una *encefalopatía,* aunque la desmielinización multirregional de la EMAD también puede ser la causa del enlentecimiento focal o de descargas epileptiformes.

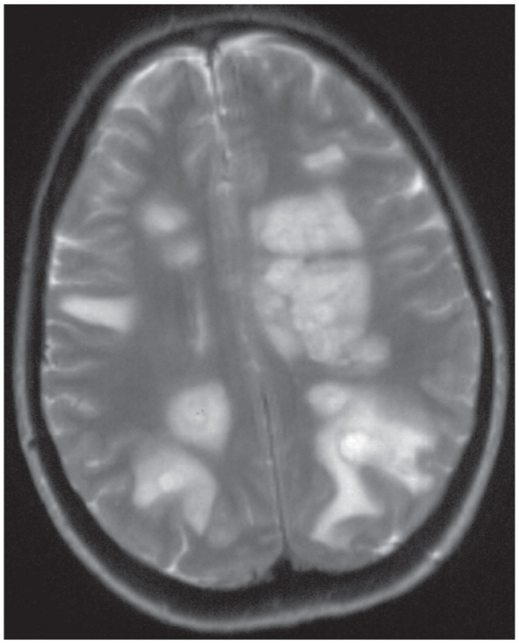

Fig. 618.1 Niña de 6 años diagnosticada de EMAD que debutó con encefalopatía, ataxia y déficits motores tras una infección vírica leve. La imagen de RM axial potenciada en T2 muestra lesiones bilaterales, difusas, mal delimitadas. Con frecuencia se observa un compromiso de la sustancia gris, incluido el tálamo y los ganglios basales.

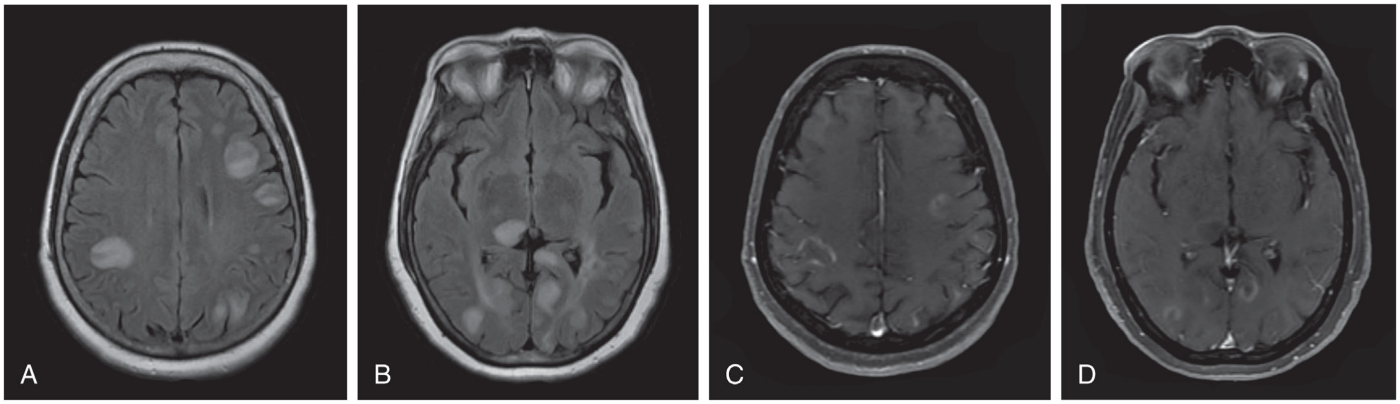

Fig. 618.2 Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). **A** y **B,** imágenes en T2-FLAIR que muestran numerosas lesiones en la sustancia blanca asimétricas, redondeadas hiperintensas, predominantemente subcorticales. Algunas lesiones afectan a la corteza. También se observa una lesión en el pulvinar derecho. **C** y **D,** la imagen poscontraste en T1 demuestra una captación en anillo incompleto asociada con estas lesiones. Todas las lesiones muestran características de imagen similares. Se observó una mejoría marcada tras el tratamiento esteroideo. *(De Haaga JR, Boll DT (eds):* CT and MRI of the whole body, *ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-15, p 280.)*

Tabla 618.3 Señales de alarma en la imagen por RM para el diagnóstico de niños con síndromes desmielinizantes adquiridos

Imagen en RM	Captación leptomeníngea	APSNCVPi Infección Tumor LHH	La captación leptomeníngea no es una característica de EM en adultos; ha surgido como una señal de alarma para vasculitis o procesos malignos en la cohorte pediátrica
	Lesión expansiva	Tumor Linfoma LMP Sarcoidosis	Aumento del tamaño lesional en T2 en imágenes seriadas está bien reconocido en EM, aunque esto siempre debería apuntar a considerar malignidad. Aumento de tamaño de una lesión predominantemente en sustancia blanca sin captación de contraste en un paciente tratado con terapia inmunosupresora (o un paciente con VIH conocido) debería apuntar a considerar una LMP. La LMP es un riesgo para pacientes con EM expuestos a terapias inmunosupresoras más intensas
	Hemorragia	ENA Ictus Cerebelitis LEAH Vaculitis del SNC de vaso grande APSNCVPi	Aunque las imágenes potenciadas en susceptibilidad revelan microfocos minúsculos de hemosiderina en pacientes de EM, una hemorragia suficientemente grande como para verse en secuencias de RM convencional no es una característica de SDA o de EM, y debería apuntar a considerar trastornos en los que está implicada específicamente la vascularización cerebral

APSNCVPi, angeítis primaria del sistema nervioso central infantil de vaso pequeño; EM, esclerosis múltiple; LEAH, leucoencefalitis aguda hemorrágica; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SDA, síndrome desmielinizante adquirido; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De O'Mahony J, Shroff M, Banwell B: Mimics and rare presentations of pediatric demyelination. *Neuroimaging Clin North Am* 23:321-336, 2013, Table 2.

Tabla 618.4 Características que pueden distinguir una EMAD de un primer brote de EM

	EMAD CON O SIN AC-MOG	EM
Edad y sexo	<10 años Niños y niñas por igual	>10 años Predominio en mujeres
Crisis epilépticas	+	–
Encefalopatía	+	–
Fiebre/vómitos	+	–
Historia familiar	No	20%
Neuritis óptica	Bilateral	Unilateral
Manifestaciones	Polisintomática	Monosintomática
LCR	Pleocitosis (linfocitosis) BOC negativas	Acelular BOC positivas
RM	Lesiones en T2 grandes, algodonosas, mal delimitadas, que afectan a la sustancia blanca y gris	Lesiones en T2 ovoideas que afectan a áreas yuxtacorticales, periventriculares o infratentoriales o lesiones espinales; lesiones hipointensas en T1
RM de control a los 30 días	No hay lesiones nuevas	Se observan lesiones nuevas

–, menos probable que esté presente; +, más probable que esté presente; Ac-MOG, anticuerpos para la glucoproteína mielínica del oligodendrocito; BOC, bandas oligoclonales; EM, esclerosis múltiple; EMAD, encefalomielitis aguda diseminada; LCR, líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la EMAD es clínico apoyado por hallazgos en la RM, LCR y suero. El diagnóstico diferencial de la EMAD es amplio y debería considerarse un tratamiento antibiótico y antiviral empírico a la espera de los estudios infecciosos. El seguimiento con RM a los 3-12 meses de la EMAD suele mostrar mejoría; la presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 deberían impulsar la reevaluación de otras etiologías, como una EM, trastornos asociados a anticuerpos, leucodistrofias, tumores, vasculitis o trastornos metabólicos mitocondriales o reumatológicos (v. tablas 618.1 a 618.3).

TRATAMIENTO

No se han llevado a cabo estudios aleatorizados con controles para comparar los tratamientos agudos de la EMAD o de otros trastornos desmielinizantes de la infancia, pero por lo general se utilizan corticoides a dosis altas (generalmente, metilprednisolona a una dosis de 20-30 mg/kg/día durante 5 días hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día) seguido de una pauta oral descendente de prednisolona de 1-2 mg/kg/día (máximo: 40-60 mg/día) lo largo de 4-6 semanas. Otras opciones terapéuticas son la inmunoglobulina intravenosa (normalmente, 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días) o la plasmaféresis (normalmente, 5-7 intercambios en días alternos) para casos refractarios o graves. No hay consenso sobre la cronología de estos tratamientos para la EMAD.

PRONÓSTICO

Muchos niños experimentan una recuperación motora completa tras la EMAD, pero pueden observarse defectos residuales y no son inhabituales los defectos cognitivos o los cambios del comportamiento. La recuperación se inicia en días o semanas aunque los síntomas desmielinizantes pueden fluctuar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.2 Neuritis óptica

Cheryl Hemingway

La neuritis óptica (NO) se define como una inflamación de uno o ambos nervios ópticos. Se presenta con disfunción visual. Puede ser idiopática y puede ocurrir junto a otras condiciones inflamatorias sistémicas o condiciones inflamatorias del SNC, como EMAD, EM o TENMO.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La NO es uno de los síndromes desmielinizantes adquiridos más comunes y representa un cuarto de todas las presentaciones desmielinizantes en la infancia. La presentación típica es una pérdida visual unilateral o bilateral a lo largo de horas a días, visión cromática anómala, pérdida de campo visual y, a veces, un defecto pupilar aferente relativo. La pérdida visual puede ser bastante grave, en la mayoría de los niños con una AV de 20/200 o peor. Son características habituales el dolor periocular o el dolor con los movimientos oculares y, a veces, cefalea. La NO bilateral es más frecuente en niños más pequeños y a menudo se asocia a una infección vírica precedente. La NO unilateral también puede seguirse en el tiempo de afectación bilateral. En algunos pacientes, el examen del fondo del ojo revela una inflamación en la cabeza del nervio óptico (papilitis), pero en otros la inflamación se produce en la porción retrobulbar del nervio óptico y, por tanto, el aspecto del nervio óptico es normal. A menudo se observa una palidez del nervio óptico tras un episodio inicial de NO o en aquellos con NO recurrente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El electrodiagnóstico, en concreto los potenciales evocados visuales (PEV), pueden ser útiles, ya que los PEV a menudo detectan una latencia prolongada. En los niños más pequeños, los PEV también pueden detectar episodios de NO clínicamente silentes en el ojo contralateral. La tomografía mediante coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) puede detectar un cambio retiniano estructural, como un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), y puede ser útil para monitorizar al niño pequeño.

La RM de las órbitas puede ser normal, pero habitualmente muestra, en las imágenes potenciadas en T1, unos nervios ópticos engrosados, con una señal aumentada en los escáneres potenciados en T2 (fig. 618.3F y G). Se piensa que una NO longitudinalmente extensa que afecte al quiasma se asocia con más frecuencia con desmielinización mediada por anticuerpos. (v. fig. 618.3C).

No siempre está indicado el análisis del LCR para BOG, aunque esto junto a la RM cerebral es muy útil para predecir el riesgo de EM. A la vista de un escáner mediante RM normal y unas BOC negativas, el riesgo de desarrollar EM es extremadamente bajo.

Hay diversas condiciones que pueden tanto simular y estar asociadas a una NO. Es fundamental una revisión oftalmológica detallada y, dependiendo de la historia y los hallazgos clínicos, puede ser necesario investigar para excluir trastornos reumatológicos sistémicos (p. ej., lupus eritematoso sistémico [LES], sarcoidosis, enfermedad de Behçet), enfermedades infecciosas (enfermedad vírica, enfermedad de Lyme, sífilis, tuberculosis), trastornos mitocondriales (p. ej., neuropatía óptica hereditaria de Leber), eventos vasculares o trastornos tóxicos, nutricionales o metabólicos. Se recomienda la determinación de anticuerpos en suero tanto Ac-AQP4 y Ac-MOG para asegurar que puede administrarse tratamiento profiláctico si estuviera indicado (p. ej., Ac-AQP4 positivos) o para proveer de consejo sobre el riesgo de recurrencia (positividad para Ac-MOG).

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados aleatorizados para la NO pediátrica, aunque el estándar de tratamiento, basado en la experiencia clínica y en los ensayos en adultos, es de esteroides intravenosos a dosis altas (habitualmente, metilprednisolona, 20-30 mg/kg por día, con una dosis máxima de 1.000 mg por día). En adultos, el Optic Neuritis Treatment

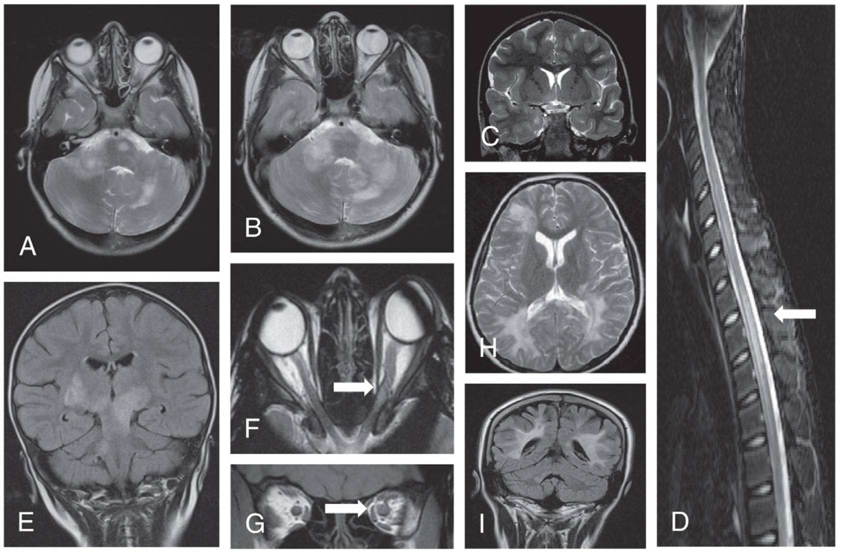

Fig. 618.3 Imágenes mediante RM que resaltan el espectro de los fenotipos posibles en los trastornos asociados a anticuerpos contra la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (MOG). **A,** imagen mediante RM cerebral axial potenciada en T2-FLAIR de una niña de 6 años con NO bilateral, ataxia y letargia, diagnosticada inicialmente de EMAD hasta que recurrió **(B)** con lesiones posteriores múltiples en el tronco encefálico asociadas a Ac-MOG positivos. **C,** imagen mediante RM coronal potenciada en T2 con una NO longitudinalmente extensa con afectación tanto pre como posquiasmática y **(D)** imagen mediante RM espinal sagital con una MT longitudinalmente extensa de una niña de 9 años diagnosticada de TENMO asociada a Ac-MOG tras la presentación simultánea de una afectación visual bilateral y paraparesia que requirió soporte ventilatorio. **E,** imagen por RM cerebral en T2-FLAIR que demuestra lesiones asimétricas, bilaterales, mal definidas que afectan al tronco encefálico y se extienden hacia el pedúnculo cerebeloso medio. **F** y **G,** imagen por RM orbitaria que muestra un nervio óptico izquierdo engrosado en una niña de 13 años con NO izquierda recurrente asociada a Ac-MOG positivos. **H,** T2 axial, lesiones difusas, bilaterales, asimétricas similares al fenotipo de una leucodistrofia asociadas con Ac-MOG. **I,** imagen por RM coronal en T2-FLAIR que muestran de modo similar el aspecto parecido a una leucodistrofia a lo largo del tiempo en aquellos con desmielinización asociada a Ac-MOG de inicio joven.

Trial (ONTT) mostró que la administración de esteroides condujo a una recuperación más rápida, aunque no se observaron diferencias en el pronóstico visual a largo plazo. Al igual que en otros episodios graves de desmielinización, los siguientes tratamientos incluyen inmunoglobulina intravenosa (generalmente, 2 g/kg administrada durante 2-5 días) o plasmaféresis (generalmente, 5-7 sesiones administradas a días alternos); no hay evidencia clara de su beneficio y no existe consenso sobre cuándo usarlos en la NO aislada. Los ensayos en adultos se han concentrado en la neuroprotección; la fenitoína ha mostrado un efecto beneficioso sobre el adelgazamiento de la CFNR en la NO aguda.

PRONÓSTICO

Afortunadamente, en general se produce una recuperación completa de la agudeza visual de alto contraste (AVAC) en los niños, aunque a menudo se detecta un daño irreversible en la integridad estructural y puede evidenciarse mediante un adelgazamiento de la CFNR en la OCT, una visión cromática defectuosa y alteraciones en la agudeza visual de bajo contraste (AVBC). Se piensa que los pacientes pediátricos con desmielinización del nervio óptico asociada a anticuerpos AQP4 presentan con más frecuencia discapacidad visual a largo plazo que los pacientes con NO de otras causas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.3 Mielitis transversa

Cheryl Hemingway

La mielitis transversa (MT) es una condición caracterizada por el desarrollo rápido tanto de déficits motores como sensitivos en cualquier nivel de la médula espinal. La MT se presenta de forma aguda bien como una afectación medular parcial o completa con signos bilaterales en adultos y en niños más mayores con un nivel sensitivo claro. La MT tiene múltiples causas y puede ser idiopática o secundaria a una condición inmunomediada (postinfecciosa o dirigida por anticuerpos) o como resultado de una infección directa (mielitis infecciosa). En la MT, puede demostrarse evidencia de una inflamación de la médula espinal mediante una lesión captante documentada en la RM, pleocitosis en LCR (>10 células) o un aumento del índice de inmunoglobulina G (IgG). La progresión es rápida y el tiempo para una discapacidad máxima es más de 4 horas y más rápido de 21 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La MT es más común en adultos aunque se estima que afecta alrededor de 2 por cada millón de niños por año. Se observa una distribución bimodal en aquellos menores de 5 años y mayores de 10 años. Aunque representan un subconjunto pequeño, los niños de 5 años y más jóvenes desarrollan una disfunción de la médula espinal a lo largo de unos pocos días. A menudo tienen una historia de una enfermedad infecciosa, posiblemente de origen vírico o por micoplasma, o de una inmunización unas pocas semanas antes del desarrollo de las alteraciones neurológicas. Con frecuencia, la pérdida clínica de función es grave y puede parecer completa. Aunque es común en estos casos una lenta recuperación (de semanas a meses), es probable que sea incompleta. La probabilidad de una deambulación independiente en niños pequeños es del 40% aproximadamente. Los hallazgos patológicos de infiltración perivascular con células mononucleares implica una base infecciosa o inflamatoria. Puede observarse una necrosis evidente de la médula espinal, que puede ligarse a etiologías específicas, incluidas etiologías infecciosas, como infección por enterovirus.

En niños más mayores, el síndrome puede ser diferente y los pronósticos pueden variar según las etiologías. Aunque el inicio también es rápido, con un nadir de la función neurológica que se produce entre los 2 días y las 2 semanas, la recuperación es más rápida y probable que sea completa. En un pequeño, pero importante número de casos, puede producirse una necrosis y daño irreversible. La condición puede asociarse con etiologías subyacentes, como entidades vasculíticas sistémicas (p. ej., LES), trastornos del SNC mediados por anticuerpos (p. ej., TENMO mediados por Ac-AQP4 o Ac-MOG), etiologías infecciosas (p. ej., micoplasma, enterovirus) o enfermedad idiopática. Las exploraciones patológicas o de imagen pueden mostrar inflamación aguda con desmielinización en algunos casos. No existe predisposición por sexo o familiar en aquellos con MT idiopática.

La **mielitis aguda flácida** es un trastorno idiopático (probablemente producido por enterovirus D68 o D71) que se presenta con una parálisis o debilidad, pleocitosis en LCR y una RM que demuestra mielitis con alteraciones a menudo en la sustancia gris del asta anterior. La parálisis puede ser asimétrica y habitualmente no se acompaña de un déficit sensitivo; la afectación de nervios craneales puede incluir debilidad facial, disartria y disfagia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MT a menudo se precede 1-3 semanas antes de una enfermedad leve inespecífica, un traumatismo mínimo o quizás una inmunización. Es frecuente una molestia o un dolor patentes en el cuello o en la espalda,

dependiendo del nivel de la lesión. En función de su gravedad, la condición progresa a parestesias, anestesia, ataxia, arreflexia y debilidad motora en la musculatura truncal y apendicular en o distal a la lesión. La parálisis comienza como flacidez (paraparesia, tetraparesia), pero en unas pocas semanas se desarrolla espasticidad y se evidencia por hiperreflexia y clono. Raramente, la debilidad es unilateral. La unilateralidad sugiere la presencia de una lesión hemimedular, que se asocia más a menudo con EM y, de ser así, debería hacer sospechar en esta patología, sobre todo en adolescentes con esta presentación. La retención urinaria es frecuente y es un hallazgo temprano; más tarde aparece incontinencia en el transcurso. Aunque la mayoría tienen una pérdida sensitiva que se manifiesta como anestesia, parestesia o alodinia, los hallazgos sensitivos precoces pueden ser únicamente del cordón posterior, lo que refuerza la importancia de la evaluación de la sensibilidad vibratoria. Otros hallazgos pueden incluir priapismo o compromiso respiratorio, así como shock espinal y disreflexia autonómica subsiguiente.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Puesto que la MT aguda es un diagnóstico de exclusión, debería completarse una evaluación exhaustiva en todos los casos. El diagnóstico diferencial incluye, entre otras condiciones, el síndrome de Guillain-Barré, trastornos desmielinizantes, condiciones reumatológicas sistémicas, meningitis y mielitis infecciosas, infarto de la médula espinal, malformaciones arteriovenosas, traumatismos, lesiones con efecto de masa, distorsión ósea y del disco intervertebral, absceso y tumores vertebrales y de la médula espinal (tabla 618.5).

La RM sin y con contraste es esencial para descartar una lesión con efecto masa que requiera intervención neuroquirúrgica. En ambas condiciones, las imágenes potenciadas en T1 de la columna al nivel anatómico de la afectación pueden ser normales o pueden mostrar distensión de la médula espinal. En la forma infantil, las imágenes potenciadas en T2 muestran una intensidad de señal alta que se extiende a lo largo de múltiples segmentos. En la forma adolescente, la señal alta se localiza frecuentemente a nivel central y afecta a la sustancia gris y a la sustancia blanca vecina. Puede limitarse a uno o dos segmentos, pero con frecuencia se extiende a lo largo de múltiples segmentos. Se espera un grado limitado de captación de contraste tras la administración de gadolinio, especialmente en la forma infantil, y denota una condición inflamatoria. Las lesiones cervicales y cérvico-torácicas representan la mayoría de las lesiones agudas en la MT. Los cortes axiales de la médula espinal son inestimables y pueden ayudar a establecer las potenciales etiologías. Un compromiso hemimedular puede indicar EM. La afectación medular global con una afectación cerebral típica y del nervio óptico pueden indicar TENMO. Si el compromiso es predominantemente de la sustancia gris, puede indicar un proceso vasculítico o infeccioso, incluidos LES o infección por enterovirus. Ocasionalmente se observa una captación en las raíces nerviosas, lo que debería hacer sospechar un cuadro mixto (desmielinización central y periférica) o afectación de células del asta anterior (fig. 618.4). Hasta en el 6% de las presentaciones, la RM con 1,5T y 3T puede no mostrar lesiones en la médula espinal. La repetición de las imágenes a los 7 días en estos casos puede mostrar atrofia. *También está indicada una RM cerebral.* La evidencia de otros focos de desmielinización se observa en, al menos, el 40% de los pacientes y, dependiendo de la localización de las lesiones, debería considerarse EM, TENMO,

Tabla 618.5	Simuladores clínicos y radiológicos de la mielitis transversa
PATOLOGÍA COMPRESIVA EXTRA AXIAL	
1. Enfermedades de la columna vertebral a. Traumatismos (p. ej., contundentes, penetrantes) b. Subluxación atlantoaxoidea (p. ej., trisomía 21, mucopolisacaridosis de tipo IV, síndrome de Grisel) c. Lesiones destructivas (p. ej., tuberculosis, linfoma, histiocitosis de células de Langerhans) d. Enfermedad de Scheuerman 2. Patología epidural a. Tumoral (p. ej., neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing) b. Absceso (p. ej., seno dérmico asociado, infección del cuerpo vertebral) c. Hematoma 3. Aracnoiditis (p. ej., tuberculosis, criptococosis, infiltración carcinomatosa) 4. Inflamación de la raíz del nervio espinal (p. ej., síndrome de Guillain-Barré)	
ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL	
1. Malformación congénita (p. ej., quistes neuroentéricos, médula espinal anclada) 2. Infección (p. ej., enterovirus no polio, virus del Nilo Occidental, virus linfotrópico T humano 1, virus Zika, neurocisticercosis) 3. Enfermedades vasculares (p. ej., malformación arteriovenosa, cavernomas, síndrome de Cobb, infarto de la médula espinal) 4. Vasculitis (p. ej., LES, enfermedad de Behçet) 5. Enfermedades nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}) 6. Daño tóxico (p. ej., quimioterapia, radiación) 7. Inmunomediadas (p. ej., EMADA, TENMO, EM), anticuerpos antirreceptor NMDA	

Modificada de Thomas T, Branson HM: Childhood transverse myelitis and its mimics, *Neuroimaging Clin North Am* 23:267-278, 2013, Box 11.

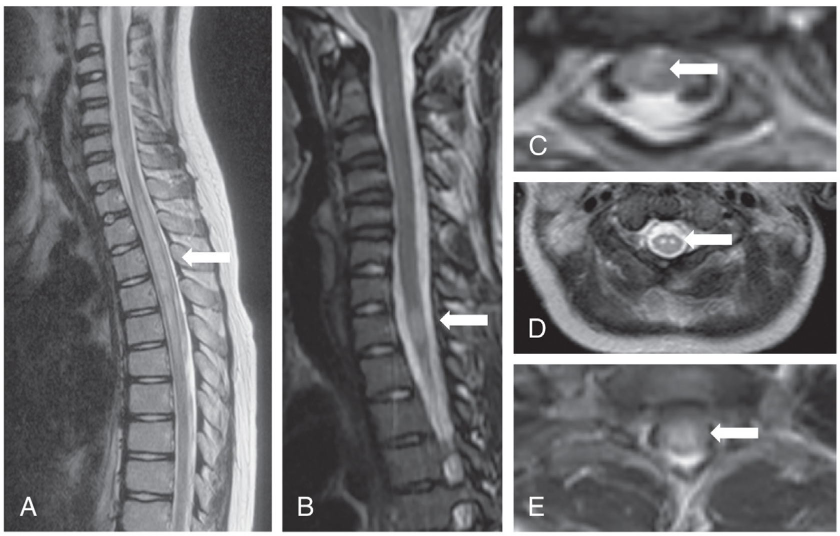

Fig. 618.4 Mielitis transversa. **A,** imagen sagital en T2 que muestra una lesión longitudinal hiperintensa en la médula espinal en una niña de 12 años con la primera presentación de un TENMO con Ac-APQ4 positivos *(flecha).* **B,** imagen sagital potenciada en T1 que muestra un segmento corto *(flecha)* en una niña de 14 años con NO y EM. Las imágenes axiales en T2 de la médula con diferentes etiologías muestra el aspecto típico hemimedular de la EM **(C),** afectación de células del asta anterior en la polio **(D)** y compromiso panmedular en el TENMO **(E).** *(**C, D** y **E,** por cortesía del Dr. Felice D'Arco, Great Ormond Street Hospital, London.)*

Tabla 618.6 Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un brote inicial

	NÚMERO DE LESIONES CON EVIDENCIA CLÍNICA OBJETIVA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA UN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
≥2 brotes clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1 (así como una evidencia clara en la historia de un brote previo con una lesión que afecta a una localización anatómica distinta†)	Ninguno*
≥2 brotes clínicos	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM‡
1 brote clínico	≥2	Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR‡
1 brote clínico	1	Diseminación espacial demostrada por un brote clínico adicional que implica un lugar distinto del SNC o por RM Y Diseminación temporal demostrada por un brote clínico adicional o por RM O documentación de BOC específicas en LCR‡

Si se satisfacen los criterios de McDonald de 2017 y no existe una explicación mejor para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM en virtud de un síndrome clínico aislado, pero no se reúnen completamente los criterios de McDonald de 2017, el diagnóstico es EM posible. Si surge otro diagnóstico durante la valoración que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es EM.

*No se requieren pruebas adicionales para demostrar diseminación espacial y temporal. No obstante, salvo que no sea posible realizar una RM, debería obtenerse una RMN encefálica en todos los pacientes en los que se considera el diagnóstico de EM. Además, debería realizarse una RM medular o un análisis de LCR en paciente con evidencia clínica o por RM insuficiente para apoyar EM, con una presentación distinta a un síndrome clínico aislado típico o con características atípicas. Si se realiza imagen u otras pruebas (p. ej., LCR), y son negativas, debe tenerse precaución antes de establecer un diagnóstico de EM y deberían considerarse otros diagnósticos alternativos.

†El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos con dos brotes es más seguro. Una evidencia histórica razonable de un brote pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir acontecimientos históricos con síntomas y evolución característicos de un brote inflamatorio desmielinizante previo; sin embargo, al menos un brote debe apoyarse en hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución.

‡La presencia de BOC específicas en LCR no demuestra una diseminación temporal *per se*, pero puede sustituir el requerimiento de la demostración de esta medida.

De Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet* 17:162-173, 2018.

LES y mielitis flácida aguda asociada a enterovirus. En pacientes con *encefalopatía* debe considerarse una EMAD.

Tras excluir una lesión con efecto de masa en la RM, está indicada una punción lumbar. Habitualmente está elevado el número de células mononucleares. El nivel de proteínas del LCR puede estar elevado o ser normal. Debería analizarse el LCR para células, proteínas, índice de inmunoglobulina, BOC y etiologías infecciosas. La presencia de células inflamatorias es esencial para el diagnóstico de una MT.

Puesto que una de las posibilidades más importantes de esta patología es el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), debería analizarse el suero de todos los pacientes tanto para anticuerpos AQP-4 como para MOG. De los niños más mayores con la enfermedad también deberían solicitarse estudios en suero para otros trastornos autoinmunes, especialmente LES.

TRATAMIENTO

No hay estándares de tratamiento para la MT. La evidencia disponible sugiere que la modulación de la respuesta inmune puede ser eficaz para disminuir la gravedad y la duración de la enfermedad. El uso de esteroides a dosis altas, particularmente metilprednisolona, es el abordaje inicial para el tratamiento de las formas infantiles de MT. Si la respuesta es mala a los esteroides a dosis altas, otras opciones terapéuticas para el manejo agudo incluyen inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Si la MT es secundaria a un trastorno subyacente mediado por anticuerpos, pueden considerarse tratamientos como rituximab o ciclofosfamida. Se recomienda el tratamiento profiláctico a largo plazo para niños con formas recurrentes de la enfermedad (tabla 618.6).

PRONÓSTICO

Los niños más mayores con MT aguda tienen una evolución mejor que los adultos, casi el 50% se han recuperado satisfactoriamente a los 2 años. Esto puede reflejar la mayor probabilidad de trastornos asociados a Ac-MOG en los niños más mayores. Las secuelas más comunes en el 50% restante son problemas sensitivos y disfunción vesical.

El tratamiento de la mielitis aguda flácida ha incluido esteroides e IGIV; a pesar de estas terapias, los pacientes a menudo tienen una recuperación incompleta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.4 Esclerosis múltiple

Cheryl Hemingway

La esclerosis múltiples (EM) es un trastorno desmielinizante crónico del encéfalo, médula espinal y nervios ópticos caracterizado por un curso recurrente-remitente de eventos neurológicos sin encefalopatía separados en el tiempo (esto es, más de un episodio de, al menos, 24 horas con una separación de, al menos, 30 días) y en el espacio (esto es, en más de una región del SNC) (tabla 618.6). Cuando se presenta por primera vez en aquellos menores de 18 años, se conoce como EM de inicio pediátrico (EMIP). Los eventos recurrentes conducen a un acúmulo progresivo tanto de discapacidad física y cognitiva como de atrofia cerebral.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La EMIP es rara, con una incidencia estimada en países septentrionales, como Reino Unido y Canadá, de 1-2 por millón por debajo de los 16 años. Alrededor del 10% de los pacientes con EM refieren retrospectivamente que experimentaron sus primeros síntomas antes de los 18 años. Antes de la pubertad, la enfermedad parece afectar a varones y mujeres por igual, pero después de la pubertad hay un predominio en mujeres de casi 2:1. Casi siempre, la EMIP se presenta como una forma recurrente-remitente y unas características sugestivas de una EM primaria progresiva deberían apuntar a una evaluación cuidadosa de enfermedades alternativas (tabla 618.7).

En adultos, se piensa que una posible interacción compleja de factores ambientales (p. ej., luz solar niveles bajos de vitamina D, obesidad y toxinas), infecciosos (p. ej., exposición al virus de Epstein-Barr) y genéticos (p. ej., HLADRB1*15:01, obesidad) influye en la *susceptibilidad* a EM. Los estudios pediátricos hasta el momento han confirmado algunos aunque no todos los factores anteriores y puede ser que en la EM pediátrica los factores ambientales sean más importantes que los factores genéticos.

PATOGENIA

La disregulación del sistema inmune que afecta a los linfocitos T y B desencadena la inflamación, la desmielinización axonal y la regeneración dentro de la sustancia blanca y gris. Los infiltrados inflamatorios dentro de las lesiones desmielinizantes activas de la EM recurrente-remitente son dianas para los TME.

Tabla 618.7 Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple: enfermedades seleccionadas con un curso progresivo

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HALLAZGOS EN RM	HALLAZGOS EN LCR	OTROS ESTUDIOS
Mielopatía asociada a HTLV1	Mielopatía progresiva; residencia o viaje a un área endémica (sobre todo, Antillas o Japón)	Atrofia de médula espinal (torácica más que cervical); lesiones cerebrales hiperintensas en T2 en algunos pacientes	BOC a veces presentes	Pruebas de anticuerpos del CSF HTLV1 en LCR
Fístula dural arteriovenosa	Mielopatía subaguda progresiva	Hiperintensidad en T2 extensa de la médula que con frecuencia se extiende al cono, con o sin captación de gadolinio; venas dilatadas sobre la superficie dorsal de la médula (a menudo sutil); RM cerebral normal	BOC ausentes	Angiografía espinal
Mielopatía nutricional (deficiencia de vitamina B_{12} o cobre)	Mielopatía o mieloneuropatía subaguda progresiva; atrofia óptica (deficiencia grave de vitamina B_{12}); anemia o pancitopenia	Hiperintensidad en T2 de la médula cervical superior que afecta clásicamente a los cordones posteriores; RM cerebral normal	BOC ausentes	B_{12} en suero, ácido metilmalónico; niveles de cobre en suero, ceruloplasmina
Esclerosis lateral primaria (o ELA de predominio en motoneurona superior)	Tetraparesia o hemiparesia espástica; con o sin afectación bulbar; con o sin desarrollo de signos de motoneurona inferior	RM normal o muestra hiperintensidad en los tractos corticoespinales	BOC ausentes	Electromiografía para buscar hallazgos de afectación de motoneurona inferior
Leucodistrofias: adrenomieloneuropatía; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Alexander; leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Mielopatía progresiva (adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe); síntomas bulbares, ataxia (enfermedad de Alexander); alteración cognitiva precoz (leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales	Altamente variable; Hiperintensidad en T2 difusa, simétrica que no afecta a las fibras en U subcorticales; con predominio hemisférico posterior (adrenomieloneuropatía); RM medular normal o muestra atrofia	BOC ausentes	Ácidos grasos de cadena muy larga (adrenomieloneuropatía); pruebas genéticas disponibles para algunas leucodistrofias
Paraplejía espástica hereditaria (especialmente *SPG5*)	Mielopatía lentamente progresiva (espasticidad mayor que la debilidad) con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Atrofia de médula espinal; lesiones de sustancia blanca supra e infratentorial (SPG5); atrofia del cuerpo calloso	BOC ausentes	Pruebas genéticas
Ataxias espinocerebelosas	Ataxia cerebelosa progresiva, con o sin otros síntomas neurológicos e historia familiar	Hallazgos cerebelosos prominentes precoces, con o sin atrofia de médula espinal	BOC ausentes	Pruebas genéticas

BOC, bandas oligoclonales; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; HTLV1, virus linfotrópico T humano de tipo 1; LCR, líquido cefalorraquídeo.
De Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH: Multiple sclerosis 1: diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 389:1336-1346, 2017, Table 2, p 1341.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación de la EM pediátrica son polirregionales en más de la mitad de los pacientes e incluyen pérdida sensitiva focal u otras parestesias (39-63%), síntomas cerebelosos como ataxia o disartria (44-55%), dolor en los movimientos oculares unilateral o menos frecuentemente bilateral y disminución de la agudeza visual (NO) (36-38%); síntomas troncoencefálicos en el 30-31% y en el 29-50% déficits motores, incluidos déficits focales, hemiparesia, paraparesia y disfunción rectal/vesical (derivadas de una MT u otras lesiones espinales). No se observa una encefalopatía salvo cuando hay un compromiso significativo del tronco encefálico.

HALLAZGOS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

La RM encefálica muestra de forma característica lesiones en T2 discretas ovoideas, asimétricas en la sustancia blanca cerebral, particularmente en las regiones periventriculares, así como yuxtacorticales, corticales, troncoencefálicas, cerebelosas y, con menos frecuencia, en la sustancia gris profunda (fig. 618.5). La RM espinal, muestra de forma característica, cuando está afectada, lesiones de amplitud parcial en la médula restringidas a 1-2 segmentos espinales. Las *lesiones extensas longitudinalmente* son más probables que aparezcan en el TENMO (asociadas con Ac-MOG y Ac-AQP4) que en la EM. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis ligera, particularmente en niños más pequeños. Las BOC son positivas en el LCR, pero no en el suero *(patrón de tipo 2)* en más del 90% de los pacientes con EM pediátrica, aunque habitualmente son negativas *(patrón de tipo 1)* o están presentes tanto en LCR como en suero *(patrón de tipo 4)* en el TENMO. Los estudios mediante potenciales evocados visuales pueden localizar alteraciones en las vías visuales, auditivas o somatosensoriales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La EM pediátrica habitualmente puede diagnosticarse tras dos episodios desmielinizantes *sin* encefalopatía localizados en regiones distintas del SNC, con una duración mayor de 24 horas y separados por más de 30 días, sin que exista otra explicación plausible. Los criterios diagnósticos de EM utilizan una RM para servir como sustituto de una desmielinización recurrente, permitiendo el diagnóstico de EM tras el primer evento. Para adultos y niños la RM inicial puede ser suficiente para diagnosticar EM si se muestra diseminación en el espacio (≥2 lesiones en T2 que afecten a regiones yuxtacorticales, periventriculares, infratentorial o espinal) y en el tiempo (la presencia de una lesión captante de gadolinio y otras lesión en T2 no captante en el mismo escáner). De forma alternativa, la EM puede diagnosticarse con una RM de control en cualquier intervalo de tiempo que muestre la acumulación de lesiones en T2 o captantes de gadolinio en el encéfalo o la médula espinal. Los criterios diagnósticos de McDonald de 2017 permiten la presencia de OBC intratecales para sustituir la diseminación en el tiempo (v. tabla 618.1). Pueden surgir retos a la hora de distinguir un primer ataque de EM pediátrica de otros síndromes

desmielinizantes adquiridos, particularmente aquellos asociados con anticuerpos conocidos (p. ej., Ac-APQ4 o Ac-MOG) o EMAD (tabla 618.8 y v. tabla 618.4).

TRATAMIENTO

Las recaídas que provocan una discapacidad funcional pueden tratarse con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg/día) con o sin una reducción con prednisolona. Los TME reducen la frecuencia de recaídas y la carga lesional en T2, principalmente al dirigirse a la respuesta inflamatoria que predomina durante la fase recurrente-remitente de la EM. Ahora existe un gran número de opciones de tratamiento disponibles, incluidos tratamientos inyectables, fármacos orales e infusiones. Abarcan opciones inmunomoduladoras como inmunosupresoras y la elección y su orden de uso son materia de una especialización elevada (tabla 618.9). Casi todos los TME utilizados en pediatría están fuera de ficha técnica y actualmente hay diversos ensayos controlados aleatorizados en marcha. La única medicación aprobada por la FDA de EE.UU. en el momento actual es el fingolimod, tras haber completado un ensayo aleatorizado, controlado, a doble ciego de 2 años entre fingolimod oral e interferón beta-1a intramuscular. Este ensayo demostró que en aquellos entre 10 y 18 años con EMIP, el fingolimod redujo la tasa de recaídas anual el 82% comparado con interferón beta-1a. La eficacia es mayor que la observada en adultos, posiblemente debido a la mayor naturaleza inflamatoria de la EMIP. Esta es una de las razones recomienda el inicio de tratamiento precoz para todos aquellos diagnosticados de EMIP.

El debate acerca del uso de TME tanto para pacientes adultos como pediátricos afecta a si debería comenzarse con los agentes de primera línea más seguros, menos eficaces y escalar si los tratamientos fracasan, o si primero debería inducirse una remisión con los tratamientos más eficaces y mantener luego al paciente con fármacos más seguros. Están en marcha ensayos en

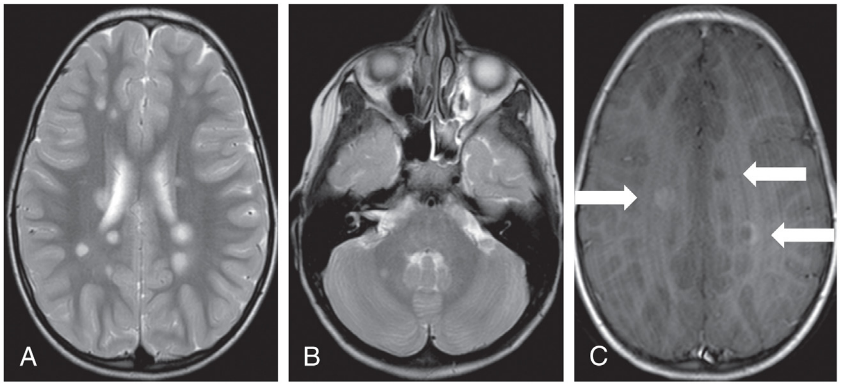

Fig. 618.5 Niña de 5 años diagnosticada por imagen de EM tras debutar con una debilidad del lado izquierdo. **A,** imagen por RM axial potenciada en T2 que muestras múltiples lesiones, discretas, ovoideas en la sustancia blanca de la región periventricular y lesiones corticales, yuxtacorticales e infratentoriales **(B). C,** T1 axial con área de hipointensidad y dos lesiones que captan contraste *(flechas).*

Tabla 618.8 Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente

	CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Encefalomielitis aguda diseminada (afecta típicamente a niños)	Similar a los síntomas de EM aunque es típica la encefalopatía; también síntomas multifocales	Espectro amplio, desde lesiones pequeñas punteadas hasta lesiones tumefactas con efecto de masa en la sustancia blanca supra o infratentorial, bilaterales y asimétricas; afectación de la corteza cerebral y de la sustancia gris profunda, tronco encefálico y médula espinal; realce	Pleocitosis en LCR; anticuerpos séricos MOG
Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica	NO o MT concomitante o concurrente (grave); náuseas y vómitos; espasmos tónicos paroxísticos	Lesión en la médula espinal longitudinalmente extensa (>3 segmentos vertebrales); afectación del quiasma óptico; realce ependimario fino como un lápiz y realce de tipo nebuloso	Anticuerpos séricos para AQP4 y para MOG; a veces, pleocitosis leve; BOC en LCR infrecuentes
Neurosarcoidosis	Afectación de nervios craneales (principalmente, nervios facial y óptico); cefalea; presión intracraneal elevada; meningitis; crisis; mielopatía	Realce meníngeo con afectación hipofisaria, hipotalámica y de nervios craneales; lesiones en sustancia blanca cerebral; realce simultáneo de todas las lesiones	ECA elevada en suero y en LCR (no sensible o específico de sarcoidosis); BOC en LCR presentes a veces
Vasculitis del SNC	Confusión, cefalea, cambios de personalidad; crisis; síntomas parecidos a ictus	Lesiones isquémicas múltiples; predominio de las lesiones en la unión córtico-subcortical; hemorragia intracraneal; realce meníngeo simultáneo de todas las lesiones; microsangrados	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos en suero; BOC en LCR a veces presentes
Síndrome de Susac	Pérdida visual; sordera neurosensorial; encefalopatía; cefalea; pérdida de memoria; alteraciones del comportamiento	Lesiones focales y pequeñas en las regiones supra e infratentoriales (en sustancia blanca y gris); afectación del cuerpo calloso (lesiones en bola de nieve); realce leptomeníngeo	BOC en LCR generalmente ausentes
Vasculopatías hipóxico-isquémicas (sobre todo patología de pequeño vaso)	Ictus; deterioro cognitivo; signos neurológicos focales; alteración de la marcha	Lesiones punteadas y periféricas en la sustancia blanca, fibras en U indemnes; lesiones periventriculares simétricas y confluentes; infartos lacunares; afectación de las fibras transversales centrales en el puente; microsangrados	Pruebas en suero de factores de riesgo vascular (diabetes, hipercolesterolemia); BOC en LCR ausentes

Tabla 618.8 Diagnóstico diferencial de esclerosis múltiple: hallazgos clínicos, de RM y serológicos de las principales enfermedades que se parecen a una enfermedad recurrente-remitente *(cont.)*

	CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS DE RM	PRUEBAS EN SANGRE Y HALLAZGOS EN LCR
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)	Migraña; ictus; problemas psiquiátricos y demencia	Lesiones en el polo temporal; lesiones en cápsula externa y de las fibras en U; microsangrados	BOC en LCE ausentes; prueba para mutación del gen *NOTCH3*
Trastornos del tejido conectivo (LES, síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípido)	Afectación del nervio óptico, cerebral y de médula espinal; síntomas neuropsiquiátricos; crisis; episodios isquémicos	Infartos y hemorragias cerebrales; lesiones en ganglios basales; lesiones punteadas (subcorticales); lesiones en médula espinal; trombosis de senos venosos cerebrales; afectación de la glándula parótida en el síndrome de Sjögren	Anticuerpos antinucleares en suero; antígenos nucleares extraíbles (particularmente, anticuerpos anti-SS-A(Ro) y SS-B(La) para el síndrome de Sjögren, y anti-Sm para LES); BOC en LCR habitualmente ausentes
Enfermedad de Behçet neurológica	Síndrome de tronco encefálico; mielopatía; meningoencefalitis	Lesiones extensas en tronco encefálico; lesiones en ganglios basales, sustancia blanca subcortical y médula espinal; captación de gadolinio; trombosis de senos venosos cerebrales	HLA-B5; pleocitosis en LCR; BOC en LCR habitualmente ausentes
Inflamación linfocítica crónica con captación perivascular pontina y respuesta a esteroides (CLIPPERS)	Disfunción de nervios craneales y signos de vías largas; síntomas referidos a disfunción del tronco encefálico o cerebelosa; síndrome de médula espinal; disfunción cognitiva	Captación de gadolinio en múltiples regiones, punteada, parcheada y lineal relativamente confinada al puente; las lesiones también afectan al cerebelo, ganglios basales, sustancia blanca supratentorial y médula espinal	BOC en LCR a veces presentes
Enfermedad de Fabry	Ictus; vértigo	Infartos posteriores; lesiones múltiples de sustancia blanca con afectación del pulvinar (lesiones hipointensas en T1)	Actividad reducida de la enzima GLA; análisis del gen *GLA*
Atrofia óptica hereditaria de Leber	Neuropatía óptica bilateral secuencial con mala recuperación de la agudeza visual; más frecuentes en varones que en mujeres	Normal o puede mostrar lesiones en sustancia blanca (enfermedad de Harding)	BOC ausentes; prueba genética

En esta tabla no se incluyen enfermedades infecciosas aunque deberían ser consideradas, especialmente en casos de lesiones desmielinizantes atípicas. BOC, bandas oligoclonales; ECA, enzima conversora de la angiotensina; GLA, α-galactosidasa A; LCR, líquido cefalorraquídeo.
Modificada de Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al: Multiple sclerosis, *Lancet* 391:1622-1636, 2018, Table 3, pp 1628-1629.

Tabla 618.9 Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS				
Interferón β-1a y β-1b (inyección subcutánea o intramuscular a días alternos, 3 veces por semana, semanal o bimensual dependiendo de la preparación)	Inmunomodulador	Modula las células T y la producción de citocinas	Reacción en el lugar de inyección; síntomas seudogripales; cefalea, mialgia, transaminitis; leucopenia; necrosis tisular en el lugar de inyección (raro)	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Acetato de glatirámero (inyección subcutánea diaria o 3 veces por semana)	Inmunomodulador	Modula la respuesta de las células T alterando la presentación del antígeno	Reacciones en el lugar de inyección; enrojecimiento transitorio, opresión torácica y disnea. Lipodistrofia en los sitios de inyección	Disminuye ~33% el RRA y retrasa la progresión de discapacidad
Dimetil fumarato (DMF) (medicación oral cada 12 horas con alimentos, esto es, dos veces al día)	Inmunomodulador	Mecanismo no aclarado aunque modula la producción de citocinas y disminuye el recuento de linfocitos. Neuroprotector; antioxidante	Reacción de enrojecimiento; molestias GI; cefalea; proteinuria, leucopenia. Casos raros de LMP en aquellos con linfopenia grave prolongada	Reduce el número de recaídas en ~50% comparado con placebo en adultos. En marcha ensayos pediátricos
TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA APROBADAS PARA EM EN ADULTOS				
Teriflunomida	Inmunomodulador	Altera la proliferación de ADN mediante inhibición de la síntesis de pirimidina y disminuye células B y T	Infecciones; cefalea; diarrea; transaminitis; alopecia; teratogenicidad	En marcha ensayos pediátricos

(Continúa)

Tabla 618.9 Resumen de las terapias disponibles y emergentes utilizadas en la esclerosis múltiple pediátrica y en otros trastornos desmielinizantes recurrentes *(cont.)*

MEDICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE DE MEDICACIÓN	MECANISMO EN EM	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES O GRAVES	EFICACIA
Natalizumab (infusión durante 2-3 horas cada 4 semanas)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a la α_4-integrina sobre el endotelio vascular y previene la migración de células T y B al interior del SNC y de otros tejidos	Reacciones a la infusión con cefalea, mareo, erupción, raramente anafilaxia. Puede afectar a la función hepática. Riesgo de LMP capaz de estratificarse por el estado del virus JC, duración del tratamiento y tratamientos. Síndrome de reconstitución inmune tras la suspensión; melanoma	Reduce el número de recaídas en ~70% en adultos
Fingolimod (medicación oral diaria: se requiere monitorización cardiaca en la primera dosis y es necesario un buen cumplimiento debido a los riesgos de bradicardia y bloqueo cardiaco en la primera dosis)	Inmunomodulador	Modula el receptor de esfingosina-1-fosfato; produce secuestro de células T en los compartimentos linfoides	Bradicardia en la primera dosis; arritmia cardiaca; infección vírica sistémica; linfopenia persistente con riesgo de infección grave por herpes y por varicela; edema macular; transaminitis; carcinoma basocelular. Casos raros de LMP	Aprobado por la FDA en pediatría en mayo de 2018 tras ensayos que mostraron una disminución del RRA en el 82% comparado con interferón β
Alemtuzumab (2 ciclos de infusiones: primero durante 5 días consecutivos; segundo 12 meses más tarde durante 3 días consecutivos)	Anticuerpo monoclonal	Anticuerpo dirigido anti-CD52; disminuye células T maduras	Reacciones a la infusión; infecciones oportunistas, trastornos autoinmunes secundarios, incluidos tiroiditis (riesgo: 50%), trombocitopenia inmune (1%), síndrome de Goodpasture. Se necesitan pruebas sanguíneas mensuales durante 4 años tras el último ciclo	Altamente eficaz en adultos; ~55% de disminución del RRA comparado con interferones. En marcha ensayos pediátricos
Cladribina (2 cursos de comprimidos orales: primero durante 4-5 días consecutivos durante los meses 1 y 2; segundo como antes 12 meses más tarde)	Inmunomodulador	Actividad selectiva contra células T CD4 y CD8, y células B CD19 a través de actividad de la adenosín desaminasa	Neutropenia, linfopenia, infección, herpes oral, trastornos GI y erupción	Reduce las recaídas en ~58% frente a placebo en adultos y retrasa la progresión de discapacidad Todavía no hay evidencia en pediatría
Rituximab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Efectos adversos relacionados con la infusión; hepatitis, LMP (tasa no definida)	Usado fuera de ficha técnica para EM en adultos; no hay evaluaciones de eficacia disponibles en EM pediátrica
Ocrelizumab (infusiones cada 2 semanas separadas ~ cada 6 meses)	Anticuerpo monoclonal	Se dirige a CD20, un marcador de células B inmaduras; agota las poblaciones de células B	Cefalea; efectos adversos relacionados con la infusión; riesgo teórico de LMP (no definido) y, posiblemente, malignización	En adultos de EM mostró una disminución del RRA del 50% comparado con interferones; no hay evidencia hasta la fecha en EM pediátrica
Laquinimod (medicación oral diaria)	Inmunomodulador	Modula célula T y la producción de citocina; antiinflamatorio; posiblemente neuroprotector	Transaminitis, dolor de espalda, cefalea	En EM del adulto RRA del 20-25% comparada con placebo; no hay datos hasta la fecha para el uso en pediatría
OTRAS MEDICACIONES USADAS PARA TRASTORNOS DESMIELINIZANTES				
Azatioprina (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Interrumpe el metabolismo de purinas; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, malignidad secundaria. Efectos adversos aumentados con actividad enzimática de TPMT baja	No hay valoraciones de eficacia disponibles en EM pediátrica, estudios retrospectivos pequeños para TENMO
Ciclofosfamida (infusión intravenosa o comprimidos orales diarios)	Quimioterapéutico	Alquilación del ADN; los efectos incluyen depleción citotóxica de células inmunitarias	Cistitis hemorrágica; cáncer de vejiga de inicio tardío; malignización; infección; infertilidad	No hay valoraciones de eficacia disponibles en desmielinización pediátrica
Micofenolato mofetilo (MFM) (infusión intravenosa o comprimidos orales dos veces al día)	Inmunosupresor	Interrumpe la síntesis de purinas y altera la proliferación de linfocitos B y T	Efectos adversos GI, alopecia, supresión de médula ósea y discrasias sanguíneas, transaminitis, infecciones, neoplasias secundarias, alopecia. Teratógeno	
Vitamina D	Vitamina/hormona	Modula la expresión celular inmunitaria	Hipercalcemia y nefrolitiasis con un nivel sérico de 25(OH) vitamina D >100 ng/ml	Actualmente en marcha ensayos prospectivos en pediatría y adultos con EM

EM, esclerosis múltiple; GI, gastrointestinal; JC, virus John Cunningham; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; RRA, riesgo de recaída anual; SNC, sistema nervioso central; TPMT, tiopurina metiltransferasa.

adultos para responder a esta pregunta. Actualmente, los tratamientos más eficaces generalmente se usan solo para EM de actividad elevada, aunque uno podría argumentar que, con la actividad inflamatoria aumentada, la tasa más elevada de recaídas y la edad joven en la que se produce la discapacidad, la EM de inicio pediátrico puede beneficiarse particularmente del tratamiento temprano de alta eficacia (TTAE).

PRONÓSTICO

Los estudios de EM pediátrica anteriores al uso generalizado de TME sugerían una tasa de recaída más alta aunque con una tasa de progresión de la enfermedad más lenta, en comparación con los adultos. A pesar de este tiempo más largo para una discapacidad irreversible (20-30 años), los pacientes de EM pediátrica logran una discapacidad a una edad más joven que los adultos, debido al inicio de la enfermedad a una edad más temprana. Al igual que en los adultos con EM, los pacientes pediátricos de EM pueden adquirir déficits neurológicos establecidos que afecten a la visión y a otros nervios craneales, a la función motora y sensitiva, equilibrio y la función rectal/vesical. También se ha mostrado que los niños con EM tienen un tamaño cefálico global, un volumen cerebral y, en particular, un volumen talámico más pequeños. Esto puede ser atribuido a una degeneración de la sustancia gris y puede demostrarse discapacidad cognitiva en el 30-50% de la gente joven con EM de inicio pediátrico, más de lo observado en EM de inicio adulto.

La fatiga es un síntoma principal de EM pediátrica que puede conducir a una mala calidad de vida. Es importante señalar esto junto con otros factores, como humor, calidad de sueño e higiene del sueño. El manejo de la fatiga es un reto, aunque la psicoterapia con terapia cognitiva conductual y por pasos ha mostrado ser eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.5 Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica

Cheryl Hemingway

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) se presentan clásicamente con episodios de NO y/o MT longitudinalmente extensa. El descubrimiento de anticuerpos patogénicos del canal acuoso de proteínas del astrocito (AQP4) y la incorporación de estos anticuerpos a los criterios diagnósticos revisados de 2015 para los TENMO no solo han capacitado a los facultativos para distinguir claramente los trastornos relacionados con Ac-AQP4 de otras patologías desmielinizantes, sino que también ha ampliado el espectro del grupo de trastornos para incluir síndromes del tronco del encéfalo (p. ej., el síndrome del área postrema) y formas recurrentes de NO y de MT (v. tabla 618.1). Recientemente se han identificado Ac-MOG en muchas de las presentaciones con anticuerpos negativos, sin que haya comunicaciones de la aparición de ambos anticuerpos en un solo individuo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TENMO con Ac-AQP4 positivos habitualmente aparecen en adultos más mayores; en niños y jóvenes es mucho más frecuente observar TENMO con Ac-MOG, aunque ambos pueden aparecer en un amplio abanico de edades. Los estudios poblacionales varían significativamente, pero sugieren una incidencia pediátrica para los TENMO del 0,5-4,5%. El TENMO dirigido por Ac-AQP4 es significativamente más frecuente en mujeres que en varones, los trastornos asociados a Ac-MOG tienen un muy ligero predominio en mujeres. El TENMO también es más frecuente en asiáticos que en negros o caucásicos, y parece tener una tasa de mortalidad más alta en individuos de descendencia africana que en otros. Aunque la mayoría de los casos de NMO son idiopáticos y solo se han comunicado casos familiares esporádicos, existen unos pocos factores de riesgo genéticos conocidos, incluidos el alelo HLA-DRB1*0301 y un polimorfismo de nucleótido único en CD58, el cual se ha asociado a TENMO en grupos de población específicos.

PATOGÉNESIS

Los canales acuosos, contra los cuales se dirige el anticuerpo IgG-AQP4, son más abundantes en los pedículos distales de los astrocitos dentro de las regiones periventriculares, tronco del encéfalo, nervios ópticos y médula espinal. El anticuerpo, principalmente del subtipo IgG1, se une a las asas extracelulares de la proteína AQP4 activando la vía clásica del complemento con los componentes C5b-C9, lo que conduce a una quimiotaxis y desgranulación leucocitaria, provocando la muerte del astrocito. Las quimiocinas de los astrocitos moribundos y de los leucocitos activados atraen a los macrófagos, conduciendo a la muerte de los oligodendrocitos y las neuronas, con la necrosis subsiguiente o, incluso, la cavitación en los tejidos afectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El TENMO se presenta con mayor frecuencia como NO, MT o como un síndrome de área postrema con vómitos incoercibles o hipo. Los síntomas y signos de la MT dependen del nivel espinal y de la exhaustividad de los cambios inflamatorios. La NO o MT puede producirse simultáneamente o pueden estar separados en el tiempo a lo largo de semanas o incluso años. Algunos pacientes presentan crisis y una encefalopatía que simula una EMAD. Otros muestran endocrinopatías como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes insípida u obesidad. El TENMO también se ha asociado con otras patologías autoinmunes, como LES, síndrome de Sjögren, diabetes y tiroiditis.

PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los estudios de neuroimagen deberían incluir la totalidad de la columna, los nervios ópticos si existen síntomas visuales y el encéfalo. La imagen cerebral puede ser normal, puede haber cambios sutiles en los tractos de la sustancia blanca o pueden demostrarse lesiones extensas, difusas, mal definidas de la sustancia blanca y/o compromiso de la sustancia gris, como en las lesiones talámicas. Las lesiones cerebrales a menudo se localizan en áreas de expresión elevada de Ac-AQP4, como la sustancia gris periacueductal, región dorsal del tronco del encéfalo y diencéfalo (fig. 618.6) La imagen espinal puede mostrar una MT corta o longitudinalmente extensa; la NO longitudinalmente extensa que afecta al quiasma es más frecuente en la enfermedad con Ac-MOG, aunque puede aparecer en ambas. Habitualmente, los estudios de imagen pueden distinguirse de la EM por la ausencia de lesiones discretas, ovales, bien definidas en la sustancia blanca periventricular, pero la enfermedad por Ac-AQP4 y Ac-MOG no suele distiguirse de forma fiable en las pruebas de imagen.

Pueden encontrarse Ac-AQP4 tanto en el suero como en el LCR, siendo en suero más sensible. Los Ac-MOG también son positivos en suero más a menudo, lo que implica una producción extratecal de anticuerpos. Si existe una sospecha clínica alta de un trastorno dirigido por anticuerpos y una prueba negativa, es importante reconocer que hay diversos métodos para determinar los anticuerpos y que la sensibilidad de los ensayos varía, por lo que puede estar indicado repetirlos. Con frecuencia, el LCR en pacientes con TENMO tiene leucocitos, con un recuento celular más alto en los Ac-MOG. Al contrario que en la EM, el LCR en el TENMO generalmente es negativo para BOC.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El Grupo Internacional para el Diagnóstico de la NMO (IPND, por sus siglas en inglés) publicó en 2015 los nuevos criterios para el TENMO. Se le dio una importancia elevada a la presencia o ausencia de anticuerpos AQP4 (v. tabla 618.1). En los pacientes seropositivos, una vez que se han excluido diagnósticos alternativos, solo se requiere un criterio clínico principal: NO, MT, síndrome de área postrema, narcolepsia o síndrome diencefálico compatible con lesiones en la RM. Si los Ac-AQP4 son negativos, el diagnóstico es más estricto, requiriéndose dos criterios clínicos principales.

El diagnóstico diferencial incluye otros trastornos desmielinizantes, como EM o EMAD; vasculitis y trastornos reumatológicos, incluidos LES, enfermedad de Behçet y neurosarcoidosis (generalmente, acompañada de otras manifestaciones no neurológicas); MT idiopática, paraparesia espástica tropical y encefalomielitis vírica (ninguno de los cuales tiene anticuerpos en el suero o en LCR); trastornos genéticos, como linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) o mutación en el gen *DARS;* causas metabólicas, como deficiencia de biotinidasa o entidades que responden a riboflavina; causas idiopáticas de NO aislada, u otras formas de pérdida aguda de visión monocular o binocular (tabla 618.10; v. también cap. 649). Entidades adicionales, dependiendo de la localización de las lesiones incluyen linfoma, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis y deficiencias de vitamina B_{12} o E.

TRATAMIENTO

El tratamiento implica (1) retirada del anticuerpo de forma aguda y a largo plazo, (2) reducción al mínimo de la lesión y (3) tratamiento de los síntomas. Los episodios y recaídas iniciales pueden tratarse de forma aguda con metilprednisolona, 20-30 mg/kg/día (dosis máxima: 1.000 mg/día) generalmente durante 5 días, aunque para una crisis grave, esto puede

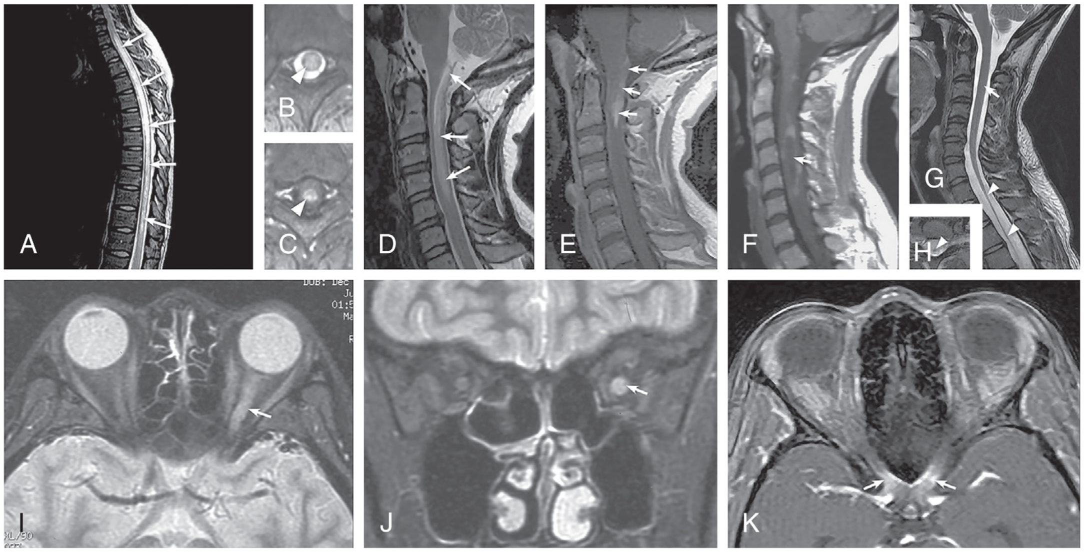

Fig. 618.6 Patrones en la médula espinal y el nervio óptico del TENMO. La imagen en la médula espinal en el contexto de una mielitis aguda en los TENMO normalmente muestra una mielitis transversa longitudinalmente extensa (MTLE) que se extiende a lo largo de tres o más segmentos vertebrales. La imagen por RM sagital potenciada en T2 de la médula espinal torácica **(A)** muestra una lesión típica de MTLE que afecta a la mayor parte de la médula espinal torácica *(flecha)*. Las lesiones de una MTLE tienen una predilección por la médula central, como se muestra en la imágenes por RM axiales potenciadas en T2 (**B;** *punta de flecha*) y potenciadas en T1 con gadolinio (**C;** *punta de flecha*). La MTLE cervical puede extenderse hacia el bulbo, un patrón característico de los TENMO demostrado en **D** (*flechas;* imagen por RM sagital potenciada en T2) y **E** (*flechas;* imagen RM sagital potenciada en T1 con gadolinio. Las lesiones agudas de una MTLE pueden asociarse con una hipointensidad intralesional, como se muestra en la RM sagital potenciada en T1 **(F;** *flecha*); en este ejemplo, la región hipointensa está rodeada por un ribete con captación de gadolinio. Las secuelas crónicas de un MTLE pueden incluir segmentos longitudinalmente extensos de atrofia de la médula espinal, como se muestra en la imagen por RM potenciada en T2 en un plano sagital (**G;** las dos *puntas de flecha* indican el segmento atrófico y la *flecha superior* indica el diámetro normal de la médula espinal cervical no afectada) y en un plano axial (**H;** la *punta de flecha* muestra una médula espinal atrófica). Imagen en espín-eco rápido con supresión grasa potenciada en T2 en los planos axial **(I)** y coronal **(J)** que muestra una señal aumentada a lo largo de la mayor parte de la longitud del nervio óptico izquierdo, especialmente en su porción posterior *(flechas)*. Imagen de RM axial potenciada en T1 con gadolinio que muestra captación del quiasma óptico (**K;** *flechas*). Estas imágenes son de dos pacientes diferentes que experimentaron una NO en el contexto de un TENMO *(De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders,* Neurology *85:177-189, 2015, Fig 1.)*

Tabla 618.10 Señales de alarma: hallazgos atípicos para un TENMO*

SEÑALES DE ALARMA (CLÍNICAS Y DE LABORATORIO)	SEÑALES DE ALARMA (NEUROIMAGEN CONVENCIONAL)
1. Características clínicas y pruebas de laboratorio Curso clínico global progresivo (deterioro neurológico no relacionado con brotes; considere EM) Secuencia temporal atípica al nadir del brote: menos de 4 horas (considere isquemia/infarto medular); empeoramiento continuo durante más de 4 semanas desde el inicio del brote (considere sarcoidosis o neoplasia) MT parcial, sobre todo si no está asociada con una lesión en la RM de una MTLE (considere EM) Presencia de BOC en LCR (aparecen BOC en <20% de los casos de NMO frente a >80% de los casos de EM) 2. Comorbilidades asociadas con síndromes neurológicos que imitan un TENMO Sarcoidosis, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., adenopatías mediastínicas, fiebre y sudores nocturnos, nivel de enzima conversora de la angiotensina o niveles de receptores de interleucina 2) Cáncer, hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio establecidos o sugestivos de este; considere linfoma o enfermedad paraneoplásica (p. ej., neuropatía óptica asociada a la proteína 5 mediadora de la respuesta a colapsina y mielopatía o síndrome diencefálico asociado a anti-Ma) Infección crónica, hallazgos clínicos, radiológico o de laboratorio establecidos o sugestivos de esta (p. ej., VIH, sífilis)	1. Encefálica a. Características de imagen (RM potenciada en T2) sugestiva de EM (típica de EM) Lesiones con una orientación perpendicular a la superficie del ventrículo lateral (dedos de Dawson) Lesiones adyacentes al ventrículo lateral en el lóbulo temporal inferior Lesiones yuxtacorticales que afectan a las fibras en U subcorticales Lesiones corticales b. Características de imagen sugestivas de otras enfermedades distintas de EM y TENMO Lesiones con un realce con gadolinio persistente (>3 meses) 2. Médula espinal Características más sugestivas de EM que de TENMO Lesiones en <3 segmentos vertebrales completos en las secuencias sagitales potenciadas en T2 Lesiones localizadas predominantemente (>70%) en la periferia medular en las secuencias axiales potenciadas en T2 Cambio de señal difuso, poco definido en las secuencias potenciadas en T2 (como se observa algunas veces en la EM de larga evolución o progresiva)

*Estos son algunos hallazgos comunes o clave que deberían apuntar a una investigación exhaustiva hacia un diagnóstico diferencial alternativo antes de establecer el diagnóstico de un TENMO.

EM, esclerosis múltiple; MTLE, lesiones de mielitis longitudinalmente extensas; NMO, neuromielitis óptica; TENMO, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

De Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology* 85:177-189, 2015, Table 2, p 180.

ampliarse. Se recomienda una retirada gradual, sobre todo si el resultado de los anticuerpos no está disponible en el momento del alta. Si hay una mínima mejoría de forma aguda, puede considerarse la plasmaféresis bien antes o después de IGIV (2 g/kg durante 2-5 días) y un nuevo ciclo de esteroides. El rituximab puede usarse tanto de forma aguda como para prevenir recaídas posteriores.

En el adulto, el TENMO Ac-AQP4 positivo, las opciones de TME eficaces incluyen azatioprina, micofenolato mofetilo (MFM) o rituximab. Estudios retrospectivos pequeños en TENMO pediátrica con Ac-AQP4 positivos han confirmado el beneficio para reducir la tasa de recaídas tanto con MFM como con rituximab. La evidencia preliminar en adultos sugiere que el eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína C5 del complemento, reduce las recurrencias y puede mejorar la discapacidad en pacientes con TENMO grave. Actualmente hay ensayos en marcha con satralizumab, un anticuerpo monoclonal IL-6 humanizado; tanto en adultos como en niños. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la EM son o bien ineficaces o pueden exacerbar recaídas, lo que de nuevo hace recalcar la importancia de un diagnóstico preciso.

PRONÓSTICO

La mayoría de los paciente positivos para AQP4 tienen un fenotipo recurrente con una acumulación progresiva de discapacidad, mientras que en aquellos con TENMO con Ac-MOG positivos puede ser monofásico. En los fenotipos recurrentes, la tasa de recaída es más alta en aquellos con trastornos por Ac-AQP4 que por Ac-MOG y algunos estudios muestran una recuperación mejor y un mejor pronóstico a largo plazo para los trastornos asociados a Ac-MOG. Al igual que en los adultos con TENMO, los pacientes pediátricos quedan a menudo con déficits neurológicos establecidos que afectan a la agudeza visual, campos visuales, visión cromática, funciones motora y sensitiva, equilibrio y función esfinteriana rectal/vesical, y los mejores resultados se obtienen con un equipo multidisciplinario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

618.6 Trastornos asociados a la glucoproteína mielínica del oligodendrocito

Cheryl Hemingway

Cada vez se tiene más en cuenta la existencia de un grupo de trastornos desmielinizantes que se asocian con un anticuerpo IgG dirigido a una glucoproteína de la capa exterior de la vaina de mielina, la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (MOG).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El fenotipo clínico parece que es distinto del de la EM aunque se solapa con el de pacientes con EMAD y TENMO con Ac-AQP4 positivos. El Ac-MOG está presente en más de una tercera parte de los niños que debutan con un primer episodio de desmielinización, en más de la mitad de aquellos que presentan una EMAD y en casi todos con una EMAD recurrente (EMDM). La autoinmunidad hacia MOG no es frecuente solo en niños, sino que parece demostrarse también en fenotipos dependientes de la edad, con una presentación más heterogénea en la edad pediátrica de la que se observa en adultos. En el adulto, la mayoría de los casos se presentan con NO o un TENMO, mientras que en los pacientes pediátricos, los Ac-MOG también se detectan en un espectro distinto de otros fenotipos recurrentes, incluida neuritis óptica inflamatoria recurrente (NOIR), EMAD seguida de neuritis óptica (EMAD-NO), desmielinización del tronco encefálico y TENMO con Ac-AQP4 negativos (v. tabla 618.1).

PRUEBAS DE IMAGEN Y DE LABORATORIO

Los hallazgos de la RM son atípicos para EM y pueden mostrar una afectación extensa de la sustancia blanca y una frecuencia aumentada de MT longitudinalmente extensa, y a lo largo del tiempo puede desarrollarse un patrón similar al de una leucodistrofia (v. fig. 618.3). Estos hallazgos, previamente atribuidos a EM de inicio reciente, ahora se están reconociendo como marcadores de enfermedad asociada a Ac-MOG. Normalmente no existen BOC intratecales, de nuevo, algo previamente atribuido a EM de inicio reciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los ataques agudos es similar al de otros trastornos desmielinizantes e incluye dosis altas de metilprednisolona, plasmaféresis e IGIV, dependiendo de la gravedad de la presentación y de la respuesta. Actualmente no está aclarado qué TME pueden ser útiles a largo plazo. Un factor que complica es el intervalo de tiempo, potencialmente largo, entre recurrencias, haciendo difícil determinar la verdadera eficacia de los TME y orientar decisiones tempranas sobre tratar o no hacerlo. Algunos estudios también han demostrado un empeoramiento potencial cuando los trastornos por Ac-MOG se tratan con fármacos para EM, lo que de nuevo recalca la importancia de un diagnóstico clínico preciso.

En aquellos que probablemente se beneficien de TME, a menudo se ofrecen fármacos como micofenolato mofetilo y azatioprina, ya sea con o sin esteroides. El rituximab se ha utilizado y, aunque hay algunos informes sobre su beneficio, también hay comunicaciones de exacerbaciones graves, particularmente en aquellos con desmielinización recurrente del tronco encefálico. Es importante recordar que, aunque los trastornos AQP4 y MOG están dirigidos por anticuerpos, el primero es una astrocitopatía mientras que el último es una oligodendrocitopatía, por lo que es imprudente realizar extrapolaciones acerca de los efectos del tratamiento de una patología a la otra. En un estudio reciente amplio, el único tratamiento que ha mostrado beneficio de forma constante en individuos de riesgo alto era la IGIV mensual.

Aunque continúan determinándose el espectro completo de fenotipos y las mejores opciones de tratamiento, es importante considerar los trastornos asociados a Ac-MOG en el diagnóstico diferencial y buscar una recomendación experta sobre el tratamiento cuando sea posible.

PRONÓSTICO

Aunque algunos fenotipos parecen asociarse a un curso más benigno que, por ejemplo, la desmielinización por Ac-AQP4, otros fenotipos, como la desmielinización del tronco encefálico, pueden tener una tasa de recurrencias muy alta y ser bastante discapacitantes. También puede producirse recurrencia muchos años después del primer evento, habiéndose referido intervalos de más de 10 años. Con frecuencia se observan déficits cognitivos en aquellos de inicio joven y con recurrencias frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 619

Ictus pediátrico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El ictus es una etiología importante de lesión cerebral adquirida en los recién nacidos, niños y adolescentes. Las variedades isquémicas del ictus isquémico arterial (IIA) y la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) son, en conjunto, más frecuentes que las neoplasias malignas cerebrales (incidencia de ~5 por 100.000 niños al año). El ictus perinatal es más frecuente (1 de cada 2.500-4.000 nacidos vivos) y es la causa principal de parálisis cerebral hemiparética. Un número similar de niños tienen ictus hemorrágico (IH) y otras formas de enfermedad cerebrovascular. El ictus agudo es una urgencia neurológica; sin embargo, los retrasos diagnósticos son frecuentes y la demora del tratamiento empeora el pronóstico. Comparado con el ictus en adultos, hay un grupo más diverso de trastornos que provocan ictus en recién nacidos y niños.

619.1 Ictus isquémico arterial

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

La sangre arterial llega al cerebro a través de la circulación anterior (carótida interna) o posterior (vertebrobasilar), que convergen en el polígono de Willis. Los ictus afectan con más frecuencia al territorio de la arteria cerebral media, pero pueden producirse en cualquier arteria cerebral de cualquier tamaño. El IIA es el infarto cerebral focal que es el resultado de la oclusión de estas arterias.

El diagnóstico de ictus en los niños con frecuencia se retrasa. Esto se debe al hecho de que las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas, a la falta de conciencia por parte de los pediatras de atención primaria, al hecho de que el diagnóstico diferencial es complicado (v. cap. 619.5) y a la elevada frecuencia (>50%) de escáneres mediante TC cerebrales iniciales negativos en el IIA verdadero. *El comienzo agudo de un déficit neurológico focal en un niño representa un ictus hasta que no se demuestre lo contrario.* La presentación focal más frecuente es la hemiparesia, si bien también pueden aparecer defectos visuales, del lenguaje, sensitivos o del equilibrio. De forma importante, las crisis de reciente comienzo, especialmente las crisis focales motoras, con frecuencia son el preludio de un ictus en niños. A los niños con estas presentaciones se les debe realizar un estudio de neuroimagen urgente y deben tener una consulta con un neurólogo pediátrico, porque pueden estar indicadas intervenciones urgentes. El IIA es un diagnóstico clínico y radiológico. Aunque la TC puede demostrar un IIA maduro y descartar una hemorragia, se requiere la RM para identificar los infartos precoces y pequeños. La **RM potenciada en difusión** muestra IIA a los pocos minutos y hasta 7 días después de su aparición; la angiorresonancia puede confirmar una oclusión vascular y sugerir una posible arteriopatía (fig. 619.1). La RM potenciada en difusión también puede mostrar la degeneración walleriana en el tracto corticoespinal descendente, que se correlaciona con una hemiparesia crónica.

Se conocen muchos factores de riesgo posibles de IIA infantil (tabla 619.1), aunque sus mecanismos fisiopatológicos específicos permanecen sin comprenderse bien. La mitad de los niños con un IIA están sanos antes del inicio del ictus. Deberían considerarse tres categorías etiológicas fundamentales: **arteriopatía, patología cardiaca** y **patología hematológica.** De ahí que, además de la toma de una historia detallada y una exploración física, es importante un estudio completo (incluidos imagen, ecocardiografía y analíticas sanguíneas para inflamación, trastornos infecciosos y protrombóticos) porque estas pruebas a menudo revelan múltiples predisposiciones y factores de riesgo desencadenantes.

La **arteriopatía,** un trastorno de las arterias cerebrales, es la causa principal del IIA infantil, presente en más del 50% de los niños. Una arteriopatía frecuente que afecta a escolares sanos se caracteriza por la presencia de una estenosis irregular unilateral de la arteria cerebral media proximal y de las arterias contiguas, asociada a un infarto de los ganglios basales. Este cuadro se ha publicado con varios nombres (**arteriopatía cerebral transitoria,** angiopatía posvaricela, vasculitis primaria infantil no progresiva del sistema nervioso central [SNC] y arteriopatía cerebral focal), lo que refleja la incertidumbre sobre la patogenia.

La **arteriopatía cerebral transitoria** es casi siempre autolimitada y puede ser el resultado de una inflamación focal. Sin embargo, en el momento del diagnóstico de un IIA puede ser indistinguible de una disección intracraneal o de una enfermedad de moyamoya inicial. La **vasculitis** progresiva bilateral difusa es infrecuente y puede representar una vasculitis primaria infantil progresiva del SNC o asociarse a vasculitis sistémicas (tabla 619.2). Las infecciones craneales (p. ej., meningitis bacteriana o tuberculosa) también producen **arteritis infecciosa** y tromboflebitis de los vasos superficiales. La **disección arterial** puede ser espontánea o postraumática y con más frecuencia afecta a las arterias extracraneales que

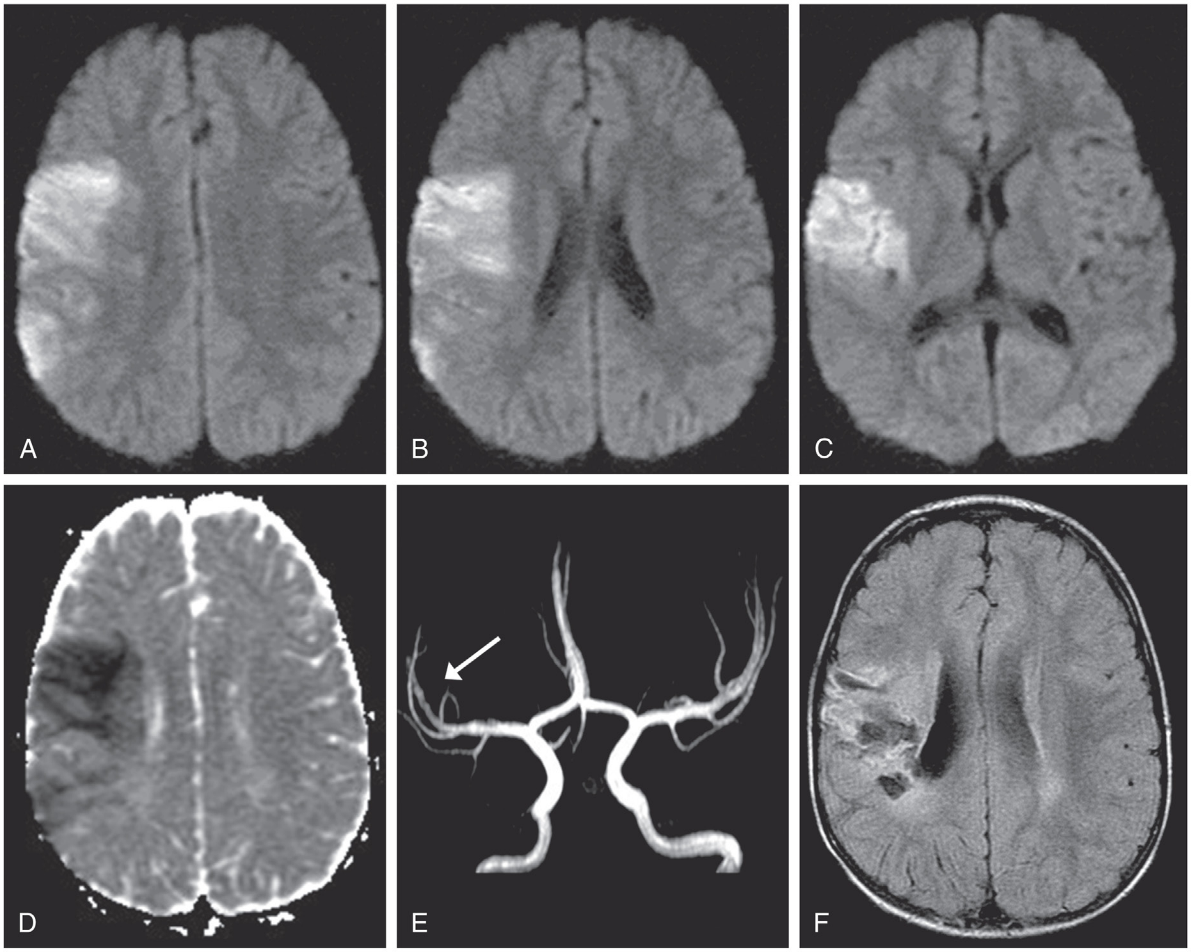

Fig. 619.1 Ictus isquémico arterial perinatal. Un niño de 3 años sano experimentó un comienzo súbito de debilidad en el lado izquierdo. La exploración también mostró pérdida de sensibilidad y somatoagnosia en el lado izquierdo. **A-C,** La RM potenciada en difusión mostraba un aumento focal de la señal en la región témporo-parietal derecha en el territorio de la arteria cerebral media (ACM). **D,** El mapa del coeficiente de difusión aparente confirma la restricción de la difusión compatible con el infarto (ictus isquémico). **E,** Angiorresonancia en la que se aprecia el descenso del flujo en la rama correspondiente de la ACM. **F,** RM de seguimiento a los 3 meses en la que se aprecia atrofia y gliosis en la misma región.

Tabla 619.1 Factores de riesgo de ictus isquémico arterial en los niños

CATEGORÍA PRINCIPAL	EJEMPLOS
Arteriopatía	Arteriopatía cerebral transitoria (ACT) (sinónimos: vasculitis primaria infantil del sistema nervioso central; arteriopatía cerebral focal [ACF]) Angiopatía posvaricela y por otros virus (APV) Vasculitis sistémica/secundaria (p. ej., arteritis de Takayasu) Enfermedad/síndrome de moyamoya Infección arterial (p. ej., meningitis bacteriana, tuberculosis; v. tabla 619.2) Displasia fibromuscular Disección carotídea o de la arteria vertebral traumática o espontánea Vasoespasmo en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) (p. ej., síndrome de Call-Fleming) Migraña Arteriopatías congénitas/genéticas (p. ej., síndrome PHACES, síndrome Alagille, CADASIL; mutaciones en ACTA2, COL4A1, COL4A2 y ADA2)
Cardiaca	Cardiopatías congénitas complejas (cianóticas ≫ acianóticas) Cateterismos/procedimientos cardiacos (p. ej., septostomía auricular con globo) Uso de dispositivo de asistencia ventricular Cirugía cardiaca Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) Arritmias Cardiopatía valvular Endocarditis Miocardiopatía, disfunción ventricular grave Lesiones intracardiacas (p. ej., mixoma auricular) Comunicaciones cardiacas (comunicación interauricular, comunicación interventricular, foramen oval permeable [posible embolia paradójica])
Hematológicas	Anemia drepanocítica Anemia ferropénica Protrombótica congénita (p. ej., factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina) Protrombótica adquirida (p. ej., déficit de proteína C/S, déficit de antitrombina III, lipoproteínas a, anticuerpos antifosfolípidos, anticonceptivos orales, embarazo)
Otras, incluidas etiologías metabólicas/genéticas	Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., deshidratación, sepsis, cetoacidosis diabética) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, leucemia) Drogas ilícitas y toxinas (p. ej., cocaína) Dislipoproteinemia hereditaria Hipoalfalipoproteinemia familiar Hipercolesterolemia familiar Hiperlipoproteinemia de los tipos III y IV Enfermedad de Tangier Progeria Enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) Neurofibromatosis de tipo 1 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV) Síndrome de Marfan Seudoxantoma elástico Homocistinuria (deficiencia de cistationina β-sintetasa o 5,20-metilentetrahidrofolato reductasa), hiperhomocisteinemia Síndrome de Menkes Trastornos congénitos de la glucosilación V. también: cuadros similares a ictus (v. cap. 619.5)

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómico dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; PHACES, alteraciones de fosa posterior, hemangioma y alteraciones arteriales, cardiacas, oculares y esternales

Modificado de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al: Management of stroke in infants and children, *Stroke* 39:2644-2691, 2008, Table 2.

a las intracraneales. El **síndrome de moyamoya** muestra una oclusión progresiva de las arterias carótidas internas distales. Puede ser idiopático **(enfermedad de moyamoya)** o asociarse a otros cuadros **(síndrome de moyamoya),** como anemia de células falciformes, neurofibromatosis de tipo 1, trisomía 21, síndrome de William, síndrome de Alagille, microdeleciones/microduplicaciones cromosómicas y enfermedades tras la radioterapia. Los trastornos congénitos/**enfermedades genéticas** de las arterias craneocervicales, como el síndrome PHACES (anomalías de la fosa posterior, hemangioma y anomalías arteriales, cardiacas, oculares y esternales), la displasia fibromuscular o el CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía). Las mutaciones en *ACTA2, COL41A* y *ADA2* pueden asociarse con una IIA y continúan añadiéndose a la lista nuevas enfermedades genéticas con arteriopatía. De ahí que se recomienden las pruebas genéticas dirigidas y la secuenciación del exoma completo. El vasoespasmo que ocurre en la migraña, hemorragia subaracnoidea o el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (denominado en ocasiones síndrome de Call-Fleming) puede causar IIA. Se observan ictus metabólicos en la acidemia orgánica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, acidemia isovalérica, aciduria glutárica de tipo II, encefalomiopatías mitocondriales, MELAS, MERFF, síndrome de solapamiento MELAS/MERFF y síndrome de Kearns-Sayre.

Tabla 619.2 Clasificación de las vasculitis cerebrales

Vasculitis infecciosa
Bacteriana, micótica, parasitaria
Espiroquetas (sífilis, enfermedad de Lyme, leptospirosis)
Viral, rickettsias, micobacterias, amebas de vida libre, cisticercosis, otros helmintos
Vasculitis necrosante
Poliarteritis nodosa clásica
Granulomatosis de Wegener
Angeítis alérgica y granulomatosis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome de solapamiento con vasculitis sistémica necrosante
Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis asociadas a enfermedades del colágeno vascular
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Escleroderma
Síndrome de Sjögren
Vasculitis asociadas a otras enfermedades sistémicas
Enfermedad de Behçet
Colitis ulcerosa
Sarcoidosis
Policondritis recidivantes
Enfermedad de Kohlmeier-Degos
Arteritis de Takayasu
Vasculitis por hipersensibilidad
Púrpura de Henoch-Schönlein
Vasculitis inducidas por fármacos
Vasculitis química
Crioglobulinemia mixta esencial
Vasculitis varias
Vasculitis asociadas a neoplasias
Vasculitis asociadas a radiación
Síndrome de Cogan
Dermatomiositis-polimiositis
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Modificada de Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al.: Management of stroke in infants and children, *Stroke* 39:2644-2691, 2008, Table 5.

El **ictus cardioembólico** supone, aproximadamente, el 25% de los casos de IIA infantiles y el máximo riesgo embólico coincide con el cateterismo, la reparación quirúrgica o el uso de dispositivos de asistencia ventricular. El IIA complica alrededor del 0,5% de las cirugías cardiacas pediátricas y la reintervención aumenta el riesgo. Aunque las **cardiopatías congénitas complejas** son las que con más frecuencia se asocian a IIA, también habría que considerar cuadros adquiridos como arritmias, miocardiopatía y endocarditis infecciosa. Un **foramen oval permeable** permite un conducto posible para que se produzca una tromboembolia venosa paradójica al cerebro. A todos los niños con sospecha de IIA se les debe realizar un estudio cardiovascular exhaustivo, un electrocardiograma y un ecocardiograma. Los trastornos protrombóticos de la coagulación y la infección identificados en el momento del ictus inicial aumentan el riesgo de recidiva de ictus.

Los trastornos hematológicos asociados con IIA incluyen la **anemia drepanocítica o de células falciformes,** en la que el riesgo de ictus es 400 veces mayor, aunque la eficacia del cribado (utilizando Doppler transcraneal) y la terapia transfusión han reducido la incidencia. La anemia ferropénica también aumenta el riesgo y su tratamiento es sencillo. Los **trastornos de la coagulación** se asocian con IIA infantil. Entre ellos se incluyen **estados protrombóticos** hereditarios (p. ej., factor V de Leiden) o adquiridos (p. ej., anticuerpos antifosfolípido, elevación de lipoproteína a) y **fármacos protrombóticos,** como anticonceptivos orales y quimioterapia con asparaginasa. Otros factores de riesgo adicionales de IIA son las migrañas, las enfermedades infantiles agudas, las enfermedades sistémicas crónicas, el consumo de drogas ilícitas y toxinas, y los errores congénitos infrecuentes del metabolismo.

El tratamiento del IIA infantil es multidisciplinario y existen varias directrices de consenso. En general, la trombólisis de urgencia no se recomienda para los niños pequeños y tampoco se recomienda la trombectomía mecánica en niños pequeños dada la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

No obstante, algunos centros pediátricos de ictus ofrecen la trombólisis con o sin trombectomía para pacientes pediátricos con IIA. La mayoría de candidatos son pacientes preadolescentes o adolescentes con IIA: los niños más pequeños también pueden ser candidatos para trombólisis, pero a menudo tienen simuladores de ictus y deben ser evaluados cuidadosamente por otros diagnósticos. La seguridad y eficacia de la trombólisis y/o trombectomía en niños con IIA solo se ha comunicado anecdóticamente, pero no se ha probado en ensayos clínicos aleatorizados.

El inicio precoz de las estrategias antitrombóticas es fundamental para evitar el reinfarto precoz. Dependiendo de la causa que se sospeche, dichas estrategias consisten en la anticoagulación con heparina o estrategias antiplaquetarias, por lo general aspirina. Es esencial iniciar estrategias neuroprotectoras hiperagudas en minutos cuando se sospecha un ictus, porque evitan una lesión cerebral isquémica progresiva. Entre ellas se incluye el control de la glucemia (evitar la hipo e hiperglucemia), la temperatura (evitar la hipertermia, mantener la temperatura normal) y el mantenimiento de una presión de perfusión cerebral adecuada (evitar la hipo e hipertensión) y la oxigenación. El tratamiento urgente de las crisis epilépticas es una estrategia neuroprotectora importante, incluida la posible monitorización con electroencefalografía continua. El edema maligno precoz del infarto es potencialmente mortal, más frecuente en los niños y predecible, y la descompresión quirúrgica de urgencia puede salvar la vida. Dentro de los tratamientos específicos de una enfermedad están la terapia transfusional en la anemia drepanocítica, la inmunosupresión en la vasculitis y la revascularización en la enfermedad de moyamoya. Los objetivos terapéuticos a largo plazo consisten en la **prevención secundaria del ictus,** como la antiagregación plaquetaria en la arteriopatía y la anticoagulación para las causas cardiogénicas. Los programas de **rehabilitación** multimodales y centrados en la familia son imprescindibles para la mayoría de los supervivientes y van dirigidos contra los déficits motores, los trastornos del lenguaje e intelectuales, contra las discapacidades conductuales y sociales, y contra la epilepsia. También puede ser importante una atención a largo plazo sobre los factores del estilo de vida que influyen sobre la salud arterial (evitando la obesidad y el tabaquismo). La evolución posterior a un IIA infantil puede consistir en un ictus recidivante en el 10-50% de los casos, dependiendo de la causa y el tratamiento preventivo, la muerte en el 2-6% de los casos, déficits neurológicos en el 60-70% y trastornos epilépticos en <30%.

Los adolescentes y los adultos jóvenes con IIA idiopática (criptogénica) y un foramen oval permeable (FOP) pueden beneficiarse del cierre percutáneo del FOP para prevenir una recidiva del ictus.

ICTUS ISQUÉMICO ARTERIAL PERINATAL

El ictus perinatal es muy frecuente. Se diferencia del ictus infantil y tiene dos presentaciones clínicas distintas. El IIA neonatal sintomático agudo se manifiesta con crisis focales a las 24-28 horas del nacimiento (fig. 619.2). Las anomalías de difusión en la RM en un territorio arterial confirman un infarto reciente. De forma alternativa, algunos neonatos afectados estén asintomáticos al nacer y presentan en etapas posteriores de la lactancia signos de preferencia manual precoz y hemiparesia congénita. La dominancia manual en el primer año de vida es anormal y puede deberse a un ictus perinatal. Las pruebas de imagen muestran una encefalomalacia focal en un territorio arterial, por lo general como lesiones extensas en el territorio de la arteria cerebral media.

En el IIA neonatal agudo, el control de las crisis epilépticas es importante, pero los agentes antitrombóticos pocas veces son necesarios porque el ictus recurrente es raro; la excepción son la embolia cardiaca, trastornos protrombóticos y, quizás, aquellos con anomalías arteriales congénitas (estenosis, hipoplasia). La fisiopatología es compleja y mal conocida. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque las causas establecidas son la cardiopatía congénita, placentopatía trombótica, anomalías arteriales y otros trastornos hereditarios o protrombóticos y meningitis. Se han investigado otros muchos factores maternos, prenatales, perinatales, obstétricos y neonatales, y se han detectado varias asociaciones sólidas (p. ej., infertilidad, primiparidad, gestación múltiple). Aunque la evolución puede ser favorable, la mayoría de los niños sufren discapacidad de por vida. El ictus perinatal supone la mayoría de los casos de parálisis cerebral hemiparética (hemiplejía congénita, v. cap. 616.1). La morbilidad adicional, que se observa en alrededor del 25% de los casos, incluye los trastornos del lenguaje, el aprendizaje, la cognición y la conducta, así como epilepsia a largo plazo. Las tasas de recidiva de ictus para los embarazos siguientes son extremadamente bajas en ausencia de un trastorno protrombótico familiar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

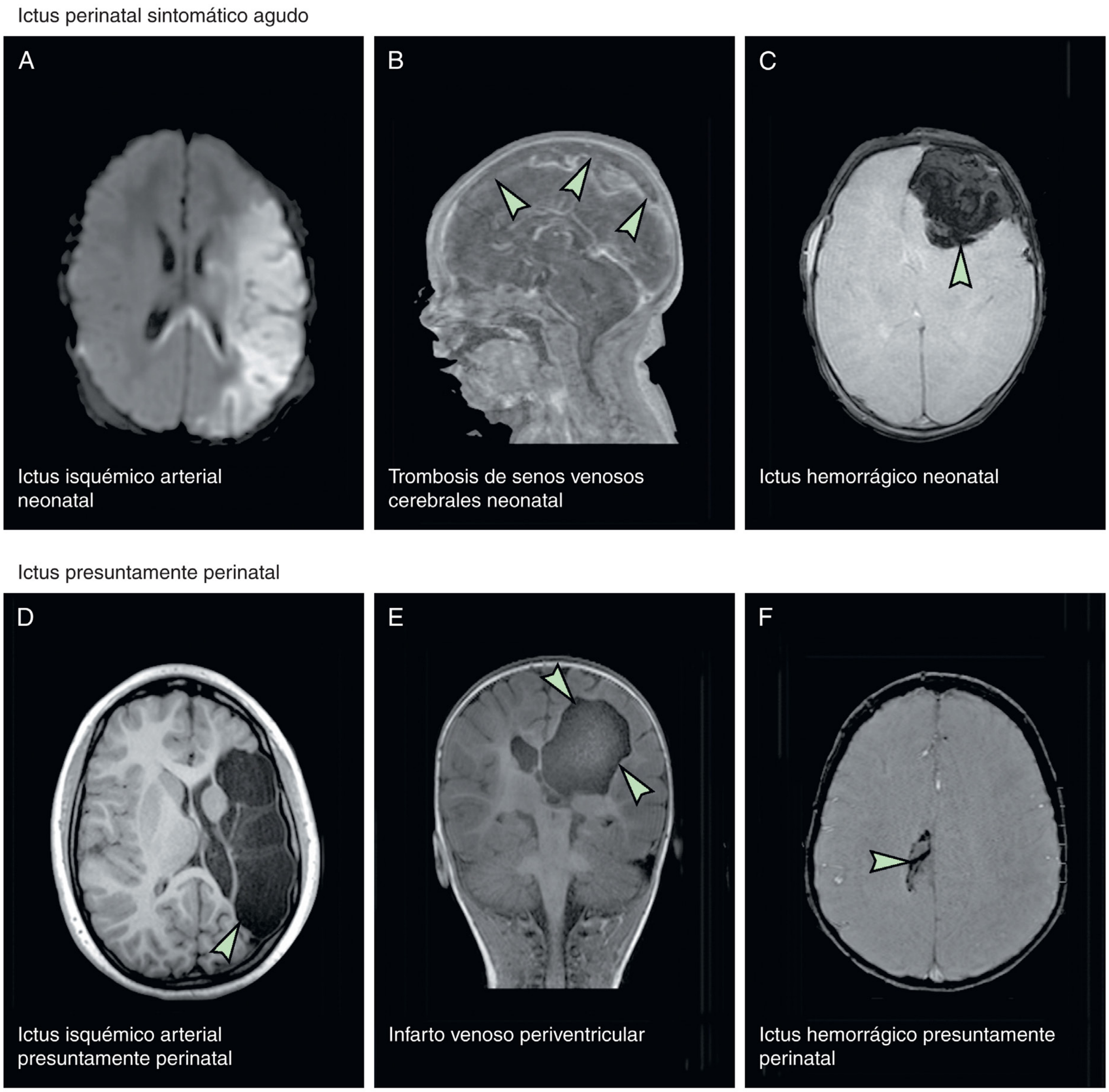

Fig. 619.2 Enfermedades con ictus perinatales mediante RM. **A,** El ictus isquémico arterial neonatal se caracteriza por una restricción aguda en la RM axial potenciada en difusión en un territorio arterial; también es evidente una diasquisis del esplenio del cuerpo calloso. **B,** Una trombosis de senos venosos cerebrales neonatal es evidente como un defecto de repleción en la angiografía venosa por RM (mostrada), en este caso, en el seno sagital superior *(flechas).* **C,** Ictus hemorrágico neonatal detectable en la RM potenciada en eco de gradiente o en susceptibilidad *(flecha).* **D,** Ictus isquémico arterial presuntamente perinatal en un niño con hemiparesia diagnosticado por una encefalomalacia focal en la TC o en la RM (se muestra una RM axial potenciada en T1) en un territorio arterial *(flecha).* **E,** Infarto venoso periventricular que se presenta como una hemiparesia congénita con una lesión focal que afecta a la sustancia blanca periventricular con indemnidad de la corteza y de los ganglios basales se muestra en una RM coronal potenciada en T1 (porencefalia indicada con *flechas*). **F,** Ictus hemorrágico presuntamente perinatal con un área focal de lesión parenquimatosa remota que muestra un sangrado (eco gradiente, *flecha*). *(De Dunbar M, Kirton A: Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury,* Lancet *2:666-676, 2018, Fig 2, p 668.)*

619.2 Trombosis de senos venosos cerebrales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El drenaje venoso cerebral tiene lugar a través del sistema de los senos venosos cerebrales. El sistema superficial (esto es, venas corticales, seno sagital superior) y el sistema profundo (es decir, venas cerebrales internas, seno recto) convergen en la tórcula para salir de la bóveda craneal a través de los senos pares sigmoideo y transverso, y por las venas yugulares. En la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), la oclusión trombótica de dichas estructuras puede producir un aumento regional o difuso de la presión intracraneal, edema cerebral y, en el 50% de los casos, infarto o hemorragia venosa (ictus venoso). La TSVC puede ser más frecuente en los niños que en los adultos y el riesgo es máximo en el periodo neonatal.

Los cuadros clínicos suelen ser más graduales, variables e inespecíficos, comparados con el IIA. Los recién nacidos debutan a menudo con encefalopatía y crisis epilépticas. Los niños pueden manifestar síntomas similares a hipertensión intracraneal idiopática, con cefalea progresiva, papiledema, diplopía secundaria a parálisis del VI nervio craneal o con defectos focales agudos. Son frecuentes las crisis epilépticas, la letargia y la confusión. Para establecer el diagnóstico, es preciso tener un índice de sospecha alto y disponer de imágenes específicamente dirigidas del sistema venoso cerebral. La TC sin contraste es poco sensible para detectar una TSVC y, por lo general, es necesario llevar a cabo una **angioTC venosa** o una angiorresonancia

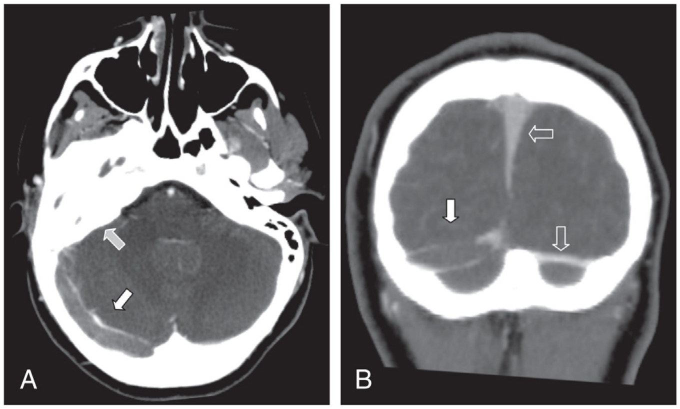

Fig. 619.3 Trombosis de senos venosos cerebrales. Una niña de 9 años acudió con fiebre y cefalea progresiva del lado derecho. Se quejaba de visión doble y en la exploración del fondo de ojo presentaba papiledema. La venotomografía axial **(A)** y coronal **(B)** demuestra un trombo grande en el seno transverso derecho que no se opacifica con el contraste *(flechas llenas)*. Obsérvese el relleno normal del seno sagital superior y de los senos transversos izquierdos más pequeños *(flechas vacías, derecha)* y la opacificación de las células aéreas mastoideas *(flecha gris, izquierda)*. La etiología era una otitis media/mastoiditis con tromboflebitis séptica del seno transverso.

magnética venosa con contraste para demostrar los defectos del llenado en el sistema venoso cerebral (fig. 619.3). La RM muestra unas imágenes parenquimatosas superiores en comparación con la TC.

En la tabla 619.3 se muestran los factores de riesgo de TSVC. Los **estados protrombóticos** asociados con TSVC infantil son cuadros hereditarios (p. ej., mutación del gen 20210A de la protrombina) y condiciones adquiridas (p. ej., anticuerpos antifosfolípido), medicaciones protrombóticas (asparaginasa, anticonceptivos orales) y enfermedades infantiles frecuentes, (p. ej., otitis media, anemia ferropénica y deshidratación). Entre las **enfermedades sistémicas** asociadas a un aumento del riesgo de TSVC están la leucemia, la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome nefrótico.

Los trastornos craneales y cervicales pueden afectar directamente a venas y senos cerebrales provocando de este modo una TSVC. Las infecciones frecuentes, como meningitis, otitis media y mastoiditis, pueden dar lugar a **tromboflebitis séptica** de los canales venosos. La TSVC puede complicar los traumatismos craneales, especialmente en el caso de venas adyacentes a fracturas craneales. Los procedimientos quirúrgicos realizados en la vecindad de estructuras venosas cerebrales también pueden dar lugar a lesiones y a TSVC. Finalmente, la obstrucción de las venas yugulares y la ectasia proximal pueden desembocar en una TSVC. En los neonatos, puesto que las suturas craneales no están fusionadas, puede producirse una distorsión mecánica de los senos venosos subyacentes y predisponer a una TSVC bien durante el trabajo de parto y el expulsivo, o al permanecer en decúbito supino debido la compresión del seno sagital posterior por el hueso occipital.

La terapia anticoagulante desempeña un papel importante en el tratamiento de la TSVC infantil. Existe una evidencia sustancial indirecta que ha permitido llegar a unas recomendaciones de consenso para la anticoagulación con heparina no fraccionada o con heparinas de bajo peso molecular en la mayoría de los niños. La presencia de infartos venosos hemorrágicos no es una contraindicación absoluta. El tratamiento suele planificarse para 6 meses, aunque, si la reevaluación con pruebas de imagen a los 3 meses confirma la recanalización, suele interrumpirse. Sin embargo, la anticoagulación en los recién nacidos es más controvertida y no se ha llegado a un consenso en las directrices. La evidencia sugiere que en el 30% de los recién nacidos y niños no tratados se extenderán sus trombosis en la primera semana posterior al diagnóstico, pudiendo dar lugar a nuevos infartos venosos. Por tanto, si se suspende la anticoagulación, es de vital importancia repetir pronto (p. ej., 5-7 días después) los estudios de imagen venosos. Los protocolos que respaldan la anticoagulación inicial recomiendan duraciones más breves de la anticoagulación (es decir, entre 6 semanas y 3 meses) en los recién nacidos. Los niños con persistencia de factores de riesgo pueden requerir una anticoagulación profiláctica a largo plazo. En el momento del diagnóstico inicial, las intervenciones de soporte consisten en el tratamiento de la infección, la detección y tratamiento de las crisis comiciales y medidas neuroprotectoras (esto es, normotermia, normotensión, normovolemia, normoglucemia). La **neuropatía óptica compresiva** secundaria a hipertensión intracraneal prolongada es importante y es una complicación de la TSVC que a menudo

Tabla 619.3 Factores de riesgo frecuentes de TSVC en niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Coagulación sanguínea	Cuadros protrombóticos Factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, lipoproteína a, anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina), embarazo/puerperio Deshidratación (p. ej., gastroenteritis, fallo de medro) Anemia ferropénica Fármacos y toxinas (p. ej., L-asparaginasa, anticonceptivos orales) Enfermedades sistémicas agudas (p. ej., sepsis, coagulación intravascular diseminada) Enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, leucemia) Síndrome nefrótico Errores congénitos del metabolismo (p. ej., homocistinuria)
Vasos sanguíneos	Infección/tromboflebitis Otitis media, mastoiditis, meningitis bacteriana, absceso dental, faringitis Síndrome de Lemierre Sepsis Traumatismos: fracturas craneales, traumatismo craneal cerrado Compresión: alumbramiento, compresión del hueso occipital en los recién nacidos en decúbito supino Yatrógena: neurocirugía, vías yugulares, oxigenación con membrana extracorpórea Malformaciones venosas (p. ej., fístulas arteriovenosas durales)

se pasa por alto y que puede conducir a una pérdida visual permanente. Puede ser necesario un examen del fondo de ojo con regularidad por parte de un oftalmólogo y puede ser necesario un tratamiento dirigido a disminuir la presión intracraneal (p. ej., acetazolamida, punción lumbar seriada). La mayor parte de la morbilidad neurológica la sufren aquellos que desarrollan infartos venosos. Al igual que en otras formas de ictus infantiles, es preciso un programa exhaustivo de neurorrehabilitación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

619.3 Lesiones de la médula espinal asociadas a patologías vasculares

E. Ann Yeh y Gabrielle A. deVeber

La mayoría de los casos de **mielitis transversa** (MT) en la infancia son postinfecciosos o, si recurren, se asocian a procesos desmielinizantes subyacentes, como la esclerosis múltiple (v. cap. 618.4) o neuromielitis óptica (v. cap. 618.2). Sin embargo, en una pequeña proporción de niños que debutan con síntomas agudos de médula espinal, pueden producirse infarto y necrosis. Esta patología puede estar asociada con enfermedades de los vasos, como **vasculitis** asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES) (v. cap. 183) u otros eventos vasculares, como **embolias** (incluidas embolias de núcleo pulposo-embolia fibrocartilaginosa). En raras ocasiones pueden existir **malformaciones arteriovenosas** de la médula espinal y pueden provocar una mielopatía y un infarto con hemorragia en la médula espinal. Un inicio agudo y un pico de los síntomas de minutos a horas puede sugerir un proceso vascular.

PROCESOS VASCULÍTICOS: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La mayoría de los casos de mielitis asociada a LES son longitudinalmente extensas y, aunque las comunicaciones en la población pediátrica son raras, puede producirse este trastorno. En el 23-60% de los casos, la mielitis puede ser la primera manifestación clínica de un lupus y en muchos casos puede producirse con una actividad sistémica baja del LES. Es frecuente una mala recuperación en estos casos; solo el 14% de pacientes experimentan una recuperación completa. En los niños existen otras etiologías vasculíticas de patología medular, como la enfermedad de Behçet.

EMBOLIA MEDULAR ESPINAL

Otras etiologías infrecuentes de un aumento de señal en T2 en una RM de la médula espinal que debutan clínicamente como una mielitis transversa (MT) incluyen infarto medular debido a una tromboembolia, como el producido por una embolia fibrocartilaginosa u originada desde una disección de la arteria vertebral. Aunque una mielopatía isquémica causada por una **disección de la arteria vertebral** se producirá en la columna cervical, una embolia fibrocartilaginosa puede aparecer en cualquier lugar de la médula espinal. Un inicio hiperagudo y el aspecto de la lesión (distribución en forma de cuña) junto a una RM potenciada en difusión que muestra una restricción a la difusión pueden ser útiles para distinguir alteraciones isquémicas tromboembólicas de una MT inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

Al igual que en las MT inflamatorias, los pacientes debutarán con una debilidad motora de inicio agudo acompañada de alteraciones sensitivas. La debilidad puede progresar de minutos a horas. Con frecuencia se refiere dolor o malestar localizado en la espalda o en el cuello, dependiendo de la localización de la lesión, con una progresión rápida de la debilidad motora y una arreflexia temprana que refleja un shock medular. En las semanas siguientes aparecerán espasticidad, hiperreflexia y clono. Se observan un nivel sensitivo y una debilidad motora, distales a la lesión, con síntomas urinarios, incluida retención urinaria, un acontecimiento frecuente.

Exploraciones complementarias

La RM de la médula espinal, incluidos cortes axiales potenciados en T1 y en T2, así como cortes sagitales con gadolinio, son necesarios para evaluar la presencia de una lesión focal de la médula espinal. Dada la frecuencia de lesiones longitudinalmente extensas en la mielopatía de poblaciones pediátricas, deberían incluirse imágenes tanto de la médula cervical como torácica en todos los pacientes que debuten con un MT aguda. La inclusión de secuencias de imágenes sensibles para hemorragias (secuencias en eco de gradiente) pueden ser útiles, así como secuencias en difusión. Finalmente, la inclusión de escáneres mediante RM encefálica, incluidas las imágenes vasculares de la cabeza y de los vasos cervicales, ayudarán a evaluar la posibilidad de patología de gran vaso. Debería prestarse una atención particular a la posibilidad de una disección de la arteria vertebral en el contexto de una lesión de la columna cervical y lesiones isquémicas cerebrales en la distribución de la circulación posterior

Puede realizarse una punción lumbar una vez que la evaluación mediante RM haya descartado una expansión medular grave o una lesión que conduzca a un bloqueo completo de la columna vertebral. Aunque una MT inflamatoria puede estar asociada con elevaciones de los leucocitos y proteínas en el LCR, la mielopatía isquémica debida a una embolia no mostrará una pleocitosis aguda. Sin embargo, en un evento vasculítico como una mielopatía asociada a un LES, pueden estar presentes un aumento de proteínas y leucocitos en el LCR.

Las pruebas séricas para la búsqueda de trastornos reumatológicos subyacentes deberían realizarse en pacientes que debutan con una MT. Debería realizarse un estudio de estados de hipercoagulabilidad en el caso de que haya una sospecha elevada de que existe una mielopatía isquémica.

TRATAMIENTO

Además de la asistencia de soporte, el tratamiento está dirigido al proceso patológico subyacente sospechado. Dada la baja probabilidad de una recuperación completa en lesiones isquémicas de la médula espinal y de la discapacidad significativa que se asocia a una lesión medular, cuando se descubran etiologías subyacentes como un LES, se recomienda un tratamiento profiláctico. En esta población a menudo se requiere la asistencia de soporte, incluidos el control de dolor para el dolor neuropático, el manejo de la espasticidad y el manejo de los síntomas urinarios. Cuando se identifican anomalías vasculares o si la causa evidente es una mielitis isquémica, puede estar indicada aspirina a dosis bajas (2-4 mg/kg/día) para la prevención de recurrencias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

619.4 Ictus hemorrágico

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El ictus hemorrágico (IH) incluye la hemorragia intracraneal traumática y se clasifica en función del compartimento intracraneal que contiene la hemorragia. Las hemorragias intraparenquimatosas pueden producirse en cualquier localización, mientras que las hemorragias intraventriculares pueden ser aisladas o una extensión de una hemorragia intraparenquimatosa. El sangrado extracerebral puede producirse en los espacios subaracnoideo, subdural o epidural.

Las manifestaciones clínicas varían según la localización, la etiología y el ritmo de sangrado. Las hemorragias agudas pueden exhibir una **cefalea en trueno,** pérdida de conciencia y rigidez de la nuca, aparte de defectos neurológicos focales y convulsiones. El IH puede desembocar rápidamente en la muerte del paciente. En las hemorragias asociadas a malformaciones vasculares puede haber acúfenos pulsátiles, soplos craneales, macrocefalia e insuficiencia cardiaca de alto gasto. El diagnóstico se basa en la imagen y el escáner mediante TC es sumamente sensible para el IH agudo. Sin embargo, es posible que sea necesario realizar una punción lumbar para descartar una hemorragia subaracnoidea. La RM es sumamente sensible, incluso para hemorragias de escasa cuantía, tanto agudas como crónicas, y mejora la precisión diagnóstica (fig. 619.4). La angiografía, ya sea con TC o RM, o convencional con cateterismo, a menudo debe llevarse a cabo para descartar anomalías vasculares subyacentes (p. ej., malformaciones vasculares, aneurismas).

Los **traumatismos craneales por malos tratos** con hemorragia intracraneal en los niños pueden manifestarse como hemorragias subdurales o parenquimatosas primarias sin antecedentes aparentes de traumatismos. Los facultativos deberían buscar algunos de los siguientes hallazgos: hematomas sutiles en el cuero cabelludo, supraorbitarios o de las orejas, hemorragias retinianas en múltiples capas y fallo de medro crónico. En los lactantes con hemorragias subdurales deben realizarse radiografías para descartar fracturas. El hematoma epidural casi siempre se debe a traumatismos, como una lesión de la arteria meníngea media asociada típicamente a una fractura craneal. Los hematomas subdurales pueden producirse espontáneamente o tras un traumatismo banal en niños con atrofia cerebral secundaria al estiramiento de las venas puente.

Entre las causas y factores de riesgo de IH (tabla 619.4) están las malformaciones vasculares y los trastornos sistémicos. Las **malformaciones arteriovenosas** son la causa más frecuente de IH subaracnoideo e intraparenquimatoso en la infancia, y pueden aparecer en cualquier región del cerebro. Los recién nacidos con malformaciones de la vena de Galeno pueden presentar insuficiencia cardiaca, macrocefalia progresiva o, en raras ocasiones, hemorragia. En los niños mayores con malformaciones arteriovenosas, el riesgo de hemorragia es de alrededor del 2-4% al año durante toda la vida. En algunos pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales se han detectado mutaciones somáticas en *KRAS.* Otras malformaciones vasculares que dan lugar a IH son los angiomas cavernosos **(cavernomas),** las fístulas arteriovenosas durales y las malformaciones de la vena de Galeno. Las malformaciones cavernosas cerebrales pueden ser esporádicas o familiares (autosómicas dominantes) y asociadas a mutaciones en los genes *CCM1, CCM2* o *CCM3.* Los aneurismas cerebrales constituyen una causa menos frecuente de hemorragia subaracnoidea en los niños y pueden sugerir un trastorno subyacente (p. ej., nefropatía poliquística, endocarditis infecciosa) (fig. 619.5). Una causa frecuente de IH es la hemorragia secundaria a un tumor cerebral previo. Las enfermedades arteriales que suelen provocar ictus isquémicos, como la displasia fibromuscular, vasculitis, disección intracraneal y enfermedad de moyamoya, pueden predisponer también a IH. Otras causas de IH parenquimatoso son la hemorragia hipertensiva y trastornos hematológicos, como la púrpura trombocitopénica, la hemofilia, coagulopatías adquiridas (p. ej., coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia hepática), terapia anticoagulante (p. ej., warfarina) o drogadicción. Los infartos isquémicos pueden sufrir una transformación hemorrágica, sobre todo en la TSVC, y puede ser difícil diferenciarlos de un IH primario.

El tratamiento del IH infantil agudo requiere una intervención neuroquirúrgica urgente en el caso de hemorragias grandes o de expansión rápida. Los mismos principios de la neuroprotección para el cerebro vulnerable sugeri-

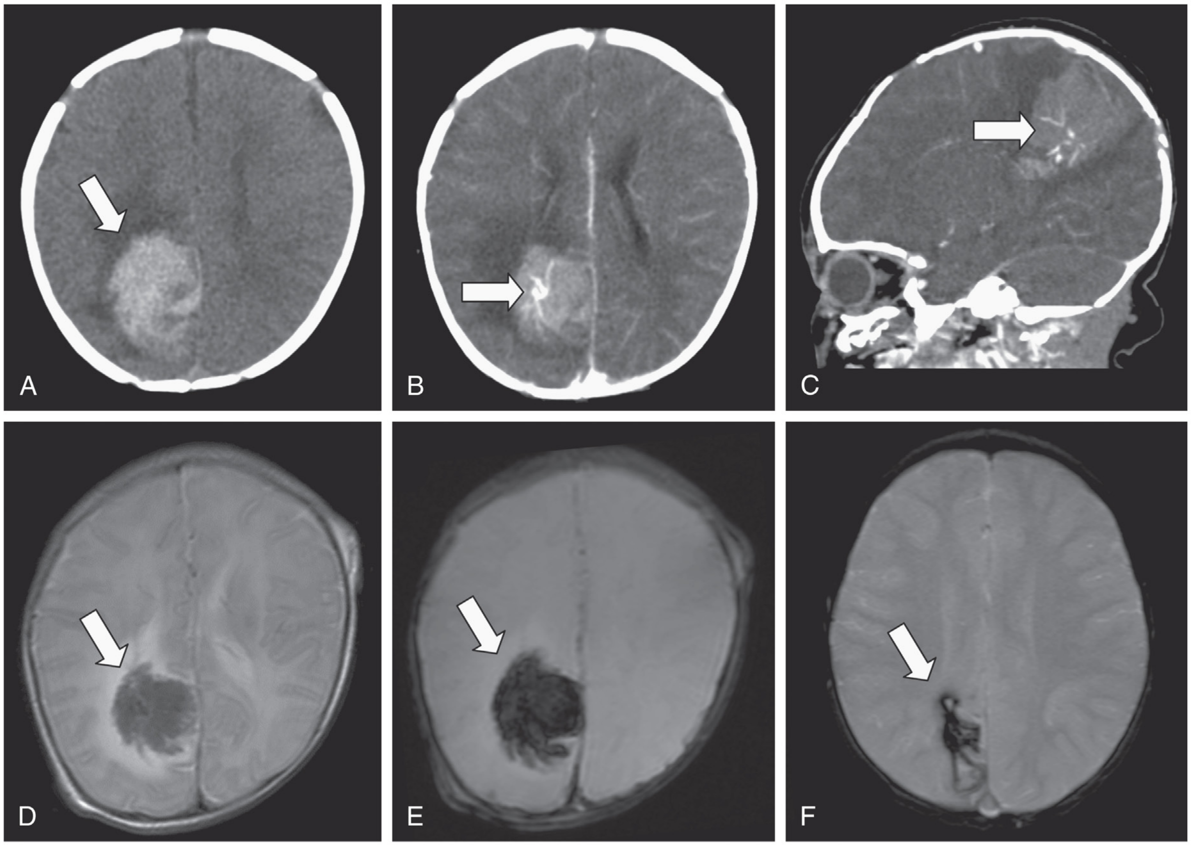

Fig. 619.4 Ictus hemorrágico. Un lactante sano de 1 mes acudió con un comienzo súbito de irritabilidad seguido de convulsiones focales del lado izquierdo. El escáner mediante TC craneal sin contraste demuestra una lesión grande hiperdensa en la región parietal derecha con edema circundante compatible con una hemorragia aguda **(A).** Las TC con contraste axial **(B)** y sagital **(C)** sugieren un agrupamiento anormal de vasos en el centro de la hemorragia, compatible con una malformación arteriovenosa. La RM potenciada en T2 distingue la hemorragia del edema circundante **(D).** RM con eco de gradiente en la fase aguda **(E)** y a los 3 meses **(F)** que demuestra la presencia de productos hemáticos.

Tabla 619.4 Factores de riesgo potenciales de ictus hemorrágico en los niños

CATEGORÍAS PRINCIPALES	EJEMPLOS
Trastorno vascular	Malformaciones arteriovenosas Malformaciones cavernosas («cavernomas») Angiomas venosos y otras anomalías venosas Telangiectasia hemorrágica hereditaria Aneurisma intracraneal Angiomas del plexo coroideo (hemorragia intraventricular pura) Enfermedad/síndrome de moyamoya Vasculitis inflamatoria (v. cap. 619.1) Lesiones de arteriopatía genética (v. cap. 619.1) Neoplasias con vascularización inestable Fármacos/toxinas (cocaína, anfetamina) Trombosis de senos venosos cerebrales
Trastorno sanguíneo	Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico urémico Enfermedad/insuficiencia hepática, coagulopatía Déficit de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido) Coagulopatía intravascular diseminada
Traumatismos	Lesión de la arteria meníngea media (hematoma epidural) Lesión de puentes venosos (hematoma subdural) Hemorragia subaracnoidea Contusiones hemorrágicas (golpe y contragolpe) Traumatismos intencionados (hematomas subdurales de diferentes edades) Yatrógenos (procedimientos neuroquirúrgicos, angiografía) Rotura de quiste aracnoideo

dos en el IIA pueden aplicarse también al IH. Es posible que sea necesario revertir la anticoagulación (p. ej., con vitamina K, plasma fresco congelado), pero el papel de otras intervenciones médicas, como la administración de factor VII, no se ha estudiado en los niños. El riesgo de recurrencia en los niños con lesiones estructurales es notable y es posible que sea necesario realizar estudios de imagen seriados. La reparación definitiva o la resección de la malformación vascular pueden requerir una estrategia combinada con métodos endovasculares intervencionistas y neurocirugía. La evolución del IH en los niños no está estudiado a fondo, pero probablemente dependa del tamaño de la lesión, su localización y su etiología. En comparación con el IIA, la tasa de mortalidad es mayor en el IH, aunque los déficits a largo plazo son menos frecuentes.

El IH neonatal presenta características exclusivas. La ecografía craneal puede detectar muchas hemorragias parenquimatosas neonatales, sobre todo en el lactante prematuro, en el que las hemorragias se localizan a nivel central dentro el cráneo, incluidas la hemorragia de la matriz germinal y la hemo-

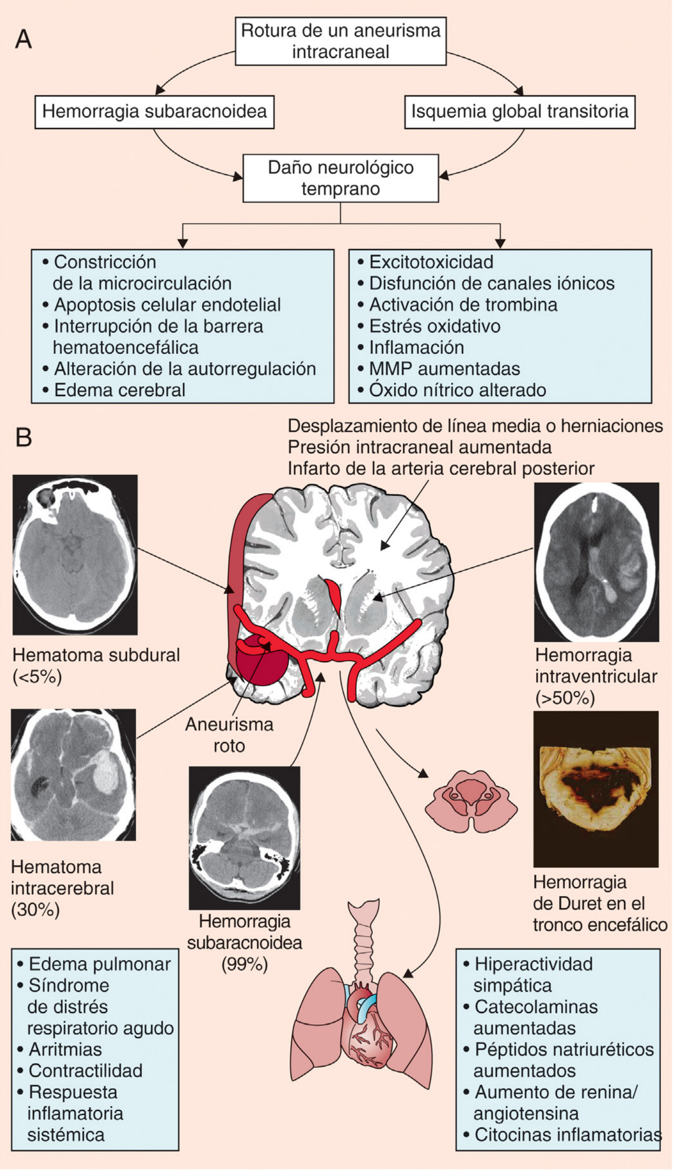

Fig. 619.5 Fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea. La hemorragia en el interior de varios compartimentos (subaracnoidea, intraventricular, intracerebral, subdural) puede producir desplazamiento cerebral, aumento de la presión intracraneal, herniación, hemorragias de Duret en el tronco del encéfalo y la muerte. Los efectos sistémicos de una hemorragia subaracnoidea incluyen complicaciones cardiacas y pulmonares. La lesión cerebral derivada de esta patología se debe inicialmente a una isquemia transitoria global y a los efectos de la hemorragia. Pueden sucederse complicaciones neurológicas diferidas. MMP, metaloproteínas de la matriz. *(De Macdonald RL, Schweizer TA: Spontaneous subarachnoid haemorrhage*, Lancet *389:655-666, 2017, Fig 2.)*

rragia intraventricular y en el cerebelo (v. cap. 120.3). La lesión o hemorragia de la matriz germinal también puede producirse en el periodo intrauterino, lo que provoca un infarto venoso periventricular cuyos síntomas aparecen en las etapas posteriores de la lactancia como hemiparesia congénita. La presencia de sangre subaracnoidea o subdural puede detectarse mediante imagen hasta en el 25% de los recién nacidos a término normales. El término IH está poco estudiado y abarca las etiologías enunciadas anteriormente, pero puede ser idiopático en más del 50% de los casos. La hemorragia intraventricular a término suele ser secundaria a una TSVC profunda, que conlleva implicaciones terapéuticas específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

619.5 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales

Nomazulu Dlamini y Gabrielle A. deVeber

El diagnóstico del ictus en la infancia exige un elevado índice de sospecha, junto con el conocimiento del diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales (tabla 619.5). Un comienzo agudo de un déficit neurológico focal debería considerarse un ictus hasta que no se demuestre lo contrario y sea valorado mediante modalidades de neuroimagen. Sin embargo, el ictus pediátrico debe diferenciarse de otros trastornos seudoictales que pueden precisar su propio tratamiento específico urgente.

MIGRAÑA

Una anamnesis y una exploración física detalladas pueden sugerir a menudo una migraña como la causa del defecto focal agudo. Las auras de las migrañas deberían durar entre 5 y 60 minutos, y resolverse por completo. Los déficits neurológicos asociados con la migraña evolucionan típicamente de forma más lenta en comparación con el ictus, con trastornos sensitivos o debilidad «progresiva» a través de las áreas corporales a lo largo de minutos. Aunque es previsible que evolucione a una cefalea migrañosa, la cefalea puede acompañarse también de un infarto agudo. Además, un grupo infrecuente de subtipos migrañosos pueden producirse sin cefalea y pueden imitar más estrechamente a un ictus en los niños. Estas entidades incluyen la migraña hemipléjica familiar, la migraña basilar y el aura migrañosa sin cefalea. La migraña también puede (rara vez) dar lugar a ictus; en dichos casos, se denomina infarto migrañoso.

CRISIS EPILÉPTICAS

Una actividad epiléptica focal prolongada se sigue a menudo de un periodo de déficit neurológico focal (la denominada **parálisis de Todd**) que suele resolverse rápidamente en cuestión de horas tras la crisis. En muy raras ocasiones, las convulsiones focales pueden manifestarse únicamente con síntomas «negativos» que producen solo hemiparesia u otros déficits neurológicos focales de comienzo agudo. Un antecedente conocido de crisis y los hallazgos del EEG puede ser de gran ayuda. Debería considerarse la neuroimagen urgente en los casos nuevos de crisis focales prolongadas o recurrentes con una paresia de Todd persistente, porque el ictus en los niños a menudo se asocia a crisis epilépticas al inicio.

INFECCIÓN

Las infecciones cerebrales mortales y tratables, como la meningitis bacteriana y la encefalitis herpética, pueden confundirse con ictus. Sin embargo, el comienzo de los síntomas en la infección primaria del SNC suele ser más gradual y menos focalizado, siendo la fiebre una característica constante. Los niños con meningitis bacteriana están expuestos a riesgo de ictus tanto arterial como venoso.

DESMIELINIZACIÓN

La encefalomielitis diseminada aguda, el síndrome clínicamente aislado, la esclerosis múltiple y otros cuadros desmielinizantes pueden manifestarse con defectos neurológicos focales agudos. El inicio de los síntomas y la progresión inicial son más graduales comparados con el comienzo del ictus (esto es, de forma característica en horas o días frente a minutos). Los déficits multifocales o la encefalopatía concurrente en el caso de la encefalomielitis diseminada aguda disminuirían la probabilidad de ictus.

HIPOGLUCEMIA

El descenso agudo de la glucemia puede dar lugar a defectos focales que simulan un ictus. Una hipoglucemia de nueva aparición, en niños por lo demás sanos, es un cuadro infrecuente, pero entre los factores predisponentes están la diabetes insulinodependiente, la insuficiencia suprarrenal, la interrupción de los corticoides y la dieta cetógena.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA GLOBAL

Los descensos generalizados en la perfusión cerebral pueden dar lugar a áreas focales de infartos cerebrales marginales que, cuando son asimétricos, imitan a formas de ictus por oclusión vascular. La lesión isquémica marginal debería ir acompañada por una hipotensión reconocida o por cuadros que predisponen a hipoperfusión cerebral, como sepsis, deshidratación o disfunción cardiaca. Las manifestaciones clínicas incluyen una disfunción cerebral más generalizada y bilateral comparada con el ictus y la localización anatómica del infarto se sitúa en las zonas marginales bilaterales típicas en lugar de hacerlo en un territorio arterial establecido.

Tabla 619.5 Diagnóstico diferencial de los episodios seudoictales en los niños

TRASTORNO	DISTINCIÓN CLÍNICA DEL ICTUS	DISTINCIÓN MEDIANTE IMAGEN DEL ICTUS
Migraña	Síntomas evolutivos o «en marcha», duración breve, resolución completa, cefalea, antecedentes personales o familiares de migraña	Típicamente normal El infarto migrañoso es infrecuente
Crisis*	Síntomas positivos, la parálisis de Todd es poscomicial y limitada	Normal o puede identificar el origen de las crisis (p. ej., malformación, lesión antigua)
Infección	Fiebre, encefalopatía, comienzo gradual, meningismo	Normal o signos de encefalitis/cerebritis, que son típicamente difusos y bilaterales. El ictus isquémico arterial y la trombosis del seno venoso cerebral pueden aparecer en la meningitis bacteriana
Desmielinización	Comienzo gradual, síntomas multifocales, encefalopatía Neuritis óptica o mielitis transversa acompañante	Lesiones multifocales, aspecto característico (p. ej., parcheado en la encefalomielitis diseminada aguda, ovoide en la esclerosis múltiple), localizaciones típicas (p. ej., pericallosa en la esclerosis múltiple), menos probabilidad de mostrar difusión restringida
Hipoglucemia	Factor de riesgo (p. ej., insulinoterapia), relacionada con las comidas, síntomas sistémicos adicionales	Bilateral, simétrica Puede apreciarse difusión restringida Patrón dominante posterior
Infarto marginal debido a encefalopatía isquémico-hipóxica global	Factor de riesgo (p. ej., hipotensión, sepsis, cardiopatía), déficits bilaterales	Restricción de la difusión bilateral, simétrica en las zonas limítrofes entre las arterias principales (zonas marginales)
Encefalopatía hipertensiva (leucoencefalopatía reversible posterior)	Hipertensión documentada, síntomas visuales bilaterales, encefalopatía	Dominante posterior, lesiones parcheadas que afectan a la sustancia gris y a la blanca; habitualmente sin restricción en difusión
Errores congénitos del metabolismo	Retrasos/regresión previas, enfermedad multiorgánica, perfiles bioquímicos anormales	Las lesiones pueden restringir en difusión, pero de forma bilateral, simétrica, no ajustadas a territorios vasculares establecidos. Cambios en la espectroscopia por RM (p. ej., lactato alto en la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoictales)
Vestibulopatía	Síntomas limitados a vértigo, desequilibrio (es decir, sin debilidad). Comienzo gradual	Normal
Ataxia cerebelosa aguda	Comienzo súbito, bilateral, simétrico de ataxia posviral	Normal
Canalopatía	Grupo sindrómico de síntomas no localizados a una sola lesión. Comienzo gradual con evolución progresiva	Normal
Hemiplejía alternante	Antecedentes de episodios contralaterales Coreoatetosis/distonía	Normal

*Las crisis, no obstante, pueden ser el heraldo del inicio de un verdadero ictus.

ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA

El síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior se observa en niños con hipertensión, a menudo en el contexto de una elevación aguda de la presión arterial. La afectación se limita selectivamente a las regiones posteriores, lo que posiblemente causa síntomas de disfunción visual cortical bilateral, junto con encefalopatía y crisis epilépticas.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

La miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y los episodios seudoictales (MELAS; v. cap. 616.2) constituyen el ejemplo clásico, aunque otras enfermedades mitocondriales pueden parecerse a un ictus. Las características que están a favor del MELAS incluyen el antecedente de regresión del desarrollo, las lesiones posteriores (y a menudo bilaterales) que no respetan los territorios vasculares en la RM y la elevación del ácido láctico en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (en la espectroscopia por RM). A diferencia de estos tipos de «infarto metabólico», los niños con enfermedad de Fabry (v. cap. 631.6), hiperhomocisteinemia y homocistinuria (v. cap. 103.4) corren el riesgo de desarrollar un ictus isquémico verdadero.

VESTIBULOPATÍA Y ATAXIA

El comienzo agudo de vértigo y/o ataxia puede confundirse con un ictus cerebeloso o del tronco del encéfalo. Puede ser tranquilizadora la realización de pruebas simples a pie de cama de la función vestibular con una función, por lo demás intacta, del tronco del encéfalo. Este diagnóstico diferencial incluye la neuropatía vestibular aguda, la laberintitis vírica y los vértigos paroxísticos benignos, así como la ataxia cerebelosa aguda y las ataxias episódicas.

CANALOPATÍAS

Se describen un número creciente de mutaciones de los canales iónicos del sistema nervioso que se caracterizan por defectos neurológicos focales súbitos, simulando por tanto un ictus. Entre ellos están los síndromes migrañosos anteriormente mencionados, así como un listado creciente de ataxias episódicas. Un antecedente familiar sólido debe suscitar la sospecha, pero en la mayoría de los casos se necesitan estudios adicionales.

HEMIPLEJÍA ALTERNANTE DE LA INFANCIA

La hemiplejia alternante de la infancia se manifiesta típicamente durante la lactancia tardía con episodios intermitentes agudos de hemiplejía que alternan de un lado del cuerpo al otro. La hemiplejía persiste desde minutos hasta semanas y a continuación se resuelve de forma espontánea. En la extremidad hemiparética suele observarse coreoatetosis o movimientos distónicos. Los signos experimentan regresión espontáneamente con el sueño, pero recidivan al despertarse. Los niños afectados también pueden experimentar ataques súbitos de eritema y calor (esto es, rubefacción) o de palidez inusual cutánea durante o de forma separada de los episodios de hemiplejia. Casi todos los individuos afectados padecen algún grado de retraso del desarrollo y de discapacidad intelectual que de forma característica progresa a lo largo del tiempo. Deben realizarse pruebas de neuroimagen, incluida una angiorresonancia, para descartar la enfermedad de moyamoya. La hemiplejía alternante de la infancia está ligada con mutaciones del gen *ATP1A3*.

Capítulo 620
Vasculitis del sistema nervioso central

Sona Narula, Anusha K. Yeshokumar y Brenda L. Banwell

Las enfermedades cerebrales inflamatorias mediadas por mecanismos autoinmunitarios son una etiología conocida de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en niños y adultos. Entre ellas se incluyen la vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC), la vasculitis secundaria del SNC y la encefalitis autoinmunitaria (fig. 620.1; v. cap. 616.4).

La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) es la etiología subyacente de un amplio espectro de síntomas neurológicos y psiquiátricos en la infancia. Los criterios característicos de la vasculitis primaria del SNC infantil (VPSNCi) son 1) déficits neurológicos focales y/o difusos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos en un niño de hasta 18 años, **más** 2) evidencia angiográfica y/o histológica de vasculitis **en ausencia de** 3) una afección sistémica subyacente que cause o imite los hallazgos. Dos grandes categorías de VPSNCi se distinguen en función del tamaño predominante del vaso afectado: VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre y VPSNCi de vasos de pequeño calibre. La VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se diagnostica por la presencia en la angiografía de características de inflamación de la pared de los vasos, tumefacción y edema de dicha pared, y estenosis luminal como consecuencia. En función de la evolución clínica y de la distribución correspondiente de estenosis de los vasos en el árbol vascular del SNC, los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre se clasifican como un subtipo monofásico no progresivo (VPSNCiNP) o un subtipo progresivo (VPSNCiP). Este último se caracteriza por inflamación crónica progresiva de la pared vascular que afecta a los segmentos proximal y distal de los vasos en uno o ambos hemisferios. Por el contrario, la VPSNCiNP es una enfermedad monofásica; la inflamación vascular se produce según una distribución característica y se limita a los segmentos vasculares proximales de la arteria cerebral anterior y/o media y/o la arteria carótida interna distal de un hemisferio. La VPSNCi de vasos de pequeño calibre (VPSNCiVPC) se considera una enfermedad progresiva; el diagnóstico se confirma mediante biopsias cerebrales porque la angiografía es normal.

La vasculitis secundaria del SNC infantil puede afectar a todos los segmentos de los vasos cerebrales y puede ocurrir en el contexto de infecciones o enfermedades reumáticas o inflamatorias de otro tipo, o deberse a la irritación vascular sistémica o local (tabla 620.1). Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la vasculitis secundaria del SNC son las mismas que las de la VPSNC. La vasculitis secundaria del SNC se distingue de la forma primaria, en gran parte, por las manifestaciones de la enfermedad vasculítica sistémica subyacente que no implican al SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la VPSNC se desconocen. En el pasado, la mayoría de los niños se diagnosticaba en la autopsia. El mayor conocimiento por parte de los médicos, los mejores marcadores diagnósticos, unas técnicas de neuroimagen sensibles y las biopsias cerebrales han aumentado drásticamente el número de diagnósticos y han reducido las tasas de mortalidad. El estudio de la epidemiología de la VPSNC sigue siendo complicado: la enfermedad tiene muchas denominaciones, como vasculitis aislada del SNC, vasculitis cerebral transitoria, angiopatía posvaricela y arteriopatía cerebral focal. Además, los niños se diagnostican a menudo con su fenotipo clínico de presentación, como ictus, trastorno del movimiento, psicosis o deterioro cognitivo. Dentro de los fenotipos clínicos, como ictus isquémico arterial o estado epiléptico en niños sin epilepsia preexistente, la VPSNCi se debe considerar una etiología importante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la vasculitis del SNC infantil requiere un alto nivel de sospecha porque cualquier presentación neurológica o psiquiátrica puede deberse a una vasculitis subyacente del SNC. El fenotipo clínico resultante puede proporcionar pistas sobre el tamaño de los segmentos vasculares afectados principalmente y del subtipo de VPSNCi: la mayoría de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre presentan características de

Tabla 620.1 Causas de vasculitis secundaria del SNC
INFECCIONES VIRALES
Virus de la varicela-zóster, VIH, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, parvovirus B19
INFECCIONES BACTERIANAS
Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae, Rickettsia spp.
INFECCIONES FÚNGICAS
Aspergilosis, mucormicosis, coccidioidomicosis, candidiasis
INFECCIONES PARASITARIAS
Cisticercosis
VASCULITIS SISTÉMICAS
Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Behçet, poliarteritis nudosa, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, enfermedad de Degos
ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo
MISCELÁNEA
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neurosarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad del injerto contra el huésped, endocarditis bacteriana, meningitis bacteriana aguda, vasculitis del SNC inducida por fármacos (cocaína, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina)

De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, *Lancet* 380:767-776, 2012.

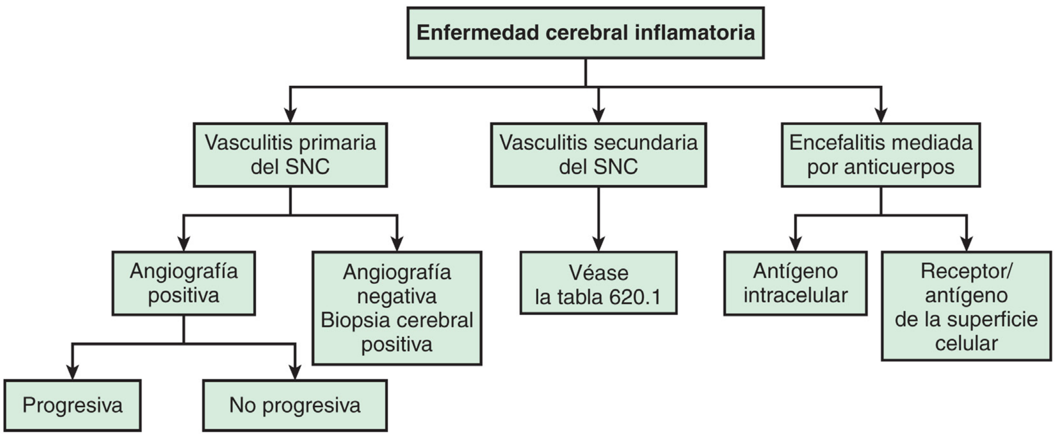

Fig. 620.1 Algoritmo para la clasificación de las vasculitis del SNC dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias cerebrales inmunomediadas.

ictus isquémico arterial. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia, parálisis facial, afasia o cualquier otro déficit específico de la motricidad gruesa o fina, pueden deberse a la inflamación de vasos de gran calibre que cause estenosis y una disminución del aporte sanguíneo a áreas funcionales específicas del cerebro. Al principio, estos déficits focales aparecen y desaparecen; incluso pueden resolverse brevemente sin intervención terapéutica, por lo que pueden pasarse por alto fácilmente. Las cefaleas pueden ser un síntoma de la enfermedad vascular y se describen con frecuencia en la VPSNCi. La aparición reciente de una cefalea en niños sin antecedentes familiares de migraña puede ser una pista diagnóstica. La disfunción cognitiva en la VPSNCi a menudo consta de pérdida de la función ejecutiva superior, dificultades de concentración, problemas de memoria y aprendizaje, conducta atípica o cambios de personalidad, así como pérdida de control social y emocional. Las crisis epilépticas son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, ya que más del 80% de los niños con VPSNCiVPC debuta con crisis. A menudo hay una desconexión entre la presentación clínica y los hallazgos electroencefalográficos del niño. En muchos centros, el estado epiléptico refractario se identifica cada vez más como fenotipo de presentación de la VPSNCiVPC. La neuritis óptica y la enfermedad de la médula espinal también se observan en la VPSNCiVPC.

Los síntomas constitucionales de fiebre o fatiga pueden apuntar hacia una enfermedad sistémica subyacente que cause una vasculitis secundaria del SNC. Todos los niños con vasculitis del SNC sospechada o confirmada requieren una evaluación cuidadosa para descartar una enfermedad sistémica asociada.

DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en considerar la vasculitis como posible etiología de los déficits neurológicos y/o síntomas psiquiátricos recién adquiridos (tabla 620.2). La probabilidad de que se trate de una vasculitis del SNC en general y de un subtipo específico de vasculitis del SNC en particular depende de las características demográficas del paciente, de los síntomas/signos del SNC y no SNC de la presentación clínica, de los síntomas precedentes y del modo de inicio de la enfermedad. La VPSNCiVPC se observa con más frecuencia en niñas de cualquier edad, mientras que la VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene un predominio masculino claro. Las crisis comiciales son un sello distintivo de la VPSNCiVPC, mientras que los ictus a menudo reflejan inflamación de los vasos de gran/mediano calibre. Los marcadores de laboratorio de vasculitis suelen ser la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el hemograma completo, pero los marcadores inflamatorios carecen de sensibilidad y especificidad en la VPSNCi, sobre todo cuando el SNC se ve afectado de forma aislada. Más del 50% de los niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre tiene marcadores inflamatorios normales en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la mayoría de los niños con VPSNCiVPC presenta una elevación de leve a moderada de dichos marcadores. El antígeno del factor de von Willebrand, una proteína derivada de las células endoteliales, se ha propuesto como biomarcador de vasculitis, pues se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad en la VPSNCi. Puede ser especialmente importante distinguir la VPSNCiVPC de las enfermedades desmielinizantes. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra anomalías hasta en el 90% de los pacientes con VPSNCiVPC y en menos de la mitad de los pacientes con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre. Dentro de este último grupo, los niños con el subtipo progresivo tienen mayor probabilidad de presentar anomalías en el LCR, como presión de apertura alta, elevación del recuento de células en el LCR (por lo general, con predominio de linfocitos) y elevación de las proteína en el LCR. Las bandas oligoclonales se observan en el 20% de los niños con VPSNCiVPC. Pocas veces se detectan en otros subtipos. La encefalitis autoinmunitaria (v. cap. 616.4) es uno de los diagnósticos diferenciales clave de la VPSNCiVPC.

Las pruebas de neuroimagen son una modalidad diagnóstica muy útil para la VPSNCi. Las lesiones parenquimatosas pueden ser de tipo inflamatorio o isquémico, y se visualizan mejor mediante RM, incluidas las secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) y las imágenes potenciadas en difusión (fig. 620.2). Las lesiones del SNC en niños con VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre son, predominantemente, de tipo isquémico y se restringen a grandes territorios vasculares. Por el contrario, las lesiones que se observan en la RM en niños con VPSNCiVPC no se limitan a los principales territorios vasculares; las lesiones son, principalmente, inflamatorias y pueden realzar con contraste. En este subtipo se observa con frecuencia un realce meníngeo focal o generalizado si las pruebas de imagen se realizan antes del tratamiento inmunosupresor.

La evidencia de estenosis vascular confirma el diagnóstico de los subtipos de VPSNCi de vasos de gran/mediano calibre; no se requieren biopsias cerebrales. Se puede obtener información importante sobre la actividad de la enfermedad a partir de los estudios con gadolinio de la pared vascular. Dicha pared de un vaso cerebral inflamado en los subtipos de VPSNCi activa de vasos de gran/mediano calibre está engrosada y realza con el contraste. También puede ser útil la captación de la pared vascular para valorar la evolución de la actividad de la enfermedad. La angiografía convencional, en comparación con la angiorresonancia, tiene mayor sensibilidad para la detección de estenosis vascular en los segmentos vasculares distales, la circulación posterior y en niños muy pequeños. Las pruebas de imagen de la pared vascular suelen ser normales en niños con VPSNCiVPC, lo que a veces obliga a realizar una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo. Los estudios del flujo sanguíneo regional o las pruebas terapéuticas con fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores son alternativas no quirúrgicas que no proporcionan información diagnóstica específica. Las biopsias deben dirigirse a las áreas funcionales de bajo riesgo identificadas en la RM. En el contexto clínico apropiado, las biopsias de zonas no lesionales tienen un alto rendimiento para confirmar el diagnóstico de VPSNCiVPC. Los hallazgos característicos en la VPSNCiVPC son un infiltrado intramural y/o perivascular por células mononucleares, los signos de activación endotelial y la activación de astrocitos reactivos. La gliosis y la desmielinización perivascular son datos característicos de la enfermedad de larga evolución. También se han descrito lesiones hemorrágicas. Los hallazgos que suelen observarse en la VPSNC en adultos, como los granulomas o la necrosis de la pared vascular, pocas veces aparecen en niños con VPSNCiVPC. En los niños, el rendimiento diagnóstico de la biopsia cerebral se ha comunicado hasta en el 70%. El rendimiento diagnóstico puede mejorar si la biopsia incluye las meninges y sustancia gris y blanca,

Tabla 620.2 Evaluación diagnóstica propuesta de la sospecha de vasculitis primaria del SNC infantil

1. Evaluación clínica: síntoma o déficit recién adquirido en un niño previamente sano
   - Déficit neurológico focal: hemiparesia, hemianestesia, afasia, ataxia, anomalía de los movimientos, parestesia, parálisis facial, pérdida de visión, síntomas de la médula espinal, otros
   - Crisis epilépticas o estado epiléptico (refractario)
   - Déficit neurológico difuso, incluido el deterioro cognitivo con pérdida de las funciones ejecutivas superiores, dificultades de concentración, problemas de aprendizaje o de memoria, cambios de conducta o de personalidad, pérdida de habilidades sociales o del control emocional/de impulsos, otros
   - Cefaleas
   - Síntomas de meningitis, anomalías del nivel de conciencia
   - Síntomas psiquiátricos, incluidas las alucinaciones

   Enfoque del diagnóstico diferencial:
   - Enfermedad subyacente de la que se sepa que causa, se asocia o simula una vasculitis del SNC: comprobar todas las características clínicas potenciales
2. Pruebas de laboratorio
   - Marcadores inflamatorios sanguíneos: proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular y hemograma completo
   - Marcadores endoteliales: antígeno del factor de von Willebrand (FvW)
   - Marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR): presión de apertura, recuento celular, proteína, bandas oligoclonales

   Enfoque del diagnóstico diferencial:
   - Infecciones/inflamación postinfecciosa: cultivos, serologías, tinción de Gram
   - Encefalitis autoinmunitaria: comprobar los anticuerpos antineuronales en el LCR y la sangre
   - Inflamación sistémica/enfermedad reumática: marcadores de laboratorio característicos, como el complemento, autoanticuerpos
   - Enfermedades tromboembólicas: perfil procoagulante
3. Pruebas de neuroimagen
   - Imagen parenquimatosa mediante RM:
   - Lesiones inflamatorias: secuencias T2/inversión-recuperación con atenuación de fluidos más contraste con gadolinio (realce de la lesión)
   - Lesiones isquémicas: imágenes potenciadas en difusión/mapa del coeficiente de difusión aparente
   - Pruebas de imagen vasculares
4. Biopsia cerebral

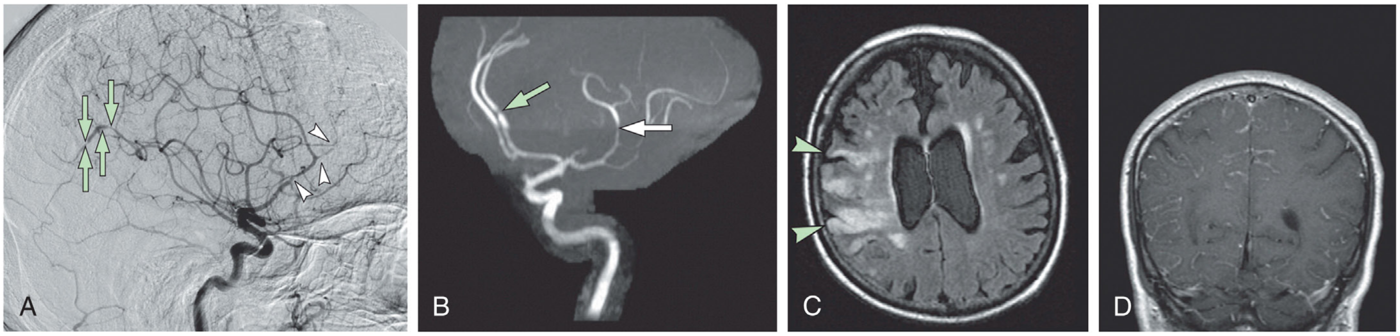

Fig. 620.2 Pruebas de imagen en pacientes con vasculitis primaria del SNC. **A,** Angiografía cerebral que muestra estenosis y dilatación alternantes de la arteria cerebral media *(flechas)* y de la arteria cerebral anterior *(puntas de flecha)*. **B,** Angiografía por RM cerebral que muestra una estenosis de un segmento corto de la arteria cerebral anterior *(flecha verde)* y una estenosis de la arteria cerebral media distal *(flecha blanca)*. **C,** RM en secuencia de inversión-recuperación con atenuación de fluidos que muestra una gran anomalía en el hemisferio cerebral derecho compatible con isquemia *(puntas de flecha)*. **D,** La RM muestra un realce leptomeníngeo difuso, asimétrico, nodular y lineal, con una afectación solo ligera de la duramadre. *(De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis,* Lancet *380:767-776, 2012, Fig 2.)*

Tabla 620.3 Características de la vasculitis primaria del SNC y del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

	VPSNC	SVCR
Factor precipitante	Ninguno	Inicio en el posparto o después de la exposición a sustancias vasoactivas
Inicio	Evolución progresiva más insidiosa	Inicio agudo seguido de evolución monofásica
Cefaleas	Crónicas y progresivas	Agudas, tipo «en estallido»
Hallazgos en el LCR	Anomalías (leucocitosis e hiperproteinorraquia)	Normales o casi normales
RM	Anomalías en casi todos los pacientes	Normal en el 70% de los pacientes
Angiografía	Posiblemente normal; de lo contrario, anomalías difusas que son indistinguibles del SVCR; las estenosis arteriales irregulares y asimétricas o múltiples oclusiones son más sugestivas de VPSNC; las anomalías podrían ser irreversibles	Siempre anormal, aspecto en rosario de las arterias cerebrales; las anomalías son reversibles en 6-12 semanas
Biopsia cerebral	Vasculitis	Sin cambios vasculíticos
Tratamiento farmacológico	Prednisona con o sin agentes citotóxicos	Nimodipino

LCR, líquido cefalorraquídeo; SVCR, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; VPSNC, vasculitis primaria del SNC.
De Salvarani C, Brown Jr. RD, Hunder GG: Adult primary central nervous system vasculitis, *Lancet* 380:767-776, 2012, Table 2.

y si se realiza antes de iniciar la inmunosupresión. En adultos, un estudio reciente observó que el rendimiento diagnóstico de las biopsias para una VPSNC era del 11%, observándose un diagnóstico alternativo identificado en alrededor del 30% de los casos. En este estudio, las biopsias más pequeñas y los procedimientos cerrados eran diagnósticos con menor probabilidad y se producían complicaciones relacionadas con la biopsia en el 16% de los pacientes.

Se deben tener en cuenta los trastornos que pueden aparecer en adolescentes y adultos jóvenes, y que producen el síndrome de vasoconstricción reversible. Entre ellos se incluyen la migraña, el vasoespasmo inducido por fármacos y la angiopatía del posparto. Diferenciar la vasculitis es importante para el tratamiento y el pronóstico (tabla 620.3).

TRATAMIENTO

Los corticoides son el pilar del tratamiento inmunosupresor agudo de la VPSNCi. Inicialmente suele administrarse un tratamiento i.v. corto. El tratamiento antitrombótico también es importante, sobre todo en los subtipos de VPSNCi de gran/mediano calibre, porque los niños tienen un riesgo elevado de eventos isquémicos recidivantes. Se deberían plantear diferentes regímenes terapéuticos para los distintos subtipos de VPSNCi. La VPSNCi no progresiva es una enfermedad inflamatoria monofásica que presenta el mayor riesgo de pronóstico neurológico desfavorable. La inflamación de la pared vascular provoca estenosis proximal intensa y un riesgo alto de recurrencia de ictus. Se suelen administrar ciclos cortos de corticoides en dosis altas, seguidos de un ciclo de 6-12 semanas de esteroides orales en dosis descendente. No suelen utilizarse agentes inmunosupresores de segunda línea. Todos los niños requieren tratamiento antitrombótico, aunque no existe un régimen unificado. Muchos centros utilizan inicialmente heparina de bajo peso molecular seguida de un tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Cuando se realiza una nueva prueba de imagen de seguimiento a los 3 meses, los niños deben mostrar una estabilidad o mejoría de la enfermedad vascular, no debe haber nuevos segmentos vasculares afectados ni tampoco evidencia de realce de la pared con el contraste. En ese momento, el tratamiento inmunosupresor suele interrumpirse y solo se mantienen los agentes antiplaquetarios.

La VPSNCi y la VPSNCiVPC progresivas se consideran subtipos de vasculitis progresivas crónicas que requieren un ciclo prolongado de inmunosupresión combinada. Inicialmente se utilizan los corticoides a dosis altas seguidos de corticoides orales a largo plazo con una reducción lenta de la dosis. Muchos centros utilizan un protocolo de inducción-mantenimiento añadiendo ciclofosfamida i.v. a los corticoides (durante 6 meses), seguida de micofenolato mofetilo u otros agentes de segunda línea orales durante el tratamiento de mantenimiento (generalmente, 18 meses). Además, hay estudios observacionales emergentes que sugieren la eficacia del rituximab como el tratamiento inicial de inducción. El tratamiento sintomático es esencial, incluidos los antiepilépticos o los fármacos psicotrópicos si es necesario. El tratamiento de soporte consiste en protección del tejido óseo con calcio y vitamina D, la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y protección de la mucosa gástrica según se precise.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la VPSNCi ha mejorado significativamente. En la VPSNCi, se piensa que el riesgo de recurrencia de ictus es alto en pacientes en los que se observa una progresión de la imagen vascular a los 12 meses (sobre todo si ha habido progresión y mejoría al mismo tiempo en diferentes vasos).

Algunos protocolos terapéuticos de la VPSNCiVPC se asocian a buenos resultados, definidos como la ausencia de déficits neurológicos funcionales en dos terceras partes de los niños. Los niños que presentan un estado epiléptico y VPSNCiVPC tienen el peor resultado cognitivo. Es ideal la asistencia multidisciplinaria que implique neurología, reumatología, hematología y rehabilitación, ya que puede mejorar la evolución.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 621

Infecciones del sistema nervioso central

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La infección del sistema nervioso central (SNC) es una causa significativa de morbilidad y de mortalidad en niños. La identificación de infecciones del SNC puede ser complicada para los clínicos porque los síntomas son inespecíficos en los lactantes más pequeños y un diagnóstico diferido o erróneo contribuye a las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a estas enfermedades. Durante las tres últimas décadas, la implementación de vacunas conjugadas múltiples ha reducido en gran medida la incidencia de infección bacteriana del SNC. No obstante, las infecciones víricas continúan siendo una causa significativa de patología del SNC, además de patógenos bacterianos atípicos, hongos y parásitos que también contribuyen a un número más pequeño de casos de infecciones del SNC pediátricas.

Si no tenemos en cuenta la etiología, muchos de los pacientes con una infección aguda del SNC tienen unas manifestaciones clínicas similares. Los **síntomas frecuentes** incluyen cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, fotofobia, inquietud, alteración del nivel de conciencia e irritabilidad. Los **signos más habituales** de infección del SNC, incluyen fiebre, dolor y rigidez cervical, signos neurológicos focales, crisis epilépticas, obnubilación y coma. La gravedad y constelación de los signos están determinadas por las interacciones del huésped y el agente patógeno, y la región afectada del SNC.

Históricamente, la infección del SNC ha sido clasificada según el tejido afectado. Una meningitis describe una afectación principal de las meninges, mientras que la encefalitis indica una afectación parenquimatosa cerebral. Sin embargo, estos límites anatómicos pueden ser indistinguibles durante una infección y los pacientes pueden mostrar evidencia de una afectación tanto meníngea como parenquimatosa. Términos como meningoencefalitis pueden describir mejor infecciones difusas del SNC por agentes patógenos como virus. El absceso cerebral es el ejemplo más común de una infección focal del SNC (v. cap. 622).

El diagnóstico de una infección difusa del SNC depende de una combinación de neuroimagen y análisis completo del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante cultivo, PCR y métodos serológicos. A la espera de muchas de estas pruebas, los estudios estándar del LCR aportan datos iniciales que ayudan a diferenciar infecciones bacterianas de las víricas. La tabla 621.1 aporta una revisión de las anomalías características del LCR en diferentes trastornos del SNC.

Tabla 621.1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH_2O)	LEUCOCITOS (mm^3)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Normal	<28	<5, ≥75% linfocitos En neonatos: <20	20-45	>50 (o 75% de la glucemia)	
FORMAS FRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis bacteriana aguda	Generalmente elevada	100-10.000 o más; generalmente, 300-2.000; predominan los PMN	Generalmente, 100-500	Disminuida, generalmente, <40 (o <50% de la glucosa sérica)	Microorganismos detectables en Gram y aislados en el cultivo
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Normal o elevada	5-10.000; generalmente, PMN, pero pueden predominar las células mononucleares si ha sido parcialmente tratada durante un largo periodo de tiempo	Generalmente, 100-500	Normal o disminuida	Microorganismos detectables en Gram El tratamiento parcial puede esterilizar el LCR. Ensayos basados en PCR pueden detectar ADN bacteriano
Meningitis o meningoencefalitis víricas	Normal o ligeramente elevada	Raro >1.000 células. La encefalitis equina oriental y la coriomeningitis linfocitaria pueden presentar un recuento celular de varios miles. PMN precoces, pero predominio de mononucleares durante la mayor parte de la evolución	Generalmente, 50-200	Generalmente, normal; puede disminuir a <40 en algunas infecciones víricas, sobre todo en la parotiditis (15-20% de los casos)	La encefalitis por el VHS se sospecha por crisis comiciales focales o por hallazgos focales en la RM o en el EEG. La mayoría de los arbovirus se detectan por serología. La mayoría del resto se detectan por PCR en el LCR
FORMAS INFRECUENTES DE MENINGITIS					
Meningitis tuberculosa	Generalmente, elevada	10-500; precozmente, PMN, pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución	100-3.000; pueden ser más elevadas en presencia de bloqueo	<50 en la mayoría de los casos; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Los microorganismos ácido-alcohol resistentes raramente se observan en la tinción. Se requieren volúmenes grandes de LCR para recuperar los organismos. *Mycobacterium tuberculosis* puede detectarse mediante la PCR en el LCR
Meningitis fúngica	Generalmente elevada	5-500; PMN precozmente, pero las células mononucleares predominan durante la mayor parte de la evolución. A la meningitis criptocócica le puede faltar pleocitosis. La meningitis coccidioide puede tener eosinofilia	25-500	<50; disminuye con el tiempo si no se instaura tratamiento	Puede observarse la formación de levaduras. Los organismos pueden recuperarse mediante cultivo. El antígeno criptocócico (en el LCR y el suero) puede ser positivo en la infección criptocócica
Sífilis (aguda) y leptospirosis	Generalmente, elevada	50-500; predominan los linfocitos	50-200	Generalmente, normal	Serología en el LCR positiva. Las espiroquetas no son demostrables mediante tinción ni cultivo; el examen en campo oscuro puede ser positivo

Tabla 621.1 Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en los trastornos del sistema nervioso central *(cont.)*

ENFERMEDAD	PRESIÓN (cmH_2O)	LEUCOCITOS (mm^3)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)	COMENTARIOS
Meningoencefalitis amebiana *(Naegleria)*	Elevada	1.000-10.000 o más; predominan los PMN	50-500	Normal o ligeramente disminuida	Las amebas móviles pueden observarse mediante microscopia de gota del LCR
ABSCESOS CEREBRALES Y FOCOS PARAMENÍNGEOS					
Absceso cerebral	Generalmente, elevada	5-200; LCR raramente acelular; predominan linfocitos; si el absceso se abre al ventrículo, predominan PMN y el recuento celular puede alcanzar >100.000	75-500	Normal a menos que el absceso se abra al sistema ventricular	Cultivos positivos solo en el 24% de los casos a menos que el absceso se abra al sistema ventricular
Empiema subdural	Generalmente, elevada	100-5.000; predominan los PMN	100-500	Normal	No microorganismos en tinción ni cultivo a menos que exista meningitis; los microorganismos se detectan mediante punción del líquido subdural
Absceso epidural cerebral	Normal o ligeramente elevada	10-500; predominan los linfocitos	50-200	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Absceso epidural espinal	Generalmente, baja, con bloqueo espinal	10-100; predominan los linfocitos	50-400	Normal	No se observan microorganismos en la tinción ni el cultivo
Química (fármacos, quistes dermoides, contraste de mielografía)	Generalmente, elevada	100-1.000 o más; predominan los PMN	50-100	Normal o ligeramente disminuida	Pueden observarse células epiteliales en el LCR mediante el uso de luz polarizada en algunos niños con dermoides rotos
CAUSAS NO INFECCIOSAS					
Sarcoidosis	De normal a ligeramente elevada	0-100; mononucleares	40-100	Normal	Sin hallazgos específicos
Lupus eritematoso sistémico con afectación del SNC	Ligeramente elevada	0-500; generalmente, predominan los PMN; pueden estar presentes linfocitos	100	Normal o ligeramente disminuida	No microorganismos en la tinción ni el cultivo. Anticuerpos antineuronales y antiproteína P ribosomal positivos en LCR
Tumor, leucemia	Desde poco elevada hasta muy alta	0-100 o más; mononucleares o células blásticas	50-1.000	Normal o disminuida (20-40)	La citología puede ser positiva
Encefalomielitis aguda diseminada	Normal o elevada	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	La RM ayuda en el diagnóstico
Encefalitis autoinmunitaria	Normal	~100 linfocitos	Normal o elevada	Normal	Anticuerpos anti-NMDAR positivos (el LCR es más sensible que el suero)

EEG, electroencefalograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; VHS, virus del herpes simple.

621.1 Meningitis bacteriana aguda después del periodo neonatal

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningitis bacteriana es una de las infecciones pediátricas más graves. Se asocia con una alta tasa de complicaciones agudas y con un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Sin embargo, la utilización de antibióticos y vacunas contra las causas de meningitis más frecuentes ha alterado significativamente el espectro de la enfermedad que actualmente observan los clínicos. En los años ochenta del siglo pasado, las causas más frecuentes de meningitis bacteriana en niños mayores de 1 mes en Estados Unidos eran *Haemophilus influenzae* de tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. La incidencia de meningitis causada por estos tres organismos ha disminuido significativamente en los países que han introducido una inmunización universal contra estos patógenos y ahora *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en Estados Unidos. Como demostración del impacto de la vacunación en Estados Unidos, la enfermedad invasiva por *H. influenzae* aparecía en 67-129 casos por 100.000 niños menores de 5 niños en la década de 1980. En 2014, las enfermedades asociadas a *H. influenzae* eran excepcionalmente raras; solo hubo un total de 40 casos invasivos en Estados Unidos (0,19 casos por 100.000 niños <5 años).

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los principales factores de riesgo de meningitis bacteriana es la ausencia de inmunidad previa a agentes patógenos y serotipos específicos, que se refleja en la incidencia más alta de meningitis en lactantes más pequeños. Otros factores de riesgo adicional incluyen colonización reciente por bacterias patógenas, estar en contacto estrecho con otras personas (en el hogar, guarderías, residencias universitarias, barracones militares) que tienen enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis* o *H. influenzae* de tipo b, hacinamiento, pobreza, raza negra o indios norteamericanos, y sexo masculino. El modo de transmisión de estos patógenos es por contacto interpersonal a través de las secreciones o gotitas de las vías respiratorias. El riesgo de meningitis es mayor en los lactantes y en niños pequeños con bacteriemia oculta; el riesgo es mayor para el meningococo (85 veces) y el *H. influenzae* de tipo b (12 veces) en comparación con el neumococo.

Las poblaciones americanas nativas y los esquimales exhiben una incidencia más alta de meningitis bacteriana porque estas poblaciones tienen alterada la producción de inmunoglobulinas en respuesta a los agentes patógenos encapsulados. Las deficiencias del sistema del complemento (C5-C8) se asocian a infecciones meningocócicas recurrentes y los defectos del sistema de la properdina se relacionan con un riesgo significativo de enfermedad meningocócica letal. La disfunción esplénica (p. ej., en la anemia de células falciformes) o la asplenia (debida a traumatismo o defecto congénito) se asocian a un riesgo elevado de meningitis neumocócica,

por *H. influenzae* de tipo b, y a sepsis y meningitis meningocócica. Los déficits de linfocitos T (congénitos o adquiridos por quimioterapia, SIDA o neoplasias malignas) se asocian a mayor riesgo de infecciones del SNC por *Listeria monocytogenes*.

El riesgo de meningitis neumocócica está aumentado en niños con una fístula congénita o adquirida de LCR a través de una barrera mucocutánea, como un seno dural lumbar, defectos craneales o faciales de la línea media (lámina cribosa), fístulas del oído medio (lámina del pie del estribo) o del oído interno (ventana oval, conducto auditivo interno, acueducto coclear) o las fístulas del LCR a través de una rotura de las meninges tras una fractura craneal basal o en otro lugar. El riesgo de meningitis bacteriana neumocócica ha aumentado tradicionalmente en más de 30 veces en niños con implantes cocleares, aunque los avances en el diseño de los implantes han reducido este riesgo. El seno dérmico lumbosacro y el mielomeningocele están relacionados con meningitis bacteriana estafilocócica, anaeróbica y con meningitis por agentes gramnegativos entéricos. Las infecciones de las derivaciones del LCR aumentan el riesgo de meningitis debida a *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa-negativas), *Propionibacterium* spp. y otras bacterias de virulencia menor que típicamente colonizan la piel.

Streptococcus pneumoniae

Véase también el capítulo 209.

Aunque se ha reducido la incidencia de meningitis neumocócica, *S. pneumoniae* continúa siendo el patógeno identificado con más frecuencia en meningitis bacteriana en Estados Unidos y en otros países que han adoptado estrategias de vacunación similares. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7) se introdujo en el calendario vacunal rutinario de Estados Unidos en el año 2000 y contenía los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, responsables del ~85% de las infecciones neumocócicas invasivas en el país. Se siguió de un descenso drástico de las tasas de meningitis neumocócica, desde 8,2 casos por 100.000 en 1998-1999 hasta 0,59 casos por 100.000 en 2004-2005. También se identificaron descensos similares en otras naciones que introdujeron esta vacuna. Sin embargo, se observó un aumento de la incidencia de enfermedad invasiva causada por serotipos no contenidos en la vacuna original, conocido como reemplazo de serotipo. Como resultado, en 2010 se autorizó en Estados Unidos una vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13), que contiene los serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Los datos de vigilancia poscomercialización sugieren que la tasa de infecciones neumocócicas invasivas ha disminuido aún más, aunque los datos son discrepantes. Basados en los datos del sistema de vigilancia bacteriano activo de los CDC, la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas ha caído desde 142,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 1977 hasta 15,9 por 100.000 niños menores de 1 año en 2014. Los niños con asplenia anatómica o funcional secundaria a enfermedad de células falciformes y aquellos infectados por el VIH tienen una frecuencia de infección 20-100 veces mayor que los niños sanos durante los 5 primeros años de vida. Otros factores de riesgo para contraer meningitis neumocócica son padecer otitis media, mastoiditis, sinusitis o neumonía, otorrea, o rinorrea de LCR, la presencia de un implante coclear e inmunosupresión.

Neisseria meningitidis

Véase también el capítulo 218.

Hay seis serogrupos de meningococo, A, B, C, X, Y y W-135, responsables de la enfermedad invasiva en el ser humano. La meningitis meningocócica puede ser esporádica o aparecer en forma de epidemias mayores, particularmente en el cinturón africano de la meningitis, donde el serogrupo A representa el 80-95% de los brotes. En Estados Unidos, el serogrupo B es la causa más frecuente de meningitis en lactantes y también es una causa de brotes en campus universitarios. Los casos meningocócicos son más frecuentes en invierno y primavera, probablemente debido a asociaciones con infecciones virales, incluida la gripe. Los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* se dan en el 1-15% de los adultos. La mayoría de las infecciones de los niños se adquieren a través de un contacto en una guardería, de un familiar adulto colonizado o de un paciente con enfermedad meningocócica. La colonización puede durar semanas o meses; la colonización reciente pone a los niños pequeños no inmunizados en situación de alto riesgo de contagio de la meningitis. La incidencia de aparición de la enfermedad en asociación con un caso índice en la familia es del 1%, frecuencia que equivale a 1.000 veces el riesgo en la población general. El riesgo de casos secundarios por contacto en guarderías es cercano a 1/1.000. Los niños menores de 5 años tienen una tasa mayor de infección meningocócica y se produce un segundo pico de incidencia en personas entre los 15 y los 24 años. Los estudiantes universitarios de primer año que comparten habitación tienen mayor incidencia de infección en comparación con la muestra de personas de la misma edad que no van a la universidad.

Haemophilus influenzae de tipo b

Véase también el capítulo 221.

Antes de la vacunación generalizada contra *H. influenzae* de tipo b en Estados Unidos, alrededor del 70% de los casos de meningitis bacterianas que se observaban entre el primero y el quinto año de vida eran causadas por este patógeno. Las infecciones invasivas aparecían en lactantes de entre 2 meses y 2 años; la incidencia máxima era a los 6-9 meses y el 50% de los casos aparecía durante el primer año de vida. El riesgo en los niños era mucho mayor cuando estaban en contacto con familiares o en guarderías donde estaban expuestos a pacientes con enfermedad por *H. influenzae* de tipo b. Actualmente, muchos residentes de pediatría en Estados Unidos probablemente nunca tratarán a un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b debido al éxito de las campañas de vacunación. Asimismo, los esfuerzos para una vacunación global han conducido a un descenso notable en la incidencia de esta enfermedad. Los individuos incompletamente vacunados, los que viven en países subdesarrollados que no son vacunados y aquellos con una débil respuesta inmunológica a la vacuna (p. ej., niños infectados por VIH) siguen teniendo riesgo de meningitis por *H. influenzae* de tipo b.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Pueden identificarse varios cambios patológicos generales en casos de meningitis. Se puede producir un exudado meníngeo purulento de espesor variable alrededor de las venas cerebrales, los senos venosos, la convexidad del cerebro, el cerebelo y en los surcos, las cisuras de Silvio, las cisternas basales y la médula espinal. Se puede encontrar una ventriculitis con bacterias y células inflamatorias en el líquido ventricular (más frecuentemente en neonatos), además de colecciones subdurales y empiema. También pueden existir infiltrados inflamatorios perivasculares, con una rotura de la membrana ependimaria. En la autopsia se han descrito cambios cerebrales vasculares y parenquimatosos, que incluyen infiltrados de polimorfonucleares que se extienden a la región subintimal de las arterias y las venas pequeñas, vasculitis, trombosis de venas corticales pequeñas, oclusión de los grandes senos venosos, arteritis necrosante que produce hemorragia subaracnoidea y necrosis cortical cerebral en ausencia de trombosis identificable. Una secuela frecuente es el infarto cerebral por oclusión vascular debida a inflamación, vasoespasmo y trombosis. El tamaño del infarto puede ser microscópico o puede afectar hasta todo un hemisferio.

La inflamación de los nervios y las raíces espinales produce signos meníngeos, y la inflamación de los nervios craneales puede dar lugar a neuropatías de los nervios ópticos, oculomotores, faciales y auditivos. El aumento de la presión intracraneal (PIC) también produce una parálisis del nervio oculomotor debido a la compresión del nervio por el lóbulo temporal durante la herniación tentorial. La parálisis del nervio motor ocular externo puede no ser debida a aumento de la PIC.

El **aumento de la PIC** se debe a la muerte celular (edema cerebral citotóxico), al aumento de la permeabilidad vascular capilar inducido por las citocinas (edema cerebral vasogénico) y al aumento de la presión hidrostática (edema cerebral intersticial) tras la obstrucción de la reabsorción del LCR en las vellosidades aracnoideas o a la obstrucción del flujo del LCR desde los ventrículos. La PIC puede superar los 30 cmH_2O; por ello, la perfusión cerebral puede estar comprometida si la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es menor de 50 mmHg debido a hipotensión sistémica. Se puede producir un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) causando una retención excesiva de agua, lo que incrementa potencialmente el riesgo de elevar la PIC (v. cap. 575). La hipotonicidad de los espacios extracelulares cerebrales puede causar edema citotóxico con tumefacción y lisis celular. No suele producir herniación transtentorial ni a través de la hoz del cerebelo porque el aumento de PIC se transmite a todo el espacio subaracnoideo y existe poco desplazamiento estructural. Es más, aunque la fontanela permanezca abierta, no siempre evita el riesgo de un incremento de la PIC.

El paciente puede tener **hidrocefalia,** debido a una complicación aguda de la meningitis bacteriana debido a un engrosamiento adhesivo de las vellosidades aracnoideas alrededor de las cisternas en la base del cerebro. Por tanto, este engrosamiento conduce a una interferencia en la reabsorción normal del LCR y al desarrollo de hidrocefalia. Con menor frecuencia se desarrolla una hidrocefalia obstructiva tras una fibrosis y gliosis del acueducto cerebral o de los agujeros de Luschka y de Magendie.

La **elevación de las proteínas en el LCR** se debe, en parte, al aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica y a la pérdida de líquido rico en albúmina que atraviesa el espacio subdural

desde los capilares y las venas. La trasudación continuada puede causar acumulaciones subdurales que se suelen encontrar en la fase final de la meningitis bacteriana aguda. La **hipoglucorraquia** (reducción de los niveles de glucosa en el LCR) se debe a una alteración del transporte de glucosa por el tejido cerebral.

La lesión de la corteza cerebral puede estar causada por los efectos focales o difusos de la oclusión vascular (infarto, necrosis, acidosis láctica), hipoxia, invasión bacteriana (cerebritis), encefalopatía tóxica (toxinas bacterianas), elevación de la PIC, ventriculitis y trasudación (acumulaciones subdurales). Estos factores patológicos producen las siguientes manifestaciones clínicas: afectación del nivel de conciencia, crisis epilépticas, déficits de nervios craneales, déficits motores y sensitivos, y retraso psicomotor con posterioridad.

PATOGENIA

La meningitis bacteriana que aparece fuera del periodo neonatal se debe característicamente a una colonización bacteriana de la nasofaringe con la invasión subsiguiente hacia el torrente sanguíneo, que provoca una bacteriemia. Los organismos bacterianos luego traspasan la barrera hematoencefálica (BHE) y penetran en el SNC para producir infección e inflamación. Estos pasos implican interacciones complejas entre el huésped y el patógeno, y muchos de los mecanismos todavía requieren más investigación. Los patógenos meníngeos colonizan con frecuencia la nasofaringe de los niños, pero también puede producirse una invasión rápida tras una colonización reciente. La microbiota de la nasofaringe es una comunidad compleja de bacterias que pueden potenciar o inhibir la colonización de otras bacterias. *S. pneumoniae* puede sintetizar peróxido de hidrógeno, el cual puede inhibir el crecimiento de *H. influenzae* de tipo b. A la inversa, *H. influenzae* de tipo b puede evocar una respuesta inmune específica dirigida a la liquidación de *S. pneumoniae.* Otras bacterias pueden alterar la microbiota de la nasofaringe y estudios después de la implementación de vacunación neumocócica han identificado alteraciones en la composición de las poblaciones bacterianas nasofaríngeas. Las proteínas bacterianas actúan para potenciar una colonización porque *N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b expresan *pili* que se adhieren a los receptores de las células epiteliales mucosas. Los virus también pueden potenciar la adherencia bacteriana mediante una combinación de la expresión de factores víricos que interactúan con proteínas de adhesión del huésped.

Después de fijarse a las células epiteliales, las bacterias rompen la mucosa y entran en el torrente sanguíneo. Se han desarrollado varios modelos de invasión; por ejemplo, *N. meningitidis* puede ser transportada a través de la superficie mucosa en una vacuola fagocítica tras su ingestión por la célula epitelial. La expresión del polisacárido de la cápsula bacteriana también parecer estar estrechamente regulada dado que puede potenciar o inhibir la eficacia de la traslocación bacteriana de la barrera mucosa. Los virus pueden penetrar la barrera mucosa; por tanto, contribuyen a la invasión bacteriana. En concreto, existe una asociación significativa entre una infección gripal reciente y el desarrollo de una meningococemia. Una vez que las bacterias alcanzan el torrente sanguíneo, la cápsula es un componente crítico para la supervivencia porque interfiere con la opsonización en la fagocitosis. Los defectos del desarrollo del huésped relacionados con la opsonización en la fagocitosis también contribuyen a la bacteriemia. En huéspedes no inmunizados, estas deficiencias pueden deberse a ausencia de los anticuerpos anticapsulares preformados IgM o IgG, mientras que en los pacientes inmunodeficientes pueden existir varias deficiencias en los componentes del sistema de complemento o de la properdina, que pueden interferir en una fagocitosis opsónica efectiva. La asplenia también puede disminuir la fagocitosis opsónica por parte del sistema reticuloendotelial.

Una cantidad más alta de bacterias se asocia a meningitis, lo que sugiere que existe un umbral crítico necesario para atravesar la BHE. Los factores bacterianos, incluida la cápside, desempeñan un papel para cruzar la BHE a través de mecanismos de paso transcelulares, paracelulares y mediante caballos de Troya (dentro de fagocitos infectados). Las bacterias penetran en el LCR a través del plexo coroideo de los ventrículos laterales y de las meninges, y después circulan hasta el LCR extracerebral y el espacio subaracnoideo. Las bacterias se multiplican con rapidez porque las concentraciones de complemento y anticuerpos en el LCR no son adecuadas para contener la proliferación bacteriana. Después, los factores quimiotácticos incitan una respuesta inflamatoria local caracterizada por una infiltración de células polimorfonucleares. La presencia del lipopolisacárido (endotoxina) de la pared celular bacteriana de las bacterias gramnegativas (*H. influenzae* de tipo b, *N. meningitidis*) y de ciertos componentes de la pared celular neumocócica (ácido teicoico, peptidoglucano) estimula una intensa respuesta inflamatoria por la producción local del factor de necrosis tumoral, interleucina 1, prostaglandina E y otros mediadores inflamatorios, como citocina. La respuesta inflamatoria posterior se caracteriza por la infiltración de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica y trombosis vascular. La meningitis asociada a una lesión cerebral no está causada por bacterias viables sino que se produce por una respuesta del huésped, como consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria iniciada por los componentes bacterianos.

Raramente, una meningitis puede deberse a la invasión bacteriana a partir de un foco contiguo de infección, como una sinusitis paranasal, una otitis media, una mastoiditis, una celulitis orbitaria o una osteomielitis craneal o vertebral, o puede ocurrir tras la introducción de bacterias a través de un traumatismo craneal penetrante, el trayecto de un seno dérmico o un mielomeningocele.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la meningitis aguda tiene dos patrones predominantes. Con mayor frecuencia, la meningitis está precedida de varios días de fiebre acompañada de síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias altas, seguidos de signos inespecíficos de infección del SNC, como letargo e irritabilidad progresivos. Afortunadamente, la forma de presentación más dramática es menos frecuente y debuta con un shock súbito y progresivo, púrpura, coagulación intravascular diseminada y disminución del nivel de conciencia que a menudo progresa a un coma o a la muerte en las primeras 24 horas.

Los síntomas y signos de la meningitis están relacionados con los hallazgos inespecíficos asociados a una infección sistémica y a las manifestaciones de irritación meníngea. Los hallazgos inespecíficos incluyen fiebre, astenia y anorexia, cefalea, síntomas de infección de las vías respiratorias superiores, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión y signos cutáneos, como petequias, púrpura o un exantema macular eritematoso. El exantema de la meningococemia se define como un exantema petequial inicial que evoluciona hacia lesiones equimóticas y purpúricas. La irritación meníngea se manifiesta con rigidez de nuca, dolor de espalda, **signo de Kernig** (flexión de la cadera 90 grados seguida de dolor al extender la pierna) y **signo de Brudzinski** (flexión involuntaria de las rodillas y las caderas tras la flexión pasiva del cuello en posición de decúbito supino). En los niños, sobre todo en menores de 12-18 meses, los signos de Kernig y Brudzinski no están presentes de forma constante. En adultos, solo el 40% de los casos con meningitis bacteriana presenta fiebre, cefalea y rigidez de nuca. El aumento de la PIC se sospecha por la presencia de cefalea, emesis, fontanela prominente o diástasis (ensanchamiento) de las suturas, parálisis del nervio motor ocular común (anisocoria, ptosis) o motor ocular externo, hipertensión con bradicardia, apnea o hiperventilación, postura de decorticación o descerebración, estupor, coma o signos de herniación. El papiledema es más frecuente en la meningitis complicada y sugiere un proceso más crónico, como la presencia de un absceso intracraneal, un empiema subdural o la oclusión de un seno venoso dural. Los signos neurológicos focales generalmente se deben a oclusión vascular. Las neuropatías craneales de los nervios óptico, motor ocular común, motor ocular externo, facial y auditivo también pueden deberse a la inflamación focal. En general, alrededor del 10-20% de los niños con meningitis bacteriana muestra signos neurológicos focales.

Las **crisis epilépticas** (focales o generalizadas) relacionadas con una cerebritis, un infarto o trastornos electrolíticos aparecen en el 20-30% de los pacientes con meningitis. Las crisis que aparecen en los 4 primeros días del proceso no suelen ser indicativas de una mala evolución. Las crisis que persisten después del cuarto día de la enfermedad, y las que son refractarias al tratamiento sugieren un peor pronóstico.

La **alteración del estado mental** es frecuente en los pacientes con meningitis y puede deberse a un aumento de la PIC, cerebritis o hipotensión. Clínicamente se puede observar irritabilidad, letargo, estupor, obnubilación y coma. Los pacientes comatosos tienen mal pronóstico. Otras manifestaciones de la meningitis incluyen fotofobia y dermografismo *(tâche cérébrale),* que se provoca raspando la piel con un objeto romo, tras lo que podremos observar una estría roja elevada a los 30-60 segundos.

DIAGNÓSTICO

La punción lumbar (PL) con el fin de obtener LCR para la tinción de Gram y el cultivo es el paso más importante en el diagnóstico de una meningitis. Además, el análisis del LCR de pleocitosis neutrofílica y una concentración elevada de proteínas y disminuida de glucosa puede aportar resultados en unas pocas horas y podría sugerir un diagnóstico de meningitis bacteriana (v. tabla 621.1). Las **contraindicaciones** para la PL inmediata incluyen: 1) evidencia de aumento de la PIC (excepto en el caso de una fontanela prominente), como parálisis del tercero o sexto nervio craneal con disminución del nivel de conciencia, o el reflejo de

Cushing (hipertensión y bradicardia asociada con anomalías respiratorias; v. cap. 608); 2) compromiso cardiopulmonar grave que requiere medidas inmediatas de reanimación para el shock o pacientes en los que la posición para la PL comprometería en mayor grado la función cardiopulmonar, y 3) infección de la piel en la zona de la PL. La trombocitopenia es una contraindicación relativa para la PL. *Si se difiere la PL, debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico.*

Algunos clínicos obtienen una TC craneal antes de la PL para valorar evidencia de un aumento de la PIC dado que en el contexto de un aumento de la PIC podría producir una herniación cerebral. Sin embargo, un escáner mediante TC craneal puede retrasar el diagnóstico de una meningitis y el inicio de antimicrobianos, y no siempre descarta un aumento de la PIC. Por consiguiente, no se recomiendan los escáneres mediante TC craneal rutinarios antes de la PL salvo que el paciente tenga signos clínicos o esté en riesgo de tener una PIC elevada, incluidos papiledema, hallazgos neurológicos focales, coma, antecedentes de hidrocefalia o una historia previa de un procedimiento neuroquirúrgico, incluida la colocación de una derivación de LCR. Sin embargo, si se toma la decisión de realizar un escáner mediante TC antes de la PL, no debería retrasarse el tratamiento antimicrobiano. La PL puede realizarse una vez que el aumento de la PIC ha sido tratado apropiadamente.

Deben realizarse hemocultivos a todos los pacientes con síntomas de meningitis. Los cultivos hemáticos revelan la bacteria responsable en más del 80-90% de los casos de meningitis. Las elevaciones de la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la procalcitonina pueden verse tanto en meningitis bacterianas como víricas y no deberían usarse rutinariamente para determinar qué pacientes deberían recibir antibióticos.

Punción lumbar

Véase también el capítulo 608.

El recuento de leucocitos del LCR en pacientes con meningitis bacteriana a menudo es elevado de >1.000/mm³ y, característicamente, con un predominio de neutrófilos (75-95%). El LCR es turbio cuando la cifra de leucocitos excede los 200-400/mm³. Los neonatos sanos normales pueden tener hasta 20 leucocitos/mm³, pero los niños más mayores sin meningitis vírica o bacteriana tienen <8 leucocitos/mm³ en el LCR; en condiciones normales, estas células son mayoritariamente linfocitos o monocitos.

Hasta el 20% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener <250 leucocitos/mm³ en el LCR; en niños con una sepsis abrumadora podemos no encontrar pleocitosis asociada a una meningitis, lo cual es un signo de mal pronóstico. Puede haber pleocitosis con predominio linfocitario en los estados precoces de la meningitis bacteriana aguda. Por el contrario, puede existir pleocitosis de neutrófilos en las fases precoces de la meningitis vírica aguda. El viraje hacia un predominio linfo-monocitario en la meningitis vírica se observa, invariablemente, en un plazo de 8-24 horas tras la PL inicial. La tinción de Gram es positiva en >70% de los pacientes con meningitis bacteriana no tratada. En ausencia de infección o de enfermedad inflamatoria del SNC, los niños con crisis epilépticas, particularmente aquellos con estado epiléptico asociado a fiebre, *no* muestran pleocitosis en el LCR.

Una dificultad diagnóstica en la evaluación del niño con sospecha de meningitis bacteriana va a ser interpretar el análisis del LCR de un paciente que ha recibido tratamiento antibiótico. Este es un escenario clínico frecuente, porque el 25-50% de los niños que son evaluados por meningitis bacteriana han recibido antibióticos antes de obtener una muestra de LCR. El LCR de niños con meningitis bacteriana puede ser negativo para la tinción de Gram y el cultivo tan pronto como 2-4 horas tras la administración de antibióticos, especialmente en casos de meningitis por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* sensibles. Sin embargo, generalmente persistirá una pleocitosis con predominio de neutrófilos, un nivel de proteínas elevados y una disminución de la concentración de glucosa del LCR durante varios días tras la administración de los antibióticos parenterales apropiados. Así pues, a pesar de la negatividad de los cultivos, se puede realizar el diagnóstico de presunción de meningitis bacteriana sobre la base de un recuento celular, proteína y glucosa anómalos en el LCR. Se han desarrollado pruebas rápidas de antígenos para su uso en el LCR, aunque estas pruebas tienen limitaciones técnicas y una tasa elevada de falsos positivos en niños y, por consiguiente, no se recomiendan. La PCR en las que se usan patrones génicos amplios del ARN ribosómico 16S bacteriano pueden ser útiles para el diagnóstico de la causa de una meningitis con cultivo negativo debido al tratamiento previo con antibióticos o a la presencia de un patógeno exigente que no pueda cultivarse en medios convencionales.

Una PL traumática también puede complicar la interpretación de las pruebas en el LCR, dado que la concentración de leucocitos y proteínas en el LCR se afecta significativamente en las PL traumáticas. Característicamente, la tinción de Gram, el cultivo y el nivel de glucosa es probable que no se vean afectados por sangre en una muestra de LCR. Repetir la PL en un espacio más alto puede conseguir un líquido menos hemorrágico aunque generalmente contiene hematíes. Aunque se han propuesto algunos métodos para corregir recuentos de glóbulos rojos <10.000 células/mm³, estas correcciones pueden ser imprecisas y es prudente basarse en los resultados microbiológicos antes que intentar interpretar los valores de leucocitos y de proteínas del LCR tras una PL traumática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente, la inmensa mayoría de los casos de meningitis están producidas por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* mientras que *H. influenzae* de tipo b es relativamente raro en países con una tasa alta de inmunización frente a este patógeno. Sin embargo, otros patógenos que se identifican con menor frecuencia en meningitis pueden producir manifestaciones clínicas similares. Estos microorganismos incluyen otras bacterias, como otros tipos de *H. influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia* spp., *Treponema pallidum* (sífilis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme); hongos, como los que son endémicos en áreas geográficas específicas (*Coccidioides, Histoplasma* y *Blastomyces*) y aquellos responsables de infecciones en huéspedes inmunocomprometidos (*Candida, Cryptococcus* y *Aspergillus*); parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Tenia solium,* y, en la mayoría de los casos, virus (tabla 621.2 y v. cap. 621.2). Las infecciones focales del SNC, incluidos los abscesos cerebrales y los abscesos parameníngeos (empiema subdural, absceso epidural craneal y espinal), también pueden confundirse con meningitis. Además, hay enfermedades no infecciosas (autoinmunes, reumatológicas) que también pueden causar una inflamación generalizada del SNC. En comparación con las infecciones, estos trastornos son muy infrecuentes e incluyen neoplasias malignas, colagenosis con afectación vascular y exposición a toxinas (v. tabla 621.2).

Un examen exhaustivo del LCR mediante tinciones específicas (carbol fucsina de Kinyoun para las micobacterias, tinta china para los hongos), la citología, la detección de antígenos *(Cryptococcus),* la serología en LCR (sífilis, virus del Nilo occidental, arbovirus) y la PCR (herpes simple, enterovirus y otros) facilitan la determinación del agente específico que produce la infección del SNC. Otras pruebas diagnósticas potencialmente valiosas incluyen la TC o RM cerebral, los hemocultivos, las pruebas serológicas y, excepcionalmente, la biopsia meníngea o cerebral. El diagnóstico diferencial también incluye las enfermedades inmunitarias o inflamatorias, como el síndrome de Sweet, la vasculitis del SNC, la sarcoidosis, el linfoma, encefalitis autoinmunes, encefalomielitis aguda diseminada y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

La meningoencefalitis vírica aguda es la infección que más se confunde con la meningitis bacteriana (tablas 621.3 y v. tabla 621.3). Aunque los niños con meningoencefalitis vírica de forma característica parecen estar menos afectados que los que tienen meningitis bacteriana, ambos tipos de infección presentan un espectro variable de gravedad. Algunos niños con meningitis bacteriana pueden tener signos y síntomas relativamente leves, mientras que otros con meningoencefalitis vírica pueden estar en estado crítico. Aunque las alteraciones del LCR en la infección bacteriana son diferentes a las observadas en una infección vírica (v. tabla 621.1), estos casos pueden solaparse en el número de leucocitos en el LCR y en los niveles de glucosa y proteínas. Con bastante frecuencia, los niños son tratados de forma empírica con antibióticos durante >48 horas a la espera de los cultivos en LCR y los datos de la PCR para distinguir entre estos dos grupos de patógenos.

TRATAMIENTO

Es fundamental para mejorar la evolución clínica de los pacientes con meningitis bacteriana el reconocimiento temprano, la realización de pruebas diagnósticas y el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado. Varios estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano, incluso en un grado de unas pocas horas, se asocia significativamente a una evolución clínica desfavorable y al fallecimiento. Si existen signos de déficits neurológicos focales, papiledema o aumento de la PIC, deben administrarse antibióticos antes de realizar una TC y una PL, y debe tratarse simultáneamente el aumento de la PIC (v. cap. 85). Luego debería realizarse una TC craneal antes de la PL para determinar la seguridad del procedimiento. Algunos pacientes con meningitis desarrollarán un fallo multiorgánico, shock (v. cap. 88) y un síndrome de distrés respiratorio agudo (v. cap. 89), lo que requiere un manejo posterior en la unidad de cuidados intensivos.

Tabla 621.2 Condiciones clínicas y agentes infecciosos asociados a meningitis aséptica

VIRUS

Arbovirus: La Crosse, equina oriental, equina occidental, equina venezolana, encefalitis de San Luis, encefalitis de Powassan y California, Chikungunya, fiebre de Colorado por garrapata, dengue, Cañón de Jamestown, encefalitis japonesa, fiebre del valle del Rift, encefalitis por garrapatas, Nilo occidental, Zika
Enterovirus (coxsackievirus, echovirus, poliovirus, enterovirus)
Parechovirus
Herpes simple (tipos 1 y 2)
Virus varicela-zóster
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Herpesvirus humano de los tipos 6 y 7
Parvovirus B19
Adenovirus
Viruela
Sarampión
Parotiditis
Rubéola
Gripe A y B
Parainfluenza
Rinovirus
Virus de la rabia
Coriomeningitis linfocitaria
Rotavirus
Cardiovirus A
Virus Hendra y Nipah
Astrovirus
Coronavirus
Virus linfotrófico humano de células T (HTLV-1)
Virus de la inmunodeficiencia humana

BACTERIAS

Mycobacterium tuberculosis (precoz y tardía)
Leptospira spp. (leptospirosis)
Treponema pallidum (sífilis)
Borrelia spp. (fiebre recurrente)
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)
Nocardia spp. (nocardiosis)
Brucella spp.
Bartonella spp. (enfermedad por arañazo de gato)
Rickettsia rickettsii (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
Rickettsia prowazekii (tifus)
Ehrlichia spp.
Anaplasma spp.
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumonia
Mycoplasma hominis
Chlamydia trachomatis
Chlamydia psittaci
Chlamydia pneumoniae
Ureaplasma spp.
Meningitis bacteriana parcialmente tratada

FOCOS BACTERIANOS PARAMENÍNGEOS

Sinusitis
Mastoiditis
Absceso cerebral
Empiema subdural-epidural
Osteomielitis craneal

HONGOS

Coccidioides immitis (coccidioidomicosis)
Blastomyces dermatitidis (blastomicosis)
Cryptococcus neoformans (criptococosis)
Histoplasma capsulatum (histoplasmosis)
Especies de *Candida*
Otros hongos (*Alternaria, Aspergillus, Cephalosporium, Cladosporium, Drechslera hawaiiensis, Paracoccidioides brasiliensis, Petriellidium boydii, Sporotrichum schenckii, Ustilago* spp., *Zygomycetes*)

PARÁSITOS (EOSINOFÍLICOS)

Angiostrongylus cantonensis
Gnathostoma spinigerum
Baylisascaris procyonis
Strongyloides stercoralis
Trichinella spiralis
Toxocara canis
Taenia solium (cisticercosis)
Paragonimus spp.
Schistosoma spp.
Fasciola spp.

PARÁSITOS (NO EOSINOFÍLICOS)

Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)
Acanthamoeba spp.
Naegleria fowleri
Balamuthia mandrillaris
Paludismo

POSTINFECCIOSA

Vacunas: rabia, gripe, sarampión, poliovirus
Encefalitis alérgica o desmielinizante

SISTÉMICA O MEDIADA INMUNOLÓGICAMENTE

Encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)
Encefalitis autoinmunitaria
Endocarditis bacteriana
Enfermedad de Kawasaki
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis, incluida poliarteritis nudosa
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Artritis reumatoide
Enfermedad de Behçet
Granulomatosis con poliangeítis
Granulomatosis linfomatoide
Arteritis granulomatosa
Sarcoidosis
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

NEOPLASIAS MALIGNAS

Leucemia
Linfoma
Carcinoma metastásico
Tumores del SNC (p. ej., craneofaringioma, glioma, ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma, teratoma)

FÁRMACOS

Inyecciones intratecales (medio de contraste, suero, antibióticos, agentes antineoplásicos)
Antiinflamatorios no esteroideos
Anticuerpos monoclonales OKT3
Carbamazepina
Azatioprina
Inmunoglobulinas intravenosas
Antibióticos (trimetoprima-sulfametoxazol, sulfasalazina, ciprofloxacino, isoniazida)

OTROS

Intoxicación por metales pesados (plomo, arsénico)
Materiales extraños (derivación, reservorio)
Hemorragia subaracnoidea
Estado postictal
Síndrome de Mollaret (recurrente)
Hemorragia intraventricular (neonato)
Síndrome hemofagocítico familiar
Posprocedimiento neuroquirúrgico
Quiste dermoide-epidermoide
Síndrome de cefalea transitoria y déficits neurológicos con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

Recopilado de Bronstein DE, Glaser CA: Aseptic meningitis and viral meningitis. En: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (eds): *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* 7e, Philadelphia, 2014, WB Saunders, pp 484-492; Romero JR: Aseptic and viral meningitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases,* 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 292-297.

Tabla 621.3 Etiologías y epidemiología de las meningoencefalitis

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
MENINGOENCEFALITIS VÍRICA	
Arbovirus transmitidos por mosquitos	
Virus del Nilo occidental	Común en Norteamérica, Europa, África, Oriente Medio y Asia. En regiones templadas pico en los meses de verano/otoño
Virus de la encefalitis japonesa	Endémico de Asia. Vacuna disponible para prevención
Virus de encefalitis de La Crosse y virus de encefalitis de California	Después del virus del Nilo occidental, La Crosse es el segundo arbovirus más común en Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus de la encefalitis de San Luis	Endémico del oeste de Estados Unidos. Pico en verano/otoño
Virus del Cañón de Jamestown	Presente en el este de Estados Unidos
Virus de la encefalitis equina oriental	Afecta a los estados de Estados Unidos. Adyacentes y al este del río Mississippi; también presente en Sudamérica
Virus de la encefalitis equina occidental	Casos identificados en Norte y Sudamérica. Ahora causa rara de encefalitis en Estados Unidos; típicamente identificado al oeste del río Mississippi
Virus de la encefalitis equina venezolana	Endémico de Centro y Sudamérica; brotes raros en Estados Unidos
Virus Zika	África, Asia y epidemia reciente en países caribeños en Norte, Centro y Sudamérica. Infección congénita asociada a microcefalia y a otras malformaciones cerebrales. En adultos, también asociado al síndrome de Guillain-Barré
Virus Chikungunya	África, Asia e introducido recientemente en el hemisferio occidental. Raramente asociado a infección del SNC
Virus del dengue	Presente en regiones ecuatoriales; causa rara de enfermedad del SNC
Virus de la encefalitis del valle de Murray	Presente en el Norte de Australia, Indonesia y Papúa Nueva Guinea
Virus Kunjin	Presente en Oceanía
Virus Rochio	Brote identificado en Brasil
Virus de la selva Semliki	Causa rara de patología humana en África
Virus Usutu	Identificado en casos de África y Europa
Virus de la fiebre del valle del Rift	Presente en África y en Oriente Medio
Arbovirus transmitidos por garrapatas	
Virus Powassan	Endémico de las regiones nororientales de Estados Unidos
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Presente en una banda que se extiende a través de Europa, Rusia y el norte de Asia
Virus del síndrome de fiebre grave con trombocitopenia	Hipótesis de garrapatas como el vector principal. Presente en el este de Asia
Virus de la encefalitis por garrapatas de Colorado	Casos presentes en el oeste de Estados Unidos y Canadá
Thogotovirus	Virus Thogoto y virus Dhori implicados en infección del SNC
Arbovirus transmitidos por la mosca de la fruta o mime	
Virus Toscana	Causa común de meningoencefalitis vírica en los países mediterráneos
Virus Chandipura v	Identificado en moscas de la fruta en África occidental e India
Virus transmitidos por animales	
Virus de la rabia	Extendido globalmente. Asociado a mordeduras con exposición a salivas de murciélagos, perros, gatos, mapaches, mofetas, zorros y otros animales medianos y grandes. No se tiene constancia de que los pequeños roedores transmitan la rabia al ser humano. Vacuna e inmunoglobulina disponibles para la prevención y profilaxis postexposición
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	El virus está presente en roedores por todo el mundo. Se transmite por contacto o aerosoles de orina, heces, saliva, heces de roedores o por material de ropa de cama
Virus Hendra	Presente en Australia. Se extiende por contacto con tejidos de caballos
Virus Nipah	Casos identificados en Asia. Transmitido por contacto con cerdos o murciélagos infectados y por seres humanos infectados
Virus Herpes B	Transmitido al ser humano a través de mordeduras de macacos o por contaminación de una herida con tejido o fluidos de un mono infectado
Virus que se contagian entre seres humanos	
Enterovirus (virus coxsackie, echovirus, enterovirus, poliovirus)	Transmisión fecal-oral. Prevalente por todo el mundo. En regiones templadas, incidencia pico en verano/otoño. Poliovirus casi erradicados debido a los esfuerzos de vacunación global
Parechovirus	Transmisión fecal-oral. La infección se produce característicamente en la infancia temprana. Causa de enfermedades del SNC y de un síndrome similar a sepsis en neonatos/lactantes
Parotiditis	Aproximadamente, 1:1.000 casos de parotiditis se asocian a encefalitis. Permanece endémica en África y Asia, donde las tasas de vacunación son bajas
Sarampión	Se produce encefalitis típicamente asociada a los síntomas clásicos del sarampión. El sarampión permanece endémico en Asia, África y partes de Europa. También asociado a enfermedades autoinmunes postinfecciosas, como la encefalomielitis aguda diseminada y la panencefalitis esclerosante subaguda
Rubéola	Asociado más a menudo con encefalitis postinfecciosas. Muchos países en África y Asia no vacunan rutinariamente contra la rubéola. En casos raros, puede producir una panencefalitis progresiva por rubéola
Virus Influenza A y B	Más común en los meses de invierno y a principios de la primavera
Coronavirus	Infecta células neuronales *in vitro;* raramente asociado a enfermedades del SNC en seres humanos. Más prevalente en los meses de invierno
Vacuna y viruela	La infección por la viruela ha sido erradicada
Parvovirus B19	Raramente asociada a encefalitis
Rotavirus	Se ha aislado el virus en el LCR de pacientes con encefalitis y gastroenteritis
Astrovirus	Causa emergente de meningoencefalitis
Virus de la inmunodeficiencia humana	Puede desarrollarse una meningoencefalitis durante el síndrome retroviral. La infección crónica puede producir encefalopatía

Tabla 621.3 Etiologías y epidemiología de las meningoencefalitis *(cont.)*

PATÓGENO	EPIDEMIOLOGÍA
Virus JC	Asociado con más frecuencia a la leucoencefalopatía multifocal progresiva en huéspedes inmunocomprometidos
Otras causas víricas raras (adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, rinovirus, reovirus)	Muchos otros virus se detectan raramente en el LCR o en otros lugares del organismo de pacientes con meningoencefalitis, aunque el significado de la identificación de estos virus permanece sin aclarar
Miembros de la familia vírica Herpesviridae	
Virus herpes simple (VHS) tipos 1 y 2	VHS1 puede producir encefalitis grave asociada a compromiso de los lóbulos temporales. VHS2 puede producir infección grave en neonatos. La infección primaria por VHS2 con lesiones genitales se asocia a una meningoencefalitis leve
Virus varicela-zóster (VZV)	Ocurre, aproximadamente, una semana tras los síntomas; debuta característicamente como ataxia cerebelosa o encefalitis difusa
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Causa rara de meningoencefalitis. La detección del ADN del VEB en el LCR también puede indicar la integración del genoma en leucocitos que no se están replicando activamente.
Citomegalovirus (CMV)	Se produce casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, incluidos pacientes con SIDA
Roseolavirus (VHH-6 y VHH-7)	Asociado a enfermedades del SNC, aunque en algunos casos el significado de la detección de VHH-6/7 no está aclarada porque la inflamación puede producir reactivación del virus
Meningoencefalitis infecciosas no víricas	
Rickettsia	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas y tifus asociado a vasculitis cerebral que producen encefalitis
Ehrlichia/Anaplasma	Endémica de las regiones del medio oeste y este de Estados Unidos
Borrelia burgdorferi	Síntomas encefalíticos precoces tras la infección; se presenta una meningitis generalmente 4 semanas tras la infección. Endémica de las regiones nororiental y medio oeste de Estados Unidos
Bartonella spp.	Presentación clásica de la exposición reciente a gatos, pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas. El LCR puede carecer de pleocitosis
Leptospira spp.	Exposición a agua dulce; puede presentarse con conjuntivitis, hepatitis y lesión renal aguda
Treponema pallidum	Presente en personas sexualmente activas
Mycoplasma pneumoniae	Se han detectado organismos en el LCR mediante PCR. Sin embargo, la asociación entre enfermedades del SNC y la detección de *Mycoplasma* es controvertida
Otras spp. bacterianas	Tuberculosis y otras bacterias pueden tener un componente encefalítico
Fúngica	Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen un riesgo especial: criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, candidiasis, coccidioidomicosis
Protozoos	*Plasmodium, Trypanosoma, Naegleria fowleri, Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba* spp. y *Toxoplasma gondii*
Metazoos	Triquinosis; equinococosis; cisticercosis; esquistosomiasis, *Baylisascaris procyonis, Paragonimus* spp., *Gnathostoma* spp. y *Angiostrongylus cantonensis*
Encefalopatía espongiforme transmisible	Enfermedades por priones, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Kuru y otros síndromes raros
Encefalitis parainfecciosa o postinfecciosa	Se sugiere que una infección viral fuera del SNC desencadena el desarrollo de complejos antígeno-anticuerpos mediados por células más complemento que conduce a un daño tisular del SNC. Se han propuesto los siguientes patógenos como mediadores de la enfermedad de este modo: sarampión, parotiditis, rubéola, varicela-zóster, influenza A y B, virus herpes, enterovirus, infecciones por rickettsias y *M. pneumoniae*
Encefalitis asociadas a vacunas	Similar a meningoencefalitis parainfecciosa o postinfecciosa, las vacunas siguientes se han asociado muy raramente a encefalitis: rabia, sarampión, viruela, vacuna y fiebre amarilla
Encefalitis mediada por toxinas	Se han implicado a varias toxinas, incluidas intoxicación por plomo, toxinas bacterianas, síndrome de Reye e ingesta de toxinas
Errores congénitos del metabolismo	Se han asociado a meningoencefalitis diversos trastornos de las vías metabólicas
ENCEFALITIS AUTOINMUNE	
Encefalitis asociada a receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	En adolescentes y adultos jóvenes, puede ser la causa más común de meningoencefalitis. En la infancia, los niños y niñas están afectados por igual; en adultos jóvenes, la mayoría de casos se observan en mujeres. Con frecuencia se produce asociada a teratomas. Casos recientes asociados a encefalitis por VHS
Encefalomielitis aguda diseminada	A menudo precedida de un pródromo viral, se propone que está desencadenada por una infección vírica
Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic)	Se presenta generalmente con neuritis óptica y/o mielitis, asociada a otras enfermedades autoinmunes. Más frecuente en mujeres
Paraneoplásica	Varios tumores asociados a la generación de anticuerpos que reacciona ante epítopos del SNC
Reumatológica	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Behçet, tiroiditis de Hashimoto, todas asociadas a síntomas encefalíticos
Otras	Muchas otras patologías pueden imitar una meningoencefalitis, incluidos trastornos metabólicos adquiridos, ictus, migraña, epilepsia, trombosis de senos venosos y hematomas subdurales/epidurales

LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

Adaptada de Glaser C, Long SS: Encephalitis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases,* 4e, Philadelphia, 2012, Saunders, pp 297-314.

Tratamiento antibiótico inicial

La elección inicial (empírica) del tratamiento antibiótico de la meningitis en lactantes y niños inmunocompetentes debería alcanzar niveles bactericidas en el LCR y tener una actividad excelente contra las etiologías bacterianas habituales de meningitis (tabla 621.4). Aunque existen importantes diferencias geográficas en la frecuencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos β-lactámicos, los índices están aumentando en todo el mundo. En Estados Unidos, el 25-50% de las cepas actuales de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina; es más frecuente una resistencia relativa (concentración mínima inhibitoria [CMI] = 0,1-1,0 μg/ml) que una resistencia de alto nivel (CMI = 2,0 μg/ml). La resistencia a cefepima, cefotaxima y ceftriaxona también es evidente hasta en el 25% de las cepas aisladas. En cambio, la mayoría de las cepas de *N. meningitidis* es sensible a la penicilina y a las cefalosporinas, aunque se ha comunicado la existencia de algunas cepas resistentes. Alrededor del 30-40% de las cepas de *H. influenzae* de tipo b producen β-lactamasas y por ello son resistentes a la ampicilina. Estas cepas productoras de β-lactamasas permanecen sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

El régimen antibiótico empírico recomendado en una sospecha de caso de meningitis fuera del periodo neonatal es vancomicina combinada con

Tabla 621.4 Antibióticos utilizados para el tratamiento de la meningitis bacteriana*

FÁRMACOS	NEONATOS 0-7 días	NEONATOS 8-28 días	LACTANTES Y NIÑOS
Amikacina†‡	15-20 dividido cada 12 h	30 dividido cada 8 h	20-30 dividido cada 8 h
Ampicilina	200-300 dividido cada 8 h	300 dividido cada 6 h	300 dividido cada 6 h
Cefepima	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8 h	150 dividido cada 8h
Cefotaxima**	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150-200 dividido cada 6 h o cada 8 h	225-300 dividido cada 6 h o cada 8 h
Ceftriaxona§	—	—	100 dividido cada 12 h o cada 24 h
Ceftazidima	100-150 dividido cada 8 h o cada 12 h	150 dividido cada 8 h	150-200 dividido cada 8 h
Gentamicina†‡	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Meropenem	—	—	120 dividido cada 8 h
Nafcilina	75 dividido cada 8 h o cada 12 h	100-150 dividido cada 6 h o cada 8 h	200 dividido cada 6 h
Penicilina G	150.000 dividido cada 8 h o cada 12 h	200.000 dividido cada 6 h o cada 8 h	300.000-400.000 dividido cada 4 h o cada 6 h
Rifampicina	—	10-20 dividido cada 12 h	10-20 dividido cada 12 h o cada 24 h
Tobramicina†‡	5 dividido cada 12 h	7,5 dividido cada 8 h	7,5 dividido cada 8 h
Vancomicina†‡‖	20-30 dividido cada 8 h o cada12 h	30-45 dividido cada 6 h o cada 8 h	60 dividido cada 6 h

*Dosis en mg/kg (unidades/kg para penicilina G) por día.
†Se aconseja utilizar dosis menores e intervalos más largos, especialmente para aminoglucósidos y vancomicina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.
‡Se recomienda monitorizar los niveles séricos para garantizar valores terapéuticos seguros.
§No se recomienda su uso en recién nacidos por su experiencia inadecuada en meningitis neonatal y preocupación sobre el desplazamiento de bilirrubina desde la albúmina, lo que conduce a un empeoramiento de la hiperbilirrubinemia.
‖Objetivo de niveles valle de vancomicina de 15-20 µg/ml. Una pauta de dosis alternativa fuera del periodo neonatal incluye: <3 meses, 15 mg/kg/dosis cada 8 horas; 3-11 meses, 15 mg/kg/dosis cada 6 horas; 1-8 años, 20 mg/kg/dosis cada 8 horas, y ≥14 años 15 mg/kg/dosis cada 8 horas.
**La cefotaxima ya no está disponible.
Adaptada de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 39:1267-1284, 2004, Table 6.

una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona). Debido a la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de las meningitis causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* de tipo b, se debe utilizar también en el tratamiento empírico inicial la ceftriaxona (50 mg/kg/dosis, administrada cada 12 horas). Basadas en las tasas sustanciales de resistencia de *S. pneumoniae* a los fármacos β-lactámicos, también se recomienda vancomicina (60 mg/kg/día, objetivo entre 15 y 20 µg/ml) como parte del tratamiento empírico inicial. Los pacientes alérgicos a penicilina o a antibióticos cefalosporinas pueden ser tratados con meropenem (40/mg/kg/dosis cada 8 horas); otros fármacos alternativos son las fluoroquinolonas o cloranfenicol si estuviera disponible. Alternativamente, los pacientes alérgicos pueden ser desensibilizados al antibiótico (v. cap. 177).

Si hay riesgo de infección por *L. monocytogenes,* como es el caso de lactantes de corta edad o en pacientes con déficit de linfocitos T, debería administrarse ampicilina (300 mg/kg/ dividida cada 6 horas), ya que las cefalosporinas son inactivas frente a *L. monocytogenes*. Un tratamiento alternativo para *L. monocytogenes* es el sulfametoxazol-trimetoprima por vía intravenosa y se ha documentado eficacia clínica.

Si un paciente está inmunocomprometido y se sospecha una meningitis bacteriana por gramnegativos, el tratamiento inicial debe incluir cefepima o meropenem.

Duración del tratamiento antibiótico

Tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico para la meningitis se ha basado en la experiencia consolidada y en la opinión de expertos en lugar de en ensayos clínicos aleatorizados. En los años sesenta y setenta del siglo pasado, el estándar de asistencia en el tratamiento de una meningitis era repetir la PL antes de terminar el tratamiento antibiótico. La duración total del tratamiento estaría determinada según si se hubieran normalizado o no los parámetros del LCR (recuento de leucocitos, proteínas y glucosa). Sin embargo, estudios en los años ochenta del siglo pasado mostraron que los parámetros del LCR no predecían qué pacientes desarrollarían una recidiva de la infección tras el cese de los antibióticos, porque los valores anómalos del LCR no se asociaban al desarrollo de una recidiva futura de la infección. Por consiguiente, no se recomienda repetir una PL antes de interrumpir los antibióticos en una meningitis bacteriana típica. Actualmente, la duración recomendada del tratamiento para una meningitis no complicada por *S. pneumoniae* es de 10-14 días con una cefalosporina de tercera generación o con penicilina intravenosa (300.000-400.000 unidades/kg/día, dividida cada 4-6 horas) usada para cepas sensibles a penicilina, o vancomicina si la cepa es resistente a penicilina y a cefalosporinas. Para *N. meningitidis,* la duración recomendada del tratamiento es 5-7 días con penicilina intravenosa (300.000 unidades/kg/día) para cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina <0,1 µg/ml o ceftriaxona para cepas con una CMI de 0,1-1 µg/ml. La meningitis no complicada por *H. influenzae* de tipo b debe tratarse, aproximadamente, durante 7-10 días con ampicilina para las cepas negativas para β-lactamasa o con una cefalosporina de tercera generación para cepas positivas para β-lactamasas. Los pacientes que reciben antibióticos intravenosos u orales antes de la PL y que no tienen un patógeno identificable, pero que presentan evidencia de una meningitis bacteriana aguda basándose en su perfil del LCR, deben recibir tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima durante 7-10 días. Pudiera ser efectiva una duración de los antibióticos más corta; un estudio aleatorizado a doble ciego en niños africanos con meningitis demostró una evolución similar al tratar con ceftriaxona durante 5 días frente a 10 días. Además, durante las epidemias de meningitis en África, puede utilizarse una dosis única de ceftriaxona intramuscular o de cloranfenicol. Se necesitan más datos para determinar la eficacia plena de regímenes de tratamiento más corto para la meningitis.

La meningitis debida a *Escherichia coli* o *P. aeruginosa* puede requerir tratamiento con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación o de un carbapenem activos contra la cepa aislada *in vitro.* La mayor parte de las cepas aisladas de *E. coli* son sensibles a ceftriaxona y la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* lo son a la ceftazidima. Está indicada la repetición del examen del LCR en algunos neonatos, en todos los pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos y en pacientes con infección producida por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a β-lactamasas. El LCR debería ser estéril en las primeras 24-48 horas del inicio del tratamiento antibiótico apropiado. La meningitis por bacilos gramnegativos debe tratarse durante 3 semanas o, al menos, durante 2 semanas tras la esterilización del LCR, lo que suele producirse después de 2-10 días de tratamiento. Si existen signos focales o el niño no responde al tratamiento, puede existir un foco parameníngeo y debe realizarse una TC o una RM.

Los efectos colaterales del tratamiento antibiótico de la meningitis incluyen flebitis, fiebre farmacológica, exantema, emesis, candidiasis oral y diarrea. La ceftriaxona puede causar seudocolelitiasis reversible, que puede ser detectada mediante ecografía abdominal. Suele ser asintomática, pero puede asociarse a vómitos y dolor en el hipocondrio derecho.

Corticoides

La rápida destrucción de las bacterias en el LCR esteriliza de forma eficaz la infección meníngea, pero libera productos celulares tóxicos derivados de

la lisis celular (p. ej., endotoxinas) que precipitan la cascada inflamatoria mediada por citocinas. El edema y la infiltración de neutrófilos resultantes pueden producir una lesión neurológica adicional que empeora los signos y síntomas del SNC. Por tanto, los agentes que limitan la producción de mediadores de la inflamación podrían ser beneficiosos en la meningitis bacteriana.

En una revisión Cochrane sobre el uso de esteroides en el tratamiento de la meningitis, los esteroides redujeron la pérdida de audición en niños con meningitis debida a *H. Influenzae* de tipo b, pero no la debida a otros patógenos. El uso de esteroides en niños no redujo las tasas de mortalidad; sin embargo, los esteroides mejoraron las tasas de supervivencia en adultos con meningitis neumocócica. Estos datos respaldan la utilización de dexametasona intravenosa, 0,15 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas durante 2 días, en el tratamiento de una meningitis por *H. influenzae* de tipo b en niños mayores de 6 semanas. Los corticoides parecen tener un beneficio máximo si se administran 1-2 horas antes del inicio de los antibióticos. También pueden ser eficaces si se administran simultáneamente con o poco tiempo después de la primera dosis de antibióticos. Los datos en pediatría acerca de los beneficios, si hay alguno, de los corticoides para el tratamiento de una meningitis producida por otras bacterias siguen sin ser concluyentes.

COMPLICACIONES

Durante el tratamiento de la meningitis puede haber complicaciones agudas del SNC, como crisis epilépticas, aumento de la PIC, parálisis de nervios craneales, ictus, herniación cerebral o cerebelosa y trombosis de los senos venosos durales.

Las acumulaciones líquidas en el espacio subdural se desarrollan en el 10-30% de los pacientes con meningitis y son asintomáticas en el 85-90% de los casos. Las **acumulaciones subdurales** son especialmente frecuentes en lactantes. Las que son sintomáticas pueden dar lugar a una fontanela prominente, diástasis de suturas, aumento de la circunferencia craneal, emesis, convulsiones, fiebre y alteraciones en los resultados de la transiluminación craneal. La TC o la RM confirman la presencia de una acumulación subdural. En presencia de un aumento de la PIC o disminución del nivel de conciencia, la acumulación subdural sintomática debe tratarse mediante aspiración a través de la fontanela abierta (v. caps. 85 y 608). La fiebre aislada no es indicación para su aspiración.

En algunos pacientes con meningitis aparece un SIADH, observándose una hiponatremia con disminución de la osmolaridad sérica. Esto puede exacerbar el edema cerebral o producir crisis hiponatrémicas de forma independiente (v. cap. 85).

La fiebre asociada con la meningitis bacteriana suele remitir en 5-7 días, tras el inicio del tratamiento. Puede observarse **fiebre prolongada** (>10 días) en alrededor del 10% de los pacientes. La fiebre prolongada generalmente se debe a una infección vírica intercurrente, una infección bacteriana nosocomial o secundaria, a tromboflebitis o reacción a los fármacos. En una meningitis producida por *N. meningitidis* puede aparecer una pericarditis o una artritis durante el tratamiento y está producida bien por diseminación bacteriana o por depósito de complejos inmunes. En general, la pericarditis o la artritis infecciosa aparecen en una fase más precoz del tratamiento que cuando tienen un origen inmunológico.

Durante el tratamiento de la meningitis puede desarrollarse trombocitosis, eosinofilia y anemia. La anemia puede deberse a hemólisis o a supresión de la médula ósea. La coagulación intravascular diseminada normalmente se asocia a la forma de presentación rápidamente progresiva y se observa con mayor frecuencia en pacientes con shock y púrpura. La combinación de endotoxemia e hipotensión grave inicia la cascada de coagulación. La coexistencia de trombosis concomitante puede producir una gangrena periférica simétrica.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico inmediato y las medidas de soporte han reducido la tasa de mortalidad de la meningitis más allá del periodo neonatal por debajo del 10%. Las mayores tasas de mortalidad se observan en la meningitis neumocócica. El 10-20% de los pacientes que se recuperan de una meningitis bacteriana pueden tener secuelas graves en su desarrollo neurológico y hasta el 50% presenta alguna secuela neurológica. El pronóstico es peor entre los lactantes menores de 6 meses y en aquellos que tienen una alta concentración de carga bacteriana en su LCR. Los que sufren crisis epilépticas tras los primeros 4 días de tratamiento o aquellos en coma o con signos neurológicos focales en el momento de la presentación de la enfermedad también tienen mayor riesgo de secuelas a largo plazo. No parece existir una correlación entre la duración de los síntomas antes del diagnóstico de la meningitis y el resultado.

Las secuelas neurológicas más frecuentes de una meningitis incluyen hipoacusia, deterioro cognitivo, crisis epilépticas recurrentes, retraso en la adquisición del lenguaje, defectos visuales y problemas de conducta. La hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana, y generalmente se produce al inicio del proceso. Se debe a una laberintitis tras una infección coclear o una inflamación del nervio acústico y aparece hasta en el 30% de los pacientes con meningitis neumocócica, en el 10% con meningitis meningocócica y en el 5-20% de los que sufren meningitis por *H. influenzae* de tipo b. A todos los pacientes con meningitis bacteriana se les debe realizar una evaluación audiométrica completa antes o poco después del alta hospitalaria. Debe realizarse un seguimiento ambulatorio en aquellos pacientes que desarrollan deficiencias auditivas.

PREVENCIÓN

La vacunación y la profilaxis antibiótica de los contactos de riesgo susceptibles representan dos oportunidades para reducir la transmisión y el desarrollo de casos secundarios de meningitis bacteriana. La disponibilidad y la aplicación de cada uno de estos enfoques dependen del organismo específico.

Neisseria meningitidis

Véase también el capítulo 218.

La quimioprofilaxis se recomienda para todas las personas que hayan estado en contacto estrecho con un paciente con meningitis meningocócica con independencia de la edad y del estado de inmunización. Los contactos cercanos deben tratarse con rifampicina, 10 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima de 600 mg) durante 2 días, lo antes posible tras la identificación de un caso sospechoso de meningitis o sepsis meningocócica. Otras alternativas incluyen ceftriaxona 125 mg por vía intramuscular una vez para niños menores de 15 años o 250 mg por vía intramuscular para personas mayores de 15 años, o ciprofloxacino, 500 mg por vía oral en dosis única. Los contactos cercanos incluyen a las personas que conviven con el paciente en el hogar, al personal de centros de día y guarderías, así como trabajadores de atención sanitaria que han estado expuestos directamente a las secreciones orales (p. ej., reanimación boca a boca, aspiración, intubación). Si hay una sospecha elevada de meningococemia en el paciente índice, los contactos expuestos deben ser tratados inmediatamente. Además, todos los contactos deben ser informados sobre los signos precoces de la enfermedad meningocócica y la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen estos signos.

Muchos países han incluido una vacuna conjugada tetravalente (tipos A, C, Y y W-135; Menactra y Menveo) como parte del calendario de inmunización rutinario. En el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC se recomienda una vacuna de dos dosis para todos los niños con la primera dosis administrada a la edad de 11-12 años y la segunda dosis a la edad de 16-18 años. También está recomendada la vacunación para personas de 2 meses a 18 años con un aumento del riesgo de enfermedad meningocócica, incluidas aquellas con asplenia anatómica o funcional, o deficiencias del complemento o quienes están recibiendo un inhibidor terminal del complemento (eculizumab). Se han desarrollado dos vacunas meningocócicas contra el serogrupo B. En Reino Unido, la vacuna meningocócica B se administra a todos los lactantes a los 2, 4 y 12 meses. Esto difiere de Estados Unidos, donde actualmente se recomienda la vacuna para niños de edad igual o mayor a 10 años con un riesgo aumentado de enfermedad invasiva y es opcional para personas de 16-23 años.

Haemophilus influenzae de tipo b

Véase también el capítulo 221.

La profilaxis con rifampicina debe administrarse a todas las personas del hogar en contacto con un paciente con enfermedad invasiva causada por *H. influenzae* de tipo b y a cualquier miembro de la familia menor de 48 meses que no haya sido completamente inmunizado o un niño inmunocomprometido de cualquier edad que resida en el domicilio. Los contactos del hogar son aquellos que residen en el domicilio del caso índice o que han pasado un mínimo de 4 horas con el caso índice durante, al menos, 5 de los 7 días anteriores a la hospitalización del paciente. Los miembros de la familia deben recibir profilaxis con rifampicina inmediatamente después del diagnóstico en el caso índice, ya que más del 50% de los casos secundarios en familiares aparece durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La dosis de rifampicina es 20 mg/kg/día (dosis máxima de 600 mg) administrada una vez al día durante 4 días.

En Estados Unidos hay comercializadas tres vacunas conjugadas para *H. influenzae* de tipo b. Aunque cada vacuna desencadena un perfil de respuesta de anticuerpos distinto en los lactantes vacunados entre los 2 y los 6 meses, todas ellas producen unos niveles de anticuerpos protectores con una tasa de eficacia del 93% contra las infecciones invasivas tras una serie primaria.

La eficacia no es tan robusta en las poblaciones nativas americanas, un grupo en el que se reconoce una incidencia más elevada de la enfermedad. Todos los niños deben ser inmunizados con la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b a partir de los 2 meses.

Streptococcus pneumoniae

Véase también el capítulo 209.

No debería administrarse profilaxis antibiótica a los contactos de niños diagnosticados de meningitis neumocócica. Se recomienda la administración rutinaria de la vacuna conjugada PCV13 frente a S. pneumoniae en todos los niños menores de 5 años. La dosis inicial de la serie se administra alrededor de los 2 meses. Los niños con alto riesgo de infecciones neumocócicas invasivas también deben recibir la vacuna, incluyendo aquellos con asplenia funcional o anatómica y los que presentan una inmunodeficiencia subyacente (como infección por el VIH, inmunodeficiencia primaria y aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor) también deberían recibir PCV13 y la vacuna 23-valente del polisacárido neumocócico (PPSV23).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

621.2 Meningoencefalitis vírica

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningoencefalitis vírica es un proceso inflamatorio agudo que afecta a las meninges y/o al tejido parenquimatoso cerebral. Estas infecciones están causadas por diferentes patógenos y, con bastante frecuencia no se identifica ningún patógeno en las muestras de LCR y de tejido cerebral. El LCR se caracteriza por pleocitosis y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos rutinarios. La evolución es bastante variable porque hay casos de meningoencefalitis causadas por algunos patógenos que son autolimitadas mientras que otros casos producen secuelas neurológicas significativas a largo plazo.

ETIOLOGÍA

Entre las causas más frecuentes de meningoencefalitis vírica están los virus de la familia *Picornaviridae,* incluidos los **enterovirus** (poliovirus, coxsackie, enterovirus y echovirus) y **parechovirus** (v. caps. 276 y 277). A menudo, la meningoencefalitis producida por estos virus es autolimitada aunque puede ser grave en neonatos o en huéspedes inmunocomprometidos (particularmente en la agammaglobulinemia ligada a X; v. cap. 150). Los virus coxsackie A7 humano y enterovirus D68 y 71 se han asociado con síntomas neurológicos, incluida una parálisis flácida aguda. Los parechovirus son una causa importante de meningoencefalitis en lactantes y raramente producen patología en niños más mayores. Las manifestaciones clínicas son similares a las de los enterovirus, aunque los lactantes con infección por parechovirus pueden mostrar signos abdominales o un síndrome similar a una sepsis. Además, la infección por parechovirus se asocia a unas lesiones más graves de la corteza cerebral en la RM y la pleocitosis del LCR puede ser mínima o estar ausente.

El término **arbovirus** se refiere a una variedad amplia de virus de múltiples familias que se transmiten por vectores artrópodos, característicamente mosquitos o garrapatas (v. caps. 294 y 295). La mayoría de estas infecciones víricas se consideran zoonosis, dado que el reservorio principal está en pájaros o animales pequeños. Los seres humanos a menudo son huéspedes finales porque no se desarrolla una viremia suficiente como para permitir la transmisión de vuelta a vectores artrópodos. Sin embargo, los seres humanos son el reservorio principal de virus como Zika, Chikungunya y dengue. Los arbovirus más frecuentes que producen meningoencefalitis incluyen el virus del Nilo occidental (VNO), virus de la encefalitis japonesa y el virus La Crosse; se describen otros arbovirus en la tabla 621.3. El VNO apareció en el hemisferio occidental en 1999 y actualmente es el arbovirus que produce meningoencefalitis con mayor frecuencia. El VNO también se puede transmitir por transfusión sanguínea, trasplante de órganos o de forma vertical a través de la placenta. La mayoría de los niños con VNO no tienen síntomas o padecen una infección viral inespecífica. Aproximadamente, el 1% de los seres humanos infectados desarrolla enfermedad del SNC; los adultos sufren una afectación más grave que los niños.

Varios miembros de la familia Herpesviridae pueden causar una meningoencefalitis (v. caps. 279-284). El virus herpes simple (VHS) de tipo 1 es una causa importante de encefalitis grave esporádica en niños y adultos, con progresión al coma y la muerte en el 70% de los casos sin tratamiento antiviral. En el neonato puede producirse una encefalitis grave con afectación cerebral difusa por el VHS de tipo 2 transmitido verticalmente en el momento del parto. Una forma transitoria (y a veces recurrente) de meningoencefalitis leve por el VHS de tipo 2 puede acompañar a la infección herpética genital en adolescentes y adultos sexualmente activos. El virus varicela-zóster puede causar una infección del SNC relacionada estrechamente en el tiempo con las manifestaciones clínicas de la varicela. La manifestación más frecuente de afectación del SNC es la ataxia cerebelosa y la más grave es la encefalitis aguda. Después de la infección primaria, el virus varicela-zóster se mantiene latente en las raíces nerviosas y los ganglios espinales y craneales, y se produce una reactivación como herpes zóster que puede acompañarse de una meningoencefalitis leve. El virus de Epstein-Barr se asocia a varios síndromes del SNC (v. cap. 281). La infección del SNC por citomegalovirus puede producirse como una infección congénita o una enfermedad diseminada en huéspedes inmunocomprometidos, pero es una causa excepcionalmente rara de meningoencefalitis en lactantes y niños inmunocompetentes (v. cap. 282). El virus herpes humano de tipo 6 se asocia a encefalitis, aunque la detección del virus puede ser reflejo de la latencia en linfocitos debido a inflamación (v. cap. 283).

El virus de la parotiditis puede producir una meningoencefalitis y tiene una incidencia más alta en las regiones donde no se distribuye la vacuna de la parotiditis (v. cap. 275). La meningoencefalitis por el virus de la parotiditis habitualmente es leve, pero puede producir una sordera causada por una lesión del VIII nervio craneal. También se asocia una meningoencefalitis a infección aguda producida por el sarampión, rubéola y virus respiratorios (adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial), rotavirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria o rabia. El VIH se asocia con una meningoencefalitis aguda y puede producir una encefalopatía crónica que conduce a un declive neurocognitivo (v. cap. 302). En situaciones excepcionalmente raras puede observarse una meningoencefalitis después de la vacunación con virus vivos de la polio, sarampión, parotiditis o rubéola.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de meningoencefalitis se producen en verano y al final del otoño porque estas épocas se asocian con una incidencia más alta en la circulación de enterovirus y arbovirus. En 2016, el arbovirus más común responsable de meningoencefalitis en Estados Unidos fue el virus del Nilo occidental (VNO), con un total de 2.039 casos; menos de 100 casos fueron provocados por la combinación de los virus de La Crosse, del cañón de Jamestown, de San Luis, Powassan y de la encefalitis equina oriental (v. cap. 294). En Asia, la causa más frecuente es el virus de la encefalitis japonesa. Las consideraciones epidemiológicas en la meningitis aséptica debida a agentes diferentes a los enterovirus también incluyen la estación del año, la localización y viajes, las condiciones climáticas, la exposición a animales, las picaduras de mosquitos o garrapatas, y los factores relacionados con el patógeno específico.

Varios estudios han intentado describir los patógenos causantes asociados con meningoencefalitis, incluido el proyecto de encefalitis de California. A pesar de las pruebas exhaustivas, hasta en el 63% de los casos de meningoencefalitis no se identifica patógeno alguno. Nuevas técnicas, como la secuenciación de la generación siguiente tienen el potencial de identificar patógenos nuevos o no reconocidos causantes de meningoencefalitis. Mediante esta metodología se han identificado casos de meningoencefalitis ocultos producidos por patógenos como *Leptospira,* astrovirus y *Propionibacterium acnes.* Además de los agentes infecciosos, la encefalitis autoinmune es una causa frecuente de una patología similar a la encefalitis.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión neurológica está causada por invasión y destrucción directa del tejido nervioso por virus que se multiplican de forma activa o por una reacción del huésped a los antígenos víricos. En el tejido cerebral podemos encontrar congestión meníngea e infiltración mononuclear, acumulación perivascular de linfocitos y células plasmáticas, cierta necrosis del tejido perivascular con destrucción de la mielina y destrucción neuronal en varios estadios incluidas finalmente la neuronofagia y la proliferación endotelial o la necrosis. Se considera que la presencia de un grado elevado de desmielinización con preservación de las neuronas y sus axones representa de forma predominante una encefalitis «postinfecciosa» o autoinmunitaria. En la encefalitis por el VHS, la corteza cerebral (típicamente la del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS-1) en muchos casos está gravemente afectada. Los arbovirus tienden a afectar a todo el cerebro, mientras que la rabia tiene una predilección por las estructuras

basales. La afectación de la médula espinal, las raíces nerviosas y los nervios periféricos es variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La progresión y la gravedad de la enfermedad están relacionadas por el grado relativo de afectación meníngea y parenquimatosa, el cual está determinado en parte por la etiología específica. La evolución clínica de la infección varía de un caso a otro, incluso con el mismo patógeno causal. Algunos niños pueden tener síntomas leves al inicio, pero posteriormente se deterioran hasta entrar en coma y fallecen rápidamente. En otros casos, la enfermedad puede estar acompañada de fiebre elevada, convulsiones violentas entremezcladas con movimientos estereotipados y alucinaciones, seguidos de una recuperación completa.

El inicio de una meningoencefalitis generalmente es agudo, aunque los signos y síntomas del SNC están precedidos con frecuencia de una enfermedad febril inespecífica de unos pocos días de duración. Las manifestaciones iniciales en niños mayores incluyen cefalea e hiperestesia, y en los lactantes, irritabilidad y letargo. La cefalea suele ser frontal o generalizada. Los adolescentes se suelen quejar de dolor retrobulbar. La fiebre, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en el cuello, la espalda y las piernas son frecuentes. Los pacientes con fiebre alta pueden desarrollar una alteración del estado mental que progresa a una encefalopatía combinada con movimientos corporales incontrolados y crisis epilépticas. Los signos neurológicos focales pueden ser persistentes, fluctuantes o migratorios. El VNO y los enterovirus no polio pueden afectar a las neuronas del asta anterior de la médula y parálisis flácida aguda. La encefalitis es más frecuente que la meningitis aséptica en la infección por el VNO, mientras que la parálisis flácida aguda se puede observar en alrededor del 5% de los pacientes. También pueden producirse una pérdida del control rectal y vesical, y explosiones emocionales no provocadas. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una enfermedad febril inespecífica asociada a la infección por el VNO y tal vez no soliciten atención médica nunca.

Los exantemas pueden preceder o acompañar a los signos del SNC, en especial con los enterovirus virus varicela-zóster, sarampión, rubéola y VNO. La exploración normalmente revela rigidez de nuca sin signos neurológicos focales al inicio de la enfermedad. Las enfermedades específicas asociadas con una infección vírica incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa, la hemiplejía y la ataxia cerebelosa.

Se ha asociado con varios patógenos, incluidos rotavirus, virus salmonella, CMV, adenovirus y virus influenza, una encefalopatía leve con una lesión reversible del esplenio (del cuerpo calloso) (**MERS**, por sus siglas en inglés).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de encefalitis se basa en una combinación de análisis del LCR mediante PCR, serología y, en raras ocasiones, biopsia cerebral. El diagnóstico se apoya en los síntomas asociados y el examen del LCR, que suele mostrar un leve predominio mononuclear (v. tabla 621.1). Otras pruebas que pueden ser de gran ayuda en la evaluación de los pacientes con sospecha de meningoencefalitis vírica incluyen el electroencefalograma (EEG) y la RM. El EEG generalmente muestra una actividad de ondas lentas difusas, aunque pueden observarse cambios focales en las regiones temporales en la meningoencefalitis por VHS. La RM cerebral puede demostrar lesiones cerebrales focales que se correlacionan con la patología clínica, incluida una afectación del lóbulo temporal que sugiere enfermedad por VHS-1. También pueden identificarse lesiones hiperintensas en las secuencias de imagen T2 y FLAIR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una meningoencefalitis no está producida exclusivamente por virus, dado que otros patógenos también se asocian a esta enfermedad (v. tabla 621.3). El diagnóstico más importante a la hora de diferenciar una meningoencefalitis es la meningitis bacteriana, dadas las consecuencias si no se trata esa enfermedad. La mayoría de los niños con meningitis bacteriana aguda están más críticos que los casos de infección vírica del SNC. Las infecciones bacterianas parameníngeas, como el absceso cerebral o el empiema subdural o epidural, pueden tener características similares a las infecciones víricas del SNC. Las infecciones causadas por *M. tuberculosis* (v. cap. 242) *T. pallidum* (sífilis, v. cap. 245) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme, v. cap. 249) pueden mostrar una evolución clínica más indolente. *Bartonella henselae* está asociado con la exposición a gatos, una pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas de inicio reciente (v. cap. 236). Se ha implicado a *Mycoplasma pneumoniae* como agente patógeno causal de meningoencefalitis como un patógeno directo o como una enfermedad postinfecciosa (v. cap. 250). Las pruebas serológicas para *Mycoplasma* pueden ser inespecíficas y los títulos de IgM pueden estar elevados varios meses después de la infección; la PCR puede ser más específica, pero no es sensible.

Las infecciones debidas a hongos, rickettsias, protozoos y otros parásitos también deben incluirse en el diagnóstico diferencial. La sospecha de estos agentes normalmente se debe a los síntomas acompañantes, a la epidemiología geográfica local y a factores inmunológicos del huésped.

Diversos procesos no infecciosos pueden producir inflamación del SNC y cursar con manifestaciones clínicas análogas a las de una meningoencefalitis vírica. Algunos de estos trastornos son las neoplasias malignas, las enfermedades autoinmunitarias, la hemorragia intracraneal y la exposición a ciertos fármacos o toxinas. En estos casos, los datos de la historia clínica y la afectación de otros órganos normalmente permiten descartar estas posibilidades diagnósticas. La encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos contra el receptor de *N*-metil-d-aspartato (anti-NMDA) es una causa importante de encefalitis no infecciosa en la infancia (v. cap. 616.4). En adolescentes y adultos jóvenes con meningoencefalitis, la encefalitis antirreceptor NMDA puede producirse con más frecuencia que la meningoencefalitis por enterovirus o por VHS. La detección de estos anticuerpos en el suero y en el LCR confirma el diagnóstico. La encefalitis antirreceptor NMDA también se ha asociado con encefalitis reciente por VHS, aunque la etiología de esta asociación es desconocida. La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) también puede confundirse inicialmente con una encefalitis (v. cap. 618).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos del LCR en la meningoencefalitis se caracterizan por una pleocitosis de leucocitos con recuentos característicamente $<1.000/mm^3$. Muy precozmente en la enfermedad, a menudo las células son polimorfonucleares, mientras que predominan las células mononucleares durante el resto de duración de la enfermedad. Este cambio del tipo de células se produce con frecuencia pasadas 8-12 horas. La concentración de proteínas en el LCR tiende a estar elevada y las concentraciones pueden ser muy elevadas si la destrucción cerebral es extensa, como en la encefalitis por el VHS. El nivel de glucosa característicamente es normal, aunque puede producirse una hipoglucorraquia con ciertos virus. Por ejemplo, puede observarse un descenso considerable de las concentraciones de glucosa en el LCR con la encefalitis por virus de la parotiditis. Con los parechovirus, la glucosa, proteínas y el recuento de células en el LCR pueden ser normales.

El modo principal para la detección de patógenos no bacterianos que produzcan una meningoencefalitis es la amplificación de los ácidos nucleicos. La obtención temprana de una muestra de LCR y en el curso de la enfermedad es importante para la detección de virus. En el momento en que los pacientes con una meningoencefalitis por el VNO solicitan atención sanitaria, el ácido nucleico viral puede estar ausente en el LCR. Por consiguiente, la prueba de elección para la detección del VNO y otros arbovirus es la serología (tanto en sangre como en LCR). Los virus detectados en sangre y en muestras nasofaríngeas, en heces y en orina puede usarse para sugerir una potencial etiología viral. No obstante, se debe tener precaución cuando se detectan virus en localizaciones fuera del SNC, porque estos virus pueden no explicar los síntomas del SNC del paciente. Los cultivos virales, en un momento rutinarios, han quedado, en gran medida, desfasados debido a su baja sensibilidad, requerir técnicos de laboratorio entrenados y la relativa demora en los resultados de las pruebas (de varios días a semanas).

Deben obtenerse muestras de suero en una fase temprana de la evolución de la enfermedad para realizar estudios serológicos. Si las PCR iniciales en el LCR y las serologías no son diagnósticas, deberían repetirse las pruebas serológicas 2-3 semanas más tarde. Un aumento de cuatro veces en los títulos para un virus específico debería ser sugestivo de la etiología del cuadro de presentación del paciente.

TRATAMIENTO

Para la mayoría de las causas de meningoencefalitis vírica no existe un tratamiento antiviral eficaz; por consiguiente, el tratamiento es fundamentalmente de soporte. A menudo se administran líquidos intravenosos debido al deterioro de la ingesta oral. Con frecuencia se emplean AINE para el alivio sintomático de la cefalea.

Es importante monitorizar estrechamente a los pacientes con encefalitis grave por el riesgo de crisis epilépticas, edema cerebral, trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, aspiración, insuficiencia respiratoria y paro cardiaco.

Los miembros de la familia herpesvirus pueden tratarse con antivirales, con aciclovir, ganciclovir, cidofovir y foscarnet, cada uno con actividades variables contra cada virus (v. caps. 279-284). El aciclovir parenteral ha mostrado específicamente reducir de forma drástica las tasas de morbilidad y de mortalidad en la meningoencefalitis asociada a

VHS. Actualmente hay otros antivirales en desarrollo, aunque la eficacia clínica de estos fármacos permanece, en gran medida, desconocida. Con frecuencia, cuando no se identifica patógeno alguno y se sospecha una etiología postinfecciosa o autoinmune, los pacientes son tratados con una combinación de esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis (v. caps. 616 y 618).

PRONÓSTICO

El tratamiento de apoyo y la rehabilitación son muy importantes después de la recuperación de los pacientes de la fase aguda de la enfermedad. Pueden darse descoordinación motora, crisis epilépticas, sordera total o parcial, y trastornos de conducta tras una meningoencefalitis vírica. También pueden aparecer alteraciones visuales debidas a coriorretinopatía y ambliopía perceptiva. Algunas secuelas de la infección pueden ser difíciles de detectar. Por tanto, las evaluaciones neurológica, del desarrollo y de la audición deben formar parte del seguimiento habitual de los niños que se han recuperado de una meningoencefalitis vírica.

La recuperación de una infección vírica del SNC depende de la gravedad de la enfermedad clínica, del agente causal específico y de la edad del niño. Si la enfermedad es clínicamente grave y es evidente que existe una afectación parenquimatosa importante, el pronóstico es malo, con riesgo potencial de deficiencias de naturaleza intelectual, motora, psíquica, epiléptica, visual o auditiva. También son previsibles secuelas graves en niños con una infección causada por el VHS si no se diagnosticó y se trató en la fase temprana de la enfermedad. De forma global, varios estudios han hallado que la mayoría de los niños tendrán síntomas permanentes años después del diagnóstico de meningoencefalitis. Esta mala evolución sea probablemente el reflejo de la combinación de un diagnóstico incapaz de identificar los patógenos que producen la meningoencefalitis y de la falta de tratamientos específicos para la mayoría de patógenos víricos.

PREVENCIÓN

Existen vacunas disponibles para la prevención para algunos virus que causan meningoencefalitis. La extensa utilización de vacunas víricas contra la polio, el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela prácticamente ha eliminado las complicaciones del SNC en estas enfermedades en Estados Unidos. También está disponible una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, aunque, debido a su coste elevado, esta vacuna no se ha distribuido ampliamente en Asia. La disponibilidad de programas de vacunación de los animales domésticos contra la rabia ha reducido la frecuencia de encefalitis por virus de la rabia.

El control de la encefalitis debida a arbovirus ha sido menos eficaz puesto que las vacunas específicas solo están en varias etapas de desarrollo para ensayos clínicos. El método principal para reducir las infecciones por arbovirus es el control del vector, a través de métodos que incluyen insecticidas y la erradicación de los lugares de reproducción de insectos. Es más, la reducción de picaduras de mosquitos y de garrapatas mediante la aplicación de insecticidas repelentes que contengan *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) y vistiendo camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines cuando se sale de casa, especialmente al amanecer y al anochecer, reduce el riesgo de infección por arbovirus.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

621.3 Meningitis eosinofílica

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La meningitis eosinofílica se define como la presencia de >10 eosinófilos/mm^3 en el LCR o el hallazgo de que al menos el 10% de los leucocitos en el LCR son eosinófilos. La causa más frecuente de pleocitosis eosinofílica en todo el mundo es la infección por parásitos helmínticos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la pleocitosis eosinofílica es amplio, especialmente en países donde la infección por helmintos es poco habitual, como en Estados Unidos.

ETIOLOGÍA

Aunque cualquier helminto que emigre a los tejidos puede causar una meningitis eosinofílica, la causa más frecuente en todo el mundo es la infección humana por el nematodo de la rata *Angiostrongylus cantonensis* (v. cap. 323). Otros parásitos que pueden causar meningitis eosinofílica son *Gnathostoma spinigerum* (lombriz intestinal del perro y el gato) (v. cap. 323), *Baylisascaris procyonis* (nematodo del mapache), *Ascaris lumbricoides* (nematodo humano, v. cap. 317), *Toxocara canis* (v. cap. 324), *Trichinella spiralis* (v. cap. 325), *Toxoplasma gondii* (v. cap. 316), *Paragonimus westermani, Echinococcus granulosus* (v. cap. 330), *Schistosoma japonicum* (v. cap. 326), *Onchocerca volvulus* y *Taenia solium* (v. cap. 329). La meningitis eosinofílica también puede aparecer como manifestación poco frecuente de las infecciones víricas, bacterianas o fúngicas más frecuentes del SNC; por ejemplo, la coccidiodomicosis se ha asociado particularmente con meningitis eosinófila. Las causas no infecciosas de meningitis eosinofílica incluyen la esclerosis múltiple, las neoplasias malignas, un síndrome hipereosinófilo, una reacción a medicamentos o a materiales de una derivación ventriculoperitoneal.

EPIDEMIOLOGÍA

A. cantonensis se encuentra en el Sudeste asiático, el sur del Pacífico, Japón, Taiwán, Egipto, Costa de Marfil y Cuba. La infección se adquiere al ingerir caracoles, babosas, quisquillas o cangrejos de agua dulce crudos o poco cocinados que contienen larvas infecciosas en su tercera etapa de crecimiento. Las infecciones por *Gnathostoma* se encuentran en Japón, China, India, Bangladesh y el Sudeste asiático. La gnatostomiasis se adquiere al ingerir pescado, ranas o pájaros crudos o poco cocinados, así como carne de serpiente. *B. procyonis* (nematodo del mapache) es endémico en Estados Unidos y los niños lo pueden adquirir cuando juegan al aire libre cerca de lugares de deposición habitual de heces de estos animales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando la meningitis eosinofílica es consecuencia de una infestación helmíntica, los pacientes enferman de forma característica entre 1 y 3 semanas tras la exposición, dado que esto refleja el tiempo de tránsito de los parásitos para migrar desde el aparato gastrointestinal hasta el SNC. Los hallazgos concomitantes frecuentes incluyen fiebre, vómitos, dolor abdominal, erupciones cutáneas progresivas, pleuritis o eosinofilia periférica. Los síntomas neurológicos pueden ser cefalea, meningismo, ataxia, parálisis de nervios craneales y parestesias. La paraparesia o la incontinencia pueden ser causadas por radiculitis o mielitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de presunción de meningitis eosinofílica inducida por helmintos se basa en la mayoría de los casos en los antecedentes de un viaje con exposición en presencia de los hallazgos clínicos y de laboratorio típicos. La visualización directa de los helmintos en el LCR es difícil porque generalmente la carga de organismos es baja. Los análisis serológicos para las infecciones por helmintos también tienen una utilidad limitada ya que no están fácilmente disponibles a nivel comercial y por la presencia de una reactividad cruzada considerable entre las distintas especies de helmintos.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte porque la infección es autolimitada y los fármacos antihelmínticos no parecen influir en el pronóstico de la infección. Deben administrarse analgésicos para la cefalea y la radiculitis, y, si aparece una hidrocefalia, se tratará mediante extracciones o una derivación del LCR. Los corticoides pueden disminuir la duración de las cefaleas en adultos con meningitis eosinofílica. El tratamiento de *B. procyonis* debería iniciarse empíricamente con albendazol y corticoides.

PRONÓSTICO

De forma global, el 70% de los pacientes mejora significativamente dentro de las 4 semanas después del inicio de los síntomas. La tasa de mortalidad asociada a la meningitis eosinofílica es menor del 5%; la infección por nematodos del mapache no tratada puede ser letal o asociarse a secuelas graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 622

Absceso cerebral

Andrew B. Janowski y David A. Hunstad

La incidencia del absceso cerebral es de entre 0,34 y 1,3 casos por 100.000 personas al año. El desarrollo de un absceso cerebral a menudo se asocia a una etiología subyacente incluidas: diseminación contigua desde una infección asociada (meningitis, otitis media, mastoiditis, sinusitis, infecciones de las partes blandas de la cara o el cuero cabelludo, celulitis orbitaria o infecciones dentales), compromiso directo de la barrera hematoencefálica debido a traumatismos craneales penetrantes o procedimientos quirúrgicos; fenómenos embólicos (endocarditis), cortocircuitos derecha-izquierda (cardiopatías congénitas o malformaciones arteriovenosas pulmonares), inmunodeficiencias o infección de material extraño introducido en el sistema nervioso central (SNC), incluidas derivaciones ventriculoperitoneales.

PATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales pueden producirse en ambos hemisferios en los niños, aunque en los adultos son más frecuentes los abscesos del lado izquierdo, probablemente debido a lesiones penetrantes producidas por agresores diestros. Cerca del 80% de los abscesos se producen en los lóbulos frontal, parietal y temporal, mientras que los abscesos en el lóbulo occipital, cerebelo y tronco cerebral representan el resto de los casos. En el 18% de los casos existen abscesos cerebrales múltiples y en cerca del 20% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo. Los abscesos del lóbulo frontal suelen estar producidos por extensión de una sinusitis o una celulitis orbitaria, mientras que los abscesos del lóbulo temporal o el cerebelo se asocian con frecuencia a una otitis media y mastoiditis.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos predominantes que causan abscesos cerebrales son los estreptococos, los cuales representan una tercera parte de todos los casos en niños, siendo los miembros más comunes los del grupo de *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus, Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) que se aísla cada vez más en abscesos cerebrales drenados quirúrgicamente. Otros estreptococos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus* spp. y otros estreptococos *viridans. Staphylococcus aureus* es el segundo organismo más frecuentes en los abscesos cerebrales pediátricos, representa el 11% de los casos y se asocia con mayor frecuencia a heridas penetrantes. Otras bacterias que se aíslan a partir de abscesos cerebrales incluyen microorganismos aerobios (*Haemophilus* spp., *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus* spp. y otras enterobacterias) y bacterias anaerobias (spp. Gram positivas, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. y *Actinomyces* spp.). En neonatos con meningitis, la formación de un absceso es una complicación en el 13% de los casos, siendo *Citrobacter koseri, Cronobacter sakazakii, Serratia marcescens* y *Proteus mirabilis* de especial consideración en este grupo de edad. Hasta en el 27% de los casos se cultiva más de un organismo. Los abscesos asociados a infecciones de mucosas (sinusitis o infecciones dentales) con frecuencia son polimicrobianos e incluyen organismos anaerobios. Las bacterias atípicas, incluidas *Nocardia, Mycobacterium* y *Listeria* spp., y los hongos *(Aspergillus, Candida, Cryptococcus)* son más frecuentes en niños con alteraciones de las defensas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia, las fases precoces de una cerebritis y formación del absceso son asintomáticas o se asocian a síntomas inespecíficos, como febrícula, cefalea y letargo. A medida que progresa el proceso inflamatorio, pueden aparecer vómitos, cefalea intensa, crisis comiciales, papiledema, signos neurológicos focales (hemiparesia) y coma. Un absceso cerebeloso se caracteriza por nistagmo, ataxia y dismetría ipsilaterales, vómitos y cefalea. Si el absceso entra en la cavidad ventricular, el paciente suele sufrir un shock fulminante y se produce el fallecimiento en el 27-85% de los casos.

DIAGNÓSTICO

La clave para el diagnóstico de los abscesos cerebrales es la realización rápida de neuroimagen. La RM cerebral con contraste es la prueba diagnóstica de elección porque puede ayudar a distinguir abscesos de quistes y de tumores necróticos (fig. 622.1). Como alternativa, la TC craneal puede aportar resultados de imagen más rápidos aunque no puede aportar el detalle tisular que ofrece la RM (fig. 622.2) Tanto la RM como el escáner mediante TC con contraste puede demostrar una cavidad del absceso con realce en anillo. Los hallazgos en la TC de una cerebritis se caracterizan por una lesión parenquimatosa hipodensa, mientras que las imágenes mediante RM potenciadas en T2 a menudo ofrecen un aumento en la intensidad de señal. En niños con abscesos cerebrales pueden observarse otras alteraciones en las pruebas de laboratorio habituales. El recuento periférico de leucocitos está elevado en el 60% de los casos y los hemocultivos son positivos en el 28% de los casos. No se recomienda rutinariamente la punción lumbar en los casos de abscesos cerebrales, porque el procedimiento podría producir una herniación cerebral debida al aumento de la presión intracraneal. Cuando se analiza el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en el 16% de los casos, el 71% de los casos muestra pleocitosis en el LCR y el 58% tendrán elevado el nivel de proteínas. Los cultivos del LCR son positivos solo en el 24% de los casos; por consiguiente es esencial un cultivo obtenido del fluido del absceso para identificar los patógenos bacterianos. En algunos casos, el fluido del absceso puede ser estéril, y los análisis alternativos incluyen la

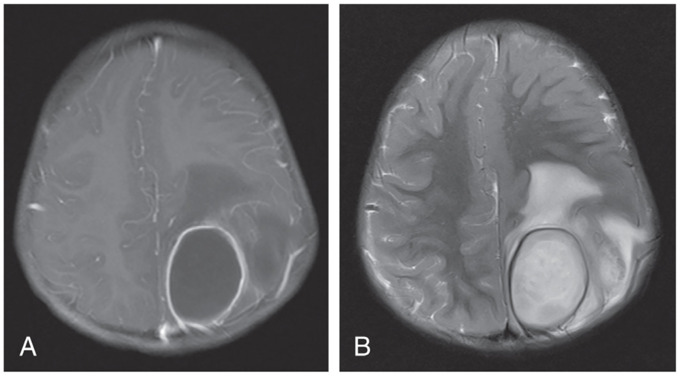

Fig. 622.1 RM cerebral de un niño de 2 años como un defecto del septo auricular y un absceso cerebral producido por un SARM. **A,** imagen axial poscontraste en T1 fl2D que muestra el realce de la cápsula del absceso. **B,** imagen axial en T2 FSE que muestra una lesión grande rellena de líquido con edema subyacente.

Fig. 622.2 Absceso cerebral mostrado en una TC con contraste. Obsérvese el gran absceso con anillo captante en el lóbulo frontal izquierdo, que causa un desplazamiento del cerebro a la derecha. El paciente no tenía signos neurológicos hasta justo antes de realizar la TC porque el absceso se localiza en el lóbulo frontal, que es un área cerebral «silente».

secuenciación de ARN ribosómico 16S que puede usarse para identificar los organismos. Un electroencefalograma (EEG) puede identificar el correspondiente enlentecimiento focal.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de un absceso cerebral consiste en el diagnóstico precoz y el inicio de un régimen antibiótico basado en los patógenos más probables. El tratamiento empírico consiste en una combinación de una cefalosporina de tercera generación y metronidazol, a menudo con vancomicina para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina y cepas resistentes de *S. pneumoniae.* Si se sospechan organismos gramnegativos resistentes, como en los casos de derivaciones ventriculoperitoneales infectadas, pueden usarse cefepima o meropenem como el β-lactámico en el régimen inicial. *Listeria monocytogenes* puede producir abscesos en el periodo neonatal y, si se sospecha, se recomienda penicilina G o ampicilina con gentamicina. En pacientes inmunodeprimidos se utiliza un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se debe tener en cuenta el uso de anfotericina B como terapia adicional por su actividad antifúngica.

Los procedimientos neuroquirúrgicos para un absceso cerebral se han potenciado en gran medida gracias a los sistemas estereotácticos con RM o TC, lo que permite optimizar los abordajes con una morbilidad mínima. Se recomienda la aspiración del absceso para cultivos y diagnósticos, y descompresión, salvo que esté contraindicada basándose en la localización o en la patología del paciente. Hay datos limitados sobre la inyección de anticuerpos en el interior de la cavidad del absceso y esta técnica no se recomienda rutinariamente. Los abscesos pequeños por debajo de 2,5 cm de diámetro o los abscesos múltiples pueden tratarse con antibióticos en ausencia de drenaje, con seguimiento mediante estudios de neuroimagen para comprobar una reducción del tamaño del absceso. La escisión quirúrgica de un absceso no suele ser necesaria, dado que este procedimiento se puede asociar a una mayor morbilidad en comparación con la aspiración de la cavidad. La administración de glucocorticoides puede reducir el edema, aunque se carece de evidencia en la mejoría de la evolución con los esteroides. El régimen antibiótico puede acotarse o ser más específico una vez que estén disponibles los resultados del cultivo del absceso, aunque la mayoría de los abscesos son polimicrobianos y no todos los organismos presentes pueden aislarse en el cultivo. *La duración del tratamiento antibiótico parenteral depende del microorganismo y de la respuesta al tratamiento, pero es característicamente de 6 semanas.*

PRONÓSTICO

La mortalidad antes de la década de 1980 era del 11-53%. La mortalidad más reciente asociada al uso más generalizado de la TC y la RM, de mejores técnicas microbiológicas y de un tratamiento antibiótico y quirúrgico precoz es del 5-10%. Los factores asociados con una mortalidad elevada cuando el paciente ingresa en el hospital son un retraso en la administración de antimicrobianos, una edad menor de 1 año, abscesos múltiples y coma. Las secuelas a largo plazo aparecen, al menos, en el 33% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad y consisten en hemiparesia, crisis comiciales, hidrocefalia, anomalías de los nervios craneales, así como alteraciones conductuales y del aprendizaje.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 623

Hipertensión intracraneal idiopática/seudotumor cerebral

Alasdair P.J. Parker

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) o seudotumor cerebral se considera frecuentemente como una causa potencial de cefalea con papiledema en niños con hallazgos estándar normales en la RM cerebral. Es habitual un diagnóstico falsamente positivo y más adelante se señalan las estrategias para evitarlo. Se desconoce la fisiopatología en gran medida y no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados acerca de las estrategias de tratamiento en niños.

La HII es poco frecuente, pero es fundamental un diagnóstico preciso debido al riesgo de afectación visual. Ha habido una evolución en la investigación de esta patología. Previamente, los niveles normales de presión intracraneal (PIC) no estaban claros, lo que condujo a un sobrediagnóstico de HII. Actualmente, los estudios en niños con una monitorización de la PIC muestran un límite superior de la normalidad de 10 mmHg (13,5 cmH_2O) a las edades de entre 2 y 5 años, alcanzándose el nivel adulto de presión de líquido cefalorraquídeo (LCR) a la edad de 8 años. Actualmente, el percentil 90 de presión de LCR se ha definido de 28 cm (22 mmHg) en niños de 1 a 18 años, sin un efecto significativo por la edad. Otros parámetros normales incluyen recuento celular en el LCR, contenido de proteínas y tamaño ventricular, aunque el tamaño ventricular en la RM cerebral podría estar discretamente reducido. El papiledema está presente de forma casi constante y en los casos raros en los que está ausente, debe tomarse mucha precaución antes del diagnóstico, dado que hay una tasa elevada de diagnósticos erróneos (fig. 623.1).

ETIOLOGÍA

Por definición, la HII no tiene una causa identificable, a pesar de los hallazgos característicos. Una gran proporción de niños remitidos a pediatría por una HII posible/probable tras una anamnesis exhaustiva, una exploración e investigaciones cuidadosas tendrán una *HI secundaria* con una causa subyacente identificada. En la tabla 623.1 se enumeran algunas de las numerosas causas que producen HI sin una lesión obstructiva en la RM, incluidas obstrucción venosa, trastornos metabólicos como galactosemia, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, hipofosfatasia, tratamiento prolongado con corticoides o retirada rápida de estos, posiblemente tratamiento con hormona de crecimiento, realimentación en un niño con malnutrición significativa, hipervitaminosis A, déficit grave de vitamina A, enfermedad de Addison, obesidad, menarquia, anticonceptivos orales y embarazo, infecciones como

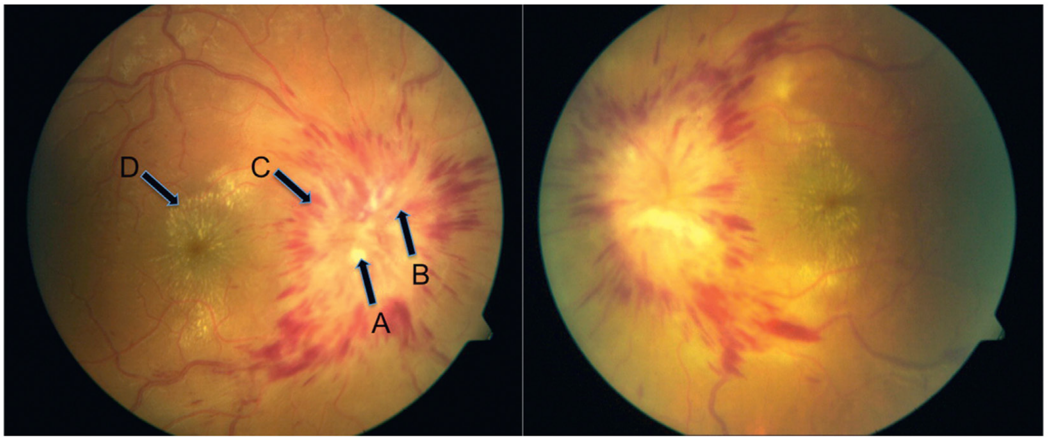

Fig. 623.1 Fotografías del nervio óptico de los ojos derecho e izquierdo, respectivamente, que muestran un edema de la cabeza de dicho nervio de grado 5 con características consistentes en borramiento total de la copa óptica *(A)*, borramiento total de un segmento de un vaso sanguíneo principal *(B)*, borramiento total del borde del disco *(C)* y estrella macular *(D)*. *(De Vickers AL, El-Dairi MA: Subacute vision loss in young, obese female,* J Pediatr *163:1518-1519, 2013, Fig 1.)*

Tabla 623.1 Hipertensión intracraneal secundaria sin una lesión obstructiva en la RM

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Síndrome de Wiskott-Aldrich Anemia ferropénica Anemia aplásica Drepanocitosis Policitemia Trasplante de médula ósea y tratamientos asociados Estados protrombóticos Anemia de Fanconi	**ENFERMEDADES RENALES** Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica Postrasplante renal Diálisis peritoneal **TRASTORNOS NUTRICIONALES** Hipovitaminosis A Intoxicación por vitamina A Hiperalimentación en pacientes malnutridos Raquitismo dependiente de vitamina D
INFECCIONES Sinusitis aguda Otitis media (trombosis del seno lateral) Mastoiditis Amigdalitis Sarampión Roséola Varicela, infección recidivante por el virus varicela-zóster Enfermedad de Lyme VIH o complicaciones terapéuticas asociadas	**ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO** Síndrome de anticuerpo antifosfolípido Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Behçet **ENDOCRINOPATÍAS** Síndrome del ovario poliquístico Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo/hiperparatiroidismo Hiperplasia suprarrenal congénita Enfermedad de Addison Hormona de crecimiento recombinante
PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON FÁRMACOS Tetraciclinas Sulfamidas Ácido nalidíxico Fluoroquinolonas Tratamiento con corticoides y su retirada Nitrofurantoína Citarabina Ciclosporina Fenitoína Mesalamina Isotretinoína Amiodarona Anticonceptivos orales/implantes	**OTRAS PATOLOGÍAS** Trombosis de los senos durales Obesidad (en pacientes púberes) Síndrome de la vena cava superior Apnea del sueño Síndrome de Guillain-Barré Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Síndrome de Turner Galactosemia Reparación de comunicación interauricular Síndrome de Moebius Sarcoidosis

roséola del lactante, sinusitis, otitis media crónica y mastoiditis, y síndrome de Guillain-Barré, fármacos como ácido nalidíxico, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoína, isotretinoína usada para el tratamiento del acné, sobre todo asociada a tetraciclina y valproato sódico; trastornos hematológicos como policitemia, varios tipos de anemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y, muy importante, obstrucción del drenaje intracraneal por una trombosis venosa cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HII es poco frecuente por debajo de los 10 años, con un predominio en el sexo femenino y, por razones que no se conocen bien, es mucho más probable que los pacientes sean obesos. El síntoma más frecuente es una cefalea frontal crónica (de semanas a meses) progresiva que puede empeorar con los cambios posturales o la maniobra de Valsalva. Aunque se producen vómitos, no suelen ser tan persistentes e intensos como los asociados a un tumor de la fosa posterior. También puede haber **oscurecimientos visuales transitorios (OVT)** de segundos de duración y diplopía (secundaria a una disfunción del nervio motor ocular externo), así como acúfenos pulsátiles. El OVT es un episodio de visión borrosa transitoria o de pérdida de visión asociado con frecuencia con cambios posturales o maniobras de Valsalva. Los niños permanecen en estado de alerta y carecen de síntomas constitucionales. El **papiledema** con un aumento de la mancha ciega es el signo más constante. Con frecuencia se diagnostica erróneamente. Las drusas del nervio óptico y/o neuritis óptica pueden confundirse con papiledema; de ahí que se recomiende encarecidamente una tomografía de coherencia óptica (fig. 623.2) y ultrasonografía en modo *B* en todos los casos. Pueden detectarse defectos campimétricos nasales inferiores o periféricos. La presencia

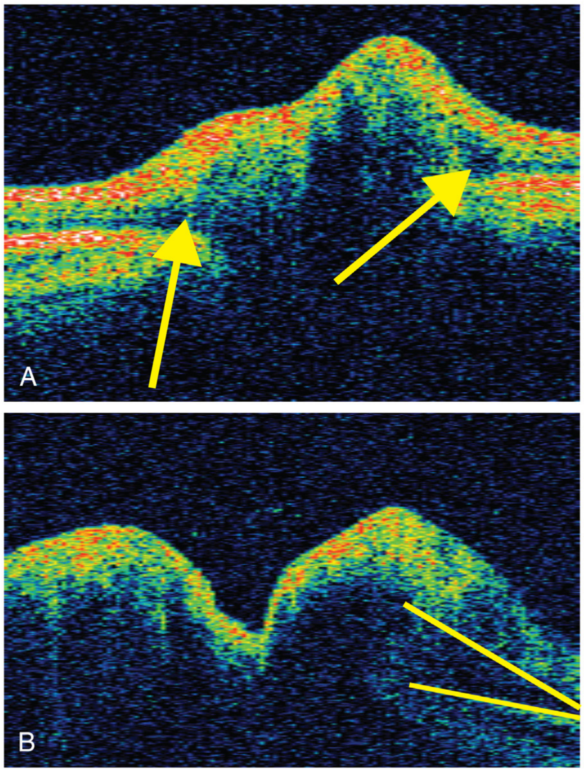

Fig. 623.2 **A,** Tomografía de coherencia óptica (imagen de una sección transversal) a través de un disco óptico con drusas que muestra el tejido típicamente irregular subyacente a la superficie elevada del disco, sin extensión a la capa subretiniana hiporreflectiva *(flechas)* más allá de la cabeza del nervio óptico. **B,** Tomografía de coherencia óptica (imagen de una sección transversal) de un disco óptico papiledematoso que muestra un disco elevado suavemente con fluido hiporreflectivo subyacente que se extiende más allá del disco al interior del espacio subretiniano en un patrón en V difuminada (ilustrado por *líneas amarillas*). *(Por cortesía de Louise Allen, MD, FRCOphth, Cambridge, Reino Unido.)*

de otros signos neurológicos focales debería motivar la realización de un estudio para detectar un proceso diferente a la HII.

A todos los niños se les debería realizar una RM craneal, la cual puede mostrar papiledema o engrosamiento de las vainas del nervio óptico/fosa hipofisaria y nada más. La angio-RM venosa es esencial, tanto para excluir una trombosis venosa como para identificar el estrechamiento de los senos laterales, que se observa con frecuencia en la hipertensión intracraneal. Todos los niños requerirán la medida de su presión del LCR. Las presiones de apertura estándar en cmH_2O, utilizando un manómetro pueden estar falsamente elevadas. Puede obtenerse un registro más preciso utilizando un transductor electrónico (un equipamiento similar se conecta de forma rutinaria a una vía arterial), el cual suministrará un registro asistido por ordenador con un análisis de la onda, tanto en la apertura como en el estado estacionario durante 20 minutos (mientras está relajado, contento, en una posición de decúbito lateral y no estando sujeto con fuerza o en una posición de flexión excesiva). Se requiere la cooperación del niño, y es de ayuda la presencia de un especialista en juegos o el uso de óxido nitroso durante la inserción de la aguja; así se evita el dolor, el llanto, maniobra de Valsalva o una respiración alterada. Cuando se mide la presión de apertura lumbar con anestesia general, es importante registrar una presión parcial de dióxido de carbono espiratoria final normal (pCO_2-EF). Dado que es más frecuente una HI secundaria, deberían obtenerse perfiles de las funciones renal, hepática, tiroidea, hematológica, inflamatoria y autoinmune en muestras de sangre venosa. Es probable que estas pruebas ayuden a reducir la tasa de falsos positivos. Los estudios de infusión en LCR también pueden ser útiles, particularmente en casos límite. En la tabla 623.2 se presenta un resumen de los criterios diagnósticos.

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para guiar el tratamiento de la HII. La atrofia óptica y la alteración visual son las complicaciones más significativas. Cualquier causa de HI secundaria debe ser tratada (p. ej., re-

Tabla 623.2 Criterios diagnósticos de la hipertensión intracraneal idiopática (HII)

DIAGNÓSTICO DE HII	DIAGNÓSTICO DE HII SIN PAPILEDEMA
Diagnóstico definitivo de HII si el paciente reúne A-E A. Papiledema B. Exploración neurológica normal, excepto alteraciones del sexto nervio craneal C. Neuroimagen: parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, masa o lesión estructural, y sin captación meníngea anómala en la RM con y sin gadolinio para pacientes típicos (mujer y obesa), y RM con y sin gadolinio, y angiorresonancia magnética venosa para otros; si no está disponible o está contraindicada la RM, puede usarse la TC con contraste D. Composición normal del LCR E. Presión de apertura elevada en la punción lumbar (≥250 mm LCR en adultos; ≥280 en niños o en adultos obesos) en una punción lumbar realizada apropiadamente	En ausencia de papiledema, puede establecerse un diagnóstico de HII si se satisfacen B-E y, además, el paciente tiene una parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo En ausencia de papiledema o de parálisis del sexto nervio craneal, puede ser sugestivo un diagnóstico de HII aunque no puede realizarse si se satisfacen B-E y, además, están presentes tres de los siguientes en la neuroimagen: 1. Silla vacía 2. Aplanamiento de la parte posterior del globo ocular 3. Distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin un nervio óptico tortuoso 4. Estenosis del seno venoso transverso

Se considera probable el diagnóstico de HII si se reúnen A-D, pero la presión del LCR está por debajo de 250 mm.
De Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, et al: Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(9):982-992, 2016, Table 1.

tirada de un fármaco). Los niños obesos con HII necesitan un régimen de adelgazamiento. La acetazolamida (10-30 mg/kg/24 h) probablemente es un régimen eficaz y, más recientemente, algunos autores han recomendado el uso de topiramato o furosemida. No se administran corticoides de forma rutinaria aunque pueden usarse en un paciente con hipertensión intracraneal grave con riesgo de pérdida de la función visual y a la espera de una intervención quirúrgica; raramente es necesaria una derivación ventrículo-peritoneal o lumbo-peritoneal.

También puede ensayarse una fenestración en la vaina del nervio óptico en situaciones de HII refractaria, aunque su valor está discutido. Cualquier niño en el que se demuestre que su presión intracraneal sea refractaria al tratamiento merece la repetición de una investigación completa. Se requiere una monitorización seriada de la función visual (esto es, agudeza visual, visión cromática y campos visuales) en los niños lo suficientemente mayores como para participar. La exploración seriada del nervio óptico también es esencial. La tomografía de coherencia óptica es útil para el seguimiento seriado de los cambios del papiledema. Los potenciales evocados visuales seriados son útiles cuando la agudeza visual no se puede determinar de forma fiable. La punción lumbar inicial diagnóstica puede ser terapéutica. La aguja espinal produce una pequeña dehiscencia en la duramadre que permite que el LCR salga del espacio subaracnoideo, por lo que se reduce la presión intracraneal. En ocasiones, una serie de punciones lumbares adicionales que eliminen una cantidad de LCR suficiente como para reducir la presión de apertura al 50% conduce a la resolución del proceso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 624
Trastornos de la médula espinal

Mark R. Proctor

624.1 Médula anclada

Mark R. Proctor

En condiciones normales, cuando la columna vertebral se flexiona y se extiende, la médula espinal está libre para moverse hacia arriba y hacia abajo dentro del canal espinal. Si la médula espinal está fija en cualquier punto, su movimiento está restringido y la médula espinal y las raíces nerviosas pueden estirarse. Esta fijación de la médula espinal, independientemente de la causa subyacente, se denomina médula anclada. Cuando se presenta dolor, deterioro neurológico, disfunción esfinteriana vesical y anal como respuesta a la fijación, esto se denomina **síndrome de médula anclada.**

Al final de la edad gestacional, la médula espinal acaba, por término medio, en el espacio del disco lumbar L1-L2, aunque hay una distribución normal en forma de campana desde el nivel torácico T12 hasta L3. El anclaje de la médula espinal no puede determinarse solamente por la posición del cono medular, aunque una posición por debajo de L3 es motivo de preocupación de un anclaje, especialmente cuando se asocia a una anomalía que conecta la médula con los huesos o partes blandas alrededor de la columna. Del mismo modo, la médula espinal puede estar anclada incluso aunque termine en una posición normal si existe una lesión que la ancle. Esto puede ocurrir por diversas causas.

En su forma más simple, el síndrome de médula anclada es el resultado de un *filum* terminal engrosado, que normalmente se extiende como una estructura delgada, muy móvil, desde la punta del cono hasta la región sacrococcígea, donde se une. Cuando esta estructura se engrosa y/o se acorta, la médula puede quedar anclada. Este estiramiento entre dos puntos puede ocasionar síntomas en el futuro. A menudo se ve infiltración grasa en el engrosamiento del *filum* (fig. 624.1).

Otras patologías que están bien establecidas como causas de un anclaje sintomático son diversas formas de disrafismo oculto, como un lipomielomeningocele, un mielocistocele o una diastematomielia. Estas situaciones pueden acompañarse de signos cutáneos, como los lipomas de la línea media, asimetría del pliegue glúteo (fig. 624.2), hoyuelos y zonas delimitadas de parches de vello o hipertricosis (fig. 624.3). Probablemente, la forma conocida más habitual de médula anclada sintomática se produce en pacientes a los que previamente se les ha cerrado un mielomeningocele abierto y posteriormente comienzan con síntomas de dolor o deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada también puede ser yatrógeno y estar asociado con adherencias de la médula espinal en los pacientes a los que se les han realizado procedimientos quirúrgicos que alteran la superficie pial de la médula espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele ser posible identificar al nacer a los pacientes con riesgo para desarrollar un síndrome de médula anclada por la presencia de un mielomeningocele abierto o por signos cutáneos sugestivos de disrafismo (v. cap. 609). Es importante examinar la región lumbosacra del recién nacido para descartar lesiones cutáneas de la línea media (un lipoma, un seno dérmico, redundancias cutáneas que simulan una cola o una zona de hipertricosis) que pueden indicar una forma subyacente de disrafismo oculto. Los senos dérmicos casi siempre están situados por encima del pliegue glúteo y los hoyuelos en la hendidura glútea se sitúan directamente sobre el coxis y en general son tractos fibrosos benignos denominados marcas coccígeas que no se asocian con un anclaje espinal. No obstante, pueden estar ausentes las alteraciones cutáneas en pacientes con una médula espinal anclada y estos pacientes debutan más tarde a lo largo de la vida con manifestaciones clínicas.

Los pacientes que desarrollan síntomas más tarde a lo largo de la vida generalmente se presentan con una de las cuatro manifestaciones clínicas incluidos síntomas neurológicos, ortopédicos, vesicales/intestinales y/o dolor. Una presentación ortopédica es la asimetría de un pie, con un arco plantar más pequeño y elevado con dedos de los pies en garra. (fig. 624.4), a veces denominado síndrome neuroortopédico. De forma característica, el reflejo aquíleo está abolido en el lado afectado y la pantorrilla está atrofiada. La escoliosis también puede ser un signo de presentación. Otra presentación clínica es una urgencia urinaria en aumento, que puede progresar a una

Fig. 624.1 RM sagital en T1 que muestra un engrosamiento e infiltración grasa del *filum* terminal en un paciente con una médula anclada sintomática.

Fig. 624.2 Niño con un lipomielomeningocele observándose una masa extraespinal y una asimetría del pliegue glúteo indicativos de un posible disrafismo oculto. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

Fig. 624.3 Mechón de pelo o hipertricosis asociado generalmente con diastematomielia. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

Fig. 624.4 Ejemplo de cambios neuropáticos del pie derecho como resultado de un anclaje de la médula espinal, con un arco plantar más pequeño elevado y ausencia de reflejo aquíleo en la exploración. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

incontinencia. También el estreñimiento que progresa a una incontinencia puede afectar al sistema gastrointestinal. Por último, puede producirse un dolor intenso generalizado de la espalda, a menudo irradiado a las extremidades inferiores, sobre todo en los adolescentes mayores y en los adultos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando los pacientes presentan síntomas relacionados con el síndrome de médula anclada, debe realizarse un examen neurológico motor y sensitivo completo. Hay que hacer una evaluación de la función de la vejiga mediante ecografía vesical y estudios urodinámicos para valorar la inervación vesical. La imagen por resonancia magnética (RM) es el estudio diagnóstico de elección para valorar la anatomía de la lesión que produce el anclaje y para proporcionar información sobre los riesgos de una intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de médula anclada siempre es quirúrgico. Dado que la presencia de un anclaje asintomático es muy probable que al menos se sospeche en el recién nacido, algunos neurocirujanos defienden la postura de realizar un tratamiento quirúrgico profiláctico para evitar un deterioro posterior. Esta opción es controvertida y va a depender, en cierta medida, de una evaluación cuidadosa de los riesgos comparados con los beneficios. Si se opta por la intervención quirúrgica, el objetivo del tratamiento será la disección microquirúrgica con el fin de liberar la médula espinal de la unión con la duramadre y las partes blandas que la recubren.

EVOLUCIÓN

El resultado de la cirugía depende de la complejidad de la lesión subyacente y de la patología de presentación en el niño porque generalmente los déficits

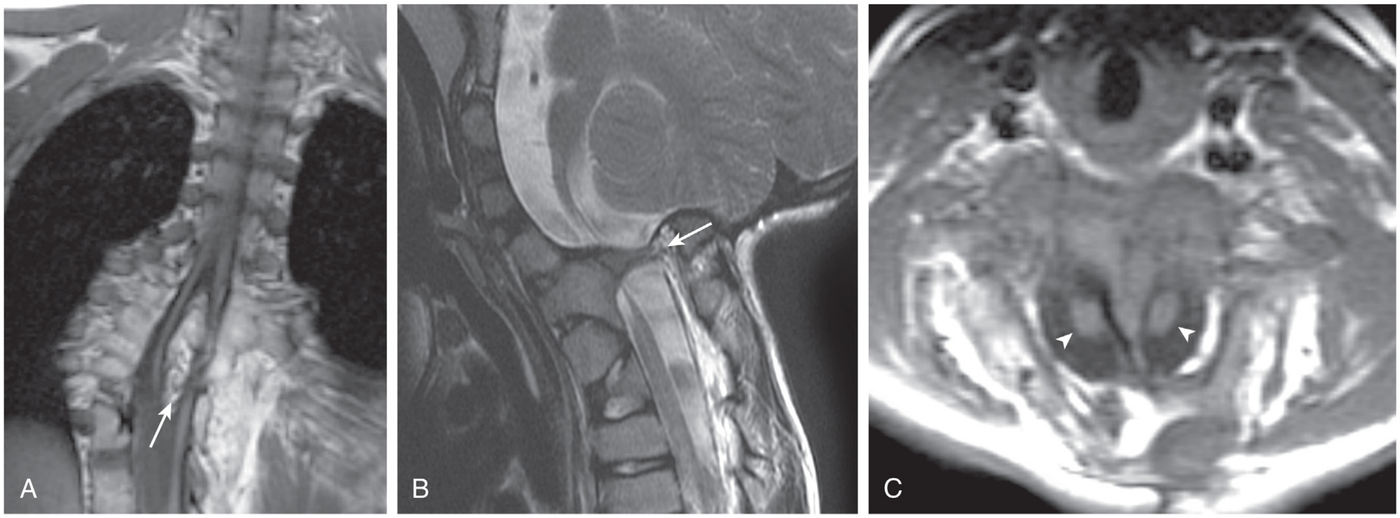

Fig. 624.5 Diastematomielia de tipo 1. **A,** RM coronal potenciada en T1 en una paciente con DSM de tipo 1 que muestra un espolón largo calcificado *(flecha)* que divide la médula espinal torácica. Están presentes numerosas anomalías de la segmentación vertebral con fusiones costales posteriores. **B,** RM sagital potenciada en T2 y **C,** axial potenciada en T1 de un paciente distinto que muestra una DSM de tipo 1 cervical con un espolón osificado (*flecha* en **B**) y dos hemimédulas (*puntas de flecha* en **C**). *(De Moore KR: Congenital abnormalities of the spine. En Coley BD (ed):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig 43-12.)*

existentes no son reversibles. La liberación o desanclaje de un *filum* terminal engrosado en los pacientes con diastematomielia generalmente tiene una buena evolución y la posibilidad de recurrencia de los síntomas es muy baja. Los pacientes con médula anclada sintomática a los que se les realiza la reparación quirúrgica de un mielomeningocele o de un lipomielomeningocele tienen un riesgo significativo de recurrencia de un anclaje medular sintomático.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

624.2 Diastematomielia: malformación por división de la médula espinal

Mark R. Proctor

La diastematomielia es una forma relativamente rara de disrafismo oculto en el que se divide la médula espinal en dos mitades y puede presentarse como una médula espinal anclada. En la diastematomielia de **tipo 1** hay dos médulas espinales, cada una en su propio saco dural y separadas por una espícula de hueso y cartílago (fig. 624.5). En la diastematomielia de **tipo 2,** las dos médulas espinales están encerradas en un saco dural con un septo fibroso entre los dos segmentos espinales (fig. 624.6). En ambos casos, la anatomía de la mitad externa de la médula espinal es esencialmente normal, pero la mitad medial está muy poco desarrollada. Las raíces nerviosas no desarrolladas y los ligamentos dentados terminan medialmente en un tubo dural medial en los casos de tipo 1 y en el septo membranoso en los casos de tipo 2. Ambos tipos tienen un defecto óseo asociado en el segmento de la columna vertebral correspondiente, que en los casos de tipo 2 puede ser bastante sutil.

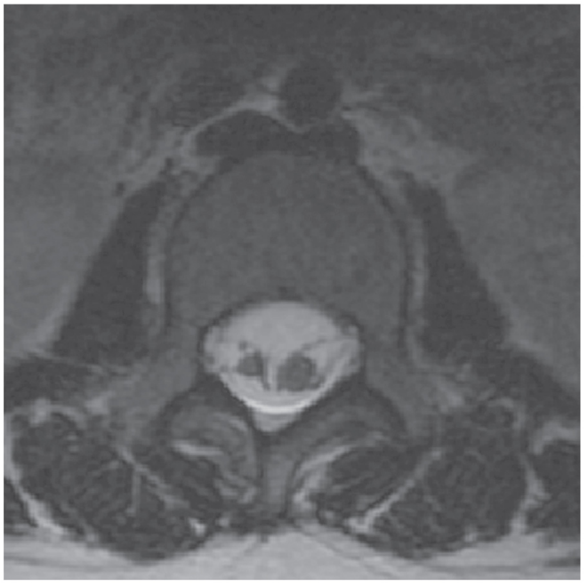

Fig. 624.6 Diastematomielia de tipo 2. RM axial potenciada en T2 en una paciente con DSM de tipo 2 que muestra una médula espinal dividida en dos hemimédulas dentro de un único saco dural. No se identificó septo óseo ni fibroso alguno. *(De Moore KR: Congenital abnormalities of the spine. En Coley BD (ed):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *13e, Philadelphia, 2019, Elsevier, 2019, Fig 43-13.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto los pacientes con la malformación de tipo 1 como los que tienen la de tipo 2 mostrarán signos similares a los de otras lesiones por anclaje medular. Esto puede incluir signos sutiles de afectación neurológica, como la atrofia unilateral de la pantorrilla y un arco plantar elevado de uno o de ambos pies durante los primeros años de vida, pero es más probable que neurológicamente sean normales. Estos pacientes tienen una médula anclada por las adherencias de esta, por lo que pueden desarrollar pérdida progresiva de la función intestinal y vesical, así como déficits sensitivos y motores en las extremidades inferiores. El dolor de espalda es un síntoma común en adolescentes y adultos con estas malformaciones, pero no es habitual en niños pequeños.

Las manifestaciones cutáneas de disrafismo están presentes en el 90% de los pacientes con malformaciones por división de la médula. La manifestación cutánea más frecuente es la presencia de grandes mechones de pelo largo en la línea media, fenómeno conocido como hipertricosis, que están presentes en alrededor del 60% de los casos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de elección es la RM, que muestra las dos médulas espinales. La asociación frecuente con anomalías óseas en esta patología puede requerir una evaluación con una tomografía computarizada (TC).

TRATAMIENTO

El tratamiento de división medular malformativa es quirúrgico. Esta anomalía es una forma de síndrome de médula anclada y su tratamiento consiste en liberar la médula espinal para que se mueva libremente con el movimiento de la columna vertebral. En el tipo 1, las dos mitades de la médula se encuen-

tran en diferentes sacos durales, adheridas medialmente a la duramadre y al tabique óseo. En estos casos es necesario abrir la duramadre, eliminar el tabique óseo, liberar las adherencias mediales de la duramadre y crear un saco dural único. Para las lesiones de tipo 2 se debe liberar el septo membranoso. Se deben explorar las adherencias anteriores con la duramadre anterior y eliminarlas. Las recurrencias poscirugía de esta malformación son raras, por lo que no hay razón para intervenir sobre la capa pial de la médula espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

624.3 Siringomielia

Mark R. Proctor

La siringomielia es una distensión quística de la médula espinal causada por la obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el interior de la médula espinal hasta su punto de absorción. Hay tres formas reconocidas de siringomielia en función de la causa subyacente. La siringomielia comunicante implica que el LCR del interior de los ventrículos se comunica con el líquido del interior de la médula espinal; se supone que este es el mecanismo por el que el LCR distiende la médula espinal. La siringomielia no comunicante implica que el LCR ventricular no se comunica con el líquido del interior de la médula espinal. Se presenta principalmente en el contexto de los tumores intramedulares y las lesiones obstructivas. En la última forma de siringomielia, la siringomielia postraumática, la lesión de la médula espinal es el resultado del daño y subsiguiente reblandecimiento de la médula espinal. Este ablandamiento, combinado con la cicatrización del tejido que rodea la médula espinal, da como resultado la distensión progresiva del quiste. La siringomielia se ha asociado, en gran medida, a la malformación de Chiari y también puede observarse tras una infección o un traumatismo, aunque muchos casos que se ven en la neuroimagen son variantes anatómicas normales no asociados a síndromes o a ningún síntoma. También se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo (síndrome de Ehlers-Danlos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de siringomielia se desarrollan insidiosamente durante años o décadas. La presentación clásica es un **síndrome medular central.** La siringomielia afecta a la médula espinal comenzando desde la región central, donde se localizan las fibras cervicales y torácicas, por lo que afecta con menos frecuencia a las fibras lumbares y sacras, las cuales se localizan más externamente en la médula espinal. Por consiguiente, en la siringomielia el paciente desarrolla parestesias que se inician en el hombro y posteriormente siguen una distribución en forma de capa y después se acompañan de atrofia y debilidad en las extremidades superiores. En casos evolucionados, son características las úlceras tróficas de las manos.

Otras formas de presentación pueden ser una escoliosis, que en ocasiones es rápidamente progresiva y a menudo se acompaña de ausencia de los reflejos cutáneos abdominales superficiales. También se puede manifestar por urgencia miccional y disfunción vesical, así como por espasticidad en extremidades inferiores.

En los pacientes con siringomielia secundaria a una lesión previa significativa de la médula espinal, la forma de presentación suele ser un dolor intenso en el área de la distensión de la médula por encima del nivel de la lesión medular. También hay un nivel por encima de la lesión de disfunción motora y sensitiva.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio radiológico de elección es la RM (figs. 624.7 y 624.8). El estudio debe incluir toda la columna vertebral y deben forma parte del estudio secuencias tras la administración de gadolinio si se sospecha un tumor. Se debe prestar especial atención a la unión craneovertebral debido a la frecuente asociación de la siringomielia con malformaciones de Chiari. La obstrucción al flujo del LCR desde el cuarto ventrículo puede causar siringomielia; así pues, se debe realizar también un estudio de imagen cerebral a la mayoría de los pacientes si se observa una malformación de Chiari en la imagen cervical.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la siringomielia debe adaptarse a la causa subyacente y raramente se dirige directamente a la siringomielia. Si esa causa puede ser

Fig. 624.7 RM sagital del paciente con una malformación de Chiari de tipo I y una siringomielia holocordal. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

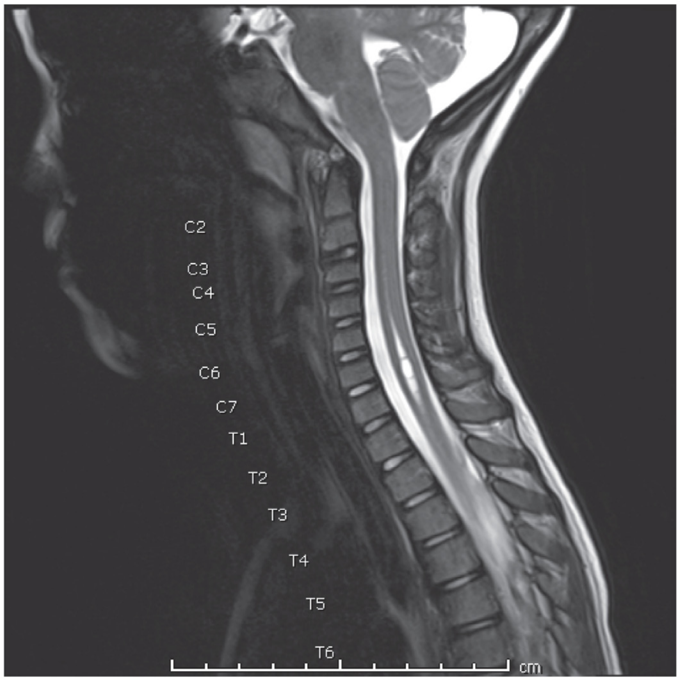

Fig. 624.8 Escáner por RM de la médula espinal cervical y torácica que muestra una dilatación del canal central (C5-T1) en ausencia de una malformación de Chiari u otra patología.

tratada o eliminada, la siringomielia debe mejorar. La cirugía directa sobre la cavidad siringomiélica se asocia a mucho mayor riesgo quirúrgico.

La siringomielia comunicante se observa con más frecuencia en el contexto de anomalías en la unión craneovertebral, a menudo asociada con una malformación de Chiari (v. fig. 624.7). En estos casos, la descompresión de la unión craneovertebral suele conseguir la resolución de la siringomielia. En la malformación de Chiari de tipo II asociada a espina bífida, la siringomielia suele ser producida por un fallo insidioso de la derivación utilizada para tratar la hidrocefalia. Esta distensión de la médula espinal da lugar a un rápido desarrollo de escoliosis y, ocasionalmente, a espasticidad en las extremidades inferiores. La reparación de la derivación a menudo es un tratamiento efectivo y solo raramente es necesaria una descompresión quirúrgica en la unión craneovertebral. Otras patologías que pueden producir una obstrucción en la unión craneocervical incluyen patologías inflamatorias como meningitis crónicas, como las observadas en la tuberculosis o en la carcinomatosis meníngea.

La siringomielia no comunicante se produce por el bloqueo del flujo del líquido extracelular de la médula espinal o del LCR dentro del canal central y puede deberse a un tumor intramedular en la médula espinal o a una compresión medular externa grave. En estos casos, el tratamiento consiste en la resección del tumor o en la descompresión de los elementos constrictores.

Las cavidades siringomiélicas traumáticas son el resultado de una hematomielia en la sustancia de la médula espinal junto a cicatrización aracnoidea intensa alrededor del perímetro de la médula. Cuando es progresiva, esta forma de siringomielia se trata mediante exploración y lisis de las adherencias que fijan la médula espinal sobre la dura suprayacente. La lisis microscópica de la cicatriz que rodea a la médula espinal en el punto de la lesión permite que se colapse la médula y previene una distorsión de esta por la columna hidrostática de las pulsaciones del líquido espinal.

En casos poco frecuentes deben emplearse procedimientos de drenaje directo y pueden producir una mejoría sintomática y radiológica. La derivación siringo-subaracnoidea o pleural con un pequeño tubo de derivación de silicona es la opción de tratamiento. A menudo, estos procedimientos tienen un éxito de corta duración porque los tubos tienden a obstruirse, por lo que deberían reservarse para casos con síntomas obstructivos.

En la época actual, en que a muchos niños se les realizan estudios de imagen mediante RM medular, algunos niños que no presentan signos neurológicos evidenciables en las pruebas clínicas se remiten al neurocirujano pediátrico con el diagnóstico de siringomielia. En muchos de estos niños se ha realizado una exploración radiológica debido a dolor de espalda, como parte del cribado de la escoliosis y se ha observado la presencia en la RM de un **conducto central persistente,** por lo que se ha establecido el diagnóstico de siringomielia. Estas cavidades quísticas tienen un diámetro de 1-3 mm y pueden extenderse a lo largo de varios segmentos (v. fig. 624.8). No existe una distorsión de la médula espinal en la región ni alteraciones de la señal de la médula espinal circundante. Estas cavidades quísticas se han clasificado como «idiopáticas». El seguimiento de un número significativo de estos niños ha demostrado que estas dilataciones son benignas y probablemente representen una variante normal. No parece que sea preciso llevar a cabo un seguimiento rutinario con pruebas de imagen si no aparecen síntomas nuevos. No requieren tratamiento ni limitaciones de su actividad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

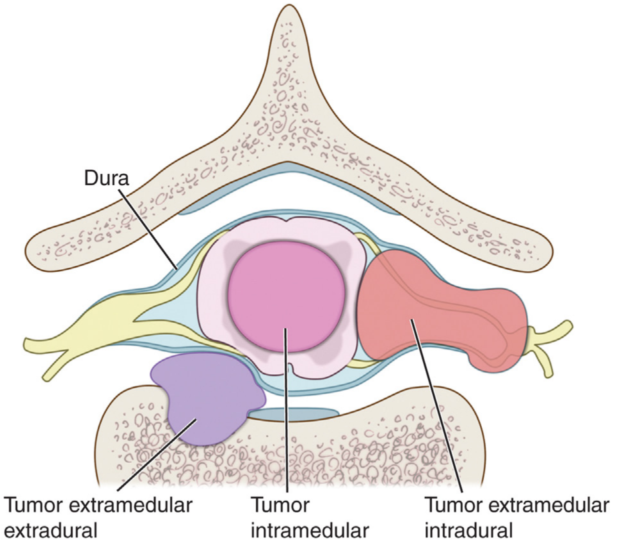

Fig. 624.9 Diagrama de la relación de diversos tumores de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal. *(Utilizada con autorización del Instituto Neurológico Barrow.)*

Fig. 624.10 Escáner por RM potenciado en T1 de un tumor en la médula espinal *(flecha).* La expansión fusiforme de la médula cervical aumenta después de la inyección intravenosa de gadolinio.

624.4 Tumores de la médula espinal

Mark R. Proctor

Los tumores de la columna vertebral y la médula espinal son raros en los niños. Los distintos tipos de tumor tienen diferente relación con la médula espinal, las meninges y los elementos óseos de la columna vertebral (fig. 624.9). Los tumores intramedulares se originan en el propio tejido de la médula espinal (fig. 624.10). Representan entre el 5 y el 15% de los tumores primarios del sistema nervioso central. Este porcentaje bien puede reflejar el volumen relativo de la médula espinal comparado con el cerebro. Los tumores malignos de estirpe astrocítica representan alrededor del 10% de los tumores espinales intramedulares, aunque la mayoría son tumores de origen glial o ependimario de grado I o II de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los astrocitomas de bajo grado y los gangliogliomas, junto con los ependimomas, que son menos comunes en adultos, son tumores más habituales en los niños.

Salvo en el contexto de una neurofibromatosis (NF-1 y NF-2; v. cap. 614.1), los tumores intradurales extramedulares son extremadamente raros en niños. La mayoría son tumores de la vaina del nervio, o sea, schwannomas o, en el caso de NF-2, neurofibromas. Los meningiomas intraespinales en los niños se encuentran solo en los pacientes con NF-2 o en aquellos con irradiación previa por alguna razón. El compartimento intradural extramedular es también una localización de los tumores metastásicos de procesos primarios como la leucemia o los tumores neuroectodérmicos primitivos. El ependimoma mixopapilar, un subtipo benigno que se encuentra en el *filum* terminal, es otro tumor extramedular que se observa en niños.

Los tumores espinales extradurales derivan generalmente en los huesos de la columna vertebral. Los tumores primarios en esta localidad incluyen el quiste óseo aneurismático, la histiocitosis de células de Langerhans (antes

conocida como granuloma eosinófilo), el osteoma osteoide y los tumores de células gigantes. En los lactantes, el espacio epidural es, a menudo, el sitio de los neuroblastomas o los ganglioneuroblastomas, que tienden a extenderse desde una localización paraespinal hacia el interior del espacio epidural a través del agujero intervertebral. En pacientes de mayor edad, el mieloma múltiple y las metástasis de tumores malignos comunes, como cordomas y sarcomas, pueden asentar en las vértebras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la excepción de los tumores malignos gliales infrecuentes de la médula espinal, que tienden a manifestarse bruscamente, los tumores espinales intramedulares se presentan de una forma muy insidiosa. El síntoma de presentación habitual es el dolor de espalda a la altura de la localización del tumor. Es probable que este dolor despierte al niño durante la noche y que mejore a medida que avanza el día. Antes de que la RM se convirtiera en una exploración de rutina, el tiempo que transcurría desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico del tumor podía ser muy prolongado, extendiéndose varios años. Cuando se realiza una exploración neurológica detallada, se suele observar debilidad, trastornos de la marcha y trastornos sensitivos, sutiles aunque detectables. Otros motivos de consulta relacionados con los tumores espinales intramedulares pueden ser la escoliosis, asimetría de extremidades y alteración vesical o intestinal.

Los tumores de la vaina del nervio se originan fundamentalmente en la raíz sensitiva del nervio espinal que sale de la columna vertebral. Son tumores de crecimiento muy lento y se manifiestan con síntomas y signos relacionados con la raíz del nervio involucrado. El síntoma más común de presentación es el dolor, con una distribución en forma de banda alrededor del pecho o en una extremidad. El crecimiento del tumor con el tiempo conduce a la compresión de la médula espinal y a la participación de las raíces nerviosas adyacentes, aunque el síntoma de presentación más probable es el dolor.

Los tumores extramedulares extradurales tienen una tendencia a presentarse de forma más aguda debido al crecimiento rápido dentro de un espacio cerrado. Estos niños debutan con una paresia aguda y retención urinaria. También pueden presentarse de forma abrupta con dolor intenso y déficit neurológico en el momento de la fractura patológica del cuerpo vertebral. Los tumores benignos, como los tumores de células gigantes y los quistes óseos aneurismáticos, se manifiestan de forma más insidiosa porque el tumor crece lentamente y comienza a comprimir estructuras nerviosas. Los osteomas osteoides se presentan con dolor grave que se alivia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La RM de la médula espinal sin y con gadolinio es el método diagnóstico de elección y es esencial en el diagnóstico de los tumores de la médula espinal, especialmente de los tumores intramedulares. La mayoría de los tumores astrocíticos y de los ependimomas de la médula espinal muestran realce difuso y ensanchamiento localizado de la médula espinal. Estos tumores pueden extenderse en toda la longitud de la médula espinal (astrocitoma holocordal), aunque la mayor parte del cambio pude ser debido a una cavidad asociada. Los tumores de la vaina del nervio de forma característica se realzan con el contraste y son focales. Pueden salir a través del foramen neural y distender el canal, lo que puede observarse en la RM. También pueden visualizarse en las radiografías simples de la zona afectada de la columna vertebral, debido a su efecto crónico sobre los huesos.

Las radiografías simples de la columna son útiles para definir la relación entre los tumores extradurales y la columna vertebral, y para documentar la evidencia de inestabilidad en el caso de fracturas patológicas por compresión. Cuando se produce una fractura patológica, la TC es esencial para determinar el efecto del tumor en el hueso. Puesto que muchos de estos tumores se presentan en forma de lesiones metastásicas, es esencial un estudio de extensión de la enfermedad. En el caso de la histiocitosis de células de Langerhans se debe realizar un estudio óseo completo en busca de otras lesiones. La gammagrafía ósea también es útil para determinar la extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los tumores intramedulares y extramedulares intradurales es la extirpación quirúrgica. Tanto en los astrocitomas de bajo grado como en los ependimomas, el tratamiento de elección es la resección microquirúrgica intentando su eliminación total. Este objetivo debe buscarse en la mayoría de los pacientes con ependimomas y en muchos pacientes con astrocitomas de bajo grado y con gangliogliomas. A menudo es innecesario un tratamiento complementario de estos tumores en los pacientes a los que se les ha realizado una resección quirúrgica adecuada. Asimismo, los schwannomas también deben ser resecados. No obstante, en ocasiones, la raíz del nervio debe ser resecada. Si se reseca la raíz en un intento de extirpar el tumor, es posible que no haya ninguna consecuencia en la médula espinal torácica, pero es fundamental respetar la raíz motora en la región cervical y lumbosacra para preservar el movimiento. Los tumores astrocíticos malignos no se pueden resecar sin una morbilidad importante y, en cualquier caso, estos tumores tienen un pronóstico extremadamente malo. En los astrocitomas de la médula espinal de grados III y IV se efectúa una descompresión y una biopsia, seguidas de radioterapia y posiblemente de quimioterapia.

El diagnóstico y el tratamiento de los tumores extramedulares espinales deben ser individualizados. Los pacientes con un compromiso pueden tener riesgo de inestabilidad y, por consiguiente, el tratamiento implicará tanto la resección del tumor como la estabilización de la columna. En los tumores extramedulares con componentes de tejidos blandos, como los neuroblastomas, el tratamiento se determina en función de la naturaleza del tumor, del grado de compresión de la médula espinal y puede requerir una biopsia con aguja de la lesión para dirigir el tratamiento. En ausencia de compresión neurológica significativa puede no estar indicada la intervención quirúrgica si las terapias adyuvantes pudieran ser efectivas.

EVOLUCIÓN

El pronóstico de los pacientes con tumores benignos intramedulares depende, en cierta medida, de la situación del paciente en el momento de la intervención quirúrgica. Es muy poco probable que los pacientes que no pueden caminar mejoren después de la cirugía y la mayoría de los pacientes tendrán un empeoramiento al menos transitorio con la cirugía. No obstante, si los pacientes pueden caminar antes de la cirugía, probablemente recuperarán, al menos, hasta el nivel funcional que tenían antes de la intervención. La mayoría de los tumores intramedulares en niños son benignos y se comportan con los mismos hallazgos histológicos que en el cerebro. La evidencia señalaría el hecho que los ependimomas intramedulares se comportan de una forma más benigna de lo que lo hacen en el cuarto ventrículo. La extirpación macroscópica total sin tratamiento adyuvante es el método preferido de tratamiento y conlleva no solo un intervalo libre de progresión mucho más largo sino también una mejoría en la calidad de vida.

Los tumores malignos de la médula espinal suelen ser letales, como consecuencia de las metástasis difusas a través del LCR. La resección completa de los tumores de la vaina del nervio debe ser curativa. No obstante, en el contexto de una NF se pueden encontrar muchos más tumores en otros niveles o es esperable que se desarrollen a lo largo de la vida. En la NF, solo deben intervenirse las lesiones claramente sintomáticas.

La evolución postratamiento de los tumores extramedulares dependerá del tipo celular y, en la mayoría de los casos, de la eficacia de las terapias complementarias no quirúrgicas. En los quistes óseos aneurismáticos y los tumores de células gigantes, el tratamiento de elección es la resección del tumor y la fusión de la columna vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

624.5 Malformaciones arteriovenosas espinales

Mark R. Proctor

Las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal son lesiones raras en los niños. En Estados Unidos, solo son tratados alrededor de 60 pacientes menores de 18 años cada año. Estas lesiones son complejas y, a pesar de su rareza existen múltiples subtipos, que requieren diferentes estrategias de tratamiento. Los pacientes suelen debutar con dolor de espalda o cuello, dependiendo de los segmentos implicados de la médula espinal, y pueden experimentar una aparición insidiosa de trastornos motores y sensitivos. Se ha comunicado el inicio con paraplejía súbita secundaria a una hemorragia. Ocasionalmente, los pacientes presentan hemorragia subaracnoidea sin déficits neurológicos evidentes, al igual que ocurre con los aneurismas cerebrales. En algunos casos pueden auscultarse soplos en la columna vertebral.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando se sospecha una malformación arteriovenosa espinal, es necesario realizar en primer lugar una RM medular para establecer el diagnóstico y para obtener una idea general de la localización de la lesión (fig. 624.11).

Fig. 624.11 RM potenciada en T-2 que muestra una malformación arteriovenosa espinal torácica extensa.

La angiografía por RM o la angiografía por TC pueden proporcionar una información más detallada, pero es necesaria una angiografía medular convencional mediante catéter que permita obtener una imagen adecuada para conocer la anatomía y la complejidad de la lesión, así como para planificar la intervención.

TRATAMIENTO

La microcirugía abierta ha sido el pilar del tratamiento para las fístulas y las malformaciones arteriovenosas de la médula espinal. Con el rápido desarrollo de técnicas radiológicas intervencionistas, el porcentaje de pacientes a quienes se les ha realizado microcirugía ha disminuido del 70% a alrededor del 30%. La radiocirugía estereotáctica se puede usar conjuntamente. El tratamiento de estas lesiones complejas requiere un equipo con un programa de tratamiento neurovascular organizado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades neuromusculares

PARTE XXVII

Capítulo 625

Evaluación e investigación de las enfermedades neuromusculares

Harvey B. Sarnat

El término *enfermedad neuromuscular* define los trastornos de la unidad motora y excluye las influencias cerebrales sobre la función muscular, como en el caso de la espasticidad. La unidad motora tiene cuatro componentes: una neurona motora en el tronco del encéfalo o en el asta anterior de la médula espinal; su axón, que, junto con otros axones, forma el nervio periférico; la unión neuromuscular, y todas las fibras musculares inervadas por una única neurona motora. El tamaño de la unidad motora varía en los diferentes músculos y depende de la precisión de la función muscular requerida. En los grandes músculos, como los glúteos y el cuádriceps femoral, existen cientos de fibras musculares inervadas por una única neurona motora; en los músculos pequeños que ejecutan funciones de gran precisión, como el del estapedio o los músculos extraoculares, puede prevalecer un cociente de 1:1. La unidad motora está influenciada por el control suprasegmentario o de la neurona motora superior, que modifica las propiedades del tono muscular, la precisión del movimiento, la inhibición recíproca de los músculos antagonistas durante el movimiento y la secuencia de las contracciones musculares para conseguir movimientos suaves y coordinados. Los impulsos suprasegmentarios también aumentan o inhiben el reflejo de estiramiento monosináptico; el haz corticoespinal tiene una acción inhibidora sobre este reflejo.

Las enfermedades de la unidad motora son frecuentes en la infancia. Estos trastornos neuromusculares pueden estar determinados genéticamente y pueden ser congénitos o adquiridos, agudos o crónicos, y progresivos o estáticos. Puesto que se dispone de un tratamiento específico en muchas enfermedades y debido a sus implicaciones genéticas y su pronóstico, es importante hacer un diagnóstico preciso; en la mayoría de las enfermedades hay que confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio porque existe una superposición de las manifestaciones clínicas.

PRUEBAS GENÉTICAS

Se han identificado muchos loci cromosómicos específicos para las enfermedades neuromusculares mediante estudios de ligamiento genético, así como mediante el aislamiento y la clonación de genes específicos. En algunos casos, como en la distrofia muscular de Duchenne, se ha demostrado que el defecto genético consiste en la deleción de una secuencia de nucleótidos que origina una producción deficitaria de una proteína, la distrofina. En otros casos, como en la distrofia muscular miotónica, el defecto genético es una expansión o repetición, en lugar de una deleción, en un codón (un conjunto de repeticiones de tres nucleótidos consecutivos que codifica un único aminoácido) con muchas copias de un codón determinado (en este caso, también se asocia con una alteración del ARN mensajero). Algunas enfermedades se heredan con carácter autosómico dominante y autosómico recesivo en diferentes familias; estos genotipos mendelianos diferentes pueden deberse a diferentes mutaciones genéticas en distintos cromosomas (miopatía nemalínica) o pueden ser resultado de pequeñas diferencias del mismo gen en el mismo locus cromosómico (miotonía congénita), y constituyen enfermedades diferentes a pesar de que compartan muchos rasgos fenotípicos y hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular. Entre las diferentes miopatías mitocondriales clínicamente definidas se reconocen deleciones específicas del ADN mitocondrial y mutaciones puntuales del ARN de transferencia. Los patrones de herencia y los loci cromosómicos y mitocondriales de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia se resumen en la tabla 626.1.

Las correlaciones genotipo:fenotipos no siempre son tan precisas como uno quisiera para el diagnóstico; muchas mutaciones genéticas, incluso en diferentes cromosomas, causan el mismo fenotipo, y también ocurre lo contrario, que la misma mutación genética pueda producir muchas variaciones clínicas del fenotipo en diferentes pacientes. Incluso se sabe que una enfermedad tan estereotipada y predecible como la distrofia muscular de Duchenne se asocia con docenas de diferentes variaciones de genotipo en las deleciones y mutaciones con cambio del marco de lectura del gen de la distrofina. Esto explica por qué las terapias específicas pueden ser beneficiosas para algunos pacientes y no alterar el curso natural de la enfermedad en otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración del sistema neuromuscular incluye la valoración de la masa, el tono y la fuerza musculares. El tono y la fuerza musculares no deben confundirse: el **tono pasivo** es la amplitud del movimiento de una articulación, y el **tono activo** es la resistencia fisiológica que se opone al movimiento. La caída de la cabeza hacia atrás cuando se levanta a un lactante hacia la posición de sedestación desde la de supino es un signo de debilidad muscular, no de hipotonía. La hipotonía puede cursar con fuerza conservada o con debilidad muscular; unos músculos hipertrofiados pueden presentar debilidad o tener una fuerza normal, mientras que otros delgados y atróficos pueden mostrar debilidad o una fuerza inesperadamente normal. La distribución de estos componentes tiene importancia diagnóstica. En general, las miopatías presentan debilidad y atrofia muscular de predominio proximal (con la notable excepción de la distrofia muscular miotónica); las neuropatías suelen tener mayor afectación distal (con la notable excepción de la atrofia muscular espinal juvenil; tabla 625.1). La afectación de la cara, la lengua, el paladar y los músculos extraoculares es un dato importante para el diagnóstico diferencial. En las neuropatías y en las enfermedades de la neurona motora, los **reflejos de estiramiento muscular** suelen estar abolidos, mientras que en las miopatías, aunque hipoactivos, están conservados (v. tabla 625.1). Algunas características clínicas específicas son importantes para el diagnóstico de ciertas enfermedades neuromusculares. Las **fasciculaciones** musculares, que suelen apreciarse mejor en la lengua, son un signo de denervación. Las alteraciones sensitivas indican una neuropatía. La fatigabilidad es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La miotonía es específica de ciertas miopatías.

Algunos hallazgos no sirven para distinguir una miopatía de una neuropatía. El dolor muscular o **mialgia** se asocia a trastornos agudos tanto de origen miógeno como neurógeno. Tanto la dermatomiositis aguda como la polineuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré) cursan con mialgias. Las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales no se acompañan de dolor muscular. Diferentes trastornos metabólicos del músculo y la miopatía isquémica pueden presentar dolor muscular, incluidas enfermedades vasculares como la dermatomiositis. Las mialgias son indicadoras de la velocidad de instauración del proceso, más que de su naturaleza; así, las enfermedades crónicas progresivas como la distrofia muscular y la atrofia muscular espinal no son dolorosas, pero en la fase aguda de las miopatías inflamatorias o de la denervación muscular hay mialgias y dolor a la palpación. Las **contracturas** musculares, presentes al nacer o que se desarrollan más tarde en la evolución de una enfermedad, aparecen tanto en los trastornos miopáticos como en los neuropáticos.

Los lactantes varones con debilidad muscular en la vida fetal tardía y en el periodo neonatal pueden tener un **fallo del descenso testicular.** Los testículos son impulsados hacia el escroto desde la pared abdominal anterior por un par de cordones denominados gubernáculos, formados por músculo liso y estriado. Los gubernáculos se encuentran debilitados en muchas enfermedades neuromusculares congénitas, incluidas la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular miotónica y muchas miopatías congénitas.

El tórax de los lactantes con enfermedad neuromuscular tiene con frecuencia forma de embudo, y las costillas son finas y radiolucentes debido a la debilidad muscular intercostal durante el crecimiento intrauterino. Este signo es característico de la atrofia muscular espinal del lactante, pero también se observa en la miopatía miotubular, la distrofia miotónica neonatal y otros trastornos (fig. 625.1). Debido a la escasa masa muscular, el peso al nacer puede ser bajo para la edad gestacional.

Los síntomas clínicos más frecuentes en los lactantes y niños pequeños con enfermedades neuromusculares son hipotonía generalizada y retraso

Tabla 625.1 Características diferenciales de los trastornos del sistema motor (excepto genéticas)

ORIGEN DE LA LESIÓN	DEBILIDAD MUSCULAR				REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	ELECTRO-MIOGRAMA	BIOPSIA MUSCULAR	OTRA
	Cara	Brazos	Piernas	Proximal distal				
Central	0	+	+	≥	Normales o ↑	Normal	Normal	Crisis, hemiparesia y retraso psicomotor
Célula del asta anterior	Tardía	++++	++++	≥	0	Fasciculaciones y fibrilaciones	Patrón de denervación	Fasciculaciones (lengua)
Nervio periférico	0	+++	+++	<	↓	Fibrilaciones	Patrón de denervación	Déficit sensitivo, proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo, biopsia de nervio alterada
Unión neuromuscular	+++	+++	+++	=	Normales	Respuesta decreciente (miastenia); respuesta creciente y BSAP (botulismo)	Normal	Respuesta a neostigmina o edrofonio (miastenia); estreñimiento y pupilas fijas (botulismo)
Músculo	Variable (de + a ++++)	++	+	>	↓	Potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud, y potenciales polifásicos miopáticos	Patrón miopático*	Enzimas musculares elevadas (variable)

*Puede ser el único signo en la miopatía de núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la miopatía miotubular o la desproporción congénita del tipo de fibras.
BSAP, abundantes potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud; de + a ++++, variación del grado de gravedad.
De Volpe J: *Neurology of the newborn*, ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 706.

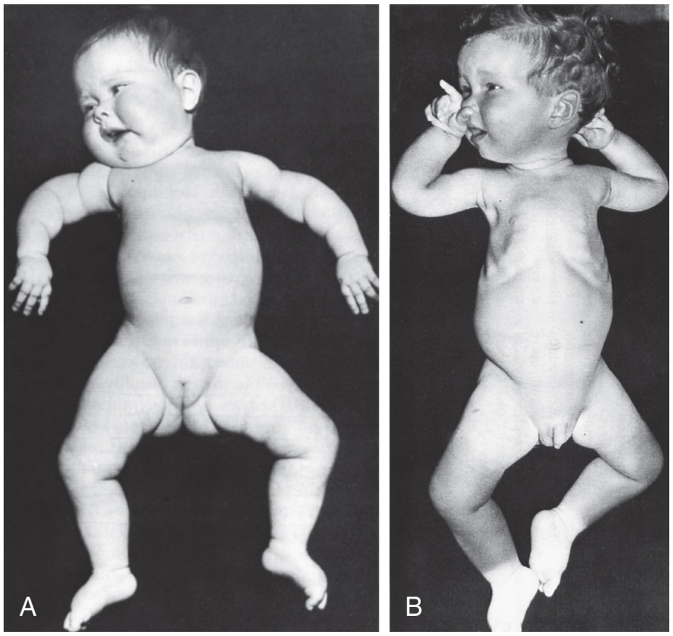

Fig. 625.1 Atrofia muscular tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Postura característica a las 6 semanas **(A)** y al año **(B)** de vida en niños con debilidad e hipotonía graves desde el nacimiento. Obsérvese la postura de rana de los miembros inferiores y la rotación interna («asa de jarra») **(A)** o externa **(B)** de los hombros. Obsérvese también la recesión intercostal, especialmente evidente en **B,** y la expresión normal de la cara. *(De Volpe J:* Neurology of the newborn, *ed 4, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 645.)*

del desarrollo motor (tabla 625.2 y fig. 625.2 a 625.4). Estas manifestaciones también pueden producirse por un trastorno neurológico, metabólico o endocrinológico sistémico y en el síndrome de Down, o bien pueden ser síntomas neuromusculares inespecíficos de malnutrición o una enfermedad sistémica crónica (tabla 625.3). En los pacientes que ya presentan síntomas al nacer son frecuentes los antecedentes prenatales de disminución de los movimientos fetales y el retraso del crecimiento intrauterino. Los trastornos del desarrollo suelen ser de inicio lento y curso progresivo. En lactantes más mayores y en niños, el diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda es diferente (tabla 625.4).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Enzimas séricas

Las fibras musculares dañadas o degeneradas liberan ciertas enzimas lisosómicas que pueden determinarse en el suero. La más útil de estas enzimas es la **creatina cinasa (CK),** que se encuentra solo en tres órganos y puede separarse en sus correspondientes isoenzimas: MM del músculo esquelético, MB del músculo cardiaco y BB del cerebro. La determinación de la CK sérica no es una prueba universal para detectar las enfermedades neuromusculares, pues muchos trastornos de la unidad motora no presentan una elevación de las enzimas. Sin embargo, el nivel de CK está característicamente elevado en ciertas enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne, y la magnitud de su incremento es característica en algunos procesos. La CK puede estar también elevada en ciertas enfermedades neuromusculares (tabla 625.5).

La **rabdomiólisis** a menudo es un evento dramático asociado con niveles altos de CK en plasma, mioglobinuria y dolor o sensibilidad muscular. Puede ser adquirida (tabla 625.6 y fig. 625.5), debida a enfermedades metabólicas (tabla 625.7) o puede ocurrir de forma espontánea o secundaria a varios desencadenantes (fig. 625.6).

Marcadores genéticos moleculares

Actualmente se dispone de diferentes marcadores de ADN para las miopatías y neuropatías hereditarias a partir de los leucocitos de muestras sanguíneas. Cuando las manifestaciones clínicas sugieren una enfermedad concreta, estas pruebas pueden proporcionar el diagnóstico definitivo y no es necesario someter al niño a procedimientos más invasivos, como la biopsia muscular. Otros marcadores moleculares solo están disponibles para el tejido de biopsia muscular.

Velocidad de conducción nerviosa

La velocidad de conducción del nervio motor o sensitivo puede medirse electrofisiológicamente utilizando electrodos de superficie. Los diferentes tipos de neuropatías se detectan por la disminución de la velocidad de conducción. También puede localizarse el lugar de una lesión nerviosa

Tabla 625.2 Patrón de debilidad y localización en el lactante hipotónico

REGIÓN ANATÓMICA DE HIPOTONÍA	TRASTORNOS CORRESPONDIENTES	PATRÓN DE DEBILIDAD Y AFECTACIÓN
Sistema nervioso central	Trastornos cromosómicos Errores congénitos del metabolismo Disgenesia cerebral Traumatismo cerebral, medular	Hipotonía central Hipotonía axial más prominente Reflejos exaltados
Neurona motora	Atrofia muscular espinal	Debilidad generalizada; con frecuencia respeta diafragma, musculatura facial, pelvis y esfínteres
Nervio	Neuropatías periféricas	Afecta a grupos musculares distales Debilidad con atrofia
Unión neuromuscular	Síndromes miasténicos Botulismo infantil	Bulbar, mayor afectación de músculos oculomotores
Músculo	Miopatías congénitas Miopatías metabólicas Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita	Debilidad prominente Musculatura proximal Reflejos hipoactivos Contracturas articulares

De Prasad AN, Prasad C: The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders, *Brain Dev* 27:457-476, 2003.

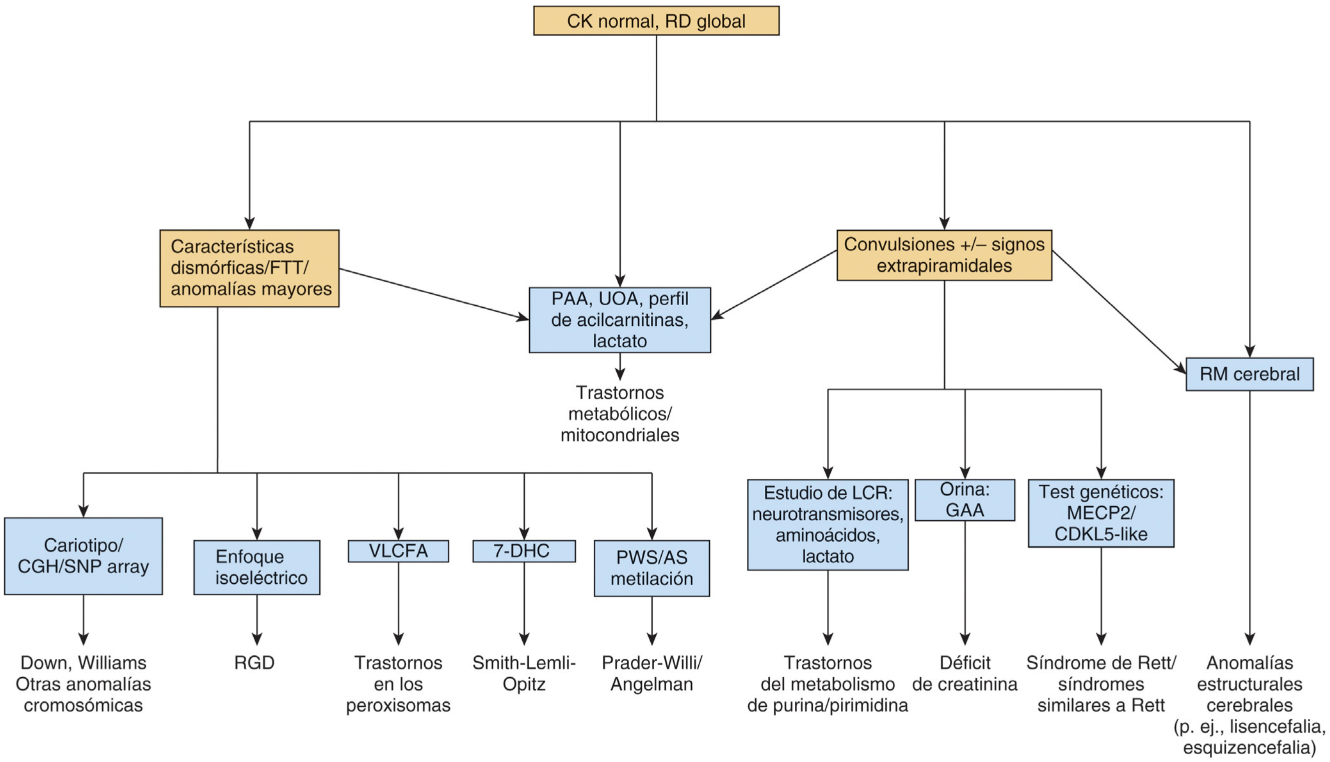

Fig. 625.2 **Hipotonía central.** CDG, trastornos congénitos de glicosilación; CK, creatina cinasa; GAA, guanidinoacetato; PAA, aminoácidos plasmáticos; RD, retraso del desarrollo; UOA, ácidos orgánicos en orina; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga. *(De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature,* Dev Med Child Neurol *53:586-599, 2011, Fig. 1.)*

traumática. La velocidad de conducción nerviosa al nacer es alrededor de la mitad del valor definitivo que se alcanza hacia los 2 años de edad. Se dispone de tablas de valores normales para las diferentes edades durante la lactancia, incluyendo los de los lactantes pretérmino. Puesto que el estudio determina solo la velocidad de conducción nerviosa en las fibras de conducción más rápida del nervio, debe estar afectado un 80% del total de las fibras nerviosas antes de que se detecte un enlentecimiento de la conducción.

Electromiografía

El electromiograma (EMG) requiere la inserción de una aguja en el vientre muscular para registrar los potenciales eléctricos en varios estados de contracción. Es menos útil en pediatría que en medicina del adulto, en parte debido a las dificultades técnicas para registrar estos potenciales en niños pequeños y en parte porque los resultados requieren la colaboración del paciente con una relajación completa y una contracción voluntaria máxima del músculo. La mayoría de los niños están demasiado asustados para colaborar. Los patrones EMG característicos distinguen la denervación de la afectación miopática. El diagnóstico no suele ser definitivo, pero pueden demostrarse ciertos procesos miopáticos específicos, como la miotonía. Un EMG puede elevar de forma transitoria el nivel sérico de CK.

El EMG combinado con la estimulación eléctrica repetitiva del nervio motor que inerva un músculo para producir tetania es útil para demostrar la respuesta decreciente en la miastenia. Para estos estudios se utilizan músculos pequeños, como el abductor del quinto dedo en la eminencia hipotenar. Estudios adicionales especializados, como la EMG de fibra aislada, pueden aportar evidencia suplementaria en casos seleccionados, aunque solo se realizan en grandes centros de enfermedades neuromusculares.

PRUEBAS DE IMAGEN DE LOS MÚSCULOS Y DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) y, más frecuentemente, la resonancia magnética (RM) se utilizan para obtener imágenes del músculo

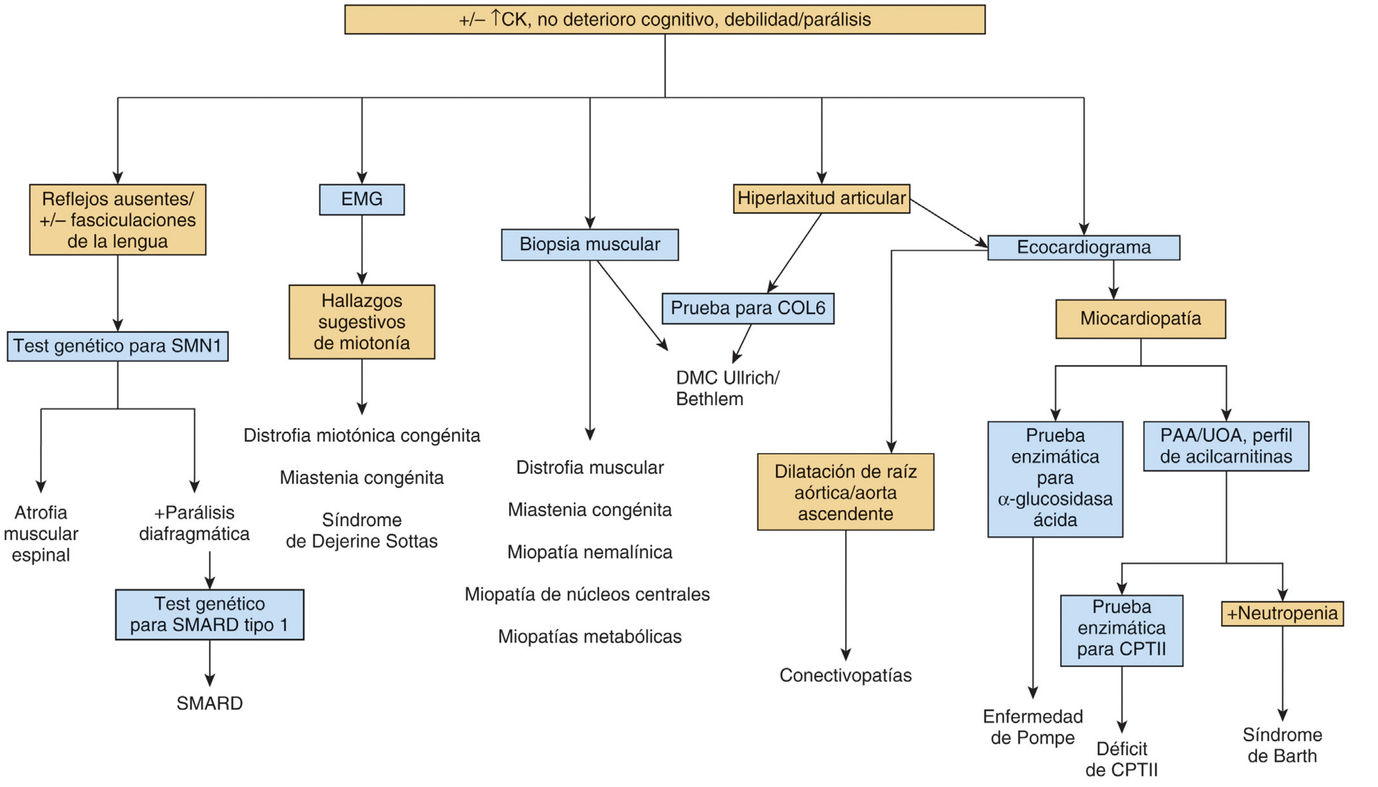

Fig. 625.3 Hipotonía periférica. +/–, con o sin; CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; PAA, aminoácidos plasmáticos; SMARD, atrofia espinomuscular con dificultad respiratoria; UOA, ácidos orgánicos en orina. *(De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature,* Dev Med Child Neurol *53:586-599, 2011, Fig. 2.)*

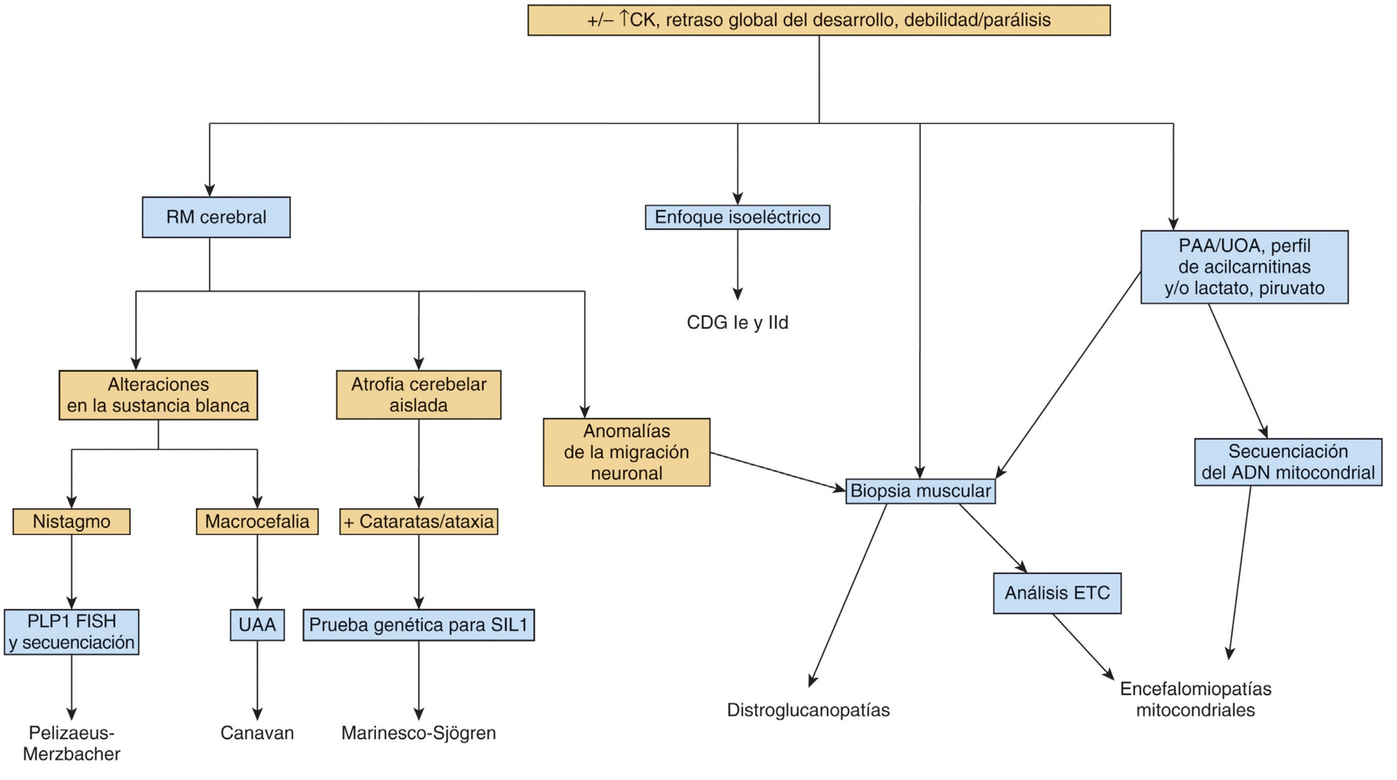

Fig. 625.4 Hipotonía combinada. +/–, con o sin; CDG, trastornos congénitos de glicosilación; DD, retraso del desarrollo; PAA, aminoácidos plasmáticos; UAA, aminoácidos en orina; UOA, ácidos orgánicos en orina. *(De Lisi EC, Cohn RD: Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature,* Dev Med Child Neurol *53:586-599, 2011, Fig. 3.)*

Tabla 625.3 Diagnóstico diferencial del lactante hipotónico

HIPOTONÍA CEREBRAL Hipotonía congénita benigna*
TRASTORNOS CROMOSÓMICOS Síndrome de Prader-Willi Trisomías
ENCEFALOPATÍA CRÓNICA NO PROGRESIVA
MALFORMACIONES CEREBRALES Complicaciones perinatales* Trastornos posnatales* Enfermedades peroxisomales Síndrome cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweger) Adrenoleucodistrofia neonatal
OTRAS ALTERACIONES GENÉTICAS Disautonomía familiar Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe)
OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS Deficiencia de maltasa ácida* (v. enfermedad de Pompe) Gangliosidosis infantil GM_1
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL Atrofias musculares espinales Infantil aguda Autosómica dominante Autosómica recesiva Deficiencia de citocromo-*c* oxidasa Ligada al X Infantil crónica Autosómica dominante Autosómica recesiva Atrofia muscular espinal congénita con afectación cervical Degeneración neuronal infantil Artrogriposis neurogénica Polineuropatías Neuropatía hipomielinizante congénita Neuropatía axonal gigante Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras
TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Miastenia familiar infantil Botulismo infantil Miastenia grave transitoria Miopatías con desproporción de los tipos de fibras Enfermedad de núcleos centrales Desproporción congénita del tipo de fibras Miopatía miotubular (centronuclear) Aguda Crónica Miopatía nemalínica Autosómica dominante Autosómica recesiva Miopatías metabólicas Deficiencia de maltasa ácida (enfermedad de Pompe) Deficiencia de citocromo-*c* oxidasa
DISTROFIAS MUSCULARES Miopatía de Bethlem Distrofinopatía congénita Distrofias musculares congénitas Deficiencia primaria de merosina Deficiencia secundaria de merosina Con merosina positiva Distrofia miotónica congénita

*Denota las condiciones más comunes y las que tienen tratamientos modificadores de la enfermedad.

Modificada de *Fenichel's clinical pediatric neurology,* 7th ed, Philadelphia, 2013, Elsevier, Box 6.1.

Tabla 625.4 Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

Ictus del tronco del encéfalo
Encefalitis del tronco del encéfalo
Poliomielitis anterior aguda
- Causada por poliovirus
- Causada por otros virus neurotropos
- Mielitis flácida de causa desconocida

Mielopatía aguda
- Lesiones ocupantes de espacio
- Mielitis transversa aguda

Neuropatía periférica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Neuropatía post vacuna de la rabia
- Neuropatía diftérica
- Intoxicación por metales pesados, toxinas biológicas o drogas o medicamentos
- Porfiria aguda intermitente
- Neuropatía por vasculitis
- Neuropatía del enfermo crítico
- Neuropatía linfomatosa

Trastornos de la unión neuromuscular
- Miastenia grave
- Tóxicos biológicos o industriales
- Parálisis por picadura de garrapata

Trastornos del músculo
- Hipopotasemia
- Hipofosfatemia
- Miopatía inflamatoria
- Rabdomiólisis aguda
- Triquinosis
- Parálisis periódicas familiares (normopotasémica, hipopotasémica, hiperpotasémica)

De Hughes RAC, Camblath DR: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 366:1653-1666, 2005.

Tabla 625.5 Trastornos no neuromusculares que pueden causar niveles elevados de creatina cinasa

TRASTORNOS ENDOCRINOS Hipertiroidismo (raro) Hipotiroidismo Hiperparatiroidismo Acromegalia Síndrome de Cushing	**MEDICACIONES** Estatinas Fibratos Antirretrovirales Betabloqueantes Clozapina Inhibidores del receptor de la angiotensina II Hidroxicloroquina Isotretinoína Colchicina
ALTERACIONES METABÓLICAS Hiponatremia Hipopotasemia Hipofosfatemia	
TRAUMATISMO MUSCULAR Ejercicio extenuante Inyecciones intramusculares Aguja de electromiografía Convulsiones	**OTROS** Enfermedad celiaca Procesos tumorales Macro creatina cinasa Cirugía Embarazo Enfermedades cardiacas Enfermedades renales agudas Infecciones virales Predisposición a hipertermia maligna

De Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R: Approach to asymptomatic creatine kinase elevation, *Cleveland Clin J Med* 83(1):37-42, 2016, Table 1.

en bastantes enfermedades neuromusculares. Aunque estos métodos no siempre establecen el diagnóstico definitivo, en manos expertas pueden aportar datos complementarios para valorar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo. La RM es bastante útil para identificar miopatías inflamatorias de origen inmunológico (dermatomiositis) o infeccioso (vírico, bacteriano o parasitario). La RM es la prueba de imagen de elección para el estudio de la médula espinal, si se sospecha un tumor u otra lesión de la médula espinal, y de las raíces nerviosas y los plexos (p. ej., plexo braquial). La RM cerebral está indicada en algunas miopatías, como las distrofias musculares congénitas, en las que con frecuencia existen malformaciones

Tabla 625.6	Causas de rabdomiólisis
CAUSAS NO TRAUMÁTICAS *Causas no relacionadas con ejercicio* **Alcohol/drogas de abuso:** Etanol, metanol, etilenglicol, heroína, metadona, barbitúricos, cocaína, cafeína, metanfetaminas, dietilamida de ácido lisérgico, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), fenciclidina, benzodiacepinas, tolueno (de esnifar pegamento), esnifar gasolina/ pintura **Medicaciones:** Salicilatos, derivados del ácido fíbrico (bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo), neurolépticos, antipsicóticos (haloperidol, flufenazina, perfenazina, clorpromazina), quinina, corticoesteroides, estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, cerivastatina), teofilina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antibióticos (fluoroquinolonas, pirazinamida, trimetoprima/ sulfonamida, anfotericina B, itraconazol, levofloxacina), zidovudina, benzodiacepinas, antihistamínicos, ácido aminocaproico, fenilpropanolamina **Sustancias tóxicas:** Monóxido de carbono (CO), hierbas de cicuta, picaduras de serpientes, veneno de araña, envenenamientos masivos de abejas melíferas, *Tricholoma equestre* (hongo), pez búfalo **Anestésicos y relajantes musculares:** Barbitúricos, benzodiacepinas, propofol, succinilcolina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne/Becker **Infecciones:** *Virus:* influenza A y B, VIH, enterovirus, adenovirus, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr, echovirus, citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus del Nilo Occidental. *Bacterias: Legionella* spp., *Salmonella* spp., *Francisella* spp., *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Coxiella burnetii, Leptospira* spp., *Mycoplasma* spp., *Escherichia coli*, infecciones fúngicas y malaria **Alteraciones hidroelectrolíticas:** Hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, situaciones hiperosmóticas	**Trastornos endocrinos:** Hipotiroidismo, hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, coma diabético no cetónico hiperosmolar, hiperaldosteronismo **Miopatías inflamatorias idiopáticas:** Polimiositis, dermatomiositis, miositis necrotizante **Temperaturas extremas:** Golpe de calor, hipertermia maligna, exposición al frío **Isquemia muscular:** Trombosis, embolismo Síndrome neuroléptico maligno *Causas relacionadas con el ejercicio* Ejercicio físico extremo Enfermedad de células falciformes (crisis) Estatus epiléptico Síndrome hipercinético Distonía grave Estatus asmático CAUSAS TRAUMÁTICAS Múltiples lesiones **Lesión por aplastamiento:** Bombardeos, terremotos, derrumbes de edificios, accidentes de minas, accidentes de trenes o vehículos motorizados Lesiones eléctricas de alto voltaje Quemaduras extensas de tercer grado **Cirugía vascular/ortopédica:** Uso intraoperatorio de torniquetes, apósitos apretados o yesos, aplicación prolongada de férulas o prendas neumáticas antichoque y clampaje de vasos durante la cirugía **Inmovilización prolongada:** Inmovilización después de trauma, anestesia, coma, inconsciencia inducida por drogas o alcohol

Modificada de Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, et al: Rhabdomyolysis: review of the literature, *Neuromusc Dis* 24:651-659, 2014, Table 2.

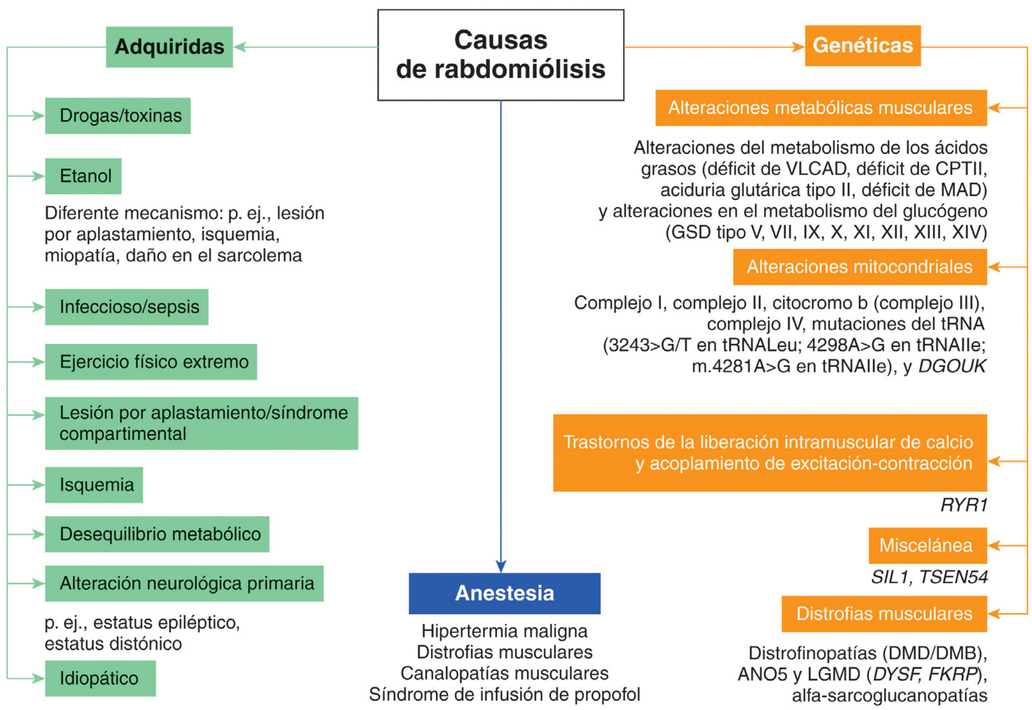

Fig. 625.5 Ejemplos de trastornos asociados con la rabdomiólisis. En casos individuales, los factores genéticos y ambientales pueden combinarse para desencadenar un evento de rabdomiólisis; la rabdomiólisis inducida por la anestesia es el ejemplo mejor caracterizado. *ANO5*, gen de anoctamina 5; ARNt, ácido ribonucleico de transferencia; CPTII, carnitina palmitoiltransferasa-II; *DGUOK*, gen de desoxiguanosina cinasa; DMD, distrofia muscular de Duchenne; DMO, distrofia muscular de Becker; *DYSF*, gen de la disferlina; *FKRP*, gen de la proteína relacionada con la fukutina; GSD, enfermedad de almacenamiento de glucógeno; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; MAD, acil-CoA deshidrogenasa múltiple; *RYR1*, gen del receptor 1 de rianodina; *SIL1*, SIL1, *Saccharomyces cerevisiae*, homólogo de; *TSEN54*, gen de endonucleasa 54 de empalme de ARNt, *S. cerevisiae*, homólogo de; VLCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; *(De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective,* Orphanet J Rare Dis *10:51, 2015, Fig. 1.)*

Tabla 625.7 Trastornos neuromusculares hereditarios asociados con episodios de rabdomiólisis*

GEN	NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	NIVELES BASALES DE CREATINA CINASA	PATRÓN DE HERENCIA	DESENCADENANTES DE LA RABDOMIÓLISIS
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO				
PYGM	Glucogenosis tipo V, enfermedad de McArdle	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PFKM	Glucogenosis tipo VII, enfermedad de Tarui	Altos	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
ALDOA	Glucogenosis tipo XII	Normal Elevación moderada, alta	AR	Enfermedad febril, infección
ENO3	Glucogenosis tipo XIII	Normal Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGAM2	Glucogenosis tipo X	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGK1	Déficit de fosfoglicerato cinasa 1	Normal Alto	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PGM1	Glucogenosis tipo XIV	Alto	AR	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos, anestesia general
PHKA1	Glucogenosis tipo IX	?	Ligada-X	Ejercicio aeróbico y anaeróbico, aparición de síntomas en minutos
PHKB			AR	
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS				
ACADVL	Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos de cadena muy larga	Normal Alto	AR	Ayuno, ejercicio prolongado, resfriado, infecciones, fiebre
CPT2	Déficit de carnitina palmitoiltransferasa	Normal	AR	Ejercicio prolongado, ayuno, fiebre, infección, alto consumo de grasas, exposición al frío, calor, estrés emocional, drogas
ETFA	Aciduria glutárica tipo II	Normal	AR	Ejercicio físico, ayuno, dieta irregular o infección
ETFB	Déficit múltiple de acil-CoA dehidrogenasa	Medianamente a moderadamente elevado		
ETFDH				
TRASTORNOS MITOCONDRIALES				
COI (MTCO1)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado o repetitivo
COII (MTCO2)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio
COIII (MTCO3)	Trastorno mitocondrial	Normal	Herencia materna	Ejercicio prolongado, enfermedad viral, causa desconocida
DGUOK	Trastorno mitocondrial	?	AR	Enfermedad viral
FDX1L	Trastorno mitocondrial	Normal Alto	AR	? Después del ejercicio
HADHA *HADHB*	Déficit de proteína mitocondrial trifuncional	Normal	AR	Actividad física extenuante
ISCU	Miopatía por déficit de sulfato ferroso (trastorno mitocondrial)	?	AR	Ejercicio
MTCYB	Trastorno mitocondrial	Normal	? Mutaciones esporádicas	Ejercicio
POLG1	Un caso reportado de rabdomiólisis en asociación con el síndrome de infusión de propofol	AD, AR	Síndrome de infusión de propofol	
TRASTORNOS DE LIBERACIÓN INTRAMUSCULAR DE CALCIO Y EXCITACIÓN – ACOPLAMIENTO DE CONTRACCIÓN				
RYR1	Susceptibilidad a hipertermia maligna, rabdomiólisis por esfuerzo, miopatía congénita	Normal o de levemente a moderadamente elevada (usualmente <1.000 IU/l)	AD, AR	Calor, infección, alcohol, drogas, anestésicos (susceptibilidad a hipertermia maligna) y ejercicio
DISTROFIAS MUSCULARES				
ANO5	Anoctaminopatía-5	Alto	AR	No provocada; no se ha identificado ningún desencadenante
DMD	Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker	Alto	Ligada al X	Ejercicio, fármacos anestésicos
DYSF	Distrofia muscular de la cintura escapular 2B, miopatía de Miyoshi	Alto	AR	Ejercicio
FKTN	Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Alto	AR	Un caso después del uso de halotano y succinilcolina
FKRP	Distrofia muscular de la cintura escapular 2I	Alto	AR	Ejercicio
MISCELÁNEA				
LPIN1	Déficit de fosfatasa de ácido fosfatídico	Normal, alto	AR	Enfermedad febril, anestesia y ayuno
SIL1	Síndrome de Marinesco-Sjögren	Normal, alto	AR	Infección febril
TSEN54	Hipoplasia pontocerebelar tipo 2	Normal, alto	AR	Hipertermia
TANGO2	Encefalomiocardiopatía	Alto	AR	Crisis de encefalomiocardiopatía

*Tabla resumen de los genes, nombres de enfermedades, niveles basales de CK en plasma (entre episodios agudos de rabdomiólisis), patrones de herencia y desencadenantes de rabdomiólisis.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective, *Orphanet J Rare Dis* 10:51, 2015, Table 1.

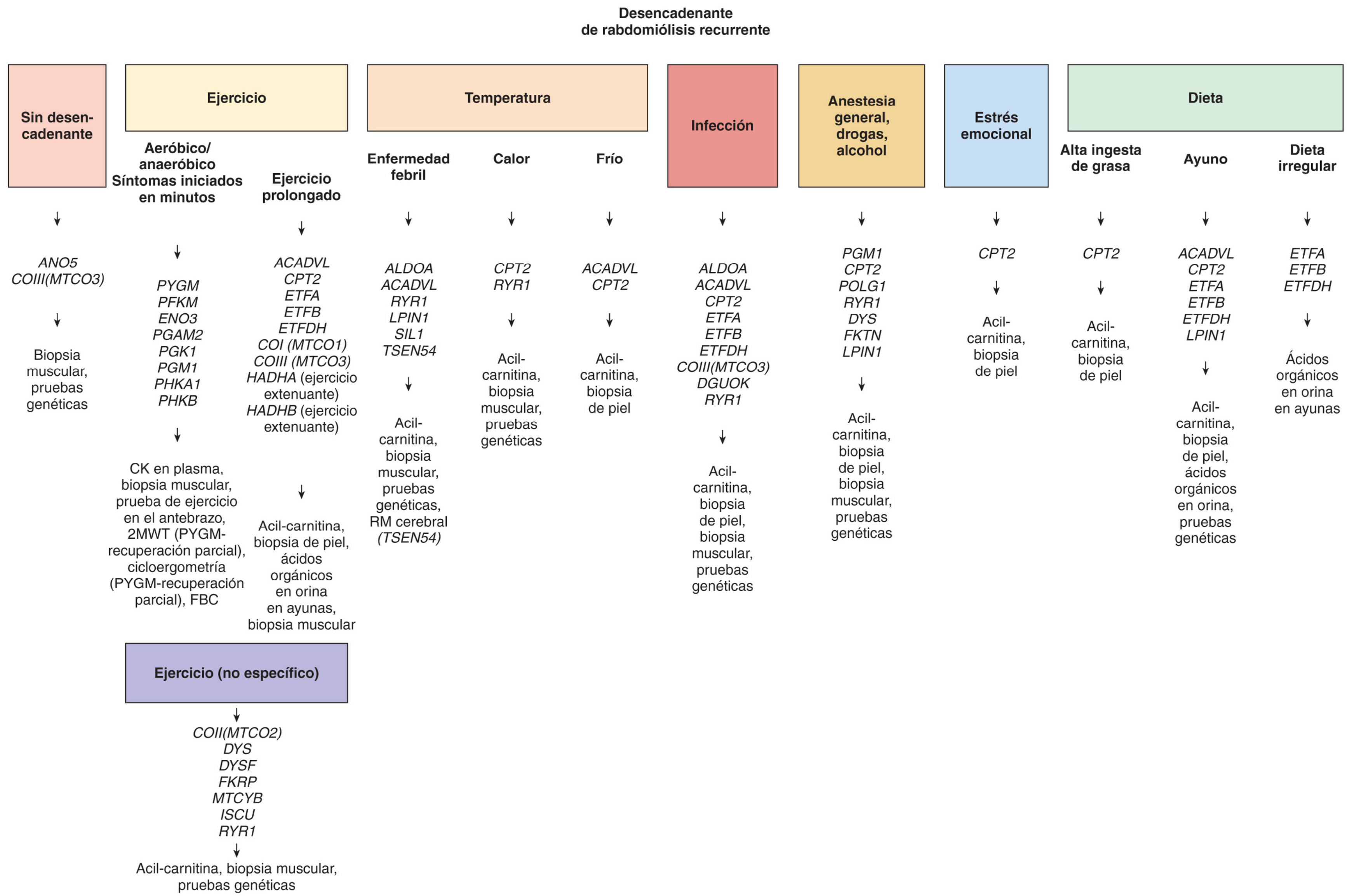

Fig. 625.6 Ejemplos de diferentes factores desencadenantes de la rabdomiólisis. La identificación de los desencadenantes puede ayudar a guiar las pruebas genéticas y también puede ayudar en la interpretación de variantes de importancia incierta identificadas en la secuenciación de la próxima generación en pacientes que se presentan con RM. 12MWT, prueba de caminata de 12 minutos; CK, creatina cinasa; FBC, recuento sanguíneo completo. *(De Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RDS, et al: Rhabdomyolysis: a genetic perspective,* Orphanet J Rare Dis *10:51, 2015, Fig. 2.)*

cerebrales que acompañan a la miopatía, dado que el gen mutado responsable se expresa tanto en el músculo como en el cerebro en desarrollo.

BIOPSIA MUSCULAR

La biopsia muscular es la prueba diagnóstica más importante y específica para la mayoría de los trastornos neuromusculares. El diagnóstico genético molecular reemplaza a la biopsia muscular, o la convierte en secundaria en cuanto a importancia diagnóstica, para ser utilizada si los estudios genéticos moleculares en sangre no proporcionan el diagnóstico definitivo de una enfermedad hereditaria. Por tanto, la biopsia muscular ya no es esencial para la atrofia muscular espinal, la mayoría de las distrofias musculares y la mayoría de las miopatías congénitas. Sin embargo, la biopsia muscular sigue siendo útil en casos seleccionados para proporcionar detalles morfológicos y perfiles metabólicos que no se revelan solo mediante pruebas genéticas o como un procedimiento de diagnóstico primario si la genética es equívoca o negativa. La biopsia muscular no solo diferencia los procesos neurógenos y miógenos, sino que también pueden determinarse el tipo de miopatía y los déficits enzimáticos específicos. *Además, hay condiciones que pueden haber sido asociadas a genes causantes de enfermedades identificables en la mayoría de los pacientes, pero no en todos.*

La muestra se suele obtener del vasto lateral (cuádriceps femoral). El deltoides debería evitarse en la mayoría de los casos porque normalmente tiene un 60-80% de predominio de fibras tipo I, de modo que los patrones de distribución de los tipos de fibras son difíciles de reconocer. La biopsia muscular es un procedimiento sencillo que puede realizarse ambulatoriamente con anestesia local, con o sin bloqueo del nervio femoral. En algunos centros prefieren realizar la biopsia con aguja, pero no es percutánea y requiere una incisión en la piel similar a la de la biopsia abierta; deben tomarse numerosas muestras para poder realizar un estudio adecuado del tejido, y proporcionan piezas de calidad inferior. El volumen de tejido obtenido por biopsia con aguja generalmente no es suficiente para realizar todos los exámenes necesarios, incluyendo estudios bioquímicos complementarios, como la determinación de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que suele ser más útil una pequeña y limpia biopsia a cielo abierto.

Los estudios histoquímicos de las preparaciones congeladas del músculo son obligatorios en todas las biopsias musculares pediátricas porque muchas miopatías congénitas y metabólicas no pueden diagnosticarse con las preparaciones en parafina utilizando las tinciones histológicas convencionales. La inmunohistoquímica es un complemento útil en algunos casos, como puede ser demostrar la ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne o la de merosina en la distrofia muscular congénita. Una porción de la pieza de biopsia debería fijarse para un posible examen con microscopia electrónica, pero el análisis ultraestructural tiene valor diagnóstico adicional solo en casos seleccionados. La interpretación de las muestras de biopsia muscular es compleja y debe ser realizada por un anatomopatólogo experimentado. También debe conservarse de forma rutinaria una porción del tejido muscular congelado para un posible análisis bioquímico (p. ej., citopatías mitocondriales, carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida).

Las reactividades inmunocitoquímicas pueden aplicarse a secciones en bloques de parafina fijadas en formol y no se requieren secciones congeladas. Algunas reactividades, como para miosina lenta y rápida, pueden distinguir tipos de fibras y, por tanto, sustituir las tinciones histoquímicas para adenosina trifosfatasa miofibrilar en secciones congeladas. Puede demostrarse un número cada vez mayor de proteínas regionales del sarcolema que son específicas para cada una de las diversas distrofias musculares y que incluyen distrofinas, merosina, sarcoglucanos y distroglucanos. También pueden demostrarse los receptores de rianodina, importantes en la miastenia grave y en la hipertermia maligna. Además, las reactividades inmunocitoquímicas pueden distinguir los diversos tipos de células inflamatorias en las miopatías autoinmunes, incluidos los linfocitos T y B y los macrófagos.

BIOPSIA DE NERVIO

La biopsia del nervio se utiliza con menos frecuencia debido al diagnóstico de precisión de muchas neuropatías periféricas hereditarias mediante un diagnóstico genético menos invasivo y más específico. En algunos casos no diagnosticados definitivamente mediante pruebas genéticas, la biopsia nerviosa aún proporciona información diagnóstica valiosa. La muestra de nervio suele obtenerse del nervio sural, un nervio puramente sensitivo que recoge la sensibilidad de una pequeña zona de piel de la superficie lateral del pie. Pueden tomarse muestras completas o fasciculares de este nervio. Cuando el nervio sural se secciona por detrás del maléolo lateral del tobillo, se produce una regeneración del nervio en más del 90% de los casos, de modo que no se produce una pérdida sensitiva permanente. El nervio sural se ve afectado con frecuencia en muchas neuropatías cuyas manifestaciones clínicas son predominantemente motoras.

En todas las biopsias de nervio debe realizarse un examen con microscopia electrónica porque muchas alteraciones morfológicas no pueden apreciarse con la resolución del microscopio óptico. Las preparaciones de fibras separadas son útiles en ocasiones para mostrar desmielinización segmentaria, tumefacción axonal y otras anomalías específicas, pero este procedimiento no se realiza de forma habitual porque requiere mucho tiempo. Pueden aplicarse tinciones especiales a las preparaciones ordinarias congeladas o en parafina de la biopsia del nervio para mostrar la mielina, el axoplasma y los productos metabólicos.

VALORACIÓN CARDIACA

La evaluación cardiológica es importante cuando se sospecha una miopatía, debido a que las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias y las miopatías metabólicas cursan con afectación cardiaca (tabla 625.8). Con frecuencia, el electrocardiograma puede detectar signos precoces de una miocardiopatía o defectos de la conducción en pacientes clínicamente asintomáticos. En ocasiones puede estar indicado un estudio cardiológico más completo, incluyendo un ecocardiograma y una interconsulta a un cardiólogo pediátrico. También debe realizarse periódicamente una prueba de función pulmonar en las distrofias musculares y en otras enfermedades crónicas o progresivas de la unidad motora.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 625.8 Mutaciones genéticas y manifestaciones cardiacas de las enfermedades neuromusculares

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina	Dilatada	Intervalo PR acortado, intervalo QT prolongado, aumento de la relación QT:PT, hipertrofia del ventrículo derecho, ondas Q profundas en II, III, aVF, %, v6	Aumento de la FC basal, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, latidos ventriculares prematuros (58% de los pacientes a los 24 años de edad)
Distrofia muscular de Duchenne, mujeres portadoras	Distrofina	Dilatada	Ninguna	Poco común
Distrofia muscular Becker	Distrofina	Dilatada	Trastornos del sistema de conducción	Similar a la DMD
Distrofia muscular de Emery Dreifuss autosómica dominante o distrofia muscular de cinturas proximal dominante IB	Laminas A/C	Dilatada	Anormalidades de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación o flutter auricular y parada auricular. Disritmias ventriculares

(Continúa)

Tabla 625.8 Mutaciones genéticas y manifestaciones cardiacas de las enfermedades neuromusculares *(cont.)*

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR	MUTACIÓN GENÉTICA	MIOCARDIOPATÍA	ECG	ARRITMIA
Distrofia muscular de cinturas	α, β, γ, δ sarcoglucanos	Dilatada	Bloqueo incompleto de rama derecha, ondas R altas en VI y V2 o hemibloqueo anterior izquierdo	Poco común
Distrofia muscular congénita	Laminina alfa 2	Dilatada	Ninguna	Ninguna
Distrofia muscular de cinturas 2I	Fukutina	Dilatada	Bloqueo del nodo AV y de rama, edad de inicio tardía en la adolescencia y principios de los 20	Arritmias auriculares y/o arritmias ventriculares
Emery Dreifuss ligada al X	Emerina	Raro	Anomalías de conducción: intervalo PR prolongado y bradicardia sinusal	Fibrilación auricular o flutter y parada auricular
Ataxia de Friedreich	Gen frataxina	Hipertrofia	Inversión de la onda T, desviación del eje izquierdo y anormalidades de repolarización	Arritmias ventriculares
Distrofia miotónica tipo 1, infantil	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	Hipertrofia	Enfermedad de conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardiaco completo
Distrofia miotónica tipo 1	Gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica	VI no compactado	Alteraciones de la conducción, intervalo PR prolongado, ensanchamiento del complejo QRS	Fibrilación y flutter auricular, bloqueo cardiaco completo

De Hsu DT: Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children, *Paediatr Respir Rev* 11:35-38, 2010, Table 1.

Capítulo **626**

Trastornos del desarrollo muscular

Harvey B. Sarnat

Existe un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares congénitos que se denominan **miopatías congénitas** (tablas 626.1 y 626.2). La mayoría de estos trastornos poseen alteraciones subcelulares que solo pueden demostrarse mediante biopsia muscular, técnicas de histoquímica, inmunohistoquímica y microscopia electrónica. En otros, la anomalía en la biopsia muscular no es un defecto anatómico subcelular sino una aberración en la proporción y el tamaño de los tipos específicos de fibras musculares. Se demuestra una etiología genética en muchas de las miopatías congénitas, y el examen mediante genética molecular de muestras sanguíneas puede confirmar el diagnóstico sin una biopsia muscular en varias miopatías congénitas, distrofias musculares y en la atrofia muscular espinal.

La mayoría de las miopatías congénitas son *trastornos no progresivos*, pero algunos pacientes muestran un lento deterioro clínico acompañado de cambios histológicos del músculo. En algunas miopatías congénitas, como la miopatía nemalínica neonatal grave, la expresividad clínica puede amenazar la supervivencia debido a disfagia y a insuficiencia respiratoria y/o cardiaca. *Algunos pacientes con miopatía congénita desarrollan una miocardiopatía* (tablas 626.3 y 626.4). La mayoría de las enfermedades incluidas en la categoría de miopatías congénitas son hereditarias; algunas con rasgos mendelianos clásicos, y otras son esporádicas o mutaciones puntuales de novo. Aunque las características clínicas, incluido el fenotipo, pueden despertar una fuerte sospecha de miopatía congénita, el diagnóstico definitivo está determinado por los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular o mediante pruebas genéticas en linfocitos si se sospecha una mutación específica conocida. Las anomalías morfológicas e histoquímicas difieren considerablemente de las de las distrofias musculares, las atrofias musculares espinales y las neuropatías, pero puede existir una coexpresión, ejemplificada por la desproporción del tipo de fibras musculares en la distrofia miotónica infantil congénita. Muchas son reminiscencias del desarrollo embriológico del músculo, lo que sugiere posibles defectos de la regulación genética del desarrollo muscular.

Las miopatías congénitas muestran con frecuencia relaciones genéticas más estrechas de lo que se había apreciado previamente entre entidades que poseen unos fenotipos patológicos en la biopsia muscular bastante diferentes y también una diferenciación en la expresión clínica con un grado de solapamiento. La mutación del gen de la *tropomiosina 3 (TPM3)* es una de las etiologías bien documentadas de miopatía nemalínica, aunque mutaciones genéticas idénticas de este gen han mostrado que son capaces de producir una desproporción aislada congénita del tipo de fibras sin bastones de nemalina, miopatía con casquetes, miopatía centronuclear («miotubular») y enfermedad con núcleos centrales/minicore.

GENES REGULADORES MIOGÉNICOS Y LOCI GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL MÚSCULO

Existe una familia de cuatro genes reguladores miogénicos que comparten la codificación de factores de transcripción de las proteínas hélice básica-asa-hélice asociadas a las secuencias de nucleótidos frecuentes del ADN. Estos genes dirigen la diferenciación del músculo estriado a partir de cualquier célula mesodérmica indiferenciada. El gen hélice básica-asa-hélice más precoz en programar la diferenciación de los mioblastos es el factor miogénico 5 *(MYF5)*. El segundo gen, la *miogenina,* promueve la fusión de los mioblastos para formar miotúbulos. La *herculina* (también conocida como *MYF6*) y el *MYOD1* son los otros dos genes miogénicos. El *Myf5* no puede realizar la diferenciación miogénica sin la miogenina, el *MyoD* y el *MYF6*. Cada uno de estos cuatro genes puede activar la expresión de al menos uno de los otros y, en determinadas circunstancias, también puede autoactivarse. Otro gen conocido como **myomaker** también facilita la fusión de los mioblastos. La expresión del *MYF5* y de la *herculina* es transitoria en la ontogénesis precoz, pero reaparece más tarde en la vida fetal y persiste durante la vida adulta.

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
Distrofia muscular de Duchenne o Becker	R-X	310200 (Duchenne); 300376 (Becker)	Xq21.2	*DMD*	Distrofina	Proteína asociada al sarcolema
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS						
Tipo 1A	AD	159000	5q31	*MYOT*	Miotilina	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1B	AD	159001	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína asociada a la lamina nuclear
Tipo 1C	AD	607780	3p25	*CAV3*	Caveolina 3	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 1D	AD	603511	7q	*DNAJB6*	Cochaperona DNAJB6	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 1E	AD	602067	6q23	*DES*	Desmina	Proteína de filamento intermedio
Tipo 1F	AD	608423	7q32	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1G	AD	609115	4p21	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 1H	AD	613530	3p23–p25	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Tipo 2A	AR	253600	15q15.1	*CAPN3*	Calpaína 3	Proteína asociada a miofibrilla
Tipo 2B	AR	253601	2p13	*DYSF*	Disferlina	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2C	AR	253700	13q12	*SGCG*	γ-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2D	AR	608099	17q12–q21.33	*SGCA*	α-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2E	AR	604286	4q12	*SGCB*	β-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2F	AR	601287	5q33	*SGCD*	δ-sarcoglucano	Proteína asociada al sarcolema
Tipo 2G	AR	601954	17q12	*TCAP*	Casquete de titina (teletonina)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2H	AR	254110	9q31–q34	*TRIM32*	Proteína con motivo tripartito-32 (ubiquitina ligasa)	Proteína asociada al sarcómero (disco Z)
Tipo 2I	AR	607155	19q13.3	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2J	AR	608807	2q31	*TTN*	Titina	Proteína sarcomérica
Tipo 2K	AR	609308	9q34	*POMT1*	Proteína-1-O-manosiltransferasa1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2L	AR	611307	11p14.3	*ANO5*	Anoctamina 5	Proteína transmembrana, posiblemente del retículo sarcoplásmico
Tipo 2M	AR	611588	9q31	*FKTN*	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Tipo 2N	AR	613158	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2O	AR	613157	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Tipo 2P	AR	613818	3p21	*DAG1*	Glicoproteína 1 asociada a la distrofina	Proteína asociada al sarcómero
Tipo 2Q	AR	613723	8q24	*PLEC1*	Plectina 1	Proteína asociada al sarcolema (disco Z)
DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL						
Tipo 1	AD	158900	4q35	Desconocido	DUX4 y reestructuración de cromatina	Nuclear
Tipo 2	AD	158901	18	Desconocido	SMCHD1	Mantenimiento estructural de la bisagra flexible del cromosoma que contiene el dominio 1

(Continúa)

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares *(cont.)*

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS						
Tipo 1 ligada a X	R-X	310300	Xq28	*EMD*	Emerina	Proteína de membrana nuclear
Tipo 2 ligada a X	R-X	300696	Xq27.2	*FHL1*	FHL1 *(four and a half LIM domain 1)*	Sarcómero y sarcolema
Autosómica dominante	AD	2181350	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Autosómica recesiva	AR	604929	1q21.2	*LMNA*	Lamina A/C	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 1	AD	612998	6q25	*SYNE1*	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 1 (nesprina 1)	Proteína de membrana nuclear
Con defecto de nesprina 2	AD	5612999	4q23	*SYNE2*	Proteína con repetición de espectrina, envoltura nuclear 2 (nesprina 2)	Proteína de membrana nuclear
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina (MDC1A)	AR	607855	6q2	*LAMA2*	Cadena α_2 de laminina (merosina)	Proteínas de la matriz extracelular
Distrofia muscular congénita	AR	604801	1q42	Desconocido	Desconocida	Desconocida
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglucano (MDC1C)	AR	606612	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglucano (MDC1D)	AR	608840	22q12	*LARGE*	Similar a la glicosiltransferasa	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	AR	253800	9q31–q33	*FCMD*	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
SÍNDROME DE WALKER-WARBURG						
Con defecto de fukutina	AR	236670	9q31–q33	*FCMD*	Fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 1	AR	236670	9q34	*POMT1*	Proteína-1-O-manosiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	236670	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	AR	236670	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O-unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	236670	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
ENFERMEDAD MÚSCULO-OJO-CEREBRO						
Con defecto de proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	AR	253280	1p34	*POMGNT1*	Proteína-O unida a manosa β 1,2-N-aminiltransferasa 1	Enzimas glicosiltransferasas
Con defecto de proteína relacionada con fukutina	AR	253280	19q13	*FKRP*	Proteína relacionada con fukutina	Enzimas glicosiltransferasas putativas
Con defecto de proteína-O-manosiltransferasa 2	AR	253280	14q24	*POMT2*	Proteína-O-manosiltransferasa 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	9q34.1	*DPM2*	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 2	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita producida por trastorno de la glicosilación	AR	NA	1q21.3	*DPM3*	Doliquil-fosfato manosiltransferasa polipéptido 3	Enzimas glicosiltransferasas
Distrofia muscular congénita con alteraciones estructurales mitocondriales	ADNmt	602541	22q13	*CHKB*	Colina cinasa	Proteínas del sarcolema y de membrana mitocondrial
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida	AR	602771	1p36	*SEPN1*	Selenoproteína N1	Proteína del retículo endoplasmático

Tabla 626.1 Clasificación de las distrofias musculares *(cont.)*

DISTROFIA MUSCULAR	HERENCIA	NÚMERO OMIM	LOCUS	SÍMBOLO GENÉTICO	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL
SÍNDROME DE ULLRICH						
Con defecto de la subunidad α_1 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	*COL6A1*	Colágeno tipo VI, subunidad α_1	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_2 del colágeno tipo VI	AR	254090	21q22.3	*COL6A2*	Colágeno tipo VI, subunidad α_2	Proteínas de matriz extracelular
Con defecto de la subunidad α_3 del colágeno tipo VI	AR	254090	2q37	*COL6A3*	Colágeno tipo VI, subunidad α_3	Proteínas de matriz extracelular
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_7	AR	613204	12q13	*ITGA7*	Integrina α_7	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular congénita con defecto de integrina α_9	AR	NA	3p21.3	*ITGA9*	Integrina α_9	Proteína externa del sarcolema
Distrofia muscular con lipodistrofia generalizada	AR	NA	17q21–q23	*PTRF*	Polimerasa I y factor de liberación de la transcripción (cavina 1)	Túbulos T y sarcolema
Distrofia muscular oculofaríngea	AD o AR	164300	14q11.2	*PABPN1*	Proteína nuclear 1 de unión a poliadenilato	Desconocida

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; NA, no asignado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; R-X, recesivo ligado al cromosoma X.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013, Table 1.

El locus humano del gen *MYOD1* se encuentra en el cromosoma 11, muy cerca del dominio asociado al rabdomiosarcoma embrionario. Los genes que codifican el *Myf5* y la *herculina* se encuentran en el cromosoma 12 y el de la *miogenina,* en el cromosoma 1.

Los genes miogénicos se activan durante la regeneración muscular y recapitulan el proceso del desarrollo; en especial, el *MyoD* es necesario para la activación de la célula madre miogénica (la célula satélite progenitora) en el músculo adulto. Los genes *PAX3, PAX7* y *WNT3a* también desempeñan un papel importante en la miogénesis e interaccionan con cada uno de los cuatro genes básicos mencionados antes. Otro gen, la *miostatina,* es un regulador negativo del desarrollo muscular que evita la diferenciación de los miocitos. El papel exacto de los genes miogénicos en las miopatías por alteración del desarrollo muscular todavía no ha sido bien precisado.

Los genes miogénicos son importantes no solo para la miogénesis fetal sino también para la regeneración del músculo a cualquier edad, particularmente en enfermedades degenerativas como las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias autoinmunes y en lesiones musculares secundarias a traumatismos o a toxinas. Las células satélites del músculo maduro, mediadoras de la regeneración, tienen el mismo origen somítico que las células embrionarias progenitoras musculares, pero los genes que las regulan son diferentes. *Pax3* y *Pax7* median la migración de los progenitores mioblásticos primitivos desde los miotomas de los somitas a sus sitios en los músculos periféricos del embrión, pero solo uno de los dos genes *Pax7* sigue actuando después del nacimiento para la supervivencia de las células satélite. Después de la etapa juvenil, ya no se requiere que las células satélite musculares (es decir, germinales) se activen para la regeneración muscular.

TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

El tratamiento sigue siendo en gran medida la atención de soporte para la insuficiencia respiratoria y las dificultades de alimentación y deglución en particular, pero se están investigando enfoques genéticos específicos para las mutaciones identificadas que puedan eventualmente revertir algunos de los déficits clínicos más incapacitantes. La administración de esteroides, así como otros agentes antiinflamatorios, que es útil en muchos pacientes con distrofia muscular de Duchenne, no es efectiva para las miopatías congénitas. Los resultados a largo plazo para algunas miopatías congénitas se observan en las figs. 626.1 y 626.2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.1 Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)

Harvey B. Sarnat

El término **miopatía miotubular** es erróneo porque implica una detención de la maduración del músculo fetal durante el estadio miotubular del desarrollo muscular a las 8-15 semanas de gestación. Se basa en el aspecto morfológico de las fibras musculares: una fila central de núcleos y mitocondrias situados en el centro del citoplasma; las miofibrillas contráctiles forman un cilindro alrededor de este centro (fig. 626.3). Estas fibras musculares morfológicamente anómalas no son verdaderos miotúbulos fetales; de ahí que se prefiera el término más neutral y descriptivo de **miopatía centronuclear.**

PATOGENIA

El mecanismo patogénico común supone la pérdida de la proteína miotubularina, lo que da lugar a alteraciones estructurales y funcionales en la organización de los túbulos T y del retículo sarcoplásmico, y a un acoplamiento defectuoso en la excitación-contracción. Aunque los modelos animales en los que se bloquea el gen *Mtm1* muestran una reducción grave de la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina 1, las mutaciones *MTM1* humanas no afectan la homeostasis del calcio y la liberación de calcio mediada a través del receptor de rianodina 1, aunque sí afectan el tamaño del miotúbulo y el contenido nuclear. En los miotúbulos fetales verdaderos, la migración periférica de los núcleos centrales y el núcleo de las mitocondrias internucleares se inicia por la regresión de los filamentos intermedios de vimentina fetal a las 15-20 semanas de gestación, que sostienen estas estructuras en el centro del miotúbulo, pero este no es el mecanismo de las miopatías centronucleares, excepto quizás en la *distrofia miotónica neonatal*, que implica la detención de la maduración de algunas miofibras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al final de la gestación puede haber una disminución de los movimientos fetales. El polihidramnios es una complicación frecuente debida a la debilidad muscular faríngea del feto y a la incapacidad para deglutir el líquido amniótico.

Al nacer, los lactantes afectados tienen una disminución de masa muscular a nivel de los músculos axiales, de cinturas y distales, así como hipotonía generalizada grave y debilidad muscular difusa. El trabajo respiratorio puede ser ineficaz y puede precisar apoyo ventilatorio. Pueden necesitar soporte

Tabla 626.2 Signos clínicos de la distrofia muscular

DISTROFIA MUSCULAR	FUNCIÓN MOTORA	DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD	ESPINA RÍGIDA	MIOCARDIOPATÍA	COMPROMISO RESPIRATORIO	CURSO DE LA ENFERMEDAD	CK AUMENTADA	OTROS SIGNOS
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO CONGÉNITO								
Distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina	En pacientes con deficiencia de merosina generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	++	Lentamente progresivo	++	Cambios en la sustancia blanca en la RM cerebral
Distrofia muscular congénita y glicosilación anómala de distroglucano (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad músculo-ojo-cerebro, distrofia muscular congénita tipo 1C, etc.)	Generalmente no se logra la deambulación independiente	Miembros superiores > miembros inferiores	–	Infrecuente	+	Lentamente progresivo	++	Cambios estructurales cerebrales frecuentes
Distrofia muscular congénita con síndrome de espina rígida tipo 1 (SEPN1)	Deambulación lograda	Músculos axiales > extremidades	++	–	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorio > signos motores	N o +	Escoliosis
Síndrome de Ullrich	Deambulación lograda en ~50%, pero perdida hacia la mitad de la 2.ª década	Proximal y axial	++	–	Insuficiencia respiratoria precoz	Progresión de síntomas respiratorios y de signos motores	N o +	Laxitud distal
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO PRECOZ A INICIO INFANTIL								
Distrofia muscular de Duchenne	Deambulación independiente lograda pero perdida antes de los 13 años	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardiacos y respiratorios	++	Retraso mental en el 30%
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de lamina AC (tipo 2)	Deambulación lograda en todos los casos excepto en casos raros de inicio congénito	Escapuloperoneal (patrón B)	++	++	En la edad adulta en la forma típica, aunque también en la infancia (variantes congénitas)	Lentamente progresivo	+ (+)	Asociación frecuente con lipodistrofia tipo Dunningham
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de lamina AC (tipo 1B)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	+	++	En la edad adulta	Progresión de signos cardiacos > signos motores	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de calpaína (tipo 2A)	Deambulación lograda	Proximal > distal (patrón A)	+	–	Infrecuente	Progresión lenta	++	Ninguno
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO INFANTIL Y EN LA EDAD ADULTA								
Distrofia muscular de Becker	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	Infrecuente	Progresivo con variabilidad sustancial	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de sarcoglucano (tipos 2C, 2D, 2E, 2F)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 2.ª década	Proximal > distal (patrón A)	–	++	++	Progresión de signos motores, cardiacos y respiratorios	++	Ninguno

Distrofia muscular de cinturas con glicosilación anómala de distroglucano (tipos 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Proximal > distal (patrón A)	–	++	+ (+)	Progresivo	++	Retraso mental señalado en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de disferlina (tipo 2B)	Deambulación independiente siempre lograda	Patrones A y E	–	–	–	Progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de teletonina (tipo 2G)	Deambulación independiente lograda, generalmente perdida en la 4.ª década	Proximal > distal (patrón A); en algunos patrón B	–	+	+	Progresivo en la edad adulta	+ (+)	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de titina (tipo 2J)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A), aunque también patrón E	–	–	–	Aproximadamente la mitad pierden la deambulación en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia facioescapulohumeral	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Patrón D	–	–	Raro y leve	Lentamente progresivo	N o +	Sordera neurosensorial y degeneración retiniana
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss con deficiencia de merina (tipo 1)	Deambulación independiente lograda, progresión variable	Escapuloperoneal (patrón B)	+	++	Infrecuente	Progresión de signos cardiacos > signos motores	+ (+)	Ninguno
DISTROFIA MUSCULAR DE INICIO EN EL ADULTO								
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de anoctamina (tipo 2L)	Inicio en la edad adulta, proporción varones:mujeres de 8:1	Principalmente extremidades inferiores patrón A, raramente patrón E	–	–	–	Lentamente progresivo en la edad adulta	++	Ninguno
Distrofia muscular de cinturas tipo 1A (miotilina)	Deambulación independiente lograda	Proximal > distal (patrón A)	–	–	–	En general, lentamente progresivo en la edad adulta	+	Disartria en algunos casos
Distrofia muscular de cinturas con deficiencia de caveolina (tipo 1C)	Deambulación independiente lograda; puede verse ondulación antes de la debilidad	Proximal y distal	–	+	–	Lentamente progresivo, variable	++	Calambres, ondulación, contracturas repetidas inducidas por la percusión

–, ausente; +, leve; ++, grave; +(+), variable; CK, creatina cinasa; N, normal.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013, Table 2.

Tabla 626.3 Afectación cardiaca en las distrofias musculares

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
Distrofia muscular de Duchenne	Miocardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida después de los 10 años de edad	Miocardiopatía dilatada en casi todos los pacientes hacia los 18 años. Arritmias ventriculares en pacientes más mayores	Insuficiencia cardiaca congestiva o muerte súbita en el 20% de los pacientes, aunque la contribución cardiaca en la muerte de pacientes ventilados está ahora bien establecida	Ecocardiografía cada 2 años en la 1.ª década de vida y anualmente después de los 10 años (o más frecuentemente si se identifican anomalías)
Distrofia muscular de Becker	Miocardiopatía dilatada, generalmente después de los 10 años de edad	Presente en el 40% de los pacientes mayores de 18 años y en más del 80% de los mayores de 40 años. La mayoría de los pacientes desarrollan una miocardiopatía dilatada seguida de arritmias ventriculares	Se estima que hasta el 50% de los casos fallecen por insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Comunicados trasplantes cardiacos	Ecocardiografía al menos cada 5 años
Distrofia miotónica	Pueden producirse alteraciones cardiacas tan pronto como en la 2.ª década de vida	Se producen déficits de conducción en alrededor del 65% de los pacientes adultos	20-30% de los pacientes; media de 54 años. Muerte súbita producida principalmente por bloqueos de conducción, aunque las taquiarritmias ventriculares son también una causa posible de muerte	ECG anualmente. Monitorización Holter recomendada en pacientes con alteraciones ECG para detectar bloqueos de conducción y arritmias asintomáticos
DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS				
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada al X (tipo 1)	Trastornos de la conducción generalmente en la 2.ª década	Podría estar afectado el miocardio ventricular, lo que da lugar a una dilatación ventricular leve y a una función sistólica entre normal y baja	La muerte súbita es con diferencia la causa de muerte más frecuente y puede ser tremendamente impredecible	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un marcapasos si se desarrolla enfermedad de nodo sinusal o de nodo auriculoventricular. Puede necesitarse un desfibrilador en algunos pacientes
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 y distrofia muscular de cinturas 1B	Patología de conducción e insuficiencia cardiaca	Arritmias (bradicardia sinusal, bloqueo de conducción auriculoventricular o arritmias auriculares) presentes en el 92% de pacientes mayores de 30 años	También se ha comunicado muerte súbita en pacientes con marcapasos. En raras ocasiones, también se ha comunicado muerte con desfibrilador. Insuficiencia cardiaca. Se han comunicado trasplantes cardiacos	Están indicados ECG y la monitorización Holter anual. Debería considerarse la implantación de un desfibrilador, ya que el marcapasos no tiene un efecto sustancial sobre la mortalidad
DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS				
Sarcoglucanopatías	Alteraciones ECG y/o ecocardiográficas comunicadas en el 20-30% de los pacientes (especialmente las variantes β y δ; menos común en la variante α)	Puede aparecer miocardiopatía dilatada grave y arritmias ventriculares letales en pacientes con distrofia similar a la distrofia muscular de Duchenne	Normalmente por insuficiencia cardiaca. Se han comunicado trasplantes cardiacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 2I	Se ha comunicado afectación cardiaca en el 29-62% de las distrofias musculares de cinturas tipo 2I. Puede comenzar una miocardiopatía dilatada en la adolescencia	Insuficiencia cardiaca sintomática a lo largo del tiempo, a una media de edad de 38 años (rango: 18-58 años)	Insuficiencia cardiaca. Se han comunicado trasplantes cardiacos	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular de cinturas tipo 1E	Miocardiopatías dilatada, restrictiva e hipertrófica y arritmias. En algunos pacientes, la afectación cardiaca puede preceder a la debilidad muscular	Signos cardiacos mayores, como bloqueo auriculoventricular, pueden ser el síntoma de presentación o suceder dentro de la década de inicio de la debilidad muscular	Complicaciones cardiacas que amenazan la vida en aproximadamente el 50% de los pacientes, a una media de edad de 40 años, incluidas muerte súbita, insuficiencia cardiaca terminal, bloqueo auriculoventricular y síncope	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

Tabla 626.3 Afectación cardiaca en las distrofias musculares *(cont.)*

DISTROFIA MUSCULAR	INICIO Y PRIMEROS SIGNOS	PROGRESIÓN	MUERTE CARDIACA	VIGILANCIA
DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA				
Distrofia muscular congénita tipo 1A	Comunicaciones ocasionales de una función sistólica ventricular izquierda reducida	No bien caracterizada	Rara por insuficiencia cardiaca	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita de Fukuyama	Puede desarrollarse en la 2.ª década disfunción sistólica ventricular izquierda	Insuficiencia cardiaca sintomática a lo largo del tiempo	Puede producirse la muerte por insuficiencia cardiaca congestiva a la edad de 20 años	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular congénita tipo 1C	Miocardiopatía dilatada comunicada en niños pequeños	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones
Distrofia muscular facioescapulohumeral	Infrecuente	No bien caracterizada	No comunicada	No existen cuidados estándar basados en la evidencia, aunque los expertos han dado recomendaciones

ECG, electrocardiograma.
De Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies, *Lancet* 381:845-858, 2013, Table 3.

Tabla 626.4 Miopatías que desarrollan arritmias ventriculares o muerte súbita cardiaca

MIOPATÍAS	ARRITMIAS	MUERTE SÚBITA CARDIACA
DMD, XL-EDMD, MD1, MD2, canalopatía-RyR, MP mitocondrial, FAOD, VLCAD, enfermedad de Danon	TV	R
DMB	TV por reentrada	R
Laminopatías	TV, fibrilación ventricular	R
FSH, parálisis periódica hipopotasémica	TV	Nr
MFM	TV no sostenida	R
Desminopatía, MELAS	TV sostenida	R
NARP, PEO	TV no sostenida	Nr
KSS	Torsades de pointes	R
Déficit de CPT-II	Parada cardiaca	R
Síndrome de Barth	Arritmias ventriculares	R

CPT, carnitina palmitil transferasa; DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; FSH, distrofia muscular facioescapulohumeral; MD1, MD2, distrofia miotónica; MELAS, encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidente cerebrovascular; MFM, miopatía miofibrilar; MP, miopatía; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; Nr, no informado; PEO, oftalmoplejía externa progresiva; R, informado; XL-EDMD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss.
Modificada de Finsterer J, Stollberger C, Keller H: Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies, *J Electrocardiol* 45: 376-384, 2012, Table 5.

nutricional por la debilidad de los músculos de la succión y la deglución. Con frecuencia presentan criptorquidia. Hay debilidad de la musculatura facial, pero estos lactantes no presentan la facies característica de la distrofia miotónica. La ptosis palpebral puede ser un signo prominente. En algún caso se observa oftalmoplejía. El paladar puede ser ojival. La lengua es delgada, pero no se observan fasciculaciones. Los reflejos de estiramiento muscular son débiles o están abolidos.

La miopatía miotubular no se asocia a miocardiopatía (las fibras musculares cardiacas maduras normalmente tienen núcleos centrales), pero se ha publicado un caso de bloqueo AV completo sin miocardiopatía en un paciente con miopatía miotubular ligada al X confirmada. No se asocian anomalías congénitas del sistema nervioso central (SNC) ni de otros sistemas. Se ha publicado el caso de un único paciente con demencia progresiva que tenía una mutación que eliminaba la señal de inicio del exón 2. Ahora se conocen también pacientes con síntomas mucho más leves o de inicio a una edad mucho más tardía con mutaciones del mismo gen. Algunos de estos son portadores *manifiestos*.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son normales. El electromiograma no muestra signos de denervación; suele ser normal, pero puede mostrar mínimas alteraciones miopáticas inespecíficas en los primeros meses de vida. La velocidad de conducción nerviosa puede estar disminuida, pero habitualmente es normal. El electrocardiograma es normal. No se observa cardiomegalia en la radiografía de tórax; las costillas pueden ser delgadas.

DIAGNÓSTICO

Si hay una sospecha diagnóstica importante debido a la presentación clínica, especialmente si el diagnóstico se confirmó en un hermano, pueden realizarse estudios genéticos en el periodo neonatal. En la mayoría de los casos, el diagnóstico no es tan evidente, aunque los hallazgos de la biopsia muscular son diagnósticos desde el nacimiento, incluso en los prematuros. Más del 90% de las fibras musculares son pequeñas y tienen núcleos vesiculares grandes situados en una sola fila central. Los espacios entre los núcleos están ocupados por sarcoplasma que contiene mitocondrias. Las tinciones histoquímicas para la actividad enzimática oxidativa y el glucógeno revelan una distribución central, como en los miotúbulos fetales. El cilindro de miofibrillas muestra una diferenciación histoquímica madura con las tinciones de adenosina trifosfatasa. El tejido conjuntivo de los husos musculares, los vasos sanguíneos, los nervios intramusculares y las placas motoras terminales es maduro. Las características ultraestructurales de la miopatía miotubular neonatal, excepto las que definen la enfermedad, también son maduras. La microscopia electrónica muestra tríadas desorganizadas y pérdida focal de miofilamentos. La vimentina y la desmina muestran una intensa inmunorreactividad en las fibras musculares en la miopatía miotubular, que no se observa en el músculo de un recién nacido normal a término. Varias miotubularinas están presentes en las plaquetas circulantes y pueden ser una simple prueba de detección no invasiva en pacientes con sospecha de esta enfermedad. Se dispone del marcador genético molecular en sangre, que es útil tanto para confirmar el diagnóstico como para realizar el diagnóstico prenatal si hay una fuerte sospecha debida a los antecedentes familiares.

El diagnóstico prenatal por amniocentesis es posible en aquellos fetos con alta sospecha. El diagnóstico diferencial con otras formas de miopatía congénita está recogido en la tabla 626.5.

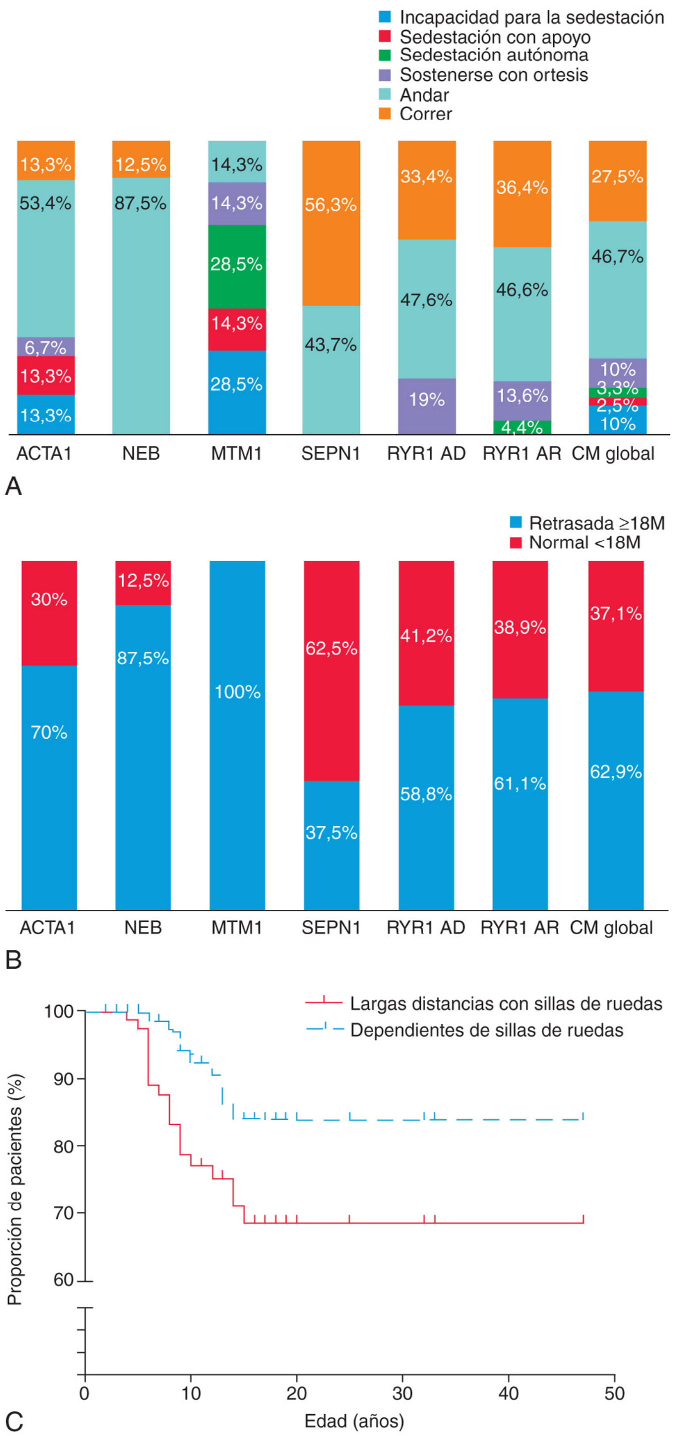

Fig. 626.1 Habilidades motoras. **A**, Capacidad motora máxima: todos los pacientes con mutaciones *SEPN1* y *NEB* caminaron de forma independiente, mientras que la capacidad motora fue más variable con otros antecedentes genéticos. **B**, Edad de deambulación: la mayoría de los pacientes ambulatorios caminaron tarde (39,3%) o en el límite superior de lo normal, a los 18 meses (23,6%). En el último seguimiento, el 3,2% eran menores de 18 meses. **C**, Curva de Kaplan-Meier que muestra el uso de sillas de ruedas en pacientes que alcanzaron deambulación independiente: 20 de 89 (22,5%) comenzaron con una silla de ruedas manual para largas distancias, mientras que se observó un mayor deterioro del rendimiento motor en 8 de 20, que se convirtieron en dependientes de sillas de ruedas. ACTA1, músculo esquelético α-actina; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; MTM1, miotubularina; NEB, nebulina; RYR1, receptor de rianodina tipo 1; SEPN1, selenoproteína N. *(De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies,* Neurology *84:28-35, 2015. Fig. 3.)*

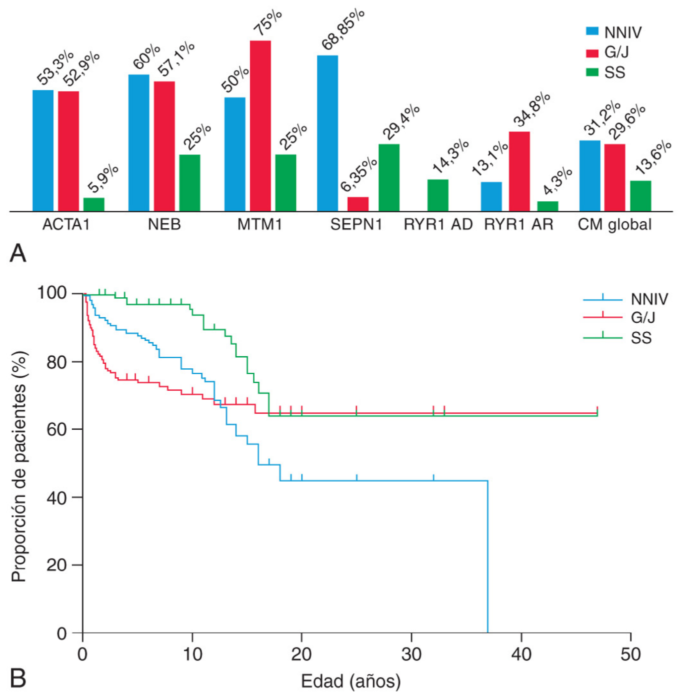

Fig. 626.2 Procedimientos respiratorios, de alimentación y ortopédicos. **A**, Prevalencia de NNIV, G/J y SS según los antecedentes genéticos: en general, aproximadamente un tercio de los casos requirieron NNIV y G/J. Solo una minoría de los casos requirió cirugía de escoliosis. **B**, Curvas de Kaplan-Meier que muestran ventilación, G/J y pacientes sin SS: NNIV se inició a una edad media de 8,53 años, mientras que G/J se colocó antes, a una edad media de 2,74 años, generalmente dentro del primer año. SS se realizó a una edad media de 12,0 años. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CM, miopatía congénita; G/J, gastrostomía/yeyunostomía; NNIV, ventilación nocturna no invasiva; SS, cirugía de escoliosis. *(De Colombo I, Scoto M, Manzur AY, et al: Congenital myopathies,* Neurology *84:28-35, 2015, Fig. 4.)*

GENÉTICA

Al menos hay cinco genes implicados en este trastorno y representan aproximadamente el 80% de los pacientes. Estos incluyen mutaciones de la miotubularina (gen *MTM1*) con manifestaciones graves ligadas al X; de la dinamina 2 *(DNM2)*, de aparición autosómica dominante o esporádica; mutaciones de la anfifisina 2 *(BIN1)* y de la titina *(TTN)* con una herencia autosómica recesiva, y del receptor 1 de la rianodina *(RYR1)*, de aparición autosómica recesiva o esporádica.

La *herencia recesiva ligada al cromosoma X* es el rasgo más común en esta enfermedad cuando afecta a varones. Las madres de los lactantes afectados están clínicamente asintomáticas, pero en su biopsia muscular se pueden encontrar mínimas alteraciones. Mediante ligamiento genético en el cromosoma X se ha localizado la enfermedad en el locus Xq28, un locus diferente al del gen Xp21 de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha identificado una deleción en el gen responsable *MTM1*. Este codifica una proteína denominada miotubularina. Este gen pertenece a una familia de genes similares que codifican varios tipos de fosfatidilinositol-3-fosfatasas, enzimáticamente activas e inactivas, que forman dímeros. *MTM1*, dinamina y anfifisina 2 se localizan en la pared del túbulo T en tríadas. Esta región crucial es donde el potencial de acción libera una señal al receptor de rianodina para liberar calcio. La patogenia se debe a alteraciones en la regulación de la actividad enzimática y en la unión a otras proteínas, inducida por interacciones de los dímeros. Aunque está implicado un único gen, cinco mutaciones puntuales diferentes y muchos alelos diferentes, así como duplicaciones extensas, pueden producir la misma enfermedad clínica. Las mutaciones de la proteína dinamina 2 producen una forma autosómica dominante de miopatía centronuclear y pueden representar más de la mitad de todos los pacientes con miopatía centronuclear, aunque estos casos habitualmente son leves y pueden no manifestarse clínicamente hasta la vida adulta como una debilidad lentamente progresiva y una seudohipertrofia muscular generalizada.

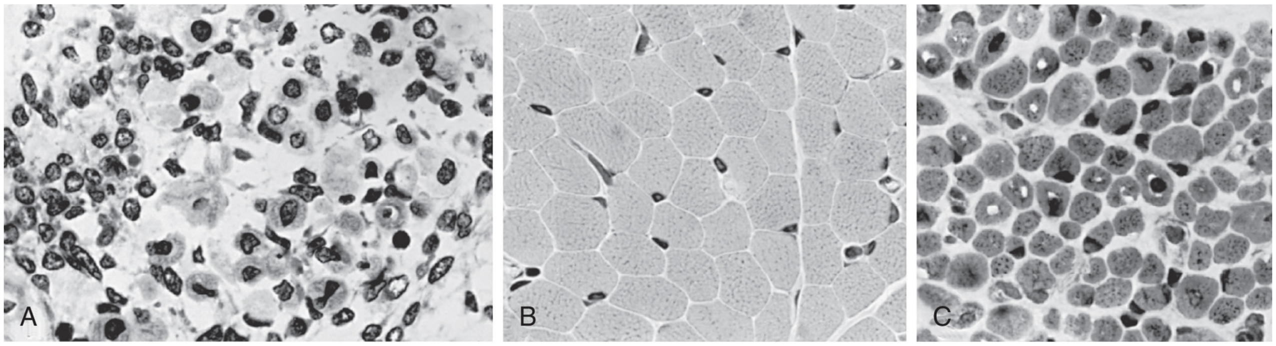

Fig. 626.3 Sección transversal del músculo de un feto humano de 14 semanas **(A),** un recién nacido a término normal **(B)** y un recién nacido a término con una miopatía miotubular recesiva ligada al cromosoma X **(C).** Las miofibras tienen un núcleo central grande en el feto y en la miopatía miotubular, y los núcleos se encuentran en la periferia de la fibra muscular tanto en el recién nacido a término como en el adulto (hematoxilina-eosina, ×500).

Tabla 626.5 Miopatías congénitas específicas: signos clínicos distintivos

MIOPATÍA	HIPOTONÍA NEONATAL Y DEBILIDAD	FORMA GRAVE CON MUERTE NEONATAL	DEBILIDAD FACIAL	PTOSIS	DEBILIDAD MUSCULAR EXTRAOCULAR
Enfermedad con núcleos centrales	+	0	±	0	0
Miopatía nemalínica	+	+	+	0	0
Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)	+	+	+	+	+
Desproporción congénita del tipo de fibras	+	±	±	0	+

+, signo frecuente; ±, signo variable; 0, no característico.
De Volpe JJ: *Neurology of the newborn,* ed 5, Philadelphia, 2008, Elsevier Saunders, p. 820.

También se conocen otras formas de miopatía centronuclear menos frecuentes; algunas son autosómicas recesivas y afectan a ambos sexos, y otras, de carácter esporádico de causa genética desconocida. Las formas recesivas a veces se dividen en una forma de inicio precoz con o sin oftalmoplejía y una forma de inicio tardío sin oftalmoplejía.

TRATAMIENTO

En la actualidad solo se dispone de tratamiento de soporte y paliativo. La escoliosis progresiva puede tratarse mediante una amplia fusión posterior. Los estudios genéticos y neuropatológicos de la miopatía centronuclear (miotubular) ligada al X han conducido a una terapia génica eficaz en ratones y en perros: los animales son más ambulantes y mejoran la debilidad, y la terapia génica da como resultado la expresión a largo plazo del transgén miotubularina con un rendimiento muscular y función neurológica normal en ausencia de patología muscular. Se están realizando ensayos en humanos de la terapia génica para la miopatía centronuclear ligada al cromosoma X.

PRONÓSTICO

Cerca del 75% de los neonatos con afectación grave de la enfermedad ligada al X fallecen en las primeras semanas o pocos meses de vida. Los que sobreviven no presentan una evolución progresiva, pero tienen incapacidades físicas, raras veces caminan y presentan hipotonía grave. Las formas de comienzo tardío y especialmente las autosómicas dominantes tienen un pronóstico mucho mejor, a menudo con una debilidad estática leve. El tratamiento mediante terapia génica puede cambiar drásticamente este pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.2 Desproporción congénita del tipo de fibras musculares

Harvey B. Sarnat

La desproporción congénita del tipo de fibras musculares (DCTFM) se presenta como una miopatía congénita aislada, aunque también se desarrolla asociada a diversos trastornos no relacionados, como la miopatía nemalínica y la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), que aparece en una fase temprana de la enfermedad antes de manifestarse la neuropatía, la distrofia muscular congénita con deficiencia de merosina (ocasionalmente), la hipoplasia cerebelosa y otras malformaciones cerebrales, el síndrome alcohólico fetal, algunas glucogenosis, el déficit múltiple de sulfatasa, el síndrome de Lowe, la miopatía de espina rígida y algunos casos infantiles de distrofia miotónica congénita. Por tanto, la DCTFM debe considerarse un síndrome. Se han confirmado varias mutaciones genéticas específicas, incluidas *TPM2, TPM3, MYH7, ACTA1 y LMNA*.

PATOGENIA

La asociación de la DCTFM con hipoplasia cerebelosa sugiere que la patogenia puede deberse a una influencia suprasegmentaria anormal sobre la unidad motora en desarrollo durante la fase de diferenciación histoquímica del músculo entre las 20 y las 28 semanas de gestación. El tipo de fibras musculares y su crecimiento están determinados por la inervación y pueden mutar incluso en los adultos. Aunque la DCTFM realmente no se corresponde con ningún estadio normal del desarrollo, parece ser un trastorno embrionario de la diferenciación y el crecimiento del tipo de fibras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como proceso aislado, no asociado a otras enfermedades, la DCTFM es habitualmente un trastorno *no progresivo* que se manifiesta al nacer. Los pacientes presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada, pero la debilidad generalmente no es grave. Un 25% de los pacientes pueden tener *contracturas* al nacimiento. Es habitual que el lactante tarde en conseguir el control cefálico y que presente un retraso del desarrollo motor. La marcha libre generalmente se consigue entre los 18 y los 24 meses. Debido a la hipotonía, puede producirse subluxación de las caderas. La masa muscular está disminuida. La atrofia muscular y la hipotonía son desproporcionadas en relación con la debilidad muscular y el niño puede tener más fuerza de la que se espera durante la exploración. La miocardiopatía es una complicación rara. La debilidad respiratoria generalmente es leve, pero puede demostrarse en el 30% de los recién nacidos y los lactantes pequeños. La disfagia es poco frecuente, excepto si la DCTFM es secundaria a distrofia miotónica, miopatía nemalínica o una enfermedad metabólica sistémica con encefalopatía añadida.

La facies de los niños con DCTFM con frecuencia hace sospechar el diagnóstico, sobre todo cuando el niño es derivado para valorar un retraso del desarrollo e hipotonía. El cráneo es dolicocéfalo y existe debilidad muscular facial. El paladar generalmente es muy ojival. Los músculos del tronco y las extremidades son hipotróficos. El fenotipo es muy similar al de la miopatía nemalínica, que también puede asociar una DCTFM como parte del fenotipo clínico. Los pacientes no refieren mialgias. La evolución clínica generalmente no es progresiva o solo lentamente progresiva a menos que esté asociada con otras miopatías congénitas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados de la CK sérica, el electrocardiograma, el estudio electromiográfico y la velocidad de conducción nerviosa son normales en la DCTFM aislada. Cuando se asocian otras enfermedades, las pruebas de laboratorio mostrarán las características específicas de dichos trastornos. Los estudios genéticos específicos están indicados si hay antecedentes familiares.

DIAGNÓSTICO

La DCTFM se diagnostica mediante una biopsia muscular que muestra una desproporción tanto en el tamaño como en el cociente relativo del tipo histoquímico de fibras: las fibras tipo I son uniformemente pequeñas y más numerosas que las fibras tipo II, que son hipertróficas. No se observa degeneración de las fibras musculares ni otras alteraciones miopáticas. La biopsia es diagnóstica al nacer. La tabla 626.5 enumera las características que distinguen la DCTFM de otras miopatías congénitas. La atrofia selectiva o incluso la hipoplasia de miofibras de tipo II no son DCTFM, aunque a veces se han etiquetado como *DCTFM inversa*.

GENÉTICA

Muchos casos de DCTFM simple son esporádicos, aunque en algunas familias está bien documentada una herencia autosómica recesiva y en otras se sospecha un rasgo autosómico dominante. Las formas hereditarias tienen una base genética heterogénea. Se ha documentado una mutación en el gen del receptor de la insulina en el locus 19p13.2. Se ha visto una translocación, t(10;17) en una familia. También se ha descrito transmisión ligada al cromosoma X en el locus Xp23.12-p11.4 y en el locus Xq13.1-q22.1. Las mutaciones del gen *LMNA* producen DCTFM familiar, claramente una mutación de la línea germinal con transmisión autosómica mendeliana. En tres familias diferentes con DCTFM se ha demostrado una mutación de cambio de sentido en heterocigosis en el gen de la α-actina del músculo esquelético *(ACTA1),* pero es posible que este defecto genético ocurra en una minoría de casos; la alteración genética más frecuentemente encontrada son las mutaciones en *TPM3* o *TPM2*. Las duplicaciones extensas del gen *TPM3* pueden producir una DCTFM. Las mutaciones de novo en *MYH7* conducen a la omisión de exón. En la DCTFM asociada con hipoplasia cerebelosa, el efecto epigenético se produce sobre el desarrollo del cerebelo, y la expresión muscular es secundaria.

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento farmacológico. La fisioterapia puede ser útil en algunos pacientes para reforzar los músculos que no se ejercitan lo suficiente con las actividades diarias. Las contracturas congénitas leves con frecuencia responden bien a ejercicios suaves que aumenten la amplitud de movimiento, y raramente requieren yesos o cirugía. La relativa rareza de las miopatías congénitas de inicio temprano, como la DCTFM, y la diversidad del genotipo dificultan las terapias genéticas específicas, pero la identificación de mecanismos moleculares específicos y nuevas estrategias de modificación genética son una base para la terapia futura.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.3 Miopatía nemalínica

Goknur Haliloglu

Los cuerpos nemalínicos (bastones; nemalínico deriva del griego *nema,* que significa «filamento») son estructuras anormales similares a inclusiones en forma de bastón en las fibras musculares. Son difíciles de demostrar en la histología con la tinción convencional de hematoxilina-eosina, pero se observan fácilmente con tinciones especiales. No son cuerpos de inclusión extraños, sino un exceso de material de las bandas Z, con una ultraestructura similar a la de estas bandas (fig. 626.4). Químicamente, los bastones están compuestos

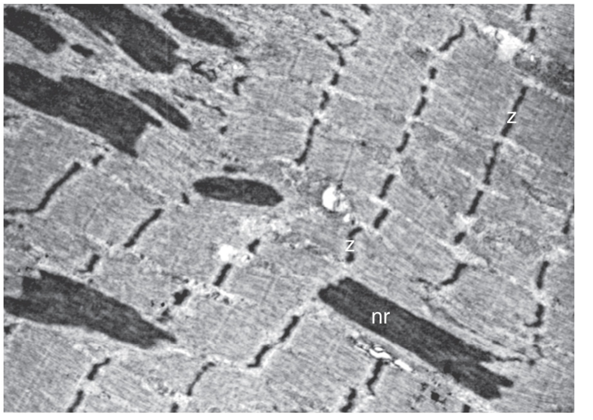

Fig. 626.4 Microfotografía electrónica de un músculo del paciente mostrado en la figura 626.6. Se observan los cuerpos nemalínicos *(nr)* en muchas miofibrillas. Son idénticos en composición a las bandas Z normales *(z)* (×6.000).

por actina, α-actinina, tropomiosina 3 y la proteína nebulina. La formación de los cuerpos nemalínicos puede constituir una reacción inusual de las fibras musculares a una lesión específica, porque estas estructuras en bastón raramente se han encontrado en otras enfermedades. Son muy abundantes en la miopatía congénita conocida como *enfermedad nemalínica*. La mayor parte de los bastones se encuentran en el interior de las miofibrillas, pero en ocasiones se observan bastones intranucleares mediante microscopia electrónica. Se observan bastones intranucleares fundamentalmente en neonatos con debilidad grave, normalmente indican mutaciones de *ACTA1* y pueden coexistir con los bastones citoplasmáticos más habituales. La miopatía nemalínica producida por mutaciones de *ACTA1* es una dentro del espectro de las actinopatías.

Las mutaciones en la tropomiosina 2 *(TPM2)* pueden producir una miopatía congénita *relacionada* con la miopatía nemalínica, denominada miopatía en casquete, en la cual se observan focalmente en la periferia de las fibras acúmulos de miofilamentos distorsionados. Pueden coexistir con cuerpos nemalínicos miofibrilares. Se demuestra un mosaicismo somático en la miopatía nemalínica relacionada con *TPM2* con estructuras en casquete.

Las mutaciones en los genes Kelch BTB específicos del músculo *(KBTBD13, KLHL40, KLHL41)* causan miopatía nemalínica con posibles características en la biopsia muscular. Las mutaciones autosómicas dominantes *KBTBD13* se identifican en familias con miopatía y núcleos de nemalina. Las mutaciones autosómicas recesivas *KLHL40* y *KLHL41* se describen en la miopatía nemalínica de inicio temprano grave con fenotipos de acinesia fetal y fracturas congénitas (v. cap. 626.10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se conocen formas prenatales, neonatales, infantiles, juveniles y de inicio en la edad adulta de la enfermedad. Hay un grado muy variable de debilidad muscular, que va desde presentaciones dentro del espectro de *acinesia fetal* hasta adultos levemente afectados. Todas las características definitorias de las miopatías congénitas pueden ocurrir en diferentes contextos; aunque no existe una correlación clara entre genotipo y fenotipo, puede haber indicios clínicos de mutaciones específicas. Las formas prenatales y neonatales son graves y generalmente fatales por fallo respiratorio desde el nacimiento. La forma infantil se caracteriza por hipotonía y debilidad generalizadas, puede cursar con afectación de la musculatura bulbar y respiratoria y las masas musculares son muy hipotróficas (fig. 626.5). El cráneo es dolicocéfalo y el paladar muy ojival o incluso hendido. Los músculos de la mandíbula pueden estar demasiado débiles para mantener la boca cerrada (fig. 626.6). La madre puede referir disminución de movimientos fetales durante la gestación, y los neonatos pueden sufrir hipoxia y disfagia; en ocasiones presentan artrogriposis (v. cap. 626.10). Los niños con las formas neonatal grave e infantil de miopatía nemalínica tienen una facies y un fenotipo que pueden ser indistinguibles de los de la *distrofia miotónica neonatal,* pero sus madres no tienen alteraciones fenotípicas faciales.

En la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*, que es la forma más común, los pacientes generalmente debutan en la infancia o la niñez, y hay una afectación axial y bulbar desproporcionada en comparación con la debilidad de las extremidades. A pesar de preservar la deambulación, la escoliosis y la afectación respiratoria son generalizadas. La afectación muscular distal puede ser una característica de presentación en algunos pacientes. La miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* suele ser grave, y

Fig. 626.5 Espalda de una niña de 13 años de edad con la forma juvenil de la miopatía nemalínica. Los músculos paraespinales están muy hipotróficos y la escápula alada es evidente. La masa muscular de las extremidades también está muy disminuida tanto proximal como distalmente.

Fig. 626.6 Forma infantil de la miopatía nemalínica en un niño de 6 años de edad. La debilidad facial y la atrofia muscular generalizada son graves. La cabeza es dolicocéfala. La boca generalmente está abierta debido a que los maseteros son tan débiles que solo pueden mantener la mandíbula elevada contra la gravedad unos segundos.

los fenotipos adicionales incluyen: 1) debilidad escapuloperoneal y distal progresiva en una única familia grande con herencia autosómica dominante, lo que demuestra atrofia muscular sin cuerpos nemalínicos; 2) una presentación congénita grave con características miofibrilares en la biopsia muscular; 3) fenotipo LGMD; 4) distrofia muscular congénita autosómica recesiva con una columna rígida, y 5) miopatía de cuerpos de cebra. La miocardiopatía no es una característica de la miopatía nemalínica relacionada con *NEB*; sin embargo, se ha informado en alguna rara ocasión en pacientes con mutaciones *ACTA1*.

La *forma juvenil* es la más leve y no se asocia con fallo respiratorio, pero el fenotipo, incluida la afectación facial, es similar. Las presentaciones de *inicio en edad adulta* son en forma de debilidad proximal lentamente progresiva con afectación axial y, aunque no son sintomáticas en la infancia y la adolescencia, estos pacientes informan retrospectivamente de dificultades con actividades deportivas en la infancia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK es normal o discretamente elevado. La biopsia muscular es diagnóstica. Además de los cuerpos nemalínicos característicos, también muestra una DCTFM o al menos un predominio de las fibras tipo I. En algunos pacientes se observan uniformemente fibras tipo I con pocas o ninguna fibra tipo II. En algún caso grave con síntomas progresivos se ha encontrado degeneración miofibrilar focal y un incremento de las enzimas lisosómicas. La presencia de cuerpos nemalínicos intranucleares, demostrables mediante microscopia electrónica, se correlaciona con manifestaciones clínicas más graves. Las características distintivas patológicas potenciales de las mutaciones de *KLHL40* son los cuerpos miliares y las mutaciones de leimodina 3 *(LMOD3)*; estos últimos son una franja de filamentos delgados que irradian de los cuerpos de nemalina y cuerpos de nemalina emparejados interconectados por filamentos delgados. Dado que se pueden encontrar cuerpos nemalínicos en otras miopatías, su presencia en la biopsia muscular no es patognomónica en ausencia de manifestaciones clínicas que apoyen el diagnóstico. La **miopatía nemalínica esporádica de inicio tardío (MNEIT)** se puede asociar con una gammapatía monoclonal, infección por VIH y varios trastornos autoinmunes, y debe diferenciarse de las causas genéticas porque es una condición potencialmente tratable.

GENÉTICA

Pueden darse formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y dominantes ligadas al X en mujeres. La miopatía nemalínica puede ser producida por mutaciones en al menos 10 genes, incluidos *ACTA1* (α-actina del músculo esquelético), *NEB* (nebulina), *TPM3* (α-tropomiosina de las fibras lentas), *TPM2* (β-tropomiosina), *CFL2* (cofilina del músculo esquelético), *LMOD3* (leiomodina 3), *KBTBD13* (repeticiones Kelch y dominio BTB conteniendo 13), *KLML40* y *KLML41* (miembros de la familia similar a Kelch). Todos estos genes implicados en la miopatía nemalínica codifican las proteínas que constituyen los filamentos de las miofibrillas o regulan los filamentos finos, organizando y dando estabilidad. En general, las mutaciones recesivas en *NEB* y las mutaciones dominantes de novo en *ACTA1* son más comunes y representan aproximadamente el 50% y el 25% de los casos, respectivamente. La miopatía de nemalina *TNNT1,* conocida por ser específica para las poblaciones de amish, también se identifica en otras poblaciones. Las mutaciones en las proteínas Kelch específicas del músculo son cada vez más reconocidas. La miopatía nemalínica *KBTBD13* se caracteriza por tener una herencia autosómica dominante y variabilidad fenotípica. Las miopatías nemalínicas *KLHL40* y *KLHL41* representan el extremo más grave del espectro clínico, con presentación en el útero, acinesia fetal, artrogriposis, fracturas congénitas y características específicas en las muestras de biopsia muscular (v. cap. 626.10). Las proteínas Kelch-BTB actúan como E3-ubiquitina ligasas y median el recambio proteico. En estudios en animales y en cultivos de células se demostró que *KLHL40* estabiliza la leiomodina 3 (Lmod3) y que la ausencia de *KLHL40* reduce Lmod3 y Neb, lo que se confirmó posteriormente en muestras de biopsias musculares de algunos pacientes con *KLHL40*. Esto condujo a la identificación de mutaciones en el gen que codifica para la leiomodina 3, una proteína especialmente presente en el extremo de los filamentos finos musculares. La miopatía nemalínica *LMOD3* se caracteriza por un fenotipo grave con, nuevamente, posibles características distintivas en las biopsias musculares.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existe cura, y el manejo es principalmente de soporte y sintomático. Los niños que sobreviven generalmente terminan dependiendo de una silla de ruedas y son incapaces de realizar movimientos contra la gravedad. Están afectados los músculos tanto proximales como distales. Puede presentarse *artrogriposis* congénita y pueden ocurrir *fracturas*, lo cual conlleva un peor pronóstico. Puede ser necesario realizar una gastrostomía por la disfagia crónica. Es importante prestar especial atención a la función respiratoria en pacientes con escoliosis y afectación axial para reconocer los signos y síntomas tempranos del **síndrome de hipoventilación nocturna.** En la forma juvenil, los pacientes son capaces de deambular y de realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria. La debilidad muscular generalmente no es progresiva, pero algunos pacientes tienen más dificultades con el tiempo o pueden entrar en una fase de debilidad progresiva. La miocardiopatía es

una complicación infrecuente. La muerte suele sobrevenir por insuficiencia respiratoria, con o sin neumonía asociada.

A partir de datos preclínicos en un modelo de ratón con miopatía por nemalina relacionada con *ACTA1* se han probado una variedad de compuestos y suplementos farmacológicos, incluida la L-tirosina, en cinco pacientes con miopatía con nemalina: se ha sugerido un efecto beneficioso, con fatiga reducida y mejoría del babeo. Los tratamientos dirigidos a la unión neuromuscular son otra opción; un solo paciente con miopatía nemalínica relacionada con *KLHL40* tuvo una respuesta beneficiosa sostenida a la piridostigmina inhibidora de la acetilcolinesterasa, un resultado que corresponde a experiencias en otras miopatías congénitas, principalmente miopatías centronucleares. Los medicamentos dirigidos a los filamentos finos y sus interacciones, los inhibidores de miostatina para promover el crecimiento muscular y la regulación positiva de la α-actina cardiaca en la miopatía nemalínica relacionada con *ACTA1* se están investigando en modelos animales.

Al margen de los recientes avances en el conocimiento de los conceptos fisiopatológicos y en el tratamiento, en familias con un paciente índice y un diagnóstico genético preciso deben plantearse el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

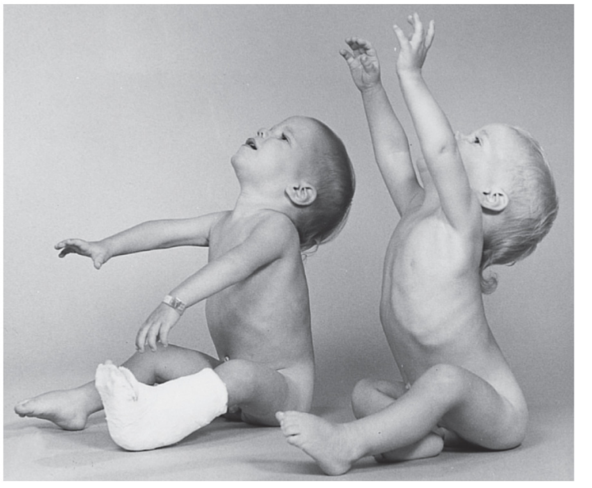

Fig. 626.7 Miopatía de núcleos centrales. Fotografía de gemelos, uno de los cuales tiene la enfermedad. Tenga en cuenta la debilidad de las extremidades superiores proximales. *(De Cohen ME, Duffner PK, Heffner R: Central core disease in one of identical twins,* J Neurol Neurosurg *Psychiatry 41:659-663, 1978.)*

626.4 Miopatías nucleares

Goknur Haliloglu

Las miopatías nucleares son las formas más comunes de miopatías congénitas: *miopatía centronuclear* (MCN), *miopatía multimininuclear* (MmN) y *miopatía central atípica* (MCA). Los núcleos son regiones dentro de las fibras musculares en las que solo se encuentra citoplasma granular amorfo, con ausencia de miofibrillas y orgánulos. Los núcleos carecen de mitocondrias que contienen proteínas sarcoméricas desordenadas. La histoquímica muestra una falta de actividad enzimática de todos los tipos dentro de estos núcleos, así como una ausencia de proteínas contráctiles (actina y miosina) que forman los miofilamentos finos y gruesos. Las áreas longitudinalmente extensas en el área central de miofibra, desprovistas de actividad enzimática oxidativa, representan núcleos centrales, y múltiples áreas más pequeñas de actividad reducida que afectan a segmentos más cortos de miofibra son características de multinúcleos y mininúcleos. En la microscopia electrónica, los núcleos se caracterizan por una estructura sarcomérica anormal, que incluye transmisión en banda Z, desorganización miofibrilar completa y acumulación de material en la banda Z. Aunque en algunas familias se han descrito variantes de núcleos centrales, llamados mininúcleos y multinúcleos, se cree que representan el mismo proceso básico de la enfermedad. Las características patológicas pueden evolucionar, con cambios y alteraciones que se hacen más evidentes con el tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro fenotípico de las miopatías centrales varía de leve a grave. La hipotonía, la laxitud articular, el retraso del desarrollo motor, la debilidad de la cintura escapular o la muscular axial, las complicaciones ortopédicas, como las luxaciones recurrentes de hombro o rotuliana, la luxación o displasia congénita de cadera o las deformidades del pie pueden ser características de su presentación. En niños mayores, la MCN es un diagnóstico diferencial importante de escoliosis toracolumbar progresiva. También hay variabilidad intrafamiliar, con algunos individuos que se presentan solo con rigidez muscular, mialgia por esfuerzo o rabdomiólisis.

La resolución genética de las miopatías centrales ha llevado a presentaciones clínicas específicas de mutaciones y correlaciones fenotipo-genotipo.

Miopatía centronuclear

La miopatía centronuclear (MCN) se asocia más comúnmente con mutaciones del gen de rianodina 1 (*RYR1*), que ha sido descrito como la causa genética predominante de los trastornos neuromusculares no distróficos. Estos trastornos varían desde MCN con herencia autosómica dominante y subgrupos de enfermedad multimininuclear heredada recesivamente (MmN), miopatía centronuclear (MCN) (v. cap. 626.1) y DCTFM (v. cap. 626.2) hasta el rasgo de susceptibilidad a la **hipertermia maligna (HTM).** HTM es un rasgo alélico heredado de forma dominante, descrito como una predisposición farmacogenética a una reacción grave y potencialmente mortal en respuesta a agentes anestésicos halogenados y relajantes musculares despolarizantes. Se sospecha HTM en un individuo con miopatía congénita cuando 1) hay antecedentes familiares positivos de HTM; 2) ha habido dificultades previas con la anestesia, y 3) el paciente tiene una mutación *RYR1* documentada.

La MCN relacionada con la herencia dominante asociada a *RYR1* se caracteriza por debilidad muscular de leve a moderada que se presenta desde la infancia hasta la niñez (fig. 626.7). El espectro clínico varía desde la secuencia de deformación de la acinesia fetal hasta formas adultas más leves. La distribución de la debilidad es típicamente proximal, afectación más marcada en cintura escapular y de musculatura axial. La luxación congénita de la cadera, la escoliosis y la laxitud articular generalizada son comunes. A diferencia de las formas recesivas con un fenotipo clínico más grave, no hay afectación muscular extraocular. La afectación bulbar, respiratoria y cardiaca es poco frecuente. La mialgia puede ser prominente. A excepción de los pacientes con un inicio neonatal grave, la mayoría de los pacientes con MCN logran una deambulación independiente. La MCN tiende a ser estable durante largos periodos, con un posible curso progresivo lento en la edad adulta. La HTM relacionada con *RYR1* es alélica al MCN, y algunos pacientes con MCN también pueden ser susceptibles a la hipertermia maligna. La fig. 626.8 muestra una familia con una mutación recesiva *RYR1* en el paciente índice y su padre asintomático, que porta un gen dominante *RYR1*-HTM. Las características y los fenotipos recientemente identificados debidos a mutaciones *RYR1* se resumen en la tabla 626.6.

Las mutaciones de *RYR1* relacionadas con HTM también se han descrito como una causa común de fenotipos inducidos y episódicos, como la rabdomiólisis por esfuerzo, que representan hasta el 30% de las presentaciones en individuos sanos durante toda la vida (v. cap. 625). Las presentaciones de inicio tardío en la edad adulta resaltan la relevancia de las miopatías congénitas para la práctica neuromuscular en adultos. Se debe considerar un antecedente genético predisponente si los episodios son familiares, recurrentes, fuera de contexto respecto al ejercicio realizado o precedidos por otros síntomas, como calambres, mialgia y debilidad. La rabdomiólisis relacionada con *RYR1* puede ocurrir hasta 72 horas después del ejercicio y puede simular una miositis viral; a diferencia de otras miopatías metabólicas, el ayuno no parece ser un factor desencadenante.

Debido a la expresión de receptores de rianodina diferentes a los del músculo esquelético estriado, se reconocen las *presentaciones musculares no esqueléticas de miopatías relacionadas con RYR1*. Se describen *anomalías hemorrágicas leves* en pacientes con hipertermia maligna que portan mutaciones *RYR1* de ganancia de función al alterar la función de las células del músculo liso vascular. Un defecto hemorrágico en un modelo animal y en un paciente se revirtió mediante tratamiento con el antagonista de RyR1 dantroleno, lo que sugiere un papel terapéutico para los trastornos hemorrágicos relacionados con *RYR1* y, potencialmente, para otros trastornos hemorrágicos, también. Otro fenotipo observado es la grave afectación del SNC en un adolescente que sufrió un episodio de

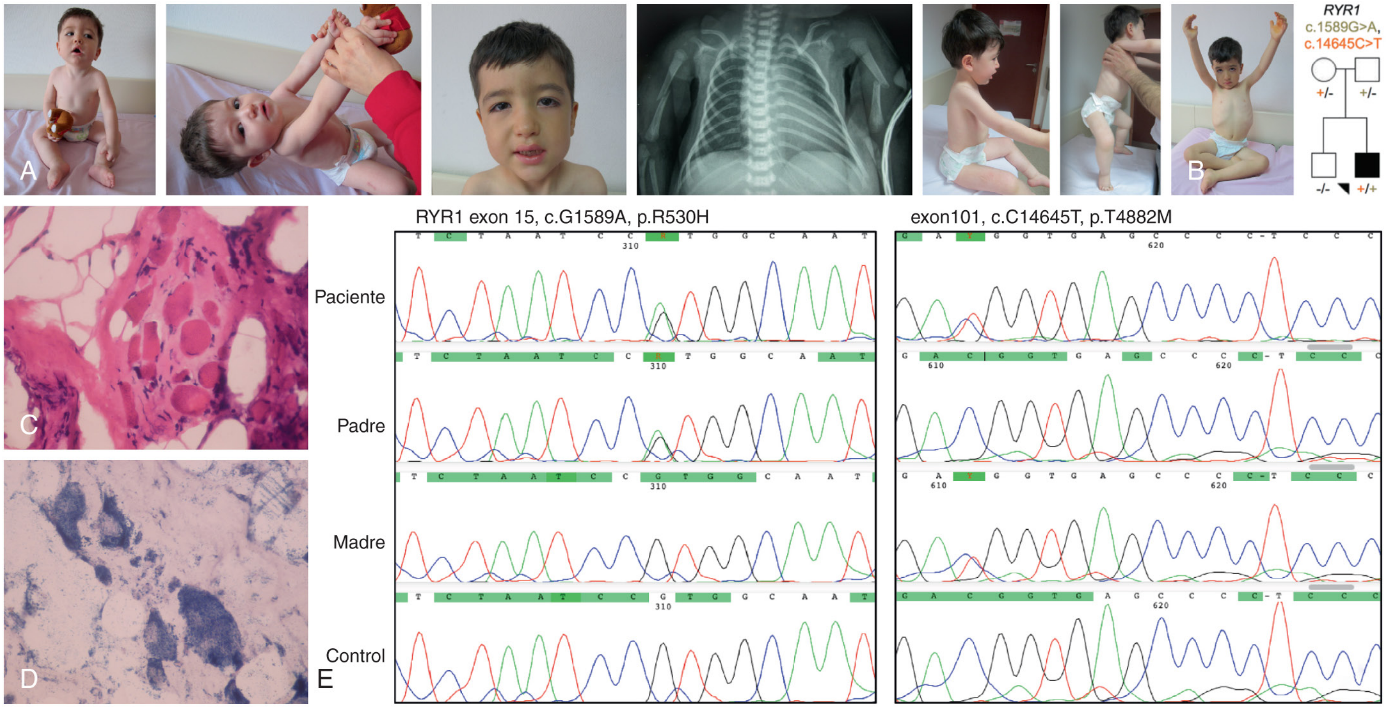

Fig. 626.8 Paciente índice que presenta retraso del desarrollo e hipotonía a la edad de 19 meses. Tenga en cuenta las fracturas bilaterales del húmero al nacer. Tenía un diagnóstico previo de osteogénesis imperfecta. Tiene debilidad facial, una cara miopática y afectación de los músculos flexores del cuello con caída de la cabeza; su capacidad motora máxima es sentarse sin apoyo. **A**, No puede sostenerse sobre sus pies. **B**, A los 4 años de edad, el paciente no puede caminar. Biopsia muscular a la edad de 19 meses, que demuestra cambios miopáticos con mayor infiltración de tejido graso y fibroso (HE) **(C)** y núcleos centrales (NADH) **(D).** El paciente índice es portador de una mutación recesiva en *RYR1*, y su padre es portador de una mutación dominante de susceptibilidad a la hipertermia maligna *RYR1* **(E).**

Tabla 626.6 Características y fenotipos clínicos relacionados con la miopatía de núcleos centrales (MCN) relacionada con la mutación de la rianodina 1 (*RYR1*)

FENOTIPOS RELACIONADOS CON *RYR1* DE INICIO TEMPRANO	FENOTIPOS RELACIONADOS CON *RYR1* DE INICIO TARDÍO
Las mutaciones dominantes generalmente se presentan con hipotonía congénita, debilidad y luxación de cadera al nacer. Los hitos motores se retrasan; finalmente se logra una deambulación independiente. La debilidad tiende a afectar a la cintura escapular y los cuádriceps con preservación de los músculos faciales y extraoculares	Susceptibilidad a hipertermia maligna (HTM)
Las mutaciones recesivas tienen una tendencia de presentación más temprana y más grave en comparación con la mayoría de los pacientes con mutaciones dominantes; sin embargo, también están asociadas con una amplia gama de fenotipos clínicos y características patológicas	Síndrome de King-Denborough
Los fenotipos recesivos pueden ser agrupados como grupos clínicos con y sin oftalmoparesia	Rabdomiólisis inducida por el ejercicio
Se describen mutaciones dominantes y recesivas con una presentación neonatal grave que conduce a la muerte	Parálisis periódica
La miopatía centronuclear (MCN) relacionada con *RYR1* se presenta con un grado variable de oftalmoparesia externa, frecuentemente asociada con debilidad facial	Miopatía axial de inicio tardío
Las características histopatológicas pueden parecerse a la distrofia muscular congénita (DMC) de desproporción del tipo de fibras congénitas (DCTFM)	

hipertermia maligna. Las sorprendentes similitudes en términos de afectación cerebelosa observadas entre este paciente y las víctimas de un golpe de calor indicaron un posible vínculo entre la rabdomiólisis por esfuerzo relacionada con *RYR1* y el síndrome neuroléptico maligno. Algunos de los fármacos psicofarmacológicos, como la olanzapina, deben considerarse como agentes desencadenantes en pacientes con mutaciones *RYR1* y rabdomiólisis por esfuerzo. Una pregunta emergente es la *afectación cardiaca* en las miopatías relacionadas con *RYR1*. Se ha descrito muerte súbita inexplicada, miocardiopatía dilatada presumiblemente debida a una infección viral, válvula aórtica bicúspide y bradicardia sinusal; se debe considerar la evaluación cardiológica para definir un fenotipo cardiaco asociado con miopatías relacionadas con *RYR1*.

Miopatía multimininuclear

La miopatía multimininuclear (MmN) generalmente se hereda de forma recesiva, y el fenotipo clínico depende del fondo genético subyacente. Las presentaciones pueden variar y superponerse entre la forma clásica más común y reconocible, una forma neonatal grave, una forma con oftalmoplejía externa y una forma moderada con afectación de la mano. El *fenotipo clásico* debido a mutaciones recesivas de selenoproteína N1 (*SEPN1*) puede resumirse como debilidad axial, rigidez espinal temprana, escoliosis y deterioro respiratorio (fig. 626.9). El inicio es temprano, con afectación predominante de los músculos del cuello. Los bebés que no pueden levantar la cabeza, a pesar de poder caminar de forma independiente, pueden presentar *miopatía aislada del cuello* o *síndrome de cabeza caída*. Una cara miopática, paladar

Fig. 626.9 Pacientes con un fenotipo típico de enfermedad multimininuclear relacionada con *SEPN1* (DMm) a las edades de 10 años **(A),** 12 años **(B),** 7 años **(C)** y 8 años **(D).** Obsérvese el fenotipo asténico, atrófico, con síndrome de la columna rígida, debilidad en los músculos flexores del cuello y diversos grados de escoliosis.

hendido u ojival, voz aguda, dificultades para alimentarse y falta de crecimiento pueden ser características acompañantes. Estos pacientes pueden ser muy similares entre sí, con un fenotipo de músculo asténico y atrófico y retraso en el crecimiento, y son estudiados y remitidos principalmente con un diagnóstico preliminar de enfermedad celíaca. Los músculos proximales de la cintura escapular y la parte interna del muslo se ven más afectados. La debilidad axial se reemplaza con contracturas de los músculos extensores de la columna en el tiempo, lo que conduce a una *deformidad de la columna rígida*. Por lo general, en la segunda década de vida hay una escoliosis progresiva, desviación lateral del tronco y deterioro respiratorio que en general es desproporcionado respecto a la debilidad del músculo esquelético. La MmN debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedades que se presentan con *insuficiencia respiratoria crónica neuromuscular temprana* (p. ej., debilidad muscular respiratoria de inicio crónico mientras el paciente aún está ambulante). La afectación respiratoria puede conducir a insuficiencia cardiaca secundaria. La oftalmoplejía no es una característica de esta forma clásica, pero se ha reconocido excepcionalmente en las últimas etapas de la enfermedad en pacientes con un curso severo.

Los fenotipos MmN debidos a *mutaciones recesivas de RYR1* se caracterizan por un deterioro respiratorio leve pero uno bulbar prominente en comparación con aquellos con la forma clásica. La oftalmoplejía externa, los episodios recurrentes de parálisis periódica, la debilidad distal y el desgaste que afecta principalmente las manos, la artrogriposis, la criptorquidia y las características dismórficas también se han descrito en el espectro de la MmN relacionada con *RYR1*. La miocardiopatía hipertrófica asociada a la deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta y las miocardiopatías primarias debidas a mutaciones en los genes de la cadena pesada de miosina 7 (*MYH7*) o titina (*TTN*) se han descrito en la MmN. Aunque no se ha reportado en la MmN relacionada con *SEPN1*, existe un riesgo potencial de HTM en la MmN relacionada con *RYR1*.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de las miopatías centrales puede ser un desafío y requiere la combinación de una evaluación e interpretación clínicas (reconocimiento de fenotipos) y de laboratorio (histopatológica, imagen muscular, genética) detallada. El valor de CK en suero es normal, excepto durante las crisis de hipertermia maligna, que pueden ocasionar rabdomiólisis o necrosis aguda de miofibra extensa (v. cap. 629.2). Las imágenes musculares (ecografía y resonancia magnética) pueden servir como una herramienta no invasiva para describir la afectación muscular selectiva característica. El reconocimiento de estos patrones puede ayudar a distinguir las formas típicas de MCN heredadas de forma dominante y la MmN relacionada con *SEPN1* de una variedad de enfermedades neuromusculares. El diagnóstico de una miopatía central basada en hallazgos patológicos puede ser sencillo; sin embargo, la imagen típica puede evolucionar con el tiempo, con biopsias musculares tempranas que no muestran casi ningún cambio o cambios mínimos. La formación del núcleo es un hallazgo inespecífico y puede observarse en el proceso de denervación, tenotomía, condiciones metabólicas o incluso probandos saludables después del ejercicio excéntrico. Las *fibras musculares «comidas por polillas»* descritas en las distrofias musculares pueden parecerse a los mininúcleos en la MmN. La presencia de núcleos sin debilidad asociada, como se ha reportado en algunas personas con HTM, no es suficiente para dar un diagnóstico de miopatía central. Los núcleos y otras anomalías estructurales específicas para otras miopatías estructurales, como los cuerpos nemalínicos o los núcleos centralizados, pueden coexistir. Las distrofias musculares debidas a mutaciones de lamina A/C (*LMNA*), miopatías relacionadas con el colágeno VI, miopatías metabólicas (enfermedad de Pompe), miopatías miofibrilares en pacientes con miocardiopatía y síndromes miasténicos congénitos pueden simular miopatías centrales basadas en características clínicas y/o patológicas y deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

Debido a las extremas superposiciones clínicas y patológicas entre las enfermedades musculares de inicio temprano, ha habido un cambio en las vías de diagnóstico tradicionales. Teniendo en cuenta todos estos problemas, el diagnóstico de miopatías centrales, como otras miopatías congénitas, requiere un esfuerzo combinado por parte del médico, el patólogo y el genetista molecular.

GENÉTICA

Las miopatías con núcleos centrales se transmiten con carácter autosómico dominante o autosómico recesivo, o mutaciones dominantes *de novo*. Están causadas por alteraciones del mismo gen en el locus 19q13.1. Este gen codifica el receptor de la rianodina *(RYR1)*, un receptor tetramérico de un canal de calcio no dependiente de voltaje en el retículo; es prevalente en el retículo sarcoplásmico y sobre todo en la unión del túbulo T con las cisternas del retículo sarcoplásmico. Contiene el canal mediante el cual el

calcio es liberado entre los miofilamentos. Las mutaciones del gen *RYR1* también son la causa de la **hipertermia maligna (HTM).** En las miopatías centronucleares se sabe que las mutaciones autosómicas recesivas de *RYR1* son una causa frecuente y, recientemente, también se ha descrito a un paciente con una mutación dominante de novo de *RYR1* (v. cap. 629.2). Los pacientes que presentan miopatía congénita, ptosis, oftalmoplejía externa y núcleos internos prominentes, además de otros hallazgos estructurales, son candidatos con mucha probabilidad para mutaciones *RYR1*. Cabe destacar que la enfermedad central recesiva puede estar asociada con la inactivación del alelo normal en un tejido específico, un fenómeno epigenético. Ciertas mutaciones de cambio de sentido se pueden asociar con HTM autosómica dominante, y el tratamiento del portador asintomático del alelo que produce susceptibilidad a HTM debe tratarse en consecuencia.

Las mutaciones en el gen de la β-miosina lenta (*MYH7*), las mutaciones de titina (*TTN*) autosómica recesiva y las mutaciones recesivas del gen de la célula satélite (*MEGF10*) son otras causas identificadas de miopatía central. Este último se caracteriza *por miopatía de inicio temprano, arreflexia, dificultad respiratoria y disfagia* (EMARRD). Se ha descrito un solo paciente que presentaba miopatía congénita grave y oftalmoplejía y variantes recesivas en el gen que codifica la subunidad α-1 del receptor de dihidropiridina (*CACNA1S*), un gen en el que se sabe que las mutaciones dominantes están asociadas con **parálisis periódica hipopotasémica** y **HTM**. Se requieren estudios funcionales para vincular las mutaciones de *CACNA1S* con las miopatías congénitas.

La miopatía MmN está causada principalmente por mutaciones recesivas en *SEPN1* y *RYR1*. La selenoproteína N es una proteína de membrana integral localizada en el retículo endoplásmico y que se expresa en varios tejidos, incluidos el músculo esquelético, el corazón, los pulmones y la placenta. También tiene una expresión elevada en el diafragma; esto podría explicar el hallazgo de insuficiencia respiratoria restrictiva temprana en algunos pacientes. Las mutaciones en *SEPN1* también causan DCTFM (v. cap. 626.2) y distrofia muscular de la columna rígida (v. cap. 627).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento para las miopatías centrales es sintomático y debe ser, en general, paralelo a las pautas de atención estándar consensuadas en las miopatías congénitas. Las complicaciones ortopédicas, la rehabilitación y los problemas de alimentación deben manejarse en consecuencia. La escoliosis y otras deformidades esqueléticas requieren atención especial porque pueden desarrollarse rápidamente y progresar con una gravedad desproporcionada respecto a la debilidad de las extremidades. En comparación con otras miopatías congénitas, el tratamiento de la luxación congénita de cadera y la displasia en el MCN tiene un mayor número de fracasos.

La MCN se asocia constantemente con **hipertermia maligna (HTM),** que puede preceder al diagnóstico de MCN. Todos los pacientes y portadores asintomáticos deben recibir asesoramiento sobre una reacción adversa potencialmente fatal a los anestésicos volátiles y a los relajantes musculares. Se debe considerar la **consulta anestésica preoperatoria** en pacientes que se sabe que estarán sujetos a anestesia general. Se recomienda **usar un brazalete de alerta médica** en caso de emergencia. El tratamiento de HTM requiere dantroleno y medidas adicionales de atención de apoyo. Es de destacar que el dantroleno profiláctico no se recomienda antes de la anestesia, incluso en los casos en que se ha establecido MHS.

Puede haber un inicio insidioso de afectación muscular respiratoria, particularmente en pacientes con mutaciones MmC y *SEPN1*. Los pacientes pueden tener síntomas después de una enfermedad intercurrente o de anestesia, o incluso de sedación en el momento de un procedimiento de biopsia muscular. La atención multidisciplinaria requiere evaluación por parte de los neumólogos. Se debe preguntar sobre los signos y síntomas de los **trastornos respiratorios del sueño, el síndrome de hipoventilación nocturna**. Las pruebas de función respiratoria en posición sentada y supina y la polisomnografía son necesarias para introducir ventilación no invasiva con presión positiva de manera más oportuna. Los pacientes con enfermedad grave de inicio temprano pueden requerir ventilación mecánica invasiva. Las complicaciones cardiacas son poco frecuentes en el MCN, pero los estudios de electrocardiografía y ecocardiografía basales son apropiados en la mayoría de los casos. La disfunción ventricular derecha secundaria y la insuficiencia cardiaca pueden complicar la situación en pacientes con insuficiencia respiratoria.

Se ha reportado una mejora subjetiva de la fuerza muscular y de los resultados de las pruebas funcionales en pacientes con MCN que están tomando agonistas β-2 (salbutamol, albuterol). Los enfoques terapéuticos actuales y futuros incluyen: 1) modificación de la función *RYR1*, 2) corrección de anormalidades oxidativas asociadas, 3) uso de compuestos farmacológicos que mejoren la contractilidad muscular y/o la transmisión neuromuscular, y 4) corrección de un defecto genético específico. La N-acetilcisteína (NAC), como antioxidante, puede servir como una opción de tratamiento potencial para las miopatías relacionadas con *RYR1* y *SEPN1*, y los primeros ensayos clínicos en humanos están actualmente en curso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.5 Miopatías miofibrilares

Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Las miopatías miofibrilares (MFM) son trastornos neuromusculares *progresivos*, raros, hereditarios o esporádicos, diagnosticados en función de características morfológicas distintas. Existe una amplia gama de heterogeneidad clínica y genética dentro de las MFM, que también se subagrupan como *miopatías con agregados de proteínas*. Se describe una variedad de presentaciones fenotípicas debido a la afectación cardiaca, esquelética y del músculo liso. Los hallazgos histopatológicos centrales pueden definirse como la desintegración focal de miofibrillas predominantemente a nivel del disco Z, la acumulación de productos de degradación miofibrilar y la expresión ectópica de una gran cantidad de proteínas. La disolución de miofibrillas comienza en el disco Z, y algunos sarcómeros de miofibras presentan desorganización o disolución de miofibrillas adyacentes a otras áreas de sarcómeros normales dentro de la misma fibra. Las agregaciones anormales de proteínas, la congofilia intensa de muchas estructuras hialinas, los núcleos internalizados, la división de fibras, las vacuolas, las lesiones similares al núcleo, un aumento de leve a severo en el colágeno endomisial y el aumento de la variabilidad del tamaño de la fibra, que va desde fibras muy hipotróficas hasta fibras hipertróficas, se encuentran entre las características comunes. Estas zonas están asociadas con la transmisión de los discos Z, y existe una expresión de una gran cantidad de proteínas en los agregados, incluyendo distrofina, sarcoglucanos, ubiquitina, filamentos intermedios de desmina, αβ-cristalina y varias proteínas del disco Z, como miotilina y filamina C. La *disfunción mitocondrial* en forma de distribución mitocondrial anormal es un hallazgo frecuente. Aunque se requiere un estudio inmunocitoquímico y ultraestructural detallado del tejido de la biopsia muscular para el diagnóstico, y puede proporcionar pistas sobre el gen causal subyacente, el diagnóstico final del subtipo MFM depende de las pruebas genéticas moleculares. La sobreexpresión o regulación positiva de proteínas normales, como la desmina o la αβ-cristalina en miofibras, puede ser una característica adicional en muchas otras afecciones neuromusculares, por lo que la MFM debe usarse cuando estas acumulaciones se deben a la mutación en la respectiva proteína. Los subtipos de MFM se clasifican, según la proteína afectada, como desminopatía, αβ-cristalinopatía o miopatía BAG3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SUBTIPOS DE MFM SEGÚN SU SUSTRATO GENÉTICO

La mayoría de las MFM no son sintomáticas en la infancia, pero, ocasionalmente, los niños mayores y los adolescentes muestran síntomas tempranos de debilidad no específica proximal y distal. Las MFM generalmente se presentan a mediados de la edad adulta, con una debilidad lentamente progresiva que afecta los músculos proximales y distales. La presentación distal suele ser más pronunciada que la debilidad proximal. Los síntomas sensoriales, la rigidez muscular, el dolor y los calambres pueden ser síntomas adicionales. Las personas afectadas pueden mostrar signos de *neuropatía periférica* y *miocardiopatía*. Las formas autosómicas recesivas se presentan con un curso temprano y más grave en comparación con las formas autosómicas dominantes. También existe una gran variabilidad interfamiliar e intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad. El grado de implicación y el patrón de progresión varían entre los individuos afectados.

Los subtipos de MFM con características clínicas principales se resumen en la tabla 626.7. La afectación cardiaca a veces puede ser el síntoma inicial y único, especialmente en desminopatías. Episodios sincopales, defectos de conducción (bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo), problemas de ritmo (arritmia ventricular), miocardiopatía (dilatada, restrictiva, hipertrófica), ductus arterioso persistente e insuficiencia cardiaca congestiva se encuentran entre las presentaciones cardiacas. La afectación de los músculos faciales, axiales y del cuello, los signos bulbares, las dificultades para tragar y comer, la deformidad de la columna rígida, la insuficiencia respiratoria temprana y las cataratas de inicio temprano pueden ser pistas adicionales para el diagnóstico. La afectación del músculo liso puede presentarse en forma de malabsorción intestinal y seudoobstrucción.

Tabla 626.7 Subtipos de miopatías miofibrilares (MYM)

GEN/PROTEÍNA	ENFERMEDAD	PATRÓN DE HERENCIA	EDAD DE INICIO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DES/desmina	Desminopatía Desminopatía	Dominante, de novo Recesivo	Edad adulta temprana/media Infancia/Niñez	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria
CRYAB/αβ-cristalina	αβ-cristalinopatía αβ-cristalinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media Infancia	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, insuficiencia respiratoria, cataratas Rigidez y debilidad axial y de extremidades, fallo respiratorio
MYOT/miotilina	Miotilinopatía Miotilinopatía	Dominante Recesivo	Edad adulta media/tardía Edad adulta temprana/media	Debilidad distal y proximal, cardiopatía, e insuficiencia respiratoria en una minoría de pacientes Debilidad distal y proximal, arritmia
ZASP/ZASP	ZASPopatía	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, cardiopatía, y neuropatía en una minoría de pacientes
FLNC/filamina C	MFM-filaminopatía	Dominante	Edad adulta media	Debilidad proximal > distal, insuficiencia respiratoria, y cardiopatía en un subconjunto de pacientes
BAG3/BAG3	Miopatía BAG3	De novo	Infancia	Debilidad proximal y distal, insuficiencia respiratoria, miocardiopatía hipertrófica, neuropatía periférica
FHL1/FHL1	Miopatía de cuerpos reductores, miopatía FHL1	Ligada al X	Infancia, edad adulta (raro)	Retraso en la adquisición de hitos motores, debilidad proximal > distal, escoliosis, contracturas, pérdida rápida de la deambulación, insuficiencia respiratoria; curso más leve en pacientes adultos
TTN/titina	Miopatía hereditaria con desarrollo precoz de insuficiencia respiratoria (HMERF)	Dominante	Edad adulta temprana-tardía	Debilidad distal, proximal y del cuello, insuficiencia respiratoria precoz
PLEC/plectina	Epidermólisis ampollosa simple con distrofia muscular (EBS-MD)	Recesiva	Ampollas en la piel desde el nacimiento, miopatía en la infancia, edad adulta.	Debilidad proximal y distal, miocardiopatía, cataratas, epidermólisis, anomalías de uñas y dientes, anomalías cerebrales
ACTA1/α-actin	MFM-actinopatía	De novo	Infancia	Debilidad de miembros superiores > debilidad de miembros inferiores, insuficiencia respiratoria, contracturas
HSPB8/HSPB8	Miopatía HSPB8	Dominante	Edad adulta temprana/media	Debilidad distal > proximal, neuropatía motora periférica
DNAJB6/DNAJB6	Distrofia muscular de la cintura escapular 1D	Dominante	Edad adulta media	Debilidad distal y proximal
PYROXD1/PYROXD1*	Miopatía PYROXD1	Recesiva	Infancia/primera infancia	Debilidad simétrica proximal y distal lentamente progresiva, reducción generalizada del volumen muscular, debilidad del cuello, escapula alada, debilidad facial de leve a moderada, ptosis leve, paladar ojival, habla nasal, dificultades para tragar, enfermedad pulmonar restrictiva leve, neuropatía axonal leve dependiente de la longitud y evidencia de compromiso cardiaco en la 3.ª década

*PYROXD1 es una oxidorreductasa nuclear citoplasmática que se localiza en el núcleo y en los componentes sarcoméricos estriados.
Adaptada de Kley RA, Olive M, Schroder R: New aspects of myofibrillar myopathies, *Curr Opin Neurol* 29:628-634, 2016.

Algunos subtipos de MFM pueden estar asociados con el inicio infantil temprano. Un ejemplo de ello es que se ha descrito una miopatía autosómica recesiva exclusiva de los niños nativos de la tribu Cree, que se caracteriza por una hipertonía muscular grave generalizada que no revierte con bloqueantes neuromusculares, por lo que es de origen miopático. La mayoría de los pacientes fallecen en la infancia a causa de insuficiencia respiratoria, debida a la afectación del diafragma. Los hallazgos de la biopsia muscular son similares a los de otras MFM (fig. 626.10); la causa es una nueva mutación del gen de la αβ-cristalina. También puede observarse un inicio temprano de la enfermedad en la desminopatía, la miopatía BAG3, la epidermólisis ampollosa simple autosómica recesiva con distrofia muscular (EBS-MD) dentro del grupo de *plectinopatías*, la miopatía hereditaria con insuficiencia respiratoria precoz (HMERF) dentro del grupo de *titinopatías*, las MFM relacionadas con actina y la miopatía PYROXD1.

Los genes de las MFM codifican proteínas que son componentes estructurales y funcionales del sarcómero, el citoesqueleto extrasarcomérico o los sistemas de control de calidad de proteínas. PYROXD1 se clasifica como una clase I de piridina nucleótido disulfuro oxidorreductasa, que pertenece a una antigua familia de enzimas que regulan el estado redox de otras proteínas. Se describe una miopatía PYROXD1 de inicio temprano, caracterizada histológicamente por múltiples núcleos internalizados, grandes zonas de desorganización sarcomérica, acumulación de filamentos delgados, bandas Z engrosadas e inclusiones desmina positivas. Existe una histopatología distintiva que combina características de la enfermedad central y mininuclear, y las miopatías centronucleares, miofibrilares y nemalinas en pacientes descritos hasta ahora, lo que indica claramente la superposición entre las miopatías congénitas y las MFM.

En aproximadamente la mitad de las personas afectadas con MFM, el defecto genético sigue siendo desconocido.

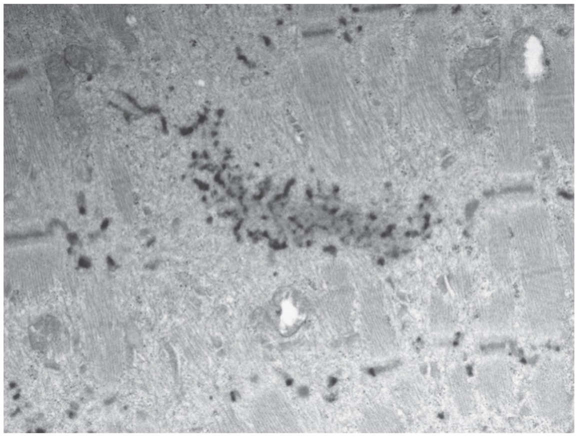

Fig. 626.10 Microfotografía electrónica de la biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña nativa de 1 mes de edad con miopatía miofibrilar de los Cree. Dentro de la misma miofibra, algunos sarcómeros están bien formados y otros muestran desorganización de los miofilamentos gruesos y finos y fragmentación de las bandas Z. Las mitocondrias parecen normales (×21.400).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de MFM se basa en las características morfológicas comunes observadas en los estudios histológicos musculares. Los estudios inmunocitoquímicos y la microscopia electrónica de músculo pueden proporcionar pistas sobre el gen causante. Se han descrito brevemente los hallazgos patológicos del nervio periférico y del miocardio en un pequeño número de pacientes con MFM; las pruebas no se realizan rutinariamente por motivos clínicos. El nivel de CK en suero puede ser normal o levemente elevado. La electromiografía revela características miopáticas o miopáticas y neuropáticas, estudios de conducción nerviosa anormal e irritabilidad eléctrica (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, descargas repetitivas complejas y descargas miotónicas). La resonancia magnética muscular puede demostrar diferentes patrones de participación según los subtipos de MFM. El diagnóstico final se basa en la combinación de características clínicas, características de biopsia muscular y resultados de pruebas genéticas moleculares.

El análisis proteómico de los agregados de proteínas tiene rentabilidad para la identificación de biomarcadores de diagnóstico en diferentes subtipos de MFM. La relación de filamina C a miotilina en agregados se describe como un marcador de diagnóstico altamente sensible y específico para la miotilinopatía. La combinación de estudios de inmunofluorescencia con hallazgos proteómicos facilitará aún más la identificación de varias proteínas involucradas en el control de la calidad de las proteínas y su degradación, que también pueden actuar como objetivos terapéuticos.

El diagnóstico diferencial incluye miopatías congénitas, distrofia miotónica, enfermedades mitocondriales y neuropatías periféricas en la infancia.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento curativo disponible para las MFM. El tratamiento es de soporte y sintomático. La evaluación cardiaca (electrocardiografía, ecocardiografía y monitorización con Holter de 24 horas) debe realizarse al menos una vez al año. En el caso de anomalías cardiacas o en pacientes con desminopatías se recomienda un seguimiento de cardiología pediátrica dos veces al año. Un marcapasos y un desfibrilador cardioversor implantable (DCI), trasplante cardiaco, soporte respiratorio, fisioterapia de rango de movimiento y dispositivos asistidos se pueden utilizar en consecuencia. Se debe considerar el examen con lámpara de hendidura para la detección de opacidades oculares. No se conoce un mayor riesgo de hipertermia maligna; sin embargo, esta posibilidad aún no puede ser completamente excluida. Se debe ofrecer asesoramiento genético y diagnóstico prenatal de acuerdo con el patrón de herencia y el defecto genético subyacente.

La generación de modelos celulares y animales que imitan al paciente proporciona una base para la evaluación preclínica y clínica de nuevas estrategias terapéuticas. Los estudios iniciales en animales se basan en evitar el ejercicio extenuante, el tratamiento con un antioxidante-N-acetil-L-cisteína, la modulación de la actividad autofágica y el uso de fármacos antiagregantes como la doxiciclina y el 4-fenilbutirato (una chaperona química aprobada para los trastornos del ciclo de la urea).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

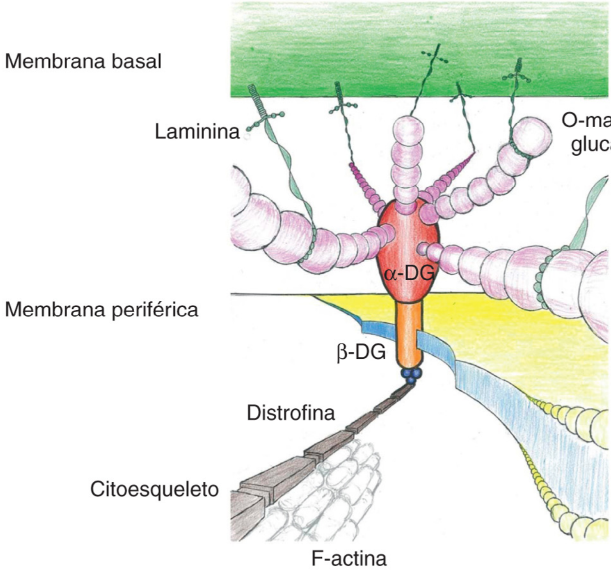

Fig. 626.11 Dibujo esquemático del complejo distrofina-glicoproteína (DGC) y α-distroglucano glicosilado (DG). La α-DG une componentes extracelulares como la laminina, y la β-DG, una glicoproteína transmembrana. A través de la distrofina se une al citoesqueleto de actina. La α-DG está muy glicosilada y sus glucanos juegan un papel en la unión a la laminina. *(De Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, Toda T: Mechanistic aspects of the formation of α-dystroglycan and therapeutic research for the treatment of α-dystroglycanopathy: a review,* Mol Aspects Med *51:115-124, 2016.)*

626.6 Malformaciones cerebrales y desarrollo muscular

Goknur Haliloglu y Harvey B. Sarnat

Los lactantes con **hipoplasia cerebelosa** presentan hipotonía y retraso del desarrollo, especialmente en habilidades motoras groseras. En ocasiones es necesario realizar una biopsia muscular para excluir una miopatía congénita. La muestra de biopsia puede mostrar un retraso de la maduración del músculo, el predominio de un tipo de fibras o una DCTFM. Otras malformaciones del cerebro también pueden asociarse a patrones histoquímicos anormales, pero es menos probable que las lesiones supratentoriales alteren el desarrollo muscular que las lesiones del tronco del encéfalo o del cerebelo. Es probable que los impulsos descendentes anormales a lo largo de las vías bulbomedulares alteren los patrones de descarga de las neuronas motoras inferiores que determinan la diferenciación histoquímica del músculo a las 20-28 semanas de gestación. El haz corticoespinal no participa porque todavía no es funcional durante este periodo de la vida fetal.

Existen una variedad de distrofias musculares asociadas a los fenotipos cerebral y ocular, lo que sugiere la existencia de mecanismos comunes que afectan al desarrollo muscular, cerebral y ocular. Es evidente que, en algunos de estos casos, la proteína anormal implicada en la patogenia se expresa en estos tejidos y es clave para la estabilización del músculo, la migración de las neuronas centrales y el correcto desarrollo tisular del ojo.

Las **distrofias relacionadas con el α-distroglucano (αDG-RD)** son un grupo de enfermedades musculares con un amplio espectro fenotípico y genético, que incluyen varias distrofias musculares congénitas (v. cap. 627.6), con grave afectación cerebral en forma de lisencefalia en empedrado (síndrome de Walker-Warburg, enfermedad de Fukuyama y enfermedad muscular-ocular-cerebral de Santavuori) en el espectro de distrofia muscular de la cintura y extremidades (LGMD) (v. cap. 627.4).

El complejo distrofina-glicoproteína forma un vínculo crítico entre la matriz extracelular y el citoesqueleto y en el tejido muscular estabiliza la membrana muscular. El distroglucano simplemente interactúa con las proteínas en la matriz extracelular y el citoesqueleto a través de la distrofina (fig. 626.11). La αDG es una glicoproteína transmembrana, y se requiere una glicosilación postraduccional extensa (manosilación ligada a O) para su correcto funcionamiento, para mediar la unión a las proteínas de la membrana basal (cadena α-2 de laminina, perlecano, agrina), neurexina en el

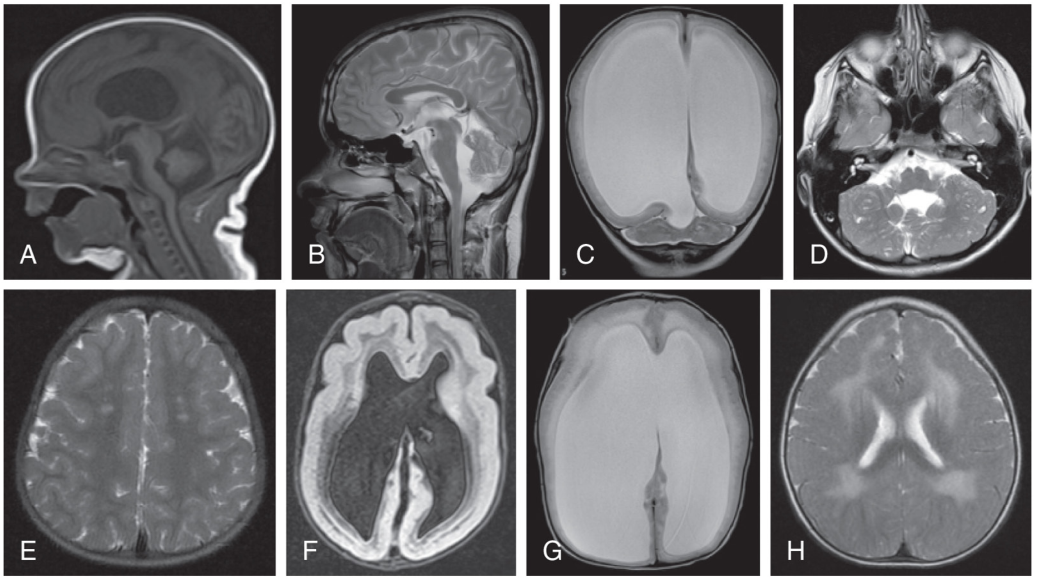

Fig. 626.12 La imagen sagital T1W muestra el tronco encefálico hipoplásico y «retorcido» y la hipoplasia cerebelosa (*POMGnt1*) **(A).** Imagen sagital T2W que revela el aplanamiento pontino dorsal **(B)** (*POMK*). La imagen coronal T2W muestra una gran ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa y lisencefalia cortical en empedrados (*ISPD*) **(C).** Imagen axial T2W que muestra microquistes cerebelosos (*FKRP*) **(D).** La imagen axial T2W revela polimicrogiria frontal bilateral **(E).** La imagen axial FLAIR muestra lisencefalia (*POMGnt1*) **(F).** La imagen axial T2W revela lisencefalia en empedrado **(G).** La imagen axial T2W muestra lesiones cerebrales periventriculares de la sustancia blanca **(H).**

cerebro, pikachurina en el ojo y hendidura (por interacción con dominios globulares [G] de laminina).

Los defectos de la O-glicosilación de αDG se consideran fundamentales para la patogénesis de αDG-RD. La eliminación de distroglucano o sus glicosiltransferasas da como resultado defectos de migración en forma de lisencefalia en empedrado tipo II y una variedad de malformaciones oculares que afectan tanto la retina como la cámara anterior, como son el glaucoma y las cataratas.

Los estudios en animales muestran que el distroglucano glicosilado es necesario para la orientación y el desarrollo adecuados de varios tractos axonales. El distroglucano se requiere no solo para la integridad de las membranas basales a lo largo de las cuales se extienden las vías axonales en desarrollo, sino también porque se une directamente al dominio laminina G de Slit, y organiza la distribución de Slit in vivo. Mantiene un entorno de crecimiento y funciona como un andamio extracelular que controla los eventos de guía del axón al organizar la disponibilidad de señales de crecimiento y guía axonales en objetivos intermedios críticos. La mala regulación de la señalización de Slit-Robo implicada en la orientación axonal y la conectividad neuronal se refleja en pacientes con αDG-RD.

En términos clínicos, la clasificación es difícil porque hay pacientes con alteraciones más leves, como microcefalia, hipoplasia cerebelosa con o sin quistes, dificultades de aprendizaje con características normales de neuroimagen y fenotipo CMD o LGMD, y con función cognitiva normal. Las características de la neuroimagen en la resonancia magnética cerebral se pueden resumir como complejo en empedrado (de lisencefalia en empedrado tipo II a paquigiria focal o polimicrogiria), hipoplasia del mesencéfalo, tectum relativamente grueso, colículos fusionados, hendidura pontina ventral, hendidura pontomesoencefálica, anomalías de la foliación cerebelosa, quistes cerebelosos, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefalia, quistes hidrocefálicos, encefalocele occipital y afectación irregular y confluente de la materia blanca con una alta intensidad de señal en imágenes T2 y FLAIR (fig. 626.12). Un **alto nivel de CK en plasma** en presencia de las características de imagen mencionadas anteriormente simplemente diferencia un trastorno muscular de otras causas genéticas de malformaciones corticales del desarrollo. Una reducción o ausencia del marcaje con anticuerpos que reconocen los epítopos glicosilados de αDG en la biopsia muscular es una característica patológica de αDG-RD.

Hay una lista cada vez mayor de genes involucrados en las αDG-RD. Hasta la fecha se ha encontrado que están involucradas en la glicosilación de αDG mutaciones en hasta 19 glicosiltransferasas y proteínas accesorias (*DAG1, POMT1, POMT2, POMGnT1, POMGnT2, LARGE, FKRP, FKTN, ISPD, GTDC2, B3GNT1, B3GALP2, B3GALN2 TMEM5, SGK196, DPM1, DPM2, DPM3, DOLK*). La disponibilidad de paneles de genes específicos y las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) aumentarán aún más el rendimiento diagnóstico en este espectro.

Los **trastornos congénitos de la glicosilación**, tanto la N- como la O-glicosilación (mutaciones en *DPM1, DPM2* y *DPM3*), se superponen con los de las αDG-RD y pueden presentarse con niveles séricos altos de CK, déficit cognitivo, microcefalia, dificultades en la alimentación, epilepsia mioclónica e hipoplasia cerebelosa.

Otro ejemplo es una forma de **CMD que se superpone con el síndrome de Marinesco-Sjögren (MSS) y con la distroglucanopatía** debido a mutaciones de *INPP5K* en pacientes con talla baja, discapacidad intelectual y cataratas, descrita como un continuo de αDG-RD. *INPP5K* codifica el polifosfato-5-fosfatasa K de inositol, que se ha demostrado que regula la diferenciación de mioblastos y el procesamiento de proteínas a través de su interacción con las chaperonas del retículo endoplásmico.

Los genes identificados hasta ahora, que funcionan en el retículo endoplásmico y/o el aparato de Golgi, apuntan a un mecanismo común que implica una interacción entre las células y la matriz extracelular circundante en malformaciones cerebrales y en el desarrollo muscular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.7 Amioplasia

Harvey B. Sarnat

La ausencia congénita de algún músculo aislado es frecuente y a menudo asimétrica. Una aplasia frecuente es la del *músculo palmar menor* en el compartimento anterior del antebrazo, que falta en el 30% de los sujetos normales y se compensa completamente con los otros flexores de la muñeca. La ausencia unilateral del *músculo esternocleidomastoideo* es causa de tortícolis congénita. La ausencia de un *músculo pectoral mayor* forma parte de la **anomalía de Poland.**

Cuando no se desarrolla la inervación, como ocurre en los miembros inferiores en los casos graves de *mielomeningocele,* puede producirse una falta de desarrollo de los músculos. En la *agenesia sacra,* las somitas anormales que no consiguen formar los cuerpos vertebrales también pueden originar un fracaso de la formación de los músculos de la misma placa mesodérmica defectiva, un trastorno de inducción que da lugar a una amioplasia segmentaria. Los músculos esqueléticos de las extremidades no pueden diferenciarse a partir de los miómeros embrionarios cuando no se forman los huesos

largos. La ausencia de un hueso largo, como el radio, se asocia a una aplasia o hipoplasia variable de los músculos asociados, como el *palmar mayor*. La atrofia neurógena del músculo en fase terminal en ocasiones también se denomina **amioplasia,** pero este término es semánticamente incorrecto.

La **amioplasia generalizada** suele dar lugar a la muerte fetal, y los niños que nacen raramente sobreviven. A partir de estudios genéticos en ratones se sospecha que este proceso se debe a una mutación en uno de los genes miógenos, pero esto no ha sido probado en seres humanos. Se estima que 400 diagnósticos distintos pueden conducir a artrogriposis congénita. Las dos categorías más grandes son la amioplasia y la artrogriposis distal, que combinadas constituyen el 50-65% de todos los diagnósticos dentro del subconjunto de artrogriposis. La amioplasia, la más común, no es claramente un síndrome genético hereditario de contracturas características de las extremidades superiores e inferiores. Las artrogriposis distales, por el contrario, tienen una anormalidad genética subyacente, que en muchos casos parece apuntar a los músculos de contracción rápida del feto en desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.8 Disgenesia muscular (síndrome miopático de Proteus)

Harvey B. Sarnat

El **síndrome de Proteus** es un trastorno del crecimiento celular que afecta a los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos, lo que representa un mosaicismo celular. El defecto genético es una mutación del gen *AKT1,* de la misma familia genética que *AKT3,* el cual produce hemimegalencefalia; de hecho, muchos niños con síndrome de Proteus también presentan hemimegalencefalia como otro crecimiento excesivo de tejido, no una asociación separada. Estos genes participan en la diana de la vía de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos. El síndrome de Proteus también se caracteriza por un crecimiento asimétrico de las extremidades, lesiones cutáneas verrugosas, angiomas de diferentes tipos, engrosamiento de los huesos y crecimiento excesivo de los músculos, sin debilidad. Puede manifestarse mediante crisis epilépticas refractarias en el periodo neonatal, en raras ocasiones. En el examen histológico se observa una *disgenesia muscular* única. Hay zonas de músculo anómalo adyacentes a las zonas de músculo normal y no siguen los límites anatómicos.

El síndrome de Proteus se reconoce como una variedad fenotípica del *síndrome de nevus epidérmico,* junto con el nevus sebáceo lineal de Jadassohn, el síndrome de CLOVES y otros, como un mosaicismo somático poscigótico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.9 Hipotonía congénita benigna

Harvey B. Sarnat

La hipotonía congénita benigna no es una enfermedad, sino un término que describe a los lactantes o niños con hipotonía no progresiva de origen desconocido. La hipotonía no se asocia generalmente a debilidad muscular ni a retraso del desarrollo, aunque algunos niños adquieren las habilidades motoras groseras más lentamente de lo normal. Los reflejos de estiramiento muscular son normales o hipoactivos. No existen anomalías de los pares craneales y la inteligencia es normal.

El **diagnóstico** es de exclusión (v. tabla 625.2) tras demostrar que no hay alteraciones en los estudios de laboratorio y que la biopsia muscular y las pruebas de imagen cerebral, con especial atención al cerebelo, son normales. En algunos casos leves, la biopsia muscular es aplazada al seguir la evolución clínica a lo largo del tiempo, aunque el diagnóstico en estos lactantes es más provisional. No se ha identificado una base genética molecular conocida para este síndrome en la mayoría de los casos, pero se reconoce una forma rara con una mutación *RYR1* e hipertermia maligna. El diagnóstico diferencial se recoge en la tabla 625.3.

El **pronóstico** generalmente es bueno; no requiere tratamiento específico. No se desarrollan contracturas. La fisioterapia puede ayudar a alcanzar los hitos motores (marcha independiente) antes de lo esperado. La hipotonía persiste durante la vida adulta. El trastorno no siempre es tan «benigno» como indica su nombre, porque una complicación frecuente es la luxación recurrente de las articulaciones, sobre todo de los hombros. La movilidad excesiva de la columna puede dar lugar a lesiones por distensión, compresión o compromiso vascular de las raíces nerviosas o de la médula espinal. Esto constituye un riesgo especial en los pacientes que hacen gimnasia o que se convierten en artistas de circo gracias a la flexibilidad de las articulaciones sin sufrir debilidad muscular o dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

626.10 Artrogriposis

Goknur Haliloglu

Véase también el capítulo 702.

Artrogriposis (arthro, articulación; gryp, curva), artrogriposis multiplex congénita (multiplex, múltiple; congénita, presente al nacer) y contracturas congénitas múltiples son términos descriptivos utilizados indistintamente para definir contracturas en dos o más partes diferentes del cuerpo. La artrogriposis es un signo más que un diagnóstico; cualquier cosa que interfiera o limite el movimiento fetal normal puede conducir a contracturas congénitas. Las contracturas generalmente 1) involucran las extremidades, pero también pueden incluir la mandíbula, el cuello y la columna vertebral; 2) son de naturaleza no progresiva, y 3) mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana e intervenciones ortopédicas.

Aunque cada tipo específico es raro, la incidencia de artrogriposis es de 1 caso cada 3.000-5.000 nacimientos vivos, de acuerdo con estudios basados en la población.

MOVIMIENTO FETAL Y RELACIÓN CON LA ARTROGRIPOSIS

El principal factor subyacente en todas las formas de artrogriposis es la disminución o la falta de movimiento fetal *(acinesia/hipocinesia fetal),* y la gravedad clínica está directamente relacionada con el inicio. Un inicio temprano y una larga duración de la disminución de los movimientos conducen a un fenotipo más grave al nacer. El primer trimestre es un periodo crítico en términos de desarrollo motor progresivo. Hay una evolución del patrón de movimiento; se cree que la actividad fetal temprana es generada por redes de patrones centrales en la médula espinal y es mediada por la retroalimentación de las fibras musculares inmaduras de los miotomas, y cambia a un patrón más específico debido al desarrollo de las partes supraespinales del cerebro. El desarrollo de articulaciones, espacios articulares y movimientos comienza a las 5½, 7 y 8 semanas de edad embrionaria, respectivamente. Por tanto, la disminución del movimiento fetal más allá de las 10 semanas es un signo de mal desarrollo y/o disfunción del sistema nervioso central o periférico fetal temprano. Los movimientos generales con una inclinación lateral relativamente simple y estereotípica de la cabeza y el tronco se pueden notar ya a las 7 semanas de embarazo (embrionario, 5 semanas). Se desarrollan en una dirección craneocaudal y de proximal a distal, con una propagación desde los hombros y las caderas primero, hasta las extremidades superiores, y luego las inferiores (7-9 semanas). En ese momento, también comienza la apertura de la mandíbula. Los movimientos aislados de brazos y piernas pueden verse a las 8-9 semanas y a las 10 semanas, respectivamente. A las 11 semanas de embarazo se desarrolla una gama completa de movimientos de las extremidades (extensión, flexión, rotación, abducción y aducción de cada extremidad). En el desarrollo, la succión y deglución fetal se describen a principios del segundo trimestre. Los movimientos de respiración fetal comienzan alrededor de las 12-14 semanas, y a las 20 semanas se vuelven más regulares. Los movimientos faciales se reconocen a finales del segundo trimestre, y entre 24 y 35 semanas muestran una progresión del desarrollo desde movimientos faciales sin aparente relación hacia una «gestalt» facial fetal.

Los modelos animales demostraron el vínculo del movimiento embrionario y de la contracción muscular con la formación de la articulación. La contracción de la musculatura tiene un papel principal en el mantenimiento de las células progenitoras articulares comprometidas con su destino y para la correcta cavitación y formación de las articulaciones. Un modulador clave de la formación articular, la β-catenina, se activa de manera dependiente de la contracción. Además, un fenotipo muscular reducido también tiene un efecto diferencial en los centros de osificación, con disminuciones significativas en la formación de hueso. El desarrollo muscular, la contracción espontánea temprana, la inervación y la formación de articulaciones y huesos parecen ser procesos de desarrollo interdependientes complejos que finalmente permiten el movimiento y mantenimiento normal de las extremidades. Aunque no

se ha investigado en detalle, la respiración y/o deglución fetal normal y la maduración pulmonar y gastrointestinal pueden verse afectadas por los mismos procesos de desarrollo.

La disminución del movimiento se asocia con una respuesta compensatoria del tejido conectivo, la *colagenosis* (un aumento del tejido conectivo alrededor de las articulaciones), que limita los movimientos articulares y aumenta las contracturas. Cualquier esfuerzo por movilizar las articulaciones puede conducir a fracturas menores de superficies articulares anormales. La disfunción muscular diafragmática e intercostal resulta en la pérdida de movimientos torácicos rítmicos y conduce a una caja torácica pequeña y al fallo de la maduración de los alveolos y el surfactante, lo que lleva a hipoplasia pulmonar. A las 15 semanas de gestación, el desarrollo del pulmón se detiene en la fase canalicular, que también es un punto crítico para el desarrollo conjunto. La falta de tensión producida por los músculos en los sitios de fijación normal puede conducir a anomalías craneofaciales, con debilidad facial que conduce a una apariencia de carpa en el labio superior.

Los trastornos patológicos con inicio durante el desarrollo intrauterino se limitan a alteraciones primarias en células del asta anterior, raíces, nervios periféricos, placas motoras o músculos. En lactantes con formas neurogénicas de artrogriposis se ha descrito la afectación de la médula espinal con histología anormal y distribución irregular de las neuronas motoras α en las astas anteriores.

Fig. 626.13 Apariencia típica de un paciente con amioplasia con rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, muñeca apretada **(A),** displasia de cadera y deformidad del equinovara **(B).**

CATEGORÍAS BÁSICAS, ETIOLOGÍAS Y CLASIFICACIONES

La disminución o la falta de movimientos en el útero se reflejan en las características clínicas de las **formas letales de las enfermedades de la neurona motora inferior y la secuencia de deformación de la acinesia/hipocinesia fetal (FADS), el fenotipo Pena-Shokeir,** que representa el extremo severo del espectro de artrogriposis. Este fenotipo puede describirse como restricción del crecimiento intrauterino, contracturas articulares múltiples, extremidades acortadas, cambios craneofaciales (micrognatia, paladar hendido, raíz nasal alta, hipertelorismo ocular), hipoplasia pulmonar, polihidramnios, disminución de la motilidad intestinal, intestino acortado, cordón umbilical corto, cambios en la piel y extremidades cortas. Las fracturas iatrogénicas debidas a osteoporosis de huesos largos en el periodo prenatal pueden ser una característica adicional. Pueden aislarse o asociarse con anomalías adicionales del sistema orgánico.

Las **enfermedades de la neurona motora inferior**, caracterizadas por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal y los tractos descendentes, pueden superponerse con artrogriposis y FADS. El prototipo en la infancia es la **atrofia muscular espinal (AME)** (v. caps. 630.2 y 630.3).

El **síndrome de contractura congénita letal (LCCS)** y la **artrogriposis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** son dos subtipos independientes de artrogriposis neurogénica, con una notable superposición fenotípica y una heterogeneidad en constante expansión a nivel genético fenotípico y molecular.

La **amioplasia** y **la artrogriposis distal (DA)** son las dos categorías más comunes de afecciones, que representan hasta el 50-65% de los pacientes que presentan artrogriposis.

El tipo más común es la amioplasia (a, no; myo, músculo, y plasia, crecimiento), también se llama artrogriposis clásica. Es una condición esporádica en la cual el tejido muscular de las extremidades es reemplazado por tejido graso. A pesar de los extensos estudios genéticos, hasta la fecha no se ha identificado una etiología cromosómica o de un solo gen. La amioplasia es un diagnóstico de exclusión, por lo que debe distinguirse de otras formas genéticas de artrogriposis que se presentan con una masa muscular disminuida o ausente. El curso natural, el manejo y el asesoramiento genético dependen de un diagnóstico correcto. La incidencia de la amioplasia es de 1/10.000 nacidos vivos. Se describe una discordancia entre gemelos monocigóticos, es decir, al menos el 6,6% de los individuos afectados tienen un gemelo monocigótico no afectado.

El diagnóstico debe considerarse en presencia de contracturas congénitas simétricas y rígidas con una posición característica de las extremidades en el periodo neonatal (rotación interna de los hombros, extensión fija de los codos, pronación del antebrazo, flexión de la muñeca, camptodactilia y deformidad equinovara grave de los pies (fig. 626.13), acompañada de hipoplasia de las extremidades afectadas, una marcada disminución de la masa muscular de las extremidades, falta de pliegues de flexión en las extremidades, dedos y manos, retraso leve del crecimiento intrauterino, hoyuelos que recubren las articulaciones afectadas, tórax pequeño, nevus flammeus sobre la línea media craneofacial; fracturas de hueso, osteoporosis de los huesos largos, función normal del SNC y sin antecedentes familiares. Puede haber afectación espinal. Los defectos musculares en la pared abdominal, las hernias inguinales, la atresia intestinal, la ausencia de músculos del tronco, el compromiso de los dedos o las bandas de constricción de las extremidades o dedos pueden acompañar el cuadro clínico debido al compromiso vascular. Existe un rango de afectación desde afectación muy leve a grave, y casi el 15% de los pacientes presentan una afectación pura, aislada, de la extremidad superior o inferior. El diagnóstico de estas formas requiere experiencia y un amplio diagnóstico diferencial. Las contracturas generalmente mejoran con el tiempo con fisioterapia temprana y atención ortopédica (v. cap. 702). Casi el 85% de las personas afectadas son ambulantes a los 5 años, y dos tercios pueden vivir siendo independientes.

La **artrogriposis distal (DA)** es un grupo heterogéneo con una amplia variabilidad fenotípica, que afecta principalmente a las manos y los pies, con preservación de las articulaciones proximales. La prevalencia no se conoce. A menudo se asocia con facies anormales y herencia autosómica dominante, pero también se describen pacientes con patrón de herencia autosómico recesivo y casos esporádicos. Los pacientes generalmente se presentan en un entorno ortopédico. Existe una clasificación ampliada con 11 síndromes diferentes (v. cap. 702, tabla 702.2). Las anomalías de los músculos de contracción rápida se identifican en la mayoría de los pacientes con DA. Las mutaciones en las proteínas musculares sarcoméricas (troponina, tropomiosina y miosina) pueden causar DA o miopatías congénitas. Aparte de esta superposición clínica debida a una mutación genética particular, un fenotipo particular puede estar asociado con mutaciones en diferentes genes. Algunas de las formas de DA demuestran que la expresión embrionaria de algunos de los genes durante la vida fetal, como la cadena pesada de miosina (*MYH3*), afecta las proteínas sarcoméricas y la generación de fuerza en las células musculares. Las mutaciones genéticas dominantes y recesivas relacionadas con la mecanotransducción se identifican en el grupo DA.

Entre más de 400 afecciones descritas dentro de esta categoría compleja (incluidas mutaciones genéticas, anomalías cromosómicas, deleciones y duplicaciones), se han implicado más de 320 genes y se ha identificado un gen responsable en más de 150 de las afecciones. Teniendo en cuenta esta extrema heterogeneidad clínica y genética, se sugiere que las clasificaciones se pueden realizar a diferentes niveles, dependiendo del *área de afectación*, la causa general de la *acinesia/hipocinesia fetal* y el proceso etiológico subyacente a la disfunción del desarrollo, o teniendo en cuenta las características cardinales, como en el caso de la amioplasia y la DA (tabla 626.8). Con la utilidad de las tecnologías de secuenciación de nueva generación y los avances recientes en el diagnóstico molecular, el campo de la artrogriposis se está moviendo hacia sistemas de clasificación basados en genes y en la agrupación de acuerdo con los productos genéticos afectados o asociados y las vías de desarrollo involucradas.

La etiología puede basarse en alteraciones del SNC, nervio, músculo y tejido conectivo, falta de espacio, enfermedad materna, agentes ambientales o compromiso vascular. Todo ello puede provocar una disminución de los

Tabla 626.8 Causas principales de artrogriposis múltiple congénita

LUGAR DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS PATOLÓGICOS	ENFERMEDAD
Cerebro - tallo cerebral	Microcefalia; trastornos migratorios: lisencefalia-paquigiria (p. ej., síndrome de Zellweger), esquizencefalia, polimicrogiria, agenesia del cuerpo calloso; síndrome alcohólico fetal; infección por citomegalovirus; hipoplasia pontocerebelosa (tipo I); displasia dentato-olivar; angiomatosis leptomeníngea; procesos encefaloclásticos: destrucción neuronal, porencefalias, hidranencefalia, encefalomalacia multiquística; hidrocefalia
Células del asta anterior	Agenesia del desarrollo – hipoplasia – disgenesia (amioplasia congénita); trastornos destructivos (eventos isquémicos intrauterinos aparentes); trastornos degenerativos (enfermedad de Werdnig-Hoffmann grave [AME tipo 0 o IA], síndrome de contractura congénita letal, atrofia muscular espinal con hipoplasia pontocerebelosa, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria, atrofia muscular espinal infantil ligada al cromosoma X, columna vertebral no-5q con atrofia muscular de inicio temprano); síndrome de Möbius; atrofia espinal cervical; atrofia espinal lumbar; meningomielocele lumbosacro; agenesia sacra; otras
Nervio periférico o raíz	Polineuropatía hipomielinativa; polineuropatía axonal; neurofibromatosis
Unión neuromuscular	Niño de madre miasténica; síndromes miasténicos congénitos; síndrome de pterigión múltiple (tipo Escobar); bebé de madre con esclerosis múltiple (?)
Músculo	Distrofia muscular congénita (merosina positiva y merosina negativa); distrofia miotónica congénita; miopatía miotubular; miopatía centronuclear; miopatía nemalínica; miopatía congénita debida a la mutación del canal de sodio; polimiositis congénita; desproporción congénita del tipo de fibras; miopatía por almacenamiento de glucógeno (deficiencia de fosforilasa muscular, deficiencia de fosfofructocinasa); miopatía mitocondrial; síndrome de Freeman-Sheldon
Trastorno primario del tejido conjuntivo o conectivo	Síndrome de Marfan; aracnodactilia contractural; otros trastornos del tejido conectivo; inflamación periarticular intrauterina
Obstrucción mecánica intrauterina	Anormalidad uterina; bandas amnióticas; oligohidramnios; embarazo gemelar; embarazo extrauterino

De Ghosh PS, Volpe JJ: Arthrogryposis multiplex congenita. En Volpe JJ, editor: *Volpe's neurology of the newborn,* ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 31-3.

movimientos intrauterinos. Como enfoque alternativo, se pueden utilizar antecedentes genéticos, esporádicos (amioplasia) y ambientales o categorías neurogénicas, miopáticas, sindrómicas y metabólicas para revisar posibles etiologías.

Para fines prácticos, la clasificación clínica a menudo se basa en la presencia y ausencia de anomalías o malformaciones adicionales de otros órganos o sistemas y en la presencia o ausencia de afectación del SNC, incluida la discapacidad intelectual y la letalidad. De los niños con artrogriposis, el ~30% tendrá principalmente afectación de extremidades, el ~30% tendrá extremidades afectadas y otras áreas del cuerpo, pero función cognitiva normal, y el ~30% tendrá disfunción del SNC.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En un grupo tan diverso de trastornos con heterogeneidad extrema a niveles etiológico, fenotípico y genético molecular es importante establecer un diagnóstico específico. La historia natural, la evolución, el pronóstico, las intervenciones terapéuticas y el asesoramiento genético/diagnóstico prenatal dependen de un diagnóstico preciso.

El primer paso en el enfoque de diagnóstico es la toma detallada de la historia clínica, incluida la información sobre el embarazo, el parto y los antecedentes familiares, con un análisis del árbol genealógico de al menos tres generaciones (tabla 626.9). Debe revisarse la percepción materna de los movimientos intrauterinos, cualquier diferencia en comparación con embarazos previos, polihidramnios, oligohidramnios, infecciones intrauterinas, exposiciones tóxicas, enfermedades maternas, edad materna y paterna, presentación de nalgas, tipo de parto y cualquier evento que complique el parto. Los recién nacidos con artrogriposis son propensos a sufrir accidentes hipóxico-isquémicos.

No existe un conjunto estándar de pruebas de laboratorio que pueda servir como herramienta de diagnóstico (tabla 626.10). Las pruebas radiológicas (radiografías, resonancias magnéticas cerebrales y musculares), pruebas electrofisiológicas (electromiografía, velocidades de conducción nerviosa), biopsia muscular, análisis de micromatrices *(microarrays)* cromosómicos (hibridación genómica comparativa de matriz [CGH]) y las pruebas genéticas moleculares deben individualizarse para cada paciente. La aportación de un genetista clínico y un equipo multidisciplinario experimentado tiene gran valor. La documentación del rango de movimiento, la distribución de las contracturas, el tono muscular y la fuerza, y la participación facial con fotografías en serie y/o vídeos deben ser parte de las visitas de seguimiento. No existe ninguna prueba de laboratorio que pueda sustituir a la experiencia en la toma de decisiones clínicas.

En el caso de un fenotipo reconocido, las pruebas moleculares pueden dirigirse hacia el diagnóstico de trabajo. Dependiendo de la disponibilidad de tecnologías de secuenciación de nueva generación, la tendencia diagnóstica tradicional se ha desplazado a un diagnóstico mediante secuenciación genética. Los paneles de genes específicos para enfermedades pueden servir para un propósito de diagnóstico, porque, además de diversas enfermedades musculares de inicio temprano, también están cubiertas las enfermedades mitocondriales y metabólicas. En una gran cohorte de pacientes que se presentan con acinesia/hipocinesia fetal, artrogriposis o miopatías congénitas graves, el uso de secuenciación de nueva generación proporcionó un diagnóstico concluyente en 18 de las 38 familias (47%). Los rendimientos de diagnóstico oscilan entre el 20 y el 60%, dependiendo de la homogeneidad de la población de pacientes; sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, casi el 50% de los pacientes con artrogriposis de origen genético no tienen un diagnóstico molecular preciso.

La evaluación de la autopsia es extremadamente valiosa. Debe incluir un extenso estudio para anomalías viscerales, malformaciones del desarrollo cortical y del número de células del asta anterior y su tamaño en la médula espinal, con especial atención a la afectación irregular y a la presencia o ausencia de tractos en varios niveles de la columna vertebral. También es necesaria la evaluación del nervio periférico, los ojos y el tejido muscular de diferentes grupos musculares y el diafragma. Los ligamentos tendinosos, las bandas fibrosas que reemplazan el músculo y las fusiones cartilaginosas u óseas se pueden evaluar, además de la presencia de otras malformaciones, deformaciones o interrupciones. También es posible el análisis de microarrays de diferentes tejidos, la extracción de ADN y las pruebas moleculares.

Tabla 626.9	Evaluación clínica de la artrogriposis: pistas para una historia clínica detallada
Embarazo	• Enfermedad materna, aguda o crónica (diabetes, miastenia gravis, distrofia miotónica, etc.) • Infecciones (rubéola, virus zika, virus coxsackie, enterovirus, virus Akabane, etc.) • Fiebre (>39 °C, determinar el momento de la gestación) • Náuseas (encefalitis viral, posición del bebé, etc.) • Drogas (curare, robaxina, alcohol, fenitoína, drogas adictivas, misoprostol, etc.) • Movimiento fetal (polihidramnios, patadas fetales en un lugar, disminución de la rodadura) • Oligohidramnios, fuga crónica de líquido amniótico • Polihidramnios, anasarca • Trauma durante el embarazo (golpe en el abdomen, intento de interrupción, accidente automovilístico, etc.) • Otras complicaciones durante el embarazo, como sangrado, amenaza de aborto • Diagnóstico prenatal (amniocentesis temprana, estudios de ecografía, etc.)
Historia del parto	• Presentación (podálica, transversa, etc.) • Duración de la gestación • Parto traumático (extremidad, SNC, fractura, etc.) • Masa intrauterina (gemelos, fibromas, etc.) • Estructura o forma uterina anormal • Placenta, membranas o longitud o posición anormales del cordón • Época del año, ubicación geográfica
Historia familiar	• Variabilidad marcada dentro de la familia • Cambio con el tiempo (degeneración vs. mejora) • Aumento de la incidencia de contracturas congénitas en familiares de los grados 2.° y 3.° • Hiperextensibilidad o hipotonía presente en un miembro de la familia • Descartar distrofia miotónica, miastenia gravis en los padres (particularmente madre) • Consanguinidad • Edad avanzada de los padres (madre o padre) • Aumento de muertes fetales o abortos espontáneos • Si más de un niño afectado consecutivamente, considere los anticuerpos maternos para el neurotransmisor fetal
Evaluación del recién nacido	Descripción de las contracturas • Qué extremidades y articulaciones • Proximal vs. distal • Flexión vs. extensión • Cantidad de limitación (movimiento fijo vs. pasivo vs. activo) • Posición característica en reposo • Gravedad • Fusión completa o anquilosis vs. contractura de tejidos blandos Otras anomalías (las contracturas son más obvias, busque otras anomalías) Deformidades Genitales (criptorquidia, falta de labios, micropene, etc.) Extremidades (pterigión, acortamiento, membranas, envoltura del cordón, rótula ausente, cabezas radiales dislocadas, hoyuelos, etc.) Mandíbula (micrognatia, trismo, etc.) Facies (asimetría, puente plano de la nariz, hemangioma, movimiento, etc.) Escoliosis y cifosis (fija o flexible) Hoyuelo (sobre articulaciones o huesos específicos) Piel (hemangioma, defectos, hirsutismo) Dermatoglifos Hernias, inguinal y umbilical, defecto de la pared abdominal Otras características de la secuencia de la acinesia fetal • Restricción del crecimiento intrauterino • Hipoplasia pulmonar • Anomalías craneofaciales (hipertelorismo, paladar hendido, punta de la nariz deprimida, puente nasal alto) • Intestino corto funcional con problemas de alimentación • Cordón umbilical corto
Malformaciones	Ojos (pequeños, opacidades corneales, malformados, ptosis, estrabismo, etc.) SNC (malformación estructural, convulsiones, DI, etc.) Paladar (ojival, hendido, submucoso, etc.) Extremidades (anomalías de deleción, sinostosis radioulnar, etc.) GU (anomalías estructurales de riñones, uréteres y vejiga) Cráneo (craneosinostosis, asimetría, microcefalia, etc.) Corazón (anomalías estructurales congénitas vs. miocardiopatía) Pulmones (hipoplasia vs. debilidad muscular o diafragma hipoplásico) Hendiduras traqueales y laríngeas y estenosis Cambios en la vasculatura (hemangiomas, cutis marmorata, extremidades distales frías y azules, etc.) Otras anomalías viscerales

Tabla 626.9 Evaluación clínica de la artrogriposis: pistas para una historia clínica detallada *(cont.)*

Otras características clínicas	Examen neurológico (detallado) • Vigoroso vs. letárgico • Reflejos tendinosos profundos (presente vs. ausente, lento vs. rápido) • Sensorial intacto o no Músculo • Masa (normal o disminuida) • Textura (suave vs. firme) • Bandas fibrosas • Fijaciones normales del tendón o no • Cambios con el tiempo
Curso clínico	***Cambios con el tiempo*** Hitos del desarrollo (motor vs. social y lenguaje) Crecimiento de las extremidades afectadas Progresión de contracturas Letal vs. daño en SNC vs. estable vs. mejoría Asimetría Cambios de tronco vs. extremidades Habilidades intelectuales Socialización Problemas de alimentación ***Respuesta al tratamiento*** Mejora espontánea Respuesta a la fisioterapia Respuesta a la corrección de las deformidades Qué cirugía y en qué momento Desarrollo de la fuerza motora proporcional al tamaño de la extremidad Reacción anormal a las drogas

DI, discapacidad intelectual; GU, genitourinario; SNC, sistema nervioso central.
De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.

Tabla 626.10 Pruebas complementarias

Documentación de rango de movimiento y posición con fotografías Radiografías si: • Anomalías óseas (gráciles, fusiones, carpos y tarsos adicionales o faltantes, etc.) • Desproporciones • Escoliosis • Anquilosis • Luxación (caderas, cabeza radial, rótula, etc.) RM para evaluar el SNC (cerebro y médula espinal) y la masa muscular oscurecida por contracturas Evaluación ecográfica del SNC (cerebro y médula espinal) u otras anomalías, y para establecer el tejido muscular potencial Estudios cromosómicos/matriz CGH si: • Participación de múltiples sistemas • Anomalías del SNC (ojo, microcefalia, DI, letargo, curso degenerativo) • Alteraciones segmentarias • Considere realizar estudios de fibroblastos si los linfocitos son normales y el paciente tiene DI sin diagnóstico • Pruebas de genes de ADN si la afección se ajusta a un trastorno conocido para el que hay pruebas genéticas • Considere las tecnologías de secuenciación de nueva generación (paneles de genes específicos, secuenciación de exoma completo, secuenciación de genoma completo) si la familia está disponible	Vídeo de movimiento, incluyendo facial, rango de movimiento, repetición de fuerza a intervalos regulares Cultivo viral como anticuerpos apropiados y específicos o niveles de IgM en recién nacidos Biopsia muscular en áreas normales y afectadas en el momento de la cirugía para distinguir las formas miopáticas de las formas neuropáticas (realice estudios de histopatología especial y microscopia electrónica). Si la creatina cinasa está elevada o se da una respuesta muscular inusual, considere la biopsia muscular antes, examine las mitocondrias EMG en área normal y afectada Conducción nerviosa en el área normal y afectada Creatina cinasa si: • Debilidad generalizada • Masa muscular disminuida o pastosa • Curso progresivo Examen ocular (opacidades, degeneración retiniana, etc.) Anticuerpos maternos contra neurotransmisores, si miastenia gravis o embarazos afectados recurrentes sin diagnóstico Prueba de ADN de atrofia muscular espinal (AME), según características clínicas Análisis de ADN mitocondrial Cribado metabólico

CGH, hibridación genómica comparativa; DI, discapacidad intelectual; EMG, electromiografía; IgM, inmunoglobulina M; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.
De Hall JG: Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles, *Eur J Med Genet* 57:464-472, 2014.

Fig. 626.14 Un niño de 3 meses de edad, nacido con artrogriposis **(A),** tortícolis congénita **(B),** contracturas proximales de la rodilla **(C)** y laxitud distal **(D-F),** un fenotipo clínico compatible con la distrofia muscular congénita de Ullrich.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una lista cada vez mayor de trastornos que se presentan con artrogriposis. Casi el 50% de las presentaciones de acinesia/hipocinesia fetal son de origen neuromuscular, e involucran todos los puntos a lo largo del eje neuromuscular (neuronas motoras, nervios periféricos, uniones neuromusculares y el aparato regulador y contráctil del músculo esquelético). Los canales iónicos mecanosensibles son otra área de interés.

Respecto a la clínica, desde un punto de vista neuromuscular se pueden reconocer atrofias musculares espinales graves (AME tipo 0), formas de AME atípicas con artrogriposis y fracturas óseas (v. cap. 630.2), enfermedades de la neurona motora inferior (v. cap. 630.3), distrofias musculares congénitas (CMD) con intentos específicos de reconocer formas escleróticas tempranas del fenotipo Ullrich CMD (fig. 626.14) (v. cap. 627.6) y CMD con afectación del SNC, CMD relacionada con el α-distroglucano (fig. 626.15; v. cap. 626.6). En cualquier bebé con contracturas y/o debilidad facial con un labio superior en carpa, el examen de la madre debe realizarse de manera rutinaria para detectar reacciones miotónicas, como primer paso para la CMD (fig. 626.16, **vídeo 626.1** y v. cap. 627.3). Con la misma presentación clínica, si la reacción miotónica de la madre es negativa, las miopatías congénitas (fig. 626.17, **vídeo 626.2** y v. cap. 626.03) deben incluirse en el diagnóstico diferencial. El síndrome de inactivación del receptor de acetilcolina fetal tiene características clínicas que van desde miopatía leve facial y bulbar hasta artrogriposis, y el *tratamiento materno* puede mejorar el resultado (v. cap. 630.1). Algunos síndromes de pterigión pueden responder al *tratamiento con acetilcolina*.

La prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos (acidosis metabólica) o el tratamiento de una enfermedad metabólica hereditaria también pueden tener un impacto positivo en el resultado. El síndrome de glicoproteína deficiente en carbohidratos (CDG), las formas letales perinatales de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipos IV y VII (deficiencia de fosfofructocinasa), el espectro del síndrome de Zellweger, la deficiencia de adenilosuccinato liasa y ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis) se encuentran entre las enfermedades de este grupo con una herencia autosómica recesiva.

CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se requiere establecer un diagnóstico molecular en un paciente índice con una forma genética de artrogriposis para el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal. A pesar de la atención materna y de la disponibilidad de la ecografía prenatal, que puede confirmar movimientos anormales y hallazgos posturales desde las 11 semanas, se informó que el 75% de las personas afectadas con artrogriposis no fueron diagnosticadas antes del nacimiento. La ecografía en tiempo real puede visualizar contracturas, la calidad de los movimientos dentro del útero, la posición de las articulaciones, la hipoplasia pulmonar, el edema nucal, la masa muscular y el crecimiento óseo al principio del primer trimestre. Los hallazgos prenatales o posnatales de RM se pueden usar como un complemento a la ecografía prenatal, especialmente para la evaluación de malformaciones de CNA acompañantes. La percepción materna de movimientos intrauterinos disminuidos y embarazos de alto riesgo debe evaluarse cuidadosamente. En un esfuerzo por mejorar la tasa de detección y guiar la estrategia para el diagnóstico, se puede aplicar un algoritmo ya desde la primera ecografía prenatal a las 12 semanas, en el primer trimestre (fig. 626.18).

Fig. 626.15 Una niña de 3 meses de edad con diagnóstico intrauterino de hidrocefalia y artrogriposis. Reemplazo de derivación ventriculoperitoneal al nacer. Tenga en cuenta las características faciales dismórficas, megalocórnea **(A),** falta de crecimiento, disminución de la masa muscular y debilidad generalizada **(B).** Un nivel alto de CK en suero con malformación del SNC en la RM cerebral condujo al diagnóstico del síndrome de Walker-Warburg con mutación *POMT1*.

El reconocimiento precoz conduce a una mayor realización de técnicas para descubrir la etiología y el diagnóstico y manejo del embarazo, y ofrece un tiempo para la toma de elecciones informadas, estimulación en el útero o parto temprano de acuerdo con el grado de maduración pulmonar. En caso de detección de contracturas en un estudio prenatal en la ecografía prenatal, los médicos involucrados en el cuidado de la mujer embarazada deben examinarla para descartar distrofia miotónica, a fin de prevenir com-

Fig. 626.16 Artrogriposis por distrofia miotónica congénita en el periodo neonatal **(A),** a los 3 meses **(B)** y al año **(C).** Obsérvese la hiperextensión grave de las extremidades al nacer **(A)** y la debilidad facial caracterizada por el labio superior con carpa (**B** y **C**), signos que deberían conducir al examen físico de la madre. Ver también el vídeo 626.1.

plicaciones graves. Debido a las altas tasas de infertilidad, antes de introducir técnicas de reproducción artificial debe considerarse la distrofia miotónica. Como resultado de la anticipación genética, el diagnóstico de la madre puede retrasarse hasta el momento de dar a luz a un bebé gravemente afectado con artrogriposis (v. cap. 627.3). La artrogriposis con antecedentes de miastenia gravis en la madre debe evaluarse en consecuencia, porque el aborto espontáneo, la muerte fetal o la muerte neonatal pueden complicar el cuadro (v. cap. 630.1).

Se han descrito anomalías cromosómicas y patrones de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X y mitocondrial en los trastornos relacionados con la artrogriposis, y se debe proporcionar asesoramiento genético en consecuencia. Si no se realiza un diagnóstico específico, el riesgo de recurrencia empírico se define como del 3% y es ligeramente mayor (7%) para las artrogriposis que además tienen afectación del SNC.

MANEJO

Cada individuo afectado con artrogriposis es único, y el curso natural de la enfermedad depende de la etiología y el manejo subyacentes. Un abordaje de equipo multidisciplinario (pediatras, especialistas en ortopedia pediátrica, cirujanos plásticos, médicos de rehabilitación, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, genetistas, neurólogos) es esencial en la atención estándar (v. cap. 702). El manejo está cambiando a un abordaje clínico multidisciplinar que brinda atención integral centrada en el paciente de manera coordinada.

En términos de amioplasia se requiere un seguimiento para identificar los resultados del tratamiento, como el desarrollo de artritis degenerativa, la necesidad de ortesis para deambular o la posibilidad de tener sobrepeso en la edad adulta. Se sugiere que las citocinas y otros factores liberados en respuesta a intervenciones terapéuticas tempranas facilitan el alargamiento de los tejidos blandos periarticulares patológicos y aumentan el movimiento articular. El objetivo principal de la gestión en DA es preservar la función muscular. Las complicaciones relacionadas con la anestesia debido a la apertura limitada de la mandíbula, la función pulmonar restrictiva y el riesgo de hipertermia maligna deben considerarse en el contexto de múltiples cirugías.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 626.17 Artrogriposis, insuficiencia respiratoria y fracturas al nacer **(A-C),** con antecedentes familiares de consanguinidad y lactante afectado de forma similar a la edad de 3 meses con rasgos dismórficos, compromiso facial grave (labio superior en carpa), protuberancia frontal, epicanto **(D),** deformidad del pectus excavatum y debilidad generalizada severa **(E).** La biopsia muscular reveló cuerpos nemalínicos intracitoplasmáticos **(F),** lo que condujo a un diagnóstico de miopatía *KHL40*-nemalínica. Ver también el vídeo 626.2.

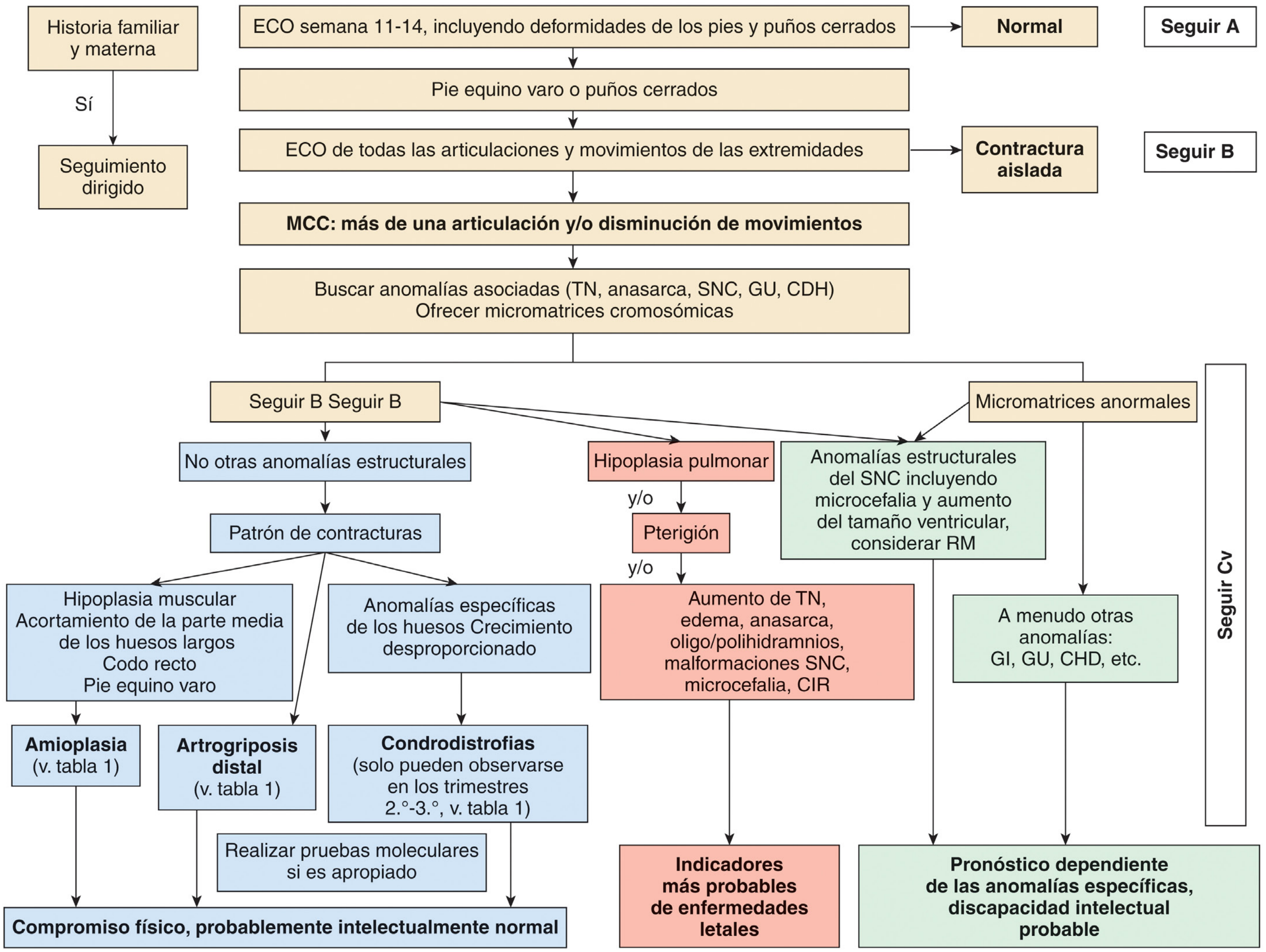

Fig. 626.18 Algoritmo de diagnóstico propuesto para la detección y el diagnóstico diferencial de las contracturas congénitas múltiples (CCM): el algoritmo debe aplicarse de forma precoz en el primer trimestre (primera ecografía a las 12 semanas), el inicio más temprano detectable de las CCM y la acinesia fetal, y es válido para los tres trimestres. Si no se realiza la exploración del primer trimestre, se debe proporcionar una exploración temprana en el segundo trimestre (14-16 semanas). En el caso de una ecografía normal en el primer trimestre, la evaluación ecográfica para CCM y acinesia fetal debe repetirse a las 18-20 semanas siguiendo el algoritmo dado. En caso de una contractura aparentemente aislada en el primer trimestre, la evaluación de CCM y acinesia fetal debe repetirse a las 18-20 semanas siguiendo el algoritmo dado. Hay que tener en cuenta la aparición prenatal diferencial de afecciones que conducen a CCM y acinesia fetal. En el caso de CCM, se deben realizar exámenes adicionales a las 14, 18, 20, 23, 28 y 32 semanas, cada vez que se siga el algoritmo hasta que se pueda proporcionar el diagnóstico y el resultado más probable. La autopsia fetal se considera un estándar de atención. Hay que tener en cuenta la aparición prenatal diferencial de afecciones que conducen a CCM y acinesia fetal. *(De Filges I, Hall JG: Failure to identify antenatal multiple contractures and fetal akinesia: proposal of guidelines to improve diagnosis,* Prenat Diagn *33:61-74, 2013.)*

Capítulo 627
Distrofias musculares
Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofia* significa crecimiento anormal y deriva del griego *trophe*, que significa nutrición. Una distrofia muscular se distingue de otras enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios: *es una miopatía primaria; tiene una base genética; la evolución es progresiva, y, en algún momento de la enfermedad, las fibras musculares degeneran y mueren.* Esta definición excluye trastornos neurogénicos como la atrofia muscular espinal, miopatías no hereditarias como la dermatomiositis, miopatías congénitas no progresivas ni necrosantes como la desproporción congénita del tipo de fibras musculares y miopatías metabólicas hereditarias no progresivas. Algunas miopatías metabólicas pueden cumplir la definición de distrofia muscular progresiva, pero tradicionalmente no se clasifican dentro de las distrofias (deficiencia de carnitina en músculo).

Es posible que muchas de las distrofias musculares puedan reclasificarse posteriormente como miopatías metabólicas una vez se conozcan mejor los defectos bioquímicos. Las distrofias musculares son un grupo de trastornos no relacionados que se transmiten mediante rasgos genéticos diferentes y difieren en su expresión y evolución clínicas. Las mutaciones identificables en algunos genes pueden conducir a un espectro de fenotipos clínicos, que varían en edad de inicio, gravedad y presencia de comorbilidades. Algunas distrofias musculares son más graves y/o pueden manifestarse desde el nacimiento o poco después del nacimiento, típicamente se definen como *distrofias musculares congénitas*, mientras que otras pueden aparecer en la infancia o incluso en la edad adulta. Existe un rango de gravedad que va desde la muerte precoz en el periodo neonatal hasta aquellas que progresan gradualmente durante décadas, generalmente con una esperanza de vida normal. Algunas categorías de distrofias, como las distrofias musculares de cinturas (LGMD), no son una enfermedad homogénea, sino síndromes que engloban diferentes entidades clínicas y un número putativo de genes.

627.1 Distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Diana X. Bharucha-Goebel

La **distrofia muscular de Duchenne** (DMD) es la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente y afecta a todas las razas y grupos étnicos. Clínicamente se caracteriza por debilidad progresiva, afectación cognitiva e hipertrofia de pantorrillas con proliferación del tejido conjuntivo y fibrosis progresiva en el músculo. Su incidencia es de 1:3.600 varones nacidos vivos. Esta enfermedad se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. El gen anormal se encuentra en el locus Xp21 de dicho cromosoma y es uno de los genes más grandes. La **distrofia muscular de Becker** (DMB) es fundamentalmente la misma enfermedad que la DMD, con un defecto genético en el mismo locus, pero las manifestaciones clínicas son más leves y la evolución más prolongada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es raro que los lactantes con DMD tengan síntomas al nacer o en los primeros meses de vida, aunque algunos pueden tener una hipotonía leve. Las habilidades motoras, como darse la vuelta, sentarse y ponerse de pie, generalmente se alcanzan a las edades adecuadas, pero puede haber un ligero retraso. No tienen una facies característica porque la debilidad muscular facial es un fenómeno tardío; puede observarse una sonrisa «transversal» u horizontal. La marcha generalmente se consigue a una edad normal, alrededor de los 12 meses, pero puede observarse de forma sutil una debilidad muscular de la cintura pélvica desde los 2 años de edad. Los niños que comienzan a andar pueden adoptar una postura lordótica cuando permanecen de pie para compensar la debilidad glútea. El signo de Gowers puede verse a los 3 años, pero casi siempre es evidente hacia los 5-6 años (v. fig. 608.5). La marcha en Trendelenburg (balanceo) aparece en este momento también. Las manifestaciones más frecuentes en la infancia pueden ser el retraso de la adquisición de la marcha independiente, caídas, marcha de puntillas, dificultad para correr o subir escaleras, retraso del desarrollo y, con menor frecuencia, hipertermia maligna después de una anestesia.

El periodo de tiempo durante el cual el paciente con DMD permanece con deambulación autónoma varía mucho. Los pacientes pueden mostrar mayores dificultades con la deambulación, debido a la debilidad proximal de las extremidades inferiores, y verse aún más afectados por contracturas progresivas del tobillo y la marcha de puntillas. Habitualmente, la edad de la pérdida completa de la deambulación varía de los 10 a los 14 años. La edad a la que se produce la pérdida de la deambulación independiente ha aumentado con el tiempo con la llegada de las pautas de atención clínica que recomiendan el uso de corticoesteroides (p. ej., prednisona o deflazacort) en niños con DMD (consulte la sección sobre el tratamiento a continuación). Con correcciones ortésicas, fisioterapia y, en ocasiones, cirugía menor (alargamiento del tendón de Aquiles), la mayoría de ellos son capaces de caminar hasta los 12 años de edad. El mantenimiento de la deambulación no solo es importante para la preservación de la autonomía en las actividades de la vida diaria (que tiene beneficios psicosociales para el paciente y su familia), sino que también proporciona beneficios adicionales para retrasar la progresión de la escoliosis (que generalmente empeora después de la pérdida de la deambulación) y el mantenimiento de la salud pulmonar.

La progresión inexorable de la debilidad muscular continúa durante la segunda década. La función de los músculos distales suele estar bien preservada y permite a los niños utilizar los cubiertos, escribir o usar el teclado de un ordenador. A medida que la enfermedad progresa en la adolescencia, la fuerza de las extremidades superiores disminuye aún más y los pacientes pueden tener mayores dificultades para llevar las manos a la boca de forma independiente, fatiga con la escritura y empeoramiento de las contracturas, incluso en las manos y los dedos. La afectación muscular respiratoria se manifiesta con frecuencia por debilidad e ineficacia de la tos, infecciones pulmonares frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. Los primeros síntomas pulmonares a menudo incluyen ronquidos y apnea del sueño. Los padres o pacientes pueden informar de un aumento de la frecuencia de dolores de cabeza, dificultad para despertarse por las mañanas y un aumento de la fatiga durante el día como signos de trastornos del sueño. La debilidad faríngea puede provocar episodios de aspiración, regurgitación nasal de los líquidos y una voz de tipo nasal. La función de los músculos extraoculares no se ve alterada. La incontinencia por debilidad del esfínter anal y uretral es un fenómeno infrecuente y muy tardío.

Las **contracturas** afectan más a menudo a los tobillos, las rodillas, las caderas y los codos. A medida que progresa la debilidad de las extremidades superiores, también se observan contracturas en la rotación lateral del cuello, los hombros y los dedos. La **escoliosis** es frecuente en pacientes con DMD. La deformidad torácica más adelante compromete la capacidad pulmonar y comprime el corazón. También puede provocar más molestias y, si es lo suficientemente grave, presenta riesgo de luxación de cadera. La escoliosis progresa más rápidamente después de que el niño pierda la marcha. Sin embargo, en la era del uso de los corticoesteroides puede haber un efecto protector adicional sobre el desarrollo y la tasa de progresión de la escoliosis. El aumento de tamaño de las pantorrillas (seudohipertrofia) y la atrofia de los músculos de los muslos son signos clásicos. El aumento de volumen muscular está causado por hipertrofia de algunas fibras musculares, infiltración del músculo por grasa y proliferación del colágeno. Después de las pantorrillas, la localización más frecuente de la hipertrofia muscular es la lengua, seguida por los músculos del antebrazo. Las anormalidades del músculo se demuestran utilizando técnicas de resonancia magnética muscular para evaluar la señal, el contenido de agua, las fracciones de grasa e incluso los perfiles de espectroscopia RM (fig. 627.1). No existen fasciculaciones en la lengua. La musculatura esfinteriana voluntaria raramente se ve afectada.

Si las contracturas en el tobillo no son intensas, los reflejos aquíleos están conservados hasta fases terminales. Los reflejos rotulianos pueden estar presentes hasta los 6 años de edad, pero son menos vivos que los aquíleos y finalmente desaparecen con la progresión de la debilidad. En las

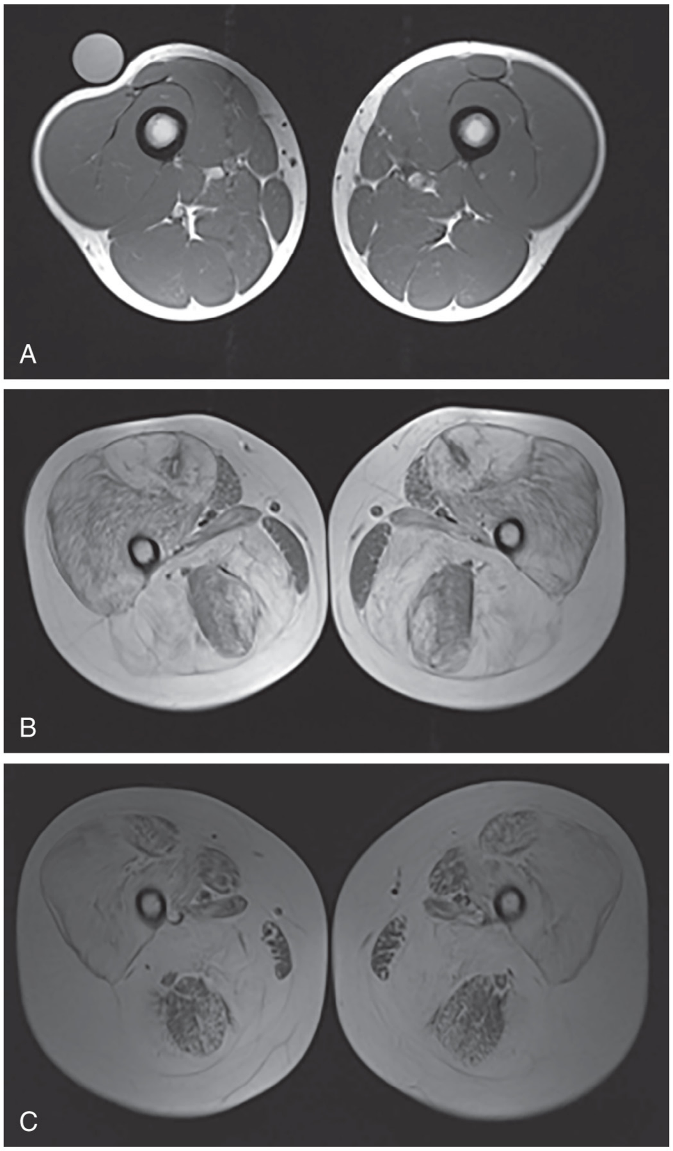

Fig. 627.1 Imágenes de resonancia magnética axial T1 del muslo en un varón sano de 14 años **(A),** un varón ambulante de 9 años con DMD **(B)** y un varón ambulante de 14 años con DMD **(C),** que muestra el aumento de la infiltración grasa y la atrofia muscular en los pacientes con DMD. *(Por cortesía del Dr. Ami Mankodi, Neurogenetics Branch, NINDS/NIH.)*

extremidades superiores, el reflejo braquiorradial suele ser más vivo que el reflejo bicipital o tricipital.

La **miocardiopatía,** incluyendo taquicardia persistente y fibrosis miocárdica, ocurre en la mayoría de los pacientes con DMD. La gravedad de la afectación cardiaca no se relaciona necesariamente con el grado de debilidad muscular esquelética. En pacientes con DMD, la progresión de la miocardiopatía ocurre típicamente después de la pérdida de la deambulación independiente. Sin embargo, los pacientes con DMB pueden desarrollar un empeoramiento de la miocardiopatía e incluso desarrollar insuficiencia cardiaca grave a pesar de seguir siendo ambulantes. Puede haber disfunción del músculo liso, particularmente del tracto gastrointestinal, aunque es un síntoma menor, con frecuencia no valorado de forma adecuada.

La mayoría de los pacientes tienen **afectación cognitiva,** aunque solo un 20-30% tienen un CI menor de 70. Existe un rango de afectación de la discapacidad intelectual con algunos pacientes que requieren educación especializada y tienen dificultades con la lectura y la escritura, y otros menos afectados que solo pueden requerir alguna tutoría o asistencia adicional. El grado de gravedad de la discapacidad intelectual no parece correlacionarse con la gravedad de la miopatía, pero puede estar relacionado con la ubicación de las mutaciones en el gen de la distrofina. La epilepsia es ligeramente más frecuente que en la población pediátrica general, aunque no es una característica destacada de la DMD. Puede desarrollarse un comportamiento de tipo autista en algunos pacientes. La distrofina se expresa en el cerebro y en la retina, al igual que en el músculo estriado o en el músculo cardiaco, pero el nivel es menor en el cerebro que en el músculo. Esta distribución puede explicar algunas de las manifestaciones del sistema nervioso central. Se han detectado neuropatológicamente anomalías en la arquitectura cortical y en la arborización dendrítica; mediante RM se ha demostrado atrofia cortical en fases tardías de la enfermedad. Los pacientes con DMD y DMB ocasionalmente pueden presentar mialgias que a menudo son inducidas por el ejercicio o el esfuerzo. La calcinosis del músculo es rara.

El fallecimiento de los pacientes con DMD ocurre al final de la veintena. Las causas de la muerte pueden ser insuficiencia respiratoria durante el sueño, insuficiencia cardiaca intratable, neumonía o, en ocasiones, aspiración y obstrucción de la vía respiratoria.

En la **DMB,** el inicio suele ser después de los 5 o 7 años de edad, y los niños son capaces de caminar hasta el final de la adolescencia o incluso bien entrada la edad adulta. La seudohipertrofia de las pantorrillas, la miocardiopatía y la elevación de los niveles séricos de creatina cinasa (CK) son similares a las de los pacientes con DMD. Dado el aumento del nivel de actividad en pacientes con DMB, las manifestaciones cardiacas, que incluyen taquicardia, dificultad para respirar o fatiga, pueden ser evidentes antes en ellos e incluso cuando todavía tienen una deambulación independiente. Los problemas de aprendizaje son menos frecuentes. El inicio de la debilidad muscular es más tardío en la DMB que en la DMD. La esperanza de vida en pacientes con DMB es típicamente de 40 a 50 años, con complicaciones cardiacas y pulmonares que con frecuencia conducen a la morbilidad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK está siempre elevado en la DMD, incluso en las fases presintomáticas y al nacer. La concentración sérica habitual es de 15.000-35.000 UI/l (normal: <160 UI/l). Un nivel sérico de CK normal es incompatible con el diagnóstico de DMD, aunque, en las fases terminales de la enfermedad, el valor de la CK sérica puede ser considerablemente más bajo de lo que era en los años previos, porque existe menos músculo susceptible de degeneración. Otras enzimas lisosómicas del músculo, como la aldolasa y la aspartato aminotransferasa, también están elevadas, pero son menos específicas.

La valoración cardiaca mediante ecocardiografía y electrocardiograma (ECG) es esencial y debe monitorizarse. La recomendación de valoración cardiológica es cada dos años a partir del momento del diagnóstico y luego anualmente cuando el niño muestra manifestaciones cardiacas o alcanza la edad de 10 años. Después de establecer el diagnóstico de DMB, los pacientes deben ser derivados a un cardiólogo pediátrico que esté familiarizado con el manejo de pacientes con DMD para el seguimiento cardiológico a largo plazo. La resonancia magnética cardiaca puede detectar cambios como la fibrosis muscular en el corazón incluso antes que los cambios que se observan en la ecocardiografía.

El electromiograma (EMG) muestra hallazgos miopáticos característicos, pero no es específico de la DMD. No se encuentran signos de denervación. Las velocidades de conducción motora y sensitiva son normales.

DIAGNÓSTICO

La evaluación genética para DMD generalmente comienza con el análisis de la deleción/duplicación del gen de la distrofina, utilizando análisis de dosis. Si es negativo, se realiza la secuenciación del gen de la distrofina mediante

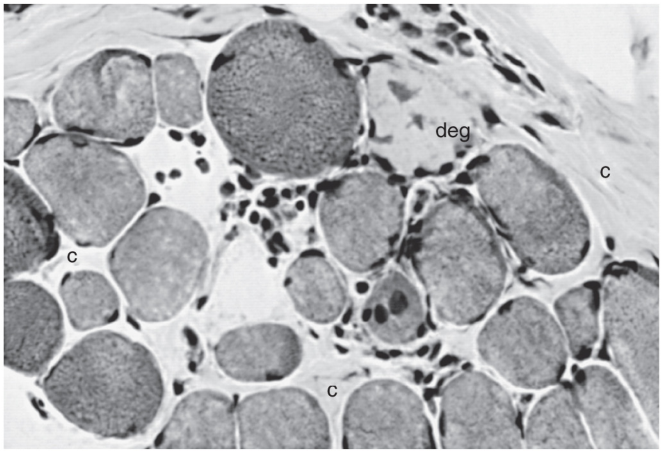

Fig. 627.2 Biopsia muscular de un niño de 4 años con distrofia muscular de Duchenne. Se observan fibras musculares tanto atróficas como hipertróficas y algunas fibras degeneradas *(deg)*. Hay aumento del tejido conjuntivo *(c)* situado entre las fibras musculares (hematoxilina-eosina, ×400).

la secuenciación de nueva generación. Si el análisis genético sigue siendo negativo para una mutación en el gen de la distrofina, pero la sospecha es alta por las características clínicas y los niveles de CK en suero, entonces, la biopsia muscular con inmunohistoquímica de distrofina puede ser útil. Mediante técnicas inmunohistoquímicas sobre las preparaciones de músculo congelado se pueden detectar diferencias de la gran molécula de distrofina entre el dominio del bastón carboxilo-terminal (que se fija al sarcolema) y el dominio N terminal o amino-terminal (que se fija al miofilamento de actina), y se puede orientar el pronóstico del curso clínico como enfermedad de Duchenne o de Becker. Se producen formas clínicas más graves cuando la molécula de distrofina se trunca a nivel del carboxilo-terminal que cuando se trunca en el amino-terminal. También puede determinarse la cantidad de distroglucanos y de otras proteínas regionales sarcolémicas, como la merosina y los sarcoglucanos, que pueden estar disminuidos de forma secundaria. Se podrían realizar más pruebas genéticas, que pueden incluir la secuenciación de ARN del músculo para intentar identificar una mutación que altere el splicing (p. ej., una que pueda no identificarse en la secuenciación de nueva generación).

La **biopsia muscular** es diagnóstica y muestra cambios característicos (figs. 627.2 y 627.3). Entre los cambios miopáticos se incluyen proliferación del tejido conjuntivo endomisial, fibras musculares con degeneración y regeneración diseminadas, focos de infiltrados de células inflamatorias mononucleares como reacción a la necrosis de las fibras musculares, cambios leves de la arquitectura en fibras musculares todavía funcionales y muchas fibras densas. Estas fibras hipercontraídas probablemente derivan de la necrosis segmentaria a otro nivel, lo que permite la entrada de calcio por el lugar de ruptura de la membrana sarcolémica y desencadena una contracción de toda la longitud de la fibra muscular. Las calcificaciones en las fibras musculares se correlacionan con un déficit secundario de β-distroglucano.

La decisión de realizar la biopsia muscular para establecer el diagnóstico en ocasiones presenta problemas. Cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad, particularmente en el caso de un hermano afectado cuyo diagnóstico ha sido confirmado, un paciente con características clínicas típicas de DMD y altas concentraciones de CK sérica probablemente no necesite ser sometido a biopsia. El resultado de las pruebas genéticas (análisis de la deleción/duplicación del gen de la distrofina y secuenciación) también puede influir en la decisión de realizar la biopsia muscular. Cuando se trata del primer caso en una familia, incluso cuando las características clínicas son típicas, se requiere confirmación diagnóstica para asegurarse de que no existe otra miopatía que simule una DMD. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el vasto lateral y el gastrocnemio.

ETIOLOGÍA GENÉTICA Y PATOGENIA

A pesar de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, en la DMD, aproximadamente el 30% de los casos presentan nuevas mutaciones o de novo, y la madre no es portadora. El estado de portadora en la mujer generalmente no se manifiesta por debilidad muscular, pero debido a la inactivación sesgada del cromosoma X, alrededor del 8% de las mujeres portadoras *manifiestan* cierta debilidad, aunque típicamente es más leve de la que se observa en varones. Estas mujeres sintomáticas se explican por la hipótesis de Lyon,

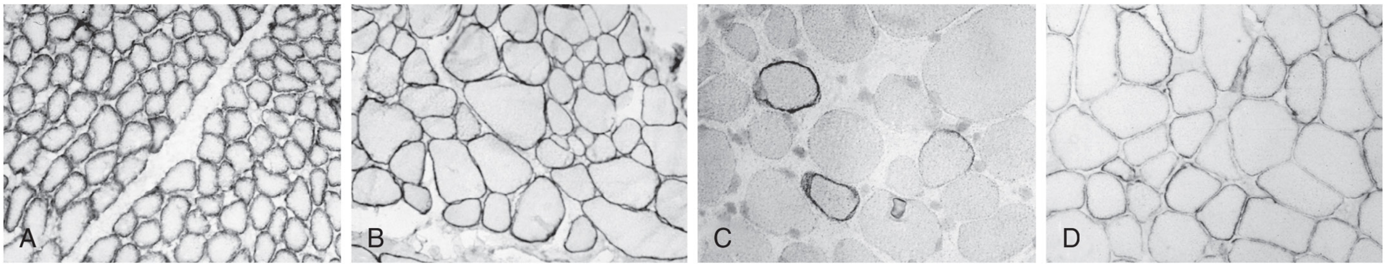

Fig. 627.3 Demostración de distrofina mediante técnicas inmunohistoquímicas en las biopsias musculares de un varón recién nacido a término sano **(A),** un niño de 10 años con distrofia muscular de cinturas **(B),** un niño de 6 años con distrofia muscular de Duchenne **(C)** y un niño de 10 años con distrofia muscular de Becker **(D).** En condiciones normales, y también en las distrofias musculares no ligadas al cromosoma X en las que no está afectada la distrofina, la membrana sarcolémica de cada fibra se tiñe intensamente, incluyendo la de las fibras atróficas e hipertróficas. En la distrofia de Duchenne, la mayoría de las fibras musculares no expresan distrofina detectable, pero algunas fibras aisladas conocidas como fibras recuperadas muestran una inmunotinción casi normal. En la distrofia muscular de Becker, la molécula de distrofina anormal se expresa como una tinción más débil del sarcolema, cuya reactividad varía no solo entre las fibras musculares, sino también a lo largo de la circunferencia de cada fibra (×250).

según la cual el cromosoma X normal se inactiva y el que presenta la deleción del gen se encuentra activo (v. cap. 97). El cuadro clínico completo de DMD se ha observado en varias mujeres con síndrome de Turner, en las que el único cromosoma X debe portar la deleción del gen Xp21.

El estado de portadora asintomática de DMD se asocia a valores séricos elevados de CK en el 50% de los casos. El incremento generalmente se encuentra en el nivel de cientos o unos pocos miles de unidades, pero no alcanza los valores extremos observados en los varones afectados. Las mujeres prepuberales que son portadoras de DMD también tienen valores séricos elevados de CK, con niveles más altos a los 8-12 años de edad. Si la madre de un varón afectado tiene niveles normales de CK, es improbable que su hija pueda ser identificada como portadora mediante la determinación de la CK. La biopsia muscular de las mujeres portadoras sospechosas puede detectar un 10% adicional en el que la CK sérica no está elevada; el diagnóstico genético específico utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre periférica es definitivo. Cerca del 40% de las mujeres portadoras pueden presentar miocardiopatía o fibrosis (como se ha observado en las pruebas de imagen cardiacas de estas mujeres), incluso en ausencia de debilidad del músculo esquelético.

El gen ubicado en el locus Xp21.2 codifica una proteína citoesquelética de 427 kDa conocida como *distrofina*. Este gen contiene 79 exones de secuencia codificante y 2,5 Mb de ADN. Esta proteína subsarcolémica se fija a la membrana sarcolémica sobre las bandas A y M de las miofibrillas y consta de cuatro regiones o dominios diferentes: el dominio amino-terminal contiene 250 aminoácidos y se relaciona con el lugar de unión de la *N*-actina a la α-actinina; el segundo dominio es el más grande, con 2.800 aminoácidos, y contiene muchas repeticiones que le dan una forma característica de bastón; un tercer dominio rico en cisteína se relaciona con la terminación carboxilo de la α-actinina; y el último dominio carboxilo-terminal de 400 aminoácidos es específico de la distrofina y de una proteína relacionada con la distrofina codificada por el cromosoma 6. La ausencia de distrofina en el sarcolema altera el citoesqueleto de la membrana y produce de forma secundaria la pérdida de otros componentes del citoesqueleto.

Los defectos moleculares en las distrofinopatías son de varios tipos: deleciones intragénicas, duplicaciones o mutaciones puntuales de nucleótidos. Cerca del 65% de los pacientes tienen deleciones; en torno al 10% muestran duplicaciones, y otro 10% aproximadamente presentan mutaciones puntuales o reajustes más pequeños. En menos del 1% de los casos, una mutación intrónica profunda puede conducir a una alteración del splicing y, por tanto, puede afectar el marco de lectura. La localización o el tamaño de la anomalía intragénica no siempre se correlaciona bien con la gravedad fenotípica; tanto en la forma de Duchenne como en la de Becker, las mutaciones se encuentran principalmente cerca de la mitad del gen, lo que implica deleciones en las regiones de los exones comprendidos entre 45 y 55. Las variaciones fenotípicas o clínicas se explican por la alteración del código de lectura de la transcripción del ARNm, que da lugar a moléculas de distrofina inestables y truncadas y a la forma clásica grave de DMD; las mutaciones que preservan el código de lectura permiten la traducción de secuencias de codificación que producen una distrofina semifuncional, lo que se expresa clínicamente como una DMB. Una forma incluso más leve de comienzo en el adulto, anteriormente conocida como **miopatía del cuádriceps,** también está causada por una molécula anormal de distrofina. El espectro clínico de las distrofinopatías no solo incluye las formas clásicas de Duchenne y de Becker, sino que varía desde una distrofia muscular neonatal grave hasta niños asintomáticos con una elevación persistente de los niveles séricos de CK superior a 1.000 UI/l.

El análisis de la proteína distrofina requiere una biopsia muscular y se muestra mediante la prueba Western blot o en preparaciones tisulares mediante métodos inmunohistoquímicos con sueros antidistrofina, utilizando la fluorescencia o la microscopia óptica (v. fig. 627.3). En la DMD clásica se encuentran niveles <3% del valor normal; en la distrofia muscular de Becker, el peso muscular de la distrofina está reducido un 20-90% respecto al normal en el 80% de los pacientes; en el 15% de ellos, la distrofina tiene un tamaño normal, aunque está reducida en cantidad, y el 5% tienen una proteína anormalmente grande debido a la presencia de excesivas duplicaciones o repeticiones de codones. La inmunorreactividad selectiva de las diferentes partes de la molécula de distrofina en las secciones del material de biopsia muscular distingue las formas de Duchenne y de Becker (fig. 627.4). La visualización de estas deleciones y duplicaciones también puede hacerse a partir de muestras de sangre mediante la prueba rápida de PCR, que identifica hasta un 98% de las deleciones mediante la amplificación de 18 exones, aunque no puede detectar las duplicaciones. El diagnóstico puede, por tanto, confirmarse a nivel molecular en el material de la biopsia muscular o en sangre periférica, aunque un tercio de los varones con distrofia de Duchenne o de Becker pueden tener una prueba de PCR falsamente negativa en sangre; todos los casos de distrofinopatía pueden detectarse mediante biopsia muscular.

Los mismos métodos de análisis del ADN en las muestras sanguíneas pueden aplicarse para la detección de portadoras en las mujeres de riesgo en la familia, como hermanas y primas, y para determinar si la madre es portadora o si se produjo una nueva mutación en el embrión. El diagnóstico prenatal es posible desde la semana 12 de gestación a partir de muestras de las vellosidades coriónicas para el análisis del ADN mediante Southern blot o PCR; en casos de fetos con DMD abortados, el músculo muestra una tinción anormal de distrofina por inmunohistoquímica.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe tratamiento curativo para esta enfermedad. Hasta el momento, la base del manejo de la DMD ha sido el tratamiento de soporte y la atención preventiva. Puede hacerse mucho para tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los niños afectados.

Se ha demostrado que los glucocorticoides (prednisona o deflazacort) disminuyen la pérdida de la fuerza muscular y aumentan el tiempo que el paciente mantiene una deambulación independiente, y pueden tener beneficios adicionales en la progresión de la escoliosis. El inicio de los esteroides está indicado cuando un niño alcanza una meseta en el desarrollo y/o una regresión en el desarrollo motor en comparación con sus compañeros. Esto generalmente ocurre entre los 4 y 6 años de edad. Las dosis recomendadas son 0,75 mg/kg/día de prednisona o 0,9 mg/kg/día de deflazacort. Los protocolos alternativos para la administración de esteroides incluyen la dosificación solo durante el fin de semana, regímenes de días alternos o regímenes de 10 días de tratamiento y 10 días de descanso; el régimen diario ha sido el régimen preferido, sobre la base de estudios comparativos. Las complicaciones a largo plazo incluyen aumento de peso, osteoporosis, retraso de la pubertad, retraso del crecimiento, acné, intolerancia a la glucosa

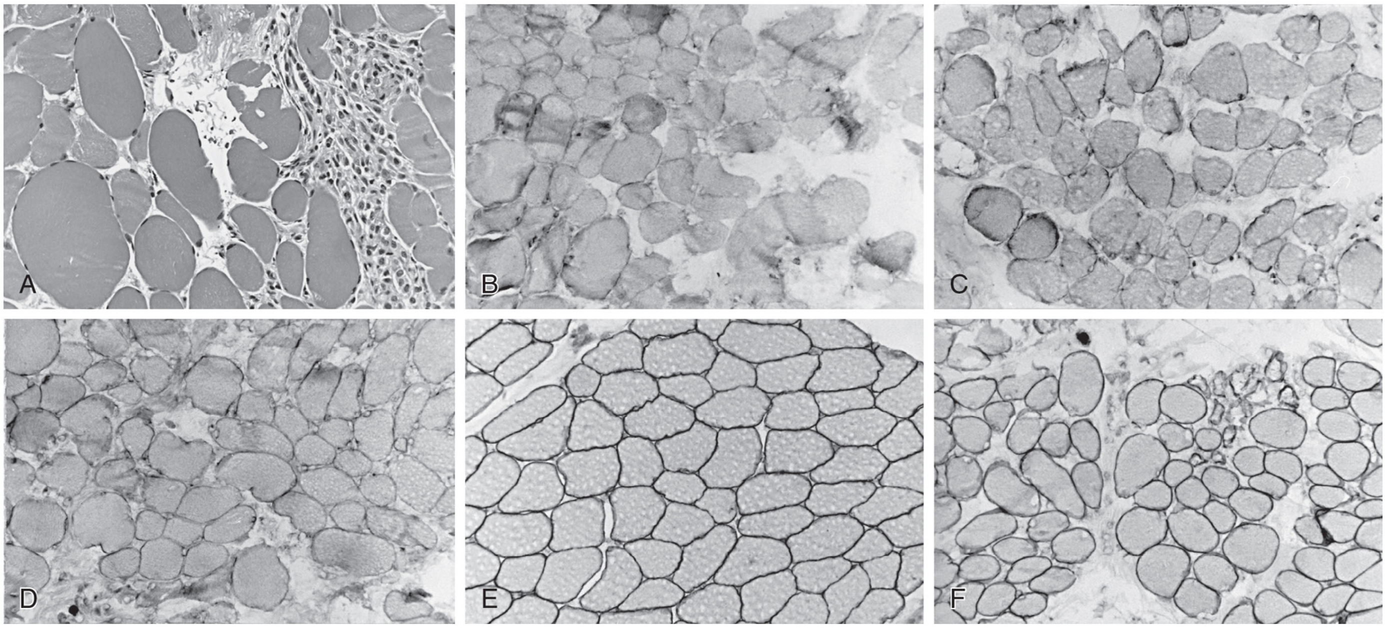

Fig. 627.4 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de un niño de 4 años con distrofia muscular de Becker. **A,** Las fibras musculares varían considerablemente de tamaño; se observan tanto fibras atróficas como hipertróficas. A la derecha existe una zona de degeneración y necrosis con infiltración de macrófagos, similar a la distrofia muscular de Duchenne (hematoxilina-eosina, ×250). La inmunorreactividad con anticuerpos dirigidos contra la molécula de distrofina en el dominio del bastón **(B),** carboxilo-terminal **(C)** y amino-terminal **(D)** muestra en todos los casos una expresión deficitaria de distrofina, pero no totalmente ausente; la mayoría de las fibras conservan algo de distrofina en todas las zonas del sarcolema, pero no alrededor de toda su circunferencia en la sección transversal. Otra posibilidad es que haya una tinción más débil de distrofina comparada con el músculo control incubado simultáneamente de otro niño sano de edad similar **(E). F,** La expresión de merosina es normal en este paciente con distrofia de Becker, tanto en las fibras musculares grandes como pequeñas, y está ausente solo en las fibras con necrosis intensa. Compárese con la distrofia muscular de Duchenne clásica ilustrada en las figuras 627.3**C** y 627.8.

y cataratas. Dadas las mejoras con los esteroides en las habilidades motoras, así como potencialmente en la salud pulmonar, ortopédica y cardiaca, se recomiendan para niños con DMD.

Exondys51 (eteplirsen) es un oligonucleótido antisentido que omite el exón 51 que se une al ARN y salta sobre el exón defectuoso, restaura el marco de lectura y produce, así, una proteína distrofina más corta pero potencialmente funcional. Esto solo se aplica a pacientes con mutaciones susceptibles de esta reparación (~13% de los pacientes). Se administra como una infusión intravenosa semanal. El ataluren permite la lectura de codones de parada prematuros (10-15% de los pacientes) de una mutación sin sentido, lo que resulta en la producción de una distrofina funcional. Puede tener beneficios en pacientes con cierto nivel de progresión de la enfermedad. La omisión de exones adicionales y estrategias de reemplazo de genes se encuentran actualmente en ensayos clínicos.

El **manejo cardiaco** inicialmente incluye inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o betabloqueantes. Otros agentes utilizados son los antagonistas de la aldosterona (p. ej., aldactona o eplerrenona). El momento óptimo para el inicio de los medicamentos cardiacos está bajo revisión continua; aunque la mayoría inician el tratamiento cardiaco de manera clásica cuando se produce una caída en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a <55%, algunos centros abogan por el inicio del tratamiento antes de que se detecten las alteraciones del ecocardiograma. Esto se basa en datos más recientes que muestran en la RM cambios en el corazón que preceden a las alteraciones del ecocardiograma y un efecto potencialmente cardioprotector con agentes como los inhibidores de la ECA. Debido a los riesgos potenciales de reacciones de hipertermia hiperpotasémica o maligna a la anestesia, se recomienda evitar agentes como anestésicos inhalados o relajantes musculares.

Las **infecciones pulmonares** deben tratarse inmediatamente. Los pacientes deben evitar el contacto con niños que tienen infecciones respiratorias u otras enfermedades contagiosas. Se deben administrar las vacunas habituales y la vacuna frente al virus de la gripe. Cuando se sospechan trastornos respiratorios del sueño, los pacientes deben someterse a estudios de sueño y se debe considerar el uso de BiPAP. Los dispositivos adicionales, como un dispositivo de asistencia para la tos, la succión y las terapias nebulizadas pueden ayudar en la limpieza de las vías aéreas a medida que se desarrolla debilidad al toser.

Es importante mantener un buen **estado nutricional.** La DMD no es una enfermedad por déficit vitamínico y deben evitarse las dosis excesivas de vitaminas. La ingesta adecuada de calcio es importante para minimizar la osteoporosis en los niños confinados a una silla de ruedas. Sin embargo, debido al uso crónico de corticoesteroides combinado con la pérdida de la deambulación, los niños con DMD tienen un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis, lo que los pone en mayor riesgo de fracturas, incluso con lesiones o caídas menores. Las exploraciones de DEXA deben realizarse en pacientes con DMD y los niveles de vitamina D deben optimizarse. Algunos pacientes con baja densidad ósea pueden requerir terapias adicionales como el pamidronato. Debido a la disminución del gasto calórico en niños no ambulantes y al uso de corticoesteroides, estos pacientes tienden a comer excesivamente y a aumentar de peso. La obesidad disminuye la capacidad funcional del paciente con miopatía, porque parte de la limitada reserva de fuerza muscular se consume en movilizar el peso del exceso de tejido adiposo subcutáneo. Puede ser necesario instaurar restricciones dietéticas bajo supervisión.

La **fisioterapia** retrasa pero no siempre previene las contracturas. En ocasiones, las contracturas pueden ser útiles para la rehabilitación funcional. Por ejemplo, si las contracturas evitan la extensión del codo más allá de 90 grados y los músculos del miembro superior no tienen fuerza suficiente para superar la gravedad, las contracturas del codo son funcionalmente beneficiosas para fijar el brazo elevado y permitir al paciente comer y escribir. La corrección quirúrgica de la contractura del codo puede ser técnicamente factible, pero el resultado puede ser contraproducente. Los métodos de estiramiento y fortalecimiento pueden ser útiles según la ubicación de la contractura y su nivel de gravedad. Las intervenciones quirúrgicas deben considerarse con precaución y con el visto bueno del neurólogo, fisioterapeuta y/o especialistas en medicina física y rehabilitación involucrados en el cuidado del niño. La fisioterapia contribuye poco a reforzar los músculos porque los pacientes generalmente ya están utilizando toda su reserva para la función diaria y el ejercicio no puede fortalecer más los músculos afectados. En realidad, el ejercicio excesivo puede acelerar el proceso de degeneración de las fibras musculares.

Debería mantenerse una vigilancia especial en la observación de una escoliosis progresiva, la cual debería ser tratada pronto por ortopedas utilizando fijadores externos o corsés, y, en alguna ocasión, por cirujanos. La escoliosis progresa una vez el paciente pierde la deambulación independiente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.2 Distrofia muscular de Emery-Dreifuss/laminopatías

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss es una forma de distrofia muscular causada por mutaciones que afectan a proteínas de envoltura nuclear. Primero se describió como un raro trastorno recesivo ligado al X causado por mutaciones en el gen *EMD* que codifica la emerina. El locus habitual de su alteración genética asociada se encuentra en el brazo largo de la gran región Xq28, que incluye otras mutaciones que causan la miopatía miotubular, la adrenoleucodistrofia neonatal y la forma Bloch-Sulzberger de la incontinentia pigmenti; se encuentra alejado del gen de la DMD en el brazo corto del cromosoma X. Posteriormente se encontraron *mutaciones dominantes* en el gen *LMNA* ubicado en el cromosoma 1q21 que codifica la proteína de envoltura nuclear A/C en pacientes afectados de ambos sexos. Esta forma puede manifestarse tanto como una distrofia muscular congénita o como una con un inicio posterior en la adolescencia o en la edad adulta, y representa un amplio espectro fenotípico. Además de las manifestaciones motoras, que son variables, también existe el riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular, que en algunos casos puede ocurrir incluso en la infancia.

Las manifestaciones clínicas varían desde una distrofia muscular congénita con debilidad grave, insuficiencia respiratoria y contracturas desde la infancia, o niños con debilidad y un *síndrome de caída de la cabeza* hasta las formas EDMD más clásicas. En las formas EDMD de inicio en la infancia, los síntomas pueden comenzar entre los 5 y los 15 años de edad, pero muchos pacientes sobreviven hasta la edad adulta tardía debido a la lenta progresión del curso de la enfermedad. *No* aparece seudohipertrofia de los músculos. Las contracturas de los codos, los tobillos, y los músculos extensores del cuello se desarrollan precozmente y los músculos presentan atrofia, con una distribución escapulohumeroperoneal. No existe típicamente debilidad muscular facial; esta enfermedad se distingue por ello clínicamente de los síndromes escapulohumeral y escapuloperoneal autosómicos dominantes de origen *neurogénico*. No hay miotonía. La función intelectual es normal. La *miocardiopatía dilatada* es grave y con frecuencia es la causa de la muerte, con más frecuencia por defectos de la conducción y fibrilación ventricular súbita que por insuficiencia cardiaca intratable. El ictus es otra complicación, secundaria a las arritmias cardiacas. La insuficiencia respiratoria es más grave en las formas tempranas y puede requerir ventilación mecánica, especialmente en los pacientes con inicio congénito grave. El valor de la CK sérica está solo elevado entre ligera y moderadamente, lo que permite diferenciar esta enfermedad de otras distrofias musculares recesivas ligadas al cromosoma X.

En la biopsia muscular se observan necrosis de las fibras musculares y fibrosis endomisial inespecíficas. La presencia de muchas fibras centronucleares y de atrofia histoquímicamente selectiva de las fibras musculares tipo I puede causar confusión con la distrofia miotónica.

GENÉTICA

El gen defectivo en la forma ligada al cromosoma X se denomina *EMD* o *EDMD* y codifica una proteína, la emerina. En contraposición a otras distrofias en las que el gen defectivo se expresa en la membrana sarcolémica, la emerina se expresa en la membrana nuclear interna; esta proteína estabiliza la membrana nuclear frente a los mecanismos de estrés que ocurren durante la contracción muscular. Interactúa con los genes *nesprina-1* y *nesprina-2,* fundamentales para la integridad de la membrana nuclear interna. En aproximadamente el 25% de los casos se produce una deleción completa de *EDMD, que* es el resultado de una inversión en la región Xq28. La ausencia total de emerina se demuestra tanto por Western blot como por inmunorreactividad en secciones tisulares. Otro gen, *LMNA,* en el locus 1q21, está ligado a la envoltura nuclear y codifica laminas A y C, lo que a veces se denomina *laminopatía*. Esta mutación genética produce un fenotipo clínico similar a los defectos de EMD, excepto que están afectados ambos sexos y se trasmite tanto como un rasgo autosómico dominante como recesivo. La mayoría de las deleciones de EMD son mutaciones nulas, mientras que más del 80% de las alteraciones de LMNA se deben a mutaciones de cambio de sentido y el resto son mutaciones sin sentido o de cambio del marco de lectura. También puede haber mutaciones en la proteína desmina, que puede expresarse de forma anómala en la biopsia muscular. Las mutaciones homocigóticas sin sentido en estos genes de *lamina A/C* son letales debido a trastornos de conducción y miocardiopatía. Todavía hay muchos pacientes con un fenotipo clínico de EDMD, donde el defecto genético subyacente sigue siendo desconocido.

DIAGNÓSTICO

En los casos sospechosos, puede demostrarse la deficiencia de emerina no solo en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas y de Western blot sino también en diversos tejidos, incluidos linfocitos circulantes en la sangre periférica, células exfoliadas de la mucosa bucal y fibroblastos cutáneos. La emerina está ausente en proporciones variables en mujeres portadoras. La histología muscular en pacientes con *LMNA* es típicamente *inespecífica* con cambios distróficos o miopáticos leves, con variabilidad en el tamaño de la fibra, aumento en el tejido conectivo y fibras necróticas. También están disponibles los test genéticos de los genes específicos. Se debería llevar a cabo una evaluación cardiaca cuidadosa en los pacientes, que incluya un electrocardiograma, un ecocardiograma y al menos una monitorización con Holter durante 24 horas. Deberían medirse los niveles de CK porque pueden estar moderadamente elevados; aunque es inespecífico, aporta un valor basal para comparar con mediciones futuras. La RM de los músculos del glúteo y de las extremidades inferiores puede ser útil, particularmente en las mutaciones de *LMNA*. El EMG no da un diagnóstico definitivo, aunque aporta una serie de medidas para seguir la progresión de la miopatía. La biopsia muscular es diagnóstica desde el inicio de los síntomas. En el diagnóstico diferencial, el síndrome similar al de Emery-Dreifuss con contracturas articulares, debilidad leve y síntomas cardiacos de comienzo tardío es producido por mutaciones en *FHL1* de la *miopatía miofibrilar,* aunque están ausentes los cuerpos reducidos.

El tratamiento debe ser de soporte, con especial atención a los defectos de la conducción cardiaca, que pueden requerir medicación o un marcapasos. En el momento actual se pueden implantar desfibriladores automáticos, que pueden prevenir la muerte súbita en algunos pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss. En pacientes con arritmias cardiacas o una disminución grave de la función ventricular izquierda puede haber un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, y pueden considerarse medicamentos antitrombóticos. La atención pulmonar debe incluir la monitorización con pruebas de función pulmonar (PFT), así como la vigilancia de los trastornos respiratorios del sueño si está clínicamente indicada. El manejo ortopédico, el uso de dispositivos ortopédicos o la fisioterapia para tratar de minimizar o ralentizar la tasa de progresión de las contracturas pueden ser beneficiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.3 Distrofia muscular miotónica

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia miotónica es la segunda distrofia muscular más frecuente en Norteamérica, Europa y Australia, con una incidencia que varía de 1:20.000 a 1:100.000 en la población general. Se hereda como rasgo autosómico dominante. La **distrofia miotónica clásica (tipo 1)** (DM1; o enfermedad de Steinert) está causada por la expansión de un trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3, en la región 3′ no codificante de *DMPK,* el gen que codifica una serina-treonina proteína cinasa. El **tipo 2** (DM2) se asocia con la expansión inestable de una repetición inestable del tetranucleótido CCTG en el cromosoma 3q21 en un intrón del gen de la proteína 9 captadora de zinc. Se ha identificado una tercera **forma tardía** (DM3) en el locus 15q21-q24.

La distrofia miotónica es un ejemplo de defecto genético que origina una disfunción en múltiples sistemas orgánicos. No solo se ve afectado gravemente el músculo estriado, sino que también están implicados los músculos lisos del tracto digestivo y del útero, está alterada la función cardiaca y los pacientes tienen múltiples y variables endocrinopatías, inmunodeficiencias, cataratas, facies dismórfica, afectación cognitiva y otras alteraciones neurológicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM1 se hace sintomática a cualquier edad, aunque la DM2 raramente se expresa en la lactancia o en la infancia temprana. En la forma clínica habitual, *excluyendo la forma neonatal grave*, los lactantes con DM1 pueden parecer casi normales al nacer o bien presentar ya atrofia facial e hipotonía como una manifestación precoz de la enfermedad. El aspecto facial es característico y consiste en un labio superior con forma de V invertida, mejillas finas y músculos temporales hundidos y cóncavos (fig. 627.5). La cabeza puede ser estrecha y el paladar es ojival, porque la debilidad de los músculos temporales

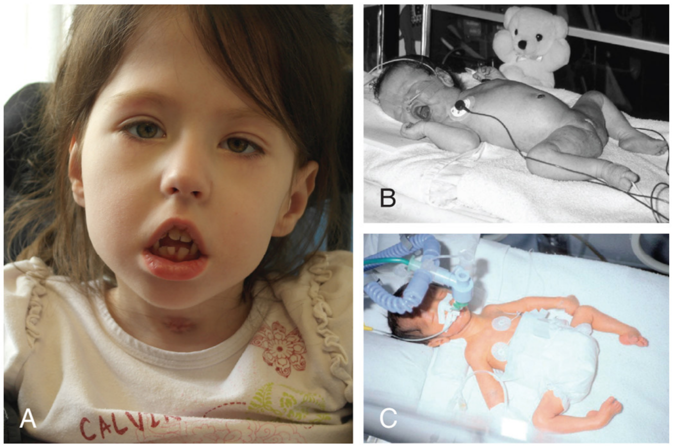

Fig. 627.5 **A.** Niña de 6 años con distrofia miotónica congénita con 1.975 repeticiones de citosina-timina-guanina (CTG) en el gen *DMPK*. Muestra una facies alargada característica, ptosis izquierda y boca abierta (carpa) con maloclusión dental. La cicatriz de traqueotomía es evidencia de dificultad respiratoria severa que requiere intubación al momento del nacimiento. **B.** Recién nacida con distrofia miotónica congénita, también con boca abierta, boca abajo y postura de rana de las extremidades inferiores. **C.** Recién nacido con distrofia miotónica congénita con dificultad respiratoria severa y artrogriposis (**A,** *De Konersman C: Hypotonia, weakness, stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al [eds]:* Nelson symptom-based diagnosis, *Philadelphia, 2018, Elsevier, 2018, Fig. 29.16.* **B,** *De Johnston H: The floppy weak infant revisited,* Brain Dev *25:155-158, 2003;* **C,** *De Echenne B, Bassez G: Congenital and infantile myotonic dystrophy,* Handbook Clin Neurol *113:1387-1393, 2013.)*

y pterigoideos durante la vida fetal tardía evita que se ejerzan fuerzas laterales suficientes sobre la cabeza y la cara en desarrollo.

En la DM1, la debilidad a menudo es leve en los primeros años (forma de inicio en la infancia), o incluso puede no ser evidente hasta la adolescencia o la edad adulta temprana (forma de inicio clásica/adulta). Evolutivamente se produce atrofia progresiva de los músculos distales, que afecta particularmente a los músculos intrínsecos de las manos. Las eminencias tenar e hipotenar se encuentran aplanadas, y la atrofia de los músculos interóseos dorsales crea un surco profundo entre los dedos. También se atrofian los músculos dorsales del antebrazo y los músculos del compartimento anterior de la parte inferior de las piernas. La lengua es fina y atrófica. La atrofia de los esternocleidomastoideos produce un contorno alargado, fino y cilíndrico del cuello. Los músculos proximales también pueden finalmente atrofiarse y aparecen escápulas aladas. La dificultad para subir escaleras y el signo de Gowers son progresivos. Los reflejos de estiramiento muscular generalmente son normales.

La distribución distal de la atrofia muscular en la distrofia miotónica es una *excepción* a la regla general de que las miopatías tienen un patrón proximal y las neuropatías un patrón distal de distribución. En la distrofia miotónica, la atrofia y la debilidad muscular progresan durante la infancia y la adolescencia y continúan en la vida adulta. Es raro que los pacientes con distrofia miotónica pierdan la capacidad de caminar incluso tardíamente durante la vida adulta, aunque pueden requerir ortesis para estabilizar los tobillos.

La **miotonía,** un hallazgo característico que comparten pocas miopatías, no aparece en la lactancia y generalmente no es evidente clínica ni incluso electromiográficamente hasta aproximadamente los 5 años de edad. Excepcionalmente, algunos pacientes pueden presentarla a los 3 años de edad. La miotonía es una relajación muy lenta del músculo tras la contracción, independientemente de si la contracción es voluntaria o es inducida por un reflejo de estiramiento o una estimulación eléctrica. Durante la exploración física, la miotonía puede visualizarse pidiendo al paciente que apriete los puños y después abra las manos rápidamente (miotonía por prensión; fig. 627.6), puede inducirse golpeando la eminencia tenar con un martillo de percusión de goma (miotonía por percusión), y puede detectarse observando el movimiento involuntario del pulgar a través de la palma de la mano. La miotonía también puede visualizarse en la lengua presionando el borde de un depresor de madera contra su superficie dorsal y observando un canal profundo que luego desaparece lentamente. La gravedad de la miotonía no es necesariamente paralela al grado de debilidad muscular,

Fig. 627.6 Al paciente se le pidió que apretara ambas manos durante varios segundos y que luego relajara bruscamente los puños: pasaron varios segundos hasta que pudo lograr una relajación completa; es una exploración conocida como miotonía de prensión. *(De Hughes BN, Hogue JS, Hsieh DT: Grip and percussion myotonia in myotonic dystrophy type 1,* J Pediatr *164:1234, 2014.)*

y los músculos con más debilidad con frecuencia tienen solo una mínima miotonía. *La miotonía no es un espasmo muscular doloroso.* El dolor y la fatiga musculoesqueléticos se informan con bastante frecuencia en pacientes con distrofia miotónica.

El **habla** de los pacientes con distrofia miotónica con frecuencia muestra dificultades para la articulación y es disártrica debido a la afectación de los músculos de la cara, la lengua y la faringe. Tanto la miotonía como la debilidad pueden provocar dificultades en el habla y la deglución de los pacientes. En ocasiones hay dificultades para la deglución y los pacientes más gravemente afectados tienen riesgo de sufrir neumonía por aspiración. En ocasiones se observa oftalmoplejía externa incompleta como consecuencia de la debilidad de la musculatura extraocular.

Debido a la afectación de la musculatura lisa del **tracto gastrointestinal** se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, una disminución del peristaltismo y estreñimiento. Algunos pacientes tienen encopresis por debilidad del esfínter anal. Las mujeres con distrofia miotónica pueden tener contracciones uterinas ineficaces o anormales durante el parto.

A diferencia de la mayoría de las distrofias musculares, la **afectación cardiaca** suele manifestarse como bloqueo cardiaco en el sistema de conducción de Purkinje y arritmias (y muerte súbita) más que como miocardiopatía. Las taquiarritmias auriculares y ventriculares también han dado lugar a muertes súbitas en adultos y niños mayores.

Las **anomalías endocrinas** implican muchas glándulas y aparecen en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, de modo que debe hacerse una revisión del estado endocrinológico anualmente. El hipotiroidismo es frecuente, mientras que el hipertiroidismo es excepcional. La insuficiencia suprarrenal puede producir una crisis addisoniana, incluso en la lactancia. La diabetes mellitus es frecuente en pacientes con distrofia miotónica; algunos niños tienen un trastorno de la liberación de insulina en lugar de una producción deficitaria de la misma. El inicio de la pubertad puede ser precoz o, más a menudo, tardío. La atrofia testicular y el déficit de testosterona son frecuentes en adultos y son responsables de una elevada incidencia de infertilidad masculina. La atrofia ovárica es rara. La alopecia frontal también es característica en varones afectados; con frecuencia comienza en la adolescencia.

Las **deficiencias inmunológicas** son frecuentes en la distrofia miotónica. El nivel plasmático de inmunoglobulina G es con frecuencia bajo.

En la distrofia miotónica se observan con frecuencia **cataratas.** Pueden ser congénitas o comenzar en cualquier momento durante la infancia o la vida adulta. Las cataratas precoces se detectan solo mediante exploración con lámpara de hendidura; se recomienda la evaluación periódica por un oftalmólogo. Los potenciales evocados visuales con frecuencia son anormales en los niños con distrofia miotónica y no están relacionados con las cataratas. Estas generalmente no suelen producir alteraciones visuales.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con distrofia miotónica tienen **deterioro intelectual,** pero el retraso mental grave es raro. El resto tienen una inteligencia media o en ocasiones por encima de la media. La epilepsia no es frecuente. La afectación cognitiva y el retraso mental pueden deberse a la acumulación del ARNm mutado de *DMPK* y al producto de la traducción del ARN aberrante en las neuronas corticales cerebrales. Existe una incidencia de autismo mayor de la esperada en niños con DM1.

Un pequeño número de lactantes nacidos de madres con distrofia miotónica sintomática padecen una **forma congénita** grave de distrofia miotónica (v. fig. 627.5). Hasta el momento, todos los pacientes con la forma congénita grave de la enfermedad han sido del tipo DM1. Los síntomas pueden presentarse prenatalmente con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Al nacer, los pacientes suelen presentar hipotonía marcada, dificultades respiratorias o insuficiencia respiratoria y dificultades de alimentación, y pueden tener manifestaciones ortopédicas adicionales, como deformidades del pie equino varo o contracturas congénitas más extensas (artrogriposis congénita múltiple). La atrofia facial es notable. Algunos lactantes requieren nutrición enteral o ventilación asistida por debilidad de los músculos respiratorios o por apnea. Aquellos que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días frecuentemente sobreviven, mientras que los que precisan ventilación más prolongada tienen una tasa de mortalidad de un 25% y una menor probabilidad de supervivencia sin ventilador. Los niños que precisan ventilación mecánica durante menos de 30 días tienen un mejor desarrollo motor y del lenguaje y mayores aptitudes en su vida cotidiana que los que requieren una ventilación más prolongada. Uno o ambos hemidiafragmas pueden estar afectados. El abdomen se distiende por el gas gástrico e intestinal debido al escaso peristaltismo ocasionado por la debilidad del músculo liso. La distensión abdominal compromete aún más la respiración. La incapacidad para el vaciamiento rectal puede complicar el problema. La miotonía generalmente no está presente en forma congénita durante el periodo neonatal, pero puede estar presente en la infancia (generalmente después de los 5 años de edad).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El EMG miotónico clásico no se detecta en los lactantes, pero puede encontrarse en los niños preescolares que comienzan a caminar o durante el inicio de la edad escolar. Los niveles séricos de CK y otras enzimas musculares pueden ser normales o estar solo ligeramente elevados, del orden de unos cientos de unidades (nunca de miles).

Debe realizarse un ECG al año durante la primera infancia. La ecografía abdominal puede estar indicada en los lactantes afectados para valorar la función diafragmática, y puede ser necesario realizar radiografías de tórax y de abdomen y estudios adicionales para valorar la motilidad gastrointestinal o estudios de deglución.

Debe realizarse una valoración endocrinológica para determinar la función tiroidea y de la corteza suprarrenal y verificar el metabolismo de los hidratos de carbono (prueba de tolerancia a la glucosa). Deben determinarse las inmunoglobulinas y, si es necesario, han de realizarse estudios inmunológicos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica primaria es el análisis del ADN en sangre para observar la expansión anormal del triplete CTG o de la repetición CCTG. También se puede realizar el diagnóstico prenatal. La biopsia muscular en los niños mayores muestra muchas fibras musculares con núcleos centrales y una atrofia selectiva de las fibras tipo I, pero las fibras con degeneración generalmente son escasas y están muy diseminadas, y existe poca o ninguna fibrosis del músculo. Las fibras intrafusales de los husos musculares también son anormales. En niños pequeños con la forma común de la enfermedad, la biopsia puede ser normal o, al menos, no mostrar necrosis de las fibras musculares, lo que contrasta con los hallazgos de la DMD. En la forma neonatal grave, la biopsia muscular revela una detención de la maduración en distintas fases del desarrollo en algunos pacientes y desproporción congénita del tipo de fibras musculares en otros. Es probable que la membrana sarcolémica de las fibras musculares no solo tenga propiedades anormales de polarización eléctrica, sino que también sea incapaz de responder a las influencias tróficas de la neurona motora. La biopsia muscular generalmente no es necesaria para el diagnóstico, que en los casos típicos se basa en las manifestaciones clínicas, incluida la historia familiar. La **distrofia miotónica neonatal** que causa artrogriposis multiple y/o hipotonía neonatal grave debe diferenciarse de la amioplasia, de la distrofia muscular congénita con o sin expresión de merosina, de la miastenia grave congénita, de la atrofia muscular espinal y de la artrogriposis secundaria a oligohidramnios.

GENÉTICA

El defecto genético de la distrofia miotónica se localiza en el cromosoma 19 en el locus 19q13. Consiste en una expansión del gen *DM* que codifica una serina-treonina cinasa *(DMPK),* con numerosas repeticiones del codón CTG. Las expansiones pueden ser desde 50 hasta >2.000 repeticiones del triplete, y el tamaño normal de los alelos de este gen oscila entre 5 y 37. Cuanto mayor sea la expansión, mayor será la gravedad de la expresión clínica; las mayores expansiones se observan en la forma neonatal grave. En raras ocasiones, la enfermedad no se asocia a repeticiones detectables, quizá por una corrección espontánea de una expansión previa, pero este es un fenómeno que todavía no se comprende bien. Otro tipo de distrofia miotónica (miopatía miotónica proximal) es una entidad clínica ligada, al menos, a dos loci cromosómicos diferentes de los de la distrofia miotónica clásica, pero también a un locus que comparte una patogenia única común originada por una mutación del ARNm. Los defectos en el corte y empalme del ARN explican la resistencia a la insulina en la distrofia miotónica, así como la miotonía.

La expresión clínica y genética puede ser diferente entre hermanos o entre un padre y un hijo afectados. En la forma neonatal grave de la enfermedad, la madre es el progenitor transmisor en el 94% de los casos, un hecho no explicado únicamente por la elevada frecuencia de infertilidad masculina. Se han comunicado varios casos de transmisión paterna. El análisis genético revela que estos neonatos afectados suelen tener mayor número de repeticiones del codón CTG que los pacientes con la forma clásica de la enfermedad, independientemente de que el transmisor sea la madre o el padre. La distrofia miotónica con frecuencia muestra un patrón de **anticipación,** de manera que cada generación sucesiva tiene mayor afectación clínica que la generación previa. Está disponible el diagnóstico genético prenatal de la distrofia miotónica.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento médico específico, pero se pueden tratar las complicaciones cardiacas, endocrinas, gastrointestinales y oculares. La fisioterapia y el tratamiento ortopédico de las contracturas pueden ser beneficiosos en la forma neonatal de la enfermedad. La miotonía puede mejorar con el ejercicio (fenómeno del calentamiento), y evitar temperaturas extremadamente frías puede ser útil. Se debe realizar una vigilancia cardiaca con un electrocardiograma anual, así como estudios Holter y un ecocardiograma cada 2 años. El implante de un marcapasos debe considerarse para el bloqueo cardiaco, y pueden estar indicados los fármacos antiarrítmicos, aunque raramente son necesarios en niños. Se deben abordar los problemas respiratorios; las estrategias de manejo pueden incluir BiPAP, asistencia para la tos y espirometría incentivada.

Se puede disminuir la miotonía y mejorar la función muscular mediante fármacos que aumentan el umbral de despolarización de las membranas musculares, como la mexiletina, la fenitoína, la carbamazepina, la procainamida y el sulfato de quinidina. Estos fármacos también tienen efectos cardiotrópicos; por ello, se debe realizar una evaluación cardiológica antes de prescribirlos. La dosis de fenitoína y de carbamazepina es similar a la utilizada en la epilepsia (v. cap. 611.6); se deben mantener concentraciones séricas de 10-20 µg/ml de fenitoína y de 5-12 µg/ml de carbamazepina. Si la discapacidad del paciente se debe a debilidad muscular más que a la miotonía, estos fármacos no son útiles. La somnolencia excesiva a veces se maneja con metilfenidato o modafinilo. El ejercicio de bajo impacto a moderado puede ser beneficioso para las mialgias.

Las **precauciones anestésicas** deben considerarse teniendo en cuenta las tasas más altas de complicaciones con la anestesia en pacientes con miotonía. Se debe evitar la succinilcolina debido al riesgo de miotonía y, en cambio, se deben usar relajantes musculares no despolarizantes de acción corta que se modifiquen en términos de dosificación por el grado de desgaste muscular. Para la inducción se debe usar una inducción de secuencia rápida modificada para la intubación. Durante la recuperación, la neostigmina debe usarse con precaución y la extubación debe ocurrir cuando el paciente está más despierto. Después de la sedación, los pacientes deben ser monitorizados de cerca debido al riesgo de aspiración.

OTROS SÍNDROMES MIOTÓNICOS

La mayoría de los pacientes con miotonía tienen una distrofia miotónica. Sin embargo, la miotonía no es específica de esta enfermedad y aparece en otros trastornos más raros.

La **condrodistrofia miotónica (enfermedad de Schwartz-Jampel)** es una enfermedad congénita, poco frecuente, que se caracteriza por hipertrofia y debilidad muscular generalizadas. Las características fenotípicas dismórficas y el aspecto radiológico de los huesos largos recuerdan a la enfermedad de Morquio (v. cap. 107), pero no se detectan mucopolisacáridos anormales. Se acompaña de enanismo, anomalías articulares y blefarofimosis. Algunos pacientes son hijos de padres consanguíneos, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva. En algunos casos de enfermedad de Schwartz-Jampel se ha demostrado la deficiencia de una proteína muscular denominada *perlecano,* un gran proteoglucano de heparán sulfato de las membranas basales y el cartílago, que es codificado

Tabla 627.1 Miopatías relacionadas con el canal de cloro

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA AUTOSÓMICA DOMINANTE CONGÉNITA DE THOMSEN	MIOTONÍA GENERALIZADA AUTOSÓMICA RECESIVA DE BECKER
Herencia	Dominante	Recesiva
Defecto genético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético	Cromosoma 7; mutación en el canal de cloruro del músculo esquelético
Edad de inicio	Lactante o primera infancia	Infancia tardía; ocasionalmente comienza antes o comienza en la adolescencia
Miopatía	Hipertrofia muscular frecuente; sin miopatía, aunque las variantes poco comunes solo desarrollan debilidad	El desgaste muscular ocasional y la debilidad pueden ocurrir tarde; la hipertrofia de los músculos ocurre con frecuencia en las piernas
Miotonía	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; mejora con el ejercicio; miotonía marcada de cierre ocular, pero no miotonía paradójica	Rigidez generalizada, especialmente después del descanso; debilidad transitoria marcada después de una relajación completa durante varios minutos; la miotonía ocurre en los ojos; sin miotonía paradójica
Estímulos desencadenantes	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura	Descanso prolongado o mantenimiento de la postura
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); el estiramiento del tendón de Aquiles ayuda a prevenir la necesidad de cirugía para alargar el tendón del talón	Ejercicio; especialmente evitando el descanso prolongado; tratamiento antimiotónico (p. ej., mexiletina); la debilidad transitoria no mejora después de la mexiletina

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-3.

Tabla 627.2 Miopatías dependientes de los canales de sodio sin parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MIOTONÍA DEL CANAL DE SODIO RESPONDEDORA A LA ACETAZOLAMIDA	MIOTONÍA FLUCTUANTE
Herencia	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera o segunda década
Miopatía	Rara	Rara, hipertrofia muscular frecuente
Miotonía	Cara, músculos paraespinales, miotonía paradójica de los párpados, extremidades de apoyo; varía en gravedad y a menudo hay dolor con miotonía	Cara, extremidades, párpados; con frecuencia fluctúa en gravedad; especialmente después del ejercicio
Tratamiento de los síntomas	Acetazolamida, mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis	Mexiletina; evitar la dieta alta en potasio; monitorizar durante y después de la cirugía la rigidez y la rabdomiólisis

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's Pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, Philadelphia, 2018, Table 151-4.

por el gen *SJS1* y que puede justificar la hiperexcitabilidad muscular y la condrodisplasia.

El EMG revela una actividad eléctrica continua en las fibras musculares, idéntica a la miotonía o que recuerda mucho a ella. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos inespecíficos que pueden ser mínimos en algunos casos y acusados en otros. El sistema sarcotubular se encuentra dilatado.

La **miotonía congénita (enfermedad de Thomsen)** es un tipo de canalopatía y es el más común de los síndromes de miotonía no distrófica (tablas 627.1 a 627.4). Se caracteriza por debilidad e hipertrofia muscular generalizada, de forma que los niños afectados recuerdan a los culturistas (apariencia hercúlea). La miotonía es acusada y puede desarrollarse desde los 2-3 años de edad, más precozmente que la distrofia miotónica. La enfermedad es clínicamente estable y aparentemente no progresiva durante muchos años. En la biopsia muscular se objetivan cambios patológicos mínimos, y el EMG muestra miotonía. Se han descrito varias familias con herencia autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o recesiva (enfermedad de Becker, no confundir con la DMB o la DMD). Las mutaciones pueden ser sin sentido, de cambio de sentido o de cambio del marco de lectura. Sin embargo, específicamente, las mutaciones de cambio de sentido que alteran la activación del dímero CLC-1 conducen a las formas heredadas de forma dominante de la enfermedad. Los pacientes con la forma recesiva (enfermedad de Becker) tienden a tener una enfermedad más grave. La forma autosómica dominante y la autosómica recesiva de miotonía congénita han sido localizadas en el mismo locus 7q35. Este gen es importante para la integridad de los canales de cloruro de las membranas sarcolémicas y de los túbulos T.

La **paramiotonía** es una miotonía relacionada con la temperatura que se agrava con las temperaturas externas frías y mejora con las cálidas. Los pacientes tienen dificultades para nadar en agua fría o caminar si van vestidos inadecuadamente cuando hace frío. La *paramiotonía congénita* (enfermedad de Eulenburg) se debe a un defecto del gen situado en el locus 17q13.1-13.3, el mismo locus identificado en la parálisis periódica hiperpotasémica. A diferencia de la miotonía congénita, la paramiotonía es un trastorno del canal de sodio dependiente de voltaje causado por una mutación en la subunidad α. La distrofia miotónica también es una canalopatía del sodio (v. tabla 627.3).

En las canalopatías del sodio, el ejercicio produce un aumento de la miotonía, mientras que, en las canalopatías del cloro, el ejercicio la disminuye. Este hecho puede probarse con facilidad durante la exploración pidiendo a los pacientes que cierren los ojos con fuerza y los abran varias veces; esto se vuelve progresivamente más difícil en los trastornos de los canales del sodio y progresivamente más sencillo en los trastornos de los canales del cloro.

Los tratamientos para las miotonías no distróficas incluyen la mexiletina como primera línea (tanto para las miotonías del canal de sodio como del canal de cloruro). Se ha demostrado que la mexiletina mejora la rigidez y disminuye la miotonía de la mano. Otras opciones de tratamiento incluyen carbamazepina, fenitoína y gabapentina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 627.3 Miopatías dependientes de los canales de sodio con parálisis periódica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PARAMIOTONÍA CONGÉNITA	PARAMIOTONÍA CONGÉNITA CON PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA	PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA CON MIOTONÍA
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante
Defecto genético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético	Cromosoma 17; mutación en el canal de sodio del músculo esquelético
Edad de inicio	Primera década	Primera década	Primera década
Miopatía	Muy rara	Rara	Infrecuente
Miotonía	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados y la mano	Miotonía, especialmente paradójica, de los párpados
Estímulos desencadenantes	La exposición al frío seguida de ejercicio conduce a una parálisis focal; ocasionalmente el ejercicio provoca rigidez	Carga oral de potasio, descanso después del ejercicio, principalmente por la mañana (debilidad hiperpotasémica), exposición al frío seguida de ejercicio (parálisis focal)	Descanso después del ejercicio, frío, potasio oral
Tratamiento de los síntomas	Mexiletina, ejercicio leve, mantener al paciente caliente	Ejercicio leve, tiazidas, mexiletina	Tiazidas, acetazolamida, restricción de sodio

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-5.

Tabla 627.4 Canalopatías con parálisis periódica hipopotasémica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SÍNDROME DE ANDERSEN: PARÁLISIS PERIÓDICA CON DISRITMIA CARDIACA	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE CALCIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE SODIO	PARÁLISIS PERIÓDICA DEL CANAL DE POTASIO	PARÁLISIS PERIÓDICA CON ENFERMEDAD TIROIDEA
Herencia	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Esporádica; ocasionalmente dominante
Edad de inicio	Primera o segunda década	De la primera a la tercera década	De la primera a la tercera década	Todavía no determinada	Tercera década (hombre 20:1)
Miopatía	Típica; también talla baja; características dismórficas; intervalo QT prolongado en electrocardiograma; disritmias ventriculares	Frecuentemente moderadamente tarde; vacuolas frecuentes en biopsia	Todavía no determinada	Todavía no determinada	Infrecuente
Miotonía	No	No	No	No	No
Estímulos desencadenantes	Descanso después del ejercicio, glucosa oral	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, frío, estrés emocional/emoción	Por lo general, por ejercicio extenuante seguido de descanso; provocación menos frecuente después de un alto consumo de carbohidratos	Comidas altas en carbohidratos, descanso después del ejercicio, acetazolamida
Tratamiento de los síntomas	Ejercicio leve, glucosa, alto consumo de sodio, acetazolamida, diclorfenamida	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida, diclorfenamida, potasio, espironolactona	Acetazolamida	Propranolol, restauración del estado eutiroideo, potasio oral, espironolactona

De Moxley III RT, Heatwole C: Channelopathies: myotonic disorders and periodic paralysis. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 151-6.

627.4 Distrofias musculares de cinturas

Diana X. Bharucha-Goebel

Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) abarcan un grupo heterogéneo de miopatías hereditarias progresivas que afectan principalmente a los músculos de las cinturas pélvica y escapular (tabla 627.5). Los músculos distales, finalmente, también se atrofian y presentan debilidad, y, en algunos subtipos, los músculos distales, como las pantorrillas, pueden tener debilidad de forma temprana durante la enfermedad. En algunas formas clínicas se desarrollan hipertrofia de las pantorrillas y contracturas en los tobillos, que inducen a confusión con la DMB. Se han descrito más de 30 formas genéticas de distrofia de cinturas, cada una con un locus genético específico que originará la deficiencia de una proteína diferente. Algunas de las enfermedades clasificadas se incluyen tradicionalmente en otros grupos, como los defectos de lamina A/C de la membrana nuclear (v. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss) y algunas formas de distrofia muscular congénita. La **LGMD1** denota una herencia autosómica dominante y la **LGMD2** implica un rasgo autosómico recesivo, pero ningún término define la etiología genética. La LGMD2 consiste principalmente en un grupo de varias *sarcoglucanopatías*, una calpainopatía derivada de una mutación en el gen de la *calpaína 3 (CAPN3)*, α-distroglucanopatías o disferlinopatías, que

Tabla 627.5 Distrofias musculares de las cinturas

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD1A	AD	*TTID*	Miotilina	Miopatía miofibrilar de inicio en el adulto; CK ligeramente elevada; biopsia muscular: vacuolas con borde, inclusiones con forma de bastón y transmisión en banda Z
LGMD1B	AD	*LMNA*	Lamina A/C	Inicio en las décadas 1.ª a 4.ª de la vida; contracturas, debilidad axial +/–, arritmia cardiaca y/o miocardiopatía (potencialmente mortal); CK normal o levemente elevada
LGMD1C	AD	*CAV3*	Caveolina	Inicio variable: primera década hasta la edad adulta; se presenta con mialgias +/– músculos ondulantes y debilidad proximal; CK elevado x4-25
LGMD1D	AD	*DNAJB6*	HSP40	Inicio clásico en la edad adulta; debilidad proximal; CK de normal a elevada x5; gradualmente progresiva
LGMD1E	AD	*DES*	Desmina	Miopatía miofibrilar; miocardiopatía y arritmias cardiacas; CK normal o levemente elevada; biopsia muscular: inclusiones y acumulación de desmina
LGMD1F	AD	*TNPO3*	Transportina	Inicio variable: de la primera década hasta la edad adulta; debilidad proximal +/– escápula alada; +/– afectación respiratoria
LGMD2A	AR	*CAPN3*	Calpaína 3	Inicio a la edad de 8-15 años, progresión variable (pérdida variable de deambulación en las décadas 2.ª o 3.ª); escápula alada común; músculo cardiaco preservado; CK muy alta
LGMD2B	AR	*DYSF*	Disferlina	Inicio en la adolescencia o edad adulta temprana; debilidad leve inicialmente; patrón de debilidad de las extremidades-cintura o miopatía de Miyoshi (debilidad de la pantorrilla) al inicio; gradualmente progresivo; músculo cardiaco preservado; con anterioridad, atrofia gástrica
LGMD2C	AR	*SGCG*	γ-sarcoglucano	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 4-7 años; CK muy alta; insuficiencia respiratoria a menudo en la tercera década; + compromiso cardiaco; pérdida de deambulación en la adolescencia
LGMD2D	AR	*SGCA*	α-sarcoglucano (adhalin)	Similar a Duchenne, inicio a la edad de 2-15 años; pérdida frecuente de deambulación; debilidad del cuádriceps; miocardiopatía rara; CK muy alta
LGMD2E	AR	*SGCB*	β-sarcoglucano	Fenotipo entre las distrofias musculares de Duchenne y Becker; inicio de la primera década; pérdida de deambulación a la edad de 10-25 años; miocardiopatía ocasional
LGMD2F	AR	*SGCD*	δ-sarcoglucano	Inicio a la edad de 2-10 años; pérdida de deambulación en las décadas 1.ª o 2.ª; miocardiopatía dilatada; también se describe un fenotipo más leve
LGMD2G	AR	*TCAP*	Teletonina	Enfermedad rara; inicio en la adolescencia; CK hasta x10 sobre el valor normal
LGMD2H	AR	*TRIM32*	Motivo tripartito con 32	Visto en la población huterita; inicio de la infancia a la edad adulta; debilidad proximal; lentamente progresiva; deambulación conservada hasta la edad adulta
LGMD2I	AR	*FKRP*	Proteína relacionada con Fukutina	Distroglucanopatía; fenotipo variable: en las de inicio temprano nunca se deambula, las más leves y tardías comienzan con calambres musculares; miocardiopatía común; +/– insuficiencia respiratoria
LGMD2J	AR	*TTN*	Titina	Inicio a la edad de 3-10 años; gravedad variable; +/– insuficiencia respiratoria; progresiva pérdida de deambulación (algunos pacientes con el fenotipo de miopatía congénita grave pueden no llegar a deambular nunca); biopsia muscular: tamaño de fibra variable, bastones, núcleos internos
LGMD2K	AR	*POMT1*	Proteína O-manosil transferasa 1	Inicio de la primera década; debilidad y fatiga leves; progresión lenta; discapacidad intelectual
LGMD2L	AR	*ANO5*	Anoctamina	Más común en el norte de Europa y Canadá; inicio de la segunda a la tercera década; sin miocardiopatía; se han reportado pacientes con contracciones ventriculares prematuras. Fenotipos de miopatía de las cinturas o de Miyoshi
LGMD2M	AR	*FKTN*	Fukutina	Inicio temprano, CK alta, progresión en el tiempo; discapacidad intelectual variable; hipoplasia del vermis y polimicrogiria; algunos pacientes desarrollan miocardiopatía dilatada
LNGD2N	AR	*POMT2*	Proteína-O-manosil transferasa 2	Fenotipo LGMD con o sin discapacidad intelectual
LGMD2O	AR	*POMGnT1*	**	Es más probable una enfermedad muscular congénita/síndrome de Walker-Warburg o presentación músculo-ojo-cerebro (posible fenotipo LGMD infantil)
LGMD2P	AR	*DAG1*	Distroglucano	Inicio en la infancia (1.ª década); CK muy alta; fatiga y debilidad proximal; +/– SNC (discapacidad intelectual), afectación respiratoria y ocular (cataratas)
LGMD2Q	AR	*PLEC1*	Plectina	Inicio en la infancia, pérdida de la deambulación en la edad adulta
LGMD2R	AR	*DES*	Desmina	Debilidad de inicio en adultos; debilidad proximal y distal; cardiaco: bloqueo auriculoventricular (puede requerir marcapasos temprano a los 20 años); miocardiopatía (inicio en la infancia o 20 años); con afectación respiratoria
LGMD2S	AR	*TRAPPC11*	Proteína transportadora del complejo de partículas 11	Inicio de lactante o en la infancia; CK elevada; debilidad proximal; fatiga; +/– convulsiones, espasticidad, movimientos hipercinéticos, discapacidad intelectual

Tabla 627.5 Distrofias musculares de las cinturas *(cont.)*

TIPO	HERENCIA	GEN	PROTEÍNA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LGMD2T	AR	*GMPPB*	GDP-manosa pirofosforilasa B	Puede manifestarse como LGMD de inicio congénito o de inicio infantil con o sin discapacidad intelectual; convulsiones, cataratas
LGMD2U	AR	*ISPD*	Dominio de la isopreno sintasa	Puede manifestarse como distrofia muscular congénita o LGMD de inicio en la infancia con o sin discapacidad intelectual; algunos pacientes pierden la deambulación independiente; +/– miocardiopatía; +/– insuficiencia respiratoria
LGMD2V	AR	*GAA*	α-1,4 glucosidasa	Enfermedad de Pompe (formas infantiles, juveniles o de inicio en adultos): miocardiopatía (más en forma infantil), insuficiencia respiratoria, debilidad. EMG: miopatía irritante (se pueden ver miotonía/distrofias de cono-bastón y reclutamiento miopático)

LGMD, distrofia muscular de cinturas.
**POMGnT1 codifica la proteína O-manosa beta 1,2-N-acetilglucosaminil transferasa 1.

incluyen la miopatía de Miyoshi (que habitualmente no se hace sintomática hasta la adolescencia tardía o la edad adulta).

El inicio de la enfermedad es variable y en algunos pacientes se manifiesta entre los 4 y 5 años de edad (p. ej., sarcoglucanopatías), y en otros se presenta en la adolescencia tardía o edad adulta (p. ej., disferlinopatía o anoctaminopatía). Para muchas LGMD, las manifestaciones clínicas no suelen iniciarse antes de las edades intermedias o tardías de la infancia, e incluso pueden retrasarse hasta el inicio de la vida adulta. El dolor lumbar puede ser el síntoma de presentación debido a la postura lordótica secundaria a la debilidad de la musculatura glútea. En muchos de estos trastornos puede ocurrir la pérdida de la deambulación independiente, que puede ocurrir desde la primera década de la vida hasta la edad adulta temprana, destacando la variabilidad en la tasa de progresión (incluso para la misma enfermedad). Aunque es común la debilidad muscular de los flexores y extensores del cuello, los músculos faciales y linguales y otros músculos con inervación bulbar raramente están afectados. A medida que progresan la debilidad y la atrofia muscular, los reflejos de estiramiento muscular disminuyen. Puede haber afectación cardiaca en algunos subtipos. La función intelectual generalmente es normal en la mayoría, pero puede estar afectada con distintos grados, especialmente en algunas de las α-distroglucanopatías (p. ej., LGMD debida a mutaciones en *POMT2, POMGnT1, GMPPB* e *ISPD*). El diagnóstico diferencial de la distrofia muscular de cinturas se debe realizar con la atrofia muscular espinal juvenil/tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander), la miastenia grave y las miopatías metabólicas.

El EMG y la biopsia muscular frecuentemente muestran signos confirmatorios de distrofia muscular, pero ninguno de ellos es específico para poder hacer el diagnóstico definitivo sin otros criterios clínicos o histoquímicos. En algunos casos se observa una deficiencia de α-sarcoglucano (anteriormente denominado *adhalina*), una glicoproteína del sarcolema relacionada con la distrofina; este defecto específico puede observarse en la biopsia muscular mediante técnicas de inmunohistoquímica, así como también otras tres formas de sarcoglucano. La CK sérica suele estar elevada, pero la magnitud de la elevación varía de unas familias a otras. El ECG generalmente no está alterado.

Una proteína mutada del complejo sarcoglucano asociada a la distrofina es responsable de algunos casos de distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva **(sarcoglucanopatía; LGMD tipos 2C, 2E y 2F).** La mayoría de las sarcoglucanopatías se deben a mutaciones del α-sarcoglucano, pero existen LGMD por deficiencias del β-, γ- y δ-sarcoglucano. En el músculo liso normal, el α-sarcoglucano está reemplazado por ε-sarcoglucano y los demás son los mismos. Las *distroglucanopatías* son causadas por mutaciones que conducen a la glicosilación anormal del α-distroglucano e, independientemente del gen, todas las mutaciones parecen estar implicadas en una vía común que afecta la función del distroglucano. Histoquímicamente, las distroglucanopatías a menudo muestran defectos (pérdida o reducción) de la inmunorreactividad a uno de los dos anticuerpos, VIA41 y IIH6, que reconocen restos de carbohidratos del α-distroglucano. El grado de reducción puede variar de sutil a grave.

Otro grupo de LGMD **(tipo 2B)** está causado por mutaciones alélicas del gen de la disferlina *(DYSF),* otro gen que expresa una proteína esencial para la integridad estructural del sarcolema, aunque no está asociado al complejo glicoproteico de la distrofina. *DYSF* interacciona con la caveolina 3 o la calpaína 3, y la deficiencia de *DYSF* puede ser secundaria a una deficiencia en los productos de estos otros genes. Las disferlinopatías pueden presentarse con el patrón clásico de LGMD de debilidad proximal, o pueden presentarse con debilidad temprana en la parte inferior de las piernas, específicamente debilidad en la pantorrilla, conocida como miopatía de Miyoshi. El defecto primario de calpaína 3 (tipo 2A) tiene una amplia variabilidad clínica, con una edad de inicio de 2 a 40 años y una pérdida de deambulación independiente de 5 a 30 años. El compromiso respiratorio puede verse más adelante en la enfermedad, pero es menos grave que en algunas otras LGMD. Ambos tipos son miopatías lentamente progresivas que comienzan en adolescentes o adultos jóvenes y pueden afectar tanto a los músculos distales como a los proximales. La miocardiopatía es rara. En las disferlinopatías se encuentra una elevación crónica de la CK sérica del orden de varios miles de unidades. El examen ultraestructural muestra un engrosamiento de la lámina basal sobre los defectos del sarcolema y sustitución del sarcolema por múltiples capas de pequeñas vesículas. Las fibras musculares en regeneración superan a las fibras degeneradas. Las mutaciones en *CAV3* también pueden tener un fenotipo neuromuscular variable que va desde el fenotipo de la cintura escapular (LGMD1C) hasta la miopatía distal, la enfermedad muscular ondulante, la hiper-CK-emia y la intolerancia al ejercicio. También hay informes de pacientes con rabdomiólisis con caveolinopatías. Estos trastornos se denominaban antiguamente *hiper-CK-emia* o *miopatía con contracciones musculares,* y algunas veces esta última se confundía con la miotonía. Una mutación autosómica recesiva del canal de cloro activado por calcio anoctamina 5 puede causar uno de los siguientes fenotipos: un LGMD2L proximal, un fenotipo distal de miopatía de Miyoshi o hiper-CK-emia. Por lo general, se presenta en la edad adulta, y se ve más comúnmente en el norte de Europa y Canadá. No parece haber ninguna miocardiopatía asociada, aunque hay informes de contracciones ventriculares prematuras (PVC).

Existe una superposición genética entre el grupo de las LGMD y las distrofias musculares congénitas, como el síndrome de Walker-Warburg por déficit de *POMT,* la distrofia muscular de Fukuyama por déficit de *FKRP* y *GMPPB*. Los pacientes con mutaciones en estos genes pueden presentar un fenotipo CMD temprano en la infancia o el fenotipo LGMD de aparición posterior, y los pacientes con ambos fenotipos motores pueden o no tener diversos grados de discapacidad intelectual.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.5 Distrofia muscular facioescapulohumeral

Diana X. Bharucha-Goebel

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) es la tercera distrofia muscular más común (después de la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia miotónica). El modo de herencia generalmente es la transmisión autosómica dominante; con frecuencia se observa anticipación genética en varias generaciones de una misma familia: sus miembros más jóvenes están afectados a una edad más precoz que sus antecesores. El mecanismo genético en **FSHD1** autosómico dominante implica deleciones integrales de una repetición en tándem de 3,3 kb (D4Z4) en la región subtelomérica en el locus 4q35. D4Z4 actúa como un aislante dependiente de laminas, exhibe actividades de bloqueo y barrera potenciadora y desplaza los telómeros hacia la periferia nuclear. Normalmente hay 11-100 copias en tándem o repeticiones D4Z4. La existencia de menos repeticiones (<10 unidades repetidas) permite la remodelación de la cromatina y conduce a una disminución de la metilación, lo que activa la expresión de DUX4 (que normalmente está inactiva). Además, la enfermedad solo se manifestará en los cromosomas

que llevan un sitio de poliadenilato pLAM1 distal a la última repetición de D4Z4. Cuando todos estos factores existen, esto crea un haplotipo o estado «permisivo» que permite la expresión de DUX4, que normalmente se reprime. Aproximadamente del 5 al 10% de las familias con este fenotipo no se asignan al locus 4q35. La **FSHD2**, aunque clínicamente se superpone con FSHD1, no es causada por la contracción en las repeticiones D4Z4. Sin embargo, en cambio, es causada por mutaciones del gen *SMCHD1* (en el cromosoma 18p) que pueden conducir a la hipometilación de D4Z4. Cuando estas mutaciones existen en el contexto de un haplotipo «permisivo» y la señal de poliadenilación, DUX4 se expresa, compartiendo nuevamente una vía común final para conducir a la misma enfermedad clínica. La prevalencia varía geográficamente en un rango de 1:8.000-20.000. Aunque el inicio clínico es generalmente en la infancia o la vida adulta, los defectos moleculares tempranos que surgen durante la miogénesis se demuestran en el feto humano, y los pacientes pueden debutar en el periodo infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia facioescapulohumeral se caracteriza por debilidad muscular precoz e intensa de los músculos faciales y de la cintura escapular. La debilidad asimétrica o la debilidad irregular, cuando está presente, debe hacernos sospechar una FSHD. La debilidad muscular facial es diferente a la de la distrofia miotónica; en lugar de una forma en V invertida del labio superior, en la distrofia facioescapulohumeral, la boca es redondeada y aparece contraída debido a la protrusión de los labios. La incapacidad para cerrar los ojos completamente durante el sueño es un signo frecuente de la debilidad muscular facial superior; algunos pacientes tienen debilidad de la musculatura extraocular, aunque la oftalmoplejía no suele ser completa. La distrofia facioescapulohumeral se ha asociado en raras ocasiones a un síndrome de Möbius. La debilidad muscular faríngea y de la lengua puede estar ausente y nunca es tan grave como la afectación facial. Pueden asociarse hipoacusia, a veces subclínica, y vasculopatía retiniana (indistinguible de la enfermedad de Coats), sobre todo en los casos graves de distrofia facioescapulohumeral de inicio infantil precoz.

La escápula alada es un signo evidente, incluso en los lactantes. Se observa un aplanamiento o incluso una concavidad del contorno del deltoides, y los músculos bíceps y tríceps braquial presentan atrofia y debilidad. Los músculos de la cintura pélvica y los muslos también pierden finalmente fuerza y presentan atrofia, de modo que aparecen el signo de Gowers y una marcha en Trendelenburg. Las contracturas en las extremidades son raras. En ocasiones, la debilidad muscular en los dedos de las manos y en las muñecas es el primer síntoma. La debilidad de los músculos tibial anterior y peroneos puede producir un pie caído; esta complicación solo se observa en casos avanzados con una intensa debilidad muscular. La lordosis lumbar y la cifoescoliosis son complicaciones frecuentes de la afectación de la musculatura axial. No es habitual observar seudohipertrofia de pantorrillas, pero se ha descrito en algún caso.

Existe una gran variabilidad clínica, incluso dentro de las familias. La distrofia muscular facioescapulohumeral puede ser una enfermedad leve que origina una discapacidad mínima. Las manifestaciones clínicas pueden no producirse en la infancia y demorarse hasta edades intermedias de la vida adulta. En casos más graves, los pacientes pueden debutar precozmente en la vida. Alrededor del 20% de los pacientes perderán la deambulación independiente, y alrededor del 10-15% de los pacientes pueden requerir soporte respiratorio no invasivo o invasivo. Al contrario que en la mayoría de las restantes distrofias musculares, es frecuente que la debilidad sea asimétrica. Aproximadamente el 30% de los pacientes afectados son asintomáticos o muestran solo una discreta escápula alada y disminución de los reflejos miotáticos, de lo que no son conscientes hasta que se realiza el examen neurológico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles séricos de CK y otras enzimas varían considerablemente. Oscilan desde valores normales o casi normales hasta elevaciones de varios miles de unidades. Debe realizarse un ECG, aunque suele ser normal. El EMG revela potenciales musculares miopáticos inespecíficos. Deben realizarse pruebas de diagnóstico molecular tanto en los casos individuales como en los familiares, para consejo genético.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico mediante genética molecular es la confirmación más específica si la sospecha clínica es alta, con o sin antecedentes familiares de la enfermedad. La biopsia muscular permite distinguir más de una forma de distrofia facioescapulohumeral, lo que es compatible con la evidencia clínica de que el término *distrofia facioescapulohumeral* abarca varias enfermedades diferentes. La biopsia muscular y el EMG también ayudan a diferenciar la miopatía primaria de una enfermedad neurógena con una distribución similar de afectación muscular. Los hallazgos histopatológicos generales de la biopsia muscular consisten en una proliferación difusa de tejido conjuntivo entre las fibras musculares, intensa variación del tamaño de las fibras con muchas fibras musculares hipertróficas y atróficas, así como fibras aisladas que presentan signos de degeneración y regeneración. También se conoce una variante de distrofia muscular facioescapulohumeral de tipo inflamatorio, caracterizada por infiltrados linfocitarios extensos en los fascículos musculares. A pesar de que esta forma recuerda a las miopatías inflamatorias, como la poliomiositis, no existen datos de que sea una enfermedad autoinmune, y los corticoides y los fármacos inmunosupresores no modifican la evolución clínica. El diagnóstico histopatológico preciso tiene importantes implicaciones terapéuticas. Si se encuentran infiltrados «inflamatorios» de células mononucleares en la biopsia muscular de un lactante menor de 2 años, deberá sospecharse una distrofia facioescapulohumeral o una distrofia muscular congénita, aunque esta última es menos frecuente.

TRATAMIENTO

La función pulmonar se debe seguir de manera rutinaria y, si hay preocupaciones por dolores de cabeza durante el día o aumento de la fatiga, se debe realizar un estudio del sueño para evaluar si hay trastornos respiratorios del sueño o apnea del sueño. El ejercicio aeróbico suave y los regímenes de estiramiento pueden ayudar a prevenir el descondicionamiento o la atrofia por desuso con el tiempo. No se recomienda el entrenamiento de alta intensidad y el entrenamiento de fuerza o levantamiento de pesas, ya que no ayudarán a recuperar la fuerza ni a retrasar la progresión de la debilidad o el desgaste muscular. El pie caído y la escoliosis pueden tratarse mediante medidas ortopédicas. Se puede fijar la escápula a la pared torácica mediante cirugía (cirugía de fijación escapular) en casos seleccionados, lo que mejora la estabilidad del hombro y la abducción del brazo, pero pueden observarse algunas complicaciones, como una plexopatía braquial, un hombro congelado o una fractura de la escápula. Las opciones de rehabilitación adicionales para el soporte escapular incluyen el vendaje neuromuscular. El dolor crónico se puede ver comúnmente en pacientes con FSHD, y puede requerir un tratamiento adicional, que incluye gabapentina, antidepresivos tricíclicos o ejercicio y terapia cognitiva conductual. Se puede mejorar la expresividad facial de estos pacientes mediante cirugía reparadora de los músculos de la cara, con injertos de fascia lata en el músculo cigomático y la porción cigomática del elevador común del ala de la nariz y del labio superior. El ejercicio de los músculos faciales puede ayudar a minimizar la atrofia secundaria por desuso. Se deben realizar exámenes oculares de rutina (pruebas para detectar la enfermedad de Coats) y en niños pequeños afectados se deben realizar audiogramas. En el momento actual no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo clínicamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

627.6 Distrofias musculares congénitas

Diana X. Bharucha-Goebel

El término *distrofias musculares congénitas (CMD)* hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios con inicio temprano (prenatal, neonatal o en la infancia temprana) y características histológicas sugestivas de un proceso distrófico. Se utiliza para referirse a varias enfermedades diferentes que tienen la característica común de que el paciente tiene una afectación grave al nacer o en la infancia temprana y paradójicamente siguen un curso clínico más benigno de lo que sugeriría el inicio precoz y los cambios histopatológicos en la biopsia muscular. Un factor diferenciador de las distrofias congénitas, al contrario que las otras distrofias musculares, es una asociación elevada a malformaciones cerebrales, particularmente a trastornos del desarrollo cortical como lisencefalia/paquigiria y polimicrogiria, con frecuencia complicada con una epilepsia grave (fig. 627.7). La mayoría de las CMD tienen una herencia autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En varias enfermedades clínicas y genéticamente distintas agrupadas bajo el término de *distrofias musculares congénitas,* los lactantes con frecuencia tienen contracturas o artrogriposis al nacer y presentan hipotonía generalizada. En algunos casos, la debilidad en la infancia puede ser menos significativa y los hitos motores iniciales pueden incluso ser normales. Presentan disminución de masa muscular en el tronco y las extremidades. El control de la cabeza a menudo es deficiente debido a la debilidad del

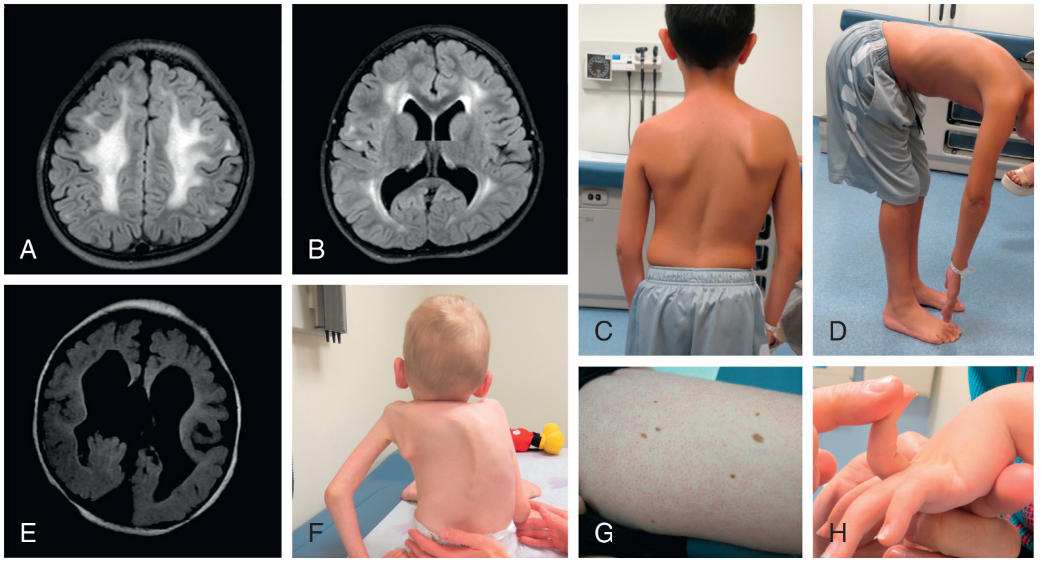

Fig. 627.7 Hallazgos en distrofias musculares congénitas. **A** y **B,** Imágenes de resonancia magnética cerebral axial FLAIR que muestran el aumento de la hiperintensidad T2 observada dentro de la sustancia blanca en pacientes con CMD LAMA2. **C,** Escápula alada y escoliosis en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **D,** Columna rígida observada en flexión hacia adelante en pacientes con distrofia muscular SEPN1. **E,** RM cerebral en pacientes con enfermedad músculo-ojo-cerebro con cuerpo calloso ausente, malformación de Dandy-Walker y quistes subependimarios. **F,** Cifoscoliosis temprana y grave en un niño con distrofia muscular congénita de Ullrich. **G,** Queratosis pilaris, un hallazgo común de la piel en pacientes con CMD relacionadas con el colágeno VI. **H,** Hiperlaxitud distal vista en pacientes con CMD relacionadas con colágeno VI. *(Por cortesía de los Drs. Carsten Bönnemann and Reghan Foley, Neuromuscular and Neurogenetics Disorders of Childhood Section, NINDS/NIH.)*

cuello y a la marcada hipotonía axial. Los músculos faciales pueden estar levemente afectados, pero no suele haber oftalmoplejía, debilidad faríngea ni alteración de la succión. Una minoría de los pacientes presentan disfagia grave y requieren alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Los reflejos de estiramiento muscular pueden ser hipoactivos o estar ausentes. La artrogriposis distal es frecuente en todas las formas de distrofia muscular congénita (v. cap. 626.10). Las contracturas congénitas que afectan a las articulaciones axiales o proximales (incluyendo, por ejemplo, los codos) son a menudo sugestivas de **distrofia muscular congénita de Ullrich** debido a mutaciones en uno de los tres genes del colágeno VI *(COL6A1, COL6A2, COL6A3).*

Las distrofias musculares congénitas pueden clasificarse según el tipo de proteína alterada por las mutaciones genéticas específicas. Entre las enfermedades de las proteínas de la matriz extracelular se incluyen la CMD asociada a LAMA2 (deficiencia de merosina, mutaciones en *LAMA2* en el locus 6q22-q23) y la CMD asociada a COL6 (la distrofia muscular congénita de Ullrich en la forma más grave de la enfermedad y la miopatía de Bethlem en su forma más leve) (mutaciones *COL6A1, -A2* y *-A3* en los loci 21q22 y 2q37). Una proteína del retículo endoplásmico (mutación de *SEPN1* en 1p35) es la base del síndrome de espina rígida. La glicosilación anómala del α-distroglucano produce el síndrome de Walker-Warburg (mutación de *POMT1* en 9q34), la enfermedad músculo-ojo-cerebro de Santavuori (mutación de *POMGnT1* en 1p32), la distrofia muscular de Fukuyama (mutación de *FCMD* en 8q31-33 y 9q31) y la distrofia muscular congénita con deficiencia secundaria de merosina (mutación de *FKRP* en 19q13). Las mutaciones en los genes que afectan la glicosilación del α-distroglucano también pueden conducir a fenotipos de distrofia muscular de cintura y extremidad más leves o de aparición más tardía (con o sin implicación intelectual; v. cap. 627.4). Los defectos de la glicosilación (distroglucanopatías) producen una migración defectuosa de los neuroblastos en el cerebro fetal y también pueden producir una miocardiopatía dilatada. La molécula de distroglucano interactúa tanto con las proteínas de la membrana plasmática (sarcolémica) como con las de la matriz extracelular y de la lámina basal, no solo en el músculo sino también en el cerebro, donde los distroglucanos defectuosos y la mala glicosilación producen una solución de continuidad en la membrana pial limitante, una glía limitante discontinua, lo que da lugar a una lisencefalia en empedrado y una heterotopía glioneuronal de células neuronales migradas en exceso durante la formación de la corteza cerebral.

La distrofia muscular congénita **tipo Fukuyama** es la segunda distrofia muscular más frecuente en Japón (después de la DMD); también se ha descrito en niños de origen holandés, alemán, escandinavo y turco. La variedad de Fukuyama suele acompañarse de miocardiopatía grave y malformaciones cerebrales asociadas a la afectación del músculo esquelético. Los signos y síntomas relacionados con estos órganos son importantes: cardiomegalia e insuficiencia cardiaca, retraso mental, convulsiones, microcefalia y retraso del desarrollo.

Otras formas de distrofia muscular congénita, diferentes de la enfermedad de Fukuyama, también se acompañan de **alteraciones neurológicas centrales.** La afectación cerebral y cognitiva es la característica más variable; un cerebro aparentemente normal y una inteligencia normal no excluyen el diagnóstico cuando existen otras manifestaciones que sugieren esta miopatía. Las malformaciones cerebrales observadas no son de un solo tipo y varían desde displasias graves (holoprosencefalia, lisencefalia) hasta procesos más leves (agenesia del cuerpo calloso, heterotopía focal de la corteza cerebral y alteraciones de la sustancia blanca subcortical e hipoplasia cerebelosa). Las crisis epilépticas son una complicación frecuente, tan precoces como en el periodo neonatal, y pueden incluir espasmos infantiles y otras formas de epilepsia infantil grave.

La distrofia muscular congénita se asocia de forma constante a disgenesia cerebral en el **síndrome de Walker-Warburg** y en la **enfermedad músculo-ojo-cerebro.** Los hallazgos neuropatológicos consisten en anomalías de la migración de los neuroblastos en la corteza cerebral, el cerebelo y el tronco del encéfalo. Los estudios indican una gran superposición genética entre las formas de distrofia muscular congénita tipo Walker-Warburg, Fukuyama y músculo-ojo-cerebro, que explica fenotipos mixtos y transicionales entre ellas; así, por ejemplo, el gen relacionado con la *fukutina (FKRP)* puede originar una presentación como Walker-Warburg o músculo-ojo-cerebro, o el gen *POMGnT1* puede ser responsable de fenotipos diferentes a la forma clásica de Walker-Warburg.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El nivel sérico de CK generalmente está moderadamente elevado desde varios cientos hasta muchos miles de UI/l; en ocasiones, solo se encuentran incrementos que no son significativos. El EMG muestra características miopáticas inespecíficas. El estudio diagnóstico de todas las formas de distrofia muscular congénita debe incluir una valoración cardiaca y una prueba de imagen cerebral. La biopsia muscular es esencial para el diagnóstico, aunque si el índice de sospecha es elevado (p. ej., un defecto genético confirmado en un hermano o un fenotipo claro), las pruebas genéticas específicas pueden evitar la biopsia muscular.

DIAGNÓSTICO

La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico desde el periodo neonatal o en adelante. Existe una intensa proliferación del colágeno endomisial que envuelve las fibras musculares aisladas, incluso en el nacimiento, y las rodea en todo su contorno, como se observa también en la sección transversal, y actúa como una envoltura rígida, especialmente durante la

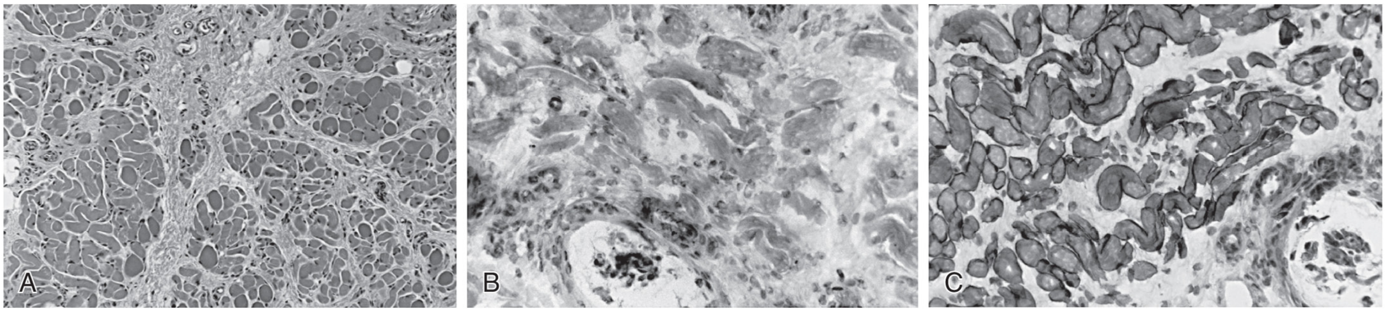

Fig. 627.8 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 6 meses con distrofia muscular congénita asociada a deficiencia de merosina (α_2-laminina). **A,** Histológicamente, el músculo está infiltrado por una gran proliferación de tejido conjuntivo de colágeno; las fibras musculares varían de diámetro, pero las fibras necróticas son raras. **B,** No se observa tinción inmunohistoquímica para la merosina (α_2-laminina) en ninguna de las fibras, incluidas las fibras intrafusales del huso muscular observado en la parte inferior. **C,** La expresión de distrofina (dominio del bastón) es normal. Compárese con las figuras 627.3, 627.4 y 627.7.

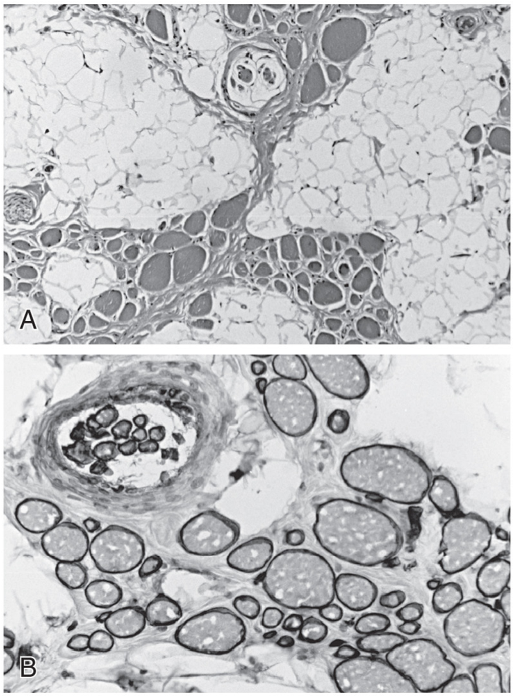

Fig. 627.9 Biopsia del músculo cuádriceps femoral de una niña de 2 años con distrofia muscular congénita. **A,** La estructura fascicular del músculo está gravemente alterada, y el músculo está sustituido por grasa y tejido conjuntivo; se observan algunos pequeños grupos residuales de fibras de tamaño variable, incluido un huso muscular en la parte superior. **B,** La expresión de merosina es normal tanto en las fibras extrafusales de todos los tamaños como en las fibras intrafusales del huso. La gravedad de la miopatía no se relaciona con la presencia o ausencia de merosina en la distrofia muscular congénita. Compárese con la figura 627.8.

contracción. El tejido conjuntivo y la grasa del perimisio también están aumentados y la organización fascicular del músculo puede estar alterada por la fibrosis. Los cultivos tisulares de fibroblastos intramusculares muestran un aumento de síntesis del colágeno, pero su estructura es normal. Existe variabilidad del diámetro de las fibras musculares y muchas presentan núcleos centrales, fisuras miofibrilares y otras alteraciones citoestructurales. Se observan fibras diseminadas con degeneración y regeneración. No se observan signos inflamatorios ni inclusiones anormales.

En el 40% de los casos no se aprecia reactividad inmunohistoquímica para la merosina (cadena α_2 de la laminina) en la región del sarcolema que se expresa de forma normal en el resto (figs. 627.8 y 627.9). La merosina es una proteína que une la membrana sarcolémica de la fibra muscular a la lámina basal o membrana basal. La merosina también se expresa en el cerebro y en las células de Schwann. La presencia o ausencia de merosina no siempre se correlaciona con la gravedad de la miopatía ni predice su evolución. La proteína adhalina (α-distroglucano) puede estar disminuida en varios grados en las α-distroglucanopatías, y puede haber una reducción secundaria de merosina (laminina 211). El colágeno VI esta selectivamente reducido, ausente o mal localizado en la CMD asociada a COL6. Puede haber de forma secundaria una disfunción mitocondrial.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte en este momento es el pilar del manejo. En 2010 se publicó una declaración de consenso sobre el tratamiento de pacientes con distrofias musculares congénitas (Wang y cols.). Dada la alta prevalencia de insuficiencia respiratoria en esta población, es importante en cada visita evaluar la función respiratoria con pruebas de función pulmonar y obtener información sobre la frecuencia y duración de las enfermedades respiratorias, la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias inferiores, respiración anormal en el sueño, aumento de la fatiga durante el día o dolores de cabeza. Los estudios del sueño deben realizarse de forma precoz (especialmente en la distrofia muscular de colágeno VI CMD y SEPN1) porque el compromiso respiratorio puede ocurrir incluso en pacientes ambulatorios debido al aumento de la debilidad diafragmática. Los soportes respiratorios adicionales pueden incluir fisioterapia torácica, asistencia para la tos con succión, BiPAP y, en etapas más avanzadas, ventilación invasiva u opciones de ventilación por sorbos/bocanadas para soportes de ventilación continua. El control del peso debe optimizarse para asegurar que el paciente no pierde peso o que lo gane exceso. La deglución debe evaluarse para detectar disfagia. Algunos niños requerirán alimentación por sonda gástrica debido a una ingesta oral insuficiente para satisfacer las necesidades calóricas, mientras que otros pueden requerir alimentación por sonda gástrica casi completa debido a dificultades para tragar. La terapia del habla puede ser necesaria para la evaluación de la disfagia, pero también porque algunos de estos niños tendrán algunas dificultades con la articulación, debido a la debilidad oromotora que puede afectar la comunicación tempranamente en la vida. El estreñimiento ocurre con frecuencia y debe manejarse médicamente a través de una dieta o con ablandadores de heces. Los fisioterapeutas y los fisiatras deben participar en el trabajo con los pacientes con dispositivos de asistencia y regímenes de estiramiento y refuerzo para tratar de retrasar la progresión o controlar las contracturas. Los niños pueden desarrollar escoliosis (o en la CMD relacionada con colágeno VI, deformidades de cifoscoliosis), y deben ser seguidos regularmente por especialistas en ortopedia para determinar cuándo se necesitan refuerzos o intervenciones quirúrgicas. Los niños con α-distroglucanopatías con afectación del SNC pueden requerir apoyos adicionales, que incluyen terapias del habla, planes educativos individualizados para el aprendizaje y las discapacidades intelectuales, el manejo de las convulsiones y el manejo de la espasticidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 628

Miopatías endocrinas y tóxicas

Harvey B. Sarnat

MIOPATÍAS TIROIDEAS

Véanse también los capítulos 579-584.

La **tirotoxicosis** produce debilidad y atrofia muscular proximal, así como cambios miopáticos en el electromiograma. En raras ocasiones, la miopatía puede limitarse a oftalmoplejía externa indolora y proptosis, al menos inicialmente. La tiroxina se une a las miofibrillas y, cuando se encuentra en exceso, afecta a la función contráctil. El hipertiroidismo puede inducir también miastenia grave y parálisis periódica hipopotasémica; esta última afecta principalmente a varones de Asia oriental que poseen una predisposición genética. Una mutación del gen *KCNJ18* puede ser responsable de la alteración del canal de potasio Kir2.6 en hasta un tercio de los casos. Los suplementos de potasio y el propranolol son útiles en el tratamiento de la parálisis periódica tirotóxica.

El **hipotiroidismo,** tanto congénito como adquirido, produce con frecuencia hipotonía y debilidad muscular de distribución proximal. Característicamente se acompaña de atrofia muscular, pero una forma de cretinismo, el síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne, se caracteriza por seudohipertrofia de los músculos debilitados. Los lactantes afectados pueden tener un aspecto hercúleo que recuerda a la miotonía congénita. El nivel sérico de creatina cinasa (CK) está elevado en la miopatía hipotiroidea y se normaliza tras el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

La biopsia muscular en el hipotiroidismo revela cambios miopáticos agudos, como necrosis de las fibras musculares y en ocasiones núcleos centrales. En el hipertiroidismo, la biopsia muscular muestra solo cambios miopáticos moderados inespecíficos sin necrosis de las miofibrillas. Las manifestaciones clínicas y las alteraciones anatomopatológicas de la miopatía hipertiroidea y de la miopatía hipotiroidea se resuelven después del tratamiento adecuado del trastorno tiroideo. Algunos síntomas sistémicos del hipertiroidismo, incluyendo los miopáticos, debilidad y oftalmoparesia, mejoran con la administración de β-bloqueantes.

La mayoría de los pacientes con **hiperparatiroidismo** primario (v. cap. 591) desarrollan debilidad muscular, fatigabilidad, fasciculaciones y atrofia, que son reversibles tras la extirpación del adenoma paratiroideo. Los niveles de CK séricos y la biopsia muscular son normales, pero el electromiograma puede mostrar signos miopáticos inespecíficos. Una minoría de pacientes desarrolla miotonía que podría confundirse con una distrofia miotónica.

MIOPATÍA INDUCIDA POR ESTEROIDES

Tanto la enfermedad de Cushing primaria como el síndrome de Cushing iatrogénico debido a la administración de corticoides exógenos pueden causar debilidad muscular proximal progresiva, simétrica e indolora, aumento de los niveles séricos de CK y alteraciones miopáticas en el electromiograma y en la biopsia muscular (v. cap. 595). Puede haber una pérdida selectiva de los filamentos de miosina. Los esteroides 9α-fluorados, como la dexametasona, la betametasona y la triamcinolona, son los que tienen más probabilidad de producir una *miopatía esteroidea*. La dexametasona altera la cantidad de ceramidas en los miotúbulos del músculo en desarrollo. En pacientes con dermatomiositis u otras miopatías tratadas con corticoides puede ser difícil diferenciar una refractariedad de la enfermedad de una debilidad inducida por los esteroides, sobre todo si se han administrado durante mucho tiempo. La vitamina D es otro factor que altera el metabolismo muscular y en particular su sensibilidad a la insulina; la deficiencia de vitamina D puede acentuarse y contribuir a una miopatía esteroidea, especialmente en pacientes diabéticos tipo 2 y en la resistencia a la insulina.

Todos los pacientes que han recibido corticoides crónicamente desarrollan una atrofia reversible de las fibras musculares tipo II; este es un *efecto de los esteroides,* pero no se considera una miopatía esteroidea si no progresa a una miopatía necrosante. El grupo de mayor riesgo en la edad pediátrica son los niños que requieren tratamiento con esteroides a largo plazo por asma, artritis reumatoide, dermatomiositis, lupus y otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias, o que están recibiendo tratamiento para la leucemia u otras enfermedades hematológicas. Además de los esteroides, puede producirse una miopatía tóxica aguda o crónica por los fármacos y drogas enumerados en la tabla 628.1. Una entidad no completamente comprendida, conocida como miopatía del enfermo crítico, consiste en una debilidad progresiva de los pacientes con patologías generalizadas que permanecen en la unidad de cuidados intensivos; se asocia patológicamente a una pérdida selectiva de los miofilamentos gruesos (miosina); se piensa que son factores importantes la inmovilidad y el tratamiento esteroideo excesivo. En ocasiones se usan diversos esteroides de forma crónica en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne; en realidad pueden exagerar la debilidad debido a una miopatía esteroidea superpuesta al proceso distrófico (v. cap. 627).

Tabla 628.1 Miopatías tóxicas

CAUSAS INFLAMATORIAS Cimetidina D-penicilamina Procainamida L-triptófano L-dopa	**HIPERTERMIA MALIGNA** Halotano Etileno Dietil éter Metoxifluorano Cloruro de etilo Tricloroetileno Galamina Succinilcolina
CAUSAS DE MIOPATÍA NECROSANTE NO INFLAMATORIA O VACUOLAR Agentes hipocolesterolemiantes Cloroquina Colchicina Emetina Ácido ε-aminocaproico Labetalol Ciclosporina y tacrolimús Isotretinoína Vincristina Estatinas Alcohol	**CAUSAS MITOCONDRIALES** Zidovudina **MIOTONÍA** Ácido 2,4-*d*-clorofenoxiacético Ácido antraceno-9-carboxicíclico Agentes hipocolesterolemiantes Cloroquina Ciclosporina **PÉRDIDA DE MIOSINA** Agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes Glucocorticoides intravenosos
RABDOMIÓLISIS Y MIOGLOBINURIA Agentes hipocolesterolemiantes Alcohol Heroína Anfetamina Tolueno Cocaína Ácido ε-aminocaproico Pentazocina Fenciclidina	

Modificada de Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine,* ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 2399.

El **hiperaldosteronismo** se acompaña de debilidad muscular episódica y reversible similar a la de la parálisis periódica. Otra presentación clínica son los calambres musculares en reposo. La miopatía proximal puede ser irreversible en los casos crónicos. Durante el ataque agudo puede haber una elevación de la CK sérica y en ocasiones incluso mioglobinuria. La hipertensión arterial es una manifestación frecuente y, en niños, debería considerarse un adenoma secretor de aldosterona de hasta 6 mm de diámetro o múltiples micronódulos adrenocorticales de 0,5 mm en el diagnóstico diferencial de una hipertensión idiopática y debilidad muscular o calambres. El aldosteronismo primario hereditario se debe a una mutación en uno de los genes del canal del potasio *KCNJ5* y *GIRK4*.

El **exceso crónico de hormona del crecimiento** (a veces adquirida de forma ilícita por atletas adolescentes o como se observa en la acromegalia) produce atrofia de algunas miofibrillas e hipertrofia de otras, así como degeneración miofibrilar aislada. A pesar del aumento de la síntesis de proteínas inducido por la hormona del crecimiento, disminuye la excitabilidad sarcolémica por reducción de la actividad de la adenosina trifosfatasa miofibrilar, por lo que se produciría una disminución de fuerza, más que un incremento, a pesar del aumento de la masa muscular. Se ha utilizado terapéuticamente en la distrofia muscular tanto con un efecto positivo como con complicaciones. La *grelina* es una hormona intestinal que activa un receptor secretagogo de hormona del crecimiento y estimula la liberación de dicha hormona. Además de su efecto como una «hormona del hambre», implicada en la ingesta alimentaria y en el depósito de grasa,

también previene la atrofia muscular mediante la miodiferenciación y la fusión de mioblastos.

RABDOMIÓLISIS INDUCIDA POR ESTATINAS CON MIOGLOBINURIA

Las mialgias que pueden progresar a una necrosis aguda o subaguda de las miofibras se pueden inducir en el 10-15% de los pacientes que toman estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Estos medicamentos ampliamente recetados se usan principalmente en adultos para reducir los niveles de colesterol en plasma, pero a veces también se administran a adolescentes, particularmente en casos familiares de hipercolesterolemia. Las estatinas reducen los niveles de coenzima Q10 del paciente, que es necesaria para el transporte de electrones mitocondriales. El ejercicio no exacerba la miopatía por estatinas.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN MIOPATÍAS TÓXICAS

La función mitocondrial deteriorada, la actividad enzimática en los cinco complejos de la cadena respiratoria y las alteraciones en la ultraestructura mitocondrial son una base común para los cuadros clínicos de muchos compuestos orgánicos tóxicos y metales pesados que afectan a los nervios musculares y periféricos. La toxicidad de las estatinas se ha mencionado anteriormente. Otro ejemplo es la ingesta excesiva de zinc como suplemento dietético (v. cap. 632). Estas citopatías mitocondriales adquiridas inducidas pueden producir debilidad y parecerse a la progresión clínica de las miopatías mitocondriales genéticas más la neuropatía.

MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Los pacientes que están en la unidad de cuidados intensivos durante periodos prolongados a veces desarrollan debilidad progresiva y mialgias que no se pueden atribuir simplemente a la atrofia por desuso. La patogenia sigue siendo incierta, pero algunos factores pueden incluir la inhibición de la síntesis de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la interrupción de la homeostasis intramuscular de calcio. Los pacientes con enfermedad grave pueden incluso desarrollar rabdomiólisis, con CK sérica elevada y mioglobinuria que conduce a daño renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 629

Miopatías metabólicas y canalopatías

Harvey B. Sarnat

El diagnóstico diferencial de las miopatías metabólicas se refleja en la tabla 629.1.

629.1 Parálisis periódicas y otras canalopatías musculares

Harvey B. Sarnat

La debilidad o parálisis muscular episódica y reversible conocida como **parálisis periódica** se asocia a alteraciones transitorias de la concentración sérica de potasio (v. tabla 629.1). Todas las formas familiares de parálisis periódica están causadas por mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos dependientes de voltaje del músculo: canales de sodio, calcio y potasio. Las mutaciones en el canal de calcio (no de potasio) dependiente de voltaje *CACNA1S* son la etiología de la parálisis periódica hipopotasémica. Las causas no hereditarias de parálisis periódica son producidas por un grupo diverso de enfermedades que afectan al balance de potasio (tabla 629.2).

Durante los ataques **de parálisis hipopotasémica**, las fibras musculares son eléctricamente inexcitables, aunque el sistema contráctil puede responder normalmente al calcio. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. En algunos pacientes, las crisis son precipitadas por una comida rica en hidratos de carbono, la insulina, la adrenalina, incluyendo su liberación inducida por el estrés emocional, el hiperaldosteronismo o el hipertiroidismo, la administración de anfotericina B o la ingesta de regaliz.

Los ataques de parálisis hipopotasémica comienzan frecuentemente en la infancia, sobre todo en la forma hiperpotasémica; la enfermedad es casi siempre sintomática a los 10 años de edad y afecta a ambos sexos. La forma hipopotasémica, el síndrome de Andersen-Tawil y la paramiotonía congénita debutan en la infancia tardía o en la adolescencia. La parálisis periódica suele ser un fenómeno episódico; los pacientes son incapaces de moverse al despertar y gradualmente recuperan la fuerza muscular durante los minutos u horas siguientes. Los músculos que permanecen activos durante el sueño, como el diafragma, la musculatura ocular extrínseca (movimientos oculares rápidos) y el músculo cardiaco, no están afectados. Los pacientes se encuentran normales entre los ataques, pero, durante la vida adulta, las crisis se hacen más frecuentes y el trastorno causa una miopatía progresiva con debilidad muscular persistente incluso entre los ataques. La frecuencia habitual de los ataques en la infancia es de una vez a la semana. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la parálisis periódica tirotóxica, la miotonía congénita y la paramiotonía congénita. La tríada que incluye parálisis periódica, ectopia cardiaca ventricular potencialmente fatal (por defecto en los canales Kir2.1 de repolarización terminal) y signos físicos característicos se conoce como **síndrome de Andersen-Tawil.**

Las alteraciones del potasio sérico solo aparecen durante los episodios agudos y se acompañan de cambios de la onda T en el ECG. La hipopotasemia puede deberse a alteraciones del gradiente de calcio. La CK puede estar ligeramente elevada en esos momentos. Los niveles de fosfato plasmático frecuentemente disminuyen durante los periodos sintomáticos. No suelen observarse alteraciones en la biopsia muscular entre los ataques, pero durante las crisis puede evidenciarse una miopatía vacuolar. Los cambios anatomopatológicos en las parálisis periódicas son similares cuando la enfermedad se debe a un defecto en los canales del sodio o del potasio, lo que sugiere que pueden deberse a la parálisis recurrente más que a la canalopatía específica. Las vacuolas corresponden a retículo sarcoplásmico dilatado y a invaginaciones del espacio extracelular hacia el interior del citoplasma, y pueden estar llenas de glucógeno. La biopsia muscular no es esencial para el diagnóstico. No se produce hipoglucemia. Se ha demostrado la localización genética de la mayoría de las parálisis periódicas y se han caracterizado parcialmente algunos genes, pero muchos pacientes con un fenotipo clínico similar no presentan mutaciones en los genes identificados.

TRATAMIENTO

El mejor método terapéutico de la parálisis periódica hipopotasémica es la administración oral de potasio o zumos de frutas que contengan potasio. Se puede evitar, o al menos disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios, reduciendo la ingesta de sodio y administrando a los niños en edad escolar una dosis de 5 mg/kg/día de acetazolamida, 2 o 3 veces al día como dosis inicial. La diclorfenamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, está aprobada para el tratamiento de síndromes de parálisis periódica hipopotasémica e hiperpotasémica primaria en adultos. Este fármaco redujo la frecuencia, con pocos efectos secundarios (parestesias, confusión, disgeusia). La acetazolamida también se ha utilizado fuera de guía para estos trastornos.

OTRAS CANALOPATÍAS MUSCULARES

También se reconocen otros trastornos de los canales iónicos distintos a las bien documentadas canalopatías de potasio (v. table 629.1). Una rara **miotonía neonatal** grave es secundaria a una mutación en el gen *SCN4A* del canal de sodio dependiente de voltaje; no está relacionada con la distrofia miotónica neonatal, con la miotonía congénita ni con las miopatías miofibrilares infantiles. El mismo gen también es responsable del **laringoespasmo episódico** neonatal grave. La mexiletina es un tratamiento eficaz de la miotonía, aunque el pronóstico a largo plazo continúa siendo malo, con el fallecimiento a los 2 años de edad. Los bloqueantes de los canales de sodio, como carbamazepina, fenitoína y procainamida, son alternativas.

La neuromiotonía, una actividad muscular continua de origen neurógeno, puede ser producida por genes que codifican los canales de potasio o por anticuerpos dirigidos contra ellos, aunque es rara en la infancia. La **enfermedad de Schwartz-Jampel,** producida por un rasgo autosómico recesivo, consta de una rigidez muscular grave, miotonía, blefaroespasmo y

Tabla 629.1	Miopatías metabólicas y mitocondriales							
	MIOTONÍA CONGÉNITA	**PARAMIOTONÍA CONGÉNITA**	**OTRAS MIOTONÍAS DEPENDIENTES DE CANALES DE SODIO**	**PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERPOTASÉMICA**	**PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA**	**SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL**	**PARÁLISIS PERIÓDICA POR TIROTOXICOSIS**	**NÚCLEOS CENTRALES/ HIPERTERMIA MALIGNA**
Gen	*CLCN1*	*SCN4A*	*SCN4A*	*SCN4A*	*CACNA1S, SCN4A*	*KCNJ2*	*KCNJ18*	*RYR1*
Cromosoma	7q35	17q23	17q23	17q23	1q32, 17q23*	17q24	17†	19q 13
Características clínicas	Miotonía	Miotonía, debilidad episódica	Miotonía	Debilidad episódica	Debilidad episódica	Debilidad episódica, contracciones ventriculares prematuras, taquiarritmia ventricular	Debilidad episódica	Debilidad, hipertermia maligna y rara vez miotonía
Desencadenantes	Frío (algunos pacientes)	Frío	Potasio (algunos pacientes)	Potasio, descansar después del ejercicio	Carbohidratos, descansar después del ejercicio	Descanso después del ejercicio, carbohidratos (algunos pacientes), potasio (algunos pacientes)	Tirotoxicosis	Anestesia
Tratamiento agudo	n/d	n/d	n/d	Carbohidratos/ glucosa	Potasio oral, raramente	Potasio (si hay crisis asociadas con hipopotasemia)	Potasio, agentes bloqueantes adrenérgicos	Fluidoterapia i.v., soporte
Tratamiento crónico	Mexiletina, fenitoína, procainamida	Mexiletina, fenitoína, procainamida	Mexiletina, fenitoína, procainamida, acetazolamida	Acetazolamida, diclorfenamida	Potasio, acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Potasio (si las crisis están asociadas con hipopotasemia), acetazolamida, diclorfenamida, diurético ahorrador de potasio	Tratamiento de la tirotoxicosis	n/d
Prueba de esfuerzo	Prueba breve de ejercicio (SET): disminución posterior al ejercicio, retorno rápido a la línea de base	SET: disminución posterior al ejercicio, facilitada por repetición o frío	SET: a menudo no diagnóstico	Prueba de ejercicio prolongado (LET): disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio	LET: disminución posterior al ejercicio (cuando es sintomático)	n/d
Hallazgos de laboratorio	n/d	n/d	n/d	Potasio alto en las crisis‡	Potasio bajo en las crisis	Potasio alto/bajo en las crisis	Potasio bajo en las crisis, hormonas tiroideas elevadas	Creatina cinasa elevada durante la hipertemia maligna
Pruebas genéticas comerciales disponibles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

*Cromosoma 1 del gen del canal de calcio, cromosoma 17 del gen del canal de sodio.
†Ubicación exacta no determinada.
‡Informes de casos de familias con mutaciones asociadas con parálisis periódica hiperpotasémica y potasio normal.
De Statland JM, Barohn RJ: Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses, *Continuum* 19(6):1598-1614, 2013, Table 4.

Tabla 629.2	Causas secundarias de parálisis periódica
HIPOPOTASÉMICA	
Tirotóxica	
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)	
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)	
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)	
Pérdidas gastrointestinales de potasio	
Adenoma velloso	
Abuso de laxantes	
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea	
Esprúe no tropical	
Intoxicación por bario	
Diuréticos eliminadores de potasio	
Anfotericina B	
Regaliz	
Corticoides	
Toxicidad por tolueno	
Ácido *p*-aminosalicílico	
Carbenoxolona	
HIPERPOTASÉMICA	
Enfermedad de Addison	
Hipoaldosteronismo	
Suplementos excesivos de potasio	
Diuréticos ahorradores de potasio	
Insuficiencia renal crónica	

De Chinnery PF: Muscle Diseases. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-8, p. 2415.

condrodisplasia. Se hace sintomática en el primer año de vida y es lentamente progresiva hasta la mitad de la adolescencia, tras la cual se estabiliza. Ya no se considera una variante de distrofia miotónica y está producida por una mutación en el gen *HSPG2* que codifica perlecano, el principal proteoglucano de heparán sulfato de las membranas basales. Los bloqueantes de los canales de sodio pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.2 Hipertermia maligna

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 74 y 626.4.

Este síndrome generalmente se hereda con carácter autosómico dominante. Aparece en todos los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales *(central core)*, pero no se limita a esta miopatía concreta. El gen defectuoso se encuentra en el locus 19q13.1 tanto en la enfermedad de los núcleos centrales como en la hipertermia maligna no asociada a esta miopatía específica. Al menos 15 mutaciones diferentes de este gen se han relacionado con hipertermia maligna. El gen codifica el receptor de rianodina, un canal tetramérico de liberación del calcio del retículo sarcoplásmico acoplado al canal de calcio dependiente de voltaje del túbulo transverso (v. tabla 629.1). Puede observarse raramente en algunos pacientes con enfermedad de Duchenne y otras distrofias musculares, en diversos tipos de miopatías, en algunos niños con escoliosis y como síndrome aislado no asociado a otra enfermedad muscular. Los niños afectados en ocasiones tienen una facies peculiar. Puede producirse a cualquier edad, incluso en recién nacidos prematuros cuyas madres han sido sometidas a anestesia general para la cesárea. Este trastorno afecta de 1:10.000 a 1:250.000 procedimientos anestésicos, pero la prevalencia de alteraciones genéticas puede ser tan alta como 1:400.

Los episodios agudos se desencadenan por la exposición a anestésicos generales y en ocasiones a anestésicos locales. Los pacientes desarrollan súbitamente fiebre muy alta, rigidez muscular y acidosis metabólica y respiratoria; el nivel sérico de CK puede elevarse hasta 35.000 UI/l. La mioglobinuria puede dar lugar a necrosis tubular e insuficiencia renal aguda.

La biopsia muscular obtenida durante un episodio de hipertermia maligna o poco tiempo después no está indicada, pero muestra una necrosis muy diseminada de las fibras musculares, conocida como rabdomiólisis. Entre los ataques, la biopsia muscular es normal a menos que exista una miopatía crónica subyacente.

Es importante reconocer a los pacientes con riesgo de presentar una hipertermia maligna, ya que los ataques pueden prevenirse administrando dantroleno sódico antes de la anestesia. Los pacientes de riesgo, como los hermanos de aquellos que han tenido un episodio, pueden ser identificados mediante la prueba de la contractura con cafeína: una porción de músculo en fresco de la biopsia, bañada en suero salino, se conecta a un calibrador de esfuerzo y se expone a la cafeína y otros fármacos; un espasmo anormal es diagnóstico. Mediante técnicas inmunohistoquímicas en secciones congeladas de la biopsia muscular puede demostrarse el receptor responsable de este síndrome. En el 50% de los pacientes se demuestra el defecto genético del receptor de la rianodina; se dispone de métodos de diagnóstico molecular para este grupo de pacientes. El receptor también se puede visualizar en la biopsia muscular mediante técnicas inmunorreactivas. Otro gen candidato se encuentra en el locus 1q31.

Además de la hipertermia maligna condicionada genéticamente, algunos fármacos pueden inducir rabdomiólisis aguda con mioglobinuria y una potencial insuficiencia renal, pero esto suele suceder en pacientes con predisposición debida a otros trastornos metabólicos (miopatías mitocondriales). El ácido valproico puede inducir este proceso en niños con citopatías mitocondriales o con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa.

Las guías para el cribado de ADN incluyen criterios de derivación de pacientes e interpretación clínica de los resultados de laboratorio. El dantroleno sódico es un tratamiento específico o preventivo si se administra a pacientes de riesgo antes de un anestésico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.3 Glucogenosis

Harvey B. Sarnat

Véanse también el capítulo 105.1 y la tabla 629.3.

La **glucogenosis I** (enfermedad de Von Gierke) no es una verdadera miopatía, porque la enzima hepática deficitaria, la glucosa-6-fosfatasa, no suele estar presente en el músculo. No obstante, los niños con esta enfermedad presentan hipotonía y debilidad muscular leve por razones desconocidas.

La **glucogenosis II** (enfermedad de Pompe) es una deficiencia heredada de forma autosómica recesiva de α-glucosidasa (anteriormente conocida como maltasa ácida) que lisa las uniones glucosídicas α-1,4 y α-1,6. De las 12 glucogenosis conocidas, el tipo II es el único con una enzima deficitaria lisosomal. El gen defectivo se encuentra en el locus 17q23, y se han identificado más de 200 mutaciones distintas. Se describen dos formas clínicas. La forma del **lactante** es una miopatía generalizada grave con miocardiopatía. Los pacientes tienen cardiomegalia y hepatomegalia y presentan hipotonía y debilidad muscular generalizada. La CK sérica está muy elevada. La biopsia muscular revela una miopatía vacuolar con actividad enzimática lisosomal anormal de la fosfatasa ácida y alcalina. Con frecuencia se observa una citopatía mitocondrial secundaria, además de estructuras paracristalinas en las mitocondrias del músculo con el microscopio electrónico y disminución de la concentración de las enzimas de la cadena respiratoria en el tejido muscular. Es habitual que el paciente fallezca durante la lactancia o infancia temprana; no obstante, la terapia de sustitución enzimática ha mejorado el pronóstico.

La forma **infantil tardía** o **del adulto** es una miopatía mucho más leve, sin cardiomegalia ni hepatomegalia. Puede no manifestarse clínicamente hasta el final de la infancia o el inicio de la vida adulta, o puede debutar con debilidad muscular e hipotonía incluso desde el periodo de lactante. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de deficiencia de maltasa ácida en la edad adulta refieren dificultades de fuerza muscular desde la infancia. También se pueden observar alteraciones ultraestructurales demostrativas de una citopatía mitocondrial secundaria, como en la enfermedad de Pompe del lactante. La RM del músculo puede mostrar cambios distintivos que difieren de los de otras miopatías.

La CK sérica está muy elevada y los hallazgos en la biopsia muscular son diagnósticos incluso en fases presintomáticas. El diagnóstico de glucogenosis II se confirma mediante el análisis cuantitativo de la actividad de maltasa ácida en la biopsia muscular o hepática. Recientemente se ha publicado una revisión basada en la evidencia y guías canadienses para el diagnóstico y manejo.

Tabla 629.3 Enfermedades metabólicas que afectan al músculo

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe)	α-1,4-glucosidasa (enzima GAA)	• Pompe de inicio infantil: mala alimentación, retraso motor e hipotonía con debilidad, dificultades respiratorias, problemas cardiacos (intervalo P-R corto con complejo QRS ancho, cardiomegalia, obstrucción del flujo de salida del VI, miocardiopatía) • Pompe de inicio tardío: patrón de debilidad de extremidades y cinturas, insuficiencia respiratoria sin cardiopatía clínica • Terapia de reemplazo de enzimas GAA disponible	• Medir la actividad de la enzima α-glucosidasa (GAA) en el cribado neonatal en sangre seca • Confirmar mediante secuenciación del gen *GAA* mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo • CK elevada basal (~x10 normal) en forma de inicio infantil; la CK basal puede ser normal en la forma adulta • La biopsia muscular puede mostrar vacuolas (lisosomas) y acumulación de glucógeno con PAS que tiñe positivamente; 20-30% de los pacientes con forma adulta pueden no mostrar cambios específicos en la biopsia
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IIIa (déficit de Brancher, enfermedad de Cori, enfermedad de Forbes)	Amilo-1,6-glucosidasa	• Hipoglucemia cetósica, hepatomegalia, hiperlipidemia, enzimas hepáticas elevadas, miocardiopatía en la infancia, patrón de debilidad de extremidades y cintura a los 20-30 años	• CK basal elevada (x2-20 normal) • Los triglicéridos, el colesterol y las enzimas hepáticas están elevados • Secuenciación del gen *AGL* muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV (deficiencia de Brancher, enfermedad de Andersen)	Enzima de ramificación de glucógeno	• Subtipo neuromuscular perinatal fatal: acinesia fetal, polihidramnios, hidropesía fetal • Subtipo neuromuscular congénito: recién nacido hipotónico, dificultad respiratoria, miocardiopatía dilatada, muerte en la infancia • Subtipo neuromuscular infantil: miopatía crónica progresiva, miocardiopatía dilatada	• Demostrar deficiencia de GBE en el hígado, músculo o fibroblastos de la piel • Secuenciación del gen *GBE1* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V (enfermedad de McArdle)	Miofosforilasa	• Calambres musculares inducidos por el ejercicio y dolor, especialmente al comienzo del ejercicio, que mejoran con el descanso o una intensidad más baja (fenómeno del 2.° aliento) • Mioglobinuria recurrente +/− rabdomiólisis	• CK basal elevada (x > 5 normal) • Secuenciación del gen *PYGM* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo • La biopsia muscular (tinción) muestra ausencia virtual de actividad enzimática cuantitativa o cualitativa • Acumulación de glucógeno subsarcolemal en la biopsia muscular en LM (ya sea PAS positivo o vacuolas en H&E) y EM
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VII (enfermedad de Tarui)	Fosfofructocinasa	• Forma clásica: dolor muscular, calambres, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria, náuseas/vómitos después del ejercicio intenso, comenzando en la infancia; anemia hemolítica • Forma de inicio tardío: calambres, mialgia, debilidad proximal leve en la edad adulta • Forma infantil: hipotonía, artrogriposis, discapacidad intelectual, fatal en la infancia	• CK basal elevada • Secuenciación del gen *PFK* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno VIII (deficiencia de fosforilasa cinasa [PhK])	Fosforilasa cinasa b	• Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria, debilidad muscular progresiva en la infancia hasta la edad adulta • Hepatomegalia, retraso del crecimiento, cetosis en ayunas e hipoglucemia	• CK basal elevada • La actividad de la enzima PhK se reduce en el músculo • Secuenciación del gen *PHKA1* y/o secuenciación del gen *PHKB* que muestran mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
	Fosforilasa cinasa a1	• Igual que el anterior pero ligado al cromosoma X y muy raro	
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno IX (deficiencia de fosfoglicerato cinasa)	Fosfoglicerato cinasa	• Forma miopática: debilidad muscular, dolor, calambres, especialmente con ejercicio con mioglobinuria +/- rabdomiólisis	• CK basal ligeramente elevada • Secuenciación del gen *PGK1* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno X (deficiencia de fosfoglicerato mutasa)	Fosfoglicerato mutasa	• Intolerancia al ejercicio extenuante, calambres, mioglobinuria	• CK basal ligeramente elevada • Secuenciación del gen *PGAM2* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno XI (deficiencia de lactato deshidrogenasa)	Lactato deshidrogenasa	• Intolerancia al ejercicio, calambres, mioglobinuria recurrente	• CK normal entre ataques • Secuenciación del gen *LDHA* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo

(Continúa)

Tabla 629.3 Enfermedades metabólicas que afectan al músculo *(cont.)*

NOMBRE(S)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Deficiencia sistémica primaria de carnitina	Familia de transportadores de solutos 22 (transportador de carnitina dependiente de sodio)	• Forma miopática infantil: hipotonía, miocardiopatía dilatada que podría provocar la muerte, debilidad muscular proximal en la primera infancia (2-4 años) • Forma adulta: fatigabilidad	• CK basal elevada • Reducción de los niveles plasmáticos de carnitina • Mayor depósito de lípidos en la biopsia muscular • Secuenciación del gen *SLC22A5* que demuestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II	Carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	• Forma miopática: mialgias recurrentes y mioglobinuria después de ejercicio prolongado, frío o ayuno; debilidad durante las crisis; inicio desde la infancia hasta la edad adulta • Forma infantil grave: insuficiencia hepática, miocardiopatía, convulsiones, hipoglucemia hipocetósica, miopatía antes de 1 año de edad (raro)	• CK normal entre ataques • Secuenciación del gen *CPT II* que muestra mutaciones bialélicas para el diagnóstico definitivo • La biopsia muscular puede ser normal

CK, creatina cinasa; EM, microscopia electrónica; H&E, hematoxilina y eosina; LM, microscopia óptica; VI, ventrículo izquierdo; PAS, ácido periódico-Schiff.

De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.12.

Existe una forma leve, poco frecuente, de glucogenosis tipo II, en la que se ha encontrado una actividad de maltasa ácida muscular en el límite bajo de la normalidad, con descensos intermitentes a valores inferiores a los normales, pero los hallazgos en la biopsia muscular son similares aunque de menor intensidad. Otra forma es la **enfermedad de Danon,** transmitida con carácter recesivo ligado al cromosoma X y localizada en el locus Xq24, en la que la deficiencia primaria es de la proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y que da lugar a miocardiopatía hipertrófica, miopatía proximal y discapacidad intelectual.

La **glucogenosis III** (enfermedad de Cori-Forbes), debida a la deficiencia de la enzima desramificante (amilo-1,6-glucosidasa), es la forma más frecuentemente diagnosticada de las glucogenosis y en general la menos grave. La hipotonía, la debilidad muscular, la hepatomegalia y la hipoglucemia en ayunas son frecuentes en el periodo de lactante, pero estos hallazgos a menudo se resuelven espontáneamente y los pacientes permanecen asintomáticos durante la infancia y la vida adulta. Otros desarrollan atrofia muscular distal lentamente progresiva, cirrosis hepática, hipoglucemia recurrente e insuficiencia cardiaca. En la población inuit, la enfermedad puede tener un curso crónico más grave. En la biopsia muscular se observan cambios miopáticos leves, como la vacuolización de las fibras musculares.

La **glucogenosis IV** (enfermedad de Andersen) se produce por la deficiencia de enzima ramificante, que da lugar a la formación de una molécula anormal de glucógeno, la amilopectina, en el hígado, las células reticuloendoteliales y el músculo esquelético y cardiaco. Los signos habituales de afectación muscular son hipotonía, debilidad generalizada, atrofia y contracturas. La mayoría de los pacientes fallecen antes de los 4 años de edad debido a insuficiencia hepática o cardiaca. Se han descrito algunos casos sin manifestaciones neuromusculares.

La **glucogenosis V** (enfermedad de McArdle) se debe a un déficit de fosforilasa muscular que se hereda con carácter autosómico recesivo que se encuentra en el locus 11q13, codificado por el gen *PMGM*. La manifestación clínica característica es la intolerancia al ejercicio. El esfuerzo físico produce calambres, debilidad muscular y mioglobinuria, pero, entre crisis, la fuerza muscular es normal. La CK sérica está elevada solo durante el ejercicio. Un hallazgo clínico característico es que no se eleva el lactato sérico durante el ejercicio isquémico debido a la incapacidad para convertir el piruvato en lactato en condiciones anaerobias in vivo. Se puede observar la deficiencia de miofosforilasa en la biopsia muscular mediante técnicas histoquímicas o bioquímicas. Algunos pacientes tienen un defecto en la fosforilasa-β-cinasa muscular dependiente de adenosina monofosfato, una enzima activadora de la fosforilasa. La deficiencia de fosforilasa muscular fue la primera enfermedad neuromuscular diagnosticada mediante RM espectroscópica, en la que se objetiva que el pH intramuscular no disminuye con el ejercicio y no se produce depleción de adenosina trifosfatasa, pero la concentración de fosfocreatina disminuye excesivamente. Esta técnica no invasiva puede ser de utilidad en algunos pacientes si el radiólogo tiene experiencia en esta enfermedad.

Existe una **forma neonatal,** poco frecuente, de **deficiencia de miofosforilasa** que se manifiesta por dificultades para la alimentación durante la lactancia y puede producir la muerte del paciente en los primeros meses de vida, o bien puede seguir una evolución lentamente progresiva con debilidad muscular similar a una distrofia muscular. El pronóstico a largo plazo es bueno. Los pacientes deben aprender a moderar sus actividades físicas, pero no desarrollan incapacidades miopáticas crónicas graves ni afectación cardiaca.

La **glucogenosis VII** (enfermedad de Tarui) se debe a la deficiencia de fosfofructocinasa muscular. Aunque este trastorno es más raro que la glucogenosis V, los síntomas de intolerancia al ejercicio, la evolución clínica y la incapacidad para convertir el piruvato en lactato son idénticos. La distinción se realiza por el estudio bioquímico en la biopsia muscular. Se transmite con carácter autosómico recesivo en el locus 1cenq32, y son particularmente prevalentes algunas mutaciones en la población judía askenazí.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.4 Miopatías mitocondriales

Harvey B. Sarnat

Véanse también los capítulos 105.4 y 616.2 y la tabla 629.4.

Varias enfermedades que afectan al músculo, al cerebro y a otros órganos se asocian a anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias y producen defectos del metabolismo celular aerobio, de la cadena de transporte de electrones y del ciclo de Krebs (v. tablas 629.4 y 629.5). Dado que las mitocondrias se encuentran en todas las células, excepto en los eritrocitos maduros, se usa preferentemente el término **citopatía mitocondrial** para hacer énfasis en la naturaleza multisistémica de estas enfermedades. Las alteraciones estructurales se observan mejor mediante microscopia electrónica de la muestra de la biopsia muscular, que revela una proliferación de crestas de forma anómala, con inclusiones apiladas o en espiral y estructuras paracristalinas que ocupan el espacio entre crestas y están formadas por CK. Las biopsias musculares de neonatos, lactantes y niños pequeños muestran una afectación más grave de las células endoteliales de los capilares intramusculares que de las miofibrillas, al contrario de lo que sucede en adultos, aunque las estructuras paracristalinas endoteliales son globulares más que en forma de ladrillo como ocurre en las miofibrillas. El retículo endoplásmico está adherido de forma anómala a la mitocondria. Se observan alteraciones mitocondriales endoteliales similares en el cerebro en la enfermedad de Leigh y en otras encefalopatías mitocondriales infantiles. El estudio histoquímico de la biopsia muscular revela una acumulación anómala de la actividad enzimática oxidativa y fibras aisladas con pérdida de actividad de citocromo-*c* oxidasa y con aumento de los lípidos neutros dentro de las miofibrillas. Se observan fibras musculares rojas rasgadas en algunas miopatías mitocondriales, particularmente en aquellas en las que existe una deficiencia combinada de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. El acúmulo de este material membranoso bajo la membrana de la

Tabla 629.4 Selección de trastornos mitocondriales con hipotonía clasificados por fenotipos clínicos

FENOTIPO CLÍNICO	MUTACIONES ASOCIADAS	TIPO DE HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS FRECUENTES
Síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.3243A>G en tRNA Leu (~80% de los casos) • m.3217T>C en tRNA Leu (~7,5% de los casos) • m.13513G>A codificación de NADH-ubiquinona (<15% de los casos) • m.3252A>G en tRNA Leu (<5% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	• Principales: episodios similares a ictus, encefalopatía intermitente, anomalías T2/FLAIR en la RM cerebral que no respetan el territorio vascular, acidosis láctica • Otros: pérdida de audición, diabetes, talla baja, problemas gastrointestinales
Síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas)	Mutaciones puntuales de ARNt: • m.8344A>G en tRNA Lys (>80% de los casos) • m.8356T>C en tRNA Lys • m.8363G>A en tRNA Lys • m.8361G>A en tRNA Lys • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt	Materna	• Principales: mioclono, debilidad proximal, epilepsia generalizada, ataxia • Otros: lipomatosis múltiple, pérdida auditiva, deterioro cognitivo, neuropatía
KSS (Síndrome Kearns–Sayre)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.8470_13446del4977 (eliminación de 4977 pares de bases; más común) • Otras múltiples deleciones de ADNmt	Esporádica	• Principales: enfermedad multisistémica con oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía antes de los 20 años • Otros: talla baja, debilidad muscular proximal, pérdida auditiva, demencia, ataxia, endocrinopatías múltiples (diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo)
CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica)	Deleción de ADNmt grande y única (1,1-10 kb) • m.3243A>G en tRNA Leu (más común; igual que MELAS) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • Múltiples deleciones de ADNmt causadas por mutaciones en los siguientes genes nucleares: *SLC25A4* que codifica ANT1, *C10orf2* que codifica la helicasa mitocondrial, *POLG1* que codifica ADNm polimerasa, POLG2, OPA1	Esporádica Materna Autosómica dominante	• Principal: trastorno del músculo esquelético con ptosis, oftalmoparesia, debilidad muscular proximal +/–
Síndrome de Leigh (encefalomielopatía necrotizante subaguda)	Mutaciones de ADNmt: • m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (~10% de los casos) • Otras múltiples mutaciones puntuales de ADNmt • m.8470_13446del4977 (deleción de 4977 pares de bases; también visto en KSS) Mutaciones genéticas nucleares que resultan en deficiencias del complejo de la cadena respiratoria: • Complejo I: *NDUFV1, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA10, NDUFA9, NDUFA12, NDUFAF2, NDUFAF5, NDRFA1* • Complejo II: *SDHA, SDHAF1* • Complejo III: *BCS1L, UQCRQ, TTC19* • Complejo IV: *SURF1, COX10, COX15, SCO2, NDUFA4, PET100, LRPPRC*	Materna Esporádica Autosómica recesiva	• Hipotonía, espasticidad, trastornos del movimiento (corea), ataxia cerebelosa, neuropatía, lesiones de los ganglios basales bilaterales, convulsiones, acidosis láctica, retraso/regresión psicomotora, especialmente con enfermedad entre los 3 y 12 meses de edad • Miocardiopatía hipertrófica
NARP (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentosa)	• m.8993T>G o m.8993T>C en MT-ATP6 (50% de los casos)	Materna	• Debilidad muscular neurogénica proximal, neuropatía sensorial, convulsiones, ataxia, retinopatía pigmentaria, dificultades de aprendizaje, demencia con inicio generalmente en la infancia
Síndrome de depleción del ADN mitocondrial	• Mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuestas en *TK2* (timidina cinasa 2), una desoxirribonucleasa mitocondrial, que produce depleción mitocondrial	Autosómica recesiva	• Hipotonía, debilidad muscular proximal, debilidad axial, insuficiencia respiratoria, marcada variabilidad clínica con muerte desde la infancia hasta la edad adulta temprana debido a insuficiencia respiratoria

ADNmt, ADN mitocondrial; ARNt, transferencia de ARN; FLAIR, recuperación de inversión atenuada por fluido; GI gastrointestinal; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida; RI, resonancia magnética.

Datos de DiMauro S, Hirano M: MERRF, *GeneReviews* [Internet], June 3, 2003, Seattle: University of Washington; DiMauro S, Hirano M: MELAS, *GeneReviews* [Internet] February 27, 2001, Seattle: University of Washington; Thorburn DR, Rahman S: Mitochondrial DNA-associated Leigh syndrome and NARP, *GeneReviews* [Internet], October 30, 2003, Seattle: University of Washington; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014; Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.11.

Tabla 629.5	Espectro clínico de las enfermedades mitocondriales

SISTEMA NERVIOSO
- Hipotonía
- Fallo de medro
- Regresión motora
- Accidente cerebrovascular (no vascular)
- Demencia
- Encefalopatía episódica (lactato elevado en el líquido cefalorraquídeo)
- Discapacidad intelectual
- Neuropatía (ganglionopatía axonal, desmielinizante o sensorial)
- Oftalmoparesia (lentamente progresiva)
- Ptosis (lentamente progresiva; poca variación diurna; asimétrica al inicio)
- Atrofia óptica
- Retinosis pigmentaria (perimacular; la visión por lo general no se ve afectada)
- Ataxia
- Apnea central
- Epilepsia (mioclono focal o multifocal, estatus epiléptico, desencadenado por valproato sódico)
- Migrañas
- Pérdida auditiva neurosensorial (asimétrica, inicio joven, posible recuperación parcial)

CORAZÓN
- Miocardiopatía
- Bloqueo de la conducción o arritmia

MÚSCULO ESQUELÉTICO
- Miopatía (debilidad simétrica proximal; mialgia)
- Intolerancia al ejercicio
- Rabdomiólisis episódica

OTROS
- Acidosis láctica
- Obstrucción intestinal recurrente (seudoobstrucción)
- Talla baja
- Diabetes (inicio en la juventud, no obesos)

Datos de Amato A, Russell J: *Neuromuscular disorders,* 1st ed, New York, 2008, McGraw-Hill; Liang C, Ahmad K, Sue CM: The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm, *Biochim Biophys Acta* 1840:1360-1367, 2014.

fibra muscular se observa mejor con tinciones especiales, como, por ejemplo, el tricrómico de Gomori modificado.

Estas características histoquímicas y los cambios ultraestructurales se observan con mayor frecuencia en las mutaciones puntuales del ARN mitocondrial de transferencia. Las grandes deleciones del ADN mitocondrial (ADNmt) de 5 o 7,4 kb (el único cromosoma mitocondrial tiene 16,5 kb) se asocian a defectos de los complejos enzimáticos oxidativos de la cadena respiratoria solo con que se vean afectadas un 2% de las mitocondrias, pero puede que en la biopsia muscular solo se observen mínimos cambios o que incluso con la microscopia electrónica no se detecten alteraciones inmunohistoquímicas ni morfológicas; por ello, son necesarios estudios bioquímicos cuantitativos del tejido muscular para confirmar el diagnóstico. Como la mayoría de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria son codificadas más por ADN nuclear (ADNn) que por ADNmt, se puede observar con mayor frecuencia una herencia autosómica mendeliana en lugar de una herencia materna, como sucede con las mutaciones puntuales puras de ADNmt. El complejo II (succinato deshidrogenasa) es el único complejo enzimático en el que todas las subunidades están codificadas por ADNmt. El lactato sérico está elevado en algunas enfermedades, siendo más característica la elevación del lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR), incluso si la concentración sérica es normal.

Se conocen varias enfermedades mitocondriales que pueden afectar fundamentalmente al músculo estriado o al músculo y al cerebro. Se pueden dividir en procesos que cursan con y sin fibras rojas rasgadas. Los que cursan con fibras rojas rasgadas son el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome MELAS (acrónimo inglés de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus), el síndrome MERRF (acrónimo inglés de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y síndromes con oftalmoplejía progresiva externa, que se asocian a defectos combinados de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. Los procesos que cursan sin fibras rojas rasgadas son la encefalopatía de Leigh y la atrofia óptica hereditaria de Leber, que se asocian a defectos aislados del complejo I o IV, aunque en niños es más común la deficiencia combinada de los complejos III y V. El **síndrome de Kearns-Sayre** se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina e inicio antes de los 20 años de edad. Con frecuencia se asocia bloqueo cardiaco, alteraciones cerebelosas y aumento de la concentración de proteínas en el LCR. Los potenciales evocados visuales son anormales. Los pacientes generalmente no presentan debilidad muscular en el tronco ni en las extremidades, ni disfagia. La mayoría de los casos son esporádicos.

La **oftalmoplejía externa progresiva crónica** puede aparecer aislada o asociarse a debilidad muscular en los miembros, disfagia y disartria. Algunos pacientes presentan afectación adicional del sistema nervioso central (SNC), cuadro que se denomina *oftalmoplejía plus*. En algunas familias se encuentra una herencia autosómica dominante, pero la mayor parte de los casos son esporádicos.

Los **síndromes MERRF** y **MELAS** son otros trastornos mitocondriales que afectan a los niños. El segundo se caracteriza por detención del crecimiento, vómitos episódicos, crisis comiciales y episodios cerebrales recurrentes que causan hemiparesia, hemianopsia o incluso ceguera cortical y demencia. La enfermedad se comporta como un trastorno degenerativo y los niños fallecen en unos pocos años.

Otros procesos «degenerativos» del SNC que también presentan miopatía con anomalías mitocondriales son la **encefalopatía necrosante subaguda de Leigh** (v. cap. 105.4) y la **enfermedad cerebrohepatorrenal (de Zellweger), principalmente una enfermedad peroxisomal con alteraciones mitocondriales secundarias** (v. cap. 104.2). Otra miopatía mitocondrial reconocida es el **déficit de citocromo-*c* oxidasa.** La **distrofia muscular oculofaríngea** también es fundamentalmente una miopatía mitocondrial.

El **síndrome de depleción mitocondrial neonatal** se caracteriza por un descenso grave de la actividad enzimática oxidativa en la mayoría o en la totalidad de los cinco complejos; además de debilidad muscular generalizada, los neonatos y lactantes pueden mostrar síntomas de afectación multisistémica. El síndrome se presenta de varias formas: miopática, encefalomiopática, hepatoencefalopática e intestinal encefalopática. Puede aparecer miocardiopatía y en algunas ocasiones lesiones cutáneas bullosas o edema generalizado. El **síndrome de Alpers** es genéticamente homogéneo y es producido por depleción del ADNmt y mutaciones en el gen *POLG1*. Se han identificado otros genes diversos, principalmente en las formas de inicio más tardío, de ahí que la depleción mitocondrial sea un síndrome y no una sola enfermedad. El **síndrome de Barth** es un trastorno mitocondrial recesivo ligado al X que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía del músculo estriado, retraso en el crecimiento, neutropenia y concentraciones séricas y urinarias elevadas de ácido 3-metil-glutacónico.

Se sospecha que algunas enfermedades raras de las que solo se han comunicado unos pocos casos pueden ser trastornos mitocondriales. También se reconoce actualmente que defectos mitocondriales secundarios ocurren en la evolución de enfermedades no mitocondriales, como miopatías inflamatorias autoinmunes, la enfermedad de Pompe y algunas malformaciones cerebrales, y también pueden ser inducidos por drogas y agentes tóxicos, por lo que la interpretación de las alteraciones mitocondriales como defecto primario debería realizarse con cautela.

El ADNmt es diferente del ADN del núcleo celular y se hereda exclusivamente de la madre; las mitocondrias están presentes en el citoplasma del óvulo, pero no en la cabeza del espermatozoide, la única parte que penetra en el óvulo durante la fertilización. La frecuencia de mutaciones del ADNmt es 10 veces superior a la del ADNn. Cada complejo enzimático de la cadena respiratoria tiene subunidades codificadas o por el ADNmt o por el ADNn. Así, el complejo II (succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo de Krebs) tiene cuatro subunidades, todas ellas codificadas en el ADNn; el complejo III (ubiquinol o citocromo-*b* oxidasa) tiene nueve subunidades: solo una de ellas está codificada por el ADNmt y las ocho restantes dependen del ADNn; el complejo IV (citocromo-*c* oxidasa) tiene trece subunidades, de las cuales solo tres están codificadas por el ADNmt. Por esta razón, las enfermedades mitocondriales pueden transmitirse con carácter autosómico recesivo y no solo por transmisión materna, incluso aunque todas las mitocondrias se hereden de la madre.

En el síndrome de Kearns-Sayre se ha identificado una única deleción grande del ADNmt, pero se conocen otras variantes genéticas; en los síndromes MERRF y MELAS de miopatía mitocondrial existen mutaciones puntuales del ARN de transferencia.

INVESTIGACIONES

El estudio de las citopatías mitocondriales comienza con la determinación de lactato en suero. El ácido láctico no está aumentado en todas las citopatías mitocondriales, por lo que un resultado normal no es necesariamente

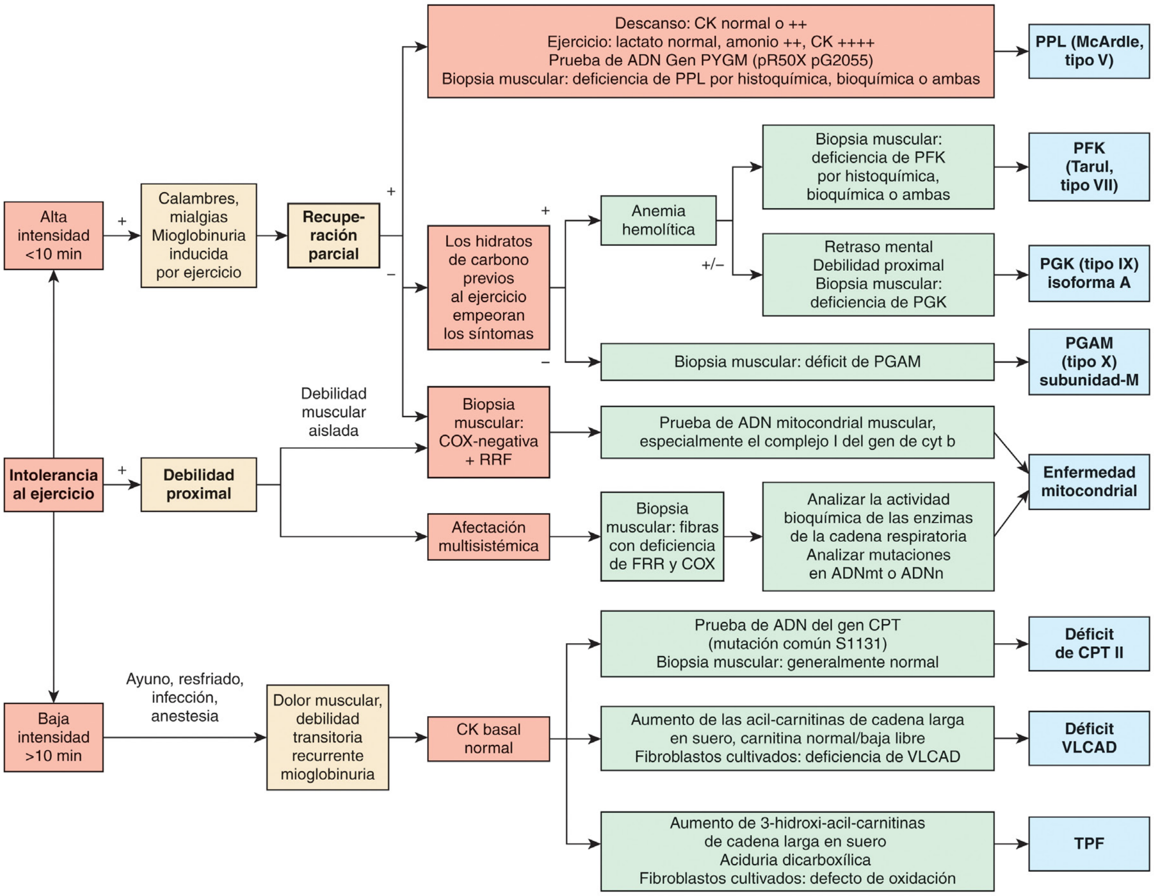

Fig. 629.1 Algoritmo de diagnóstico clínico para pacientes con intolerancia al ejercicio en los que se sospecha una miopatía metabólica. ADNmt, ADN mitocondrial; ADNn, ADN nuclear; CK, creatina cinasa; COX, citocromo-*c* oxidasa; CPT, carnitina palmitoiltransferasa; cyt b, citocromo b; PFK, fosfofructocinasa; PGAM, fosfoglicerato mutasa; PGK, fosfoglicerato cinasa; PPL, miofosforilasa; RRF, fibras rojas desiguales; TFP, deficiencia de proteína trifuncional; VLCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga. *(De Berardo A, Di Mauro S, Hirano M: A diagnostic algorithm for metabolic myopathies,* Curr Neurol Neurosci Rep *10:118-126, 2010, Fig. 1.)*

tranquilizador; el lactato en líquido cefalorraquídeo está elevado en algunos casos en los que el lactato sérico es normal, particularmente si existen signos clínicos de encefalopatía. Con frecuencia está aumentado el ácido 3-metil-glutacónico en las citopatías mitocondriales en general, demostrado en más de 50 mutaciones genéticas diferentes y de ahí que sea un buen marcador de cribado; raramente aumenta en otras enfermedades metabólicas. Este producto también puede estar aumentado en orina. Deben medirse las enzimas hepáticas (transaminasas) en sangre. La evaluación cardiaca a menudo está justificada. La determinación de marcadores moleculares en sangre para las enfermedades con mutaciones puntuales de ADNmt conocidas identifica muchas de las citopatías mitocondriales que aparecen en la edad adulta o en la adolescencia, aunque con menos frecuencia en niños y aún menos en lactantes de corta edad. La RM cerebral puede mostrar lesiones hiperintensas en los ganglios basales y la espectroscopia por RM puede demostrar un pico de lactato aumentado. La biopsia muscular proporciona la mejor evidencia en todas las miopatías mitocondriales y debería incluir estudios histoquímicos de enzimas oxidativas, microscopia electrónica y análisis bioquímico de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y de la coenzima Q10; también puede analizarse el ADNmt del tejido muscular. Muchos trastornos mitocondriales también pueden afectar a las células de Schwann y a los axones de los nervios periféricos y presentarse clínicamente con una neuropatía, de la que pueden medirse las velocidades de conducción sensitivas y motoras en pacientes seleccionados; solo en raras ocasiones se requiere una biopsia del nervio sural si la neuropatía es el hallazgo predominante y el diagnóstico no es evidente a partir de otros estudios.

Se puede observar un abordaje diagnóstico en la figura 629.1.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz de las citopatías mitocondriales, pero con frecuencia se utilizan empíricamente varios «cócteles» para intentar mejorar las deficiencias metabólicas. Estos incluyen suplementos orales de carnitina, riboflavina, coenzima Q10, ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E y otros antioxidantes. Aunque en algunas publicaciones aisladas se han observado resultados favorables, no se han publicado estudios controlados que demuestren su eficacia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.5 Miopatías lipídicas

Harvey B. Sarnat

Véase el capítulo 104.4.

Considerado como un órgano metabólico, el músculo esquelético es el órgano más importante para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga debido a su gran masa y a su elevada densidad de mitocondrias, donde se metabolizan los ácidos grasos. Estos son la fuente principal de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio sostenido o el ayuno. Los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico que causan miopatía progresiva constituyen un grupo de enfermedades musculares importantes, relativamente frecuentes y con frecuencia tratables (tabla 629.6). Se puede ver un aumento de lípidos en las fibras musculares de algunas miopatías mitocondriales y este hecho, que se observa con mayor frecuencia de lo que explicaría el azar, es un hallazgo característico de estas enfermedades. Dentro de los trastornos con fibras rojas rasgadas, el síndrome de Kearns-Sayre siempre cursa con aumento de lípidos neutros, mientras que los síndromes MERRF y MELAS no; este dato diferenciador puede ser de utilidad diagnóstica para el patólogo. Los ácidos grasos libres se convierten en acil-coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa; los ácidos grasos de cadena larga resultantes son transportados al interior de la mitocondria, donde se produce

Tabla 629.6	Deficiencias en el metabolismo de los lípidos
Carnitina palmitoiltransferasa*	
Deficiencia primaria sistémica/muscular de carnitina	
Deficiencia secundaria de carnitina	
Defectos de β-oxidación	
Medicamentos (ácido valproico)	

*La deficiencia puede producir intolerancia al ejercicio y mioglobinuria.
De Chinnery PF: Muscle diseases. En Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman's Cecil medicine*, ed 24, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 429-7, p. 2413.

la β-oxidación. Los trastornos en la utilización del combustible de los lípidos y los trastornos del almacenamiento de lípidos pueden dividirse en defectos en el transporte y oxidación de los ácidos grasos exógenos en el interior de la mitocondria y defectos en el catabolismo endógeno de los triglicéridos.

El **déficit de carnitina muscular** es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *SLC22A5,* que implica un transporte deficitario de la carnitina de la dieta a través de la mucosa intestinal. La carnitina se obtiene de los alimentos, pero también se sintetiza en el hígado y los riñones, a partir de lisina y metionina; es el transportador obligatorio de los ácidos grasos de cadena larga y media al interior de las mitocondrias del músculo.

Clínicamente puede manifestarse por exacerbaciones súbitas de debilidad muscular o puede simular una distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y en ocasiones afectación facial, faríngea y cardiaca. Los síntomas generalmente comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, pero pueden retrasarse hasta la edad adulta. La progresión es lenta, pero puede provocar la muerte.

La CK sérica está ligeramente elevada. La biopsia muscular muestra vacuolas llenas de lípidos en las fibras musculares junto con cambios inespecíficos sugestivos de una distrofia muscular. Las mitocondrias pueden ser normales o anormales. La determinación de carnitina en el tejido de biopsia muscular está reducida, pero el nivel sérico de carnitina es normal.

El tratamiento detiene la progresión de la enfermedad e incluso puede restablecer la fuerza muscular perdida si la enfermedad no está demasiado avanzada. Consiste en una dieta especial baja en ácidos grasos de cadena larga. Los corticoides pueden estimular el transporte de los ácidos grasos. El tratamiento específico con l-carnitina oral en grandes dosis supera la barrera intestinal en algunos casos. Algunos pacientes también mejoran cuando se administran suplementos de riboflavina y otros parecen mejorar con propranolol.

El **déficit de carnitina sistémico** es una enfermedad debida a la afectación de la síntesis renal y hepática de carnitina y no es una miopatía primaria. Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva presentan una miopatía proximal progresiva y muestran cambios en la biopsia muscular similares a los de la deficiencia de carnitina muscular; sin embargo, el inicio de la debilidad muscular es más precoz y puede ser evidente al nacer. También puede existir una fibroelastosis endocárdica. Pueden aparecer episodios de encefalopatía hepática aguda que recuerdan el síndrome de Reye. La hipoglucemia y la acidosis metabólica complican los episodios agudos. La miocardiopatía puede ser la característica predominante en algunos casos y puede producir la muerte.

En los niños se producen infartos cerebrales y miopatía, particularmente cuando se acompaña de hipoglucemia. La edad promedio de presentación es de 9 años aproximadamente. La RM cerebral muestra cambios característicos relacionados con infartos múltiples de tamaños diversos.

La concentración de carnitina está disminuida en el suero, así como en el músculo y el hígado. La deficiencia de l-carnitina puede corregirse mediante la administración diaria de carnitina.

Puede aparecer un cuadro clínico similar como complicación del síndrome renal de Fanconi, debido a la pérdida urinaria excesiva de carnitina o a pérdidas en la hemodiálisis crónica.

El tratamiento con l-carnitina mejora el mantenimiento de la glucosa sanguínea y de los niveles séricos de carnitina, pero no revierte la cetosis ni la acidosis ni mejora la capacidad para el ejercicio.

El **déficit de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) muscular** se manifiesta por episodios de rabdomiólisis, coma y elevación de la CK. Es la causa identificada más frecuente de mioglobinuria recurrente en adultos, aunque la mioglobinuria no es una característica constante en todos los casos. La CPT transfiere los residuos acil-coenzima A de los ácidos grasos de cadena larga a la carnitina en la membrana mitocondrial externa para su transporte al interior de la mitocondria. La intolerancia al ejercicio y la mioglobinuria recuerdan a las glucogenosis V y VII. El grado de ejercicio que desencadena un ataque tiene una gran variabilidad individual y puede suceder con un simple paseo o con un esfuerzo agotador. La mioglobinuria es una característica inconstante. También puede aparecer hipoglucemia con el ayuno. Algunos pacientes solo manifiestan mialgias al final de la adolescencia o en la vida adulta. La transmisión genética es autosómica recesiva, debido a un defecto del cromosoma 1 en el locus 1p32. La administración de ácido valproico puede precipitar una rabdomiólisis aguda con mioglobinuria en los pacientes con déficit de CPT; debería evitarse en el tratamiento de las crisis convulsivas o la migraña cuando coexistan. La *deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga* tiene una presentación clínica similar, aunque principalmente es de inicio en el adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

629.6 Miopatía por déficit de vitamina E

Harvey B. Sarnat

El déficit de vitamina E (α-tocoferol, un antioxidante también importante en la formación mitocondrial de radicales superóxido) en animales de experimentación produce una miopatía progresiva que recuerda mucho a una distrofia muscular. En seres humanos con ausencia de ingesta adecuada de este antioxidante se reconocen una miopatía y una neuropatía. Los pacientes con malabsorción crónica, los sometidos a diálisis a largo plazo y los recién nacidos prematuros que no reciben suplementos de vitamina E son particularmente vulnerables. El tratamiento con altas dosis de vitamina E puede revertir el déficit. También existe una miopatía debida a hipervitaminosis E crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 630 Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras

630.1 Miastenia grave

Diana X. Bharucha-Goebel

MIASTENIA GRAVE AUTOINMUNE

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la placa motora terminal postsináptica que conduce a una transmisión o bloqueo neuromuscular anormal, que se caracteriza por la rápida fatigabilidad del músculo estriado, especialmente de los músculos extraoculares y palpebrales y de los de la deglución. Debe distinguirse del síndrome miasténico congénito, un trastorno genético de los receptores presinápticos y membranas postsinápticas, así como de la unión neuromuscular y de los trastornos de la neurotransmisión inducidos por toxinas, como el botulismo (v. más abajo). En la MG, la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica por la terminación axonal es normal, pero la membrana muscular postsináptica (esto es, el *sarcolema*) o *placa motora terminal* tiene una reactividad menor de lo normal. Esto se debe a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina postsináptico (AChR), lo que conduce a una arquitectura/patrón de plegamiento anormal de la membrana postsináptica, así como a una disminución del número de receptores a los que puede unirse la acetilcolina.

Tabla 630.1 Clasificación de los síndromes miasténicos congénitos*

SÍNDROMES	PORCENTAJE
PRESINÁPTICOS	
Déficit de colina acetiltransferasa	5
Déficit SNAP25	0,3
Déficit sinaptogmina 2†	0
SINÁPTICOS ASOCIADOS A LA MEMBRANA BASAL	
Déficit de AChE en la placa terminal	12,6
Déficit de laminina β2	0,3
POSTSINÁPTICOS	
Déficit primario de AChR ± alteraciones cinéticas menores	33
Déficit cinético primario ± deficiencia menor de AChR	17,5
Miastenia del canal de Na	0,3
Déficit de plectina	
DEFECTOS EN EL DESARROLLO Y MANTENIMIENTO DE LA PLACA TERMINAL	
Déficit de agrina	0,3
Déficit de LRP4	0,6
Déficit de MuSK	0,3
Déficit de Dok-7	9,8
Déficit de rapsina	14
DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN	
Déficit GFPT1	3
Déficit DPAGT1	0,6
Déficit ALG2†	0
Déficit ALG14†	0
OTROS SÍNDROMES MIASTÉNICOS	
Síndrome de deleción PREPL	0,3
Defectos en el transportador de citrato sintasa mitocondrial	0
SMC asociados con miopatías centronucleares	0,3
TOTAL	100%

*Clasificación basada en cohorte de 353 pacientes con síndrome miasténico congénito estudiados en la Clínica Mayo entre 1988 y 2014.

†Se identificaron defectos en ALG2 y ALG14, en la sinaptotagmina 2 y en el portador de síntesis de citrato mitocondrial en otros centros médicos.

Modificada de Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018 Philadelphia, Table 144-1.

Los lactantes que nacen de madres con miastenia pueden sufrir un **síndrome miasténico neonatal transitorio** secundario al paso de anticuerpos anti-AChR a través de la placenta, diferente de los síndromes miasténicos congénitos (tablas 630.1 a 630.3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad de inicio de la MG mediada por el sistema inmune varía entre los 11 meses y los 17 años. En los grupos de edad prepuberales, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 1,5:1, y en los grupos de edad pospuberales es de aproximadamente 1:1. En la MG autoinmune juvenil suelen observarse como signos más precoces y constantes una *ptosis* unilateral o bilateral, aunque habitualmente *asimétrica*, y algún grado de debilidad de la musculatura extraocular. La debilidad extraocular no se limita a músculos inervados por solo uno o dos de los tres núcleos correspondientes en el tronco del encéfalo y es progresiva. Los niños mayores pueden quejarse de diplopía, y los niños pequeños pueden intentar mantener los ojos abiertos con los dedos o los pulgares cuando la ptosis es lo suficientemente importante como para impedir la visión. Las respuestas pupilares a la luz están conservadas. Con frecuencia se asocia disfagia y debilidad muscular facial, de forma que la dificultad para la alimentación suele ser el signo revelador de la enfermedad en los primeros meses de vida; en los casos graves puede producirse aspiración y obstrucción de la vía aérea. Puede ser prominente una dificultad para sostener la cabeza por debilidad de los músculos flexores del cuello. La afectación puede estar limitada a los músculos con inervación bulbar, pero la enfermedad en la mayoría de los casos es sistémica y hay debilidad de los músculos de las cinturas y de los músculos distales de las manos. No se acompaña de fasciculaciones musculares, mialgias ni síntomas sensitivos. Los reflejos de estiramiento muscular pueden estar disminuidos, pero casi nunca desaparecen. La *miastenia ocular puede ser transitoria a lo largo del tiempo, aunque en algunos pacientes nunca progresa para afectar a los músculos axiales o apendiculares*. Este trastorno representa aproximadamente el 25% de todos los pacientes con MG juvenil y es más frecuente en los niños de descendientes chinos y del sudeste asiático, lo que sugiere una predisposición genética. Además, los pacientes prepuberales tienen más probabilidades de tener miastenia ocular solamente, mientras que la mayoría de los pacientes pospuberales con miastenia tendrán síntomas generalizados.

La rápida fatigabilidad de los músculos es un síntoma característico de la MG, y que la distingue de la mayoría de las enfermedades neuromusculares. La ptosis palpebral aumenta progresivamente cuando se pide a los pacientes que mantengan la mirada hacia arriba durante 30-90 segundos. Al paciente le es muy difícil mantener la cabeza levantada de la superficie de la camilla de exploración en decúbito supino (indicativo de debilidad en la flexión del cuello), y no puede superarse la gravedad durante más de unos segundos. La apertura y el cierre repetitivos de los puños producen una rápida fatiga en los músculos de la mano y los pacientes no pueden elevar los brazos durante más de 1-2 minutos debido a la fatiga de los deltoides. Los síntomas se acentúan al final del día o cuando el paciente está cansado. Pueden tener dificultades para la alimentación por disfagia y por fatigabilidad muscular con la masticación. Revisar las actividades de la vida diaria ayuda a determinar la gravedad de los síntomas (tabla 630.4). Los desencadenantes adicionales para la exacerbación de la debilidad pueden incluir calor y enfermedades intercurrentes.

Si no se trata, la MG suele ser progresiva y puede poner en peligro la vida del paciente debido a la afectación de los músculos respiratorios y al riesgo de aspiración, especialmente cuando el niño tiene una infección concomitante de las vías respiratorias superiores. La miastenia grave familiar (síndrome miasténico congénito) no suele ser progresiva, pero puede variar en gravedad desde formas más leves, formas de cinturas y extremidades, hasta formas más graves, incluidas aquellas con insuficiencia respiratoria.

Una **crisis miasténica** consiste en un aumento agudo o subagudo grave de la debilidad en pacientes con MG, generalmente precipitada por una infección intercurrente, cirugía o incluso estrés emocional. Puede requerir inhibidores de la colinesterasa intravenosos, inmunoglobulinas, plasmaféresis e incluso apoyo ventilatorio transitorio. Debe distinguirse de una **crisis colinérgica** secundaria a una sobredosis de fármacos anticolinesterásicos. Los efectos muscarínicos comprenden dolor cólico abdominal, diarrea, sudoración profusa, sialorrea, bradicardia, aumento de la debilidad y miosis. Las crisis colinérgicas solo requieren tratamiento de soporte y la suspensión de dosis posteriores de fármacos colinérgicos, y se pasan en unas pocas horas; la dosis de reinicio de medicación debería reconsiderarse, salvo que el paciente haya tomado una sobredosis que no estaba prescrita.

Aproximadamente el 70–80% de los niños y adolescentes más jóvenes con MG mediada por el sistema inmune tendrán anticuerpos contra AChR elevados. Aproximadamente el 30% de los adolescentes afectados muestran elevaciones, aunque solo se demuestran de forma ocasional anticuerpos anti-AChR en el plasma de niños prepúberes. Algunos de ellos con títulos negativos de acetilcolinesterasa exhiben anticuerpos circulantes anti-tirosina cinasa muscular específica (MuSK). La MuSK se localiza en la unión neuromuscular y parece esencial para el desarrollo fetal de esta unión. Los autoanticuerpos adicionales relacionados con la MG inmune incluyen anticuerpos LRP4, titina y receptor de rianodina (RyR)

Los **niños que nacen de madres con miastenia** pueden sufrir insuficiencia respiratoria e incapacidad para la succión o la deglución, así como hipotonía y debilidad muscular generalizada, un síndrome típicamente conocido como miastenia neonatal transitoria. Pueden mostrar poca actividad motora espontánea durante varios días o incluso semanas. El inicio de los síntomas generalmente ocurre en los primeros 1-3 días de vida. Algunos requieren ventilación asistida y alimentación enteral durante este periodo. Algunos pacientes también pueden requerir tratamiento con piridostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) de manera transitoria. Tras la desaparición de los anticuerpos anormales de la sangre y el tejido muscular, los lactantes recuperan la fuerza y no presentan un mayor riesgo de desarrollar MG más adelante en la infancia. Los pacientes generalmente muestran una recuperación completa a los 2 meses de edad. Una minoría desarrolla una *secuencia de acinesia fetal* con contracturas articulares múltiples *(artrogriposis)* que se desarrollan en el útero debido a la carencia de movimientos fetales. Habitualmente puede demostrarse la presencia de anticuerpos anti-AChR en la sangre materna, aunque a veces pueden no detectarse anticuerpos en la madre. Se estima que las tasas de miastenia neonatal transitoria son tan altas como del 10 al 20% de los bebés nacidos de madres con MG.

Tabla 630.2 Características clínicas y electrodiagnósticas distintivas del síndrome miasténico congénito

	PRESINÁPTICO		SINÁPTICO	POSTSINÁPTICO			
	DÉFICIT DE COLINA ACETILTRANSFERASA	**FORMA TIPO LEMS**	**DÉFICIT DE AChE**	**DÉFICIT PRIMARIO DE AChR**	**SMC DEL CANAL LENTO**	**SMC DEL CANAL RÁPIDO**	**MUTACIONES *DOK7***
Herencia autosómica dominante					X (la mayoría de mutaciones)		
Apnea episódica desencadenada por estrés	X						
Hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria	X	X	X (en casos graves)	X (en casos graves)			
Deformidades esqueléticas			X	X		X (en casos graves)	
Respuestas pupilares a la luz retrasadas			X				
Debilidad prominente de extensores de cuello, muñeca y dedos					X		
PMAC repetitivos tras un estímulo único			X		X		
Decremento progresivo tras ejercicio prolongado en la estimulación repetitiva	X			X			
Incremento marcado (>200%) en la estimulación repetitiva a frecuencias altas		X					
Mejoría del decremento con inhibidores de la AChE				X		X	
Mejoría clínica con inhibidores de la AChE						X	
Empeoramiento clínico con inhibidores de la AChE			X		X		X

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; LEMS, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; PMAC, potenciales musculares de acción compuestos; SMC, síndrome miasténico congénito.

De Muppidi S, Wolfe GI, Barhon RJ: Diseases of the neuromuscular junction. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors: *Swaiman's pediatric neurology*, ed 5, Philadelphia, 2012, Elsevier, Table 91-3.

Tabla 630.3 Diagnóstico diferencial de los síndromes miasténicos

PERIODO NEONATAL, INFANCIA, NIÑEZ
- Atrofia muscular espinal
- Miopatías congénitas morfológicamente distintas (enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular)
- Distrofias musculares congénitas
- Distrofia de cinturas o distrofia muscular facioescapulohumeral
- Distrofia miotónica infantil
- Miopatía mitocondrial
- Anomalía del tronco encefálico
- Síndrome de Möbius
- Fibrosis congénita de los músculos oculares externos
- Botulismo infantil
- Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune
- Miastenia grave autoinmune neonatal mediante transferencia pasiva de anticuerpos maternos, con o sin artrogriposis múltiple

ADULTO
- Enfermedad de la neuronas motoras
- Neuropatía periférica*
- Distrofia-cintura o distrofia facioescapulohumeral
- Miopatía mitocondrial
- Síndrome de fatiga crónica
- Formas seropositivas y seronegativas de miastenia grave autoinmune

*Este diagnóstico se sospechaba en algunos casos de SMC de canal lento.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, 2018, Box 144-2.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Se denomina **síndromes miasténicos congénitos** (SMC) a un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular. La etiología y la patogenia de estos síndromes no están relacionadas ni con la miastenia neonatal transitoria producida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos ni con la MG autoinmune, a pesar del solapamiento de los síntomas clínicos. Los SMC son casi siempre trastornos *permanentemente estáticos* sin remisiones espontáneas (v. tablas 630.1 y 630.2). Se conocen diferentes formas genéticas, casi todas iniciadas en el nacimiento o en la infancia temprana con síntomas que pueden incluir hipotonía, oftalmoplejía externa, ptosis, disfagia, llanto débil, debilidad facial, habitualmente fatigabilidad muscular precoz y, a veces, insuficiencia o fallo respiratorio, que suele ser precipitado por infecciones respiratorias leves. En las formas de inicio en la infancia son comunes hallazgos tales como fatigabilidad,

Tabla 630.4 Escala de las actividades de la vida diaria en la miastenia grave (MG-ADL)

GRADO	0	1	2	3
Hablar	Normal	Disartria intermitente o voz nasal	Disartria o voz nasal constante, aunque inteligible	Dificultad para comprender el habla
Masticar	Normal	Fatiga con alimentos sólidos	Fatiga con alimentos blandos	Sonda gástrica
Deglutir	Normal	Episodios raros de atragantamiento	Episodios frecuentes de atragantamiento, modificaciones dietéticas	Sonda gástrica
Respirar	Normal	Disnea de esfuerzo	Disnea de reposo	Dependiente del respirador
Dificultad para lavarse los dientes o peinarse	Ninguna	Esfuerzo extra, pero no precisa periodos de reposo	Necesita periodos de reposo	No puede hacer una de estas funciones
Dificultad para levantarse de una silla	Ninguna	Leve, a veces usa los brazos	Moderada, siempre usa los brazos	Grave, requiere ayuda
Visión doble	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
Caída del párpado	Ninguna	Ocurre, aunque no a diario	A diario, aunque no constante	Constante
PUNTUACIÓN TOTAL MG-ADL				

De Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al: Myasthenia gravis activities of daily living profile, *Neurology* 52:1487-1489, 1999.

retraso en la adquisición de los hitos motores y síntomas oculares fluctuantes (ptosis y debilidad muscular extraocular). Los inhibidores de la colinesterasa suelen tener un efecto beneficioso, pero en algunas formas los síntomas y signos clínicos realmente empeoran. Los niños con la mayoría de los tipos de MG congénita no experimentan crisis miasténicas y rara vez presentan elevaciones de anticuerpos anti-ACh en plasma.

Las mutaciones responsables de los SMC se han identificado en 24 genes diferentes. Se conocen las mutaciones genéticas en *menos de la mitad* de los niños con SMC. Los genes más comunes asociados con SMC incluyen *CHAT, CHRNE, DOK7, COLQ, GFPT y RAPSN*. Los SMC pueden ser causados por mutaciones que afectan a las proteínas involucradas en la síntesis de ACh, la fusión de vesículas en la hendidura sináptica, la degradación de ACh en la hendidura sináptica y la recaptación de colina, dentro de las subunidades del receptor de acetilcolina postsináptico, así como en las vías de glicosilación postsináptica. Las proteínas asociadas a la lámina basal pueden conducir a anomalías de la hendidura sináptica debido a mutaciones en los genes *COLQ, COL13A1 y LAMB2*. Estas vías enfatizan el papel de la integridad de las proteínas de la matriz extracelular en la formación y mantenimiento de la sinapsis. Los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK generalmente, aunque no siempre, están ausentes en el suero, al contrario que en las formas autoinmunes de MG que afectan a niños mayores y a adultos.

Pueden existir pistas clínicas que ayuden en el diagnóstico (tabla 630.5). En pacientes con episodios de apnea, considere *RAPSN, CHAT y COLQ*. Los episodios de apnea en pacientes con mutaciones de colina aciltransferasa (CHAT) pueden ser episódicos, pero también pueden poner en peligro la vida. Aunque la mayoría de los SMC se heredan de forma recesiva, hay varios en los que se puede ver un patrón de herencia autosómico dominante o un patrón de herencia dominante de novo, incluidos *CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE* y *SYT2*. Las mutaciones en el gen *RAPSN* pueden conducir a una hipotonía de inicio temprano con insuficiencia respiratoria y apnea episódica, pero también pueden presentarse con patrones más leves de debilidad de las cinturas y extremidades con un inicio en la infancia o la adolescencia. Los genes asociados con fenotipos del síndrome miasténico de las cinturas y extremidades incluyen *GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, GMPPB* y *PREPL*. Los genes que afectan las subunidades AChR postsinápticas pueden estar asociados con un SMC de canal lento, en el cual los pacientes pueden tener debilidad variable, típicamente con empeoramiento con inhibidores de AChE, así como con un síndrome de SMC de canal rápido; pueden mostrar una mejoría en los síntomas en respuesta a los inhibidores de AChE.

Tabla 630.5 Pistas clínicas que apuntan a un síndrome miasténico congénito específico o proteína de la enfermedad

- Herencia dominante: SMC de canal lento, SNAP25 y sinaptotagmina
- Refractario o empeoramiento por los inhibidores de AChE: ColQ, Dok-7, MuSK, agrina, LRP4, plectina y laminina-β2
- Potencial de acción muscular compuesto repetitivo (CMAP) provocado por estímulos nerviosos únicos: SMC de canal lento y deficiencia de ColQ
- Respuesta pupilar tardía a la luz: algunos pacientes con deficiencia de ColQ
- Contracturas congénitas: rapsina, subunidad AChR δ o γ, ChAT, SNAP 25
- Disminución de más del 50% de la amplitud de CMAP después de la estimulación subtetánica a 10 Hz durante 5 min seguida de una recuperación lenta durante 5-10 min: deficiencia de ChAT
- Episodios de apnea repentinos provocados por fiebre o estrés: CHAT, rapsina, miastenia de los canales de sodio
- Distribución de la debilidad en cinturas y axial: Dok7, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, LRP4, y ocasionalmente rapsina y ColQ
- Debilidad selectiva grave y atrofia del músculo distal de las extremidades: síndrome de canal lento y en algunos pacientes con deficiencia de agrina
- Agregados tubulares del retículo sarcoplásmico en fibras musculares: GFPT1, DPAGT1, ALG2
- Miopatía autofágica: GFPT1 y DPAGT1
- Estridor y parálisis de las cuerdas vocales en recién nacidos o lactantes: Dok-7
- Síndrome nefrótico y malformaciones oculares (síndrome de Pierson): laminina-β2
- Asociación con crisis comiciales o discapacidad intelectual: DPAGT1
- Discapacidad intelectual y ataxia cerebelosa: SNAP25
- Anomalías del desarrollo del ojo, el cerebro y el corazón: deficiencia de transportador de citrato mitocondrial
- Asociación con epidermólisis ampollosa simple: deficiencia de plectina

De Selcen D, Engel AG: Congenital myasthenic syndrome. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology, 6/e*, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 144-3.

OTRAS CAUSAS RARAS DE MIASTENIA

En ocasiones, la MG es secundaria a un hipotiroidismo, generalmente a **tiroiditis de Hashimoto.** También puede estar asociada a otras enfermedades vasculares del colágeno y a algunas miopatías centronucleares, que pueden estar asociadas con defectos en la transmisión neuromuscular. En los niños con MG, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, raramente se asocia a timomas; de la misma manera, los carcinomas pulmonares, que se presentan en adultos asociados al síndrome miasténico de Eaton-Lambert, no se han observado en niños**.** El síndrome de Eaton-Lambert es raro en niños, aunque se ha descrito asociado a trastornos linfoproliferativos y a neuroblastoma. La MG postinfecciosa en niños es transitoria y generalmente suele observarse a las 2-5 semanas de la infección por varicela-zóster, como una respuesta inmunológica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

La MG es una de las pocas enfermedades neuromusculares en las que el electromiograma (EMG) tiene mayor especificidad diagnóstica que la biopsia muscular o del nervio. La estimulación repetitiva del nervio

produce un *decremento de la respuesta;* la amplitud de los potenciales musculares disminuye rápidamente hasta que el músculo se vuelve refractario a nuevas estimulaciones. Electrofisiológicamente, esta respuesta se debe a que los potenciales de la placa motora terminal disminuyen con los estímulos repetitivos posteriores, de modo que los estímulos ya no dan como resultado potenciales de la placa motora terminal que alcancen un umbral para generar un potencial de acción motriz en propagación. Esto da como resultado una disminución acumulativa de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) con los estímulos repetidos. Una disminución de más del 10% entre las ondas 1:4 en la estimulación repetitiva es diagnóstica para una respuesta decreciente y sugiere un trastorno de transmisión neuromuscular. La velocidad de conducción nerviosa motora es normal. Este patrón del EMG típico es la correlación electrofisiológica de la fatigabilidad muscular observada clínicamente y se revierte tras administrar un inhibidor de la colinesterasa. El decremento miasténico puede estar ausente o ser difícil de observar en los músculos que no están afectados. Este hecho puede generar confusiones en los casos precoces o en pacientes que solo muestran debilidad en los músculos extraoculares. Para la clasificación de los SMC se requiere un estudio electrofisiológico especial que implique la estimación del número de AChR por placa terminal y el estudio in vitro de la función de la placa terminal. Este tipo de estudios, así como los registros de las propiedades cinéticas de los canales mediante la técnica de fijación de voltaje, se realizan en muestras de músculo intercostal, que incluyen tanto el origen como la inserción del músculo, pero solo se llevan a cabo en centros especializados. Si la miastenia está limitada a la musculatura extraocular, al elevador del párpado y a los músculos faríngeos, la estimulación repetitiva del nervio de los músculos distales y proximales (p. ej., de los músculos abductor corto del pulgar o trapecio, respectivamente) suele ser normal, aunque sea diagnóstica en la enfermedad generalizada.

Los **anticuerpos anti-AChR** deben determinarse en el plasma, pero se detectan de forma irregular. Deberían buscarse anticuerpos anti-MuSK en niños que carezcan de anticuerpos circulantes contra el AChR (si están elevados, es un hallazgo diagnóstico), lo que define aún más la etiología. Muchos casos de MG congénita derivan del fallo en la síntesis o en la liberación de Ach a la membrana presináptica. En algunos casos existe una mutación del gen que media la enzima colina acetiltransferasa para la síntesis de ACh. En otros hay una deficiencia en la liberación de quantos de ACh que contienen las vesículas. El tratamiento de estos pacientes con inhibidores de la colinesterasa es inútil. En algunos pacientes, como aquellos con mutaciones en *COLQ* y *DOK7*, así como en la miastenia de canal lento, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p.ej., piridostigmina) pueden provocar una respuesta nula o incluso empeorar los síntomas. Las pruebas genéticas clínicas para el síndrome miasténico congénito pueden realizarse mediante paneles que están disponibles comercialmente y pueden analizar cualquiera de los 14 a 21 genes asociados con los SMC.

También deben realizarse otras pruebas serológicas de enfermedad autoinmunitaria, como anticuerpos antinucleares y complejos inmunes anormales. Si son positivos, es probable que exista una enfermedad autoinmunitaria generalizada que implique una vasculitis o que afecte a otros tejidos, además del músculo. Siempre se debe examinar la función tiroidea. El nivel de creatina cinasa (CK) en el suero es normal en la MG.

No hay afectación cardiaca y no se observan alteraciones electrocardiográficas. Las radiografías de tórax revelan a menudo un crecimiento del timo, pero la hipertrofia no es sinónimo de timoma. Esto puede definirse mejor con una tomografía o una TC o RM del mediastino anterior si los hallazgos de la radiografía no son concluyentes, aunque se debe tener precaución al seleccionar cuál de estas modalidades de imagen es la óptima, debido a la exposición a radiación de la TC y al riesgo anestésico en pacientes miasténicos pediátricos.

El papel de la biopsia muscular convencional en la MG es limitado. **No es necesaria en la mayor parte de los casos, pero aproximadamente un 17% de los pacientes muestran** cambios inflamatorios, en ocasiones denominados *linforragias,* que algunos médicos interpretan como un trastorno inmunológico mixto de miastenia-polimiositis. La biopsia muscular en la MG muestra una atrofia inespecífica de las fibras musculares de tipo II similar a la que se observa en la atrofia por desuso, en la miopatía inducida por esteroides, en la polimialgia reumática y en otros muchos procesos. La ultraestructura de las placas motoras terminales muestra una reducción de los pliegues de la membrana; los AChR están localizados en estos pliegues postsinápticos, como se demuestra con la bungarotoxina (veneno de serpiente), que se une específicamente a los AChR.

Existe una prueba clínica para la MG que consiste en la administración de un inhibidor de la colinesterasa de acción rápida, normalmente cloruro de edrofonio. La ptosis y la oftalmoplejía mejoran en unos segundos y la fatigabilidad de otros músculos disminuye de forma significativa.

Recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la colinesterasa como prueba diagnóstica para la MG en lactantes y niños

En niños de dos o más años de edad

- El niño debe tener una fatigabilidad muscular específica que pueda medirse, como ptosis palpebral, disfagia o incapacidad de los músculos cervicales para sujetar la cabeza. La debilidad muscular generalizada e inespecífica, sin déficit motor de los pares craneales, no es un criterio.
- Debe canalizarse una vía venosa que permita la administración de medicación en el caso de que se produzca una reacción adversa.
- Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- Debe disponerse de una dosis de sulfato de atropina (0,01 mg/kg), preparada en una jeringa y lista para ser administrada por vía intravenosa durante la prueba del edrofonio, para bloquear los efectos muscarínicos agudos del inhibidor de la colinesterasa, fundamentalmente calambres abdominales y/o diarrea súbita por incremento del peristaltismo, secreciones broncotraqueales abundantes que pueden obstruir la vía respiratoria o, en muy pocos casos, arritmias cardiacas. Algunos médicos tratan a todos los pacientes con atropina antes de administrar el edrofonio, aunque esta práctica no es recomendable a menos que existan antecedentes de reacciones adversas en pruebas previas. La atropina puede hacer que las pupilas permanezcan dilatadas hasta 14 días después de una dosis única y que los efectos pupilares de la homatropina puedan durar entre 4 y 7 días.
- El cloruro de edrofonio se administra de forma intravenosa. La dosis inicial de prueba es 0,01 mg/kg (no más de 1 mg para niños <30 kg y no de más de 2 mg inicialmente para niños de >30 kg). Después de la dosis inicial se pueden repetir dosis por vía intravenosa. Para niños <30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 5 mg. Para niños >30 kg, se repite la dosis de 1 mg cada 30-45 segundos hasta una dosis máxima acumulativa de 10 mg. En adultos, la dosis media de edrofonio que muestra respuestas positivas es de aproximadamente 3,3 mg para la ptosis y de aproximadamente 2,6 mg para los síntomas oculomotores. Los efectos secundarios consisten en náuseas y vómitos; la sensación de mareo debida a la bradicardia (el antídoto es la atropina) y el broncoespasmo son efectos secundarios menos frecuentes. La prueba de edrofonio se puede realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea, pero puede requerir la modificación de la dosis.
- Los efectos deben observarse durante los 10 primeros segundos y desaparecen tras 120 segundos. Se debe cuantificar la debilidad muscular (p. ej., la distancia entre los párpados superior e inferior antes y después de la administración, el grado de oftalmoplejía externa y la capacidad para tragar un poco de agua).
- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada, como la piridostigmina, no suelen utilizarse para la valoración aguda de la debilidad muscular miasténica. Puede realizarse la prueba de neostigmina (prostigmina) como se explica a continuación, pero los resultados diagnósticos no son tan significativos como con la prueba de edrofonio.

En niños menores de dos años de edad

- En el mejor de los casos se debe poder medir la fatigabilidad muscular específica, como la ptosis palpebral, la disfagia o la incapacidad de los músculos cervicales para sostener la cabeza. En la debilidad muscular generalizada inespecífica sin déficit motor de los pares craneales, los resultados son más difíciles de valorar, pero en ocasiones sí puede constituir un criterio de evaluación.
- Debe canalizarse una vía venosa para la administración rápida de fármacos en el caso de que aparezcan efectos adversos con la medicación de la prueba.
- Se recomienda la monitorización electrocardiográfica durante la prueba.
- No se recomienda el pretratamiento con sulfato de atropina para bloquear los efectos muscarínicos de la medicación de la prueba, pero se debe tener preparado. Si es necesario, se debe administrar una dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa.
- No se recomienda el uso de edrofonio en los lactantes, ya que su efecto es demasiado rápido como para hacer una valoración objetiva, y con este fármaco se ha observado una incidencia elevada de arritmias cardiacas agudas en los lactantes, especialmente en neonatos.
- Se administra una dosis de 0,04 mg/kg de metilsulfato de prostigmina (neostigmina) por vía intramuscular. Si el resultado es negativo o no es concluyente, puede administrarse otra dosis de 0,04 mg/kg 4 horas después de la primera (la dosis habitual es de 0,5-1,5 mg). El efecto máximo se observa tras los primeros 20-40 minutos. La prostigmina por vía

Tabla 630.6 Tratamientos potenciales de los síndromes miasténicos congénitos

SÍNDROME	TRATAMIENTO
AChE	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Déficit AChR	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal rápido	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
AChR del canal lento	Sulfato de quinidina • Adultos: comenzar por 1 semana con 200 mg tres veces al día; aumento gradual para mantener un nivel sérico de 1-25 μg/ml • Niños: 15-60 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis; no disponible en varios países Si el sulfato de quinidina no está disponible, fluoxetina 80-100 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
ChAT	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
DOK7	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Si no se puede obtener efedrina, 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos Evitar los inhibidores de AChE
Laminina β_2	Efedrina 3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis; comenzar con 1 mg/kg; no se puede obtener en varios países Evitar los inhibidores de AChE
MuSK	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos
Rapsina	Inhibidores de la AChE: bromuro de piridostigmina (Mestinon) 4-5 mg/kg/día, dividido en 4-6 dosis Si es necesario, agregue 3,4-diaminopiridina 1 mg/kg/día, dividida en 4 dosis, hasta 60 mg/día en adultos

Modificada de Eyemard B, Hantaï D, Estounet B: Congenital myasthenic syndromes, *Handb Clin Neurol* 113:1469-1480, 2013.

intravenosa está contraindicada debido al riesgo de arritmias cardiacas, incluyendo fibrilación ventricular fatal, especialmente en lactantes de corta edad.

- Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada administrados por vía oral, como la piridostigmina, no suelen ser tan efectivos para la valoración precisa de la debilidad miasténica porque el inicio y la duración de su acción son menos predecibles.

La prueba debe llevarse a cabo en el servicio de urgencias, en el área de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos; lo más importante es la preparación para tratar posibles complicaciones, como arritmias cardiacas o crisis colinérgicas, como se ha explicado previamente.

TRATAMIENTO

Algunos pacientes con formas leves de MG no requieren tratamiento. Los fármacos inhibidores de la colinesterasa son los principales agentes terapéuticos. El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se puede administrar por vía oral a partir de 0,5-1 mg/kg por dosis cada 4-6 horas mientras el paciente está despierto, hasta un máximo de 60 mg por dosis. La dosis máxima diaria recomendada es de 7 mg/kg/día. La mayoría de los adultos logran un efecto con dosis diarias totales <960 mg por día, divididas en 4-8 dosis. La piridostigmina se administra en formas de acción corta y también se puede usar en forma de acción prolongada al acostarse, para pacientes con más debilidad al despertarse por la mañana. La sobredosis de inhibidores de la colinesterasa produce crisis colinérgicas con síntomas como aumento de secreciones, diarrea y calambres; la atropina bloquea los efectos muscarínicos, pero no bloquea los efectos nicotínicos que producen una debilidad adicional del músculo esquelético. En los casos más raros de MG familiar causada por ausencia de acetilcolinesterasa en la placa motora terminal, los inhibidores de la colinesterasa no son útiles y con frecuencia aumentan la debilidad muscular. Estos pacientes pueden tratarse con efedrina o con diaminopiridina; ambos fármacos potencian la liberación de ACh en los axones terminales.

Debido a la base autoinmunitaria de la enfermedad, el tratamiento esteroideo con prednisona a largo plazo puede ser eficaz. Debe considerarse la timectomía porque puede ser curativa. La timectomía es más eficaz en los pacientes con títulos altos de anticuerpos anti-AChR en el plasma y con síntomas de menos de 2 años de evolución. La timectomía es ineficaz en las formas congénita y familiar de MG. El tratamiento del hipotiroidismo generalmente evita la miastenia asociada sin la utilización de inhibidores de la colinesterasa ni esteroides.

Si se puede identificar la mutación genética específica en un paciente con alguno de los SMC, existen abordajes terapéuticos específicos que difieren de los tratamientos enumerados antes.

La plasmaféresis es un tratamiento eficaz en algunos niños, particularmente en aquellos que no responden a los corticoides, pero solo proporciona una remisión temporal. En ocasiones, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es beneficiosa, y se puede intentar este tratamiento antes de la plasmaféresis porque es menos invasivo. Tanto la plasmaféresis como la IGIV parecen ser más eficaces en pacientes con altos niveles circulantes de anticuerpos anti-AChR. Los pacientes refractarios, como son los pacientes con MG asociada a MuSK, pueden responder de forma más efectiva al rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al antígeno CD20 de los linfocitos B.

Los *neonatos con MG transitoria por transmisión materna* solo requieren inhibidores de la colinesterasa durante los primeros días o en ocasiones durante unas semanas, especialmente para mejorar su alimentación. Generalmente no requieren otro tratamiento. En la MG congénita no debida a transferencia de anticuerpos maternos, es importante identificar el defecto molecular específico para establecer un tratamiento adecuado; en la tabla 630.6 está resumida la terapia específica para cada tipo.

COMPLICACIONES

Los niños con MG no toleran los fármacos bloqueantes neuromusculares como la succinilcolina y el pancuronio y pueden presentar parálisis durante semanas tras la administración de una única dosis. Los anestesiólogos deben hacer una valoración cuidadosa de los pacientes miasténicos que necesitan ser anestesiados. Estos anestésicos solo deberían ser administrados por un facultativo/anestesiólogo experimentado. Además, ciertos antibióticos, como los aminoglucósidos, betabloqueantes, la procainamida, la cloroquina y las fluoroquinolonas, pueden potenciar la miastenia, por lo que deben evitarse.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes con MG mediada por el sistema inmune presentan una remisión espontánea tras un periodo de meses o años; otros tienen una enfermedad permanente que se prolonga hasta la vida adulta. La inmunosupresión, la timectomía y el tratamiento del hipotiroidismo asociado pueden ser curativos. Los síndromes miasténicos congénitos

determinados genéticamente pueden mostrar un empeoramiento inicial en la lactancia, aunque permanecen estáticos a lo largo de toda la infancia y en la edad adulta.

OTRAS CAUSAS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Las **sustancias químicas organofosforadas,** utilizadas frecuentemente como insecticidas, pueden causar un síndrome miasteniforme en niños expuestos a estos tóxicos (v. cap. 77).

El **botulismo** es causado por la ingestión de alimentos contaminados por la toxina de *Clostridium botulinum,* un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas (v. cap. 237). El periodo de incubación es corto, solo unas pocas horas, y los síntomas comienzan con náuseas, vómitos y diarrea. Pronto sigue la afectación del nervio craneal, con diplopía, disfagia, succión débil, debilidad facial y ausencia de reflejo nauseoso. El mecanismo es la escisión por parte de la toxina botulínica de varias de las glicoproteínas estructurales de la pared (es decir, la membrana) de las vesículas sinápticas dentro de los terminales del axón. Entre estas glicoproteínas se incluyen la sinaptobrevina y la sinaptotagmina, aunque la sinaptobrevina es resistente.

En el **botulismo infantil**, que se presenta clásicamente entre los 4 y 7 meses de edad, la miel y las esporas de la suciedad (p.ej., cerca de los sitios de construcción) son fuentes comunes de contaminación. Los primeros signos suelen ser estreñimiento, mala alimentación y luego un llanto débil. En la exploración, los pacientes están hipotónicos, con succión débil, debilidad facial, disfagia y náuseas. Se puede presentar debilidad generalizada con riesgo de insuficiencia respiratoria. El bloqueo neuromuscular está documentado por electromiografía (EMG) con estimulación nerviosa repetitiva. La estimulación nerviosa repetitiva lenta puede mostrar una respuesta decremental, y las amplitudes basales de CMAP pueden ser bajas. Con la estimulación nerviosa repetitiva rápida hay una respuesta incremental. Los estudios con EMG/estimulación nerviosa repetitiva pueden ayudar a confirmar un diagnóstico si la presentación clínica no es típica. Sin embargo, cuando se sospeche, los estudios de toxina botulínica deben enviarse preferentemente de muestras de heces del paciente, y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible con inmunoglobulina botulínica IV (Baby-BIG o BIG-IV). BIG-IV, que es un anticuerpo de toxina de antibotulismo derivado de humanos, está aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para el tratamiento del botulismo infantil tipos A y B. El uso temprano de BIG-IV ha acortado la duración total de la hospitalización y ha mejorado el tiempo de recuperación. Es posible que se requiera soporte respiratorio y para la alimentación/sonda durante días o semanas, hasta que la toxina se elimine del cuerpo.

La **parálisis causada por picadura de garrapata** es un trastorno de la liberación de ACh por las terminaciones axónicas debido a una neurotoxina que bloquea la despolarización. También afecta a las grandes fibras nerviosas mielínicas motoras y sensitivas. Esta toxina está producida por la garrapata de la madera o la garrapata del perro, insectos frecuentes en los montes Apalaches y en las montañas Rocosas de Norteamérica. La garrapata introduce su cabeza en la piel, generalmente en el cuero cabelludo, y la producción de neurotoxina es máxima unos 5-6 días después. Los síntomas motores comprenden debilidad muscular, pérdida de coordinación y en ocasiones una parálisis ascendente que recuerda al síndrome de Guillain-Barré. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Los síntomas sensitivos consisten en parestesias y disestesias en la cara y las extremidades. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de la garrapata, y el tratamiento implica la pronta extracción de la garrapata entera. Es importante controlar a los pacientes de cerca, porque algunos pueden mostrar empeoramiento de los síntomas respiratorios durante el primer día después de la extracción de la garrapata. La mayoría de los pacientes mostrarán una mejora rápida en unas pocas horas o en unos pocos días desde el momento de la extracción de la garrapata.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

630.2 Atrofias musculares espinales

Goknur Haliloglu

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras que comienzan en la vida fetal y continúa progresando durante la lactancia y la infancia. Entre los trastornos autosómicos recesivos en la infancia, la AME es la causa más común de mortalidad infantil y es la segunda en prevalencia al nacer, solo superada por la fibrosis quística. La incidencia de AME se estima en 1 de cada 6.000-10.000 recién nacidos, con una frecuencia de portadores de aproximadamente 1/40-1/60. Es un trastorno clínicamente heterogéneo, panétnico. La AME es causada por una deleción en homocigosis del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q13. Se han descrito con poca frecuencia familias con herencia autosómica dominante y también se presenta una forma recesiva ligada al cromosoma X rara. También hay un grupo diferenciado de formas de AME no 5q clínicamente y genéticamente heterogéneas (v. cap. 630.3).

El sello distintivo de la patología de la AME es la denervación progresiva del músculo. Esta se compensa parcialmente por la reinervación desde unidades motoras adyacentes, con lo que se crean así unidades motoras gigantes; tras la afectación de la neurona motora de la que depende la reinervación, las fibras musculares se atrofian. Las neuronas motoras de los nervios craneales III, IV y VI para los músculos extraoculares, así como las de la médula espinal sacra que inervan el músculo estriado de los esfínteres uretral y anal están indemnes de forma selectiva. Las neuronas motoras superiores (capa 5 de neuronas piramidales en la corteza cerebral) también permanecen normales.

La AME se clasifica en una forma grave del lactante, también conocida como **enfermedad de Werdnig-Hoffmann** o AME tipo I, una **forma infantil tardía de progresión más lenta** o AME tipo II, una forma más crónica o forma juvenil, **enfermedad de Kugelberg-Welander** o AME tipo III, y una **forma de inicio en la edad adulta** (AME tipo IV). Se ha descrito una forma fetal grave, generalmente letal durante el periodo perinatal, que se ha denominado AME tipo 0, en la que se observa degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal en la mitad del periodo gestacional. Esta diferenciación clínica se basa en la edad de inicio, la gravedad de la debilidad muscular, hitos motores máximos alcanzados y la evolución (tabla 630.7). Algunos pacientes se encuentran entre los tipos I y II o entre los tipos II y III en términos de función clínica. Cabe destacar que la región del gen *SMN* comprende una copia centromérica que contiene el gen *SMN2*. Aunque hasta cierto punto existe una correlación entre la gravedad de la enfermedad, la edad de inicio y el número de copias *SMN2*, se cree que el fenotipo de AME abarca un amplio espectro sin una delimitación clara de los subtipos.

La biopsia muscular no distingue entre los tipos I y II, mientras que el tipo III muestra un patrón de denervación y reinervación más típico en el adulto que en el niño. En el tipo 0 se pueden encontrar en la biopsia muscular hallazgos similares a una miopatía miotubular, resultado de la detención de la maduración; también se pueden observar miotúbulos y otras fibras fetales inmaduras aisladas en las biopsias musculares de los pacientes con los tipos I y II, pero no son predominantes. Aunque las neuronas motoras de los sistemas simpático y parasimpático también resultan afectadas, no muestran signos clínicos hasta las últimas etapas. En las tres formas de AME pueden observarse alteraciones autonómicas en el detrusor de la vejiga o en el músculo liso de los esfínteres uretral y anal. En algunos pacientes con AME tipo I y dificultad respiratoria puede producirse una pérdida importante de regulación autonómica con colapso cardiovascular que provoque el fallecimiento o una lesión isquémica cerebral grave. Se puede observar el diagnóstico diferencial en la tabla 630.8.

ETIOLOGÍA

La causa de la AME es genética, con rasgo mendeliano autosómico recesivo. Parece ser la continuación patológica de un proceso de muerte celular programada (apoptosis) que es normal durante la vida embrionaria. Existe un exceso de neuroblastos motores y otras neuronas que se generan a partir del neuroectodermo primitivo, pero solo sobreviven la mitad y maduran para convertirse en neuronas. El resto de las células tiene un ciclo vital limitado y degeneran. Cuando el proceso que detiene la muerte celular fisiológica no consigue intervenir en un determinado estadio, la muerte neuronal puede continuar durante la vida fetal tardía y posnatal. El gen que regula la supervivencia de neurona motora *(SMN)* detiene la apoptosis de los neuroblastos motores. Al contrario que en la mayor parte de los genes que están conservados durante la evolución, el gen *SMN* es exclusivo en los mamíferos. Una función adicional del gen *SMN,* a nivel central y periférico, es transportar proteínas de unión al ARN al cono de crecimiento del axón, con lo que se asegura la transcripción de una adecuada cantidad de proteínas esenciales para el crecimiento axonal durante el desarrollo fetal y en la remodelación sináptica posnatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

Los síntomas principales del fenotipo clásico y más común de la **AME tipo I** pueden resumirse como una presentación antes de los 6 meses con hipotonía grave (fig. 630.1), debilidad muscular generalizada simétrica que afecta más a las extremidades inferiores que a las superiores, proximal más que distal,

Tabla 630.7 Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal

TIPO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	OTROS NOMBRES	EDAD DE INICIO	ESPERANZA DE VIDA CON LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	MAYORES HITOS MOTORES ADQUIRIDOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE COPIAS DE *SMN2*
Tipo 0 (<1%)	Muy grave	Neonatal con signos prenatales	No sobreviven más allá de los primeros meses de vida	Nunca alcanzan la sedestación	• Movimientos intrauterinos reducidos • Artrogriposis • Insuficiencia respiratoria • Problemas con la alimentación • Afectación de pares craneales • Diplejía facial • Disfunción autonómica • Anomalías cardiacas, costillas finas, fracturas	1
Tipo IA* (50-60%)	AME prenatal, congénita, enfermedad de Werdnig-Hoffmann	Prenatal	<6 meses	La mayoría es incapaz de alcanzar hitos motores	• Debilidad severa al nacer • Hipotonía grave • Arreflexia • Insuficiencia respiratoria precoz • Contracturas articulares	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo IB* Tipo IC (50-60%)	Enfermedad de Werdnig-Hoffman, AME grave (no se sientan)	Tipo IB (0-3 meses) Tipo IC (3-6 meses)	<2 años sin soporte respiratorio	Nunca alcanzan la sedestación sin apoyo	• Debilidad • Postura en rana • Hipotonía • Fasciculaciones de la lengua • Hiporreflexia, arreflexia • Dificultades para la succión y tragar • Insuficiencia respiratoria	1-2 copias en el 80% de los pacientes
Tipo II (30%)	AME intermedia (se sientan)	6-18 meses	>2 años, ~70% vivos a los 25 años	Se sienta de forma independientemente, nunca deambulación	• Debilidad proximal • Hipotonía • Temblor postural de la mano • Hiporreflexia • Habilidades intelectuales normales o por encima de la media en la adolescencia • Escoliosis	3 copias en >80% de pacientes
Tipo III (10%)	Enfermedad de Kugelberg-Welander, AME leve (llegan a andar)	>18 meses Tipo IIIA (antes de 3 años) Tipo IIIB (después de 3 años)	La mayoría normal	Deambulación	• Puede tener temblor de manos • Se asemeja a la distrofia muscular	3-4 copias en el 96% de pacientes
Tipo IV (AME del adulto) (1%)	AME del adulto	>21 años	Normal	Normal		≥4 copias

*Los tipos I, IA, IB y IC suman el 60% del total de AME.
Modificada de Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62:743-766, 2015; Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy: controversies and challenges, *Lancet Neurol* 11:443-452, 2012.

Fig. 630.1 **Atrofia muscular espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann):** manifestaciones clínicas de debilidad muscular axial y de las extremidades en un lactante de 4 meses con hipotonía y debilidad graves. Con suspensión vertical **(A),** nótense las extremidades inferiores colgantes con falta de flexión de la cadera, la tendencia de las extremidades superiores a deslizarse a través de las manos del examinador y la falta de flexión del cuello con la caída de la cabeza resultante. Cuando el sujeto esté en posición supina, obsérvese la posición de rana y la falta de respuesta de tracción **(B)** y la caída de la cabeza **(C),** con los intentos del examinador de tirar del bebé hacia una posición sentada. *(De Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC: Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. En Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P, eds:* Spinal muscular atrophy: disease mechanisms and therapy, *San Diego, 2017, Academic Press, Chapters 1 and 3-19.)*

Tabla 630.8	Diagnóstico diferencial de la atrofia muscular espinal 5q
TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL	
Neoplasias (AME tipos I, II, III)	
Otras mielopatías (AME tipos I, II, III)	
OTROS TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS	
AMERD1 (AME tipo I)	
Atrofia muscular juvenil de la extremidad superior distal (enfermedad de Hirayama)	
Enfermedad de Fazio-Londe, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere	
Otras AME no 5q (AME tipos I, II, III)	
ELA juvenil (AME tipos I, II, III)	
NEUROPATÍAS	
Neuropatías congénitas hipomielinizantes o axonales (AME tipos I, II)	
Neuropatías hereditarias motoras y sensoriales (AME tipos I, II, III)	
CIDP (AME tipos II, III)	
TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	
Botulismo (AME tipo I)	
Síndromes miasténicos congénitos (AME tipos I, II, III)	
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (AME tipo III)	
Miastenia grave autoinmune (AME tipos II, III)	
MIOPATÍAS	
Miopatías congénitas (AME tipos I, II, III)	
Distrofia miotónica congénita (AME tipo I)	
Distrofias musculares congénitas (AME tipos I, II)	
Distrofias musculares (DMD/DMB, LGMD) (AME tipo III)	
Miopatías mitocondriales (AME tipos I, II, III)	
Maltasa ácida/enfermedad de Pompe (AME tipos I, II, III)	
Otras miopatías metabólicas (AME tipos I, II, III)	
Miopatías inflamatorias (AME tipo III)	
Canalopatías (AME tipo III)	
OTROS TRASTORNOS	
Anomalías cromosómicas (AME tipos I, II, III)	
Síndrome de Prader-Willi (AME tipo III)	
Anomalías del sistema nervioso central (AME tipos I, II, III)	
Deficiencia de hexosaminidasa A (AME tipos III, IV)	

DMB, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; LGMD, distrofia muscular de la cintura y extremidades; PDIC: polineuropatía inflamatoria crónica; AMERD1, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria 1.

De Darras BT, Monani UR, De Vivo DC: Genetic disorders affecting the motor neuron: spinal muscular atrophy. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Box 139-1.

postura de rana, ausencia de reflejos tendinosos profundos fasciculaciones de la lengua y afectación selectiva de los músculos de la mandíbula axial e intercostal, pero con preservación del diafragma. La AME está en la lista de diagnóstico diferencial del síndrome de hipotonía infantil (v. cap. 628). Debido a la afectación de los músculos respiratorios intercostales existe un patrón de respiración abdominal paradójico típico, tórax en forma de campana y tos débil (vídeo 630.1). Los bebés están hipotónicos con poco movimiento, incapaces de vencer la gravedad y carecen de sostén cefálico. Estos bebés raramente logran mejoras en la función motora ni consiguen hitos del desarrollo motor (v. fig. 626.1). En contraste con su severa debilidad, los bebés con AME tipo I tienen una expresión alerta con funciones cognitivas preservadas. No hay afectación de los músculos faciales y extraoculares en la presentación, aunque la debilidad facial ocurre en etapas posteriores de la enfermedad.

La AME tipo I no es homogénea en sí misma. Al menos tres subgrupos clínicos pueden definirse como 1) debilidad grave desde el nacimiento o el periodo neonatal, y el control de la cabeza nunca se logra; 2) presentación después del periodo neonatal, dentro de los primeros 2 meses, y el control de la cabeza nunca se logra, y 3) inicio después del periodo neonatal, y sí se logra el control de la cabeza, y algunos de los bebés pueden conseguir sentarse con apoyo. Puede haber una variedad de presentaciones clínicas y distintos tipos de afectación respiratoria y dificultades para tragar y succión débil en este grupo de pacientes con AME tipo I.

Los niños con AME tipo I desarrollan insuficiencia respiratoria dentro de los primeros 2 años de vida y, sin soporte respiratorio y nutricional, generalmente no sobreviven más allá de su segundo cumpleaños. Un manejo multidisciplinario (intervenciones respiratorias, gastrointestinales y ortopédicas) combinado con soporte ventilatorio no invasivo (NIV) y alimentación enteral ha cambiado el curso natural de la enfermedad a lo largo de los años. Hasta la fecha, la mediana del tiempo hasta la muerte o la ventilación no invasiva a tiempo completo (VNI >16 h/día) es de 13,5 meses con una mejor atención respiratoria y nutricional de apoyo. Los lactantes con síntomas prenatales o al nacimiento se clasifican como un fenotipo poco frecuente, **AME tipo 0** (<1%); pueden presentarse con debilidad muscular severa, dificultad respiratoria, problemas de alimentación y afectación del nervio craneal. Las contracturas congénitas, que van desde el pie equino varo simple hasta la artrogriposis generalizada, ocurren en aproximadamente el 10% de los recién nacidos gravemente afectados (v. cap. 626.10). Existe una percepción de disminución de los movimientos intrauterinos por parte de la madre, y estos bebés generalmente fallecen durante los primeros meses de vida. Aunque las neuronas motoras son las principales afectadas por la AME, otros tejidos, incluidos el cerebro, el sistema cardiaco, el sistema vascular e incluso los nervios sensoriales, también pueden contribuir al fenotipo general, especialmente en las formas más graves de la enfermedad. Los defectos cardiacos congénitos del desarrollo en etapa temprana descritos en pacientes con AME grave, que generalmente llevan una copia de *SMN2*, incluyen defectos del tabique auricular, un ventrículo derecho dilatado, defectos del tabique ventricular y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Estos pacientes también son propensos a una posible afectación del sistema nervioso autónomo, lo que puede provocar arritmia y muerte súbita. La vasculopatía puede ser otra presentación rara, y también se han descrito úlceras y necrosis de los dedos de manos y pies en dos pacientes con AME tipo I grave.

En la **AME tipo II,** los lactantes afectados suelen ser capaces de succionar y deglutir y la respiración es adecuada al inicio de la lactancia. El retraso en la consecución de los hitos motores gruesos o el estancamiento del desarrollo motor entre las edades de 6 y 18 meses es bastante típico de esta forma. La debilidad muscular proximal es también más marcada en las extremidades inferiores en comparación con las extremidades superiores. Los pacientes pueden sentarse sin apoyo pero no pueden caminar independientemente. Estos niños muestran debilidad muscular progresiva, pero muchos sobreviven hasta la edad escolar o incluso hasta una edad mayor, aunque tienen que estar confinados a una silla de ruedas y presentan graves discapacidades. Con la edad desarrollan una voz nasal y problemas de deglución. Las complicaciones respiratorias son menos graves y se desarrollan más tarde durante el curso de la enfermedad. La escoliosis se convierte en una complicación fundamental en muchos pacientes con tiempos de supervivencia prolongada. El reflujo gastroesofágico puede conducir a malnutrición o a aspiración con una obstrucción aguda de la vía aérea o neumonía.

La **enfermedad de Kugelberg-Welander** es la **AME** más leve **(tipo III)**, y los pacientes pueden no presentar síntomas durante el periodo de lactante. La debilidad muscular progresiva es de distribución proximal, con mayor afectación de los músculos de la cintura escapular. Los pacientes no pierden la marcha y desarrollan una evolución variable de debilidad muscular proximal después de los 18 meses. Puede haber una transición a la AME tipo II, y la pérdida de la deambulación puede ocurrir en algún momento durante el curso de la enfermedad. Los síntomas de debilidad muscular bulbar son raros. Los pacientes con esta forma de AME pueden tener hipertrofia muscular en lugar de atrofia, y puede confundirse fácilmente con una distrofia muscular (vídeo 630.2). La supervivencia puede prolongarse hasta la vida adulta. Las fasciculaciones son un signo clínico específico de denervación muscular. En niños delgados pueden observarse en el músculo deltoides, en el bíceps braquial y en ocasiones en el cuádriceps femoral, pero estos movimientos ondulantes involuntarios continuos pueden estar enmascarados cuando hay una gruesa capa de tejido adiposo subcutáneo. Las fasciculaciones se observan mejor en la lengua, donde apenas existe tejido celular subcutáneo entre la capa muscular y el epitelio. Cuando se contraen los músculos linguales intrínsecos, como al llorar o al protruir la lengua, las fasciculaciones son más difíciles de observar que cuando la lengua se encuentra relajada. Son frecuentes los calambres y las mialgias de los músculos apendiculares y axiales, especialmente en etapas más tardías, y pueden aparecer problemas miccionales, aunque los pacientes adolescentes pueden avergonzarse de decirlo salvo que el facultativo pregunte por ello directamente.

Los dedos extendidos de los niños con AME suelen mostrar un temblor característico *(poliminimioclonías)* debido a las fasciculaciones y la debilidad muscular (vídeo 630.3). No debe confundirse con el temblor cerebeloso.

El fenotipo adulto de la enfermedad es la **AME tipo IV**, que se caracteriza por una debilidad muscular leve con un inicio generalmente en la segunda o tercera década de la vida.

Puede haber una variabilidad intrafamiliar en la expresión clínica de la enfermedad.

La inteligencia es normal y los niños suelen parecer más brillantes que sus compañeros sanos, debido a que el esfuerzo que no pueden dedicar a las actividades físicas lo dirigen a las intelectuales, y a menudo están más habituados al lenguaje de los adultos que al infantil por las repercusiones sociales de la enfermedad. El deterioro progresivo de la deambulación y el riesgo elevado de caídas y de fracturas de huesos largos o de la pelvis requieren finalmente el uso de una silla de ruedas; con frecuencia se necesita una silla de ruedas eléctrica porque la debilidad en las extremidades superiores no permite al paciente empujar manualmente las ruedas. La escoliosis progresiva es otra complicación seria y puede tener un efecto adverso posterior sobre la respiración.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los niveles de creatina cinasa (CK) sérica pueden ser normales, pero suelen estar ligeramente elevados (por encima de 2 a 4 veces el límite de la normalidad), pero usualmente no más de 10 veces sobre el límite normal. La placa de tórax en el inicio temprano de la enfermedad puede presentar costillas finas. La electrocardiografía (ECG) puede servir como una herramienta simple y práctica en pacientes con AME para demostrar un temblor basal como un artefacto que representa fibrilaciones musculares más prominentes en la derivación II (fig. 630.2). Aunque se observa principalmente en las enfermedades de las neuronas motoras inferiores, incluida la poliomielitis, el reconocimiento de este patrón de ECG puede evitar más pruebas electrofisiológicas (electromiografía [EMG] y estudios de conducción nerviosa [NCS]) en pacientes con AME. Los estudios electrofisiológicos (EMG-NCS) deben reservarse para pacientes con presentación atípica seleccionados. Los resultados de la velocidad de conducción motora son normales, salvo en los estadios terminales de la enfermedad, donde se observa un ligero retraso, siendo una característica importante para diferenciar la AME de la neuropatía periférica. El EMG muestra potenciales de fibrilación y otros signos de denervación muscular. No es necesaria una biopsia muscular, que demostraría un patrón neurogénico con atrofia en todas las formas de AME.

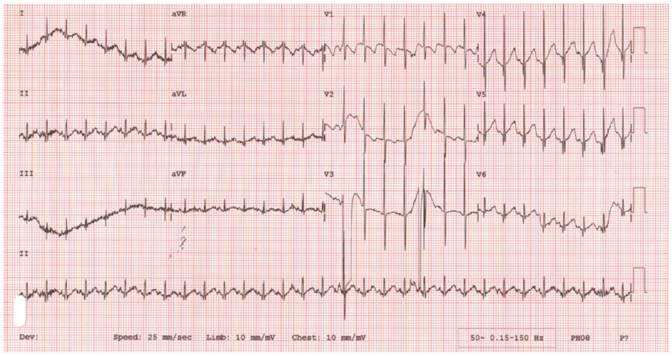

Fig. 630.2 El electrocardiograma estándar de 12 derivaciones (25 mm/s, 10 mV/mm, filtro de diagnóstico 0,05-150 Hz) mostró fibrilaciones musculares somáticas difusas, temblor basal, más prominente en la derivación II.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica de primer nivel más simple y definitiva en un paciente con sospecha clínica de AME y niveles de CK en suero normales y/o levemente elevados es un marcador genético molecular en la sangre para la deleción en homocigosis de *SMN1* (tabla 630.9). El diagnóstico de referencia actual es la deleción/mutación *SMN1* y el número de copias *SMN2*, con un estándar mínimo para la prueba de deleción de *SMN1*. La ausencia del exón 7 de *SMN1* (con o sin deleción del exón 8) confirma el diagnóstico de AME. La prueba genética para la AME tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad de casi el 100% (v. tabla 630.9). Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y de amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) proporcionan el número de copias del gen *SMN1* de forma rápida y fiable. Los ensayos semicuantitativos mejoran la sensibilidad diagnóstica hasta en un 98%. De acuerdo con diferentes escenarios, por ejemplo, si el paciente tiene una sola copia de *SMN1*, la región de codificación del segundo alelo no delecionado debe secuenciarse para identificar la segunda mutación causal, incluidas mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. Cabe destacar que en ~30% de los pacientes con fenotipo clínico, las mutaciones no se detectan en la región de codificación *SMN1/SMN2*, que es más común para pacientes con AME tipo III. La secuenciación directa del gen también se recomienda en pacientes con diagnóstico clínico, dos copias de *SMN1* y antecedentes de consanguineidad.

La biopsia muscular se utilizó para el diagnóstico antes de que estuviera disponible el marcador genético a partir de muestras sanguíneas, y la biopsia muscular se usa ahora más selectivamente en pacientes que muestran hallazgos genéticos equívocos o negativos. La biopsia muscular en la lactancia revela un patrón característico de denervación perinatal que es diferente del patrón del músculo maduro. Existen grupos de fibras tipo I gigantes mezcladas con fascículos de fibras muy atróficas de ambos tipos histoquímicos (fig. 630.3). También se pueden ver fibras musculares inmaduras diseminadas que parecen miotúbulos. En la AME juvenil, el patrón puede ser más similar al del músculo adulto que ha sufrido muchos ciclos de denervación y reinervación. Los cambios neurógenos en el músculo también pueden visualizarse mediante EMG, pero, en la infancia, los resultados son menos concluyentes que la biopsia muscular. La biopsia de nervio sural solo se realiza ocasionalmente en la actualidad, pero muestra leves cambios neuropáticos, y la velocidad de conducción nerviosa sensitiva puede estar retrasada; también puede verse hipertrofia y desmielinización de los axones. En la autopsia se observan cambios degenerativos leves en las neuronas sensitivas de los ganglios de las raíces dorsales y en los núcleos somatosensitivos del tálamo, pero estas alteraciones no se traducen clínicamente en forma de hipoestesia ni de parestesias. Las lesiones neuropatológicas más pronunciadas son la extensa degeneración neuronal y gliosis en las astas ventrales de la médula espinal y en los núcleos motores del tronco del encéfalo, especialmente en el núcleo del hipogloso. En casos raros, las características clínicas similares a

Tabla 630.9 Pruebas de genética molecular en la atrofia muscular espinal

TIPO DE MUTACIÓN	PRUEBA APLICADA	TASA DE DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN
Deleción en homocigosis del exón 7*	*SMN1* Análisis de mutaciones dirigidas Análisis de enzimas de restricción/reacción en cadena de la polimerasa o metodologías de amplificación con sondas de ligadura múltiple	Aproximadamente 95-98%
Heterocigosis compuesta (deleción de SMN1 en el exón 7 [alelo 1] y mutación intragénica en SMN1[†] [alelo 2])	Análisis de mutaciones dirigidas en combinación con el análisis de secuencia *SMN1*[‡]	2-5%
Número de copias de SMN2[‖]	Análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa y otras metodologías[¶]	No disponible

*La prueba para la deleción del exón 8 no es necesaria.
[†]Pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y mutaciones sin sentido, de cambio de erróneo y de splicing.
[‡]No se detectan deleciones/duplicaciones de genes completos.
[‖]El número de copia SMN2 varía de 0 a 5.
[¶]MLPA, PCR de gran alcance, CMA que incluye los segmentos cromosómicos de *SMN1* y *SMN2*.
De Darras BT: Spinal muscular atrophies, *Pediatr Clin North Am* 62: 743-766, 2015; adaptada de Markowitz JA, Singh P, Darras BT: Spinal muscular atrophy: a clinical and research update, *Pediatr Neurol* 46:1-12, 2012.

las de la AME pueden ser una manifestación clínica de las enfermedades mitocondriales (mutaciones *SCO2, DGUOK y TK2*). *SCO2* codifica una de las proteínas de ensamblaje COX, y las dos últimas mutaciones genéticas están asociadas con síndromes de depleción de ADN mitocondrial. Los niveles séricos de CK inesperadamente elevados en algún momento del curso clínico de estos pacientes pueden ser una pista para considerar una enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial. Dependiendo de la etapa y la progresión de la enfermedad, una biopsia muscular que demuestre fibras rojas irregulares y fibras deficientes en COX puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

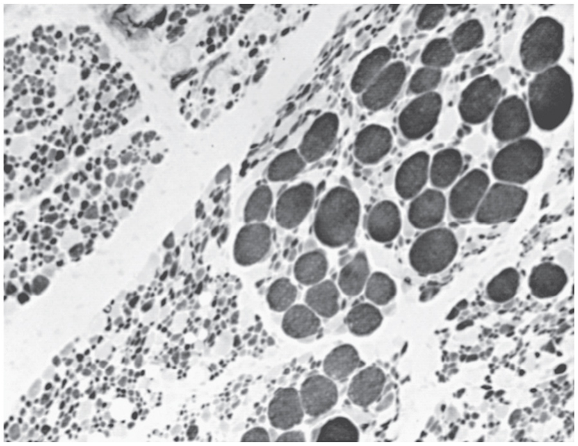

Fig. 630.3 Biopsia muscular de un neonato con atrofia muscular espinal. Se observan grupos de fibras tipo I gigantes (teñidas de oscuro) en los fascículos del músculo y atrofia grave de ambos tipos histoquímicos de fibras. Este es el patrón característico de la denervación muscular perinatal. Adenosina trifosfatasa miofibrilar preincubada a un pH de 4,6 (×400).

GENÉTICA

Se dispone de sondas de ADN para el diagnóstico molecular en muestras sanguíneas o en biopsias de tejido muscular o de vellosidades coriónicas para los casos sospechosos o para diagnóstico prenatal. La mayoría de los casos se heredan con carácter autosómico recesivo.

El locus genético para las tres formas frecuentes de AME se encuentra en el cromosoma 5 bp y se debe a una deleción en el locus 5q11-q13, lo que indica que son variantes de la misma enfermedad y no enfermedades diferentes. El gen *SMN1* tiene un peso molecular de 38 kDa y contiene 8 exones que abarcan 20 kb, con exones teloméricos y centroméricos que difieren solo en 5 pb y dan lugar a un producto de transcripción que codifica 294 aminoácidos. *SMN1* está duplicado en un gen altamente homogéneo llamado *SMN2* y ambos genes se transcriben. *SMN2* permanece presente en todos los pacientes con AME, aunque no puede compensar completamente el defecto de *SMN1*. Sin embargo, una base molecular para la correlación entre el número de copias de *SMN2* y la gravedad clínica de la AME es la capacidad de *SMN2* para codificar una pequeña cantidad idéntica de la proteína *SMN*. La diferencia crítica entre los genes *SMN1* y *SMN2* es una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7 de *SMN2* (fig. 630.4).

El complejo SMN tiene un papel en la formación de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP), a través del ensamblaje de proteínas Sm (una familia distintiva de pequeñas proteínas asociadas al ARN) en pequeños ARN nucleares (SnRNA). Se ha formulado la hipótesis que la deficiencia de SMN y la capacidad reducida de ensamblaje de snRNP causen un splicing o transporte aberrante de RNP a las neuronas motoras. La desregulación de genes involucrados en la sinaptogénesis y el mantenimiento de las uniones neuromusculares en estudios en animales posiblemente expliquen la vulnerabilidad especial de las neuronas motoras. Una segunda teoría es que, independientemente del ensamblaje de snRNP, SMN puede tener una función específica de neurona motora, como el transporte de ARNm a lo largo del axón. Considerando la longitud de los axones, la integridad de las uniones neuromusculares y las interacciones con el músculo esquelético, la deficiencia de proteínas SMN puede ser perjudicial para las neuronas motoras. SMN se localiza en estructuras similares a puntos brillantes, llamadas gemas (géminis o cuerpos de Cajal) en el núcleo. También está presente en otras estructuras celulares, como el aparato de Golgi, las membranas celulares y, especialmente, los compartimentos del axón y el cono de crecimiento de

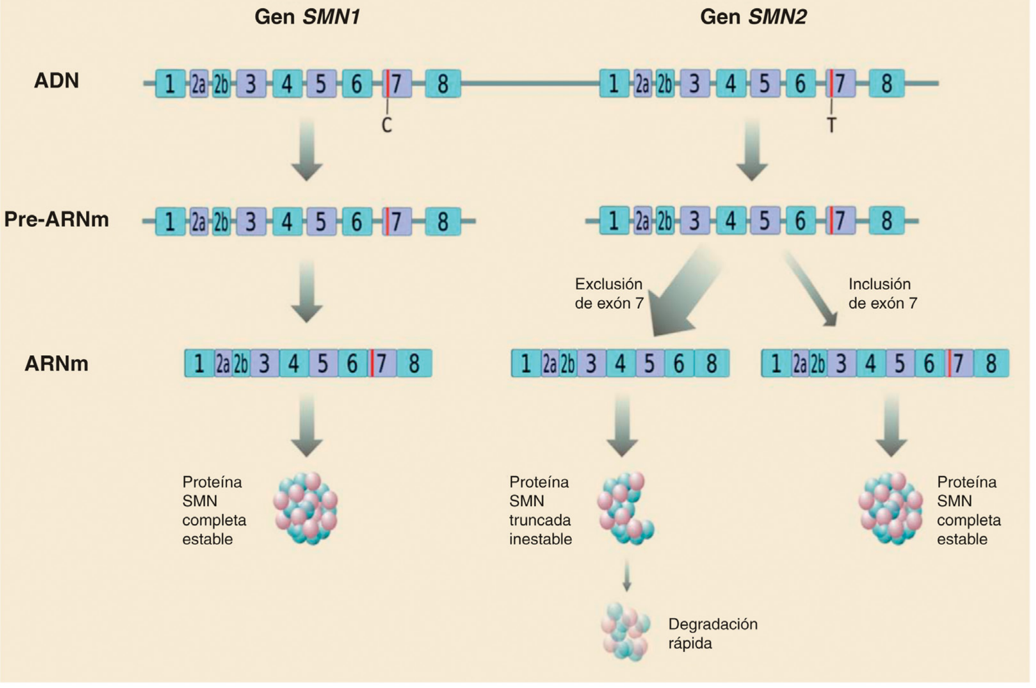

Fig. 630.4 Genética de la atrofia muscular espinal. En humanos, la proteína SMN está codificada por los genes *SMN1* y *SMN2*. La sustitución de C a T en el exón 7 de *SMN2* es traslacionalmente silenciosa, pero altera el splicing de manera que la mayoría de las transcripciones de *SMN2* carecen del exón 7 y la proteína truncada es inestable. Normalmente, *SMN1* produce abundante proteína SMN. En la AME, la mutación en homocigosis de *SMN1* da como resultado solo una pequeña cantidad de proteína SMN funcional, contribuida por los números de copia variables de *SMN2*. ARNm 5, ARN mensajero; SMN 5, neurona motora de supervivencia. *(De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy,* Ann Neurol *81:355-368, 2017.)*

las neuronas motoras. Debido a su localización en gránulos de ribonucleoproteína en neuronas y conos de crecimiento en neuronas, SMN modula el crecimiento axonal y la localización del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) β-actina en conos de crecimiento de neuronas motoras. El deterioro funcional temprano de la conectividad sensorial-motora en modelos animales mostró que la pérdida de neuronas motoras sigue a la pérdida de sinapsis aferentes con el mismo patrón temporal y topográfico, con cambios que ocurren primero en las neuronas motoras que inervan los músculos proximales y los músculos axiales, y luego los músculos distales. La tercera vista conecta la función SMN, de manera directa o indirecta, con la actina y los procesos dependientes de actina. Existe un aumento en el espectro de la función SMN, que incluye la movilización de la actina, transporte vesicular, traducción y tráfico de proteínas, transporte de ARNm, apoptosis y muchos otros, que se reflejan en los hallazgos fisiopatológicos generalizados descritos en humanos y modelos animales (fig. 630.5).

La gravedad de la enfermedad está inversamente correlacionada con la cantidad de proteína SMN funcional. En ese sentido, aparte del número de copias de *SMN2*, que es el principal modificador protector, la gravedad del fenotipo también puede verse influida por otros modificadores genéticos, como la plastina 3 y la neurocalcina. La deficiencia nutricional, el estrés oxidativo y la hipoxia pueden contribuir a alteraciones generalizadas del splicing, incluido *SMN2*, y afectar la progresión de la enfermedad.

Las **pruebas de los portadores** mediante análisis de dosis están disponibles y se basan en una PCR semicuantitativa en tiempo real o MLPA. En este contexto se deben considerar las limitaciones de las pruebas moleculares, las dificultades para predecir el fenotipo de la descendencia basándose únicamente en el número de copias de *SMN2* y el efecto sobre la planificación reproductiva.

El **cribado de los recién nacidos** está dirigido a identificar pacientes con AME presintomática. Se ha desarrollado la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) de pruebas de cribado de sangre del talón del recién nacido, seguida de una matriz de microperlas líquidas o técnicas de PCR en tiempo real, lo que ayuda a identificar las deleciones en homocigosis de *SMN1*. Los retos en el cribado neonatal incluyen la incapacidad de detectar portadores de deleciones en heterocigosis de *SMN1* y la cantidad de copias de *SMN2*.

MANEJO

Un manejo multidisciplinar y de soporte es la clave en el manejo de un paciente con AME. La coordinación del seguimiento debe ser llevada a cabo por un experto en trastornos neuromusculares, y el equipo idealmente debe incluir un neurólogo pediátrico y uno de adultos, neumólogos, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud aliados. La declaración de consenso para el estándar de atención en AME incluye secciones de cuidados éticos y paliativos. A pesar del aumento de los estándares y los avances tecnológicos, existe una gran variabilidad en términos de soporte ventilatorio, soporte nutricional y cirugía de escoliosis. En cuanto a los avances en los tratamientos modificadores de la enfermedad que cambiarán el curso natural de la enfermedad, las opciones de atención y tratamiento deben discutirse claramente con la familia y/o los pacientes para definir las expectativas, la calidad de vida y las cuestiones de cuidados paliativos. Debido a que la AME es una enfermedad dinámica por naturaleza, se debe introducir un plan proactivo en casi todos los subtemas de atención (tabla 630.10). En general, el tratamiento de soporte debe apuntar a ayudar al paciente a ser funcionalmente tan independiente como sea posible.

Avances terapéuticos

El oligonucleótido antisentido SMN (ASO) nusinersen administrado por vía intratecal está aprobado por la FDA de los EE. UU. y por la Agencia Europea de Medicamentos para todo tipo de pacientes con AME. Modifica el splicing de *SMN2* al inducir un aumento de la retención del exón 7 en el pre-ARNm de *SMN2*, lo que finalmente permite un producto proteico similar a *SMN1*. Los estudios de fase 1 a fase 3 en pacientes con AME tipo I (0-6 meses) y AME tipos II/III (2-14 años) mostraron una seguridad adecuada, tolerabilidad y una eficacia clínica alentadora. El objetivo primario de valoración se cumplió en cada estudio en el análisis intermedio, con una mejora estadísticamente significativa de los hitos motores. En un ensayo clínico abierto, el efecto también se ha probado en pacientes presintomáticos con AME, con resultados favorables hasta el momento. Es necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar el efecto de este tratamiento en diferentes etapas de la enfermedad. La escoliosis, las intervenciones quirúrgicas y la enfermedad respiratoria grave pueden complicar el procedimiento de punción lumbar.

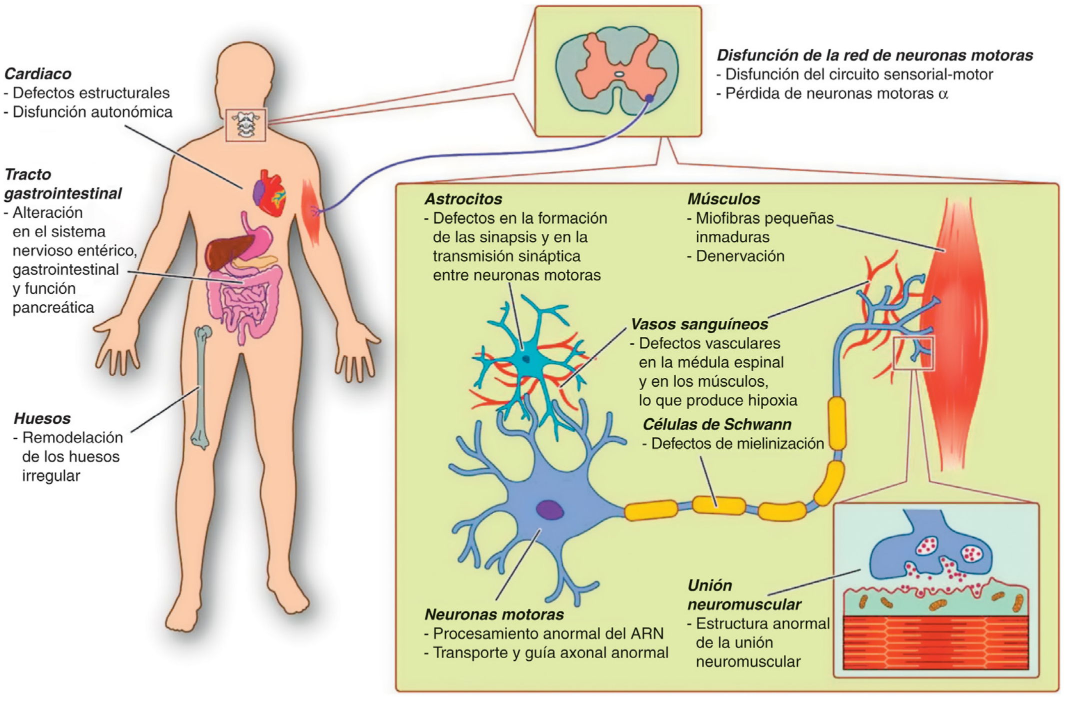

Fig. 630.5 Hallazgos fisiopatológicos en la AME. Se han identificado múltiples anomalías funcionales en las redes motoras en ratones y humanos con AME, incluidos defectos en astrocitos, células de Schwann, neuronas motoras y músculo esquelético. Los fenotipos asociados a la enfermedad también se han reportado en una variedad de otros órganos en ratones AME (en algunos casos con el respaldo de datos de pacientes humanos), incluyendo anormalidades estructurales y funcionales cardiacas, disfunción del tracto gastrointestinal y remodelación ósea irregular. Un posible factor unificador puede ser una deficiencia en el desarrollo de la vasculatura en la AME, con la hipoxia resultante que probablemente afecte a una variedad de tipos de células. AME, atrofia muscular espinal. *(De Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy,* Ann Neurol *81:355-368, 2017.)*

Tabla 630.10 Manejo de la atrofia muscular espinal

	PROBLEMAS	ESTUDIOS	INTERVENCIONES
Respiratorio	Debilidad muscular respiratoria Respiración paradójica, tórax en forma de campana Tos débil Dificultades en la movilización de moco Infecciones pulmonares recurrentes Tapones de moco Atelectasia Insuficiencia respiratoria	Efectividad de la tos Pruebas de función de los músculos respiratorios Oximetría nocturna Capacidad vital forzada (>6 años) Polisomnografía durante la noche si se sospechan trastornos respiratorios Infecciones respiratorias agudas	Remitir a un especialista en respiratorio Inmunizaciones de rutina Vacunación anual contra la gripe Técnicas de depuración de las vías respiratorias y asistencia para la tos (fisioterapia torácica, drenaje postural, asistencia mecánica o manual para la tos) Dispositivos respiratorios: ventilación no invasiva (nocturna y/o diurna si está indicado)* Los antibióticos ayudan al aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias Aumento del soporte de ventilatorio*
Nutricional	Disfunción de deglución Fallo de medro Tiempos de alimentación prolongados Reflujo gastroesofágico Alto riesgo de neumonía por aspiración Estreñimiento Vaciado gástrico enlentecido Aumento de la masa grasa y riesgo particular de sobrepeso (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Disminución de la intensidad mineral ósea	Evaluación de la alimentación y deglución Evaluar la ingesta calórica Evaluar signos de reflujo o aspiración Evaluar el estreñimiento Evaluar el estado de calcio y vitamina D	Suplementos nutricionales Modificaciones en la consistencia de los alimentos Optimizar la ingesta oral Alteraciones de los lugares de apoyo Gastrostomía nasogástrica, nasoyeyunal o percutánea (tan pronto como se reconozca una ingesta oral reducida) Funduplicatura de Nissen (si está indicado) Hidratación, aperitivos orales regulares Suplementos de calcio y vitamina D (si está indicado)
Fisioterapia ortopédica	Escoliosis, subluxación de cadera, contracturas articulares (pacientes con AME no deambulantes tipo II) Dolor Movilidad limitada	Postura, movilidad, función Contracturas Escoliosis Subluxación/luxación de cadera	Equipamiento para ayudar con la movilidad, el autocuidado y la función Fisioterapia, férulas, ortesis Cirugía de la columna† Estiramiento, posicionamiento adecuado Ejercicios con baja resistencia o alta repetición Evaluación con escalas motoras funcionales desarrolladas para pacientes con AME
Otros órganos involucrados	Masa muscular reducida Mayor riesgo de hipoglucemia durante el ayuno Insuficiencia cardiaca congénita (AME tipo 0) Obesidad, hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y/o alteración del metabolismo de la glucosa (pacientes con AME tipo II no ambulatorios)	Considérese la hipoglucemia durante la cirugía y los episodios febriles Evaluar el metabolismo de la glucosa si está indicado	Tratamiento apropiado si está indicado Remitir a cardiólogo Remitir al endocrinólogo
Psicológico	Cuestiones relacionadas con los índices de calidad de vida Evaluación del núcleo familiar	Evaluar la depresión/ansiedad	Asesoramiento, farmacoterapia Referencias apropiadas

El manejo de la AME incorpora un enfoque multidisciplinar y de soporte, que incluye neurólogos (adultos y pediátricos), médicos de respiratorio, genetistas, gastroenterólogos, médicos de cuidados paliativos, especialistas en rehabilitación, cirujanos ortopédicos y profesionales de la salud relacionados.

*El nivel apropiado de soporte intervencionista para prolongar la vida, particularmente en la AME tipo I, es controvertido, y la declaración de consenso reconoce la importancia del diálogo con la familia para explorar y definir la posible calidad de vida y los problemas de los cuidados paliativos. La filosofía y la introducción del soporte respiratorio proactivo en pacientes con AME tipo I varía considerablemente y la práctica varía internacionalmente.

†No hay consenso sobre el manejo de la escoliosis o la subluxación/luxación de la cadera en pacientes no ambulatorios. Si no hay una progresión rápida de la escoliosis, la cirugía debe retrasarse hasta al menos los 10-12 años de edad para permitir un crecimiento óptimo. De lo contrario, se deben considerar las barras de crecimiento y las costillas de titanio protésicas expandibles verticales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de administración intratecal de medicamentos.

Modificada de Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al: Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy, *Ann Neurol*, 81:355-368, 2017; y de Pechman A, Kirschner J: Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy, *Neuropediatrics* 48(4):273-281, 2017.

Las moléculas pequeñas administradas por vía oral (RG7916 y LMI070) también pueden promover la inclusión del exón 7 y están actualmente en investigación.

Otro enfoque terapéutico es la terapia génica (AVXS-101) para reemplazar *SMN1* y, así, aumentar la producción de la proteína SMN de longitud completa. El vector viral asociado a adenovirus (AAV-9) puede transportar una copia funcional de *SMN1* que cruza la barrera hematoencefálica. Un análisis intermedio de un ensayo clínico de fase I de AVXS-101 administrado por vía intravenosa en pacientes con AME tipo I reveló un perfil de seguridad y eficacia, con el logro de hitos motores.

En cuanto a estrategias neuroprotectoras, los estudios de fase 2 con *olesoxime* oral *(TRO19622)* en la población de pacientes con AME tipo II o no ambulante tipo III mostraron estabilización o mejoría en comparación con placebo. Aunque no se alcanzó el objetivo primario, la olesoxime era segura y podría usarse en combinación con otros medicamentos dirigidos a otros mecanismos de la enfermedad. El papel del ejercicio como medida neuroprotectora también está bajo investigación. Los ensayos clínicos actuales también incluyen un activador rápido de troponina esquelética (CK2127107), piridostigmina y 4-aminopiridina para mejorar la función nerviosa o muscular.

El **consejo genético**, dependiendo de las pruebas de detección de portadores, o en presencia de un niño previamente afectado con AME, puede ayudar con la planificación reproductiva (diagnóstico prenatal o diagnóstico de preimplantación). El **diagnóstico prenatal** debe ofrecerse a las familias con un paciente índice en la familia (el riesgo de recurrencia es del 25%), y el cribado prenatal mediante el análisis de vellosidades coriónicas entre la 10.ª y la 12.ª semana de gestación del embarazo puede servir para el análisis de deleciones/mutaciones de *SMN1*.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

630.3 Otras enfermedades de la neurona motora

Goknur Haliloglu

Las enfermedades de las neuronas motoras (EMN) son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos progresivos caracterizados por disfunción neuronal superior e inferior, con inicio desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se debe considerar una variedad de causas, que incluyen enfermedades hereditarias, inmunomediadas, infecciosas, paraneoplásicas y esporádicas.

La **parálisis flácida aguda** es la presentación más común de EMN en niños; puede ocurrir en brotes. La *poliomielitis* solía ser una causa fundamental de discapacidad crónica, pero, desde el empleo rutinario de la vacuna de la polio, esta infección vírica es poco común (v. cap. 276). Otros enterovirus, como los virus coxsackie y echo, o la vacuna de la polio con virus vivos también pueden causar una infección aguda en las neuronas motoras con síntomas y signos similares a la poliomielitis, aunque generalmente más leves. Las pruebas de la PCR y los cultivos virales del líquido cefalorraquídeo son diagnósticos. Se ha reportado una agrupación de casos de parálisis flácida aguda durante los brotes de enterovirus D68 en múltiples estados en niños (edad media de 7-11 años). La debilidad de las extremidades suele ser asimétrica e incluye debilidad bulbar, así como afectación de los nervios craneales VI y VII. La RM puede demostrar lesiones longitudinales de la médula espinal con afectación dominante de las células del asta anterior (fig. 630.6). La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y las proteínas elevadas son un hallazgo común. Los tratamientos propuestos incluyen los esteroides e inmunoglobulina intravenosa; la paresia persistente es una secuela frecuente. También se puede producir una infección de la neurona motora por el virus del Nilo Occidental.

En los niños, un inicio insidioso, una progresión lenta y antecedentes familiares pueden ser pistas para una base genética. Aunque la EMN más común en los niños es la AME asociada a 5q13, con un fenotipo típico o predominante de la neurona motora inferior, existe un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de EMN que se superponen con **paraparesias espásticas hereditarias (PHE), neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN) y formas juveniles de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).**

Un grupo menos común de EMN, no asociado con *SMN1*, se llama **AME no asociada a 5q13;** este grupo heterogéneo puede asociarse con AME ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes o autosómicas recesivas, **AME distal, AME segmentaria** o **neuropatías** o **neuronopatías motoras hereditarias distales.** Características adicionales, como sordera, epilepsia, encefalopatía, espasticidad, discapacidad visual o trastornos del tronco encefálico, cerebelosos, gastrointestinales o reumatológicos pueden ser indicativos de una afectación generalizada. Estos **fenotipos atípicos de AME** también se pueden llamar **síndromes de AME plus,** y muestran una superposición fenotípica extensa y heterogeneidad genética molecular (tabla 630.11). La afectación primaria de la neurona motora superior, con una pérdida progresiva de la neurona motora superior e inferior, caracteriza la **esclerosis lateral amiotrófica juvenil,** que es rara y, en última instancia, mortal.

Paralelamente a los avances en las técnicas de nueva generación ha habido un aumento en el rendimiento del diagnóstico molecular y una expansión de los fenotipos clínicos. Esto ayuda no solo a comprender el curso natural y los mecanismos fisiopatológicos comunes involucrados, sino que también indica el asesoramiento genético apropiado y el diagnóstico prenatal.

Se debe evaluar un patrón de debilidad, amiotrofia y progresión (compromiso proximal o distal, bulbar o respiratorio), la presencia de espasticidad, reflejos tendinosos profundos y antecedentes familiares. A diferencia de la AME típica, los estudios electrofisiológicos y la electromiografía (EMG) pueden servir como herramientas importantes para demostrar una base neurogénica. Se requiere una evaluación multisistémica, que incluye visión, audición y desarrollo cognitivo. La evaluación clínica y el reconocimiento de las características distintivas ayudarán a clasificar la EMN y considerar formas **tratables de EMN** en el diagnóstico diferencial.

La **AME con dificultad respiratoria (AMERD)** es una enfermedad autosómica recesiva rara debido a mutaciones en el gen que codifica IGHMBP2 en el cromosoma 11q13. A diferencia de la AME clásica tipo I, la *debilidad distal es predominante con parálisis diafragmática* que produce insuficiencia respiratoria grave. Por lo general hay una presentación temprana entre las 6 semanas y los 6 meses de edad, con retraso del crecimiento intrauterino, llanto y succión débiles y deformidades congénitas del pie. La radiografía de tórax de rutina puede revelar una *eventración diafragmática,* que causa insuficiencia respiratoria temprana. También se han descrito pacientes atípicos con neuropatía periférica y sin afectación respiratoria. Más allá de los síntomas centrales, la disfunción sensorial y autónoma (sudoración excesiva, retención urinaria, estreñimiento y arritmia cardiaca), las convulsiones y la afectación progresiva del nervio craneal pueden ser características adicionales.

El **síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)** es un trastorno raro neurodegenerativo heterogéneo caracterizado por afectación de los nervios craneales VII a XII, debilidad facial progresiva, sordera neurosensorial, disfagia, amiotrofia de la lengua, fasciculaciones, parálisis bulbar e insuficiencia respiratoria. Puede presentarse a todas las edades. La debilidad de los brazos y las manos, la atrofia óptica y la ataxia pueden ser presentaciones adicionales. La presentación clínica del **síndrome de Fazio-Londe** es la misma, y se caracteriza por una parálisis bulbar progresiva que resulta de la degeneración de la neurona motora más en el tronco encefálico que en la médula espinal, sin sordera neurosensorial.

La identificación de mutaciones en los genes transportadores de riboflavina (v. tabla 630.11) proporcionó una estrategia terapéutica dirigida, con *suplementos de riboflavina en dosis altas* orales o intravenosas con una dosis habitual de 10 mg/kg/día. La respuesta clínica en este grupo puede ser variable, desde una respuesta rápida hasta una mejoría gradual durante 12 meses, estabilización clínica o raramente ninguna respuesta. También debe tenerse en cuenta el reconocimiento de *perfiles anormales de acilcarnitina* que imitan la *deficiencia múltiple de* acil-CoA deshidrogenasa en el BVVL. También es evidente una respuesta bioquímica al *tratamiento*. El fenotipo central común de esta EMN tratable incluye neuropatía axonal sensoriomotora progresiva (que se manifiesta con ataxia sensorial y debilidad grave de las extremidades superiores y músculos axiales con potencia muscular claramente conservada de las extremidades inferiores), pérdida auditiva, atrofia óptica e insuficiencia respiratoria.

La forma clásica de **hipoplasia pontocerebelosa con AME (PCH1)** se caracteriza por hipotonía severa, arreflexia, debilidad muscular, discapacidad visual central, disfagia, insuficiencia respiratoria y microcefalia adquirida, con presentación en los primeros meses de vida y muerte durante la infancia. Existe un amplio espectro clínico, con un inicio prenatal grave que representa el extremo más severo del espectro con artrogriposis y polihidramnios.

La **AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)** se caracteriza por una epilepsia mioclónica progresiva resistente al tratamiento combinada con debilidad muscular proximal, arreflexia, atrofia, debilidad progresiva y disfagia, seguida de hitos normales del desarrollo. Debilidad facial leve, fasciculaciones de la lengua, pérdida auditiva neurosensorial y temblor pueden ser características adicionales. Las variantes raras incluyen la *artritis poliarticular recientemente descrita con AME, AME leve sin convulsiones, estatus epiléptico mioclónico del párpado y ausencia y convulsiones atónicas* en la adolescencia.

La **artrogriposis letal con enfermedad de las células del asta anterior (LAAHD)** y la **AME con artrogriposis congénita y fracturas** son formas atípicas de AME dentro del espectro de acinesia/hipocinesia fetal (v. cap. 626.10).

Una variedad de **enfermedades mitocondriales** pueden presentarse con un fenotipo clínico similar a la AME. Además de la hipotonía, la debilidad y la insuficiencia respiratoria, existe un espectro más extenso de afectación multisistémica, como la miocardiopatía hipertrófica infantil, insuficiencia hepática, espasticidad, síndrome de Leigh, encefalopatía, convulsiones, disfunción del tronco encefálico, retraso del desarrollo global, ptosis, y oftalmoplejía. La acidosis láctica y el aumento de los niveles séricos de CK pueden ayudar aún más a incluir genes involucrados en las *proteínas de ensamblaje COX* y en los *síndromes de depleción mitocondrial* en el estudio genético molecular.

La **AME con predominio de las extremidades inferiores (AMELED)** se caracteriza por debilidad y atrofia muscular congénita o de inicio temprano, predominante en la extremidad inferior proximal. Nuevamente hay una amplia gama de presentaciones clínicas desde el periodo prenatal hasta la edad adulta. La espasticidad y el deterioro cognitivo pueden ser parte del cuadro clínico en algunos pacientes.

La **AME escapuloperoneal** es una afección autosómica dominante definida por su compromiso muscular selectivo, debilidad distal progresiva y atrofia. La parálisis laríngea, la sordera neurosensorial, la talla baja, la escoliosis y la extremidad leve y la displasia esquelética pueden acompañar al cuadro clínico.

Las neuronas motoras se ven afectadas por varias enfermedades metabólicas del sistema nervioso, como la gangliosidosis (enfermedad de Tay-Sachs), la ceroidolipofuscinosis (enfermedad de Batten) y la glucogenosis II (enfermedad de Pompe), pero los signos de denervación pueden ser mínimos o estar solapados por la mayor afectación de otras partes del sistema nervioso

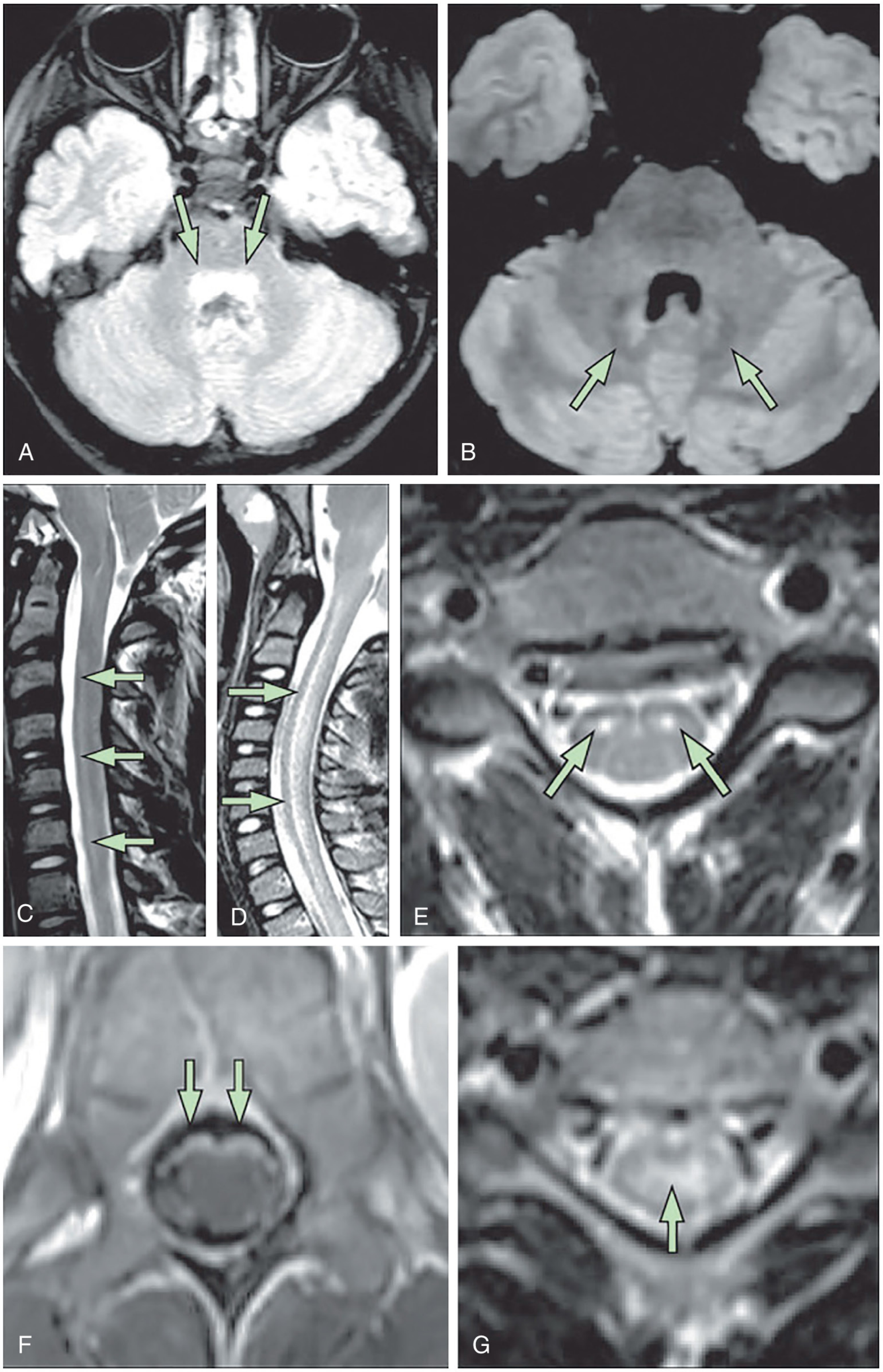

Fig. 630.6 **RM de cerebro y médula espinal.** Imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia que muestra una señal aumentada en el tegmentum (**A;** caso 2). La imagen axial FLAIR a nivel de la protuberancia muestra una señal aumentada en los núcleos dentados, en la derecha mayor que en la izquierda, y la imagen sagital ponderada en T2 de la columna cervical muestra hiperintensidad de segmento largo en el cordón ventral (**B, C;** caso 5). La imagen sagital ponderada en T2 muestra una señal aumentada extensa en el cordón central y la inflamación del cordón **(D)** en la presentación (**D** a **F**; caso 1). Cinco semanas después de la presentación, la imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical muestra un aumento de la señal residual en las astas anteriores **(E)** y una imagen axial poscontraste ponderada en T1 muestra la mejora de la raíz del nervio ventral a nivel del cono medular **(F).** Imagen axial ponderada en T2 de la columna cervical que muestra un aumento de la señal en la materia gris central (**G;** caso 6). Los casos 2, 5 y 6 fueron niños con enterovirus D68 identificados en la nasofaringe. *(De Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al: A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA,* Lancet *385:1662-1671, 2015, Fig. 3.)*

Tabla 630.11	Principales formas de AME no ligada a *SMN1* (AME no-5q, síndromes AME plus, AME atípicas)		
TIPO DE VARIANTE DE AME	**EDAD DE INICIO**	**CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES**	**HERENCIA/GEN/FUNCIÓN DEL GEN**
AME con hipoplasia pontocerebelosa (PCH1)	Infancia temprana	La hipotonía grave, la arreflexia, la debilidad muscular, la discapacidad visual central, la disfagia, la insuficiencia respiratoria, la microcefalia adquirida y la resonancia magnética craneal muestran hipoplasia cerebelosa con afectación variable de protuberancias	AR *VRK1* *EXOSC3* *EXOSC8* *TSEN54* *SLC254A6* Procesamiento del ARN *MORC2* Reparación del ADNmt, procesamiento del ARN, metabolismo lipídico
AME con epilepsia mioclónica progresiva (AMEPME)	Infancia con desarrollo inicial normal	Debilidad muscular proximal, hipotonía, arreflexia, desgaste muscular Fasciculación de la lengua y posible pérdida auditiva neurosensorial, artritis poliarticular y debilidad facial Epilepsia mioclónica farmacorresistente posterior	AR *ASAH1* Arquitectura del citoesqueleto: ramificación axonal, autofagia (lisosomas)
AME con anomalías esqueléticas AME con artrogriposis congénita y fracturas AME ligado al X (AMEX2) Artrogriposis letal con degeneración de células del asta anterior (LAAHD) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 1 (LCCS1) (finlandeses) Síndrome de contractura congénita letal 2 (LCCS2) (israelís-beduinos)	Antenatal	Artrogriposis, fracturas, defectos cardiacos, hipotonía grave, debilidad, arreflexia con fasciculaciones de la lengua e insuficiencia respiratoria Muerte temprana Fracturas congénitas, artrogriposis y fasciculación de la lengua Secuencia de deformación de la acinesia fetal Muerte intraútero o a los pocos días del parto Médula espinal normal Letal en el periodo fetal, la forma más grave de artrogriposis, médula espinal anormal con adelgazamiento marcado Contracturas congénitas, dismorfismo y afectación de la vejiga urinaria La mayoría tienen una muerte prematura	AR *SMN1* *TRIP4* *ASCC1* *UBA1* Procesamiento de ARN Ligado al X *UBE1* Degradación de proteínas a través de proteasomas AR *GLE1* Procesamiento de RNA - mediador para la exportaciones del mRNA AR GLE1 Procesamiento de ARN mediador para la exportación del ARNm AR *ERBB3* Procesamiento de ARN-modulador de la fosfatidilinositol-3-cinasa/vía Akt
Trastornos de AME plus, enfermedades mitocondriales relacionadas Cardioencefalomiopatía con deficiencia de citocromo-*c* oxidasa (CEMCOX1) Síndrome de depleción mitocondrial 2 (MTDP2) Síndrome de depleción mitocondrial 3 (MTDP3)	Infancia Infancia/niñez Infancia	Fenotipo de AME con miocardiopatía hipertrófica, convulsiones, retraso psicomotor, oftalmoplejía, resonancia magnética craneal que muestra anomalías de la sustancia blanca y de los ganglios basales Hipotonía, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, retraso psicomotor con convulsiones y compromiso oftálmico Variabilidad amplia y progresiva AME con disfunción hepática de inicio infantil, nistagmo, atrofia cerebral y muerte	AR *SCO2* Estructura y función mitocondrial AR *TK2* Función mitocondrial, depleción del ADNmt AR *DGUOK* Función mitocondrial, depleción del ADNmt
Trastornos AME plus con patrones distintos de debilidad AME, extremidad inferior predominante 1 (AMELED1) AME, extremidad inferior predominante 2 (AMELED2) AME escapuloperoneal (AMESP) AME distal congénita (AMECD) AME con dificultad respiratoria (AMERD) AME con dificultad respiratoria 2 (AMERD2) Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere (BVVL)	Congénita a la edad adulta Congénita a la edad adulta Adultez temprana Congénita Infancia Desde la primera infancia hasta la edad adulta	No progresivo, debilidad predominante proximal de la pierna, patrón de resonancia magnética específica de la extremidad (preservación de los aductores de muslo y semitendinoso) Progresión lenta debilidad muscular (pierna proximal > pierna distal > brazos), algunas contracturas Debilidad progresiva de los músculos faciales y pectorales con parálisis laríngea Puede tener sordera neurosensorial, anomalías esqueléticas, patrón específico de resonancia magnética de las extremidades (preservación de bíceps femoral y gastrocnemio medial) Piernas proximales y distales no progresivas, solo debilidad y contracturas Debilidad de extremidad inferior distal > extremidad inferior proximal > extremidad superior, con debilidad temprana del diafragma e insuficiencia respiratoria Parálisis pontobulbar progresiva con debilidad de brazos, manos y cara, ataxia, disfagia, pérdida de lengua y fasciculaciones, sordera neurosensorial, insuficiencia respiratoria temprana	AD *DYNC1H1* Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína para el transporte axonal AD *BICD2* Dinámica del citoesqueleto, complejo de dineína AD *TRPV4* Canal de calcio AD *TRPV4* Canal de calcio AR *IGHMBP2* Biogénesis del ribosomal en el procesamiento del ARN Ligada al X *LASIL* AR *SLC52A3* *SLC52A2* *UBQLN1* Transporte de vitaminas, degradación de proteínas a través del proteasoma

AD, autosómica dominante; ADNmt, ADN mitocondrial; AR, autosómica recesiva; ARN, ácido ribonucleico.
Modificada de Teoh HL, Carey K, Sampaio H, et al: Inherited pediatric motor neuron disorders: beyond spinal muscular atrophy, *Neural Plast* 2017:6509493, 2017.

central o del músculo. La amiotrofia relacionada con la degeneración de la neurona motora inferior tiene un papel destacado en el futuro de trastornos multisistémicos, como la distrofia neuroaxonal infantil (INAD), la acalasia-addisonianismo-alacrima (AAA, triple A o síndrome de Allgrove) y el síndrome de Chédiak-Higashi (CHS).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 631

Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

Harvey B. Sarnat

Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (NHSM) son un grupo de enfermedades progresivas de los nervios periféricos (tabla 631.1). El componente motor suele dominar el cuadro clínico, pero en fases avanzadas también se manifiesta afectación sensitiva y autonómica. La biopsia del nervio sural solía ser el método diagnóstico más definitivo, pero al aumentar nuestros conocimientos sobre la genética molecular de este grupo de enfermedades, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas menos invasivas. La electromiografía (EMG) continúa siendo un apoyo útil para el diagnóstico clínico y ayuda a distinguir entre las formas **desmielinizantes** o **hipomielinizantes** y **axonales.** Las pistas clínicas se describen en las tablas 631.2 y 631.3.

La clasificación de las NHSM es difícil porque ningún criterio simple de unificación es capaz de incorporar todas las presentaciones clínicas y genéticas solapadas (v. tabla 631.1). En algunas neuropatías, un genotipo diverso de mutaciones de genes diferentes en loci cromosómicos distintos puede producir un fenotipo similar. Una clasificación identifica:

I. Neuropatías hereditarias secundarias a enfermedades sistémicas.
II. Neuropatías primarias como:
  IIa. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.
  IIb. Neuropatías hereditarias motoras distales.
  IIc. Neuropatías hereditarias sensitivas ± autonómicas.
III. Neuropatías sindrómicas, incluidas las neuropatías hipomielinizantes congénitas.
IV. Neuropatía sensitiva hereditaria (enfermedad de Refsum).

631.1 Atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, NHSM tipo IIa)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es la neuropatía hereditaria más frecuente y tiene una prevalencia global de 3,8/100.000 personas. Se transmite con carácter autosómico dominante con una expresividad del 83%; el gen anormal se ha localizado en el locus 17p11.2. También se ha descrito una forma autosómica recesiva, pero es menos frecuente. El producto génico es la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22). Una NHSM tipo I mucho menos común ligada al cromosoma X se debe a un defecto genético en el locus Xq13.1, que causa mutaciones en la proteína de unión conexina 32. Además, se han descrito otras formas clínicas (v. tabla 613.1). Tanto las uniones de ácidos grasos por PMP22 como la cinética de sus interacciones de membrana se ven afectadas por mutaciones.

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
CMT1 (DESMIELINIZANTE)			
CMT1 A-F (NHSM tipo I)	Autosómica dominante. Inicio 1.ª-4.ª década. Debilidad predominante distal, REM disminuidos, hipoestesia distal leve, hipertrofia de nervios común	Estudios de conducción motora y sensitiva retrasados. Estudios motores típicamente <38 m/s	
1A (118220)	La forma más común reconocida, observada en todas las edades (aunque más en adultos)		Duplicación o mutación puntual en *PMP22*
1B (118200)	Aproximadamente el 5% del grupo CMT1		*MPZ*
1C (601098)	Inicio en la infancia, comienza con alteración en la marcha, luego debilidad y atrofia distal, hipertrofia nerviosa ocasional. Raramente, sordera precoz		*LITAF*
1D (607678)	Posible afectación de nervios craneales. Inicio en la infancia tardía o edad adulta joven		*EGR2*
1E (118300)	Asociada a sordera (29-45%)		*PMP22*
1F (607734)			*NEFL*
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a las parálisis por presión (neuropatía tomaculosa) (162500)	Autosómica dominante. Mononeuropatía recurrente simple o múltiple, frecuentemente relacionada con traumatismos	Descensos significativos de las velocidades de conducción sensitivas y motoras en los nervios afectados clínicamente, aunque también en nervios no afectados	Deleción en *PMP22*
Descensos asintomáticos en las VCN	A menudo es un grupo misceláneo. Detectada incidentalmente sin síntomas clínicos. Autosómica dominante	Velocidades de conducción reducidas moderadamente	*ARHGEF10*
CMT2 (AXONAL)			
CMT2 A-L (NHSM tipo II)	Autosómica dominante (A, B, D, E, F, G, I) Autosómica recesiva (BI, B2, H, K) Clínicamente similar al CMT tipo 1, excepto por inicio más tardío, ausencia de engrosamiento del nervio periférico y debilidad menos marcada	Velocidades de conducción nerviosa mayores que NHSM tipo I (>38 m/s), aunque ocasionalmente por debajo del rango normal	

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
2A1 (118210) 2A2 (609260)	CMT2A: debilidad distal prominente, debilidad proximal también presente en el 60%. Descrita atrofia óptica y afectación central. Forma principal relacionada con mutaciones en *MFN2*		2A1: *KIF1B* (una familia) 2A2: *MFN2*
2B (600882) 2B1 (605588)	CMT2B: hipoestesia grave: complicaciones frecuentes con infecciones, artropatía, amputaciones, úlceras en el pie, debilidad distal		2B: *RAB7* 2B1: *LMNA*
2B2 (605589)	Media de inicio, 34 años (familia de Costa Rica)		*?MED25*
2C (606071)	Afectación de cuerdas vocales, de diafragma y respiratoria, longevidad disminuida. Alélica con la AMEd congénita (600175) y la atrofia muscular escapuloperoneal (181405)		*TRP4* 12q23-q24 *TRP4*
2D (601472) (alélica a AMEd)	Predominio en miembros superiores		*GARS*
2E (607684) (1F dominante es alélica a CMT2E)	30% asociada a sordera, inicio infantil precoz con alteraciones de la marcha, hiperqueratosis ocasional, afectación sensitiva aumentada	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	*NEFL*
2F (606595)	Cambios tróficos en pies y rodillas		*HSPB1 (HSP27)*
2G (608591)	Edad de inicio 9-76 años, media de edad 20 años, gran familia española. También forma grave de inicio precoz		12q12-q13
2H (607731) 2H (alélico a CMT4A- CMT4C2 en la publicación original)	Afectación piramidal, afectación de cuerdas vocales	Estudios de conducción nerviosa intermedios/lentos	*GDAP1*
2I (607677)	CMT I y J: posible inicio tardío, alteraciones pupilares, dolor, hipoacusia, disfagia		*MPZ*
2J (607736)	Parálisis de cuerdas vocales, más grave la forma de inicio precoz		*MPZ*
2K (607831)	Debilidad ocasional proximal en piernas (como NHMd II), gran familia china, con edad de inicio a los 15-33 años. Escoliosis		*GDAP1*
2L (608673)			*HSPB8* 12q24
NHSM II con inicio en la infancia precoz (EOHMSN) Neuropatía axonal grave de inicio precoz (SEOAN)	Autosómica dominante o recesiva. Debilidad en los primeros 5 años, progresión rápida de la debilidad, generalmente parálisis completa, por debajo de los codos y rodillas en la 2.ª década, REM ausentes, cambios sensitivos moderados en la mayoría de los casos. Proteínas en LCR normales. Atrofia óptica o espasticidad ocasional	Patrón axonal de polineuropatía axonal-degenerativa. PANS ausentes, sin respuesta a la estimulación en parálisis cerebral del nervio, miembros superiores normales o enlentecimiento leve. EMG: denervación	*MFN2; GDAP1* Heterogéneo
Atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1 (AMERD1)/neuropatía axonal grave infantil con insuficiencia respiratoria (SIANR) Alélica a NHMd6 AME1 (604320)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia (3-6 m), insuficiencia respiratoria, debilidad distal progresiva, finalmente meseta. Sin recuperación	Conducción ausente en la mayoría de casos	*IGHMBP2*
Neuropatía hereditaria sensitiva y motora (NHSM-P) (tipo Okinawa)	Inicio en el adulto (después de los 30 años). Autosómica dominante. Debilidad de predominio proximal lentamente progresiva. Fasciculaciones de extremidades y tronco. Creatina cinasa elevada, hiperlipidemia, diabetes mellitus, pérdida eventual de deambulación, REM ausentes, alteraciones sensitivas. La mayoría de pacientes descritos en Japón	Neuropatía motora y sensitiva axonal. PANS, PAMC, VCNM y VCNS disminuidos o ausentes EMG: fasciculaciones, fibrilaciones y cuadro neuromiotónico precoz	3q13
CMT3 Y 4*			
CMT3 (síndrome de Déjèrine-Sottas) (145900)	Inicio primeros 2 años, discapacidad global menos grave que CMT4. Hipotonía, retraso motor al primer año, mala coordinación, ataxia, debilidad distal (máxima en miembros inferiores), talla baja. Debilidad proximal en la 2.ª década, deformidades de pies y manos. Hipertrofia nerviosa. Pérdida sensitiva moderada a grave. Escoliosis. Afectación frecuente de nervios craneales, nistagmo, sordera y diplejía facial leve. Proteínas elevadas en LCR	Velocidades de conducción motora habitualmente <10 m/s. PAS ausentes. EMG: denervación crónica	*PMP22, MPZ, PRX, EGR2, FIG4*
CMT4 (A-J) Autosómica recesiva	Cuadro clínico similar o discretamente más grave que en la forma CMT1, ataxia aumentada, arreflexia, escoliosis. Hipertrofia nerviosa rara	Enlentecimiento moderado en los estudios de conducción nerviosa	
4A (214400)	Inicio <2 años, familias tunecinas y marroquíes. Gravemente progresiva. Fenotipos europeos menos graves	25-35 m/s	*GDAP1*
4B1 (601382)	Oftalmoplejía, parálisis de cuerdas vocales, debilidad facial, bulbar (todas infrecuentes). Debilidad por debajo de 5 años, debilidad proximal y distal, REM ausentes	9-20 m/s	*MTMR2, (MPZ)*

(Continúa)

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
4B2 (604563)	Inicio precoz: 1.ª década; a veces glaucoma y sordera. Registrada en Túnez, Japón y Turquía	15-30 m/s	*SBF2, MTMR13*
4C (601596)	Escoliosis de inicio precoz, más común en argelinos, glaucoma y neutropenia. 1.ª y 2.ª década	4-37 m/s	*SH3TC2 (KIAA1985)*
4D (601455) (NHSM-Lom)	Comunidad gitana cerrada; inicio <10 años. Sordera (en la 2.ª-3.ª década). Atrofia lingual	10-20 m/s	*NDRG1*
4E (605253)	Neuropatía hipomielinizante congénita	5-20 m/s	*ERG2/KROX 20, MPZ*
4F (145900)	Afectación grave en el nacimiento o a los 7 años; artrogriposis múltiple congénita común; dificultades respiratorias y de alimentación; a menudo fallecen jóvenes	<5 m/s	*PRX*
4G (605285)	Tipo ruso. Inicio 8-16 años. Origen en Bulgaria	30-35 m/s	10q22
4H (609311)	Aumentado en libaneses/turcos. Inicio lactancia a infancia (1-2 años). Retrasos en hitos motores. Escoliosis ocasional, debilidad distal aumentada, generalmente REM ausentes	<10 m/s o ausente	*FDG4*
4J (611228)	Inicio hacia los 5 años. Trastorno grave. Similitudes con la enfermedad de motoneurona	2-7 m/s; en algunos casos más alta	*FIG4*
CCFDN (604168)	Catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora	19-33 m/s	*CTDP1*
PATOLOGÍA MIXTA (AXONAL Y DESMIELINIZANTE)			
CMT X CMT ligada al X X1 (302800)	Dominante ligada al X. Inicio 1.ª-2.ª década. Debilidad y atrofia progresiva de la musculatura apendicular distal, especialmente manos, más marcada en varones afectados que en mujeres portadoras	Estudio de conducción motora del nervio mediano <40 m/s (aunque más rápida que en CMT1A). Enlentecimiento intermedio menos uniforme a lo largo de los nervios con dispersión más pronunciada	*GJB1*
X2 (302801)	Recesiva ligada al X. Inicio infantil raro, discapacidad intelectual, mujeres afectadas muy levemente	Mixto desmielinizante/axonal	Xp22.2
X3 (302802)	Recesiva ligada al X. ± Espasticidad. Mujeres no afectadas	Mixto desmielinizante/axonal	Xq26
X4 (310490)	Ligada al X (síndrome de Cowchock). Neuropatía grave, mujeres afectadas muy levemente. Casos aislados descritos. Inicio al nacimiento a infancia precoz. Lentamente progresivo. Muchos desarrollan sordera a los 5 años. Se observa habitualmente retraso mental. Atrofia óptica ocasional	Neuropatía axonal. Velocidades de conducción motora: retraso leve (33-56 m/s). Sensitivos muy alterados. EMG: denervación, potencial de unidad motora grande y fasciculaciones	Xq24-26.1
X5 (311070)	Ligada al X. Neuropatía leve a moderada, sordera, atrofia óptica. Alélico con los síndromes de Rosenberg-Chutorian (neuropatía óptico-acústica) y de Arts	Neuropatía axonal: cambios desmielinizantes leves	Xq21.32-q24 *PRPS1*
Formas intermedias de CMT	Los pacientes tienen estudios neurofisiológicos con hallazgos comprendidos entre alteraciones axonales y desmielinizantes	«Valores intermedios» 30-40m/s: más exactos en los nervios medianos motores. Algunas formas tienen estudios de conducción nerviosa normales (DI-CMTB)	
DI-CMTA	Familia italiana		10q24.1-q25.1
DI-CMTB (606482)	Familia americana		*DNM2*
DI-CMTC (608323)			*YARS*
DI-CMTD (607791)	Proteína cero de la mielina		*MPZ*
A: forma autosómica recesiva (608340)	Condiciones solapadas: CMT recesiva con mutaciones *GADP1:* (CMT2K y 4A) familia española y tunecina: descritas formas infantiles graves. También llamada forma autosómica recesiva DI-CMTA CMT con NF-L: (CMT1F y 2E)		Solapamiento: *GJB1* *NF-L* *GDAP1*
OTRAS NHSM Y SÍNDROMES HSM			
NHSM V/paraplejia espástica con NHSM tipo V/ CMT5 (CMT con signos piramidales) (600631)	Herencia variable. Espasticidad en miembros inferiores que produce dificultad en la marcha y de puntillas. Forma autosómica recesiva asociada a retraso mental. Espasticidad marcada en miembros inferiores con poca debilidad, REM aumentados, respuestas plantares extensoras, pie cavo, a menudo amiotrofia distal. Campo en expansión con subformas múltiples, n = 37. No todas asociadas a neuropatía periférica CMT con signos piramidales: parte de NHSM V, aunque descrita sin espasticidad	PANS pequeños/ausentes. Estudios motores de tipo axonal	*SPG3A, SPAST, NIPA1, BSCL2, SPG4, SPG7, SPG20, SPG21, SPG30, PLP1* CMT con signos piramidales: *MFN2*
NHSM VI (alélica CMT2A)	Alteración visual debida a atrofia óptica. Formas dominantes y recesivas. Inicio en la 1.ª década. Debilidad distal, a menudo también afectación proximal. Menor afectación sensitiva. Escoliosis	No hay respuesta o conducción motora cercana a 45 m/s. A menudo los nervios sensitivos no pueden ser estimulados	*MFN2*

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHSM VII	NHSM con retinitis pigmentosa. Aumento de proteínas en el LCR. Generalmente de inicio en el adulto. Entidad rara descrita en pocas familias, principalmente de inicio adulto		
NEURONOPATÍAS HEREDITARIAS MOTORAS DISTALES (NHMD)			
NHMdI (182960)	Autosómica dominante. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia distal	Estudios de conducción nerviosa normales, leve enlentecimiento ocasional. EMG neurógeno	*HSPB1* 7q34-q36
NHMdII (608634)	Autosómica dominante. Inicio adulto, debilidad y atrofia distal		*HSPB8, HSPB3*
NHMdIIjuv (158590)	(Alélica CMT2F, CMT2L)		*HSPB1*
NHMdIII	Autosómica recesiva. Inicio infantil a adulto. Debilidad y atrofia muscular lenta, progresiva, parálisis diafragmática variable		11q13.3
NHMdIV (607088)	Autosómica recesiva. Inicio juvenil. Debilidad y atrofia muscular grave y parálisis diafragmática		11q13
AME distal tipo 3 NHMdV (600794)	(Alélica CMT2D) Autosómica dominante. Predominio en miembros superiores, a veces piramidalismo		*GARS*
NHMd tipo V (síndrome de Silver) (270685)	Autosómica dominante. Debilidad y atrofia prominente en músculos de la mano, espasticidad entre leve y grave de los miembros inferiores		*BSCL2*
NHMdVI (604320)	(Alélica AMERD1) Autosómica recesiva. Forma infantil grave con dificultad respiratoria		*IGHMBP2*
NHMdVIIA (158580)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales		*DCTN1*
NHMdVIIB (607641)	Autosómica dominante. Inicio con parálisis de cuerdas vocales y debilidad facial		2q14
NHMd ligada al X			Xq13-q21
NHMd/ALS4 (602433)	Recesiva ligada al X. Inicio juvenil con debilidad y atrofia distal		*SETX*
NHMd-J (Jerash)	Autosómica dominante. Inicio precoz sintomático en la 2.ª década con signos de vía piramidal		9p21.1-p12
AME congénita distal (600175)	Autosómica recesiva. Inicio desde los 6-10 años con piramidalismo en una familia jordana NHM autosómica dominante distal congénita no progresiva con contracturas		12q23-q24
Neuropatía periférica con agenesia del cuerpo calloso (enfermedad de Charlevoix o síndrome de Andermann) (218000)	Autosómica recesiva. Aumentada en poblaciones francocanadienses. Neuropatía axonal progresiva. Malformaciones del SNC: ausencia/hipoplasia del cuerpo calloso en la mayoría, inicio precoz, retraso del desarrollo, arreflexia, dismorfia. Más tarde aumento de la discapacidad motora, psicosis alucinatoria. Muerte hacia la 3.ª década	EMG: denervación. Neuropatía axonal	*SLC12A6 (KCC3)*
Neuralgia amiotrófica hereditaria (neuropatía del plexo braquial) (162100)	Autosómica dominante. Episodios de parálisis y debilidad muscular iniciada por dolor grave. Inicio desde el nacimiento o infancia tardía, aunque habitualmente en el adulto. Generalmente buena evolución, aunque algunos presentan disfunción residual. Episodios a menudo desencadenados por infecciones, inmunizaciones y estrés. Algunas agrupaciones familiares dismórficas con hipotelorismo	VCNM normales o levemente prolongadas distales al plexo braquial afectado	*SEPT9*
NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVAS Y AUTONÓMICAS			
NHS (NHSA) 1 (162400)	Tipo 1: autosómica dominante. Inicio 2.ª-5.ª década. Predomina la pérdida de la sensibilidad termoalgésica, preservación de la sensibilidad vibratoria, dolor lancinante, afectación motora distal variable	VCNM normales o en el límite bajo, alteración de la velocidad de conducción sensitiva de intensidad variable Tipo 1B: autosómica dominante. Predominantemente neuropatía sensitiva con tos y reflujo gastroesofágico, raramente úlceras. Inicio adulto más frecuente. Audición a menudo normal	*SPTLC1* *RAB7* 3p24-p22
NHS (NHSA) 2(A) (201300)	Autosómica recesiva. Inicio en la lactancia/infancia precoz: primeras dos décadas. Acropatía mutilante. Con frecuencia fracturas no reconocidas. Pérdida sensitiva marcada que afecta a todas las modalidades cutáneas, más marcada distalmente en todas las extremidades. Disfunción autonómica menos marcada. REM ausentes o disminuidos	VCNM normales; PANS ausentes	*WNK1*

(Continúa)

Tabla 631.1 Neuropatías periféricas hereditarias *(cont.)*

ENFERMEDAD (N.° OMIM)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA	GEN O LOCUS
NHS (NHSA) 2B (223900)	Autosómica recesiva. Sensibilidad alterada, se desarrollan úlceras y artropatía en la infancia		*FAM134B*
NHS (NHSA) 3 (síndrome de Riley-Day, disautonomía familiar) (223900)	Autosómica recesiva. Historia de alteración neurológica y de dificultad para alimentarse desde el nacimiento. Fallo habitual en el lagrimeo. REM ausentes o reducidos. Reflejos corneales ausentes, hipotensión postural, labilidad. Indiferencia relativa al dolor, ausencia de papilas fungiformes en la lengua, ausencia de inflamación con histamina intradérmica. Inteligencia normal	Velocidades de conducción motoras discretamente por debajo de los valores control. Conducción sensitiva normal o disminuida	*IKBAP*
NHS (NHSA) 4 (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, ICDA) (256800)	Autosómica recesiva. Inicio desde la lactancia, con frecuencia fiebre alta en las épocas de calor debido a anhidrosis en el tronco. Lesiones indoloras de extremidades y zona oral, a menudo por automutilación. Ausencia de sensibilidad dolorosa, tanto periférica como visceral, incapacidad para distinguir frío y calor. REM preservados. Retraso mental leve. Es común la hiperactividad y labilidad emocional	Estudios de conducción nerviosa normales. Respuestas simpáticas cutáneas ausentes (test de histamina)	*NTRK1*
NHS (NHSA) 5 (608654)	Autosómica recesiva. Inicio en la vida temprana. Trastorno raro. Lesiones indoloras de las extremidades. Ausencia de sensibilidad termoalgésica en las extremidades con preservación de respuestas a estímulos táctiles y mecánicos. Preservación de la fuerza muscular y de los REM. Anhidrosis distal. Fracturas óseas y articulares; artropatía. Inteligencia normal	Estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva normales	*NGFβ*

*El término CMT3 debería reservarse para las neuropatías hereditarias en las que la hipomielinización es la característica dominante. Esto incluiría la neuropatía hipomielinizante congénita, la enfermedad de Déjèrine-Sottas y la neuropatía amielinizante congénita.

AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; CCFDN, catarata congénita, microcórnea, dismorfia facial, retraso mental, neuropatía periférica distal motora; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; DI, dominante intermedio; EMG, electromiografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; NHM, neuropatía hereditaria motora; NHMd, neuropatía hereditaria motora distal; NHS, neuropatía hereditaria sensitiva; NHSA, neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; NHSM, neuropatía hereditaria sensitiva y motora; OMIM, Herencia Mendeliana Humana Online; PAMC, potencial de acción de unidad motora compuesto; PANS, potencial de acción nerviosa sensitivo; PAS, potencial de acción sensitivo; REM, reflejo de estiramiento muscular; VCNM, velocidad de conducción nerviosa motora; VCNS, velocidad de conducción nerviosa sensitiva.

De Wilmshurst JM, Ouvrier R: Hereditary peripheral neuropathies of childhood: an overview for clinicians, *Neuromuscul Disord* 21(11):763-775, 2011.

Tabla 631.2 Polineuropatías con inicio en la infancia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
NEUROPATÍAS AXONALES			
Pies cavos con pie caído	CMT2E	*NEFL*	AD, AR
Atrofia óptica	CMT2A	*MFN2*	AD, AR
	CMT4A	*GDAP1*	AR
	IOSCA	*C10orf2*	AR
	Distrofia neuroaxonal infantil	*PLA2G6*	AR
Oftalmoparesia	Trastornos mitocondriales	*SCO2* *C10orf2* *TK2*	AR
Anomalías esqueléticas	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	*TRPV4*	AD
Artrogriposis	AMEd congénita	*TRPV4*	AD
	AMERD1	*IGHMBP2*	AR
	AME ligada al X	*UBE1*	Ligada al X
	Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1	*EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2*	AR
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
Fracturas congénitas	AME ligada al X	*UBE1*	Ligada al X
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
Paresia de cuerdas vocales	CMT2A	*MFN2*	AD, AR
	CMT2C, SPAME, AMEd congénita	*TRPV4*	AD
	CMT4A	*GDAP1*	AR
	BVVL/enfermedad de Fazio-Londe	*SLC52A3*	AR
Insuficiencia respiratoria infantil temprana	AME1	*SMN1*	AR
	AMERD1	*IGHMBP2*	AR
	AME ligada al X	*UBE1*	Ligada al X
	Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1	*EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2*	AR
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	Polineuropatía motora sensora axonal neonatal AR letal	Desconocido	AR
	Neuropatía axonal congénita con encefalopatía	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR

Tabla 631.2 Polineuropatías con inicio en la infancia *(cont.)*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	FENOTIPO CLÍNICO	GEN	MODO DE HERENCIA
Compromiso motor predominante	AMEd congénita, SPAME	*TRPV4*	AD
	AME1	*SMN1*	AR
	AME ligada al X	*UBE1*	Ligado al X
	Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1	*EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2*	AR
	AME con fracturas congénitas	Desconocido	Desconocido, presumiblemente AR
	Trastornos mitocondriales	*SCO2, TK2*	AR
Hepatopatía del cabello rizado	Neuropatía axonal gigante	*GAN*	AR
	Trastornos mitocondriales	*DGUOK C10orf2*	AR
	Déficit de MTP/LCHAD	*HADHA/HADHB*	AR
Miocardiopatía	Trastornos mitocondriales	*SCO2*	AR
		TK2	AR
		DGUOK	AR
	Déficit MTP/LCHAD	*HADHA/HADHB*	AR
Afectación de SNC	Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1	*EXOSC3, VRK1, TSEN54, RARS2*	AR
	Neuropatía axonal gigante	*GAN*	AR
	Distrofia infantil neuroaxonal	*PLA2G6*	AR
	NHSM/ACC	*KCC3*	AR
	IOSCA	*C10orf2*	AR
	CMTX1	*GJB1*	Ligado al X
	Trastornos mitocondriales	*SCO2*	AR
		TK2	AR
		DGUOK	AR
	Adrenoleucodistrofia	*ABCD1*	Ligado al X
Regresión del desarrollo	Adrenoleucodistrofia	*ABCD1*	Ligado al X
Disautonomía, ulceración cutánea crónica	HSAN III (Síndrome de Riley-Day)	*IKBKAP*	AR
NEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES			
Ataxia sensorial aguda, dificultades para caminar en un niño previamente sano	SGB		
Debilidad lentamente progresiva, ataxia en un niño que anteriormente estaba bien; sensible a los esteroides	CIDP		
Regresión del desarrollo	MLD	*ARSA*	AR
	Enfermedad de Krabbe	*GALC*	AR
Bebé irritable, rígido y llorando; fiebres ocasionales inexplicables	Enfermedad de Krabbe	*GALC*	AR
Pies cavos caídos, marcada dificultad para la marcha	CMT1A	*PMP22* mutaciones puntuales o duplicación	De novo (AD), AR
	CMT1B	*MPZ*	De novo (AD)
	CMT1F	*NEFL*	AD, AR
	CMT4C	*SH3TC2*	AR
	CMT4E	*EGR2*	AR, AD
	CMT4F	*PRX*	AR
	CMT4H	*FGD4*	AR
Insuficiencia respiratoria precoz	CMT1A	*PMP22* mutaciones puntuales o duplicación	De novo (AD), AR
	CMT1B	*MPZ*	De novo (AD)
	CMT4C	*SH3TC2*	AR
	CMT4E	*EGR2*	AR, AD
Escoliosis grave que requiere cirugía en la infancia	CMT1B	*MPZ*	De novo (AD)
	CMT4C	*SH3TC2*	AR
Debilidad facial	CMT4B1	*MTMR2*	AR
	CMT4B2	*SBF2*	AR
	CMT4C	*SH3TC2*	AR
Hipoacusia neurosensorial	CMT1A	*PMP22* mutaciones puntuales o duplicación	De novo (AD), AR
	CMT4C	*SH3TC2*	AR
	CMT4F	*PRX*	AR
Nistagmo congénito	CMT1B	*MPZ*	De novo (AD)
	CMT4C	*SH3TC2*	AR

AD, autosómica dominante; AME, atrofia muscular espinal; AMEd, atrofia muscular espinal distal; AR, autosómica recesiva; BVVL, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; HMSN/ACC, neuropatía hereditaria motora y sensorial con agenesia del cuerpo calloso; HSAN, neuropatía hereditaria sensorial y autonómica; IOSCA, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; MLD, leucodistrofia metacromática; MTP/LCHAD, proteína trifuncional mitocondrial/deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; PDIC, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SGB, síndrome de Guillain-Barré; AMERD, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria tipo 1; SNC, sistema nervioso central; SPAME, atrofia muscular espinal escapuloperoneal.

De Konersman C: Hypotonia, weakness, and stroke. En Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al (eds): *Nelson symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 29.19.

Tabla 631.3 Neuropatías infantiles desmielinizantes que afectan al SNC

	HERENCIA	GEN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
ASOCIADAS CON HIPOMIELINIZACIÓN DEL SNC			
Hipomielinización con cataratas congénitas (HCC)	AR	*DRCTNNBIA*	Cataratas congénitas, signos piramidales, signos cerebelosos, discapacidad intelectual
Neuropatía desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung (PCWH)	AD	*SOX10*	Síndrome de Waardenburg, enfermedad de Hirschsprung, espasticidad, ataxia, disautonomía, discapacidad intelectual
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	Ligada al X	*PLP1**	Nistagmo, ataxia, espasticidad, trastorno del movimiento, discapacidad intelectual
Enfermedad similar a Pelizaeus-Merzbacher	AR	*GJA12*	Nistagmo, ataxia, retraso en el desarrollo
Síndrome de Cockayne	AR	*ERCC6, ERCC8*	Fallo de medro, fotosensibilidad, retinopatía, deterioro neurológico progresivo
ASOCIADAS CON ALTERACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA DEL SNC			
Leucodistrofia metacromática	AR	*ARSA*	Regresión psicomotora, espasticidad, convulsiones
Enfermedad de Krabbe	AR	*GALC*	Irritabilidad extrema, espasticidad, regresión psicomotora
Enfermedad Niemann-Pick tipo C†	AR	*NPC1, NPC2*	Hepatomegalia, parálisis de la mirada vertical, ataxia progresiva, distonía, cataplejía
Distrofia muscular congénita con déficit de merosina	AR	*LAMA2*	Debilidad proximal, creatina cinasa elevada, distrofia muscular
Neuropatía Navajo	AR	*MPV17*	Enfermedad hepática, cicatrización corneal, acidosis metabólica recurrente, infecciones recurrentes, fallo de medro
ASOCIADAS CON OTROS TRASTORNOS DEL SNC			
Trastornos congénitos de la glicosilación	AR	*Múltiples genes*	Características clínicas variables
Cataratas congénitas, dismorfismo facial y neuropatía (CCFDN)	AR	*CTDP1*	Cataratas congénitas, microrretina, discapacidad intelectual, dismorfismo facial, baja estatura, hipogonadismo
Síndromes de deleción de ADNmt hepatocerebral relacionados con POLG	AR	*POLG1*	Encefalopatía, convulsiones refractarias, disfunción hepática
Síndrome de Leigh	AR, ligado al X, mitocondrial	*Múltiples genes*	Regresión psicomotora, signos del tronco encefálico y ganglios basales, niveles elevados de lactato

*Neuropatía periférica asociada con mutaciones nulas PLP1 solamente.
†La neuropatía periférica rara vez se ve en el tipo de enfermedad de Niemann-Pick.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.
De Yiu EM, Ryan MM: Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies, *J Peripher Nerve Syst* 17:32-52, 2012, Table 4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos hasta el final de la infancia o el inicio de la adolescencia, pero en ocasiones los niños pequeños muestran dificultades en la marcha incluso desde el segundo año de edad. Los nervios perineales y tibiales son los que se ven afectados antes y con mayor gravedad. Los niños con este trastorno suelen describirse como torpes, se caen mucho o tropiezan con sus propios pies. La aplicación de la Cumberland Ankle Instability Tool for Youth es una forma de documentar y seguir objetivamente esta manifestación. El inicio de los síntomas puede demorarse hasta después de la quinta década.

Los músculos del compartimento anterior de las piernas se atrofian, y estas adquieren un aspecto típico en pata de cigüeña. La atrofia muscular se acompaña de debilidad muscular progresiva a la dorsiflexión del pie y finalmente pie caído. El proceso es bilateral, pero puede ser ligeramente asimétrico. Invariablemente se producirán pies cavos debido a la denervación de los músculos intrínsecos del pie, lo que desestabiliza más la marcha. La atrofia de los músculos de los antebrazos y las manos no suele ser tan grave como la de las extremidades inferiores, pero, en los casos avanzados, las contracturas de las muñecas y los dedos producen una mano en garra. La debilidad muscular proximal es una manifestación tardía y suele ser leve. Los músculos axiales no se ven afectados.

La enfermedad es lentamente progresiva durante toda la vida, pero, en ocasiones, los pacientes muestran un deterioro acelerado de las funciones en unos pocos años. La mayoría de los pacientes no pierden la marcha y tienen una esperanza de vida normal, aunque necesitan aparatos ortésicos para estabilizar los tobillos.

La afectación sensitiva se produce fundamentalmente en las grandes fibras nerviosas mielínicas que transportan la información propioceptiva y la sensibilidad vibratoria, pero el umbral para el dolor y la temperatura también aumenta. Algunos niños refieren pinchazos o quemazón en los pies, pero no suelen referir dolor. Como hay disminución de masa muscular, los nervios son más vulnerables a los traumatismos o la compresión. Las manifestaciones autonómicas pueden expresarse en forma de deterioro del control vasomotor con manchas o palidez en la piel de los pies, y los pies excesivamente fríos.

En muchos casos, los nervios se pueden palpar debido a su aumento de tamaño. Se pierden los reflejos de estiramiento muscular a nivel distal. Los nervios craneales no se ven afectados. El control esfinteriano se mantiene. La neuropatía autonómica no afecta al corazón, al tracto gastrointestinal ni a la vejiga. La inteligencia es normal. Una mutación puntual del gen *PMP22* origina una hipoacusia neurosensorial progresiva asociada, que generalmente es de inicio más tardío que la neuropatía periférica.

El **síndrome de Davidenkow** es una variante de la NHSM tipo I con una distribución escapuloperoneal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están muy reducidas, en ocasiones hasta un 20% del tiempo de conducción normal. En los casos nuevos sin antecedentes familiares deben llevarse a cabo una exploración y estudios de conducción nerviosa en los dos padres.

La electromiografía (EMG) y la biopsia muscular no suelen ser necesarias para el diagnóstico, pero ambas muestran signos de denervación y reinervación. La CK sérica es normal. Las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar elevadas, pero sin presencia de células.

La biopsia del nervio sural es diagnóstica. Se observa una disminución del número de fibras mielínicas de tamaño grande y medio, aumento del colágeno y unas **formaciones típicas en bulbo de cebolla** constituidas por el citoplasma de las células de Schwann que proliferan alrededor de los axones. Este hallazgo patológico se denomina **neuropatía hipertrófica intersticial.** También se producen una extensa desmielinización y remielinización segmentaria. El diagnóstico genético molecular definitivo puede realizarse en sangre.

TRATAMIENTO

Es fundamental estabilizar los tobillos. En fases precoces se puede conseguir con unas botas rígidas que se extienden hasta la parte media de la pantorrilla, y son de especial utilidad cuando el paciente tiene que caminar sobre superficies inestables como hielo, nieve o piedras. A medida que los dorsiflexores del pie se debilitan más se pueden utilizar ortesis plásticas ligeras que se extienden por debajo del pie y alrededor del dorso del tobillo. Se llevan por dentro de los calcetines y no son visibles, por lo que son más estéticas para el paciente. Cuando el pie queda completamente caído, pueden requerirse ortesis externas hasta la pierna. La artrodesis del tobillo puede ser necesaria en algunos casos.

Hay que proteger las piernas de los traumatismos. En los casos avanzados puede prevenirse la neuropatía compresiva durante el sueño colocando almohadas blandas debajo o entre la parte inferior de las piernas. Las parestesias urentes en los pies no son frecuentes, pero a menudo pueden controlarse con fenitoína, carbamazepina o gabapentina. El ejercicio de resistencia progresivo para la dorsiflexión del pie puede atenuar la progresión de la debilidad.

La **neuropatía autonómica sensorial hereditaria 1** se ha tratado, en estudios preliminares, con L-serina oral, con mejoras bioquímicas (disminución de metabolitos tóxicos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.2 Atrofia muscular peroneal (tipo axonal)

Harvey B. Sarnat

La atrofia muscular peroneal es una enfermedad clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero su progresión es más lenta y la discapacidad es menor. El EMG muestra signos de denervación muscular. La biopsia del nervio sural revela una degeneración axonal en lugar de desmielinización y de los ovillos de las prolongaciones de las células de Schwann típicos del tipo I. El locus se encuentra en el cromosoma 1 en la posición 1p35-p36; es una enfermedad diferente de la NHSM tipo I, aunque ambas se transmiten con carácter autosómico dominante. Hay una forma de neuropatía axonal motora de transmisión autosómica recesiva que puede imitar en gran medida a una atrofia muscular espinal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.3 Neuropatía hipomielinizante congénita y enfermedad de Déjèrine-Sottas (NHSM tipo III)

Harvey B. Sarnat

La enfermedad de Déjèrine-Sottas es una neuropatía hipertrófica intersticial, de transmisión autosómica dominante, clínicamente similar a la NHSM tipo I, pero más grave. Los síntomas se desarrollan en el periodo de lactante y progresan rápidamente, con hipotonía y dificultades respiratorias y de alimentación. Son frecuentes las anomalías pupilares, como la ausencia de reacción a la luz y *pupila de Argyll Robertson*. La cifoescoliosis y los pies cavos complican cerca del 35% de los casos. Los nervios aumentan de tamaño y se hacen palpables a una edad precoz. La enfermedad de Déjèrine-Sottas es una variante más lentamente progresiva, con un inicio generalmente antes de los 5 años.

También se conoce una forma autosómica recesiva de neuropatía hipomielinizante congénita y puede ser causada por varias mutaciones genéticas, incluidos *MTMR2, PMP22, EGR2* y *MPZ*. Una mutación secundaria en el gen *EGR2* puede intensificar la manifestación clínica de la enfermedad de Déjèrine. Los hallazgos clínicos más significativos son la hipotonía y el retraso del desarrollo en la lactancia. Muchos pacientes presentan una insensibilidad congénita al dolor. La afectación de los nervios craneales es inconstante, y la dificultad respiratoria y la disfagia son complicaciones raras. Los reflejos de estiramiento muscular están abolidos. Al menos la mitad de los casos pueden presentar **artrogriposis** al nacer.

Las formaciones en bulbo de cebolla observadas en las piezas de biopsia del nervio sural son más pronunciadas. También se observa hipomielinización. En la forma recesiva, la hipomielinización puede no estar acompañada de hipertrofia intersticial en todos los casos.

El locus genético en 17p11.2 es idéntico al de la NHSM tipo I o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Las mutaciones monoalélicas de *MPZ* (proteína cero de la mielina), *PMP22* o *EGR2* (respuesta 2 de crecimiento temprano) son las causas genéticas más frecuentes. Las diferencias clínicas y anatomopatológicas pueden ser variantes fenotípicas de la misma enfermedad, al igual que las distrofias musculares de Duchenne y de Becker. Se ha documentado de forma incompleta una forma autosómica recesiva de la enfermedad de Déjèrine-Sottas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.4 Síndrome de Roussy-Lévy

Harvey B. Sarnat

El síndrome de Roussy-Lévy se define como una combinación de una NHSM tipo I y alteraciones cerebelosas que recuerdan a la ataxia de Friedreich, pero no se asocia a miocardiopatía.

631.5 Enfermedad de Refsum (NHSM tipo IV) y enfermedad de Refsum infantil

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.2.

La enfermedad de Refsum es un proceso autosómico recesivo poco frecuente debido a un bloqueo enzimático de la β-oxidación del ácido fitánico en ácido pristánico. El ácido fitánico es un ácido graso de cadena ramificada que deriva principalmente de fuentes dietéticas: espinacas, nueces y café. Los niveles de ácido fitánico están muy elevados en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. Los ácidos grasos fitánicos y de cadena muy larga pueden ser lipotóxicos al afectar la función mitocondrial en los sistemas nerviosos central y periférico. El LCR muestra una disociación albuminocitológica con una concentración de proteínas de 100-600 mg/dl. En estudios de ligamiento genético se han identificado dos loci diferentes, el 10p13 y el 6q22-q24, que producen las mutaciones genéticas *PHYH* y *PEX7*, respectivamente. La forma infantil también puede ser producida por los genes *PEX1, PEX2* o *PEX26*, los cuales producen diferencias tanto clínicas como bioquímicas de la forma clásica e incluyen una dismorfia facial leve, retitinis pigmentosa, hipoacusia neurosensorial, hipercolesterolemia, hepatomegalia y fallo en el crecimiento. La acumulación de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum infantil es secundaria a una trastorno peroxisomal, de ahí que la enfermedad de Refsum autosómica recesiva sea realmente una enfermedad distinta.

El comienzo clínico de la forma clásica de enfermedad de Refsum suele producirse entre los 4 y los 7 años de edad, con una neuropatía motora y sensitiva intermitente. También se desarrolla en grados diversos ataxia, hipoacusia neurosensorial progresiva, retinitis pigmentosa con pérdida de visión nocturna, ictiosis y disfunción hepática. La mayoría de los pacientes presentan malformaciones esqueléticas y afectación cardiaca, miocardiopatía y defectos de conducción, desde el nacimiento. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva están retrasadas. La biopsia del nervio sural muestra una pérdida de axones mielinizados. El tratamiento consiste en una terapia dietética y plasmaféresis periódica. Con un tratamiento adecuado, la expectativa de vida de estos pacientes puede ser normal. La pérdida de audición debido a la afectación del nervio acústico a veces puede mejorarse con un implante coclear.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.6 Enfermedad de Fabry

Harvey B. Sarnat

Véase también el capítulo 104.4.

La enfermedad de Fabry es un trastorno poco habitual, de herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un almacenamiento de ceramida trihexosido debido a la deficiencia de la enzima ceramida trihexosidasa, que separa la galactosa terminal de la ceramida

trihexosido (ceramida-glucosa-galactosa-galactosa); esto produce una acumulación tisular de esta ceramida trihexosido lipídica en las neuronas del SNC, las células de Schwann y las células perineurales, las células ganglionares del plexo mientérico, la piel, los riñones, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células musculares lisas, el corazón, las glándulas sudoríparas, la córnea y la médula ósea. Se debe a una mutación de cambio de sentido disruptiva de la estructura cristalográfica de la α-galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas comienzan al final de la infancia o en la adolescencia, con episodios recurrentes de dolor urente y parestesias en los pies y en la parte inferior de las piernas. Estos episodios son tan intensos que los pacientes son incapaces de caminar; con frecuencia son precipitados por la fiebre o por la actividad física. No se observan deficiencias objetivas sensitivas ni motoras en la exploración neurológica, y los reflejos de estiramiento muscular son normales. La afectación del sistema nervioso autonómico es casi universal y puede causar alteraciones del ritmo cardiaco, moteado cutáneo y alteraciones peristálticas gastrointestinales, pero la expresión autónoma es variable entre los pacientes. La afectación cardiaca no se limita a anomalías autonómicas de arritmias y defectos de conducción, sino que también puede incluir hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y miopatía infiltrativa valvular. Se observan lesiones cutáneas características en la región perineal, el escroto, las nalgas y la zona periumbilical en forma de telangiectasias planas o elevadas rojo-negruzcas que se conocen como **angioqueratomas *corporis diffusum*.** Puede existir hipohidrosis. Las opacidades corneales, las cataratas y la necrosis de la cabeza femoral son características inconstantes. Se puede observar tortuosidad de los vasos retinianos y de las arterias vertebral y basilar. La enfermedad es progresiva. La hipertensión y la insuficiencia renal generalmente no aparecen hasta el inicio de la vida adulta. Se producen accidentes cerebrovasculares recurrentes por afectación de la pared vascular. La muerte se produce generalmente en la quinta década debido a infarto cerebral o insuficiencia renal; a pesar de que tiene una elevada morbilidad en la infancia, no suele haber un fallo orgánico importante. Las mujeres heterocigotas portadoras suelen estar asintomáticas o menos gravemente afectadas que los varones sintomáticos; se puede observar opacidad corneal en el 70-80% de los casos, pero es raro que haya cataratas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva es normal o está ligeramente retrasada. Las fibras mielínicas gruesas no están afectadas. Las proteínas en el LCR son normales. Aparece proteinuria en fases precoces de la enfermedad. Una prueba electroquímica de conductancia de la piel es anormal en la mayoría de los pacientes con Fabry, como indicación de afectación del nervio sensorial pequeño y del nervio autónomo. La evaluación cardiaca debe incluir ECG, ecocardiografía y evaluación de la arteria coronaria en casos seleccionados.

A menudo se observan calcificaciones en el pulvinar del tálamo, demostradas mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética RM, y estos son hallazgos de imagen específicos; se cree que están causados por hiperperfusión cerebral. Por el contrario, la tomografía de positrones muestra una velocidad del flujo cerebral reducida y una autorregulación alterada debido al almacenamiento de glucoesfingolípidos en las células endoteliales vasculares.

Las características anatomopatológicas se suelen detectar primero en la biopsia de piel o de nervio sural. La microscopia electrónica muestra glucoesfingolípidos cristalinos en forma de *cuerpos de cebra* en los lisosomas de las células endoteliales, en los miocitos lisos de las arteriolas y en las células de Schwann. Los nervios muestran una pérdida selectiva de fibras mielínicas de pequeño calibre, mientras que los axones de calibre medio y grande están relativamente respetados, lo que contrasta con la mayoría de las neuropatías axonales, en las que están más afectadas las fibras mielínicas gruesas.

Se puede determinar la actividad enzimática de la α-galactosidasa A en leucocitos sanguíneos, fibroblastos cutáneos, y en otros tejidos. Esta prueba puede permitir la detección del estado de portador en las mujeres asintomáticas y para las mujeres, se prefiere la secuenciación genética.

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 104.4 para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, incluida la sustitución enzimática.

El abordaje terapéutico de las neuropatías dolorosas abarca el tratamiento específico de la enfermedad y el tratamiento sintomático del dolor neuropático independientemente de la etiología. El dolor puede ser quemante o asociarse con parestesias, hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) o alodinia (respuesta provocada por un estímulo no doloroso; v. cap. 76). El dolor neuropático puede tratarse con éxito con antidepresivos tricíclicos; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son menos eficaces. Los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina), así como los agentes analgésicos narcóticos y no narcóticos, también son efectivos. La terapia de sustitución enzimática ha mejorado a corto y largo plazo el pronóstico de la neuropatía clínica y también revierte el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.7 Neuropatía axonal gigante

Diana X. Bharucha-Goebel

La neuropatía axonal gigante es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, con manifestaciones en la infancia temprana. Es una neuropatía periférica mixta, progresiva, con degeneración de la sustancia blanca central, similar a la de las leucodistrofias. La ataxia y el nistagmo van acompañados de signos de neuropatía periférica progresiva. La mayoría de los niños afectados tienen el cabello encrespado o rizado, con una variación microscópica en el diámetro y la torsión del tallo del pelo, como en la enfermedad de Menkes, por lo que el examen microscópico del cabello puede ser una herramienta diagnóstica útil cuando se sospecha esta enfermedad. El engrosamiento axonal focal se observa tanto en el sistema nervioso periférico como en el SNC, pero la vaina de mielina está intacta. La enfermedad consiste en una proliferación generalizada de los filamentos intermedios, incluidos los neurofilamentos de los axones, los filamentos gliales (es decir, las fibras de Rosenthal) del cerebro, la citoqueratina del pelo y la vimentina de las células de Schwann y los fibroblastos.

Puede haber mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, mutaciones en posiciones de splicing o deleciones en el gen *GAN,* con heterogeneidad alélica en 16q24. Estas mutaciones originan una disminución en la síntesis de la proteína gigaxonina, un componente de la superfamilia BTB/kelch del citoesqueleto, fundamental para la unión de las proteínas intermedias y la membrana celular. La RM cerebral muestra alteraciones de sustancia blanca similares a las de las leucodistrofias (fig. 631.1A y B), y la espectroscopia por resonancia magnética muestra elevación de los cocientes de colina:creatina y de minoinositol:creatina, con un descenso en el cociente de *N*-acetil aspartato:creatina, lo que indica desmielinización y proliferación glial tanto como axonal. La gigaxonina se expresa en una amplia variedad de tipos celulares de neuronas y se localiza en el aparato de Golgi y en el retículo endoplásmico. Se han demostrado mutaciones en *GAN* en líneas celulares humanas de células neoplásicas y también en una variedad de tumores.

El diagnóstico se sospecha clínicamente cuando existe un inicio en edad infantil de marcha atáxica, hallazgos de neuropatía y pelo encrespado o rizado (v. fig. 631.1C) y se confirma genéticamente con una prueba genética para el gen *GAN.* Los hallazgos patológicos de los axones agrandados o inflamados en la biopsia del nervio periférico son característicos. Clínicamente, el inicio de los síntomas ocurre dentro de los primeros 5 años de vida, y hay ataxia progresiva y debilidad. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes también desarrollan disfagia, disartria, neuropatía óptica, insuficiencia respiratoria, escoliosis (v. fig. 631.1E), y algunos en etapas posteriores desarrollarán convulsiones. En una mutación de *BAG3*, uno de los diversos genes asociados a la miopatía miofibrilar (v. cap. 626.5), también se pueden observar axones gigantes histológicamente, pero clínicamente se distingue de la neuropatía axonal gigante causada por mutaciones en el gen GAN.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.8 Neuropatía tomaculosa hipermielinizante; neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión

Harvey B. Sarnat

Esta neuropatía hereditaria se caracteriza por una hiperproducción redundante de mielina alrededor de los axones de forma segmentaria irregular, de modo que se forman protuberancias tomaculosas (en forma de salchicha) en las fibras mielínicas aisladas. Otras secciones del mismo nervio pueden mostrar disminución de mielina. Tales nervios son muy propensos a la parálisis por presión, y los síntomas suelen iniciarse en la adolescencia; los pacientes

presentan mononeuropatías recurrentes o intermitentes secundarias a traumatismos leves, o neuropatías por atrapamiento, como síndrome del túnel del carpo, parálisis peroneal e incluso calambre del escribiente. La expresión de fenotipo es variable. Se transmite como rasgo autosómico dominante y el defecto se ha identificado en los loci 17p11.2 y 17p12, con deleción de exones del gen *PMP22* (en algunos pacientes solo microdeleciones). Duplicaciones del mismo locus 17p12 originan una enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A por mutación del gen de la proteína cero de la mielina *(MPZ)*. La biopsia del nervio sural es diagnóstica, pero deben realizarse preparaciones especiales de fibra aislada para mostrar de manera más específica las anomalías de la mielina. Una biopsia de piel o de conjuntiva también permite establecer el diagnóstico. Los estudios neurofisiológicos de la conducción del nervio periférico son anormales pero inespecíficos. Los estudios genéticos son definitivos.

El tratamiento es de mantenimiento, evitando traumatismos y la compresión prolongada del nervio mediante determinadas posturas al sentarse o recostarse. La liberación quirúrgica del nervio atrapado está indicada en alguna ocasión, particularmente del nervio cubital.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

631.9 Leucodistrofias

Harvey B. Sarnat

Varias enfermedades degenerativas hereditarias de la sustancia blanca del SNC también causan neuropatía periférica. Las más importantes son la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia (v. caps. 104 y 617). En el cerebro producen una desmielinización progresiva pero selectiva, que afecta la materia blanca profunda del centro semioval con una disminución relativa de fibras U alrededor de cada circunvolución. Los trastornos metabólicos adicionales asociados con la neuropatía periférica se observan en la tabla 631.4.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

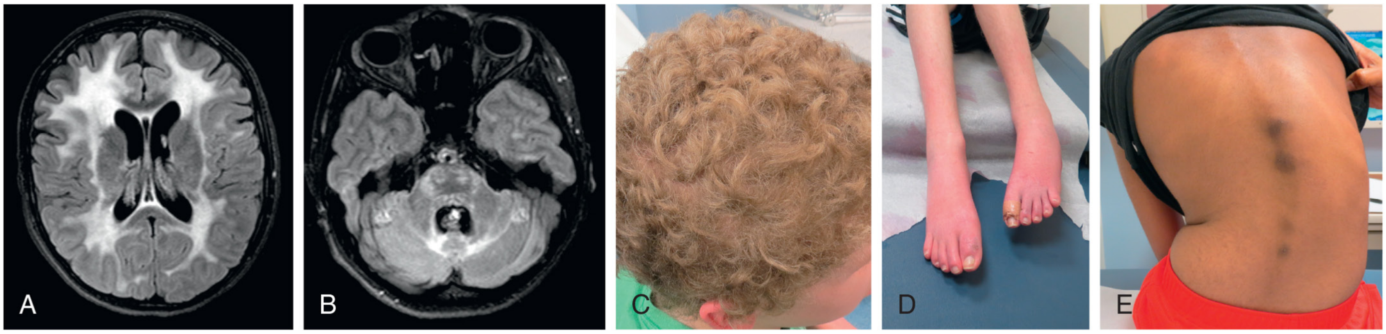

Fig. 631.1 Neuropatía axonal gigante. A y B, Anomalías de la sustancia blanca en las secuencias T2/FLAIR observadas difusamente e incluyendo el tronco encefálico y el cerebelo en un paciente con GAN más avanzado. También hay una leve dilatación ex vacuo de los ventrículos, debida a la atrofia progresiva. **C,** Cabello rizado típico en GAN (es decir, cabello rizado seco y apretado), a menudo evidente en pacientes desde el nacimiento o la primera infancia. **D,** Los pacientes con GAN desarrollan atrofia y contracturas distales y pueden tener eritema de pedal. **E,** Los niños con GAN a menudo desarrollan escoliosis entre los 8 y 10 años de edad.

Tabla 631.4 Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
1. **Lisosomal**					
Mucopolisacaridosis	Hurler	Dermatán/heparán sulfato	Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento
	Hunter	Dermatán/heparán sulfato	Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento
	Sanfilippo A-D	Heparán sulfato	Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento
Esfingolipidosis	Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramida	Infantil a adulto	NCV <10 en las de inicio precoz	Inclusiones en las células de Schwann y desmielinización segmentaria
	Enfermedad de Fabry	Trihexosilceramida	Adolescencia	NCV anormales de función de fibra pequeña <10	Inclusiones laminares (células perineurales) y pérdida axonal
	Leucodistrofia metacromática	Sulfatida	Infancia tardía > adolescencia		Célula de Schwann ↑ sulfatida y desmielinización segmentaria
Glicoproteinosis	Fucosidosis	Oligosacáridos	Infantil	Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Neuropatía por atrapamiento
	Manosidosis α y β	Oligosacáridos	Infantil a adolescencia	Desaceleración en los sitios de atrapamiento	Inclusión axonal por vacuolas de células de Schwann e inclusiones axonales
	Sialidosis I y II	Oligosacáridos	I = juvenil II = infantil	II = Retraso en los sitios de atrapamiento; axonopatía marcada	Esferoides axonales
	Enfermedad de Schindler	Oligosacáridos	Infantil		

(Continúa)

Tabla 631.4 Trastornos metabólicos hereditarios asociados con neuropatías *(cont.)*

CATEGORÍA	ENFERMEDAD	MATERIAL ALMACENADO	EDAD DE INICIO	CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS NEUROPÁTICAS
2. **Peroxisomal**	Adrenomieloneuropatía Enfermedad de Refsum Hiperoxaluria	VLCFA Ácido fitánico Oxalato de calcio	Variable: infancia a adulto Infancia/ adolescencia <5 años	Axonal o desmielinizante NCV lentos Axonal o desmielinizante	Inclusiones de células de Schwann y desmielinización segmentaria Inclusiones de células de Schwann, bulbos de cebolla y desmielinización segmentaria Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
3. **Trastornos de los lípidos**	Xantomatosis cerebrotendinosa Enfermedad de Tánger Abetalipoproteinemia	Colestanol Ésteres de colesterol	Infancia tardía/ adolescencia Infancia/adolescencia Al nacer, pero la neuropatía se desarrolla en la infancia	Síntomas clínicos leves; NCV lentos Neuropatía sensorial; NCV lentos Neuropatía sensorial; CV sensoriales prolongados	Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Pérdida axonal y vacuolas en células de Schwann Degeneración axonal y desmielinización segmentaria
4. **Mitocondrial**	LCHAD Leigh NARP	Aciduria 3-hidroxi-dicarboxílica Lactato/piruvato Lactato/piruvato	Infancia temprana Infancia temprana/ infancia Generalmente en la adolescencia	Axonal o desmielinizante NCV lentos Neuropatía desmielinizante sensorial	Pérdida axonal y desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria Desmielinización segmentaria
5. **Otros**	Porfiria aguda intermitente	δ = ácido aminolevulínico	Generalmente después de la pubertad	Puede ser una cuadro clínico axonal motor puro	Degeneración axonal y desmielinización segmentaria

LCHAD, deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; NCV, velocidad de conducción del nervio; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga.

De Brennan KM, Shy ME: Genetic peripheral neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology,* 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 141-5.

Capítulo 632
Neuropatías tóxicas

Harvey B. Sarnat

Muchas sustancias químicas (organofosforados), toxinas y fármacos pueden producir una neuropatía periférica (tabla 632.1). Los **metales pesados** son neurotoxinas bien conocidas. La intoxicación por plomo, especialmente cuando es crónica, causa principalmente una neuropatía que afecta de forma selectiva a los grandes nervios, como los nervios peroneo, radial o mediano, un trastorno conocido como mononeuritis múltiple (v. cap. 739). El arsénico produce parestesias urentes dolorosas y polineuropatía motora. La exposición a sustancias químicas industriales y agrícolas es una causa menos frecuente de neuropatía tóxica en niños que en adultos, pero los insecticidas son neurotóxicos tanto para los insectos como para los seres humanos y, si se utilizan pulverizadores en espacios cerrados, pueden ser inhalados e inducir letargo, vómitos, crisis y neuropatía, sobre todo si la exposición es prolongada o recurrente. Los niños y adolescentes que trabajan en países en vías de desarrollo también pueden tener riesgo. El litio se usa ampliamente en baterías, así como en medicamentos para el tratamiento de la psicosis y otras afecciones psiquiátricas, pero puede ser neurotóxico, especialmente de forma acumulativa con el tiempo. La **intoxicación por pez globo,** que es posible incluso cuando se ha cocinado el pescado, puede producir un cuadro que remeda al síndrome de Guillain-Barré. El abuso de etanol puede ser neurotóxico y afecta particularmente a los nervios ópticos, aunque la neuritis óptica no es una neuropatía periférica.

La causa más frecuente de neuropatías tóxicas en niños es por **fármacos prescritos,** aunque las drogas de abuso e incluso algunos productos legales de venta libre también pueden ser neurotóxicas. Los fármacos antimetabolitos e inmunosupresores, como la vincristina, el cisplatino y el paclitaxel, producen polineuropatías, como complicación de la quimioterapia antineoplásica para neoplasias, y trastornos inmunológicos, como la artritis juvenil idiopática. Esta causa iatrogénica suele ser una degeneración axonal más que una desmielinización primaria, al contrario que las neuropatías autoinmunes. La ingesta excesiva de *megavitaminas* puede ser neurotóxica. Los compuestos de zinc se venden ampliamente sin receta como suplementos dietéticos y se proponen para el tratamiento de una gran variedad de trastornos, tanto neurológicos (p.ej., hiposmia) como inmunológicos, y para diversos sistemas de órganos viscerales; la mayoría de los argumentos no se sustentan en pruebas basadas en la evidencia. Los iones de zinc son esenciales para la conservación de las membranas postsinápticas y las mitocondrias. La ingesta crónica excesiva de zinc es acumulativa y se vuelve tóxica al afectar la actividad sináptica y las enzimas mitocondriales de la cadena respiratoria, especialmente las enzimas del complejo I, lo que produce una polineuropatía, miopatía y encefalopatía. La disfunción mitocondrial también es una base frecuente de neuropatía en muchos otros tóxicos.

La uremia crónica se asocia a neuropatía y miopatía tóxicas. La neuropatía está causada por la elevada concentración de hormona paratiroidea circulante (v. cap. 628). Al descender los niveles séricos de hormona paratiroidea se produce la mejoría clínica y la normalización de la velocidad de conducción nerviosa. El daño axonal del nervio periférico, sobre todo de las fibras pequeñas, puede ser secundario a pérdida o disfunción mitocondrial en las neuropatías tóxicas. Los complejos de lípidos anómalos, generados en las células de Schwann por una respiración mitocondrial defectuosa, son capaces de dañar o de destruir los axones vecinos, una neuropatía tóxica mitocondrial secundaria. Las proteínas pequeñas de shock térmico pueden contribuir a una neuropatía tóxica.

Las **neurotoxinas biológicas** asociadas a la difteria, la enfermedad de Lyme, el virus del Nilo Occidental, la lepra, el virus herpes (parálisis de Bell) y la rabia también pueden producir debilidad o parálisis por afectación del nervio periférico o por afectación de la neurona del asta anterior. Las

Tabla 632.1 Neuropatías tóxicas y metabólicas

METALES	OCUPACIONAL/INDUSTRIAL
Arsénico (insecticida, herbicida) Litio (baterías) Mercurio (metálico, vaporizado) Oro Plomo (pintura, baterías, cerámica) Talio (raticidas) Zinc (ingesta crónica excesiva)	Acrilamida (solución, precipitado) Bifenilos policlorinados Cianuro Diclorofenoxiacetato Dimetilaminopropionitrilo Disulfuro de carbono (disolvente) Hexacarbonos (pegamentos, disolventes) Organofosforados (insecticidas, aditivos del petróleo) Óxido de etileno (gas de esterilización) Tetraclorobifenilos Tricloroetileno
FÁRMACOS	**TRASTORNOS METABÓLICOS**
Amiodarona Cisplatino Cloranfenicol Cloroquina Colchicina Dapsona Estatinas Estilbamidina Etambutol Etanol Fenitoína Fluoroquinolonas Hidralazina Isoniazida Metronidazol Nitrofurantoína Nucleósidos (agentes antirretrovirales dideoxicitidina [ddC], didanosina [ddI], d4T, otros) Oro Óxido nitroso Penicilamina Pentamidina Piridoxina (exceso) Suramina Tacrolimús Talidomida Taxanos (paclitaxel, docetaxel) Triptófano (síndrome de eosinofilia-mialgia) Vincristina	Enfermedad de Fabry Enfermedad de Krabbe Enfermedad de Tangier Leucodistrofias Porfiria Tirosinemia Uremia **NEUROPATÍAS BIOLÓGICAS E INFECCIOSAS** Difteria Enfermedad de Lyme Enfermedad del suero Herpesvirus Lepra Rabia VIH Virus del Nilo Occidental Virus Zika

infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humada (VIH) también producen neuropatía y esta infección es particularmente prevalente en niños de varios países africanos, incluidos aquellos que emigran a países occidentales como refugiados. La parálisis por garrapatas, el botulismo y el envenenamiento paralítico por marisco provocan un bloqueo de la unión neuromuscular más que una verdadera neuropatía. Puede asociarse una neuropatía periférica en diferentes trastornos congénitos del metabolismo por deficiencias o toxicidad de metabolitos (v. parte XI y tabla 632.1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 633
Neuropatías autonómicas
Monique M. Ryan

Se puede observar afectación de las fibras nerviosas autonómicas poco mielinizadas o amielínicas en muchas neuropatías periféricas; las manifestaciones autonómicas generalmente son leves o subclínicas. Algunas neuropatías autonómicas son más sintomáticas y causan distintos grados de alteración en la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, termorregulador, sudomotor y pupilomotor.

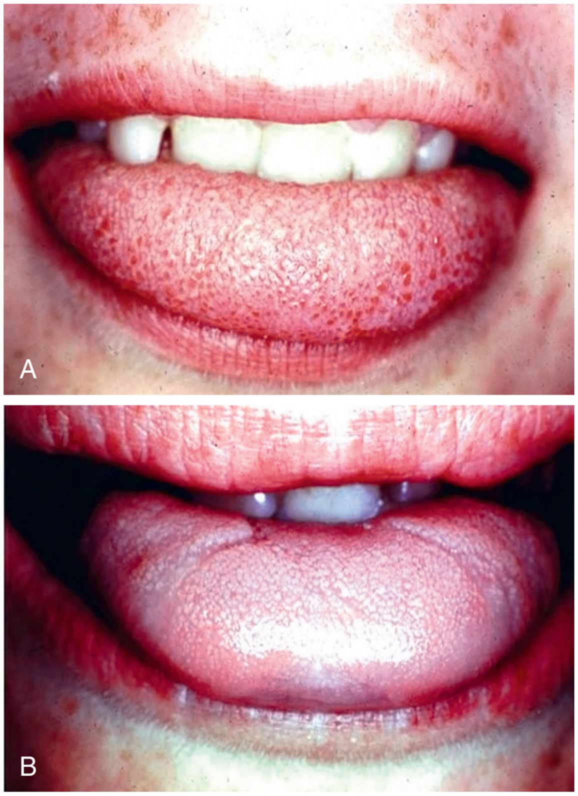

Fig. 633.1 **A,** Lengua normal con las papilas fungiformes presentes sobre la punta. **B,** Lengua disautonómica. Obsérvese la ausencia de papilas fungiformes altamente vascularizadas en la punta de la lengua, lo que confiere el aspecto de una lengua lisa. *(De Axelrod FB, Gold-von Simson G: Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV,* Orphanet J Rare Dis *2:39, 2007, Fig. 4.)*

El diagnóstico diferencial se refleja en las tablas 631.1 y en las tablas 633.1 y 633.2. La tabla 633.4 enumera las pruebas útiles para evaluar la función del sistema nervioso autónomo. El tratamiento de la disfunción autonómica adquirida incluye tanto el manejo de la enfermedad primaria (síndrome de Guillain-Barré, diabetes) como el de las manifestaciones organoespecíficas sistémicas a largo plazo (tabla 633.5).

633.1 Disautonomía familiar
Monique M. Ryan

La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) es un trastorno autosómico recesivo más comúnmente visto en judíos del este de Europa, entre los cuales la incidencia es de 1/10.000-20.000. Es muy raro en otros grupos étnicos, en general, aunque es la neuropatía hereditaria sensorial y autonómica (NHSA) más frecuente. El gen defectuoso se encuentra en el locus 9q31-q33. El gen alterado es el *IKBKAP* (proteína asociada a la IκB cinasa), que está localizado en el locus 9q31-q33. Esta y otras neuropatías autonómicas se denominan frecuentemente **neurocristopatías** porque los tejidos alterados derivan en gran parte de la cresta neural. Las mutaciones en *IKBKAP* afectan el desarrollo y la maduración de los nervios periféricos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA
Esta enfermedad de los nervios periféricos se caracteriza por la disminución del número de fibras nerviosas amielínicas de calibre fino que conducen la sensibilidad dolorosa, térmica y gustativa y que median las funciones autonómicas, incluidos los barorreceptores. También hay pérdida de las fibras nerviosas mielinizadas grandes y pequeñas de los nervios periféricos. Los ganglios de la raíz dorsal son pequeños, con neuronas disminuidas. Se reduce el número de células ganglionares parasimpáticas en los plexos mientéricos. Se produce afectación del nervio óptico, con pérdida predominante de las fibras papilomaculares, que puede alterar la agudeza visual. Las papilas fungiformes y circunvaladas (papilas gustativas) están ausentes o reducidas en número en la lengua (fig. 633.1).

Tabla 633.1 Clasificación de las neuropatías autonómicas pediátricas

ETIOLOGÍA	TOPOGRAFÍA	FRECUENCIA	NEUROTRANSMISIÓN
Funcional Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia	**Generalizada** Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Inmunomediado	**Común** Síncope reflejo (vasovagal) Síndrome de taquicardia postural Intolerancia ortostática sin taquicardia Obesidad Diabetes Anorexia nerviosa Otros trastornos metabólicos	**Pandisautonomía (fallo adrenérgico y colinérgico)** Ganglionopatía autoinmune autonómica Neuropatía aguda autonómica y sensorial Síndrome de Guillain-Barré Neuropatías paraneoplásicas
Herencia Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	**Pupila** Pupila de Argyll Robertson Pupila de Adie Síndrome de Horner Síndrome de Pourfour du Petit	**Raro** Inmunomediado Traumático Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias Otros trastornos genéticos raros	**Fallo adrenérgico puro** Déficit de dopamina β-hidroxilasa Neuropatía adrenérgica pura
Metabólico Obesidad Diabetes Anorexia Otros trastornos metabólicos	**Cara** Dolor de cabeza en clúster Síndrome del arlequín Sudoración gustativa		**Fallo colinérgico puro** Botulismo Síndrome de Lambert-Eaton Pupila de Adie Enfermedad de Chagas Neuropatía colinérgica aguda
Inmunomediado Ganglionopatía autoinmune autonómica Síndrome de Guillain-Barré Encefalitis anti receptor de NMDA Neuropatía autonómica paraneoplásica Enfermedad de Sjögren	**Extremidades** Fenómeno de Raynaud Acrocianosis Hiperhidrosis idiopática primaria		
Infecciosas Enfermedad de Chagas VIH Tétanos			
Neoplasia Tumores secretores de catecolaminas Tumores cerebrales y tumores de fosa posterior			
Traumatismos y malformaciones Lesión de la médula espinal Lesión cerebral traumática Siringomielia Malformación de Arnold-Chiari			
Fármacos Usos posquirúrgicos o posradioterapia Lesión adquirida en los barorreceptores			

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-1.

Tabla 633.2 Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 1A	*SPTLC1*	AD	Adulto	Diversos grados de anhidrosis distal	Pérdida progresiva de sensibilidad para el dolor, la temperatura y el tacto fino Diversos grados de pérdida auditiva neurosensorial	Se ha reportado un caso con presentación congénita con alteraciones graves del crecimiento, retraso mental, microcefalia, hipotonía e insuficiencia respiratoria
NHSA 1B	Locus 3p24-p22				Episodios de dolor lancinante en las extremidades	Tos y reflujo gastroesofágico
NHSA 1C	*SPTLC2*					Diversos grados de debilidad muscular distal
NHSA 1D	*ALT1*			Ninguno		—
NHSA 1E	*DMNT1*			Ninguno		Demencia de inicio precoz
NHSA 1F	*ATL3*			Ninguno		—

Tabla 633.2 Neuropatías autonómicas sensoriales hereditarias *(cont.)*

TIPO	GEN	HERENCIA	INICIO	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS	CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS
NHSA 2A NHSA 2B	*WNK1* *FAM134B*	AR	Infancia o adolescencia	Ninguno Diversos grados de hiperhidrosis, incontinencia urinaria y anormalidades pupilares	Diversos grados de pérdida progresiva de dolor, temperatura y sensación de tacto fino	—
NHSA 2C NHSA 2D	*KIF1A* *SCN9A*			Ninguno Incontinencia urinaria y fecal, disminución de la sudoración		— Falta de papilas linguales fungiformes, hiposmia, hipoacusia, hipogeusia y displasia ósea
NHSA 3	*IKAP (ELP-1)*	AR	Recién nacido	Lagrimeo disminuido Hipotensión ortostática Episodios de hipertensión paroxística y vómitos con manchas en la piel Sudoración normal o aumentada	Alteración de la percepción del dolor y sensación y temperatura con sensibilidad para el tacto fino preservado	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación Articulaciones neuropáticas Neuropatía óptica, enfermedad pulmonar crónica, escoliosis, rabdomiólisis Insuficiencia renal Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 4	*NTRK (TRKA)*	AR	Recién nacido	Anhidrosis Hipertermia episódica Noradrenalina plasmática indetectable	Pérdida de sensibilidad para el dolor y temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta Diversos grados de problemas cognitivos y de comportamiento
NHSA 5	*NGFβ*	AR	Recién nacido	Grado variable de anhidrosis	Pérdida sensibilidad dolorosa y de temperatura Preservado tacto fino y sensación de vibración	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Pérdida de dientes por enfermedad gingival
NHSA 6	*DST*	AR	Recién nacido	Lagrimeo deficiente Presión arterial y frecuencia cardiaca lábil Hipertermia y episodios de manchas en la piel	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Descrito en ascendencia judía askenazí Hipotonía neonatal Dificultades respiratorias y de alimentación, retraso del desarrollo psicomotor, articulaciones neuropáticas Todos los pacientes descritos murieron antes de los 3 años
NHSA 7	*SCN11A*	AD (solo se ha descrito una mutación en heterocigosis de novo)	Recién nacido	Hiperhidrosis y disfunción gastrointestinal	Pérdida de sensibilidad para el dolor y la temperatura	Fracturas frecuentes Articulaciones neuropáticas Heridas de curación lenta

De Palma JA, Norcliffe-Kaufmann, Fuente-Mora C, et al: Disorders of the autonomic nervous system: autonomic dysfunction in pediatric practice. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 154-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los bebés y niños afectados pueden ser hipotónicos, con retraso motor y dificultades de alimentación. Los episodios de cese respiratorio, seguidos de síncope, son comunes en los primeros 5 años de vida. Las respuestas a la hipoxia e hipercapnia se reducen. La neumonía recurrente a menudo conduce a enfermedad pulmonar crónica. Las personas afectadas pueden experimentar hipotensión postural marcada sin taquicardia compensatoria, pero también pueden desarrollar hipertensión extrema y taquicardia cuando están bajo estrés emocional y/o físico. La desregulación de la temperatura se refleja en el desarrollo de hipertermia o hipotermia con infecciones y estresores ambientales.

A medida que el niño crece, la insensibilidad al dolor se hace evidente y son frecuentes las lesiones traumáticas. La sensibilidad termoalgésica está disminuida, aunque en menor grado que en otras NHSA (v. tabla 633.2). La alacrimia (ausencia de lágrimas con el llanto emocional) es un hallazgo universal. La disminución de la sensibilidad corneal y la xeroftalmia predisponen a ulceraciones corneales. La aparición de los primeros dientes causa ulceraciones linguales, y en los niños mayores, los traumatismos dentales y la mutilación de tejidos blandos pueden ser prominentes. La marcha se adquiere tardíamente y parece atáxica, probablemente como resultado de la combinación de la deficiencia de retroacción sensitiva a partir de los husos musculares, la disfunción del nervio vestibular y afectación cerebelosa. Los reflejos osteotendinosos están abolidos. La escoliosis o la cifosis, o ambas, son complicaciones importantes en la mayoría de los pacientes y habitualmente son progresivas. Hay una mayor incidencia de incontinencia urinaria. Se puede asociar bradicardia u otra arritmia cardiaca, algunos pacientes pueden precisar un marcapasos cardiaco.

Aproximadamente un 40% de los pacientes experimentan convulsiones, algunas asociadas a hipoxia durante los espasmos del sollozo, en ocasiones con fiebre, pero la mayoría sin un desencadenante aparente. Los niños con disautonomías familiares suelen presentar comúnmente labilidad emocional y dificultades de aprendizaje en la etapa escolar. Con frecuencia existe un

Tabla 633.3 Otros trastornos genéticos y metabólicos que causan disfunción autonómica

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS AUTONÓMICAS
Déficit de dopamina β-hidroxilasa	Ptosis, hipotensión, hipotermia; tratamiento con droxidopa
Déficit de L-aminoácido aromático descarboxilasa	Ptosis, mala alimentación, hipotensión, hipotonía; tratamiento con agentes para aumentar los niveles de neurotransmisores
Enfermedad de Menkes	Hipotensión ortostática; tratamiento incierto
Enfermedad de Fabry	Hipohidrosis o hiperhidrosis, disminución de la salivación; tratamiento de reemplazo enzimático
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Taquicardia, hipotensión o hipertensión; tratamiento para AIP
Porfiria variegata	Lo mismo que AIP
Enfermedad de Hirschsprung	Taquicardia, hipertensión, hipertermia; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS)	Estreñimiento, anormalidades pupilares, hipotermia; tratamiento según CCHS
Síndrome de Pitt-Hopkins	El mismo que CCHS
Síndrome de Rett	Respiración irregular, variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca, muerte súbita; tratamiento según el síndrome de Rett
Enfermedad de Alexander	Estreñimiento, hipotermia, respiración con trastornos del sueño; tratamiento según la enfermedad de Alexander
Hiperbradiquinismo	Hipotensión ortostática, piernas moradas; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de Panayiotopoulos	Hipertensión, taquicardia, paro cardiaco; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)
Síndrome de sudoración inducida por el frío	Fiebres inexplicables, alteración de la termorregulación; tratamiento sintomático (v. tabla 633.5)

Tabla 633.4 Pruebas de función autonómica

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo están afectadas en todas las pruebas de función autonómica
FUNCIÓN DEL SISTEMA PARASIMPÁTICO CARDIACO Variabilidad de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda (arritmia respiratoria sinusal); valoración respecto a las variables de tiempo y frecuencia Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva Respuesta de la frecuencia cardiaca a la bipedestación
FUNCIÓN SIMPÁTICA ADRENÉRGICA Respuesta de la presión arterial a la postura de bipedestación (levantándose o mesa basculante) Respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva Microneurografía
FUNCIÓN SIMPÁTICA COLINÉRGICA Test termorregulador del sudor Test cuantitativo del reflejo axonal sudomotor Métodos de sudoración mediante presión Respuesta simpática cutánea

De Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy, *Lancet* 365:1259-1270, 2005.

retraso puberal, especialmente en niñas. Puede acompañarse de talla baja, pero se puede mejorar el ritmo de crecimiento de estos niños mediante tratamiento con hormona del crecimiento.

Después de los 3 años de edad comienzan la **disautonomía**, generalmente con ataques de vómitos cíclicos que duran 24-72 horas o incluso más. Estos episodios repetidos de arcadas y vómitos aparecen asociados a taquicardia, hipertensión, sudoración profusa, erupciones cutáneas, ansiedad e irritabilidad. Puede haber una distensión gástrica prominente que causa dolor abdominal y puede producir dificultad respiratoria. Las crisis de vómitos graves pueden complicarse con hematemesis.

Tabla 633.5 Tratamiento sintomático de las disfunciones autonómicas

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Hipotensión ortostática	Suplementos de sal y de volumen Adecuada hidratación Prendas a presión Fluorohidrocortisona (mineralocorticoide) Midodrina (α-agonista)
Neumonitis por aspiración	Gastrostomía con/sin funduplicatura
Crisis disautonómicas	Clonidina, diazepam, carbidopa
Gastroparesia	Agentes procinéticos (metaclopramida, domperidona, eritromicina)
Estreñimiento	Fibra, laxantes
Disfunción urinaria	Programar vaciamiento; sondaje vesical
Hiperhidrosis	Agentes anticolinérgicos (glucopirrolato, propantelina) Toxina botulínica intracutánea
Anhidrosis	Baños fríos, chalecos refrigerantes

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La electrocardiografía muestra una prolongación del intervalo QT corregido que no se acorta con el ejercicio, lo que refleja la alteración de la regulación autonómica de la conducción cardiaca. Las radiografías de tórax muestran atelectasias y cambios pulmonares que recuerdan la fibrosis quística. El nivel urinario de ácido vanilmandélico está reducido y el nivel de ácido homovanílico está aumentado. La concentración plasmática de dopamina β-hidroxilasa (la enzima que convierte la dopamina en adrenalina) está disminuida. La biopsia de nervio sural muestra un número reducido de fibras amielínicas, pero los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía a menudo son normales, porque reflejan solo la función de fibras mielinizadas grandes. La electroencefalografía es útil para evaluar las crisis.

DIAGNÓSTICO

Todas las NHSA están caracterizadas por la falta de respuesta a la inyección intradérmica de histamina fosfato para obtener una respuesta normal del axón. Como la piel de un lactante normal reacciona de forma más intensa a la histamina, debe utilizarse en ellos una dilución al 1:10.000. La instilación de metacolina al 2,5% en el saco conjuntival produce miosis en pacientes con disautonomía familiar, mientras que en una pupila normal no produce ningún efecto; este es un signo inespecífico de denervación parasimpática de cualquier causa. En esta prueba se aplica metacolina solo en un ojo y el otro sirve de control; las pupilas se comparan en intervalos de 5 minutos durante 20 minutos. La combinación de alacrimia, ausencia de papilas fungiformes, disminución de los reflejos rotulianos y un test de histamina anómalo con una descendencia judía askenazí es diagnóstica. Debido a la expresión variable y al solapamiento potencial con otras NHSA debería realizarse el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático incluye una especial atención al sistema respiratorio y gastrointestinal para prevenir el riesgo de aspiraciones y de malnutrición, aplicación de colirios de metilcelulosa o lubricantes oculares tópicos para reemplazar las lágrimas y prevenir la ulceración corneal, el tratamiento ortopédico de la escoliosis y los problemas articulares, y antiepilépticos. Se debe considerar la gastrostomía, con o sin funduplicatura, en aquellos con aspiraciones recurrentes. La hiperpirexia por anhidrosis puede poner en peligro la vida y debe tratarse de forma agresiva. La enfermedad pulmonar crónica debe tratarse sintomáticamente. Se debe advertir a los pacientes que su insensibilidad a la hipoxia puede ponerlos en riesgo de complicaciones al nadar bajo el agua, viajar en avión y viajar a grandes altitudes. La protección contra lesiones es importante debido a la falta de dolor como mecanismo de protección. Algunos niños pueden requerir un marcapasos cardiaco.

Las crisis disautonómicas responden mal a los antieméticos habituales y generalmente se tratan con medicamentos de acción central como el diazepam y la clonidina. La carbidopa, un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, también es eficaz en las crisis disautonómicas.

PRONÓSTICO

El 60% de los pacientes fallecen en la infancia antes de los 20 años, generalmente por insuficiencia respiratoria crónica o aspiración. Los pacientes mayores a menudo desarrollan enfermedad renal crónica relacionada con la inestabilidad vasomotora y la hipertensión. El pronóstico mejora con el tratamiento en un centro familiarizado con estas enfermedades. Las medidas más novedosas para controlar mejor la estabilidad vasomotora y los vómitos mejoran la calidad de vida, aunque todavía no se sabe si su efecto cambia la longevidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

633.2 Otras neuropatías autonómicas

Monique M. Ryan

INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS

La insensibilidad congénita al **dolor con anhidrosis,** o NHSA tipo IV, es un trastorno autosómico recesivo (v. tabla 633.2) con comienzo en la lactancia. Los niños afectados habitualmente se presentan con episodios de fiebre excesiva relacionados con las temperaturas ambientales calurosas, porque no son capaces de transpirar. La hipotonía infantil mejora con el crecimiento. Las quemaduras y las lesiones traumáticas son frecuentes debido a la ausencia evidente de percepción del dolor, lo que también causa una mala cicatrización de las fracturas y una tendencia al desarrollo de osteomielitis crónica y articulaciones de Charcot. La sensibilidad térmica también afecta notablemente el crecimiento. La anhidrosis causa una apariencia gruesa y callosa de la piel, con liquenificación de las palmas y cambios distróficos crónicos en las uñas. No hay alacrima, pero la hipoestesia puede provocar ulceración corneal. Casi todos los pacientes tienen déficits cognitivos y de comportamiento. La biopsia de nervio revela una ausencia casi completa de las fibras amielínicas, las que habitualmente conducen los impulsos dolorosos y térmicos, y las funciones autonómicas. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas específicas.

SÍNDROME DE ALLGROVE (SÍNDROME DE TRIPLE A)

El síndrome de Allgrove es una neuropatía autonómica poco frecuente caracterizada por un inicio temprano de alacrima, dificultades para la alimentación y acalasia, disfunción autonómica con hipotensión ortostática, variabilidad alterada de la frecuencia cardiaca, hiperreflexia, ataxia, debilidad muscular, polineuropatía sensoriomotora e insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotrópica. Se desarrolla en la primera década de vida. El gen *AAAS* (trastorno neurológico de la insuficiencia adrenal alacrima-acalasia) se encuentra en el cromosoma 12q13.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 634
Síndrome de Guillain-Barré

Monique M. Ryan

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno autoinmune que es considerado una **polineuropatía postinfecciosa,** que afecta principalmente a los nervios motores, aunque en ocasiones también afecta a los nervios sensitivos y autónomos. Este síndrome afecta a personas de todas las edades y no es hereditario. La mayoría de los pacientes tienen una neuropatía desmielinizante, pero en algunos casos se pone de manifiesto una neuropatía axonal en algunas formas de SGB, sobre todo en China, México, Bangladesh y Japón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la debilidad suele aparecer aproximadamente 10 días después de una infección gastrointestinal o respiratoria inespecífica. La infección original puede haber causado solo síntomas gastrointestinales (especialmente por *Campylobacter jejuni,* pero también por *Helicobacter pylori*) o infección de las vías respiratorias (especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*), o sistémica (virus Zika). El consumo de aves de corral poco cocinadas, leche no pasteurizada y agua contaminada son las fuentes principales de infecciones gastrointestinales. El virus del Nilo Occidental también puede producir un cuadro parecido al síndrome de Guillain-Barré, pero con mayor frecuencia origina una enfermedad de neurona motora similar a una poliomielitis. Puede producirse SGB tras la administración de vacunas frente a la rabia, la gripe y de la vacuna conjugada del meningococo, sobre todo del tipo C. Otros precursores infecciosos del SGB son la mononucleosis, la enfermedad de Lyme, el citomegalovirus y el virus Zika.

Entre los síntomas iniciales se incluyen hormigueo y parestesias, seguidos de debilidad (fig. 634.1). El dolor de espalda radicular y la mialgia son comunes en las etapas iniciales; los niños afectados pueden estar muy irritables. La debilidad muscular suele comenzar en las extremidades inferiores y afecta progresivamente al tronco, los miembros superiores y finalmente a los músculos bulbares, pero la debilidad proximal es a veces marcada. La afectación muscular extraocular es rara, pero muchos pacientes desarrollan debilidad facial. En la mayoría de los pacientes, la debilidad es esencialmente simétrica. La debilidad progresa durante días o semanas, y el nadir clínico ocurre en menos de 4 semanas. Aproximadamente el 60% de los niños pierden la capacidad de caminar en algún momento de su enfermedad; una pequeña proporción progresa a tetraplejia flácida. La gravedad máxima de la debilidad generalmente se alcanza a las 4 semanas después del inicio. El diagnóstico diferencial de SGB se muestra en la tabla 634.1.

En el 50% de los casos se produce **afectación bulbar** que puede conllevar insuficiencia respiratoria (v. fig. 634.1). Con frecuencia, la disfagia y la debilidad muscular facial pueden ser signos de una insuficiencia respiratoria inminente, e interfieren con el control de la saliva y la deglución y aumentan el riesgo de aspiración. La parálisis de las cuerdas vocales puede causar disnea o voz ronca. La afectación grave de los músculos bulbares y respiratorios puede provocar la muerte si no se reconoce y trata el SGB.

El **sistema nervioso autonómico** también está afectado en algunos casos. La labilidad de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, la hipotensión postural, los episodios de bradicardia o taquicardia profundas y la asistolia ocasional ocurren con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes o con debilidad grave. La monitorización cardiovascular es importante, especialmente al inicio del curso de la enfermedad, cuando la rápida progresión de la debilidad, insuficiencia respiratoria, inestabilidad aguda externa y autónoma pueden ser potencialmente mortales. Los reflejos osteotendinosos en el SGB desaparecen, normalmente de manera precoz durante la evolución, pero en ocasiones están conservados hasta estadios tardíos; la arreflexia es más frecuente, aunque puede observarse hiporreflexia. De los niños afectados, el 10% mantienen los reflejos conservados. Esta variabilidad puede causar confusión.

Los subtipos del SGB incluyen una polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante y una neuropatía axonal motora aguda; estas se distinguen por los hallazgos de la conducción nerviosa, la localización y el patrón de anticuerpos antigangliósidos asociados (tabla 634.2). También existen formas localizadas de SGB, que incluyen un patrón de diplejía facial con parestesias y un patrón de debilidad faringo-cervicobraquial. El **síndrome de Miller-Fisher (SMF)** es una variante poco común del SGB asociada con oftalmoplejía aguda externa (y ocasionalmente interna), ataxia y arreflexia. El sexto nervio craneal suele participar en la SMF. Aunque se observa arreflexia en la SMF, los pacientes no presentan o tienen debilidad muy leve en las extremidades inferiores, en comparación con el SGB. Las parestesias distales son comunes en el SMF. La incontinencia o retención urinaria es una complicación en aproximadamente el 20% de los casos, pero generalmente es transitoria. El SMF se superpone clínicamente con la encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff.

Las **polirradiculoneuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes** (PCID, denominadas también *polineuritis crónicas inflamatorias recidivantes* o *polirradiculoneuropatías crónicas no remitentes*) son variantes más crónicas adquiridas de neuropatía inflamatoria lentamente progresiva, con cierta superposición clínica con SGB. Se desarrollan síntomas como debilidad y parestesias durante más de 4-6 semanas, de forma intermitente (recurrente) o progresan lentamente durante periodos de meses a años. La debilidad es generalmente tanto proximal como distal, y con gravedad variable. La hiporreflexia o arreflexia es casi universal. Las deficiencias motoras ocurren en el 94% de los casos y las parestesias sensoriales en el 64%, pero la afectación de los nervios craneales y el sistema nervioso autonómico son poco frecuentes. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no muestra pleocitosis,

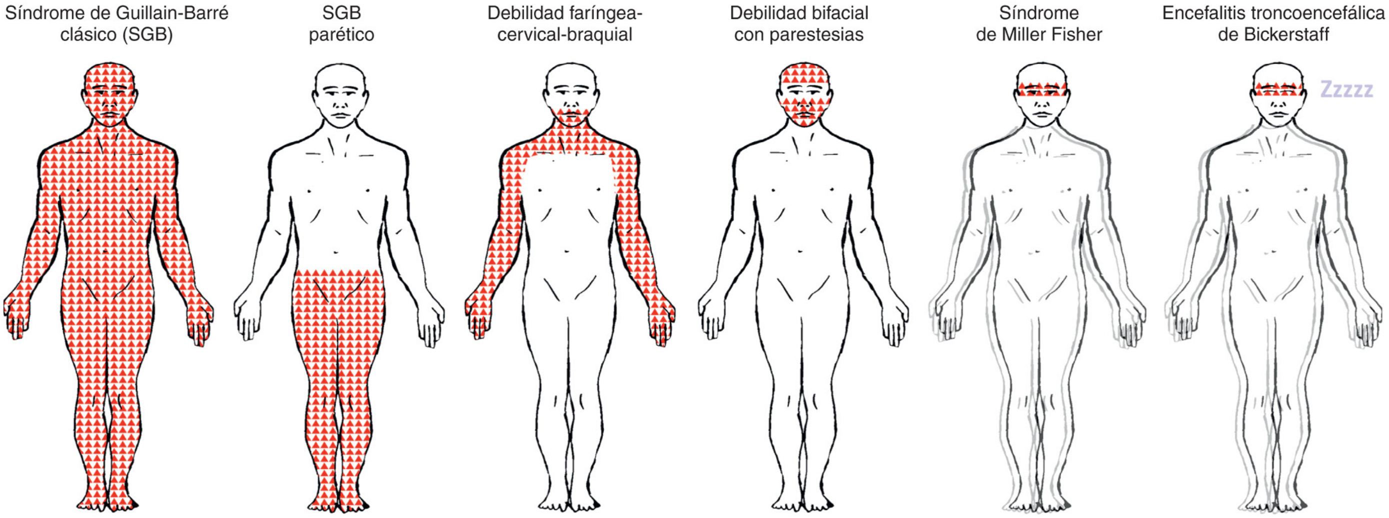

Fig. 634.1 Patrones de debilidad en el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos. El SGB y el síndrome de Miller Fisher y sus subtipos forman un continuo de síndromes discretos y superpuestos. Las áreas sombreadas indican patrones de debilidad. El doble contorno (desenfocando las figuras) indica la presencia de ataxia. Zzzzz indica hipersomnolencia. El patrón de debilidad para cada subtipo es el siguiente: SGB clásico, tetraparesia con o sin afectación del nervio craneal motor; SGB paraparético, miembros inferiores; debilidad faríngea-cervical-braquial, bulbar, cuello y extremidades superiores; debilidad bifacial con parestesias faciales; síndrome de Miller Fisher, oftalmoplejia externa; encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, oftalmoplejia externa. La debilidad facial y la afectación del nervio craneal motor son más frecuentes en el SGB clásico de tipo desmielinizante (polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda) que en el SGB de tipo axonal (neuropatía axonal motora aguda). En el síndrome de Miller Fisher, hay ataxia, y en su subtipo del sistema nervioso central, encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff, hay hipersomnolencia adicional. *(De Wakerley BR, Yuki N: Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes,* Pract Neurol *15:90-99, 2015, Fig. 1.)*

Tabla 634.1 Diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré en la infancia

LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL
Mielitis transversa aguda
Absceso epidural
Tumores
Poliomielitis (natural o virus vivo)
Enterovirus
Mielitis flácida aguda
Síndrome de Hopkins
Malformaciones vasculares
Infarto medular
Embolismo fibrocartilaginoso
Compresión medular por subluxación vertebral en relación con anomalías congénitas o traumatismos
Encefalomielitis aguda diseminada
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff
Síndrome de la arteria espinal anterior

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
Tóxicas
- Vincristina
- Talidomida
- Pegamento esnifado
- Metales pesados: oro, arsénico, plomo, talio, mercurio
- Pesticidas organofosforados
- Fluoroquinolonas
- Isoniazida
- Dapsona
- Óxido nitroso
- Veneno de serpiente
- Pez globo
- Toxina de espino
- Monóxido de carbono

Infecciosas
- VIH
- Difteria
- Virus del oeste del Nilo
- Citomegalovirus (radiculitis)
- Lepra
- Enfermedad de Lyme
- Virus Zika

Errores congénitos de metabolismo
- Enfermedad de Leigh
- Enfermedad de Tangier
- Porfiria
- Enfermedad de Fabry
- Tirosinemia
- Neuropatías mitocondriales

Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
Granulomatosis con poliangitis
Sarcoidosis
Lupus eritematoso sistémico
Poliangeítis microscópica
Otras vasculitis
Deficiencias nutricionales
- Vitaminas B_1, B_6, B_{12}, E
- Riboflavina

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Parálisis por picadura de garrapata
Miastenia grave
Mielitis flácida aguda
Botulismo
Hipercalcemia

MIOPATÍAS
Parálisis periódicas (hipopotasémicas o hiperpotasémicas)
Dermatomiositis
Polineuropatía/miopatía del enfermo crítico

OTROS
Trastorno conversivo
Polineuritis desmielinizante inflamatoria crónica (inicio agudo)

Tabla 634.2 Subtipos del síndrome de Guillain-Barré y variantes raras descritas en la infancia

	FRECUENCIA RELATIVA	ASOCIACIÓN CON ANTICUERPOS IgG-ANTIGANGLIÓSIDOS
SUBTIPOS		
Polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP)	Común (más en el mundo occidental)	Ninguno/GM1 (~10%)
Neuropatía axonal aguda motora (AMAN)	Común (más en países desarrollados)	GM1, GD1a
Neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN)	Rara	GM1, GM1b, GD1a
Síndrome de Miller Fisher (SMF/SF)	Poco común	GQ1b, GT1a
VARIANTES		
Encefalitis troncoencefálica de Bickerstaff (ETB)	Rara	GQ1b, GT1a
Polineuritis craneal (PC)	Rara	GQ1b, GT1a
Variante faríngea-cervical-braquial (FCB)	Rara	GT1a > GQ1b >> GD1a
Neuropatía sensorial aguda	Muy rara	GQ1b, GT1a
Pandisautonomía aguda	Muy rara	
Oftalmoparesia aguda	Muy rara	GQ1b, GT1a
Paraparesia	Muy rara	

De Rabie M, Ashwal S, Nevo Y: Inflammatory neuropathies. En Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): *Swaiman's pediatric neurology*, 6/e, Elsevier, 2018, Philadelphia, Table 143-3.

pero las proteínas del LCR casi siempre están elevadas. Los estudios de conducción nerviosa muestran una disminución gradual de la conducción nerviosa; donde sea requerida, la biopsia del nervio sural mostrará pérdida irregular de mielina y cambios inflamatorios focales. La PCID de inicio agudo puede ser difícil de distinguir del SGB; la PCID también puede ser difícil de distinguir del SGB asociado con la fluctuación de los síntomas relacionados con el tratamiento.

El **SGB congénito** se caracteriza por hipotonía, debilidad muscular y arreflexia generalizada en un recién nacido que cumple todos los criterios electrofisiológicos y del LCR en ausencia de enfermedad neuromuscular materna. No siempre requiere tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

El estudio del LCR puede ser de ayuda en el diagnóstico. Las proteínas en el LCR suelen estar elevadas hasta más de dos veces por encima del límite superior normal, el nivel de glucosa es normal y no existe pleocitosis, debería haber menos 10 leucocitos/mm^3. Los cultivos bacterianos son negativos, mientras que en los estudios de virus no se suelen aislar virus específicos. La disociación entre la elevación de las proteínas en el LCR (disociación citoalbuminológica) y la ausencia de respuesta celular en un paciente con una polineuropatía aguda o subaguda es esencial para el diagnóstico de SGB. Es posible que estos hallazgos no sean evidentes en la primera semana después del inicio de los síntomas (tabla 634.3).

En las imágenes de RM de la médula espinal, en el SGB típicamente se observa un engrosamiento de las raíces nerviosas de la cola de caballo que se realza tras la administración de gadolinio (fig. 634.2). Los hallazgos atípicos deberían hacer considerar los diagnósticos alternativos enumerados en la tabla 634.1. Los hallazgos de neuroimagen en la PCID son similares, pero se aprecia un mayor realce de las raíces nerviosas de la columna (fig. 634.3).

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son sensibles a los primeros signos de inflamación del nervio periférico en el SGB. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensorial se reducen en un grado variable, lo que refleja la naturaleza irregular de la afectación nerviosa en este trastorno, que también se refleja en presencia de bloqueo de conducción focal y respuestas dispersas. El electromiograma puede también mostrar signos de denervación muscular aguda. *La creatina cinasa sérica es normal o puede estar ligeramente elevada.* Los anticuerpos antigangliósidos en suero, anti-GM_1 y anti-GD_1, en ocasiones están elevados en el SGB, particularmente en los casos con neuropatía axonal más que en las formas desmielinizantes, y se sugiere que pueden intervenir en la propagación y/o en la recuperación de la enfermedad en algunos casos (v. tabla 634.1). La biopsia del nervio sural muestra desmielinización segmentaria, inflamación focal y degeneración walleriana, pero casi nunca es necesaria para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas para demostrar la infección por *Campylobacter* y *Helicobacter* ayudan a establecer la causa cuando son positivas, pero no alteran el tratamiento. Los cultivos de heces casi siempre son negativos porque la infección es autolimitada y solo dura unos 3 días, y la neuropatía es posterior a la gastroenteritis aguda.

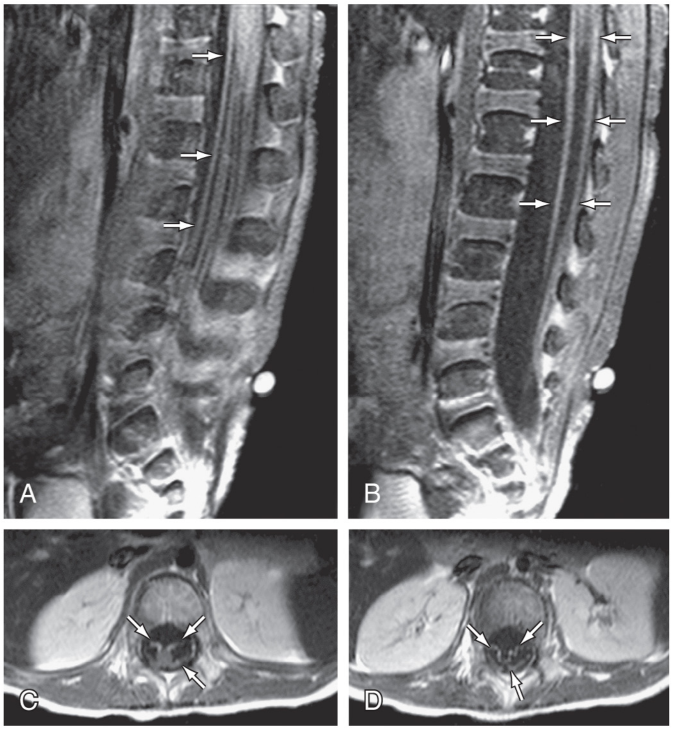

Fig. 634.2 Síndrome de Guillain-Barré. Imágenes de la columna lumbar parasagital **(A)** y en la línea media **(B)** potenciadas en T1 con saturación grasa tras administración de gadolinio de un paciente que no podía caminar. **C** y **D,** Imágenes axiales potenciadas en T1 poscontraste a nivel del cono medular y de las raíces nerviosas lumbares proximales, respectivamente. Las imágenes muestran un extenso realce de las raíces nerviosas (*flechas* en **A-D**), en consonancia con los cambios del síndrome de Guillain-Barré. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-6.)*

TRATAMIENTO

Los pacientes en estadios precoces de esta enfermedad aguda deben ser ingresados en el hospital para su observación porque la parálisis ascendente puede afectar rápidamente a los músculos respiratorios y causar insuficiencia respiratoria e inestabilidad autonómica (fig. 634.4). El esfuerzo respiratorio (medido por pruebas a pie de cama o la espirometría) *debe* controlarse para detectar cambios que puedan predecir la aparición de hipoventilación e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con debilidad más leve y progresión lenta pueden tratarse simplemente de forma expectante, con observación de la estabilización y remisión espontánea. La debilidad muscular grave o

Tabla 634.3 Criterios diagnósticos del síndrome de Guillain-Barré*

CARACTERÍSTICAS NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Debilidad progresiva en piernas y brazos (a veces inicialmente solo en piernas) Arreflexia (o disminución de los reflejos tendinosos) en las extremidades con debilidad	• Fiebre al inicio • Nivel sensitivo lancinante de la médula espinal • Asimetría marcada y persistente de la debilidad • Disfunción persistente de la vejiga o del intestino • Progresión lenta de la debilidad y sin afectación respiratoria (considere la polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda o la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica de inicio agudo)
SÍNTOMAS ADICIONALES • La fase progresiva dura desde días hasta 4 semanas (a menudo 2 semanas) • Simetría relativa • Síntomas o signos sensoriales leves (no presentes en la neuropatía axonal motora aguda) • Afectación de nervios craneales, especialmente debilidad bilateral de los músculos faciales • Disfunción autonómica • Dolor (común)	ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA • Pueden ser útiles en la práctica clínica, pero generalmente no se requieren para diagnosticar el síndrome de Guillain-Barré • Esenciales para clasificar el síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda: • Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: características de la desmielinización (disminución de la velocidad de conducción del nervio motor, latencia motora distal prolongada, aumento de la latencia de la onda F, bloqueos de la conducción y dispersión temporal) • Neuropatía axonal motora aguda: sin características de desmielinización (se pueden encontrar características desmielinizantes en un nervio si la amplitud distal de CMAP es inferior al 10% del LIN; amplitud distal de CMAP inferior al 80% del LIN en al menos dos nervios). Puede estar presente un bloqueo de conducción del nervio motor transitorio
CARACTERÍSTICAS QUE DEBERÍAN HACER DUDAR SOBRE EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ • LCR: mayor número de células mononucleares o células polimorfonucleares (>50 células/μl) • Disfunción pulmonar severa con poca o ninguna debilidad de las extremidades al inicio • Signos sensoriales graves con poca o ninguna debilidad al inicio • Disfunción de la vejiga o del intestino al inicio	

*La clasificación del síndrome de Guillain-Barré como polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o neuropatía axonal motora aguda no es necesaria para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré. Se desconoce si la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora aguda requieren diferentes tratamientos. La cantidad de desaceleración de la conducción requerida para definir la desmielinización difiere entre los sistemas de clasificación.
CMAP, potencial de acción muscular compuesto; LCR, líquido cefalorraquídeo; LIN, límite inferior de la normalidad.
De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome, *Lancet* 388:717-727, 2016, Panel 1.

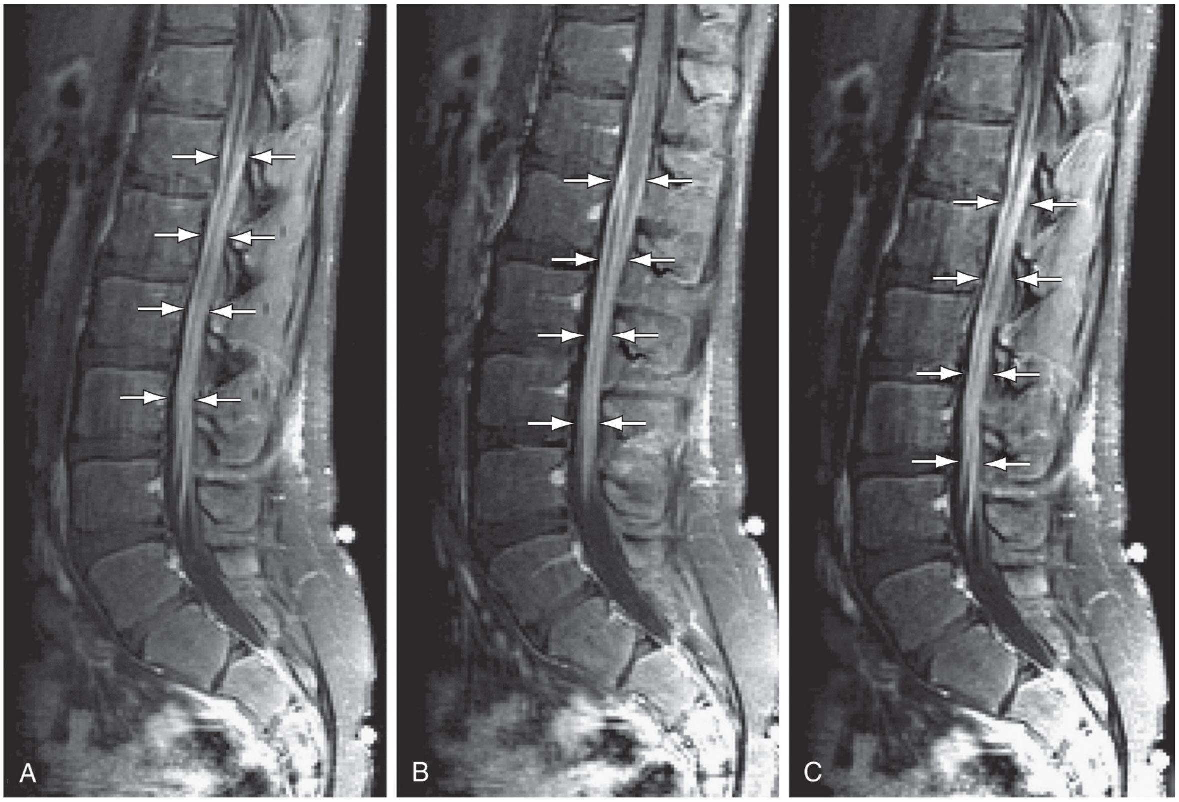

Fig. 634.3 Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (PCID) en un niño de 13 años con neuropatía periférica y alteración de la marcha. RM sagital de columna lumbar potenciada en T1 con saturación grasa a la derecha de la línea media **(A)**, en la línea media **(B)** y a la izquierda de la línea media **(C)**. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 65-7.)*

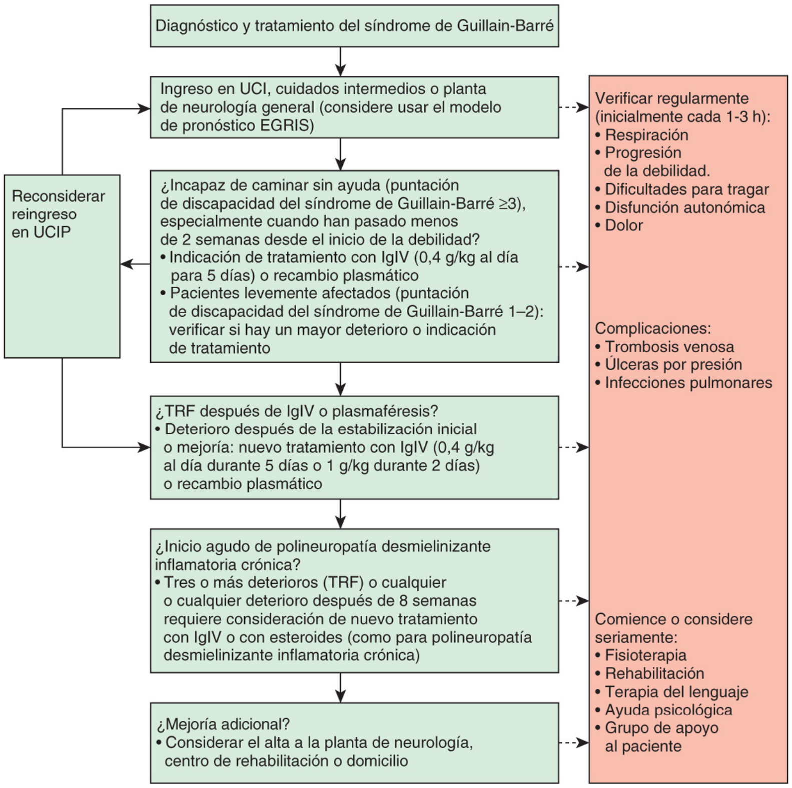

Fig. 634.4 Algoritmo de tratamiento para el síndrome de Guillain-Barré. Las líneas continuas son el flujo de tratamiento; las líneas discontinuas son cuestiones que deben considerarse. UCI, unidad de cuidados intensivos; EGRIS, puntación de insuficiencia respiratoria Erasmus para SGB; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; TRF, fluctuación relacionada con el tratamiento. *(De Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA: Guillain-Barré syndrome,* Lancet *388:717-727, 2016, Fig. 3.)*

rápidamente progresiva se trata con inmunoglobulina intravenosa (IGIV); los protocolos más comunes incluyen IVIG 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos o 1 g/kg/día durante 2 días. La plasmaféresis y/o los fármacos inmunosupresores constituyen una alternativa cuando la IGIV es ineficaz. Los esteroides no son eficaces para la debilidad, pero pueden ayudar en el tratamiento del dolor. Es importante el tratamiento de soporte, la ventilación asistida, la prevención de las úlceras por presión, el soporte nutricional, la prevención de trombosis venosa profunda y el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias.

El dolor neuropático en el SGB debe tratarse de forma agresiva, con analgésicos narcóticos cuando sea necesario y con medicamentos como la gabapentina.

La PDIC puede tratarse con esteroides orales o en pulsos o IGIV, y los casos refractarios a menudo requieren el uso de otros medicamentos inmunosupresores. Los niños con debilidad recidivante o de progresión lenta a menudo necesitan meses o años de terapia, pero la mayoría eventualmente logran una remisión mantenida. El resultado generalmente es bueno, pero algunos niños tienen déficits permanentes.

PRONÓSTICO

El SGB suele ser una enfermedad monofásica; la recuperación espontánea comienza a las 2-3 semanas pero puede tardar meses. La terapia con IGIV acelera la recuperación, pero no cambia el resultado a largo plazo. Hasta un 60% pierde la deambulación durante su enfermedad, pero la mayoría finalmente recupera su fuerza de forma completa. Una minoría mantiene cierta debilidad residual, con mayor frecuencia de los dorsiflexores del tobillo. Las características clínicas que predicen un curso grave y una recuperación lenta (posiblemente incompleta) incluyen la afectación de nervios craneales, la necesidad de soporte ventilatorio y la discapacidad máxima en el momento de la presentación. Los estudios neurofisiológicos no necesariamente predicen el resultado a largo plazo, pero los niños con formas desmielinizantes de SGB generalmente se recuperan más rápidamente que aquellos con formas axonales. Los reflejos miotáticos generalmente son la última función que se recupera. La mejoría clínica habitualmente sigue un gradiente contrario al de la afectación, de modo que se resuelve antes la debilidad de los músculos bulbares que la de los músculos de las extremidades. La afectación de la musculatura bulbar y respiratoria puede provocar la muerte si el síndrome no es diagnosticado y tratado. La fatiga es el residuo a largo plazo más común de SGB. Las recaídas ocurren en aproximadamente el 4% de los niños con SGB y generalmente responden al tratamiento inmunomodulador.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **635**

Parálisis de Bell

Monique M. Ryan

La parálisis de Bell es una parálisis unilateral *de inicio agudo* del nervio facial que no se acompaña de ninguna otra neuropatía de nervios craneales ni de disfunción del tronco del encéfalo. Es un trastorno frecuente a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, generalmente se desarrolla de forma brusca unas 2 semanas después de una infección vírica. Numerosos virus se han relacionado con la parálisis de Bell (tabla 635.1). La activación o reactivación del virus del herpes simple o varicela-zóster es probablemente la causa más común de parálisis de Bell (fig. 635.1). El **síndrome de Ramsay-Hunt** (herpes zóster ótico) es una parálisis aguda del nervio facial que se asocia con vesículas dolorosas en el conducto auditivo externo. Las formas hereditarias de parálisis de Bell son raras. En pocas ocasiones, la parálisis de Bell ocurre en el contexto de hipertensión sistémica o diabetes mellitus tipo 1. *La parálisis unilateral o bilateral del nervio facial a menudo es un signo de enfermedad de Lyme.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor detrás del oído puede preceder a la debilidad, que se desarrolla de manera aguda. Tanto las porciones superior como inferior de la cara están

Tabla 635.1	Etiología de la parálisis facial periférica aguda
CAUSAS FRECUENTES Idiopática Virus del herpes simple tipo 1* Virus de la varicela-zóster* Enfermedad de Lyme	
CAUSAS INFECCIOSAS MENOS FRECUENTES Otitis media ± colesteatoma Virus de Epstein-Barr Citomegalovirus Parotiditis Virus herpes humano 6 Vacuna de la gripe intranasal *Mycoplasma* *Toxocara* *Rickettsia* Sida/VIH	
OTRAS ASOCIACIONES MENOS FRECUENTES Traumatismos Schwannoma del nervio facial Tumor infiltrante Aneurisma o malformación vascular Estenosis anómala de conducto del nervio facial Hipertensión Síndrome de Sjögren Diabetes mellitus, tipo 1 Síndrome de Guillain-Barré Sarcoidosis Síndrome de Kawasaki Síndrome de Melkersson-Rosenthal† Tratamiento con ribavirina o interferón	

*Implicado en la parálisis de Bell idiopática.
†Granulomas no caseificantes con edema facial (labios, párpados), parálisis facial alternante recurrente, antecedentes familiares, migrañas o cefaleas.

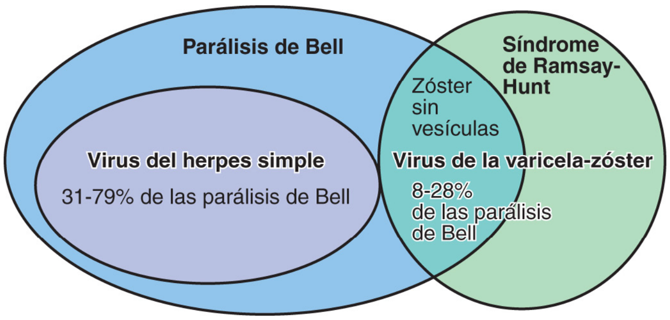

Fig. 635.1 Implicación de los virus del herpes simple y de la varicela-zóster en la parálisis facial aguda. *(Modificada De Hato N, Murakami S, Gyo K: Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy,* Lancet *371:1818-1820, 2008.)*

paréticas y el ángulo de la boca aparece caído. Los pacientes son incapaces de cerrar el ojo del lado afectado y tienen un riesgo aumentado de desarrollar queratitis por exposición. Se pierde la sensibilidad gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua en el lado afectado en cerca de la mitad de los casos; este hallazgo ayuda a establecer los límites anatómicos de la lesión como proximales o distales a la rama de la cuerda del tímpano del nervio facial. El lagrimeo está conservado. El entumecimiento facial y las parestesias son raros, pero cuando están presentes sugieren una participación concomitante del nervio trigémino.

Las pruebas de imagen no son necesarias para los casos de parálisis típica de Bell. En niños menores de 2 años o en aquellos en quienes existe sospecha de otras patologías debido a hallazgos atípicos o debilidad crónica o recurrente, la resonancia magnética (RM) del nervio facial excluye lesiones estructurales que puedan causar la disfunción del nervio facial. Las serologías y otros estudios virales no son generalmente de ayuda. Se debe considerar un hemograma sanguíneo completo para excluir la leucemia en los pacientes más jóvenes o aquellos con hallazgos atípicos. La prueba de detección de anticuerpos de Lyme está indicada en niños de áreas endémicas.

En pacientes que no se recuperan en unas pocas semanas, el examen neurofisiológico del nervio facial ayuda a determinar la gravedad de la neuropatía facial y la probable velocidad de recuperación. En las formas crónicas deben considerarse otras causas de neuropatía facial, incluyendo hipertensión, diabetes, tumores del nervio facial, como schwannomas y neurofibromas, infiltración del nervio facial por células leucémicas o por un rabdomiosarcoma del oído medio, infartos o tumores del tronco del encéfalo y lesiones traumáticas del nervio facial.

TRATAMIENTO

A diferencia de en los adultos, el pronóstico de la parálisis pediátrica de Bell es tan bueno que no se ha establecido un beneficio del tratamiento con corticoesteroides, con o sin aciclovir, aunque muchos centros recomiendan prednisona oral (1 mg/kg/día durante 5-7 días, seguido de una pauta descendente durante 1 semana) dentro de los primeros 3 días desde el inicio del cuadro. En adultos, el tratamiento a menudo incluye esteroides *más* un agente antiviral (valaciclovir, famciclovir). La protección de la córnea con gotas oculares de metilcelulosa o un lubricante ocular es especialmente importante por la noche.

PRONÓSTICO

La mayoría de los niños experimentan una recuperación espontánea completa de la parálisis de Bell en unas pocas semanas desde el inicio. Una pequeña proporción (<10%) tiene debilidad facial residual. La parálisis bilateral de Bell es rara, pero hasta el 15% de los niños experimentan episodios recurrentes de debilidad facial.

El crecimiento nuevo del nervio puede estar ocasionalmente mal dirigido y derivar en **sincinesias,** en las cuales la activación de un grupo muscular puede producir la activación de otro grupo muscular inapropiado; el parpadeo puede derivar en sacudidas de la boca; sonreír puede producir un parpadeo, y puede producirse lagrimeo (lágrimas de cocodrilo) al comer. Esta complicación es mucho menos común en niños que en adultos.

PARÁLISIS FACIAL AL NACIMIENTO

La parálisis facial al nacimiento es generalmente una neuropatía compresiva por la aplicación de fórceps durante el parto y se recupera espontáneamente en unos días o semanas en la mayor parte de los casos. La **ausencia congénita del músculo depresor angular de la comisura bucal** causa una asimetría facial, especialmente cuando el niño llora, y con frecuencia se asocia a otras anomalías congénitas, sobre todo del corazón. No es una lesión del nervio facial; solo produce un defecto estético que no interfiere en la alimentación. Los lactantes con **síndrome de Möbius** pueden tener una parálisis facial bilateral, a menudo con parálisis del hipogloso y otros déficits neurológicos; este síndrome puede ser genético o puede reflejar una anomalía del desarrollo del tronco encefálico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades oculares

PARTE XXVIII

Capítulo 636

Crecimiento y desarrollo ocular

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El ojo del recién nacido normal a término representa aproximadamente el 65% del tamaño adulto. El crecimiento posnatal es máximo durante el primer año, se mantiene a un ritmo rápido pero decreciente hasta los 3 años y continúa a velocidad menor hasta la pubertad; a partir de entonces se producen pocos cambios. En general, las estructuras anteriores del ojo son relativamente más grandes al nacer y luego crecen de forma proporcional menos que las estructuras posteriores. Esto origina un cambio progresivo en la forma del globo, de manera que se hace más esférico.

En un recién nacido la esclerótica es fina y translúcida y tiene una coloración azulada. La córnea es bastante grande en el neonato (mide 10 mm de promedio) y alcanza el tamaño adulto (casi 12 mm) hacia los 2 años de edad o antes. Su curvatura tiende a aplanarse con la edad, dando lugar a un cambio progresivo en las propiedades refractivas del ojo. La córnea normal es perfectamente transparente, aunque en los prematuros puede presentar una turbidez opalescente transitoria. La cámara anterior del recién nacido es poco profunda y las estructuras angulares, importantes para mantener una presión intraocular normal, aún deben diferenciarse más después del nacimiento. El iris, típicamente de color azul o gris claro en los recién nacidos de raza blanca, experimenta un cambio progresivo de coloración al aumentar la pigmentación del estroma en los primeros 6 meses de vida. Las pupilas del neonato tienden a ser pequeñas y a menudo difíciles de dilatar, a consecuencia de la inmadurez del músculo dilatador de la pupila. Con frecuencia se observan vestigios de la **membrana pupilar** (cápsula vascular anterior) en la exploración oftalmoscópica, que forman líneas semejantes a telarañas en la abertura pupilar, sobre todo en neonatos pretérmino.

El cristalino del neonato es más esférico que el del adulto; su mayor potencia refractiva sirve para compensar la longitud relativamente corta del ojo infantil. El cristalino continúa creciendo a lo largo de la vida, a medida que nuevas fibras periféricas empujan de modo continuo a las antiguas hacia el centro del cristalino. Con la edad, el cristalino se va haciendo cada vez más denso y resistente a los cambios de forma que tienen lugar durante la acomodación.

El fondo de ojo del neonato está menos pigmentado que el del adulto; el patrón vascular coroideo es muy visible y el pigmento de la retina a menudo presenta un patrón de punteado fino. En algunos recién nacidos muy pigmentados el fondo de ojo muestra un lustre gris u opalescente. En el neonato las marcas maculares, sobre todo el reflejo luminoso foveal, están peor definidas debido a la maduración incompleta de las capas retinianas. La retina periférica se ve pálida o grisácea y sus vasos son inmaduros, sobre todo en prematuros. El color de la papila óptica varía entre rosa y ligeramente pálido, y en ocasiones grisáceo. Hacia los 4-6 meses el aspecto del fondo de ojo se asemeja al del ojo maduro.

En muchos recién nacidos se observan hemorragias retinianas superficiales. Suelen absorberse de forma rápida y rara vez dejan secuelas. La mayoría de las hemorragias retinianas de origen obstétrico desaparecen en el plazo de 2 semanas, la resolución completa se produce hacia las 4-6 semanas de vida. También puede haber hemorragias conjuntivales, que se reabsorben espontáneamente sin consecuencias.

En ocasiones se observan vestigios del sistema **vascular hialoideo primitivo,** como pequeños penachos o estructuras filiformes que se proyectan desde la papila (papila de Bergmeister) o como una fina banda que atraviesa el vítreo; a veces, solo permanece un pequeño punto (punto de Mittendorf) en la superficie de la cápsula posterior del cristalino.

El ojo del recién nacido es algo **hipermétrope.** La tendencia general es que la hipermetropía aumente desde el nacimiento hasta los 7 años. Posteriormente el grado de hipermetropía tiende a disminuir con rapidez hasta los 14 años, por lo que puede llegar a desaparecer. Si el proceso continúa, el niño puede volverse **miope**. La hipermetropía sigue decreciendo, o la miopía aumenta, de forma más lenta hasta la tercera década de la vida. El estado refractivo en un momento dado depende del efecto de muchos factores: el tamaño del ojo, el estado del cristalino y la curvatura corneal.

Los neonatos suelen tener los ojos cerrados la mayor parte del tiempo, aunque pueden ver, reaccionar a los cambios de iluminación y fijar puntos contrastados. Se calcula que la agudeza visual del recién nacido se sitúa en torno a 20/400. Esta escasa visión se debe a la inmadurez de las múltiples capas de la fóvea. La retina se sigue desarrollando después del nacimiento y alcanza la madurez durante los primeros años de vida. Una de las respuestas más precoces frente a estímulos visuales definidos es el interés del bebé por la cara de su madre, sobre todo cuando come. Hacia las 2 semanas de edad el neonato muestra un interés más mantenido por los objetos grandes y hacia las 8-10 semanas puede seguir un objeto a lo largo de un arco de 180 grados. La agudeza mejora con rapidez y puede alcanzar valores de 20/30-20/20 hacia los 2-3 años de edad.

Muchos neonatos normales pueden tener una coordinación imperfecta de los movimientos y el alineamiento ocular durante las primeras semanas, aunque debe alcanzarse una coordinación adecuada hacia los 3-6 meses, y generalmente antes. La desviación persistente del ojo a los 6 meses de edad debe ser estudiada.

El llanto no suele acompañarse de lágrimas hasta después de 1-3 meses. Los bebés prematuros tienen menor secreción lagrimal refleja y basal, por lo que las medicaciones tópicas pueden concentrarse más y producir desecación rápida de la córnea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 637

Exploración del ojo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La exploración de los ojos es una parte rutinaria de las revisiones pediátricas del niño sano para valorar el estado de salud, que comienzan en el periodo neonatal. Es fundamental el papel del médico de atención primaria en la detección de enfermedades oculares, ya sean evidentes o más insidiosas y asintomáticas. También pueden ser útiles los programas de cribado escolares o comunitarios para detectar estos problemas a una edad temprana. La Academia Americana de Oftalmología recomienda la revisión visual preescolar durante las revisiones del niño sano para reducir la incidencia de pérdida de visión prevenible (tabla 637.1). Cuando se sospeche una alteración ocular o un defecto de visión significativos el niño debe ser remitido al oftalmólogo. También deben ser valorados por el oftalmólogo los niños con alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de trastornos oftalmológicos o con ciertas enfermedades sistémicas o genéticas, como el síndrome de Down o la artritis idiopática juvenil.

La exploración ocular básica, tanto si la realiza un pediatra como un oftalmólogo, debe incluir la determinación de la agudeza y del campo visual, el estudio de las pupilas, la motilidad y el alineamiento ocular, un examen externo/facial general y, por último, la visualización de los medios transparentes y el fondo de ojo mediante oftalmoscopia.

La primera evaluación visual debe tener lugar entre el nacimiento y los 6 meses de edad y continuar periódicamente a las edades de 6 a 12 meses, de 1 a 3 años, de 4 a 5 años y de 6 años en adelante. Las evaluaciones incluyen el historial ocular, la inspección de los párpados y los ojos, la exploración del reflejo rojo, el examen de las pupilas, pruebas de motilidad ocular y la evaluación de la agudeza visual.

Tabla 637.1 Recomendaciones para las pruebas de cribado visuales

FUNCIÓN	PRUEBAS RECOMENDADAS	CRITERIOS DE DERIVACIÓN	COMENTARIOS
EDAD 3-5 AÑOS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV (contiene solo estas 4 letras)	<4 de 6 correctos en la línea de 6 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/20 o 20/40), o Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/12,5 y 10/20 o 20/25 y 20/40)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años, y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos		Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual
	-Optotipos de Allen		Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados
	-Símbolos de Lea		El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o	Cualquier movimiento ocular	
	Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	<4 de 6 correctas	
	Prueba del reflejo rojo simultáneo (prueba de Bruckner)	Cualquier asimetría del color, el tamaño o el brillo de la pupila	Se utiliza el oftalmoscopio directo para observar ambos reflejos rojos simultáneamente en una habitación oscura desde una distancia de 60-90 cm; también detecta defectos refractivos asimétricos
Transparencia de medios oculares (cataratas, tumores, etc.)	Reflejo rojo	Pupila blanca, manchas oscuras, reflejo ausente	Oftalmoscopia directa, habitación oscura Explore cada ojo por separado a 30-45 cm; el reflejo blanco indica un posible retinoblastoma
EDAD 6 AÑOS O MÁS			
Agudeza visual lejana	Letras de Snellen Números de Snellen Prueba de la E iletrada Prueba HOTV	<4 de 6 correctos en la línea de 4,5 m con cualquier ojo a una distancia de 3 m monocularmente (es decir, <10/15 o 20/30)	Las pruebas se enumeran en orden decreciente de dificultad cognitiva; debe emplearse la primera prueba de la lista que el niño sea capaz de realizar; en general, debe usarse la prueba de la E iletrada o la HOTV entre los 3 y 5 años y las letras o números de Snellen para 6 años o más
	Pruebas con dibujos	Diferencia de dos líneas entre ambos ojos, incluso aunque superen el nivel requerido (es decir, 10/10 y 10/15 o 20/20 y 20/30)	Se recomienda una distancia de examen de 3 m para todas las pruebas de agudeza visual
	-Optotipos de Allen		Se prefiere una línea de símbolos a símbolos aislados
	-Símbolos de Lea		El ojo no explorado debe taparse con un oclusor sostenido por el examinador o con un parche adhesivo sobre el ojo; el examinador debe asegurarse de que no se puede mirar con el ojo no explorado
Alineamiento ocular	Prueba de oclusión alternante a 3 m o	Cualquier movimiento ocular	
	Prueba estéreo de E de puntos aleatorios a 40 cm (630 s de arco)	<4 de 6 correctas	

Si está indicado, el oftalmólogo llevará a cabo una biomicroscopia (examen con lámpara de hendidura), una refracción ciclopléjica y una tonometría. En ciertas enfermedades puede ser necesario recurrir a procedimientos diagnósticos especiales, como la ecografía, la angiografía fluoresceínica, la electrorretinografía o los potenciales evocados visuales.

AGUDEZA VISUAL

Existen distintas formas de medir la agudeza visual en los niños. A la hora de elegir una se tendrá en cuenta la edad del niño y su grado de cooperación, así como las preferencias del examinador. La prueba de agudeza visual más habitual en lactantes es la valoración de su capacidad para fijar y seguir un objeto. Si se emplean objetos adecuados esta respuesta puede observarse hacia las 6 semanas de edad.

La prueba comienza sentando al niño en el regazo de su cuidador y moviendo lentamente hacia la derecha y la izquierda un objeto que despierte su interés visual, por lo general un juguete de colores vivos o una fuente de luz. El examinador debe observar si los ojos del bebé giran hacia el objeto y siguen su movimiento. Además puede ocluir un ojo del bebé con su dedo pulgar o con la palma de la mano para explorar cada ojo por separado. Aunque los objetos que emiten sonidos no representan estímulos puramente visuales, en la práctica los niños muestran más atención con juguetes que hacen ruido.

La cara humana es un mejor objeto de prueba que otro tipo de objetos. Esto puede ser aprovechado por el examinador moviendo su cara lentamente delante del bebé. Si no se consiguen movimientos de seguimiento adecuados debe repetirse la prueba empleando la cara del cuidador como estímulo. Debe recordarse que incluso los niños con mala visión son capaces de seguir un objeto grande sin dificultad aparente, sobre todo si solo está afectado un ojo.

Suele ser posible determinar de forma más precisa la agudeza visual cuando el niño alcanza los 2,5-3 años. Los niños de esta edad se exploran mediante escalas de dibujos esquemáticos u otra prueba iletrada, como los símbolos de Allen o de Lea y la E iletrada. Debe estudiarse cada ojo por separado, procurando que el paciente no mire de reojo con el ojo tapado. Mientras pregunta el examinador debe sujetar el oclusor y observar al niño, animarle y darle confianza, ya que la prueba puede intimidar a algunos niños que teman una «mala nota» o un castigo en caso de equivocarse. Además, muchos niños pueden ser demasiado tímidos para identificar verbalmente las figuras que se les pregunta, y pueden estar más dispuestos a participar si se les da la oportunidad de hacer coincidir los símbolos presentados con símbolos idénticos proporcionados en cartulinas durante el examen.

La prueba de la E iletrada, en la que el niño indica cómo está orientada esta letra, es la más empleada para determinar la agudeza visual en la edad preescolar. Las orientaciones a derecha o izquierda causan más confusión que las dirigidas arriba o abajo. Si se practica previamente esta prueba puede ser realizada por la mayoría de los niños de 3-4 años.

Hacia los 5-6 años pueden usarse los **optotipos de Snellen** para adultos, si el niño conoce las letras. Se suele aceptar como normal una agudeza de 20/40 en los niños de 3 años; a los 4 años es aceptable una visión de 20/30. Hacia los 5-6 años la mayoría de los niños alcanza una visión de 20/20.

El **nistagmo optocinético** (respuesta a una secuencia de objetos móviles, nistagmo de «la vía del tren») también puede usarse para valorar la visión, empleando objetivos de tamaño variado (bandas o puntos) o rotando un tambor (conocido como tambor optocinético) a distancias determinadas.

Los potenciales evocados visuales representan un método electrofisiológico para estudiar la respuesta a la luz y a estímulos visuales especiales, como rejillas calibradas o patrones en damero, que también puede usarse para valorar la función visual en casos seleccionados.

Las pruebas de mirada preferencial también se utilizan para determinar la visión en lactantes y niños que no pueden responder de forma verbal a las pruebas de agudeza estándar; se basan en observar si el bebé prefiere mirar un estímulo con patrón o sin él. Como requieren la presencia de un observador experimentado, su uso suele limitarse a protocolos de investigación con niños que aún no hablan.

VALORACIÓN DEL CAMPO VISUAL

Al igual que ocurre con la agudeza visual, la valoración de los campos visuales debe adaptarse a la edad y la capacidad del niño. El examen formal del campo (perimetría y escotometría) a menudo puede realizarse en niños en edad escolar. En los niños más pequeños y en la consulta del pediatra, a menudo el examinador debe limitarse a las técnicas de confrontación y de contar dedos en cada cuadrante del campo visual. En muchos de estos casos solo puede valorarse el campo visual observando la reacción del niño frente a objetos familiares que se presentan en cada cuadrante del campo para cada ojo; resultan especialmente útiles objetos como el biberón del niño, su juguete favorito o una piruleta. En ocasiones estos métodos rudimentarios permiten detectar defectos campimétricos importantes, como la hemianopsia bitemporal por una lesión quiasmática o la hemianopsia homónima de una lesión cerebral.

ESTUDIO DE LA VISIÓN CROMÁTICA

El estudio de la visión cromática puede realizarse desde el momento en que el niño sea capaz de nombrar o trazar con el dedo las figuras de la prueba, como números, formas u otros. Las herramientas más habituales son las láminas en color de Ishihara y las de Hardy Rand Rittler. Las pruebas de visión cromática no suelen ser necesarias en los niños pequeños, aunque a veces las piden los padres, sobre todo si al niño le cuesta aprender los colores o si existen antecedentes de discromatopsias en la familia. Es importante tener en cuenta que los niños con «visión cromática deficiente» no confunden los nombres de los colores y que la «ceguera para el color» es muy rara e incompatible con una visión normal; esta aclaración normalmente tranquiliza a los padres. Las **discromatopsias** son frecuentes en varones y raras en mujeres, ya que el gen implicado se transmite ligado al cromosoma X. La **acromatopsia,** que se observa muy esporádicamente, consiste en la ausencia completa de visión cromática asociada con agudeza visual reducida, nistagmo y fotofobia.

La discriminación cromática es una forma de valorar la intensidad de un tono, normalmente de rojo. Los pacientes describen la intensidad de rojo que observan en el objeto de prueba. La presencia de un cambio en la discriminación cromática (normalmente llamado «desaturación» cromática) puede indicar un trastorno del nervio óptico o de la retina.

EXAMEN DE LAS PUPILAS

La exploración pupilar incluye el estudio de la respuesta directa y consensual a la luz, a la acomodación (al enfocar un objeto cercano) y a la iluminación tenue, así como la comprobación del tamaño y la simetría de las pupilas en todas estas condiciones. Hay que procurar no confundir el reflejo fotomotor con la reacción de proximidad. El niño tiende de forma natural a mirar a la luz que se le acerca de manera directa, lo que induce un reflejo de proximidad, por lo que hay que intentar mantener la fijación en un objeto lejano. La prueba de la luz alternante es especialmente útil para detectar defectos aferentes prequiasmáticos unilaterales o asimétricos en niños (v. «Pupila de Marcus Gunn», cap. 640).

MOTILIDAD OCULAR

El estudio de la motilidad ocular comprueba el alineamiento y la función de los músculos extraoculares; para ello se hace que el niño siga con la vista un objeto en distintas direcciones de la mirada, llamadas posiciones cardinales. Las posiciones cardinales son aquellas en las que actúa predominantemente un músculo extraocular, por lo que permiten identificar las posibles alteraciones en su función. Se comprobarán los movimientos de cada ojo de forma individual **(ducciones)** y de los dos ojos a la vez (**versiones** o movimientos conjugados y convergencia).

El alineamiento se puede valorar de dos formas distintas: la primera consiste en observar la simetría de los reflejos luminosos corneales y la segunda en ocluir cada ojo de forma alternante y observar si se producen cambios en la fijación del ojo no ocluido (v. el comentario sobre las pruebas de oclusión para el estrabismo en el cap. 641).

VISIÓN BINOCULAR

Uno de los principales objetivos del tratamiento de la ambliopía y de la cirugía del estrabismo es lograr una visión binocular. Del mismo modo que existen numerosos métodos para valorar la agudeza visual, también existen muchas formas de comprobar el grado de visión binocular. Quizá la prueba más empleada sea la de Titmus, en la que se le presentan varias imágenes tridimensionales al niño mientras lleva unas gafas polarizadas. El nivel de dificultad con que se distinguen estas imágenes se correlaciona con el grado de visión binocular.

EXAMEN EXTERNO

El examen externo empieza con una inspección general, prestando atención al tamaño, la forma y la simetría de las órbitas; además de la posición y el movimiento de los párpados, y la posición y simetría de los globos oculares. Si se usa este método para mirar los ojos y los párpados pueden detectarse asimetrías orbitarias, masas palpebrales, proptosis (exoftalmos) y pulsaciones anómalas. La palpación también resulta útil para detectar masas orbitarias o palpebrales. Con frecuencia se pueden detectar los dermoides orbitarios y los hemangiomas capilares mediante un examen externo.

Se estudiará el aparato lagrimal, observando si hay signos de deficiencia o rebosamiento de lágrimas (epífora), así como eritema y tumefacción en la zona del saco o la glándula lagrimal. La glándula lagrimal se localiza en la órbita superotemporal, por debajo de la ceja. El sistema de drenaje lagrimal, que comprende el saco lagrimal, se encuentra en la pared medial de la órbita, en el punto en que los párpados se continúan con el puente nasal. Cuando se sospeche una obstrucción se apretará sobre el saco para comprobar si existe reflujo. También se estudiará la presencia y posición de los puntos lagrimales.

Los párpados y la conjuntiva se inspeccionarán para detectar lesiones focales, cuerpos extraños o signos inflamatorios, así como posible pérdida o desviación de pestañas. Si es preciso pueden evertirse los párpados de esta forma: 1) se pide al paciente que mire hacia abajo; 2) se sujetan las pestañas del párpado superior con los dedos índice y pulgar; 3) se coloca una sonda, un bastoncillo de algodón o el pulgar de la otra mano sobre el borde superior del tarso, y 4) se tira del párpado hacia abajo y afuera, doblándolo sobre el instrumento que se utiliza como palanca. Es frecuente que los cuerpos extraños se alojen en la concavidad que queda justo por encima del borde palpebral y que solo se vean si se evierte el párpado por completo.

Luego se valorará el segmento anterior del ojo con una iluminación focal oblicua, observando el brillo y la transparencia de la córnea, la profundidad y la transparencia de la cámara anterior y las características del iris. La transiluminación del segmento anterior puede detectar opacidades y zonas de atrofia o hipopigmentación en el iris; esto último es importante si se sospecha albinismo ocular. Si es preciso puede usarse colorante de fluoresceína para diagnosticar abrasiones, ulceraciones y cuerpos extraños.

BIOMICROSCOPIA (EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA)

La exploración con lámpara de hendidura permite examinar a gran aumento diversas estructuras oculares y proporciona un corte óptico a través de los medios transparentes del ojo: córnea, humor acuoso, cristalino y vítreo. Las lesiones pueden ser identificadas y localizadas según su profundidad en el ojo; la resolución es suficiente para detectar células inflamatorias individuales en el humor acuoso y en la parte anterior del vítreo. Con el uso de lentes y prismas especiales también pueden examinarse con la lámpara de hendidura el ángulo de la cámara anterior y los componentes del fondo de ojo. La biomicroscopia es fundamental en los traumatismos y en los casos en que se sospecha iritis. También contribuye al diagnóstico de muchas enfermedades metabólicas y genéticas infantiles.

EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO (OFTALMOSCOPIA)

La forma ideal de practicar la oftalmoscopia es con la pupila bien dilatada, a menos que existan contraindicaciones neurológicas o de otro tipo. Se recomiendan midriáticos de acción corta, como la tropicamida al 0,5-1% y la fenilefrina al 2,5%. Ambas son seguras en la mayoría de los niños, aunque hay que ser consciente de la posibilidad de efectos adversos sistémicos. En bebés muy pequeños, sobre todo si son menores de 6 meses, puede ser recomendable emplear colirios más diluidos. Empezando con las estructuras más características del fondo de ojo, la papila y la mácula, se continúa examinando los cuatro cuadrantes en forma sistemática, siguiendo los grandes vasos hasta la periferia. En esta parte de la exploración se deben buscar hemorragias retinianas, alteraciones vasculares o signos de uveítis posterior. También hay que fijarse en el color, la excavación y el contorno del nervio óptico. En caso de hallar alteraciones se suelen solicitar estudios de imagen como una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM), o bien otras pruebas diagnósticas como la perimetría automatizada (v. «Valoración del campo visual» anteriormente). Puede verse la periferia media de la retina si se pide al niño que mire hacia arriba, abajo, derecha e izquierda, aunque siempre quedará parte sin explorar cuando se utiliza un oftalmoscopio directo o manual. Para examinar la periferia extrema debe usarse un oftalmoscopio indirecto y resulta imprescindible una dilatación pupilar completa.

REFRACCIÓN

La refracción sirve para determinar la capacidad de enfoque del ojo, es decir, el grado de hipermetropía, miopía o astigmatismo. La retinoscopia permite medir de manera objetiva la corrección necesaria y puede realizarse a cualquier edad, incluso en el neonato. En los niños pequeños es mejor llevarla a cabo bajo cicloplejía, inducida con colirio de ciclopentolato al 1% en la consulta del oftalmólogo. Con muchos niños en edad escolar puede refinarse subjetivamente la refracción preguntando al paciente qué potencias y ejes de lentes correctoras prefiere. La refracción y la medición de la agudeza visual con las lentes correctoras adecuadas son esenciales para determinar si un paciente presenta defectos visuales o ambliopía. Las cámaras de fotorrefracción son empleadas por parte del personal auxiliar para pruebas de detección de defectos visuales en niños preverbales, aunque la precisión y la utilidad práctica de estos dispositivos siguen siendo investigadas.

TONOMETRÍA

Es el método usado para comprobar la presión intraocular y puede realizarse con un instrumento portátil o por el método de aplanamiento con la lámpara de hendidura. Otras alternativas son la tonometría de rebote, la neumotonometría y la tonometría electrónica. Cuando es necesario medir con precisión la presión intraocular en un niño que no colabora debe hacerse bajo sedación o anestesia general. La presión puede valorarse de forma aproximada palpando el globo ocular con los dedos índices juntos colocados sobre el párpado superior encima del tarso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 638

Anomalías refractivas y de la acomodación

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

La **emetropía** es el estado en que los rayos de luz paralelos se enfocan en la retina del ojo en reposo (sin acomodar). Esta situación óptica ideal es frecuente, pero también la opuesta o ametropía. Existen tres tipos principales de **ametropía: hipermetropía, miopía** y **astigmatismo** (fig. 638.1). La mayoría de los niños tiene una hipermetropía fisiológica al nacer, pero un número importante, sobre todo prematuros, son miopes, a menudo con cierto grado de astigmatismo. Con el crecimiento el estado refractivo tiende a cambiar y debe ser revisado con periodicidad.

La medición del estado refractivo del ojo (refracción) puede llevarse a cabo de forma objetiva o subjetiva. El método objetivo consiste en enfocar un rayo de luz de un retinoscopio sobre la retina del paciente. Utilizando lentes de distinta potencia que se colocan delante del ojo se intenta neutralizar el reflejo luminoso de la retina (observado a través de la pupila), con lo que se obtiene una refracción bastante precisa. La refracción objetiva puede realizarse a cualquier edad, ya que no es necesaria la colaboración del paciente. En los lactantes y niños es mejor hacerlo tras instilar gotas que produzcan **midriasis** (dilatación de la pupila) y **cicloplejía** (relajación de la acomodación); los colirios más empleados son la tropicamida, el ciclopentolato y el sulfato de atropina. El método subjetivo consiste en colocar lentes delante del ojo y pedir al paciente que diga con cuáles ve más nítidas las letras del optotipo. Este método depende de la capacidad de discriminación y comunicación del paciente, aunque puede usarse en algunos niños para determinar la mejor corrección óptica.

HIPERMETROPÍA

Si los rayos de luz paralelos se enfocan por detrás de la retina del ojo en estado de reposo (sin acomodación) se dice que hay hipermetropía. Esto puede deberse a que el diámetro anteroposterior del ojo es corto o a una baja potencia refractiva de la córnea o el cristalino.

En la hipermetropía, la potencia refractiva adicional necesaria para enfocar los objetos, tanto lejanos como cercanos, se obtiene mediante el mecanismo de la acomodación. Si el esfuerzo acomodativo necesario para el enfoque se encuentra dentro de la amplitud de acomodación del niño la visión será clara. Si existe un alto grado de hipermetropía que requiera un esfuerzo acomodativo mayor la visión puede ser borrosa y el niño sufrirá molestias oculares, cefalea o fatiga visual (astenopía). Con frecuencia el paciente guiña o se frota los ojos o no manifiesta interés por la lectura. Si el malestar inducido es demasiado grande el niño no se esforzará en enfocar y puede sufrir una ambliopía bilateral (ambliopía ametrópica). También puede asociarse con endotropia (v. comentario sobre el estrabismo convergente y la endotropia acomodativa en el cap. 641). Si está indicado se prescribirán lentes convexas (gafas o lentes de contacto) con la potencia suficiente para proporcionar una visión clara y confortable. Incluso los niños muy hipermétropes pero con buena visión llevarán las gafas sin problemas porque estas eliminan la necesidad de acomodación excesiva para ver bien. También están indicadas las gafas en los niños preverbales con hipermetropía alta para prevenir la aparición de endotropia o ambliopía. Los niños con grados normales de hipermetropía no suelen necesitar corrección en la mayoría de los casos.

MIOPÍA

En la miopía los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Esto puede deberse a que el ojo tiene un diámetro anteroposterior largo o a una elevada potencia de refracción en la córnea o el cristalino. El síntoma principal es la visión borrosa de los objetos lejanos. El punto remoto de visión nítida varía de forma inversa al grado de miopía; cuando esta aumenta se acerca el punto remoto. Así, por ejemplo, con una dioptría de miopía el punto remoto se sitúa a 1 m del ojo, mientras que con tres dioptrías se encuentra a 33 cm. En consecuencia, los niños miopes tienden a acercarse los objetos y los libros, prefieren sentarse cerca de la pizarra y pueden mostrar falta de interés por las actividades

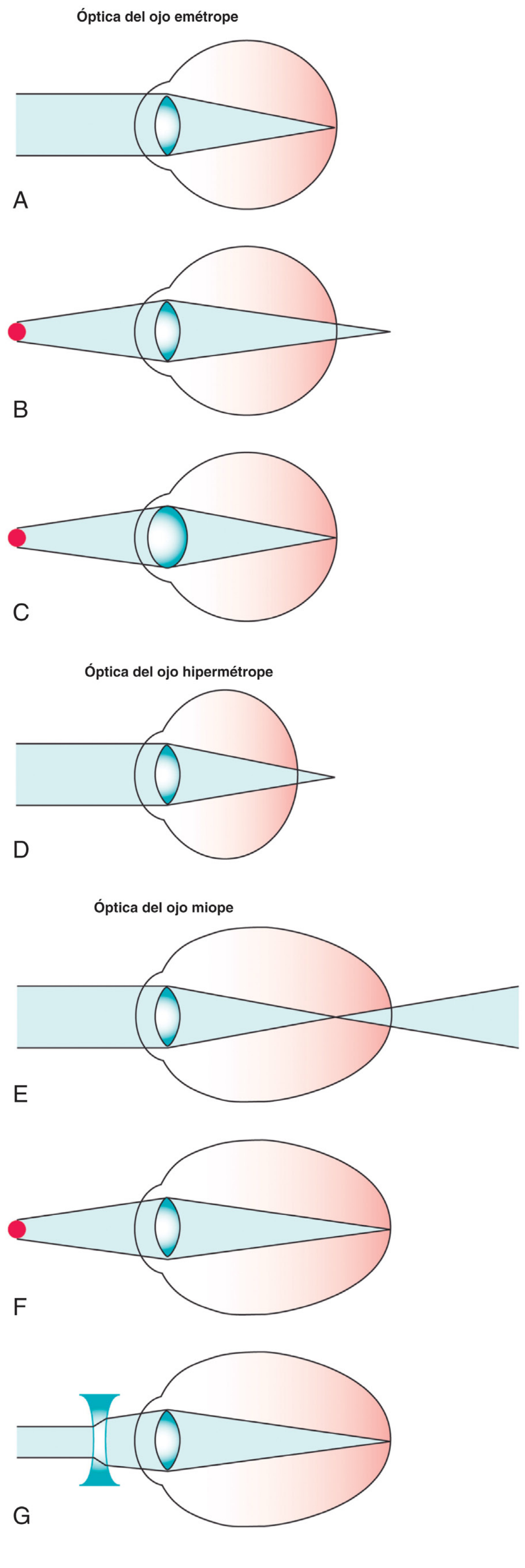

Fig. 638.1 Esquema de la óptica ocular. **A-C,** Ojos emétropes. **D,** Ojos hipermétropes. **E-G,** Ojos miopes. **A,** En los ojos emétropes, los rayos paralelos procedentes de un objeto lejano se enfocan en los fotorreceptores. **B,** Al observar un objeto más cercano, la imagen se enfoca por detrás de los fotorreceptores. Se puede llevar la imagen hacia delante y enfocarla en los fotorreceptores mediante el proceso de acomodación, es decir, aumentar la potencia óptica del cristalino **(C).** En la hipermetropía **(D),** el ojo es demasiado corto, por lo que la imagen de un objeto lejano se sitúa por detrás de los fotorreceptores y puede enfocarse mediante la acomodación. Los ojos miopes son demasiado largos **(E),** por lo que la imagen de un objeto lejano se encuentra por delante de los fotorreceptores y no se puede enfocar mediante la acomodación. Al observar objetos más cercanos, la imagen se desplaza hacia atrás, acercándose a los fotorreceptores, de manera que a una distancia determinada (el punto lejano), que se relaciona de forma inversa con el grado de miopía, la imagen queda enfocada **(F).** Entonces se pueden enfocar los objetos cercanos mediante la acomodación. La corrección óptica de la miopía utiliza lentes cóncavas (o divergentes), que enfocan la imagen sobre los fotorreceptores **(G).** Las lentes de contacto funcionan de una forma parecida, mientras que la cirugía refractiva reduce la potencia corneal para enfocar la imagen de los objetos lejanos. Para una potencia corneal idéntica, los ojos miopes tienen una mayor longitud axial que los ojos emétropes, siendo sus cámaras anterior y vítrea más profundas. El cristalino de los miopes tiende a ser más delgado y de menor potencia que el de los emétropes. *(De Morgan IG, Ohno-Matusi K, Saw SM: Myopia.* Lancet *379:1739-1746, 2012, Fig. 1, p. 1740.)*

al aire libre. Es frecuente que entrecierren los ojos, ya que la agudeza visual mejora al reducirse la abertura palpebral, lo que se conoce como efecto estenopeico.

La miopía es poco habitual en los lactantes y niños pequeños. Es más frecuente en bebés pretérmino o con antecedentes de **retinopatía del prematuro.** También existe cierta tendencia hereditaria a la miopía, por lo que se debe revisar a los hijos de padres miopes a edades tempranas. La miopía no sindrómica está asociada en algunas familias con variantes en el locus de miopía-1 de alto grado *(MYP1),* así como en los genes *SLITRK6* y *RASGRF1.* La incidencia de miopía aumenta durante los años escolares, sobre todo entre los 10 y 20 años. El grado de miopía también aumenta con la edad durante la etapa de crecimiento.

Se prescriben lentes cóncavas (gafas o lentes de contacto) de la potencia adecuada para proporcionar una visión nítida y confortable. Suele ser necesario cambiarlas periódicamente, desde cada pocos meses hasta cada 1-2 años. A nivel mundial, la prevalencia de la miopía parece estar aumentando, lo que ha llevado a un mayor interés en su tratamiento preventivo. Se están investigando numerosas terapias, que incluyen agentes ciclopléjicos (sulfato de atropina tópica), lentes de contacto de desenfoque periférico y gafas con adición para la lectura (lentes bifocales) para intentar prevenir o retardar la progresión de la miopía.

Desde 1995 está aprobada la corrección de la miopía en adultos mediante **láser excímero.** El láser se aplica al estroma corneal para modificar la forma de la córnea y así variar su potencia refractiva. El LASIK (del inglés *laser-assisted in situ keratomileusis* [queratomileusis *in situ* con láser]) consiste en crear, mediante un microquerátomo o un láser de femtosegundo, un colgajo epitelial-estromal, por debajo del cual se practica la ablación del tejido corneal. Posteriormente se vuelve a colocar en su sitio el colgajo, que adopta la forma corneal modificada. En la queratectomía fotorrefractiva (PRK) se retira manualmente el epitelio corneal mediante alcohol para exponer la capa de Bowman y el estroma, tras lo cual se aplica el láser excímero. El defecto creado en el epitelio se regenera en 4-10 días. La mejoría visual suele ser notable y se mantiene estable con el tiempo. Los riesgos aumentan con grados altos de miopía (más de 10 dioptrías) y consisten en visión de luces estrelladas, halos y distorsión o multiplicación de la imagen (sobre todo por la noche). No está aprobado el uso de la cirugía refractiva en los pacientes pediátricos, pero se ha utilizado fuera de indicación para tratar algunas formas de ambliopía y en ciertos casos de miopía y astigmatismo, normalmente mediante PRK.

En la mayoría de los casos la miopía no se debe a alteraciones patológicas del ojo y se denomina miopía simple o fisiológica. Algunos niños pueden

sufrir **miopía patológica,** una enfermedad rara producida por una longitud axial anormal del globo ocular. Suele asociarse con adelgazamiento de la esclerótica, la coroides y la retina, y a menudo existe cierto déficit visual no corregible. En ocasiones se producen desgarros o roturas en la retina por su adelgazamiento progresivo, que desembocan a veces en la aparición de un desprendimiento de retina. La miopía también puede deberse a otras anomalías oculares, como el queratocono, la ectopia del cristalino, la ceguera nocturna estacionaria congénita o el glaucoma, y es un rasgo importante del síndrome de Stickler, un trastorno genético del tejido conjuntivo que afecta a la visión, la audición y al desarrollo facial y esquelético; también es común en el síndrome de Marfan, la homocistinuria y el síndrome de Marchesani.

ASTIGMATISMO

En el astigmatismo los distintos meridianos del ojo tienen una potencia refractiva diferente. La mayor parte de los casos se deben a irregularidades de la curvatura corneal, aunque otros se producen por alteraciones del cristalino. Los grados leves de astigmatismo son muy frecuentes y puede que no ocasionen síntomas. Cuando este trastorno es más acusado puede aparecer una distorsión de la visión. Para lograr una imagen nítida el paciente con astigmatismo acomoda o guiña los ojos para conseguir un efecto estenopeico. Puede haber síntomas de malestar ocular, cefalea o fatiga. Si está indicado se prescribirán lentes correctoras cilíndricas o esferocilíndricas. Las gafas pueden llevarse de forma constante o a ratos, según el grado de astigmatismo y la intensidad de los síntomas asociados. En algunos casos se emplean lentes de contacto.

Los bebés y los niños con irregularidades corneales por traumatismos, ptosis o hemangiomas periorbitarios o palpebrales tienen mayor riesgo de astigmatismo y ambliopía asociada.

ANISOMETROPÍA

Este cuadro se produce cuando cada ojo tiene un estado refractivo diferente; si no se corrige puede que un ojo esté siempre desenfocado, lo cual ocasiona ambliopía. Es fundamental detectar y corregir de forma precoz la anisometropía para lograr un desarrollo visual normal en ambos ojos.

ACOMODACIÓN

Durante la acomodación el músculo ciliar se contrae, se relajan las fibras suspensorias del cristalino y este se hace más esférico, aumentando su potencia. La amplitud de acomodación es mayor durante la infancia y disminuye gradualmente con los años. La disminución fisiológica de la capacidad acomodativa debida a la edad se denomina **presbicia.**

Los trastornos de la acomodación son raros en la infancia. En ocasiones se encuentra presbicia prematura en niños pequeños. La causa más frecuente de parálisis de la acomodación en niños es el uso deliberado o inadvertido de sustancias ciclopléjicas tópicas o sistémicas, incluidos los fármacos o agentes tóxicos anticolinérgicos y las plantas o sus derivados con estos efectos. Entre las causas neurógenas de parálisis acomodativa se encuentran las lesiones que afectan al nervio motor ocular común (III par craneal) en cualquier parte de su recorrido. El diagnóstico diferencial incluye tumores, enfermedades degenerativas, lesiones vasculares, traumatismos y causas infecciosas. Los trastornos sistémicos que pueden provocar deterioro de la acomodación son el botulismo, la difteria, la enfermedad de Wilson, la diabetes mellitus y la sífilis. La pupila tónica de Adie también origina en ocasiones una deficiencia acomodativa después de algunas enfermedades víricas (v. cap. 640). Los defectos aparentes de la acomodación son a veces de origen psicógeno; es frecuente que un niño finja que no puede leer y se compruebe que tiene una agudeza visual y una capacidad para enfocar normales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 639

Trastornos de la visión

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

El déficit visual grave (visión corregida inferior a **6/60**) y la ceguera infantiles pueden tener diversas etiologías y deberse a múltiples defectos de cualquier estructura o función a lo largo de las vías visuales (tabla 639.1). La incidencia global es de aproximadamente 2,5 casos cada 100.000 niños, siendo mayor en países en vías de desarrollo, recién nacidos de bajo peso y durante el primer año de vida. Las causas más comunes tienen lugar durante los períodos prenatal y perinatal, soliendo afectar a las vías visuales cerebrales, el nervio óptico y la retina. Entre las causas prenatales destacan las enfermedades genéticas autosómicas recesivas (las más frecuentes), autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X, así como la hipoxia y las cromosomopatías. Entre las causas perinatales/neonatales se incluyen trastornos como la retinopatía del prematuro, cuadros hipóxico-isquémicos e infecciones. El déficit visual grave de aparición en niños más mayores puede deberse a tumores del sistema nervioso central o la retina, infecciones, hipoxia-isquemia, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas o artritis juvenil idiopática.

AMBLIOPÍA

Consiste en la disminución de agudeza visual unilateral o bilateral que se produce en niños visualmente inmaduros como resultado de la falta de una imagen nítida proyectada en la retina. La imagen retiniana borrosa puede ser secundaria a una desviación ocular **(ambliopía estrábica),** a un defecto refractivo diferente en ambos ojos **(ambliopía anisometrópica),** a un gran defecto de refracción bilateral **(ambliopía ametrópica)** o a una opacidad de los medios transparentes en el eje visual **(ambliopía por privación).**

En condiciones normales la agudeza visual progresa con rapidez en la primera infancia. Cualquier factor que dificulte la formación de una imagen retiniana nítida durante esta fase precoz del desarrollo puede producir ambliopía. Este trastorno solo se instaura durante este período crítico del desarrollo, antes de que madure visualmente la corteza, en la primera década de la vida. Cuanto más joven es el niño, mayor riesgo corre de sufrir ambliopía.

El **diagnóstico** de ambliopía se establece cuando una exploración oftalmológica completa demuestra una reducción de agudeza que no puede explicarse por alteraciones orgánicas. Si los antecedentes y la exploración ocular no parecen apoyar este diagnóstico en un niño con mala visión se considerarán otras causas (neurológicas, psicológicas). *La ambliopía suele ser asintomática, lo que puede dificultar su detección hasta que al niño le toque pasar el cribado de la visión, retrasando el diagnóstico hasta la edad escolar.* Esto plantea un problema, ya que la ambliopía es más resistente al tratamiento cuanto mayor es el niño, corrigiéndose más rápidamente en niños pequeños, cuyo sistema visual es más inmaduro. Así, la clave para corregir la ambliopía de forma satisfactoria radica en la detección y el tratamiento precoces.

El **tratamiento** suele consistir inicialmente en eliminar cualquier opacidad de los medios o prescribir las gafas adecuadas, para que pueda formarse una imagen nítida en la retina de ambos ojos. Luego se tapará el ojo sano (terapia de oclusión) o se dificultará su visión mediante gafas *(fogging)* o gotas (terapia de penalización), con el fin de estimular el desarrollo visual en el ojo más afectado. La oclusión puede conseguir una mejoría más rápida de la visión, aunque algunos niños toleran mejor la penalización con atropina. El mejor tratamiento para cada paciente debe elegirse de forma individualizada. Hay que explicar claramente la finalidad del tratamiento y supervisarlo con atención. Para evitar la ambliopía por privación en el ojo mejor es fundamental que el oftalmólogo controle al paciente con oclusión, sobre todo en los niños muy pequeños. En muchos casos hay que tranquilizar y apoyar a la familia durante el tratamiento. Aunque históricamente se consideraba la oclusión a tiempo completo como el mejor método para tratar los casos de ambliopía profunda, diversos estudios prospectivos han demostrado que algunos niños pueden lograr resultados similares con oclusiones a tiempo parcial o con el uso de colirio de atropina. Históricamente se aceptaba que los niños mayores

Tabla 639.1 Causas de déficit visual grave o ceguera en la infancia

CONGÉNITA Hipoplasia o aplasia del nervio óptico Displasia septoóptica Coloboma óptico Hidrocefalia congénita Hidranencefalia Porencefalia Microcefalia Encefalocele, sobre todo occipital Anomalía de dondiego de día (síndrome de *morning glory*) Aniridia Microftalmía/anoftalmía Anomalía de Peters Anomalía de Rieger Membrana pupilar persistente Glaucoma Cataratas Vítreo primario hiperplásico persistente FACOMATOSIS Esclerosis tuberosa Neurofibromatosis (asociación frecuente con glioma óptico) Síndrome de Sturge-Weber Enfermedad de von Hippel-Lindau TUMORES Retinoblastoma Glioma óptico Meningioma perióptico Craneofaringioma Glioma cerebral Astrocitoma Tumores posteriores e intraventriculares complicados con hidrocefalia Seudotumor cerebral ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Enfermedad cerebral por almacenamiento Gangliosidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs, variante de Sandhoff, gangliosidosis generalizada Otras lipidosis y lipofuscinosis ceroides, sobre todo enfermedades de comienzo tardío, como las de Jansky-Bielschowsky y la de Batten-Mayou-Spielmeyer-Vogt Mucopolisacaridosis, sobre todo los síndromes de Hurler y de Hunter Leucodistrofias (enfermedades desmielinizantes), sobre todo la leucodistrofia metacromática y la enfermedad de Canavan Esclerosis desmielinizante (enfermedades mielinoclásticas), sobre todo la enfermedad de Schilder y la neuromielitis óptica de Devic	Tipos especiales: enfermedad de Dawson, enfermedad de Leigh, síndrome de Bassen-Kornzweig, enfermedad de Refsum Degeneraciones retinianas: retinitis pigmentosa y sus variantes y el tipo congénito de Leber Atrofias ópticas: tipo autosómico recesivo congénito, tipos autosómicos dominantes infantil y congénito, enfermedad de Leber y atrofias asociadas con ataxias hereditarias (de Behr, de Marie y de Sanger-Brown) PROCESOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS Encefalitis, sobre todo síndromes de infección prenatal por *Toxoplasma gondii*, citomegalovirus, virus de la rubéola, *Treponema pallidum*, virus del herpes simple y virus Zika Meningitis, aracnoiditis Coriorretinitis Endoftalmitis Tracoma Queratitis Uveítis Neuritis óptica TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Leucemia con afectación del sistema nervioso central TRASTORNOS VASCULARES Y CIRCULATORIOS Conectivopatías Malformaciones arteriovenosas: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea Oclusión central de la retina Vasculitis retiniana TRAUMATISMOS Contusión o avulsión de nervios ópticos, quiasma, globo, córnea Contusión o laceración cerebral Hemorragia intracerebral, subaracnoidea o subdural Desprendimiento de retina Lesión por láser FÁRMACOS Y TÓXICOS Quinina Etambutol Metanol Muchos otros OTROS Retinopatía del prematuro Esclerocórnea Reacción de conversión Osteopetrosis

Modificada de Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, WB Saunders.

no respondían al tratamiento de la ambliopía. Los estudios sugieren que se puede mejorar la visión en los niños y adolescentes considerados visualmente maduros con ambliopía, sobre todo de origen refractivo o anisometrópico, si se indica el tratamiento correcto.

DIPLOPÍA

La diplopía o visión doble casi siempre se debe a un mal alineamiento de los ejes visuales. Si la diplopía es de origen binocular desaparece al tapar uno de los ojos. Los niños afectados a menudo guiñan, se tapan un ojo con la mano o adoptan posturas anormales de la cabeza (giros o inclinaciones) para aliviar la sensación molesta. Estos comportamientos son importantes indicios de diplopía, sobre todo en niños que aún no hablan. *La aparición de este trastorno en cualquier niño requiere un estudio inmediato, ya que en ocasiones indica un problema serio, como hipertensión intracraneal, un tumor cerebral, una infección (enfermedad de Lyme), migraña, síndrome de Guillain-Barré o un tumor orbitario* (fig. 639.1).

La diplopía monocular es el resultado de defectos refractivos, luxaciones del cristalino, cataratas, ojo seco o ciertas alteraciones en los medios transparentes o la mácula. En este tipo de diplopía la oclusión del ojo que no la presenta no mejora los síntomas. A menudo la diplopía monocular tiene un origen psicológico.

SUPRESIÓN

En presencia de un estrabismo se produce diplopía porque se enfoca la misma imagen en dos zonas diferentes de la retina. En el niño visualmente inmaduro ocurre en ocasiones un proceso cortical que elimina la alteración de la visión doble. Este proceso activo se denomina **supresión** y solo tiene lugar en niños. Aunque la supresión elimina el molesto síntoma de la diplopía, es la percepción de una segunda imagen la que actúa como estímulo para mantener los ojos alineados correctamente. Una vez que aparece supresión puede hacerse constante un estrabismo intermitente o recidivar a edades más avanzadas un estrabismo tratado con éxito en la infancia.

AMAUROSIS

La amaurosis es la ausencia parcial o completa de visión, aunque el término suele reservarse para deterioros profundos, con ceguera total o casi total. Cuando este trastorno existe desde el nacimiento en el diagnóstico diferencial

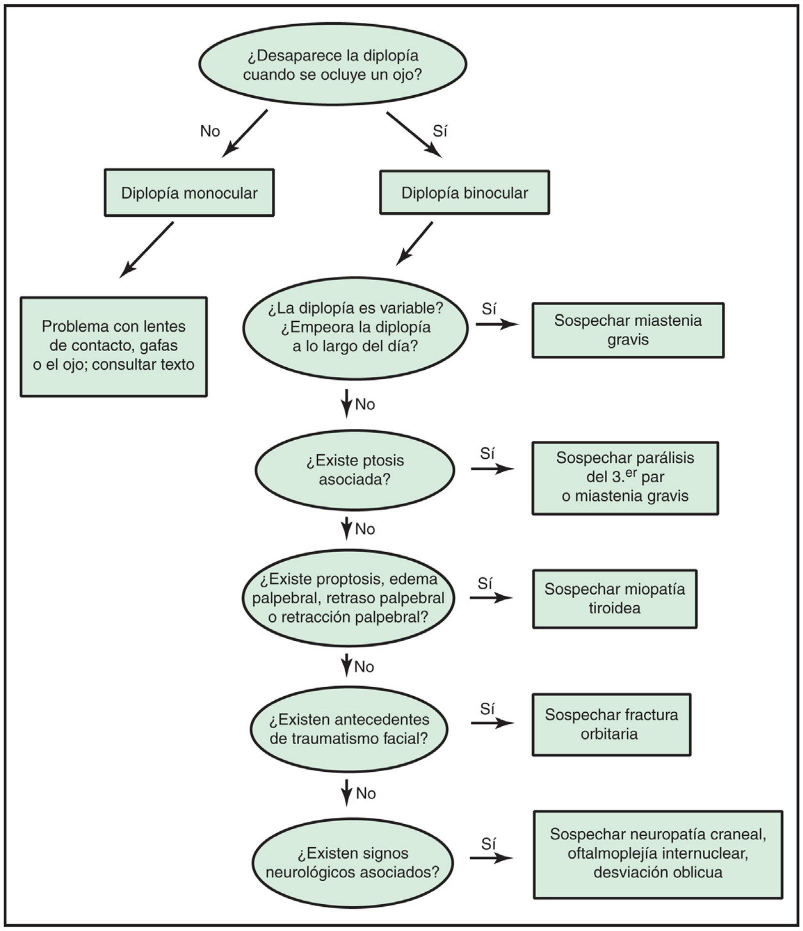

Fig. 639.1 Aproximación general a la diplopía. El médico debe distinguir primero la diplopía monocular de la binocular y, en pacientes con diplopía binocular, abordar las 5 preguntas del lado derecho de la figura. Solo entonces el clínico debe identificar qué músculo presenta debilidad, aunque esto no es necesario si ya se sospecha miastenia (por fatiga) o parálisis completa del tercer par (por debilidad de los músculos recto medial, recto superior, recto inferior y oblicuo inferior, con o sin pupila midriática). Las causas poco frecuentes de diplopía y ptosis asociada, que no se presentan en la figura, son el botulismo, la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré y la regeneración aberrante del tercer par. Las causas poco frecuentes de diplopía y hallazgos orbitarios asociados (p. ej., proptosis) son la fístula carotidocavernosa (que causa un soplo orbitario), los tumores orbitarios y el seudotumor orbitario. *(De McGee S:* Evidence-based physical diagnosis, *ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig. 57.1, p. 522.)*

deben tenerse en cuenta posibles malformaciones congénitas, lesiones por infecciones, anoxia o hipoxia gestacionales o perinatales, traumatismos perinatales y enfermedades genéticas que pueden afectar al ojo o a las vías visuales. A menudo el motivo de la amaurosis se determina con facilidad mediante una exploración oftalmológica, por ejemplo si hay microftalmía acusada, opacificación corneal, cataratas densas, cicatrices coriorretinianas, defectos maculares, displasia retiniana o hipoplasia intensa del nervio óptico. Otras veces no se detecta una retinopatía en la exploración oftalmológica inicial o bien el defecto no radica en el ojo sino en el cerebro. En tales casos resultan útiles los estudios neurorradiológicos (RM o TC) y electrofisiológicos (electrorretinografía).

La amaurosis que se presenta en un niño con visión previa plantea problemas diferentes. En ausencia de una enfermedad ocular evidente (catarata, coriorretinitis, retinoblastoma, retinitis pigmentosa) deben tenerse en cuenta muchos trastornos neurológicos y sistémicos que pueden afectar a las vías visuales (v. tabla 639.1). La amaurosis de instauración rápida indica en ocasiones encefalopatía (hipertensión), procesos infecciosos o inflamatorios (neuritis óptica), vasculitis, migraña, leucemia, intoxicaciones por fármacos o toxinas, eclampsia o traumatismos. También puede deberse a una enfermedad desmielinizante aguda que afecte a los nervios ópticos, el quiasma o el encéfalo. En algunos casos la pérdida brusca de visión es causada por una hipertensión craneal, una hidrocefalia que progresa con rapidez o por el fallo de una derivación ventricular. El deterioro visual más progresivo sugiere un tumor o una enfermedad neurodegenerativa. En los niños con pérdida progresiva de visión hay que descartar la existencia de un glioma del nervio óptico y el quiasma o de un craneofaringioma.

Las **manifestaciones clínicas** de la pérdida de visión varían según la edad y la capacidad del niño, el modo de instauración, la lateralidad y la gravedad del defecto. En ocasiones el primer indicio de amaurosis en un lactante es el **nistagmo** o el **estrabismo,** pudiendo pasar desapercibido durante cierto tiempo el deterioro visual. En los niños muy pequeños la timidez, la torpeza o los cambios de conducta pueden ser los primeros indicios. El retraso escolar o la indiferencia por las actividades del colegio son signos habituales en niños mayores. Los niños en edad escolar a menudo intentan disimular su trastorno y, en casos de progresión muy lenta, pueden no darse cuenta de la gravedad del problema; por el contrario, otros niños detectan y comunican muy pronto pequeñas alteraciones en su visión.

Cualquier indicio de pérdida de visión obliga a una revisión oftalmológica a fondo. Para poder evaluar completamente y averiguar la causa de la amaurosis infantil suele ser necesaria una investigación a fondo que incluya exámenes neurológicos, pruebas electrofisiológicas, estudios de neuroimagen y, en ocasiones, análisis metabólicos y genéticos. Además, deben atenderse los problemas educativos, sociales y emocionales que puedan surgir.

NICTALOPÍA

La nictalopía o ceguera nocturna se caracteriza por visión defectuosa cuando disminuye la iluminación. En general se debe a alteraciones de la función de los bastones, sobre todo en el tiempo de adaptación a la oscuridad y en el umbral perceptivo. La ceguera nocturna congénita estacionaria puede heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo y se asocia en ocasiones con miopía y nistagmo. Puede que al niño le cueste demasiado irse a dormir a una habitación oscura, lo que en ocasiones se confunde con un problema de conducta. La ceguera nocturna progresiva suele indicar una degeneración vitreorretiniana, de la retina o la coroides primaria o secundaria (v. cap. 648); también se asocia con hipovitaminosis A o fármacos retinotóxicos como la quinina.

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Los problemas visuales de origen psicógeno son frecuentes en los niños en edad escolar, en quienes encontramos tanto reacciones de conversión como simulaciones voluntarias. El paciente suele referir una disminución de

agudeza visual en uno o ambos ojos. Otra forma habitual es la contracción del campo visual. En ciertos casos se manifiesta por diplopía o poliopía (v. caps. 35 y 38).

Los datos más importantes para el diagnóstico son las reacciones emocionales poco apropiadas, la gesticulación excesiva, los resultados inconstantes en la exploración y la facilidad de sugestión. Es fundamental realizar una exploración oftalmológica completa para diferenciar entre trastornos visuales orgánicos y funcionales.

Los niños afectados suelen reaccionar bien si se les tranquiliza y se les sugestiona de manera positiva. Ciertos casos requieren atención por especialistas de la salud mental. En cualquier caso, hay que apoyar al paciente y evitar los castigos.

DISLEXIA

Se trata de la incapacidad para leer de forma correcta a pesar de tener un nivel intelectual normal (v. cap. 50). A menudo se habla indistintamente de *dislexia* o *discapacidad lectora*. La mayoría de los disléxicos también tiene problemas en la escritura. La dislexia es un trastorno primario de la lectura que debe diferenciarse de los problemas secundarios a una discapacidad intelectual, carencias ambientales o educativas y enfermedades físicas sistémicas u otras enfermedades orgánicas cerebrales u oculares. Como no hay ninguna prueba estándar para la dislexia el diagnóstico suele hacerse mediante la comparación de la capacidad lectora con la inteligencia y el nivel de lectura esperable. La dislexia es un trastorno del lenguaje que no se asocia con defectos oculares o de agudeza visual ni con problemas de motilidad o alineamiento ocular. Aunque se recomienda una exploración oftalmológica en todos los niños con dificultades para la lectura con el fin de diagnosticar y corregir cualquier problema de visión asociado, como defecto refractivo, ambliopía o estrabismo, el tratamiento oftalmológico no consigue mejorar la dislexia del desarrollo (v. cap. 50).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 640

Anomalías de la pupila y el iris

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

ANIRIDIA

El término *aniridia* no es correcto porque suele existir tejido iridiano, aunque sea hipoplásico (fig. 640.1). Dos tercios de los casos se heredan de modo autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. El otro tercio corresponde a casos esporádicos atribuibles a mutaciones nuevas. La enfermedad es bilateral en el 98% de los pacientes con independencia del modo de transmisión y aparece en aproximadamente 1 de cada 50.000 individuos. La causa consiste en la mutación del gen *PAX6* en la región cromosómica 11p3.

La aniridia es un trastorno panocular, no un problema aislado del iris. Con frecuencia existe hipoplasia macular y del nervio óptico que originan visión reducida y nistagmo sensorial. La agudeza visual es aproximadamente 20/200 en la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede ser mejor. A menudo se encuentran otras malformaciones oculares que afectan a la córnea o el cristalino. La córnea puede ser pequeña y a veces se forma un infiltrado celular (pannus) en las capas superficiales de la periferia corneal, que se manifiesta clínicamente por una opacificación grisácea. Las anomalías del cristalino incluyen formación de cataratas y luxación total o parcial. Hasta el 75% de los sujetos con aniridia padecerá **glaucoma.**

Una quinta parte de los pacientes con aniridia esporádica desarrollará **un tumor de Wilms** (v. cap. 526.1). El gen de la aniridia se relaciona muy estrechamente con el gen del tumor de Wilms; la asociación se debe a deleciones en esta región. Es especialmente interesante la asociación de aniridia, malformaciones genitourinarias, discapacidad intelectual y una deleción parcial en el brazo corto del cromosoma 11. Entre los sujetos afectados es más habitual la aparición de un tumor de Wilms. Se cree que solo los pacientes con aniridia esporádica presentan riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, aunque también se ha observado en un paciente con aniridia familiar.

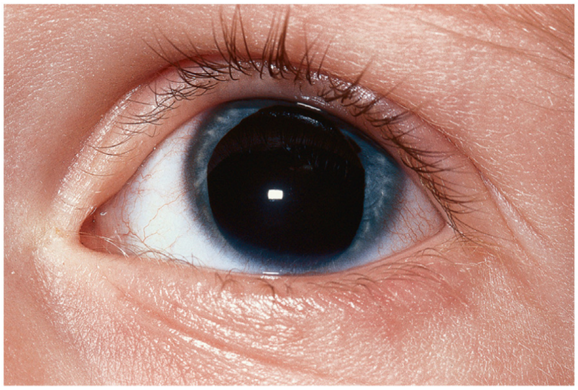

Fig. 640.1 Aniridia parcial en un sujeto con un linaje autosómico dominante. *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 32.22, p. 304.)*

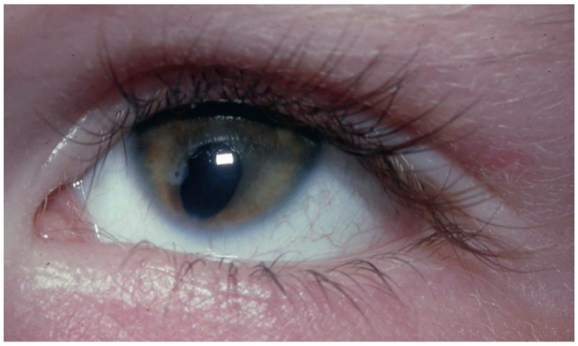

Fig. 640.2 Coloboma («pupila en ojo de cerradura»). *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 38.11, p. 372.)*

El tumor de Wilms suele aparecer antes del quinto año de vida, por lo que debe realizarse un cribado mediante ecografía renal en estos niños cada 3-6 meses hasta que cumplan los 5 años, en caso de presentar una deleción en la región 11p13 y, por tanto, un mayor riesgo de tumor de Wilms.

COLOBOMA DE IRIS

Un **coloboma** es el defecto formado por el cierre incompleto de la hendidura embrionaria. Consiste en un defecto del desarrollo que puede presentarse como un defecto sectorial del iris, un agujero en su parénquima o una muesca en el borde pupilar (fig. 640.2). Los colobomas simples se transmiten a menudo de forma autosómica dominante y en ocasiones ocurren aislados o asociados con otras anomalías y síndromes, entre los que se encuentran el síndrome CHARGE, el síndrome de ojo de gato, el síndrome de Glotz, el síndrome de Walker Warburg, la trisomía 13, la trisomía 18, el síndrome de Riger, el síndrome de coloboma de iris y microftalmia colobomatosa congénita y el síndrome de atresia anal, así como diversos síndromes de deleción (4p, 13q, 2q31.1, 15q24). Debido a la localización anatómica de la hendidura embrionaria, el coloboma de iris siempre se localiza en la parte inferior, de manera que el iris adopta un aspecto de ojo de cerradura. El coloboma del iris puede ser la única manifestación externa de un coloboma más extenso que afecte también al fondo de ojo y al nervio óptico; en estos casos la visión puede estar gravemente afectada. Por tanto, todos los niños con coloboma del iris deben someterse a una exploración oftalmológica completa.

MICROCORIA

La microcoria (miosis congénita) se presenta como una pupila pequeña que no reacciona a la luz ni a la acomodación y que se dilata poco o nada con midriáticos. Puede ser unilateral o bilateral. En los casos bilaterales el grado de miosis puede diferir entre ambos ojos. El globo ocular puede ser por lo demás normal o mostrar otras anomalías del segmento anterior.

La microcoria congénita suele transmitirse con un patrón autosómico dominante, aunque también aparece de forma esporádica.

MIDRIASIS CONGÉNITA

En este trastorno la pupila está dilatada, no se contrae apenas con la luz o la mirada cercana y responde mínimamente a los agentes mióticos. El iris es por lo demás normal y los niños afectados suelen estar sanos. Hay que descartar traumatismos, midriasis farmacológica o trastornos neurológicos. Muchos casos aparentes de midriasis congénita muestran anomalías estructurales en el iris central y se consideran una forma de aniridia.

DISCORIA Y CORECTOPIA

Se habla de discoria cuando la pupila tiene una forma anormal y de corectopia cuando tiene una posición anormal. Pueden ocurrir simultánea o aisladamente de forma congénita o adquirida.

La **corectopia congénita** suele ser bilateral y simétrica, y rara vez se trata de una anomalía aislada, ya que va acompañada de luxación del cristalino (ectopia del cristalino y la pupila). Ambas estructuras suelen estar desplazadas en direcciones opuestas. La **ectopia de cristalino y pupila** se hereda con patrón autosómico recesivo y es frecuente la consanguinidad. Se asocia a mutaciones en *ADAMTSL4,* que codifica una glucoproteína secretada en muchas partes del ojo y que se une a las microfibrillas de fibrilina-1, acelerando la biogénesis de dichas microfibrillas.

Cuando es adquirida, la alteración pupilar suele deberse a traumatismos o inflamación intraocular. El prolapso del iris tras una perforación ocular produce un pico pupilar que apunta a la herida. Las sinequias posteriores (adherencias del iris al cristalino) son frecuentes en las inflamaciones del segmento anterior de cualquier causa.

ANISOCORIA

La anisocoria consiste en la diferencia de tamaño entre ambas pupilas. Puede deberse a trastornos locales o neurológicos. Por regla general, si la desigualdad es más acusada con iluminación brillante o en la mirada de cerca existe un defecto en la contracción pupilar y la pupila mayor es la anormal. Si la anisocoria aumenta con iluminación tenue existe un defecto de dilatación y la pupila más miótica es la patológica (figs. 640.3 y 640.4). Las causas neurológicas de anisocoria (lesiones parasimpáticas o simpáticas) deben diferenciarse de problemas locales como sinequias (adherencias), defectos congénitos del iris (colobomas, aniridia) y efectos farmacológicos. El **síndrome de Horner** es una importante causa de anisocoria (v. más adelante). Puede haber una anisocoria central aislada en niños por lo demás sanos.

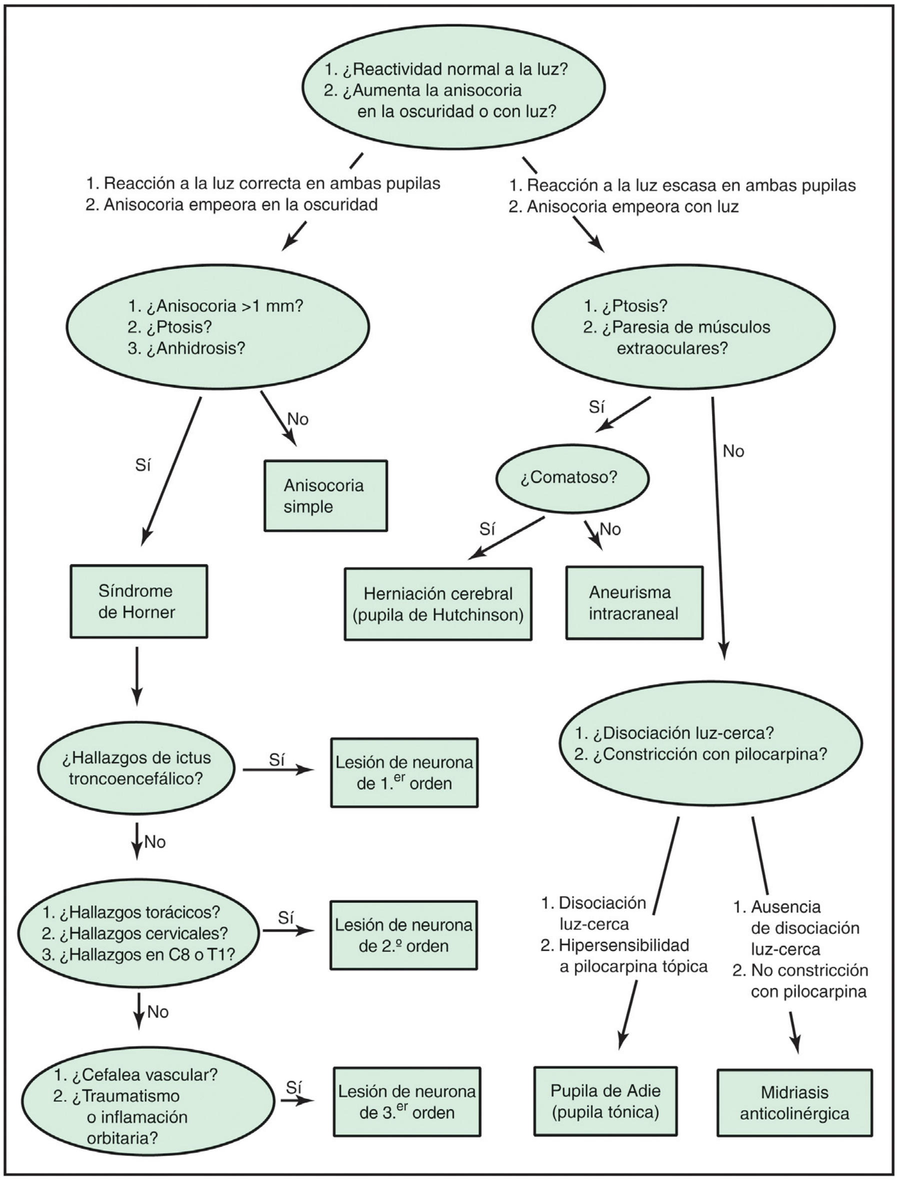

Fig. 640.3 **Abordaje de la anisocoria.** Las primeras 2 preguntas (¿Hay una reacción normal a la luz? ¿Aumenta la anisocoria en la oscuridad o con luz?) distinguen los problemas con el músculo dilatador pupilar (es decir, síndrome de Horner, anisocoria simple; *lado izquierdo de la figura*) de los problemas con el músculo constrictor pupilar (es decir, tercer nervio craneal, iris; *lado derecho de la figura*). Otras dos pruebas distinguen el síndrome de Horner de la anisocoria simple: la prueba de la cocaína y el retraso del dilatador pupilar (es decir, la pupila se dilata lentamente en la oscuridad, documentado a través de fotografías). *(De Czarnecki JSC, Pilley SFJ, Thompson HS: The analysis of anisocoria: the use of photography in the clinical evaluation of unequal pupils.* Can J Ophthalmol *14:297–302, 1979; y Thompson HS, Pilley SFJ: Unequal pupils: a flow chart for sorting out the anisocorias.* Surv Ophthalmol *21[1]:45–48, 1976.)*

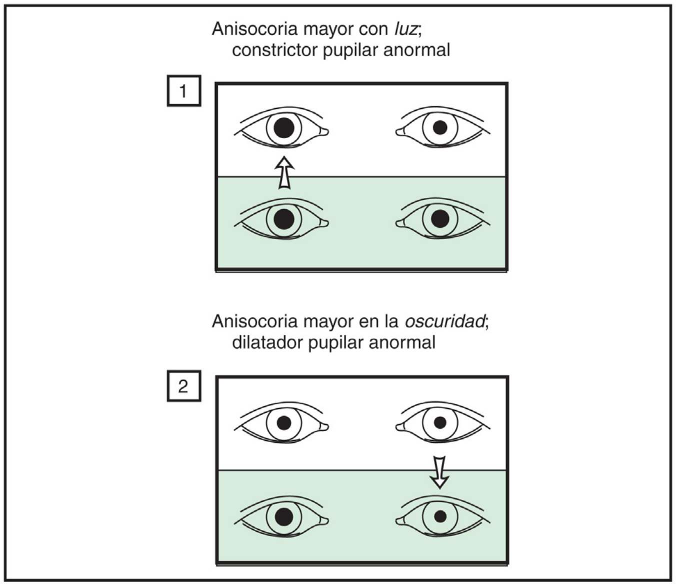

Fig. 640.4 El paciente 1 *(arriba)* tiene una anisocoria más pronunciada en la luz que en la oscuridad, lo que indica que el constrictor pupilar de la pupila más dilatada es anormal (es decir, no se contrae en la luz, *flecha*). El paciente 2 tiene una anisocoria más prominente en la oscuridad que en la luz, lo que indica que el dilatador pupilar de la pupila más pequeña es anormal (es decir, no se dilata en la oscuridad, *flecha*). El diagnóstico en el paciente 1 (constrictor pupilar anormal) podría ser una parálisis del tercer nervio, pupila tónica, midriasis farmacológica o un trastorno del iris. El diagnóstico en el paciente 2 (dilatador pupilar anormal) puede ser síndrome de Horner o anisocoria simple. En el paciente 2, ambas pupilas reaccionarán a la luz, mientras que la pupila más dilatada del paciente 1, no reacciona bien a la luz. *(De McGee S:* Evidence-based physical diagnosis, *ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/ Saunders, Fig. 20.4, p. 170.)*

PUPILA FIJA Y DILATADA

El diagnóstico diferencial de la midriasis arreactiva incluye la oftalmoplejía interna por una lesión central o periférica, la pupila de Hutchinson por herniación transtentorial, la pupila tónica, el bloqueo farmacológico y la iridoplejía secundaria a traumatismo ocular (v. fig. 640.3).

La causa más común de midriasis arreactiva es la instilación intencionada o accidental de un agente ciclopléjico, sobre todo atropina y sustancias similares. Las lesiones centrales, como el pinealoma, causan en ocasiones oftalmoplejía interna en niños. Como la superficie externa del nervio motor ocular común transporta las fibras responsables de la contracción pupilar, la compresión de este nervio en su trayecto intracraneal puede ocasionar oftalmoplejía interna, incluso antes de que aparezcan ptosis o defectos de la motilidad ocular. Aunque la migraña oftalmopléjica es una causa frecuente de parálisis del tercer par con afectación pupilar en niños, también debe tenerse en cuenta el aneurisma intracraneal en el diagnóstico diferencial. La pupila inflada de la herniación transtentorial por hipertensión craneal suele ser unilateral y ocurrir en pacientes graves. **La prueba de la pilocarpina** sirve para diferenciar la iridoplejía neurológica del bloqueo farmacológico. En el primer caso la pupila dilatada se contrae al cabo de unos minutos de instilar 1-2 gotas de pilocarpina al 0,5-1%; si la pupila se ha dilatado con atropina la pilocarpina no producirá ningún efecto. Como la pilocarpina es un fármaco de acción prolongada no debe emplearse en situaciones agudas en las que deban vigilarse estrechamente los signos pupilares. Debido a la respuesta consensuada de la pupila a la luz ni siquiera la ceguera completa de un ojo causará una dilatación pupilar unilateral.

PUPILA TÓNICA

Se trata típicamente de una pupila dilatada que reacciona mal a la luz (la respuesta puede ser muy lenta o prácticamente nula), responde poco y con lentitud a la acomodación y se vuelve a dilatar de forma lenta y tónica. Estas características se explican por la hipersensibilidad colinérgica del esfínter tras una desnervación periférica (posganglionar) con reinervación imperfecta. Un aspecto típico de la pupila tónica es la sensibilidad a agentes colinérgicos diluidos. La instilación de pilocarpina al 0,125% produce una contracción significativa de la pupila afectada sin apenas variaciones en la otra pupila. Este trastorno suele ser unilateral.

Puede aparecer una pupila tónica tras la fase aguda de una iridoplejía parcial o completa. También se produce por traumatismos oculares u orbitarios, o se asocia a intoxicaciones o infecciones. La pupila tónica es poco habitual en la niñez y se debe en general a procesos infecciosos (sobre todo síndromes víricos) o traumatismos. Los lactantes y niños con disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) también pueden presentar signos de pupila tónica, aunque se ha cuestionado la importancia de este hallazgo. Asimismo, se ha descrito pupila tónica en niños pequeños con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La asociación de pupila tónica con disminución de los reflejos tendinosos profundos en mujeres jóvenes se denomina **síndrome de Adie.**

El **síndrome de Ross** es similar al síndrome de Adie y asocia disminución de los reflejos tendinosos profundos e hipohidrosis.

PUPILA DE MARCUS GUNN

El **defecto pupilar aferente relativo** (pupila de Marcus Gunn) indica un problema de conducción aferente asimétrico *anterior al quiasma*. Se pone de manifiesto mediante la prueba de la luz alternante, que permite comparar las respuestas pupilares directas y consensuadas en ambos ojos (fig. 640.5). Mientras los pacientes fijan la vista en un objeto lejano (para controlar la acomodación) se dirige una luz brillante de forma alternativa a cada ojo. En presencia de una lesión aferente estarán disminuidas la reacción fotomotora directa en el ojo afectado y la consensuada en el otro ojo. Cuando se mueve la luz al ojo mejor o sano ambas pupilas reaccionan de manera normal (se contraen). Al volver a iluminar el ojo afectado ambas pupilas se dilatarán parcialmente, reflejando el defecto de conducción. Se trata de una prueba muy sensible y útil para detectar enfermedades del nervio óptico y la retina, aunque solo es anormal si hay una diferencia «relativa» entre las propiedades conductoras de los nervios ópticos. Por tanto, los pacientes con neuropatías ópticas bilaterales y simétricas no presentarán defecto pupilar aferente. En algunos niños con ambliopía puede encontrarse un leve defecto aferente relativo.

SÍNDROME DE HORNER

Los principales signos de parálisis oculosimpática (síndrome de Horner) son miosis, ptosis leve y enoftalmos aparente ipsilaterales, con discreta elevación del párpado inferior en el lado afectado debida a la ptosis. Los pacientes también presentan a veces menor sudoración facial, aumento de la amplitud de acomodación y descenso transitorio de la presión intraocular. Si la parálisis de las fibras simpáticas oculares se produce antes de los 2 años de edad puede ocurrir una heterocromía de iris con hipopigmentación en el lado afectado (fig. 640.6).

La parálisis oculosimpática puede deberse a lesiones (tumores, traumatismos, infartos) del mesencéfalo, el tronco del encéfalo, la médula espinal superior, el cuello, la fosa craneal media o la órbita. La parálisis oculosimpática congénita, a menudo asociada con **parálisis braquial de Klumpke,** es relativamente frecuente, aunque los signos oculares, sobre todo la anisocoria, pueden pasar desapercibidos durante años. También hay casos de síndrome de Horner en niños sometidos a cirugía torácica. El síndrome de Horner congénito se asocia también con anomalías vertebrales y quistes enterógenos. En algunos bebés y niños el síndrome de Horner es el signo de presentación de un tumor mediastínico o cervical, sobre todo un neuroblastoma. También pueden existir causas menos frecuentes de síndrome de Horner, como lesiones vasculares, durante la infancia. En muchos casos no es posible identificar la causa del síndrome de Horner congénito. De forma esporádica este trastorno puede tener una asociación familiar.

Cuando no esté clara la causa del síndrome de Horner se deben realizar estudios como pruebas de imagen craneales, cervicales y torácicas, así como la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas. En ocasiones es útil la observación de fotografías e informes antiguos para establecer la edad de comienzo del síndrome de Horner.

La prueba de la cocaína sirve para diagnosticar la parálisis oculosimpática; una pupila normal se dilatará a los 20-45 minutos de la instilación de 1-2 gotas de cocaína al 4%, mientras que la pupila miótica en la parálisis oculosimpática se dilatará poco o nada. En algunos casos existe una hipersensibilidad por desnervación a la fenilefrina diluida; 1-2 gotas de una solución al 1% hará que se dilate la pupila afectada, pero no la normal. Por otra parte, la instilación de hidrobromuro de hidroxianfetamina al 1% dilatará la pupila solo en caso de que la neurona simpática posganglionar esté intacta.

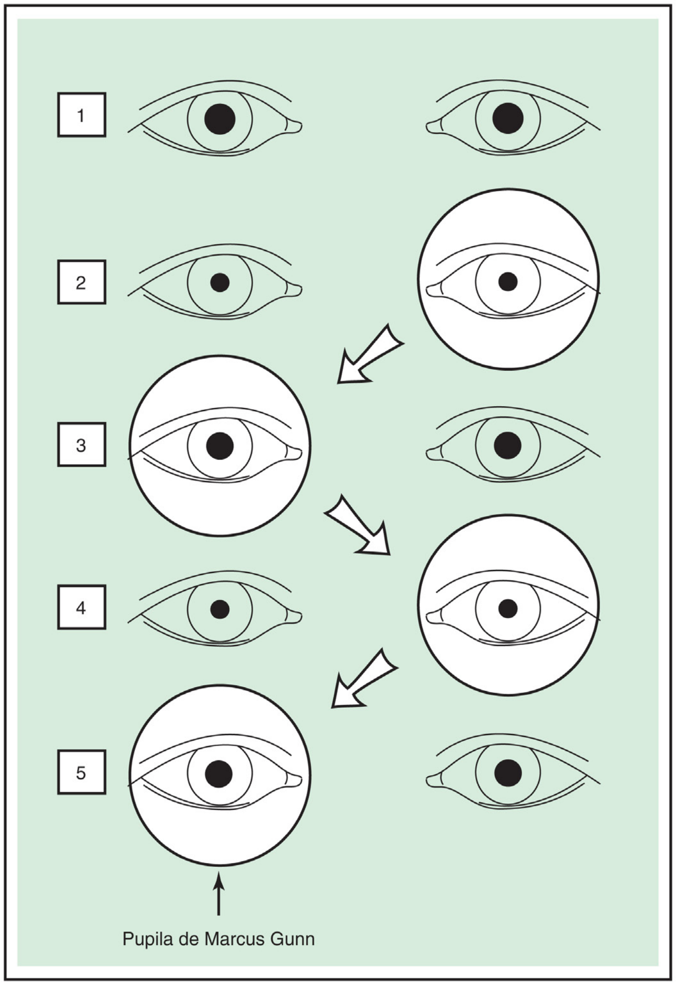

Fig. 640.5 Defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn). La figura muestra a un paciente con un nervio óptico derecho anormal. Bajo la iluminación normal de la habitación *(fila 1)*, las pupilas son simétricas. Durante la prueba de la linterna oscilante, las pupilas se contraen cuando se ilumina el ojo normal *(filas 2 y 4)*, pero se dilatan cuando se ilumina el ojo anormal *(filas 3 y 5)*. Aunque ambas pupilas se contraen o se dilatan simultáneamente, el explorador generalmente se centra solo en la pupila iluminada. La pupila que se dilata durante la prueba de linterna oscilante presenta el «defecto pupilar aferente relativo» y se denomina pupila de Marcus Gunn. *(De McGee S:* Evidence-based physical diagnosis, *ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders, Fig. 20.2, p. 165.)*

REACCIÓN PUPILAR PARADÓJICA

Algunos niños muestran una contracción paradójica de la pupila en la oscuridad. Al apagar la luz se produce una rápida contracción inicial, pero luego las pupilas se van dilatando con lentitud. La respuesta a la estimulación luminosa directa y el reflejo de proximidad son normales. No se conoce bien el mecanismo, pero la contracción pupilar paradójica en penumbra podría deberse a anomalías retinianas o del nervio óptico. Este fenómeno se ha observado en niños con ceguera nocturna estacionaria congénita, albinismo, retinitis pigmentosa, amaurosis congénita de Leber y enfermedad de Best. También se ha descrito en pacientes con anomalías del nervio óptico, neuritis óptica, atrofia óptica y, posiblemente, en ambliopes. Por ello, los niños que presenten una contracción paradójica de la pupila a la oscuridad deben ser sometidos a una exploración oftalmológica minuciosa.

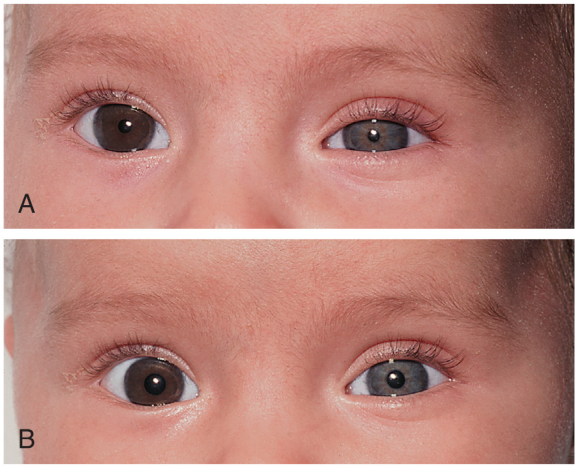

Fig. 640.6 Síndrome de Horner congénito izquierdo, en el que se observa ptosis palpebral superior e inferior y heterocromía de iris, siendo el ojo afectado el de color más claro. Bajo una luz intensa **(A)** y a oscuras **(B)**. *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 63.9, p. 661.)*

MEMBRANA PUPILAR PERSISTENTE

La involución de la membrana pupilar y la cápsula vascular anterior del cristalino suele completarse durante el quinto o sexto mes de desarrollo fetal. Es frecuente observar algunos vestigios de membrana pupilar en los recién nacidos, sobre todo prematuros. Estas membranas son bandas no pigmentadas de vasos obliterados que cruzan la pupila y pueden anclarse de manera secundaria en el cristalino o la córnea. Estos vestigios tienden a atrofiarse con el tiempo y no suelen representar problema alguno. No obstante, en algunos casos queda una cantidad considerable de este tejido que tapa la pupila y dificulta la visión. En casos raros los elementos vasculares son permeables y su rotura puede causar hipema.

Hay que plantearse el tratamiento para evitar la ambliopía en bebés con una membrana pupilar persistente tan extensa que dificulte la visión en los primeros meses de vida. En algunos casos es suficiente una terapia con midriáticos y oclusión, pero en otros debe recurrirse a la cirugía para lograr una abertura pupilar suficiente.

HETEROCROMÍA

En la heterocromía los iris son de diferente color (heterocromía iridium) o bien una porción de un iris presenta un color diferente del resto (heterocromía iridis). La heterocromía aislada puede heredarse con patrón autosómico dominante. La heterocromía congénita en ocasiones forma parte del síndrome de Waardenburg, un trastorno autosómico dominante caracterizado principalmente por desplazamiento lateral de los cantos internos y los puntos lagrimales, alteraciones pigmentarias (en general un mechón blanco central y parches cutáneos de hipopigmentación) e hipoacusia. También puede haber cambio del color del iris por traumatismos, hemorragias, inflamación intraocular (iridociclitis, uveítis), tumores intraoculares (sobre todo retinoblastoma), la presencia de un cuerpo extraño intraocular, glaucoma, atrofia de iris, parálisis oculosimpática (síndrome de Horner), melanosis ocular, cirugía intraocular previa y ciertos fármacos para el tratamiento del glaucoma.

OTRAS LESIONES DEL IRIS

Los nódulos bien definidos del iris, o **nódulos de Lisch,** son frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1). Representan hamartomas melanocíticos del iris y varían desde áreas pigmentadas poco elevadas hasta excrecencias esféricas prominentes. Los nódulos no interfieren con la visión. Los nódulos de Lisch se encuentran en el 92-100% de los individuos con neurofibromatosis mayores de 5 años y su identificación con la lámpara de hendidura ayuda a completar los criterios para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.

Fig. 640.7 Reflejo rojo. Reflejo rojo normal en el ojo izquierdo y reflejo blanco en el ojo derecho. En este paciente se diagnosticó más tarde un retinoblastoma en el ojo derecho. *(De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC editors:* Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, *ed 10, Vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Fig. 103.7, p. 1739.)*

En la leucemia (v. cap. 522) puede haber infiltración del iris, a veces con **hipopión** o acumulación de leucocitos en la cámara anterior que puede anunciar una recidiva o la afectación del sistema nervioso central.

El **xantogranuloma juvenil** (nevoxantoendotelioma; v. cap. 690) del ojo se presenta como una masa o placa carnosa de color amarillento en el iris, en general asociada con **hipema** espontáneo (hemorragia en la cámara anterior), glaucoma o enrojecimiento ocular con signos de uveítis. En todos los lactantes o niños con hipema espontáneo deben buscarse lesiones cutáneas de xantogranuloma. En muchos casos la lesión ocular responde a los corticoides tópicos.

LEUCOCORIA

Consiste en la presencia de una pupila blanca, también llamada reflejo de ojo de gato. Los principales diagnósticos que hay que descartar en cualquier niño con leucocoria son la catarata, el vítreo primario hiperplásico persistente, la retinopatía del prematuro cicatricial, el desprendimiento de retina, la retinosquisis, la granulomatosis por larvas y el retinoblastoma (fig. 640.7). También deben tenerse en cuenta la endoftalmitis, la hemorragia vítrea organizada, la oftalmopatía leucémica, la retinopatía exudativa (como en la enfermedad de Coats) y otras enfermedades menos frecuentes, como el meduloepitelioma, la gliosis retiniana masiva, el seudotumor retiniano de la enfermedad de Norrie, el llamado seudoglioma del síndrome de Bloch-Sulzberger, la displasia retiniana y las lesiones retinianas de las facomatosis. También puede haber un reflejo blanco en los colobomas del fondo de ojo, las cicatrices coriorretinianas grandes y la mielinización ectópica de las fibras nerviosas de la retina. *La leucocoria debe ser derivada de manera inmediata al oftalmólogo para un estudio completo.*

A menudo se llega al diagnóstico mediante una exploración directa del ojo con oftalmoscopia y biomicroscopia. También pueden ser útiles la ecografía y las pruebas radiológicas. En ocasiones solo se alcanza el diagnóstico mediante el estudio anatomopatológico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **641**

Trastornos del movimiento y alineamiento oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

ESTRABISMO

El estrabismo o desalineamiento de los ojos es uno de los problemas oftalmológicos más frecuentes en niños y afecta aproximadamente al 4% de los menores de 6 años. Este trastorno puede producir pérdida de visión (ambliopía) y tener efectos psicológicos importantes. La detección y el tratamiento precoces son fundamentales para evitar el deterioro visual permanente. De los niños con estrabismo el 30-50% sufre ambliopía. La restauración del alineamiento correcto del eje visual debe lograrse en fases precoces del desarrollo visual para que estos niños adquieran una visión binocular normal. El término estrabismo significa «desviar la mirada o mirar torcido». Hay muchos términos relacionados que conviene conocer.

La **ortoforia** es el estado de equilibrio ocular perfecto, en el que el aparato oculomotor consigue que los ojos estén coordinados y alineados en todas las posiciones de la mirada para cualquier distancia. Incluso cuando se interrumpe la fusión, como al ocluir un ojo, los individuos ortofóricos mantienen un alineamiento perfecto. La ortoforia es infrecuente, porque la mayoría de los sujetos tienen una pequeña desviación latente (heteroforia).

La **heteroforia** es la tendencia latente a desviar un ojo. Esta desviación latente se controla en general gracias a los mecanismos fusionales que mantienen la visión binocular y evitan la diplopía. El ojo se desvía sólo en ciertas circunstancias, como fatiga, enfermedad y estrés, o en las pruebas que impiden la fusión normal (como cuando se tapa un ojo). Si el grado de heteroforia es grande puede originar síntomas molestos, como diplopía transitoria (visión doble), cefaleas o astenopía (fatiga visual). Es habitual encontrar en los individuos normales cierto grado de heteroforia que suele ser asintomática.

La **heterotropia** es el desalineamiento ocular constante. Se produce por la incapacidad de los mecanismos fusionales para controlar la desviación. Las tropias pueden ser unilaterales o alternantes de un ojo a otro, en función de cada paciente. En la tropia alternante no hay preferencia para fijar con uno u otro ojo: los dos se desvían con igual frecuencia. La visión suele ser normal en ambos ojos porque se usan alternativamente. La tropia unilateral es una situación más grave porque es siempre un ojo el desviado. El ojo no desviado se convierte en dominante, por lo que el otro puede sufrir pérdida de visión o ambliopía.

En el estrabismo es frecuente describir el tipo de desviación, ya que esto orienta sobre las causas y las posibilidades terapéuticas. Los prefijos *endo-*, *exo-*, *hiper-* e *hipo-* se añaden a los términos *foria* y *tropia* para definir el tipo de desviación. Las endoforias y las endotropias son desviaciones hacia dentro o convergentes, mientras que en las exoforias y exotropias los ojos se desvían hacia fuera o divergen. En las hiperdesviaciones e hipodesviaciones el ojo se desvía hacia arriba o abajo, respectivamente. En casos de estrabismo unilateral se puede incluir el ojo desviado en la descripción (p. ej., endotropia izquierda).

Diagnóstico

Se pueden usar muchas técnicas diagnósticas para valorar el alineamiento y los movimientos de los ojos en los casos de estrabismo. En el niño con estrabismo o cualquier otro trastorno ocular es obligatorio determinar la agudeza visual. La disminución de visión en un ojo requiere descartar un estrabismo u otras anomalías, que podrían pasarse por alto en una exploración superficial. Incluso las desviaciones estrábicas de pocos grados de magnitud, inapreciables a simple vista, producen en ocasiones ambliopía y una pérdida de visión importante.

Las pruebas de los reflejos luminosos corneales son quizá las más rápidas y fáciles en el diagnóstico del estrabismo. Resultan especialmente útiles en niños que no colaboran o con mala fijación ocular. Para realizar la **prueba de los reflejos corneales de Hirschberg** el examinador proyecta una luz sobre la córnea de ambos ojos de manera simultánea mientras el niño mira hacia ella. Se compara entonces la situación del reflejo luminoso en la córnea de cada ojo. Si los ojos están alineados los reflejos son simétricos y, debido a la relación entre la córnea y la mácula, ligeramente nasales al centro de la pupila. Si existe estrabismo el reflejo es asimétrico y se ve descentrado en un ojo. El método de Krimsky se basa en colocar prismas delante de uno o ambos ojos para alinear los reflejos luminosos corneales. La potencia del prisma necesario para alinearlos indica el grado de desviación. Aunque se trata de una prueba rutinaria sencilla, el estudio de los reflejos luminosos cornales puede pasar por alto un estrabismo de ángulo pequeño o intermitente.

Las **pruebas de oclusión** *(cover tests)* para el estrabismo requieren la atención y colaboración del niño, una movilidad ocular adecuada y una visión razonablemente buena en los dos ojos (fig. 641.1). Si falla cualquiera de estas condiciones los resultados de estas pruebas pueden no ser válidos. Estas pruebas incluyen la de tapar-destapar *(cover-uncover)* y la de oclusión alternante. En la primera de ellas el niño mira un objeto alejado, preferiblemente a 6 m. En los pacientes mayores de 3 años suele recurrirse a una escala de optotipos, mientras que para los niños más pequeños se emplea un juguete de colores vivos o que emita ruido y llame su atención. Mientras el niño mira el objeto de fijación el examinador le tapa un ojo y observa el

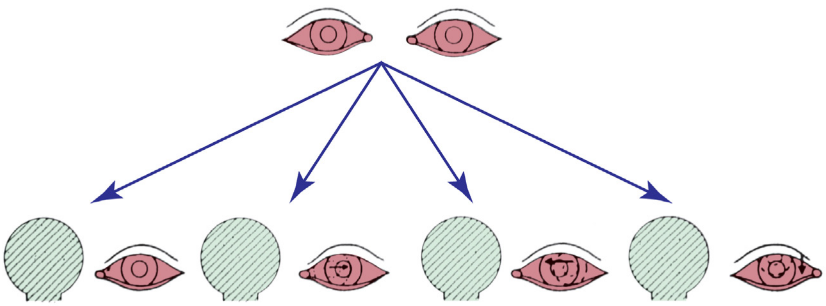

Fig. 641.1 Prueba de oclusión. En cada caso, el oclusor se coloca sobre el ojo derecho, mientras el paciente fija su mirada en un punto de fijación y el examinador observa el movimiento del ojo izquierdo del paciente. Si el ojo izquierdo no está alineado, tendrá que moverse para mirar el punto de fijación. Si no hay movimiento del ojo izquierdo, la prueba debe repetirse ocluyendo el ojo izquierdo y observando el movimiento del ojo derecho. *(De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors:* Nelson pediatric symptom-based diagnosis, *Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 32.6, p. 567.)*

movimiento del otro. Si no ocurre ningún movimiento, no hay desviación de ese ojo. Después de examinar un ojo se repite la prueba para el otro. En la prueba de oclusión alternante, el examinador tapa y destapa cada ojo con rapidez, pasando de un lado a otro. Si el niño tiene cualquier desviación ocular, el ojo se mueve rápidamente al pasar el oclusor al otro ojo. Tanto la prueba de tapar-destapar como la de oclusión alternante deben realizarse para cerca y lejos, con y sin gafas. La prueba de tapar-destapar diferencia las tropias o desviaciones manifiestas de las desviaciones latentes o **forias**.

Manifestaciones clínicas y tratamiento

La clasificación etiológica del estrabismo es compleja y debe distinguirse el tipo de desviación según la causa, y existen formas concomitantes e incomitantes.

Estrabismo concomitante

Es el tipo más habitual. No suele haber defectos en los músculos extraoculares. El grado de desviación es más o menos constante en las diversas posiciones de la mirada.

El **seudoestrabismo** (seudoendotropia) es uno los motivos de consulta pediátrica más frecuente en lactantes. Se caracteriza por un estrabismo aparente, aunque los ejes visuales están alineados de manera correcta. Este aspecto se debe a un puente nasal ancho y plano, a pliegues epicantales prominentes o a una distancia interpupilar estrecha. El observador ve en la zona nasal menos esclerótica blanca de lo normal y el ojo parece estar desviado hacia la nariz, sobre todo cuando el niño mira de lado. Los padres a menudo refieren que cuando su hijo mira de lado el ojo se le esconde. La seudoendotropia puede diferenciarse del verdadero estrabismo porque los reflejos luminosos corneales son simétricos en ambos ojos y la prueba de tapar-destapar no detecta movimiento de refijación. Una vez confirmada la seudoendotropia hay que tranquilizar a los padres y explicarles que se corregirá con el tiempo, porque, al crecer el niño, el puente nasal se hace más prominente y desplaza los pliegues epicantales, con lo que la esclerótica nasal se equipara a la cantidad visible en la parte lateral. Lo que termina desapareciendo es la desviación aparente del ojo. Muchos padres creen que sus hijos tienen realmente una endotropia pero que se curará sola; como los niños con seudoestrabismo pueden padecer más adelante un verdadera endotropia, hay que advertir a los padres y pediatras que, si la desviación no mejora, conviene revisar al paciente.

Las **endodesviaciones** constituyen el tipo más frecuente de estrabismo en los niños y representan más del 50% de todas las desviaciones oculares. El término *endotropia congénita* es confuso, porque son pocos los niños con este diagnóstico que realmente nacen con estrabismo. Por este motivo, los lactantes en los que se confirma el inicio del cuadro antes de los 6 meses de edad se considera que sufren lo que previamente se clasificaba como endotropia congénita, aunque el término **endotropia del lactante** sea quizás más preciso.

Muchos niños presentan endotropia del lactante entre los 2-4 meses de edad (desalineaciones neonatales) que se resuelven de forma espontánea en la mayoría de los casos. Las que se resuelven sin tratamiento suelen hacerlo a las 10-12 semanas de vida y consisten en desviaciones intermitentes o variables. Los pacientes que más se benefician de una intervención activa son los que presentan endotropia persistente (10 semanas-6 meses de vida) y endotropia constante (40 dioptrías prismáticas [DP]), junto a un error refractivo ≤ + 3 dioptrías de hipermetropía y ausencia de prematuridad, retrasos del desarrollo, meningitis, nistagmo, alteraciones oculares y estrabismo incomitante o paralítico. En la figura 641.2 se detalla la forma de evaluar al paciente.

Por regla general, el ángulo de las endodesviaciones infantiles es grande y constante (fig. 641.3). Como la desviación es grande, a menudo existe fijación cruzada, es decir, que el niño mira a la derecha con su ojo izquierdo y a la izquierda con el derecho. En la fijación cruzada el paciente tiende a no alejar los ojos de la nariz (abducción), lo que puede simular una parálisis bilateral del VI par. Puede demostrarse que hay abducción con la maniobra de la cabeza de muñeca o tapando un ojo durante un período breve. Los niños con endotropia infantil tienen defectos de refracción con la misma frecuencia que los niños normales de la misma edad. En esto se diferencian del alto grado de hipermetropía típico de la endotropia acomodativa. La **ambliopía** es bastante habitual en los niños con endotropia infantil.

El objetivo principal del **tratamiento** de la endotropia infantil es eliminar o reducir en lo posible la desviación. En teoría esto conllevaría una visión normal en cada ojo, alineamiento ocular y desarrollo de visión binocular. El tratamiento precoz tiene más posibilidades de conseguir visión binocular, que sirve para mantener el alineamiento ocular a largo plazo. Una vez que se ha tratado la ambliopía asociada se realiza una intervención quirúrgica para alinear los ojos. Incluso aunque éstos se alineen de manera satisfactoria con una operación, es normal que aparezcan con posterioridad desviaciones verticales en estos niños, sobre todo hiperfunción del músculo oblicuo inferior y desviación vertical disociada. En la primera de ellas la hiperfunción del músculo oblicuo inferior produce una elevación del ojo más próximo a la nariz en la mirada lateral (fig. 641.4). En la desviación vertical disociada un ojo se desplaza con lentitud hacia arriba sin que el otro se mueva. En ambas desviaciones puede ser necesaria una nueva operación.

Es importante que los padres comprendan que aunque la primera intervención quirúrgica tenga éxito puede ser sólo el primer paso del tratamiento. Como muchos niños pueden presentar nuevas desviaciones o ambliopía con posterioridad deben ser vigilados estrechamente durante todo el período de maduración visual.

La **endotropia acomodativa** se define como una «desviación convergente de los ojos asociada con la activación del reflejo de acomodación (de enfoque)». Suele ocurrir en niños de 2-3 años con estrabismo adquirido intermitente o constante. Hay ambliopía en la mayoría de los casos.

En el mecanismo de la endotropia acomodativa intervienen la hipermetropía no corregida, la acomodación y la convergencia acomodativa.

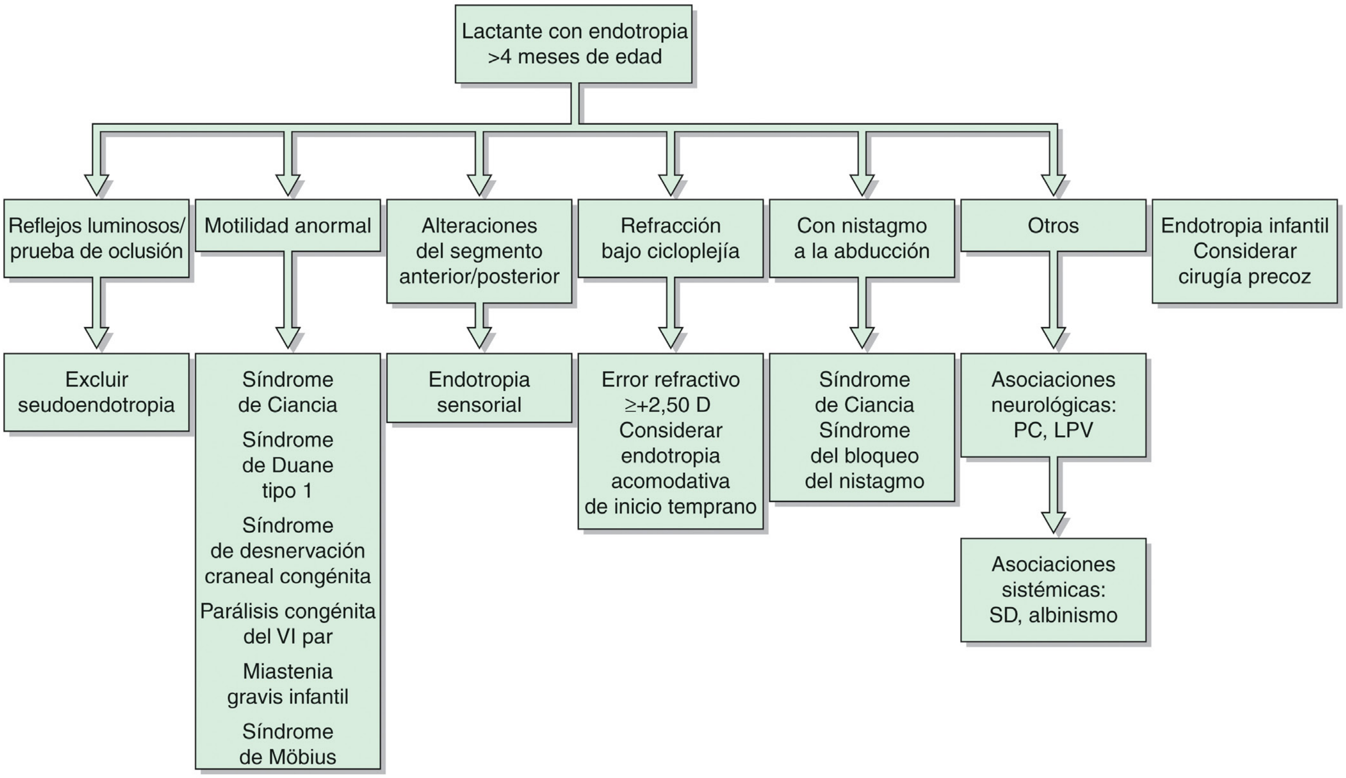

Fig. 641.2 Estudio de un lactante ≥4 meses de edad con endotropia. LPV, leucomalacia periventricular; PC, parálisis cerebral; SD, síndrome de Down. *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 74.4, p. 767.)*

Fig. 641.3 **Endotropia congénita.** Obsérvese el gran ángulo de desviación.

La imagen enfocada por un ojo hipermétrope es borrosa. Si el grado de hipermetropía no es muy acusado esta borrosidad puede eliminarse mediante la acomodación (enfoque del cristalino). La acomodación está estrechamente ligada a la convergencia (movimiento de los ojos hacia la nariz), ya que ambas son necesarias para ver un objeto cercano. Si el defecto hipermetrópico del niño es alto y el grado de convergencia asociada con cada unidad de esfuerzo acomodativo también es posible que el paciente sufra endotropia.

El **tratamiento** de la endotropia acomodativa consiste en utilizar la corrección hipermetrópica completa. Estas gafas suprimen la necesidad de acomodar y eliminan así la endotropia (fig. 641.5). Aunque muchos

Fig. 641.4 Hiperfunción del músculo oblicuo inferior.

Fig. 641.5 **Endotropia acomodativa.** Control de la desviación con lentes correctoras.

padres se preocupan porque creen que sus hijos se resistirán a llevar gafas, los beneficios de la visión binocular y el menor esfuerzo necesario para ver con nitidez suponen un estímulo para usarlas y las gafas suelen ser bien aceptadas. En ocasiones, la corrección hipermetrópica completa consigue alinear los ojos en la mirada lejana, pero queda una desviación residual de cerca, que puede observarse o tratarse con lentes bifocales o cirugía.

Es importante advertir a los padres de los niños con endotropia acomodativa que el estrabismo puede empeorar aparentemente cuando no se llevan puestas las gafas prescritas. Los padres suelen decir que antes de llevar gafas el niño tenía una desviación pequeña, pero que se ha hecho más grande al quitarse las gafas, y a veces creen que las gafas han aumentado el estrabismo. Este aparente empeoramiento se debe a que el niño sigue acomodando para enfocar de forma adecuada cuando se quita las gafas y este esfuerzo acomodativo aumenta la endotropia.

La mayoría de los niños mantiene los ojos derechos tras el tratamiento inicial. Como la hipermetropía suele disminuir con los años, los pacientes pueden prescindir de las gafas y seguir con los ojos alineados. En algunos pacientes persiste una endodesviación residual, incluso con las gafas puestas (endotropia no acomodativa), sobre todo si ha pasado cierto tiempo entre la aparición de la endotropia acomodativa y el tratamiento. En otros el estrabismo puede controlarse al principio con las gafas y luego empeorar a pesar de las lentes (deterioro). Está indicada la cirugía para el componente no acomodativo de la endotropia o si se produce deterioro con el fin de recuperar la visión binocular.

Las **exodesviaciones** constituyen el segundo tipo más frecuente de desalineamiento. La desviación divergente puede ser intermitente o constante; la exotropia intermitente es la más habitual en la infancia. Se caracteriza por una desviación hacia fuera de un ojo, en general cuando el niño mira a lo lejos, que se hace más frecuente con la fatiga o las enfermedades. La exposición a una luz brillante puede causar un cierre reflejo del ojo exotrópico. Como los ojos pueden mantenerse derechos al principio durante la mayoría del tiempo, la agudeza visual suele ser buena en ambos ojos y la visión binocular normal.

La edad de comienzo de la exotropia intermitente varía, aunque suele situarse entre los 6 meses y los 4 años. La decisión de intervenir quirúrgicamente se basa en la magnitud y la frecuencia de la desviación. Si ésta es pequeña y poco frecuente parece razonable observar su evolución. Si la exotropia es grande o aumenta su frecuencia, está indicada la cirugía para mantener una visión binocular normal.

La exotropia constante en raras ocasiones es congénita. Ciertas enfermedades neurológicas o anomalías de la órbita ósea, como la enfermedad de Crouzon, se asocian con estrabismo divergente. La exotropia a edades avanzadas de la vida representa en ocasiones el deterioro de una exotropia intermitente infantil. La cirugía puede restaurar la visión binocular incluso en los casos de larga evolución.

Estrabismo incomitante

Cuando existe una paresia o parálisis de algún músculo se produce un desequilibrio muscular en el que la desviación ocular varía según la dirección de la mirada. Las paresias musculares de comienzo reciente se caracterizan por síntomas de diplopía que empeora en una dirección y por la presencia de una desviación ocular que aumenta en el campo de acción del músculo parético; su magnitud es mayor cuando el niño fija con el ojo afectado. Es importante diferenciar la paresia o parálisis en un músculo extraocular de las desviaciones concomitantes porque las formas incomitantes de estrabismo a menudo se asocian con traumatismos, enfermedades sistémicas o anomalías neurológicas.

Parálisis del III par

En los niños las parálisis del III par suelen ser congénitas. Esta forma congénita se asocia a menudo con anomalías embriológicas o traumatismos obstétricos. Las parálisis adquiridas del III par en un niño pueden ser un signo ominoso de problemas neurológicos como neoplasias o aneurismas intracraneales. También se deben en ocasiones a causas menos graves, como infecciones, traumatismos cefálicos, síndromes posvirales o migraña.

La parálisis del III par, sea congénita o adquirida, suele producir exotropia. En esta situación la exotropia se acompaña de hipotropia o desviación hacia abajo del ojo afectado, así como de ptosis parcial o completa del párpado superior. Esta desviación típica se debe a la acción no contrarrestada de los músculos restantes, el recto lateral y el oblicuo superior. Si se ve afectada la rama interna del III par también habrá dilatación pupilar. Los movimientos oculares en dirección nasal, superior e inferior suelen estar limitados. Además, en los casos congénitos o traumáticos de parálisis del III par, los hallazgos clínicos y el tratamiento pueden variar de forma considerable si las fibras regeneradas se dirigen erróneamente (regeneración aberrante). Este tipo de regeneración se caracteriza por movimientos anómalos y paradójicos del párpado, el ojo y la pupila, como por ejemplo elevación del párpado, miosis o depresión del globo al intentar aducir el ojo.

Parálisis del IV par

Estas parálisis pueden ser congénitas o adquiridas. Como este nervio tiene un largo trayecto intracraneal es muy susceptible a los traumatismos craneoencefálicos. No obstante, en los niños las parálisis del IV par son más a menudo congénitas que traumáticas. Esta parálisis produce debilidad del músculo oblicuo superior, que origina desviación hacia arriba del ojo o hipertropia. Como el músculo antagonista oblicuo inferior no es contrarrestado el ojo afectado se eleva cuando mira hacia la nariz. Los niños presentan por regla general una inclinación de la cabeza hacia el hombro del lado opuesto a la parálisis, con descenso del mentón y cara girada hacia el lado sano. Esta posición aleja el ojo del área de máxima acción del músculo afectado, por lo que consigue reducir la desviación y la diplopía asociada. Como la posición anormal de la cabeza mantiene el alineamiento ocular del niño la ambliopía es rara. Al no existir alteraciones en los músculos cervicales, los intentos de corregir el tortícolis mediante ejercicios y cirugía del cuello son ineficaces. La parálisis del oblicuo superior puede ser difícil de reconocer porque a veces las desviaciones cefálica y ocular son mínimas. El **tratamiento** puede incluir cirugía sobre los músculos oculares para mejorar el alineamiento ocular y eliminar la posición cefálica anormal.

Parálisis del VI par

Estas parálisis ocasionan un estrabismo acusado con incapacidad para mover el ojo hacia fuera. Los niños presentan a menudo giro de la cabeza hacia el músculo paralizado, ya que esta posición les permite conservar la visión binocular. La endotropia es mayor cuando el ojo se mueve hacia el músculo afectado.

Las parálisis congénitas del VI par son raras. La limitación en la mirada lateral en un bebé suele asociarse con otros trastornos, como la endotropia infantil o el síndrome de retracción de Duane. En los recién nacidos pueden ocurrir paresias transitorias del VI par, que suelen desaparecer de forma

espontánea antes de 6 semanas; estas paresias parecen deberse a la hipertensión craneal asociada con el trabajo de parto.

Las parálisis adquiridas del VI par en la infancia son en ocasiones un signo ominoso, ya que este nervio es susceptible a los aumentos de presión intracraneal asociados con hidrocefalia y tumores intracraneales. Otras causas de lesión del VI par en niños incluyen los traumatismos, las malformaciones vasculares, la meningitis y el síndrome de Gradenigo. En lactantes y niños mayores puede haber una parálisis benigna del VI par, indolora y adquirida, que suele estar precedida por un proceso febril o una infección de la vía respiratoria superior, y en ocasiones es recurrente. En este contexto, es común que la parálisis se recupere por completo, aunque antes de establecer este diagnóstico hay que descartar otras causas de parálisis aguda del VI par.

Síndromes con estrabismo

Las formas especiales de estrabismo presentan características clínicas poco habituales. La mayoría se deben a anomalías estructurales de los músculos extraoculares o los tejidos adyacentes. La mayoría de estos síndromes estrábicos dan lugar a desviaciones incomitantes.

Déficit monocular de la elevación

El déficit monocular de la elevación, tanto en abducción como en aducción, se refiere a la incapacidad de elevar el ojo (anteriormente denominada doble parálisis de los elevadores). Puede representar una paresia de ambos músculos elevadores, el recto superior y el oblicuo inferior, o una restricción de la elevación a causa de una fibrosis del recto inferior. Cuando el niño fija con el ojo no parético, el ojo afectado se encuentra hipotrópico y el párpado superior parece ptósico. La fijación con el ojo parético ocasiona hipertropia del ojo sano y elimina la ptosis (fig. 641.6). Como la ptosis aparente en realidad es secundaria al estrabismo, la corrección de la hipotropia corrige la seudoptosis.

Síndrome de Duane

Este trastorno congénito de la motilidad ocular se caracteriza por la retracción del globo al aducir. Se atribuye a la ausencia del núcleo del VI par y a la inervación anómala del músculo recto lateral, que produce la contracción simultánea de los músculos rectos medial y lateral al intentar la aducción del ojo afectado. Dentro del espectro de este síndrome el paciente presenta a veces déficit de abducción o de aducción, así como elevación o depresión del ojo afectado al intentar aducirlo. Puede haber endotropia, exotropia o los ojos pueden estar relativamente alineados. Muchos pacientes presentan una posición compensadora de la cabeza para mantener una visión única. En algunos casos aparece ambliopía. La cirugía está indicada en ocasiones para mejorar el alineamiento ocular o para reducir un tortícolis acusado. El síndrome de Duane suele ocurrir de forma esporádica. A veces se hereda con patrón autosómico dominante. Suele presentarse de manera aislada, aunque en ocasiones se asocia con otras anomalías oculares o sistémicas.

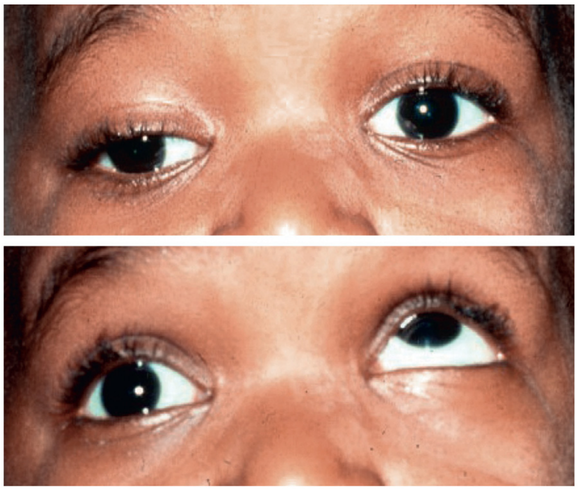

Fig. 641.6 Parálisis doble de elevadores del ojo derecho. Obsérvese cómo desaparece la ptosis aparente cuando se fija con el ojo afectado.

Síndrome de Möbius

Los hallazgos típicos del síndrome de Möbius son la paresia facial congénita y la debilidad de la abducción. La parálisis facial es por lo común bilateral, con frecuencia asimétrica e incompleta y tiende a respetar la mitad inferior de la cara y el platisma. Pueden aparecer ectropión, epífora y queratopatía por exposición. El defecto de abducción puede ser unilateral o bilateral. Es frecuente la endotropia. Se desconoce la causa, aunque podría tratarse de un desarrollo defectuoso de los núcleos de los pares craneales, una hipoplasia muscular o una combinación de factores centrales y periféricos. Se ha informado de algunos casos familiares. Entre las posibles malformaciones congénitas asociadas se incluyen ptosis, parálisis palatina y lingual, sordera, defectos de los músculos linguales y pectorales, micrognatia, sindactilia, dedos supernumerarios o ausencia de manos, pies, dedos o dedos gordos del pie. Está indicada la corrección quirúrgica de la endotropia y hay que tratar la posible ambliopía.

Síndrome de Brown

En este síndrome está restringida total o parcialmente la elevación del ojo en la posición de aducción (fig. 641.7). Es habitual que se asocie con una desviación hacia abajo del ojo afectado en aducción y puede haber un tortícolis compensador. El síndrome de Brown aparece a consecuencia de una limitación del movimiento del tendón del oblicuo superior a su paso por la tróclea. Se pueden observar casos congénitos y adquiridos. Puede haber casos de síndrome de Brown adquirido después de traumatismos orbitarios que afecten a la región de la tróclea o tras cirugía de senos. También se asocia con procesos inflamatorios, sobre todo sinusitis y artritis reumatoide infantil.

El síndrome de Brown inflamatorio adquirido responde en ocasiones a los antiinflamatorios no esteroideos o los corticoides. La cirugía es útil en algunos casos seleccionados de síndrome de Brown.

Síndrome de Parinaud

Este epónimo denomina una parálisis de la mirada vertical, aislada o asociada con paresia pupilar o parálisis nuclear del III par. Indica una lesión del tegmento mesencefálico. Los signos oftalmológicos incluyen parálisis de la mirada vertical, disociación de las respuestas pupilares a la luz y la proximidad, parálisis pupilomotora generalizada, corectopia, discoria, trastornos acomodativos, retracción palpebral patológica, ptosis, paresia de músculos extraoculares y parálisis de convergencia. Algunos casos muestran espasmos de la convergencia, nistagmo de convergencia-retracción y nistagmo vertical, sobre todo al intentar la mirada vertical. La combinación de estos signos se denomina **síndrome del acueducto de Silvio.**

La causa principal de parálisis de la mirada vertical con signos mesencefálicos asociados en los niños son los tumores de la epífisis o del tercer ventrículo. El diagnóstico diferencial incluye también traumatismos y enfermedades desmielinizantes. En los niños con hidrocefalia el deterioro de la mirada vertical y la retracción palpebral patológica conforman el signo de la puesta de sol. A veces se encuentra en recién nacidos sanos una alteración transitoria supranuclear de la mirada.

Fig. 641.7 Síndrome de Brown del ojo derecho.

APRAXIA OCULOMOTORA CONGÉNITA

Este trastorno congénito de la mirada conjugada se caracteriza por un defecto en la mirada horizontal voluntaria, movimientos compensadores en resorte de la cabeza y conservación de los movimientos oculares de seguimiento lento y reflejo. Otros posibles hallazgos son ausencia de la fase rápida (de refijación) del nistagmo optocinético y desviación obligada de los ojos en sentido opuesto cuando se gira el cuerpo. Los niños afectados en general son incapaces de mirar con rapidez a los lados de forma voluntaria cuando se les llama o de ver un objeto de localización excéntrica, aunque sí pueden seguir un objeto que se mueve con lentitud hacia los lados. Para compensar este defecto en los movimientos oculares intencionados, los niños giran bruscamente la cabeza para llevar los ojos a la posición deseada y suelen parpadear varias veces para intentar cambiar la fijación. Los signos tienden a atenuarse con los años.

Se desconoce la patogenia de la apraxia oculomotora congénita. Podría deberse a un retraso en la mielinización de las vías motoras oculares. En algunos pacientes se han encontrado anomalías estructurales del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso y el vermis cerebeloso, porencefalia, hamartoma del orificio de Monro y macrocefalia. Muchos niños con apraxia oculomotora congénita sufren retrasos en el desarrollo motor y cognitivo.

NISTAGMO

El nistagmo (oscilaciones rítmicas de uno o ambos ojos) se debe a alteraciones en cualquiera de los tres mecanismos básicos que regulan la posición y los movimientos oculares: la fijación, la mirada conjugada y el mecanismo vestibular. Además, existe un nistagmo fisiológico que puede ponerse de manifiesto con los estímulos apropiados (tabla 641.1).

El **nistagmo sensorial congénito** se asocia generalmente con anomalías oculares que producen descenso de agudeza visual; entre los trastornos que producen nistagmo de aparición precoz destacan el albinismo, la aniridia, la acromatopsia, las cataratas congénitas, las maculopatías congénitas y la atrofia óptica congénita. En ocasiones el nistagmo se hereda con patrón dominante o ligado al cromosoma X sin anomalías oculares evidentes.

El **nistagmo motor idiopático congénito** se caracteriza por oscilaciones horizontales en resorte que dependen de la mirada; así, el nistagmo es más acusado en algunas posiciones de la mirada que en otras, y bate en la dirección de la mirada. No hay defectos anatómicos oculares que expliquen este nistagmo y la agudeza visual suele ser casi normal. Puede haber un punto nulo en el que el nistagmo se atenúa y la visión mejora; es típico que la cabeza adopte una posición compensadora, girando hacia la posición de menor nistagmo. Se desconoce el origen de este nistagmo congénito en resorte que, en ocasiones, es hereditario. Pueden operarse los músculos oculares para eliminar la posición anormal de la cabeza haciendo coincidir el punto de mejor visión con la mirada al frente.

El **nistagmo adquirido** requiere un estudio a fondo inmediato. Son especialmente preocupantes el nistagmo inducido por la mirada y el nistagmo parético, que se asocian con enfermedades cerebelosas, troncoencefálicas o cerebrales.

El **nistagmo de convergencia** o **retracción** es el movimiento repetitivo de los ojos hacia la órbita o en convergencia. Suele asociarse con una parálisis de la mirada vertical en el contexto de un síndrome de Parinaud (del acueducto de Silvio), de origen neoplásico, vascular o inflamatorio. En los niños el nistagmo de retracción sugiere principalmente un pinealoma o hidrocefalia.

En las figuras 641.8 y 641.9 y en la tabla 641.2 se muestra una estrategia diagnóstica para el nistagmo.

Tabla 641.1 Patrones específicos de nistagmo

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Nistagmo latente	Nistagmo en resorte conjugado hacia el ojo que ve	Defectos de visión congénitos, aparece al ocluir un ojo
Nistagmo latente manifiesto	Fase rápida hacia el ojo que ve	Estrabismo, nistagmo idiopático congénito
Alternante periódico	Ciclos horizontales u horizontales-rotatorios que cambian de dirección	Causado por enfermedades visuales o neurológicas
Nistagmo en balancín	Elevación e intorsión de un ojo asociadas con descenso y extorsión del otro	Suele asociarse con defectos del quiasma óptico
Nistagmo de retracción	Los ojos se retraen hacia la órbita o convergen	Causado por presión sobre el tegmento mesencefálico (síndrome de Parinaud)
Nistagmo inducido por la mirada	Nistagmo en resorte en la dirección de la mirada	Causado por fármacos, lesiones troncoencefálicas o disfunción laberíntica
Nistagmo parético	Nistagmo que bate para mantener la mirada excéntrica	Enfermedad cerebelosa
Nistagmo hacia abajo	Fase rápida hacia abajo	Lesiones de la fosa posterior, fármacos
Nistagmo hacia arriba	Fase rápida hacia arriba	Lesiones del troncoencéfalo y el cerebelo; algunas enfermedades visuales
Nistagmo vestibular	Batidas horizontales-torsionales u horizontales	Disfunción del sistema vestibular
Nistagmo asimétrico o monocular	Nistagmo vertical pendular	Enfermedades de la retina y las vías visuales
Espasmo salutatorio *(spasmus nutans)*	Nistagmo pendular fino y rápido	Tortícolis, cabeceos; idiopático o por gliomas de la vía visual

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* Philadelphia, 1996, WB Saunders.

Tabla 641.2 Características diferenciadoras clave de las variedades central y periférica del nistagmo posicional y espontáneo

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (NERVIO Y ÓRGANO TERMINAL)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección opuesta a la lesión, torsional horizontal combinado, inhibido por la fijación	Bidireccional o unidireccional, a menudo torsional, vertical u horizontal puro; no inhibido por la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido por la fijación	Fijo o de dirección cambiante, no inhibido por la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, en ocasiones horizontal-torsional, vértigo prominente, fatigable, con latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos prominente, sin latencia, no fatigable

De Goldman L, Schafer AI, editors: *Goldman-Cecil medicine,* ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier Table 424.5, p. 2579.

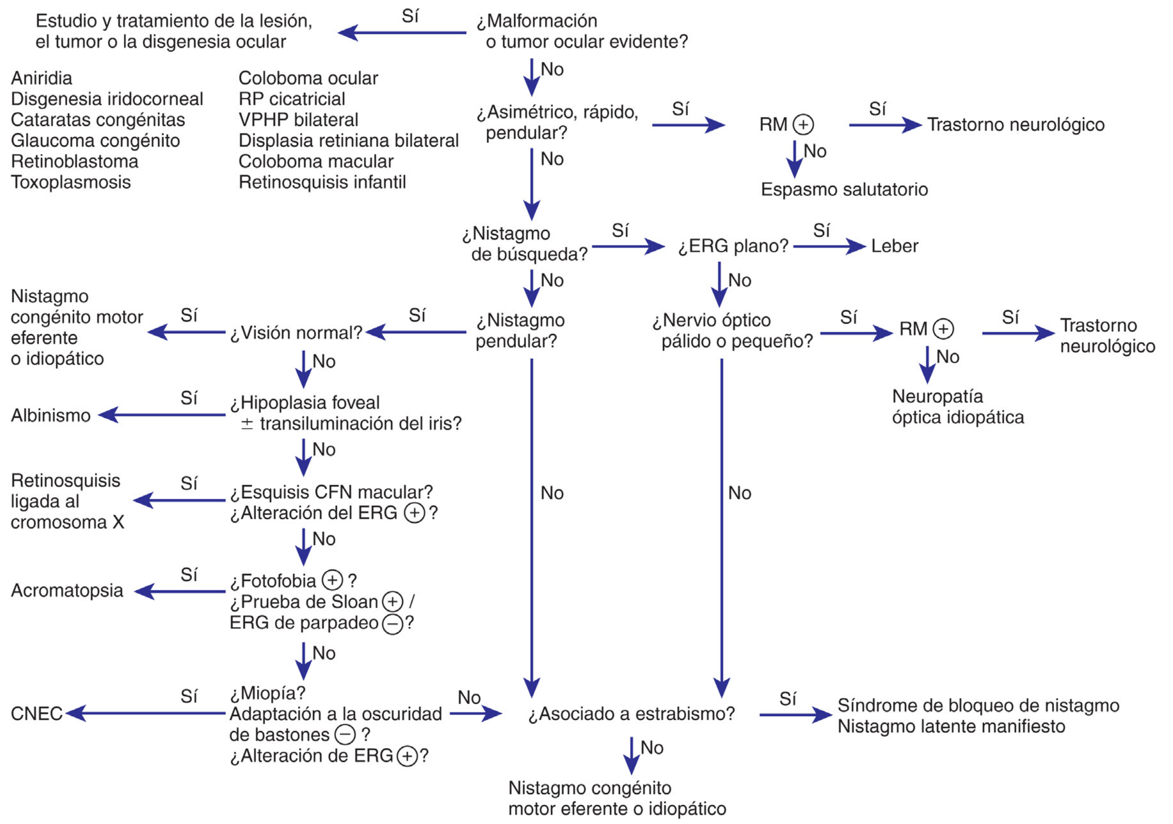

Fig. 641.8 Algoritmo para el estudio de un lactante con nistagmo. ⊕, positivo; ⊖, negativo; CFN, capa de fibras nerviosas; CNEC, ceguera nocturna estacionaria congénita; ERG, electrorretinograma; RP, retinopatía del prematuro; VPHP, vítreo primario hiperplásico persistente. *(De Nelson LB:* Harley's pediatric ophthalmology, *ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 470.)*

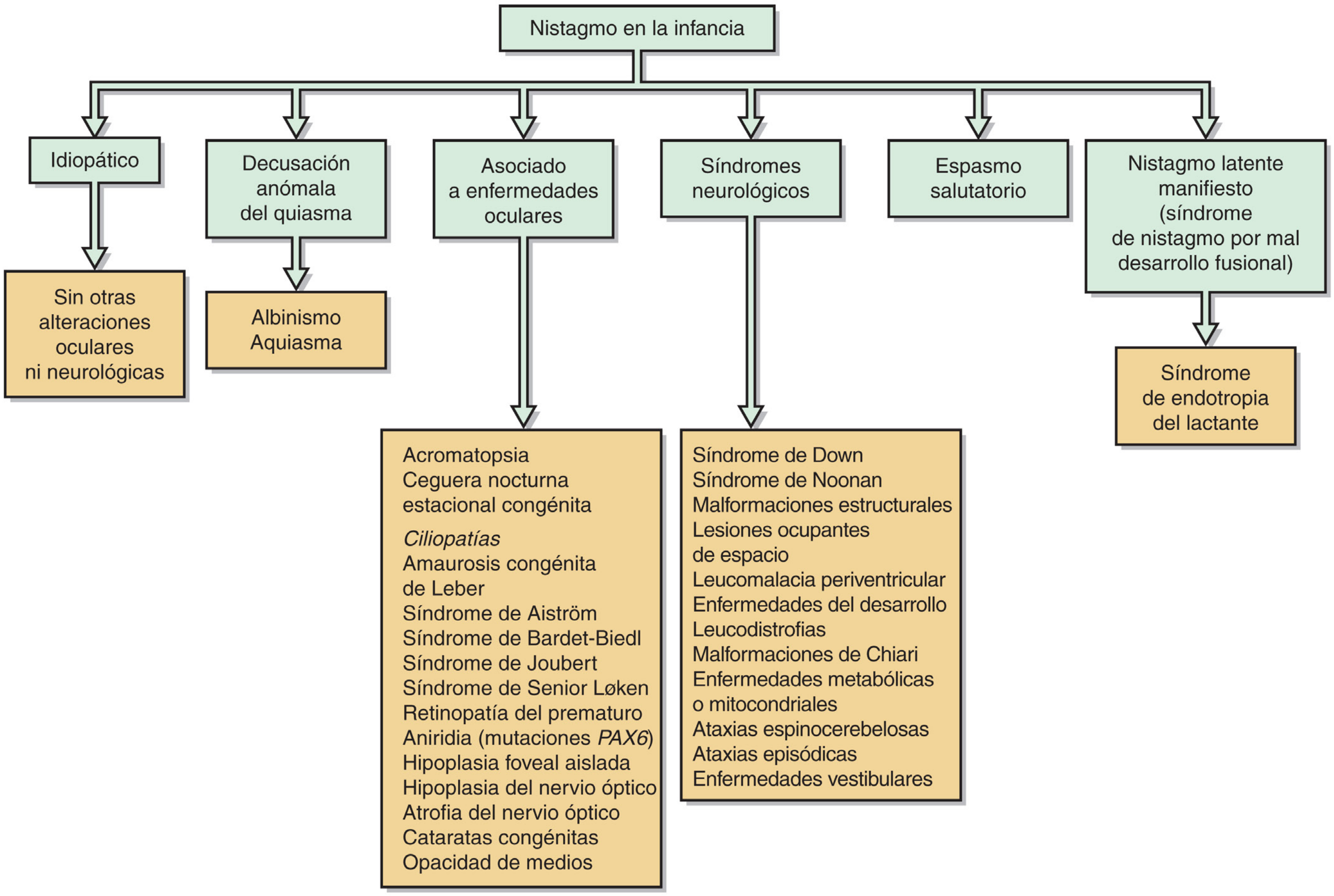

Fig. 641.9 Clasificación del nistagmo según las enfermedades asociadas. *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 89.2, p. 910.)*

Tabla 641.3 Patrones específicos de movimientos oculares no nistágmicos

PATRÓN	DESCRIPCIÓN	TRASTORNOS ASOCIADOS
Opsoclonía	Movimientos conjugados multidireccionales de frecuencia y amplitud variables	Hidrocefalia, lesiones troncoencefálicas y cerebelosas, neuroblastoma, síndrome paraneoplásico
Dismetría ocular	Sacádico excesivo en la fijación rápida	Disfunción cerebelosa
Aleteo *(flutter)* ocular	Oscilaciones horizontales en la mirada al frente, a veces al parpadear	Lesión cerebelosa, hidrocefalia o neoplasia del sistema nervioso central
Balanceo *(bobbing)* ocular	Batida hacia abajo desde la posición primaria, se mantiene unos segundos y vuelve	Lesión de la protuberancia
Mioclonía ocular	Oscilaciones pendulares rítmicas a uno y otro lado de los ojos, con movimientos sincrónicos de músculos no oculares	Lesión del núcleo rojo, el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado ipsilateral

De Kliegman R: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy,* Philadelphia, 1996, WB Saunders.

El **espasmo salutatorio** *(spasmus nutans)* es un tipo especial de nistagmo infantil adquirido (v. también cap. 615). En su forma completa se caracteriza por la **tríada** de nistagmo pendular, cabeceos y tortícolis. El nistagmo típico es muy fino, rápido, horizontal y pendular, a menudo asimétrico o incluso unilateral. Suele aparecer durante el primer o segundo año de vida. Los diversos componentes de la tríada pueden presentarse a edades diferentes. En muchos casos la enfermedad es benigna y autolimitada, y suele durar pocos meses o varios años. Se desconoce la causa de este tipo clásico de espasmo salutatorio, que suele desaparecer espontáneamente. Algunos niños con signos parecidos tienen un tumor cerebral subyacente, sobre todo gliomas ópticos hipotalámicos y quiasmáticos, por lo que es recomendable una exploración neurológica y radiológica completa y un seguimiento cuidadoso de los lactantes y niños con nistagmo.

OTROS MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES

Existen otros tipos de movimientos oculares anormales que deben diferenciarse del nistagmo verdadero, sobre todo la opsoclonía, la dismetría ocular y el aleteo ocular *(flutter)* (tabla 641.3).

Opsoclonía

La opsoclonía y los movimientos conjugados atáxicos son movimientos oculares espontáneos, arrítmicos, multidireccionales y caóticos. Los ojos parecen estar agitados, con ataques de movimientos conjugados de dirección y amplitud variables. La opsoclonía suele asociarse con encefalitis infecciosa o autoinmune y puede ser el primer signo de un neuroblastoma u otros tumores en el contexto de un síndrome paraneoplásico.

Dismetría oculomotora

Este trastorno es semejante a la dismetría de las extremidades. Los individuos afectados presentan falta de precisión para realizar los movimientos de refijación, que se caracterizan por un sacádico excesivo (o insuficiente) con varias oscilaciones correctoras a uno y otro lado al mirar de un punto a otro. La dismetría oculomotora es un signo de lesiones del cerebelo o de las vías cerebelosas.

Oscilaciones aleteantes

Consisten en oscilaciones horizontales intermitentes a uno y otro lado que pueden ocurrir de forma espontánea o al cambiar la fijación. Son típicas de las enfermedades cerebelosas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 642
Anomalías de los párpados

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

PTOSIS

En la blefaroptosis, el párpado superior está por debajo de su nivel normal. La ptosis congénita suele deberse a una distrofia localizada del músculo elevador cuyas fibras estriadas han sido reemplazadas por tejido fibroso. La alteración puede ser unilateral o bilateral y a veces familiar, transmitiéndose con patrón dominante.

Los padres con frecuencia refieren que el ojo de su hijo parece más pequeño a causa del descenso palpebral. El surco palpebral, donde se insertan normalmente las fibras del elevador bajo la superficie cutánea, está poco pronunciado o ausente. Como el músculo ha sido reemplazado por tejido fibroso, el párpado no puede descender por completo en la mirada hacia abajo (retraso palpebral). Si la ptosis es pronunciada el niño a menudo intenta elevar el párpado subiendo las cejas o adoptando una posición de cabeza con el mentón levantado para mantener la visión binocular.

La **ptosis mandibular de Marcus Gunn** (sincinesia maxilopalpebral) supone el 5% de las ptosis infantiles. En este síndrome existe una sincinesia anormal entre los pares craneales III y V que hace que el párpado se eleve con los movimientos de la mandíbula. Al masticar o succionar, el niño abre mucho el ojo, fenómeno que resulta a veces más ostensible que la misma ptosis (fig. 642.1).

Aunque la ptosis en los niños a menudo es un hallazgo aislado, también se asocia con otros trastornos oculares o sistémicos. Entre estos últimos se encuentran la miastenia gravis, la distrofia muscular y el botulismo; las enfermedades oculares incluyen la ptosis mecánica secundaria a tumores palpebrales, el síndrome de blefarofimosis, el desarrollo defectuoso del complejo elevador-recto superior y la parálisis congénita o adquirida del III par. Se observa una ptosis leve en el síndrome de Horner (v. cap. 640). Por tanto, debe realizarse una exploración oftalmológica y general completa en los niños con ptosis.

La ptosis puede provocar **ambliopía** secundaria a la oclusión del eje visual por el párpado (por privación) o al astigmatismo inducido (anisometrópica). Si aparece ambliopía debe tratarse antes que la ptosis.

El **tratamiento** de la ptosis infantil está indicado para corregir una posición anormal de la cabeza, mejorar el campo visual, evitar la ambliopía y restaurar el aspecto normal de los párpados. El momento de la intervención depende del grado de ptosis, de su repercusión funcional y estética, de la presencia de posturas compensadoras, de los deseos paternos y de la opinión del cirujano. La técnica quirúrgica varía según el grado de función del músculo elevador del párpado. Puede recurrirse a una resección de

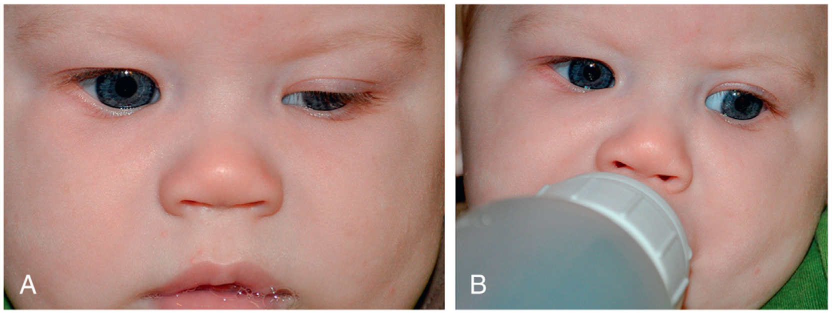

Fig. 642.1 **Fenómeno de la ptosis mandibular de Marcus Gunn. A,** Ptosis del párpado superior izquierdo. **B,** El párpado izquierdo se levanta mientras el paciente toma el biberón. *(De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC, editors:* Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, *ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 103.2.)*

dicho músculo en niños con función moderada o buena. En los pacientes con función mala o ausente suele ser necesaria una suspensión frontal. Esta técnica consiste en colgar el tarso palpebral del músculo frontal con un material de suspensión, lo que permite que el paciente eleve mejor el párpado contrayendo la ceja y el músculo frontal. La ambliopía aún puede existir incluso después de la corrección quirúrgica y debe tratarse si está presente.

PLIEGUES EPICANTALES

Estos pliegues cutáneos verticales u oblicuos se extienden a cada lado del puente de la nariz desde la ceja o la región palpebral, cubriendo el canto interno. Aparecen en mayor o menor medida en todos los niños pequeños y se hacen menos ostensibles con el tiempo. Pueden tener una anchura tal que cubran la parte medial del ojo, simulando un estrabismo (seudoendotropia). Los pliegues epicantales forman parte de muchos síndromes, incluidas cromosomopatías (trisomías) y alteraciones de genes individuales.

LAGOFTALMOS

En esta enfermedad es difícil o imposible cerrar los párpados por completo sobre el ojo. Puede ser paralítico, a causa de una parálisis facial que afecte al músculo orbicular, o espástico, como en la tirotoxicosis. Puede ser estructural si existe retracción o acortamiento de los párpados por cicatrices o atrofia tras quemaduras u otras enfermedades. Los niños con diversos tipos de craneostosis pueden presentar un lagoftalmos problemático. Los lactantes con membrana de colodión en ocasiones presentan un lagoftalmos transitorio, debido al efecto restrictivo de la membrana sobre los párpados. El lagoftalmos puede ser consecuencia de una proptosis o un **buftalmos** (agrandamiento corneal debido a la presencia de elevación de la presión intraocular), en los que los párpados, aunque sean normales, no pueden cubrir por completo el globo agrandado o protuberante. Existe en ocasiones cierto grado de lagoftalmos fisiológico durante el sueño, aunque el lagoftalmos funcional en un paciente debilitado o inconsciente puede suponer un problema.

En pacientes con lagoftalmos la exposición del ojo puede originar desecación, infección, ulceración corneal o perforación, con la consiguiente pérdida de visión o incluso del globo ocular. Por tanto, es fundamental proteger el ojo mediante lágrimas artificiales, pomadas oftálmicas o cámaras húmedas. Deben evitarse los parches de gasa, ya que pueden causar abrasiones corneales. En ciertos casos se requiere un cierre quirúrgico de los párpados (tarsorrafia) para proteger el ojo a largo plazo.

RETRACCIÓN PALPEBRAL

La retracción patológica del párpado puede ser miógena o neurógena. La retracción miógena del párpado superior se presenta en la **tirotoxicosis,** en la que se asocia con 3 signos clínicos: la mirada atónita (signo de Dalrymple), el parpadeo infrecuente (signo de Stellwag) y el retraso del párpado superior al mirar hacia abajo (signo de von Graefe).

La retracción neurógena de los párpados aparece a veces en lesiones del mesencéfalo anterior. La retracción palpebral forma parte del **síndrome del acueducto de Silvio.** En los niños a menudo es signo de hidrocefalia. Puede asociarse con meningitis. En el síndrome de ptosis mandibular de Marcus Gunn existe una retracción paradójica del párpado. También se observa al intentar mover el ojo tras la recuperación de una parálisis del III par si se ha producido una regeneración aberrante de las fibras oculomotoras.

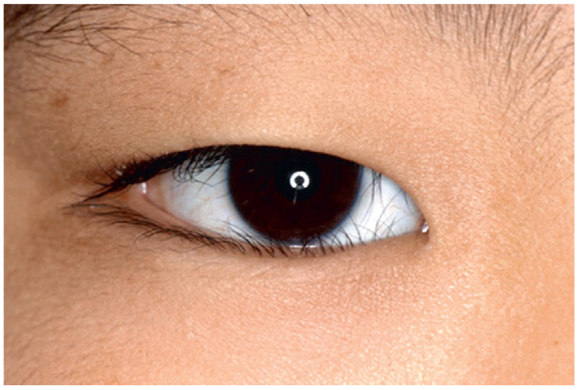

Fig. 642.2 Epibléfaron.

La mirada de asombro y la retracción palpebral fisiológica o refleja («se salen los ojos») de los lactantes, a diferencia de la retracción palpebral patológica, ocurre en respuesta a la reducción súbita de la iluminación o como una reacción de sorpresa.

ECTROPIÓN, ENTROPIÓN Y EPIBLÉFARON

El **ectropión** es la eversión del borde palpebral, que en ocasiones produce rebosamiento de lágrimas (epífora) con la consiguiente maceración cutánea del párpado, inflamación de la conjuntiva expuesta o queratopatía superficial por exposición. Con frecuencia se debe a cicatrización por inflamaciones, quemaduras o traumatismos, o bien a debilidad del músculo orbicular después de una parálisis facial; estas formas pueden corregirse quirúrgicamente. Es fundamental proteger la córnea. También puede producirse ectropión en niños con desarrollo defectuoso del ligamento cantal externo, como ocurre en el síndrome de Down.

El **entropión** es la inversión del borde palpebral, que origina a veces molestias y lesiones corneales por la desviación hacia dentro de las pestañas (triquiasis). Una causa importante es la cicatrización secundaria a inflamaciones como el tracoma o el síndrome de Stevens-Johnson. También existe una rara forma congénita. La corrección quirúrgica es eficaz en muchos casos.

El **epibléfaron** es frecuente en niños y en ocasiones se confunde con el entropión. Se caracteriza por un enrollamiento cutáneo por debajo de las pestañas del párpado inferior que hace que estas se dirijan verticalmente y contacten con la córnea (fig. 642.2). A diferencia del entropión, el borde palpebral no está rotado hacia el globo. El epibléfaron suele desaparecer de manera espontánea. Si empieza a producirse cicatrización corneal puede ser necesaria la corrección quirúrgica.

BLEFAROESPASMO

Este cierre espástico o repetitivo de los párpados puede deberse a enfermedades que irriten la córnea, la conjuntiva o el nervio facial; a fatiga o defecto de refracción no corregido, o ser un tic normal. Hay que realizar una

exploración oftalmológica completa para descartar causas patológicas, como triquiasis, conjuntivitis, queratitis o cuerpos extraños. Puede eliminarse mediante inyección local de toxina botulínica, aunque hay que repetirla con frecuencia.

BLEFARITIS

Esta inflamación de los bordes palpebrales se caracteriza por eritema, costras y escamas acompañados de síntomas de irritación, quemazón y prurito. La enfermedad suele ser bilateral y crónica o recurrente. Los dos tipos principales son el **estafilocócico** y el **seborreico.** En la blefaritis estafilocócica es normal la ulceración del borde palpebral, se caen las pestañas y aparecen a menudo conjuntivitis o queratitis superficial. En la blefaritis seborreica las escamas suelen ser grasas, el borde del párpado está menos enrojecido y en general no hay ulceraciones. Comúnmente la blefaritis se presenta como una combinación de los dos tipos.

En el **tratamiento** de ambas formas es importante limpiar bien los bordes palpebrales con un paño o un bastoncillo de algodón húmedo para eliminar las escamas y las costras. La blefaritis estafilocócica se trata con un antibiótico antiestafilocócico aplicado directamente sobre el borde palpebral. Cuando el niño tiene seborrea es importante tratar al mismo tiempo el cuero cabelludo.

La pediculosis palpebral puede producir un cuadro clínico de blefaritis. Los piojos se eliminan con pomada oftálmica de vaselina aplicada al borde palpebral y las pestañas. Las liendres deben retirarse mecánicamente de las pestañas. Debe recordarse que la pediculosis puede constituir una enfermedad de transmisión sexual. La afectación palpebral por el virus del molusco contagioso también puede producir blefaritis.

ORZUELO

La infección de las glándulas del párpado puede ser aguda o subaguda y se caracteriza por tumefacción dolorosa y enrojecimiento localizados. El agente habitual es *Staphylococcus aureus*. Cuando se infecta una glándula de Meibomio la lesión se denomina orzuelo interno; el absceso es mayor y con la punta hacia la piel o la superficie conjuntival. Si la infección se localiza en una glándula de Zeis o de Moll (orzuelo externo) el absceso suele ser más pequeño y superficial y con la punta en el borde palpebral.

El **tratamiento** consiste en la aplicación frecuente de compresas calientes y, si es necesario, en la incisión y el drenaje quirúrgicos. Además, a menudo se usan antibióticos tópicos. Si no se trata la infección puede progresar a celulitis palpebral u orbitaria, que requiere el uso de antibióticos sistémicos.

CHALAZIÓN

El chalazión es la inflamación granulomatosa de una glándula de Meibomio que se caracteriza por la presencia de un nódulo firme e indoloro en los párpados superior o inferior. Esta lesión tiende a ser crónica y se diferencia del orzuelo interno por la ausencia de signos inflamatorios agudos. Aunque muchos chalaziones se resuelven de manera espontánea puede ser necesario extirparlos si su crecimiento ocasiona distorsión visual (por el astigmatismo inducido al presionar sobre el globo) o si son estéticamente inaceptables. Los pacientes que sufren chalaziones frecuentes o que presentan alteraciones corneales importantes por una blefaritis subyacente pueden mejorar con eritromicina o azitromicina sistémica a dosis bajas.

COLOBOMA PALPEBRAL

Este defecto del párpado varía desde una pequeña indentación o muesca de su borde libre hasta un gran defecto que afecta a casi todo el párpado. Si el defecto es extenso puede ocasionar ulceración y opacidades corneales a causa de la exposición. Se recomienda la corrección quirúrgica precoz del defecto palpebral. Con frecuencia se asocia con otras deformidades, como quistes dermoides o dermolipomas del globo ocular, que a veces están situados en la posición correspondiente al defecto palpebral. Los colobomas palpebrales también se asocian con malformaciones faciales mayores, como en la disostosis mandibulofacial (síndrome de Franceschetti o de Treacher Collins).

Fig. 642.3 Hemangioma capilar del párpado. *(Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)*

TUMORES DEL PÁRPADO

Muchos tumores palpebrales se originan en estructuras superficiales (epitelio y glándulas sebáceas). Los nevos pueden aparecer en la primera infancia y la mayoría son de la unión. Los nevos compuestos tienden a desarrollarse en la época prepuberal y los nevos dérmicos en la pubertad. Los tumores epiteliales malignos (basaliomas, carcinomas de células basales, carcinomas epidermoides) son raros en la infancia, aunque en ocasiones se observan en el síndrome del nevo de células basales y en las lesiones malignas de la xerodermia pigmentosa y el síndrome de Rothmund-Thomson.

Otros tumores palpebrales se originan en estructuras más profundas (tejidos nerviosos, vasculares y conjuntivos). Los **hemangiomas capilares** son especialmente frecuentes en niños (fig. 642.3). Muchos tienden a regresar de manera espontánea, aunque a veces presentan un crecimiento explosivo durante los primeros meses. En muchos casos el mejor tratamiento de estos hemangiomas consiste en observar su involución espontánea (v. cap. 669). En caso de lesiones de expansión rápida, que pueden causar ambliopía por obstrucción del eje visual o astigmatismo inducido, debe valorarse el **tratamiento.** Se ha demostrado que el propranolol sistémico es un tratamiento eficaz que no presenta los riesgos asociados al uso de corticoides. Entre otras opciones terapéuticas se encuentra el timolol tópico, los corticoides (sistémicos o mediante inyección directa) y la escisión quirúrgica. El *nevus flammeus* (mancha de vino tinto) es un hemangioma que no involuciona y se presenta de forma aislada o asociado con otros signos del síndrome de Sturge-Weber. Los pacientes afectados deben ser revisados por el riesgo de glaucoma. Los **linfangiomas** del párpado son tumores firmes congénitos o muy precoces que tienden a aumentar lentamente de tamaño durante la etapa de crecimiento. La afectación conjuntival asociada, caracterizada por una masa quística, sinuosa y transparente, facilita el diagnóstico. En algunos casos puede haber afectación orbitaria. El **tratamiento** puede incluir terapia esclerosante, drenaje percutáneo o escisión quirúrgica.

Los neuromas plexiformes del párpado son típicos de niños con neurofibromatosis, que se presenta a menudo como una ptosis que puede adoptar forma de S. Los párpados pueden verse afectados por otros tumores, como el retinoblastoma, el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma de la órbita, enfermedades que se estudian en otros capítulos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 643
Enfermedades del aparato lagrimal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal que baña el ojo en realidad es una estructura compleja compuesta por tres capas. La capa más interna de mucina es segregada por las células caliciformes y epiteliales de la conjuntiva y por las células acinares de la glándula lagrimal. Sirve para estabilizar la lágrima y facilitar su adherencia a la conjuntiva y la córnea. La capa acuosa intermedia constituye el 98% de la película lagrimal y es producida por las glándulas lagrimales principal y accesorias. Contiene varios electrólitos, proteínas y anticuerpos. La capa lipídica más externa procede principalmente de las glándulas sebáceas de Meibomio del párpado y retrasa la evaporación de la película lagrimal. Las lágrimas se drenan medialmente a través de los puntos del borde palpebral y fluyen por los canalículos hacia el saco lagrimal, desde donde pasan al conducto nasolagrimal hasta llegar a la nariz (fig. 643.1). Los recién nacidos prematuros tienen menor secreción de lágrima, lo que puede ocultar una posible obstrucción del conducto nasolagrimal y favorecer la concentración de las medicaciones tópicas. La producción lagrimal alcanza los niveles adultos aproximadamente cuando el niño está a término.

DACRIOESTENOSIS

La **obstrucción congénita del conducto nasolagrimal** (OCCNL) o dacrioestenosis es el trastorno lagrimal más frecuente y aparece hasta en el 20% de los neonatos. Suele deberse a una falta de canalización de las células epiteliales que forman el conducto nasolagrimal cuando penetra en la fosa nasal por debajo del cornete inferior (válvula de Hasner). Los signos de OCCNL pueden estar presentes al nacer o demorarse hasta que se alcanza una producción normal de lágrima. Entre ellos se encuentra el aumento del menisco lagrimal, el rebosamiento de lágrimas hacia el párpado y la mejilla y el reflujo del material mucoide que se forma en el saco lagrimal. Puede haber eritema o maceración cutáneos por la irritación de las lágrimas y las secreciones o por frotamiento. Si el bloqueo es completo estos signos pueden ser acusados y continuos. Si la obstrucción es parcial el conducto nasolagrimal será capaz de drenar la secreción basal de lágrimas, aunque aparecerá o aumentará la epífora en los períodos de mayor producción lagrimal (exposición al frío, viento o luz del sol) o de mayor cierre del extremo distal del conducto (edema de la mucosa nasal).

Los lactantes que presentan un mayor riesgo de OCCNL son aquellos con trisomía 21, síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendiduras orofaciales), síndrome branquio-óculo-facial, displasias craneometafisarias o craneodiafisarias, síndrome LADD (lacrimo-aurículo-dento-digital), síndrome CHARGE (coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso, alteraciones genitales y del pabellón auricular) y síndrome de Goldenhar.

Los bebés con OCCNL pueden sufrir infección e inflamación aguda del saco lagrimal **(dacriocistitis),** de los tejidos circundantes **(pericistitis)** o, rara vez, celulitis periorbitaria. En la dacriocistitis la región del saco está tumefacta, enrojecida y sensible, y los pacientes presentan en ocasiones signos sistémicos de infección, como fiebre e irritabilidad.

El **tratamiento** primario de la obstrucción no complicada del conducto nasolagrimal es un régimen de masajes nasolagrimales, en general 2-3 veces al día, acompañados de limpieza de los párpados con agua templada. Se emplearán antibióticos tópicos para el control de la secreción mucopurulenta. Si la piel se encuentra macerada puede aplicarse una pomada oftálmica suave en los párpados. La mayoría de los casos de OCCNL desaparecen espontáneamente, el 96% antes del primer año de edad. En aquellos niños en los que no suceda esto puede sondarse el conducto nasolagrimal en la consulta bajo anestesia tópica, con una tasa de curaciones cercana al 80%. Algunos oftalmólogos proceden a la intubación del sistema nasolagrimal en el mismo acto quirúrgico, ya que esta técnica mejora el resultado de la intervención.

La dacriocistitis aguda o la celulitis requieren un tratamiento inmediato con antibióticos sistémicos. En tales casos suele estar indicado algún tipo de tratamiento quirúrgico definitivo.

El **dacriocistocele** (mucocele) es una presentación poco habitual de obstrucción proximal y distal al saco lagrimal. Los mucoceles pueden detectarse al nacer o poco después como una masa azulada subcutánea, justo por debajo del tendón del canto interno (fig. 643.2). El **tratamiento** inicial del dacriocistocele suele ser conservador, mediante masaje/descompresión digital del saco lagrimal. Si el dacriocistocele no se resuelve con el tratamiento conservador puede ser beneficioso el sondaje quirúrgico. En ocasiones la porción intranasal del conducto nasolagrimal se distiende, produciendo compromiso respiratorio. Un estudio observó que el 9,5% de los lactantes con dacriocistocele presentaba compromiso respiratorio relacionado con esta enfermedad. Estos lactantes se benefician del sondaje precoz. Otra complicación asociada con el dacriocistocele es la dacriocistitis/celulitis. Estas complicaciones precisan la administración de antibióticos sistémicos y a menudo la hospitalización del paciente. En el estudio antes mencionado el 65% de los lactantes con dacriocistocele sufrió una dacriocistitis/celulitis. Tras la mejoría de la celulitis, en caso de que no se produzca la resolución espontánea, se debe proceder al sondaje del sistema nasolagrimal.

La epífora de los bebés y los niños no siempre se debe a obstrucción nasolagrimal, sino que también puede ser signo de glaucoma, inflamación intraocular o irritación externa por una abrasión corneal o un cuerpo extraño.

ALÁCRIMA Y «OJO SECO»

La alácrima hace referencia a un amplio espectro de enfermedades que cursan con una secreción lagrimal ausente o reducida. En ocasiones cursa con secreción lagrimal basal normal pero con ausencia de llanto emocional. Las etiologías pueden dividirse en síndromes que pueden

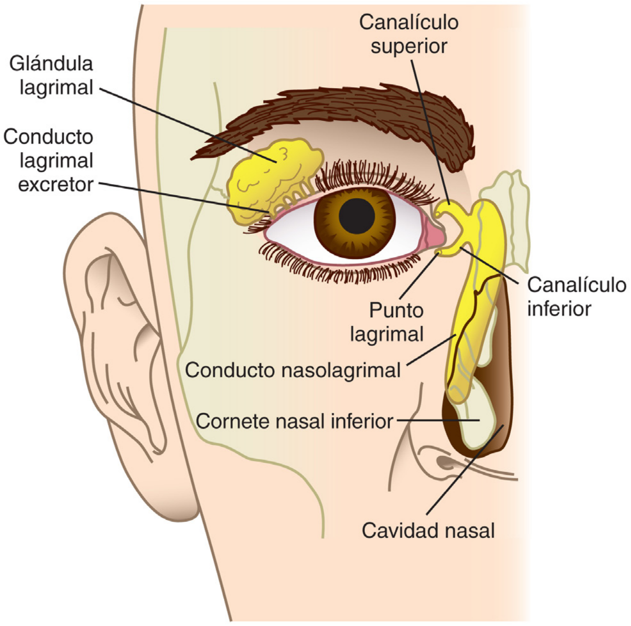

Fig. 643.1 El aparato lagrimal.

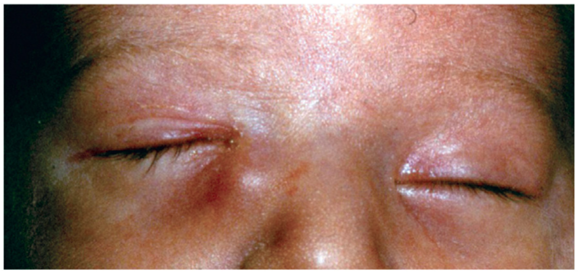

Fig. 643.2 Dacriocistocele por debajo del canto interno del ojo derecho.

tener asociaciones patológicas o ser hereditarios. Entre los síndromes asociados se encuentran la disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), la displasia ectodérmica anhidrótica, el síndrome de la triple A (síndrome de Allgrove). Como ejemplo de las asociaciones patológicas puede mencionarse la aplasia de núcleos de nervios craneales y la aplasia/hipoplasia de la glándula lagrimal. Los fármacos que tengan efectos secundarios anticolinérgicos también pueden reducir la producción lagrimal. Se han descrito casos de alácrima congénita aislada autosómica dominante y autosómica recesiva. La presentación de los pacientes con alácrima es variable, desde casos asintomáticos hasta casos que cursan con fotofobia, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular y pérdida de visión. Los síntomas, en caso de existir, se presentan a menudo en etapas tempranas de la vida. Como la sequedad ocular puede ser grave pueden producirse lesiones corneales graves y la posterior pérdida de visión. El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la irritación corneal, la cicatrización corneal y la pérdida de visión. La lubricación ocular enérgica se utiliza para evitar dichas secuelas.

Las **alteraciones adquiridas** de cualquier capa de la película lagrimal pueden producir ojo seco. Entre los trastornos adquiridos que habitualmente se acompañan de una película lagrimal escasa o inestable se encuentran el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la hipovitaminosis A, las infecciones víricas de la glándula lagrimal, el penfigoide ocular, el tracoma, las causticaciones, las radiaciones, el tratamiento del acné con isotretinoína, la enfermedad de injerto contra huésped y la disfunción de glándulas de Meibomio. La exposición corneal debida a un mal cierre palpebral o a otras situaciones patológicas puede producir un ojo seco grave con gran rapidez. Entre los trastornos que pueden dar lugar a dicha exposición se encuentran la ictiosis, el xeroderma pigmentoso y ciertos síndromes que cursan con craneosinostosis, como los de Crouzon, Apert o Pfeiffer. Cualquier deficiencia de lágrima puede causar ulceración, cicatrización o infección de la córnea. El **tratamiento** consiste en la corrección de la enfermedad subyacente cuando sea posible y la instilación frecuente de lubricantes oculares. En algunos casos es útil la oclusión de los puntos lagrimales. En los casos graves puede ser necesaria una tarsorrafia para proteger la córnea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 644
Enfermedades de la conjuntiva

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

CONJUNTIVITIS

La conjuntiva reacciona frente a una gran variedad de agentes bacterianos o víricos, alérgenos, irritantes, toxinas o enfermedades sistémicas. Las conjuntivitis son frecuentes en la infancia y pueden ser infecciosas o no. El diagnóstico diferencial del ojo rojo incluye enfermedades de la conjuntiva y de otras partes del ojo (tabla 644.1).

Oftalmía neonatal

La oftalmía neonatal es una forma de conjuntivitis que se presenta en bebés de menos de 4 semanas de edad. Es la enfermedad ocular más frecuente en recién nacidos. Su virulencia y pronóstico varían según el agente etiológico. Por ejemplo, la instilación de nitrato de plata suele producir una conjuntivitis leve y autolimitada, mientras que *Neisseria gonorrhoeae* y *Pseudomonas* pueden ocasionar perforación corneal, ceguera y fallecimiento. El riesgo de conjuntivitis neonatal depende de la frecuencia de infecciones maternas, de las medidas profilácticas, de las circunstancias del parto y de la exposición posnatal a microorganismos.

Epidemiología

La conjuntivitis en el período neonatal suele adquirirse durante el parto vaginal y refleja las enfermedades de transmisión sexual prevalentes en la comunidad. La incidencia de la oftalmía neonatal gonocócica puede reducirse mediante la generalización de la profilaxis con nitrato de plata, así como por el diagnóstico y tratamiento prenatal de la gonorrea materna. En la actualidad la incidencia de oftalmía neonatal por gonococo en Estados Unidos es de 0,3 casos/1.000 nacidos vivos, mientras que *Chlamydia trachomatis* se ha convertido en la causa más frecuente, con una incidencia de 8,2 casos/1.000 nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las diversas formas de oftalmía neonatal son demasiado inespecíficas para permitir un diagnóstico correcto. Aunque el momento de aparición y los signos clínicos resultan bastante típicos para cada etiología pueden solaparse de forma considerable, por lo que el médico no debe basarse solo en los hallazgos clínicos. Con independencia de la causa, este trastorno se caracteriza por enrojecimiento y quemosis (edema) de la conjuntiva, edema palpebral y secreción, que puede ser purulenta.

La conjuntivitis neonatal puede producir ceguera. La infección se asocia en ocasiones con manifestaciones sistémicas que requieren tratamiento. Por tanto, todo recién nacido que desarrolle signos de conjuntivitis debe ser sometido de inmediato a un estudio completo para determinar el agente causante de la infección y el tratamiento adecuado.

La inflamación por colirio de nitrato de plata suele comenzar 6-12 horas después del nacimiento y desaparece hacia las 24-48 horas. El período normal de incubación para la conjuntivitis por *N. gonorrhoeae* es de 2-5 días y para *C. trachomatis* de 5-14 días. La infección gonocócica puede estar presente al nacer en caso de rotura prolongada de las membranas amnióticas o aplazarse más de 5 días por el efecto parcial de la profilaxis ocular. También puede presentarse en lactantes por inoculación desde los dedos contaminados de los adultos. El momento de aparición de la conjuntivitis por otras bacterias es muy variable.

La conjuntivitis gonocócica empieza con inflamación leve y secreción serosanguinolenta. Antes de 24 horas la secreción se hace densa y purulenta y aparece edema palpebral a tensión y quemosis acusada. Si se retrasa el tratamiento la infección puede extenderse a las capas profundas de la conjuntiva y la córnea. Entre sus complicaciones se encuentran la ulceración y perforación corneal, la iridociclitis, las sinequias anteriores y, rara vez, la panoftalmía. La conjuntivitis por *C. trachomatis* (blenorrea de inclusión) varía desde una inflamación leve hasta una tumefacción intensa de los párpados con abundante secreción purulenta. El proceso afecta sobre todo a las conjuntivas tarsales y suele respetar la córnea. La conjuntivitis por *Staphylococcus aureus* u otros organismos es parecida a la causada por clamidias. La conjuntivitis por *Pseudomonas aeruginosa* es poco frecuente, se adquiere en la sala de neonatología y puede ser grave. Se caracteriza por la aparición a los 5-18 días de edema, eritema palpebral, secreción purulenta, formación de pannus, endoftalmitis, sepsis, shock y fallecimiento.

Diagnóstico

En las conjuntivitis que aparecen después de 48 horas debe descartarse una causa infecciosa. Hay que realizar una tinción de Gram y un cultivo de la secreción purulenta. Si se sospecha un origen vírico debe enviarse el exudado en medio de cultivo tisular para aislamiento de virus. En la conjuntivitis por clamidia el diagnóstico se realiza mediante tinción de Giemsa y examen de los frotis conjuntivales para detectar las típicas inclusiones intracitoplásmicas en las células epiteliales mediante aislamiento de los organismos de un frotis conjuntival por medio de técnicas especiales de cultivo tisular o con pruebas para antígenos o ADN de clamidia. El diagnóstico diferencial de la oftalmía neonatal incluye la dacriocistitis por obstrucción congénita del conducto nasolagrimal con distensión del saco (dacriocistocele; v. cap. 643).

Tratamiento

En los recién nacidos con sospecha de oftalmía gonocócica que presentan los típicos diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram debe iniciarse de inmediato el tratamiento con una dosis i.v. o i.m. de ceftriaxona de 25-50 mg/kg/día, sin pasar de 125 mg. Además, debe irrigarse el ojo con suero salino cada 10-30 minutos y aumentar de forma gradual a intervalos de 2 horas hasta que desaparezca la secreción purulenta. El tratamiento (25-50 mg/kg/día de ceftriaxona i.m. o i.v. en una sola dosis diaria durante 7 días o sustituido por 25 mg/kg de cefotaxima cada 12 horas en caso de que el paciente sufra hiperbilirrubinemia) se prolongará si existe sepsis o afectación extraocular. La meningitis asociada se trata durante 10 a 14 días. La conjuntivitis neonatal secundaria a clamidias se trata con eritromicina oral (50 mg/kg/día en 4 dosis) durante 2 semanas. Así, además de curar la conjuntivitis se evita la posterior neumonía por clamidias. La conjuntivitis

Tabla 644.1 Ojo rojo

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Conjuntivitis bacteriana	*Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*	Secreción mucopurulenta unilateral o bilateral, visión normal, fotofobia	Antibióticos tópicos, ceftriaxona parenteral para gonococo y *H. influenzae*
Conjuntivitis bacteriana hiperaguda	*Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis*	Inyección y edema conjuntival (quemosis), sensación arenosa	
Conjuntivitis vírica	Adenovirus, virus ECHO, coxsackie virus, virus del herpes simple	Como arriba; puede ser hemorrágica, unilateral	Autolimitada
Conjuntivitis neonatal	*Chlamydia trachomatis,* gonococo, química (nitrato de plata), *S. aureus*	Folículos o papilas en la conjuntiva palpebral; como arriba	Ceftriaxona para gonococo y eritromicina para *C. trachomatis*
Conjuntivitis alérgica	Exposición a pólenes estacionales o alérgenos	Prurito, quemosis bilateral (edema) más acusada que el eritema, papilas tarsales	Antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos tópicos o inhibidores de prostaglandinas, corticoides
Queratitis	Herpes simple, adenovirus, *S. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas, Acanthamoeba,* química	Dolor intenso, edema corneal, opacificación, eritema límbico, hipopión, cataratas, antecedente de uso de lentes de contacto en las infecciones por amebas	Antibióticos específicos para infecciones bacterianas/fúngicas; queratoplastia, aciclovir para herpes
Endoftalmitis	*S. aureus, S. pneumoniae, Candida albicans,* asociada con cirugía o traumatismos	Comienzo agudo, dolor, pérdida de visión, edema, quemosis, enrojecimiento; hipopión y turbidez vítrea	Antibióticos
Uveítis anterior (iridociclitis)	AJI, postinfecciosa con artritis y exantema, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Kawasaki, enfermedad inflamatoria intestinal	Unilateral/bilateral; eritema, inyección ciliar, pupila irregular, adherencias del iris; dolor, fotofobia, miosis, mala visión	Corticoides tópicos, más tratamiento de la enfermedad primaria
Uveítis posterior (coroiditis)	Toxoplasmosis, histoplasmosis, *Toxocara canis*	Ausencia de signos de eritema, disminución de visión	Terapia específica para cada patógeno
Episcleritis/ escleritis	Enfermedad autoinmune idiopática (p. ej., LES, púrpura de Schönlein-Henoch)	Dolor localizado, eritema intenso, unilateral; vasos sanguíneos más dilatados que en la conjuntivitis; la escleritis puede causar perforación del globo	La episcleritis es autolimitada; corticoides tópicos para acelerar la resolución
Cuerpo extraño	Exposición laboral	Unilateral, hiperemia, sensación de arenilla; visible o de tamaño microscópico	Irrigación, retirada; comprobar si hay ulceración
Blefaritis	*S. aureus, Staphylococcus epidermidis,* seborreica, bloqueo del conducto lagrimal, molusco contagioso (raro), *Phthirus pubis, Pediculus capitis*	Bilateral, irritación, picor, hiperemia, costras, afecta a los bordes palpebrales	Antibióticos tópicos, compresas calientes, higiene palpebral
Dacriocistitis	Obstrucción del saco lagrimal: *S. aureus, H. influenzae,* neumococo	Dolor, sensibilidad, eritema y exudados en el área del saco lagrimal (inferomedial al canto interno); lagrimeo (epífora); posible celulitis orbitaria	Antibióticos sistémicos y tópicos; drenaje quirúrgico
Dacrioadenitis	*S. aureus, Streptococcus,* CMV, sarampión, VEB, enterovirus, traumatismos, sarcoidosis, leucemia	Dolor, sensibilidad, edema, eritema sobre la zona de la glándula (temporal en párpado superior); fiebre, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis retroseptal)	Sinusitis paranasal: *H. influenzae, S. aureus, S. pneumoniae,* estreptococos Traumatismos: *S. aureus* Hongos: *Aspergillus, Mucor* spp. en inmunodeficientes	Rinorrea, quemosis, pérdida de visión, dolor a los movimientos oculares, proptosis, oftalmoplejía, fiebre, edema palpebral, leucocitosis	Antibióticos sistémicos; drenaje de abscesos orbitarios
Celulitis orbitaria (celulitis preseptal)	Traumatismos: *S. aureus,* estreptococos Bacteriemia: neumococo, estreptococos, *H. influenzae, S. aureus*	Eritema cutáneo, calor, visión normal, mínima afectación orbitaria; fiebre, leucocitosis, aspecto tóxico	Antibióticos sistémicos

AJI, artritis juvenil idiopática; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.
De Behrman R, Kliegman R: *Nelson's essentials of pediatrics,* ed 3, Philadelphia, 1998, WB Saunders.

neonatal por *Pseudomonas* se trata con antibióticos sistémicos, incluido un aminoglucósido, junto a irrigación con suero salino y pomada oftálmica de gentamicina. La conjuntivitis estafilocócica se trata mediante meticilina parenteral e irrigación con suero salino.

Pronóstico y prevención

Antes de la instauración de la profilaxis oftálmica tópica al nacer la oftalmía gonocócica era una causa frecuente de ceguera o lesión ocular permanente. Si se aplica de manera correcta esta forma de profilaxis es muy eficaz, a menos que la infección ya esté presente al nacer. Se instilan directamente en los ojos gotas de eritromicina al 0,5% o nitrato de plata al 1% empleando contenedores monodosis de cera o plástico. No es necesario lavar con suero salino tras aplicar el nitrato de plata. Este no es eficaz en caso de infección activa y su uso puede ser limitado frente a *Chlamydia*. Otro agente profiláctico eficaz es la povidona yodada (solución al 2%), especialmente útil en los países en vías de desarrollo.

La identificación y el tratamiento de las infecciones gonocócicas maternas forman parte de los cuidados prenatales estándar. Los recién nacidos de madres con gonococia no tratada deben recibir una dosis única de 50 mg/kg (máximo de 125 mg) de ceftriaxona por vía i.v. o i.m., además de profilaxis tópica. Esta dosis será algo menor en bebés prematuros. Debe emplearse penicilina (50.000 unidades) si el gonococo aislado en la madre es sensible a este antibiótico.

Ni la profilaxis ni el tratamiento tópicos impiden la neumonía afebril que aparece en el 10-20% de los recién nacidos expuestos a *C. trachomatis*. Aunque la conjuntivitis por clamidias a menudo es autolimitada la neumonía puede tener consecuencias graves. Es importante que los bebés con infección por clamidia reciban tratamiento sistémico. El tratamiento con eritromicina de las embarazadas colonizadas impide la infección neonatal.

Conjuntivitis purulenta aguda

Se caracteriza por hiperemia conjuntival (bilateral en el 50-75% de los casos) más o menos generalizada, edema, exudado mucopurulento, párpados pegados al despertar y dolor o molestias oculares variables. Suele deberse a infecciones bacterianas. En caso de existir picor o adenopatía preauricular no son demasiado importantes; el pico máximo estacional tiene lugar entre diciembre y abril. La conjuntivitis bacteriana es más común en los niños pequeños (<5 años), mientras que la vírica es más habitual entre adolescentes y adultos. Las causas más frecuentes son *Haemophilus influenzae* no tipificables (60-80%; asociado con otitis media ipsolateral), neumococos (20%) y estafilococos (5-10%). La conjuntivitis bacteriana purulenta, sobre todo si se debe a neumococo o *H. influenzae,* puede ocurrir en brotes epidémicos. El raspado y el cultivo conjuntival ayudan a identificar el agente específico. Estas formas habituales de conjuntivitis purulenta aguda suelen responder bien al tratamiento con paños templados e instilación de colirio antibiótico, que permite acortar la duración de la enfermedad y adelantar el regreso a la escuela. Los antibióticos tópicos que se pueden usar son aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina), quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino) y combinaciones de antibióticos con cloranfenicol (tabla 644.2). La fiebre purpúrica brasileña por *Haemophilus aegyptius* se manifiesta como conjuntivitis y sepsis. La **conjuntivitis bacteriana hiperaguda** producida por una infección gonocócica o meningocócica requiere tratamiento antibiótico sistémico, no tópico. Se deberá derivar al paciente al oftalmólogo en caso de que aparezcan síntomas de alarma, como pérdida visual, secreción purulenta intensa, afectación corneal, cicatrización conjuntival, afectación cutánea-conjuntival (síndrome de Stevens-Johnson), síntomas recurrentes, dolor intenso, infección por virus del herpes simple, fotofobia intensa o en caso de que el paciente sea usuario de lentes de contacto (cosméticas o graduadas).

Conjuntivitis vírica

Suele caracterizarse por secreción acuosa. A menudo se encuentran folículos (pequeños agregados de linfocitos) en la conjuntiva palpebral. La afectación suele ser unilateral y se asocia a adenopatías preauriculares. Es más frecuente su aparición en verano y en niños mayores (>5 años). La conjuntivitis por adenovirus es bastante habitual, con afectación ocasional de la córnea, así como faringitis o neumonía. También pueden observarse brotes de conjuntivitis por enterovirus, normalmente de tipo hemorrágico (fig. 644.1). La conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus CA24 o 70

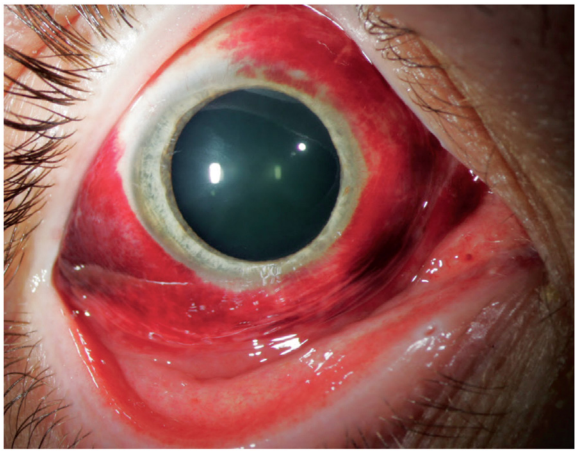

Fig. 644.1 La conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) es una conjuntivitis altamente contagiosa que se presenta con síntomas de dolor, enrojecimiento y lagrimeo. Los hallazgos oculares incluyen hemorragias subconjuntivales extensas, folículos y quemosis. Los agentes causantes incluyen coxsackie virus del grupo A24 (CA24) y enterovirus E70 (EV70). *(De Krachmer JH, Palay DA:* Cornea atlas, *ed 3, London: Elsevier, 2014. Fig. 7-23.)*

Tabla 644.2 Antibióticos tópicos utilizados para tratar las conjuntivitis bacterianas: posología en adultos

FÁRMACO	POSOLOGÍA
Bacitracina, ungüento	Aplicar 1 cm de pomada cada 3-4 h
Ciprofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 15 min × 6 h, luego cada 30 min × 18 h, luego cada 1 h × 1 día y por último cada 4 h × 12 días*
Gatifloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1 gota cada 2 h hasta un máximo de 8 gotas/día × 2 días y luego 1 gota 4 veces/día × 5 días
Gentamicina, solución oftálmica al 0,3% o ungüento	Ungüento: 1 cm 2-3 veces/día Solución: 1-2 gotas cada 4 h
Levofloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1-2 gotas cada 2 h 2 días respetando las horas de sueño y luego cada 4 h 5 días respetando las horas de sueño
Moxifloxacino, solución oftálmica al 0,5%	1 gota 3 veces/día 7 días
Neomicina/polimixina B/gramicidina, solución oftálmica	1-2 gotas cada 4 h 7-10 días
Ofloxacino, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 2-4 h 2 días y luego 1-2 gotas 4 veces/día 5 días
Polimixina B y trimetoprima, solución oftálmica	1 gota cada 3 h 7-10 días
Sulfacetamida, solución oftálmica al 10% o ungüento	Ungüento: 1 cm cada 3-4 h y antes de acostarse 7 días Solución: 1-2 gotas cada 2-3 h 7-10 días
Tobramicina, solución oftálmica al 0,3%	1-2 gotas cada 4 h

*Sobrepasa la dosis recomendada por el fabricante.
De Bope ET, Kellerman RD, editors: *Conn's current therapy,* Philadelphia, 2014, Elsevier/Saunders, Table 2, p. 321.

puede ser epidémica y se caracteriza por ojos rojos, hinchados y dolorosos con secreción acuosa hemorrágica. La conjuntivitis es frecuente en viriasis sistémicas, como los exantemas infantiles, sobre todo el sarampión. La conjuntivitis vírica suele ser autolimitada.

Queratoconjuntivitis epidémica

Se debe a serotipos 8, 19 o 37 de adenovirus y se transmite por contacto directo. Debuta con sensación de cuerpo extraño bajo los párpados, picor y quemazón. Rápidamente aparecen edema (quemosis) y fotofobia, con grandes folículos ovalados sobre la conjuntiva. A menudo hay adenopatía preauricular y formación de seudomembranas en la conjuntiva. En ocasiones se desarrollan infiltrados corneales subepiteliales que causan visión borrosa; aunque suelen desaparecer pueden afectar de forma permanente a la agudeza visual. Las complicaciones corneales son más raras en niños que en adultos. Los niños presentan a veces faringitis o infección respiratoria alta asociada. Aunque a menudo se prescriben colirios antibacterianos no suelen estar indicados. No existe ningún tratamiento médico para aliviar los síntomas o acortar la duración de la enfermedad. Debe insistirse en la prevención del contagio. En el 95% de los pacientes existen virus en replicación 10 días después de la aparición de los síntomas.

La **fiebre faringoconjuntival** se manifiesta con fiebre elevada, faringitis, conjuntivitis bilateral y adenopatía preauricular, y es altamente contagiosa.

Conjuntivitis membranosa y seudomembranosa

Estos tipos de conjuntivitis se presentan en diversas enfermedades. La conjuntivitis membranosa típica es la diftérica; se acompaña de un exudado rico en fibrina que se forma sobre la superficie conjuntival y atraviesa el epitelio, por lo que cuesta trabajo arrancar la membrana y deja áreas sangrantes. En la conjuntivitis seudomembranosa la capa de exudado fibrinoso es superficial y a menudo se pela con facilidad, quedando una superficie lisa. Este tipo aparece en numerosas infecciones bacterianas o víricas: estafilocócica, neumocócica, estreptocócica, por clamidias y queratoconjuntivitis epidémica. También se presenta en la conjuntivitis vernal y en el síndrome de Stevens-Johnson.

Conjuntivitis alérgica

Suele asociarse con prurito intenso, secreción acuosa transparente y edema conjuntival (quemosis). Suele ser estacional (primavera-verano). Los paños fríos y los antihistamínicos tópicos mejoran los síntomas. También resultan útiles los estabilizadores del mastocito y los inhibidores de las prostaglandinas. En casos seleccionados pueden emplearse corticoides tópicos con supervisión de un oftalmólogo, pero no deben utilizarse durante períodos prolongados.

Conjuntivitis vernal

Suele empezar en la edad prepuberal y recurrir durante varios años. La atopia parece influir en su aparición, aunque la patogenia no está clara. Los síntomas habituales son prurito muy intenso y lagrimeo. Son típicas las grandes papilas aplanadas en adoquinado sobre las conjuntivas palpebrales (fig. 644.2). Con frecuencia aparecen hebras de exudado y seudomembranas lechosas en la conjuntiva. En ocasiones se presentan pequeñas lesiones elevadas de la conjuntiva bulbar junto al limbo (puntos de Horner-Trantas). Los frotis conjuntivales pueden mostrar abundantes eosinófilos. El tratamiento con corticoides tópicos y compresas frías alivia los síntomas. Debe recurrirse a los estabilizadores del mastocito o a los inhibidores de prostaglandinas para conseguir el control a largo plazo. Hay que evitar el uso prolongado de corticoides tópicos.

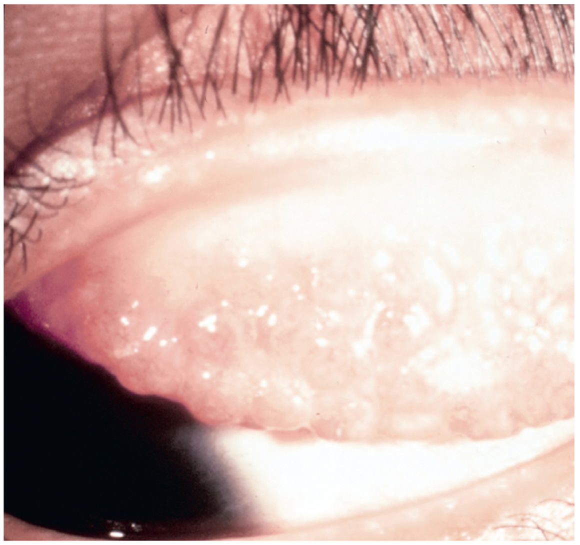

Fig. 644.2 Conjuntivitis vernal.

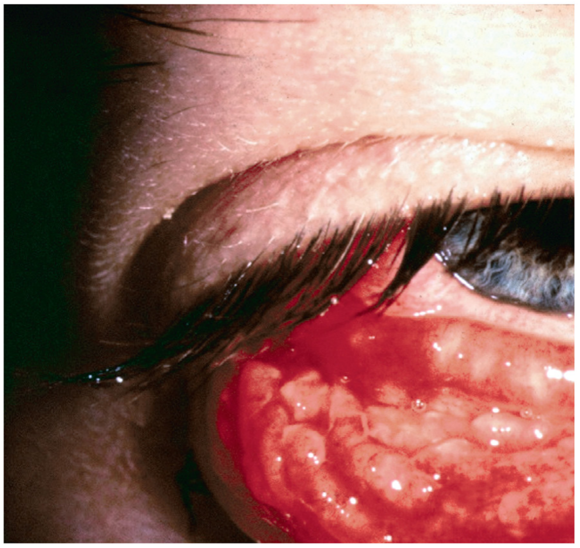

Fig. 644.3 Granulomas conjuntivales en el síndrome oculoglandular de Parinaud.

Síndrome oculoglandular de Parinaud

Representa una forma de la enfermedad por arañazo de gato y se debe a *Bartonella henselae,* que se transmite entre gatos por la picadura de pulgas (v. cap. 236). Los gatitos tienen más probabilidad de infectarse que los animales adultos. Los seres humanos pueden contagiarse cuando les araña un gato. Además, las bacterias pueden pasar desde la saliva del gato a su piel cuando se lame. Las bacterias pueden depositarse en la conjuntiva al tocarse los ojos después de acariciar al gato. Los signos típicos de la infección son la adenopatía y la conjuntivitis. Pueden formarse granulomas conjuntivales (fig. 644.3). La evolución suele ser autolimitada, pero en algunos casos pueden emplearse antibióticos.

Conjuntivitis química

Puede producirse si penetra en el saco conjuntival una sustancia irritante (como la conjuntivitis aguda benigna causada por nitrato de plata en los recién nacidos). Otras sustancias frecuentes son productos de limpieza doméstica (incluidas las cápsulas detergentes), aerosoles, humo, bombillas de haluros metálicos y polución industrial. Los álcalis tienden a adherirse a los tejidos conjuntivales y lesionarlos durante horas o días. Los ácidos precipitan las proteínas de los tejidos, por lo que su efecto lesivo es inmediato. En cualquier caso, es fundamental la irrigación copiosa inmediata. Pueden quedar lesiones tisulares graves, incluso con pérdida del ojo, sobre todo en las quemaduras por álcalis.

Otras enfermedades conjuntivales

La **hemorragia subconjuntival** se manifiesta en forma de manchas de color rojo intenso u oscuro sobre la conjuntiva bulbar y se debe a traumatismos o inflamaciones. A menudo es espontánea. También se asocia con estornudos o tos intensa. En raras ocasiones refleja una discrasia sanguínea. Las hemorragias subconjuntivales son autolimitadas y no precisan tratamiento.

La **pinguécula** es una masa blanco-amarillenta levemente elevada sobre la conjuntiva bulbar, por lo común en la región interpalpebral (fig. 644.4). Se debe a degeneración hialina elastótica de la conjuntiva. No requiere tratamiento, salvo por motivos estéticos, en cuyo caso es suficiente con su extirpación simple.

El **pterigión** es una lesión conjuntival carnosa de forma triangular que puede extenderse sobre la córnea. Aparece de forma típica en la región interpalpebral nasal (fig. 644.5). Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los de la pinguécula. La aparición del pterigión está relacionada con la exposición a luz ultravioleta, por lo que es más frecuente en personas que viven cerca del ecuador. Conviene extirparlo si se extiende demasiado sobre la córnea, aunque son frecuentes las recidivas.

El quiste **dermoide** y el **dermolipoma** constituyen lesiones benignas de aspecto similar. Son tumoraciones lisas, elevadas, redondas u ovaladas y de color entre blanco-amarillento y rosa carnoso. Su localización habitual es el cuadrante superior externo del globo, aunque también son frecuentes sobre el limbo o cerca de él. El dermolipoma está compuesto de tejido adiposo y conjuntivo. Los quistes dermoides también pueden contener tejido glandular, folículos pilosos y pelos. Se extirpan por motivos estéticos. Los dermolipomas están conectados con frecuencia a los músculos extraoculares, lo que imposibilita su extracción completa sin afectar a la movilidad ocular.

Fig. 644.4 **Pinguécula.** Estas lesiones se encuentran en las posiciones de las 3 y las 9 y son muy comunes, especialmente en pacientes de edad avanzada. *(De Palay DA, Krachmer JH:* Primary care ophthalmology, *ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.49, p. 62.)*

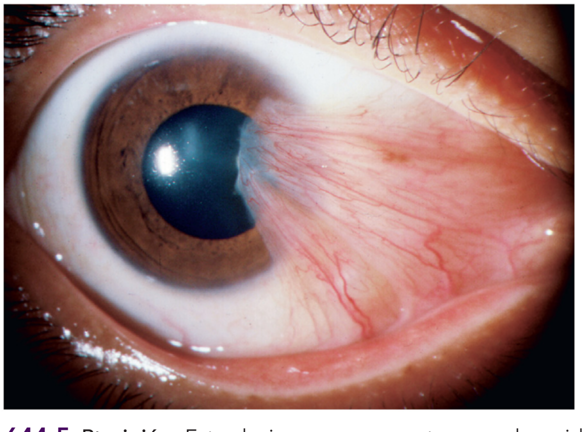

Fig. 644.5 **Pterigión.** Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, más frecuentemente en la región nasal. *(De Palay DA, Krachmer JH:* Primary care ophthalmology, *ed 2, Philadelphia, 2005, Elsevier Mosby. Fig. 3.50, p. 62.)*

El **nevo conjuntival** es una pequeña lesión elevada de pigmentación variable entre salmón pálido y marrón oscuro. Suele ser benigno, aunque se recomienda vigilarlo por si crece o aparecen cambios que sugieran su malignización.

El **simbléfaron** es una adherencia cicatricial entre la conjuntiva palpebral y el globo, que suele afectar al párpado inferior. Aparece tras operaciones o traumatismos, sobre todo quemaduras con lejía, ácidos o metales fundidos. Se trata de una complicación grave del síndrome de Stevens-Johnson. Puede dificultar el movimiento del ojo e incluso causar diplopía. Deben romperse las adherencias y evitar que se peguen las superficies cruentas mientras cicatrizan. A veces se precisan injertos de mucosa oral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **645**

Anomalías de la córnea

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

MEGALOCÓRNEA

Es una enfermedad simétrica y no progresiva caracterizada por aumento de la córnea (>12 mm de diámetro) y del segmento anterior en ausencia de signos de hipertensión ocular previa o simultánea en el segmento anterior. A menudo existe miopía alta que puede producir pérdida de visión. En la vida adulta es frecuente que se complique con la aparición de opacidades en el cristalino. Se han descrito todos los patrones de herencia, aunque el más habitual es el recesivo ligado al sexo y, por tanto, es más frecuente en varones. Entre las anomalías sistémicas que pueden asociarse con megalocórnea se incluyen el síndrome de Marfan, la craneosinostosis y el síndrome de Alport. Se desconoce la causa del agrandamiento de la córnea y la cámara anterior, aunque es posible que se deba a un defecto de crecimiento del cáliz óptico o a un glaucoma congénito abortivo.

La megalocórnea debe distinguirse del agrandamiento corneal patológico causado por el glaucoma. Cualquier aumento progresivo del tamaño de la córnea, sobre todo si se asocia con fotofobia, lagrimeo o turbidez corneal, requiere un estudio oftalmológico inmediato.

MICROCÓRNEA

La microcórnea, o microftalmía anterior, es una córnea anormalmente pequeña en un ojo por lo demás normal. Puede ser familiar, con transmisión más a menudo dominante que recesiva, aunque por lo general las córneas pequeñas se observan en ojos microftálmicos o con un desarrollo anormal. Se asocia con colobomas, microfaquia, catarata congénita, glaucoma y aniridia.

QUERATOCONO

Es una enfermedad de patogenia incierta caracterizada por adelgazamiento y protrusión progresivos de la córnea central, que adopta una forma cónica. Aunque se han descrito casos familiares la mayoría son esporádicos. Es un trastorno ocular muy frecuente con una incidencia de 1 por cada 2.000 adultos. Se han propuesto como factores etiológicos el frotarse los ojos y el uso de lentes de contacto, aunque no hay pruebas inequívocas. La incidencia es mayor en personas con atopia, síndrome de Down, síndrome de Marfan y retinitis pigmentosa.

La mayoría de los casos son bilaterales, aunque pueden ser asimétricos. El trastorno suele presentarse y progresar con rapidez durante la adolescencia y ralentizarse cuando se completa el crecimiento. En ocasiones se estira la membrana de Descemet más allá de su punto de elasticidad y esto produce una rotura aguda de la membrana con edema súbito e intenso de la córnea (hidropesía aguda, fig. 645.1) y disminución de visión. El edema corneal desaparece al cubrir las células endoteliales el área lesionada y, aunque puede quedar cierta cicatrización corneal, la agudeza visual suele ser mejor que antes de la hidropesía. Entre las manifestaciones del queratocono se incluyen también el signo de Munson (abombamiento del párpado inferior al mirar hacia abajo) y el anillo de Fleischer (depósito de hierro en el epitelio que rodea la base del cono). La primera línea de

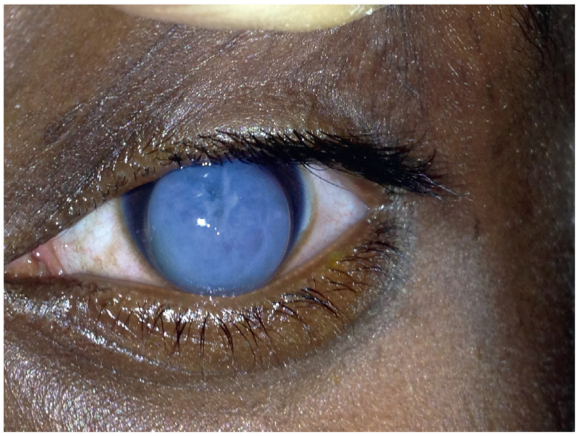

Fig. 645.1 Hidropesía corneal aguda secundaria a queratocono con edema corneal importante.

Fig. 645.2 **Anomalía de Peters.** Opacidad central en un paciente con anomalía de Peters.

Fig. 645.3 **Dermoide límbico.** Lesión temporal inferior en un paciente con síndrome de Goldenhar.

tratamiento son las gafas y las lentes de contacto para corregir la distorsión visual producida por el queratocono. El entrecruzamiento *(cross-linking)* del colágeno corneal es una técnica relativamente nueva que utiliza riboflavina y luz ultravioleta con el fin de detener la progresión del queratocono. Si la córnea llega a estar tan abombada que impida el uso de lentes de contacto es preciso realizar un trasplante de córnea para recuperar la visión.

OPACIDADES CORNEALES NEONATALES

La pérdida de la transparencia normal de la córnea en los recién nacidos puede ser secundaria a causas hereditarias intrínsecas o a factores ambientales extrínsecos (tabla 645.1).

ESCLEROCÓRNEA

En la esclerocórnea la córnea transparente normal es reemplazada por un tejido parecido a la esclerótica. En vez de una córnea claramente delimitada se forma un tejido blanco desflecado, a menudo mal definido y vascularizado en la córnea periférica, de manera que parece mezclarse y proceder de la esclerótica. La córnea central suele ser más transparente, pero puede producirse la sustitución total de la córnea por esclerótica. La curvatura corneal a menudo es más plana, similar a la de la esclerótica. Entre las posibles anomalías asociadas se encuentran el aplanamiento de la cámara anterior, anomalías del iris y microftalmía. Esta enfermedad suele ser bilateral. En aproximadamente el 50% de los casos se ha descrito un patrón de herencia dominante o recesiva. Se han comunicado casos de esclerocórnea asociados con numerosas alteraciones sistémicas, como deformidad de extremidades, defectos craneofaciales y trastornos genitourinarios. En la esclerocórnea difusa, sobre todo si es bilateral, debe valorarse la realización de un trasplante de córnea precoz para intentar conseguir cierto grado de visión.

La esclerocórnea se puede considerar un trastorno de opacidad corneal congénita con córnea plana si produce una escleralización periférica, o bien un trastorno de esclerocórnea total, como la anomalía de Peters.

ANOMALÍA DE PETERS

La anomalía de Peters consiste en una opacidad corneal central (leucoma) presente al nacer (fig. 645.2). A menudo se asocia con adherencias iridocorneales que se extienden desde el collarete del iris hasta el borde de la opacidad corneal. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta otras anomalías oculares, como cataratas, glaucoma y microcórnea. Es bilateral hasta en el 80% de los casos y en el 60% se asocia con malformaciones sistémicas **(síndrome de Peters plus)** como estatura corta, retrasos del desarrollo, características faciales dismórficas y malformaciones cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso central. Algunos investigadores han dividido la anomalía de Peters en dos tipos: una forma mesodérmica o neuroectodérmica (tipo 1), que no se asocia con alteraciones del cristalino, y una forma ectodérmica superficial (tipo 2), que sí lo hace. Los hallazgos histológicos incluyen ausencia focal de la membrana de Descemet y el endotelio en la región de la opacidad. La anomalía de Peters puede deberse a una migración y diferenciación incompletas de las células precursoras del endotelio y la membrana de Descemet del centro de la córnea, o a una separación defectuosa entre el cristalino y la córnea primitivos durante la embriogenia.

DISTROFIAS CORNEALES

Se trata de trastornos hereditarios poco frecuentes que pueden aparecer durante la infancia o al comienzo de la vida adulta, con afectación bilateral (aunque la gravedad puede ser asimétrica) y que empeoran con el tiempo. En la mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante con una expresión variable; la mutación más habitual se produce en *TGFB1*, que se asocia con la distrofia corneal granular tipo 1 y 2, así como con la distrofia corneal reticular. La distrofia endotelial congénita hereditaria es un trastorno que se hereda tanto de forma autosómica recesiva *(SLC4A11)* como dominante (gen desconocido); la forma recesiva está presente al nacer y es más grave.

DERMOIDES

Los dermoides epibulbares son coristomas. Suelen estar presentes en el nacimiento y aumentar de tamaño con el tiempo. Se localizan por lo general en el cuadrante temporal inferior. Suelen sobrepasar el limbo y extenderse hacia la córnea periférica (fig. 645.3). Rara vez están totalmente confinados en la conjuntiva o la córnea. Los dermoides epibulbares (o limbares) pueden afectar a la visión si invaden el eje visual o favorecen la aparición de astigmatismo, con el consiguiente riesgo de ambliopía.

Tabla 645.1 Diagnóstico diferencial de las opacidades corneales en neonatos

DIAGNÓSTICO	LATERALIDAD	OPACIDAD	PRESIÓN INTRAOCULAR	OTRAS ANOMALÍAS OCULARES	EVOLUCIÓN NORMAL	HERENCIA
Esclerocórnea	Unilateral o bilateral	Vascularizada, se mezcla con la esclerótica, más transparente en el centro	Normal (o elevada)	Córnea plana	No progresiva	Esporádica
Desgarros endoteliales y en la membrana de Descemet						
Traumatismo obstétrico	Unilateral	Edema difuso	Normal	Posible hipema, equimosis periorbitaria	Mejoría espontánea antes de 1 mes	Esporádica
Glaucoma infantil	Bilateral	Edema difuso	Elevada	Megalocórnea, fotofobia y lagrimeo, ángulo anormal	Progresiva si no se trata	Autosómica recesiva
Úlceras						
Queratitis por herpes simple	Unilateral	Difusa con defecto epitelial geográfico	Normal	Ninguna	Progresiva	Esporádica
Rubéola congénita	Bilateral	Edema disciforme o difuso, sin ulceración ostensible	Normal o elevada	Microftalmos, catarata, moteado del epitelio pigmentario	Estable, puede aclararse	Esporádica
Exposición neurotrófica	Unilateral o bilateral	Úlcera central	Normal	Anomalías palpebrales, neuropatía sensorial congénita	Progresiva	Esporádica
Metabólicas (rara vez presentes al nacer) (mucopolisacaridosis IH, IS; mucolipidosis tipo IV)*	Bilateral	Turbidez difusa, más densa periféricamente	Normal	Escasas	Progresiva	Autosómica dominante
Defecto corneal posterior	Unilateral o bilateral	Turbidez difusa central o leucoma vascularizado	Normal o elevada	Síndrome de clivaje de la cámara anterior	Estable, a veces aclaramiento precoz o vascularización	Esporádica, autosómica recesiva
Distrofia endotelial						
Distrofia endotelial hereditaria congénita	Bilateral	Edema corneal difuso, engrosamiento corneal acusado	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante o recesiva
Distrofia polimorfa posterior	Bilateral	Turbidez difusa, espesor corneal normal	Normal	En ocasiones sinequias anteriores periféricas	Lentamente progresiva	Autosómica dominante
Distrofia estromal hereditaria congénita	Bilateral	Opacidades estromales desflecadas en copos; espesor corneal normal	Normal	Ninguna	Estable	Autosómica dominante
Dermoide	Unilateral o bilateral	Masa blanca vascularizada, pelo, arco lipídico	Normal	Ninguna	Estable	Esporádica

*Mucopolisacaridosis IH (síndrome de Hurler); mucopolisacaridosis IS (síndrome de Scheie).
De Nelson LB, Calhoun JH, Harley RD: *Pediatric ophthalmology*, ed 3, Philadelphia, 1991, WB Saunders, p. 210.

El dermoide suele observarse como una masa redondeada u oval y circunscrita de color gris o amarillo-rosáceo, con superficie seca, de la que pueden asomar pelos cortos. Aunque a veces solo afecta a las capas superficiales de la córnea es frecuente que abarque todo su espesor. Entre las anomalías oculares asociadas pueden encontrarse colobomas palpebrales y del iris, microftalmía y defectos retinianos y coroideos. En el 30% de los casos se asocian con anomalías sistémicas, sobre todo defectos del desarrollo del primer arco branquial (anomalías vertebrales, disostosis de los huesos faciales, anomalías dentales y del pabellón auditivo y síndrome de Goldenhar). Existen dermoides epibulbares en el 75% de los casos de síndrome de Goldenhar.

QUERATITIS DENDRÍTICA

La infección de la córnea por el virus del herpes simple da lugar a una lesión característica del epitelio corneal, conocida como dendrita, con un patrón ramificado que puede demostrarse mediante tinción con fluoresceína (fig. 645.4). El episodio agudo se acompaña de dolor, fotofobia y lagrimeo, blefaroespasmo e hiperemia conjuntival. El tratamiento específico suele consistir en el desbridamiento mecánico del epitelio corneal afectado, con el fin de eliminar la fuente de infección y el estímulo antigénico para la inflamación del estroma adyacente. El tratamiento médico se basa en el uso de trifluridina, ganciclovir tópico o aciclovir sistémico. Además, pueden emplearse agentes ciclopléjicos para aliviar el dolor por el espasmo del músculo ciliar. El tratamiento antivírico tópico intensivo resulta a veces tóxico para la córnea, por lo que debe evitarse. La infección recidivante y la afectación estromal profunda pueden producir cicatrización corneal y pérdida de visión.

El uso de corticoides tópicos exacerba la infección herpética superficial del ojo y desemboca en ocasiones en una perforación corneal; por tanto, deben evitarse los colirios con combinaciones de corticoides y antibióticos para tratar el ojo rojo, salvo que existan indicaciones específicas para su uso y se vigile de manera cercana al paciente.

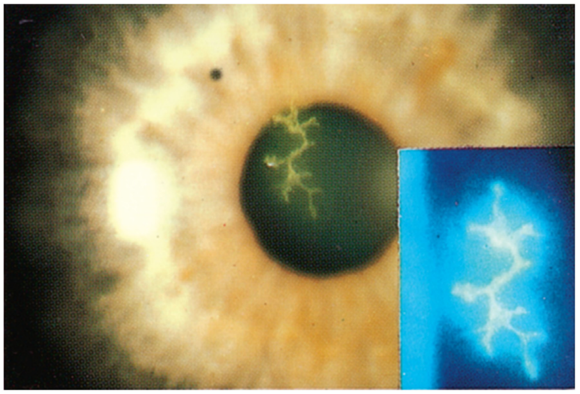

Fig. 645.4 Queratitis epitelial corneal por el virus del herpes simple en luz difusa y en luz con filtro azul cobalto después de la tinción con fluoresceína (detalle). Note el patrón de tinción dendrítico característico del herpes simple. *(De Goldman L, Schafer AI, editors:* Goldman-Cecil medicine, *ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.19.)*

Los recién nacidos de madres infectadas por herpes simple deben ser explorados cuidadosamente para detectar signos de afectación ocular. El herpes ocular en los neonatos debe ser tratado con aciclovir intravenoso.

ÚLCERAS CORNEALES

Los signos y síntomas habituales consisten en turbidez corneal focal o difusa, hiperemia, edema palpebral, dolor, fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmo. Es frecuente que exista **hipopión** (pus en la cámara anterior). Las úlceras corneales requieren tratamiento inmediato. Suelen deberse al uso de lentes de contacto y a lesiones traumáticas que se infectan de manera secundaria. Son muchos los organismos capaces de infectar la córnea. Uno de los más problemáticos es *Pseudomonas aeruginosa*, que produce a veces una rápida destrucción del tejido estromal con la consiguiente perforación corneal. *Neisseria gonorrhoeae* también es especialmente peligrosa. Las úlceras tórpidas pueden deberse a hongos, a menudo asociados con el uso de lentes de contacto. En cualquier caso, deben realizarse raspados de la córnea para identificar el agente infeccioso y determinar el mejor tratamiento. Aunque suele requerirse una terapia tópica intensiva para salvar el ojo, en ocasiones también se precisa antibioterapia sistémica. La perforación y la cicatrización secundarias a ulceraciones corneales son una causa importante de ceguera en todo el mundo y representan el 10% de los casos en Estados Unidos.

Las úlceras corneales sin causa aparente en bebés y niños pequeños deben hacer pensar en defectos sensitivos, como los síndromes de Riley-Day o Goldenhar-Gorlin, o en trastornos metabólicos como la tirosinemia (fig. 645.5). También pueden aparecer úlceras corneales a consecuencia de deficiencias vitamínicas graves, como las observadas en la fibrosis quística.

FLICTÉNULAS

Son pequeñas lesiones amarillentas y levemente elevadas que suelen localizarse en el limbo corneal; pueden invadir la córnea y extenderse hacia el centro. A menudo se encuentra una pequeña úlcera corneal en el borde de avance de la lesión, con un fascículo de vasos sanguíneos detrás de la cabeza de la lesión. Aunque antes se creían causadas por infección tuberculosa sistémica, en la actualidad sabemos que la queratoconjuntivitis flictenular representa una reacción de hipersensibilidad retardada frente a diversos antígenos. En niños se debe por lo común a reacciones de hipersensibilidad a cepas no patógenas de estafilococos que se encuentran en el borde palpebral. El tratamiento suele consistir en eliminar el trastorno subyacente, como blefaritis estafilocócica o meibomitis, y suprimir la respuesta inmune con corticoterapia tópica. A veces persiste un pannus y una cicatrización estromal superficiales después del tratamiento.

QUERATITIS INTERSTICIAL

Se denomina así a una inflamación no ulcerante del estroma corneal. Existen diversas causas de queratitis intersticial (QI), que pueden ser bacterianas, víricas, parasitarias e inflamatorias. En Estados Unidos la

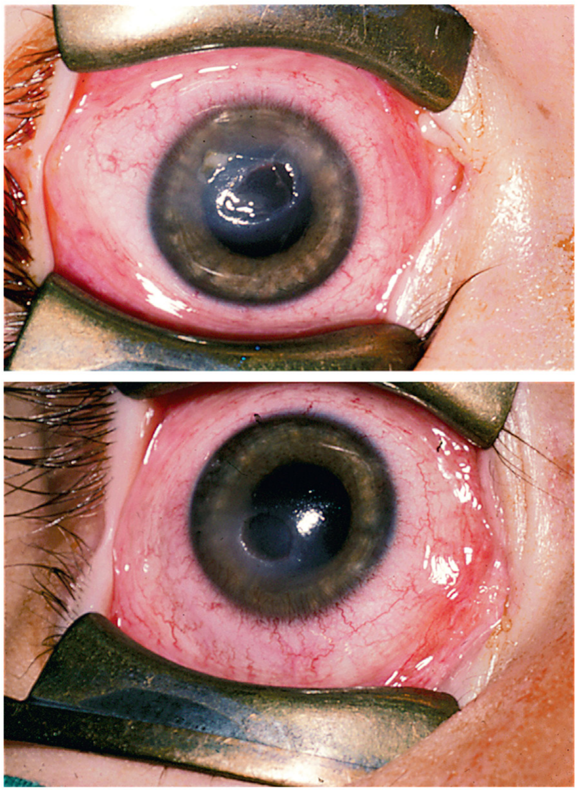

Fig. 645.5 Síndrome de Riley-Day. Este niño presenta una combinación de insensibilidad corneal y ojo seco, y ha sido tratado con lubricantes tópicos durante varios meses sin éxito. Se produjo una buena respuesta a la tarsorrafia bilateral junto con ungüentos lubricantes. Más tarde se ocluyeron los puntos lagrimales, lo que permitió una humectación ocular suficiente como para poder revertir la tarsorrafia. *(De Hoyt CS, Taylor D, editors:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 33.9, p. 315.)*

mayoría de los casos de QI se deben a infecciones por virus del herpes y a sífilis congénita. Aunque los signos corneales pueden desaparecer con el tiempo persisten los «vasos fantasma», que representan los cambios vasculares previos, y parches cicatriciales en la córnea como estigmas permanentes de la enfermedad.

El **síndrome de Cogan** es una QI no luética asociada con pérdida de audición y síntomas vestibulares. Aunque se desconoce su causa, parece deberse a una vasculitis sistémica. Es necesario su tratamiento inmediato para impedir la sordera irreversible. Tanto las alteraciones corneales como la afectación auditiva responden en ocasiones a agentes inmunosupresores.

MANIFESTACIONES CORNEALES DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Diversas enfermedades sistémicas producen alteraciones típicas en la córnea durante la infancia. En la cistinosis (v. cap. 103.4) se depositan cristales policromáticos refringentes por toda la córnea. También puede haber depósitos corneales que inducen turbidez variable en algunas mucopolisacaridosis (MPS; v. cap. 107), sobre todo la MPS IH (Hurler), la MPS IS (Scheie), la MPS I H/S (complejo Hurler-Scheie), la MPS IV (Morquio), la MPS VI (Maroteaux-Lamy) y, en ocasiones, la MPS VII (Sly). Pueden aparecer depósitos corneales en pacientes con gangliosidosis GM_1 (generalizada) (v. cap. 104.4). En la enfermedad de Fabry se observan opacidades finas que irradian con un patrón en remolino o abanico y que permiten la identificación de los portadores (v. cap. 104.4). También se observa a veces un patrón de opacidades en remolino en el síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria; v. cap. 614.7). En la enfermedad de Wilson (v. cap. 384.2) el signo corneal característico es el anillo de Kayser-Fleischer, un anillo marrón-dorado en la córnea periférica secundario a alteraciones en la membrana de Descemet. Los recién nacidos con colestasis

pueden presentar anillos corneales pigmentados. El hipoparatiroidismo autoinmune se asocia con alteraciones corneales, y en los pacientes con hipercalcemia (v. cap. 588) se forma en ocasiones una queratopatía en banda. Puede haber una queratitis transitoria en el sarampión y, a veces, en la rubéola (v. cap. 274).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 646

Anomalías del cristalino

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

CATARATAS

Una catarata es cualquier opacidad del cristalino (fig. 646.1). Algunas son clínicamente banales, mientras que otras degradan mucho la función visual. La incidencia de catarata neonatal es de aproximadamente 2-13/10.000 nacidos vivos. Aproximadamente en el 60% de los casos las cataratas se presentan como trastorno aislado, en el 22% se incluyen en algún síndrome y en el resto se asocian a otros defectos congénitos graves no relacionados. Las cataratas son más comunes en los recién nacidos con bajo peso. Los lactantes con un peso igual o inferior a 2.500 g poseen una probabilidad 3-4 veces superior de sufrir cataratas neonatales. Con frecuencia se asocian con otras enfermedades oculares o sistémicas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las cataratas en bebés y niños incluye una gran variedad de trastornos congénitos, procesos infecciosos e inflamatorios, enfermedades metabólicas y lesiones tóxicas o traumáticas (tabla 646.1). Las cataratas también aparecen de forma secundaria a procesos intraoculares, como retinopatía del prematuro, vítreo primario hiperplásico persistente, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa y uveítis. Por último, un porcentaje de las cataratas infantiles son hereditarias (fig. 646.2).

Anomalías congénitas

Las interferencias en las fases precoces del desarrollo embrionario pueden producir diversas opacidades congénitas del cristalino. Son frecuentes los puntos aislados o las placas blancas de la cápsula del cristalino, que a veces afectan a la región subcapsular adyacente. Las opacidades pequeñas de la cápsula posterior se asocian con persistencia de vestigios del sistema vascular hialoideo primitivo (como la frecuente mancha de Mittendorf), mientras que las de la cápsula anterior pueden ir acompañadas de restos de la membrana pupilar o de la envoltura vascular del cristalino. Las cataratas congénitas de este tipo suelen ser estacionarias y rara vez afectan a la visión, aunque en ocasiones pueden progresar.

Prematuridad

En algunos recién nacidos pretérmino se observa un tipo especial de alteración en el cristalino que se denomina catarata de la prematuridad, que consiste en un racimo de diminutas vacuolas que se distribuyen por las suturas en Y del cristalino. Se observan mediante un oftalmoscopio, sobre todo si la pupila está bien dilatada. No se conoce con exactitud su patogenia, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente, a menudo al cabo de pocas semanas.

Herencia mendeliana

Muchas cataratas no asociadas con otras enfermedades son hereditarias. El modo de herencia más habitual es autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variables. Es menos frecuente la herencia autosómica recesiva, aunque a veces se encuentra en poblaciones con tasas altas de consanguinidad. La herencia ligada al cromosoma X es relativamente rara en cataratas no asociadas a otras enfermedades.

Síndromes infecciosos congénitos

Las cataratas en recién nacidos y niños a menudo se deben a infecciones prenatales. Puede haber opacidades del cristalino en cualquiera de los síndromes infecciosos congénitos más importantes (toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, rubéola, herpes simple), así como asociadas con otras infecciones perinatales, como el sarampión, la poliomielitis, la gripe, la varicela-zóster y la vacuna.

Trastornos metabólicos

Las cataratas son una manifestación importante de muchas enfermedades metabólicas, sobre todo ciertos trastornos de los hidratos de carbono, los aminoácidos, el calcio y el cobre. En cualquier recién nacido con cataratas debe descartarse una **galactosemia** (v. cap. 105.2). En la galactosemia infantil clásica, por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, la catarata es habitualmente de tipo zonular, con turbidez u opacificación de una o más capas perinucleares del cristalino, aunque a menudo también puede afectarse el núcleo. En las fases iniciales la catarata tiene un aspecto típico en gota de aceite que se detecta mejor con la pupila dilatada por completo y progresa hacia una opacificación completa del cristalino en el plazo de pocas semanas. El tratamiento precoz (dieta sin galactosa) es capaz de revertir estas alteraciones.

En la **deficiencia de galactocinasa** las cataratas son la única manifestación clínica. Suelen ser zonulares y aparecen en los primeros meses o años de vida, o bien en niños mayores.

En los niños con diabetes mellitus de comienzo juvenil son raras las opacidades del cristalino. Algunos desarrollan opacidades en copo de nieve y vacuolas del cristalino. Otros sufren cataratas que progresan con rapidez, a veces en cuestión de días, sobre todo durante la adolescencia. Pueden ir precedidas de la aparición súbita de miopía por cambios en la densidad óptica del cristalino. Se observan opacidades congénitas del cristalino en hijos de madres diabéticas y prediabéticas (v. cap. 127.1)

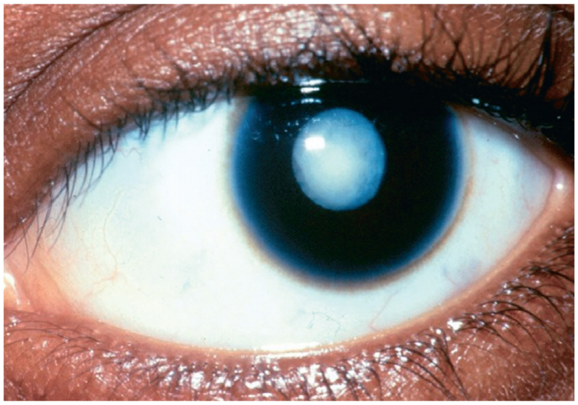

Fig. 646.1 Leucocoria secundaria a catarata.

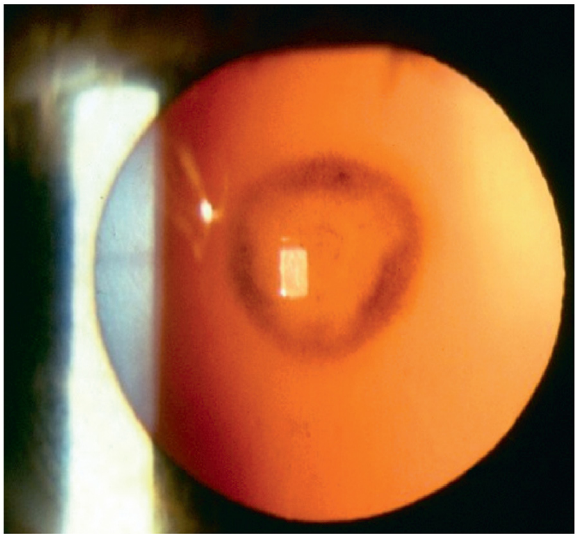

Fig. 646.2 Catarata lamelar central.

Tabla 646.1 Diagnóstico diferencial de las cataratas

VARIANTES ADQUIRIDAS Membrana pupilar persistente (remanente de la vasculatura embrionaria del cristalino) Prematuridad (vacuolas de las suturas en Y) con o sin retinopatía del prematuro Punto de Mittendorf (remanente de la arteria hialoidea) **TRASTORNOS GENÉTICOS** *Herencia mendeliana simple* Autosómica dominante (más frecuente) Autosómica recesiva Ligada al cromosoma X *Defectos cromosómicos mayores* Síndrome de Turner (45X) Síndromes de deleción (11p13, 18p, 18q) Síndromes de duplicación (3q, 20p, 10q) Trisomías (13, 15, 18, 21) *Trastornos genéticos multisistémicos* Displasia ectodérmica Displasia ectodérmica hipohidrótica (dentición anormal, hipohidrosis, hipotricosis) Displasia espondiloepifisaria (enanismo, tronco corto) Distrofia miotónica Enfermedad de Apert (craneosinostosis, sindactilia) Enfermedad de Conradi (condrodisplasia punteada) Enfermedad de Crouzon (sinostosis craneofacial) Ictiosis (trastorno con queratinización y piel escamosa y gruesa) Incontinencia pigmentaria (anomalías dentales, retraso mental, lesiones cutáneas) Progeria Síndrome de Alport (sordera, nefropatía) Síndrome de Alström (sordera neural, diabetes mellitus) Síndrome cerebrooculofacial Síndrome de Cockayne (envejecimiento precoz, fotosensibilidad cutánea) Síndrome de Hallermann-Streiff (microftalmos, nariz afilada pequeña, atrofia cutánea e hipotricosis) Síndrome de Laurence Moon Bardet Biedl Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorrenal: hipotonía, nefropatía) Síndrome de Marfan Síndrome de Marinesco-Sjögren (ataxia cerebelosa, hipotonía) Síndrome de Meckel-Gruber (displasia renal, encefalocele) Síndrome de Rothmund-Thomson (poiquilodermia: atrofia cutánea) Síndrome de Rubinstein-Taybi (dedos gordos anchos y grandes, retraso mental) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (sindactilia de dedo gordo, hipospadias, retraso mental) Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) Síndrome de Werner (envejecimiento precoz en la 2.ª década de la vida) Síndrome del carcinoma de células basales nevoides (autosómico dominante, basalioma infantil) Síndrome uña-rótula (disfunción renal, uñas displásicas, rótula hipoplásica)	**ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO** Abetalipoproteinemia (ausencia de quilomicrones, degeneración retiniana) Deficiencia de galactocinasa Enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) Enfermedad de Niemann-Pick (deficiencia de esfingomielinasa) Enfermedad de Refsum (deficiencia de α-hidrolasa de ácido fitánico) Enfermedad de Wilson (acumulación de cobre que produce cirrosis y síntomas neurológicos) Galactosemia (deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa) Homocistinemia (subluxación del cristalino, retraso mental) Lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil Manosidosis (deficiencia de α-manosidasa ácida) Síndrome de Zellweger **ENDOCRINOPATÍAS** Diabetes mellitus Hipocalcemia (hipoparatiroidismo) Hipoglucemia Osteodistrofia hereditaria de Albright **INFECCIONES CONGÉNITAS** Gripe Infección perinatal por herpes simple Infección por citomegalovirus Poliomielitis Rubéola Sarampión Sífilis Toxoplasmosis Varicela-zóster **ANOMALÍAS OCULARES** Aniridia Anomalía de Peters (opacificación corneal con disgenesia iridocorneal) Coloboma Disgenesia mesodérmica Enfermedad de Norrie Lenticono posterior Membrana pupilar persistente Microftalmía Retinitis pigmentosa Síndrome de Rieger (displasia de iris, distrofia miotónica) Sistema vascular hialoideo primitivo Vasculatura fetal persistente **OTROS TRASTORNOS** Artritis idiopática juvenil Dermatitis atópica Esferocitosis Fármacos (corticoides) Radiación Retinopatía del prematuro Traumatismos **IDIOPÁTICA**

La hipoglucemia neonatal también se asocia en ocasiones con cataratas precoces, al igual que la hipoglucemia cetósica.

La relación entre cataratas e hipocalcemia ha sido establecida con claridad. En los pacientes con hipoparatiroidismo se observan diversos tipos de opacidades del cristalino (v. cap. 589).

El **síndrome oculocerebrorrenal de Lowe** se asocia con cataratas en recién nacidos. Los niños varones afectados a menudo presentan densas cataratas bilaterales al nacer, que a veces se asocian con glaucoma y pupilas mióticas. En las mujeres heterocigóticas son frecuentes las opacidades puntiformes del cristalino.

La típica catarata en girasol de la **enfermedad de Wilson** rara vez se observa en niños. Se producen diversos tipos de opacidades del cristalino en niños con algunas de las formas de esfingolipidosis, mucopolisacaridosis y mucolipidosis, sobre todo la enfermedad de Niemann-Pick, la mucosulfatidosis, la enfermedad de Fabry y la aspartilglucosaminuria.

Defectos cromosómicos

Pueden aparecer diversos tipos de opacidades del cristalino asociados con ciertas cromosomopatías, como las trisomías 13, 18 y 21, el síndrome de Turner y algunos síndromes de deleción (11p13, 18p, 18q) y duplicación (3q, 20p, 10q).

Fármacos, toxinas y traumatismos

De los diversos fármacos y agentes tóxicos capaces de producir cataratas los más importantes en el grupo de edad pediátrica son los corticoides. Las cataratas esteroideas típicamente son opacidades subcapsulares posteriores. Su incidencia y gravedad varían en función de la dosis, el modo de administración, la duración del tratamiento y la susceptibilidad individual, aunque todavía no se conoce con exactitud la patogenia de este tipo de cataratas. El efecto sobre la visión depende de la extensión y densidad de la opacidad.

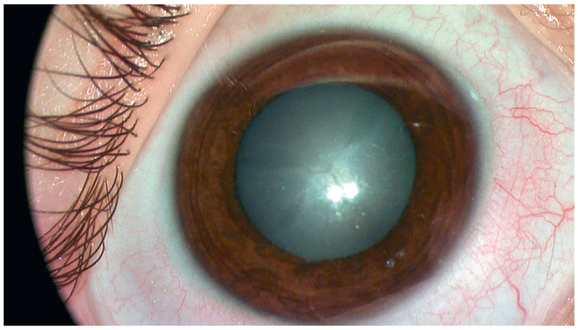

Fig. 646.3 Catarata difusa asociada a traumatismo contuso.

En muchos casos la agudeza solo se encuentra mínima o moderadamente reducida. En ocasiones estas cataratas revierten. Todos los niños con tratamientos prolongados con corticoides deben someterse a revisiones oculares periódicas.

Los traumatismos oculares son una de las principales causas de cataratas en los niños (fig. 646.3). La opacificación del cristalino puede ser consecuencia de una lesión contusa o penetrante. Además, las cataratas pueden representar una manifestación clave de posibles malos tratos.

La formación de cataratas tras la exposición a radioterapia depende de la dosis y la duración. Las investigaciones en adultos han mostrado una incidencia del 50% tras dosis de 15 Gy en el cristalino. La aparición suele ser tardía.

Otros trastornos

La lista de síndromes y enfermedades multisistémicas asociadas con opacidades del cristalino y otras anomalías oculares es muy extensa (v. tabla 646.1).

Tratamiento

El tratamiento de las cataratas que degradan de manera significativa la visión incluye los siguientes pasos: 1) eliminación quirúrgica del material del cristalino para conseguir un eje visual ópticamente transparente; 2) corrección del defecto refractivo afáquico resultante mediante gafas, lentes de contacto o implante de una lente intraocular, y 3) corrección de la ambliopía por privación sensorial asociada. Como a veces no es posible el uso de gafas en niños operados de cataratas puede ser necesario, desde un punto de vista médico, emplear lentes de contacto para la rehabilitación visual. El implante de lentes intraoculares se ha convertido en el principal método para lograr la rehabilitación visual en los niños a partir de los 2 años de edad. Un ensayo clínico multicéntrico estudió los resultados visuales en niños muy pequeños tratados con lente de contacto en lugar de implantarles una lente intraocular. Después de 1 año los niños aleatorizados al grupo de implantación de lente intraocular presentaban más complicaciones intraoperatorias, efectos adversos y necesidad de reintervención. Aunque la agudeza visual media fue mejor en el grupo de la lente de contacto, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tratamiento de la ambliopía suele ser el paso más laborioso y difícil en la rehabilitación visual de los bebés o niños con cataratas. No todas las cataratas precisan ser intervenidas quirúrgicamente. Las cataratas que no produzcan síntomas visuales de importancia deben ser controladas mediante revisiones para detectar cambios y descartar la aparición de ambliopía en los niños.

Pronóstico

El pronóstico depende de muchos factores, como la naturaleza de la catarata, la enfermedad de base, la edad de comienzo, el momento de la operación, la duración y gravedad de la ambliopía asociada y la presencia de cualquier otra anomalía ocular (p. ej., microftalmía, lesiones retinianas, atrofia óptica, glaucoma, nistagmo y estrabismo). La ambliopía persistente es la causa más habitual de mala recuperación visual tras cirugía de catarata en niños. En los niños operados de catarata se producen a veces complicaciones y alteraciones secundarias, como secuelas inflamatorias, membranas secundarias, glaucoma, desprendimiento de retina y cambios en la longitud axial del ojo. Hay que tener en cuenta todos estos factores a la hora de planificar el tratamiento.

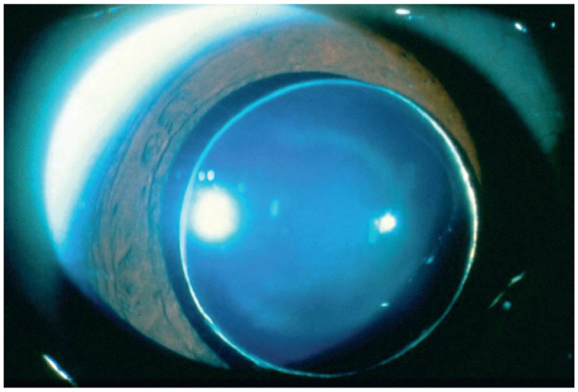

Fig. 646.4 Dislocación completa del cristalino a la cámara anterior en el síndrome de Weill-Marchesani.

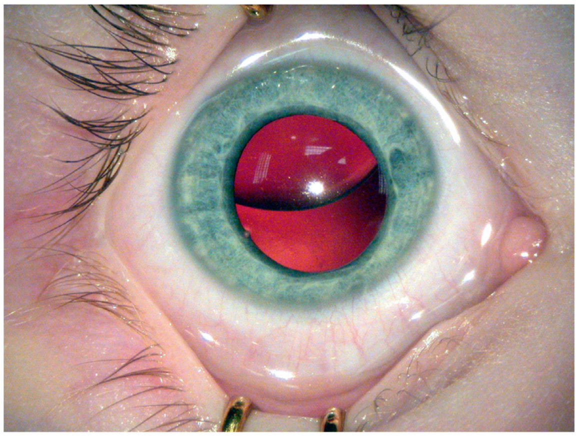

Fig. 646.5 **Síndrome de Marfan.** Subluxación superior del cristalino. *(De Hoyt CS, Taylor D:* Pediatric ophthalmology and strabismus, *ed 4, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, Fig. 35.9A, p. 333.)*

ECTOPIA DEL CRISTALINO

En general el cristalino está suspendido detrás del diafragma del iris por las fibras zonulares del cuerpo ciliar. Las anomalías de este sistema suspensorio por defectos congénitos, enfermedades o traumatismos producen en ocasiones inestabilidad o desplazamiento del cristalino. Los desplazamientos se clasifican en luxaciones, que consisten en el desplazamiento completo del cristalino (también conocido como dislocación; fig. 646.4) y subluxaciones o desplazamientos parciales (fig. 646.5). Se manifiestan como visión borrosa, a menudo secundaria a alteraciones refractivas como miopía, astigmatismo o hipermetropía afáquica. Algunos pacientes presentan diplopía (visión doble). Un signo importante de desplazamiento es la **iridodonesis** o temblor del iris por falta de soporte. Además, la cámara anterior puede estar más profunda de lo normal. A veces se observa la región ecuatorial («el borde») del cristalino desplazado en la abertura pupilar, lo que en ocasiones origina una semiluna negra en la prueba del reflejo rojo. Además, la diferencia entre las porciones fáquica y afáquica se aprecia al enfocar el fondo de ojo.

Diagnóstico diferencial

La causa más importante de luxación del cristalino son los traumatismos. También puede desplazarse por enfermedades oculares, como uveítis, tumores intraoculares, glaucoma congénito, miopía magna, megalocórnea o aniridia, así como asociarse a catarata. También existen formas hereditarias de ectopia del cristalino y casos asociados con trastornos sistémicos.

El desplazamiento hereditario del cristalino que no se acompaña de anomalías sistémicas se denomina ectopia simple del cristalino y suele transmitirse con patrón autosómico dominante. El cristalino está, en general, desplazado hacia arriba y al lado temporal. La ectopia puede estar presente

al nacer o aparecer más adelante. Otra forma de luxación hereditaria es la **ectopia del cristalino** y la **pupila** (v. cap. 640). En esta enfermedad están desplazados el cristalino y la pupila, por lo común en direcciones opuestas; suele ser un trastorno bilateral, con una simetría casi especular entre ambos ojos. La ectopia del cristalino y la pupila es una enfermedad autosómica recesiva, aunque se ha informado de familias con expresividad variable en las que se solapa con la ectopia simple del cristalino.

Entre los **trastornos sistémicos** asociados con desplazamiento del cristalino se encuentran el síndrome de Marfan, la homocistinuria, el síndrome de Weill-Marchesani y la deficiencia de sulfito-oxidasa. Se produce ectopia del cristalino en casi el 80% de los pacientes con síndrome de Marfan; aproximadamente en el 50% de los pacientes con síndrome de Marfan la ectopia se hace evidente hacia los 5 años de edad. El desplazamiento casi siempre se produce hacia arriba y al lado temporal, de modo bilateral y un tanto simétrico. En la homocistinuria el cristalino suele estar desplazado hacia abajo y algo nasalmente. Esta subluxación del cristalino aparece a edades tempranas, a menudo antes de los 5 años. En el síndrome de Weill-Marchesani el desplazamiento en general es hacia abajo y adelante, y el cristalino tiende a ser pequeño y redondeado.

La ectopia del cristalino se asocia en ocasiones con otras enfermedades, como el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Sturge-Weber, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Klippel-Feil, la oxicefalia y la disostosis mandibulofacial. También se ha descrito un síndrome de herencia dominante que incluye blefaroptosis, miopía magna y ectopia del cristalino.

Tratamiento y pronóstico

El desplazamiento del cristalino genera a menudo importantes problemas ópticos, aunque en otros casos se desarrollan complicaciones más graves, como glaucoma, uveítis, desprendimiento de retina o catarata. El tratamiento debe individualizarse según el tipo de desplazamiento, su etiología y la presencia de trastornos oculares o sistémicos. En muchos pacientes puede prescribirse una corrección óptica con gafas o lentes de contacto. La manipulación del diafragma iridiano con colirios midriáticos o mióticos mejora la visión en algunos casos. En casos seleccionados el tratamiento de elección es la extracción quirúrgica del cristalino. La posible ambliopía asociada debe tratarse de manera precoz. Además, en los niños con ectopia del cristalino hay que adoptar precauciones para evitar traumatismos en el ojo.

OTRAS ENFERMEDADES DEL CRISTALINO

Microesferofaquia

El término *microesferofaquia* designa un cristalino pequeño y redondeado que se presenta como una anomalía aislada (probablemente autosómica recesiva) o asociada con otras alteraciones oculares, como ectopia del cristalino, miopía o desprendimiento de retina (posiblemente autosómico dominante). La microesferofaquia también puede formar parte de trastornos sistémicos, como los síndromes de Marfan, Weill-Marchesani y Alport, la disostosis mandibulofacial y el síndrome de Klinefelter.

Lenticono anterior

Es una rara enfermedad bilateral en la que la cápsula anterior del cristalino se adelgaza, haciendo que el cristalino protruya centralmente. Puede ir acompañada de opacidades del cristalino u otras anomalías oculares y es un rasgo destacado del síndrome de Alport. La mayor curvatura del área central causa miopía alta. Puede producirse la rotura espontánea de la cápsula anterior, lo que requeriría tratamiento quirúrgico de modo precoz.

Lenticono posterior

El lenticono posterior, más frecuente que el anterior, se caracteriza por una prominencia oval o redondeada en la cápsula y la corteza posteriores del cristalino que afecta a su porción central. En fases iniciales se aprecia una imagen en gota de aceite con la prueba del reflejo rojo. Aparece en bebés y niños pequeños y tiende a aumentar con el tiempo. En general, el material del cristalino dentro y alrededor de la protuberancia tiende a opacificarse. El lenticono posterior suele ocurrir como una anomalía ocular aislada y unilateral, aunque puede ser bilateral. Por lo común es esporádico, aunque en algunos casos se ha sugerido una herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Los bebés o niños con lenticono posterior pueden requerir corrección óptica, terapia para la ambliopía y cirugía si hay catarata progresiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 647

Trastornos de la capa uveal

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

UVEÍTIS (IRITIS, CICLITIS, CORIORRETINITIS)

La capa uveal (la cubierta vascular interna del ojo, formada por iris, cuerpo ciliar y coroides) se ve afectada por procesos inflamatorios en numerosas enfermedades sistémicas, infecciosas o no, y en respuesta a factores exógenos, como traumatismos o agentes tóxicos (tabla 647.1). La inflamación puede afectar de manera preferente a alguna parte de la úvea o bien a su totalidad.

La **iritis** se presenta aislada o asociada con inflamación del cuerpo ciliar (iridociclitis) o la pars plana (pars planitis). Los síntomas típicos de la uveítis

Tabla 647.1	Uveítis en la infancia
UVEÍTIS ANTERIOR	
Artritis juvenil idiopática (oligoarticular)	
Sarcoidosis	
Traumatismos	
Tuberculosis	
Enfermedad de Kawasaki	
Colitis ulcerosa	
Enfermedad de Crohn	
Postinfecciosa reactiva (entérica o genital) con artritis y eritema	
Por espiroquetas (sífilis, leptospira)	
Brucelosis	
Iridociclitis heterocrómica (de Fuchs)	
Vírica (herpes simple, herpes zóster)	
Espondilitis anquilosante	
Síndrome de Stevens-Johnson	
Síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (CINCA)	
Fiebre mediterránea familiar	
Síndrome de hiperinmunoglobulina D	
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral	
Síndrome de Muckle-Wells	
Síndrome de Blau	
Psoriasis	
Esclerosis múltiple	
Neutropenia cíclica	
Enfermedad granulomatosa crónica	
Enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X	
Vasculitis hipocomplementémica	
Idiopática	
Fármacos	
UVEÍTIS POSTERIOR (COROIDITIS, PUEDE AFECTAR A LA RETINA)	
Parásitos (toxoplasmosis, toxocariasis)	
Sarcoidosis	
Enfermedad por arañazo de gato	
Tuberculosis	
Vírica (rubéola, herpes simple, VIH, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental)	
Panencefalitis esclerosante subaguda	
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis	
Idiopática	
UVEÍTIS ANTERIOR Y/O POSTERIOR	
Oftalmía simpática (traumatismo en el otro ojo)	
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome uveootocutáneo: poliosis, vitíligo, alopecia, sordera, acúfenos, uveítis, meningitis aséptica, retinitis)	
Síndrome de Behçet	
Enfermedad de Lyme	

anterior aguda son el dolor, la fotofobia y el lagrimeo, aunque la inflamación puede instaurarse de forma insidiosa sin apenas sintomatología. Entre los signos de uveítis anterior se incluyen hiperemia conjuntival, sobre todo en la región perilímbica (inyección ciliar), y presencia de células y proteínas (turbidez) en el humor acuoso (fig. 647.1). También puede haber depósitos inflamatorios en la superficie posterior de la córnea (precipitados queráticos) y congestión del iris. Los casos más crónicos presentan cambios corneales degenerativos (queratopatía en banda), opacidades del cristalino (catarata), glaucoma y deterioro visual. A menudo no se identifica una causa para la uveítis anterior, aunque en niños deben descartarse principalmente enfermedades reumáticas, sobre todo artritis oligoarticular, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Reiter y sarcoidosis. La iritis es en ocasiones secundaria a queratopatías, como queratitis herpéticas o úlceras bacterianas o fúngicas, o a abrasiones o cuerpos extraños corneales. Las iritis e iridociclitis traumáticas son frecuentes en niños.

La **iridociclitis** que aparece en niños con artritis juvenil idiopática merece mención aparte, ya que, a diferencia de la mayoría de las uveítis anteriores, rara vez produce dolor, fotofobia o hiperemia conjuntival. La pérdida de visión puede pasar desapercibida hasta que ya ha tenido lugar una lesión grave e irreversible. Debido a esta ausencia de síntomas y a la gran incidencia de uveítis, estos niños deben someterse a revisiones oftalmológicas periódicas. Las recomendaciones para la detección selectiva oftalmológica se basan en 3 factores que predisponen a los niños con artritis a sufrir una uveítis:

1. Tipo de artritis.
2. Edad de comienzo de la artritis.
3. Presencia o no de anticuerpos antinucleares (ANA).

La tabla 647.2 ha sido creada por la Academia Americana de Pediatría para los niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida.

La **coroiditis** o inflamación de la parte posterior de la úvea se asocia de forma invariable con lesión de la retina; cuando hay afectación evidente de ambas estructuras se habla de coriorretinitis. Las causas de uveítis posterior son abundantes, y entre ellas destacan la toxoplasmosis, la histoplasmosis, la infección por citomegalovirus, la sarcoidosis, la sífilis, la tuberculosis y la toxocariasis (fig. 647.2). Según su etiología, los signos inflamatorios pueden ser difusos o focales. A menudo existe también una reacción vítrea. En muchos casos quedan cicatrices coriorretinianas atróficas delimitadas por pigmento, a menudo con deterioro visual. Entre las complicaciones secundarias se encuentran el desprendimiento de retina, el glaucoma y la ptisis.

La **panoftalmitis** es la inflamación que afecta a todas las partes del ojo. A menudo es purulenta, en general como consecuencia de lesiones perforantes o septicemia. Produce dolor intenso, congestión acusada del ojo, inflamación de los tejidos orbitarios adyacentes y los párpados y pérdida de visión. En muchas ocasiones se pierde el globo a pesar del tratamiento intensivo de la infección y la inflamación. A veces es necesaria la enucleación o la evisceración del ojo.

La **oftalmía simpática** es una rara reacción inflamatoria que afecta al ojo sano después de una lesión perforante del otro. Puede aparecer semanas, meses o incluso años después del traumatismo, probablemente a causa de un fenómeno de hipersensibilidad. Puede producirse pérdida de visión del ojo no traumatizado (simpatizante). La extracción del ojo perforado impide el desarrollo de oftalmía simpática, aunque no detiene la progresión de la enfermedad una vez iniciada. Por tanto, debe plantearse la enucleación precoz de los ojos sin esperanza de recuperación visual tras un traumatismo grave.

Tratamiento

Los diversos tipos de inflamación intraocular se tratan según sus factores etiológicos sistémicos subyacentes. Cuando se sospecha o confirma una causa infecciosa debe emplearse una terapia antimicrobiana o antivírica sistémica adecuada. En algunos casos está indicada la inyección intravítrea de antibióticos.

Es importante eliminar la inflamación intraocular para reducir el riesgo de pérdida de visión grave, que puede ser permanente. Sin tratamiento el proceso inflamatorio puede provocar la aparición de queratopatía en banda (depósito cálcico en la córnea), cataratas, glaucoma y lesión retiniana irreversible. La inflamación anterior puede responder a la corticoterapia tópica; en casos seleccionados se emplean corticoides tópicos o sistémicos. Las uveítis posteriores a menudo requieren tratamiento sistémico. El uso de corticoides tópicos y sistémicos puede originar aparición de glaucoma y cataratas. Para reducir la necesidad de corticoterapia tópica y sistémica a menudo se recurre a los inmunosupresores sistémicos en pacientes que requieran tratamientos prolongados. Entre los inmunosupresores se encuentran el metotrexato, la ciclosporina y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. En casos recalcitrantes puede ser necesario usar varios fármacos. La uveítis inflamatoria no infecciosa en adolescentes se ha

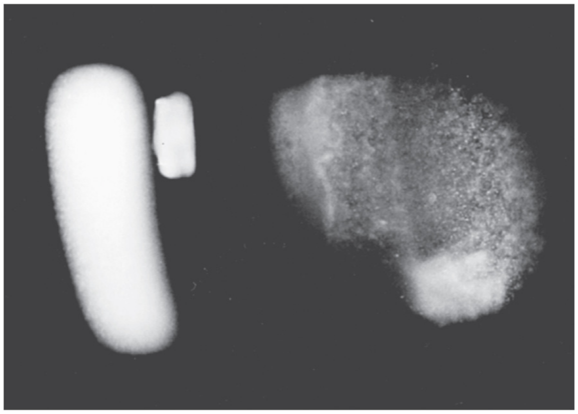

Fig. 647.1 **Células y turbidez en la cámara anterior.** La turbidez representa exudación de proteínas. *(Por cortesía de Peter Buch, CRA.)*

Tabla 647.2 Recomendaciones para la exploración de niños con artritis juvenil idiopática sin iridociclitis conocida

SUBTIPO DE AJI	EDAD DE INICIO ≤6 AÑOS	EDAD DE INICIO >6 AÑOS
OLIGOARTICULAR O POLIARTICULAR		
ANA positivos		
Duración <4 años	Cada 3 meses	Cada 6 meses
Duración de 4-7 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
ANA negativos		
Duración <4 años	Cada 6 meses	Anualmente
Duración de 4-7 años	Anualmente	Anualmente
Duración >7 años	Anualmente	Anualmente
Sistémica	Anualmente, con independencia de la duración	Anualmente, con independencia de la duración

AJI, artritis juvenil idiopática; ANA, anticuerpo antinuclear.

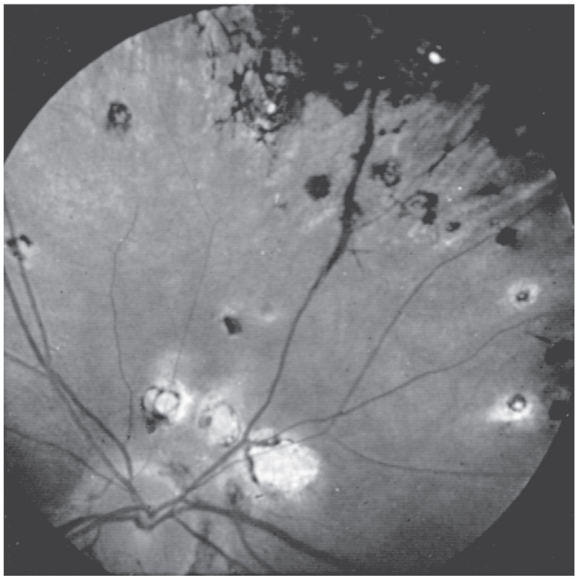

Fig. 647.2 Cicatrices focales atróficas y pigmentadas por coriorretinitis.

tratado con adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al factor de necrosis tumoral-α, que mejora la visión, detiene la progresión de la enfermedad y ayuda a reducir la necesidad de emplear esteroides. Los agentes ciclopléjicos, sobre todo la atropina, sirven para reducir la inflamación y evitar las adherencias del iris al cristalino (sinequias posteriores), sobre todo en las uveítis anteriores. La formación de sinequias posteriores extensas puede dar lugar a un glaucoma agudo por cierre angular.

Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que sufran glaucoma secundario al proceso inflamatorio de base o a la corticoterapia. Debe aplazarse la cirugía de catarata hasta que la inflamación haya estado controlada durante un período de tiempo. La cirugía de catarata en niños con antecedentes de uveítis prolongada comporta un riesgo importante. No hay unanimidad sobre la conveniencia de usar lentes intraoculares en estos pacientes.

La **pars planitis** es una forma idiopática poco frecuente de uveítis intermedia caracterizada por la afectación de la cámara anterior, la presencia de condensaciones y celularidad en el vítreo anterior y vasculitis retiniana periférica. La edad promedio de presentación es a los 9 años. Suele ser bilateral y se observa con mayor frecuencia en varones. El signo de presentación habitual es la pérdida de visión indolora. El pronóstico es bueno cuando se instaura el tratamiento médico adecuado en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los **síndromes de enmascaramiento** a veces pueden simular una inflamación intraocular. El retinoblastoma, la leucemia, los cuerpos extraños intraoculares retenidos, el xantogranuloma infantil y los desprendimientos de retina periféricos pueden producir signos similares a los de las uveítis. Hay que pensar siempre en estos síndromes cuando se estudie a un paciente con sospecha de uveítis o si no responde como se espera al tratamiento antiinflamatorio.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 648
Trastornos de la retina y el vítreo

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

La retinopatía del prematuro (RP) es una compleja enfermedad de la vasculatura retiniana inmadura en neonatos pretérmino. Puede ser aguda (fases iniciales) o crónica (fases tardías). Las manifestaciones clínicas van desde cambios leves y en general transitorios en la retina periférica hasta una grave proliferación vascular progresiva, con cicatrización y riesgo de ceguera por desprendimiento de retina. La RP incluye todos los estadios de la enfermedad y sus secuelas.

Patogenia

La angiogenia retiniana empieza a las 16 semanas de gestación y progresa desde la papila óptica hasta la periferia, y alcanza el límite externo de la retina (ora serrata) en torno a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el temporal. Las alteraciones de este proceso originan diversos cambios clínicos y anatomopatológicos. Lo primero que se observa en la fase aguda es la interrupción de la vasculogenia. Más que una transición gradual entre la retina vascularizada y avascular aparece una terminación abrupta de los vasos que se manifiesta por una línea en la retina. Esta línea puede crecer hasta formar una cresta compuesta por células mesenquimatosas y endoteliales. Más adelante se reanuda la división y diferenciación celular y prosigue la vascularización retiniana, o se produce una proliferación anormal de vasos por fuera del plano de la retina, hacia el vítreo y sobre la superficie retiniana. La cicatrización y tracción consiguientes en ocasiones dan lugar a un desprendimiento.

No se conocen completamente los factores de riesgo asociados con la RP, aunque los más importantes son la prematuridad y la inmadurez retiniana al nacer. Según algunos autores también pueden intervenir la oxigenación, la dificultad respiratoria, la apnea, la bradicardia, las cardiopatías, las infecciones, la hipercapnia, la acidosis, la anemia y la necesidad de transfusiones. En general, cuanto menor sea el peso al nacer y más debilitado esté el niño mayor será el riesgo de RP.

La patogenia básica de la RP sigue sin conocerse bien. La exposición a un ambiente extrauterino con el obligado aumento en la concentración de oxígeno inspirado da lugar a lesión celular, quizá mediada por radicales libres. Al progresar la enfermedad se produce hipoxia periférica y se forman en la retina no vascularizada factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Estos factores estimulan una vasculogenia anormal y puede producirse neovascularización. Debido a la mala función pulmonar existe un estado de hipoxia retiniana relativa que aumenta la expresión de VEGF, lo que, en bebés susceptibles, puede dar lugar a crecimiento fibrovascular anormal. Esta neovascularización puede dar lugar a cicatrización y pérdida de visión.

Clasificación

La clasificación internacional actual de la RP describe la localización, extensión y gravedad de la enfermedad. Para definir la localización se divide la retina en tres zonas concéntricas, centradas en el nervio óptico (fig. 648.1). La zona I, posterior o interna, se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, o sea 30 grados alrededor del nervio óptico. La zona II o intermedia ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y el ecuador anatómico temporal. La zona III o externa es la semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal. La extensión se indica mediante el número de horas de reloj afectadas.

Las fases y la gravedad del proceso patológico se clasifican en 5 estadios. El estadio 1 se caracteriza por una línea de demarcación que separa la retina vascularizada y avascular. Esta línea se sitúa en el plano de la retina y se ve algo aplanada y blanca. A menudo se observan ramificaciones o arcos anormales de los vasos retinianos que se dirigen a la línea. El estadio 2 se caracteriza por una cresta que procede del crecimiento de la línea de demarcación, que aumenta en altura, anchura y volumen y sale del plano de la retina. Su color varía entre el blanco y el rosa. Los vasos abandonan en ocasiones el plano de la retina al penetrar en la cresta. El estadio 3 se caracteriza por la presencia de la cresta y el desarrollo de tejido fibrovascular extrarretiniano (fig. 648.2*A*). El estadio 4 tiene como característica un desprendimiento de retina subtotal causado por tracción del tejido proliferativo hacia el vítreo o tangencial. Este estadio se subdivide en 2 fases: a) desprendimiento de retina subtotal que no afecta a la mácula y b) desprendimiento de retina subtotal que sí la afecta. El estadio 5 constituye el desprendimiento total de retina.

Cuando las fases activas de la RP se acompañan de alteraciones vasculares en la retina posterior se habla de *enfermedad plus* (v. fig. 648.2*B* y *C*). Los pacientes presentan dilatación y tortuosidad en los vasos retinianos, a menudo asociadas con ingurgitación del iris, rigidez pupilar y turbidez vítrea.

El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study ha descrito la RP de tipo 1 y 2 del siguiente modo:

RP tipo 1:
- Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus.
- Zona I, estadio 3 sin enfermedad plus.
- Zona II, estadios 2 a 3 con enfermedad plus.

RP tipo 2:
- Zona I, estadios 1 a 2 sin enfermedad plus.
- Zona II, estadio 3 sin enfermedad plus.

Manifestaciones clínicas y pronóstico

En más del 90% de los niños con riesgo la evolución conduce a una resolución y regresión espontáneas, sin apenas efectos residuales ni alteración visual. Menos del 10% de los niños progresan hacia una enfermedad grave, con vasoproliferación extrarretiniana significativa, cicatrización, desprendimiento de retina y deterioro de visión.

Algunos niños con RP abortiva o involucionada conservan la línea de demarcación, con vascularización deficiente en la retina periférica o ramificación anormal, tortuosidad o rectificación de los vasos retinianos. En ocasiones quedan alteraciones pigmentarias retinianas, tracción sobre la retina (la denominada «papila arrastrada»), ectopia macular, pliegues o roturas retinianas. En otros se produce un desprendimiento de retina total, que a menudo adopta una configuración en embudo. El cuadro clínico se caracteriza entonces por una membrana retrolental que origina leucocoria (reflejo blanco en la pupila). Algunos pacientes desarrollan catarata, glaucoma y signos inflamatorios. El estadio final es el de un ojo ciego y doloroso o una ptisis degenerativa. El espectro de la RP también

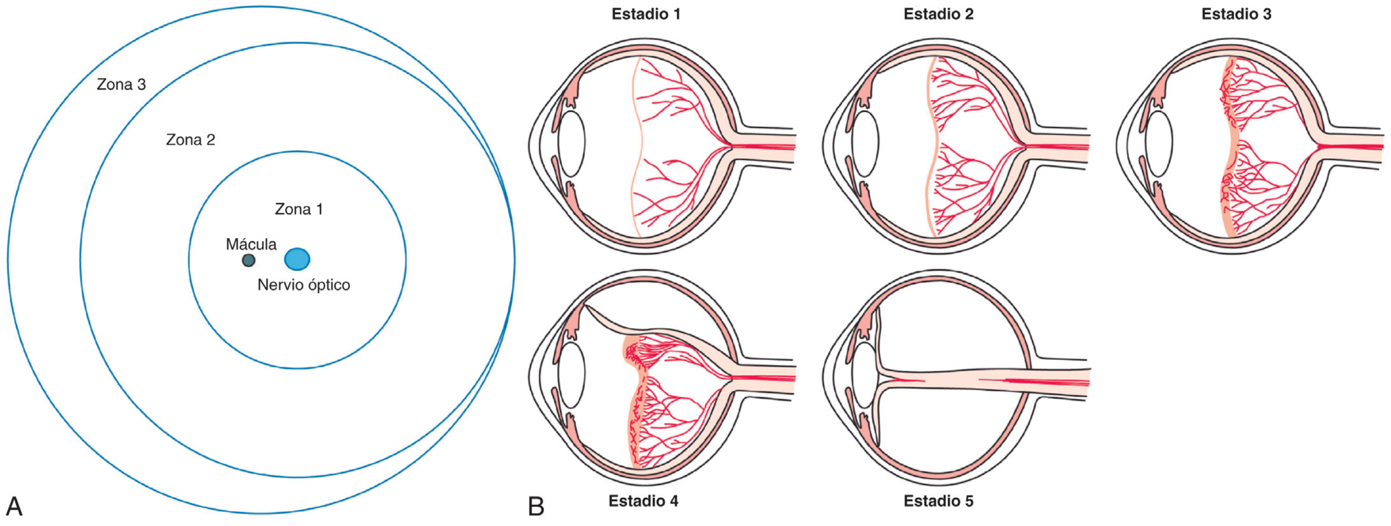

Fig. 648.1 La retina se divide en tres zonas y la extensión o gravedad de la retinopatía en estas zonas se clasifica en término de 5 estadios. **A,** Diagrama del ojo derecho. **B,** El estadio 1 se caracteriza por una delgada línea de demarcación entre la retina vascular y la avascular, el estadio 2 por una cresta, el estadio 3 por la presencia de proliferación fibrovascular extrarretiniana, el estadio 4 por un desprendimiento de retina parcial y el estadio 5 por un desprendimiento de retina total. En el estadio 3, la neovascularización extrarretiniana puede llegar a ser tan grave como para provocar un desprendimiento de retina (estadios 4-5), que habitualmente desemboca en ceguera. (**A,** *De Hellström A, Smith LEH, Dammann O: Retinopathy of prematurity,* Lancet *382:1445-1454, 2013, Fig. 3, p. 1450;* **B,** *por cortesía de Lisa Hård.)*

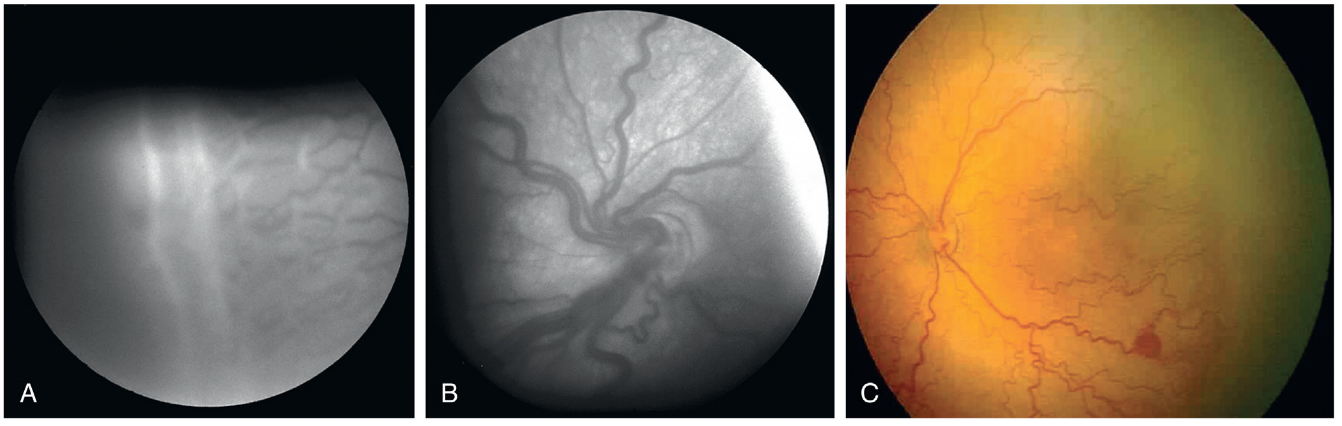

Fig. 648.2 Retinopatía del prematuro (RP). **A,** En el estadio 3 existe una cresta y tejido vascular extrarretiniano. **B,** Dilatación y tortuosidad de los vasos retinianos en la enfermedad plus de la RP activa en la zona I. **C,** RP con enfermedad plus en la zona I.

incluye miopía, a menudo progresiva y de magnitud considerable, en lactantes. También aumenta la incidencia de anisometropía, estrabismo, ambliopía y nistagmo.

Diagnóstico

Se recomienda que el oftalmólogo realice de manera sistemática un cribado entre todos los recién nacidos con riesgo. Se debe realizar una exploración retiniana a los recién nacidos con menos de 1.500 g al nacer o los nacidos antes de la 32.ª semana de gestación, así como a recién nacidos seleccionados con un peso al nacer entre 1.500 y 2.000 g o una edad gestacional superior a 32 semanas con una evolución clínica inestable, incluidos los que precisen soporte cardiorrespiratorio y aquellos casos considerados de riesgo por el pediatra o el neonatólogo encargado. El momento de realizar la primera exploración para la detección selectiva de la RP depende de la edad del lactante. La tabla 648.1 fue creada a partir de un estudio basado en la evidencia del ensayo multicéntrico sobre crioterapia para la RP. La exploración es estresante para los prematuros debilitados y las gotas midriáticas pueden producir efectos secundarios, por lo que hay que vigilar de cerca a los niños durante y después del examen. Algunos neonatólogos y oftalmólogos aconsejan el uso de tetracaína tópica y/o sucrosa por vía oral para reducir las molestias y el estrés al lactante. El seguimiento dependerá de los hallazgos iniciales y los factores de riesgo, aunque la siguiente revisión suele hacerse a las 2 semanas, o incluso antes.

Tabla 648.1 Momento de la primera exploración ocular en función de la edad gestacional al nacer

EDAD GESTACIONAL AL NACER	EDAD PARA LA PRIMERA EXPLORACIÓN EN SEMANAS	
	Posmenstrual	Cronológica
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Tabla 648.2 Criterios para la terapia ablativa periférica en la retinopatía del prematuro

1. Zona II: RP en estadio 2 o 3 con enfermedad plus
2. Zona I: RP en estadio 1 o 2 con enfermedad plus
3. Zona I: RP en estadio 3

RP, retinopatía del prematuro.
Datos del Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 121:1684, 2003.

Tratamiento

En casos seleccionados la crioterapia o la fotocoagulación con láser de la retina avascular reducen las complicaciones más graves de la RP progresiva (tabla 648.2). Los avances en la cirugía vitreorretiniana han conseguido resultados esperanzadores en la reaplicación de la retina de niños con desprendimiento total de retina (estadio 5 de la RP), aunque los resultados visuales a menudo son decepcionantes. El estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study halló una mejoría en los resultados anatómicos y visuales derivada de la redefinición del umbral de tratamiento. También demostró la importancia de la enfermedad plus y de la presencia de afectación de la retina posterior para decidir cuándo tratar la RP. Se debe tratar cualquier ojo con RP de tipo 1. Está indicado el seguimiento de todo ojo con RP de tipo 2; se planteará el tratamiento si el tipo 2 progresa a tipo 1 o si aparece RP umbral.

Se están empleando inyecciones intravítreas de antagonistas del VEGF para el tratamiento de la RP en la zona 1, aunque su uso en formas menos graves de la enfermedad sigue siendo motivo de debate.

Prevención

La prevención de la RP depende sobre todo de la prevención de partos prematuros y sus problemas asociados (v. caps. 114 y 117.2). Sin embargo, se ha estudiado la implicación de otros posibles factores con el objeto de reducir la aparición de RP entre los prematuros. Algunos estudios han considerado que la luz ambiental podría ser un posible agente sobre el que actuar, pero el estudio LIGHT-ROP estableció rotundamente que la reducción de la luz ambiental no tenía impacto alguno sobre la RP. La asociación entre la RP y la saturación de oxígeno ha sido estudiada durante décadas. Las investigaciones recientes se han centrado en mantener a los lactantes muy prematuros con saturaciones de oxígeno lo suficientemente bajas como para reducir el riesgo de RP y lo suficientemente altas como para optimizar la supervivencia.

PERSISTENCIA DE LA VASCULATURA FETAL

La persistencia de la vasculatura fetal (PVF), denominada antiguamente vítreo primario hiperplásico persistente, incluye un espectro de manifestaciones causadas por la persistencia de diversas estructuras del sistema vascular hialoideo fetal y el tejido fibrovascular asociado.

Patogenia

Durante el desarrollo ocular la arteria hialoidea se extiende desde la papila óptica hasta la superficie posterior del cristalino; manda ramas al vítreo y se ramifica para formar la parte posterior de la cápsula vascular del cristalino. La porción posterior del sistema hialoideo en general involuciona hacia el séptimo mes de vida fetal y la porción anterior hacia el octavo. A menudo se observan en personas sanas pequeños vestigios de este sistema, como un penacho de tejido sobre la papila (papila de Bergmeister) o un apéndice tisular sobre la cápsula posterior del cristalino (mancha de Mittendorf). Si los restos son más extensos y causan complicaciones se habla de PVF. Se han descrito dos formas principales, la PVF anterior y la PVF posterior, aunque existe gran variabilidad y pueden darse formas mixtas o intermedias.

Manifestaciones clínicas

La característica clínica más habitual de la PVF anterior es la presencia de una placa de tejido vascularizado sobre la superficie posterior del cristalino en un ojo microftálmico o algo más pequeño de lo normal. La enfermedad suele ser unilateral y aparece a veces en recién nacidos sin otras alteraciones ni antecedentes de prematuridad. El tejido fibrovascular tiende a contraerse de forma gradual, elongando los procesos ciliares y aplanando la cámara anterior. El cristalino es generalmente más pequeño de lo normal y, aunque puede estar transparente, con frecuencia se forma una catarata y puede hincharse o absorber líquido. Pueden existir vasos grandes o anormales en el iris y anomalías en el ángulo de la cámara anterior. Con el tiempo la córnea puede opacificarse.

La PVF anterior suele detectarse en la primera semana o mes de vida. Los signos de presentación más frecuentes son leucocoria (reflejo pupilar blanco), estrabismo y nistagmo. La evolución es en general progresiva, con mal pronóstico. Las principales complicaciones son hemorragia intraocular espontánea, tumefacción del cristalino por rotura de la cápsula posterior y glaucoma. El ojo finalmente puede sufrir deterioro. El espectro de la PVF posterior incluye la presencia de velos fibrogliales alrededor de la papila óptica y la mácula, membranas y penachos vítreos que se proyectan a partir de la papila óptica y que contienen restos de la arteria hialoidea, y pliegues retinianos meridionales. Puede producirse un desprendimiento de retina traccional. La visión puede encontrarse deteriorada, pero se suele conservar el globo ocular.

Tratamiento

El objetivo de la cirugía es evitar complicaciones, conservar el ojo con un aspecto estético aceptable y, en ocasiones, mantener la visión. El tratamiento quirúrgico suele consistir en aspirar el cristalino y extirpar el tejido anormal. Si se logra conservar algo de visión es necesario corregir los defectos de refracción y tratar intensamente la ambliopía. En ocasiones debe enuclearse el ojo por la imposibilidad de distinguir entre esta masa blanquecina y un retinoblastoma. La ecografía y la TC constituyen herramientas diagnósticas muy valiosas.

RETINOBLASTOMA

Véase también el capítulo 529.

El retinoblastoma (fig. 648.3) es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en la infancia. Ocurre en aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos y se diagnostican 250-300 casos nuevos al año en Estados Unidos. Hay casos hereditarios y no hereditarios, sin predilección por sexo ni raza. La forma hereditaria aparece antes y suele ser bilateral y multifocal, mientras que la esporádica en general es unilateral y unifocal. El 15% de los casos unilaterales son hereditarios. Los casos bilaterales suelen presentarse antes que los unilaterales. Los tumores unilaterales suelen ser grandes en el momento de su diagnóstico. La edad promedio de diagnóstico es de 15 meses para los casos bilaterales y de 27 meses para los unilaterales. No es común que se diagnostique un retinoblastoma después de los 3 años de edad. Rara vez se descubre el tumor en el momento del nacimiento, durante la adolescencia o incluso en adultos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del retinoblastoma varían en función de la fase en que se detecte el tumor. El signo inicial en la mayoría de los pacientes es un reflejo pupilar blanco (leucocoria), que se debe a la luz reflejada por el tumor blanquecino. El segundo signo de presentación más frecuente es el estrabismo. Otros signos menos habituales son el seudohipopión (células tumorales sedimentadas por delante del iris) debido a siembra tumoral en la cámara anterior, el hipema (sangre en la cámara anterior) por neovascularización del iris, la hemorragia vítrea o signos de celulitis orbitaria. En la exploración, el tumor se ve como una masa blanca, a veces pequeña y algo plana y otras veces, grande y protuberante. Puede tener aspecto nodular. En ocasiones se observa turbidez o siembras tumorales en el vítreo.

El gen del retinoblastoma es un gen recesivo supresor que se localiza en la región 13q14 del cromosoma 13. Debido a la naturaleza hereditaria del retinoblastoma, los parientes de los niños afectados deben ser sometidos a una exploración oftalmológica completa y recibir consejo genético. Los hermanos o hijos de los pacientes afectados deben ser remitidos al oftalmólogo poco después de nacer, para poder estudiar la retina periférica sin necesidad de anestesia.

Diagnóstico

El retinoblastoma se diagnostica mediante oftalmoscopia por parte de un oftalmólogo experimentado. Las pruebas complementarias, como la TC o la ecografía, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y demostrar calcificaciones intratumorales. La RM puede detectar mejor la presencia de un pineoblastoma (retinoblastoma trilateral). En ocasiones no se llega a un diagnóstico definitivo y debe enuclearse el ojo para evitar la posibilidad de metástasis mortales. Como la biopsia favorece a veces la diseminación del tumor, en la mayoría de los casos no es posible confirmar histológicamente el diagnóstico sin enucleación. Por tanto, puede estar indicado extirpar un ojo ciego en el que se sospeche retinoblastoma.

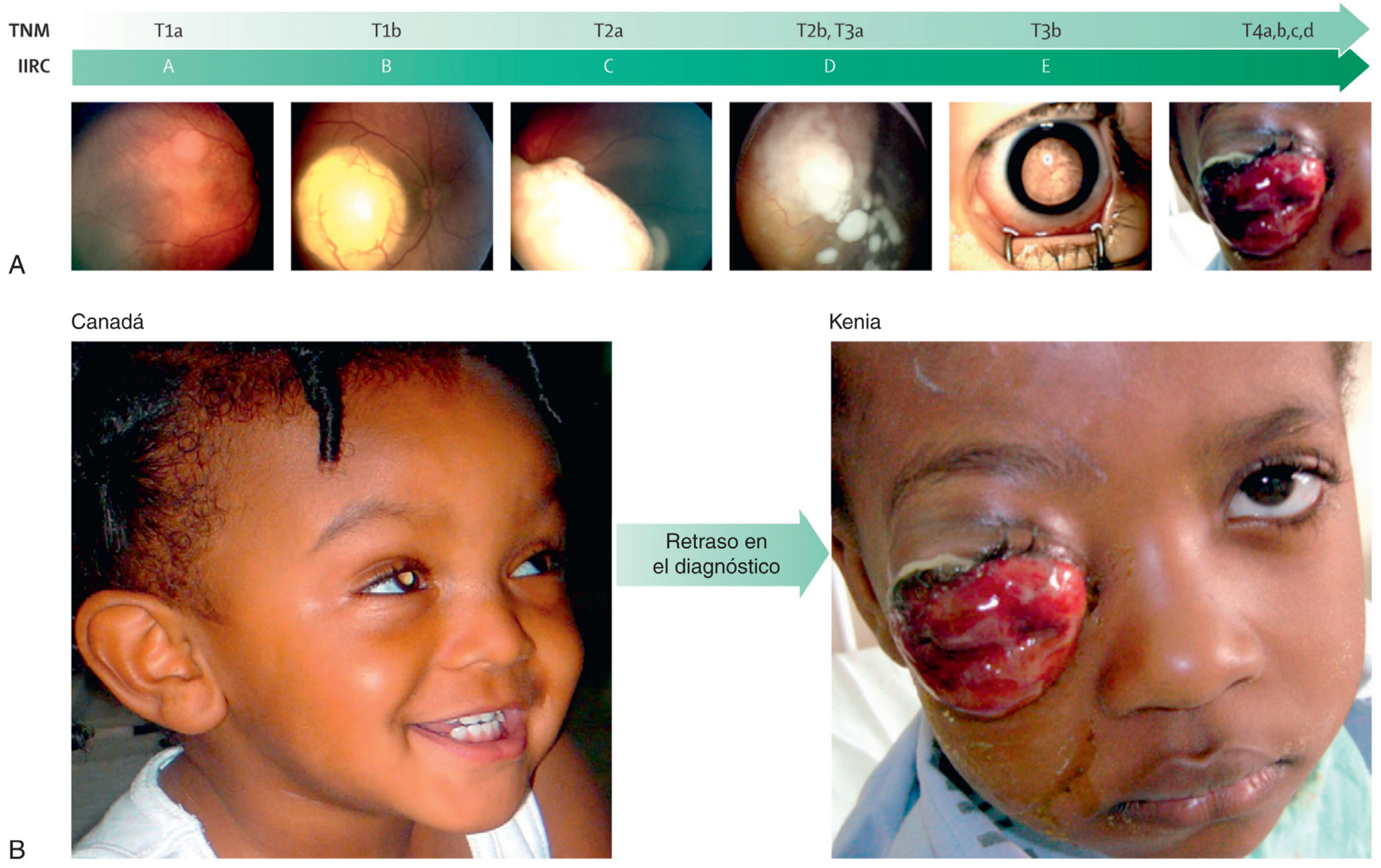

Fig. 648.3 **Progresión del retinoblastoma: desde pequeños tumores intrarretinianos hasta una afectación orbitaria masiva con probable extensión cerebral. A,** Progresión del retinoblastoma a partir de la fase de pequeños tumores intrarretinianos que pueden tratarse con láser y crioterapia (TNM T1a, IIRC A) hasta un retinoblastoma orbitario masivo que probablemente se extiende al cerebro (TNM T4a-b). **B,** La diferente edad al diagnóstico registrada en Canadá y en Kenia podría suponer la diferencia entre una posible curación y una muerte segura. El niño canadiense con leucocoria fue diagnosticado gracias a una fotografía que le hizo su hermana con el teléfono móvil de su madre, mostrada en la imagen de la *izquierda. IIRC*, International Intraocular Retinoblastoma Classification; *TNM*, estadiaje del cáncer según el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. *(De Dimaras H KP, Kimani K, Dimba EAO, et al: Retinoblastoma,* Lancet *379:1436-1444, 2012, Fig. 1, p. 1438.)*

Tratamiento

Varía en función de la localización y tamaño del tumor y de su condición de unilateral o bilateral. Los tumores avanzados pueden tratarse mediante enucleación. Otras posibles modalidades terapéuticas son el uso de radioterapia externa, la braquiterapia con placas radiactivas, el láser o la crioterapia y la quimiorreducción (quimioterapia sistémica) seguida de tratamientos locales (como láser, crioterapia y braquiterapia). En la última década se ha producido un cambio importante en el tratamiento del retinoblastoma. La quimioterapia intraarterial (el aporte de los agentes quimioterapéuticos a través de la arteria oftálmica) ha reducido drásticamente la necesidad de enucleación en muchos casos de retinoblastoma.

Los tumores secundarios no oculares son frecuentes en los pacientes con mutaciones germinales y se estima que se presentan con una incidencia del 1% por año de vida. Los tumores secundarios más frecuentes son el sarcoma osteogénico del cráneo y de los huesos largos; el riesgo es mayor entre los pacientes tratados con radioterapia. También pueden aparecer neoplasias malignas en los pulmones, cerebro, partes blandas y piel.

El pronóstico de los niños con retinoblastoma depende del tamaño y la extensión del tumor. Si están confinados al ojo la mayoría de los tumores pueden curarse. El pronóstico de supervivencia a largo plazo es malo si el tumor se ha extendido a la órbita o a lo largo del nervio óptico.

RETINITIS PIGMENTOSA

Se trata de una degeneración retiniana progresiva que se caracteriza por alteraciones pigmentarias, adelgazamiento arteriolar, cierto grado de atrofia óptica y deterioro de visión progresivo. La dispersión y agregación del pigmento retiniano origina diversos cambios oftalmoscópicos, desde una granularidad o moteado del epitelio pigmentario de la retina hasta los típicos agregados focales en forma de espículas óseas (fig. 648.4). Otros posibles hallazgos oculares son la catarata subcapsular, el glaucoma y el queratocono.

El deterioro de la visión nocturna o de la adaptación a la oscuridad suele ser la primera manifestación clínica. La pérdida progresiva de visión periférica, que a menudo da lugar a un escotoma anular o una contracción concéntrica del campo progresiva, es bastante frecuente. Puede haber pérdida de visión central. La función retiniana, medida mediante un electrorretinograma (ERG), está típicamente reducida. El trastorno se hereda con patrón autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. Los niños con retinitis pigmentosa autosómica recesiva presentan más probabilidades de sufrir síntomas a edades más tempranas (media de edad 10,7 años). Los pacientes con formas autosómicas dominantes suelen presentar síntomas en la segunda década de la vida. Solo existe tratamiento de apoyo.

La **amaurosis congénita de Leber** es una forma especial de retinitis pigmentosa en la cual las alteraciones retinianas tienden a ser pleomórficas, con trastornos pigmentarios, adelgazamiento arteriolar y atrofia óptica en grado variable. La incidencia es de aproximadamente 1 de cada 81.000 nacimientos. Se observan mutaciones en al menos 19 genes diferentes en esta grave enfermedad degenerativa retiniana autosómica recesiva de inicio temprano (infancia). El 10% presenta mutaciones en los genes *LRAT* o *RPE65*, implicados en el metabolismo de los retinoides. La retina puede tener un aspecto normal inicialmente en la primera infancia, aunque poco después del nacimiento existe un claro deterioro de la visión, nistagmo y reacciones

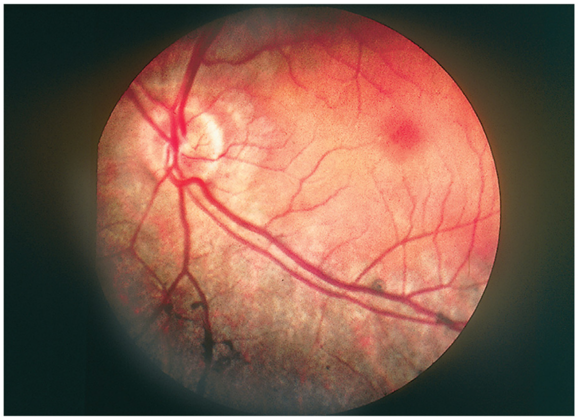

Fig. 648.4 **Retinitis pigmentosa.** La fotografía del fondo de ojo muestra la pigmentación en «espículas óseas» en la media periferia del fondo, la palidez cérea del disco óptico y los vasos retinianos atenuados, el hallazgo más consistente en la retinitis pigmentosa. *(Por cortesía del Dr. John I. Loewenstein.)*

Fig. 648.5 Mancha rojo cereza en un caso de enfermedad de Tay-Sachs. El hecho de que el área parafoveal tenga muchas células ganglionares retinianas y la fóvea carezca de ellas hace que esta conserve su coloración roja anaranjada, pero la retina que la rodea presenta un tono blanquecino. Esto da lugar a la mancha rojo cereza en la mácula. *(De Cheng KP, Biglan AW: Ophthalmology. En Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders. Fig. 19.102.)*

pupilares reducidas. El ERG es anormal de forma precoz, lo que confirma el diagnóstico. La causa de la forma autosómica recesiva es la deficiencia de la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El tratamiento de reposición genético (inyección subretiniana) representa una opción prometedora para los pacientes con amaurosis congénita de Leber retiniana; sin embargo, la mejora en la visión no es sostenida consistentemente. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la terapia oral con retinoides 9-cis.

El **síndrome de Usher,** un trastorno autosómico recesivo, es la forma más corriente de retinitis pigmentosa con sordera neurosensorial, con una incidencia de 1 caso por cada 25.000 personas. El síndrome de Usher tipo 1 aparece al nacimiento con una pérdida auditiva profunda y falta de equilibrio; la pérdida visual comienza en la adolescencia y avanza más lentamente. Los pacientes con la forma tipo 3 de la enfermedad tienen una audición normal al nacer pero desarrollan sordera y ceguera nocturna al llegar a la pubertad. Hasta el momento actual se han localizado 11 locus genéticos: 5 para el tipo 1, 3 para el tipo 2 y 1 para el tipo 3.

La retinitis pigmentosa debe diferenciarse de otras degeneraciones retinianas pigmentarias, similares desde el punto de vista clínico, secundarias a diversas enfermedades metabólicas, procesos neurodegenerativos o síndromes multisistémicos. Así, podemos citar las alteraciones retinianas progresivas de las mucopolisacaridosis (sobre todo los síndromes de Hurler, Hunter, Scheie y Sanfilippo; v. cap. 107) y ciertas gangliosidosis de comienzo tardío (enfermedades de Batten-Mayou, Spielmeyer-Vogt y Jansky-Bielschowsky; v. caps. 104.4 y 617.2), la degeneración retiniana progresiva asociada con oftalmoplejía externa progresiva (síndrome de Kearns-Sayre; v. cap. 616.2) y la seudorretinitis pigmentosa de los síndromes de Laurence-Moon y Bardet-Biedl. Las manifestaciones retinianas de la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig; v. cap. 104) y la enfermedad de Refsum (v. cap. 104.2) son similares a las de la retinitis pigmentosa. Es importante diagnosticar estas dos últimas enfermedades en un paciente con presunta retinitis pigmentosa, ya que existe tratamiento para ellas. También se ha descrito la asociación de retinitis pigmentosa y sordera congénita, como ocurre en el síndrome de Usher.

ENFERMEDAD DE STARGARDT *(FUNDUS FLAVIMACULATUS)*

Esta retinopatía autosómica recesiva se caracteriza por una degeneración macular lentamente progresiva con deterioro visual. Suele comenzar a los 8-14 años de edad y a menudo los niños afectados reciben el diagnóstico erróneo de pérdida de visión funcional. El reflejo foveal desaparece o se torna grisáceo, surgen puntos pigmentarios en el área macular y al final se produce despigmentación y atrofia coriorretiniana en la mácula. También puede haber hemorragias maculares. Algunos pacientes presentan además puntos blancos o amarillos más allá de la mácula o cambios pigmentarios en la periferia; en estos casos se habla de *fundus flavimaculatus.* En la actualidad se sabe que la enfermedad de Stargardt y el fundus flavimaculatus son dos entidades diferentes que forman parte del espectro de la misma enfermedad. A menudo la agudeza visual central está reducida, en general hasta 20/200, aunque no se produce ceguera total. Los hallazgos del ERG son variables. La enfermedad no se asocia con alteraciones del sistema nervioso central y debe distinguirse de las maculopatías secundarias a algunas enfermedades metabólicas neurodegenerativas. La mutación genética más frecuente (95%) responsable de la distrofia macular de Stargardt afecta al gen *ABCA4.*

DEGENERACIÓN VITELIFORME DE BEST

Esta distrofia macular se caracteriza por una típica lesión disciforme subretiniana de color amarillo o anaranjado en la mácula, que se parece a la yema de un huevo frito. Suele diagnosticarse a los 3-15 años de edad, con un promedio de 6 años. En ese momento la visión por lo general es normal. La enfermedad puede progresar y entonces la lesión en yema de huevo termina por degenerar («huevos revueltos») causando pigmentación, atrofia coriorretiniana y pérdida de visión. El trastorno suele ser bilateral y no se asocia con anomalías sistémicas. Su herencia por lo común es autosómica dominante. Se ha identificado el gen de la distrofia macular viteliforme *(VMD2)* y se dispone de pruebas de ADN. En la degeneración macular viteliforme la respuesta del ERG es normal, mientras que el electrooculograma está disminuido en los pacientes afectados y en los portadores, por lo que esta última prueba resulta útil para el diagnóstico y el consejo genético.

MANCHA ROJO CEREZA

Debido a las especiales características histológicas de la mácula, algunos procesos patológicos de la retina producen un signo visible oftalmoscópicamente que se denomina mancha rojo cereza, consistente en un punto rojo oscuro en el centro de la mácula rodeado por un halo blanco-grisáceo o amarillento que lo resalta (fig. 648.5). Este halo se debe a la pérdida de transparencia de la capa de células ganglionares de la retina a causa de edema y/o acumulación de lípidos. Como en la fóvea no hay células ganglionares se opacifica la retina en torno a ella, mientras que la fóvea transmite el color rojo normal de la coroides subyacente. La mancha rojo cereza es típica de ciertas esfingolipidosis, sobre todo la enfermedad de Tay-Sachs (GM_2 de tipo 1), la variante de Sandhoff (GM_2 de tipo 2) y la gangliosidosis generalizada (GM_1 de tipo 1). También se observan estas alteraciones maculares, aunque de forma menos ostensible, en algunos casos de leucodistrofia metacromática (lipidosis de sulfátidos), en ciertas formas neuronopáticas de la enfermedad de Niemann-Pick, en la galactosialidosis y en algunas mucolipidosis. La mancha rojo cereza de estas enfermedades neurodegenerativas debe distinguirse de la que se produce por isquemia retiniana secundaria a vasoespasmo, contusión ocular u oclusión de la arteria central de la retina (v. caps. 104.4 y 617).

FACOMAS

Véase también el capítulo 614.

Estas lesiones constituyen la carta de presentación de los trastornos hamartomatosos. En la enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa) la lesión ocular típica es una masa quística multinodular, amarilla y

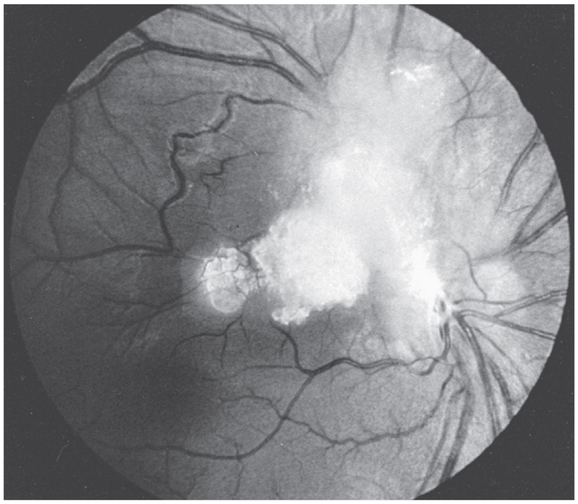

Fig. 648.6 Facoma retiniano por esclerosis tuberosa.

Fig. 648.7 Enfermedad de Coats con exudación retiniana masiva.

refringente que crece en la papila o la retina y cuyo aspecto se ha comparado muchas veces con el de una mora verde (fig. 648.6). Son igualmente muy características de esta enfermedad, y más frecuentes, las lesiones retinianas planas de color blanco o amarillento, cuyo tamaño varía desde pequeños puntos hasta grandes lesiones con un diámetro similar al de la papila. Estas lesiones son proliferaciones astrocíticas benignas. Rara vez aparecen facomas retinianos similares en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis). En la enfermedad de von Hippel-Lindau (angiomatosis cerebelorretiniana) la lesión típica del fondo de ojo es un hemangioblastoma, que suele observarse como una masa globular rojiza con una arteria y una vena grandes que entran y salen de la lesión. En el síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial) la alteración del fondo de ojo es un hemangioma coroideo, que puede conferir una coloración oscura al área afectada del fondo de ojo y que se observa mejor mediante angiografía con fluoresceína.

RETINOSQUISIS

La retinosquisis hereditaria congénita, también denominada retinosquisis infantil ligada al sexo, es una distrofia vitreorretiniana bilateral con una tendencia bimodal en cuanto a la edad de presentación. En el primer grupo aparece un cuadro de estrabismo y nistagmo a una media de edad de 1,5-2 años, y es el grupo más gravemente afectado. El segundo grupo se presenta a los 6-7 años con mala visión. La retinosquisis se caracteriza por una división de la retina en dos capas. El hallazgo oftalmoscópico típico en los varones afectados es una elevación de la capa retiniana interna, sobre todo en el cuadrante temporal inferior del fondo de ojo, a menudo con agujeros redondos u ovales visibles en la capa interna. La esquisis de la fóvea es prácticamente patognomónica y aparece en casi el 100% de los pacientes. Desde el punto de vista oftalmoscópico se ve en fases iniciales como finas estrías pequeñas en la membrana limitante interna. Estas estrías se irradian hacia fuera con una configuración petaloide o radial. En ocasiones puede haber desprendimiento de retina evidente o hemorragia vítrea.

La pérdida de visión puede ser leve o intensa; la agudeza visual empeora a veces con el tiempo, aunque a menudo se conserva una buena visión. Las mujeres portadoras son asintomáticas, aunque los estudios de ligamiento resultan útiles para detectarlas.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina es la separación de las capas externas de la retina y el EPR subyacente. Al comienzo de la embriogenia la retina y el EPR están separados; se unen durante el desarrollo ocular y se mantienen adheridos por la acción de diversos mecanismos fisiológicos. Ciertos procesos patológicos hacen que la retina y el EPR vuelvan a su estado de separación previo y se origine un desprendimiento de retina. El desprendimiento es en ocasiones congénito, aunque lo común es que aparezca de forma secundaria a otras anomalías o traumatismos oculares. Se han descrito tres tipos de desprendimiento de retina, cualquiera de los cuales puede ocurrir en niños. El desprendimiento regmatógeno se debe a una rotura en la retina que permite que penetre líquido en el espacio subretiniano. En los niños se asocia por lo general con traumatismos (como malos tratos) o bien es secundario a miopía, RP o cirugía de catarata congénita. El desprendimiento de retina traccional se produce cuando existen membranas vitreorretinianas que tiran de la retina. Aparece en la diabetes, la anemia falciforme y la RP. El desprendimiento de retina exudativo se produce cuando la exudación supera a la reabsorción, y se observa en la enfermedad de Coats, en el retinoblastoma y en la inflamación ocular.

El signo de presentación del desprendimiento de retina en un lactante o niño puede ser pérdida de visión, estrabismo o nistagmo secundarios o leucocoria. Además del examen directo del ojo en ocasiones se requieren otras pruebas diagnósticas, como la ecografía y la neuroimagen (TC, RM) para establecer la causa del desprendimiento y el tratamiento adecuado. Para conservar la visión es fundamental el tratamiento inmediato.

ENFERMEDAD DE COATS

Esta retinopatía exudativa de causa desconocida no hereditaria se caracteriza por telangiectasias de los vasos retinianos, con extravasación de plasma que forma exudados intrarretinianos y subretinianos, así como por hemorragias y desprendimiento de retina (fig. 648.7). El trastorno suele ser unilateral. Afecta principalmente a varones y suele aparecer en la primera década de vida. La enfermedad no es hereditaria y casi siempre se da en niños sanos. Los signos de presentación más frecuentes son visión borrosa, leucocoria y estrabismo. En ocasiones se desarrolla rubeosis del iris, glaucoma y catarata. Puede ser beneficioso el **tratamiento** con fotocoagulación o crioterapia.

VITREORRETINOPATÍA EXUDATIVA FAMILIAR

Se trata de una vasculopatía retiniana progresiva de etiología desconocida, aunque los hallazgos clínicos y angiográficos sugieren que se debe a un desarrollo vascular aberrante. En la mayoría de los casos destaca la avascularidad de la retina periférica temporal, con interrupción abrupta de la red capilar retiniana en la región ecuatorial. La zona avascular a menudo tiene un patrón en cuña o en forma de V en el meridiano temporal y no es raro encontrar en ella proliferación glial o atrofia retinocoroidea bien delimitada. Existe ramificación excesiva de las arterias y venas retinianas, dilatación capilar, formación de cortocircuitos arteriovenosos, neovascularización y exudación de los vasos del límite de la retina vascularizada. Suelen formarse adherencias vitreorretinianas en el borde periférico de la retina vascular. Con frecuencia se produce tracción, arrastre de la retina con desplazamiento temporal de la mácula, pliegues retinianos falciformes y desprendimiento de retina. En ocasiones aparece exudación intrarretiniana o subretiniana, hemorragias retinianas y hemorragias vítreas recurrentes; también puede complicarse

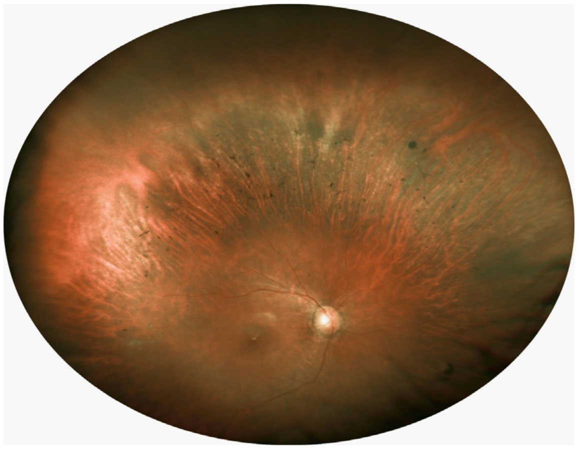

Fig. 648.8 Retinopatía hipertensiva con arteriolas estrechadas cuyas paredes esclerosadas dan lugar a un aspecto de «muescas» en el punto de cruce entre las arteriolas y las vénulas. *(De Yanoff M, Duker JS, editors:* Ophthalmology. *Philadelphia, 2009, Mosby Elsevier.)*

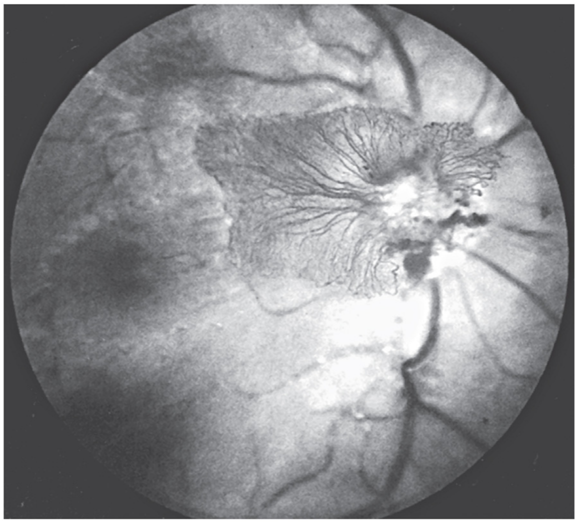

Fig. 648.9 Retinopatía diabética proliferativa con neovascularización de la papila.

con cataratas y glaucoma y se produce una pérdida de visión de intensidad variable. La vitreorretinopatía exudativa familiar (VEF) suele ser bilateral y transmitirse con un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta. Los parientes asintomáticos a menudo presentan una zona de retina periférica avascular.

Los hallazgos de la VEF pueden ser similares a los de la RP en fase cicatricial, pero a diferencia de esta, la neovascularización de la VEF parece que se desarrolla años después del nacimiento, y la mayoría de los pacientes con VEF no tiene antecedentes de prematuridad, oxigenoterapia, lesiones o infecciones prenatales o posnatales, ni anomalías congénitas. La VEF también debe distinguirse de la enfermedad de Coats, la angiomatosis retiniana, la uveítis periférica y otros trastornos del segmento posterior.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA

En las fases iniciales de la hipertensión no se observan alteraciones retinianas. Los primeros signos oftalmoscópicos suelen ser la constricción generalizada y el estrechamiento irregular de las arteriolas. Otras alteraciones son el edema retiniano, las hemorragias en llama, los focos blancos algodonosos (infartos de la capa de fibras nerviosas retinianas) y el edema de papila (fig. 648.8). Estos signos son reversibles si se controla la presión arterial en fases iniciales, pero la hipertensión de larga evolución puede dar lugar a cambios irreversibles. El engrosamiento de la pared vascular puede conferirle un aspecto en hilo de cobre o de plata. Los signos de retinopatía hipertensiva en un niño deben hacer pensar al médico en nefropatías, feocromocitoma, conectivopatías y trastornos cardiovasculares, sobre todo coartación aórtica.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los cambios retinianos de la diabetes mellitus se clasifican en no proliferativos y proliferativos. La retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por microaneurismas retinianos, dilatación venosa, hemorragias retinianas y exudados. Los microaneurismas se ven como pequeños puntos rojos. Las hemorragias pueden ser en forma de manchas *(dot and blot)*, por sangrado intrarretiniano profundo, o en forma de llama, si afectan a las capas superficiales de la retina. Los exudados tienden a ser profundos y de aspecto céreo. También se producen en ocasiones infartos en la capa de fibras superficiales llamados cuerpos citoides o focos blancos algodonosos, así como edema retiniano. Estos signos pueden aparecer y desaparecer. Se localizan sobre todo en el polo posterior, alrededor de la papila y la mácula, en la zona visible con oftalmoscopio directo. La afectación macular puede causar pérdida de visión.

La retinopatía proliferativa es la forma más grave y se caracteriza por neovascularización y proliferación de tejido fibrovascular sobre la retina y hacia el vítreo. La neovascularización puede aparecer sobre la papila, en otras zonas de la retina o en el iris y el ángulo de la cámara anterior (rubeosis del iris) (fig. 648.9). La tracción sobre los neovasos puede causar hemorragia y cicatrización posterior. Las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa peligrosas para la visión son las hemorragias retinianas y vítreas, la cicatrización, la tracción y el desprendimiento de retina. La neovascularización del iris puede dar lugar a glaucoma secundario si no se trata de forma urgente.

La retinopatía diabética produce alteración y falta de perfusión de los capilares retinianos, isquemia retiniana y neovascularización, pero su patogenia no se ha aclarado por completo, tanto en lo que respecta al mecanismo fisiopatológico primario (vasos retinianos frente a tejido neuronal-glial circundante) como a los factores bioquímicos específicos. Cuanto mejor es el control metabólico a largo plazo, más se reduce el riesgo de retinopatía diabética.

Clínicamente, la prevalencia y evolución de la retinopatía se relacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Es raro detectar cambios microvasculares antes de la pubertad, y a partir de los 15 años de edad aumenta de manera significativa su prevalencia. La incidencia de retinopatía es baja durante los primeros 5 años de enfermedad y luego se incrementa de forma progresiva: después de 10 años es considerable el riesgo de retinopatía proliferativa y el mayor riesgo de pérdida de visión se da después de 15 años o más.

La Asociación Americana de Pediatría ha propuesto recomendaciones acerca de las revisiones oftalmológicas. Si la diabetes no está bien controlada se recomienda una exploración inicial a los 9 años de edad. En caso contrario se recomienda una exploración inicial 3 años después de llegar a la pubertad, seguida de revisiones anuales.

Además de la retinopatía, los pacientes con diabetes mellitus de comienzo juvenil padecen en ocasiones una neuropatía óptica caracterizada por tumefacción papilar y visión borrosa. También pueden desarrollar cataratas, incluso a edades tempranas, a veces con una progresión rápida.

Tratamiento

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en los diabéticos. Se emplea la fotocoagulación para disminuir el riesgo de empeoramiento visual en pacientes con edema macular.

La retinopatía proliferativa produce una pérdida de visión más acusada y puede originar ceguera completa e incluso pérdida del ojo. Los pacientes con enfermedad proliferativa que presentan ciertas características de alto riesgo deben someterse a fotocoagulación panretiniana para preservar su visión central. La neovascularización del iris también se trata mediante fotocoagulación panretiniana para detener la evolución a glaucoma neovascular.

En los pacientes con hemorragia vítrea refractaria o desprendimiento de retina traccional se requiere a veces una vitrectomía y otras intervenciones intraoculares. En la actualidad se está investigando la utilidad de avances recientes, como las bombas de infusión de insulina y los trasplantes pancreáticos, para prevenir complicaciones oculares (v. cap. 607).

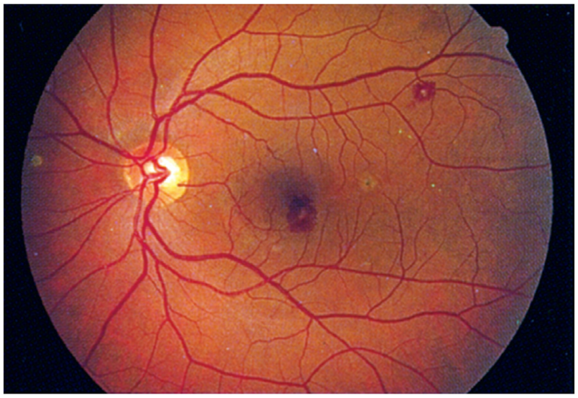

Fig. 648.10 Manchas de Roth. Múltiples hemorragias con centro blanco en un varón con endocarditis bacteriana subaguda recurrente. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Las pequeñas cicatrices blancas son probablemente secuelas de episodios anteriores. *(De Goldman L, Schafer AI, editors:* Goldman-Cecil Medicine, *ed 25, Filadelfia, 2016, Elsevier/Saunders. Fig. 423.28, p. 2569.)*

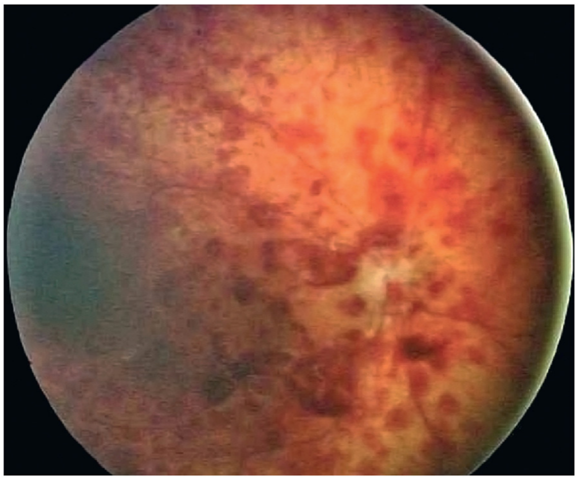

Fig. 648.11 Síndrome del bebé zarandeado (neurotraumatismo infligido). Incontables hemorragias retinianas en múltiples capas que se extienden hasta la periferia extrema.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

Aparece retinopatía en el 40% de los casos de endocarditis bacteriana subaguda en algún momento de la enfermedad. Estas lesiones consisten en hemorragias, a veces con centro blanco (manchas de Roth), edema papilar y, rara vez, oclusión embólica de la arteria central de la retina (fig. 648.10).

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

En las anemias primarias y secundarias se produce en ocasiones una retinopatía en forma de hemorragias y focos blancos algodonosos que afectan a la visión si se localizan en el área macular. Las hemorragias pueden ser tenues y desflecadas o densas y prerretinianas. En la policitemia vera las venas retinianas son oscuras, dilatadas y tortuosas, y también pueden observarse hemorragias retinianas y edema retiniano y papilar. En la leucemia las venas están típicamente dilatadas, con constricciones en forma de salchicha; durante las fases agudas son frecuentes las hemorragias, sobre todo con centro blanco, y los exudados. En los trastornos falciformes pueden verse alteraciones oftalmoscópicas, como tortuosidad vascular, oclusiones arteriales y venosas, «parches salmón», depósitos refringentes, lesiones pigmentadas, anastomosis arteriovenosas y neovascularización (corales marinos), que puede producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Las personas que sufran las hemoglobinopatías por hemoglobina falciforme C o β-talasemia con hemoglobina falciforme tienen mayor riesgo de sufrir retinopatía que aquellas con la forma homocigótica de hemoglobina S. Parece que la anemia más intensa de estos últimos pacientes les protege de sufrir oclusiones vasculares en la retina.

RETINOPATÍAS TRAUMÁTICAS

Pueden aparecer alteraciones retinianas en los pacientes que sufren traumatismos en otras partes del cuerpo. Está muy bien documentada la aparición de hemorragias retinianas en lactantes maltratados (fig. 648.11; v. cap. 16); se han descrito hemorragias retinianas, subretinianas, subhialoideas y vítreas en bebés y niños pequeños con traumatismos craneoencefálicos no fortuitos. A menudo no existen signos de traumatismo directo en el ojo, la región periocular ni la cabeza. Estos casos se producen a veces por el zarandeo violento del niño, y en ocasiones quedan lesiones retinianas permanentes.

En los pacientes con traumatismos torácicos o craneales puede producirse una angiopatía retiniana conocida como **retinopatía de Purtscher.** Se caracteriza por hemorragias retinianas, focos blancos algodonosos, posible tumefacción papilar y pérdida de visión. No está clara su patogenia, aunque hay indicios de obstrucción arteriolar. En ocasiones aparece una seudorretinopatía de Purtscher en ciertos trastornos no traumáticos, como la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso y el parto. Los **punteros láser** pueden producir pérdida de visión, con diferentes hallazgos según el área retiniana expuesta a la radiación no ionizante.

FIBRAS NERVIOSAS MIELINIZADAS

La mielinización de las fibras del nervio óptico finaliza en general a nivel de la papila, aunque en algunos individuos hay una mielinización ectópica en las fibras nerviosas de la retina. Esta alteración suele estar adyacente a la papila, aunque también puede afectar a zonas más periféricas de la retina. El cuadro oftalmoscópico típico es el de un parche blanco focal con bordes desflecados o aspecto de pincelada. Como no suele afectarse la mácula el pronóstico visual es bueno; la única alteración es un escotoma relativo o absoluto correspondiente a las áreas de mielinización ectópica. No obstante, la mielinización unilateral extensa se asocia con miopía ipsilateral, ambliopía y estrabismo. Si existe miopía alta o ambliopía debe prescribirse corrección óptica e instaurarse una terapia oclusiva. Por causas desconocidas este trastorno es más frecuente en pacientes con disostosis craneofacial, oxicefalia, neurofibromatosis y síndrome de Down.

COLOBOMA DEL FONDO DE OJO

El término *coloboma* describe un defecto en forma de agujero, muesca o fisura. El coloboma del fondo de ojo típico se debe al cierre deficiente de la hendidura embrionaria, que deja un hueco en la retina, el EPR y la coroides; la esclerótica se vuelve así directamente visible. El defecto puede ser extenso y abarcar el nervio óptico, el cuerpo ciliar y el iris, e incluso el cristalino, o estar localizado en una o más porciones de la hendidura. El aspecto habitual es el de un área blanca en forma de cuña bien delimitada que se extiende inferonasalmente por debajo de la papila, a veces englobándola. En ocasiones existe ectasia o formación de un quiste en el área del defecto. Los colobomas más pequeños se ven como uno o múltiples defectos coriorretinianos o como pigmentación anormal en la línea de la hendidura embrionaria. Los colobomas pueden afectar a uno o ambos ojos. Suele haber un escotoma que se corresponde con el defecto coriorretiniano y la agudeza visual puede estar reducida, sobre todo si el defecto afecta a la papila o la mácula.

Los colobomas del fondo de ojo ocurren a veces de forma aislada como defectos esporádicos o hereditarios. Los colobomas aislados se transmiten en general con un patrón autosómico dominante con penetrancia y expresividad muy variables. Los parientes de los sujetos afectados deben recibir consejo genético. Los colobomas también se asocian con otras anomalías, como microftalmía, glioneuroma del ojo, ciclopía o encefalocele. Aparecen en niños con diversas cromosomopatías, como trisomía 13, trisomía 18, triploidía, síndrome de ojo de gato y deleción 4p-. También forman parte de muchos trastornos multisistémicos, como la asociación CHARGE (*C,* coloboma; *H,* cardiopatía *[heart disease]; A,* atresia de coanas; *R,* retraso del crecimiento y el desarrollo o anomalías del sistema nervioso central; *G,* anomalías genéticas o hipogonadismo; *E,* malformaciones auditivas o hipoacusia *[ear anomalies]*), los síndromes de Joubert, Aicardi, Meckel, Warburg y Rubinstein-Taybi, el nevo sebáceo

lineal, los síndromes de microftalmía de Goldenhar y Lenz y la hipoplasia dérmica focal de Goltz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 649

Trastornos del nervio óptico

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

APLASIA DEL NERVIO ÓPTICO

Esta anomalía congénita rara y típicamente unilateral se caracteriza por ausencia del nervio óptico, de las células ganglionares retinianas y de los vasos sanguíneos de la retina. Suele haber una vaina de duramadre rudimentaria unida a la esclerótica en la posición normal, aunque no contiene tejido nervioso. La aplasia del nervio óptico aparece generalmente de forma esporádica en personas por lo demás sanas.

HIPOPLASIA DEL NERVIO ÓPTICO

La hipoplasia del nervio óptico es una enfermedad no progresiva que se caracteriza por un número escaso de axones nerviosos, con normalidad de los elementos mesodérmicos y del tejido glial de soporte. En los casos típicos la cabeza del nervio óptico es pequeña y pálida, con un halo peripapilar pálido o pigmentado o signo del doble anillo (fig. 649.1).

Esta anomalía se asocia con defectos visuales y campimétricos de gravedad variable, desde ceguera hasta una visión normal o casi normal. Puede asociarse con anomalías sistémicas, sobre todo del sistema nervioso central (SNC). Son muy diversos los defectos del SNC que acompañan a la hipoplasia del nervio óptico, desde hidranencefalia o anencefalia hasta lesiones más focales compatibles con la vida, aunque también puede haber casos de hipoplasia unilateral o bilateral del nervio óptico sin defectos concomitantes.

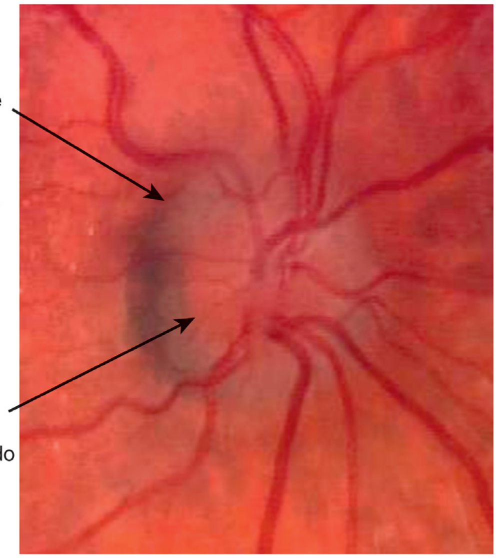

Fig. 649.1 Hipoplasia del nervio óptico: el «signo del doble anillo». El primer anillo muestra el borde de la vaina del nervio, y el segundo anillo está formado por el borde real del borde del tejido del nervio óptico. *(De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors:* Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, *ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.24, p 1753.)*

La hipoplasia del nervio óptico es la principal característica de la **displasia septoóptica de De Morsier,** un trastorno congénito en el que se asocian anomalías de estructuras de la línea media del encéfalo con hipoplasia del nervio, el quiasma y las cintillas ópticas; típicamente se encuentra agenesia del septo pelúcido, agenesia parcial o completa del cuerpo calloso y malformación del fórnix, con una cisterna quiasmática grande. Los pacientes pueden sufrir anomalías hipotalámicas y defectos endocrinos, desde panhipopituitarismo hasta deficiencia aislada de hormona del crecimiento, hipotiroidismo o diabetes insípida. La hipoglucemia y las convulsiones neonatales son signos de presentación importantes en los niños afectados.

La RM es la técnica de elección para detectar anomalías del SNC en pacientes con hipoplasia del nervio óptico. Durante la RM debe prestarse especial atención al infundíbulo hipofisario, donde puede hallarse ectopia de la hipófisis posterior. La ectopia hipofisaria posterior se observa en la RM como una ausencia del infundíbulo con un punto brillante anormal en el área del infundíbulo superior. Esta anomalía aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes y sugiere deficiencia de las hormonas de la hipófisis posterior, por lo que deben realizarse estudios endocrinológicos. En los pacientes con hipoplasia del nervio óptico debe vigilarse atentamente la función endocrinológica. La causa de este trastorno sigue sin conocerse.

Los niños con **leucomalacia periventricular** muestran una forma atípica de hipoplasia del nervio óptico. Las papilas tienen un diámetro normal con una excavación grande. Esta forma de hipoplasia del nervio óptico se debe a degeneración transináptica de los axones ópticos causada por lesión bilateral primaria de las radiaciones ópticas (leucomalacia periventricular).

COLOBOMA DEL NERVIO ÓPTICO

Los colobomas del nervio óptico pueden ser unilaterales o bilaterales. La agudeza visual varía desde normal hasta la ceguera completa. El coloboma se forma debido al cierre incompleto de la hendidura embrionaria. El defecto puede producir una excavación papilar parcial o total (fig. 649.2). También puede haber colobomas coriorretinianos y del iris. Los colobomas del nervio óptico pueden verse en numerosas anomalías oculares y sistémicas, como la asociación CHARGE (*C,* coloboma; *H,* cardiopatía *[heart disease]; A,* atresia de coanas; *R,* retraso del crecimiento y el desarrollo y/o anomalías del sistema nervioso central; *G,* anomalías genéticas y/o hipogonadismo; *E,* malformaciones auditivas *[ear anomalies]* y/o hipoacusia).

ANOMALÍA PAPILAR TIPO *MORNING GLORY*

Este término describe una malformación congénita del nervio óptico caracterizada por una papila grande y excavada en forma de embudo con un reborde elevado, de manera que su aspecto recuerda a la flor conocida como *morning glory* (dondiego de día). Existe tejido glial blanquecino en la parte

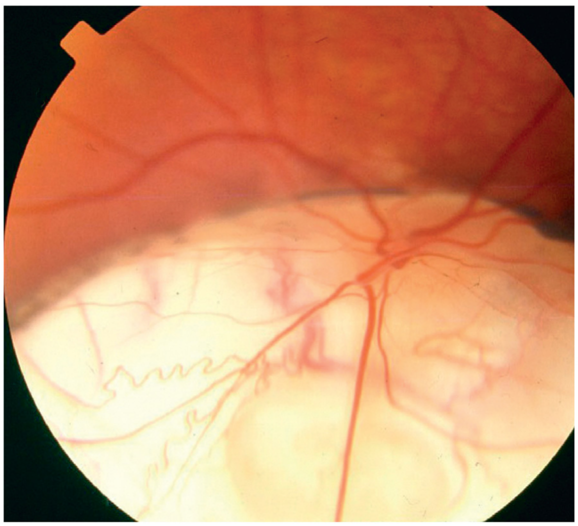

Fig. 649.2 Coloboma del nervio óptico.

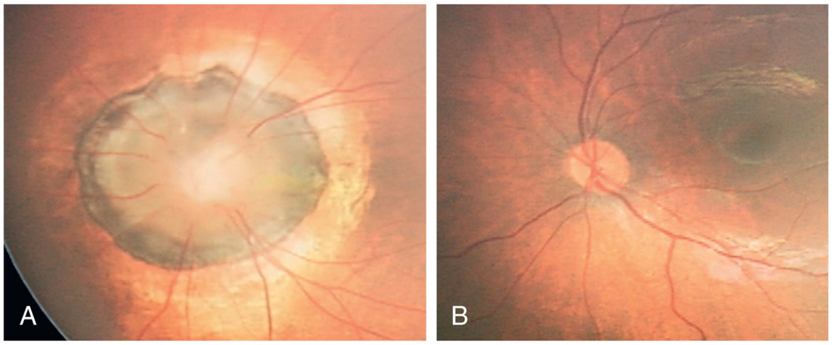

Fig. 649.3 **A,** Anomalía papilar *morning glory*. El defecto parece una flor de dondiego de día completamente abierta. **B,** Aspecto normal de un fondo de ojo a la misma escala. *(De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors:* Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine, *ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 103.25, p. 1754.)*

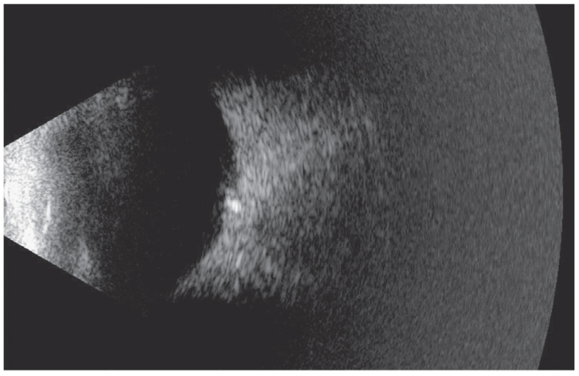

Fig. 649.4 Drusas del nervio óptico observadas en una ecografía B.

central de la papila (fig. 649.3). Los vasos retinianos son anormales, surgen de la periferia papilar y atraviesan radialmente el reborde rosáceo elevado. Suele haber moteado pigmentado del área peripapilar. La mayoría de los casos son unilaterales y las mujeres se ven afectadas dos veces más que los varones. La agudeza visual está en general muy reducida. Se ha establecido una asociación entre esta anomalía y los encefaloceles basales en pacientes con alteraciones de la línea media. También se han observado anomalías de la circulación carotídea en pacientes con este trastorno papilar. La enfermedad de Moyamoya puede ser un hallazgo asociado.

PAPILA INCLINADA

En esta anomalía congénita el eje vertical de la papila tiene una orientación oblicua, de forma que la porción temporal superior de la cabeza del nervio es más prominente y anterior que la porción nasal inferior. Los vasos retinianos emergen de la parte temporal superior de la papila más que de la zona nasal. A menudo se observa una semiluna o cono peripapilar y puede encontrarse astigmatismo miópico o defectos campimétricos asociados. Es importante la identificación clínica de este síndrome para evitar confusiones, debido a su aspecto y a los campos visuales, con el papiledema o tumores intracraneales.

DRUSAS DEL NERVIO ÓPTICO

Las drusas son cuerpos globulares acelulares que parecen proceder de derivados axoplásmicos de fibras nerviosas desintegradas. Las drusas pueden permanecer enterradas dentro del nervio, haciendo que se eleve la papila (lo que puede confundirse con un papiledema), o estar parcial o totalmente expuestas, viéndose como cuerpos refringentes en la superficie papilar. Se asocian con defectos del campo visual y con hemorragias espontáneas en la capa de fibras nerviosas peripapilares. A veces se heredan con un patrón autosómico dominante. La ecografía B puede ayudar a identificar los casos en los que se sospechen drusas en la exploración clínica (fig. 649.4).

PAPILEDEMA

El término *papiledema* se reserva para describir la tumefacción de la cabeza del nervio óptico secundaria a aumento de la presión intracraneal (PIC). Sus manifestaciones clínicas consisten en borramiento edematoso de los límites de la papila, repleción o elevación de la cabeza del nervio óptico, obliteración parcial o completa de la excavación papilar, congestión capilar e hiperemia de la cabeza del nervio, ingurgitación venosa generalizada, pérdida del latido venoso espontáneo, hemorragias en la capa de fibras nerviosas y exudados peripapilares (v. fig. 608.2). En ocasiones el edema se extiende a la mácula y adopta una forma de abanico o estrella. También pueden verse pliegues concéntricos en la retina peripapilar (líneas de Paton). Pueden producirse oscurecimientos transitorios de la visión, de pocos segundos de duración y asociados con cambios de postura. Sin embargo, la visión suele ser normal en el papiledema agudo. Por lo general, cuando se normaliza la PIC desaparece el papiledema en forma gradual a lo largo de 6-8 semanas. Sin embargo, el papiledema crónico por aumento prolongado de la PIC produce en ocasiones lesión permanente de fibras nerviosas, cambios atróficos en la papila, cicatrización macular y pérdida de visión.

Se cree que la *fisiopatología* del papiledema es del siguiente modo: elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) subaracnoideo intracraneal, elevación de la presión del LCR en la vaina del nervio óptico, elevación de la presión tisular en el nervio óptico, estasis del flujo axoplásmico y tumefacción de las fibras nerviosas en la cabeza del nervio óptico, y cambios vasculares secundarios, con los típicos signos oftalmoscópicos de estasis venosa. En bebés y niños con aumento de la PIC pueden presentarse otros signos neuroftalmológicos, como parálisis del VI par con la consiguiente endotropia, retracción palpebral, paresia de la mirada superior, desviación tónica hacia abajo de los ojos y nistagmo convergente.

La **etiología** del papiledema en la infancia suele corresponder a tumores intracraneales e hidrocefalia obstructiva, hemorragia intracraneal, edema cerebral traumático, meningoencefalitis y encefalopatía tóxica, y ciertos trastornos metabólicos. Cualquiera que sea la causa, en ocasiones se modifican los signos papilares de hipertensión intracraneal por la distensibilidad del cráneo infantil. En ausencia de enfermedades asociadas con cierre precoz de las suturas y obliteración precoz de la fontanela (craneosinostosis, enfermedad de Crouzon y síndrome de Apert), los niños con aumento de PIC pueden no desarrollar papiledema.

El **diagnóstico diferencial** incluye cambios estructurales de la papila (seudopapiledema, seudoneuritis, drusas y fibras mielinizadas), con los que puede confundirse, y la tumefacción papilar por hipertensión y diabetes mellitus. A menos que la mácula esté afectada por hemorragias o edema retiniano, la conservación de una buena visión central y la ausencia de defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn) sirven para diferenciar el papiledema agudo del edema de la cabeza del nervio óptico en la neuritis óptica aguda.

El papiledema es una urgencia neurológica. Puede ir acompañado de otros signos de hipertensión intracraneal, como cefaleas, náuseas y vómitos. Deben realizarse pruebas de neuroimagen; si no se detectan masas intracraneales se procederá a una punción lumbar con medición de la presión del LCR.

NEURITIS ÓPTICA

Se denomina así a cualquier inflamación, desmielinización o degeneración del nervio óptico acompañada de deterioro funcional. El proceso suele ser agudo, con pérdida de visión de progresión rápida. El comienzo de los síntomas visuales puede verse precedido o acompañado de dolor al mover el globo o a la palpación. Hay disminución de agudeza visual, alteraciones de la sensibilidad al contraste y la visión cromática, defecto pupilar aferente relativo y normalidad de la mácula y la retina periférica.

Cuando se ve afectada la porción retrobulbar del nervio sin signos oftalmoscópicamente visibles de inflamación en la papila se aplica el término de *neuritis óptica retrobulbar*. En la *papilitis* o *neuritis óptica intraocular* existen signos oftalmoscópicos de inflamación en la cabeza del nervio. Si se ven afectadas la retina y la papila se habla de *neurorretinitis*.

En la infancia la neuritis óptica puede aparecer como una enfermedad aislada o ser la manifestación de una enfermedad neurológica o sistémica. Puede ser secundaria a enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, neuritis óptica autoinmunitaria), infecciones (tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme, meningitis, encefalitis vírica, infección por VIH, así como enfermedad postinfecciosa) o a trastornos tóxicos o nutricionales (metanol, etambutol, hipovitaminosis B_{12}). También puede representar uno de los diversos trastornos desmielinizantes infantiles (v. cap. 618). Aunque un porcentaje significativo de adultos que sufren un episodio de neuritis óptica terminan por desarrollar otros síntomas de esclerosis múltiple (EM), el riesgo parece ser bajo en los niños con este trastorno (riesgo de EM del 19% a los 20 años). Las características que sugieren un mayor riesgo de EM son una agudeza visual de percepción de luz o peor, dolor periocular, aspecto normal del nervio óptico en la fase aguda, ausencia de alteraciones retinianas y anomalías en la RM que sugieran una enfermedad desmielinizante. La neuritis óptica bilateral en niños se asocia con encefalomielitis aguda diseminada o **neuromielitis óptica (NMO o enfermedad de Devic).** La NMO se caracteriza por rápida pérdida visual grave y bilateral acompañada de mielitis transversal y paraplejía. En la RM puede apreciarse la afectación del tronco del encéfalo y en ocasiones de la corteza cerebral. La prueba diagnóstica de elección para el síndrome de Devic es la determinación de la inmunoglobulina G específica de la NMO, un autoanticuerpo dirigido contra la acuaporina 4 (un transportador de moléculas de agua). La neuritis óptica también es en ocasiones secundaria a una toxina o droga exógena, como sucede en la intoxicación por plomo, o una complicación del tratamiento prolongado con dosis altas de cloranfenicol o vincristina. Suele ser necesaria una investigación neuropediátrica y oftalmológica exhaustiva, que incluya estudios como la RM y la punción lumbar. La NMO idiopática se asocia con anticuerpos antiacuaporina 4, conocidos también como anticuerpos NMO.

En la mayoría de los casos de neuritis óptica la visión empieza a mejorar al cabo de 1-4 semanas y se normaliza después de varias semanas o meses. La evolución depende de la etiología. Aunque la visión central puede recuperarse por completo, es frecuente encontrar defectos permanentes en otras funciones visuales, como la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la sensación de brillo y la percepción del movimiento. Pueden aparecer recurrencias de la neuritis óptica, sobre todo, aunque no siempre, en pacientes que padecerán EM.

Un **ensayo terapéutico** ha demostrado que la metilprednisolona intravenosa a dosis elevada acelera la recuperación visual en adultos jóvenes y puede prevenir la aparición de EM en sujetos con riesgo. Se desconoce hasta qué punto estos resultados pueden extrapolarse a la neuritis óptica infantil.

NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER

Esta entidad se caracteriza por pérdida repentina de la visión central en la 2.ª o 3.ª década de la vida, y afecta sobre todo a varones jóvenes. Se observa una típica microangiopatía telangiectásica peripapilar, no solo en la fase presintomática de los ojos afectados, sino también en un gran número de familiares asintomáticos vinculados por la línea materna. La hiperemia papilar y el edema indican la fase aguda de pérdida visual. Por lo general un ojo se ve afectado antes que el otro. También hay defectos del campo visual y la visión cromática. Con el paso del tiempo suele instaurarse atrofia óptica progresiva y pérdida de visión. La angiopatía tortuosa se hace menos ostensible. Aunque la función visual por lo común se mantiene estable después de la pérdida inicial, por lo general se puede producir una recuperación considerable o incluso completa en hasta el 30% de los sujetos afectados. Esta recuperación puede tardar años o décadas desde el episodio inicial de pérdida visual. La angiopatía peripapilar, la ausencia de mejoría a corto plazo y el grado de simetría permiten distinguir la mayoría de los casos de enfermedad de Leber de la neuritis óptica de la EM.

La neuropatía óptica de Leber se hereda de la madre y su causa radica en la codificación defectuosa de las proteínas citoplasmáticas por parte del ADN mitocondrial. Se han descrito múltiples mutaciones puntuales en dicho ADN mitocondrial que conducen al desarrollo de la enfermedad. Debido a la naturaleza mitocondrial del trastorno, también pueden encontrarse alteraciones miocárdicas y de músculos esqueléticos, así como anomalías electrocardiográficas, en los individuos afectados.

ATROFIA ÓPTICA

Este término se refiere a la degeneración de los axones del nervio óptico, con la correspondiente pérdida de función. Los signos oftalmoscópicos de atrofia óptica son palidez papilar y pérdida de sustancia en la cabeza del nervio óptico, a veces con aumento de la excavación. El defecto de visión asociado depende de la naturaleza y el sitio de la alteración o lesión primaria.

La atrofia óptica es la expresión común de gran variedad de procesos patológicos congénitos o adquiridos (tabla 649.1). Puede ser de origen traumático, inflamatorio, degenerativo, neoplásico o vascular; los tumores intracraneales y la hidrocefalia son las principales causas de este trastorno en niños. En ocasiones la atrofia óptica progresiva es hereditaria. La **atrofia óptica infantil de herencia dominante** es una lesión heredodegenerativa relativamente leve que tiende a progresar durante la infancia y la adolescencia. La **atrofia óptica congénita autosómica recesiva** es un trastorno raro presente al nacer o poco después, con un defecto de visión en general profundo. La **atrofia óptica de Behr** es hereditaria y se asocia con hipertonía de las extremidades, hiperreflexia tendinosa profunda, ataxia cerebelosa

Tabla 649.1	Causas de atrofia óptica en la infancia

- Lesiones intracraneales compresivas
- Trastornos óseos compresivos
- Craneosinostosis
- Displasia fibrosa
- Hidrocefalia
- Atrofia óptica pospapiledema
- Infecciosa
- Hereditaria
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber
- Atrofia óptica dominante (Kjer)
- Atrofia óptica recesiva
- Atrofia óptica de Behr
- Atrofia óptica en el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica *[optic atrophy]*, sordera *[deafness]*)
- Neuropatía óptica tóxica o nutricional
- Hipoxia
- Trauma
- Neuritis postóptica
- Neuropatía óptica por radiación
- Síndromes paraneoplásicos
- Trastornos neurodegenerativos con atrofia óptica
- Enfermedad de Krabbe
- Enfermedad de Canavan
- Enfermedad de Leigh
- Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo apoplejía (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)
- Adrenoleucodistrofia neonatal
- Leucodistrofia metacromática
- Síndrome de Riley-Day
- Acidosis láctica
- Degeneración espinocerebelosa
- Mucopolisacaridosis
- Trastornos oculares
- Glaucoma
- Enfermedad de la retina
- Enfermedad vascular
- Uveítis
- Hipoplasia del nervio óptico

De Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier. Box 103.5.

leve, cierto grado de retraso mental y posible oftalmoplejía externa. Afecta principalmente a niños de entre 3 y 11 años. Algunas formas de atrofia óptica heredodegenerativa se asocian con sordera neurosensorial, como ocurre en niños con diabetes mellitus insulinodependiente de comienzo juvenil. En ausencia de una causa evidente, la atrofia óptica infantil obliga a un estudio etiológico exhaustivo.

GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO

El glioma del nervio óptico, más correctamente denominado **astrocitoma pilocítico infantil,** es el tumor más frecuente del nervio óptico en niños. Este tumor neuroglial puede desarrollarse en la porción intraorbitaria, intracanalicular o intracraneal del nervio y afecta con frecuencia al quiasma.

El tumor es un hamartoma citológicamente benigno que suele ser estacionario o de progresión lenta. Las principales *manifestaciones clínicas* de los tumores de la porción intraorbitaria del nervio son pérdida de visión unilateral, proptosis y desviación del ojo; puede aparecer atrofia óptica o congestión papilar. Hay que sospechar afectación quiasmática si existen defectos de la visión o el campo visual compatibles (es frecuente la hemianopsia bitemporal), aumento de la PIC, papiledema o atrofia óptica, disfunción hipotalámica, disfunción hipofisaria y, en ocasiones, nistagmo o estrabismo. Los astrocitomas pilocíticos infantiles son más frecuentes en los pacientes con neurofibromatosis (v. cap. 614.1).

El **tratamiento** de los gliomas ópticos en la actualidad es controvertido. Lo mejor suele ser la observación periódica con radiografías repetidas (preferiblemente con RM). El tratamiento debe reservarse a los pacientes sintomáticos o con gliomas del nervio óptico con signos de progresión en los estudios radiográficos. Si el paciente presenta proptosis deformante con pérdida de visión completa o casi total del ojo afectado, puede ser aconsejable la resección quirúrgica si el tumor está confinado a la porción intraorbitaria, intracanalicular o prequiasmática del nervio óptico. Si se ve afectado el quiasma no suele estar indicado operar y en ocasiones se requiere radioterapia o quimioterapia.

NEUROPATÍAS ÓPTICAS TRAUMÁTICAS

El nervio óptico puede lesionarse por traumatismos tanto directos como indirectos. El traumatismo directo se produce en heridas orbitarias penetrantes con sección o contusión del nervio. Las contusiones orbitarias también causan pérdida visual grave si la fuerza del impacto se transmite al canal óptico e interrumpen la irrigación de la porción intracanalicular del nervio. No se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento con corticoides a dosis elevadas; de hecho, se ha demostrado que tratamientos similares presentan un alto riesgo relativo de mortalidad si se administran a pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 650

Glaucoma infantil

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

Glaucoma es un término general que se emplea para designar la lesión del nervio óptico con pérdida campimétrica causada o relacionada con el aumento de la presión intraocular. Se clasifica según la edad de presentación y las alteraciones oculares o sistémicas asociadas. El glaucoma que empieza durante los 3 primeros años de vida se denomina infantil (congénito) y el que se inicia a los 3-10 años juvenil.

En el glaucoma primario la causa es una anomalía aislada del sistema de drenaje del ojo (malla trabecular). Más del 50% de los casos infantiles se tratan de glaucomas primarios. En el glaucoma secundario existen otras alteraciones oculares o sistémicas, incluso aunque el defecto congénito de la malla trabecular sea similar. La incidencia del glaucoma primario infantil es del 0,03% (tabla 650.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de glaucoma infantil incluyen la tríada clásica de epífora (lagrimeo), fotofobia (sensibilidad a la luz) y blefaroespasmo (apretón de párpados; fig. 650.1), atribuibles a irritación corneal, aunque este complejo sintomático solo aparece en aproximadamente un 30% de los casos. Otros posibles signos son edema corneal, agrandamiento corneal y ocular e hiperemia conjuntival (fig. 650.2).

La esclerótica y la córnea son más elásticas en la primera infancia que a edades más avanzadas. Por tanto, el aumento de la presión intraocular (PIO) produce expansión del globo, incluida la córnea, y la formación de buftalmos («ojo de buey»). Si la córnea sigue agrandándose aparecen desgarros en la membrana basal del endotelio (membrana de Descemet) que pueden originar cicatrización corneal permanente. Estas roturas en la membrana de Descemet (estrías de Haab) se ven como líneas edematosas horizontales que cruzan o se curvan sobre la córnea central. Es raro detectarlas después de los 3 años de edad o en córneas con diámetro <12 mm. La córnea también está edematosa y con nebulosidad y hay aumento de PIO. El edema corneal ocasiona lagrimeo y fotofobia. Debe descartarse un glaucoma en los niños con sospecha de obstrucción nasolagrimal si existe cualquiera de estos signos o síntomas.

Los niños con glaucoma unilateral suelen diagnosticarse antes por la ostensible diferencia de tamaño entre las córneas de ambos ojos. Si la

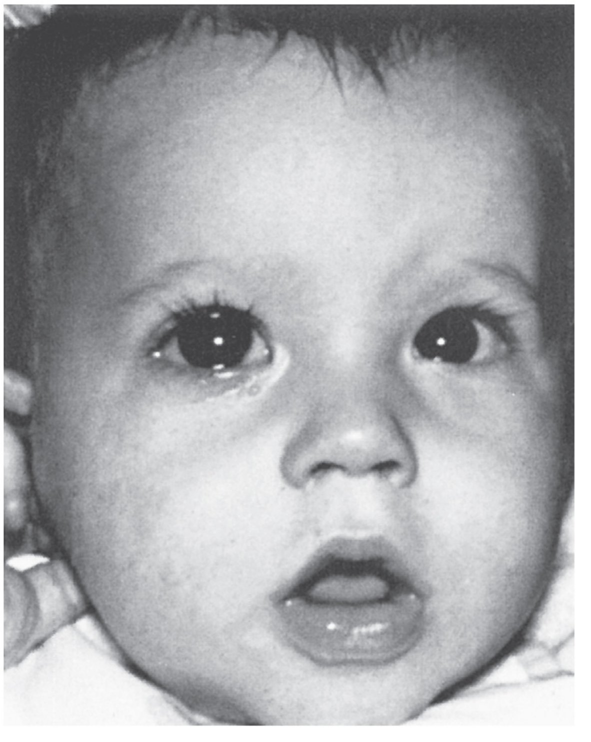

Fig. 650.1 Lagrimeo del ojo derecho provocado por el glaucoma. Obsérvese el diámetro corneal aumentado del ojo derecho. *(De Nelson LB:* Harley's pediatric ophthalmology, *ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 285.)*

Fig. 650.2 Glaucoma infantil. La córnea del ojo izquierdo está agrandada y edematosa.

Tabla 650.1 Glaucomas infantiles primarios y secundarios

I. GLAUCOMAS PRIMARIOS	II. GLAUCOMAS SECUNDARIOS
A. Glaucoma congénito de ángulo abierto 1. Congénito 2. Infantil 3. Detección tardía B. Glaucoma juvenil autosómico dominante C. Glaucoma por cierre angular primario D. Asociado a anomalías sistémicas 1. Síndrome de Sturge-Weber 2. Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) 3. Síndrome de Stickler 4. Síndrome oculocerebrorrenal (de Lowe) 5. Síndrome de Rieger 6. Síndrome hepatocerebrorrenal 7. Síndrome de Marfan 8. Síndrome de Rubinstein-Taybi 9. Glaucoma infantil asociado con retraso mental y parálisis 10. Displasia oculodentodigital 11. Glaucoma de ángulo abierto asociado con microcórnea y ausencia de senos frontales 12. Mucopolisacaridosis 13. Trisomía 13 14. Cutis marmorata telangiectasia congénita 15. Síndrome de Warburg 16. Síndrome de Kniest (displasia esquelética) 17. Síndrome de Michel 18. Hemiatrofia no progresiva E. Asociado a anomalías oculares 1. Glaucoma congénito con anomalías del iris y pupilares 2. Aniridia a. Glaucoma congénito b. Glaucoma adquirido 3. Melanosis ocular congénita 4. Esclerocórnea 5. Disgenesia iridotrabecular 6. Anomalía de Peters 7. Disgenesia iridotrabecular y ectropión uveal 8. Distrofia polimorfa posterior 9. Hipertensión venosa epiescleral idiopática o familiar 10. Estafiloma corneal anterior 11. Microcórnea congénita con miopía 12. Distrofia endotelial hereditaria congénita 13. Hipoplasia estromal del iris hereditaria congénita	A. Glaucoma traumático 1. Glaucoma agudo a. Contusión angular b. Hipema c. Glaucoma de células fantasma 2. Glaucoma tardío con recesión angular 3. Fístula arteriovenosa B. Secundario a neoplasia intraocular 1. Retinoblastoma 2. Xantogranuloma infantil 3. Leucemia 4. Melanoma 5. Melanocitoma 6. Rabdomiosarcoma de iris 7. Nevos agresivos de iris C. Secundario a uveítis 1. Glaucoma de ángulo abierto 2. Glaucoma por bloqueo angular a. Cierre angular por sinequias b. Iris bombé con bloqueo pupilar D. Glaucoma inducido por el cristalino 1. Subluxación-dislocación y bloqueo pupilar a. Síndrome de Marfan b. Homocistinuria 2. Esferofaquia y bloqueo pupilar 3. Glaucoma facolítico E. Secundario a cirugía de catarata congénita 1. Bloqueo de malla trabecular por material cristaliniano (agudo o subagudo) 2. Bloqueo pupilar 3. Glaucoma crónico de ángulo abierto asociado con defectos angulares F. Glaucoma corticoideo G. Secundario a rubeosis 1. Retinoblastoma 2. Enfermedad de Coats 3. Meduloepitelioma 4. Vitreorretinopatía exudativa familiar H. Glaucoma por cierre angular secundario 1. Retinopatía del prematuro 2. Microftalmía 3. Nanoftalmía 4. Retinoblastoma 5. Vítreo primario hiperplásico persistente 6. Membrana pupilar congénita iris-cristalino I. Glaucoma asociado con hipertensión venosa 1. Fístula carótido-cavernosa o dural 2. Orbitopatía J. Secundario a rubéola materna K. Secundario a infección intraocular 1. Toxoplasmosis aguda recidivante 2. Iritis herpética aguda

De Nelson LB: *Harley's pediatric ophthalmology,* ed 4, Philadelphia, 1998, WB Saunders, p. 294.

enfermedad es bilateral, los padres pueden pasar por alto el aumento del diámetro corneal, e incluso considerar atractivos esos ojos grandes, por lo que no acuden a consulta hasta que aparecen otros síntomas.

En la exploración ocular puede detectarse excavación de la papila óptica. El nervio óptico del lactante se distiende con facilidad si existe exceso de presión. Se produce con rapidez una profunda excavación central que puede desaparecer en el momento de normalizarse la presión.

Algunos lactantes y niños con glaucoma precoz tienen alteraciones congénitas más extensas del segmento anterior del ojo. Las neurocristopatías comprenden un espectro de enfermedades producidas por desarrollo embriológico anormal del segmento anterior. Suelen ser bilaterales y afectar al iris, la córnea y el cristalino. Otras anomalías oculares que se asocian con glaucoma infantil son la aniridia, la catarata, la esferofaquia y la ectopia del cristalino. El glaucoma también puede ser secundario a vítreo primario hiperplásico persistente o a retinopatía del prematuro.

Otras causas importantes de glaucoma en la edad pediátrica son los traumatismos y las hemorragias, las inflamaciones y los tumores intraoculares. Entre las enfermedades sistémicas asociadas con glaucoma infantil y juvenil se encuentran el síndrome de Sturge-Weber (v. cap. 614.3), la neurofibromatosis (v. cap. 614.1), el síndrome de Lowe, el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la rubéola congénita (v. caps. 131 y 274) y diversas cromosomopatías (v. cap. 98).

El glaucoma aparece con frecuencia en niños con antecedentes de cataratas congénitas. Hasta el 25% de los niños intervenidos por esta causa a edades tempranas sufrirá glaucoma. No se conoce la etiología del glaucoma afáquico, aunque parece deberse a una deformidad coexistente de la cámara anterior. Los niños tratados de cataratas deben ser vigilados estrechamente por el riesgo de esta complicación que puede amenazar la visión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico del glaucoma infantil se basa en la identificación de sus signos y síntomas. Una vez establecido este debe iniciarse el tratamiento sin demora. A diferencia del glaucoma del adulto, en el que la medicación suele ser la primera opción terapéutica, en el glaucoma infantil el tratamiento es

fundamentalmente quirúrgico. Los procedimientos empleados intentan normalizar el ángulo de la cámara anterior (goniotomía y trabeculotomía), crear un sitio de salida del humor acuoso (trabeculectomía y dispositivos de drenaje) o reducir la producción de humor acuoso (ciclocrioterapia y ciclofotocoagulación). Muchos niños a menudo requieren varias operaciones para reducir y mantener su PIO a niveles adecuados, y en ocasiones es necesario un tratamiento médico posterior a largo plazo. Los pacientes con múltiples anomalías oculares o glaucoma afáquico suelen requerir más operaciones para alcanzar y mantener un control adecuado de la PIO. Aunque la visión puede deteriorarse por lesión glaucomatosa del nervio óptico o cicatrización corneal, la causa más frecuente de pérdida visual en estos niños es la ambliopía.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **651**

Anomalías orbitarias

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

HIPERTELORISMO E HIPOTELORISMO

El hipertelorismo es la separación excesiva de los ojos o el aumento de la distancia interorbitaria. Esta característica puede ocurrir como una variante morfogenética, una deformidad primaria o un fenómeno secundario asociado con otras anomalías congénitas, como en el caso del meningocele o del encefalocele frontal y de las hendiduras faciales. A menudo se acompaña de estrabismo, por lo general exotropia, y a veces de atrofia óptica.

El hipotelorismo describe la distancia interorbitaria estrecha, que puede ocurrir como una variante morfogenética aislada o asociarse con otras anomalías, como epicanto u holoprosencefalia, o ser secundaria a distrofias craneales, como la escafocefalia.

EXOFTALMOS Y ENOFTALMOS

La protrusión del ojo se denomina *exoftalmos* o proptosis y es un indicador habitual de afectación orbitaria. Puede deberse a órbitas poco profundas, como en muchas malformaciones craneofaciales, o a aumento del tejido intraorbitario por trastornos neoplásicos, vasculares e inflamatorios. Produce complicaciones oculares como queratopatía por exposición, trastornos oculomotores y atrofia óptica con pérdida de visión.

El desplazamiento posterior o hundimiento del ojo en la órbita se llama *enoftalmos*. Se observa en fracturas orbitarias o en atrofias del tejido orbitario.

INFLAMACIÓN ORBITARIA

Las inflamaciones de la órbita pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas. La **enfermedad inflamatoria inflamación orbitaria idiopática (denominada anteriormente seudotumor orbitario)** representa una amplia variedad de entidades clínicas. Los síntomas en el momento de la presentación incluyen dolor, tumefacción palpebral, proptosis, enrojecimiento ocular y fiebre. La inflamación puede afectar a un músculo extraocular aislado (miositis) o a toda la órbita. El síndrome del vértice de la órbita es una enfermedad grave que puede afectar también al seno cavernoso y comprimir o desplazar al nervio óptico. Es frecuente confundir la inflamación orbitaria con una celulitis orbitaria, aunque se distinguen por la ausencia de sinusitis asociada, por el aspecto en la TC y por la falta de mejoría con antibióticos sistémicos. La enfermedad inflamatoria orbitaria con frecuencia es idiopática, pero puede asociarse a lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, sarcoidosis, orbitopatía tiroidea asociada, trastornos linfoproliferativos, poliangeítis con granulomatosis y linfoma. El **tratamiento** consiste en corticoides sistémicos a dosis altas. A menudo los síntomas mejoran espectacularmente poco después de iniciar el tratamiento. La afectación bilateral, la uveítis asociada, la tumefacción papilar o la recurrencia de la inflamación no son raras en la población pediátrica. Puede requerirse inmunosupresores o radiaciones ionizantes en los casos resistentes o recurrentes.

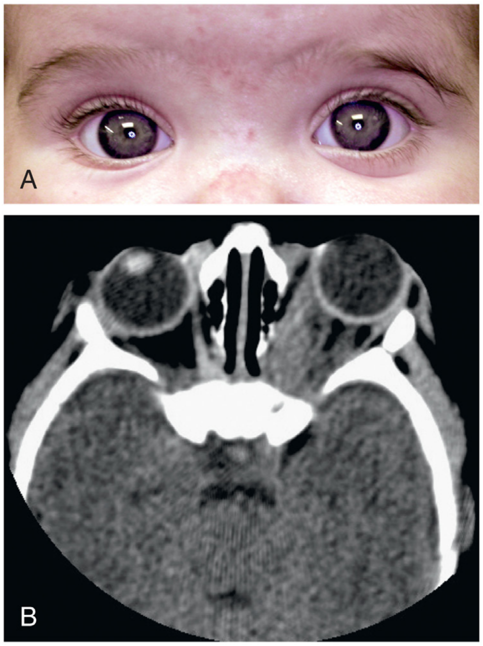

Fig. 651.1 Hemangioma orbitario. **A,** Obsérvese la proptosis. **B,** TC. *(Por cortesía de la Dra. Amy Nopper y el Dr. Brandon Newell.)*

La **oftalmopatía tiroidea** (v. también cap. 579) parece deberse a un mecanismo inmunitario que produce inflamación y depósito de mucopolisacáridos y colágeno en los músculos extraoculares y la grasa orbitaria. La afectación de los músculos extraoculares puede causar estrabismo restrictivo. La retracción palpebral y el exoftalmos en ocasiones dan lugar a exposición corneal, con infección o perforación. La afectación de la órbita posterior puede comprimir el nervio óptico. El tratamiento de la oftalmopatía tiroidea puede consistir en el uso de corticoides sistémicos, radioterapia orbitaria, cirugía palpebral, cirugía de estrabismo o descompresión orbitaria para eliminar los síntomas y proteger la visión. El grado de afectación orbitaria a menudo es independiente del estado de la enfermedad sistémica.

Otros trastornos sistémicos que causan inflamaciones orbitarias son el linfoma (v. cap. 523), la sarcoidosis (v. cap. 190), la amiloidosis (v. cap. 189), la poliarteritis nodosa (v. cap. 192.3), el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis (v. cap. 184), la granulomatosis con poliangeítis (v. cap. 192) y el xantogranuloma infantil (v. cap. 534).

TUMORES DE LA ÓRBITA

Son varios los tumores que pueden ocurrir dentro de la órbita o sus alrededores durante la infancia. Entre los benignos los más comunes son las lesiones vasculares (sobre todo hemangiomas) (fig. 651.1) y los dermoides. Entre las neoplasias malignas las más frecuentes son el rabdomiosarcoma, el linfosarcoma y el neuroblastoma metastásico. Los gliomas del nervio óptico (v. cap. 649) se dan con más frecuencia en pacientes con neurofibromatosis y pueden presentarse con mala visión o proptosis. El retinoblastoma (v. cap. 529) puede extenderse a la órbita si se detecta tarde o no se trata. Los teratomas son tumores raros que suelen crecer rápidamente tras el nacimiento y se asocian a proptosis explosivas.

Los efectos de los tumores orbitarios varían según su localización y su patrón de crecimiento. Los signos principales son proptosis, resistencia a la retropulsión del globo y deterioro de los movimientos oculares. Puede detectarse una masa palpable. Otros signos importantes son ptosis, congestión papilar, atrofia óptica y pérdida de visión. Los soplos y las pulsaciones visibles del globo constituyen indicios importantes de lesiones vasculares.

El estudio de los tumores orbitarios se basa en la ecografía, la RM y la TC. En los niños con masas orbitarias también debe descartarse el seudotumor. En casos especiales puede requerirse una biopsia incisional o escisional de la lesión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 652

Infecciones de la órbita

Scott E. Olitsky, Justin D. Marsh y Mary Anne Jackson

Las infecciones orbitarias son frecuentes en la infancia. Es importante poder distinguir las diferentes formas de infección que ocurren en la órbita para conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces que eviten la pérdida de visión o la extensión de la infección a las estructuras intracraneales vecinas (tabla 652.1).

DACRIOADENITIS

La dacrioadenitis consiste en la inflamación de la glándula lagrimal; ocurre más comúnmente en la población pediátrica y en algunos adultos jóvenes y está relacionada con una variedad de patógenos infecciosos. En el tercio lateral del párpado superior suele existir dolor, enrojecimiento, tumefacción, junto a un cuadro de epífora y secreción sobre la glándula lagrimal. Puede observarse una linfadenopatía preauricular concurrente (fig. 652.1). Puede aparecer en la parotiditis (en cuyo caso suele ser aguda y bilateral y se resuelve en pocos días o semanas), la gripe, la mononucleosis infecciosa o en el herpes zóster. *Staphylococcus aureus* puede producir una dacrioadenitis purulenta. Otras causas bacterianas son los estreptococos y *Neisseria gonorrhoeae.* La dacrioadenitis crónica se asocia a ciertas enfermedades sistémicas, sobre todo sarcoidosis, tuberculosis y sífilis. Algunas enfermedades generales pueden causar hipertrofia de las glándulas lagrimales y salivales (síndrome de Mikulicz).

Tabla 652.1 Manifestaciones de la celulitis orbitaria asociada con sinusitis etmoidal

MANIFESTACIONES	DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS EN LA TC
Edema inflamatorio	Edema y eritema palpebrales; el ojo puede estar cerrado por el edema Fiebre Movimientos extraoculares indoloros, sin limitaciones Agudeza visual normal Edema orbitario sin formación de absceso
Celulitis orbitaria	Inflamación de los contenidos orbitarios sin formación de absceso diferenciado Fiebre, malestar general
Absceso subperióstico	Exudados purulentos por debajo del periostio de la lámina papirácea en la pared orbitaria medial Dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Fiebre, malestar general Desplazamiento del globo ocular hacia abajo/lateralmente
Absceso orbitario/ síndrome del vértice orbitario	Acumulación purulenta dentro de la órbita Proptosis, quemosis Oftalmoplejía, dolor con el movimiento de los músculos extraoculares Pérdida de visión Fiebre, malestar general
Tromboflebitis séptica del seno cavernoso	Hallazgos oculares bilaterales (contralaterales); ptosis, proptosis, tumefacción, oftalmoplejía Cefaleas intensas Meningismo, fiebre, malestar importante Pérdida de visión

DACRIOCISTITIS

La dacriocistitis es una infección del saco lagrimal. Para que aparezca suele ser necesario que exista una obstrucción nasolagrimal. Se han descrito formas agudas, subagudas y crónicas. La mayoría de los pacientes con dacriocistitis se presentan con enrojecimiento y edema sobre la zona del saco lagrimal (fig. 652.2). Se trata con paños calientes y antibióticos sistémicos. Esto servirá para controlar la infección, pero suele ser necesario un tratamiento definitivo de la obstrucción para reducir el riesgo de recidiva.

La dacriocistitis puede aparecer en recién nacidos como complicación de un dacriocistocele congénito (v. cap. 643). En caso de existir se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y presión digital para descomprimirlo. La obstrucción del sistema nasolagrimal puede solucionarse una vez que desaparece la infección. Si no se produce la resolución espontánea se debe considerar el sondaje en un período corto de tiempo. El dacriocistocele puede acompañarse de un quiste intranasal. En este caso puede ser necesario realizar una marsupialización del quiste en el momento del sondaje.

CELULITIS PRESEPTAL

La inflamación de los párpados y los tejidos periorbitarios sin signos de auténtica afectación orbitaria (como proptosis o limitación de los movimientos oculares) suele denominarse *celulitis periorbitaria* o *preseptal* y es una forma de celulitis facial. Es una entidad frecuente en niños pequeños, generalmente menores de 5 años, y puede deberse a siembra directa en el contexto de una bacteriemia (por lo general en menores de 3 años), sinusitis,

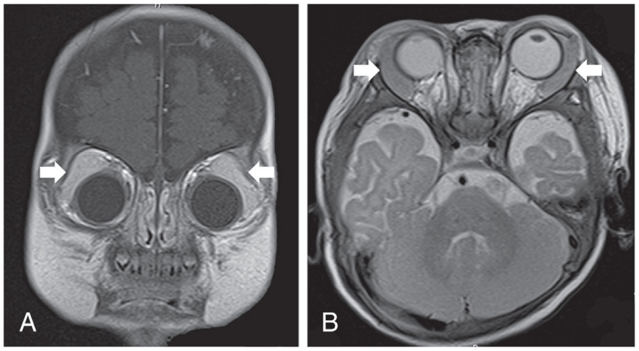

Fig. 652.1 Resonancia magnética de ambas glándulas lagrimales. **A,** Imagen coronal potenciada en T1. **B,** Imagen axial potenciada en T2. Ambas glándulas lagrimales están marcadamente agrandadas *(flechas). (De Hoshino A, Fujii T, Hibino S, Abe Y: Acute infantile dacryoadenitis.* J Pediatr *164:425, 2014. Fig. 2.)*

Fig. 652.2 Dacriocistitis en un niño previamente tratado por obstrucción del conducto nasolagrimal.

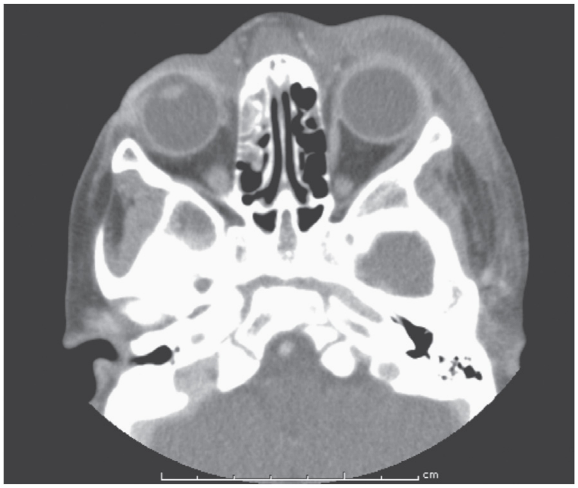

Fig. 652.3 TC de un paciente con celulitis preseptal.

traumatismos, u otras heridas infectadas en la región periorbitaria o abscesos palpebrales o de la región periorbitaria (p. ej., piodermia, orzuelos, conjuntivitis, dacriocistitis, picaduras de insectos). Las picaduras de la araña reclusa parda a menudo se asocian con una tumefacción local considerable, y en las primeras 24 horas, la picadura en sí puede no ser obvia para el padre o el examinador.

Los pacientes pueden presentar edema palpebral; a veces es tan intenso que resulta difícil explorar el globo ocular. Antes de la introducción de la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib) la bacteriemia por este germen era la causa más frecuente de celulitis preseptal (facial) pediátrica. En la actualidad, los agentes etiológicos más comunes son los estreptococos del grupo A, los neumococos y *S. aureus* (en especial si está relacionado con una herida o picadura infectada). Ocasionalmente, los niños pequeños con infección de los tejidos periorbitarios por el virus del herpes simple presentarán primero tumefacción y enrojecimiento, seguidos de la aparición de pequeñas úlceras diferenciadas.

La exploración clínica mostrará **ausencia de** proptosis, movilidad ocular normal y función pupilar conservada. En la TC se observará edema palpebral por delante del tabique orbitario (fig. 652.3); sin embargo, en los pacientes sin signos de un proceso orbitario no es necesario obtener pruebas de imagen. Es esencial la antibioterapia y el seguimiento clínico cuidadoso y la evaluación para identificar signos de progresión local. En niños con aspecto sano y picaduras de insectos o heridas traumáticas infectadas asociadas con celulitis periorbitaria, se pueden administrar antibióticos por vía oral dirigidos frente a *S. aureus* y SGA. En los niños pequeños en los que se sospeche un proceso hematógeno, o en cualquier niño enfermo con aspecto tóxico, se deben obtener hemocultivos y se requiere hospitalización y antibioticoterapia por vía intravenosa. La mayoría recomienda ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más cefotaxima (o ceftriaxona) para pacientes hospitalizados.

La **fascitis necrotizante periorbitaria** es un tipo de infección bacteriana periorbitaria grave y de rápida propagación, que afecta tanto a los planos fasciales superficiales como a los profundos. La enfermedad puede no asociarse a factores desencadenantes o puede seguir a un traumatismo en la piel periorbitaria. Los síntomas iniciales se asemejan a la celulitis periorbitaria/facial pero progresan rápidamente a necrosis tisular, formación de ampollas y toxicidad sistémica significativa. Los estreptococos y *S. aureus* son los patógenos más comunes. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro, desbridamiento quirúrgico y, cuando esté disponible, terapia con oxígeno hiperbárico.

CELULITIS ORBITARIA

La *celulitis orbitaria* consiste en la inflamación de los tejidos de la órbita, caracterizada por la tríada de proptosis, limitación de los movimientos oculares y agudeza visual potencialmente disminuida (v. tabla 652.1). Puede cursar con edema conjuntival (quemosis) e inflamación y tumefacción palpebral. La edad promedio es de 6,8 años, con un rango entre 1 semana y 16 años, y es más frecuente en niños, con una proporción de 2:1. Se observa un mayor riesgo en el invierno, ya que la sinusitis complicada a menudo sigue a una infección viral respiratoria (p. ej., la gripe). Los pacientes suelen encontrarse mal, presentan fiebre y un aspecto tóxico, y en ocasiones, aunque no siempre, se puede apreciar leucocitosis (v. también cap. 221). Los profesionales deben sospechar la extensión intracraneal en aquellos pacientes con cefalea, vómitos y siempre que se encuentren signos neurológicos focales.

La celulitis orbitaria puede verse después de la infección directa de la órbita por heridas, la siembra hematógena de gérmenes por bacteriemia o, *más a menudo,* por propagación directa o venosa de infecciones de estructuras contiguas como los párpados, la conjuntiva, el globo ocular, la glándula lagrimal, el saco nasolagrimal o, *sobre todo,* los senos paranasales (etmoidales). En el **diagnóstico diferencial** deben considerarse la inflamación orbitaria idiopática, la miositis, la sarcoidosis, la vasculitis granulomatosa, la leucemia, el linfoma, los trastornos histiocíticos, el rabdomiosarcoma, la rotura de quistes dermoides, los traumatismos y los cuerpos extraños orbitarios. En ocasiones un tumor primario o metastásico de la órbita produce un cuadro clínico de celulitis orbitaria.

Aunque la causa más común de este trastorno en la infancia es la extensión directa o la diseminación venosa a partir de senos paranasales infectados, por lo general no existen antecedentes de episodios de sinusitis que precisen antibioticoterapia. La extensión de la infección desde los senos hacia la órbita es más frecuente en los niños debido a que la pared de los senos y los tabiques óseos son más finos, los huesos son más porosos, las líneas suturales se encuentran abiertas y los agujeros vasculares son más grandes. La extensión de la infección también se ve facilitada por las comunicaciones venosas y linfáticas entre los senos y las estructuras adyacentes, lo que permite el flujo en cualquier dirección, facilitando la tromboflebitis retrógrada. Entre los organismos patogénicos más frecuentes se encuentran estreptococos del grupo A, cepas de estreptococos (especialmente *Streptococcus anginosus,* también conocido como *Streptococcus milleri*) y anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Prevotella*). Puede aislarse *S. aureus,* incluidas cepas resistentes a meticilina, más a menudo en pacientes mayores. En ocasiones puede identificarse estreptococos del grupo C en las infecciones orbitarias. En los casos bacteriémicos pueden aislarse *Streptococcus pneumoniae,* estreptococos del grupo A, y, menos frecuentemente, especies de *Haemophilus*.

El riesgo de complicaciones es elevado. La pérdida visual puede ser secundaria a la oclusión de arterias retinianas o neuritis óptica causadas por la elevación de la presión orbitaria. Estas complicaciones son más frecuentes en caso de existir un absceso orbitario. Si la infección se extiende desde la órbita hasta la cavidad craneal puede producir trombosis del seno cavernoso, meningitis o empiema epidural o subdural y abscesos cerebrales. Otras posibles complicaciones son la atrofia óptica, la queratitis por exposición y la isquemia retiniana o coroidea. Por lo tanto, en el cuidado de los pacientes con infección orbitaria debe participar un equipo multidisciplinario compuesto por un especialista en enfermedades infecciosas, un oftalmólogo, un otorrinolaringólogo y, cuando esté indicado, un neurocirujano pediátrico.

La celulitis orbitaria debe diagnosticarse con rapidez y tratarse de forma intensiva. Suele ser necesario hospitalizar al niño y administrarle antibióticos sistémicos. Debe realizarse TC de la órbita y los senos paranasales con contraste intravenoso en todos los pacientes. Para evaluar la extensión intracraneal se deben realizar pruebas de imagen cerebrales adicionales. La punción lumbar se debe considerar únicamente en los pacientes que presenten meningitis, siempre que no existan signos de elevación de la presión intracraneal o signos neurológicos focales en la exploración. Los antibióticos parenterales se deben iniciar inmediatamente. La antibioticoterapia debe comenzarse con ampicilina intravenosa con sulbactam o clindamicina intravenosa más ceftriaxona, cefepima (o cefotaxima cuando se disponga de ella); en los casos en los que se sospeche extensión intracraneal, se debe administrar vancomicina más cefotaxima (o ceftriaxona) más metronidazol.

Si no hay mejoría o progresan los signos, se debe considerar el drenaje del seno. La presencia de un absceso subperióstico u orbitario (figs. 652.4 y 652.5) requiere el drenaje urgente de la órbita. La presentación y la evolución clínica en cada paciente determinarán la necesidad y el momento de realizar el drenaje del absceso.

Los niños menores de 9 años que presenten un **absceso subperióstico** medial pueden ser controlados de forma inicial con antibióticos intravenosos, que suelen ser suficientes para resolver el absceso. Hay que revisarlos con frecuencia (cada 6 horas hasta que se observe mejoría) para descartar signos de empeoramiento visual o alteraciones pupilares. En la mayoría de los casos, la fiebre desaparece a las 48 horas, y la exploración mejora a las 72 horas. Si existen alteraciones pupilares, pérdida visual o no se observa

mejoría es necesario drenar el absceso subperióstico. Muchos profesionales recomiendan el drenaje rutinario de los abscesos subperiósticos en niños mayores de 9 años. Las intervenciones quirúrgicas deben coordinarse con el otorrinolaringólogo para realizar el drenaje del seno al mismo tiempo que se drena el absceso subperióstico y se deben obtener cultivos del seno y del absceso.

Si existe un **absceso orbitario,** se debe realizar un drenaje de la órbita y los cultivos deben obtenerse de manera similar a partir de los senos y el absceso orbitario. Se deben realizar intervenciones coordinadas entre el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo para que se pueda realizar el drenaje sinusal bajo la misma anestesia. De manera similar, si se requiere una intervención neuroquirúrgica, se debe coordinar con el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo; siendo necesaria la obtención de cultivos. El empleo de corticoides, lavados sinusales o de anticoagulantes en la trombosis del seno cavernoso y/o de la vena oftálmica superior es un tema controvertido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

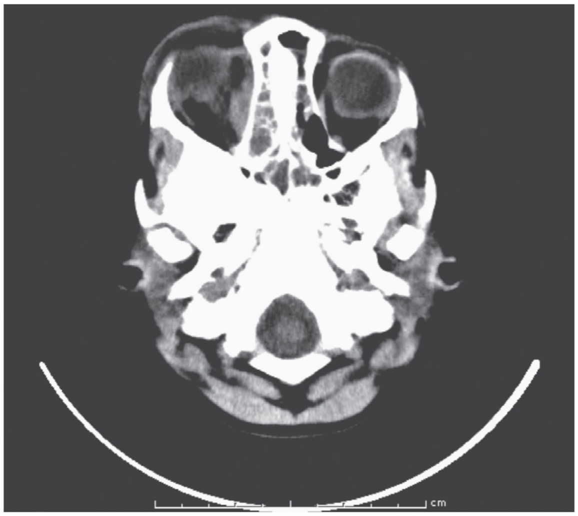

Fig. 652.4 TC que muestra un absceso subperióstico en la pared medial de la órbita.

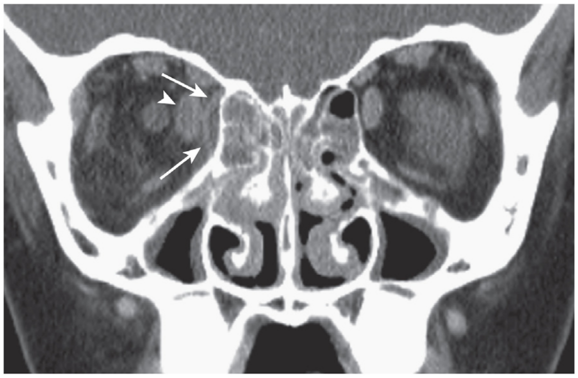

Fig. 652.5 **Absceso subperióstico en una niña de 9 años.** La proyección coronal de la tomografía computarizada con contraste muestra una pequeña acumulación de líquido con baja atenuación y refuerzo capsular, compatible con un absceso *(flechas)* en la cara medial de la órbita, con un efecto de masa sobre el músculo recto medial *(cabeza de flecha)*, que se encuentra engrosado. Se observa una enfermedad de ambos senos etmoidales con infiltración de la grasa retroorbitaria derecha. *(De Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Vol 1, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders. Fig. 8.17, p. 80.)*

Capítulo 653
Traumatismos oculares

Scott E. Olitsky y Justin D. Marsh

Aproximadamente el 30% de las cegueras infantiles se debe a traumatismos. Los niños y adolescentes sufren un número desproporcionado de traumatismos oculares. Los varones de 11-15 años son los más vulnerables y sus lesiones superan a las de las chicas en una proporción de 4 a 1. La mayoría de las lesiones se relacionan con deportes, piedras, palos, petardos, balas de pintura, balines de aire comprimido y otros proyectiles. Los proyectiles de alta velocidad y los petardos causan lesiones oculares y orbitarias especialmente devastadoras. Buena parte de los traumatismos son evitables (v. cap. 13). Puede verse afectada cualquier parte de la órbita o el globo ocular (fig. 653.1).

EQUIMOSIS Y EDEMA DE LOS PÁRPADOS

La equimosis y el edema palpebral son signos frecuentes tras una contusión (fig. 653.2). Estos cuadros son autolimitados, se reabsorben de forma espontánea y pueden tratarse con analgésicos y compresas de hielo. Ante

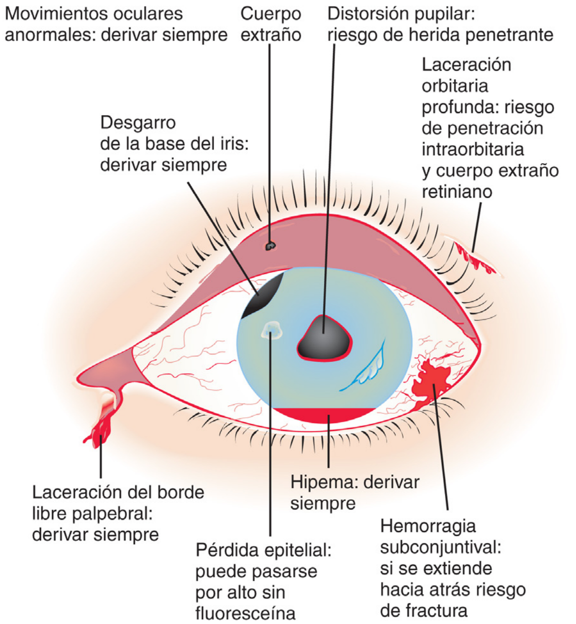

Fig. 653.1 Traumatismos oculares. *(De Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Injury to the eye,* BMJ *2004;328:36–38.)*

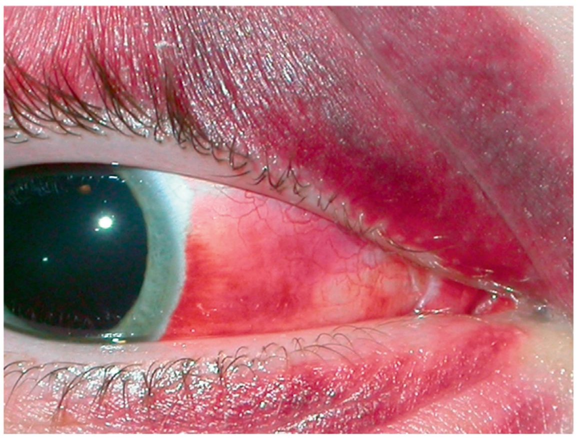

Fig. 653.2 Equimosis palpebral y hemorragia subconjuntival.

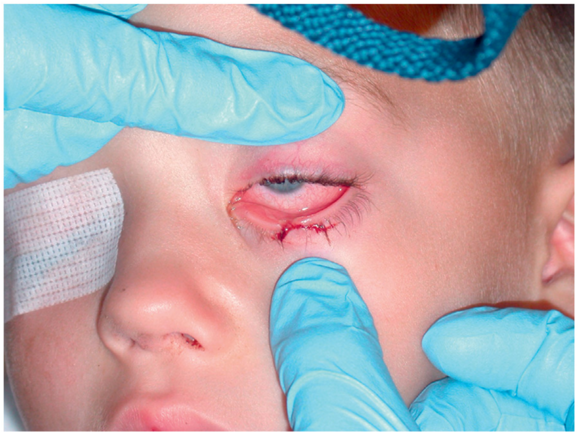

Fig. 653.3 Laceración del borde libre palpebral.

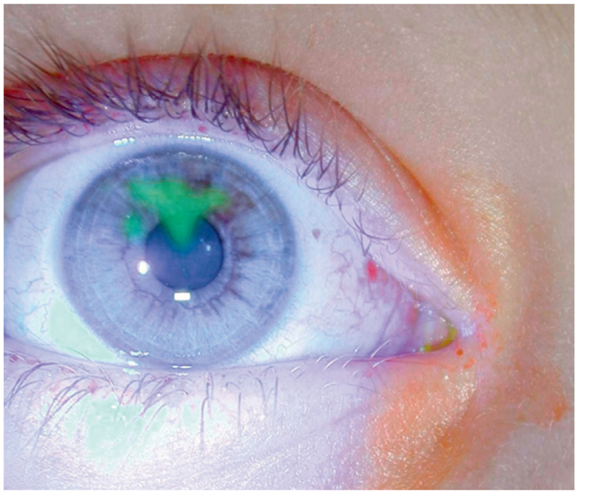

Fig. 653.4 Erosión corneal visible mediante tinción fluoresceínica.

una equimosis periorbitaria se debe explorar cuidadosamente el ojo y las estructuras adyacentes para descartar lesiones más graves, como fracturas de huesos orbitarios, hemorragia intraocular o rotura del globo.

LACERACIONES PALPEBRALES

Las laceraciones palpebrales pueden ser simples o complejas. Entre los hallazgos importantes durante la exploración de una laceración palpebral se encuentran la profundidad de la laceración, su localización y la presencia de afectación del canalículo (conductos lagrimales). La mayor parte de las laceraciones palpebrales pueden ser suturadas por el profesional de atención primaria, pero deben ser evaluadas por un oftalmólogo si son profundas, afectan al borde palpebral o al canalículo. El músculo elevador es responsable de la elevación del párpado superior y se dispone profundo a la piel y al músculo orbicular de los párpados. Si existe afectación del músculo elevador y no se reconoce durante la reparación inicial puede producirse una ptosis palpebral. Por tanto, la presencia de grasa orbitaria en la laceración indica que existe compromiso de la piel, el músculo orbicular de los párpados y el músculo elevador, por lo que la reparación del tabique orbitario debe ser meticulosa para evitar la ptosis. La afectación del borde libre palpebral (fig. 653.3) también requiere una reparación cuidadosa para evitar cuadros de malposición palpebral o formación de muescas. Estas complicaciones pueden dar lugar en el futuro a problemas de la superficie ocular que resulten en cicatrización corneal y pérdida de visión. Las laceraciones que afectan al canalículo requieren intubación del sistema nasolagrimal además de la reparación de la laceración palpebral para evitar cuadros de epífora en el futuro. Una reparación primaria correcta de la laceración palpebral a menudo consigue un resultado mejor que el de una reparación secundaria más tardía. Al igual que en el resto de lesiones palpebrales se debe realizar una exploración detallada del ojo y de los tejidos adyacentes.

EROSIONES CORNEALES SUPERFICIALES

Cuando el epitelio corneal se araña, se ulcera o se arranca queda expuesta la capa basal del epitelio y los nervios corneales superficiales. Esto origina dolor, lagrimeo, fotofobia y disminución de visión. Las erosiones corneales se detectan examinando la córnea con una luz azul tras instilar colorante de fluoresceína (fig. 653.4). Lo ideal es hacerlo con una lámpara de hendidura, aunque en niños pequeños puede recurrirse a un oftalmoscopio directo con filtro azul o a una lámpara de Wood portátil.

El **tratamiento** de la erosión corneal debe favorecer la curación y aliviar el dolor. Las erosiones se tratan mediante aplicaciones frecuentes de pomada antibiótica tópica hasta que cicatrice por completo el epitelio. El uso de parches semicompresivos no acelera la curación ni disminuye el dolor. Además, un parche mal colocado puede incluso raspar la córnea. Los ciclopléjicos tópicos (clorhidrato de ciclopentolato al 1%) alivian el dolor por espasmo ciliar en pacientes con erosiones grandes. No deben recetarse anestésicos tópicos porque retrasan la curación epitelial e inhiben el reflejo natural de parpadeo.

CUERPOS EXTRAÑOS EN LA SUPERFICIE OCULAR

Esta situación suele producir malestar agudo, lagrimeo e inflamación. La mayoría de los cuerpos extraños se detectan mediante un examen con buena iluminación a gran aumento (fig. 653.5); puede servir un

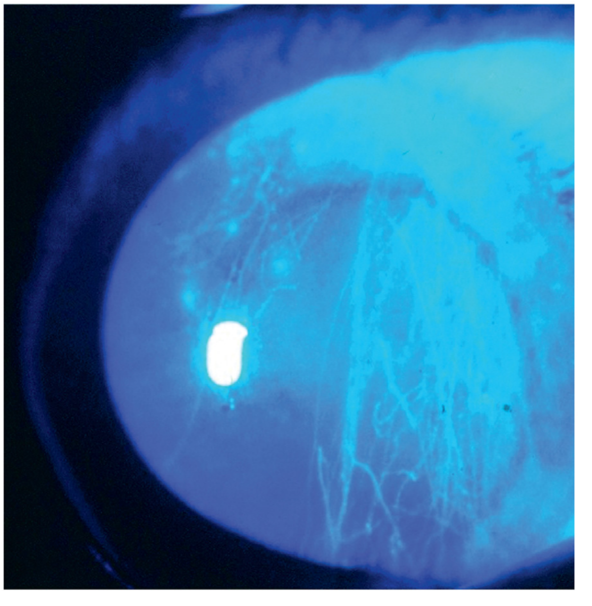

Fig. 653.5 Erosiones corneales lineales de orientación vertical causadas por un cuerpo extraño bajo el párpado superior.

oftalmoscopio directo enfocado con una lente muy positiva (+10 o +12). En muchos casos es necesaria una exploración con lámpara de hendidura, sobre todo si la partícula está profunda o es metálica. Algunos cuerpos extraños conjuntivales tienden a quedarse bajo el párpado superior y producen la sensación de cuerpo extraño corneal al mover el párpado; también pueden producir erosiones corneales orientadas de forma vertical (fig. 653.6). Este tipo de erosiones debe hacer sospechar la presencia de un cuerpo extraño y a veces resulta necesario evertir el párpado (v. cap. 637). Si se sospecha un cuerpo extraño y no se consigue encontrarlo debe revisarse al paciente. Si la historia sugiere una lesión por una partícula a gran velocidad está indicado realizar una radiografía para descartar un cuerpo extraño intraocular.

Para extraer el cuerpo extraño conviene instilar una gota de anestésico tópico. Muchos cuerpos extraños se eliminan irrigando o pasando con suavidad un bastoncillo de algodón humedecido. Los cuerpos extraños enclavados o los localizados en el centro de la córnea deben ser tratados por el oftalmólogo. Tras extraer un cuerpo extraño puede quedar un defecto epitelial, que se trata igual que las erosiones corneales. Los cuerpos extraños metálicos pueden dar lugar a la formación de óxido en la córnea, por lo que se recomienda que sean revisados por un oftalmólogo

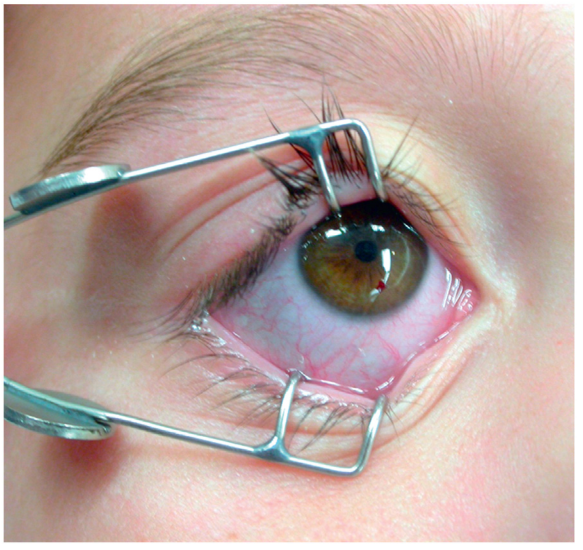

Fig. 653.6 Cuerpo extraño corneal superficial.

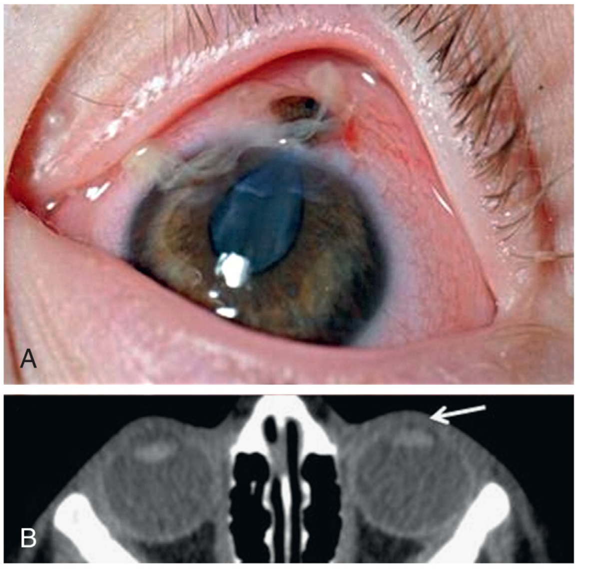

Fig. 653.7 **A,** Fotografía externa de una lesión perforante con distorsión pupilar en pico debida al prolapso del iris a través de la esclerótica, cámara anterior estrecha y catarata traumática. **B,** En la TC se observa una cámara anterior del ojo izquierdo estrecha en comparación con la del ojo derecho *(flecha)*, pero sin indicios de cuerpo extraño intraocular. *(De Hwang RY, Schoenberer SD: Imaging a peaked pupil in a traumatic open globe injury.* J Pediatr *2013;163:1517. Figs. A y B, p. 1517.)*

1 o 2 días después de la extracción, ya que si se ha producido un anillo de óxido debe ser tratado.

HIPEMA

El hipema consiste en la presencia de sangre en la cámara anterior del ojo. Se produce por traumatismos contusos o penetrantes y puede afectar a la visión. El hipema se ve como un nivel líquido de color rojo claro u oscuro entre la córnea y el iris, o como una turbidez difusa del humor acuoso. Los niños con hipema presentan pérdida aguda de visión con o sin dolor. El tratamiento consiste en instaurar las medidas necesarias para minimizar las secuelas que pueden afectar la visión, como el resangrado, el glaucoma y la tinción hemática corneal. Es necesario guardar reposo en cama con el cabecero elevado 30 grados. Se debe colocar un escudo ocular (sin oclusión) en el ojo afectado y se debe instilar un colirio ciclopléjico para inmovilizar el iris. Además, se deben administrar corticoides tópicos o sistémicos para minimizar la inflamación intraocular. Si el paciente presenta náuseas se debe considerar el uso de antieméticos. Se debe evitar el uso de aspirina o cualquier antiinflamatorio no esteroideo. Para asegurar el cumplimiento del tratamiento, en raras ocasiones puede ser necesario hospitalizar y sedar a algunos niños. Si la presión intraocular se encuentra elevada se deben emplear medicaciones hipotensoras tópicas y sistémicas. Si el tratamiento médico no consigue el control tensional puede ser necesario evacuar de manera quirúrgica el coágulo para minimizar el riesgo de pérdida de visión permanente. Los pacientes con anemia o rasgo falciforme tienen más riesgo de pérdida aguda de visión secundaria a la elevación de la presión intraocular o al infarto del nervio óptico y pueden precisar tratamientos más enérgicos. Las personas con antecedentes de hipema traumático tienen mayor incidencia de glaucoma a edades más avanzadas, por lo que deben someterse a revisiones periódicas de por vida.

PERFORACIÓN OCULAR

Los traumatismos contusos, perforantes o penetrantes de la córnea o la esclerótica son los traumatismos oculares que poseen mayor potencial de producir pérdida de visión (fig. 653.7). Una perforación ocular es una urgencia oftalmológica verdadera que precisa una exploración precoz y detallada, así como la reparación inmediata para minimizar la pérdida de visión. La pérdida de visión permanente puede deberse a cicatrización corneal, pérdida de los contenidos intraoculares o infección. En la evaluación se debe obtener una historia clínica detallada que incluya el momento y el mecanismo de la lesión, así como una prueba de agudeza visual y una exploración del ojo. Una herida corneal de espesor completo a menudo se acompaña de prolapso del iris a través de la herida. En caso de que lo anterior no sea evidente de modo inmediato, una pupila irregular o en pico puede indicar la presencia de una laceración de espesor completo. La afectación escleral puede ser más difícil de identificar debido a las estructuras suprayacentes. La parte más delgada de la esclerótica se localiza en la unión corneoescleral (el limbo) e inmediatamente por detrás de la inserción de los músculos rectos. Cuando la perforación ocular se debe a un traumatismo contuso estas son las áreas afectadas con mayor frecuencia. La perforación ocular se produce cuando la fuerza traumática compresiva es lo suficientemente alta como para provocar la ruptura del globo. Aunque el término *perforación ocular* se usa con frecuencia para describir cualquier ojo abierto, el término debe reservarse para esta forma específica de traumatismo. La fuerza necesaria para perforar el globo a menudo es lo suficientemente grave como para provocar otras lesiones permanentes en el ojo con un pronóstico resultante desfavorable, incluso aunque la perforación puede repararse. Por lo tanto, el término específico denota un peor pronóstico que en muchos otros tipos de traumatismos con ojo abierto.

La conjuntiva puede no encontrarse afectada, pero puede existir una hemorragia subconjuntival que oculte la visualización. En estos casos se deben buscar signos como el aplanamiento de la cámara anterior, la hipotensión ocular o la presencia de pigmento en la zona afectada. Si se diagnostica una perforación ocular se debe interrumpir la exploración, colocar inmediatamente un escudo ocular y remitir al paciente a un oftalmólogo para minimizar las lesiones oculares.

TRAUMATISMO DEL NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico puede verse lesionado por traumatismos tanto contusos como penetrantes. La lesión puede aparecer en cualquier punto entre el globo ocular y el quiasma. La lesión traumática del nervio óptico, con independencia de su etiología o su localización, produce pérdida de visión y defecto pupilar. El traumatismo directo de la porción intraorbitaria del nervio óptico puede causar transección, transección parcial o hemorragia en la vaina del nervio óptico. Las fracturas que afectan a la base del cráneo pueden producir lesiones en las porciones intracraneales del nervio óptico. Las decisiones terapéuticas son difíciles debido a que no existen recomendaciones aceptadas universalmente y el pronóstico visual es malo. El tratamiento médico consiste en la observación y el uso de corticoides a dosis elevadas, aunque no se ha demostrado que los corticoides mejoren los resultados visuales y sí se ha demostrado que aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves. Las intervenciones quirúrgicas consisten en la descompresión de la vaina del nervio óptico en los casos que cursen con hemorragias en las vainas del nervio. Si la compresión del nervio óptico es secundaria a la hemorragia orbitaria se debe realizar una cantotomía y cantólisis lateral de modo precoz para aliviar la presión intraorbitaria. La descompresión del canal óptico puede realizarse si existe compresión del nervio óptico por parte de fragmentos óseos.

La descompresión del canal óptico es una técnica controvertida en ausencia de compresión ósea directa.

QUEMADURAS QUÍMICAS

Las quemaduras químicas de la córnea y los anejos oculares constituyen una de las lesiones oculares más urgentes, y son más comunes en bebés, niños en edad preescolar y varones. Las vainas de detergente de lavandería se han convertido en una fuente cada vez más común de lesiones oculares en niños pequeños durante la última década. Las quemaduras por álcalis suelen ser más destructivas que las producidas por ácidos, ya que reaccionan con la grasa para formar jabones, lo que daña las membranas celulares y favorece la penetración del álcali en el ojo. Los ácidos causan por lo general un daño tisular menos grave y más localizado. El epitelio corneal ofrece una protección moderada frente a los ácidos débiles; se producen lesiones leves siempre que el pH no sea inferior a 2,5. Los ácidos más potentes precipitan las proteínas tisulares, creando una barrera física que limita su penetración.

Las quemaduras leves por ácidos o álcalis se caracterizan por hiperemia y edema conjuntival, así como por leves erosiones del epitelio corneal. El estroma corneal puede estar levemente edematoso y en la cámara anterior se observa una reacción proteica y celular de leve a moderada. Con los ácidos fuertes la córnea y la conjuntiva se opacifican y blanquean con rapidez. En ocasiones el epitelio corneal se desprende dejando un estroma relativamente transparente, lo que puede disimular la gravedad de la quemadura. Las quemaduras graves por álcalis se caracterizan por opacificación corneal.

El **tratamiento urgente** de las causticaciones consiste en la irrigación copiosa inmediata con agua o suero salino. Debe realizarse un desbridamiento local con retirada de partículas extrañas mientras se mantiene la irrigación. Si se desconoce la naturaleza del agente químico puede usarse una tira medidora de pH para determinar si es básico o ácido. La irrigación debe continuarse al menos durante 30 minutos o hasta gastar 2 litros de líquido si la quemadura es leve y durante 2-4 horas o hasta 10 litros en casos graves. Al final de la irrigación el pH debe hallarse en un intervalo normal (7,3-7,7) y debe volver a medirse a la media hora para asegurarse de que no ha variado. El objetivo del tratamiento es minimizar las secuelas que pueden dar lugar a pérdida de visión, como la cicatrización conjuntival, la cicatrización/opacificación corneal, el glaucoma, la catarata y la ptisis.

FRACTURAS ORBITARIAS

La órbita es la estructura ósea que rodea al ojo. Ante un traumatismo se puede fracturar cualquiera de estos huesos. Las zonas fracturadas con menos frecuencia son las paredes lateral y superior, aunque la fractura orbitaria superior es la de mayores consecuencias, por la posibilidad de que se produzcan lesiones intracraneales. La pared orbitaria medial es muy propensa a sufrir fracturas debido a que la lámina papirácea es fina. El punto de fractura más frecuente en los traumatismos contusos quizá sea el suelo orbitario. Este tipo de fracturas a menudo se denominan fracturas por estallido *(blow out).* En ocasiones la fractura puede actuar como una trampilla que atrapa los contenidos orbitarios en el punto de fractura. En algunos casos, puede haber muy pocos signos externos de traumatismo, la llamada «fractura por estallido con ojo blanco».

El paciente a menudo refiere dolor y el antecedente de un traumatismo periorbitario reciente. La diplopía, el edema palpebral, la restricción de los movimientos oculares o la hipoestesia pueden estar o no presentes. Los síntomas oculares pueden asociarse a náuseas y a bradicardia en caso de atrapamiento del recto inferior en la fractura. Se debe realizar una exploración oftalmológica completa, que incluya la valoración de la agudeza visual, la exploración de las pupilas para comprobar el alineamiento ocular, la motilidad ocular, el segmento anterior y el fondo de ojo, así como el contexto en que se ha producido la fractura, ya que a menudo existen lesiones oculares acompañantes. El diagnóstico de fractura se sospecha en presencia de una mala alineación ocular, restricción de los movimientos o enoftalmos (ojo hundido). El diagnóstico se verifica mediante TC.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de compresas heladas a la órbita y en la elevación del cabecero de la cama durante las primeras 24-48 horas. En ocasiones se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro durante 14 días, debido a la exposición de los contenidos orbitarios a la cavidad sinusal. En las fracturas de la pared medial se debe indicar al paciente que no debe sonarse la nariz para evitar el enfisema orbitario y la posterior compresión del nervio óptico.

Se debe considerar la consulta neuroquirúrgica en las fracturas del techo orbitario. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de las fracturas orbitarias son la diplopía en posición primaria de la mirada o en la mirada inferior que dure 2 semanas, el enoftamos o la fractura de una superficie superior de la mitad del suelo orbitario. El atrapamiento de músculos extraoculares a menudo requiere tratamiento quirúrgico precoz debido a que los pacientes afectados presentan dolor, náuseas y vómitos importantes difíciles de controlar. Raramente un músculo extraocular atrapado puede activar el reflejo oculocardíaco, lo que requiere reparación urgente de la fractura.

Fig. 653.8 Hemorragias retinianas por malos tratos en un niño.

HERIDAS ORBITARIAS PENETRANTES

Estas lesiones deben ser exploradas minuciosamente para descartar lesiones del globo ocular, el nervio óptico, el contenido orbitario o el cerebro. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya cuerpos extraños retenidos. Con frecuencia se acompañan de hemorragia o infección orbitaria; estas lesiones se consideran urgencias oftalmológicas.

MALOS TRATOS INFANTILES

Véase el capítulo 16.

Los malos tratos infantiles son una causa importante de lesiones oculares y orbitarias. Las manifestaciones son muy variadas y pueden ayudar a detectar esta situación. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que no sean accidentales los traumatismos que cursan con equimosis o laceración palpebral, hemorragia ocular o periocular, catarata o luxación del cristalino, desprendimiento de retina o fractura de la órbita en niños. El neurotraumatismo infligido (síndrome del bebé zarandeado) se produce tras movimientos violentos, no accidentales, repetitivos y sin restricción de la cabeza y el cuello, con o sin contusión craneal, en niños normalmente menores de 3 años. El neurotraumatismo infantil infligido representa en torno al 10% de todos los casos de malos tratos infantiles y comporta una mortalidad de hasta el 25%. La detección de los malos tratos no solo es importante para tratar las lesiones diagnosticadas, sino también para prevenir futuros malos tratos o incluso la muerte del paciente. Las manifestaciones oculares son numerosas y pueden ser importantes para identificar este síndrome. La hemorragia retiniana es el hallazgo oftalmológico más frecuente y puede localizarse a cualquier nivel de la retina. El patrón de hemorragias ayuda a distinguir este trastorno de otras causas de hemorragias retinianas o lesiones fortuitas (fig. 653.8). Puede haber hemorragias retinianas sin lesiones intracraneales asociadas.

TRAUMATISMOS POR PETARDOS

Las lesiones causadas por petardos son de las más graves que se presentan en niños. Al menos un 20% de las consultas urgentes producidas por manipulación de petardos se debe a traumatismos oculares. En Estados Unidos la mayoría de estas lesiones tienen lugar cerca del Día de la Independencia y se producen a pesar de la supervisión por adultos.

TRAUMATISMOS OCULARES DEPORTIVOS Y SU PREVENCIÓN

Aunque las lesiones deportivas ocurren en todos los grupos de edad, los niños y adolescentes participan más a menudo que los adultos en deportes de alto riesgo. El mayor número de niños que los practican, su inmadurez atlética y la mayor probabilidad de que usen protecciones oculares poco

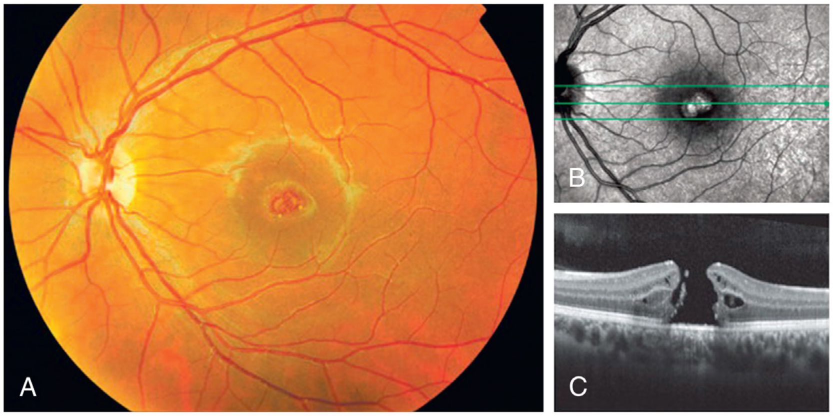

Fig. 653.9 **Lesiones producidas por láser en el ojo izquierdo. A,** Fotografía en color del fondo del ojo izquierdo en la que se aprecia un agujero macular. Obsérvense los cambios producidos en el epitelio pigmentario de la retina. **B,** Fotografía infrarroja del fondo de ojo izquierdo. **C,** Tomografía de coherencia óptica del ojo izquierdo en la que se muestra el agujero macular. *(De Petrou P, Patwary S, Banerjee PJ, et al.: Bilateral macular hole from a handheld laser pointer.* Lancet *2014;383:1780.)*

apropiadas dan cuenta de la desproporcionada incidencia de lesiones oculares deportivas en estos pacientes (v. cap. 713).

Los deportes con mayor riesgo de lesiones oculares son aquellos en los que no puede usarse protección ocular, como el boxeo, la lucha y las artes marciales. También son de alto riesgo los deportes con movimiento rápido de pelotas, bates, bastones, raquetas, discos o flechas (béisbol, hockey, lacrosse, deportes con raquetas o tiro con arco), o aquellos en los que existe contacto físico agresivo (fútbol americano y baloncesto). Si consideramos su alto riesgo y la frecuencia con que se practican, el mayor porcentaje de lesiones oculares tiene lugar en el baloncesto y el béisbol.

Existen protectores oculares específicos para casi todos los deportes. Para el baloncesto, los deportes de raqueta u otras actividades recreativas que no requieran un casco o una máscara se recomiendan gafas moldeadas de policarbonato que se sujetan a la cabeza con una banda elástica. Para el hockey, el fútbol americano, el lacrosse y el béisbol (bateadores) hay cascos especiales con protección facial y viseras. Los niños también deberían llevar gafas protectoras bajo el casco. En el béisbol deben usarse gafas protectoras y cascos para batear, recoger y correr a las bases, mientras que para el resto de las posiciones basta con el uso de gafas.

LESIONES RETINIANAS POR PUNTEROS LÁSER

Los punteros láser de mano, comercializados para encender cigarrillos o con otros fines, pueden provocar daños retinianos importantes si su potencia alcanza o supera los 150 mW. Si una persona mira directamente a la luz puede producirse una lesión foveal directa antes de que tenga tiempo de parpadear. Los principales síntomas son visión borrosa central (foveal) y reducción de la agudeza visual. Entre las posibles lesiones retinianas se encuentran la rotura retiniana, el edema subretiniano y los agujeros maculares (fig. 653.9), que normalmente requieren reparación quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

El oído

PARTE XXIX

Capítulo 654
Consideraciones generales y evaluación del oído

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades del oído y del hueso temporal suelen manifestarse con uno o varios de los siguientes ocho signos y síntomas clínicos.

La **otalgia** se suele asociar con inflamaciones del oído medio (alrededor del 50% de los casos) o externo, pero puede ser un dolor reflejo de trastornos de los dientes, de la articulación temporomandibular o de la faringe (tabla 654.1). En los lactantes, el que estos se tiren o se froten un oído, junto con dificultad para dormir e irritabilidad general, en especial cuando se asocia con fiebre, puede ser el único signo del dolor de oídos. Si solamente se tiran de los oídos, ello no es una indicación diagnóstica de enfermedad otológica.

La **otorrea purulenta** es un signo de otitis externa, otitis media (OM) con perforación de la membrana timpánica (MT), supuración del oído medio a través de un tubo transtimpánico permeable o, en pocas ocasiones, por un seno de una hendidura branquial. El exudado sanguinolento puede deberse a inflamación aguda o crónica (por lo general, con presencia de tejido de granulación y/o un tubo de drenaje), traumatismo, neoplasia, presencia de un cuerpo extraño o existencia de discrasias sanguíneas. Una secreción clara sugiere una perforación de la MT con derrame seroso en el oído medio o, menos frecuentemente, una fístula de líquido cefalorraquídeo a través de un defecto (congénito o traumático) en el conducto auditivo externo o en el oído medio.

La **pérdida de audición (hipoacusia)** está causada por enfermedades del oído externo o medio (hipoacusia de conducción) o por patologías del oído interno, de estructuras retrococleares o de las vías auditivas centrales (hipoacusia neurosensorial [HNS]); la etiología subyacente puede ser genética o no genética y sindrómica o no sindrómica. La causa más frecuente de hipoacusia en los niños es la OM.

La **hinchazón** en la zona del oído suele deberse a inflamación (otitis externa, pericondritis, mastoiditis), a traumatismos (hematoma), a la presencia de quistes benignos o a una neoplasia.

El **vértigo** es un tipo específico de mareo, que se define como toda ilusión o sensación de movimiento. El **mareo** hace referencia a una alteración de la orientación en el espacio y es menos específico que el vértigo. Este es un síntoma poco frecuente en los niños; a menudo es necesario preguntar directamente tanto al niño como a los padres acerca del equilibrio, ya que no es una información que ofrezcan de manera espontánea. La causa más frecuente de mareo en los niños pequeños es una enfermedad de la trompa de Eustaquio-oído medio, aunque el vértigo verdadero también puede deberse a una laberintitis, a la existencia de una fístula perilinfática entre el oído interno y el medio causada por un traumatismo o por un defecto congénito del oído interno, un colesteatoma de la mastoides o del oído medio, una neuronitis vestibular, un vértigo paroxístico benigno, enfermedad de Menière o enfermedad del sistema nervioso central. Los niños mayores pueden describir una sensación de que la habitación gira a su alrededor; los niños pequeños pueden manifestar el desequilibrio solo mediante caídas al suelo, traspiés al andar o torpeza de movimientos.

El **nistagmo** puede ser unidireccional, horizontal o espasmódico. Su origen es vestibular y suele asociarse con el vértigo.

Los **acúfenos** pocas veces se describen espontáneamente por los niños, pero son frecuentes, en especial en los pacientes con una alteración de la trompa de Eustaquio-oído medio, o en los que presentan HNS. Los niños suelen describir esta afección si se les pregunta por ella de forma directa, incluidas la lateralidad y la calidad del ruido.

PARÁLISIS FACIAL

El nervio facial puede estar dehiscente a lo largo de su recorrido por el oído medio como una variante normal hasta en un 50% de las personas. Las infecciones que cursan con inflamación local (más frecuente en la OM aguda) pueden ocasionar una parálisis transitoria del mismo, que también puede aparecer por enfermedad de Lyme, colesteatomas, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay Hunt (herpes zóster ótico), fracturas, neoplasias o infección del hueso temporal. La parálisis facial congénita puede deberse a un traumatismo obstétrico o a una anomalía congénita del VII nervio craneal, a un síndrome como el de Moebius o el CHARGE (coloboma, defectos cardíacos [del inglés, *heart*], atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia genital y anomalías del oído [del inglés, *ear*]) o puede asociarse con otras anomalías de los nervios craneales y con alteraciones craneofaciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Una exploración completa, prestando especial atención a la cabeza y al cuello, puede poner de manifiesto la presencia de un trastorno que predisponga o se asocie con enfermedades del oído en los niños. El aspecto facial y las características del habla pueden dar pistas en cuanto a la existencia de una posible anomalía del oído o de la audición. Muchas de las anomalías craneofaciales, como la fisura palatina, la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins) y la trisomía 21 (síndrome de Down), se asocian a trastornos del oído y de la trompa de Eustaquio. La respiración bucal y la hiponasalidad pueden indicar una obstrucción intranasal o posnasal. La **hipernasalidad** es un signo de incompetencia velofaríngea. La exploración de la cavidad bucofaríngea puede revelar la presencia de una fisura palatina o de una hendidura submucosa (generalmente asociada a una úvula bífida), las cuales predisponen a la OM con derrame. Un tumor nasofaríngeo con obstrucción nasal y de la trompa de Eustaquio puede asociarse con una OM.

La posición del paciente para la exploración del oído, la nariz y la faringe depende de su edad, la capacidad de colaboración, el entorno de la consulta y la preferencia del médico. Se puede examinar al niño en una camilla de exploración o en el regazo de sus padres. La presencia de uno de los padres o de un ayudante suele ser necesaria para impedir que el niño se mueva y facilitar la exploración (fig. 654.1). El uso de una mesa de exploración puede ser deseable para los niños algo más mayores pero que no colaboran, o al realizar ciertos procedimientos tales como exploraciones con microscopio o timpanocentesis. Se puede envolver al niño con una sábana o utilizar una tabla de estilo bebé indio para minimizar los movimientos. La exploración en el regazo de sus padres es adecuada y preferible en la mayoría de los lactantes y de los niños pequeños; un progenitor puede ayudar sujetando con una mano los brazos y las muñecas del niño cruzados sobre el propio abdomen de este y con la otra la cabeza contra su propio pecho y, en caso necesario, puede sujetar las piernas del niño entre sus rodillas. Para evitar traumatismos en el oído del niño por posibles movimientos de este, se debe apoyar firmemente la mano con la que se sostiene el otoscopio contra la cabeza o la cara del niño, de manera que el aparato se mueva a la vez que la cabeza. La tracción de la oreja del niño hacia arriba y hacia afuera permite que el conducto auditivo externo esté más recto, lo que posibilita una mejor visualización y exposición del tímpano.

En la exploración del oído se deben examinar primero el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, en busca de algún signo de infección que más tarde pueda ser de utilidad al evaluar las complicaciones de la OM. Por ejemplo, una otitis externa puede deberse a una OM aguda secretora, mientras que una inflamación del área retroauricular puede indicar la presencia de una periostitis o de un absceso subperióstico procedente de las celdillas mastoideas. Debe anotarse la existencia, o no, de apéndices u orificios en la piel de la zona preauricular, ya que los niños que los presentan suelen tener una mayor incidencia de HNS; los apéndices auriculares pueden causar una infección crónica.

El **cerumen** es una secreción protectora, ceruminosa e hidrófoba que recubre el conducto auditivo externo y que puede interferir en la exploración del oído. La extracción del cerumen suele realizarse con un cabezal quirúrgico del otoscopio, que permite el paso de un asa de alambre o de una cureta roma bajo control visual directo. Otros métodos son la irrigación cuidadosa del conducto auditivo externo con agua templada (irrigar solo si la MT está intacta) o la instilación de una solución diluida de agua oxigenada en el conducto auditivo externo (también solo con una MT intacta) durante unos minutos para reblandecer la cera y facilitar así su extracción mediante

Tabla 654.1 Causas de otalgia y orígenes de dolor referido

INTRÍNSECAS

I. Oído externo

A. Otitis externa
B. Impactación de cerumen
C. Cuerpo extraño
D. Pericondritis
E. Quiste o seno preauricular
F. Insectos
G. Miringitis
H. Traumatismo
I. Tumor

II. Oído medio, trompa de Eustaquio y mastoides

A. Barotraumatismo
B. Derrame del oído medio
C. Presión intratimpánica negativa (disfunción de la trompa de Eustaquio)
D. Otitis media aguda
E. Mastoiditis
F. Bloqueo del aditus
G. Complicación de otitis media
H. Tumor
I. Granuloma eosinófilo
J. Granulomatosis con poliangitis

EXTRÍNSECAS

I. Nervio trigémino

A. Dental
B. Mandíbula
C. Articulación temporomandibular
D. Cavidad oral (lengua)
E. Tumores de la fosa infratemporal

II. Nervio facial

A. Parálisis de Bell
B. Tumores
C. Herpes zóster

III. Nervio glosofaríngeo

A. Amígdala
B. Orofaringe
C. Nasofaringe

IV. Nervio vago

A. Laringofaringe
B. Esófago
C. Reflujo gastroesofágico
D. Tiroides

V. Nervios cervicales

A. Ganglios linfáticos
B. Quistes
C. Columna cervical
D. Infecciones cervicales

VI. Varios

A. Migraña
B. Neuralgias
C. Senos paranasales
D. Sistema nervioso central
E. Inducida por fármacos (mesalazina, sulfasalazina)
F. Trastorno simulado por poderes

De Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, et al: *Pediatric otolaryngology*, ed 4, Vol 1, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 288.

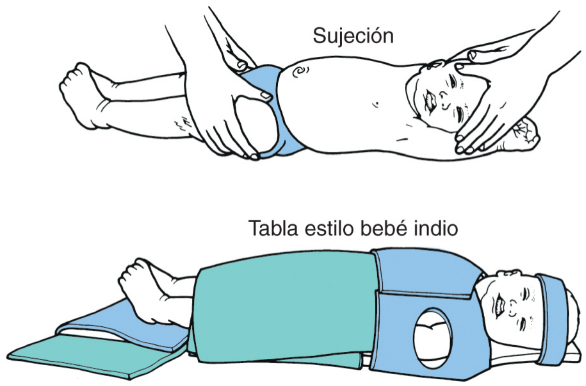

Fig. 654.1 Métodos de inmovilización de un niño pequeño para la exploración y para intervenciones como la timpanocentesis o la miringotomía. *(De Bluestone CD, Klein JO:* Otitis media in infants and children, *ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 91.)*

succión o irrigación. Algunos de los preparados comerciales (condensado de oleato del polipéptido de trolamina) pueden producir dermatitis en el conducto auditivo externo si se emplean de forma prolongada, y solo deben usarse bajo supervisión médica.

La inflamación del conducto auditivo externo acompañada de dolor a menudo indica la existencia de otitis externa. Entre las anomalías del conducto auditivo externo se encuentran la estenosis (frecuente en niños con trisomía 21), las exostosis óseas, la otorrea y la presencia de cuerpos extraños. El colesteatoma del oído medio se puede manifestar en el conducto auditivo externo mediante un drenaje intermitente de un líquido fétido, asociado en ocasiones con la presencia de detritus de color blanco; el colesteatoma del conducto auditivo externo puede aparecer como una masa en forma de perla blanca en la piel del conducto. La presencia de detritos blancuzcos o grises en el conducto sugiere la existencia de una otitis externa fúngica. El conducto externo del recién nacido está lleno de vérnix caseosa, de consistencia blanda y de color amarillento pálido, que suele desaparecer poco después del nacimiento.

La MT y su movilidad se valoran mejor mediante el uso de un otoscopio neumático. La MT normal se encuentra en posición neutra; una MT abombada puede deberse a un aumento de presión de aire en el oído medio, con o sin la existencia de pus o derrame a ese nivel; en caso de tímpano abombado la visión del martillo y del annulus puede ser difícil. La retracción de la MT suele indicar presiones negativas en el oído medio, aunque también puede deberse a una enfermedad previa del oído medio con fijación de los huesecillos, de los ligamentos de estos o de la MT. Cuando hay retracción, el martillo es más prominente y el yunque puede verse mejor por detrás del martillo.

La MT normal tiene un aspecto de papel encerado de color plateado-grisáceo (fig. 654.2). Cuando es de color blanco o amarillento puede indicar la existencia de un derrame en el oído medio. Una MT enrojecida como único síntoma puede no representar ninguna enfermedad, ya que es posible que los vasos sanguíneos estén congestionados como consecuencia de llanto, estornudos o por sonarse la nariz, aunque un eritema hemorrágico se asocia con una OM aguda. La MT normal es translúcida, y permite ver a su través los puntos de referencia del oído medio: yunque, promontorio, nicho de la ventana redonda y, a menudo, el nervio cuerda del tímpano. Cuando existe un derrame en el oído medio, se puede observar un nivel hidroaéreo o la presencia de burbujas a través del tímpano (v. fig. 654.2). La imposibilidad de visualizar las estructuras del oído medio indica la existencia de un tímpano opaco, por lo general a causa de un engrosamiento del mismo, de un derrame del oído medio, o de ambas cosas. La evaluación del reflejo luminoso no suele ser útil, puesto que el oído medio que presenta derrame refleja la luz igual que el normal. La formación de ampollas (vesículas en la MT) se asocia con OM aguda.

La **movilidad de la MT** es un parámetro útil para evaluar la presión en el oído medio y la presencia o ausencia de líquido en él (v. fig. 654.2). Para realizar una otoscopia neumática con éxito se debe usar un espéculo del tamaño adecuado para conseguir un buen cierre del conducto auditivo externo y permitir el movimiento de aire en el mismo. Un anillo de goma alrededor de la punta del espéculo puede ser de utilidad a la hora de conseguir un cierre más hermético del conducto auditivo externo. La presión normal en el oído medio se refleja en una posición neutra de la MT, así como en su respuesta tanto a la presión negativa como a la positiva con movimientos bruscos de la MT.

La retracción del tímpano se produce con más frecuencia como respuesta a una presión negativa en el oído medio; incluso cuando esta es moderada no se observa retracción al aplicar una presión positiva en el conducto auditivo externo (v. fig. 654.2). Sin embargo, la presión negativa que se origina al soltar el anillo de goma del otoscopio neumático puede dar lugar a que la MT vuelva a su posición neutra. La retracción timpánica puede aparecer tanto cuando hay líquido en el oído medio como cuando no lo hay, y si este líquido está mezclado con aire el tímpano puede conservar parte de su movilidad. Es más difícil que se produzca un movimiento hacia fuera

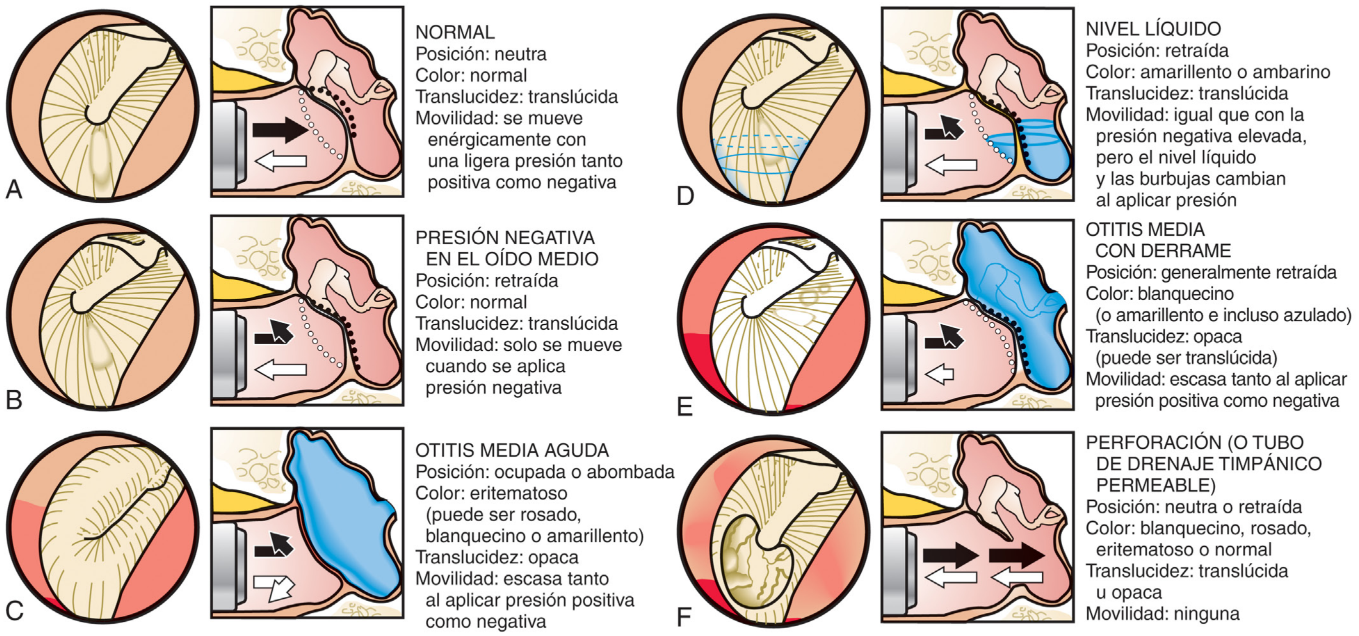

Fig. 654.2 **A–F,** Exploración otoscópica de los trastornos frecuentes del oído medio. *(De Bluestone CD, Klein JO:* Otitis media in infants and children, *ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 131.)*

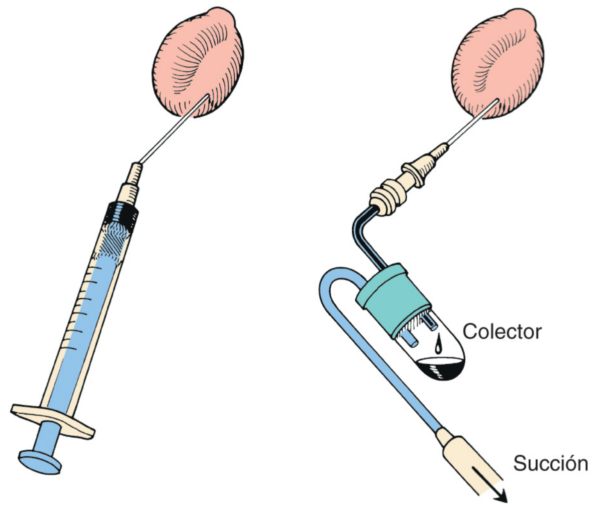

Fig. 654.3 La timpanocentesis puede realizarse con una aguja acoplada a una jeringuilla de tuberculina *(izquierda)* o mediante un dispositivo tipo colector de Alden-Senturia (Storz Instrument Co, San Luis). *(De Bluestone CD, Klein JO:* Otitis media in infants and children, *ed 2, Philadelphia, 1995, WB Saunders, p. 127.)*

de la MT cuando existe una marcada presión negativa en el oído medio o derrame en el mismo.

La MT abombada se mueve en respuesta a la aplicación de presión positiva, pero no de presión negativa, si la presión en el oído medio es positiva. El abombamiento de la MT con una presión positiva en el oído medio sin derrame es frecuente en lactantes de corta edad que lloran durante la exploración otoscópica, en los lactantes mayores y niños que tienen la nariz obstruida, y en los estadios iniciales de la OM aguda. Cuando el sistema de celdillas mastoideas del oído medio está ocupado por derrame, y el aire existente en estas es escaso o nulo, la movilidad de la MT se ve muy limitada o no existe en respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa.

La **timpanocentesis,** o aspiración del oído medio, es el método definitivo para comprobar la presencia y el tipo de derrame existente en el oído medio. Se realiza introduciendo, a través de la parte inferior de la MT, una aguja de punción lumbar del calibre 18 conectada a una jeringa o a un sistema de recogida (fig. 654.3). Antes de la timpanocentesis y de la toma de cultivos del aspirado del oído medio se debe proceder a tomar muestras de cultivo del conducto auditivo externo y a la limpieza con alcohol; en primer lugar se toman cultivos del conducto externo, que son útiles para determinar si los microorganismos que aparecen en las muestras del oído medio son contaminantes procedentes del oído externo o si se trata de verdaderos patógenos.

Entre otros estudios diagnósticos adicionales del oído y de la función auditiva se incluyen la evaluación audiométrica, la audiometría de impedancia (timpanometría), la reflectometría acústica y las pruebas específicas de la función de la trompa de Eustaquio. Los estudios de diagnóstico por imagen, que incluyen la TC y la RM, a menudo aportan más información sobre las posibles anomalías anatómicas y la extensión del proceso inflamatorio o neoplásico. La evaluación específica de la funcionalidad laberíntica debe realizarse en la valoración de niños en quienes se sospeche la existencia de un trastorno vestibular (v. cap. 660).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **655**

Hipoacusia

Joseph Haddad, Jr., Sonam N. Dodhia y Jaclyn B. Spitzer

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La hipoacusia neurosensorial bilateral se clasifica en **leve** (20-30 dB de nivel auditivo, HL *[hearing level]*), **moderada** (30-50 dB HL), **moderadamente severa** (50-70 dB HL) **severa** (70-85 dB HL) o **profunda** (>85 dB HL). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 360 millones de personas (el 5% de la población mundial, incluyendo 32 millones de niños) tienen una hipoacusia discapacitante. Otros 364 millones de personas tienen una hipoacusia leve. La mitad de estos casos podrían haberse prevenido. En Estados Unidos, la incidencia media de hipoacusia neonatal es de 1,6 por cada 1.000 lactantes; la tasa en los distintos estados varía de 0,22 a 3,61 por 1.000. Entre los niños y los adolescentes, la prevalencia de hipoacusia de grado leve o mayor es del 3,1%, y es mayor entre los latinoamericanos, los afroamericanos y las personas de familias con menores ingresos.

El comienzo de la hipoacusia en los niños puede ocurrir en cualquier momento de la infancia. Cuando se consideran las hipoacusias de menor

intensidad, o las hipoacusias de conducción transitorias que frecuentemente acompañan a las enfermedades del oído medio en los niños pequeños, el número de niños afectados se incrementa sustancialmente.

TIPOS DE HIPOACUSIA

El origen de la hipoacusia puede ser periférico o central. La de tipo periférico puede ser de conducción, neurosensorial o mixta. La **hipoacusia de conducción (HC)** suele deberse a una disfunción de la transmisión del sonido a través del oído externo o medio. La HC es el tipo más común en los niños, y aparece cuando se impide físicamente la transmisión del sonido en el oído externo y/o medio. Son causas comunes de HC en el *conducto auditivo externo* la atresia o estenosis aural, el cerumen impactado o los cuerpos extraños. En el *oído medio* pueden causar una HC la perforación de la membrana timpánica (MT), la discontinuidad o fijación de la cadena osicular, la otitis media (OM) con derrame, la otosclerosis y el colesteatoma.

Las lesiones o alteraciones en el desarrollo de las estructuras del oído interno pueden causar **hipoacusia neurosensorial (HNS).** Estas incluyen la destrucción de las células ciliadas por el ruido, una enfermedad o agentes ototóxicos, malformaciones cocleares, fístula perilinfática de la membrana de la ventana oval o redonda y ausencia de desarrollo o lesiones del ramo acústico del VIII par craneal. Una coexistencia de HC y HNS se considera una **hipoacusia mixta**.

Los déficits auditivos originados a lo largo de las vías del sistema nervioso central (SNC) auditivo desde el VIII par proximal hasta la corteza cerebral se consideran generalmente **hipoacusias centrales** (o **retrococleares**). Los tumores o las enfermedades desmielinizantes del octavo nervio y del ángulo pontocerebeloso pueden producir déficits auditivos, pero respetan el oído externo, medio e interno. Estas causas de hipoacusia son infrecuentes en los niños. Los trastornos funcionales del VIII par y/o de las vías troncoencefálicas pueden manifestarse en diversos defectos clínicos denominados de forma colectiva como trastorno del espectro de la neuropatía auditiva (TENA) o disincronía auditiva, sin anomalías demostrables en las pruebas de imagen. Otras formas de déficits auditivos centrales, que se denominan **trastornos del procesamiento auditivo central,** incluyen aquellas que dificultan, incluso a los niños con sensibilidad auditiva normal, escuchar selectivamente en presencia de ruido, combinar correctamente la información de ambos oídos, procesar el habla cuando está un poco distorsionada e integrar la información auditiva cuando se aporta más rápidamente, aunque sean capaces de procesarla cuando se hace a velocidad lenta. Estos déficits se pueden manifestar como trastornos específicos del lenguaje o falta de atención, problemas escolares o de conducta. Se dispone de estrategias para hacer frente a estos trastornos en los niños más mayores, y la identificación y la documentación de los trastornos del procesamiento auditivo central permiten que los padres y profesores efectúen los ajustes necesarios para mejorar el aprendizaje.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las HC son adquiridas, y la presencia de líquido en el oído medio es la causa más común. Las causas congénitas incluyen anomalías del pabellón auricular, el conducto auditivo externo, la MT y los huesecillos. Con menos frecuencia, el colesteatoma congénito y otras masas del oído medio pueden presentarse como HC. La perforación de la MT (por traumatismo u OM), la discontinuidad osicular (por infección, colesteatoma o traumatismo), la timpanoesclerosis, el colesteatoma adquirido o la existencia de masas en el conducto auditivo externo o en el oído medio (histiocitosis de células de Langerhans, tumores de glándulas salivales, glomus o rabdomiosarcoma) también pueden presentarse como una HC. Dentro de las enfermedades infrecuentes que afectan al oído medio y al hueso temporal que pueden cursar con HC se incluyen la otosclerosis, la osteopetrosis, la displasia fibrosa y la osteogénesis imperfecta.

La HNS puede ser congénita o adquirida. Las causas de HNS adquirida incluyen factores genéticos, infecciosos, autoinmunitarios, anatómicos, traumáticos, ototóxicos e idiopáticos (tablas 655.1 a 655.4). Los factores de riesgo conocidos suponen alrededor del 50% de los casos de HNS moderada o profunda.

La **HNS súbita** en un niño previamente sano es infrecuente, pero puede deberse a OM o a otras enfermedades cocleares, como la autoinmunidad. Por lo general, estas causas se evidencian mediante la anamnesis y la

Tabla 655.1 Indicadores asociados con hipoacusia

Indicadores asociados con hipoacusia
INDICADORES ASOCIADOS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y/O DE CONDUCCIÓN
Recién nacidos (0-28 días de vida), cuando no se disponga de cribado universal
Antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial infantil hereditaria
Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)
Anomalías craneofaciales, tales como anomalías morfológicas del pabellón auricular o del conducto auditivo externo, apéndices o senos auriculares y anomalías del hueso temporal
Peso al nacer <1.500 g
Hiperbilirrubinemia con una concentración sérica que requiera exanguinotransfusión
Medicamentos ototóxicos (aminoglucósidos y otros) utilizados en múltiples ciclos o combinados con diuréticos de asa
Meningitis bacteriana
Puntuación en la escala de Apgar de 0-4 en el primer minuto o de 0-6 a los 5 minutos
Ventilación mecánica durante 5 días o más; oxigenación con membrana extracorpórea
Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o de conducción; mechón de pelo blanco frontal
Lactantes y niños pequeños (29 días-2 años de vida), cuando aparezcan ciertos trastornos médicos que requieran una repetición del cribado
Los progenitores/cuidadores sospechan problemas auditivos, del habla o el lenguaje y/o un retraso del desarrollo
Meningitis bacteriana y otras infecciones asociadas a hipoacusia neurosensorial
Traumatismo craneal asociado a pérdida del conocimiento o a una fractura craneal
Estigmas u otros signos asociados a un síndrome en el que se conoce su asociación con hipoacusia neurosensorial y/o de conducción; neurofibromatosis, osteopetrosis y síndromes de Usher Hunter, Waardenburg, Alport, Pendred, o Jervell y Lange-Nielsen
Medicaciones ototóxicas, tales como los fármacos quimioterápicos y los aminoglucósidos (y otros) utilizados en ciclos múltiples o en combinación con diuréticos de asa
Otitis media con derrame recidivante o persistente durante al menos 3 meses
Displasia esquelética
Lactantes y niños pequeños (29 días-3 años de vida) que requieran una monitorización periódica de la audición
Algunos neonatos y lactantes pueden pasar el cribado inicial, pero requieren una monitorización periódica de la audición para detectar hipoacusias neurosensoriales y/o de conducción de inicio tardío. Los lactantes con estos indicadores requieren una evaluación auditiva al menos cada 6 meses hasta los 3 años de edad, y después a los intervalos adecuados
INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE INICIO TARDÍO
Antecedentes familiares de hipoacusia hereditaria infantil
Infección intrauterina (citomegalovirus, rubéola, sífilis, herpes simple o toxoplasmosis)
Neurofibromatosis de tipo 2 y trastornos neurodegenerativos
Síndrome de Cogan (vasculitis: queratitis, uveítis, vértigo, artritis, dermatitis)
INDICADORES ASOCIADOS A HIPOACUSIA DE CONDUCCIÓN
Otitis media con derrame persistente o recurrente
Deformidades anatómicas y otros trastornos que afecten a la función de la trompa de Eustaquio
Trastornos neurodegenerativos

Nota: a todas las edades, las preocupaciones de los padres sobre la hipoacusia deben tenerse muy en cuenta, incluso en ausencia de factores de riesgo.
Adaptada de American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing: Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. *Pediatrics* 95:152, 1995.

Tabla 655.2	Patógenos infecciosos implicados en la hipoacusia neurosensorial infantil
INFECCIONES CONGÉNITAS	
Citomegalovirus	
Toxoplasma gondii	
Treponema pallidum	
Virus de la coriomeningitis linfocítica	
Virus de la rubéola	
INFECCIONES ADQUIRIDAS	
Borrelia burgdorferi	
Enterovirus no poliovirus	
Haemophilus influenzae	
Neisseria meningitidis	
Plasmodium falciparum	
Streptococcus pneumoniae	
Virus de Epstein-Barr	
Virus de la parotiditis	
Virus del sarampión	
Virus Lassa	
Virus varicela-zóster	

De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 365:879-890, 2005.

exploración física. La pérdida súbita de audición sin que existan causas obvias suele deberse a una complicación vascular que afecta al aparato o nervio coclear, como una embolia o trombosis (secundaria a afecciones protrombóticas), o un proceso autoinmunitario. Otras causas son la fístula perilinfática, los fármacos, los traumatismos y el primer episodio de un síndrome de Menière. En los adultos, la HNS súbita suele ser idiopática y unilateral; se puede asociar a acúfenos y vértigo. Las causas identificables de HNS súbita son las infecciones (virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster, virus herpes simple), las lesiones vasculares de la cóclea, la dilatación del acueducto vestibular, el hídrops endolinfático y las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. En la mayoría de los pacientes con HNS súbita, no se descubre ninguna etiología y se denomina **HNS súbita idiopática**.

Causas infecciosas

La causa infecciosa más común de HNS congénita es el **citomegalovirus (CMV),** que infecta a uno de cada 100 recién nacidos en Estados Unidos (v. caps. 131 y 282). De estos, 6.000-8.000 lactantes anuales tendrán manifestaciones clínicas, incluyendo alrededor de un 75% con HNS. La infección congénita por CMV exige una atención especial, porque se asocia con hipoacusia tanto en sus formas sintomáticas como en las asintomáticas con hipoacusia bilateral y unilateral, respectivamente; esta hipoacusia puede ser progresiva. Algunos niños con infección congénita por CMV presentan una pérdida de la audición residual de forma súbita a la edad de 4-5 años. Otras causas infecciosas congénitas mucho menos frecuentes que originan HNS son la toxoplasmosis y la sífilis. La infección congénita por CMV, la toxoplasmosis y la sífilis pueden cursar también con la aparición de una HNS de inicio tardío, que aparece meses o años después del nacimiento. La rubéola, en su día la causa vírica más común de HNS congénita, es ahora muy infrecuente debido a la eficacia de los programas de vacunación. La infección prenatal por el virus herpes simple es poco habitual, y es muy infrecuente que la hipoacusia sea su única manifestación.

Otras infecciones posnatales causantes de HNS son la sepsis estreptocócica del grupo B en los recién nacidos y la meningitis bacteriana a cualquier edad. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana que produce HNS después del periodo neonatal y su frecuencia ha disminuido con la administración rutinaria de la vacuna antineumocócica combinada. *Haemophilus influenzae* de tipo b, que fue la causa más común de meningitis causante de HNS, es ahora poco habitual debido a la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b. Otras infecciones poco frecuentes que pueden provocar HNS son la enfermedad de Lyme, la infección por parvovirus B19 y la varicela. La parotiditis, la rubéola y el sarampión, antiguamente causas frecuentes de HNS en los niños, ahora son poco habituales debido a los programas de vacunación. Cuando se producen estas etiologías infecciosas, la hipoacusia resultante suele ser bilateral y severa.

Causas genéticas

Las causas genéticas de HNS son probablemente responsables de hasta un 50% de los casos (v. tablas 655.3 y 655.4). Estos trastornos se pueden asociar con otras anomalías, pueden formar parte de un síndrome conocido, o bien pueden existir aisladas. La HNS se asocia a menudo con anomalías de los oídos y de los ojos, y con trastornos de los sistemas metabólico, musculoesquelético, dermatológico, renal y nervioso.

Las hipoacusias de tipo **autosómico dominante** representan alrededor del 10% de todos los casos de HNS infantil. El síndrome de Waardenburg (tipos I y II) y los síndromes branquiootorrenales representan dos de los tipos sindrómicos autosómicos dominantes más comunes de HNS. Los tipos de HNS se codifican con un código de 4 letras y un número del siguiente modo: **DFN** = hipoacusia (*deafness* en inglés), A = dominante, B = recesiva y el número = orden de descubrimiento (p. ej., DFNA 13). Las enfermedades autosómicas dominantes adicionales a las que se acaban de citar son: DFNA 1-18, 20-25, 30, 36, 38 y las mutaciones en el gen de la cristalina *(CRYM)*.

La HNS genética **autosómica recesiva,** tanto sindrómica como no sindrómica, representa alrededor del 80% de todos los casos infantiles de HNS. El síndrome de Usher (tipos 1, 2 y 3: todos asociados con ceguera, retinitis pigmentaria), el síndrome de Pendred y los síndromes de Jervell y de Lange-Nielsen (una forma del síndrome Q-T largo) son tres de los tipos sindrómicos autosómicos recesivos más frecuentes de HNS. Otros trastornos autosómicos recesivos son: síndrome de Alström, síndrome de Bartter de tipo 4, déficit de biotinidasa y DFNB 1-18, 20-23, 26-27, 29-33, 35-40, 42, 44, 46, 48, 49, 53 y 55.

Mientras que los niños con un síndrome fácil de identificar o con anomalías del oído externo pueden ser considerados de alto riesgo de padecer hipoacusia y ser, por tanto, controlados, los niños con hipoacusia no sindrómica presentan mayor dificultad diagnóstica. Se identifican mutaciones de los genes de la conexina 26 y 30 en pacientes con hipoacusias autosómicas tanto recesivas (DFNB 1) como dominantes (DFNA 3), así como en pacientes no sindrómicos esporádicos, con HNS. Hasta el 50% de las HNS no sindrómicas pueden relacionarse con una mutación de la conexina 26. Las mutaciones del gen *GJB2* colocalizadas con los loci DFNA 3 y DFNB 1 en el cromosoma 13, se asocian con una susceptibilidad autosómica no sindrómica a padecer hipoacusia y con hasta un 30% de hipoacusia congénita esporádica grave o profunda y con un 50% de hipoacusia autosómica recesiva no sindrómica. Además, las mutaciones del gen *GJB6* se asocian con alrededor del 5% de los casos de hipoacusia no sindrómica recesiva. Los trastornos ligados al sexo que se asocian a HNS representan el 1-2% de casos e incluyen la enfermedad de Norrie, el síndrome dígito-oto-palatino, la hipoacusia de Nance y el síndrome de Alport. Las anomalías cromosómicas, tales como las trisomías 13 y 15, la trisomía 18 y la trisomía 21, también se pueden acompañar de discapacidad auditiva. Las pacientes con síndrome de Turner tienen monosomía para la totalidad o para una parte de un cromosoma X y pueden presentar HC, HNS o mixta, que puede ser progresiva. Las anomalías genéticas mitocondriales también pueden ocasionar HNS (v. tabla 655.3).

Muchas causas genéticas de hipoacusia, tanto sindrómica como no sindrómica, no se expresan hasta un cierto tiempo tras el parto. Los síndromes de Alport, Alström, Down y Hunter-Hurler, así como la enfermedad de von Recklinghausen son enfermedades genéticas en las que la HNS es una manifestación tardía.

Causas físicas

La agenesia o las malformaciones de las estructuras cocleares pueden ser genéticas; entre ellas, se incluyen las anomalías de Scheibe, Mondini (fig. 655.1), Alexander y Michel, así como la dilatación de los acueductos vestibulares (de forma aislada o asociada al síndrome de Pendred) y las anomalías de los conductos semicirculares. Lo más probable es que estas anomalías se produzcan antes de la octava semana de gestación y son consecuencia de una detención del desarrollo normal, de un desarrollo aberrante o de ambos. Muchas de estas anomalías también se han descrito asociadas a otras alteraciones congénitas, como infecciones intrauterinas (CMV y rubéola). Estas anomalías son bastante frecuentes; hasta en un 20% de los niños con HNS se ven alteraciones del hueso temporal evidentes o leves con TC de alta resolución o con RM.

Las afecciones, las enfermedades o los síndromes en los que existen anomalías craneofaciales pueden asociarse con HC y, posiblemente, con HNS. La secuencia de Pierre Robin y los síndromes de Treacher Collins, Klippel-Feil, Crouzon y branquiootorrenal y la osteogénesis imperfecta a menudo se asocian a hipoacusia. Las anomalías congénitas causantes de HNS presentan malformaciones de los huesecillos y de las estructuras del oído medio, así como atresia del conducto auditivo externo.

La HNS también puede ser secundaria a la exposición a tóxicos, productos químicos, antibióticos y exposición al ruido. En las fases iniciales del embarazo el embrión es especialmente vulnerable a los efectos de las sustancias tóxicas. Los medicamentos ototóxicos, tales como los aminoglucósidos, diuréticos del asa y agentes quimioterápicos (p. ej., el cisplatino) también pueden causar HNS. La HNS congénita también se puede producir de

Tabla 655.3 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial no sindrómica hereditaria

LOCUS	GEN	FENOTIPO AUDITIVO
DFN3	*POU3F4*	Hipoacusia de conducción debida a fijación del estribo que simula una otosclerosis; HNS progresiva sobreimpuesta
DFNA1	*DIAPH1*	Hipoacusia en tonos graves que comienza en la primera década y que progresa a todas las frecuencias hasta provocar un perfil audiométrico plano con una hipoacusia profunda en todo el rango auditivo
DFNA2	*KCNQ4*	Hipoacusia neurosensorial simétrica de inicio en la primera década y que progresa en todas las frecuencias
	GJB3	Hipoacusia neurosensorial simétrica en tonos agudos que comienza en la tercera década
DFNA3	*GJB2*	Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia
	GJB6	Hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias moderada a intensa, progresiva, de inicio en la infancia
DFNA6, 14 y 38	*WFS1*	Hipoacusia en tonos graves de inicio precoz; alrededor del 75% de las familias en las que existe una segregación dominante de este perfil auditivo tiene una mutación de aminoácido *(missense)* en el dominio C-terminal de la wolframina
DFNA8 y 12	*TECTA*	Hipoacusia bilateral estable de inicio precoz, que afecta sobre todo a frecuencias medias y agudas
DFNA10	*EYA4*	Hipoacusia progresiva que se inicia en la segunda década en forma de perfil auditivo plano con una ligera caída que se acrecienta con la edad
DFNA11	*MYO7A*	Audiograma ascendente que afecta a frecuencias bajas y medias a edades tempranas y después afecta a todas las frecuencias a medida que aumenta la edad
DFNA13	*COL11A2*	Hipoacusia neurosensorial congénita de tonos medios que presenta una progresión con la edad en todo el rango auditivo
DFNA15	*POU4F3*	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década
DFNA20 y 26	*ACTG1*	Hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral que comienza en la segunda década; con la edad, la hipoacusia se incrementa, con caídas del umbral en todas las frecuencias, aunque en la mayoría de los casos se mantiene una configuración descendente
DFNA22	*MYO6*	Hipoacusia poslocutiva moderada a intensa, lentamente progresiva
DFNB1	*GJB2, GJB6*	La hipoacusia varía de leve a profunda. El genotipo más frecuente (35delG/35delG) se asocia a una HNS intensa o profunda en alrededor del 90% de los niños afectados; se observa una hipoacusia intensa o profunda solo en el 60% de los niños que son heterocigotos compuestos portadores de un alelo 35delG y de cualquier otra variante alélica del gen *GJB2* que cause una HNS; en los niños portadores de dos mutaciones de aminoácido del gen *GJB2* que causen una HNS no se observa una hipoacusia intensa o profunda
DFNB3	*MYO7A*	Hipoacusia neurosensorial intensa a profunda
DFNB4	*SLC26A4*	La DFNB4 y el síndrome de Pendred (v. tabla 655.5) son alélicos. La hipoacusia DFNB4 se asocia a una dilatación del acueducto vestibular y puede ser unilateral o bilateral. En las frecuencias agudas, la hipoacusia es intensa o profunda; en las frecuencias graves, el grado de hipoacusia varía ampliamente. El inicio puede ser congénito (prelocutivo), pero también es frecuente que sea poslocutivo progresivo
DFNB7 y 11	*TMC1*	Hipoacusia prelocutiva intensa a profunda
DFNB9	*OTOF*	La hipoacusia relacionada con el gen *OTOF* se caracteriza por 2 fenotipos: hipoacusia prelocutiva no sindrómica y, en menos casos, trastorno del espectro de la neuropatía auditiva no sindrómica sensible a la temperatura. La hipoacusia no sindrómica es congénita, bilateral e intensa a profunda
DFNB12	*CDH23*	Dependiendo del tipo de mutación, las mutaciones recesivas de *CDH23* pueden causar una hipoacusia no sindrómica o un síndrome de Usher tipo 1 (USH1), que se caracteriza por hipoacusia, arreflexia vestibular y pérdida de visión debida a retinitis pigmentaria
DFNB16	*STRC*	Hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva no sindrómica de inicio precoz
ADNmt 1555A > G	*12S rRNA*	El grado de hipoacusia varía de leve a profundo, pero suele ser simétrico; las frecuencias agudas se hallan afectadas de forma preferente; puede producirse una hipoacusia rápidamente evolutiva después de un tratamiento con aminoglucósidos

HNS, hipoacusia neurosensorial.
Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 365:879-890, 2005.

forma secundaria a la exposición a estos fármacos, así como a la talidomida y a los retinoides. Ciertas sustancias químicas, como la quinina, el plomo y el arsénico, pueden provocar hipoacusia tanto prenatal como posnatal. En los adolescentes, se ha observado que el uso de reproductores de audio personales a ajustes de volumen elevados se correlaciona con hipoacusia.

Los traumatismos, entre los que se incluyen las fracturas del hueso temporal, la conmoción laberíntica, el traumatismo craneal, los traumatismos iatrogénicos (cirugía, oxigenación con membrana extracorpórea), las radiaciones y el ruido también pueden causar HNS. Otras causas menos frecuentes de HNS en los niños son las enfermedades autoinmunes (sistémicas o limitadas al oído interno), las anomalías metabólicas y los tumores del hueso temporal.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Estas consecuencias dependen de la naturaleza y del grado de la hipoacusia, así como de las características individuales del niño. La hipoacusia puede ser unilateral o bilateral, de conducción, neurosensorial o mixta; leve, moderada, grave o profunda; de aparición brusca o paulatina; estable, progresiva o fluctuante; y afectar a una parte o a la totalidad del espectro auditivo. Otros factores, como la inteligencia, el estado físico y médico (incluyendo la existencia de síndromes acompañantes), el apoyo familiar, la edad de aparición, la edad en el momento de su identificación y la precocidad en su tratamiento, afectan también a la repercusión de la hipoacusia en el niño.

Tabla 655.4 Tipos frecuentes de hipoacusia neurosensorial sindrómica

SÍNDROME	GEN	FENOTIPO
DOMINANTE		
Waardenburg (WS1)	*PAX3*	Los criterios diagnósticos mayores son: distopia de los cantos, hipoacusia congénita, heterocromía de los iris, mechón blanco, familiar de primer grado afectado. Alrededor del 60% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral
Waardenburg (WS2)	*MITF,* otros	Los criterios diagnósticos mayores son los mismos que en el WS1, pero sin distopia de los cantos. Alrededor del 80% de los niños afectados tiene una hipoacusia congénita; en el 90% la hipoacusia es bilateral
Branquiootorrenal	*EYA1*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia (98%), hoyuelos preauriculares (85%) y anomalías branquiales (70%), renales (40%) y del oído externo (30%). La hipoacusia puede ser de conducción, neurosensorial o mixta. Su grado varía de leve a profundo
Síndrome CHARGE	*CHD7*	Atresia de coanas, colobomas, malformación cardiaca, retraso, hipoplasia genital, anomalías de las orejas, hipoacusia. Puede causar hipoacusia neurosensorial o mixta. Puede ser autosómica dominante o haber casos aislados
Síndrome de Goldenhar	Desconocido	Parte del espectro de microsomía hemifacial. Hipoplasia facial, anomalías de las orejas, hemivértebras, disfunción de la glándula parótida. Puede causar hipoacusia de conducción o mixta. Puede ser autosómico dominante o esporádico
RECESIVO		
Síndrome de Pendred	*SLC26A4*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial congénita, no progresiva e intensa o profunda en muchos casos, pero puede ser de inicio tardío y progresiva, dilatación bilateral del acueducto vestibular, con o sin hipoplasia coclear, y anomalías en la prueba de descarga de perclorato o bocio
Síndrome de Alport	*COL4A3, COL4A4* y *COL4A5*	Nefritis, hipoacusia, defectos del cristalino, retinitis. Puede causar hipoacusia neurosensorial bilateral en el rango de 2.000-8.000 Hz. La hipoacusia se desarrolla gradualmente y no suele estar presente en la primera infancia
Síndrome de Usher tipo 1 (USH1)	*USH1A, MYO7A, USH1C, CDH23, USH1E, PCDH15, USH1G*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral profunda, arreflexia vestibular y retinitis pigmentaria (que no suele diagnosticarse hasta que la visión en túnel y la nictalopia son lo suficientemente graves para advertirse)
Síndrome de Usher tipo 2 (USH2)	*USH2A, USH2B, USH2C,* otros	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia congénita bilateral leve o intensa y retinitis pigmentaria; la hipoacusia puede percibirse como progresiva a lo largo del tiempo, porque la percepción del habla disminuye a medida que la pérdida visual interfiere con la labiolectura inconsciente
Síndrome de Usher tipo 3 (USH3)	*USH3*	Los criterios diagnósticos son: hipoacusia neurosensorial poslocutiva progresiva, retinitis pigmentaria de inicio tardío y alteración variable de la función vestibular

Adaptada de Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 365:879-890, 2005.

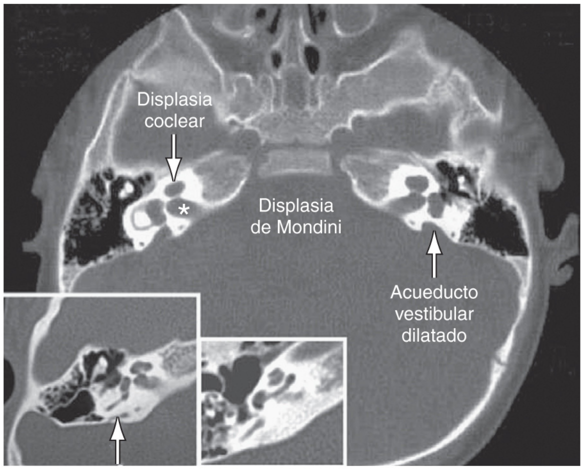

Fig. 655.1 Displasia de Mondini en una TC del hueso temporal de un niño con síndrome de Pendred. En este corte se observa tanto la dilatación del acueducto vestibular como la displasia coclear. En el recuadro mayor correspondiente a un hueso temporal normal se observa un acueducto vestibular mucho menor *(flecha).* La cóclea tiene un aspecto normal y en el recuadro menor, correspondiente a un corte axial más bajo, puede contarse con claridad el número previsible de espiras cocleares. *Conducto auditivo interno. *(De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children.* Lancet *365:879-890, 2005.)*

La mayoría de los niños con deficiencia auditiva presenta algún resto auditivo útil. Solamente el 6% de los niños con deficiencia auditiva presenta una hipoacusia bilateral profunda. Cuando la hipoacusia aparece a muy temprana edad puede afectar al desarrollo del habla y del lenguaje, al desarrollo social y emocional, a la conducta, a la atención y al rendimiento académico. Algunos casos de deficiencia auditiva son mal diagnosticados debido a que los niños tienen suficiente capacidad auditiva para responder a los sonidos ambientales y pueden aprender algo de habla y de lenguaje, pero cuando se enfrentan al ambiente del aula su rendimiento no es completo.

Incluso las hipoacusias leves o unilaterales pueden tener consecuencias nocivas en el desarrollo de un niño pequeño y en su rendimiento escolar. Los niños con tales deficiencias auditivas tienen mayores dificultades cuando las condiciones en las que escuchan son desfavorables (p. ej., ruido de fondo y malas condiciones acústicas), como puede ocurrir cuando están en la clase. El hecho de que la escuela sea un entorno auditivo-verbal no es así entendido por aquellos que infravaloran el impacto de la deficiencia auditiva en el aprendizaje. Se debería considerar la existencia de hipoacusia en cualquier niño con dificultades del habla y del lenguaje, con un rendimiento por debajo de la media, mala conducta o falta de atención en la escuela (tabla 655.5).

Los niños con deficiencia auditiva moderada, grave o profunda y aquéllos con otras discapacidades suelen recibir su educación en clases o escuelas para niños con necesidades especiales. Existe una tendencia fuerte hacia la integración de los niños con hipoacusia en el entorno de aprendizaje menos restrictivo; este enfoque solo puede ser satisfactorio si se dispone de servicios de apoyo suficientes para cubrir las necesidades de aprendizaje auditivo y de otro tipo. El tratamiento auditivo y las alternativas sobre los modos de comunicación y educación para los niños con discapacidad auditiva deben ser individualizados, porque estos niños no forman un grupo homogéneo. Es esencial un planteamiento en equipo para el tratamiento de cada caso individual, ya que cada niño y cada familia presentan necesidades y capacidades diferentes.

CRIBADO AUDITIVO

La discapacidad auditiva puede tener gran influencia en el desarrollo de un niño y, dado que la identificación temprana mejora su pronóstico, se han recomendado los programas de cribado de forma encarecida y generalizada. El National Center for Hearing Assessment and Management estima que la detección y el tratamiento al nacer de la hipoacusia ahorra 400.000 dólares

Tabla 655.5 Discapacidad auditiva en función del umbral medio de audición del oído mejor

UMBRAL MEDIO (dB) A 500-2.000 Hz (ANSI)	DESCRIPCIÓN	CAUSAS COMUNES	QUÉ PUEDE OÍRSE SIN AMPLIFICACIÓN	GRADO DE DISCAPACIDAD (SI NO SE TRATA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA)	NECESIDADES PROBABLES
0-15	Límites normales	Hipoacusia de conducción	Todos los sonidos del habla	Ninguno	Ninguna
16-25	Hipoacusia ligera	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica, algunas HNS	Los sonidos vocálicos se aprecian claramente, pueden no apreciarse los sonidos consonánticos	Disfunción auditiva leve en el aprendizaje del lenguaje Dificultad en la percepción de algunos sonidos del habla	Considerar la necesidad de prótesis auditiva, labiolectura, entrenamiento auditivo, logopedia, tratamiento quirúrgico apropiado, asientos preferentes
26-30	Leve	Otitis media, perforación de la MT, timpanoesclerosis, disfunción tubárica intensa, HNS	Solo se oyen algunos sonidos del habla, los pronunciados con mayor intensidad	Disfunción en el aprendizaje auditivo Leve retraso del lenguaje Problemas leves del habla Falta de atención	Prótesis auditiva Labiolectura Entrenamiento auditivo Logopedia Tratamiento quirúrgico apropiado
31-50	Hipoacusia moderada	Otitis crónica, anomalías del conducto auditivo externo y del oído medio, HNS	No se aprecian la mayor parte de los sonidos del habla en una conversación normal	Problemas del habla Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores, además de considerarse necesaria una situación especial en el aula
51-70	Hipoacusia grave	HNS o mixta debido a la combinación de un trastorno del oído medio con afectación neurosensorial	No se aprecia ningún sonido del habla en una conversación normal	Problemas del habla graves Retraso del lenguaje Disfunción del aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases especiales
71+	Hipoacusia profunda	HNS o mixta	No se aprecia el habla ni otros sonidos	Problemas del habla graves Retraso del lenguaje Disfunción de aprendizaje Falta de atención	Todas las anteriores; probable asignación a clases o escuelas de educación especial

ANSI, American National Standards Institute; HNS, hipoacusia neurosensorial; MT, membrana timpánica.
Modificada de Northern JL, Downs MP: *Hearing in children,* ed 4, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins.

por cada niño en costes de educación especial; el coste del cribado es de unos 8-50 dólares por niño. Los datos obtenidos en el programa de cribado neonatal en Colorado sugieren que, si los niños con deficiencia auditiva son identificados y tratados a los 6 meses de edad (salvo los que presentan un trastorno bilateral profundo), desarrollarán el mismo nivel de lenguaje que los niños normoacúsicos de su edad. Estos datos proporcionan un respaldo concluyente para establecer programas sistemáticos de cribado de problemas auditivos en todos los recién nacidos. La Academia Americana de Pediatría respalda el objetivo del cribado universal de la hipoacusia en los lactantes antes de los 3 meses de edad, con una intervención apropiada no más tarde de los 6 meses de edad. Los Centers for Disease Control estiman que de los alrededor de 4 millones de lactantes nacidos en Estados Unidos en 2014, en el 97,9% se realizó un cribado auditivo.

Hasta que los programas de cribado sistemáticos se establezcan de forma universal, muchos hospitales continuarán utilizando otros criterios para detectar la hipoacusia. En algunos se emplean los criterios de alto riesgo (v. tabla 655.1) para decidir en qué niños debe efectuarse el cribado, mientras que en otros se realizan a todos aquellos niños que requieren cuidados intensivos; otros hospitales utilizan ambos planteamientos. El problema que aparece con el uso de los criterios de alto riesgo es que el 50% de los trastornos auditivos no se identifican, ya que, aunque estos niños los padezcan, no reúnen ninguno de dichos criterios o desarrollan la hipoacusia tras el periodo neonatal.

Las técnicas recomendadas de cribado de la hipoacusia son tanto la prueba de otoemisiones acústicas (OEA) como la de potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT). Esta última consiste en una respuesta electrofisiológica evocada auditiva que muestra una gran correlación con la audición, y ha sido empleada con éxito y de forma rentable en los estudios de cribado en recién nacidos y para identificar el grado y el tipo de la hipoacusia. La prueba de OEA se ha utilizado también satisfactoriamente en la mayoría de los programas de cribado neonatal, ya que es rápida, fácil de realizar, barata y proporciona una indicación muy sensible de la existencia de hipoacusia. Sus resultados son relativamente fáciles de interpretar: las OEA están ausentes si la audición está por debajo de los 30-40 dB, independientemente de la causa. Los niños que no superan la prueba de OEA se evalúan mediante PEAT para su valoración definitiva, pues los metaanálisis han demostrado que los PEAT tienen una sensibilidad y especificidad mayores. Se recomienda que en el contexto de la unidad de cuidados intensivos se utilice tanto la medición de OEA como el cribado con PEAT. Algunos métodos de detección, tales como la observación de las respuestas conductuales frente a fuentes de sonido no calibradas, el empleo de sistemas automatizados o la cuna de respuesta auditiva (en la que los movimientos del niño en respuesta al ruido se registran mediante sensores) *no se recomiendan.*

Muchos niños sufren un deterioro de la audición después del periodo neonatal y, por tanto, no se les identifica en los programas de cribado neonatal. A menudo los siguientes estudios de detección de la hipoacusia no se realizan hasta que los niños están en la guardería o en la edad de enseñanza preescolar; una revisión sistemática basada en la evidencia ha identificado que el cribado con audiometría de tonos puros y OEA es eficaz y el cribado con tonos puros tiene mayor sensibilidad. En los adolescentes, la hipoacusia de frecuencias agudas se asocia con una exposición a ruidos altos, por lo que se debería prestar atención a esas frecuencias en el cribado auditivo; la mayor parte de la hipoacusia inducida por ruido se produce alrededor de los 4 kHz. La figura 655.2 muestra las recomendaciones de cribado posneonatal.

IDENTIFICACIÓN DE LA DEFICIENCIA AUDITIVA

Las consecuencias de un trastorno auditivo son máximas en el niño que todavía no ha desarrollado el lenguaje; por ello, la identificación, el diagnóstico, la descripción y el tratamiento deberían comenzar lo antes posible. Los lactantes con antecedentes prenatales o perinatales que impliquen un riesgo (v. tabla 655.3), o aquellos que no hayan superado un estudio de cribado de los problemas de audición, deben evaluarse por un audiólogo clínico experimentado hasta que se obtenga una valoración fiable de su sensibilidad

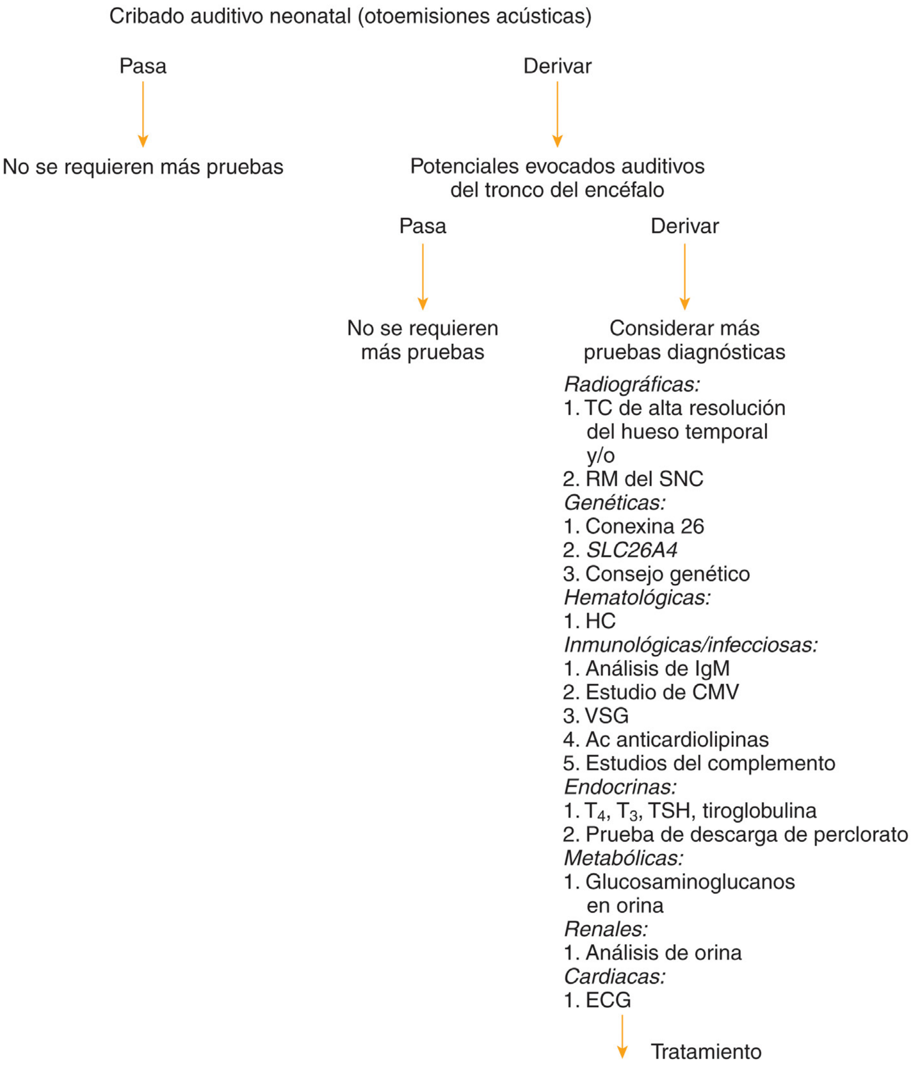

Fig. 655.2 Algoritmo para el cribado auditivo neonatal. Ac, anticuerpo; CMV, citomegalovirus; ECG, electrocardiograma; HC, hemograma completo; IgM, inmunoglobulina M; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TC, tomografía computarizada; TSH, tirotropina; VSG, velocidad de sedimentación globular. *(De Norton SJ, Bhama PK, Perkins JA: Early detection and diagnosis of infant hearing impairment. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors:* Cummings otolaryngology head and neck surgery, *ed 5, Philadelphia, 2010, Mosby, Fig 190.1.)*

auditiva. Los pediatras deben alentar a las familias a colaborar en el plan de seguimiento. Los lactantes que al nacer pertenecen a grupos de riesgo, pero a los que no se les ha aplicado un estudio de detección de la hipoacusia en el periodo neonatal (p. ej., por traslado de un centro hospitalario a otro), deberían someterse a un estudio de este tipo a los 3 meses de edad.

Los niños con trastornos auditivos que nacen con factores de riesgo y aquellos que son sometidos a estudios de cribado de la hipoacusia neonatal suponen solo una parte de la población pediátrica con deficiencias auditivas. A menudo, los niños con sordera congénita debida a una herencia autosómica recesiva o a una infección congénita subclínica no son identificados hasta la edad de 1-3 años. Por lo general, cuanto más grave es la deficiencia auditiva, más temprana es la edad de su identificación, pero esta suele realizarse más tarde de la edad necesaria para que el resultado sea óptimo, sobre todo en países que carecen de recursos tecnológicos. Los niños con una audición normal han desarrollado un amplio lenguaje receptivo y expresivo a la edad de 3-4 años (tabla 655.6) y muestran conductas que reflejan una función auditiva normal (tabla 655.7). Si no se cumplen estos criterios existen razones para realizar una evaluación audiológica. La preocupación de los padres respecto a la audición y cualquier retraso del desarrollo del habla y del lenguaje debe alertar al pediatra, porque esta preocupación de los padres suele preceder en 6-12 meses a la identificación formal y al diagnóstico de la deficiencia auditiva.

Tabla 655.6 Criterios para la solicitud de una evaluación audiológica

EDAD (meses)	NORMAS PARA LA DERIVACIÓN DE LOS NIÑOS CON UN RETRASO DEL «HABLA»
12	Ausencia de balbuceo o de imitación vocal
18	Ausencia de uso de palabras sueltas
24	Vocabulario de palabras sueltas de 10 palabras o menos
30	Menos de 100 palabras; sin combinaciones de dos palabras; ininteligible
36	Menos de 200 palabras; sin uso de frases telegráficas; claridad <50%
48	Menos de 600 palabras; sin uso de frases simples; claridad ≤80%

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children. *Pediatr Rev* 6:151-156, 1984. Reproducida con autorización de *Pediatrics.*

VALORACIÓN AUDIOLÓGICA CLÍNICA

Cuando se sospecha un trastorno auditivo en un niño pequeño se pueden obtener estimaciones fiables y válidas de la función auditiva utilizando mediciones electrofisiológicas y conductuales apropiadas para la edad. Las estrategias eficaces de tratamiento para los niños con deficiencias auditivas dependen de una identificación precoz y una evaluación continuada que defina la magnitud de la función auditiva. La colaboración entre el pediatra y los especialistas en otras áreas, como la audiología, la logopedia, la educación y el desarrollo infantil, es necesaria para obtener un desarrollo auditivo-verbal óptimo. El tratamiento del niño con un déficit auditivo puede consistir en un dispositivo amplificador, un sistema de **frecuencia modulada** (FM) en el aula, el seguimiento estrecho de las capacidades auditivas y de escucha, logopedia, el asesoramiento a los padres y familiares, la información a los maestros y las relaciones con los organismos públicos.

Tabla 655.7	Guías para la solicitud de consulta en niños con sospecha de hipoacusia
EDAD (meses)	**DESARROLLO NORMAL**
0-4	Debe alertarse con los sonidos intensos, tranquilizarse con la voz materna y cesar momentáneamente su actividad cuando el sonido se le presenta a un nivel conversacional
5-6	Debe localizar correctamente el sonido que se le presenta en un plano horizontal, comenzar a imitar sonidos con su propio repertorio del habla o al menos vocalizar recíprocamente con un adulto
7-12	Debe localizar correctamente el sonido presentado en cualquier plano Debe responder a su nombre, incluso cuando se le habla en voz baja
13-15	Debe señalar hacia un ruido inesperado o hacia objetos o personas que le son familiares cuando se le pide
16-18	Debe ser capaz de seguir indicaciones sencillas sin gestos o pistas visuales; se le puede enseñar a dirigirse hacia un juguete que le interese situado en la línea media cuando se le presenta un sonido
19-24	Debe señalar las partes del cuerpo cuando se le pide; a la edad de 21-24 meses se le puede enseñar a realizar una audiometría de juego

De Matkin ND: Early recognition and referral of hearing-impaired children. *Pediatr Rev* 6:151-156, 1984.

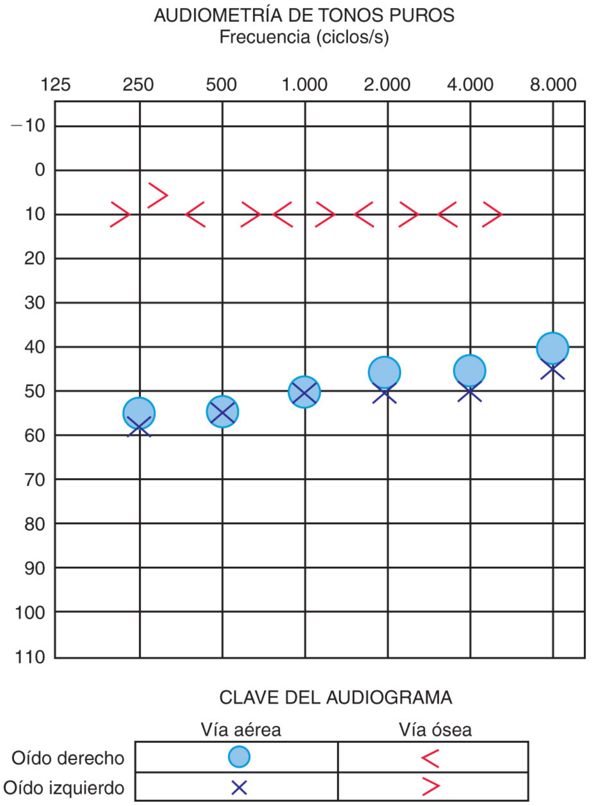

Fig. 655.3 Audiometría que muestra una hipoacusia de conducción bilateral.

Audiometría

La técnica de la evaluación audiológica varía en función de la edad y del grado de desarrollo del niño, el motivo del estudio, el estado otológico del niño, así como de sus antecedentes. La audiometría proporciona la descripción fundamental de la sensibilidad auditiva (fig. 655.3). Los umbrales auditivos se evalúan en función de la frecuencia usando tonos puros (estímulos monofrecuenciales) a intervalos de octavas desde 250 hasta 8.000 Hz. Cuando el niño es lo bastante mayor para aceptar su colocación, se suelen utilizar auriculares para evaluar cada oído de forma independiente. Antes de esta etapa, las pruebas pueden realizarse en un entorno de tratamiento del sonido con estímulos aplicados por altavoces; este método permite describir solo el oído con mejor audición.

Las **señales para el estudio de la conducción por vía aérea** se presentan mediante auriculares (o altavoces) y se utilizan para obtener una información relativa a la sensibilidad de todo el sistema auditivo. Estos mismos sonidos de prueba se pueden ofrecer al oído mediante un vibrador que se coloca en la cabeza, generalmente sobre la mastoides. Se considera que estas señales se conducen por vía ósea, ya que los huesos del cráneo transmiten las vibraciones como energía sonora directamente hasta el oído interno sin pasar por el oído externo y medio. En un oído normal, los umbrales de conducción aérea y ósea son equivalentes. En aquellos que presentan una HC, los umbrales de conducción ósea son más sensibles que las respuestas por conducción aérea; esto se denomina **hiato (o *gap*) aéreo-óseo,** e indica la parte de la hipoacusia que es atribuible a una disfunción del oído externo y/o medio. En las hipoacusias mixtas, tanto el umbral de la vía ósea como el de la vía aérea son anómalos, y existe además un hiato aéreo-óseo.

Umbral de reconocimiento del habla

Otra medida útil para describir la función auditiva es el **umbral de reconocimiento del habla (URH),** que es la intensidad más baja a la que se obtiene un resultado de aproximadamente el 50% de respuestas correctas tras una batería de reconocimiento de palabras espondeas. Las palabras espondeas son palabras bisílabas o frases que se pronuncian con la misma fuerza en cada sílaba (p. ej., ping-pong, zig-zag, tic-tac). El oyente debe estar familiarizado con todas las palabras empleadas en la prueba para que el resultado de la misma sea válido. El URH se correspondería con el promedio de los umbrales de tonos puros para las frecuencias 500, 1.000 y 2.000 Hz, es decir, con el umbral medio para tonos puros (UMTP). El URH es la prueba pertinente como indicador del potencial del niño para el desarrollo y uso del habla y del lenguaje; también sirve para controlar la validez de una determinada prueba, ya que los niños con una hipoacusia no orgánica (p. ej., los simuladores) pueden presentar una discrepancia entre ambos umbrales. Se puede obtener el URH en un niño con limitaciones del habla expresiva o del lenguaje utilizando técnicas modificadas, como respuestas de señalar a imágenes.

La batería básica de pruebas auditivas concluye con una valoración de la capacidad del niño para comprender palabras monosilábicas cuando se le presentan con un nivel cómodo de intensidad. Los resultados obtenidos en estas pruebas de reconocimiento de la palabra hablada son útiles para el diagnóstico diferencial del deterioro auditivo, y proporcionan además una medida de los resultados del niño cuando se le presenta el habla con unos niveles de intensidad similares a los que se encuentran en una conversación. También para el reconocimiento del habla, se puede obtener una respuesta de señalar a imágenes con pruebas estandarizadas.

Audiometría de juego

La técnica de las pruebas auditivas depende de la edad del niño: para niños con un nivel de desarrollo correspondiente o superior a los 5-6 años de edad pueden utilizarse los métodos convencionales. En los niños de 2,5 a 5 años de edad puede usarse la audiometría de juego. Las respuestas en este tipo de audiometría suelen ser actividades motoras condicionadas asociadas con un juego, como tirar las piezas de juegos de construcción dentro de un cubo, insertar anillas o completar un rompecabezas. Esta técnica se puede emplear para obtener una audiometría fiable en el niño en edad preescolar.

Audiometría de refuerzo visual

En los niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 2,5 años se utiliza con frecuencia la **audiometría de refuerzo visual (ARV).** En esta técnica se condiciona al niño a girar la cabeza como respuesta a una señal tonal de un altavoz situado en el mismo lugar que un juguete animado (mecánico) o vídeo que actúa como reforzador. Si los niños están correctamente condicionados, al presentar sonidos asociados con el reforzador, la ARV puede proporcionar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva para señales tonales y sonidos del habla. En la mayoría de las aplicaciones de la ARV los sonidos se presentan mediante altavoces en un campo sonoro, de forma que no se obtiene una información *específica de cada oído* por separado. A menudo la valoración de un niño pequeño se diseña para descartar una hipoacusia que pudiera ser suficiente para afectar al desarrollo del habla y del lenguaje. Cuando se obtienen como resultado niveles normales de respuesta en campo libre, esta prueba indica que el niño presenta suficiente capacidad auditiva para lograr tal desarrollo, a pesar de que es posible que haya distintos niveles auditivos en los dos oídos. Cuando se necesita información específica de cada oído en este grupo de edad, se determinan los PEAT en condiciones de privación de sueño o de sedación.

Audiometría de observación conductual

La **audiometría de observación conductual** usada como estrategia de cribado en niños menores de 5 meses, se limita a respuestas no condicionadas y reflejas ante sonidos de prueba complejos (sin especificidad de frecuencia), como tonos modulados *(warble),* ruido de banda estrecha, el habla o la música presentados mediante el empleo de señales calibradas procedentes de un altavoz. Los niveles de respuesta pueden variar ampliamente en un mismo lactante y entre los distintos niños, y no suelen representar una estimación fiable de la sensibilidad auditiva. Los tipos de respuestas observadas durante esta prueba pueden consistir en alteraciones de la conducta de succión, inicio o interrupción del llanto, dilatación pupilar y modificación de la respiración.

La evaluación de un niño con sospecha de hipoacusia no se completa hasta que se obtienen para cada oído los umbrales para tonos puros y el URH (es decir, una audiometría fiable). La audiometría de observación conductual y la ARV en pruebas realizadas con sonidos en campo libre ofrecen una estimación de la sensibilidad auditiva en el *oído mejor*. Cuando se sospecha una hipoacusia significativa en los lactantes, se deben realizar evaluaciones electrofisiológicas para permitir una intervención precoz.

Pruebas de inmitancia acústica

Constituyen un elemento habitual en la batería de pruebas audiológicas clínicas y dentro de ellas se incluye la timpanometría, la medición del umbral del reflejo acústico y la medición de la fatiga del reflejo acústico. Son una técnica de evaluación objetiva muy útil que proporciona información sobre el estado del tímpano, el oído medio y el arco reflejo acústico. La timpanometría puede realizarse en la consulta del médico y es de gran ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de la OM con derrame (OMD), que es una causa frecuente de hipoacusia leve a moderada en los niños pequeños.

Timpanometría

Esta técnica proporciona una gráfica (timpanograma) de la capacidad del oído medio para transmitir (admitancia o distensibilidad) o impedir el paso de la energía sonora (impedancia) en función de la presión del aire existente en el conducto auditivo externo. Debido a que la mayoría de los instrumentos para medir la inmitancia miden en realidad la admitancia acústica, se utilizará aquí el término *admitancia.* Los principios se aplican con independencia de cuáles sean las unidades de medida utilizadas.

Se introduce una sonda en la entrada del conducto auditivo externo, de forma que se obtenga un cierre hermético del mismo. Un manómetro situado en la sonda varía la presión del aire, mientras que un generador de sonido emite un tono y un micrófono mide el nivel de presión del sonido que se refleja. La presión del sonido medida en el conducto auditivo en comparación con la intensidad conocida de la señal de la sonda se emplea para estimar la admitancia acústica del conducto auditivo y del sistema del oído medio. La admitancia puede expresarse en una unidad denominada milimho (mmho) o como volumen de aire (ml) con una admitancia acústica equivalente. Además, se puede estimar el volumen de aire encerrado entre el extremo de la sonda y la MT. La admitancia acústica de este volumen de aire se resta de la admitancia total obtenida, para conseguir así una medida de la admitancia del sistema del oído medio por separado. La estimación del volumen del conducto auditivo tiene también una utilidad diagnóstica, ya que un volumen anormalmente elevado es compatible con una abertura en la MT (p. ej., debida a una perforación, un tubo transtimpánico de ventilación o un defecto quirúrgico).

Con la eliminación de la admitancia de la masa de aire del conducto auditivo externo se supone que la restante refleja de manera exacta la admitancia de la totalidad del sistema del oído medio. Su valor está controlado en gran parte por la dinámica de la MT. Las anomalías de esta pueden determinar la forma de los timpanogramas y ocultar la existencia de alteraciones al otro lado del tímpano. Además, la frecuencia del tono de la sonda, la velocidad y la dirección del cambio de presión del aire, así como la presión del aire con la cual se inicia el timpanograma pueden influir en los resultados. El efecto de la frecuencia del tono de la sonda está bien documentado y en niños de corta edad (<4-6 m) con conductos auditivos pequeños, se recomienda el uso de un tono agudo de la sonda (678 o 1.000 Hz).

Cuando la presión del aire en el conducto auditivo es igual a la existente en el oído medio, el funcionamiento del sistema del oído medio es óptimo. Es decir, la función de ecualización de la trompa de Eustaquio permite que el oído medio se encuentre a la presión atmosférica, equivalente a la que existe en el conducto auditivo. Así, la presión del conducto auditivo a la cual se obtiene el mayor flujo de energía (admitancia) debe reflejar de modo razonable la presión del aire que existe en el espacio del oído medio. Esta presión se determina mediante el establecimiento del **máximo de admitancia (pico)** en el timpanograma y la obtención de su valor sobre el eje *x*. El valor sobre el eje *y* del pico del timpanograma es una estimación del pico de admitancia basada en la timpanometría de admitancia (tabla 655.8). Este valor máximo se denomina a veces **admitancia acústica estática,** aunque su valoración se realice mediante una medida dinámica. Los valores normativos de la máxima admitancia en función de la presión aérea están bien establecidos.

Tabla 655.8 Valores normales de admitancia máxima estática para niños y adultos usando un tono de 226 Hz en la sonda

GRUPO DE EDAD	ADMITANCIA (ml)	VELOCIDAD DE VARIACIÓN DE LA PRESIÓN DEL AIRE ≤50 daPa/s*	200 daPa/s†
Niños (3-5 años)	Límite inferior	0,30	0,36
	Mediana	0,55	0,61
	Límite superior	0,90	1,06
Adultos	Límite inferior	0,56	0,27
	Mediana	0,85	0,72
	Límite superior	1,36	1,38

*La medida del volumen del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma.

†La medida del conducto auditivo externo se basa en la admitancia en el extremo más bajo del timpanograma para niños y en +200 daPa para adultos.

daPa, decapascales.

Adaptada de Margolis RH, Shanks JE: Tympanometry: basic principles of clinical application. En Rintelman WS, editor: *Hearing assessment*, ed 2, Austin, 1991, PRODED, pp. 179-245.

Timpanometría en la otitis media con derrame

Los niños que tienen OMD presentan con frecuencia unos valores máximos de admitancia reducidos o unos máximos de presión timpanométrica muy negativos (v. fig. 658.5*C* en cap. 658). Sin embargo, para el diagnóstico de la existencia de derrame, la medida timpanométrica que presenta mayor sensibilidad y especificidad es la forma del timpanograma, más que su presión o admitancia máximas. El timpanograma se clasifica en función de la forma y de la localización de la admitancia máxima. Cuanto mayor sea la rigidez de la MT y del oído medio, menor será el valor máximo. A medida que la presión negativa en el oído medio aumenta, el valor máximo se desplaza más hacia cifras negativas. Cuanto más redondeado sea el pico (o «plano» en el caso de ausencia del mismo), mayor es la probabilidad de que exista un derrame (v. fig. 658.5*B* en el cap. 658). El estadio de OM puede afectar a los hallazgos timpanométricos. Un sistema MT/oído medio inmóvil debido a un derrame significativo, como lo refleja un timpanograma plano, puede mostrar hallazgos de presiones negativas en el oído medio y después positivas a medida que la OM se resuelve, con retorno a un timpanograma normal.

Prueba del umbral del reflejo acústico

La **prueba del umbral del reflejo acústico** forma parte también de la batería de pruebas de inmitancia. Cuando existe un funcionamiento correcto del oído medio, la admitancia de la MT disminuye debido a la acción de aumento de rigidez de los músculos del oído medio (estapedio y, en menor medida, tensor del tímpano). En los oídos sanos, el reflejo estapedial aparece tras la exposición a sonidos intensos como mecanismo protector. Los instrumentos de admitancia están diseñados para presentar señales de activación del reflejo (tonos puros de distintas frecuencias o ruido), tanto para el oído ipsilateral como contralateral, mientras se miden los cambios simultáneos de la admitancia. Los cambios muy pequeños de admitancia que guardan una relación temporal con las presentaciones de la señal se consideran el resultado de los reflejos de los músculos del oído medio. La ausencia de cambios de admitancia puede ocurrir cuando la hipoacusia es suficiente para impedir que la señal llegue al grado de intensidad necesario para provocar el reflejo, o cuando existe un trastorno del oído medio que afecte a los niveles auditivos o que cause una rigidez suficiente para impedir la medición de la actividad del reflejo. La prueba del reflejo acústico también se emplea para la valoración de las HNS y de la integridad de los componentes neurológicos del arco reflejo, incluida la actividad cruzada y no cruzada de los nervios craneales VII y VIII.

Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT)

La prueba de PEAT se usa para el cribado de problemas auditivos en recién nacidos, para confirmar una hipoacusia en niños pequeños, para obtener una información específica de cada oído en niños pequeños y para evaluar

la audición en niños que, por cualquier motivo, no colaboran en los métodos de las pruebas conductuales. También tiene un papel destacado en el diagnóstico de la disfunción auditiva (estimación de los umbrales auditivos) y de los trastornos del sistema nervioso auditivo. La prueba de PEAT es un registro a distancia de las descargas eléctricas mínimas de múltiples neuronas. Por tanto, el estímulo debe ser capaz de provocar la descarga sincrónica del gran número de neuronas involucradas. Se deben usar estímulos que tengan un inicio muy rápido, como clics o ráfagas de tonos. Por desgracia, el inicio rápido necesario para crear una respuesta auditiva evocada del tronco del encéfalo que sea medible provoca también que la energía se propague en varias frecuencias, con lo que se reduce la especificidad de la respuesta frente a la frecuencia.

El resultado de los PEAT no se altera por la sedación ni por la anestesia general. En los lactantes y niños de entre 4 meses y 4 años se realiza rutinariamente una sedación para minimizar las interferencias eléctricas causadas por la actividad muscular durante la prueba. Los PEAT también se pueden realizar en el quirófano, mientras el niño está anestesiado para otra intervención quirúrgica. Los niños menores de 4 meses pueden dormir durante un periodo lo bastante prolongado tras las tomas para permitir la realización de los PEAT.

Los PEAT se registran en forma de 5 a 7 ondas. Las ondas I, III y V se pueden obtener de manera uniforme en todos los grupos de edad; las ondas II y IV aparecen de forma menos constante. La latencia de cada onda (tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y la aparición del pico de la onda) aumenta, y la amplitud disminuye con las reducciones de la intensidad del estímulo; la latencia también disminuye a medida que aumenta la edad, de forma que las ondas precoces alcanzan unos valores de latencia propios de la edad adulta antes que las ondas tardías. Se han obtenido los datos normativos específicos de la edad en varios estudios.

Los PEAT tienen dos aplicaciones principales en pediatría. En primer lugar, como prueba audiométrica, informan sobre la capacidad del sistema auditivo periférico para transmitir la información al nervio auditivo y más allá del mismo. En segundo lugar, para el diagnóstico diferencial o el seguimiento de las enfermedades del SNC. Para la estimación del umbral auditivo, el objetivo se centra en encontrar la mínima intensidad del estímulo que proporcione unos PEAT observables, basados generalmente en la onda V, la característica más consistente de la morfología. La representación gráfica de la latencia en relación con la intensidad de las diversas ondas también es de utilidad en el diagnóstico diferencial de los trastornos auditivos. Una ventaja que se obtiene con la prueba de PEAT en la valoración auditiva es que permite estimar los umbrales específicos para cada oído en lactantes y en pacientes difíciles de explorar. Los umbrales obtenidos mediante PEAT con estímulos de tipo clic se correlacionan mejor con los umbrales de la AOC para las frecuencias más altas (1.000-4.000 Hz); la sensibilidad para las frecuencias bajas requiere estímulos diferentes (como ráfagas de tonos/pitidos o clics filtrados) o el uso de enmascaramiento, aunque ninguna de estas medidas aísla en todos los casos la región de baja frecuencia de la cóclea, lo que puede afectar a su interpretación.

La prueba de PEAT no evalúa «la audición». Refleja las respuestas eléctricas auditivas neuronales que se pueden correlacionar con los umbrales auditivos conductuales, pero un resultado normal solo sugiere que el sistema auditivo, hasta el nivel del mesencéfalo, responde al estímulo empleado. A la inversa, el no poder provocar unos PEAT indica un trastorno en la respuesta sincrónica del sistema, pero no significa que el niño «no oiga». La respuesta conductual al sonido es normal en casos en los que no se pueden obtener PEAT, como ocurre en las neuropatías desmielinizantes.

Las hipoacusias que son súbitas, progresivas o unilaterales son indicaciones para la realización de PEAT. Aunque se cree que las diferentes ondas reflejan la actividad en niveles cada vez más rostrales del sistema auditivo, no se ha determinado con precisión cuáles son los generadores nerviosos de la respuesta. Cada onda de PEAT que aparece tras las ondas precoces es, probablemente, el resultado de una descarga nerviosa a muchos niveles del sistema, y cada nivel del sistema probablemente contribuya también a producir varias ondas. Los estímulos en forma de clics de alta intensidad se utilizan para los estudios neurológicos. Se analizan la morfología de la respuesta, las latencias de las ondas e interondas, así como las diferencias de latencia interaural y se comparan con los patrones de referencia para cada edad. El retraso o la ausencia de las ondas en la prueba de PEAT tiene, a menudo, una relevancia diagnóstica.

Los PEAT, así como otras respuestas eléctricas, son extremadamente complejas y difíciles de interpretar. Muchos factores, como el diseño de los equipos y su calibración, el entorno, el grado y la configuración de la hipoacusia, así como las características propias del paciente, pueden influir en la calidad del registro. Por tanto, la medición y la interpretación de la actividad electrofisiológica y su posible relación con la audición deben quedar a cargo de audiólogos cualificados para evitar el riesgo de que conclusiones falsas o equivocadas puedan afectar a la asistencia del paciente.

Otoemisiones acústicas

Durante la audición normal, las OEA se originan en las células ciliadas externas de la cóclea y se pueden percibir mediante un proceso de amplificación sensible. Se desplazan desde la cóclea, a través del oído medio, hasta el conducto auditivo externo, donde pueden detectarse mediante el empleo de micrófonos en miniatura. Las OEA evocadas transitorias (OEAET) se pueden usar para comprobar la integridad de la cóclea. En el periodo neonatal, el registro de las OEA puede realizarse durante el sueño natural y las OEAET se pueden utilizar como prueba de cribado en lactantes y niños con un nivel de hipoacusia de 30 dB de pérdida. La realización de esta prueba es menos laboriosa y menos complicada que la de PEAT y se puede utilizar cuando las pruebas auditivas conductuales no pueden emplearse. Las OEAET están reducidas o ausentes en presencia de varias disfunciones del oído medio e interno. Así, están ausentes en los pacientes que tienen una hipoacusia superior a 30 dB, por lo que no se pueden usar en estos casos para determinar el umbral auditivo; detectan más bien si existe capacidad auditiva por encima de los 30-40 dB. La HC, como la debida a OM o a anomalías congénitas de las estructuras del oído medio, reduce la transferencia de las OEAET, y puede interpretarse erróneamente como un trastorno auditivo de origen coclear. Si se sospecha una hipoacusia por la ausencia de OEA, se deben explorar los oídos para descartar la existencia de alguna alteración, se debería realizar una timpanometría y, después, se deberían emplear los PEAT para confirmar e identificar el tipo, el grado y la lateralidad de dicha hipoacusia.

TRATAMIENTO

La aplicación del cribado auditivo universal en numerosos países ha permitido que el diagnóstico precoz y el tratamiento de la hipoacusia infantil sean unas medidas frecuentes. Se puede evaluar la hipoacusia incluso en niños muy pequeños, y debería hacerse si los progenitores sospechan un problema. Cualquier niño con un factor de riesgo conocido para padecer una hipoacusia debería evaluarse en los primeros 6 meses de vida.

Cuando se identifica la existencia de una hipoacusia es necesario realizar una evaluación completa del desarrollo, así como del habla y del lenguaje del niño. En todas las etapas de la evaluación, el tratamiento o la rehabilitación se necesita asesorar e implicar a los padres. Una HC se puede corregir a menudo mediante el tratamiento de un derrame del oído medio (p. ej., mediante la inserción de tubos transtimpánicos de ventilación) o la corrección quirúrgica del mecanismo de transmisión que se encuentre alterado. Dependiendo del nivel de hipoacusia, los niños con HNS deben ser valorados por un audiólogo pediátrico por si necesitan usar una audioprótesis (prótesis auditiva, audífono). Las guías actuales indican que se deberían adaptar **audioprótesis** en los niños dentro del primer mes posterior al diagnóstico de HNS. Estos dispositivos de ayuda auditiva pueden ser adaptados a niños incluso de tan solo 1 mes. Las pruebas convincentes obtenidas en el programa de cribado de la hipoacusia de Colorado indican que el diagnóstico y la amplificación antes de los 6 meses de edad marcan una gran diferencia en las capacidades lingüísticas y del habla en los niños afectados, en comparación con los casos en los que dicho diagnóstico y la adaptación de prótesis se realizan después de esa edad. En estos niños es necesario realizar pruebas audiológicas repetidas para verificar de forma fiable el grado de hipoacusia y realizar un reajuste en el empleo de la prótesis auditiva. Las audioprótesis siguen siendo el dispositivo de rehabilitación de elección, en el contexto de un plan de tratamiento individualizado, para niños con HC, hipoacusia mixta o HNS leve, moderada o moderadamente severa. Para los niños con HNS severa o profunda, se requiere un periodo de prueba con audioprótesis para determinar si este método es suficiente para el desarrollo del lenguaje; puede que se deban explorar otras opciones si hay indicios de un retraso del habla y del lenguaje con una audioprótesis en este grupo de hipoacusia. Es importante señalar que la eficacia de las audioprótesis depende de su uso constante. Existe una gran variabilidad en la frecuencia con la que los niños usan sus audioprótesis. Aunque no existe una recomendación específica sobre el número mínimo de horas diarias que deberían usarse, se debería animar a los progenitores para que sus hijos las utilicen durante todo el tiempo para facilitar el desarrollo del habla y del lenguaje.

Cuando está claro que las audioprótesis no proporcionan la estimulación auditiva necesaria para fomentar el desarrollo del lenguaje, los progenitores requieren asesoramiento para plantear tratamientos alternativos. Puede ser necesario un **implante coclear** para facilitar una comunicación oral inteligible (es decir, oralismo). Esta estrategia requiere años de entrenamiento intensivo del habla y el lenguaje y depende de que se proporcione la mejor estimulación auditiva posible. Esta opción es muy atractiva para los progenitores oyentes, porque es la forma de comunicación con la que están más familiarizados. Aunque en el mundo médico se hace mucho hincapié a la hora de valorar el desarrollo del lenguaje oral (producción del habla),

también se debería informar a los progenitores sobre alternativas como el lenguaje de signos, la comunicación total y la palabra complementada. Cada una de estas modalidades comunicativas tiene ventajas e inconvenientes. El **lenguaje de signos** permite que el niño desarrolle pronto un sistema de lenguaje y que pueda recibir formación académica. La consecuencia de esta opción es que el mundo auditivo dominante no interactúa con facilidad con los usuarios de la lengua de signos y es probable que el niño se convierta en un miembro de la comunidad sorda y que pueda enfrentarse a dificultades significativas a la hora de integrarse en la sociedad oyente. Ciertas posibilidades, como el éxito académico y la formación docente de enseñanza secundaria/universitaria no están excluidas por el uso del lenguaje de sordos, pero puede que se disponga de menos lugares adaptados a las necesidades de aprendizaje del niño. Aunque esta opción es aceptable para los progenitores sordos que ya estén en una cultura sorda, muchos progenitores oyentes no están conformes con esta vía para su hijo. Esta opción también requiere que los progenitores aprendan el lenguaje de signos.

La **comunicación total** es una filosofía educativa en la que se fomentan tanto el lenguaje de signos como el oral. En teoría, los dos sistemas apoyan y aclaran la transferencia de información y potencian el progreso académico. Dependiendo del colegio y/o de los profesores específicos, se puede dar prioridad a un sistema respecto al otro. La **palabra complementada** es una estrategia en la que el desarrollo del lenguaje oral se refuerza con un sistema de gestos manuales cerca de la boca y el cuello para eliminar las confusiones derivadas de la labiolectura exclusiva. Este sistema puede ser muy eficaz para reforzar el lenguaje hablado y requiere que los progenitores aprendan el uso de los complementos manuales. Otros factores deberían tenerse en cuenta al elegir la modalidad de comunicación. Ciertas enfermedades concurrentes significativas, como la discapacidad visual u otros retrasos del desarrollo, pueden limitar la capacidad de un niño de beneficiarse de algunas opciones. El apoyo a los progenitores al tomar esta decisión puede requerir asesoramiento de un audiólogo, un trabajador social, un educador de sordos y/o un psicólogo. Las organizaciones de padres de niños sordos, como la A.G. Bell Association y la John Tracy Clinic, pueden proporcionar un apoyo considerable e información a los progenitores en este proceso.

En los lactantes y niños pequeños que padecen una hipoacusia profunda congénita o prelocutiva se pueden adaptar **implantes cocleares multicanal** (v. fig. 655.4). Los implantes cocleares son sistemas que combinan componentes internos (implantados con cirugía) y externos. Estos implantes constan de cuatro componentes principales: los externos, que incluyen un micrófono, un procesador informático de sonido (habla) miniaturizado y un transmisor, y el interno, que es un haz de electrodos. Estos implantes sortean la lesión del órgano de Corti y proporcionan una estimulación neural mediante la digitalización de los estímulos auditivos en impulsos de radiofrecuencia digitales. En particular, el sonido es detectado inicialmente por el micrófono, tras lo que es procesado por el procesador del habla, que está programado por un audiólogo para implementar las estrategias de procesamiento del habla del fabricante, que son manipulaciones muy sofisticadas de la señal de entrada. Las señales del procesador del habla se transmiten a través de la piel por una señal de FM al receptor interno, que las convierte en impulsos eléctricos. Por último, estos impulsos eléctricos se envían al haz de electrodos situado en la cóclea, donde se crean campos eléctricos que actúan sobre el nervio coclear. Esto contrasta con la transmisión del sonido en un oído sano, que implica la transmisión de las vibraciones sonoras a las células ciliadas de la cóclea, la liberación de iones y neurotransmisores en la cóclea, así como la transmisión de impulsos neurales al nervio coclear y, después, al cerebro.

La implantación quirúrgica se realiza bajo anestesia general e implica una mastoidectomía y el ensanchamiento del receso facial, por el que se realiza el abordaje a la cóclea. Después de fijar el estimulador interno en la apófisis mastoides, se debe abrir la cóclea para insertar el haz de electrodos, lo que se realiza en la mayoría de los casos por una abertura efectuada en la ventana redonda. Hay que procurar evitar la contaminación de los líquidos cocleares por hueso o sangre. Después de cerrar la cóclea (generalmente con fascia), se cierra la herida. Un audiólogo realiza pruebas en el quirófano para verificar la integridad funcional del dispositivo implantado. Estas respuestas electrofisiológicas del VIII nervio craneal son cruciales para determinar un punto de partida con vistas a la programación del dispositivo externo después de la cicatrización de la herida. También suele realizarse una radiografía simple en el quirófano para documentar la colocación del haz de electrodos en la rampa timpánica.

El proceso de cicatrización posquirúrgica es de unas 3-4 semanas en un niño. Durante este periodo, el niño no puede oír. Cuando el niño se lleva para la primera estimulación utilizando el equipo externo, se utilizan programas que proporcionan el primer acceso al sonido. Los métodos para crear los programas implican una combinación de mediciones electrofisiológicas y pruebas conductuales que son similares a las evaluaciones audiológicas pediátricas descritas anteriormente. Los programas iniciales son un punto de partida y se siguen de modificaciones y mejoras que se basan en las observaciones de los progenitores y del audiólogo sobre los cambios de la percepción auditiva y la vocalización.

Cuando los progenitores optan por realizar la implantación coclear de su hijo, se requiere un compromiso a largo plazo de colaboración continua con un equipo de especialistas en rehabilitación. El manejo audiológico conlleva una monitorización constante de la respuesta del niño al implante y del impacto sobre la aparición de las habilidades lingüísticas. Se requiere logopedia para estimular el lenguaje y para enseñar a los progenitores habilidades que refuercen el desarrollo del habla. El niño debería estar en un contexto preescolar en el que se fomenten las habilidades del habla, del lenguaje, sociales y preacadémicas. Para algunos progenitores, esta implicación es muy difícil, no solo en términos del tiempo requerido, sino también en términos de las consecuencias emocionales de intentar minimizar el impacto de la sordera en el futuro de su hijo; los progenitores suelen requerir apoyo del equipo en este proceso.

Una posible complicación grave de la implantación coclear es la meningitis neumocócica. Todos los niños que reciben un implante coclear deben ser vacunados con la vacuna polivalente antineumocócica PCV13 (tabla 655.9). Las tasas de meningitis neumocócica han disminuido considerablemente desde la implementación de la vacuna.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la implantación coclear en pacientes mayores de 12 meses con sordera bilateral severa o profunda que no obtienen beneficios de las audioprótesis; sin embargo, se ha demostrado que el uso fuera de las indicaciones aprobadas de los implantes cocleares es eficaz en los menores de 12 meses y en niños con audición residual. La implantación coclear antes de los 2 años de edad (e incluso antes del año) mejora la audición y el habla, y permite que más del 90% de los niños se integren en la enseñanza convencional. La mayoría de ellos desarrolla una percepción auditiva y unas habilidades de lenguaje oral adecuadas para su edad. Cada vez hay más datos que respaldan que la expansión de la candidatura para la implantación coclear en los niños se base en los resultados de pruebas avanzadas utilizando estímulos de habla, sobre todo en ambiente ruidoso. Por el momento, la FDA no ha aprobado

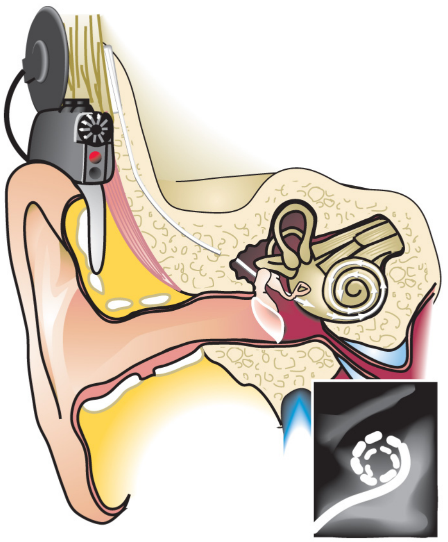

Fig. 655.4 Todos los implantes cocleares comparten los componentes esenciales, consistentes en el micrófono, el procesador del lenguaje y la bobina transmisora, que aparecen en posición retroauricular en este diagrama. El micrófono/procesador del lenguaje capta los sonidos ambientales y los convierte en señales codificadas digitalizadas, que se envían a la bobina transmisora para que los transmita a través de la piel hasta el dispositivo implantado en el cráneo. El dispositivo interno convierte el código en señales electrónicas, que se trasmiten a la serie de electrodos insertados en la cóclea. El recuadro muestra el aspecto radiográfico de la serie de electrodos de estimulación. *(Reproducida con autorización de MED-EL Corporation, Innsbruck, Austria. De Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children.* Lancet *365:879-890, 2005.)*

Tabla 655.9 Calendario recomendado de vacunación antineumocócica para personas con implantes cocleares

EDAD A LA QUE SE ADMINISTRÓ LA PRIMERA DOSIS DE PCV13 (meses)*	SERIE INICIAL DE PCV13	DOSIS ADICIONAL DE PCV13	DOSIS DE PPV23
2-6	3 dosis a intervalos de 2 meses†	1 dosis a los 12-15 meses de edad‡	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
7-11	2 dosis a intervalos de 2 meses†	1 dosis a los 12-15 meses de edad‡	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
12-23	2 dosis a intervalos de 2 meses¶	No indicada	Indicada a partir de los 24 meses de edad§
24-59	2 dosis a intervalos de 2 meses¶	No indicada	Indicada§
≥60	No indicada‖	No indicada‖	Indicada

*Está indicado un calendario con un número reducido de la vacuna conjugada antineumocócica de 13 valencias total (PCV13) si el niño comienza de forma tardía la vacunación o si esta es incompleta. Los niños con un periodo de interrupción de las vacunas deberían vacunarse según el calendario de actualización (v. cap. 209).
†Para los niños vacunados antes del año de edad, el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas.
‡La dosis adicional debería administrarse a partir de las 8 semanas después de haber completado la serie primaria.
§Los niños menores de 5 años deberían completar la serie PCV13 primero; la vacuna polisacárida antineumocócica de 23 valencias debería administrarse a niños a partir de 24 meses de edad al menos 8 semanas después de la última dosis de PCV13 (v. cap. 182). (Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices: Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR Recomm Rep* 49[RR-9]:1-35, 2000, y Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [PCV13] and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(9):258-261, 2010.)
¶El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas.
‖La PCV13 no suele recomendarse en niños a partir de los 5 años.
PCV, vacuna neumocócica conjugada; PPV, vacuna neumocócica polisacárida.
De los Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52(31):739-740, 2003.

la implantación en niños de dispositivos que combinan la entrada acústica (similar a una audioprótesis) con la estimulación de un implante coclear. Estos dispositivos, denominados implantes cocleares electroacústicos, o híbridos, pueden proporcionar esperanza a los niños que utilizan audioprótesis pero que tienen dificultades con el ruido en el aula o en contextos sociales.

El tratamiento de la **HNS súbita idiopática** es controvertido y ha consistido en prednisona oral, perfusión de dexametasona intratimpánica (también denominada transtimpánica) o una combinación de ambas; puede que la última combinación sea la más útil.

CONSEJO GENÉTICO

Las familias de los niños diagnosticados de una HNS, o de un síndrome asociado con una HNS y/o una HC, deberían derivarse para recibir consejo genético, que ofrecerá a los progenitores una orientación sobre la probabilidad de que se produzca un diagnóstico similar en futuros embarazos. El genetista puede ayudar en la evaluación y en la realización de pruebas en los pacientes para establecer el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 656
Malformaciones congénitas del oído

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

El oído externo y medio, que se originan del primer y segundo arcos y surcos branquiales, se desarrollan a lo largo de la pubertad, pero el oído interno, que procede del otocisto, alcanza el tamaño y la forma del adulto a mediados del desarrollo fetal. De los huesecillos, el martillo y el yunque se derivan del primer y segundo arcos branquiales, mientras que el estribo procede del segundo arco y de la cápsula ótica. Los huesecillos alcanzan la forma y el tamaño de la edad adulta en la 15.ª semana del embarazo en el caso del martillo y el yunque, y el estribo lo hace en la 18.ª semana. Aunque el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica (MT) continúan creciendo después del nacimiento, las anomalías congénitas de estas estructuras se producen durante la primera mitad de la gestación. Las malformaciones del oído externo y medio se pueden asociar con anomalías renales graves, disostosis mandibulofacial, microsomía hemifacial y otras malformaciones craneofaciales. Las anomalías del nervio facial se pueden asociar a cualquiera de las anomalías congénitas del oído y del hueso temporal. Las que aparecen en el oído externo y medio también pueden asociarse con anomalías del oído interno y producir tanto una hipoacusia de conducción (HC) como neurosensorial (HNS).

Los problemas congénitos del oído pueden ser leves y tener una repercusión esencialmente estética, o graves, en cuyo caso afectan al aspecto y a la función. Cualquier niño que nazca con una malformación del pabellón auricular, del conducto auditivo externo o de la MT debe ser sometido a una evaluación audiológica completa en el periodo neonatal. Las pruebas de imagen son necesarias para realizar la evaluación y aplicar el tratamiento; en los pacientes con otras anomalías craneofaciales, un enfoque multidisciplinario con otros especialistas puede ayudar a orientar el tratamiento.

MALFORMACIONES DEL PABELLÓN AURICULAR

Las malformaciones graves del oído externo son poco comunes, pero las deformidades leves son frecuentes. Las anomalías aisladas del oído externo aparecen en alrededor del 1% de los niños (fig. 656.1). La existencia de una depresión **en forma de sinus** inmediatamente por delante del hélix y por encima del trago puede corresponder a un quiste o una fístula con revestimiento epidérmico (fig. 656.2). Estas anomalías son bastante frecuentes, con una incidencia de aproximadamente 8 de cada 1.000 niños, y pueden aparecer de forma unilateral, bilateral y familiar. Solo requieren extirpación quirúrgica en caso de presentar infecciones repetidas. Los **apéndices cutáneos** accesorios, que aparecen con una incidencia de 1-2/1.000 nacidos vivos, se pueden extirpar por motivos estéticos mediante la simple ligadura si están fijados por un pedículo fino (fig. 656.1); pero si este es ancho o contiene cartílago, este defecto debe corregirse quirúrgicamente. Una oreja excesivamente prominente o en «asa» se origina por la falta de curvatura del cartílago que forma el antihélix. Se puede mejorar su aspecto estético en el periodo neonatal aplicando un armazón rígido (a veces se usa alambre de estaño) que se fija mediante tiras de esparadrapo a la oreja, debiéndolo llevar colocado durante semanas o meses. La corrección estética mediante otoplastia se puede realizar en niños a partir de los 5 años, ya que en ese momento la oreja ha alcanzado alrededor del 80% del tamaño de la del adulto.

El término **microtia** puede referirse tanto a anomalías mínimas del tamaño, la forma y la localización de la oreja y del conducto auditivo externo, como a anomalías mayores con la existencia tan solo de pequeños restos de piel y cartílago y la ausencia total del orificio externo del conducto auditivo; la **anotia** indica la ausencia total del pabellón y del conducto auditivo (fig. 656.3). La microtia puede tener una predisposición genética o ambiental. Se han identificado varias formas hereditarias de microtia que presentan una herencia mendeliana autosómica dominante o recesiva. Además, se han descrito algunas formas secundarias a aberraciones cromosómicas. La mayoría de los genes responsables que se han identificado son genes homeobox, que están implicados en el desarrollo de los arcos faríngeos. Los oídos micróticos presentan, por lo general, una situación más anterior e inferior que las orejas

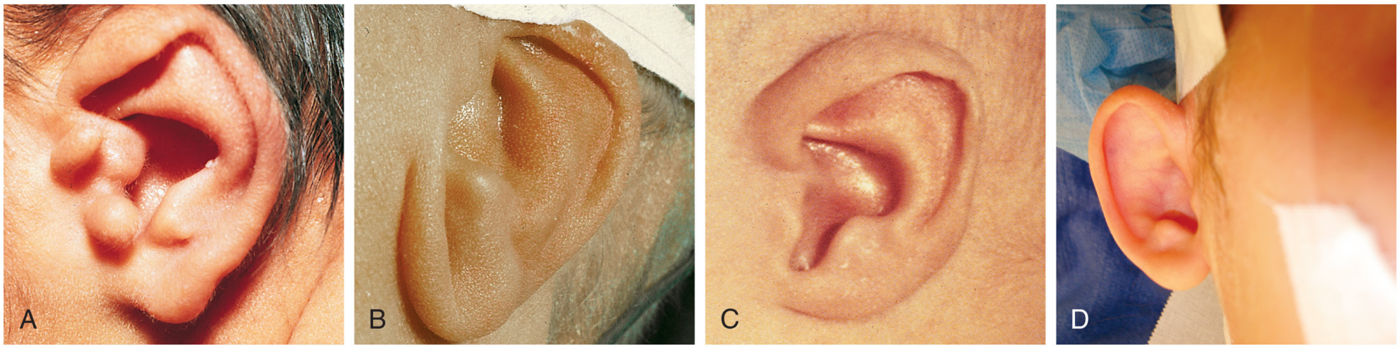

Fig. 656.1 **Deformidades auriculares congénitas menores. A,** En este lactante, la porción superior del hélix está plegada sobre sí misma, lo que oculta la fosa triangular; el antihélix tiene una angulación aguda y existen tres apéndices cutáneos preauriculares. **B,** Esta recién nacida con síndromes orofaciodigital y de Turner tiene un hélix único y un lóbulo con plegamiento redundante. La oreja tiene una implantación baja y una rotación posterior, mientras que el antitrago está desplazado en sentido anterior. **C,** Este lactante con síndrome de Rubinstein-Taybi tiene una elongación exagerada de la escotadura intertrágica. **D,** Oreja prominente en un niño por lo demás normal. El cartílago auricular tiene un contorno anormal, por lo que la oreja protruye hacia delante. (***C,*** *Por cortesía del Dr. Michael E. Sherlock, Lutherville, Maryland.) (De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.17, p. 875.)*

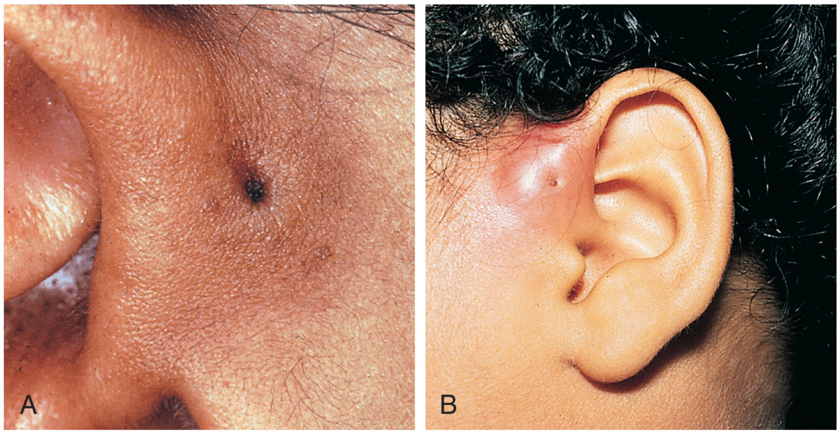

Fig. 656.2 **Senos preauriculares. A,** Estos vestigios congénitos se localizan por delante de la oreja y tienen un hoyuelo suprayacente en la superficie. **B,** En este niño, el seno se ha infectado, con la formación de un absceso. (***A,*** Por cortesía de Michael Hawke, MD.) *(De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.18, p. 876.)*

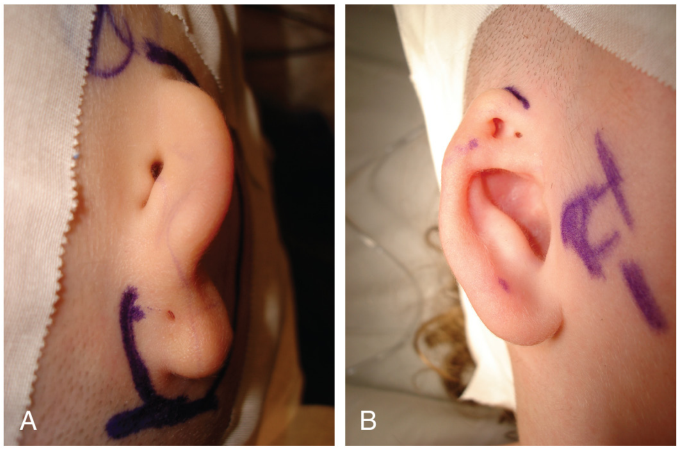

Fig. 656.3 **A,** Microtia de grado 3 y atresia aural congénita del oído externo derecho. En este niño por lo demás normal, la oreja no se ha desarrollado adecuadamente y existe una atresia del conducto auditivo externo. La audiometría mostró una hipoacusia de 60 dB. **B,** Microtia de grado 2. Obsérvese la deficiencia de la porción superior de la oreja. Estas deformidades aisladas se deben al desarrollo anómalo del primero y segundo arcos branquiales. *(De Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, fig. 24.16, p. 875.)*

normales, y la localización y función del nervio facial también pueden ser anómalas. La corrección quirúrgica de la microtia se indica tanto por razones estéticas como funcionales, ya que los niños que conservan restos auriculares pueden llevar gafas, prótesis auditivas o pendientes y sentir que tienen un aspecto más normal. Cuando la microtia es muy marcada, en algunos pacientes se puede optar por la creación y adaptación de una oreja protésica, que estéticamente es muy parecida a la real. Las técnicas quirúrgicas para corregir la microtia grave suponen la realización de procedimientos en varias fases, que incluyen el tallado y el trasplante de injertos de cartílago costal autólogo y la realización de colgajos de tejidos blandos locales. La reconstrucción estética del pabellón auricular se acostumbra a hacer entre los 5 y los 7 años, y se realiza antes de la reparación de la atresia del conducto auditivo en los niños que precisan esta corrección quirúrgica.

ESTENOSIS Y ATRESIA CONGÉNITAS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

La estenosis o la atresia del conducto auditivo externo a menudo se asocia con malformaciones del pabellón auricular y del oído medio. Las malformaciones pueden presentarse de forma aislada o formar parte de un síndrome genético. Por ejemplo, el conducto auditivo presenta estenosis en la trisomía 21 y la estenosis o atresia del conducto auditivo externo es frecuente en el síndrome branquiooculofacial, donde causa HC. Estos niños deben ser sometidos a una evaluación audiométrica lo antes posible. La mayoría de los niños que presentan una HC significativa secundaria a una atresia bilateral usan prótesis auditivas de conducción ósea durante los primeros años de vida. La TC y la RM del hueso temporal son muy útiles para el diagnóstico, la evaluación y la planificación quirúrgica. Los casos leves de estenosis del

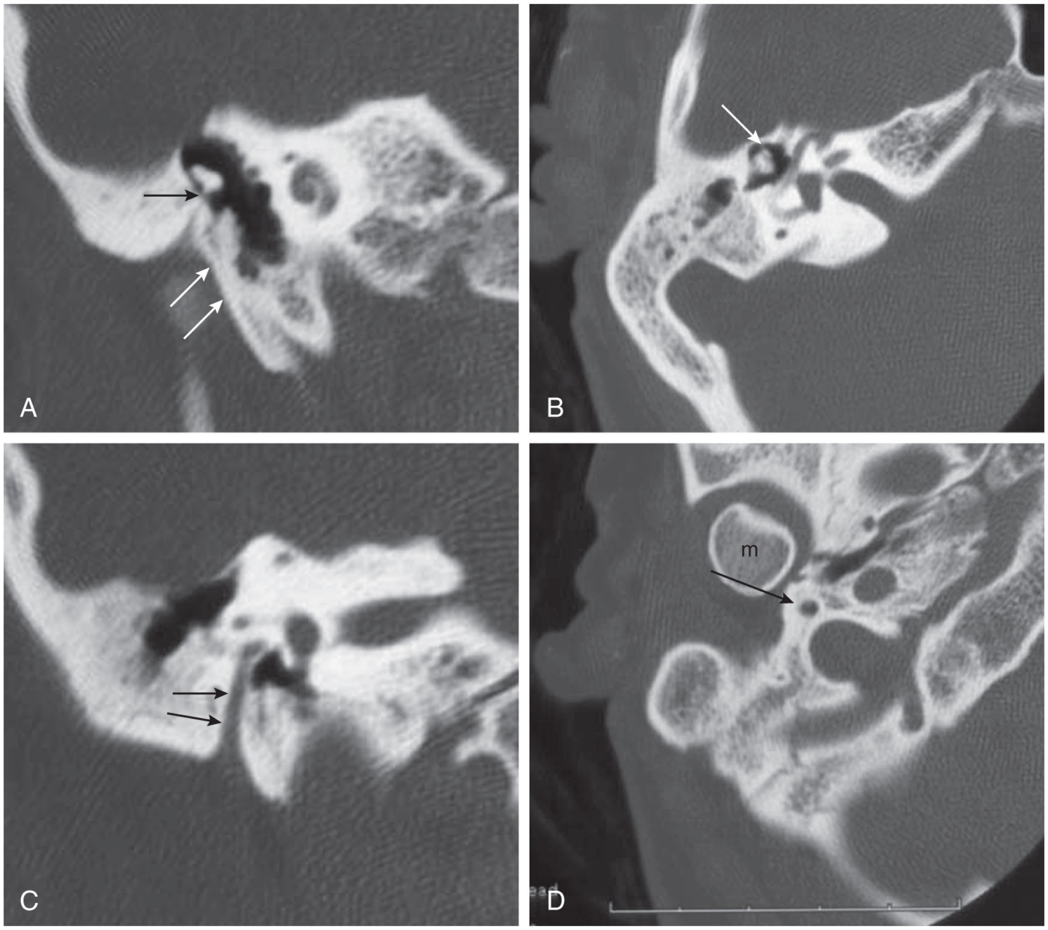

Fig. 656.4 Atresia del conducto auditivo externo en TC. **A,** Corte coronal del oído derecho que muestra la ausencia de conducto auditivo externo y una lámina gruesa atrésica de hueso *(flechas blancas)*. El cuello del martillo está rotado y fusionado con la porción superior de la placa atrésica *(flecha negra)*. **B,** Corte axial a través del ático que muestra una masa osicular fusionada *(flecha)*. **C,** Corte coronal más posterior que **A,** donde se observa el segmento mastoideo del nervio facial en una situación más anterior de lo normal *(flechas)*. **D,** Corte axial más inferior que **B,** donde se observa el segmento mastoideo anteroposterior del nervio facial a nivel anterior *(flecha)*. Obsérvese la relación anormalmente estrecha con el cóndilo mandibular. *(De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD: Temporal bone and ear. En Slovis TL editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, fig. 44.7, p. 584.)*

conducto auditivo no requieren la realización de una ampliación quirúrgica, excepto cuando el paciente desarrolle una otitis externa crónica o una impactación considerable de cerumen que afecte a la audición.

La cirugía reconstructiva del conducto auditivo y del oído medio para tratar la atresia se indica generalmente en niños mayores de 5 años con deformidades bilaterales que producen una HC significativa. El propósito de esta cirugía reconstructiva es mejorar la audición hasta el punto de que el niño no necesite el uso de una prótesis auditiva, o lograr un conducto y un pabellón auricular que permitan al niño beneficiarse del uso de una prótesis auditiva de conducción aérea. Los resultados auditivos en la plastia de la atresia oscilan de buenos a excelentes. Es necesaria la constatación mediante TC de la existencia de un espacio adecuado en el oído medio y en la mastoides, así como la existencia de huesecillos para la realización de la cirugía reconstructiva, además de tener en cuenta la posición del nervio facial, que en estos niños presenta a menudo una localización anómala (fig. 656.4). El uso de prótesis auditivas osteointegradas es una alternativa segura, fiable y de bajo riesgo a la plastia de la atresia y los resultados auditivos suelen ser excelentes. Las prótesis auditivas osteointegradas también pueden ser útiles para la rehabilitación de los resultados no óptimos de la plastia de la atresia. Estos aparatos están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para su implantación quirúrgica en niños a partir de 5 años; antes de esta edad pueden utilizarse con una cinta elástica alrededor de la cabeza. Los inconvenientes son una estética no muy buena (una prótesis auditiva osteointegrada consta de un tornillo de titanio visible y una prótesis auditiva que se encaja sobre él) y suele requerirse un cuidado de la herida frecuente. Los implantes de oído medio son alternativas eficaces para quienes no pueden tolerar cuerpos extraños en el oído por motivos médicos o que requieren una buena percepción de los sonidos de alta frecuencia.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO MEDIO

Los niños pueden presentar anomalías congénitas del oído medio como un defecto aislado o asociadas a otras anomalías del hueso temporal, especialmente del conducto auditivo y de pabellón, o como parte de un síndrome. Los niños afectados suelen padecer una HC, pero pueden presentar formas mixtas de HC y de HNS. La mayoría de las malformaciones afecta a los huesecillos, especialmente al yunque. Otras anomalías menos comunes del oído medio, como la persistencia de la arteria estapedial, un bulbo de la yugular procidente y las anomalías de la forma y el volumen de la cavidad aérea del oído medio y de la mastoides, plantean problemas para el cirujano. Dependiendo del tipo de anomalía y de la presencia de otras alteraciones asociadas se puede considerar la corrección quirúrgica para mejorar la audición.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL OÍDO INTERNO

La identificación y clasificación de las anomalías congénitas del oído interno se han conseguido gracias a los avances en las técnicas de imagen, especialmente TC y RM. Se calcula que hasta un 20% de los niños con HNS puede presentar anomalías anatómicas identificables con TC o RM. Las malformaciones congénitas del oído interno se suelen asociar con una HNS de grado variable, desde leve hasta profunda. Estas malformaciones se observan sobre todo en lactantes y pueden aparecer de forma aislada o en asociación con otros síndromes, anomalías genéticas o alteraciones estructurales de la cabeza y el cuello. La TC de alta resolución del hueso temporal puede identificar unos acueductos vestibulares dilatados y estenosis del conducto del nervio coclear en asociación con HNS. Aunque no existe

tratamiento para esta afección, puede asociarse con una HNS progresiva en algunos niños, por lo que su diagnóstico puede tener un valor pronóstico.

La **fístula perilinfática congénita** de la membrana de las ventanas oval o redonda se puede presentar como una HNS, fluctuante o progresiva, con o sin vértigo, y se asocia con frecuencia a anomalías congénitas del oído interno. La exploración del oído medio puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico, ya que no existe ninguna prueba diagnóstica no quirúrgica que sea fiable. Las fístulas perilinfáticas pueden requerir su reparación para prevenir la posible diseminación de una infección desde el oído medio hasta el laberinto y las meninges, para estabilizar una hipoacusia y para aliviar el cuadro de vértigo cuando este existe.

COLESTEATOMA CONGÉNITO

El colesteatoma congénito (alrededor del 2-5% de todos los colesteatomas) es una lesión quística no neoplásica destructiva que aparece generalmente como una estructura quística, blanquecina y redondeada por dentro de una MT íntegra. Los quistes se observan con mayor frecuencia en varones y se localizan en la porción anterosuperior del oído medio, aunque pueden presentarse también en otras localizaciones, incluida la propia MT o la piel del conducto auditivo. Se pueden clasificar como «abiertos» (están en continuidad directa con la mucosa del oído medio), o «cerrados». Los niños afectados no suelen tener antecedentes previos de otitis media. Una teoría común para explicar su patogenia sería que el quiste deriva de un resto congénito de tejido epitelial que persistiría más allá de la 33.ª semana de gestación, cuando normalmente debería desaparecer. Otras teorías incluyen la metaplasia epidermoide del oído medio, la entrada de epitelio epidermoide al interior del oído medio a través de un tímpano no íntegro, implantes ectodérmicos entre los restos del primer y segundo arcos branquiales, y restos epidermoides del líquido amniótico. La existencia de un colesteatoma congénito o adquirido debe sospecharse cuando se vea una bolsa de retracción profunda, restos de queratina, una otorrea crónica, un tejido de granulación endoaural o la existencia de una masa por detrás de la MT o englobándola. El colesteatoma congénito suele ser asintomático, mientras que el adquirido suele manifestarse con otorrea. Los restos de queratina del colesteatoma, además de actuar como un tumor benigno que provoca la destrucción local del hueso, constituyen un medio de cultivo y causan otitis media crónica. Las posibles complicaciones son la erosión osicular con hipoacusia, la erosión ósea dentro del oído interno con aparición de vértigo o la exposición de la duramadre que da lugar a meningitis o abscesos cerebrales. La evaluación consta de una TC (fig. 656.5) para detectar la erosión ósea y una audiometría para evaluar la conducción aérea y ósea, así como la recepción y la discriminación del habla. El tratamiento consiste en la resección del colesteatoma, la reparación de los huesecillos dañados del oído medio y una mastoidectomía en el 50% de los colesteatomas congénitos y en más del 90% de los adquiridos. Suele recomendarse una reintervención a los 6-9 meses de la cirugía primaria para detectar y resecar pequeñas cantidades de enfermedad residual antes de que se produzca una recidiva más extensa o de la aparición de complicaciones. Un estadio inicial más avanzado de la enfermedad, la erosión de los huesecillos, así como un colesteatoma que contacta o envuelve los huesecillos se asocian con una mayor probabilidad de colesteatoma residual, que se produce en alrededor del 10% de los casos congénitos y en alrededor del 25% de los adquiridos. Una enfermedad más extensa en la cirugía inicial se asocia con resultados auditivos peores. Los niños con una inflamación significativa o con tejido cicatricial extenso pueden requerir un procedimiento en dos tiempos, con la resección inicial del colesteatoma y la reparación posterior de las estructuras lesionadas del oído medio.

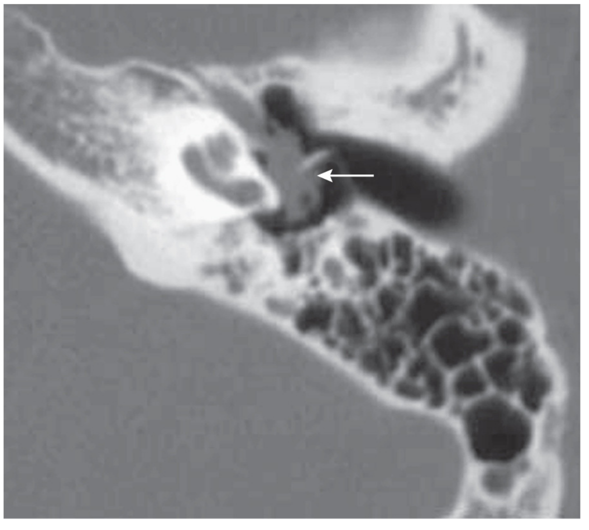

Fig. 656.5 Colesteatoma congénito. TC axial del oído izquierdo que muestra una masa de tejidos blandos *(flecha)* en el oído medio. Esta masa se había detectado por otoscopia detrás de una membrana intacta. *(De Faerber EN, Booth TN, Swartz JD: Temporal bone and ear. En Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, fig. 44.31, p. 598.)*

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 657

Otitis externa

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

En los lactantes, los dos tercios externos del conducto auditivo son cartilaginosos y el tercio interno es óseo, mientras que en el niño mayor y en el adulto el tercio externo es cartilaginoso y los dos tercios internos son óseos. En la porción ósea el epitelio es más delgado que en la cartilaginosa, no existe tejido subcutáneo y el epitelio está fuertemente adherido al periostio subyacente; los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas apocrinas son escasos o ausentes. En la porción cartilaginosa la piel tiene una dermis y un tejido subcutáneo bien desarrollados y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas apocrinas. La alta viscosidad de las secreciones de las glándulas sebáceas y las secreciones acuosas y pigmentadas de las glándulas apocrinas de la porción más externa del conducto auditivo se combinan con las células de descamación superficial de la piel para formar el **cerumen,** que es una capa protectora cérea que repele el agua.

La flora normal del conducto auditivo externo se compone principalmente de bacterias aerobias e incluye los estafilococos coagulasa-negativos (v. cap. 208.3), *Corynebacterium* (difteroides; v. cap. 214), *Micrococcus* y, ocasionalmente, *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1), estreptococos viridans (v. cap. 212) y *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 232.1). Tanto la **humedad excesiva** (debido a la natación, el baño, o la excesiva humedad ambiental) como la **sequedad** (piel del conducto auditivo seca y escasez de cerumen), así como la presencia de otras enfermedades dermatológicas (como infección previa, eczema y otras formas de dermatitis) y los traumatismos (producidos con el dedo, por un cuerpo extraño o por el uso de bastoncillos de algodón), hacen que la piel del conducto auditivo externo sea vulnerable a la infección por la flora normal o por bacterias exógenas y predisponen a la colonización con bacterias gramnegativas.

ETIOLOGÍA

La otitis externa (también llamada **oído del nadador,** aunque puede ocurrir en ausencia de natación) se debe en la mayoría de las ocasiones a *P. aeruginosa* (hasta el 60%), pero también se pueden aislar *S. aureus, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae,* estreptococos, estafilococos coagulasa-negativos, difteroides y hongos como *Candida* y *Aspergillus*. La otitis externa se debe a la irritación crónica y la maceración debida a una humedad excesiva en el conducto auditivo. La pérdida del cerumen protector puede influir, al igual que los traumatismos, pero la impactación de cerumen con retención de agua también puede provocar infecciones. La inflamación del conducto auditivo debida a infecciones por virus herpes, virus varicela-zóster y otros exantemas cutáneos, así como el eczema, puede predisponer también a la aparición de otitis externa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma predominante es el inicio rápido (generalmente en 48 h) de dolor agudo (otalgia), generalmente intenso, que se acentúa con la manipulación de la oreja o la presión sobre el trago y el movimiento mandibular. La gravedad del dolor y la sensibilidad (trago, oreja o ambos) pueden ser desproporcionadas respecto al grado de inflamación, debido a que la piel del conducto auditivo externo está estrechamente adherida al pericondrio y periostio

subyacentes. El prurito suele aparecer antes que el dolor, y generalmente es característico de una inflamación crónica del conducto o de una otitis externa aguda en fase de resolución. La hipoacusia de conducción (HC) puede deberse al edema de la piel y de la membrana timpánica (MT), a secreciones serosas o purulentas, o al engrosamiento de la piel del conducto que aparece asociada a la otitis externa crónica.

El edema del conducto auditivo externo, el eritema y la otorrea espesa y grumosa son signos destacados de la enfermedad aguda. El cerumen suele ser blanco y de consistencia blanda, en contraposición a su color amarillo habitual y su consistencia más firme (fig. 657.1). El conducto auditivo suele estar tan sensible e inflamado que no se puede visualizar adecuadamente en su totalidad, ni tampoco la MT, por lo que se debe posponer el examen otoscópico completo hasta que la inflamación aguda disminuya. Si se logra visualizar la MT puede aparecer tanto con un aspecto normal como opaca; su movilidad puede ser normal o, si la MT está engrosada, la movilidad puede estar reducida en respuesta a las presiones positivas y negativas.

Otros hallazgos físicos pueden incluir la existencia de ganglios linfáticos palpables y dolorosos a la palpación en la región periauricular, así como eritema y tumefacción de la oreja y de la piel periauricular. Pocas veces están presentes otros síntomas como parálisis facial, anomalías de otros nervios craneales, vértigo y/o hipoacusia neurosensorial. Si esto ocurre, es probable que se trate de una **otitis externa necrosante (maligna),** una infección invasiva que afecta al hueso temporal y a la base del cráneo. Por fortuna, esta enfermedad es poco habitual en los niños y se observa únicamente asociada a inmunosupresión o malnutrición grave. En adultos se asocia a la diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

La otitis externa difusa puede confundirse con la **forunculosis,** la **otitis media (OM)** y con la **mastoiditis** (tabla 657.1). Los forúnculos aparecen en la porción pilosa (más externa) del conducto auditivo; la forunculosis suele causar una tumefacción localizada del conducto limitada a un solo cuadrante, mientras que la otitis externa se asocia con una tumefacción concéntrica y

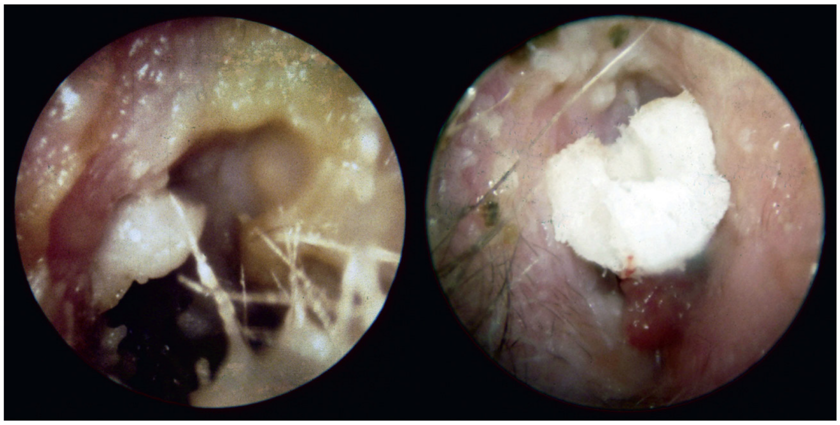

Fig. 657.1 **Otitis externa aguda.** Se observa eritema, edema y detritus purulentos abundantes en la *imagen izquierda*. En algunos casos, un conducto edematoso con tejido de granulación *(imagen derecha)* requiere la colocación de una mecha ótica expandible para ayudar a administrar las gotas óticas tópicas en el contexto agudo. *(Por cortesía del Dr. John W. House, Los Angeles, CA.)*

Tabla 657.1 Diagnóstico diferencial de los trastornos dolorosos del oído externo y del conducto auditivo

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Otitis externa aguda	Eritema difuso, tumefacción y dolor del conducto con exudado verdoso o blanquecino; a menudo existe una hipersensibilidad dolorosa de la oreja muy marcada
Otitis externa maligna	Tumefacción intensa y eritema rápidamente progresivos de la oreja, que puede estar desplazada lateralmente
Dermatitis	
Eccema	Antecedentes de atopia, presencia de lesiones en otras zonas; las lesiones son descamativas, eritematosas, pruriginosas y exudativas
Contacto	Antecedentes del uso de cosméticos o de una exposición a sustancias irritantes; las lesiones son descamativas, eritematosas, pruriginosas y exudativas
Seborrea	Dermatitis descamativa, eritematosa, papular; el cuero cabelludo puede tener lesiones descamativas amarillentas gruesas
Psoriasis	Antecedentes o presencia de psoriasis en otras zonas; pápulas eritematosas coalescentes en placas blanquecinas gruesas
Celulitis	Eritema difuso, hipersensibilidad dolorosa y tumefacción de la oreja
Forúnculos	Pápulas eritematosas hipersensibles en áreas con folículos pilosos (tercio distal del conducto auditivo
Quiste preauricular infectado	Lesiones individuales palpables; antecedentes de tumefacción previa en el mismo sitio; puede aparecer celulitis, que oculta la estructura quística
Picaduras de insectos	Antecedentes de exposición; las lesiones son pápulas eritematosas hipersensibles
Herpes zóster	Lesiones vesiculosas dolorosas en el conducto auditivo y la membrana timpánica en la distribución de los nervios craneales V y VII
Pericondritis	Inflamación del cartílago, generalmente secundaria a celulitis
Tumores	Masa palpable, destrucción de las estructuras circundantes
Cuerpo extraño	Un cuerpo extraño puede causar un traumatismo secundario del conducto auditivo o convertirse en un nido para una infección de dicho conducto
Traumatismo	Hematoma y tumefacción del conducto auditivo; puede haber signos de una fractura de la base del cráneo (otorrea de líquido cefalorraquídeo, hemotímpano)

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, table 4.1, p. 62.

afecta a la totalidad del conducto. En la OM el tímpano puede estar perforado, intensamente retraído o abultado e inmóvil; la audición suele estar afectada. Si el oído medio está supurando a través de una MT perforada o de un tubo de timpanostomía, puede producirse una otitis externa secundaria; pero si la MT no es visible debido a la otorrea o a la tumefacción del conducto, puede ser difícil distinguir una OM aguda con otorrea de una otitis externa aguda. El dolor que se produce con la manipulación del pabellón auricular y la linfadenitis llamativa no son características habituales de la OM, y su hallazgo ayuda a realizar el diagnóstico diferencial. En algunos pacientes con otitis externa, el edema periauricular es tan extenso que la oreja se desplaza hacia delante, creando una situación que se puede confundir con una mastoiditis aguda y un absceso subperióstico. En la **mastoiditis** el pliegue retroauricular está borrado, mientras que en la otitis externa este pliegue suele estar mejor conservado. En la mastoiditis aguda es común la existencia de antecedentes de OM y de hipoacusia, la sensibilidad a la palpación se percibe sobre la mastoides y no con la movilización del pabellón, y el examen otoscópico puede mostrar un abultamiento de la pared posterior del conducto auditivo externo.

La otalgia referida puede deberse a una enfermedad de los senos paranasales, los dientes, la faringe, la glándula parótida, el cuello y tiroides, así como a los nervios craneales (neuralgia del trigémino) (virus herpes simple, virus varicela-zóster; tabla 654.1).

TRATAMIENTO

Los preparados óticos tópicos que contienen ácido acético con o sin hidrocortisona, o neomicina (activa contra microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos, sobre todo especies de *Proteus*), polimixina (activa contra bacilos gramnegativos, fundamentalmente especies de *Pseudomonas* spp.), o una quinolona (ciprofloxacino), con o sin hidrocortisona, son muy eficaces en el tratamiento de la mayoría de las formas de otitis externa aguda. Se debería escoger un antibiótico no ototóxico (quinolona) si existe una perforación conocida de la MT o un tubo de timpanostomía. Si el edema del conducto es muy marcado, puede que deba remitirse al paciente al especialista para su limpieza y que inserte en su interior una mecha. Se suele recomendar el uso de gotas óticas de antibiótico y corticoide. Se puede insertar una mecha en el conducto auditivo y aplicar las gotas tópicas sobre ella 3 veces al día durante 24-48 horas. La mecha se puede retirar a los 2-3 días, momento en el que el edema del conducto auditivo suele haber mejorado notablemente y tanto él como la MT se visualizan mejor. Se continúa con los antibióticos por vía tópica mediante instilación directa. Cuando el dolor es muy intenso puede ser necesaria la administración de analgésicos por vía oral (p. ej., ibuprofeno o paracetamol) durante unos días.

Una persona distinta al paciente debería aplicar las gotas en el conducto auditivo mientras el paciente está en decúbito con el oído afectado hacia arriba. Las gotas deberían llenar el conducto y el paciente debería mantenerse en esa posición durante 3-5 minutos. El movimiento de la oreja hacia delante y hacia atrás con suavidad puede mejorar el llenado del conducto auditivo con las gotas. Los pacientes deberían responder al tratamiento inicial en 48-72 horas. Si no hay mejoría en este intervalo, debería evaluarse de inmediato la aplicación de fármacos y la adherencia al tratamiento, además de plantear un cambio del tratamiento y valorar otros diagnósticos alternativos. En los pacientes con otitis externa grave o recidivante, también debe realizarse una evaluación cuidadosa en busca de

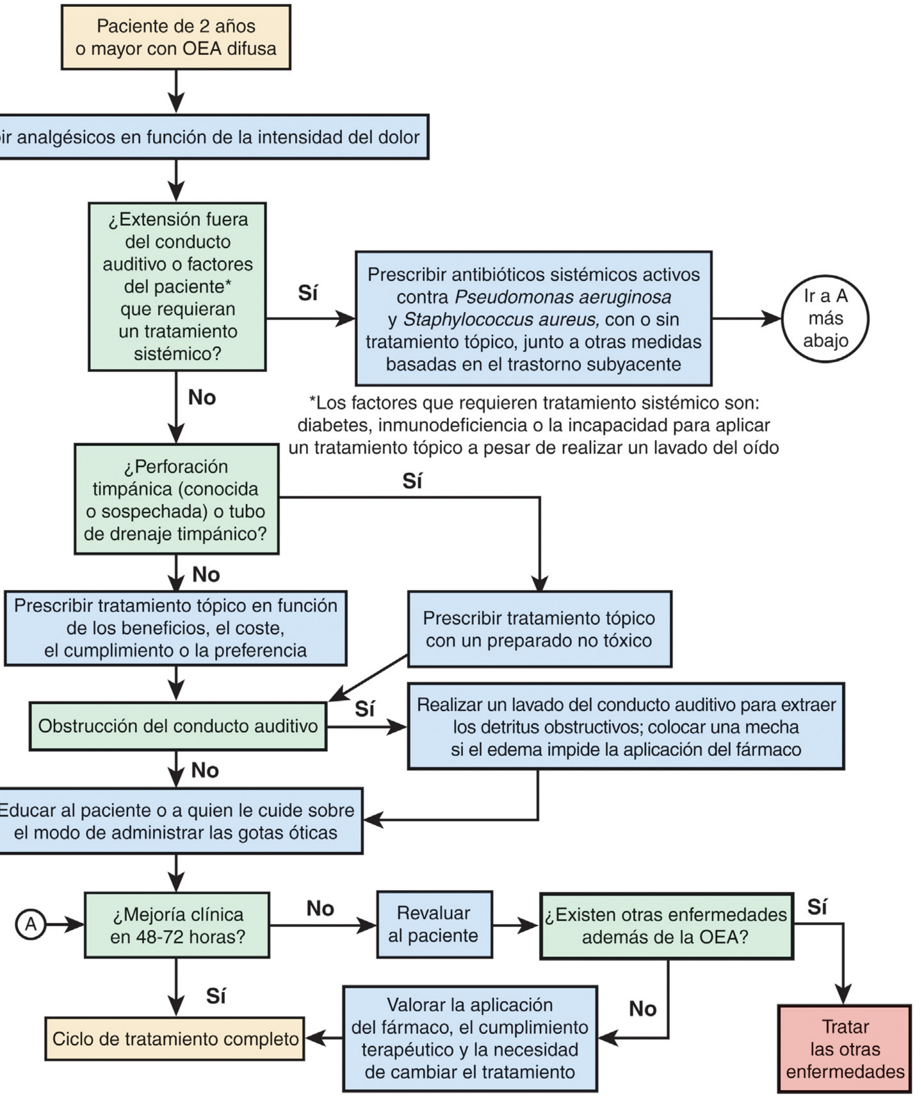

Fig. 657.2 Algoritmo terapéutico de la otitis externa aguda (OEA). *(De Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, et al: Clinical practice guideline: acute otitis externa.* Otolaryngol Head Neck Surg *134:S4-S23, 2006. Copyright 2006 American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation, Inc.)*

trastornos subyacentes. En la figura 657.2 se muestra un ejemplo de enfoque terapéutico de la otitis externa aguda.

Cuando disminuye el proceso inflamatorio, la limpieza del conducto mediante aspiración, o con un bastoncillo de algodón para eliminar los detritos, mejora la eficacia de la medicación tópica. En las infecciones subagudas y crónicas la limpieza periódica del conducto es esencial. En los casos de otitis externa aguda grave asociada a linfadenitis y fiebre puede estar indicada la administración de antibióticos por vía oral o parenteral; se debe hacer un cultivo del conducto auditivo y modificar entonces el tratamiento antibiótico empírico, si es necesario, basándose en la sensibilidad del microorganismo cultivado. La infección micótica **(otomicosis)** del conducto auditivo externo se caracteriza por detritos algodonosos de color blanco, sobre los que a veces se ven esporas negras. Su tratamiento consiste en la limpieza y aplicación de soluciones antifúngicas, como cotrimazol o nistatina; otros agentes antifúngicos son el acetato de cresilo al 25%, el violeta de genciana al 2% y el timerosal al 1:1.000.

La **otitis externa necrosante**, debida por lo general a *P. aeruginosa* (v. cap. 232.1), requiere un cultivo inmediato, antibióticos intravenosos y pruebas de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad. Puede que se requiera una intervención quirúrgica para obtener cultivos o desbridar el tejido desvitalizado.

PREVENCIÓN

Puede ser necesaria una prevención de la otitis externa en los pacientes con tendencia a las recidivas, especialmente los niños que practican natación. La profilaxis más eficaz consiste en la instilación de alcohol diluido o ácido acético (al 2%) inmediatamente después de nadar o del baño. Durante un episodio agudo de otitis externa los pacientes no deben practicar natación y los oídos deben estar protegidos del agua durante el baño. Se puede utilizar un secador de pelo para eliminar la humedad del oído después de nadar como método de prevención. Los bastoncillos de algodón (o de otro material) pueden causar un traumatismo cuando se intenta limpiar un oído normal y deberían evitarse.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO EXTERNO

Forunculosis

Está producida por *S. aureus*, afecta únicamente al tercio externo del conducto auditivo externo que está recubierto de pelo y suele producirse en la porción inferior de la entrada al meato. Las formas leves se tratan con antibióticos activos contra *S. aureus* por vía oral. Si se produce un absceso pueden ser necesarios su incisión y drenaje.

Celulitis aguda

La celulitis aguda del pabellón auricular y del conducto auditivo externo suele deberse a *Streptococcus* del grupo A, y ocasionalmente a *S. aureus*. La piel está eritematosa, caliente e indurada, sin un borde claramente definido. Puede haber fiebre y aparecer, o no, un exudado en el conducto auditivo. La administración de penicilina G o de penicilina resistente a la penicilinasa por vía parenteral constituye el tratamiento de elección.

Pericondritis y condritis

La pericondritis es la infección que afecta a la piel y al pericondrio del cartílago de la oreja; la extensión de esta infección al cartílago se denomina **condritis.** También se puede ver afectado el conducto auditivo, especialmente en su porción lateral. La pericondritis precoz puede ser difícil de diferenciar de una celulitis debido a que ambas se caracterizan por tener la piel enrojecida, edematosa y muy sensible. La principal causa de pericondritis/condritis y celulitis son los traumatismos (accidentales o iatrogénicos, bien sea por laceración o contusión), incluyendo los *piercings* en la oreja (especialmente si se atraviesa el cartílago). El microorganismo que se aísla con más frecuencia en las pericondritis y condritis es *P. aeruginosa,* aunque también se pueden encontrar otros patógenos gramnegativos y, ocasionalmente, grampositivos. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos sistémicos, a menudo por vía parenteral; a veces también es necesario realizar un tratamiento quirúrgico para el drenaje de los abscesos o la extirpación de la piel o el cartílago desvitalizados. En caso de infección es obligatorio retirar todo tipo de joyas del pabellón auricular.

Dermatosis

Varias dermatosis (p. ej., seborreica, de contacto, eczematoide infecciosa o neurodermatosa) causan con frecuencia inflamación del conducto auditivo externo. En estas afecciones el rascado y la introducción de microorganismos infecciosos pueden provocar una otitis externa aguda.

La **dermatitis seborreica** se caracteriza por presentar escamas grasas que se descaman y desmenuzan cuando se separan de la epidermis, y es habitual la existencia de alteraciones asociadas en el cuero cabelludo, la frente, las mejillas, las cejas, las áreas retroauriculares y la concha.

La **dermatitis de contacto** de la oreja o del conducto auditivo puede estar producida por los pendientes, así como por el uso de medicaciones tópicas como la neomicina, que puede producir eritema, vesiculación, edema y supuración. También pueden producir una dermatitis de contacto la hiedra venenosa, el roble y el zumaque. Los productos para el cuidado del cabello también se encuentran dentro de los factores implicados como agentes causales en personas sensibles.

La **dermatitis eczematoide infecciosa** está producida por una infección purulenta del conducto auditivo externo, del oído medio o de la mastoides. Este drenaje purulento infecta la piel del conducto, la oreja o ambos. La lesión puede ser exudativa, eritematosa o costrosa.

La **dermatitis atópica** aparece en niños con antecedentes personales o familiares de alergia. El pabellón auricular, en especial el pliegue retroauricular, aparece engrosado, descamativo y excoriado.

La **neurodermatitis** se reconoce porque la epidermis de la concha y del orificio del conducto auditivo presenta un intenso prurito y tiene un aspecto eritematoso y engrosado.

El **tratamiento** de estas dermatosis depende del tipo, pero debería consistir en la aplicación de la medicación apropiada por vía tópica, la eliminación del foco infeccioso o de contacto cuando sea posible su identificación y el control de cualquier afección dermatológica subyacente. Además de los antibióticos tópicos (o antifúngicos en su caso), los esteroides tópicos son útiles si se sospecha una dermatitis de contacto (v. cap. 674.1), atópica (v. cap. 674) o eczematoide.

Virus herpes simple

Véase el capítulo 279.

La infección por este virus puede presentarse en forma de vesículas en el pabellón y en los labios. Estas lesiones se van haciendo secas y costrosas con el tiempo y se pueden confundir con el impétigo. La aplicación tópica de una disolución de peróxido de carbamida al 10% en glicerol anhidro es útil para mejorar la sintomatología. El **síndrome de Ramsay Hunt** (herpes zóster ótico con parálisis facial) se puede presentar inicialmente con otalgia, con la aparición posterior de vesículas en el conducto auditivo y en la oreja, junto con parálisis del nervio facial y dolor. También se pueden ver afectados otros nervios craneales, especialmente el VIII. El tratamiento del herpes zóster ótico consiste en agentes antivirales sistémicos, como el aciclovir, junto con corticoides sistémicos. Se calcula que, al menos, un 50% de los pacientes con un síndrome de Ramsay Hunt no consigue una recuperación completa de la función de su nervio facial.

Miringitis bullosa

Esta afección se suele asociar a infecciones agudas de las vías respiratorias altas, y aparece como una infección del oído acompañada de un dolor más intenso de lo habitual. En la exploración otoscópica se pueden apreciar vesículas hemorrágicas o serosas (bullas) en la MT. Esta enfermedad es a veces difícil de diferenciar de una OM aguda, ya que una gran ampolla se puede confundir con un abombamiento de la MT. Los microorganismos causales son los mismos que en el caso de la OM aguda, e incluyen tanto a las bacterias como a los virus. Su tratamiento consiste en el empleo de antibióticos empíricos y analgésicos. En los casos de dolor muy intenso se puede añadir al ibuprofeno o a la codeína la instilación de gotas otológicas con un anestésico tópico, que aliviarán al paciente. La incisión de las ampollas, aunque no es necesaria, mejora rápidamente el dolor.

Exostosis y osteomas

Las exostosis representan una hiperplasia benigna del pericondrio y del hueso subyacente. Las que afectan al conducto auditivo externo aparecen con frecuencia en las personas que suelen nadar en agua fría. Las exostosis tienen una base ancha de implantación y a menudo son múltiples y bilaterales. Los osteomas constituyen crecimientos óseos benignos en el conducto auditivo y su causa es desconocida (v. cap. 528). Normalmente son únicos, y se implantan mediante un pedículo fino a la sutura timpanoescamosa o a la sutura timpanomastoidea. Ambas formaciones aparecen con más frecuencia en varones, y son más comunes las exostosis que los osteomas. Su tratamiento quirúrgico está indicado cuando las masas de gran tamaño provocan la impactación del cerumen, la obstrucción del conducto auditivo o hipoacusia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 658

Otitis media

Joseph E. Kerschner y Diego Preciado

El término **otitis media (OM)** engloba 2 categorías principales: infección aguda, que recibe la denominación de **otitis media aguda (OMA)** o supurativa, y la inflamación acompañada de derrame en el oído medio (DOM), llamada **OM no supurativa** o **secretora,** u **otitis media con derrame (OMD).** Estos dos tipos principales de OM están interrelacionados: a la infección aguda le suele suceder una inflamación residual y un derrame que, a su vez, predispone a los niños a una infección recidivante. El DOM es una característica tanto de la OMA como de la OMD y es una manifestación de la inflamación subyacente de la mucosa del oído medio. El DOM provoca la hipoacusia de conducción (HC) asociada con la OM, que oscila de 0 hasta 50 dB de hipoacusia.

Las cifras máximas de incidencia y prevalencia de OM se producen durante los 2 primeros años de vida. Más del 80% de los niños han tenido al menos un episodio de OM a los 3 años. La OM es la causa más frecuente de consultas pediátricas en Estados Unidos y figura de manera significativa en el diagnóstico diferencial de la fiebre. La OM recidivante es la única o la principal razón para la indicación de practicar una miringotomía con inserción de tubos de timpanostomía y una adenoidectomía, que son las intervenciones quirúrgicas que con mayor frecuencia se realizan en los lactantes y niños pequeños. La OM también es la causa más frecuente de hipoacusia adquirida en la infancia. La OM tiene una tendencia a la cronicidad y la recidiva. Cuanto antes sufra un niño en su vida el primer episodio de otitis, mayor será la frecuencia de las recidivas, gravedad y persistencia de OMD.

Puede ser difícil establecer un diagnóstico exacto de OMA en lactantes y niños pequeños (figs. 658.1 a 658.3). Los síntomas pueden no ser evidentes, sobre todo en lactantes de corta edad y en los estadios crónicos de la enfermedad. La visualización precisa de la membrana timpánica (MT) y de la cavidad timpánica puede ser difícil debido a la anatomía, a la colaboración del paciente o al bloqueo por el cerumen, cuya extracción puede ser muy complicada y laboriosa. Las anomalías del tímpano pueden ser muy sutiles y difíciles de apreciar. Debido a estas dificultades se realizan frecuentemente tanto sobrediagnósticos como infradiagnósticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Varios factores influyen en la aparición de una OM, como la edad, el sexo, la raza, los antecedentes genéticos, el nivel socioeconómico, la lactancia materna, el grado de exposición al humo del tabaco, el grado de exposición a otros niños, la presencia o ausencia de alergia respiratoria, la estación del año y el estado de vacunación antineumocócica. Los niños con ciertos tipos de inmunodeficiencias y anomalías craneofaciales congénitas (paladar hendido) son especialmente propensos a padecer una OM.

Edad

La edad de inicio de la OM es un factor predictivo importante del desarrollo de OM recidivante y crónica, de modo que cuanto más precoz sea la edad de inicio, mayor será el riesgo de presentar estas dificultades más adelante en la vida. El desarrollo de al menos un episodio de OM se describe en el 63-85% de los niños a los 12 meses y en el 66-99% a los 24 meses. El porcentaje de días con DOM es del 5-27% durante el primer año de vida y del 6-18% durante el segundo. Los porcentajes son más altos a los 6-20 meses de vida. Después de los 2 años la incidencia y la prevalencia de OM disminuyen progresivamente, aunque la enfermedad sigue siendo relativamente común durante los primeros años escolares. Dentro de las posibles causas de esta mayor incidencia que se observa en lactantes y niños pequeños se encuentran la inmadurez del sistema inmunitario y unos factores tubáricos desfavorables, tanto estructurales como funcionales.

Sexo

Los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de OM es mayor en niños que en niñas, aunque en algunos estudios no se han observado diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la aparición de OM.

Raza

La OM es especialmente prevalente y grave entre los nativos americanos, los inuit y los niños australianos indígenas. Los estudios que comparan la incidencia de OM en niños de raza blanca con los de raza negra han ofrecido resultados contradictorios.

Antecedentes genéticos

Es habitual observar que las enfermedades del oído medio presentan una tendencia a concentrarse en determinadas familias, y existen numerosos estudios que han propuesto que la OM tiene un componente hereditario. El grado de concordancia en la incidencia de la OM es mucho mayor en los gemelos monocigóticos que entre los dicigóticos.

Nivel socioeconómico

Entre los elementos que contribuyen a la asociación de la pobreza con la OM se incluyen el hacinamiento, las condiciones higiénicas limitadas, la alimentación deficiente, el acceso limitado a la asistencia sanitaria y los escasos recursos para el cumplimiento de las prescripciones médicas.

Lactancia materna frente a leche artificial

La mayoría de los estudios que han examinado esta cuestión han encontrado un efecto protector de la lactancia materna frente a la OM. Este efecto protector puede adquirir mayor importancia en el caso de los niños con

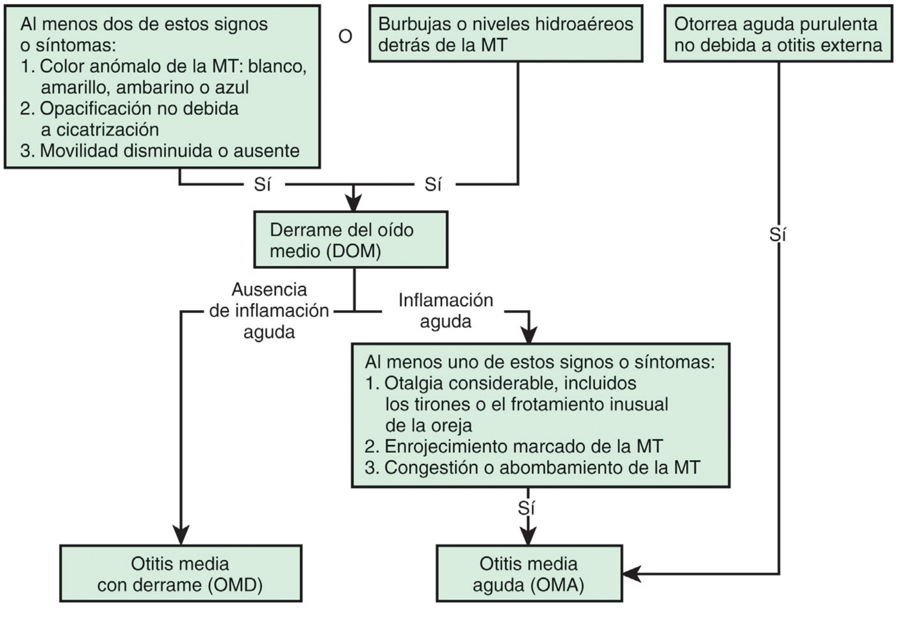

Fig. 658.1 Algoritmo para diferenciar entre una otitis media aguda y una otitis media con derrame. MT, membrana timpánica.

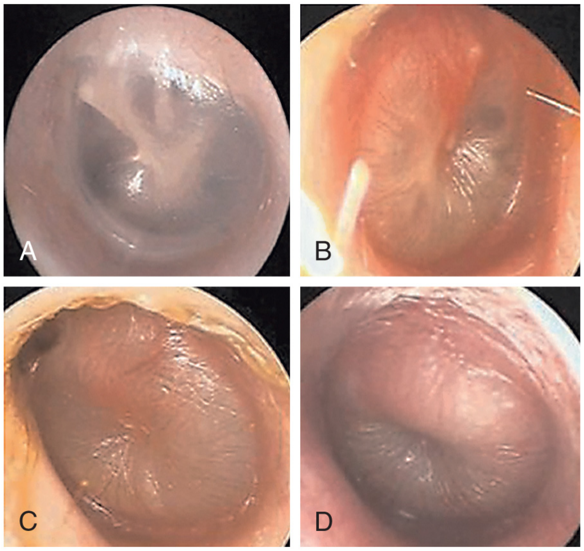

Fig. 658.2 Ejemplos de una membrana timpánica normal **(A)** y de un abombamiento leve **(B),** moderado **(C)** e intenso **(D)** de la membrana timpánica debido a derrame en el oído medio. *(Por cortesía de Alejandro Hoberman, MD.)*

desventajas socioeconómicas. El efecto protector es atribuible a la leche en sí misma y no a la mecánica de la lactancia.

Exposición al humo del tabaco

La exposición al humo del tabaco se considera un factor de riesgo evitable significativo en el desarrollo de OM. Los estudios que han examinado medidas objetivas para determinar la exposición pasiva de los lactantes al humo del tabaco, como los niveles de cotinina, han identificado de forma constante una relación significativa entre dicho humo y la OM.

Exposición a otros niños

La OM es más frecuente con una exposición repetida a otros niños, tanto en el hogar como en la guardería. En conjunto, pero de forma independiente, el nivel socioeconómico familiar y el grado de exposición a otros niños constituyen los dos factores de riesgo identificables principales para el desarrollo de OM.

Estación del año

De acuerdo con el patrón de aparición de las infecciones de las vías respiratorias altas en general, las cifras más altas de incidencia de OM se observan durante los meses fríos y las menores durante los meses cálidos. En la OM es probable que estos hallazgos dependan en gran medida de la asociación significativa entre OM y enfermedades respiratorias virales.

Anomalías congénitas

La OM es universal entre los lactantes con hendiduras palatinas no corregidas y también es muy prevalente entre los niños que presentan un paladar hendido submucoso, otras anomalías craneofaciales y el síndrome de Down (v. cap. 98.2). La característica común en estas anomalías congénitas es una deficiencia de la función de la trompa de Eustaquio, que predispone a estos niños a las enfermedades del oído medio.

Otros factores

El uso del chupete se ha asociado con una mayor incidencia de OM y de su recidiva, aunque el efecto es escaso. Ni la edad materna ni la estación del año en la que nace el niño parecen influir en la aparición de OM una vez que se tienen en cuenta otros factores demográficos. Algunos autores sugieren una asociación de la OM con la alimentación mediante biberón en decúbito (biberón apoyado). Los niños con infección por VIH tienen un riesgo elevado de OM recidivante.

ETIOLOGÍA

Otitis media aguda

Se pueden aislar bacterias patógenas en el exudado del oído medio mediante técnicas de cultivo estándar en la mayoría de los casos de OMA bien

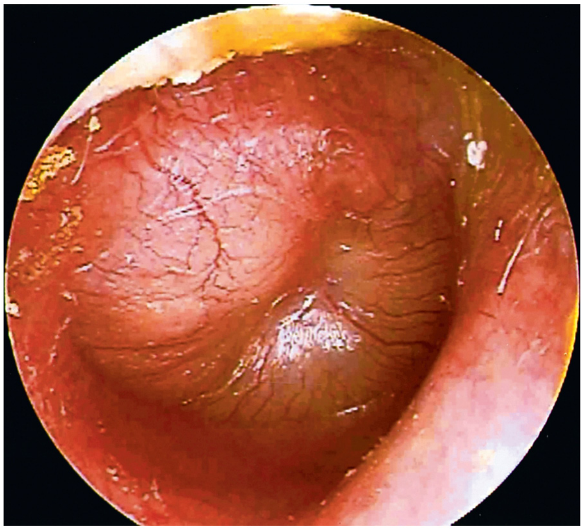

Fig. 658.3 Aspecto de la membrana timpánica en una otitis media aguda.

documentada. Hay tres patógenos que predominan en la OMA: *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209), *Haemophilus influenzae* no tipificable (v. cap. 221) y *Moraxella catarrhalis* (v. cap. 223). La incidencia global de estos microorganismos ha variado con el uso de la vacuna neumocócica conjugada. El uso generalizado de la vacuna 13-valente con cobertura expandida de serotipos en comparación con la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente ha reducido aún más la prevalencia de *S. pneumoniae* como causa de OMA, en particular el serotipo virulento 19A. Otros patógenos menos frecuentes son los estreptococos del grupo A (v. cap. 210), *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) y microorganismos gramnegativos. En los recién nacidos y en los lactantes muy pequeños hospitalizados se encuentran con mucha frecuencia microorganismos gramnegativos y *S. aureus*, mientras que en los pacientes del entorno ambulatorio la distribución de los patógenos en estos lactantes de corta edad es similar a la de los más mayores. Las técnicas moleculares para identificar los patógenos bacterianos no cultivables han sugerido la relevancia de otras especies bacterianas como *Alloiococcus otitidis.*

Los virus respiratorios también se pueden encontrar en los exudados del oído medio de niños con OMA de forma aislada o, como ocurre en la mayoría de los casos, en asociación con bacterias patógenas. De estos virus, los rinovirus y el virus respiratorio sincitial son los que se encuentran más a menudo. La OMA es una complicación habitual en los niños que desarrollan una bronquiolitis; sin embargo, el aspirado procedente del oído medio contiene normalmente bacterias patógenas, lo que indica que el virus respiratorio sincitial pocas veces (o ninguna) es la única causa de sus OMA. Cuando se utilizan mediciones más precisas de las bacterias viables que las técnicas de cultivo estándar (p. ej., análisis de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) puede demostrarse una tasa mucho mayor de patógenos bacterianos. Sigue sin confirmarse si los virus por sí solos pueden causar la OMA en cualquier circunstancia o si su papel se limita a preparar el medio para la invasión bacteriana y, quizá también, amplificar el proceso inflamatorio e interferir en la resolución de la infección bacteriana. Los patógenos virales tienen una influencia negativa sobre la función de la trompa de Eustaquio y pueden alterar la función inmunitaria local, incrementar la adherencia bacteriana y modificar la dinámica farmacocinética, lo que reduce la eficacia de los antibióticos.

Otitis media con derrame

Los patógenos que se encuentran típicamente en la OMA también se pueden recoger en alrededor del 30% de los niños con OMD cuando se usan técnicas de cultivo estándar. Sin embargo, con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, el DOM contiene ADN bacteriano y/o ARN vírico viable en una proporción mucho mayor de estos niños. Estos pacientes no tienen derrames estériles, como se pensaba con anterioridad. Existen biopelículas de bacterias patógenas en la mucosa del oído medio y en el tejido adenoideo en la mayoría de los niños con OM crónica. Las biopelículas constan de bacterias agregadas y adherentes, incluidas en una matriz extracelular y en trampas de neutrófilos extracelulares, que permite la protección contra los antimicrobianos, y su presencia puede contribuir a la persistencia de los patógenos y a la refractariedad de la OM crónica al tratamiento antibiótico (v. cap. 223).

PATOGENIA

Un proceso patológico multifactorial, el perfil de riesgo y las interacciones entre el huésped y el patógeno desempeñan papeles importantes en la patogenia de la OM. Diversos factores, como las alteraciones del aclaramiento mucociliar debido a la exposición repetida a virus que tiene lugar en las guarderías o a la exposición al humo del tabaco pueden inclinar la balanza de la patogenia en el caso de patógenos de OM menos virulentos a su favor, sobre todo en niños con una predisposición especial del huésped.

Factores anatómicos

Los pacientes con anomalías craneofaciales significativas que afectan a la función de la trompa de Eustaquio tienen una mayor incidencia de OM. Durante la patogenia de OM la trompa de Eustaquio presenta una menor eficacia a la hora de ventilar el espacio del oído medio.

En circunstancias normales la trompa se cierra pasivamente y se abre por la contracción del músculo tensor del velo del paladar. En relación con el oído medio, la trompa parece tener tres funciones principales: ventilación, protección y drenaje. La mucosa del oído medio depende de un aporte continuo de aire desde la nasofaringe, que le llega a través de la trompa de Eustaquio. La interrupción de este proceso ventilatorio por la existencia de una obstrucción tubárica desencadena una compleja respuesta inflamatoria que incluye la aparición de una metaplasia secretora, una afectación del sistema de transporte mucociliar y un derrame de líquido en el interior de la cavidad timpánica. Las mediciones de la función tubárica han demostrado que dicha función es subóptima durante los episodios de OM, con mayores presiones de apertura.

La obstrucción tubárica puede deberse a un bloqueo extraluminal por un tejido linfoide nasofaríngeo hipertrófico, o un tumor, o bien por una obstrucción intraluminal por el edema inflamatorio de la mucosa de la trompa, sobre todo como consecuencia de una infección viral de las vías respiratorias altas. La disminución paulatina de la distensibilidad de la pared de la trompa de Eustaquio que se produce con el aumento de la edad puede ayudar a comprender la disminución progresiva de la incidencia de OM que se observa cuando los niños crecen. Las funciones de protección y de drenaje de la trompa también pueden estar implicadas en la patogenia de la OM. Por tanto, si la trompa de Eustaquio está abierta o es excesivamente distensible, puede que no proteja al oído medio contra el reflujo de secreciones nasofaríngeas infecciosas, mientras que el trastorno de la función de aclaramiento mucociliar puede contribuir tanto al establecimiento como a la persistencia de la infección. La trompa de los lactantes y de los niños pequeños, que es más corta y presenta una orientación más horizontal, incrementa la probabilidad de reflujo desde la nasofaringe y dificulta el drenaje gravitatorio pasivo a través de la trompa.

Los niños con **anomalías craneofaciales** tienen una mayor incidencia de OM asociada con las anomalías de la función tubárica. En niños con una hendidura palatina, en quienes la OM es un hallazgo casi universal, uno de los principales factores subyacentes en la aparición de la inflamación crónica del oído medio parece ser el trastorno del mecanismo de apertura de la trompa de Eustaquio. Entre los posibles factores se incluyen los cambios musculares, los factores de distensibilidad tubárica y el funcionamiento valvular velofaríngeo deficiente, que puede alterar las relaciones aerodinámicas e hidrodinámicas en la nasofaringe y en las porciones proximales de la trompa de Eustaquio. En los niños con otras anomalías craneofaciales o con síndrome de Down, la alta prevalencia de OM se atribuye a la presencia de anomalías tubáricas estructurales y/o funcionales. La evaluación histológica de la trompa de Eustaquio en estos pacientes demuestra tales anomalías.

Factores del huésped

La eficacia del sistema inmunitario de un niño en respuesta a las agresiones bacterianas y víricas de la vía respiratoria superior y del oído medio durante la primera infancia probablemente sea el principal factor que determine cuáles son los niños propensos a la otitis. Lo más probable es que la maduración del sistema inmunitario durante la primera infancia sea el elemento principal que permite la reducción de la incidencia de OM con la edad. En algunos niños con OMA recidivantes se observa una deficiencia de inmunoglobulina (Ig) A, pero su relevancia es cuestionable; muchos niños con deficiencia de IgA no presentan episodios de OMA recidivante. La deficiencia selectiva de subclases de IgG (a pesar de tener unas cifras normales de IgG total en el suero) también se puede encontrar en niños con OMA recidivante, asociada con infecciones pulmonares y sinusales también recidivantes; es probable que esta sea la causa subyacente de la susceptibilidad ante las infecciones. Los niños con infección por el VIH tienen episodios recidivantes y difíciles de tratar de OMA en el 1.° y 2.° años de vida. Los niños que padecen OM recidivante no asociada a infección recidivante en otras localizaciones pocas veces tienen una inmunodeficiencia fácil de identificar. La prueba de que inmunodeficiencias leves intervienen en la patogenia de la OMA recidivante la aportan los estudios que implican a la respuesta de anticuerpos contra varios tipos de infección y de inmunización, por la observación de que la lactancia materna, en contra de la leche artificial, confiere una cierta protección contra la aparición de OM en lactantes con hendidura palatina y por los estudios en los que los niños pequeños con OMA recidivante consiguen un cierto grado de protección mediante la administración intramuscular de Ig polisacáridas bacterianas o de Ig policlonales por vía intravenosa. Estas evidencias, junto con la disminución demostrada de la incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores y de OM a medida que el sistema inmunitario infantil madura, indican la relevancia del sistema inmunitario innato del niño en la patogenia de la OM (v. cap. 150).

Patógenos virales

Aunque la OM puede aparecer y persistir en ausencia de una infección aparente de las vías respiratorias, la mayoría de los episodios, si no todos, se inician por una infección vírica o bacteriana de las vías respiratorias altas. En un estudio realizado en niños que iban a la guardería, la OMA se observó en alrededor del 30-40% de los niños con enfermedades respiratorias provocadas por virus sincitial respiratorio (v. cap. 287), virus de la gripe (v. cap. 285) o adenovirus (v. cap. 289), y en alrededor del 10-15% de los niños que padecían enfermedades respiratorias causadas por virus parainfluenza (v. cap. 286), rinovirus (v. cap. 290) o enterovirus (v. cap. 277). La infección vírica de las vías respiratorias altas provoca una liberación de citocinas y de mediadores de la inflamación, algunos de los cuales pueden producir una disfunción de la trompa de Eustaquio.

Los virus respiratorios también pueden favorecer la colonización y la adherencia bacterianas en la nasofaringe y debilitar las defensas inmunitarias del huésped contra la infección bacteriana.

Alergia

Las evidencias de que la alergia respiratoria es un factor etiológico principal de la OM no son convincentes, aunque en los niños que tienen alergia y OM parece posible que la otitis pueda agravarse por la alergia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y los signos de la OMA son muy variables, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños. En estos pueden existir signos de otalgia, que suele manifestarse por irritabilidad, cambios en los hábitos de sueño o de alimentación y, en ocasiones, porque el niño se lleva las manos a las orejas o se da tirones de ellas. *Sin embargo, el tirarse de la oreja por sí solo tiene poca sensibilidad y especificidad*. También puede haber fiebre, que en ocasiones puede ser el único signo. La rotura de la MT con otorrea purulenta es infrecuente. Asimismo, existen síntomas sistémicos y de afectación de las vías respiratorias altas, aunque a veces el niño está asintomático y la OMA se descubre en un reconocimiento médico rutinario. La escala de gravedad de los síntomas de otitis media aguda (AOM-SOS, *Acute Otitis Media Severity of Symptom*) es una escala validada de síntomas de 5 ítems que ha demostrado ser una herramienta beneficiosa para monitorizar los síntomas de OMA en pacientes y estudios de eficacia antimicrobiana en la OM. La OMD no se suele acompañar de una sintomatología muy llamativa, pero suele asociarse a una hipoacusia, que puede manifestarse como alteraciones de los patrones del habla, pero a menudo no se detecta si es unilateral o leve, sobre todo en los niños más pequeños. La OMD también puede asociarse a alteraciones del equilibrio o a desequilibrio, y los niños más mayores pueden referir molestias leves o una sensación de plenitud en el oído.

EXPLORACIÓN DEL TÍMPANO

Otoscopia

Se dispone de dos tipos de cabezales de otoscopio: el **quirúrgico** u **operatorio** y el **diagnóstico** o **neumático.** El cabezal quirúrgico incorpora una lente que gira sobre un arco amplio y una fuente abierta de luz, permitiendo el acceso fácil de los instrumentos del examinador al conducto auditivo externo y a la MT. El empleo del cabezal quirúrgico es óptimo para la extracción de cerumen o restos del conducto auditivo externo bajo observación directa, y es necesario para realizar satisfactoriamente una timpanocentesis o miringotomía. El cabezal diagnóstico incorpora una lente mayor, una fuente cerrada de luz y un resalte o tetón donde se acopla un manguito de goma terminado en una perilla. Cuando un espéculo colocado en el cabezal se encaja ajustadamente dentro del conducto auditivo, se forma una cámara aérea hermética que comprende la cavidad aérea del cabezal del otoscopio, el manguito y la perilla de goma, el espéculo y la porción proximal del conducto auditivo externo. Aunque la exploración del oído en los niños pequeños es un procedimiento relativamente invasivo que suele chocar con la falta de colaboración del paciente, puede mejorarse si se realiza con el

mínimo dolor posible. La porción externa del conducto auditivo contiene piel pilosa, grasa subcutánea y cartílago, que permiten colocar el espéculo con unas molestias relativamente escasas. La porción más cercana a la MT está compuesta de hueso y solo está recubierta por piel, sin estructuras anexiales ni grasa subcutánea; si se empuja el espéculo demasiado dentro y se coloca en esta zona se suele causar una abrasión cutánea y dolor. Para disminuir estas molestias y mejorar el ajuste del espéculo consiguiendo un sellado hermético del conducto, se pueden usar espéculos con la punta de goma o espéculos plásticos con la punta recubierta de una funda de goma, lo que facilita la otoscopia neumática.

El aprendizaje de la técnica de la **otoscopia neumática** es fundamental para poder valorar los oídos infantiles, así como para establecer un diagnóstico preciso de OMA. Si se observa a través del otoscopio mientras se presiona y se suelta de forma alternativa y con suavidad la pera de goma, se puede calcular el grado de movilidad de la MT como respuesta tanto a la presión positiva como a la negativa, lo que proporciona una evaluación esencial sobre la existencia de líquido en el oído medio, que es un signo patognomónico de la OMA y la OMD (v. fig. 658.1). Con ambos tipos de cabezal otoscópico es esencial una iluminación potente para conseguir la visualización adecuada de la MT.

Limpieza del conducto auditivo externo

Los oídos infantiles presentan una «autolimpieza», debido a la migración de la epidermis cutánea del conducto auditivo. La limpieza del cerumen con bastoncillos de algodón por parte de los progenitores empeora la impactación del cerumen al empujarlo y compactarlo en la profundidad del conducto. Si el cerumen impide visualizar la MT, se debería extraer. Esto puede realizarse mediante observación directa con una luz frontal o a través del cabezal quirúrgico del otoscopio, empleando una cucharilla de oído o por aspiración suave usando una cánula de aspiración de oído del n.° 5 o del n.° 7 de French. Durante la realización de estas maniobras es muy conveniente la contención del lactante o del niño pequeño en decúbito prono, girando su cabeza hacia la izquierda o hacia la derecha según el oído que se vaya a limpiar. En los niños suficientemente mayores para colaborar, lo cual suele ocurrir alrededor de los 5 años, la limpieza del conducto auditivo se suele conseguir más fácilmente y de forma menos traumática mediante el lavado que por extracción mecánica, siempre que se tenga la seguridad de que no existe una perforación de la MT.

Hallazgos otoscópicos en el tímpano

Las características esenciales de la MT consisten en su contorno, el color, la translucidez, los cambios estructurales (si existen) y su movilidad. La MT se divide anatómicamente en la pars tensa y la pars flaccida. La pars tensa incluye los dos tercios inferiores del tímpano por debajo de la apófisis lateral del martillo. Su contorno es **ligeramente cóncavo;** las anomalías pueden consistir en congestión o abombamiento, o por el contrario, en una retracción extrema. El color normal de la pars tensa es **gris perla** y la pars flaccida es ligeramente más vascular. El eritema puede ser un signo de inflamación o infección, pero salvo que sea intenso, cuando aparece aislado puede deberse al llanto del niño o a una hiperemia vascular. Una blancura anómala puede estar provocada tanto por fibrosis como por la presencia de derrame en el interior de la cavidad del oído medio; este derrame también puede conferir al tímpano un color ambarino, amarillo pálido o (en menos ocasiones) azulado. En pocas ocasiones, un área blanquecina focal persistente puede ser indicativa de un colesteatoma congénito en el oído medio. En condiciones normales la membrana es translúcida, aunque puede considerarse normal cierto grado de opacidad en los primeros meses de la vida; después, la opacificación denota bien fibrosis o, más frecuentemente, la presencia de un derrame subyacente. Los cambios estructurales son las cicatrices, las perforaciones y las bolsas de retracción. Las retracciones o perforaciones, sobre todo en el cuadrante posterosuperior, o pars flaccida, de la MT pueden ser un signo de la formación de un colesteatoma. De todas las características visibles de la MT, la movilidad es la más sensible y específica para determinar la presencia o ausencia de DOM. La movilidad no suele ser un fenómeno de «todo o nada». La ausencia total de movilidad se observa en caso de perforación de la MT, que puede producirse después de un aumento sustancial de la presión en el oído medio asociado a un derrame. Cuando no existe una perforación, el hallazgo más común en caso de DOM es una afectación notable de la movilidad. El abombamiento de la MT es el hallazgo más específico de OMA (97%), pero su sensibilidad es menor (51%) (v. fig. 658.2).

Diagnóstico

El diagnóstico de OMA según las guías de la American Academy of Pediatrics de 2013 debería realizarse en los niños que presenten:

- Un abombamiento moderado o intenso de la MT u otorrea de inicio reciente no causada por otitis externa
- Un abombamiento leve de la MT y otalgia o eritema intenso de reciente aparición (<48 h).

El **diagnóstico de OMA *no*** debe realizarse en niños sin DOM.

La OMA y la OMD pueden evolucionar de la una a la otra sin una clara diferencia en los hallazgos físicos; hasta cierto punto es arbitrario cualquier esquema para establecer una diferenciación entre ellas. Sin embargo, dado que actualmente las resistencias bacterianas están aumentando, la distinción entre OMA y OMD es relevante a la hora de establecer el tratamiento, porque la OMD sin infección aguda no requiere tratamiento antibiótico. Una otorrea purulenta de reciente aparición es indicativa de una OMA; por tanto, la dificultad para diferenciar clínicamente estas dos afecciones se limita a los casos en los que no existe otorrea purulenta. Tanto la OMA sin otorrea como la OMD se acompañan de signos físicos de DOM, como son la presencia de, al menos, dos de las tres anomalías de la MT siguientes: una coloración blanca, amarilla, ambarina o (en menos ocasiones) azulada, una opacificación mayor que la producida por la fibrosis y una movilidad disminuida o ausente. Por otro lado, en la OMD se visualizan por detrás del tímpano tanto niveles hidroaéreos como burbujas de aire perfiladas por pequeñas cantidades de líquido, lo cual a menudo es indicativo de una resolución inminente (v. fig. 658.3).

Para apoyar el diagnóstico de OMA en lugar de OMD en un niño que presenta un derrame líquido en el oído medio, debe existir además una congestión o un abombamiento bien definidos de la MT, con o sin eritema acompañante, o, como mínimo, el DOM debe estar acompañado de una otalgia con repercusión clínica marcada. A menos que sea intenso, el eritema como único hallazgo es insuficiente. El eritema sin otras anomalías de la MT puede estar producido por el llanto o por hiperemia vascular. En la OMA el martillo puede estar oculto y el tímpano puede presentar un aspecto abombado, parecido al de una rosquilla con una depresión central en lugar de un orificio (v. fig. 658.3). En pocas ocasiones la MT puede estar oculta bajo una ampolla superficial o tener un aspecto adoquinado. La miringitis bullosa es una manifestación física de la OMA y no una entidad etiológicamente independiente. Pasados unos días desde su comienzo, la congestión de la membrana puede disminuir, incluso aunque la infección continúe todavía presente.

En la OMD el abombamiento de la MT puede ser escaso, ausente, o puede aparecer el tímpano retraído (fig. 658.4); tampoco existe eritema o puede ser muy leve, pero puede incrementarse con el llanto del niño o con el traumatismo superficial sobre el conducto auditivo externo provocado durante la limpieza de cerumen del mismo.

Tanto antes como después de haber padecido episodios de OM, y en otras ocasiones sin estos antecedentes, la MT puede estar retraída como consecuencia de una presión aérea negativa en el oído medio. Es posible que la causa sea una difusión más rápida del aire desde la cavidad del oído medio que su restitución a través de la trompa de Eustaquio. La retracción leve suele ser autolimitada, aunque en algunos niños se acompaña de una HC leve. Una retracción más intensa es más preocupante, como se discute más adelante en la sección correspondiente a las secuelas de la OM.

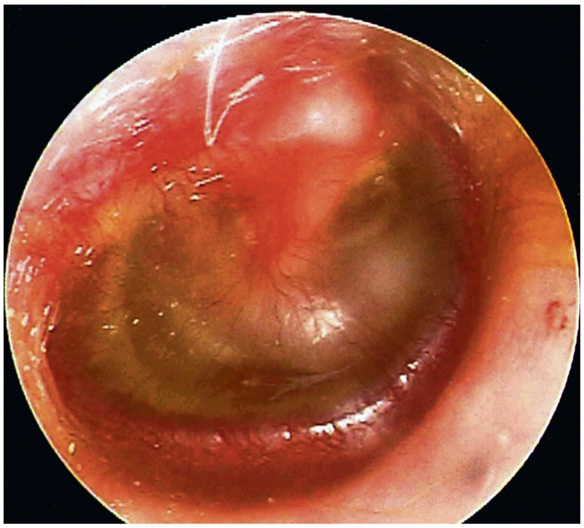

Fig. 658.4 Aspecto de la MT en la otitis media con derrame.

Otitis media asociada a conjuntivitis

La aparición simultánea de conjuntivitis purulenta y eritematosa con una OM ipsilateral es una presentación bien conocida, que se debe en la mayoría de los niños a *H. influenzae* no tipificable. La enfermedad suele estar presente en varios miembros de la familia y afecta a niños pequeños y a lactantes. Los antibióticos oculares tópicos son ineficaces. Dada la prevalencia actual de microorganismos resistentes, esta asociación clínica puede ser importante a la hora de escoger el antibiótico, optando por antibióticos orales (v. más adelante) que sean eficaces contra formas resistentes de *H. influenzae* no tipificables.

Otitis media purulenta asintomática

En pocas ocasiones, en una exploración de rutina, algunos niños que no tienen fiebre, irritabilidad ni ningún otro signo evidente de infección, mostrarán un DOM purulento evidente y abombamiento de la MT. Aunque es una presentación infrecuente de OM «aguda», el abombamiento de la MT y la purulencia evidente del derrame requerirán un tratamiento antimicrobiano.

Timpanometría

La timpanometría, también denominada **prueba de inmitancia acústica,** es una prueba simple, rápida y no traumática que, si se realiza de forma correcta, ofrece una evidencia objetiva de la presencia o ausencia de DOM. El timpanograma proporciona información sobre la **distensibilidad de la MT** en términos electroacústicos que se puede considerar como un equivalente aproximado de la movilidad de la MT que se percibe visualmente durante la otoscopia neumática. La absorción del sonido por parte de la MT varía inversamente con su rigidez, y la rigidez de la membrana es mínima, y por consiguiente su admitancia es mayor cuando la presión de aire que actúa sobre las dos superficies (la presión del aire del oído medio y la presión del aire en el conducto auditivo externo) es igual. En palabras sencillas, todas aquellas situaciones que tiendan a aumentar la rigidez de la MT (por ejemplo, la fibrosis o una acumulación de líquido en el oído medio) reducen su distensibilidad, lo que se registra como un aplanamiento de la curva del timpanograma. Un oído medio relleno con líquido suele tener una MT muy poco distensible, por lo que su gráfica timpanométrica es aplanada.

Los **timpanogramas** se pueden agrupar en tres categorías (fig. 658.5). Se considera que los trazados que se caracterizan por un gradiente relativamente pronunciado (p. ej., el valor máximo en forma de ángulo agudo) y una presión del aire del oído medio (localización del valor máximo en términos de presión aérea) que se aproxima a la presión atmosférica (v. fig. 658.5*A*) (curva de tipo A) indican un estado normal del oído medio. Los registros caracterizados por una gráfica baja o ausente suelen denominarse curvas «planas» o de tipo B (v. fig. 658.5*B*) y suele considerarse que estas curvas indican la presencia de una anomalía del oído medio que está provocando una disminución de la distensibilidad timpánica. La presencia de un derrame líquido en el oído medio es la anomalía que con mayor frecuencia produce esta alteración en los lactantes y niños pequeños. Las curvas que se caracterizan por presentar hallazgos intermedios, como cierta disminución de la curva, a veces asociada a un gradiente suave (valor máximo en forma de ángulo obtuso), o un pico de presión aérea negativa en el oído medio (a menudo denominado tipo «C»), o combinaciones de estos rasgos (v. fig. 658.5*C*) pueden, o no, estar asociadas a la presencia de un DOM, y deben considerarse como no diagnósticas o equívocas respecto a la OM. Sin embargo, los timpanogramas de tipo C sugieren una disfunción tubárica y la existencia de una patología activa en el oído medio, por lo que requieren seguimiento.

Al interpretar un timpanograma se debe observar la medición de volumen que ofrece. La respuesta timpanométrica de tipo B se analiza en el contexto del volumen registrado. Un trazado plano con un volumen «bajo» (≤1 ml) suele reflejar solo el volumen del conducto auditivo externo, lo que corresponde a un DOM, que impide el movimiento de un tímpano intacto. Un trazado plano con un volumen alto (>1 ml) suele reflejar el volumen del conducto auditivo y del espacio del oído medio, lo que corresponde a una perforación (o a la existencia de un tubo de timpanostomía permeable) de la MT. En los niños con tubos de timpanostomía, un timpanograma plano con un volumen <1 ml sugerirá que el tubo está obstruido o no funciona, así como la existencia de líquido en el oído medio, mientras que un timpanograma plano con un volumen >1 ml sugerirá que el tubo está permeable.

Aunque la timpanometría es bastante sensible a la hora de detectar un DOM, puede verse limitada por la falta de colaboración del paciente, la habilidad del profesional que realiza la prueba y la edad del niño (cuanto más pequeños menos fiable es el resultado). El uso de la timpanometría puede ser útil para el cribado en la consulta, puede complementar la exploración de los pacientes poco colaboradores y puede ayudar a identificar a los pacientes que requieren una atención adicional debido a que sus timpanogramas son anómalos. La timpanometría también se puede utilizar para confirmar, afinar o aclarar los hallazgos otoscópicos dudosos, para objetivar el seguimiento de los pacientes con una enfermedad conocida del oído medio y para validar un diagnóstico otoscópico de DOM. Aunque la timpanometría pudiera predecir la probabilidad de DOM, no podría distinguir el derrame de la OMD del que aparece en la OMA.

PREVENCIÓN

Las medidas generales para prevenir la OM que han sido respaldadas por muchas investigaciones son la evitación de la exposición a personas con infección respiratoria, las estrategias de vacunación adecuada contra neumococos y la gripe, evitar los ambientes con humo del tabaco y emplear la lactancia materna.

INMUNOPROFILAXIS Y ESTADO VACUNAL

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) reduce solo en un 6-8% el número global de episodios de OMA, pero con un 57% de reducción de los episodios específicos de serotipo. Se ha observado una reducción del 9-23% en los niños con antecedentes de episodios frecuentes y un 20% de disminución del número de niños a los que se les iba a practicar una inserción de tubos de timpanostomía. La vacuna 13-valente antineumocócica conjugada de polisacárido-proteína (PCV13) contiene los 7 serotipos incluidos en la vacuna PCV7 (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y 6 serotipos adicionales (serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). Los primeros datos indican una reducción significativa del número de casos de mastoiditis neumocócica invasivas desde la introducción de la PCV13. Con el uso generalizado de la PCV13, será necesario continuar la vigilancia para detectar otros serotipos emergentes, que también están demostrando cada vez mayor resistencia. Aunque la vacuna de la gripe también proporciona cierto grado de protección contra la OM, el tiempo relativamente limitado durante el cual los individuos e incluso las comunidades están expuestos al virus de la gripe limita la eficacia de la vacuna a la hora de disminuir

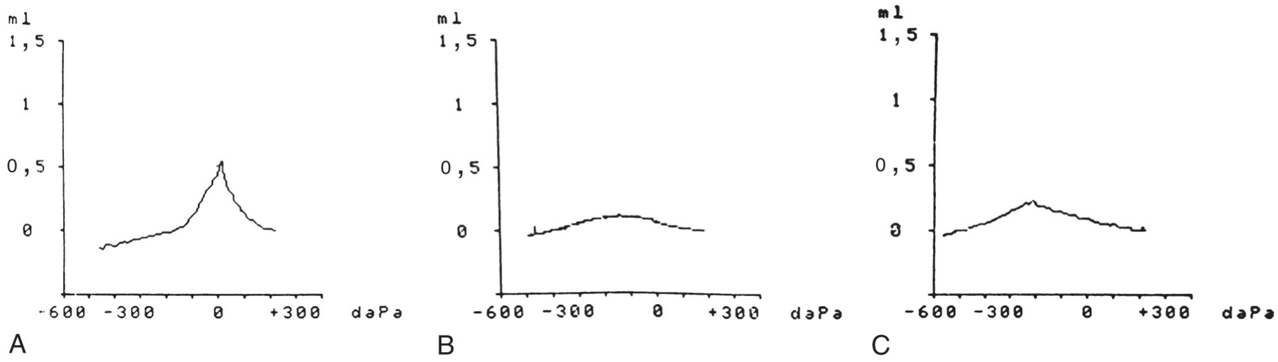

Fig. 658.5 Timpanogramas obtenidos con un equipo Grason-Stadler GSI 33 Middle Ear Analyzer que muestran **(A)** una admitancia elevada, con un gradiente pronunciado (es decir, un valor máximo en forma de ángulo agudo), y la presión aérea del oído medio próxima a la presión atmosférica (0 decapascales [daPa]), **(B)** una admitancia baja con una presión aérea en el oído medio indeterminada y **(C)** cierta disminución de la admitancia, con un gradiente suave y la presión aérea del oído medio notablemente negativa.

ampliamente la incidencia de OM. La limitación de la OM es solo una parte del beneficio que proporcionan las vacunas contra el neumococo y los virus de la gripe.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la otitis media aguda

La OMA puede ser muy dolorosa. Tanto si se emplean antibióticos como si no para el tratamiento, el dolor debe evaluarse y tratarse si está presente (tabla 658.1). Los episodios individuales de OMA se han tratado tradicionalmente con antibióticos. La preocupación en cuanto al incremento de las resistencias bacterianas ha estimulado a algunos autores a recomendar restringir el tratamiento antibiótico en algunos casos hasta que los síntomas persistan durante 2-3 días o empeoren (tabla 658.2). Existen tres factores que abogan en favor de tratar sistemáticamente con antibióticos a los niños que padecen una OMA documentada con los criterios diagnósticos citados con anterioridad. En primer lugar, las bacterias patógenas provocan la mayoría de los casos. En segundo lugar, la mejoría sintomática y la resolución de la infección se producen más rápido y de forma más constante con antibióticos que sin ellos (incluso aunque la mayoría de los casos no tratados también acaben por resolverse). En tercer lugar, el tratamiento antibiótico precoz y adecuado puede evitar el desarrollo de complicaciones supurativas. La disminución que se ha observado en dichas complicaciones en los últimos cincuenta años se atribuye probablemente, al menos en parte, al hábito extendido de emplear los antibióticos para el tratamiento de la OMA. En Holanda, donde el tratamiento inicial con antibióticos se aplaza habitualmente en la mayoría de los niños mayores de 6 meses, y donde solo alrededor del 30% de los niños con OMA recibe antibióticos, la incidencia de mastoiditis aguda, aunque es baja (en los niños menores de 14 años se sitúa en 3,8 por 100.000 personas-año), parece ligeramente superior que las tasas de otros países con tasas de prescripción de antibióticos en aproximadamente 1-2 episodios por 100.000 personas-año. Los grupos en otros países donde el tratamiento conservador de la OMA es el tratamiento estándar en los niños menores de 6 meses, como Dinamarca, describen cifras de mastoiditis aguda similares a las de Holanda (4,8 por 100.000 personas-año).

Dado que la mayoría de los episodios de OM se resuelve espontáneamente, la Academia Americana de Pediatría ha publicado unas directrices de consenso para ayudar a los médicos a considerar un periodo de «actitud expectante» o de observación antes de tratar la OMA con antibióticos (v. tablas 658.2 y 658.3; fig. 658.6). El aspecto fundamental de estas directrices es que debe asegurarse un seguimiento estrecho de los pacientes para valorar la falta de resolución espontánea o el empeoramiento de los síntomas, y que los pacientes deben recibir la medicación analgésica adecuada (paracetamol o ibuprofeno) durante el periodo de observación. Cuando se aplica una actitud expectante en pacientes con OMA deben tenerse en cuenta la certeza diagnóstica, la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. En los pacientes de menos edad (<2 años) se recomienda tratar todos los casos de diagnóstico confirmado de OMA. En los niños muy pequeños (<6 meses) deben tratarse incluso los casos sospechosos de OMA, debido al mayor potencial de morbilidad significativa de las complicaciones infecciosas. En los niños de 6-24 meses, en quienes el diagnóstico de OMA es dudoso, pero que presentan una enfermedad grave (fiebre >39 °C, otalgia intensa o aspecto tóxico), también se recomienda el uso de antibióticos. Sin embargo, los niños de este grupo de edad en quienes el diagnóstico es cuestionable o la enfermedad no es grave pueden observarse durante 2-3 días con un seguimiento estrecho. En los niños mayores de 2 años podría considerarse la observación en todos los episodios de OM no grave o en aquéllos de diagnóstico dudoso, reservando el tratamiento antibiótico para los episodios confirmados y graves de OMA. La información procedente de Finlandia sugiere que la espera expectante o la estrategia de tratamiento diferido no empeoran la recuperación de la OMA, ni aumentan las tasas de complicaciones.

El diagnóstico preciso es el aspecto fundamental del tratamiento de la OM. En estudios que han utilizado criterios estrictos para el diagnóstico de OMA, el beneficio del tratamiento antimicrobiano es mayor. Además, diversas subpoblaciones de pacientes obtienen un beneficio claramente mayor del

Tabla 658.1 Tratamiento de la otalgia en la otitis media aguda

TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Paracetamol, ibuprofeno	Tratamiento de elección
Benzocaína, fenazona (tópicas)	Beneficio breve respecto al paracetamol en pacientes mayores de 5 años
Antibióticos tópicos (fluoroquinolonas) con o sin corticoides para la otitis supurada crónica (membrana timpánica perforada)	Tratamiento de elección con limpieza del conducto auditivo; se debe realizar un cultivo
Agentes de homeopatía	No se recomiendan
Analgesia opiácea con codeína o análogos	No se recomienda
Timpanostomía/miringotomía	No se recomiendan como tratamiento inicial; es una opción para la otitis media refractaria al tratamiento antibiótico

Tabla 658.2 Recomendaciones para el tratamiento inicial de la otitis media aguda no complicada*

EDAD	OTORREA CON OMA*	OMA UNILATERAL O BILATERAL* CON SÍNTOMAS GRAVES†	OMA BILATERAL* SIN OTORREA	OMA UNILATERAL* SIN OTORREA
6 meses a 2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional
≥2 años	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico	Tratamiento antibiótico u observación adicional	Tratamiento antibiótico u observación adicional‡

*Solo se aplica a niños con OMA bien documentada con una certeza elevada del diagnóstico.

†Un niño con aspecto tóxico, otalgia persistente durante más de 48 h, fiebre ≥39 °C en las 48 h previas o si hay dudas sobre el acceso al seguimiento después de la consulta.

‡Este plan de tratamiento inicial permite tomar las decisiones de forma compartida con la familia del niño para las categorías en las que sea adecuada la observación adicional. Si se ofrece la observación, se debe instaurar un mecanismo para asegurar el seguimiento y comenzar los antibióticos si el niño empeora o si no mejora en 48-72 h tras el inicio de la OMA.

NOTA: en los lactantes menores de 6 meses, si se sospecha una OMA se deben administrar antibióticos.

OMA, otitis media aguda.

De Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media, *Pediatrics* 131:e964-e999, 2013, Table 4.

Tabla 658.3 Antibióticos sugeridos para el tratamiento de la otitis media y para pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento antibiótico de primer línea

Tratamiento antibiótico inicial inmediato o diferido		Tratamiento antibiótico después de 48-72 h tras el fracaso del tratamiento antibiótico inicial	
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADO	**TRATAMIENTO ALTERNATIVO (EN CASO DE ALERGIA A LA PENICILINA O SOSPECHA DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BETA LACTAMASA)**	**TRATAMIENTO RECOMENDADO**	**TRATAMIENTO ALTERNATIVO**
Amoxicilina (Los patógenos incluyen *Pneumococcus*, *H. influenzae* no-tipo B, *Moraxella)*	Cefdinir	Amoxicilina-ácido clavulánico	Ceftriaxona
o	*o*	*o*	Fracaso del segundo antibiótico
Amoxicilina-ácido clavulánico Ceftriaxona i.m/i.v. durante 1-3 días	Cefpodoxima Ceftriaxona Levofloxacino	Ceftriaxona	Azitromicina Timpanocentesis*

POSOLOGÍA DEL ANTIBIÓTICO
- Amoxicilina 90 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 10 días
- Amoxicilina-ácido clavulánico (proporción 14:1), 90 mg/kg/día de amoxicilina en dos tomas diarias durante 10 días
- Ceftriaxona, 50 mg/kg/día en una toma diaria i.m., i.v. durante 1-3 días
- Cefdinir, 14 mg/kg/día en una toma diaria durante 10 días
- Cefpodoxima, 10 mg/kg/día en dos tomas diarias durante 10 días
- Levofloxacino, 20 mg/kg/día en dos tomas diarias si ≤5 años durante 10 días; 10 mg/kg/día en dos tomas diarias si >5 años durante 10 días
- Azitromicina, 10 mg/kg/día el día 1 en una toma diaria, después 5 mg/kg/día días 2-5 en una toma diaria o 10 mg/kg/día durante 3 días en una toma diaria o 20 mg/kg en una toma

*Timpanocentesis en quienes no respondan al tratamiento de segunda línea.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

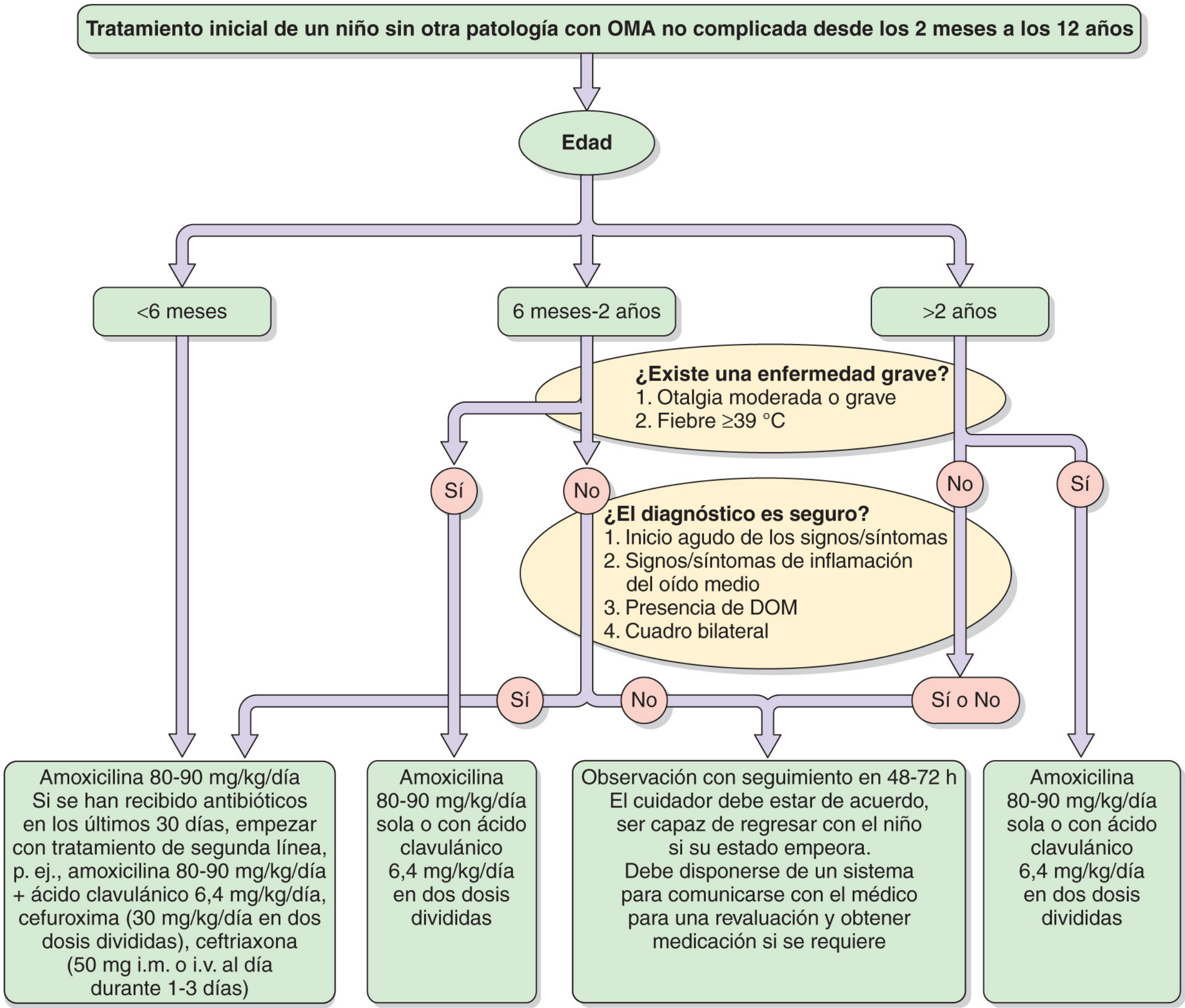

Fig. 658.6 Algoritmo para el tratamiento de la otitis media aguda. *(De Mazer BD: Otitis media. En Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors:* Pediatric allergy: principles and practices, *ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 25-3.)*

tratamiento antimicrobiano oral que otras. *Los niños pequeños, los que tienen otorrea y aquéllos con OMA bilateral obtienen un beneficio significativamente mayor del tratamiento antimicrobiano en comparación con los niños mayores, los que no tienen otorrea o los que presentan una OMA unilateral.*

Resistencia bacteriana

Los niños con mayor riesgo de albergar bacterias resistentes son los menores de 2 años, que están de manera habitual en contacto con grupos grandes de otros niños (sobre todo en guarderías), o que han recibido recientemente un tratamiento antibiótico. El desarrollo de cepas bacterianas resistentes y su rápida propagación se ha fomentado y facilitado por la presión selectiva producida por el uso extendido de los antibióticos, cuya indicación más común para su empleo en los niños ha sido la OM. Además, muchas cepas de cada una de las bacterias patógenas que provocan frecuentemente OMA son resistentes a ciertos fármacos antibióticos que se emplean de forma habitual.

Aunque las tasas de resistencia a los antibióticos varían entre los distintos países, en Estados Unidos alrededor del 40% de las cepas de *H. influenzae* no tipificable, y casi todas las de *M. catarrhalis,* son resistentes a las aminopenicilinas (p. ej., ampicilina y amoxicilina). En la mayoría de los casos la resistencia se atribuye a la producción de β-lactamasa, y se puede superar mediante la combinación de amoxicilina con un inhibidor de la β-lactamasa (ácido clavulánico) o mediante el empleo de un antibiótico estable frente a la β-lactamasa. Sin embargo, algunas cepas ocasionales de *H. influenzae* no tipificable que no son productoras de β-lactamasa son también resistentes a las aminopenicilinas y a otros antibióticos β-lactámicos, debido a alteraciones en sus proteínas fijadoras de la penicilina. Se debe señalar que las tasas de resistencia bacteriana en los países del norte de Europa donde el uso de antibióticos es menor son comparativamente mucho más bajas (resistencia por β-lactamasa en el 6-10% de cepas) que en Estados Unidos.

En Estados Unidos alrededor del 50% de las cepas de *S. pneumoniae* no son sensibles a la penicilina, repartiéndose de igual manera aproximadamente entre las cepas con resistencia intermedia y las cepas resistentes a la penicilina (más difíciles de tratar aún). En los niños que acuden a guarderías la incidencia de resistencias es mucho mayor. La resistencia de *S. pneumoniae* a las penicilinas y otros antibióticos β-lactámicos no está mediada por la producción de β-lactamasas, sino por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina. Este mecanismo de resistencia puede ser superado, sin embargo, si se logra alcanzar unas elevadas concentraciones de antibióticos β-lactámicos en el lugar de la infección durante un intervalo de tiempo suficiente. Muchas cepas resistentes a la penicilina de S. pneumoniae también lo son a otros antibióticos, como las sulfamidas, los macrólidos y las cefalosporinas. Por lo general, a medida que aumenta la resistencia a la penicilina también lo hace la resistencia a otras clases de antibióticos. La resistencia a los macrólidos, incluida la azitromicina y la claritromicina, por parte de S. pneumoniae ha aumentado con rapidez, de modo que estos antibióticos son mucho menos eficaces para tratar la OMA. Un mecanismo de resistencia a los macrólidos también provoca resistencias a la clindamicina, que de otro modo sería eficaz en general contra las cepas resistentes de S. pneumoniae. A diferencia de la resistencia a los antibióticos β-lactámicos, la resistencia a los macrólidos no se puede superar mediante el incremento de la dosis.

Tratamiento antibiótico de elección

La amoxicilina continúa siendo el fármaco de elección en muchos casos para el tratamiento de la OMA no complicada, debido a su historial excelente de seguridad, la eficacia relativa, su sabor agradable y su bajo coste. La amoxicilina es el antibiótico más eficaz dentro de los disponibles por vía oral contra las cepas de *S. pneumoniae* tanto sensibles como no sensibles a la penicilina. Aumentando la dosis habitual de 40-45 mg/kg/24 horas hasta 80-90 mg/kg/24 horas suele lograrse la eficacia contra las cepas con resistencia intermedia y contra algunas resistentes a la penicilina. Estas dosis más elevadas se pueden emplear, sobre todo, en los niños menores de 2 años, en los que ya han sido tratados con fármacos β-lactámicos y en los que han estado expuestos al contacto con muchos otros niños, ya que estos son los que presentan la prevalencia más elevada de cepas no sensibles de *S. pneumoniae*. Una limitación para el empleo de amoxicilina viene dada por el hecho de que puede inactivarse por las β-lactamasas producidas por muchas cepas de *H. influenzae* no tipificable y por la mayoría de *M. catarrhalis*. Los episodios de OMA provocados por estos microorganismos patógenos suelen resolverse espontáneamente. Las alergias a las penicilinas deben clasificarse en hipersensibilidad de tipo 1 (urticaria o anafilaxia) y reacciones de tipo no 1 (exantema). En los niños con una reacción de tipo no 1 y en quienes la reactividad cruzada a las cefalosporinas no suponga un problema, el tratamiento inicial con cefdinir puede ser una alternativa adecuada. En los niños con una reacción de tipo 1 o con sensibilidad conocida a las cefalosporinas hay muchas menos opciones. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol por parte de numerosas cepas tanto de *H. influenzae* no tipificable como de *S. pneumoniae* y los altos índices de fracaso clínico notificados en niños con OMA tratados inicialmente con esta asociación contraindican su empleo. De forma similar, el aumento de las tasas de resistencia a los macrólidos es un factor en contra de la eficacia de la azitromicina. Aunque las quinolonas no están aprobadas por la FDA para su uso en niños, muchos clínicos las han utilizado en esta población de pacientes. El tratamiento alternativo precoz en estos pacientes alérgicos con tubos de timpanostomía puede reducir la gravedad de su enfermedad y el uso de antimicrobianos tópicos.

Duración del tratamiento

Generalmente, se establece que la duración del tratamiento de la OMA debe ser de 10 días, y la mayoría de los estudios de eficacia que analizan el tratamiento antibiótico en la OMA ha usado esta duración como referencia. Los estudios que comparan tratamientos de duración corta y larga indican que los de ciclo corto suelen ser inadecuados en los niños menores de 6 años, sobre todo en los menores de 2 años. Para la mayoría de los episodios y en la mayoría de los niños, se recomienda que el tratamiento proporcione unas concentraciones tisulares de antibiótico durante, al menos, 10 días. Un tratamiento de más de 10 días de duración puede ser necesario para los niños que sean muy pequeños, que padezcan episodios graves o cuya experiencia previa en relación con la OM haya sido problemática.

Seguimiento

Los objetivos principales del seguimiento son evaluar el resultado del tratamiento y diferenciar entre una respuesta inadecuada al mismo y una recidiva precoz. Por consiguiente, el intervalo apropiado para las revisiones debe individualizarse. La revisión en un plazo de varios días es aconsejable en los lactantes de corta edad con episodios graves o en los niños de cualquier edad que presenten otalgia continua. La revisión a las 2 semanas es apropiada para los lactantes o niños pequeños que han padecido recidivas frecuentes. En ese momento, no es probable que la MT haya recuperado su aspecto normal, pero debe ser evidente una mejoría sustancial en su aspecto. En el niño que únicamente presente un episodio esporádico de OMA con una mejoría rápida de la sintomatología es suficiente realizar la revisión al cabo de 1 mes de la exploración inicial. En los niños mayores, incluso, puede no ser necesaria dicha revisión. La presencia continuada de DOM después de un episodio de OMA por sí sola no es una indicación para un tratamiento adicional o con antibióticos de segunda elección. Sin embargo, el DOM persistente sí requiere un seguimiento adicional para garantizar que se resuelve y que no provoca una hipoacusia persistente ni otras complicaciones.

Respuesta deficiente al tratamiento de elección

La OMA es, esencialmente, una infección que se produce en un espacio cerrado, y su resolución depende tanto de la erradicación del microorganismo agresor como de la restauración de la ventilación del oído medio. Los factores que contribuyen a una respuesta insuficiente al tratamiento de elección, además de una eficacia antibiótica inadecuada, son el mal cumplimiento del régimen terapéutico, la concurrencia o intercurrencia de una infección vírica, la persistencia de una disfunción de la trompa de Eustaquio y una ventilación insuficiente del oído medio, la reinfección a partir de otros focos del organismo o a partir de una erradicación insuficiente de los patógenos del oído medio, y la inmadurez o la alteración de las defensas del huésped. La identificación de la formación de una biopelícula en el oído medio de niños con OM crónica también indica que, en algunos casos, es probable que la erradicación con el tratamiento antibiótico estándar sea insatisfactoria. A pesar de estos numerosos factores potenciales, el cambio a un medicamento alternativo o de segunda elección parece justificado cuando no ha existido una mejoría adecuada de los síntomas o del estado del oído medio, reflejado por el aspecto de la MT, o cuando la persistencia de una rinorrea purulenta indica que el antibiótico que se está empleando tiene una eficacia inferior a la óptima. También se pueden emplear los medicamentos de segunda elección de forma apropiada cuando la OMA se presenta en un niño que ya está recibiendo antibióticos, en niños inmunodeprimidos o en los que presenten síntomas graves y cuya experiencia previa con la OM haya sido problemática.

Tratamiento de segunda línea

Cuando se comprueba que el tratamiento de la OMA con antibióticos de primera elección ha sido inadecuado se dispone de muchas alternativas

de segunda elección (v. tabla 658.3). Los fármacos elegidos como tratamiento de segunda elección deben ser eficaces contra las cepas de *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis* productoras de β-lactamasas, así como contra las cepas sensibles y la mayoría de las no sensibles de *S. pneumoniae*. Solamente 4 fármacos reúnen estos requisitos: amoxicilina-clavulánico, cefdinir, cefuroxima axetilo y ceftriaxona por vía intramuscular. Dado que la amoxicilina en dosis elevadas (80-90 mg/kg/ 24 horas) es eficaz contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* y que al añadir el ácido clavulánico se amplía su espectro antibacteriano hasta incluir a las bacterias productoras de β-lactamasa, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en dosis altas es especialmente adecuada como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la OMA. La formulación del fármaco con una proporción de amoxicilina- clavulánico de 14:1 contiene el doble de amoxicilina que la de proporción 7:1 disponible anteriormente. La diarrea, sobre todo en los lactantes y en los niños pequeños, es un efecto adverso frecuente, pero quizá se puede mejorar en algunos casos si el niño toma yogures con cultivos activos, y no suele ser lo bastante grave como para tener que suprimir el tratamiento. El cefdinir ha demostrado una eficacia terapéutica amplia, suele tolerarse bien en cuanto a su sabor y puede usarse en una sola toma diaria. La posibilidad de utilizarlo también en la mayoría de los niños con reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 leves es otro factor añadido a la hora de escogerlo como fármaco de segunda línea. Tanto la cefuroxima axetilo como la ceftriaxona intramuscular presentan limitaciones destacadas para su empleo en los niños pequeños. La suspensión de cefuroxima axetilo que se encuentra disponible actualmente tiene un sabor desagradable y su aceptación es baja. Los tratamientos con ceftriaxona implican tanto el dolor de la inyección intramuscular como un precio considerable, y la inyección debe ser repetida una o dos veces a intervalos de 2 días para lograr el grado de eficacia deseado. Sin embargo, el uso de ceftriaxona es apropiado en casos graves de OMA cuando el tratamiento por vía oral no es factible, o en casos altamente seleccionados tras el fracaso terapéutico con antibióticos de segunda línea administrados por vía oral (p. ej., amoxicilina-clavulánico o cefuroxima axetilo), o cuando se encuentra *S. pneumoniae* altamente resistente en el aspirado procedente de una timpanocentesis diagnóstica.

La claritromicina y la azitromicina presentan únicamente una actividad limitada contra las cepas no sensibles de *S. pneumoniae* y contra las cepas productoras de β-lactamasa de *H. influenzae* no tipificable. El empleo de los macrólidos también parece ser un factor destacado en el incremento del índice de resistencias a dichos fármacos por parte de estreptococos del grupo A y *S. pneumoniae*. La clindamicina es activa contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae,* incluidas las cepas resistentes, pero no es activa contra *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis.*

Otros antibióticos que se han usado de forma tradicional en el tratamiento de la OMA tienen una falta de eficacia tan marcada contra los microorganismos resistentes que su uso pocas veces supera a los posibles efectos secundarios o complicaciones de los fármacos. Entre ellos hay que indicar el cefprozilo, el cefaclor, el loracarbef, la cefixima, la trimetoprima-sulfametoxazol y la eritromicina-sulfisoxazol. La cefpodoxima ha demostrado tener una eficacia razonable en algunos estudios, pero suele tolerarse mal debido a su sabor desagradable.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

En los niños que han padecido episodios frecuentes de OMA, la profilaxis antibiótica con dosis subterapéuticas de una aminopenicilina o una sulfamida se ha usado en el pasado para proteger contra las recidivas de OMA (aunque no de OMD). Sin embargo, debido al aumento de la incidencia de microorganismos resistentes y a la contribución del uso de antibióticos a la resistencia bacteriana, el riesgo de la profilaxis antibiótica mantenida supera claramente a los beneficios posibles.

Miringotomía y timpanocentesis

La miringotomía es un tratamiento usado desde hace mucho tiempo para la OMA, pero pocas veces es necesaria en los niños que están recibiendo antibióticos. Dentro de las **indicaciones para la miringotomía** en los niños con OMA se incluyen la otalgia grave y refractaria, la hiperpirexia, las complicaciones de la OMA, como la parálisis facial, la mastoiditis, la laberintitis o la infección del sistema nervioso central, y la inmunodepresión de cualquier causa. La miringotomía debería considerarse como tratamiento de tercera línea en los pacientes en quienes han fracasado dos ciclos de antibióticos para un episodio de OMA. En los niños con OMA en los que la respuesta clínica ante un tratamiento enérgico con antibióticos de segunda elección no ha sido satisfactoria están indicadas tanto la timpanocentesis diagnóstica como la miringotomía, para permitir la identificación del microorganismo causal y su perfil de sensibilidad. Cualquiera de los procedimientos puede ser, además, útil para conseguir el alivio de la otalgia. La timpanocentesis con cultivo del aspirado del oído medio también está indicada como parte del estudio de la sepsis en los lactantes muy pequeños con OMA y en los que presenten signos sistémicos de enfermedad, como fiebre, vómitos o letargo, y cuya causa no parezca corresponder únicamente a una infección del oído medio. La práctica de la timpanocentesis es mucho más fácil si se emplea un aspirador diseñado especialmente para ello. Los estudios en los que se describe el uso de criterios individualizados estrictos para el diagnóstico de OMA y que incluyen la timpanocentesis en la consulta con cultivo bacteriano seguido de un tratamiento antimicrobiano guiado por el cultivo demuestran una reducción significativa de la frecuencia de episodios recidivantes de OMA y de cirugía de colocación de tubos de timpanostomía. Sin embargo, muchos médicos de atención primaria no se sienten seguros a la hora de realizar este procedimiento, se pueden producir complicaciones y muchos progenitores pueden considerar que este procedimiento es traumático. A menudo, los niños que requieren esta intervención tienen unos antecedentes lo bastante sugestivos de OM recidivante para requerir que se plantee la colocación de tubos de timpanostomía, de modo que el procedimiento se puede realizar bajo anestesia general.

Recidiva precoz después del tratamiento

La recidiva de la OMA después de su resolución aparente puede deberse tanto a una erradicación incompleta de la infección en el oído medio o en las vías respiratorias altas como a una reinfección por la misma bacteria o por otro microorganismo o cepa bacteriana. Un tratamiento reciente con antibióticos también predispone a los pacientes a una mayor incidencia de microorganismos resistentes, lo que debe tenerse en cuenta al escoger el tratamiento, siendo, por lo general, aconsejable iniciarlo con un agente de segunda línea (v. tabla 658.3).

Miringotomía e inserción de tubos de drenaje

Cuando existe una OMA recidivante a pesar de un tratamiento médico adecuado, se debe plantear un tratamiento quirúrgico de la OMA con inserción de tubos de drenaje. Este procedimiento es eficaz para reducir la incidencia de OMA en pacientes con OM recidivante, y puede reducir de forma significativa la calidad de vida en los pacientes con OMA recidivante. Los factores de cada paciente concreto, tales como el perfil de riesgo, la gravedad de los episodios de OMA, el desarrollo y la edad del niño, la presencia de antecedentes de reacciones adversas a fármacos, la existencia de problemas médicos concurrentes y los deseos de los progenitores, influirán a la hora de decidir cuándo derivar al niño para este procedimiento. En pacientes que tengan tres episodios de OMA en un periodo de 6 meses, o cuatro episodios en un periodo de 12 meses con uno de ellos en los 6 meses previos, debería plantearse un posible tratamiento quirúrgico de la OMA del niño con los progenitores. En este contexto, las guías de 2013 sobre la colocación de los tubos de timpanostomía indican que si el DOM persiste en uno o ambos oídos y está presente en el momento de la evaluación por el otorrinolaringólogo, está indicada la miringotomía. Sin embargo, si el DOM se ha resuelto, las guías recomiendan no realizar la miringotomía y proponer la observación, a menos que haya aspectos adicionales, como dificultad para tolerar el tratamiento antibiótico (problemas alérgicos u otras dificultades de tolerancia), episodios graves de OM aguda u otros aspectos del desarrollo. No resulta infrecuente que uno o más de estos aspectos adicionales influyan en la asistencia del niño.

Otorrea por el tubo de drenaje

Aunque los tubos de timpanostomía suelen reducir la incidencia de OMA en la mayoría de los niños, los pacientes que tienen estos tubos aún pueden desarrollar una OMA. Una ventaja de dichos tubos en los niños con OMA recidivante es que, si se produce un episodio de OMA con un tubo funcionante colocado, estos pacientes tendrán una otorrea purulenta por el tubo. Por definición, en los niños con tubos de timpanostomía funcionantes y sin otorrea, la OMA bacteriana no es la causa de fiebre ni de cambios conductuales y no debería tratarse con antibióticos. Cuando se produce una otorrea a través de un tubo de timpanostomía, debe considerarse la aplicación de un tratamiento ótico tópico, y no antibióticos orales, como medida de primera línea, según las recomendaciones de las guías para los tubos de timpanostomía de 2013. Si el tubo está colocado y funciona adecuadamente, la infección puede drenar, la infección suele asociarse a un dolor inapreciable y la posibilidad de que se produzca una complicación grave por un episodio de OMA es extremadamente remota. Hay que destacar que las precauciones estrictas respecto al agua tras la colocación de los tubos de timpanostomía no parecen influir en

la aparición de otorrea postimpanostomía, por lo que las directrices de 2013 ya no recomiendan dichas precauciones en los niños con tubos de miringotomía. Sin embargo, cuando se produce una otorrea, es importante mantener el conducto auditivo seco mientras se administra un tratamiento ótico tópico. Las gotas óticas actuales de quinolonas aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense para utilizarlas en la cavidad del oído medio en los niños se componen de ciprofloxacino/dexametasona y ofloxacino. Su aplicación tópica permite utilizarlas en concentraciones mayores de antibiótico de lo que se toleraría por vía oral y cubren de forma excelente incluso las cepas más resistentes de los patógenos comunes del oído medio, así como *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a la elevada tasa de éxito de estos preparados tópicos, su amplio espectro, la menor probabilidad de que contribuyan a la aparición de microorganismos resistentes, la relativa facilidad de administración, la falta de efectos secundarios significativos y su carencia de ototoxicidad se convierten en la primera elección para la otorrea por los tubos de drenaje. Los antibióticos orales deberían reservarse, por lo general, para los casos de otorrea por los tubos de drenaje que tengan otros síntomas sistémicos asociados, para los pacientes que presenten dificultades para tolerar el uso de preparados tópicos o, posiblemente, para los pacientes en quienes haya fracasado un intento de aplicar las gotas óticas tópicas. A pesar de estas ventajas del tratamiento ótico tópico, los datos de los estudios han indicado que, en comparación con los otorrinolaringólogos, los médicos de atención primaria son menos propensos a prescribir gotas óticas tópicas como tratamiento de primera línea en la otorrea por los tubos de timpanostomía. Debido a la relativa facilidad para obtener líquido para su cultivo, y a la posibilidad de desarrollar una otitis fúngica, que ha aumentado con el uso de gotas óticas tópicas de quinolonas de amplio espectro, en los pacientes en quienes fracase el tratamiento tópico también debería realizarse un cultivo para descartar el desarrollo de una otitis fúngica. Se dispone de otros preparados óticos, pero tienen un cierto riesgo de ototoxicidad o no han sido aprobados para su uso en el oído medio. Sin embargo, muchos de estos preparados se utilizaban ampliamente antes de la aparición de las actuales gotas de quinolonas, y solían considerarse razonablemente seguros y eficaces. En todos los casos de otorrea por los tubos de drenaje se debe cuidar la higiene del oído, es decir, la limpieza de las secreciones del conducto auditivo externo, así como evitar su contaminación por agua. En los casos donde exista una secreción muy espesa y abundante, el tratamiento tópico puede inhibirse porque la medicación no logra llegar al sitio de la infección. En estas circunstancias puede ser bastante útil aspirar y eliminar las secreciones (a menudo, remitiendo al niño al otorrinolaringólogo). Cuando los niños con otorrea por el tubo de drenaje no mejoran satisfactoriamente con el tratamiento ambulatorio convencional pueden ser necesarias la extracción del tubo y/o la hospitalización para recibir el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON DERRAME

El tratamiento de la OMD depende de la comprensión de su historia natural y de las posibles complicaciones y secuelas. Los niños con OMD se deberían evaluar en busca de cualquier factor de riesgo basal de tipo sensorial, físico, cognitivo o conductual que pueda presagiar un riesgo de problemas de aprendizaje por el derrame del oído medio. Además, los clínicos deberían evaluar el desarrollo de los niños con riesgo de OMD en el momento del diagnóstico de una afección de riesgo, como el síndrome de Down, el autismo, el retraso del habla y del lenguaje, la hipoacusia permanente, los síndromes craneofaciales, la ceguera o un retraso del desarrollo global, así como a los 12-18 meses de edad (si se ha diagnosticado que presentan un riesgo antes de esa edad). Sin embargo, los niños que no tienen un riesgo del desarrollo y que no presentan síntomas atribuibles a la OMD, como dificultades auditivas, problemas del equilibrio (vestibulares), mal rendimiento académico, problemas conductuales o molestias de los oídos, no deberían evaluarse de forma rutinaria en busca de una OMD. Cuando la OMD persiste más de 3 meses, se debe realizar una prueba auditiva apropiada para la edad y plantear la derivación a un otorrinolaringólogo. En los niños mayores (por lo general, mayores de 4 años), y dependiendo de la experiencia en la consulta del médico de atención primaria, se puede realizar un cribado auditivo en dicha consulta. Todos los niños en quienes no se logre realizar un cribado auditivo en la consulta de atención primaria deben remitirse al otorrinolaringólogo. A la hora de valorar la decisión de remitir al paciente para una interconsulta, el clínico debe intentar determinar el impacto de la OMD en el niño y educar a la familia al respecto. La mayoría de los casos de OMD se resuelven sin tratamiento en 3 meses. Para los niños con OMD que reciban un tratamiento expectante, las guías de 2016 para el tratamiento de la OMD recomiendan que la exploración debería realizarse a intervalos de 3-6 meses, hasta que ya no haya derrame, que se identifique una hipoacusia significativa o que se sospechen anomalías estructurales del tímpano o del oído medio. Aunque la hipoacusia puede ser una preocupación esencial, la OMD provoca una serie de dificultades adicionales en los niños que también deben tenerse en cuenta: predisposición a OMA recidivantes, dolor, alteraciones del equilibrio y acúfenos. Entre las secuelas a largo plazo en las que se ha demostrado una asociación con la OMD se encuentran las alteraciones patológicas en el oído medio, la atelectasia de la MT y la formación de bolsas de retracción, la OM adhesiva, la formación de colesteatomas y la discontinuidad de la cadena osicular, así como la hipoacusia conductiva y neurosensorial. También se han observado efectos adversos a largo plazo, tanto sobre el habla y el lenguaje como en el desarrollo cognitivo y psicosocial. Este impacto se relaciona con la duración del derrame existente, con su carácter unilateral o bilateral, con el grado de hipoacusia subyacente y con otros factores del desarrollo y sociales que afecten al niño. Al considerar el impacto de la OMD sobre el desarrollo es fundamental tener en cuenta el cuadro global que presenta el niño. Aunque es improbable que una OMD que provoque una hipoacusia unilateral leve tenga efectos negativos a largo plazo en un niño por lo demás sano y con un desarrollo normal, incluso una hipoacusia leve en un niño con otros retrasos del desarrollo o del habla puede agravar estas dificultades (tabla 658.4). Como mínimo, un niño con una OMD que persista más de 3 meses requiere una monitorización estrecha de sus niveles auditivos mediante una evaluación audiológica realizada por expertos, la evaluación de los hitos del desarrollo, incluyendo la valoración del habla y el lenguaje, y que se preste atención a su incidencia de OMA recidivante.

Variables que influyen en las indicaciones terapéuticas de la otitis media con derrame

Las variables relacionadas con el paciente que influyen en las decisiones terapéuticas de la OMD son, entre otras, la edad del niño, la frecuencia y gravedad de los episodios previos de OMA y el intervalo de tiempo desde el último episodio, el desarrollo actual del habla y el lenguaje, la presencia o ausencia de antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos, la concurrencia de problemas médicos o de factores de riesgo, como la asistencia a guarderías, así como los deseos de los padres. Al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD mediante tubos de drenaje se observa un beneficio especial en los pacientes con OMD persistente salpicada por episodios de OMA, pues los tubos suelen resolver ambos trastornos. La persistencia del DOM después de una OMA recidivante (tres episodios en 6 meses o cuatro en 12 meses) es una indicación para la colocación de tubos de timpanostomía. Las variables relacionadas con la enfermedad que la mayoría de los otorrinolaringólogos tienen en cuenta en el tratamiento de la OMD son si el derrame es unilateral o bilateral, la cantidad aparente de derrame, la duración (si se conoce), el grado de hipoacusia, la presencia o ausencia de otros síntomas posiblemente relacionados (como los acúfenos, el vértigo o los trastornos del equilibrio) y la presencia o ausencia de rinorrea mucopurulenta o purulenta que, si dura más de 2 semanas, sugiere que una infección nasofaríngea o sinusal concurrente contribuye a perpetuar el compromiso de la ventilación del oído medio.

Tabla 658.4	Factores sensoriales, físicos, cognitivos o conductuales que aumentan el riesgo de padecer dificultades del desarrollo (retraso o trastorno) en los niños con OMD
Hipoacusia permanente independiente de la OMD	
Sospecha o diagnóstico de retraso o trastorno del habla y el lenguaje	
Trastorno del espectro autista y otros trastornos generalizados del desarrollo	
Síndromes (p. ej., Down) o trastornos craneofaciales que asocian retrasos cognitivos, del habla y del lenguaje	
Ceguera o déficit visual no corregible	
Fisura palatina con o sin síndrome asociado	
Retraso del desarrollo	

De la American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion: Otitis media with effusion, *Pediatrics* 113(5):1412-1429, 2004, Table 3, p 1416.

Tratamiento médico

En algunos estudios, los antibióticos han demostrado una cierta eficacia en la resolución de la OMD, posiblemente porque ayudan a erradicar una infección nasofaríngea, una infección asintomática del oído medio o ambas. Los efectos más significativos de los antibióticos en la OMD se han demostrado con duraciones del tratamiento de 4 semanas y 3 meses. Sin embargo, en la era actual de resistencia a los antibióticos, el pequeño beneficio potencial del tratamiento antibiótico se ve superado por sus posibles efectos negativos, y no se recomienda. En su lugar, el tratamiento se debe limitar a los casos en los que existan evidencias de una infección bacteriana asociada de las vías respiratorias altas o una infección no tratada del oído medio. Con esta intención, se debe emplear el medicamento de mayor espectro disponible, tal como se recomienda en el tratamiento de la OMA.

Se ha demostrado que la eficacia de los corticoides en el tratamiento de la OMD es a corto plazo. Por tanto, la relación riesgo/beneficio de estos fármacos hace que ya no se recomienden para el tratamiento de la OMD. Las combinaciones de antihistamínicos-descongestivos no son eficaces en el tratamiento de los niños con OMD y no están indicadas en su tratamiento. Los antihistamínicos solos o los descongestivos solos y los agentes mucolíticos tampoco son eficaces y no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con OMD. El perfil de riesgo de los descongestivos y los antihistamínicos en los niños hace que, a menos que exista otro cuadro médico como una enfermedad alérgica documentada que justifique el tratamiento con antihistamínicos, estos fármacos están contraindicados para el tratamiento de la OMD. Los ensayos aleatorizados controlados no respaldan el uso de aerosoles de esteroides intranasales tópicos para tratar las manifestaciones de disfunción de la trompa de Eustaquio y su empleo para la resolución de la OMD tampoco se recomienda. La insuflación de las trompas de Eustaquio mediante la maniobra de Valsalva u otros medios no ha demostrado tener eficacia a largo plazo, pero es improbable que cause un perjuicio significativo. Otras terapias «alternativas», como la manipulación espinal, no han demostrado hasta el momento ser eficaces ni están indicadas en los niños con OMD.

Miringotomía e inserción de tubos de timpanostomía

Cuando la OMD persiste a pesar de un amplio periodo de espera expectante (por lo general 3-6 meses, o quizá más en niños con derrame unilateral), se plantea la duda de la intervención quirúrgica. La miringotomía sola, sin inserción de tubo de timpanostomía, permite la evacuación del DOM y a veces puede ser eficaz, pero a menudo, debido a que la incisión cicatriza antes de que se haya normalizado la función de la mucosa del oído medio, el derrame se vuelve a acumular rápidamente. Si se añade la inserción del tubo, se ofrece la probabilidad de que la ventilación del oído medio se mantenga durante, al menos, el tiempo que el tubo permanezca en posición y funcionante. La eficacia de los tubos de timpanostomía tiene una duración variable, dependiendo de su diseño. Los tubos que están diseñados para una duración más corta (6-12 meses) tienen un impacto menor en los espacios del oído medio no enfermos en los niños. Algunos estudios en los que se comparó la eficacia de los tipos de tubos de timpanostomía, incluidos los tubos de acción más corta, frente a la espera expectante, son menos útiles a la hora de evaluar las diferencias entre estas estrategias. Los tubos que mantienen su eficacia durante un tiempo algo mayor (12-18 meses) suelen ser más apropiados para la mayoría de los niños en quienes se colocan tubos. Con independencia del tipo, la colocación de tubos de timpanostomía revierte de modo casi uniforme la HC asociada con la OMD. Los episodios ocasionales de obstrucción de la luz del tubo y la extrusión prematura del mismo pueden limitar la eficacia de los tubos de timpanostomía, que además pueden asociarse a otorrea. Sin embargo, la colocación de los tubos de drenaje suele ser bastante eficaz para lograr la resolución de la OMD en los niños. Los tubos de timpanostomía suelen extrudirse por sí mismos, pero de forma ocasional requieren su extracción quirúrgica tras estar varios años colocados. Entre las secuelas que aparecen tras la extrusión del tubo se encuentra la perforación timpánica residual, la timpanoesclerosis, la fibrosis atrófica localizada o difusa del tímpano (que puede predisponer al desarrollo de una bolsa de retracción), la HC residual y el colesteatoma. Por fortuna, las secuelas más graves son infrecuentes. El DOM puede recidivar tras la extrusión de los tubos, sobre todo en los niños más pequeños. Sin embargo, la mayoría de los niños sin anomalías craneofaciales subyacentes solo requiere 1 juego de tubos de timpanostomía. En los países desarrollados, la madurez inmunológica y otros cambios del desarrollo mejoran la salud del oído medio y resuelven la OMD crónica cuando se produce la extrusión de los tubos. Sin embargo, en algunas poblaciones y, en particular, en los pueblos nativos (aborígenes australianos, nativos americanos, esquimales de Alaska, así como otras poblaciones), incluso sin anomalías craneofaciales, existe una preponderancia de OMD crónica, y en estos pacientes debería realizarse un seguimiento más estrecho tras la extrusión de los tubos. Dado que incluso la OMD previamente persistente puede resolverse de forma espontánea en los meses estivales, también puede plantearse una actitud expectante en la estación veraniega en los niños con OMD que por lo demás estén sanos y sin problemas del desarrollo ni del habla. Por último, al considerar el tratamiento quirúrgico de la OMD en los niños, sobre todo en los que tengan una enfermedad e hipoacusia bilaterales, se ha demostrado que la colocación de tubos de timpanostomía proporciona una mejoría significativa de su calidad de vida.

Adenoidectomía

En los niños mayores a los que se les ha practicado una inserción de tubos y en los que, tras la extrusión de los mismos, la OM sigue siendo un problema, la adenoidectomía puede reducir el riesgo de recidivas posteriores tanto de OMA como de OMD. Esta eficacia parece ser independiente del tamaño de las adenoides, y probablemente esté motivada por la eliminación de un foco infeccioso de la nasofaringe, así como de una zona de formación de biopelícula, de inflamación crónica que influye en la función de la trompa de Eustaquio y en la diseminación recidivante de la infección al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Las guías de 2016 establecen que la adenoidectomía no se debería realizar a la vez que la inserción de tubos de timpanostomía en niños menores de 4 años, a menos que exista una indicación distinta (obstrucción nasal, adenoiditis crónica). Sin embargo, en los niños mayores de 4 años, se debería realizar la colocación de tubos de timpanostomía y/o la adenoidectomía cuando se realice una intervención para la OMD.

Complicaciones de la otitis media aguda

La extensión directa pero limitada de la OMA puede causar varias complicaciones dentro de la región local del oído y del hueso temporal, tales como dermatitis, perforación de la MT, OM crónica supurada (OMCS), mastoiditis, hipoacusia, parálisis del nervio facial, formación de un colesteatoma y laberintitis (tabla 658.5).

Complicaciones intratemporales

La extensión directa pero limitada de la OMA puede causar varias complicaciones dentro de la región local del oído y del hueso temporal, tales como dermatitis, perforación de la MT, OM crónica supurada (OMCS), mastoiditis, hipoacusia, parálisis del nervio facial, formación de un colesteatoma y laberintitis.

Dermatitis infecciosa

Es una infección de la piel del conducto auditivo externo debida a la contaminación producida por la otorrea purulenta procedente del oído medio. La piel suele aparecer eritematosa, edematosa y sensible. Su tratamiento consiste en una limpieza apropiada, combinada con antibióticos sistémicos y gotas otológicas tópicas, como en el caso del tratamiento apropiado de la OMA y de la otorrea por el tubo de drenaje.

Perforación de la membrana timpánica

La rotura de la MT puede producirse tanto con episodios de OMA como de OMD. Aunque la lesión de la membrana debida a estos episodios suele cicatrizar de forma espontánea, en un pequeño número de casos pueden producirse perforaciones crónicas que requerirán un tratamiento quirúrgico posterior.

Otitis media crónica supurada

Consiste en la persistencia de la infección del oído medio con otorrea a través de una perforación de la MT. La enfermedad se inicia con un episodio de OMA con rotura del tímpano. Las celdillas aéreas de la mastoides siempre están implicadas. Los microorganismos etiológicos más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Sin embargo, los patógenos bacterianos típicos de la OMA también pueden ser la causa, sobre todo en los niños más pequeños o en los meses invernales. El tratamiento se pauta en función de los resultados de las investigaciones microbiológicas. Si no existe un colesteatoma asociado, probablemente se consiga la resolución mediante el tratamiento con antibióticos por vía parenteral combinado con una limpieza ótica frecuente, pero en los casos refractarios puede ser necesario realizar una timpanomastoidectomía. A semejanza de la OMD crónica, este cuadro es mucho más frecuente en niños con ascendencia de los pueblos nativos.

Mastoiditis

La mastoiditis es una complicación importante asociada con la OMD (v. cap. 659).

Tabla 658.5 Manifestaciones de las secuelas y complicaciones de la otitis media

COMPLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
AGUDA	
Perforación con otorrea	Inmovilidad de la membrana timpánica secundaria a perforación visible, exudado en el conducto auditivo
Mastoiditis aguda con periostitis	Hipersensibilidad dolorosa y eritema sobre la apófisis mastoides, ausencia de destrucción de trabéculas óseas
Osteítis mastoidea aguda	Destrucción de trabéculas óseas; hipersensibilidad dolorosa y eritema sobre la apófisis mastoides junto con desplazamiento lateral de la oreja
Petrositis	Infección de las celdillas perilaberínticas; puede presentarse con otitis, parálisis del recto lateral y dolor orbitario o facial ipsilateral (síndrome de Gradenigo)
Parálisis del nervio facial	Parálisis periférica del VII nervio craneal
Laberintitis	Vértigo, fiebre, otalgia, nistagmo, hipoacusia, acúfenos, náuseas y vómitos
Trombosis del seno lateral	Cefalea, fiebre, convulsiones, alteración del nivel de consciencia, émbolos sépticos
Meningitis	Fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, alteración del nivel de consciencia
Empiema extradural	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de consciencia
Empiema subdural	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de consciencia
Absceso cerebral	Fiebre, cefalea, convulsiones, alteración del nivel de consciencia, déficits neurológicos focales
NO AGUDA	
Perforación crónica	Inmovilidad de la membrana timpánica secundaria a perforación
Otitis media con derrame (OMD)	Membrana timpánica opaca inmóvil
Otitis adhesiva	Hipoacusia de conducción irreversible secundaria a OMD crónica
Timpanoesclerosis	Placas blanquecinas engrosadas que pueden causar hipoacusia de conducción
Otitis media crónica supurativa	Después de una otitis media aguda con perforación, se produce una infección secundaria por *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* o anaerobios causante de otorrea crónica
Colesteatoma	Tumor blanquecino nacarado destructivo con otorrea originado cerca de o en la membrana timpánica; puede ser secundario a una presión negativa crónica en el oído medio
Hidrocefalia otítica	Aumento de la presión intracraneal secundario a OMA; entre los signos y síntomas, se incluyen cefaleas graves, visión borrosa, náuseas, vómitos, papiledema y diplopía (parálisis del nervio abducens)

OMA, otitis media aguda.
De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: *Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 4.6, p 67.

Parálisis facial

El nervio facial atraviesa el hueso del oído medio y la mastoides, por lo que puede verse afectado por la infección adyacente. La parálisis facial es una complicación infrecuente de la OMA y suele resolverse tras la realización de una miringotomía y el tratamiento con antibióticos por vía parenteral. La parálisis facial en presencia de OMA requiere atención urgente, porque una infección prolongada puede provocar una parálisis facial permanente que puede tener un efecto devastador sobre el niño. La parálisis facial en un lactante o niño requiere una exploración completa e inequívoca de la MT y del espacio del oído medio. Cualquier dificultad en la exploración requiere una consulta urgente con un otorrinolaringólogo. Si en la exploración se observa una anomalía del oído, también se requiere una derivación urgente a un otorrinolaringólogo. Si la parálisis facial aparece en un niño que presenta una osteítis mastoidea o una OMCS, se debe realizar una mastoidectomía urgente.

Colesteatoma

El colesteatoma es una masa de aspecto quístico que aparece en el oído medio, recubierta por un epitelio escamoso estratificado y que contiene epitelio descamado y/o queratina (v. cap. 656; fig. 658.7).

El **colesteatoma adquirido** se presenta más frecuentemente como una complicación de una OM crónica de larga evolución. Sin embargo, también puede originarse a partir de una bolsa de retracción de la MT o como consecuencia de una implantación epitelial en la cavidad del oído medio tras una perforación traumática del tímpano o la inserción de un tubo de timpanostomía. El colesteatoma tiende a crecer progresivamente provocando reabsorción ósea, a menudo avanza hacia la cavidad mastoidea y puede llegar a extenderse a la cavidad intracraneal, poniendo incluso en peligro la vida del paciente. El colesteatoma adquirido suele presentarse como una otorrea crónica en un paciente con antecedentes de enfermedad del oído. Se debe sospechar la existencia de un colesteatoma cuando la exploración otoscópica muestre un área de retracción de la MT o una perforación con residuos caseosos blancos persistentes que recubren dicha zona. Además de la otorrea procedente de esta zona, la identificación de tejido de granulación o de un pólipo junto con estos antecedentes y la forma de presentación deberían hacer sospechar un colesteatoma. La localización más frecuente donde se desarrollan los colesteatomas es en la *pars flaccida* (porción superior de la MT). La mayoría de los pacientes también tiene una HC en la evaluación audiológica. Si se sospecha un colesteatoma debe consultarse de inmediato con el otorrinolaringólogo. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede tener consecuencias graves a largo plazo, tales como la necesidad de un tratamiento quirúrgico más amplio, una hipoacusia permanente, una lesión del nervio facial, daños en el laberinto con pérdida de la función del equilibrio, así como una extensión intracraneal. Para tratar el colesteatoma es preciso realizar cirugía timpanomastoidea.

El colesteatoma congénito es una afección infrecuente que suele identificarse en los pacientes más jóvenes (fig. 658.8). Se cree que su etiología corresponde a una implantación epitelial en el espacio del oído medio durante el desarrollo otológico intrauterino. El colesteatoma congénito aparece en la mayoría de los casos en el cuadrante anterosuperior de la MT, pero puede observarse en cualquier parte. Estos colesteatomas tienen un aspecto otoscópico de opacidad blanquecina delimitada en el espacio del oído medio. A diferencia de los pacientes con colesteatomas adquiridos, no suele haber antecedentes de OM o de enfermedad crónica del oído, episodios previos de otorrea ni cambios de la anatomía de la MT, como perforación o retracción. A semejanza del colesteatoma adquirido, muchos pacientes tienen un cierto grado de hallazgos anómalos en la evaluación audiológica, a menos que se detecte muy pronto. El colesteatoma congénito también requiere resección quirúrgica.

Laberintitis

Se produce excepcionalmente y se debe a la propagación de la infección desde el oído medio y/o la mastoides hasta el oído interno (v. cap. 660). Los focos habituales suelen ser un colesteatoma o una OMCS. Los síntomas y signos de la laberintitis consisten en vértigo, acúfenos, náuseas, vómitos, hipoacusia, nistagmo y torpeza motriz. El tratamiento debe ser precoz y dirigirse hacia la causa subyacente con el fin de preservar la función del oído interno y evitar la extensión de la infección.

COMPLICACIONES INTRACRANEALES

Como complicación de una infección aguda o crónica del oído medio o de la mastoides, bien sea por extensión directa, propagación hematógena o tromboflebitis, se puede producir una meningitis, un absceso epidural

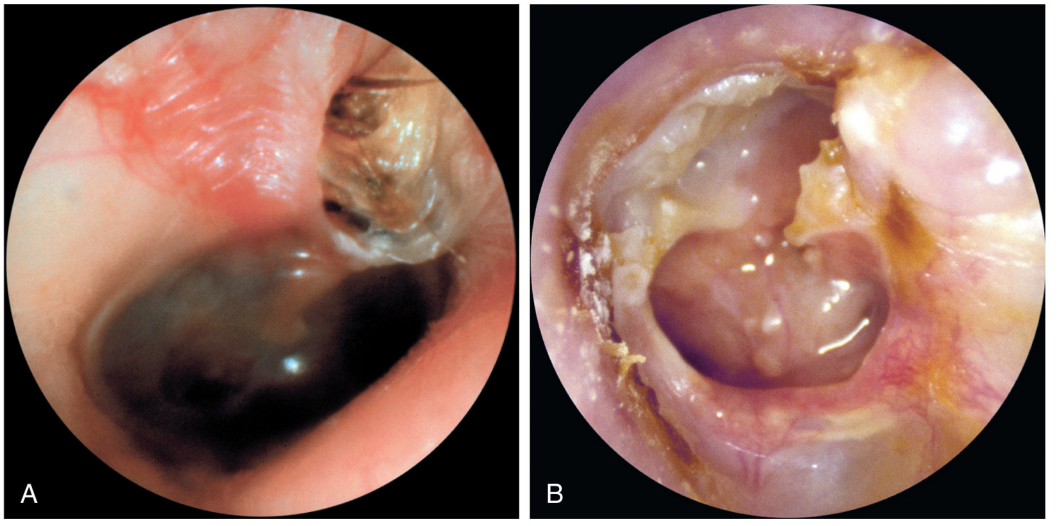

Fig. 658.7 **A,** Colesteatoma adquirido primario en la región de la *pars flaccida* con erosión del *scutum.* **B,** Colesteatoma que se desarrolla en el margen de una perforación (colesteatoma adquirido secundario) con infección secundaria. *(De Chole RA, Sudhoff HH: Chronic otitis media, mastoiditis, and petrositis. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors:* Cummings otolaryngology—head and neck surgery, *ed 5, Philadelphia, 2010, Elsevier, Figs 139-4, 139-5.)*

Fig. 658.8 Otitis media crónica congénita con colesteatoma. *(De Chole RA, Sudhoff HH: Chronic otitis media, mastoiditis, and petrositis. En Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, editors:* Cummings otolaryngology—head and neck surgery, *ed 5, Philadelphia, 2010, Elsevier, Fig 139-6.)*

o subdural, una encefalitis focal, un absceso cerebral (v. caps. 621 y 622), una trombosis del seno sigmoideo (también denominada *trombosis del seno lateral*), así como una hidrocefalia otítica. Casi siempre existe una destrucción del hueso adyacente a la duramadre, y puede estar presente un colesteatoma. La presencia de cualquier síntoma sistémico en un niño con una infección del oído medio o de la mastoides, como fiebre alta en picos, cefalea o letargo de grado extremo, así como el hallazgo durante la exploración física de meningismo o de cualquier otro signo de afectación del sistema nervioso central, debe hacer sospechar rápidamente la existencia de una complicación intracraneal.

Ante esta sospecha se debe practicar una punción lumbar, pero solamente tras haber realizado estudios de imagen en los que se pueda asegurar que no existe un efecto masa o una hidrocefalia. Para identificar el microorganismo causante, además del estudio del líquido cefalorraquídeo, se procederá al cultivo del exudado del oído medio obtenido mediante timpanocentesis. Esta identificación servirá de orientación en la elección del antibiótico que se deberá utilizar. La miringotomía debería realizarse para permitir el drenaje del oído medio. Es preferible asociar la colocación de un tubo de timpanostomía para permitir la descompresión continua de la «infección a presión» que es el fenómeno causal de la diseminación intracraneal de la infección.

El tratamiento de las complicaciones intracraneales de la OM requiere una consulta urgente con el otorrinolaringólogo y, a menudo, con el neurocirujano, antibióticos intravenosos, el drenaje quirúrgico de cualquier absceso y una timpanomastoidectomía en pacientes con mastoiditis coalescente.

La trombosis del seno sigmoideo puede complicarse por la diseminación de trombos infectados, produciendo infartos sépticos en otros órganos. Su identificación precoz y la amplia disponibilidad de la RM, que facilita el diagnóstico, hacen que esta complicación sea excepcional. Puede que se requiera una mastoidectomía incluso en ausencia de osteítis o de mastoiditis coalescente, sobre todo en caso de propagación o embolización de trombos infectados. En ausencia de mastoiditis coalescente, la trombosis del seno suele poder tratarse con colocación de un tubo de drenaje y la administración de antibióticos por vía intravenosa. También se puede plantear el uso de tratamiento anticoagulante en caso de trombosis del seno sigmoideo; sin embargo, debe consultarse con un otorrinolaringólogo antes de comenzar esta medicación, para coordinar la posible necesidad de una intervención quirúrgica antes de la anticoagulación.

La **hidrocefalia otítica,** que es una forma de **hipertensión intracraneal idiopática,** o **seudotumor cerebral** (v. cap. 623), es un trastorno infrecuente que consiste en una elevación de la presión intracraneal sin dilatación de los ventrículos cerebrales y que aparece asociada a una OM crónica o a una mastoiditis. Esta afección se asocia con frecuencia a la trombosis del seno lateral y en su fisiopatología se puede implicar una obstrucción por trombos de las venas intracraneales que drenan en el cuello, lo que causa una elevación de la presión venosa cerebral y, como consecuencia, un incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Los síntomas son los propios de la hipertensión intracraneal. Además de la existencia evidente de una OM, los signos son la parálisis de uno o ambos músculos rectos laterales y edema de papila con o sin pérdida de la agudeza visual. El diagnóstico se puede confirmar mediante RM. El tratamiento consiste en el empleo de antibióticos y fármacos que reduzcan la presión intracraneal, como la acetazolamida o la furosemida, la mastoidectomía, las punciones lumbares repetidas y las derivaciones lumboperitoneal y ventriculoperitoneal. La hidrocefalia otítica no tratada puede producir pérdida de visión secundaria a una atrofia óptica.

Secuelas físicas

Las secuelas físicas de la OM consisten en una serie de anomalías estructurales del oído medio como consecuencia de una inflamación de larga evolución. En la mayoría de los casos estas secuelas son el resultado de una infección grave y/o crónica, pero en otros también pueden ser debidas a la inflamación presumiblemente no infecciosa de la OMD de larga evolución. Estas secuelas pueden aparecer de forma aislada o interrelacionadas, dando lugar a combinaciones diferentes.

La **timpanoesclerosis** consiste en la formación de unas placas blanquecinas en la MT y depósitos nodulares en las capas submucosas del oído medio. Este cambio supone una hialinización con depósito de cristales de calcio y fosfato. En pocas ocasiones puede cursar con una HC. En los países desarrollados la causa más frecuente de timpanoesclerosis es probablemente la inserción de tubos de timpanostomía.

La **atelectasia** de la MT es un término descriptivo que se aplica tanto a la retracción intensa del tímpano producida por una presión negativa elevada en el oído medio, como a la pérdida de la rigidez que da lugar a un prolapso medial de la membrana, por una retracción de larga evolución o de una inflamación grave o crónica. Una **bolsa de retracción** sería un área de atelectasia localizada. La atelectasia suele ser transitoria y por lo general asintomática, pero una bolsa de retracción profunda puede dar lugar a la erosión de los huesecillos, a una otitis adhesiva y servir como punto de partida para el origen de un colesteatoma. En las bolsas de retracción profundas, y en los casos poco frecuentes de atelectasias que se acompañan de síntomas como otalgia, acúfenos o HC, el tratamiento indicado es la inserción de un tubo de drenaje y, en ocasiones, una timpanoplastia. Los pacientes con atelectasia persistente y bolsas de retracción deberían derivarse a un otorrinolaringólogo.

La **OM adhesiva** consiste en la proliferación de tejido fibroso en la mucosa del oído medio, que puede dar lugar a su vez a una retracción intensa de la MT, hipoacusia conductiva, un trastorno del movimiento de los huesecillos, discontinuidad osicular y colesteatoma. La HC es susceptible de corrección quirúrgica.

El **granuloma de colesterol** es una afección infrecuente en la que la MT aparece de color azul oscuro, reflejando la presencia de un líquido de este color en el oído medio. Estos granulomas son quistes benignos infrecuentes que se desarrollan en el hueso temporal. Son masas expansivas que contienen líquidos, lípidos y cristales de colesterol rodeados por un revestimiento fibroso. Por lo general, requieren su extirpación quirúrgica. La inserción de un tubo de timpanostomía por sí sola no proporcionará una mejoría satisfactoria. Esta lesión debe diferenciarse del líquido azulado presente en el oído medio, que también puede observarse de forma excepcional en pacientes con el cuadro más frecuente de OMD.

Una **perforación crónica** se puede producir tras una rotura espontánea de la MT durante un episodio de OMA o por un traumatismo, pero en más ocasiones es una secuela de una OMCS o el resultado de un fracaso de cicatrización de la MT tras la extrusión de un tubo de timpanostomía. Las perforaciones crónicas suelen acompañarse de HC. Se recomienda la reparación quirúrgica de una perforación de la MT para restaurar la audición, evitar la infección debida a la contaminación por agua en el espacio del oído medio y prevenir la formación de un colesteatoma. Una perforación crónica casi siempre es susceptible de repararse quirúrgicamente, por lo general cuando el niño no haya padecido OM durante un largo periodo de tiempo.

La **HC permanente** (v. cap. 655) puede deberse a cualquiera de las afecciones que se acaban de describir. Es infrecuente que pueda aparecer una hipoacusia neurosensorial permanente asociada a una OM aguda o crónica, y en estos casos se debe a la propagación de la infección o de productos inflamatorios a través de la membrana de la ventana redonda, o como consecuencia de una laberintitis supurada.

POSIBLES SECUELAS EN EL DESARROLLO

La hipoacusia permanente en los niños tiene un impacto negativo considerable sobre el desarrollo, en especial al causar un retraso del habla y el lenguaje. El grado en el que la OM influye en el desarrollo a largo plazo en los niños es difícil de valorar, y existen estudios contradictorios al respecto. Sin embargo, lo más probable es que el impacto sobre el desarrollo sea significativo en los niños con un mayor nivel de hipoacusia, con una hipoacusia prolongada durante más tiempo o con hipoacusias bilaterales, así como en los niños que presenten otros trastornos del desarrollo o factores de riesgo de un retraso del desarrollo (v. tabla 658.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 659

Mastoiditis aguda

John J. Faria, Robert H. Chun y Joseph E. Kerschner

La mastoiditis es una infección supurativa del sistema de celdillas aéreas mastoideas y constituye una de las complicaciones infecciosas más frecuentes de la otitis media aguda (OMA). La mastoiditis coalescente se produce cuando la infección supurativa provoca la rotura ósea de los delgados tabiques óseos que separan las celdillas aéreas mastoideas individuales.

ANATOMÍA

El hueso temporal forma una parte de la base del cráneo y tiene muchas funciones anatómicas complejas. La apófisis mastoides es una proyección piramidal del hueso temporal. Su extremo inferior sirve de inserción al músculo esternocleidomastoideo. La apófisis mastoides rodea la fosa craneal media, la fosa craneal posterior y el seno sigmoideo. Está compuesta por un sistema de celdillas aéreas revestidas de mucosa que se comunican con el espacio del oído medio y contiene el conducto de Falopio, por donde discurre el nervio facial, la cuerda del tímpano que proporciona la inervación gustativa a los dos tercios anteriores de la lengua y el sistema de los conductos semicirculares. Debido a que la cavidad mastoidea es anatómicamente adyacente a las meninges, el cerebro, los senos venosos cerebrales, el nervio facial y los ganglios linfáticos cervicales, las mastoiditis suelen acompañar o preceder a las complicaciones intracraneales de la OMA.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era preantibiótica, la mastoiditis aguda era mucho más frecuente que en la actualidad y constituía una complicación temida de la OMA, con tasas elevadas de complicaciones infecciosas intracraneales, morbilidad y mortalidad. En la actualidad, la mastoiditis se produce en alrededor de 1-4 casos por 100.000 personas menores de 2 años y con menos frecuencia en niños mayores. En un estudio multicéntrico con 223 casos consecutivos de mastoiditis aguda, se describió que el 28% de los pacientes tenía menos de 1 año, el 38% tenía 1-4 años, el 22% tenía 4-8 años y el 8% tenía 8-18 años. En algunos estudios se ha descrito una reducción de la incidencia de mastoiditis aguda tras la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente (PCV7), mientras que en otros no se han descrito cambios o solo incrementos mínimos. En un estudio se describió una disminución marcada de mastoiditis aguda desde 2010, coincidente con la aprobación y el uso generalizado de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13). En otro estudio, que incluyó datos de 8 hospitales, se observó que la proporción de serotipos de la PCV13 aislados de casos de mastoiditis disminuyó desde el 50% en 2011 hasta el 29% en 2013, y la mayor parte del descenso era atribuible a la disminución del serotipo 19A. Es probable que los cambios de las tasas de mastoiditis se relacionen con la variación de la incidencia de OMA en respuesta a las vacunas conjugadas antineumocócicas. Otros factores que influyen en la aparición de mastoiditis son la tasa de prescripción de antibióticos para la OMA, el acceso a la asistencia sanitaria y las tasas de resistencia a antibióticos. En países como Países Bajos e Islandia, que emplean una estrategia de actitud expectante para el tratamiento de la OMA, las tasas de mastoiditis aguda han aumentado ligeramente en comparación con países en los que suelen utilizarse antibióticos de forma rutinaria para tratar la OMA, aunque la causalidad de esta relación no está clara. A pesar de las grandes diferencias de las tasas de prescripción de antibióticos en los distintos países, debido a la baja incidencia global de mastoiditis aguda, el número de niños que sería necesario tratar con antibióticos para prevenir un caso de mastoiditis aguda es de 2.500-4.800. En algunos estudios se ha descrito un aumento reciente de incidencia, que se ha correlacionado con un aumento de las infecciones causadas por bacterias con resistencia a los antibióticos. La mortalidad por todas las causas en los niños con mastoiditis es del 0,03%.

MICROBIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae sigue siendo el patógeno más frecuente cultivado a partir de casos de mastoiditis aguda (tabla 659.1). Después de la introducción de la PCV7, el serotipo neumocócico 19A se asociaba con frecuencia con

mastoiditis aguda. Este serotipo suele ser resistente a la penicilina y a antibióticos macrólidos. El uso de la vacuna PCV13 se ha asociado con menos infecciones por el serotipo 19A de forma global; su impacto sobre la etiología de la mastoiditis está menos claro. Otras bacterias que suelen cultivarse son *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae. P. aeruginosa* es más probable en pacientes con otitis media crónica y/o colesteatoma, niños mayores y pacientes que han tenido tubos de timpanostomía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mastoiditis aguda y la OMA tienen manifestaciones similares en los niños. El 97% de los niños con mastoiditis aguda tienen una OMA coexistente en el lado afectado. El 3% restante de los niños con mastoiditis aguda tienen un derrame seroso del oído medio en el momento de la presentación o tenían antecedentes de OMA en las 2 semanas previas. Otras manifestaciones clínicas son la protrusión de pabellón auricular (87%), la tumefacción e hipersensibilidad dolorosa retroauriculares (67%), el eritema retroauricular (87%), la fiebre (60%), la otalgia y la hipoacusia (tabla 659.2). Los niños con mastoiditis aguda eran menos propensos a tener una infección bilateral. Algunos niños no tienen signos externos de infección.

Tabla 659.1 Etiología de la mastoiditis aguda

Bacteria	Frecuencia
Streptococcus pneumoniae	10-51%
Streptococcus pyogenes	0-12%
Staphylococcus aureus	2-10%
Pseudomonas aeruginosa	10%
Haemophilus influenzae	2-3%
Ausencia de crecimiento	20-40%

PRUEBAS DE IMAGEN

La mastoiditis aguda suele diagnosticarse a partir de los hallazgos de la anamnesis y de la exploración física. La tomografía computarizada (TC) del hueso temporal puede confirmar el diagnóstico, mientras que la TC craneal puede identificar las complicaciones intracraneales (v. cap. 658), como el absceso epidural o el empiema subdural. Los hallazgos de la mastoiditis aguda consisten en desmineralización ósea, pérdida de los tabiques óseos en la cavidad mastoidea (fig. 659.1) y, en ocasiones, absceso subperióstico (fig. 659.2). La TC tiene la ventaja de su fácil disponibilidad en la mayoría de los servicios de urgencias, puede evaluar con rapidez las complicaciones intracraneales y permite identificar si hay destrucción ósea o una colección líquida drenable. Se requiere la administración de contraste como parte de la TC para permitir la evaluación de una trombosis del seno sigmoideo (fig. 659.3) y de la formación de un absceso. La resonancia magnética (RM) suele reservarse para los pacientes en quienes existe una sospecha de complicación intracraneal. La detección causal de una opacificación de las celdillas aéreas mastoideas se produce en más del 20% de los niños (y en el 40% de los menores de 2 años) en quienes se realiza una RM por otros motivos, por lo que los hallazgos en las pruebas de imagen deben interpretarse en el contexto clínico apropiado.

El papel de la ecografía en el diagnóstico de una mastoiditis aguda es limitado. Se puede utilizar como prueba de cribado cuando se sospecha un absceso subperióstico retroauricular debido a hallazgos clínicos como la protrusión del pabellón auricular y el eritema retroauricular. Si existe una colección líquida en la ecografía o si se sospecha un defecto de la bóveda craneal, se recomendaría realizar pruebas de imagen adicionales con TC y/o RM. Debido a que la ecografía no puede identificar las complicaciones intracraneales, su uso debe limitarse a una población de pacientes muy seleccionados.

Tabla 659.2 Diagnóstico diferencial de la afectación retroauricular de la mastoiditis aguda con periostitis/absceso

	SIGNOS Y SÍNTOMAS RETROAURICULARES					
Enfermedad	**Surco retroauricular***	**Eritema**	**Masa**	**Hipersensibilidad dolorosa**	**Infección del conducto auditivo externo**	**Derrame del oído medio**
Mastoiditis aguda con periostitis	Puede estar ausente	Sí	No	Habitualmente	No	Habitualmente
Mastoiditis aguda con absceso subperióstico	Ausente	Posible	Sí	Sí	No	Habitualmente
Periostitis de la oreja con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	No	No
Otitis externa con extensión retroauricular	Intacto	Sí	No	Habitualmente	Sí	No
Linfadenitis retroauricular	Intacto	No	Sí†	Posible	No	No

*Surco (pliegue) retroauricular entre la oreja y el área retroauricular.
†Circunscrita.
De Bluestone CD, Klein JO, editors: *Otitis media in infants and children*, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 333.

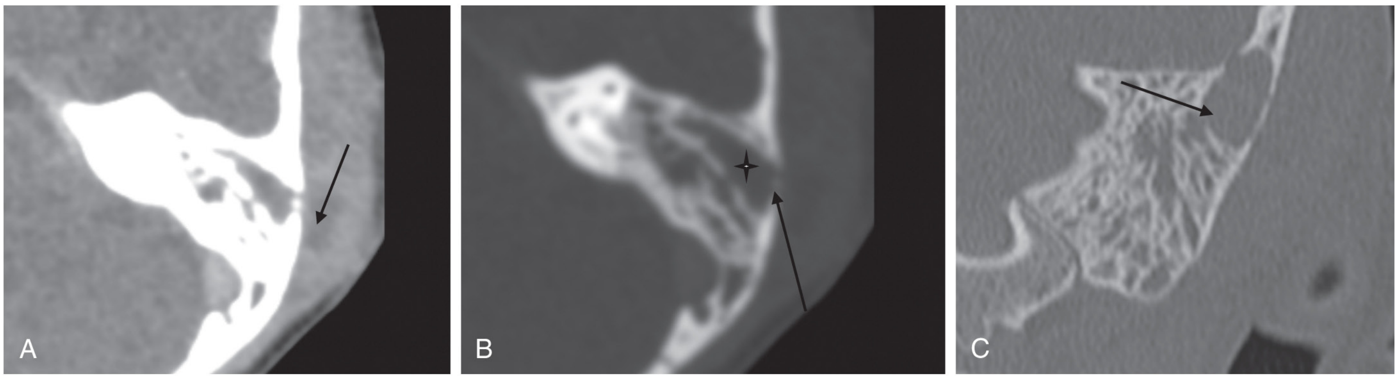

Fig. 659.1 Esta TC con contraste muestra una mastoiditis coalescente con formación de un absceso. Las imágenes **A** y **B** corresponden a cortes axiales con ventanas de tejidos blandos y de hueso, respectivamente. En la imagen **A,** la *flecha* señala el absceso subperióstico. La *estrella* de la imagen **B** muestra la pérdida de los tabiques óseos en la cavidad mastoidea y la *flecha* señala la erosión de la cortical ósea. La imagen **C** es un corte coronal que muestra la desmineralización del tegmen mastoideo que está en contacto con la fosa craneal media. La imagen **C** corresponde al paso previo a la formación de un absceso epidural.

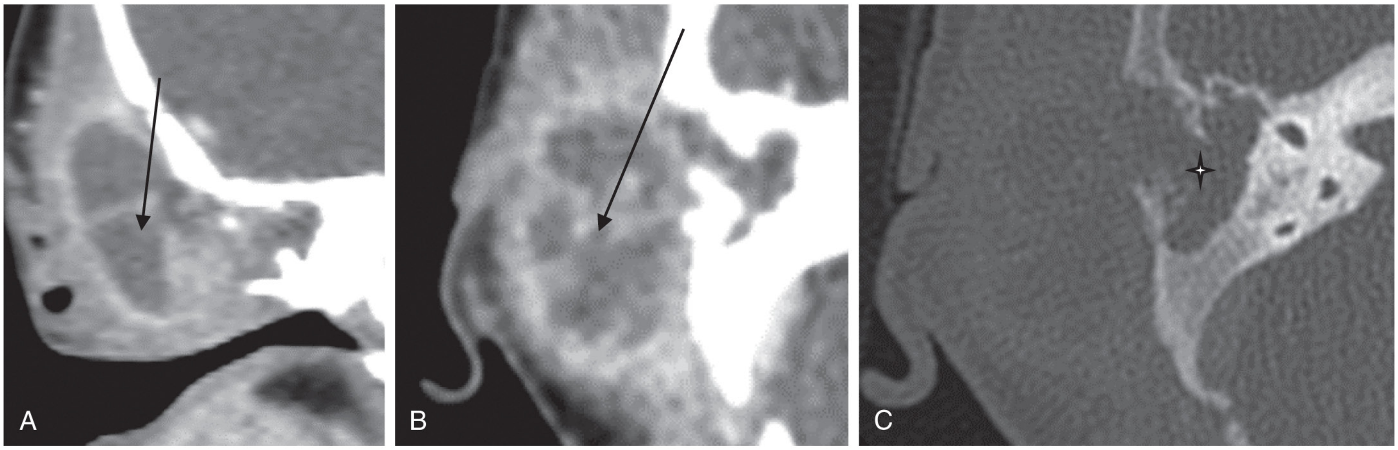

Fig. 659.2 Esta TC con contraste muestra un caso avanzado de una mastoiditis coalescente con formación de un absceso subperióstico. Las imágenes **A** y **B** corresponden a un corte axial y coronal, respectivamente. En las imágenes **A** y **B,** la *flecha* señala el absceso subperióstico. En la imagen **C,** existe una pérdida extensa de tabiques óseos en la cavidad mastoidea en el área señalada con la *estrella*.

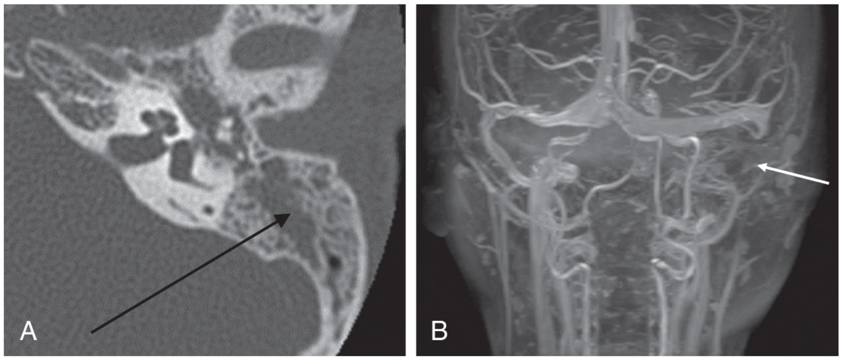

Fig. 659.3 La imagen **A** corresponde a un corte axial de TC con ventanas óseas. Se observa una opacificación de las celdillas aéreas mastoideas, una pequeña región de coalescencia indicada por la *flecha* y la opacificación del espacio del oído medio. La imagen **B** muestra un venograma por TC con una trombosis del seno sigmoideo. La *flecha* señala el área en el que debería estar el seno sigmoideo permeable.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mastoiditis aguda requiere en primer lugar su diagnóstico, que en muchas ocasiones es la parte más difícil del proceso. La mastoiditis aguda es una complicación rara de la OMA, y existe un solapamiento considerable entre las presentaciones de los niños con ambos cuadros. Para el pediatra acostumbrado a una mayoría de casos de OMA no complicada, es difícil decidir cuándo iniciar una evaluación más amplia. Siempre que exista un derrame purulento en el oído medio, junto con hallazgos retroauriculares, la mastoiditis aguda debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Por lo general, los niños con mastoiditis aguda tendrán un aspecto más enfermo que aquellos con una OMA no complicada, y en muchos de ellos ya habrá habido una ausencia de respuesta a un tratamiento antibiótico apropiado para la OMA. Los déficits neurológicos focales en un niño con OMA o mastoiditis sugieren una diseminación intracraneal de la infección o una paresia facial como complicación adicional. En un niño con sospecha de mastoiditis, es crucial documentar la función normal del nervio facial en la exploración inicial, de modo que si se produce esta complicación durante la hospitalización, el equipo quirúrgico esté seguro de su evolución temporal.

El hemograma completo suele mostrar una leucocitosis con neutrofilia. La proteína C reactiva suele estar muy elevada. Si existe otorrea, lo que implica una perforación timpánica, el líquido debería remitirse para una tinción de Gram y cultivo. Se debería plantear un hemocultivo en cualquier niño con aspecto tóxico. En los niños con hallazgos retroauriculares compatibles con mastoiditis aguda, se recomienda su hospitalización para un tratamiento antibiótico intravenoso (i.v.) y exploraciones seriadas.

La decisión de cuándo realizar pruebas de imagen se toma de forma individualizada. En casos muy seleccionados, la ecografía puede ser útil para diferenciar el eritema retroauricular de un absceso retroauricular y evita el riesgo de la exposición a la radiación ionizante. Sin embargo, la ecografía no es tan sensible como la TC e infradiagnosticará la formación de abscesos retroauriculares. Además, no informa de la existencia de una complicación intracraneal, como un absceso cerebral. Algunos autores recomiendan diferir la TC en pacientes con sospecha clínica de mastoiditis aguda y sin focalidad neurológica para permitir un periodo inicial de 24-48 horas de tratamiento antibiótico i.v. con el paciente hospitalizado. Si existe cualquier sospecha sobre la posibilidad de una complicación intracraneal, la TC con contraste es la prueba más sensible de las que se dispone y debería solicitarse cuando se presente el paciente.

El tratamiento antibiótico debería administrarse por vía i.v. inicialmente. La selección del antibiótico empírico puede consistir en una combinación de β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona). En niños con otorrea crónica o si se sospecha un colesteatoma, existe una mayor incidencia de infección por gramnegativos y la cobertura debería incluir antibióticos activos contra *Pseudomonas* spp. (p. ej., ceftazidima, cefepima). Si se sospecha una infección intracraneal, se debería iniciar una cobertura antimicrobiana con un espectro más amplio (p. ej., vancomicina más una cefalosporina de tercera generación). En los casos de mastoiditis no complicada (p. ej., ausencia de complicaciones intracraneales o formación de un absceso localizado), un ciclo de 24-48 h de antibióticos i.v. puede producir una mejoría clínica sin intervención quirúrgica. La duración total

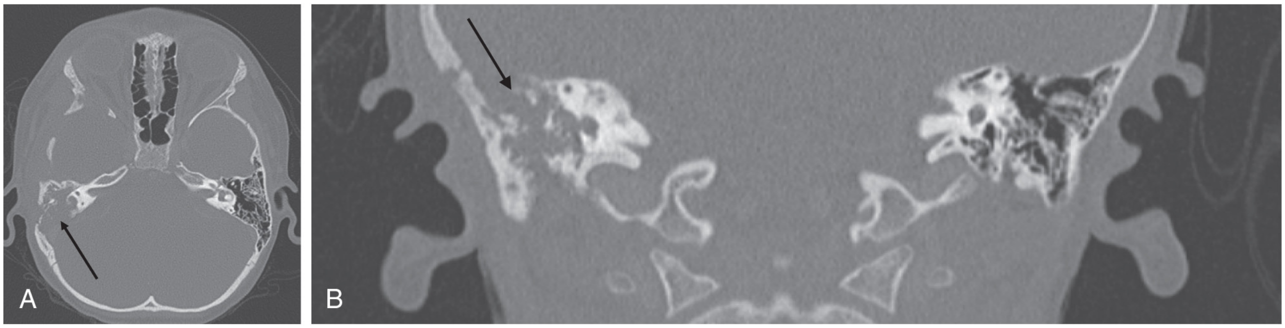

Fig. 659.4 Las imágenes **A** y **B** corresponden a cortes axial y coronal de TC, respectivamente, de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans del hueso temporal derecho. En la imagen **A,** se observa una opacificación de la mastoides con pérdida de los tabiques óseos. Existe erosión del hueso que separa la fosa craneal de la cavidad mastoidea *(flecha).* La imagen **B** muestra la erosión ósea causada por el tumor y la erosión del tegmen mastoideo *(flecha).*

del tratamiento es de 3-4 semanas, con una transición de tratamiento i.v. a oral al alta para los pacientes sin complicaciones intracraneales. La duración óptima del tratamiento i.v. se desconoce, pero algunos expertos recomiendan un mínimo de 7 días de tratamiento i.v. antes de pasar a la vía oral, mientras que otros realizan la transición cuando el paciente presenta una mejoría clínica y ya no se requiere una intervención quirúrgica.

Una consulta de otorrinolaringología puede ser útil para ayudar con el tratamiento y para determinar si la intervención quirúrgica sería beneficiosa. Muchos pacientes se beneficiarán de la colocación de tubos de timpanostomía durante la infección aguda, para permitir un tratamiento ótico tópico localizado y la aspiración del líquido del oído medio para su cultivo y la realización de un antibiograma. En un paciente con una complicación extracraneal adicional, como una paresia facial, se requiere el drenaje del espacio del oído medio con colocación de un tubo de timpanostomía y debería realizarse de urgencia. Un pequeño grupo de pacientes puede requerir una mastoidectomía y la resección quirúrgica del hueso patológico y del tejido de granulación de la cavidad mastoidea. En el momento de la cirugía, suele colocarse un drenaje para permitir la salida de las secreciones purulentas. Entre las indicaciones de la cirugía, se incluyen la mastoiditis coalescente, la formación de un absceso retroauricular, las complicaciones infecciosas intracraneales y la ausencia de respuesta a los antibióticos i.v. apropiados. Cuando se producen complicaciones intracraneales o existen cambios del nivel de consciencia, está indicado realizar una evaluación por otorrinolaringología y neurocirugía, así como una mastoidectomía urgente. La mayoría de los niños con mastoiditis se recuperan por completo. Las complicaciones otológicas a largo plazo, como la hipoacusia neurosensorial o de conducción, son infrecuentes. Suele realizarse un audiograma después del tratamiento para evaluar el estado auditivo después de una infección.

SITUACIONES ESPECIALES

Cuando se trata una mastoiditis aguda, hay varias situaciones infrecuentes que requieren una atención particular. La selección de los antibióticos empíricos para los niños no vacunados o con una vacunación inadecuada es difícil y en esta población de pacientes es fundamental obtener una muestra del líquido del oído medio para su tinción de Gram y cultivo, con el fin de guiar el tratamiento antibiótico. Los niños con un trastorno del espectro autista tienen una incidencia mayor de mastoiditis aguda. Los pacientes inmunodeprimidos deberían recibir un tratamiento médico más agresivo con ciclos prolongados de antibióticos y pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico más agresivo para eliminar el tejido infectado. Se puede producir una trombosis del seno sigmoideo secundaria a una mastoiditis aguda. En tal caso, además del tratamiento estándar para la mastoiditis aguda, se debería plantear una consulta a hematología y la administración de anticoagulación sistémica. La hidrocefalia otítica, que es una elevación de la presión intracraneal después de una infección del oído medio, se asocia con una trombosis del seno sigmoideo. Su tratamiento requiere una consulta con neurología y/o neurocirugía.

En muchos niños con hipoacusia neurosensorial profunda se realiza una implantación coclear en uno o ambos oídos a una edad temprana. En un estudio, se ha descrito una tasa del 3,5% de mastoiditis aguda en los niños con un implante coclear. A pesar de la presencia de un cuerpo extraño en el espacio del oído medio y del oído interno, la mayoría de los casos de mastoiditis aguda pueden tratarse con la colocación de un tubo de timpanostomía, antibióticos i.v. e incisión y drenaje de un absceso, sin la explantación del dispositivo.

Los tumores benignos y malignos pueden afectar al hueso temporal de los niños, aunque estas neoplasias son muy infrecuentes. La presentación simula a la de la otitis media crónica y la mastoiditis crónica, lo que suele retrasar el diagnóstico. La hipoacusia, la otalgia y la otorrea son síntomas frecuentes. El principal factor diferenciador es la evolución prolongada de la otorrea y la refractariedad de los síntomas pese a un tratamiento médico apropiado. En la exploración física, pueden observarse pólipos en el oído o una lesión de tipo masa. Entre las causas posibles, pueden incluirse el rabdomiosarcoma, el sarcoma no rabdomiosarcomatoso (condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, angiosarcoma y cloroma), la histiocitosis de células de Langerhans (antes histiocitosis X) (fig. 659.4), el linfoma y las metástasis, así como otros tumores raros.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 660
El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

La función y la anatomía del oído interno se pueden ver afectadas por factores genéticos. Los microorganismos infecciosos, como los virus, las bacterias y los protozoos, también pueden alterar su función, sobre todo debido a secuelas de una infección congénita (v. tabla 655.2) o de una meningitis bacteriana (v. tabla 621.1). Otros procesos adquiridos de la cápsula laberíntica son la otosclerosis, la osteopetrosis, la histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 534.1), la displasia fibrosa y otros tipos de displasia ósea. Todas estas afecciones pueden producir hipoacusia tanto de conducción (HC) como neurosensorial (HNS), así como disfunción vestibular.

OTRAS ENFERMEDADES DEL OÍDO INTERNO

La **laberintitis** (denominada también **neuritis vestibular**) puede ser una complicación de la extensión directa de la infección desde una otitis media aguda o crónica o una mastoiditis, pero también puede complicar una meningitis bacteriana mediante la entrada de microorganismos en el laberinto a través del conducto auditivo interno, el conducto endolinfático, el conducto perilinfático, los canales vasculares o por diseminación hematógena.

Las manifestaciones clínicas de la neuritis vestibular pueden consistir en la aparición súbita de vértigo rotatorio, desequilibrio, inestabilidad postural (marcha apoyándose en los muebles) con caída hacia el lado afectado, otalgia profunda, náuseas, vómitos y nistagmo horizontal (en ocasiones rotatorio) espontáneo.

El mareo puede durar unos días, pero los problemas de equilibrio, sobre todo después de los movimientos rápidos de la cabeza hacia el oído afectado, pueden durar meses. La neuritis vestibular suele ser unilateral y no se asocia a otros déficits neurológicos; la hipoacusia subjetiva es infrecuente en la neuritis vestibular. Si existe hipoacusia, se debe descartar una HNS idiopática, así como una laberintitis clásica (nervios vestibular y coclear). El tratamiento de la neuritis vestibular puede incluir prednisona y ejercicios de rehabilitación vestibular. Los episodios recidivantes deben sugerir otro diagnóstico, como la migraña vestibular o el vértigo posicional paroxístico benigno.

En los niños, la laberintitis viral suele asociarse a hipoacusia. La **laberintitis serosa aguda,** caracterizada por síntomas leves de vértigo e hipoacusia, se desarrolla en la mayoría de los casos de forma secundaria a una infección del oído medio sin invasión directa. La **laberintitis aguda supurativa,** que se caracteriza por la aparición brusca y grave de estos síntomas, puede deberse a meningitis bacteriana, o a una infección aguda del oído medio o mastoidea a través de un conducto semicircular horizontal dehiscente. En estos últimos casos, casi siempre existe un colesteatoma. El tratamiento de la laberintitis infecciosa aguda consiste en antibióticos en los casos de infección bacteriana, o antivirales (aciclovir, valaciclovir) en el herpes zóster ótico. Los corticoides orales reducen la inflamación laberíntica y pueden prevenir las secuelas. Un ciclo corto (≤3 días) de sedantes vestibulares (dimenhidrinato 1-2 mg/kg) alivia los síntomas agudos, como las náuseas. Si es secundaria a otitis media, puede que se precise la realización de cirugía otológica para extirpar un colesteatoma subyacente o drenar el oído medio y la mastoides. La laberintitis crónica, que se asocia sobre todo con la presencia de un colesteatoma, cursa con HNS y disfunción vestibular que se van desarrollando con el tiempo, y es necesaria la extirpación quirúrgica del colesteatoma. La laberintitis crónica puede también ser secundaria, aunque en menos ocasiones, a una otitis media de larga evolución. En estos casos, la HNS evoluciona despacio y suele empezar en las frecuencias más altas, y posiblemente con disfunción vestibular. Además, y en más ocasiones, los niños que presentan un derrame crónico en el oído medio se muestran inestables y sin equilibrio, pero esta situación mejora de inmediato cuando se resuelve dicho derrame.

El vértigo y el mareo son frecuentes en los niños mayores y adolescentes. El **vértigo paroxístico** benigno es la forma más frecuente de vértigo en pacientes pediátricos y se caracteriza por periodos cortos de vértigo o mareos de segundos a unos pocos minutos de duración y se asocia con desequilibrio y nistagmo; la presencia de acúfenos o de hipoacusia es inusual. La **migraña basilar/vestibular** es una causa común de episodios de vértigo o mareo y se asocia con cefalea (50-70% de los pacientes), nistagmo rotatorio u oscilante y sensibilidad al ruido y la luz brillante (v. cap. 613). El **vértigo posicional paroxístico benigno** es menos frecuente en los niños pequeños y más habitual con el crecimiento hasta la edad adulta. Las partículas se forman en los conductos semicirculares (canalolitiasis), sobre todo en el conducto posterior; los síntomas se producen con los cambios de posición de la cabeza y pueden durar segundos o minutos. El vértigo y el nistagmo se pueden demostrar con los cambios de posición (pasar de sentado a tumbado con la cabeza girada a la derecha o izquierda). El tratamiento consiste en maniobras de reposicionamiento canalicular para desplazar los restos desde los conductos al utrículo.

La **otosclerosis,** que es una enfermedad autosómica dominante que afecta únicamente al hueso temporal, provoca un crecimiento óseo anómalo que puede provocar la fijación del estribo en la ventana oval, lo que causa una hipoacusia progresiva. En una serie de Norteamérica, la otosclerosis se observó en el 0,6% de los huesos temporales de niños menores de 5 años y en el 4% de los de 5-18 años. La hipoacusia suele ser de conducción al principio, pero más adelante se puede producir una HNS. Las niñas y mujeres de raza blanca se ven afectadas con mayor frecuencia, y la otosclerosis aparece en adolescentes o en mujeres adultas jóvenes, a menudo asociada con el embarazo. La cirugía correctiva para sustituir el estribo por una prótesis móvil suele ser satisfactoria.

La **osteogénesis imperfecta** es una enfermedad sistémica que puede afectar tanto al oído medio como al interno (v. cap. 721). La hipoacusia está presente en alrededor del 20% de los niños pequeños y hasta en el 50% de los adultos a los 50 años que padecen esta enfermedad. La hipoacusia suele ser de conducción, pero también puede ser neurosensorial o mixta. Las etiologías de la hipoacusia consisten en otosclerosis, fracturas osiculares o degeneración neural. Si la hipoacusia es suficientemente grave, la adaptación de una prótesis auditiva es una alternativa preferible a la corrección quirúrgica del estribo que se encuentra fijado, ya que la estapedectomía en los niños que presentan osteogénesis imperfecta puede ser muy difícil técnicamente, y tanto la enfermedad como la hipoacusia pueden ser progresivas.

La **osteopetrosis** es una displasia esquelética muy infrecuente que puede afectar al hueso temporal, incluyendo el oído medio y los huesecillos, lo que causa una hipoacusia moderada o grave, generalmente de conducción. También puede aparecer una parálisis facial recidivante como consecuencia de un depósito excesivo de hueso; después de cada recidiva, la función del nervio facial que se recupera es menor (v. cap. 719).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 661

Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

PABELLÓN Y CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

Los traumatismos auriculares son frecuentes en ciertos deportes. El hematoma es una acumulación de sangre entre el pericondrio y el cartílago que puede producirse después de un traumatismo del pabellón, y es especialmente común en los adolescentes que practican lucha o boxeo. El drenaje precoz de un hematoma puede evitar una lesión irreversible. Para evitar el desarrollo de una pericondritis, que puede dar lugar a la pérdida de cartílago y a una deformación de «oreja en coliflor», es necesaria su aspiración inmediata mediante una aguja, y en los casos en que el hematoma sea muy extenso o recidivante se debe proceder a su incisión y drenaje, colocando a continuación un apósito compresivo. Se deben utilizar cascos deportivos adecuados durante las actividades en las que pueda producirse un traumatismo craneal.

La **congelación** del pabellón debe tratarse mediante el recalentamiento rápido de la oreja expuesta con irrigación o compresas calientes.

Los **cuerpos extraños** en el conducto auditivo externo son frecuentes en la infancia. Por lo general, se pueden extraer en la consulta sin necesidad de anestesia general si el niño es lo suficientemente maduro para comprenderlo y cooperar y si se le inmoviliza de forma correcta, si se usa una luz frontal adecuada, un otoscopio con cabezal quirúrgico o un microscopio otológico para la visualización del objeto y si se utiliza un instrumental apropiado como las pinzas de cocodrilo, las asas de alambre o las curetas romas de cerumen, o un dispositivo de aspiración, según cómo sea la forma del objeto. Para la extracción de objetos muy pequeños se puede emplear la irrigación suave del conducto auditivo externo con agua o suero salino a temperatura corporal, pero únicamente si la membrana timpánica (MT) se encuentra íntegra. El intento de extraer un objeto en un niño inquieto, con una visualización escasa o con medios inadecuados tiene como resultado un niño aterrorizado con un conducto auditivo tumefacto y hemorrágico, lo que hace necesaria la anestesia general para extraer el objeto. Los cuerpos extraños difíciles, sobre todo aquellos de gran tamaño que están enclavados más profundamente o asociados a tumefacción del conducto auditivo, se extraen mejor por un otorrinolaringólogo y/o bajo anestesia general. Las pilas de botón deben ser extraídas urgentemente, ya que liberan un líquido básico que puede producir una grave destrucción tisular. Los insectos que se introducen en el conducto auditivo externo deben matarse previamente con aceite mineral o lidocaína, y entonces se extraen bajo exploración otomicroscópica. Los objetos retenidos en el conducto auditivo externo pueden causar complicaciones como otalgia, hipoacusia de conducción (HC), infección y otorrea.

Después de que se haya extraído un cuerpo extraño del conducto auditivo externo, se debe inspeccionar cuidadosamente la MT para identificar la existencia de una perforación traumática, un derrame de oído medio, abrasiones y hemorragia. Si un cuerpo extraño ha producido una inflamación aguda del conducto, se deben instaurar fármacos óticos tópicos tal y como se ha descrito para la otitis externa aguda (v. cap. 657).

MEMBRANA TIMPÁNICA Y OÍDO MEDIO

La perforación traumática de la MT suele deberse a una compresión externa brusca (p. ej., una bofetada) o de la penetración de un cuerpo extraño (p. ej., un palillo o un bastoncillo de algodón). La perforación puede ser lineal o

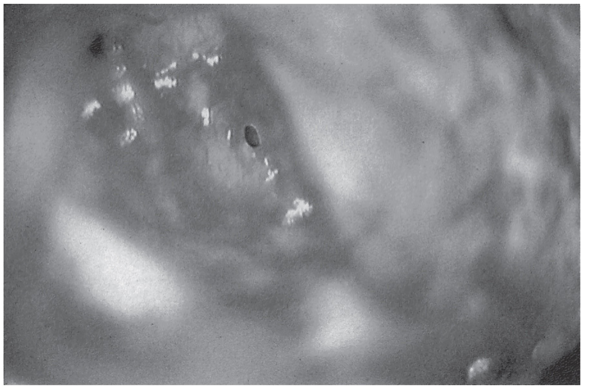

Fig. 661.1 Imagen intraoperatoria de una fístula perilinfática traumática de la ventana oval. *(De Kim SH, Kazahaya K, Handler SD: Traumatic perilymphatic fistulas in children: etiology, diagnosis and management,* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *60(2):147-153, 2001, Fig. 2.)*

estrellada, y aparece con más frecuencia en la porción anterior de la pars tensa cuando está provocada por una compresión. Si está producida por un cuerpo extraño puede aparecer en cualquier cuadrante de la MT. La administración de antibióticos por vía sistémica o los tratamientos óticos tópicos no son necesarios si no existe una otorrea purulenta. Las perforaciones timpánicas traumáticas pequeñas suelen cicatrizar de forma espontánea, pero se debe evaluar y seguir la audición del paciente para verificar que se ha producido una cicatrización espontánea. Si no se produce la cicatrización en el curso de varios meses, se debe indicar su reparación quirúrgica mediante un injerto. Mientras exista una perforación puede producirse una otorrea por la entrada de agua desde el conducto auditivo externo al oído medio, como ocurre durante la natación o el baño, por lo que se deben tomar las medidas apropiadas. Las perforaciones producidas por cuerpos extraños penetrantes tienen menos probabilidades de curación que las provocadas por compresión. La exploración audiométrica revela una HC, con una diferencia aérea-ósea mayor cuanto más grande sea la perforación. Está indicada una exploración quirúrgica inmediata si la lesión se acompaña de uno o varios de los siguientes signos o síntomas: vértigo, nistagmo, acúfenos intensos, hipoacusia moderada o intensa u otolicuorrea. En el momento de la exploración es necesario revisar los huesecillos, sobre todo el estribo, ya que se han podido luxar o fracturar. En la exploración también se buscan objetos agudos que hayan podido penetrar a través de la ventana oval o redonda. Tanto si el estribo se ha subluxado o se ha luxado dentro de la ventana oval como si esta o la ventana redonda han sido atravesadas, se produce una hipoacusia neurosensorial (HNS). Los niños no deberían tener acceso a los bastoncillos de algodón, pues son una causa frecuente de traumatismo ótico. El contacto con objetos de pequeño tamaño debería limitarse a los momentos en los que los progenitores puedan supervisar al niño.

La **fístula perilinfática (FPL)** puede deberse a un barotraumatismo o a un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo. Debe sospecharse en el niño que desarrolla una HNS súbita o vértigo después de un esfuerzo físico, tras bucear a gran profundidad, viajar en avión, tocar un instrumento de viento o sufrir un traumatismo craneal grave. La fístula se sitúa característicamente en la ventana oval (fig. 661.1) o redonda, y puede asociarse a anomalías congénitas de estas estructuras o a una anomalía anatómica de la cóclea o de los conductos semicirculares. Las FPL a veces se cierran espontáneamente, pero se recomienda una reparación quirúrgica inmediata de la fístula para controlar el vértigo y detener la progresión de la HNS, aunque incluso la cirugía practicada a tiempo no suele solucionarla. No existe ninguna prueba fiable para el diagnóstico de una FPL, por lo que la exploración del oído medio es necesaria tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.

FRACTURAS DEL HUESO TEMPORAL

Los niños son especialmente propensos a las fracturas de la base del cráneo, que suelen afectar al hueso temporal. Se debe sospechar un traumatismo del hueso temporal en los traumatismos craneales y se ha de evaluar el estado del oído y de la audición. Estas fracturas pueden ser longitudinales (70-80%), transversas (10-20%) y mixtas. Las fracturas longitudinales (fig. 661.2) se suelen manifestar por hemorragia a través de una laceración del conducto auditivo externo o de la MT, equimosis retroauricular **(signo de Battle), hemotímpano** (acumulación de sangre tras una MT íntegra), HC (debida

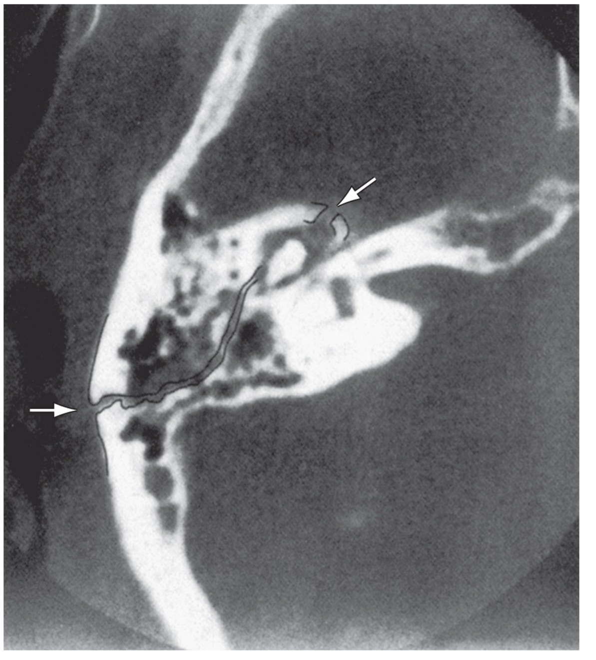

Fig. 661.2 TC axial de alta resolución de una fractura longitudinal no complicada *(flechas).* Se observa un hematoma. El trazo de la fractura se ha marcado. *(De Schubiger O, Valavanis A, Stuckman G, et al: Temporal bone fractures and their complications: examination with high resolution CT,* Neuroradiology *28:93-99, 1986.)*

a una perforación timpánica, hemotímpano o lesión osicular), aparición tardía de una parálisis facial (que suele mejorar de forma espontánea) y otolicuorrea o rinolicuorrea transitoria (debida al líquido cefalorraquídeo que desciende a través de la trompa de Eustaquio) (fig. 661.3). Las fracturas transversales del hueso temporal tienen un pronóstico más grave que las longitudinales, y generalmente se asocian con una parálisis facial inmediata y lesión del laberinto o del conducto auditivo interno. Esta parálisis del nervio facial puede mejorar si está producida por edema, pero suele indicarse su descompresión quirúrgica cuando no existe evidencia de recuperación clínica y los estudios del nervio facial ofrecen resultados desfavorables. Si el nervio facial se ha seccionado, la descompresión quirúrgica y la anastomosis ofrecen la posibilidad de cierta recuperación funcional. Las fracturas transversales también presentan signos y síntomas asociados a la pérdida de función coclear y vestibular, como HNS grave, vértigo, nistagmo, acúfenos, náuseas y vómitos, así como hemotímpano, en pocas ocasiones hemorragia a través del conducto auditivo externo, y otolicuorrea, tanto en el conducto auditivo como por detrás de la MT, y que puede salir por la nariz a través de la trompa de Eustaquio.

Si se sospecha la existencia de una fractura del hueso temporal o esta se aprecia en las radiografías, se debe realizar una exploración cuidadosa de la oreja y del conducto auditivo, ya que en estos casos son frecuentes las laceraciones o avulsiones de los tejidos blandos. La extracción enérgica de los coágulos sanguíneos presentes en el conducto auditivo externo o la práctica de una timpanocentesis no están indicadas, debido a que la extracción de coágulos puede hacer que los huesecillos se luxen o que se reabra una fístula de líquido cefalorraquídeo. La eficacia de la administración profiláctica de antibióticos para evitar una meningitis en pacientes con fracturas de la base del cráneo y otolicuorrea o rinolicuorrea no se puede determinar, porque los estudios realizados hasta el momento adolecen de numerosos sesgos. Si el paciente está afebril y el drenaje no es turbio se indica una actitud expectante sin antibióticos. La intervención quirúrgica se reserva para los niños que requieran la reparación de una MT perforada que no cicatrice espontáneamente, los que hayan sufrido una luxación de la cadena osicular o quienes necesiten una descompresión del nervio facial. También puede aparecer una HNS tras recibir un golpe en la cabeza sin una fractura evidente del hueso temporal (conmoción laberíntica).

TRAUMATISMO ACÚSTICO

Se produce por la exposición a un sonido de intensidad elevada (p. ej., fuegos artificiales, disparos, música alta, maquinaria pesada) y se manifiesta inicialmente por una disminución transitoria del umbral auditivo (que se

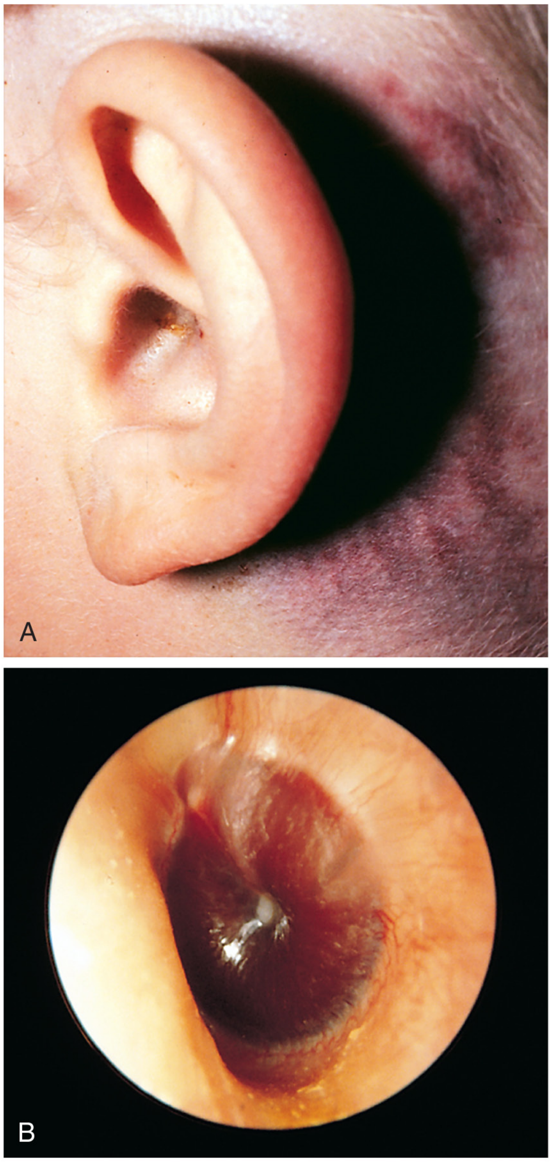

Fig. 661.3 Fractura de la base del cráneo. **A,** La presencia de una fractura de la base del cráneo que afecta al hueso temporal suele manifestarse por una decoloración equimótica retroauricular, denominada signo de Battle. **B,** La fuerza del impacto también puede causar una rotura del conducto auditivo o, como se observa en este caso, una hemorragia del oído medio con hemotímpano. Dependiendo del momento en el que se realiza la exploración, este puede tener un color rojo o azul. (**B,** *Por cortesía de Michael Hawke, MD; tomada de Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, *ed 7, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 24-15, p 874.)*

evidencia sobre todo en la frecuencia de 4.000 Hz en la exploración audiométrica) y acúfenos. Si el sonido es de 85-140 dB la pérdida suele ser transitoria (p. ej., después de un concierto de rock), pero tanto la hipoacusia como los acúfenos se pueden hacer permanentes con la exposición crónica al ruido; las frecuencias de 3.000-6.000 Hz son las más frecuentemente afectadas. Los ruidos bruscos, extremadamente fuertes (>140 dB) y de corta duración, con componentes de máxima intensidad (p. ej., disparos, bombas) pueden provocar una hipoacusia permanente después de una exposición única. La hipoacusia inducida por el ruido se debe a interacciones entre los genes y el entorno. Un metaanálisis ha demostrado que la exposición a música alta producía un aumento de los umbrales auditivos y una disminución de las otoemisiones acústicas en niños y adolescentes. Las medidas preventivas comprenden la protección de los oídos y evitar la exposición crónica al ruido de intensidad elevada. La hipoacusia debida a la exposición crónica al ruido se debería poder prevenir completamente. Los padres deberían ser advertidos de los peligros de los traumatismos acústicos debidos tanto al entorno como al uso de auriculares, y deberían tomar medidas para minimizar la exposición. La administración de dosis altas de esteroides durante 1-2 semanas es una alternativa para tratar la hipoacusia relacionada con un traumatismo acústico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 662

Tumores del oído y del hueso temporal

Joseph Haddad, Jr. y Sonam N. Dodhia

Dentro de los tumores benignos del conducto auditivo externo se engloban los osteomas y la displasia fibrosa monostótica y poliostótica. Los osteomas suelen ser unilaterales y tienen una localización lateral en el conducto auditivo óseo; se deben extirpar únicamente si afectan a la audición o si producen una otitis externa. Las exostosis (v. cap. 528.2), o hiperplasias óseas localizadas, pueden confundirse con osteomas; sin embargo las exostosis suelen ser bilaterales y se localizan en la región del annulus de la membrana timpánica. Las masas que aparecen en el hueso mastoideo, como los quistes del primer arco branquial, quistes dermoides y lipomas, se pueden confundir con tumores mastoideos primarios; las pruebas de imagen pueden ayudar a establecer el diagnóstico y el plan terapéutico.

El **granuloma eosinófilo,** que puede aparecer aislado o formando parte de una histiocitosis sistémica de células de Langerhans (v. cap. 534.1), se debe sospechar en los pacientes que presenten otalgia, otorrea (a veces hemorrágica), hipoacusia, existencia de un tejido anómalo en el oído medio o en el conducto auditivo externo, junto con hallazgos radiológicos de una lesión destructiva bien delimitada en el hueso temporal. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia. El tratamiento depende de la localización de la lesión y de la histología. En función de su localización se puede tratar mediante escisión quirúrgica, legrado o radiación local. Si la lesión forma parte de la presentación sistémica de una histiocitosis de células de Langerhans está indicada la quimioterapia junto con el tratamiento local (cirugía con o sin radioterapia). Es necesario un seguimiento a largo plazo tanto si la lesión del hueso temporal es única como si forma parte de una enfermedad multisistémica.

El **rabdomiosarcoma** es la neoplasia maligna más frecuente del hueso temporal en la infancia. Los síntomas y los signos del rabdomiosarcoma (v. cap. 527) que se origina en el oído medio o en el conducto auditivo externo comprenden la aparición de una masa o un pólipo en dichas localizaciones, otorragia, otorrea, otalgia, parálisis facial e hipoacusia. También se pueden ver afectados otros nervios craneales. El diagnóstico se basa en la biopsia, pero la extensión del proceso se determina mediante TC y RM del hueso temporal y los huesos faciales, de la base del cráneo y del cerebro (fig. 622.1). El tratamiento se basa, generalmente, en una combinación de quimioterapia, radioterapia y cirugía.

El linfoma no Hodgkin (v. cap. 523.2) y la leucemia (v. cap. 522) también pueden afectar al hueso temporal, aunque de forma infrecuente. Las neoplasias primarias del oído medio son muy poco comunes en la edad pediátrica, pero pueden encontrarse casos de carcinoma adenoide quístico, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. Dentro de los tumores benignos del hueso temporal deben citarse los tumores glómicos. Los signos y síntomas iniciales de las neoplasias nasofaríngeas más frecuentes (como el angiofibroma, el rabdomiosarcoma y el carcinoma epidermoide) se pueden asociar con la aparición insidiosa de una otitis media crónica con derrame (a menudo unilateral), por lo que es necesario un elevado grado de sospecha para diagnosticar estos tumores precozmente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

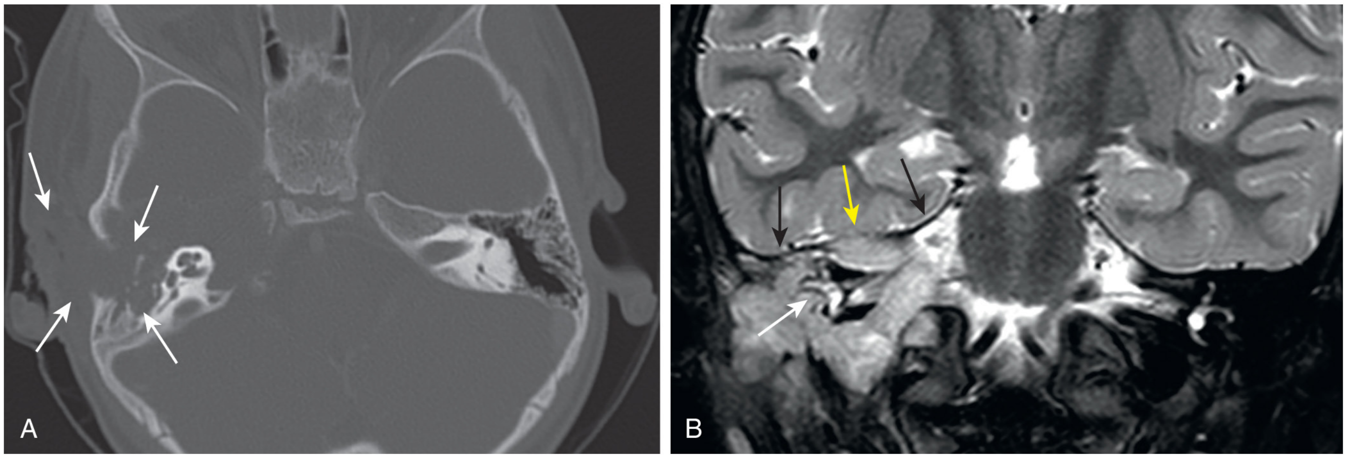

Fig. 662.1 Rabdomiosarcoma en un niño de 2 años con hipoacusia y tumefacción periauricular derecha. **A,** La TC axial muestra una gran masa de tejidos blandos del hueso temporal derecho *(flechas)* con amplia destrucción ósea. **B,** La RM coronal en secuencia STIR muestra una masa hiperintensa del hueso temporal derecho. Se observa una pérdida focal de la integridad del suelo de la fosa craneal anterior derecha *(flecha amarilla)* y una duramadre intacta *(flechas negras)*. Destrucción del laberinto óseo *(flecha blanca)* por la masa. *(Modificada de Koral K: Neoplasia. En Coley BD (ed.):* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 12.1.)*

La piel

PARTE XXX

Capítulo 663

Morfología de la piel

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

EPIDERMIS

La epidermis madura es un epitelio estratificado compuesto en su mayor parte por queratinocitos (fig. 663.1). La epidermis protege el organismo contra los agentes ambientales externos gracias a sus funciones de barrera física, química e inmunológica y previene la pérdida de agua. La diferenciación epidérmica da lugar a la formación de una barrera funcional contra el mundo externo. La epidermis consta de cuatro capas histológicas bien diferenciadas, que se describen a continuación desde la más profunda hasta la más superficial. La primera capa o capa basal se compone de células columnares que descansan sobre la unión dermoepidérmica. Los queratinocitos basales se encuentran unidos a la unión dermoepidérmica mediante hemidesmosomas. La unión de los queratinocitos basales entre sí y a las células de la capa espinosa se realiza mediante desmosomas, uniones de oclusión, bandas adherentes y uniones comunicantes. El papel de los queratinocitos basales es el de proporcionar una fuente continua de queratinocitos para la diferenciación epidérmica normal, así como un reservorio de células para reparar las lesiones epidérmicas. La segunda capa es la espinosa, constituida por 3-4 capas de células que reciben el mismo nombre. Su función es la síntesis de queratina, que da origen a la red de filamentos intermedios de queratina. La tercera capa es la granulosa, que consta de 2-3 filas de células de aspecto granular. Las células granulares contienen gránulos de queratohialina y laminares, que contienen los componentes de proteínas y lípidos que constituyen la capa cornificada. La cuarta capa o capa córnea consta de múltiples capas de células muertas muy compactadas. Las células muertas se componen principalmente de queratinas unidas por puentes disulfuro y entrelazadas por filagrinas entrecruzadas. Los espacios intercelulares están compuestos por lípidos hidrófobos, principalmente ceramidas, colesterol y ácidos grasos, que se comportan como una barrera eficaz contra la pérdida de agua y sal y también contra la permeación de sustancias hidrosolubles. Conforme se va reponiendo la capa córnea, la capa más antigua o superficial se elimina siguiendo un proceso muy ordenado. El proceso normal de diferenciación epidérmica desde las células basales hasta la descamación del estrato córneo dura 28 días.

La epidermis contiene además otros tres tipos celulares. Los **melanocitos** son células que forman pigmento, por lo que son responsables del color de la piel y proporcionan protección contra la radiación ultravioleta. Los melanocitos epidérmicos derivan de la cresta neural y migran a la piel durante el periodo embrionario. Se sitúan en la epidermis interfolicular y en los folículos pilosos. Los melanocitos producen organelas intracelulares (melanosomas) que contienen melanina y que son transferidos a través de las dendritas a los queratinocitos para proteger el núcleo de éstos de las lesiones por radiación ultravioleta. Las células de **Merkel** son receptores mecanosensoriales de adaptación lenta de tipo I, que se diferencian dentro de la epidermis a partir de células progenitoras epidérmicas y que se encargan de la sensación del tacto. Las células de **Langerhans** son células dendríticas del sistema mononuclear fagocítico que se identifican mediante microscopia electrónica por una organela específica, los gránulos de Birbeck, que parecen una raqueta de tenis en el microscopio electrónico. Estas células derivan de la médula ósea e intervienen en las reacciones inmunitarias de la piel al actuar activamente en la presentación y el procesamiento de los antígenos.

La unión de la epidermis y la dermis constituye la membrana basal. Se trata de una estructura compleja en cuya formación intervienen células epidérmicas y mesenquimales. La unión dermoepidérmica se extiende desde la membrana plasmática de las células basales hasta la zona más superior de la dermis. Ultraestructuralmente, la membrana basal es una estructura trilaminar, formada por una lámina lúcida, adyacente a la membrana plasmática de las células basales, una lámina densa central y la lámina sub-basal en el lado dérmico de la lámina densa. Hay numerosas estructuras en esta zona que anclan la epidermis a la dermis. La membrana plasmática de las células basales contiene unas placas electrodensas que se conocen como hemidesmosomas; los tonofilamentos se distribuyen por el interior de estas células hasta fijarse a estas estructuras. Los **hemidesmosomas** se componen de los antígenos del penfigoide bulloso de 180 y 230 kDa (BP180 [BPAG2, colágeno de tipo XVII] y BP230 [BPAG1], respectivamente), las integrinas $\alpha_6\beta_4$ y $\alpha_3\beta_1$, y la plectina. Los filamentos de anclaje se originan en la membrana plasmática, cerca de los hemidesmosomas, y se insertan en la lámina densa. Las fibrillas de anclaje, compuestas sobre todo por colágeno tipo VII, se extienden desde la lámina densa hasta la zona más superficial de la dermis, donde forman un bucle a través de las fibrillas de colágeno antes de reinsertarse en la lámina densa.

DERMIS

La dermis proporciona a la piel la mayor parte de sus propiedades mecánicas (v. fig. 663.1). La dermis forma una estructura de soporte, fibrosa, firme y flexible entre la epidermis y la grasa subcutánea. La célula predominante en la dermis es un fibroblasto con forma fusocelular, responsable de la síntesis de fibras de colágeno elásticas y mucopolisacáridos. También se identifican histiocitos fagocíticos, mastocitos y leucocitos móviles. En la dermis hay vasos sanguíneos, linfáticos, estructuras nerviosas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y músculo liso. Desde el punto de vista morfológico, la dermis se puede dividir en dos capas: la papilar superficial, que se sitúa entre las crestas interpapilares de la epidermis, y la reticular profunda, que se encuentra por debajo de la dermis papilar. La capa papilar es menos densa y más celular, en tanto que la reticular parece más compacta debido a la existencia de una red de fibras de colágeno y elásticas entrelazadas.

La matriz extracelular de la dermis está constituida por fibras de colágeno y elásticas inmersas en una sustancia fundamental amorfa. El colágeno aporta fuerza y estabilidad a la dermis, mientras que las fibras elásticas la dotan de elasticidad. La sustancia fundamental gelatinosa sirve de soporte a los componentes fibrilares y celulares y es un lugar de almacenamiento de una parte importante del agua corporal.

TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

El **panículo,** o tejido celular subcutáneo, consta de células adiposas y tabiques fibrosos que lo dividen en lóbulos y lo anclan a la fascia y el periostio subyacentes (v. fig. 663.1). En esta capa también hay vasos sanguíneos y nervios; además, actúa como un almacén de lípidos, un aislante para mantener el calor corporal y un amortiguador de los traumatismos.

ANEJOS CUTÁNEOS

Los anejos cutáneos derivan de agregados de células epidérmicas que se especializan durante las etapas precoces del desarrollo embrionario. Durante el tercer mes de vida fetal surgen pequeños esbozos (yemas epiteliales primarias) que forman los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y apocrinas y los lugares de fijación del músculo erector del pelo. Las glándulas sudoríparas ecrinas derivan de componentes epidérmicos aislados que surgen en el segundo mes de vida fetal y que se acaban de formar en el quinto mes. La formación de las uñas se inicia en el tercer mes de vida intrauterina.

Folículos pilosos

La unidad pilosebácea incluye el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo erector del pelo y, en regiones como las axilas, la glándula apocrina. Los folículos pilosos se distribuyen por toda la piel, exceptuando las palmas, las plantas, los labios y el glande del pene. Cada folículo se extiende desde la superficie de la epidermis hasta la dermis profunda (v. fig. 663.1). El folículo piloso se divide en cuatro segmentos: el infundíbulo, que se extiende desde la superficie cutánea hasta la desembocadura del conducto sebáceo; el istmo, que se extiende desde la apertura del conducto sebáceo hasta la protuberancia; el folículo inferior, entre la protuberancia y el bulbo piloso; y el bulbo piloso. La protuberancia se encuentra en la inserción del músculo erector del pelo y es un foco de células progenitoras epidérmicas. El bulbo es la parte del pelo donde las células de la matriz y la papila dérmica se encargan de la formación y el mantenimiento del pelo. El pelo en crecimiento

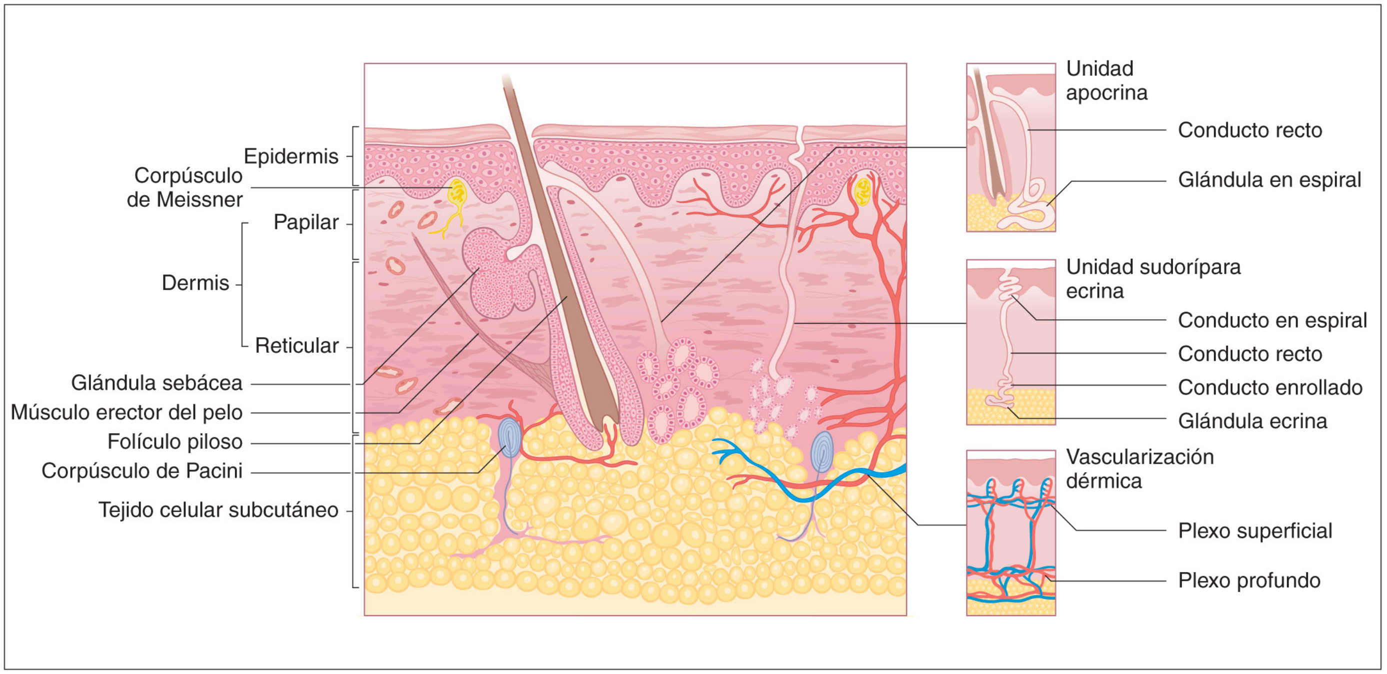

Fig. 663.1 Esquema de la estructura de la piel. *(De James WD, Berger T, Elston D:* Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology, *ed 12, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 1.1.)*

se compone del cuerpo del pelo, constituido por queratinocitos muertos, y de unas vainas radiculares interna y externa de sostén.

El crecimiento del pelo humano es cíclico, con periodos alternantes de crecimiento (fase anágena), transición (fase catágena) y reposo (fase telógena). La duración de la fase anágena oscila entre meses y años, mientras que las fases catágena y telógena duran aproximadamente 3 semanas y 3 meses, respectivamente. Al nacer, todos los pelos se encuentran en esta fase. La actividad posterior no es sincrónica, de manera que existe un patrón aleatorio global de crecimiento y caída. En cualquier momento aproximadamente un 85% de los pelos se encuentra en fase anágena. El pelo del cuero cabelludo suele crecer en torno a 1 cm/mes.

Existen diferentes tipos de pelo: lanugo, pelo terminal y vello. El lanugo es un pelo fino y corto, que se cae dentro del útero y se sustituye por vello en la semana 36-40 de gestación. El vello es corto, suave, a menudo no pigmentado, y se distribuye por el resto del cuerpo. El pelo terminal es largo y grueso, y se encuentra en el cuero cabelludo, la barba, las cejas, las pestañas, las axilas y la zona púbica. Durante la pubertad, el estímulo de las hormonas andrógenas hace que el vello de la región púbica, axilar y de la barba sea sustituido por pelo terminal.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas están presentes en todas las regiones, excepto en las palmas, las plantas y el dorso de los pies y son más numerosas en la cara, la zona superior del tórax y la espalda (v. fig. 663.1). Sus conductos se abren a los folículos pilosos, salvo en los párpados, los labios, el prepucio, los pezones y los labios menores, donde se abren directamente a la superficie cutánea. Estas glándulas holocrinas son estructuras saculares que suelen estar ramificadas y lobuladas y constituidas por una capa basal proliferativa de pequeñas células planas periféricas a una masa central de células lipídicas. Estas últimas se desintegran según avanzan por el conducto y forman la secreción lipídica que se conoce como sebo. El sebo consta de triglicéridos, ésteres de ceras, escualenos y ésteres de colesterol. El objetivo de la producción de sebo parece relacionarse con la función de barrera hidrófoba de la piel. Las glándulas sebáceas dependen de la estimulación hormonal y se activan por los andrógenos durante la pubertad. Los andrógenos maternos estimulan las glándulas sebáceas fetales, y su secreción lipídica, junto con las células descamadas del estrato córneo, conforman la vérnix caseosa.

Glándulas apocrinas

Las glándulas apocrinas se localizan en las axilas, la aréola, las zonas perianal y genital y la región periumbilical (v. fig. 663.1). Son estructuras tubulares largas y espirales que secretan continuamente un líquido lechoso inodoro en respuesta a estímulos adrenérgicos, normalmente como consecuencia del estrés emocional. La biotransformación bacteriana de los componentes del sudor apocrino (ácidos grasos, tioalcoholes y esteroides) explica el desagradable olor que se asocia a la sudoración. Las glándulas apocrinas permanecen inactivas hasta la pubertad; en esa etapa aumentan de tamaño y comienzan su secreción en respuesta a la actividad andrógena. El extremo secretor de la glándula está formado por una capa simple de células, rodeadas por una capa de células mioepiteliales contráctiles. El conducto se encuentra revestido por una doble capa de células cúbicas y se abre al complejo pilosebáceo.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas están distribuidas por toda la superficie corporal y son más abundantes en las palmas y las plantas (v. fig. 663.1). En la piel con pelo responden a estímulos térmicos y actúan regulando la temperatura corporal al secretar agua a la superficie corporal para su evaporación; por otro lado, las glándulas sudoríparas de las palmas y las plantas responden fundamentalmente a estímulos psicofisiológicos.

Cada glándula ecrina consta de un extremo secretor localizado en la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo y un conducto secretor que se abre a la superficie cutánea. Los poros sudoríparos se pueden identificar en los pliegues epidérmicos de las palmas y los dedos de las manos con una lupa, mientras que no son visibles en otras localizaciones. En la capa simple de células que forman el extremo secretor hay dos tipos celulares: células oscuras pequeñas y células claras grandes. Estas células se apoyan en una capa de células mioepiteliales contráctiles y una membrana basal. Las glándulas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas, aunque el mediador farmacológico del sudor es la acetilcolina en lugar de la adrenalina. El sudor de estas glándulas contiene agua, sodio, potasio, calcio, cloruro, fósforo, lactato y pequeñas cantidades de hierro, glucosa y proteínas. La composición varía con el grado de sudoración, pero siempre es hipotónica en los niños normales.

Uñas

Las uñas son unas estructuras epidérmicas, especializadas en la protección, que forman unas láminas convexas, traslúcidas, bien ajustadas y adheridas firmemente a la superficie dorsal distal de los dedos de las manos y de los pies. La lámina ungueal, que se forma a partir de una matriz metabólicamente activa de células que se multiplican y se sitúan por debajo del pliegue ungueal posterior, está constituida por queratinocitos anucleados. El ritmo de crecimiento ungueal es relativamente lento; se tarda 6 meses en conseguir

un recrecimiento completo de la uña de los dedos de las manos, mientras que las de los pies tarda 12-18 meses. La lámina ungueal está limitada por los pliegues ungueales lateral y posterior; un eponiquio delgado (la cutícula) se proyecta desde el pliegue posterior sobre una zona blanquecina en forma de semicírculo que se denomina lúnula. El eponiquio sirve como una barrera aislante para proteger la matriz germinal de la lámina ungueal. El eponiquio hace referencia a la superficie volar del epitelio de la parte distal del dedo, y sella el lecho ungueal distalmente. El color rosado por debajo de la uña refleja el lecho vascular subyacente. La salud de la uña depende de varios factores, incluida la nutrición, la hidratación, la infección/irritación local y la enfermedad sistémica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 664

Evaluación dermatológica del paciente

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque existen numerosas enfermedades de la piel que se reconocen fácilmente mediante la inspección simple, la anamnesis y la exploración física se precisan a menudo para efectuar una valoración más exacta. La exploración cutánea se debería realizar con una iluminación adecuada. Además de la superficie cutánea que recubre toda la superficie corporal, se deberían explorar todas las membranas mucosas (la conjuntiva, la orofaringe, la mucosa nasal, y la mucosa anogenital), el pelo y las uñas cuando sea adecuado. Se deben apreciar el color, la turgencia, la textura, la temperatura y la hidratación de la piel, así como el crecimiento, la textura, el calibre y el lustre del pelo y las uñas. Las lesiones cutáneas se deben palpar, observar y clasificar según su morfología, tamaño, color, textura, firmeza, configuración, localización y distribución. También se debe decidir si los cambios son los propios de la lesión *primaria* o si el aspecto clínico se ha alterado por factores *secundarios,* tales como infecciones, traumatismos o tratamientos.

Las lesiones primarias se clasifican como máculas, pápulas, manchas, placas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas, pústulas, habones y quistes. Una **mácula** es una alteración en el color de la piel que no se puede palpar. Cuando la lesión es >1 cm de diámetro se utiliza el término **mancha.** Las **pápulas** son lesiones sólidas palpables <1 cm de diámetro. Las **placas** son lesiones palpables de más 1 cm de diámetro y tienen una superficie plana. Los **nódulos** son lesiones palpables mayores de 1 cm de superficie redondeada. La palabra **tumor** se puede emplear para un nódulo grande que se sospecha neoplásico. Las **vesículas** son lesiones sobreelevadas, rellenas de líquido y <1 cm de diámetro; cuando son mayores se denominan **ampollas.** Las **pústulas** contienen material purulento. Los **habones** son lesiones palpables, sobreelevadas, con una superficie plana, de tamaño, duración y forma variables, que representan acumulaciones de líquido dérmico. Los **quistes** son lesiones bien delimitadas de pared gruesa; están recubiertos de una epidermis normal y contienen líquido o un material semisólido.

Las lesiones primarias pueden convertirse en secundarias o pueden aparecer lesiones secundarias en zonas donde no existían lesiones primarias previamente. Las lesiones primarias suelen ser más útiles en el diagnóstico que las secundarias. Entre las lesiones secundarias figuran escamas, púrpura, petequias, úlceras, erosiones, excoriaciones, fisuras, costras y cicatrices. Las **escamas** son capas de células del estrato córneo comprimidas que permanecen en la superficie cutánea. La **púrpura** es consecuencia de una hemorragia en la piel y tiene un color rojo-púrpura; puede ser plana o palpable. Las **petequias** son púrpuras pequeñas menores de 2-3 mm. Las **erosiones** consisten en pérdidas focales de la epidermis y curan sin dejar cicatriz. Las **úlceras** se extienden a la dermis y tienden a curar dejando cicatriz. Las lesiones ulceradas secundarias al rascado suelen adoptar una forma lineal o angular y se denominan **excoriaciones.** Las **fisuras** se producen porque la piel se agrieta o resquebraja. Las **costras** son acumulaciones retenidas y secas de sangre, suero, pus y restos epiteliales en la superficie de una lesión exudativa. Las **cicatrices** son lesiones terminales que pueden ser delgadas, deprimidas y atróficas, elevadas e hipertróficas o planas y flexibles. La **liquenificación** consiste en el engrosamiento de la piel, con acentuación de las líneas normales, producido por una irritación crónica (frotamiento, rascado) o inflamación.

Puede estar indicado realizar uno o más procedimientos diagnósticos complementarios cuando el diagnóstico no está claro después de una exploración minuciosa.

BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia cutánea se precisa de forma ocasional para el diagnóstico. La biopsia en sacabocados *(punch)* es un método sencillo, relativamente indoloro, que suele aportar una muestra de tejido adecuada para el diagnóstico si se biopsia la lesión apropiada. Es importante seleccionar una lesión primaria reciente y bien formada. El lugar que se biopsia debe tener poco riesgo de lesionar estructuras dérmicas subyacentes. Tras la limpieza cutánea, la piel se anestesia mediante una inyección intradérmica de lidocaína al 1-2%, con o sin adrenalina, con una aguja de 27 o 30 G. El sacabocados, de 3 o 4 mm de diámetro, se presiona firmemente contra la piel y se gira hasta que alcanza la profundidad deseada. El cilindro tiene que contener las 3 capas de la piel (epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo). Luego debe extraerse con suavidad con unas pinzas o una aguja y separarse con unas tijeras de iris. La hemorragia se contiene mediante presión firme o mediante sutura. La muestra se ha de introducir en una solución de formol al 10% para que se pueda procesar de forma adecuada.

LÁMPARA DE WOOD

La lámpara de Wood emite radiación ultravioleta a una longitud de onda de 365 nm. La exploración, que se realiza en una habitación oscura, es útil para acentuar los cambios de pigmentación y detectar la fluorescencia en algunas lesiones infecciosas. A menudo resulta más sencillo visualizar áreas definidas de alteración del pigmento con una lámpara de Wood, sobre todo cuando los cambios pigmentarios son epidérmicos. Las lesiones hiperpigmentadas aparecen más oscuras y las hipopigmentadas (p. ej., las que se encuentran en la **esclerosis tuberosa**) son más claras que la piel circundante. En la base de cada tallo piloso infectado se aprecia una fluorescencia azul-verdosa en las infecciones por ectotrix, como la tiña de la cabeza causada por especies de *Microsporum*. Las escamas y las costras pueden verse de una coloración amarillo claro, pero esto no se traduce en la presencia de una infección micótica. Las lesiones cutáneas provocadas por dermatofitos (tiña corporal) no muestran fluorescencia; las máculas de la tiña versicolor presentan una fluorescencia dorada bajo la lámpara de Wood. El **eritrasma,** una infección intertriginosa producida por *Corynebacterium minutissimum,* puede manifestar una fluorescencia rosa-anaranjada, mientras que la originada por *Pseudomonas aeruginosa* es amarillo-verdosa.

PREPARACIÓN CON HIDRÓXIDO DE POTASIO

La preparación con hidróxido de potasio (KOH) supone un método rápido y fiable para detectar elementos micóticos, tanto de levaduras como de dermatofitos. Las lesiones con escamas se deben raspar en su borde activo para recoger de forma óptima micelios y esporas. Hay que quitar el techo de las vesículas y ampollas y colocarlo en un porta para examinarlo. En la tiña de la cabeza, los pelos infectados se deben arrancar del folículo; las escamas del cuero cabelludo no suelen contener micelios. Se añaden a la muestra unas gotas de KOH al 20%. Como suele existir dimetil sulfóxido en solución con KOH, resulta innecesario calentar la muestra. Cuando se emplea KOH sin dimetil sulfóxido, se calienta lentamente la muestra sobre una lámpara de alcohol o una placa caliente hasta que el KOH empieza a burbujear; de forma alternativa, se puede dejar a temperatura ambiente un tiempo suficiente (alrededor de 10-20 minutos) para que se disuelva la queratina. La preparación se examina bajo luz de baja intensidad para detectar elementos micóticos.

TINCIÓN DE TZANCK

La tinción de Tzanck ha sido útil para el diagnóstico de algunas infecciones causadas por los virus herpes simple o varicela-zóster y para la detección de células acantolíticas en el pénfigo. Se debe romper una vesícula intacta y reciente y extraer el líquido. La base y el techo de la vesícula se raspan cuidadosamente con una hoja de bisturí del número 15, evitando que salga una cantidad importante de sangre; el material se

Tabla 664.1 Hallazgos de inmunofluorescencia en las enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario

ENFERMEDAD	PIEL AFECTADA	PIEL SANA	IF DIRECTA	IF INDIRECTA	ANTICUERPOS CIRCULANTES
Dermatitis herpetiforme	Negativo	Positivo	IgA granular ± C en dermis papilar	Ninguno	Anticuerpos IgA antiendomisio y antitransglutaminasa
Penfigoide ampolloso	Positivo	Positivo	IgG lineal y banda de C en MB, ocasionalmente IgM, IgA, IgE	IgG contra MB	IgG anti-BP180 y anti-BP230
Pénfigo (todas las variantes)	Positivo	Positivo	IgG en los espacios intercelulares de la epidermis entre los queratinocitos	IgG contra el espacio intercelular entre los queratinocitos	IgG antidesmogleína 1 y 3 (pénfigo vulgar y foliáceo). IgA antidesmocolina 1 (pénfigo IgA)
Dermatitis ampollosa IgA lineal (dermatitis ampollosa crónica de la infancia)	Positivo	Positivo	IgA lineal en la MB, ocasionalmente C	Título bajo, raro IgA, anti-BP180	Ninguno
Lupus eritematoso discoide	Positivo	Negativo	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA negativos en general
Lupus eritematoso sistémico	Positivo	Variable; 30-50% de la piel expuesta al sol; 10-30% de la piel con fotoprotección	IgG, IgM, IgA y C3 lineales en la MB (banda lúpica)	Ninguno	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) Anti-RNP Anti-ADNdc Anti-Sm
Púrpura de Henoch-Schönlein	Positivo	Positivo	IgA alrededor de las paredes vasculares	Ninguno	Ninguno

ADNdc, ácido desoxirribonucleico de doble cadena; ANA, anticuerpos antinucleares; BP, penfigoide ampolloso; C, complemento; IF, inmunofluorescencia; Ig, inmunoglobulina; MB, membrana basal en la unión dermoepidérmica; RNP, ribonucleoproteína; Sm, Smith; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B.

extiende en un porta de vidrio transparente y se seca al aire. Se prefiere la tinción de Giemsa, aunque también se puede utilizar la de Wright. Las células baloniformes y células gigantes multinucleadas son diagnósticas de la infección por virus herpes; las células epidérmicas acantolíticas, las grandes células esféricas epidérmicas con un núcleo hipertrofiado, son características del pénfigo.

La fluorescencia directa y la reacción en cadena de la polimerasa han sustituido en gran medida a los frotis de Tzanck para el diagnóstico de las infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster. Ambas son rápidas, sensibles y específicas, aunque la segunda lo es todavía más. Cuando se obtienen muestras para realizar estas pruebas, las vesículas deberían romperse antes de recoger la muestra con la torunda.

ESTUDIOS DE INMUNOFLUORESCENCIA

Los estudios de inmunofluorescencia de la piel se pueden emplear para detectar anticuerpos fijados a los componentes cutáneos y complemento; algunas enfermedades presentan patrones de fijación específicos y característicos (tabla 664.1). La inmunofluorescencia directa detecta autoanticuerpos ligados a antígenos cutáneos en la piel, mientras que la inmunofluorescencia indirecta identifica los autoanticuerpos circulantes presentes en el suero. Las muestras de biopsia cutánea para inmunofluorescencia directa se tienen que obtener de lugares afectados, excepto en las enfermedades en que se precisa piel perilesional o sana. Se obtiene una biopsia en sacabocados y el tejido se coloca en un medio de transporte especial o se congela inmediatamente en nitrógeno líquido para su transporte o almacenamiento. Se realizan cortes finos con un criostato y se incuban con anticuerpos contra antígenos específicos marcados con fluoresceína.

El suero de los pacientes se puede examinar mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato cortes de piel humana normal, labio de cobaya o esófago de mono. El sustrato se incuba en suero fresco o congelado con anticuerpos contra globulina humana marcados con fluoresceína. Si el suero contiene anticuerpos contra componentes del epitelio, se puede apreciar una tinción específica en el microscopio de fluorescencia. Mediante diluciones seriadas se puede calcular el título de anticuerpos circulantes.

664.1 Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Algunas enfermedades presentan unas manifestaciones cutáneas características, que a menudo son el signo inicial de la enfermedad y pueden facilitar la evaluación de algunos pacientes médicos complejos (tabla 664.2).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Lupus eritematoso

El lupus eritematoso (LE; v. cap. 183) es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria idiopática que puede presentar una afectación multisistémica o estar limitada a la piel. Los subtipos de lupus cutáneo específicos que afectan a niños son el LE cutáneo agudo, el LE cutáneo subagudo, el LE cutáneo crónico (incluido el LE discoide, que se comenta en «Lupus eritematoso discoide») y el LE neonatal (comentado en «Lupus eritematoso neonatal»).

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede ser multisistémica en la que aproximadamente el 15-20% de los casos son diagnosticados en la infancia. Para diagnosticarla deben cumplirse 4 de los 11 criterios diagnósticos clínicos y 6 inmunológicos (v. cap. 183), cumpliendo al menos un criterio de cada, clínico e inmunológico. Cuatro de los criterios clínicos son hallazgos cutáneos. El criterio 1 es el lupus cutáneo agudo, que puede incluir el clásico eritema malar o «en mariposa» (fig. 664.1), lesiones de lupus bullosas, psoriasiformes y/o lesiones de lupus policíclicas anulares que se resuelven sin cicatriz, y eritema macular fotosensible o erupción papular (fig. 664.2). El eritema malar debe diferenciarse de otras causas de «enrojecimiento facial», entre las que destacan la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la rosácea. El criterio 2 es el lupus cutáneo crónico, que incluye las lesiones de lupus discoide, lesiones de lupus hipertróficas (verrucosas) y la paniculitis del lupus, entre otras. El criterio 3 son úlceras orales o nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de

Tabla 664.2 Características de los signos cutáneos de las enfermedades sistémicas

ENFERMEDAD	EDAD DE COMIENZO	LESIONES CUTÁNEAS	DISTRIBUCIÓN	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	SÍNTOMAS/SIGNOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Lupus eritematoso sistémico	Cualquiera	Placas y manchas eritematosas; púrpura palpable; *livedo reticularis;* fenómeno de Raynaud; urticaria	Fotodistribución; eritema facial malar	Panel de ANA Anti-ADN bicatenario Leucopenia/linfopenia Trombocitopenia Concentraciones de complemento Análisis de orina	Artritis Nefritis Cerebritis Serositis	Dermatitis seborreica Dermatitis atópica Dermatomiositis juvenil
Lupus eritematoso discoide	Cualquiera	Placas anulares descamativas; atrofia; alteraciones de la pigmentación	Fotodistribución	ANA	Cicatrices	Lupus cutáneo subagudo Erupción polimorfa lumínica Dermatomiositis juvenil
Lupus eritematoso neonatal	Recién nacido	Placas anulares, eritematosas, descamativas	Cabeza/cuello	ANA Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)	Bloqueo cardiaco Trombocitopenia	Tiña de la cabeza Dermatitis atópica Dermatitis seborreica
Dermatomiositis juvenil	Cualquiera	Máculas eritematosas violáceas descamativas; pápulas aisladas sobre las articulaciones	Periocular; hombros; zona extensora de la extremidad	ANA AST ALT Aldolasa Creatina cinasa Lactato deshidrogenasa	Fatiga Debilidad muscular proximal Calcificaciones Vasculopatía	Dermatitis atópica Dermatitis alérgica de contacto Lupus eritematoso
Morfea	Cualquiera	Placas escleróticas; se resuelven con hiperpigmentación y atrofia	Variable	Biopsia de piel RMN cerebral	Neurológicos (convulsiones, cefaleas migrañosas, déficits focales neurológicos, alteraciones RMN asintomáticas) Musculoesqueléticos (contracturas de las articulaciones, discrepancia en la longitud de las extremidades, artritis, artralgias)	Esclerosis sistémica
Púrpura de Henoch-Schönlein	Niños y adolescentes	Pápulas y placas purpúricas	Glúteos; extremidades inferiores	Análisis de orina Urea/creatinina Biopsia cutánea	Dolor abdominal Artritis	Vasculitis Exantema medicamentoso Edema hemorrágico del lactante Exantema vírico

(Continúa)

Tabla 664.2 Características de los signos cutáneos de las enfermedades sistémicas *(cont.)*

ENFERMEDAD	EDAD DE COMIENZO	LESIONES CUTÁNEAS	DISTRIBUCIÓN	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	SÍNTOMAS/SIGNOS ASOCIADOS	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Enfermedad de Kawasaki	Lactantes, niños	Placas maculopapulosas eritematosas o urticariformes; eritema, edema y descamación en partes acras e ingles	Difusa	Leucocitosis VSG PCR Trombocitosis	Lengua en fresa Conjuntivitis Linfadenopatías Complicaciones cardiovasculares	Síndrome vírico Exantema medicamentoso Infección estafilocócica/ estreptocócica
Enfermedad inflamatoria intestinal	Niños y adolescentes	Aftas, eritema nudoso; pioderma gangrenoso; edema labial	Oral y perianal predominantemente	Biopsia cutánea	Dolor abdominal Diarrea Cólico Artritis Conjuntivitis	Síndrome de Behçet Vasculitis Colitis por *Yersinia*
Síndrome de Sweet	Cualquiera	Placas eritematosas y edematosas infiltradas	Cabeza y cuello predominantemente	Biopsia cutánea Leucocitosis VSG	Fiebre Síndrome seudogripal Conjuntivitis	Infección Urticaria Eritema multiforme Vasculitis urticariforme Enfermedades autoinflamatorias sistémicas*
Enfermedad injerto contra huésped	Cualquiera	Aguda: eritema, pápulas, vesículas, ampollas	Difusa con predilección por cabeza/cuello y palmas/plantas	Biopsia cutánea Función hepática	Fiebre Mucositis Hepatitis	Exantema medicamentoso Exantema infeccioso
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Cualquiera	Eritema; placas y máculas urticariformes	Difusa	Función hepática Eosinofilia Linfocitosis atípica	Edema facial Linfadenopatías Fiebre Hepatitis	Síndrome de Stevens-Johnson Exantema infeccioso
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cualquiera	Placas edematosas, purpúricas	Difusa	Ninguna	Fiebre Linfadenopatías Artritis, nefritis	Enfermedad de Kawasaki Urticaria

ALT, alanina aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; PCR, proteína C reactiva; SSA/SSB, síndrome de Sjögren A/B; VSG, velocidad de sedimentación globular.
*NOMI, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal u otros síndromes de fiebres recurrentes.

Fig. 664.1 Eritema malar del lupus eritematoso sistémico.

Fig. 664.2 Eritema fotosensible del lupus eritematoso sistémico.

Fig. 664.3 Placa anular del lupus eritematoso neonatal.

Fig. 664.4 Placa eritematosa con descamación del lupus eritematoso discoide.

Behçet, infecciones (VPH), o enfermedad inflamatoria intestinal. El criterio 4 es la alopecia no cicatricial que puede incluir el adelgazamiento o fragilidad capilar en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, o déficit de hierro. Los pacientes pueden cumplir los criterios de LES basados en las manifestaciones cutáneas solamente junto con un criterio inmunológico (como ANA o anti-ADNdc positivos). Otros hallazgos cutáneos asociados, pero no diagnósticos, son las lesiones purpúricas, la *livedo reticularis,* el fenómeno de Raynaud y la urticaria.

El estudio histológico del LE muestra diversos grados de atrofia epidérmica, tapones en los folículos pilosos y una degeneración vacuolar en una unión dermoepidérmica inflamada. En la piel lesional hay depósito de inmunoglobulinas (IgM, IgG) y complemento, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes con LES se encuentran depósitos inmunitarios en la piel sana no expuesta al sol (prueba de la banda lúpica), aunque el uso clínico de esta prueba se ha abandonado en gran medida en favor de las pruebas serológicas.

Las lesiones cutáneas suelen responder al tratamiento del LES con fármacos sistémicos. El más empleado es la hidroxicloroquina oral, pero muchos otros tratamientos sistémicos resultan eficaces, incluidos los inmunosupresores clásicos y biológicos. Los corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia, los inhibidores de la calcineurina tópicos y la inyección intralesional de corticosteroides pueden plantearse como tratamiento complementario para las lesiones cutáneas. Se recomienda un enfoque multidisciplinario, ya que los pacientes pediátricos tienen un riesgo significativamente mayor de morbilidad a largo plazo que los adultos.

Lupus eritematoso neonatal

El LE neonatal (v. cap. 183.1) se manifiesta al nacer o durante las primeras semanas de vida en forma de placas anulares, eritematosas y descamativas, que se localizan típicamente en la cabeza, el cuello y la zona superior del tronco (fig. 664.3). También son frecuentes las telangiectasias. Las lesiones pueden empeorar o desencadenarse por la luz ultravioleta. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB a través de la placenta produce lesiones cutáneas transitorias, aunque la mayor parte de los niños nacen de madres sin un diagnóstico reumatológico conocido. La concentración de anticuerpos disminuye a los 6 meses, lo que generalmente conlleva una desaparición de las lesiones. En el 30% de los lactantes afectados aparece un bloqueo cardiaco congénito, pero solo el 10% presenta anomalías cutáneas y cardiacas. Las manifestaciones extracutáneas no cardiacas, tales como anemia, trombocitopenia y hepatopatía colestásica, son menos frecuentes. Es frecuente que el LE neonatal se confunda con un eczema del lactante, una dermatitis seborreica o una tiña corporal. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora dada la naturaleza transitoria del LE neonatal, y es importante evitar el sol de forma estricta y usar protección solar. Si fuera preciso, se podrían emplear corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Se deberían evitar los fármacos sistémicos. Está indicado valorar la presencia de anticuerpos antinucleares maternos.

Lupus eritematoso discoide

El LE discoide (LED) es poco frecuente en la primera infancia y suele presentarse en la adolescencia tardía. Los hallazgos cutáneos característicos consisten en placas eritematosas, descamativas, atróficas crónicas en la piel fotoexpuesta (fig. 664.4), que suelen curar dejando cicatriz y alteraciones de la pigmentación. Entre las manifestaciones extracutáneas figuran la afectación de la mucosa nasal y oral, los ojos y las uñas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras dermatosis fotosensibles, como la erupción polimorfa solar, la erupción primaveral juvenil y la dermatomiositis juvenil (DMJ). Existe una superposición entre el LES y el LED, con características histopatológicas comunes y exacerbaciones con la exposición solar; la mayoría de los pacientes con LED tiene unas pruebas de laboratorio normales y no experimenta progresión a la enfermedad sistémica.

El tratamiento de primera línea del LED son corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. Otras opciones tópicas son los inhibidores de la calcineurina y los retinoides. La inyección intralesional de corticosteroides también es eficaz en las lesiones localizadas graves. La hidroxicloroquina oral se emplea como fármaco de primera línea en la enfermedad cutánea grave o como fármaco de segunda línea cuando las lesiones no se controlan con fármacos tópicos o locales. Es importante evitar de forma estricta la luz ultravioleta.

Dermatomiositis juvenil

Los hallazgos cutáneos característicos suelen ser el signo de presentación de la DMJ (v. cap. 184). Aparece una erupción mal definida, eritematosa-violácea, descamativa y escasamente pruriginosa en las regiones fotoexpues-

Fig. 664.5 Pápulas de Gottron en un paciente con dermatomiositis juvenil.

Fig. 664.6 Púrpura en la parte inferior de la pierna en un caso de púrpura de Henoch-Schönlein.

tas como la cara, la zona superior del tronco y la cara extensora de las extremidades. El eritema en **heliotropo** es una afectación periocular circunscrita que afecta a los párpados, y puede conferir un aspecto de «ojos de mapache», sobre todo en los niños pequeños. Las características pápulas sobre los nudillos y otras articulaciones **(pápulas de Gottron)** ayudan a sospechar el diagnóstico en ausencia de debilidad muscular asociada (fig. 664.5). Otras características cutáneas son las telangiectasias en los pliegues ungueales y los bordes gingivales, la hiperqueratosis palmar («manos de mecánico»), las úlceras secundarias a vasculopatía o calcinosis de base, la lipodistrofia y un exantema poiquilodérmico (alteraciones de la pigmentación y telangiectasias) en la cintura escapular («signo del chal»). La afectación cutánea puede preceder a la sistémica, que se caracteriza principalmente por debilidad muscular y dolor. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la dermatitis atópica, otras enfermedades del tejido conjuntivo, el liquen plano, las reacciones medicamentosas y los exantemas infecciosos. Las lesiones cutáneas presentan atrofia epidérmica y degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica, a menudo parecidas a las del LE. La DMJ es diferente de la forma del adulto tanto en sus manifestaciones como en el pronóstico. Los pacientes pediátricos tienen con mayor frecuencia una vasculopatía gastrointestinal y calcificaciones cutáneas, y la DMJ no es un fenómeno paraneoplásico, como sucede en los adultos. Una forma clínica poco frecuente, que se denomina **dermatomiositis amiopática,** afecta de forma exclusiva a la piel, pero no al músculo.

Las lesiones cutáneas se benefician del tratamiento inmunosupresor sistémico, que se comenta en detalle en el capítulo 184. Las opciones adyuvantes de tratamiento para la enfermedad cutánea incluyen los corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos. La calcinosis cutánea de la DMJ es difícil de tratar, con una variedad de fármacos que muestran un beneficio limitado, y no existe consenso sobre el tratamiento. Es fundamental la fotoprotección y evitación estricta del sol para prevenir las exacerbaciones cutáneas.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica se caracteriza por el endurecimiento y engrosamiento de la piel, junto con características sistémicas. Se manifiesta habitualmente con afectación de las partes acras (esclerodactilia, úlceras, telangiectasias del pliegue ungueal o fenómeno de Raynaud) y otros cambios faciales (nariz afilada, arrugas de la piel perioral o «facies de esclerodermia») (v. cap. 185). Los síndromes de solapamiento, como la **enfermedad mixta del tejido conjuntivo,** pueden presentar algunas características físicas y de laboratorio de esclerodermia.

Morfea

La morfea, también llamada escleroderma (v. cap. 185), es otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por el endurecimiento y engrosamiento de la piel. Las lesiones de morfea son generalmente más localizadas y se piensa que es un trastorno diferente a la esclerosis sistémica. Hay cinco subtipos de morfea, incluyendo la circunscrita (placa), lineal, generalizada, panesclerótica y mixta. Aunque la morfea no se caracteriza por el grado de afectación sistémica que tiene la esclerosis sistémica, puede tener manifestaciones extracutáneas. Hallazgos neurológicos como convulsiones, cefaleas migrañosas, déficits focales neurológicos, y alteraciones asintomáticas en la RMN se observan en algunos pacientes, predominantemente en aquellos con morfea lineal en la cabeza y el cuello. Las complicaciones musculoesqueléticas pueden incluir contracturas articulares, discrepancias entre la longitud y el contorno de las extremidades, artritis, y artralgias, y estas son más comunes en niños con morfea lineal en una extremidad.

VASCULITIS

Las vasculitis (v. cap. 192) constituyen un amplio grupo de enfermedades que se superponen considerablemente con las enfermedades del tejido conjuntivo. La inflamación por mecanismo inmunitario de vasos sanguíneos de diversos tamaños puede deberse a una enfermedad inflamatoria subyacente, infecciones, fármacos o neoplasias malignas. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes figuran lesiones cutáneas **purpúricas palpables no trombocitopénicas,** artritis, fiebre, mialgias, astenia y pérdida de peso, así como una elevación de la velocidad de sedimentación globular. Las localizaciones de afectación extracutánea incluyen las articulaciones, los pulmones, los riñones y el sistema nervioso central.

Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis mediada por inmunoglobulina A)

La púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192.1) es una vasculitis que se manifiesta en niños de edad escolar con lesiones purpúricas palpables en áreas declive, sobre todo en los glúteos y las extremidades inferiores (fig. 664.6). El **edema hemorrágico infantil** (**EHI;** denominado también edema hemorrágico agudo del lactante) comparte algunas características clínicas con la púrpura de Henoch-Schönlein, pero aparece en lactantes y niños que comienzan a caminar. El EHI se caracteriza por la aparición súbita de edema delimitado con pápulas y placas purpúricas en el tronco y las extremidades, pero a diferencia de la púrpura de Henoch-Schönlein suele afectar a la cara y no hay compromiso de otros órganos. La púrpura de Henoch-Schönlein también debe diferenciarse de las enfermedades infecciosas que producen lesiones cutáneas purpúricas, tales como la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y los exantemas víricos purpúricos, como los ocasionados por enterovirus, así como de la artritis reumatoide juvenil y otras vasculitis. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de vasculitis de pequeño vaso con presencia en la inmunofluorescencia de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos. Las lesiones cutáneas se suelen tratar de forma conservadora y se resuelven solas en 3-4 semanas. El tratamiento sistémico se analiza en detalle en el capítulo 192.1.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (v. cap. 191) es una vasculitis frecuente generalmente diagnosticada en niños menores de 5 años. El exantema de la enfermedad de Kawasaki es polimorfo y se presenta de diversas maneras, como erupciones maculopapulares o morbiliformes, urticaria, lesiones en diana, o lesiones psoriasiformes en el tronco y las extremidades. La afectación precoz con eritema y descamación de la región inguinal/perineal puede constituir una pista inicial para realizar el diagnóstico. El edema y la descamación de las partes acras también son características prominentes, aunque suelen ocurrir de forma tardía. Las características mucocutáneas clásicas incluyen labios eritematosos cuarteados, conjuntivitis no purulenta, que suele respetar el limbo, y placas linguales («lengua en fresa blanca»), que se descaman y dan lugar a placas eritematosas denudadas con papilas prominentes («lengua en fresa»). Las características extracutáneas son fiebre alta, adenopatías cervicales, artritis y en ocasiones enfermedad digestiva o

cardiaca. El tratamiento de primera línea incluye aspirina e inmunoglobulina intravenosa, como se comenta en el capítulo 191.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet (v. cap. 186) es un trastorno multisistémico caracterizado por úlceras orales y genitales y afectación ocular (uveítis, iridociclitis recidivante) en niños mayores y adultos. La estomatitis aftosa recurrente está presente en casi todos los pacientes, y es el síntoma de presentación más frecuente. Las úlceras genitales pueden simular aftas, pueden aparecer en el pene, el escroto o la vulva, y son especialmente dolorosas en las mujeres. Las úlceras perianales son más frecuentes en los niños que en los adultos. Otros hallazgos cutáneos consisten en foliculitis, lesiones purpúricas, eritema nudoso y formación de pústulas después de una venopunción o un traumatismo de la piel **(patergia)**. El diagnóstico diferencial de las lesiones orales engloba la estomatitis aftosa recurrente, el herpes simple y los síndromes oculocutáneos menos habituales (p. ej. síndrome MAGIC [úlceras orales y genitales con inflamación del cartílago]). Las biopsias cutáneas muestran una vasculitis no granulomatosa en vasos de todos los tamaños. Las lesiones orales pueden responder a gargarismos y enjuagues con corticosteroides, antihistamínicos, antibióticos y analgésicos. Las lesiones cutáneas se tratan con corticosteroides tópicos, anestésicos tópicos, como el sucralfato, y fármacos sistémicos, como se comenta en el capítulo 186.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye la colitis ulcerosa (v. cap. 362.1) y la enfermedad de Crohn (v. cap. 362.2). Las lesiones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal se clasifican en específicas o reactivas. Las manifestaciones específicas presentan los mismos rasgos histológicos y mecanismo patológico que las lesiones de la enfermedad inflamatoria intestinal de base e incluyen úlceras aftosas, queilitis granulomatosa, fístulas y fisuras perianales y enfermedad de Crohn metastásica (se comenta más adelante). Las manifestaciones cutáneas reactivas se producen de forma secundaria a una reactividad cruzada de los antígenos de mecanismo inmunitario entre los componentes intestinales y cutáneos; entre ellas se cuentan el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso.

Hasta el 30% de los pacientes con **colitis ulcerosa** presenta manifestaciones cutáneas. A menudo aparecen úlceras aftosas, que pueden empeorar en paralelo con las exacerbaciones digestivas. El eritema nudoso, que surge hasta en el 10% de los pacientes, se manifiesta en forma de nódulos eritematosos calientes, que se encuentran a menudo en la parte distal de las extremidades inferiores. El pioderma gangrenoso es un proceso ulceroso focal, con unos bordes inflamados y «socavados» característicos y un fondo purulento. En los pacientes con colitis ulcerosa es más frecuente que se produzcan tromboflebitis.

La **enfermedad de Crohn** se manifiesta clásicamente como fisuras y papilomas, abscesos y fístulas perianales, que pueden ser los signos de presentación. Aumento de los labios y un aspecto en «empedrado» de la mucosa oral. Al igual que en la colitis ulcerosa, las aftas, el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso aparecen con mayor frecuencia y pueden mejorar con el tratamiento de la enfermedad subyacente. En el estudio histopatológico se aprecian granulomas no caseificantes, y cuando estos se encuentran en la piel no contigua con el intestino se denomina **enfermedad de Crohn metastásica.** Las lesiones metastásicas son nódulos o placas únicos o múltiples y localizados que pueden surgir en la zona perianal, perioral o en cualquier otra superficie cutánea, incluidas las cicatrices y las ileostomías. En la mayor parte de los casos de enfermedad cutánea asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento del proceso de base mejora las secuelas cutáneas.

En raras ocasiones, estos hallazgos cutáneos asociados se pueden observan sin las manifestaciones GI clásicas, justificando una vigilancia GI continua por el subsiguiente desarrollo de la enfermedad. Los hallazgos cutáneos aislados se tratan de manera similar con corticoesteroides sistémicos y fármacos biológicos con o sin corticoesteroides tópicos o intralesionales. La azatioprina, un tratamiento habitual, aumenta el riesgo de cáncer de piel distinto del melanoma.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La enfermedad cutánea asociada a las neoplasias malignas puede cursar de maneras muy distintas, que incluyen tanto las metástasis como los cuadros paraneoplásicos no malignos. Las metástasis cutáneas se manifiestan como nódulos firmes y pueden encontrarse en cualquier localización. Los patrones de reacción paraneoplásicos suelen ser característicos y pueden facilitar el diagnóstico del tumor maligno de base. Hay algunos síndromes genéticos que conllevan un mayor riesgo de presentar neoplasias malignas y pueden tener signos cutáneos que inducen a pensar en ellos inicialmente. Otros hallazgos cutáneos que pueden reflejar la presencia de una neoplasia maligna subyacente son prurito, ictiosis, acantosis nigricans, urticaria, pénfigo y eritrodermia.

Fig. 664.7 Cuadro clínico de un síndrome de Sweet idiopático. *(De Prat L, Bouaziz JD, Wallach D, et al.: Neutrophilic dermatoses as systemic diseases.* Clin Dermatol *32:376–388, 2014, Fig. 1.)*

Síndrome de Sweet

Conocido también como **dermatosis neutrófila febril aguda,** el síndrome de Sweet (v. cap. 194) adopta varias formas, que incluyen una clásica (que suele ser idiopática o asociada a una infección, fig. 664.7), asociada a malignidad, vinculada a inmunodeficiencias, síndromes autoinflamatorios (fiebre recurrente), e inducida por fármacos. La patogenia de estas 4 formas no está clara; sin embargo, los nuevos datos emergentes implican una potencial vía mediada por IL-1. El síndrome de Sweet asociado a los tumores malignos suele aparecer con neoplasias hematológicas, sobre todo la **leucemia mieloide aguda.** Aparece de forma abrupta antes, durante o después del tumor y se caracteriza por placas o nódulos edematosos, eritematosos y dolorosos, que pueden ser pustulosos o dianiformes y que suelen asociarse a fiebre, anemia y leucocitosis. Las úlceras orales son más frecuentes en el síndrome de Sweet asociado a tumores malignos que en otras variantes de la enfermedad y también pueden aparecer manifestaciones extracutáneas que afectan a distintos sistemas orgánicos. El diagnóstico se confirma por la presencia de un infiltrado neutrófilo denso sin evidencia de vasculitis. En el diagnóstico diferencial se incluyen otras dermatosis neutrofílicas parecidas al pioderma gangrenoso, celulitis, eritema multiforme, enfermedad de Behçet y eritema nudoso. El tratamiento de primera línea del síndrome de Sweet asociado a tumores malignos o no son los glucocorticoides orales (prednisona 1-2 mg/kg/día durante 2-4 semanas) combinados con corticosteroides tópicos o intralesionales de alta potencia. Los fármacos sistémicos orientados a ahorrar corticosteroides son la colchicina y la dapsona.

Histiocitosis de las células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL, v. capítulo 534.1) es un trastorno neoplásico caracterizado por la proliferación de células dendríticas mieloides. Hubo un tiempo que se pensó que eran las células de Langerhans, que son células dendríticas cutáneas, pero se ha comprendido ahora que las células de la HCL son un tipo celular diferente. La HCL puede ser una enfermedad de un sistema o multisistémica, con infiltrados neoplásicos en órganos como piel, hueso, sistema nervioso central, pulmón, sistema hematopoyético, hígado, y bazo. Cuando se presenta en la piel, las lesiones de la HCL pueden ser erosiones costrosas, pápulas escamosas, o púrpura. Existe predilección por el cuero cabelludo, palmas, plantas, y áreas intertriginosas como las axilas y las ingles. El pronóstico y el tratamiento son variables dependiendo de los órganos y sistemas involucrados.

Eritema necrolítico migratorio (síndrome del glucagonoma)

El eritema necrolítico migratorio es un eritema migratorio característico que con frecuencia se traduce en la presencia de una neoplasia subyacente, habitualmente un tumor pancreático de células α. Aparecen placas eritematosas policíclicas en el tronco, las extremidades y las ingles asociadas a glositis y queilitis. Las lesiones suelen ser dolorosas y pruriginosas y coa-

lescen con el tiempo y pueden aclararse en la parte central con formación de vesículas, costras y descamación periférica. La biopsia cutánea muestra necrólisis superficial con infiltrados perivasculares. Las concentraciones elevadas de glucagón, la hiperglucemia y la hipoaminoacidemia confirman el diagnóstico y la resección del tumor consigue la resolución de la erupción. Otros tratamientos del eritema necrolítico migratorio son los análogos de la somatostatina (octreótido) y el soporte nutricional; sin embargo, estas medidas no influyen en la carga tumoral de base.

Eritromelalgia

Este trastorno puede ser primario (mutaciones de *SCN9A*) o secundario (síndromes mieloproliferativos, paraneoplásicos, autoinmunes) y se caracteriza por la tríada de dolor muy intenso recurrente, hipertermia y rubicundez. El calor, el ejercicio, el sentarse, o el llevar zapatos o guantes pueden iniciar el episodio. El frío y la elevación pueden mejorar los síntomas (v. capítulo 193.5)

REACCIONES CUTÁNEAS EN UN CONTEXTO DE INMUNOSUPRESIÓN

En el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos hay que considerar las reacciones medicamentosas, las infecciones y la enfermedad injerto contra huésped (EICH); las características cutáneas e histológicas pueden ser similares.

Reacciones medicamentosas

La mayoría de las reacciones medicamentosas consiste en una erupción morbiliforme o exantemática leve de escasa significación clínica. Debido a la gran cantidad de fármacos que toman los pacientes inmunodeprimidos puede resultar difícil identificar el fármaco responsable. Los datos que ayudan a sospechar la participación de una medicación son el momento de aparición del exantema en relación con la exposición, la distribución y extensión, los síntomas asociados y los datos de laboratorio. Los exantemas medicamentosos suelen aparecer en el tronco entre 7 y 10 días después de la exposición, se extienden hacia la periferia y se asocian a prurito, y con menor frecuencia a fiebre, artralgias y linfadenopatías. La eosinofilia respalda el diagnóstico de exantema medicamentoso, aunque puede estar ausente en el contexto de la mielosupresión. Algunos fármacos que suelen provocar reacciones cutáneas son las penicilinas, las sulfamidas, las cefalosporinas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiepilépticos y, a veces, los aminoglucósidos. Las erupciones medicamentosas pueden resolverse a pesar de continuar administrando el fármaco responsable o pueden progresar a una afectación más grave. Está indicado realizar una minuciosa anamnesis farmacológica, eliminar todas las medicaciones sospechosas que no sean imprescindibles o cambiar a fármacos de una clase diferente y tratar el prurito con emolientes, esteroides tópicos, antihistamínicos y fármacos antipruriginosos. Las biopsias cutáneas no suelen ser útiles para distinguir los exantemas producidos por fármacos de los infecciosos; sin embargo, cuando la EICH está suficientemente avanzada puede presentar hallazgos histopatológicos definitorios.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH (v. cap. 163), además de la afectación extracutánea característica en forma de fiebre, mucositis, diarrea y hepatitis, puede tener una expresión cutánea florida. Puede producirse de forma tanto aguda como crónica. La **EICH aguda** aparece en un 20-70% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en función de las diferencias de histocompatibilidad. Puede confundirse con una reacción medicamentosa o un exantema infeccioso, porque suele iniciarse como un exantema maculopapular eritematoso inespecífico (morbiliforme) localizado que después se generaliza. Algunas características que pueden indicar la presencia de una EICH aguda son el momento de aparición de la erupción (habitualmente entre 1 y 3 semanas después del trasplante, en el momento de la reconstitución hematopoyética), la afectación inicial de la cabeza y el cuello, incluidas las orejas, y la extensión posterior al tronco, las extremidades, las palmas y las plantas. En los casos graves de EICH aguda se produce necrólisis, formación de ampollas y eritrodermia. La **EICH crónica** tiene lugar en alrededor del 65% de los supervivientes a largo plazo de los trasplantes, que pueden haber sufrido o no una EICH aguda. Las manifestaciones cutáneas de la EICH crónica son características, con predominio de placas escleróticas descamativas con cambios en la pigmentación y pápulas parecidas a un liquen plano en el tronco y las extremidades distales (fig. 664.8). Las áreas de esclerosis muestran tendencia a sufrir contracturas y a la aparición de heridas crónicas. La afectación del pelo, las uñas y la mucosa oral es más frecuente en la EICH crónica. El tratamiento de primera línea de la EICH incluye glucocorticoides sistémicos y otros inmunosupresores, complementados con corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta.

Fig. 664.8 Erupción liquenoide en una enfermedad de injerto contra huésped crónica.

En la enfermedad leve los corticosteroides tópicos o los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ser eficaces de forma aislada. El tratamiento de segunda línea incluye la fototerapia (UVB o UVA1 de banda estrecha) y la fotoféresis extracorpórea. Todos los pacientes con EICH se benefician de la protección solar, el uso de emolientes y los antipruriginosos tópicos u orales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

664.2 Reacciones medicamentosas multisistémicas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 177.

La mayor parte de las reacciones cutáneas que se deben al uso de fármacos sistémicos suele estar limitada a la piel y se resuelve sin dejar secuelas tras suspender el fármaco responsable (tabla 664.3). Las reacciones cutáneas más graves pueden ser potencialmente mortales, por lo que su reconocimiento rápido resulta vital (v. cap. 673). La genética y, sobre todo, la raza parecen influir de forma importante en la aparición de reacciones farmacológicas multisistémicas, sobre todo a los antiepilépticos.

EXANTEMA MEDICAMENTOSO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (SÍNDROME DRESS)

El exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) se llama también síndrome de hipersensibilidad a fármacos o síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos. Suele apreciarse entre 1 y 6 semanas después de la exposición inicial a antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina) u otros fármacos (alopurinol, minociclina, sulfamidas [dapsona, sulfasalacina] u otros antibióticos) y a menudo se manifiesta con la tríada de **fiebre, exantema** y **hepatitis** (fig. 664.9). El exantema se localiza inicialmente en la cabeza, la parte superior del tronco y los brazos. Es frecuente que aparezca un exantema difuso con pápulas pruriginosas morbiliformes, aunque puede encontrarse cualquier morfología (fig. 664.10). La exfoliación precoz, como la que aparece en la necrólisis epidérmica tóxica, es poco frecuente. Si existe afectación de las mucosas suele ser leve. El edema periocular prominente, las linfadenopatías cervicales, la faringitis y el malestar generalizado acompañan a esta llamativa erupción cutánea. *Puede aparecer eosinofilia (≥500/µl) y linfocitosis atípica, aunque no siempre se encuentran.* La hepatitis, que puede oscilar desde una mínima elevación de las transaminasas hepáticas hasta una insuficiencia hepática franca, se puede acompañar de nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis, shock y encefalitis; la mortalidad de estas complicaciones se aproxima a un 10%. Como resultado de la síntesis de anticuerpos antimicrosomales dirigidos contra las peroxidasas tiroideas que intervienen en el metabolismo de los fármacos, puede aparecer tiroiditis e hipotiroidismo de forma tardía meses después.

El síndrome DRESS está causado por una respuesta específica de las células T a los fármacos. La reactivación de los virus herpes, sobre todo el virus herpes humano 6, también contribuye al síndrome DRESS por un mecanismo patógeno desconocido. La predisposición genética con unos tipos de HLA particulares también se ha visto implicado en grupos étnicos

Tabla 664.3 Erupciones medicamentosas en pacientes pediátricos

ERUPCIÓN	FÁRMACOS RELACIONADOS MÁS COMUNES	PATRÓN DE LAS LESIONES	AFECTACIÓN DE MUCOSAS
Urticaria	Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, aspirina/AINE, medios de contraste, inhibidores del TNF	Habones eritematosos y pruriginosos (fig. 664.12)	Ninguna
Angioedema	Aspirina/AINE, IECA	Edema de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo	Puede estar presente
Reacción similar a la enfermedad del suero	Cefalosporinas, penicilinas, minociclina, bupropión, sulfamidas	Placas anulares urticariales (fig. 664.11)	Ninguna
Exantemática	Cualquier fármaco	Máculas y/o pápulas eritematosas	Ninguna
Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, alopurinol, sulfamidas, dapsona, minociclina	Edema; máculas y/o pápulas eritematosas; en ocasiones vesículas o ampollas (fig. 664.10)	Puede estar presente
Liquenoide	IECA, β-bloqueantes, sales de oro, hidroclorotiazida, hidroxicloroquina, penicilamina, griseofulvina, tetraciclina, carbamazepina, fenitoína, AINE	Pápulas aplanadas y placas rojo-violáceas no confluentes	Puede estar presente
Exantema fijo medicamentoso	Sulfamidas, ibuprofeno, paracetamol, tetraciclinas, seudoefedrina, barbitúricos, lamotrigina, metronidazol, penicilina	Lesión única o en número escaso; placas eritematosas, hiperpigmentadas (fig. 664.13)	Rara
Pustulosa (pustulosis exantemática aguda generalizada)	β-lactámicos, macrólidos, clindamicina, terbinafina, antagonistas de los canales de calcio, antipalúdicos	Pústulas y pápulas pequeñas generalizadas (fig. 664.14)	Rara
Acneiforme	Corticosteroides, andrógenos, litio, yodo, fenitoína, isoniazida, tetraciclina, vitaminas del grupo B, azatioprina	Predominio de pápulas y pústulas inflamatorias foliculares	Ninguna
Seudoporfiria	AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tetraciclinas, furosemida	Ampollas en zonas fotoexpuestas y fragilidad cutánea	Ninguna
Vasculitis	Penicilinas, AINE, sulfamidas, cefalosporinas	Pápulas purpúricas, de predominio en extremidades inferiores; urticaria, ampollas hemorrágicas, necrosis digital, pústulas, úlceras	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Sulfamidas, anticonvulsivantes, AINE, alopurinol, dapsona	Lesiones en diana, ampollas, necrosis epidérmica con despegamiento cutáneo (v. fig. 673.3 y fig. 673.4)	Presente
Lupus inducido por fármacos	Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, carbamazepina, clorpromazina, infliximab	Es raro que tenga manifestaciones cutáneas, aunque puede presentar urticaria, vasculitis, eritema	Rara

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; TNF, factor de necrosis tumoral.
Adaptada de Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier/Saunders, p 526.

y fármacos específicos, como el HLA-A*3101 con la carbamazepina. El diagnóstico diferencial comprende el síndrome de Stevens-Johnson, el exantema vírico, el síndrome de activación macrofágica, el síndrome hemofagocítico y la EICH en el contexto clínico apropiado. El síndrome DRESS se suele diferenciar de otras reacciones medicamentosas porque aparece más tarde tras la exposición al fármaco y tiene una evolución más persistente.

La suspensión del fármaco es la medida terapéutica esencial. Las pruebas de transformación de linfocitos y las pruebas con parche permiten identificar el fármaco responsable cuando existen múltiples fármacos sospechosos posibles. El tratamiento sintomático del prurito y el dolor se realiza con emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta (dos veces al día durante 1 semana). Se necesitan corticosteroides orales en presencia de una afectación hepática o renal rápidamente progresiva o grave. Se debe informar acerca del mayor riesgo que conlleva el empleo de una medicación similar y el riesgo en los miembros de la familia. El síndrome DRESS puede asociarse a recaídas, tanto en la piel como en otros órganos, tras suspender la medicación y apreciarse una mejoría inicial, por lo que se necesita un seguimiento estrecho durante varios meses.

REACCIONES SIMILARES A LA ENFERMEDAD DEL SUERO

Las reacciones similares a la enfermedad del suero (RSES) se presentan como placas anulares, urticariformes, de bordes bien definidos con tendencia a confluir; suelen mostrar un tinte morado en el centro (fig. 664.11). Además, suele aparecer eritema/edema en las partes acras, artritis/artralgias, linfadenopatías y fiebre. A diferencia de una enfermedad del suero verdadera (v. cap. 175), los inmunocomplejos circulantes y la vasculitis con afectación multisistémica están típicamente ausentes. El diagnóstico diferencial debe incluir la enfermedad de Kawasaki, enfermedades del tejido conjuntivo, la urticaria anular aguda y el síndrome DRESS. Las RSES suelen verse 10-14 días tras administrar diversos fármacos (sobre todo cefalosporinas, penicilinas, minociclina, y otros antibióticos), además de después de algunas infecciones y vacunas. La causa de las RSES relacionadas con fármacos es desconocida, aunque se sospecha la participación de un metabolito tóxico. A diferencia del síndrome DRESS, las RSES suelen aparecer después de exposiciones repetidas al fármaco. Se recomienda la suspensión de la medicación y el tratamiento sintomático con antihistamínicos y analgésicos orales. Los glucocorticoides sistémicos están indicados en la afectación articular grave o los exantemas extensos.

Erupción fija por fármacos

La erupción fija por fármacos (EFD) ocurre en los siguientes minutos a horas de la exposición a un fármaco y se caracteriza por aparición de una sensación que va desde un prurito leve hasta quemazón, de una mancha bien definida de color rojo polvoriento, marrón, gris o, si es grave, violáceo que aparece en las extremidades, el tronco, los labios, o los genitales (fig. 664.13). Hay normalmente una lesión que tras la reexposición al fármaco aparece en la misma localización (fija) que en el episodio anterior (normalmente aparece más rápidamente). En ocasiones, puede haber 2 o más lesiones. Se debe parar el agente causante; y la EFD se resuelve en 10-14 días, normalmente

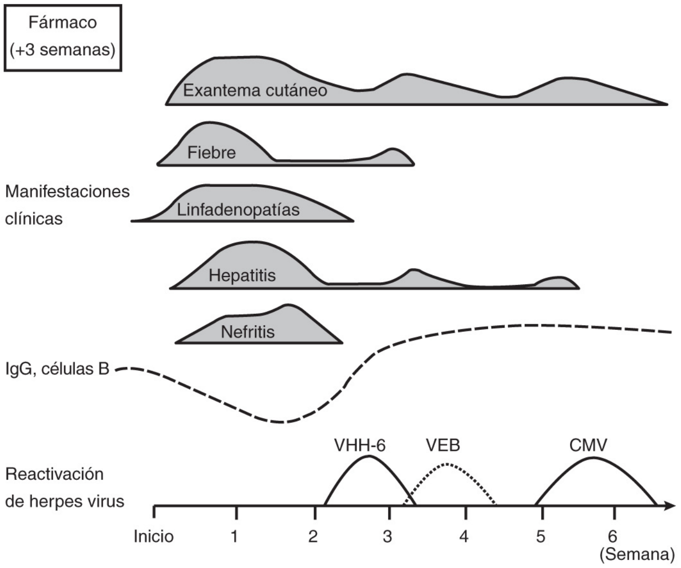

Fig. 664.9 Síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio en el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos. CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano. *(De Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T: Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome.* Med Clin N Am *94:743–759, 2010 [Fig. 1, p. 745].)*

Fig. 664.10 Niño de 9 años con parálisis cerebral y convulsiones en tratamiento con carbamazepina. Diecisiete días después del inicio del tratamiento presenta fiebre, exantema, linfadenopatía y nefritis, como parte de un síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. *(De Schachner LA, Hansen RC, editors:* Pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2003, Mosby, p 1269.)*

Fig. 664.11 Reacción similar a enfermedad del suero compuesta por placas de urticaria con borde eritematoso y centro violáceo.

Fig. 664.12 **Urticaria.** Habones eritematosos bien definidos transitorios que aparecen en esta niña como reacción a la administración de cefixima. Nótese el centro edematoso y el halo de eritema. Señalar con un círculo la lesión y visualizar que ha desaparecido 24 horas después facilita el diagnóstico. *(De Paller AS, Mancini AJ [eds]:* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *5th ed, 2016, Elsevier, Philadelphia, Fig. 20-2, p. 469.)*

Fig. 664.13 Erupción fija por fármacos múltiple.

quedando una hiperpigmentación residual. Los fármacos causantes son las sulfamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y paracetamol.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una enfermedad habitualmente desencadenada por fármacos (sobre todo aminopenicilinas, macrólidos, sulfamidas), que aparece horas o días después de la exposición

Fig. 664.14 La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por la aparición aguda de fiebre y eritema generalizado con numerosas pústulas no foliculares, sutiles, pequeñas y estériles. Las pústulas aparecen pocos días después de iniciar el tratamiento y se resuelven ≤15 días con descamación posterior. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 490.)*

al fármaco y que se caracteriza por la presencia de numerosas pústulas no foliculares estériles con una base de edema y eritema, que típicamente se inician en la cara y regiones intertriginosas (fig. 664.14). Son frecuentes la neutrofilia y la fiebre, mientras que la eosinofilia es menos habitual que en el síndrome DRESS. El exantema puede picar o escocer; la afectación de mucosas es rara y normalmente leve. La afectación visceral no es común, y en caso de aparecer suele ser de forma asintomática. Siempre está indicado realizar un frotis de las pústulas para descartar una infección en presencia de leucocitosis, fiebre y exantema pustuloso. Se debe hacer diagnóstico diferencial con psoriasis pustulosa generalizada, impétigo bulloso, pénfigo IgA, y dermatosis pustular subcórnea. El tratamiento consiste en la retirada de la medicación causante y en ofrecer alivio sintomático con vendas húmedas, emolientes y corticosteroides tópicos de potencia intermedia (aplicación dos veces al día durante 1 semana).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **665**

Principios terapéuticos dermatológicos

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

Para realizar un tratamiento correcto de las enfermedades cutáneas se precisa la diferenciación entre lesiones primarias y secundarias, un diagnóstico específico y el conocimiento del curso natural de la enfermedad. Cuando el diagnóstico no está claro, resulta preferible errar por aplicar un tratamiento poco agresivo que administrar uno demasiado potente.

Con respecto a los fármacos tópicos, es tan importante el vehículo como el principio activo. Las **lesiones exudativas** agudas responden mejor a las compresas húmedas, seguido de las lociones o las cremas. Para las lesiones **secas, engrosadas** y descamativas o cuando se trata una dermatitis de contacto posiblemente debida a un componente de un tratamiento tópico, se prefiere una base de pomada, dado que contribuye a ocluir y mantener húmeda la zona afectada. En el cuero cabelludo y otras zonas pilosas son más útiles los geles y las soluciones porque se absorben con más rapidez. El lugar donde se encuentran las lesiones tiene mucha importancia, dado que el vehículo más deseable puede no ser estética o funcionalmente apropiado, como una pomada en la cara o las manos. Las preferencias del paciente también intervienen en la elección del vehículo, ya que cuando el paciente no acepta la medicación no se conseguirá un buen cumplimiento. Las pomadas suelen picar menos y son menos irritantes. Se han desarrollado sistemas de dispensación de espumas estéticamente aceptables, y el número de productos y tipos de preparados disponibles está en aumento.

La mayoría de las **lociones** son combinaciones de agua y aceite con una consistencia que permite su vertido. Después de que se evapore el agua, la pequeña cantidad de aceite que permanece recubre la piel. Algunas lociones para agitar son suspensiones de agua y un polvo insoluble; según se evapora el agua y enfría la piel, esta se cubre de una delgada película de polvo. Las **cremas** son emulsiones viscosas de aceite y agua que no se pueden verter (tienen más aceite que las lociones). Las **pomadas** contienen aceite y una pequeña cantidad de agua o carecen de ella; el tacto es graso, lubrican la piel seca, atrapan el agua y son útiles en cura oclusiva. Las pomadas sin agua no suelen precisar conservantes, dado que los microorganismos requieren agua para sobrevivir. Por eso, las pomadas contienen la menor cantidad y concentración de ingredientes, reduciendo así el riesgo de sensibilización de la piel.

El tratamiento debe ser lo más sencillo posible y se han de aportar instrucciones por escrito sobre la frecuencia y la duración de la aplicación. El médico debe familiarizarse con una o dos preparaciones de cada categoría y aprender a utilizarlas adecuadamente. Se debe evitar la prescripción de fármacos inespecíficos que puedan contener productos sensibilizantes. Algunos preparados, como los antihistamínicos tópicos y los anestésicos sensibilizantes, nunca están indicados.

APÓSITOS HÚMEDOS

Los apósitos húmedos enfrían y secan la piel por la evaporación y la limpian al eliminar las costras y los exudados que producen mayor irritación si permanecen sobre la piel. Estos apósitos disminuyen el prurito, la sensación de quemazón y los hormigueos, y están indicados en las dermatitis húmedas o exudativas acompañadas de inflamación aguda. Aunque a la solución se le pueden añadir varias sustancias astringentes y antisépticas, las compresas con agua corriente, fría o tibia son igual de eficaces. Los apósitos de múltiples capas de Kerlix, gasa o algodón suave se pueden saturar con agua y empaparse tan a menudo como sea preciso. Las compresas se aplican durante 10-20 minutos al menos cada 4 horas y habitualmente se mantienen durante 24-48 horas.

También se pueden empapar calzoncillos largos de algodón en agua para a continuación escurrirlos todo lo que se pueda antes de ponérselos al niño. Por último, se cubren con un pijama seco, preferiblemente un pijama con pies. El niño debe dormir de este modo durante toda la noche. Este sistema puede mantenerse cada noche durante 1 semana.

Los apósitos o vendajes húmedos con corticosteroides tópicos pueden emplearse también en los casos de dermatitis más graves (p. ej., dermatitis atópica). Con este método se aplica una capa delgada del corticosteroide tópico sobre el área afectada, que luego se cubre de unos apósitos húmedos calientes durante entre 30 minutos y 1 hora 2-3 veces al día. Este método resulta especialmente eficaz en niños con una dermatitis extensa y grave.

ACEITES DE BAÑO, COLOIDES Y JABONES

Los aceites de baño ofrecen pocas ventajas en el tratamiento de los niños. Aportan un efecto hidratante escaso y aumentan el riesgo de lesiones durante el baño. El aceite de baño puede lubricar la superficie de la bañera y hacer que un adulto o niño se caiga al introducirse en ella. Se pueden prescribir soluciones de baño con alquitrán, que pueden ser útiles para la psoriasis y la dermatitis atópica. Los coloides, como los polvos de almidón y la avena coloidal, ejercen un efecto calmante y antipruriginoso en algunos casos cuando se añaden al agua del baño. Los aceites de avena contienen aceite mineral y derivados de lanolina que hidratan la piel cuando está seca. También pueden lubricar la superficie de la bañera. Los jabones de baño habituales pueden resultar irritantes y secar la piel cuando el paciente tiene piel seca o dermatitis. Los jabones sintéticos son mucho menos irritantes. Los jabones y limpiadores inodoros se toleran mucho mejor y tienen menos riesgo de irritar la piel. Cuando la piel presenta una inflamación aguda se recomienda no utilizar jabón.

LUBRICANTES

Los lubricantes, en forma de loción, crema y pomada, se pueden emplear como hidratantes para el tratamiento de la piel seca y como vehículo de

productos tópicos como corticosteroides y queratolíticos. En general, las pomadas son los emolientes más eficaces. Hay numerosos preparados comerciales. Algunas personas no toleran las pomadas, mientras que otras están sensibilizadas a determinados componentes del lubricante; algunos de los conservantes que se utilizan en las cremas son también sensibilizantes. Estos preparados se pueden utilizar varias veces al día si es preciso y se toleran. Su efecto máximo se logra cuando se aplican sobre la piel seca 2 o 3 veces al día. Las lociones que contienen mentol y alcanfor en un vehículo emoliente pueden emplearse para controlar el prurito y la sequedad, pero el uso de hidratantes además de estos productos consigue reducir mejor la sequedad cutánea.

CHAMPÚS

Existen algunos champús especiales que contienen azufre, ácido salicílico, zinc y sulfuro de selenio, que resultan útiles para los trastornos descamativos del cuero cabelludo, como la dermatitis seborreica o la psoriasis. Los champús que contienen alquitrán resultan útiles en estos procesos. La mayoría de los champús también contienen productos tensioactivos y detergentes. Los champús se deben utilizar tan a menudo como sea necesario para controlar la descamación. Se ha de explicar al paciente que tiene que dejar la espuma del champú en contacto con el cuero cabelludo durante 5-10 min antes de aclararlo bien.

LOCIONES PARA AGITAR

Las lociones para agitar resultan útiles como antipruriginosos; contienen una suspensión de polvo en un vehículo líquido. Para lubricar se puede agregar un aceite dispersable en agua. Estas preparaciones pueden ser eficaces en las dermatitis exudativas combinadas con apósitos húmedos. A medida que se evapora la loción se produce enfriamiento y los polvos depositados sobre la piel absorben la humedad.

POLVOS

Los polvos son higroscópicos y actúan como productos absorbentes en zonas con exceso de humedad. Cuando están secos disminuyen la fricción entre dos superficies. Son más útiles en las zonas intertriginosas y entre los dedos de los pies, lugares en donde la fricción y el movimiento pueden originar maceración y abrasión. Los polvos gruesos pueden formar una pasta sobre la piel; por tanto, los polvos tienen que ser partículas de pequeño tamaño e inertes, a no ser que se incorpore un principio activo en la formulación. El uso de polvos con una base de almidón sobre la piel inflamada o cuarteada puede servir como un buen entorno para el crecimiento de gérmenes, de forma que debería evitarse.

PASTAS

Las pastas contienen un polvo fino en un vehículo de pomada; en la actualidad no se prescriben con demasiada frecuencia; en determinadas situaciones pueden ser eficaces para proteger una piel vulnerable o dañada. La pasta densa de óxido de zinc es blanda e inerte, y se puede aplicar en la zona de la dermatitis del pañal para evitar una mayor irritación. La pasta de óxido de zinc se aplica en una capa gruesa que recubre completamente la piel y se retira con mayor facilidad con aceites minerales que con agua y jabón.

QUERATOLÍTICOS

Los productos que contienen urea son hidrófilos; hidratan el estrato córneo y consiguen que la piel sea más flexible. Además, dado que la urea rompe los enlaces de hidrógeno y la queratina de la epidermis, resulta eficaz en el tratamiento de las enfermedades descamativas. Se encuentran concentraciones de urea al 10-40% en numerosas lociones y cremas comerciales, que se pueden aplicar una o dos veces al día, según se tolere. El ácido salicílico es un queratolítico muy eficaz, que se puede incorporar en diversos vehículos en concentraciones que pueden alcanzar el 6% y se puede aplicar 2 o 3 veces al día. No se debe utilizar en los lactantes de corta edad ni para tratar superficies extensas o piel desnuda; la absorción percutánea puede producir salicilismo. Los α-hidroxiácidos, en especial el ácido láctico y el ácido glicólico, están disponibles en numerosos preparados comerciales o se pueden incorporar en un vehículo de pomada en concentraciones de hasta el 12%. Algunas cremas contienen urea y ácido láctico. Los α-hidroxiácidos son útiles para tratar los trastornos queratinizantes y se pueden aplicar una o dos veces al día. Algunos pacientes se quejan de sensación de quemazón con su uso; en este caso se debe disminuir la frecuencia de aplicación.

COMPUESTOS CON ALQUITRÁN

Los alquitranes se obtienen del carbón bituminoso, el esquisto, el petróleo (alquitrán de carbón) y la madera. Son antipruriginosos y astringentes y parece que favorecen la queratinización normal. Se utilizan en el eczema crónico y la psoriasis; su eficacia aumenta cuando, tras retirar el alquitrán, la zona afectada se expone a la luz UV. El alquitrán no se debe utilizar en las lesiones inflamatorias agudas. A menudo ensucia y no es aceptado porque mancha y deja olor. Se puede incorporar en champús, aceites de baño, lociones y pomadas. En los pacientes pediátricos se puede utilizar una preparación con detergente carbónico al 2-5% en un vehículo de crema o pomada. El gel de alquitrán y el alquitrán en aceite corporal suave son unos productos aceptables estéticamente que producen una mínima pigmentación de la piel y los tejidos. El alquitrán también se puede añadir a un vehículo junto con corticosteroides tópicos. La frecuencia de aplicación oscila entre 1 a 3 veces al día, dependiendo de la tolerancia. Muchos niños no aceptan los preparados de alquitrán debido al olor y su tinción característicos.

ANTIMICÓTICOS

Los antimicóticos están disponibles como polvos, lociones, cremas, pomadas, y soluciones para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos y levaduras. La nistatina, la naftifina y la anfotericina B son específicos para *Candida albicans* e ineficaces contra otras enfermedades por hongos. El tolnaftato es eficaz contra los dermatofitos pero no contra las levaduras. El espectro de acción de la ciclopiroxolamina incluye dermatofitos, *Malassezia furfur* y *C. albicans*. Los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol y sulconazol) tienen un espectro amplio similar. La butenafina tiene también un espectro amplio similar y además tiene efecto antiinflamatorio. La terbinafina presenta mayor actividad contra los dermatofitos, pero menor contra las levaduras, que los azoles. En la mayoría de las infecciones por hongos se deben aplicar los antimicóticos tópicos 1-2 veces al día. Todos ellos tienen un bajo potencial sensibilizante; los aditivos, como conservantes y estabilizantes, pueden provocar una dermatitis alérgica de contacto. Las pomadas compuestas de ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3% son potentes queratolíticos que también se han utilizado para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos. Suelen producir reacciones irritativas.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

Los antibióticos tópicos se han utilizado durante muchos años para tratar las infecciones cutáneas localizadas. Sin embargo, con excepción de la mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina, su eficacia ha sido cuestionada. El vehículo preferido es la pomada (excepto en el tratamiento del acné vulgar; v. cap. 689) y no se recomienda, en general, su combinación con otros fármacos tópicos, como los corticosteroides. Siempre que sea posible, se debe identificar y tratar específicamente el microorganismo responsable. Los antibióticos de uso habitual en preparados sistémicos deben evitarse como consecuencia del riesgo de resistencias bacterianas. Hay que recordar el potencial sensibilizante de algunos antibióticos tópicos, como la neomicina y la nitrofurazona, y evitarlos siempre que se pueda. La mupirocina, el ácido fusídico y la retapamulina son los antibióticos tópicos más eficaces en el momento actual y son tan eficaces como la eritromicina oral en el tratamiento del impétigo leve o moderado. La polisporina y la bacitracina no son tan eficaces.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Los corticosteroides tópicos son potentes antiinflamatorios y antipruriginosos eficaces. Resultan útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades cutáneas. Los corticosteroides se pueden dividir en 7 tipos diferentes, en función de su potencia (tabla 665.1), pero por motivos prácticos se clasificarán en 4 categorías: de potencia baja, mediana, elevada y muy elevada. Las preparaciones de baja potencia incluyen la hidrocortisona, la desonida y el butirato de hidrocortisona. Entre los compuestos de potencia mediana se encuentran la amcinonida, la betametasona, la flurandrenolida, la fluocinolona, el furoato de mometasona y la triamcinolona. Los corticosteroides tópicos de potencia elevada son la fluocinonida y la halcinonida. El dipropionato de betametasona y el propionato de clobetasol son preparaciones extremadamente potentes y se deben prescribir con cuidado. Algunos de estos compuestos se formulan en diferentes potencias según su eficacia clínica y el grado de vasoconstricción. El médico que utiliza esteroides tópicos debe familiarizarse con las preparaciones de cada clase.

Todos los corticosteroides se pueden encontrar en diferentes vehículos, como cremas, pomadas, soluciones, geles y aerosoles. Algunos se encuentran disponibles en forma de espuma. La absorción se potencia en pomadas y geles, pero el vehículo debe seleccionarse en función del tipo de enfermedad y la localización de la lesión. La frecuencia de aplicación se determina por la potencia del preparado, la localización dentro del cuerpo y la gravedad de las lesiones. Suele ser suficiente aplicar una capa fina de fármaco 2 veces

Tabla 665.1 Potencia de los glucocorticoides tópicos

CLASE 1: POTENCIA MUY ELEVADA Dipropionato de betametasona 0,05%, gel, pomada Propionato de clobetasol 0,05%, crema, pomada Propionato de halobetasol 0,05%, crema, pomada
CLASE 2: POTENCIA ELEVADA Dipropionato de betametasona 0,05%, crema Desoximetasona 0,05% y 0,25%, crema, pomada, gel Fluocinonida 0,05% crema, pomada, gel
CLASE 3: POTENCIA MEDIA-ELEVADA Dipropionato de betametasona 0,05%, crema Valerato de betametasona 0,1%, pomada Propionato de fluticasona 0,005%, pomada Furoato de mometasona 0,1%, pomada Acetónido de triamcinolona 0,5%, crema
CLASE 4: POTENCIA MEDIA Desoximetasona 0,05%, crema Acetónido de fluocinolona 0,025%, pomada Acetónido de triamcinolona 0,1%, pomada
CLASE 5: POTENCIA MEDIA-BAJA Valerato de betametasona 0,1%, crema/loción Acetónido de fluocinolona 0,025%, crema Propionato de fluticasona 0,05%, crema Acetónido de triamcinolona 0,1%, crema/loción
CLASE 6: POTENCIA BAJA Desonida 0,05%, crema
CLASE 7: POTENCIA MUY BAJA Productos tópicos con hidrocortisona, dexametasona, flumetasona, metilprednisolona y prednisolona

De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: *Color textbook of pediatric dermatology*, ed 4, St. Louis, 2007, Mosby, p. 418.

al día. Entre los efectos secundarios locales figuran atrofia cutánea, estrías, telangiectasias, erupciones acneiformes, púrpura, hipopigmentación y aumento del vello. Con el uso prolongado de corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada pueden producirse efectos secundarios sistémicos tales como el retraso del crecimiento, las cataratas y la supresión de la función suprarrenal.

Se debería tener en consideración el grosor relativo de la piel a la hora de elegir la clase de esteroides (v. tabla 665.1). La piel fina, como la situada en los párpados, la cara, la ingle y los genitales, absorberá una cantidad importante de fármaco en comparación con la piel gruesa de las palmas y las plantas. Una cantidad de fármaco que ocupe la yema del dedo de un adulto es suficiente para cubrir un área del tamaño de la palma de una persona adulta y se corresponderá aproximadamente a medio gramo de compuesto. Conocer la zona que se desea tratar y qué clase de fármaco se debe prescribir puede reducir los posibles efectos secundarios.

En algunas circunstancias se pueden aplicar corticosteroides intralesionales (quistes de acné, queloides, placas de psoriasis, alopecia areata, reacciones persistentes a picaduras de insectos). Este método de administración solo deben utilizarlo médicos con experiencia.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS TÓPICOS

Los fármacos antiinflamatorios inhibidores de la calcineurina que inhiben la activación de las células T pueden emplearse en lugar de los corticosteroides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica y de otras enfermedades inflamatorias. Entre estos agentes se encuentran el pimecrolimús y el tacrolimús. Estos fármacos no presentan los efectos adversos secundarios de los corticosteroides tópicos. La queja más frecuente es la sensación de hormigueo tras su aplicación, que se puede reducir mezclando el fármaco con una pomada, como la vaselina, en las aplicaciones iniciales. Su potencia es similar a la de los corticosteroides de mediana potencia. En 2006, la FDA emitió una alerta de los inhibidores tópicos de la calcineurina porque los datos extraídos de algunos experimentos con animales y casos clínicos publicados sugirieron un mayor riesgo potencial de padecer linfoma con su uso sistémico. No hay una relación clara entre el uso de los inhibidores tópicos de la calcineurina y el aumento de riesgo de linfoma a pesar de los múltiples estudios epidemiológicos y clínicos.

FILTROS SOLARES

Los filtros solares son de 2 tipos: 1) los que absorben todas las longitudes de onda del espectro UV y visible, como el óxido de zinc y el dióxido de titanio, y 2) un grupo heterogéneo de productos químicos que absorben selectivamente energía de varias longitudes de onda en el espectro UV. Además del espectro de radiación del que protegen, hay que considerar otros factores, como la aceptación estética, el potencial sensibilizante, la retención en la piel durante el baño o la sudoración, la frecuencia de aplicación requerida y el precio. Entre los ingredientes de los filtros solares se encuentran el ácido paraaminobenzoico (PABA) con etanol, los ésteres de PABA, los cinamatos y la benzofenona. Estos compuestos bloquean la transmisión de la mayoría de los UVB solares y algunas longitudes de onda de UVA. La avobenzona y el ecamsule son más eficaces para bloquear los UVA. Algunos filtros solares también contienen antioxidantes. Existen barras labiales protectoras que absorben la radiación UVB. A cada filtro se le asigna un factor de protección solar (FPS). El FPS se define como el tiempo que tarda en aparecer una quemadura solar leve con el filtro solar con respecto al necesario sin el filtro. Para evitar las quemaduras en la mayoría de los individuos de piel clara se precisa un FPS mínimo de 15, aunque lo habitual es recomendar el uso de un FPS de 30. Cuanto mayor es el FPS, mayor es la protección contra la radiación UVB. Los filtros solares no incluyen ningún método de medida de la eficacia para bloquear los UVA. La eficacia de estos productos depende de que se sigan cuidadosamente las instrucciones de uso. Los filtros solares químicos se deben aplicar al menos 30 minutos antes de la exposición solar para permitir su penetración en la epidermis y de nuevo al llegar al lugar de exposición y posteriormente cada hora cuando se está expuesto a la luz solar directa. La mayoría de los pacientes con exantemas fotosensibles requieren filtros que absorban las longitudes de onda UVB y UVA (v. cap. 675).

Aunque los filtros solares protegen contra la radiación y disminuyen el desarrollo de nevos, aportan una protección incompleta contra toda la radiación UV perjudicial. La medida fundamental de fotoprotección es evitar la exposición solar durante el mediodía (desde las 10 de la mañana hasta las 4 de la tarde). La ropa, los sombreros y permanecer a la sombra aportan protección adicional contra el sol.

TRATAMIENTO CON LÁSER

El tratamiento con láser de colorante pulsado específico para lesiones vasculares se emplea fundamentalmente para el tratamiento de las malformaciones (manchas en vino de Oporto). También pueden tratarse con láser las arañas vasculares, los granulomas piogénicos faciales pequeños, los hemangiomas superficiales y ulcerados y las verrugas. Los láseres de colorante pulsado específicos para lesiones vasculares producen una luz que se absorbe fácilmente por la oxihemoglobina, dando lugar a un proceso de fototermólisis selectiva de las lesiones vasculares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **666**

Enfermedades neonatales dermatológicas

Kathleen A. Long y Kari L. Martin

Algunas lesiones evanescentes poco importantes del recién nacido, en especial si son floridas, originan preocupaciones innecesarias. La mayoría de estas entidades son relativamente habituales, benignas y transitorias, y no precisan tratamiento.

HIPERPLASIA SEBÁCEA

A menudo se encuentran diminutas pápulas blanco-amarillentas difusas en la frente, la nariz, el labio superior y las mejillas de un recién nacido a término; representan glándulas sebáceas hiperplásicas (fig. 666.1). Estas pápulas diminutas disminuyen de tamaño de forma gradual y desaparecen por completo en las primeras semanas de vida, no necesitan ningún tratamiento.

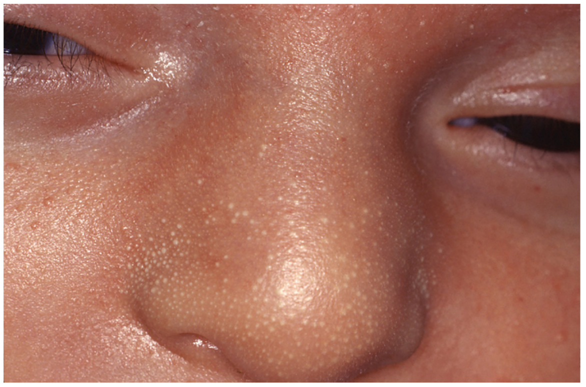

Fig. 666.1 Hiperplasia sebácea. Recién nacido con diminutas pápulas blanco-amarillentas en la nariz.

Fig. 666.2 Niña recién nacida con eritema/*livedo reticularis* en las piernas, el brazo derecho y las mejillas. *(De Pleimes M, Gottler S, Weibel L: Characteristic congenital reticular erythema: cutis marmorata telangiectatica congenital.* J Pediatr *163:604, 2013, Fig. 1.)*

MILIOS

Los milios son quistes de inclusión epidérmicos que contienen láminas de material queratinizado. Estas lesiones son quistes firmes de 1-2 mm de diámetro y de un color blanco perlado opalescente. Pueden aparecer a cualquier edad, pero en los neonatos suelen estar distribuidos por la cara y las encías y en la línea media del paladar, donde se denominan **perlas de Epstein.** En la mayoría de los lactantes se desprenden de forma espontánea y no precisan tratamiento; en los que surgen sobre cicatrices o lugares de traumatismos en niños mayores, se debe eliminar la cubierta suavemente y extraer el contenido con una aguja fina.

AMPOLLAS POR SUCCIÓN

Son ampollas superficiales solitarias o diseminadas presentes en las extremidades superiores de los lactantes al nacer que parecen estar inducidas por la succión vigorosa de la parte afectada en el útero. Las localizaciones más habituales son las zonas radiales de los antebrazos, el pulgar y el dedo índice. Estas ampollas se resuelven rápidamente sin secuelas. Pueden darse junto con los callos de succión, que se encuentran en los labios, y que se deben a una combinación de edema intracelular e hiperqueratosis.

CUTIS MARMÓREA

Cuando un recién nacido se expone a bajas temperaturas ambientales aparece un patrón vascular reticulado, entrelazado, eritematoso o azulado y evanescente en casi toda la superficie cutánea. Estos cambios vasculares representan una acentuación de la respuesta fisiológica vasomotora y desaparecen con la edad, aunque algunas veces se pueden ver en niños mayores. No se necesita ningún tratamiento. La **cutis marmórea telangiectásica congénita** presenta un patrón similar, pero es una alteración vascular en la que las lesiones son más intensas, pueden ser segmentarias y persistentes a pesar del calentamiento del bebé. Pueden asociarse a pérdida de tejido dérmico, atrofia epidérmica y úlceras (fig. 666.2). Las extremidades inferiores se suelen afectar por la atrofia en el miembro afectado. En 3-5 años se produce un aclaramiento gradual del eritema lívido, pero la asimetría de los miembros es permanente. Los hallazgos extracutáneos como las alteraciones oculares y neurológicas se pueden asociar en un 20-80% de los casos. No hay tratamiento específico.

CAMBIO DE COLOR EN ARLEQUÍN

El cambio de color en arlequín es un fenómeno vascular muy llamativo, que aparece de manera transitoria en hasta el 10% de los recién nacidos generalmente en los 2-52 días de vida. Es probable que refleje un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema autónomo vascular. Cuando el neonato se coloca de lado se distinguen dos mitades longitudinales en la superficie cutánea, una mitad superior pálida y otra inferior de color rojo oscuro. El cambio de color solo dura unos minutos y en ocasiones solo afecta a una zona del tronco o la cara. La modificación de la postura del niño resuelve este patrón. La actividad muscular produce un enrojecimiento generalizado y corrige los cambios de coloración. Se pueden producir episodios repetidos, pero esto no indica que exista un desequilibrio permanente del sistema autónomo. Generalmente no hay necesidad de tratamiento. Este trastorno debe ser distinguido inmediatamente del síndrome de Arlequín, que se asocia con rubicundez y sudoración hemifacial paroxística, con o sin un síndrome de Horner. Los síntomas se producen por el calor, estrés, o ejercicio. Algunos casos raros son secundarios a trauma, de la médula espinal cervical, o neuroblastoma. Aunque congénito es raro, la mayor parte de los casos ocurren en niños mayores.

NEVO SIMPLE (MANCHA SALMÓN)

El nevo simple es una pequeña mácula vascular, de color rosa pálido y mal definida, que suele aparecer en la glabela, los párpados, el labio superior y la zona de la nuca en el 30-40% de los recién nacidos normales. Estas lesiones persisten durante varios meses y pueden ser más visibles cuando el niño llora o se expone a cambios en la temperatura ambiental. La mayoría de las lesiones de la cara desaparecen completamente, pero no así las lesiones que ocupan toda la parte central de la frente. Las lesiones de la parte posterior del cuello y la zona occipital persisten a menudo. El tratamiento no suele estar indicado, aunque el tratamiento con láser decolorante pulsado puede ser útil en difuminar las lesiones persistentes o molestas cosméticamente. El nevo simple no se debe confundir con una mancha en vino de Oporto (malformación capilar), que es una lesión permanente y que puede estar asociada al síndrome de Sturge-Weber. El nevo simple suele ser simétrico, con lesiones en ambos párpados o ambos lados de la línea media. La mancha en vino de Oporto suele ser de mayor tamaño y unilateral y acaba habitualmente en la línea media (v. cap. 669).

MELANOCITOSIS DÉRMICA (MANCHAS MONGÓLICAS)

Las melanocitosis dérmicas son lesiones maculares azuladas o grisáceas de bordes irregulares; aparecen con mayor frecuencia en la región sacra, pero también se pueden encontrar en la zona posterior de los muslos, las piernas, la espalda y los hombros (fig. 666.3). Estas manchas pueden ser únicas o múltiples y suelen afectar a zonas extensas. La incidencia de estas lesiones es muy variable según la raza y es más frecuente en lactantes de origen afroamericano, asiático e hispano (25-80% según el estudio) y menos en lactantes caucásicos (alrededor del 6%). La coloración característica de estas máculas se debe a la localización dérmica de melanocitos con melanina (melanocitosis en la dermis media), que se supone quedan atrapados durante su migración desde la cresta neural a la epidermis. Estas manchas suelen aclararse durante los primeros años de vida, debido al oscurecimiento de la piel superficial a estas. Si las lesiones persisten, se pueden tratar con láser si se desea. No se produce degeneración maligna. El aspecto característico y la aparición congénita distinguen estas manchas de los hematomas que se aprecian en los niños maltratados. En raros casos las manchas mongólicas se asocian al síndrome de Hurler o Hunter, gangliosidosis GM_1 de tipo 1, enfermedad de Niemann-Pick, mucolipidosis, y manosidosis.

ERITEMA TÓXICO

El eritema tóxico es una erupción benigna, autolimitada, evanescente y presente en alrededor del 50% de los recién nacidos a término; los lactantes pretérmino se ven afectados con menor frecuencia. Son pápulas o pústulas firmes, blanco-amarillentas, de 1 a 2 mm de diámetro con un halo eritematoso (fig. 666.4). A veces, la única manifestación consiste en un eritema moteado. Las lesiones pueden aparecer en pequeño número o ser numerosas y pueden estar agrupadas en varios sitios o dispersas por la mayor parte del

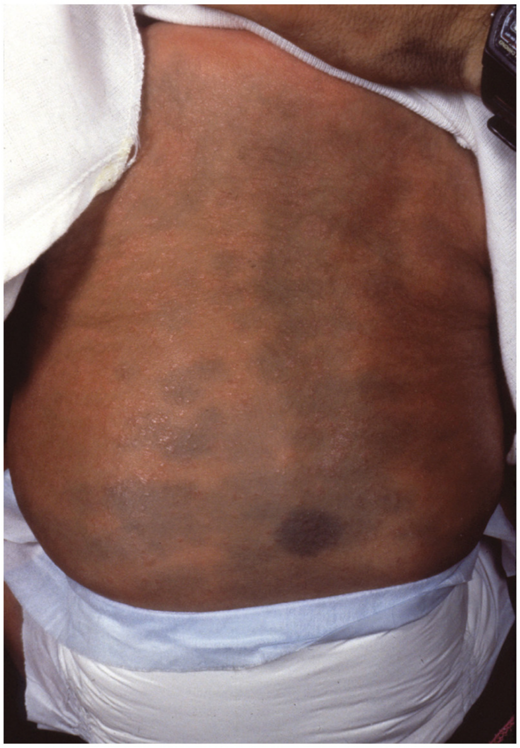

Fig. 666.3 Mancha mongólica extensa en la espalda de un recién nacido. *(Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)*

Fig. 666.4 Eritema tóxico en el tronco de un recién nacido.

cuerpo. Las palmas y las plantas suelen respetarse. La incidencia máxima tiene lugar en el 2.° día de vida, pero pueden seguir apareciendo lesiones durante los primeros días, de modo que el exantema surge y desaparece repetidamente. A veces, en los niños prematuros, el inicio se retrasa unos días o semanas. En los frotis del contenido intralesional teñidos con la tinción de Wright se observan **eosinófilos**. Los cultivos son estériles.

La etiología del eritema tóxico es desconocida. Las lesiones pueden asemejarse a las de pioderma, candidiasis, herpes simple, melanosis pustulosa transitoria del neonato y miliaria, aunque se diferencia por el característico infiltrado de eosinófilos y la ausencia de microorganismos en el frotis teñido. El curso es breve (3-7 días), y las lesiones generalmente se resuelven sin pigmentación. No precisa tratamiento. La incontinencia pigmentaria y la foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) también tienen un infiltrado de eosinófilos, aunque se pueden distinguir del eritema tóxico por su distribución, histología y cronicidad.

MELANOSIS PUSTULOSA TRANSITORIA DEL NEONATO

La melanosis pustulosa, que es más frecuente entre los lactantes afroamericanos que entre los caucásicos, es una dermatosis transitoria, benigna,

Fig. 666.5 Melanosis pustulosa transitoria del neonato. Múltiples pápulas presentes al nacimiento en el brazo de un lactante. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli JG, editors:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2002, Mosby, p. 331.)*

Fig. 666.6 Acropustulosis de la infancia. Múltiples pápulas y pústulas eritematosas tirantes en la palma de esta niña de 4 meses de edad. *(De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors:* Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis, *Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 47.3, p 854.)*

autolimitada y de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de tres tipos de lesiones: 1) pústulas superficiales evanescentes, 2) pústulas rotas con un collarete de escamas finas, a veces con una mácula hiperpigmentada central, y 3) máculas hiperpigmentadas (fig. 666.5). Estas lesiones están presentes al nacer y se pueden encontrar uno o varios tipos de ellas en una distribución profusa o dispersa. Las pústulas representan la fase precoz de la enfermedad y es raro que duren más de 2-3 días; las máculas hiperpigmentadas persisten al menos durante 3 meses. Las localizaciones más habituales son la zona anterior del cuello, la frente y la zona inferior de la espalda, aunque también se pueden ver en el cuero cabelludo, el tronco, las extremidades, las palmas y las plantas.

En la fase activa se aprecia una pústula intracorneal o subcorneal rellena de **leucocitos polimorfonucleares,** restos celulares y, en ocasiones, eosinófilos. Las máculas se caracterizan por un incremento de la melanización de las células epidérmicas. Los cultivos y los frotis sirven para distinguir estas pústulas de las del eritema tóxico y el pioderma, dado que las lesiones de la melanosis pustulosa no contienen bacterias ni agregados de eosinófilos densos. No precisa tratamiento.

ACROPUSTULOSIS DEL LACTANTE

La acropustulosis infantil suele comenzar a los 2-10 meses de edad, aunque en ocasiones se ven lesiones al nacer (fig. 666.6). Los varones muy oscuros están más predispuestos, pero puede afectar a lactantes de cualquier raza y sexo. La etiología es desconocida.

Las lesiones se inician como pápulas eritematosas nítidas que en 24 horas se hacen vesiculopustulosas y posteriormente se convierten en costras antes de cicatrizar. Son muy pruriginosas. Las localizaciones preferentes son las palmas de las manos y las plantas y las zonas laterales de

los pies, donde pueden aparecer lesiones profusas. Se pueden encontrar lesiones menos numerosas en el dorso de las manos y los pies, los tobillos y las muñecas. A veces aparecen pústulas en el resto del cuerpo. Cada episodio dura 7-14 días, periodo en que siguen surgiendo grupos de pústulas. Tras una remisión de 2-4 semanas se produce un nuevo episodio. Este patrón cíclico continúa durante alrededor de 2 años; la resolución permanente se suele preceder de un alargamiento de los intervalos de remisión entre los periodos de actividad. Los lactantes con acropustulosis están, por lo demás, sanos.

Los frotis con tinción de Wright del contenido intralesional muestran abundantes neutrófilos y, en ocasiones, un predominio de eosinófilos. En la histología se aprecian pústulas neutrófilas subcorneales bien delimitadas, con o sin eosinófilos.

El **diagnóstico diferencial** en los neonatos comprende la melanosis pustulosa transitoria del recién nacido, el eritema tóxico, los milios, la candidiasis cutánea y la pustulosis estafilocócica. En los lactantes mayores y los niños que comienzan a andar hay que considerar también la escabiosis, el eczema dishidrótico, la psoriasis pustulosa, la dermatosis pustulosa subcorneal y la enfermedad de mano, pie y boca. En los casos dudosos se puede realizar un ensayo terapéutico contra la escabiosis.

El **tratamiento** en los lactantes está dirigido a disminuir las molestias. Los corticosteroides tópicos y los antihistamínicos orales disminuyen la intensidad del prurito y la irritabilidad del lactante. La dapsona (1 a 2 mg/kg/24 horas por vía oral, dividida en 1 o 2 dosis) se ha mostrado eficaz, pero tiene efectos secundarios potencialmente graves, en especial, anemia hemolítica y metahemoglobinemia; por lo que su uso se debe reservar para casos particularmente graves.

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINÓFILA

La foliculitis pustulosa eosinófila se define como brotes recurrentes de papulopústulas foliculares, pruriginosas y confluentes que aparecen en la cara, el tronco y las extremidades. El 50% de los pacientes tiene una eosinofilia periférica con recuento de eosinófilos mayor del 5%, y en torno al 30% presenta leucocitosis (>10.000 leucocitos/mm^3).

Los lactantes constituyen <10% de los casos de foliculitis pustulosa eosinófila. Los aspectos clínicos e histológicos se asemejan mucho a la forma de los adultos inmunocompetentes, con pequeñas diferencias. En los lactantes las lesiones son más prominentes en el cuero cabelludo, aunque también pueden surgir en el tronco y las extremidades y en ocasiones se encuentran en las palmas y las plantas. En los lactantes no se ve el clásico aspecto anular y policíclico con extensión centrífuga. El **diagnóstico diferencial** engloba el eritema tóxico neonatal, la acropustulosis infantil, la psoriasis pustulosa localizada, la foliculitis pustulosa y la melanosis pustulosa transitoria del neonato. Los corticosteroides tópicos de potencia elevada son el tratamiento más efectivo (v. tabla 665.1 en cap. 665).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 667

Defectos cutáneos

Nadia Y. Abidi y Kari L. Martin

FOSITAS CUTÁNEAS

Las fositas cutáneas sobre las prominencias óseas y en la región sacra, a veces asociadas a pliegues y fóveas, pueden aparecer en niños normales o relacionarse con síndromes dismórficos. Las fositas cutáneas se pueden desarrollar en el útero como consecuencia de la interposición de tejido entre una zona ósea prominente y la pared uterina, lo que hace que disminuya la formación de tejido subcutáneo.

Las fositas pueden estar presentes sobre zonas de hueso hipoplásico. Las fositas cutáneas bilaterales localizadas cerca del acromion habitualmente son un hallazgo aislado, pero también se ven asociadas a la deleción del brazo largo del cromosoma 18. Las fositas tienden a surgir sobre la rótula en la rubéola congénita, en las caras externas de las rodillas y los codos en el síndrome del vientre en ciruela pasa, en la región pretibial en el enanismo campomélico y en forma de H en la barbilla en el síndrome de la cara silbante.

Las fositas sacras son frecuentes y suelen ser un hallazgo aislado. Pueden aparecer en múltiples síndromes o asociadas a la espina bífida oculta y la diastomielia. Las asociadas a una masa u otro estigma cutáneo (vello, aplasia cutánea, lipomas, hemangiomas) deben hacer pensar en una disrafia raquídea subyacente (v. cap. 609). Las disrafias espinales simples no predicen malformaciones de la médula espinal subyacente, y no debe realizarse ecografía de la médula espinal porque la mayoría de las alteraciones halladas no son clínicamente significativas. En niños menores de 3 meses en los que esté justificado realizar una prueba de imagen, la ecografía es un método no invasivo y coste-efectivo. *La RM vertebral es la prueba de imagen de elección en pacientes mayores de 3 meses con un alto grado de sospecha de disrafia raquídea.*

PIEL REDUNDANTE

Se deben distinguir los pliegues laxos de la piel de los defectos congénitos del tejido elástico o el colágeno, como el síndrome de cutis laxa, el síndrome de Ehlers-Danlos o el seudoxantoma elástico. La piel redundante en la zona posterior del cuello es frecuente en los síndromes de Turner, Noonan, Down y Klippel-Feil y en la monosomía 1p36; en los lactantes con trisomía 18 y con enanismo de extremidades cortas se aprecian pliegues de piel más generalizados.

BANDAS DE CONSTRICCIÓN AMNIÓTICAS

En 1/10.000-45.000 lactantes sanos aparecen bandas de constricción parciales o completas en las extremidades o los dedos. Tales bandas son consecuencia de una rotura primaria del amnios y la posterior formación de bandas amnióticas fibrosas no distensibles, que atrapan partes fetales, en especial las extremidades. Se cree que se trata de un fenómeno esporádico, con un riesgo de recurrencia insignificante. La formación de bandas de tejido constrictivas se asocia a antecedentes maternos de traumatismos abdominales, amniocentesis y defectos hereditarios del colágeno, como el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. El tratamiento tradicionalmente cursa con múltiples procedimientos quirúrgicos de alargamiento como plastias en Z y W. La lipoinyección e incisiones internas múltiples en la superficie interna de la banda son otras alternativas quirúrgicas.

Las bandas adherentes afectan a la zona craneofacial y se asocian a defectos graves, como encefalocele y hendiduras faciales. Estas bandas se deben a la fusión de tejidos fetales con una membrana amniótica intacta. Los defectos craneofaciales no parecen estar causados por bandas amnióticas constrictivas, sino que son consecuencia de una secuencia de trastornos vasculares, con o sin adherencia cefaloamniótica (v. cap. 128).

El complejo de extremidades-pared corporal tiene lugar por una interrupción vascular durante el desarrollo inicial que afecta a numerosas estructuras embrionarias; incluye al menos 2 de las 3 características siguientes: exencefalia o encefalocele con hendiduras faciales, toracosquisis o abdominosquisis y defectos en las extremidades.

FÍSTULAS Y DEPRESIONES PREAURICULARES

Las depresiones y las fístulas que se localizan por delante del pabellón auricular pueden deberse a la fusión imperfecta de los tubérculos del 1.^{er} y 2.° arco branquial. Estas anomalías pueden ser unilaterales o bilaterales, a veces familiares, y son más frecuentes entre las mujeres y los individuos de origen afroamericano; en ocasiones se asocian a otras anomalías en los oídos y la cara. Las depresiones preauriculares están presentes en el síndrome de displasia branquiootorrenal (gen *EYA-1*), una enfermedad autosómica dominante que consta de malformaciones del oído externo, fístulas branquiales, hipoacusia y anomalías renales. Cuando los trayectos fistulosos se infectan de manera crónica se pueden formar quistes de retención que drenan de forma intermitente; estas lesiones pueden precisar su escisión.

TRAGO ACCESORIO

Un trago accesorio aparece habitualmente como una pápula única y pedunculada del color de la piel normal en la región preauricular, por delante del trago. Con menor frecuencia son múltiples, unilaterales o bilaterales, y se localizan en la región preauricular, la mejilla a lo largo de la mandíbula (fig. 667.1) o la zona lateral del cuello por delante del músculo esternocleidomastoideo. A diferencia del resto del pabellón auricular, que se forma a partir del 2.° arco branquial, el trago y los tragos accesorios derivan del primero. El trago accesorio puede aparecer como un defecto aislado o en el contexto de un síndrome cromosómico del 1.^{er} arco branquial que comprende anomalías de los oídos y la cara, como fisura palatina, labio leporino o hipoplasia mandibular. En el síndrome oculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar) aparece un trago

Fig. 667.1 Trago accesorio situado en la mejilla, a lo largo de la línea mandibular.

Fig. 667.2 Aplasia cutánea congénita. Lesión solitaria en el vértice del cuero cabelludo con un círculo de pelo perilesional.

accesorio de forma constante. Otros síndromes asociados son la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins), Townes-Brocks, VACTERL, y el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Se trata mediante escisión quirúrgica.

Los estudios son controvertidos acerca de si los pacientes con trago accesorio y depresiones preauriculares tienen una mayor prevalencia de sordera o alteraciones del tracto urinario. *Se debe realizar una ecografía renal cuando existen los siguientes hallazgos: antecedentes familiares de sordera, malformaciones auriculares y/o renales, y antecedentes maternos de diabetes gestacional.*

QUISTES Y FÍSTULAS DE LAS HENDIDURAS BRANQUIALES Y EL CONDUCTO TIROGLOSO

En el cuello se pueden formar quistes y fístulas en el trayecto de la 1.ª, 2.ª, 3.ª o 4.ª hendidura branquial, como resultado del cierre incompleto durante la vida embrionaria. Los quistes de la 2.ª hendidura branquial son los más habituales. Estas lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales (2-3%) y se pueden abrir a la superficie cutánea o drenar a la faringe. La infección secundaria es una indicación para administrar tratamiento antibiótico sistémico. Estas anomalías se pueden heredar con un carácter autosómico dominante.

Las fístulas y los **quistes del conducto tirogloso** son defectos semejantes localizados en la línea media del cuello o cerca de esta; se pueden extender hasta la base de la lengua. Un **signo patognomónico** es la movilización vertical de la masa cuando se deglute o saca la lengua. En casi el 50% de los niños afectados, el quiste o la fístula aparece como una masa infectada en la línea media de la región cervical superior. Los quistes de la base de la lengua se deben diferenciar del tiroides lingual no descendido mediante una gammagrafía. A diferencia de los quistes branquiales, un quiste del conducto tirogloso se suele manifestar tras una infección respiratoria alta (v. cap. 579).

PEZONES SUPERNUMERARIOS

Los pezones accesorios únicos o múltiples pueden distribuirse de forma unilateral o bilateral en la línea que discurre desde el pliegue axilar anterior hasta la zona inguinal. Son más frecuentes entre los niños de origen afroamericano (3,5%) que entre los de raza blanca (0,6%). La prevalencia en la literatura es de 0,1 al 0,99%. Pueden o no tener aréola y pueden confundirse con nevos congénitos. Se extirpan por razones estéticas, si no el tratamiento es innecesario. En estos niños pueden aparecer en raras ocasiones anomalías renales o de las vías urinarias, neoplasias –especialmente cánceres genitourinarios– y alteraciones hematológicas (v. cap. 566).

APLASIA CUTÁNEA CONGÉNITA (AUSENCIA CONGÉNITA DE PIEL)

La ausencia congénita de la piel suele apreciarse en el cuero cabelludo en forma de úlceras únicas (70%) o múltiples, no inflamatorias, bien delimitadas, ovales o circulares y de 1-2 cm de diámetro (tabla 667.1). El aspecto de las lesiones varía según el momento en que se producen durante el desarrollo intrauterino. Las que se forman en etapas precoces de la gestación pueden cicatrizar antes del parto y aparecer como cicatrices atróficas y fibróticas, con alopecia asociada, mientras que los defectos más recientes se manifiestan como una úlcera. La mayoría aparece en el vértice del cuero cabelludo, inmediatamente lateral a la línea media, pero también se pueden encontrar en la cara, el tronco y las extremidades, localizaciones en las que a menudo son simétricas y se suelen asociar a muerte intrauterina del feto gemelar (feto papiráceo). La profundidad y el tamaño de la úlcera es variable. Es posible que solo estén afectadas la epidermis y la dermis superficial, lo que produce una cicatriz o alopecia mínima, o el defecto se puede extender a la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo y, de forma más excepcional, al periostio, el cráneo y la duramadre. Las lesiones pueden verse rodeadas por un círculo de pelo conocido como el signo del collar de pelo (fig. 667.2).

El diagnóstico se realiza a partir de los hallazgos físicos que indican una interrupción intrauterina del desarrollo de la piel. Las lesiones se pueden confundir con traumatismos en el cuero cabelludo ocasionados por electrodos o con traumatismos obstétricos. La mayor parte de los casos son esporádicos, pero se describen casos autosómicos recesivos y dominantes; algunos se deben a mutaciones de *BMS1*, una guanosina trifosfatasa ribosómica.

Aunque la mayor parte de los individuos con aplasia cutánea congénita carece de otras alteraciones, estas lesiones se pueden asociar a otras anomalías físicas aisladas o con síndromes malformativos, como los síndromes

Tabla 667.1 Clasificación de Freiden de la aplasia cutánea congénita

GRUPO	DEFINICIÓN	HERENCIA
1	Afectación aislada del cuero cabelludo; puede asociarse a defectos aislados	AD
2	ACC del cuero cabelludo con defectos por reducción de los miembros (síndrome de Adams-Oliver); puede asociarse a encefalocele	AD
3	ACC del cuero cabelludo con nevo epidérmico	Esporádica
4	ACC que cubre una disrafia raquídea oculta, una espina bífida o un meningoencefalocele	Esporádica
5	ACC con infartos placentarios y/o feto papiráceo	Esporádica
6	ACC con epidermólisis ampollosa	AD o AR
7	ACC localizada en las extremidades sin formación de ampollas; suele afectar a áreas pretibiales y dorso de manos y pies	AD o AR
8	ACC causada por teratógenos (p. ej., varicela, herpes, metimazol)	Esporádica
9	ACC asociada a síndromes malformativos (trisomía 13, deleción 4p −, deleción Xp22.1, displasia ectodérmica, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Adams-Oliver)	Variable

ACC, aplasia cutánea congénita; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

Modificada de Frieden IJ: Aplasia cutis congenital: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 14:646-660, 1986.

Fig. 667.3 Un nódulo elástico sin pelo protruyente que mide 1,5 cm de diámetro, rodeado de un anillo de pelo largo, negro, y grueso formando un «collar de pelo». *(De Chien MM, Chen KL, Chiu HC: The "hair collar" sign.* J Pediatr *168:246, 2016.)*

de Opitz, Adams-Oliver, oculocerebrocutáneo, Johanson-Blizzard, 4p(−), síndromes de microdeleción de X-p22, trisomías 13-15 y defectos del cromosoma 16-18 (v. tabla 667.1). La aplasia cutánea congénita también se puede encontrar relacionada con una malformación embrionaria evidente u oculta, como malformaciones congénitas pulmonares, mielomeningocele, gastrosquisis, onfalocele o disrafia raquídea. Si se encuentra asociada al **síndrome del gemelo evanescente** (feto papiráceo) parece que se debe a episodios isquémicos o trombóticos en la placenta y el feto como la hipovolemia que ocurre con la transfusión aguda del gemelo superviviente al moribundo. La vesiculación o la fragilidad cutánea y la ausencia o deformidad de las uñas asociada a aplasia cutánea congénita es una forma de manifestación reconocida de la epidermólisis ampollosa.

Las complicaciones importantes son poco frecuentes y se suelen asociar a lesiones extensas y estrelladas en el cuero cabelludo de la línea media parietal. Entre ellas figuran la hemorragia, la infección secundaria local y la meningitis. Si el defecto es pequeño se suele recuperar sin problemas con una epitelización gradual y formación de una cicatriz alopécica atrófica en un periodo de varias semanas. Los defectos óseos de pequeño tamaño suelen cerrarse espontáneamente en el primer año de vida. Los defectos extensos o numerosos del cuero cabelludo pueden necesitar reparación, pero se debe tener cuidado porque las estructuras venosas anormales subyacentes pueden complicar la reparación quirúrgica. Los defectos del tronco y las extremidades, a pesar de que son de gran tamaño, suelen epitelizar y formar cicatrices atróficas, que se pueden revisar posteriormente.

Aunque el **signo del collar de pelo** se asocia generalmente con aplasia cutánea, se puede ver también con encefaloceles, meningoceles, elementos heterotópicos gliales, o hamartomas. En pacientes con el signo del collar de pelo sin aplasia cutáneas está indicado realizar una RMN cerebral para valorar estas lesiones (fig. 667.3).

DISPLASIAS DÉRMICAS FACIALES FOCALES

Las displasias dérmicas faciales focales son un grupo infrecuente de trastornos que se caracterizan por la presencia de lesiones bitemporales o preauriculares, que recuerdan a cicatrices o a la aplasia congénita de la piel. El síndrome de Brauer (DDFF1) se hereda como rasgo autosómico dominante y se asocia típicamente a unas alteraciones faciales leves. La DDFF2 (síndrome de Brauer-Setleis) y la DDFF3 (síndrome de Setleis) se asocian a una piel periorbitaria adelgazada y arrugada, con distiquiasis y/o ausencia de pestañas, pliegue epicántico, aplanamiento del puente nasal, labios grandes y redundancia de la piel facial. La DDFF2 se asocia como rasgo autosómico dominante y la DDFF3 de forma recesiva y se debe a mutaciones de *TWIST2;* se han encontrado casos de DDFF3 autosómicos dominantes y están causados por la duplicación/triplicación de la región cromosómica 1p36.22p36.21. La DDFF4 no se asocia a otras alteraciones cutáneas, puede tener una herencia autosómica dominante y recesiva y se debe a mutaciones de *CYP26C1*.

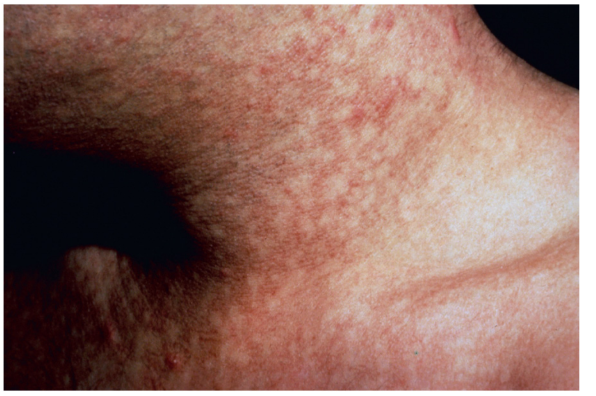

Fig. 667.4 Hiperpigmentación reticulada en el cuello de un paciente con disqueratosis congénita.

HIPOPLASIA DÉRMICA FOCAL (SÍNDROME DE GOLTZ-GORLIN)

La hipoplasia dérmica focal es un raro trastorno congénito mesoectodérmico y ectodérmico, que se caracteriza por una displasia del tejido conjuntivo en la piel y el esqueleto. Esta enfermedad se transmite de forma autosómica dominante ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones del gen *PORCN*. Se manifiesta en forma de numerosos papilomas blandos de tonalidad marrón. Otros hallazgos cutáneos consisten en lesiones atróficas lineales, hipopigmentación e hiperpigmentación reticuladas, telangiectasias, ausencia congénita de la piel, angiofibromas que aparecen como excrecencias verrugosas y papilomas en los labios, la lengua, la región perioral, la vulva, el ano y las zonas inguinal, axilar y periumbilical. También se encuentran con menor frecuencia alopecia parcial, alteraciones de la sudoración y distrofia ungueal. Entre los defectos óseos más frecuentes figuran la sindactilia, la clinodactilia, la polidactilia y la escoliosis. La osteopatía estriada corresponde a delgadas líneas paralelas verticales que se ven en la radiografía de las metáfisis de los huesos largos de los pacientes con esta enfermedad; es un hallazgo muy característico, aunque no patognomónico, de la hipoplasia dérmica focal. También hay numerosas anomalías oculares, y las más habituales son los colobomas, el estrabismo, el nistagmo y la microftalmia. Asimismo, son frecuentes la estatura baja, hipoplasia del esmalte, las anomalías de las partes blandas y los patrones de dermatoglifos peculiares. A veces se constatan trastornos cognitivos. No hay tratamiento específico.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA (SÍNDROME DE ZINSSER-ENGMAN-COLE)

La disqueratosis congénita (DC) es un síndrome familiar infrecuente que se presenta con la tríada clásica de hiperpigmentación reticulada de la piel (fig. 667.4), uñas distróficas y leucoplasia en las mucosas, asociado con alteraciones hematológicas e inmunitarias. Los pacientes con DC también muestran signos de envejecimiento prematuro y una mayor incidencia de cánceres, en especial carcinoma de células escamosas. La DC puede presentar un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X (gen *DKC-1*), autosómico dominante (genes *hTERC* y *TINF2*) o autosómico recesivo (gen *NOLA3*). El inicio tiene lugar en la infancia, normalmente como una distrofia ungueal. Las uñas se tornan atróficas y aparecen surcos longitudinales, que progresa al *pterigium* y a la pérdida completa de la uña. Los cambios cutáneos suelen surgir después del comienzo de los ungueales y se manifiestan como una pigmentación reticulada gris-marrón, atrofia y telangiectasias, sobre todo en el cuello, la cara y el tórax. También es característico que haya hiperhidrosis e hiperqueratosis de las palmas y las plantas, escasez de pelo en el cuero cabelludo y aparición de ampollas con facilidad en las manos y los pies. A veces se producen otras manifestaciones, como blefaritis, ectropión y epífora, debidas a la atresia de los conductos lagrimales. La leucoqueratosis oral puede dar lugar a un carcinoma epidermoide. Las mucosas conjuntival, uretral y genital también pueden verse afectadas. La infección, las neoplasias, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia de la médula ósea son comunes, y la muerte suele producirse antes de los 40 años. No existe un tratamiento efectivo. El tratamiento curativo cuando existe la insuficiencia de la médula ósea es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

CUTIS VERTICIS GYRATA

La *cutis verticis gyrata* es una alteración infrecuente del cuero cabelludo, más habitual en los varones, que puede estar presente al nacer o desarrollarse durante la adolescencia. En el cuero cabelludo aparecen pliegues convexos, sobreelevados, de 1-2 cm de grosor, que suelen seguir el eje frontooccipital. A diferencia de la piel laxa que se encuentra en otros procesos, por lo general, estos pliegues no pueden aplanarse mediante tracción. Los casos primarios de *cutis gyrata* pueden asociarse a discapacidad intelectual, retinitis pigmentaria, sordera neurosensorial y aplasia del tiroides. La *cutis gyrata* secundaria puede ser consecuencia de inflamación crónica, tumores, nevos y acromegalia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **668**

Displasias ectodérmicas

Nadia Y. Abidi y Kari L. Martin

Las displasias ectodérmicas (DE) son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por un conjunto de hallazgos que incluyen dos o más defectos de los siguientes: los dientes, la piel y los anejos, incluidos el pelo, las uñas y las glándulas ecrinas y sebáceas. Aunque se han descrito más de 150 DE, la mayoría son raras, con una incidencia estimada de 3,5 de cada 10.000 individuos.

Se debe sospechar DE en individuos que presenten una constelación de alteraciones incluyendo los dientes, la piel y las uñas. La tabla 668.1 nos muestra una lista general de alteraciones que se pueden ver en pacientes con DE. Puede ser un reto especificar más allá el tipo específico de DE debido a que hay un gran número de subtipos y muchos son extremadamente raros.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

El síndrome conocido como displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) se manifiesta con la tríada de ausencia parcial o completa de las glándulas sudoríparas, anomalías de la dentición e hipotricosis. En la actualidad se han reconocido 4 tipos de DEH (tabla 668.2). La DEH-1, recesiva ligada al cromosoma X, es la más frecuente, con una frecuencia de 1 por cada 17.000 nacidos vivos.

Los varones afectados con la DEH-1 no presentan sudoración y pueden sufrir episodios de fiebre elevada en ambientes calurosos, que pueden diagnosticarse erróneamente como episodios de fiebre de origen desconocido. Esto es especialmente frecuente en la lactancia, cuando aún no resultan evidentes las alteraciones faciales. El diagnóstico a estas edades puede realizarse a través de la prueba del almidón-yodo o la biopsia del cuero cabelludo o de las palmas de las manos. La prueba más sensible y específica (100%) es la biopsia del cuero cabelludo. Muestra una ausencia completa de estructuras ecrinas. A parte de los pacientes con mutaciones WNT10A –que no tienen dimorfismo facial– la cara típica se caracteriza por una frente prominente, hipoplasia malar, aplanamiento del puente nasal, columela hueca, labios gruesos evertidos, piel periorbitaria hiperpigmentada con arrugas y orejas prominentes de inserción baja (fig. 668.1). La piel de todo el cuerpo es seca, con arrugas finas e hipopigmentada, a menudo con un patrón venoso marcado. La descamación extensa de la piel en el recién nacido es una clave clínica

Tabla 668.1 Alteraciones clínicas en la displasia ectodérmica

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Dientes	Dientes primarios pequeños, anodoncia o hipodoncia de los dientes secundarios, dientes cónicos o en clavija, pérdida prematura de los dientes, retraso en la erupción de los dientes, esmalte defectuoso, dientes pequeños con separación amplia, cavidad pulpar alargada en el diente
Piel	Dermatitis atópica, xerosis, fotosensibilidad, queratodermia palmoplantar, telangiectasias faciales
Pelo	Cantidad, estructura y calidad anormal: pelo delgado, quebradizo, crecimiento lento, rizado u ondulado, frágil, seco y débil. Normalmente afecta al cuero cabelludo, cejas y pestañas
Uñas	Quebradizas, distróficas, ausentes, rugosas, con hendiduras
Sudor	Hipohidrosis, hiperhidrosis de palmas y plantas
Otras	Infecciones recurrentes sinusales, congestión nasal, voz ronca, sibilancias

*También es posible un fenotipo normal en cualquiera de estas categorías
DE, displasia ectodérmica.

Tabla 668.2 Cuatro tipos reconocidos de displasia ectodérmica (DE) anhidrótica

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
DE-1	Recesiva ligada al X	Ectodisplasina A1 *(EDA1)*
DE-2	Autosómica recesiva	Receptor de ectodisplasina A anhidrótica *(EDAR)* Dominio asociado al receptor EDA-A1 mortal *(EDARADD)* *WNT10A*
DE-3	Autosómica dominante	*EDAR* *EDARADD*
DE-anhidrótica con defecto inmunitario	Recesiva ligada al X Autosómica dominante	*IκK-γ (NEMO)* *NFκB-IA*

Fig. 668.1 Displasia ectodérmica hipohidrótica que se caracteriza por orejas puntiagudas, pelo fino, hiperpigmentación periorbitaria, hipoplasia mesofacial y dientes cónicos. *(Por cortesía del departamento docente del Fitzsimons Army Medical Center.)*

para realizar el diagnóstico. La escasez de glándulas sebáceas es responsable de la sequedad cutánea. El pelo del cuero cabelludo es escaso, fino y ligeramente pigmentado; las cejas y las pestañas son escasas o están ausentes. El resto del vello corporal también es escaso o ausente. El crecimiento del vello sexual es normal. Una característica constante es la anodoncia o hipodoncia con unos dientes cónicos muy separados (v. fig. 668.1). Pueden observarse alteraciones oftalmológicas y otorrinolaringológicas secundarias a la disminución de la producción lagrimal y salival. La incidencia de atopia en estos niños es elevada. El reflujo gastroesofágico es un hallazgo común y puede desempeñar un papel en el retraso del crecimiento, que se observa en un 20% de los casos. El desarrollo sexual suele ser normal. Históricamente la tasa de mortalidad infantil ha sido del 30%. Las manifestaciones clínicas pueden ser inexistentes o menos graves en las mujeres portadoras de una DEH ligada a X.

La **DE hipohidrótica con defectos inmunitarios** presenta hallazgos similares en cuanto a la sudoración y al desarrollo de la piel y las uñas, asociados a disgammaglobulinemia. La elevada mortalidad observada se debe a las infecciones recurrentes. Las bases moleculares de este trastorno se hayan en una variedad de mutaciones de genes que codifican proteínas de señalización relacionadas con el factor α de necrosis tumoral (TNFα), que es crucial en la señal de transducción desde el ectodermo al mesodermo durante el desarrollo (v. tabla 668.2).

El tratamiento de los niños con DEH incluye la protección de la exposición a temperaturas ambientales elevadas. La evaluación precoz de los dientes es necesaria para poder elaborar prótesis por motivos estéticos y permitir una nutrición adecuada. El uso de lágrimas artificiales evita el daño de la córnea en los pacientes con defectos en el lagrimeo. La alopecia puede hacer necesario el uso de una peluca por motivos estéticos.

DISPLASIA ECTODÉRMICA HIDRÓTICA (SÍNDROME DE CLOUSTON)

Las características más evidentes de la DE hidrótica, enfermedad autosómica dominante, son las uñas distróficas, hipoplásicas o ausentes, el pelo ralo y la

Tabla 668.3 Displasias ectodérmicas más comunes. Herencia y hallazgos clínicos característicos

TIPO	HERENCIA(S)	HALLAZGOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS
DE hipohidrótica	Recesiva ligada al X, AD, AR	Cara característica: frente prominente labios gruesos y aplanamiento del puente nasal. Membrana colodión. Eczema Hipotricosis del cuero cabelludo y del tronco, crecimiento del pelo suave/frágil/lento Hipodontia, dientes cónicos Hipohidrosis
DE hipohidrótica-deficiencia inmune (DEH-ID)	Recesivo ligada al X, AD	Erupción similar a la dermatitis seborreica, intertrigo Hipotricosis Hipodontia, dientes afilados Hipohidrosis/anhidrosis Infecciones recurrentes Niveles de inmunoglobulinas disminuidos
DE hidrótica (Clouston)	AD	Piel hiperpigmentada sobre las articulaciones. Hiperqueratosis palmoplantar, conjuntivitis, blefaritis Uñas de color blanco lechoso en la infancia temprana, uñas distróficas, acropaquias Pelo del cuero cabelludo ralo, áspero, quebradizo, débil a alopecia total Sudoración normal
Síndrome de diente y uña de Witkop	AD	Frecuentemente pelo normal, en raras ocasiones ralo o fino Sudoración normal Dientes primarios pequeños, hipodontia causando una eversión del labio inferior («pucheros en el labio inferior») Uñas finas, de crecimiento lento, hipoplásicas (pies > dedos), coiloniquia
EEC	AD	Piel seca, aplasia o hipoplasia cutánea Sudoración normal Pelo grueso ligeramente pigmentado, cejas gruesas Hipodontia (número reducido), taurodoncia, pérdida prematura de dientes, alteraciones del esmalte dental Ectrodactilia más común que sindactilia Distrofia ungueal, rugosidad y hendiduras transversas Erosión corneal, alteraciones del conducto lagrimal, blefaritis, defectos GU, fisura labial o palatina
AEC (síndrome de Hay-Wells) y SRH	AD	Dermatitis erosiva, eritrodermia neonatal (cuero cabelludo, manos, etc.), despigmentación cutánea Pelo grueso, áspero, y ligeramente pigmentado, alopecia parcheada ± Hipohidrosis Hipodontia, dientes cónicos Ausencia de uñas o distrofia con uñas engrosadas Extrodactilia más común que sindactilia Alteraciones del conducto lagrimal, pérdida auditiva, fisura labial/palatina, anquilobléfaron, reflujo
Síndrome de las extremidades y mamas	AD	Pelo normal Hipodontia ± Hipohidrosis Distrofia ungueal Ectrodactilia más común que sindactilia Úvula bífida, pezones hipoplásicos, contracturas de las articulaciones de las manos, atresia del conducto lagrimal, fisura palatina
ADULT	AD	Piel seca, fotosensibilidad, lentigos Hipodontia, pérdida de dientes prematura Sudoración normal Rugosidad y hendiduras longitudinales de las uñas Ectrodactilia y sindactilia No fisura labiopalatina Pezones hipoplásicos, atresia del conducto lacrimal

AD, autosómico dominante; ADULT, síndrome acro-dermato-ungueal-lacrimal-diente (siglas en inglés); AEC, anquilobléfaron-displasia ectodérmica-fisura labiopalatina (siglas en inglés); AR, autosómico recesivo; DE, displasia ectodérmica; EEC, síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisura labiopalatina; SRH, síndrome de Rapp-Hodgkin.

Tabla 668.4	Trastornos asociados con disminución de la producción de sudor
LESIONES CUTÁNEAS Ausencia congénita de las glándulas sudoríparas sin displasia ectodérmica Incontinencia *pigmenti* Quemaduras	
TRASTORNOS MULTISISTÉMICOS Enfermedad de Fabry Síndrome de Crisponi Enfermedad injerto contra huésped crónica Síndrome de Sjögren	
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Daño en la médula espinal Síndrome de Guillain-Barré Neuropatía sensitiva autonómica hereditaria tipo I, II, IV Síndrome dolor regional complejo Esclerosis múltiple Atrofia multisistémica Síndrome de Ross Síndrome de Shy-Drager	
FÁRMACOS Fármacos anticolinérgicos Opioides Toxina botulínica Clonidina Sobredosis de barbitúricos Antagonistas del receptor alfa-2	
OTROS Anhidrosis generalizada adquirida idiopática Hipotiroidismo Trastorno de conversión Golpe de calor Simpatectomía	

hiperqueratosis palmoplantar (tabla 668.3). La conjuntivitis y la blefaritis son frecuentes. La dentición y la sudoración siempre son normales. En algunos individuos afectados se ha comprobado una ausencia de cejas y pestañas, acropaquias, así como hiperpigmentación sobre las rodillas, los codos y los nudillos. Las mutaciones del gen *GJB6,* que codifica la proteína de las uniones estrechas conexina 30, son las responsables de esta enfermedad. Se ha descrito una enfermedad similar asociada con sordera en pacientes con mutaciones del gen *GJB2,* que codifica la proteína conexina 26. También están implicadas mutaciones en *GJB1*.

Además de las DE, hay otros trastornos asociados con sudoración ausente o disminuida (tabla 668.4).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 669
Trastornos vasculares

Kari L. Martin

Casi todas las lesiones vasculares de la infancia pueden dividirse en malformaciones y tumores vasculares (tabla 669.1). Las malformaciones vasculares son trastornos del desarrollo de la formación de los vasos sanguíneos. Las malformaciones no remiten, sino que aumentan lentamente de tamaño. Se clasifican en función del vaso predominante en la lesión: las arterias, los capilares, las venas o los linfáticos o combinaciones de ellos. Los tumores vasculares presentan una hiperplasia y proliferación de células endoteliales.

Tabla 669.1 Sistema de clasificación de la ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies)

MALFORMACIÓN VASCULAR	TUMOR VASCULAR
SIMPLE Malformación capilar (MC) Malformación venosa (MV) Malformación linfática (ML) Malformación arteriovenosa (MAV) Fístula arteriovenosa Malformación arterial COMBINADAS MCV, MCL, MLV, MCLV, MCAV, MLAV, otras DE GRANDES VASOS Asociados con otras alteraciones	BENIGNO Hemangioma del lactante Hemangioma congénito Hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH) Hemangioma congénito no involutivo (NICH) Hemangioma congénito parcialmente involutivo (PICH) Angioma en penacho Granuloma piógeno AGRESIVO LOCALMENTE O EN EL LÍMITE Hemangioendotelioma kaposiforme MALIGNO Hemangioendotelioma epitelioide Angiosarcoma

Modificada del documento completo de la clasificación ISSVA encontrado en www.issva.org. Esta tabla resalta los trastornos vasculares más comunes.

Fig. 669.1 Malformación capilar. Mácula rosada en la mejilla de un lactante.

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) continúa actualizando la estructura de la clasificación para los trastornos vasculares según se van identificando nuevos trastornos y se descubren las causas biológicas y genéticas de los trastornos ya establecidos. La clasificación completa, los síndromes asociados, y las mutaciones genéticas causantes se pueden encontrar en www.issva.org.

MALFORMACIONES VASCULARES
Malformación capilar (mancha en vino de Oporto)

Las malformaciones capilares (MC) están presentes al nacer. Estas malformaciones vasculares consisten en capilares dérmicos dilatados maduros. Las lesiones son máculas, bien delimitadas, rosas o violáceas y de tamaño notablemente variable (fig. 669.1). Las localizaciones más frecuentes son la cabeza y el cuello y la mayoría de las lesiones son unilaterales. Se pueden afectar las membranas mucosas. Conforme el niño crece, la mancha en vino de Oporto se torna más oscura y adquiere una consistencia más dura; asimismo, a veces aparecen zonas elevadas que sangran espontáneamente.

Las verdaderas manchas en vino de Oporto se deben diferenciar de los nevos simples, que a diferencia de estas se corresponden con una lesión relativamente transitoria y que se suele localizar en la línea media (v. cap. 667). Cuando una mancha en vino de Oporto se localiza en la región lateral de la cara en la frente y el párpado superior, se debe considerar la posibilidad de un síndrome de Sturge-Weber (glaucoma, angioma venoso leptomeníngeo, convulsiones, hemiparesia contralateral a la lesión facial,

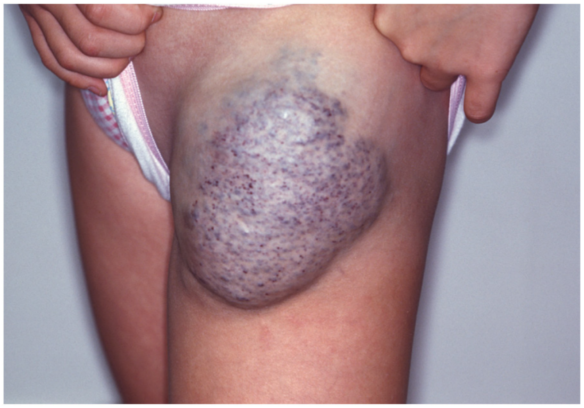

Fig. 669.2 Malformación venosa nodular en la pierna de un adolescente.

Fig. 669.3 Malformación arteriovenosa (MAV) asociada a una mancha en vino de Oporto en el cuero cabelludo de un recién nacido.

calcificaciones intracraneales) (v. cap. 614.3). Es importante la detección precoz del glaucoma para evitar un daño ocular permanente. Las MC también pueden ser un componente del síndrome de Klippel-Trenaunay y, con menor frecuencia, de otros síndromes, tales como los de MCAP (megaloencefalia-malformación capilar-polimicrogiria), Cobb (malformaciones arteriovenosas raquídeas [MAV], mancha en vino de Oporto), CLOVES (acrónimo en inglés de síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito - malformación vascular - nevos epidérmicos - anomalía esquelética), Proteus, Beckwith-Wiedemann y Bonnet-Dechaume-Blanc. En ausencia de otras anomalías asociadas, la morbilidad de estas lesiones puede incluir una imagen negativa de sí mismo, hipertrofia de las estructuras subyacentes y hemorragia traumática.

El tratamiento más eficaz de las MC es el láser de colorante pulsado. Este tratamiento se dirige a la hemoglobina intralesional y evita quemar el tejido normal circundante. Después de este tratamiento la textura y la pigmentación de la piel suelen ser normales, sin dejar cicatrices. El tratamiento puede comenzar en la lactancia cuando la superficie afectada es más pequeña, pudiendo ser ventajoso tratar durante el 1.^er^ año de vida. Aunque es un tratamiento bastante efectivo, puede existir un nuevo oscurecimiento de la mancha pasado el tiempo, por lo que puede ser útil realizar nuevos tratamientos. También puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos.

Malformaciones venosas

Las malformaciones venosas comprenden las malformaciones venosas aisladas y combinadas. Las malformaciones venosas aisladas se presentan con un rango que varía desde los nódulos que contienen una masa de vénulas (fig. 669.2) hasta anomalías venosas grandes y difusas que pueden constar de un componente superficial que recuerda a las venas varicosas y/o malformaciones venosas más profundas. La mayor parte de las malformaciones venosas son esporádicas, aunque existen también formas hereditarias. Estas y hasta un 40% de las esporádicas se deben a mutaciones de *TIE2*. El tratamiento se reserva para las lesiones sintomáticas o dolorosas. La escisión quirúrgica resulta más adecuada para las lesiones nodulares superficiales o pequeñas y la escleroterapia o la ablación con láser se reserva para las lesiones más grandes o difusas. La coagulopatía intravascular localizada puede ser problemática en estos casos por el flujo lento crónico. Esto ocasiona episodios trombóticos dolorosos y riesgo de progresión a una coagulopatía intravascular diseminada sistémica. Se han descrito émbolos primarios en pacientes con malformaciones venosas grandes.

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Véase el capítulo 516.

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Las MAV consisten en conexiones directas entre la arteria y la vena que cortocircuitan el lecho capilar (fig. 669.3). Las MAV cutáneas son muy infrecuentes. Es frecuente observar los cambios cutáneos al nacimiento, pero suelen ser sutiles con una mácula rojo-rosada. Con el tiempo se incrementa la coloración de las lesiones y estas suelen producir un engrosamiento de la piel y el tejido circundante. Se diagnostican por la palpación del pulso arterial. Algunas MAV son progresivas y pueden ocasionar una morbilidad importante, e incluso mortalidad, por lo cual resulta clave un diagnóstico precoz y una evaluación por un equipo multidisciplinario experto.

Fig. 669.4 Hipertrofia del brazo y la mano derecha de un adolescente con síndrome de Klippel-Trenaunay.

SÍNDROMES DE KLIPPEL-TRENAUNAY Y PARKES-WEBER

El término síndrome de Klippel-Trenaunay se ha utilizado de forma histórica para describir una malformación vascular compleja mixta asociada a hipertrofia ósea y de partes blandas (fig. 669.4). La anomalía está presente al nacer y suele afectar a una extremidad inferior, aunque puede afectar a más de una, y a zonas del tronco o la cara. El crecimiento de las partes blandas puede ser gradual y afectar a toda la extremidad, a una zona de esta o a varios dedos. La lesión vascular más frecuente es una malformación capilar, generalmente localizada en la zona hipertrofiada. El sistema venoso profundo puede estar ausente o hipoplásico. Puede haber vesículas venosas o lesiones linfáticas vesiculares en la superficie de la malformación. Las varicosidades venosas de pared gruesa suelen aparecer ipsilaterales a la malformación vascular después de que el niño comience a caminar. Cuando existe una malformación arteriovenosa (MAV) asociada se denomina **síndrome de Parkes-Weber**.

Estos trastornos se pueden confundir con un síndrome de Maffucci o, cuando la lesión vascular superficial es mínima, con una enfermedad de Milroy. Se puede complicar con dolor, inflamación de la extremidad y celulitis. Otras complicaciones menos frecuentes son la tromboflebitis, las luxaciones articulares, la hematuria secundaria a angiomas que afectan al aparato urinario, la hemorragia rectal debida a lesiones del tubo digestivo, lesiones pulmonares y malformaciones de los vasos linfáticos. Para ver la extensión de la anomalía se puede realizar una RM, pero la corrección o la paliación quirúrgica resultan a menudo difíciles. La escleroterapia o la ablación endovenosa con láser pueden resultar beneficiosas cuando el componente dominante en la malformación es venoso. Está indicado realizar exploraciones radiológicas de las vísceras y los huesos cuando la exploración clínica hace sospechar que están afectadas. Entre las medidas de apoyo se incluyen los apósitos compresivos de las varices; el tratamiento quirúrgico puede ser beneficioso en pacientes seleccionados. Las diferencias en la longitud de las extremidades inferiores se tratan con dispositivos ortopédicos para evitar la aparición de deformidades de la columna vertebral. La cirugía ósea correctora puede ser necesaria cuando

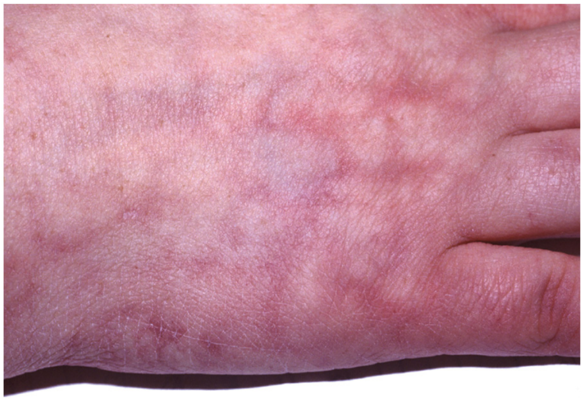

Fig. 669.5 Patrón moteado de la cutis marmórea telangiectásica congénita en la mano derecha.

existe una diferencia significativa en la longitud de las extremidades inferiores.

Angioqueratoma circunscrito

Se han descrito varias formas de angioqueratoma. Estas lesiones se caracterizan por ectasias de los vasos linfáticos superficiales y los capilares con hiperqueratosis de la epidermis suprayacente. El angioqueratoma circunscrito es un trastorno poco frecuente correspondiente a una lesión solitaria o lesiones múltiples que se manifiestan como una placa o placas de pápulas o nódulos rojo-azuladas cubiertas por una costra. La localización predilecta son los miembros. **Si se desea tratamiento, el tratamiento de elección sería la resección quirúrgica.**

Cutis marmórea telangiectásica congénita

La cutis marmórea telangiectásica congénita es una anomalía vascular benigna formada por capilares y venas superficiales dilatadas que está presente al nacer. Afecta a zonas de la piel en forma de una mancha reticulada roja o violácea que se asemeja a la cutis marmórea fisiológica, pero es más pronunciada y bastante constante (fig. 669.5). Las lesiones pueden estar limitadas a una única extremidad y una zona del tronco o pueden ser generalizadas. Estas lesiones se hacen más evidentes durante los cambios de temperatura ambiental, la actividad física o el llanto. En algunos casos, el tejido celular subcutáneo subyacente está atrófico y se produce ulceración con bandas reticuladas. De forma excepcional, existen defectos del desarrollo óseo y otras anomalías congénitas. No está indicado ningún tratamiento específico. Los casos leves en los que solo existen alteraciones vasculares pueden presentar una mejoría gradual. La cutis marmórea telangiectásica congénita puede asociarse a MC, síndrome de Adams-Oliver, persistencia del conducto arterioso y otras malformaciones. Se debe distinguir de la MC reticulada y de la cutis marmórea fisiológica.

Síndrome del nevo azul en tetina de goma

El nevo azul en tetina de goma es un síndrome poco frecuente, que cursa con numerosas malformaciones venosas en la piel, las mucosas y el tubo digestivo. Las lesiones típicas son azul-purpúricas y elásticas y su tamaño oscila desde pocos milímetros hasta varios centímetros. En ocasiones producen dolor o hipersensibilidad. En ocasiones los nódulos existen desde el nacimiento, aunque en general progresan durante la infancia. Pueden seguir apareciendo lesiones durante toda la vida. También pueden producirse lesiones azuladas irregulares y grandes, que producen desfiguración del paciente. Las lesiones, que con poca frecuencia afectan al hígado, el bazo y el sistema nervioso central además de la piel y el tubo digestivo, no sufren una involución espontánea. Las hemorragias digestivas de repetición secundarias a lesiones del tubo digestivo pueden ser causa de anemia grave. El tratamiento paliativo consiste en resecar el intestino afectado.

FACOMATOSIS PIGMENTOVASCULAR

La facomatosis pigmentovascular es una enfermedad rara que se caracteriza por la asociación de una malformación capilar y lesiones melanocíticas. Típicamente, la malformación capilar es muy extensa y las lesiones pigmentarias asociadas pueden consistir en melanocitosis dérmica (mancha mongólica), manchas café con leche o un nevo moteado. Las lesiones cutáneas no pigmentadas pueden ser nevos anémicos y epidérmicos. Las anomalías sistémicas son infrecuentes.

NEVO ANÉMICO

Aunque está presente al nacer, el nevo anémico puede no ser detectable hasta la primera infancia. Este nevo está formado por máculas o placas pálidas aisladas o numerosas, bien delimitadas, que se ven con mayor frecuencia en el tronco, aunque también se encuentran en el cuello y las extremidades. Estos nevos pueden simular placas de vitíligo, leucodermia o defectos nevoides de la pigmentación, pero se pueden distinguir con rapidez por su respuesta a la presión. En la piel normal la presión provoca una línea eritematosa y un enrojecimiento de la piel circundante, mientras que la piel del nevo anémico permanece pálida. También pueden diagnosticarse mediante diascopia, en la cual la presión cutánea con un porta de cristal oscurecerá los bordes del nevo anémico. Aunque la vascularización cutánea tiene un aspecto histológico normal, los vasos sanguíneos dentro del nevo no responden a la inyección de vasodilatadores. Se ha postulado que la palidez persistente representa una vasoconstricción adrenérgica localizada y mantenida.

TUMORES VASCULARES

Entre los tumores vasculares se encuentran los hemangiomas del lactante (HL), los angiomas en penacho, los hemangioendoteliomas kaposiformes, los hemangiomas congénitos rápidamente involutivos y los hemangiomas congénitos no involutivos, así como otras entidades menos frecuentes.

Hemangioma del lactante

Los HL son tumores vasculares benignos proliferativos de endotelio vascular que pueden estar presentes al nacer o, más frecuentemente, volverse aparentes en la primera o segunda semana de vida. Suelen aumentar de tamaño y sufrir una involución espontánea. Los HL constituyen el tumor más frecuente en los lactantes y se presentan en el 5% de los recién nacidos. Los factores de riesgo incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, sexo femenino y raza blanca. Los HL deben clasificarse como superficiales, profundos o mixtos (fig. 669.6). No deben emplearse los términos *en fresa* o *cavernoso* para describir los hemangiomas. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 se expresa de forma específica en los HL y ayuda a diferenciarlos del resto de los tumores vasculares. Los HL superficiales son lesiones bien circunscritas, de color rojo brillante, prominentes, compresibles y que pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo (fig. 669.7, v. también fig. 669.6). Aunque algunas veces están presentes al nacer, suelen surgir en el primer o segundo mes de vida y van precedidos por una marca eritematosa o azul o una zona pálida, que después presenta un patrón telangiectásico fino antes de la fase de crecimiento (v. fig. 669.7). El signo inicial puede consistir en una úlcera del periné o el labio. La cara, el cuero cabelludo, la espalda y la zona anterior del tórax son las zonas más afectadas y las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. La localización facial puede ser frontotemporal, maxilar, mandibular o frontonasal. Los HL más profundos son más difusos y menos definidos que los superficiales. Las lesiones son quísticas, firmes o compresibles, y la piel suprayacente puede presentar una coloración normal o azulada (fig. 669.8).

La mayoría de los HL son mixtos y poseen componentes superficiales y profundos. Los HL tienen una fase de expansión rápida, seguida de un periodo estable y, finalmente, de una involución espontánea (fig. 669.9). La regresión se puede prever cuando la lesión adquiere zonas grises pálidas centrales. La evolución de una lesión determinada es impredecible, pero alrededor del 60% de las lesiones alcanza la máxima involución a la edad de 5 años y el 90-95% a los 9 años. La involución espontánea no está relacionada con el tamaño o la localización, pero las lesiones labiales parecen tener mayor tendencia a persistir. Entre las complicaciones figuran el trastorno de una función vital, la ulceración, la infección secundaria y una desfiguración permanente. La localización de la lesión puede dificultar una función vital (p. ej., en el párpado interferir la visión, en la uretra la micción, en la vía respiratoria la respiración). Los HL con distribución «en la zona de la barba» se pueden asociar a afectación de la vía respiratoria superior o subglótica. El estridor puede señalar la presencia de una lesión traqueobronquial. Los HL viscerales de gran tamaño se pueden complicar con un hipotiroidismo coexistente debido a la presencia de yodotironina desyodasa de tipo 3, y en este grupo de edad los síntomas pueden ser difíciles de detectar. En la tabla 669.2 se exponen otras señales clínicas de alerta.

En el paciente habitual con un HL sin complicaciones graves ni un crecimiento excesivo que produzca destrucción tisular y alteraciones morfológicas graves, el tratamiento consiste en la observación expectante. Dado que la mayoría de las lesiones se resuelve de forma espontánea, es raro que esté indicado realizar tratamiento. Los padres necesitan tranquilización y apoyo continuados. Después de la resolución espontánea en numerosos pacientes persisten defectos estéticos, como telangiectasias, áreas hipopigmentadas, depósitos fibroadiposos y cicatrices en los casos en los que la lesión se hubiera ulcerado. Las telangiectasias residuales pueden tratarse con láser colorante

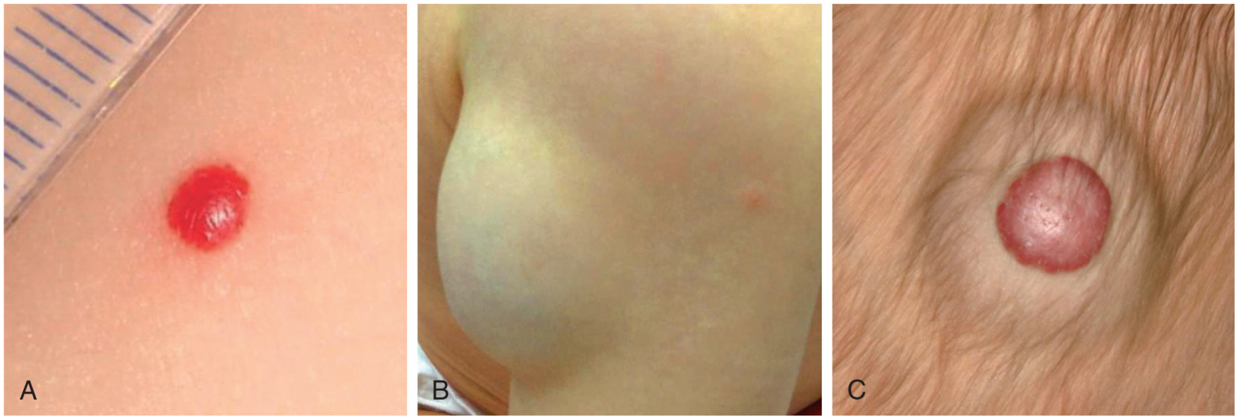

Fig. 669.6 Tipos de hemangiomas del lactante según su localización anatómica. **A,** *Rojo brillante*, hemangioma intracutáneo. **B**, *Azulado*, hemangioma profundo. **C,** Tipo mixto. *(De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: Infantile haemangioma.* Lancet *390:85–94, 2017, Fig. 4, p. 88.)*

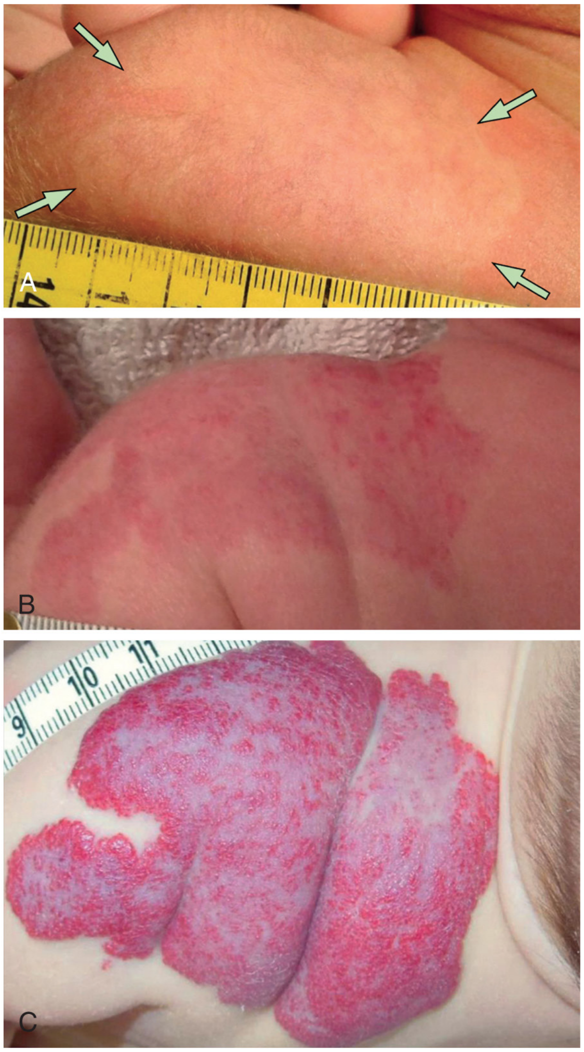

Fig. 669.7 Lesión precursora de un hemangioma del lactante. La figura muestra un punto anémico, claramente delimitado, en el hombro izquierdo. **A,** Día 3. **B,** Día 21. **C,** Día 90. *(De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: Infantile haemangioma.* Lancet *390:85–94, 2017, Fig. 3, p. 87.)*

Fig. 669.8 Hemangioma torácico profundo.

Fig. 669.9 Regresión espontánea de un hemangioma del lactante. **A,** Hemangioma en la parte baja del brazo derecho, 14 semanas de edad. **B,** Telangiectasia residual a la edad de 23 meses. *(De Léaute-Labréze C, Harper JI, Hieger PH: Infantile haemangioma.* Lancet *390:85–94, 2017, Fig. 5, p. 88.)*

Tabla 669.2 Señales clínicas de alerta asociadas con hemangiomas

HALLAZGO CLÍNICO	EXPLORACIONES RECOMENDADAS
Hemangioma facial que afecta a una zona importante de la cara	Buscar PHACES (defectos de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, anomalías cardiacas, anomalías oculares [*eye*] y defectos esternales): RM para hemangiomas orbitarios ± malformaciones de la fosa craneal posterior Exploración cardiaca y oftalmológica Explorar malformaciones de la línea media: rafe supraumbilical, atresia esternal, fisura palatina y anomalías tiroideas
Hemangiomas cutáneos distribuidos por la zona de la barba	Explorar hemangiomas de la vía respiratoria, en especial si hay estridor
Hemangioma periocular	RM de la órbita Exploración oftalmológica
Lesión vascular de la línea media paravertebral	Ecografía o RM para valorar la presencia de espina bífida oculta
Hemangiomas del lactante multifocales	Valorar la presencia de hemangiomas parenquimatosos, especialmente hepáticos/sistema nervioso central Sangre oculta en heces, ecografía hepática
Hemangiomas de gran tamaño, especialmente hepáticos	Eco-Doppler RM Estudio de la función tiroidea
Frémito y/o soplo asociado a hemangioma	Considerar la exploración cardiaca y el ecocardiograma para descartar la inversión diastólica del flujo en la aorta RM para valorar la extensión y las características del flujo
Síndrome LUMBAR	RM vertebral, riñones

LUMBAR, hemangiomas del lactante de la parte inferior del cuerpo y otros defectos cutáneos, malformaciones y úlceras urogenitales, mielopatía, deformidades óseas, malformaciones anorrectales y malformaciones arteriales y renales.

De Blei F: Vascular anomalies: from bedside to bench and back again, *Curr Prob Pediatr Adolesc Health* 32:67–102, 2002.

pulsado. Otros defectos se pueden eliminar o reducir al mínimo mediante una reparación de cirugía plástica prudente, si se desea.

En los raros casos en que se precisa intervención, la aplicación tópica de una solución de timolol (1 gota de gel al 0,5%-solución formulada aplicada dos veces cada día) resulta eficaz, sobre todo en HL superficiales, no ulcerativos y no mucosos. El timolol tópico es una alternativa muy segura a la mera observación en los HL superficiales. La solución de timolol se puede emplear con cuidado en el tratamiento de un HL ulcerado mediante oclusión o sin ella.

Cuando el paciente tiene un HL desfigurante, que pone en riesgo la vida o la vista, o ulcerado y no responde a otros tratamientos, el propranolol oral es el primer tratamiento. Los HL responden típicamente deteniendo el crecimiento y mostrando signos de involución precoces a las dos semanas de comenzar el tratamiento. Las dosis varían desde 1 a 3 mg/kg/día, aunque los mejores resultados se producen con 3 mg/kg/día sin aumento de los efectos secundarios. Algunos autores recomiendan comenzar el tratamiento hospitalario con propranolol de los lactantes menores de 8 semanas de edad gestacional o que sufren comorbilidades. La dosis inicial es 1 mg/kg/día en 3 dosis y se debe controlar la presión arterial y la frecuencia cardiaca 1 y 2 horas después de cada dosis. Cuando se tolera esta dosis, se puede incrementar a 2 mg/kg/día divididos en 3 dosis. Para poder iniciar el tratamiento ambulatorio es preciso un buen apoyo social y fácil acceso a un hospital. La dosis inicial y la monitorización son parecidas a las empleadas durante el ingreso hospitalario; si la dosis se tolera durante 3-7 días, se podría incrementar a 1,5 mg/kg/día. Si se tolera esta dosis a los 3-7 días, se podría incrementar la dosis a 2 mg/kg/día. En todos los caso se debería administrar propranolol al menos 6 horas después de la última dosis. Entre los riesgos de este tratamiento se encuentran la hipoglucemia, la bradicardia,

Fig. 669.10 Gran hemangioma segmentario del lactante en la cara de una niña de 2 meses de edad con un diagnóstico definitivo de PHACES. *(De Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al: PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations.* J Pediatr *178:24–33, 2016, Fig. 1, p. 25.)*

la hipotensión, el reflujo gastroesofágico o el deterioro de una enfermedad previa, hiperpotasemia y broncoespasmo/sibilancias. A pesar de todo es raro que se describan efectos secundarios del propranolol en el tratamiento de los HL. Cuando los pacientes reciben inhibidores de CYP2D6 (cimetidina, amiodarona, fluoxetina, quinidina, ritonavir) o de CPY1A2 (cimetidina, ciprofloxacino, isoniacida, ritonavir, teofilina) aumenta la concentración de propranolol, mientras que los inductores del metabolismo hepático de fármacos reducen dichas concentraciones (rifampicina, difenilhidantoína, fenobarbital).

En los pacientes que no toleran el propranolol o cuyo HL no responde tras un par de semanas de tratamiento, se pueden administrar corticosteroides sistémicos por vía oral. Después de un tratamiento, durante aproximadamente 2-4 semanas se puede ver una detención del crecimiento y a veces regresión. Al obtener una respuesta la dosis debe disminuirse de forma gradual, aunque la mayor parte de los pacientes necesitan tratamiento hasta aproximadamente el año de edad.

La inyección intralesional de corticoides en manos de un médico con experiencia también puede inducir una involución rápida de un HL localizado, aunque existen riesgos de ulceración, atrofia tisular y ceguera si se administra cerca de la órbita. Algunos oncólogos utilizan vincristina para tratar algunos HL significativos. El tratamiento con interferón α puede ser efectivo, pero se ha descrito diplejía espástica en el 10% de los casos. Tras la introducción del propranolol se ha reducido el uso de estos tratamientos.

En los pacientes con grandes HL segmentarios en la cara, se debería valorar un síndrome **PHACES** (fig. 669.10, tabla 669.3). Las siglas PHACES significan defectos de la fosa **p**osterior, como la malformación de Dandy-Walker o hipoplasia cerebelosa; **h**emangioma del lactante segmentario grande facial; anomalías **a**rteriales cerebrovasculares como aneurismas y accidentes isquémicos cerebrovasculares, **c**oartación de aorta, anomalías oculares *(eye)*. Es menos frecuente encontrar defectos e**s**ternales *(sternal)*, como depresiones, cicatrices o rafe supraumbilical. Resulta importante valorar el riesgo de un PHACES en los niños para detectar cualquier malformación asociada y también antes de comenzar el tratamiento sistémico, que podría estar indicado según el tamaño y la localización de los HL típicamente asociados a este síndrome. Los niños afectados por PHACES con malformaciones arteriales cervicales e intracraneales tienen un aumento del riesgo de accidente cerebral vascular y es clave que sean atendidos en un centro especializado por parte de un equipo multidisciplinar experto.

Hemangioma multifocal del lactante

La hemangiomatosis neonatal difusa (o hemangiomatosis neonatal benigna) es un término histórico para describir un trastorno en el que existen múltiples lesiones vasculares numerosas o multifocales de amplia distribución (fig. 669.11). Antes se agrupaban dentro de este fenotipo clínico varios diagnósticos diferentes y se recogía una mortalidad elevada, de hasta un

Tabla 669.3 Criterios diagnósticos del síndrome PHACES (revisados)

ÓRGANOS SISTEMAS	CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Alteraciones arteriales	Alteraciones de las grandes arterias cerebrales o cervicales* Displasia† de las grandes arterias cerebrales Estenosis arterial u oclusión con o sin colaterales moya-moya Ausencia o hipoplasia moderada-grave de las grandes arterias cerebrales o cervicales Origen aberrante del trayecto de las grandes arterias cerebrales o cervicales excepto las variantes del arco común como el arco bovino. Anastomosis persistente carótido-vertebrobasilar (arterias intersegmentaria proatlantal, hipoglosa, ótica, y/o trigeminal)	Aneurisma de cualquier arteria cerebral
Estructura del cerebro	Alteraciones de la fosa posterior cerebral Complejo Dandy-Walker Otras hipoplasias/displasias del cerebro medio y/o posterior	Alteraciones de la línea media Malformaciones del desarrollo cortical
Cardiovascular	Alteraciones del arco aórtico Coartación de la aorta Displasia* Aneurisma Origen aberrante de la arteria subclavia con o sin un anillo vascular	Defecto del septo ventricular Arco aórtico derecho/doble arco aórtico Alteraciones sistémicas venosas
Oculares	Alteraciones del segmento posterior Vítreo primario hiperplásico persistente Vasculatura fetal persistente Alteraciones de la vasculatura de la retina Alteración de la papila «*morning glory*» Hipoplasia del nervio óptico Estafiloma peripapilar	Alteraciones del segmento anterior Microftalmia Esclerocórnea Coloboma Cataratas
Visceral/línea media	Alteraciones de la línea media de tórax y abdomen • Defectos esternales • Foramen esternal • Hendidura esternal • Rafia supraumbilical	Tiroides ectópico Hipopituitarismo Pápula/hamartoma de la línea media esternal
PHACE SEGURO		
Hemangioma >5 cm de diámetro en la cabeza incluyendo cuero cabelludo MÁS un criterio mayor o 2 criterios menores	Hemangioma en el cuello, parte superior del tronco o tronco y parte proximal de las extremidades superiores MÁS 2 criterios mayores	
PHACE POSIBLE		
Hemangioma >5 cm de diámetro en la cabeza incluyendo cuero cabelludo MÁS 1 criterio menor	Hemangioma en el cuello, parte superior del tronco o tronco y parte proximal de las extremidades superiores MÁS 1 criterio mayor o 2 menores	No hemangioma MÁS 2 criterios mayores

*Arteria carótida interna, arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior, o sistema vertebrobasilar.
†Incluye vueltas, bucles, tortuosidades, y/o dolicoectasia.
De Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al: PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 178:24–33, 2016, Table II, p. 27.

60-80%. Un análisis más detallado permite definir que este grupo de trastornos incluye diversas entidades diferentes, que es importante diferenciar dado que el pronóstico y la estrategia de tratamiento son distintos. Por ello, el término *HL multifocal* es más preciso y conlleva a un correcto tratamiento y pronóstico para estos pacientes con más de un HL cutáneo (y/o visceral).

Los HL multifocales pueden afectar a la piel y a los órganos viscerales, pero cuando en la biopsia se observa positividad para GLUT-1, el pronóstico es relativamente bueno con baja morbilidad y respuesta al propranolol sistémico, igual que sucede en los HL solitarios cutáneos. *Pacientes con más de 5 HL cutáneos se deben someter a una exploración física abdominal y posiblemente a una ecografía hepática para detectar HL hepáticos, que pueden crecer hasta un gran tamaño.*

La **linfangioendoteliomatosis multifocal** (denominada también angiomatosis cutaneovisceral) también cursa con muchos tumores vasculares en la piel y las vísceras, pero estas lesiones no expresan GLUT-1 y se complican con una trombocitopenia grave y hemorragias digestivas, con una elevada mortalidad. Por eso es clave un diagnóstico exacto de los pacientes que consultan con tumores vasculares multifocales para iniciar el tratamiento adecuado.

Hemangioma congénito

Los hemangiomas congénitos son tumores vasculares benignos que se presentan típicamente al nacimiento. Son más frecuentemente de una tonalidad roja o azul como las telangiectasias y pueden estar rodeados de un halo pálido. No suelen experimentar un crecimiento más allá del nacimiento como hacen los HL, pero pueden estar estables (**hemangiomas congénitos no involutivos – NICH** en inglés) o disminuir rápidamente de tamaño, dejando detrás un tejido residual fibroadiposo (**hemangiomas congénitos rápidamente involutivos – RICH** en inglés). Existen casos donde los hemangiomas congénitos disminuyen de tamaño hasta un punto en el que permanecen estables en lugar de desaparecer por completo; se conocen como **hemangiomas congénitos parcialmente involutivos (PICH** en inglés). Son indistinguibles de los HL por su curso clínico, así como la negatividad de los marcadores GLUT-1 en la histopatología.

Hemangioendotelioma kaposiforme

Los hemangioendoteliomas kaposiformes (HEK) son tumores vasculares infrecuentes, que pueden poner en peligro la vida. Los casos iniciales se describieron como HL con púrpura y coagulopatía, pero actualmente se han clasificado como HEK. Este cuadro cursa clínicamente como una placa firme roja a púrpura en la parte lateral del cuello, la axila, el tronco o las extremidades. Pueden aparecer tumores viscerales. En ocasiones las lesiones pueden disminuir de tamaño con el tiempo, pero es poco frecuente que se resuelvan por completo. El angioma en penacho, que durante un tiempo se consideró un tumor distinto dentro del espectro clínico del HEK, se incluye ahora bajo el término global HEK (fig. 669.12). La principal complicación de estos tumores es la aparición del **fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM),** que puede ser mortal; por eso es clave establecer un diagnóstico y tratamiento precoces. Es infrecuente encontrar lesiones retroperitoneales o intratorácicas sin lesiones cutáneas, pero a menudo se asocian a FKM.

Fig. 669.11 Hemangiomatosis neonatal cutánea (y hepática) diseminada. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *ed 2, Philadelphia, 2008, Saunders, p. 359.)*

Fig. 669.12 Angioma en penacho nodular en el muslo izquierdo.

Fenómeno de Kasabach-Merritt

El FKM es una combinación potencialmente mortal de un HEK de crecimiento rápido, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y una coagulopatía de consumo aguda o crónica. Las manifestaciones clínicas suelen ser evidentes durante las etapas precoces de la lactancia. La lesión vascular suele ser cutánea y raramente se localiza en las vísceras. La trombocitopenia asociada puede precipitar una hemorragia que se acompaña de equimosis, petequias y un rápido crecimiento del tamaño de la lesión vascular. Puede aparecer una anemia grave como resultado de la hemorragia o la hemólisis microangiopática. El recuento plaquetario suele ser bajo, pero la médula ósea contiene un número elevado de megacariocitos normales o inmaduros. La trombocitopenia se ha atribuido al secuestro o la destrucción aumentada de las plaquetas en el interior de la lesión. Es relativamente frecuente que aparezca hipofibrinogenemia y concentraciones bajas de factores de la coagulación (v. cap. 511.06).

El tratamiento incluye la escisión quirúrgica de las lesiones pequeñas, aunque a menudo se complica por la coagulopatía. Otros tratamientos farmacológicos incluyen los esteroides sistémicos asociados o no a vincristina, que son la primera línea de tratamiento en la mayor parte de los casos. Se han empleado también antiagregantes, antifibrinolíticos y otros quimioterápicos con resultados variables. Se están realizando en este momento ensayos sobre sirolimús en pacientes con HEK, y los casos iniciales han resultado prometedores. La mortalidad de los pacientes que tienen un FKM es importante.

Fig. 669.13 Granuloma piógeno en la mejilla izquierda.

Granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular)

Un granuloma piógeno (GP) consiste en una pequeña pápula sésil o pedunculada, roja y brillante, en la que se suele distinguir un collarete epitelial (fig. 669.13). La superficie puede ser exudativa y costrosa o estar completamente epitelizada. Los GP tienen un crecimiento inicial rápido, se pueden ulcerar y sangran fácilmente ante los traumatismos, ya que están formados por un tejido de granulación exuberante. Son relativamente frecuentes en los niños, en especial en la cara, los brazos y las manos. Los que se localizan en los dedos o las manos pueden aparecer como nódulos subcutáneos. Los GP suelen brotar en zonas de lesión, aunque a menudo no se puede descubrir el antecedente traumático.

Los GP son benignos, pero también molestos porque sangran fácilmente con los traumatismos y pueden recidivar si se extirpan de un modo incompleto. Tras la extirpación quirúrgica incompleta de GP de la espalda, en especial de la región interescapular, han aparecido numerosas pápulas satélites. Las lesiones pequeñas pueden remitir después de la cauterización con nitrato de plata; las lesiones de mayor tamaño precisan escisión y electrocoagulación de la base del granuloma. Las lesiones pequeñas (<5 mm) pueden tratarse con éxito mediante láser con colorante pulsado.

Angioqueratoma de Mibelli

El angioqueratoma de Mibelli se caracteriza por pápulas y nódulos de 1 a 8 mm rojos, violáceos o negros, descamativos, verrugosos y ocasionalmente costrosos, que aparecen en el dorso de los dedos de las manos y los pies, en las rodillas y los codos. Es menos frecuente la afectación de las palmas, las plantas de los pies y las orejas. En muchos casos el inicio se precede de sabañones o congelación. Estos nódulos pueden sangrar después de una herida e involucionar en respuesta al traumatismo. Pueden tratarse con éxito mediante crioterapia, electrocoagulación, escisión o ablación con láser.

Angioma en araña

Una araña vascular (nevos arácneos) consta de una arteria nutricia central, con numerosos vasos dilatados radiales y una zona periférica eritematosa, que varía desde unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro (fig. 669.14). Si se ejerce presión sobre el vaso central, la lesión se blanquea; en las lesiones de gran tamaño, el carácter pulsátil de estas pone de manifiesto el origen arterial de la lesión. Las arañas vasculares se asocian a enfermedades en las que aumentan las concentraciones de estrógenos circulantes, como la cirrosis y el embarazo, pero también se aprecian hasta en el 15% de los niños normales en edad preescolar y el 45% de los niños en edad escolar. Las localizaciones predilectas son el dorso de las manos, los antebrazos, la nariz, la región infraocular, los labios y las orejas. Las lesiones a menudo remiten espontáneamente después de la pubertad. Si se opta por tratar, el láser con colorante pulsado es el método de elección, ya que el 90% de las lesiones desaparece con un único tratamiento.

Síndrome de Maffucci

La asociación de hemangiomas fusiformes y encondromas nodulares en las zonas cartilaginosas metafisarias o diafisarias de los huesos largos se conoce como síndrome de Maffucci. El síndrome de Maffucci se produce por mutaciones somáticas en mosaico de los genes *IDH1* e *IDH2*. Las lesiones vasculares son habitualmente masas subcutáneas azul-violáceas blandas, compresibles y asintomáticas que crecen de forma proporcional con el niño y se estabilizan en la vida adulta. También se pueden afectar las membranas mucosas o las vísceras. El inicio tiene lugar en la infancia. Las lesiones óseas pueden producir deformidades en las extremidades

y fracturas patológicas. La transformación maligna de los encondromas (condrosarcomas, angiosarcomas) y la aparición de neoplasias malignas primarias (ováricas, fibrosarcomas, gliomas o tumores pancreáticos) son posibles complicaciones (v. cap. 528).

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) se hereda con carácter autosómico dominante y tiene dos formas. En la THH-1 el gen defectuoso codifica la endoglina *(ENG)*, una glucoproteína de membrana de las células endoteliales, que se une al factor de crecimiento transformador-β. La THH-2 está causada por mutaciones en el gen *ACVRL1* (cinasa 2 parecida al receptor de tipo 2 de la activina A) y se asocia a un aumento del riesgo de afectación hepática e hipertensión pulmonar. Los niños afectados pueden tener epistaxis recurrentes antes de que se detecten las anomalías cutáneas y mucosas. Las lesiones mucocutáneas, que suelen aparecer en la pubertad, son máculas, pápulas o arañas vasculares de 1-4 mm, bien delimitadas y de coloración rojo-violáceo, cada una de ellas compuesta por una red densa de vasos telangiectásicos tortuosos (fig. 669.15). La mucosa nasal, los labios y la lengua suelen estar afectados, mientras que la piel de la cara, las orejas, las palmas y los lechos ungueales lo están con menos frecuencia. También pueden aparecer ectasias vasculares en la conjuntiva, la laringe, la faringe, el tubo digestivo, la vejiga, la vagina, los bronquios, el cerebro y el hígado.

La complicación más grave de la THH consiste en una hemorragia masiva que puede provocar una anemia grave. El sangrado puede derivar de la nariz, la boca, el tubo digestivo, el aparato genitourinario o los pulmones; a menudo, la única manifestación es la epistaxis, que ocurre en el 80% de los casos. Alrededor del 15-20% de los pacientes con MAV de los pulmones presenta accidentes cerebrovasculares debidos a abscesos embólicos (fig. 669.16). Los individuos con THH tienen concentraciones normales de los factores de la coagulación y unas vías de la coagulación intactas. En ausencia de complicaciones graves, la esperanza de vida de una persona con THH es normal. Las lesiones locales se pueden extirpar temporalmente con cauterización química o electrocoagulación. En las localizaciones críticas, como los pulmones o el tubo digestivo, se puede precisar una cirugía más drástica. El bevacizumab, un fármaco inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, ha resultado eficaz como tratamiento de los pacientes con una THH que sufren un alto gasto cardiaco secundario a la presencia de MAV hepáticas.

Ataxia telangiectasia

Véase el capítulo 615.1.

La ataxia telangiectasia se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a una mutación del gen *ATM*. Las telangiectasias características aparecen hacia los 3 años de edad, en principio en la conjuntiva bulbar y después en el puente nasal, la zona malar, el oído externo, el paladar duro, la zona anterosuperior del tórax y las fosas antecubitales y poplíteas. Otros estigmas cutáneos consisten en manchas café con leche, canas prematuras y cambios esclerodermatosos. También puede cursar con ataxia cerebelosa progresiva, deterioro neurológico, infecciones pulmonares y neoplasias malignas.

Angioqueratoma corporal difuso (enfermedad de Fabry)

Véase el capítulo 104.4.

El angioqueratoma corporal difuso es un error congénito del metabolismo de los glucolípidos (α-galactosidasa), que se transmite de modo recesivo ligado al cromosoma X y que tiene una penetrancia completa en los varones y variable en las mujeres portadoras. Los angioqueratomas aparecen antes de la pubertad y se localizan con abundancia en los genitales, las caderas, los glúteos, los muslos y las regiones umbilical e inguinal. Son pápulas de 0,1 a 3 mm de color entre rojo y azul negruzco que pueden tener una superficie hiperqueratósica. En las mucosas y la conjuntiva se ven telangiectasias. En el microscopio óptico, los angioqueratomas se aprecian como espacios vasculares revestidos de endotelio, dilatados y llenos de sangre. En los macrófagos dérmicos, los fibrocitos y las células endoteliales existen depósitos granulares lipídicos.

Otras manifestaciones clínicas son episodios recurrentes de fiebre y dolor muy intenso, cianosis y enrojecimiento de las partes acras de las extremidades, parestesias de las manos y los pies, opacidades corneales detectables

Fig. 669.14 Telangiectasia en araña con componente arteriolar central visible.

Fig. 669.15 **Telangiectasia hemorrágica hereditaria.** Se encuentran telangiectasias en los labios, la mucosa oral y nasal, la piel y la conjuntiva. La epistaxis es la manifestación más frecuente de esta enfermedad. Pueden necesitarse transfusiones de sangre. *(De Habif TP:* Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, Fig. 23.22, p. 831.)*

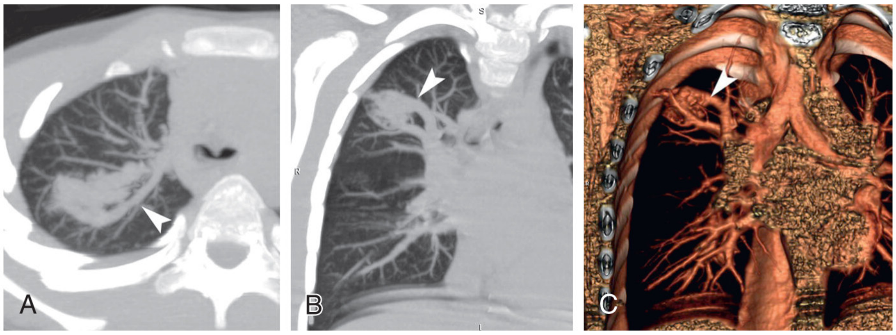

Fig. 669.16 TC torácica espiral multicorte en un paciente que muestra dos grandes malformaciones arteriovenosas pulmonares en el segmento posterior del lóbulo superior derecho *(punta de flecha)*. **A,** Proyección de intensidad máxima axial. **B,** Proyección de intensidad máxima coronal. **C,** Reconstrucción de volumen tridimensional. *(De Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children.* J Pediatr *163:179–186, 2013, Fig. 1, p. 182.)*

mediante la lámpara de hendidura e hipohidrosis. La afectación renal y cardiaca suele ser la causa de muerte. El defecto bioquímico radica en un déficit de la enzima lisosómica α-galactosidasa, con acumulación de trihexósidos de ceramida en los tejidos, en especial en el endotelio vascular, y excreción por la orina (v. el tratamiento en el cap. 105.4). Se han descrito lesiones cutáneas similares en otras lisosomopatías, déficit de α-l-fucosidasa y en la sialidosis, una tesaurismosis por déficit de neuraminidasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 670
Nevos cutáneos

Megan E. McClean y Kari L. Martin

Los nevos son lesiones cutáneas que se caracterizan histopatológicamente por la agrupación de células bien diferenciadas que se localizan en condiciones normales en la piel. Los nevos vasculares se describen en el capítulo 669. Los nevos melanocíticos se subdividen en 2 amplias categorías: los que surgen después del nacimiento (nevos adquiridos) y los que ya están presentes al nacer (nevos congénitos).

NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS

Los nevos melanocíticos son agrupaciones benignas de células névicas melanocíticas que se producen como resultado de la alteración y la proliferación de melanocitos en la unión dermoepidérmica.

Epidemiología

El número de nevos melanocíticos adquiridos aumenta de forma gradual durante la infancia y más lentamente al comienzo de la vida adulta. Su número se estabiliza en la tercera o cuarta década de la vida y más adelante disminuye lentamente. El número medio de nevos melanocíticos en un adulto varía en función de factores genéticos, del color de la piel y de la exposición solar. Cuanto mayor es el número de nevos, mayor es el riesgo de contraer un melanoma, aunque la mayor parte de ellos se originan *de novo*. La exposición solar durante la infancia, en especial de manera intermitente e intensa en los individuos con piel clara y la propensión a las quemaduras y la aparición de efélides, más que a broncearse, constituye un determinante importante del número de nevos melanocíticos que aparecen. En los niños pelirrojos, a pesar de tener una piel clara y ser propensos a las quemaduras solares y al desarrollo de efélides, aparecen menos nevos que en el resto de niños. La inmunodepresión y la administración de quimioterapia también se han relacionado con un mayor número de nevos.

Manifestaciones clínicas

Los nevos melanocíticos tienen una evolución bien definida y se clasifican como de la unión, compuestos o dérmicos, según la localización de las células del nevo en la piel. En la infancia, más del 90% de los nevos son de la unión; la proliferación de los melanocitos tiene lugar en la unión dermoepidérmica y se forman nidos de células. Los nevos de la unión aparecen en cualquier lugar del cuerpo y manifiestan diferentes intensidades de color marrón. Son relativamente pequeños, planos y de forma variable. Aunque algunos de ellos, en especial los de las palmas, las plantas y los genitales, permanecen como nevos de la unión a lo largo de la vida, la mayoría se convierte en nevos compuestos a medida que los melanocitos emigran a la dermis papilar para formar nidos tanto en la unión dermoepidérmica como en la dermis. Cuando los melanocitos de la unión dejan de proliferar, los nidos de melanocitos solo permanecen en la dermis, lo que da lugar a un nevo intradérmico. Al madurar, los nevos compuestos e intradérmicos se pueden sobreelevar, adquirir forma de cúpula, hacerse verrugosos o pedunculados. Las lesiones ligeramente elevadas suelen ser compuestas. Las que están muy elevadas son intradérmicas con mayor frecuencia. Con la edad, los nidos de melanocitos de la dermis remiten y el nevo desaparece gradualmente.

Pronóstico y tratamiento

Los nevos pigmentados adquiridos son lesiones benignas, aunque existe un pequeño porcentaje que experimenta transformación maligna.

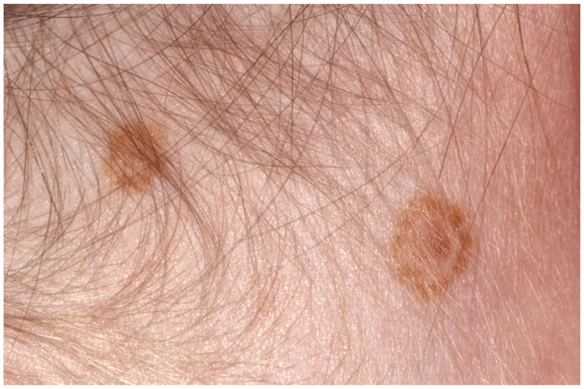

Fig. 670.1 Nevos en eclipse (con reborde) en el cuero cabelludo.

Hay cambios que deben hacer sospechar esta transformación y que son indicación de escisión y estudio histológico: el crecimiento rápido; colores inusuales como rojo, negro, tonos variables en gris, negro y blanco; sangrados; texturas como descamación, erosión, ulceración e induración, y las adenopatías regionales. La mayoría de estas alteraciones se deben a irritación, infección o maduración; el oscurecimiento y el aumento gradual de tamaño y la elevación se producen, en condiciones normales, durante la adolescencia, y no son motivo de preocupación. Dos cambios benignos frecuentes son los nevos clónicos (lunares «en huevo frito») y los nevos en eclipse. Los **nevos clónicos** son de color marrón claro y poseen un centro elevado más oscuro, que representa un cambio clonal de un subgrupo de células névicas de la lesión. Los *nevos en eclipse* son planos y de color marrón claro, con un reborde de color marrón oscuro. Se observan principalmente en el cuero cabelludo (fig. 670.1). Se debe tener en cuenta la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de un melanoma y los deseos de los padres de extirpar el nevo. Si existen dudas sobre la naturaleza benigna de un nevo, la extirpación es una intervención ambulatoria sencilla y segura que puede estar justificada para aliviar la ansiedad.

NEVO MELANOCÍTICO ATÍPICO

Un nevo melanocítico atípico puede encontrarse tanto en un contexto familiar de propensión a la aparición de melanomas con carácter autosómico dominante (síndrome del lunar-melanoma familiar, síndrome del nevo displásico, síndrome del nevo BK) como de forma esporádica. Solo el 2% de los melanomas pediátricos aparece en individuos con este síndrome familiar y en el 10% de ellos surge un melanoma antes de los 20 años. El melanoma maligno se ha descrito en niños con síndrome del nevo displásico a edades tan tempranas como los 10 años. En los pacientes con síndrome del nevo displásico y 2 familiares con melanoma, el riesgo de melanoma es prácticamente del 100%. El término *síndrome del lunar atípico* describe las lesiones en los individuos sin antecedentes familiares autosómicos dominantes de melanoma, pero con más de 50 nevos, algunos de ellos atípicos. Se calcula que el riesgo de que surja un melanoma a partir de un nevo displásico a lo largo de la vida es del 5-10%.

Los nevos atípicos tienden a ser grandes (5-15 mm) y redondeados u ovales. Tienen bordes irregulares, una coloración heterogénea y algunas zonas de la lesión están elevadas. Se sitúan con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco, lo que indica que la exposición intermitente e intensa a la radiación solar interviene en su aparición. También pueden verse en zonas no expuestas al sol, como las mamas, los glúteos y el cuero cabelludo. Los nevos atípicos no suelen aparecer hasta la pubertad, aunque se han visto lesiones en el cuero cabelludo en etapas más precoces. Muestran una proliferación anómala de melanocitos intraepidérmicos atípicos, infiltrado linfocítico, fibroplasia y angiogenia. Para identificar a estos individuos resulta útil una biopsia con el fin de documentar los cambios displásicos en el estudio histológico. En los niños inmunodeprimidos o tratados con quimioterapia o radioterapia, se deben extirpar los nevos atípicos dudosos. La quimioterapia se asocia a la formación de un mayor número de nevos melanocíticos, pero no se ha relacionado directamente con la aparición de melanomas. También se deben extirpar los nevos situados en localizaciones difíciles de observar, como el cuero cabelludo. Los niños con nevos atípicos deben someterse a una revisión completa de la piel cada 6-12 meses. En estos niños, las fotografías de los lunares resultan de utilidad para realizar el seguimiento de los cambios névicos. Los padres deben ser informados sobre la importancia de la protección

solar y de evitar el sol, así como buscar los signos precoces del melanoma de forma periódica, aproximadamente cada 3-4 meses.

NEVO MELANOCÍTICO CONGÉNITO

Los nevos melanocíticos congénitos están presentes en alrededor del 2-3% de los recién nacidos. Estos nevos se dividen según el tamaño en: nevos congénitos gigantes cuando son >40 cm de diámetro (tamaño en el adulto) u ocupan >5% de la superficie corporal, nevos grandes si son entre 20-40 cm, nevos medios son entre 1,5-20 cm, y nevos pequeños si son <1,5 cm de diámetro. Los nevos congénitos se caracterizan por la presencia de células névicas en la zona inferior de la dermis reticular, entre los haces de colágeno, alrededor de los anejos cutáneos, los nervios y los vasos en la dermis inferior, y en ocasiones se extienden a la grasa subyacente. Los nevos grandes y gigantes suelen tener mutaciones de *NRAS,* mientras que las mutaciones de *BRAF* que se encuentran típicamente en los nevos melanocíticos habituales son más comunes en los nevos congénitos pequeños o medianos. A menudo su identificación no resulta fácil porque tienen características histológicas de nevos intradérmicos, compuestos o de la unión. Algunos nevos no presentes al nacer muestran características histopatológicas de los nevos congénitos, pero no deben ser considerados congénitos, aunque pueden ser llamados nevos congénitos de tipo névico. Además, los nevos congénitos pueden ser difíciles de distinguir clínicamente de otras estructuras hiperpigmentadas, lo que se añade a la dificultad de los padres para identificar los nevos que estaban presentes al nacer. El diagnóstico diferencial clínico incluye la melanocitosis dérmica, las manchas café con leche y los hamartomas de músculo liso.

Las localizaciones predilectas de los nevos congénitos pequeños son la zona inferior del tronco, la zona superior de la espalda, los hombros, el tórax y la región proximal de las extremidades. Las lesiones pueden ser planas, elevadas, verrugosas o nodulares y mostrar varias intensidades de marrón, azul o negro. Dada la dificultad para identificar los nevos congénitos pequeños con certeza, los datos respecto a su potencial maligno son controvertidos y probablemente exagerados. La verdadera incidencia de evolución al melanoma de los nevos congénitos, en especial de los de tamaño pequeño o mediano, es desconocida. La extirpación de todos los nevos congénitos pequeños no está justificada, porque la aparición de un melanoma sobre nevos congénitos pequeños es excepcional antes de la pubertad. A la hora de decidir sobre la extirpación o no hay que tener en cuenta numerosos factores, tales como la localización y la posibilidad de control clínico, la cicatriz que quedará, la existencia de otros factores de riesgo de melanoma y la presencia de características clínicas atípicas.

Los **nevos pigmentados congénitos gigantes** (<1/20.000 nacimientos) aparecen con mayor frecuencia en la zona posterior del tronco (fig. 670.2), si bien pueden verse también en la cabeza o las extremidades. Estos nevos son especialmente importantes por su relación con la melanocitosis leptomeníngea (melanocitosis neurocutánea) y su predisposición a que se formen melanomas malignos.

La afectación **leptomeníngea** es más habitual cuando el nevo está localizado en la cabeza o la línea media del tronco, en especial si se asocia a nevos melanocíticos «satélites» múltiples (>20 lesiones). Las células del nevo en las leptomeninges y el parénquima cerebral pueden causar un aumento de la presión intracraneal, hidrocefalia, convulsiones, discapacidad intelectual y déficits motores, y también pueden evolucionar a melanomas. Una neoplasia maligna se identifica mediante un estudio citológico cuidadoso del líquido cefalorraquídeo para detectar células con melanina. Aproximadamente en el 30% de los individuos con un nevo congénito gigante se aprecia una melanosis leptomeníngea asintomática en la RM. Se ha estimado que la incidencia global de melanoma maligno que surge en un nevo congénito gigante es del 1-2%. La media de edad al diagnóstico de los melanomas que derivan de un nevo congénito gigante es de 7 años. La mortalidad se aproxima al 100%. El riesgo de melanoma es mayor en los pacientes en los que el tamaño estimado del nevo para la edad adulta supera los 40 cm, cuando las lesiones afectan al tronco y en presencia de lesiones satélite. El tratamiento de los nevos congénitos gigantes es fuente de polémica y en él deben intervenir los padres, los pediatras, los dermatólogos y los cirujanos plásticos. Si el nevo se encuentra en la cabeza o sobre la columna, una RM puede detectar una melanosis del sistema nervioso; cuando está presente, la escisión de la lesión cutánea resulta inútil. En ausencia de melanosis nerviosa, la extirpación precoz y la reparación con ayuda de expansores de tejido o injertos pueden reducir las secuelas del nevo y la potencial formación de un melanoma, aunque a costa de numerosas intervenciones que pueden ser desfigurantes. Es posible que las células que invaden el tejido celular subcutáneo no sean extirpadas. Las biopsias al azar de un nevo no aportan ventajas, pero sí está indicada la biopsia de un nódulo que ha crecido recientemente. Se recomienda realizar un seguimiento cada 6 meses durante 5 años y cada 12 meses posteriormente. Las fotografías seriadas de los nevos contribuyen a detectar cambios.

Fig. 670.2 Nevo melanocítico congénito «en bañador» de gran tamaño.

MELANOMA

El melanoma maligno es el cáncer cutáneo más frecuente en niños, y aproximadamente el 1% de todos los melanomas aparece antes de los 20 años de edad. Se estima que se diagnostican cada año 400 casos de melanomas pediátricos. La incidencia de melanoma en la población pediátrica aumenta con la edad, de 1-2 casos por cada millón de niños por debajo de la edad de 10 años hasta 16,9 casos en niños de 15-19 años de edad. La incidencia del melanoma pediátrico ha aumentado una media de un 2% por año entre 1973 y 2009. Este aumento ha sido especialmente notable en mujeres con edades comprendidas entre los 15-19. En este grupo etario, el melanoma es la causa del 6% de todos los cánceres en la infancia. Surge principalmente en los individuos de raza blanca, en la cabeza y el tronco de los varones y en las extremidades de las mujeres. En los pacientes preadolescentes, el melanoma suele aparecer más en la cabeza y el cuello que en otra localización. Entre los factores de riesgo para su formación figuran la presencia de síndrome del lunar atípico-melanoma familiar o xeroderma pigmentario, un número elevado de nevos melanocíticos adquiridos o nevos atípicos, pelo rubio y piel clara, exposición al sol excesiva, en especial cuando es intensa e intermitente; antecedentes personales o familiares (familiares de primer grado) de melanoma, nevo congénito gigante, e inmunodepresión. En los niños previamente sanos, la radiación UV es responsable de la mayoría de los melanomas. Menos del 5% de los melanomas de la infancia surge sobre nevos congénitos gigantes o en individuos con síndrome del lunar atípico-melanoma familiar. En cerca del 40-50% de las ocasiones el melanoma se forma en un lugar donde no existía un nevo. La mortalidad se relaciona con el grosor del tumor y el grado de invasión de la piel. Sobre el 75% de los casos pediátricos están localizados, y tienen una supervivencia excelente. Se espera que el 90% de los pacientes pediátricos diagnosticados de melanoma estén vivos a los 5 años. En pacientes con diseminación ganglionar, la supervivencia es intermedia, con una supervivencia esperada del 60% a largo plazo.

Esta variabilidad en el pronóstico depende de la edad del diagnóstico en el paciente pediátrico. Los niños menores de 10 años con melanoma tienen características de mal pronóstico. Normalmente no son blancos, tienen tumores primarios en la cabeza y el cuello, las lesiones primarias son más gruesas, una incidencia más elevada de morfología de Spitz, metástasis vasculares y ganglionares, y suelen tener síndromes que los predisponen al melanoma. El tratamiento de los melanomas, en pacientes adultos, es la escisión quirúrgica con un margen de 1 cm para tumores de 1 mm de profundidad, 1-2 cm para tumores con una profundidad >1 mm y <2 mm, y 2 cm de margen para tumores >2 cm de profundidad. Se ha generalizado la biopsia del ganglio centinela en los melanomas pediátricos. Se debe considerar en lesiones >1 mm y en lesiones finas con ulceración, índice mitótico mayor de 1 mm^2, y menor edad. Aunque los pacientes pediátricos tienen más probabilidades de tener metástasis ganglionares que sus homólogos adolescentes, esto no se ha asociado con una disminución en la supervivencia total. Sin embargo, en adolescentes, tener enfermedad ganglionar sí es un factor negativo de pronóstico significativo. Se ha asociado con positividad en los ganglios linfáticos el aumento del grosor tumoral y la ulceración. Si el ganglio centinela es positivo, se debe considerar realizar una resección de los ganglios linfáticos. A los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos regionales se les puede ofrecer

Fig. 670.3 Nevo con halo bien desarrollado.

Fig. 670.4 Nevo de Spitz rojo con forma de cúpula.

tratamiento con interferón alfa-2b. Los inhibidores BRAF y MEK no están disponibles actualmente para pacientes pediátricos; sin embargo, están en marcha ensayos clínicos de fase 1 y 2 para pacientes adolescentes.

Debido a la ausencia de un tratamiento eficaz del melanoma, la prevención y la detección precoz son las medidas más eficaces. Hay que insistir en evitar la exposición solar intensa del mediodía, entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde, usar ropa protectora como sombreros, manga larga y pantalones largos, y emplear filtros solares. La detección precoz incluye las exploraciones clínicas y las fotografías frecuentes de los pacientes con riesgo (síndrome del nevo displásico) y la actuación inmediata ante cambios súbitos en los nevos (tamaño, forma, color, inflamación, hemorragia o costras y sensibilidad). La regla ABCDE (asimetría, irregularidades del borde, cambios de color, diámetro >6 mm, evolución), que es una herramienta de detección selectiva útil en los adultos, puede no serlo tanto en los niños. A diferencia de los melanomas en adultos, que normalmente están pigmentados, lo melanomas pediátricos son generalmente amelanocíticos y pueden mimetizar lesiones benignas como verrugas y granulomas piógenos. También es más probable que tengan los bordes regulares y que midan menos de 6 mm de diámetro. Normalmente se presentan como pápulas o papunódulos. Para enfatizar estas diferencias con los melanomas en el adulto, se ha propuesto una **regla ABCDE para el melanoma pediátrico**: **a**melanocítico, sangrante *(**b**leeding)*, **b**ulto, **c**olor uniforme, **d**iámetro pequeño, ***de** novo* y en **e**volución.

NEVO CON HALO

El nevo con halo aparece fundamentalmente en niños y adultos jóvenes, sobre todo en la espalda (fig. 670.3). El desarrollo de la lesión puede coincidir con la pubertad o el embarazo. Es frecuente que varios nevos pigmentados desarrollen un halo de forma simultánea. Suele evolucionar hacia la desaparición del nevo central al cabo de varios meses y la zona despigmentada con frecuencia vuelve a pigmentarse. La extirpación y el examen histopatológico de la lesión solo están indicados cuando la naturaleza de la lesión central ofrece dudas. En un nevo melanocítico adquirido aparece en ocasiones una zona periférica de despigmentación durante un periodo de días o semanas. Existe un infiltrado inflamatorio denso de linfocitos e histiocitos además de las células névicas. El halo pálido refleja la desaparición de los melanocitos. Este fenómeno se ha visto en nevos congénitos, nevos azules, nevos de Spitz, nevos displásicos, neurofibromas y melanomas malignos primarios y secundarios, y en algunos casos de poliosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y anemia perniciosa. Los sujetos con vitíligo tienen una mayor incidencia de nevos con halo. Los individuos con nevos con halo presentan anticuerpos circulantes contra el citoplasma de los melanocitos y las células névicas.

NEVO DE SPITZ (NEVO DE CÉLULAS FUSIFORMES Y EPITELIOIDES)

El nevo de Spitz suele aparecer durante las primeras dos décadas de la vida como una pápula rosada o roja, lisa, cupuliforme, dura y sin pelo en la cara, los hombros o las extremidades superiores (fig. 670.4). La mayoría es <1 cm de diámetro, pero pueden alcanzar tamaños de hasta 3 cm. De forma excepcional, se encuentra un grupo de lesiones múltiples. Entre las lesiones aparentemente similares están los granulomas piógenos, los hemangiomas, los nevos nevocelulares, el xantogranuloma juvenil y el carcinoma basocelular, si bien la histología permite distinguirlos. El nevo de Spitz de aparición clásica puede ser monitorizado con un examen clínico regular y por dermatoscopio. Múltiples estudios con dermatoscopio han demostrado la tendencia de estas lesiones benignas a desarrollar un patrón reticular u homogéneo y/o involucionar con el tiempo. Las guías recomiendan reservar la escisión para lesiones sospechosas (>8-10 mm, con crecimiento excesivo, asimetría, o ulceración) en niños mayores de 12 años de edad y para lesiones sospechosas en las que el melanoma no puede ser excluido a cualquier edad. Cuando un nevo despierta sospechas clínicas de que pueda tratarse de un melanoma, se debe efectuar una extirpación completa de la lesión. Si los márgenes de escisión de un nevo de Spitz son positivos, pero la muestra de biopsia sugiere un nevo de Spitz típico, no se recomienda de rutina la reescisión de la lesión. Debido a que el nevo de Spitz puede ser difícil de distinguir histopatológicamente de un melanoma maligno, la inmunohistoquímica y los estudios de alteraciones genéticas pueden ser unas herramientas adyuvantes muy útiles. Los tumores atípicos de Spitz son nevos de Spitz con unas características histologías atípicas y con potencial malignizante desconocido. No está bien definido el manejo de estos tumores, y puede ir desde monitorizarlo clínicamente a una ecografía ganglionar anual para realizar una potencial biopsia del ganglio centinela y una linfadenectomía. Sin embargo, no está bien establecida la implicación pronóstica de un ganglio centinela positivo en la biopsia y dada la potencial morbilidad del procedimiento, normalmente se evita.

NEVO LENTIGINOSO ZOSTERIFORME (LENTIGOS AGMINADOS)

El nevo lentiginoso zosteriforme es una agrupación unilateral, lineal y en forma de banda de numerosas máculas marrones o negras de 2-10 mm en la cara, el tronco o las extremidades. Este nevo puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Se aprecia un número elevado de melanocitos en las crestas interpapilares alargadas de la epidermis.

NEVO PLANO (NEVO LENTIGINOSO MOTEADO)

El nevo plano *(nevus spilus)* consiste en una mancha marrón plana, en cuyo interior hay elementos melanocíticos más oscuros, planos o elevados, con una prevalencia del 2-3% (fig. 670.5). El tamaño es muy variable y puede surgir en cualquier zona del cuerpo. El color del componente macular puede variar de marrón claro a oscuro y el número de lesiones más oscuras puede ser escaso o abundante. Es raro al nacer y suele observarse al final de la lactancia o el comienzo de la infancia. Las zonas más oscuras del nevo suelen estar presentes al inicio y tienden a aumentar en número de forma gradual con el tiempo. Las máculas más oscuras representan células névicas distribuidas por la unión o la dermis; esta mancha tiene un número aumentado de melanocitos en la epidermis que siguen un patrón lentiginoso. El potencial maligno de estos nevos no está claro; se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con melanomas que en los controles equiparables. Como el nevo melanocítico congénito, se piensa que el riesgo de desarrollo de melanoma dentro del nevo plano es proporcional al tamaño de la lesión como conjunto. Este nevo no precisa extirpación, a no ser que existan características atípicas o cambios clínicos recientes.

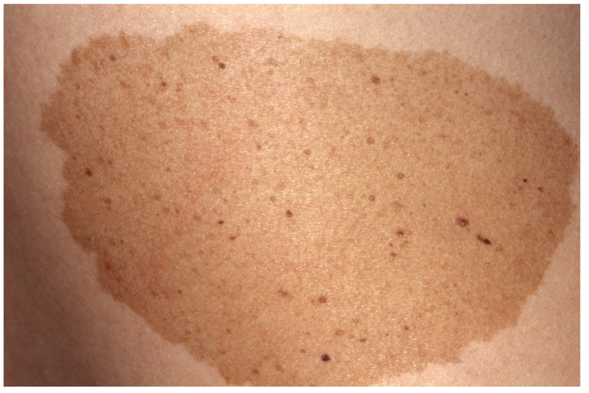

Fig. 670.5 Nevo plano *(nevus spilus)*.

Fig. 670.6 Nevo despigmentado abdominal de gran tamaño.

NEVO DE OTA Y NEVO DE ITO

El **nevo de Ota** es más frecuente en las mujeres y los pacientes asiáticos y afroamericanos. Es una mancha permanente compuesta por máculas azules, negras y marrones que confluyen parcialmente. Con el tiempo se puede extender y oscurecer. De modo ocasional, algunas zonas del nevo se pueden elevar. El nevo macular se asemeja a la melanocitosis dérmica más frecuente de la parte inferior de la espalda y la nalga en coloración y aparece unilateralmente en la zonas inervadas por la primera y la segunda ramas del trigémino. El nevo de Ota se diferencia de la melanocitosis dérmica más frecuente no solo por su distribución, sino también porque tiene una coloración heterogénea y no uniforme. Ambos cuadros son tipos de melanocitosis de la dermis media. El nevo de Ota también presenta una concentración mayor de melanocitos dérmicos dendríticos y alargados, que se localizan en la zona superior en vez de en la inferior de la dermis. Este nevo está presente a veces al nacer; en otras ocasiones aparece durante la primera y segunda década de la vida. En algunos casos se encuentra una afectación parcheada de la conjuntiva, el paladar duro, la faringe, la mucosa nasal, la mucosa bucal o la membrana timpánica. La transformación maligna es excepcionalmente rara. El tratamiento con láser es eficaz para disminuir la pigmentación, pero puede resultar impredecible.

El **nevo de Ito** se localiza en las zonas supraclavicular, escapular y deltoidea. Este nevo tiende a presentar una distribución más difusa y menos moteada que el nevo de Ota. También es una forma de melanocitosis de la dermis media. Los únicos tratamientos disponibles son el enmascaramiento con cosméticos y el láser.

NEVO AZUL

El nevo azul común es una pápula aislada, asintomática, lisa, cupuliforme, azul o azul-grisácea y <10 mm de diámetro que se sitúa en la zona dorsal de las manos y los pies. En raras ocasiones puede formar grandes placas. Casi siempre es adquirido, a menudo durante la infancia, y es más frecuente en las mujeres. En el microscopio se caracteriza por un grupo de melanocitos fusiformes intensamente pigmentados en la dermis. Este nevo es benigno.

El nevo azul celular tiene típicamente un diámetro de 1-3 cm y aparece con mayor frecuencia en los glúteos y la región sacrococcígea. Además de los grupos de melanocitos dendríticos dérmicos muy pigmentados, en la dermis se ven islotes celulares compuestos por células fusiformes de gran tamaño que pueden extenderse al tejido celular subcutáneo. Puede observarse una histología continua del nevo azul al nevo azul celular. Un nevo combinado es la asociación de un nevo azul y un nevo melanocítico suprayacente.

La coloración azul-grisácea de estos nevos es un efecto óptico producido por la melanina dérmica. Las longitudes de onda largas de la radiación visible penetran en la dermis profunda y son absorbidas por la melanina; las longitudes de onda cortas de la luz azul no pueden penetrar profundamente, por lo que se reflejan hacia el observador.

NEVO DESPIGMENTADO (NEVO ACRÓMICO)

Los nevos despigmentados suelen estar presentes al nacer; son placas o estrías de máculas hipopigmentadas localizadas, a menudo con bordes extraños e irregulares (fig. 670.6). Clínicamente, se parecen a la hipomelanosis de Ito, salvo en que son más localizados y con frecuencia unilaterales. Las lesiones pequeñas pueden parecerse a las máculas en hoja de fresno de la esclerosis tuberosa. Los nevos despigmentados representan un defecto focal en la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos.

NEVOS EPIDÉRMICOS

Los nevos epidérmicos pueden estar presentes al nacer o formarse en los primeros meses o años de vida. Afectan a ambos sexos por igual y suelen aparecer de forma esporádica. Los nevos epidérmicos son lesiones hamartomatosas que se caracterizan por la hiperplasia de la epidermis o los anejos en una zona localizada de la piel.

Los nevos epidérmicos se clasifican en diferentes variantes, según su morfología y extensión y la estructura epidérmica que predomine. Un nevo epidérmico puede aparecer inicialmente como una mancha con alteraciones en la coloración, ligeramente descamativa, que se torna lineal, gruesa, verrugosa e hiperpigmentada a medida que madura. La denominación de *sistematizado* se refiere a lesiones difusas o extensas y la *ictiosis hystrix* indica una distribución extensa y bilateral (fig. 670.7). Los tipos morfológicos engloban los papilomas pigmentados, a menudo de distribución lineal, las estrías hiperqueratósicas unilaterales, que suelen afectar a una extremidad y quizá a una zona del tronco, las placas hiperpigmentadas aterciopeladas y las lesiones hiperqueratósicas marmóreas o ensortijadas sobre placas localizadas o zonas extensas del cuerpo siguiendo las líneas de Blaschko. Una variante es el nevo verrugoso inflamatorio lineal, que es muy pruriginoso y tiende a producir eritema y formar escamas y costras. Muchos tienen mutaciones de *RAS*.

El patrón histológico evoluciona según madura el nevo epidérmico, pero en todos los estadios es evidente algún grado de hiperplasia epidérmica. En una lesión concreta puede predominar uno u otro anejo dérmico. Estos nevos deben diferenciarse del liquen estriado, el linfangioma circunscrito, las manchas en papel de lija de la esclerosis tuberosa, el nevo piloso congénito, la poroqueratosis lineal, el liquen plano lineal, la psoriasis lineal, el estadio verrugoso de la incontinencia pigmentaria y el nevo sebáceo (de Jadassohn). Los queratolíticos, como el ácido retinoico o el ácido salicílico, presentan una eficacia moderada para reducir la descamación y controlar el prurito, pero el tratamiento definitivo precisa la extirpación de todo el grosor de la epidermis; la recurrencia es la norma si se realiza una escisión superficial. Una alternativa es dejar el nevo intacto. Los nevos epidérmicos se asocian ocasionalmente a otras anomalías de

Fig. 670.7 Nevo epidérmico (tipo ictiosis *hystrix*).

Fig. 670.9 Nevo de Becker en el hombro de un varón adolescente.

Fig. 670.8 Nevo sebáceo amarillo-anaranjado en el cuero cabelludo.

la piel y las partes blandas, los ojos y los sistemas nervioso, cardiovascular, osteomuscular y genitourinario. En estos casos se denomina síndrome del nevo epidérmico. Este síndrome no es una entidad clínica bien diferenciada.

Nevo sebáceo (de Jadassohn)

El nevo sebáceo es una placa relativamente pequeña, bien delimitada, oval o lineal, elevada, amarillo-anaranjada, normalmente sin pelo y que aparece en la cabeza y el cuello de los lactantes (fig. 670.8). Aunque la lesión se caracteriza histopatológicamente por la abundancia de glándulas sebáceas, están presentes todos los elementos de la piel. En las etapas precoces de la infancia suele ser plano y poco apreciable. Con el crecimiento, normalmente durante la adolescencia, la lesión se torna verrugosa y sobreelevada, con grandes nódulos gomosos. Los cambios clínicos se corresponden con el patrón histológico que se caracteriza por un grado variable de hiperqueratosis, hiperplasia de la epidermis, folículos pilosos mal formados y, a menudo, glándulas sebáceas profusas y presencia de glándulas apocrinas ectópicas. Los nevos sebáceos se producen por mutaciones somáticas en mosaico de *HRAS* y *KRAS*. La alteración de estos oncogenes contribuye a explicar la incidencia del 14% en la aparición de tumores sobre estas lesiones durante toda la vida del paciente. La mayor parte de ellos son benignos (tricoblastomas, siringocistoadenoma papilífero, triquilemomas), pero pueden aparecer también carcinomas basocelulares. El tratamiento de elección consiste en la extirpación total antes de la adolescencia. Los nevos sebáceos asociados a anomalías del sistema nervioso central, óseas y oculares representan una variante del síndrome del nevo epidérmico.

Nevo de Becker (melanosis de Becker)

El nevo de Becker aparece sobre todo en varones, durante la infancia o la adolescencia, inicialmente como una mancha hiperpigmentada. La lesión suele tener hipertricosis, limitada a la zona de hiperpigmentación, y evoluciona a una placa hiperpigmentada unilateral, ligeramente engrosada e irregular. Las localizaciones más habituales son la zona superior del torso y el brazo (fig. 670.9). El nevo muestra un número aumentado de melanocitos basales y una hiperplasia epidérmica variable. La melanosis de Becker se suele asociar a un hamartoma de músculo liso, que puede manifestarse como ligeras elevaciones papulosas perifoliculares o una ligera induración. Si se golpea esta lesión se induce la contracción del músculo liso y el vello se eriza (signo seudo-Darier). Este nevo es benigno, no tiene riesgo de malignización y raramente se asocia a otras anomalías.

NEVO COMEDÓN

El nevo comedón es un nevo organoide poco frecuente, de origen epitelial, formado por placas lineales de folículos taponados que se asemejan a comedones; puede estar presente al nacer o aparecer durante la infancia. Los tapones córneos representan restos de queratina en el interior de folículos pilosebáceos malformados y dilatados. Las lesiones suelen ser unilaterales y pueden surgir en cualquier localización. Se ha asociado a otras malformaciones congénitas, incluidos defectos óseos, anomalías cerebrales y cataratas. Aunque las lesiones son asintomáticas, algunos individuos presentan una inflamación recurrente, con formación de quistes, fístulas y cicatrices. No existe un tratamiento eficaz, excepto la extirpación completa; se puede conseguir cierta mejoría en las lesiones de gran extensión con la aplicación regular de preparados de ácido retinoico.

NEVO DE TEJIDO CONJUNTIVO

El nevo de tejido conjuntivo es un hamartoma de colágeno, elastina y glucosaminoglucanos de la matriz dérmica extracelular. Puede aparecer como un defecto aislado o como manifestación de una enfermedad asociada. Este nevo surge en cualquier localización, pero es más frecuente en la espalda, los glúteos, los brazos y los muslos. Pueden ser placas del color de la piel, de color marfil o amarillas, de 2-15 cm de diámetro, compuestas por numerosas pápulas diminutas o nódulos agrupados que pueden ser difíciles de apreciar debido a los sutiles cambios de coloración. Las placas tienen una consistencia gomosa o guijarrosa a la palpación. Los hallazgos en la biopsia son variables e incluyen aumento y degeneración o fragmentación del colágeno dérmico, el tejido elástico o la sustancia fundamental. En la esclerosis tuberosa aparecen lesiones semejantes que se denominan manchas en papel de lija (de chagrín); sin embargo, estas manchas solo tienen cantidades excesivas de colágeno. La asociación de numerosas pápulas pequeñas de tejido conjuntivo con osteopoiquilosis se denomina dermatofibrosis lenticular diseminada (síndrome de Buschke-Ollendorff).

HAMARTOMA DE MÚSCULO LISO

El hamartoma de músculo liso es una anomalía del desarrollo que se forma por una hiperplasia del músculo liso asociado a los folículos pilosos (músculo erector del pelo). Suele ser evidente al nacer o poco después como una placa de color carne o ligeramente pigmentada con hipertricosis en la superficie, localizada en el tronco o las extremidades (fig. 670.10). Algunas veces se puede conseguir una elevación transitoria o un movimiento en forma de ondas de la lesión, provocada por la contracción de los haces musculares si se golpea la superficie (signo seudo-Darier). Los hamartomas de músculo liso

Fig. 670.10 Hamartoma de músculo liso de gran tamaño en la nalga.

se pueden confundir con nevos congénitos pigmentados; la diferenciación es importante porque no tienen riesgo de degenerar en un melanoma maligno, por lo que no es necesario extirparlos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 671

Lesiones hiperpigmentadas

Joel C. Joyce

TRASTORNOS DE PIGMENTACIÓN

La pigmentación normal precisa la migración de los melanoblastos desde la cresta neural hasta la unión dermoepidérmica, los procesos enzimáticos formadores de pigmento, los componentes estructurales que contienen el pigmento (melanosomas) y la transferencia del pigmento a los queratinocitos adyacentes. El oscurecimiento del color de la piel puede ser generalizado o localizado y puede deberse a diferentes defectos en cualquiera de estos elementos. Algunas de estas alteraciones son una manifestación de enfermedades sistémicas, otras representan un defecto generalizado o focal del desarrollo o defectos genéticos y otras son inespecíficas y secundarias a una inflamación cutánea.

EFÉLIDES (PECAS)

Las efélides son máculas bien delimitadas de color marrón claro u oscuro, redondeadas, ovaladas o de morfología irregular, que aparecen en zonas expuestas al sol, como la cara, la región superior de la espalda, los brazos y las manos. Suelen ser menores de 3 mm de diámetro y la exposición solar induce su formación, en especial durante el verano, y pueden aclararse o desaparecer durante el invierno. Se producen como consecuencia de un aumento de la melanogenia inducido por el sol y del transporte de los melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos, pero por un aumento del número de melanocitos. Son más frecuentes en los individuos pelirrojos y de cabello claro, y comienzan a aparecer durante la edad preescolar. En la histología se observa un incremento del pigmento de melanina en las células basales epidérmicas, que tienen unas prolongaciones dendríticas más numerosas y de mayor tamaño que los melanocitos de la piel más clara de alrededor. La ausencia de proliferación de melanocitos o de aumento de las crestas interpapilares epidérmicas las diferencia de los lentigos. Las pecas se han identificado como un factor de riesgo de neoplasias inducidas por radiación ultravioleta (UV) y también de melanoma, independiente de los nevos melanocíticos.

LENTIGOS

Los lentigos suelen confundirse con efélides o nevos de la unión. Son máculas pequeñas (normalmente <5 mm pero en ocasiones de 1-2 cm), redondeadas y de color marrón oscuro que aparecen en cualquier parte del cuerpo de forma precoz. Son más frecuentes en las personas de piel oscura que clara. No están relacionadas con la exposición solar y se mantienen de forma permanente. En la histología se aprecian unas crestas interpapilares epidérmicas alargadas y de forma roma, con un número aumentado de melanocitos y un depósito epidérmico denso de melanina. No se encuentran nidos de melanocitos. Son lesiones benignas y, cuando son escasas, se deben considerar un fenómeno normal. Se ven más frecuentemente en el labio inferior.

Fig. 671.1 Lentigos múltiples en el síndrome LEOPARD (*l*entigos asociados a anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo *o*cular, estenosis *p*ulmonar, *a*nomalías genitales [criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias], *r*etraso del crecimiento y sordera [*d*eafness] neurosensorial).

La **lentiginosis eruptiva/generalizada (lentiginosis profusa)** se caracteriza por la presencia de innumerables máculas pigmentadas pequeñas que están presentes al nacer o surgen durante la infancia. No se asocia a otras anomalías y las membranas mucosas están respetadas. El **complejo de Carney** es un síndrome autosómico dominante caracterizado por múltiples lentigos y neoplasias, como: mixomas cutáneos, cardiacos (auriculares) y mamarios; schwannomas melanocíticos psamomatosos; nevos azules epitelioides cutáneos y mucosos; adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento; y tumores de células de Sertoli testiculares. Los componentes del complejo de Carney se han descrito previamente como síndromes NAME (nevos, mixoma auricular, neurofibroma mixoide, efélides) y LAMB (lentigos, mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos, nevos azules). El complejo se hereda de modo autosómico dominante y se producen por una mutación inactivadora del gen *PPKAR1*.

El **síndrome de los lentigos múltiples** (LEOPARD) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por *l*entigos generalizados, de distribución simétrica (fig. 671.1), asociados a anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo *o*cular, estenosis *p*ulmonar, *a*nomalías genitales (criptorquidia, hipogonadismo, hipospadias), *r*etraso del crecimiento y sordera (*d*eafness) neurosensorial (tipo 1, gen *PTPN11;* tipo 2, gen *RAF1*). Otras características son la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y el tórax en embudo o en quilla.

El **síndrome de Peutz-Jeghers** se caracteriza por la presencia de máculas melanóticas en los labios y las mucosas y por poliposis gastrointestinal (GI). Se hereda de un modo autosómico dominante (gen *STK11*). El comienzo se aprecia durante la lactancia o la primera infancia, momento en el que aparecen máculas pigmentadas en los labios y la mucosa bucal. Las máculas suelen ser de unos pocos milímetros de tamaño, aunque pueden alcanzar 1-2 cm. También pueden surgir máculas en el paladar, las encías, la lengua y la mucosa vaginal. Las lesiones cutáneas se pueden observar en la nariz, las manos y los pies, alrededor de la boca, los ojos y el ombligo y como bandas longitudinales o hiperpigmentación difusa de las uñas. Las máculas pigmentadas suelen aclararse en los labios y la piel durante la pubertad y la vida adulta, pero no desaparecen de las superficies mucosas. Las máculas de la mucosa bucal son la característica más constante de esta enfermedad; en ciertas familias, algunos miembros solo manifiestan cambios de la pigmentación. También de forma esporádica aparecen variaciones de la pigmentación similares durante la vida adulta en individuos sin afectación intestinal.

La poliposis suele afectar al yeyuno y el íleon, aunque también puede localizarse en el estómago, el duodeno, el colon y el recto (v. cap. 372). Algunas complicaciones frecuentes son el dolor abdominal episódico, la diarrea, las melenas y la invaginación. Los pacientes tienen un mayor riesgo de tumores del tubo digestivo y en otra localización a edades jóvenes. Se ha descrito la aparición de neoplasias malignas digestivas

en alrededor del 2-3% de los casos; el riesgo relativo de una neoplasia maligna digestiva a lo largo de la vida es de 13. El riesgo relativo de sufrir neoplasias malignas no digestivas, como tumores de ovario, cuello uterino y testiculares, es de 9. El síndrome de Peutz-Jeghers se debe diferenciar de otros síndromes relacionados con la aparición de lentigos múltiples (síndrome de Laugier-Hunziker), de las efélides comunes, del síndrome de Gardner y del síndrome de Cronkhite-Canada, una enfermedad que se caracteriza por poliposis GI, alopecia, onicodistrofia y pigmentación difusa de las palmas, la superficie palmar de los dedos de las manos y el dorso de estas. El tratamiento de las máculas melanóticas de Peutz-Jeghers no es necesario, pero varios láseres han sido efectivos en algunos casos por motivos estéticos.

MANCHAS CAFÉ CON LECHE

Las manchas café con leche son lesiones maculares bien delimitadas, con hiperpigmentación uniforme, cuya intensidad varía con la pigmentación normal de cada individuo: en los de raza blanca tienen un color bronceado o marrón claro, mientras que en los niños negros son de un color marrón oscuro (figs. 671.2 y 671.3). Su tamaño es muy variable y pueden ser grandes y cubrir una parte significativa del tronco o una extremidad. Los bordes suelen ser lisos, aunque algunos tienen formas muy irregulares. Las lesiones se caracterizan por un aumento del número de melanocitos y la melanina en la epidermis, pero carecen de las crestas interpapilares con forma de mazo típicas de los lentigos. En niños normales pueden aparecer entre una y tres manchas de color café con leche; alrededor del 10% de los niños normales tiene estas manchas, que pueden estar presentes al nacer o desarrollarse durante la infancia.

Las manchas café con leche de gran tamaño, asimétricas y con bordes irregulares son características de los pacientes con síndrome de Albright (**síndrome de McCune-Albright;** gen *GNAS1*) (v. cap. 578.6). Esta enfermedad incluye displasia fibrosa poliostótica, que provoca fracturas espontáneas, pubertad precoz y numerosas endocrinopatías hiperfuncionantes. La hiperpigmentación macular puede existir desde el nacimiento o surgir más tarde, durante la infancia (v. fig. 671.3). La pigmentación suele ser más extensa en el lado con afectación ósea más grave.

Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)

Las manchas (máculas) café con leche constituyen la marca cutánea más habitual de este síndrome neurocutáneo autosómico dominante conocido como neurofibromatosis tipo 1 (*NF1,* gen neurofibromina) (v. fig. 671.2; también cap. 614.1). Los criterios para realizar el diagnóstico comprenden la presencia de 6 o más manchas café con leche >5 mm de diámetro en los pacientes prepuberales o de 6 o más manchas café con leche >15 mm de diámetro en los niños pospuberales. Las numerosas manchas café con leche suelen dar un aspecto pecoso a las áreas no expuestas al sol, como las axilas (signo de Crowe), la región inguinal y submamaria y bajo el mentón. Las manchas café con leche también pueden aparecer en la NF-1 segmentaria, que se debe a mosaicismos somáticos derivados de mutaciones poscigóticas del gen *NF1,* de forma que las manifestaciones clínicas de la NF-1 solo afectan a un segmento corporal localizado. Otra variante de la NF-1 es la neurofibromatosis raquídea hereditaria, un trastorno infrecuente que suele cursar con múltiples máculas café con leche y múltiples neurofibromas en la raíz raquídea simétricos, pero sin presencia típicamente de otros rasgos de la NF-1. Las lesiones también se asocian a otros trastornos, incluidas otras variantes de neurofibromatosis, pero en muchos de estos trastornos las manchas café con leche no son un rasgo importante del cuadro (tabla 671.1).

Fig. 671.2 Múltiples manchas café con leche en un niño con neurofibromatosis tipo 1. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 372.)*

Tabla 671.1 Otros síndromes asociados a máculas café con leche

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
Fuerte	Neurofibromatosis de tipo 2	Neuromas del acústico, schwannomas, neurofibromas, meningiomas, opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil; aparecen manchas café con leche, pero no son un criterio diagnóstico	*NF2*
	Café con leche familiar múltiple	Múltiples manchas café con leche sin otros rasgos de NF-1	?
	Síndrome de Legius (parecido a NF-1)	Múltiples manchas café con leche y pecas en los pliegues cutáneos sin otros rasgos de NF-1	*SPRED1*
	Síndrome de McCune-Albright	Café con leche segmentarias, pubertad precoz, otras endocrinopatías, displasia fibrosa poliostótica	*GNAS1*
	Síndrome cancerígeno por deficiencia de reparación de errores (síndrome por deficiencia constitucional de reparación de errores)	Múltiples manchas café con leche, pólipos adenomatosos de colon, tumores malignos múltiples, como adenocarcinoma de colon, glioblastoma, meduloblastoma y linfoma	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*
	Síndrome de cromosomas en anillo	Múltiples manchas café con leche, microcefalia, retraso mental, talla baja, malformaciones esqueléticas	Cromosomas 7, 11, 12, 15, 17
	Síndrome LEOPARD/lentigos múltiples	Manchas café con leche, café solo, lentigos, defectos de conducción cardiaca, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, malformaciones genitourinarias, retraso del crecimiento, hipoacusia	*PTPN11*

(Continúa)

Tabla 671.1 Otros síndromes asociados a máculas café con leche *(cont.)*

GRADO DE ASOCIACIÓN	SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN O LOCUS
	Síndrome de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples)	Triquilemomas faciales, aspecto empedrado de la mucosa oral, predisposición a los tumores de tejidos blandos (lipomas, neuromas), pólipos digestivos, enfermedad fibrosa quística de la mama y carcinoma de mama, adenoma y carcinoma de tiroides	*PTEN*
	Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Triquilemomas faciales, papilomas orales, máculas genitales pigmentadas, pólipos digestivos, macrocefalia, malformaciones vasculares, retraso mental	*PTEN*
Débil	Ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y oculares, inmunodeficiencia, hipogonadismo, predisposición a tumores malignos linforreticulares	*ATM*
	Síndrome de Bloom	Fotosensibilidad, inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica, criptorquidia, talla baja, sindactilia, susceptibilidad a los tumores malignos	*RECQL3*
	Anemia de Fanconi	Fracaso medular, múltiples malformaciones congénitas, predisposición a los tumores malignos, retraso mental, microcefalia	*FANCA, FANCB* (posibles), *FANCC, FANCD* locus en el cromosoma 3, *FANCE* locus en el cromosoma 6, *FANCF, FANCG, FANCH* (posible)
	Síndrome de Russell-Silver y síndrome de Russell-Silver ligado al X	Talla baja, asimetría craneofacial y corporal, bajo peso al nacer, microcefalia, cara triangular, clinodactilia del quinto dedo, malformaciones cardiacas congénitas	Múltiples genes localizados en los cromosomas 7 y 11, particularmente *H19* e *IGF2* localizados en 11p15
	Esclerosis tuberosa	Angiofibromas faciales, colagenomas cutáneos, convulsiones, retraso mental, máculas hipomelanóticas, fibromas periungueales, nódulos subependimarios, astrocitoma de células gigantes subependimario, rabdomioma cardiaco, linfangiomiomatosis pulmonar, angiomiolipoma renal, hamartomas retinianos	*TSC1, TSC2*
	Síndrome de Turner	Talla baja, linfedema, malformación cardiaca congénita, deformidad en valgo	Alteraciones del cromosoma X (cariotipo XO o deleción Xp)
	Síndrome de Noonan	Dismorfia facial, estenosis de la válvula pulmonar, cuello alado, *pectus excavatum*, retraso mental, talla baja, criptorquidia, neoplasias malignas hematológicas	*PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS*
	Síndrome de neuromas mucosos múltiples (MEN) 1	Adenoma de paratiroides, adenoma hipofisario, adenoma de células de los islotes pancreáticos, lipoma, pápulas gingivales, angiofibromas faciales, colagenomas	*MENIN*
	Síndrome MEN 2B	Neuromas mucosos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, adenoma de paratiroides, hábito marfanoide	*RET*
	Síndrome de Johanson-Blizzard	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, hipoacusia neurosensitiva, malformaciones dentales, malformaciones cardiacas congénitas, insuficiencia exocrina pancreática, ano imperforado, malformaciones genitourinarias, retraso mental, hipotiroidismo	*UBR1*
	Enanismo microcefálico osteodisplásico primordial de tipo II	Talla baja, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, cara dismórfica, malformaciones esqueléticas, retraso del desarrollo, pubertad precoz	*PCNT2*
	Síndrome de rotura de Nijmegen	Talla baja, retraso del crecimiento, microcefalia, paladar hendido/labio leporino, cara dismórfica, bronquiectasias, sinusitis, disgammaglobulinemia con infecciones urinarias y digestivas de repetición, retraso mental, inestabilidad espontánea de cromosomas, predisposición a tumores malignos	*NBS1*
	Síndrome de Rubinstein-Taybi	Talla baja, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardiacas congénitas, malformaciones del esternón, malformaciones esqueléticas, retraso mental	*CREBBP, EP300*
	Síndrome de Kabuki I	Retraso del crecimiento posnatal, microcefalia, cara dismórfica, malformaciones cardiacas congénitas, malabsorción, estenosis anal, malformaciones genitourinarias, displasia congénita de cadera, hirsutismo, retraso mental	*KMT2D*

De Shah KN: The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 57(5):1131–1153, 2010, Table 2. Actualizaciones de OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man. https://www.omim.org).

Fig. 671.3 Múltiples manchas café con leche irregulares en un niño con síndrome de McCune-Albright. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB:* Textbook of neonatal dermatology, *Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 373.)*

INCONTINENCIA PIGMENTARIA (ENFERMEDAD DE BLOCH-SULZBERGER)

Véase el capítulo 614.7.

CAMBIOS PIGMENTARIOS POSTINFLAMATORIOS

Como consecuencia de una inflamación cutánea puede aparecer tanto hiperpigmentación como hipopigmentación. Las alteraciones de la pigmentación suelen deberse a una reacción inflamatoria grave, pero también pueden ser ocasionadas por una dermatitis leve. Los niños de piel oscura tienen mayor tendencia a presentar estos cambios que los de piel clara. Aunque la pigmentación alterada puede persistir durante semanas o meses, los pacientes deben ser informados de que las lesiones suelen ser temporales. **La protección solar y el tratamiento de la dermatitis subyacente pueden reducir la duración.**

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 672
Lesiones hipopigmentadas

Joel C. Joyce

ALBINISMO

El **albinismo oculocutáneo (AOC) congénito** es consecuencia de una deficiencia parcial o completa en la síntesis de melanina en la piel, el pelo y los ojos a pesar de existir un número, una estructura y una distribución normal de los melanocitos. Estos trastornos pueden dividirse en dos clases principales: aquellos en los que existe una función anómala de la proteína que participa en la formación y la transferencia de la melanina y aquellos con defectos en los melanosomas (tabla 672.1). La tirosinasa es una enzima que contiene cobre y cataliza múltiples pasos de la biosíntesis de melanina (v. cap. 103.2). Las variantes tirosinasa-positivas se caracterizan por el oscurecimiento del bulbo piloso cuando se incuba con tirosina.

Tabla 672.1 Genes asociados a hipopigmentación

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO
ALBINISMO OCULOCUTÁNEO	
AOC1	*TYR*
AOC2	*AOC2*
AOC3	*TRP-1*
AOC4	*MATP*
HERMANSKY-PUDLAK	
Tipo 1	*HPS1*
Tipo 2	*AP3B1* (HPS-2)
Tipo 3	*HPS3*
Tipo 4	*HPS4*
Tipo 5	*HPS5*
Tipo 6	*HPS6*
Tipo 7	DTNBP1 (HPS-7)
Tipo 8	*BLOC1S3* (HPS-8)
Tipo 9	*BLOC1S6* (HPS-9)
Tipo 10	*AP3D1* (HPS-10)
CHÉDIAK-HIGASHI	*CHS1/LYST*
PIEBALDISMO	*KIT* (Receptor C-KIT) *SLUG* heterocigoto
WAARDENBURG	
Tipo 1	*PAX3* heterocigoto
Tipo 2a	*MITF*
Tipo 2b	*WS2B*
Tipo 2c	*WS2C*
Tipo 2d	*SNAIL*
Tipo 2e	*SOX10*
Tipo 3	*PAX3* homocigoto
Tipo 4	*SOX10* *EDNRB* *EDN3*

Datos del OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man. https://www.omim.org).

El **AOC tipo 1 (AOC1)** se caracteriza por una actividad muy reducida o ausente de la tirosinasa. El AOC1A es la forma más grave y se manifiesta con ausencia de pigmento visible en el pelo, la piel y los ojos (fig. 672.1). Los pacientes presentan fotofobia, nistagmo, agudeza visual defectuosa, pelo blanco y piel blanca. Los iris son azul-grisáceos bajo luz oblicua y de un color rosa intenso con luz reflejada. El AOC1B o albinismo mutante amarillo está presente al nacer y cursa con pelo blanco, piel rosada y ojos grises. Este tipo es especialmente prevalente en las comunidades amish. El pelo se torna progresivamente amarillo-rojizo, la piel se broncea ligeramente con la exposición al sol y el iris acumula algo de pigmento marrón, lo que produce una mejoría de la agudeza visual. La fotofobia y el nistagmo están presentes, aunque son leves. El AOCST es un tipo de albinismo sensible a la temperatura. La tirosinasa anómala posee una actividad reducida a 35-37 °C. Por tanto, las regiones corporales más frías, como las extremidades y la cabeza, se pigmentan en cierto grado, mientras que otras zonas permanecen despigmentadas.

El espectro del **AOC2** oscila desde la casi normalidad hasta procesos muy semejantes al albinismo de tipo 1. Es la forma de albinismo más frecuente en el mundo. Al nacer la melanina es escasa o está ausente, pero el pigmento, en especial de color rojo-amarillo, se acumula durante la infancia y produce una coloración pajiza o marrón clara de la piel en los individuos de raza blanca. Pueden aparecer nevos pigmentados. Con la edad tiene lugar una mejoría progresiva de la agudeza visual y el nistagmo. Los sujetos negros pueden tener una piel de tonalidad amarillo-marrón, efélides oscuras en las zonas expuestas al sol y una coloración marrón del iris. El **AOC marrón** es una variante alélica del AOC2. Los síndromes de Prader-Willi y Angelman, que cursan con hipopigmentación, presentan deleciones que incluyen al gen del AOC2 (*AOC2*).

El **AOC3** (albinismo tipo Rufous) se observa principalmente en pacientes de ascendencia africana. Se caracteriza por pelo pelirrojo, piel marrón rojiza, nevos pigmentados, pecas, ojos marrones o marrón-rojizo, nistagmo, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

El **AOC4** es un tipo de AOC raro, con hallazgos clínicos similares a los del AOC2.

El **síndrome de Cross-McKusick-Breen** es un albinismo tirosinasa-positivo con anomalías oculares, alteraciones cognitivas, espasticidad y atetosis. El defecto genético no ha sido identificado.

Fig. 672.1 Piel y pelo claros en un caso de albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1).

Debido a la ausencia de la protección normal que confiere una cantidad adecuada de melanina epidérmica, las personas con albinismo están predispuestas a la aparición de queratosis actínicas y carcinomas cutáneos secundarios al daño de la piel por la radiación ultravioleta (UV). Se deben utilizar ropas protectoras y filtros solares de amplio espectro durante la exposición solar (v. cap. 675).

Albinismo oculocutáneo con anomalías melanosomales

Véase la tabla 672.1.

El **síndrome de Hermansky-Pudlak** es un conjunto de trastornos genéticos que se heredan con carácter autosómico recesivo y se caracterizan por AOC, acumulación de material ceroide en los lisosomas y tiempo de hemorragia prolongado. En la actualidad se han identificado en los ratones 16 locus génicos distintos que producen fenotipos mutantes para el color del pelo asociado a defectos plaquetarios; en los humanos se han identificado 10.

El **síndrome de Chédiak-Higashi** (v. cap. 156) es otra alteración genética asociada con disfunción de las organelas relacionadas con los lisosomas. Los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi padecen hipopigmentación cutánea, ocular y del pelo, tiempos de hemorragia prolongados y facilidad para sufrir equimosis, infecciones recurrentes, alteraciones en la función de las células *natural killer* y neuropatía periférica. El síndrome de Chédiak-Higashi está producido por mutaciones en el gen *CHS1/LYST,* que es un gen regulador de tráfico lisosomal.

ANOMALÍAS DE LA MIGRACIÓN DE LOS MELANOBLASTOS

Véase la tabla 672.1.

Piebaldismo

El **piebaldismo** es una enfermedad congénita autosómica dominante que se caracteriza por la existencia de manchas amelanóticas bien delimitadas, que aparecen con mayor frecuencia en la frente, la zona anterior del cuero cabelludo (origina un mechón blanco sobre la frente), la región anterior del tronco, los codos y las rodillas. En las zonas amelanóticas puede haber islotes de pigmentación normal o más oscura de lo normal (fig. 672.2). Estas placas se deben a una ausencia localizada permanente de melanocitos como consecuencia de una deficiencia del protoonco-

Fig. 672.2 Mácula despigmentada con islas de hiperpigmentación en el piebaldismo.

gén *KIT,* que codifica el receptor de superficie celular transmembrana tirosina cinasa. El patrón de despigmentación se debe a una migración defectuosa de los melanocitos desde la cresta neural durante el desarrollo. La razón por la que el piebaldismo es un trastorno localizado y no generalizado sigue siendo desconocida. El piebaldismo se debe diferenciar del vitíligo, que es progresivo y no suele ser congénito, del nevo despigmentado y del síndrome de Waardenburg.

Síndrome de Waardenburg

El síndrome de Waardenburg también se presenta al nacimiento como áreas localizadas de despigmentación en la piel y el pelo. Existen cuatro tipos de síndrome de Waardenburg. La característica principal del síndrome de **Waardenburg tipo 1** es el mechón de cabello blanco, que se observa en el 20-60% de los pacientes. Solo en un 15% de los pacientes se observan áreas de piel despigmentada. La sordera aparece en el 9-37% de los casos, la heterocromía del iris en el 20% y la conjunción de las cejas (sinofridia) en el 17-69% de los afectados. La distopia cantal (p. ej., hipertelorismo) se observa en todos los pacientes con síndrome de Waardenburg tipo 1. El síndrome de **Waardenburg tipo 2** es similar al tipo 1, excepto porque en los pacientes con el tipo 2 no se observa distopia cantal y presentan una mayor incidencia de sordera. El síndrome de **Waardenburg tipo 3** o síndrome de Klein-Waardenburg es similar al tipo 1, excepto porque los pacientes también sufren alteraciones en las extremidades. El síndrome de **Waardenburg tipo 4** también se conoce como síndrome de Shah-Waardenburg. Los pacientes con este tipo del síndrome presentan la enfermedad de Hirschprung, pero es poco frecuente encontrar distopia cantal.

Complejo de la esclerosis tuberosa (genes *TSC1, TSC2*)

Véase el capítulo 614.2 para la exposición completa de este complejo.

Hipomelanosis de Ito

La hipomelanosis de Ito es una enfermedad cutánea congénita infrecuente, que afecta a niños de ambos sexos y se puede asociar a defectos en diversos órganos y sistemas. No existen datos de una transmisión genética; se han descrito mosaicismos y translocaciones cromosómicas. Actualmente, la hipomelanosis de Ito se considera un término descriptivo y no un diagnóstico definitivo. Resulta más descriptivo el término de hipomelanosis a lo largo de las líneas de Blaschko o en mosaico.

Las lesiones cutáneas suelen estar presentes al nacer, aunque pueden aparecer a lo largo de los 2 primeros años de vida. Son semejantes a una imagen en negativo de las que se ven en la incontinencia pigmentaria y consisten en máculas extrañas, hipopigmentadas, distribuidas sobre la superficie cutánea en forma de haces, estrías y manchas de bordes bien delimitados, que siguen las líneas de Blaschko (fig. 672.3). Las palmas, las plantas y las membranas mucosas están respetadas. La **hipopigmentación** no se modifica a lo largo de la infancia, pero va desapareciendo durante la vida adulta. El grado de despigmentación varía desde lesiones hipopigmentadas hasta acrómicas. Los cambios pigmentarios no se preceden de lesiones inflamatorias ni vesiculosas, como ocurre en la incontinencia pigmentaria. Las zonas de hipopigmentación presentan menos melanocitos y más pequeños, así como un número disminuido de gránulos de melanina en las células de la capa basal. No existen células inflamatorias ni incontinencia pigmentaria.

Fig. 672.3 Estrías hipopigmentadas marmóreas en el abdomen de un paciente con hipomelanosis de Ito.

La mayor parte de los pacientes con una hipomelanosis en mosaico no tienen malformaciones asociadas, aunque en pocas ocasiones se produce la afectación de otros órganos. Las anomalías que se asocian con mayor frecuencia afectan al sistema nervioso central e incluyen discapacidad intelectual (70%), convulsiones (40%), microcefalia (25%) e hipotonía muscular (15%). El sistema musculoesquelético es el segundo sistema más afectado en frecuencia y se manifiesta con escoliosis y deformidades torácicas y de las extremidades. En el 25% de los casos se observan defectos oftalmológicos leves (estrabismo, nistagmo) y el 10% cursa con defectos cardiacos. Estas incidencias están probablemente sobreestimadas, ya que los pacientes con afectación cutánea aislada con frecuencia no consultan. El diagnóstico diferencial comprende el nevo despigmentado sistematizado, que es una leucodermia estable sin manifestaciones sistémicas acompañantes. La diferenciación de la incontinencia pigmentaria, en especial en el cuarto estadio de hipopigmentación, es importante para el consejo genético, ya que la incontinencia pigmentaria, a diferencia de la hipomelanosis de Ito, es una enfermedad hereditaria.

Vitíligo

Epidemiología y etiología

El **vitíligo** es un trastorno de despigmentación macular adquirido que se asocia a destrucción de melanocitos. Este trastorno representa el punto final resultante de una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Se han postulado diversas teorías sobre su naturaleza (autoinmune, genética, autocitotóxica, neural). En la mayoría de las poblaciones, la prevalencia es del 0,5-2,0%.

Definitivamente hay un componente de autoinmunidad en el vitíligo. El 80% de los pacientes con enfermedad activa presenta un anticuerpo dirigido a un antígeno de superficie de los melanocitos pigmentados. Se cree que estos anticuerpos son citotóxicos para los melanocitos. Además, existe una correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles séricos de anticuerpos antimelanocito. También se han relacionado con la patogénesis del vitíligo linfocitos T $CD8^+$ específicos contra los melanocitos. Los anticuerpos y los linfocitos T reconocen una amplia variedad de enzimas y estructuras proteicas de los melanocitos.

La epidemiología genética del vitíligo forma parte de una diátesis autoinmune y autoinflamatoria más amplia, genéticamente determinada. El 15-20% de los pacientes con vitíligo generalizado tiene uno o más familiares de primer grado afectados. En estas familias el patrón genético sugiere una herencia poligénica y multifactorial. En otros pacientes la enfermedad aparece de forma esporádica. Los estudios de asociación del espectro genómico en los pacientes con vitíligo han identificado un número sustancial de genes asociados, de los cuales se observa una asociación consistente con *DDR1, XBP1, NLRP1, PTPN22* y *COMT,* aunque puede haber otros genes implicados.

Varios expertos creen que la causa de la destrucción de los melanocitos en el vitíligo es una anomalía celular endógena. Se ha sugerido que los melanocitos son destruidos debido al acúmulo de un precursor tóxico de la síntesis de la melanina y/o a la ausencia de protección frente al peróxido de hidrógeno y otros radicales libres del oxígeno. Algunas pruebas de experimentos *in vitro* indican que algunos de estos metabolitos pueden ser letales para los melanocitos. Otros creen que ciertos factores neuroquímicos lesionan los melanocitos y causan **despigmentación**. Esta teoría podría explicar el patrón de afectación en el vitíligo segmentario, que tiene lugar a lo largo de un dermatomo.

Tabla 672.2 Hallazgos típicos del vitíligo segmentario y no segmentario

VITÍLIGO SEGMENTARIO O DERMATOMAL	VITÍLIGO NO SEGMENTARIO O NO DERMATOMAL
Comienzo en la infancia	Puede comenzar en la infancia; un 50% antes de los 20 años
Menos común	Más común
Inicio rápido; se estabiliza en 1 año	Progresivo, cursa con brotes; durante toda la vida
Afecta al pelo desde el comienzo	Afecta al pelo en fases tardías
Otras enfermedades autoinmunitarias son infrecuentes	Es común tener antecedentes personales o familiares de autoinmunidad*
Habitualmente afecta a la cara	Aparece en zonas sensibles a la presión, el roce o en zonas expuestas a traumatismos; fenómeno de Koebner
Responde a injerto autólogo, con repigmentación	Recaída tras un injerto autólogo
Difícil de diferenciar de un nevo despigmentado	Asociado a nevo con halo

*Enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes tipo 1, psoriasis, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, alopecia areata.

Fig. 672.4 Áreas despigmentadas, simétricas y de bordes bien definidos de vitíligo.

Manifestaciones clínicas

Existen dos subgrupos de vitíligo, el generalizado (no segmentario) y el segmentario, que probablemente sean dos enfermedades bien diferenciadas (tabla 672.2). El vitíligo generalizado (85-90% de los casos) se puede dividir en extenso (tipo A) y localizado (tipo B). La presentación del vitíligo tiene lugar antes de los 18 años en alrededor del 50% de todos los pacientes, y el 25% presenta despigmentación antes de los 8 años. La mayoría de los niños presenta la forma generalizada, pero el tipo segmentario es más común entre los niños que entre los adultos. Los pacientes con la forma generalizada suelen presentar un patrón de máculas y manchas blancas notablemente simétrico (fig. 672.4); los bordes pueden estar ligeramente hiperpigmentados. Las manchas suelen localizarse en las regiones acras y/o periorificiales. En ocasiones, casi toda la superficie cutánea se despigmenta. Pueden aparecer lesiones de vitíligo en áreas de piel que sufren un traumatismo (fenómeno de Koebner) (fig. 672.5).

Existen diversos tipos de vitíligo localizado. Uno de ellos es el fenómeno del nevo con halo, en el que se observan anillos de despigmentación alrededor de la periferia de lunares benignos. El encanecimiento prematuro del pelo del cuero cabelludo también ha sido considerado como una forma de vitíligo localizado. En el vitíligo segmentario, las áreas despigmentadas presentan una distribución aproximadamente de tipo dermatomal. Este tipo

Fig. 672.5 Fenómeno de Koebner en relación a actividades de la vida diaria. **A** y **B,** Frotarse los ojos. **C** y **D,** Marca de la ropa interior. **E** y **F,** Marca de los zapatos. *(De Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N: Vitilgo.* Lancet *386:74–82, 2015. Fig. 5, p. 79.)*

de vitíligo tiene un inicio y una progresión rápidos en un área localizada sin despigmentación en otras zonas.

Hasta el 20% de los pacientes con vitíligo pueden presentar ciertas **enfermedades autoinmunitarias** como la enfermedad de Addison, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus, el hipoparatiroidismo y el síndrome autoinmunitario poliglandular con deficiencia selectiva de IgA. Otras enfermedades con una posible etiología inmune, como la alopecia areata y la morfea, también pueden observarse en los pacientes con vitíligo.

El **síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada** se manifiesta con vitíligo asociado a uveítis, disacusia, meningoencefalitis y despigmentación de la piel, el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas. En el **síndrome de Alezzandrini** el vitíligo se asocia con degeneración tapetorretiniana y sordera.

El estudio con microscopia óptica de las lesiones tempranas revela cambios inflamatorios leves. Con el paso del tiempo se observan cambios degenerativos en los melanocitos, que conducen a su total desaparición.

El diagnóstico diferencial del vitíligo debe realizarse con otras causas de leucodermia adquirida generalizada. Los dos dilemas diagnósticos más frecuentes son la tiña versicolor y la hipopigmentación postinflamatoria.

Tratamiento

Las áreas localizadas de vitíligo pueden responder a la aplicación tópica de esteroides potentes, tacrolimús o pimecrolimús. En los pacientes con una afectación más extensa, el tratamiento de elección se realiza con radiación UVB de banda estrecha (UVB311). Rara vez se utiliza en niños la terapia sistémica y la despigmentación de todo el cuerpo. En todas las formas de vitíligo la respuesta al tratamiento es lenta, y puede tardar meses o años. En los pacientes reacios al tratamiento puede utilizarse el enmascaramiento con cosméticos. Todas las áreas con vitíligo son susceptibles al daño solar, por lo que se debe tener cuidado para minimizar su exposición a los rayos solares. En un pequeño porcentaje de casos puede producirse una remisión espontánea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 673
Enfermedades vesiculoampollosas

Joel C. Joyce

Numerosas enfermedades se caracterizan por la aparición de lesiones vesiculoampollosas, pero su etiología, edad de inicio y tipo de lesiones varían notablemente. La morfología y la distribución de la ampolla suele aportar pistas visuales sobre la localización de la lesión en la piel. Las ampollas que se sitúan en la **epidermis** tienen paredes delgadas, son relativamente flácidas y se rompen con facilidad. Las **subepidérmicas** son tensas, con paredes gruesas y más duraderas. Algunas enfermedades se pueden diagnosticar mediante biopsia de las ampollas dado que el plano de separación de la piel y otros hallazgos asociados, como la naturaleza del infiltrado inflamatorio, son característicos. Otros métodos diagnósticos, como la inmunofluorescencia (IF) y la microscopia electrónica, ayudan a distinguir los trastornos vesiculoampollosos con unos signos histológicos muy parecidos (tabla 673.1).

673.1 Eritema multiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Entre los numerosos factores implicados en la etiología del eritema multiforme (EM), la infección por el virus herpes simple (VHS) es el más frecuente. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* está implicada, sobre todo en niños y adultos jóvenes, pero puede resultar difícil distinguirla del síndrome

Tabla 673.1 Lugares de formación de las ampollas y estudios diagnósticos para los trastornos vesiculoampollosos

ENFERMEDAD	PLANO DE SEPARACIÓN DE LA AMPOLLA	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Acrodermatitis enteropática	IE	Niveles de Zn
Candidiasis	SC	Tinción KOH, cultivo
Dermatitis herpetiforme	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
Dermatofitosis	IE	Tinción KOH, cultivo
Dermatosis por inmunoglobulina A lineal	SE	Estudios de inmunofluorescencia directa
EA de la unión (letal)	SE (en la unión)	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA de las manos y los pies	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA distrófica dominante	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA distrófica recesiva	SE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
EA simple	IE	Microscopia electrónica; inmunofluorescencia; test genéticos
Eczema dishidrótico	IE	Estudio histológico rutinario
Eritema multiforme	SE	Estudio histológico rutinario
Eritema tóxico	SC, IE	Extensión para ver eosinófilos
Escabiosis	IE	Raspado
Hiperqueratosis epidermolítica	IE	Estudio histológico rutinario
Impétigo ampolloso	CG	Extensión, cultivo
Incontinencia pigmentaria	IE	Extensión para ver eosinófilos Estudio histológico rutinario
Mastocitosis	SE	Estudio histológico rutinario
Melanosis pustulosa neonatal	SC, IE	Extensión para ver células
Miliaria cristalina	IC	Estudio histológico rutinario
Necrólisis epidérmica tóxica	SE	Estudio histológico rutinario
Pénfigo foliáceo	CG	Estudios de PCR de virus o inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Pénfigo vulgar	Suprabasal	Estudios de PCR de virus o inmunofluorescencia directa e indirecta Extensión de Tzanck
Penfigoide ampolloso	SE (en la unión)	Estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta
Picadura de insecto	IE	Estudio histológico rutinario
Síndrome de Kindler	IE,SE	Microscopia electrónica; inmunotinción; test genéticos
Síndrome de la piel escaldada por estafilococo	CG	Estudio histológico rutinario
Vesículas víricas	IE	Estudios de PCR de virus (de elección) inmunofluorescencia directa para las infecciones por VHS y VVZ Cultivo Estudio histológico rutinario

CG, capa granulosa; EA, epidermólisis ampollosa; IC, intracórnea; IE, intraepidérmica; KOH, hidróxido de potasio; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SC, subcórnea; SE, subepidérmica; VHS, virus herpes simple; VVZ, virus de varicela-zóster.

de Stevens-Johnson y de la denominada mucositis asociada a *M. pneumoniae* (v. más adelante). El VHS labial y, con menor frecuencia, el VHS genital se ha relacionado con el 60-70% de los casos de EM, y se cree que son el desencadenante de casi el total de los episodios de EM recurrente (>6 episodios/año), a menudo en asociación con la exposición solar. En las lesiones cutáneas del EM se encuentran presentes antígenos y ADN del VHS, pero están ausentes en la piel sana. La presencia de los antígenos humanos leucocitarios (HLA) A33, B62, B35, DQw3 (DQB1*0301 separado) y DR53 se asocia a un aumento del riesgo de EM inducido por VHS, en particular de la forma recurrente. La mayoría de los pacientes padece un único episodio autolimitado de EM. Las lesiones recurrentes del EM inducido por VHS suelen aparecer, típicamente, 10-14 días después del inicio de la lesión de VHS recurrente y presentan un aspecto similar en los distintos episodios, aunque muchos varían en frecuencia y duración en un paciente dado. En los sujetos susceptibles, no todos los episodios de VHS recurrente evolucionan a un EM.

El EM inducido por fármacos es menos frecuente (<10% de los pacientes) y puede asociarse a los antiinflamatorios no esteroideos, como paracetamol, sulfamidas y otros antibióticos. El diagnóstico diferencial de EM secundario a fármacos incluye la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad farmacológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El EM presenta numerosas manifestaciones morfológicas en la piel, que varían desde máculas, pápulas, vesículas, ampollas eritematosas o placas urticariformes hasta manchas de eritema confluente. La erupción aparece habitualmente en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y los 40 años (la incidencia máxima se describe en varones de la segunda década) y suele ser asintomática, aunque puede haber sensación de quemazón o prurito. El diagnóstico de EM se establece por el hallazgo de la lesión clásica: pápulas con forma de rosquilla o diana (en escarapela o iris) con un borde externo eritematoso, un anillo interior pálido y un centro más oscuro violáceo o necrótico (que en ocasiones forma ampollas y se erosiona; figs. 673.1 y 673.2).

El EM se caracteriza por una erupción brusca y simétrica, que se suele localizar en la superficie extensora de las extremidades superiores;

Fig. 673.1 Pápulas fijas de poca evolución con una zona oscura central en el dorso de la mano de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli J:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 156.)*

Fig. 673.2 Lesiones en «diana» o «iris» con una zona central oscura característica en las palmas de un niño con eritema multiforme debido al virus del herpes simple. *(De Weston WL, Lane AT, Morelli J:* Color textbook of pediatric dermatology, *ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 156.)*

las lesiones son relativamente escasas en la cara, el tronco y las piernas. Las lesiones pueden afectar a palmas y plantas. A menudo se inicia como máculas eritematosas o placas urticariformes que se extienden centrífugamente para formar lesiones de hasta 2 cm de diámetro con un centro más oscuro o necrótico. Las lesiones de un episodio concreto aparecen a lo largo de 72 horas y permanecen fijas en su localización (duración media: 7 días). Pueden verse lesiones orales, con predilección por el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal, pero el resto de las superficies mucosas está respetado. El EM puede debutar inicialmente como lesiones urticariformes, pero a diferencia de lo que sucede en la urticaria, una lesión de EM concreta no desaparece en 24 h. Generalmente no hay síntomas prodrómicos. El pronóstico es favorable con una morbilidad a largo plazo limitada. Las lesiones se resuelven sin secuelas al cabo de unas 2 semanas, aunque en los individuos de piel oscura pueden quedar alteraciones en la pigmentación de la zona afectada por las lesiones a largo plazo. No se produce evolución a un síndrome de Stevens-Johnson. Muchos autores diferencian entre el **EM menor** (sobre todo lesiones cutáneas típicas o dianiformes atípicas que afectan a ≤10% de la superficie corporal sin afectación mucosa o con una afectación mucosa limitada, que con frecuencia se limita a un lugar, como la boca) y el **EM mayor** (mismo patrón de afectación cutánea asociado al EM menor más afectación de dos o más mucosas con una afectación oral más grave). El EM mayor y el síndrome de Stevens-Johnson son entidades diferentes.

Patogenia

La patogenia del EM no está clara, pero es posible que una respuesta inmunitaria celular a un estímulo antigénico lesione los queratinocitos. El gen *Pol1* del VHS que se expresa en las lesiones del EM recidivante inducido por VHS activa/aumenta la expresión del factor de transcripción SP1 y citocinas antiinflamatorias. Estas citocinas liberadas por las células mononucleares activas y los queratinocitos pueden contribuir a la muerte de las células epidérmicas y los síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

Los signos microscópicos son variables, pero pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Las lesiones iniciales muestran un ligero edema intercelular, algunos queratinocitos disqueratósicos y vacuolización de la capa basal de la epidermis y un infiltrado linfohistiocítico perivascular con edema en la dermis superior. Las lesiones más evolucionadas muestran una acentuación de estas características y se aprecia exocitosis linfocítica y un intenso infiltrado perivascular e intersticial de mononucleares en el tercio superior de la dermis. En los casos graves toda la epidermis se torna necrótica.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del EM se engloban el penfigoide ampolloso (PA), el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, la enfermedad injerto contra huésped, la erupción fija medicamentosa, los exantemas medicamentosos ampollosos, la urticaria, las infecciones víricas como el VHS, los síndromes de artritis reactiva, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Sweet, la enfermedad de Behçet, las vasculitis alérgicas, el eritema anular centrífugo, la erupción polimorfa medicamentosa y la panarteritis nudosa. El EM que afecta inicialmente a la mucosa oral puede confundirse con el síndrome de Stevens-Johnson, el PA, el pénfigo vulgar (PV), el liquen plano vesiculoampolloso o erosivo, el síndrome de Behçet, la estomatitis aftosa recurrente y la gingivoestomatitis herpética primaria. A diferencia del EM, el síndrome de Stevens-Johnson se manifiesta con máculas eritematosas o purpúricas (no pápulas) y normalmente comienza en el tronco. Una reacción similar a la enfermedad del suero por cefaclor (y otros antibióticos) también presenta lesiones semejantes al EM; aunque las lesiones pueden tener un centro oscuro o violáceo, en la mayoría de los casos de reacciones similares a la enfermedad del suero inducidas por cefaclor son pruriginosas, transitorias y migratorias, y probablemente se trata de una urticaria y no de un verdadero EM.

Tratamiento

El tratamiento del EM es de soporte. Los emolientes tópicos, los antihistamínicos y los antiinflamatorios no esteroideos sistémicos no modifican el curso de la enfermedad, pero aportan alivio sintomático. En los pacientes con afectación grave de las mucosas se pueden emplear opioides para controlar el dolor y es clave una higiene oral diligente. No hay estudios prospectivos controlados que respalden el uso de corticosteroides en el tratamiento. El aciclovir oral profiláctico durante 6 meses puede ser eficaz para controlar los episodios recurrentes de EM asociado a VHS. Cuando se suspende el aciclovir, tanto el VHS como el EM pueden recurrir, aunque los episodios son menos frecuentes y más moderados. En los casos recidivantes que no responden al tratamiento antivírico se pueden emplear fármacos orientados a reducir las dosis de corticosteroides, que reducen la frecuencia de recidivas, entre los cuales se incluyen azatioprina, micofenolato de mofetilo y dapsona. Se recomienda una monitorización analítica adecuada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.2 Síndrome de Stevens-Johnson

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA

Algunos fármacos, como las sulfamidas, los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y los anticonvulsivos, son los que con mayor frecuencia desencadenan el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). El SSJ y la NET se encuentran en el mismo espectro. Se dice que el paciente tiene un SSJ cuando se halla afectado menos del 10% de la superficie corporal, que sufre un síndrome de solapamiento SSJ-NET cuando se halla afectada un área corporal del 10-30% y una NET si se halla afectado más del 30%. La **NET** es el trastorno más grave dentro del espectro clínico de esta enfermedad y se asocia a una notable toxicidad constitucional con extensa necrólisis mucosa y de más del 30% de la superficie corporal. Aproximadamente el 80% de los casos son clasificados como SSJ. El riesgo de muerte en los niños en los Estados Unidos es del 0,3-1,5%. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA)-B*1502 y HLA-B*5801 están implicados en el desarrollo de estos dos trastornos en chinos pertenecientes a la etnia Han que recibían carbamazepina y en pacientes japoneses que recibían alopurinol, respectivamente.

Las infecciones, sobre todo en niños, también se asocian al SSJ, aunque la idea actual considera que la mayor parte de los casos de SSJ clásico son secundarios a fármacos. Algunos términos como «**mucositis asociada a**

M. pneumoniae o «**SSJ atípico**» han producido dificultades diagnósticas y para la clasificación. Los individuos, que son típicamente niños o adultos jóvenes, que con frecuencia presentan síntomas respiratorios altos por una infección por *M. pneumoniae,* presentan grados variables de ulceración y erosión mucosa (típicamente de la boca, aunque también de otras mucosas), pero no tienen afectación cutánea (a diferencia de lo que sucede en el SSJ-NET tradicional) y se encuentra evidencia de infección por *M. pneumoniae* típicamente en el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa. Además del tratamiento de soporte que se comenta luego, los individuos afectados se benefician del tratamiento antibiótico contra *M. pneumoniae*. La morbilidad es típicamente menos grave que para la enfermedad del espectro del SSJ-NET.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas del SSJ suelen comenzar como máculas eritematosas que se necrosan de una forma rápida y variable en el centro, dando lugar a vesículas, ampollas y zonas cutáneas desnudas en la cara, el tronco y las extremidades. Las lesiones cutáneas son más generalizadas que en el EM y se acompañan de afectación de **dos o más superficies mucosas,** como los ojos, la cavidad oral, la vía respiratoria superior o el esófago, el tubo digestivo y la mucosa anogenital (fig. 673.3). Los signos iniciales suelen consistir en sensación de quemazón, edema y eritema en los labios y la mucosa bucal; después surgen ampollas, úlceras y costras hemorrágicas.

Fig. 673.3 Ampollas presentes en la conjuntiva **(A)** y en la boca **(B)** en el síndrome de Stevens-Johnson. **C,** La erosión, ulceración y necrosis en la cavidad oral interfieren con la alimentación. Las lesiones genitales provocan disuria y dificultan la micción. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 631.)*

Las lesiones se pueden preceder de síntomas seudogripales de la vía respiratoria superior. El dolor de las úlceras mucosas suele ser intenso, mientras que la piel molesta mínimamente o es indolora en el SSJ, al contrario de lo que ocurre en la NET. Pueden aparecer úlceras corneales, uveítis anterior, panoftalmitis, bronquitis, neumonitis, miocarditis, hepatitis, enterocolitis, poliartritis, hematuria y necrosis tubular aguda, que conduce a insuficiencia renal. Las ampollas y erosiones cutáneas diseminadas conllevan una notable pérdida de líquidos y un riesgo elevado de sobreinfección bacteriana y sepsis. Las lesiones aparecen en brotes y la curación completa puede tardar 4-6 semanas; las cicatrices oculares y el deterioro visual, así como las estenosis esofágica, bronquial, vaginal, uretral o anal, pueden ser permanentes. Entre las anomalías de laboratorio inespecíficas del SSJ figuran leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y, ocasionalmente, de las transaminasas hepáticas y disminución de la albúmina sérica.

Patogenia

La patogenia se establece por la existencia de linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos específicos contra fármacos, con apoptosis de queratinocitos desencadenada por perforinas, granzima B y granulisinas. A este proceso le sigue la extensa propagación de la apoptosis asociada a la interacción del sistema Fas-ligando de Fas. Se ha prestado atención al papel que desempeñan los macrófagos/monocitos en el desarrollo del SSJ/NET a través de las vías de transmisión de señales del factor de necrosis tumoral α, el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) y el inductor débil de apoptosis del factor de necrosis tumoral (TWEAK). Es probable que muchos pacientes afectados tengan una predisposición genética de base todavía no reconocida.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SSJ incluye NET, urticaria, mucositis asociada a *M. pneumoniae,* síndrome de reacción cutánea a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (v. cap. 664.2) y otras reacciones a medicamentos y los exantemas víricos, incluida la enfermedad de Kawasaki. El SSJ se ha descrito en raros casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

El tratamiento del SSJ es de soporte y sintomático. Hay que suspender lo antes posible la administración de los fármacos potencialmente responsables. Se debe consultar con el oftalmólogo, ya que las secuelas oculares, como las cicatrices corneales, pueden producir una pérdida visual La aplicación de membrana amniótica criopreservada en la superficie ocular durante la fase aguda de la enfermedad puede reducir la destrucción asociada y las secuelas a largo plazo. El tratamiento tópico precoz con esteroides puede reducir también las secuelas oculares. Las lesiones orales se tratan con enjuagues bucales y aplicaciones de glicerina. Las lesiones vaginales se vigilan estrechamente y se tratan para evitar las estenosis o adherencias. Los anestésicos tópicos (orales) (difenhidramina, diclonina, lidocaína viscosa) pueden aliviar el dolor, en especial cuando se aplican antes de comer. Las erosiones se limpian con compresas de suero salino o solución de Burrow. Se puede precisar el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, líquidos i.v., soporte nutricional, piel de carnero o cámaras hidráulicas, compresas diarias con solución salina o de Burrow, gasas de parafina o apósitos con gel coloidal (Hidrogel) en las zonas erosionadas, compresas de suero salino sobre los párpados, los labios o la nariz, analgesia y sondaje urinario (cuando sea necesario). Se tienen que valorar a diario los signos de infección y las lesiones oculares, que son la principal causa de morbilidad a largo plazo. Los antibióticos sistémicos están indicados cuando existe una infección urinaria o cutánea o se sospecha la existencia de bacteriemia (*Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*), ya que la infección es la primera causa de muerte. No se requieren antibióticos sistémicos de forma profiláctica. Aunque a veces se aconsejan los corticosteroides en casos precoces y graves de SSJ, no existe ningún estudio prospectivo doble ciego que haya evaluado su eficacia. La mayoría de los autores desaconseja su uso debido a los casos descritos en los que aumenta la morbimortalidad (sepsis), aunque no se han realizado ensayos clínicos definitivos en niños. Se debe considerar la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (1,5-2,0 g/kg/día durante 3 días) en las fases iniciales. Una dosis total $\geq$2 g/kg ha demostrado un mejor resultado en niños comparados con adultos, aunque sin significación estadística. Otros regímenes de tratamiento inmunosupresor no han demostrado claros beneficios o éxitos en múltiples estudios controlados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.3 Necrólisis epidérmica tóxica

Joel C. Joyce

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La patogenia de la NET no está clara, pero podría intervenir un fenómeno de hipersensibilidad que lesiona fundamentalmente la capa de células basales de la epidermis. El daño epidérmico parece deberse a una apoptosis de los queratinocitos. Esta enfermedad se desencadena por muchos de los mismos factores que se creen responsables del SSJ (v. cap. 673.2), en especial fármacos como sulfamidas, amoxicilina, fenobarbital, hidantoína y alopurinol. La NET se define por: 1) formación generalizada de ampollas y eritema morbiliforme o confluente, asociado a sensibilidad cutánea; 2) ausencia de lesiones en diana; 3) inicio súbito y generalización en 24-48 horas, y 4) signos histológicos de necrosis de todo el grosor de la epidermis y un infiltrado dérmico mínimo o ausente. Estos criterios clasifican la NET como un trastorno diferente del EM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pródromos consisten en fiebre, malestar general, molestias cutáneas localizadas y eritema difuso. La inflamación de los párpados, la conjuntiva, la boca y los genitales puede preceder a las lesiones cutáneas. Pueden aparecer ampollas flácidas, pero no es una característica prominente. Sí es característica la pérdida de todo el grosor de la epidermis en grandes láminas (v. fig. 673.4). El **signo de Nikolsky** (despegamiento de la epidermis cuando se ejerce una ligera presión tangencial) está presente, pero solo en las zonas de eritema (v. fig. 673.4). La curación tiene lugar al cabo de 14 días o más. La cicatrización, en especial en los ojos, puede ocasionar opacidad corneal. El curso es implacablemente progresivo y se puede complicar con deshidratación grave, desequilibrios hidroelectrolíticos, shock, infección secundaria localizada y septicemia. También se pueden perder las uñas y el pelo. Entre la morbilidad a largo plazo figuran alteraciones pigmentarias de la piel, problemas oculares (ausencia de lágrimas, cicatrices conjuntivales, pérdida de las pestañas) y estenosis de las superficies mucosas. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el síndrome de la piel escaldada por estafilococos, en el que las ampollas son intraepidérmicas, la enfermedad injerto contra huésped, las quemaduras químicas, los exantemas medicamentosos, el síndrome del shock tóxico y el pénfigo. Puede resultar difícil emplear el estudio histopatológico de la piel para diferenciar el SSJ-NET de otros trastornos parecidos que cursan con ampollas, aunque la necrosis epidérmica de espesor completo temprana suele indicar una peor evolución clínica.

El síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos (síndrome de DRESS; v. cap. 664.2) es una reacción multisistémica que aparece aproximadamente de 4 semanas a 3 meses después de comenzar un tratamiento con el fármaco responsable. El exantema cutáneo corresponde a una erupción morbiliforme rojo-rosada asociada a edema facial, adenopatías, fiebre, enfermedad hepática, renal y pulmonar, eosinofilia, linfocitosis atípica y leucocitosis.

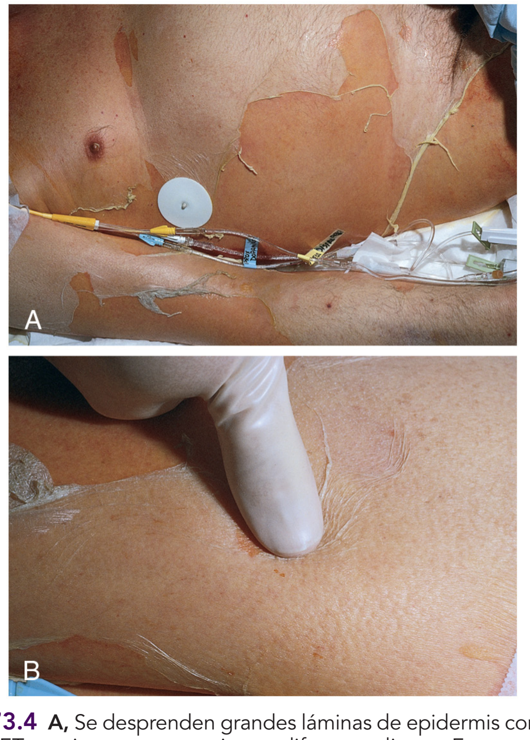

Fig. 673.4 A, Se desprenden grandes láminas de epidermis completa. **B,** La NET comienza con un eritema difuso y caliente. En pocas horas la piel se hace dolorosa y se despega de la dermis (signo de Nikolsky). *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 633.)*

TRATAMIENTO

Es esencial identificar el factor desencadenante específico. Debido a que la mayor parte de los casos están inducidos por fármacos, se debe suspender su administración tan pronto como sea posible. El tratamiento es similar al de los grandes quemados y puede ser preferible realizarlo en una unidad de quemados (v. cap. 92). Debe incluir el aislamiento estricto, el tratamiento hidroelectrolítico cuidadoso, el uso de camas hidráulicas y cultivos diarios. Está indicada la antibioterapia sistémica cuando existen datos o sospecha de una infección secundaria. El cuidado de la piel debe consistir en limpieza con suero salino isotónico o solución de Burrow. Los apósitos biológicos o con gel coloidal (Hidrogel) alivian el dolor y disminuyen la pérdida de líquido. A menudo se precisan opiáceos para tratar el dolor. Puede ser necesario el cuidado de la boca y los ojos, de igual modo que en el EM grave. Debido al mecanismo inmune, se han empleado los glucocorticoides sistémicos y la IGIV con éxito aparente. Sin embargo, este tratamiento sigue siendo controvertido, aunque la tendencia a reducir la morbimortalidad en los niños que reciben IGIV a dosis altas está bien demostrada (v. cap. 673.2). Se ha visto eficacia en las series de casos de los inhibidores del anti-TNF-α en el tratamiento de la NET en adultos y se ha visto que su uso es efectivo en niños con una base científica limitada (infliximab 5 mg/kg i.v. en una dosis, máximo 300 mg).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.4 Trastornos mecanoampollosos

Joel C. Joyce

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA

El término general epidermólisis ampollosa (EA) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades ampollosas congénitas y hereditarias. Se diferencian en su gravedad y pronóstico, características clínicas e histológicas y patrones de herencia, pero todas tienen en común la formación de ampollas por un traumatismo y su exacerbación en ambientes calurosos. Las enfermedades se pueden dividir en tres grandes categorías, con múltiples subcategorías: EA simple (EAS), EA de la unión (EAU) y EA distrófica (EAD) (tablas 673.2-673.7). Recientemente, la reducción del coste y el aumento de la disponibilidad de los test genéticos hacen que el diagnóstico rápido y preciso de las EA esté disponible para aquellos que estén más lejos de los centros especializados que ofrecen análisis anatomopatológicos y de microscopia electrónica de las vesículas. El **síndrome de Kindler,** que asocia poiquilodermia y fotosensibilidad, así como tendencia a la aparición de ampollas, también se considera una forma independiente de EA. La **epidermólisis ampollosa adquirida** es una enfermedad autoinmunitaria que produce anticuerpos contra la cadena α del colágeno de tipo VII. Es raro en niños. Normalmente se adquiere secundario a otra enfermedad autoinmune o neoplasia pero tiene formas congénitas infrecuentes. Las madres afectadas pueden pasar el autoanticuerpo al feto y producir lesiones parecidas en el recién nacido, aunque transitorias.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA SIMPLE

La EAS es una enfermedad autosómica dominante o recesiva que no deja cicatrices. El defecto en los tipos *más frecuentes* de EAS radica en la queratina 5 o 14, que constituye los filamentos intermedios de los queratinocitos basales (tabla 673.3). La ampolla intraepidérmica es consecuencia de la citólisis de las células basales. Hay numerosas variantes raras con defectos que también provocan ampollas intraepidérmicas (v. tabla 673.2).

En la **EAS generalizada (antes Koebner),** las ampollas suelen estar presentes al nacer o durante el periodo neonatal. Las localizaciones predilectas son las manos, los pies, los codos, las rodillas, las piernas y el cuero cabelludo. Las lesiones intraorales son mínimas, es raro que las uñas se tornen

Tabla 673.2 Clasificación y genes afectados en la epidermólisis ampollosa simple

TIPO	HERENCIA	GEN AFECTADO
EAS, suprabasal, acantolítica	AR	*DSP*/ desmogleína
EAS, suprabasal, acantolítica	AR	*JUP*/ placoglobina
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea – deficiencia de placoglobina	AR	*JUP*/placoglobina
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea – pelo rizado	AR	*DSP*/ desmogleína
EAS, suprabasal, fragilidad cutánea, displasia ectodérmica	AR	*PKP1*/placoglobina-1
EAS, suprabasal, síndrome cutáneo de descamación acra	AR	*TGM5*/transglutaminasa 5
EAS, suprabasal; EAS superficial	AD o AR	?
EAS, basal, grave generalizado (antes Dowling-Meara)	Normalmente AD	*KRT5, KRT14*/queratinas 5, 14
EAS, basal, intermedio generalizado (antes Koebner)	Normalmente AD	*KRT5, KRT14*/queratinas 5, 14
EAS, basal, localizado (antes Webner-Cockayne)	Normalmente AD	*KRT5, KRT14*/queratinas 5, 14
EAS, basal, con pigmentación moteada	AD	*KRT5* > *KRT14*
EAS, basal, circular migratorio	AD	*KRT5*, C-terminal
EAS, basal, tipo Ogna	AD	*PLEC1*/lecitina p
EAS, basal, con distrofia muscular	AR	*PLEC1*/lecitina p
EAS, basal, con atresia de píloro	AR	*PLEC1*/lecitina p
EAS, basal, BP230	AR	*DST-e*/distonina-e
EAS, basal, exofilina 5	AR	*EXPH5*/exofilina

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EAS, epidermólisis ampollosa simple.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.1, p. 318.

Tabla 673.3 Características de las principales formas de la epidermólisis ampollosa simple, basal

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
EAS, localizada (antes Weber-Cockayne)	Aparición de ampollas fácilmente en palmas y plantas Puede haber queratoderma focal en palmas y plantas en adultos 25% presentan erosiones en la mucosa oral Raramente presentan pigmentación reticulada, especialmente en brazos y tronco y queratoderma punteado (EAS con pigmentación moteada)
EAS, generalizada, intermedia (antes Koebner)	Ampollas generalizadas Afectación variable de la mucosa Queratoderma focal en palmas y plantas Afectación de las uñas en el 20% Mejora con la edad avanzada
EAS, generalizada, grave (antes Dowling-Meara)	Más grave en neonatos, lactantes; mejora tras la infancia Ampollas grandes, generalizadas; posteriormente, ampollas más pequeñas (herpetiformes) Ampollas mucosas, incluyendo esofágicas Engrosamiento ungueal, mudan pero vuelven a crecer Pueden tener dientes al nacimiento
EAS con pigmentación moteada	Hiperpigmentación reticular, especialmente en brazos y tronco Queratosis punteada y queratoderma

EAS, epidermólisis ampollosa simple.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.2, p. 319.

Fig. 673.5 Ampolla grande en el pie de un paciente con epidermólisis ampollosa simple localizada (Weber-Cockayne).

distróficas y crecen de nuevo incluso cuando se desprenden, y la dentición es normal. Las ampollas curan sin cicatriz o esta es mínima y sin milios. La principal complicación es la infección secundaria. La tendencia a formar ampollas disminuye con la edad y el pronóstico a largo plazo es bueno. Las ampollas se deben drenar mediante punción, pero la cubierta se deja intacta para proteger la piel subyacente. Las erosiones se deben recubrir con un apósito semipermeable. Es beneficioso un cuidado de la herida rápido y protección de las áreas sometidas a presión. Es importante vigilar los signos de infección que deben ser tratados precozmente.

La **EAS localizada (antes Weber-Cockayne)** afecta principalmente a las manos y los pies, y suele manifestarse cuando el niño comienza a caminar; el inicio se puede retrasar incluso hasta la pubertad o el comienzo de la vida adulta, cuando se utiliza calzado más pesado o los pies se someten a mayores traumatismos. Las ampollas suelen estar limitadas a las manos y los pies (fig. 673.5); es raro que surjan en otras localizaciones como la zona dorsal de los brazos y la región pretibial. Esta enfermedad varía desde una incapacidad leve hasta ser invalidante en los momentos de exacerbación grave. El tratamiento es similar al descrito anteriormente.

Tabla 673.4 Clasificación y causas de las principales formas de epidermólisis ampollosa de la unión

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
EAU, generalizada grave (antes Herlitz)	AR	*LAMA3, LAMB3, LAMC2*/laminina 332
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	AR	Mutaciones leves: laminina 332
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	AR	*COL17A1*/colágeno tipo XVII
EAU, generalizada con atresia pilórica	AR	*ITGA6, ITGB4*/integrina α6 o β4
EAU, generalizada, comienzo tardío	AR	*COL17A1*/colágeno tipo XVII
EAU, generalizada, con afectación respiratoria y renal	AR	*ITGA3*/integrina α3
EAU, localizada	AR	*COL17A1*/colágeno tipo XVII
		ITGA6, ITGB4/integrina α6β4
		Laminina 332
EAU con atresia pilórica	AR	*ITGA6, ITGB4*/integrina α6 o β4
EAU, localizada, inversa	AR	*COL17A1*/colágeno tipo XVII
Síndrome LOC	AR	Laminina 332, cadena α3

AR, autosómico recesivo; EAU, epidermólisis ampollosa de la unión; LOC, laringo-onico-cutáneo.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.3, p. 321.

Fig. 673.6 Vesículas agrupadas sobre una base eritematosa en una epidermólisis ampollosa simple de Dowling-Meara.

La **EAS de Dowling-Meara** (herpetiforme) se caracteriza por las ampollas agrupadas que recuerdan a las del herpes simple (fig. 673.6). Durante la lactancia las ampollas pueden ser grandes y extensas, y afectar a las membranas mucosas; también pueden desprenderse las uñas, formarse milios y producirse alteraciones leves de la pigmentación, sin cicatrices. Después de los primeros meses de vida, las temperaturas elevadas no parecen exacerbar la formación de ampollas. Puede observarse hiperqueratosis e hiperhidrosis de las palmas y las plantas, aunque suelen mejorar con la edad. Es importante, particularmente en la infancia, mantener el estado nutricional y el tratamiento de las infecciones. El manejo del día a día puede implicar técnicas del cuidado de heridas como las que se describirán posteriormente.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DE LA UNIÓN

La **EAU de Herlitz** es una enfermedad autosómica recesiva potencialmente mortal (tablas 673.4 y 673.5). Las ampollas aparecen al nacer o durante el periodo neonatal, en especial en la zona perioral, el cuero cabelludo, las piernas, la zona del pañal y el tórax. Ocasionalmente las uñas se hacen distróficas y entonces con frecuencia se pierden de forma permanente. La afectación de las membranas mucosas puede ser grave, y en muchos de los niños afectados se ha descrito la ulceración del epitelio respiratorio, digestivo y genitourinario, aunque es menos frecuente que en la EAD recesiva grave. La curación es lenta y aparecen granulomas vegetantes que pueden persistir durante mucho tiempo. Las placas grandes, húmedas y erosionadas (fig. 673.7) actúan como una puerta de entrada para las bacterias, y la septicemia es una de las causas de mortalidad más frecuentes. En las zonas de ampollas recurrentes puede producirse una atrofia leve. Es característica la dentición defectuosa con pérdida precoz de los dientes como resultado de caries agresivas. Casi

Tabla 673.5 Características de las principales formas de la epidermólisis ampollosa de la unión

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
EAU, generalizada grave (antes Herlitz)	El 50% de los pacientes mueren durante los 2 primeros años de edad Las ampollas cicatrizan con cicatrices atróficas pero sin milios Ampollas y eritema periungueales y de las yemas de los dedos Ampollas en la mucosa oral y esofágica Afectación laríngea y de las vías aéreas con ronquera temprana Posteriormente, granulación perioral con preservación de los labios Anoniquia Hipoplasia del esmalte dental, aumento de las caries Retraso del crecimiento Anemia
EAU, generalizada, intermedia (antes no-Herlitz)	Menos grave, pero manifestaciones similares a la de Herlitz, incluyendo afectación dental, ungueal y de la laringe Tejido de granulación poco frecuente Cicatrización perinasal Menor afectación de la mucosa Alopecia Anemia pero no tan grave como en la EAU, generalizada, grave
EAU, localizada	Ampollas localizadas sin cicatrización residual o tejido de granulación Afectación mucosa mínima Alteraciones dentales y ungueales como en la EAU, generalizada, grave
EAU, generalizada con atresia pilórica	Normalmente letal en periodo neonatal Ampollas generalizadas, que desembocan en cicatrices atróficas Se puede nacer con áreas grandes de aplasia cutánea Sin tejido de granulación Distrofia ungueal o anoniquia Atresia pilórica, malformaciones genitourinarias Orejas rudimentarias Hipoplasia del esmalte dental (en los supervivientes) Anemia variable, retraso del crecimiento, ampollas mucosas

EAU, epidermólisis ampollosa de la unión.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.4, p. 321.

Tabla 673.6 Clasificación y causa de las principales formas de epidermólisis ampollosa distrófica

TIPO	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO
Dominante		
EAD dominante	AD	*COL7A1*/colágeno VII
Tipos menos frecuentes de EAD dominante: acra, pretibial, pruriginosa, solo ungueal, dermólisis ampollosa del recién nacido	AD	*COL7A1*/colágeno VII
EAD recesiva, generalizada grave	AR	*COL7A1*/colágeno VII
EAD recesiva, generalizada intermedia	AR	*COL7A1*/colágeno VII
EAD recesiva, inversa	AR	*COL7A1*/colágeno VII
Tipos menos frecuentes de EAD recesiva: localizada, pretibial, pruriginosa, centrípeta, dermólisis ampollosa del recién nacido	AR	*COL7A1*/colágeno VII

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EAD, epidermólisis ampollosa distrófica.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology,* ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.5, p. 323.

Fig. 673.7 Tejido de granulación y ausencia de cicatrización en la epidermólisis ampollosa de la unión.

siempre presentan retraso del crecimiento y anemia resistente. Además de la infección, otras causas habituales de muerte son la caquexia y la insuficiencia circulatoria. La mayoría de los pacientes muere durante los 2-3 primeros años de vida.

La **EAU no-Herlitz** engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades. La formación de ampollas puede ser grave en el periodo neonatal, dificultando la diferenciación con la EAU tipo Herlitz. Pueden apreciarse todos los hallazgos observados en el tipo Herlitz, pero suelen ser más leves. La **EAU no-Herlitz generalizada (antes EA generalizada benigna atrófica)** se incluye como una variante de la EAU no-Herlitz. Otra variante de la EAU no-Herlitz se asocia con atresia pilórica.

En el estudio con microscopia óptica de todos los tipos de EAU se aprecia una ampolla subepidérmica y el microscopio electrónico muestra que el plano de separación se encuentra en la lámina lúcida, entre la membrana plasmática de las células basales y la lámina basal. En las microfotografías electrónicas se aprecia que los hemidesmosomas están ausentes o muy disminuidos en la **EAU de Herlitz** y en algunas **EAU no-Herlitz.** El defecto se localiza en la laminina 332 (antes laminina 5 o epiligrina), una glucoproteína que se asocia a los filamentos de anclaje localizados por debajo de los hemidesmosomas. En la EAU no-Herlitz los defectos también se han descrito en otros componentes de los hemidesmosomas, como el colágeno de tipo XVII (BP180). En la **EAU con atresia pilórica** el defecto se localiza en la integrina $\alpha_6\beta_4$.

El tratamiento de la EAU es de soporte. La dieta tiene que aportar las calorías necesarias y se administran *suplementos de hierro*. Las infecciones requieren un tratamiento precoz. Si el paciente no responde al tratamiento con hierro o eritropoyetina se deben administrar transfusiones de concentrados de hematíes. Es clave seguir de forma estricta los regímenes de cuidado de las heridas. Los regímenes de cuidado de las heridas actuales incluyen vendas no adherentes muy específicas para niños con fragilidad cutánea crónica. Los injertos cutáneos de tejido artificial (piel artificial que deriva de queratinocitos y fibroblastos humanos) pueden ser beneficiosos.

Tabla 673.7 Características de las formas principales de epidermólisis ampollosa distrófica

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Distrófica dominante	Inicio al nacimiento o en la infancia temprana Las ampollas predominan en el dorso de las manos, codos, rodillas, y piernas inferiores Milios asociados con las cicatrices Algunos de los pacientes desarrollan lesiones similares a cicatrices, especialmente en el tronco El 80% tienen distrofia ungueal
Distrófica recesiva, grave generalizada	Presente al nacimiento Ampollas ampliamente distribuidas, cicatrización, milios Deformidades: seudosindactilia, contracturas articulares Afectación grave de las membranas mucosas, uñas, alopecia Retraso del crecimiento, malnutrición Anemia Dientes moteados, con caries Osteoporosis, pubertad retrasada, cardiomiopatía, glomerulonefritis, amiloidosis renal, nefropatía IgA Predisposición a cáncer escamoso de la piel y en las zonas con importantes cicatrices
Distrófica recesiva, generalizada intermedia	Ampollas generalizadas desde el nacimiento con milios, cicatrices Menor anemia, retraso del crecimiento, afectación mucosa pero más alteración esofágica con la edad avanzada

IgA, inmunoglobulina A.
De Paller AS, Mancini AJ, editors: *Hurwitz clinical pediatric dermatology,* ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 13.6, p. 323.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA

Todas las formas de EAD son consecuencia de mutaciones en el colágeno VII, un componente esencial de las fibrillas de anclaje que unen la membrana basal y la epidermis suprayacente a la dermis (tablas 673.6 y 673.7). En todos los tipos de EAD la ampolla es subepidérmica. El tipo y la localización de la mutación determinan la gravedad del fenotipo.

La **EAD dominante** es el tipo de EAD más frecuente. El espectro de la EAD dominante es variado. Las ampollas pueden estar presentes al nacer y a menudo son limitadas y se presentan de modo característico sobre las prominencias óseas acrales. Las lesiones curan con rapidez, con formación de cicatrices blandas y arrugadas, milios y alteraciones de la pigmentación (fig. 673.8). Las anomalías ungueales y la pérdida de las uñas son frecuentes. En muchos casos la formación de ampollas es leve, provoca escasa restricción de la actividad y no influye en el crecimiento y el desarrollo. La afectación de las mucosas suele ser mínima.

Fig. 673.8 Cicatriz con formación de milios sobre la rodilla en la epidermólisis ampollosa distrófica dominante.

Fig. 673.9 Cicatrización grave de las manos y las rodillas en la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

La **EAD recesiva grave generalizada (antes EAD recesiva de Hallopeau-Siemens)** es la forma más incapacitante de EA, aunque el espectro clínico es variable. Algunos pacientes tienen ampollas, cicatrices y milios de predominio en las manos, los pies, los codos y las rodillas (fig. 673.9). Otros presentan erosiones y ampollas extensas al nacer que comprometen seriamente su cuidado y alimentación. La afectación de las mucosas es frecuente y puede impedir la nutrición, incluso en los niños mayores, cuyo crecimiento puede estar retrasado. Durante la infancia, la calidad de vida se puede ver comprometida por las erosiones y estenosis esofágicas, cicatrices de la mucosa bucal, contracturas en flexión de las articulaciones secundarias a la cicatrización de los tejidos, desarrollo de carcinomas epidermoides cutáneos y fusión de los dedos (fig. 673.10). Los carcinomas escamosos y las infecciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Aunque la piel se torna menos sensible a los traumatismos con la edad en los pacientes con EAD recesiva, las deformidades progresivas e irreversibles complican el tratamiento y el pronóstico global es desfavorable. *Se deben evitar los alimentos que traumaticen la mucosa bucal o esofágica*. Si se forman cicatrices esofágicas se administra una dieta semilíquida y pueden ser necesarias las dilataciones del esófago. La escisión de las estenosis o la interposición de colon pueden ser precisas para mejorar la obstrucción esofágica. En los lactantes, la afectación orofaríngea grave puede requerir dispositivos de alimentación especiales como tubos de gastrostomía. Para reducir la morbilidad se trata la anemia con hierro, se administra antibioterapia intermitente para las infecciones secundarias y se realizan intervenciones quirúrgicas periódicas para liberar los dedos. Los vendajes de nueva generación, que incluyen vendajes no adhesivos elaborados en silicona, son clave del tratamiento y el mantenimiento diario de la barrera cutánea para reducir los traumatismos sobre la piel y fomentar la cicatrización. Existen nuevos compuestos para tratar el prurito, reducir la inflamación, y luchar contra la infección, particularmente con péptidos antimicrobianos, ayudar en fomentar que la cicatrización de las heridas sea más efectiva cuando se usan los vendajes, así como reducir la morbilidad.

A parte del cuidado de las heridas y del cuidado de las comorbilidades en la EA, el desarrollo de nuevas tecnologías ofrece un amplio despliegue de

Fig. 673.10 Deformidad en manopla de la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva.

opciones terapéuticas prácticas e hipotéticas para los pacientes con EA. Los injertos de piel artificial con queratinocitos y fibroblastos pueden ser beneficiosos. Están siendo prometedores los injertos de piel a los que se somete a modificaciones genéticas. Las células madre pluripotenciales, extraídas de áreas de la propia piel del paciente con mosaicismo reversible, proporcionan opciones personalizadas para el tratamiento de los pacientes afectados. Se está tratando de realizar un tratamiento génico transdérmico con fibroblastos alógenos y aporte de colágenos funcionales, como otras formas de terapia de recambio proteico. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos también puede ser beneficioso, igual que la inducción de las células madre pluripotenciales.

SÍNDROME DE KINDLER

El síndrome de Kindler, que se suele considerar un subtipo especial de EA, muestra rasgos de EA, como la aparición de ampollas congénitas, y de poiquilodermia congénita, como se observa en los síndromes de Rothmund-Thomson y Bloom (v. cap. 675), que incluyen fotosensibilidad, poiquilodermia congénita y atrofia cutánea progresiva. Las ampollas suelen aparecer en áreas acras durante la lactancia o primera infancia y se producen por traumatismos. La fotosensibilidad puede cursar como un aumento de la sensibilidad a las quemaduras solares. Tanto la formación de ampollas como la fotosensibilidad pueden mejorar mucho con la edad, pero los cambios de poiquilodermia pueden ser progresivos. Se han descrito cambios esclerodermoides y las alteraciones de las uñas de manos y pies además de alteraciones dentales.

El síndrome de Kindler es autosómico recesivo y se debe a mutaciones del gen *KIND1* (llamado también *FERMT1*), que codifica la kindlina 1, una proteína que parece regular las interacciones entre la matriz extracelular y los filamentos de actina. Se ha demostrado que las ampollas se producen en el seno de la epidermis, en la zona de la membrana basal y por debajo de esta última. Debido a que es frecuente confundir el síndrome de Kindler con una EA, al menos inicialmente, se puede confirmar el diagnóstico mediante microscopia electrónica, tinción con anticuerpos contra la kindlina 1 de la piel o detección de mutaciones del gen *KIND1*.

El tratamiento es parecido al descrito para la EA y se centra en reducir los traumatismos sobre la piel, un cuidado meticuloso de las heridas y el tratamiento de las infecciones cutáneas. Además, las medidas de evitar el sol resultan beneficiosas, porque pueden reducir la velocidad de aparición de la poiquilodermia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.5 Pénfigo

Joel C. Joyce

PÉNFIGO VULGAR

Etiología y patogenia

El PV es un trastorno ampollo autoinmune infrecuente causado por anticuerpos circulantes contra la desmogleína III que provocan despegamiento suprabasal y, como consecuencia, formación de ampollas. La desmogleína III es una glucoproteína de 30 kDa que se une a la placoglobina, una proteína de los desmosomas. Las desmogleínas son una subfamilia de las cadherinas, unas moléculas de adherencia celular.

Manifestaciones clínicas

El PV suele aparecer por primera vez en forma de úlceras orales dolorosas, que puede ser el único signo de la enfermedad durante semanas o meses. Posteriormente, surgen ampollas flácidas grandes sobre piel no eritematosa, con mayor frecuencia en la cara, el tronco, las zonas de presión, las ingles y las axilas. El **signo de Nikolsky** está presente. La rotura de las lesiones y su aumento de tamaño en la periferia provocan zonas dolorosas y desnudas con escasa tendencia a curar. Cuando se produce la curación no deja cicatriz, pero es frecuente que persista una hiperpigmentación. En los lugares donde se han roto las ampollas, en especial en los pliegues cutáneos, aparecen lesiones granulomatosas malolientes y verrugosas; cuando ese patrón es muy pronunciado, resulta más adecuado denominar a esta entidad *pénfigo vegetante.* Debido a que puede provocar con rapidez malnutrición, deterioro y muerte, es esencial el diagnóstico precoz. El **PV neonatal** aparece durante la vida intrauterina por el paso transplacentario de anticuerpos maternos antidesmogleína a partir de mujeres con PV activo, aunque también puede ocurrir cuando la madre está en remisión. Los títulos maternos elevados antes del parto y el aumento de la actividad de la enfermedad materna se correlacionan con un pronóstico fetal desfavorable e incluso con su fallecimiento.

Anatomía patológica

La biopsia de una ampolla pequeña y reciente mostrará una ampolla suprabasal (intraepidérmica) con células epidérmicas acantolíticas sueltas que han perdido las uniones intercelulares y, por consiguiente, su contacto entre sí. La tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos IgG origina un patrón característico de inmunofluorescencia directa («alambre de gallinero»), tanto de la piel afectada como de la sana. En muchos casos, el título de anticuerpos IgG contra la desmogleína en suero se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad, por lo que las determinaciones seriadas tienen valor predictivo.

Diagnóstico diferencial

El PV se debe distinguir del EM, el PA, el SSJ y la NET.

Tratamiento

La enfermedad se trata inicialmente con metilprednisolona por vía sistémica a 1-2 mg/kg/día. Para el mantenimiento se han utilizado azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y metotrexato. La administración de IGIV en ciclos puede resultar beneficiosa en los pacientes que no responden a los corticosteroides. Se puede llegar a conseguir un excelente control de la enfermedad, pero las recaídas son frecuentes. Se ha empleado con éxito en niños.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

Etiología y patogenia

El pénfigo foliáceo está causado por anticuerpos circulantes contra una zona de 50 kDa de una glucoproteína desmosómica de 160 kDa, la desmogleína I, que provoca despegamiento subcorneal que desencadena erosiones superficiales. Es una enfermedad extremadamente rara que se caracteriza por la aparición de ampollas subcorneales; el lugar de separación en la epidermis es más alto que en el PV.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas son superficiales y se rompen con rapidez, formando erosiones rodeadas de eritema que curan dejando costras y descamación (fig. 673.11). El **signo de Nikolsky** está presente. Las lesiones se localizan en el cuero cabelludo, la cara, el cuello y la zona superior del tronco. Las lesiones de las mucosas son mínimas o están ausentes. Suele haber prurito, dolor y una sensación de quemazón. El curso clínico es variable, aunque en general es más benigno que en el PV. El ***fogo selvagem*** **(pénfigo foliáceo endémico)** es endémico en algunas regiones de Brasil y es idéntico al pénfigo foliáceo tanto clínica como histopatológica e inmunológicamente. Recientemente se ha demostrado que los anticuerpos contra la desmogleína 1 de los pacientes con *fogo selvagem* reaccionan de forma cruzada con las proteínas de la saliva de la mosca de la arena (especie *Lutzomyia*), lo que sugiere un estímulo ambiental para esta enfermedad autoinmune.

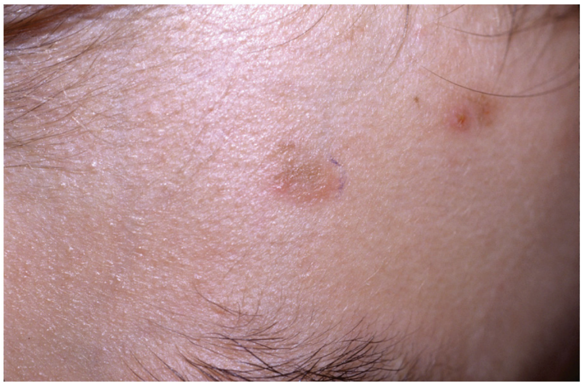

Fig. 673.11 Erosiones superficiales del pénfigo foliáceo.

Anatomía patológica

El hallazgo de una ampolla acantolítica intraepidérmica en las capas altas de la epidermis es diagnóstico de pénfigo. Resulta imprescindible seleccionar una ampolla de poco tiempo de evolución. La tinción de IF con anticuerpos IgG revela un patrón característico de tinción intercelular similar al del PV pero más elevado en la epidermis.

Diagnóstico diferencial

Cuando las lesiones son generalizadas, la erupción puede simular una dermatitis exfoliativa o cualquier enfermedad ampollosa crónica, mientras que las placas eritematosas localizadas recuerdan a la dermatitis seborreica, la psoriasis, el impétigo, el eczema o el lupus eritematoso.

En la enfermedad localizada, los corticosteroides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día pueden ser suficientes para conseguir la remisión. Cuando el trastorno es generalizado, la remisión a largo plazo se obtiene habitualmente administrando tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). A veces se utiliza dapsona (25-100 mg/día).

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Etiología y patogenia

El PA está causado por anticuerpos circulantes contra los antígenos del PA, de 230 y 180 kDa, lo que desencadena ampollas subepidérmicas. La proteína de 230 kDa (BP230) forma parte de los hemidesmosomas, mientras que el antígeno de 180 kDa (BP180, conocido actualmente como colágeno de tipo XVII) se localiza tanto en el hemidesmosoma como en la zona superior de la lámina lúcida y es una proteína colágena transmembranosa.

Manifestaciones clínicas

Las ampollas del PA aparecen en brotes sobre una piel normal, eritematosa, eczematosa o urticariforme. Suelen localizarse en las zonas de flexión de las extremidades, las axilas, las ingles y la región central del abdomen. Los lactantes suelen tener afectadas las palmas, las plantas y la cara con mayor frecuencia que los niños mayores. Las lesiones varían notablemente en tamaño, son tensas y están llenas de un líquido seroso que puede ser hemorrágico o turbio. Las lesiones orales surgen con menor frecuencia y son menos graves que en el PV. Las lesiones se pueden acompañar de prurito, sensación de quemazón y edema subcutáneo, pero es raro que existan síntomas constitucionales.

Anatomía patológica

El material de la biopsia tiene que tomarse de una ampolla de poco tiempo de evolución que haya surgido sobre una zona eritematosa. En la histopatología se aprecian una ampolla subepidérmica y un infiltrado inflamatorio en la dermis, en el que predominan los eosinófilos. En la ampolla o la piel perilesional se puede ver, mediante IF directa, una banda de Ig (normalmente IgG) y C3. En alrededor del 70% de los pacientes, la IF indirecta es positiva

y se demuestran anticuerpos IgG contra la membrana basal; sin embargo, los títulos no se correlacionan con el curso clínico.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es raro que aparezca PA en los niños, pero ha de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad ampollosa crónica. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el EM ampolloso, el pénfigo, la dermatosis IgA lineal, los exantemas medicamentosos ampollosos, la dermatitis herpetiforme (DH), la infección por herpes simple y el impétigo ampolloso; todos ellos se pueden diferenciar por la evaluación histológica, los estudios de IF y los cultivos. Las ampollas del PA son tensas y grandes y se pueden distinguir de las del PV, que son más pequeñas y flácidas.

Tratamiento

El PA localizado se puede controlar con corticosteroides tópicos de potencia muy elevada aplicados dos veces al día. Cuando la enfermedad es generalizada suele precisar tratamiento con metilprednisolona por vía sistémica (1 mg/kg/día). La doxiciclina tiene algunos beneficios, pero no es tan efectiva como la prednisona. Es poco frecuente que se precise tratamiento con otros inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato de mofetilo. Los casos refractarios se han tratado con rituximab, pero la enfermedad suele remitir de forma permanente en un año en la mayor parte de los niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.6 Dermatitis herpetiforme

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

En la DH, los anticuerpos IgA se dirigen contra la transglutaminasa epidérmica (transglutaminasa 3). El 100% de los pacientes con DH padece una **enteropatía sensible al gluten (enfermedad celiaca)**, aunque la mayoría están asintomáticos y tienen escasos síntomas gastrointestinales (v. cap. 364.2). La gravedad de la enfermedad cutánea y la respuesta a la dieta exenta de gluten no se correlacionan con la gravedad de la inflamación intestinal. En el 70-90% de los casos de DH se encuentran anticuerpos contra el endomisio del músculo liso. El 90% de los pacientes con DH expresa HLA-DQ2. Los pacientes con DH que no presentan HLA-DQ2 frecuentemente expresan HLA-DQ8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DH se caracteriza por pápulas y vesículas agrupadas, simétricas, intensamente pruriginosas, tensas, eritematosas y punzantes. La erupción es polimorfa e incluye lesiones eritematosas, urticariformes, papulosas, vesiculosas y ampollosas. Las localizaciones predilectas son las rodillas, los codos, los hombros, los glúteos, la frente y el cuero cabelludo; las mucosas suelen estar respetadas. En las palmas y las plantas pueden surgir lesiones hemorrágicas. Cuando el prurito es intenso es posible que el único signo visible consista en excoriaciones (fig. 673.12).

Fig. 673.12 Excoriaciones múltiples alrededor de los codos en la dermatitis herpetiforme.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las papilas dérmicas hay ampollas subepidérmicas compuestas predominantemente de neutrófilos. La presencia de IgA granular en el estudio de inmunofluorescencia directa a nivel de la zona superior de las papilas dérmicas es diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DH puede parecerse a otras enfermedades ampollosas crónicas, así como a escabiosis, urticaria papulosa, picaduras de insectos, dermatitis de contacto y eczema papuloso.

TRATAMIENTO

Los pacientes con DH responden en semanas o meses a la dieta exenta de gluten. La administración por vía oral de dapsona (0,5-2,0 mg/kg/día en dos o tres dosis, la dosis máxima inicial en adultos es 50 mg/día aumentando progresivamente la dosis hasta alcanzar el control con hasta 300 mg/dosis) alivia rápidamente el prurito, pero debe utilizarse con precaución debido a los posibles efectos secundarios (metahemoglobinemia, hemólisis y síndrome de hipersensibilidad [síndrome por sulfonas]). Puede que la dapsona sola no alivie la inflamación intestinal de la enfermedad celiaca. Las medidas antipruriginosas locales también resultan útiles. La biopsia de yeyuno está indicada para diagnosticar la enteropatía sensible al gluten, puesto que las manifestaciones cutáneas pueden preceder a la malabsorción. La enfermedad es crónica y debe mantenerse la dieta sin gluten o la dapsona de forma indefinida para evitar recaídas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

673.7 Dermatosis por inmunoglobulina A lineal (dermatosis ampollosa crónica de la infancia)

Joel C. Joyce

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La dermatosis IgA lineal es un trastorno heterogéneo en el que existen anticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos. Se ha declarado como el trastorno ampolloso autoinmune más frecuente en niños. Está causada por anticuerpos circulantes IgA, habitualmente contra LABD97 y LAD-1, que son proteínas de degradación de BP180 (colágeno tipo XVII). Esta dermatosis también puede presentarse como una erupción medicamentosa. La mayoría de los casos de dermatosis IgA lineal de origen medicamentoso se relaciona con la vancomicina, aunque se han visto implicados los anticonvulsivantes, la ampicilina, la ciclosporina y el captopril.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una dermatosis rara, más habitual en la primera década de la vida, con una incidencia máxima durante la edad preescolar. Las lesiones consisten en múltiples ampollas grandes, tensas y rellenas de un líquido claro o

Fig. 673.13 Erosiones sobre una base eritematosa tras la pérdida del techo de una ampolla en la dermatosis inmunoglobulina A lineal.

Fig. 673.14 Ampollas en roseta alrededor de una costra central, típicas de la dermatosis inmunoglobulina A lineal (dermatosis bullosa crónica de la infancia).

hemorrágico, de distribución simétrica. Las ampollas suelen acumularse en grupos y aparecen sobre una base normal o eritematosa urticariforme. Las zonas predilectas son los genitales y los glúteos (fig. 673.13), la zona perioral y el cuero cabelludo. Las ampollas, con forma de huevo frito o en collar de perlas, pueden adoptar una disposición anular o en roseta en torno a una costra central (fig. 673.14). Se pueden formar placas eritematosas de bordes delimitados por ampollas que afectan extensiones importantes. El prurito puede estar ausente o ser muy intenso, y puede o no haber síntomas constitucionales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las ampollas subepidérmicas están rellenas de un infiltrado mixto de células inflamatorias. Se pueden ver abscesos de neutrófilos en la zona superior de las papilas dérmicas, que son indistinguibles de los de la DH. El infiltrado puede tener muchos eosinófilos, lo que remeda al PA. Para conseguir un diagnóstico definitivo de dermatosis IgA lineal se precisan estudios de IF directa, en los que la piel lesional o perilesional muestra un depósito lineal de IgA y a veces de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. Los estudios de microscopia inmunoelectrónica localizan los inmunorreactantes en la sublámina densa, aunque también se ha constatado un patrón combinado en la sublámina densa y la lámina lúcida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mediante estudios histológicos y de IF, la erupción se puede distinguir del pénfigo, el PA, la DH y el EM. Las tinciones de Gram y los cultivos descartan el diagnóstico de impétigo ampolloso.

TRATAMIENTO

Muchos casos de dermatosis IgA lineal responden favorablemente a la dapsona oral (v. tratamiento de la DH) o la sulfapiridina. También se han empleado otros antibióticos, como eritromicina y dicloxacilina, pero la respuesta a menudo es transitoria. Los niños que no responden a la dapsona se pueden beneficiar del tratamiento con metilprednisolona por vía oral (1 mg/kg/día) o con una combinación de estos fármacos. La evolución normal es de 2-4 años, aunque algunos niños manifiestan una enfermedad persistente o recurrente; típicamente no hay secuelas a largo plazo. En ocasiones muy infrecuentes se produce una nefropatía IgA como complicación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 674
Enfermedades eczematosas

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Las enfermedades cutáneas son un amplio grupo de erupciones cutáneas que se caracterizan por eritema, edema y prurito. Las lesiones agudas muestran eritema, descamación, exudación y formación de microvesículas en la epidermis. Las lesiones crónicas suelen estar engrosadas, son secas y descamativas, con marcas toscas de la piel (liquenificación) y alteraciones de la pigmentación. En los niños surgen muchos tipos de eczema, de los que el más frecuente es la **dermatitis atópica** (v. cap. 170), aunque en la infancia también son relativamente comunes la dermatitis seborreica, la dermatitis irritativa o alérgica de contacto, el eczema numular y el eczema palmoplantar agudo (dishidrosis).

Una vez que se establece el diagnóstico de eczema es importante seguir clasificándolo de una forma más específica para tratarlo adecuadamente. Los datos pertinentes de la anamnesis a menudo aportan la clave. En algunos casos, el curso posterior y las características del exantema permiten su clasificación. Los cambios histológicos son relativamente inespecíficos, pero todos los tipos de dermatitis eczematosa se caracterizan por la existencia de edema intraepidérmico, que se denomina espongiosis.

674.1 Dermatitis de contacto

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Este tipo de eczema, conocido como dermatitis de contacto, se puede subdividir en dermatitis irritativa, en la que como resultado de daños inespecíficos de la piel se produce una inflamación inmediata, y dermatitis alérgica de contacto, en la que el mecanismo es una reacción de hipersensibilidad retardada. La dermatitis irritativa es más habitual en los niños, en especial durante los primeros años de vida. La frecuencia de las reacciones alérgicas aumenta cuando madura el sistema inmune.

DERMATITIS IRRITATIVA DE CONTACTO

La **dermatitis irritativa de contacto** puede ser consecuencia del contacto prolongado o repetitivo con varios irritantes físicos, químicos o mecánicos, tales como saliva, heces, orina, perfumes, detergentes, tintes, henna, plantas, orugas, materiales abrasivos y el roce.

Puede resultar difícil diferenciar la dermatitis irritativa de contacto de la dermatitis atópica o la dermatitis alérgica de contacto. Para encontrar claves sobre el factor etiológico es necesario realizar una anamnesis minuciosa y considerar la localización de las lesiones, la edad del niño y las sustancias con las que han podido entrar en contacto. La tendencia a presentar dermatitis irritativa varía de forma considerable entre los niños; algunos responden a una agresión mínima, lo que dificulta la identificación del agente responsable mediante la anamnesis. Los niños con una dermatitis atópica tienen más tendencia a desarrollar una dermatitis irritativa por contacto como factor exacerbante. La dermatitis irritativa de contacto suele resolverse cuando se retira el estímulo y tras un tratamiento temporal con corticosteroides tópicos (v. cap. 665). La educación del paciente y los padres respecto a las causas de la dermatitis de contacto es crucial para que el tratamiento sea satisfactorio.

La **dermatitis asociada a la sequedad cutánea** se debe a procesos de humedad-sequedad repetitivos, como sucede al morderse los labios (fig. 674.1), chuparse el pulgar, lavarse con frecuencia las manos o sudar en exceso. La piel afectada está eritematosa y con fisuras localizadas en el área de exposición. El tratamiento de la dermatitis asociada a la sequedad cutánea se inicia eliminando esta conducta lesiva de humedad-desecación. Las cremas hidratantes aplicadas cada 12 horas reducen la pérdida de agua transepidérmica y recuperan los lípidos de la piel, mejorando la hidratación. Se suele necesitar un corticosteroide tópico para tratar la inflamación.

La **dermatosis plantar juvenil** afecta fundamentalmente a niños prepúberes con hiperhidrosis, que emplean calzado sintético oclusivo. Puede aparecer prurito o dolor en las superficies de carga de los pies, que adquieren un aspecto fisurado o brillante (fig. 674.2). La dermatosis plantar juvenil suele mejorar mediante la aplicación inmediata de una crema emoliente

Fig. 674.1 Dermatitis irritativa de contacto perioral debida al hábito de chuparse los labios.

Fig. 674.2 Lesión rojiza descamativa de la dermatosis plantar juvenil.

cuando se quitan los zapatos y calcetines o inmediatamente después del baño. Los casos con inflamación intensa pueden necesitar un corticosteroide tópico de potencia intermedia o alta durante un corto periodo de tiempo (1-2 semanas).

DERMATITIS DEL PAÑAL

La **dermatitis del pañal** es cualquier exantema que aparece en la región del pañal, aunque la más frecuente es la dermatitis irritativa del pañal. El aumento del pH en esta región y la actividad sinérgica de las enzimas urinarias y fecales contribuyen a la inflamación, que rompe la barrera cutánea normal y aumenta la sensibilidad a otros irritantes y gérmenes. Otros factores que contribuyen son la oclusión, el rozamiento y el uso de toallitas de limpieza y otros preparados tópicos. Una defecación frecuente o demasiado suelta predispone al lactante al desarrollo de dermatitis del pañal, que cursa con eritema y descamación, a menudo con lesiones papulovesiculosas o ampollosas, fisuras y erosiones (fig. 674.3) y que pueden adoptar un patrón salteado o confluente. Los pliegues genitocrurales suelen estar respetados, porque las áreas cóncavas quedan relativamente protegidas. Puede cursar con pápulas planas e hipertróficas crónicas y nódulos infiltrantes. La **infección por cándidas** representa típicamente un proceso secundario y se caracteriza por una piel dolorosa, de color rojo intenso, con numerosas pústulas de 1-2 mm y pápulas satélite, con afectación de áreas cóncavas y convexas. Las molestias pueden ser notables debido a la inflamación intensa. Cuando los eczemas son persistentes o recalcitrantes, a pesar de las medidas terapéuticas habituales, hay que considerar la posibilidad de que exista dermatitis alérgica de contacto, dermatitis seborreica, psoriasis, candidiasis, dermatitis atópica, maltrato infantil y otras enfermedades más raras, como histiocitosis de células de Langerhans, deficiencias nutricionales y acrodermatitis enteropática.

La dermatitis del pañal suele responder a tratamientos sencillos; algunos lactantes tienen predisposición a padecer dermatitis del pañal y el tratamiento se puede complicar. El daño debido al exceso de humedad de la piel y al contacto prolongado con las heces y la orina se evita cambiando con frecuencia el pañal y también con periodos de descanso en los que se deja de emplear el pañal. La piel se debe limpiar con un paño mojado en agua templada y escurrido. Se debe evitar el lavado excesivo porque puede

Fig. 674.3 Dermatitis del pañal erosiva, grave.

dar lugar a la aparición de resquebrajamiento cutáneo y puede empeorar la dermatitis. Existen pañales que contienen materiales superabsorbentes que ayudan a mantener un ambiente relativamente seco. El tratamiento de primera línea de la dermatitis del pañal consiste en la aplicación de una barrera protectora (ungüento o crema) que contenga vaselina u óxido de zinc en cada cambio de pañal. El sucralfato tópico es una barrera eficaz con cierta actividad antibacteriana, que se puede emplear en casos recalcitrantes. Los corticosteroides no halogenados de baja potencia, como la hidrocortisona al 2,5%, pueden emplearse durante periodos de tiempo cortos (3-5 días). Está indicado el tratamiento con un fármaco tópico contra las cándidas en caso de existir una infección secundaria por este germen. Se considera en general que los fármacos tópicos con triamcinolona-nistatina y dipropionato de betametasona-clotrimazol son inadecuados para la dermatitis del pañal en lactantes por la elevada potencia del corticosteroide. Cuando se emplean múltiples fármacos tópicos, el último que se debe aplicar es la barrera protectora. Cuando la dermatitis del pañal no responde a la prevención y el tratamiento típico, se deben plantear otras causas no asociadas al pañal.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

La **dermatitis alérgica de contacto** es frecuente en niños y se debe plantear en todos los casos de niños con un eczema recalcitrante. La dermatitis alérgica de contacto es infradiagnosticada en niños con dermatitis atópica, y se ha publicado que afecta hasta un 41-77% de todos los niños de los Estados Unidos. Se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, que se desencadena por el contacto de un antígeno con la superficie cutánea. El antígeno penetra en la piel, donde se conjuga con una proteína cutánea y el complejo hapteno-proteína se transporta a los ganglios linfáticos regionales por las células de Langerhans presentadoras de antígenos. En los ganglios se desencadena una respuesta inmunológica primaria que se generaliza, debido probablemente a la diseminación de linfocitos T sensibilizados. La sensibilización precisa varios días y, cuando tiene lugar un nuevo estímulo antigénico, se manifiesta como una dermatitis alérgica de contacto. Si se encuentran demasiados antígenos y entran en la circulación también se puede producir una reacción generalizada, como sucede por consumo. Una vez que ha sucedido la sensibilización, cada nuevo contacto antigénico desencadena una respuesta inflamatoria a las 8-12 horas; la sensibilización contra un antígeno concreto suele durar muchos años.

La dermatitis alérgica de contacto aguda es una dermatitis eczematosa, eritematosa, intensamente pruriginosa. En los casos agudos puede ser edematosa y vesiculoampollosa. La enfermedad crónica tiene las características de un eczema de larga evolución: liquenificación, descamación, fisuras y alteraciones de la pigmentación. Distinguir la dermatitis alérgica de contacto

Fig. 674.4 Lesiones lineales por hiedra venenosa.

Fig. 674.5 Dermatitis crónica periumbilical por níquel.

de otros trastornos eczematosos puede ser un desafío, especialmente con la dermatitis irritante de contacto, que puede ser clínicamente idéntica. La distribución de la lesión suele dar pistas para el diagnóstico. Los sensibilizantes que se transportan por vía aérea suelen afectar a áreas expuestas, como la cara y los brazos. La bisutería, los agentes tópicos, los zapatos, las ropas, los tatuajes de henna, las plantas e incluso los protectores para el asiento del váter provocan dermatitis en las zonas donde contactan. Es esencial la realización por parte de los cuidadores de una evaluación cuidadosa de las exposiciones ambientales, las costumbres culturales, la actividad diaria, exposición a animales, pendientes en las orejas, tatuajes, y uso de productos de higiene en el paciente. Otros diagnósticos potenciales que considerar incluyen el virus herpes simple, impétigo, celulitis y dermatofitosis.

La **dermatitis por plantas del género *Rhus*** (hiedra venenosa, zumaque venenoso y encina venenosa), una respuesta al alergeno de la planta urushiol, es la variante más frecuente de dermatitis alérgica de contacto. A menudo es vesiculoampollosa y se identifica por la disposición lineal de las vesículas en los lugares donde las hojas de las plantas han contactado con la piel (fig. 674.4). Cuando se rompen las vesículas cutáneas el líquido de estas no disemina la erupción; el antígeno retenido en la piel, en la ropa o bajo las uñas de los dedos puede iniciar nuevas placas de dermatitis si no se retira mediante el lavado con agua y jabón. La dermatitis llamada «mancha negra» por hiedra venenosa es una variante rara debida a la oxidación del urushiol concentrado que se queda sobre la piel y se manifiesta como pápulas pequeñas no confluentes de color negro brillante (similares a esmalte) rodeadas de edema y eritema. El antígeno también puede ser transportado por animales en su pelaje. La sensibilización a una planta conlleva una reacción cruzada con las otras. La resolución espontánea ocurre en 1-3 semanas y la complicación más frecuente es la infección bacteriana secundaria por la flora normal de la piel. Evitar la exposición y lavarse de forma exhaustiva tras exponerse son las claves de la prevención. Las cremas de barrera y los compuestos de arcilla orgánica, como el bentoquatam, pueden ser eficaces cuando se aplican antes de una exposición anticipada.

La **dermatitis por níquel** aparece por el contacto con la bisutería, los cierres metálicos de las prendas de vestir o incluso los teléfonos móviles. El cierre de los pantalones con frecuencia produce dermatitis periumbilical (fig. 674.5). Algunos niños son extremadamente sensibles al níquel y, a veces, pequeñas cantidades que se encuentran en joyas de oro desencadenan las lesiones. La localización más frecuente de las lesiones causadas por joyas son los lóbulos de la orejas en relación con pendientes que contienen níquel. La realización temprana de las perforaciones de las orejas aumenta el riesgo de sensibilización y se recomienda no hacerla hasta los 10 años de edad. Las pruebas de parche para detectar la sensibilidad al níquel son poco fiables en lactantes y niños menores de 1 año y solo se deberían realizar ante una elevada sospecha clínica.

La **dermatitis por calzado** afecta habitualmente al dorso o las plantas de los pies y los dedos y respeta los espacios interdigitales; por lo general es simétrica. Otras formas de dermatitis alérgica de contacto, a diferencia de la dermatitis irritativa, no suelen afectar a las palmas ni a las plantas. Los alergenos más comunes son los antioxidantes y los aceleradores del caucho del calzado, los adhesivos y las sales de cromo presentes en los tintes del cuero o el calzado. La sudoración excesiva con frecuencia desprende estas sustancias de su fuente.

Las prendas de vestir contienen numerosos sensibilizantes, entre los que figuran tintes, fijadores para los tintes, cierres, terminados de fábrica, fibras, resinas y sustancias de limpieza. Existe la posibilidad de que los tintes se fijen poco a la ropa y se desprendan hacia la superficie con el sudor, porque pueden estar parcialmente tratados con resinas de formaldehído. Las prendas elásticas son una causa frecuente de dermatitis y se han publicado casos de alergia por contacto a la «etiqueta» de tinta de las prendas infantiles sin etiqueta. La exposición a otros objetos elaborados en tela, como los asientos de seguridad infantiles para el coche, pueden inducir también reacciones parecidas a las descritas con las prendas de vestir.

Los fármacos tópicos y los cosméticos pueden pasar desapercibidos como alergenos, en especial cuando se han utilizado para tratar una dermatitis preexistente. Los fármacos responsables con mayor frecuencia son la neomicina, los antihistamínicos tópicos, los anestésicos tópicos, los perfumes, los corticosteroides tópicos, la oxibenzona y el octocrileno en los protectores solares químicos, los conservantes, los colorantes en los tatuajes temporales y la etilendiamina, un estabilizante que está presente en muchos productos. Todos los cosméticos pueden producir una dermatitis facial; la afectación de los párpados es característica de la sensibilización al esmalte de uñas.

Muchos antibióticos tópicos contienen neomicina sulfato en su fórmula y es frecuente que los niños se expongan a edades tempranas. Es una de las causas más frecuentes de dermatitis por contacto alérgica y el uso combinado de productos que contienen neomicina y otros antibióticos, antifúngicos o corticosteroides puede inducir una correactividad a estas sustancias no relacionadas químicamente.

Como se ha mencionado previamente, el diagnóstico de la dermatitis alérgica por contacto se suele basar en la anamnesis; sin embargo, las pruebas con parche pueden ser útiles, sobre todo en niños mayores. La base fundamental del tratamiento de la dermatitis alérgica por contacto es identificar el agente responsable y evitarlo. El tratamiento de primera línea de una erupción aguda son los ungüentos de corticosteroides de potencia media tópicos, durante 2-3 semanas y también el control sintomático mediante emolientes/lociones hidratantes no sensibilizantes y libres de fragancias, vendajes húmedos y antihistamínicos sedantes que faciliten el sueño. Se emplean corticosteroides sistémicos cuando se ve afectado más del 10% de la piel (0,5-1 mg/kg de prednisona durante 7-10 días, que se reducen en 7-10 días más). Los cuadros de dermatitis alérgica por contacto más crónicos se tratan con corticosteroides tópicos de potencia baja o intermedia. La terapia mediante desensibilización solo está indicada en ocasiones excepcionales. Los inhibidores de la calcineurina tópicos, como el tacrolimús, pueden ser un agente alternativo económico a los corticoesteroides potentes en pacientes seleccionados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.2 Eczema numular

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El eczema numular se caracteriza por la aparición de placas eczematosas con una forma similar a monedas, intensamente pruriginosas, que suelen afectar a las superficies extensoras de las extremidades (fig. 674.6), los glúteos y los hombros, respetando la cara. Las placas son relativamente pequeñas, húmedas, vesiculosas, ligeramente descamativas y a veces exudativas; cuando se hacen crónicas son gruesas y liquenificadas y pueden aclararse en el centro. La etiología no está clara, aunque posiblemente represente una forma atípica de una dermatitis atópica. Los brotes suelen ser esporádicos, aunque pueden precipitarse por xerosis, irritantes, alergenos o infecciones ocultas por estafilococos. A menudo se confunden con la tiña del cuerpo, pero las placas del eczema numular carecen de un borde elevado y bien delimitado, no hay hongos en la preparación con hidróxido de potasio (KOH) y con frecuencia sangran o supuran cuando se rascan. El tratamiento de primera línea incluye emolientes, vendajes húmedos y corticosteroides tópicos de potencia elevada. Los apósitos impregnados de esteroides pueden tratar y simultáneamente actuar como barrera de protección de estas placas eczematosas circunscritas. La administración de un antihistamínico oral, sobre todo uno sedante, puede ser de ayuda durante la noche. Los antibióticos están indicados cuando existe infección secundaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.3 Pitiriasis alba

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La pitiriasis alba se da fundamentalmente en niños y produce placas hipopigmentadas, mal delimitadas, redondas u ovales (fig. 674.7). Pueden presentar un eritema leve y una ligera descamación. Las lesiones surgen en la cara, el cuello, la zona superior del tronco y las partes proximales de los brazos, y son más llamativas en las zonas de piel más oscura o cuando la piel circundante se pone morena. El prurito es mínimo o está ausente. La etiología es desconocida, pero las lesiones parecen empeorar con la sequedad y a menudo se consideran una forma leve de dermatitis atópica. La pitiriasis alba suele diagnosticarse erróneamente como un vitíligo, una tiña versicolor o una tiña del cuerpo. Las lesiones mejoran y empeoran, pero al final desaparecen y la pigmentación normal suele tardar meses en recuperarse. La aplicación de una hidratante o emoliente puede mejorar la enfermedad, y evitar la exposición solar y el uso diario de protección solar puede ayudar a reducir el aspecto de las lesiones existentes permitiendo el aclaramiento natural de la piel adyacente no afectada. Si el prurito es molesto, o si las lesiones están activas con eritema y costra fina, se puede aplicar un corticosteroide tópico de baja potencia o un inhibidor de la calcineurina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.4 Liquen simple crónico

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El liquen simple crónico es un trastorno secundario de la piel producido por un rascado o roce excesivo. Se caracteriza por una placa crónica, pruriginosa, eczematosa y bien delimitada, que suele estar liquenificada e hiperpigmentada (fig. 674.8). Todas las áreas afectadas son accesibles al rascado y las localizaciones más frecuentes son la zona posterior del cuello, los genitales, el dorso de los pies, las muñecas y los tobillos. Aunque el inicio puede ser una lesión transitoria, como una picadura de insecto, el traumatismo por la fricción y el rascado son los responsables de la persis-

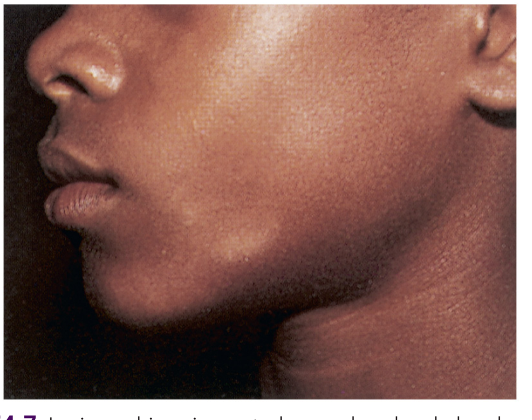

Fig. 674.7 Lesiones hipopigmentadas parcheadas de bordes difusos características de la pitiriasis alba.

Fig. 674.6 Placa vesiculosa pequeña de dermatitis numular.

Fig. 674.8 Placa engrosada de liquen simple crónico.

tencia de la placa. El liquen simple crónico se puede ver en otras dermatosis eccematosas crónicas como la dermatitis atópica, típicamente cuando no está bien controlada. Para conseguir la curación es necesario controlar el prurito y a veces cubrir la lesión para evitar el rascado. A menudo un corticosteroide tópico de alta potencia bajo oclusión es útil y agiliza la resolución. El tratamiento de segunda línea incluye añadir gel de ácido salicílico al 6% al corticosteroide tópico.

674.5 Eczema palmoplantar agudo (eczema dishidrótico, dishidrosis, pónfolix)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El eczema palmoplantar agudo es una enfermedad ampollosa recurrente, a veces estacional, de las manos y los pies; se observa en todos los grupos de edad, aunque es infrecuente durante la lactancia. La patogenia es desconocida, aunque los posibles factores predisponentes incluyen los antecedentes de atopia, la exposición a alergenos (especialmente metales) o irritantes por contacto o el tratamiento con inmunoglobulinas i.v. La enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de pequeñas vesículas profundas que recuerdan a la tapioca, intensamente pruriginosas y que pueden coalescer en ampollas tensas (fig. 674.9). Las localizaciones predilectas son las palmas, las plantas y las zonas laterales de los dedos de las manos y los pies. Las lesiones primarias no son inflamatorias y están rellenas de un líquido claro que, a diferencia del sudor, tiene un pH fisiológico y contiene proteínas. Es frecuente la maceración e infección secundaria por rascado. La fase crónica se caracteriza por placas engrosadas y fisuradas, que ocasionan molestias considerables y distrofia ungueal. Aunque el eczema palmoplantar agudo se ve frecuentemente en pacientes con hiperhidrosis, el examen histológico revela una reacción eczematosa alrededor de los conductos sudoríparos, sin ninguna alteración estructural y funcional de los propios conductos sudoríparos. El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas. Este trastorno se puede confundir con la dermatitis alérgica de contacto, que suele afectar a las zonas dorsales en lugar de las palmares, y con la dermatofitosis, que se distingue mediante una preparación con KOH de la cubierta de una vesícula y con cultivos adecuados.

El eczema palmoplantar agudo responde a vendajes húmedos, uso liberal de emolientes y aplicación de ungüento de corticosteroide tópico potente dos veces al día durante 2-4 semanas. La piel que tiene exudación se beneficia si se sumerge dos veces al día en una solución astringente como el subacetato de aluminio. El tratamiento de segunda línea es el ungüento de tacrolimús al 0,1% tópico. La enfermedad grave puede necesitar corticosteroides orales que se reducen durante 2 semanas o incluso fototerapia como UVA psoraleno o altas dosis de UVA1. El control del estadio crónico es difícil; los lubricantes que contienen un queratolítico suave, junto con un corticosteroide fluorado tópico potente, pueden ser de utilidad. La infección bacteriana secundaria se trata de forma sistémica con un antibiótico adecuado. Los pacientes tienen que ser informados de que la recurrencia es probable y de que deben proteger las manos y los pies de los factores perjudiciales, como el exceso de sudor, los productos químicos, los jabones ásperos y el clima adverso. Desafortunadamente, es imposible prevenir las recurrencias o predecir su frecuencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

674.6 Dermatitis seborreica

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA

La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria crónica, más frecuente durante la infancia y la adolescencia, con un curso paralelo a la distribución, el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas. La causa es desconocida, al igual que la función de las glándulas sebáceas en esta enfermedad. Se ha implicado a *Malassezia furfur* como agente etiológico, aunque no está claro si la dermatitis se debe a la acción del propio hongo, de sus productos metabólicos o a una respuesta exagerada del huésped. En la adolescencia la dermatitis seborreica ocurre típicamente tras la pubertad, lo que sugiere la posible implicación de las hormonas sexuales.

También se desconoce si la dermatitis seborreica infantil y la del adolescente son la misma entidad o enfermedades diferentes. No existen pruebas que demuestren que los niños que padecen dermatitis seborreica infantil sufrirán dermatitis seborreicas en la adolescencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad puede empezar en el primer mes de vida y típicamente se resuelve de forma espontánea al año. La descamación difusa o focal y las costras en el cuero cabelludo a veces se denominan costra láctea (fig. 674.10) y pueden constituir la manifestación inicial y a veces la única. Se observa una dermatitis papuloeritematosa, grasienta y descamativa, en general no pruriginosa en los lactantes, que afecta a la cara, el cuello, las zonas retroauriculares, las axilas, el ombligo y la zona del pañal. La dermatitis puede ser parcheada y focal o generalizada y afectar a casi todo el cuerpo (fig. 674.11). Son habituales los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial en los lactantes negros. Cuando la descamación es considerable, la enfermedad se parece a la psoriasis y, a veces, es difícil distinguirla de esta. La posibilidad de que coexista dermatitis atópica se debe considerar cuando existe una dermatitis húmeda aguda con prurito, y los dos cuadros a menudo son clínicamente indistinguibles en las fases iniciales. Una dermatitis similar a la seborreica, con diarrea crónica y retraso del crecimiento puede reflejar una alteración sistémica del sistema inmunitario. Un patrón seborreico crónico, que responde inadecuadamente al tratamiento, puede ser resultado de una infiltración por histiocitos cutáneos en los lactantes con histiocitosis de células de Langerhans. La dermatitis seborreica es una manifestación cutánea frecuente del SIDA en los adultos jóvenes y se caracteriza por la aparición de escamas gruesas y grasientas en el cuero cabelludo, así

Fig. 674.9 Lesiones vesiculosas palmares de un eczema dishidrótico con ampollas de gran tamaño.

Fig. 674.10 Costra láctea en un lactante.

como de placas eritematosas hiperqueratósicas extensas en la cara, el tórax y los genitales.

Durante la adolescencia, la dermatitis seborreica se encuentra más localizada y puede estar limitada al cuero cabelludo y las zonas intertriginosas. También se puede ver una blefaritis marginal y afectación del conducto auditivo externo. Las alteraciones del cuero cabelludo pueden variar desde una descamación generalizada hasta costras localizadas gruesas, grasientas y amarillentas con eritema subyacente. La pérdida de pelo es frecuente y puede haber o no un prurito intenso. Cuando la dermatitis es grave, el eritema y la descamación aparecen en la línea de implantación del pelo, las zonas mediales de las cejas y los pliegues nasolabiales y retroauriculares. En las axilas, la región inguinal, la línea interglútea y el ombligo pueden surgir placas eritematosas descamativas. En las extremidades, las placas seborreicas pueden ser más eczematosas y menos eritematosas y delimitadas. A diferencia de la dermatitis seborreica del lactante, la que afecta a los adolescentes no suele ser autorresolutiva y evoluciona de forma crónica recidivante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatofitosis, la histiocitosis de las células de Langerhans y la candidiasis. Es frecuente que haya infecciones bacterianas y candidiasis secundarias.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la dermatitis seborreica del lactante suele ser conservador, dado el carácter autolimitado del proceso. Los emolientes, el aceite hidratante para niños, los champús suaves no farmacológicos y el uso suave de un cepillo para eliminar la descamación suelen ser medidas eficaces. Las lesiones persistentes pueden tratarse con corticosteroides tópicos de baja potencia cuando se inflaman (aplicación una vez diaria durante una semana) y con un antifúngico tópico (p. ej., crema de ketoconazol al 2% dos veces diarias). Los champús antifúngicos, como el de ketoconazol al 2%, se deben emplear con cuidado porque pueden ser irritantes.

El tratamiento de primera línea de los niños y adolescentes con dermatitis seborreica del cuero cabelludo son los champús antifúngicos que se deben aplicar varias veces a la semana e incluso de forma diaria (sulfuro de selenio, ketoconazol, ciclopirox, piritiona de zinc, ácido salicílico o alquitrán). En las lesiones inflamadas pueden aplicarse corticosteroides tópicos de potencia intermedia, como champús de fluocinolona al 0,01%, que se puede aplicar una vez diaria durante 2-4 semanas. Las lesiones localizadas fuera del cuero cabelludo pueden tratarse con una crema de corticosteroide tópico (baja potencia para las lesiones faciales y potencia media en otras áreas) y también con antifúngicos tópicos, como crema de ketoconazol al 2% o champú de ketoconazol al 2% como jabón corporal o facial. El tratamiento de segunda línea de la dermatitis seborreica incluye los inhibidores de la calcineurina tópicos y agentes queratolíticos, como la urea. Los casos graves en adultos pueden mejorar con antifúngicos orales; sin embargo, no se han realizado estudios en niños. Cuando se consigue controlar la enfermedad aguda, los champús antifúngicos aplicados una vez a la semana son eficaces para reducir el riesgo de recaída.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 674.11 Dermatitis seborreica generalizada.

Capítulo 675

Fotosensibilidad

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El término fotosensibilidad hace referencia a una reacción cutánea anómala a la radiación UV, tanto luz solar o artificial. El espectro de la luz UV contiene UVA (320-400 nm de longitud de onda), UVB (290-320 nm de longitud de onda) y UVC (100-290 nm de longitud de onda). La radiación transmitida de menos de 300 nm se absorbe en gran medida en la epidermis, mientras que la que tiene una longitud de onda mayor se transmite a través de la dermis tras una absorción variable por la melanina epidérmica. La sensibilidad de los niños a la radiación UV es variable, según el tipo de piel (es decir, la cantidad de pigmento; tabla 675.1).

REACCIÓN POR QUEMADURA SOLAR AGUDA

La quemadura solar es la reacción de fotosensibilidad que se ve con mayor frecuencia en los niños. La quemadura solar está producida principalmente por la radiación UVB. La luz solar contiene mucha más radiación UVA que UVB, pero se precisa una mayor cantidad de radiación UVA que de UVB para ocasionar una quemadura solar. El bronceado inmediato se debe a que la radiación UVA induce un oscurecimiento fotooxidativo de la melanina existente y su transferencia desde los melanocitos a los queratinocitos. Este efecto se prolonga habitualmente durante unas horas y no es fotoprotector. Los efectos provocados por los UVB surgen entre 6 y 12 horas después de la exposición inicial y alcanzan su valor máximo a las 24 horas. Entre ellos cabe citar enrojecimiento, dolor, edema y formación de ampollas (fig. 675.1). Las quemaduras solares graves producen síntomas sistémicos, como fiebre, náuseas y cefalea. Las especies reactivas de oxígeno generadas por los UVB inducen lesiones en la membrana de los queratinocitos y están involucradas en la patogenia de la quemadura solar. Una parte de la vasodilatación que

Fig. 675.1 Quemadura solar. Eritema grave, bien delimitado.

Tabla 675.1 Fototipos cutáneos

TIPO DE PIEL DE FITZPATRICK	ANTECEDENTES DE QUEMADURAS SOLARES Y BRONCEADOS
I	Siempre se quema con facilidad; no se broncea
II	Normalmente se quema; se broncea mínimamente
III	A veces se quema; bronceado gradual de tonalidad marrón claro
IV	Raramente se quema; siempre se broncea
V	Se quema muy raramente; se broncea con intensidad de tonalidad marrón oscuro
VI	Nunca se quema; pigmentación negra

se ve en el eritema inducido por UVB está mediada por las prostaglandinas E_2, E_3 y F_{2A}. Otras citocinas inflamatorias inducidas por UVB incluyen las interleucinas 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral α. Las quemaduras solares agudas son un proceso autolimitado, que se resuelve en una semana con descamación sin dejar cicatriz. La síntesis de melanina diferida como consecuencia de la radiación UVB comienza 2-3 días después de la exposición solar y dura entre varios días y unas cuantas semanas. Esta síntesis diferida de melanina implica la formación de nueva melanina en los melanocitos, la transferencia de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos, el aumento de tamaño y la arborización de los melanocitos y la activación de los melanocitos quiescentes y el oscurecimiento de la piel («ponerse moreno»). Este efecto reduce la sensibilidad de la piel a presentar eritema inducido por radiación UV. La intensidad de la protección que se consigue depende del tipo de piel de cada persona. Entre los efectos adicionales y las posibles complicaciones de la exposición solar figuran el incremento del grosor del estrato córneo, así como la recurrencia o exacerbación del herpes simple labial, el lupus eritematoso y muchas otras enfermedades (tabla 675.2).

Las quemaduras solares agudas se tratan de forma conservadora con compresas frías, aloe vera y loción de calamina. Los analgésicos orales, como el ibuprofeno y el paracetamol, pueden reducir el eritema y el dolor. Los corticosteroides tópicos solo resultan útiles en la fase aguda y en general no se deberían emplear como tratamiento de las quemaduras solares cuando se ha producido el máximo nivel de eritema (~24 horas). Los preparados que contienen anestésicos tópicos son relativamente ineficaces y potencialmente perjudiciales, ya que pueden producir una dermatitis de contacto. Un emoliente suave, como una simple vaselina, es eficaz en la fase descamativa.

Las secuelas a largo plazo de la exposición solar crónica e intensa no se observan a menudo en los niños, pero la mayoría de los individuos recibe más del 50% de la dosis UV de toda su vida antes de los 20 años. Por tanto, los pediatras desempeñan un papel esencial en la educación de los pacientes y sus padres sobre los efectos perjudiciales, el riesgo de malignización y los daños cutáneos irreversibles que derivan de la exposición prolongada al sol y las radiaciones bronceadoras. El envejecimiento prematuro, la elastosis senil, las queratosis actínicas, los carcinomas espinocelulares y basocelulares y los melanomas aparecen con mayor frecuencia en la piel dañada por el sol. En especial, las quemaduras solares con ampollas durante la infancia y la adolescencia aumentan significativamente el riesgo de melanoma maligno. La mejor protección contra la radiación solar consiste en evitarla. Entre estas medidas se incluyen reducir el tiempo de exposición al sol del mediodía (de 10 de la mañana a 4 de la tarde), protegerse en la sombra y usar ropa protectora y sombreros de ala ancha. La protección se puede potenciar mediante un amplio abanico de productos que sirven de filtros solares. Los filtros solares físicos (óxido de zinc, dióxido de titanio) bloquean la radiación UV, mientras que los protectores químicos (ácido paraaminobenzoico [PABA], ésteres de PABA, salicilatos, benzofenonas, avobenzona, cinamatos, y ecamsule) absorben la radiación perjudicial. La mayor parte de las pantallas solares químicas solo resultan eficaces para las longitudes de onda del UVB, pero las benzofenonas y los dibenzoilmetanos aportan protección contra UVA y UVB; el ecamsule es una pantalla solar contra UVA. Los estabilizadores como el octocrileno y el 2,6-dietilnaftalato aumentan el tiempo de función de las pantallas solares químicas. Las pantallas solares de amplio espectro son productos combinados que absorben el UVA y el UVB y se debería recomendar a las familias que empleen los productos que vienen etiquetados como de «amplio espectro» con un factor de protección solar (FPS) de al menos 30 y que los vuelvan a aplicar de forma generosa al menos cada 2 horas mientras estén en el exterior y siempre después de nadar. Los lactantes menores de 6 meses no deberían ser expuestos a la luz solar directa, aunque se les pueden aplicar pantallas solares físicas con un FPS de 15 sobre regiones pequeñas de la piel cuando no sea posible evitar la exposición solar. El FPS se define como la dosis mínima de luz solar necesaria para producir un eritema cutáneo tras aplicar un filtro solar, dividido por la dosis requerida sin la utilización del filtro. El FPS se aplica solo a la protección contra radiación UVB. No existe un sistema de medida para la protección contra los UVA en Estados Unidos, salvo la clasificación como «amplio espectro».

Tabla 675.2	Reacciones cutáneas ante la luz solar
QUEMADURA SOLAR Erupciones fotoalérgicas por fármacos: • Fármacos sistémicos entre los que figuran tetraciclinas, psoralenos, clorotiazidas, sulfamidas, barbitúricos, griseofulvina, tiazidas, quinidina y fenotiazinas • Fármacos tópicos como derivados del alquitrán, psoralenos, salicilanilidas halogenadas (jabones), aceites de perfumes (p. ej., aceite de bergamota), filtros solares (p. ej., ácido paraaminobenzoico [PABA], cinamatos, benzofenonas) Erupciones fototóxicas por fármacos: • Fármacos sistémicos: ácido nalidíxico, furosemida, antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, piroxicam) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas • Los fármacos tópicos incluyen 5-fluorouracilo, furocumarinas (lima, limón, zanahoria, perejil, apio, eneldo, nabo) y dosis altas de fármacos que producen erupciones fotoalérgicas Enfermedades genéticas con fotosensibilidad: • Xeroderma pigmentario • Síndrome de Bloom • Síndrome de Cockayne • Síndrome de Rothmund-Thomson • Tricotiodistrofia • Síndrome de Smith-Lemli-Opitz • Síndrome de Kindler Errores congénitos del metabolismo: • Protoporfirias, porfirias • Enfermedad de Hartnup y pelagra Enfermedades infecciosas asociadas a fotosensibilidad: • Infección recurrente por herpes simple • Exantemas víricos (fotodistribución marcada; p. ej., varicela) Enfermedades cutáneas exacerbadas o desencadenadas por la luz: • Liquen plano • Enfermedad de Darier • Lupus eritematoso incluido el neonatal • Dermatomiositis • Psoriasis • Eritema multiforme • Dermatitis atópica • Enfermedad de Hailey-Hailey Protección deficiente debido a ausencia de pigmento: • Vitíligo • Albinismo oculocutáneo • Fenilcetonuria • Síndrome de Chédiak-Higashi • Síndrome de Hermansky-Pudlak • Síndrome de Waardenburg • Piebaldismo	

PABA, ácido paraaminobenzoico.

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Los fotosensibilizantes asociados a una longitud de onda concreta (típicamente UVA) de la luz provocan una dermatitis que se puede clasificar como una reacción fototóxica o fotoalérgica. El contacto con el producto fotosensibilizante puede ser externo con la piel, o interno (por vía enteral o parenteral) o bien puede ser sintetizado por el huésped en respuesta a la administración de un fármaco.

Las **reacciones fotoalérgicas** únicamente aparecen en un pequeño porcentaje de las personas expuestas al fotosensibilizante y la luz y precisan de un intervalo de sensibilización. La dermatitis surge a las 24 horas de la reexposición al fotosensibilizante y la luz. Típicamente los pacientes presentan una erupción eczematosa en las áreas expuestas al sol respetando detrás de las orejas, debajo de la barbilla, y debajo de la ropa. La dermatitis fotoalérgica consiste en una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T en la que el fármaco actúa como hapteno, se combina con una proteína cutánea y forma la sustancia antigénica. Las reacciones fotoalérgicas tienen una morfología variable y pueden ocurrir en localizaciones parcialmente cubiertas y en piel expuesta a la luz. Algunos de los fármacos y productos químicos principales que ocasionan reacciones de hipersensibilidad se enumeran en la tabla 675.2.

Las **reacciones fototóxicas** aparecen en todos los individuos que acumulan una cantidad apropiada de un fármaco o una sustancia química fotosensibilizante en la piel. La radiación UV excita al agente a un estado capaz de producir lesiones celulares o tisulares mediante la formación de especies reactivas del oxígeno. No se precisa sensibilización previa. La dermatitis surge horas después de la exposición a una radiación de longitud de onda de 285-450 nm. Las lesiones se limitan a las zonas expuestas al sol y a menudo confieren el aspecto de una quemadura exagerada, aunque también pueden ser urticariformes o ampollosas. Se produce hiperpigmentación postinflamatoria. Todos los fármacos que causan reacciones fotoalérgicas también pueden producir dermatitis fototóxicas cuando se administran en cantidades suficientemente altas. Varios fármacos y contactantes más provocan reacciones fototóxicas (v. tabla 675.2). La hiperpigmentación postinflamatoria se desarrolla rápidamente y puede ser el signo de presentación. El contacto con plantas que contienen furocumarina produce un cuadro

denominado **fitofotodermatitis.** La variante más frecuente de esta entidad en niños se debe al zumo de lima, que produce una hiperpigmentación con un patrón lineal en áreas expuestas al sol y que se debe a gotas del zumo o contacto con las manos manchadas.

El diagnóstico de las reacciones fotosensibles causadas por fármacos o sustancias químicas se basa en un alto índice de sospecha combinado con una distribución compatible y el antecedente de la aplicación o ingestión de un fotosensibilizante conocido. Las pruebas de fotosensibilidad o parches son útiles cuando se dispone de ellas. El tratamiento de primera línea de la fotoalergia y la fotosensibilidad incluye suspender el agente responsable y aplicar buenas normas de protección solar, incluida la evitación del sol. Las reacciones fotoalérgicas se tratan igual que la dermatitis por contacto con aplicación de un corticosteroide tópico para aliviar el prurito. En las reacciones graves puede requerirse el tratamiento con corticosteroides sistémicos durante 2-3 semanas. Las reacciones fototóxicas se tratan igual que las quemaduras, con medidas para aumentar la comodidad, como compresas frías, emolientes y analgésicos orales.

PORFIRIAS

Véase el capítulo 110.

Las porfirias son un grupo de enfermedades congénitas o adquiridas provocadas por anomalías en una enzima específica de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Algunas cursan con fotosensibilidad como una característica constante. La patogenia de la fotosensibilidad en la porfiria depende del depósito de un exceso de porfirinas en la piel; la radiación UV excita a estas moléculas y produce lesiones celulares y tisulares mediante la producción de especies reactivas del oxígeno. Los signos y síntomas pueden ser insignificantes durante el invierno, cuando la exposición solar es mínima.

La **porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther)** es una enfermedad rara autosómica recesiva, que afecta a la enzima uroporfirinógeno III sintasa. Puede producir hidropesía fetal, pero es más típico que debute durante los primeros meses de vida como anemia hemolítica y una sensibilidad extrema a la luz, la cual induce lesiones ampollosas graves y repetitivas que producen cicatrices mutilantes (fig. 675.2). En las zonas expuestas al sol aparecen con frecuencia **hiperpigmentación,** hiperqueratosis, vesículas y fragilidad, además de diversos cambios ungueales. El tratamiento con luz de un neonato afectado que presenta ictericia puede inducir de forma inadvertida las manifestaciones cutáneas. Otras características adicionales consisten en **hirsutismo** en las zonas de afectación leve, **alopecia** cicatricial en las regiones muy afectadas, orina de color rosado o rojizo, dientes marrones (eritrodoncia), esplenomegalia y úlceras corneales. La analítica revela cantidades elevadas de uroporfirina I y coproporfirina I en la orina, el plasma y los eritrocitos y de coproporfirina I en las heces. Los dientes y la orina de los pacientes afectados muestran una fluorescencia rojo-rosada bajo la lámpara de Wood como consecuencia de la presencia de porfirinas. La **porfiria hepatoeritropoyética**, una entidad diferenciada, tiene hallazgos cutáneos que recuerdan mucho a los de la porfiria eritropoyética congénita; este cuadro es muy poco frecuente y suele debutar en la primera infancia. Se comenta de forma más detallada en el capítulo 110.

La **protoporfiria eritropoyética** puede heredarse con un carácter autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X y suele afectar a la enzima ferroquelatasa (FECH), la enzima final en la vía de síntesis del hemo. Los síntomas se desarrollan en la primera infancia y se manifiesta como dolor intenso, sensación de hormigueo o prurito unos 30 minutos después de la exposición al sol y se sigue de eritema, edema, urticaria o síntomas sistémicos leves; estas manifestaciones agudas se resuelven por completo en pocos días. La ausencia de vesículas diferencia la protoporfiria eritropoyética de las demás porfirias cutáneas. Entre los cambios ungueales se encuentran la opacificación de la lámina ungueal, la onicólisis, el dolor y la sensibilidad. La exposición recurrente a la radiación solar produce una dermatitis eczematosa crónica sutil con una piel engrosada y liquenificada, en especial sobre las articulaciones de los dedos de las manos (fig. 675.3*A*) y ligeras cicatrices en la cara (v. fig. 675.3*B*). No se produce pigmentación, hipertricosis, fragilidad cutánea ni mutilaciones. Son frecuentes los cálculos biliares; sin embargo, la afectación hepática grave se describe en menos de un 5% de los casos. Se detecta la protoporfirina en el plasma, los eritrocitos y las heces. La **protoporfiria ligada al X** es un trastorno similar a la protoporfiria eritropoyética, pero es debida a una mutación en la ácido 5-aminolevulínico sintasa (la primera enzima y controladora de la producción de la síntesis del hemo) y, a parte, no tiene sobrecarga de hierro o anemia asociada.

Las longitudes de onda de la luz responsable de las reacciones cutáneas en la porfiria están en el orden de los 400 nm (luz UVA). Los cristales de las ventanas, incluidas las ventanillas de los coches, que transmiten longitudes de onda >320 nm y no son protectores y las luces fluorescentes domésticas pueden resultar patógenas. Los pacientes deben evitar la exposición solar directa, llevar ropas protectoras y utilizar filtros solares que bloqueen la luz UVA de forma eficiente. La afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos alfa, se está utilizando cada vez más en el tratamiento de la protoporfiria eritropoyética y de la protoporfiria ligada al X, y está actualmente bajo investigación por la FDA. Este fármaco sirve para aumentar la pigmentación de la piel aumentando la producción de melanina por los melanocitos, dando lugar a un aumento de la tolerancia a UV. Los betacarotenos orales también aportan ciertos beneficios fotoprotectores. Los síntomas cutáneos de la porfiria son típicamente constantes durante toda la vida, y las infecciones secundarias por bacterias suelen complicar la evolución del proceso. No parece que las porfirias cutáneas aumenten el riesgo de desarrollar tumores cutáneos malignos. Las recomendaciones para los diagnósticos adicionales y el tratamiento de las porfirias se resumen en el capítulo 110.

La **seudoporfiria** es una reacción similar a la porfiria caracterizada por eritema, ampollas, y cicatrices en la piel expuesta al sol en pacientes con artritis idiopática juvenil que están tomando fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Fig. 675.2 Ulceraciones costrosas en un lactante con porfiria eritropoyética congénita.

Fig. 675.3 Protoporfiria eritropoyética. **A,** Engrosamiento eritematoso sobre las articulaciones de las falanges metacarpianas. **B,** Costras y cicatrices lineales.

MILIO COLOIDE

El milio coloide es una enfermedad rara y asintomática que aparece en la cara (nariz, labio superior y zona superior de las mejillas) y se puede extender al dorso de las manos y el cuello. Se manifiesta como una erupción difusa de pápulas pequeñas de color marfil o amarillo, firmes y agrupadas. Las lesiones aparecen antes de la pubertad sobre una piel que, salvo por esto, es normal, a diferencia de la variante del adulto que surge sobre piel dañada por el sol. El inicio puede ocurrir tras una quemadura solar aguda o la exposición solar a largo plazo. La mayoría de los casos alcanzan la gravedad máxima en torno al tercer año y permanecen estables posteriormente, aunque la enfermedad puede remitir de forma espontánea después de la pubertad. En general no se necesita tratamiento.

HIDROA VACCINIFORME

La hidroa vacciniforme es una enfermedad vesiculoampollosa de etiología poco clara, aunque se ha relacionado con las infecciones crónicas o latentes por el virus de Epstein-Barr o los trastornos linfoproliferativos. Comienza en la primera infancia y puede remitir en la pubertad. La incidencia máxima tiene lugar en la primavera y el verano. Pocas horas después de la exposición solar aparecen unas máculas eritematosas pruriginosas en los pabellones auriculares, la nariz, los labios, las mejillas y el dorso de las manos y los antebrazos. Las lesiones evolucionan para formar pápulas dolorosas y pruriginosas, así como vesículas y ampollas hemorrágicas, que recuerdan a las vesículas de la varicela. Se pueden umbilicar, ulcerar y formar costras, que terminar por curarse dejando cicatrices deprimidas y telangiectasias. Los rasgos asociados son infrecuentes, aunque incluyen fiebre, malestar e hipersensibilidad a las picaduras de mosquito, conjuntivitis y otros síntomas oculares. La erupción se debe diferenciar de la protoporfiria eritropoyética, en la que son raras las vesículas. Se han reproducido sus lesiones típicas mediante la exposición repetida a radiación UVA o UVB. El tratamiento de primera línea incluye evitar el sol, pantallas solares de amplio espectro y otras costumbres para protegerse del sol. Otros posibles tratamientos incluyen corticosteroides tópicos de potencia intermedia para las lesiones inflamadas y ciclos cortos de UVB de banda estrecha (UVB-BE), betacarotenos, hidroxicloroquina o antivirales, como el aciclovir.

URTICARIA SOLAR

La urticaria solar es una enfermedad rara inducida por la radiación UV o la luz visible. Este trastorno está mediado por anticuerpos de tipo inmunoglobulina E contra un fotoalergeno anormal presente en los pacientes afectados (tipo 1) o a un fotoalergeno normal de la piel (tipo II), lo que provoca una desgranulación de los mastocitos y liberación de histamina. Las lesiones urticariales clásicas son habones pruriginosos eritematosos en la piel expuesta al sol (fig. 675.4), que aparecen entre 5 y 10 minutos después de la exposición solar y desaparecen en 24 horas. Las reacciones graves que afectan a regiones extensas de la piel pueden asociarse a síntomas sistémicos o anafilaxia. El diagnóstico se establece con la anamnesis o mediante pruebas de fotosensibilidad. El tratamiento de primera línea incluye antihistamínicos H_1 orales asociados a protección o evitación de la exposición solar. Las opciones terapéuticas en segunda línea incluyen corticosteroides tópicos u orales, fotodesensibilización con UVB-BE, omalizumab o inmunoglobulinas intravenosas.

ERUPCIÓN POLIMORFA LUMÍNICA

La erupción polimorfa lumínica (EPL) es una reacción de fotosensibilidad frecuente, que aparece más a menudo en las mujeres. El primer episodio acontece típicamente durante la primavera tras el primer episodio de exposición solar prolongada de la temporada. El inicio de la erupción se retrasa varias horas o días respecto a la exposición solar y dura desde días hasta semanas. La EPL suele resolverse cuando se mantiene la exposición solar durante la primavera y el verano. Las zonas afectadas tienden a ser simétricas y son características para cada paciente, e incluyen algunas, pero no todas, las zonas de piel expuestas o poco cubiertas de la cara, el cuello, la zona superior del tórax y la región distal de las extremidades. Las lesiones presentan diferentes morfologías, pero suelen ser pápulas o papulovesículas eritematosas, agrupadas, de 2 a 5 mm y pruriginosas o placas edematosas >5 cm de diámetro. Estas lesiones no dejan cicatrices. Una variante de EPL denominada **erupción primaveral juvenil** afecta de forma típica a las orejas de los chicos afectados cada primavera, y otra llamada **EPL papulosa puntiforme** se caracteriza por lesiones puntiformes que afectan a personas de piel oscura. La mayoría de los casos suponen sensibilidad a la radiación UVA, si bien algunos son inducidos por UVB. Posiblemente la EPL se deba a una reacción de hipersensibilidad tardía a un antígeno fotoinducido de la piel en pacientes con una predisposición genética. Las pruebas de fotoexposición y la biopsia cutánea (que muestra espongiosis epidérmica e infiltrados linfocitarios superficiales y profundos) ayudan en el diagnóstico. Entre las medidas terapéuticas figuran la prevención, que se basa en la evitación del sol, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro. Los corticosteroides tópicos (de baja potencia para las lesiones faciales y de potencia alta para todas las demás localizaciones) pueden emplearse para las erupciones leves. Los abordajes de segunda línea incluyen la fototerapia profiláctica con UVB-BE o hidroxicloroquina a principios de la primavera y glucocorticoides sistémicos en ciclos cortos para los brotes graves.

PRURIGO ACTÍNICO

El prurigo actínico, que se suele clasificar como una variante de EPL, es una fotodermatitis crónica familiar que se hereda de modo autosómico dominante y es más frecuente en los indígenas de América del Norte y Sudamérica. Los antígenos leucocitarios comunes (HLA) DRB1*0407 (60-70%) y DRB1*0401 (20%) se asocian fuertemente al prurigo actínico. La mayor parte de los pacientes son mujeres y sensibles a la radiación UVA. El primer episodio suele tener lugar en la primera infancia entre varias horas y 2 días después de una exposición solar intensa. Las lesiones papulonodulares son muy pruriginosas, eritematosas y costrosas. Las áreas predilectas son la cara (fig. 675.5), el labio inferior, la zona distal de las extremidades y, en los casos graves, los glúteos. Las lesiones de la cara pueden curar con cicatrices deprimidas o lineales. Las lesiones se cronifican a menudo, sin periodos de curación total y se convierten en placas eczematosas liquenificadas que, de manera secundaria, se pueden infectar. Entre las características asociadas que distinguen esta enfermedad de otras fotoerupciones y de la dermatitis atópica destacan la queilitis, la conjuntivitis y la alopecia traumática de la mitad externa de la cejas. El prurigo actínico es una enfermedad crónica que suele persistir durante la vida adulta, aunque puede mejorar de forma espontánea al final de la segunda década de la vida. Evitar la exposición solar, las ropas protectoras y los filtros solares de amplio espectro ayuda a prevenir la erupción. Los corticosteroides tópicos de potencia intermedia o alta y los antihistamínicos mitigan el prurito y la inflamación. Las erupciones agudas graves pueden necesitar glucocorticoides orales. El tratamiento con UVB-BE desde la primavera mejora la tolerancia a la luz solar durante el

Fig. 675.4 Urticaria tras 5 minutos de exposición a radiación ultravioleta A artificial.

Fig. 675.5 Pápulas excoriadas eritematosas del prurigo actínico.

verano, aunque puede inducir los síntomas en algunos casos. La talidomida a dosis de 50-100 mg/día es muy efectiva, pero su uso está limitado por la toxicidad, sobre todo las malformaciones congénitas graves cuando se administra a gestantes.

SÍNDROME DE COCKAYNE

El síndrome de Cockayne es un infrecuente trastorno autosómico recesivo. Debuta al año de edad y se caracteriza por la aparición de eritema facial con una distribución en mariposa después de la exposición solar. Entre las características tardías destacan la pérdida del panículo adiposo y la formación de una piel delgada, atrófica e hiperpigmentada, sobre todo en la cara. Otros rasgos asociados son crecimiento retardado, enanismo, microcefalia, disfunción neurológica progresiva (causada por leucodistrofia), retraso mental, demencia progresiva, facies característica (aspecto envejecido, nariz puntiaguda, ojos hundidos, orejas grandes y prominentes), extremidades largas, manos y pies desproporcionadamente grandes, fríos y cianóticos, caries dentales, marcha inestable con temblor, limitación de la movilidad articular, sordera progresiva, cataratas, degeneración retiniana, atrofia óptica, disminución de la sudoración y de la formación de lágrimas y aparición prematura de canas. Las complicaciones incluyen diabetes y alteraciones hepáticas o renales. Se produce una desmielinización extensa y difusa del sistema nervioso central y periférico y los pacientes suelen morir por una vasculopatía ateromatosa o por infecciones (sobre todo neumonías) antes de la tercera década. Existen dos tipos de síndrome de Cockayne. El **tipo I (gen *CSA*)** es menos grave que el **tipo II (gen *CSB*).** Los pacientes pueden tener un solapamiento entre síndrome de Cockayne y xeroderma pigmentoso, que fenotípicamente es más similar a los pacientes con síndrome de Cockayne, y es debido a mutaciones en los genes *XPB, XPD*, o *XPG*. La fotosensibilidad del síndrome de Cockayne es consecuencia de una capacidad disminuida para reparar el daño generado por la radiación UV mediante la escisión de nucleótidos, especialmente en las regiones de transcripción activas del ADN. La etiología de los rasgos neurológicos y de otro tipo no está clara, aunque algunas evidencias sugieren una mitocondriopatía. Este síndrome se diferencia de la progeria (v. cap. 109) por la presencia en el síndrome de Cockayne de fotosensibilidad y las anomalías oculares y del xeroderma pigmentoso en que los pacientes con síndrome de Cockayne no desarrollan pigmentación solar inducida o aumento del riesgo de cánceres cutáneos. El diagnóstico se establece con pruebas genéticas y mediante la realización de distintas pruebas sobre los cultivos de fibroblastos. La clave del tratamiento de la fotosensibilidad en el síndrome de Cockayne es evitar el sol de forma estricta y medidas protectoras.

XERODERMA PIGMENTOSO

El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente que se origina por un defecto en la reparación tras la escisión de los nucleótidos. Se han identificado ocho grupos genéticos, cada uno de los cuales se diferencia por un defecto en la reparación del ADN (xeroderma pigmentoso A a G) o en la replicación del ADN lesionado (xeroderma pigmentoso V [variante]). La longitud de onda de la luz que provoca los daños del ADN oscila entre los 280 nm y los 340 nm. Las alteraciones cutáneas se aprecian primero durante la etapa de lactante o la primera infancia en las zonas expuestas al sol, aunque las lesiones pueden aparecer en otros lugares, incluido el cuero cabelludo. Las lesiones de la piel consisten en eritema, descamación, ampollas, costras, efélides (pecas), telangiectasias, queratosis (fig. 675.6), carcinomas basocelulares y espinocelulares y melanomas malignos. Es interesante que, aunque la mayor parte de los pacientes sufren reacciones por quemadura solar aguda exageradas tras una exposición UV mínima, hasta la mitad de los pacientes no las sufren y pueden presentar en su lugar una aparición progresiva de pecas. Esta diferencia en la presentación depende del subtipo genético. Entre las manifestaciones oculares figuran fotofobia, lagrimeo, blefaritis, simbléfaron, queratitis, opacidad corneal, tumores palpebrales y posibilidad de evolución a ceguera. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta anomalías neurológicas, como deterioro cognitivo y sordera neurosensorial.

Esta enfermedad es sumamente incapacitante y la esperanza de vida de los pacientes se encuentra a menudo disminuida. Las familias afectadas deben recibir consejo genético. El xeroderma pigmentoso se puede detectar en cultivos celulares de líquido amniótico o el análisis del ADN de muestras de vellosidades coriónicas. Este diagnóstico se puede confirmar también mediante pruebas en fibroblastos cutáneos en cultivo o estudios genéticos tras el nacimiento. Los niños afectados deben protegerse completamente del sol, utilizar prendas protectoras, gafas y filtros solares opacos de amplio espectro. La luz emitida por algunos fluorescentes y la luz que pasa a través de los cristales de las ventanas (incluidas las ventanillas de los coches) también resultan perjudiciales, por lo que se recomienda usar filtros en ellas. Es

Fig. 675.6 Despigmentación y queratosis actínica en un niño con xeroderma pigmentoso.

Fig. 675.7 Poiquilodermia en el brazo de un lactante con síndrome de Rothmund-Thomson.

imprescindible detectar y extirpar precozmente las neoplasias malignas y se puede emplear isotretinoína oral para prevenir los cánceres de piel distintos del melanoma. La media de edad a la muerte de estos pacientes es de 32 años. Existe solapamiento entre los distintos subtipos de xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia.

SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

El síndrome de Rothmund-Thomson también se conoce como **poiquilodermia congénita**, debido a las anomalías tan llamativas que surgen en la piel (fig. 675.7). Se hereda de modo autosómico recesivo. En aproximadamente el 65% de los pacientes se encuentran mutaciones del gen *RECQL4,* que codifica una ADN helicasa implicada en la reparación y replicación del ADN y los telómeros. El resto de mutaciones que dan lugar al síndrome de Rothmund-Thomson son desconocidas. Los cambios cutáneos se aprecian a edades tan tempranas como los 3 meses de edad y debutan en la cara. Se forman placas eritematosas y edematosas con una distribución en alas de mariposa y que también afectan a la frente, los pabellones auriculares, el cuello, la zona dorsal de las manos, las regiones extensoras de los brazos y los glúteos. Estas se sustituyen gradualmente por **poiquilodermia** (placas reticuladas, atróficas, hiperpigmentadas e hipopigmentadas y telangiectásicas). Los pacientes desarrollan una hiperqueratosis palmoplantar. En muchos casos existe hipersensibilidad a la luz y la exposición al sol induce la formación de ampollas. Sin embargo, las zonas afectadas no se correlacionan estrictamente con las fotoexpuestas. Es frecuente que se acompañe de estatura baja, manos y pies pequeños, cejas, pestañas, vello púbico y axilar escasos, pelo ralo, fino y con canas prematuras o alopecia, uñas distróficas, diversas malformaciones esqueléticas y dentarias e hipogonadismo. Una de las alteraciones más características es el aumento de incidencia de cataratas bilaterales subcapsulares juveniles. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal. En las zonas expuestas al sol pueden aparecer queratosis y, más adelante, carcinomas espinocelulares extensos. La asociación más temida es con el osteosarcoma, que se presenta en el 30% de los pacientes con síndrome de Rothmund-Thomson y mutaciones *RECQL4*. Las pruebas genéticas facilitan el diagnóstico. El tratamiento de las lesiones dermatológicas consiste en evitar el sol y usar cremas protectoras, y se ha

demostrado que las lesiones telangiectásicas responden al tratamiento con láser con colorante pulsado. Cuando no se desarrollan tumores malignos, la esperanza de vida es normal.

SÍNDROME DE BLOOM

El síndrome de Bloom se hereda con carácter autosómico recesivo y es más frecuente entre los judíos askenazíes. Se debe a una mutación del gen *BLM/RECQL3,* que codifica una ADN helicasa. Los pacientes son sensibles a la radiación UV y su tasa de roturas cromosómicas y de intercambios entre cromátidas hermanas se encuentra aumentada. Durante la lactancia se forma un eritema y telangiectasias en alas de mariposa en la cara tras la exposición solar. Puede aparecer una erupción ampollosa en los labios y un eritema telangiectásico en las mejillas, las manos, y los antebrazos. Las manchas café con leche y las máculas hipopigmentadas son otras posibles manifestaciones. El retraso del crecimiento intrauterino conduce a una estatura baja, conocido como «enanismo proporcionado», y una facies característica, con una nariz y pabellones auriculares prominentes y una cara pequeña y estrecha. La inteligencia es de normal a normal baja. Todos los pacientes padecen inmunodeficiencia, que puede manifestarse como infecciones óticas o pulmonares recurrentes. La malabsorción digestiva, el reflujo gastroesofágico y el hipogonadismo son comunes. En los niños afectados hay una tendencia inhabitual a presentar tanto neoplasias malignas linforreticulares como tumores sólidos (sobre todo cutáneos), que pueden producir la muerte durante la infancia o los primeros años de la edad adulta. El diagnóstico se suele confirmar mediante el análisis de intercambio de cromátidas hermanas. Las únicas medidas eficaces para reducir la enfermedad cutánea son evitar el sol y protegerse de este.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Véase el capítulo 103.05.

La enfermedad de Hartnup es un error congénito del metabolismo infrecuente con herencia autosómica recesiva. Los aminoácidos neutros, como el triptófano, no se transportan a través del epitelio ciliado del intestino y los riñones, debido a una mutación del gen *SLC6A19,* que codifica el transportador, lo que ocasiona un déficit en la síntesis de nicotinamida y un **síndrome pelagroide** fotoinducido. La orina contiene cantidades aumentadas de aminoácidos monoamino monocarboxílicos, lo que distingue esta enfermedad de la pelagra de origen dietético. Los signos cutáneos, que preceden a los neurológicos, suelen aparecer durante los primeros meses de vida en forma de erupción eczematosa, a veces vesiculoampollosa, en la cara y las extremidades con una fotodistribución en guantes y calcetines. Puede haber hiperpigmentación e hiperqueratosis que empeoran por la exposición a la radiación solar. A veces surgen brotes episódicos desencadenados por episodios febriles, exposición solar, estrés emocional y carencias nutricionales. En la mayoría de los casos el desarrollo mental es normal, pero algunos pacientes manifiestan inestabilidad emocional y ataxia cerebelosa episódica. Los síntomas neurológicos son completamente reversibles. La administración de nicotinamida y la protección de la luz solar conllevan una mejoría de los síntomas cutáneos y neurológicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 676
Enfermedades de la epidermis

676.1 Psoriasis

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La psoriasis afecta al 2-4% de la población de los Estados Unidos, y la psoriasis pediátrica constituye aproximadamente un tercio de todos los casos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La psoriasis es una enfermedad autoinmune inflamatoria caracterizada por inflamación y proliferación de queratinocitos. En la dermis se produce la activación de las células dendríticas por autoantígenos y liberan citocinas, como el interferón γ, el factor de necrosis tumoral e interleucina 12 (IL-12), IL-17, IL-22 e IL-23, que reclutan a los linfocitos T. Cuando estos se activan, liberan citocinas que inducen una proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos, con el consiguiente aumento de la producción de citocinas, que contribuye a la perpetuación de este ciclo. La psoriasis tiene una base genética compleja y multifactorial. La historia familiar de psoriasis se presenta en ~ 50% de los pacientes, típicamente un familiar de primer grado. El principal gen implicado en la psoriasis *(PSORS1)* es el antígeno leucocitario humano (HLA) CW*0602, que codifica una proteína del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I implicada en el reconocimiento de los autoantígenos. Se han identificado muchos otros genes de susceptibilidad para la psoriasis.

Los factores que contribuyen a la aparición/rebrote de la enfermedad en algunos pacientes son las infecciones bacterianas y víricas, los traumatismos, el estrés emocional o físico, el consumo de tabaco o la exposición pasiva al humo de este y algunos fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una enfermedad cutánea crónica y frecuente, que se hace evidente por primera vez durante las dos primeras décadas de la vida. La **psoriasis en placas,** que es la forma más frecuente (>80%), se caracteriza por pápulas eritematosas que confluyen formando placas de bordes bien delimitados e irregulares (fig. 676.1*A-D*). Si no se alteran por el tratamiento aparece una escama gruesa plateada o blanca amarillenta (que recuerda a la mica) (v. fig. 676.1*A*). La retirada de la escama puede provocar un sangrado punteado **(signo de Auspitz).** El **fenómeno de Koebner** consiste en la aparición de nuevas lesiones en los lugares de traumatismos y es una característica muy útil para el diagnóstico. Las lesiones surgen en cualquier localización, aunque los sitios predilectos son el cuero cabelludo, las rodillas, los codos, la zona umbilical, la zona superior del pliegue interglúteo, los genitales y el conducto auditivo. La afectación ungueal es un signo diagnóstico útil y se caracteriza por depresiones puntiformes en la lámina ungueal, un despegamiento de esta (onicólisis), una coloración subungueal amarilla marronácea y una acumulación de restos subungueales (v. fig. 676.1*G, H,* y *M*). Las placas suelen ser asintomáticas, pero el prurito es más frecuente en niños que en adultos.

La **psoriasis en gotas** es una variante que predomina en los niños y se caracteriza por la aparición aguda de muchas lesiones pequeñas ovales o redondeadas menores de 1,5 cm, que morfológicamente son idénticas a las placas de psoriasis de mayor tamaño (fig. 676.1*N-Q*). Las localizaciones más afectadas son el tronco, la cara y las zonas proximales de las extremidades. El inicio tiene lugar frecuentemente unas semanas después de una **infección estreptocócica,** como la faringitis; se deben obtener cultivos faríngeos y títulos serológicos. La psoriasis en gotas también se ha visto después de una infección estreptocócica perianal, infecciones víricas, quemaduras solares y suspensión de un tratamiento con corticosteroides por vía sistémica o inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α. La evolución varía desde una resolución espontánea hasta una enfermedad crónica.

La **psoriasis pustulosa** es una enfermedad autoinflamatoria multisistémica caracterizada por episodios recidivantes caracterizados por fiebre de aparición brusca, con malestar, afectación extracutánea y un exantema eritematopustuloso difuso. Puede asociarse en algunos pacientes a una psoriasis en placas y está implicada una producción no regulada de citocinas como consecuencia de mutaciones en los genes *IL36RN, AP1S3,* y *CARD14* en un subconjunto de pacientes.

La psoriasis es infrecuente en lactantes, pero puede ser grave y recalcitrante y plantea dificultades diagnósticas. El exantema del pañal psoriásico es una presentación frecuente en niños menores de 2 años. Otras formas infrecuentes son la eritrodermia psoriásica (que afecta a >90% de la superficie corporal), la psoriasis pustulosa localizada o generalizada, la psoriasis lineal, la psoriasis palmoplantar y la psoriasis inversa (que afecta a las regiones del intertrigo).

Los niños pueden desarrollar también artritis juvenil psoriásica, con o sin lesiones cutáneas. La psoriasis puede ser desencadenada por un trauma leve (*piercings*, tatuajes), quemaduras solares o químicas, fármacos (betabloqueantes, AINE), o infección por VIH. Condiciones comórbidas incluyen artritis, enfermedad de Crohn, depresión y enfermedad de hígado graso no alcohólico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas. En el diagnóstico diferencial de las lesiones en placas hay que incluir la dermatitis numular, la tiña del cuerpo, la dermatitis seborreica, los síndromes de artritis postinfecciosas y la pitiriasis rubra pilaris. Las lesiones del cuero cabelludo se confunden con la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica o la tiña

Fig. 676.1 Manifestaciones clínicas de la psoriasis. Las placas típicas eritematosas con escamas plateadas **(A)** pueden estar dispersadas (**B**, psoriasis anular) y cubrir grandes áreas de piel (**C**, psoriasis geográfica) o afectar a la totalidad de la superficie corporal (**D**, eritrodermia psoriásica). La afectación del cuero cabelludo puede estar acompañada de alopecia no cicatrizante **(E).** La artritis psoriásica afecta hasta el 30% de todos los pacientes (**F**, articulación interfalángica del pulgar). Los cambios ungueales son frecuentes y van desde un punteado hasta una decoloración amarillenta o marrón (**G**) o a una distrofia completa **(H).** La psoriasis inversa afecta a las regiones del intertrigo y está normalmente desprovista de escamas **(I).** La psoriasis pustulosa puede producirse como una forma generalizada (**J** y **K**) o localizada (**L**, tipo palmoplantar y **M**, tipo acrodermatitis continua supurativa). En niños, el inicio de la psoriasis en gotas puede ir precedido de una infección estreptocócica del tracto respiratorio superior **(N)** y afectar a cualquier parte del cuerpo **(O-Q).** *(De Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis.* Lancet *386:983–992, 2015. Fig. 1, p. 984.)*

de la cabeza. Las lesiones iniciales pueden afectar la zona del pañal y ser semejantes a la dermatitis seborreica, la dermatitis eczematosa del pañal, la infección perianal por estreptococos, la candidiasis o la dermatitis alérgica de contacto. La psoriasis en gotas puede confundirse con exantemas virales, sífilis secundaria, pitiriasis rosada y pitiriasis liquenoide crónica (PLC). La psoriasis ungueal debe distinguirse de la onicomicosis, el liquen plano y otras causas de onicodistrofia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando hay dudas en el diagnóstico el examen histopatológico de las lesiones no tratadas puede ser útil. Los cambios característicos de la psoriasis incluyen paraqueratosis, acantólisis, crestas alargadas, infiltrado de neutrófilos en la epidermis, que en ocasiones conforman microabscesos, vasos dilatados en la dermis e infiltrados de linfocitos en la dermis.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico depende de la edad del niño, el tipo de psoriasis, las localizaciones afectadas y la extensión de la enfermedad. Se tiene que evitar, en la medida de lo posible, todo traumatismo físico o químico de la piel para prevenir las lesiones causadas por la respuesta de Koebner. El tratamiento de la psoriasis debe considerarse como un proceso que consta de cuatro niveles. La eficacia varía con cada terapia (tabla 676.1).

El **primer nivel** consiste en la aplicación de **tratamiento tópico.** Los fármacos tópicos de primera línea para el cuerpo incluyen emolientes, análogos de la vitamina D (calcipotrieno o calcitriol, aunque este último causa menos irritación en niños) y preparaciones de corticosteroides de potencia intermedia a alta (v. cap. 665). Existe un compuesto comercial que contiene calcipotrieno y dipropionato de betametasona (un corticosteroide tópico de alta potencia) y que se fabrica en forma de ungüento y solución. El compuesto menos potente que sea eficaz debe aplicarse dos veces al día. Las opciones tópicas de segunda línea para las lesiones corporales incluyen retinoides (tazaroteno), compuestos con alquitrán, antralina y queratolíticos (ácido salicílico o urea). Las lesiones faciales o intertriginosas pueden tratarse con corticosteroides tópicos de baja potencia y/o análogos de vitamina D o inhibidores de calcineurina como fármacos ahorradores de corticosteroides. En las lesiones del cuero cabelludo, las aplicaciones de solución salina y fenol, seguidas de un champú de alquitrán, son eficaces para desprender las escamas. Cuando la descamación disminuye se puede utilizar un corticosteroide de potencia elevada o muy elevada en espuma, solución, loción o gel. Las lesiones ungueales son difíciles de tratar de forma tópica y el primer abordaje es un corticosteroide tópico de potencia alta en el pliegue ungueal proximal.

El **segundo nivel** es la **fototerapia.** La radiación ultravioleta B de banda estrecha (311 nm; UVB-BE) es una alternativa efectiva y bien tolerada en

Tabla 676.1 Terapias antipsoriásicas

	EFICACIA (%)*	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIO
Glucocorticoides†	60	1	Atrofia cutánea si se usan a largo plazo
Derivados de la vitamina D†	45	1	El tratamiento tópico a largo plazo más seguro
Inhibidores de la calcineurina†	30	2/3	Reservado para zonas localizadas como la cara o áreas del intertrigo
Exposición a radiación ultravioleta B	70	2	Según tiempo consumido; la dosis acumulada puede causar efectos adversos
Psoraleno más exposición a radiación ultravioleta	90	2	Según tiempo consumido; la dosis acumulada puede causar efectos adversos (incluyendo neoplasias)
Acitretina	15	2	Evitar en mujeres jóvenes, no recomendada como monoterapia a bajas dosis
Ciclosporina	45	1	Se usa normalmente durante unos pocos meses (nefrotoxicidad)
Metrotexato	50	2	Efectivo también en artritis psoriásica
Ésteres de ácido fumárico	50	2	Fármaco oral, disponible solo en Alemania
Apremilast	30	1	Fármaco oral novedoso, efectivo también en artritis psoriásica
Adalimumab	70	1	El biológico más ampliamente utilizado para esta indicación
Etanercept	50	1	También considerado como apropiado para uso intermitente
Infliximab	80	1	Inicio de acción muy rápido; recomendado para psoriasis pustulosa generalizada (fuera de indicación)
Ustekinumab	70	1	Solo 4 inyecciones por año durante el tratamiento a largo plazo
Secukinumab	80	1	Los pacientes suelen alcanzar la completa resolución de los síntomas cutáneos

*Proporción estimada de pacientes que alcanzarán al menos una disminución del 75% en el índice de gravedad y área de la psoriasis desde su estadio basal hasta el final de la terapia a corto plazo.
†Terapias tópicas, las cuales como monoterapia solo pueden tratar la psoriasis leve.
De Boehncke WH, Schön MP: Psoriasis. *Lancet* 386:983–992, 2015 (Table 1, p. 989).

pacientes pediátricos con psoriasis en placas y en gotas pobremente controlada con tratamientos tópicos. La radiación con láser UVB de excímeros (308 nm) puede utilizarse en el tratamiento de placas localizadas resistentes. La exposición a la luz solar suele ser eficaz en los casos de psoriasis menos graves.

El **tratamiento sistémico** constituye el **tercer nivel,** que no suele ser necesario salvo en niños con psoriasis moderada-grave, refractaria o generalizada. El metotrexato (0,2-0,7 mg/kg una vez a la semana) es el fármaco sistémico de primera línea en niños; otras opciones son los retinoides orales (0,5-1,0 mg/kg/día) y la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los retinoides orales pueden combinarse con la fototerapia con cuidado, aunque puede ser necesario reducir las dosis por los efectos fotosensibilizantes de la medicación. Para la psoriasis generalizada pustulosa o en gotas también se deben considerar los retinoides orales.

El **cuarto nivel** de tratamiento es la **terapia biológica.** Los inhibidores del TNF-α, como el etanercept, el infliximab y el adalimumab se han utilizado para la psoriasis pediátrica, aunque solo el etanercept tiene la aprobación de la FDA. Un estudio ha informado de la mejoría significativa de las lesiones psoriásicas a las 12 semanas con un 57 frente a un 11% de los pacientes que recibieron etanercept o placebo, respectivamente, alcanzando un 75% de mejoría en el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI-75, una medida para evaluar la gravedad de la psoriasis). Otro agente biológico potencial con utilidad en la psoriasis pediátrica es el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre las IL-12 e IL-23 y sus receptores en la superficie celular. Otro estudio se ha realizado con 110 pacientes adolescentes para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con ustekinumab. El 78,4 y el 80,6% de los adolescentes, respectivamente, que recibieron la mitad de la dosis estándar y la dosis estándar completa alcanzaron un PASI-75 a las 12 semanas, comparado con el 10,8% de los pacientes que recibieron placebo. Los inhibidores biológicos del IL-17 como el secukinumab e ixekizumab, y una molécula inhibitoria pequeña llamada apremilast también se usan para la psoriasis pediátrica. Los inhibidores de la interleucina 23 pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad grave.

PRONÓSTICO

El pronóstico es mejor en los niños que presentan una enfermedad limitada. La psoriasis es una enfermedad para toda la vida que se caracteriza por un curso con remisiones y exacerbaciones. Como complicación extracutánea destacan la artritis y diversos trastornos oculares. Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares también son más frecuentes en los pacientes con psoriasis. Por ejemplo, se ha observado correlación entre el aumento del grado de obesidad y el síndrome metabólico asociado (hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipertensión) y la gravedad de la psoriasis. Los pacientes con psoriasis muestran también una mayor frecuencia de accidente cerebral vascular, infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares en épocas posteriores de la vida adulta. Un mecanismo propuesto para esta asociación es el estado proinflamatorio inducido por la psoriasis y por estos trastornos, aunque no está claro el sentido de la causalidad. Además, los niños que sufren de psoriasis tienen un riesgo mayor de tomar medicaciones psicotrópicas para la ansiedad o depresión, y tienen más probabilidades de declarar una deficiencia en la calidad de vida debido a su enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.2 Pitiriasis liquenoide

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

En el término pitiriasis liquenoide se incluye un espectro de trastornos, que van desde la pitiriasis liquenoide aguda (PLA) hasta la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA; enfermedad de Mucha-Habermann) y la PLC. La denominación de pitiriasis liquenoide como aguda o crónica hace referencia más al aspecto morfológico de las lesiones que a la duración de la enfermedad. No existe correlación entre el tipo de lesión al inicio y la duración de la enfermedad. Muchos pacientes manifiestan lesiones agudas y crónicas de forma simultánea y, ocasionalmente, se aprecia una transición de las lesiones de una a otra forma. Como resultado, algunos autores proponen usar pitiriasis liquenoide como el diagnóstico general en lugar de diferenciar entre PLC y PLEVA. Una variante poco frecuente, la enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrótica febril (EMHUNF) es un subtipo de PLEVA más grave y que puede amenazar la vida.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Hay dos teorías principales acerca de la etiología de la pitiriasis liquenoide. La primera defiende la aparición de una hipersensibilidad ante una infección en individuos genéticamente predispuestos. La segunda afirma que representa una proliferación monoclonal de linfocitos T en un contexto de discrasia de los linfocitos T cutáneos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pitiriasis liquenoide es más frecuente entre la segunda y tercera década de la vida; aproximadamente el 30% de los casos surge antes de los 20 años con picos de incidencia a los 5 y 10 años de edad. La erupción global persiste durante meses o años y al final muestra tendencia a la remisión.

La **PLC** debuta de forma gradual con numerosas pápulas generalizadas de color pardo o rojizo, de 3-5 mm, que están cubiertas por una escama grisácea delgada (fig. 676.2). Las lesiones pueden ser asintomáticas o provocar un mínimo prurito y ocasionalmente se tornan vesiculosas, hemorrágicas, costrosas o sobreinfectadas. Cada pápula se aplana en 2-6 semanas y adquiere una coloración marrón y finalmente deja una mácula hiperpigmentada o hipopigmentada. Es poco frecuente que deje cicatriz. Se suelen encontrar diversos estadios de las lesiones en el tronco y las extremidades y en general respetan la cara, las palmas y las plantas, el cuero cabelludo y las mucosas.

La **PLEVA** se manifiesta con la aparición súbita de numerosas pápulas de 2 a 3 mm con un centro vesiculopustuloso y posteriormente purpúrico, cubiertas de una costra hemorrágica o necrótica adherida oscura y rodeadas de un halo eritematoso (fig. 676.3). Puede haber síntomas constitucionales, tales como fiebre, malestar, cefalea y artralgias durante 2-3 días tras el inicio. Las lesiones se distribuyen de forma difusa por el tronco y las extremidades, como en la PLC. Cada lesión cura en unas pocas semanas, dejando a veces una cicatriz varioliforme; los brotes sucesivos de pápulas dan lugar al característico aspecto polimorfo con lesiones en diferentes estadios de evolución.

La **EMHUNF** se manifiesta como fiebre alta y nódulos ulceronecróticos de hasta unos pocos centímetros de diámetro, que se distribuyen habitualmente en la parte anterior del tronco y las superficies flexoras de las extremidades superiores. La histopatología de las lesiones es congruente con PLEVA. Pueden aparecer ampollas hemorrágicas, úlceras mucosas, artritis, miocardiopatía, vasculitis, molestias abdominales, alteraciones hematológicas (anemia megaloblástica, pancitopenia, y coagulación intravascular diseminada) y sobreinfección de las lesiones cutáneas por *Staphylococcus aureus*. Estos pacientes pueden tener antecedentes previos de un diagnóstico de PLEVA. Mientras no haya un tratamiento estandarizado y haya casos de muertes, típicamente las lesiones ulceronecróticas curan en pocas semanas dejando cicatrices hipopigmentadas.

Fig. 676.2 Placas extensas con escamas finas de pitiriasis liquenoide crónica.

Fig. 676.3 Lesión necrótica con halo eritematoso de pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el estudio histológico la PLC muestra una capa córnea engrosada y paraqueratósica, espongiosis epidérmica, un infiltrado perivascular superficial de macrófagos y linfocitos de predominio CD8, que se puede extender a la epidermis, y en la dermis papilar un pequeño número de eritrocitos extravasados.

Las anomalías histológicas apreciadas en la PLEVA y la EMHUNF reflejan una naturaleza más grave. Se ve edema intercelular e intracelular en la epidermis, que puede derivar en una degeneración de los queratinocitos. Otras características consisten en un infiltrado mononuclear denso perivascular, tumefacción de las células endoteliales y extravasación de eritrocitos en la epidermis y la dermis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la pitiriasis liquenoide hay que considerar la psoriasis en gotas, la pitiriasis rosada, los exantemas medicamentosos, la sífilis secundaria, los exantemas víricos, la papulosis linfomatoide y el liquen plano. El curso crónico de la pitiriasis liquenoide ayuda a descartar la pitiriasis rosada, los exantemas víricos y algunos exantemas medicamentosos. Para distinguirla del resto de enfermedades en el diagnóstico diferencial resulta útil una biopsia cutánea.

TRATAMIENTO

En general, la pitiriasis liquenoide se debe considerar una enfermedad benigna que no influye en la salud del niño. Cuando el paciente está asintomático, un lubricante para retirar la descamación excesiva constituye todo el tratamiento necesario. Cuando se necesita tratamiento, los fármacos de primera línea son antibióticos antiinflamatorios orales, como eritromicina (30-50 mg/kg/día durante 2-3 meses). Los esteroides tópicos (de potencia intermedia, aplicados dos veces al día) y los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ayudar a controlar el prurito y la inflamación, pero no modifican el curso de la enfermedad. La fototerapia (UVB-BE) es la segunda línea de tratamiento. El metotrexato debería reservarse para los casos con síntomas graves. La infrecuente EMHUNF debe ser tratada dentro del hospital; inicialmente puede requerir el uso de corticosteroides sistémicos, metotrexato, inmunoglobulina intravenosa o ciclosporina y cuando se consigue estabilizar o mejorar al paciente se puede cambiar a algunos de los tratamientos descritos antes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.3 Queratosis pilosa

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La queratosis pilosa es una erupción papulosa relativamente frecuente que se produce por la formación de tapones de queratina en los folículos pilosos. Muestra una herencia autosómica dominante con una penetración variable. Las zonas típicas de afectación son las caras extensoras de las extremidades superiores y los muslos, las mejillas y los glúteos. Las lesiones son parecidas a la piel de gallina; son pápulas foliculares, descamativas y no inflamatorias que no tienden a confluir. En general son asintomáticas, aunque pueden ser pruriginosas. A veces, la irritación de los tapones foliculares ocasiona un eritema que rodea las pápulas queratósicas (fig. 676.4). Un subgrupo de pacientes presenta queratosis pilosa asociada con telangiectasias faciales y uleritema ofriógenes, un trastorno cutáneo poco frecuente que se caracteriza por la presencia de pápulas queratósicas e inflamatorias faciales, las cuales pueden producir cicatrices, atrofia y alopecia. Las lesiones de la queratosis pilosa se asocian y acentúan con la piel seca, por lo que son más evidentes durante el invierno. La queratosis pilosa es más frecuente en los pacientes con dermatitis atópica y durante la infancia y el inicio de la edad adulta, y tienden a desaparecer en la tercera década de vida. El tratamiento es opcional. Entre las medidas orientadas a mejorar el prurito destaca la hidratación de la piel

Fig. 676.4 Tapones foliculares queratósicos rodeados de eritema en la queratosis pilosa.

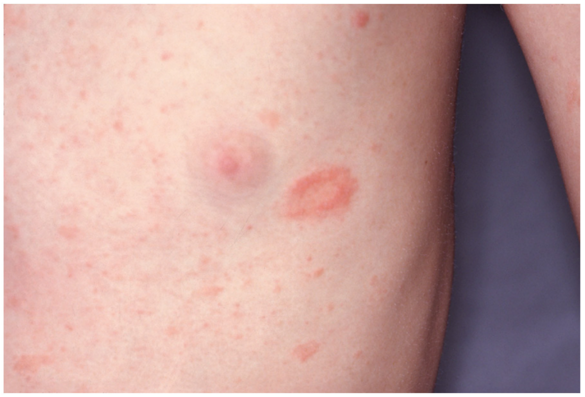

Fig. 676.5 Medallón heráldico rodeado de lesiones de pitiriasis rosada.

con emolientes suaves. Las aplicaciones regulares de crema de urea al 10-40% o una crema o loción de un alfahidroxiácido como el ácido láctico pueden mejorar el aspecto de la queratosis pilosa, pero pueden agravar el prurito y la irritación. El tratamiento puede mejorar el proceso, pero no curarlo.

676.4 Liquen espinuloso

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

El liquen espinuloso es un trastorno infrecuente que aparece principalmente en niños y es más habitual en los varones. La etiología es desconocida. Las lesiones son placas irregulares y bien delimitadas de tapones foliculares queratósicos a modo de espinas. Las placas aparecen en cualquier localización del cuerpo y a menudo se distribuyen de manera simétrica por el tronco, los codos, las rodillas y las superficies extensoras de las extremidades. Aunque a veces son eritematosas o pruriginosas, las lesiones suelen tener el mismo color de la piel y son asintomáticas.

El tratamiento no suele ser necesario. En los pacientes a los que les preocupe el defecto estético se pueden prescribir hidratantes con urea (10-40%), que suelen ser eficaces para aplanar las proyecciones. En general, las placas desaparecen espontáneamente tras varios meses o años.

676.5 Pitiriasis rosada

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

La pitiriasis rosada es un trastorno papuloescamatoso benigno común que afecta frecuentemente a adolescentes y adultos jóvenes de 15-30 años de edad. La enfermedad se ve más frecuentemente en invierno, y es generalmente autolimitada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rosada es desconocida, aunque se sospecha la intervención de un virus, con el foco actual en los herpesvirus humanos 6 y 7. Un dato a favor del origen infeccioso es la tendencia a aparecer en cúmulos de casos (familiares), la presencia de un pródromos y de una variación estacional, y recaídas frecuentes, aunque el exantema en sí mismo no parece ser contagioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una erupción benigna y habitual que aparece con mayor frecuencia en los niños y adultos jóvenes. Aunque se puede preceder de pródromos, como fiebre, malestar, artralgias y faringitis, es raro que los niños se quejen de estos síntomas. El **medallón heráldico** suele preceder al exantema generalizado y puede encontrarse en cualquier región del cuerpo. Su tamaño suele ser superior al de las demás lesiones y varía entre 1 y 10 cm de diámetro y presenta una forma anular y un borde elevado con escamas finas y adherentes. Aproximadamente 5-10 días después de su aparición comienza una erupción simétrica y generalizada que afecta al tronco y la zona proximal de las extremidades (fig. 676.5). En la forma inversa de pitiriasis rosada se produce una afectación preferencial de la cara, el cuero cabelludo y la zona distal de las extremidades. Las lesiones surgen en brotes durante varios días. Las lesiones típicas son ovales o redondeadas, <1 cm de diámetro, ligeramente elevadas y de coloración entre rosada y marrón. La lesión desarrollada está cubierta por una escama que confiere a la piel un aspecto arrugado. Algunas lesiones se aclaran centralmente, lo que provoca una descamación en collarete, adherida solo en la periferia. Entre las variantes infrecuentes figuran lesiones papulosas (más frecuente en niños de raza negra), vesiculosas, urticariformes, hemorrágicas, anulares de gran tamaño y mucosas. El eje longitudinal de cada lesión se alinea siguiendo las líneas cutáneas; esta característica hace que en la espalda adquiera un patrón denominado **en árbol de Navidad.** Este seguimiento de las líneas de la piel es más apreciable en los pliegues axilares anterior y posterior y las regiones supraclaviculares. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero pueden presentar un prurito entre leve e intenso. La erupción dura entre 2 y 12 semanas y se resuelve sola. Cuando se resuelve, puede dejar una hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatoria intensa, sobre todo en personas de piel oscura. Estos cambios desaparecen en las semanas o meses siguientes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El medallón heráldico se puede confundir con la tiña corporal, un error que se puede evitar si se realiza un examen al microscopio de una preparación del raspado de las lesiones con hidróxido de potasio. La erupción generalizada es parecida a numerosas enfermedades, entre las que la sífilis secundaria es la más importante. Los exantemas medicamentosos, los exantemas víricos, la psoriasis en gotas, la PLC y la dermatitis numular también se confunden con la pitiriasis rosada.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario en los pacientes con pitiriasis rosada que están asintomáticos. Si la descamación es notable, puede resultar suficiente la aplicación de un emoliente suave. El prurito se puede controlar con lociones hidratantes que contengan mentol o alcanfor o con un antihistamínico oral para favorecer la sedación, en especial durante la noche, momento en el que el prurito puede ser molesto. En algunos casos se precisa un corticosteroide tópico de potencia intermedia para aliviar el prurito. La exposición a la luz natural y la fototerapia con UVB-BE pueden reducir la duración y gravedad de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.6 Pitiriasis rubra pilaris

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la pitiriasis rubra pilaris es desconocida. Durante la infancia se han visto casos hereditarios de transmisión autosómica dominante o recesiva, aunque la mayoría son esporádicos. Algunos estudios indican que el TNF-α está implicado en el desarrollo de la enfermedad, pero otras hipótesis

alternativas sobre posibles factores causales incluyen una alteración del metabolismo de la vitamina A, traumatismos, infecciones, inmunosupresión y exposición a la luz UV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta infrecuente dermatosis inflamatoria muestra una variabilidad bien reconocida en la presentación y evolución clínica. A menudo tiene un inicio insidioso con eritema y descamación difusa del cuero cabelludo, que resulta indistinguible de la dermatitis seborreica, y con hiperqueratosis palmoplantar gruesa (fig. 676.6*A*). También son frecuentes las lesiones en los codos y las rodillas (v. fig. 676.6*B*) y algunos pacientes desarrollan una eritrodermia generalizada. La lesión primaria característica es una pápula firme, cupuliforme, diminuta y de coloración rosada a rojiza que tiene un tapón queratósico central ubicado en un folículo piloso. Estas pápulas confluyen formando grandes placas anaranjadas eritematosas y bien delimitadas, recubiertas por una zona de descamación, en cuyo interior se aprecian zonas de piel normal. Las pápulas típicas en el dorso de las primeras falanges son palpables con facilidad. En la cavidad oral se pueden encontrar placas o pápulas grises, que se parecen a las del liquen plano. En las uñas hay cambios distróficos que se parecen a los de la psoriasis. Las lesiones suelen provocar prurito. En los niños el pronóstico de resolución final es relativamente bueno.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre el diagnóstico diferencial cabe citar la ictiosis, la dermatitis seborreica, la queratodermia palmoplantar y la psoriasis.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea contribuye a diferenciar esta enfermedad de la psoriasis y la dermatitis seborreica. Muestra tapones foliculares, acantosis epidérmica, infiltrados perivasculares, un patrón en damero de ortoqueratosis y paraqueratosis y una granulosa intacta.

TRATAMIENTO

Es difícil evaluar los diferentes regímenes terapéuticos debido a que la pitiriasis rubra pilaris tiene un curso caprichoso, con exacerbaciones y remisiones. La aplicación de lubricantes resulta útil en los casos leves. Los fármacos tópicos, como corticosteroides de potencia media a alta, los queratolíticos (urea, ácido salicílico), los análogos de vitamina D (calcipotrieno), los retinoides (tazaroteno, tretinoína) y el alquitrán se pueden administrar combinados con fármacos sistémicos en la enfermedad diseminada o como monoterapia en la forma localizada. Cuando se necesita un tratamiento adicional, se administran retinoides orales (isotretinoína 1 mg/kg/día o acitretina 0,5-1 mg/kg/día) como fármacos de primera línea y el metotrexato se reserva como fármaco de segunda línea. Entre las opciones de tercera línea destacan los inhibidores biológicos de TNF-α, la ciclosporina, la azatioprina y la fototerapia con UVB-BE.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

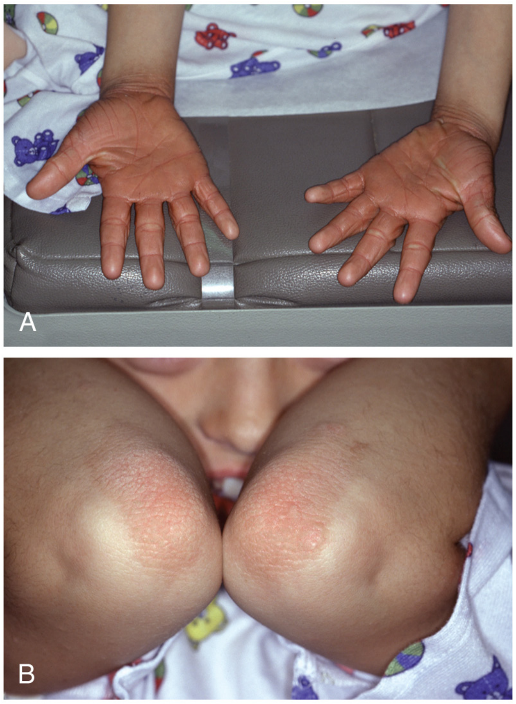

Fig. 676.6 Pitiriasis rubra pilaris. **A,** Hiperqueratosis palmar anaranjada. **B,** Lesiones en el codo.

676.7 Enfermedad de Darier (queratosis folicular)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad de Darier es un trastorno genético poco frecuente que se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones del gen *ATP2A2*. Este gen codifica una bomba de calcio celular, SERCA2, cuya disfunción determina la pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y una queratinización anormal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio tiene lugar habitualmente al final de la infancia y persiste durante toda la vida. Las lesiones típicas consisten en pápulas verrugosas pequeñas, firmes y de color carnoso, que no siempre presentan una distribución folicular. En último término, adquieren unas costras grasientas, amarillentas y malolientes, que confluyen para formar grandes placas vegetantes de tonalidad marrón grisácea (fig. 676.7). Normalmente se hallan afectados el cuero cabelludo, la cara, el cuello, los hombros, el tórax, la espalda, las axilas, las flexuras de las extremidades y las ingles con una distribución simétrica. En la mucosa labial, la lengua, la mucosa bucal, la faringe, la laringe y la vulva aparecen pápulas, fisuras, costras y úlceras. La hiperqueratosis palmoplantar y la distrofia ungueal con hiperqueratosis subungueal y la presencia de bandas longitudinales rojas y blancas son características variables. Puede haber prurito intenso, infección secundaria, olor pestilente y agravamiento de las lesiones con la exposición solar. Se han reconocido varios estímulos que exacerban el proceso: sudor, exposición a la luz UV, calor, roce, cirugías e infecciones; por eso, la enfermedad de Darier sigue un curso crónico recidivante, que suele empeorar en el verano.

HISTOLOGÍA

Los signos histológicos son diagnósticos. La hiperqueratosis con formación de tapones de queratina, la separación intraepidérmica (acantólisis) con formación de hendiduras suprabasales y células epidérmicas disqueratósicas son rasgos característicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad de Darier se puede confundir principalmente con la dermatitis seborreica, la acantosis nigricans, las verrugas planas juveniles o la enfermedad de Hailey-Hailey.

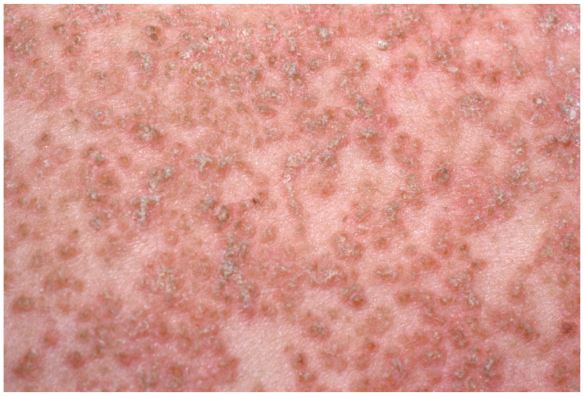

Fig. 676.7 Pápulas coalescentes en una gran placa en la espalda de un paciente con enfermedad de Darier.

TRATAMIENTO

El tratamiento es inespecífico y se inicia con emolientes y evitando los estímulos desencadenantes. El tratamiento de primera línea de los casos leves/localizados incluye corticosteroides de potencia baja a media; el tratamiento de segunda línea son los retinoides tópicos. Otros tratamientos posibles incluyen fármacos queratolíticos tópicos (urea, ácido láctico), lavados con antisépticos (triclosán, gluconato de clorhexidina o blanqueamiento) o inhibidores de la calcineurina. La enfermedad más grave/generalizada se trata con isotretinoína o acitretina oral (0,5-1 mg/kg/día durante 3-4 meses). Las infecciones secundarias con comunes y se deben tratar de forma adecuada. Los tratamientos más novedosos que se están investigando actualmente son los anticuerpos anti-IL-6, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2) y miglustat (un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa)

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.8 Liquen nítido

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del liquen nítido es desconocida, pero se ha relacionado con alteraciones del sistema inmune.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una erupción papulosa poco frecuente, crónica y benigna que se caracteriza por la aparición de diminutas pápulas (1-2 mm) firmes, brillantes, de superficie plana y tamaño uniforme. Con frecuencia las pápulas son del color de la piel normal, aunque pueden ser rosadas o rojizas. En los individuos de raza negra suelen estar hipopigmentadas (fig. 676.8). Entre las localizaciones predilectas figuran los genitales, el abdomen, el tórax, los antebrazos, las muñecas y las zonas internas de los muslos. Las lesiones pueden ser escasas o numerosas y formar placas extensas; si se examinan cuidadosamente se pueden ver pápulas de distribución lineal en un trayecto de rascado (fenómeno de Koebner), lo que constituye un dato útil para el diagnóstico dado que aparece únicamente en algunas enfermedades. El liquen nítido se presenta en todos los grupos de edad, pero es más prevalente en niños en edad escolar y adultos jóvenes. Los pacientes suelen estar asintomáticos y no hay manifestaciones constitucionales, aunque el prurito puede ser grave. Las lesiones se pueden confundir con las del liquen plano, y ambos procesos pueden coexistir.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La queratosis pilosa generalizada también se confunde con el liquen nítido, pero la localización folicular de las pápulas y la ausencia del fenómeno de Koebner en la primera permiten su distinción. Las verrugas planas, cuando son pequeñas y de tamaño uniforme, recuerdan en algunas ocasiones al liquen nítido.

Fig. 676.8 Pápulas uniformes, ligeramente hipopigmentadas, del liquen nítido.

HISTOLOGÍA

Aunque el diagnóstico es clínico, a veces está indicado realizar una biopsia. Las pápulas del liquen nítido constan de nidos bien delimitados de linfocitos e histiocitos en la zona superior de la dermis, abrazados por unas crestas interpapilares epidérmicas con forma de garra.

TRATAMIENTO

El curso del liquen nítido se prolonga durante meses o años, aunque las lesiones tienden a involucionar completamente. No se necesita tratamiento, pero pueden emplearse corticosteroides tópicos de potencia intermedia o elevada para el prurito.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.9 Liquen estriado

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se cree que el liquen estriado se produce por una combinación de predisposición genética con un patrón en mosaico en la piel (siguiendo las líneas de Blaschko) y un desencadenante infeccioso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El liquen estriado es una erupción benigna y autolimitada que consiste en una banda lineal continua o discontinua de pápulas con una distribución que sigue las líneas de Blaschko. La lesión esencial consiste en una pápula hipopigmentada o rosada, de superficie plana y cubierta de una fina escama. Estas pápulas confluyen formando múltiples bandas o placas. Las pápulas se van sustituyendo de forma gradual por máculas hipopigmentadas, que pueden ser la lesión inicial en algunos casos. La erupción evoluciona a lo largo de días o semanas en un niño por lo demás sano, permanece estable durante semanas o meses y desaparece sin secuelas habitualmente en 2 años. Suelen ser asintomáticas, aunque algunos niños refieren prurito. Cuando están afectados el pliegue ungueal proximal y la matriz puede haber distrofia ungueal (fig. 676.9).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El liquen estriado se puede confundir con otras enfermedades. La placa inicial, hasta que adquiere la forma lineal, se parece a una de eczema papuloso o un liquen nítido. El liquen plano lineal y la psoriasis lineal se suelen acompañar de lesiones individuales típicas en otras localizaciones. El nevo epidérmico lineal es una lesión permanente que a menudo se torna más hiperqueratósica e hiperpigmentada que las del liquen estriado.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es necesario y en general no resulta muy eficaz. Cuando el prurito constituye un problema en un paciente con un liquen estriado, se puede mitigar con un corticosteroide tópico de potencia intermedia o un inhibidor de la calcineurina tópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 676.9 Liquen estriado con distrofia ungueal.

676.10 Liquen plano

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa del liquen plano es desconocida, pero se postula que es el resultado de una agresión inmune a la piel por linfocitos T citotóxicos. La causa es desconocida, pero la granzima B, la perforina y la granulisina se encuentran elevadas de manera importante en la piel afectada de liquen plano. Puede existir una predisposición genética y otros estímulos desencadenantes propuestos incluyen la exposición a metales, algunos fármacos, las hepatopatías, las vacunas (sobre todo la de la hepatitis B) y las infecciones (sobre todo por virus de la hepatitis C).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad infrecuente en los niños pequeños y más aún en los mayores. Se observa con mayor frecuencia en niños del subcontinente indio y de origen afroamericano. La forma clásica de liquen plano es el subtipo más frecuente en niños y suele debutar de forma eruptiva aguda. Las lesiones erupcionan de forma explosiva, muy parecida a un exantema vírico, y se diseminan hasta afectar a la mayor parte de la superficie corporal. La lesión elemental es una pápula poligonal violácea bien delimitada, con unas líneas delgadas blancas finas en la superficie (líneas de Wickham) o escamas. Las pápulas pueden confluir para formar grandes placas (fig. 676.10). Son intensamente pruriginosas y el rascado desencadena la aparición de nuevas pápulas (fenómeno de Koebner), de manera que se aprecian líneas de lesiones. Las localizaciones predilectas son las caras flexoras de las muñecas, los antebrazos, las zonas internas de los muslos y los tobillos.

También hay formas de liquen plano hipertrófico, lineal, ampolloso, atrófico, anular, folicular, erosivo, ulceroso y actínico en niños. Las lesiones típicas de las mucosas son pápulas blanquecinas puntiformes, que coalescen para formar patrones reticulados y enrejados en la mucosa oral. Es frecuente encontrar úlceras erosivas en la mucosa oral, que también pueden afectar al tubo digestivo. La afectación ungueal puede ocasionar distrofia ungueal. La enfermedad puede persistir durante meses o años, si bien acaba por producirse una resolución espontánea en la mayoría de los casos. Tras la resolución de las lesiones suele quedar una hiperpigmentación intensa durante un periodo prolongado.

HISTOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos son específicos. Se observa hiperqueratosis, acantosis irregular, hipergranulosis en forma de cuña, queratinocitos apoptóticos en la parte inferior de la epidermis y superior de la dermis y degeneración de células basales con un infiltrado linfocitario en banda en la unión dermoepidérmica. Con frecuencia se ve incontinencia pigmentaria. Está indicado realizar una biopsia cuando el diagnóstico no está claro.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en aliviar el prurito y disminuir las lesiones cutáneas. El tratamiento de primera línea con un corticosteroide tópico de alta potencia aplicado dos veces al día es eficaz para la enfermedad localizada en el tronco o las extremidades; las lesiones de la cara o los genitales pueden tratarse con esteroides de potencia baja o intermedia. Otras alternativas a los corticosteroides tópicos son los inhibidores de la calcineurina o los análogos de la vitamina D. Las lesiones más gruesas pueden necesitar inyecciones de corticosteroides intralesionales. A menudo se añaden antihistamínicos orales (hidroxicina) para el prurito. Se emplean ciclos cortos de glucocorticoides sistémicos o fototerapia (UVB-BE) como abordaje de segunda línea para los casos poco frecuentes que sufren lesiones diseminadas intratables. Otros fármacos con eficacia demostrada son los retinoides orales (acitretina), la dapsona, el metronidazol, la griseofulvina y el metotrexato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.11 Poroqueratosis

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las poroqueratosis son un grupo de dermatosis poco comunes que se deben a un trastorno de la queratinización epidérmica. La etiología es desconocida excepto en la forma actínica diseminada que es secundaria a la exposición solar crónica. La hipótesis clásica propone una expansión periférica debido a la clonación de un queranocito epidérmico mutante localizado en el lugar de la patología. Puede estar implicada la susceptibilidad genética con una transmisión autosómica dominante y la inmunosupresión (en particular el trasplante de órganos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las poroqueratosis es una enfermedad rara, crónica y progresiva de la queratinización. La lesión típica es una pápula o placa atrófica con un reborde de hiperqueratosis circundante, que se denomina lámina cornoide. Se han definido numerosas formas: placas solitarias, poroqueratosis lineal, lesiones hiperqueratósicas palmoplantares, lesiones eruptivas diseminadas y poroqueratosis actínica superficial. La **poroqueratosis clásica de Mibelli** es más habitual en los varones y surge en la infancia. Las localizaciones predominantes son las extremidades, la cara, los genitales, las mucosas, las palmas y las plantas. La lesión primaria consiste en una pápula queratósica pequeña que crece periféricamente, de manera que el centro se deprime y el borde forma una pared elevada o collarete (fig. 676.11). La configuración de la placa puede ser redondeada, ovalada o policíclica. El borde elevado está dividido por un pequeño surco por el que asoman diminutas proyecciones cornificadas. La zona central atrófica es amarillenta, gris o marrón y esclerótica, lisa y seca, mientras que el borde hiperqueratósico es gris oscuro, marrón o negro. La **poroqueratosis lineal** es más frecuente también en la infancia y sigue típicamente la distribución de las líneas de Blaschko. La enfermedad es lentamente progresiva, así como relativamente asintomática, aunque algunos pacientes refieren prurito o dolor.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea se considera innecesaria en general, pero muestra la característica lámina cornoide (un tapón de células del estrato córneo con núcleos retenidos) que es la responsable del reborde lineal constante de estas lesiones. Falta la capa granulosa por debajo de la lámina cornoide.

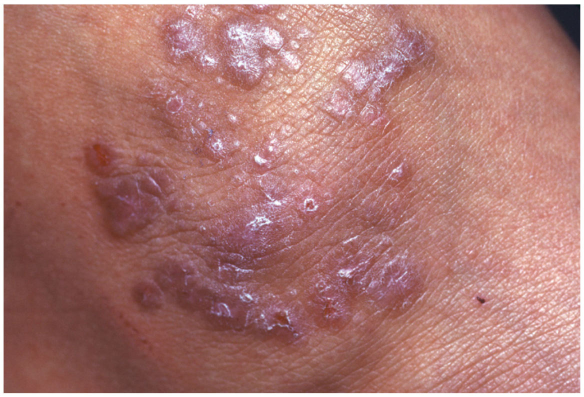

Fig. 676.10 Pápulas violáceas, poligonales y planas del liquen plano.

Fig. 676.11 Gran placa de poroqueratosis de Mibelli con borde elevado y centro hundido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial se engloban las verrugas, los nevos epidérmicos, el liquen plano, el granuloma anular, la tiña corporal, el eczema numular, la pitiriasis rosada y la elastosis perforante serpiginosa.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento es uniformemente eficaz, de forma que las decisiones terapéuticas dependen sobre todo del tamaño de la lesión, la localización, los síntomas y las preferencias del paciente. La mayor parte de las lesiones son asintomáticas y no necesitan ninguna intervención; sin embargo, cuando es preciso tratamiento se han empleado opciones farmacológicas (análogos tópicos de la vitamina D, retinoides tópicos, 5-fluorouracilo tópico, imiquimod tópico o retinoides orales [exclusivamente en casos graves]), tratamientos destructivos (crioterapia con nitrógeno líquido, electrodesecación y curetaje o diversos tipos de láser) y extirpación quirúrgica. En general se debe empezar probando fármacos tópicos menos agresivos. Siempre se debería recomendar una buena protección solar para reducir el riesgo de malignización.

PRONÓSTICO

Típicamente, el curso de la poroqueratosis es lentamente progresivo, con un aumento en el tamaño y el número de las lesiones del individuo. En algunos casos se puede producir una resolución espontánea, mientras que de manera infrecuente las lesiones de poroqueratosis pueden sufrir una transformación maligna y desembocar en un carcinoma espinocelular. Las lesiones con alto riesgo parece que son las más duraderas (una media de duración de 33,5 años), mayor tamaño, y de localización en las extremidades.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.12 Síndrome de Gianotti-Crosti (acrodermatitis papulosa)

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogenia del síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papulosa, no está aclarada, pero se ha postulado que se deba a una reacción inmunológica a infecciones víricas o inmunizaciones. Históricamente se ha asociado sobre todo a la infección por el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B (principalmente en países que no aplican programas de vacunación generales durante la infancia), el virus Coxsackie A16 y el virus parainfluenza, además de otras muchas vacunaciones infantiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La erupción característica es benigna y afecta principalmente a niños menores de 5 años aproximadamente una semana después de una enfermedad viral. Los casos suelen ser esporádicos, pero se han descrito epidemias. Las lesiones cutáneas son pápulas de pequeño tamaño, monomorfas, de color rojo pardo o cobrizo, firmes y con un tamaño de entre 1 y 10 mm (fig. 676.12), aunque existe una variabilidad importante de las lesiones entre distintos pacientes. A menudo, las pápulas parecen vesículas, aunque cuando se abren no se obtiene líquido. A veces se tornan hemorrágicas. En las extremidades se pueden ver pápulas en distribución lineal **(fenómeno de Koebner)** tras un traumatismo local menor. Las pápulas aparecen en brotes y pueden ser muy abundantes y coalescer formando placas, lo que determina una erupción simétrica en la cara, las orejas, las nalgas y los miembros, incluidas las palmas y plantas. El tronco está relativamente respetado, al igual que el cuero cabelludo y las mucosas. En ocasiones la erupción se acompaña de febrícula y malestar, con pocos síntomas constitucionales más. La infección viral subyacente puede causar signos y síntomas como adenopatías generalizadas y hepatomegalia en los casos con viremia de hepatitis B. La erupción se resuelve espontáneamente, aunque puede tardar hasta 2 meses. Puede persistir cierta pigmentación residual, pero no cicatrices.

Fig. 676.12 Múltiples pápulas rojizas y planas del síndrome de Gianotti-Crosti.

HISTOLOGÍA

La biopsia cutánea en el síndrome de Gianotti-Crosti es inespecífica y se caracteriza por un infiltrado mononuclear perivascular dérmico, una tumefacción del endotelio capilar y espongiosis y paraqueratosis epidérmica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome de Gianotti-Crosti se puede confundir con otros exantemas víricos, el eritema infeccioso, el liquen plano, el eritema multiforme y la púrpura de Henoch-Schönlein.

TRATAMIENTO

Las lesiones son típicamente asintomáticas y se resuelven de forma espontánea, por lo que no necesitan tratamiento. Cuando existe, se puede aliviar el prurito aplicando emolientes o una loción de calamina. Los corticosteroides tópicos de potencia intermedia pueden aliviar el prurito, pero no modifican la evolución de la enfermedad. Los antihistamínicos sedantes a la hora de acostarse también pueden ser útiles.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

676.13 Acantosis nigricans

Nicole R. Bender e Yvonne E. Chiu

Véase también el capítulo 60.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las lesiones cutáneas pueden ser genéticas por mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos o adquirida como manifestación de resistencia a la insulina. En los casos familiares, la acantosis nigricans se hereda de forma autosómica dominante y se desarrolla en la lactancia. La resistencia a la insulina, con hiperinsulinismo compensador, puede hacer que la insulina se una y active los receptores del factor de crecimiento seudoinsulínico, lo que estimula el crecimiento epidérmico y fibroblástico. Las causas frecuentes de resistencia a la insulina en niños son la obesidad y la diabetes mellitus, y más del 60% de los niños con un índice de masa corporal superior al 98% presenta acantosis nigricans. Otras patologías endocrinas también están implicadas como causas potenciales subyacentes como el hipogonadismo pituitario, el síndrome de Cushing, el síndrome de ovarios poliquísticos, la enfermedad tiroidea, y la acromegalia, así como ciertos fármacos (insulina, anticonceptivos orales y otras hormonas sexuales, ácido nicotínico, corticoesteroides y heroína). En las formas paraneoplásicas (infrecuentes en los niños) los factores de crecimiento secretados por el tumor inducen la acantosis nigricans.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La acantosis nigricans se caracteriza por la aparición de placas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas y aterciopeladas simétricas con una exageración de las líneas de la piel en áreas de intertrigo. Las localizaciones más frecuentes son la parte posterior del cuello y las axilas (fig. 676.13), aunque también se describen en los pliegues inframamarios, las ingles, la zona interna de los muslos y la región anogenital. Antes de aparecer estas placas, los pacientes perciben que la piel afectada está como «sucia», pero no consiguen limpiarla. Las lesiones cutáneas son asintomáticas salvo que se maceren e infecten de forma secundaria. La acantosis nigricans es más frecuente en niños afroamericanos, nativos americanos e hispanos. La gravedad clínica y las características histopatológicas de la acantosis nigricans se correlacionan de forma positiva con el grado de hiperinsulinismo y obesidad. El **diagnóstico diferencial** incluye la papilomatosis confluyente y reticulada, la enfermedad de Addison, pelagra y eritrasma.

Fig. 676.13 Hiperpigmentación aterciopelada axilar en acantosis nigricans.

HISTOLOGÍA

Las alteraciones histológicas fundamentales son papilomatosis e hiperqueratosis en lugar de acantosis o un exceso de formación de pigmento. Puede identificarse un ligero infiltrado inflamatorio dérmico.

TRATAMIENTO

El tratamiento trata de curar el trastorno subyacente. La acantosis nigricans en los niños obesos se asocia a factores de riesgo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa, por lo que se debe asesorar a las familias sobre las causas y las consecuencias de dichas alteraciones para motivarles a modificar su estilo de vida a fin de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. En los pacientes obesos con acantosis nigricans, la reducción del peso debe ser el objetivo principal. Si se sospecha de un fármaco o de una neoplasia, generalmente la retirada del agente o tratamiento del cáncer lo soluciona. La aparición de lesiones cutáneas responde mal al tratamiento médico local; algunos pacientes se benefician del uso de queratolíticos tópicos (crema de urea al 40% o crema de lactato de amonio al 12%) y de fármacos que inhiben la proliferación de queratinocitos (análogos de la vitamina D y retinoides tópicos).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 677
Trastornos de la queratinización

Kari L. Martin

ALTERACIONES DE LA CORNIFICACIÓN

Las alteraciones mendelianas de la cornificación (ictiosis) son un grupo destacado de enfermedades hereditarias que se caracterizan clínicamente por patrones de descamación e histopatológicamente por hiperqueratosis. Se distinguen por su modo de herencia, características clínicas, defectos asociados y hallazgos histológicos (tablas 677.1 y 677.2). En este momento se está realizando un gran esfuerzo para clasificar mejor la correlación entre genotipo y fenotipo de estas enfermedades. Las dos categorías principales de la enfermedad ictiásica se diferencian en si la afectación se limita a la piel o si tiene asociaciones sindrómicas.

BEBÉ COLODIÓN

El bebé colodión no es una entidad única sino un fenotipo neonatal que aparece con mayor frecuencia en bebés que muestran ictiosis laminar (IL) o eritrodermia ictiosiforme congénita (EIC). Más raramente, un bebé colodión evoluciona a otras formas de ictiosis o a la enfermedad de Gaucher y, en un pequeño número, se convierten en bebés sanos sin ningún tipo de enfermedad cutánea crónica.

Fig. 677.1 Aspecto típico de un bebé colodión.

En el momento del nacimiento, los bebés colodión se encuentran recubiertos por una membrana gruesa y tensa semejante a un pergamino oleoso o colodión (fig. 677.1), que se desprende más adelante. Los neonatos afectados tienen ectropión (eversión de los párpados lejos del globo ocular), pabellones auriculares y nariz aplanados y labios fijos en configuración anular. El pelo puede estar ausente o perforar el recubrimiento córneo anormal. La membrana se rompe con los movimientos respiratorios iniciales y poco después del nacimiento se empieza a descamar en forma de grandes láminas. El ingreso del neonato en una unidad de cuidados intensivos y un entorno muy húmedo y la aplicación de lubricantes no oclusivos facilita el desprendimiento de la membrana. El desprendimiento total puede tardar varias semanas y en algunas zonas se puede formar una nueva membrana.

La morbilidad y la mortalidad neonatal se deben a infecciones cutáneas, neumonía aspirativa (de material escamoso), hipotermia o deshidratación hipernatrémica por la pérdida transcutánea excesiva de líquidos como resultado del aumento de la permeabilidad de la piel. La evolución es impredecible y el pronóstico exacto depende de la identificación de la ictiosis asociada de base.

ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS

Ictiosis vulgar

Etiología y patogenia

La ictiosis vulgar se debe a mutaciones autosómicas dominantes o recesivas en el gen de la filagrina. Esta es un filamento-agregado proteico que condensa los filamentos de queratina del citoesqueleto, provocando el colapso de las células granulares en las clásicas células escamosas aplanadas. Las mutaciones en la filagrina conducen a la ausencia o reducción importante de gránulos de queratohialina.

Manifestaciones clínicas

La ictiosis vulgar constituye el trastorno de la queratinización *más frecuente*, con una incidencia aproximada de 1/250 nacidos vivos. El inicio suele tener lugar en el primer año de vida. En la mayoría de los casos es leve, y solo se aprecia una ligera aspereza de la superficie cutánea. La descamación es más importante en las caras extensoras de las extremidades, en especial en las piernas (fig. 677.2). Las flexuras están respetadas y el abdomen, el cuello y la cara se encuentran relativamente libres de enfermedad. No es raro observar queratosis pilosa, en especial en los brazos y los muslos, pliegues acentuados e hiperqueratosis de las palmas y las plantas y atopia. La descamación es más pronunciada durante los meses de invierno y puede desaparecer completamente si el tiempo es caluroso. No existen alteraciones asociadas en el pelo, los dientes, las mucosas u otros órganos.

Tratamiento

La descamación disminuye con la aplicación diaria de emolientes o lubricantes que contengan urea (10-40%), ácido salicílico o un alfahidroxiácido, por ejemplo, ácido láctico (5-12%).

Ictiosis ligada al cromosoma X

Etiología y patogenia

La ictiosis ligada al cromosoma X supone un déficit de sulfatasa esteroidea que hidroliza el sulfato de colesterol y otros esteroides sulfatados a colesterol. El sulfato de colesterol se acumula en el estrato córneo y en el plasma. En la epidermis este acúmulo provoca una desorganización de las capas

Tabla 677.1 Trastornos de la cornificación que suelen presentarse en las primeras semanas de vida

TRASTORNO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MUTACIÓN	MÉTODO DE DIAGNÓSTICO VISUAL
Ictiosis en arlequín	AR	Escama gruesa, tipo armadura, con fisuras	*ABCA12*	Clínico
Bebé colodión	AR generalmente	Membrana colodión brillante	Varias	Clínico
Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al X	Membrana colodión Pueden existir alteraciones genitales	Sulfatasa esteroidea	Sulfato de colesterol plasmático
Ictiosis laminar	AR generalmente	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 *ABCA12* *CYP4F22*	Clínico
Eritrodermia ictiosiforme congénita	AR	Membrana colodión	Transglutaminasa 1 *ALOX12B* *ALOXE3*	Clínico
Ictiosis epidermolítica	AD	Escamas y ampollas	Queratinas 1, 10, 2e	Clínico e histológico
Ictiosis *hystrix*	AD	Placas de hiperqueratosis	Queratina 1, *GJB2*	Clínico
Descamación cutánea familiar	AR	Descamación superficial	Tipo A- *CHST8* Tipo B pérdida de corneodesmina	Clínico e histológico
Síndrome de Sjögren-Larsson	AR	Engrosamiento cutáneo variable Retraso mental, del desarrollo Diplejía espástica Convulsiones «Puntos brillantes»	*FAD*	Clínico y cultivo de fibroblastos para FAD
Enfermedad por depósito de lípidos neutros	AR	Membrana colodión o eritrodermia ictiosiforme	*CGI58*	Frotis sanguíneo para neutrófilos polimorfonucleares vacuolados
Síndrome de Netherton (v. también tabla 677.2)	AR	Eritrodermia ictiosiforme	*SPINK 5*	Clínico; examen del pelo en la infancia tardía
		Pelo ralo, a menudo retraso del desarrollo	Desconocida	Clínico y microscopia del pelo, contenido de sulfuro en el pelo
Síndrome KID (queratitis con ictiosis y sordera)	Puede ser AD o AR	Piel curtida, eritroqueratodermatosa o gruesa, con pápulas punteadas	*GJB2*	Clínico; potenciales evocados auditivos
Síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades)	Dominante ligada al X	Alopecia Descamación cerosa, unilateral, amarillenta Hemidisplasia Defectos en las extremidades	*NSDHL*	Clínico
Síndrome de Conradi-Hünermann	Dominante ligada al X	Escama psoriasiforme, gruesa, sobre eritroderma, dispuesta a lo largo de las líneas de Blaschko Acortamiento proximal de las extremidades	*ARSE*	Clínico
Ictiosis folicular	Recesiva ligada al X, generalmente	Hiperqueratosis folicular marcada Alopecia Fotofobia	*MBTPS2*	Clínico
Síndrome CHIME (colobomas oculares, defectos cardiacos, dermatosis ictiosiforme, retraso mental y alteraciones auriculares)	AR	Placas eritematosas ictiósicas Defectos cardiacos, cara típica Colobomas retinianos	*PIGL*	Clínico
Enfermedad de Gaucher	AR	Membrana colodión Hepatoesplenomegalia	β-glucocerebrosidasa	Clínico; cultivos de fibroblastos

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FAD, aldehído deshidrogenasa grasa.
De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of neonatal dermatology*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 277.

lipídicas intercelulares, lo cual induce un defecto de la barrera y retrasa la degradación de los corneodesmosomas, que tiene como resultado una retención de corneocitos.

Manifestaciones clínicas

Al nacer puede existir exfoliación, pero habitualmente comienza a los 3-6 meses de vida. La descamación es más pronunciada en los laterales del cuello, la parte inferior de la cara, las regiones preauriculares, la zona anterior del tronco y las extremidades, en especial las inferiores. Las flexuras del codo (fig. 677.3) y la rodilla suelen estar respetadas, pero en ocasiones presentan una afectación leve. Las palmas y las plantas pueden estar ligeramente engrosadas, aunque habitualmente están respetadas. La enfermedad empeora de modo progresivo en gravedad y extensión. No existe queratosis pilosa ni una mayor incidencia de atopia. En la infancia

Tabla 677.2 Diagnóstico diferencial del síndrome de Netherton: trastornos con ictiosis y alopecia (solo trastornos hereditarios)*

TRASTORNO	HERENCIA	GEN	CARACTERÍSTICAS QUE RECUERDAN AL SÍNDROME DE NETHERTON	DIFERENCIAS CON EL SÍNDROME DE NETHERTON
Síndrome SAM	AR Mutaciones con pérdida de función	*DSG1*	EIC con QPP, no membrana de colodión; fallo de medro; hipernatremia; defecto de barrera; IgE elevada; malabsorción; esofagitis eosinofílica; alergias alimentarias múltiples; infecciones recurrentes; hipotricosis; hipoalbuminemia	Pueden tener microcefalia, déficit de hormona de crecimiento, retraso del desarrollo, defectos cardiacos; dermatitis psoriasiforme con acantólisis en áreas de la piel; ausencia de desmogleína
Déficit ADAM17	AR Mutaciones con pérdida de función	*ADAM17*	Eritrodermia psoriasiforme/pústulas ampliamente distribuidas; fallo de medro; malabsorción; pelo corto, quebradizo; infecciones recurrentes	Diarrea sanguinolenta; cardiomiopatía/cardiomiositis
Déficit EGFR	AR Mutaciones con pérdida de función	*EGFR*	Pústulas con eritema, escamas y ampliamente distribuidas; alopecia; fallo de medro, diarrea acuosa, IgE elevada y eosinofilia, hipernatremia, hipoalbuminemia; bronquiolitis recurrente	Alteraciones cardiovasculares
Tricotiodistrofia	AR Mutaciones con pérdida de función	*ERCC2, ERCC3, GTF2H5, C7Orf11*	Ictiosis similar a EIC; pelo corto, frágil; visión por microscopio polarizado de defecto del tallo del pelo en «cola de tigre»	Pueden tener déficits intelectuales, disminución de la fertilidad, talla baja y fotosensibilidad
IHS (también llamada síndrome de ictiosis autosómica recesiva con hipotricosis)	AR Mutaciones con pérdida de función	*ST14* (codifica la matriptasa); procesamiento anormal de la filagrina	Ictiosis generalizada, congénita con respeto de la cara, palmas, plantas; alopecia difusa no cicatrizante del cuero cabelludo, cejas, y pestañas desde el nacimiento, pero mejora a pelo escaso, rebelde durante la adolescencia y simple regresión de la línea frontal de pelo en la edad adulta	Pueden tener atrofodermia folicular e hipotricosis parcheada; fotofobia por alteraciones corneales; blefaritis; alteraciones dentales; visión del pelo al microscopio puede mostrar *pili torti* o *pili bifurcati*
IHCE (o síndrome NISCH)	AR Mutaciones con pérdida de función	*CLDN1* (codifica la claudina 1, proteína estructural de la unión estrecha)	Escamas congénitas, generalizadas, predominantemente en las extremidades y el abdomen y respetando los pliegues cutáneos, palmas y plantas; pelo áspero, rizado con alopecia cicatricial frontotemporal	Hipoplasia congénita de los *ductus* biliares o colangitis esclerosante que deriva a una ictericia neonatal con hepatomegalia; oligodontia, y displasia del esmalte; el frotis de sangre periférica muestra eosinófilos pequeños y vacuolas de queranocitos sin contenido lípido

AR, autosómico recesivo; EIC, eritrodermia ictiosiforme congénita; Ig, inmunoglobulina; IHCE, ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante; IHS, síndrome ictiosis-hipotricosis; NISCH, ictiosis-colangitis esclerosante neonatal; QPP, queratodermia palmoplantar; SAM, dermatitis grave-múltiples alergias- desgaste metabólico.
*El síndrome de Netherton se debe distinguir también de la dermatitis atópica grave y trastornos de inmunodeficiencias.

Fig. 677.2 Escamas sobre la región tibial anterior en la ictiosis vulgar.

Fig. 677.3 Respeto de la fosa antecubital en la ictiosis ligada al cromosoma X.

tardía o la adolescencia aparecen opacidades corneales profundas que no interfieren en la visión y que son marcadores útiles de la enfermedad, ya que pueden estar presentes en las mujeres portadoras. Algunos pacientes presentan deleciones de mayor tamaño en el cromosoma X que engloban genes vecinos, generando *síndromes de deleción de genes contiguos*. Entre ellos están el síndrome de Kallmann (gen *KAL1*), que consiste en hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia, la condroplasia punteada ligada al cromosoma X (gen *ARSE*), la talla baja y el albinismo ocular. La tasa de cáncer de testículo puede estar elevada en pacientes en los que coexiste el síndrome de Kallmann. También hay un mayor riesgo de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y autismo a causa de un defecto en un gen contiguo en la neuroligina 4.

La actividad enzimática reducida de la sulfatasa esteroidea se puede detectar en fibroblastos, queratinocitos y leucocitos y, de modo prenatal, en amniocitos y células de vellosidades coriónicas. En las familias afectadas, un varón con la enfermedad se puede detectar mediante un análisis de restricción enzimática del ADN celular de vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados o por hibridación *in situ*, que identifica las deleciones del gen de la sulfatasa esteroidea prenatalmente en las células de las vellosidades coriónicas. Una deficiencia de sulfatasa esteroidea placentaria en las madres portadoras puede dar lugar a unas concentraciones urinarias y séricas bajas de estriol, un parto prolongado y una insensibilidad del útero a la oxitocina y las prostaglandinas.

Tratamiento
La aplicación diaria de emolientes y lubricantes con urea (10-40%) suele ser eficaz. Otras formas alternativas de tratamiento son el ácido láctico o glicólico (5-12%) en una base emoliente y el propilenglicol (40-60%) en agua con oclusión durante la noche.

ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS
Ictiosis en arlequín
Etiología y patogenia
La ictiosis en arlequín está producida por mutaciones en el gen *ABCA12*. Las mutaciones de este gen provocan una deficiencia en el trasporte de lípidos y la actividad de *ABCA12* es necesaria para la producción de ceramidas de cadena larga, las cuales son esenciales para el desarrollo normal de la barrera cutánea.

Manifestaciones clínicas
Al nacer se aprecian en toda la superficie corporal unas placas córneas secundarias a un destacado engrosamiento y agrietamiento de la piel, lo que produce deformidades faciales y contracturas de los dedos. El ectropión y la quemosis graves originan un oscurecimiento de las órbitas, mientras que la nariz y los pabellones auriculares se aplanan y los labios se evierten y abren. El pelo y las uñas pueden estar ausentes. La movilidad de las articulaciones está restringida y las manos y los pies están fijos e isquémicos. Los neonatos afectados manifiestan dificultad respiratoria, succión inadecuada e infecciones cutáneas graves. La ictiosis en arlequín suele ser siempre mortal en el periodo neonatal, aunque con la administración de retinoides orales más pacientes sobreviven (aproximadamente un 80%) más allá de la lactancia y padecen una ictiosis grave similar a la ictiosis lamelar o la EIC no ampollosa cuando llegan a adolescentes o adultos. El pronóstico de los que tienen un genotipo heterocigoto compuesto es mejor.

Tratamiento
El tratamiento inicial consiste en la administración de líquidos abundantes para evitar la deshidratación por la pérdida de agua transepidérmica y el uso de una incubadora con humidificación, pomadas emulsificantes, una higiene cuidadosa y retinoides orales. El diagnóstico prenatal se ha conseguido mediante fetoscopia, biopsia de la piel del feto y examen microscópico de células del líquido amniótico.

Ictiosis laminar y eritrodermia ictiosiforme congénita (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa)
La ictiosis laminar y la EIC (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa; ictiosis congénita autosómica recesiva no en arlequín [ICAR]) son los tipos más comunes de ictiosis que se heredan de forma autosómica recesiva. Ambos están presentes al nacer o poco tiempo después. La mayoría de los lactantes con estos tipos de ictiosis presenta eritrodermia y descamación; pero casi todos los bebés colodión acaban por padecer una de estas formas de ictiosis.

Etiología y patogenia
Se han identificado seis genes como causa de ICAR distinta de ictiosis en arlequín, el gen *TGM* (que codifica la transglutaminasa), el *ABCA12*, el *NIPAL4* (denominado también *ICHTHYIN*), el *CYP4F22* y los genes de las lipooxigenasas *ALOX12B* y *ALOXE3*. Las mutaciones de la transglutaminasa producen alteraciones en la cubierta córnea, mientras que los defectos de *ABCA12* provocan alteraciones en el transporte de los lípidos y los de *CYP4F22* producen gránulos laminares anormales. Posiblemente las lipooxigenasas intervienen en la formación de la barrera epidérmica porque afectan al metabolismo de los lípidos.

Fig. 677.4 Escamas generalizadas de la ictiosis laminar.

Fig. 677.5 Eritema y descamación importante en la eritrodermia ictiosiforme congénita.

Manifestaciones clínicas
Después de desprenderse la membrana colodión, en caso de estar presente, la ictiosis lamelar evoluciona formando grandes escamas rectangulares oscuras, de bordes despegados y centro adherido. La descamación suele ser prominente y afecta a la superficie corporal en su totalidad, incluidas las flexuras (fig. 677.4). Con frecuencia la cara está muy afectada, con ectropión y orejas pequeñas y aplastadas. Las palmas y las plantas suelen ser hiperqueratósicas. El pelo puede ser escaso y fino, pero los dientes y las mucosas son normales. A diferencia de la EIC, existe poco eritema.

En la EIC, la eritrodermia tiende a persistir y la descamación, aunque generalizada, es más fina y blanquecina que en la ictiosis laminar (fig. 677.5). La hiperqueratosis es especialmente evidente en torno a las rodillas, los codos y los tobillos. Las palmas y las plantas presentan una hiperqueratosis uniforme. Los pacientes tienen un pelo ralo, alopecia cicatricial y distrofia ungueal. En ninguna de las variantes se forman ampollas.

Tratamiento
El prurito puede ser intenso y responde escasamente al tratamiento antipruriginoso. El aspecto poco atractivo del niño y el mal olor generado por la colonización bacteriana de las escamas maceradas da lugar a problemas psicológicos graves. El ambiente húmedo en invierno y el aire acondicionado en verano disminuyen las molestias. La aplicación frecuente y en abundancia de emolientes y queratolíticos, tales como ácido láctico o glicólico (5-12%), urea (10-40%), tazaroteno (gel al 0,1%) y ácido retinoico (crema al 0,1%), puede reducir la descamación, aunque si se aplican sobre piel fisurada provocan escozor. Los retinoides orales ejercen un efecto beneficioso, pero no modifican el defecto subyacente, por lo que se deben administrar de modo indefinido. Los efectos a largo plazo de estos fármacos (efectos teratógenos y toxicidad ósea) pueden limitar su utilidad. El ectropión precisa una valoración oftalmológica y, a veces, reconstrucción plástica.

ICTIOSIS QUERATINOPÁTICAS

Ictiosis epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme ampollosa congénita; hiperqueratosis epidermolítica)

Etiología y patogenia

La ictiosis epidermolítica es una enfermedad autosómica dominante, que aparece como consecuencia de defectos en la queratina 1 o 10. Estas queratinas son necesarias para la formación de los filamentos intermedios de queratina en las células de las capas suprabasilares de la epidermis.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comienzan al nacer con ampollas diseminadas y erosiones sobre una eritrodermia generalizada (fig. 677.6). En los neonatos puede haber una formación de ampollas recurrente y generalizada, lo que puede hacer que el diagnóstico se confunda con otras enfermedades ampollosas. Con el tiempo, la formación de ampollas cesa, desaparece el eritema y se desarrolla una hiperqueratosis generalizada. Las escamas son pequeñas, duras y verrugosas. En las flexuras articulares (fosas axilar, poplítea y antecubital), el cuello y las caderas se forman surcos hiperqueratósicos paralelos. La queratodermia palmoplantar (QPP) se asocia a defectos en la queratina 1. El pelo, las uñas, la mucosa y las glándulas sudoríparas son normales. El mal olor secundario a infección bacteriana es frecuente y precisa tratamiento antibiótico.

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos son diagnósticos en la ictiosis epidermolítica y consisten en hiperqueratosis, degeneración de la capa granulosa con un mayor número de gránulos de queratohialina, zonas claras en torno al núcleo y límites celulares indistinguibles de las células de la epidermis superior. En el microscopio electrónico, los filamentos intermedios de queratina forman agregados y numerosos desmosomas están unidos a un único queratinocito en lugar de conectar a queratinocitos adyacentes. Existen formas localizadas de la enfermedad que se parecen a los nevos epidérmicos o la QPP, pero que se distinguen de estas por las alteraciones histológicas características de la ictiosis epidermolítica.

Tratamiento

El tratamiento de la ictiosis epidermolítica es difícil. La morbilidad se incrementa en el periodo neonatal debido a la prematuridad, la sepsis y los desequilibrios hidroelectrolíticos. La colonización bacteriana de las escamas maceradas produce un olor desagradable característico que se puede controlar mediante el uso de limpiadores antibacterianos. Normalmente se precisa el uso de antibióticos orales de forma intermitente. Los queratolíticos suelen ser mal tolerados. Los retinoides orales originan mejorías significativas. El diagnóstico prenatal en las familias afectadas es posible mediante el examen del ADN extraído de células de vellosidades coriónicas o amniocitos, dado que se conoce la mutación específica en el progenitor afectado.

Fig. 677.6 Erosiones superficiales e hiperqueratosis en la hiperqueratosis epidermolítica.

OTRAS ICTIOSIS NO SINDRÓMICAS

Eritroqueratodermia variable

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia variable (EQV) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en la conexina 31 y 30.3. Las conexinas son proteínas que forman las uniones comunicantes entre las células, las cuales permiten el transporte y la señalización entre células epidérmicas vecinas.

Manifestaciones clínicas

La EQV suele presentarse en los primeros meses de vida, progresa durante la infancia y se estabiliza en la adolescencia. Se caracteriza por la presencia de dos tipos de manifestaciones: placas hiperqueratósicas bien delimitadas (fig. 677.7*A*) y eritema transitorio figurado (v. fig. 677.7*B*). Las lesiones suelen tener una distribución generalizada pero escasa; las localizaciones más habituales son la cara, los glúteos, las axilas y las caras extensoras de las extremidades. Las palmas y las plantas pueden estar engrosadas, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales.

Tratamiento

Se han descrito casos en los que el tratamiento tópico con gel de tazaroteno al 0,1% y retinoides orales ha sido efectivo para el tratamiento de la EQV.

Eritroqueratodermia simétrica progresiva

Etiología y patogenia

La eritroqueratodermia simétrica progresiva es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen que codifica la loricrina. Esta es un componente fundamental de la cubierta epidérmica de las células cornificadas.

Manifestaciones clínicas

Este trastorno aparece durante la infancia en forma de grandes placas hiperqueratósicas, eritematosas, fijas, de bordes geográficos y ligeramente descamativas, y las zonas afectadas predominantemente son las extremidades, los glúteos, la cara, los tobillos y las muñecas. La característica que distingue este trastorno de la EQV es la ausencia de variación en el eritema.

Fig. 677.7 Eritroqueratodermia variable. **A,** Placas fijas de hiperqueratosis. **B,** Lesiones eritematosas migratorias.

Tratamiento

La eritroqueratodermia simétrica progresiva es un trastorno muy poco frecuente, pero hay casos con buena respuesta a los retinoides tópicos y orales.

ICTIOSIS SINDRÓMICAS

Síndrome de Sjögren-Larsson

Etiología y patogenia

El síndrome de Sjögren-Larsson es un error congénito del metabolismo que se hereda con carácter autosómico recesivo y consiste en una alteración de la oxidación de los alcoholes grasos a causa del déficit de la lipoaldehído deshidrogenasa *(ALDH3A2),* la cual es un componente del complejo enzimático de la lipoalcohol-nicotinamida adenina dinucleótido oxidorreductasa (v. tabla 677.1).

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico del síndrome de Sjögren-Larsson consiste en ictiosis, alteraciones cognitivas y espasticidad. La ictiosis es generalizada, pero se acentúa en las flexuras y la zona inferior del abdomen. Se manifiesta con eritrodermia, descamación fina, grandes escamas en forma de placas e hiperqueratosis de coloración oscura. El grado de descamación varía mucho de un paciente a otro. La mayoría de los pacientes presenta hiperqueratosis palmoplantar. Los cambios cutáneos pueden ser idénticos a los otros tipos de ictiosis, por lo que el diagnóstico puede retrasarse a menudo hasta la aparición de los síntomas neurológicos. Son frecuentes el prurito intenso y la hipohidrosis. Un signo oftalmológico importante es la visualización de manchas brillantes en la zona de la fóvea. La mitad de los casos tiene degeneración retiniana primaria. Antes del año de edad se suele apreciar un retraso del desarrollo motor y del lenguaje y durante los 3 primeros años de vida se tornan evidentes una diplejía o tetraplejía espástica, epilepsia y discapacidad intelectual. Algunos pacientes caminan con la ayuda de muletas, pero la mayoría están confinados a una silla de ruedas. Este defecto se puede demostrar en fibroblastos cutáneos cultivados de los pacientes y los portadores y, de forma prenatal, en los cultivos de células de vellosidades coriónicas y amniocitos de los fetos afectados. Un abordaje diagnóstico más fácil consiste en la elevación urinaria del leucotrieno B4.

Tratamiento

El tratamiento es similar al de las otras formas de ictiosis; los inhibidores de la 5-lipooxigenasa se han utilizado para aliviar el prurito.

Síndrome de Netherton

Etiología y patogenia

El síndrome de Netherton es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente debida a mutaciones en el gen *SPINK 5,* que codifica un inhibidor de serina proteasa (LEKT1).

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Netherton se caracteriza por ictiosis (normalmente lineal circunfleja, pero en ocasiones de los tipos laminar o congénita de la eritrodermia ictiosiforme), tricorrexis invaginada y otros defectos del tallo piloso y diátesis atópica. Este trastorno se manifiesta en los primeros meses de vida como eritema generalizado y descamación. El tronco y los miembros muestran eritema difuso y lesiones hiperqueratósicas serpiginosas, policíclicas y migratorias superpuestas (fig. 677.8), algunas de ellas con un borde doble característico de las escamas. En las fosas antecubital y poplítea tiende a persistir la hiperqueratosis y la liquenificación. En la cara y el cuero cabelludo persisten el eritema y la descamación. Se han descrito varias alteraciones del tallo piloso en los pacientes con síndrome de Netherton, la más frecuente es la tricorrexis invaginada.

La ictiosis aparece en los primeros 10 días de vida y puede ser especialmente intensa alrededor de los ojos, la boca y la zona perineal. La eritrodermia se intensifica a menudo tras las infecciones. Los lactantes pueden tener retraso del crecimiento, infecciones bacterianas y candidiásicas recurrentes, elevación de las cifras séricas de inmunoglobulina (Ig) E y deshidratación hipernatrémica. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes consisten en urticaria, angioedema, dermatitis atópica y asma. El pelo del cuero cabelludo es ralo y corto, y se rompe fácilmente (fig. 677.9); las cejas, las pestañas y el vello corporal también son anómalos. Las anomalías características del pelo pueden identificarse mediante microscopia óptica; en el recién nacido, la anomalía se identifica mejor en el pelo de la ceja. El diagnóstico diferencial se refiere en la tabla 677.2

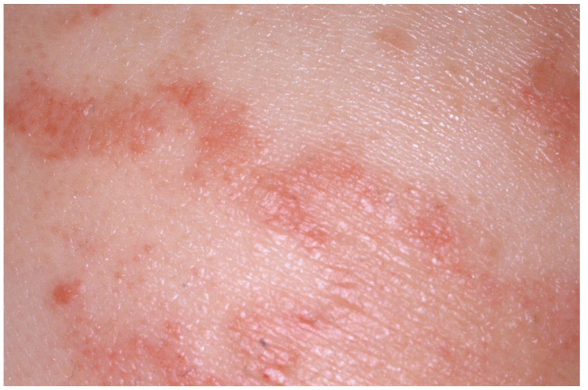

Fig. 677.8 Lesiones hiperqueratósicas, eritematosas, serpiginosas en la ictiosis lineal circunfleja.

Fig. 677.9 Pelo muy corto en el cuero cabelludo y escamas gruesas en el síndrome de Netherton.

Tratamiento

Debido a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad cutánea, los antihistamínicos orales y los corticosteroides tópicos, de igual forma que se utilizan en la dermatitis atópica, son útiles en el síndrome de Netherton.

Síndrome de Refsum

Véanse los capítulos 104.2 y 631.5.

Etiología y patogenia

Existen dos tipos de síndrome de Refsum. La forma clásica es autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *PAHX* que provocan un aumento del ácido fitánico. Las formas infantiles del síndrome de Refsum también se heredan de forma autosómica recesiva y están producidas por mutaciones en los genes *PEX1, PEX2* o *PEX26.* Son trastornos peroxisomales que conducen a un aumento de los ácidos grasos de cadena muy larga, ácido dihidroxicolestanoico y trihidroxicolestanoico, ácido pipecólico y ácido fitánico.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Refsum es una enfermedad multisistémica que se torna sintomática en la segunda o tercera década de la vida. La ictiosis puede ser generalizada, es relativamente leve y se parece a la ictiosis vulgar; también

puede estar localizada en las palmas y las plantas. Las características más importantes son polineuritis crónica con parálisis progresiva y ataxia, retinitis pigmentaria, anosmia, sordera, anomalías óseas y alteraciones electrocardiográficas. Esta enfermedad se diagnostica mediante el análisis de los lípidos de la sangre o la piel, que muestra unas concentraciones elevadas de ácido fitánico.

La forma infantil comienza de manera precoz, y además de los cambios que se ven en la forma clásica, los pacientes presentan hepatomegalia, alteración en el perfil de los ácidos biliares, retraso psicomotor y alteraciones cognitivas.

Tratamiento

El ácido fitánico deriva exclusivamente de la clorofila de la dieta. La dieta exenta de alimentos con este ácido de por vida conlleva una mejoría clínica en el síndrome de Refsum clásico.

Condrodisplasia punteada

Véase el capítulo 104.2.

Etiología y patogenia

La condrodisplasia punteada (CDP) es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea. La forma mejor caracterizada es la CDP dominante ligada al cromosoma X, también conocida como síndrome de Conradi-Hünermann. También hay una forma recesiva ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen *ARSE*. La CDP rizomiélica tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen *PEX7,* que codifica el receptor peroxisomal de señalización tipo 2 *(PTS2).* La CDP puede estar provocada también por el déficit materno de vitamina K o por teratogenia por warfarina.

Manifestaciones clínicas

Este grupo heterogéneo de enfermedades se caracteriza por ictiosis y anomalías óseas. Casi todos los pacientes con la variante dominante ligada al cromosoma X y aproximadamente el 25% de los afectados por la recesiva presentan manifestaciones cutáneas, que oscilan desde una forma grave de eritema y descamación generalizados hasta una hiperqueratosis leve. La CDP rizomiélica se asocia a cataratas, hipertelorismo, atrofia del nervio óptico, acortamiento desproporcionado de la zona proximal de las extremidades, retraso psicomotor, retraso del crecimiento y espasticidad; la mayor parte de los pacientes afectados muere en la infancia. Los pacientes con la forma dominante ligada al cromosoma X tienen un acortamiento variable y asimétrico de las extremidades y una erupción ictiosiforme característica al nacer. Siguiendo un patrón arremolinado se distribuyen por todo el cuerpo unas placas queratinizadas, firmemente adheridas, gruesas y amarillentas. La erupción se resuelve durante la lactancia y puede reemplazarse por una atrofodermia folicular o una alopecia parcheada.

Otras características adicionales, presentes en todas las variantes, son las cataratas y las anomalías faciales con nariz en silla de montar y prominencia frontal. El defecto patognomónico, que se denomina CDP, consiste en la existencia de un punteado epifisario en el esqueleto cartilaginoso. Este defecto, que se ve en diferentes contextos y enfermedades hereditarias, se asocia a menudo a defectos de los peroxisomas y en la síntesis del colesterol, y desaparece aproximadamente a los 3-4 años de edad.

OTROS SÍNDROMES CON ICTIOSIS

Otros síndromes raros que cursan con ictiosis como característica constante son: la queratitis con ictiosis y sordera (síndrome KID, gen de la conexina 26), la ictiosis con pelo defectuoso que presenta un patrón en banda bajo la luz polarizada y un bajo contenido en azufre (tricotiodistrofia), numerosos defectos de la sulfatasa, enfermedad por depósito de lípidos neutros con ictiosis (síndrome de Chanarin-Dorfman, gen *CGI58*) y síndrome CHILD (fig. 677.10; hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de las extremidades; gen *NSDHL*) (v. tabla 667.2).

Fig. 677.10 Extremidad displásica y erupción ictiosiforme en el síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de extremidades).

Queratodermia palmoplantar

La hiperqueratosis excesiva de las palmas y las plantas puede aparecer como una manifestación localizada o generalizada de una enfermedad cutánea hereditaria congénita o ser consecuencia de trastornos cutáneos crónicos como psoriasis, eczema, pitiriasis rubra pilaris, lupus eritematoso o síndrome de artritis postinfecciosa.

Hiperqueratosis palmoplantar difusa (Unna-Thost, Vorner)

Los tipos Unna-Thost y Vorner de QPP, aunque clínicamente son inseparables, se consideraban como dos entidades distintas. Se distinguían histológicamente por la presencia (tipo Vorner) o ausencia (tipo Unna-Thost) de hiperqueratosis epidermolítica. Forman parte del espectro de una misma enfermedad, producida por mutaciones en la queratina (genes *KRT1* y *KRT9*). Es una enfermedad autosómica dominante que aparece en los primeros meses de vida con un eritema que progresa gradualmente para formar placas hiperqueratósicas, descamativas y de bordes bien definidos en las palmas (fig. 677.11) y las plantas. Los bordes de las placas a menudo permanecen enrojecidos; las placas se pueden extender a lo largo de las caras laterales de las manos y los pies y sobre la zona dorsal de las muñecas y los talones. Suele haber hiperhidrosis, pero el pelo, los dientes y las uñas son normales. Las formas estriadas (genes *KRT1, DSP, DSG1*) y punteadas de hiperqueratosis palmar y plantar representan entidades distintas.

Fig. 677.11 Queratodermia palmar con cambios epidermolíticos en la biopsia.

Mal de Meleda (gen *SLURP-1*)

El mal de Meleda es una rara enfermedad autosómica recesiva de evolución progresiva que se caracteriza por la aparición de eritema y escamas gruesas en las palmas, los dedos de las manos, las plantas y las caras flexoras de las muñecas, las rodillas y los codos. También puede haber hiperhidrosis, engrosamiento ungueal o coiloniquia y eczema.

Queratodermia palmoplantar de Vohwinkel (queratodermia mutilante)

La QPP de Vohwinkel es una enfermedad autosómica dominante progresiva con hiperqueratosis en panal de abeja en las palmas y las plantas (respetando los surcos); queratosis en forma de estrella de mar y lineal en el dorso de las manos, los dedos, los pies y las rodillas, y constricciones de los dedos semejantes al *ainhum*, que a veces condicionan autoamputaciones. Esta enfermedad puede cursar con grados variables de alopecia. Se han identificado dos formas. La QPP de Vohwinkel con ictiosis se debe a mutaciones en el gen de la loricrina, y la QPP de Vohwinkel con hipoacusia se debe a mutaciones en el gen de la conexina 26.

Síndrome de Papillon-Lefèvre (gen de la catepsina C)

El síndrome de Papillon-Lefèvre es una forma autosómica recesiva de hiperqueratosis eritematosa de las palmas y las plantas, que a veces, en las etapas tardías de la infancia, se extiende a la zona dorsal de las manos y los pies, los codos y las rodillas. La QPP puede ser difusa, estriada o punteada. Este síndrome se caracteriza por inflamación periodontal que conlleva la pérdida de los dientes a la edad de 4-5 años si no se trata.

Otros síndromes

La queratodermia de las palmas y las plantas también es característica de algunas variantes de ictiosis y displasia ectodérmica. El **síndrome de Richner-Hanhart** es una QPP focal autosómica recesiva que cursa con úlceras corneales, deterioro mental progresivo y una deficiencia de la tirosina aminotransferasa, que produce tirosinemia. La **paquioniquia congénita** se transmite con carácter autosómico dominante con expresividad variable. La forma tipo I clásica (síndrome de Jadassohn-Lewandowski) se debe a mutaciones en el gen de la queratina 16. Las principales características de este síndrome consisten en onicogrifosis, QPP, hiperqueratosis folicular, en especial en los codos y las rodillas, y leucoqueratosis oral. La distrofia ungueal es el rasgo más llamativo y puede estar presente al nacer o aparecer en las primeras etapas de la vida. Las uñas son gruesas y tubulares y se proyectan hacia arriba en su borde libre para formar un techo cónico sobre una masa subungueal de restos queratósicos. La inflamación repetida ocasiona un desprendimiento de la uña. La característica más constante en estos pacientes es la queratodermia de las palmas y las plantas. Otras manifestaciones asociadas son la hiperhidrosis y la formación de ampollas y erosiones en las palmas y las plantas. Algunos pacientes presentan un defecto selectivo de la inmunidad celular relacionado con el reconocimiento y procesamiento de *Candida*. En algunas ocasiones resulta útil extirpar quirúrgicamente las uñas y la matriz ungueal.

Tratamiento

El tratamiento de la QPP es el mismo con independencia de la etiología. En los casos leves el tratamiento con emolientes puede ser suficiente. Los agentes queratolíticos, como las cremas de ácido salicílico, ácido láctico o urea pueden ser necesarios. Los retinoides orales son el tratamiento de elección para los casos graves que no responden al tratamiento tópico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 678

Enfermedades de la dermis

Wendy E. Kim

QUELOIDE

Etiología y patogenia

Los queloides suelen ser consecuencia de traumatismos y son frecuentes tras perforaciones de las orejas, quemaduras, escaldaduras e intervenciones quirúrgicas. El queloide resultante es más grande que la zona de traumatismo cutáneo inicial. Algunos individuos están predispuestos a la formación de queloides. La tendencia familiar (dominante o recesiva) o la presencia de material extraño en las heridas parecen desempeñar algún papel etiopatogénico. *Los queloides son una característica poco frecuente del síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la paquidermoperiostosis*. Los queloides aparecen como resultado de la curación anormal de una herida con formación de fibrosis, debido a que el tejido de reparación y los mecanismos de control y regulación de la regeneración se han perdido. La producción de colágeno es 20 veces superior a la que se observa en la cicatrización normal y la proporción de colágeno I:colágeno III es anormalmente elevada. En los queloides, los valores tisulares del factor de crecimiento tumoral β (TGF-β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) están aumentados; los fibroblastos son más sensibles a sus efectos y hay una disminución de su tasa de degradación.

Fig. 678.1 Queloide en el lóbulo de la oreja secundario a la perforación de esta.

Manifestaciones clínicas

Un *queloide* es un crecimiento de tejido conjuntivo bien delimitado, denso y benigno que se forma en la dermis tras un traumatismo. Las lesiones son firmes, elevadas, rosadas y de consistencia elástica; en ocasiones son dolorosas o pruriginosas. Las localizaciones predilectas son la cara, los lóbulos de las orejas (fig. 678.1), el cuello, los hombros, la zona superior del tronco, el esternón y la parte distal de las extremidades inferiores. Tanto en los queloides como en las cicatrices hipertróficas el colágeno nuevo se sintetiza durante un periodo más prolongado que en las heridas que cicatrizan con normalidad.

Histología

Un queloide consiste en fibras de colágeno hialinizado dispuestas en remolinos y entrelazadas.

Diagnóstico diferencial

Los queloides deben diferenciarse de las *cicatrices hipertróficas,* que permanecen limitadas al lugar de lesión y experimentan una involución gradual con el tiempo.

Tratamiento

Los queloides de poco tiempo de evolución pueden disminuir de tamaño al inyectar una suspensión de triamcinolona intralesional (10-40 mg/ml) cada 4 semanas. A veces se precisa una mayor concentración de la suspensión. Los queloides de gran tamaño o de evolución prolongada pueden requerir una escisión quirúrgica seguida de inyecciones intralesionales de corticosteroides. La extirpación aislada está contraindicada debido al riesgo de recurrencia en la misma localización, aunque los queloides del lóbulo de la oreja responden bien a la extirpación quirúrgica, los vendajes compresivos y los corticosteroides intralesionales. Algunos pacientes mejoran con la aplicación de parches con gel de silicona sobre el queloide varias horas al día durante unas semanas.

ESTRÍAS CUTÁNEAS POR DISTENSIÓN

Etiología y patogenia

La formación de estrías es frecuente en la adolescencia. Las causas más habituales son el crecimiento rápido, el embarazo, la obesidad, la enfermedad de Cushing y el tratamiento prolongado con corticosteroides. También pueden verse en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 679). La patogenia es desconocida, pero se piensa que el proceso fundamental es debido a una alteración de las fibras elásticas.

Manifestaciones clínicas

Se trata de bandas delgadas, deprimidas y eritematosas de piel atrófica que se tornan finalmente en plateadas, opalescentes y lisas. Aparecen con mayor frecuencia en las zonas sometidas a distensión, como la región lumbar (fig. 678.2), los glúteos, los muslos, las mamas, el abdomen y los hombros.

Diagnóstico diferencial

Las estrías por distensión se parecen a las cicatrices atróficas.

Tratamiento

No hay estudios controlados sobre el tratamiento de las estrías; sin embargo, estas tienden espontáneamente a hacerse menos llamativas con el transcurso del tiempo.

Fig. 678.2 Estrías en la espalda de un adolescente.

Fig. 678.3 Lesión anular con borde papuloso elevado y centro hundido, característica del granuloma anular.

Fig. 678.4 Placa esclerótica amarillenta de la necrobiosis lipoídica en la región pretibial.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOSTEROIDES

Etiología y patogenia

El tratamiento con corticosteroides, tanto por vía tópica como oral, origina atrofia cutánea. Esto es especialmente frecuente cuando se utilizan corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada bajo oclusión o en zonas intertriginosas durante periodos prolongados. Existe una disminución del crecimiento de los queratinocitos, pero la maduración epidérmica se encuentra acelerada, lo cual provoca adelgazamiento de la epidermis y del estrato córneo. También se encuentran disminuidos el crecimiento y la función de los fibroblastos, lo cual desencadena cambios en la dermis. El mecanismo supone la inhibición de la síntesis del colágeno de tipo I, otras proteínas no colágenas y el contenido total de proteínas de la piel, y una reducción progresiva de los proteoglucanos y glucosaminoglucanos dérmicos.

Manifestaciones clínicas

La piel afectada es delgada, frágil, lisa y semitransparente, con telangiectasias, venas prominentes y pérdida de las marcas cutáneas normales.

Histología

En el estudio histopatológico existe un adelgazamiento de la epidermis. Los espacios entre las fibras de colágeno y las elásticas son más pequeños, lo que da lugar a una dermis más compacta pero adelgazada.

Tratamiento

El mejor tratamiento es la prevención, haciendo un uso correcto de los corticosteroides tópicos para evitar sus efectos adversos.

GRANULOMA ANULAR

Etiología y patogenia

La etiología del granuloma anular es desconocida. Algunos casos, en especial la forma generalizada, se asocian a diabetes mellitus o a uveítis anterior. Sin embargo, la mayoría de los casos aparece en niños sanos.

Manifestaciones clínicas

Es una dermatosis frecuente que aparece predominantemente en niños y adultos jóvenes. Los niños afectados suelen estar sanos. Las lesiones típicas surgen como pápulas eritematosas, firmes y de superficie lisa. Crecen gradualmente y forman placas anulares, con un borde papuloso y una zona central normal, ligeramente atrófica o con alteraciones de la coloración de hasta varios centímetros de diámetro. Las lesiones aparecen en cualquier localización corporal, pero las mucosas están respetadas. Las localizaciones preferentes son el dorso de las manos (fig. 678.3) y los pies. La forma papulosa diseminada es rara en los niños. El granuloma anular subcutáneo suele aparecer en el cuero cabelludo y las extremidades, sobre todo en la zona pretibial. Estas lesiones consisten en nódulos firmes, normalmente indoloros a la palpación y del color de la piel normal. El granuloma anular perforante se caracteriza por la aparición de un centro amarillento en algunas de las lesiones papulosas superficiales como resultado de la eliminación transepidérmica del colágeno alterado.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones anulares se confunden a menudo con la tiña corporal debido al borde de avance elevado. Se diferencian en que no hay descamación. Otra variante del trastorno, las lesiones papulosas, se parecen a los nódulos reumatoides, en especial cuando se encuentran agrupadas en los dedos y los codos.

Histología

Las lesiones del granuloma anular constan de un granuloma con una zona central de colágeno necrótico, depósitos de mucina y un infiltrado periférico en empalizada de linfocitos, histiocitos y células gigantes de cuerpo extraño. Este patrón recuerda al de la necrobiosis lipoídica y el nódulo reumatoide, aunque algunas diferencias sutiles permiten su distinción.

Tratamiento

Las lesiones persisten durante meses o años y lo habitual es que tenga lugar una resolución espontánea sin lesiones residuales; el 50% de las lesiones desaparece antes de 2 años. La aplicación de un corticosteroide tópico de potencia elevada o muy elevada o de inyecciones intralesionales de corticosteroides (5-10 mg/ml) acelera la involución; sin embargo, también es habitual adoptar una actitud expectante.

NECROBIOSIS LIPOÍDICA

Etiología y patogenia

La causa de la necrobiosis lipoídica es desconocida, pero entre el 50 y el 75% de los pacientes presenta diabetes mellitus; la necrobiosis lipoídica solo aparece en el 0,3% de todos los diabéticos. También aparece en pacientes con obesidad, hipertensión y dislipemias.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se manifiesta con pápulas eritematosas que evolucionan a placas escleróticas, de forma irregular y bordes bien delimitados, amarillentas, con telangiectasias centrales y un borde violáceo. Es frecuente la aparición de descamación, costras y úlceras. Las lesiones surgen con mayor frecuencia en las regiones pretibiales (fig. 678.4). Lo habitual es que una lesión dada se extienda lentamente a lo largo de los años, si bien puede haber periodos prolongados de latencia o curación completa con formación de cicatrices.

Histología

En toda la piel se aprecian zonas mal definidas de colágeno necrobiótico, aunque fundamentalmente en la dermis inferior, que se asocian a depósitos

de mucina. Alrededor de las zonas de colágeno desordenadas hay un infiltrado granulomatoso linfohistiocítico dispuesto en empalizada. Algunas lesiones son característicamente más granulomatosas, con zonas limitadas de necrobiosis del colágeno.

Diagnóstico diferencial
La necrobiosis lipoídica se debe diferenciar clínicamente de los xantomas, la morfea, el granuloma anular, el eritema nodoso y el mixedema pretibial.

Tratamiento
Las lesiones persisten a pesar del buen control de la diabetes y pueden mejorar mínimamente tras la aplicación tópica de esteroides de alta potencia o la inyección local de corticosteroides. También se ha utilizado la pentoxifilina.

LIQUEN ESCLEROSO
Etiología y patogenia
La etiología del liquen escleroso, una dermatosis inflamatoria crónica, es desconocida. Varios estudios han identificado la presencia de autoanticuerpos contra la glucoproteína de la matriz proteica extracelular 1 (ECM-1). Sin embargo, aún está investigándose el papel exacto de estos anticuerpos.

Manifestaciones clínicas
El liquen escleroso se presenta inicialmente como pápulas de color marfil, brillantes e induradas, a menudo con un halo violáceo. La superficie muestra orificios de los conductos pilosebáceos o de las glándulas sudoríparas muy dilatados, que a menudo contienen tapones córneos amarillentos o pardos. Las pápulas confluyen para formar placas irregulares de tamaño variable, que pueden presentar ampollas hemorrágicas en sus bordes. En los estadios avanzados, la atrofia da lugar a una placa deprimida con una superficie arrugada. Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en las niñas que en los niños. Las localizaciones predilectas en las niñas son la piel vulvar (fig. 678.5), perianal y perineal. Cuando la afectación es extensa aparece una placa atrófica y esclerótica en forma de reloj de arena, que puede originar un estrechamiento de los labios y una estenosis del introito. En alrededor del 20% de los casos la secreción vaginal precede a las lesiones vulvares. En los niños se ven afectados con frecuencia el prepucio y el pene, y se asocia habitualmente a fimosis; la mayoría de los niños con esta enfermedad no están circuncidados. Otras localizaciones a menudo afectadas son la zona superior del tronco, el cuello, las axilas, las caras flexoras de las muñecas y zonas en torno al ombligo y los ojos. El prurito puede ser intenso.

Diagnóstico diferencial
En los niños, el liquen escleroso se confunde con frecuencia con la morfea focal (v. cap. 185), con la que puede coexistir. En la zona genital puede atribuirse erróneamente a malos tratos sexuales.

Histología
La biopsia resulta diagnóstica, ya que revela hiperqueratosis con tapones foliculares, degeneración hidrópica de la capa de células basales, un infiltrado linfocítico dérmico en banda, colágeno homogeneizado y adelgazamiento de las fibras elásticas en la dermis superior.

Tratamiento
El liquen escleroso vulvar que aparece en la infancia con frecuencia mejora durante la pubertad pero no suele desaparecer, y los síntomas pueden reaparecer a lo largo de la vida. Es necesario el seguimiento a largo plazo por riesgo de carcinoma espinocelular. Los corticosteroides tópicos superpotentes mitigan el prurito y favorecen la desaparición de las lesiones, incluidas las de la zona genital. También se han empleado preparaciones tópicas de tacrolimús y pimecrolimús. Se desconoce cómo la respuesta al tratamiento afecta al riesgo de malignidad a largo plazo.

MORFEA
Etiología y patogenia
La morfea es un trastorno esclerosante de la dermis y el tejido celular subcutáneo de causa desconocida.

Manifestaciones clínicas
La morfea se caracteriza por áreas de eritema circunscrito, solitario, múltiple o lineal, que evolucionan a placas induradas, escleróticas y atróficas (fig. 678.6) con curación posterior con cambios de la pigmentación. Aparece con más frecuencia en niñas. Los tipos más comunes de morfea son en placas y lineal. Puede afectar a cualquier parte de la superficie cutánea. Cuando está limitada a la región frontal del cuero cabelludo, la frente y la línea media facial en forma de banda lineal se denomina **en golpe de sable.** Cuando se localiza en una mitad de la cara se llama **atrofia hemifacial progresiva, también conocida como síndrome de Parry-Romberg.** Estas formas de morfea conducen a un mal pronóstico porque se asocian a atrofia musculoesquelética, la cual puede ser estéticamente desfigurante. La morfea lineal que aparece sobre regiones articulares puede producir limitación a la movilidad (fig. 678.7). La morfea panesclerótica es una variable grave y discapacitante poco frecuente.

Fig. 678.6 Placa hiperpigmentada eritematosa en una morfea incipiente.

Fig. 678.5 Placa perivaginal de color marfil con hemorragia.

Fig. 678.7 Morfea lineal con afectación del tobillo.

Diagnóstico diferencial
El diagnóstico diferencial de la morfea incluye el granuloma anular, la necrobiosis lipoídica, el liquen escleroso y el estadio tardío de la borreliosis Europea de Lyme (acrodermatitis crónica atrófica).

Histología
En la morfea se observan engrosamiento y esclerosis de la dermis con degeneración del colágeno.

Tratamiento
La morfea tiene tendencia a persistir, con una expansión gradual durante 3-5 años hasta que cesa espontáneamente la fase inflamatoria. En las formas menos graves de la enfermedad se ha utilizado el calcipotrieno tópico asociado o no a corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada o a tacrolimús tópico. En las distintas formas de morfea lineal y morfea en placas grave, la fototerapia con radiación ultravioleta A-1 (UVA-1), o el metotrexato con o sin pulsos de glucocorticoides orales o intravenosos pueden frenar la progresión y acortar la evolución de la enfermedad. No hay estudios comparativos que orienten a una terapia de elección. En la morfea lineal que afecta a zonas articulares es necesaria la fisioterapia para mantener la movilidad articular. La alteración de la pigmentación que aparece tras la inflamación persiste durante años.

ESCLEREDEMA (ESCLEREDEMA DEL ADULTO, ESCLEREDEMA DE BUSCHKE)
Etiología y patogenia
La causa del escleredema es desconocida. Existen tres formas de la enfermedad. El **tipo 1** (55% de los casos) está precedido por una enfermedad febril, a menudo relacionada con una infección de vías respiratorias altas o bajas (sobre todo estreptocócica). El **tipo 2** (25%) se asocia a paraproteinemias, como el mieloma múltiple. El **tipo 3** (20%) aparece en pacientes con diabetes mellitus.

Manifestaciones clínicas
El 50% de los pacientes con escleredema tiene menos de 20 años y casi siempre desarrolla el tipo 1. El inicio del tipo 1 es súbito, con un edema indurado en la cara y el cuello que se propaga rápidamente hacia el tórax y los brazos con una distribución en jersey; el abdomen y las extremidades inferiores suelen estar respetados. La cara adquiere un aspecto céreo, semejante a una máscara. Las zonas afectadas están induradas y leñosas al tacto, no dejan fóvea y no están bien delimitadas de la piel normal. La piel que la recubre presenta un color normal y no es atrófica.

La instauración de los tipos 2 y 3 de escleredema puede ser insidiosa. La afectación sistémica es infrecuente, pero suele asociarse a los tipos 2 y 3 y consiste en engrosamiento de la lengua, disartria, disfagia, disminución del movimiento ocular y articular y derrame pleural, pericárdico y peritoneal. También se han constatado alteraciones electrocardiográficas. Las pruebas de laboratorio no resultan útiles.

Diagnóstico diferencial
El escleredema debe distinguirse de otros cuadros como esclerodermia (v. cap. 185), morfea, mixedema, triquinosis, dermatomiositis, esclerema neonatal y necrosis de la grasa subcutánea.

Histología
La biopsia cutánea revela un aumento del grosor dérmico como resultado de la presencia de haces de colágeno hinchados y homogéneos, separados entre sí por grandes espacios interfibrosos. En la dermis se identifican mayores cantidades de mucopolisacáridos mediante tinciones especiales.

Tratamiento
En el tipo 1 de escleredema la fase activa de la enfermedad dura entre 2 y 8 semanas; la resolución espontánea y completa suele tener lugar al cabo de 6 meses a 2 años. Es raro que haya brotes recurrentes. Los tipos 2 y 3 tienen un curso lentamente progresivo. No existe un tratamiento específico.

PROTEINOSIS LIPOIDEA (ENFERMEDAD DE URBACH-WIETHE, HIALINOSIS CUTÁNEA Y MUCOSA)
Etiología y patogenia
La proteinosis lipoidea es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el gen *ECM-1,* que codifica la proteína ECM-1 (proteína de la matriz extracelular). Esta proteína tiene un papel funcional en la organización estructural de la dermis por su unión al perlecán, la metaloproteasa de la matriz (MMP) 9 y la fibulina. La patogenia supone una infiltración de material hialino en la piel, la cavidad oral, la laringe y los órganos internos.

Manifestaciones clínicas
La proteinosis lipoidea puede ser apreciada inicialmente durante la lactancia en forma de ronquera. Las lesiones cutáneas aparecen durante la infancia y son pápulas y nódulos amarillentos que confluyen para formar placas. En los bordes de los párpados aparecen nódulos perlados que constituyen la manifestación clínica más característica. Las lesiones aparecen también en la cara, los antebrazos, el cuello, los genitales, el dorso de los dedos y el cuero cabelludo, donde originan una alopecia parcheada. Se encuentran depósitos similares en los labios, bajo la superficie de la lengua, el istmo de las fauces, la úvula, la epiglotis y las cuerdas vocales. La lengua aumenta de tamaño y se nota dura a la palpación. Los pacientes pueden ser incapaces de sacar la lengua. En la cara surgen cicatrices atróficas similares a las de la viruela. En los lugares de fricción, como los codos y las rodillas, se observan nódulos hipertróficos e hiperqueratósicos; las palmas pueden estar engrosadas de forma difusa. La enfermedad progresa hasta el comienzo de la vida adulta, pero el pronóstico es bueno. Aunque no está siempre presente, un dato patognomónico consiste en la calcificación simétrica de las zonas laterales de la silla turca en la región temporal media, que es identificable en las radiografías. La afectación de la laringe conlleva un compromiso respiratorio, en especial durante la lactancia, y puede precisar una traqueostomía. Entre las anomalías asociadas figuran alteraciones de la dentición, epilepsia y parotiditis recurrente como consecuencia de la infiltración del conducto de Stenon. Puede afectar casi a cualquier órgano.

Histología
El patrón histológico distintivo de la proteinosis lipoidea incluye una dilatación de los vasos sanguíneos dérmicos y un infiltrado de material hialino extracelular, eosinófilo y homogéneo a lo largo de las paredes capilares y en torno a las glándulas sudoríparas. El engrosamiento de la dermis se debe al depósito, en la zona superior de la dermis, de material hialino dispuesto en haces homogéneos. El infiltrado parece contener tanto lípidos como mucopolisacáridos.

Tratamiento
No existe un tratamiento específico.

ATROFIA MACULAR (ANETODERMIA)
Etiología y patogenia
La anetodermia se caracteriza por zonas bien delimitadas de piel laxa asociadas a una pérdida de sustancia dérmica. Esta enfermedad puede no relacionarse con un trastorno subyacente (atrofia macular primaria) o aparecer después de procesos cutáneos inflamatorios. La atrofia macular secundaria se puede deber a la destrucción directa de la elastina de la piel o elastólisis con base inmunológica, especialmente a la presencia de anticuerpos antifosfolípido, que se relacionan con trastornos autoinmunes. En estos casos, la elastólisis puede estar causada por la liberación de elastasas por las células inflamatorias.

Manifestaciones clínicas
Las lesiones tienen un tamaño variable de 0,5 a 1 cm de diámetro y, cuando son inflamatorias, pueden ser eritematosas en su inicio. Posteriormente se convierten en zonas adelgazadas, arrugadas y de coloración blanco-azulada o hipopigmentadas. Las lesiones a menudo hacen prominencia a modo de bolsas que, a la palpación, se introducen en el tejido celular subcutáneo debido a la atrofia dérmica. Las localizaciones predilectas son el tronco, los muslos, los brazos y, con menor frecuencia, el cuello y la cara. Las lesiones no se modifican a lo largo de la vida; a menudo continúan apareciendo nuevas lesiones durante años.

Histología
En el estudio histopatológico, todos los tipos de atrofia macular muestran una pérdida focal de tejido elástico, una alteración que puede no apreciarse a no ser que se utilicen tinciones especiales.

Diagnóstico diferencial
Las lesiones de anetodermia a veces simulan a las de la morfea, el liquen escleroso, la hipoplasia dérmica focal, las cicatrices atróficas o las lesiones terminales de las enfermedades ampollosas crónicas.

Tratamiento
No existe tratamiento eficaz.

CUTIS LAXA (DERMATOMEGALIA, ELASTÓLISIS GENERALIZADA)

Etiología y patogenia

La *cutis laxa* abarca un grupo de enfermedades heterogéneas relacionadas con alteraciones en el tejido elástico. Puede presentar una herencia *autosómica recesiva* (tipo I: genes de la *fibulina 5* y la *fibulina 4* y tipo II: gen *ATP6V0A2*), **autosómica dominante** (genes de la *fibulina 5* y *elastina*), **ligada al cromosoma X** *(ATPasa transportadora-Cu*$^{2+}$*, alfa polipéptido)* o ser adquirida. Se han comunicado casos de *cutis laxa* adquirida después de procesos febriles, enfermedades cutáneas inflamatorias, como lupus eritematosos o eritema multiforme, amiloidosis, urticaria, angioedema y reacciones de hipersensibilidad a penicilina, así como en neonatos de madres que recibieron penicilamina.

Manifestaciones clínicas

Puede haber pliegues generalizados de piel laxa o los cambios pueden ser leves y de extensión limitada, parecidos a la anetodermia. Los pacientes con *cutis laxa* grave tienen unos rasgos faciales característicos, entre los que se incluye un aspecto envejecido, una papada flácida (aspecto de sabueso) (fig. 678.8), una nariz aguileña con aletas nasales evertidas, una columela corta, un labio superior alargado y los párpados inferiores evertidos. La piel también es laxa en el resto del cuerpo y se asemeja a un traje mal ajustado. No se acompaña de hiperelasticidad ni de hipermovilidad de las articulaciones, como ocurre en el síndrome de Ehlers-Danlos. Muchos niños tienen un llanto ronco, probablemente debido a la laxitud de las cuerdas vocales. La resistencia a la tensión de la piel es normal.

La forma dominante de la enfermedad puede manifestarse a cualquier edad y suele ser benigna. Cuando está presente durante la lactancia se puede asociar a retraso del crecimiento intrauterino, laxitud ligamentosa y retraso en el cierre de las fontanelas. También se asocia a enfisema pulmonar y manifestaciones cardiovasculares leves. Los pacientes con la *forma recesiva más habitual* de la enfermedad son propensos a complicaciones graves, tales como hernias múltiples, prolapso rectal, atonía diafragmática, divertículos del aparato digestivo o genitourinario, *cor pulmonale*, enfisema, neumotórax, estenosis periférica de la arteria pulmonar y dilatación aórtica. Entre las características faciales cabe citar la inclinación inferior de las hendiduras palpebrales, una nariz ancha y plana y orejas grandes. También se puede asociar a anomalías óseas, caries dentales, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo. A menudo la esperanza de vida está acortada.

También pueden observarse cambios cutáneos parecidos a la *cutis laxa* asociados a muchos otros síndromes como el síndrome de Barsy, el síndrome de Lenz-Majewski, el enanismo hiperostótico, el síndrome SCARF (anomalías e**s**queléticas, ***c**utis laxa* craneostenótica, genitales **a**mbiguos, **r**etraso mental y anomalías **f**aciales), el síndrome de la piel arrugada, síndrome de tortuosidad arterial, gerodermia, osteodisplasia, síndrome de macrocefalia, alopecia, *cutis laxa* y escoliosis; síndrome de Urban-Rifkin-Davis y el síndrome de Costello.

Histología

En el estudio histológico el tejido elástico se encuentra reducido en la dermis, con fragmentación, distensión y agrupamiento de las fibras elásticas.

Tratamiento

El tratamiento de la *cutis laxa* es sintomático.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

Etiología y patogenia

El seudoxantoma elástico (SXE) es un trastorno primario del tejido elástico. Una clara mayoría de los casos son debidos a mutaciones en el gen *ABCC6*. La alteración principal en el SXE es una acumulación de tejido mineralizado en la piel, la membrana de Brunch de la retina y la pared vascular. Las manifestaciones cutáneas del SXE pueden estar presentes en la calcificación arterial generalizada de la infancia.

Manifestaciones clínicas

La aparición de las manifestaciones cutáneas suele tener lugar durante la infancia, pero las alteraciones provocadas por las lesiones iniciales son sutiles y pueden pasar desapercibidas. Las lesiones cutáneas abollonadas características (en «piel de pollo desplumado») son pápulas amarillentas, de 1-2 mm de tamaño y asintomáticas, que se disponen siguiendo un patrón lineal o reticulado o confluyen en placas. Las localizaciones preferidas son las zonas de flexión del cuello (fig. 678.9), los pliegues axilares e inguinales, el ombligo, los muslos y las fosas antecubitales y poplíteas. Según las lesiones se tornan más pronunciadas, la piel adquiere una textura aterciopelada y cae en forma de pliegues laxos y sin elasticidad. La cara suele estar respetada. Las lesiones mucosas afectan a los labios, la cavidad bucal, el recto y la vagina. Los tejidos conjuntivos de las capas media e íntima de los vasos sanguíneos, la membrana de Bruch del ojo, el endocardio o el pericardio pueden verse afectados, lo que ocasiona alteraciones de la visión, estrías angioides en la membrana de Bruch, claudicación intermitente, oclusión cerebral y coronaria, hipertensión arterial y hemorragia digestiva, uterina o a partir de las mucosas. Las mujeres con SXE presentan un mayor riesgo de abortos durante el primer trimestre del embarazo. La afectación arterial se suele manifestar durante la vida adulta, aunque se han visto casos de claudicación y angina durante la infancia.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico muestra fibras elásticas fragmentadas, tumefactas y agrupadas en los tercios medio e inferior de la dermis. Estas fibras son positivas para tinciones de calcio. El colágeno alrededor de las fibras elásticas anómalas está disminuido y separado en pequeñas fibras. La calcificación aberrante de las fibras elásticas de la lámina elástica interna de las arterias en el SXE produce un estrechamiento de la luz del vaso.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz, pero el láser puede contribuir a evitar las hemorragias retinianas. El uso de captadores de fosfato por vía oral se ha mostrado prometedor para disminuir la calcificación de las fibras elásticas.

ELASTOSIS PERFORANTE SERPIGINOSA

Etiología y patogenia

La elastosis perforante serpiginosa (EPS) se caracteriza por una extrusión de las fibras elásticas alteradas a través de la epidermis. La anomalía principal radica probablemente en la elastina dérmica, lo que provoca una respuesta celular que conlleva en último término la extrusión de las fibras elásticas anómalas.

Fig. 678.8 Pliegues colgantes de piel en un lactante con *cutis laxa*.

Fig. 678.9 Placa confluente de piel abollonada en el seudoxantoma elástico.

Fig. 678.10 Placa queratósica arqueada en la elastosis perforante serpiginosa.

Fig. 678.11 Pápulas hiperqueratósicas de la colagenosis perforante reactiva.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad cutánea rara en la que aparecen pápulas queratósicas, firmes, de 1-3 mm de diámetro y del color de la piel, que se agrupan adoptando un patrón arqueado o anular en las zonas posterolaterales del cuello y las extremidades (fig. 678.10) y, en ocasiones, en la cara y el tronco. El inicio suele observarse en la infancia o la adolescencia. La pápula es una zona circunscrita de hiperplasia epidérmica que se comunica con la dermis subyacente por un conducto estrecho. Las fibras elásticas de la dermis superior, en especial de las papilas dérmicas, están aumentadas en cantidad y tamaño. Alrededor del 30% de los casos se asocia a osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, SXE, SED, síndrome de Rothmund-Thomson, esclerodermia, acrogeria y síndrome de Down. También ha surgido en relación con el tratamiento con penicilamina.

Histología

La histopatología muestra una epidermis hiperplásica con extrusión de fibras elásticas anormales y un infiltrado linfocitario superficial.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EPS se realiza con la tiña corporal, el granuloma anular perforante, la colagenosis perforante reactiva, el liquen plano, la erupción serpiginosa y la poroqueratosis de Mibelli.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento eficaz; sin embargo, las lesiones son asintomáticas y desaparecen de forma espontánea.

COLAGENOSIS PERFORANTE REACTIVA

Etiología y patogenia

El proceso fundamental en la colagenosis perforante reactiva (CPR) es la eliminación transepidérmica del colágeno alterado. Se ha descrito una forma familiar autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

La CPR suele aparecer en la primera infancia en forma de pequeñas pápulas en las zonas dorsales de las manos y los antebrazos, los codos, las rodillas y a veces en la cara y el tronco. A lo largo de varias semanas las pápulas aumentan de tamaño hasta alcanzar 5-10 mm, se tornan umbilicadas y aparecen tapones queratósicos en el centro (fig. 678.11). Cada lesión se cura espontáneamente en 2-4 meses, dejando una mácula hipopigmentada o una cicatriz. Las lesiones pueden recurrir en forma de brotes, presentar un fenómeno de Koebner lineal y aparecer en respuesta a temperaturas bajas o traumatismos superficiales, como abrasiones, picaduras de insectos y acné.

Histología

El colágeno de la dermis papilar se encuentra englobado por una proliferación de la epidermis en forma de copa. El cráter central contiene células inflamatorias picnóticas, así como restos queratínicos.

Diagnóstico diferencial

La EPS y la enfermedad de Kyle se asemejan a la CPR.

Fig. 678.12 Pápulas de color marfil en la zona superior del tronco en el síndrome de Hunter.

Tratamiento

La CPR se resuelve espontáneamente en 6-8 semanas. Los retinoides tópicos favorecen la resolución del proceso.

XANTOMAS

Véase el capítulo 103.

ENFERMEDAD DE FABRY

Véase el capítulo 631.6.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Véase el capítulo 107.

En varias de las mucopolisacaridosis aparece una piel gruesa, con falta de elasticidad y tosca, sobre todo en las extremidades, e hirsutismo generalizado como características típicas pero inespecíficas. Las telangiectasias en la cara, los antebrazos, el tronco y las piernas se han constatado en los síndromes de Scheie y Morquio. En algunos pacientes con enfermedad de Hunter surgen papulonódulos característicos de color marfil, firmes, con una superficie áspera y que se agrupan en placas simétricas en la zona superior del tronco (fig. 678.12), los brazos y los muslos. El inicio de estas lesiones infrecuentes tiene lugar durante la primera década de la vida y se ha comprobado su desaparición espontánea.

MASTOCITOSIS

Etiología y patogenia

El término mastocitosis engloba un espectro de enfermedades que oscilan desde nódulos cutáneos solitarios hasta una infiltración difusa de la piel asociada a afectación de otros órganos (tabla 678.1). Todas ellas se caracterizan por la presencia de agregados de mastocitos en la dermis. Existen 4 tipos de mastocitosis: mastocitoma solitario, urticaria pigmen-

tosa (dos formas), mastocitosis cutánea difusa y telangiectasia macular eruptiva perstans. Las dos formas de urticaria pigmentosa son la variante de la infancia, que se resuelve sin secuelas, y la forma que se asocia a una mutación en el gen del factor de células precursoras (la más frecuente es la mutación del gen *D816V*), que puede comenzar en la infancia o en la edad adulta. El factor de células precursoras (factor de crecimiento de los mastocitos), que pueden secretan los queratinocitos, estimula la proliferación de los mastocitos y aumenta la síntesis de melanina por los melanocitos. Las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad son consecuencia, al menos parcialmente, de la liberación de histamina y heparina de los gránulos de los mastocitos. Aunque los mastocitos contienen cantidades significativas de heparina, es raro que aparezcan alteraciones de la coagulación. La respuesta de enrojecimiento parece que

Tabla 678.1	Clasificación de la mastocitosis
MASTOCITOSIS CUTÁNEAS Urticaria pigmentosa/mastocitosis maculopapular Mastocitosis cutánea difusa Mastocitoma cutáneo	
MASTOCITOSIS SISTÉMICA Mastocitosis latente Mastocitosis de evolución lenta Mastocitosis agresiva Mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica no derivada de mastocitos Leucemia de mastocitos	
SARCOMA DE MASTOCITOS	

Modificada de Valent P, Akin C, Metcalfe D: Mastocytosis: 2016 Updated WHO classification and novel emerging treatment concepts, *Blood* 129:1420-1427, 2017, Table 2.

está mediada por la prostaglandina D_2 vasodilatadora o sus metabolitos. Las concentraciones de triptasa sérica se encuentran elevadas a menudo, pero no siempre.

Manifestaciones clínicas

Los **mastocitomas solitarios** son lesiones aisladas de 1-5 cm de diámetro. Pueden estar presentes al nacer o surgir en la lactancia en cualquier localización. Las lesiones se manifiestan como habones o ampollas evanescentes y recurrentes. Con el tiempo aparece en la misma localización una placa infiltrada, de consistencia elástica, rosada, amarillenta o parduzca (fig. 678.13). La superficie adquiere un aspecto abollonado, con una textura en piel de naranja, y la hiperpigmentación puede ser notoria. El roce o el traumatismo del nódulo pueden provocar una zona de eritema alrededor (signo de Darier) como resultado de la liberación local de histamina; en raras ocasiones, pueden apreciarse signos sistémicos de la liberación de histamina.

La **urticaria pigmentosa** es la forma más habitual de mastocitosis en niños. En la primera forma, la **urticaria pigmentosa infantil clásica,** las lesiones pueden estar presentes al nacer, pero es más frecuente que se manifiesten en brotes de los primeros meses a los 2 años de edad. Tras los 3-4 años de edad es raro que aparezcan lesiones nuevas. En algunos casos, las lesiones ampollosas o urticariformes iniciales desaparecen, pero recurren en las mismas localizaciones y finalmente se tornan fijas e hiperpigmentadas. En otras ocasiones la lesión inicial ya está hiperpigmentada. La formación de vesículas suele desaparecer a los 2 años. Cada una de las lesiones tiene un tamaño variable entre unos milímetros y varios centímetros y consisten en máculas, pápulas o nódulos. Su color varía desde el amarillo parduzco al marrón chocolate y a menudo tienen unos bordes mal definidos (v. fig. 678.13). Las lesiones nodulares de mayor tamaño, como los mastocitomas solitarios, presentan una superficie en piel de naranja característica. Las lesiones de la urticaria pigmentosa pueden ser escasas o numerosas y a menudo se distribuyen simétricamente. En ocasiones, las palmas, las plantas y la cara están respetadas, al igual que las mucosas. El frotamiento enérgico de las lesiones desencadena la aparición rápida de

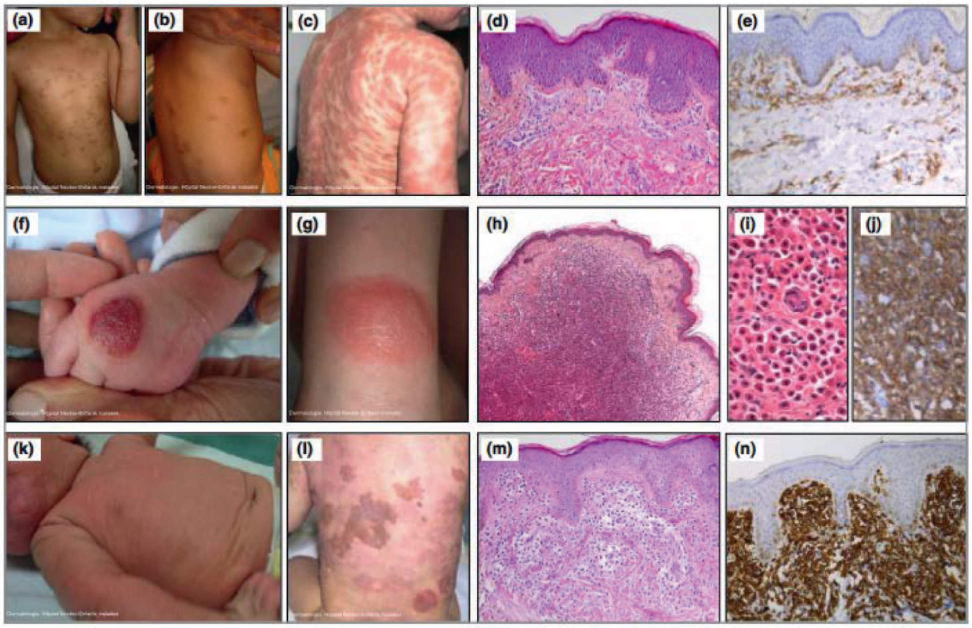

Fig. 678.13 **Características clínicas y hallazgos histológicos en la mastocitosis infantil.** El diagnóstico de mastocitosis en niños suele ser obvio y rara vez se realiza una biopsia de piel. El diagnóstico histológico de la mastocitosis cutánea debe tener en cuenta el aumento del número y la proporción de mastocitos en comparación con otras células inflamatorias. Los mastocitos pueden ser redondeados, cuboidales, fusiformes o similares a los histiocitos. Se pueden observar eosinófilos en todos los subtipos de mastocitosis. La epidermis puede ser hiperpigmentada en urticaria pigmentosa (UP) y mastocitosis cutánea difusa (MCD), mientras que es normal en el mastocitoma. **a-e,** UP: **a,** UP maculopapular; **b,** UP tipo placa; **c,** UP extensa con placas y máculas; **d,** Biopsia de piel: aumento del número y proporción de los mastocitos alrededor de los vasos o dispersos en la dermis, dilatación de los capilares de la dermis superficial; **e,** Tinción c-Kit. **f-j,** Mastocitoma: **f,** Mastocitoma localizado en la mano; **g,** Mastocitoma localizado en el antebrazo; **h, i,** Biopsia de piel: infiltración abundante y difusa de los mastocitos a lo largo de la dermis. Los mastocitos son siempre reconocibles, con un citoplasma grande, rosado y granular y un núcleo redondo, denso y central; **j,** Tinción c-Kit. **k-n,** MCD: **k,** Infiltración difusa de la piel; **l,** Lesiones ampollosas extensas asociadas con la infiltración en la espalda; **m,** Biopsia de piel: infiltración dérmica difusa de mastocitos asociadas con fibrosis y capilares dilatados; **n,** tinción c-Kit. *(De Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al: Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol 172:642–651, 2015. Fig. 1, p. 643.)*

eritema y habones; también es frecuente la presencia de dermografismo en la piel normal interpuesta. Los niños afectados pueden tener un prurito intenso. Los síntomas sistémicos y locales de la liberación de histamina, como episodios similares a anafilaxias, hipotensión, síncope, cefalea, enrojecimiento episódico, taquicardia, sibilancias, cólicos y diarrea, aparecen más a menudo en los tipos de mastocitosis más graves. El enrojecimiento es con diferencia el síntoma observado con mayor frecuencia.

El **segundo tipo** de urticaria pigmentosa puede presentarse en cualquier momento desde la lactancia hasta la edad adulta. Este tipo no desaparece y pueden surgir nuevas lesiones a lo largo de la vida. Se asocia a mutaciones en el gen del factor de células precursoras. Los pacientes con este tipo de mastocitosis pueden sufrir afectación sistémica.

La **mastocitosis sistémica** se caracteriza por un mayor número de mastocitos en tejidos diferentes a la piel. Aparece en el 5-10% de los pacientes con mastocitosis secundarias a mutaciones del factor de células precursoras y es más habitual en los adultos que en los niños. Las lesiones óseas generalmente son asintomáticas (pero pueden ser dolorosas) y se detectan en las radiografías como zonas osteoporóticas u osteoscleróticas, en especial en el esqueleto axial. La afectación del tubo digestivo origina dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea y meteorismo. Los infiltrados de las mucosas se detectan mediante estudios con bario o una biopsia del intestino delgado. También pueden formarse úlceras pépticas. Se ha descrito hepatoesplenomegalia debido al infiltrado de mastocitos y fibrosis, así como una proliferación de mastocitos en los ganglios linfáticos, los riñones, la grasa perisuprarrenal y la médula ósea. En el 30% de los pacientes se constatan anomalías en la sangre periférica, como anemia, leucocitosis y eosinofilia. Puede cursar con leucemia de mastocitos.

La **mastocitosis cutánea difusa** se caracteriza por una afectación difusa de la piel, en lugar de por lesiones hiperpigmentadas aisladas. Los pacientes afectados suelen ser normales al nacer y durante los primeros meses de vida muestran las características de la enfermedad. Con poca frecuencia la enfermedad cursa con un prurito intenso y generalizado en ausencia de cambios cutáneos visibles. La piel aparece engrosada y con una coloración rosada o amarillenta, y puede tener un tacto blando y una textura en piel de naranja. Las alteraciones de la superficie son más llamativas en las flexuras. La formación recurrente de ampollas (v. fig. 678.13), el prurito intratable y los episodios de enrojecimiento son frecuentes, al igual que la afectación sistémica.

La **telangiectasia macular eruptiva perstans** es otra variante que consta de máculas telangiectásicas hiperpigmentadas que se localizan habitualmente en el tronco. Estas lesiones no forman habones cuando se rozan. Esta forma de la enfermedad aparece principalmente en adolescentes y adultos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del mastocitoma solitario comprende el impétigo ampolloso recurrente, el herpes simple, los nevos melanocíticos congénitos y el xantogranuloma juvenil.

La urticaria pigmentosa se confunde con exantemas medicamentosos, alteraciones pigmentarias postinflamatorias, xantogranuloma juvenil, nevos pigmentados, efélides, xantomas, urticaria crónica, picaduras de insectos e impétigo ampolloso. La mastocitosis cutánea difusa se puede confundir con la hiperqueratosis epidermolítica.

La telangiectasia macular eruptiva perstans debe distinguirse de otras causas de telangiectasia. Las manifestaciones sistémicas de la mastocitosis pueden imitar al feocromocitoma, el síndrome carcinoide, los tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo, vasculitis, enfermedades autoinflamatorias, síndrome hiper-IgE, trastorno de somatización, disfunción autonómica, angioedema, urticaria crónica y anafilaxia.

Pronóstico

La involución espontánea ocurre en todos los pacientes con mastocitomas solitarios y con urticaria pigmentosa infantil clásica. La incidencia de manifestaciones sistémicas en estos pacientes es muy baja. La duración media de la urticaria pigmentosa está sobre los 10 años. Un gran número de lesiones que aparecen a edades precoces de la vida tienen una resolución posterior.

Tratamiento

Los mastocitomas solitarios habitualmente no requieren tratamiento. Las lesiones con formación de ampollas cutáneas se pueden tratar con corticosteroides tópicos de potencia muy elevada en cada episodio de ampollas.

En la urticaria pigmentosa los episodios de enrojecimiento se precipitan por los baños excesivamente calientes, el frotamiento enérgico de la piel y algunos fármacos, tales como la codeína, el ácido acetilsalicílico, la morfina, la atropina, el ketorolaco, el alcohol, la tubocurarina, los contrastes radiológicos con yodo y la polimixina B (tabla 678.2). Se recomienda evitar estos factores desencadenantes; hay que destacar que si se toman las precauciones adecuadas, se puede realizar de forma segura una anestesia general.

Tabla 678.2 Agentes farmacológicos y estímulos físicos que pueden exacerbar la liberación de mediadores de los mastocitos en pacientes con mastocitosis

ESTÍMULOS INMUNOLÓGICOS
Venenos (veneno de abeja mediado por IgE)
Anafilotoxinas derivadas del complemento
Péptidos biológicos (sustancia P, somatostatina)
Polímeros (dextrano)
ESTÍMULOS NO INMUNOLÓGICOS
Estímulos físicos (calor, frío, fricción, traumatismos, luz solar)
Fármacos
Ácido acetilsalicílico y analgésicos no esteroideos relacionados*
Tiamina
Ketorolaco trometamina
Alcohol
Vancomicina
Dextrometorfano
Narcóticos (codeína, morfina)*
Contrastes radiológicos (yodados)
ASPECTOS EMOCIONALES
Ansiedad
Privación de sueño
Estrés

*Problemático en más del 10% de los pacientes.
De Carter MC, Metcalfe DD: Paediatric mastocytosis, *Arch Dis Child* 86: 315–319, 2002, Table 4.

En los pacientes sintomáticos se puede hacer un tratamiento paliativo con antihistamínicos. Los antagonistas de los receptores H_1 (hidroxicina) son los fármacos de primera elección para los signos sistémicos de liberación de histamina. Cuando los antagonistas H_1 no son eficaces, se utilizan los antagonistas de los receptores H_2 para controlar el prurito o la hipersecreción gástrica. Los esteroides tópicos de potencia muy elevada son eficaces para controlar el eritema y la formación de ampollas. Los fármacos estabilizadores de los mastocitos por vía oral, como el cromoglicato sódico o el ketotifeno, también resultan eficaces para tratar la diarrea, los dolores abdominales y algunos síntomas sistémicos, como la cefalea y las mialgias. La midostaurina, un inhibidor del KIT, puede ser efectiva en pacientes con mastocitosis sistémica.

Para los pacientes con mastocitosis cutánea difusa el tratamiento es el mismo que para la urticaria pigmentosa, pero se inicia de forma más precoz. La fototerapia con radiación ultravioleta de banda estrecha (UVB o UVA-1) o psoralenos con UVA (PUVA) puede ser necesaria para controlar los síntomas.

Las lesiones de la telangiectasia macular eruptiva perstans se pueden tratar con láser de colorante pulsado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

678.1 Síndrome de activación mastocitaria

James J. Nocton

El término síndrome de activación mastocitaria (SAM) se ha utilizado para identificar una constelación de síntomas, signos y anomalías de laboratorio que afectan a los síntomas de múltiples órganos, que sugieren un **trastorno de los mastocitos**, pero son insuficientes para cumplir con los criterios para un diagnóstico alternativo como **mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica** o alergias. Este término y el reconocimiento del SAM como entidad distinta aún no han sido aceptados universalmente, y aunque se han propuesto criterios para el diagnóstico (tabla 678.3), la definición del síndrome, su distinción de otros trastornos de los mastocitos y condiciones relacionadas, y los medios para establecer el diagnóstico probablemente continuarán

Tabla 678.3	Criterios propuestos para el diagnóstico de síndrome de activación mastocitaria*

1. Los síntomas episódicos congruentes con la liberación de los mediadores de mastocitos que afectan ≥2 órganos se evidencian de la siguiente manera:
   a. Piel: urticaria, angioedema, enrojecimiento
   b. Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales
   c. Cardiovascular: síncope hipotensor o presíncope, taquicardia
   d. Respiratorio: sibilancias
   e. Nasoocular: inyección conjuntival, prurito, congestión nasal
2. Disminución de la frecuencia o gravedad o resolución de los síntomas con terapia antimediadora: agonistas inversos del receptor H_1- y H_2- de la histamina, fármacos antileucotrienos (bloqueantes de los receptores del leucotrieno de cisteína o inhibidor de la 5-lipooxigenasa), o estabilizadores de los mastocitos (cromoglicato de sodio)
3. Evidencia de un aumento en un marcador urinario o sérico validado de la activación de los mastocitos: documentación de un aumento del marcador mayor que el valor basal del paciente durante un periodo sintomático en ≥2 ocasiones o, si los niveles basales de triptasa son persistentemente >15 ng, documentación de un aumento del nivel de triptasa por encima del valor basal en 1 ocasión. Se recomienda el nivel total de triptasa sérica como marcador de elección; menos específicos (también de basófilos) son los metabolitos de la histamina en orina de 24 horas o PGD_2 o su metabolito 11-β-prostaglandina F_2
4. Descartar las causas primarias y secundarias de la activación de los mastocitos y las entidades idiopáticas clínicas bien definidas

PGD_2, prostaglandina D_2.

*El síndrome de activación mastocitaria sigue siendo por ahora un trastorno idiopático; sin embargo, en algunos casos podría ser un reflejo temprano de una población monoclonal de mastocitos, en cuyo caso con el tiempo podría cumplir los criterios para el síndrome de activación mastocitaria monoclonal (SAMM) cuando 1 o 2 criterios menores para la mastocitosis se cumplen.

De Akin C, Valent P, Metcalfe DD: Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 126:1099-104.e4, 2010, p. Table II, p. 1102.

evolucionando. Se desconoce la incidencia y prevalencia de este síndrome en la población pediátrica.

Los pacientes diagnosticados han tenido manifestaciones clínicas *recurrentes* consistentes con la **activación de los mastocitos**. Los síntomas cutáneos han incluido urticaria, angioedema, picor y enrojecimiento frecuente de la piel. Los síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea son relativamente comunes. La taquicardia, a veces con hipotensión y síncope, puede ser frecuente, y algunos pacientes tienen episodios de sibilancias y rinitis. Síntomas inespecíficos y constitucionales también se han descrito en pacientes que reciben este diagnóstico, incluyendo dolor de cabeza, fatiga, dolor crónico, parestesias, y ansiedad y depresión. Los síntomas pueden ser intermitentes durante muchos años y pueden variar en gravedad; algunos pacientes han desarrollado síntomas crónicos con el tiempo. Las características clínicas se superponen con las que tienen mastocitosis cutánea o sistémica, sin embargo los individuos diagnosticados con SAM *no* tienen mastocitosis cutánea y, a diferencia de la mastocitosis sistémica, no han tenido evidencia de expansión clonal de los mastocitos en la médula ósea u otros tejidos. Las investigaciones limitadas en un pequeño número de pacientes no han descubierto grandes aumentos en el número de mastocitos en el tejido de la mucosa intestinal en pacientes con sospecha de SAM; faltan datos comparativos concluyentes que definen el número normal de mastocitos en estos tejidos. Se ha planteado la hipótesis de que aquellos con SAM tienen un defecto intrínseco desconocido de los mastocitos, una respuesta anormal y excesiva a la estimulación, o ambos. Esto potencialmente conduce a la desgranulación anormal y liberación de mediadores incluyendo histamina, heparina y citocinas, y aumento de la producción de prostaglandinas inflamatorias y leucotrienos.

El **diagnóstico diferencial** de SAM es amplio, reflejando los síntomas y signos proteicos que se han propuesto estar asociados con el síndrome. El feocromocitoma, el síndrome carcinoide, la fibromialgia y los síndromes de dolor crónico, la somatización secundaria a la ansiedad o depresión primaria, los síndromes hipereosinofílicos, el angioedema hereditario y las disautonomías deben considerarse en pacientes con síntomas que parecen estar potencialmente relacionados con la activación de mastocitos. Además, es necesario excluir los trastornos primarios de los mastocitos clonales, incluida la mastocitosis cutánea y sistémica.

Las **alteraciones de laboratorio** que podrían indicar activación de mastocitos incluyen triptasa sérica elevada y aumentos en metabolitos de histamina en orina recogida durante 24 horas (*N*-metil histamina, 1-metil-4-ácido acético de imidazol), prostaglandina D_2, leucotrieno E_4 y 11-β-prostaglandina F_2. También se han propuesto la cromogranina sérica A y heparina plasmática como marcadores potencialmente útiles de activación de mastocitos. No se ha demostrado que una sola prueba de laboratorio sea adecuadamente sensible como prueba diagnóstica para SAM.

Los **criterios de diagnóstico** propuestos para SAM requieren síntomas que afectan a más de un órgano que sean congruentes con la liberación de mediadores de mastocitos, evidencia de laboratorio de aumento de marcadores de activación de mastocitos en dos ocasiones asociados con síntomas, una disminución de la gravedad o frecuencia de los síntomas con antihistamínicos, antileucotrienos, o terapia estabilizadora de mastocitos, y la exclusión de trastornos primarios de mastocitos clonales y causas secundarias de activación de mastocitos (alergias, neoplasias malignas, autoinmunidad) (v. tabla 678.3). Un conjunto alternativo de criterios propone que el diagnóstico se pueda hacer en pacientes con síntomas congruentes con la liberación de mediadores de mastocitos y cualquiera de los siguientes: infiltrados densos de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos, morfología anormal de los mastocitos en el tejido, mastocitos en la médula ósea que expresan CD2 o CD25, cambios genéticos en los mastocitos que se sabe que dan lugar a un aumento de la actividad mastocitaria, o evidencia de laboratorio que demuestra el aumento de los marcadores de activación de mastocitos. Este conjunto alternativo de criterios no requiere una disminución en la gravedad o frecuencia de los síntomas con el tratamiento. Los infiltrados densos de mastocitos en la médula ósea, la morfología anormal de los mastocitos y la expresión de CD2 o CD25 son hallazgos que también están asociados con la mastocitosis sistémica; por tanto, este conjunto alternativo de criterios se solapa considerablemente con los criterios establecidos para diagnosticar la mastocitosis sistémica. Esto ha llevado a la especulación de que el SAM es parte de un espectro de trastornos disfuncionales de los mastocitos que incluye mastocitosis sistémica, mastocitosis cutánea y leucemia de los mastocitos, todos los cuales pueden potencialmente compartir una genética subyacente común y otros factores patógenos.

El **tratamiento** del SAM incluye medicamentos que interfieren con los efectos de los mediadores de los mastocitos, como los antihistamínicos y los antileucotrienos, así como medicamentos que interfieren con la desgranulación, como los estabilizadores de los mastocitos. El pronóstico parece ser favorable una vez que se identifica la afección, aunque se han identificado comorbilidades considerables en los pacientes notificados hasta la fecha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 679
Síndrome de Ehlers-Danlos

Donald Basel

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que se agrupan en siete categorías patológicas y se dividen más ampliamente en múltiples subtipos (tabla 679.1). Se considera que las personas afectadas tienen un fenotipo superpuesto de piel anormalmente suave y extensible, que a menudo se cura mal, en asociación con la hipermovilidad articular y la inestabilidad ocasional que se cree que está enraizada en una interrupción de la función normal del colágeno (tablas 679.2 y 679.3). La expresión variable, los modos de herencia y los elementos fenotípicos únicos distinguen los subtipos entre sí. El tipo de hipermovilidad es la forma más común y es objeto de un importante interés clínico y de investigación, dada su miríada de asociaciones médicas y la alta frecuencia de hipermovilidad de la población: se estima el 3% de la población general.

La matriz del tejido conectivo es compleja (fig. 679.1) y la interacción de las células, las fibras de colágeno y elastina, las proteínas y las moléculas de señalización celular sigue siendo poco conocida. Sin embargo, la disfunción

Tabla 679.1 Clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos

TIPO	GEN	HALLAZGOS CUTÁNEOS	CAMBIOS ARTICULARES	HERENCIA	OTROS COMENTARIOS
Clásico	*COL5A1, COL5A2* (normalmente haploinsuficiencia)	Hiperextensibilidad, hematomas, piel aterciopelada, cicatrices atróficas ensanchadas, seudotumores moluscoides, esferoides	Hipermovilidad y sus complicaciones, luxaciones articulares	AD	Prolapso de la válvula mitral, hernias
	COL1A1 Variante patogénica específica; c.934C > T			AD	Esclera azul, talla baja, osteopenia/fracturas; pueden tener ruptura arterial tardía
VARIANTES CLÁSICAS					
Valvular cardiaca	Pérdida de función de ambos alelos de *COL1A2*	Características del SED clásico		AR	Alteraciones graves de las válvulas cardiacas en el adulto
Periodontal	*C1R* *C1S*	Pueden tener características del SED clásico	Pueden tener hipermovilidad	AD	Periodontitis, hábito marfanoide, ojos prominentes, surco nasolabial corto
Similar al clásico	*TNXB*	Hiperextensibilidad, marcada hipermovilidad, hematomas graves, piel aterciopelada, sin tendencia a cicatrices	Hipermovilidad	AR	Padres (especialmente las madres) con una mutación en *TNXB*; pueden tener hipermovilidad articular
Hipermovilidad	Desconocido	Hiperextensibilidad leve, cicatrización, cambio de textura	Hipermovilidad, dolor articular crónico, luxaciones recurrentes	AD	Algunas veces se confunde con el síndrome de hipermovilidad articular
Vascular	*COL3A1* Variantes raras en *COL1A1*	Piel delgada, translúcida, hematomas, varices tempranas, acrogeria	Hipermovilidad de articulaciones pequeñas	AD	Secreción de un colágeno tipo III anormal; ruptura del intestino, útero, arterias, cara típica; neumotórax
Cifoescoliosis	*PLOD* (déficit de lisilhidroxilasa) *FKBP14*	Piel suave, hiperextensible, hematomas, cicatrices atróficas	Hipermovilidad	AR	Hipotonía muscular congénita severa que mejora un poco en la infancia; cifoescoliosis congénita, fragilidad y ruptura escleral, hábito marfanoide, osteopenia, hipoacusia neurosensorial
VARIANTES CON CIFOESCOLIOSIS					
Forma espondilodisplásica	*SLC39A13*, que codifica el trasportador de zinc ZIP13 *β4GALT7* o *β3GalT6*, que codifican la galactosiltransferasa I o II, enzimas clave en la síntesis de GAG	Similar a la forma cifoescoliótica		AR	Displasia espondiloepimetafisaria; puede tener fragilidad ósea y cifoescoliosis progresiva severa sin hipotonía congénita; estatura baja moderada, piel facial laxa, palmas arrugadas con atrofia tenar e hipotenar, esclera azul, pelo rizado, alopecia
Síndrome de córnea quebradiza	*ZNF469* o *PRDM5*	Hiperextensibilidad de la piel	Hipermovilidad articular	AR	Cifoescoliosis; característica córnea delgada, quebradiza, fragilidad ocular, esclera azul, queratocono
Musculocontractural	*CHST14* (codifica la dermatano 4-O-sulfotransferasa *DSE* (codifica la dermatano sulfato epimerasa)	Piel frágil, hiperextensible con cicatrices atróficas y cicatrización tardía de la herida	Hipermovilidad	AR	Cifoescoliosis progresiva; pulgares aducidos en la infancia, pie zambo, aracnodactilia, contracturas, rasgos faciales característicos, diátesis hemorrágica
Miopática	*COL12A1*	Suave, hiperextensible	Articulaciones pequeñas hipermóviles, contracturas articulares grandes (cadera, rodillas, codos)	AD o AR	Caracterizado por hipotonía muscular y debilidad

Tabla 679.1 Clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos *(cont.)*

TIPO	GEN	HALLAZGOS CUTÁNEOS	CAMBIOS ARTICULARES	HERENCIA	OTROS COMENTARIOS
Artrocalasia	Deleción del exón 6 de *COL1A1* o *COL1A2*	Piel hiperextensible, suave, con o sin cicatrización anormal	Hipermovilidad marcada con subluxaciones recurrentes	AD	Luxación congénita de la cadera, artrocalasia, artrogriposis múltiple congénita, estatura baja
Dermatosparaxis	*N*-peptidasa del colágeno tipo I *ADAMTS-2*	Fragilidad severa, flacidez, piel redundante		AR	También ocurre en el ganado

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; GAG, glucosaminoglucano; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.
De Malfait F, Francomano, Byers P, et al: The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(1):8-26, 2017.

Tabla 679.2 Características comunes y poco comunes del síndrome de Ehlers-Danlos clásico

PIEL
Hiperextensible
Aterciopelada
Frágil, delgada, pobre resistencia a la tracción
Cicatrices atópicas (cicatrices de «papel de cigarrillo»)
Estrías
Hematomas y sangrado (tinción de piel con hemosiderina)
Pápulas piezogénicas, esfenoides subcutáneos
Dehiscencia de herida/hernia incisional
MUSCULOESQUELÉTICO/ARTICULACIONES
Hipermóvil ± luxaciones articulares
Pie plano
Dolor musculoesquelético crónico, esguinces
Comienzo tardío de la marcha, hipotonía
AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS
Malformación de Chiari tipo I
Gastrointestinales (náuseas, reflujo, estreñimiento)
Hernia umbilical
Hernia hiatal
Prolapso de la válvula mitral
Dilatación de la raíz aórtica
Fuga de LCR/dolor de cabeza
Prolapso de órganos pélvicos
Ruptura prematura de membranas fetales
Incompetencia cervical
Incontinencia de esfuerzo
Hipercifosis
Escoliosis
Paladar arqueado alto
Anteversión del fémur (posición sentada «W»)
Ruptura de órganos huecos, divertículos
Hipermovilidad occipitoatlantoaxial

a nivel estructural y funcional probablemente explica las complejas asociaciones médicas que se encuentran típicamente en esta población, con quejas que van desde la inestabilidad articular y la fragilidad de los tejidos hasta el dolor crónico, la disfunción autonómica y la fatiga crónica (v. tabla 679.3).

CLASIFICACIÓN DE LOS 6 SUBTIPOS MÁS COMUNES DEL SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Clásico (genes: *COL5a1, COL5a2, COL1a1*; anteriormente SED tipo I — *Gravis*, SED tipo II — *Mitis*)

El SED clásico es la segunda forma más común de SED y es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo caracterizado por hiperelasticidad de la piel (fig. 679.2), cicatrices atróficas ensanchadas (fragilidad de la piel) e hipermovilidad articular. Otras características incluyen hematomas fáciles, que a menudo se asocian con la tinción de los tejidos con hemosiderina (particularmente en regiones expuestas a traumas frecuentes, como las espinillas). La piel es «aterciopelada» al tacto y es particularmente frágil, con pequeñas laceraciones que forman heridas abiertas que dejan cicatrices anchas, atróficas, papiráceas («papel de cigarrillo») (v. tabla 679.2 y fig. 679.3). Las manifestaciones cutáneas adicionales incluyen seudotumores moluscoides sobre puntos de presión por acumulaciones de tejido conectivo y pápulas piezogénicas (fig. 679.4). Las articulaciones son hipermóviles, a menudo con inestabilidad articular (fig. 679.5). La escoliosis con frecuencia se presenta en la adolescencia y el prolapso de la válvula mitral es común. La esperanza de vida generalmente no se reduce, aunque se ha informado de la ruptura poco frecuente de arterias grandes. Se encuentran comorbilidades no cutáneas no articulares similares a las observadas en el SED hipermóvil, en particular el dolor y la disfunción gastrointestinal (v. tabla 679.3). El nacimiento prematuro causado por la ruptura de las membranas de una descendencia afectada no es infrecuente. El diagnóstico se realiza mediante hallazgos clínicos y secuenciación de los genes *COL5a1* y *COL5a2*.

Tabla 679.3 Características asociadas en trastornos del espectro de Ehlers-Danlos/hipermovilidad

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA Y NEUROLÓGICA
Síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP)
Mareo
Palpitaciones
Gastroparesia
Diarrea
Estreñimiento
Disfunción del sueño
Fatiga crónica
Cefalea (migraña, nueva cefalea diaria)
Incontinencia urinaria de esfuerzo
Amplificación somatosensorial
Síndrome del intestino irritable
Dolor neuropático
DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
Síndrome de dolor crónico regional
Fibromialgia

Hipermóvil (causa desconocida, anteriormente SED tipo III)

El SED hipermóvil (SEDh) es la forma más frecuente de SED, con una frecuencia de población estimada entre el 0,75 y el 2%. Es un trastorno autosómico dominante, pero la fisiopatología molecular causal sigue siendo esquiva en la mayoría de los individuos afectados. Menos del 3% de los pacientes con un fenotipo SEDh están asociados con la pérdida de función del gen de la tenascina X heterocigota, mientras que una minoría de los casos está relacionada con otros hallazgos, como la asociación con defectos mosaico del colágeno tipo 1. La tenascina X se identificó originalmente como causa de una forma recesiva de SED con características similares a las del SED clásico.

El hallazgo clínico primario en SEDh es la hipermovilidad articular generalizada con manifestaciones cutáneas menos prominentes. Hay inconsistencia en la literatura sobre lo que define la hipermovilidad, pero generalmente una puntuación ≥6 en la escala de hipermovilidad de Beighton (fig. 679.6, tabla 679.4) calificaría como hipermovilidad en un individuo con edades entre 6 y 35 años. Los niños <6 años generalmente tienden a un estado hipermóvil. Sin embargo, las articulaciones comienzan a endurecerse en la cuarta década, momento en el que una puntuación de 3+ se considera significativa

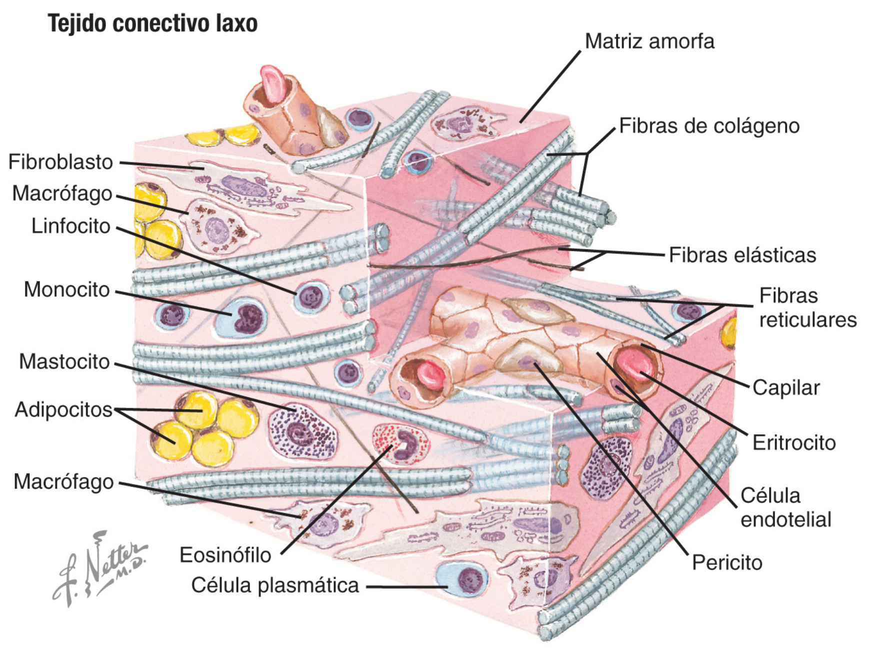

Fig. 679.1 Macroambiente complejo del tejido conectivo ilustrado por fibras de colágeno y elastina, nervios, mastocitos y capilares entremezclados. Tanto la estructura como la función pueden verse afectadas por una matriz anormal de tejido conectivo. *(Por cortesía de Netter Images, Image ID 13192.* https://netterimages.com/loose-connective-tissue-ovalle-histology-figure-31-labeled-ovalle-histology-frank-h-netter-13192.html.*)*

Fig. 679.2 Síndrome de Ehlers-Danlos (SED). Hiperextensibilidad de la piel en el brazo. *(De Paller AS, Mancini AJ (eds):* Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, *ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 6.1, p. 121.)*

Tabla 679.4 Escala de hipermovilidad de 9 puntos de Beighton

CAPACIDAD PARA:	DERECHA	IZQUIERDA
1. Realizar la dorsiflexión pasiva de la quinta articulación metacarpofalángica a ≥90°	1	1
2. Oponer la cara tenar del pulgar a la cara palmar del antebrazo ipsilateral	1	1
3. Hiperextender el codo a ≥10 grados	1	1
4. Hiperextender la rodilla a ≥10 grados	1	1
5. Colocar las manos planas en el suelo sin doblar las rodillas	1	
	Total 9	

Se puede ganar un punto por cada lado para las maniobras 1-4, por lo que la puntuación de hipermovilidad tendrá un máximo de 9 puntos si todos son positivos.

De Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:989–1004, 2003, Table 1.

Fig. 679.3 Síndrome de Ehlers Danlos (SED). El signo de Gorlin es 5 veces más común en el SED que en individuos normales. Nótese las cicatrices en la frente. *(De* Paller AS, Mancini AJ (eds): Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 6.2, p. 121.*)*

Tabla 679.5 Un cuestionario de cinco partes para identificar la hipermovilidad

1. ¿Puede ahora (o podría) colocar sus manos en el suelo sin doblar las rodillas?
2. ¿Puede ahora (o podría) doblar su pulgar para tocar su antebrazo?
3. Cuando era niño, ¿divertía a sus amigos contorsionando su cuerpo en formas extrañas o podía hacer el *split*?
4. Cuando era niño o adolescente, ¿se le dislocó el hombro o la rótula en más de una ocasión?
5. ¿Se considera doblemente articulado?

Las respuestas afirmativas a 2 o más preguntas sugieren hipermovilidad con una sensibilidad del 80-85% y especificidad del 80-90%.

De Hakim A, Grahame R: Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:989–1004, 2003, Table 3.

Fig. 679.4 Pápulas piezogénicas en las zonas mediales de los talones en un paciente de 41 años con síndrome de Ehlers-Danlos *(arriba)* y su hija de 2 años *(abajo)*. *(De Poppe H, Hamm H: Piezogenic papules in Ehlers-Danlos syndrome.* J Pediatr *163:1788, 2013.)*

Fig. 679.5 A pesar de la hiperextensibilidad articular, este paciente no cumple con los criterios de puntuación de Beighton para la hipermovilidad extrema observada con el síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil.

Fig. 679.6 Puntuación de Beighton. El rango de movimiento de varias articulaciones clave pequeñas y grandes se mide para proporcionar una visión general de la hipermovilidad articular. La inestabilidad no se evalúa. Puntuación: 2 puntos por cada medida bilateral en los números ***1*** a ***4*** y 1 punto por el número **5,** lo que equivale a una puntuación total posible de 9. La hipermovilidad se considera significativa con una puntuación ≥6 entre las edades de 6 y 35. *(Modificada de Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton Score: A Valid Measure for Generalized Hypermobility in Children.* J Peds *158(1):119–123.e4, 2011.)*

en el contexto de una historia de hipermovilidad articular (tabla 679.5). La inestabilidad conjunta con luxaciones frecuentes es común pero no universal; las articulaciones presentan predisposición a la osteoartritis en adultos.

Los pacientes con SEDh tienen comorbilidades no articulares significativas asociadas con trastornos funcionales; estos se presentan como dolor complejo, disautonomía, fatiga crónica, ansiedad y disfunción del sueño (v. tabla 679.3). La complejidad del SEDh probablemente se origina en el hecho de que es genéticamente heterogéneo y representa un espectro superpuesto de trastornos. Aunque la hipermovilidad articular es el denominador común, los síntomas pueden variar desde la hipermovilidad articular familiar aislada hasta el trastorno multisistémico extremo, que afecta significativamente la calidad de vida diaria. La esperanza de vida no se reduce. Se ha informado una leve dilatación de la raíz aórtica en hasta el 20% de los adultos afectados. Sin embargo, esta leve dilatación no es progresiva y no está asociada con la disección de la raíz aórtica.

Vascular (SEDv) (Gen: *COL3a1*; anteriormente SED tipo IV)

El SEDv es un trastorno autosómico dominante que muestra el adelgazamiento dérmico más pronunciado de todos los tipos de SED. En consecuencia, la piel es translúcida y la red venosa subyacente es prominente, sobre todo sobre la región torácica. La piel tiene una hiperextensibilidad mínima pero tiene una textura «aterciopelada» y a menudo se describe como «pastosa». Las articulaciones muestran una mayor movilidad, a menudo con inestabilidad. El pie zambo congénito y la luxación de cadera se asocian con frecuencia. La fragilidad del tejido y la ruptura arterial causan morbilidad y mortalidad significativas. La mayoría de las personas afectadas experimentan un evento vascular importante antes de los 20 años de edad. Parto prematuro, equimosis extensas por trauma, una alta incidencia de ruptura intestinal (especialmente el colon), ruptura uterina durante el embarazo (~5% de riesgo), ruptura de los grandes vasos (80% a los 40 años de edad), disección de aneurisma aórtico, y el infarto cerebral contribuyen al aumento de la morbilidad y a la reducción de la duración de la vida asociada con esta afección. La edad media de muerte se estima en los 50 años. Por lo general, se aconseja a las pacientes sobre los riesgos asociados con el embarazo y se les aconseja evitar actividades que eleven la presión intracraneal o intratorácica como resultado de una maniobra de Valsalva (como el entrenamiento con pesas o tocar la trompeta). La protección de la piel en la infancia es importante para minimizar el trauma (espinilleras). El celiprolol, un antagonista β1 y un agonista β2 (vasodilatador), puede reducir los eventos vasculares, pero no está aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) para su uso en los Estados Unidos. El diagnóstico es clínico y confirmado por secuenciación génica de *COL3a1*.

Cifoescoliosis (gen: *PLOD* [déficit de lisilhidroxilasa]; anteriormente SED tipo VI)

La forma cifoescoliótica del SED se distingue por la cifoscoliosis severa que se desarrolla temprano en la infancia. Es un trastorno autosómico recesivo con superposición fenotípica con el tipo clásico de SED en el sentido de que la piel es suave y frágil, las articulaciones son hiperextensibles y los hematomas fáciles son notables desde una edad temprana. Las características únicas incluyen hipotonía marcada y queratocono con fragilidad corneal; se ha informado de ruptura del globo ocular. Además, existe un mayor riesgo de ruptura de arterias medianas. La gravedad de la cifoscoliosis puede conducir a una enfermedad pulmonar restrictiva con hipertensión pulmonar secundaria y una esperanza de vida reducida. El diagnóstico es clínico y se confirma mediante un examen de orina en el que aparece un aumento del ratio de desoxipiridinolina a piridinolina entrelazada, así como la secuenciación génica de *PLOD.*

Artrocalasia (gen: *COL1a1*, *COL1a2*; anteriormente SED tipos VIIA y B)

Este tipo de SED se hereda como un trastorno autosómico dominante y se caracteriza por una inestabilidad articular grave en la infancia. Las articulaciones muestran marcada hiperextensibilidad con luxación indolora; la piel se magulla fácilmente y es suave e hiperextensible. La hipotonía congénita con retraso motor grueso es común, y la cifoescoliosis puede desarrollarse en la infancia. El diagnóstico es clínico y confirmado por secuenciación génica de *COL1a1* y *COL1a2*.

Dermatosparaxis (colágeno tipo 1 *N*-peptidasa; anteriormente SED tipo VIIC)

Este tipo de SED es una rara afección autosómica recesiva caracterizada por una piel redundante que es suave, frágil y se magulla fácilmente. Los niños afectados a menudo tienen una apariencia facial característica, con piel flácida en la papada y alrededor de los ojos («hinchados»). La ruptura prematura de membranas es común; el cierre de las fontanelas se retrasa. Las características únicas adicionales informadas en este grupo incluyen extremidades cortas con braquidactilia (dedos cortos), hernias frecuentes (umbilicales, inguinales), escleras azules y ruptura de la vejiga. Las articulaciones son hipermóviles. El diagnóstico se confirma mediante secuenciación génica de *ADAMTS2.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SED representa una parte de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, muchos de los cuales tienen características únicas que permiten la diferenciación clínica. El diagnóstico diferencial primario incluiría el síndrome de Loeys-Dietz, que tiene características tanto de SEDv como del síndrome de Marfan. El SED también se ha confundido con el síndrome MASS (prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, cambios esqueléticos, cambios en la piel), *cutis laxa* y seudoxantoma elástico. En general, la piel de los pacientes con *cutis laxa* cuelga en pliegues redundantes, mientras que la piel de las personas con SED es hiperextensible y vuelve a su lugar cuando se estira. Otros trastornos que afectan la integridad de los tejidos conectivos, como la exposición a corticosteroides y osteogénesis imperfecta o trastornos miopáticos leves (miopatía de Bethlem, distrofia muscular congénita de Ullrich), pueden ser indistinguibles en las primeras etapas de la enfermedad.

ENFOQUE GENERAL DEL MANEJO

Además de las terapias específicas al tipo de SED discutidas en cada enfermedad, existen enfoques generales para ayudar a mejorar los síntomas y evitar complicaciones.

El dolor musculoesquelético, que inicialmente involucra las articulaciones, finalmente puede generalizarse y requiere una combinación de fisioterapia y enfoques no farmacológicos. La fisioterapia debe enfocarse en mejorar la fuerza de los músculos que sostienen las articulaciones afectadas. Puede ser necesario un refuerzo si hay esguinces o luxaciones recurrentes graves. Los medicamentos para el dolor para el dolor de intensidad baja a moderada pueden incluir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (sin embargo, su acción inhibidora de plaquetas puede aumentar el riesgo de sangrado cutáneo). El dolor de mayor intensidad puede requerir otros agentes, como inhibidores selectivos del receptor de serotonina o antidepresivos tricíclicos en dosis bajas. Deben evitarse los relajantes musculares o los agentes antiepilépticos porque pueden aumentar la fatiga. La cirugía para las luxaciones articulares debe evitarse si es posible, al igual que los periodos prolongados

Tabla 679.6	Recomendaciones de estilo de vida para el síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil

Promover el ejercicio aeróbico regular
Promover el apoyo con ejercicios de fortalecimiento, estiramiento suave y propiocepción
Promover la higiene postural y ergonómica, especialmente durante el sueño, en la escuela y en el lugar de trabajo
Promover el control de peso (IMC <25)
Promover actividades de relajación diarias
Promover la lubricación durante las relaciones sexuales (mujeres)
Promover el tratamiento temprano de la maloclusión
Evitar actividades/deportes de alto impacto
Evitar bajas temperaturas ambientales
Evitar las posiciones prolongadas para sentarse y la reclinación prolongada
Evitar cambios bruscos de postura en la cabeza
Evitar levantar/cargar peso en exceso
Evitar comidas abundantes (especialmente de carbohidratos refinados)
Evitar la ingesta de alimentos duros y los movimientos excesivos de la mandíbula (hielo, chicles, etc.)
Evitar los alimentos irritantes de la vejiga (p. ej., café y productos cítricos)
Evitar el consumo de nicotina y alcohol

Nota: estas recomendaciones pretenden ser indicaciones flexibles para mejorar la calidad de vida y no representan soluciones definitivas.

Adaptada de Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet* 158:2055–2070, 2012.

de inactividad (que resultan en un rápido desacondicionamiento muscular) (tabla 679.6). Si se necesita cirugía para cualquier complicación, las suturas deben aproximarse a los márgenes, se debe evitar la tensión de la sutura y las suturas se deben retener más tiempo de lo habitual. Otros enfoques para el dolor incluyen la terapia cognitiva conductual, la acupuntura y la estimulación nerviosa eléctrica transepidérmica (ENET).

La fatiga crónica debe abordarse apoyando una buena higiene del sueño y evitando los medicamentos sedantes (v. tabla 679.6). Se debe aconsejar a los pacientes con riesgo de ruptura de arterias del intestino o del útero sobre medidas preventivas, medicamentos apropiados (ver subtipo específico) y signos tempranos de advertencia de ruptura de órganos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **680**

Enfermedades del tejido celular subcutáneo

Wendy E. Kim

Las enfermedades que afectan al tejido celular subcutáneo se caracterizan habitualmente por necrosis o inflamación, o ambas. Aparecen como un fenómeno primario o como una respuesta secundaria a varios estímulos o enfermedades. Los criterios diagnósticos más importantes están relacionados con la morfología y la distribución de las lesiones, los síntomas asociados, los datos de laboratorio, la histopatología y la historia natural y los factores exógenos que las pueden desencadenar.

ATROFIA INDUCIDA POR CORTICOSTEROIDES

La inyección intradérmica o subcutánea de corticosteroides puede producir una atrofia profunda que se acompaña de alteraciones superficiales de la pigmentación y telangiectasias (fig. 680.1). Estos cambios surgen aproximadamente unas 2-8 semanas después de la inyección y pueden durar varios meses.

680.1 Paniculitis y eritema nodoso

Wendy E. Kim

La inflamación del tejido subcutáneo fibroadiposo afecta principalmente al lobulillo graso o a los tabiques que los compartimentalizan. Entre las paniculitis lobulillares que no afectan a los vasos subcutáneos figuran la paniculitis postesteroidea, el lupus eritematoso profundo, la paniculitis pancreática, el déficit de α_1-antitripsina, la necrosis grasa subcutánea del recién nacido, el escleredema neonatal, la paniculitis inducida por el frío, la sarcoidosis subcutánea y la paniculitis facticia. La paniculitis lobulillar con vasculitis se observa en el eritema indurado y, a veces, como una manifestación de la enfermedad de Crohn (v. cap. 362.2). Una inflamación que predomina en los tabiques, respetando los vasos, se aprecia en el eritema nodoso (tabla 680.1 y fig. 680.2), la necrobiosis lipoídica, la esclerosis sistémica progresiva (v. cap. 185) y el granuloma anular subcutáneo (v. cap. 678). La paniculitis septal con inflamación de los vasos aparece fundamentalmente en la vasculitis leucocitoclástica y la panarteritis nodosa (v. cap. 192).

Fig. 680.1 Atrofia grasa localizada con eritema suprayacente tras la inyección de un corticosteroide.

ERITEMA NODOSO

Etiología y patogenia

La etiología es desconocida en el 30-50% de los casos de eritema nodoso en niños; otras potenciales causas aparecen en la tabla 680.1. Las etiologías más frecuentes en los niños son: infección por estreptococos del grupo A,

Tabla 680.1	Etiología del eritema nodoso
VIRUS Epstein-Barr, hepatitis B, parotiditis	
HONGOS Coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis	
BACTERIAS Y OTROS MICROORGANISMOS INFECCIOSOS Estreptococos del grupo A*, tuberculosis*, Yersinia, enfermedad por arañazo de gato, lepra, leptospirosis, tularemia, micoplasma, enfermedad de Whipple, linfogranuloma venéreo, psitacosis, brucelosis	
OTRAS Sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria*, anticonceptivos orales con estrógenos*, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behçet, acné grave, enfermedad de Hodgkin, linfoma, sulfamidas, bromuros, síndrome de Sweet, embarazo, idiopática*	

*Frecuentes.

Fig. 680.2 Nódulos eritematosos de bordes poco definidos, dolorosos a la palpación, en una adolescente con eritema nodoso. *(De Weston AL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 212.)*

gastroenteritis por *Yersinia enterocolitica,* medicamentos (cefalosporinas, penicilinas, macrólidos) y enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal); en adultos jóvenes se debe descartar la sarcoidosis.

Manifestaciones clínicas

El eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad eritematosa nodular que aparece típicamente como lesiones múltiples en la parte baja de las piernas (el área pretibial) y más raramente en otras zonas, como la superficie externa de los brazos y los muslos. Las lesiones tienen un tamaño variable, entre 1 y 6 cm, son simétricas y ovales con el diámetro mayor paralelo al eje de la extremidad. Al inicio son brillantes o rojo mate y evolucionan a un color pardo o violeta; se muestran induradas y dolorosas y no suelen ulcerarse (v. fig. 680.2). Las lesiones iniciales suelen resolverse en 1-2 semanas, pero siguen apareciendo nuevas lesiones durante 2-6 semanas. Pueden surgir nuevos brotes semanas o meses después. Antes de los brotes o en la fase inicial pueden surgir también manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, artralgias (50-90%) y artritis con factor reumatoide negativo.

Histología

En la fase aguda aparece una paniculitis septal con engrosamiento de los tabiques y un infiltrado de células inflamatorias compuesto por neutrófilos. Los monocitos y los histiocitos predominan en el eritema nodoso crónico.

Tratamiento

El tratamiento incluye el manejo de la enfermedad subyacente y el control de los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, salicilatos); soluciones sobresaturadas de yoduro potásico por vía oral, colchicina, o se utilizan las inyecciones intralesionales de corticosteroides para lesiones persistentes dolorosas. Se han empleado en el tratamiento de los casos graves, resistentes o recurrentes, los corticosteroides orales. Las formas idiopáticas son autolimitadas. Los casos prolongados o recurrentes pueden justificar un estudio adicional, con antiestreptolisina O/desoxirribonucleasa B, hemograma completo, cultivo faríngeo, derivado proteico purificado, análisis QuantiFERON-TB gold, radiografía de tórax, velocidad de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva.

PANICULITIS POSTESTEROIDEA

Etiología y patogenia

El mecanismo de la reacción inflamatoria en la grasa es desconocido.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de paniculitis postesteroidea se han descrito en niños. Se observa en niños que recibieron dosis altas de corticosteroides. Dentro de las dos primeras semanas después de suspender el fármaco aparecen numerosos nódulos subcutáneos, habitualmente en las mejillas, aunque pueden aparecer en otras localizaciones. Los nódulos tienen un tamaño variable de 0,5 a 4 cm, son eritematosos o del color de la piel y pueden ser pruriginosos o dolorosos.

Histología

Se observa una paniculitis lobular con un infiltrado mixto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos. También se pueden encontrar de forma dispersa adipocitos hinchados con cristales eosinofílicos afilados. La epidermis, la dermis y los septos fibrosos del tejido adiposo son normales. No hay vasculitis.

Tratamiento

La paniculitis postesteroidea no precisa tratamiento, dado que las lesiones remiten de forma espontánea a lo largo de varios meses sin dejar cicatrices.

LUPUS ERITEMATOSO PROFUNDO (PANICULITIS DEL LUPUS ERITEMATOSO)

Etiología y patogenia

Se desconoce qué factor determina que unos pacientes desarrollen lupus eritematoso profundo y otros lupus eritematoso sistémico. Esta variante de lupus eritematoso es rara en niños. Solo el 2-5% de los pacientes con lupus eritematoso profundo tiene lupus eritematoso sistémico asociado. El promedio de edad de inicio en los casos pediátricos es de 9,8 años.

Manifestaciones clínicas

El lupus eritematoso profundo se manifiesta con placas o nódulos violáceos, únicos o múltiples, firmes, con bordes bien definidos y de entre 1 y 3 cm de diámetro; las localizaciones más frecuentes son la cara y la zona proximal de las extremidades. Esta enfermedad puede aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico o discoide y puede preceder o seguir a otras lesiones cutáneas y/o lupus sistémico eritematoso. La piel que la recubre suele ser normal, pero también puede ser eritematosa, atrófica, poiquilodérmica o hiperqueratósica (fig. 680.3). Cuando curan suelen dejar unas depresiones poco profundas, o en raras ocasiones aparecen unas zonas de color rosa claro de anetodermia.

Fig. 680.3 Nódulo profundo de lupus profundo con lesión hiperqueratósica suprayacente de lupus eritematoso discoide.

Histología

Los cambios histopatológicos son característicos y permiten hacer el diagnóstico en ausencia de otras lesiones cutáneas de lupus eritematoso. La paniculitis se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. La necrosis del lobulillo graso es característica. En la dermis aparece un infiltrado linfocitario denso perivascular y periapendicular. En la unión dermoepidérmica se pueden identificar cambios liquenoides. Puede ser difícil distinguirla histopatológicamente del linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea. La banda lúpica y los anticuerpos antinucleares suelen ser positivos.

Tratamiento

Los nódulos tienden a persistir y se ulceran con frecuencia. Está justificado un seguimiento a largo plazo ante posibles afectaciones sistémicas. No se ha alcanzado un consenso sobre la utilidad de realizar pruebas de laboratorio. Los anticuerpos antinucleares solamente son positivos en un pequeño grupo de pacientes. En pocos casos aparece una neutropenia leve, leucopenia y una elevación leve de las pruebas funcionales hepáticas. La hidroxicloroquina (2-5 mg/kg/día) es el tratamiento de elección del lupus eritematoso profundo. Los corticosteroides sistémicos pueden ser útiles, pero los corticosteroides tópicos son ineficaces. Los corticosteroides intralesionales pueden empeorar la lipoatrofia residual y derivar en una úlcera. Los inmunodepresores están indicados únicamente para el tratamiento de otras manifestaciones graves del lupus eritematoso sistémico. Es importante evitar la exposición solar y los traumatismos.

DÉFICIT DE α_1-ANTITRIPSINA

Etiología y patogenia

Los pacientes con déficit de α_1-antitripsina tienen una deficiencia homocigótica grave o, más raramente, una deficiencia parcial del inhibidor de las proteasas α_1-antitripsina, que inhibe la actividad de la tripsina y la elastasa, las serina proteasas, la colagenasa, el factor VIII y la calicreína (v. cap. 421). La paniculitis aparece con el déficit grave de α_1-antitripsina o el subtipo Z.

Manifestaciones clínicas

Se puede manifestar como zonas semejantes a celulitis o nódulos eritematosos y dolorosos en el tronco o la zona proximal de las extremidades. Los nódulos tienden a ulcerarse de manera espontánea y a supurar un líquido oleoso amarillento. La paniculitis se puede asociar con otras manifestaciones de la enfermedad, como enfisema panacinar, hepatitis no infecciosa, cirrosis, vasculitis cutánea persistente, urticaria inducida por el frío o angioedema adquirido. El diagnóstico se fundamenta en una concentración disminuida de α_1-antitripsina sérica.

Histología
Se encuentra un infiltrado linfocitario extenso de localización septal y lobular con necrosis del tejido adiposo.

Tratamiento
La paniculitis asociada con el déficit de α_1-antitripsina se resuelve generalmente en varias semanas tras el tratamiento de reposición con la enzima exógena.

PANICULITIS PANCREÁTICA
Etiología y patogenia
La etiopatogenia de la paniculitis pancreática parece multifactorial, con participación de una liberación de las enzimas lipolíticas lipasa, tripsina y amilasa a la circulación, lo que lesiona la membrana del adipocito y origina lipólisis intracelular. No existe correlación entre la paniculitis y la concentración sérica de enzimas pancreáticas.

Manifestaciones clínicas
La paniculitis pancreática aparece más frecuentemente en las regiones pretibiales, los muslos o los glúteos como nódulos eritematosos y dolorosos, que pueden ser fluctuantes y a veces supuran una sustancia oleosa amarillenta. Afecta con mayor frecuencia a varones alcohólicos, pero también aparece en caso de pancreatitis secundaria a colelitiasis o traumatismo abdominal, con rotura de un seudoquiste pancreático, con adenocarcinoma pancreático o con carcinoma de células acinares pancreáticas. Entre los síntomas asociados figuran poliartritis (síndrome PPP [paniculitis-pancreatitis-poliartritis]). Casi el 65% de los pacientes no presenta alteraciones abdominales o estas son leves, lo cual dificulta el diagnóstico.

Histología
Los cambios microscópicos consisten en la aparición de numerosos focos de necrosis grasa que contienen células fantasma con paredes gruesas y sin núcleo. Alrededor del área de necrosis grasa se ve un infiltrado inflamatorio polimorfo.

Tratamiento
Se debe tratar la alteración pancreática primaria. La artritis puede ser crónica y responder mal a antiinflamatorios no esteroideos y a corticosteroides orales.

NECROSIS GRASA SUBCUTÁNEA
Etiología y patogenia
La causa de la necrosis grasa subcutánea es desconocida. La enfermedad en los lactantes puede ser consecuencia de un daño isquémico por varias complicaciones perinatales, como preeclampsia materna, traumatismo obstétrico, asfixia e hipotermia prolongada. El enfriamiento de la totalidad del cuerpo debido a una encefalopatía neonatal está asociándose cada vez más a necrosis grasa subcutánea. La predisposición se ha atribuido a diferencias en la composición del tejido celular subcutáneo entre los recién nacidos y los lactantes mayores, los niños y los adultos. La grasa neonatal solidifica a temperaturas relativamente altas debido a su concentración relativamente mayor de ácidos grasos saturados con elevado punto de fusión, como el ácido palmítico y el ácido esteárico.

Manifestaciones clínicas
Es una enfermedad inflamatoria del tejido adiposo que aparece en las primeras 4 semanas de vida en recién nacidos a término o postérmino. Algunas de las lesiones pueden estar presentes al nacimiento. Las lesiones típicas consisten en placas o nódulos asintomáticos, de consistencia elástica o firme, eritematosos o violáceos y localizados en las mejillas, los glúteos, la espalda, los muslos o los brazos (fig. 680.4). Las lesiones pueden ser localizadas o extensas y en general son asintomáticas, aunque durante la fase aguda resultan dolorosas. Las lesiones que no se complican e involucionan de forma espontánea a lo largo de varias semanas o meses, normalmente sin dejar cicatriz ni atrofia. Los depósitos de calcio a veces tienen lugar sobre zonas de necrosis grasa, lo cual puede ocasionar una rotura y un drenaje de material líquido. Estas áreas pueden cicatrizar con atrofia. Una complicación rara pero potencialmente grave es la **hipercalcemia.** Esta se manifiesta entre el mes y los 6 meses de edad (en una revisión, el promedio de edad al inicio era de 6,7 semanas) en forma de letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, fallo de medro, irritabilidad, convulsiones, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma o insuficiencia renal. El origen de la hipercalcemia es desconocido, pero una hipótesis aceptada es que los macrófagos presentes producen 1,25-dihidroxivitamina D_3, que, a su vez, aumenta la captación de calcio. A los lactantes con necrosis grasa subcutánea se les debe realizar seguimiento durante varios meses para monitorizar una hipercalcemia tardía.

Fig. 680.4 Infiltrado nodular rojo violáceo en la piel del tórax producido por una necrosis grasa subcutánea.

Histología
Las alteraciones histológicas son diagnósticas y consisten en necrosis de la grasa, un infiltrado celular granulomatoso compuesto de linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas y fibroblastos y unas hendiduras dispuestas radialmente de triglicéridos cristalizados en los adipocitos y las células gigantes multinucleadas. Es frecuente encontrar depósitos de calcio en las zonas de necrosis grasa.

Diagnóstico diferencial
La necrosis grasa subcutánea se confunde con el esclerema neonatal, la paniculitis, la celulitis o los hematomas.

Tratamiento
Debido a que estas lesiones de la necrosis grasa subcutánea son autolimitadas, no se precisa tratamiento cuando no existen complicaciones. La aspiración con aguja de las lesiones fluctuantes puede evitar la rotura y la posterior formación de cicatrices pero raramente es necesaria. El tratamiento de la hipercalcemia pretende aumentar la excreción renal de calcio mediante hidratación y administración de furosemida (1-2 mg/kg/día), así como limitar el aporte de calcio y vitamina D con la dieta. Los corticosteroides (0,5-1 mg/kg/día) disminuyen la absorción intestinal de calcio y la alteración del metabolismo de la vitamina D. El pamidronato (0,25-0,5 mg/kg/día) se ha utilizado en formas graves.

ESCLEREMA NEONATAL
Etiología y patogenia
Aunque la causa del esclerema neonatal es desconocida, se han propuesto cuatro teorías sobre su patogenia. Se postula que el esclerema neonatal puede aparecer por el endurecimiento de la grasa subcutánea debido a la disminución de la temperatura corporal por un shock circulatorio, un defecto en las enzimas lipolíticas o en el transporte de lípidos, asociado a una enfermedad sistémica grave o una forma especial de edema que afecta al tejido conjuntivo de soporte de los adipocitos.

Manifestaciones clínicas
Es una enfermedad infrecuente del tejido adiposo que aparece de forma súbita en recién nacidos pretérmino graves como zonas difusas, induradas, leñosas y de coloración blanco-amarillenta. Comienza en las piernas y las nalgas y después progresa rápidamente a otras áreas, respetando las palmas y las plantas. La piel afectada adquiere una consistencia pétrea y fría que no deja fóvea. La cara adquiere la expresión de una máscara, y la movilidad de las articulaciones se puede ver comprometida debido a la falta de flexibilidad de la piel.

Histología
Los cambios histológicos del esclerema neonatal consisten en un aumento del tamaño de los adipocitos y un engrosamiento de los tabiques de tejido conjuntivo. A diferencia de la necrosis grasa subcutánea, un trastorno con el

que se confunde con frecuencia, no hay necrosis grasa, inflamación, células gigantes ni cristales de calcio.

Tratamiento

El esclerema neonatal casi siempre se asocia a enfermedades graves, como sepsis, cardiopatías congénitas, anomalías congénitas múltiples o hipotermia. La aparición de esclerema en un lactante comprometido se considera un signo de mal pronóstico. La evolución depende de la respuesta al tratamiento de la enfermedad subyacente.

PANICULITIS POR FRÍO

Etiología y patogenia

El mecanismo patogénico de la paniculitis por frío es similar al de la necrosis grasa subcutánea, de modo que existe una mayor tendencia de la grasa de los lactantes a solidificarse en comparación con la de los niños mayores y los adultos, debido a un mayor porcentaje de ácidos grasos saturados en el tejido celular subcutáneo de los lactantes. Las lesiones aparecen en los lactantes después de la exposición prolongada al frío, en especial en las mejillas, o tras la aplicación de un objeto frío como un cubito, una bolsa de hielo o un polo durante un periodo prolongado.

Manifestaciones clínicas

Varias horas o días después de la exposición en las superficies expuestas (cara, brazos, piernas) surgen placas o nódulos eritematosos o violáceos, indurados y mal definidos, que persisten durante 2-3 semanas y curan sin dejar cicatriz.

Histología

El estudio histológico muestra un infiltrado de linfocitos e histiocitos alrededor de los vasos sanguíneos en la unión entre la dermis y el tejido celular subcutáneo y en los lóbulos grasos; hacia el tercer día algunas de las células grasas del tejido subcutáneo se rompen y confluyen en estructuras quísticas.

Diagnóstico diferencial

La paniculitis por frío se puede confundir con la celulitis facial causada por *Haemophilus influenzae* tipo b. Se diferencia de esta porque la zona está fría al tacto y el paciente se encuentra afebril y con aspecto sano. El **síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío** se manifiesta con urticaria en la exposición a ambientes fríos; otras características asociadas incluyen conjuntivitis, mialgias, fatiga y marcadores inflamatorios elevados. La **urticaria *a frigore***, en cambio, ocurre en contacto directo con objetos fríos, lo que resulta en urticaria en el sitio, que se puede reproducir con la prueba del cubo de hielo.

Tratamiento

No es necesario ningún tratamiento para la paniculitis por frío, ya que se resuelve de manera espontánea. Es frecuente que recurran las lesiones, por lo que es importante la educación de los padres acerca de cómo tratar a estos pacientes.

SABAÑONES (PERNIO)

Etiología y patogenia

El vasoespasmo de las arteriolas debido a la exposición al frío húmedo, que provoca hipoxemia e infiltrado mononuclear perivascular, parece ser el responsable de los sabañones. Esta enfermedad puede estar asociada a crioglobulinas, lupus eritematoso con anticuerpos antifosfolípidos, anorexia nerviosa o complexión delgada, o puede ser idiopática.

Manifestaciones clínicas

Este trastorno se caracteriza por placas y nódulos edematosos, entre eritematosos y violáceos, y simétricos en las zonas expuestas al frío, típicamente en las partes acras (zonas distales de las manos y los pies, las orejas y la cara). Las lesiones aparecen 12-24 horas después de la exposición al frío y se acompañan de prurito, sensación de quemazón o dolor. Es raro que se formen ampollas o se ulceren (v. cap. 93).

Histología

El estudio histológico revela edema cutáneo importante y un infiltrado linfocitario de células T en la dermis papilar y reticular, perivascular y periapendicular.

Diagnóstico diferencial

El fenómeno de Raynaud es una condición más aguda que los sabañones, con cambios de coloración característicos y sin lesiones crónicas. La congelación por una exposición extrema al frío es dolorosa e implica congelación del tejido con necrosis.

Tratamiento

La mayoría de los casos de sabañones se resuelve de forma espontánea, pero pueden durar tanto como 2-3 semanas. El tratamiento de elección es la prevención. El nifedipino (0,25-0,5 mg/kg 3 veces al día, dosis máxima 10 mg/dosis) se puede emplear en casos graves. Los casos inusuales o persistentes de perniosis en niños pueden justificar un estudio diagnóstico adicional con título de anticuerpos, crioglobulinas, hemograma completo con recuento diferencial y crioaglutininas.

PANICULITIS FACTICIA

Etiología y patogenia

La paniculitis facticia es consecuencia de la inyección subcutánea por el mismo paciente o por una persona cercana de una sustancia extraña, de las que las más frecuentes son materiales orgánicos como la leche o las heces, fármacos como opiáceos o pentazocina o materiales oleosos como aceites minerales o parafina y povidona sintética.

Manifestaciones clínicas

En la paniculitis facticia se aprecian placas, úlceras o nódulos indurados que experimentan licuefacción y drenan material.

Histología

Los hallazgos histopatológicos son variables, según la sustancia que se haya inyectado, pero comprenden la existencia de cristales birrefringentes, quistes oleosos rodeados de fibrosis e inflamación y una reacción inflamatoria aguda con necrosis grasa. Los vasos están respetados de forma característica.

Tratamiento

El tratamiento de la paniculitis facticia debe abordar la razón fundamental por la que el paciente lleva a cabo conductas autolesivas. En los niños pequeños podría considerarse la posibilidad de un síndrome de Münchausen por poderes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

680.2 Lipodistrofia

Wendy E. Kim

Hay varias enfermedades infrecuentes asociadas a pérdida de grasa de distribución parcial o generalizada; pueden ser familiares o adquiridas. La pérdida de tejido adiposo en ciertas localizaciones suele acompañarse de distribución de la grasa y de la consiguiente hipertrofia adiposa en otras localizaciones. La magnitud de la pérdida o expansión grasa guarda relación con el grado de anomalías clínicas o metabólicas.

LIPODISTROFIA PARCIAL

La lipodistrofia parcial puede ser un trastorno familiar o adquirido. La pérdida del tejido adiposo no se precede de una fase inflamatoria y el examen histopatológico muestra únicamente una ausencia de grasa subcutánea.

Existen 5 tipos de lipodistrofia parcial familiar (LDPF):

- El **tipo 1 (LDPF1-Köbberling)** se caracteriza por la pérdida del tejido adiposo confinada a las extremidades y la región glútea. La distribución de la grasa de la cara, el cuello y el tronco puede ser normal o verse aumentada. Puede cursar con hiperlipidemia, diabetes mellitus insulinorresistente y xantomas eruptivos. El gen es desconocido, pero solo afecta a las mujeres.
- El **tipo 2 (LDPF2-Dunnigan),** la variante más frecuente de LDPF, es debida a mutaciones en el gen de la *laminina A/C,* que conducen a una muerte prematura de los adipocitos. La distribución de la grasa es normal en la infancia, pero en la pubertad comienza la atrofia. La lipodistrofia afecta al tronco, la región glútea y las extremidades. El tejido adiposo se acumula en la cara y el cuello y también puede observarse en las axilas, la espalda, los labios mayores y la región infraabdominal. La enfermedad cursa con hipertrigliceridemia y diabetes mellitus insulinorresistente, pero los niveles de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad se encuentran reducidos. Puede afectar tanto a los varones como a las mujeres, pero el

diagnóstico puede ser más difícil en los varones debido a la morfología corporal.

- El **tipo 3 (LDPF3)** se debe a mutaciones en el gen del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas *(PPARG)* que inhibe la diferenciación de los adipocitos. La lipodistrofia se observa en las extremidades y en la región glútea. La enfermedad cursa con diabetes mellitus insulinorresistente, amenorrea primaria, acantosis nigricans, hipertensión e infiltración grasa del hígado.
- Los **tipos 4 (LDPF4) y 5 (LDPF5)** se deben a mutaciones en *AKT2* y *Perilipina-1 (PLIN1),* respectivamente. Ambos tipos se caracterizan por pérdida de grasa subcutánea, sobre todo en las extremidades.

La **lipodistrofia parcial adquirida** (síndrome de Barraquer-Simons) está producida por mutaciones en el gen *LMNB2*. La enfermedad afecta más frecuentemente a las mujeres. La pérdida de grasa comienza en la infancia o la adolescencia y progresa en dirección cefalotroncal, comenzando por la cara y respetando las extremidades inferiores. El exceso de grasa se observa en las caderas y las piernas, en especial en las mujeres. Los niveles de complemento C3 se encuentran reducidos en casi todos los pacientes por la presencia del factor nefrítico C3, el cual estabiliza la C3 convertasa, lo que permite la activación sin oposición de la vía alternativa del complemento y la reducción de los niveles de C3. Pueden presentarse una glomerulonefritis proliferativa membranosa y otras enfermedades autoinmunitarias. La diabetes mellitus insulinorresistente es rara.

LIPODISTROFIA GENERALIZADA

La lipodistrofia generalizada también puede ser congénita o adquirida.

Existen 4 tipos de lipodistrofia generalizada congénita:

- El **tipo 1 (lipodistrofia congénita tipo 1 de Berardinelli-Seip [LCBS1])** es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la 1-acilglicerol-3-fosfato-*O*-aciltransferasa *(AGPAT2).*
- El **tipo 2 (lipodistrofia congénita tipo 2 de Berardinelli-Seip [LCBS2])** también se hereda con carácter autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la seipina.
- El **tipo 3 *(CAV1)*** se hereda con carácter autosómico recesivo y está producido por mutaciones en el gen de la caveolina 1.
- El **tipo 4 *(PTRF)*** es autosómico recesivo y se debe a mutaciones en el gen de la polimerasa I y del factor de liberación del producto de la transcripción. Además del fenotipo clásico de la lipodistrofia generalizada congénita, estos pacientes también presentan distrofia muscular y anomalías de la conducción cardiaca (prolongación del QT).

La lipodistrofia marcada aparece al nacer o en las etapas iniciales de la lactancia. Cursa con diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, acantosis nigricans e hipertrofia muscular. Los tipos 1 y 2 de lipodistrofia generalizada congénita son los más frecuentes, y la LCBS2 presenta un fenotipo más grave, con una pérdida extensa de grasa, miocardiopatía, deterioro intelectual y muerte prematura aproximadamente en el 15% de los casos.

La **lipodistrofia generalizada adquirida** es más común en las mujeres. La enfermedad asociada más frecuentemente es la dermatomiositis juvenil (78%). El 17% de los pacientes presenta una paniculitis que precede a la pérdida de grasa. Más de la mitad de los pacientes presenta otras complicaciones, como acantosis nigricans, hiperpigmentación, hepatomegalia, hipertensión, distensión abdominal e hiperlipidemia.

La **lipoatrofia localizada** puede ser idiopática o secundaria a inyecciones subcutáneas de fármacos, presión y paniculitis. A diferencia de la lipodistrofia parcial o generalizada, la lipoatrofia localizada afecta a una parte pequeña del cuerpo y no se acompaña de trastornos metabólicos. La lipoatrofia localizada idiopática se manifiesta con una atrofia anular de los tobillos; se visualiza una depresión semicircular en banda de 2-4 cm de diámetro en los muslos, en el abdomen y/o la zona superior de la ingle o como una placa azulada y deprimida que se extiende centrífugamente, con un borde eritematoso. La **lipoatrofia insulínica** suele aparecer de 6 meses a 2 años después del inicio del tratamiento con altas dosis de insulina. En el lugar de la inyección se observa un hoyuelo o una depresión bien delimitada, en el lugar de la inyección o más allá de este. La biopsia muestra una disminución notable o una ausencia del tejido subcutáneo, sin inflamación ni fibrosis. En algunos pacientes aparece hipertrofia clínica. En estos casos, el colágeno de la dermis intermedia se sustituye por células grasas hipertróficas en los cortes histológicos. Los adipocitos expuestos crónicamente a concentraciones altas de insulina desarrollan resistencia a esta, dando lugar a lipólisis y atrofia. Las lesiones también se pueden evitar modificando con frecuencia los lugares de inyección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 681

Enfermedades de las glándulas sudoríparas

Kari L. Martin y Kimberly M. Ken

Las glándulas ecrinas se localizan prácticamente en toda la superficie cutánea y, mediante la evaporación de agua en forma de sudor consiguen enfriar el organismo. Estas glándulas, que no tienen relación anatómica con los folículos pilosos, secretan una cantidad relativamente elevada de sudor acuoso inodoro. Por otro lado, las glándulas sudoríparas apocrinas presentan una distribución limitada a las axilas, la zona anogenital, las mamas y las glándulas ceruminosas del oído, las glándulas de Moll palpebrales y zonas limitadas de la cara y el cuero cabelludo. El conducto de cada glándula apocrina desemboca en el folículo pilosebáceo a la altura del infundíbulo y secreta una pequeña cantidad de un líquido complejo y viscoso, que al ser alterado por microorganismos origina un olor corporal característico. Algunas enfermedades de estos dos tipos de glándulas sudoríparas son semejantes desde el punto de vista patogenético, mientras que otras son exclusivas de uno de ellos.

ANHIDROSIS

La anhidrosis neuropática es consecuencia de una alteración de la vía nerviosa que conecta el centro que controla la sudoración en el cerebro y los nervios periféricos eferentes que la activan. Las enfermedades de esta categoría, caracterizadas por una anhidrosis generalizada, comprendiendo insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), tumores del hipotálamo y lesiones del suelo del tercer ventrículo. Las lesiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo producen anhidrosis en la zona facial o cervical homolateral y anhidrosis homolateral o contralateral en el resto del cuerpo. Las neuropatías periféricas o segmentarias secundarias a lepra, amiloidosis, diabetes mellitus, neuritis alcohólica o siringomielia se asocian a anhidrosis de la piel inervada. Algunos trastornos autónomos también se relacionan con una alteración de la función de las glándulas sudoríparas ecrinas.

A la altura de las glándulas sudoríparas, algunos fármacos anticolinérgicos (como la atropina y la escopolamina) paralizan las glándulas sudoríparas. La intoxicación aguda por barbitúricos o diazepam produce necrosis de estas glándulas, lo que origina anhidrosis con o sin eritema y ampollas. Los pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) o ausencia localizada congénita de glándulas sudoríparas presentan una ausencia de glándulas ecrinas por toda la piel o solo están presentes en algunas localizaciones, respectivamente. Las enfermedades infiltrantes o destructivas que ocasionan una atrofia de las glándulas sudoríparas por presión o cicatrización engloban la esclerodermia, la acrodermatitis crónica atrófica, la radiodermitis, las quemaduras, el síndrome de Sjögren, el mieloma múltiple y el linfoma. La obstrucción de las glándulas sudoríparas se observa en la miliaria y otros procesos inflamatorios e hiperqueratósicos, como ictiosis, psoriasis, liquen plano, pénfigo, poroqueratosis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La oclusión del orificio sudoríparo también tiene lugar con los compuestos tópicos de sales de aluminio o zirconio, formaldehído y glutaraldehído.

Hay diversas enfermedades que cursan con anhidrosis por un mecanismo desconocido, tales como deshidratación; sobredosis tóxica de plomo, arsénico, talio, flúor o morfina; uremia; cirrosis; enfermedades endocrinas como la enfermedad de Addison, diabetes mellitus, diabetes insípida e hipertiroidismo; y enfermedades hereditarias como la enfermedad de Fabri y el síndrome de Franceschetti-Jadassohn, que combinan características de incontinencia pigmentaria y DEH, la CIPA y la anhidrosis familiar con neurolaberintitis.

La anhidrosis puede ser completa, pero en muchos casos lo que clínicamente parece una anhidrosis consiste en realidad en una hipohidrosis originada por la anhidrosis de muchas, aunque no todas, las glándulas ecrinas. En ocasiones existe una hiperhidrosis localizada compensadora de las glándulas sudoríparas que permanecen funcionantes, en especial en la diabetes mellitus y la miliaria. La complicación más importante de la anhidrosis es la hipertermia, que se ve principalmente en la displasia ectodérmica anhidrótica y en neonatos pretérmino o a término, por lo demás sanos, con unas glándulas ecrinas inmaduras.

HIPERHIDROSIS

Etiología y patogenia

La hiperhidrosis consiste en una sudoración excesiva más allá de los niveles fisiológicos necesarios para el control de la temperatura. Aparece en el 3% de la población, y casi la mitad tiene hiperhidrosis axilar. Las numerosas enfermedades asociadas a una producción aumentada de sudor ecrino se pueden clasificar en las provocadas por un mecanismo nervioso, que conlleva una anomalía de la vía que conecta el centro regulador nervioso y la glándula sudorípara, y las que no están mediadas neurológicamente, sino que ocurren por un efecto directo sobre la glándula sudorípara (tabla 681.1).

Manifestaciones clínicas

La edad promedio de aparición de la hiperhidrosis es entre los 14 y los 25 años. El exceso de sudoración puede ser continuo o aparecer como respuesta a estímulos emocionales. En los casos graves, el sudor puede gotear de forma constante de las manos.

Tratamiento

El exceso de sudoración de las palmas y las plantas (hiperhidrosis volar) y la sudoración axilar responden al tratamiento con cloruro de aluminio al 20% en etanol anhidro aplicado en oclusión durante varias horas, el tratamiento iontoforético (solo en palmas y plantas), la inyección de toxina botulínica, los anticolinérgicos orales y los fármacos antimuscarínicos (oxibutinina); o, en los casos graves y refractarios, la simpatectomía cervicotorácica o lumbar. Se han publicado casos de un tratamiento satisfactorio de la anhidrosis con tecnología del ultrasonido y del microondas, pero los estudios son a pequeña escala y/o carecen de controles.

Tabla 681.1	Causas de hiperhidrosis

CORTICALES
Emocional
Disautonomía familiar
Eritrodermia ictiosiforme congénita
Epidermólisis ampollosa
Síndrome de uña-rótula
Síndrome de Jadassohn-Lewandowsky
Paquioniquia congénita
Queratodermia palmoplantar
Accidente cerebrovascular
 	
HIPOTALÁMICAS
Fármacos/drogas:
Alcohol
  Antipiréticos
  Cocaína
  Eméticos
  Insulina
  Opiáceos (incluida abstinencia)
  Ciprofloxacino
  Ejercicio
Infección:
  Disminución de la fiebre
  Enfermedad crónica
Metabólicas:
  Síndrome carcinoide
  Debilidad
  Diabetes mellitus
  Hipertiroidismo
  Hiperfunción hipofisaria
  Hipoglucemia
  Obesidad
  Feocromocitoma
  Porfiria
  Embarazo
  Raquitismo
  Escorbuto infantil
	Cardiovasculares:
	  Insuficiencia cardiaca
	  Shock
	  Vasomotoras
	  Lesión por frío
	  Fenómeno de Raynaud
	  Artritis reumatoide
	Neurológicas:
	  Abscesos
	  Disautonomía familiar
	  Postencefalitis
	  Tumores
	Otras:
	  Síndrome de Chédiak-Higashi
	  Compensadora
	  Linfoma
	  Fenilcetonuria
	  Vitíligo
	Síndrome de Frey Bulbares
	Sudoración gustativa fisiológica
	Encefalitis
	Granulosis rubra *nasi*
	Siringomielia
	Lesión del tronco simpático torácico
	
	MEDULARES
	Sección medular
	Siringomielia
	
	VARIACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO
	Síndrome de Maffucci
	Fístula arteriovenosa
	Síndrome de Klippel-Trenaunay
	Tumor glómico
	Síndrome del nevo azul elástico

MILIARIA

Etiología y patogenia

La miliaria es consecuencia de la retención del sudor en un conducto sudoríparo ecrino obstruido. El tapón de queratina no se forma hasta los estadios finales de la enfermedad y, por tanto, no parece ser la causa primaria de la obstrucción del conducto sudoríparo. Se cree que la obstrucción inicial se debe a la tumefacción de las células epidérmicas del conducto, probablemente por retención de agua. La presión retrógrada ocasiona la rotura del conducto y el sudor sale a la epidermis o a la dermis. La erupción se desencadena con frecuencia por el calor y el clima húmedo, pero también por la fiebre elevada. Los lactantes con demasiada ropa pueden manifestar estas lesiones en espacios interiores, incluso durante el invierno.

Manifestaciones clínicas

La miliaria cristalina se manifiesta con vesículas del tamaño de la cabeza de un alfiler, de contenido claro, no inflamatorias y asintomáticas, que aparecen súbitamente de manera profusa sobre extensas superficies corporales; cuando curan dejan una descamación indurada (fig. 681.1). Este tipo de miliaria surge más habitualmente en los recién nacidos debido a la relativa inmadurez y la apertura diferida del conducto sudoríparo, así como a la tendencia a cuidar a los lactantes en ambientes cálidos y húmedos. Esto también sucede en los ancianos con hiperpirexia o hipernatremia.

La miliaria rubra es una erupción menos superficial, que se caracteriza por la presencia de papulovesículas diminutas y eritematosas que originan una sensación punzante. Tales lesiones suelen localizarse en las zonas de oclusión o en las flexuras, como el cuello, las ingles y las axilas, donde la fricción puede intervenir en su patogenia. La piel afectada puede macerarse y erosionarse. Las lesiones de miliaria rubra son extrafoliculares.

Los brotes repetidos dan lugar a una miliaria profunda, que se debe a la rotura del conducto sudoríparo en zonas más profundas de la piel, a la altura de la unión dermoepidérmica. La miliaria rubra extensa y grave o la miliaria profunda provocan alteraciones de la regulación del calor. Las lesiones de miliaria rubra se pueden infectar, en especial en los lactantes desnutridos o debilitados, lo que origina una periporitis estafilógena, que supone la extensión de este proceso desde el conducto sudoríparo hasta el interior de la glándula sudorípara.

Histología

En el estudio histológico de la miliaria cristalina se aprecia una vesícula intracórnea o subcórnea en comunicación con el conducto sudoríparo, mientras que en la miliaria rubra se advierten zonas focales de espongiosis y formación de vesículas espongióticas en la proximidad de conductos sudoríparos que habitualmente presentan tapones de queratina.

Diagnóstico diferencial

Se diferencia de otras enfermedades ampollosas por el contenido claro de las lesiones, la superficialidad de las vesículas y la ausencia de inflamación. La miliaria rubra a veces se confunde o superpone con otras que surgen en la zona del pañal, tales como candidiasis y foliculitis.

Fig. 681.1 Vesículas superficiales con contenido claro de miliaria cristalina.

Tratamiento
Todas las formas de miliaria responden llamativamente al enfriamiento del paciente mediante la regulación de la temperatura ambiental y la retirada del exceso de ropa; la administración de antipiréticos también resulta beneficiosa en los pacientes con fiebre. Los fármacos tópicos suelen ser ineficaces y pueden agravar la erupción.

BROMHIDROSIS
La bromhidrosis, caracterizada por un olor corporal excesivo, es consecuencia de una alteración de las glándulas sudoríparas ecrinas o apocrinas. La bromhidrosis apocrina aparece después de la pubertad como resultado de la formación de ácidos grasos de cadena corta y amoniaco por la acción de difteroides anaerobios sobre el sudor apocrino axilar. La bromhidrosis ecrina está ocasionada por una degradación microbiológica del estrato córneo que se ha ablandado por un exceso de sudor ecrino. Las plantas de los pies y las zonas intertriginosas son las localizaciones más afectadas. La hiperhidrosis, el clima caluroso, la obesidad, el intertrigo y la diabetes mellitus son factores predisponentes. Entre los tratamientos útiles cabe citar el lavado con jabones germicidas, la aplicación tópica de eritromicina o clindamicina y de sales de aluminio o zirconio. Además, se han usado tratamientos quirúrgicos más invasivos o el láser. Es fundamental tratar cualquier grado de hiperhidrosis asociada.

HIDROSADENITIS SUPURATIVA
Etiología y patogenia
La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad que afecta a las zonas cutáneas dotadas de glándulas apocrinas. La etiopatogenia de la hidrosadenitis supurativa genera polémica. En la actualidad se cree que es un trastorno inflamatorio primario del folículo piloso y no exclusivamente de las glándulas apocrinas. Se considera una parte de la tétrada de obstrucción folicular, junto con el acné conglobata, la celulitis disecante del cuero cabelludo y el *sinus* pilonidal. La evolución natural de la enfermedad supone una dilatación progresiva que tiene lugar por debajo de la obstrucción, lo que causa la rotura del conducto, inflamación y formación de trayectos fistulosos y cicatrices destructivas.

Manifestaciones clínicas
La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria y crónica de las unidades foliculares de las axilas, la zona anogenital y, a veces, el cuero cabelludo, las zonas posteriores de las orejas, las mamas en las mujeres y la región periumbilical. El debut de las manifestaciones clínicas, precedido en ocasiones de prurito o molestias, habitualmente tiene lugar durante la pubertad o el inicio de la vida adulta. Se aprecian nódulos eritematosos y dolorosos, únicos o múltiples, abscesos profundos y cicatrices contraídas en las zonas cutáneas con glándulas apocrinas. Cuando la enfermedad es grave y crónica se forman trayectos fistulosos, úlceras y bandas fibróticas gruesas y lineales. La hidrosadenitis supurativa tiende a persistir durante muchos años, con periodos de recaídas y remisiones parciales. Entre las complicaciones figuran celulitis, úlceras y abscesos socavados que perforan estructuras adyacentes, formando fístulas a la uretra, la vejiga, el recto o el peritoneo. En algunos casos aparecen episodios de artritis inflamatoria. La obesidad y el tabaquismo pueden empeorar o desencadenar síntomas. Los pacientes con hidrosadenitis supurativa tienen un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos y un riesgo a largo plazo de carcinoma de células escamosas.

Histología
Las lesiones iniciales muestran un tapón de queratina en el conducto apocrino o en el orificio del folículo piloso y una distensión quística del folículo. El proceso en general, aunque no necesariamente, se extiende a la glándula apocrina. Las alteraciones tardías se caracterizan por una inflamación en la glándula apocrina y alrededor de la misma. Los anejos cutáneos pueden obliterarse por cicatrices.

Diagnóstico diferencial
Las lesiones de poco tiempo de evolución se confunden a menudo con quistes epidérmicos infectados, forúnculos, escrofuloderma, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato, granuloma inguinal o linfogranuloma venéreo. La localización estrictamente limitada a zonas corporales en que existen glándulas apocrinas debe señalar el diagnóstico de hidrosadenitis. Cuando la afectación se limita a la región anogenital resulta difícil de diferenciar de la enfermedad de Crohn.

Tratamiento
El tratamiento conservador supone el abandono del hábito tabáquico, la pérdida de peso y evitar la irritación de la zona afectada. Pueden ser de ayuda la aplicación de compresas calientes y los antisépticos tópicos o los jabones antibacterianos. Para los casos leves de inicio reciente, el tratamiento de elección es la clindamicina tópica al 1%. En los casos más graves se debe iniciar tratamiento con doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o minociclina (100 mg 2 veces al día) en adolescentes y adultos jóvenes. Algunos pacientes requieren tratamiento intermitente o a largo plazo con antibióticos. El tratamiento combinado con clindamicina y rifampicina es útil en algunos pacientes. Los retinoides orales durante 5-6 meses pueden ser efectivos, aunque la enfermedad puede recurrir. Los anticonceptivos orales, que contienen una proporción elevada de estrógenos:progesterona y un progestágeno de baja acción andrógena, son otra alternativa. La ablación del vello con láser ha demostrado su utilidad en algunos estudios. Los inmunosupresores sistémicos (infliximab, adalimumab, ciclosporina, anakinra) y los medicamentos dirigidos al metabolismo de la glucosa y al síndrome metabólico (metformina) han sido de utilidad en pacientes resistentes a las medidas tradicionales. El adalimumab, un inhibidor del TNF-α, es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa. Se pueden precisar medidas quirúrgicas para lograr el control o la curación, sobre todo en los casos localizados y recalcitrantes.

ENFERMEDAD DE FOX-FORDYCE
Etiología y patogenia
La causa de la enfermedad de Fox-Fordyce es desconocida, pero se relaciona con el bloqueo de la sudoración de las glándulas apocrinas.

Manifestaciones clínicas
Es más frecuente en mujeres y aparece entre la pubertad y la tercera década de la vida en forma de prurito primariamente axilar, aunque también puede verse afectadas la areola, el pubis y la región perianal. El prurito empeora por el estrés emocional y los estímulos que inducen la sudoración apocrina. En las zonas pruriginosas surgen pápulas foliculares y cupuliformes, del color de la piel normal o ligeramente hiperpigmentadas.

Histología
En el estudio histológico se observan tapones de queratina en las zonas distales del conducto apocrino, rotura de la porción intraepidérmica del conducto apocrino, formación de microvesículas paraductales y acantosis paraductal.

Tratamiento
El tratamiento de la enfermedad de Fox-Fordyce es difícil. Algunos pacientes mejoran con anticonceptivos orales y tratamiento tópicos como corticosteroides, antibióticos o retinoides. La isotretinoína sistémica y los láseres ablativos han demostrado una eficacia variable. La destrucción mecánica y eliminación de glándulas apocrinas se han utilizado en casos recalcitrantes. Se ha observado una respuesta parcial en un estudio con toxina botulínica tipo A.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **682**

Alteraciones del pelo

Kimberly M. Ken y Kari L. Martin

Las alteraciones del pelo en los lactantes y los niños pueden corresponder a anomalías intrínsecas del crecimiento del pelo, defectos bioquímicos o metabólicos subyacentes, dermatosis inflamatorias o anomalías estructurales del tallo del pelo. El crecimiento excesivo y anómalo del pelo se denomina hipertricosis o hirsutismo. La **hipertricosis** es el crecimiento excesivo del pelo en localizaciones inadecuadas; el **hirsutismo** es un crecimiento del pelo que sigue un patrón masculino dependiente de los andrógenos en las mujeres (v. cap. 567). La **hipotricosis** consiste en un crecimiento deficiente del pelo.

Se denomina **alopecia** a la pérdida del pelo, ya sea parcial o completa. La alopecia se clasifica como no cicatricial o cicatricial; este último tipo es raro en los niños y, cuando está presente, suele ser consecuencia de enfermedades inflamatorias de larga evolución o no tratadas como piodermia o tiña de la cabeza.

HIPERTRICOSIS

La hipertricosis es infrecuente en los niños y puede ser localizada o generalizada y permanente o transitoria. Sus etiologías son numerosas, algunas de las cuales se enumeran en la tabla 682.1.

HIPOTRICOSIS Y ALOPECIA

Algunas de las enfermedades asociadas a hipotricosis y alopecia se recogen en la tabla 682.2. Es raro que una alopecia verdadera sea congénita; sin embargo, a menudo se relaciona con dermatosis inflamatorias, factores mecánicos, fármacos, infecciones, endocrinopatías, trastornos nutricionales o alteraciones en el ciclo del pelo. Cualquier alteración inflamatoria del cuero cabelludo, como la dermatitis atópica o seborreica, si es suficientemente grave, puede originar una alopecia parcial. Cuando la enfermedad subyacente se trata de forma adecuada, el crecimiento del pelo vuelve a ser normal, a no ser que el folículo piloso se haya dañado de forma permanente.

La caída de pelo en la infancia puede dividirse en las siguientes cuatro categorías: congénita difusa, congénita localizada, adquirida difusa y adquirida localizada.

La caída de pelo adquirida localizada es el tipo más frecuente en la infancia. Los tres trastornos observados con mayor frecuencia son la alopecia traumática, la alopecia areata y la tiña de la cabeza (tablas 682.3 y 682.4).

ALOPECIA TRAUMÁTICA (ALOPECIA POR TRACCIÓN, ARRANCAMIENTO DEL PELO, TRICOTILOMANÍA)

Alopecia por tracción

La alopecia por tracción es frecuente y se ve en casi el 20% de las niñas escolares afroamericanas. Surge como consecuencia del traumatismo de los folículos pilosos por trenzas o coletas tensas, cintas o gomas del pelo, pinzas, extensiones, o rulos (fig. 682.1). Existe mayor riesgo de alopecia por tracción si el trauma capilar está combinado con productos químicos para alisar el pelo. Es característico que aparezcan pelos rotos y pápulas foliculares inflamatorias en placas circunscritas en los bordes del cuero cabelludo y pueden ir acompañados de adenopatías regionales. Los niños y los padres deben recibir consejos para evitar los dispositivos que traumatizan el pelo y, en caso necesario, modificar el estilo del peinado. Si no es así, se puede producir una cicatrización de los folículos pilosos. El tratamiento con fenilefrina tópica, un receptor agonista α-1 adrenérgico, facilita la contracción del músculo liso erector del pelo y muestra resultados prometedores en disminuir la pérdida de cabello y aumentar la fuerza necesaria para la depilación.

Tabla 682.1 Causas y enfermedades asociadas a hipertricosis

FACTORES INTRÍNSECOS
Formas raciales y familiares como orejas peludas, codos peludos, pelo intrafalángico o hirsutismo generalizado
FACTORES EXTRÍNSECOS
Traumatismo local Desnutrición Anorexia nerviosa Dermatosis inflamatorias de larga evolución Fármacos: diazóxido, fenitoína, corticosteroides, ciclosporina, andrógenos, anabolizantes, hexaclorobenceno, minoxidil, psoralenos, penicilamina, estreptomicina
HAMARTOMAS O NEVOS
Nevo melanocítico congénito pigmentado, nevo piloso, nevo de Becker, hamartoma de músculo liso congénito, nevo en «cola de ciervo» asociado a diastematomielia
ENFERMEDADES ENDOCRINAS
Tumores ováricos virilizantes, síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores suprarrenales, disgenesias gonadales, seudohermafroditismo masculino, tumores no endocrinos secretores de hormonas, síndrome del ovario poliquístico
ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y GENÉTICAS
Hipertricosis lanuginosa, mucopolisacaridosis, leprechaunismo, lipodistrofia generalizada congénita, síndrome de Lange, trisomía 18, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Bloom, hemihipertrofia congénita, fibromatosis gingival con hipertricosis, síndrome de Winchester, diabetes lipoatrófica (síndrome de Lawrence-Seip), síndrome hidantoínico fetal, fetopatía alcohólica, porfiria eritropoyética congénita o *variegata* (zonas fotoexpuestas), porfiria cutánea tarda (zonas fotoexpuestas), síndrome de Cowden, síndrome de Seckel, síndrome de Gorlin, trisomía 3q parcial, síndrome de Ambras

Tabla 682.2 Enfermedades asociadas a alopecia e hipotricosis

Alopecia total congénita: atriquia con pápulas, síndrome de Moynahan
Alopecia localizada congénita: aplasia cutis, alopecia triangular, nevo sebáceo
Hipotricosis hereditaria: síndrome de Marie-Unna, hipotricosis con distrofia macular juvenil, hipotricosis tipo Mari, ictiosis con hipotricosis, hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Hallermann-Streiff, síndrome tricorrinofalángico, displasia ectodérmica «pura» tipo cabello-uña y otras displasias ectodérmicas
Alopecia difusa de origen endocrino: insuficiencia adenohipofisaria, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo
Alopecia de origen nutricional: marasmo, kwashiorkor, ferropenia, deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática), enteropatía sensible al gluten, deficiencia de ácidos grasos esenciales, deficiencia de biotinidasa
Alteraciones del ciclo del pelo: efluvio telógeno
Alopecia tóxica: efluvio anágeno
Alopecia autoinmunitaria: alopecia areata
Alopecia traumática: alopecia por tracción, tricotilomanía
Alopecia cicatricial: lupus eritematoso sistémico, liquen plano piloso, seudopelada, esclerodermia (en corte de sable), dermatomiositis, infección (querión, favus, tuberculosis, sífilis, foliculitis, leishmaniasis, herpes zóster, varicela), acné queloidal, mucinosis folicular, sarcoidosis
Alteraciones del tallo del pelo: monilétrix, *pili annulati*, *pili torti*, tricorrexis *invaginata*, tricorrexis nodosa, síndrome del pelo lanoso, enfermedad de Menkes, tricotiodistrofia, síndrome tricodentoóseo, síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio, pelos triangulares y canaliculares)

Tabla 682.3 Datos de la anamnesis útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Las lesiones pican?	Negativo	Negativo	Positivo	Normalmente negativo
¿Los puntos afectados van cambiando?	Negativo	A veces positivo	Negativo	A veces positivo
¿El pelo se cae a mechones?	Positivo	Negativo	Negativo	Normalmente negativo
¿Padece ansiedad o trastorno obsesivo-compulsivo?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

De Lio PA: What's missing from this picture? An approach to alopecia in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:193–198, 2007.

Tabla 682.4 Datos de la exploración física útiles para el diagnóstico de los trastornos del pelo

HALLAZGOS FÍSICOS	EFLUVIO TELÓGENO	TRICOTILOMANÍA	TIÑA DE LA CABEZA	ALOPECIA AREATA
¿Hay cicatrices?	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo	Negativo
¿Hay pelos en signo de exclamación?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
¿Existe un patrón irregular con mezcla de pelos largos y cortos?	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
¿Se observan descamación, pústulas o querión?	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
¿La prueba de tracción del pelo es positiva?	Positivo	Negativo	Negativo	Habitualmente negativo
¿Existen punteado o surcos en las uñas?	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

De Lio PA: What's missing from this picture? An approach to alopecia in children, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:193–198, 2007.

Fig. 682.1 Alopecia por tracción.

Fig. 682.2 Arrancamiento del pelo. Los pelos rotos muestran diferentes longitudes.

Arrancamiento del pelo

El arrancamiento del pelo en la infancia suele tratarse de un proceso reactivo agudo relacionado con el estrés emocional, o puede ser un hábito (sobre todo en niños pequeños). También puede observarse en la tricotilomanía (trastorno obsesivo-compulsivo) y formando parte de trastornos psiquiátricos más graves, sobre todo en adolescentes.

Tricotilomanía

Etiología y patogenia. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.ª ed, (DSM-5), clasifica la tricotilomanía en la categoría de trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados. Los criterios diagnósticos de tricotilomanía engloban una caída de pelo visible y atribuible al arrancamiento; tensión psíquica acumulada antes o durante el arrancamiento; sensación gratificante o liberación de la tensión tras el arrancamiento, y exclusión de alucinaciones, delirios o enfermedad cutánea inflamatoria como posibles causas.

Manifestaciones clínicas. La tracción, el arrancamiento y el retorcimiento compulsivos del pelo dan lugar a zonas irregulares de alopecia incompleta, principalmente en el vértice y las regiones occipital y parietal del cuero cabelludo. A veces también se traumatizan las cejas, las pestañas y el vello corporal. La tricotilomanía normalmente comienza durante periodos de inactividad (ir a la cama, ver la televisión) y frecuentemente no es objetivado por los padres. Algunas placas de alopecia presentan una distribución lineal. El pelo que queda en las zonas de caída muestra diferentes longitudes (fig. 682.2) y típicamente tiene un extremo final romo debido a la rotura. El cuero cabelludo suele encontrarse normal, aunque pueden observarse hemorragias, costras (fig. 682.3) y foliculitis crónica. La tricofagia, con aparición de tricobezoares, puede complicar esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el arrancamiento del pelo reactivo agudo, la tiña de la cabeza y la alopecia areata (tablas 682.3 y 682.4).

Histología. Entre las anomalías histológicas destacan la coexistencia de folículos normales y dañados (orificios foliculares pigmentados, tricomalacia y folículos vacíos), hemorragia perifolicular, atrofia de algunos folículos y transformación del pelo a fase catágena. En los estadios evolucionados aparece fibrosis perifolicular. El traumatismo repetido a largo plazo ocasiona una lesión irreversible y alopecia permanente.

Fig. 682.3 Hemorragias y costras secundarias al arrancamiento del pelo.

Tratamiento. La tricotilomanía se encuentra muy relacionada con el trastorno obsesivo-compulsivo en algunos niños. Cuando ocurre secundaria a un trastorno obsesivo-compulsivo, resulta útil la administración de clomipramina 50-150 mg/día o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, sobre todo cuando se combina con intervenciones conductistas (v. cap. 37). La *N*-acetilcisteína también puede ser útil.

ALOPECIA AREATA

Etiología y patogenia

La alopecia areata es un trastorno autoinmunitario impulsado por linfocitos T que produce una alopecia no cicatrizante. Su etiología es desconocida. Se cree que aparece en individuos genéticamente predispuestos, en los que la pérdida del privilegio inmune del folículo piloso permite la reacción de linfocitos T contra los folículos y pelos anágenos, que tiene como consecuencia la ausencia de crecimiento del pelo.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por una caída rápida y completa del pelo en placas redondeadas u ovaladas en el cuero cabelludo (fig. 682.4), cejas, pestañas y otras partes del cuerpo. En la alopecia total se pierde la totalidad del pelo del cuero cabelludo (fig. 682.5), mientras que en la alopecia universal se halla afectado todo el pelo del cuero cabelludo y el cuerpo. Su incidencia a lo largo de la vida es del 0,1-0,2% de la población. Más de la mitad de los pacientes afectados son menores de 20 años de edad.

La piel que se encuentra en las placas alopécicas es normal. La alopecia areata se asocia a atopia y a alteraciones ungueales como punteado (fig. 682.6), estrías longitudinales y leuconiquia. También pueden aparecer algunas enfermedades autoinmunitarias, tales como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, colitis ulcerosa, miastenia grave, enfermedades vasculares del colágeno y vitíligo. En los pacientes con síndrome de Down existe una mayor incidencia de alopecia areata (5-10%).

Fig. 682.4 Placa circular de alopecia areata con cuero cabelludo de aspecto normal.

Fig. 682.5 Alopecia total: pérdida de la totalidad del pelo del cuero cabelludo.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la alopecia areata hay que considerar la tiña de la cabeza, la dermatitis seborreica, la tricotilomanía, la alopecia traumática y el lupus eritematoso (tablas 682.3 y 682.4).

Histología

En la biopsia de las zonas activas se encuentra un infiltrado perifolicular inflamatorio de células.

Tratamiento

La evolución es impredecible, pero lo habitual es la resolución espontánea en 6-12 meses, en especial cuando se manifiesta con pequeñas placas estables de alopecia. Las recurrencias son frecuentes. El inicio a una edad joven, la caída de pelo extensa o prolongada y los episodios numerosos suelen ser signos de mal pronóstico. Es más difícil que desaparezcan la alopecia universal, la alopecia total y la alopecia ofiasis (fig. 682.7), un tipo de alopecia areata en la que la pérdida de pelo es circunferencial. El tratamiento resulta difícil de evaluar dada su evolución errática e impredecible. El uso de corticosteroides tópicos de potencia elevada o muy elevada es eficaz en algunos casos. También se estimula el crecimiento local de pelo con la inyección intradérmica de corticosteroides (triamcinolona 5 mg/ml) cada 4-6 semanas, pero esta modalidad terapéutica no es útil en los niños pequeños o en pacientes con caída de pelo extensa. Los corticosteroides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día) se han asociado a buenos resultados; sin embargo, la curación permanente es dudosa y los efectos secundarios de los corticosteroides administrados de forma crónica por vía oral son un inconveniente importante. Algunos pacientes pueden mantener un crecimiento del pelo cambiando a un inmunosupresor de acción larga adecuado, como metotrexato. Entre los tratamientos adicionales que resultan útiles en ocasiones cabe citar la terapia de contacto breve con antralina, el minoxidil tópico y la sensibilización de contacto con dibutiléster de ácido escuárico o difenilciclopropenona. Se están investigando los inhibidores de la janus cinasa, tanto oral como tópico, mostrando resultados prometedores. En general, los padres y los pacientes se tranquilizan al saber que se suele producir la remisión espontánea. El crecimiento del pelo nuevo es de un calibre más fino y un color más claro inicialmente, aunque cabe esperar la repoblación con pelo terminal normal.

CAÍDA DE PELO ADQUIRIDA DIFUSA

Efluvio telógeno

El efluvio telógeno se manifiesta con una caída súbita de grandes cantidades de pelo, a menudo con su cepillado, peinado o lavado. La caída difusa del pelo del cuero cabelludo se debe a la conversión prematura de pelos en crecimiento, o en fase anágena, que habitualmente constituyen el 80-90% del pelo, en pelos en reposo, o en fase telógena. La caída se aprecia entre 6 semanas y 3 meses después de la causa precipitante, entre las que figuran el parto, episodios febriles, intervenciones quirúrgicas, hemorragias agudas y donación de sangre, pérdida de peso intensa y rápida, suspensión de tratamiento con corticosteroides en dosis altas o anticonceptivos orales, hipo- o hipertiroidismo, y estrés psicológico. El

Fig. 682.6 Punteado ungueal múltiple en la alopecia areata.

Fig. 682.7 Alopecia areata: patrón en ofiasis.

efluvio telógeno también explica la caída del pelo en los lactantes durante los primeros meses de vida; la fricción con las sábanas de la cama, en especial en los lactantes con atopia y prurito, agrava el problema. No existe una reacción inflamatoria, los folículos pilosos están intactos y al microscopio se advierten bulbos telógenos en los pelos desprendidos. Dado que es raro que se afecte más del 50% del pelo del cuero cabelludo, la alopecia no suele ser grave. Los padres tienen que ser tranquilizados informándoles de que el crecimiento normal del pelo se recuperará en aproximadamente unos 3-6 meses.

Alopecia tóxica (efluvio anágeno)

El efluvio anágeno consiste en una inhibición aguda, intensa y difusa del crecimiento de los folículos anágenos que conduce a una caída de más del 80-90% del pelo del cuero cabelludo. El pelo se torna distrófico y el tallo se rompe en las zonas estrechadas. La caída es difusa, rápida (1-3 semanas después del tratamiento) y temporal, de modo que se recupera el crecimiento cuando se suspende el producto responsable. Entre las causas de efluvio anágeno se encuentran la irradiación, los quimioterápicos, como antimetabolitos, alquilantes e inhibidores de la mitosis, el talio, el tiouracilo, la heparina, los dicumarínicos, el ácido bórico y la hipervitaminosis A (tabla 682.5).

CAÍDA DE PELO CONGÉNITA DIFUSA

La caída del pelo congénita difusa se define como un pelo escaso de distribución difusa y carácter congénito, relacionado con la hipoplasia del folículo capilar o con defectos estructurales del tallo piloso.

Defectos estructurales del pelo

Los defectos estructurales del tallo piloso pueden ser congénitos, reflejar una alteración bioquímica conocida o estar relacionados con hábitos de acicalamiento perjudiciales. Todos ellos se confirman mediante el estudio microscópico de los pelos afectados, en especial con microscopia electrónica de barrido o de transmisión, aunque muchos pueden verse mediante un tricografía simple en la consulta.

Tabla 682.5	Posible etiología del efluvio anágeno
TERAPIA DEL CÁNCER Quimioterapia Radioterapia	
METALES TÓXICOS (v. cap. 738) Plomo (v. cap. 739) Mercurio Arsénico (veneno de ratas, insectos) Talio (veneno de ratas) Bismuto	
TÓXICOS QUÍMICOS Ácido bórico (pesticida, agente de limpieza) Warfarina Colchicina	

Tricorrexis nodosa

La tricorrexis nodosa congénita es un trastorno autosómico dominante. El pelo es seco, quebradizo y deslustrado, con nódulos grisáceos blanquecinos espaciados irregularmente en el tallo. Microscópicamente, los nodos adquieren el aspecto de dos pinceles entrelazados (fig. 682.8*A*). Este defecto se origina en la fractura del tallo piloso en los puntos donde hay nódulos como consecuencia de la fragmentación de las células de la corteza del pelo. La tricorrexis nodosa también se ha observado en algunos lactantes con síndrome de Menkes, tricotiodistrofia, citrulinemia y aciduria argininosuccínica.

Tricorrexis nodosa adquirida

La tricorrexis nodosa adquirida es la forma más frecuente de rotura del pelo y presenta dos variantes. Los defectos proximales se encuentran con mayor frecuencia en los niños de raza afroamericana, que no refieren alopecia, sino una falta de crecimiento del pelo. El pelo es corto y se aprecian hendiduras longitudinales, nodos y nódulos blanquecinos en su zona alta. La facilidad para la rotura se demuestra mediante una tracción suave del tallo. Pueden existir antecedentes familiares. El problema puede deberse a una combinación de predisposición genética y traumatismos mecánicos acumulados por el peinado o cepillado vigoroso, métodos para estirar el pelo y «permanentes». Se tiene que aconsejar a los pacientes que eviten los métodos de acicalamiento dañinos. Se deben utilizar cepillos blandos de cerdas naturales y peines con los dientes separados. La enfermedad es autolimitada y suele resolverse en 2-4 años si el paciente evita los hábitos perjudiciales. La tricorrexis nodosa distal surge con más frecuencia en los niños blancos o asiáticos. La zona distal del tallo está adelgazada, rugosa y debilitada y hay nódulos blancos a lo largo del tallo que a veces se confunden con liendres. El examen del pelo muestra unos defectos en «brocha» y zonas de excesiva fragilidad y rotura. También pueden verse afectadas zonas localizadas del bigote o la barba. Este proceso mejora evitando el acicalamiento traumático, cortando regularmente las puntas afectadas y mediante el uso de cremas suavizantes para evitar los enredos.

Pili torti

Los pacientes con pili torti presentan un pelo brillante, quebradizo y tosco de diferentes longitudes en el cuero cabelludo. Existe un defecto estructural en el que el tallo está estriado y adelgazado a intervalos irregulares y se retuerce en su eje en diferentes grados. No se debe confundir con las angulaciones mínimas que se producen en los pelos normales. La curvatura del folículo piloso aparentemente hace que el tallo piloso se aplane y rote. El defecto genético en el *pili torti* aislado es desconocido y se han observado casos con herencia autosómica dominante o recesiva. Entre los síndromes que cursan con anomalías del tallo piloso de tipo *pili torti* y otras anomalías cutáneas o sistémicas figuran el síndrome del pelo ensortijado de Menkes, el síndrome de Björnstad (*pili torti* con sordera; gen *BCS1L*), así como la displasia ectodérmica múltiple.

Síndrome del pelo ensortijado de Menkes (tricopoliodistrofia)

Los varones con síndrome del pelo ensortijado de Menkes, una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, nacen de una madre no afectada y después de un embarazo normal. Entre los problemas neonatales cabe citar

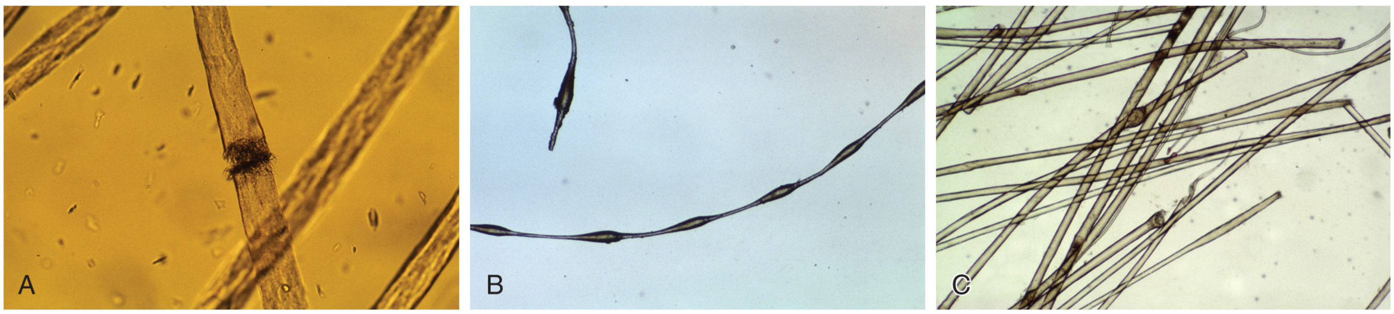

Fig. 682.8 (A) Imagen microscópica de la fractura del pelo en la tricorrexis nodosa. (B) Pelo arrosariado en moniléxtrix. (C) Anomalía del pelo en forma de copa en el síndrome de Netherton.

hipotermia, hipotonía, alimentación deficiente, convulsiones y fallo de medro. Al nacer, el pelo es normal o escaso, pero se sustituye por pelo corto, fino, quebradizo y de coloración clara con posibles características de tricorrexis nodosa, *pili torti* o monilétrix. La piel está hipopigmentada, las mejillas son redondeadas y el puente nasal deprimido. En la primera infancia se aprecia un retraso psicomotor progresivo. La causa del síndrome de Menkes radica en una mutación del gen *ATP7A* que codifica una proteína adenosina trifosfatasa transportadora del cobre. La enfermedad se debe a una distribución inadecuada del cobre en el cuerpo. La absorción de cobre a través del borde en cepillo del intestino delgado está incrementada, pero su transporte desde estas células al plasma es defectuoso, lo que ocasiona unos depósitos corporales totales de cobre bajos. La administración parenteral de cobre resulta efectiva si se inicia en los primeros 2 meses de vida.

Monilétrix

Este defecto del tallo piloso conocido como monilétrix se hereda de modo autosómico dominante con una edad de inicio, una gravedad y un curso variables. Se han identificado mutaciones en las queratinas KRT81(hHb1), KRT83 (hHb3), y KRT86 (hHb6) del pelo en los casos autosómicos dominantes y en los casos recesivos se han observado mutaciones en la desmogleína 4. El pelo parece seco, deslustrado y quebradizo y se fractura espontáneamente o ante traumatismos mínimos. Puede verse afectado el pelo de las cejas, las pestañas, el vello corporal y púbico y del cuero cabelludo. El monilétrix puede estar presente al nacer, aunque es más frecuente que el pelo sea normal en ese momento y se sustituya durante los primeros meses de vida por pelos anómalos; a veces, la enfermedad tiene su primera manifestación durante la infancia. Pueden aparecer pápulas foliculares en la nuca y el occipucio y, en ocasiones, por todo el cuero cabelludo. Confiere un aspecto característico con pelos cortos, frágiles y con adelgazamientos periódicos que surgen de tapones foliculares córneos. También puede haber queratosis pilosa y coiloniquia de los dedos de las manos y los pies. En el microscopio se aprecia un patrón típico en rosario y regular del tallo piloso con nudos elípticos separados por espacios internodulares más estrechos (fig. 682.8*B*). No todos los pelos presentan nudos, pero tanto los pelos normales como los anómalos se pueden romper. Se debe aconsejar al paciente que manipule el cabello con cuidado para reducir al mínimo la rotura. El tratamiento es en general ineficaz, aunque los retinoides orales y el minoxidil tópico ha producido alguna mejora.

Tricotiodistrofia

El pelo es desigual, corto, quebradizo y ralo en la tricotiodistrofia. Se puede afectar el pelo del cuero cabelludo, las cejas o las pestañas. Microscópicamente, el pelo se ve aplanado, con pliegues y con un diámetro variable, tiene surcos longitudinales y engrosamientos en forma de nodos que se parecen a los de la tricorrexis nodosa. En el microscopio polarizado se observan bandas oscuras y claras alternativas. El pelo anormal tiene un contenido en cistina <50% respecto al normal debido a una reducción y una alteración en la composición de las proteínas de matriz ricas en azufre. La tricotiodistrofia es causada por mutaciones en los genes de reparación del ADN/transcripción (*XPD, XPB, TTDN1* y *TTDA*) y puede aparecer como un hallazgo aislado o asociarse a síndromes complejos con retraso intelectual, estatura baja, ictiosis, distrofia ungueal, caries dentales, cataratas, disminución de la fertilidad, anomalías neurológicas, anomalías óseas e inmunodeficiencia. Algunos pacientes tienen fotosensibilidad y unos mecanismos de reparación del ADN alterados, de forma semejante a lo que sucede en los grupos B y D del xeroderma pigmentario; no está aumentada la incidencia de cáncer de piel. Los pacientes con tricotiodistrofia tienden a parecerse entre sí, ya que muestran retrognatia, orejas prominentes, voz ronca y personalidad sociable y abierta. La tricosquisis, una fractura perpendicular del tallo piloso, es característica de muchos de los síndromes asociados a tricotiodistrofia. La rotura perpendicular del tallo del pelo también se ha descrito en otras anomalías del pelo, en especial el monilétrix.

Tricorrexis *invaginata* (pelo en caña de bambú)

La tricorrexis *invaginata* se caracteriza por la presencia de pelo corto, ralo, frágil y que parece que no crece; se asocia principalmente al síndrome de Netherton (v. cap. 677). Se ha descrito también en otras dermatosis ictiosiformes. La porción distal del pelo se invagina en la porción proximal con forma de copa, lo que da lugar a un engrosamiento nudoso frágil (fig. 682.8C).

Fig. 682.9 Pelo rubio plateado, desordenado, en el síndrome del pelo imposible de peinar.

Pili annulati

El *pili annulati* se caracteriza por bandas claras y oscuras alternas en el tallo del pelo. Cuando se mira el pelo al microscopio óptico, las zonas brillantes con la luz refleja aparecen oscuras con la luz transmitida como consecuencia de agregados focales de cavidades llenas de aire anormales dentro del tallo piloso. El pelo no es frágil. El defecto puede ser esporádico o de herencia autosómica dominante y normalmente comienza a partir de los 2 años. El *pseudopili annulati* es una variante del pelo rubio normal; se produce un efecto óptico por la refracción y reflexión de la luz en zonas del tallo parcialmente retorcidas y aplanadas, que da la impresión de bandas.

Enfermedad del pelo lanoso

La enfermedad del pelo lanoso se manifiesta al nacer como un pelo compacto, rizado y anómalo en niños que no son de raza negra. Se han descrito formas con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva (gen *PKRY5*) junto con genodermatosis como la enfermedad de Naxos y el síndrome de Carvajal, que están asociados con cardiomiopatía. El nevo del pelo lanoso es una forma esporádica y solo afecta a una zona delimitada del cuero cabelludo. El pelo afectado es fino, muy rizado y de color claro y crece muy poco. En el microscopio el pelo afectado es oval y muestra rotaciones de 180 grados sobre su eje.

Síndrome del pelo imposible de peinar (pelo en fibra de vidrio)

El pelo de los pacientes con el síndrome del pelo imposible de peinar parece desordenado, a menudo es rubio o plateado (fig. 682.9) y se rompe debido a los esfuerzos repetidos e inútiles de controlarlo. La enfermedad probablemente se hereda con carácter autosómico dominante. Las cejas y las pestañas son normales. Una característica constante es la existencia de una depresión longitudinal en el tallo piloso y la mayoría de los folículos y tallos son triangulares (pelos triangulares y canaliculares). Sin embargo, la forma del pelo varía a lo largo del tallo, lo que impide su alisamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 683

Trastornos de las uñas

Kimberly M. Ken y Kari L. Martin

En el caso de los niños, las anomalías ungueales pueden ser manifestaciones de una enfermedad cutánea generalizada, una enfermedad cutánea localizada en la zona periungueal, una enfermedad sistémica, fármacos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas localizadas (tabla 683.1). Las anomalías de las uñas también son frecuentes en algunas enfermedades congénitas (tabla 683.2).

ANOMALÍAS DE LA FORMA O EL TAMAÑO UNGUEAL

La **anoniquia** consiste en la ausencia de la lámina ungueal, habitualmente como resultado de una enfermedad congénita o traumatismos. Aparece como un hallazgo aislado o se asocia a otras malformaciones de los dedos. La **coiloniquia** es un aplanamiento y concavidad de la lámina ungueal con pérdida del contorno normal, lo que da lugar a una forma en cuchara de la uña (fig. 683.1). La coiloniquia surge como un rasgo autosómico dominante o se relaciona con anemia ferropénica, síndrome de Plummer-Vinson, hemocromatosis, varias genodermatosis y traumatismos ocupacionales. La lámina ungueal es relativamente delgada durante los primeros 1-2 años de vida y, por consiguiente, puede presentar una forma de cuchara en niños por lo demás normales.

La **displasia congénita de las uñas** es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta al nacer en forma de estrías longitudinales y adelgazamiento de la lámina ungueal. Se acompaña de platoniquia y coiloniquia que pueden superar los pliegues laterales y afectar a todas las uñas de las manos y los pies.

El **síndrome uña-rótula** es una enfermedad autosómica dominante en la que las uñas presentan el 30-50% de su tamaño normal y a menudo tienen una lúnula triangular o piramidal. Las uñas de los pulgares siempre se encuentran afectadas, aunque a veces solo lo está la mitad cubital de la uña, que incluso falta. La afectación de las uñas es simétrica y las uñas desde el índice al meñique muestran una afectación progresivamente menor. La rótula también es más pequeña de lo normal o ausente, y origina inestabilidad de la rodilla. Pueden aparecer espículas óseas o astas iliacas a partir de la zona posterior de los huesos iliacos, hiperextensión de las articulaciones, laxitud cutánea, anomalías oculares y nefropatía, que es la característica más grave. El síndrome de uña-rótula es consecuencia de mutaciones en el gen del factor de transcripción *LMX1B*.

Consúltese el capítulo 677 para la descripción de la **paquioniquia congénita.**

La **deformidad por tic** se presenta como una depresión en el centro de la uña con numerosos surcos horizontales que se extienden a lo largo de la uña. Se suelen afectar uno o ambos pulgares y habitualmente es consecuencia del frotamiento y pinzamiento crónico de la uña con un dedo adyacente. Los objetivos del tratamiento son el cese del traumatismo de la uña masajeando con ungüentos blandos, barreras físicas o adhesivo de cianoacrilato.

Las **acropaquias** (uñas hipocráticas) se caracterizan por una tumefacción distal del dedo, un aumento del ángulo entre la lámina ungueal y el pliegue ungueal proximal (ángulo de Lovibond) >180 grados, y una sensación esponjosa cuando se aprieta hacia abajo y hacia afuera la articulación interfalángica debido a un aumento del tejido fibrovascular entre la matriz y la falange (fig. 683.2). La patogenia es desconocida. Las acropaquias acompañan a enfermedades de numerosos órganos, incluidos los aparatos respiratorio, cardiovascular (enfermedad cardiaca cianótica), digestivo (enfermedad celiaca, enfermedad intestinal inflamatoria) y hepático (hepatitis crónica), y también aparecen en individuos sanos como un hallazgo familiar o idiopático (tabla 683.3).

Tabla 683.1 Uña blanca o alteraciones del lecho ungueal

ENFERMEDAD	APARIENCIA CLÍNICA
Anemia	Blanca de forma difusa
Cirrosis	Uñas de Terry: la mayor parte de la uña, pequeña zona distal rosada (v. fig. 683.5)
Deficiencia de zinc	Blanca de forma difusa
Enfermedad de Darier	Líneas blancas longitudinales
Fiebre alta (varias enfermedades)	Líneas blancas transversales
Hipoalbuminemia	Líneas de Muehrcke: bandas transversales pareadas estacionarias
Hipocalcemia	Blanca de forma variable
Intoxicación por arsénico	Líneas de Mees: líneas blancas transversales
Leuconiquia congénita (autosómica dominante; patrón variado)	Síndrome de leuconiquia, nudillos almohadillados, sordera; hallazgo aislado; parcialmente blanca
Leuconiquia *punctata*	Manchas blancas comunes
Malnutrición	Blanca de forma difusa
Pelagra	Blanca lechosa de forma difusa
Tiña y levaduras	Patrón variable
Toxicidad por talio (veneno para roedores)	Blanca de forma variable
Traumatismo	Manicura repetida: estriaciones transversales
Uñas mitad y mitad	Zona proximal blanca, zona distal rosada; azoemia

De Habif TP, editor: *Clinical dermatology,* ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 887.

Tabla 683.2 Enfermedades congénitas con defectos ungueales

Uñas grandes	Paquioniquia congénita, síndrome de Rubinstein-Taybi, hemihipertrofia
Uñas pequeñas o ausentes	Displasias ectodérmicas, síndrome uña-rótula, disqueratosis congénita, hipoplasia dérmica focal, hipoplasia de cartílago-pelo, COIF, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Larsen, epidermólisis ampollosa, incontinencia pigmentaria, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Turner, Coffin-Siris, membrana poplítea, trisomías (8, 13, 18), síndrome de Apert, síndrome de Gorlin-Pindborg, deleción del brazo largo del cromosoma 21, síndrome otopalatodigital, síndrome de la cara de duende, anoniquia, Noonan, acrodermatitis enteropática, teratógenos (alcohol, warfarina, hidantoína)
Otras	Alineamiento congénito defectuoso de las uñas de los dedos gordos de los pies, desprendimiento distrófico familiar de las uñas

COIF, onicodisplasia congénita de los dedos índices.

Fig. 683.1 **Uñas en cuchara (coiloniquia).** En la mayoría de los casos es una variante de la normalidad. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)*

Fig. 683.2 **Acropaquias.** Las falanges distales están aumentadas de tamaño y con forma redondeada y bulbosa. La uña aumenta de tamaño y se hace curva, dura y engrosada. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)*

Fig. 683.3 **Uñas de Terry.** El lecho ungueal es blanco y solo hay una zona estrecha de color rosado en la parte distal. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, p. 885.)*

Tabla 683.3 Acropaquias en niños*

HISTORIA	SÍNTOMA	ENFERMEDAD
Adquirido		
Generalizado	Pulmonar	Fibrosis quística
		Bronquiectasias
		Tuberculosis, aspergilosis
		Asma complicado por una infección pulmonar
		Sarcoidosis
		Fibrosis pulmonar
		Tumores
	Cardiovascular	Enfermedad cardiaca congénita cianosante
		Endocarditis bacteriana subaguda
		Mixomas
	Gastrointestinal	Enfermedad inflamatoria intestinal
		Síndrome de Gardner
		Parasitosis
		Cirrosis
		Hepatitis crónica activa
	Endocrino	Síndrome de Diamond (mixedema, exoftalmos y acropaquias)
		Hipervitaminosis A
		Malnutrición
Limitado a uno o más dedos		Aneurisma de la arteria aorta/subclavia
		Daño en el plexo braquial
		Traumatismo
		Síndrome de Maffucci
		Gota
		Sarcoidosis
		Supuración hepática grave
Hereditario		Paquidermoperiostosis
		Familiar, aislado
Seudoacropaquias		Síndrome de Apert
		Síndrome de Pfeiffer
		Síndrome de Rubinstein-Taybi

*Falanges distales anchas con forma de las uñas normal.
Modificada de Baran R, Dawber RPR: *Diseases of the nails and their management.* Oxford, 1984, Blackwell Science, p 29.

CAMBIOS DE LA COLORACIÓN UNGUEAL

La **leuconiquia** representa una opacidad blanca de la lámina ungueal que la afecta en su totalidad o muestra una configuración punteada o estriada (v. tabla 683.1). La lámina ungueal permanece lisa y sin daños. La leuconiquia puede ser traumática o asociarse a infecciones, como la lepra y la tuberculosis, dermatosis, como el liquen plano y la enfermedad de Darier, neoplasias malignas, como la enfermedad de Hodgkin, anemia e intoxicación por arsénico (líneas de Mees). La leuconiquia de todas las uñas es una enfermedad

Fig. 683.4 Decoloración verdosa negruzca del borde de la uña secundaria a infección por *Pseudomonas*.

autosómica dominante rara que se observa junto con quistes epidérmicos y cálculos renales. La existencia de unas bandas paralelas blancas en parejas que no cambian de posición con el crecimiento de la uña, se atenúan con la presión, y que, por tanto, reflejan alteraciones del lecho ungueal, se asocia a la hipoalbuminemia y se denominan líneas de Muehrcke. Cuando la zona proximal de la uña es blanquecina y el 20-50% distal es rojizo, rosado o marrón, se habla de uñas mitad y mitad o de Lindsay; este trastorno se observa sobre todo en pacientes con nefropatías, pero también puede ser una variante de la normalidad. Las uñas blancas de la cirrosis o uñas de Terry (fig. 683.3) se caracterizan por un aspecto en vidrio esmerilado blanquecino de la totalidad o el borde proximal de la uña y una zona distal rosada normal de 1-2 mm; este hallazgo también se puede asociar con insuficiencia cardiaca congestiva, comienzo de diabetes en el adulto, y puede ser normal en niños menores de 4 años de edad.

La **pigmentación negra** de toda la lámina ungueal o en forma de bandas lineales (melanoniquia estriada) es frecuente en individuos afroamericanos (90%) y asiáticos (10-20%), pero es rara en los de raza blanca (<1%). Lo más frecuente es que el pigmento sea melanina, que está sintetizada por los melanocitos de un nevo de la unión situado en la matriz ungueal o el lecho ungueal y no conlleva consecuencia alguna. Cuando la pigmentación se extiende o modifica se realiza una biopsia para descartar la malignización.

Las uñas negroazuladas o verdosas aparecen por una infección por *Pseudomonas* (fig. 683.4), en especial cuando se asocian a onicólisis o paroniquia crónica. Esta coloración se debe a la presencia de restos y al pigmento piocianina de las bacterias.

El **síndrome de las uñas amarillas** cursa con uñas amarillentas engrosadas, excesivamente curvadas, de crecimiento lento y sin lúnula. En la mayoría de los casos se ven afectadas todas las uñas. Entre las enfermedades sistémicas asociadas destacan las bronquiectasias, la bronquitis recurrente, el quilotórax y el edema focal de las extremidades y la cara. Se cree que las manifestaciones de este síndrome se deben a una hipoplasia de los vasos linfáticos, lo que supone un drenaje linfático insuficiente.

Las **hemorragias en astilla** suelen ser resultado de traumatismos mínimos, aunque también se han asociado a endocarditis bacteriana subaguda, vasculitis, histiocitosis de células de Langerhans, artritis reumatoide grave, úlcera

Fig. 683.5 Hemorragia en astilla del lecho ungueal distal secundario a un trauma. *(De Hordinsky M, Sawaya ME, Scher RK:* Atlas of hair and nails. *London, 1999, Churchill Livingstone.)*

Tabla 683.4 Trastornos asociados a hemorragia subungueal	MORFOLOGÍA EN ASTILLA	HEMATOMAS
Variante de la normalidad	+	–
Discrasias sanguíneas	+	+
Enfermedades del colágeno (lupus eritematoso)	+	+
Triquinosis	+	–
Traumatismos	+	+
Maltrato infantil	+	+
Crioglobulinemia	+	–
Erupciones por fármacos	+	–
Diálisis	+	–
Endocarditis (EBS)	+	–
Embolia	+	+
Histiocitosis de células de Langerhans	+	–
Vías o punciones arteriales	+	–
Sarcoidosis	+	–
Sepsis	+	–
Enfermedad tiroidea	+	–
Vasculitis	+	–
Fototoxicidad (tetraciclinas)	+	–

De Schachner LA, Hansen RC, editors: *Pediatric dermatology*, ed 4, Philadelphia, 2011, Elsevier, p 813, Table 12.9.

péptica, hipertensión arterial, glomerulonefritis crónica, cirrosis, escorbuto, triquinosis, neoplasias malignas y psoriasis (fig. 683.5 y tabla 683.4).

SEPARACIÓN UNGUEAL

La **onicólisis** indica una separación de la lámina ungueal del lecho ungueal distal. Entre las causas más frecuentes figuran traumatismos, exposición a largo plazo a la humedad, hiperhidrosis, cosméticos, psoriasis, infecciones micóticas (onicólisis distal), dermatitis atópica o de contacto, porfiria, fármacos (bleomicina, vincristina, retinoides, indometacina, clorpromacina) y fototoxicidad inducida por tetraciclinas (fig. 683.6) o cloranfenicol.

Fig. 683.6 Onicólisis distal secundaria a uso de tetraciclinas orales y exposición a luz ultravioleta.

Fig. 683.7 Líneas de Beau. Alteración ungueal longitudinal.

Las **líneas de Beau** son surcos transversos en la lámina ungueal (fig. 683.7) que representan una interrupción temporal de la formación de dicha lámina. Estas líneas aparecen unas semanas después del acontecimiento responsable de la alteración del crecimiento de la uña. En la mayoría de los lactantes de 4-6 semanas aparece una única cresta transversal en el pliegue ungueal proximal que avanza distalmente con el crecimiento de la uña. Esta línea refleja alteraciones metabólicas después del parto. A otras edades, las líneas de Beau indican traumatismos periódicos o detenciones episódicas de la matriz ungueal secundarias a enfermedades sistémicas, como la enfermedad mano-pie-boca, el sarampión, la parotiditis, la neumonía o el déficit de zinc. La **onicomadesis** consiste en una exageración de las líneas de Beau, que da lugar a la separación proximal del lecho ungueal (fig. 683.8).

CAMBIOS UNGUEALES ASOCIADOS CON ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las anomalías ungueales se relacionan especialmente con otras enfermedades. Las más características de la psoriasis son el punteado, la onicólisis, la coloración amarillo-marrón y el engrosamiento. En el liquen plano se aprecian pápulas violáceas en el pliegue ungueal proximal y el lecho ungueal, leuconiquia, surcos longitudinales, adelgazamiento de toda la lámina ungueal y formación de pterigión, que es una adherencia anómala de la cutícula a la lámina ungueal o, cuando la placa está destruida focalmente, al lecho ungueal. En los síndromes de artritis reactiva postinfecciosa se observa una induración eritematosa e indolora de la base del pliegue ungueal, descamación paraqueratósica subungueal y engrosamiento, opacificación o estriación de la lámina ungueal. Las dermatitis que afecten a los pliegues ungueales originan distrofia, rugosidad y punteado tosco de las uñas. Las anomalías ungueales aparecen con mayor frecuencia en la dermatitis atópica que en otras dermatitis que afectan a las uñas. En la enfermedad de Darier se observan estrías

Fig. 683.8 **Onicomadesis.** Separación del lecho ungueal proximal.

Fig. 683.9 Distrofia de todas las uñas en la traquioniquia.

Fig. 683.10 Decoloración, hiperqueratosis e irregularidades de las uñas secundarias a una infección por dermatofitos.

rojas o blancas que se extienden longitudinalmente atravesando la lúnula. Se puede ver una muesca en forma de V en el lugar en el que la estría alcanza la zona distal de la uña. También puede haber una leuconiquia total. En la alopecia areata se aprecian filas transversales de fositas diminutas. En los casos graves toda la superficie de la uña es rugosa. Los pacientes con acrodermatitis enteropática presentan surcos transversos (líneas de Beau) y distrofia ungueal como consecuencia de la dermatitis periungueal.

TRAQUIONIQUIA (DISTROFIA DE LAS 20 UÑAS)

La traquioniquia se caracteriza por estriación longitudinal, punteado, fragilidad, adelgazamiento, engrosamientos distales y un descoloramiento opalescente de todas las uñas (fig. 683.9). Los pacientes pueden no presentar otras enfermedades cutáneas ni sistémicas ni otros defectos ectodérmicos. A veces se asocia a alopecia areata, por lo que algunos autores afirman que la traquioniquia puede constituir una respuesta inmunológica anómala frente a la matriz ungueal. Los estudios histopatológicos indican que puede tratarse de una manifestación del liquen plano, de psoriasis o de una inflamación espongiótica (eczematosa) de la matriz ungueal. La enfermedad se debe diferenciar de las infecciones micóticas, la psoriasis, las alteraciones ungueales de la alopecia areata y la distrofia ungueal secundaria a eczema. Es raro que el eczema y las infecciones micóticas lesionen todas las uñas simultáneamente. Esta enfermedad es autolimitada, puede tratarse con corticosteroides potentes tópicos o retinoides tópicos, y acaba remitiendo durante la vida adulta.

INFECCIONES UNGUEALES

La infección por hongos de las uñas se ha clasificado en cuatro tipos. La onicomicosis superficial blanca se manifiesta como una coloración difusa o moteada blanquecina de la superficie de los dedos de los pies. Suele estar causada por *Trichophyton mentagrophytes,* que invade la lámina ungueal. El microorganismo puede rasparse de la lámina ungueal con un bisturí, pero el tratamiento es mejor si se añade un antimicótico azólico tópico. La onicomicosis subungueal distal, el tipo más común, se traduce en focos de onicólisis bajo la lámina ungueal distal o a lo largo del surco ungueal lateral, lo que se sigue de hiperqueratosis y una coloración amarillo-marrón. El proceso se extiende proximalmente, lo que origina un engrosamiento de la lámina ungueal, con irregularidades (fig. 683.10) y separación del lecho ungueal. *Trichophyton rubrum* y, a veces, *T. mentagrophytes* infectan los dedos de los pies, mientras que las uñas de las manos casi siempre se ven afectadas por *T. rubrum,* que se asocia a descamación superficial de la superficie plantar y, a menudo, de una de las manos. Los dermatofitos se encuentran más fácilmente en la zona más proximal del lecho ungueal o cercanos a la porción ventral de las láminas ungueales. Los tratamientos tópicos, como la laca de ciclopirox al 8%, de amorolfina al 5%, o pomada de bifonazol-urea 1%/40% pueden resultar efectivos para las infecciones ungueales solitarias. El efinaconazol tópico al 10% y la solución tópica de tavaborole al 5% también puede ser eficaz; el tratamiento con láser es una alternativa segura al tratamiento oral. Dada su larga semivida en la uña, el itraconazol oral puede ser eficaz cuando se administra en pulsos (1 semana de cada 3-4 meses). La dosis depende del peso. La terbinafina diaria oral también es bastante eficaz. Estos fármacos son superiores a la griseofulvina, el fluconazol o el ketoconazol. Los riesgos, de los que el principal es la hepatotoxicidad, y el coste del tratamiento por vía oral se minimizan con el uso de tratamiento en pulsos.

La onicomicosis subungueal blanca proximal aparece cuando el microorganismo, en general *T. rubrum,* entra en la uña a través del pliegue ungueal proximal, lo que da lugar a zonas descoloridas blancoamarillentas en la superficie inferior a la lámina ungueal. La superficie de la uña está respetada. Este trastorno se observa casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos y es una manifestación bien reconocida del SIDA. El tratamiento incluye terbinafina oral o itraconazol.

La onicomicosis candidiásica afecta a la totalidad de la lámina ungueal en pacientes con una candidiasis mucocutánea crónica. También se ve con frecuencia en el SIDA. El microorganismo, en general *Candida albicans,* penetra por el borde distal o a través de los pliegues ungueales laterales, afecta rápidamente a todo el grosor de la lámina ungueal y produce engrosamiento, irregularidades y deformidad de la lámina. Los antimicóticos azólicos tópicos son suficientes para el tratamiento de la onicomicosis candidiásica en los pacientes inmunocompetentes, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos es necesario administrar antimicóticos orales. En la tabla 683.5 se resume el diagnóstico diferencial de la onicomicosis.

INFLAMACIÓN PARONIQUIAL

La inflamación paroniquial puede ser aguda o crónica y suele afectar a uno o dos de los pliegues de las uñas de las manos. La paroniquia aguda se manifiesta con eritema, calor, edema y dolor del pliegue ungueal proximal y con frecuencia está producida por estafilococos, estreptococos o *Candida* (fig. 683.11). Se puede tratar con baños templados y antibióticos orales; en algunos casos se precisa su incisión y drenaje. La aparición de una paroniquia crónica se observa tras la inmersión prolongada en agua (fig. 683.12), como sucede en caso de succión de algún dedo de la mano o el pulgar, exposición a irritantes, traumatismo del pliegue ungueal o enfermedades tales como el fenómeno de Raynaud, enfermedades vasculares del colágeno y la diabetes. La inflamación del pliegue ungueal proximal se sigue de su separación de la lámina ungueal subyacente y supuración. Los cuerpos extraños que se introducen en la dermis del pliegue ungueal actúan como un nido de inflamación e infección secundaria por *Candida* y flora bacteriana mixta. Para el tratamiento correcto de la paroniquia

Tabla 683.5 Diagnóstico diferencial de la onicomicosis

Diagnóstico diferencial de la onicomicosis
Psoriasis
• Como en la onicomicosis: onicólisis, hiperqueratosis subungueal, hemorragias en astilla, leuconiquia, distrofia
• Punteado
• Signo de la gota de aceite (decoloración translúcida roja amarillenta visible en el lecho ungueal)
Liquen plano
• Enfermedades cutáneas en otras localizaciones
• Lámina ungueal delgada y surcada
• Pterigión dorsal; cicatriz en la cara proximal de la uña
Traumatismos
• La lámina ungueal puede parecer anormal
• El lecho ungueal debe ser normal
• Onicólisis distal con traumatismos repetidos
• Uñas con dobleces irregulares y surcos
Eczema
• Uñas irregulares con líneas
• Signos cutáneos de eczema
Síndrome de la uña amarilla
• Lámina ungueal con decoloración verde amarillenta
• Las uñas son duras con curvatura longitudinal elevada
• Las uñas pueden descamarse y ser dolorosas
• Asociaciones con bronquiectasias, linfedema y sinusitis crónica
Onicosquicia lamelar (hendidura lamelar)
• Antecedentes de empapado repetido en agua
• Por lo general, porción distal de la uña
Carcinoma de células escamosas periungueal/enfermedad de Bowens
• Una sola uña, cambios verrucosos en el pliegue de la uña, con exudado desde el borde ungueal
Melanoma maligno
• Decoloración negruzca de la lámina y el lecho ungueal
• El pigmento puede extenderse al pliegue ungueal
• Puede asociarse a sangrado
Quiste mixoide (mucoide)
• Quiste en la base ungueal, estría en la uña que se extiende a lo largo de esta
Alopecia areata
• Punteados, crestas longitudinales, fragilidad
• Pérdida de pelo

De Eisman S, Sinclair R: Fungal nail infection: diagnosis and management. *BMJ* 348:g1800, 2014.

Fig. 683.11 Paroniquia aguda secundaria a *Staphylococcus aureus*.

crónica se requiere una combinación de evitación de los factores predisponentes, secado meticuloso de las manos y tratamiento tópico con antimicóticos, antibióticos y corticosteroides tópicos de potencia elevada durante periodos prolongados.

Las uñas encarnadas aparecen cuando el borde lateral de la uña, incluidas las espículas que se han separado de la lámina ungueal, penetra en las partes blandas del pliegue ungueal lateral. En el contexto agudo cursa con eritema, edema y dolor, y afecta con mayor frecuencia a las zonas laterales de los dedos gordos de ambos pies. Los episodios recurrentes pueden conllevar la forma-

Fig. 683.12 Paroniquia crónica con eritema y separación del pliegue ungueal lateral.

ción de tejido de granulación. Entre los factores predisponentes cabe citar: 1) el alineamiento congénito defectuoso (en especial de los dedos gordos); 2) la compresión de los lados de los dedos por zapatos ajustados, en especial cuando los dedos gordos son demasiado largos y los pliegues laterales son prominentes, y 3) el recorte inapropiado de las uñas en forma curva en lugar de recta. El tratamiento comprende el uso de zapatos adecuados, permitir que la uña crezca más allá del borde libre antes de recortarlas rectas, baños con agua templada, antibióticos orales cuando hay celulitis en el pliegue ungueal lateral y, en los casos recurrentes graves, aplicación de nitrato de plata en el tejido de granulación, avulsión de la uña o la escisión de la zona lateral de la uña seguida de matricectomía.

TUMORES PARONIQUIALES

Entre los tumores de la región paroniquial figuran los granulomas piógenos, los quistes mucosos, las exostosis subungueales y los nevos de la unión. Los fibromas periungueales que aparecen durante las etapas tardías de la infancia deben hacer pensar en la posibilidad de una esclerosis tuberosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **684**

Enfermedades de las mucosas

Wendy E. Kim

Las mucosas se encuentran afectadas en trastornos congénitos, genodermatosis, infecciones, enfermedades cutáneas agudas y crónicas, y tumores benignos y malignos.

QUEILITIS ANGULAR

La queilitis angular (boqueras) (fig. 684.1) se caracteriza por inflamación y fisuras de los ángulos de la boca, asociada a menudo a erosión, maceración y costras. Las grietas y los acúmulos de humedad en los ángulos de la boca predisponen a los niños a desarrollar queilitis angular. Los niños que se lamen continuamente los labios o con un exceso de salivación o babeo asociado a deficiencias neurológicas, con implantes ortodóncicos o que respiran por la boca también tienen más riesgo. La dermatitis de contacto o atópica asociada a la pasta de dientes, mascar chicle, colutorios o productos estéticos también son causas frecuentes. Las carencias nutricionales suponen una causa menos frecuente. Se puede aportar protección mediante la aplicación frecuente de una pomada suave, como vaselina. La candidiasis debe tratarse con un antimicótico apropiado y la dermatitis de contacto perioral con un corticosteroide tópico de potencia baja en pomada y el uso frecuente de vaselina o de

Fig. 684.1 Queilitis angular.

Fig. 684.2 Ulceración aftosa del labio inferior.

un emoliente similar. La corrección de los factores predisponentes de base (cuando sea posible) evitará las recurrencias.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS)

La estomatitis aftosa se caracteriza por úlceras dolorosas únicas o múltiples que aparecen en la mucosa labial (fig. 684.2), bucal o lingual y la mucosa sublingual, palatina o gingival (v. cap. 341). Las lesiones surgen inicialmente como pápulas eritematosas e induradas que se erosionan rápidamente para formar úlceras necróticas, bien delimitadas, con un exudado fibrinoso grisáceo y un halo eritematoso. Las aftas pequeñas tienen un diámetro de 2-10 mm y curan espontáneamente en 7-10 días. Las úlceras aftosas grandes son >10 mm de diámetro, tardan 10-30 días en curar y pueden dejar cicatrices. Un tercer tipo de úlceras aftosas presenta un aspecto herpetiforme, con una cantidad escasa o numerosa de lesiones de 1-2 mm, agrupadas, que tienden a confluir formando placas y que curan en 7-10 días. Aproximadamente el 30% de los pacientes con lesiones recurrentes tiene antecedentes familiares de la enfermedad (v. cap. 341 para el diagnóstico diferencial).

La etiología de la estomatitis aftosa es multifactorial. Constituye una manifestación oral de diversas enfermedades. La alteración de la regulación local de la inmunidad celular, después de la activación y acumulación de linfocitos T citotóxicos, contribuye a la rotura localizada de la mucosa. Un error de concepto muy frecuente es que la estomatitis aftosa es una manifestación de la infección por el virus del herpes simple. La infección recurrente por herpes permanece localizada en los labios y es raro que sobrepase la unión mucocutánea. La afectación de la mucosa oral solo tiene lugar en la primoinfección.

El tratamiento de la estomatitis aftosa es de soporte. La mayor parte de los casos leves no precisa tratamiento. El alivio del dolor, en especial antes de comer, se logra con anestésicos tópicos como lidocaína viscosa o enjuagues con una solución combinada de elixir de difenhidramina, lidocaína viscosa y un antiácido oral. Se deben evitar los alimentos y las bebidas calientes tras el uso de anestésicos tópicos. Un corticosteroide tópico asociado a un producto adherente de la mucosa ayuda a reducir la inflamación; los

Fig. 684.3 Mucocele del labio inferior.

enjuagues con tetraciclina tópica también aceleran la curación. En los casos graves y debilitantes se administra tratamiento sistémico con corticosteroides, colchicina, dapsona o talidomida.

ENFERMEDAD (MANCHAS) DE FORDYCE

Las manchas (gránulos) de Fordyce son pápulas asintomáticas, diminutas (1-3 mm), blancoamarillentas y situadas en el borde bermellón de los labios y la mucosa bucal. Son un hallazgo clínico frecuente y representan una variante anatómica de las glándulas sebáceas. Pueden aparecer en cualquier sexo desde la lactancia hasta la edad adulta y hacerse más notorias durante la pubertad debido a la influencia de los andrógenos. No precisan tratamiento.

PERLAS DE EPSTEIN (QUISTES GINGIVALES DEL RECIÉN NACIDO)

Las perlas de Epstein son quistes blancos que contienen queratina en la mucosa palatina o alveolar que aparecen aproximadamente en el 80% de los neonatos. Son quistes de inclusión piramidales que se forman cuando se fusionan el paladar blando y duro y son análogas a la milia facial. Suelen ser asintomáticas y se desprenden a las pocas semanas; no precisan tratamiento.

MUCOCELE

Los quistes mucosos de retención son pápulas indoloras, azuladas, fluctuantes y tensas de 2-10 mm, situadas en los labios (fig. 684.3), la lengua, el paladar o la mucosa bucal. La sección traumática del conducto de una glándula salival menor provoca una retención submucosa de moco. Los que están localizados en el suelo de la boca se conocen como ránulas cuando afectan a los conductos de la glándula submaxilar o sublingual. Son frecuentes las variaciones del tamaño y la lesión puede desaparecer tras su rotura traumática. La recurrencia se evita extirpando quirúrgicamente el depósito de moco y la glándula asociada.

LENGUA FISURADA

La lengua fisurada (lengua escrotal o *lingua plicata*) es una anomalía frecuente del desarrollo de la lengua. Los niños tienen numerosos pliegues con surcos profundos en la zona dorsal de la lengua, lo que confiere un aspecto en empedrado. Puede observarse en el síndrome de Melkersson-Rosenthal y en el síndrome de Down y a menudo se asocia a la lengua geográfica. Las partículas y los restos de comida pueden quedar atrapados en las fisuras, lo que ocasiona irritación, inflamación y halitosis. Se recomienda una limpieza cuidadosa de la boca con un enjuague bucal y un cepillo de cerdas suaves.

LENGUA GEOGRÁFICA (GLOSITIS MIGRATORIA BENIGNA)

La lengua geográfica consiste en placas eritematosas, únicas o múltiples, bien delimitadas, irregulares, lisas, rodeadas de un borde serpentiginoso blanco amarillento, situadas en el dorso de la lengua. El inicio es rápido y el patrón puede variar en horas o días. Las placas lisas se corresponden a papilas filiformes atróficas y los bordes elevados representan papilas hipertróficas (fig. 684.4). La etiología sigue siendo desconocida. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero a veces se acompañan de una sensación leve de quemazón o sensibilidad a comidas calientes y picantes,

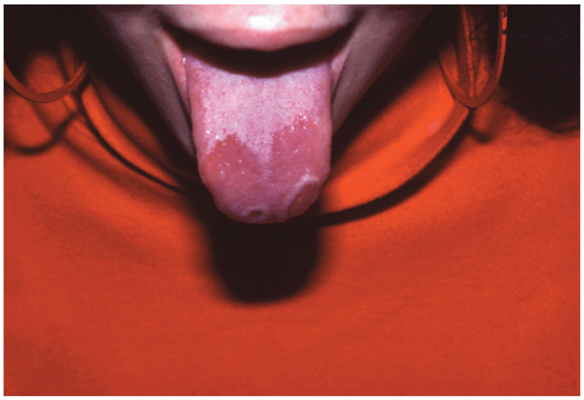

Fig. 684.4 Lengua geográfica.

o a alimentos fríos. No se precisa más tratamiento que tranquilizar al paciente.

LENGUA PILOSA NEGRA

La lengua pilosa negra consiste en un recubrimiento oscuro del dorso de la lengua producido por la hiperplasia y el alargamiento de las papilas filiformes. El sobrecrecimiento de bacterias y hongos cromógenos, los residuos pigmentados atrapados que se adhieren a la placa microbiana y la queratina desprendida son responsables de la coloración oscura. Los cambios suelen iniciarse en la zona posterior de la lengua y se extienden hacia la parte anterior en el dorso de la lengua. Es más frecuente en los adultos, aunque también se observa durante la adolescencia. Entre los factores predisponentes se encuentran la higiene oral deficiente, la ausencia de alimentación oral, el tratamiento con antibióticos sistémicos como las tetraciclinas (que facilitan el crecimiento de especies de *Candida*) y el tabaquismo. Como tratamiento resulta suficiente con mejorar la higiene bucal y cepillar la lengua con un cepillo de cerdas suaves.

LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL

La leucoplasia vellosa oral aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes con SIDA, pero es rara en la población pediátrica. Suele manifestarse como un engrosamiento blanquecino hirsuto y arrugado en los bordes laterales de la lengua que no puede desprenderse frotando. En ocasiones se extiende hasta la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca, los pilares amigdalinos y la faringe. La enfermedad se debe al virus de Epstein-Barr, que está presente en las capas superiores del epitelio afectado. Estas placas no tienen potencial maligno. Este trastorno aparece principalmente en pacientes infectados por el VIH, pero también se ve en personas inmunodeprimidas por otros procesos, como trasplantes de órganos, leucemias, quimioterapia o el uso a largo plazo de corticosteroides inhalados. La enfermedad suele ser asintomática y no precisa tratamiento.

GINGIVITIS ULCEROSA NECROSANTE AGUDA (ESTOMATITIS DE VINCENT, GINGIVITIS POR FUSOESPIROQUETAS, BOCA DE TRINCHERA)

La gingivitis ulcerosa necrosante aguda se manifiesta con úlceras dolorosas en sacabocados, necrosis y hemorragias de las papilas interdentarias. Las úlceras están recubiertas por una seudomembrana blancogrisácea. Las lesiones se pueden extender y afectar a la mucosa bucal, los labios, la lengua, las amígdalas y la faringe y se asocian a dolor dental, mal sabor, febrícula y adenopatías. Es más frecuente en la segunda o tercera década de la vida, en especial en el contexto de una higiene dental deficiente, una nutrición deficiente, tabaquismo o estrés.

NOMA

El noma es una forma grave de estomatitis gangrenosa fusoespirilar que aparece fundamentalmente en niños desnutridos de 2-5 años que han padecido previamente una enfermedad, como sarampión, escarlatina, tuberculosis, neoplasias malignas o inmunodeficiencias. Su prevalencia es mayor en África, pero también aparece en Asia y Latinoamérica. Se han descrito casos esporádicos asociados a cuadros de inmunodeficiencia en países desarrollados. Se manifiesta como una pápula roja, indurada en el borde alveolar, que se sigue de ulceración y destrucción gangrenosa mutilante del tejido de la zona oronasal. Esta enfermedad también afecta al cuero cabelludo, el cuello, los hombros, el periné y la vulva. El noma neonatal surge en el primer mes de vida en forma de lesiones gangrenosas en los labios, la nariz, la boca y la zona anal. Los lactantes afectados suelen ser pequeños para la edad gestacional, desnutridos, prematuros y, con frecuencia, presentan una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento consta de soporte nutricional, desbridamiento conservador de las partes blandas necróticas, antibióticos empíricos de amplio espectro como penicilina y metronidazol y, en el caso del noma neonatal, antibióticos antipseudomonas (v. cap. 57).

SÍNDROME DE COWDEN (SÍNDROME DE HAMARTOMAS MÚLTIPLES)

El síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante producida por una mutación de pérdida de función en el gen supresor tumoral *PTEN*. Las lesiones mucocutáneas suelen manifestarse en la segunda o tercera década de la vida. Los papilomas orales son pápulas lisas de 1-3 mm, de color blanco o rosado, en las mucosas palatina, gingival, bucal y labial que confluyen dando un aspecto en empedrado. También aparecen numerosas pápulas de color carnoso en la cara, en especial en torno a la boca, la nariz y las orejas. Estas pápulas suelen ser tricolemomas, una neoplasia benigna del folículo piloso. Entre los hallazgos asociados cabe citar pápulas queratósicas acrales, adenoma tiroideo, bocio, pólipos gastrointestinales, nódulos mamarios fibroquísticos y carcinomas de mama o tiroides.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 685 Infecciones bacterianas cutáneas

685.1 Impétigo

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El impétigo es la infección cutánea más frecuente en niños en todo el mundo. Hay dos formas clásicas de impétigo: ampolloso y no ampolloso.

Staphylococcus aureus es el microorganismo responsable con mayor frecuencia de **impétigo no ampolloso** en Estados Unidos (v. cap. 208); el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA) se relaciona con la aparición de algunas lesiones (v. cap. 210). Los tipos de estafilococos que provocan un impétigo no ampolloso son diversos, pero no suelen ser del fagogrupo 2, el cual se asocia al síndrome de la piel escaldada y del shock tóxico. En general, los estafilococos se extienden desde la nariz hasta la piel normal y la infectan. Por otro lado, cuando se trata de EBHGA, la piel se coloniza una media de 10 días antes de surgir el impétigo. La piel actúa como origen de los EBHGA y es probablemente el lugar más importante de diseminación del impétigo. Las lesiones de impétigo no ampolloso en las que crecen estafilococos en el cultivo no se distinguen clínicamente de aquellas en las que crece EBHGA en cultivo puro.

El **impétigo ampolloso** siempre está causado por cepas de *S. aureus* productor de toxinas exfoliativas. Las toxinas estafilocócicas exfoliativas (ETA, ETB, ETD) producen ampollas en la epidermis superficial mediante la hidrólisis de la desmogleína 1 humana, lo cual genera una vesícula subcorneal. Este es también el antígeno diana de los autoanticuerpos en el pénfigo foliáceo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Impétigo no ampolloso

Más del 70% de los casos corresponde a **impétigo no ampolloso.** Las lesiones comienzan habitualmente en la piel de la cara o las extremidades que se ha lesionado previamente. Las lesiones que preceden más a menudo al impétigo no ampolloso son picaduras de insectos, abrasiones,

Fig. 685.1 Numerosas lesiones costrosas y supurativas de impétigo.

laceraciones, varicela, escabiosis, pediculosis y quemaduras. Inicialmente se forma una vesícula o pústula diminuta que rápidamente evoluciona para formar una placa con costras melicéricas, que suele tener <2 cm de diámetro (fig. 685.1). La infección se extiende a otras partes del cuerpo a través de los dedos, la ropa y las toallas. Las lesiones se acompañan de un dolor escaso o nulo y eritema circundante, y los síntomas constitucionales suelen estar ausentes. En algunas ocasiones hay prurito, en más del 90% de los casos se observan linfadenopatías regionales y en alrededor del 50% se detecta leucocitosis.

Impétigo ampolloso

El impétigo ampolloso es una infección que aparece predominantemente en lactantes y niños pequeños. Aparecen ampollas flácidas y transparentes en la piel de la cara, los glúteos, el tronco, el periné y las extremidades. El **impétigo ampolloso neonatal** puede comenzar en la zona del pañal. La rotura de las ampollas sucede con facilidad y deja una zona erosionada, superficial y húmeda, con un delgado ribete de escamas. No suele haber eritema alrededor de las lesiones ni adenopatías. A diferencia del impétigo no ampolloso, las lesiones del impétigo ampolloso son una manifestación local del síndrome de la piel escaldada por estafilococos y aparecen sobre piel sana.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del **impétigo no ampolloso** engloba infecciones víricas (herpes simple, varicela-zóster), micóticas (tiña corporal, querión), picaduras de artrópodos e infestaciones parasitarias (escabiosis, pediculosis de la cabeza), todas las cuales se pueden impetiginizar.

El diagnóstico diferencial del **impétigo ampolloso** en los neonatos engloba la epidermólisis ampollosa, la mastocitosis ampollosa, la infección herpética y el inicio del síndrome de la piel escaldada por estafilococos. En los niños mayores, en especial si las lesiones no responden al tratamiento, deben plantearse la dermatitis alérgica de contacto, las quemaduras, el eritema multiforme, la dermatosis inmunoglobulina (Ig) A lineal, el pénfigo y el penfigoide ampolloso.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones potenciales, pero infrecuentes, del impétigo ampolloso y no ampolloso figuran la bacteriemia con la consiguiente osteomielitis, la artritis séptica, la neumonía y la septicemia. En los niños por lo demás sanos, con lesiones localizadas, es muy raro que se obtengan hemocultivos positivos. En los pacientes con impétigo no ampolloso se ha descrito celulitis en alrededor del 10% de los casos, si bien es raro que aparezca en la forma ampollosa. En ocasiones, tras una infección estreptocócica, aparecen linfangitis, linfadenitis supurativa, psoriasis en gotas y escarlatina. No existe correlación entre el número de lesiones y la afectación clínica de los vasos linfáticos o la aparición de celulitis en los pacientes con impétigo estreptocócico.

Las infecciones por cepas nefritógenas de EBHGA originan una **glomerulonefritis postestreptocócica aguda** (v. cap. 537.4). El aspecto clínico de las lesiones de impétigo no predice el desarrollo de la glomerulonefritis postestreptocócica. Los niños de 3-7 años de edad son los más comúnmente afectados. El periodo medio de latencia entre el inicio del impétigo y la aparición de la glomerulonefritis postestreptocócica es de 18-21 días, que es mayor que el de 10 días tras una faringitis. La glomerulonefritis postestreptocócica aparece de forma epidémica después de infecciones faríngeas o cutáneas. Las epidemias asociadas a impétigo se han relacionado con los grupos M 2, 49, 53, 55, 56, 57 y 60. Las cepas de EBHGA que se han asociado a impétigo endémico en Estados Unidos tienen un escaso o nulo potencial de provocar glomerulonefritis. No se ha comprobado la aparición de fiebre reumática aguda como consecuencia del impétigo.

TRATAMIENTO

La decisión de cómo tratar el impétigo depende del número de lesiones y de su localización. En la enfermedad localizada, el tratamiento tópico con mupirocina al 2% y retapamulina al 1% 2-3 veces al día durante 10-14 días es aceptable en el caso de la enfermedad localizada por *S. aureus*.

Se debe prescribir un tratamiento sistémico con antibióticos orales en los pacientes con estreptococos o afectación extensa de infecciones estafilocócicas, en caso de lesiones cercanas a la boca, donde la medicación tópica puede ser chupada, y ante la existencia de datos de afectación profunda, como celulitis, forúnculos, abscesos o linfadenitis supurativa. La cefalexina a 25-50 mg/kg/día en 3-4 dosis divididas durante 7 días es una excelente opción para el tratamiento inicial. Se debe hacer un cultivo, ya que la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) generalmente requiere una elección antibiótica diferente basada en el patrón de resistencias. En caso de sospecharse SARM, estaría indicada la administración de clindamicina, doxiciclina o trimetoprima-sulfametoxazol. No existe evidencia que apoye que un ciclo de 10 días sea superior a uno de 7 días; el administrar trimetoprima-sulfametoxazol dos veces al día durante 3 días es comparable a una vez al día durante 5 días. La bencilpenicilina benzatina intramuscular se ha utilizado cuando el cumplimiento con antibióticos orales con múltiples dosis y días es pobre.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.2 Infecciones del tejido celular subcutáneo

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

El dato más importante en las infecciones de las partes blandas es si son *no necrotizantes* o *necrotizantes,* así como sin son *purulentas* o *no purulentas* (v. fig. 685.2). Las primeras responden bien al tratamiento antibiótico aislado, mientras que las últimas precisan un desbridamiento quirúrgico rápido de todos los tejidos desvitalizados además del tratamiento antibiótico. Las infecciones necrotizantes de partes blandas son potencialmente mortales y se caracterizan por una rápida destrucción del tejido local y toxicidad sistémica, incluyendo shock. La necrosis tisular la distingue de la celulitis. En la celulitis, un proceso infeccioso inflamatorio afecta el tejido celular subcutáneo sin destruirlo. Las infecciones necrotizantes de partes blandas se pueden presentar inicialmente con pocos signos cutáneos iniciales con respecto a la rapidez y al grado de destrucción del tejido celular subcutáneo.

CELULITIS

Etiología

La celulitis se caracteriza por una infección e inflamación del tejido conjuntivo laxo, con una afectación limitada de la dermis y una epidermis relativamente respetada. Una herida en la piel por un traumatismo previo, una intervención quirúrgica o una lesión cutánea subyacente predispone a la aparición de celulitis. Esta también es más frecuente en los individuos con estasis linfática, diabetes mellitus o inmunodepresión.

S. aureus y *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) son los microorganismos etiológicos más habituales. En los pacientes inmunodeprimidos o diabéticos, otras bacterias y hongos que pueden participar, entre los que destacan *Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrophila* y a veces otras enterobacterias, especies de *Legionella, Mucorales,* en especial especies de *Rhizopus, Mucor* y *Absidia,* y *Cryptococcus neoformans*. Los niños con síndrome nefrótico recidivante pueden manifestar una celulitis por *Escherichia coli*. En los niños de entre 3 meses y 5 años de edad, *Haemophilus influenzae* tipo b fue una causa importante de celulitis facial en el pasado, pero su incidencia ha descendido significativamente desde que se implantó la vacunación contra este microorganismo.

Manifestaciones clínicas

La celulitis se caracteriza clínicamente como una zona localizada edematosa, caliente, eritematosa y dolorosa. Los bordes laterales tienden a estar mal definidos, puesto que se trata de un proceso que afecta a las zonas profundas de la piel, sobre todo al tejido celular subcutáneo y a la dermis. Si se presiona puede aparecer fóvea. Aunque en un paciente no se distingue con certeza, la celulitis causada por *S. aureus* tiende a ser más localizada y supurativa, mientras que la debida a *S. pyogenes* (estreptococo del grupo A) tiende a extenderse más rápidamente y se acompaña de linfangitis. Es frecuente que existan adenopatías regionales y signos y síntomas constitucionales, como fiebre, tiritona y malestar. Las complicaciones de la celulitis son frecuentes e incluyen abscesos subcutáneos, bacteriemia, osteomielitis, artritis séptica, tromboflebitis, endocarditis y fascitis necrosante. La infección por *S. pyogenes* también se puede seguir de linfangitis o glomerulonefritis.

Diagnóstico

La celulitis en un neonato debe impulsar la evaluación precoz de infección bacteriana invasiva, incluido el hemocultivo; la punción lumbar también se realiza generalmente, aunque su necesidad en casos leves de celulitis es controvertida en este grupo de edad. En niños mayores no se recomiendan hemocultivos o aspirados cutáneos, biopsias o hisopos de rutina. Sin embargo, se debe considerar extraer hemocultivo si el paciente es menor de 1 año de edad, si hay signos de toxicidad sistémica, si no se puede realizar un examen adecuado o si hay una condición de inmunodepresión (p. ej., malignidad, neutropenia). En el 25% de los casos de celulitis, el aspirado del lugar de inflamación, la biopsia cutánea y los hemocultivos permiten identificar el microorganismo responsable. Si el origen de la celulitis es evidente, como una abrasión o una úlcera, el rendimiento para localizar el microorganismo responsable es de aproximadamente un 30%. Cuando el aspirado se toma de la zona más inflamada, se identifica el microorganismo con mayor frecuencia que si se aspira del borde de avance. La baja tasa de aislamiento radica principalmente en el escaso número de microorganismos que están presentes en la lesión. La ecografía puede realizarse en caso de sospechar un absceso subcutáneo asociado.

El diagnóstico diferencial incluye una reacción alérgica inmunitaria exuberante a picaduras de insectos, y en particular de mosquitos (***skeeter syndrome***) (v. cap. 171). Estos síndromes suelen caracterizarse por una tumefacción desproporcionada al eritema; suele haber prurito, pero normalmente no duele a la palpación. Además, la **paniculitis por frío** puede aparecer como una tumefacción eritematosa, habitualmente indolora, tras la exposición al frío, como ir en trineo o comer un helado (v. cap. 680.1).

Tratamiento

El tratamiento empírico antibiótico de la celulitis y la vía de administración inicial tiene que estar guiado por la edad y el estado inmunitario del paciente, historia de la enfermedad, y la localización y la gravedad de la celulitis (fig. 685.2).

Los neonatos deben recibir antibioterapia intravenosa con un antibiótico antiestafilocócico resistente a las β-lactamasas, como nafcilina, cefazolina, o vancomicina, y un aminoglucósido como gentamicina o una cefalosporina de tercera generación como cefotaxima.

En lactantes y niños mayores de 2 meses con infecciones leves o moderadas, particularmente si no hay fiebre, adenopatías ni otros signos constitucionales, el tratamiento de la celulitis se inicia por vía oral de manera ambulatoria con una penicilina resistente a las penicilinasas, como dicloxacilina o una cefalosporina de primera generación como cefalexina o, si se sospecha un SARM, con clindamicina. A veces se recomienda trimetoprima-sulfametoxazol aunque no proporciona una cobertura ideal contra el *S. pyogenes*, una causa potencial de celulitis *sin* absceso. Un estudio aleatorizado de 500 niños >12 años y adultos no demostró diferencias significativas en el fallo del tratamiento entre aquellos que se trataron con cefalexina únicamente comparado con aquellos que se trataron con una combinación de cefalexina y trimetoprima-sulfametoxazol.

Si no se aprecia mejoría o la enfermedad progresa significativamente en las primeras 24-48 horas de tratamiento, se precisa tratamiento por vía parenteral. Los lactantes y niños mayores de 2 meses con signos de infección sistémica, como fiebre, adenopatías o signos constitucionales, también requieren hospitalización y tratamiento con antibióticos intravenosos que sean efectivos contra el *S. pyogenes* y el *S. aureus*, como la clindamicina o una cefalosporina de primera generación (cefazolina). Si el paciente está grave o con apariencia séptica se tiene que considerar la adición de clindamicina o vancomicina si estos antibióticos no se administraron al inicio. La US Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado en adultos otros fármacos para las infecciones de la piel complicadas y otras estructuras cutáneas causadas por SARM o *S. pyogenes*, como la dalbavancina (administración intravenosa una vez por semana), la ceftarolina (intravenosa), la telavancina (intravenosa), el linezolid (oral o intravenosa), el tedizolid (oral o intravenosa) y la oritavancina (intravenosa). La dalbavancina también tiene actividad contra los enterococos resistentes a vancomicina.

En pacientes no inmunizados, el tratamiento antibiótico debe incluir una cefalosporina de tercera generación (cefepima, ceftriaxona, o cefotaxima si está disponible) o una combinación de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam), que cubre a *H. Influenzae* tipo b y a *Streptococcus pneumoniae*.

Una vez que hayan disminuido notablemente el eritema, el calor, el edema y la fiebre, se ha de completar un ciclo total de tratamiento de 5 a 7 días de modo ambulatorio aunque el tratamiento se debe prolongar si la infección no ha mejorado sustancialmente dentro de este periodo de tiempo. La elevación de la extremidad afectada, en especial al inicio del tratamiento, ayudan a disminuir la inflamación y el dolor. Si hay abscesos subcutáneos, deben drenarse.

FASCITIS NECROSANTE

Etiología

La fascitis necrosante consiste en una infección del tejido celular subcutáneo que afecta a la capa profunda de la fascia superficial y que respeta en gran medida la epidermis adyacente, la fascia profunda y el músculo.

Existen relativamente pocos microorganismos con la suficiente virulencia para originar una fascitis necrosante cuando actúan independientemente. La mayoría (55-75%) de los casos de fascitis necrosante son polimicrobianos (fascitis necrosante sinérgica), con una media de aislamiento de 4 microorganismos diferentes. Las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia en la fascitis necrosante polimicrobiana son *S. aureus,* especies de estreptococos, especies de *Klebsiella, E. coli* y anaerobios.

El resto de los casos y la mayor parte de las infecciones fulminantes, asociadas a síndrome del shock tóxico y a una elevada letalidad, están causadas habitualmente por *S. pyogenes* (estreptococos del grupo A) (v. cap. 210). La fascitis necrosante estreptocócica puede aparecer en ausencia de un cuadro de síndrome del shock tóxico, es potencialmente mortal y se asocia a una importante morbilidad. La fascitis necrosante se debe en ocasiones a *S. aureus, Clostridium perfringens, Clostridium septicum, P. aeruginosa,* especies de *Vibrio,* en especial *Vibrio vulnificus,* y hongos del orden de los *Mucorales*, sobre todo especies de *Rhizopus, Mucor* y *Absidia*. También se ha descrito en raras ocasiones como consecuencia de una infección por estreptococos de un grupo diferente al A, como los grupos B, C, F o G, *S. pneumoniae* o *H. influenzae* tipo b.

No es posible distinguir clínicamente si la infección se debe a un microorganismo u otro, o a una combinación de microorganismos, aunque la **crepitación** indica la presencia de microrganismos productores de gas: *Clostridium* spp. o bacilos gramnegativos, como *E. coli, Klebsiella, Proteus* o *Aeromonas.*

Manifestaciones clínicas

La fascitis necrosante puede aparecer en cualquier localización. Las infecciones polimicrobianas tienen tendencia a localizarse en el tronco y la zona perineal. La incidencia de fascitis necrosante es mayor en caso de inmunodepresión sistémica o local, como sucede en los pacientes con diabetes mellitus, neoplasias o vasculopatía periférica, así como en los pacientes sometidos a cirugía de forma reciente, los consumidores de drogas intravenosas o los que están siguiendo un tratamiento inmunodepresor, en especial con corticosteroides. La infección también afecta a individuos sanos tras heridas punzantes pequeñas, abrasiones o laceraciones, traumatismos contusos, intervenciones quirúrgicas, en especial en el abdomen, los aparatos digestivo o genitourinario, o el periné, o la inyección subdérmica.

Se ha constatado un resurgimiento de las infecciones necrotizantes de partes blandas y fulminantes por *S. pyogenes,* que aparecen en personas previamente sanas. La celulitis necrotizante por estreptococo se localiza de forma clásica en las extremidades. Puede haber antecedente de traumatismo reciente o cirugía en la zona afectada. La fascitis necrosante por *S. pyogenes* también puede aparecer tras la sobreinfección de lesiones de varicela. Estos niños presentan un inicio, un recrudecimiento o una persistencia de fiebre alta y signos de afectación sistémica después del 3.^{er} o 4.° día de varicela. En los neonatos con frecuencia son factores predisponentes la onfalitis y la balanitis tras la circuncisión.

La fascitis necrosante tiene un inicio brusco caracterizado por inflamación, eritema, dolor y calor local. Suele haber fiebre, y el dolor espontáneo

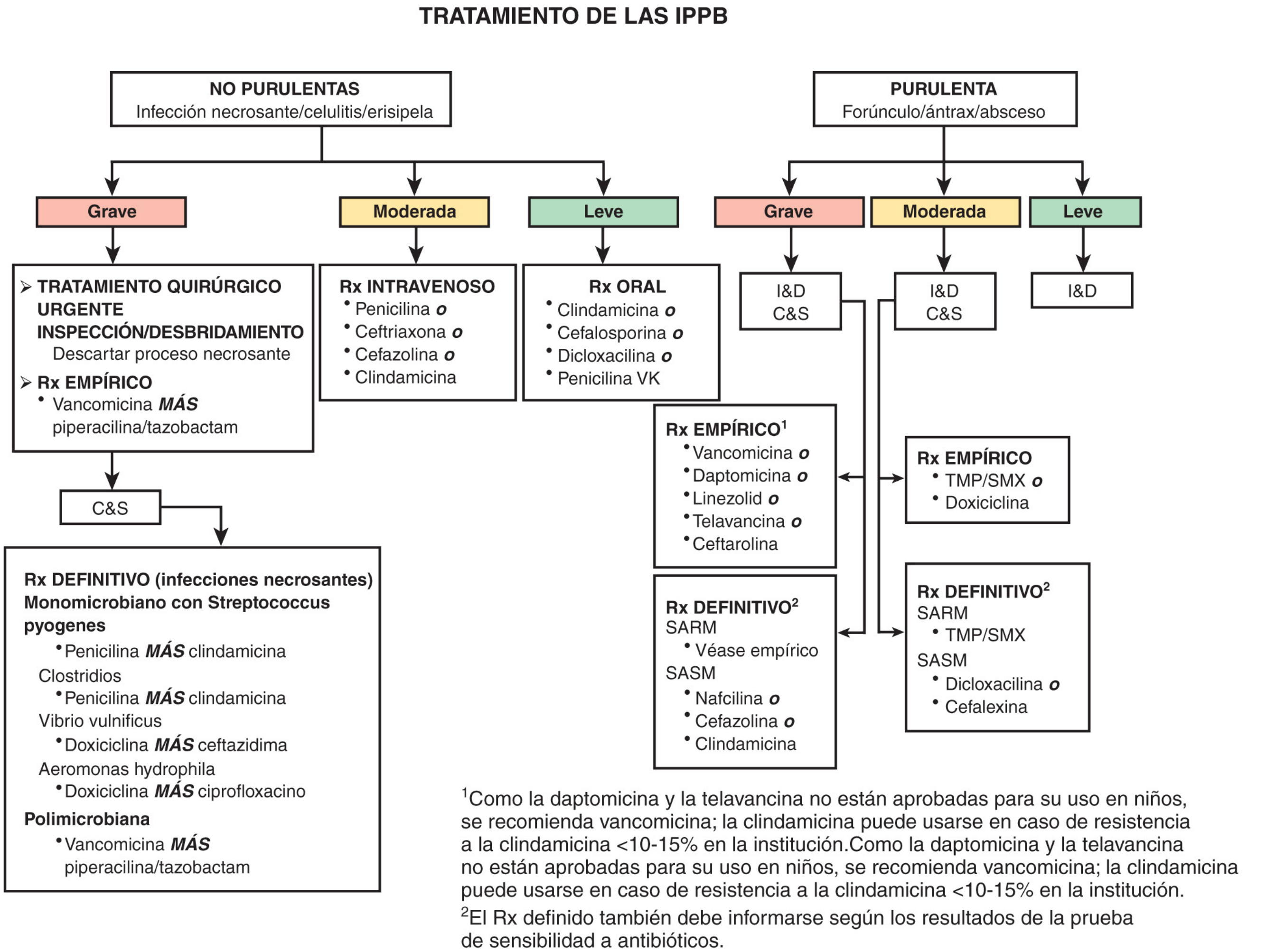

Fig. 685.2 Infecciones purulentas de piel y partes blandas (IPPB). *Infección leve:* en caso de IPPB purulenta está indicado la incisión y el drenaje. *Infección moderada:* pacientes con infección purulenta con signos sistémicos de infección. *Infección grave:* pacientes en los que fracasa la incisión y el drenaje más antibióticos orales o aquellos con signos sistémicos de infección, como temperatura >38 °C, taquicardia (frecuencia cardiaca >90 lpm), taquipnea (frecuencia respiratoria >24 respiraciones/min) o recuento anormal de leucocitos (<12.000 o <400 células/µl) o pacientes inmunodeprimidos. **IPPB no purulentas.** *Infección leve:* celulitis típica/erisipela sin focos de purulencia. *Infección moderada:* celulitis típica/erisipela con signos sistémicos de infección. *Infección grave:* pacientes en los que ha fracasado el tratamiento antibiótico y aquellos con signos sistémicos de infección (definida como infección purulenta) o aquellos que están inmunodeprimidos, o aquellos con signos clínicos de infección más profunda, como ampollas, descamación cutánea, hipotensión o signos de disfunción orgánica. Tres fármacos nuevos, oritavancina, tedizolid y dalbavancina, también son eficaces en las IPPB, incluidos los casos con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. C & S, cultivo y sensibilidad; I & D, incisión y drenaje; Rx, tratamiento; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; TMP/SMX, trimetoprima-sulfametoxazol. *(Modificada de Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis *59:147–159, 2014, Fig. 1.)*

a la palpación y los signos constitucionales son desproporcionados con respecto a los signos cutáneos, en especial con afectación de la fascia y del músculo. No suelen existir linfangitis ni linfadenitis. La infección se extiende siguiendo el plano de la fascia superficial e inicialmente puede haber pocos signos cutáneos que anticipen la naturaleza grave y la extensión de la necrosis subcutánea que está teniendo lugar. Las alteraciones cutáneas aparecen a lo largo de 24-48 horas a medida que los vasos se trombosan y surge isquemia cutánea. Entre los hallazgos clínicos iniciales figuran un eritema mal definido y edema, que se extiende más allá de la zona eritematosa. De los signos adicionales destacan la formación de ampollas que se llenan de un líquido de color pajizo y después azulado o hemorrágico, y el oscurecimiento de los tejidos afectados desde rojo a violáceo y azul. Debido a la isquemia y a la necrosis se produce anestesia cutánea y por último una franca gangrena tisular y esfacelos. Algunos signos indican una enfermedad avanzada y un pronóstico ominoso, tales como la formación de vesículas o ampollas, equimosis, crepitación, anestesia y necrosis. Los niños con lesiones de varicela no muestran inicialmente signos de sobreinfección por *S. pyogenes* invasor, como eritema o tumefacción. La fascitis necrosante se puede acompañar de una importante afectación sistémica, incluidos shock, insuficiencia orgánica y muerte. En este contexto, la evolución de la enfermedad puede ser rápida, sobreviniendo la muerte en horas. Los pacientes con afectación de la fascia superficial o profunda y del músculo tienden a presentar una enfermedad más aguda y grave y que avanza más rápidamente que aquellos en los que la infección se encuentra limitada a los tejidos subcutáneos por encima de la fascia. En las extremidades puede surgir un **síndrome compartimental** que se manifiesta con edema firme, dolor con el movimiento y disminución de la sensibilidad distal y los pulsos. Se trata de una urgencia quirúrgica.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la fascitis necrosante se realiza por la exploración quirúrgica, que debe realizarse tan pronto como se sospecha el diagnóstico. La fascia y el tejido subcutáneo necróticos son grises y ofrecen poca resistencia a la exploración con un objeto romo. Aunque la TC y la RM ayudan a identificar la extensión y los planos tisulares afectados, estas técnicas no deben demorar la intervención quirúrgica. Las muestras de biopsia incisional congeladas obtenidas al inicio de la infección colaboran en el tratamiento al disminuir el tiempo que se precisa para confirmar el diagnóstico y ayudar a definir los márgenes de afectación. Resulta especialmente útil la tinción de Gram del tejido si se detectan cadenas de cocos grampositivos, que son indicativos de una infección por *S. pyogenes*.

Tratamiento

Las medidas de soporte precoces, el desbridamiento quirúrgico y la administración parenteral de antibióticos son obligatorios en la fascitis necrosante. El tejido desvitalizado se extirpa hasta conseguir que los bordes sangren; está indicado repetir esta exploración cada 24-36 horas para confirmar que no existe tejido necrótico. Puede ser preciso repetir este procedimiento en diversas ocasiones hasta que deja de formarse tejido desvitalizado. También es imprescindible realizar un cuidado diario meticuloso de la herida.

El tratamiento antibiótico por vía parenteral se debe iniciar tan pronto como sea posible con fármacos de amplio espectro contra todos los patógenos potenciales. El tratamiento empírico inicial se realiza con vancomicina, linezolid, o daptomicina para cubrir organismos grampositivos y con piperacilina-tazobactam para cubrir microorganismos mixtos aerobios-anaerobios. Una alternativa es añadir ceftriaxona al metronidazol para cubrir organismos tanto aerobios como anaerobios. El tratamiento definitivo posterior se debe basar en la sensibilidad de los organismos aislados. La penicilina y la clindamicina están indicadas para los casos de fascitis necrosante por estreptococos del grupo A o *Clostridium* spp. Para las infecciones por estreptococos del grupo A se administra clindamicina hasta que el paciente esté hemodinámicamente estable y ya no requiera desbridamiento quirúrgico. A diferencia de la penicilina, la eficacia de la clindamicina no está influenciada por la carga infecciosa o el estadio de crecimiento bacteriano, por lo que su adición temprana en el curso de la infección puede conducir a una muerte bacteriana más rápida. Se recomienda la doxiciclina más ciprofloxacino o ceftazidima para la fascitis necrotizante por *Vibrio vulnificus*. La duración de la terapia para la fascitis necrotizante depende del curso de la enfermedad. Los antibióticos generalmente se continúan durante al menos 5 días después de que los signos y síntomas de los signos y síntomas locales se hayan resuelto; la duración típica de la terapia es de 4 semanas. Muchos centros emplean oxigenoterapia hiperbárica, aunque no debe retrasar la reanimación del shock o el desbridamiento quirúrgico.

Pronóstico

La letalidad conjunta en niños y adultos con fascitis necrosante y síndrome de shock tóxico por *S. pyogenes* es de hasta el 60%. Sin embargo, la muerte es menos frecuente en los niños y en los casos no complicados por un síndrome del shock tóxico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.3 Síndrome de la piel escaldada por estafilococos (enfermedad de Ritter)

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos está producido predominantemente por estafilococos del fagogrupo 2, en especial las cepas 71 y 55, que están presentes en zonas localizadas de infección. El foco de infección puede ser la nasofaringe y, con menor frecuencia, el ombligo, las vías urinarias, una abrasión superficial, las conjuntivas y la sangre. Las manifestaciones clínicas de este síndrome están mediadas por la diseminación hematógena en ausencia de anticuerpos específicos contra las toxinas estafilocócica epidermolítica o exfoliativa A o B. Las toxinas han reproducido la enfermedad en modelos animales y seres humanos voluntarios. La disminución del aclaramiento renal de las toxinas puede ser responsable de que la enfermedad sea más frecuente en los lactantes y niños pequeños, así como la falta de protección por anticuerpos antitoxina. La toxina epidermolítica A es termoestable y está codificada por los genes bacterianos. La toxina epidermolítica B es termolábil y está codificada por un plásmido de 37,5 kb. La localización del plano de escisión de la ampolla es subcorneal. La toxina epidermolítica parece causar el despegamiento de la capa granulosa mediante la unión a la desmogleína I en los desmosomas. Las ampollas intactas son estériles de forma constante, a diferencia de las del impétigo ampolloso; no obstante, se debe obtener muestra para cultivo de todas las zonas con sospecha de infección localizada y hemocultivos con el fin de identificar el origen de la síntesis de las toxinas epidermolíticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de la piel escaldada por estafilococos aparece predominantemente en lactantes y niños menores de 5 años, y las manifestaciones clínicas oscilan entre un impétigo ampolloso localizado y una afectación cutánea generalizada con compromiso sistémico. El inicio del exantema puede precederse de malestar, fiebre, irritabilidad y una extrema sensibilidad de la piel. Aparece un **eritema escarlatiniforme** de forma difusa que es más llamativo en las flexuras y las zonas periorificiales. Las conjuntivas se inflaman y a veces se tornan purulentas. La piel eritematosa y brillante adquiere rápidamente un aspecto arrugado y, en los casos graves, se observan ampollas estériles y flácidas y erosiones difusas. El eritema en torno a la boca es especialmente notorio, al igual que las costras y fisuras de distribución radial en torno a los ojos, la boca y la nariz. En este estadio se pueden separar zonas de la epidermis si se frota suavemente la superficie cutánea (signo de Nikolsky; fig. 685.3). A medida que se van desprendiendo grandes láminas de epidermis aparecen zonas denudadas, húmedas y brillantes, en un principio en las flexuras y posteriormente en la mayor parte de la superficie corporal (fig. 685.4). Esto se complica con infecciones cutáneas secundarias, sepsis y desequilibrios hidroelectrolíticos. La fase descamativa comienza 2-5 días después del eritema cutáneo; la curación tiene lugar sin cicatrización en 10-14 días. Los pacientes pueden manifestar faringitis, conjuntivitis y erosiones

Fig. 685.3 Signo de Nikolsky. Con una leve presión del pulgar la piel se arruga, se desplaza y se separa de la dermis. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby.)*

Fig. 685.4 Lactante con síndrome de la piel escaldada por estafilococos.

superficiales de los labios, pero la mucosa intrabucal está respetada. Algunos pacientes tienen un aspecto grave, pero, salvo por la notable sensibilidad de la piel, se encuentran relativamente cómodos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una presunta forma **abortiva** se manifiesta por eritrodermia difusa, escarlatiniforme y dolorosa, más acentuada en las flexuras, pero que no progresa a la formación de ampollas. En estos pacientes el signo de Nikolsky está ausente. Aunque el exantema es similar al de la escarlatina estreptocócica, no se acompaña de lengua en fresa ni de petequias en el paladar. El síndrome de la piel escaldada por estafilococos se confunde con otras enfermedades ampollosas y exfoliativas, como el impétigo ampolloso, la epidermólisis ampollosa, la hiperqueratosis epidermolítica, el pénfigo, los exantemas medicamentosos, el eritema multiforme y la necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. La necrólisis epidérmica tóxica se diferencia a menudo por el antecedente de consumo farmacológico, la presencia del signo de Nikolsky únicamente en las zonas de eritema, la ausencia de costras periorales, la necrosis de todo el espesor de la epidermis y el plano de escisión de la ampolla situado en la zona inferior de la epidermis.

HISTOLOGÍA

En la biopsia de piel se identifica la escisión subcórnea en la capa granulosa. La ausencia de infiltrado inflamatorio es característica. Las alteraciones histológicas son idénticas a las observadas en el pénfigo foliáceo, impétigo ampolloso, y la dermatosis pustulosa subcórnea.

TRATAMIENTO

Se debe administrar tratamiento sistémico, por vía oral cuando la afectación es localizada, o parenteral, con una penicilina antiestafilocócica semisintética (p. ej., nafcilina), una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina), clindamicina, o vancomicina en casos de SARM. La clindamicina se utiliza generalmente junto con otros fármacos, ya que se piensa que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas (toxina). La piel se tiene que hidratar y limpiar cuidadosamente. La aplicación de un emoliente proporciona hidratación y disminuye el malestar. Los antibióticos tópicos no son necesarios. En los recién nacidos, o en los lactantes y niños con infección grave, la hospitalización es obligatoria, prestando atención al tratamiento hidroelectrolítico, las medidas para controlar las infecciones, el tratamiento del dolor y un cuidado meticuloso de las heridas con aislamiento de contacto. En los casos particularmente graves es preciso el ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de quemados. La recuperación suele ser rápida, pero la morbilidad puede aumentar como consecuencia de pérdidas de líquido excesivas, desequilibrios electrolíticos, defectos en la regulación de la temperatura, neumonía, sepsis y celulitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.4 Ectima

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

Véanse también los capítulos 208, 210, y 232.

El ectima se parece en su inicio y aspecto al impétigo no ampolloso, pero evoluciona a una infección más profunda y crónica. La lesión inicial es una vesícula o vesiculopústula con una base eritematosa que se extiende a la dermis para formar una úlcera de bordes elevados. La úlcera se oscurece por una costra seca y muy adherente (fig. 685.5) que contribuye a la persistencia de la infección y la formación de cicatrices. Las lesiones se extienden por autoinoculación, alcanzan los 4 cm y aparecen con mayor frecuencia en las piernas. Entre los factores predisponentes están las lesiones pruriginosas, como las picaduras de insectos, la escabiosis o la pediculosis, que se someten a rascado con frecuencia, la higiene deficiente y la desnutrición. Algunas complicaciones consisten en linfangitis, celulitis y, con menor frecuencia, glomerulonefritis postestreptocócica. El microorganismo responsable suele ser el EBHGA; en la mayoría de las lesiones también se cultiva *S. aureus,* aunque se trata probablemente de un patógeno secundario. Las costras se deben reblandecer con compresas templadas y retirar. Está indicado realizar un tratamiento antibiótico sistémico, como en el impétigo. La mayoría de las lesiones responde a penicilina.

El **ectima gangrenoso** consiste en una úlcera necrótica cubierta por una escara de color negro grisáceo. Suele ser un signo de infección por *P. aeruginosa,* y generalmente aparece en pacientes inmunodeprimidos. La neutropenia es un factor de riesgo para ectima gangrenoso. Afecta a más del 6% de los pacientes con infección sistémica por *P. aeruginosa,* pero también puede ser una infección cutánea primaria producida por inoculación directa. La lesión comienza como una mácula eritematosa o purpúrica, que evoluciona a la formación de una vesícula y posteriormente se ulcera; está rodeada por un ribete de piel rosada a violácea. La úlcera en sacabocados presenta bordes elevados, con una costra central densa, negra y deprimida. Puede haber una o varias lesiones. Los pacientes con bacteriemia suelen tener lesiones en las zonas apocrinas. También aparecen lesiones clínicamente similares como consecuencia de la infección por otros microorganismos, como *S. aureus, A. hydrophila, Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Aspergillus* spp., *Mucorales*, *E. coli* y *Candida* spp. Existe invasión bacteriana de la adventicia y la media de las venas de la dermis, pero las arterias están respetadas; no existe afectación de la íntima ni de la luz. Se deben obtener hemocultivos y biopsias cutáneas para cultivo, así como comenzar, tan pronto como sea posible, un tratamiento sistémico empírico con antibióticos de amplio espectro que cubran *P. aeruginosa* (p. ej., una penicilina antipseudomona y un aminoglucósido, cefepima).

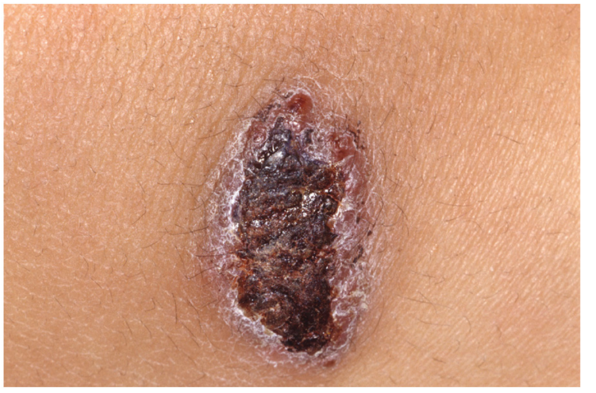

Fig. 685.5 Costra seca y muy adherente en ectima.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

685.5 Otras infecciones cutáneas bacterianas

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

PIODERMA DE TIPO BLASTOMICOSIS (PIODERMA VEGETANTE)

El pioderma de tipo blastomicosis es una reacción cutánea muy llamativa a una infección bacteriana que aparece principalmente en niños desnutridos e inmunodeprimidos. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en las lesiones son *S. aureus* y estreptococos del grupo A, pero se han encontrado muchos más, entre ellos *P. aeruginosa, Proteus mirabilis,* difteroides, *Bacillus* spp. y *C. perfringens*. Se observan placas hiperplásicas y costrosas en las extremidades, a veces por la confluencia de numerosos abscesos costrosos, purulentos y del tamaño de la cabeza de un alfiler (fig. 685.6). Se pueden ulcerar y formar trayectos fistulosos, así como surgir nuevas lesiones en lugares alejados del sitio de inoculación. Es frecuente que aparezcan adenopatías regionales, pero no suele acompañarse de fiebre. En el examen histológico se aprecia una hiperplasia seudoepiteliomatosa y microabscesos compuestos de neutrófilos o eosinófilos, o de ambos. No suele haber células gigantes. El **diagnóstico diferencial** comprende infecciones micóticas profundas, en especial la blastomicosis (fig. 685.7) y la infección por tuberculosis y micobacterias atípicas. Se tiene que descartar la presencia de una inmunodeficiencia subyacente y la selección del antibiótico depende del antibiograma, ya que la respuesta a los antibióticos es, a menudo, deficiente.

DACTILITIS AMPOLLOSA DISTAL

La dactilitis ampollosa distal es una infección ampollosa superficial de las almohadillas grasas palmares del pulpejo de los dedos de las manos que afecta típicamente a lactantes y niños pequeños (fig. 685.8). Suele hallarse

Fig. 685.6 Lesión vegetante de gran tamaño de pioderma vegetante.

Fig. 685.7 Blastomicosis cutánea. Placa eritematosa, verrugosa y costrosa en la barbilla de un niño de 15 años con síntomas respiratorios y dolor óseo. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 14.13.)*

Fig. 685.8 Dactilitis ampollosa. Edema y ampolla tensa en el dedo pulgar de una niña de 7 años. En el cultivo del contenido de la ampolla se aisló *S. aureus* en lugar del germen más frecuentemente asociado, el estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA). *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 14.14.)*

afectado más de un dedo, al igual que las superficies palmares de las falanges proximales, las palmas y los dedos de los pies. Las ampollas están llenas de un líquido purulento, con polimorfonucleares, y se identifican cocos grampositivos en la tinción de Gram. Los pacientes a menudo no tienen antecedentes de traumatismo y no suele haber síntomas sistémicos. La glomerulonefritis postestreptocócica no se ha descrito después de la dactilitis ampollosa distal. La infección se debe con mayor frecuencia a estreptococos del grupo A, pero también se ha visto en infecciones por *S. aureus*. Si no se trata, las ampollas se agrandan y extienden a la zona paroniquial. La infección responde a la incisión y el drenaje y a un ciclo de 10 días de un antibiótico efectivo contra estreptococos del grupo A y *S. aureus* (p. ej., amoxicilina-clavulánico, clindamicina, cefalexina); algunos pacientes pueden necesitar inicialmente terapia antibiótica intravenosa.

Fig. 685.9 Dermatitis perianal estreptocócica. Eritema rojo brillante con una superficie húmeda e inflamada. *(De Paller AS, Mancini AJ, editors:* Hurwitz clinical pediatric dermatology, *ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, Fig. 17.38.)*

DERMATITIS INFECCIOSA PERIANAL

La dermatitis infecciosa perianal aparece con mayor frecuencia en los niños (70% de los casos) que en las niñas, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 10 años en forma de una dermatitis perianal (90%) y prurito (80%; fig. 685.9). La incidencia de dermatitis infecciosa perianal se desconoce de forma precisa, pero oscila entre 1/2.000 a 1/218 pacientes atendidos en la consulta. Normalmente se denomina dermatitis estreptocócica perianal cuando se sospecha que está producida por un EBHGA. El exantema es superficial, eritematoso, bien delimitado, no indurado y confluye desde el ano hacia fuera. En el momento agudo (<6 semanas) suele ser rojo brillante, exudativo y sensible al tacto. En este estadio puede haber una seudomembrana blanca. A medida que se torna más crónico, la erupción perianal consta de fisuras dolorosas, una secreción mucosa seca o placas psoriasiformes con costras amarillentas periféricas. En las niñas el exantema perianal se asocia a vulvovaginitis. En los niños puede estar afectado el pene. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene dolor rectal, que se suele describir como quemazón en el interior del ano durante la defecación, y el 33% heces teñidas con estrías de sangre. Es frecuente observar una retención de las heces como un mecanismo de respuesta a la infección. Los pacientes pueden tener una psoriasis en gotas. Aunque exista induración local o edema, los síntomas constitucionales como fiebre, cefalea y malestar están ausentes, lo que indica que no existe afectación subcutánea, como sucede en la celulitis. Es frecuente el contagio familiar de la dermatitis infecciosa perianal, especialmente cuando diferentes miembros de la familia se bañan juntos o utilizan la misma agua.

La dermatitis infecciosa perianal está causada habitualmente por EBHGA, pero también puede tener como origen *S. aureus*. Se tiene que realizar el cultivo tanto del caso índice como de los familiares y se recomiendan cultivos de seguimiento para documentar la curación bacteriológica después del tratamiento.

El **diagnóstico diferencial** de la dermatitis infecciosa perianal incluye psoriasis, dermatitis seborreica, candidiasis, infestación por oxiuros, malos tratos sexuales y enfermedad inflamatoria intestinal.

En la dermatitis infecciosa perianal por EBHGA el tratamiento con un ciclo de 7 días de cefuroxima (20 mg/kg/día en dos dosis) es superior al tratamiento con penicilina. También se usa la pomada tópica de mupirocina

Fig. 685.10 **Foliculitis.** Pústulas foliculares múltiples.

Fig. 685.11 Pápulas y pústulas de la foliculitis de la bañera caliente.

2-3 veces al día. Cuando se aísla *S. aureus* el tratamiento se debe apoyar en el estudio de resistencias.

ERISIPELA

Véase el capítulo 210.

FOLICULITIS

La foliculitis es una infección superficial del folículo piloso cuya causa más habitual es *S. aureus* (impétigo de Bockhart). Las lesiones suelen ser pequeñas pústulas cupuliformes, con una base eritematosa, y localizadas en el orificio de salida del conducto pilosebáceo (fig. 685.10). El crecimiento del pelo está respetado, y las lesiones curan sin dejar cicatriz. Entre los sitios afectados con mayor frecuencia figuran el cuero cabelludo, los glúteos y las extremidades. Algunos factores favorecedores son la higiene deficiente, la maceración, la supuración de heridas y abscesos y el rasurado de las piernas. La foliculitis también surge como consecuencia del tratamiento con alquitrán o vendajes oclusivos. El ambiente húmedo favorece la proliferación bacteriana. En los pacientes infectados por el VIH *S. aureus* produce placas eritematosas, que confluyen con pústulas satélites en las zonas intertriginosas, y placas violáceas compuestas de pústulas foliculares superficiales en el cuero cabelludo, las axilas o las ingles. El **diagnóstico diferencial** incluye la infección por *Candida,* que ocasiona pápulas foliculares satélites y pústulas alrededor de placas eritematosas de intertrigo (particularmente en ingles/nalgas), y por *Malassezia furfur,* que causa pápulas eritematosas de 2-3 mm, perifoliculares y pruriginosas y pústulas en la espalda, el tórax y las extremidades, en especial en los pacientes con diabetes mellitus o que están en tratamiento con corticosteroides o antibióticos. El diagnóstico se realiza mediante el examen con hidróxido de potasio de una muestra de raspado de las lesiones. La detección de *Malassezia* puede precisar una biopsia de piel, que demuestra acumulaciones de levaduras e hifas ramificadas cortas (imagen de «macarrones con albóndigas») localizadas en orificios foliculares dilatados y entremezclados con restos de queratina.

En los casos leves solo se precisa tratamiento antibiótico tópico (p. ej., loción o solución de clindamicina al 1% dos veces al día), mientras que en los más graves se requiere tratamiento sistémico con dicloxacilina o cefalexina. En los casos que no mejoran con el tratamiento se debe recoger una muestra para cultivo. En la foliculitis crónica recurrente, la aplicación diaria de peróxido de benzoílo al 5% en forma de gel o jabón facilita la resolución del cuadro. Los baños de lejía diluida también pueden ser efectivos para reducir la recurrencia.

La **sicosis (foliculitis) de la barba** es una forma de foliculitis inflamatoria recurrente, más grave y más profunda, ocasionada por *S. aureus* y que afecta a toda la profundidad del folículo. Aparecen pápulas y pústulas eritematosas foliculares en el mentón, el labio superior y los ángulos de la mandíbula, principalmente en varones jóvenes de raza negra. Las pápulas confluyen en placas y curan con cicatriz. Los individuos afectados son con frecuencia portadores de *S. aureus.* El **tratamiento** con compresas calientes de suero salino y antibióticos tópicos, como mupirocina, suele disminuir la infección. Las formas más extensas y recalcitrantes precisan tratamiento con antibióticos sistémicos resistentes a las β-lactamasas, así como erradicar *S. aureus* de los lugares donde se porta.

La **foliculitis de la bañera caliente (pseudomónica)** es atribuible a *P. aeruginosa,* en especial del serotipo O-11. Aparece tras la exposición a bañeras de agua caliente/bañeras de burbujas y piscinas con agua escasamente clorada, así como a toboganes contaminados o a esponjas. Las lesiones consisten en pápulas y pústulas pruriginosas o nódulos eritematosos o violáceos profundos que aparecen entre 8 y 48 horas después de la exposición y que son más numerosos en las zonas cubiertas por el traje de baño (fig. 685.11). Los pacientes, en ocasiones, tienen fiebre, malestar y adenopatías. El microorganismo se puede cultivar en el pus. Las lesiones suelen resolverse de forma espontánea en 1-2 semanas, a menudo dejando una pigmentación postinflamatoria. En los adolescentes con síntomas constitucionales se debe considerar el uso de antibióticos sistémicos (ciprofloxacino). Los niños inmunodeprimidos son propensos a las complicaciones de la foliculitis por *Pseudomonas* (celulitis), por lo que deben evitar los baños calientes.

ABSCESOS Y FORÚNCULOS

Etiología

El microorganismo responsable habitualmente es *S. aureus,* que penetra en la piel perifolicular lesionada. Entre las situaciones que predisponen a la formación de forúnculos destacan la obesidad, la hiperhidrosis, la maceración, la fricción y la existencia previa de una dermatitis. La forunculosis también es más frecuente en los pacientes con ferropenia, diabetes, desnutrición, infección por el VIH u otras inmunodeficiencias. La forunculosis recurrente se asocia al estado de portador de *S. aureus* en las narinas, las axilas o el periné, o el contacto cercano con algún familiar portador. Otras bacterias u hongos pueden producir, en algunos casos, forúnculos o ántrax.

Los abscesos de SARM extrahospitalarios también pueden complicar una foliculitis. Las infecciones por SARM extrahospitalarias suelen afectar a niños y adultos jóvenes, sobre todo deportistas en los que la infección se propaga por el contacto piel con piel. La infección también puede propagarse por condiciones de hacinamiento, al compartir productos de higiene corporal y cuando están comprometidas las barreras cutáneas. Pueden aparecer en cualquier localización; pero sobre todo en el tercio inferior del abdomen, las nalgas y las piernas.

Manifestaciones clínicas

Esta lesión folicular procede de una foliculitis preexistente o surge inicialmente como un nódulo perifolicular, doloroso y eritematoso ubicado más profundamente. Aunque las lesiones son inicialmente induradas se siguen de necrosis central y supuración, lo que provoca la rotura y secreción de una zona central compuesta de tejido necrótico y la destrucción del folículo (fig. 685.12). La curación deja una cicatriz. Entre los sitios más afectados figuran las zonas pilosas de la cara, el cuello, las axilas, los glúteos y las ingles. El dolor puede ser intenso si la lesión se sitúa en una zona donde la piel está relativamente fija, como el conducto auditivo externo o el cartílago nasal. Los pacientes con forúnculos no suelen tener clínica constitucional, aunque en ocasiones sobreviene una bacteriemia. En raros casos, las lesiones del labio superior o la mejilla causan una trombosis del seno cavernoso. La infección de un grupo de folículos contiguos, con varios puntos de drenaje, acompañada de cambios inflamatorios en el tejido conjuntivo circundante se denomina **ántrax.** Este se asocia a fiebre, leucocitosis y bacteriemia.

Fig. 685.12 Rotura y salida de pus de un forúnculo.

Fig. 685.13 Erosiones superficiales de la capa córnea en la queratólisis punteada.

Tratamiento

El tratamiento del forúnculo y el ántrax consiste en lavados regulares con jabones antibióticos (clorhexidina) y el uso de ropas poco ajustadas para minimizar los factores predisponentes a la formación de forúnculos. La aplicación frecuente de compresas húmedas calientes facilita el drenaje de las lesiones. Las de gran tamaño se deben drenar a través de una pequeña incisión. El ántrax y los forúnculos grandes o numerosos se tratan con antibióticos sistémicos seleccionados según el estudio de resistencias.

Los abscesos son tratados con una incisión y drenaje y antibióticos orales (durante 7-10 días). Se recomienda los antibióticos eficaces contra SARM y generalmente incluyen clindamicina oral (10-30 mg/kg/día en dosis divididas) o trimetoprima-sulfametoxazol (8-12 mg de trimetoprima/kg/día en dosis divididas cada 12 horas). Los niños mayores de 8 años pueden recibir doxiciclina. Para disminuir la colonización, y por tanto la reinfección en niños con infecciones recurrentes, se han recomendado mupirocina intranasal (dos veces al día) y clorhexidina (en vez de jabón durante la ducha) o baños de lejía diluida (1 cuchara de té por cada 4 litros de agua o una taza por bañera [50 litros] de agua) (una vez al día) durante 5 días en los pacientes y los miembros de la familia. La recolonización suele suceder, generalmente dentro de los 3 meses tras el intento de descolonización.

QUERATÓLISIS PUNTEADA

La queratólisis punteada es más frecuente en los climas tropicales y subtropicales húmedos, en especial en personas que tienen los pies húmedos durante periodos prolongados, por ejemplo, debido a hiperhidrosis, al uso de botas durante mucho tiempo o a la inmersión en agua. Aparece con mayor frecuencia en varones jóvenes desde el inicio de la adolescencia hasta el final de la tercera década de la vida. Las lesiones son erosiones superficiales de 1-7 mm y de forma irregular situadas en la capa córnea de las plantas de los pies, sobre todo en las zonas que cargan peso (fig. 685.13). Es evidente una coloración marrón de las zonas afectadas. Hay una variante infrecuente que se manifiesta como placas engrosadas y eritematosas o violáceas, además de las típicas lesiones punteadas. La enfermedad suele acompañarse de mal olor y es dolorosa en alrededor del 50% de los casos. Los microorganismos responsables más frecuentes son las especies de *Corynebacterium (Kytococcus) sedentarius*. Es fundamental el tratamiento de la hiperhidrosis asociada con productos de cloruro de aluminio fuertes o una pomada de formaldehído al 40% en vaselina. Si se evita la humedad y la maceración, tiene lugar una resolución lenta y espontánea de la infección. El tratamiento habitual consiste en eritromicina tópica o sistémica e imidazoles tópicos en crema.

ERITRASMA

El eritrasma es una infección superficial crónica y benigna producida por *Corynebacterium minutissimum*. Los factores predisponentes comprenden el calor, la humedad, la obesidad, la maceración de la piel, la diabetes mellitus y la higiene deficiente. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta afectación de los espacios interdigitales de los pies. Otras localizaciones frecuentes son las zonas intertriginosas húmedas, como las ingles y las axilas. En ocasiones se ven afectadas las regiones inframamaria y perianal. La enfermedad se caracteriza por la presencia de placas ligeramente descamativas, marrones rojizas, bien delimitadas y de bordes irregulares. El único síntoma constante es un leve prurito. *C. minutissimum* representa un complejo de microorganismos relacionados que producen porfirinas que son fluorescentes a la luz ultravioleta, adoptando una tonalidad rojo brillante. El diagnóstico se realiza rápidamente y el eritrasma se diferencia de la infección por dermatofitos y la tiña versicolor mediante la exploración bajo la lámpara de Wood. Sin embargo, un baño realizado en las 20 horas previas a este examen puede retirar las porfirinas hidrosolubles. La tinción del raspado de piel teñido con azul de metileno o tinción de Gram muestra formas cocobacilares filamentosas y pleomorfas.

El tratamiento se puede realizar con eritromicina tópica, clindamicina, miconazol o un ciclo de 10-14 días con eritromicina oral o una tetraciclina oral (en aquellos pacientes mayores de 8 años).

ERISIPELOIDE

El erisipeloide es una infección cutánea rara producida por la inoculación de *Erysipelothrix rhusiopathiae* a partir de animales, pájaros, peces o sus productos contaminados. La forma cutánea localizada es más frecuente y se caracteriza por placas eritematosas o violáceas bien delimitadas en forma de diamante situadas en el lugar de inoculación. Los síntomas locales no suelen ser intensos, y son infrecuentes los síntomas constitucionales; las lesiones se resuelven espontáneamente tras varias semanas, aunque pueden recurrir en la misma localización o en otras semanas o meses después. La forma cutánea difusa se presenta con lesiones en numerosas zonas del cuerpo además de en el lugar de inoculación. También es autolimitada. La forma sistémica se debe a una diseminación hematógena, se acompaña de síntomas constitucionales y puede originar endocarditis, artritis séptica, infartos y abscesos cerebrales, meningitis y derrame pulmonar. El diagnóstico se confirma con la biopsia cutánea, que muestra microorganismos grampositivos, y con el cultivo. El tratamiento de elección para las infecciones cutáneas localizadas es penicilina oral durante 7 días; en pacientes alérgicos a la penicilina puede utilizarse ciprofloxacino o una combinación de eritromicina y rifampicina. Las infecciones cutáneas graves difusas o sistémicas pueden requerir el uso de penicilina por vía parenteral o ceftriaxona.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Véanse los capítulos 242 y 244.

La infección cutánea por tuberculosis está extendida a escala mundial, sobre todo en asociación con la infección por el VIH, la desnutrición y las malas condiciones sanitarias. La tuberculosis cutánea primaria es rara en Estados Unidos. La enfermedad cutánea está causada por *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis* y, a veces, por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una forma de vacuna atenuada de *M. bovis*. Las manifestaciones que ocasiona un microorganismo dado son indistinguibles de las que produce otro. Después de la invasión de la piel, la micobacteria se multiplica intracelularmente en los macrófagos, lo que da lugar a una enfermedad progresiva, o es controlada por el sistema inmunitario del huésped.

La tuberculosis cutánea primaria (chancro tuberculoso) aparece cuando *M. tuberculosis* o *M. bovis* alcanzan la piel o las mucosas a través de un traumatismo en un individuo previamente no infectado sin inmunidad contra el microorganismo. Los lugares predilectos son la cara, las extremidades inferiores y los genitales. La lesión inicial aparece 2-4 semanas después de la introducción del microorganismo en el tejido dañado. Se observa una pápula rojiza-marrón, que aumenta de tamaño gradualmente

para formar una úlcera poco profunda, firme y bien delimitada. Pueden existir abscesos satélites. Algunas lesiones adquieren una costra, parecida a la del impétigo, mientras que otras presentan bordes elevados y verrugosos. La lesión primaria también se puede manifestar como una úlcera indolora en la conjuntiva, la encía o el paladar y, a veces, una paroniquia aguda indolora. Varias semanas después de la lesión primaria pueden aparecer adenopatías regionales indoloras, que se pueden acompañar de linfangitis, linfadenitis o perforación de la superficie cutánea, lo que provoca un **escrofuloderma.** Las lesiones sin tratar curan dejando cicatriz en aproximadamente 12 meses, pero se pueden reactivar, originar un lupus vulgar (nódulos bien definidos de color rojo marrón con una consistencia gelatinosa que representa una infección progresiva), o, más raramente, progresar a la forma miliar aguda. Por tanto, está indicado el tratamiento antituberculoso (v. cap. 242).

En la lesión cutánea y las adenopatías se pueden cultivar *M. tuberculosis* o *M. bovis,* pero la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de cortes histológicos, en especial si la infección está bien controlada, no suele poner de manifiesto el microorganismo. El **diagnóstico diferencial** debe hacerse con numerosas enfermedades, entre ellas chancro sifilítico, infecciones profundas por hongos o micobacterias atípicas, lepra, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, esporotricosis, nocardiosis, leishmaniasis, reacciones a sustancias extrañas como zirconio, berilio, seda o nailon de las suturas, talco y almidón, acné rosácea papuloso y lupus miliar diseminado facial.

El **escrofuloderma** es consecuencia del crecimiento, la formación de un absceso frío y la rotura de un ganglio linfático, más a menudo en las cadenas cervicales, y que se extiende a la piel suprayacente desde el foco de infección tuberculosa subyacente. Se pueden observar úlceras lineales o serpiginosas y fístulas disecantes con trayectos subcutáneos que se conectan con nódulos blandos. La curación espontánea puede tardar años y a veces deja cicatrices queloideas de aspecto cordonal. También puede surgir un lupus vulgar. Las lesiones también tienen como origen una articulación, un tendón, un hueso o el epidídimo subyacente infectado. El **diagnóstico diferencial** engloba los gomas sifilíticos, las micosis profundas, la actinomicosis y la hidrosadenitis supurativa. La evolución es poco activa y no suele haber síntomas constitucionales. Está indicado realizar tratamiento antituberculoso (v. cap. 242).

La inoculación cutánea directa del bacilo tuberculoso en un individuo previamente infectado, con una inmunidad entre moderada y alta, produce inicialmente una pequeña pápula con inflamación circundante. La **tuberculosis verrucosa cutis** (tuberculosis verrugosa) surge cuando la pápula se torna hiperqueratósica y verrugosa y numerosas pápulas adyacentes confluyen o una única pápula se extiende periféricamente para formar una placa de color rojo marrón o violácea, exudativa, costrosa y verrugosa. La extensión irregular de los bordes de la placa origina un borde serpiginoso. En los niños, las lesiones aparecen con mayor frecuencia en las extremidades inferiores después de un traumatismo y contacto con material infectado, como esputo o tierra. Los ganglios linfáticos regionales rara vez se hallan afectados. La curación espontánea con cicatriz atrófica tiene lugar lentamente, a lo largo de meses o años. La curación también es gradual con el tratamiento antituberculoso.

El **lupus vulgar** es una forma infrecuente, crónica y progresiva de tuberculosis cutánea que se aprecia en individuos con una sensibilidad a la tuberculina moderada o alta inducida por una infección previa. La incidencia es mayor en climas fríos y húmedos, en especial en las mujeres. El lupus vulgar es consecuencia de la extensión directa desde articulaciones o ganglios linfáticos subyacentes, de diseminación hematógena o linfática o, más raramente, de inoculación cutánea de vacuna BCG. Con mayor frecuencia sigue a una adenitis cervical o a una tuberculosis pulmonar. Aproximadamente el 33% de los casos se precede de escrofuloderma y el 90% se manifiesta en la cabeza y el cuello, más a menudo en la nariz o la mejilla. La afectación del tronco es inhabitual. Es típico que aparezca una lesión solitaria que consiste en una pápula blanda y rojiza marronácea, que tiene un color de jarabe de manzana cuando se examina con el diascopio. La extensión periférica de la pápula o, a veces, la confluencia de varias pápulas forman una lesión irregular, de tamaño y forma variables. Pueden aparecer una o múltiples lesiones, tales como nódulos o placas planas y serpiginosas, hipertróficas y verrugosas o de aspecto edematoso. La curación espontánea se observa en el centro y las lesiones reaparecen característicamente en la zona atrófica. Es habitual que se cronifiquen y que las placas persistan y progresen durante muchos años. En el 40% de los casos de lupus vulgar hay adenopatías y el 10-20% presenta una infección pulmonar, ósea o articular. Las masas vegetantes y las úlceras en la mucosa nasal, bucal o conjuntival, el paladar, las encías o la orofaringe causan grandes deformidades. Puede degenerar en un carcinoma epidermoide, con un potencial relativamente elevado de metastatizar, habitualmente después de varios años de enfermedad. Si se produce una disminución temporal de la inmunidad, especialmente tras el sarampión (lupus exantemático), aparecen numerosas lesiones en localizaciones distantes como consecuencia de la diseminación hematógena de un foco latente de infección. El examen histológico revela granulomas tuberculoides con caseificación; es extremadamente difícil demostrar los microorganismos. El **diagnóstico diferencial** comprende sarcoidosis, infecciones por micobacterias atípicas, blastomicosis, cromoblastomicosis, actinomicosis, leishmaniasis, sífilis terciaria, lepra, liquen plano hipertrófico, psoriasis, lupus eritematoso, linfocitoma y enfermedad de Bowen. Las lesiones pequeñas se pueden extirpar. El tratamiento antituberculoso habitualmente impide la diseminación e induce la involución.

La **tuberculosis de los orificios** aparece en las mucosas y la piel periorificial después de la autoinoculación de micobacterias desde lugares de infección progresiva. Es un signo de una enfermedad interna avanzada y denota mal pronóstico, y ocurre en un individuo sensible con alteración en la inmunidad celular. Las lesiones consisten en nódulos amarillentos o rojos y dolorosos, que forman úlceras en sacabocados con inflamación y edema de la mucosa circundante. El **tratamiento** se basa en identificar el origen de la infección e iniciar tratamiento antituberculoso.

Es raro que la **tuberculosis miliar** (tuberculosis hematógena primaria) se manifieste en la piel, es más frecuente encontrarla en los lactantes y en los inmunodeprimidos después de quimioterapia o infección por sarampión o VIH. Las lesiones son grupos de máculas, pápulas o vesículas eritematosas o purpúricas distribuidas de forma simétrica y diminutas. Se pueden ulcerar, drenar, formar costras y trayectos fistulosos o gomas subcutáneos, sobre todo en niños desnutridos con una inmunidad deficiente. Es frecuente que existan signos y síntomas constitucionales y reacciones leucemoides o anemia aplásica. El bacilo tuberculoso se identifica fácilmente en las lesiones activas. Se puede predecir un curso fulminante, por lo que está indicado iniciar un tratamiento antituberculoso intensivo.

Los abscesos tuberculosos metastásicos **(gomas tuberculosos)** únicos o múltiples aparecen en las extremidades y el tronco, debido a la diseminación hematógena desde un foco primario de infección durante un periodo en que disminuye la inmunidad, en especial en los niños desnutridos e inmunodeprimidos. Se observan nódulos fluctuantes, indoloros y eritematosos que se ulceran y forman fístulas.

La **vacunación con BCG** característicamente produce una pápula unas 2 semanas después de la vacunación. La pápula aumenta de tamaño, se suele ulcerar 2-4 meses después y cura lentamente dejando cicatriz. En aproximadamente 1-2 por millón de vacunaciones tienen lugar complicaciones por BCG, tales como linfadenitis regional, lupus vulgar, escrofuloderma y formación de abscesos subcutáneos.

Las **tubercúlides** son reacciones cutáneas que manifiestan características tuberculosas en la histología, pero que no contienen micobacterias detectables. Las lesiones aparecen en un huésped que suele tener una reactividad tuberculínica entre moderada e intensa y antecedentes de tuberculosis en otros órganos y que habitualmente responde al tratamiento antituberculoso. La etiología de las tubercúlides se desconoce. La mayoría de los pacientes tiene buena salud y no presenta un foco evidente de enfermedad en el momento en que aparecen. La más frecuente es la tubercúlide papulonecrótica. Surgen acumulaciones recurrentes de pápulas eritematosas, asintomáticas, firmes, estériles y de distribución simétrica en las caras extensoras de las extremidades, el dorso de las manos y los pies y los glúteos. Las pápulas evolucionan a la formación de una ulceración central que a veces cura, dejando una cicatriz bien delimitada, circular y deprimida. La duración de las lesiones es variable, aunque suelen desaparecer rápidamente después del tratamiento de la primoinfección. El liquen escrofuloso es otra forma de tubercúlide que se caracteriza por la aparición de pápulas rosadas o rojizas, a menudo foliculares, del tamaño de la cabeza de un alfiler, asintomáticas y agrupadas, que forman placas circulares, principalmente en el tronco. Curan sin dejar cicatriz.

La infección por **micobacterias atípicas** desencadena lesiones cutáneas en los niños. *Mycobacterium marinum* se localiza en el agua salada, el agua dulce y en peces infectados. En Estados Unidos se suele adquirir a partir de acuarios de peces tropicales y en piscinas. La abrasión traumática de la piel actúa como puerta de entrada. Aproximadamente 3 semanas después de la inoculación se aprecia una única pápula eritematosa que aumenta de tamaño lentamente para formar un nódulo violáceo o, a veces, una placa verrugosa (fig. 685.14). La lesión se rompe en ocasiones y forma una úlcera costrosa o un absceso supurativo. Los nódulos eritematosos esporotricoides a lo largo de los vasos linfáticos también pueden supurar y drenar. Las lesiones son frecuentes en los codos, las rodillas y los pies de los nadadores y en las manos y los dedos en las personas con infecciones adquiridas en los acuarios. Los signos y síntomas sistémicos están ausentes. Los ganglios linfáticos regionales pueden aumentar ligeramente de tamaño, pero no se

Fig. 685.14 Placa verrugosa, violácea, de infección por *Mycobacterium marinum*.

rompen. Es raro que estas infecciones se diseminen, pero puede ocurrir en los huéspedes inmunodeprimidos. La biopsia de una lesión bien formada revelará un infiltrado granulomatoso con arquitectura tuberculoide. Se recomienda generalmente el tratamiento con 2 agentes activos con una combinación de claritromicina y etambutol proporcionando un balance racional entre la efectividad y la tolerancia. La rifampicina se debe añadir a la claritromicina y al etambutol si hay afectación de tejidos profundos. Otros agentes con actividad contra *M. marinum* son trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, minociclina y ciprofloxacino. La azitromicina ha sido utilizada como una alternativa a la claritromicina para algunas infecciones por micobacterias, aunque su efectividad contra *M. marinum* es desconocida. La aplicación de calor en los lugares afectados es un tratamiento coadyuvante útil (v. cap. 244).

Mycobacterium kansasii ocasiona principalmente afectación pulmonar; es raro que haya afectación cutánea, que suele tener lugar en los huéspedes inmunodeprimidos. Lo más común es que aparezcan nódulos esporotricoides tras la inoculación de piel traumatizada. Las lesiones evolucionan a placas ulceradas, costrosas o verrugosas. El microorganismo es relativamente sensible a los antituberculosos, que se deben elegir en función del antibiograma.

Mycobacterium scrofulaceum causa linfadenitis cervical (escrofuloderma) en niños pequeños, típicamente en las zonas submandibulares. Los ganglios aumentan de tamaño a lo largo de varias semanas, se ulceran y drenan. La reacción local no es dolorosa y está bien delimitada, los síntomas constitucionales están ausentes y no suele haber signos de afectación pulmonar ni de otros órganos. Otras micobacterias atípicas tienen manifestaciones similares, incluidas el complejo *Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum*. El tratamiento se realiza mediante extirpación y la administración de fármacos antituberculosos (v. cap. 244).

Mycobacterium ulcerans produce un nódulo subcutáneo indoloro (úlcera de Buruli) después de la inoculación de piel lesionada. La mayoría de las infecciones afecta a niños en bosques tropicales húmedos. El nódulo suele ulcerarse, presenta unos bordes mal delimitados y se extiende a zonas extensas, a menudo en una extremidad. Es característica la necrosis local del tejido subcutáneo que origina una paniculitis septal. La úlcera persiste durante meses o años antes de que cure espontáneamente dejando una cicatriz, algunas veces con contracturas (si está encima de una articulación) y linfedema. Los síntomas constitucionales y las linfadenopatías están ausentes. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del microorganismo a 32-33 °C. El **tratamiento de elección** es un ciclo de 8 semanas de rifampicina y estreptomicina junto con desbridamiento quirúrgico de lesiones grandes. El tratamiento con calor local y fármacos orales beneficia a algunos pacientes.

El complejo *M. avium* consta de más de 20 subtipos y provoca habitualmente una infección pulmonar crónica. En ocasiones origina linfadenitis cervical y osteomielitis y rara vez aparecen pápulas o úlceras purulentas en las piernas por inoculación primaria. Las lesiones cutáneas pueden ser un signo precoz de la infección diseminada. Las lesiones pueden adquirir diversas formas, entre ellas pápulas eritematosas, pústulas, nódulos, abscesos, úlceras, paniculitis y diseminación esporotricoide por los linfáticos. Para el tratamiento, véase el capítulo 244.

El complejo *M. fortuitum* produce enfermedad en un huésped inmunocompetente, habitualmente por inoculación cutánea primaria después de una lesión traumática, inyección o intervención quirúrgica. A las 4-6 semanas de la inoculación se forma un nódulo, un absceso o celulitis. En el huésped inmunodeprimido pueden surgir numerosos nódulos subcutáneos, romperse y drenar. El tratamiento se basa en la identificación del microorganismo y la realización de antibiogramas. Los gérmenes aislados son generalmente sensibles a fluoroquinolonas, doxiciclina, minociclina, sulfonamidas, cefoxitina e imipenem; los macrólidos deben utilizarse con precaución, ya que los *M. fortuitum* aislados tienen el gen eritromicina metilasa (*erm*), el cual confiere una resistencia inducible a los macrólidos a pesar de ser «sensibles» a las concentraciones mínimas inhibitorias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 686

Micosis cutáneas

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección micótica inocua del estrato córneo, frecuente y crónica, que está generalmente producida por la levadura dimorfa *Malassezia globosa,* y menos frecuentemente por *Malassezia furfur* y *Malassezia sympodialis*. Anteriormente se utilizaron los sinónimos *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare* para denominar al microorganismo responsable.

Etiología

M. globosa forma parte de la flora indígena normal de la piel, especialmente en la forma de levadura, y se encuentra en zonas de la piel ricas en producción sebácea. La proliferación de formas filamentosas tiene lugar en situaciones patológicas. Entre los factores predisponentes figuran el ambiente cálido y húmedo, el exceso de sudación, la oclusión, las concentraciones de cortisol plasmático elevadas, la inmunodepresión, la desnutrición y la predisposición genética. La enfermedad prevalece en adolescentes y adultos jóvenes.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la tiña versicolor tienen un color muy variable. En la raza blanca suelen ser típicamente rojizas marrones, mientras que en la negra pueden ser hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Las máculas habituales están cubiertas por una fina escama. A menudo comienzan en las zonas perifoliculares y van aumentando de tamaño para confluir en placas. Las localizaciones más frecuentes son el cuello, la zona superior del tórax, la espalda y los brazos (fig. 686.1). En los adolescentes las lesiones en la cara son comunes y en ocasiones surgen en los antebrazos, el dorso de las manos y el pubis. Son asintomáticas o ligeramente pruriginosas. Las zonas afectadas no se broncean después de la exposición solar. Hay una variante papulopustulosa perifolicular que aparece en la espalda, la zona anterior del tórax y, a veces, en las extremidades. Estas pústulas tienden a ser monomorfas.

Diagnóstico diferencial

El examen con lámpara de Wood muestra una fluorescencia amarillenta dorada. La preparación con hidróxido de potasio (KOH) del raspado de piel es diagnóstica, al revelar grupos de esporas de pared gruesa y numerosas hifas anguladas, cortas y gruesas, que confieren un aspecto en «espaguetis y albóndigas». La biopsia cutánea con cultivo y tinción especial para hongos (p. ej., ácido peryódico de Schiff) a menudo es necesaria para llegar al diagnóstico en los casos de afectación fundamentalmente folicular. Mediante estudio microscópico, en el orificio folicular dilatado se ven los microorganismos y restos de queratina.

La tiña versicolor se tiene que distinguir de las infecciones por dermatofitos, la dermatitis seborreica, la pitiriasis alba, pitiriasis rosada, y la sífilis secundaria. Puede parecerse a los trastornos pigmentarios no descamativos, como los cambios de pigmentación postinflamatorios, en especial cuando

Fig. 686.1 Máculas hiperpigmentadas, bien delimitadas, de diferentes tamaños y situadas en el tronco, características de la tiña versicolor.

Fig. 686.2 Reacción tipo «ide». Erupción papulosa facial asociada con una infección grave (tiña) en la mano.

el paciente ha retirado las escamas frotándose. La foliculitis por *M. globosa* debe diferenciarse de otras formas de foliculitis.

Tratamiento

Numerosos fármacos se han mostrado útiles para tratar esta enfermedad. Sin embargo, el microorganismo responsable, un saprófito normal en los seres humanos, no se erradica de la piel y el proceso recurre en los individuos predispuestos. En el tratamiento tópico adecuado se emplea uno de los siguientes productos: champú de selenio al 2% aplicado durante 10 minutos antes de aclararlo durante 1 semana, champú de ketoconazol al 2% 1 vez al día durante 3 días, y pulverizador de terbinafina una o dos veces al día durante 1-2 semanas. Pueden utilizarse cremas antimicóticas; sin embargo, son poco prácticas cuando la zona afectada es muy grande. El tratamiento oral puede ser conveniente y se puede realizar con ketoconazol o fluconazol, 300 mg/semana durante 2-4 semanas, o itraconazol, 200 mg/24 horas durante 5-7 días. Los episodios recurrentes responden rápidamente a estos fármacos. Como terapia de mantenimiento se puede aplicar champú de sulfuro de selenio o de ketoconazol al 2% por la noche una vez a la semana.

DERMATOFITOSIS

Las dermatofitosis están causadas por un grupo de hongos filamentosos muy relacionados, que muestran tendencia a invadir el estrato córneo, el pelo y las uñas. Los 3 principales géneros responsables de las infecciones son *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton.*

Etiología

Trichophyton spp. provocan lesiones en todos los tejidos queratinizados, tales como la piel, las uñas y el pelo; *Trichophyton rubrum* es el dermatofito patógeno más frecuente. *Microsporum* spp. suelen invadir el pelo, mientras que *Epidermophyton* spp. invaden la piel intertriginosa. Las infecciones por dermatofitos se denominan con la palabra ***tinea*** **(«tiña»)** seguida del término en latín del lugar anatómico al que afectan. Los dermatofitos también se clasifican atendiendo al hábitat natural y el lugar donde se han adquirido. Los hongos que se adquieren a partir de la tierra se denominan *geofílicos.* Infectan a los seres humanos de forma esporádica e inducen una reacción inflamatoria. Los que se contraen a partir de animales son *zoofílicos.* La transmisión puede ser por contacto directo o indirecto a través del pelo o ropas del animal infectado. El animal infectado suele estar asintomático. Los dermatofitos que se adquieren de los seres humanos se denominan *antropofílicos.* Estas infestaciones pueden ser crónicas de bajo grado o agudas inflamatorias. Las infecciones por *Epidermophyton* solo se transmiten por seres humanos, mientras que las especies de *Trichophyton* y *Microsporum* se pueden adquirir tanto de fuentes humanas como de otro tipo.

Epidemiología

Las defensas del huésped tienen una influencia importante en la gravedad de la infección. La enfermedad tiende a ser más grave en los individuos con diabetes mellitus, neoplasias linfáticas, inmunodepresión y estados en los que existen concentraciones plasmáticas elevadas de cortisol, como el síndrome de Cushing. Algunos dermatofitos, sobre todo las especies zoofílicas, tienden a producir inflamaciones más graves y supurativas en los seres humanos. La mayoría de las personas que se infectan adquiere un cierto grado de resistencia a la reinfección y esto puede estar relacionado con una respuesta de hipersensibilidad retardada. No se ha demostrado ninguna relación entre la concentración de anticuerpos y la resistencia a la infección. La frecuencia y gravedad de la infección también dependen de la localización geográfica, la predisposición genética del huésped y la virulencia de la cepa de dermatofito. Entre los factores locales adicionales que predisponen a la infección se incluyen el traumatismo de la piel, la hidratación de la piel y la maceración, la oclusión y la temperatura elevada.

En ocasiones, una erupción cutánea secundaria que se denomina dermatofítide o reacción de tipo «ide» aparece en individuos sensibilizados y se ha atribuido a antígenos micóticos circulantes derivados de la primoinfección. La erupción se caracteriza por un grupo de pápulas (fig. 686.2) y vesículas y, en ocasiones, pústulas estériles. También hay lesiones urticariformes simétricas y una erupción maculopapulosa más generalizada. Las reacciones de tipo «ide» se asocian con mayor frecuencia a la tiña de los pies, aunque también se aprecian en la tiña de la cabeza.

Tiña de la cabeza

Manifestaciones clínicas

La tiña de la cabeza es una infección por dermatofitos del cuero cabelludo ocasionada con mayor frecuencia por *Trichophyton tonsurans,* a veces por *Microsporum canis* y mucho menos a menudo por otras especies de *Microsporum* y *Trichophyton.* Es especialmente frecuente en los niños de raza negra de 4-14 años. En las infecciones por *Microsporum* y algunos *Trichophyton,* las esporas se distribuyen en forma de vaina en torno al tallo piloso **(ectotrix),** mientras que *T. tonsurans* produce una infección del tallo del pelo (endotrix). Las infecciones de tipo **endotrix** pueden continuar más allá de la fase anágena del crecimiento del pelo y alcanzan la telógena, y son más crónicas que las provocadas por microorganismos ectotrix que solo persisten durante la fase anágena. *T. tonsurans* es una especie antropofílica que se adquiere, con frecuencia, por el contacto con pelos infectados y células epiteliales que están en las superficies de butacas de salas de cine o teatro, sombreros y peines. Las esporas de los dermatofitos también se transportan por el aire a zonas cercanas y se han demostrado altas cifras de portadores en compañeros de escuela y familiares no infectados. *Microsporum canis* es una especie zoofílica que se contrae a partir de los gatos y los perros.

La presentación clínica de la tiña de la cabeza varía con el microorganismo infeccioso. Las infecciones de tipo endotrix, como las producidas por *T. tonsurans,* dan lugar a un patrón conocido como «tiña de puntos negros», que se caracteriza inicialmente por la aparición de muchas placas circulares pequeñas de alopecia en las que los pelos están rotos en un punto cercano al folículo piloso (fig. 686.3). Otra variante clínica se manifiesta con una descamación difusa y una mínima caída de pelo secundaria. Se parece mucho a la dermatitis seborreica, la psoriasis o la dermatitis atópica (fig. 686.4). *T. tonsurans* también origina una alopecia crónica y más difusa. Las linfadenopatías son frecuentes (fig. 686.5). Una respuesta inflamatoria grave produce una masa granulomatosa, blanda y elevada **(querión),** que

Fig. 686.3 Tiña de puntos negros en la que los pelos se rompen cerca del cuero cabelludo.

Fig. 686.4 Tiña de la cabeza que recuerda a una dermatitis seborreica.

Fig. 686.5 Linfadenopatía asociada con tiña de la cabeza.

tiene pústulas salpicadas en su superficie (fig. 686.6*A*). Es frecuente que se acompañe de fiebre, dolor y adenopatías regionales y puede producir una cicatrización con alopecia permanente (v. fig. 686.6*B*). El microorganismo zoofílico *M. canis* o el geofílico *Microsporum gypseum* también provocan querión. El patrón que produce *Microsporum audouinii,* la causa más habitual de tiña de la cabeza en los años cuarenta y cincuenta, se caracteriza inicialmente por una pequeña pápula en la base del folículo piloso. La infección se extiende periféricamente, formando una placa eritematosa y descamativa circular **(culebrilla),** en la que el pelo se torna quebradizo y se rompe. Se forman numerosas placas de alopecia y los pacientes refieren un prurito intenso. La infección por *M. audouinii* ya no es frecuente en Estados Unidos. El **favus** es una forma crónica de tiña de la cabeza rara en Estados Unidos, que está causada por el hongo *Trichophyton schoenleinii.* Comienza con unas pápulas rojizoamarillentas localizadas en la apertura

Fig. 686.6 **A,** Querión. Masa granulomatosa blanda en el cuero cabelludo. **B,** Cicatriz tras querión.

del folículo piloso. Las pápulas se extienden y confluyen para formar placas costrosas, cupuliformes y amarillentas, con una fluorescencia verde bajo la lámpara de Wood.

Diagnóstico diferencial

La tiña de la cabeza se confunde con dermatitis seborreica, psoriasis, alopecia areata, tricotilomanía y algunas enfermedades distróficas del pelo. Cuando la inflamación es notable, como sucede en el querión, se ha de considerar la posibilidad de una infección bacteriana primaria o secundaria. En los adolescentes, la alopecia parcheada y moteada que se asocia a la sífilis secundaria se asemeja a una tiña de la cabeza. Si se han producido cicatrices, se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con el lupus eritematoso discoide y el liquen plano piloso.

Entre los métodos diagnósticos más importantes para las infecciones por dermatofitos cabe citar el examen de los pelos infectados con la lámpara de Wood, el estudio al microscopio de las preparaciones con KOH de material infectado y la identificación del microorganismo responsable en el cultivo. Los pelos infectados por *Microsporum* spp. muestran una fluorescencia azul verdosa brillante. La mayoría de los pelos infectados por *Trichophyton* carece de fluorescencia.

El examen al microscopio de una preparación con KOH de pelo infectado del borde activo de la lesión muestra pequeñas esporas alrededor del tallo piloso en las infecciones por *Microsporum* y cadenas de esporas en el interior del tallo en las originadas por *T. tonsurans.* Los hongos no se suelen ver en las escamas. Se puede obtener un diagnóstico etiológico específico mediante el cultivo de los pelos infectados en medio de Sabouraud con sustancias que inhiben el crecimiento de otros microorganismos. Esta identificación puede precisar 2 semanas o incluso más.

Tratamiento

El tratamiento recomendado de todas las formas de tiña de la cabeza consiste en la administración oral de griseofulvina microcristalina (20-25 mg/kg/día con una dosis máxima diaria de 1.000 mg, o 10-15 mg/kg/día con una dosis máxima diaria de 750 mg si se usa la forma de tamaño ultramicroscópica). La absorción de griseofulvina se potencia con las comidas grasas y deberían recomendarse. Se debe mantener durante un mínimo de 8 semanas, aunque a veces son necesarios ciclos más largos. Repetir los cultivos de hongos puede ayudar a guiar la duración del tratamiento. El tratamiento mantenido durante 1 mes tras haber logrado un cultivo negativo reduce el riesgo de sufrir recidivas. Las reacciones adversas de la griseofulvina son raras, pero comprenden náuseas, vómitos, cefalea, discrasias sanguíneas, fototoxicidad y hepatotoxicidad. La terbinafina

también es efectiva a una dosis de 3-6 mg/kg/24 horas durante 4-6 semanas o también en terapia pulsátil, aunque su actividad es limitada contra *M. canis*. La formulación de gránulos orales de terbinafina está aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para la tiña del pelo en los niños de 4 años en adelante. El itraconazol oral puede usarse en casos de resistencia, intolerancia o alergia a griseofulvina. El itraconazol se administra durante 4-6 semanas a una dosis de 3-5 mg/kg/24 horas con alimentos. Se prefieren las cápsulas al jarabe, que puede ocasionar diarrea. El itraconazol no está aprobado por la FDA para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos en la población pediátrica. El tratamiento tópico por sí solo resulta ineficaz, pero es importante como coadyuvante, dado que disminuye la suelta de esporas. Es frecuente que en la familia existan portadores asintomáticos. Una de cada 3 familias cuenta con, al menos, un portador entre sus miembros. Por tanto, se tiene que efectuar un tratamiento del paciente y de los potenciales portadores con un champú esporicida para acelerar la resolución clínica. Los lavados vigorosos con un preparado de sulfuro de selenio al 2,5%, piritiona de zinc o ketoconazol resultan útiles. No es necesario rasurar el cuero cabelludo.

Tiña corporal

Manifestaciones clínicas

La tiña corporal o infección de la piel lampiña, excluidas las palmas, las plantas y las ingles, puede ser producida por la mayoría de las especies de dermatofitos, aunque los más prevalentes son *T. rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes.* En los niños también son frecuentes las infecciones por *M. canis*. La tiña corporal se puede adquirir por contacto directo con una persona infectada o por contacto con escamas o pelos depositados en superficies del entorno. Las infecciones por *M. canis* suelen contraerse a partir de mascotas infectadas.

La lesión clínica más típica es una pápula o placa seca, ligeramente eritematosa, elevada y descamativa que se extiende centrífugamente y se aclara en el centro para formar la lesión anular característica que justifica la denominación de herpes circinado (fig. 686.7). A veces, una placa con bordes de avance se extiende sobre grandes zonas. Otra variante se manifiesta con pústulas agrupadas. La mayoría de las lesiones se resuelve espontáneamente en varios meses, pero algunas se tornan crónicas. El aclaramiento central no siempre se produce (fig. 686.8) y hay diferencia en la respuesta del huésped, lo que da lugar a una variabilidad importante en las manifestaciones clínicas; por ejemplo, lesiones granulomatosas que se denominan **granuloma de Majocchi** debido a la entrada del microorganismo siguiendo el folículo piloso hasta la dermis, lo que ocasiona una foliculitis y perifoliculitis micótica (fig. 686.9), y lesiones parecidas al querión que se conocen como tiña profunda. El granuloma de Majocchi es más frecuente tras el tratamiento inadecuado con corticosteroides tópicos, en especial de los de mayor potencia.

Diagnóstico diferencial

Muchas lesiones cutáneas, tanto infecciosas como no infecciosas, se deben diferenciar de las provocadas por la tiña corporal. Entre las que se confunden con mayor frecuencia destacan el granuloma anular, el eczema numular, la pitiriasis rosada, la psoriasis, la dermatitis seborreica, el eritema crónico migratorio y la tiña versicolor. El examen al microscopio de una preparación con KOH y los cultivos siempre deben realizarse cuando se considere la posibilidad de una infección micótica. La tiña corporal no suele mostrar fluorescencia con la lámpara de Wood.

Fig. 686.7 Placa anular de tiña del cuerpo con aclaramiento central.

Tratamiento

La tiña corporal suele responder al tratamiento con un antimicótico tópico (p. ej., imidazoles, terbinafina, butenafina, naftifina) dos veces al día durante 2-4 semanas. En las enfermedades graves o extensas se puede administrar un ciclo de tratamiento oral con griseofulvina microcristalina durante 4 semanas. Se puede utilizar la terbinafina durante 2 semanas. El itraconazol ha dado buenos resultados en numerosos casos con un ciclo de tratamiento oral de 1-2 semanas. No se debería usar la combinación de corticosteroides tópicos/preparaciones antimicóticas, ya que puede agravar o cronificar la infección.

Tiña inguinal

Manifestaciones clínicas

La tiña inguinal es una infección de la ingle que aparece más frecuentemente en varones adolescentes y suele estar producida por especies antropofílicas, *Epidermophyton floccosum* o *Trichophyton rubrum,* aunque a veces también por las especies zoofílicas de *T. mentagrophytes.*

La lesión clínica inicial se trata de una placa eritematosa pequeña, elevada y descamativa, situada en la zona interna del muslo. Se extiende periféricamente, a menudo formando numerosas vesículas diminutas en el borde de avance. A veces hay placas bilaterales, irregulares, de bordes definidos y con un centro descamativo e hiperpigmentado. En algunos casos, en especial en las infecciones por *T. mentagrophytes,* la reacción inflamatoria es más intensa y la infección se extiende más allá de la zona inguinal. El escroto y los labios no suelen estar afectados, lo que es importante para distinguirla de la candidiasis. El prurito puede ser intenso inicialmente, pero cede a medida que disminuye la reacción inflamatoria. La sobreinfección bacteriana altera el aspecto clínico y puede existir eritrasma o candidiasis. La tiña inguinal prevalece en las personas obesas y en las personas que tienen una sudación excesiva y llevan ropas ajustadas.

Fig. 686.8 Tiña del cuerpo con mínimo aclaramiento central.

Fig. 686.9 Pápulas y pústulas foliculares en granuloma de Majocchi tras el uso de un corticosteroide tópico de gran potencia.

Es buena idea examinar los pies del paciente, ya que pueden ser una fuente de la tiña inguinal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la tiña inguinal se confirma mediante cultivo y la demostración de hifas tabicadas en la preparación con KOH de muestras de raspado epidérmico. La tiña inguinal se debe diferenciar del intertrigo, la dermatitis alérgica de contacto, la candidiasis y el eritrasma. Cuando existe una reacción inflamatoria grave se ha de excluir una sobreinfección bacteriana.

Tratamiento

Los pacientes deben recibir el consejo de llevar ropa interior de algodón no ajustada. El tratamiento tópico con un imidazol, dos veces al día durante 3-4 semanas, se recomienda en las infecciones graves, especialmente porque estos fármacos son eficaces en las infecciones mixtas por *Candida* y dermatofitos. Se pueden usar también tratamientos orales, como ya se ha mencionado previamente.

Tiña del pie

Manifestaciones clínicas

La tiña del pie (pie de atleta), una infección de los espacios interdigitales de los pies y las plantas, es poco frecuente en los niños pequeños, pero puede aparecer en los varones preadolescentes y adolescentes. Los microorganismos etiológicos más frecuentes son *T. rubrum, T. mentagrophytes* y *E. floccosum*.

A menudo están afectados los espacios interdigitales laterales (3.° a 4.° y 4.° a 5.° espacios interdigitales) y los surcos subdigitales, que aparecen fisurados, con maceración y desprendimiento de la piel de alrededor (fig. 686.10). Es frecuente el dolor intenso, el prurito y un olor desagradable persistente. Las lesiones pueden cronificarse. Este tipo de infecciones favorece el sobrecrecimiento de la flora bacteriana, como *Kytococcus sedentarius, Brevibacterium epidermidis* y microorganismos gramnegativos. Con menor frecuencia aparece una hiperqueratosis difusa crónica con un eritema mínimo en la planta del pie (fig. 686.11). En algunos casos están afectados los dos pies y una mano. Este tipo de infección es más refractaria al tratamiento y tiende a recurrir. Un tipo vesiculoso e inflamatorio de reacción surge en la infección por *T. mentagrophytes*. Esta infección es más frecuente en los niños pequeños. Estas lesiones afectan a cualquier zona del pie, incluida la superficie dorsal, y suelen estar bien delimitadas. Las pápulas iniciales evolucionan a vesículas y ampollas que pueden convertirse en pústulas (fig. 686.12). Existen numerosos factores que predisponen a la infección, como el calzado oclusivo y el tiempo cálido y húmedo. La tiña del pie se puede transmitir en las duchas y las piscinas.

Diagnóstico diferencial

La tiña del pie se tiene que diferenciar de la maceración simple y el despegamiento de la piel de los espacios interdigitales, que es habitual en los niños. La infección por *Candida albicans* y otras bacterias (eritrasma) puede confundirse o coexistir con una tiña del pie primaria. La dermatitis de contacto, la dermatitis vesicular del pie, la dermatitis atópica y la dermatitis plantar juvenil también son similares a la tiña del pie. En el examen con microscopio de una preparación con KOH o en el cultivo se pueden ver los micelios.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones leves se efectúa con medidas simples como evitar el calzado oclusivo, el secado cuidadoso entre los dedos de los pies después del baño y el uso de polvos antimicóticos absorbentes, como el undecilenato de zinc. El tratamiento tópico con un imidazol es curativo en la mayoría de los casos. Estos fármacos también resultan eficaces para tratar la infección por *Candida*. Pueden requerirse numerosas semanas de tratamiento y las infecciones crónicas de bajo grado, en especial las causadas por *T. rubrum*, pueden ser refractarias. En los casos refractarios la curación se puede lograr con griseofulvina oral, pero son frecuentes las recidivas.

Tiña de las uñas

Manifestaciones clínicas

La tiña de las uñas (onicomicosis) es una infección por dermatofitos de la lámina ungueal. Aparece con mayor frecuencia en los pacientes con tiña del pie, pero también lo hace como una infección primaria. Su causa son numerosas especies de dermatofitos, de los que los más frecuentes son *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*.

La forma más superficial de tiña de las uñas (es decir, onicomicosis superficial blanca) se debe a *T. mentagrophytes*. Se manifiesta por placas blancas únicas o numerosas irregulares en la superficie de la uña, sin inflamación paroniquial ni infección profunda asociadas. *T. rubrum* ocasiona una forma más invasiva de infección subungueal que se inicia en el borde distal lateral de la uña y que a menudo se precede de una paroniquia leve. Las capas medias y ventrales de la lámina ungueal y quizá el lecho ungueal son las localizaciones de la infección. La uña inicialmente adquiere una coloración amarillenta y lentamente se torna gruesa, quebradiza y se separa del lecho ungueal (fig. 686.13). En la infección avanzada la uña es marrón oscura o negra y se puede romper o desprender.

Fig. 686.11 Tiña del pie difusa, mínimamente eritematosa.

Fig. 686.10 Tiña del pie interdigital.

Fig. 686.12 Tiña del pie vesiculoampollosa.

Fig. 686.13 Uña hiperqueratósica en la onicomicosis.

Fig. 686.14 Placa eritematosa confluente causada por una infección candidiásica.

Diagnóstico diferencial

La tiña de las uñas se tiene que diferenciar de otras enfermedades distróficas de las uñas. Las alteraciones por traumatismos, la psoriasis, el liquen plano, el eczema y la traquioniquia pueden confundirse con este proceso. Las uñas infectadas por *C. albicans* presentan muchas características que permiten diferenciarla, en especial una tumefacción paroniquial llamativa. Una lámina delgada tomada de la uña infectada, preferiblemente de las zonas profundas, se debe examinar al microscopio con KOH y cultivarse. Se precisan varias tomas para demostrar los hongos. El examen histológico de los fragmentos recortados de las uñas con tinciones especiales para dermatofitos puede resultar diagnóstico.

Tratamiento

Los antifúngicos sistémicos son más efectivos para tratar las onicomicosis que los antifúngicos tópicos. La larga semivida del itraconazol en las uñas ha originado prometedores ensayos de tratamiento con ciclos cortos intermitentes (doble dosis de la normal durante 1 semana cada mes durante 3-4 meses). La terbinafina oral también se utiliza para el tratamiento de las onicomicosis. La terbinafina una vez al día durante 12 semanas es más eficaz que el itraconazol en tratamiento pulsátil. El tratamiento pulsátil de terbinafina también se utiliza en adultos y es efectivo. Puede ser un tratamiento aceptable utilizar antifúngicos tópicos para enfermedades leves en las que no haya afectación de la matriz. Algunos agentes tópicos tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de la onicomicosis en adultos incluyendo el ciclopirox, el efinaconazol y el tavaborole. Ensayos clínicos pequeños han demostrado la eficacia del cicloporox en niños. La seguridad y la eficacia del efinaconazol y el tavaborole no han sido bien establecidas en niños.

Tiña negra palmar

La tiña negra palmar es una infección micótica superficial rara, pero característica, que aparece principalmente en niños y adolescentes. Está producida por el hongo dimorfo *Phaeoannellomyces werneckii,* que origina una coloración negra grisácea de la palma. La lesión característica consiste en una mácula hiperpigmentada bien definida. La descamación y el eritema son raros y las lesiones son asintomáticas. La tiña negra se confunde a menudo con un nevo de la unión, un melanoma o tinción de la piel por productos de contacto. El tratamiento se realiza con antimicóticos imidazólicos. *También pueden usarse productos queratolíticos, como ácido salicílico, 1-2 veces al día.*

INFECCIONES POR *CANDIDA* (CANDIDOSIS, CANDIDIASIS Y MONILIASIS)

Véase el capítulo 261.

Las levaduras dimorfas del género *Candida* son ubicuas en el ambiente, pero *C. albicans* es la que habitualmente provoca candidiasis en los niños. Esta levadura no forma parte de la flora natural de la piel, pero es un microorganismo transitorio frecuente en la piel y puede colonizar el tubo digestivo y la vagina humanos como un saprofito. Hay ciertas condiciones ambientales, entre las que destacan la temperatura y la humedad, que se asocian a una mayor frecuencia de aislamiento de *C. albicans* de la piel. Muchas especies de bacterias inhiben el crecimiento de *C. albicans,* y una alteración de la flora normal por el uso de antibióticos puede favorecer el sobrecrecimiento de esta levadura.

La candidiasis mucocutánea crónica se asocia a un grupo diverso de inmunodeficiencias primarias (tabla 686.1). Se caracteriza por infecciones crónicas o recurrentes por *Candida* de la cavidad oral, el esófago, los genitales, las uñas y la piel. También puede verse como una infección adquirida en pacientes con infección por VIH, y durante tratamientos inmunosupresores.

Candidiasis oral (muguet)

Véase el capítulo 261.

Candidiasis vaginal

Véanse los capítulos 146 y 261.

C. albicans se encuentra en la vagina del 5-10% de las mujeres y la candidiasis vaginal no es rara en las niñas adolescentes. Numerosos factores predisponen a esta infección, entre ellos el tratamiento antibiótico, el tratamiento con corticosteroides, la diabetes mellitus, el embarazo y el uso de anticonceptivos orales. La infección se manifiesta por placas blanquecinas caseosas sobre una base eritematosa en la mucosa vaginal y por una secreción blancoamarillenta densa. La infección puede ser relativamente leve o producir una inflamación y descamación de los genitales externos y la piel circundante muy llamativas, que progresan a vesiculación y ulceración. Las pacientes suelen describir un prurito intenso y sensación de quemazón en la zona vaginal. Antes de que se inicie el tratamiento se tiene que confirmar el diagnóstico mediante un examen microscópico o cultivo. La infección se erradica mediante la administración de óvulos vaginales, supositorios, cremas o espumas de nistatina o imidazol. Cuando estos productos no son eficaces, la administración de una dosis de 150 mg de fluconazol resulta efectiva.

Candidiasis cutánea congénita

Véase el capítulo 261.

Dermatitis del pañal candidiásica

La dermatitis del pañal candidiásica es un problema habitual en los lactantes y, aunque relativamente benigno, a menudo es frustrante debido a su tendencia a recidivar. Los lactantes predispuestos suelen tener *C. albicans* en el intestino, y la piel caliente, húmeda y ocluida de la zona del pañal ofrece un entorno óptimo para su crecimiento. La dermatitis atópica, seborreica o irritativa de contacto suele servir de puerta de entrada para la levadura.

La manifestación clínica inicial es una placa intensamente eritematosa, confluente, con un borde festoneado y bien delimitado. Está formado por la confluencia de numerosas pápulas y vesiculopústulas. Las pústulas satélites, que se localizan en la piel adyacente, constituyen una característica de la infección candidiásica localizada. La piel perianal, los pliegues inguinales, el periné y la zona inferior del abdomen suelen estar afectadas (fig. 686.14). En los varones se puede afectar todo el escroto y el pene con una balanitis erosiva de la piel perimeatal. En las niñas las lesiones se pueden encontrar en la mucosa vaginal y los labios. En algunos lactantes el proceso es generalizado, con lesiones eritematosas distantes a la zona del pañal. En otros casos, la afectación difusa representa una reacción de tipo «ide» micótica (hipersensibilidad).

Tabla 686.1 Inmunodeficiencias primarias que subyacen a las infecciones micóticas

ENFERMEDAD	INFECCIONES ASOCIADAS	FENOTIPO INMUNOLÓGICO	GEN, TRANSMISIÓN
CMC			
IDCG	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Ausencia de linfocitos T, con o sin linfopenia de linfocitos B y/o células NK	>30 genes: *IL2RG*, ligado al X; *JAK3*, autosómico recesivo; *RAG1*, autosómico recesivo; *RAG2*, autosómico recesivo; *ARTEMIS*, autosómico recesivo; *ADA*, autosómico recesivo; *CD3*, autosómico recesivo, etc.
IDC			
Déficit de CD25	Virus y bacterias	Defecto de linfocitos T	*IL2RA*, autosómico recesivo
NEMO o déficit de iκBγ	Bacterias piógenas, micobacterias, virus		*NEMO* o *IKBG* ligado al X
Mutación de GOF IκBα			*IKBA*, autosómico dominante
Déficit de DOCK8	Virus, bacterias y hongos		*DOCK8*, autosómico recesivo
Déficit de TCR-α	Virus y bacterias		*TCRA*, autosómico recesivo
Déficit de CRACM1	Virus, micobacterias, bacterias y hongos		*CRACM1*, autosómico recesivo
Déficit de MST1/STK4	Virus y bacterias		*MST1/STK4*, autosómico recesivo
Déficit de CMH de clase II	Virus, bacterias y hongos		*CIITA*, *RFXANK*, *RFXC*, *RFXAP*, todos autosómicos recesivos
Linfopenia idiopática CD4	*Pneumocystis*, *Cryptococcus*, virus	Linfocitos T CD4 <300 células/mm^3	*UNC119*, autosómico dominante, *MAGT1* ligado al X, *RAG1*, autosómico recesivo
CMC SINDRÓMICA			
Déficit de interleucina-12Rβ1 e interleucina-12p40	*Mycobacteria*, *Salmonella*	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*IL12RB1*, autosómico recesivo; *IL12B*, autosómico recesivo
Déficit de STAT3 (autosómica dominante-SHIE)	*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*	Hiperinmunoglobulina E, déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*STAT3*, autosómico dominante
APECED/APS-1	No	Antiinterleucina-17A neutralizadora, antiinterleucina-17F y/o autoanticuerpos antiinterleucina-22	*AIRE*, autosómico recesivo
Déficit de CARD9	Dermatofitos, *Candida*, abscesos cerebrales	Déficit de interleucina-17 productora de linfocitos T	*CARD9*, autosómico recesivo
ECMC			
Déficit completo de interleucina-17RA	*S. aureus*	Sin respuesta de interleucina-17	*IL17RA*, autosómico recesivo
Déficit parcial de interleucina-17F	*S. aureus*	Deterioro de interleucina-17F, función de interleucina-17A/F	*IL17F*, autosómico dominante
Mutaciones de GOF STAT1	Bacterias, virus, hongos, micobacterias	Interleucina-17 productora de linfocitos T escasa	*STAT1*, autosómico dominante

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria; APS-1, síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1; CARD9, proteína 9 que contiene dominio de reclutamiento de caspasa; CMC, candidiasis mucocutánea crónica; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CRACM1, modulador de calcio 1 de liberación activada del calcio; DOCK8, proteína dedicada a la citocinesis 8; ECMC, enfermedad de candidiasis mucocutánea crónica; GOF, ganancia de función; IDC, inmunodeficiencia combinada; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IκBα, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico ligero potenciador en los linfocitos B, alfa; IκBγ, inhibidor del factor nuclear del gen polipeptídico potenciador en los linfocitos B, gamma; MST1, estimulador 1 de los macrófagos; NEMO, modulador esencial del factor κB nuclear; NK, *natural killer* (citolíticos); SHIE, síndrome de hiperinmunoglobulina E; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción; STK4, proteína cinasa de serina/treonina 4; TCR, receptor de linfocitos T.

De Lanternier F, Cypowyj S, Picard, C, et al: Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 25:736–747, 2013.

El diagnóstico diferencial de la dermatitis del pañal candidiásica comprende otras lesiones en la zona del pañal que pueden coexistir con la infección candidiásica. Por esta razón, es importante confirmar el diagnóstico mediante una preparación con KOH o cultivo.

El tratamiento consiste en aplicar una crema imidazólica 2 veces al día. La combinación de un corticosteroide y un antimicótico está justificada cuando la inflamación es intensa y puede dar lugar a confusión si el diagnóstico no está bien establecido. El corticosteroide no se debe prolongar durante más de algunos días. La protección de la zona del pañal mediante la aplicación de una capa gruesa de pasta de óxido de zinc cubriendo el preparado anticandidiásico puede ser beneficiosa; la pasta se retira más fácilmente con aceite mineral que con agua y jabón. Las reacciones micóticas de tipo «ide» suelen ceder gradualmente con el tratamiento de la dermatitis del pañal o se pueden tratar con un corticosteroide suave. Cuando las recidivas de la candidiasis del pañal son frecuentes, resulta útil prescribir un ciclo de tratamiento oral contra *Candida* para disminuir la población de levaduras en el tubo digestivo. Algunos lactantes son huéspedes receptivos de *C. albicans* y pueden readquirir el microorganismo a partir de un adulto colonizado.

Intertrigo candidiásico

El intertrigo candidiásico aparece con mayor frecuencia en las axilas y las ingles, en el cuello (fig. 686.15), bajo las mamas y los pliegues colgantes de grasa abdominal, el ombligo y la zona interglútea. Las lesiones típicas consisten en extensas zonas húmedas, denudadas y eritematosas con un borde irregular, macerado y descamativo. Las lesiones satélites son características y están formadas por pequeñas vesículas o pústulas sobre una base eritematosa. Con el tiempo, las lesiones candidiásicas intertriginosas se convierten en placas liquenificadas, secas y descamativas. Las lesiones aparecen en la piel sometida a irritación y maceración. La sobreinfección candidiásica se observa con mayor frecuencia en el contexto de trastornos que provocan una sudación excesiva, especialmente en los niños obesos y en los que padecen enfermedades subyacentes como la diabetes mellitus.

Fig. 686.15 Intertrigo candidiásico cervical.

Una enfermedad parecida, la candidiasis interdigital, aparece con frecuencia en personas que tienen las manos inmersas en agua constantemente. Se aprecian fisuras entre los dedos y tienen centros rojos y denudados, con una franja de epitelio blanco alrededor. El calzado oclusivo provoca lesiones similares entre los dedos de los pies. El tratamiento es el mismo que en otras infecciones por *Candida*.

Candidiasis perianal

La dermatitis perianal aparece en zonas de piel irritadas como consecuencia de la oclusión, la humedad constante, la higiene deficiente, las fisuras anales y el prurito debido a infestaciones por oxiuros. Pueden sobreinfectarse por *C. albicans,* especialmente en niños que están recibiendo antibióticos orales o corticosteroides. La piel afectada se torna eritematosa, macerada y excoriada y las lesiones son idénticas a las del intertrigo candidiásico o la dermatitis candidiásica del pañal. La aplicación de un antimicótico tópico asociado a una mejoría de la higiene suele ser eficaz. La enfermedad subyacente, como una infestación por oxiuros, también debe tratarse (v. cap. 319).

Paroniquia y oniquia candidiásicas

Véase el capítulo 683.

Granuloma candidiásico

Se trata de una respuesta rara a una infección invasiva de la piel por *Candida*. Las lesiones se manifiestan como placas costrosas y verrugosas y proyecciones córneas en el cuero cabelludo, la cara y la zona distal de las extremidades. Los pacientes afectados presentan un defecto único o múltiple en los mecanismos inmunitarios y los granulomas a menudo son resistentes al tratamiento tópico. Se puede precisar un tratamiento anticandidiásico sistémico para paliar o erradicar la infección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 687

Infecciones cutáneas víricas

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

VERRUGA

Etiología

El virus del papiloma humano (VPH) origina un espectro de enfermedades que oscila desde las verrugas (verrugas vulgares) hasta el carcinoma epidermoide de la piel y las mucosas, incluida la laringe (v. cap. 417.2). Los virus del papiloma humano se clasifican por género, especie y tipo. En la actualidad se conocen más de 200 tipos y se ha secuenciado por completo el genoma de alrededor de 100. La incidencia de todos los tipos de verrugas

Fig. 687.1 Pápulas verrugosas en el dorso de la mano.

Fig. 687.2 Verruga periungueal con alteración del crecimiento de la uña.

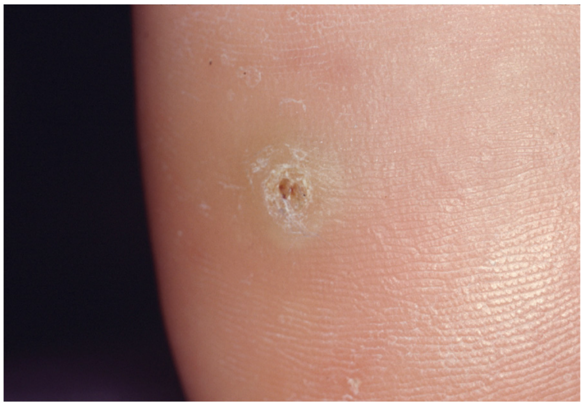

Fig. 687.3 Verruga plantar hiperqueratósica.

es superior en los niños y adolescentes. El VPH se propaga por contacto directo y autoinoculación, aunque también se transmite a través de fómites y entre familiares. Las manifestaciones clínicas de la infección aparecen a partir del mes de la inoculación y dependen del tipo de VPH, del tamaño del inóculo, del sistema inmunitario del huésped y de la localización anatómica.

Manifestaciones clínicas

En el 5-10% de los niños aparecen verrugas cutáneas. Las **verrugas comunes** (o vulgares), causadas con mayor frecuencia por los tipos 2 y 4 del VPH, afectan principalmente a los dedos y el dorso de las manos (fig. 687.1), la zona paroniquial, la cara, las rodillas y los codos. Son pápulas bien delimitadas con una superficie rugosa, queratósica e irregular. Cuando se retira la superficie, a menudo se aprecian numerosos puntos negros que representan asas capilares dérmicas trombosadas. Las **verrugas periungueales** suelen ser dolorosas y se pueden extender por debajo de la lámina ungueal,

separándola del lecho ungueal (fig. 687.2). Las **verrugas plantares,** aunque semejantes a las comunes, están producidas por el VPH de tipo 1 y suelen ser planas debido a la constante presión que ejerce el peso corporal. Cuando las verrugas plantares se vuelven hiperqueratósicas (fig. 687.3) pueden doler. Asimismo, surgen lesiones similares en las palmas (verrugas palmares). Están bien definidas, a menudo con un anillo de callo grueso. A veces se puede retirar la superficie hiperqueratósica para identificar los límites de la verruga. Varias verrugas contiguas (VPH de tipo 4) se pueden unir para formar una gran placa, lo que se denomina verruga en mosaico. Las verrugas planas, provocadas por los VPH de tipos 3 y 10, son pápulas ligeramente elevadas y mínimamente hiperqueratósicas que suelen tener un diámetro <3 mm y presentan un color variable entre rosado y marrón. Pueden ser numerosas en la cara, los brazos y el dorso de las manos y las rodillas. La distribución de varias lesiones siguiendo la línea de un traumatismo cutáneo (koebnerización) ayuda a realizar el diagnóstico (fig. 687.4). Las lesiones se diseminan por la zona de la barba y por las piernas como consecuencia del afeitado y por la línea de implantación del pelo por el peinado. La **epidermodisplasia verruciforme** (genes *EVER1, EVER2*), ocasionada principalmente por los VPH de tipos 5 y 8 (papilomavirus-β, especie 1), se manifiesta en forma de muchas pápulas verrugosas difusas. También pueden estar implicados los tipos 9, 12, 14, 15, 17, 25, 36, 38, 47 y 50. Se cree que la herencia presenta un carácter tanto autosómico dominante como recesivo, pero también se ha postulado una forma recesiva ligada al cromosoma X. Las verrugas progresan a un **carcinoma epidermoide** en el 10% de los pacientes con epidermodisplasia verruciforme.

La infección **genital por el VPH** aparece en adolescentes sexualmente activos y suele deberse a los VPH tipos 6 y 11. Los **condilomas acuminados** (verrugas mucosas) son lesiones papilomatosas, carnosas y húmedas que aparecen en la mucosa perianal (fig. 687.5), los labios, el introito vaginal y el rafe perineal, así como en el cuerpo, la corona y el glande del pene. A veces obstruyen el meato uretral o el introito vaginal. Al estar localizados en las zonas intertriginosas pueden ser húmedos y friables. Si no se tratan, los condilomas proliferan y confluyen, formando en ocasiones grandes masas en forma de coliflor. Las lesiones también surgen en los labios, las encías, la lengua y las conjuntivas. Las verrugas genitales en los niños aparecen tras

Fig. 687.4 Múltiples verrugas planas faciales con lesiones que siguen la línea de un traumatismo.

Fig. 687.5 Condilomas acuminados en la zona perianal de un niño en edad preescolar.

la inoculación durante el nacimiento a partir de un canal del parto infectado, como resultado de abusos sexuales o debido a una diseminación accidental a partir de verrugas cutáneas. Una proporción importante de las verrugas genitales infantiles contienen tipos de VPH que se aíslan en las verrugas cutáneas. La infección por el VPH del cuello uterino es un factor de riesgo importante de carcinoma, en especial cuando la infección se debe a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 59, 67, 68 o 70. Se dispone de vacuna contra los tipos 6, 11, 16 y 18 (v. cap. 417.2). Los papilomas laríngeos (respiratorios) contienen los mismos tipos de VPH que los anogenitales. Se cree que la transmisión tiene lugar a partir de madres con una infección genital por el VPH a los neonatos que aspiran virus infecciosos durante el nacimiento o pueden desarrollar papilomatosis laríngea.

Histología

Los diversos tipos de verrugas comparten los cambios básicos de hiperplasia de las células de la epidermis y vacuolización de los queratinocitos espinosos, que contienen inclusiones basófilas intranucleares (partículas víricas). Las verrugas se limitan a la epidermis y carecen de «raíces». Los individuos con defectos en la inmunidad celular son especialmente propensos a padecer infecciones por el VPH. En respuesta a la infección aparecen anticuerpos, si bien su efecto protector parece escaso.

Diagnóstico diferencial

Las verrugas comunes se confunden con frecuencia con los moluscos contagiosos. Las verrugas palmares y plantares son difíciles de distinguir de la queratosis punteada, los callos y los clavos. A diferencia de los callos, las verrugas carecen de las marcas normales de la piel. Las verrugas planas juveniles a veces tienen similitudes con el liquen plano, el liquen nítido, los angiofibromas, los siringomas, los milios y el acné. Los condilomas acuminados se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria.

Tratamiento

Hay diversas formas eficaces de tratar las verrugas. Más del 65% de las verrugas desaparece de forma espontánea en 2 años. Las verrugas son lesiones epidérmicas que no dejan cicatriz a no ser que se utilice tratamiento quirúrgico o se traten de una forma agresiva. Las lesiones hiperqueratósicas (verrugas comunes, plantares y palmares) responden mejor al tratamiento si se retiran los restos queratósicos con un bisturí hasta que aparecen los capilares trombosados; si se raspa más profundamente aparece hemorragia. El tratamiento es más eficaz cuando se realiza de manera regular y frecuente (cada 2-4 semanas).

Las verrugas comunes se pueden eliminar aplicando nitrógeno líquido o mediante láser de colorante pulsado. La aplicación diaria de ácido salicílico en colodión flexible o bastón es un método lento pero indoloro que resulta eficaz en algunos casos. Las verrugas palmares y plantares pueden tratarse con emplastos de ácido salicílico al 40% aplicados durante 5 días seguidos, con un periodo de 2 días de descanso entre aplicaciones. Después de eliminar el emplasto y tras la inmersión prolongada en agua caliente, es fácil retirar los restos hiperqueratósicos con una lima esmerilada o una piedra pómez. Los condilomas responden mejor a la aplicación semanal de podofilina al 25% en tintura de benzoína. La medicación se debe dejar sobre las verrugas durante 4-6 horas y después retirarla con el baño. Las verrugas queratinizadas cerca de los genitales (glúteos) no responden a la podofilina. El imiquimod (crema al 5%), aplicado 3 veces a la semana, también resulta beneficioso. Este producto no está indicado solamente para las verrugas genitales, también ha sido útil en otras localizaciones; sin embargo, puede causar inflamación e irritación, particularmente en áreas tapadas. Para las verrugas no genitales el imiquimod debe aplicarse diariamente. La cimetidina (30-40 mg/kg/día vía oral) se ha utilizado en los niños con verrugas múltiples que no responden a otros tratamientos. También puede utilizarse la inmunoterapia con antígenos de cándida o tricofito intralesionales, sobre todo cuando las lesiones son numerosas o resistentes a otras terapias probadas. La inmunoterapia se realiza normalmente en la consulta y suelen necesitarse varios tratamientos cada mes (al menos 3-4). En todos los tipos de tratamiento se ha de proteger cuidadosamente la piel normal circundante para no irritarla. Otros tratamientos incluyen el 5-fluorouracilo, un fármaco quimioterápico, que puede ser útil, particularmente cuando se usa con oclusión y en ocasiones combinado con ácido salicílico.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Etiología

El poxvirus que ocasiona el molusco contagioso es un virus grande de ADN bicatenario que se replica en el citoplasma de las células epiteliales del huésped. Los tres tipos no se pueden diferenciar por el aspecto clínico, la localización de las lesiones ni la edad o el sexo del paciente. El tipo 1 es

Fig. 687.6 Pápulas agrupadas de molusco contagioso.

Fig. 687.7 Molusco contagioso rodeado de dermatitis.

el responsable de la mayoría de las infecciones. La enfermedad se adquiere mediante el contacto directo con una persona infectada o por fómites y se extiende por autoinoculación. Los niños de 2 a 6 años por lo demás sanos, y los sujetos inmunodeprimidos, son los afectados con mayor frecuencia. El periodo de incubación es mayor de 2 semanas.

Manifestaciones clínicas

Aparecen pápulas independientes, perladas, del color de la piel normal, cupuliformes y de superficie lisa, con un tamaño de 1 a 5 mm. Es típico que presenten una umbilicación central a través de la cual se puede exprimir un tapón de material caseoso. Las pápulas surgen en cualquier localización del cuerpo, pero los sitios más afectados son la cara, los párpados, el cuello, las axilas y los muslos (fig. 687.6). Se pueden encontrar agrupados en los genitales o las ingles de los adolescentes y asociarse a otras enfermedades venéreas en los individuos sexualmente activos. Las lesiones en los niños suelen afectar a la zona genital, aunque en la mayoría de los casos no se adquieren por transmisión sexual. Las pápulas se pueden acompañar de un eritema leve circundante o una dermatitis eczematosa (fig. 687.7). En los pacientes con SIDA, las lesiones tienden a ser grandes y numerosas, en especial en la cara. En los niños con leucemia y otras inmunodeficiencias también se aprecian lesiones exuberantes. Los niños con dermatitis atópica están predispuestos a presentar una afectación extensa en las zonas de dermatitis. En las zonas con una lesión de molusco contagioso puede observarse una erupción pustulosa (fig. 687.8). No se trata de una infección bacteriana secundaria, sino de una reacción inmunológica al poxvirus, por lo que no debe ser tratada con antibióticos. En la resolución de este tipo de lesiones es frecuente observar cicatrices atróficas.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del molusco contagioso se deben incluir el tricoepitelioma, el carcinoma basocelular, las glándulas sebáceas ectópicas, los siringomas, el hidrocistoma, el queratoacantoma, el xantogranuloma juvenil y el disqueratoma verrugoso. En los individuos con SIDA, la criptococosis puede ser clínicamente indistinguible del molusco contagioso. Es raro que la coccidioidomicosis, la histoplasmosis o la infección por *Penicillium marneffei* se manifiesten con lesiones similares a la del molusco en pacientes inmunodeprimidos.

Fig. 687.8 Molusco inflamado. Pápula costrosa en la localización de un molusco previo.

Histología

La epidermis es hiperplásica e hipertrófica, se extiende a la dermis subyacente y se proyecta sobre la superficie de la piel. El tapón central de material caseoso, compuesto por células cargadas de virus, se puede extraer y examinar en el microscopio. La identificación de una masa redondeada y cupuliforme de células homogéneas, a menudo con lóbulos, resulta diagnóstica. En la mayoría de los infectados se encuentra un anticuerpos específico contra el virus del molusco contagioso, pero su significado inmunológico es incierto. En la defensa del huésped se cree que es importante la inmunidad celular.

Tratamiento

El molusco contagioso es una enfermedad autolimitada. La duración media del episodio es de 6-9 meses. Sin embargo, las lesiones pueden persistir durante años, diseminarse a localizaciones distantes y transmitirse a otras personas. Se tiene que aconsejar a los infectados que no compartan baños ni toallas hasta que la infección se haya resuelto. La infección se puede extender rápidamente y surgir cientos de lesiones en niños con dermatitis atópica o inmunodeficiencias. La inmunoterapia con antígeno de cándida o tricofito es el *tratamiento* más frecuente. Se repite cada 4 semanas hasta la resolución del cuadro. Si las lesiones tienen un número limitado, dependiendo de la edad del paciente, pueden tratarse mediante crioterapia con nitrógeno líquido. En los niños más pequeños puede aplicarse cantaridina a las lesiones, seguida de la oclusión con una tirita para evitar la extensión no deseada del agente vesicante. En el punto de aplicación se formará una ampolla, y la lesión de molusco contagioso se elimina junto a la misma. La cantaridina no debe utilizarse en la cara. El imiquimod no ha demostrado mayor eficacia que el placebo en los ensayos aleatorizados. El molusco es una enfermedad epidérmica y no se debe tratar de modo agresivo debido al riesgo de dejar cicatrices.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 688

Picaduras de artrópodos e infestaciones

688.1 Picaduras de artrópodos

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

Las picaduras de artrópodos son un problema frecuente en los niños y en ocasiones plantean problemas diagnósticos. A veces, el paciente no es consciente de la etiología de la lesión o niega haber sido picado, lo que dificulta la interpretación de la erupción. En estos casos, el conocimiento de los hábitos, el ciclo vital y los signos clínicos de las plagas de artrópodos más habituales en los seres humanos ayudan a realizar un diagnóstico correcto (tabla 688.1).

Tabla 688.1 Picaduras de chinches frente a otros artrópodos: características clínicas y epidemiológicas principales*

ARTRÓPODO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL EXAMEN	LOCALIZACIÓN	CRONOLOGÍA DEL PRURITO	CONTEXTO
Chinches	3-4 picaduras en una línea o una curva	Áreas expuestas	Matutino	Viajes
Pulgas	3-4 picaduras en una línea o una curva	Piernas y nalgas	Diurno	Propietarios de mascotas o ambiente rural
Mosquitos	Pápulas urticariformes inespecíficas	En cualquier sitio	*Anopheles* spp. por la noche; *Culex* spp. por la noche; *Aedes* spp. por el día	Distribución mundial
Piojos de la cabeza	Piojo vivo en la cabeza asociado a lesiones pruriginosas rascadas	Cuero cabelludo, orejas y cuello	En cualquier momento	Niños, padres o contacto con niños
Piojos del cuerpo	Pápulas excoriadas e hiperpigmentación; el piojo vive dentro de la ropa	Espalda	En cualquier momento	Personas sin hogar, países en vías de desarrollo
Sarcoptes scabiei (sarna)	Vesículas, túneles, nódulos y lesiones secundarias inespecíficas	Espacios interdigitales, antebrazos, mamas, genitales	Nocturno	Transmisión sexual, núcleos familiares o instituciones
Garrapatas	Eritema migratorio o úlcera	En cualquier sitio	Asintomático	Propietarios de mascotas o senderistas
Pyemotes X ventricosus	Signo del cometa, un trayecto macular eritematoso lineal	Bajo la ropa	En cualquier momento cuando está dentro de su hábitat	Personas expuestas a muebles contaminados por carcoma (*Pediculoides ventricosus* es un parásito de la carcoma)
Arañas	Necrosis (infrecuente)	Cara y brazos	Dolor inmediato sin prurito	Ambiente rural

*Es difícil diagnosticar una picadura. El diagnóstico se fundamenta en una serie de argumentos, ninguno de los cuales es específico por sí mismo; es la asociación de elementos lo que resulta sugestivo. Cualquier picadura de artrópodo puede ser totalmente asintomática.
De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. *BMJ* 346:f138, 2013.

Fig. 688.1 Pápulas pruriginosas tras picaduras por chinches.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tipo de reacción que aparece después de la picadura de un artrópodo depende de la especie de insecto y del grupo de edad y reactividad del huésped humano. Los artrópodos causan lesiones en un huésped por diversos mecanismos, entre ellos el traumatismo mecánico, como la laceración por una picadura de una mosca tse-tsé; la invasión de los tejidos del huésped, como en la miasis; una dermatitis de contacto, como sucede en la exposición repetida a los antígenos de la cucaracha; las reacciones granulomatosas a partes retenidas de la boca; la transmisión de enfermedades sistémicas; la inyección de sustancias citotóxicas, irritantes o farmacológicamente activas, como hialuronidasa, proteasas, peptidasas y fosfolipasas presentes en el veneno inyectado, y la inducción de anafilaxia. La mayoría de las reacciones a picaduras de artrópodos depende de la formación de anticuerpos contra sustancias antigénicas que contienen la saliva o el veneno. El tipo de reacción viene determinado, principalmente, por el grado de exposición previa al mismo artrópodo o a una especie relacionada. Cuando una persona resulta picada por primera vez no presenta ninguna reacción. En ocasiones se aprecia una reacción petequial inmediata tras la picadura de un mosquito. Después de picaduras repetidas, se desarrolla sensibilidad, lo que produce una pápula pruriginosa (fig. 688.1) aproximadamente a las 24 horas de la picadura. Esta reacción es la más frecuente en los niños pequeños. Con la exposición prolongada y repetida aparece un habón varios minutos después de la picadura, que se sigue a las 24 horas de la formación de una pápula, una vesícula o una ampolla. En los adolescentes y adultos puede formarse solo un habón sin que se siga de la aparición de una pápula. Por tanto, los adultos que viven en la misma casa que los niños afectados pueden carecer de lesiones. Finalmente, cuando una persona se hace insensible a la picadura no manifiesta reacción alguna. Este estado de arreactividad se mantiene únicamente si el individuo continúa recibiendo picaduras de forma regular. Las personas en las que aparece una urticaria papular están en la fase transicional entre el desarrollo de una reacción fundamentalmente papulosa retardada y la aparición de una reacción urticariforme inmediata.

Las picaduras de artrópodos se aprecian como lesiones solitarias, numerosas o profusas, dependiendo de los hábitos de alimentación del microorganismo responsable. Las pulgas tienden a picar al huésped numerosas veces en una zona localizada, mientras que los mosquitos atacan al huésped al azar en lugares dispersos. La reacción de hipersensibilidad retardada contra una picadura de insecto (que predomina en los sujetos jóvenes y que no han tenido contacto anterior) se caracteriza por pápulas firmes y persistentes que se hiperpigmentan y que a menudo están excoriadas y presentan costras. El prurito puede ser leve o intenso, así como transitorio o persistente. Suele observarse un punto central, que desaparece con el tiempo o al rascar la lesión. La reacción de hipersensibilidad inmediata cursa con la aparición de un habón eritematoso evanescente. Cuando el edema es llamativo, el habón presenta una vesícula diminuta en su superficie. Algunos escarabajos producen una lesión ampollosa por la acción de la cantaridina y diversos insectos, como escarabajos y arañas, originan nódulos hemorrágicos y úlceras. Las picaduras en las extremidades inferiores tienen mayor tendencia a ser graves o persistentes o a hacerse ampollosas que las localizadas en cualquier otro sitio. Entre las complicaciones de las picaduras de artrópodos figuran la aparición de impétigo, foliculitis, celulitis, linfangitis y reacciones de hipersensibilidad anafiláctica grave, en especial tras la picadura de algunos himenópteros. Las anomalías histológicas son variables según el artrópodo, el tiempo de evolución de la lesión y la reactividad del huésped. Las lesiones urticariformes agudas tienden a mostrar una vesiculación central en la que hay numerosos eosinófilos. Las pápulas se acompañan a menudo de edema dérmico y un infiltrado inflamatorio perivascular mixto, superficial y profundo, que suele contener eosinófilos. A veces, sin embargo, el infiltrado celular dérmico es tan denso que hace sospechar la presencia de un

Fig. 688.2 Pápulas rojizas marronáceas en la urticaria papulosa.

linfoma. Muchos niños pequeños presentan un edema cutáneo extenso no eritematoso ni doloroso (***skeeter syndrome***) tras una picadura de mosquito que debe distinguirse de una celulitis (la cual se manifiesta con dolor y eritema) y responde al tratamiento con antihistamínicos orales. Las partes de la boca que quedan retenidas inducen una reacción granulomatosa de cuerpo extraño.

La **urticaria papulosa** aparece principalmente en la primera década de la vida. Puede ocurrir en cualquier época del año. Las especies responsables más habituales son moscas, ácaros, chinches, mosquitos, niguas y piojos de animales. Los afectados por urticaria papulosa tienen lesiones transicionales en diferentes estadios de evolución entre pápulas de inicio retardado y habones de aparición inmediata. La lesión más característica es una pápula edematosa rojiza marrón (fig. 688.2). Una lesión concreta suele comenzar como un habón que se sustituye por una pápula. Una picadura puede inducir una reacción de tipo «ide» en zonas localizadas a distancia de picaduras quiescentes en forma de máculas eritematosas, pápulas o placas urticariformes. Después de una o dos estaciones, la reacción progresa de esta forma transitoria a otra urticariforme de hipersensibilidad inmediata.

Algunas de las picaduras de artrópodos más habituales son las debidas a pulgas humanas, de perros o de gatos (familia *Pulicidae*). Los huevos, que se suelen localizar en zonas polvorientas y grietas en el suelo, dan lugar a larvas que forman capullos. El estado de capullo puede durar más de 1 año; la pulga eclosiona en respuesta a las vibraciones de los pasos y justifica las infestaciones que suelen tener los propietarios de una construcción que se ha abierto recientemente. Las pulgas del perro adulto pueden vivir sin ingerir sangre durante unos 60 días. Los ataques por pulgas son más frecuentes cuando no pueden atacar a su huésped habitual; las pulgas de los perros y los gatos son más voraces y problemáticas cuando se adquieren en zonas donde suele estar la mascota que cuando se entra en contacto directo con ella. Las picaduras de pulgas tienden a agruparse de forma lineal o irregular en las extremidades inferiores. Con frecuencia no se ven las pulgas en el cuerpo de la mascota. Para el diagnóstico de las picaduras de pulgas resulta útil el examen de restos de material del lugar donde duerme el animal. Estos restos se recogen sacudiendo el lugar donde duerme dentro de una bolsa de plástico y examinando el contenido en busca de pulgas o sus huevos, larvas o heces.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en aliviar el prurito con antihistamínicos orales y compresas frías. También pueden emplearse corticosteroides tópicos de potencia elevada. Los antihistamínicos tópicos son potentes sensibilizantes y no tienen cabida en el tratamiento de las reacciones a picaduras de insectos. Cuando se producen numerosas reacciones graves, en especial en torno a los ojos, se puede utilizar un ciclo corto de esteroides sistémicos. Los repelentes de insectos que contienen *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) ofrecen una protección moderada contra mosquitos, pulgas, moscas y garrapatas, pero son relativamente ineficaces contra avispas, abejas y abejorros. Para ser eficaz, el DEET debe aplicarse sobre la piel expuesta y la ropa. La protección más eficaz contra mosquitos, piojos corporales y otros artrópodos que se alimentan de sangre consiste en el uso de ropas impregnadas con DEET y permetrina. Estas medidas no son eficaces contra los mosquitos *Phlebotomus* que transmiten la leishmaniasis. Debido a esta toxicidad potencial, debe optarse por la dosis más pequeña de DEET eficaz. Otros repelentes de insectos son picaridina (moscas, mosquitos, garrapatas), IR3535 (mosquitos), aceite de limón, eucalipto (mosquitos) y citronela (mosquitos). En la tabla 688.2 se enumeran los métodos para eliminar las chinches de la cama.

Tabla 688.2	Educación del paciente para eliminar las chinches
DETECCIÓN	
• Buscar insectos de color marrón no más grandes que las semillas de una manzana en el colchón, el sofá, y las cortinas y en lugares oscuros de la habitación (especialmente en grietas de las paredes, hendiduras de colchones de muelles y en el mobiliario) • Buscar manchas negras en el colchón o rastros de sangre en las sábanas	
ELIMINACIÓN	
• Contactar con una compañía de tratamiento de plagas • Lavar la ropa a 60 °C o congelar la ropa delicada, pasar la aspiradora y limpiar la casa antes de la visita de la empresa de plagas • Colaborar con profesionales que estén acostumbrados a lidiar con la infestación de chinches de cama para aumentar la eficacia de la erradicación	
PREVENCIÓN	
• Examinar cuidadosamente el mobiliario de segunda mano para garantizar la ausencia de chinches antes de comprarlo para que no contamine nuestra casa • Al dormir en hoteles, incluso en establecimientos de gama alta, levantar el colchón en busca de chinches o manchas negras • No deje el equipaje en lugares oscuros, cerca de los muebles o cerca de su cama. Antes de acostarse, cierre las maletas y póngalas en el baño, en la bañera o en la cabina de ducha	

De Bernardeschi C, Le Cleach L, Delaunay P, Chosidow O: Bed bug infestation. *BMJ* 346:f138, 2013.

Se tiene que realizar un esfuerzo para identificar y erradicar el organismo responsable. Se deben explorar cuidadosamente las mascotas. Se deben descontaminar los espacios existentes entre las plantas de los edificios, los aleros y otras zonas de la casa o exteriores frecuentados por animales y aves. También se tienen que descontaminar los rodapiés, las grietas, los colchones, las alfombras, los muebles y las zonas donde duermen los animales. Entre los compuestos eficaces para liberar las casas de pulgas cabe citar el lindano, los piretroides y los tiocianatos orgánicos. Las mascotas infestadas con pulgas se tratan con polvos que contengan rotenona, piretroides, malatión o metoxicloro. El lufenurón, un producto que impide la reproducción de las moscas, es eficaz para animales en formulaciones oral e inyectable. El fipronil es eficaz como producto tópico para la prevención de la infestación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

688.2 Escabiosis (sarna)

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

La escabiosis está producida por la formación de túneles y la liberación de sustancias tóxicas o antigénicas por la hembra del ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis.* El factor más importante que determina el contagio es el contacto físico extenso y prolongado con una persona afectada. Las personas con mayor riesgo son los niños y las parejas sexuales de los individuos afectados. En raras ocasiones se transmite a través de fómites, dado que el ácaro muere en 2-3 días fuera de la superficie cutánea.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La hembra adulta del ácaro mide aproximadamente 0,4 mm de longitud, tiene 4 pares de patas y un cuerpo hemiesférico marcado por surcos transversales, espinas marrones y espículas en la superficie dorsal. El macho tiene la mitad del tamaño de la hembra y una morfología semejante. Después de la impregnación de la superficie cutánea, una hembra grávida exuda sustancias queratolíticas y excava en el estrato córneo, formando a menudo un túnel superficial en 30 minutos. Va progresando gradualmente a 0,5-5 mm/24 horas en el límite del estrato granuloso. Deposita de 10 a 25 huevos ovales y numerosas bolitas de heces marrones (escíbalos) a diario. Cuando el depósito de huevos ha finalizado muere en el interior del túnel al cabo de 4-5 semanas. Los huevos eclosionan en 3-5 días, liberando larvas que se mueven por la superficie cutánea para formar ninfas. En aproximadamente 2-3 semanas alcanzan la madurez. Se produce el apareamiento, y la hembra grávida invade la piel para completar el ciclo vital.

Tabla 688.3 Diferentes formas de presentación de la escabiosis

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA ESCABIOSIS	POBLACIÓN ESPECÍFICA DE ALTO RIESGO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES LIMITADOS
Escabiosis clásica (escabiosis vulgar)	Lactantes y niños; adultos sexualmente activos; hombres que tienen sexo con hombres	Prurito intenso generalizado, peor de noche; pápulas pruriginosas inflamatorias localizadas en las membranas interdigitales de los dedos, zonas flexoras de las muñecas, codos, axilas, glúteos, genitales, senos femeninos; las lesiones y el prurito respetan la cara, la cabeza y el cuello; las lesiones secundarias incluyen eczematización, excoriación, impétigo	Dermatitis herpetiforme, reacciones farmacológicas, eczema, pediculosis del cuerpo, liquen plano, pitiriasis rosada
Escabiosis del cuero cabelludo	Lactantes y niños; adultos mayores institucionalizados; pacientes con SIDA; pacientes con escabiosis costrosa previa	Lesiones papulares costrosas atípicas en el cuero cabelludo, cara, palmas y plantas	Dermatomiositis, culebrilla, dermatitis seborreica
Escabiosis costrosa (escabiosis noruega, sarna noruega, sarna costrosa)	Adultos mayores institucionalizados; personas con trastorno del desarrollo intelectual institucionalizados (síndrome de Down); vagabundos, especialmente si son positivos a VIH; todos los pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con SIDA o positivos a VIH o HTLV-1; personas trasplantadas; pacientes con tratamientos corticoideos prolongados y quimioterapia	Lesión papular hiperqueratósica psoriasiforme en el cuero cabelludo, cara, cuello, manos, pies, con afectación extensa de las uñas; es común la eczematización y el impétigo	Dermatitis de contacto, reacciones a fármacos, eczema, eritrodermia, ictiosis, psoriasis
Escabiosis nodular	Adultos sexualmente activos; hombres que tienen sexo con hombres; hombres con VIH positivo > mujeres con VIH positivo	Nódulos violáceos pruriginosos localizados en los genitales masculinos, ingles, axilas, que representan una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del ácaro	Acropustulosis, dermatitis atópica, enfermedad de Darier, lupus eritematoso, papulosis linfomatoide, urticaria papulosa, vasculitis necrotizante, sífilis secundaria

HTLV-1, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1.
De Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R, et al: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Table 295.1, p 3252.

Fig. 688.3 Túneles clásicos en la escabiosis.

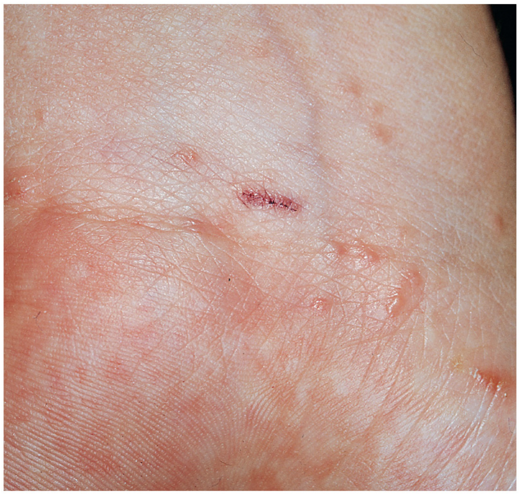

Fig. 688.4 **Escabiosis.** Tras aplicar un marcador de tinta oscura, la tinta ha penetrado y resaltado un túnel. La tinta se retiene después de limpiar la superficie con un algodón empapado en alcohol. *(De Habif TP:* Clinical dermatology, *ed 6, Philadelphia, 2016, Elsevier. Fig 15-16.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un huésped inmunocompetente la escabiosis se precede de un prurito intenso, especialmente durante la noche (tabla 688.3). El primer signo de la infestación consiste con frecuencia en pápulas eritematosas de 1-2 mm, algunas de ellas excoriadas, costrosas o descamativas. La lesión clásica de la escabiosis son los túneles alargados (figs. 688.3 y 688.4), aunque en los lactantes pueden no verse. En estos es relativamente frecuente observar ampollas y pústulas. La erupción también puede estar formada por habones, pápulas, vesículas y una dermatitis eczematosa superpuesta (fig. 688.5). En los lactantes se suelen afectar las palmas, las plantas, la cara y el cuero cabelludo. En los niños mayores y los adolescentes el cuadro clínico es similar al de los adultos, en quienes las localizaciones más habituales son los espacios interdigitales, las zonas flexoras de las muñecas, los pliegues axilares anteriores, los tobillos, los glúteos, el ombligo y la zona del cinturón, las ingles y los genitales en los varones y las aréolas en las mujeres. La cabeza, el cuello, las palmas y las plantas suelen estar respetadas. En una variante menos frecuente denominada escabiosis nodular predominan los nódulos rojizos marrones, localizados a menudo en las zonas cubiertas, como las axilas, las ingles y los genitales. Otras características que ayudan al diagnóstico son la ausencia de lesiones faciales, la existencia de otros miembros de la familia

Fig. 688.5 **A,** Escabiosis difusa en un lactante. La cara está respetada. Las lesiones son más numerosas alrededor de las axilas, el pecho y el abdomen. **B,** Sarna. La infestación de las palmas y las plantas es frecuente en los lactantes. Todas las vesículas se han roto. *(De Habif TP, editor:* Clinical dermatology, *ed 4, Philadelphia, 2004, Mosby, Figs. 15.8 y 15.9.)*

afectados, la mala respuesta tras la aplicación de antibióticos tópicos y la mejoría transitoria con el tratamiento con corticosteroides tópicos. Si no se trata puede evolucionar a una dermatitis eczematosa, impétigo, ectima, foliculitis, forunculosis, celulitis, linfangitis y una reacción de tipo «ide». Se ha descrito en los niños una glomerulonefritis a partir de lesiones de escabiosis impetiginizadas. En algunas zonas tropicales la sarna es la principal causa de piodermia. La infestación inicial se sigue de un periodo de latencia de alrededor de 1 mes. El prurito puede estar ausente y las lesiones pueden ser poco evidentes en los contactos con quienes son portadores asintomáticos. Sin embargo, en la reinfestación, la reacción contra los antígenos del ácaro se manifiesta al cabo de horas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la escabiosis se puede realizar a partir de la clínica, pero se confirma mediante la identificación microscópica de los ácaros (fig. 688.6*A*), los huevos y los escíbalos (v. fig. 688.6*B*) en los restos epiteliales. El raspado da positivo más a menudo cuando se obtiene de los túneles o las pápulas recientes. Un método fiable consiste en aplicar una gota de aceite mineral en la lesión seleccionada, rasparla con una hoja de bisturí del n.° 15 y transferir el aceite y el raspado a un porta de vidrio.

El diagnóstico diferencial depende del tipo de lesión presente. Los túneles son prácticamente patognomónicos de escabiosis humana. Las lesiones papulovesiculosas se confunden con la urticaria papulosa, la escabiosis canina, la varicela, los exantemas víricos, los exantemas medicamentosos, la dermatitis herpetiforme y la foliculitis. Las lesiones eczematosas se parecen a la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica y se puedan sospechar enfermedades ampollosas de la infancia infrecuentes en los niños con lesiones predominantemente ampollosas. La escabiosis nodular se puede confundir con la urticaria pigmentosa y la histiocitosis de células de Langerhans. El examen histológico de la escabiosis nodular revela un infiltrado perivascular, profundo y denso de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células mononucleares atípicas, que puede recordar a neoplasias linfáticas malignas.

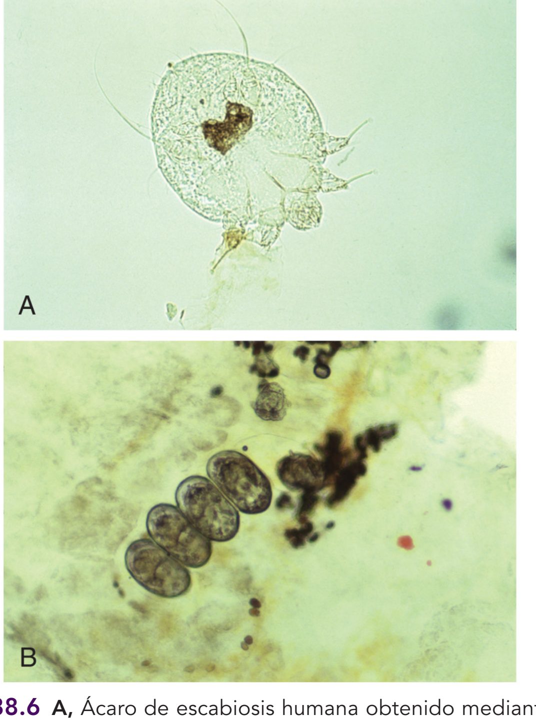

Fig. 688.6 **A,** Ácaro de escabiosis humana obtenido mediante raspado. **B,** Huevos y escíbalos en la escabiosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la escabiosis es la aplicación de crema de permetrina al 5% sobre toda la superficie corporal, desde el cuello hacia abajo, insistiendo en las zonas más afectadas, que es además el tratamiento habitual (tabla 688.4). La escabiosis se localiza con frecuencia por encima del cuello en los lactantes (menores de 2 años), por lo que también precisan tratamiento del cuero cabelludo. La medicación se tiene que dejar sobre la piel durante 8-12 horas. Si es necesario, se vuelve a aplicar la semana siguiente durante otras 8-12 horas. Otras alternativas terapéuticas incluyen la pomada de azufre al 5-10% y la loción o la crema de crotamitón al 10%. El lindano al 1% en crema o loción se debe usar solo como un tratamiento alternativo, debido a su riesgo de toxicidad sistémica. En las infestaciones graves o en los pacientes inmunodeprimidos puede usarse ivermectina oral a una dosis de 200 µg/kg por dosis, 2 dosis por vía oral separadas 2 semanas (uso no prescrito). También se ha usado una sola dosis de ivermectina (200 µg/kg) en pacientes inmunocompetentes, observándose una mejoría (curación) en el 60% a las 2 semanas y el 89% a las 4 semanas del tratamiento (v. tabla 688.4).

La transmisión de los ácaros es poco probable tras 24 horas de tratamiento. El prurito, que es consecuencia de la hipersensibilidad contra el ácaro, permanece durante muchos días y se alivia mediante un corticosteroide tópico. Cuando el prurito persiste durante más de 2 semanas después del tratamiento y aparecen nuevas lesiones, el paciente tiene que volver a ser explorado en busca de ácaros. Los nódulos son muy resistentes al tratamiento

Tabla 688.4 Tratamientos actuales recomendados para la escabiosis

ESCABICIDAS	¿APROBADO POR LA FDA?	CATEGORÍA DURANTE EL EMBARAZO*	PLAN DE DOSIFICACIÓN	PERFIL DE SEGURIDAD	CONTRAINDICACIONES
Crema de permetrina al 5%	Sí	B	Se aplica desde el cuello para abajo; se lava 8-14 horas después; buena actividad residual, pero se recomienda una segunda aplicación 1 semana después	Excelente; picor y pinchazos cuando se aplica	Reacciones alérgicas previas; lactantes <2 meses de edad; lactancia materna
Lindano al 1% en loción o crema	Sí	B	Se aplica 30-60 ml desde el cuello para abajo; se lava 8-12 horas después; no actividad residual; aumenta la resistencia al fármaco	Toxicidad potencial del sistema nervioso central por intoxicación por organoclorados, normalmente se manifiesta con convulsiones, con sobreaplicación e ingesta	Trastorno convulsivo previo; lactantes y niños <6 meses de edad; embarazadas; lactancia materna
Crotamitón al 10% en crema o loción	Sí	C	Se aplica del cuello para abajo en dos noches consecutivas; se lava 24 horas después de la segunda aplicación	Excelente; no muy efectivo; exacerba el picor	Ninguna
Pomada de azufre al 2-10%	No	C	Se aplica durante 2-3 días y después se lava	Excelente; no muy efectivo	Alergia al azufre previa
Benzoato de bencilo al 10-25% en loción	No	Ninguna	Dos aplicaciones durante 24 horas dentro de un intervalo de 1 día a 1 semana	Irritante; exacerba el prurito; puede inducir una dermatitis irritante de contacto y una xerosis cutánea pruriginosa	Eczema previo
Malatión al 0,5% en loción, Malatión al 1% en champú (no disponible en Estados Unidos)	No	B	95% ovicida; muerte rápida (5 min); buena actividad residual; aumenta la resistencia al fármaco	El vehículo alcohólico isopropilo inflamable 78%, produce picor en los ojos, piel, mucosa; aumenta la resistencia al fármaco; riesgo de intoxicación por organofosfatos si sobreaplicación o ingesta	Lactantes y niños <6 meses de edad; embarazo; lactancia materna
Ivermectina	Sí	C	200 µg/kg dosis única, se puede repetir en 14-15 días; no ovicida, se recomienda encarecidamente la segunda dosis en el día 14 o 15; se recomienda para escabiosis endémica o epidémica en instituciones o campos de refugiados	Excelente; puede causar náuseas y vómitos; se debe tomar con el estómago vacío y con agua	Seguridad desconocida durante el embarazo; probablemente seguro durante la lactancia materna; no recomendado en niños menores de 5 años de edad o peso <15 kg

*Categorías de seguridad en embarazadas por la US Food and Drug Administration: A, seguridad demostrada; B, seguridad probable; C, seguridad incierta; D, inseguro; X, altamente inseguro.

De Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R, et al: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier/Saunders, Table 295.2, p 3253.

y pueden tardar varios meses en desaparecer. Se ha de tratar a toda la familia y a los cuidadores del niño infestado. Se tienen que lavar con agua caliente y secar con mucho calor las prendas de vestir, las ropas de cama y las toallas. La ropa y otros artículos (como animales de peluche) que no pueden lavarse pueden limpiarse en seco o almacenarse en bolsas entre 3 días y 1 semana, ya que el ácaro morirá al separarse del huésped humano.

SARNA NORUEGA (COSTROSA)

La variante noruega de la escabiosis humana es muy contagiosa y aparece principalmente en individuos con retraso mental o físico, en especial los que residen en instituciones y padecen síndrome de Down, los pacientes con disminución de la sensibilidad cutánea (lepra, espina bífida), los pacientes con una enfermedad sistémica grave (leucemia, diabetes) y los inmunodeprimidos (infectados por el VIH). Los individuos afectados se encuentran infestados por numerosos ácaros que habitan en las escamas y las costras de la piel y el cuero cabelludo (fig. 688.7). Las uñas se tornan gruesas y distróficas. Los restos subungueales están poblados por numerosos ácaros. La infestación se acompaña a menudo de linfadenopatías generalizadas y eosinofilia. Existe una ortoqueratosis y una paraqueratosis masivas con numerosos ácaros, hiperplasia epidérmica psoriasiforme, focos de espongiosis y abscesos neutrófilos. Se cree que este proceso representa una respuesta inmunitaria defectuosa del huésped contra el organismo. El tratamiento es difícil y precisa medidas estrictas de aislamiento, retirar las escamas gruesas y aplicaciones repetidas, pero cuidadosas, de permetrina al 5% en crema. La ivermectina (200-250 µg/kg) se ha empleado con éxito como tratamiento en dosis única en los casos refractarios, sobre todo en los infectados por el VIH. Puede ser necesario administrar una segunda dosis pasada una semana. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la escabiosis.

SARNA CANINA

La sarna canina está causada por *S. scabiei* var. *canis,* el ácaro del perro asociado a la sarna. En los seres humanos la erupción, que se suele adquirir al abrazar un cachorro infestado, se manifiesta con pápulas diminutas, vesículas y habones y placas eczematosas excoriadas. No hay túneles, dado que el ácaro no suele habitar el estrato córneo humano. El exantema es pruriginoso y tiene predilección por los brazos, el tórax y el abdomen, las zonas que suelen contactar con los perros. El inicio es rápido y suele aparecer 1-10 días después de la exposición, probablemente como resultado de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del ácaro. Es raro recoger ácaros

Fig. 688.7 Sarna costrosa (noruega) en la superficie extensora del codo infectada secundariamente con *Staphylococcus aureus*. Obsérvese la confluencia de las costras y pústulas y la similitud de la lesión con la psoriasis, tanto en su aspecto hiperqueratósico como en su ubicación en una superficie extensora. Los factores de riesgo para la sarna costrosa incluyen el inmunocompromiso por edad avanzada, la terapia prolongada con glucocorticoides, la quimioterapia contra el cáncer y la infección por VIH o virus linfotrópico de células T humanas tipo 1. *(De Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D:* Color atlas and synopsis of clinical dermatology, *ed 4, New York, 2001, McGraw-Hill, p 841.)*

Fig. 688.8 Liendres intactas en un pelo humano.

o huevos de raspados de la piel humana. La enfermedad es autolimitada porque el ser humano no es un huésped adecuado. Suele ser suficiente con bañarse y cambiarse de ropa. Es necesario apartar o tratar al animal infestado. Resulta útil el tratamiento sintomático del prurito. En raras ocasiones se identifica el ácaro en las muestras de raspados de la piel del niño afectado; en estos casos, se erradica mediante el mismo tratamiento que se utiliza en la escabiosis humana.

OTROS TIPOS DE SARNA

Otros ácaros producen lesiones en los seres humanos, entre ellos la nigua o el ácaro de la cosecha *(Eutrombicula alfreddugesi)*, que suele vivir en la hierba, los arbustos, las viñas y los tallos de los cereales. La larva tiene una boca en forma de gancho, lo que le permite adherirse a la piel, sin hacer túneles, para obtener sangre con que alimentarse, más frecuentemente de las piernas. Los ácaros de las aves afectan a quienes están en contacto estrecho con pollos y aves de corral. Los seres humanos a veces se ven afectados por los ácaros de las aves que han infestado un nido situado en una ventana, un ático, las ventilaciones de la calefacción o el aire acondicionado. La forma de afectación cutánea es variable y se pueden encontrar grupos de pápulas, habones y vesículas en las muñecas, el cuello, el tórax, el ombligo y los pliegues axilares anteriores. Es habitual que se lleve a cabo una investigación exhaustiva antes de localizar el origen de la dermatitis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

688.3 Pediculosis

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

Hay tres tipos de piojos que son parásitos obligados del ser humano: el piojo del cuerpo o la ropa *(Pediculus humanus corporis)*, el de la cabeza *(Pediculus humanus capitis)* y el del pubis o ladilla *(Phthirus pubis)*. Solo el piojo del cuerpo actúa como vector de enfermedades (tifus, fiebre de las trincheras, fiebre recurrente). Los piojos del cuerpo y la cabeza tienen unas características físicas similares. Su longitud aproximada es de 2-4 mm. El piojo del pubis presenta una longitud de solo 1-2 mm y es más ancho que largo, lo que le da un aspecto de cangrejo. La hembra vive aproximadamente 1 mes y deposita 3-10 huevos diarios en el ser humano. Sin embargo, el piojo del cuerpo suele dejar los huevos en el interior o cerca de las costuras de la ropa. El huevo o liendre se encuentran en el pelo o las fibras de la ropa, pero no directamente sobre el cuerpo. Los huevos eclosionan en 1-2 semanas y precisan otra semana para madurar. Una vez que el huevo eclosiona, la liendre permanece unida al pelo como un saco vacío de quitina. Las larvas recién eclosionadas mueren a no ser que obtengan alimento en 24 horas y cada pocos días a partir de entonces. Tanto las ninfas como los adultos se alimentan de sangre humana, inyectan sus jugos salivales en el huésped y depositan su materia fecal en la piel. Los síntomas de la infestación no aparecen inmediatamente, sino que precisan la sensibilización del individuo. El síntoma más característico de todos los tipos de pediculosis es el prurito.

La **pediculosis del cuerpo** es rara en los niños excepto en condiciones de higiene deficiente, especialmente en los climas más fríos en los que la ropa no se cambia con demasiada frecuencia. El parásito se transmite principalmente a través de prendas de vestir o ropa de cama contaminada. La lesión principal consiste en una pequeña mácula o pápula eritematosa, muy pruriginosa, con un punto hemorrágico central que se localiza en los hombros, el tronco o los glúteos. Entre las lesiones que pueden acompañar figuran excoriaciones, habones y placas eczematosas, que se pueden infectar secundariamente. La infestación masiva se ha asociado a síntomas constitucionales como fiebre, malestar general y cefalea. La infestación crónica da lugar a la «piel del vagabundo», que se manifiesta como placas liquenificadas, descamativas e hiperpigmentadas, localizadas sobre todo en el tronco. El piojo se encuentra en la piel solo de manera transitoria cuando se está alimentando. El resto del tiempo se localiza en las costuras de la ropa. Las liendres se unen firmemente a las fibras de la ropa y son viables durante más de 1 mes. Estas eclosionan cuando encuentran el calor del cuerpo del huésped en el momento en que se vuelve a poner la ropa. El tratamiento consiste en mejorar la higiene y lavar con agua caliente toda las prendas de vestir y ropas de cama infestadas. Una temperatura uniforme de 65 °C, seca o húmeda, durante 15-30 minutos, destruye todos los huevos y piojos. Otra opción es dejar la ropa guardada a 25-30 °C durante 2 semanas.

La **pediculosis de la cabeza** es una infestación muy pruriginosa producida por el piojo en el cuero cabelludo. Es la forma más frecuente de piojos en afectar a los niños, en particular los de 3-12 años. Los modos de transmisión más importantes son el contacto cabeza con cabeza y los fómites. Durante los meses de verano en numerosas zonas de Estados Unidos y durante todo el año en los trópicos, la transmisión de los piojos tiene lugar al compartir peines, cepillos o toallas. Los huevos son traslúcidos y miden 0,5 mm, se encuentran cerca de la zona proximal del tallo piloso y se adhieren a uno de los lados del pelo (fig. 688.8). Una liendre no se puede desplazar ni extraer del tallo piloso con los dedos. Cuando se produce un traumatismo por el rascado y piodermia secundaria, aparecen lesiones en el cuero cabelludo y linfadenopatías cervicales y occipitales. La pediculosis no provoca alopecia,

Tabla 688.5 Fármacos para los piojos de la cabeza

FÁRMACO	RESISTENCIA	LÍMITES DE EDAD O DE PESO APROBADOS POR LA FDA	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	COSTE*/ TAMAÑO
Ivermectina al 0,5% en loción	No	6 meses	Aplicar en el pelo seco y el cuero cabelludo durante 10 min y después aclarar[†]	297,60 $/4 oz
Ivermectina en comprimidos[‡]	No	15 kg[§]	200-400 μg/kg v.o. una vez; repetir 7-10 días más tarde	9,30 $[‖]
Spinosad al 0,9% en suspensión	No	6 meses	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde si fuera necesario[¶]	246,10 $/4 oz
Benzil alcohol al 5% en loción	No	6 meses	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde[**]	181,30 $/8 oz
Piretrinas con butóxido de piperonilo en champú[††]	Sí	2 años	Aplicar sobre el pelo seco durante 10 min, a continuación champú; repetir 7-10 días más tarde	15,00 $/8 oz[‡‡] 20,00 $/8 oz[‡‡]
Permetrina al 1% en crema para aclarar[††]	Sí	2 meses	Aplicar en el pelo lavado con champú y secado con una toalla durante 10 min, aclarar después; repetir 7 días más tarde	18,00 $/4 oz[‡‡] 21,00 $/4 oz[‡‡]
Malatión al 0,5% en loción	No en Estados Unidos	6 años[§§]	Aplicar en el pelo seco durante 8-12 horas, lavar luego con champú; repetir 7-9 días más tarde si fuera necesario[‖‖¶¶]	221,70 $/2 oz 246,40 $/2 oz

*WAC aproximado para el tamaño indicado. El WAC se extrae de un catálogo publicado o una lista de precios y puede no representar el precio de coste actual. Fuente: AnalySource Monthly. November 5, 2016. Reditado con el permiso de First Databank, Inc. Todos los derechos reservados. Copyright 2016. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy. El coste total del tratamiento puede variar dependiendo de la longitud del cabello y el número de aplicaciones requeridas para completar la erradicación de los piojos.

[†]El fabricante recomienda un solo uso, el tubo de 4 oz de ivermectina tópica por aplicación.

[‡]No aprobado por la FDA para el tratamiento de los piojos del pelo.

[§]La seguridad y la eficacia de la ivermectina oral no se ha establecido en niños que pesan <15 kg.

[‖]Coste de dos comprimidos de 3 mg (una dosis para un niño de 30 kg de peso a la dosis más baja).

[¶]El fabricante recomienda usar un bote de suspensión de spinosad 0,9% de 4 oz (120 ml) por aplicación.

**La cantidad de benzil alcohol al 5% en loción recomendada por aplicación depende de la longitud del pelo.

[††]Disponible sin prescripción médica.

[‡‡]Coste aproximado según walgreens.com. Acceso en noviembre 10, 2016.

[§§]La seguridad y la eficacia del malatión en loción no se ha podido establecer en niños <6 años.

[‖‖]En ensayos clínicos, los pacientes usaban un máximo de 2 fl oz de malatión en loción por aplicación.

[¶¶]Una o dos aplicaciones de 20 minutos también han sido eficaces (Meinking TL, Vicaria M, Eyerdam DH, et al: Efficacy of a reduced application time of Ovide lotion (0.5% malathion) compared to Nix creme rinse (1% permethrin) for the treatment of head lice. *Pediatr Dermatol* 21:670–674, 2004.).

FDA, US Food and Drug Administration; WAC, coste de adquisición de mayorista o precio publicado por el fabricante a mayoristas.

De The Medical Letter: Drugs for head lice. *Med Lett Drugs Ther* 58:150–152, 2016.

pero sí la puede producir la piodermia secundaria. El piojo de la cabeza es una de las causas principales de piodermias del cuero cabelludo, en especial en los ambientes tropicales. Los piojos no son siempre visibles, pero las liendres se detectan en el pelo, más a menudo en la zona occipital y sobre las orejas y raramente en la barba o el vello púbico. En el cuello y los pabellones auriculares se puede apreciar una dermatitis. También puede aparecer una reacción de tipo «ide», que consiste en pápulas y placas eritematosas localizadas principalmente en el tronco. Por razones desconocidas, el piojo de la cabeza no suele infestar a los sujetos afroamericanos, lo cual está relacionado probablemente con el diámetro, la forma o la naturaleza ensortijada de los tallos de sus pelos (lo que condiciona que el piojo tenga más dificultades para sujetarse al tallo).

En el caso de resistencia (lo cual es común) de los piojos de la cabeza a los piretroides, el malatión al 0,5% en isopropanol es el tratamiento de elección; se aplica sobre el pelo seco hasta que el pelo y el cuero cabelludo estén húmedos y se deja durante 12 horas. Puede ser necesaria una nueva aplicación a los 7-9 días del tratamiento inicial. Este producto es inflamable, por lo que se debe tener cuidado y evitar las llamas. El malatión, al igual que el champú de lindano, no está indicado para su uso en neonatos o lactantes; sin embargo, otros medicamentos adicionales aprobados para el tratamiento de los piojos de la cabeza difíciles de tratar son el spinosad (en niños mayores de 6 meses), la loción de benzil alcohol (en mayores de 6 meses) y la ivermectina (tabla 688.5). Todos los que compartan la vivienda deben tratarse al mismo tiempo. Las liendres se pueden retirar con un peine de cerdas finas después de aplicar una toalla húmeda al cuero cabelludo durante 30 minutos. Las prendas de vestir y la ropa de cama se tienen que lavar en agua muy caliente (>55°) y después secarlos al menos durante 10 minutos al nivel más alto o mediante lavado en seco; los cepillos y peines se deben cambiar o recubrirse con una sustancia que destruya los piojos durante 15 minutos y después lavarlos en agua hirviendo. Si el objeto no puede ser lavado, puede ser sellado en una bolsa de plástico durante 48 horas. Los niños pueden acudir al colegio tras el tratamiento inicial.

La **pediculosis del pubis** se transmite por contacto de piel con piel o sexual con un individuo infestado; la posibilidad de contraer el piojo en un contacto sexual es del 95%. La infestación se suele encontrar en adolescentes, aunque los niños pequeños pueden adquirir el piojo del pubis en las pestañas. El paciente experimenta prurito entre moderado e intenso y puede manifestar una piodermia secundaria debido al rascado. Las excoriaciones tienden a ser más superficiales y la infección secundaria es menos frecuente que en la pediculosis del cuerpo. Las máculas cerúleas son manchas grisáceas, normalmente <1 cm de diámetro, que surgen en la zona del pubis y el tórax, el abdomen y los muslos. Se pueden ver a simple vista, con una lupa o al microscopio liendres traslúcidas ovales, firmemente adheridas al tallo del pelo (v. fig. 688.8). Cuando se desplazan los dedos por el pelo infestado se aprecia una sensación de raspado como consecuencia de las liendres adheridas. El piojo adulto es más difícil de detectar que los del cuerpo o la cabeza dado su bajo nivel de actividad y su cuerpo más pequeño y traslúcido. Debido a que el piojo del pubis puede desplazarse o transferirse a otros sitios a través de fómites, el pelo terminal del tronco, los muslos, las axilas, la barba y las pestañas se deben explorar para detectar liendres. Se tiene que considerar la coexistencia de otras enfermedades venéreas. El tratamiento se realiza con la aplicación durante 10 minutos de piretrina. A los 7-10 días se precisa un nuevo tratamiento. La infestación de las pestañas se trata con la aplicación de vaselina durante 3-5 veces cada 24 horas durante 8-10 días. Las prendas de vestir, las toallas y la ropa de cama pueden estar contaminadas con pelos infestados de liendres, por lo que se tienen que lavar o realizar una limpieza en seco meticulosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

688.4 Erupción del bañista de mar

Daren A. Diiorio y Stephen R. Humphrey

La erupción del bañista de mar consiste en una dermatosis muy pruriginosa constituida por pápulas inflamatorias que aparecen aproximadamente 12 horas después del baño en agua salada, en especial en los lugares del cuerpo cubiertos por el bañador. La erupción se ha descrito principalmente relacionada con baños en las aguas de Florida y el Caribe. Las lesiones, que pueden ser pústulas, vesículas y placas urticariformes, son más numerosas en los individuos que se dejan el bañador puesto durante un tiempo prolongado tras salir del agua. La erupción se puede acompañar de síntomas sistémicos, tales como cansancio, malestar, fiebre, escalofríos, náuseas y cefalea. En una de las series más extensas, alrededor del 40% de los niños menores de 16 años presentó fiebre. La duración del prurito y la erupción cutánea es de 1-2 semanas. Las lesiones constan de un infiltrado perivascular superficial y profundo de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. La erupción parece deberse a una reacción de hipersensibilidad al veneno de larvas de la medusa en dedal *(Linuche unguiculata)*. El tratamiento es en gran medida sintomático. Los corticosteroides tópicos potentes producen alivio en algunos casos.

Capítulo 689
Acné

Wendy E. Kim

ACNÉ VULGAR

El acné, en especial en la forma comedoniana, afecta al 80% de los adolescentes.

Patogenia

Las lesiones de acné vulgar se originan en los folículos sebáceos, que son glándulas sebáceas grandes multilobuladas que drenan sus productos en el conducto folicular. La lesión inicial del acné es el microcomedón, que progresa a un comedón. Un comedón consiste en un saco folicular dilatado, revestido de epitelio y relleno de material queratinizado en láminas, lípidos y bacterias. Un comedón abierto, conocido como **punto negro,** tiene un orificio pilosebáceo que permite visualizar el tapón. Este tipo de comedón presenta menos tendencia a inflamarse que el cerrado o punto blanco, que solo tiene un pequeño orificio de apertura. Una pápula inflamatoria o nódulo se forma a partir de un comedón que se ha roto y excreta el contenido folicular a la dermis subyacente, lo que induce una respuesta inflamatoria neutrófila. Cuando la reacción inflamatoria no está abierta a la superficie aparece una pápula o pústula. Si el infiltrado inflamatorio se encuentra en la dermis profunda se forma un nódulo. La supuración y, a veces, una reacción de células gigantes contra la queratina y el pelo son el motivo de que surjan lesiones nódulo-quísticas. Estas lesiones no son verdaderos quistes, sino masas licuadas de restos inflamatorios.

Las principales alteraciones patogénicas en el acné son: 1) la queratinización anómala del epitelio folicular, que produce impactación de las células queratinizadas en la luz del folículo, 2) el aumento de la secreción de sebo por la glándula sebácea, 3) la proliferación de *Cutibacterium acnes* (antes *Propionibacterium acnes*) en el folículo, y 4) la inflamación. El **acné comedoniano** (fig. 689.1), sobre todo en la zona centrofacial, constituye con frecuencia el primer signo de maduración puberal. Durante la pubertad, las glándulas sebáceas aumentan de tamaño y se incrementa la secreción sebácea en respuesta a la mayor actividad de los andrógenos, principalmente de origen suprarrenal. La mayor parte de los pacientes con acné no presenta alteraciones endocrinas importantes. Es probable que la mayor respuesta del sebocito a los andrógenos influya a la hora de determinar la gravedad del acné en un paciente dado. Los sebocitos y los queratinocitos foliculares contienen 5α-reductasa y 3β y 17-β-hidroxilesteroide deshidrogenasa, que son capaces de metabolizar andrógenos. Un número significativo de mujeres con acné (25-50%), en especial en caso de acné papulopustuloso leve, percibe que este empeora alrededor de 1 semana antes de la menstruación.

La secreción sebácea recién formada está compuesta de una mezcla de triglicéridos, ésteres céreos, escualeno y ésteres de esterol. Las bacterias foliculares normales producen lipasas que hidrolizan los triglicéridos de la secreción sebácea a ácidos grasos libres. Los de cadena media (C8-C14) actúan como iniciadores de la reacción inflamatoria. La secreción sebácea también actúa como un sustrato favorable para la proliferación de las bacterias. *C. acnes* parece ser el principal responsable de la formación de ácidos grasos libres. La densidad de *C. acnes* en la superficie cutánea no se correlaciona con la gravedad del acné. Sí hay correlación entre la reducción en el recuento de *C. acnes* y una mejoría en el acné vulgar. Es probable que las proteasas, hialuronidasas y enzimas hidrolíticas bacterianas den lugar a material extracelular biológicamente activo que aumente la permeabilidad del epitelio folicular. Los factores quimiotácticos liberados por las bacterias intrafoliculares atraen a neutrófilos y monocitos. Las enzimas lisosómicas de los neutrófilos, liberadas en el proceso de fagocitación de las bacterias, destruyen aún más la integridad de la pared folicular y potencian la reacción inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

El acné vulgar se caracteriza por cuatro tipos básicos de lesiones: comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas (fig. 689.2) y lesiones nódulo-quísticas (fig. 689.3 y tabla 689.1). Uno o más tipos de lesiones pueden ser los predominantes. En la forma más leve, que con frecuencia se observa en el inicio

Fig. 689.1 Acné principalmente comedoniano en una niña de 7 años.

Fig. 689.2 Pápulas y pústulas inflamatorias.

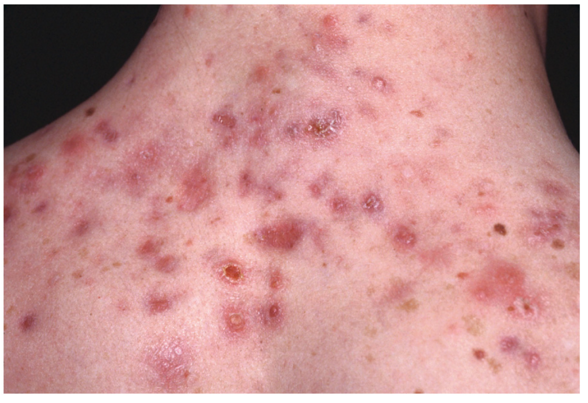

Fig. 689.3 Acné nódulo-quístico grave.

Tabla 689.1 Aproximación a la clasificación del acné

GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN
Leve	Los comedones (lesiones no inflamatorias) son las lesiones principales. Pueden existir pápulas y pústulas, pero son pequeñas y en número escaso (generalmente <10)
Moderado	Número moderado de pápulas y pústulas (10-40) y comedones (10-40). También puede existir afectación leve de la espalda y el tronco
Moderadamente grave	Numerosas pápulas y pústulas (40-100), generalmente con muchos comedones (40-100) y lesiones inflamatorias, nodulares, más profundas y de mayor tamaño, ocasionales (hasta 5). Las extensas áreas afectadas son la cara, el tórax y la espalda
Grave	Acné nódulo-quístico y acné conglobata con lesiones grandes inflamatorias, numerosas lesiones pustulosas o nodulares, dolorosas, de gran tamaño, junto a numerosas pápulas, pústulas y comedones de menor tamaño

La American Academy of Dermatology reconoce que no hay una clasificación universalmente consensuada de los grados/severidad del acné.
Modificada de James WD: Clinical practice: acne, *N Engl J Med 352*: 1463–1472, 2005.

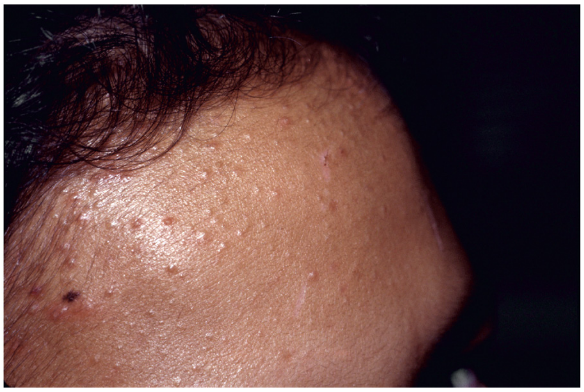

Fig. 689.4 Acné por cosméticos a lo largo de la línea de inserción del pelo.

de la adolescencia, las lesiones están limitadas a comedones en la zona centrofacial. Las lesiones también afectan al tórax, la zona superior de la espalda y las regiones deltoideas. Cuando existen lesiones de predominio en la frente, en especial comedones cerrados, se suele relacionar con el uso prolongado de preparados grasos para el pelo (acné por cosméticos) (fig. 689.4). En los varones se aprecia con frecuencia una llamativa afectación del tronco. Las lesiones a menudo curan dejando un eritema o una hiperpigmentación postinflamatoria. Según la gravedad, la profundidad y la duración de las lesiones pueden quedar cicatrices punteadas, atróficas o hipertróficas. Es raro que el acné plantee dudas diagnósticas, aunque a veces las verrugas planas, la foliculitis y otros tipos de acné (inducidos por fármacos: glucocorticoides, esteroides anabolizantes, sales de oro, dactinomicina, isoniazida, litio, fenitoína, progesteronas) se confunden con el acné vulgar. El diagnóstico diferencial abarca la sarcoidosis, los angiofibromas, la queratosis pilar, el cloracné, la rosácea y los fibrofoliculomas.

Tratamiento

Con excepción de la terapia con isotretinoína, no existen datos de que el tratamiento precoz altere el curso del acné. Este se puede controlar y se puede evitar la aparición de cicatrices, pero el tratamiento de mantenimiento se debe prolongar hasta que la enfermedad ceda espontáneamente. El tratamiento se debe individualizar y se ha de intentar prevenir la formación de microcomedones mediante la reducción de la hiperqueratosis folicular, la producción de secreción sebácea y la población de *P. acnes* en los orificios foliculares y la síntesis de ácidos grasos libres. El control

Tabla 689.2 Regímenes de tratamiento habituales para el acné

ACNÉ COMEDONIANO
Retinoide tópico *o* Ácido azelaico *o* Ácido salicílico
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO LEVE
Retinoide tópico *más* Peróxido de benzoílo *o* Peróxido de benzoílo/antibiótico tópico *o* Peróxido de benzoílo/antibiótico oral
ACNÉ PAPULOPUSTULOSO GRAVE O NODULAR
Retinoide tópico *más* Peróxido de benzoílo y antibiótico oral *o* Isotretinoína 1 mg/kg/día

inicial se consigue a las 6-8 semanas, en función de la gravedad del acné (tabla 689.2 y fig. 689.5).

También es importante controlar la repercusión emocional, potencialmente grave, del acné en los adolescentes. El pediatra tiene que ser consciente de que con frecuencia existe una escasa correlación entre la gravedad del acné y las consecuencias psicosociales, sobre todo en los adolescentes. Dado que el adolescente se preocupa por su aspecto, se debe ofrecer tratamiento aun a los más jóvenes en los que el acné es leve, ya que esto puede mejorar su autoestima.

Dieta

No existen datos que respalden que la ingestión de un tipo de alimento desencadene brotes de acné. Cuando un paciente está convencido de que cierto alimento empeora el acné resulta prudente evitarlo.

Clima

El clima parece influir en el acné de modo que se produce mejoría en el verano y el empeoramiento es más frecuente en el invierno. La remisión en el verano puede estar relacionada, en parte, con la relativa ausencia de estrés. La tensión emocional y el cansancio parecen exacerbar el acné en muchos casos; el mecanismo no está claro, aunque se ha propuesto que tiene que ver con un aumento de la respuesta corticosuprarrenal.

Limpieza

La limpieza con jabón y agua retira los lípidos de la superficie y confiere a la piel un aspecto menos graso, si bien no existen datos que apoyen que los lípidos de superficie intervengan en la formación del acné. Mediante el lavado solo se consigue secar y descamar la superficie, y casi cualquier jabón suave o astringente puede ser adecuado. El lavado repetitivo puede ser perjudicial, porque irrita y agrieta la piel. Los compuestos limpiadores que contienen abrasivos y queratolíticos (como azufre, resorcinol y ácido salicílico) pueden retirar temporalmente la secreción sebácea de la superficie cutánea. Tienen un efecto secante y descamativo y suprimen las lesiones de modo limitado. Sin embargo, no evitan la formación de microcomedones. No existen pruebas de que los preparados con alcohol o hexaclorofeno disminuyan el acné, ya que las bacterias de superficie no intervienen en la patogenia. Los cosméticos y los productos capilares grasos se deben suspender, dado que pueden exacerbar un acné preexistente y provocar un mayor taponamiento de los poros foliculares. La manipulación y la expresión de las lesiones faciales solo consiguen romper las lesiones intactas y originar una inflamación localizada.

Tratamiento tópico

Todas las preparaciones tópicas se deben utilizar durante 6-8 semanas antes de que se pueda valorar su eficacia. Para el acné leve se pueden emplear retinoides en monoterapia, aunque con frecuencia son más eficaces en combinación. Una combinación popular y eficaz consiste en el uso de gel de peróxido de benzoílo por la mañana y un retinoide por la noche (tabla 689.3).

Retinoides. Los retinoides tópicos son el **tratamiento de primera elección** del acné vulgar. Los retinoides tópicos ejercen numerosas acciones, como la inhibición de la formación y del número de microcomedones, la reducción de los comedones maduros, la reducción de las lesiones inflamatorias y la producción de la descamación normal del epitelio folicular. Los retinoides deben aplicarse diariamente a todas las áreas afectadas.

Algoritmo de la alianza global para el tratamiento del acné

Gravedad del acné	Leve		Moderado		Grave
	Comedoniano	Mixto y papuloso/pustuloso	Mixto y papuloso/pustuloso	Nodular	Nodular/conglobata
Primera elección	Retinoide tópico	Retinoide tópico + antimicrobiano tópico	Antibiótico oral + retinoide tópico ± POB	Antibiótico oral + retinoide tópico + POB	Isotretinoína oral
Alternativas	Retinoide tópico alternativo o ácido azelaico o ácido salicílico	Agente antimicrobiano + retinoide tópico alternativo o ácido azelaico	Antibiótico oral alternativo + retinoide tópico alternativo ± POB	Isotretinoína oral o antibiótico oral alternativo + retinoide tópico alternativo ± POB/ácido azelaico	Antibiótico oral a dosis altas + retinoide tópico + POB
Alternativas para mujeres	Ver primera elección	Ver primera elección	Antiandrógeno oral + retinoide tópico/ácido azelaico ± antimicrobiano tópico	Antiandrógeno oral + retinoide tópico ± antibiótico oral ± antimicrobiano alternativo	Antiandrógeno oral a dosis altas + retinoide tópico ± antimicrobiano tópico alternativo
Tratamiento de mantenimiento	Retinoide tópico		Retinoide tópico ± POB		

Fig. 689.5 **Algoritmo de tratamiento del acné.** POB, peróxido de benzoílo. *(De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne, et al: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne,* J Am Acad Dermatol *60:S1–S50, 2009.)*

Tabla 689.3	Recomendaciones para los tratamientos tópicos

- El peróxido de benzoílo o combinaciones con eritromicina o clindamicina son tratamientos eficaces para el acné y se recomiendan como monoterapia para el acné leve, o en combinación con un retinoide tópico, o terapia antibiótica sistémica para el acné moderado a grave
- El peróxido de benzoílo es eficaz en la prevención de la resistencia bacteriana y se recomienda para pacientes en tratamiento antibiótico tópico o sistémico
- Los antibióticos tópicos (p. ej., eritromicina y clindamicina) son tratamientos eficaces para el acné, pero no se recomiendan como monoterapia debido al riesgo de resistencia bacteriana
- Los retinoides tópicos son importantes para abordar el desarrollo y mantenimiento del acné y se recomiendan como monoterapia en el acné comedoniano principalmente o en combinación con antimicrobianos tópicos u orales en pacientes con acné mixto o lesiones de acné inflamatorias primarias
- El tratamiento con múltiples agentes tópicos que afectan a diferentes aspectos de la patogénesis del acné puede ser útil. La terapia combinada debe utilizarse en la mayoría de los pacientes con acné
- El adapaleno tópico, la tretinoína y el peróxido de benzoílo se pueden utilizar de forma segura en el tratamiento del acné preadolescente en niños
- El ácido azelaico es un tratamiento adyuvante útil para el acné y se recomienda en el tratamiento de la despigmentación postinflamatoria
- La dapsona tópica al 5% en forma de gel se recomienda para el acné inflamatorio, particularmente en mujeres adultas con acné
- Hay evidencia limitada para apoyar las recomendaciones de azufre, nicotinamida, resorcinol, sulfacetamida de sodio, cloruro de aluminio y zinc en el tratamiento del acné

De Zaenglein AL, Pathy AL, Scholsser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 74(5):945–973, 2016 (Table V, p 951).

Los principales efectos secundarios de los retinoides son la irritación y la sequedad. No todos los pacientes toleran inicialmente el uso diario de un retinoide. Es prudente comenzar el tratamiento a días alternos o cada tres días e incrementar lentamente la frecuencia de aplicación, según sea la tolerancia. Los retinoides disponibles son la tretinoína, el adapaleno y el tarazoteno (tabla 689.4). Todos son aproximadamente igual de eficaces, aunque el adapaleno es menos irritante y el tarazoteno es ligeramente más irritante pero más efectivo.

Peróxido de benzoílo. El peróxido de benzoílo es principalmente un agente antimicrobiano. La ventaja que presenta sobre los antibióticos tópicos es que no aumenta las resistencias antimicrobianas. Se encuentra disponible en múltiples formulaciones y concentraciones. La formulación en gel es la preferida debido a su mejor estabilidad y a la liberación más consistente del ingrediente activo. Las lociones y las cremas limpiadoras resultan útiles para tratar superficies extensas como el tórax o la espalda. Al igual que con los retinoides, los principales efectos adversos son la irritación y la sequedad. El peróxido de benzoílo también puede decolorar la ropa.

Antibióticos tópicos. Los antibióticos tópicos están indicados para el tratamiento del acné inflamatorio. La clindamicina es el que se utiliza con mayor frecuencia, aunque no es tan eficaz como los antibióticos administrados por vía oral. No debería utilizarse como monoterapia, ya que no inhibe la formación de microcomedones y posee la capacidad de inducir la aparición de bacterias resistentes. La irritación y la sequedad son, por lo general, menores que con los retinoides o el peróxido de benzoílo. Los antibióticos tópicos deben utilizarse en combinación con otros productos. La más frecuente es peróxido de benzoílo/clindamicina. La combinación tretinoína/clindamicina también se puede usar.

Ácido azelaico. La crema de ácido azelaico al 20% posee propiedades antimicrobianas y queratolíticas moderadas. También puede facilitar la resolución rápida de la hiperpigmentación postinflamatoria.

Tratamiento sistémico

Los antibióticos, en especial la tetraciclina y sus derivados (v. tabla 689.4), están indicados en el tratamiento de los pacientes que no han respondido a las medicaciones tópicas, que tienen un acné papulopustuloso inflamatorio moderado a grave o noduloquístico o presentan tendencia a formar cicatrices (tabla 689.5). La tetraciclina y sus derivados actúan reduciendo el crecimiento y el metabolismo de *C. acnes*. También poseen propiedades

Tabla 689.4 Medicaciones para el tratamiento del acné

MEDICAMENTO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	OTRAS CONSIDERACIONES
AGENTES TÓPICOS			
Retinoides			
Tretinoína	Una aplicación por la noche, disponible al 0,025-0,1%[*]	Irritación (eritema y descamación)	Disponible en formulación genérica
Adapaleno	Una aplicación al día, por la noche o por la mañana; al 0,1-0,3%[*]	Mínima irritación	Genérico disponible al 0,1%
Tazaroteno[†]	Una aplicación por la noche; 0,05-0,1%[*]	Irritación	Hay datos limitados que indican que el tazaroteno es más eficaz que el resto
Antimicrobianos			
Peróxido de benzoílo, solo o con zinc, 2,5-10%	Una o dos aplicaciones al día	El peróxido de benzoílo puede decolorar las prendas de vestir y la ropa de cama	Disponible sin receta médica; las concentraciones al 2,5-5% son igual de eficaces y producen menos sequedad que la concentración al 10%
Clindamicina, eritromicina[‡]	Una o dos aplicaciones al día	Propensión a resistencias	Más efectivos para lesiones inflamatorias (mejor que para comedones); cuando se usan en monoterapia las resistencias son un problema
Asociación de peróxido de benzoílo y clindamicina o eritromicina; asociación de tretinoína y clindamicina	Una o dos aplicaciones al día	Efectos secundarios del peróxido de benzoílo (ropa con lejía o ropa de cama) y de los antibióticos tópicos (propensión a las resistencias)	La asociación es más eficaz que los antibióticos tópicos en monoterapia; se reduce la aparición de resistencias; el uso de productos individuales en asociación es más barato y parece igual de eficaz
Otros agentes tópicos			
Ácido azelaico, sulfacetamida sódica-azufre, ácido salicílico[‡]	Una o dos aplicaciones al día	Bien tolerados	Tratamientos alternativos o complementarios eficaces
ANTIBIÓTICOS ORALES[§]			
Tetraciclina[‖]	250-500 mg una o dos veces al día	Molestias gastrointestinales, hipertensión intracraneal	Barato; posología limitada por la necesidad de tomarlos con el estómago vacío
Doxiciclina[‖]	50-100 mg una o dos veces al día	Fototoxicidad, hipertensión intracraneal, esofagitis, molestias gastrointestinales	La dosis de 20 mg solo es antiinflamatoria; datos limitados respecto a su eficacia
Minociclina[‖]	50-100 mg una o dos veces al día	Hiperpigmentación de dientes, mucosa bucal y piel; reacciones tipo lupus con tratamientos crónicos, hipertensión intracraneal, hipersensibilidad al fármaco	
Trimetoprima-sulfametoxazol	Una dosis (160 mg de trimetoprima, 800 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas	Necrólisis epidérmica tóxica y erupciones alérgicas	La trimetoprima puede utilizarse sola a dosis de 300 mg/12 horas; escasa información disponible
Eritromicina[‡]	250-500 mg cada 12 horas	Trastornos gastrointestinales	Resistencias; eficacia limitada
AGENTES HORMONALES[¶]			
Espironolactona[‖]	50-200 mg en 1-2 dosis divididas	Irregularidades menstruales, mastodinia	Las dosis más elevadas son más eficaces, pero se acompañan de más efectos adversos; es mejor administrarla junto a anticonceptivos orales
Anticonceptivos orales con estrógenos	Diariamente	Entre los posibles efectos adversos se incluye la tromboembolia	
RETINOIDES ORALES			
Isotretinoína[**]	0,5-1,0 mg/kg/día en 2 dosis divididas	Defectos congénitos; es esencial seguir el programa de prevención del embarazo indicado por el fabricante, incluyendo dos pruebas iniciales de embarazo negativas; hipertrigliceridemia, elevación de los resultados de las pruebas de función hepática; alteraciones de la visión nocturna, hipertensión intracraneal benigna, sequedad labial, ocular, nasal, de la mucosa bucal y cutánea, las infecciones estafilocócicas secundarias y las artralgias y los trastornos del estado de ánimo son posibles efectos adversos comunes o importantes; se deben realizar pruebas de laboratorio mensuales para controlar los perfiles lipídicos y la función hepática hasta que la dosis se estabilice	El índice de recidivas es superior si el paciente es menor de 16 años al inicio del tratamiento, si el acné es muy grave y afecta el tronco, o si el fármaco se emplea en mujeres adultas

*Como crema o gel.

[†]El tazaroteno es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas.

[‡]La clindamicina, la eritromicina y el ácido azelaico son fármacos de categoría B en el embarazo: no hay evidencia de riesgo en humanos.

[§]Los antibióticos orales están indicados para el acné moderado o grave, el acné en el tórax, la espalda o los hombros, y en pacientes con enfermedad inflamatoria en los que las asociaciones tópicas han fallado o no se toleran.

[‖]Este fármaco pertenece a la categoría D en el embarazo: hay pruebas positivas de riesgo en el embarazo.

[¶]Los agentes hormonales solo se emplean en pacientes de sexo femenino.

**La isotretinoína es un fármaco de categoría X en el embarazo: contraindicado en embarazadas. Solo debe utilizarse en pacientes con acné grave que no responden a la asociación de tratamiento tópico y oral.

Modificada de James WD: Clinical practice: acne, *N Engl J Med* 352:1463–1472, 2005.

Tabla 689.5 Recomendaciones para la antibioterapia sistémica

- Se recomiendan antibióticos sistémicos en el tratamiento del acné moderado y grave y formas de acné inflamatorio que son resistentes a los tratamientos tópicos
- La doxiciclina y la minociclina son más eficaces que la tetraciclina
- Aunque la eritromicina oral o la azitromicina pueden ser eficaces en el tratamiento del acné, su uso debe limitarse a aquellos que no pueden usar las tetraciclinas (p. ej., mujeres embarazadas o niños <8 años de edad). El uso de eritromicina debe restringirse debido a su mayor riesgo de resistencia bacteriana
- Se desaconseja el uso de antibióticos sistémicos distintos de las tetraciclinas y los macrólidos porque hay datos limitados para su uso en el acné. El uso de trimetoprima-sulfametoxazol y trimetoprima debe restringirse a pacientes que no puedan tolerar las tetraciclinas o a pacientes resistentes al tratamiento
- El uso de antibióticos sistémicos debe limitarse a la duración más corta posible. Reevaluar a 3-4 meses para minimizar el desarrollo de resistencia bacteriana. No se recomienda la monoterapia con antibióticos sistémicos
- La terapia tópica concomitante con peróxido de benzoílo o un retinoide debe utilizarse con antibióticos sistémicos y para el mantenimiento después de la finalización de la terapia antibiótica sistémica

De Zaenglein AL, Pathy AL, Scholsser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945–973 (Table VI, p 952).

antiinflamatorias. En la mayoría de los adolescentes, el tratamiento se administra dos veces al día, durante al menos 6-8 semanas, seguido de un descenso gradual hasta encontrar la dosis mínima eficaz. El fármaco debería administrarse siempre asociado con un retinoide tópico y con peróxido de benzoílo tópico, pero no con antibióticos tópicos. La absorción de la tetraciclina es inhibida por la comida, la leche, los suplementos de hierro, el gel de hidróxido de aluminio y las sales de calcio y magnesio. Se debe tomar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La minociclina y la doxiciclina pueden tomarse con las comidas. Los efectos adversos de la tetraciclina y sus derivados son raros. Entre los efectos secundarios de la tetraciclina figuran candidiasis vaginal, en especial en los que toman tetraciclinas a la vez que anticonceptivos orales, irritación gastrointestinal, reacciones fototóxicas, incluidas onicólisis y coloración marrón de las uñas, úlceras de esófago, inhibición del crecimiento fetal y tinción de los dientes en crecimiento, por lo que no se puede emplear durante el embarazo ni en los menores de 8 años. La doxiciclina es el derivado de tetraciclina más fotosensibilizante y es el que con mayor frecuencia provoca esofagitis. En raras ocasiones la minociclina puede producir mareos, hipertensión intracraneal, coloración azulada de la piel y las mucosas, hepatitis y un síndrome similar al lupus, así como una reacción de hipersensibilidad farmacológica. Una posible complicación del uso prolongado de antibióticos sistémicos consiste en la proliferación de microorganismos gramnegativos (sobre todo *Enterobacter, Klebsiella, Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), que da lugar a una foliculitis grave y refractaria.

En las mujeres con acné y anomalías hormonales cuyo acné no responde al tratamiento con antibióticos, o que no son candidatas al tratamiento con isotretinoína, se tiene que valorar el tratamiento hormonal. Los anticonceptivos orales constituyen la forma principal de tratamiento hormonal. La espironolactona también ha demostrado ser eficaz.

La isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) está indicada para el acné nóduloquístico moderado a grave o grave que no haya respondido al tratamiento convencional. La dosis recomendada es de 0,5-1,0 mg/kg/24 horas. En Estados Unidos el ciclo habitual dura 16-20 semanas. Al final de un ciclo de isotretinoína el 70-80% de los casos está curado, el 10-20% precisa tratamiento convencional tópico y oral para mantener un control adecuado y el 10-20% recae y necesita un nuevo ciclo de isotretinoína. Las dosis <0,5 mg/kg/24 horas, o la dosis acumulada <120 mg/kg, se asocian a mayores cifras de fracaso del tratamiento y recaída. Si la enfermedad no está en remisión 2 meses después del primer ciclo de isotretinoína, se debe considerar un segundo ciclo. La isotretinoína reduce el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas, normaliza la queratinización folicular, evita la formación de nuevos microcomedones, disminuye la población de *C. acnes* y ejerce un efecto antiinflamatorio.

El uso de isotretinoína tiene numerosos efectos secundarios. Es muy **teratógena** y está **absolutamente contraindicada** en el embarazo. Se tiene que evitar el embarazo hasta 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se requieren 2 o 3 métodos anticonceptivos y pruebas mensuales de embarazo. *La preocupación sobre posibles gestaciones a pesar del aviso ha llevado a iniciar programas de registro, iPLEDGE (www.ipledgeprogram.com), que precisan la colaboración del personal médico y la realización de cuidadosos controles ante la posibilidad de embarazo antes de prescribir isotretinoína.* Muchos pacientes experimentan queilitis, xerosis, epistaxis periódicas y blefaroconjuntivitis. Es frecuente que aumenten los valores de triglicéridos y colesterol séricos. Es importante descartar la preexistencia de alteraciones hepáticas o hiperlipidemia antes de comenzar el tratamiento y volver a valorar las pruebas de laboratorio 4 semanas después de iniciarlo. Aunque son menos frecuentes, otros efectos secundarios son artralgias, mialgias, fragilidad transitoria del pelo, paroniquia, aumento de la susceptibilidad a las quemaduras solares, formación de granulomas piógenos y colonización de la piel por *Staphylococcus aureus,* que ocasiona impétigo, infección secundaria de dermatitis y foliculitis del cuero cabelludo. Es raro que aparezcan lesiones hiperostóticas en la columna vertebral después de más de 1 ciclo de isotretinoína. La utilización concomitante de tetraciclina e isotretinoína está contraindicada porque ambos fármacos, sobre todo cuando se utilizan juntos, pueden producir hipertensión intracraneal benigna. Aunque no se ha confirmado una relación causa-efecto, los cambios de humor de origen farmacológico y los casos de depresión y/o suicidio obligan a valorar la existencia de una situación psicológica adecuada antes del tratamiento con isotretinoína y durante este. Se debate que el uso de isotretinoína produzca un mayor riesgo de padecer enfermedad intestinal inflamatoria.

Tratamiento quirúrgico

La inyección intralesional de una dosis baja (3-5 mg/ml) de un glucocorticoide de potencia media (p. ej., triamcinolona), con una aguja de calibre 30 G en una jeringa de tuberculina, acelera la curación de las lesiones nódulo-quísticas individuales dolorosas. La dermoabrasión o exfoliación con láser para minimizar las cicatrices se deben valorar solo después de que el proceso esté controlado. El tratamiento de las cicatrices se describe en la figura 689.6.

El papel del láser de colorante pulsado en el tratamiento del acné inflamatorio es controvertido y no concluyente.

ACNÉ INDUCIDO POR FÁRMACOS

Los pacientes puberales y pospuberales que están recibiendo tratamiento con corticosteroides sistémicos están predispuestos a presentar un acné inducido por esteroides. Se trata de una foliculitis monomorfa que aparece principalmente en la cara, el cuello, el tórax (fig. 689.7), los hombros, la parte superior de la espalda, los brazos y, más raramente, en el cuero cabelludo. El inicio tiene lugar unas 2 semanas después de comenzar el tratamiento con esteroides. Las lesiones son pequeñas pápulas eritematosas o pústulas que pueden ser profusas y que se encuentran en el mismo estadio de desarrollo. Pueden aparecer comedones, pero es raro que haya lesiones nóduloquísticas o cicatrices. A veces existe prurito. Aunque el acné esteroideo es relativamente refractario si se mantiene la medicación, la erupción responde al uso de tretinoína y gel de peróxido de benzoílo.

Otros **fármacos** que provocan **lesiones acneiformes** en individuos vulnerables son la isoniazida, la fenitoína, el fenobarbital, la trimetadiona, el carbonato de litio, los andrógenos (esteroides anabolizantes) y la vitamina B_{12}.

ACNÉ POR HALÓGENOS

La administración de fármacos que contienen yoduro y bromuro o, más raramente, la ingestión de grandes cantidades de productos con vitaminas y minerales o «alimentos sanos» con yodo, como el kelp, pueden inducir un acné por halógenos. Estas lesiones son a menudo muy inflamatorias. La suspensión del producto desencadenante y los preparados tópicos adecuados suelen conseguir buenas respuestas terapéuticas.

CLORACNÉ

El cloracné es consecuencia de un contacto externo, una inhalación o una ingestión de hidrocarburos aromáticos halogenados, como bifenilos polihalogenados, naftalenos polihalogenados y dioxinas. Las lesiones son fundamentalmente comedonianas. Es poco frecuente que aparezcan lesiones inflamatorias, aunque pueden surgir pápulas, pústulas, nódulos y quistes. La curación deja cicatrices atróficas o hipertróficas. La cara, la zona retroauricular, el cuello, las axilas, los genitales y el tórax son las zonas afectadas con mayor frecuencia. La nariz suele estar respetada. En los casos de exposición intensa hay hallazgos asociados tales como hepatitis, síntesis de porfirinas,

En picahielos (V)	Onduladas (U)	Rectangulares (M)	Queloides	Hipertróficas
Escisión con saca-bocados (si la base es profunda) Elevación e injerto Regeneración de la superficie con láser/ dermoabrasión (si hay muchas cicatrices muy juntas) Exfoliación con ATC	**Terapia combinada** Microinjerto y subcisión + ± relleno Regeneración por microdermoabrasión Exfoliación profunda con ATC	**Superficial** ≤3 mm de diámetro-regeneración de la superficie cutánea con láser >mm de diámetro-regeneración de la superficie cutánea con láser ± elevación con sacabocados **Profunda** ≤3 mm de diámetro-escisión con sacabocados >mm de diámetro-escisión o elevación con sacabocados Termólisis fraccional (superficial o profunda) Regeneración por dermoabrasión con láser CO_2	Corticosteroides intralesionales 5-FU intralesional Bleomicina intralesional Compresión Imiquimod tras escisión intralesional Crioterapia Láser de colorante pulsado Escisión + electroterapia	Corticosteroides intralesionales 5-FU intralesional Láser vascular Bleomicina intralesional Compresión Imiquimod tras escisión intralesional
Tratamiento adyuvante: retinoides tópicos durante 2 semanas antes y después del tratamiento, filtros solares, cremas hidratantes				

Láseres no ablativos en la enfermedad leve; láseres ablativos y fraccionales para las cicatrices moderadas

Fig. 689.6 **Opciones terapéuticas para la cicatrices por acné.** ATC, ácido tricloroacético, CO_2, dióxido de carbono; FU, fluorouracilo. *(De Thiboutot D, Gollnick H; Global Alliance to Improve Acne y cols.: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne,* J Am Acad Dermatol *60:S1–S50, 2009.)*

Fig. 689.7 Erupción papulosa monomorfa del acné por esteroides.

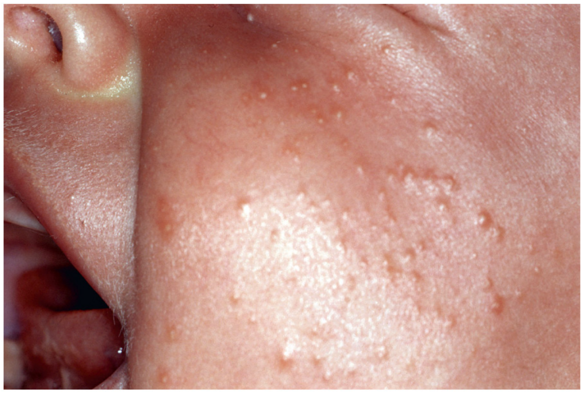

Fig. 689.8 Acné comedoniano en un neonato.

formación de ampollas en la piel expuesta al sol, hiperpigmentación, hipertricosis e hiperhidrosis palmoplantar. El tratamiento con retinoides tópicos u orales puede resultar eficaz; el peróxido de benzoílo y los antibióticos suelen ser ineficaces.

ACNÉ NEONATAL

Aproximadamente el 20% de los neonatos normales presenta acné en el primer mes de vida. En las mejillas y la frente predominan pápulas y pústulas inflamatorias (fig. 689.8); no hay comedones. La causa del acné neonatal es desconocida, pero se ha atribuido a una reacción inflamatoria a especies de *Pityrosporum* en lugar de ser un acné verdadero; por tanto, se ha propuesto el término pustulosis cefálica neonatal. Otras teorías son la transferencia placentaria de andrógenos maternos, unas glándulas suprarrenales neonatales hiperactivas y una respuesta hipersensible del órgano diana a las hormonas andrógenas. La erupción involuciona espontáneamente a lo largo de varios meses. El **tratamiento** no suele ser necesario. Si se desea, las lesiones se pueden tratar con antimicóticos tópicos y/o peróxido de benzoílo.

Fig. 689.9 Acné inflamatorio del lactante.

ACNÉ DEL LACTANTE

El acné del lactante suele aparecer entre los 3 meses y el primer año de vida y es más habitual en los niños que en las niñas. Las lesiones son más numerosas, pleomorfas, graves y persistentes que en el caso del acné neonatal (fig. 689.9). En la cara predominan los comedones abiertos y cerrados. Con frecuencia aparecen pápulas y pústulas, pero solo en ocasiones se encuentran lesiones nódulo-quísticas. En el 10-15% de los casos se aprecian cicatrices punteadas. El curso puede ser relativamente breve o las lesiones persisten durante muchos meses o años, aunque suelen desaparecer a la edad de 4 años. El uso de peróxido de benzoílo y tretinoína tópica suele aclarar la erupción en unas semanas. En ocasiones puede precisarse la utilización de eritromicina oral. Un niño con acné refractario justifica la búsqueda de una fuente de andrógenos, como un tumor virilizante o una hiperplasia suprarrenal congénita.

ACNÉ INFANTIL

El acné que comienza entre 1-7 años de edad no se considera normal. Aunque las glándulas de andrógenos neonatales secretan dosis altas de andrógenos durante el primer año de vida, se encuentran en reposo hasta la adrenarquia, que ocurre alrededor de los 7 años. Se debe considerar una alteración endocrina subyacente en aquellos pacientes que presentan acné en la infancia. La pubertad precoz, la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, o un tumor secretor de andrógenos pueden subyacer al acné en este grupo de edad. Se indica tratamiento para el exceso de andrógenos.

ACNÉ TROPICAL

Una forma grave de acné aparece en los climas tropicales; se cree debida al intenso calor y la humedad. La hidratación del orificio del conducto pilosebáceo incrementa el bloqueo del conducto. Los afectados tienden a tener antecedentes de acné en la adolescencia que estaba quiescente en el momento de la erupción. Las lesiones suelen aparecer en toda la espalda, el tórax, los glúteos y los muslos y predominan las pápulas supurativas y los nódulos. Se puede complicar con una infección secundaria por *S. aureus*. La erupción es refractaria al tratamiento si no se elimina el factor ambiental.

ACNÉ CONGLOBATA

El acné conglobata es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta principalmente a varones, es más frecuente en la raza blanca que en la negra y empieza durante la adolescencia. Los pacientes tienen antecedentes de acné vulgar. La lesión esencial es el nódulo, aunque a menudo existe una mezcla de comedones con numerosas pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y disección subcutánea con formación de fístulas con varios conductos. Es característica la aparición de cicatrices graves. La cara está relativamente respetada, pero se ven afectados la espalda y el tórax, los glúteos, el abdomen, los brazos y los muslos. El proceso inflamatorio se puede acompañar de síntomas constitucionales y anemia. En los cultivos de las lesiones se aprecian con frecuencia estafilococos coagulasa-positivos y estreptococos β-hemolíticos, si bien no parecen intervenir en la etiopatogenia. El acné conglobata aparece a veces asociado a hidrosadenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo (como la tríada de oclusión folicular) y se puede complicar por una artritis erosiva y una espondiloartritis anquilosante. Los estudios endocrinológicos no aportan ningún dato. El tratamiento habitual del acné suele ser ineficaz. Puede precisarse un tratamiento sistémico con corticosteroides para suprimir la intensa actividad inflamatoria. El tratamiento más eficaz es la isotretinoína, pero en algunos pacientes provoca un empeoramiento después de su inicio.

ACNÉ FULMINANTE (ACNÉ ULCEROSO FEBRIL AGUDO)

El acné fulminante se caracteriza por el inicio súbito de lesiones acneiformes ulceradas, extensas, inflamatorias y dolorosas en la espalda y el tórax de varones adolescentes. Lo que es característico es la tendencia de los grandes nódulos a formar placas ulceradas, costrosas, exudativas y necróticas. Las lesiones suelen respetar la cara y curan dejando cicatriz. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de acné papulopustuloso leve o nodular. Es frecuente que se acompañe de síntomas y signos constitucionales, entre ellos fiebre, debilidad, artralgias, mialgias, pérdida de peso y leucocitosis. Los hemocultivos son estériles. A veces aparecen lesiones pretibiales de **eritema nodoso.** En la clavícula, el esternón y las placas epifisarias de crecimiento pueden surgir **lesiones osteolíticas;** los huesos afectados presentan un aspecto normal, una ligera esclerosis o un engrosamiento cuando curan. En caso de mialgias, artralgias y fiebre se pueden utilizar salicilatos. En primer lugar se administran corticosteroides (1 mg/kg de prednisona). Una semana después se añade isotretinoína (0,5-1 mg/kg). La dapsona puede ser eficaz cuando no se puede emplear isotretinoína. La dosis de corticosteroides se va disminuyendo a lo largo de 6 semanas aproximadamente. A no ser que existan datos de infección secundaria, no está indicada la utilización de antibióticos. Si se compara con el acné conglobata, el acné fulminante se presenta en pacientes más jóvenes, tiene un inicio más súbito, se asocia más a menudo a síntomas constitucionales y lesiones ulcerocostrosas y no se acompaña de comedones ni afecta a la cara tan a menudo.

Artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné (síndrome de PAPA) (v. cap. 188).

Osteomielitis crónica recurrente multifocal/síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis (SAPHO) (v. cap. 188).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 690
Tumores cutáneos

Jesse P. Hirner y Kari L. Martin

Véase también el capítulo 614.

QUISTE EPIDÉRMICO DE INCLUSIÓN (QUISTE EPIDERMOIDE)

Los quistes epidermoides son los nódulos más frecuentemente observados en los niños. Este quiste es un nódulo bien delimitado, cupuliforme, firme, que se mueve libremente y tiene el color de la piel (v. fig. 690.1), que presenta a menudo una depresión o un punto central que corresponde a un poro dilatado y taponado de un folículo pilosebáceo. Los quistes epidérmicos aparecen con mayor frecuencia en la cara, el cuello, el tórax y la zona superior de la espalda y pueden inflamarse de forma periódica e infectarse secundariamente, en especial cuando se asocian a acné vulgar. La pared del quiste se puede romper e inducir una reacción inflamatoria en la dermis. Dicha pared deriva del infundíbulo folicular. La cavidad está rellena de un material queratinizado con una consistencia caseosa. Los quistes epidérmicos surgen por la oclusión de los folículos pilosebáceos, la implantación de células epidérmicas en la dermis como consecuencia de una lesión que penetra en la epidermis o de restos de células epidérmicas. En el síndrome de Gardner y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide se aprecian múltiples quistes epidérmicos. Está indicada la extirpación del quiste con toda la pared y su contenido, sobre todo cuando el quiste se inflama de forma recurrente. A un quiste fluctuante se le debe realizar una incisión y drenaje y, si hay eritema perilesional, se trata con antibióticos o corticosteroides intralesionales. Cuando se resuelve la inflamación el quiste se extirpa.

MILIO

El milio es un quiste subepidérmico de queratina, perlado, blanco o amarillento, firme y de 1-2 mm de diámetro. Los milios que aparecen en los recién

Fig. 690.1 Quiste del color de la piel en la región frontal.

Fig. 690.2 Múltiples pápulas blanquecinas cupuliformes en la nariz y las mejillas de un portador de la mutación *FLCN* de 31 años. *(De Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al: Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management.* Lancet *10:1199–1206, 2009, Fig. 1.)*

Fig. 690.3 Quiste pilar en la región anterior del cuero cabelludo.

Fig. 690.4 Pilomatricoma. Tumor firme con coloración azulada de la piel suprayacente.

nacidos se explican en el capítulo 666. Los milios secundarios aparecen asociados a enfermedades ampollosas subepidérmicas y tras dermoabrasión u otras lesiones cutáneas. Consisten en quistes de retención producidos por la hiperproliferación de un epitelio lesionado e histológicamente son indistinguibles de los milios primarios. Los que surgen después de ampollas suelen derivar de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas, aunque también pueden hacerlo del folículo piloso, el conducto sebáceo o la epidermis. Solo se diferencian de un quiste epidermoide por su menor tamaño y su localización superficial.

FIBROFOLICULOMA

Estas lesiones suelen aparecer en la adolescencia tardía o en adultos jóvenes, y se caracterizan por múltiples pápulas cupuliformes de color blanco en la nariz, las mejillas y el cuello, y a veces en el tronco o las orejas (fig. 690.2). Se asocian al síndrome canceroso familiar de **Birt-Hogg-Dubé**, un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación en el gen de supresión tumoral de la foliculina *(FLCN)*. Se asocia a quistes pulmonares, neumotórax, carcinoma de células renales y otros tumores benignos o malignos.

QUISTE PILAR (QUISTE TRIQUILÉMICO)

Un quiste pilar puede ser clínicamente indistinguible de los quistes epidermoides. Consiste en un nódulo liso, firme, móvil y predomina en el cuero cabelludo (fig. 690.3). En ocasiones aparece en la cara, el cuello o el tronco. Estos quistes se pueden inflamar y, a veces, supuran y se ulceran. La pared del quiste está compuesta de células epiteliales escamosas estratificadas con uniones intercelulares poco claras. La capa de células periféricas de la pared está dispuesta en empalizada, lo cual no se ve en los quistes epidérmicos. No se aprecia capa granulosa. La cavidad quística contiene un material denso queratinizado eosinófilo homogéneo y en el 25% de los casos se observa calcificación. La tendencia a presentar quistes pilares se hereda de un modo autosómico dominante. Suele existir más de un quiste en el mismo paciente. En el síndrome de Gardner suelen aparecer numerosos quistes pilares o epidermoides, tumores desmoides, fibromas, lipomas y osteomas asociados a poliposis o adenocarcinoma de colon. Los quistes pilares se pueden separar fácilmente de la dermis.

PILOMATRICOMA (PILOMATRIXOMA)

Es el segundo tipo de nódulo observado con mayor frecuencia en los niños. El pilomatricoma es un tumor benigno que aparece como un nódulo dérmico profundo o subcutáneo, firme, solitario, de 3 a 30 mm y localizado en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. La epidermis suprayacente suele ser normal. El tumor puede localizarse más superficialmente, lo que confiere a la piel suprayacente una coloración azul rojiza (fig. 690.4). Se pueden encontrar pilomatricomas múltiples en los pacientes con distrofia miotónica, síndrome de Gardner, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Turner. En general, los pilomatricomas no son hereditarios. En el estudio histológico se aprecian islotes de células epiteliales de formas irregulares con «células fantasma» eosinofílicas, anucleadas, incluidas en un estroma celular. En el 75% de los tumores se encuentran depósitos de calcio. Los pilomatricomas son consecuencia de mutaciones en la betacatenina.

TRICOEPITELIOMA

El tricoepitelioma es una pápula lisa, redondeada, firme, del color de la piel normal y de 2-8 mm que deriva de folículos pilosos inmaduros. Los tricoepiteliomas suelen aparecer como lesiones únicas en la cara durante la infancia o al inicio de la vida adulta. Los tricoepiteliomas múltiples se heredan como un rasgo autosómico dominante (tipo 1, gen *CYLD;* tipo 2, gen *9p21* actualmente sin identificar), aparecen en la infancia o la pubertad y gradualmente surgen nuevas lesiones en los pliegues nasofaciales, la nariz, la frente y el labio superior; en ocasiones, aparecen en el cuero cabelludo, el cuello y la zona superior del tronco. Al microscopio, estos tumores benignos se caracterizan por quistes queratinizados compuestos por un centro completamente queratinizado rodeado de células basófilas que adoptan un patrón adenoideo. El tratamiento tópico con imiquimod puede resultar eficaz. La extirpación quirúrgica se ha utilizado como tratamiento, hasta disponer de crioterapia, electrocirugía y vaporización con láser.

QUISTES ERUPTIVOS DEL VELLO

Los quistes eruptivos del vello son pápulas de 1 a 3 mm, asintomáticas, foliculares, del color de la piel normal, blandas y situadas en el tórax (fig. 690.5). Pueden hacerse costrosas o umbilicadas. Los folículos pilosos de vello anómalo se ocluyen en el infundíbulo, lo que origina una retención del pelo y una dilatación quística de la zona proximal del folículo. La mayoría de los casos son crónicos, pero se ha descrito su remisión espontánea.

ESTEATOCISTOMA MÚLTIPLE

El esteatocistoma múltiple es una enfermedad autosómica dominante (gen *KRT17*) que se suele iniciar en la adolescencia o al comienzo de la vida adulta en forma de numerosos quistes blandos o firmes que están adheridos a la piel subyacente y que oscilan de 3 mm a 3 cm de diámetro. Cuando se puncionan drenan un material oleoso o caseoso. Las localizaciones predilectas son la región esternal, las axilas, los brazos y el escroto. La pared del quiste tiene numerosos pliegues y en el lado de la luz hay una capa córnea eosinófila, gruesa y homogénea, y no hay capa granulosa. En la pared del quiste se aprecian lóbulos de glándulas sebáceas aplanados, y en la cavidad quística existe lanugo, que parece, por lo demás, vacía (un artefacto del procesamiento).

SIRINGOMA

Los siringomas son tumores benignos que consisten en pápulas blandas, pequeñas, del color de la piel normal o marrón amarillento y aparecen en la cara, en especial en la zona periorbitaria (fig. 690.6). Otras localizaciones frecuentes son las axilas, la región umbilical y el pubis. A menudo aparecen durante la pubertad y son más habituales en las mujeres. Los siringomas eruptivos aparecen en brotes en la zona anterior del tronco durante la infancia o la adolescencia. Un siringoma deriva de la zona intraepitelial del conducto de la glándula sudorípara. Solo tienen importancia estética. Las lesiones escasas se pueden extirpar, pero a menudo son demasiado numerosas para poder llevarlo a cabo.

FIBROMA DIGITAL INFANTIL

El fibroma digital infantil es un nódulo firme, liso y eritematoso o del color de la piel localizado en el dorso o la superficie lateral de la falange distal del dedo de la mano o el pie. Más del 80% de estos tumores aparecen en la lactancia o pueden existir al nacer. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y aparecen como tumores «que se tocan» en dedos opuestos. En general, son asintomáticas, pero pueden provocar deformidades en flexión en los dedos. Clínicamente, las lesiones son semejantes a fibromas, leiomiomas, angiofibromas, fibroqueratoma digital adquirido, dedo accesorio o quistes mucosos. El diagnóstico se confirma al encontrar numerosos fibroblastos fusiformes que contienen pequeños cuerpos de inclusión citoplásmicos densos, redondos y eosinófilos compuestos por microfilamentos de actina. En torno al 75% de los pacientes presenta recurrencias locales después de la extirpación simple. Dado que el tumor no metastatiza y puede remitir espontáneamente en 2-3 años, se recomienda adoptar una actitud expectante. Cuando hay alteraciones funcionales o deformidades en flexión del dedo se debe extirpar el tumor.

DERMATOFIBROMA (HISTIOCITOMA)

El dermatofibroma es un tumor dérmico benigno pedunculado, nodular (fig. 690.7) o plano y que suele ser bien delimitado y firme, aunque a veces es blando a la palpación. La piel suprayacente habitualmente está hiperpigmentada; puede ser brillante o queratósica, y presenta una hendidura cuando se aprieta el tumor. Los dermatofibromas tienen un tamaño que oscila entre 0,5 y 10 mm, aparecen con mayor frecuencia en las extremidades y suelen ser asintomáticos, aunque pueden ser pruriginosos. Están compuestos de fibroblastos, colágeno joven y maduro, capilares e histiocitos en diferentes proporciones, formando un nódulo en la dermis de bordes mal definidos. La etiología es desconocida, pero los traumatismos, como la picadura de un insecto o la foliculitis, parecen inducir una fibroplasia reactiva. El diagnóstico diferencial engloba los quistes epidérmicos, el xantogranuloma juvenil, las cicatrices hipertróficas y el neurofibroma. Los dermatofibromas se pueden extirpar o no tratar de acuerdo con las preferencias del paciente. En general, persisten de forma indefinida.

XANTOGRANULOMA JUVENIL

El xantogranuloma juvenil consiste en una pápula o un nódulo (fig. 690.8) firme, cupuliforme, amarillento, rosado o anaranjado y de tamaño variable, entre unos 5 mm y 4 cm. La media de edad de aparición es a los 2 años. Estos nódulos son 10 veces más frecuentes en la raza blanca que en la negra. Las localizaciones más habituales son el cuero cabelludo, la cara y la zona

Fig. 690.6 **Siringomas.** Pápulas amarillas múltiples próximas al ojo.

Fig. 690.5 **Quistes eruptivos del vello.** Pápulas múltiples en el tórax.

Fig. 690.7 **Dermatofibroma.** Variante nodular rojiza marronácea.

superior del tronco; pueden aparecer lesiones numerosas o aisladas. En la mucosa oral surgen lesiones nodulares. El diagnóstico se realiza generalmente de forma clínica. En el estudio histológico, la lesión madura se caracteriza por un infiltrado dérmico de histiocitos cargados de lípidos, mezclados con células inflamatorias y células gigantes de Touton. Clínicamente, las lesiones son similares a la urticaria pigmentosa papulonodular, los dermatofibromas y los xantomas de la hiperlipoproteinemia, pero se diferencian de todos ellos por los hallazgos histológicos.

Los lactantes afectados están casi siempre sanos y los valores sanguíneos de los lípidos no están elevados. En el 20% de los niños con xantogranulomas juveniles se observan manchas café con leche. A veces hay infiltrados xantogranulomatosos en los tejidos oculares. Este proceso puede conducir a la formación de glaucoma, hipema, uveítis, heterocromía del iris, iritis o proptosis aguda. Debe preocupar la posibilidad de afectación intraocular cuando aparecen en pacientes <2 años de edad, hay lesiones múltiples, o la localización es periocular. Parece haber una asociación entre el xantogranuloma juvenil, la neurofibromatosis y la leucemia en la infancia, más a menudo con la leucemia mielocítica crónica juvenil. No es preciso extirpar estas lesiones benignas de xantogranuloma juvenil, dado que la mayoría remite de forma espontánea en los primeros años de vida. Puede apreciarse despigmentación residual y atrofia.

Fig. 690.8 Xantogranuloma juvenil. Pápula naranja solitaria.

LIPOMA

Los lipomas son acumulaciones benignas de tejido graso en el tronco, el cuello o las zonas proximales de las extremidades. Se trata de masas subcutáneas blandas, compresibles y lobuladas. En el síndrome de Gardner surgen lesiones múltiples. A veces se complican con atrofia, calcificación, licuefacción o cambios xantomatosos. Un lipoma consta de células grasas normales rodeadas por una delgada cápsula de tejido conjuntivo. Representan un defecto estético que se puede extirpar. Los lipomas múltiples, que son idénticos a los que aparecen de forma aislada, se heredan de forma autosómica dominante y aparecen en torno a la tercera década de vida en los pacientes con lipomatosis múltiple familiar. Los lipomas pueden ser intraabdominales, intramusculares o subcutáneos. La lipomatosis congénita se manifiesta en los primeros meses de vida como grandes masas grasas subcutáneas en el tórax, que se extienden hasta el músculo esquelético. La lipomatosis congénita también constituye una manifestación del síndrome de Proteus (sobrecrecimiento/hiperplasia cutánea, tejido conjuntivo, mutación en *AKT1*). Los angiolipomas se manifiestan en forma de numerosos nódulos subcutáneos dolorosos en los brazos y el tronco.

El **síndrome CLOVES** (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas vertebrales) suele ser un trastorno esporádico causado por una mutación en el gen ***PIK3CA*** con una masa lipomatosa asimétrica en el tronco presente en el momento de nacer. Otros rasgos consisten en macrodactilia, malformaciones vasculares (flujo bajo), nevo epidérmico lineal y anomalías renales. El diagnóstico diferencial abarca los síndromes de Proteus, Klippel-Trenaunay y Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Las mutaciones somáticas del *PIK3CA* y las mutaciones en la vía AKT-mTOR relacionada (espectro de crecimiento excesivo relacionado con *PIK3CA*) se asocian con síndromes de crecimiento segmentario excesivo (figs. 690.9 y 690.10). Además del crecimiento excesivo de tejido regional/localizado, hay un espectro de malformaciones (hemimegalencefalia, macrodactilia, linfática, hemihipertrofia muscular, nevo epidérmico, capilar, polidactilia, sindactilia).

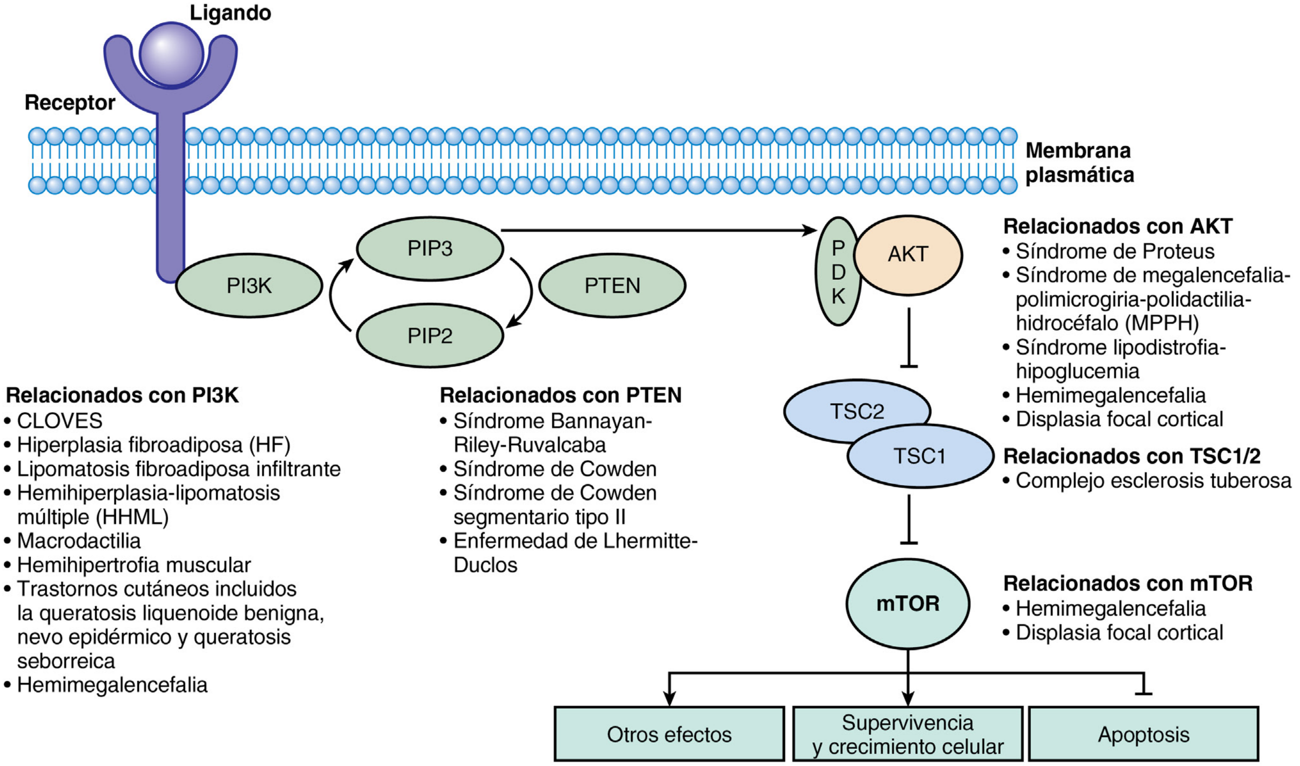

Fig. 690.9 **Vía PI3K-AKT-mTOR simplificada y trastornos clínicos asociados al sobrecrecimiento.** PDK, cinasa dependiente de fosfatidilinositol; PIP, polifosfato de fosfatidilinositol; PTEN, fosfatasa y homólogo de tensina. *(De Kang H, Baek ST, Song S, et al: Clinical and genetic aspects of the segmental overgrowth spectrum due to somatic mutations in PIK3CA.* J Pediatr *167(5):957–962, 2015.)*

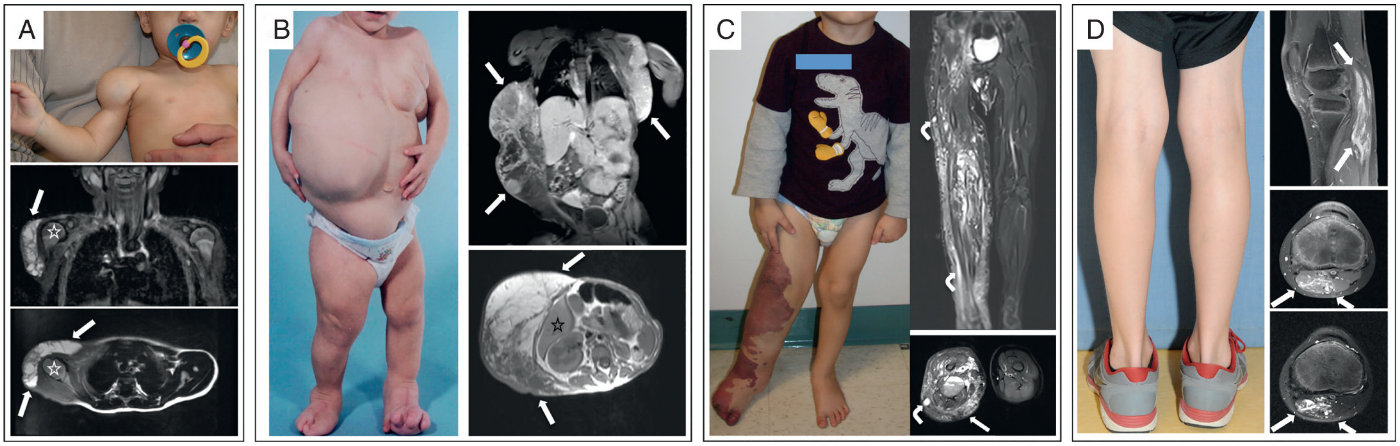

Fig. 690.10 Fotografías y resonancias magnéticas de participantes con ML, CLOVES, SKT y FAVA aislados. **A,** Un niño de 8 meses (LM1) con ML aislada. Obsérvese la hinchazón en la región deltoides sin signos vasculares cutáneos. La resonancia magnética coronal y sagital con saturación de la grasa en T2 muestra una ML macroquística (una masa quística multilocular) que involucra las zonas anterolaterales del hombro derecho sin infiltración muscular *(flechas);* cabeza humeral *(asterisco).* **B,** Una mujer de 19 meses de edad (CL12) con síndrome de CLOVES. Obsérvese la distribución asimétrica de las masas lipomatosas troncales y la afectación bilateral de las extremidades inferiores. La RM coronal con saturación de grasa en T1 después de la administración de contraste demuestra una moderada heterogeneidad de las masas troncales bilaterales *(flechas).* La resonancia magnética axial en T1 sin contraste representa un sobrecrecimiento lipomatoso troncal *(flechas);* segmento VI del hígado *(asterisco).* **C,** Un niño de 3 años (KT4) con SKT. Obsérvese la ML capilar y el crecimiento excesivo de la extremidad inferior derecha. La resonancia magnética coronal y axial saturada en T2 muestra el sistema de venas marginales persistentes *(flechas dobladas)* y un marcado aumento de los tejidos subcutáneos debido a una combinación de líquido linfático y grasa *(flecha recta).* También hay malformaciones venosas intramusculares. **D,** Un niño de 9 años (F8) con FAVA del músculo gastrocnemio izquierdo; nótese la ausencia de sobrecrecimiento y anomalías vasculares cutáneas. La RM sagital con saturación de grasa en T1 después de la administración de contraste demuestra la distribución longitudinal del FAVA difuso *(flechas).* RM axial en T2 saturada de grasa con contraste *(superior)* y sin contraste *(inferior).* Tenga en cuenta que la cabeza derecha del músculo gastrocnemio se reemplaza de manera difusa por una lesión heterogénea de tejido blando que mejora el contraste *(flechas).* CLOVES, sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos y escoliosis/anomalías esqueléticas vertebrales; FAVA, anomalía fibroadiposovascular; ML, malformación linfática; SKT, síndrome de Klippel-Trenaunay. *(De Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al: Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA.* J Pediatr *166:1048–1054, 2015 [Fig. 1, p 1051].)*

EPITELIOMA BASOCELULAR (CARCINOMA BASOCELULAR)

El carcinoma basocelular es raro en los niños sin factores predisponentes, tales como el síndrome del carcinoma basocelular nevoide, el xeroderma pigmentario, el nevo sebáceo de Jadassohn, la toma de arsénico o la exposición a radiaciones. Las lesiones son pápulas rosadas, perladas, telangiectásicas y lisas que van creciendo con lentitud y pueden sangrar o ulcerarse. Las localizaciones habituales son la cara, el cuero cabelludo y la parte superior de la espalda. El diagnóstico diferencial comprende el granuloma piógeno, el nevo melanocítico, los quistes de inclusión epidérmicos, los comedones cerrados, los dermatofibromas y los tumores de anejos. Dependiendo de la localización y las enfermedades asociadas, se puede realizar electrocoagulación y curetaje o extirpación simple del carcinoma basocelular con buenas tasas de curación. Cuando el tumor es recurrente, >2 cm de diámetro, se localiza en sitios anatómicos problemáticos, como la zona centrofacial o las orejas, o es de un tipo histológico agresivo, el tratamiento más apropiado consiste en la cirugía de Mohs con control microscópico.

SÍNDROME DEL CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE (SÍNDROME DEL NEVO BASOCELULAR, SÍNDROME DE GORLIN)

El síndrome del carcinoma basocelular nevoide es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en los genes *PTCH1*, *PTCH2* («parcheados») y *SUFU*. Estos genes supresores tumorales forman parte de la vía de señalización hedgehog y son importantes para determinar los patrones embrionarios y el destino de las células de numerosas estructuras del embrión en desarrollo. La mutación de estos genes provoca una alteración de la regulación de numerosos genes que intervienen en la organogenia y la carcinogenia. Por tanto, este síndrome incluye un amplio espectro de defectos que afectan a la piel, los ojos, el sistema nervioso central, el sistema endocrino y los huesos. Las características predominantes son la aparición precoz de carcinomas basocelulares y quistes mandibulares. Aproximadamente el 20% de los que presentan un carcinoma basocelular antes de los 19 años padece este síndrome. Los carcinomas basocelulares surgen entre la pubertad y los 35 años, aparecen en brotes de tumores de tamaño, color y número variables, que son difíciles de distinguir de otras lesiones cutáneas. Entre las localizaciones preferidas figuran la piel periorbitaria, la nariz, las zonas malares y el labio superior, pero también se observan en el tronco y las extremidades y no están limitadas a las zonas expuestas al sol. Pueden ulcerarse, sangrar, formar costras y producir invasión local. Entre los hallazgos cutáneos asociados cabe citar quistes de milio, quistes epidérmicos, lesiones pigmentadas, hirsutismo y depresiones palmoplantares.

La cara de los pacientes con este síndrome se caracteriza por un abombamiento temporoparietal y crestas supraorbitarias prominentes, una raíz nasal ancha, hipertelorismo o distopia de las comisuras y prognatismo. En la mayoría de los pacientes aparecen quistes queratinizados (queratoquistes odontogénicos) en el maxilar y la mandíbula. Estos quistes tienen un tamaño que oscila entre pocos milímetros y varios centímetros, y pueden originar un desarrollo anómalo de los dientes y ocasionar dolor, inflamación de la mandíbula, deformidad facial, erosión ósea, fracturas espontáneas y fístulas supurantes. En el 60% de los casos hay defectos óseos, tales como desarrollo anómalo de las costillas, espina bífida, cifoescoliosis y braquimetacarpalismo; entre las anomalías oculares figuran cataratas, glaucoma, coloboma, estrabismo y ceguera en el 25% de las ocasiones. Algunos varones tienen hipogonadismo, con testículos ausentes o no descendidos. También se han descrito malformaciones renales. Algunas manifestaciones neurológicas consisten en calcificaciones de la hoz cerebral, convulsiones, retraso mental, agenesia parcial del cuerpo calloso, hidrocefalia y sordera nerviosa. La incidencia de meduloblastoma, ameloblastoma de la cavidad oral, fibrosarcoma de la mandíbula, teratoma, cistoadenoma, fibroma cardiaco, fibroma ovárico y rabdomioma de inicio en la vida fetal es más elevada en pacientes con síndrome del carcinoma basocelular nevoide.

El tratamiento de estos pacientes precisa la colaboración de varios especialistas según los diferentes problemas clínicos. Los carcinomas basocelulares no se deben tratar con radioterapia. La mayoría de los carcinomas basocelulares presenta un curso clínico benigno y a veces es imposible extirparlos todos. Aquellos con un patrón de crecimiento agresivo y los localizados en la zona centrofacial se tienen que extirpar precozmente. El tratamiento incluye cirugía, cirugía de Mohs con control microscópico, ablación por láser, crioterapia, terapia fotodinámica, imiquimod tópico al

5% y retinoides orales (0,5-1 mg/kg/día). El vismodegib, que inhibe a la proteína alisada en la vía hedgehog, es una terapia dirigida disponible en el caso de carcinomas basocelulares irresecables. Está indicado el consejo genético.

MELANOMA

La incidencia de melanoma en personas menores de 20 años en Estados Unidos es de aproximadamente 5-6 casos por cada 1 millón, apareciendo en un 73% entre los 15 a los 19 años de edad, un 17% entre los 10 a los 14 años de edad, y un 10% en niños menores de 10 años de edad. El melanoma es más frecuente entre las mujeres adolescentes que entre los hombres. La luz ultravioleta (UV), especialmente la exposición al sol, es un factor de riesgo bien conocido para el melanoma en adultos y contribuye al melanoma adolescente, como lo demuestra la tendencia de las lesiones a desarrollarse en áreas expuestas al sol en este grupo de edad. En pacientes más jóvenes, el melanoma no parece estar asociado con la exposición al sol y a menudo ocurre en la piel que no está frecuentemente expuesta al sol. Los pediatras deben aconsejar a los pacientes que eviten la exposición al sol y el uso de cremas solares para disminuir el riesgo de desarrollo posterior de melanoma. Los pacientes con piel clara y antecedentes familiares de melanoma tienen un riesgo particularmente alto. Los factores de riesgo conocidos para los niños son un nevo melanocítico congénito gigante (>40 cm), síndrome de nevo displásico y xeroderma pigmentoso. Estas condiciones merecen un examen total de la piel al menos una vez al año.

Los hallazgos de una lesión cutánea oscura que aumenta rápidamente de tamaño, ha cambiado de color, tiene bordes irregulares, o sangra fácilmente deben plantear una preocupación de que se trate de un melanoma. Sin embargo, muchos melanomas pediátricos son clínicamente amelanocíticos, y se pueden confundir fácilmente con una verruga u otro hallazgo benigno. El diagnóstico se basa en la patología y se prefiere una biopsia por escisión, como la biopsia elíptica, punzante o de conización. Una biopsia de afeitado puede cortar transversalmente la base de la lesión, evitando que el patólogo pueda discernir la profundidad de Breslow, que es un factor pronóstico importante. Se debe tener un especial cuidado en el diagnóstico de melanoma en niños porque puede ser difícil distinguirlo de otras lesiones, particularmente el nevo de Spitz. El tratamiento en un centro con experiencia en melanoma pediátrico puede ser aconsejable, especialmente para cualquier cosa que no sea un melanoma delgado (espesor de Breslow de 1 mm o superior).

El pronóstico y las recomendaciones del tratamiento se han extrapolado previamente de los datos de adultos; sin embargo, factores de pronóstico específicos para el melanoma pediátrico están empezando a acumularse. Los sitios de biopsia que dan positivo para el melanoma deben ser rediseccionados con márgenes apropiados basados en el grosor. El mapeo de los ganglios linfáticos y la biopsia de ganglios centinelas deben realizarse para todos los melanomas con un grosor de Breslow >0,76-1 mm. Si el ganglio centinela es positivo, se debe considerar la disección completa de los ganglios linfáticos. Hasta la fecha, el tratamiento del melanoma infantil sigue reflejando el tratamiento del melanoma adulto. El interferón adyuvante a dosis altas muestra cierta eficacia en el tratamiento del melanoma adulto, mientras que la quimioterapia en combinación con agentes biológicos y la terapia vacunal se ha utilizado para tratar el melanoma avanzado. Aunque las terapias novedosas, como los inhibidores de B-Raf dirigidos y los agentes inmunomoduladores, han recibido la aprobación reglamentaria para el tratamiento del melanoma adulto, su uso en niños sigue siendo investigado.

SÍNDROME DEL NEUROMA MUCOSO (NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO IIB)

El síndrome del neuroma mucoso es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por un hábito asténico o marfanoide con escoliosis, tórax en embudo, pie cavo e hipotonía muscular. Este síndrome se debe a mutaciones del dominio de la tirosina cinasa del gen *RET*. Los pacientes tienen labios gruesos y prognatismo de las partes blandas, que hacen que se parezca a la acromegalia. Los neuromas mucosos o neurofibromas múltiples aparecen como nódulos pedunculados o sésiles rosados en el tercio anterior de la lengua, las comisuras de los labios y la mucosa bucal y la conjuntiva palpebral. Otros hallazgos frecuentes consisten en diversos defectos oftalmológicos y ganglioneuromatosis intestinal con diarrea recurrente. En estos pacientes se observa una alta incidencia de carcinoma medular de tiroides que se asocia a concentraciones elevadas de calcitonina, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Es necesario realizar pruebas de cribado periódicas para descartar la presencia de tumores malignos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 691
Dermatosis nutricionales
Joel C. Joyce

ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a la incapacidad de absorber cantidades suficientes de zinc de la dieta. El defecto genético se encuentra en el gen del transportador específico de zinc intestinal, *SLC39A4*. Los signos y síntomas iniciales suelen aparecer durante los primeros meses de vida, a menudo cuando se pasa de la lactancia materna a la leche de vaca. La erupción cutánea consiste en lesiones vesiculoampollosas, eczematosas, secas, descamativas o psoriasiformes de distribución simétrica en las zonas perioral, acras y perineal (fig. 691.1), así como en las mejillas, las rodillas y los codos (fig. 691.2). El pelo a menudo tiene una tonalidad rojiza peculiar y es habitual la alopecia de intensidad variable. Entre las manifestaciones oculares cabe citar fotofobia, conjuntivitis, blefaritis y distrofia corneal detectable en el examen con lámpara de hendidura. Algunas manifestaciones asociadas son diarrea crónica, estomatitis, glositis, paroniquia, distrofia ungueal, retraso del crecimiento, irritabilidad, retraso en la cicatrización de las heridas, infecciones bacterianas intercurrentes y sobreinfección por *Candida albicans*. Está alterada la función de los linfocitos y la eliminación

Fig. 691.1 **A,** Erupción periorificial. **B,** Erupción en el área del pañal. Los hallazgos cutáneos son típicos de la deficiencia de zinc, en este caso debida a bajos niveles de zinc en la leche materna. *(De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB* Saunders, *Fig. 14.14.)*

Fig. 691.2 **A,** Dermatitis por déficit de zinc con lesiones psoriasiformes en los tobillos. **B,** Lesiones similares en los codos.

Tabla 691.1 Manifestaciones cutáneas debidas a déficits nutricionales

NUTRIENTE	FUENTE ALIMENTARIA	CANTIDAD INGERIDA DIARIA RECOMENDADA	MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DEL DÉFICIT	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL DÉFICIT
Biotina	Yemas de huevo, hígado, cereales enteros, nueces, cacahuetes, setas, leche de vaca, soja	Niños y lactantes: 5-25 mg/día Adultos: 30 μ/día	Dermatitis seborreica perioral y perianal; alopecia	Alteraciones metabólicas Neurológico: encefalopatía, irritabilidad, hipotonía, ataxia, convulsiones, retraso del desarrollo
Vitamina B_2	Leche, otros productos lácteos, carnes orgánicas, pescado, huevos, vegetales de hoja verde, y cereales enteros	Lactantes y niños: 0,3-13 mg/día Adultos: 1,1-1,3 mg/día	Síndrome oro-óculo-genital: queilitis, estomatitis angular, glositis, dermatitis escamosa con distribución seborreica/anogenital	Retraso mental, cambios electroencefalográficos, anemia
Vitamina B_6	Pescado, hígado de vaca, carnes orgánicas, patatas, vegetales ricos en almidón, frutas no cítricas	Nacimiento hasta los 6 meses: 0,3 mg Adultos: 1,3-1,7 mg/día	Erupción seborreica en el cuero cabelludo, tronco, nalgas, periné; dermatitis similar a pelagra	Anorexia, náuseas, vómitos, debilidad neurológica, diarrea Neurológico: debilidad, somnolencia, confusión, convulsiones Hematológico: anemia, eosinofilia, linfopenia
Ácidos grasos esenciales	Aceites de pescado, nueces, carne, lácteos	Ratio de ácidos grasos omega-6/omega-3 de 2	Erupción eczematosa generalizada, erosiones intertriginosas, alopecia	Alteración del crecimiento, cambios a hígado graso, cicatrización de las heridas pobre, anemia, trombocitopenia, alteraciones en la cicatrización de las heridas
Zinc	Ostras, carne roja, aves de corral, marisco, cereales fortificados, judías, nueces, cereales enteros, lácteos	Nacimiento hasta los 6 meses: 2 mg/día Adultos: 8-11 mg/día	Dermatitis periorificial y acra, alopecia, hipopigmentación, paroniquia, estomatitis	Anorexia, disgeusia, alteración del crecimiento, inmunodeficiencia, alteraciones gastrointestinales

De Lakdawala N, Grant-Kels J: Acrodermatitis enteropathica and other nutritional diseases of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol* 33:414–419, 2015 (Table 1, p 418).

de los radicales libres. Sin tratamiento el curso es crónico e intermitente, pero lentamente progresivo. Cuando la enfermedad es leve, solo resulta evidente un cierto retraso del crecimiento y el desarrollo.

El diagnóstico se realiza a partir del conjunto de hallazgos clínicos y la determinación de unas cifras plasmáticas bajas de zinc. Un valor sérico menor de 50 μg/dl es sugestivo, pero no diagnóstico, de acrodermatitis enteropática. Los valores de fosfatasa alcalina, una enzima dependiente del zinc, también pueden estar disminuidos. Los cambios histopatológicos de la piel no son específicos, e incluyen paraqueratosis y palidez de la zona superior de la epidermis. La variedad de las manifestaciones de este síndrome puede venir del hecho de que el zinc interviene en numerosas vías metabólicas, entre ellas las del cobre, las proteínas, los ácidos grasos esenciales y las prostaglandinas. Otros déficits nutricionales pueden producir hallazgos similares (tabla 691.1), aunque los hallazgos clásicos son altamente sugestivos de acrodermatitis enteropática. El zinc también se incorpora en numerosas metaloenzimas.

El tratamiento de elección consiste en compuestos orales de zinc. La reposición de los individuos con acrodermatitis enteropática se realiza con zinc elemental, 3 mg/kg/día, en forma de sulfato, acetato o gluconato de zinc diarios (es decir, 220 mg de sulfato de zinc contienen 50 mg de zinc elemental). El gluconato de zinc se asocia a menos riesgos de molestias digestivas. La concentración plasmática de zinc se debe monitorizar cada 3-6 meses para individualizar las dosis. El tratamiento hace desaparecer rápidamente las manifestaciones de la enfermedad. *La suplementación es por vida*. Un síndrome semejante a la acrodermatitis enteropática se ha observado en pacientes con un déficit de zinc secundario al tratamiento prolongado con nutrición parenteral sin suplementos de zinc o a síndromes de malabsorción crónica. Un exantema similar al de la acrodermatitis enteropática también se ha observado en lactantes alimentados con leche materna baja en zinc y en los que padecen la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, aciduria orgánica, acidemia metilmalónica, déficit de biotinidasa, déficit de ácidos grasos esenciales, malnutrición proteica grave (p. ej., kwashiorkor) y fibrosis quística. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en las formas más graves. En los individuos con déficit de zinc adquirido debe reponerse este elemento con zinc elemental, 0,5-1 mg/kg/día, además de tratar la causa subyacente.

Fig. 691.3 Erosiones y descamación en el kwashiorkor.

DEFICIENCIA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

La deficiencia de ácidos grasos esenciales ocasiona una dermatitis descamativa y generalizada, compuesta por placas engrosadas, eritematosas y descamativas. Los afectados pueden manifestar además fallo de medro, retraso del crecimiento, alopecia, trombocitopenia y cicatrización defectuosa de las heridas. Estas lesiones se han inducido experimentalmente en animales alimentados con una dieta sin grasas, y se han observado en pacientes con malabsorción grave crónica, como en el síndrome del intestino corto y en los que mantienen una dieta o una alimentación parenteral sin grasa. En el plasma existe un déficit de ácido linoleico (18:2 n-6) y ácido araquidónico (20:4 n-6) y un metabolito anormal, el ácido 5,8,11-eicosatrienoico (20:3 n-9). Las alteraciones en la proporción trieno/tetraeno son diagnósticas (cociente ácido araquidónico/ácido eicosatrienoico >0,4 o cociente ácido linoleico/ácido araquidónico >2,3). La capa córnea de la piel contiene grietas en el examen microscópico, la función de barrera de la piel está alterada y la pérdida de agua transepidérmica se encuentra incrementada. La aplicación tópica de ácido linoleico, que está presente en las semillas de girasol y los aceites de alazor, puede disminuir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la piel, aunque la absorción puede ser impredecible. También puede considerarse una terapia oral o parenteral, o ambas. Se debe aportar una alimentación adecuada, con la recomendación de que el 1-4% de las calorías totales estén en forma de ácido linoleico.

KWASHIORKOR

La carencia grave de proteínas y aminoácidos esenciales asociada a un consumo calórico adecuado produce kwashiorkor, en especial en el momento en que se pasa de la lactancia materna a una dieta basada en maíz, arroz (o leche de arroz) y judías (v. cap. 57). Los niños pueden ser alimentados con estas dietas restringidas por motivos culturales o por un diagnóstico erróneo por parte de los padres o de los médicos de posibles alergias alimentarias. El hallazgo cutáneo clásico es una descamación cutánea fina, rojo marronácea y difusa (signo del esmalte descascarillado). En los casos graves se aprecian erosiones y fisuras lineales (fig. 691.3). Las uñas son delgadas y frágiles y el pelo es ralo, fino y despigmentado, a veces con una «imagen en bandera» que consiste en bandas alternantes claras y oscuras que reflejan periodos alternantes de nutrición adecuada e inadecuada. Las manifestaciones cutáneas se parecen mucho a las de la acrodermatitis enteropática; sin embargo, el edema de las extremidades y la cara («cara de luna») y un abdomen prominente («panza») son características que se observan uniformemente en el kwashiorkor. Las concentraciones séricas de zinc son a menudo deficientes; en algunos casos, las lesiones cutáneas del kwashiorkor curan más rápidamente cuando se aplica zinc de forma tópica. Véase el capítulo 57 para las recomendaciones terapéuticas.

FIBROSIS QUÍSTICA

Véase el capítulo 432.

Existe desnutrición proteicocalórica en el 5-10% de los pacientes con fibrosis quística. En los lactantes con fibrosis quística y desnutrición es raro el exantema, pero puede aparecer a la edad de 6 meses. Las lesiones iniciales son pápulas eritematosas descamativas que progresan a lo largo de 1-3 meses para formar placas descamativas extensas. El exantema es más pronunciado en torno a la boca y el periné y en las extremidades (las inferiores más que las superiores). Puede haber alopecia, pero las mucosas y las uñas no están afectadas.

PELAGRA

Véase el capítulo 62.

La pelagra se manifiesta con edema, eritema y quemadura de la piel expuesta al sol de la cara, el cuello y las zonas dorsales de las manos, los antebrazos y los pies. Las lesiones de pelagra también pueden desencadenarse por quemaduras, presión, fricción e inflamación. La erupción de la cara suele tener una distribución en mariposa, y la dermatitis que rodea el cuello se ha denominado «collar de Casal». Aparecen ampollas y escamas, y la piel se torna seca, rugosa, engrosada, agrietada e hiperpigmentada. Las infecciones cutáneas pueden ser inusualmente graves. La pelagra afecta a los individuos que tienen una ingestión o una absorción insuficiente de niacina o triptófano. La administración de isoniazida, 6-mercaptopurina o 5-fluorouracilo también ocasiona pelagra. La enfermedad de Hartnup (v. cap. 103), causada por una mutación en *SLC6A19*, que codifica un transportador de aminoácidos neutros, es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que debuta en la lactancia con un «síndrome similar a la pelagra» como resultado de una absorción deficiente de triptófano. Los pilares del tratamiento son los suplementos de nicotinamida y la evitación del sol. Véase el capítulo 62 para las recomendaciones terapéuticas.

ESCORBUTO (DÉFICIT DE VITAMINA C O ÁCIDO ASCÓRBICO)

Véase el capítulo 63.

El escorbuto cursa inicialmente con hiperqueratosis folicular, o enrollamiento del pelo de los brazos, la espalda, los glúteos y las extremidades inferiores. Otros rasgos son eritema y hemorragia perifolicular, en especial en las piernas, así como grandes áreas de hemorragia, inflamación, encías eritematosas, estomatitis y hematomas subperiósticos. Los factores de riesgo más comunes son el alcoholismo, un bajo nivel socioeconómico y enfermedades psiquiátricas que conducen a una nutrición inadecuada. El mejor método para confirmar el diagnóstico clínico del escorbuto es el tratamiento con suplementos de vitamina C. El tratamiento es hasta 3 meses de 100-200 mg/día de suplementos de vitamina C orales o parenterales

DÉFICIT DE VITAMINA A

Véase el capítulo 61.

El déficit de vitamina A se manifiesta inicialmente con una alteración de la adaptación de la visión a la oscuridad. Las anomalías cutáneas comprenden xerosis e hiperqueratosis e hiperplasia de la epidermis, sobre todo en torno a los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. En los casos graves, la descamación es muy notoria. Ver el capítulo 61 para las recomendaciones terapéuticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Enfermedades de los huesos y articulaciones

PARTE XXXI

Sección 1

Problemas ortopédicos

Capítulo 692

Crecimiento y desarrollo

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Los valores normales se definen frecuentemente como aquellos comprendidos entre dos desviaciones estándar dentro de la media de una población, rango que incluye aproximadamente el 95% de los valores. *Estadísticamente normal* no debe confundirse con *ideal,* ni para cualquier persona ni para el entendimiento de los padres. La tabla 692.1 enumera los términos utilizados para describir algunas de las desviaciones de la normalidad. Las anomalías congénitas se pueden dividir en alteraciones de la formación y en alteraciones de la presentación o posturales. Las de la formación incluyen las anomalías producidas por malformaciones, displasia o alteraciones que no se resolverán de forma espontánea (v. cap. 128). Las alteraciones posturales engloban las deformaciones producidas por causas mecánicas, incluyendo las deformidades posicionales intrauterinas que generalmente se resuelven de forma espontánea con el paso del tiempo.

POSICIÓN INTRAÚTERO

La posición intraútero produce contracturas musculares y articulares transitorias, y afecta a la alineación torsional de los huesos largos, sobre todo de las extremidades inferiores. Los neonatos a término sanos presentan una contractura en flexión de las caderas y rodillas de 20-30 grados, que desaparece hacia los 4-6 meses de edad. La cadera del neonato está en rotación externa hasta los 80-90 grados y tiene la rotación interna limitada a aproximadamente 0-10 grados. La pierna presenta a menudo una rotación interna (torsión tibial interna). También puede estar distorsionada la cara, mientras que la columna y las extremidades superiores están menos afectadas por la posición intraútero. Por tanto, los efectos de esta posición son de origen fisiológico y se resuelven a los 3-4 meses de edad.

Tabla 692.1 Terminología para las desviaciones

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Congénita	Anomalía que está presente en el momento del nacimiento
Deformación	Estructura que se ha formado normalmente pero es obligada a cambiar de forma por la acción de fuerzas mecánicas
Deformidad	Parte del cuerpo con forma alterada respecto a la normalidad, fuera del rango normal
Del desarrollo	Desviación que se produce con el tiempo; podría no observarse o no estar presente en el momento del nacimiento
Disrupción	Cuando una estructura que se está desarrollando normalmente detiene su desarrollo o es destruida o eliminada
Displasia	Tejido que se ha formado anormalmente o incorrectamente
Malformación	Estructura que se ha formado de forma incorrecta; fallo de diferenciación o de desarrollo embrionario que da lugar a estructuras anormales o ausentes

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El conocimiento del crecimiento y el desarrollo ayuda a formular estrategias terapéuticas diseñadas para preservar o restaurar el potencial de crecimiento normal. El crecimiento no es algo constante y está sujeto a numerosas variables, incluyendo las genéticas, nutricionales, endocrinas, mecánicas y la edad fisiológica. El crecimiento también es distinto entre dos regiones anatómicas e incluso entre dos huesos de la misma región anatómica.

La formación del hueso u osificación tiene lugar de dos formas diferentes. En la **osificación endocondral,** las células mesenquimales experimentan condrogénesis para formar cartílago que madura para convertirse en hueso. La mayoría de los huesos del esqueleto axial y apendicular se forman de este modo. En la **osificación intramembranosa,** los osteoblastos se forman por diferenciación directa de las células mesenquimales en hueso. Los huesos planos del cráneo y la clavícula son ejemplos de este patrón de formación.

CENTROS DE OSIFICACIÓN

Al inicio del periodo fetal, los condrocitos en el tercio medio de la diáfisis de los huesos largos forman los centros **primarios** de crecimiento desde los cuales crecerá el hueso. Los centros de osificación **secundarios** aparecen en las condroepífisis, especialmente en el periodo posnatal. Dirigen la formación del hueso a lo largo del crecimiento, sobre todo el desarrollo de las articulaciones. Los centros de osificación que aparecen de forma constante en el nacimiento a término son los del fémur distal, la tibia proximal, el calcáneo y el astrágalo (fig. 692.1).

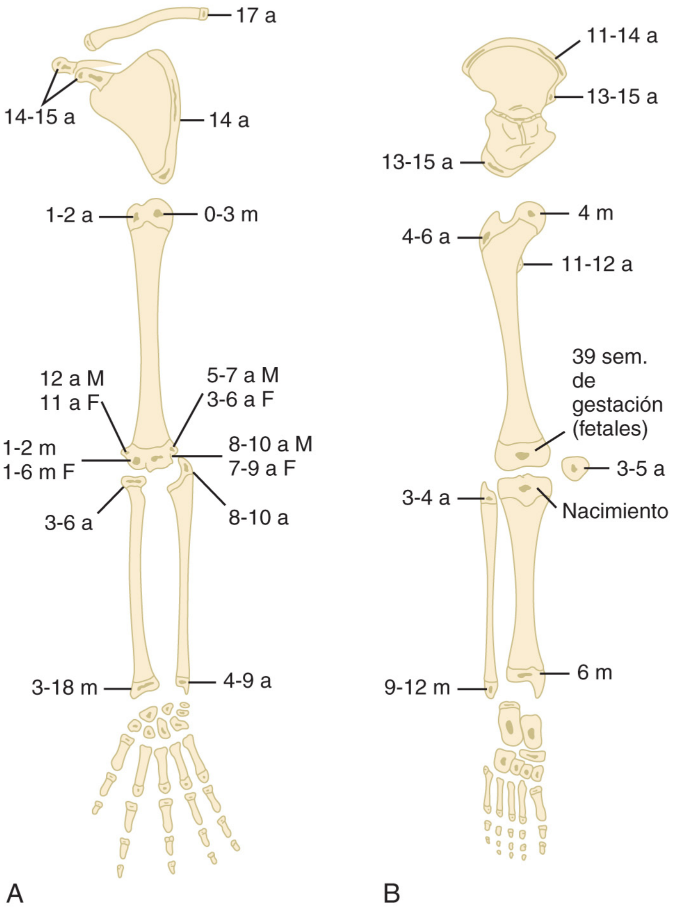

Fig. 692.1 Edades de debut de la osificación secundaria (epifisiaria y apofisiaria) de los huesos largos de las extremidades superiores **(A)** y las extremidades inferiores **(B)**. a, año; F, femenino; M, masculino; m, mes; sem, semana. *(De Caffey J.* Pediatric X-ray Diagnosis, *ed 8, Chicago: Year Book, 1985.)*

Localización anatómica: términos descriptivos

Los **huesos largos típicos** se dividen en fisis, epífisis, metáfisis, diáfisis y anillo pericóndrico (figs. 692.2 y 692.3). La fisis es el cartílago de crecimiento localizado en los extremos del hueso. La epífisis es generalmente un centro de osificación secundario que contribuye al desarrollo articular. La metáfisis es el hueso adyacente a la fisis en el lado opuesto a la articulación. La diáfisis es la parte central de los huesos largos. El anillo pericóndrico contribuye al crecimiento por aposición.

El cartílago articular también contribuye al crecimiento de la epífisis. El anillo pericóndrico que rodea a la fisis, así como el pericondrio en torno a la epífisis y el periostio que rodea a la metáfisis y a la diáfisis del hueso, contribuyen al crecimiento por aposición o circunferencial. Los huesos sin fisis (pelvis, escápula, carpos, tarsos) crecen por aposición de hueso desde el periostio y el pericondrio que los rodea. Otros huesos (metacarpianos, metatarsianos, falanges y vértebras) crecen por combinación tanto de la osificación endocondral como perióstica.

Hitos importantes en el crecimiento y el desarrollo

En la tabla 692.2 se recogen algunas consideraciones importantes respecto al crecimiento musculoesquelético.

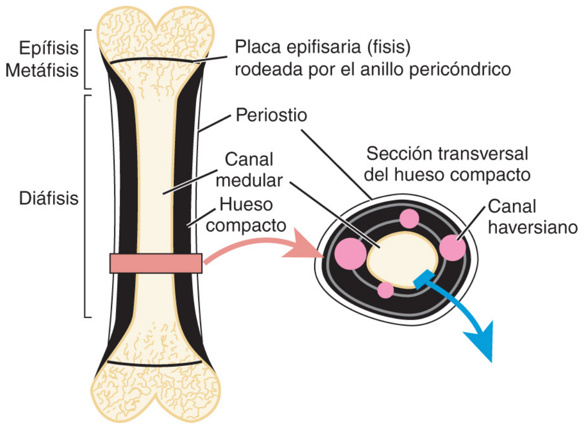

Fig. 692.2 Diagrama que muestra las divisiones típicas de los huesos largos.

Patrones de crecimiento en las extremidades superiores e inferiores

La extremidad superior crece longitudinalmente, principalmente desde la fisis proximal del húmero y las distales del cúbito y el radio. En la extremidad inferior, la mayor parte del crecimiento longitudinal se produce en torno a la rodilla, en las fisis distal del fémur y proximal de la tibia (fig. 692.4).

En la articulación de la cadera, el cotilo se forma por convergencia de tres centros de osificación primarios: ilion, isquion y pubis.

MADURACIÓN FUNCIONAL/DE LA MARCHA

La movilidad funcional se desarrolla en los niños de una manera predecible (tabla 692.3). La falta de adquisición de los hitos funcionales es una indicación para remitir al paciente a un neurólogo para determinar si existe un problema en el sistema nervioso central. La maduración del sistema nervioso central contribuye de forma significativa al desarrollo de la marcha. En la deambulación precoz (a los 8-15 meses), el niño presenta habitualmente una

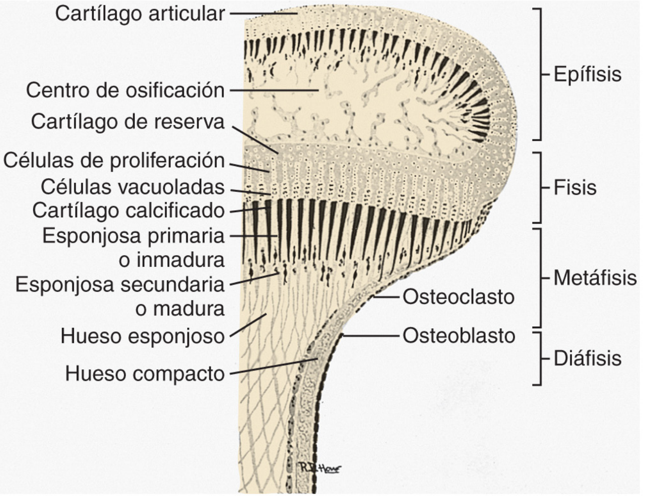

Fig. 692.3 Componentes funcionales del crecimiento final del hueso tubular y sustrato anatómico del mismo. *(De Kan JH, Strouse PJ: Embryology, anatomy, and normal findings. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 129-5.)*

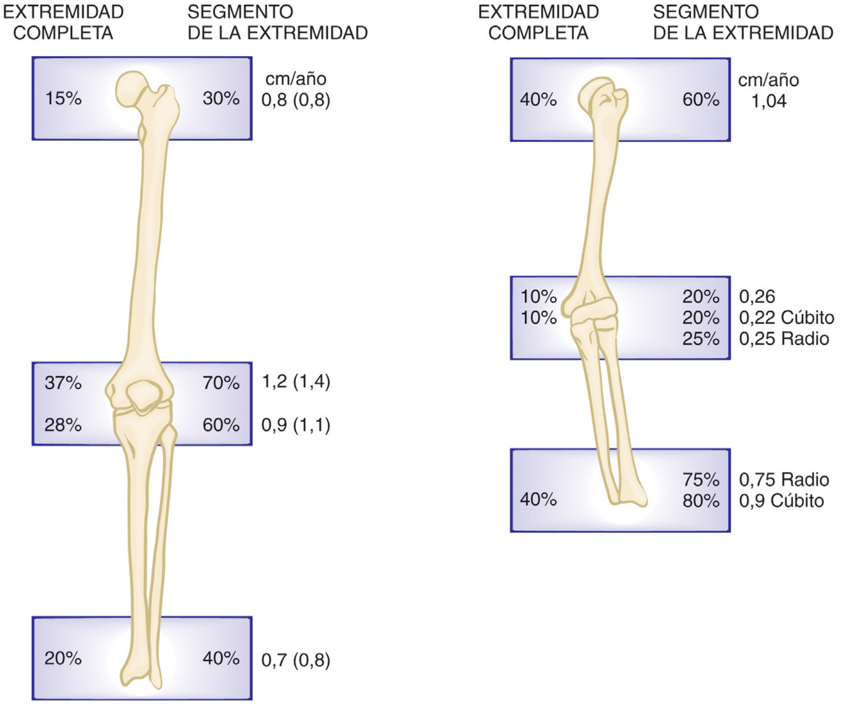

Fig. 692.4 Contribución (%) de cada fisis a la longitud total de las extremidades. *(De Morrissy R, Weinstein S, editors:* Lowell and Winter's pediatric orthopedics, *ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Willams & Wilkins.)*

Tabla 692.2 Consideraciones sobre el crecimiento esquelético

- La estatura anormal puede valorarse como «proporcionada» o «desproporcionada» en base a la comparación de la altura sentado con la altura subisquiática (extremidades inferiores)
- Normalmente, la envergadura de los brazos es casi igual a la altura de pie
- La cabeza es desproporcionadamente grande al nacimiento y la proporción entre altura de la cabeza y altura total es de aproximadamente 1:4 al nacimiento y cambia a 1:7,5 en la madurez esquelética
- Las extremidades inferiores constituyen aproximadamente el 15% de la altura al nacimiento y el 30% al alcanzar la madurez esquelética
- La velocidad de crecimiento y de aumento de altura no es constante y varía con los brotes de crecimiento
- A la edad de 5 años, habitualmente se dobla la altura al nacimiento y el niño tiene aproximadamente un 60% de la altura adulta. A los 9 años, el niño tiene alrededor del 80% de su altura final. Durante la pubertad, la altura de pie aumenta aproximadamente 1 cm/mes
- Para determinar el potencial de crecimiento futuro es más importante la edad ósea que la cronológica

Tabla 692.3 Hitos funcionales

HITO	CONSEGUIDO A LA EDAD DE
Control de la cabeza	3-6 meses
Sedestación	6-9 meses
Gateo	8 meses
Intentar ponerse en pie	8-12 meses
Caminar	12-18 meses

marcha con base de sustentación amplia con hiperflexión de las caderas y rodillas, y con un contacto inicial con el talón. A la edad de 2 años, la base de sustentación se reduce, comienza el balanceo recíproco de los brazos y el contacto inicial con el talón con una mayor longitud y amplitud del paso. Los patrones cinemáticos del adulto suelen empezar a establecerse durante el tercer año de edad, y los parámetros de tiempo y distancia alcanzan los valores del adulto a los 7 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 693
Evaluación ortopédica del niño

Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

En la evaluación del niño con alteraciones ortopédicas es fundamental tanto una historia detallada como una exploración física en profundidad. La familia y los conocidos del niño son fuentes importantes de información, especialmente en los niños más pequeños. Dependiendo de la naturaleza y gravedad del problema, puede ser necesario apoyar el diagnóstico clínico con técnicas de imagen y, en ocasiones, pruebas complementarias.

ANAMNESIS

Una historia exhaustiva debe incluir detalles acerca del periodo prenatal, perinatal y posnatal. La historia prenatal debe contener información acerca de la salud de la madre, incluyendo el consumo de tabaco, drogas o narcóticos, alcohol, toma de vitaminas, diabetes, estado de inmunización (incluyendo vacunación frente a Rubeola) e infecciones de transmisión sexual. La historia prenatal y perinatal del niño debe incluir información acerca de la duración de la gestación, duración del parto, tipo de parto (espontáneo o inducido), presentación del feto, signos de insuficiencia respiratoria durante el parto, necesidad de oxígeno suplementario después del parto, peso y talla al nacer, puntuación de Apgar, tono muscular al nacer, historia nutricional y duración de la hospitalización. En los niños mayores y en jóvenes es importante registrar la presencia o retraso en la aparición de los hitos del desarrollo de la postura, deambulación, habilidades, actividades sociales y habla. Las preguntas ortopédicas específicas deben centrarse en la sintomatología articular, muscular, del esqueleto axial y apendicular. Debe obtenerse información acerca del dolor o de otros síntomas en cualquiera de estas áreas (tabla 693.1). La historia familiar puede proporcionar pistas acerca de posibles alteraciones genéticas. También puede tener importancia a la hora de establecer las expectativas del futuro desarrollo del niño y permitir las intervenciones adecuadas en su caso.

Tabla 693.1 Caracterización del dolor y síntoma actual

Ubicación: Si el dolor se localiza en un segmento particular o implica un área más grande
Intensidad: Generalmente en una escala de dolor de 1-10
Calidad: El dolor tumoral a menudo es implacable, progresivo y con frecuencia está presente durante la noche. El dolor nocturno sugiere particularmente osteoma osteoide. El dolor en la inflamación y la infección suele ser continuo
Inicio: ¿Fue agudo y relacionado con un traumatismo específico o fue insidioso? El dolor agudo y los antecedentes de traumatismo se asocian más comúnmente con fracturas
Duración: Si es transitorio, solo dura unos minutos o dura horas o días. El dolor que dura más de 3-4 semanas sugiere un grave problema subyacente
Progreso: Si es estático, creciente o decreciente
Radiación: El dolor que se irradia a las extremidades superiores o inferiores o las quejas de entumecimiento, hormigueo o debilidad requieren un tratamiento adecuado
Factores agravantes: Relación con cualquier actividad, como natación o buceo, o cualquier posición concreta
Factores atenuantes: ¿El dolor se alivia con reposo, calor y/o medicación? Afecciones como la espondilólisis, la enfermedad de Scheuermann, la espondiloartropatía inflamatoria, los tirones musculares o la sobrecarga mejoran con el reposo en cama
Marcha y postura: Trastornos asociados con el dolor

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física ortopédica debe incluir una exploración en profundidad del sistema musculoesquelético, así como una exploración neurológica completa. La exploración debe incluir la inspección, palpación y valoración de la movilidad, estabilidad y marcha. En una exploración neurológica básica se debe incluir la exploración de la sensibilidad, de la función motora y de los reflejos en relación a la edad y al desarrollo del niño. La exploración física ortopédica requiere un conocimiento básico de la anatomía en lo referente a rango de movilidad, alineación y estabilidad. Muchos procesos musculoesqueléticos frecuentes pueden ser diagnosticados exclusivamente con una historia y una exploración física. Actualmente, una herramienta de cribado que ha demostrado ser útil en adultos se ha adaptado y evaluado para su uso en niños: la prueba de marcha, brazos, piernas y columna vertebral (pGALS, *pediatric gait, arms, legs, spine*), cuyos componentes se enumeran en la fig. 693.1.

Inspección

La exploración inicial del niño comienza con la inspección. El médico debe emplear para esta las pautas enumeradas en la tabla 693.2.

Palpación

La palpación de la región afectada incluye la valoración de la temperatura local y el calor, dolor a la palpación, presencia de inflamación o de una masa, signos de espasticidad o contracturas, deformidades óseas o articulares, valoración de los ejes anatómicos del miembro y, finalmente, la exploración de la longitud de los miembros.

Las **contracturas** son pérdidas de la movilidad de una articulación de causa congénita o adquirida y están producidas por fibrosis de las partes blandas periarticulares o por afectación de los músculos que cruzan la articulación. Las contracturas congénitas son frecuentes en la **artrogriposis** (v. cap. 702). La espasticidad es un aumento patológico en el tono asociado a hiperreflexia y es frecuente en la parálisis cerebral.

Las **deformidades** óseas o articulares son deformidades o posturas fijas anómalas de causa adquirida o congénita. Es importante valorar el tipo de

Marcha

A «Camina de puntillas». *Observar cómo camina el niño.

B «Camina de talones». *Observar cómo camina el niño.

Brazos

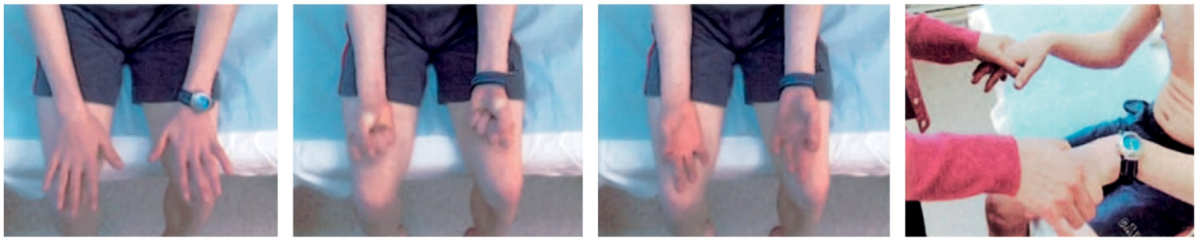

C «Pon los brazos delante de ti».

D «Gira las manos y cierra el puño. Haz una pinza con el índice y el pulgar».

E «Toca la punta de los dedos con el pulgar».

F Apretar las articulaciones metacarpofalángicas.

G «Junta las manos».*

H «Junta los dorsos de las manos».*

I «Levanta los brazos y toca el techo».*

J «Coloca las manos detrás del cuello».

Piernas

K Palpar si existe derrame en la rodilla.

L «Dobla y estira la rodilla». (Movimiento activo de la rodilla, el examinador debe explorar si existe crepitación).

M Flexión pasiva (90 grados) con rotación interna de la cadera.

Columna

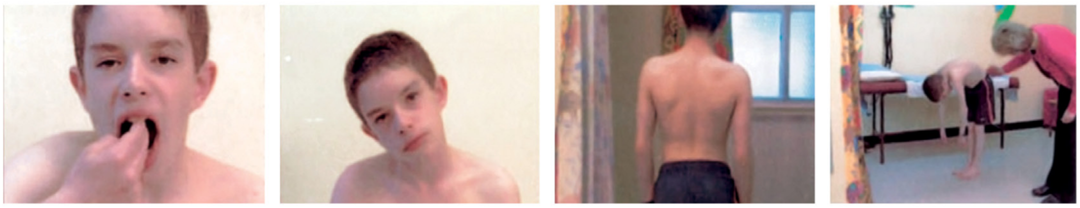

N «Abre la boca y métete 3 dedos (del mismo niño) en ella».*

O Flexión lateral de la columna cervical: «Intenta tocarte el hombro con la oreja».

P Observar la columna desde atrás.

Q «¿Puedes inclinarte y tocarte los pies?». Observar la curva de la columna desde el lado y desde atrás.

Fig. 693.1 **Componentes de la prueba de cribado pGALS *(pediatric gait, arms, legs, spine)*, con ilustraciones de los movimientos.** Preguntas de cribado: 1) ¿Nota algún dolor o rigidez en las articulaciones, músculos o espalda? 2) ¿Tiene alguna dificultad para vestirse sin ayuda? 3) ¿Tiene alguna dificultad para subir y bajar escaleras? *Adiciones y enmiendas a la prueba original de marcha, brazos, piernas y columna del adulto. *(De Foster HE, Kay LJ, Friswell M, et al: Musculoskeletal screening examination [pGALS] for school-age children based on the adult GALS screen,* Arthritis Rheum *55:709-716, 2006.)*

Tabla 693.2 Normas para la inspección de un niño con un problema musculoesquelético

- El paciente debe estar *cómodo con una exposición adecuada y una buena iluminación* (si no se podrían pasar por alto hallazgos físicos importantes). Los lactantes o niños pequeños pueden explorarse en el regazo de sus padres, así se sienten más seguros y es más probable que cooperen
- Es importante inspeccionar cómo se mueve el paciente por la habitación antes y durante la exploración, así como durante las diferentes maniobras. También se debe comprobar el *equilibrio, la posición y el patrón de marcha*
- Los hallazgos de la *exploración general* deben incluir la inspección en busca de erupciones cutáneas, manchas «café con leche», placas de pelo, hoyuelos, quistes o evidencia de defectos vertebrales de la línea media que puedan indicar problemas subyacentes graves que precisen revisión
- Se ha de observar el *hábito corporal general,* incluyendo signos de caquexia, palidez y deficiencias nutricionales
- Observar cualquier asimetría de la columna, deformidades axiales o apendiculares, descompensación del tronco y evidencia de espasmo o contracturas musculares. La prueba de *inclinarse hacia delante* es útil para evaluar la asimetría y el movimiento de la columna vertebral
- Es esencial realizar y documentar una *meticulosa exploración neurológica.* Se deben explorar y registrar las pruebas motoras, sensitivas y los reflejos
- Se debe anotar cualquier *dismetría de las extremidades,* así como la posible *atrofia muscular*
- También debe anotarse, en todos los casos, el arco de movilidad de todas las articulaciones, su estabilidad y cualquier evidencia de hiperlaxitud, pulsaciones periféricas y linfadenopatías

deformidad, su localización y el grado de la misma durante la exploración física. También es importante valorar si la deformidad es fija o puede ser corregida pasiva o activamente y si se asocia a espasmo muscular, dolor a la palpación local o dolor a la movilización. Dependiendo del plano de la deformidad, se puede definir como **varo** (alejándose de la línea media) o **valgo** (con el vértice hacia la línea media), o deformidad en ***recurvatum*** (curvatura hacia atrás) o en **flexión** (plano sagital). En el esqueleto axial, especialmente en la columna, la deformidad se define como escoliosis, cifosis, hiperlordosis y cifoescoliosis.

Arco de movilidad

Es importante valorar y registrar el arco de movilidad activa y pasiva de las articulaciones y compararlo con el del lado opuesto. La evaluación objetiva se debe realizar de forma ideal con un goniómetro, registrando los valores.

Aquí se muestran distintos términos para indicar la dirección del movimiento articular:

Abducción: alejándose de la línea media.
Aducción: hacia la línea media.
Flexión: movimiento de flexión desde el punto de partida.
Extensión: movimiento desde la flexión hacia el punto de partida.
Supinación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia arriba.
Pronación: rotación del antebrazo para colocar la palma hacia abajo.
Inversión: torsión del retropié hacia dentro.
Eversión: torsión del retropié hacia fuera.
Flexión plantar: Alejar los dedos de los pies del cuerpo, dirigiéndolos hacia el suelo.
Dorsiflexión: Aproximar los dedos de los pies hacia el cuerpo, dirigiéndolos hacia el techo.
Rotación interna: giro hacia dentro en dirección al eje del cuerpo.
Rotación externa: giro hacia fuera alejándose del eje del cuerpo.

Evaluación de la marcha

Los niños comienzan a caminar normalmente entre los 8 y los 16 meses. En las primeras etapas, la marcha se caracteriza por un paso corto, de cadencia rápida y una velocidad lenta con una amplia base de sustentación. El ciclo de la marcha es una secuencia única de funciones que comienzan con el apoyo del talón, seguido del despegue de los dedos, el balanceo y el apoyo del talón. Los cuatro puntos describen un ciclo de marcha que incluye dos fases: la fase de apoyo y la de balanceo. La de apoyo es el periodo durante el cual el pie está en contacto con el suelo. La fase de balanceo es la parte del ciclo de la marcha durante la que el miembro progresa hacia delante sin contacto con el suelo. La marcha normal es un proceso simétrico y uniforme. Una desviación de la norma indica la posibilidad de una anormalidad y debe poner en marcha su estudio.

Para el desarrollo de la marcha y la progresión normal de los hitos del desarrollo es necesaria la maduración neurológica. La marcha del niño va cambiando con el desarrollo neurológico. Los niños pequeños caminan normalmente con una mayor flexión de caderas y rodillas, los brazos flexionados y una base de sustentación más amplia que los niños mayores. Conforme se desarrolla el sistema nervioso en dirección cefalocaudal aumenta la eficiencia y armonía de la marcha. Las características de la marcha de un niño de 7 años son similares a las del adulto. En circunstancias en las que existen trastornos neurológicos (parálisis cerebral) se altera el delicado control de la marcha, lo que se asocia a la presencia de reflejos patológicos y movimientos anormales.

Las desviaciones del patrón normal de marcha aparecen en numerosos trastornos ortopédicos. Las enfermedades que producen debilidad muscular (p. ej., espina bífida, distrofia muscular), espasticidad (p. ej., parálisis cerebral) o contracturas (p. ej., artrogriposis) también producen alteraciones en la marcha. Otras causas de trastornos de la misma incluyen cojera, dolor, anomalías torsionales (anteversión y retroversión femoral), marcha en equino, artropatías y dismetrías (tabla 693.3).

COJERA

Los primeros pasos para la identificación del problema subyacente a una cojera son una historia y exploración clínica exhaustivas. La cojera puede clasificarse como **dolorosa (antiálgica)** o indolora y el diagnóstico diferencial puede ir desde causas benignas a graves (infecciones de la cadera, tumores). En la cojera dolorosa, la fase de apoyo se acorta conforme el niño reduce el tiempo de apoyo sobre la extremidad dolorosa. En la cojera no dolorosa, que indica una debilidad de la musculatura proximal o una inestabilidad de la cadera, la fase de apoyo es igual en ambas extremidades, pero el niño se inclina o desplaza el centro de gravedad hacia la extremidad afectada para equilibrarse. Si el trastorno es bilateral, se produce una marcha de ánade. La **marcha de Trendelenburg** (es decir, el tronco se inclina hacia el lado afectado con cada paso) está producida por alteraciones que debilitan los abductores de la cadera. Cuando el paciente apoya en un solo pie, el signo de Trendelenburg (es decir, la caída en lugar de la elevación del glúteo en suspensión) puede aparecer cuando existe debilidad en los abductores.

Los trastornos que suelen asociarse a una alteración de la marcha varían dependiendo de la edad del paciente. El diagnóstico diferencial de la cojera varía en cada grupo de edad (tabla 693.4) o mecanismo (tabla 693.5). Los trastornos neurológicos, especialmente de la médula espinal, muscular o de los nervios periféricos, también pueden producir cojera o dificultad para caminar. Las marchas antiálgicas se deben con más frecuencia a un traumatismo, infección o fracturas patológicas. La marcha de Trendelenburg está causada, por lo general, por trastornos congénitos, adquiridos o musculares. En algunos casos, la cojera también puede estar causada por una enfermedad no esquelética, como torsión testicular, hernia inguinal o apendicitis.

DOLOR DE ESPALDA

Los niños tienen con frecuencia una alteración esquelética específica como origen del dolor. Las causas más frecuentes de dolor de espalda en los niños son los traumatismos, la espondilólisis, la espondilolistesis y las infecciones (v. cap. 699.5). Es importante recalcar que las lesiones tumorales y seudotumorales es frecuente que pasen desapercibidas, a menos que se realice una valoración clínica en profundidad y unos estudios complementarios adecuados. Las causas no ortopédicas de dolor de espalda incluyen las infecciones del tracto urinario, las nefrolitiasis y las neumonías.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica forma parte de la exploración musculoesquelética (v. cap. 608). El estudio debe incluir la valoración de los hitos del desarrollo, la fuerza muscular, la exploración sensitiva, el tono muscular y los reflejos profundos. La exploración neurológica debe también incluir la valoración de la columna en busca de presencia de deformidades como la escoliosis y la cifosis, así como la movilidad de la columna. Las caderas y los pies también deben ser examinados de forma específica, junto con las anomalías de torsión de la extremidad inferior, que son mucho más comunes en la población con trastornos neurológicos. Puede ser necesaria una exploración específica de los nervios periféricos.

Conforme madura el sistema nervioso, el desarrollo de la corteza cerebral normalmente inhibe los reflejos rudimentarios que suelen estar presentes al nacimiento (v. cap. 608). Por tanto, la persistencia de estos reflejos más allá de una determinada edad indica la existencia de un trastorno neurológico.

Tabla 693.3 Causas de marcha anormal

MECÁNICAS
Lesiones agudas (accidentales o no accidentales)
Condiciones de desgaste (principalmente relacionadas con deportes)
Lesiones displásticas
Discrepancia en la longitud de una extremidad
ÓSEAS
Enfermedad Legg-Calvé-Perthes
Osteocondritis disecante de la rodilla y el astrágalo
Deslizamiento de la epífisis capital femoral
Osteomielitis
Discitis
Osteoma osteoide u otros tumores primarios de hueso
ARTICULARES
Desarrollo de displasia de cadera
Artritis séptica
Sinovitis transitoria
Enfermedad reumática (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico)
Hemorragia secundaria a hemofilia
Anquilosis de una articulación
NEUROLÓGICAS
Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías periféricas
Intoxicación
Ataxia cerebelosa
Tumor cerebral
Lesión ocupante de espacio de médula espinal
Afectaciones de cordones posteriores
Miopatías
Hemiplejia
Síndrome de dolor de complejo regional
Parálisis cerebral
HEMATOLÓGICAS/ONCOLÓGICAS
Crisis dolorosa de enfermedad por células falciformes
Leucemia, linfoma
Tumor metastásico
Histiocitosis de Langerhans
OTRAS
Infección de tejidos blandos
Miositis
Fascitis
Bursitis
Enfermedad de Kawasaki
Síndrome conversivo
Enfermedad de Gaucher
Flebitis
Escorbuto
Raquitismo
Peritonitis

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis,* Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 34.1, p. 615.

Los reflejos profundos que se exploran habitualmente incluyen el bicipital, el tricipital, el rotuliano y el aquíleo. Se debe reflejar también la presencia de signos de primera motoneurona. A menudo se utiliza la escala de Ashworth para clasificar el grado de espasticidad (tabla 693.6). El control motor de las extremidades superiores a menudo se clasifica por grados, y estos grados son útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. El arco de movilidad pasivo debe evaluarse para determinar las contracturas (tabla 693.7). Se debe recoger la existencia de disminución de la fuerza muscular localizada o difusa. En todos los casos de enfermedades neuromusculares es imperativa una valoración exhaustiva y una graduación de la fuerza muscular.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías simples son el primer paso en la valoración de la mayoría de los trastornos musculoesqueléticos. Entre las técnicas de imagen adicionales se incluyen técnicas especiales, tales como la RM, la gammagrafía ósea, la ecografía, la TC y la tomografía por emisión de positrones. La secuencia STIR de RM es una prueba de detección valiosa si la localización específica no está bien definida.

Tabla 693.4 Diagnóstico diferencial de cojera en niños

GRUPO ETARIO	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
Primeros pasos: 1-3 años de edad	**Extremidad dolorosa** Artritis séptica y osteomielitis Sinovitis transitoria Trauma oculto ("fractura de los primeros pasos") Discitis intervertebral Tumores malignos Malos tratos **Extremidad no dolorosa** Desarrollo de displasia de cadera Enfermedad neuromuscular Poliomielitis Parálisis cerebral Diferencia de tamaño de extremidades inferiores
Niño: 3-10 años de edad	**Extremidad dolorosa** Artritis séptica, osteomielitis, miositis Sinovitis transitoria Traumatismo Enfermedades reumatológicas Artritis idiopática juvenil Discitis intervertebral Tumores malignos **Extremidad no dolorosa** Desarrollo de displasia de cadera Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes Diferencia de tamaño de extremidad inferior Enfermedad neuromuscular Poliomielitis Parálisis cerebral Distrofia muscular de Duchenne
Adolescente: 11 años de edad a edad adulta	**Extremidad dolorosa** Artritis séptica, osteomielitis, miositis Traumatismo Enfermedades reumatológicas Deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral (aguda, inestable) Tumor maligno **Extremidad no dolorosa** Deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral (crónica, estable) Desarrollo de displasia de cadera (displasia acetabular) Diferencia de tamaño de extremidad inferior Enfermedad neuromuscular

De Marcdante K, Kliegman R, eds. *Nelson Essentials of Pediatrics.* ed. 7, Philadelphia: Saunders; 2015.

Radiología simple

Las radiografías simples son el primer paso; consisten en una proyección anteroposterior y lateral de la parte afectada con una articulación por encima y otra por debajo. En casos difíciles pueden ser de ayuda las radiografías comparativas del lado sano, pero no siempre resulta necesario. Es importante para el médico conocer las distintas variables de la normalidad en el esqueleto inmaduro. Diversas sincondrosis pueden ser tomadas por fracturas. Incluso en pacientes con radiografías simples «normales», pero con dolor o síntomas persistentes, pueden ser necesarias pruebas de imagen adicionales.

Ecografía

La ecografía es útil para valorar lesiones sospechosas llenas de líquido, como los quistes poplíteos y los derrames articulares de la cadera. Las indicaciones principales de la ecografía son: estudios fetales de las extremidades y la columna vertebral, incluyendo el diagnóstico de anomalías congénitas como la disostosis espondilocostal, fracturas que sugieren osteogénesis imperfecta, displasia adquirida de la cadera, derrames articulares, disrafismo espinal *neonatal* oculto, cuerpos extraños en las partes blandas y quistes poplíteos de la rodilla.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es la **técnica de elección** para delimitar con exactitud la extensión anatómica de la mayoría de las lesiones musculoesqueléticas

Tabla 693.5 Diagnóstico diferencial de la cojera

MARCHA ANTIÁLGICA

Congénita

Coalición del tarso

Adquirida

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
Epifisiólisis de la cabeza femoral

Traumatismos

Esguinces, distensiones, contusiones
Fracturas
Ocultos
Fractura de los primeros pasos
Malos tratos

Neoplasia

Benigna
- Quiste óseo unicameral
- Osteoma osteoide

Maligna
- Sarcoma osteogénico
- Sarcoma de Ewing
- Leucemia
- Neuroblastoma
- Tumores medulares

Infecciosa

Artritis séptica
Artritis reactiva
Osteomielitis
- Aguda
- Subaguda

Discitis

Reumatológica

Artritis reumatoide juvenil
Sinovitis monoarticular de la cadera (sinovitis transitoria)

TRENDELENBURG

Adquirida

Displasia adquirida de la cadera
Dismetría de extremidades inferiores

Neuromuscular

Parálisis cerebral
Poliomielitis

De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor: *Practical strategies of pediatric diagnosis and therapy*, Philadelphia, 1996, pp. 757-778.

Tabla 693.6 Escala de Ashworth de la espasticidad

0	No hay un aumento en el tono muscular
1	Leve aumento en el tono muscular, por lo general una resistencia mínima al final del arco de movilidad
2	Tono moderado en todo el arco de movilidad
3	Importante aumento en el tono; es difícil realizar de forma pasiva el arco de movilidad
4	Rigidez en flexión o extensión

(en especial las lesiones de partes blandas). La RM evita el uso de radiación ionizante y, por ello, no produce ningún efecto perjudicial. Genera unas imágenes anatómicas excelentes del sistema musculoesquelético, incluyendo partes blandas, médula ósea, médula espinal y encéfalo. Es especialmente útil para determinar la extensión de las lesiones de partes blandas, infecciones y traumatismos. Los planos anatómicos quedan perfectamente delimitados permitiendo una evaluación más precisa de la lesión o de la invasión del tumor hacia estructuras adyacentes. Se pueden visualizar las estructuras cartilaginosas y permite diferenciar entre sus distintas formas (el cartílago articular de la rodilla se puede distinguir del fibrocartílago del menisco). La RM es útil también para visualizar las articulaciones no osificadas en los niños, incluyendo los hombros, los codos y las caderas de los niños más pequeños.

Tabla 693.7 Escala clínica del control motor de las extremidades superiores

GRADO	DEFINICIÓN
Grado 1	Hipotonía, ningún movimiento voluntario
Grado 2	Hipertonía, ningún movimiento voluntario
Grado 3	Flexión o extensión global en respuesta a un estímulo
Grado 4	El paciente puede iniciar el movimiento, pero produce una flexión o extensión global
Grado 5	Movimiento voluntario lento; un movimiento rápido o forzado produce una acción global
Grado 6	Control voluntario de articulaciones o músculos específicos

Angiografía por resonancia magnética

La angiorresonancia ha sustituido prácticamente a la angiografía en la evaluación preoperatoria de las lesiones vasculares y de los tumores óseos. La angiorresonancia permite una buena visualización del árbol vascular periférico y de la neovascularización en pacientes con tumores óseos primarios.

Tomografía computarizada

La TC ha facilitado el estudio de numerosos trastornos musculoesqueléticos. Con la TC es posible obtener imágenes coronales, sagitales y axiales, incluyendo la reconstrucción tridimensional que puede resultar útil para valorar lesiones complejas del esqueleto axial y apendicular. Permite la visualización en detalle de la anatomía ósea y de su relación con las estructuras adyacentes. Algunos de los trastornos musculoesqueléticos pediátricos que se benefician del estudio con TC son la coalición del tarso, el escafoides accesorio, las infecciones, los arrestos fisarios, los osteomas osteoides, las seudoartrosis, los tumores de hueso y de partes blandas, las espondilólisis y las espondilolistesis.

La TC es superior a la RM para valorar la afectación ósea y la destrucción de la cortical (incluso los cambios muy sutiles), incluyendo las calcificaciones, la osificación y las fracturas (en especial si se sospecha una fractura articular desplazada).

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea ofrece información fisiológica, más que anatómica, y se basa en la emisión de energía por parte del isótopo que se ha administrado al paciente. Entre sus indicaciones se incluyen la artritis séptica precoz o la osteomielitis, la necrosis avascular, los tumores (osteoma osteoide), las metástasis, las fracturas de estrés y ocultas, así como los casos de malos tratos.

La gammagrafía ósea corporal total (tecnecio-99) es útil para diagnosticar lesiones óseas (inflamatorias, tumorales, fracturas de estrés) y es de ayuda para valorar la actividad biológica de las lesiones óseas primarias. Las fases vasculares arterial y venosa permiten inferir la vascularización del tumor. Las gammagrafías con galio e indio tienen una alta sensibilidad para las infecciones locales. La gammagrafía con cloruro de talio 201 tiene una sensibilidad mayor del 90% y una precisión del 80-90% para diagnosticar los tumores malignos óseos y de partes blandas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En ocasiones son necesarios distintos análisis para el estudio de un niño con una alteración musculoesquelética. Entre estos se incluyen el recuento hematológico completo; la velocidad de sedimentación globular; la proteína C reactiva; la serología para enfermedad de Lyme; y hemocultivos o cultivos de la herida, líquido articular, periostio o hueso en caso de procesos infecciosos como la artritis séptica o la osteomielitis. El factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y el HLA-B27 pueden ser necesarios en caso de sospecha de enfermedad inflamatoria. La determinación de creatinfosfocinasa, aldolasa, aspartato aminotransferasa y distrofina puede estar indicada en caso de sospecha de enfermedades del músculo estriado, como la distrofia muscular de Duchenne.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 694

El pie y los dedos

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las anomalías que afectan a las estructuras óseas y articulares de los pies pueden ser congénitas, del desarrollo, neuromusculares, inflamatorias o adquiridas. Los problemas del pie y/o dedos de los pies pueden estar asociados con diversas enfermedades y síndromes del tejido conectivo; los síndromes por sobrecarga se observan con frecuencia en los deportistas jóvenes. Los síntomas pueden incluir dolor y desgaste anormal del calzado; las consultas por problemas estéticos son comunes. El pie se puede dividir en **antepié** (dedos y metatarsianos), **mediopié** (cuneiformes, escafoides y cuboides) y **retropié** (astrágalo y calcáneo). Aunque la articulación tibioastragalina (tobillo) proporciona la flexión plantar y la dorsiflexión, la subastragalina (entre astrágalo y calcáneo) tiene una disposición oblicua y aporta la inversión y la eversión. La inversión es una combinación de flexión plantar y varo, mientras que la eversión supone una dorsiflexión y valgo. La articulación subastragalina es especialmente necesaria para caminar por terreno irregular. La inversión de la articulación transversa del tarso (Chopart) bloquea el mediopié para proporcionar una base estable sobre la que realizar el despegue durante el ciclo de la marcha. La eversión de la articulación transversa del tarso desbloquea el **retropié** para favorecer la acomodación durante el apoyo del talón en el ciclo de la marcha. Las articulaciones astragaloescafoidea y calcaneocuboidea conectan el mediopié con el retropié.

694.1 Metatarso aducto

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El metatarso aducto consiste en la aducción del antepié en relación al retropié. Cuando el antepié está supinado y aducto, la deformidad se denomina *metatarso varo* (fig. 694.1). Este trastorno es común en recién nacidos y está producido, con más frecuencia, por el modelado intrauterino; la deformidad es bilateral en el 50% de los casos. Al igual que en otras deformidades en relación a la posición intraútero, debe realizarse siempre una cuidadosa exploración de la cadera y del cuello en busca de otras anomalías asociadas a la posición intrauterina.

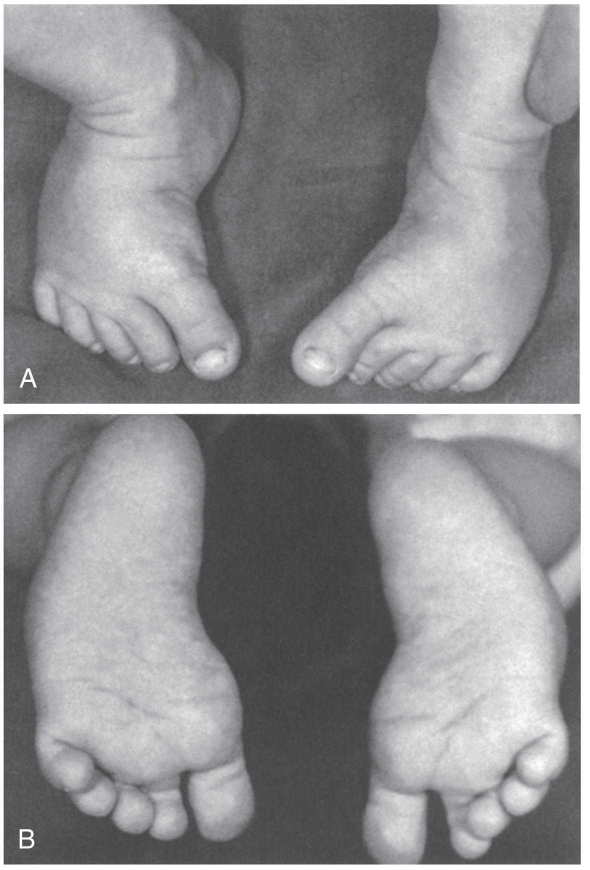

Fig. 694.1 Metatarso aducto bilateral leve. **A,** Vista dorsal mostrando desviación medial de todos los metatarsos. **B,** Vista plantar mostrando el pie «en forma de haba». Este tipo de patología de pie se corrige de forma fácil utilizando férula. *(De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-19.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El antepié está en aducto (en ocasiones supinado), mientras que el mediopié y el retropié son normales. El borde lateral del pie es convexo y la base del quinto metatarsiano es prominente. El arco de movilidad del tobillo y de la articulación subastragalina es normal. Se debe registrar tanto la magnitud de la deformidad como el grado de flexibilidad. Cuando el pie se observa por su superficie plantar, una línea trazada por el medio del talón y paralela al mismo debe, en condiciones normales, cruzar el segundo dedo. La flexibilidad se explora estabilizando el retropié y el mediopié en posición neutral con una mano y aplicando presión sobre la cabeza del primer metatarsiano con la otra. Si la deformación se corrige ejerciendo una presión leve esto indica que la deformidad es flexible. En el niño que ha iniciado la marcha, la presencia de un metatarso aducto no corregido puede producir una marcha con los dedos hacia dentro y un desgaste anormal del calzado. En un grupo de pacientes también existe una deformidad en aducción dinámica del primer dedo *(hallux varus)*, que suele ser más evidente durante la marcha. Esta condición suele mejorar espontáneamente y no requiere tratamiento.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No es necesario realizar radiografías de un modo rutinario en lactantes. En los niños más mayores con deformidad residual se deben realizar radiografías anteroposterior (AP) y lateral en carga o en carga simulada. La radiografía AP muestra una aducción de los metatarsianos a nivel de la articulación tarsometatarsiana y un aumento del ángulo intermetatarsiano entre el primer y el segundo metatarsianos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del metatarso aducto depende de la rigidez de la deformidad; la mayoría de los niños responde al tratamiento conservador. En las deformidades que son flexibles y se pueden sobrecorregir en abducción mediante manipulación pasiva se puede adoptar una actitud expectante. Estos pies que se corrigen solamente hasta la posición neutral se pueden beneficiar de ejercicios de estiramiento que se pueden enseñar a los padres en la consulta. En un niño que camina, los padres pueden intentar también intercambiar el calzado derecha-izquierda. Si esto no es eficaz se puede prescribir un calzado ortopédico que corrija la deformidad de manera que mantenga el pie en abducción. Este calzado se debe llevar continuamente (22 h/día), y se revisa a las 4-6 semanas. Si se produce una mejoría, se continúa con el mismo tratamiento. Si no mejora, se debe considerar la colocación de yesos seriados. Cuando se realizan estiramientos en un pie con metatarso aducto, se debe tener la precaución de mantener el retropié en una posición neutral o en ligero varo para evitar crear un retropié valgo. Los pies que no se pueden corregir hasta la posición neutral se pueden beneficiar de la aplicación de yesos seriados; los mejores resultados se consiguen cuando el tratamiento se inicia antes de los 8 meses de edad. Además de los estiramientos de partes blandas, el objetivo es modificar el crecimiento de las fisis y estimular la remodelación que lleve a una corrección permanente. Una vez que se han recuperado la flexibilidad y la alineación, se recomienda habitualmente el uso de calzado ortopédico o de plantillas durante un periodo adicional. El *hallux varus* dinámico generalmente mejora de forma espontánea y no requiere tratamiento activo.

El tratamiento quirúrgico puede estar indicado en un pequeño grupo de pacientes con deformidades residuales sintomáticas que no han respondido a los tratamientos previos. La cirugía normalmente se demora hasta que el niño tiene 4-6 años de edad. La preocupación estética es frecuente, y el dolor y la incapacidad para usar determinado calzado puede, en ocasiones, llevar al paciente a considerar el tratamiento quirúrgico. Entre las opciones del tratamiento quirúrgico se encuentran las liberaciones de partes blandas o las osteotomías. La osteotomía (del

mediopié o de múltiples metatarsianos) es más probable que consiga la restauración definitiva de la alineación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.2 Pie calcaneovalgo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie calcaneovalgo, un hallazgo común en el recién nacido, es secundario a la posición intrauterina. Se caracteriza por una excesiva dorsiflexión y eversión en el retropié, y el antepié puede estar en abducción. Se puede asociar a una torsión tibial externa (v. cap. 695).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El niño suele presentar un pie en dorsiflexión y eversión, y en ocasiones el dorso del pie o de los dedos entra en contacto con la cara anterolateral de la pierna (fig. 694.2). La presencia de una depresión en la piel puede ser indicativa de la reducción de la grasa subcutánea en la parte dorsolateral del tobillo. Suele haber una limitación en la flexión plantar y en la inversión. Al igual que en otras deformidades por la posición intraútero, se debe realizar una cuidadosa exploración de la cadera y, en caso de duda, se debe llevar a cabo un estudio ecográfico de la misma. Al comparar el riesgo de una displasia del desarrollo de la cadera (DDC) con otras deformidades congénitas del pie, el pie calcaneovalgo congénito es el que se asocia con más frecuencia, ya que el 19,4% de los pacientes también tienen una DDC. El pie calcaneovalgo se puede confundir con un astrágalo vertical congénito y en raras ocasiones se puede asociar a una torsión posteromedial de la tibia. La deformidad en calcaneovalgo también se puede observar en pacientes más mayores, típicamente en casos de desequilibrio neuromuscular con debilidad o parálisis del tríceps sural (polio, mielomeningocele).

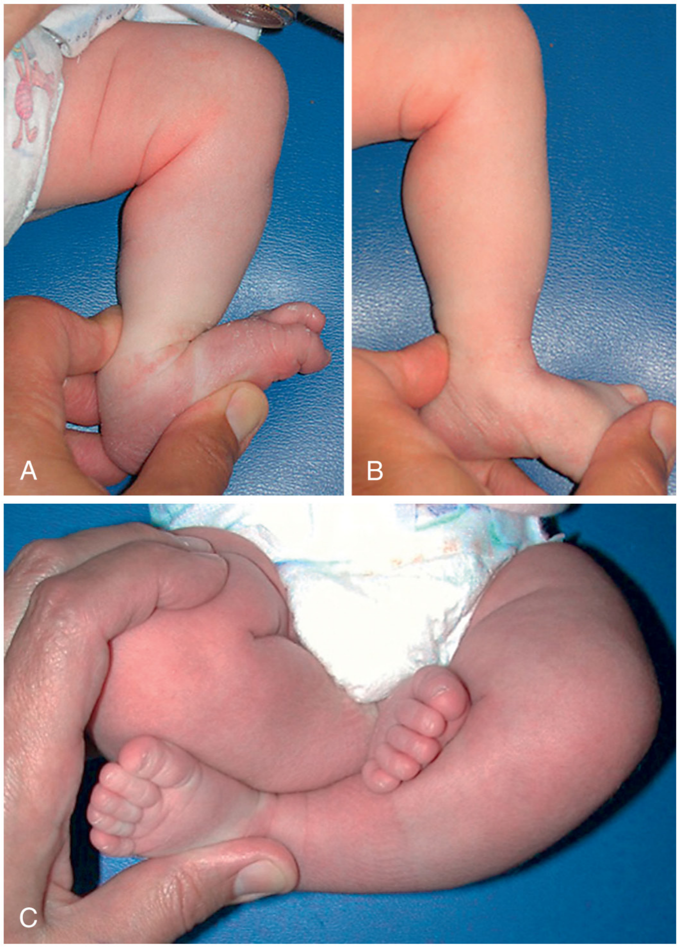

Fig. 694.2 Imagen clínica de un pie calcaneovalgo **(A)** que se corrige de forma pasiva **(B)** debido a la posición intrauterina **(C)**.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No suele ser necesario el estudio radiológico, pero se debe realizar en caso de que la deformidad no se corrija espontáneamente o con el tratamiento precoz. Una radiografía AP y lateral junto con una radiografía lateral con el pie en flexión plantar máxima pueden ayudar al diagnóstico diferencial entre el calcaneovalgo y el astrágalo vertical congénito o el astrágalo oblicuo congénito. La valoración de la posición del astrágalo en relación con el escafoides, tanto en la radiografía lateral como en la radiografía lateral con flexión plantar máxima, confirma la presencia de un astrágalo vertical u oblicuo congénitos. En caso de sospechar una torsión posteromedial de la tibia es necesario realizar una proyección AP y lateral de la tibia y el peroné. En la torsión posteromedial de la tibia, la deformidad se encuentra en la tibia con el vértice de la deformidad situado en posición posterior y medial. Las tres condiciones pueden confundirse clínicamente con los pies calcaneovalgos.

TRATAMIENTO

Los casos leves de calcaneovalgo en los que existe un arco de movilidad pasiva normal al nacimiento no precisan de tratamiento; suelen resolverse en las primeras semanas de vida. En los casos con cierta restricción de la movilidad se recomienda un programa de estiramientos suaves, haciendo hincapié en la flexión plantar y en la inversión. En casos con mayores limitaciones, se puede valorar la colocación de yesos progresivos para restablecer la alineación y la movilidad. Los yesos son raramente necesarios para el tratamiento del pie calcaneovalgo. El tratamiento de los casos asociados a una torsión posteromedial de la tibia es similar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.3 Pie equinovaro (pie zambo)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Pie zambo (equinovaro) es el término que se emplea para describir una deformidad que consiste en una mala alineación del complejo calcáneo-astrágalo-escafoideo. Los componentes de esta deformidad se pueden recordar mejor empleando el mnemónico **CAVE** (cavo, aducto, varo, equino). Aunque se trata fundamentalmente de una deformidad del retropié, existe una flexión plantar (cavo) del primer radio y aducción del antepié/mediopié respecto al retropié. Este se halla en varo y equino. El pie zambo puede ser postural, congénito asociado a diversas alteraciones subyacentes (neuromusculares o sindrómicas) o a una displasia focal del tejido musculoesquelético distal a la rodilla.

El **pie zambo posicional o postural** es un pie normal que se ha mantenido en mala posición intraútero y es flexible en la exploración al nacimiento. El **pie zambo congénito** puede ser idiopático o sindrómico. Existe un espectro de gravedad, pero el asociado a una enfermedad neuromuscular o a un síndrome es típicamente más rígido y más difícil de tratar. El pie zambo es también extremadamente frecuente en los pacientes con mielodisplasia o artrogriposis, y en síndromes cromosómicos como la trisomía del 18 y el síndrome de deleción del cromosoma 22q11 (cap. 98).

Se observa en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos y probablemente se trate de un trastorno multifactorial debido a una herencia poligénica. El riesgo es de aproximadamente 1 de cada 4 si uno de los padres y un hermano lo padecen. Es más frecuente en varones (2:1) y es bilateral en el 50% de los casos. La anatomía patológica consiste tanto en alteraciones de la morfología del tarso (desviación plantar y medial de la cabeza y cuello del astrágalo) y una relación anormal entre los huesos del tarso en los tres planos del espacio, así como una contractura asociada de las partes blandas de la cara plantar y medial del pie.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se debe realizar una exploración física completa para descartar la coexistencia de enfermedades musculoesqueléticas o neuromusculares. Hay que explorar la columna en busca de signos de disrafismo oculto. La exploración del niño con pie zambo muestra un cavo y aducto del antepié y un varo y equino del retropié (fig. 694.3). El grado de flexibilidad varía y todos los pacientes presentan una atrofia de la pantorrilla. En algunos casos se observa torsión tibial interna, acortamiento de la longitud del pie y dismetría (acortamiento del miembro ipsilateral). Aunque clásicamente no se asocia

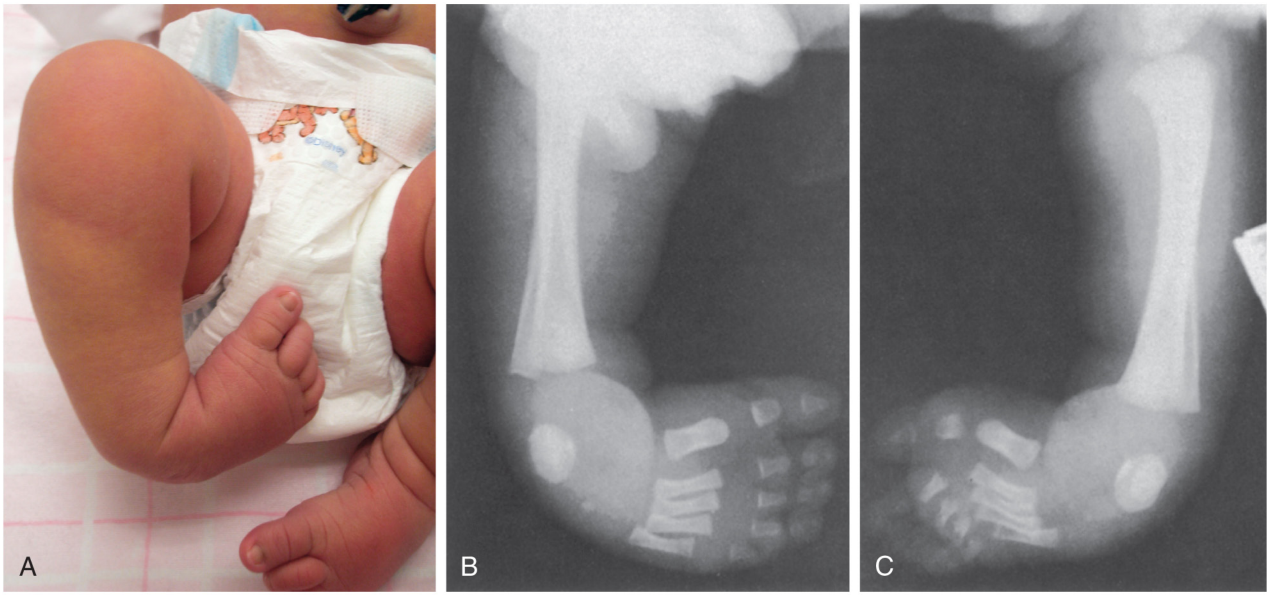

Fig. 694.3 Pie equinovaro en un recién nacido. **A,** Aspecto clínico de un pie zambo no tratado. **B** y **C,** Aspecto radiológico inicial de un pie zambo bilateral no tratado. *(De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-42.)*

con la DDC (v. cap. 698.1), hay una mayor asociación del pie zambo con la DDC que en la población general.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

En el pie zambo idiopático no se recomienda realizar radiografías AP y lateral. En los pies artrogripóticos o sindrómicos las radiografías pueden ser útiles y deben ser realizadas con el pie en la posición de máxima corrección. Se pueden obtener múltiples mediciones radiológicas para describir la mala alineación entre los huesos del tarso. El escafoides no se osifica hasta los 3-6 años de edad, por lo que la interpretación de la radiografía se debe basar en la alineación entre los segmentos del pie y del antepié con el retropié. Un hallazgo radiológico frecuente es el «paralelismo» entre las líneas trazadas a través del eje del astrágalo y el calcáneo en la radiografía lateral, indicativo del varo del retropié. Las radiografías pueden ser especialmente útiles en niños mayores con deformidades residuales o recurrentes que son difíciles de valorar.

TRATAMIENTO

El tratamiento conservador es el indicado inicialmente en todos los niños tan pronto como sea posible después del nacimiento. Entre las técnicas empleadas están los vendajes funcionales, la manipulación y yesos seriados y el tratamiento funcional. Históricamente, un porcentaje significativo de los pacientes tratados con manipulación y yesos requirió una liberación quirúrgica de partes blandas, que se realizaba habitualmente entre los 3 y los 12 meses de edad. Aunque muchos de los pies mantienen la alineación después de la intervención quirúrgica, un porcentaje significativo de los pacientes ha precisado procedimientos quirúrgicos adicionales para tratar las deformidades residuales o recurrentes. A largo plazo, la rigidez es un hallazgo habitual. Mientras que el dolor es infrecuente en la infancia y la adolescencia, durante la edad adulta el pie puede volverse sintomático. Estas conclusiones han despertado un considerable interés en técnicas menos invasivas para el tratamiento de la deformidad.

El método de Ponseti para tratar el pie zambo, que en la actualidad es el método de tratamiento inicial de elección, consiste en una técnica específica de manipulación y de yesos seriados, y se puede considerar más un método mínimamente invasivo que conservador. El orden de la corrección sigue el mnemónico **CAVE.** Se realizan cambios semanales del yeso y, habitualmente, son necesarios de 5 a 10. La deformidad más difícil de corregir es el equino de retropié, y aproximadamente el 90% de los pacientes requerirá una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles de forma ambulatoria. Después de la tenotomía se coloca un yeso inguinopédico con el pie en dorsiflexión y abducción máxima (hasta 70 grados) de 3 a 4 semanas; después se comienza con el uso de ortesis. Se coloca una de estas en abducción durante 3 meses de forma permanente y después solo por la noche durante 3-5 años. Un pequeño grupo de pacientes (hasta el 20%) con una deformidad dinámica recurrente en supinación precisará de la transferencia del tibial anterior a la segunda cuña para evitar la recidiva. Aunque la mayor parte de los pacientes requerirán alguna intervención quirúrgica, estas suelen ser mínimas en comparación con la liberación quirúrgica amplia, que exige el alargamiento y/o la liberación de músculos y tendones alrededor del tobillo y la capsulotomía de las principales articulaciones para recolocar el pie. Los resultados del método de Ponseti son excelentes incluso a los 40 años de seguimiento. A pesar de la inmovilización con yeso, los niños no tienen mucha disfunción o retraso en la consecución de los hitos motores normales. Es fundamental seguir el programa de uso de ortesis, siendo frecuentes las recurrencias si no se emplean de la forma recomendada. El tratamiento funcional o «método francés» consiste en manipulaciones diarias (supervisadas por un fisioterapeuta) y el uso de vendajes funcionales, así como el uso de ortesis dinámicas mientras el niño duerme. Aunque los resultados son prometedores, el tratamiento generalmente se realiza con el paciente ingresado ya que necesita manipulación especializada. Su puesta en funcionamiento de forma ambulatoria puede ser compleja, aunque con igual buen resultado. No está claro si llegará a popularizarse en Estados Unidos. Estos métodos mínimamente invasivos tienen mejores resultados cuando se inician desde el nacimiento o durante los primeros meses de vida y con un buen cumplimiento con las férulas tras cada manipulación. Como hay diferentes grados de gravedad en el pie zambo idiopático, se han propuesto sistemas de clasificación basados en la rigidez y la magnitud de la deformidad.

La realineación quirúrgica agresiva mantiene una clara indicación en el tratamiento del pie zambo, especialmente en la minoría de pies zambos congénitos en los que ha fracasado el tratamiento conservador o el mínimamente invasivo, y en los pies zambos sindrómicos y neuromusculares rígidos. En tales casos, los tratamientos conservadores, como el de Ponseti, podrían ser útiles para reducir la magnitud de la corrección quirúrgica. Entre los gestos quirúrgicos más frecuentes se incluyen la artrólisis de las articulaciones afectadas (realineamiento de los huesos del tarso), el alargamiento de los elementos miotendinosos posteromediales acortados y, habitualmente, la estabilización con agujas en la posición corregida. El método «a la carta» permite al cirujano aplicar estos principios ajustados a las características únicas de cada deformidad. En los niños más mayores con pies zambos no tratados, o en aquellos en los que queda una deformidad residual, pueden ser necesarios procedimientos sobre el hueso (osteotomías) además de las técnicas de partes blandas. La triple artrodesis se reserva como técnica de rescate en pies deformados y dolorosos en adolescentes y adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.4 Astrágalo vertical congénito

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El astrágalo vertical congénito es una deformidad infrecuente del pie en la que el mediopié se encuentra luxado dorsalmente sobre el retropié y el tobillo está fijo en equino. Los casos se dividen casi por igual entre casos idiopáticos y casos secundarios a trastornos o síndromes neuromusculares subyacentes. Entre las causas neurológicas se incluyen la mielodisplasia, el anclaje de la médula espinal y la agenesia sacra. Otros cuadros asociados incluyen la artrogriposis, el síndrome de Larsen, el síndrome del pterigio múltiple y las anomalías cromosómicas (trisomía 13-15, 19; v. cap. 98). Dependiendo de la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico diferencial puede incluir un pie calcaneovalgo, un astrágalo oblicuo (la articulación astragaloescafoidea se reduce pasivamente), el pie plano laxo con retracción del tendón de Aquiles y la coalición tarsal. Se están realizando estudios genéticos debido a la presencia de una morfología muscular anormal en las biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El astrágalo vertical congénito también se ha descrito como **pie en mecedora** (fig. 694.4) o pie en zapatilla persa. La superficie plantar del pie es convexa y la cabeza del astrágalo hace prominencia a través del borde medial del mediopié. La parte anterior del pie se encuentra en dorsiflexión (luxado dorsalmente sobre el retropié) y abducida en relación al retropié, y este se encuentra en valgo relativo. Existe una retracción asociada de las partes blandas anterolaterales (tibial anterior, extensores de los dedos) y posterior (tendón de Aquiles, tendones peroneos). La deformidad es típicamente rígida. Se precisa una exploración física para diagnosticar cualquier alteración neurológica y/o musculoesquelética.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Cuando se sospecha el diagnóstico se deben realizar radiografías AP y laterales, así como en flexión plantar y en dorsiflexión lateral máximas. La proyección en flexión plantar permite determinar si la subluxación o luxación dorsal del mediopié sobre el retropié se puede reducir pasivamente. La proyección en dorsiflexión lateral confirma la contractura en equino del tobillo. Aunque el escafoides no se osifica hasta los 3-6 años de edad, se pueden valorar las relaciones entre el astrágalo y el primer metatarsiano.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consiste en manipulaciones seriadas y colocación de yesos, y se debe comenzar poco después del nacimiento. El método de enyesado de Ponseti «inverso» es particularmente útil para corregir las deformidades en dorsiflexión y valgo. Así, la reducción abierta y la fijación con agujas pueden estabilizar la parte media del pie, permitiendo la tenotomía simultánea del tendón de Aquiles y la inmovilización en dorsiflexión con yesos para corregir el equino del tobillo.

En casos recalcitrantes, las deformidades opuestas de la parte media del pie y del retropié hacen que sea difícil el tratamiento conservador. Inicialmente, se trata de reducir la luxación dorsal del antepié/mediopié sobre el retropié. Una vez que se ha conseguido esto, se debe prestar atención a relajar la contractura del retropié. Estas deformidades son habitualmente rígidas y se precisa una intervención quirúrgica en la mayoría de los casos. En tales casos, la colocación de yesos ayuda a relajar la retracción de las partes blandas. La cirugía se realiza habitualmente entre los 6 y los 12 meses de edad, efectuándose una liberación de partes blandas en uno o dos tiempos. Uno de los gestos consiste en la liberación/alargamiento de las partes blandas anteriores retraídas junto con una reducción abierta de la articulación astragaloescafoidea, mientras que otro consiste en una liberación posterior con alargamiento de las unidades musculotendinosas retraídas. Se suele realizar una estabilización con agujas de Kirschner para mantener la alineación. Se coloca un yeso postoperatorio durante un periodo variable de tiempo; los pacientes suelen necesitar utilizar una ortesis durante un tiempo prolongado, dependiendo de la causa subyacente. Entre las técnicas para tratar las deformidades recurrentes o residuales se incluyen la artrodesis subastragalina y la triple artrodesis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.5 Pie plano laxo (pie plano flexible)

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Los pies planos son un diagnóstico muy frecuente; se ha estimado que hasta un 23% de la población puede estar afectada, dependiendo de los criterios diagnósticos. Se han identificado tres tipos de pies planos: flexible, flexible con contractura del tendón de Aquiles y pie plano rígido. El pie

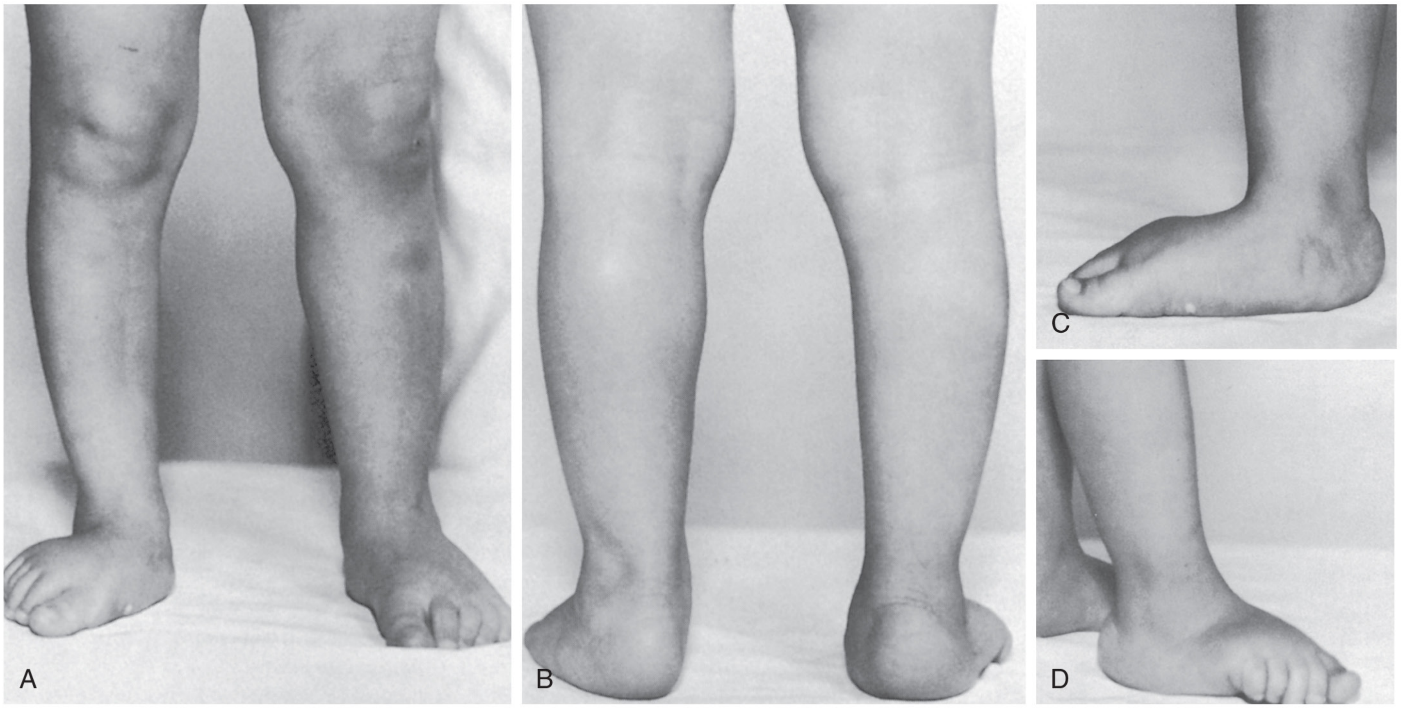

Fig. 694.4 Astrágalo vertical congénito. **A,** Pronación del antepié. **B,** Valgo del talón. **C,** Ausencia de un arco, deformidad en mecedora. **D,** Elevación de los dedos laterales de los pies y tendones peroneos tensos. *(De Ricco AI, Richards BS, Herring JA: Disorders of the foot. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 23-67.)*

plano describe la presencia de una alteración en la forma del pie asociada a varias modificaciones en las relaciones entre los huesos del tarso. Existe una eversión del complejo subastragalino. El retropié está en valgo. Existe un colapso del mediopié a nivel de las articulaciones escafocuneana o astragaloescafoidea. El antepié esta abducido en relación al retropié, la cabeza del astrágalo está descubierta y protruye en el borde medial y plantar del mediopié/retropié. Aunque el pie plano laxo supone una causa frecuente de preocupación para los padres, los niños raramente tienen síntomas. El pie plano es frecuente en neonatos y niños pequeños, y se asocia a la laxitud ligamentosa fisiológica. Se suele corregir cuando se desarrolla el arco longitudinal entre los 5 y los 10 años de edad. El pie plano es menos frecuente en sociedades en las que los niños no utilizan calzado. En niños, generalmente se recomienda el uso de una plantilla flexible. El pie plano laxo que persiste en la adolescencia y edad adulta se suele asociar a **laxitud ligamentosa familiar (síndromes de hipermovilidad)** y suele encontrarse en otros miembros de la familia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la exploración los pacientes presentan de forma típica un arco longitudinal normal en descarga o cuando el niño se pone de puntillas, pero el arco desaparece en bipedestación. El retropié se desplaza en valgo y se evidencia el colapso del mediopié. Se observa con frecuencia hipermovilidad y laxitud ligamentosa generalizada. Se debe valorar el arco de movilidad tanto a nivel de la subastragalina como del tobillo y siempre es normal en los pacientes con pie plano laxo. Al valorar el arco de movilidad del tobillo, el pie debe colocarse en inversión mientras se explora la dorsiflexión. Si el pie está en posición neutral o evertido, la dorsiflexión se puede producir a nivel del mediopié, enmascarando una contractura del tendón de Aquiles. En caso de existir una limitación de la movilidad subastragalina, no se trata de un pie plano laxo/flexible y se deben sospechar otros diagnósticos como una coalición tarsiana o una artritis reumatoide juvenil. En ocasiones puede existir dolor a la palpación o hiperqueratosis bajo la cabeza del astrágalo por su zona medial. Hay que valorar el calzado, que puede mostrar un desgaste excesivo en su zona medial.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

No está indicado el estudio radiológico de rutina en el pie plano laxo asintomático. Si se realizan radiografías con fines diagnósticos es necesario realizar radiografías en carga (AP y lateral) para valorar la deformidad. En la AP se observa un aumento del ángulo entre el eje longitudinal del astrágalo y el calcáneo, indicativo de un valgo de talón excesivo. La proyección lateral muestra una alteración de las relaciones normales de las líneas del eje largo del astrágalo y del primer metatarsiano, con colapso a nivel de la articulación astragaloescafoidea o de la escafocuneana, que produce un aplanamiento del arco longitudinal medial (fig. 694.5).

TRATAMIENTO

Si bien la historia natural del pie plano laxo sigue siendo desconocida, existen pocas pruebas que sugieran que sea causa de problemas o trastornos funcionales a largo plazo. Por ello, el tratamiento se reserva para el pequeño grupo de pacientes sintomáticos.

Los pacientes pueden presentar dolor en el retropié, un desgaste excesivo del calzado o fatiga después de grandes caminatas. Estos pacientes se pueden beneficiar del uso de plantillas de soporte de arco interno. Los casos más graves, asociados generalmente a trastornos subyacentes del tejido conjuntivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679) o el síndrome de Down (v. cap. 98), se pueden beneficiar del uso de plantillas a medida como la ortesis del UCBL (University of California Biomechanics Laboratory), que proporciona un mejor control del retropié y evita el colapso del arco. Si bien la plantilla puede aliviar los síntomas, no hay pruebas que sugieran algún tipo de cambio permanente en la forma del pie o en la alineación de los huesos del tarso.

Los pacientes con un pie plano laxo y un acortamiento del tendón de Aquiles deben ser tratados con ejercicios de estiramiento. Frecuentemente se remiten a fisioterapia para asegurar que los ejercicios de estiramiento se realizan de forma adecuada. En ocasiones, es necesario realizar un alargamiento quirúrgico del músculo. En los pocos pacientes en los que persiste el dolor se puede considerar la indicación quirúrgica.

El alargamiento de la columna lateral resulta interesante porque aborda todos los componentes de la deformidad. La técnica consiste en una osteotomía del calcáneo con colocación de un injerto de hueso trapezoidal. Es necesario alargar el tendón de Aquiles y, con frecuencia, una osteotomía en flexión plantar de la primera cuña. Este procedimiento preserva la movilidad de las articulaciones del retropié, al contrario que las artrodesis subastragalinas o la triple artrodesis. Si bien la artrodesis del retropié puede corregir la deformidad de forma adecuada, la transferencia de las cargas a las articulaciones adyacentes puede dar lugar, a largo plazo, a cambios articulares degenerativos dolorosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 694.5 Radiografía lateral en carga que muestra las características de un pie plano.

694.6 Coalición tarsiana

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La coalición tarsiana, también conocida como **pie plano peroneo espástico,** se caracteriza por un pie plano rígido doloroso y un espasmo de los peroneos (parte lateral de la pantorrilla) sin que exista una espasticidad verdadera. Representa una fusión congénita o un fallo de la segmentación entre dos o más huesos del tarso. Cualquier proceso que altere el deslizamiento normal y los movimientos de rotación en la articulación subastragalina puede producir un cuadro clínico similar a una coalición tarsiana. Entre sus causas podemos encontrar malformaciones congénitas, enfermedades inflamatorias o artritis, infecciones, tumores y traumatismos.

La coalición tarsiana más frecuente se produce en la carilla articular astragalocalcánea medial (subastragalina) y entre el calcáneo y el escafoides (calcaneoescafoidea). La coalición puede ser fibrosa, cartilaginosa u ósea. La coalición tarsiana aparece aproximadamente en un 1% de la población general y parece heredarse de forma autosómica dominante con una penetración casi completa. Aproximadamente un 60% de las coaliciones calcaneoescafoideas y un 50% de las coaliciones de la carilla medial astragaloescafoidea son bilaterales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentarán síntomas, sobre todo durante la segunda década de la vida. Aunque el pie plano y la restricción de la movilidad subastragalina pueden estar presentes desde la primera infancia, la aparición de los síntomas puede correlacionarse con la restricción adicional que supone la calcificación de la barra cartilaginosa. A menudo se producen «esguinces de tobillo» recurrentes, que acompañan a los síntomas de presentación. El momento de la osificación es distinto en cada coalición: astragaloescafoidea (3-5 años de edad), calcaneoescafoidea (8-12 años de edad) y astragalocalcánea (12-16 años de edad). Es frecuente el dolor en el retropié, especialmente en el seno del tarso y también bajo la cabeza del astrágalo. Los síntomas están relacionados con la actividad y suelen aumentar con la carrera o marcha prolongada, especialmente sobre superficies irregulares. Puede existir dolor a la palpación sobre el lugar de la coalición y/o dolor a la movilización de la articulación subastragalina. El aplanamiento del pie se observa tanto en carga como en descarga. Existe una restricción de la movilidad de la subastragalina.

EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

Se deben realizar radiografías AP y lateral en carga, así como oblicuas del pie (tabla 694.1). La coalición calcaneoescafoidea se aprecia mejor en las radiografías oblicuas. En la proyección lateral puede haber una elongación de la apófisis anterior del calcáneo, conocida como «signo del

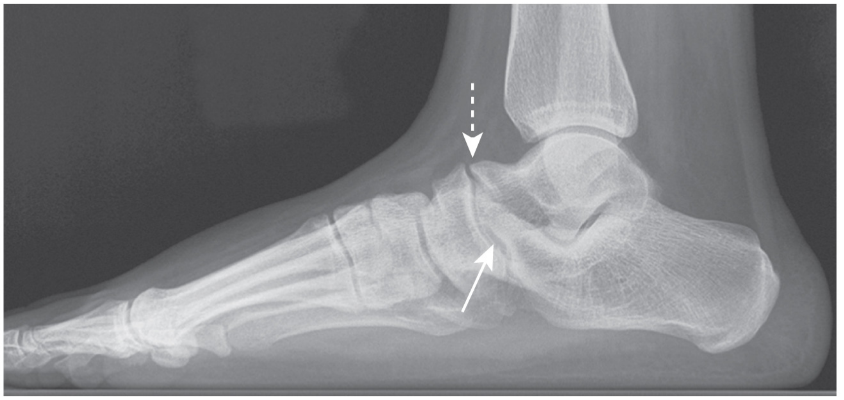

Fig. 694.6 Signo del oso hormiguero en un niño con coalición calcaneonavicular *(flecha)* y pico talar *(flecha punteada)*. Se aprecia una elongación del calcáneo anterior que recuerda a la nariz de un oso hormiguero. *(De Laor T, Kan JH: Congenital anomalies of bone. En Colley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 132-11.)*

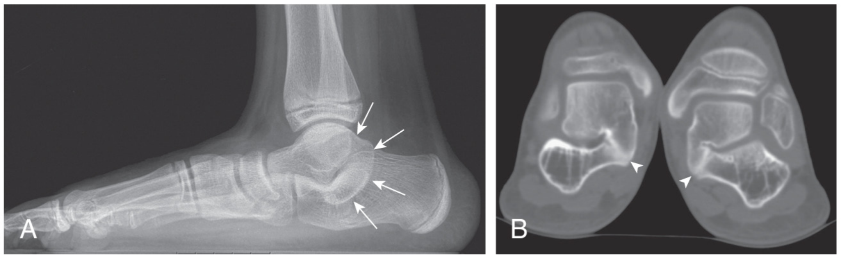

Fig. 694.7 **Coalición talocalcánea. A,** Radiografía lateral mostrando el signo de la «C» *(flechas)*, ovoide, apófisis menor del calcáneo, y pies planos. **B,** Tomografía computarizada con formatos coronales en diferentes pacientes muestra las coaliciones de la cara medial subtalar bilateralmente *(punta de las flechas)*. *(De Laor T, Kan JH: Congenital anomalies of bone. En Colley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, Saunders, Fig. 132-13.)*

Tabla 694.1	Signos radiológicos secundarios asociados con condiciones tarsales
Signo del pico del astrágalo	
Estrechamiento de la carilla subastragalina posterior	
Redondeamiento y aplanamiento de la apófisis lateral del astrágalo	
Hipoplasia del astrágalo, acortamiento del cuello del astrágalo	
Signo de la nariz anterior	
Articulación del tobillo en enartrosis	
Signo de la C continua	
Deformidad en pie plano	
Alteración de la morfología del escafoides (ensanchado o afilamiento externo)	
Alteración de la morfología del *sustentaculum tali* (aumentado de tamaño u ovoide en la proyección lateral)	

De Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging,* ed 11, vol 2, Philadelphia, 2008, Mosby, p 2604.

oso hormiguero» (fig. 694.6). La coalición astragalocalcánea se observa mejor en la proyección de Harris (axial) del talón. En la radiografía lateral se puede observar un pinzamiento de la faceta posterior de la articulación subastragalina, o una línea en «C» a lo largo del borde medial de la cúpula astragalina y en el reborde inferior del *sustentaculum tali* («Signo de la C»; fig. 694.7). Este «signo de la C» se forma por el *sustentaculum tali* del calcáneo en continuidad con la coalición. En la proyección lateral con frecuencia se aprecia un pico en la parte anterior del astrágalo, que está producido por una alteración en la distribución de las fuerzas. Este hallazgo no implica la presencia de cambios degenerativos. En pacientes con coaliciones cartilaginosas se puede observar una irregularidad en el hueso subcondral, en contraste con los puentes óseos bien formados en los casos de coaliciones óseas.

Para diagnosticar coaliciones fibrosas pueden ser necesarios estudios de imagen adicionales. Mientras que las radiografías simples pueden ser diagnósticas, la *técnica de imagen de elección* cuando se sospecha una coalición tarsiana es la TC (fig. 694.7). Además de confirmar el diagnóstico, esta ayuda a determinar el grado de afectación articular en pacientes con coaliciones astragalocalcáneas. Aunque es poco frecuente, es posible encontrar más de una coalición tarsiana en el mismo paciente. Solo en los niños pequeños, la RM puede ser más eficaz para identificar la coalición o para hacer un diagnóstico diferencial del dolor del pie. La RM tiene la ventaja de que no expone a la radiación, pero requiere más tiempo y puede necesitar sedación.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las coaliciones tarsianas sintomáticas varía dependiendo de su tipo y extensión, de la edad del paciente y de la presencia y magnitud de los síntomas. Solo es necesario tratar las coaliciones sintomáticas; el tratamiento inicial consiste en la restricción de la actividad y en la administración de antiinflamatorios no esteroideos, con o sin el uso de plantillas. Puede ser necesario inmovilizar con un yeso corto para deambulación durante 4-6 semanas en pacientes más sintomáticos.

En los pacientes con dolor crónico pese a un tratamiento conservador adecuado se debe considerar la indicación quirúrgica; entre las opciones se incluyen la resección de la coalición, las osteotomías y las artrodesis. En la coalición calcaneoescafoidea, la resección de la barra con interposición del extensor común corto de los dedos ha tenido buenos resultados. Con frecuencia están presentes de forma asociada un valgo del retropié y una contractura del tríceps sural. En estos pacientes se puede obtener de forma más fiable un alivio del dolor resecando la coalición, corrigiendo el valgo del retropié mediante una osteotomía de alargamiento del calcáneo con injerto de hueso de banco y un alargamiento del tríceps. Cuando la afectación articular es extensa y/o existen cambios degenerativos, la mejor opción es la triple artrodesis; sin embargo, raramente es necesaria en adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.7 Pie cavo

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

El pie cavo es una deformidad que consiste en una flexión plantar del antepié o mediopié sobre el retropié y que puede afectar a toda la parte anterior del pie o solo a la columna medial. Da lugar a una elevación del arco longitudinal medial (fig. 694.8). Con frecuencia se desarrollará una deformidad del retropié para compensar la alteración primaria del antepié. Aunque existen casos familiares de pie cavo, la mayoría de los pacientes que presentan esta deformidad tienen un trastorno neurológico subyacente. El objetivo inicial es diagnosticar (y tratar) esa causa subyacente. Los diagnósticos pueden incluir anomalías de la médula espinal (disrafismo oculto, anclaje de la médula, polio, mielodisplasias, etc.) y de los nervios periféricos (neuropatías motoras y sensitivas [v. cap. 631] tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [CMT], la enfermedad de Dejerine-Sottas o la enfermedad de Refsum). Mientras que un pie cavo unilateral es más frecuente en alteraciones medulares ocultas, la afectación bilateral es más sugestiva de una afectación nerviosa o muscular subyacente. El pie cavo se suele asociar a alteraciones del retropié. Dos tercios de los pacientes con CMT presentan pie cavovaro, mientras que el 80% de los pies cavovaros se producen en pacientes con neuropatías sensitivas y motoras hereditarias (CMT); el 80% de los pacientes con CMT presentan pie cavovaro y un 65% de los pacientes con pie cavovaro padecen CMT. En pacientes con neuropatías motoras y sensitivas, la debilidad y el desequilibrio musculares dan lugar a una flexión plantar del primer radio y la columna medial. Para obtener un pie plantígrado, el retropié debe rotar hasta el varo. En el equinocavo, el retropié está en equino, mientras que en el calcaneocavo (habitualmente observado en casos de polio y mielodisplasia), el retropié está en talo (dorsiflexión excesiva).

TRATAMIENTO

Se debe identificar cualquier causa subyacente, ya que esto también ayuda a establecer el trastorno específico y a determinar la estrategia adecuada de tratamiento. En las deformidades leves, los ejercicios de estiramiento mediante fisioterapia o férulas progresivas de la fascia plantar y de los músculos contraídos con ejercicios para fortalecer la musculatura debilitada pueden retrasar la progresión. Puede ser necesaria una ortesis pie-tobillo para estabilizar el pie y facilitar la deambulación.

El tratamiento quirúrgico está indicado en las deformidades progresivas o sintomáticas que no han respondido al tratamiento conservador o en el pie que ya no es candidato a tratamiento con ortesis. Los procedimientos específicos recomendados dependen del grado de la deformidad y del diagnóstico subyacente. En enfermedades neuromusculares progresivas es común la recurrencia de la deformidad y pueden ser necesarias intervenciones adicionales para mantener el pie plantígrado. Se debe informar a la familia de la historia de la enfermedad y de las expectativas de la cirugía. El objetivo de la cirugía es restaurar la movilidad y alineación, así como mejorar el equilibrio muscular. En deformidades leves puede ser suficiente una liberación de la fascia plantar, a menudo combinada con una transferencia tendinosa. En pacientes con deformidades óseas fijas del antepié, mediopié y/o del retropié pueden ser necesarias una o más osteotomías para conseguir una buena alineación. La triple artrodesis (calcaneocuboidea, astragaloescafoidea y subastragalina) puede ser necesaria en deformidades graves del pie (o deformidades recurrentes) en pacientes de más edad. La utilización prolongada de ortesis generalmente es útil para prevenir las recurrencias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.8 Osteocondrosis/apofisitis

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

Las **osteocondrosis** son necrosis óseas avasculares idiopáticas que pueden afectar a los huesos del tarso. Aunque son raras, pueden afectar al escafoides tarsiano **(enfermedad de Köhler)** o a la cabeza del segundo o tercer metatarsiano **(enfermedad de Freiberg)** (fig. 694.9). Suelen ser procesos autolimitados que producen un dolor con la actividad que, en ocasiones, puede llegar a ser incapacitante. El tratamiento depende de los síntomas y suele incluir una restricción de la actividad. El diagnóstico se hace a menudo por la historia y la exploración, junto con la presencia de hallazgos radiográficos concordantes. El escafoides es particularmente sensible ya que es el último hueso del tarso en osificarse, lo que puede llevar a que sea comprimido por los huesos osificados adyacentes. En los pacientes con la enfermedad de Köhler, el tratamiento conservador con un botín de escayola durante 6-8 semanas puede proporcionar un alivio sintomático significativo. Los pacientes con la enfermedad de Freiberg pueden mejorar con un yeso o con modificaciones en el calzado, como un calzado con tacón invertido, suelas rígidas o barras retrocapitales. En ocasiones se observan cambios degenerativos y colapso de la cabeza de los metatarsianos durante las distintas fases de curación, y en ciertos casos es necesaria alguna intervención quirúrgica. Entre las técnicas empleadas se encuentran el desbridamiento articular, los injertos óseos, la osteotomía de reorientación, la escisión subtotal o completa de la cabeza del metatarsiano y la artroplastia.

Las **apofisitis** consisten en la inflamación de la inserción tendinosa de un determinado músculo por esfuerzos en tensión repetidos y suelen ser más frecuentes durante los periodos de crecimiento rápido. Estos esfuerzos dan lugar a microfracturas en la inserción fibrocartilaginosa, asociadas a inflamación. La apofisitis calcánea **(enfermedad de Sever)** es la causa más frecuente de talalgia en los niños; el tratamiento consiste en la modificación de la actividad, antiinflamatorios no esteroideos, ejercicios de estiramiento del tendón de Aquiles, así como el uso de taloneras y plantillas de soporte de arco. La **enfermedad de Iselin** consiste en una apofisitis de la base del 5.° metatarsiano donde se inserta el peroneo lateral corto, y es bastante menos frecuente. A pesar de que la necesidad de realizar radiografías en los niños con dolor en el talón es controvertida, se debe considerar realizarlas cuando los síntomas sean unilaterales o el paciente no responda al tratamiento. Con frecuencia los síntomas se resuelven con un periodo de reposo (6-8 semanas) y la abstención del deporte, aunque la recurrencia es frecuente hasta la madurez, cuando se cierran las apófisis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 694.8 Imagen clínica de un pie cavo.

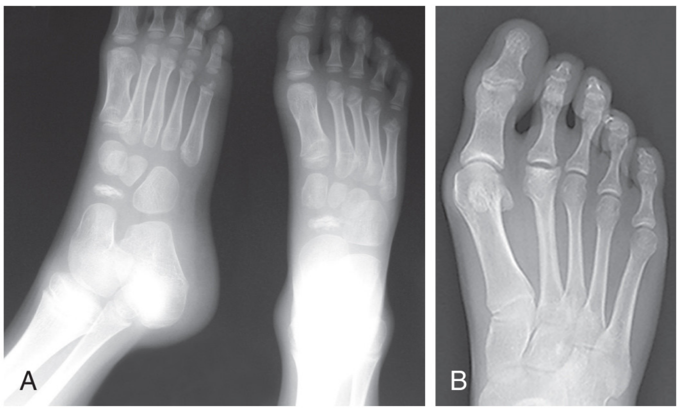

Fig. 694.9 Radiografías de enfermedad de Khöler **(A)** y de enfermedad de Freiberg **(B).**

694.9 Heridas punzantes en el pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La mayoría de las heridas punzantes en el pie pueden ser tratadas de forma adecuada en el servicio de urgencias. El **tratamiento** consiste en una irrigación profusa y una dosis de recuerdo de toxoide antitetánico, cuando sea necesario; muchos médicos recomiendan antibióticos. Siguiendo este protocolo, la mayoría cura sin complicación. Cierto número de pacientes puede desarrollar celulitis, generalmente causada por *Staphylococcus aureus,* que precisará de antibioterapia intravenosa con o sin drenaje quirúrgico. Si persisten los signos de infección se debe investigar más a fondo. La infección profunda es muy rara y se puede asociar a artritis séptica, condritis infecciosa u osteomielitis. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa;* el tratamiento consiste en un desbridamiento quirúrgico amplio seguido de un periodo corto (10-14 días) de antibioterapia sistémica. Aunque las radiografías simples permiten detectar fragmentos de metal u otros cuerpos extraños radiopacos, puede ser necesaria la ecografía (u otras técnicas avanzadas de imagen como la TC o la RMN) para detectar objetos radiotransparentes como el vidrio, el plástico o la madera. No es necesaria la exploración rutinaria empírica de las heridas para extraer el cuerpo extraño, aunque sí en caso de que produzca síntomas o de que se sospeche una infección. El dolor y/o los trastornos de la marcha son más frecuentes en los objetos superficiales en la planta del pie.

Una situación especial es la punción por un clavo a través de un calzado de goma o una zapatilla de deporte. Esta situación presenta un elevado riesgo de infección por *Pseudomonas* y se debe valorar la posibilidad de realizar un lavado y desbridamiento en profundidad bajo anestesia general, seguido de antibioterapia sistémica durante 10-14 días. También se puede quedar atrapado un cuerpo extraño de la suela de goma.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.10 Deformidades de los dedos del pie

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

HALLUX VALGUS JUVENIL (JUANETE)

El *hallux valgus* juvenil es más frecuente en mujeres (unas 10 veces) y, aunque no son frecuentes los antecedentes familiares, se asocia típicamente a una laxitud ligamentosa familiar. La etiología es multifactorial y entre los factores importantes se incluyen los genéticos, la laxitud ligamentosa, el pie plano, el uso de calzado de punta estrecha y, en ocasiones, la espasticidad (parálisis infantil).

Manifestaciones clínicas

Existe una prominencia de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) y a menudo hay eritema y un callo producido por la irritación crónica. El primer dedo está desviado en valgo y generalmente en pronación con un antepié aplanado. También es frecuente el pie plano con o sin contractura del tendón de Aquiles. Si bien la principal preocupación suele ser la estética, los pacientes pueden presentar dolor en la primera articulación MTF y/o problemas de desgaste del calzado.

Evaluación radiográfica

Se obtienen radiografías AP y lateral del pie en carga. En la proyección AP las mediciones que se realizan habitualmente son el ángulo entre el primer y el segundo metatarsiano (ángulo intermetatarsiano normal: <10 grados), y entre el primer metatarsiano y la falange proximal (ángulo del *hallux* normal: <25 grados). También hay que valorar la orientación de la articulación del primer metatarsiano y la primera cuña. En la radiografía lateral, las relaciones angulares entre el astrágalo y el primer metatarsiano permiten identificar el colapso del mediopié asociado al pie plano. Las radiografías son más útiles para la planificación quirúrgica que para el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento conservador del juanete del adolescente consiste principalmente en modificaciones del calzado. Es importante que este sea suficientemente ancho en el antepié. Los pacientes deben evitar el uso de calzado estrecho con tacón alto. También se pueden recomendar modificaciones en el calzado, como el empeine blando, la horma del bunio o la cazoleta de talón. Cuando existe un pie plano, puede ser útil una plantilla para restablecer el arco longitudinal medial. Si hay una contractura del tendón de Aquiles, se recomiendan ejercicios de estiramiento del mismo. El valor de las férulas nocturnas sigue sin estar demostrado.

El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes con dolor persistente e incapacitante en los que ha fracasado el tratamiento conservador. No se recomienda la cirugía exclusivamente por motivos estéticos. La cirugía se demora hasta la madurez esquelética para reducir el riesgo de recurrencia o sobrecorrección. La radiología es fundamental para la planificación preoperatoria para valorar la magnitud de la deformidad (ángulo del *hallux,* ángulo intermetatarsal, ángulo articular metatarsal distal) y alteraciones asociadas, como la oblicuidad de la articulación metatarsocuneana. El tratamiento quirúrgico suele consistir en una liberación de partes blandas, un reequilibrado a nivel de la primera articulación MTF y una osteotomía simple o doble del primer metatarsiano para reducir la anchura del pie y realinear las articulaciones de la columna medial del antepié. La artrodesis de la primera articulación MTF puede estar indicada en pacientes con espasticidad para evitar la recidiva.

DEDOS EN TIRABUZÓN

El dedo en tirabuzón está producido por una contractura del flexor largo de los dedos; y existe una flexión a nivel de las articulaciones MTF e interfalángica (IF) asociada a una desviación medial del dedo. Este suele quedar debajo del contiguo; afecta más al cuarto y quinto dedo. La deformidad raramente es sintomática y no requiere tratamiento activo (estiramientos, ferulización, vendajes). La mayor parte de los casos mejoran con el tiempo y algunos de ellos se resuelven por completo. En los raros casos que se asocien a dolor o irritación crónica de la piel, puede estar indicada la tenólisis del flexor largo de los dedos a nivel de la articulación interfalángica distal cuando el niño es mayor.

QUINTO DEDO SUPRADUCTO

El varo congénito del quinto dedo, o quinto dedo supraducto, consiste en una dorsiflexión y aducción de dicho dedo. Este aparece típicamente superpuesto sobre el cuarto dedo. Existe también una deformidad rotatoria del dedo y la uña suele mirar hacia fuera. La deformidad suele ser bilateral y puede ser de base genética. Suele producir molestias, que incluyen dolor en el dorso del dedo por el roce con el calzado. El tratamiento conservador no es efectivo. En pacientes sintomáticos se han descrito numerosas posibilidades de reconstrucción. Entre sus características comunes se incluyen la liberación del tendón extensor retraído y de la cápsula articular MTF (dorsal, dorsomedial o completa). También se ha asociado esta liberación a una extirpación parcial de la falange proximal y a la creación de una sindactilia entre el cuarto y el quinto dedo.

POLIDACTILIA

La polidactilia es la malformación congénita más frecuente en los dedos, aparece en 2 de cada 1.000 nacidos, en quienes es bilateral en un 50% de los casos. Puede ser preaxial (dedo gordo) o postaxial (quinto dedo) y, ocasionalmente, uno de los dedos centrales está duplicado. Se encuentran anomalías asociadas en un 10% de las polidactilias preaxiales y en un 20% de las postaxiales. Un tercio de los pacientes también presenta polidactilia en la mano. Entre las enfermedades que se pueden asociar a la polidactilia se incluyen el síndrome de Ellis-Van Creveld (displasia condroectodérmica), el déficit longitudinal de tibia y el síndrome de Down. El dedo supernumerario puede ser rudimentario o estar completo, y las radiografías del pie permiten determinar su anatomía y valorar las posibles anomalías óseas asociadas. El tratamiento está indicado por motivos estéticos y para permitir el uso de calzado normal. Consiste en la extirpación del dedo supernumerario y se suele realizar entre los 9-12 meses de edad. Los dedos rudimentarios pueden ser extirpados más precozmente, pero no deben ser «estrangulados» con un hilo.

SINDACTILIA

La sindactilia consiste en una fusión de los dedos, que puede ser completa (hasta la punta de los dedos) o incompleta, y las uñas pueden estar fusionadas. Suelen existir antecedentes familiares y afecta con mayor frecuencia al tercer y cuarto dedo. Las molestias son extremadamente raras y no suele haber problemas estéticos. El tratamiento solo es necesario en un subgrupo

Fig. 694.10 Aspecto clínico de una polisindactilia que afecta al dedo gordo.

Fig. 694.11 Síndrome de bandas constrictivas con amputación congénita.

de casos en los que existe una polidactilia asociada (fig. 694.10). En tales supuestos se extirpa el dedo lateral y la piel sobrante permite la cobertura de la herida. Si la sindactilia no afecta al dedo supernumerario, puede simplemente observarse. En el síndrome de Apert puede existir una sindactilia compleja.

DEDO EN MARTILLO

El dedo en martillo consiste en una deformidad en flexión de la articulación interfalángica proximal (IFP) con o sin afectación de la distal (IFD); la articulación MTF puede estar en hiperextensión. Esta deformidad puede distinguirse del dedo en tirabuzón por la ausencia de rotación. Suele afectar al segundo dedo y puede aparecer un callo doloroso sobre el dorso del dedo por roce con el calzado. El tratamiento conservador raramente es efectivo, y en los casos sintomáticos se recomienda la cirugía. En la mayoría de los casos es suficiente una liberación de los tendones flexores. Algunos autores recomiendan una transferencia del tendón flexor al extensor. En los casos más graves con una rigidez estructurada, especialmente en pacientes más mayores, puede ser precisa una resección parcial o total de la falange proximal y una artrodesis de la articulación IFP.

DEDO EN MAZA

El dedo en maza consiste en una contractura de la articulación IFD y está producido por una contractura congénita del tendón del flexor largo de los dedos. Los pacientes pueden desarrollar callos dolorosos sobre la superficie plantar del pulpejo. Dado que el tratamiento conservador suele ser ineficaz, en pacientes con molestias persistentes se recomienda el tratamiento quirúrgico. En las deformidades flexibles en pacientes jóvenes se recomienda la liberación del tendón flexor largo de los dedos. En deformidades más rígidas en pacientes de más edad puede ser necesaria una resección de la cabeza de la falange media o una artrodesis de la articulación IFD.

DEDO EN GARRA

El dedo en garra consiste en la hiperextensión de la articulación MTF y una flexión de las articulaciones IFP e IFD, asociadas a menudo a una subluxación dorsal de la articulación MTF. En la mayoría de los casos existe una causa neurológica subyacente, como la enfermedad de CMT. La etiología suele ser un desequilibrio muscular, y se recluta a los extensores para suplir la función de un músculo tibial anterior debilitado. En caso de requerir tratamiento, este es quirúrgico. Se suele realizar una transferencia del extensor largo de los dedos (o *hallucis*) al cuello del metatarsiano junto con una capsulotomía dorsal de la articulación MTF y una artrodesis de la articulación IFP (IF del dedo gordo).

BANDAS ANULARES

Las bandas de tejido amniótico asociadas al síndrome de disrupción amniótica (rotura precoz de la bolsa amniótica, síndrome de las bandas constrictivas congénito, síndrome de los anillos constrictivos) pueden quedar entrelazadas en las extremidades dando origen a un espectro de problemas, desde la amputación intrauterina (fig. 694.11) hasta un anillo constrictivo en el dedo (fig. 694.12; v. cap. 128). Estos anillos, si son muy profundos, pueden producir un compromiso del flujo arterial o venoso. A pesar de que la viabilidad del dedo no suele ser preocupante, el edema por alteración del retorno venoso puede llegar a ser un problema importante. El tratamiento de las bandas

Fig. 694.12 Síndrome de bandas constrictivas con afectación del pie.

Fig. 694.13 Macrodactilia de primer dedo en un caso de síndrome de Proteus.

anulares suele consistir en la observación; sin embargo, puede ser necesaria la liberación circunferencial urgente de una banda si hay una obstrucción del flujo arterial o de forma electiva para aliviar la congestión venosa.

MACRODACTILIA

La macrodactilia consiste en un aumento del tamaño de los dedos y puede aparecer de forma aislada o asociada a una variedad de trastornos como el síndrome de Proteus (fig. 694.13), la neurofibromatosis, la esclerosis

tuberosa y el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Este trastorno está producido por una desregulación del crecimiento y se produce una hiperplasia de los tejidos (óseo, nervioso, linfático, vascular, fibroadiposo). La macrodactilia de los dedos puede aparecer de forma aislada (gigantismo localizado) o con aumento de tamaño de todo el pie. Además de las preocupaciones sobre el aspecto estético, el paciente puede tener dificultades para llevar calzado normal. El tratamiento es la observación, cuando sea posible. El tratamiento quirúrgico es complejo y las complicaciones son frecuentes. Cuando solo está afectado un dedo, la mejor solución puede ser la extirpación del radio (incluyendo el metatarsiano). En casos más graves es necesaria una resección de los tejidos afectados. Con frecuencia se lleva a cabo una epifisiodesis del hueso subyacente. Son frecuentes la rigidez y los problemas de la herida. La tasa de recurrencia es elevada y puede ser necesaria más de una resección de tejido. Los pacientes puede que elijan la amputación si el proceso no puede ser controlado con procedimientos menos agresivos.

EXOSTOSIS SUBUNGUEAL

La exostosis subungueal es una tumoración de hueso normal que aflora en la superficie dorsal y medial del dedo, por debajo de la uña. La etiología es desconocida, pero puede estar en relación con traumatismos menores y repetidos. Suele afectar con mayor frecuencia al dedo gordo. Los pacientes suelen presentar molestias y la uña suele estar levantada. La lesión puede objetivarse en las radiografías simples, e histológicamente consiste en una masa de hueso normal con una cubierta fibrocartilaginosa. El tratamiento de las lesiones sintomáticas es la extirpación y la tasa de recurrencia ronda el 10%.

UÑA ENCARNADA

Las uñas encarnadas son relativamente frecuentes en los niños y jóvenes, y suelen afectar a los márgenes medial o lateral del dedo gordo. Entre los síntomas se encuentran la inflamación crónica y las molestias y, en algunos casos, puede existir una infección recurrente. Se debe enseñar a los padres para que corten rectas las uñas de los pies en la parte distal de la uña, en lugar de trazando una curva hacia la parte interna de los bordes de la uña. Si las medidas conservadoras, incluyendo las modificaciones del calzado, los baños calientes y un corte de uñas adecuado, no controlan los síntomas, se debe considerar la posibilidad de resecar una porción de la uña.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

694.11 Pie doloroso

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

La tabla 694.2 muestra el diagnóstico diferencial del pie doloroso en cada edad. Además de la historia y de la exploración física, las radiografías simples son de gran utilidad para establecer el diagnóstico. En ocasiones serán precisas técnicas de imagen más sofisticadas como la TC o la RM.

694.12 Calzado

Jennifer J. Winell y Richard S. Davidson

En los niños más pequeños se recomienda calzado que ajuste bien, con suela flexible. Esta recomendación está basada en parte en los estudios que sugieren que el desarrollo del arco longitudinal parece ser mejor en las sociedades que no utilizan calzado y que el pie plano es más común en niños que utilizan calzado. En niños y adolescentes deportistas es útil un calzado bien acolchado, para absorber los golpes y reducir el riesgo de padecer lesiones por sobreuso. Por lo demás, las modificaciones en el calzado se suelen reservar para alteraciones en la alineación entre segmentos del pie o para tratar las anomalías sintomáticas (como la dismetría). Existen numerosas modificaciones disponibles en el mercado.

Como regla general, los zapatos protegen el pie de temperaturas anormales, así como de las superficies rugosas y de los objetos afilados, pero no se ha demostrado que sean útiles para el desarrollo normal del pie. El calzado que no se ajusta de forma adecuada puede crear problemas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 694.2 Diagnósticos diferenciales de dolor de pie en relación a la edad

GRUPO DE EDAD	CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS
0-6 años	Calzado inapropiado Fractura Herida por punción Cuerpo extraño Osteomielitis Celulitis Artritis idiopática juvenil Síndrome del torniquete Dactilitis Leucemia
6-12 años	Calzado inapropiado Trauma (fractura, esguince) Artritis idiopática juvenil (entesopatía) Herida punzante Enfermedad de Sever (apofisitis calcánea) Hueso navicular tarsal accesorio Pie plano hiperlaxo Coalición tarsal Oncológicas (sarcoma de Ewing, leucemia)
12-18 años	Calzado inapropiado Fractura de estrés Trauma (fractura, esguince) Cuerpo extraño Uña encarnada Metatarsalgia Fascitis plantar Tendinopatía aquilea Osículos accesorios (navilar, *os trigonum*) Coalición tarsal Necrosis avascular de los metatarsos (infarto de Feriberg) o hueso navicular (enfermedad de Kholer) Verrugas plantares

De Marcdante K, Kliegman R, eds. *Nelson Essentials of Pediatrics.* ed 7, Philadelphia: Saunders; 2015.

Capítulo 695

Deformidades torsionales y angulares de las extremidades

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

695.1 Desarrollo normal de extremidades

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Los pediatras deben comprender el desarrollo normal del miembro inferior de forma que puedan reconocer situaciones patológicas durante las exploraciones rutinarias y dirigidas. Durante la séptima semana de vida intrauterina el miembro inferior experimenta una rotación interna llevando al dedo gordo hacia la línea media. La articulación de la cadera se forma en torno a la semana 11; el fémur proximal y el acetábulo se desarrollan hasta el cierre de las fisis en la adolescencia. El primer componente de la rotación es el cuello del fémur, que rota hacia delante unos 40 grados al nacer. Esta rotación anterior se denomina **anteversión** (el ángulo entre el eje del cuello del fémur y el eje transcondíleo). El aumento de la anteversión resulta en un aumento de la rotación interna de la cadera. En la mayoría de los niños, la anteversión femoral se reduce

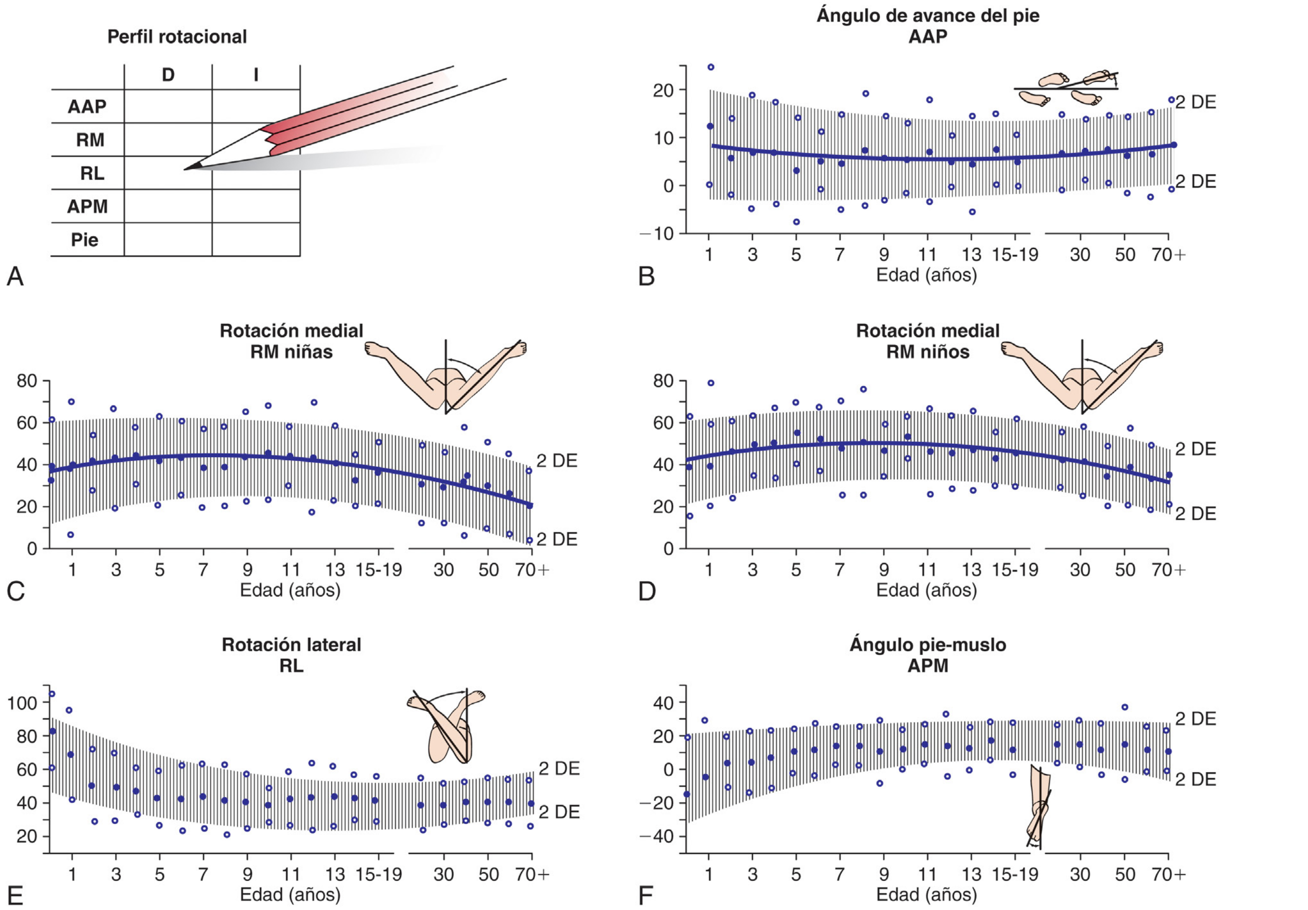

Fig. 695.1 **A-F,** En este gráfico se muestra el perfil rotacional desde el nacimiento hasta la madurez. En todas las gráficas se incluyen dos desviaciones estándar de la media del ángulo de avance del pie (AAP) de la rotación interna y externa (en niños y niñas) y del ángulo pie-muslo (APM). *(De Morrissey RT, Weinstein SL, editors:* Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, *ed 3, Philadelphia, 1990, Lippincott Williams & Wilkins.)*

a unos 15-20 grados a la edad de 8-10 años. Condiciones como la parálisis cerebral, que conlleva espasticidad de las extremidades inferiores, pueden dar lugar a la persistencia de la anteversión fetal. Esto resulta en deformidades torsionales de la extremidad inferior y alteraciones de la marcha. El segundo componente que determina la rotación del miembro es la tibia. La torsión tibial es la diferencia angular entre el eje de la rodilla y el eje transmaleolar. Los niños pequeños pueden presentar una rotación interna de la tibia de 30 grados. Al alcanzar la madurez esquelética, la rotación queda entre 5 grados de rotación interna y 15 grados de rotación externa (fig. 695.1). Una excesiva rotación interna de la tibia se denomina **torsión tibial interna.** Esta es muy común y, aunque preocupante para los padres, muy rara vez requiere tratamiento. Una rotación interna o externa de ± 2 desviaciones estándar (DE) de la media se considera anormal. El tercer componente de anomalías de la rotación (axial) de la extremidad inferior deriva del pie. El metatarso aducto puede causar que el pie adquiera una curvatura medial, que los dedos de los pies apunten hacia adentro. Se evalúa mirando el borde medial y lateral del pie.

Las deformidades torsionales pueden ser simples (afectan a un solo componente) o complejas (afectan a múltiples componentes). Las deformidades complejas pueden ser aditivas (la torsión tibial interna y la torsión femoral interna son aditivas) o compensatorias (la torsión tibial externa y la torsión femoral interna son compensatorias).

El ángulo tibiofemoral al nacimiento es de 10-15 grados de varo fisiológico. La alineación cambia a 0 grados a los 18 meses, y un valgo fisiológico de hasta 12 grados se alcanza entre los 3-4 años de edad. El valgo normal de 7 grados se alcanza entre los 5-8 años de edad (fig. 695.2). La persistencia de un varo más allá de los 2 años de edad puede ser patológica y se puede ver en condiciones como la enfermedad de Blount. Globalmente, el 95% de los *genu* varo y *genu* valgo fisiológicos del desarrollo se resuelve con el crecimiento. La persistencia de un *genu* varo o valgo en la adolescencia se considera patológica y es preciso realizar una valoración más a fondo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

695.2 Evaluación

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

Durante la evaluación de los problemas relacionados con la extremidad, el pediatra debe obtener una historia documentando la aparición, progresión, limitaciones funcionales, tratamientos previos, signos de trastornos neuromusculares y cualquier antecedente familiar significativo.

La exploración debe valorar el perfil torsional exacto e incluir: 1) el ángulo de avance del pie; 2) la anteversión femoral; 3) la versión tibial mediante el ángulo muslo-pie; y 4) la exploración de la aducción o abducción del pie.

ÁNGULO DE AVANCE DEL PIE

La posición del miembro durante la marcha se expresa a través del **ángulo de avance del pie** y representa la diferencia angular entre el eje del pie con la dirección de la marcha del niño. Su valor suele medirse pidiendo al niño que camine en el pasillo de marcha (fig. 695.3). A la rotación interna del pie se le asigna un valor negativo y a la externa uno positivo. El valor normal del ángulo de avance del pie en niños y adolescentes es de 10 grados (rango de −5 a 20 grados). El ángulo de avance del pie establece si existe una marcha con el pie hacia dentro o hacia fuera.

ANTEVERSIÓN FEMORAL

La rotación de la cadera se mide con el niño en decúbito prono, las caderas en flexión neutra o en extensión, los muslos juntos y las rodillas a 90 grados de flexión (fig. 695.4). Se exploran las dos caderas a la vez. La rotación interna de la pierna se mide rotando la pierna ipsilateralmente y la rotación externa se mide rotando la pierna contralateralmente. Una anteversión excesiva aumenta la rotación interna, mientras que la retroversión aumenta la rotación externa. El grado de anteversión se puede estimar, aproximadamente,

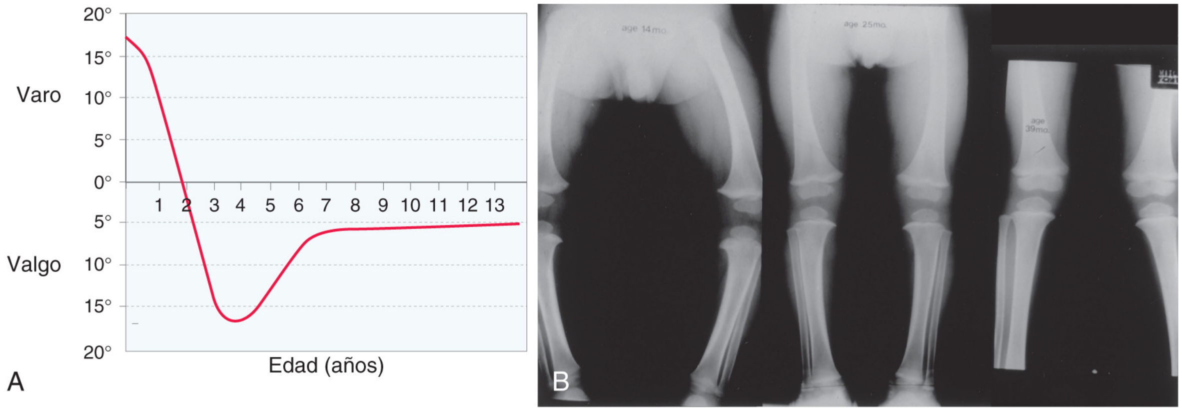

Fig. 695.2 **A,** Desarrollo del ángulo tibiofemoral durante el crecimiento (después de Salenius). **B,** Radiografías seriadas mostrando la transición normal de la alineación de varo a los 14 meses a posición neutra a los 25 meses a la alineación tibiofemoral valgo con 39 meses. *(De Johnston CE, Young M: Disorders of the leg. En Herring JA:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 22-3.)*

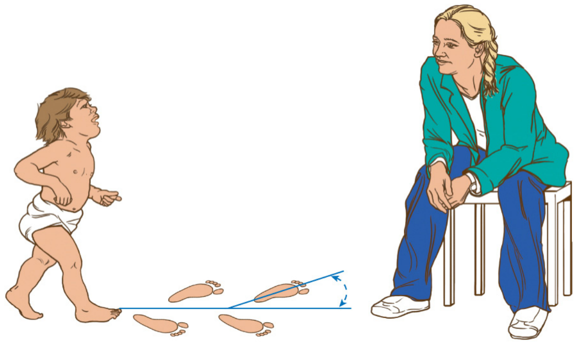

Fig. 695.3 **Ángulo de avance del pie.** El eje largo del pie se compara con la dirección de la marcha. Si el eje largo del pie se dirige hacia fuera, el ángulo es positivo. Si el pie se dirige hacia dentro, el ángulo es negativo e indica marcha con los dedos hacia dentro. *(De Thompson GH: Gait disturbances. En Kliegman RM, editor:* Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy, *Philadelphia, 2004, WB Saunders.)*

Fig. 695.4 Medición de la anteversión mediante la rotación interna **(A)** y rotación externa **(B)** de la cadera.

palpando el trocánter mayor de la cadera mientras gira internamente la extremidad. La anteversión femoral se debe de medir en el punto donde el trocánter mayor es más prominente lateralmente durante esta rotación (test de Craig).

ROTACIÓN TIBIAL

La rotación tibial se mide empleando el **ángulo transmaleolar.** El ángulo transmaleolar es el ángulo entre el eje longitudinal del muslo y una línea perpendicular al eje entre el maléolo interno y externo (fig. 695.5). En ausencia de deformidades del pie, es preferible usar el **ángulo entre el muslo y el pie** (fig. 695.6). Se mide con el niño en decúbito prono. El ángulo está formado por los ejes longitudinales del muslo y del pie. Mide la rotación en la tibia y el retropié. A la rotación interna se le asigna un valor negativo y a la externa un valor positivo. La rotación interna indica una torsión tibial medial mientras que una rotación externa indica una torsión tibial lateral. Los niños pequeños presentan un valor medio de −5 grados (rango de −35 a 40 grados) como consecuencia de la posición normal intrauterina. En el niño mayor y en el adulto, la media del ángulo entre el muslo y el pie es de 10 grados (rango de −5 a 30 grados).

FORMA Y POSICIÓN DEL PIE

Debe explorarse el pie en busca de deformidades tanto en decúbito prono como en bipedestación. La **bisectriz del talón** (BT) se emplea para valorar las deformidades en aducción y abducción del pie. La BT es la línea que divide el talón en dos mitades iguales a lo largo del eje longitudinal (fig. 695.7). Normalmente se extiende a lo largo del centro del segundo dedo del pie. Cuando la BT queda medial al segundo dedo, el antepié está en abducción, y cuando queda lateral al segundo dedo, el antepié está en aducción. Otros problemas de las extremidades inferiores, como el talón en varo o en valgo, pueden dificultar la evaluación de los diferentes problemas del plano axial.

Asimismo, es importante evaluar a los niños con estas deformidades del pie para detectar displasia de cadera y trastornos neuromusculares (parálisis cerebral) asociados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

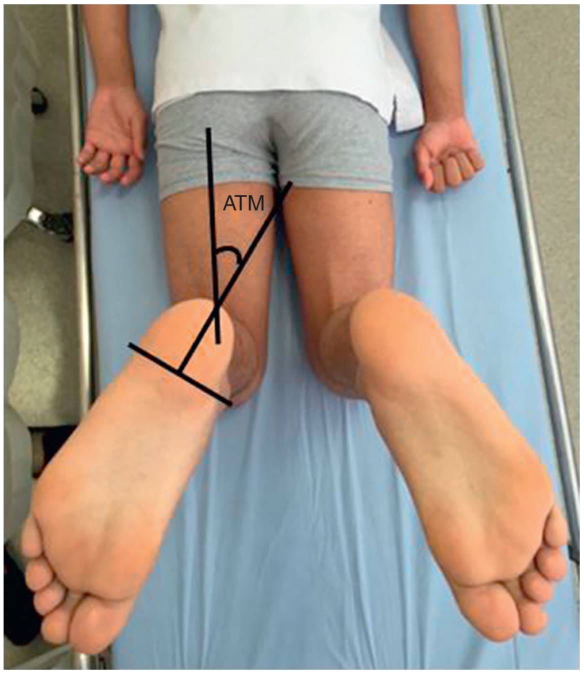

Fig. 695.5 Medición del ángulo transmaleolar (ATM). *(De Guler O, Isyar M, Karatas¸ D, et al: Investigating the relationship between internal tibial torsion and medial collateral ligament injury in patients undergoing knee arthroscopy due to tears in the posterior one third of the medial meniscus.* The Knee *23(4):655-658, 2016. Fig 2.)*

Fig. 695.6 Ángulo muslo-pie.

695.3 Deformidades torsionales

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

ANTEVERSIÓN FEMORAL

La anteversión femoral excesiva es la deformidad más común que se presenta en forma de **marcha con los pies hacia dentro.** Es más frecuente en niñas que en niños (2:1) en el grupo de 3-6 años de edad. La mayoría de los cirujanos ortopédicos concuerdan en que esta es congénita, como resultado de la persistencia de la anteversión infantil. En la exploración, muchos niños con esta deformidad presentarán una **laxitud ligamentosa generalizada.** La exploración de la marcha muestra que toda la pierna está rotada hacia dentro. La rotación interna de la cadera es superior a

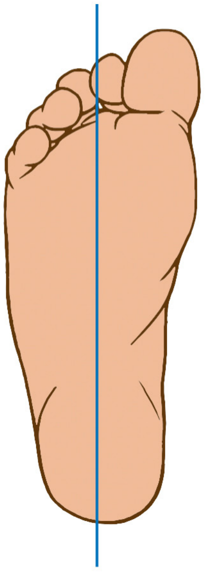

Fig. 695.7 Esquema de la bisectriz del talón.

70 grados y, como consecuencia de ello, la rotación externa está limitada a 10-20 grados. Clínicamente, las rótulas apuntan hacia dentro cuando los pies están rectos y se aprecia una torsión tibial externa compensatoria de la tibia. Frecuentemente se confunde con «*genu* valgo». El grado de anteversión se puede estimar, más o menos, palpando el trocánter mayor de la cadera mientras se gira internamente la extremidad. El punto de máxima prominencia lateral del trocánter mayor durante esta rotación corresponde con el grado de anteversión femoral.

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física, pero la TC permite obtener medidas objetivas, lo cual rara vez es necesario. El tratamiento es predominantemente la **observación y tranquilizar a los pacientes.** La torsión habitualmente se corrige con el crecimiento longitudinal a los 8-10 años de edad. Aunque es poco frecuente, la persistencia de deformidades, la estética inaceptable, la afectación funcional, la anteversión mayor de 45 grados y la limitación de la rotación externa más allá de la neutralidad son indicaciones de intervención quirúrgica. La intervención consiste en la osteotomía de desrotación del fémur.

TORSIÓN TIBIAL MEDIAL

La torsión tibial medial (interna) se manifiesta en forma de marcha con el **pie hacia dentro**. Se suele asociar a metatarso varo congénito, *genu* valgo o anteversión femoral. Este trastorno se observa habitualmente durante el segundo año de edad. Frecuentemente se detecta cuando el niño comienza a caminar de manera independiente. Muchos padres se preocupan por la apariencia «encorvada» de las piernas. Normalmente, al nacimiento el maléolo interno queda por detrás del maléolo externo, pero en la edad adulta esta relación se invierte, presentando la tibia una rotación externa de 15 grados. El tratamiento es esencialmente la **observación y tranquilizar a los pacientes,** pues es previsible su resolución espontánea con el crecimiento y desarrollo normales. La corrección se puede apreciar en edades tan tempranas como los 4 años y, en ciertos niños, a los 8-10 años de edad. Las deformidades persistentes con afectación funcional se tratan mediante una osteotomía supramaleolar, que no suele ser necesaria.

TORSIÓN FEMORAL EXTERNA

La torsión femoral externa puede ser consecuencia de una **epifisiólisis de la cabeza femoral.** La radiología de la cadera debería ser una prueba muy accesible en niños mayores de 10 años que presenten dolor en la cadera o rodilla y disminución de la rotación interna a la exploración física. La retrotorsión femoral idiopática suele ser bilateral. Se asocia a una marcha con los **pies hacia fuera** y una mayor incidencia de artrosis degenerativa. La exploración clínica de la torsión femoral externa muestra un aumento de la rotación externa de la cadera y una limitación de la rotación interna. La cadera muestra una rotación externa de hasta 70-90 grados, e internamente rota a solo 0-20 grados. Cuando se diagnostica la epifisiólisis de la cabeza femoral, el tratamiento es fundamentalmente

quirúrgico. En ocasiones, una retroversión femoral persistente tras una epifisiólisis de la cabeza femoral puede producir trastornos funcionales, resultando en una marcha con el pie hacia fuera muy pronunciada y dificultades para mantener las rodillas juntas en sedestación. Esto último puede resultar especialmente incómodo en chicas adolescentes. En estos casos podría estar indicada una osteotomía de Southwick o una realineación quirúrgica.

TORSIÓN TIBIAL LATERAL

La torsión tibial lateral (externa) es menos frecuente que la interna y con frecuencia se asocia a un **pie calcaneovalgo.** Puede ser compensatoria de una anteversión femoral persistente o secundaria a una retracción de la cintilla iliotibial. El crecimiento normal produce una rotación externa, por lo que la torsión tibial externa puede empeorar con el tiempo. Clínicamente, la rótula mira hacia fuera cuando el pie está recto. El ángulo muslo-pie y el ángulo transmaleolar están aumentados. Se puede asociar a una inestabilidad femoropatelar con dolor de rodilla. Aunque con el crecimiento se puede corregir parcialmente, los niños con deformidades muy marcadas pueden necesitar una osteotomía supramaleolar, que se suele realizar entre los 10-12 años.

METATARSO ADUCTO

El metatarso aducto (v. cap. 694.1) se caracteriza por una aducción del antepié y una rotación interna del metatarso. Un 10-15% de los niños con metatarso aducto presentan displasia de cadera. El pronóstico es bueno, dado que la mayoría mejora con un tratamiento conservador. Los pies que se corrigen de forma activa con la estimulación del borde lateral del pie se tratan únicamente con ejercicios de estiramientos. La magnitud de la deformidad se valora con la bisectriz del talón. Los pies que son flexibles y se corrigen a posición neutra con manipulación se tratan con estiramientos, botas correctoras o yesos sucesivos. Los pies que no se corrigen totalmente con medidas conservadoras o las deformidades rígidas requieren la realización de una capsulotomía medial de la primera articulación metatarsocuneana y una liberación de partes blandas en torno a los 2 años de edad. Las osteotomías de la base de los metatarsianos pueden realizarse después de los 6 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

695.4 Deformidades en el plano coronal

Jennifer J. Winell, Heith D. Baldwin y Lawrence Wells

El *genu* varo y el *genu* valgo son deformidades frecuentes de la rodilla en los niños. En la figura 695.2 se muestran los valores normales de los ángulos de la rodilla. La incurvación de la tibia es frecuente en el primer año de edad, el *genu* varo es habitual durante el segundo año de edad y el *genu* valgo es más frecuente entre los 3 y los 4 años.

GENU VARO

El *genu* varo fisiológico es una combinación torsional frecuente que es secundaria a la posición intrauterina (fig. 695.8). Lo habitual es que se corrija espontáneamente con el crecimiento y desarrollo normales. La persistencia del varo más allá del segundo año de edad puede ser patológica. Las causas de esta patología incluyen enfermedades metabólicas del hueso (déficit de vitamina D, raquitismo, hipofosfatasia), epifisiodesis asimétricas (traumáticas, infecciosas, tumorales, enfermedad de Blount), displasias óseas (enanismo, displasia metafisaria) y enfermedades congénitas y neuromusculares (tabla 695.1). Es importante diferenciar el *genu* varo fisiológico de la enfermedad de Blount (tabla 695.2). También se debe diferenciar el *genu* varo fisiológico del raquitismo y de las displasias esqueléticas. El raquitismo se asocia a las alteraciones óseas clásicas apreciables en radiografías simples con metáfisis ensanchadas y desflecadas acompañadas de ensanchamiento de las fisis (v. cap. 64).

TIBIA VARA

La tibia vara idiopática, o **enfermedad de Blount,** es un trastorno del crecimiento producido por una osificación endocondral anormal de la parte medial de la epífisis proximal de la tibia que produce una angulación en

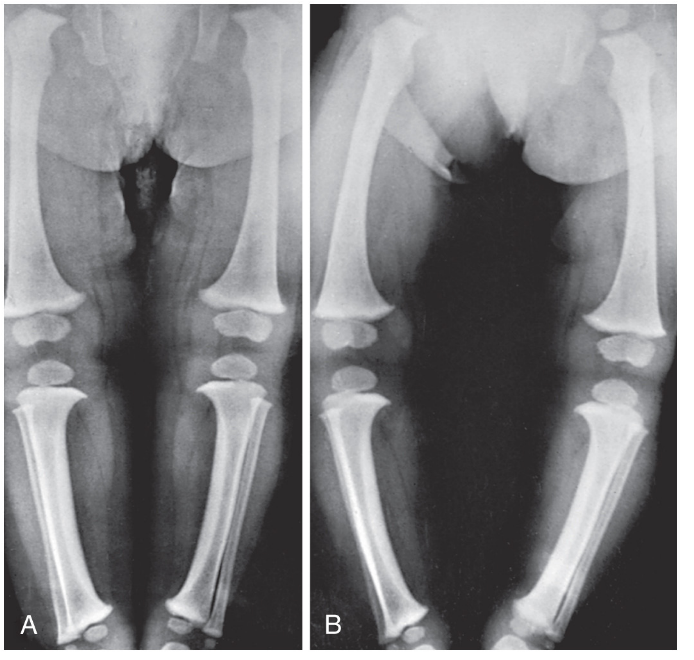

Fig. 695.8 **A,** En posición acostada, la tibia y el fémur están arqueados pero las piernas no tienen un aspecto arqueado. **B,** En posición erecta durante la carga y con los tobillos juntos, las piernas están arqueadas. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)*

Tabla 695.1 Clasificación del *genu* varo

FISIOLÓGICO
CRECIMIENTO ASIMÉTRICO
Tibia vara (enfermedad de Blount)
- Infantil
- Juvenil
- Adolescente

Displasia fibrocartilaginosa focal
Arresto fisario
Traumático
Infeccioso
Tumor

ENFERMEDADES METABÓLICAS
Déficit de vitamina D (raquitismo nutricional)
Raquitismo resistente a la vitamina D
Hipofosfatasia

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS
Displasia metafisaria
Acondroplasia
Encondromatosis

Modificada de Thompson GH: Angular deformities of the lower extremities. En Chapman MW, editor: *Operative orthopedics*, ed 2, Philadelphia, 1993, JB Lippincott, Table 222.1, p. 3132.

Tabla 695.2 Diagnóstico diferencial del *genu* varo

GENU VARO FISIOLÓGICO	ENFERMEDAD DE BLOUNT
Deformidad leve y simétrica	Angulación aguda y asimétrica
Ángulo metafisodiafisario <11 grados	Ángulo metafisodiafisario >11 grados
Fisis proximal de la tibia normal	Inclinación medial de la epífisis Ensanchamiento de la fisis Fragmentación de la metáfisis
Sin decoaptación lateral	Con decoaptación lateral

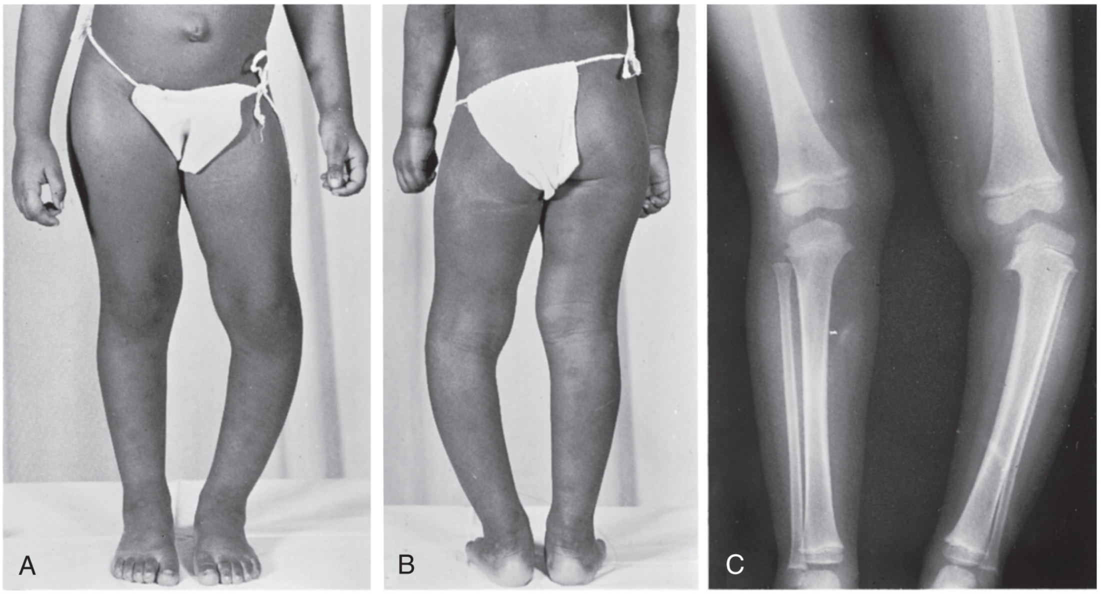

Fig. 695.9 Enfermedad de Blount en una niña de cinco años. **A** y **B,** Apariencia clínica prequirúrgica. Nótese la desviación medial abrupta de la tibia inmediatamente debajo de la rodilla. El «empuje» lateral de la rodilla en carga exacerba la «cojera». **C,** Radiografía mostrando la angulación abrupta en la unión epifisio-metafisiaria y metáfisis medial radiolúcida y en pico con aparente subluxación lateral del extremo proximal de la tibia. *(De Johnston CE, Young M: Disorders of the leg. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 22-4.)*

varo y una rotación interna de la tibia (fig. 695.9). La incidencia es mayor en afroamericanos y en niños pequeños con sobrepeso. También es mayor en pacientes con familiares afectados o que comenzaron a caminar de forma precoz. Se ha clasificado en tres tipos dependiendo de la edad de aparición: infantil (1-3 años de edad), juvenil (4-10 años de edad) y adolescente (11 años o más). Las formas juvenil y adolescente se suelen agrupar dentro del término tibia vara tardía. La causa exacta de la tibia vara se desconoce, aunque se cree que resulta de un crecimiento anormal de la fisis debido a un peso excesivo.

La forma **infantil** de la tibia vara es la más frecuente; existe una mayor frecuencia en niñas de raza negra. Aproximadamente el 80% de los casos son bilaterales, con un pico metafisario medial prominente, torsión tibial interna y dismetría. Las características de las formas **juvenil** y **adolescente** (aparición tardía) es la predominancia en niños varones de raza negra, una altura normal o mayor de lo normal, afectación bilateral aproximadamente en un 50% y deformidad en varo lentamente progresiva. La principal molestia es el dolor, y no la deformidad, pues no existe un pico metafisario medial palpable, la torsión tibial interna es mínima, hay una discreta laxitud del ligamento colateral medial y la dismetría es leve. El grupo infantil es el que tiene mayor potencial de progresión.

Se debe realizar una radiografía anteroposterior en bipedestación de ambas piernas con la rótula hacia delante y un radiografía lateral (fig. 695.10). Son preferibles las radiografías en carga porque muestran el mayor grado de deformidad clínica. Se puede medir el ángulo metafisodiafisario que resulta útil para distinguir entre el *genu* varo fisiológico y la tibia vara precoz (fig. 695.11). Langeskiöld la ha clasificado en 6 grados atendiendo a su aspecto radiológico (fig. 695.12). La clasificación se realiza en base a los hallazgos de fragmentación de la epífisis, la presencia de un pico medial en la epífisis, el hundimiento del platillo tibial interno y la presencia de una barra ósea. En ocasiones, puede ser necesaria la artrografía, la TC tridimensional o la RM para valorar el menisco, la superficie articular de la tibia proximal, incluyendo la caída posteromedial, o la integridad de la fisis proximal de la tibia.

El **tratamiento** se basa en la edad de aparición de la enfermedad, la edad del niño y la naturaleza de su presentación (primaria o recurrente). En los niños menores de 3 años y en estadio Langeskiöld menor de 3, el uso de ortesis es efectivo y puede evitar la progresión en un 50% de los pacientes. Se recomienda probar el tratamiento ortopédico durante un año como máximo. Si no se obtiene una corrección completa tras un año o si se observa progresión en este periodo, está indicada la osteotomía. Las otras indicaciones del tratamiento quirúrgico son la edad mayor de 4 años, el estadio de Langeskiöld >3 y las deformidades graves. El procedimiento de elección es la osteotomía proximal de tibia valguizante con osteotomía diafisaria de peroné. En la tibia vara tardía también es necesaria la corrección para restablecer el eje mecánico de la rodilla. La elevación del platillo medial con corrección de la caída posteromedial se ha empleado para el tratamiento de las recidivas.

Fig. 695.10 Radiografía anteroposterior de ambas rodillas en la enfermedad de Blount.

GENU VALGO

La aparición del *genu* valgo simétrico bilateral, más evidente alrededor de los 4 años de edad, es parte del proceso fisiológico normal del desarrollo de la pierna. Sin embargo, variaciones de hasta 15 grados de valgo son posibles hasta la edad de 6 años. Por lo que la mayoría de los casos con valgo fisiológico tienen gran oportunidad de corregir hasta esa edad. La distancia intermaleolar con las rodillas juntas es de menos de 2 cm, mientras que en el valgo grave puede medir hasta más de 10 cm. Entre los trastornos que pueden producir un valgo están las enfermedades del metabolismo óseo (raquitismo, osteodistrofia renal), las displasias esqueléticas, las epifisiodesis traumáticas, los tumores y las infecciones. El aumento del valgo de rodillas produce una desviación lateral del eje mecánico con elongación de las estructuras mediales de la rodilla que produce dolor. Las deformidades mayores de 15 grados y que aparecen después de los 6 años de edad no es probable que se corrijan con el crecimiento y precisan de tratamiento quirúrgico. En el esqueleto inmaduro está indicada la hemiepifisiodesis epifisaria medial de tibia o la colocación de grapas (crecimiento dirigido) para corregir la deformidad. Alcanzada la madurez esquelética, son necesarias las osteotomías en el centro de rotación de la angulación y generalmente se localizan en el fémur distal. Para la planificación preoperatoria es preciso realizar una telerradiografía anteroposterior con la pierna en carga.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

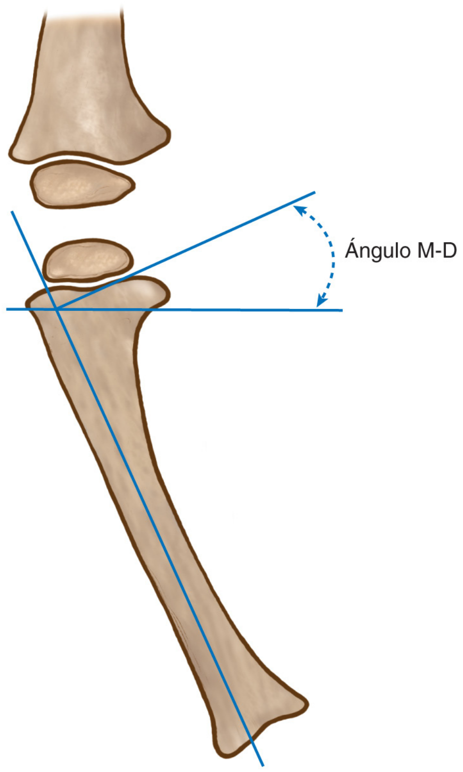

Fig. 695.11 Ángulo metafiso-diafisario (M-D). Trace una línea en la radiografía a través de la fisis proximal de la tibia. Dibuje otra a lo largo de la cortical externa de la tibia. Por último, dibuje una perpendicular a la línea diafisaria como se muestra en el diagrama. *(De Morrissey RT, Weinstein SL, editors:* Lovell and Winter's pediatric orthopaedics, *ed 3, Philadelphia, 1990, Lippincott Williams & Wilkins.)*

695.5 Deformidades angulares congénitas de la tibia y el peroné

Jennifer J. Winell, Keith D. Baldwin y Lawrence Wells

INCURVACIÓN POSTEROMEDIAL DE LA TIBIA

La causa de la incurvación posteromedial de la tibia es desconocida. Se suele asociar a un pie calcaneovalgo y, en raras ocasiones, a un valgo secundario de la tibia. Esta incurvación es potencialmente corregible con el crecimiento, por lo que no está indicada la cirugía precoz. Sin embargo, a pesar de la corrección de la angulación, puede quedar un acortamiento residual de la tibia y el peroné. La inhibición media del crecimiento es de un 12-13% (rango 5-27%). La dismetría media alcanzada la madurez es de 4 cm (rango de 3-7 cm). El diagnóstico se confirma en las radiografías que muestran una angulación posteromedial sin otras anomalías óseas. La deformidad en calcaneovalgo del pie mejora con estiramientos o con modificaciones en el calzado y, en ocasiones, con ortesis pie-tobillo. Las dismetrías potenciales de menos de 4 cm se tratan mediante una epifisiodesis de la pierna normal a la edad adecuada. Las dismetrías de más de 4 cm requieren una combinación de epifisiodesis contralateral y alargamiento ipsilateral. Puede ser necesaria una osteotomía para corregir el valgo distal y se puede realizar en la misma intervención de corrección de la dismetría.

INCURVACIÓN ANTEROMEDIAL DE LA TIBIA (HEMIMELIA POSTAXIAL)

La **hemimelia peronea** es la causa más común de incurvación anteromedial de la tibia. Puede existir con ausencia completa del peroné o con un desarrollo parcial del peroné tanto proximal como distal. Se asocia a deformidades de fémur, tibia, tobillo y pie. El fémur es corto y presenta una hipoplasia del cóndilo externo que produce inestabilidad rotuliana y *genu* valgo. La tibia presenta una incurvación anteromedial con un menor potencial de crecimiento. Las claves del tratamiento consisten en abordar la estabilidad del tobillo y las deformidades del pie. El tobillo tiene una forma de articulación esférica (enartrosis) con inestabilidad lateral. Las deformidades del pie se caracterizan por la ausencia de los dedos laterales, pie equinocavovaro y coalición tarsal.

Se han descrito varias opciones quirúrgicas y el tratamiento se ajusta a las necesidades individuales y a las expectativas de los padres. En las deformidades graves de los pies puede llevarse a cabo una amputación de Syme o de Boyd y una prostetización precoz, incluso al año de edad. En los pies que pueden ser salvables, la dismetría se puede tratar mediante epifisiodesis de la pierna contralateral o alargamiento de la ipsilateral.

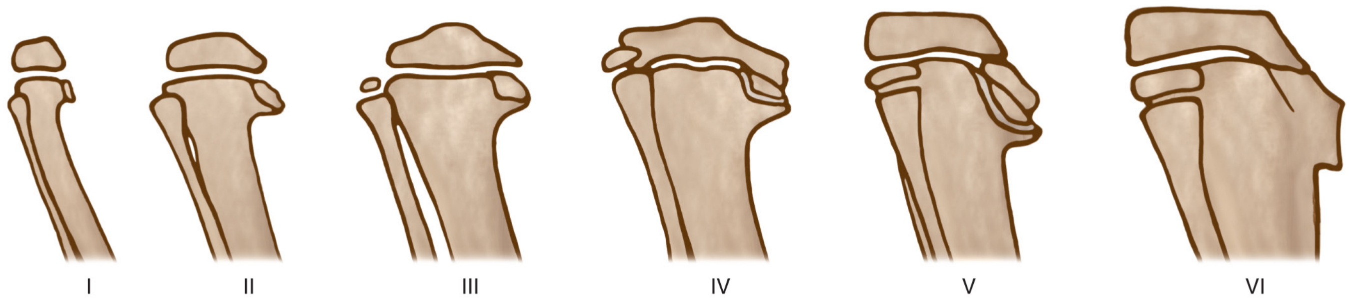

Fig. 695.12 Descripción de los estadios de la enfermedad de Blount infantil. *(De Langeskiöld A: Tibia vara [osteochondrosis deformans tibiae]: a survey of 23 cases.* Acta Chir Scand *103:1, 1952.)*

INCURVACIÓN ANTEROLATERAL DE LA TIBIA

La incurvación anterolateral de la tibia se asocia a **seudoartrosis** congénita de la misma. El 50% de los pacientes padece **neurofibromatosis,** si bien solo el 10% de los pacientes con neurofibromatosis la padece. La seudoartrosis se localiza normalmente en el tercio medio y distal de la tibia. Boyd la ha clasificado dependiendo de la gravedad de la deformidad según la presencia de cambios quísticos y displásicos. El tratamiento de este cuadro es muy frustrante, con malos resultados. Se ha recomendado el uso de ortesis precozmente para prevenir las fracturas; sin embargo, no ha tenido buen resultado. Se han descrito numerosas intervenciones para conseguir la consolidación, tales como el aporte de injerto en una o dos capas con osteosíntesis estable, enclavado endomedular con o sin injerto óseo y el método de Ilizarov. Con la aparición de la microcirugía se han empleado los injertos de peroné vascularizado con resultados diversos. Debido a las escasas posibilidades de consolidación y a la dismetría considerable que produce, puede ser preferible una amputación por debajo de la rodilla con rehabilitación precoz. Es importante, en cualquier caso, no tratar de corregir la angulación mediante osteotomías.

DEFICIENCIA LONGITUDINAL DE LA TIBIA

Esta alteración tiene una herencia autosómica dominante y se ha clasificado en cuatro tipos dependiendo de qué parte de la tibia presenta deficiencia. Las otras anomalías asociadas son las deformidades del pie, la displasia de cadera y el sinfalangismo en las manos. El tratamiento depende de la epífisis proximal de la tibia y del mecanismo funcional del cuádriceps. En la deformidad tipo Ia, la epífisis proximal de la tibia está ausente y se recomienda una desarticulación de la rodilla y prostetización. En el tipo Ib y II, la epífisis proximal de la tibia existe y el tratamiento consiste en una amputación precoz de Syme, seguida de una sinostosis en la tibia y el peroné, y el uso de una prótesis por debajo de la rodilla. El tipo III es infrecuente y el tratamiento consiste en una amputación de Syme y la prostetización. La deformidad tipo IV se asocia a una diástasis que requiere de técnicas de estabilización del tobillo y una corrección de la dismetría en una fase posterior.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 696

Dismetría de miembros inferiores

Richard S. Davidson

Una discrepancia en la longitud de las piernas puede deberse a varias condiciones congénitas o adquiridas (tabla 696.1). Aunque hasta el 25% de los adultos puede tener una diferencia de más de 1 cm, solo un pequeño porcentaje tiene una diferencia de 2 cm. La principal consecuencia es la asimetría de la marcha. En estos pacientes se observa un aumento en el movimiento vertical de la pelvis y consumen más energía durante la deambulación. Aunque puede desarrollarse una pequeña curvatura lumbar compensatoria, hay pocas pruebas que sugieran que la dismetría ocasione dolor de espalda, escoliosis estructural o artrosis. El objetivo del tratamiento es que la diferencia de longitud en la madurez esquelética sea <2-2,5 cm; se dispone de muchos métodos de tratamiento para lograr este objetivo. El conocimiento de la etiología subyacente, junto con un seguimiento regular para evaluar el crecimiento de las extremidades y la madurez esquelética, permite al médico que trata al paciente hacer un pronóstico de la discrepancia en la madurez esquelética y planificar el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentará anomalías viscerales o musculoesqueléticas asociadas, que deben también ser identificadas y tratadas.

DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS CLÍNICOS

La asimetría de la marcha es el motivo de consulta más frecuente. La pierna más larga a menudo se mantiene flexionada durante la bipedestación estática para nivelar la pelvis. El diagnóstico se realiza mediante la exploración y unas radiografías especiales que ayudan a cuantificar la diferencia existente y a predecir cuál será la discrepancia en la madurez. La diferencia de longitud puede deberse a hipoplasia, hiperplasia o deformidad angular (discrepancia estructural); a una contractura de partes blandas en las caderas, las rodillas o los tobillos (acortamiento aparente o funcional); o a una combinación de estas condiciones. Otros factores que contribuyen incluyen la subluxación o luxación de la cadera, una disminución en la altura del pie (congénita o neuromuscular) o trastornos estructurales de la pelvis. Se requiere una exploración minuciosa para identificar todos los factores que contribuyen a la discrepancia. La contractura muscular de la cadera también crea la apariencia de una desigualdad en la longitud de las piernas. Por ejemplo, para apoyarse en una cadera en abducción, el paciente debe elevar la cadera contralateral y la pelvis, por lo que la pierna contralateral parece corta.

Hay varios métodos clínicos para medir la longitud del miembro. Nuestra preferencia consiste en realizar un examen en bipedestación, colocando bloques de diferentes tamaños debajo de la pierna corta hasta que la pelvis esté nivelada (fig. 696.1). Un método alternativo es medir la longitud de cada pierna con el paciente en decúbito supino mediante las pruebas Galeazzi y Alis. El método tradicional que utiliza una cinta métrica es muy inexacto debido a, por ejemplo, los puntos de medición utilizados, la atrofia muscular y el movimiento de los pacientes. También se debe valorar el arco de movilidad de la cadera, la rodilla y el tobillo para identificar cualquier causa de la aparente discrepancia. Una contractura fija de la cadera en 10 grados de abducción (o aducción) creará una dismetría aparente de 2 a 3 cm. Del mismo modo, una contractura en flexión de la cadera y/o de la

Tabla 696.1 Causas de dismetría en miembro inferior

ACORTAMIENTO	ALARGAMIENTO
CONGÉNITAS Hemiatrofia* Displasia esquelética Fémur corto Deficiencia focal femoral proximal* Hemimelia peronea, tibial Displasia del desarrollo de la cadera*	CONGÉNITAS Hemihipertrofia* Malformación vascular local
TUMOR Desarrollo Neurofibromatosis Exostosis múltiple Encondromatosis (enfermedad de Ollier) Osteocondromatosis Displasia fibrosa (síndrome de Albright) Condrodisplasia punctata Displasia epifisaria hemimélica (enfermedad de Trevor) Radioterapia anterior a la madurez ósea (arresto fisario)* Resección de neoplasia benigna o maligna	TUMOR Desarrollo Neurofibromatosis Hemangioma de tejidos blandos Malformación arteriovenosa Hemihipertrofia con tumor de Wilms Aneurisma
INFECCIÓN Osteomielitis* Artritis séptica Tuberculosis	INFECCIÓN Inflamación Osteomielitis metafisaria Artritis reumatoide Hemartrosis (hemofilia)
TRAUMA Lesión fisaria* Reemplazo articular fallido Osteotomía, pseudoartrosis atrófica Superposición, mala posición de fragmentos de fractura* Quemaduras	TRAUMA Fractura metafisaria y diafisaria Cirugías diafisarias (injerto óseo, osteosíntesis, legrado perióstico)
ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR Poliomielitis Parálisis cerebral* Mielomeningocele Neuropatía periférica Lesiones cerebrales focales (hemiplejía)	
OTRAS Enfermedad Legg-Calvé-Perthes* Epifisiólisis de la cabeza femoral	OTRAS Síndrome de Russell-Silver Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber

*Común.
Modificada de Moseley C. Leg-length discrepancy. *Pediatr Clin North Am* 33(6):1385, 1986.

Fig. 696.1 Exploración con bloques colocados por debajo de la pierna más corta hasta nivelar la pelvis.

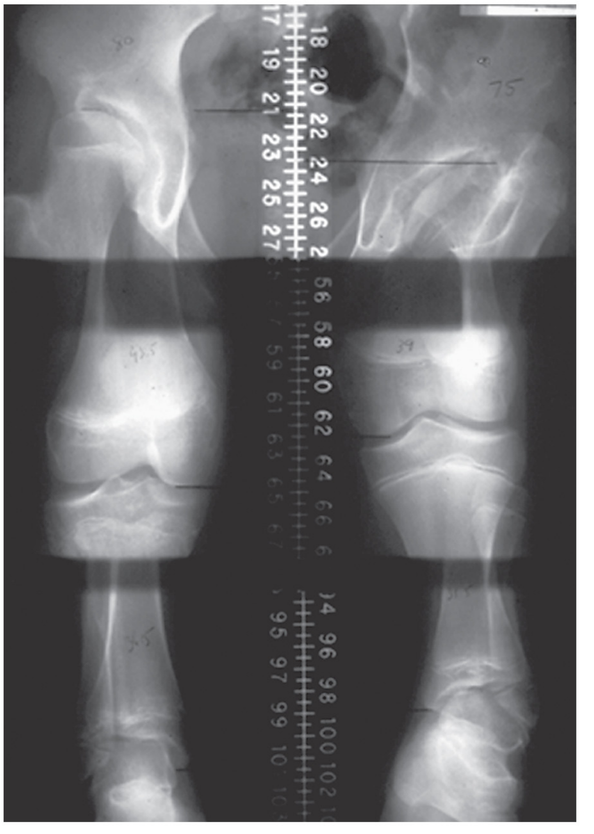

Fig. 696.2 Escanograma para demostrar la discrepancia de longitud exacta de las piernas.

rodilla creará un acortamiento aparente de la extremidad, mientras que una contractura en equino del tobillo generará un alargamiento aparente de la extremidad. Una escoliosis lumbar rígida (contractura suprapélvica) creará una oblicuidad pélvica y una discrepancia asociada en la longitud del miembro. Una vez cuantificada, una dismetría debe ser seguida a intervalos regulares hasta la madurez. Generalmente se realizan evaluaciones a intervalos de 6 a 12 meses.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica complementa el examen clínico; normalmente se usan ambos para tomar decisiones respecto al tratamiento. Se dispone de cinco técnicas diferentes. La **telerradiografía** es una única radiografía de ambas extremidades inferiores (en bipedestación) y requiere un chasis largo. Se coloca una regla en la película y se hacen mediciones directas con un error de ampliación del 6%. Una ventaja es que permite evaluar las deformidades angulares. Su principal indicación es en niños pequeños. Desafortunadamente, ya que se utiliza una única exposición para toda la extremidad y dado que el tobillo es menos denso que la cadera, puede ser difícil «ver» toda la pierna. Además, debido a que la fuente de rayos X se localiza a nivel de la rodilla y se proyecta hacia arriba hasta la cadera y hacia abajo hasta el tobillo, este método proyecta la cadera y el tobillo sobre la regla haciendo que la extremidad parezca más larga de lo que realmente es, sobre todo en pacientes obesos. La **ortorradiografía** consta de tres exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos sobre un chasis largo. El paciente se sitúa en decúbito supino, y se coloca una regla en el chasis para medir la longitud del hueso. Sin embargo, el paciente debe permanecer inmóvil durante las tres exposiciones, lo que a menudo es difícil de lograr en los niños más pequeños. Debido a que el haz de rayos X se apunta hacia la cadera, la rodilla y el tobillo en cada una de las tres exposiciones, la medición de la longitud es correcta y cada una de las tres articulaciones se expone de forma correcta. Las radiografías abarcan desde la parte superior de la pelvis hasta la parte media del fémur, desde la parte media del fémur hasta la parte media de la tibia, y desde la parte media de la tibia hasta por debajo del pie para cada una de las tres exposiciones, respectivamente, lo que permite la evaluación de la deformidad angular únicamente en el plano frontal. El **escanograma** también consiste en exposiciones separadas de las caderas, las rodillas y los tobillos en un chasis con una regla radiográfica; se utiliza una placa del tamaño de una radiografía de tórax (fig. 696.2). No hay error de ampliación; los pacientes deben permanecer quietos durante las tres exposiciones y las deformidades angulares no pueden ser evaluadas. Aunque la **TC** es una técnica precisa, la evaluación lleva mucho tiempo y no está disponible en la mayoría de los centros. Además, el radiólogo debe normalizar el eje de la pierna al tamaño de pantalla para medir con precisión las extremidades. Otra técnica, llamada **EOS,** usa un escáner 3D de dosis bajas de radiación (de 1/7 a 1/10), pero requiere un radiólogo experto para alinear correctamente las extremidades para las mediciones digitales. Independientemente de la técnica, es fundamental que las rótulas señalen hacia delante, que las mediciones se realicen en el plano de la extremidad y que se utilice el mismo método en las mediciones seriadas que deben compararse.

En presencia de deformidades en flexión o extensión, cada hueso debe ser radiografiado de forma individual con una regla de manera que el haz de rayos X sea perpendicular al hueso y la regla paralela al hueso.

Además de la cuantificación de la discrepancia, es esencial determinar la edad esquelética (edad ósea). Para estimar la edad ósea, en cada visita, normalmente, se realiza una radiografía anteroposterior de la mano y la muñeca y se compara con los estándares del Atlas de Greulich y Pyle. Aunque se dispone de técnicas más precisas, la mayoría consumen más tiempo y son poco prácticas para ser aplicadas de forma rutinaria. El rango de variabilidad cuando se utiliza un atlas es de aproximadamente nueve meses, por lo que el método es más preciso cuando se han recogido múltiples datos.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento incluyen la observación, un alza o una ortesis en el calzado; un procedimiento de acortamiento de la extremidad (acortamiento agudo y fijación interna frente a acortamiento gradual mediante detención del crecimiento o crecimiento guiado); un procedimiento de alargamiento de extremidades (mediante fijación interna o externa); o una combinación de estos métodos. A menudo se corrigen de forma simultánea las deformidades. En las deficiencias congénitas (fémur, tibia, peroné) en las

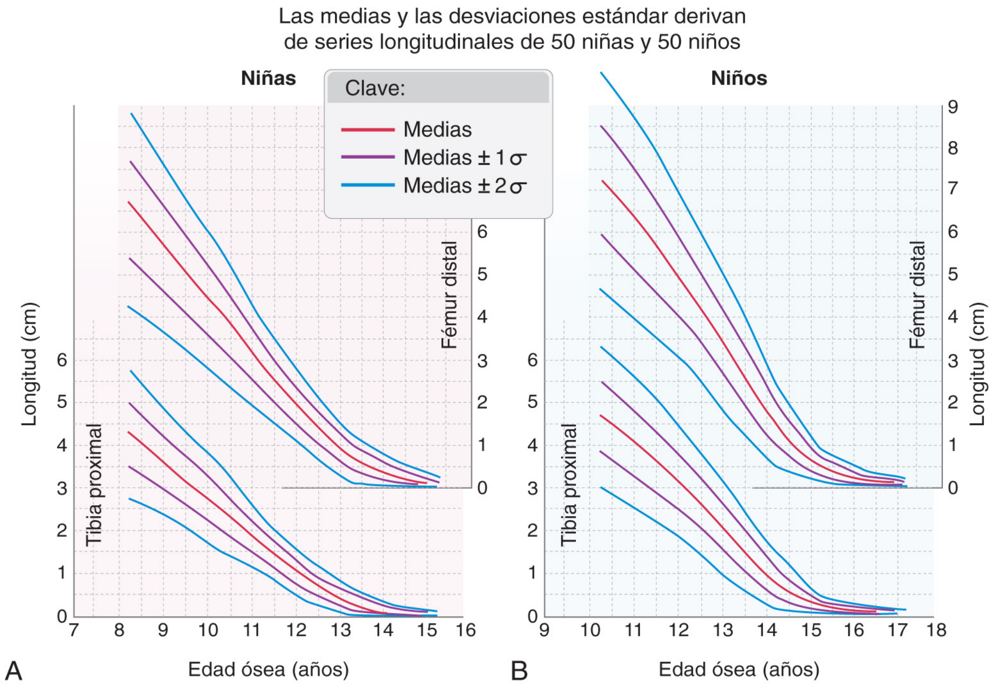

Fig. 696.3 **Gráficos de potencial de crecimiento de fémur distal y tibia proximal para niñas (A) y niños (B).** Estas tablas están basadas en los datos de crecimiento y en un estimado que se atribuye al crecimiento del fémur distal (70%) y de la tibia proximal (56%) comparado con la longitud total del hueso respectivo. Los datos se presentan relacionando la edad ósea desde los 8 años hasta la madurez ósea. *(De Herring JA: Limb length discrepancy. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 24-13.)*

que la desigualdad de longitud de las extremidades probablemente necesitará más de tres alargamientos (más de 20 cm), una amputación temprana del pie puede ser la mejor opción para lograr un resultado funcional óptimo. Además de la magnitud de la discrepancia prevista en la madurez esquelética, son consideraciones importantes tanto la estatura adulta prevista (estimada a partir de los miembros de la familia) como los deseos del paciente y la familia.

Las discrepancias de hasta 2,5 cm se pueden tratar mediante observación o un alza en el zapato. Puede colocarse hasta 1 cm dentro del calzado, y hasta 5 cm pueden ser añadidos por fuera del zapato. No se requiere la corrección completa de la dismetría, y la altura de la elevación debe ser ajustada en base a la marcha y el confort del paciente. Se puede utilizar un dispositivo ortopédico como medida temporal antes del tratamiento definitivo. Para dismetrías masivas, una prótesis «pie en pie» constituye una alternativa razonable hasta que se pueda alcanzar la longitud del miembro o en pacientes que no pueden o no desean someterse a una corrección quirúrgica.

Para los pacientes con una discrepancia entre 2 y 5 cm, se puede realizar una **epifisiodesis** a pacientes con esqueleto inmaduro, y un acortamiento agudo a pacientes esqueléticamente maduros. La epifisiodesis consiste en un cese temporal o permanente del crecimiento de una o más fisis. Es más frecuente realizar una detención permanente del crecimiento cuando se dispone de suficientes datos que permitan pronosticar con exactitud cuándo realizar el procedimiento. Aproximadamente el 65% del crecimiento de la extremidad inferior se produce en el fémur distal (37%, 9 mm/año) y en la tibia proximal (28%, 6 mm/año). Los varones suelen crecer hasta los 16 años de edad, mientras que las mujeres crecen hasta los 14 años de edad. De esta forma, la realización de una epifisiodesis tanto del fémur distal como de la tibia proximal en un paciente con tres años de crecimiento potencial consigue, aproximadamente, 4,5 cm de corrección. Las técnicas utilizadas para determinar el momento de la epifisiodesis son el método Menelaus, el método de Green y Anderson, el gráfico de la línea recta de Moseley y el método multiplicador (figs. 696.3 a 696.5). La técnica quirúrgica más común es la epifisiodesis percutánea, en la que la fisis es lesionada con un taladro y una cucharilla bajo control radioscópico. Este es un procedimiento ambulatorio con pocas complicaciones. La colocación de placas y tornillos, o simplemente tornillos, a través de la fisis es una alternativa, pero por lo general requiere una segunda intervención para retirar el material de síntesis. En pacientes en los que no se dispone de datos suficientes o en aquellos en los que el diagnóstico subyacente está asociado con un patrón de crecimiento no predecible, se puede considerar una técnica reversible, como la utilización de grapas, placas y/o tornillos. Una vez que se ha igualado la longitud, se puede retirar el material de síntesis, lo que permite que se reanude el

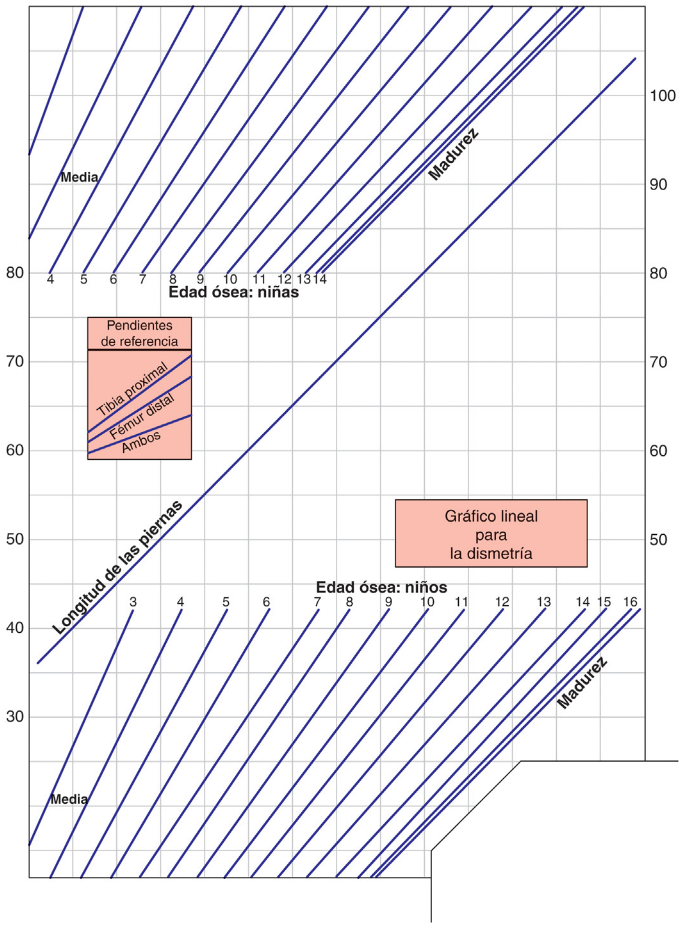

Fig. 696.4 **Gráfico de la línea recta de Moseley para la evaluación de las desigualdades en la longitud de las piernas.** Permite correlacionar simultáneamente la pierna normal, la pierna corta y la edad ósea del niño. Pronostica con precisión las longitudes de cada extremidad con la madurez esquelética. La pendiente de referencia se utiliza como guía para determinar cuándo se debe realizar el tratamiento adecuado. *(De Moseley CF: A straight-line graph for leg-length discrepancies.* J Bone Joint Surg Am *59:174-179, 1977.)*

Multiplicadores para niños y niñas (Paley y cols., 1999)

Niños		Niñas	
Edad	Multiplicador	Edad	Multiplicador
0	5,08	0	4,63
0,4	4,01	0,3	4,01
1	3,24	1	2,97
1,3	2,99	2	2,39
2	2,59	3	2,05
3	2,23	3,3	2,00
4	2,00	4	1,83
5	1,83	5	1,66
6	1,68	6	1,53
7	1,57	7	1,43
8	1,47	8	1,33
9	1,38	9	1,26
10	1,31	10	1,19
11	1,24	11	1,13
12	1,18	12	1,07
13	1,12	13	1,03
14	1,07	14	1,00
15	1,03	15	1,00
16	1,01	16	1,00
17	1,00		
18	1,00		

Fórmulas para la predicción de la dismetría

Dismetría prenatal (congénita)
$\Delta_m = \Delta \times M$

Dismetría posnatal (del desarrollo)
$\Delta_m = \Delta + I \times G$

Inhibición $\approx I = 1 - \dfrac{S - S^\bullet}{L - L^\bullet}$

Crecimiento restante $= G = L(M - 1)$

Δ_m = Dismetría en la madurez

Δ = Dismetría actual

L & S = Longitud actual de la pierna larga y de la pierna corta

$L^\bullet$ & $S^\bullet$ = Longitud de la pierna larga y de la pierna corta en cualquier otro momento desde que se inició la dismetría

Fig. 696.5 Multiplicador de Paley. Este es un método sencillo para determinar la discrepancia de longitud de las piernas (dismetría) en la madurez. Este método es aplicable para los trastornos de acortamiento en los que el retraso del crecimiento es constante. *(De Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, Bowen JR: Multiplier methods for predicting limb-length discrepancy.* J Bone Joint Surg Am *82;1432-1446, 2000.)*

Fig. 696.6 Dispositivo de Ilizarov en el que se aprecia el alargamiento óseo mediante osteogénesis por distracción.

crecimiento. Cuando el paciente no tiene la madurez esquelética, o si se considera apropiado esperar hasta la madurez antes del tratamiento, el acortamiento agudo puede ser la mejor opción. El acortamiento agudo se realiza normalmente en el fémur (se han descrito varias técnicas), dado el mayor riesgo de complicaciones (síndrome compartimental, problemas neurovasculares) asociadas con el acortamiento de la tibia y el peroné.

Para dismetrías >5 cm, el alargamiento de la extremidad corta es el procedimiento de elección. Una excepción sería una discrepancia secundaria al sobrecrecimiento de una extremidad, en la que se prefiere el acortamiento del miembro a fin de preservar las proporciones del cuerpo, para lo cual se prefiere un acortamiento agudo o gradual de la extremidad anormal. Los pacientes con dismetrías esperadas >8-10 cm a menudo requieren uno o más procedimientos de alargamiento (con varios años de diferencia), con o sin una epifisiodesis. La técnica utilizada con más frecuencia para el alargamiento de las extremidades implica la colocación de un fijador externo, ya sea un fijador en anillo, como el dispositivo de Ilizarov, o un fijador monolateral (fig. 696.6). Se realiza una osteotomía en la unión metáfiso-diafisaria y se consigue el alargamiento gradualmente mediante distracción en la corticotomía. La tasa habitual de alargamiento es de 1 mm/día. Se necesita utilizar el fijador un mínimo de tres meses, precisando aproximadamente un mes por cada centímetro de longitud ganado. Puede ser necesario utilizar el fijador más tiempo en caso de que el hueso sea patológico o en caso de enfermedades metabólicas que afecten a la formación del hueso. Se puede ganar un máximo del 15 - 25% de la longitud original del hueso en cada tratamiento. Una ventaja del fijador circular o de los fijadores externos multiaxiales es su capacidad para corregir deformidades angulares coexistentes al mismo tiempo. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de clavos intramedulares de alargamiento y compresión impulsados por imanes externos. Estos pueden proporcionar una mayor satisfacción del paciente y reducir las complicaciones.

Las complicaciones incluyen la infección del tracto de las agujas o tornillos del fijador (la más común), la infección de la herida, la hipertensión, la subluxación articular, las contracturas musculares, la consolidación prematura, el retardo de consolidación, los problemas relacionados con el implante y las fracturas después de la retirada del implante. Por último, la amputación precoz y protetización pueden proporcionar la mejor función a largo plazo en pacientes con una previsión de discrepancia que supere los 18 a 20 cm, sobre todo cuando coexisten deformidades o deficiencias del pie ipsilateral (figs. 696.7 y 696.8). La alternativa serían múltiples

Fig. 696.7 Prótesis de extensión. Discrepancia en la longitud de la pierna (A) y compensación con la prótesis de extensión (B).

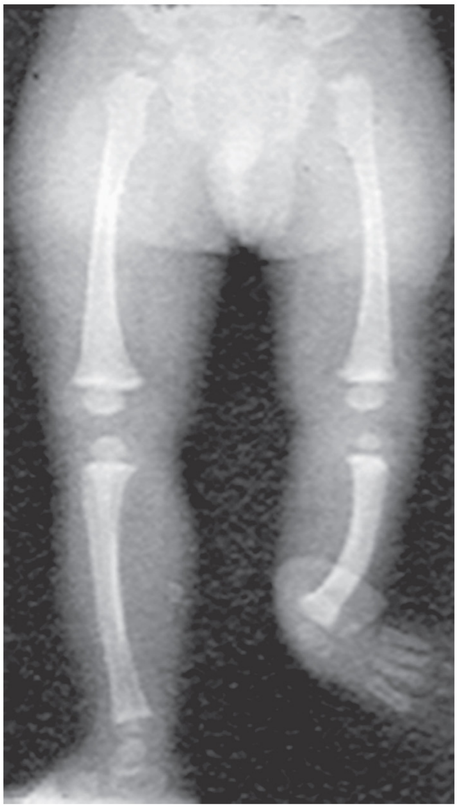

Fig. 696.8 Radiografía anteroposterior de una hemimelia de peroné con dismetría.

procedimientos reconstructivos durante la infancia y la adolescencia. El impacto de los múltiples procedimientos en el desarrollo psicosocial del niño también debe tenerse en cuenta al formular el plan de tratamiento en estos casos complejos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 697
La rodilla

J. Todd R. Lawrence

DESARROLLO NORMAL DE LA RODILLA

La rodilla es una articulación sinovial, se forma entre el tercer y el cuarto mes de desarrollo fetal. Sus centros de osificación secundarios del fémur distal se forman entre el sexto y el noveno mes de desarrollo fetal y entre el octavo mes fetal y el primer mes posnatal en la tibia proximal. El centro de osificación rotuliano aparece entre los 2 y los 4 años en niñas y entre los 3 y los 5 años en niños.

ANATOMÍA Y ARCO DE MOVILIDAD

La rodilla es la articulación más grande del cuerpo y actúa principalmente como una bisagra modificada. El fémur distal tiene forma de leva, ya que los cóndilos femorales medial y lateral tienen formas ligeramente diferentes. Esto permite que durante la flexión de la rodilla se produzca un movimiento de deslizamiento posterior del fémur sobre la meseta tibial. Esto también permite cerca de 8-12 grados de rotación a través del arco de flexión y extensión. El arco de movilidad normal de la rodilla es desde la posición neutra (totalmente recta) a 140 grados de flexión. En muchos niños puede ser normal un aumento de la laxitud de los ligamentos, incluyendo una hiperextensión de hasta 10-15 grados. La mayoría de las actividades se pueden realizar en el arco de flexión de 0-70 grados.

La rodilla se compone de tres articulaciones: *femoro-rotuliana, femorotibial* y *tibioperonea*. Los ligamentos cruzados anterior y posterior, así como los ligamentos colaterales medial y lateral, estabilizan la rodilla durante el movimiento. Los meniscos medial y lateral soportan la carga ante fuerzas de compresión, lo que ayuda a redistribuir las presiones desde el fémur distal más redondeado a la tibia proximal más plana. El ligamento femororotuliano medial es el principal restrictor estático contra el desplazamiento lateral de la rótula. También hay varias bolsas alrededor de la rodilla que amortiguan y reducen la fricción sobre los tendones que cruzan la articulación de la rodilla.

697.1 Menisco lateral discoide

J. Todd R. Lawrence

El menisco lateral discoide (MLD) es una variación anatómica congénita del menisco lateral que puede ser asintomática o causar el *síndrome clásico de la rodilla «con chasquidos»*. Debido a que muchos casos pueden permanecer asintomáticos durante años, la verdadera incidencia es difícil de determinar, pero se estima que ocurre en el 3-5% de los niños y adolescentes. Hasta el 25% de los casos de MLD pueden ser bilaterales.

Anatómicamente, el menisco normal (fig. 697.1*A*) está unido a lo largo de su periferia y en sus extremos, anterior y posterior, de la «C» a la tibia. Durante el movimiento de la rodilla, el menisco se desplaza en dirección anterior y posterior para acompañar el movimiento en el que el cóndilo femoral lateral rueda sobre la tibia, que se produce con la flexión de la rodilla. Sin embargo, con un MLD, el tejido meniscal atrapado entre las superficies articulares se empuja en dirección anterior conforme se flexiona la rodilla. Estas fuerzas anormales, con el tiempo, producen desgarros en el tejido meniscal, en sus inserciones periféricas o en ambas. Las roturas o estiramientos de este tejido permiten un desplazamiento meniscal excesivo durante los rangos de movilidad de la rodilla. Frecuentemente se escucha o se siente un chasquido al flexionar la rodilla, por lo general entre los 90-120 grados de flexión de la rodilla, conforme el menisco se extruye en dirección anterior; se escucha un fuerte chasquido o ruido metálico cuando se extiende la rodilla, por lo general en los últimos 30 grados de extensión, conforme el menisco se vuelve a reducir entre las superficies articulares.

Hay tres tipos de MLD, de acuerdo con la **clasificación de Watanabe**, ampliamente utilizada. El tipo I, o **menisco discoideo lateral completo,** es el que produce síntomas con más frecuencia, y se caracteriza por un menisco lateral engrosado que cubre por completo la superficie tibial (v. fig. 697.1*B*). Siempre hay tejido meniscal interpuesto entre las superficies articulares. El tipo II, o **menisco discoideo lateral incompleto** es de tamaño variable y cubre un porcentaje menor de la superficie tibial (v. fig. 697-1*C*) en comparación con el tipo completo. Aunque el menisco puede sufrir distensiones o roturas con el tiempo, se cree que tanto el MLD completo como el incompleto se desarrollan con unas inserciones periféricas normales. El tipo III, o **variante de Wrisberg de menisco lateral,** carece de inserciones periféricas posteriores. En lugar de ello se estabiliza posteriormente por un ligamento meniscofemoral muy desarrollado, o ligamento de Wrisberg, que fija el cuerno posterior del menisco lateral a la superficie lateral del cóndilo femoral medial (v. fig. 697.1*D*). Como resultado, el tipo ligamento de Wrisberg de MLD es extremadamente móvil. Aunque su forma no es necesariamente discoide, la hipermovilidad de la porción posterior del menisco permite que se extruya en sentido anterior con la flexión y regrese a su posición con la extensión, como es característico de las otras variantes de MLD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Todos los tipos de MLD pueden ser asintomáticos, especialmente si tienen unas inserciones periféricas estables. Un MLD sintomático en la primera infancia está producido, generalmente, por una rotura de menisco o por la ausencia de las inserciones periféricas que permiten la extrusión anterior durante la flexión y la reducción con la extensión, ocasionando el *chasquido de rodilla* clásico. Mientras algunos pacientes pueden presentar clínica de forma tan precoz como los 2 años de edad, el debut típico suele ser posterior a los 6 años de edad; en la mayoría de los pacientes se inician los síntomas durante la adolescencia. Conforme estos pacientes aumentan de peso con el brote de crecimiento de la adolescencia, aumentan las cargas estáticas y dinámicas sobre el tejido, a menudo durante la práctica de deportes de alto nivel. La degeneración de la porción central del MLD con la carga de peso directa hace que el menisco sea muy susceptible a las lesiones y a las roturas,

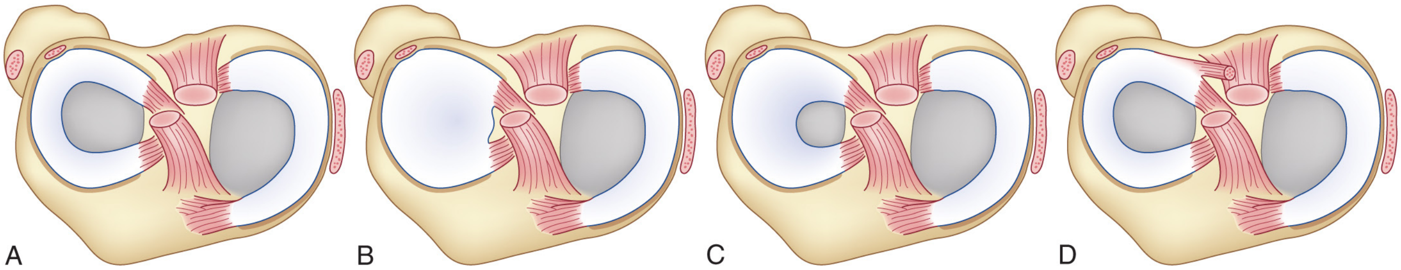

Fig. 697.1 Anatomía del menisco normal y variantes discoides. A, El menisco externo normalmente tiene forma de C con inserciones circunferenciales y en sus extremos. **B,** Menisco lateral discoide completo o tipo I, que cubre todo el platillo tibial y sus inserciones son normales. **C,** Menisco lateral discoide tipo II, o incompleto, que cubre parcialmente el platillo tibial y también tiene inserciones normales. **D,** El tipo III, o tipo ligamento de Wrisberg, parece similar en forma a un menisco lateral normal, pero carece de suficientes inserciones posteriores, lo que resulta en un menisco hipermóvil. El ligamento de Wrisberg asegura el cuerno posterior del menisco a la cara lateral del cóndilo femoral medial.

producìendo dolor en la parte lateral e inflamación de la rodilla. En estos pacientes a menudo no se aprecia el chasquido clásico.

Los niños más pequeños no suelen presentar antecedentes de ningún traumatismo o evento desencadenante agudo, más bien se quejan de un chasquido en la rodilla con hinchazón ocasional. Los niños mayores y los adolescentes a menudo pueden recordar un evento desencadenante y a veces presentan un chasquido mecánico, pero con más frecuencia presentan dolor en la interlínea articular lateral e inflamación de rodilla. La exploración puede mostrar un derrame leve y dolor a la palpación sobre la interlínea articular lateral. Con la flexión de la rodilla a veces se puede apreciar un chasquido con una ligera protuberancia a lo largo de la parte anterior de la interlínea articular lateral, conforme el menisco se extruye en dirección anterior. A medida que la rodilla se coloca de nuevo en extensión, aproximadamente 20-30 grados antes de alcanzar la extensión completa, se puede apreciar cómo se reduce el menisco de vuelta a su sitio y desaparece la protuberancia en la interlínea articular lateral.

Es necesario un alto nivel de sospecha basado en los hallazgos de la historia y la exploración, dado que muchos pacientes se aquejarán de sentir la rodilla "dislocada". Si se considera este diagnóstico se deben obtener proyecciones anteroposterior y lateral estándares de rodilla, así como la proyección axial de rótula de Merchant y una proyección posteroanterior con la rodilla flexionada 45 grados (túnel). Las radiografías de rodilla pueden mostrar un ensanchamiento de la cara lateral de la articulación de la rodilla, el aplanamiento del cóndilo femoral lateral, resultando en una apariencia cuadrada, y una concavidad en la parte lateral de la meseta tibial. Debido a que estos hallazgos son muy inespecíficos, si la historia o los hallazgos de la exploración sugieren la existencia de un MLD, se debe realizar una resonancia magnética, que proporcionará un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Los pacientes sin síntomas o en los que se encuentra un MLD de forma casual, sin evidencia de rotura o de inestabilidad del menisco no precisan tratamiento. Se les debe instruir sobre los síntomas para anticiparse, pero normalmente no es necesario restringir la actividad. Si el dolor de rodilla o los síntomas mecánicos limitan la actividad o se produce una rotura de menisco se debe valorar la intervención quirúrgica. A menudo se realiza una meniscectomía parcial de remodelación, consistente en la resección artroscópica de la parte central con el objetivo de obtener un menisco con un aspecto anatómico normal (fig. 697.2). Las restantes roturas que afectan al reborde meniscal se reparan o se escinden. Si el menisco también es inestable se repara según corresponda. Debido a que las roturas que se extienden desde el centro del tejido del menisco hasta el borde de la periferia son difíciles de reparar y a que quitar todo el exceso de tejido del menisco dejaría las superficies articulares sin protección, conduciendo a una artrosis precoz, es preferible tratar las roturas en un MLD tan pronto como se desarrollan y antes de que se extiendan a la periferia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

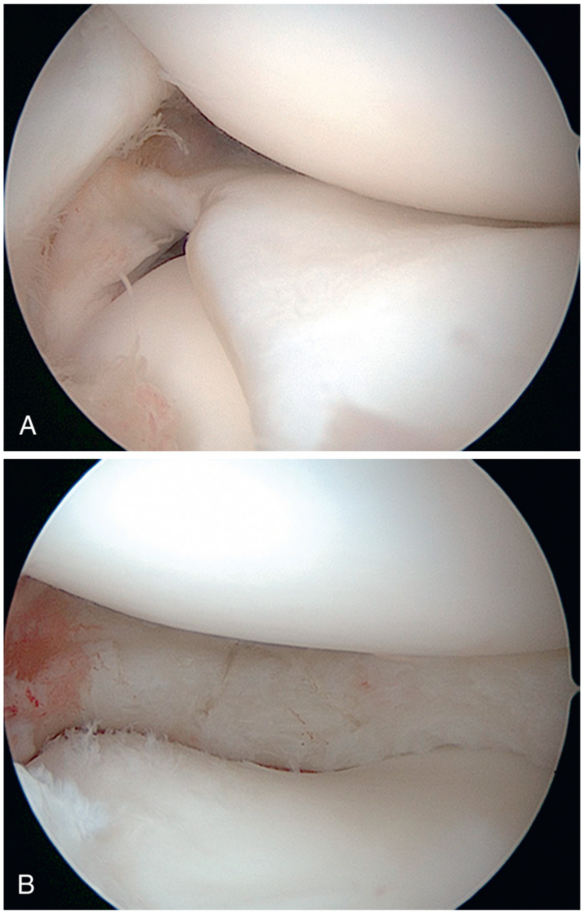

Fig. 697.2 Tratamiento quirúrgico del menisco lateral discoide. Imágenes artroscópicas de un menisco lateral discoide completo antes **(A)** y después **(B)** de una meniscectomía parcial.

697.2 Quiste poplíteo (quiste de Baker)

J. Todd R. Lawrence

Los quistes poplíteos o **quistes de Baker** son masas quísticas simples llenas de un material gelatinoso que se desarrollan en la fosa poplítea, la depresión poco profunda situada en la parte posterior de la rodilla. Se consideran raros en los niños. Se producen con mayor frecuencia en la región de la cabeza medial de los músculos gemelo y semimembranoso. Se presentan como bolsas independientes llenas de líquido o por medio de una hernia a través de la cápsula articular posterior de la rodilla en esta misma localización. Histológicamente, los quistes se clasifican como fibrosos, sinoviales, inflamatorios o de transición. Por lo general, los quistes poplíteos se resuelven espontáneamente, aunque el proceso puede tardar varios años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar una masa por detrás de la rodilla que puede ser bastante grande en el momento de presentación. Generalmente no hay síntomas de que pueda existir una lesión interna de la rodilla. La exploración revela una masa firme pero compresible en el hueco poplíteo, a menudo situada medialmente y distal al pliegue poplíteo. La masa suele ser más evidente cuando se extiende la rodilla. La transiluminación del quiste durante

la exploración es una prueba diagnóstica simple. Las radiografías de la rodilla son normales, pero se deben obtener para identificar otras lesiones, como osteocondromas, osteocondritis disecante y tumores malignos. La ecografía, la resonancia magnética o la aspiración pueden confirmar el diagnóstico. La ecografía se puede usar para confirmar la existencia de una lesión quística simple en la localización anatómica esperada y es frecuentemente la única prueba necesaria para confirmar el diagnóstico con estos hallazgos. Si se identifica una masa sólida, una lesión vascular o un quiste complejo en la ecografía, se puede realizar una resonancia magnética para evaluar dicha masa. En presencia de un derrame de rodilla debe considerarse la posibilidad de realizar una resonancia magnética de la misma para evaluar una posible patología intraarticular, que podría estar causando el derrame. Estos niños también deben ser evaluados en busca de *otras patologías* que puedan causar derrames de rodilla recurrentes o intermitentes, incluyendo la enfermedad de Lyme, la artritis idiopática juvenil u otros procesos autoinmunes. La presencia de una masa sólida detectada en la ecografía o en la resonancia magnética exige la realización de pruebas diagnósticas adicionales y una posible biopsia.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos, tranquilizar al paciente es lo único que se requiere en los quistes poplíteos porque a menudo se resuelven espontáneamente. El reposo y la elevación de la pierna se pueden recomendar para favorecer el drenaje del líquido acumulado dentro del quiste. En raras ocasiones, la aspiración puede reducir el tamaño del quiste y una inyección de corticoides puede reducir la inflamación. Sin embrago, como los quistes suelen reaparecer después de la aspiración, los beneficios no justifican el riesgo del procedimiento. La extirpación quirúrgica de un quiste poplíteo está indicada solo cuando los síntomas son limitantes y no se han resuelto después de varios meses de tratamiento conservador.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.3 Osteocondritis disecante juvenil

J. Todd R. Lawrence

La osteocondritis disecante (OCD) es un proceso patológico localizado en el hueso subcondral que afecta secundariamente al cartílago articular suprayacente y puede progresar a la inestabilidad articular y a la separación y fragmentación del cartílago. Estudios recientes sugieren que la causa de la OCD es un daño vascular en la rodilla en desarrollo incapaz de alcanzar la curación completa debido a microtraumatismos repetitivos. El trastorno se diagnostica con creciente frecuencia en niños y adolescentes; probablemente esto se deba, en gran parte, al aumento de la participación deportiva de los atletas jóvenes. La historia natural de la OCD juvenil no es igual que la que se observa en adultos. En la rodilla, la OCD afecta más comúnmente a la cara lateral del cóndilo femoral medial; sin embargo, el cóndilo femoral lateral y la rótula también pueden verse afectados. La falta de regeneración completa, tanto del hueso como de la superficie del cartílago, se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de artrosis precoz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El motivo de consulta más común es un **dolor en la rodilla vago o profundo** que se relaciona con la actividad. Si el fragmento osteocondral se vuelve inestable, el paciente también puede desarrollar **síntomas mecánicos,** como enganches o bloqueos. Los resultados de la exploración incluyen derrame, dolor a la palpación en los cóndilos femorales, atrofia del cuádriceps y disminución del arco de movilidad.

Dado que la mayoría de las lesiones se encuentran en la cara posterior del cóndilo femoral, para evaluar la presencia de una OCD a menudo se requiere una radiografía posteroanterior con la rodilla flexionada 45 grados (proyección del túnel). Muchos de estos pacientes también tienen cierto grado de dolor relacionado con la rótula, siendo necesario realizar una radiografía axial de rótula (proyección de Merchant). Por tanto, la evaluación radiográfica estándar del dolor de rodilla no traumático en adolescentes debería incluir rutinariamente las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel y de Merchant de la rodilla. Una lesión precoz puede aparecer como una pequeña imagen radiolúcida en la superficie articular. Una lesión más avanzada puede mostrar un segmento bien delimitado del hueso subcondral con una línea radiotransparente que señala su separación del cóndilo. La relevancia clínica de las irregularidades en el centro de osificación de la epífisis en desarrollo en los niños menores de 10 años no está clara.

La RMN es útil para determinar el tamaño de la OCD, la integridad del cartílago articular y la presencia de cuerpos libres. La presencia de líquido entre el fragmento y el hueso subcondral sugiere que la lesión es inestable y un alto riesgo de desprendimiento. Cualquier señal lineal a través del cartílago articular o el desplazamiento del fragmento también indica una lesión potencialmente inestable. En cualquier lesión aparentemente inestable, ya sea por los síntomas y signos del paciente o por el aspecto en las pruebas de imagen, se debe realizar una artroscopia para evaluar el estado de la lesión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la OCD juvenil incluye el tratamiento conservador y el quirúrgico, basando las decisiones terapéuticas en muchos factores, que incluyen el estado de crecimiento y madurez esquelética del paciente, la presencia de síntomas, el tamaño de la lesión, si la lesión parece íntegra *(in situ)* y estable o si hay cualquier indicio que sugiera inestabilidad. La inmadurez esquelética (es decir, una edad más joven), una lesión de tamaño más pequeño y la ausencia de síntomas mecánicos o de dolor se asocian a una mayor probabilidad de curación de la OCD con el tratamiento conservador. Las lesiones inestables no suelen curarse con tratamiento conservador.

Por tanto, los pacientes jóvenes con lesiones estables, como lo demuestra una superficie articular intacta en las pruebas de imagen (fig. 697.3*A*), se considera que tienen una probabilidad aceptable de curación y, a menudo, se tratan inicialmente de forma conservadora con un periodo de descarga e inmovilización, seguido de un periodo de estricta restricción de la actividad y fisioterapia durante 3 a 6 meses. La evolución de la OCD se controla con radiografías, generalmente a intervalos de aproximadamente 3 meses, hasta

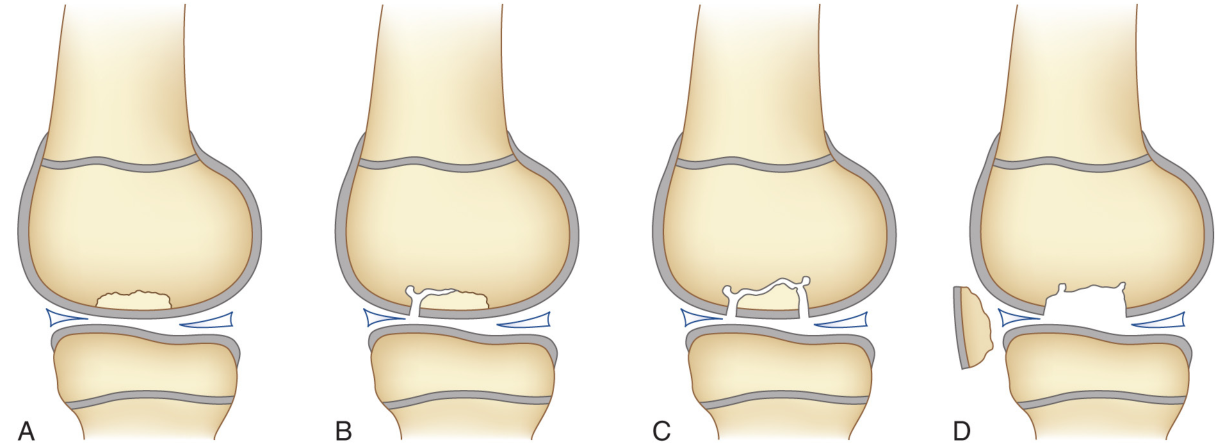

Fig. 697.3 Diferentes grados de osteocondritis disecante (OCD) de rodilla. **A,** Una lesión estable e intacta, sin lesión del cartílago articular suprayacente. **B,** Una OCD con líquido por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y fragmento parcialmente desinsertado. **C,** Lesión inestable pero localizada con líquido debajo del fragmento, quistes subcondrales múltiples y desinserción completa del fragmento. **D,** Una OCD totalmente desinsertada resultando en un cuerpo libre dentro de la articulación de la rodilla.

que se observe la curación de la lesión. Si no se confirma radiográficamente la curación en 3-6 meses, se suele considerar la intervención quirúrgica. Debido a la baja tasa de curación en pacientes con esqueleto maduro, incluso las lesiones intactas en esta población de pacientes no se tratan, por lo general, de forma conservadora, sino que se recomienda la cirugía.

Aunque el tratamiento conservador puede tener éxito en las lesiones *in situ,* el tratamiento quirúrgico a menudo es más eficaz e induce la curación a un ritmo más rápido. En consecuencia, los pacientes optan con frecuencia por una intervención quirúrgica precoz. En las lesiones estables e *in situ,* el tratamiento quirúrgico implica la evaluación artroscópica de la articulación, seguida de la realización de perforaciones transarticulares o retroarticulares para estimular la cicatrización ósea mediante la creación de canales en el hueso subcondral que permitan que se produzca la revascularización. Ambas técnicas tienen una eficacia comparable para producir a corto plazo resultados satisfactorios para el paciente y la curación radiográfica.

Las lesiones más avanzadas con edema por debajo del fragmento, formación de quistes subcondrales y un desprendimiento parcial (v. fig. 697.3*B*) o completo (v. fig. 697.3*C*) del fragmento son potencialmente recuperables mediante artroscopia y deben ser tratadas quirúrgicamente. El tratamiento consiste en la perforación o fijación con posibilidad de añadir injerto óseo. Las lesiones pueden progresar y convertirse en inestables y desprenderse en el espacio articular (v. fig. 697.3*D*). En las lesiones no recuperables normalmente se extrae el cuerpo libre, y se repara o reconstruye el cartílago. En el postoperatorio, los pacientes requieren fisioterapia para recuperar fuerza y arco de movilidad, con un retorno gradual a los niveles de actividad basal una vez que se ha observado una recuperación completa. El tratamiento y la identificación temprana de la OCD a menudo previene los síntomas recurrentes en la edad adulta y reduce el riesgo de artrosis de inicio temprano.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.4 Enfermedad de Osgood-Schlatter y síndrome de Sinding-Larsen-Johansson

Eric J. Sarkissian y J. Todd R. Lawrence

En los pacientes con esqueleto inmaduro, la apófisis del tubérculo tibial es una prolongación de la epífisis tibial proximal. Como el fémur crece rápidamente en longitud, los pacientes suelen desarrollar un exceso de tensión muscular a través de la articulación de la rodilla, sobre todo del cuádriceps. Durante la actividad física, estos pacientes también desarrollan de forma preferente patrones de movimiento que someten a las rodillas a estrés, en lugar de distribuir las cargas a través de otras articulaciones de la extremidad inferior. Los microtraumatismos por tracción repetitiva sostenida durante la actividad deportiva o durante otras actividades atléticas generan lesiones por tracción en los puntos débiles del mecanismo extensor de la rodilla, cuando la tensión excede la capacidad del esqueleto en desarrollo para reparar el daño.

El **síndrome de Sinding-Larsen-Johansson (SLJ)** es una periostitis de inserción en el polo inferior de la rótula. La **enfermedad de Osgood-Schlatter (OS)** es una irritación del tendón rotuliano en su inserción en el tubérculo tibial o una apofisitis por tracción de la placa de crecimiento del tubérculo tibial. Estas entidades suelen presentarse durante los periodos de crecimiento relativamente acelerado. El síndrome de Sinding-Larsen-Johansson tiende a ocurrir en una población de pacientes un poco más joven, mientras que la enfermedad de OS se presenta en pacientes mayores, estando los más sintomáticos entre las edades de 10 y 15 años. Estas condiciones son más comunes en los niños físicamente muy activos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor anterior de rodilla, localizado muy específicamente en el polo inferior de la rótula (síndrome de Sinding-Larsen-Johansson) o sobre el tubérculo tibial (enfermedad de OS) es la queja más común de los pacientes. En la enfermedad de OS también puede aparecer inflamación localizada de tejidos blandos junto con una prominencia fija y creciente en el tubérculo tibial, y también puede ser parte del motivo de consulta inicial (fig. 697.4). Normalmente no hay ningún evento desencadenante traumático agudo y el caso de antecedente de comienzo agudo traumático de los síntomas debe aumentar la posibilidad de fractura de tubérculo de tibia o fractura del manguito de la rótula. El dolor se agrava con las actividades deportivas, pero, a menudo, puede persistir con las actividades habituales diarias e incluso en reposo. La exploración revela dolor a la palpación del polo inferior de la rótula (SLJ) o sobre en el tubérculo tibial y en la porción distal del tendón rotuliano (enfermedad de OS). La presencia de derrame eleva la posibilidad de otra patología intraarticular. El diagnóstico se hace generalmente por la clínica, aunque las radiografías pueden revelar la fragmentación del tubérculo tibial y la inflamación de las partes blandas (fig. 697.5).

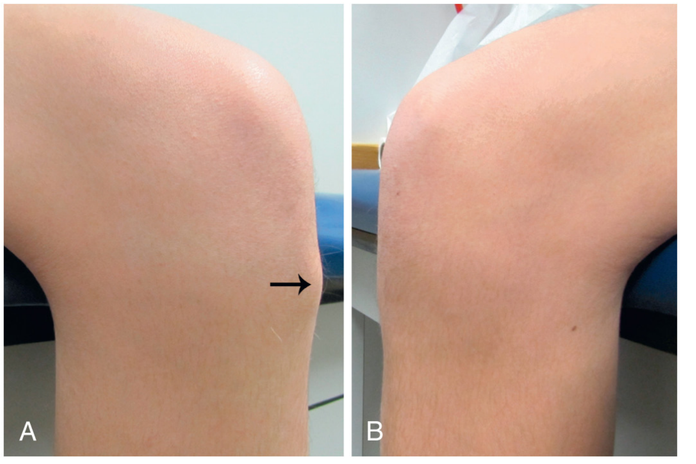

Fig. 697.4 **Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Osgood-Schlatter.** Aumento de la prominencia de la tuberosidad tibial, indicada por la *flecha,* **(A)** en una apofisitis por tracción de la rodilla en un varón de 15 años de edad, comparada con la apariencia normal de la tuberosidad tibial **(B)** en la rodilla contralateral no afectada.

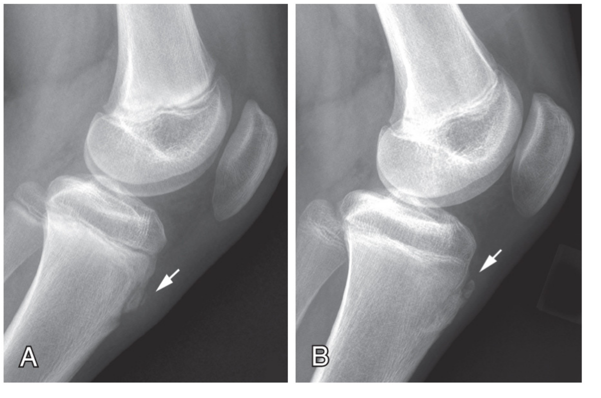

Fig. 697.5 **Hallazgos radiológicos de la enfermedad de Osgood-Schlatter. A,** Radiografía lateral de la rodilla de un varón de 13 años de edad que muestra una lengüeta de neoformación ósea *(flecha)* en el tubérculo tibial. **B,** Radiografía lateral del mismo niño a los 15 años de edad que muestra la fragmentación característica *(flecha)* del tubérculo tibial.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes, el síndrome SLJ y la enfermedad de OS son procesos autolimitados y se resuelven con el descanso. Los pacientes son tratados con aumento de la restricción de la actividad hasta lograr una situación libre de dolor antes de avanzar con sus actividades. Por ejemplo, si un paciente tiene dolor solo cuando corre, pero con las actividades diarias normales no presentan dolor, deberá evitar correr pero podrá mantener sus actividades diarias durante dos semanas antes de seguir avanzando. En casos más severos, se necesita una ortesis de inmovilización de rodilla o incluso descarga con muletas para ayudar al paciente a no padecer dolor. Se aconseja a los pacientes que mantengan el nivel de actividad sin dolor durante 1-2 semanas antes de intentar avanzar al siguiente nivel. Se restringen los deportes y otras actividades dinámicas hasta que el paciente permanezca libre de dolor a la palpación, realizando actividades cotidianas durante al menos 2 semanas. Durante este periodo de descanso, tratar algunos de los factores que contribuyen al cuadro, como la tirantez muscular, puede ayudar a prevenir la recurrencia cuando se reanude la actividad. Se puede realizar un protocolo de estiramientos autodirigido concentrándose en el cuádriceps y en los isquiotibiales. Algunos pacientes

y los casos resistentes pueden beneficiarse de la instrucción formal en estos ejercicios por un fisioterapeuta.

Es importante tranquilizar a los pacientes y a los padres, ya que algunos temen que la inflamación del tubérculo pueda ser un signo de una patología más importante. Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos de que, probablemente, la prominencia del tubérculo tibial no se resuelva. Las infiltraciones locales con dextrosa hiperosmolar pueden mejorar los resultados en pacientes con enfermedad recalcitrante. En pacientes pediátricos rara vez es necesario extirpar los fragmentos óseos del tubérculo, pero puede ser necesario en adultos jóvenes con síntomas incapacitantes persistentes. Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen el cierre anticipado de la tuberosidad tibial con *recurvatum* o hiperextensión, deformidad y, en raras ocasiones, una rotura del tendón rotuliano o una fractura por avulsión del tubérculo tibial. Aunque raras, estas complicaciones pueden tener consecuencias significativas a largo plazo y, por tanto, se debe recomendar de inmediato a los pacientes que eviten realizar actividad con dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.5 Síndrome de dolor femororrotuliano

J. Todd R. Lawrence

También conocido como síndrome de dolor anterior de rodilla, el síndrome de dolor femoropatelar (SDFP) es una de las causas más comunes de dolor de rodilla, sobre todo en las adolescentes. Anteriormente, se creía que el SDFP era debido a un trastorno de la superficie articular de la rótula, de ahí la denominación previa de condromalacia rotuliana. Existen datos crecientes que indican que el dolor anterior de rodilla es frecuente incluso cuando el cartílago articular de la rótula es normal, lo que resulta en una denominación más adecuada de la enfermedad. La etiología exacta del dolor de rodilla sigue siendo desconocida y probablemente multifactorial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más común es dolor debajo o cerca de la rótula. Actividades que requieran flexión de la rodilla como subir y bajar escaleras someten a la rótula a altas cargas de compresión y tienden a agravar el dolor. La posición de cuclillas, correr y otras actividades físicas intensas también exacerban el dolor anterior de rodilla. Otro síntoma frecuente es el dolor cuando el paciente se sienta con la rodilla flexionada durante un periodo prolongado de tiempo, el denominado **signo de la butaca.** El comienzo de los síntomas suele ser gradual sin antecedente traumático. Si hubiese traumatismo previo como antecedente se deben considerar otras etiologías. Puede haber una flexión involuntaria o una sensación de que la rodilla *va a fallar,* pero no suele haber una inestabilidad de rodilla o rótula franca. La ocupación articular no es común y si está presente es necesario realizar investigaciones complementarias. El dolor suele aliviarse con la extensión de la rodilla.

El examen físico revela dolor a la palpación en la parte medial o lateral de la rótula. A menudo también causa dolor aplicar presión sobre la rótula y desplazarla distalmente hacia la parte superior del surco troclear manteniendo la rodilla extendida y el cuádriceps relajado, la prueba denominada **cepillo rotuliano.** Un componente importante de la exploración es que esta maniobra reproduzca el dolor del paciente. Se debe valorar el arco de movilidad activa y pasiva, la alineación de la extremidad inferior, la estabilidad ligamentosa de la rodilla, el desplazamiento de la rótula y la marcha para identificar causas evidentes de mala alineación o una rótula inestable. Estos pacientes a menudo tienen un exceso de tensión en el cuádriceps, en los tendones de los isquiotibiales y en el de Aquiles, junto con debilidad de la musculatura de la cadera y falta de equilibrio general. La posición en cuclillas sobre una extremidad a menudo puede poner de relieve la debilidad de cadera y los problemas de equilibrio y alineación que contribuyen a esta condición. Las radiografías de rutina de la rodilla, incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45 grados de flexión de la rodilla) y de Merchant (axial de rótula) suelen ser normales, pero son útiles para descartar otras etiologías de dolor ambiguo de rodilla como OCD. Se deben considerar las radiografías de la cadera en los casos sospechosos para descartar patología de la cadera, como una epifisiólisis de la cabeza femoral, que en adolescentes también puede manifestarse como dolor mal definido de rodilla. Para la evaluación generalmente no es necesaria una resonancia magnética, pero se debe considerar en cualquier paciente con antecedentes de síntomas mecánicos o derrame. La resonancia magnética también se debe considerar en casos refractarios al tratamiento estándar.

TRATAMIENTO

Se utilizan varios métodos de tratamiento no quirúrgico para abordar el SDFP. La base del tratamiento es la fisioterapia mantenida, con ejercicios de estiramiento y fortalecimiento de toda la extremidad, incluyendo los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps de arco corto, ejercicios de fortalecimiento de la cadera y del núcleo y ejercicios diseñados para mejorar el equilibrio y la posición corporal global durante las actividades dinámicas. Ningún régimen particular parece demostrar resultados superiores a los demás. Los programas de ejercicio domiciliario pueden ser eficaces para pacientes disciplinados y adecuadamente motivados, pero se debe considerar la fisioterapia formal en casos resistentes o en pacientes que pueden no tener la motivación o recursos para cumplir con un programa autodirigido. En combinación con la fisioterapia a menudo se utilizan dispositivos ortopédicos, incluyendo los vendajes funcionales rotulianos, las rodilleras, las ortesis de rodilla a medida o incluso las plantillas. Sin embargo, no existen pruebas de que el uso de estos dispositivos sea útil a largo plazo. No está justificado el tratamiento con inyecciones de toxina botulínica, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o tratamiento con ultrasonidos. La mayoría de los casos de SDFP se resuelven espontáneamente con el tiempo, sin embargo, el dolor puede persistir hasta en un tercio de los pacientes. El tratamiento quirúrgico en el síndrome de dolor femororrotuliano raramente es necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.6 Inestabilidad femororrotuliana

J. Todd R. Lawrence

La estabilidad del deslizamiento de la articulación femororrotuliana en la parte frontal de la rodilla depende del equilibrio entre los restrictores estáticos y las fuerzas dinámicas que actúan sobre la rótula. Estos incluyen los ligamentos y la anatomía del surco patelofemoral, que sirven para equilibrar las fuerzas dinámicas del cuádriceps y de la posición de la extremidad. Durante la flexión de la rodilla, la tracción del cuádriceps tiende a aplicar una fuerza global de desplazamiento lateral sobre la rótula. El **ángulo Q** se refiere al ángulo que existe entre el tendón rotuliano y la línea de tracción del cuádriceps. Las caderas más anchas y el valgo de rodillas (extremidades en X) aumentan el ángulo Q y, por tanto, la fuerza lateral aplicada sobre la rótula. En extensión, los restrictores estáticos, incluyendo los ligamentos mediales, principalmente el ligamento patelofemoral medial, son los responsables de guiar la rótula a lo largo del surco troclear en el fémur distal. La tracción del vasto medial oblicuo es el único freno dinámico. Una vez en la tróclea, la congruencia ósea se convierte en el principal restrictor de las fuerzas musculares laterales netas.

Los factores que contribuyen a la inestabilidad femororrotuliana son muy diversos e incluyen la laxitud ligamentosa; la displasia troclear, que crea un surco troclear poco profundo; la hipoplasia del cóndilo; la rótula alta; o una mala alineación, que ocasiona el aumento del ángulo Q, como el *genu* valgo, un aumento de la anteversión femoral o una espina tibial lateralizada.

La **luxación femororrotuliana aguda** es la lesión aguda más frecuente de la rodilla en niños y adolescentes y, a menudo, se produce tras un esfuerzo repentino en valgo durante la participación en un deporte, aunque puede ser el resultado de un traumatismo directo. La **subluxación femororrotuliana recurrente** se produce cuando existe más de un episodio de subluxación rotuliana sin una luxación franca. La mala alineación lateral del mecanismo del cuádriceps es el factor etiológico más común. La **luxación habitual de rótula** describe la luxación patelar que se produce en cada ciclo de flexión/extensión de la rodilla. Se asocia a menudo a una rodilla displásica con contractura de la parte lateral del mecanismo del cuádriceps. Varios síndromes se asocian a la inestabilidad rotuliana, incluyendo el síndrome de Down (v. cap. 98), el síndrome de Turner (v. cap. 98), el síndrome de Kabuki y el síndrome de Rubinstein-Taybi.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En una luxación rotuliana aguda, los pacientes recuerdan el episodio agudo y la sensación de que su rótula estaba fuera de su posición habitual. Para reducir la rótula suele ser suficiente con extender la rodilla, pero a veces esta situación necesita atención médica. El derrame articular suele evidenciarse casi de inmediato después de la lesión y se aprecia durante la exploración como un derrame extenso. La rótula puede presentar un desplazamiento

lateral cuando la rodilla está totalmente extendida o situarse más elevada de lo normal con la rodilla ligeramente flexionada. Es frecuente el dolor a lo largo de la parte medial de la rodilla, desde la parte medial de la rótula hasta al epicóndilo medial del fémur. Se debe comprobar el desplazamiento lateral de la rótula con la rodilla ligeramente flexionada mediante la **prueba de aprensión rotuliana.** En la fase aguda habrá mayor desplazamiento y dolor y una sensación de inseguridad. Otro componente importante de la exploración es el deslizamiento rotuliano, aunque puede que no sea posible en la fase aguda debido al dolor. El **signo de la J** se refiere al trayecto en forma de «J» invertida que realiza la rótula, desde una posición de partida de subluxación lateral con un desplazamiento medial brusco conforme se encarrila en el surco femoral, al comienzo de la flexión de la rodilla. También es importante evaluar el patrón de torsión del paciente para descartar posibles anomalías de la rotación del fémur o la tibia.

Las radiografías de un paciente con inestabilidad rotuliana deben incluir las proyecciones anteroposterior, lateral y de Merchant (obtenida con la rodilla en 45 grados de flexión y con el haz de los rayos X en dirección craneocaudal a través de la rodilla) de la rótula. Se deben examinar cuidadosamente las radiografí as en busca de fracturas ocultas. En presencia de un derrame importante de rodilla, síntomas mecánicos, luxación femororrotuliana traumática aguda, o cuando existen dudas diagnósticas, es necesario investigar en profundidad, lo que incluye una resonancia magnética para evaluar la presencia de cuerpos libres o lesiones cartilaginosas. La RM es capaz de detectar patrones de contusión ósea típicos de la luxación femororrotuliana localizados en la carilla rotuliana medial y en el cóndilo femoral externo y se puede observar una rotura del ligamento patelofemoral medial.

TRATAMIENTO

En la luxación femororrotuliana aguda y en la subluxación rotuliana recurrente se recomienda inicialmente el tratamiento conservador, a menos que en las pruebas de imagen se detecte una fractura osteocondral extensa o una patología intraarticular adicional. Aunque la fisioterapia precoz también ha demostrado tener éxito, un breve periodo de inmovilización de 4 a 6 semanas con la rodilla en extensión puede ayudar a la cicatrización de los restrictores mediales de la rodilla después de una luxación traumática inicial. Después, la utilización de una ortesis de estabilización de rótula suele mejorar los síntomas. El éxito del tratamiento se consigue normalmente con la fisioterapia formal, dirigida a mejorar el tono muscular extensor, en particular el vasto medial oblicuo, la posición del cuerpo relacionada con la actividad y el fortalecimiento de los músculos de la cadera y del núcleo. La tasa de nuevos episodios de luxación después del primer episodio de luxación traumática de rótula oscila del 15 al 44% y parece ser mayor en pacientes jóvenes y pacientes con una displasia troclear más significativa (tróclea plana).

Si el paciente no mejora después del tratamiento conservador, la persistencia de los episodios de subluxación o luxación patelar son indicaciones para una intervención quirúrgica dirigida a tratar la inestabilidad femororrotuliana. Los pacientes con cuerpos libres, fracturas osteocondrales o lesiones condrales son candidatos a una intervención quirúrgica precoz. Existen muchos tipos diferentes de procedimientos quirúrgicos para prevenir el desplazamiento lateral de la rótula pero casi todos incluyen la reconstrucción del ligamento patelofemoral medial. El realineamiento distal de la inserción del tendón rotuliano con una osteotomía de la espina tibial puede ayudar a mejorar el alineamiento de forma general y se incluye, frecuentemente, como parte del procedimiento de estabilización en adolescentes con madurez ósea. Las técnicas de crecimiento guiadas se pueden usar en pacientes con crecimiento restante para corregir de forma general el alineamiento. El tipo de abordaje quirúrgico se individualiza, idealmente, para cada paciente en función de la lesión anatomopatológica que contribuye a la inestabilidad recurrente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

697.7 Rotura del ligamento cruzado anterior

J. Todd R. Lawrence

La reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) en el niño se ha vuelto más frecuente conforme han aumentado de forma considerable en los últimos años las roturas del LCA en pacientes con esqueleto inmaduro. El aumento de la participación en deportes y de la intensidad del entrenamiento y la competición, la participación en varios equipos, una mayor conciencia y mejores métodos de diagnóstico son probablemente los factores que contribuyen a la creciente importancia de las lesiones del LCA en niños y adolescentes.

También se sabe que las mujeres tienen un mayor riesgo de lesión del LCA que los varones. Esta diferencia parece que está causada principalmente por los patrones de activación neuromuscular insuficientes en las mujeres, lo que condiciona un aumento de los aterrizajes con las **rodillas en valgo dinámico** o en X y, por tanto, una mayor tendencia a caer o parar en una posición que favorece la lesión. Otros riesgos no modificables incluyen la laxitud articular, la hiperextensión de rodilla, la anteversión femoral y la lesión del ligamento cruzado anterior contralateral; el traumatismo es poco frecuente. Varios programas de prevención de lesiones del LCA en niños han mostrado beneficios no solo en la reducción de la tasa de lesiones, sino también en el aumento de la fuerza y el rendimiento deportivo. Otros estudios también indican que la aplicación universal de programas de prevención de lesiones podría ser una estrategia de prevención de coste efectividad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las roturas del LCA se producen como resultado de una lesión sin contacto. Los pacientes pueden experimentar una sensación de chasquido asociada al inicio agudo de dolor de rodilla. Más tarde aparece inflamación, limitación del arco de movilidad y, a veces, una sensación de inestabilidad. Después de la lesión inicial, los pacientes pueden tener, sorprendentemente, muy poco dolor. En la exploración, el signo del cajón anterior o la **prueba de Lachman** pueden indicar una mayor traslación anterior de la tibia. La prueba de Lachman se lleva a cabo mediante la aplicación de una fuerza en dirección anterior sobre la tibia proximal, con el fémur estabilizado y la rodilla flexionada 20-30 grados. Se valora el grado de traslación y el punto final del recorrido. Se considera que la prueba es positiva cuando existe un aumento del recorrido y no se aprecia el punto final. Para confirmar el diagnóstico también se puede realizar la prueba del *pivot shift,* pero rara vez es positiva en el paciente consciente. Se lleva a cabo flexionando suavemente la rodilla mientras se sujeta únicamente la pierna. Se fuerza ligeramente el valgo y se aplica rotación interna, lo que aumenta el resalte.

Se realizan radiografías de la rodilla incluyendo las proyecciones anteroposterior, lateral, del túnel (posteroanterior con 45 grados de flexión de rodilla) y de Merchant (rotuliana) para evaluar otras posibles lesiones frecuentes en pacientes pediátricos y adolescentes, tales como fracturas por avulsión de la espina tibial u OCD. En las lesiones traumáticas también pueden ser útiles las radiografías oblicuas interna y externa. En última instancia, la RM de rodilla normalmente es necesaria para confirmar la presencia de una rotura intrasustancia del LCA, y cualquier patología meniscal o condral asociada (fig. 697.6). La valoración artroscópica es el patrón oro para el diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

El manejo de la lesión del LCA en esta población de pacientes puede ser un reto, la gravedad de la rotura del LCA y el grado de inestabilidad de la rodilla son importantes para determinar el tratamiento. Las roturas incompletas o parciales del LCA que mantengan un extremo firme en la exploración pueden ser tratadas sin cirugía, por lo que es importante la comprensión del paciente y sus familiares y que estén dispuestos a seguir un protocolo de utilización de ortesis y restricción de la actividad para optimizar los resultados. En las roturas completas del LCA, debido al riesgo de lesiones progresivas de la rodilla si se retrasa la estabilización, es preferible la reconstrucción quirúrgica en pacientes que son capaces, tanto física como mentalmente, de mantener las precauciones y adherirse al largo programa de rehabilitación tras el procedimiento. Sin embargo, el tratamiento definitivo será una decisión individualizada para cada paciente y su familia, de manera conjunta con el médico. Las técnicas de reconstrucción que respetan el crecimiento de ACL, tales como tunelizaciones epifisarias, parcialmente transfisiarias o técnicas de reconstrucción transfisiarias tradicionales, se aplican en base a la madurez esquelética para reducir al mínimo el riesgo de alteraciones del crecimiento a través de la fisis femoral distal y de la fisis tibial proximal.

Dependiendo de la técnica utilizada para la reconstrucción y del tratamiento de las posibles lesiones meniscales asociadas, la carga de peso se limita y se usa una ortesis durante las primeras 4-6 semanas postoperatorias. Tras la cirugía se realiza fisioterapia continua hasta que la fuerza y las pruebas funcionales son similares a las de la extremidad contralateral no afectada. La prevención de lesiones se realiza mediante un entrenamiento neuromuscular en las fases finales de la rehabilitación y con pruebas finales de detección para minimizar el riesgo de lesionarse nuevamente. Los pacientes regresan a la actividad deportiva por lo general a los 9-12 meses después de la operación,

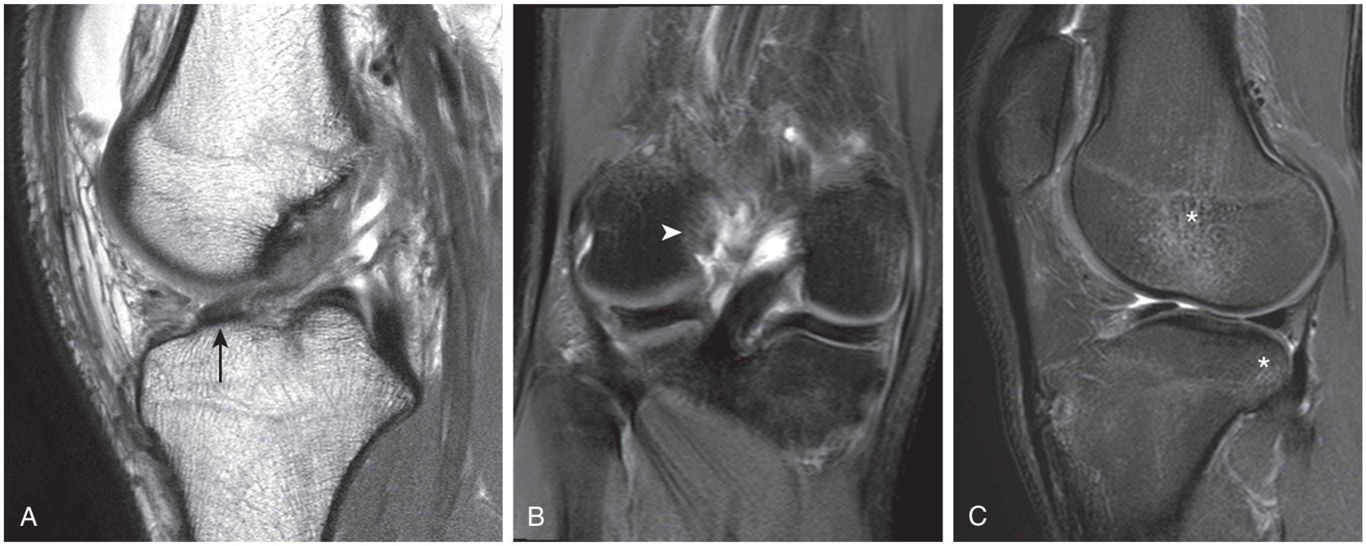

Fig. 697.6 Adolescente de 16 años con rotura completa del ligamento cruzado anterior (LCA). **A,** Imagen sagital de densitometría de protones que muestra una rotura de espesor completo de LCA próxima a su origen femoral con fibras residuales en la inserción tibial *(flecha).* **B,** Imagen coronal de densitometría de protones con supresión de tejido graso donde se objetiva rotura de espesor completo con origen femoral residual *(punta de la flecha).* **C,** Imagen sagital ponderada en T2 con supresión grasa que muestra el patrón de contusión «en beso» característico en relación con el mecanismo de lesión de LCA *(asterisco). (De Kan JH: Sports medicine. En Colley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *12/e. Philadelphia, 2013, Elsevier, Fig. 145.20.)*

como mínimo, y se controlan de forma anual a partir de entonces hasta la madurez esquelética para realizar un seguimiento del progreso y para detectar cualquier anomalía en el crecimiento. A pesar del gran esfuerzo con métodos de prevención, persiste una alta tasa de lesión secundaria al volver a realizar deportes de riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **698**

La cadera

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel, B. David Horn y Lawrence Wells

Anatómicamente, la articulación de la cadera es una enartrosis entre la cabeza femoral y el acetábulo. La articulación de la cadera es clave en la extremidad inferior y sus demandas funcionales exigen estabilidad y flexibilidad.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

La cadera comienza a desarrollarse en torno a la séptima semana de gestación, cuando aparece un repliegue en el mesénquima del primordio del miembro. Estas células precartilaginosas se diferencian para dar lugar a una **cabeza del fémur** y un **acetábulo** cartilaginosos completamente formados en torno a la undécima semana de gestación (v. cap. 20). Al nacimiento, el acetábulo neonatal está completamente compuesto de cartílago con un fino reborde de fibrocartílago que se denomina ***labrum.***

El cartílago hialino del acetábulo rico en células se continúa con el cartílago trirradiado que divide e interconecta los tres componentes óseos de la pelvis (**ilion, isquion** y **pubis**). La forma cóncava de la articulación de la cadera queda condicionada a la presencia de una cabeza femoral esférica.

Diversos factores determinan la profundidad del acetábulo, incluyendo el crecimiento intersticial en el interior del cartílago acetabular, el crecimiento aposicional bajo el pericondrio y el de los huesos adyacentes (ilion, isquion y pubis). En el neonato, todo el fémur proximal es una estructura cartilaginosa con la forma de la cabeza femoral y ambos trocánteres. Las tres áreas principales de crecimiento son la fisis, el cartílago de crecimiento del trocánter mayor y el istmo del cuello femoral. Entre el cuarto y el séptimo mes de vida aparece el núcleo de osificación del fémur proximal (en el centro de la cabeza femoral). Este núcleo de osificación sigue creciendo, junto con su primordio cartilaginoso, hasta la vida adulta, momento en el que solo queda una fina capa de cartílago. Durante el periodo de crecimiento, el grosor del cartílago que rodea al núcleo óseo se reduce gradualmente, al igual que el grosor del cartílago acetabular. El crecimiento del fémur proximal se ve influido por las fuerzas musculares, las fuerzas transarticulares producidas por la carga, el trofismo de la articulación, la vascularización y el tono muscular. Las alteraciones de estos factores pueden llevar a profundos cambios en el desarrollo del fémur proximal.

VASCULARIZACIÓN

La vascularización de la cabeza del fémur es compleja y presenta un patrón cambiante conforme crece el fémur proximal. Este recibe su aporte arterial de los vasos intraóseos (fundamentalmente de la arteria circunfleja femoral medial) y extraóseos (fig. 698.1). Los **vasos retinaculares** (extraóseos) se disponen en la superficie del cuello femoral, pero son intracapsulares debido a que entran por la periferia de la epífisis. Esto hace que la vascularización sea vulnerable al daño por una artritis séptica, traumatismos, trombosis y otras vasculopatías. La interrupción de esta tenue vascularización puede dar lugar a necrosis avascular de la cabeza femoral y a una deformidad permanente de la cadera.

698.1 Displasia del desarrollo de la cadera

Wudbhav N. Sankar, B. David Horn, Jennifer J. Winell y Lawrence Wells

El término displasia del desarrollo de la cadera (DDC) hace referencia a un espectro de patologías de la articulación de la cadera inmadura. La DDC, anteriormente conocida como *luxación congénita de la cadera,* describe con más precisión la presentación variable del trastorno, que abarca displasia leve, así como luxación franca.

CLASIFICACIÓN

La **displasia** acetabular hace referencia a las alteraciones morfológicas y del desarrollo del acetábulo. La **subluxación** de la cadera se define como el contacto parcial entre la cabeza de fémur y el acetábulo. La **luxación** de cadera hace referencia a la ausencia de contacto entre las superficies articulares de la cadera. La displasia del desarrollo de la cadera se clasifica en dos grandes grupos: la **típica** y la **teratológica.** La DDC típica aparece en individuos

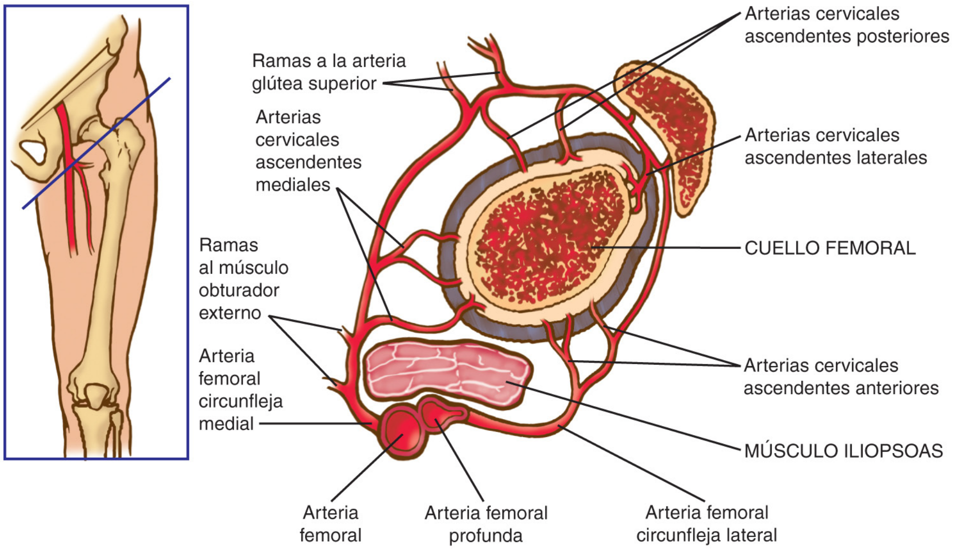

Fig. 698.1 Diagrama esquemático de la vascularización del fémur proximal.

por lo demás normales o sin enfermedad genética o síndrome definido. La luxación de cadera teratológica suele tener una causa identificable, como la artrogriposis, y aparece antes del nacimiento.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la causa sigue siendo desconocida, la ruta final en el desarrollo de la DDC es un aumento de la laxitud de la articulación, que no consigue mantener una articulación femoroacetabular estable. Probablemente, este aumento de laxitud es el resultado de una combinación de factores hormonales, mecánicos y genéticos. En un 12-33% de los pacientes existen antecedentes familiares. La DDC es más frecuente en mujeres (80%), lo que se cree debido a la mayor susceptibilidad de estas a las hormonas femeninas de la madre, como la relaxina, que aumenta la laxitud ligamentosa. Aunque solo un 2-3% de todos los niños nace en presentación podálica, la incidencia de DDC en estos pacientes es de 16 - 25%.

Cualquier proceso que se asocie a un menor espacio intrauterino y, en consecuencia, a una menor libertad de movimientos del feto, se puede asociar a DDC. Entre estas situaciones se encuentra el oligohidramnios, un elevado peso al nacer y la primiparidad. La elevada tasa de asociación de la DDC con otras *anomalías por modelaje intrauterino,* tales como la tortícolis y el metatarso aducto, apoya la teoría de que el «fenómeno de apelotonamiento» juega un papel en su patogenia. Suele afectar a la cadera izquierda. En la posición fetal más común, la cadera izquierda es la que queda en aducción forzada por el sacro de la madre.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la mayor parte de los estudios de detección selectiva en el recién nacido indica que cierto grado de inestabilidad es detectable en entre 1 de cada 100 y 1 de cada 250 niños, la frecuencia real de caderas luxadas o luxables es mucho menor, siendo de 1-1,5 de cada 1.000 recién nacidos vivos.

Existen unas marcadas diferencias geográficas y raciales en la incidencia de la DDC. La incidencia dependiendo de la geografía oscila desde 1,7 de cada 1.000 niños en Suecia y 75 de cada 1.000 en la antigua Yugoslavia a 188,5 de cada 1.000 en un distrito de Manitoba, Canadá. La incidencia de la DDC es del 0% en recién nacidos en China y África, mientras que en recién nacidos blancos la incidencia de displasia de cadera es de un 1% y la de luxación de un 0,1%. Estas diferencias pueden ser el resultado de factores ambientales, como el manejo de los recién nacidos, más que de una predisposición genética. En las culturas africanas y asiáticas se acostumbra a llevar a los niños cargados sobre el cuerpo con un chal, de forma que las caderas quedan en flexión y abducción, y con libertad de movimientos. Esto mantiene las caderas en la posición de máxima estabilidad y es lo que más favorece el modelaje dinámico del acetábulo en desarrollo por parte de la cabeza femoral cartilaginosa. Por otro lado, los niños de las tribus nativas de Norteamérica y de las culturas de Europa del Este, que presentan una incidencia relativamente alta de la DDC, han sido envueltos con ropajes estrechos que mantienen sus caderas en extensión. Esta posición aumenta la tensión de la unidad miotendinosa del psoas y puede favorecer el desplazamiento y, con el tiempo, la luxación de la cadera en dirección superolateral.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la DDC, diversos cambios anatómicos secundarios pueden impedir la reducción. Se pueden hipertrofiar tanto el tejido graso del fondo del acetábulo, conocido como pulvinar, como el ligamento redondo, bloqueando la reducción de la cabeza femoral. El ligamento acetabular transverso también suele estar hipertrofiado, lo que estrecha de forma efectiva la apertura del acetábulo. Además, el acortamiento del tendón del iliopsoas hace que esté tenso frente a la cadera, creando una deformidad en la cápsula articular en reloj de arena, lo que limita el acceso al acetábulo. Con el tiempo, la cabeza femoral luxada hace presión sobre el reborde acetabular y el *labrum,* produciendo que este último se pliegue hacia dentro y se haga más grueso.

La forma de una cabeza femoral y un acetábulo normales depende de la reducción concéntrica entre los dos. Cuanto más tiempo permanece luxada la cadera, más probable es que el acetábulo se desarrolle de forma anormal. Sin una cabeza femoral que proporcione un patrón, el acetábulo se hará menos profundo, con un techo acetabular oblicuo y un engrosamiento de la pared medial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En neonatos

La DDC en neonatos es asintomática y debe detectarse mediante maniobras específicas. La exploración física se debe realizar en un entorno confortable y templado con el niño desnudo en decúbito supino, sobre una mesa de exploración plana. Es preferible alimentar al neonato justo antes del examen.

La maniobra de provocación de **Barlow** explora la inestabilidad potencial de una cadera previamente no luxada. El examinador aduce la cadera flexionada y empuja suavemente el muslo hacia atrás con intención de luxar la cabeza femoral (fig. 698.2). Cuando la maniobra es positiva, se puede sentir cómo la cadera se desliza fuera del acetábulo. Conforme el examinador relaja la presión, se puede notar cómo la cabeza se reduce de nuevo dentro del acetábulo.

La maniobra de **Ortolani** es la opuesta a la de Barlow: el examinador trata de reducir la cadera luxada en reposo (fig. 698.3). El examinador agarra el muslo del niño entre el pulgar y el índice y, con el cuarto y quinto dedo, levanta el trocánter mayor mientras abduce simultáneamente la cadera. Cuando la maniobra es positiva, la cabeza femoral se reducirá en el acetábulo con un suave «clank» que es palpable pero habitualmente no audible. Debe ser una maniobra suave, no forzada.

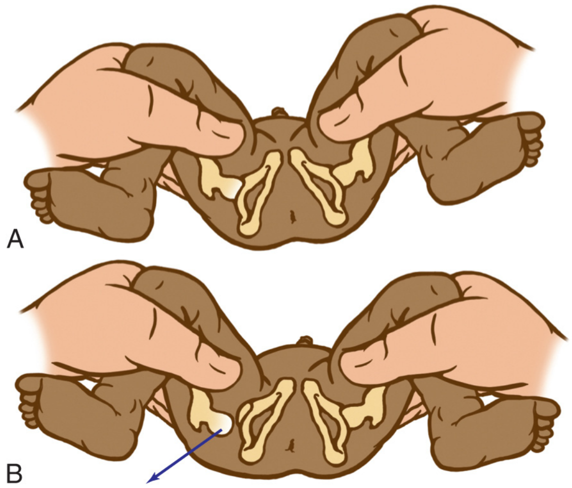

Fig. 698.2 El test de provocación de Barlow se realiza con las caderas y rodillas del niño flexionadas. **A,** Se sujetan suavemente las piernas del niño, con la cadera en aducción, el examinador aplica una fuerza en dirección posterior. **B,** Este test es positivo en la cadera luxable.

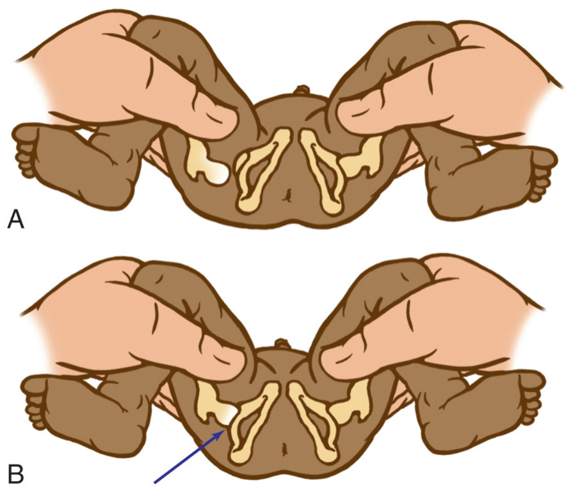

Fig. 698.3 La maniobra de Ortolani se basa en la entrada y salida de la cabeza femoral en el acetábulo. **A,** El examinador sujeta el muslo del niño y abduce suavemente la cadera a la vez que levanta el trocánter mayor con dos dedos. **B,** Cuando el test es positivo, la cabeza femoral se reducirá en el acetábulo con un «clank» palpable al abducir la cadera.

Fig. 698.4 Asimetría de los pliegues del muslo en una niña con displasia de desarrollo de la cadera.

Fig. 698.5 Signo de Galeazzi positivo en un caso de displasia de desarrollo de la cadera no tratado.

El **clic de cadera** es el sonido agudo (o sensación) que se percibe en los últimos grados de abducción durante la exploración de la DDC con las maniobras de Barlow y Ortolani. Un clic en la cadera puede ser diferenciado del «clank», el cual se percibe cuando la cabeza femoral entra y sale de la articulación. Los clics de cadera suelen estar causados por el ligamento redondo o, en ocasiones, por la fascia lata o el tendón del psoas, y no son indicativos de alteración grave de la cadera.

En lactantes

Cuando el niño alcanza los 2-3 meses de vida, las partes blandas comienzan a tensarse y las maniobras de Ortolani y de Barlow ya no son fiables. En este grupo de edad, el examinador debe buscar otros hallazgos físicos específicos, incluyendo una limitación de la abducción de la cadera, un acortamiento aparente del muslo, la localización más proximal del trocánter mayor, una asimetría de los pliegues glúteos o del muslo (fig. 698.4) y la posición de la cadera. El signo más representativo de una luxación de cadera en este grupo de edad es la limitación de la abducción.

El acortamiento del muslo, o **signo de Galeazzi,** se aprecia mejor colocando ambas caderas a 90 grados de flexión y comparando la altura de las rodillas en busca de asimetrías (fig. 698.5). La asimetría de pliegues en glúteos puede ser un signo de displasia. Otra maniobra útil es la **maniobra de Klisic,** en la que el examinador coloca el tercer dedo en el trocánter mayor y el índice de la misma mano sobre la espina ilíaca anterosuperior. En una cadera normal, una línea imaginaria trazada entre ambos dedos apunta al ombligo. En las caderas luxadas, el trocánter está elevado y la línea apunta a medio camino entre el ombligo y el pubis (fig. 698.6).

En niños que caminan

En niños que han comenzado a caminar, el motivo de consulta suele ser que la familia ha observado la cojera del niño, una marcha de ánade o una dismetría. El lado afectado es más corto que la extremidad normal y el niño camina sobre la punta del pie en el lado afectado. El signo de Trendelenburg (v. cap. 693) es positivo en el lado afectado y suele observarse una marcha en Trendelenburg. Igual que en los niños más pequeños, se observa una limitación de la abducción del lado afectado y las rodillas están a diferente nivel cuando se flexionan (signo de Galeazzi). Es frecuente también que el

motivo de consulta sea la hiperlordosis que aparece secundariamente a la alteración en la biomecánica de la cadera.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ecografía

Puesto que para la evaluación de las estructuras cartilaginosas la ecografía es superior a las radiografías simples, es el método diagnóstico de elección para la DDC antes de que aparezca el núcleo de osificación de la cabeza femoral (4-6 meses). Sin embargo, durante el periodo neonatal precoz (0-4 semanas) se prefiere la exploración física a la ecografía, ya que en este grupo de edad existe una alta incidencia de falsos positivos con la ecografía. Por tanto, es preferible esperar a realizar una ecografía hasta que el paciente cumpla el mes de edad, a menos que la exploración física sea determinante. Además de estudiar las relaciones estáticas del fémur con el acetábulo, la ecografía proporciona información dinámica sobre la estabilidad de la articulación de la cadera. La ecografía se puede utilizar para monitorizar el desarrollo acetabular, especialmente en lactantes con arnés de Pavlik; esta técnica de imagen permite minimizar el número de radiografías realizadas y puede permitir la detección precoz de los fracasos terapéuticos.

En la técnica de Graf se coloca el transductor sobre el trocánter mayor, lo que permite la visualización del ilion, el acetábulo óseo, el *labrum* y la epífisis (fig. 698.7). El ángulo formado por la línea del ilion y una línea tangencial al techo óseo del acetábulo se denomina **ángulo α** y representa la profundidad del acetábulo. Se consideran normales los valores superiores a 60 grados, mientras que los inferiores a 60 grados implican una displasia acetabular. El **ángulo β** está formado por una línea tangencial al *labrum* y a la línea del ilion; este representa el techo cartilaginoso del acetábulo. El ángulo β normal es inferior a 55 grados; a medida que la cabeza femoral se subluxa, aumenta el ángulo β. Otra prueba útil es evaluar la posición del centro de la cabeza comparada con la línea vertical del ilion. Si la línea del ilion cae lateral al centro de la cabeza, se considera la epífisis reducida. Si la línea cae medial al centro de la cabeza, la epífisis no está cubierta y está subluxada o luxada.

Existe controversia sobre si debe realizarse el cribado de la DDC con ecografía. Aunque en Europa se realiza de forma rutinaria, los metaanálisis indican que los datos son insuficientes para dar recomendaciones claras. En Estados Unidos, las recomendaciones actuales consisten en realizar en todos los recién nacidos una exploración física en busca de inestabilidad de la cadera. En los niños que presentan hallazgos sospechosos de DDC se debe realizar seguimiento con ecografía. La mayoría de los autores está de acuerdo en que en los lactantes con factores de riesgo de DDC (posición podálica, antecedentes familiares, tortícolis) se debe realizar el cribado mediante ecografía independientemente de los hallazgos en la exploración clínica.

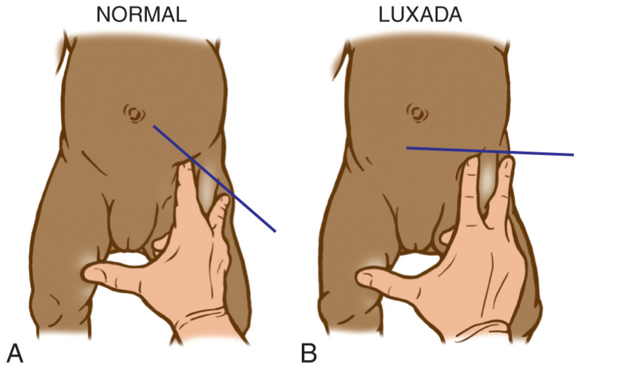

Fig. 698.6 Maniobra de Klisic. **A,** En una cadera normal, la línea imaginaria trazada a través de la punta del dedo índice colocado sobre la cresta ilíaca del paciente y la punta del tercer dedo colocada en el trocánter mayor del paciente debe apuntar al ombligo. **B,** En una cadera luxada, esta línea trazada entre la punta de ambos dedos cae por debajo del ombligo debido a que el trocánter mayor está anormalmente elevado.

Radiografía simple

El estudio mediante radiografías simples se recomienda una vez que la fisis proximal del fémur se calcifica, habitualmente en torno a los 4-6 meses de edad. En niños de esta edad, la radiología simple ha demostrado ser más efectiva, menos costosa y menos dependiente del examinador que la ecografía. La radiografía anteroposterior de la pelvis se puede interpretar con ayuda de diversas líneas clásicas descritas (fig. 698.8).

La **línea de Hilgenreiner** es una línea horizontal trazada por la parte superior del cartílago trirradiado (área clara en el fondo del acetábulo). La **línea de Perkins** es una línea vertical a través del borde lateral del acetábulo osificado, dibujada en perpendicular a la línea de Hilgenreiner. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe estar situado en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La **línea de Shenton** es una línea curva que discurre desde la parte medial del cuello femoral hasta el borde inferior de la rama superior del pubis. En un niño con caderas normales, esta línea es una curva continua. En niños con subluxación o luxación de la cadera esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota».

El **índice acetabular** es el ángulo formado por la línea de Hilgenreiner y una línea trazada desde el fondo del acetábulo hasta el margen lateral osificado del techo del acetábulo. Este ángulo mide el desarrollo del techo óseo del acetábulo. En el recién nacido, el índice acetabular puede medir hasta 40 grados; a los 4 meses, en niños sanos, debe ser menor de 30 grados.

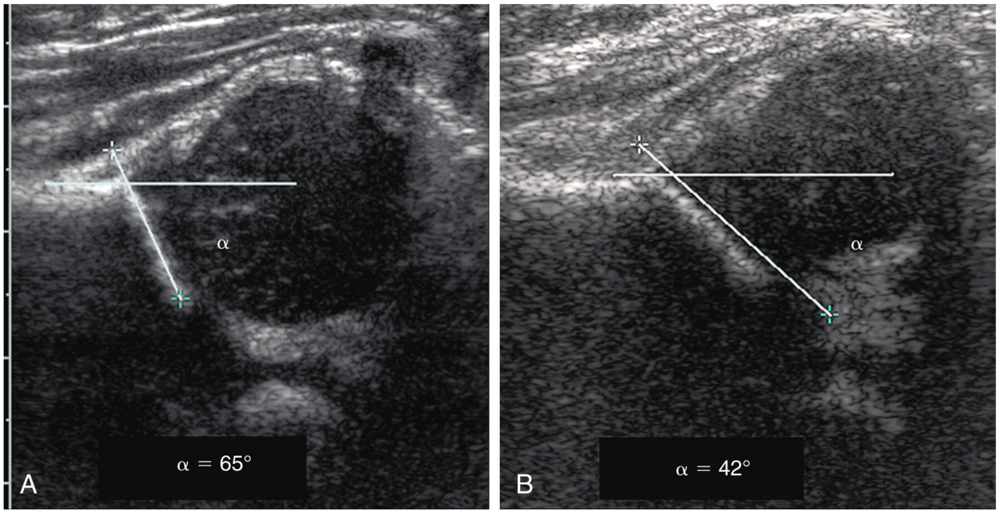

Fig. 698.7 **A,** Imágenes de una ecografía de un niño normal. El ángulo α es >60 grados. Obsérvese que una línea trazada tangencial al ilion cae lateral al centro de la cabeza femoral. **B,** En este niño con displasia de desarrollo de la cadera, la cadera izquierda muestra un ángulo α de 42 grados, y una línea tangencial al ilion muestra que dentro del acetábulo está contenida <50% de la cabeza femoral.

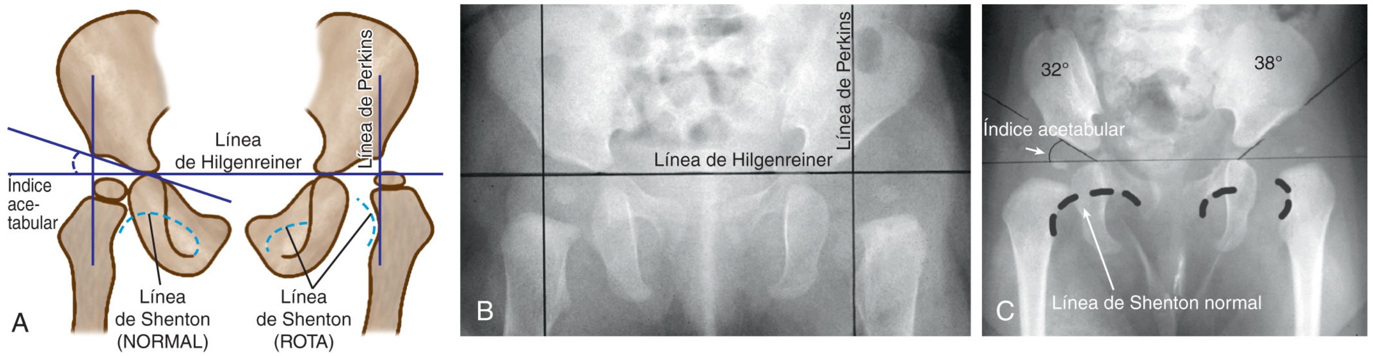

Fig. 698.8 **A-C,** Mediciones radiográficas útiles para evaluar la DDC. La línea de Hilgenreiner se traza a través de los cartílagos trirradiados. La línea de Perkins es perpendicular a la línea de Hilgenreiner en el borde lateral del acetábulo. El núcleo de osificación de la cabeza femoral debe localizarse en el cuadrante inferomedial de la intersección de estas dos líneas. La línea de Shenton se arquea a lo largo de la metáfisis femoral y se continúa suavemente por el margen interno del pubis. En un niño con DDC, esta línea está formada por dos arcos separados y se dice que está «rota». El índice acetabular es el ángulo entre una línea trazada a lo largo del borde del acetábulo y la línea de Hilgenreiner; en los recién nacidos normales, su media es de 27,5 grados y disminuye con la edad.

En niños mayores, el **ángulo centro-borde** es una medida útil de la posición de la cadera. Este ángulo está formado por la unión de la línea de Perkins y otra línea que conecta el margen lateral del acetábulo con el centro de la cabeza femoral. En niños de entre 6 y 13 años de edad es normal un ángulo mayor de 19 grados, mientras que en niños de 14 años o más se considera normal un ángulo mayor de 25 grados.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DDC son mantener la reducción concéntrica de la cabeza en el interior del acetábulo para proporcionar las condiciones óptimas para el desarrollo normal tanto de la cabeza femoral como del acetábulo. Cuanto más tardío sea el diagnóstico de la DDC, más difícil resulta conseguir estos objetivos, menor es el potencial de remodelación del acetábulo y del fémur proximal y más complejos son los tratamientos necesarios.

Recién nacidos y lactantes de menos de 6 meses

Los recién nacidos con caderas positivas con la maniobra de Barlow (reducidas pero luxables) o de Ortolani (luxadas pero reducibles) se deben tratar, por lo general, con un arnés de Pavlik tan pronto como se realice el diagnóstico. El tratamiento de los recién nacidos con displasia de menos de 4 semanas de edad está menos definido. Una proporción importante de estas caderas se normalizará en 3-4 semanas; en consecuencia, antes de tomar la decisión sobre el tratamiento, muchos médicos prefieren volver a explorar a estos recién nacidos unas semanas después. Un estudio sobre 128 recién nacidos con las caderas levemente displásicas en base a los resultados de la ecografía (ángulo alfa entre 43 y 50 grados) que fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento con una férula de abducción inmediata o para seguir una vigilancia ecográfica activa desde el nacimiento y colocarles un dispositivo de Frejka (en caso de que posteriormente fuera necesario el tratamiento), no mostró diferencias en los hallazgos radiológicos a los 6 años de edad.

Los pañales triples y los de abducción *no tienen ningún papel* en el tratamiento de la DDC en el recién nacido; suelen ser inefectivos y dan a la familia una falsa sensación de seguridad. La displasia, la subluxación o la luxación acetabulares se pueden tratar con el arnés de Pavlik. Aunque se dispone de otro tipo de ortesis (férula de von Rosen, férula de Frejka), el arnés de Pavlik sigue siendo el método de tratamiento más extendido (fig. 698.9). Si una cadera con una maniobra de Ortolani positiva se mantiene ininterrumpidamente en un arnés de Pavlik durante 6 semanas, la inestabilidad de cadera se resuelve en, aproximadamente, el 75% de los casos. Después de los 6 meses de edad, los fracasos del tratamiento con el arnés de Pavlik son >50% debido a las dificultades para contener a un niño cada vez más activo y que empieza a gatear. Son necesarios múltiples reajustes y exploraciones para asegurarse de que el arnés se emplea y encaja correctamente. Las correas anteriores del arnés deben ajustarse para que mantengan la cadera en flexión (por lo general unos 90 a 100 grados); se debe evitar una flexión excesiva debido al riesgo de parálisis del nervio femoral. Las correas posteriores están diseñadas para favorecer la abducción. Habitualmente se ajustan para que permitan una aducción hasta neutro, ya que la aducción forzada por el arnés puede dar lugar a una necrosis avascular de la epífisis femoral.

Fig. 698.9 Fotografía de un arnés de Pavlik.

Si en las exploraciones y ecografías de seguimiento no se observa una reducción concéntrica de la cadera tras 3-4 semanas de tratamiento con el arnés de Pavlik, se debe abandonar el arnés. Su uso continuado más allá de este periodo en una cadera con luxación persistente puede producir la «enfermedad del arnés de Pavlik», o desgaste de la cara posterior del acetábulo, que puede hacer que la reducción definitiva sea menos estable.

Niños de 6 meses a 2 años

Los principales objetivos del tratamiento cuando el diagnóstico se realiza de forma tardía son obtener y mantener la reducción de la cadera sin dañar la cabeza femoral. La reducción cerrada se realiza en quirófano bajo anestesia general. Se moviliza la cadera para valorar el arco de movilidad en el que permanece reducida. Este arco se compara con el mayor arco de movilidad para determinar la «zona segura» (fig. 698.10). La artrografía realizada en el momento de la reducción es útil para valorar la profundidad y la estabilidad de la reducción (fig. 698.11). La reducción se mantiene con un yeso bien moldeado en «posición humana» con las caderas en moderada flexión y abducción. Después del procedimiento se puede emplear la TC de corte único o la RM para confirmar la reducción. Doce semanas después de la reducción cerrada se retira el yeso; en este momento se suele utilizar una ortesis de abducción para favorecer el remodelamiento adicional del

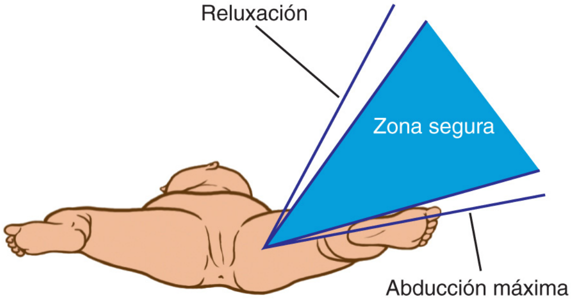

Fig. 698.10 Diagrama de la zona segura de Ramsey.

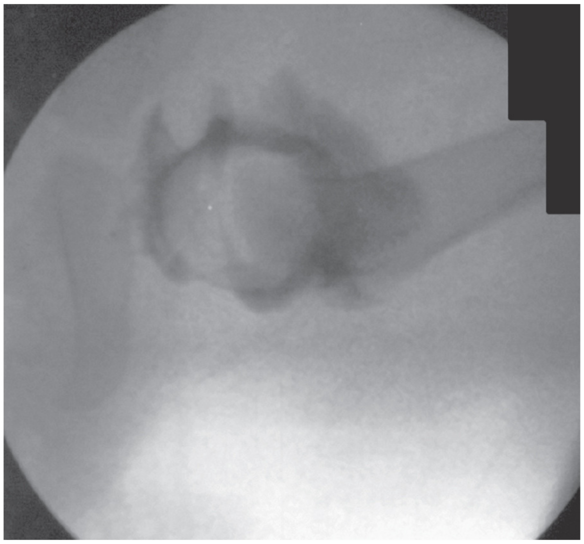

Fig. 698.11 Artrografía de una cadera reducida para evaluar la estabilidad de la reducción.

acetábulo. La incapacidad para obtener una cadera mediante reducción cerrada indica la necesidad de una reducción abierta. En pacientes menores de 18 meses es raro que sea necesario un procedimiento concomitante sobre el fémur o el acetábulo. El potencial de desarrollo del acetábulo después de la reducción cerrada o abierta es excelente y persiste hasta 4-8 años después de la intervención.

Niños mayores de 2 años

En los niños de 2-6 años con luxación de cadera suele ser necesaria la reducción abierta. En este grupo de edad se suele realizar una osteotomía femoral de acortamiento para disminuir la presión sobre el fémur proximal y reducir al mínimo el riesgo de osteonecrosis. Puesto que en estos niños de mayor edad el potencial de desarrollo del acetábulo está marcadamente reducido, se suele realizar una osteotomía pélvica junto a la reducción abierta. En el postoperatorio se inmovilizan los pacientes con un yeso durante 6-12 semanas.

COMPLICACIONES

La complicación más grave de la DDC es la **necrosis avascular** de la epífisis femoral. La reducción de la cabeza femoral bajo presión o en una abducción extrema puede producir una oclusión de los vasos epifisarios y una necrosis parcial o total de la cabeza femoral. La revascularización suele ser precoz, pero la fisis sufre un daño irreversible que lleva a posibles trastornos de crecimiento y desarrollo posteriores. El tratamiento, como se ha indicado previamente, va dirigido a minimizar esta complicación. Empleando tratamientos adecuados, la incidencia de la DDC se reduce un 5-15%. Otras complicaciones de la DDC incluyen la reluxación, la subluxación residual, la displasia acetabular y las complicaciones postoperatorias, incluidas las infecciones de la herida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.2 Sinovitis transitoria de cadera (sinovitis tóxica)

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel, B. David Horn y Lawrence Wells

La sinovitis transitoria, o sinovitis tóxica de cadera, es una artritis reactiva que es una de las causas más frecuentes de dolor de cadera en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

La causa de la sinovitis transitoria es incierta. Se ha descrito como una patología inflamatoria inespecífica o como una sinovitis inmunológica posvírica, ya que tiende a aparecer tras una enfermedad vírica reciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la sinovitis transitoria de cadera puede aparecer en todos los grupos de edad, es más prevalente en niños de entre 3 y 8 años de edad, con una media de 6 años. Aproximadamente, el 70% de los niños afectados presenta una infección inespecífica del tracto respiratorio superior los 7-14 días antes de la aparición de la sintomatología. Esta presentación aguda de los síntomas consiste típicamente en dolor en la ingle, en la cara anterior del muslo o en la rodilla, por dolor referido de la cadera. Estos niños suelen ser capaces de cargar peso sobre la extremidad afectada y típicamente caminan con marcha antiálgica acompañada de una rotación externa del pie. La cadera no se mantiene en flexión, abducción o rotación externa a menos que exista un derrame significativo. Además, suelen estar afebriles o tener una febrícula menor de 38 °C.

DIAGNÓSTICO

La sinovitis transitoria es un diagnóstico clínico, pero las pruebas de laboratorio y radiológicas pueden ser útiles para descartar otras patologías más graves. En la sinovitis transitoria, las pruebas de laboratorio (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva sérica y recuento de leucocitos) son relativamente normales, pero en ocasiones se observa una elevación leve de la velocidad de sedimentación globular. También se pueden realizar radiografías AP y lateral de Lauenstein («posición de rana»), que generalmente son normales. La ecografía es preferible a las radiografías y, además, con frecuencia muestra un pequeño derrame articular.

La patología más importante que se debe descartar antes de confirmar el diagnóstico de sinovitis transitoria es la artritis séptica. Los niños con artritis séptica suelen tener un aspecto más enfermo que aquellos con sinovitis transitoria. El dolor asociado a la artritis séptica es más grave y los niños, con frecuencia, se niegan a caminar o a mover lo más mínimo la cadera. La combinación de fiebre alta, negarse a caminar y la elevación de la velocidad de sedimentación globular, de la proteína C reactiva sérica y del recuento de leucocitos sugiere un diagnóstico de artritis séptica. Si el cuadro clínico hace sospechar artritis séptica, se debe realizar una artrocentesis guiada por ecografía de la cadera para realizar el diagnóstico definitivo (v. cap. 705). Una excepción a estos criterios es la artritis séptica de cadera debido a *Kingella kingae,* que puede provocar una inflamación mínima y cursar sin fiebre o con fiebre leve (v. cap. 705). Puede ser necesaria una RM para detectar una osteomielitis asociada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sinovitis transitoria de cadera es sintomático. Entre las recomendaciones habituales se incluyen la restricción de actividades y la descarga hasta que desaparezcan los síntomas. La administración de antiinflamatorios y analgésicos puede acortar la duración del dolor. La mayoría de los niños se recupera completamente al cabo de 3-6 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.3 Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winell, B. David Horn y Lawrence Wells

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) es un trastorno de la cadera de origen desconocido producido por la interrupción temporal del flujo sanguíneo al núcleo de osificación de la epífisis proximal del

fémur que condiciona una osteonecrosis y una deformidad de la cabeza del fémur.

ETIOLOGÍA

Aunque la etiología subyacente permanece desconocida, la mayoría de los autores está de acuerdo en que la vía final en el desarrollo de la ELCP es la disrupción del aporte vascular a la epífisis femoral, lo que da lugar a isquemia y osteonecrosis. Se han propuesto como factores etiológicos la infección, los traumatismos y la sinovitis transitoria, pero ninguno de ellos ha sido confirmado. Se han identificado factores que se asocian a trombofilia, un aumento en la predisposición a padecer trombosis y una menor capacidad de trombólisis. En las alteraciones de los mecanismos de la coagulación pueden jugar algún papel las mutaciones del factor V de Leiden, los déficits de proteína C y S y la presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos cardiolipina, antitripsina y activador del plasminógeno. Se cree que estas alteraciones de la cascada de la coagulación producen un aumento de la viscosidad de la sangre y del riesgo de trombosis venosa. La dificultad para el retorno venoso lleva a un aumento de la presión intraósea, lo que a su vez dificulta el influjo arterial, produciendo isquemia y muerte celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la ELCP en Estados Unidos es de 1 de cada 1.200 niños siendo de 4 a 5 veces más frecuente en los varones que en las niñas. La incidencia mayor se produce entre los 4 y los 8 años de edad. Es bilateral en aproximadamente el 10% de los casos, pero las caderas presentan habitualmente distintos grados de colapso. La menor incidencia de la enfermedad se observa en personas del este de Asia y la más alta en la raza blanca.

PATOGENIA

Los cambios patológicos iniciales de la cabeza femoral son el resultado de la isquemia y la necrosis; los cambios posteriores están producidos por el proceso de reparación. El curso de la enfermedad puede tener cuatro estadios, aunque se han descrito variaciones. El estadio **inicial** de la enfermedad, que a menudo dura 6 meses, se caracteriza por sinovitis, irritación de la articulación y necrosis precoz de la cabeza femoral. A continuación, la revascularización conduce a una reabsorción mediada por osteoclastos del segmento necrótico. El hueso necrótico es sustituido por tejido fibrovascular más que por hueso nuevo, lo que compromete la integridad estructural de la epífisis femoral. El segundo estadio es el de **fragmentación,** que suele durar 8 meses. Durante este estadio, la epífisis femoral empieza a colapsarse, habitualmente por la parte externa, y comienza a extrudir del acetábulo. El estadio de **cicatrización,** que dura aproximadamente 4 años, comienza con la neoformación ósea en la región subcondral. La reosificación empieza en el centro y se expande en todas las direcciones. El grado de deformidad de la cabeza femoral depende de la gravedad y la magnitud del colapso que se produce. El estadio final es el **residual,** que comienza después de que se haya reosificado toda la cabeza femoral. Aún se producirá un moderado remodelado de la cabeza femoral hasta que el niño alcance la madurez esquelética. La ELCP con frecuencia produce daño en la metáfisis femoral proximal, lo que conduce a un cuello corto *(coxa brevis)* e hipertrofia del trocánter.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma de presentación más común es la cojera de duración variable. El dolor, en caso de existir, suele estar relacionado con la actividad y puede localizarse en la ingle o referido a la parte anteromedial del muslo o a la rodilla. *Si no se piensa que el dolor de muslo o de rodilla en niños puede ser secundario a alteraciones de la cadera, puede producirse un retraso en el diagnóstico.* Con menor frecuencia, la presentación de la enfermedad puede ser mucho más aguda y asociarse a imposibilidad para la marcha.

La marcha antiálgica (una cojera que se caracteriza por acortamiento de la fase de apoyo en la extremidad afectada para aliviar el dolor producido por la carga) puede ser especialmente llamativa después de una actividad física intensa y al final del día. La movilidad de la cadera, especialmente la rotación interna y la abducción, está limitada. En las fases iniciales de la enfermedad, la limitación de la abducción es secundaria a la sinovitis y a la contractura muscular de los aductores; sin embargo, con el tiempo y con la aparición de deformidades, la limitación de la abducción puede ser permanente. Existe la posibilidad de una ligera contractura en flexión de la cadera de unos 10-20 grados. Puede evidenciarse una atrofia de los músculos del muslo, pantorrilla o nalga debida al dolor. También se puede observar una aparente dismetría de la extremidad por una contractura en aducción o un acortamiento verdadero del lado afecto por el colapso de la cabeza femoral.

DIAGNÓSTICO

La herramienta diagnóstica para la ELCP son las radiografías simples. Las radiografías anteroposterior y lateral de Lauenstein (en posición de rana) permiten diagnosticar, estadificar, dar un pronóstico y realizar el seguimiento de la enfermedad (fig. 698.12). Es importante cuando se valora la progresión estudiar la evolución radiológica y compararla con las radiografías previas para estimar la fase del proceso de reparación y determinar el grado de afectación epifisaria.

En el estadio inicial de la ELCP, los cambios radiológicos incluyen la disminución del tamaño del centro de osificación, la lateralización de la cabeza femoral con ensanchamiento del espacio articular medial, una fractura subcondral e irregularidades en la fisis. En el estadio de fragmentación, la epífisis tiene un aspecto fragmentado y existen áreas dispersas de aumento de radiotransparencia y de aumento de densidad radiológica. Durante el estadio de reosificación, la densidad ósea vuelve a la normalidad mediante la formación de hueso nuevo (reticular). El estadio residual está marcado por la reosificación de la cabeza femoral, la remodelación gradual de la forma de la cabeza hasta la madurez ósea y la remodelación del acetábulo.

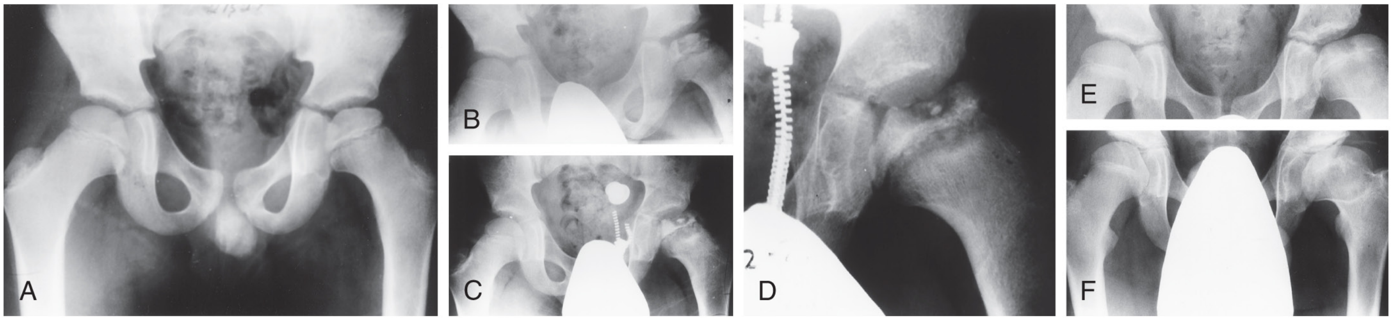

Fig. 698.12 Evolución radiográfica de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes con comienzo en un niño de diez años y once meses de edad. A pesar del debut tardío, la cabeza femoral presenta una adecuada remodelación mientras el paciente alcanza la madurez ósea. **A,** La radiografía anteroposterior (AP) obtenida en el comienzo de la enfermedad muestra incremento de la densidad en la cabeza femoral con aparente amplitud del espacio articular (estadio temprano de Waldenström). **B,** La radiografía AP realizada tras 9 meses del inicio muestra la cabeza comenzando la fase de fragmentación. El fragmento central permanece denso y colapsa relativamente hacia la porción lateral (pilar lateral) de la cabeza femoral. El pilar lateral es lúcido pero no colapsa, y la cadera se clasifica en el grupo B en el sistema de clasificación del pilar lateral. El espacio articular ha aumentado. **C,** Radiografía AP obtenida después 17 meses del inicio en la que se aprecia reosificación precoz de la cabeza femoral (etapa de curación). **D,** Vista ampliada de la cabeza femoral tras 22 meses del comienzo de la enfermedad. Persiste el aumento del espacio articular, y el acetábulo adquiere una apariencia bicompartimental. **E,** Radiografía AP obtenida tras cuatro años del debut. La cabeza femoral ha sanado y está en estado residual. Aún se aprecia el aumento del espacio articular y la incongruencia de la cabeza con el acetábulo. **F,** Radiografía AP realizada tras 6 años del inicio de la enfermedad; muestra mejoría en la forma redonda de la cabeza femoral y mayor congruencia articular. *(De Kim HK, Herring JA: Legg-Calvé-Perthes disease. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5/e. Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 17.18.)*

Tabla 698.1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

OTRAS CAUSAS DE NECROSIS AVASCULAR
Anemia falciforme
Otras hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia)
Leucemia mieloide crónica
Corticoides
Secuelas de una luxación traumática de cadera
Tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera
Artritis séptica
DISPLASIAS EPIFISARIAS
Displasia epifisaria múltiple
Displasia espondiloepifisaria
Mucopolisacaridosis
Hipotiroidismo
OTROS SÍNDROMES
Osteocondromatosis
Metacondromatosis
Síndrome de Schwartz-Jampel
Síndrome tricorrinofalángico
Síndrome de Maroteaux-Lamy
Síndrome de Martsolf

De Kim HKW, Herring JA: Legg-Calvé-Perthes Disease. En Herring JA, editor: *Tachdjian's pediatric orthopaedics*, ed 5. Philadelphia, 2014, WB Saunders, Box 17.6, p. 613.

Además de estos cambios radiográficos, se han comunicado varios signos radiográficos clásicos que describen una «cabeza en riesgo» de deformidad grave. Se asocia a mal pronóstico la extrusión lateral de la epífisis, una horizontalización de la fisis, la calcificación lateral a la epífisis, la subluxación de la cadera y una «V» radiotransparente en la cara lateral de la fisis (signo de Gage).

En ausencia de cambios en las radiografías simples, especialmente en las fases precoces de la enfermedad, la RM es útil para diagnosticar el infarto precoz y determinar el grado de alteración de la perfusión. Se utiliza en estadios más precoces para determinar el pronóstico. Durante las fases de remodelación y residual, la RM es muy útil para definir la anatomía anormal y determinar la extensión de la lesión intraarticular. La artrografía puede mostrar un aplanamiento de la cabeza femoral y el fenómeno de abducción en bisagra de la pierna. La tabla 698.1 describe el diagnóstico diferencial.

CLASIFICACIÓN

Catterall propuso una clasificación de cuatro grupos basándose en la magnitud de la afectación de la cabeza femoral y una serie de signos de «cabeza en riesgo». Las caderas en el grupo I presentan una afectación anterior de un 25%, sin presencia de secuestros (una «isla» de hueso muerto dentro de la epífisis) y sin alteraciones metafisarias. Las caderas del grupo II presentan una afectación de un 50%, con una clara demarcación entre los segmentos afectados y el sano. Pueden existir quistes metafisarios. Las del grupo III muestran una afectación del 75% con secuestros de gran tamaño. En el grupo IV está afectada toda la cabeza. El uso del sistema de clasificación de Catterall ha disminuido debido al importante grado de variabilidad interobservador.

La **clasificación del pilar lateral de Herring** es el sistema de clasificación radiológico más ampliamente empleado para ayudar en el tratamiento y pronóstico durante la fase activa de la enfermedad (fig. 698.13). A diferencia del sistema de Catterall, la clasificación de Herring tiene un alto grado de fiabilidad interobservador. La clasificación se basa en la evolución radiológica durante la fase precoz de fragmentación. El sistema de clasificación del pilar lateral de la ELCP tiene en cuenta la forma de la epífisis de la cabeza femoral en la radiografía anteroposterior de la cadera. Esta se divide en tres secciones o pilares. El pilar lateral está constituido por el 15-30% lateral de la anchura de la cabeza, el pilar central aproximadamente el 50% y el pilar medial por el 20-35% de la anchura de la cabeza. El grado de afectación del pilar lateral puede subdividirse en tres grupos. En el grupo A, el pilar lateral es radiográficamente normal. En el grupo B presenta alguna radiolucencia, pero se mantiene >50% de la altura del mismo. En el grupo C, el pilar lateral es más radiotransparente que en el grupo B y la altura remanente es de menos del 50%. Herring ha añadido al sistema de clasificación

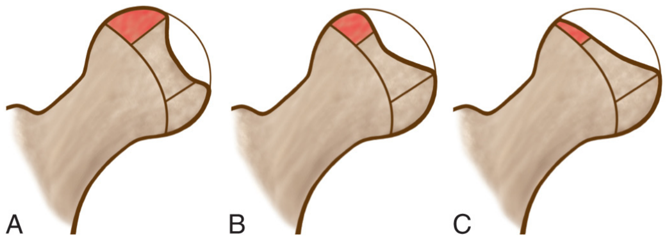

Fig. 698.13 Clasificación del pilar lateral de la ELCP. **A,** No existe afectación del pilar lateral. **B,** Se mantiene más de un 50% de la altura del pilar lateral. **C,** Se mantiene menos de un 50% de la altura del pilar lateral.

un grupo intermedio B/C para describir a los pacientes con un colapso aproximado del pilar lateral del 50%.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los niños que desarrollan signos y síntomas de ELCP antes de los 6 años de edad tienden a recuperarse con pocos problemas residuales. Los pacientes mayores de 9 años de edad en el momento de la presentación suelen tener mal pronóstico. La causa de esta diferencia es que en los niños más pequeños el potencial de remodelación de la cabeza femoral es mayor. La extensión de la afectación de la cabeza femoral y la duración de la enfermedad son factores adicionales asociados a un peor pronóstico. Las caderas clasificadas como del grupo III y IV de Catterall y con pilar lateral del grupo C tienen un peor pronóstico.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la ELCP es mantener una cabeza esférica, bien cubierta con un arco de movilidad de la cadera lo más normal posible. Aunque aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado, la mayoría de los autores están de acuerdo en que el enfoque general del manejo de estos pacientes debe estar guiado por el principio de contención. Este se basa en el hecho de que, mientras que la cabeza femoral está en un estado de fragmentación, y por tanto reblandecida, lo mejor es mantenerla en su totalidad en el acetábulo; de este modo, el acetábulo actúa de molde para la cabeza femoral en regeneración. En caso contrario, si no se consigue contener la cabeza, se permite su deformación, dando lugar a la extrusión y el pinzamiento del extremo externo del acetábulo. Para que sea satisfactoria, la contención debe iniciarse de forma precoz mientras la cabeza es aún moldeable; una vez ha cicatrizado la cabeza, la recolocación de la epífisis femoral no ayudará a la remodelación y, de hecho, puede empeorar los síntomas.

Las opciones iniciales para manejar los síntomas incluyen la limitación de la actividad, la carga protegida y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La contención conservadora se puede lograr mediante el uso de un yeso de Petrie para restaurar la abducción y para dirigir la cabeza femoral hacia el fondo del acetábulo. Los yesos de Petrie son dos yesos largos pelvipédicos que están conectados por una barra y pueden ser útiles para mantener las caderas en abducción y rotación interna (la mejor posición de contención). Los yesos se colocan y, generalmente, se realiza después una artrografía para confirmar la contención y la tenotomía de los tendones aductores. Después de 6 semanas, se puede aplicar una ortesis de abducción con soporte de peso limitado. Varios estudios antiguos no apoyaron la eficacia del tratamiento con yeso y ortesis a largo plazo como método de contención, pero una serie posterior, de gran tamaño, ha encontrado excelentes resultados con esta forma de tratamiento.

La contención quirúrgica puede ser abordada desde el lado femoral, el acetabular o desde ambos lados de la articulación. La intervención más frecuente es la osteotomía varizante del fémur proximal. Las osteotomías pélvicas en la ELCP se dividen en tres categorías: las osteotomías rotatorias del acetábulo, los procedimientos de techado y las osteotomías de medialización de Chiari. Cualquiera de estos procedimientos se puede combinar con una osteotomía varizante del fémur proximal cuando la gran deformidad de la cabeza no pueda ser contenida por una osteotomía aislada de la pelvis.

Una vez que la epífisis ha cicatrizado, el tratamiento se modifica de la contención al tratamiento de la deformidad residual. Los pacientes con abducción en bisagra o incongruencia articular podrían beneficiarse de una osteotomía femoral proximal en valgo. La *coxa brevis* y la hipertrofia del trocánter mayor pueden tratarse mediante una osteotomía femoral proximal. Esto ayuda a restaurar la relación longitud-tensión del mecanis-

mo abductor y puede aliviar la fatiga de los abductores. Los pacientes con pinzamiento femoroacetabular por irregularidades de la cabeza femoral pueden beneficiarse de una osteoplastia o una extirpación del labio de la prominencia responsable.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

698.4 Epifisiólisis de la cabeza femoral

Wudbhav N. Sankar, Jennifer J. Winnel, B. David Horn y Lawrence Wells

La epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) es un trastorno de la cadera que afecta a adolescentes, habitualmente entre los 10 y los 16 años, y consiste en el fracaso de la metáfisis y el desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral respecto al cuello.

CLASIFICACIÓN

La ECF se puede clasificar temporalmente según la aparición de los síntomas (aguda, crónica, aguda sobre crónica); funcionalmente, de acuerdo con la capacidad del paciente de soportar carga (estable o inestable); o morfológicamente, de acuerdo con la extensión del desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello (leve, moderada o grave), según se aprecie en las radiografías o en la TC.

La ECF **aguda** es la que aparece en un paciente con síntomas prodrómicos en tres semanas o menos; debe diferenciarse de la epifisiólisis traumática pura en una cadera previamente normal (una verdadera epifisiólisis tipo I de Salter-Harris; v. cap. 703). El paciente con una epifisiólisis aguda suele tener síntomas prodrómicos de dolor en la ingle, el muslo o la rodilla y suele referir algún antecedente traumático menor (un giro o caída) que normalmente no es lo suficientemente violento como para producir una lesión de esta gravedad.

La ECF **crónica** es la forma de presentación más frecuente. Generalmente, se trata de adolescentes que presentan una historia de pocos meses de evolución de molestias indefinidas en la ingle o en el tercio inferior del muslo y cojera. Las radiografías muestran una migración posterior e inferior de la cabeza del fémur de magnitud variable con remodelación del cuello del fémur en la misma dirección.

Los niños con ECF **aguda sobre crónica** pueden tener características de ambos extremos del espectro. Los síntomas prodrómicos pueden tener más de tres semanas de duración, con una exacerbación brusca del dolor. Las radiografías muestran una remodelación del cuello femoral y un desplazamiento adicional de la epífisis femoral más allá del punto de remodelación del cuello del fémur.

La clasificación de la estabilidad distingue a los pacientes según su capacidad de caminar y es más útil a la hora de predecir el pronóstico y establecer la planificación terapéutica. La ECF se considera **estable** cuando el niño puede caminar con o sin muletas. Un niño con una ECF **inestable** es incapaz de caminar con o sin ayuda para la marcha. Los pacientes con ECF inestable tienen una prevalencia mucho mayor de osteonecrosis (hasta de un 50%) en comparación con la ECF estable (cerca del 0%). Esto se debe, probablemente, a la lesión vascular producida en el episodio de deslizamiento inicial.

La ECF se puede clasificar también según el grado de desplazamiento de la epífisis femoral en relación al cuello. En los grados leves, el ángulo entre la cabeza y el cuello es menor de 30 grados, en los moderados es de 30-60 grados y en los graves es mayor de 60 grados, en comparación con el lado contralateral sano.

ETIOPATOGENIA

La ECF está producida con mayor probabilidad por una combinación de factores mecánicos y endocrinos. En la mayoría de los casos de ECF, el plano de separación se produce a través de la zona hipertrófica de la fisis. Durante la pubertad normal, la fisis adquiere una orientación más vertical, lo que modifica las fuerzas mecánicas de compresión a cizallamiento. Además, en los adolescentes la zona hipertrófica aumenta de tamaño debido a los niveles elevados de hormonas circulantes. El ensanchamiento de la fisis disminuye el umbral para el fallo mecánico. La osificación normal depende de diversos factores, tales como hormonas tiroideas, vitamina D y calcio. En consecuencia, no es sorprendente que se produzca una mayor incidencia de ECF en niños con patologías médicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo y osteodistrofia renal. La obesidad, uno de los principales factores de riesgo de la ECF, afecta tanto a la carga mecánica sobre la fisis como al nivel de hormonas circulantes. La combinación de factores endocrinos da lugar a un fallo gradual de la fisis, lo que permite el desplazamiento posterior e inferior de la cabeza femoral en relación con el cuello del fémur.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de la ECF es de 2 por 100.00 en la población general. La incidencia oscila entre 0,2 por 100.000 en la parte este de Japón y 10,08 por 100.000 en el nordeste de Estados Unidos. Existe una mayor incidencia de ECF en afroamericanos y polinesios. La obesidad es el factor de riesgo más claramente relacionado con la ECF; aproximadamente, el 65% de los pacientes se encuentra por encima del percentil 90 en las gráficas de peso-edad. Afecta más frecuentemente a varones que a mujeres y a la cadera izquierda más que a la derecha. Se ha publicado una tasa de bilateralidad de hasta un 60% de los casos, cerca de la mitad de los cuales la pueden presentar en el momento del diagnóstico inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente clásico con ECF es un varón afroamericano obeso entre los 11 y los 16 años. La presentación en las mujeres suele ser más precoz, entre los 10 y los 14 años. Los pacientes con ECF crónica y estable suelen presentarse después de semanas o meses de síntomas. Los pacientes, por lo general, presentan algún grado de cojera y tienen la extremidad inferior en rotación externa. La exploración física de la cadera afectada muestra una limitación de la rotación interna, abducción y flexión. Con frecuencia, el examinador observa que, cuando se flexiona la cadera afectada, el muslo tiende a adoptar una rotación externa creciente conforme aumenta la flexión (fig. 698.14). La mayoría de los pacientes presenta síntomas en la región inguinal, pero en raras ocasiones indica solamente dolor en la parte interna de la rodilla, que puede tratarse de un dolor referido a través del nervio obturador. En los niños que muestran dolor en la rodilla y no se les realizan técnicas de imagen adecuadas de la cadera, es frecuente que no se efectúe el diagnóstico o que sea tardío. Los pacientes con ECF inestable suelen tener una presentación que lleva a urgencias. Estos niños, normalmente, no dejan que se les explore la movilidad de la cadera en ningún grado; de forma similar a una fractura de cadera, la extremidad estará acortada, en abducción y con rotación externa.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Generalmente, los únicos estudios de imagen precisos para hacer el diagnóstico son las proyecciones AP y lateral de Lauenstein («posición de rana»). Puesto que aproximadamente el 25% de los pacientes tiene una epifisiólisis contralateral en el momento de la presentación inicial, es fundamental que el médico evalúe de forma meticulosa ambas caderas. Entre los hallazgos radiográficos habituales se incluyen el ensanchamiento y las irregularidades en la fisis; una disminución de la altura de la epífisis en el centro del acetábulo; un área en media luna de aumento de densidad en la parte proximal del cuello del fémur; y el «signo de Steel», que corresponde a la imagen de doble densidad creada por el desplazamiento anterior

Fig. 698.14 **Exploración física de un paciente con epifisiólisis de la cabeza femoral. Presenta limitación de la flexión de la cadera y de la rotación externa.** Al flexionar la cadera afectada el miembro inferior realiza una rotación externa. *(De Herring JA: Slipped capital femoral epiphysis. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *5/e. Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig. 18.5.)*

del cuello femoral que se superpone sobre la cabeza femoral. En un niño sano, la línea de Klein, que es la línea recta trazada a lo largo de la cortical superior del cuello del fémur en la radiografía anteroposterior, intersecta la parte lateral de la epífisis femoral superior. Conforme aumenta el desplazamiento de la epífisis en la ECF, la línea de Klein termina por no tocar la epífisis proximal (fig. 698.15). Aunque algunos de estos hallazgos radiográficos pueden ser sutiles, la mayor parte de los diagnósticos se puede realizar fácilmente en la vista lateral en «posición de rana», que muestra el característico desplazamiento posterior e inferior de la epífisis en relación con el cuello femoral (fig. 698.16).

TRATAMIENTO

En cuanto se haya realizado el diagnóstico, debe ingresarse al niño en el hospital inmediatamente y ponerlo en reposo en cama. Si se permite que el niño vuelva a casa sin tratamiento definitivo, aumenta el riesgo de que una ECF estable se convierta en una inestable y de que se desplace aún más. En los niños con presentaciones atípicas (menores de 10 años, hábito corporal delgado) se deben realizar analíticas para descartar una patología endocrina subyacente.

El objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la epifisiólisis y estabilizar (es decir, cerrar) la fisis. Aunque en el pasado se han utilizado diversas formas de tratamiento, incluidos yesos completos, actualmente el tratamiento de referencia de la ECF es la fijación *in situ* con un tornillo grueso (fig. 698.17). El término *in situ* implica que no se realiza ninguna maniobra para reducir el desplazamiento entre la epífisis y el cuello del fémur, ya que hacerlo aumenta el riesgo de osteonecrosis. El tornillo se coloca habitualmente de forma percutánea y bajo control por fluoroscopia. En el postoperatorio se permite a los pacientes el apoyo parcial con muletas durante 4-6 semanas, para retornar a continuación a las actividades normales de forma gradual. Se deben realizar exploraciones radiográficas seriadas, monitorizar a los pacientes y comprobar que la fisis se está cerrando y que la epifisiólisis es estable. Después de que haya cicatrizado la estabilización inicial, los pacientes con deformidades residuales graves pueden ser candidatos a una osteotomía femoral proximal para corregir la deformidad, reducir el pinzamiento y mejorar el arco de movilidad.

Un 20-40% de los niños desarrollará en algún momento una ECF contralateral, por lo que muchos cirujanos ortopédicos aconsejan la fijación profiláctica con tornillo de la cadera contralateral (normal) en los pacientes con una ECF unilateral. Se deben sopesar los beneficios de prevención de una posible epifisiólisis frente a los riesgos de realizar una cirugía potencialmente innecesaria. Varios estudios recientes han intentado analizar modelos de decisión para la fijación profiláctica, pero aún existe controversia sobre el tratamiento más adecuado.

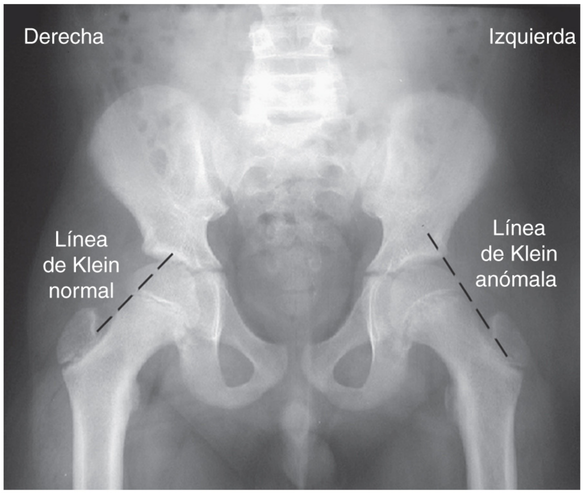

Fig. 698.15 Ilustración de la línea de Klein.

COMPLICACIONES

Las dos complicaciones más graves de la ECF son la osteonecrosis y la condrólisis. La osteonecrosis, o necrosis avascular, suele ser producida por la lesión de los vasos retinaculares. Esto puede ocurrir como consecuencia del traumatismo inicial, especialmente en la epifisiólisis inestable, por la manipulación forzada de una ECF aguda o inestable, por la compresión por el hematoma intracapsular o por lesión directa durante la cirugía. También pueden producirse formas parciales de osteonecrosis después de la fijación interna; esto se puede deber a la lesión de los vasos sanguíneos intraepifisarios. Por otra parte, la condrólisis consiste en la degeneración

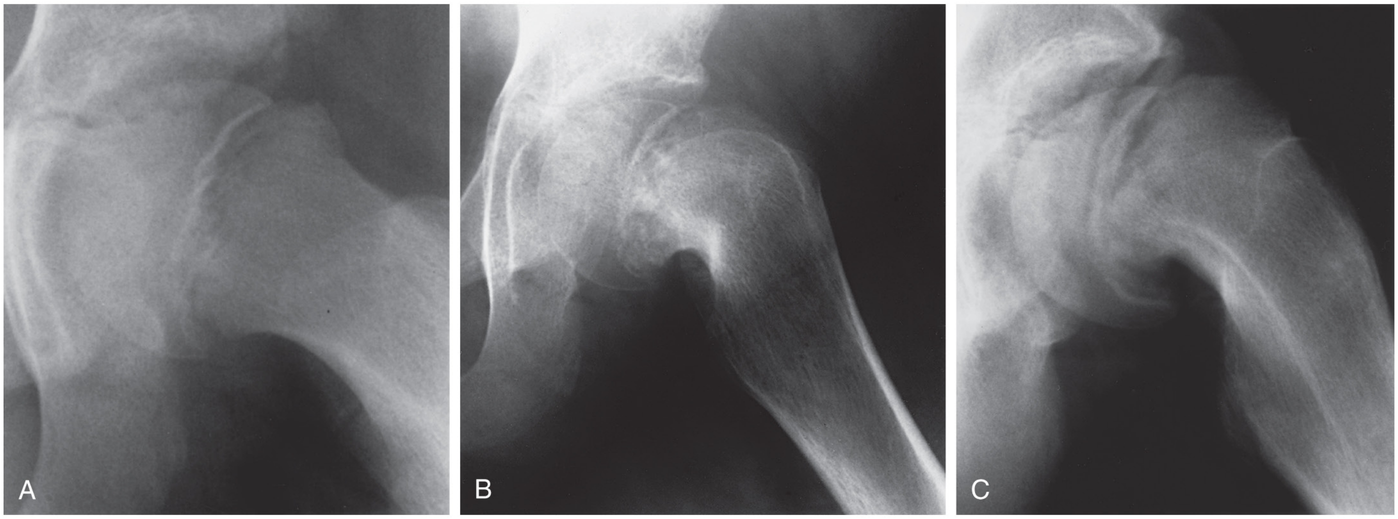

Fig. 698.16 Aspecto radiológico de una epifisiólisis de la cabeza femoral (ECF) al diagnóstico. **A,** Aparición de una ECF aguda en una proyección lateral en «posición de rana». El desplazamiento de la epífisis es sugerente de una epifisiólisis tipo I de Salter-Harris de la fisis femoral superior. No se observan cambios adaptativos secundarios en el cuello femoral. **B,** Proyección lateral en «posición de rana» de un paciente con molestias en el muslo de muchos meses de evolución y un deslizamiento crónico de la epífisis. Predominan los cambios adaptativos en el cuello femoral, y la epífisis está centrada sobre el cuello femoral adaptado. **C,** Radiografías laterales en «posición de rana» de un paciente con una epifisiólisis aguda de cabeza femoral sobre una deformidad crónica. El paciente llevaba varios meses con dolor vago en el muslo, con una repentina exacerbación grave de ese dolor. El desplazamiento agudo de la epífisis es evidente. A diferencia de la ECF aguda (véase **A**), también existen cambios de remodelación adaptativa secundaria en el cuello femoral, con respecto al cual la epífisis se ha desplazado de forma aguda. *(De Herring JA: Slipped capital femoral epiphysis. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 18-1, p. 632.).*

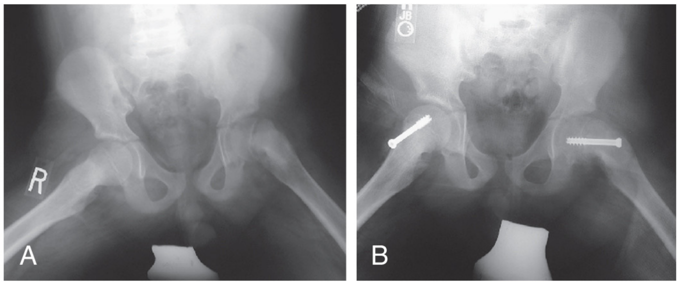

Fig. 698.17 Radiografías preoperatoria **(A)** y postoperatoria **(B)** que demuestran una fijación *in situ* en un caso de epifisiólisis de la cabeza femoral.

aguda del cartílago articular de la cadera. Si bien no se conocen las causas de esta complicación, se cree que se asocian a las epifisiólisis más graves, que son más frecuentes en afroamericanos y en mujeres, y que pueden ocurrir por la protrusión de las agujas o tornillos por fuera de la cabeza del fémur.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 699

La columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Las anomalías de la columna vertebral pueden ser el resultado de diversas causas, incluyendo causas congénitas, de desarrollo y traumáticas. Además de las deformidades de la columna, el dolor de espalda es también frecuente en niños y adolescentes, y se requiere una evaluación diagnóstica reflexiva para establecer el diagnóstico y reducir al mínimo la sobreutilización de los recursos sanitarios. Las deformidades más comunes de la columna son la escoliosis y la cifosis. El diagnóstico precoz es importante, ya que un subconjunto de pacientes pueden ser candidatos para utilizar corsés o para realizarles otras intervenciones tempranas para prevenir la progresión de la curvatura. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de corsés reduce potencialmente el número de pacientes con progreso de la curvatura que requieren cirugía en la escoliosis idiopática del adolescente (EIA).

La escoliosis puede ser idiopática, debido a deformidades óseas congénitas, o puede estar asociada a diversas condiciones subyacentes, incluyendo enfermedades neuromusculares, enfermedades del tejido conectivo o síndromes genéticos. A menudo, el pediatra es el primero en diagnosticar estas condiciones. Estar familiarizado con la exploración, la historia natural y las opciones de tratamiento ayudará al pediatra para no solo establecer un diagnóstico precoz, sino también para asesorar al paciente y a su familia sobre el diagnóstico, el pronóstico en general y la necesidad de derivar al paciente a otro especialista y/o la necesidad de realizar otras pruebas.

Mientras que los padres y las familias con frecuencia se preocupan más por las anomalías estéticas resultantes, el médico que realiza el diagnóstico de un paciente con una deformidad de columna vertebral debe considerar cuidadosamente tanto las posibles causas subyacentes que requieran tratamiento como el pronóstico del paciente a largo plazo. Por ejemplo, las curvaturas progresivas en pacientes con patología neuromuscular pueden resultar en insuficiencia respiratoria, además de una pérdida de equilibrio durante la sedestación. Otras patologías, como la neurofibromatosis, se asocian con un patrón de curvatura distrófico específico que puede progresar rápidamente. En ocasiones, la curvatura puede ser el primer signo de la enfermedad subyacente. Los padres y el paciente deben comprender la deformidad, cómo puede progresar y las complicaciones potenciales asociadas con el diagnóstico. La clasificación de las anomalías vertebrales más comunes se observa en la tabla 699.1.

CURVAS NORMALES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral normal es recta en el plano anteroposterior (coronal) pero normalmente tiene curvas en el plano lateral (sagital). La lordosis cervical normal, la cifosis torácica y la lordosis lumbar son regiones biomecánicamente ventajosas, ya que mantienen las relaciones del cuerpo con respecto a la fuerza de gravedad, lo que es importante para mantener el equilibrio. Estas curvaturas también ayudan a conservar la energía, reduciendo al mínimo la cantidad de actividad muscular necesaria para mantener una postura erguida.

Las alteraciones de estas curvaturas normales, denominadas *desequilibrios en el plano sagital*, se pueden medir en una radiografía lateral de la columna vertebral. Una línea vertical, o *línea de plomada*, trazada desde el centro de la séptima vértebra cervical normalmente debe pasar a través del ángulo posterosuperior del sacro. Los trastornos que afectan la alineación sagital incluyen la hipercifosis torácica y la hiperlordosis lumbar. En contraste, mientras la escoliosis es realmente una deformidad tridimensional, no limitada a un solo plano anatómico, se describe más frecuentemente como una deformidad de la curvatura en el plano frontal o coronal de la columna vertebral en relación con la línea media, alejándose de esta en dicho plano.

Tabla 699.1 Clasificación de las deformidades espinales

ESCOLIOSIS	*Miopatías*
Idiopática	Distrofia muscular de Duchenne
Infantil	Artrogriposis
Juvenil	Otras distrofias musculares
Adolescente	*Síndromes*
Congénita	Neurofibromatosis
Defecto de formación	Síndrome de Marfan
Vértebra en cuña	*Compensatoria*
Hemivértebras	Dismetría
Defecto de segmentación	CIFOSIS
Barra unilateral	Cifosis postural (flexible)
Vértebra bloque	Enfermedad de Scheuermann
Mixta	Cifosis congénita
Neuromuscular	Defecto de formación
Enfermedades neuropáticas	Defecto de segmentación
Neurona motora superior	Mixta
Parálisis cerebral	
Degeneración espinocerebelosa (ataxia de Friedreich, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)	
Siringomielia	
Tumor medular	
Traumatismo medular	
Neurona motora inferior	
Poliomielitis	
Atrofia muscular espinal	

Adaptada de Terminology Committee, Scoliosis Research Society: A glossary of scoliosis terms. *Spine* 1:57, 1976.

699.1 Escoliosis idiopática

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La palabra *escoliosis* tiene su origen en la palabra griega *skolios*, que significa doblado o curvado. La escoliosis es una deformidad tridimensional compleja de la columna definida en el plano coronal como una curva de al menos 10 grados en una radiografía posteroanterior (PA) de la columna vertebral. Las vértebras afectadas se encuentran rotadas axialmente, ocasionando una prominencia visible en el test de Adams al inclinarse hacia delante. El plano sagital se encuentra afectado produciendo anormalidades como la disminución de la cifosis torácica.

ETIOLOGÍA

La etiología de la escoliosis idiopática se desconoce a pesar del esfuerzo realizado en investigación; es probable que la causa de la enfermedad sea multifactorial con componentes genéticos, hormonales, celulares y anatómicos.

Se ha propuesto cierta asociación genética con patrones de herencia dominante ligada a sexo, autosómica dominante y poligénica. La implicación genética se ha basado en estudios en gemelos, que demuestran una tasa de concordancia del 73% para la EIA en gemelos monocigóticos en comparación con una tasa de concordancia del 36% en los gemelos dicigóticos.

La EIA es de 2 a 10 veces más común en mujeres que en varones. Los investigadores han intentado explicar esta diferencia como un efecto genético: se ha planteado la hipótesis de que los varones no son tan susceptibles a los genes implicados como las mujeres. Por tanto, los varones afectados deben heredar un mayor número de genes de susceptibilidad para tener un fenotipo escoliótico. Los varones pasarían más genes de susceptibilidad a sus hijos y, por tanto, tendrán más hijos afectados. Los padres con EIA «transmiten» la escoliosis al 80% de sus hijos, pero las madres con EIA la «transmiten» solo al 56% de sus hijos.

Estudios genéticos precoces han demostrado cierto polimorfismo en el gen del receptor de estrógeno asociado con EIA, aunque otros estudios no han respaldado estos hallazgos. Un estudio de secuenciación de exomas identificó mutaciones en el gen del colágeno *COLL11A2* en el 32% de los casos con EIA. Estudios adicionales han demostrado que las mujeres que tienen un familiar de primer grado con EIA tienen curvaturas más severas y mayor longitud de los brazos que las mujeres que tienen un caso «espontáneo». A pesar de dichos estudios genéticos, no existe actualmente una prueba que detecte los pacientes con riesgo genético de progresión de la curvatura.

Otros factores se han identificado con un posible papel en la patología de la enfermedad. Se han observado niveles más bajos de melatonina en plasma en pacientes con curvaturas progresivas. También se han detectado niveles anormales de la hormona de crecimiento y del FCI-1. La leptina, la hormona responsable de la sensación de saciedad, presenta niveles más bajos en los pacientes con EIA. Los niveles de calcitonina en mujeres con EIA han sido dos veces menores que los de los controles pareados.

Las estructuras celulares pueden estar implicadas en el proceso de la enfermedad. Existen niveles elevados de calmodulina, un regulador de las propiedades contráctiles del músculo, en las plaquetas de los pacientes con EIA progresiva. Un estudio identificó anormalidades y asimetría de las respuestas en pruebas de potenciales evocados motores y somatosensoriales en extremidades superiores en pacientes con curvaturas de características quirúrgicas en EIA. Otras evaluaciones funcionales de pacientes con EIA han mostrado anomalías en la propiocepción y el equilibrio postural. Además, otro estudio ha demostrado que los pacientes con EIA poseen diferencias en los potenciales vestibulares miogénicos evocados, sugiriendo que una disfunción del sistema de otolitos puede tener un papel en dicha enfermedad.

Las RM cerebrales en pacientes con EIA frente a controles han descubierto que el cerebelo de los pacientes afectados está hipertrofiado en áreas que afectan a las vías somatosensoriales, al control motor y a la respuesta a la estimulación visual. Estas áreas de hipertrofia pueden ser una compensación de los trastornos del equilibrio resultantes de la mala alineación de la columna vertebral. Otros estudios han detectado una disminución en los volúmenes cerebrales regionales, en la materia blanca en el cuerpo calloso y en la cápsula interna en los pacientes con EIA en comparación con adolescentes sanos. También se ha observado que las mujeres con EIA tienen un agujero occipital mayor. La importancia de estos hallazgos sigue siendo poco clara.

La densidad ósea se ha estudiado igualmente. Aproximadamente un tercio de las mujeres con EIA tienen osteopenia en los estudios DEXA y de estas, el 80% tendrá osteopenia toda la vida. La osteopenia se ha asociado a un mayor riesgo de progresión de la curva.

EPIDEMIOLOGÍA

La escoliosis idiopática es el tipo más común de curvatura de la columna vertebral. De todos los causas posibles de escoliosis, el 80% son idiopáticas. La prevalencia global de la escoliosis idiopática en pacientes con esqueleto inmaduro oscila entre el 1 y el 3% de la población. La mayoría de las curvas son leves y no requieren tratamiento, con solo un 0,5% superior a 20 grados y un 0,3% superior a 30 grados. Mientras que las curvas iguales o menores de 10 grados ocurren por igual en varones y mujeres, las que necesitan una intervención se producen en una proporción mujeres a varones de 7:1.

CLASIFICACIÓN DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

La escoliosis idiopática se clasifica según la edad de inicio. La escoliosis infantil es poco frecuente y comprende entre el 0,5 y el 4% de todos los casos de escoliosis idiopática. En ella se incluyen los pacientes con curvas vertebrales desde el nacimiento hasta los 3 años de edad. La escoliosis juvenil representa del 8 al 16% de los casos de escoliosis idiopática y afecta a los niños de edad comprendida entre 3 y 10 años. La EIA afecta a pacientes a partir de 11 años de edad, y constituye del 70 al 80% de todos los casos de escoliosis idiopática.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Al evaluar a un paciente con una curvatura vertebral estructural, se requiere una historia clínica y una exploración detalladas, porque la escoliosis idiopática es un diagnóstico de exclusión. Todas las demás causas potenciales, incluyendo las malformaciones congénitas de los huesos, las enfermedades neuromusculares y sindromáticas, así como los tumores, deben ser excluidas sistemáticamente.

La curvatura se aprecia a menudo en una prueba de cribado positiva realizada por el médico de atención primaria, en un programa de cribado escolar o porque los pacientes (o sus familiares o amigos) han notado una alteración estética. Anteriormente, en parte debido a la evidencia poco clara en cuanto a la posibilidad de disminuir la incidencia de casos que requieren cirugía por medio de intervenciones como la aplicación de corsés, se cuestionó el coste frente a los beneficios de los programas de cribado de escoliosis. Tanto la Asociación Británica de Ortopedia como el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos han emitido recomendaciones en contra del examen de rutina por las razones anteriormente comentadas. Sin embargo, haciendo referencia a la necesidad de la identificación precoz de la escoliosis para reducir el riesgo de las complicaciones quirúrgicas en la corrección de grandes curvas diagnosticadas de forma tardía, la Sociedad de Investigación de Escoliosis, una organización internacional de cirujanos de columna, continúa abogando por llevar a cabo cribados escolares. Hoy en día, con la publicación del estudio BRAIST, que ha demostrado definitivamente que los pacientes tratados con el corsé de Boston durante 18 horas al día tienen una menor incidencia de progreso de la curvatura a rangos quirúrgicos, se espera que las instituciones públicas comiencen a implementar programas de cribado.

Normalmente, el dolor de espalda no es un motivo primario de consulta de los pacientes con escoliosis; aun así, cuando se les pregunta, un tercio de los adolescentes con escoliosis idiopática refiere algún grado de molestia en la espalda en algún momento. Para poner este hallazgo en perspectiva, aproximadamente el 35% de los adolescentes sanos se quejan de episodios de dolor y malestar lumbar. Sin embargo, si un paciente llega a consulta por un dolor importante de espalda asociado a una curvatura, se debe realizar un examen físico cuidadoso, revisar las radiografías de la columna y descartar otros signos de alarma. Se deben investigar otras causas de dolor en estos pacientes, incluyendo la espondilosis, la espondilolistesis, la médula anclada o una siringomielia, hernias discales, tumores como el osteoma osteoide o tumores medulares.

EXPLORACIÓN FÍSICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Se valora al paciente en bipedestación, tanto desde el frente como desde el lateral, para identificar cualquier asimetría en la pared torácica, el tronco o los hombros.

El examen se centra inicialmente en la espalda. La primera alteración observada durante la exploración en pacientes con escoliosis es la asimetría de la pared torácica posterior cuando se inclinan hacia delante. Esta prueba, llamada prueba de flexión anterior de Adams (fig. 699.1), se realiza colocando un escoliómetro en el vértice de la deformidad con el paciente inclinado hacia delante 45 grados. Se ha sugerido que una inclinación mayor o igual a 7 grados constituye el límite para remitir al paciente al cirujano ortopédico. Hay que tener en cuenta que la escoliosis es una deformidad tridimensional. Los pacientes desarrollan una joroba costal posterior en el lado convexo de la curva vertebral como resultado del componente rotacional de la deformidad. La pared anterior del tórax puede ser prominente en la concavidad de la curva debido a la rotación de las costillas hacia el exterior. Otros hallazgos asociados pueden incluir la desigualdad entre los hombros, un desplazamiento lateral del tronco o una dismetría aparente debido a la oblicuidad de la pelvis. Una dismetría en la longitud de un miembro se puede presentar también como deformidad de la columna. Este tipo de curvatura es compensatoria y flexible, con el ápex dirigido hacia el miembro más corto.

A continuación, se examina al paciente desde el lado para evaluar el grado de cifosis y lordosis. Normalmente, la parte superior de la columna torácica tiene una curva cifótica suave, ligeramente redondeada con el vértice en la región torácica media. La columna cervical y la porción inferior de la columna lumbar tienen curvas cóncavas o lordóticas. La magnitud de estos contornos sagitales varía con la edad. Los niños tienen menos lordosis cervical y más lordosis lumbar que los adultos o adolescentes. Cuando se examina a un paciente con escoliosis idiopática, un hallazgo frecuente es

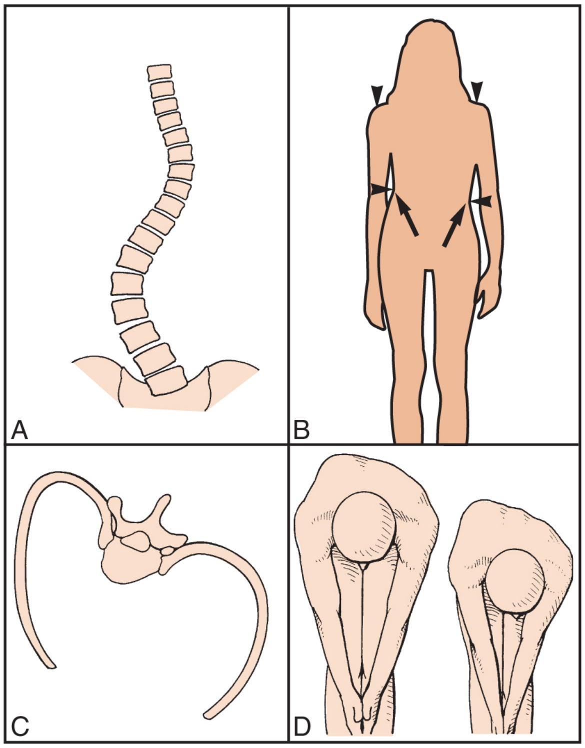

Fig. 699.1 Cambios estructurales en la escoliosis idiopática. **A,** A medida que aumenta la curvatura se desarrollan alteraciones en la configuración, tanto en las regiones primarias como en las regiones de las curvas compensatorias. **B,** La asimetría de altura de los hombros, la cintura y la distancia del codo al flanco son hallazgos comunes. **C,** La rotación vertebral y el desplazamiento posterior asociado de las costillas en el lado convexo de la curva son responsables de la deformidad característica de la pared torácica en los pacientes con escoliosis. **D,** En el examen de detección escolar para la escoliosis, el paciente se inclina hacia delante. Cualquier asimetría costal, incluso aunque sea de pequeño grado, es obvia. *(De Scoles PV: Spinal deformity in childhood and adolescence. En Behrman RE, Vaughn VC III, editors:* Nelson textbook of pediatrics, *update 5, Philadephia, 1989, WB Saunders.).*

la pérdida de la cifosis torácica normal, dando lugar a lo que se llama una lordosis torácica relativa o hipocifosis.

Otro hallazgo benigno común en la columna torácica de adolescentes normales es una columna flexible con un perfil redondeado o cifosis postural. Esta deformidad se puede corregir voluntariamente cuando el paciente extiende su columna vertebral. Esto es diferente de la angulación hacia delante aguda, brusca o intensa en la región torácica o toracolumbar, que es indicativa de una deformidad cifótica patológica.

El componente final es un examen neurológico minucioso, ya que la escoliosis puede estar asociada con un diagnóstico neurológico subyacente. Se deben comprobar los reflejos abdominales superficiales, los reflejos profundos de las extremidades, la fuerza muscular, la atrofia y explorar en busca de *clonus.* Es necesario un alto índice de sospecha en pacientes con escoliosis idiopática infantil y juvenil porque el 25% presentan una anomalía intraespinal asociada, como la médula anclada o la siringomielia. La sospecha de afectación neurológica se eleva aún más ante la presencia de dolor de espalda o síntomas neurológicos, manchas café con leche, un hoyuelo sacro, alteraciones cutáneas en la línea media, tales como un parche de pelo o una mancha cutánea, una deformidad unilateral del pie o un patrón de curva atípico.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

En la valoración inicial de los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de una deformidad de la columna se recomienda la realización de radiografías en bipedestación de alta calidad, AP y lateral, de toda la columna vertebral. Si el centro no cuenta con el equipo adecuado para realizar radiografías del tamaño adecuado, es mejor esperar a que se obtengan en la consulta con el cirujano ortopédico, evitando así radiación innecesaria y radiografías inapropiadas. En la radiografía AP se determina el grado de curvatura por el método de Cobb, que mide el ángulo entre las vértebras superior e inferior que más delimitan la curva (fig. 699.2).

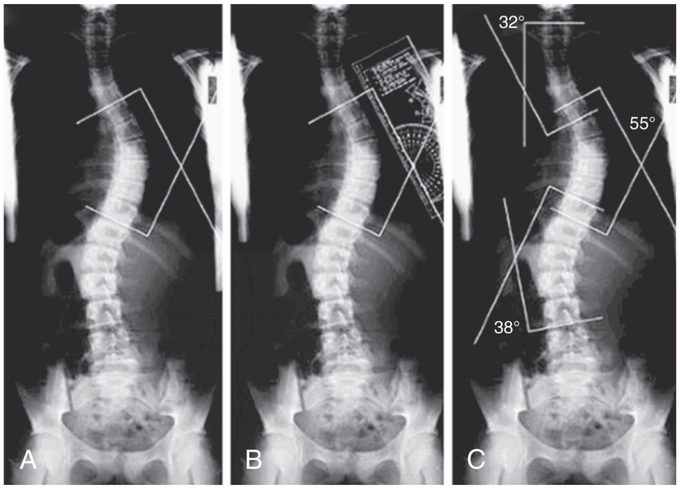

Fig. 699.2 A-C, Medición de los ángulos de Cobb. *(De Morrissy, RT, Weinstein, SL:* Lovell & Winter's pediatric orthopaedics, *ed 6, Philadephia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.)*

Aunque las indicaciones para realizar una RM de columna son variables, esta es de gran ayuda cuando se sospechan causas subyacentes de la escoliosis, tales como anomalías de la médula espinal en función de la edad (curvas infantiles o juveniles), hallazgos anormales en la historia o la exploración y características radiológicas atípicas, incluyendo patrones de la curva anormales. Los **hallazgos radiográficos atípicos** incluyen patrones de la curva como una curva torácica izquierda, curvas torácicas dobles o curvas torácicas altas. Otras anomalías radiológicas incluyen ensanchamiento del canal medular y erosiones o displasias en el cuerpo vertebral o en las costillas. En la radiografía lateral, un aumento de la cifosis torácica o una ausencia de lordosis segmentaria pueden ser indicativos de una alteración neurológica subyacente.

Se han desarrollado sistemas de imagen tridimensional de bajas dosis. Esta modalidad de imagen permite una menor exposición a la radiación mientras se obtiene una imagen de alta fidelidad y un modelo tridimensional de la vertebras para aplicaciones tanto clínicas como de investigación. Muchos centros están adquiriendo este tipo de equipos para sus programas de deformidad de columna.

HISTORIA NATURAL DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

Las decisiones de tratamiento para el paciente afectado se basan en la historia natural de la escoliosis idiopática. Sorprendentemente, la escoliosis idiopática infantil puede resolverse espontáneamente entre el 20-90% de los casos. Los pacientes con escoliosis infantil que tienen discapacidades cognitivas, curvas que se presentan después del primer año de edad y curvas de mayor magnitud son más propensos a progresar. También se puede utilizar un parámetro radiológico, llamado ángulo de Mehta, para predecir la progresión de la curva en la escoliosis infantil. En esta determinación se examina la vértebra situada en el vértice de la curva torácica. Se mide el ángulo formado por una línea perpendicular al platillo vertebral y la línea que pasa por el centro de la costilla. Se mide el lado convexo y el cóncavo, y se calcula la diferencia del ángulo costovertebral restando la medición del lado convexo del lado cóncavo. Una curva con una diferencia del ángulo costovertebral menor de 20 grados se resolverá en el 80% de los casos, mientras que una curva con una diferencia del ángulo costovertebral mayor de 20 grados progresará en más del 80% de los casos. Normalmente, las curvas que se resuelven lo hacen antes de los 2 años de edad.

Hay varios factores que afectan a la tasa de progresión de la curva en pacientes con EIA. Las curvas son más propensas a progresar en los pacientes jóvenes, con mayor inmadurez esquelética y con un importante potencial de crecimiento. Los hallazgos asociados con un importante potencial de crecimiento son: la menor edad, el estado premenarquia, un estadio I o II de Tanner y el signo de Risser (una medición radiológica del grado de osificación de la cresta ilíaca) de 0 o 1. Otros factores que afectan a la progresión de la curva son: la magnitud actual de la curva, el patrón de la curva y el sexo del paciente. Las mediciones tridimensionales del acuñamiento, la rotación axial y la torsión vertebrales se han relacionado con la progresión de la curva. Los

factores de riesgo de progresión en pacientes con EIA han sido estudiados recientemente utilizando el sistema de estadificación de madurez ósea de Sanders, que examina la madurez ósea con una radiografía AP de la mano izquierda, asociando este valor con la magnitud actual de la curvatura. Una mayor magnitud de la curva en pacientes con mayor inmadurez esquelética es más propensa a progresar.

En general, las mujeres son más propensas que los varones a tener curvaturas progresivas. Las mujeres más jóvenes, antes de la menarquia, con curvas entre 20 y 30 grados, tienen un riesgo significativamente mayor de progresión que las mujeres dos años después de la aparición de la menarquia con curvas similares, lo que demuestra la importancia de la edad en la progresión. De hecho, en el grupo de mayor edad es poco probable que las curvas progresen, mientras que en mujeres premenárquicas con la misma curva es probable que progresen. Las curvas torácicas menores de 30 grados rara vez progresan después de la madurez esquelética, mientras que aquellas con más de 50 grados pueden progresar aproximadamente 1 grado/año a lo largo de toda la vida, por lo que frecuentemente se propone la estabilización quirúrgica.

Funcionalmente, las curvas más pequeñas no ocasionan muchos problemas clínicos. Existe controversia en la literatura acerca de si la magnitud exacta y la morfología de la curva en la escoliosis torácica idiopática conllevan a un deterioro cardiopulmonar. Un estudio sobre la morfología de la curva y la función pulmonar demostró que las curvas torácicas mayores 70 grados se asociaban con una función pulmonar por debajo de lo normal. Sin embargo, pacientes con una magnitud de la curva menor de 50 grados pueden también presentar cierto grado de disfunción pulmonar, sugiriendo que la magnitud, por sí sola, no predice en su totalidad la función pulmonar. Factores como la cifosis torácica, la rigidez de la curva, la localización del ápex de la curva y el grado de rotación vertebral pueden tener un papel en la función pulmonar. La corrección quirúrgica se correlaciona con una mejoría de la capacidad pulmonar total en pacientes con función pulmonar restrictiva previa a la cirugía.

Los estudios a largo plazo han demostrado que los pacientes con escoliosis presentan dolor de espalda comúnmente, aunque no hay una conexión definitiva entre el dolor y la magnitud o localización de la curva. Además, casi el 70% de los pacientes con dolor presenta síntomas de baja o moderada intensidad, que no interfieren con las actividades normales.

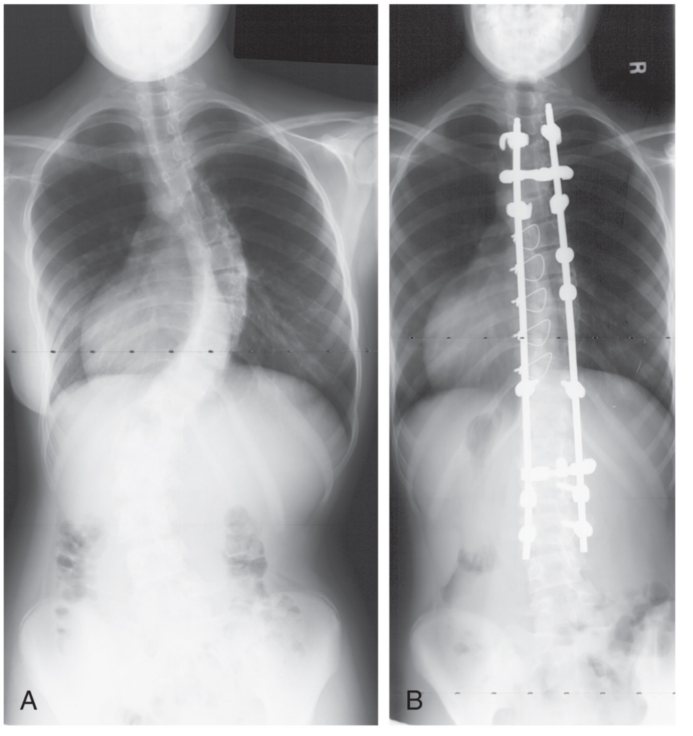

Fig. 699.3 Radiografía posteroanterior en bipedestación preoperatoria de una joven de 14 años con inmadurez esquelética y que desarrolló una escoliosis torácica derecha de 68 grados y lumbar izquierda de 53 grados **(A).** El tronco está desplazado a la derecha y el hombro izquierdo está ligeramente deprimido. Debido al riesgo de progresión futura, se trató mediante una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde T3 a L3 con corrección de la curva torácica derecha a 20 grados y de la curva lumbar izquierda a 10 grados **(B).** Se restauró el equilibrio coronal, manteniendo la altura del hombro.

TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA

El tratamiento con corsé ha demostrado recientemente que disminuye la incidencia de progresión de la curva. El estudio BRAIST, que examina el efecto del corsé de Boston en pacientes tratados durante 18 horas al día, se detuvo antes de que se completara debido a que los beneficios de la corrección se hicieron tan evidentes que no resultaba ético continuar sin tratamiento de corrección en los pacientes de control. El éxito terapéutico (prevención de la progresión de la curvatura en 50 grados) en el grupo con corsé fue del 72%, mientras que en los pacientes a los que se daba seguimiento sin corsé solo un 48% evitó la progresión a rangos quirúrgicos. La tasa de éxito del corsé depende de la cantidad de crecimiento restante; por ejemplo, pacientes con escoliosis infantil o juvenil son mucho más propensos a requerir un procedimiento quirúrgico que aquellos con escoliosis adolescente y crecimiento restante limitado. Pacientes con Risser 0, o con un esqueleto muy inmaduro, tienen un mayor riesgo de cirugía incluso si se utiliza corsé. Se recomienda que estos pacientes con inmadurez ósea con curvas que incluso se consideran de menor magnitud (>30 grados) deben usar el corsé la mayor parte del tiempo, por un mínimo de 18 horas diarias. Además de la madurez ósea, el cumplimiento del protocolo recomendado para la utilización del corsé influirá en el resultado. En la población adolescente, la adherencia al tratamiento puede ser complicada. Se recomienda el corsé como tratamiento de los pacientes con esqueleto inmaduro con curvas de más de 30 grados en la primera visita, o en pacientes en seguimiento que han desarrollado una progresión de su curvatura más allá de 25 grados. El corsé es ineficaz en curvas de más de 45 grados, dado que el paciente ha alcanzado el límite para intervención quirúrgica. El corsé se utiliza hasta el cese del crecimiento en los varones, pero en las mujeres algunos autores consideran que puede retirarse pasados 1,5 años desde la menarquia, con un Risser de 4 o más y/o cuando la paciente ha crecido menos de 1 centímetro a lo largo de los 6 meses anteriores.

El tratamiento quirúrgico tradicional consiste en la instrumentación de la columna y la artrodesis vertebral y, por lo general, se recomienda en pacientes con esqueleto inmaduro con curvas progresivas de más de 45 grados y pacientes con esqueleto maduro con curvas de más de 50 grados. Los objetivos de la cirugía son detener la progresión de la deformidad, mejorar la estética y lograr una columna vertebral equilibrada, todo ello fusionando el menor número de niveles vertebrales y preservando el máximo grado de movilidad posible.

Los implantes, incluyendo tornillos pediculares, alambres sublaminares y ganchos, se conectan a dos barras longitudinales (fig. 699.3). Otro implante es la banda sublaminar, que se tensa de forma progresiva para corregir la curvatura. Todos los implantes funcionan permitiendo la aplicación de fuerzas mecánicas en la columna corrigiendo la deformidad, tanto en el plano frontal como en el lateral, para alcanzar un equilibrio frontal y sagital. Las construcciones con tornillo pedicular permiten maniobras desrotacionales, corrigiendo las prominencias de las costillas asociadas con el componente axial de la deformidad. Tras la instrumentación, la columna se somete a la decorticación de las vértebras y a la adición de injerto óseo para obtener la artrodesis. La fuerza de los implantes vertebrales modernos mantiene la corrección sin necesidad de utilizar un dispositivo ortopédico postoperatorio en la mayoría de los casos.

La mayoría de los procedimientos se realizan vía posterior, utilizando tornillos pediculares de fijación que permiten una excelente corrección, especialmente del componente rotacional de la deformidad. En las curvas más rígidas, a menudo se añaden osteotomías posteriores para mejorar la flexibilidad y mejorar el grado de corrección. Hoy en días, las liberaciones vertebrales anteriores que requieren una toracotomía se realizan con poca frecuencia debido a la eficacia de la instrumentación con los tornillos pediculares. Los procedimientos torácicos y toracolumbares anteriores violan la pared torácica y muchas veces el diafragma. La función pulmonar puede tardar hasta 2 años en volver a los valores normales. Aunque se pueden utilizar técnicas toracoscópicas para llevar a cabo la liberación vertebral anterior, con o sin instrumentación y artrodesis, su uso se ha limitado en los últimos años, de nuevo debido a la eficacia obtenida con las construcciones posteriores con tornillos pediculares. Sin embargo, pacientes con patologías tales como la neurofibromatosis y mielomeningocele tienen mayor probabilidad de desarrollar una seudoartrosis en la zona de fusión, por lo que en estos grupos además de la artrodesis posterior se considera la realización de una fusión anterior. Además, pacientes con deformidades severas no tratadas a tiempo se pueden beneficiar de procedimientos combinados de técnica anterior y posterior.

Los pacientes más jóvenes, en los que el cartílago trirradiado permanece abierto, están en riesgo de sufrir un efecto «cigüeñal», consistente en una deformidad progresiva debido al crecimiento mantenido de la parte anterior de la columna vertebral, después de una artrodesis posterior. Tradicionalmente, estos pacientes se trataban mediante una artrodesis anterior

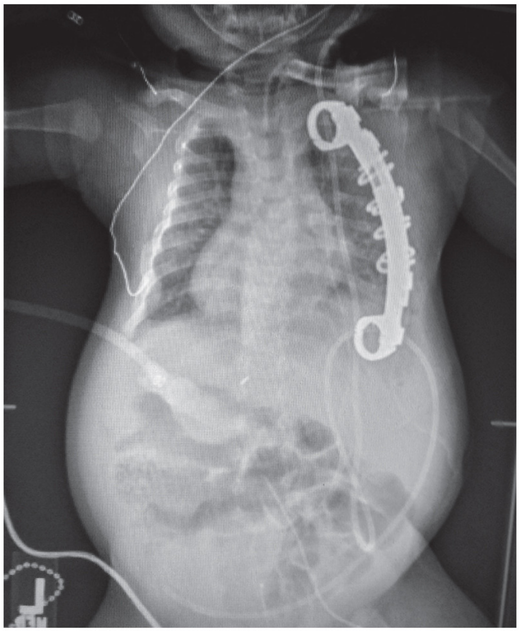

Fig. 699.4 Radiografía posteroanterior postquirúrgica de un paciente con síndrome de Jeune tras colocación de un VEPTR costilla-costilla del lado derecho.

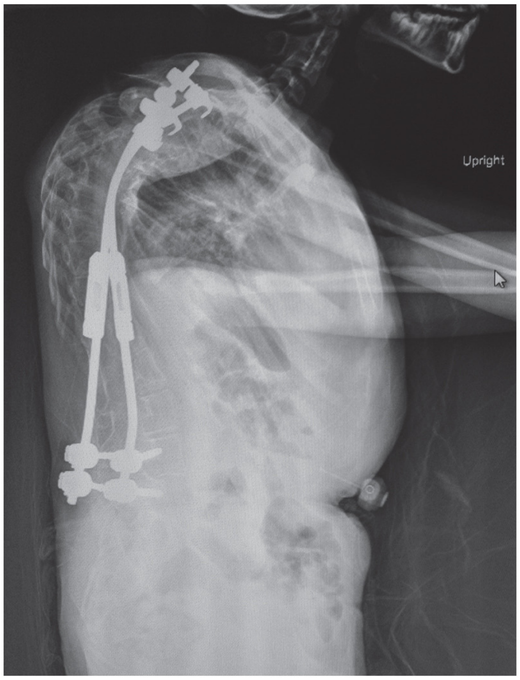

Fig. 699.5 Radiografía lateral de un paciente con inmadurez esquelética y escoliosis sindrómica severa tras la colocación de barras de crecimiento.

simultánea para eliminar el potencial de crecimiento; sin embargo, la rigidez de las instrumentaciones basadas en tornillos pediculares hace que no sea necesario esta cirugía adicional. Mientras una artrodesis anterior instrumentada se puede considerar en curvas idiopáticas toracolumbares y lumbares, el abordaje posterior con tornillos pediculares de fijación se ha usado más frecuentemente para evitar la necesidad de una cirugía anterior y violación de la pared torácica anterior.

Se están evaluando varias técnicas emergentes para el tratamiento de la escoliosis idiopática. Estas incluyen los nuevos abordajes de la columna vertebral, los intentos de preservar el crecimiento potencial en los pacientes más jóvenes e, incluso, tratamientos especializados para preservar la vida en pacientes jóvenes con curvas tan graves que pueden ocasionar un riesgo vital secundario a un volumen pulmonar insuficiente.

Además de las cirugías de fusión, se ha desarrollado un interés en técnicas capaces de corregir las curvas sin limitar el potencial de crecimiento e incluso para modular el crecimiento vertebral y prevenir futuras artrodesis quirúrgicas. El distractor torácico de costilla protésica vertical expansible de titanio (VEPTR, *vertical expandable prosthetic titanium rib*) (fig. 699.4) ha sido desarrollado para ayudar a niños pequeños con síndrome de insuficiencia torácica causado por curvas graves que ocasionan una enfermedad pulmonar restrictiva, a menudo asociado a una alta tasa de mortalidad. El dispositivo, que se aplica a la pared torácica, puede agrandar el tórax y corregir indirectamente la escoliosis sin necesidad de cirugía de fusión de columna; probablemente provocará el crecimiento pulmonar al incrementar el volumen torácico. Después de la implantación, se alarga dos veces al año con una cirugía menor. En estos pacientes con deformidad muy grave tratados con VEPTR, las tasas de supervivencia a largo plazo son favorables. El dispositivo consigue y mantiene la corrección sin artrodesar la columna, lo que permite el desarrollo alveolar y maximiza la altura del tronco antes de la artrodesis vertebral definitiva.

También se han utilizado barras de crecimiento en los niños pequeños con escoliosis. Estos dispositivos tienen puntos de fijación en los extremos proximal y distal de la deformidad de la columna, con barras expansibles colocadas por vía subcutánea, que abarcan toda la longitud de la deformidad (fig. 699.5). Igual que el distractor torácico VEPTR, las barras de crecimiento requieren operaciones menores adicionales para alargar las barras dos veces al año, hasta la madurez esquelética o la artrodesis vertebral definitiva.

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de barras de crecimiento con control magnético. Estos dispositivos, una vez insertados, se pueden alargar en la consulta, sin necesidad de futuras cirugías. Sin embargo, pueden existir complicaciones con dichos dispositivos que requieran cirugía de revisión. Además, la fusión final permanece como indicación una vez que el individuo alcanza la altura torácica adulta.

La técnica de guía de crecimiento de Shilla se ha desarrollado para permitir el crecimiento durante el tratamiento de la escoliosis de inicio precoz sin necesitar procedimientos frecuentes de alargamiento. Se realiza una fusión limitada en el ápex de la curva, y un tornillo pedicular deslizante y una barra de construcción permiten el crecimiento longitudinal de la columna. Sin embargo, sigue habiendo una alta tasa de notificaciones tempranas de complicaciones.

Otra técnica es el grapado intervertebral. Esta técnica intenta modificar dinámicamente el crecimiento vertebral en individuos inmaduros con curvas más pequeñas. Las grapas se colocan a través de un abordaje, ya sea abierto o toracoscópico, a través del espacio del disco intervertebral (zona de crecimiento) en el lado convexo de la curva. Esta técnica mantiene la columna en una posición corregida y limita el crecimiento en el lado convexo, evitando la progresión de la curva y obteniendo la corrección gracias al crecimiento en el lado cóncavo. Del mismo modo que el grapado, las correas intervertebrales consisten en cuerdas flexibles ancladas con tornillos a la vértebra afectada, que permiten la corrección de la curva de manera dinámica mientras se logra un mayor movimiento que con las grapas. La indicación para el uso de correas es, por el momento, indeterminada. Teóricamente, los candidatos apropiados son pacientes con curvas de alguna forma flexibles y con crecimiento restante suficiente para permitir la corrección de la deformidad, pero que no tengan potencial de sobrecorrección o necesidad de cirugías adicionales. Aún queda por ver si estas técnicas tendrán un papel definitivo en el tratamiento de los pacientes con escoliosis idiopática.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.2 Escoliosis congénita

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

DEFINICIÓN

La escoliosis congénita es una deformidad de la columna que resulta de un desarrollo óseo anormal de las vértebras. El crecimiento vertebral asimétrico, como resultado de una o más anomalías vertebrales, conduce a la curvatura espinal. Aunque la malformación esté presente al nacimiento, puede no llegar a ser clínicamente evidente hasta más tarde, conforme el crecimiento progresa.

ETIOLOGÍA

El desarrollo embriológico de la columna vertebral comienza en la quinta semana de gestación. Se produce una disrupción del proceso de desarrollo normal, lo que ocasiona un crecimiento anormal de una o más vértebras. A

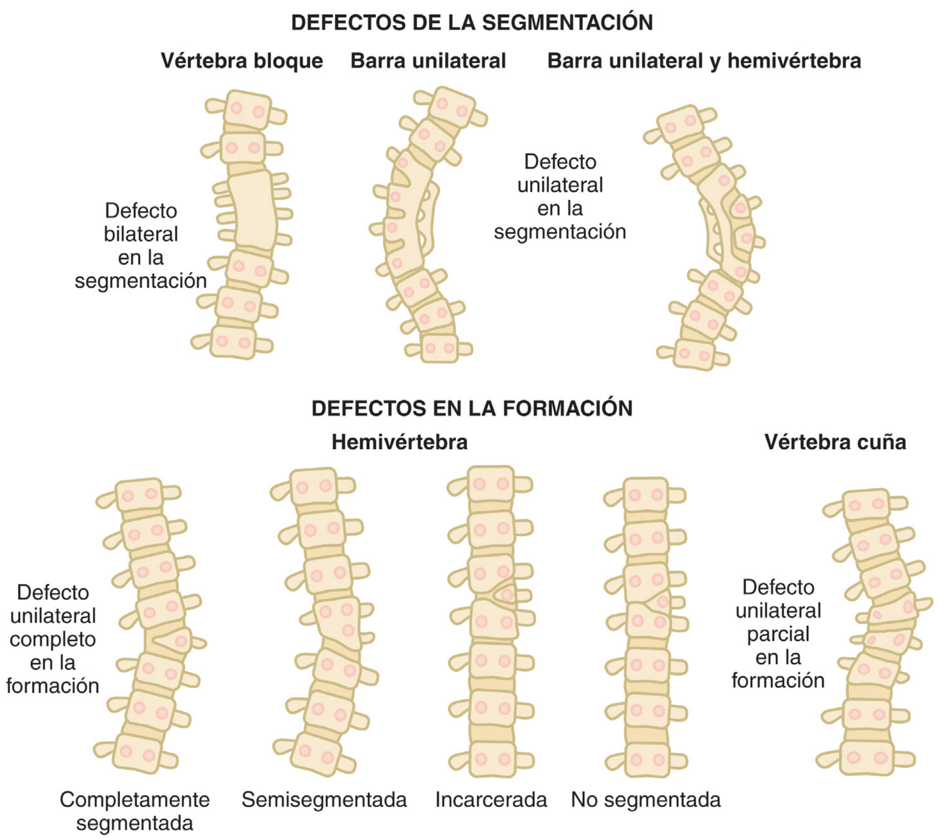

Fig. 699.6 Defectos de la segmentación y de la formación que pueden ocurrir durante el desarrollo de la columna vertebral. *(De McMaster MJ: Congenital scoliosis. En Weinstein SL, editor:* The pediatric spine: principles and practice, *ed 2, Philadephia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, p 163.).*

veces, este desarrollo anormal se asocia con otras anomalías del desarrollo adicionales o con una condición sindrómica conocida.

CONDICIONES ASOCIADAS

Generalmente, la disrupción durante el desarrollo no está limitada únicamente a la columna vertebral: es muy común que los niños con escoliosis congénita tengan malformaciones asociadas en otros órganos y sistemas, que deben ser descartadas. Casi el 60% de los pacientes con escoliosis congénita tienen otras malformaciones del desarrollo.

Se identifican anomalías genitourinarias en el 20-40% de los niños con escoliosis congénita, incluyendo agenesia renal unilateral, duplicación ureteral, riñón en herradura y anomalías genitales. Aproximadamente el 2% de estos pacientes tienen una uropatía obstructiva silente que puede ser potencialmente mortal. Se debe realizar precozmente una ecografía renal a todos los niños con escoliosis congénita, y pueden ser necesarios también otros estudios, como la TC o la RM.

Se identifican anomalías cardiacas en el 10-25% de los pacientes. Se debe realizar una exploración cardiaca exhaustiva. Algunos médicos recomiendan una ecocardiografía de rutina.

En aproximadamente el 15-40% de los pacientes se identifican anomalías intraespinales. El término general que se aplica a este tipo de lesiones es disrafismo espinal (v. caps. 609 y 667). Entre los ejemplos se incluyen diastematomielia, médula espinal hendida, lipomas intraespinales, quistes aracnoideos, teratomas, senos dermoides, bandas fibrosas y *filum terminale* tenso. Los hallazgos cutáneos que pueden verse en pacientes con disrafismo espinal cerrado incluyen parches pilosos, hoyuelos o manchas cutáneas, seno dérmico y hemangiomas. Los lactantes con estas anomalías cutáneas sobre la columna vertebral pueden beneficiarse de una ecografía para descartar un disrafismo espinal oculto. La RM se difiere en pacientes mayores hasta la aparición de una indicación clínica, como la médula anclada, que puede presentarse como dolor de espalda o de la pierna, atrofia de la pantorrilla, deformidad progresiva unilateral del pie (especialmente cavovaro) y alteraciones de la función intestinal o de la vejiga.

CLASIFICACIÓN

La escoliosis congénita se clasifica por el tipo de anomalía del desarrollo: o bien una falta de formación o bien un fallo de segmentación. Además, las deformidades se describen por las características anatómicas de la vértebra afectada. El fracaso de la formación resulta en vértebras en cuña o en hemivértebras. Los fracasos de la segmentación resultan en barras unilaterales o en bloques vertebrales. Por último, algunos casos de escoliosis congénita son el resultado de una combinación de fracaso de la formación y de fracaso de la segmentación (fig. 699.6). Una o más anomalías óseas pueden ocurrir de forma aislada o en combinación.

HISTORIA NATURAL

El riesgo de progresión depende del potencial de crecimiento de cada anomalía, que puede variar considerablemente. Se requiere un estrecho seguimiento radiológico. La progresión de estas curvas es más pronunciada durante los periodos de crecimiento rápido asociados a los primeros 2-3 años de vida y durante el estirón de la adolescencia.

Las características anatómicas de la vértebra malformada juegan un papel significativo en la progresión de la deformidad. La forma más grave de escoliosis congénita es una barra no segmentada unilateral con una hemivértebra contralateral. En esta anomalía, la columna vertebral está fusionada al lado de la barra no segmentada pero también tiene un centro de crecimiento en el otro lado, a nivel de la hemivértebra. Esta combinación de deformidades óseas de la columna ocasiona una curva rápidamente progresiva. Como resultado, todos los pacientes afectados, por lo general, requieren estabilización quirúrgica. Una barra unilateral no segmentada también se asocia a una progresión significativa y, en la mayoría de los casos, requerirá una intervención quirúrgica. Una hemivértebra aislada debe ser seguida de cerca, y muchas, pero no todas, se asociarán a una deformidad progresiva que necesite una intervención quirúrgica. Por el contrario, un bloque vertebral aislado tiene poco potencial de crecimiento y rara vez requiere tratamiento.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las curvas progresivas son esenciales. Para la mayoría de las curvas congénitas no está indicado el tratamiento con corsé debido a su carácter estructural, excepto en raros casos para controlar curvas adicionales no asociadas a la anomalía ósea o para intentar retrasar la cirugía hasta alcanzar una edad segura para realizar el procedimiento. El tratamiento definitivo de las curvas progresivas es la artrodesis vertebral. Una vez que se identifica una anomalía ósea que es probable que progrese, se realiza la cirugía antes de que ocurra la progresión, lo que previene el desarrollo o una progresión inevitable de la deformidad de la columna. Si ya se ha desarrollado la deformidad,

es difícil de lograr la corrección quirúrgica y el riesgo de complicaciones neurológicas es alto.

A menudo se requiere una artrodesis vertebral tanto anterior como posterior, aunque con construcciones de tornillos pediculares la fusión posterior puede ser suficiente en algunos casos. Otros procedimientos también pueden estar indicados para la escoliosis congénita. En algunas deformidades se puede realizar una hemiepifisiodesis de la convexidad, fusionando solamente un lado de la columna vertebral para permitir cierta corrección de la deformidad conforme se produce el crecimiento en el lado no afectado de la curva. En casos seleccionados se puede extirpar por completo una hemivértebra, junto con la artrodesis de un segmento corto de la columna vertebral, a través de un abordaje posterior, y se puede obtener una mejor corrección y equilibrio de la columna vertebral. En algunos casos, es también necesaria una fusión definitiva al alcanzar madurez ósea. Además, las construcciones de crecimiento espinal o VEPTR se pueden utilizar para abarcar curvaturas secundarias a deformidades.

La cirugía en estos pacientes jóvenes sindrómicos no está exenta de riesgos. Puede haber complicaciones en casi el 85% y una tasa de mortalidad superior al 15% en los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico en todos los tipos de escoliosis de inicio precoz, incluyendo aquellos con escoliosis congénita, así como otros síndromes asociados que producen escoliosis de aparición precoz.

CIRCUNSTANCIA ESPECIAL: SÍNDROME DE INSUFICIENCIA TORÁCICA

Cuando están implicados múltiples niveles de la columna torácica en presencia de fusiones costales, una deformidad tridimensional progresiva de la pared torácica puede perjudicar el desarrollo y la función del pulmón. Este desarrollo se denomina *síndrome de insuficiencia torácica.* Como resultado del síndrome de insuficiencia torácica, la pared torácica no puede mantener la respiración normal lo que ocasiona una disminución de la esperanza de vida.

Se puede producir el síndrome de insuficiencia torácica en pacientes con varias entidades patológicas definidas como el síndrome de Jarcho- Levin (displasia espondilocostal o espondilotorácica) y el síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante), así como los pacientes con deformidades vertebrales severas. Estos difíciles casos están siendo tratados con una técnica llamada toracoplastia de expansión, en la cual se expande gradualmente la caja torácica a lo largo del tiempo alargando de forma progresiva la pared torácica en la concavidad de la deformidad vertebral (o, en algunos casos, a ambos lados de la columna vertebral). El procedimiento consiste en una toracostomía en cuña de apertura, seguida de la colocación de una costilla protésica vertical expansible de titanio o VEPTR. A continuación, el implante se alarga a intervalos regulares (fig. 699.7). El objetivo principal es corregir gradualmente la deformidad de la pared torácica para mejorar la función pulmonar y, como objetivo secundario, la corrección de la deformidad vertebral asociada. Muchos estudios han investigado el uso de VEPTR en pacientes con escoliosis congénita. En pacientes con costillas asociadas fusionadas, la inserción de VEPTR con toracotomía abierta resulta en una mejoría de la función pulmonar. Además, la VEPTR se ha utilizado en pacientes sin fusión de costillas, pero con escoliosis congénita. En estos pacientes también se ha visto una mejoría en la altura de la columna torácica y una corrección de la curva asociada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

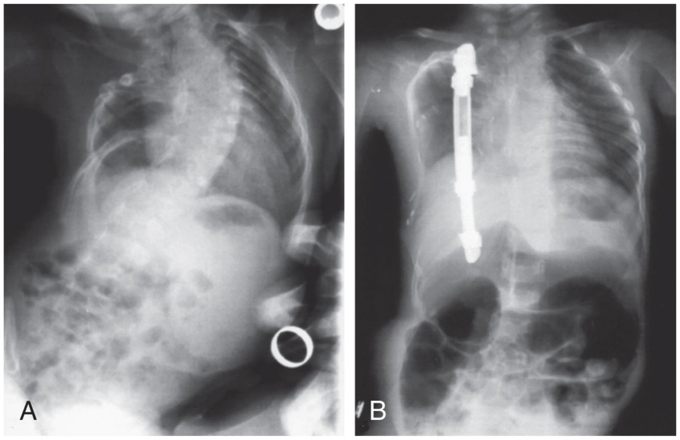

Fig. 699.7 **A,** Radiografía anteroposterior preoperatoria de un niño de 7 meses de edad con escoliosis congénita y fusión costal. Una reconstrucción tridimensional de una TC del tórax estimó que el volumen pulmonar del niño era de 173,2 ml^3. **B,** Radiografía anteroposterior después de la implantación de una costilla protésica vertical expansible de titanio y la realización de varias expansiones a lo largo de 33 meses. El volumen pulmonar mide ahora 330,3 ml^3, lo que constituye un aumento del 90,7%. *(De Gollogly S, Smith JT, Campbell RM: Determining lung volume with three-dimensional reconstructions of CT scan data: a pilot study to evaluate the effects of expansion thoracoplasty on children with severe spinal deformities.* J Pediatr Orthop *23:323-328, 2004.)*

Fig. 699.8 La imagen muestra una curva larga en forma de «C» con la convexidad hacia el lado izquierdo y oblicuidad pélvica significativa, un patrón de curva visto a menudo en pacientes con escoliosis neuromuscular. *(De Pruthi S: Scoliosis. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadephia, 2013, WB Saunders, pp 135-10B.)*

699.3 Escoliosis neuromuscular, síndromes genéticos y escoliosis compensatoria

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

ESCOLIOSIS NEUROMUSCULAR

La escoliosis se observa con frecuencia en niños con enfermedades neuromusculares, como la parálisis cerebral, la distrofia muscular y las miopatías, la atrofia muscular espinal, la ataxia de Friedreich, el mielomeningocele, la poliomielitis y la artrogriposis. Los niños con lesiones de la médula espinal también tienen alto riesgo de desarrollar una curvatura progresiva. La etiología y la historia natural de estos pacientes difieren de la escoliosis idiopática y de la escoliosis congénita. La mayoría de los casos se producen por debilidad y/o desequilibrio de la musculatura del tronco. La espasticidad también puede contribuir a la génesis de las curvas vertebrales. En algunos casos, como el mielomeningocele, pueden además estar presentes anomalías vertebrales congénitas, lo que contribuye aún más al desarrollo de la curva.

Una deformidad en la columna vertebral es más común en los pacientes con un mayor grado de deterioro neurológico, por lo general los que no tienen la capacidad de caminar, y tienen un control inadecuado del tronco. Se diagnostica en más del 70% de los pacientes con parálisis cerebral que no pueden caminar y en más del 90% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

El diagnóstico se sospecha en la exploración física. En los pacientes no deambulantes, el patrón de la curva más común es una larga curva toracolumbar o curva lumbar en forma de «C» (fig. 699.8). La curva se asocia típicamente a oblicuidad pélvica, que puede perjudicar el equilibrio en sedestación. En contraste, los pacientes ambulatorios con diagnósticos tales como la ataxia de Friedreich pueden tener patrones de curva más similares a los de la escoliosis idiopática.

En los pacientes que deambulan, la exploración es similar al examen físico descrito anteriormente para la escoliosis idiopática. En los que no deambulan, se inspecciona la espalda con el paciente sentado en posición vertical. Debe registrarse cualquier asimetría. Estos pacientes a menudo necesitan

apoyarse en sus manos para mantener la posición vertical. Si se observa cualquier asimetría progresiva en la curva, se deben solicitar proyecciones AP y lateral en sedestación. Dado que el tratamiento profiláctico o los corsés no alteran la historia natural de la enfermedad, nuestra preferencia consiste en establecer el diagnóstico por la clínica y obtener las radiografías si se observa que la curva progresa.

El curso clínico de los pacientes con escoliosis neuromuscular depende de la gravedad de la afectación neuromuscular, así como de la naturaleza de la enfermedad subyacente. Las enfermedades progresivas se asocian a menudo con curvas progresivas. Las consecuencias de una escoliosis progresiva en los pacientes con patología neuromuscular implican tanto a la función, especialmente al equilibrio en sedestación y de pie, como a la facilidad para la higiene y el cuidado personal. Puede esperarse una disfunción pulmonar con la deformación gradual de la caja torácica y del eje vertebropélvico, así como con el colapso de la columna vertebral que causa que la pelvis comprima la caja torácica. Se ve afectada la función del diafragma, y los cambios en el volumen torácico y en la arquitectura de la pared torácica, sin duda, exacerban la disfunción pulmonar producida por la debilidad muscular subyacente. La función pulmonar puede ser difícil de documentar en algunos pacientes, especialmente en aquellos con parálisis cerebral severa. Además, los pacientes con cierta capacidad inicial para caminar pueden perderla por completo con el avance de la escoliosis. Las curvas asociadas a oblicuidad pélvica producen presiones asimétricas durante la sedestación, que pueden limitar la capacidad del paciente para permanecer sentado y, en ocasiones, causar úlceras de decúbito. Los pacientes también pueden experimentar dolor debido a la presión de la caja torácica sobre la cresta ilíaca.

El tratamiento de la escoliosis neuromuscular depende de la edad del paciente, del diagnóstico subyacente y de la magnitud de la deformidad. El objetivo es lograr o mantener la columna recta sobre una pelvis nivelada, especialmente en pacientes que no deambulan, e intervenir de forma precoz antes de que la magnitud y la rigidez de la curva alcancen gran severidad. Las curvas neuromusculares a menudo continúan progresando después de la madurez esquelética. Las curvas de más de 40-50 grados seguirán empeorando con el tiempo. El tratamiento con corsé no modifica la historia natural de la escoliosis neuromuscular, y los apoyos estándar utilizados para la escoliosis idiopática son mal tolerados por los pacientes neuromusculares. Una ortesis vertebral no rígida puede mejorar el equilibrio en sedestación y facilitar los cuidados, aunque no altera la historia natural de la enfermedad.

Se recomienda una artrodesis vertebral a los pacientes con curvaturas progresivas mayores de 40-50 grados. Las indicaciones difieren en función del diagnóstico subyacente. Por ejemplo, a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne se les recomienda con frecuencia la cirugía cuando sus curvas avanzan más allá de los 20-30 grados, antes de que la disminución prevista en la función pulmonar o cardiaca aumente el riesgo quirúrgico o comprometa su capacidad para tolerar la intervención. Los pacientes ambulatorios con curvaturas similares a las observadas en la escoliosis idiopática son tratados siguiendo principios similares a los de etiología idiopática. Los pacientes que no tienen la capacidad de deambular y que presentan oblicuidad pélvica se suelen tratar mediante una larga artrodesis vertebral desde la columna torácica superior a la pelvis o en la porción baja de la columna lumbar en casos seleccionados. Tras esta intervención no es necesario utilizar corsé. En pacientes con cuadriplejia espástica que no tienen capacidad de deambular se deben individualizar las decisiones de tratamiento, basándose en la pérdida de la función, el potencial de mejorar la higiene o el cuidado personal y los deseos de la familia y/o los cuidadores. Estas decisiones terapéuticas son complejas, y estudios recientes han demostrado beneficios en el uso de asistencia formal en la toma de decisiones para comprender los riesgos y beneficios del tratamiento.

Aunque las complicaciones son relativamente frecuentes en comparación a los pacientes con curvas no producidas por enfermedades neuromusculares, la literatura disponible sugiere que la mayoría de los pacientes se benefician en términos de función y facilidad para los cuidados. Para identificar mejor a los pacientes con riesgo de complicaciones, muchos estudios se han centrado en identificar los factores de riesgo prequirúrgicos. Un estudio identificó que los pacientes que no pueden caminar y aquellos con una curvatura mayor o igual a 60 grados tenían un riesgo significativamente mayor de complicaciones postoperatorias graves, incluyendo íleo, neumonía, infección y problemas de la herida. Las bombas de baclofeno no se han asociado con un aumento en el riesgo de complicaciones.

Otro estudio reciente ha identificado la gastrostomía percutánea como como factor de riesgo postquirúrgico. El aumento de pérdida de sangre se consideró como riesgo independiente para complicaciones mayores intraoperatorias en otro estudio. Una puntuación de ASA ≥3, un IMC en percentil ≥95 y una pelvis con fusión extensa se han asociado con mayor riesgo de infecciones en el postoperatorio. Un estudio subclasifica a los pacientes con el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (SCFMG) en cinco niveles según el riesgo que presentan de complicaciones tras una artrodesis. Estos pacientes tienen limitaciones funcionales severas y presentan un alto riesgo de complicaciones perioperatorias, aunque no es igual en todos los casos en lo referente a factores de riesgo. Se han identificado cuatro subgrupos, basados en la presencia de gastrostomía percutánea, traqueostomía, antecedente de convulsiones y estatus no verbal. Los pacientes sin ningún riesgo de los antes mencionados se subclasifican como 5.0; un factor de riesgo asociado se subclasifica como 5.1; dos factores como 5.2; tres o más factores de riesgo como 5.3. La tasa de complicaciones mayores en pacientes con SCFMG de 5.0 fue del 12%, mientras que en aquellos con 5.3 se obtuvo una tasa de complicaciones mayores del 49%.

SÍNDROMES Y TRASTORNOS GENÉTICOS

Este grupo diverso de enfermedades incluyen la neurofibromatosis (v. cap. 614.1), la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721), las enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfan (v. cap. 722), el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679) y el síndrome de Prader-Willi (v. cap. 98), entre otros muchos. Durante las visitas al médico de atención primaria, este debe explorar de forma rutinaria la columna vertebral de estos pacientes. Al igual que en otros tipos de escoliosis, el seguimiento y el tratamiento se basan en la edad del paciente, el grado de deformidad, si se ha documentado la progresión y el diagnóstico subyacente.

ESCOLIOSIS COMPENSATORIA

La **dismetría** es un diagnóstico clínico común y, por lo general, se asocia con una pequeña curvatura lumbar compensadora (v. cap. 696). Esta es una de las causas de falsos positivos en los exámenes de detección. Los pacientes con desigualdad en la longitud de las piernas pueden tener una inclinación pélvica hacia la extremidad más corta y posteriormente pueden desarrollar una curva lumbar asociada. El vértice de la curva apunta hacia la pierna más corta. Hay pocos datos que sugieran que una pequeña curva lumbar compensadora sitúe al paciente en riesgo de progresión o de dolor de espalda. Sin embargo, los niños con dismetría también pueden tener escoliosis idiopática o congénita. Se puede obtener una radiografía en bipedestación con un bloque debajo del pie de la extremidad más corta, lo que corrige la diferencia de longitud de las piernas y nivela la pelvis. Si la curvatura desaparece cuando se corrige la dismetría, se trata de una curva compensadora. Una prueba de imagen alternativa es una radiografía AP con el paciente sentado.

En los trastornos neuromusculares como la poliomielitis (v. cap. 276) o la parálisis cerebral (v. cap. 616.1), una contractura en aducción o abducción de la cadera, que se describe como una contractura infrapélvica fija, puede tener una escoliosis lumbar compensadora asociada para mantener el equilibrio en bipedestación. Para los pacientes que deambulan, una contractura fija de 10 grados se traducirá en una discrepancia aparente de 3 cm en la longitud de las piernas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.4 Cifosis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La columna torácica normal tiene de 20 a 50 grados de cifosis medida desde la T3 a la T12 utilizando el método de Cobb sobre una radiografía lateral en bipedestación de la columna. Una cifosis torácica por encima del rango normal se denomina hipercifosis. Estos pacientes pueden presentar problemas estéticos y/o dolor de espalda. Una cifosis postural flexible puede ser hipercorregida de forma voluntaria o mediante ajustes posturales, mientras que una cifosis rígida no puede ser corregida pasivamente. Las causas de la cifosis rígida incluyen, entre otras, la enfermedad de Scheuermann y la cifosis congénita. La tabla 699.2 enumera las condiciones asociadas a hipercifosis.

La evaluación y el tratamiento dependen del diagnóstico subyacente, del grado de deformidad y de su flexibilidad, de si la deformidad es progresiva y de si existen síntomas.

CIFOSIS FLEXIBLE (CIFOSIS POSTURAL)

La cifosis postural es una preocupación estética común y suele ser reconocida por los padres y compañeros del paciente. Los adolescentes con cifosis postural pueden corregir la curvatura de manera voluntaria. Una radiografía lateral en bipedestación mostrará un aumento de la cifosis aunque no haya cambios patológicos en las vértebras involucradas. No hay pruebas que sugieran que la cifosis postural progrese a una deformidad estructural. Aunque a veces los pacientes refieren malestar o dolor leve, no hay pruebas de que esta entidad provoque síntomas o alteraciones a largo plazo en la función o

Tabla 699.2	Condiciones asociadas con hipercifosis

- Traumatismo que ocasiona fracturas vertebrales
- Infecciones vertebrales de origen bacteriano, tuberculosis y enfermedades fúngicas
- Enfermedades metabólicas como la osteogénesis imperfecta u osteoporosis
- Iatrogénica (laminectomía, radioterapia vertebral)
- Enfermedades neuromusculares
- Neoplasias
- Congénita/del desarrollo
  - Trastornos del colágeno, como el síndrome de Marfan
  - Displasias como la neurofibromatosis, la acondroplasia y las mucopolisacaridosis

en la calidad de vida. La base del tratamiento es tranquilizar al paciente. Se puede considerar la fisioterapia para el malestar muscular. A pesar de que fortalecer los músculos del tronco tiene beneficios para la mayoría de los pacientes, no hay datos que sugieran que se pueda obtener una alteración permanente en la alineación. Ni los corsés ni la cirugía juegan un papel en el tratamiento de esta entidad.

CIFOSIS ESTRUCTURAL

Cifosis de Scheuermann

La enfermedad de Scheuermann es la forma más común de hipercifosis estructural y se define por un acuñamiento en una radiografía lateral de más de 5 grados en tres o más cuerpos vertebrales consecutivos en el vértice de la deformidad. Además, el vértice de la cifosis torácica se sitúa por debajo de lo esperado. Otros hallazgos radiológicos incluyen irregularidades de los platillos vertebrales y nódulos de Schmorl, que son hernias del disco vertebral hacia la superficie del cuerpo vertebral. La etiología continúa siendo desconocida, pero lo más probable es que se deba a la influencia de las fuerzas mecánicas en un individuo genéticamente susceptible. Muestras histológicas tomadas de pacientes con enfermedad de Scheuermann han mostrado un patrón desordenado de osificación endocondral. Sin embargo, no queda claro si estos hallazgos son el resultado primario de un proceso patológico genético o metabólico, o simplemente el resultado secundario a una sobrecarga mecánica. La incidencia publicada varía desde el 0,4% al 10%, y afecta a los varones tres veces más frecuentemente que a las mujeres.

Exploración física y manifestaciones clínicas

Se debe examinar al paciente desde un lado. Se aprecia una hipercifosis de la columna torácica típicamente asociada con un contorno agudo. El vértice de la deformidad se suele localizar en la columna torácica inferior. Los pacientes no son capaces de corregir la deformidad de forma voluntaria. El dolor es una queja relativamente común; normalmente es leve y se localiza cerca del vértice de la cifosis. Los síntomas son intermitentes, rara vez severos, y en ocasiones limitan ciertas actividades. Los síntomas neurológicos no son frecuentes.

Evaluación radiológica

El protocolo de imagen estándar incluye las radiografías AP y lateral en bipedestación (fig. 699.9). Para la vista lateral se recomienda una técnica específica y estandarizada en la que los brazos están cruzados sobre el pecho. Además de los hallazgos diagnósticos indicados anteriormente, es frecuente apreciar una escoliosis leve. Con menor frecuencia, se puede identificar una espondilolistesis en la radiografía lateral.

Historia natural

El tratamiento depende de la edad del paciente, del grado de deformidad y de si existen síntomas. Durante la adolescencia, los pacientes con cifosis de Scheuermann pueden tener más dolor de espalda que los otros adolescentes, pero esto suele mejorar después de la madurez esquelética. Con respecto al dolor de espalda, varios estudios no han encontrado ninguna diferencia entre los pacientes con Scheuermann y los controles, mientras que otros han observado una mayor incidencia de dolor continuo de espalda. La autoestima de los pacientes, la participación en las actividades de la vida diaria y las actividades recreativas, así como el nivel de la educación no son diferentes de los de la población general. Las deformidades cifóticas mayores de 90 grados son más propensas a ser estéticamente inaceptables, sintomáticas y progresivas. Las deformidades mayores de 100 grados pueden estar asociadas a una disfunción pulmonar restrictiva.

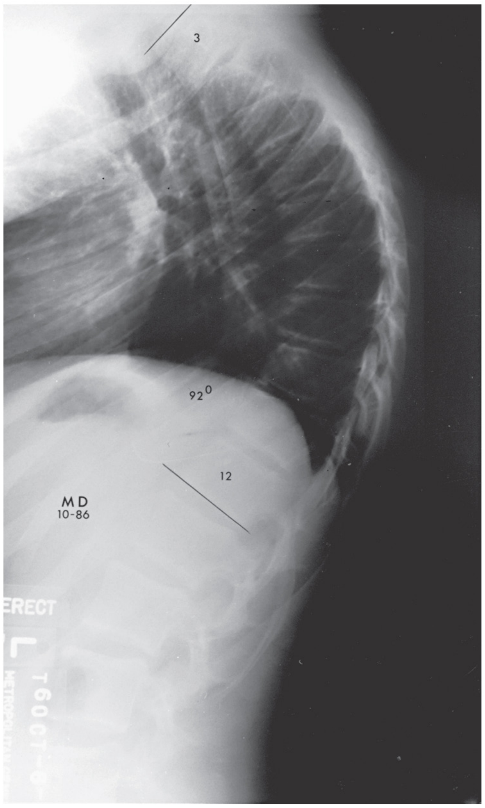

Fig. 699.9 Radiografía lateral en bipedestación de un niño de 14 años con una cifosis de Scheuermann grave. La cifosis mide 92 grados entre T3 y T12. Se observa el acuñamiento de las vértebras en T6, T7, T8 y T9. La cifosis torácica normal es menor o igual a 40 grados.

Tratamiento

Hay pocas pautas claras para el tratamiento, por lo que las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas. Los pacientes esqueléticamente inmaduros con deformidad leve pueden beneficiarse de un programa de ejercicios de hiperextensión, pero los efectos de esta estrategia en el alivio del dolor y la alineación de la columna, o la historia natural, siguen sin conocerse. Los pacientes con un potencial de crecimiento de más de 1 año y una cifosis mayor de 55-60 grados pueden beneficiarse de un corsé. En las curvas con el vértice por encima de la T7 se recomienda un corsé de Milwaukee, que se extiende hasta el cuello, mientras que las curvas con un vértice por debajo de este nivel a menudo se pueden tratar mediante una ortesis toracolumbar. El corsé debe ser usado hasta 23 horas al día. También se puede considerar la aplicación de yesos seriados o el establecimiento de un programa de estiramientos para ganar flexibilidad antes de la colocación de la ortesis. El objetivo del corsé es prevenir la progresión.

Con poca frecuencia se puede conseguir una mejoría permanente en la alineación. Los pacientes con madurez esquelética, con poco o ningún dolor y estética aceptable no necesitan tratamiento. En los escasos de pacientes con una deformidad progresiva mayor de 70-80 grados, que no están satisfechos con su apariencia estética o que tienen dolor de espalda persistente a pesar de las medidas no quirúrgicas, se puede considerar una artrodesis vertebral. Un estudio reciente del Grupo de Estudio de las Deformidades de la Columna mostró que aquellos pacientes en los que se realiza cirugía tienen peores puntuaciones del dolor y un mayor IMC que aquellos que se trataron exitosamente de forma conservadora. Generalmente se realiza una artrodesis vertebral posterior instrumentada desde la columna torácica superior a la columna lumbar media, con osteotomías de la columna vertebral para favorecer el acortamiento posterior cuando se corrige la deformidad aplicando fuerzas de compresión. Algunos cirujanos han recomendado una liberación vertebral anterior (discectomías y artrodesis), además de la artrodesis posterior; sin embargo, este procedimiento se ha realizado con menos frecuencia debido a los mayores riesgos neurológicos de esta técnica combinada, ya que se alarga la columna vertebral durante la corrección. En general, estos procedimientos quirúrgicos acarrean un mayor riesgo que las fusiones practicadas en EIA. Un estudio reciente encontró que las complicaciones mayores eran

3,9 veces más probables tras una cirugía de cifosis de Scheuermann que tras una de EIA, siendo el mayor número de niveles fusionados un factor de riesgo independiente para complicaciones.

CIFOSIS CONGÉNITA

La cifosis congénita se debe a anomalías congénitas de las vértebras. En el fallo de formación anterior (tipo I) no se forma una porción del cuerpo vertebral. Habitualmente se identifica la cifosis resultante después del nacimiento, y acarrea un alto riesgo de progresión y disfunción neurológica. La disfunción de la médula espinal comúnmente resulta de la compresión en el vértice de la deformidad. El segundo tipo de cifosis congénita implica un fallo de la segmentación anterior, en la que se fusionan dos vértebras (tipo II). Los elementos posteriores de la columna siguen creciendo, pero la columna anterior no, resultando en una cifosis de progresión variable y un riesgo mucho menor de disfunción neurológica. Los pacientes deben ser seguidos de cerca, y en un número significativo de casos se requiere tratamiento. Al igual que en la escoliosis congénita, se deben descartar anomalías de otros sistemas orgánicos.

El tratamiento depende del tipo de malformación, del grado de deformidad y de si están presentes síntomas neurológicos. La ortesis es ineficaz, y el tratamiento quirúrgico es la única opción para las curvas progresivas. Dado que la historia natural de las deformidades de tipo I es tan pobre, generalmente se realiza una artrodesis vertebral poco después de hacer el diagnóstico. Los objetivos quirúrgicos son prevenir o tratar las deformidades cifóticas y evitar el deterioro neurológico, al tiempo que se maximiza el crecimiento vertebral en la medida de lo posible. Esto normalmente implica alguna forma de artrodesis vertebral limitada, que puede incluir componentes anteriores y/o posteriores, con o sin resección del remanente vertebral, y con o sin instrumentación. Idealmente, solo se fusiona un segmento corto de la columna vertebral para tratar de maximizar la altura del tronco. Las deformidades causadas por un fallo en la segmentación anterior también requieren estabilización espinal en algunos casos, pero la progresión es típicamente más lenta, y los pacientes a menudo son controlados durante años para determinar si se requiere estabilización quirúrgica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.5 Dolor de espalda en los niños

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Con una prevalencia a lo largo de la vida superior al 70%, solo el resfriado común afecta a los individuos con mayor frecuencia que el dolor de espalda. El dolor de espalda es un síntoma frecuente en el paciente pediátrico y adolescente, con estudios que demuestran tasas de prevalencia de 1 año entre el 7-58% de los adolescentes. Los factores de riesgo incluyen aumento del crecimiento, género femenino, antecedentes familiares, excesiva participación deportiva o tareas manuales y, posiblemente, cargar una mochila pesada. El dolor de espalda puede ser una manifestación física de factores psicosociales en los adolescentes, al igual que en los adultos. Tradicionalmente, en el paciente pediátrico más joven con dolor de espalda se consideraba justificado realizar una evaluación clínica agresiva dado que la probabilidad de establecer un diagnóstico específico era alta. Sin embargo, la incidencia del dolor de espalda en niños y adolescentes ha aumentado (o ha sido mejor estudiada), mientras que la proporción de pacientes con una patología diagnosticable está disminuyendo. Un gran estudio de cohorte reciente no fue capaz de encontrar ningún diagnóstico concreto en el 78% de los pacientes. Estas tendencias complican la determinación del enfoque adecuado para el diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio (tabla 699.3). Dada la posibilidad de que exista una patología grave, debe realizarse una historia completa y una exploración minuciosa en todos los pacientes con dolor de espalda, descartando los signos de alarma de sospecha diagnóstica.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Es necesario realizar una anamnesis cuidadosa y completa. Identificar la localización, el carácter y la duración de los síntomas. Se debe buscar cualquier antecedente de traumatismo agudo o de actividades físicas repetitivas. Hay que identificar a los pacientes con alto riesgo debido a actividades deportivas, incluyendo delanteros de rugby o gimnastas, que tienen una alta incidencia de espondilólisis. Los síntomas compatibles con una etiología neoplásica o infecciosa incluyen dolor constante o incesante, que no se alivia con el reposo y que despierta al paciente del sueño. La fiebre, los escalofríos, la sudoración nocturna o los síntomas constitucionales de pérdida de peso o

Tabla 699.3 Diagnóstico diferencial del dolor de espalda

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	**TRAUMATISMO MECÁNICO Y ANOMALÍAS**
Discitis*	Distensión/esguince muscular*
Osteomielitis vertebral (piógena, tuberculosa)	Anomalías de la cadera y la pelvis
Absceso epidural vertebral	Hernia de disco (poco frecuente)
Mielitis transversa	Osteoporosis juvenil (poco frecuente)
Pielonefritis*	Síndromes por sobreuso (común en atletas, gimnastas y bailarines)*
Absceso perirrenal	Fracturas vertebrales por sobrecarga
Pancreatitis	Esguince lumbosacro*
Absceso muscular paraespinal, miositis	Lesión por cinturón de seguridad
Absceso del psoas	Traumatismo (lesión directa; p. ej., accidente de tráfico)*
Endocarditis	Esguince por uso de mochilas pesadas
Osteomielitis pélvica o miositis	**NEOPLÁSICAS**
Enfermedad inflamatoria pélvica	Tumores vertebrales primarios (sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing)
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	Tumor metastásico (neuroblastoma, rabdomiosarcoma)
Artritis idiopática juvenil pauciarticular*	Tumor medular primario (neuroblastoma, lipoma, quistes, astrocitoma, ependimoma)
Artritis reactiva	Tumor maligno de médula ósea (LLA, linfoma)
Espondilitis anquilosante	Tumores benignos (granuloma eosinofílico, osteoma osteoide, osteoblastoma, quiste óseo)
Artritis psoriásica	**OTRAS**
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Calcificación del espacio intervertebral (idiopática, tras discitis)
Fibrositis, fibromialgia	Reacción de conversión
ENFERMEDADES DEL DESARROLLO	Anemia de células falciformes*
Espondilólisis (en la adolescencia)*	Litiasis renal
Espondilolistesis (en la adolescencia)*	Hemolisis (aguda)
Enfermedad de Scheuermann (en la adolescencia)*	Hematocolpos
Escoliosis	Dolor posprocedimiento tras punción lumbar
Malformación de Chiari tipo 1 con o sin siringomielia	
Disrafismo espinal	

*Común.
LLA, leucemia linfocítica aguda.
Modificada de Behrman R, Kliegman R, editors: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, p 711.

malestar general son síntomas de alerta adicionales para procesos infecciosos o neoplásicos.

Los síntomas de disfunción neurológica pueden pasar desapercibidos. Se debe preguntar a los pacientes sobre la presencia de síntomas radiculares, alteración de la marcha, debilidad muscular, variaciones de la percepción, atrofia muscular y alteraciones en la función intestinal o vesical.

El examen físico incluye una evaluación musculoesquelética y neurológica completa. El paciente debe ser desvestido de manera adecuada para la exploración. Se inspecciona al paciente desde la parte posterior y desde el lateral, para identificar cualquier alteración en la alineación en el plano frontal o sagital. Se evalúa la amplitud de movimiento en flexión, extensión y flexión lateral. La reproducción del dolor con la extensión sugiere patología localizada en los elementos posteriores de la columna vertebral, como una espondilólisis. La flexión anterior exacerba el dolor vinculado a trastornos de la parte anterior de la columna vertebral (cuerpo vertebral o disco), como una hernia de disco o una discitis. Para evaluar la flexión de la columna en los niños más pequeños se les puede pedir que recojan un objeto del suelo.

La palpación revelará cualquier área circunscrita de dolor en los elementos óseos posteriores de la columna vertebral o los músculos e identificará los espasmos musculares o esguinces.

Como el dolor de espalda puede ser referido, debe realizarse una exploración abdominal, y también debe considerarse una evaluación ginecológica. La patología de la articulación sacroilíaca también puede imitar el dolor lumbar bajo. Se debe comprobar el dolor en esta articulación mediante la compresión de las alas ilíacas o aplicando rotación externa a la cadera (prueba de Faber).

Se debe realizar una exploración neurológica detallada, incluyendo la evaluación de la fuerza muscular, la sensibilidad, la propiocepción y los reflejos. Una posible mielopatía se evalúa mediante la realización de la prueba de Babinski, valorando la presencia de hiperreflexia y comprobando si existe un *clonus* mantenido o de más de tres sacudidas. Se debe estudiar el reflejo abdominal cutáneo superficial acariciando suavemente la piel en cada uno de los cuatro cuadrantes que rodean el ombligo. Normalmente, el ombligo se moverá hacia el área estimulada. Una exploración normal incluye la simetría en la respuesta a ambos lados de la línea media, incluso si no se puede obtener el reflejo en ningún lado. Un examen anormal sugiere la presencia de una anomalía sutil de la función de la médula espinal, más comúnmente siringomielia. Se debe realizar la prueba de elevación de la pierna recta para comprobar la tensión de la raíz nerviosa debido a una hernia de disco, una espondilolistesis u otra patología. Esta prueba debe reproducir los síntomas neurológicos distales a la rodilla.

TOMA DE DECISIONES MÉDICAS

Una historia detallada y un examen físico son los componentes más importantes de la evaluación inicial; deben centrarse en la identificación de *signos de alarma* y diferenciar entre el dolor de espalda mecánico y el no mecánico. Los hallazgos compatibles con una etiología no mecánica justifican una evaluación más agresiva y/o la derivación precoz del paciente (tabla 699.4).

Los pacientes con dolor de espalda mecánico o muscular y síntomas relacionados con la actividad y que mejoran con el reposo se tratan normalmente con reposo o restricción de la actividad y analgésicos no narcóticos. Puede considerarse la fisioterapia para fortalecer el núcleo. Se pide al paciente que regrese a la consulta pasadas 4-6 semanas para ver la evolución. La realización de radiografías simples normalmente depende del criterio del facultativo. Si no hay signos de alarma, se debe considerar aplazar las radiografías debido a los efectos adversos acumulativos de la exposición a la radiación. Los pacientes que presentan signos de alarma o los que no han mejorado después de 6 semanas de tratamiento conservador son objeto de un estudio más detallado.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y DE LABORATORIO

Cuando se indican pruebas diagnósticas complementarias, las pruebas de imagen iniciales de elección son las proyecciones AP y lateral de la región afectada de la columna. Algunos médicos también solicitan radiografías oblicuas de la columna lumbar cuando consideran la posibilidad de una espondilólisis. Si las radiografías simples son normales, se consideran las técnicas de imagen avanzadas incluyendo la gammagrafía ósea de tres fases con tecnecio, la tomografía computarizada de emisión por fotón único (SPECT) si se sospecha espondilólisis, la tomografía computarizada para ver detalles óseos y la resonancia magnética para ver partes blandas en detalle o áreas de inflamación ósea. Cada una tiene sus ventajas y desventajas, y no se dispone de evidencias basadas en pruebas para guiar el diagnóstico del dolor de espalda en la población pediátrica.

Tabla 699.4 Hallazgos compatibles con una etiología no mecánica de dolor de espalda

- Antecedentes de traumatismo (incluido no accidental)
- Dolor que despierta al paciente del sueño
- Dolor constante que no se alivia con el reposo
- Síntomas constitucionales o sistémicos: fiebre, escalofríos, malestar general, pérdida de peso
- Cualquier disfunción neurológica incluyendo debilidad, entumecimiento, dolor radicular, alteraciones de la marcha, o alteraciones intestinales y vesicales
- Anomalías en la alineación vertebral
- Dolor óseo a la palpación o existencia de un escalón vertebral
- Dolor significativo con las pruebas de provocación (flexión o extensión de la columna)
- Prueba de elevación de la pierna recta positiva con síntomas neurológicos por debajo de la rodilla
- Examen neurológico anormal

Cuando existen signos sistémicos o síntomas constitucionales debe realizarse un hemograma con fórmula, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. En ciertos casos están indicadas pruebas de laboratorio para detectar enfermedades inflamatorias, como la artritis idiopática juvenil, las espondiloartropatías seronegativas y la espondilitis anquilosante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.6 Espondilólisis y espondilolistesis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La **espondilólisis** representa un defecto en la porción interarticular, el segmento óseo que conecta las facetas articulares superior e inferior de la vértebra. Se cree que es el resultado de esfuerzos de hiperextensión repetitivos, en los que las fuerzas de compresión se transmiten desde la faceta articular inferior de la vértebra superior a la *pars interarticularis* de la vértebra inferior. Una fractura por estrés, unilateral o bilateral, puede progresar a una espondilólisis. En muchos casos, esta fractura de estrés no consolida, lo que resulta en la formación de una falsa articulación o seudoartrosis, que permite el movimiento a través de esta zona ósea donde normalmente no debería existir movimiento.

La espondilólisis es frecuente en los atletas que participan en actividades repetitivas de hiperextensión vertebral, especialmente gimnastas, delanteros de rugby, levantadores de pesas y luchadores. Aproximadamente el 4-8% de toda la población infantil se ve afectada, por lo que es la causa más común de dolor de espalda en los adolescentes cuando se puede establecer el diagnóstico. Los pacientes con excesiva lordosis en la columna lumbar pueden estar predispuestos a desarrollar una espondilólisis; también se ha sugerido un componente genético. La lesión es más común en L5, pero también puede ser identificada en los niveles lumbares superiores.

La **espondilolistesis** representa un deslizamiento hacia delante de una vértebra sobre otra y se identifica en, aproximadamente, el 4-5% de la población. Existen múltiples causas de espondilolistesis, incluyendo la displásica/congénita, la ístmica (debido a una fractura por estrés de la *pars interarticularis*), la traumática y la neoplásica. En los niños y adolescentes, los tipos más comunes son la displásica y la ístmica. Entre el 5 y el 15% de los pacientes con espondilólisis desarrollará espondilolistesis.

La espondilolistesis se valora en una radiografía lateral en bipedestación de la unión lumbosacra de acuerdo con: 1) el porcentaje de traslación en dirección anterior de una vértebra sobre la otra; 2) el ángulo de desplazamiento, que mide la rotación de las vértebras implicadas en el plano sagital (ángulo de deslizamiento); y 3) la posición relativa del sacro durante la postura erguida. Por ejemplo, un deslizamiento de grado 1 en L5 sobre S1 tiene un desplazamiento anterior de L5 <25% de la anchura del cuerpo vertebral de S1. Del mismo modo, el deslizamiento de grado 2 es del 25-50%, de grado 3 es del 50-75% y de grado 4 es del 75-100%. La *espondiloptosis,* o grado 5, describe el desplazamiento completo de un cuerpo vertebral con respecto al nivel inferior. Tanto el ángulo de deslizamiento, que muestra el grado en que la vértebra superior está flexionada hacia delante con respecto a la vértebra subyacente, como la verticalidad del sacro, tienen un efecto significativo en el equilibrio sagital o relación del eje sagital de carga de peso con respecto a los segmentos corporales.

Las alteraciones del equilibrio sagital pueden estar asociadas a una flexión compensadora de las rodillas durante la deambulación, contracturas y/o espasmos de los isquiotibiales y dolor de espalda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ocasiones, la espondilólisis puede ser asintomática y ser diagnosticada incidentalmente en las imágenes obtenidas por otras razones. Por lo general, sin embargo, cursa con dolor lumbar mecánico que puede irradiarse a los glúteos, con o sin espasmo de los músculos isquiotibiales. Los síntomas neurológicos son raros en los pacientes con espondilólisis. Sin embargo, los pacientes con espondilolistesis pueden experimentar síntomas neurológicos debido a la compresión de las raíces nerviosas, lo que causa radiculopatía o incluso un síndrome de cola de caballo, una urgencia quirúrgica en la que se ve afectada la función del intestino y de la vejiga.

EXPLORACIÓN

Los pacientes con espondilólisis suelen tener molestias con la extensión o la hiperextensión de la columna. Las pruebas de provocación pueden incluir mantener la columna vertebral extendida durante 10-20 segundos para ver si se reproduce dolor de espalda. Puede haber malestar a la palpación de la apófisis espinosa de la vértebra involucrada. Los pacientes con grados más altos de espondilolistesis presentan una pérdida de la lordosis lumbar, aplanamiento de las nalgas en la inspección visual y un sacro vertical debido a la rotación posterior de la pelvis. Se puede palpar un escalón entre las apófisis espinosas de las vértebras involucradas. La contractura de los isquiotibiales se valora midiendo el ángulo poplíteo. Con la cadera flexionada a 90 grados se extiende totalmente la cadera contralateral para nivelar la pelvis. A continuación, se extiende la rodilla de forma pasiva y se determina el ángulo poplíteo, que representa el ángulo entre el muslo (vertical) y el eje de la pierna. Es esencial un examen neurológico minucioso y completo.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación inicial de la región lumbar debe incluir proyecciones AP y lateral de alta calidad. Algunos autores también prefieren obtener radiografías oblicuas, que demuestren el clásico hallazgo del «terrier escocés» en la *pars interarticularis.* Normalmente, la columna lumbar en proyecciones oblicuas aparece con la figura de «perro escocés» (conocido como terrier escocés) con los procesos transversos formando la nariz, los pedículos el ojo y la *pars interarticularis* formando el cuello; en la espondilólisis, la *pars interarticularis* tendrá un defecto o rotura, imitando un «collar» en la radiografía. Un estudio reciente sugiere que la obtención de cuatro proyecciones no ofrece mayor precisión diagnóstica que dos radiografías. Si también existen hallazgos sugestivos de escoliosis o hipercifosis se pueden realizar telerradiografías AP y lateral de la columna entera en bipedestación (figs. 699.10 y 699.11). En pacientes con radiografías simples normales, los estudios de imagen tradicionales incluyen un escáner óseo con SPECT, que puede ayudar a diagnosticar una espondilólisis durante la etapa más temprana de la reacción de estrés, antes de que se produzca la fractura por sobrecarga o se establezca la seudoartrosis. La exposición a la radiación en estas pruebas es considerable; los escáneres óseos tienen 7-9 veces la dosis de radiación de una radiografía de dos proyecciones. En comparación, las TC solamente tienen dos veces la dosis de radiación de una radiografía de dos proyecciones. Según los autores de una revisión sistemática, la sensibilidad de la RM que usa imágenes STIR es comparable al SPECT, por lo que se recomienda antes que los escáneres en casos agudos donde no es posible llegar al diagnóstico con radiografías. Las secuencias de RM son capaces de mostrar inflamación asociada a espondilosis aguda al mismo tiempo que evitan la exposición a la radiación. Una TC con cortes delgados puede proporcionar información adicional para establecer la presencia de un defecto de la *pars interarticularis* y puede estar indicada en casos crónicos y refractarios. La RM también está indicada en presencia de signos o síntomas de cola de caballo o de participación de la raíz nerviosa.

TRATAMIENTO

El paciente asintomático con **espondilólisis** no requiere tratamiento. Los pacientes con dolor se tratan inicialmente mediante modificación de la actividad, fisioterapia para fortalecer el núcleo y antiinflamatorios. El uso de una ortesis lumbosacra con inmovilización de la columna vertebral en ligera flexión para descomprimir los elementos posteriores puede conducir a una resolución más rápida de los síntomas. Esta ortesis se usa normalmente durante 3-4 meses. Debe restringirse la participación en deportes u otras actividades que exacerben el dolor hasta que los síntomas hayan desaparecido.

La mayoría de los pacientes experimenta una resolución de sus síntomas, a pesar de que la espondilólisis se cura en solo un pequeño número de pacientes. Puede ser necesaria la cirugía en caso de dolor de espalda crónico

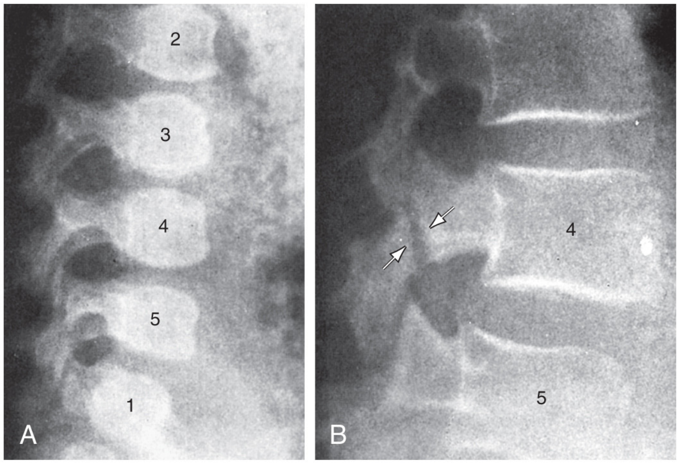

Fig. 699.10 **A,** Columna vertebral normal a los 9 meses de edad. **B,** Espondilólisis en la vértebra L4 a los 10 años de edad. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffey's pediatric X-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book Medical Publishers, p 94.)*

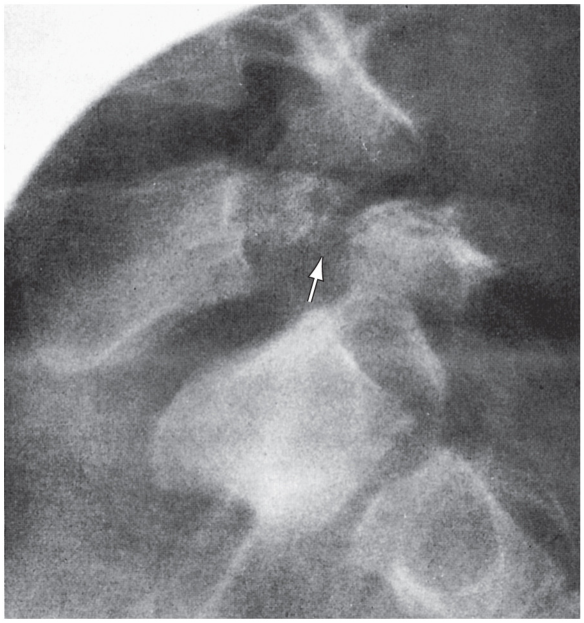

Fig. 699.11 Defecto en la *pars interarticularis (flecha)* del arco vertebral de L5 (espondilólisis) que ha permitido que el cuerpo de L5 se deslice hacia delante (espondilolistesis) sobre el cuerpo de S1. *(De Silverman FN, Kuhn JP:* Essentials of Caffey's pediatric X-ray diagnosis, *Chicago, 1990, Year Book Medical Publishers, p 95.)*

refractario cuando las medidas conservadoras han fracasado. En aquellos pacientes con espondilólisis en L5 está indicado realizar una artrodesis vertebral posterior de L5 a S1, ya que la movilidad a este nivel está relativamente limitada con respecto a la observada en los niveles superiores de la columna vertebral. Para los casos poco frecuentes en los que el defecto se localiza en niveles más elevados de la columna lumbar se deben considerar técnicas quirúrgicas de reparación de la seudoartrosis sin artrodesis.

Las recomendaciones para el tratamiento de la **espondilolistesis** dependen de la edad del paciente, de la presencia de dolor o de síntomas neurológicos y del grado de deformidad. Para las lesiones de bajo grado, el tratamiento es similar al de la espondilólisis. Dado que en un subgrupo de pacientes con esqueleto inmaduro se puede producir un deslizamiento progresivo, los pacientes deben ser seguidos hasta la madurez esquelética. Las recomendaciones para el calendario de seguimiento, y si se deben obtener radiografías de rutina en cada consulta de seguimiento, difieren entre individuos e instituciones. Los autores suelen seguir a los pacientes asintomáticos de forma anual con una proyección lateral en bipedestación de la unión lumbosacra.

El tratamiento no quirúrgico en pacientes mínimamente sintomáticos o asintomáticos, incluso con espondilolistesis de alto grado, es seguro y no conlleva mayores problemas. Además, un retraso en el tratamiento quirúrgico no se traduce en peores resultados.

En las espondilolistesis de bajo grado con síntomas persistentes a pesar de las medidas no quirúrgicas, se recomienda una artrodesis vertebral posterior *in situ.* Además, los pacientes con un ángulo de deslizamiento de cifosis mayor han mostrado peor pronóstico, y el tratamiento quirúrgico no ha mejorado significativamente el resultado. El abordaje quirúrgico para esos deslizamientos de alto grado varía entre cirujanos e instituciones. El principio fundamental es estabilizar el segmento inestable de la columna vertebral y evitar complicaciones neurológicas. Los componentes típicos de estos complejos procedimientos incluyen: 1) la descompresión posterior de las raíces de los nervios L5 y S1 (laminectomía y escisión de la seudoartrosis); 2) artrodesis vertebral posterior instrumentada de L4 o L5 a S1 y, ocasionalmente, se incluye la instrumentación de la pelvis; 3) discectomía L5-S1 y colocación de un soporte en la columna anterior (jaula transforaminal o aloinjerto de peroné desde el sacro a L5); y 4) reducción del deslizamiento situando las caderas en extensión o mediante una «reducción instrumentada» utilizando los implantes vertebrales. El riesgo de complicaciones neurológicas es mayor cuando se intenta una reducción instrumentada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.7 Infección de la columna

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La espondilitis, que significa inflamación de las vértebras, se debe con más frecuencia a procesos autoinmunes o infecciosos. Tanto la discitis como la osteomielitis vertebral son causas de la espondilitis infecciosa. La causa más común de espondilitis infecciosa es la diseminación hematógena de bacterias. La discitis implica la infección bacteriana del espacio discal y se ve, generalmente, en niños menores de 5 años de edad; se asocia frecuentemente con la osteomielitis vertebral. Por el contrario, la osteomielitis aislada del cuerpo vertebral ocurre con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes. Las diferencias en la localización anatómica de la infección se relacionan con el desarrollo vascular de la columna vertebral. Los pacientes del grupo de edad más joven tienen canales vasculares entre la placa terminal vertebral y el espacio discal, lo que explica la prevalencia de la discitis con osteomielitis. En los niños mayores, estos canales se han cerrado, y la infección permanece en la vértebra provocando la osteomielitis.

El *Staphylococcus aureus* es el organismo más común que causa infecciones de la columna vertebral. Otros organismos que la pueden causar son *Kingella kingae* y, menos frecuentemente, estreptococos del grupo A y *Escherichia coli.* Otros casos más raros de infección de los huesos vertebrales son los causados por tuberculosis, *Serratia marcescens*, brucelosis y enfermedad por arañazo de gato. Los cultivos de sangre tienen una sensibilidad de solo un 30%. La biopsia percutánea o abierta del espacio discal es positiva únicamente en el 50-85% de las veces. Está indicado el uso de PCR para el diagnóstico de *Kingella.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico de una espondilitis infecciosa. Los pacientes pueden experimentar dolor de espalda, dolor abdominal, fiebre o malestar general. La fiebre es menos común y puede estar presente en solo el 30% de los pacientes. Los niños pequeños pueden desarrollar una cojera o negarse a caminar o a sentarse. En un esfuerzo por reducir el dolor asociado con el movimiento de la columna, el niño mantiene la columna vertebral en una posición rígida. También puede haber espasmo muscular paravertebral. Es frecuente el dolor localizado sobre la apófisis espinosa afectada. Puede haber una inclinación del tronco cuando se observa al paciente desde delante o desde detrás, y puede haber una pérdida de lordosis lumbar cuando se observa desde el lateral. Las manifestaciones neurológicas son raras y, si están presentes, sugieren que puede existir un absceso epidural.

La flexión de la columna comprime los elementos anteriores de la columna vertebral y provocará un aumento del dolor. Una forma sencilla de obtener esta prueba de provocación es pedirle al niño que recoja un objeto del suelo. Mientras el recuento de leucocitos puede permanecer normal, la velocidad de sedimentación globular se eleva en el 80% de los casos; también se eleva la proteína C-reactiva. Por tanto, es importante solicitar las pruebas de laboratorio apropiadas en cada paciente que presente los síntomas.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

El hallazgo radiológico más precoz es la pérdida de la lordosis lumbar. Los rasgos característicos de las radiografías simples son el estrechamiento del espacio discal, la pérdida de altura del disco y la irregularidad de las placas terminales en las vértebras adyacentes. Sin embargo, estos resultados no se desarrollan hasta 2-3 semanas después de la aparición de los síntomas. El diagnóstico puede establecerse más precozmente utilizando la gammagrafía ósea con tecnecio o la RM. La RM es la prueba de imagen más sensible y específica para diagnosticar la osteomielitis e identificar si existen abscesos y/o compresión neural.

TRATAMIENTO

Una vez que el diagnóstico se sospecha clínicamente, el tratamiento incluye las medidas sintomáticas y la administración de antibióticos antiestafilocócicos empíricos. Las cefalosporinas de primera generación (p. ej., cefazolina) o las penicilinas semisintéticas antiestafilocócicas (p. ej., oxaciclina) se recomiendan en regiones donde no exista prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina. En áreas con prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina se debe usar clindamicina. En algunas partes del mundo se ha registrado un aumento de la resistencia a la clindamicina en *S. aureus,* tanto resistente a meticilina como sensible a meticilina aisladamente, lo que lleva a considerar el uso de linezolid o vancomicina en dichas regiones. Deben obtenerse hemocultivos *antes* de la administración de los antibióticos. Puede ser necesario modificar los antibióticos si los hemocultivos son positivos. Las medidas sintomáticas incluyen reposo y analgésicos, y también puede considerarse la colocación de una ortesis vertebral. El curso típico de antibióticos es de 4-6 semanas; además, los datos obtenidos sobre la osteomielitis sugieren pasar de la vía intravenosa al tratamiento oral después de varios días, dependiendo del curso clínico (v. cap. 704). Se suele reservar la biopsia con aguja del espacio discal guiada por TC para los pacientes que no responden a los antibióticos empíricos. Rara vez se requiere tratamiento quirúrgico, en cuyo caso las indicaciones incluyen establecer el diagnóstico en pacientes que no responden a los antibióticos empíricos y en aquellos en los que se identifica un absceso y/o afectación neurológica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.8 Hernia discal/deslizamiento de la lámina apofisaria del cuerpo vertebral

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La **hernia del disco intervertebral** es el resultado de una rotura en la capa externa del disco vertebral, llamada anillo fibroso, que entonces permite la protrusión del núcleo pulposo interno. A veces, puede romperse un fragmento libre del disco y comprimir las raíces nerviosas o la médula espinal. También se puede observar un abultamiento del anillo sin rotura, lo que resulta en dolor de espalda y, en ocasiones, síntomas radiculares. Los síntomas se producen por compresión mecánica directa o una respuesta inflamatoria local.

El **deslizamiento de la lámina apofisaria vertebral,** también llamado fractura del anillo apofisario posterior, se debe a un traumatismo y solo se encuentra en el esqueleto inmaduro. Un pequeño fragmento de hueso del ángulo posterior de la apófisis del cuerpo vertebral se avulsiona y puede causar una compresión mecánica directa de la médula espinal o de las raíces nerviosas, de forma similar a una hernia de disco. (Una apófisis es una prominencia normal del hueso a partir de su propia fisis o placa de crecimiento. Otro ejemplo es la tuberosidad tibial.) Tanto la hernia de disco como la separación del anillo apofisario pueden causar dolor lumbar, síntomas radiculares (compresión o irritación de la raíz nerviosa) y/o compresión de la médula espinal.

ETIOLOGÍA

Las actividades que predisponen a ambas condiciones incluyen levantar objetos pesados, actividades repetitivas de carga axial y, en ocasiones, lesiones traumáticas, como una caída. Aproximadamente el 30-60% de los pacientes con hernias discales sintomáticas tienen antecedentes de un traumatismo o de una lesión relacionada con el deporte. Otras asociaciones incluyen la degeneración preexistente del disco, las malformaciones congénitas y los factores genéticos o ambientales. Puede haber una posible asociación entre la degeneración del disco y el virus herpes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la hernia de disco intervertebral o del deslizamiento de la apófisis vertebral en adolescentes son similares a los síntomas de la hernia de disco del adulto. El síntoma principal es el dolor lumbar, presente en casi el 90% de los pacientes. Más de 30% de los pacientes refieren síntomas radiculares o dolor irradiado de tipo ciático en las piernas. El dolor de espalda a menudo empeora al toser, con la maniobra de Valsalva o con la sedestación. El dolor puede disminuir al estar de pie o con la extensión de la espalda, que incrementa el espacio entre los cuerpos vertebrales. Es necesario indagar acerca de si existe pérdida de peso, fiebre u otros síntomas constitucionales para descartar una etiología infecciosa o neoplásica.

En la exploración, son frecuentes tanto el espasmo muscular paravertebral como la rigidez vertebral generalizada. Los pacientes pueden inclinarse hacia el lado no afectado para aumentar el tamaño del foramen neural afectado y, con ello, aliviar parcialmente los síntomas. Esto se traduce en una escoliosis reactiva, no en una verdadera curva vertebral, que mejora una vez que se resuelven los síntomas. Mientras que en la mayoría de los pacientes no existen signos evidentes de compromiso neurológico, la prueba de elevación de la pierna extendida suele ser positiva, causando dolor radicular que desciende por la pierna afectada. El dolor también se ve agravado por la flexión de la columna.

Es fundamental realizar una evaluación neurológica completa, valorando la sensibilidad al tacto ligero, al pinchazo y a la propiocepción. Se debe comprobar la fuerza muscular y los reflejos. Es crítico evaluar el entumecimiento perineal o anestesia en silla de montar. Este hallazgo, junto con cambios en la función intestinal o vesical, que también es esencial preguntar específicamente en la anamnesis, es indicativo de un síndrome de *cauda* equina, una emergencia quirúrgica en la que las raíces nerviosas de los nervios del extremo caudal de la médula espinal están comprimidos o lesionados.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Las radiografías muestran a menudo pérdida de la lordosis lumbar, debido a un espasmo muscular y, algunas veces, una escoliosis lumbar leve. Otros hallazgos radiológicos incluyen cambios degenerativos y pérdida de altura del disco intervertebral. La RM es el mejor estudio de imagen para establecer el diagnóstico de una hernia de disco. La TC es especialmente útil para visualizar un fragmento parcialmente osificado asociado con una apófisis deslizada.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial es conservador en la gran mayoría de los pacientes, incluso si existen síntomas o hallazgos de radiculopatía. El tratamiento se centra en el descanso, la modificación de la actividad, la toma de AINE y fisioterapia. Una ortesis puede proporcionar alivio sintomático adicional. No se recomienda reposo absoluto en cama. Si los síntomas persisten después de, aproximadamente, 6 semanas de tratamiento sintomático se puede plantear al paciente una infiltración epidural de esteroides (IEE), aunque la evidencia aún no es definitiva. Sin embargo, en nuestra opinión, si los pacientes eligen someterse a una IEE, no deben recibir más de una inyección, aunque la primera infiltración no proporcione ningún alivio. La evidencia clínica ha demostrado que las infiltraciones múltiples no proporcionen un mayor alivio que una única infiltración, y exponen a los pacientes a riesgos adicionales de infección, fibrosis y lesión neural. Si un paciente experimenta un alivio sustancial con una IEE, con recurrencia posterior de los síntomas, puede considerarse la posibilidad de una nueva infiltración después de realizar una exploración completa y descartar cualquier nueva patología.

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico cuando las medidas conservadoras han fracasado o cuando existe o se está desarrollando un déficit neurológico grave como el síndrome de cola de caballo. Desafortunadamente, los niños y adolescentes responden de manera menos favorable que los adultos al tratamiento no quirúrgico, y un porcentaje significativo requerirá una intervención quirúrgica. Mientras que los pacientes con hernia de disco pueden mejorar con la reducción de la respuesta inflamatoria local alrededor de la raíz del nervio, y también conforme el material discal reduce su volumen y se contrae debido a la pérdida de agua, lo que elimina la compresión mecánica, los pacientes con separaciones sintomáticas del anillo apofisario tienen un fragmento óseo que es el responsable de los síntomas, y en ellos es improbable que se produzca la mejoría espontánea.

La técnica quirúrgica implica la escisión de una pequeña zona de la lámina vertebral a través de un abordaje posterior, que se denomina *laminotomía,* lo que permite la exposición de los elementos neurales y del disco subyacente. Se eliminan los fragmentos sueltos. Un abombamiento discal también se puede abrir quirúrgicamente para descomprimir el área de compresión de los elementos neurales, aunque es desaconsejable realizar una discectomía completa. El abordaje quirúrgico es similar en el caso de una apófisis vertebral deslizada, en el que también deben ser eliminados los fragmentos de hueso y cartílago. Esto a menudo requiere una laminotomía bilateral para abordar completamente la lesión.

Los resultados iniciales son excelentes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la literatura sugiere que hasta un tercio de los pacientes pueden tener hernias recurrentes y dolor lumbar o dolor en las piernas en el seguimiento a largo plazo. Estas recurrencias se tratan inicialmente de forma conservadora. Cuando hay inestabilidad, por ejemplo debido a una espondilolistesis u otra etiología, puede ser necesaria una artrodesis vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

699.9 Tumores

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

El dolor de espalda puede ser el motivo de consulta más frecuente en niños que tienen un tumor que afecta a la columna vertebral o a la médula espinal. Otros síntomas asociados pueden incluir debilidad de las extremidades inferiores, la escoliosis y la pérdida de control de los esfínteres. La mayoría de los tumores son benignos (v. cap. 528), incluyendo el osteoma osteoide, el osteoblastoma, el quiste óseo aneurismático y el granuloma eosinófilo. Los tumores malignos que afectan a la columna vertebral pueden ser óseos, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing. Pueden afectar a la médula espinal y a los nervios simpáticos o parasimpáticos, en el caso del ganglioneuroma, el ganglioneuroblastoma y el neuroblastoma. Los tumores de otras localizaciones primarias también pueden metastatizar a la columna vertebral.

Además de las radiografías simples de alta calidad, otras técnicas de imagen útiles incluyen la gammagrafía ósea, que ayuda a la localización y a la identificación de otras lesiones; la RM, que es útil para identificar la extensión a partes blandas y la compresión neurológica; y la TC, que ofrece un excelente detalle óseo.

Por lo general, se requiere una biopsia para establecer el diagnóstico. El tratamiento de los tumores de la columna vertebral puede requerir un enfoque multidisciplinario. Estos casos, idealmente, deben ser manejados en centros con experiencia en la atención a pacientes con estas lesiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 700
El cuello

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

700.1 Tortícolis

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

La tortícolis, que significa literalmente «cuello torcido», no es un diagnóstico, sino más bien una manifestación clínica de diversas posibles enfermedades subyacentes (tabla 700.1). Existen algunos nombres comúnmente asociados con esta condición como «cuello torcido» o deformidad de «cock-robin».

TORTÍCOLIS MUSCULAR CONGÉNITA

El diagnóstico más común durante la infancia es la tortícolis muscular congénita (TMC). Una contractura del músculo esternocleidomastoideo ocasiona la **inclinación** de la cabeza y del cuello **ipsilateralmente** hacia el lado del músculo contraído, con **rotación contralateral** de la cabeza, hacia el lado opuesto. En muchos casos (75%) afecta al músculo esternocleidomastoideo derecho, haciendo que la cara y la barbilla del paciente apunten hacia el lado izquierdo.

Hipotéticamente, la TMC es el resultado de una deformación intrauterina o un problema de compresión y es más común en los primeros embarazos. La TMC puede estar asociada a la presencia de una masa palpable de tejido fibroso dentro de la sustancia del músculo esternocleidomastoideo en, aproximadamente, el 50% de los casos. La masa desaparece durante los primeros meses de vida y se sustituye finalmente por una banda fibrosa.

Tabla 700.1	Diagnóstico diferencial de la tortícolis
CONGÉNITA	
Tortícolis muscular	
Deformación posicional	
Hemivértebra (columna cervical)	
Fusión atlanto-occipital unilateral	
Síndrome de Klippel-Feil	
Ausencia unilateral del esternocleidomastoideo	
Pterigión *Colli*	
TRAUMATISMO	
Lesión muscular (músculos cervicales)	
Subluxación atlanto-occipital	
Subluxación atlantoaxial	
Subluxación C2-C3	
Subluxación rotatoria	
Fracturas	
INFLAMACIÓN	
Linfadenitis cervical	
Absceso retrofaríngeo	
Osteomielitis vertebral cervical	
Artritis reumatoide	
Síndrome de Grisel (subluxación rotatoria no traumática de la articulación atlantoaxial causada por inflamación)	
Neumonía del lóbulo superior	
NEUROLÓGICA	
Alteraciones visuales (nistagmo, paresia del oblicuo superior o del recto lateral)	
Reacciones farmacológicas (fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida)	
Tumor medular cervical	
Tumor de fosa posterior	
Siringomielia	
Enfermedad de Wilson	
Distonía muscular deformante	
OTRAS	
Calcificación aguda del disco cervical	
Síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico, hernia de hiato)	
Tortícolis paroxística benigna	
Tumores óseos (granuloma eosinofílico, osteoma osteoide)	
Tumor de partes blandas	
Psicógena	

La información obtenida a partir de biopsias musculares e imágenes de resonancia magnética ha llevado a la hipótesis de que una lesión muscular del esternocleidomastoideo, producida por compresión o estiramiento, podría crear una zona de isquemia localizada dando lugar a fibrosis y posterior contractura: un síndrome compartimental intramuscular. En casos raros, la TMC puede estar causada por una aplasia muscular hereditaria.

Los hallazgos asociados a la TMC incluyen plagiocefalia, asimetría facial y deformidades músculo-esqueléticas posicionales como metatarso aducto (15%) y pie calcaneovalgo. Se puede identificar una displasia de cadera en el 8-20% de los pacientes. Debido a la asociación con displasia de cadera, debe considerarse la realización de una ecografía a las 6 semanas de edad o una radiografía simple de pelvis a los 4-6 meses de edad incluso si la exploración física es normal.

Un programa de estiramiento tiene éxito en más del 90% de los pacientes con tortícolis muscular congénita, especialmente cuando el tratamiento se inicia dentro de los tres primeros meses de vida. Como no se han establecido unas recomendaciones firmes para obtener imágenes de la columna cervical, puede considerarse la posibilidad de realizar radiografías anteroposterior y lateral de la columna cervical cuando estén ausentes las características clínicas típicas asociadas a la tortícolis muscular congénita o si la deformidad no responde al tratamiento de estiramiento, dado que la tortícolis en los lactantes puede deberse también a **anomalías congénitas vertebrales.**

Se considera la liberación quirúrgica del esternocleidomastoideo en pacientes con deformidad persistente que no hayan respondido al tratamiento conservador. El músculo puede ser liberado en su inserción en la clavícula (desinserción unipolar) o se puede liberar tanto su origen como su inserción (desinserción bipolar). No hay acuerdo sobre el momento más adecuado para la liberación quirúrgica, pero el tratamiento quirúrgico normalmente se retrasa hasta después de los 18 meses de edad. Algunos autores incluso sugieren esperar hasta que el niño se acerque a la edad escolar. Mientras que el arco de movilidad puede mejorar después de la liberación quirúrgica, incluso durante la adolescencia, la remodelación de la asimetría facial y la plagiocefalia pueden ser menos predecibles en pacientes después de la lactancia. El tratamiento quirúrgico restablece una función satisfactoria y una estética aceptable en más del 90% de los pacientes; sin embargo, con el diagnóstico precoz y el tratamiento, la cirugía solo debería ser necesaria en una minoría de casos.

OTRAS CAUSAS DE TORTÍCOLIS

La evaluación de la tortícolis es más compleja cuando los hallazgos típicos asociados a la TMC están ausentes, no se observa la respuesta clínica habitual o cuando la deformidad se presenta a una edad más tardía. Además de una historia y un examen físico detallados, podría ser útil consultar con un oftalmólogo o un neurólogo. Se deben realizar radiografías simples y, en algunos casos, puede ser necesario obtener una resonancia magnética del cerebro y de la columna cervical.

El **diagnóstico diferencial** es amplio (v. tabla 700.1). La tortícolis neurogénica es poco común y se produce como resultado de tumores de la fosa posterior o del tronco cerebral, siringomielia y malformación de Arnold-Chiari. Además de la exploración neurológica, para establecer el diagnóstico es necesaria una resonancia magnética de la columna vertebral y del cerebro. La **tortícolis paroxística** del lactante también es poco común y puede deberse a una disfunción vestibular. Los episodios pueden durar de minutos a días, y la deformidad puede alternar de lado. La condición es autolimitada, y no se requiere un tratamiento específico aparte de descartar otras causas tratables.

La tortícolis también puede verse asociada a discitis u osteomielitis vertebral; artritis idiopática juvenil; calcificación de disco cervical; problemas visuales como nistagmo congénito o paresia del músculo oblicuo superior o recto lateral; tumores óseos benignos o malignos; y en pacientes con parálisis cerebral y reflujo gastroesofágico crónico (síndrome de Sandifer).

DESPLAZAMIENTO ROTATORIO ATLANTOAXIAL

El desplazamiento rotatorio atlantoaxial (DRAA) representa un espectro de deformidades rotatorias que van desde la subluxación hasta la luxación franca entre el atlas (C1) y el axis (C2) y se puede describir mejor como una rigidez patológica en el arco de movilidad articular. En algunos casos hay una mala alineación fija entre C1 y C2 (fijación rotatoria atlantoaxial) que se traduce en una pérdida del 50% de la rotación cervical. La mala alineación es a menudo reductible al principio, pero puede llegar a ser irreductible y fija después de semanas o meses. Como tal, el diagnóstico y el tratamiento oportuno son esenciales. El DRAA puede ser diagnosticado después de la infección o inflamación de los tejidos de las vías respiratorias altas, del cuello o de la faringe **(síndrome de Grisel)**, después de lesiones traumáticas leves y como una complicación de procedimientos quirúrgicos en la orofaringe, el oído o la nariz. El diagnóstico se establece mediante una tomografía computarizada con rotación dinámica, en la que las imágenes axiales se obtienen a través de la columna cervical superior con la cabeza girada al máximo hacia la derecha y hacia la izquierda. El paciente debe estar relajado y cómodo; algunos médicos prefieren tratar de forma empírica si la exploración física es significativa, reservando las pruebas de imagen para aquellos pacientes que no han respondido clínicamente al tratamiento. Si el paciente es visto a los pocos días del inicio de los síntomas se puede intentar la administración de analgésicos y el empleo de un collarín blando. Los pacientes con síntomas que persisten más de una semana a menudo son ingresados en el hospital para administrarles analgésicos y relajantes musculares y aplicarles un periodo de tracción cervical. Si con esto no se consigue reducir el desplazamiento, se puede utilizar una tracción mediante halo. Generalmente, si se puede reducir la articulación, los pacientes se inmovilizan durante al menos 6 semanas en un halo-chaleco. Los pacientes con una deformidad fija de larga duración pueden requerir una fusión atlantoaxial posterior para estabilizar la articulación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

700.2 Síndrome de Klippel-Feil

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

El síndrome de Klippel-Feil (SKF) incluye la tríada clásica de implantación baja de la línea posterior del pelo, cuello corto y disminución del arco de movilidad cervical (fig. 700.1). Sin embargo, estos hallazgos clínicos están presentes en menos del 50% de los pacientes con SKF. La limitación de la

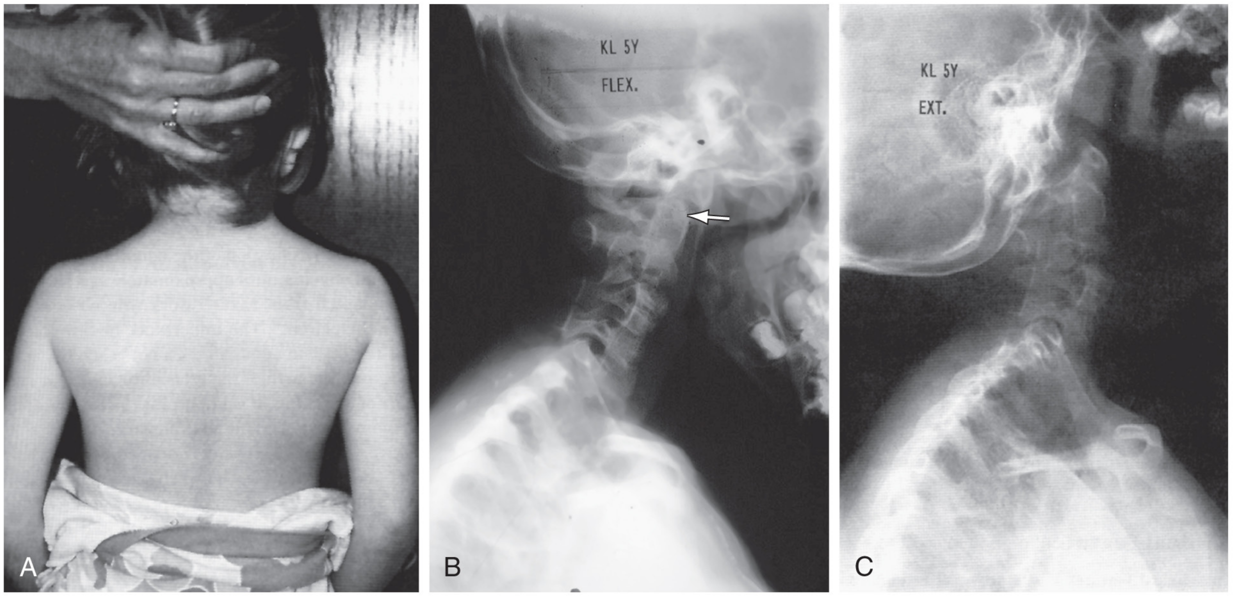

Fig. 700.1 Aspecto clínico de una niña de 5 años con síndrome de Klippel-Feil. **A,** Se observa cuello corto y nacimiento bajo de la línea del pelo. **B** y **C,** Las radiografías de la columna cervical (**B,** flexión; **C,** extensión) muestran la fusión congénita y signos de inestabilidad vertebral *(flecha). (De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden DS, Wisnecki RI, editors:* Seminars in spine surgery, *Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 292-309.)*

movilidad cervical podría ser el signo más frecuente, presente en el 64,5% de los pacientes, mientras que solamente el 9,7% de los pacientes presenta los tres hallazgos clínicos. Los pacientes tienen una fusión congénita (fallo de la segmentación) de uno o más segmentos de movimiento cervicales en la unión cráneo-cervical o en la columna vertebral subaxial y, a menudo, se asocian anomalías congénitas añadidas de la columna cervical y de otros sistemas orgánicos.

Los hallazgos cervicales asociados incluyen sinostosis occipitocervical, anomalías de la odontoides y la invaginación basilar (migración proximal de la vértebra C2). Otras asociaciones incluyen la deformidad de Sprengel (elevación congénita de la escápula), la escoliosis congénita, las anomalías genitourinarias (25-35%), la sordera neurosensorial (5%) y la cardiopatía congénita (5-10%). Las anomalías renales incluyen la duplicidad del sistema colector, la aplasia renal y el riñón en herradura. Las anomalías de la columna cervical que se observan en pacientes con síndrome de Klippel-Feil también pueden encontrarse en el síndrome de Goldenhar, en el síndrome de Mohr, en la asociación VACTERL y en el síndrome alcohólico fetal.

Los problemas clínicos son más comunes en adultos e incluyen dolor o síntomas neurológicos a raíz de la inestabilidad o estenosis de la columna vertebral. La incidencia se ha estimado en 1:40.000-42.000 nacimientos. Sin embargo, no todos los pacientes que tienen este problema son diagnosticados.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se han propuesto varios genes como posibles implicados en el SKF. En un estudio reciente se identificó una mutación que afectaba a la ARN polimerasa mediante la secuenciación del exoma completo. Otros estudios refieren mutaciones en los genes *MEOX1, GDF6* o *GDF3,* todas ellas con afectación del desarrollo de los somitas.

Tradicionalmente, la clasificación del síndrome de Klippel-Feil se ha basado en la distribución anatómica de las fusiones cervicales y en la cinemática de la columna cervical en flexión y extensión. Conforme se dispone de más información sobre la genética de esta enfermedad, el sistema de clasificación ha incorporado estos hallazgos. **SKF 1** implica una fusión en C1 con o sin un nivel de fusión más caudal y se asocia con anomalías graves. **SKF 2** consiste en una fusión de C2 y C3 con o sin una fusión más caudal (autosómica dominante con penetrancia del 100%). **SKF 3** es una fusión aislada caudal a C1 y C2/C3. **SKF 4** es sinónimo de síndrome Wildervanck, que consiste en sinostosis cervical congénita asociada a sordera y anomalía Duane (un tipo raro de estrabismo congénito).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síndrome de Klippel-Feil está presente al nacer, pero no suele ser clínicamente evidente hasta la segunda o tercera décadas. Los pacientes, llegados a este punto, consultan por dolor, pérdida de movilidad o síntomas neurológicos. Teniendo en cuenta que las mismas tensiones fisiológicas se aplican a un número más reducido de segmentos vertebrales móviles, los pacientes presentan riesgo de desarrollar hipermovilidad y, a menudo, inestabilidad, especialmente en los segmentos de movimiento adyacentes a las vértebras fusionadas. Los síntomas de presentación pueden ser debilidad o torpeza correspondientes con **mielopatía.**

EXPLORACIÓN

Se requiere un examen musculoesquelético y neurológico minucioso, teniendo en cuenta la asociación a anomalías en los sistemas musculoesquelético y visceral. La escoliosis está presente en más del 50% de los pacientes con síndrome de Klippel-Feil, y también pueden identificarse anomalías congénitas en otras regiones de la columna vertebral. El examen neurológico se centra en la identificación de signos de radiculopatía o mielopatía. La compresión de la médula espinal o mielopatía, puede ser consecuencia de la estenosis o de la inestabilidad. En la exploración física se pondrán de manifiesto síntomas y signos de la motoneurona superior como hiperreflexia, signo de Hoffman, signo de Babinski y *clonus* sostenido, considerándose patológico cuando se producen más de tres contracciones. La compresión de la raíz nerviosa o radiculopatía, puede deberse a estenosis y se identifica por debilidad o disminución de la sensibilidad en los músculos o dermatomas inervados por una raíz nerviosa en particular.

INVESTIGACIÓN RADIOLÓGICA

La evaluación radiológica inicial debe incluir proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua de la columna cervical. El hallazgo característico es una fusión congénita de dos o más vértebras como resultado de un fallo de segmentación; sin embargo, pueden estar afectadas varias vértebras. Debido a que pueden existir anomalías congénitas en más de una región de la columna vertebral, deben obtenerse radiografías de la columna torácica y lumbosacra de forma rutinaria. Las proyecciones laterales de la columna cervical en flexión y en extensión pueden ayudar a identificar los segmentos con excesiva movilidad. Una vez establecido el diagnóstico se debe remitir al paciente a un cirujano ortopédico. En estos pacientes debe realizarse una tomografía computarizada y una resonancia magnética de la columna para caracterizar con precisión las anomalías óseas y también para identificar cualquier patología neurológica coexistente. De forma rutinaria se realiza una ecografía renal para identificar anomalías asociadas (p. ej., sistema colector duplicado, agenesia renal, riñón en herradura). Estudios adicionales, como un ecocardiograma, pueden identificar anomalías cardiovasculares, principalmente defectos septales.

La evaluación audiológica está indicada en pacientes diagnosticados con síndrome de Klippel-Feil; se pueden identificar deficiencias auditivas en más de un tercio de los pacientes afectados.

TRATAMIENTO

Los tres patrones comúnmente asociados a inestabilidad incluyen: 1) la fusión C2/C3 con sinostosis occipitocervical; 2) la fusión extensa a través

de múltiples niveles con una unión occipitocervical anormal; y 3) la fusión de dos segmentos separados por un espacio articular móvil.

Con frecuencia, el dolor se puede controlar mediante restricción de la actividad, inmovilización intermitente u otras modalidades no quirúrgicas. Los pacientes con síntomas crónicos, que tienen inestabilidad con síntomas o signos neurológicos positivos, o que se perciben con un mayor riesgo de deterioro neurológico, son candidatos a un tratamiento quirúrgico. Las opciones quirúrgicas incluyen la descompresión de una raíz nerviosa, o de la médula espinal propiamente, o la artrodesis como tratamiento de la inestabilidad vertebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

700.3 Anomalías cervicales e inestabilidades

R. Justin Mistovich y David A. Spiegel

Las anomalías de la unión craneovertebral o de la columna cervical inferior pueden verse de forma aislada o en asociación a otras condiciones. Estas incluyen síndromes genéticos, displasias esqueléticas, trastornos del tejido conectivo y trastornos metabólicos. Estas anomalías pueden ser congénitas o del desarrollo. Mientras la mayoría de las anomalías permanecen asintomáticas y no son diagnosticadas, un subconjunto situará al paciente en riesgo de lesión neurológica como resultado de la inestabilidad o de la estenosis del canal vertebral. Las causas de inestabilidad de la columna cervical que se hallan con más frecuencia en los niños pueden ser categorizadas etiológicamente (tabla 700.2). En los pacientes con condiciones en las que se sabe que existen alteraciones que afectan a la columna cervical se debe realizar una evaluación completa, incluyendo anamnesis, exploración y un examen radiológico inicial.

Los pacientes pueden referir dolor cervical o síntomas neurológicos. Los síntomas radiculares incluyen dolor, debilidad y entumecimiento en la distribución de una raíz nerviosa. Los síntomas mielopáticos incluyen debilidad generalizada, trastornos de la marcha, aumento de la fatiga con la deambulación, torpeza de las extremidades superiores y alteraciones en la función intestinal o de la vejiga. Los hallazgos en la exploración física pueden incluir una movilidad cervical restringida, dolor o espasmos cervicales y alteraciones neurológicas.

Mientras que la columna cervical superior tiene flexión y extensión limitadas, aproximadamente el 50% de la rotación cervical se produce en la articulación atlantoaxial (C1-C2). Los principales restrictores de la movilidad de la columna cervical superior son las partes blandas (ligamentos y cápsulas articulares) en lugar de los elementos óseos. El movimiento excesivo o la inestabilidad pueden causar lesiones por compresión del tronco encefálico o de la médula espinal. Las anomalías en la unión craneovertebral incluyen la fusión congénita del occipital a C1 (occipitalización del atlas), impresión e invaginación basilar (migración proximal de la vértebra C2 como resultado de la disminución de la resistencia ósea o con huesos de resistencia normal, respectivamente) y vértebras accesorias. La aplasia o hipoplasia del atlas o del axis puede dar lugar a la inestabilidad atlantoaxial.

Tabla 700.2 Causas de inestabilidad cervical pediátrica

CAUSAS	SUBTIPOS
Congénitas	Defectos cráneo-occipitales (vértebra occipital, impresión basilar, displasias occipitales, hipoplasia del cóndilo, occipitalización del atlas) Defectos atlantoaxiales (aplasia del arco del atlas, aplasia de la apófisis odontoides) Anomalías subaxiales (fallo de la segmentación y/o de la fusión, espina bífida, espondilolistesis) Trastornos sindrómicos (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de deleción 22q11.2, síndrome de Larsen, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Adquiridas	Traumatismos Infección (piógena/granulomatosa) Tumores (incluyendo neurofibromatosis) Condiciones inflamatorias (p. ej., artritis idiopática juvenil) Osteocondrodisplasias (p. ej., acondroplasia, displasia diastrófica, displasia metatrópica, displasia espondiloepifisaria) Enfermedades por depósito (p. ej., mucopolisacaridosis) Trastornos metabólicos (raquitismo) Varios (incluyendo la osteogénesis imperfecta, posquirúrgica)

OS ODONTOIDEUM

El os odontoideum es la anomalía más común de la odontoides o diente y radiográficamente aparece como un osículo de forma ovalada, bien corticalizado que se sitúa en posición cefálica al cuerpo del axis. Hay una discontinuidad en la porción media del diente, y su porción superior se desplaza, junto con el arco de C1, estrechando el espacio disponible para la médula espinal, lo que la coloca en riesgo de lesión. El cuerpo del diente tiene un origen mesenquimal y se origina de la primera vértebra cervical. Como consecuencia, se separa y se fusiona a la vértebra C2. Está formado por dos centros de osificación separados, uno a cada lado de la línea media, que finalmente se fusionan y son visibles al nacimiento. Hay tres etiologías que se han propuesto: 1) el *os odontoideum* representa una falta de unión de una fractura de la apófisis odontoides; 2) el *os odontoideum* representa una lesión de la placa de crecimiento que se produce en el primero año de vida; o 3) el *os odontoideum* representa una malformación congénita del propio diente. La etiología más aceptada es que se produce una fractura del diente y, posteriormente, se desarrolla una seudoartrosis.

Los síntomas y los hallazgos físicos varían con la localización de la compresión o del atrapamiento. En la serie más grande publicada (35 pacientes), Fielding y colaboradores observan una edad promedio de presentación de 18,9 años. El síntoma de presentación más frecuente fue el dolor cervical, seguido de parestesias de las extremidades superiores e inferiores. La tortícolis, la rigidez de cuello, las alteraciones de la marcha y la cefalea fueron síntomas poco comunes en la presentación. El examen neurológico puede revelar una combinación de signos de neurona motora superior e inferior. Algunos pacientes son totalmente asintomáticos y la anomalía se descubre de forma casual en una radiografía lateral de la columna cervical.

La evaluación radiológica comienza con las proyecciones anteroposterior, lateral y con boca abierta (proyección de odontoides), que pueden ser complementadas con radiografías laterales en flexión y extensión. La TC permite ver mejor los detalles óseos y es útil para definir la anomalía. Una RM, que incluya imágenes dinámicas en flexión y extensión, es mejor para evaluar el impacto neurológico. El tratamiento sintomático puede ser útil; sin embargo, los pacientes con inestabilidad cervical y/o compresión neurológica requieren descompresión quirúrgica y estabilización.

SÍNDROME DE DOWN

La hiperlaxitud ligamentosa es un rasgo característico del síndrome de Down y puede ocasionar hipermovilidad o inestabilidad en las articulaciones atlantooccipital o atlantoaxial en el 10-30% de los pacientes (v. cap. 98.2). Estos pacientes también pueden tener anomalías congénitas o del desarrollo de la columna cervical como occipitalización del atlas, hipoplasia del arco del atlas, invaginación basilar y *os odontoideum*.

Mientras que la historia natural de este espectro de alteraciones sigue siendo desconocida, un subgrupo de pacientes puede desarrollar o estar en riesgo significativo de desarrollar disfunción neurológica. El diagnóstico clínico de la disfunción neurológica puede ser difícil, con hallazgos sutiles, como la disminución de la tolerancia al ejercicio y las alteraciones de la marcha, incluyendo una mayor tendencia a tropezar o caer, como presentación de los primeros signos de mielopatía. Además de la exploración neurológica, centrada en la presencia de signos de las vías largas, son necesarias pruebas de imagen, incluyendo radiografías simples y RM para evaluar a los pacientes con sospecha de afectación neurológica.

Todos los pacientes requieren el cribado mediante anamnesis y exploración (a intervalos regulares) y al menos una serie de radiografías de la columna vertebral cervical, incluyendo una proyección lateral en flexión y extensión. Las radiografías simples son la prueba de imagen inicial utilizada para evaluar la hipermovilidad o la inestabilidad.

La distancia atlanto-dental (DAD) se utiliza para evaluar la relación entre C1 y C2 (articulación atlantoaxial) y se mide como el espacio existente entre la odontoides y el arco anterior de C1 en las radiografías laterales en posición neutra, en flexión y en extensión (fig. 700.2). Mientras que la DAD debe ser de 3 mm o menos en la población sin síndrome de Down, una DAD normal en los niños con síndrome de Down es <4,5 mm. Se diagnostica hipermovilidad cuando existe una DAD entre 4,5 y 10 mm, mientras que una DAD >10 mm representa inestabilidad y conlleva un riesgo significativo de lesión neurológica. En pacientes con inestabilidad radiológica está indicada la RM para detectar afectación neurológica.

Las recomendaciones para la vigilancia de la columna cervical en los niños con síndrome de Down siguen siendo variadas. Aunque se deben realizar

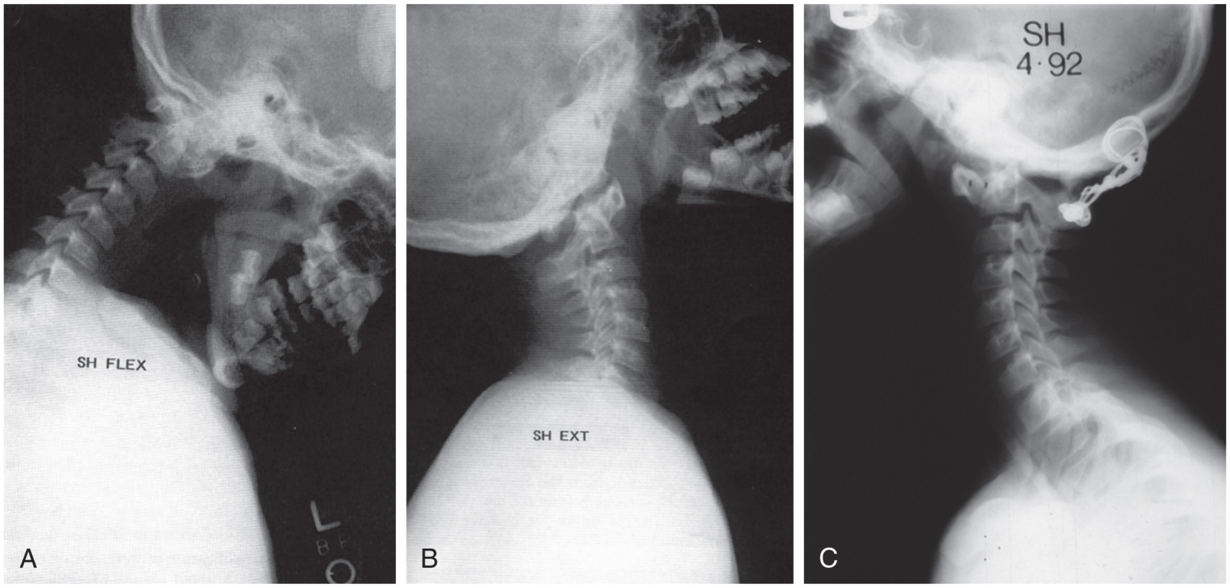

Fig. 700.2 Radiografías en flexión **(A)** y extensión **(B)** de un caso de síndrome de Down que muestran hipermovilidad atlanto-occipital y subluxación. **C,** La inestabilidad y los síntomas se aliviaron con una artrodesis occipitoaxial.

Fig. 700.3 Radiografías de la columna cervical en un niño con síndrome de deleción 22q11.2 que muestran signos de platibasia e inestabilidad occipitocervical y atlantoaxial. **A,** Radiografía lateral neutra. **B,** Flexión. **C,** Extensión. *(De Drummond DS: Pediatric cervical instability. En Weisel SE, Boden SD, Wisnecki RI, editors:* Seminars in spine surgery, *Philadelphia, 1996, WB Saunders, pp 292-309.)*

evaluaciones clínicas rutinarias que incluyan una exploración neurológica, las indicaciones para la repetición de los estudios de imagen en ausencia de síntomas o hallazgos clínicos no se han definido. La vigilancia ayuda a definir el nivel más adecuado de actividad física y permite identificar el pequeño subgrupo de pacientes con hiperlaxitud o inestabilidad progresivas. Aunque las recomendaciones específicas varían entre los diferentes Estados, se exigen exámenes clínicos y radiológicos antes de participar en las Olimpiadas Especiales. Los pacientes con radiografías normales, sin síntomas neurológicos, pueden ser autorizados por completo para participar en la actividad. En aquellos con hipermovilidad se deben restringir los deportes de contacto y otras actividades de alto riesgo que aumentan el riesgo de traumatismos en la columna cervical. Los pacientes con inestabilidad C1-2, con o sin hallazgos neurológicos, son candidatos para una artrodesis atlantoaxial. Los riesgos de una complicación mayor en las artrodesis cervicales posteriores en esta población son extremadamente altos e incluyen muerte, deterioro neurológico y seudoartrosis con o sin la reabsorción del injerto.

Aunque en más del 50% de los niños con síndrome de Down existe hipermovilidad de la articulación atlanto-occipital, la mayoría de los pacientes no desarrolla inestabilidad o síntomas neurológicos. Las relaciones en esta articulación son difíciles de medir con fiabilidad en las radiografías simples. Se requiere una resonancia magnética en flexión y en extensión para evaluar cualquier hallazgo radiológico cuestionable, sobre todo en presencia de síntomas clínicos. La afectación de la columna vertebral subaxial es menos común y, por lo general, se encuentra en la población adulta de pacientes con síndrome de Down. Las alteraciones degenerativas o la inestabilidad pueden ocasionar dolor, radiculopatía y/o mielopatía.

SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2

La anomalía cromosómica consistente en la deleción 22q11.2 es un síndrome genético frecuente, con una prevalencia global de 1 de cada 5.950 nacimientos, y abarca un amplio espectro de anomalías. Hay rasgos faciales característicos, paladar hendido y anomalías cardiacas. Las anomalías de la columna cervical son también características fenotípicas comunes de este síndrome.

En todos los pacientes se observa al menos una variante del desarrollo del occipital o de la columna cervical. Las variantes observadas en el occipital incluyen la platibasia, un aplanamiento anormal de la base del cráneo, y la impresión basilar. Las variantes en la anatomía de C1 incluyen forma dismórfica, apertura del arco posterior y occipitalización; mientras que las variaciones en el axis incluyen diente dismórfico y la deformidad denominada «C2 swoosh» (inclinación en dirección craneal de la lámina y la espinosa de C2). En estos pacientes se observan diversas fusiones vertebrales cervicales, siendo la más común a nivel de C2-C3. Se aprecia una mayor movilidad segmentaria en la columna cervical de forma frecuente, pero la inestabilidad sintomática es bastante infrecuente. Debido a la frecuente aparición de anomalías de la columna cervical superior en pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 (fig. 700.3), se recomienda la realización de pruebas de imagen avanzadas de la columna cervical superior y un seguimiento regular para aclarar el curso clínico de estos pacientes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 701

Miembro superior

Robert B. Carrigan

HOMBRO

La articulación del hombro es una articulación esférica (enartrosis) similar a la de la cadera, sin embargo, existen muchas diferencias anatómicas entre las dos. La cavidad glenoidea es poco profunda en comparación con el acetábulo, por lo que es más propensa a luxarse. Además, el rango de movilidad del hombro es mayor que el de la cadera. Esto se debe a que el tamaño de la cabeza humeral es mucho mayor en relación con la glena, así como a la presencia de la movilidad escapulotorácica adicional. El hombro coloca a la mano en la superficie de una esfera teórica en el espacio, cuyo centro se encontraría en la articulación glenohumeral.

Deformidad de Sprengel

La deformidad de Sprengel, o elevación congénita de la escápula, es una alteración del desarrollo que incluye una escápula alta y una movilidad escapulotorácica limitada. La escápula se origina en la embriogénesis precoz a un nivel posterior a la cuarta vértebra cervical, pero desciende durante el desarrollo hasta debajo de la séptima vértebra cervical. El descenso incompleto, unilateral o bilateral, da lugar a la deformidad de Sprengel. Su gravedad depende de la ubicación de la escápula y las anomalías asociadas. En los casos leves, la escápula simplemente está rotada, con una prominencia palpable o visible que corresponde al ángulo superomedial de la escápula en la región del músculo trapecio. La funcionalidad generalmente es adecuada. En los casos moderados, la ubicación de la escápula es más alta en el cuello y está unida a la columna por medio de un ligamento escapulovertebral anormal o, incluso, por una formación ósea. La movilidad del hombro, sobre todo la abducción, está limitada. En los casos graves, la escápula es pequeña y se sitúa en la parte posterior del cuello, que puede tener una membrana alar. La mayoría de los pacientes tiene asociadas anomalías del sistema musculoesquelético, especialmente en la columna, por lo que la exploración de esta es importante.

Tratamiento

En los casos leves, el tratamiento no suele ser necesario, aunque se puede resecar el prominente y antiestético ángulo superomedial de la escápula. En casos más graves, la reparación quirúrgica para equilibrar la musculatura paraescapular puede mejorar significativamente tanto la estética como la funcionalidad.

Pseudoartrosis congénita de la clavícula

La clavícula es un hueso tubular con forma de «S» que se articula con el esternón y el acromion. Actúa como un puntal que evita que el hombro se protruya hacia delante. La pseudoartrosis congénita es el resultado del fracaso en la fusión de los dos centros de osificación primaria de la clavícula durante la embriogénesis (fig. 701.1). Esta entidad se presenta exclusivamente en el lado derecho y se puede confundir con una fractura aguda de clavícula producida durante el nacimiento. Una anamnesis y exploración física detalladas ayudarán a distinguir entre las dos entidades. Tanto la fractura de clavícula del recién nacido como la pseudoartrosis congénita presentan un bulto o prominencia sobre la zona media clavicular. El niño con fractura de clavícula del recién nacido tendrá dolor a la palpación en la exploración física; los padres referirán que el niño se muestra irritable al comer o al cambiarlo. La pseudoartrosis congénita de la clavícula no presentará dolor en la exploración física. Radiológicamente, la pseudoartrosis de clavícula tendrá bordes redondos en la zona media de la clavícula con signos de hipertrofia.

Tratamiento

El tratamiento de la pseudoartrosis de la clavícula es variado, sin un consenso claro. Algunos prefieren el tratamiento quirúrgico, alegando preocupación por un compromiso vascular o neurológico de la clavícula en el plexo braquial o los vasos subclavios; otros abogan por observar y considerar el tratamiento quirúrgico solamente en casos sintomáticos.

El tratamiento quirúrgico de la pseudoartrosis congénita de clavícula consiste en abrir la región de la pseudoartrosis, preservando el periostio, debridar los bordes hipertróficos, realizar un injerto óseo y estabilizar la articulación.

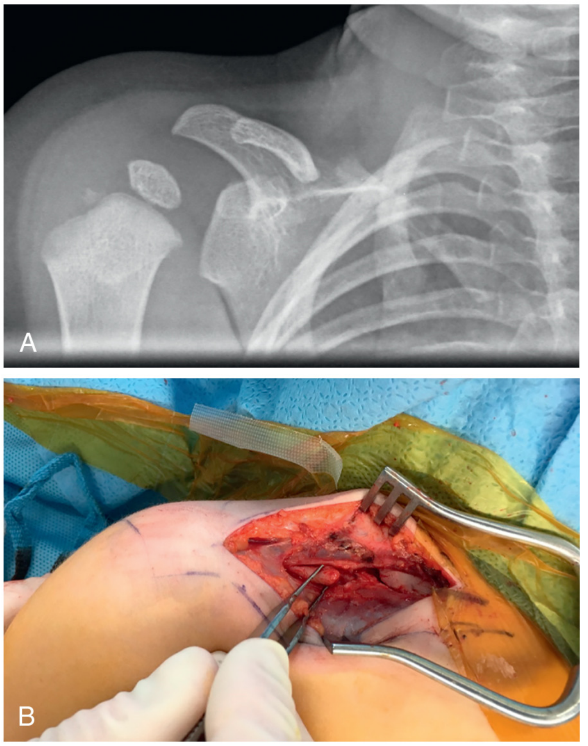

Fig. 701.1 **A,** Radiografía de pseudoartrosis congénita de la clavícula. **B,** Fotografía intraoperatoria de pseudoartrosis de clavícula.

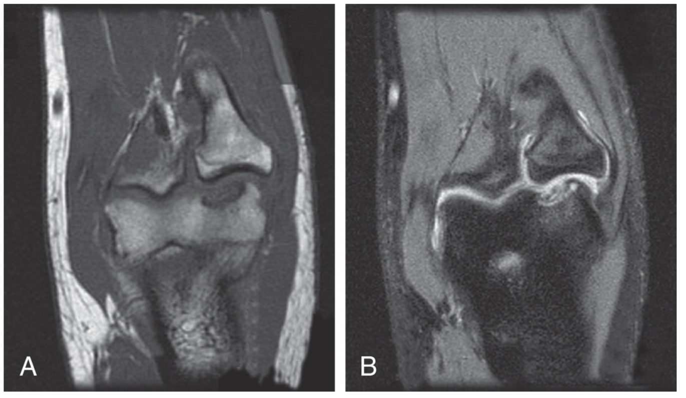

Fig. 701.2 Imágenes de RM coronales T1 **(A)** y T2 **(B)** del codo en las que se observa una enfermedad de Panner.

CODO

El codo es la articulación más congruente del cuerpo. Su estabilidad depende de esta congruencia ósea, así como de los ligamentos colaterales medial y lateral. Mientras que el hombro coloca la mano a lo largo de la superficie de una esfera teórica, el codo la coloca dentro de esa esfera. La flexión y extensión del codo se produce en la articulación humerocubital, mientras que la pronación y la supinación se producen gracias a la articulación radiocubital.

Enfermedad de Panner

La enfermedad de Panner se produce por la interrupción de la vascularización del cartílago articular y del hueso subcondral del *capitellum* (fig. 701.2). Se da habitualmente en niños entre 5-13 años. Los síntomas iniciales son dolor lateral en el codo, pérdida de movilidad y, en los casos avanzados, síntomas mecánicos en el codo (cuerpos libres).

El mecanismo lesional puede ser impactación o sobrecarga de la articulación, como se ve en deportes como la gimnasia y el béisbol. También puede ser idiopático. Las radiografías del codo pueden ser normales, aunque a veces se puede observar una pequeña zona radiotransparente

en el hueso subcondral del *capitellum*. La RM es la técnica de imagen de elección cuando se sospecha una lesión del *capitellum*; puede mostrar la extensión de la afectación del hueso subcondral, así como la integridad del cartílago articular.

Tratamiento

El tratamiento suele ser conservador. Las opciones iniciales de tratamiento son el reposo, las modificaciones de la actividad y la educación del paciente. En los casos en los que existen fragmentos de cartílago y cuerpos libres está indicada la artroscopia del codo para eliminar los cuerpos libres. Cuando el defecto del cartílago en el cóndilo humeral es grande y sintomático se pueden considerar procedimientos para restaurar el cartílago articular. Estos procedimientos incluyen las perforaciones del hueso subcondral (microfracturas) para facilitar la cicatrización del cartílago y el autoinjerto osteocondral (OATS, *osteochondral autograft transplantation*).

Deficiencia longitudinal del radio

Los defectos longitudinales radiales del antebrazo comprenden un espectro de patologías y enfermedades que dan lugar a hipoplasia o ausencia del radio (tabla 701.1). Este proceso se conocía previamente como *mano zamba radial*, aunque la denominación ha cambiado a *deficiencia longitudinal radial*, que caracteriza mejor la patología. Las características clínicas consisten en una extremidad de menor tamaño, acortada, con la mano y la muñeca en una excesiva desviación radial. Existe una ausencia parcial o completa de las estructuras radiales del antebrazo y la mano (fig. 701.3).

La deficiencia longitudinal del radio se ha clasificado en cuatro tipos según Bayne y Klug (tabla 701.2). Los defectos longitudinales radiales se pueden asociar a otros síndromes como el de Holt-Oram y la anemia de Fanconi (v. cap. 495).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la deficiencia longitudinal radial son la centralización de la mano y la muñeca en el antebrazo, así como mantener una adecuada movilidad del pulgar y de los dedos. Inmediatamente después del nacimiento se debe animar a los padres a realizar estiramientos pasivos de

Tabla 701.1 Síndromes comúnmente asociados a ausencia de radio

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Holt-Oram	Defectos cardiacos, más comúnmente defecto del tabique auricular
Síndrome de trombocitopenia-ausencia de radio	Trombocitopenia presente al nacimiento, pero mejora con el paso del tiempo
Asociación de VACTERL	Anomalías vertebrales, atresia anal, anormalidades cardiacas, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, defectos renales, displasia radial, anomalías de las extremidades inferiores
Anemia de Fanconi	Anemia aplásica no presente al nacimiento, se desarrolla hacia los 6 años de edad; mal pronóstico sin trasplante de médula ósea; test de fragilidad cromosómica disponible para diagnóstico precoz

De Trumble T, Budoff J, Cornwall R, editors: *Core knowledge in orthopedics: hand, elbow, shoulder*, Philadelphia, 2005, Elsevier, p 425.

Fig. 701.3 Espectro de fenotipos de la displasia del radio. **A,** Radio tipo 1 con un pulgar hipoplásico. **B,** Radio de tipo IV con ausencia del pulgar. **C,** Radiografía de un radio de tipo IV. **D** y **E,** Deficiencia focomélica radial. *(De Ho C: Disorders of the upper extremity. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 15.72, p. 391.)*

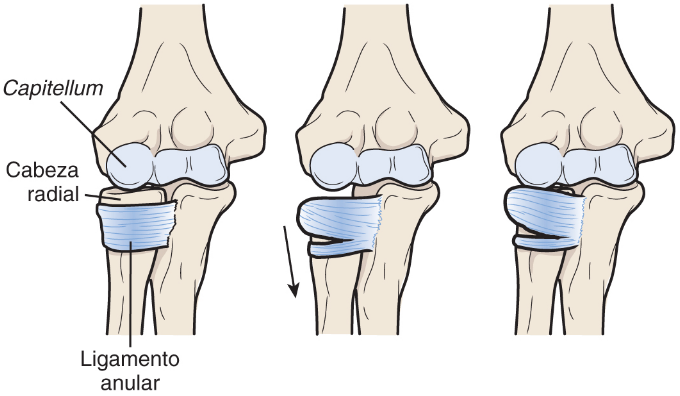

Fig. 701.4 Codo de niñera. Ilustración que representa la subluxación de la cabeza radial bajo el ligamento anular, con interposición del ligamento en el espacio articular radiocapitelar. Esta entidad se incluye en ocasiones en los diagnósticos diferenciales en contexto de lesión de extremidad superior en el niño pequeño. Las radiografías son negativas y sirven únicamente para excluir patología ósea cuando el diagnóstico no está claro. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology: the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier. Fig. 7.102.)*

Tabla 701.2 Clasificación de la deficiencia longitudinal radial

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Radio corto Desviación radial leve de la mano
II	Radio hipoplásico con crecimiento anormal en los extremos proximal y distal Desviación radial moderada de la mano
III	Ausencia parcial del radio Desviación radial grave de la mano
IV	Ausencia completa del radio Tipo más frecuente

Adaptada de Bayne LG, Klug MS: Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies, *J Hand Surg Am* 12(2):169-179, 1987.

la muñeca y la mano del paciente para alargar la contractura de los tejidos radiales. En este periodo, los yesos y las férulas seriados no son efectivos debido al pequeño tamaño del antebrazo.

La cirugía para la corrección de la deformidad de la muñeca sigue siendo controvertida. Históricamente, en los niños con una buena movilidad del codo, se realizaba la centralización de la muñeca sobre el antebrazo. Sin embargo, a menudo se observa la recurrencia de la deformidad, lo cual ha llevado a algunos cirujanos a abandonar este procedimiento.

Cuando se considera un procedimiento de centralización, la planificación preoperatoria comienza con una cuidadosa exploración del paciente; se debe estudiar la función del pulgar y del codo antes de la cirugía. Esta se suele realizar cuando el niño tiene 1 año de edad. Existen diferentes técnicas quirúrgicas para llevar a cabo la corrección de la desviación radial, así como la centralización de la muñeca. Entre estas técnicas están la liberación abierta, la plicatura capsular y el reequilibrio tendinoso. También se han descrito técnicas con fijación externa.

Pronación dolorosa (codo de niñera)

La pronación dolorosa es más una subluxación ligamentosa que una subluxación o luxación de la cabeza radial. La extremidad proximal del radio, o cabeza radial, está anclada al cúbito proximal por el ligamento anular, que la envuelve como un cinturón desde el cúbito, alrededor de la cabeza radial, y termina en el cúbito. Si el radio se tracciona distalmente, el ligamento anular puede deslizarse en el extremo proximal fuera de la cabeza radial y dentro de la articulación entre la cabeza radial y el húmero (fig. 701.4). La lesión se produce típicamente al aplicar una tracción longitudinal al brazo, que ocurre cuando un niño cogido de la mano se cae o cuando se le levanta por la mano. La lesión suele ocurrir en niños que están empezando

Fig. 701.5 Radiografía de un adolescente con deformidad de Madelung.

a andar y es rara en niños mayores de 5 años. La subluxación del ligamento anular produce dolor inmediato y limitación de la supinación. La flexión y extensión del codo no están limitadas y no suele haber inflamación. El diagnóstico se hace por la anamnesis y la exploración porque las radiografías suelen ser normales.

Tratamiento

El ligamento anular se reduce rotando el antebrazo en supinación mientras se mantiene presionada la cabeza radial. Se nota un clic o chasquido típico. Normalmente, esta maniobra provoca un alivio inmediato del dolor y recupera la supinación activa. No es necesaria la inmovilización, pero puede haber luxaciones recurrentes del ligamento anular, y los padres deben evitar actividades que supongan una tracción de los codos. Los padres pueden aprender las maniobras de reducción para episodios recurrentes y evitar acudir a los servicios de urgencias o a la consulta de pediatría. La recurrencia de la subluxación es rara más allá de los 5 años de edad. Las subluxaciones irreductibles tienden a resolverse espontáneamente con una resolución gradual de los síntomas a lo largo de los días o semanas; es rara la indicación quirúrgica.

MUÑECA

La muñeca está formada por los dos huesos del antebrazo y ocho huesos del carpo. Permite la flexión, la extensión y la desviación radial y cubital en las articulaciones radiocarpiana y mediocarpiana. En la muñeca, la pronación y la supinación se producen en la articulación radiocubital distal. La muñeca es una articulación compleja con numerosas inserciones ligamentosas y de partes blandas. Su cinemática compleja permite amplios arcos de movilidad, pero cuando se altera esa cinemática puede producirse una disfunción importante.

Deformidad de Madelung

La deformidad de Madelung es una anomalía de la muñeca que se caracteriza por las angulaciones radial y palmar de la parte distal del radio (fig. 701.5). La causa subyacente de esta deformidad es la detención del crecimiento de los lados palmar y cubital de la metáfisis distal del radio. También se han implicado lesiones óseas de la metáfisis y un ligamento radiosemilunar anormal (ligamento de Vicker). La deformidad puede ser bilateral y afecta con más frecuencia a las niñas que a los niños.

Tratamiento

El tratamiento de la deformidad de Madelung suele ser conservador, con observación. Las deformidades leves se pueden vigilar hasta la madurez esquelética. En las deformidades de moderadas a graves, que producen dolor o una limitación de la función, puede estar indicada la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung suele estar motivado por el aspecto

estético. Los pacientes y sus familiares suelen estar preocupados por la angulación palmar de la muñeca, así como por la prominencia resultante del cúbito distal.

Existen múltiples opciones para el tratamiento quirúrgico de la deformidad de Madelung. En los pacientes que aún no han alcanzado la madurez esquelética, la primera opción suele ser la extirpación de los tejidos blandos que producen la retracción (ligamento de Vicker) y la fisiolisis (injerto con tejido adiposo de cualquier lesión ósea que se aprecie en la fisis). En el caso de pacientes con madurez esquelética y deformidad de Madelung, se puede considerar la realización de una osteotomía. Para conseguir el resultado deseado se pueden utilizar osteotomías en cuña de cierre dorsal, en cúpula y de acortamiento cubital, aisladas o en combinación.

Las consideraciones a largo plazo en la deformidad de Madelung se relacionan con la incongruencia de la articulación radiocubital distal y la resultante aparición prematura de artrosis de la articulación.

Muñeca del gimnasta

Se denomina «muñeca del gimnasta» a los cambios en la fisis del radio distal en el contexto de estrés repetitivo asociado con la gimnasia (fig. 701.6). Los síntomas incluyen el dolor con ejercicios de peso, la tumefacción y la disminución de la movilidad (sobre todo con la extensión de muñeca). El dolor es leve al principio y empeora con el paso del tiempo y el aumento de la actividad física. Los niños presentarán dolor a la palpación de la fisis del radio distal. Debe realizarse una exploración física en el niño en busca de patologías de muñeca coexistentes, incluyendo inestabilidad radiocubital distal y lesión del complejo del fibrocartílago triangular. Las radiografías frecuentemente son normales, pero también podrían mostrar cambios crónicos en la fisis distal del radio, como ensanchamiento, esclerosis o detención fisaria parcial. Se puede observar una varianza cubital positiva por la detención parcial del crecimiento del radio. La RM puede ser útil para determinar la extensión del compromiso de la fisis, así como la patología del complejo del fibrocartílago triangular.

Tratamiento

El tratamiento de la muñeca del gimnasta comienza con el reposo. Normalmente, se le prohíben al niño las actividades que impliquen levantar peso por un periodo de 6 semanas, hasta que los síntomas se resuelvan. Gradualmente, el niño puede reanudar su rutina. Si los síntomas reaparecen en la fase de recuperación, se reinicia el reposo. No son infrecuentes las recaídas tras empezar a competir de nuevo. Esto puede resultar difícil para los gimnastas y las familias de los gimnastas, dado que suelen estar muy motivados para continuar con este deporte. El uso de muñequeras o protectores de muñeca puede ayudar a limitar la cantidad de fuerza transmitida a la muñeca y, en consecuencia, prevenir lesiones.

En los casos donde se aprecia daño significativo en la fisis del radio distal puede estar indicada la cirugía para prevenir futuros cambios morfológicos en la muñeca. La cirugía debe incluir epifisiodesis de radio y cúbito, acortamiento del cúbito y reparación del complejo del fibrocartílago triangular.

Ganglión

Como toda articulación sinovial, la muñeca está lubricada por líquido sinovial, producido por la membrana sinovial de la articulación, que se mantiene dentro de la articulación por la cápsula articular. Un defecto en la cápsula puede permitir una fuga de líquido de la articulación hacia los tejidos blandos, dando lugar al ganglión. El término *quiste* no es correcto, ya que esta colección extraarticular de líquido no tiene paredes propias. El defecto en la cápsula se puede producir por un traumatismo, aunque es una causa rara de esta lesión. Normalmente, el líquido sale de la articulación escafolunar, dando lugar a un ganglión de la muñeca. Pueden producirse gangliones en otras localizaciones, como en la cara volar de la muñeca o en la palma, como resultado de fuga de líquido desde la vaina de los tendones flexores. Los gangliones en niños no suelen ser dolorosos y, si aparece dolor, puede no estar causado por el quiste. El diagnóstico suele ser evidente en la exploración física, sobre todo si es transparente a la transiluminación. La tenosinovitis extensora y la musculatura anómala pueden simular quistes ganglionares, pero el estudio radiológico simple o la RM no suelen ser necesarios. La ecografía es un método efectivo y no invasivo para confirmar el diagnóstico y tranquilizar al paciente y a la familia.

Tratamiento

El tratamiento del ganglión debe incluir aspiración, escisión, inyección y observación; la ecografía puede confirmar el diagnóstico.

Aspiración: La aspiración simple del líquido tiene una alta tasa de recurrencia y es dolorosa para los niños debido a que, para aspirar el líquido gelatinoso, es necesaria una aguja de gran calibre. Sin embargo, este abordaje puede ser razonable, particularmente en niños mayores, intentar la descompresión del quiste como una alternativa menos invasiva que la cirugía.

Escisión: La escisión quirúrgica, incluyendo la escisión del pedículo de conexión del ganglión con la articulación de la que se origina, tiene una alta tasa de éxito, aunque el ganglión puede reaparecer.

Inyección: La aspiración del ganglión y la inyección simultánea de un corticoide es eficaz en el tratamiento de las recidivas en niños.

Observación: Hasta el 80% de los gangliones en niños menores de 10 años de edad se resuelven espontáneamente en el primer año tras su aparición. Si el ganglión es doloroso o molesto y el niño es mayor de 10 años, puede estar justificado el tratamiento.

Ecografía: Cuando los padres del niño están preocupados por la aparición de una masa y quieren que se realicen pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico, la ecografía es una prueba no invasiva que permite la confirmación diagnóstica.

MANO

La mano y los dedos permiten manipulaciones complejas y delicadas. Para que se puedan producir estos complejos movimientos es preciso un intrincado equilibrio entre los músculos flexores y extensores extrínsecos e intrínsecos. Las anomalías congénitas de la mano y de la extremidad superior presentan una incidencia inmediatamente por detrás de los defectos cardiovasculares. Del mismo modo que las anomalías cardiacas, si no se identifican y tratan adecuadamente, podrían tener consecuencias a largo plazo.

Camptodactilia

La camptodactilia consiste en una contractura en flexión no traumática, habitualmente progresiva, de la articulación interfalángica proximal. Suele

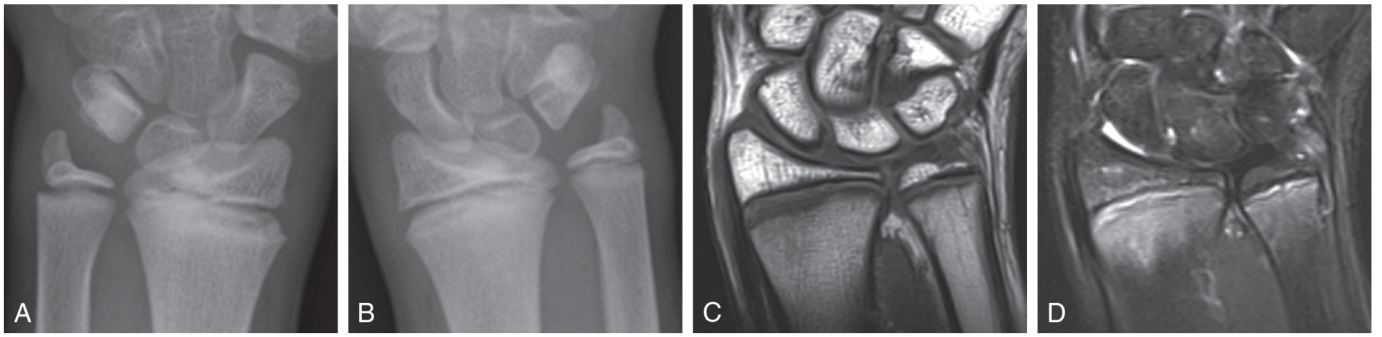

Fig. 701.6 Muñeca del gimnasta. **A** y **B,** Radiografías posteroanteriores de ambas muñecas con ensanchamiento e irregularidad de la fisis distal del radio. Se observa una radiotransparencia linear anormal en la metáfisis y se aprecia esclerosis circundante. Los hallazgos reflejan crecimiento interrumpido en la fisis. **C,** Las imágenes coronales en T1, y **D,** en T2 de resonancia magnética con secuencia de saturación grasa muestran una anormalidad similar en la fisis del radio distal con hiperintensidad del líquido en la metáfisis. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology: the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2017, Elsevier. Fig. 7.107.)*

afectar con más frecuencia al anular y al meñique. En dos tercios de los casos es bilateral. La etiología de la camptodactilia es múltiple. Se han ofrecido diferentes hipótesis como causa de esta anomalía, y esta se puede clasificar en tres tipos (tabla 701.3).

Tratamiento

Las contracturas leves de menos de 30 grados suelen ser bien toleradas y no precisan tratamiento. Los tratamientos de elección para prevenir la progresión de las contracturas son el uso de yesos seriados y las férulas estáticas y dinámicas. Esto se debe realizar hasta que el niño alcance la madurez esquelética.

El tratamiento quirúrgico estará limitado al tratamiento de las contracturas graves. Durante la cirugía se liberan todas las estructuras que producen contracturas o son anómalas. Los resultados de la liberación de las contracturas en la camptodactilia son heterogéneos; con frecuencia suele producirse una pérdida de flexión como resultado de un intento de mejorar la extensión.

Clinodactilia

La clinodactilia consiste en una deformidad angular del dedo en el plano coronal distal a la articulación metacarpofalángica. El hallazgo que se observa con más frecuencia es una leve desviación radial del meñique a nivel de la articulación interfalángica distal. Esto suele deberse a una falange media triangular o trapezoidal. En algunos casos, se produce una barra epifisaria longitudinal por una alteración de la fisis de la falange media. Se cree que esta barra es la causa subyacente de la formación de la «falange delta» que se suele observar en la clinodactilia. La clinodactilia también se ha observado en otros dedos, incluidos el pulgar (fig. 701.7) y el anular.

Tratamiento

Con frecuencia, el tratamiento de la clinodactilia suele ser la observación y no la cirugía. En las deformidades graves y en las que afectan al pulgar puede estar indicada la cirugía. Esta es técnicamente exigente. Los procedimientos que se realizan con más frecuencia para la corrección de las deformidades angulares que se observan en la clinodactilia son extirpación de las barras, osteotomías de corrección y extirpación de la placa de crecimiento. Los resultados suelen ser buenos y, cuando se realiza un procedimiento adecuado, las recurrencias son poco frecuentes.

Tabla 701.3 Clasificación de la camptodactilia

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Congénita, sin diferencias de sexo, solo meñique
II	Adquirida entre los 7-11 años de edad; habitualmente progresiva
III	Contractura importante, grave, bilateral y asociada a otros síndromes musculoesqueléticos

Adaptada de Kozin SH: Pediatric hand surgery. En Beredjiklian PK, Bozentka DJ, editors: *Review of hand surgery*, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 223-245.

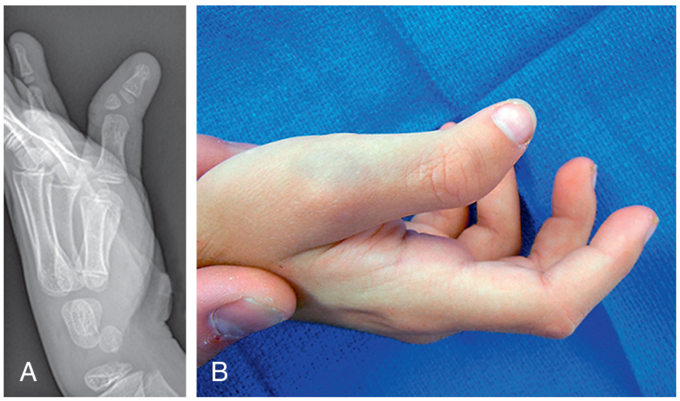

Fig. 701.7 Clinodactilia del pulgar.

Polidactilia

La polidactilia o duplicación de un dedo puede producirse como una deformidad preaxial (afecta al pulgar) o postaxial (al meñique) (tabla 701.4). Ambas tienen un componente hereditario y genético. La duplicación del pulgar es frecuente en blancos y asiáticos, y suele ser unilateral, mientras que la duplicación del meñique se produce con más frecuencia en afroamericanos y puede ser bilateral. La transmisión suele seguir un patrón autosómico dominante y se ha relacionado con defectos de genes localizados en el cromosoma 2.

La duplicación del pulgar fue estudiada ampliamente por Wassel. Wassel subdivide la duplicación del pulgar en base al grado de duplicación. Los siete tipos según Wassel se enumeran en la tabla 701.5. La duplicación del quinto dedo se ha subdividido adicionalmente en dos tipos: el tipo A consiste en un dedo bien formado; el tipo B es un dedo supernumerario pequeño, a menudo poco desarrollado.

Tratamiento

La duplicación del pulgar y del meñique se trata habitualmente mediante la extirpación del dedo supernumerario. Las opciones de tratamiento varían de acuerdo al grado de afectación. Los dedos menos formados se pueden tratar mediante ligadura con sutura. Los bien formados precisan procedimientos reconstructivos que preservan estructuras importantes como los ligamentos colaterales y los pliegues ungueales (fig. 701.8).

Hipoplasia del pulgar

La hipoplasia del pulgar es una anomalía que supone un desafío tanto para el paciente como para el cirujano. El pulgar representa más o menos el 40% de la función de la mano. Un pulgar con una función por debajo de la óptima puede limitar de forma importante la función del paciente a medida que va creciendo. La hipoplasia del pulgar puede variar entre leve, con un ligero acortamiento y musculatura poco desarrollada, y una ausencia completa del pulgar. Las radiografías suelen ser útiles para determinar las alteraciones óseas. El hallazgo más importante en la exploración física es la presencia o ausencia de una articulación carpometacarpiana (CMC) estable. Este hecho es útil a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

Cuando el pulgar tiene una articulación CMC estable se aconseja la reconstrucción. Los elementos principales en la reconstrucción del pulgar incluyen la reconstrucción del ligamento colateral cubital de la articulación metacarpofalángica, las transferencias tendinosas para mejorar la

Tabla 701.4 Síndromes asociados a polidactilia

Síndrome de Carpenter
Síndrome de Ellis-van Creveld
Síndrome de Meckel-Gruber
Polisindactilia
Trisomía 13
Síndrome orofaciodigital
Síndrome de Rubinstein-Taybi

Tabla 701.5 Clasificación de la polidactilia radial de Wassel: duplicaciones del pulgar oponible

TIPO	%	CARACTERÍSTICAS
I	~2-3	Falange distal bífida
II	~15-19	Duplicación de la falange distal
III	~6-8	Falange proximal bífida
IV	~40-50	Duplicación de la falange proximal
V	~10-12	Metacarpiano bífido
VI	~4	Duplicación del metacarpiano
VII	~20	Componente trifalángico

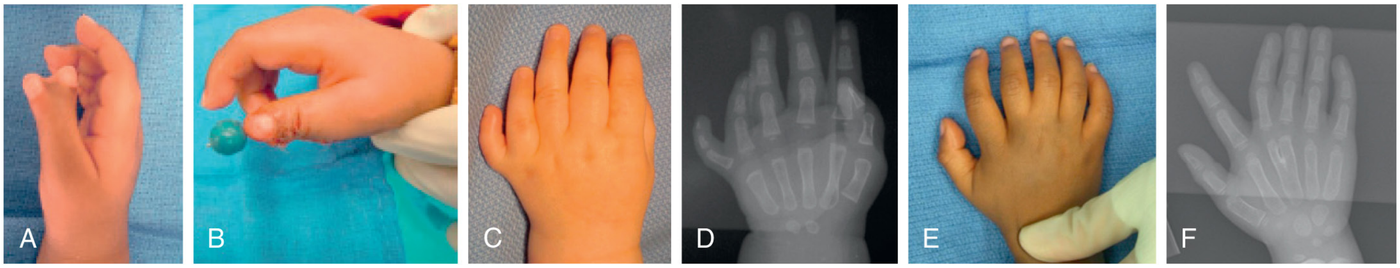

Fig. 701.8 **A y B,** Fotografía preoperatoria y postoperatoria de una duplicación del pulgar Wassel II. **C,** Fotografía clínica. **D,** Radiografía de polidactilia postaxial. **E,** Fotografía clínica. **F,** Radiografía de polidactilia central.

Fig. 701.9 Ausencia congénita del pulgar.

Fig. 701.10 Fotografía postoperatoria tras la pulgarización.

abducción del pulgar y los procedimientos para profundizar la primera comisura.

Cuando no existe una articulación CMC estable o existe una ausencia completa del pulgar (fig. 701.9), el tratamiento definitivo consiste en la **pulgarización** (construcción quirúrgica de un pulgar a partir de otro dedo). La pulgarización es un procedimiento complejo que consiste en rotar el índice junto con su pedículo neurovascular para formar un pulgar. Este procedimiento se suele realizar alrededor del año de vida y puede continuarse con procedimientos subsecuentes para profundizar la primera comisura o aumentar la abducción (fig. 701.10).

Sindactilia

La falta de separación de los dedos individuales durante el desarrollo produce la sindactilia. Esta es una de las anomalías de la extremidad superior que se encuentra con más frecuencia (tabla 701.6). Se observa en 0,5-1.000 recién nacidos vivos. La sindactilia se puede clasificar en simple (dedos unidos solo por la piel), complicada (unión por huesos y ligamentos), completa (fusión hasta la punta del dedo, incluyendo las uñas) o incompleta (solo membrana interdigital).

Tratamiento

La separación de los dedos unidos se debería realizar antes del segundo año de vida. Los dedos más radiales o cubitales se deben dividir antes (3-6 meses), debido a la posibilidad de distorsión del crecimiento de dedos de longitud diferente. En el caso de dedos de un tamaño similar, como el anular y el medio, se puede esperar hasta que el niño sea mayor para considerar la separación. Para conseguir el mejor resultado estético y funcional posible se deben utilizar técnicas de reconstrucción de la comisura y de los pliegues ungueales, así como técnicas apropiadas de injertos de piel (fig. 701.11).

Tabla 701.6 Síndromes asociados a sindactilia
Síndrome de Apert
Síndrome de Carpenter
Síndrome de Lange
Síndrome de Holt-Oram
Síndrome orofaciodigital
Polisindactilia
Trisomía 21
Síndrome fetal por hidantoína
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Pancitopenia de Fanconi
Trisomía 13
Trisomía 18

Lesiones digitales distales

Los niños pequeños muestran fascinación por los quicios de las puertas domésticas, las puertas de los coches y otros espacios estrechos, lo que hace que los traumatismos de la falange distal sean bastante comunes. La lesión puede ser desde un simple hematoma subungueal hasta la amputación completa de una parte de la falange. Debe solicitarse estudio radiológico simple para descartar fracturas. Las epifisiólisis asociadas a lesiones del lecho ungueal se consideran **fracturas abiertas** con un mayor riesgo de osteomielitis, detención del crecimiento y deformidad si no se tratan enseguida con desbridamiento quirúrgico y reducción. Las fracturas conminutas del penacho de la falange distal son muy frecuentes y no requieren un tratamiento específico aparte del de la lesión de partes blandas.

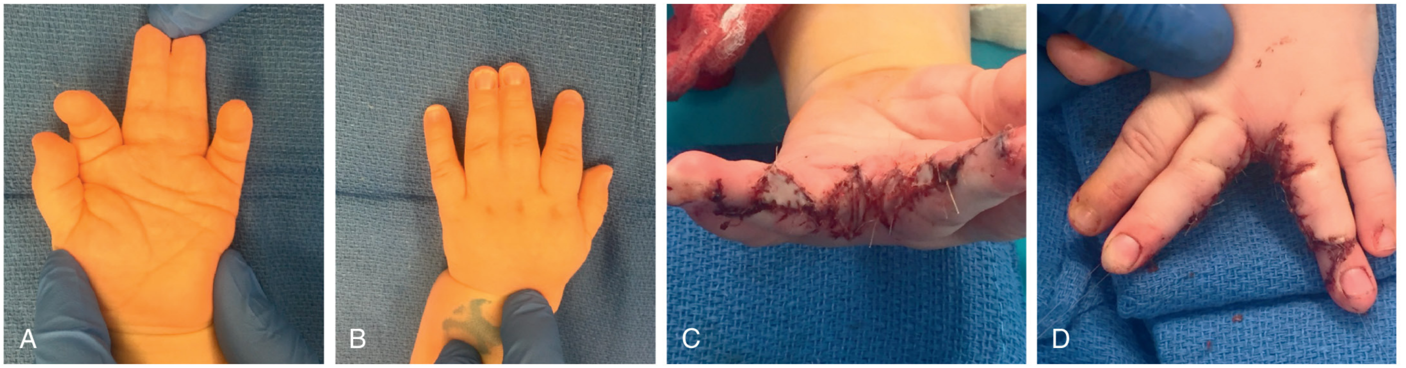

Fig. 701.11 Imágenes preoperatorias **(A y B)** y postoperatorias **(C y D)** de una sindactilia simple.

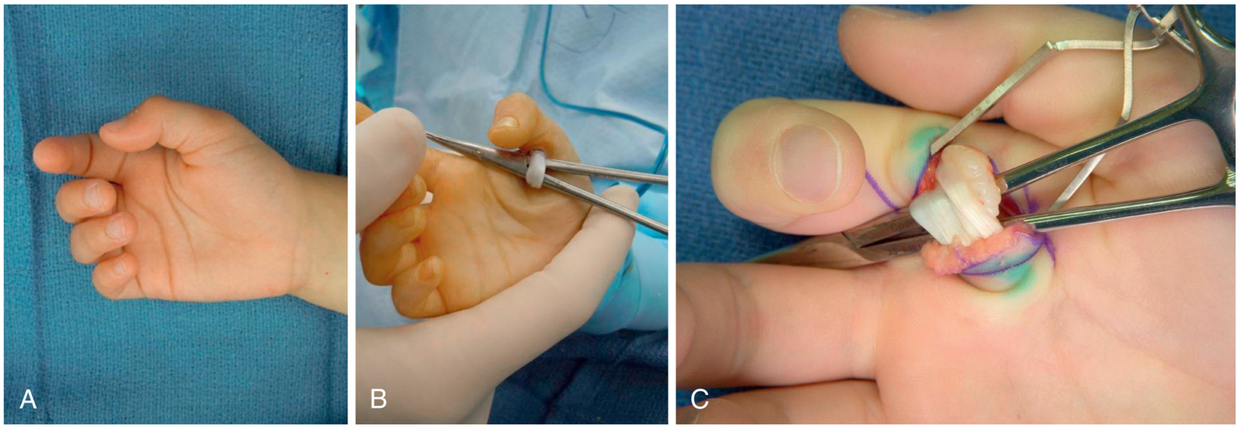

Fig. 701.12 **A,** Aspecto clínico del pulgar en resorte en un niño de 2 años. Se aprecia la postura en flexión de la articulación interfalángica. **B,** Imagen intraoperatoria del tendón flexor después de la liberación de la polea A1. **C,** Imagen intraoperatoria del aumento de volumen del tendón desencadenante del resorte del dedo índice.

El tratamiento de las lesiones de partes blandas depende del tipo de lesión. Solo deben utilizarse suturas reabsorbibles para la aproximación, ya que la retirada de los puntos en el dedo de un niño pequeño puede precisar sedación o anestesia general. Si hay hematoma subungueal, pero la uña es normal y no hay fracturas desplazadas, no se debe extirpar la uña para reparar el lecho subungueal. Si hay rotura o avulsión de la uña, deberá ser extirpada, y el lecho ungueal y la piel reparados con suturas reabsorbibles; la uña (o un fragmento de aluminio no adhesivo si no hay uña) debe ser recolocada bajo la cutícula en el eponiquio para evitar la sinequia de la cicatriz con el lecho ungueal, que impediría el crecimiento de la uña.

Si la amputación de la falange es completa, el tratamiento depende del nivel de la amputación y de la edad del niño. Las amputaciones distales de la piel y el tejido subcutáneo en niños menores de 2 años pueden recolocarse como un injerto con una alta tasa de supervivencia. Las amputaciones similares en niños mayores pueden cicatrizar sin sustitución de la piel, siempre que el hueso no esté expuesto y el área amputada sea pequeña. Hay multitud de técnicas de cobertura del muñón amputado con afectación de la parte media de la uña. Las amputaciones a nivel del extremo proximal de la uña o más proximales deben ser derivadas inmediatamente a un centro de reimplantes para considerar una reimplantación mediante microcirugía. Cuando se derive al paciente, en principio, todas las partes amputadas deben guardarse, envolverse en una gasa humedecida en suero salino, meterse en una bolsa impermeable e introducir esta en hielo. El hielo nunca deberá contactar directamente con las partes amputadas, ya que podría producirse una lesión osmótica y térmica grave.

Pulgar y dedo en resorte

Los tendones flexores del pulgar y de los dedos pasan a través de túneles fibrosos que forman una serie de poleas en la cara volar de los dedos. Por razones desconocidas, estos túneles pueden hacerse más estrechos justo por debajo de la primera polea, la más proximal. Un engrosamiento del tendón subyacente impide el deslizamiento del mismo por la polea. En los niños, el dedo más comúnmente afectado es el pulgar. Clásicamente se creía que era un problema congénito, pero estudios de detección selectiva en neonatos no han hallado ningún caso en recién nacidos. A la edad de 1 año, la incidencia de pulgar en resorte es de aproximadamente de 3 por 1.000 niños. Es rara la asociación con traumatismos, y no suele ser doloroso. La función total no suele estar afectada. La presentación típica del pulgar en resorte es la incapacidad para la extensión completa de la articulación interfalángica. Se puede palpar un nódulo en el tendón del flexor largo del pulgar en la parte volar de la base de la articulación metacarpofalángica. Otros trastornos pueden simular un pulgar en resorte, incluida la deformidad del pulgar en palma de la parálisis cerebral. Hallazgos similares en los dedos (índice a meñique) son mucho menos comunes y pueden asociarse a procesos inflamatorios como la artritis reumatoide juvenil (fig. 701.12).

Tratamiento

El pulgar en resorte puede resolverse espontáneamente en un 30% de los niños si se diagnostica en el primer año de vida. Por encima de esta edad, la resolución espontánea es rara. La infiltración de corticoides, a pesar de ser efectiva en adultos, no lo es en niños, en los que hay riesgo de lesión de los nervios digitales próximos. El tratamiento quirúrgico de la primera polea es curativo y suele realizarse entre los 1-3 años de vida. El tratamiento del resto de los dedos en resorte incluye la evaluación y el tratamiento de cualquier proceso inflamatorio subyacente y, en algunos casos, la descompresión de la vaina tendinosa del flexor y la posible escisión parcial del tendón flexor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 702

Artrogriposis

Helen M. Horstmann y Richard S. Davidson

La **artrogriposis múltiple congénita** se refiere a un grupo heterogéneo de anomalías musculares, neurológicas y del tejido conectivo que se presentan con dos o más contracturas articulares al nacer, así como debilidad muscular. Se asocia a una contracción anormal de las fibras musculares, dando lugar a una movilidad reducida con una disminución del arco de movilidad activo y pasivo. La artrogriposis no es un diagnóstico específico, sino un término descriptivo con diversas etiologías y características clínicas complejas, incluyendo múltiples contracturas congénitas de diversas articulaciones de las extremidades. Se asocia con más de 300 trastornos diferentes que incluyen malformaciones, alteraciones de la función y déficit neurológicos.

Aproximadamente el 1% de todos los nacimientos muestran alguna forma de contracturas de las articulaciones que van del pie zambo unilateral a la amioplasia más severa, una entidad caracterizada por contracturas paralizantes que involucran varias articulaciones. La incidencia global de artrogriposis es de 1 por cada 5.000-10.000 recién nacidos vivos, con igual proporción entre los sexos.

Aunque los niños con artrogriposis tienen muchos otros problemas, como micrognatia y dificultades con la alimentación, aquí nos centramos en los problemas ortopédicos observados con frecuencia en este grupo de niños. En ausencia de lesiones del sistema nervioso central, muchos niños tienen una inteligencia normal.

ETIOLOGÍA

La causa principal de artrogriposis es la acinesia fetal o disminución de los movimientos fetales. El patrón asociado de anomalías se denomina frecuentemente como **secuencia deformativa de acinesia fetal.** Esta secuencia se manifiesta con contracturas de múltiples articulaciones, polihidramnios, anomalías craneofaciales (p. ej., micrognatia) e hipoplasia pulmonar debido a la falta de movimiento del diafragma y de los músculos intercostales. Las causas, tanto intrínsecas como extrínsecas, de acinesia fetal se clasifican en seis grupos (fig. 702.1) e incluyen múltiples trastornos (tabla 702.1).

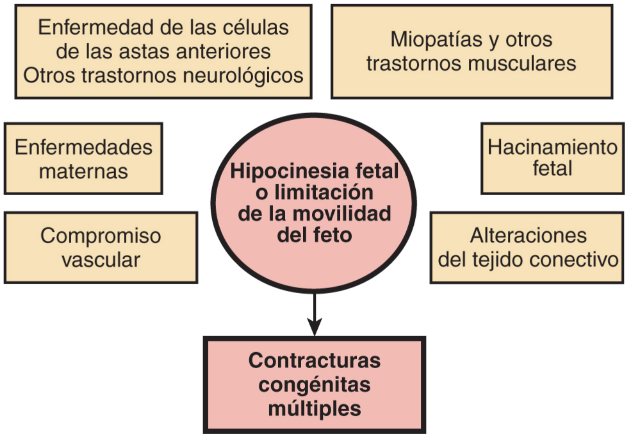

Fig. 702.1 Etiología de la artrogriposis. *(Datos de Hall JG: Arthrogryposis multiplex congenital: Etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects.* J Pediatr Orthop B *6:159-166, 1996.)*

Tabla 702.1 Etiologías asociadas a artrogriposis

ARTROGRIPOSIS CAUSADA POR TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO • Deficiencia focal de las células del asta anterior • Deficiencia generalizada de las células del asta anterior • Trastorno estructural o lesión cerebral • Localización incierta (Se excluyen las condiciones espásticas) SÍNDROMES DE ARTROGRIPOSIS DISTAL • Tipo I distal dominante • Tipo IIa distal dominante (síndrome de Freeman-Sheldon) • Dismorfia digitotalar • *Trismus* pseudocamptodactilia • Distribución distal, tipo no especificado SÍNDROMES DE PTERIGIÓN • Síndrome de pterigión múltiple • Síndrome de pterigión múltiple letal • Síndrome de pterigión poplíteo • Ptosis, escoliosis, pterigión • Síndrome de pterigión antecubital (Liebenberg) MIOPATÍAS • Distrofia muscular de Emery-Dreifuss • Hipotonía, miopatía, contracturas leves ANOMALÍAS DE LAS ARTICULACIONES Y DEL TEJIDO ADYACENTE • Aracnodactilia contractural congénita • Síndrome de Freeman-Sheldon • Laxitud o hipertonía con luxación intrauterina y contracturas • Síndrome de Larsen • Displasia espondiloepimetafisaria con laxitud articular • Trisomía del 18, posición de nalgas prolongada con luxación de cadera bilateral • Hermanos con húmero bífido, hipertelorismo y luxación de caderas y rodillas	TRASTORNOS ESQUELÉTICOS • Displasia diastrófica • Displasia parastremática • Displasia de Kniest • Displasia metatrópica • Displasia campomélica • Síndrome de Schwartz • Síndrome alcohólico fetal con sinostosis • Osteogénesis imperfecta con contracturas/flexo FACTORES INTRAUTERINOS/MATERNOS • Síndrome alcohólico fetal con contracturas • Infecciones • Lupus eritematoso sistémico materno no tratado • Restricción fetal intrauterina • Deformidad (presión) • Pérdida de líquido amniótico • Embarazos múltiples • Tumores intrauterinos • Disrupción (bandas) VARIOS • Pseudotrisomía del 18 con contracturas • Síndrome de pseudotalidomida de Roberts • Sordera con contracturas distales • Asociación VACTERL • Anomalías y contracturas múltiples no especificadas en otra categoría • ARC MONOARTICULAR • Campomelia • Sinfalangismo • Dedo en resorte

ARC, artrogriposis, acidosis tubular renal, colestasis; VACTERL, defectos vertebrales, ano imperforado, cardiopatía congénita, fístula traqueoesofágica, defectos renales y de las extremidades.

Modificada de Mennen U, Van Heest A, Ezaki MB, et al: Arthrogryposis multiplex congenita. *J Hand Surg Br* 30(5):468-474, 2005. Copyright 2005 The British Society for Surgery of the Hand.

Anomalías neurológicas

Las anomalías neurológicas están presentes en el 70-80% de los casos, siendo una de las causas más comunes de artrogriposis. La lesión parcheada de las células del asta anterior de la médula puede conducir a la característica postura de los miembros de la artrogriposis. Diversos trastornos neurológicos, como la atrofia muscular espinal y las enfermedades del asta anterior, se asocian a artrogriposis; sin embargo, el tipo de lesión anatomopatológica del asta anterior, por lo general, no es el del síndrome de atrofia muscular espinal. Otros trastornos neurológicos menos comunes incluyen la miastenia neonatal, la distrofia miotónica, las degeneraciones olivo-ponto-cerebelosas y las anomalías en la migración neuronal.

Anomalías musculares

Estas anomalías raras afectan a la función y a la estructura de los músculos. Algunas enfermedades musculares asociadas a artrogriposis son las distrofias musculares, las miopatías congénitas (*central core,* nemalínica, centronuclear), la miositis intrauterina y las enfermedades mitocondriales.

Limitación del espacio intrauterino

Con una frecuencia inferior al 0,1%, la restricción uterina rara vez es una causa primaria de artrogriposis. Las anomalías uterinas maternas en ocasiones pueden aumentar las contracturas de las extremidades en fetos con artrogriposis ya existente. Otras causas conocidas son la falta de líquido amniótico y los tumores intrauterinos, como los fibromas, que pueden evitar el movimiento fetal al restringir el espacio uterino.

Anomalías del tejido conectivo

Cuando los tendones, los huesos, las articulaciones y el revestimiento articular se desarrollan de forma atípica, la disminución de los movimientos fetales provoca contracturas congénitas. Las enfermedades como la displasia diastrófica, la displasia campomélica y la displasia metatrópica se deben a un desarrollo inadecuado del tejido conectivo. Estos son diagnósticos específicos que ocasionan una limitación de la movilidad, aunque no una auténtica artrogriposis distal. En otros casos, los individuos que carecen de un movimiento articular normal presentan una afectación articular distal debido a que, aunque el tejido conectivo se desarrolla con normalidad, no se inserta en la localización correcta en torno a un hueso o una articulación.

Enfermedades maternas

Enfermedades maternas, como la esclerosis múltiple, la diabetes *mellitus,* la miastenia *gravis,* la hipertermia materna, las infecciones, los fármacos y los traumatismos se asocian a una mayor incidencia de artrogriposis. En aproximadamente el 10% de los neonatos nacidos de madres con miastenia *gravis,* los anticuerpos maternos entran en la circulación fetal a través de la placenta, causando una miastenia *gravis* transitoria; esto inhibe los receptores de acetilcolina fetales, lo que conduce a la lesión de la musculatura del feto.

Compromiso vascular intrauterino

Un aporte vascular inadecuado al feto causa hipoxia fetal, que ocasiona la muerte de las células del asta anterior, lo que disminuye la función neurológica y muscular, resultando en acinesia fetal y en contracturas articulares secundarias. Se han observado contracturas congénitas múltiples después de un sangrado durante el embarazo o después de un intento fallido de interrupción del embarazo.

CLASIFICACIÓN

Una forma práctica de hacer un diagnóstico diferencial consiste en dividir la artrogriposis múltiple congénita en subgrupos en función de los signos, síntomas y causas. Los trastornos que afectan principalmente a las extremidades, como la **amioplasia** y la **artrogriposis distal,** son los subgrupos más comunes (tabla 702.2). Los trastornos que afectan a las extremidades y a otras partes del cuerpo representan, por lo general, una forma de *pterigión múltiple,* que se caracteriza por la formación de membranas en forma de red que se extienden a través de las articulaciones, y que afectan a la capacidad del niño para la extensión, causando una flexión rígida. Los trastornos que afectan a las extremidades y cursan con disfunción neurológica son causados por alteraciones del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico o por lesión o ausencia de las células del asta anterior.

La **amioplasia,** también conocida como *artrogriposis clásica,* es un trastorno simétrico esporádico que causa la sustitución fibrótica de los músculos. Los síntomas incluyen hombros en rotación interna y aducción, codos extendidos, antebrazos en pronación, dedos y muñecas en flexión, luxación de caderas, pies zambos con graves contracturas y rodillas en extensión. Los músculos implicados son hipoplásicos y fibróticos. A menudo, los pacientes tienen hemangiomas en el tercio medio de la cara. La inteligencia es habitualmente normal (figs. 702.2 y 702.3).

La **artrogriposis distal** es un trastorno autosómico dominante que afecta de forma primaria a las articulaciones distales de las extremidades. En las extremidades superiores es característica la superposición medial de los dedos, los puños cerrados, la desviación cubital de los dedos, la camptodactilia y la hipoplasia. Los miembros inferiores muestran pie zambo, pie calcaneovalgo, astrágalo vertical o metatarso varo (fig. 702.4).

Tabla 702.2 Sistema de clasificación y características clínicas de la artrogriposis distal

TIPO	DESCRIPCIÓN
I	Las características clínicas son camptodactilia, pie equinovaro con posibles contracturas de hombro y cadera concomitantes. La variante DA1 se determina por un gen localizado en el cromosoma 9
II	El fenotipo fue descrito por primera vez en 1938 como el síndrome de Freeman-Sheldon, en el que las contracturas de los dedos de las manos y los pies se acompañan de cifosis, escoliosis y malformaciones del esqueleto facial con una apariencia física característica: boca estrecha, mejillas anchas, hoyuelo del mentón en forma de H, nariz pequeña con base ancha, paladar elevado y lengua pequeña. También se han reportado retraso del crecimiento, hernia inguinal y criptorquidia. Otro nombre para este síndrome es síndrome de «la cara silbante». El síndrome de Freeman-Sheldon se clasifica actualmente como DA2A, a diferencia del subtipo DA2B, que se ha descrito y se conoce como síndrome de Sheldon-Hall; este síndrome combina características del DA1 (contracturas de manos y pies) y otros rasgos del DA2 (pliegue nasolabial prominente, ojos sesgados de implantación baja y boca estrecha) y actualmente se considera como probablemente el tipo de artrogriposis distal más común.
III	También conocido como síndrome de Gordon, este raro síndrome se caracteriza por estatura baja y palatosquisis.
IV	Infrecuente. Contracturas con escoliosis severa.
V	Contracturas con características oculares como movimiento ocular limitado, ptosis, estrabismo o la ausencia del típico pliegue de flexión palmar. Se han observado anomalías de los músculos de la pared torácica, potencialmente causando restricción de los movimientos respiratorios y, como consecuencia, hipertensión pulmonar.
VI	Similar a DA3, DA4; muy infrecuente, caracterizada por deficiencias auditivas sensoriales.
VII	Dificultad para abrir la boca *(trismus)* y pseudocamptodactilia; posición de la muñeca en flexión palmar con extensión de la articulación MCF. En algunas ocasiones acompañada de estatura baja y contracturas de la rodilla en flexión.
VIII	Síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante.
IX	Síndrome de Beals, es decir, aracnodactilia congénita con contracturas de las articulaciones pequeñas de los dedos. Los pacientes con este tipo de artrogriposis son altos y esbeltos, recordando fenotípicamente al síndrome de Marfan, pero sin defectos cardiovasculares.
X	Contracturas congénitas de la flexión plantar del pie.

De Kowalczyk B, Feluś J: Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci* 12(1):10–24, 2016 (Table 1, p 16).

Fig. 702.2 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, rodillas rígidas en valgo y pies zambos.

Fig. 702.3 Niño con rigidez de codos, muñecas y dedos, luxación de cadera izquierda, pies zambos y micrognatia.

Se han clasificado diez tipos de artrogriposis distal en función de la presencia de rasgos específicos comunes.

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS ORTOPÉDICOS DE LA ARTROGRIPOSIS

Cuando un niño nace con artrogriposis, la presencia de muchas articulaciones rígidas o luxadas plantea dudas referentes a las mejores opciones de tratamiento y su planificación. De forma característica, el niño puede tener los codos rígidos, las caderas y las rodillas luxadas, las rodillas hiperextendidas o en flexo y pie zambo (fig. 702.5). La rigidez y la deformidad necesitan ser abordadas de forma agresiva mediante una combinación de modalidades. El equipo clínico debe incluir fisioterapeutas, técnicos ortopédicos y cirujanos ortopédicos.

Fig. 702.4 Niño con pies zambos, rigidez de rodillas, luxación de caderas, rigidez de dedos y hemangioma facial.

Fig. 702.5 Niño con codos, muñecas y rodillas rígidas; y pies zambos.

Inicialmente, los ejercicios pasivos de arco de movilidad y la utilización razonable de férulas dirigidas y complementadas por fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales ayudarán a abordar las diversas deformidades. La utilización de férulas y yesos se puede complementar mediante un programa de vendajes funcionales que se puede enseñar a la familia para que puedan modificarlos con frecuencia y aprovechar la mejora del arco de movilidad. La habilidad de los terapeutas y/o de los técnicos ortopédicos para construir férulas y dispositivos ortopédicos adecuados utilizando termoplásticos, neopreno, velcro y otros materiales puede ser sencilla, pero eficaz (fig. 702.6).

Fig. 702.6 Lactante con férulas de extensión de las articulaciones metatarsofalángicas, muñecas y rodillas.

Fig. 702.7 Pies zambos en niño con artrogriposis.

El objetivo terapéutico y ortopédico para el niño con deformidades artrogripóticas de las extremidades es obtener la mayor movilidad articular y optimizar la posición de las articulaciones para que desempeñen su función. En las extremidades inferiores, el pie necesita ser plantígrado. Las rodillas deben tener una movilidad óptima para que el niño pueda sentarse y permanecer en pie. Las caderas deben ser estabilizadas especialmente si se tiene potencial para caminar. En las extremidades superiores, en los casos en los que existe una rigidez extrema, los objetivos deben incluir posicionar uno de los brazos para la alimentación y el otro para la higiene personal. La realización de actividades con ambas manos requiere cierta simetría, lo que puede ser un objetivo complejo en pacientes con contracturas extremas y fuerza muscular limitada.

Aunque la escoliosis es frecuente, por lo general no se convierte en un problema hasta la adolescencia.

PROBLEMAS DEL PIE

El **pie zambo** es la deformidad más frecuente en la artrogriposis (fig. 702.7). Un pie zambo tiene un componente de equino del retropié, varo del mediopié y aducción del antepié. Los pies en la artrogriposis tienen poca probabilidad de mejorar, aunque se siguen utilizando los métodos tradicionales de tratamiento. Los yesos se aplican poco después del nacimiento empleando el método de Ponseti. Los yesos se cambian semanalmente hasta alcanzar una meseta, momento en el que se hace necesario alargar el tendón de Aquiles. También se encuentran otras deformidades que necesitan tratamiento, como el astrágalo vertical, con un planteamiento similar aunque con otras técnicas.

A menudo, la persistencia de la rigidez hace necesaria una liberación más completa de las partes blandas. Esto se realiza normalmente en torno a la edad de 6-12 meses y se continúa con 3 meses más de inmovilización con yeso y férulas adicionales, según sea necesario, sobre todo cuando el pie está creciendo. Cuando no se corrigen las deformidades en la primera infancia, pueden ser necesarias cirugías óseas adicionales más adelante. Algunos de los planteamientos implican osteotomías en cuña, alargamiento de la columna lateral, resección de la esponjosa o talectomía. Para la corrección tardía de las deformidades residuales se utiliza un fijador circular de Ilizarov o un fijador externo monolateral multiaxial, con o sin osteotomías.

Los niños con deformidades importantes suelen necesitar la utilización de ortesis de pie y tobillo durante gran parte de su vida, para evitar la recurrencia de la deformidad y aumentar la base de apoyo debido a la debilidad de los músculos de las piernas. El objetivo del tratamiento es la obtención de un pie plantígrado, libre de dolor y estable. En la artrogriposis es previsible e inevitable que se produzca una rigidez del pie.

PROBLEMAS DE LA RODILLA

Los problemas de la rodilla, incluyendo la deformidad en extensión o flexión, la subluxación y la rigidez responden bien a la fisioterapia y a la ferulización. El flexo de rodilla es más común en la artrogriposis. En raras ocasiones puede ser estructuralmente complejo y asociarse a membranas cutáneas, conocidas como pterigión, que son resistentes al tratamiento conservador y requieren Z plastias de alargamiento. En el caso de una contractura en flexo, la musculatura del cuádriceps es, a menudo, deficiente y débil. En las contracturas de rodilla, a veces no es suficiente el tratamiento con yesos y férulas. Con frecuencia es necesario realizar un alargamiento de los isquiotibiales con liberaciones adicionales de la cápsula posterior de la rodilla.

En el caso de la hiperextensión *(recurvatum)* de rodilla, el cuádriceps es a veces fibrótico y débil, a pesar de que aparentemente es más potente que los isquiotibiales. El tratamiento con yesos y férulas debe comenzar poco después del nacimiento, pudiendo realizarse al mismo tiempo que la corrección mediante yesos del pie zambo siguiendo los principios de Ponseti. Si el tratamiento con yesos y fisioterapia fracasan, se puede conseguir el alargamiento del cuádriceps mediante la liberación de los vientres medial-lateral, con desinserción proximal del recto femoral, el alargamiento del cuádriceps, ya sea por vía percutánea o mediante un procedimiento miniabierto, que puede minimizar la fibrosis.

La rigidez de larga evolución puede ocasionar un aplanamiento de la superficie articular, con disminución permanente del arco de movilidad. El reposicionamiento del arco de movilidad puede mejorar la sedestación o la bipedestación, una elección que deben realizar el paciente, la familia y el médico. La utilización de férulas durante el seguimiento puede ayudar a compensar la debilidad de los músculos fibróticos de las piernas.

PROBLEMAS DE CADERA

Las **luxaciones teratológicas de cadera** son comunes dentro del espectro de la artrogriposis y, por lo general, requieren reducción abierta de la cadera. Las caderas de un niño con menor participación de las extremidades superiores y caderas más flexibles que no presentan una rigidez patológica *pueden* responder al tratamiento precoz con un arnés de Pavlik. A menudo, la hiperextensión de la rodilla se puede tratar con fisioterapia y yesos seriados. Es necesaria una vigilancia cuidadosa de la cadera durante la flexión de la rodilla dado que la tensión del cuádriceps y de los flexores de cadera puede empujar la cadera hacia una luxación posterior. Una vez que se ha obtenido cierto grado de flexión de la rodilla, el arnés de Pavlik puede ser útil para mejorar la flexión de la rodilla y mantener la estabilidad de la cadera en el lactante. Muy a menudo las caderas son rígidas y no reductibles de forma cerrada. En estos casos suele ser necesaria la reducción abierta con reconstrucción pélvica y osteotomía femoral, por lo general al año de edad. Existe cierta controversia sobre la reducción de las luxaciones de cadera bilaterales, ya que por su alto índice de fracaso pueden dar lugar a una asimetría de la pelvis, dolor, dismetría y rigidez. Si un niño tiene poco potencial de deambulación, puede obtener resultados razonables si se acepta la luxación bilateral de cadera y se sitúan las caderas en una posición que permita la sedestación. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en conjunto con la familia, y deben ser dirigidas por un cirujano ortopédico pediátrico de cadera.

Deambulación

Como era de esperar, caminar es más difícil para los niños con artrogriposis debido a la debilidad muscular y a la limitación de la movilidad articular. Los niños con artrogriposis que caminan tienen niveles de actividad más bajos y dan menos pasos que sus compañeros. No es sorprendente que los adultos con artrogriposis distal presenten fatiga muscular y dolor de esfuerzo, tal y como se observó en un estudio.

PROBLEMAS EN LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

Si mediante ferulización y un programa de ejercicios no se obtienen unas extremidades superiores con una función óptima, el tratamiento quirúrgico puede mejorar la función de los brazos del niño con artrogriposis. Un niño típico con participación artrogripótica de las extremidades superiores presenta brazos en rotación interna, codos en extensión, muñecas en flexión y pulgar *flexus aductus* (*clasp thumb* o pulgar en palma) (v. figs. 702.2 y 702.3).

El tratamiento está orientado a optimizar el uso de los brazos y las manos, sobre todo para actividades críticas de la vida diaria, como la alimentación y el aseo personal. La fisioterapia para mejorar el movimiento articular se inicia inmediatamente después del nacimiento. Los fisioterapeutas pediátricos especializados en mano deben dirigir el programa de movilidad. La fisioterapia se potencia mediante el uso de férulas, de manera que serán necesarios tratamientos quirúrgicos menos agresivos. El codo es el elemento crítico que ajusta la longitud del brazo, permite que el brazo alcance lo necesario para el aseo personal o para acercar la comida a la boca. En caso necesario, la falta de estos movimientos puede ser compensada por adaptaciones en los cubiertos y la modificación de otros elementos, incluyendo prolongadores del brazo con posibilidad de agarrar.

Cirugía de la extremidad superior

La corrección quirúrgica de las contracturas de las extremidades superiores artrogripóticas debe iniciarse después de 1-3 meses de edad y debe estar finalizada a los 12 meses para que el niño pueda optimizar su desarrollo motor. Esto permite una mejora de los resultados, optimizando la remodelación plástica del crecimiento articular. Los procedimientos en un único tiempo producen los mejores resultados. Los retrasos en la cirugía resultan en más problemas de adherencias intraarticulares, así como en incongruencias articulares irreductibles.

Hombro

Debido a la capacidad de rotación del hombro, la osteotomía desrotatoria del húmero solo es necesaria de forma ocasional. Esto se hace generalmente en la infancia tardía.

Codo

Un codo rígido que no responde a la fisioterapia requiere una intervención quirúrgica, comenzando por la liberación de partes blandas y una liberación capsular. La capsulotomía posterior del codo, combinada con un alargamiento en V-Y o en Z del tríceps permite mejorar la flexión del codo. Puede ser necesario alargar el tríceps. La transferencia muscular al antebrazo puede permitir la flexión activa del codo. En cada niño es necesaria una evaluación individual de los posibles músculos utilizables para la transferencia. El más frecuentemente disponible es el tríceps. Un codo con cierto grado de flexión es extremadamente importante para la función del brazo. El uso del tríceps puede generar una flexión de codo excesivamente potente que genere una contractura en flexo.

Muñeca

La deformidad en flexión de la muñeca mejora con un equilibrado de las partes blandas, así como con carpectomías parciales. Las carpectomías necesitan ser trapezoidales, con mayor resección del dorso y del lado radial para equilibrar la contractura en flexión de la muñeca, así como la tendencia a la desviación cubital. La aducción del pulgar puede requerir una liberación del aductor con una plastia del oponente. Para mejorar la función en el pulgar *flexus aductus* son útiles las trasferencias, como la transferencia del extensor propio del índice al extensor largo del pulgar.

La rigidez de los dedos y las contracturas de muñeca suelen responder a la fisioterapia y al tratamiento mediante férulas, sin necesidad de cirugía.

Escoliosis

La escoliosis es frecuente en los niños con artrogriposis, aunque la incidencia observada, entre el 28 y el 66%, probablemente esté sesgada al alza en los diversos estudios, ya que refleja la experiencia de los cirujanos de columna. La escoliosis puede ser congénita o paralítica. La escoliosis suele ir acompañada de contracturas de cadera asociadas a luxación de cadera y lordosis lumbar compensadora. Las curvas menores de 30 grados pueden ser tratadas inicialmente con un corsé toracolumbar (TLSO, *thoracolumbar spinal orthosis*). Por encima de los 40 grados está justificada la artrodesis vertebral.

Estadificación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico de los miembros inferiores, por lo general, comienza distalmente y se extiende en dirección proximal. Los pies se corrigen alrededor de los 6 meses de edad, las rodillas alrededor de los 8 meses de edad y las caderas alrededor de los 12 meses ya que, a menudo, es necesaria una osteotomía pélvica para estabilizar correctamente las caderas.

Las extremidades superiores se corrigen durante la lactancia cuando el niño es asistido precozmente. Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales son una parte fundamental del equipo para optimizar la función antes y después de la cirugía. Pueden ser necesarias cirugías adicionales durante la infancia para optimizar la función de las extremidades superiores e inferiores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 703
Fracturas frecuentes

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

Los traumatismos son una causa principal de mortalidad y discapacidad en niños mayores de un año (v. cap. 13). Numerosos factores hacen que las fracturas del esqueleto inmaduro sean diferentes de las que afectan al maduro. La anatomía, la biomecánica y la fisiología del esqueleto pediátrico difieren de las de los adultos resultando en patrones de fracturas diferentes (fig. 703.1), dificultades para su diagnóstico y técnicas de manejo específicas para preservar el crecimiento y la funcionalidad. Los niños tienen unas demandas funcionales y expectativas mayores, ya que acarrean preocupaciones en cuanto al crecimiento óseo restante y desarrollo del mismo.

En las radiografías se observan líneas epifisarias, rarefacción, líneas densas de crecimiento, fracturas congénitas y seudofracturas que pueden interpretarse como fracturas, lo cual supone un reto a la hora de diferenciar fracturas agudas. Aunque la mayoría de las fracturas en niños pueden consolidarse bien, algunas pueden evolucionar desastrosamente si son tratadas por manos poco expertas. Las diferencias en el esqueleto pediátrico predisponen a los niños a lesiones diferentes de las de los adultos. Las diferencias más importantes en el esqueleto pediátrico son la presencia de cartílago periostal, fisis y un periostio más grueso, más resistente y más osteogénico que produce un nuevo hueso (denominado callo) en más cantidad y más rápidamente. El hueso pediátrico es menos denso y más poroso. La baja densidad, debida al bajo contenido mineral y a la mayor porosidad, es el resultado de un aumento en el número de conductos haversianos y canales vasculares. Estas diferencias suponen un módulo de elasticidad comparativamente más bajo y una menor resistencia a la flexión. El hueso en los niños puede ceder en tensión o en compresión; dado que las líneas de fractura no se propagan como en los adultos, el riesgo de fracturas conminutas es menor. Por tanto, el hueso pediátrico se puede aplastar, astillar y romper de forma incompleta (p. ej., fractura en rodete o de tallo verde), en oposición al hueso adulto que, por lo general, se rompe como el vidrio pudiendo sufrir fracturas conminutas.

Una enseñanza común es que las lesiones articulares, la luxación y las lesiones ligamentosas no son frecuentes en niños. Es más probable el daño en una fisis contigua. Aunque esto es cierto en general, los estudios mediante resonancia magnética muestran que las lesiones de los ligamentos en las lesiones de tobillo pueden no ser tan inusuales como se pensaba. Los procesos mamilares interdigitados y el anillo pericondral aumentan la resistencia de la fisis. Biomecánicamente, las fisis no son tan fuertes como los ligamentos o la metáfisis ósea. La fisis es más resistente a la tracción y menos a las fuerzas de torsión. El periostio está unido débilmente a la diáfisis ósea y está firmemente fijo a la fisis. El periostio suele lesionarse en todas las fracturas, pero es menos probable que se produzca una fractura circunferencial completa debido a su débil unión a la diáfisis. El periostio intacto actúa como una bisagra o funda que limita la magnitud del desplazamiento de la fractura y permite su reducción y el mantenimiento de la reducción de la fractura. El

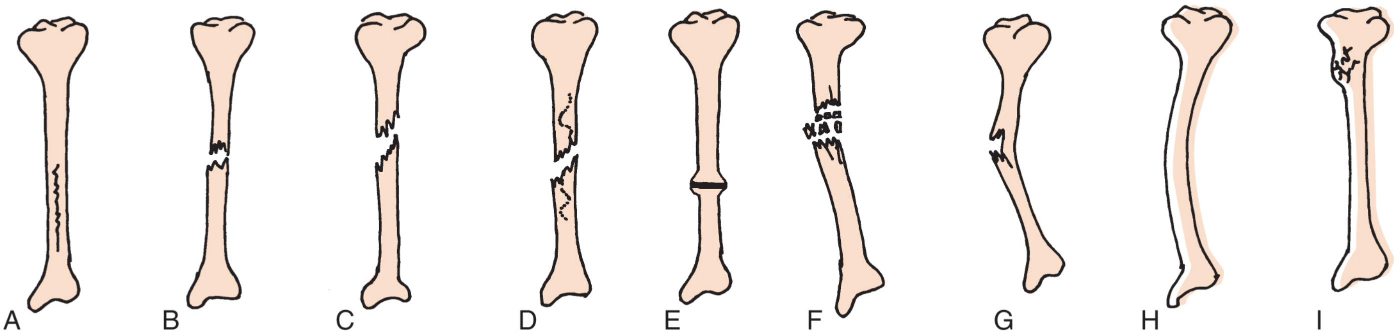

Fig. 703.1 Ilustración de los patrones de fractura. **A,** Línea de fractura longitudinal paralela al eje del hueso. **B,** Línea de fractura transversal perpendicular al eje del hueso. **C,** Línea de fractura oblicua que forma un ángulo con el eje del hueso. **D,** Línea de fractura espiroidea con trazo curvilíneo alrededor del eje del hueso. **E,** Extremos de la fractura impactados y comprimidos entre sí. **F,** Fragmentación o conminución del hueso en tres o más partes. **G,** Incurvación del hueso en tallo verde con fractura incompleta del lado convexo. **H,** Incurvación por deformación plástica del hueso. **I,** Fractura en rodete. *(De White N, Sty R: Radiological evaluation and classification of pediatric fractures.* Clin Pediatr Emerg Med *3:94-105, 2002.)*

grueso periostio puede también suponer un impedimento para la reducción cerrada, sobre todo si la fractura lo ha perforado, o en la reducción de la fisis desplazada.

703.1 Características típicas de las fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

REMODELACIÓN ÓSEA

El remodelado es la tercera y última fase del proceso biológico de consolidación de las fracturas; es precedido por una fase inflamatoria y otra reparadora. Se produce por una combinación de aposición de hueso en la concavidad de la deformidad, resorción de la convexidad y crecimiento fisario asimétrico. Por esta razón, la precisión de la reducción es algo menos importante que en los adultos (las excepciones incluyen fracturas intraarticulares) (fig. 703.2). Los tres factores principales para el potencial de corrección angular son la edad ósea, la distancia a la fisis y la orientación respecto al eje articular. Existe un menor potencial de remodelación en la deformidad rotacional y si hay una angulación en un plano distinto al eje articular. La remodelación es mejor cuando la fractura se produce cerca de la fisis, cuando el niño tiene más años de crecimiento restante, tiene menos deformidad que remodelar y se encuentra junto a una fisis en rápido crecimiento (p. ej., el húmero proximal o el radio distal). La remodelación ocurre, normalmente, durante varios meses tras la lesión y hasta la madurez esquelética. Generalmente, la madurez esquelética se produce en niñas tras la menarquia, entre los 13 y los 15 años de edad, y en niños entre los 15 y los 17 años.

SOBRECRECIMIENTO

La estimulación de la fisis por la hiperemia asociada a la consolidación de la fractura puede causar sobrecrecimiento. Es más llamativo en los huesos largos de extremidades inferiores, como el fémur. La aceleración del crecimiento suele presentarse desde los 6 meses hasta 1 año después de la lesión. Las fracturas femorales en niños menores de 10 años pueden producir un sobrecrecimiento de hasta 1-3 cm. Si se utiliza un fijador externo o un yeso puede ser preferible aponer el hueso en bayoneta en los niños más jóvenes, para compensar el sobrecrecimiento esperado. Este fenómeno de sobrecrecimiento producirá longitudes iguales, o casi iguales, en los miembros al finalizar la remodelación de la fractura si el acortamiento de la fractura es menor de 2 cm. Después de los 10 años de edad, el sobrecrecimiento no suele ocurrir, por lo que se recomienda una alineación anatómica. En las lesiones de la fisis, la estimulación del crecimiento longitudinal se asocia con el uso de implantes o de material de osteosíntesis.

DEFORMIDAD PROGRESIVA

Las lesiones de la fisis pueden complicarse con arresto del crecimiento temporal o permanente derivando en la deformidad progresiva de la extremidad. La causa más común es el cierre parcial o completo de la lámina epifisaria.

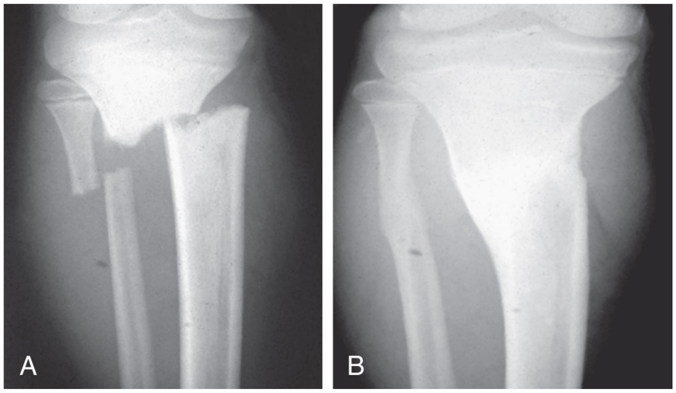

Fig. 703.2 El remodelado en los niños suele ser amplio, como en esta fractura de tibia proximal **(A)** y en la revisión 1 año después **(B).** *(De Dormans JP:* Pediatric orthopedics: introduction to trauma, *Philadelphia, 2005, Mosby, p. 38.)*

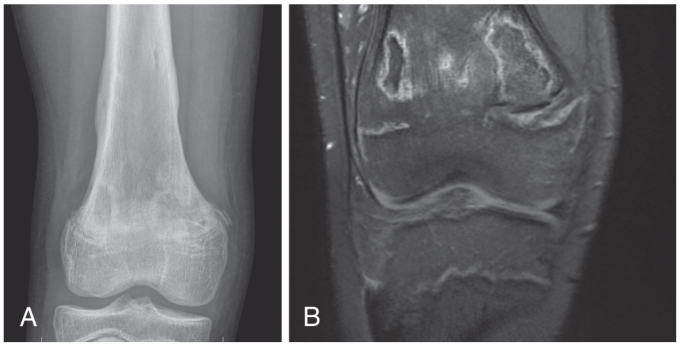

Fig. 703.3 **A,** Líneas de detención del crecimiento de Harris a cada lado del fémur apuntando en dirección al centro en el fémur, lo que indica una detención del crecimiento central. **B,** Imagen correspondiente de RM que muestra la detención del crecimiento central. *(**A,** por cortesía de Keith D. Baldwin, MD, MPH, Children's Hospital of Philadelphia.)*

Esto puede ocurrir en cualquier hueso largo, pero es particularmente común en fracturas que involucran al cúbito distal, al fémur distal y a las placas de crecimiento de la tibia proximal. Una RM es útil para diagnosticar precozmente el arresto del crecimiento, así como para medir el porcentaje de cierre de la fisis después de una lesión. Se pueden observar las líneas de detención del crecimiento de Harris en el contexto de un crecimiento asimétrico, y

apuntan hacia la zona de la detención del crecimiento (fig. 703.3). Si estas líneas son paralelas a la fisis, indican que el cartílago de crecimiento está sano. Como consecuencia del arresto en el crecimiento, puede producirse una deformidad angular, un acortamiento o ambos. La detención parcial del crecimiento puede ser periférica, central o combinada. La magnitud de la deformidad depende de la fisis específica afectada, del grado de afectación y del potencial de crecimiento residual.

CONSOLIDACIÓN RÁPIDA

Las fracturas en los niños consolidan más rápidamente que en los adultos como resultado del mayor potencial de crecimiento y de la existencia de un periostio más grueso y activo en el niño. Según se va alcanzando la madurez, la velocidad de consolidación disminuye y se hace similar a la del adulto.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

703.2 Patrones de fracturas pediátricas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

Los diferentes tipos de fracturas pediátricas son el reflejo de las características del esqueleto de los niños. La mayoría de las fracturas pediátricas pueden tratarse mediante técnicas cerradas y no dan problemas de consolidación.

DEFORMACIÓN PLÁSTICA

La deformación plástica es exclusiva de los niños. Es más común en el antebrazo y, ocasionalmente, en el peroné. La fractura se produce por una fuerza que da lugar a un fallo microscópico del lado más tenso del hueso y no se propaga al lado cóncavo. El lado cóncavo del hueso también muestra lesiones microscópicas por compresión. El hueso sufre una angulación por encima de su límite elástico, pero esta energía no es suficiente para producir una fractura. Por eso, radiológicamente no se aprecia un trazo de fractura (fig. 703.4). Mientras que la deformación plástica es permanente, es importante recordar que los niños tienen una gran capacidad de remodelación; por ejemplo, se espera que una curvatura de 20 grados del cúbito en un niño de 4 años se corrija completamente con el crecimiento. Estos hallazgos demuestran la «aceptabilidad» de la alineación de fractura.

Fig. 703.4 La deformidad plástica es una incurvación en el lado de compresión sin líneas de fractura visibles. *(Por cortesía del Dr. John Flynn, Children's Hospital of Philadelphia.)*

FRACTURA EN RODETE O *TORUS*

Esta fractura representa un fallo en la compresión del hueso, que se produce en la unión de la metáfisis y la diáfisis. El radio distal es la localización más frecuente, pero puede ocurrir también en otras regiones (fig. 703.5). Esta lesión se denomina *torus* porque recuerda a la franja más ancha alrededor de la base de una columna griega clásica. Son intrínsecamente estables, frecuentemente asociadas con una angulación aceptable y consolidan en 3-4 semanas con inmovilización simple.

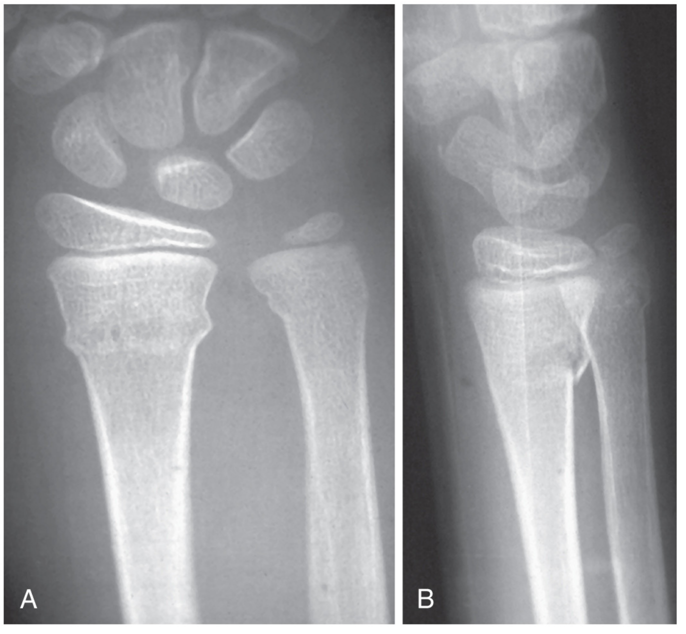

Fig. 703.5 La fractura en rodete es una fractura parcial por compresión: radiografías de radio distal anteroposterior **(A)** y lateral **(B).** *(De Dormans JP:* Pediatric orthopedics: introduction to trauma, *Philadelphia, 2005, Mosby, p. 37.)*

FRACTURA EN TALLO VERDE

Estas fracturas se producen cuando el hueso se dobla, con fracaso en el lado en tensión (convexo) del hueso. La línea de fractura no se propaga al lado cóncavo del hueso (fig. 703.6). Este muestra defectos microscópicos con deformación plástica. Si la angulación de la fractura es inaceptable, con frecuencia es necesario completar la fractura del hueso por el lado cóncavo si la deformación plástica mantiene la deformidad. Es importante diferenciar este patrón de fractura unicortical de las fracturas de rodete, dado que este tipo de fracturas tiene un mayor riesgo de pérdida de reducción y, por lo general, requieren un mayor periodo de inmovilización.

FRACTURAS COMPLETAS

Las fracturas que se propagan a través de todo el hueso se llaman *fracturas completas*. Estas se clasifican como espiroideas, transversales u oblicuas, dependiendo de la dirección y forma de las líneas de fractura. Una fuerza rotacional es responsable de las fracturas espirales, y la mayoría de estas fracturas son estables y curan rápidamente debido al gran área de superficie; sin embargo, las fracturas espirales ocasionadas por traumatismos de alta energía pueden presentar acortamiento del hueso y pérdida de la alineación del mismo. Las fracturas oblicuas se definen por presentar un ángulo de 30 grados respecto al eje del hueso, y son frecuentemente inestables. El patrón de fracturas transversas se produce tras una fuerza sobre 3 puntos y se reducen flexiblemente para ser exitosas, utilizando el periostio intacto del lado cóncavo como bisagra.

EPIFISIÓLISIS

Las fracturas de la epífisis frecuentemente afectan a la lámina de crecimiento, por lo que existe la posibilidad de defecto del crecimiento que derive en deformidad o dismetría y, por tanto, es necesaria la observación a largo plazo. La fisis distal radial es la más comúnmente afectada. Salter y Harris (SH) clasificaron las lesiones epifisarias en cinco grupos (tabla 703.1 y fig. 703.7). Esta clasificación ayuda a predecir el resultado de la lesión y ofrece guías para el planteamiento del tratamiento. La mayoría de las fracturas de tipo I y II de SH suele ser manejada por técnicas de reducción cerrada y no requiere una alineación perfecta, ya que tiende a remodelar con el crecimiento, mientras exista suficiente crecimiento restante. Una excepción clásica es el fémur distal, donde las fracturas tipo II de SH son inestables y precisan una reducción anatómica con fijación adecuada. Las epifisiólisis de tipos III y IV de SH afectan a la superficie articular y requieren una reducción anatómica (menos de 2 mm de desplazamiento) para prevenir la incongruencia articular y realinear las capas de crecimiento de la fisis. Las fracturas de tipo V de SH no suelen diagnosticarse inicialmente, sino *a posteriori,* por alteraciones del crecimiento. Otras lesiones de la epífisis son las sufridas por avulsión de la espina tibial y de inserciones musculares en la pelvis. Las fracturas osteocondrales también se pueden incluir entre las lesiones epifisarias, pero sin afectar a la lámina de crecimiento.

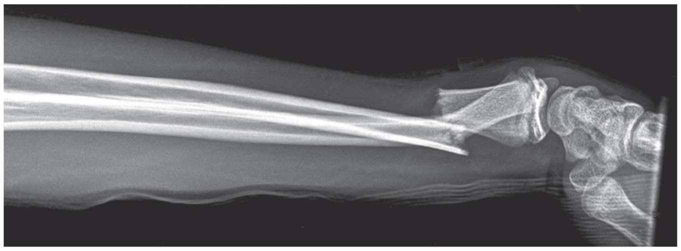

Fig. 703.6 Esta fractura desplazada del radio distal se asocia a una fractura de cúbito en tallo verde (fracaso completo en el lado de tracción con insuficiencia microscópica en el lado de compresión).

MALTRATO INFANTIL

(Véase también el capítulo 16).

Las fracturas son la segunda manifestación más común de maltrato infantil después de las lesiones cutáneas (hematomas, quemaduras/abrasiones). El traumatólogo ve el 30-50% de los traumatismos no accidentales. Debe sospecharse en niños que todavía no caminan que presentan fracturas de los huesos largos de los miembros inferiores. No hay patrones o tipos patognomónicos de fracturas por maltrato infantil, y los traumatismos no casuales pueden ocasionar cualquier tipo de fractura. Las **fracturas transversas** de huesos largos son las más prevalentes, mientras que las **fracturas en esquina** en la metáfisis son las más clásicas. Son sospechosas de lesiones no accidentales las fracturas de fémur en niños que todavía no andan (menores de 18 meses de edad), de la metáfisis distal del fémur, de los arcos costales posteriores, de la apófisis espinosa de la escápula y del húmero proximal. Las fracturas que se producen sin testigos o que se asocian a una historia sospechosa o cambiante o una presentación tardía también merecen ser investigadas. Se debe investigar todo el esqueleto. Una serie ósea completa (en oposición a una «bebegrafía») es esencial en caso de sospecha de maltrato infantil para ver si existen otras fracturas en diferentes fases de consolidación. Radiológicamente, algunas enfermedades sistémicas pueden simular maltrato, como la osteogénesis imperfecta, la osteomielitis, la enfermedad de Caffey y las fracturas de estrés. Muchos hospitales tienen un equipo multidisciplinar para evaluar y tratar a pacientes víctimas de maltrato infantil. Estos equipos son fundamentales para participar de forma precoz y preferentemente en el área de urgencias, ya que surgen dificultades en la gestión de estos temas con gran carga emocional en un entorno clínico. Es obligatorio declarar estos casos a las agencias de protección de menores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 703.1 Clasificación de Salter y Harris

TIPO DE SALTER Y HARRIS	CARACTERÍSTICAS
I	Separación a través de la fisis, que habitualmente afecta a columnas de células degenerativas o de cartílago hipertrófico
II	Fractura a través de la fisis, pero que se extiende a la metáfisis
III	Fractura a través de una parte de la fisis, que se extiende a la epífisis y dentro de la articulación
IV	Fractura a través de metáfisis, fisis y epífisis
V	Lesión por compresión de la fisis

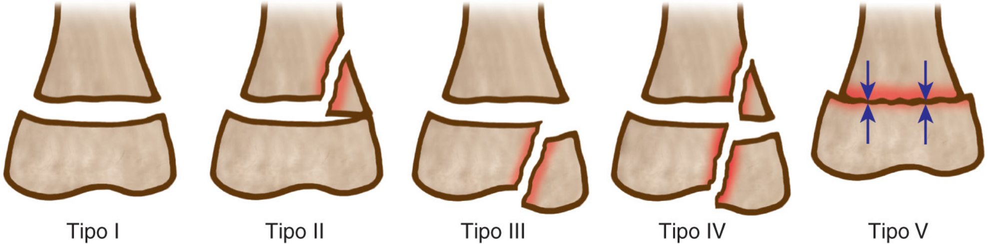

Fig. 703.7 Clasificación de las epifisiólisis de Salter y Harris, tipos I-V.

703.3 Fracturas de la extremidad superior

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

FRACTURAS DE FALANGES

Las fracturas de los dedos son uno de los tipos de fracturas más frecuentes en niños. Los diferentes patrones de fractura en falanges de los niños incluyen las epifisiólisis, las fracturas diafisarias y las fracturas del penacho de la falange distal. El mecanismo de lesión varía desde un golpe directo sobre el dedo al atrapamiento en una puerta (v. cap. 701). Las lesiones por aplastamiento de la falange distal suelen asociarse a una conminución severa del hueso subyacente (fractura del penacho), a la avulsión del lecho ungueal y a una lesión significativa de partes blandas. Estas lesiones se tratan con irrigación, profilaxis tetánica y antibiótica; los antibióticos apropiados son normalmente aquellos efectivos frente a estafilococo (p. ej., cefalosporinas de primera generación), aunque el mecanismo de lesión puede indicar otra cobertura antibiótica. Las radiografías en pacientes con fractura de la punta del dedo se deben analizar en busca de evidencia de la fractura de Seymour, una fractura fisiaria abierta de la falange distal con posible interposición de la matriz ungueal. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de deformidad e infección de la placa ungueal sin tratamiento quirúrgico. El **dedo en martillo** es la incapacidad de extender la falange distal, y se produce por un traumatismo en hiperflexión. Consiste en una fractura por avulsión de la fisis de la falange distal. El tratamiento consiste en colocar una férula digital en continua extensión durante 6 semanas. Las lesiones fisarias de las falanges media y proximal se inmovilizan con férula. Las fracturas fisiarias más frecuentes en el dedo son el resultado de una lesión de abducción del meñique. Estas fracturas frecuentemente requieren reducción cerrada antes de inmovilizarlas. Las fracturas diafisarias pueden ser oblicuas, espirales o transversas. Las deformidades angular y rotacional se exploran con el dedo en flexión. Se debe solicitar al paciente que flexione los dedos apretando el puño. Todos los dedos deben apuntar hacia el escafoides. Si no lo hacen, se sospecha de una mala rotación, incluso aunque en la radiografía la fractura parezca mínimamente desplazada. El defecto en la rotación o deformidad angular puede precisar la corrección para evitar que los dedos queden montados unos sobre otros y para optimizar la función de la mano. En estos casos se realiza una reducción cerrada y, si son inestables, una osteosíntesis.

FRACTURAS DEL ANTEBRAZO

Las fracturas de la muñeca y el antebrazo son muy frecuentes en niños, ya que suponen casi la mitad de todas las fracturas del esqueleto inmaduro. El mecanismo de lesión más frecuente es la caída sobre la mano extendida. Un 80% de las fracturas de antebrazo afecta al radio y al cúbito distal, un 15% al tercio medio y el resto son fracturas más raras del tercio proximal y de la diáfisis radial o cubital (fig. 703.8). Muchas de las fracturas del antebrazo en los niños más pequeños son fracturas en rodete o en tallo verde. La fractura en rodete es una fractura impactada, con una mínima tumefacción o hemorragia de partes blandas. El mejor tratamiento es un yeso corto (por debajo del codo); suelen consolidar en 3-4 semanas. Las fracturas en rodete de la muñeca también se pueden tratar de forma satisfactoria con una férula de quita y pon. Las fracturas en tallo verde impactadas del antebrazo tienden a ser intrínsecamente estables (no existe solución de continuidad de la cortical) y se pueden tratar con un vendaje almohadillado sin necesidad de yeso.

El tratamiento de las fracturas diafisarias puede ser más complicado porque los límites de la reducción aceptables son mucho más estrechos que para las fracturas distales de radio. Una consolidación viciosa de una fractura diafisaria del antebrazo puede llevar a la pérdida permanente de la prono-supinación, con limitaciones funcionales significativas. Esto es particularmente cierto cuando los fragmentos presentan una mala rotación. Las fracturas diafisarias son vulnerables a una mala alineación rotatoria debido a la inserción de los grupos musculares pronadores y supinadores. Esta mala alineación es particularmente difícil de evaluar debido a que la deformidad está en el plano axial y se evalúa con una radiografía anteroposterior (AP) y una radiografía lateral (fig. 703.9). El examen físico se enfoca en la lesión de partes blandas y en descartar cualquier afectación neurovascular. Las radiografías AP y lateral del antebrazo y la muñeca confirman el diagnóstico. Las fracturas desplazadas y anguladas requieren reducción cerrada bajo anestesia general o sedación consciente. Se inmovilizan en un yeso, incluyendo el codo, al menos durante 6 semanas. Tanto las fracturas en niños mayores como en adolescentes (mayores de 10 años de edad) deben seguirse estrictamente,

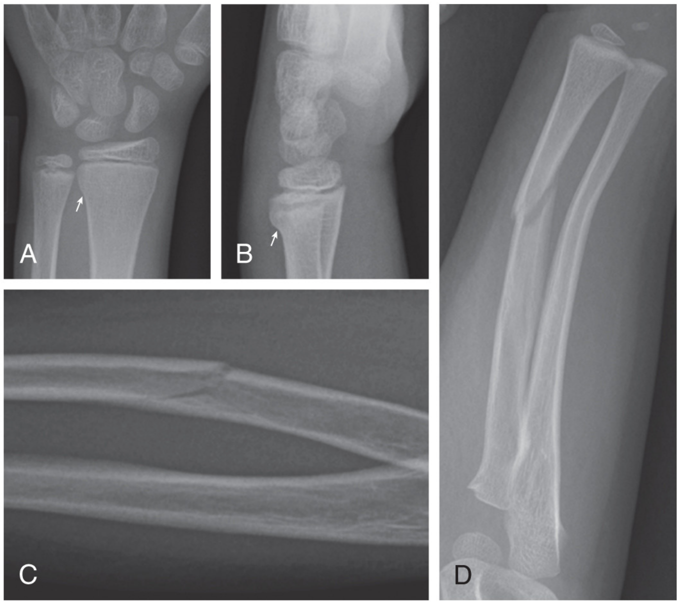

Fig. 703.8 **Patrones de fracturas pediátricas más frecuentes. A,** Radiografías posteroanterior y **(B)** lateral de la muñeca que muestran fractura en rodete de la metáfisis de radio distal *(flechas).* **C,** Radiografía de antebrazo que muestra fractura en tallo verde de la diáfisis del radio, con extensión de la fractura en una sola cortical. **D,** Radiografía anteroposterior del antebrazo que muestra una fractura oblicua a través de la diáfisis de radio distal, con deformidad plástica e inclinación del cúbito distal adyacente. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology: the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.90, p. 243.)*

Fig. 703.9 **Fractura de antebrazo con mala alineación rotacional que inicialmente estaba bien alineada pero que sufrió una pérdida de reducción en el yeso.** Se aprecia que la estiloides radial es visible, pero la tuberosidad del bíceps no lo es. Deberían estar a 180 grados la una de la otra. Estos puntos de referencia a veces son difíciles de apreciar en niños, pero eran visibles en otras proyecciones en este niño.

ya que se puede producir una pérdida de la reducción frecuentemente. La pérdida de la reducción y las fracturas inestables requieren reducción abierta y fijación interna. La fijación se puede realizar mediante agujas intramedulares o placas, con resultados similares.

FRACTURAS DEL HÚMERO DISTAL

Las fracturas cercanas al codo reciben mayor atención ya que precisan de un tratamiento más agresivo para conseguir un buen resultado. Muchas lesiones son intraarticulares, implican al cartílago de crecimiento y pueden dar lugar a una consolidación viciosa o a una seudoartrosis. Como el húmero distal se desarrolla a partir de varios centros de osificación, estos pueden ser interpretados como fracturas por ojos inexpertos. Una cuidadosa evaluación radiológica es parte esencial del diagnóstico y manejo de las lesiones del húmero distal. Es importante recordar que el húmero distal es solo responsable del 20% del crecimiento del húmero; de tal forma que tiene un potencial de remodelación muy bajo. Para detectar lesiones sutiles es fundamental explorar de forma minuciosa la existencia de inflamación y dolor a la palpación en las partes blandas. Son comunes las epifisiólisis de la epífisis humeral distal (fractura transcondílea), las fracturas supracondíleas del húmero distal y las epifisiólisis del cóndilo lateral o del epicóndilo medial. El mecanismo de lesión es la caída sobre el brazo en extensión. En la exploración se debe buscar la localización y extensión de la tumefacción de partes blandas, descartando lesiones neurovasculares, especialmente la afectación del nervio interóseo anterior o la aparición de un síndrome compartimental. *La fractura transfisiaria en niños muy pequeños, que no presentan el reflejo de mantener el brazo extendido durante una caída, debe levantar sospechas de abuso infantil.* Para confirmar el diagnóstico se precisan las radiografías AP y lateral de la extremidad afectada. Si la fractura no es visible, pero hay una alteración de las relaciones entre el húmero y el radio y el cúbito o existe un signo de la almohadilla grasa posterior, se debe sospechar una fractura transcondílea o una fractura oculta (fig. 703.10). Se necesitan estudios de imagen como las radiografías oblicuas, la TC, la RM y la ecografía. Las fracturas supracondíleas desplazadas pueden estar asociadas a lesiones neurovasculares concomitantes (fig. 703.11) o, raramente, a un síndrome compartimental. La lesión del nervio cubital se identifica por una disminución de la sensibilidad en la inervación cutánea de los aspectos laterales de la mano, así como por un déficit motor en la abducción y aducción. La lesión neurológica también puede aparecer en el postoperatorio. Es necesaria una exploración neurológica minuciosa de la mano antes y después de la cirugía para documentar y tratar la lesión del nervio. La mayoría de las lesiones nerviosas asociadas con fracturas supracondíleas desplazadas son neuropraxias y se resuelven en algunos meses.

En general, las fracturas de húmero distal requieren de una reducción de la alineación anatómica para prevenir las deformidades y permitir un crecimiento y desarrollo normales. El método preferido son las reducciones cerradas, aisladamente o asociadas a fijación percutánea. La reducción abierta está indicada en fracturas en las que no es posible la reducción cerrada, en fracturas con compromiso vascular tras la reducción cerrada, en fracturas abiertas o en fracturas intraarticulares, sobre todo en los niños mayores. Las reducciones inadecuadas pueden ocasionar pérdida de movilidad, cúbito varo, cúbito valgo y consolidaciones viciosas o inestabilidades de codo. La rigidez de codo no es tan común como en las fracturas de los adultos, pero puede ocurrir en las fracturas graves o en las fracturas intraarticulares.

FRACTURAS DEL HÚMERO PROXIMAL

Las fracturas del húmero proximal suponen menos del 5% de las registradas en los niños. Suelen producirse por caídas sobre el brazo extendido o por traumatismo directo. El patrón de fractura tiende a variar con el grupo de edad. Las fracturas fisiarias y metafisarias son frecuentes. De las fracturas fisiarias de húmero proximal, los niños menores de 5 años presentan una fractura grado I de SH, entre 5-10 años se dan fracturas metafisarias y en niños mayores de 11 años se registran fracturas tipo II de SH. La exploración debe incluir una evaluación neurológica exhaustiva, sobre todo del nervio axilar. El diagnóstico se hace por una radiografía AP del hombro. Para descartar las luxaciones se obtiene una proyección axilar, así como para diagnosticar una deformidad angular en el plano ortogonal. Muchos niños tienen demasiado dolor para tolerar esta proyección. En este caso, se puede obtener una proyección axilar de Velpeau mientras que el brazo se mantiene en un cabestrillo. Las lesiones tipo I de SH no precisan reducción, ya que tienen una excelente capacidad de remodelación, y una simple inmovilización con cabestrillo durante 2-3 semanas es suficiente. Las fracturas metafisarias no suelen requerir reducción a no ser que la angulación sea mayor de 50 grados. En general, estas fracturas solo precisan inmovilización. Las fracturas tipo II de SH con una angulación menor de 30 grados y un desplazamiento de menos del 50% se tratan con cabestrillo. Las fracturas desplazadas se deben tratar con reducción cerrada y posterior estabilización si son inestables. Ocasionalmente se requiere una reducción abierta si un fragmento de la fractura perfora a través de un ojal en el deltoides o por la interposición del tendón del bíceps. La mayor parte del crecimiento longitudinal de la extremidad (80%) se produce en la fisis proximal del húmero. Además, la articulación glenohumeral es capaz de

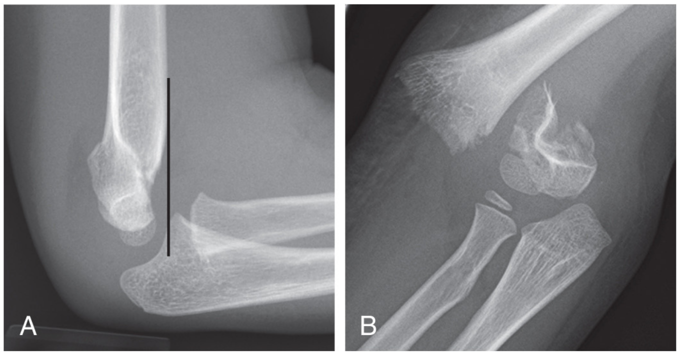

Fig. 703.10 Fractura supracondílea de húmero. A, Radiografía lateral del codo que muestra una fractura supracondílea tipo II, con interrupción de la línea anterior del húmero *(línea negra).* Esta línea normalmente pasa a través del tercio medio del *capitellum.* En esta imagen se aprecia el *capitellum* desplazado detrás de la línea. Se aprecia un gran derrame articular. **B,** Radiografía anteroposterior del codo que muestra una fractura supracondílea de húmero tipo III. No hay continuidad cortical y se observa un desplazamiento significativo con superposición de los fragmentos de la fractura. *(De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology: the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.97.)*

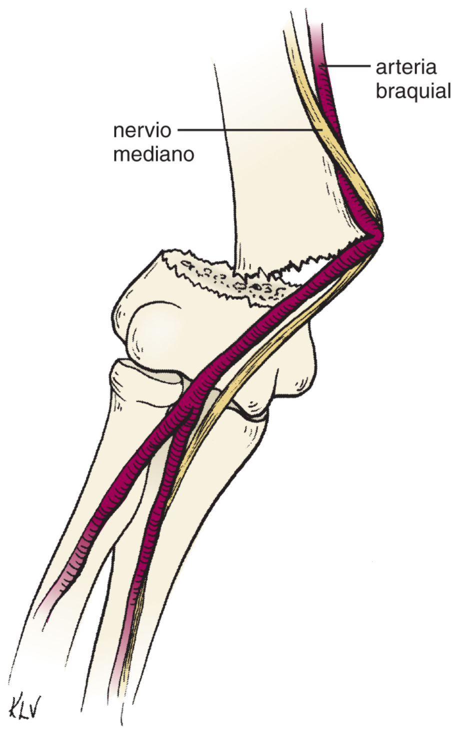

Fig. 703.11 Fractura supracondílea de húmero tipo III (en extensión) desplazada posterolateralmente. El fragmento proximal está desplazado anteromedialmente. Por tanto, están en riesgo la arteria braquial y el nervio mediano a este nivel. *(De Herring JA, Ho C: Upper extremity injuries. En Herring JA, editor:* Tachdjian's pediatric orthopaedics, *ed 5, Philadelphia, 2014, WB Saunders, Fig. 33.36, p. 1268).*

una gran amplitud de movimiento. Como tal, esta zona es muy tolerante a la deformidad. Las indicaciones para la reducción abierta son raras. Sin embargo, conforme los adolescentes se aproximan a la edad adulta, estas fracturas tienen menos capacidad de remodelación.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

Las fracturas neonatales se producen por traumatismo directo durante el parto, la mayoría a consecuencia de una pelvis estrecha o una distocia de hombros. Pueden pasar desapercibidas inicialmente y manifestarse como una seudoparálisis. Las fracturas en la infancia son resultado de caídas sobre el hombro afectado o traumatismo directo sobre la clavícula. La localización más común de fractura es la unión del tercio medio y distal de la clavícula. El diagnóstico se hace por el dolor. Es importante realizar una exploración neurovascular en profundidad para detectar cualquier **lesión del plexo braquial** asociada. Es importante evaluar la función del bíceps ya que es un indicador pronóstico para la función futura.

La radiografía AP de la clavícula demuestra la fractura y puede verse una superposición de los fragmentos. Las lesiones de la fisis se producen en la fisis medial o en la lateral y pueden ser difíciles de distinguir de las luxaciones de las articulaciones acromioclavicular o esternoclavicular. Más adelante puede ser precisa la imagen por TC para definir la lesión. Las lesiones de la fisis clavicular posteromedial son particularmente problemáticas debido a su proximidad a los grandes vasos y a la tráquea. Es necesaria una reducción cerrada o abierta con un equipo de cirugía cardiaca/torácica alertado. La reducción se puede retrasar si no hay signos de compromiso vascular o respiratorio.

El tratamiento de la mayoría de las fracturas consiste en la colocación de un vendaje en forma de ocho o de un cabestrillo simple. El vendaje en ocho facilitará la separación de los hombros minimizando la superposición de los fragmentos fracturarios. En los adultos existen pruebas de que las fracturas que se acortan o desplazan producen una pérdida de fuerza del hombro si no se realiza una reducción y fijación anatómicas. Muchos centros están ampliando esa indicación a los adolescentes mayores, aunque actualmente los datos no son tan evidentes como en los adultos. Si la fractura amenaza la integridad de la piel, o se trata de una fractura abierta o con compromiso neurovascular, está indicada la cirugía. Las epifisiólisis se tratan con un cabestrillo simple sin tratar de reducirlas. Con frecuencia no se obtiene una alineación anatómica, pero tampoco es necesario. La consolidación es rápida, normalmente en 3-6 semanas. En niños delgados, generalmente, se puede ver la tumoración palpable del callo. La remodelación completa se produce en 6-12 meses. Normalmente se consigue la recuperación completa de la movilidad y función del hombro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

703.4 Fracturas del miembro inferior

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkader

FRACTURAS DE CADERA

Las fracturas de cadera suponen menos del 1% de las fracturas en niños. Estas lesiones son el resultado de traumatismos de alta energía y se pueden asociar con frecuencia a lesiones torácicas, craneales o abdominales. El tratamiento de las fracturas de cadera en niños entraña una tasa de complicaciones de hasta el 60%, una tasa de necrosis avascular total del 50% y una tasa de consolidación viciosa de hasta el 30%. El aporte sanguíneo único a la cabeza femoral es la causa de la alta tasa de necrosis avascular. Las fracturas se clasifican según la clasificación de Delbet en epifisiólisis, fracturas transcervicales, fracturas basicervicales y fracturas pertrocantéreas. El manejo fundamental incluye una reducción anatómica urgente (abierta o cerrada), fijación interna estable (evitando la fisis si es posible) y la colocación de una espica de yeso si el niño es pequeño. El tratamiento urgente se asociada a una menor tasa de necrosis avascular y a mejores resultados globales. También se ha defendido la descompresión capsular para disminuir la presión global sobre los vasos epifisarios, y se ha demostrado experimentalmente. Los resultados clínicos han sido variables.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS FEMORAL

Las fracturas del fémur son frecuentes en los niños. Pueden afectar a cualquier grupo de edad, desde la infancia temprana hasta la adolescencia. El mecanismo de lesión varía desde lesiones por torsión de baja energía hasta lesiones por accidentes a gran velocidad. Se debe *sospechar maltrato infantil ante fracturas de fémur en niños menores de 2 años*. Es necesaria una exploración física minuciosa para descartar otras lesiones y valorar el estado neurovascular. En caso de traumatismo de alta energía, cualquier signo de inestabilidad hemodinámica debe obligar al examinador a buscar otros puntos de sangrado. La fractura se visualiza en las radiografías AP y lateral de fémur. También debe solicitarse una radiografía AP de pelvis para descartar fracturas pélvicas asociadas. El tratamiento de las fracturas diafisarias difiere con la edad, según se describe en la tabla 703.2.

Tabla 703.2 Fracturas de diáfisis femoral: opciones de tratamiento en función de la edad

OPCIONES DE TRATAMIENTO	0-2 años	3-5 años	6-10 años	>11 años
Yeso	X	X		
Tracción y yeso		X	X	X
Clavo endomedular		X	X	X
Fijador externo		X*	X*	X*
Tornillos o placa		X	X	X

*Fractura abierta.

Modificada de Wells L: Trauma related to the lower extremity. En Dormans JP, editor: *Pediatric orthopaedics: core knowledge in orthopaedics*, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 93.

FRACTURAS DE LA TIBIA PROXIMAL

Las fracturas de la tibia proximal pueden ser lesiones fisarias, lesiones metafisarias o lesiones por avulsión de las espinas o de la tuberosidad tibial. Las lesiones fisarias pueden ser aisladas o formar parte de una fractura de la tuberosidad tibial. Si el segmento distal se desplaza en dirección posterior puede afectar a la trifurcación de los vasos poplíteos. Es necesaria una minuciosa exploración neurovascular tanto antes como después de la reducción. Es preferible realizar una reducción anatómica y una estabilización con agujas en las fracturas inestables o en las epifisiólisis tipos III o IV desplazadas de Salter-Harris.

Las fracturas metafisarias de la tibia proximal, o la denominada fractura de Cozen, son más comunes en el grupo de edad de 3-6 años. Dan lugar a una deformidad en valgo tardía, incluso si reduce anatómicamente. Esta deformidad se remodela en 1-2 años, pero puede causar gran angustia a los padres y a los médicos responsables del tratamiento.

Las fracturas de la eminencia tibial son fracturas de la prominencia ósea en la que se inserta el ligamento cruzado anterior. El mecanismo de lesión es similar al de una rotura del ligamento cruzado anterior en un adulto. Las fracturas desplazadas requieren reducción quirúrgica y fijación. Esta se puede hacer de forma abierta o artroscópica.

Las fracturas de la tuberosidad tibial son frecuentes en los pacientes con síndrome de Osgood-Schlatter. Se debe tener cuidado y vigilar el posible desarrollo de un síndrome compartimental, ya que la lesión se asocia a lesiones de la arteria tibial recurrente anterior. La lesión puede ser tratada sin cirugía si la fractura está desplazada menos de 2 mm y el paciente no tiene ninguna pérdida de la extensión (raro). En caso contrario, es preferible la reducción abierta y la fijación interna.

FRACTURAS DE LA DIÁFISIS DE TIBIA Y PERONÉ

Las fracturas de tibia son las más frecuentes del miembro inferior en niños. Suelen producirse por una lesión directa. Muchas fracturas tibiales se asocian a fractura del peroné; la edad promedio de presentación es de 8 años. El niño suele presentar dolor, inflamación y deformidad de la pierna afectada, y es incapaz de apoyar peso sobre la misma. En la evaluación es importante la exploración neurovascular distal. Las radiografías AP y lateral deben incluir la rodilla y el tobillo. El tratamiento estándar es la reducción cerrada y la inmovilización. La mayor parte de las fracturas consolidan sin complicaciones, y en los niños suelen tener resultados excelentes. Las fracturas abiertas requieren una irrigación profusa y desbridamiento, así como tratamiento con antibióticos. La tibia es un hueso subcutáneo; una pérdida grave de partes blandas puede requerir una consulta con cirugía plástica. La fijación externa, o bien la fijación interna junto con una cobertura simultánea de

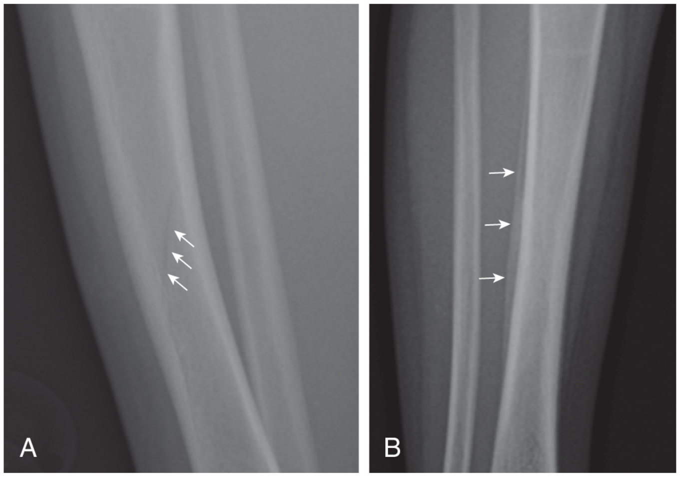

Fig. 703.12 Fractura del gateador o de los primeros pasos en la tibia de una niña de dos años que se presenta con cojera y sin antecedente de traumatismo. **A,** La radiografía lateral de la región inferior de la pierna muestra una fractura oblicua, sutil, no desplazada a través dela diáfisis de la tibia *(flechas).* **B,** En la radiografía anteroposterior obtenida 10 días después se observa curación con formación de hueso nuevo en subperiostio a lo largo de la diáfisis de la tibia *(flechas). (De Walters MM, Robertson RL, editors:* Pediatric radiology: the requisites, *ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier. Fig. 7.117, p. 256.)*

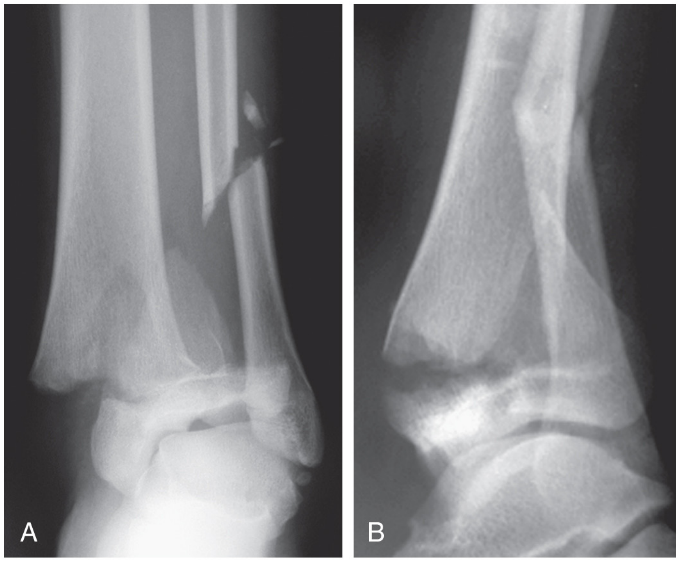

Fig. 703.13 La fractura triplanar es una fractura de transición: radiografías anteroposterior (A) y lateral (B). *(*De Dormans JP: Pediatric orthopedics: introduction to trauma, Philadelphia, 2005, Mosby, p. 38.*)*

partes blandas, son estrategias de tratamiento alternativas para minimizar la infección. Las fracturas de tibia se asocian al síndrome compartimental. Es necesaria la vigilancia para evitar resultados desastrosos en el contexto de un síndrome compartimental no diagnosticado. *Ante el diagnóstico de síndrome compartimental está indicado realizar una fasciotomía con carácter urgente.* A menudo son necesarias varias intervenciones para cerrar o tapar las heridas de la fasciotomía.

FRACTURAS DEL NIÑO QUE COMIENZA A ANDAR

El rango de edad de estas fracturas oscila entre 1 y 4 años (fig. 703.12). La lesión suele ocurrir tras una torsión aparentemente leve o una caída, y no suele ser presenciada. Es resultado de una lesión por torsión. Los niños de esta edad no son capaces de expresar con claridad el mecanismo lesional o describir bien la localización de la lesión. Las radiografías no suelen mostrar fractura; el diagnóstico se hace por la exploración física. El signo clásico es el rechazo a cargar peso, que puede manifestarse elevando la extremidad afectada o por una queja exagerada. El otro signo frecuente es el dolor a punta de dedo en la zona de la fractura. Las proyecciones AP y lateral de tibia y peroné pueden mostrar una fractura espiroidea no desplazada en la metáfisis distal de la tibia. Una proyección oblicua puede ser útil ya que, a veces, la línea de fractura solo se ve en una de las tres proyecciones. Frecuentemente, la línea de fractura no se visualiza hasta 2-3 semanas después, cuando la reacción del periostio y la reabsorción en la zona de la fractura permiten una mejor visualización. Se deben determinar los reactantes de fase aguda para descartar procesos infecciosos si el diagnóstico es dudoso. Antiguamente se empleaban las gammagrafías óseas, pero implican una gran cantidad de radiación para el niño. La fractura se puede tratar de forma segura con un yeso por debajo de la rodilla durante unas 3 semanas.

FRACTURAS TRIPLANAS Y DE TILLAUX

Estos patrones de fractura se registran al final del periodo de crecimiento y se producen por la diferencia de resistencia en la interfaz entre el hueso y la fisis, así como por el cierre asimétrico de la fisis tibial. Las fracturas triplanas o triplanares se denominan así porque la lesión tiene componentes coronales, sagitales y transversos (fig. 703.13). La fractura de Tillaux es una avulsión de la cara anterolateral de la epífisis distal tibial. Es necesario analizar la geometría de la fractura por radiografías, TC y reconstrucción tridimensional. La fractura triplana incluye la superficie articular y, por tanto, se necesita una reducción anatómica. Tras la reducción se estabiliza mediante fijación interna. La fractura de Tillaux se trata mediante reducción cerrada. Se recomienda realizar una reducción abierta si persiste un escalón intraarticular residual.

FRACTURAS METATARSIANAS

Las fracturas de los metatarsianos son comunes en niños. Suelen producirse por traumatismo directo en el dorso del pie. Los traumatismos de alta energía o fracturas múltiples de la base de los metatarsianos se asocian a una inflamación importante. Se debe mantener un alto índice de sospecha de síndromes compartimentales del pie, siendo necesaria la medición de las presiones compartimentales cuando haya duda. El diagnóstico se obtiene mediante radiografías AP, lateral y oblicua del pie. Muchas de las fracturas pueden tratarse por métodos cerrados con una bota de yeso. El apoyo se permite según la tolerancia. Las fracturas desplazadas pueden requerir reducción cerrada o abierta con fijación interna. Suele ser suficiente la fijación mediante agujas de Kirschner finas percutáneas. Si aumenta la presión compartimental, será necesaria la liberación completa de todos los compartimentos del pie.

FRACTURAS DE LOS DEDOS DEL PIE

Las fracturas de los dedos pequeños del pie son frecuentes y, generalmente, secundarias a golpes directos. Suelen ocurrir cuando el niño camina descalzo. Los dedos presentan tumefacción, equimosis y dolor. Puede haber una deformidad leve. El diagnóstico es radiológico. La existencia de hemorragia se puede asociar a la presencia de una fractura abierta. Los dedos pequeños no suelen precisar reducción cerrada, a menos que la fractura esté muy desplazada. Si es necesario, la reducción puede lograrse mediante tracción longitudinal del dedo. Por lo general no se requiere la inmovilización con escayola. El vendaje imbricado con esparadrapo del dedo fracturado a otro dedo adyacente estable suele conseguir una alineación satisfactoria y un alivio de los síntomas. Puede ser aconsejable el uso de muletas y caminar sobre los talones durante unos días hasta la disminución de la inflamación de las partes blandas y del dolor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

703.5 Tratamiento quirúrgico de fracturas

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkaden

Es necesaria la cirugía en el 4-5% de las fracturas pediátricas. Las indicaciones más comunes para el tratamiento quirúrgico en niños y adolescentes son epifisiólisis desplazadas, fracturas intraarticulares desplazadas, fracturas inestables, fracturas en el niño politraumatizado, fracturas abiertas, incapacidad de obtener una reducción adecuada en niños mayores, incapacidad para mantener una reducción adecuada y fracturas patológicas.

Tabla 703.3	Indicaciones frecuentes para la fijación externa en fracturas pediátricas
Fracturas abiertas grados II-III	
Fracturas asociadas a quemaduras extensas	
Fracturas con pérdida de sustancia que requieren cobertura mediante colgajos libres (microvasculares) o injertos de piel	
Fracturas que requieren distracción, como las que presentan pérdida significativa de hueso	
Fracturas inestables de pelvis	
Fracturas en niños con traumatismo craneal y espasticidad asociados	
Fracturas asociadas a reparación o reconstrucción vascular o nerviosa	

El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir una reducción anatómica y una estabilidad suficiente. La fijación rígida no es necesaria como en los adultos para iniciar una movilización precoz. En caso de estabilidad relativa se puede suplementar con una inmovilización externa. Las fracturas de tipos III y IV de SH requieren reducción anatómica y, si son inestables, se realiza una fijación interna (utilizando agujas de Kirschner no roscadas; si es posible, evitando la fisis). Están contraindicados los intentos de reducción múltiples de las epifisiólisis porque se puede causar un daño permanente en las células germinales de la fisis.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Es importante tener un gran cuidado con la piel y las partes blandas. Otras indicaciones para la reducción abierta y la fijación interna son las fracturas inestables de columna, las fracturas ipsilaterales del fémur y la tibia, las lesiones neurovasculares que requieran reparación y las fracturas abiertas. La reducción cerrada con fijación mínimamente invasiva se usa, específicamente, para fracturas supracondíleas del húmero distal y de las falanges. Un fracaso en la reducción anatómica cerrada es indicación de una reducción abierta. Las técnicas percutáneas, tales como la fijación intramedular y la fijación mínimamente invasiva con placas de osteosíntesis, también son cada vez más populares.

Conforme los niños se hacen mayores y más similares a los adultos, las técnicas se vuelven más parecidas a las utilizadas en los adultos. El ejemplo clásico de esto es la fractura de la diáfisis femoral. Los recién nacidos pueden ser tratados con un vendaje suave o con un arnés de Pavlik; los niños pequeños pueden beneficiarse de un yeso pelvipédico; los niños mayores a menudo se pueden tratar con clavos flexibles. Los adolescentes con frecuencia se pueden tratar con una fijación intramedular rígida similar a la utilizada en los adultos.

En la tabla 703.3 se resumen las principales indicaciones para la fijación externa. Las ventajas de la fijación externa incluyen la inmovilización rígida de las fracturas, el acceso a las heridas para su seguimiento y la movilización precoz para el tratamiento de otras lesiones y para facilitar el transporte del paciente con el fin de llevar a cabo técnicas diagnósticas y terapéuticas. Las complicaciones más frecuentes de la fijación externa son las infecciones del trayecto de los tornillos, la osteomielitis y la refractura tras la retirada del material.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

703.6 Complicaciones de las fracturas en los niños

Keith D. Baldwin, Apurva S. Shah, Lawrence Wells y Alexandre Arkaden

Las complicaciones de las fracturas en los niños se pueden categorizar como: 1) complicaciones de la lesión en sí; 2) complicaciones del tratamiento; y 3) complicaciones a consecuencia del defecto del crecimiento o de deformidad.

COMPLICACIONES A CONSECUENCIA DE LA LESIÓN

El arresto en el crecimiento es posible en fracturas fisiarias, particularmente en fracturas ampliamente desplazadas en el fémur distal, la tibia proximal o el cúbito distal. Las fracturas de cadera pueden causar necrosis avascular o cierre prematuro de la fisis, particularmente cuando la fractura involucra la fisis proximal del fémur. Una alineación inaceptable puede causar pérdida de movimiento o mala alineación de las extremidades. La consolidación viciosa de la fractura puede causar protuberancias estéticamente desagradables o curvas en la extremidad y, en ocasiones, deterioro funcional. Puede ocurrir un síndrome compartimental, particularmente en las fracturas de la diáfisis de la tibia, las fracturas por alta energía o la fractura abierta de los dos huesos del antebrazo. Las fracturas supracondíleas de húmero, las fracturas de fémur distal y las de la tibia proximal pueden causar compromiso neurovascular. Las seudoartrosis son raras en los niños, pero se pueden presentar en fracturas intraarticulares, como la del cóndilo lateral distal del húmero. Las consolidaciones viciosas de las luxaciones en el codo en fracturas de Monteggia pueden causar rigidez permanente y pérdida de funcionalidad si la deformidad no se corrige. Las fracturas intraarticulares desplazadas pueden ocasionar artritis postraumática y degeneración temprana de la articulación. Las fracturas abiertas pueden ocasionar infecciones u osteomielitis si no se tratan adecuadamente. Los niños mayores con lesiones severas de las extremidades inferiores pueden desarrollar trombosis venosa profunda.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

El tratamiento puede complicar las fracturas. La inmovilización con yeso puede resultar en úlceras por presión, ya sea debido a una inadecuada protección de las prominencias óseas o porque el paciente introduce objetos en el interior del yeso. Los yesos que están demasiado apretados pueden causar un compromiso neurovascular y síndrome compartimental. Los pacientes pueden sufrir quemaduras al utilizar una sierra de yesos demasiado desafilada para retirar el yeso. Un uso seguro de la sierra de yesos requiere control sobre la temperatura de la hoja de la misma. Esta debe de ser enfriada intermitentemente con una toalla húmeda para evitar el sobrecalentamiento y, consecuentemente, una lesión térmica de la piel. Un yeso aplicado de forma incorrecta puede facilitar el desplazamiento de la fractura y una consolidación viciosa. El tratamiento quirúrgico puede complicarse por la pérdida de sangre, el compromiso neurovascular, los daños iatrogénicos sobre la fisis y las complicaciones relacionadas con el material de síntesis, tales como la infección o la rotura del material. El material sintomático puede requerir ser extraído posteriormente.

COMPLICACIONES TARDÍAS POR TRAUMATISMO

Los efectos tardíos del trauma pueden deberse a un cierre parcial o total de la fisis o a una consolidación viciosa de la fisis. Esto puede conducir a una deformidad angular o a un acortamiento de la extremidad o incongruencia. Las deformidades angulares se pueden tratar mediante hemiepifisiodesis u osteotomía. La incongruencia articular puede ser un problema difícil de tratar y puede llevar a una enfermedad degenerativa precoz de la articulación. La distrofia simpática refleja es otro efecto tardío mal entendido del traumatismo, pero puede ser debilitante. En la fractura distal de radio se ha observado una incidencia mayor de lo normal de distrofia simpática refleja en relación a otras lesiones. Para el manejo de esta condición es muy útil la fisioterapia y la terapia ocupacional. Para evitar esta complicación, existen algunas pruebas de que la vitamina C puede ser útil en la fase aguda de lesiones de alto riesgo.

Capítulo 704 Osteomielitis

Eric Robinette y Samir S. Shah

Las infecciones de los huesos en la infancia son relativamente frecuentes. El diagnóstico precoz de la osteomielitis en pacientes jóvenes es de importancia crítica; la instauración inmediata de los tratamientos médico y quirúrgico apropiados antes de que se produzca una diseminación de la infección reduce al mínimo el riesgo de lesión permanente. El riesgo es mayor si está lesionada la fisis (placa de crecimiento del hueso).

ETIOLOGÍA

Las bacterias son los patógenos más frecuentes en las infecciones esqueléticas agudas. *Staphylococcus aureus* (v. cap. 208.1) es el microorganismo más frecuente en la osteomielitis en todos los grupos de edad, incluidos los neonatos. La prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina adquirida en la

comunidad (SARM-AC) como causa de osteomielitis varía en cada región. La mayoría de los estudios han mostrado un número igual o mayor de prevalencia de cepas sensibles a meticilina en niños sanos con osteomielitis hematógena aguda.

En neonatos también son frecuentes las infecciones por estreptococos del grupo B (v. cap. 211) y por bacilos entéricos gramnegativos (*Escherichia coli,* v. cap. 227); los estreptococos del grupo A (v. cap. 210) constituyen menos del 10% de todos los casos. Después de los 6 años de edad, la mayoría de las osteomielitis está causada por *S. aureus,* estreptococo del grupo A, o por *Pseudomonas aeruginosa* (v. cap. 232.1). Las infecciones por *Pseudomonas* están relacionadas casi exclusivamente con heridas punzantes en el pie, con inoculación directa de *P. aeruginosa* desde la plantilla del zapato al hueso o cartílago, lo que provoca una osteocondritis. *Salmonella* spp. (v. cap. 225) y *S. aureus* son las dos causas más comunes de osteomielitis en niños con anemia falciforme (v. cap. 489.1). *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 209) es la que produce con más frecuencia osteomielitis en niños menores de 24 meses y en aquellos con anemia de células falciformes, pero su frecuencia ha disminuido debido a las vacunas conjugadas de neumococos. *Bartonella henselae* (v. cap. 236) puede producir osteomielitis de cualquier hueso, pero especialmente en las vértebras y los huesos de la pelvis.

Kingella kingae (v. cap. 220) es la segunda causa más frecuente de osteomielitis en niños menores de 4 años. Este microorganismo se ha establecido como agente causal de osteomielitis, espondilitis y artritis séptica (v. cap. 705) en este grupo etario, especialmente cuando la presentación es subaguda. *K. kingae* puede ser difícil de detectar a no ser que se emplee la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las lesiones penetrantes pueden producir una infección por micobacterias atípicas (v. cap. 244), *Pseudomonas* o *S. aureus*. Estos organismos, así como los estafilococos coagulasa-negativos o las bacterias entéricas gramnegativas pueden causar infección ósea sobre materiales implantados, como cualquier implante ortopédico. Las infecciones por hongos suelen suceder en el transcurso de una enfermedad multisistémica diseminada; en ocasiones, las osteomielitis por *Candida* (v. cap. 261) son complicaciones ocasionales de una infección de la sangre en neonatos con o sin catéteres vasculares permanentes. La blastomicosis causa lesiones óseas múltiples en áreas endémicas.

La etiología microbiana se confirma en, aproximadamente, el 60% de las osteomielitis. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 50% de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La media de edad de los niños con infecciones musculoesqueléticas es de unos 6 años. Estas infecciones son más frecuentes en los niños que en las niñas; la conducta de los niños puede predisponer a accidentes traumáticos. Parece que no existe predilección por ninguna raza, pero sí una mayor incidencia de estas infecciones en los pacientes con anemia de células falciformes.

Muchas de las infecciones en niños, por lo demás sanos, son de origen hematógeno. Los traumatismos leves cerrados constituyen un antecedente frecuente en los casos de osteomielitis en alrededor del 30% de los pacientes. La infección ósea también puede producirse tras una lesión penetrante o tras fracturas abiertas. Las infecciones secundarias a intervenciones ortopédicas se asocian con poca frecuencia a la implantación de dispositivos quirúrgicos. El deterioro de las defensas del huésped aumenta también el riesgo de infección esquelética. En la tabla 704.1 se enumeran otros factores de riesgo.

PATOGENIA

La anatomía y la circulación peculiar de los extremos de los huesos largos condicionan la predilección de la localización de las bacterias transmitidas por la sangre. En la metáfisis, las arterias nutricias se ramifican en capilares sin anastomosis bajo la fisis, que forman un asa aguda antes de entrar en los sinusoides venosos que drenan en la médula ósea. El flujo sanguíneo lento en esta región predispone a la siembra de bacterias. Cuando se ha establecido un foco bacteriano, los fagocitos emigran hacia él y producen un exudado inflamatorio (absceso metafisario). La generación de enzimas proteolíticas, radicales de oxígeno tóxicos y citocinas provoca una disminución de la presión parcial de oxígeno, un descenso del pH, osteólisis y destrucción tisular. Al progresar el exudado inflamatorio, el aumento de presión se extiende a través del espacio metafisario poroso vía el sistema haversiano y los canales de Volkmann hacia el espacio subperióstico. El material purulento bajo el periostio puede levantar la membrana perióstica de la superficie ósea, lo que deteriora todavía más la vascularización de la cortical y la metáfisis.

En recién nacidos y lactantes pequeños hay vasos sanguíneos transfisarios que conectan la metáfisis y la epífisis, por lo que es frecuente que el pus de la metáfisis entre en el espacio articular. Esta diseminación a través de la fisis puede alterar el crecimiento y provocar deformidad del hueso o de la articulación. Durante la última parte del primer año de vida se forma la fisis y se cierran los vasos sanguíneos transfisarios. Puede producirse una diseminación a la articulación después de formarse la fisis en aquellas articulaciones en las que la metáfisis es intraarticular (p. ej., cadera, tobillo, hombro y codo), y el pus subperióstico se vierte al espacio articular.

Al final de la infancia, el periostio es más adherente, lo que favorece la descompresión del pus a través del periostio. Cuando la placa de crecimiento se cierra al final de la adolescencia, la osteomielitis hematógena comienza con más frecuencia en la diáfisis y puede diseminarse a todo el canal intramedular. La artritis séptica adyacente a un foco de osteomielitis también se observa en los niños mayores con osteomielitis por *S. aureus*, que puede estar relacionada con la inoculación hematógena simultánea del hueso y del espacio articular.

Tabla 704.1 Microorganismos aislados en pacientes con osteomielitis y su asociación a cuadros clínicos

ASOCIACIÓN CLÍNICA MÁS FRECUENTE	MICROORGANISMO
Microorganismo frecuente en cualquier tipo de osteomielitis	*Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina)
Asociada con artritis séptica, discitis, huesos largos o poco frecuentes, edad <4 años, síntomas leves	*Kingella kingae*
Infección asociada a cuerpo extraño	Estafilococos coagulasa-negativos, otra flora cutánea, micobacterias atípicas, hongos
Frecuente en infecciones nosocomiales	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Candida* spp.
Úlceras por decúbito o úlceras asociadas a neuropatías sensoriales autonómicas	*S. aureus*, estreptococos, gérmenes entéricos gramnegativos y/o bacterias anaerobias; son frecuentes las infecciones polimicrobianas
Anemia falciforme	*Salmonella* spp., *S. aureus* o *Streptococcus pneumoniae*
Exposición a gatos	*Bartonella henselae*
Mordeduras humanas o animales	*Pasteurella multocida* o *Eikenella corrodens*
Pacientes inmunocomprometidos	*Aspergillus* spp., *Candida albicans* o *Mycobacteria* spp.
Poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
Poblaciones en las que estos patógenos son endémicos	*Brucella* spp., *Coxiella burnetti,* hongos hallados en zonas geográficas específicas (coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)

Modificada de Lew DP, Waldvogel FA: Osteomielitis, *Lancet* 364:369-379, 2004.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la osteomielitis, a menudo sutiles y poco específicos, generalmente dependen de la edad del paciente. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos y no específicos. Los neonatos pueden presentar una **seudoparálisis** o dolor con el movimiento de la extremidad afectada (p. ej., cambios del pañal). La mitad de ellos no presenta fiebre y puede tener un aspecto saludable. Los lactantes de más edad y los niños presentan con más frecuencia dolor, fiebre y signos de localización como edema, eritema y calor. Si está afectada la extremidad inferior, la mitad de los pacientes presenta cojera o se niega a andar.

El dolor a la palpación sobre un hueso largo puede ser un hallazgo bastante significativo. Los edemas y eritemas locales en la osteomielitis pueden indicar que la infección se ha propagado más allá de la metáfisis llegando al espacio subperióstico, lo que representa una respuesta inflamatoria secundaria de las partes blandas. La osteomielitis de la pelvis se puede manifestar con hallazgos poco pronunciados, como dolor de la cadera, muslo, ingle o abdomen. La

osteomielitis vertebral se presenta típicamente con dolor lumbar con o sin sensibilidad a la palpación sobre las apófisis espinosas vertebrales.

La osteomielitis se localiza con más frecuencia en los huesos largos (tabla 704.2); el fémur y la tibia están afectados con frecuencia similar y entre ambos suponen la mitad de todos los casos. Los huesos de la extremidad superior están afectados en un 25% de los casos, y los huesos planos, con menos frecuencia.

Por lo general, se ve afectado únicamente un hueso o articulación, aunque hasta en el 20% de los niños con infecciones por *S. aureus* se pueden producir varios focos de osteomielitis. En los recién nacidos, en casi la mitad de los casos están implicados dos o más huesos. La enfermedad multifocal se puede ver también en la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato o la brucelosis. Los niños con síntomas subagudos y hallazgos focales en la zona metafisaria (por lo general de la tibia) podrían tener un **absceso de Brodie,** con radiolucencia y hueso reactivo circundante. Normalmente, el contenido del absceso de Brodie es estéril (fig. 704.1).

Algunos pacientes con osteomielitis por *S. aureus* desarrollan una trombosis venosa profunda adyacente al hueso afectado que puede producir una embolia pulmonar séptica; estos pacientes, por lo general, se encuentran en situación crítica.

Tabla 704.2 Zonas de afectación de la osteomielitis aguda hematógena

SITIO	(%)	SITIO	(%)
HUESO TUBULAR		HUESO IRREGULAR	
Fémur	25,0	Isquion	4
Tibia	24	Ilion	2
Húmero	13	Vértebra	2
Falanges	5	Pubis	0,8
Peroné	4	Sacro	0,8
Radio	4	HUESO PLANO	
Cúbito	2	Cráneo	1
Metatarsianos	2	Costilla	0,5
Clavícula	0,5	Esternón	0,5
Metacarpo	0,5	Escapula	0,5
HUESO CÚBICO		Maxilar	0,3
Calcáneo	5	Mandíbula	0,3
Astrágalo	0,8		
Carpo	0,5		
Cuneiforme	0,5		
Cuboide	0,3		

De Krogstad P: Osteomyelitis. En Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds): *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases,* ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Table 55-2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteomielitis comienza por la sospecha clínica y requiere cultivos y estudios de imagen apropiados. *Se deben obtener hemocultivos en todos los casos en que se sospeche una osteomielitis.* Dependiendo de los resultados de las técnicas de imagen (v. más adelante), la aspiración o la biopsia de un absceso óseo o subperióstico con tinción de Gram, el cultivo, la PCR para *K. kingae* y, posiblemente, el estudio anatomopatológico óseo ofrecen las muestras óptimas para el cultivo para confirmar el diagnóstico y aumentan significativamente la coste-efectividad, si se compara con los hemocultivos por sí solos. A menudo, estas muestras son extraídas por el radiólogo intervencionista o en el momento del drenaje quirúrgico por el cirujano ortopédico. La inoculación directa de las muestras clínicas en frascos de hemocultivos para aerobios puede mejorar la detección de *K. kingae,* especialmente si se mantienen los cultivos durante una semana. Para identificar *K. kingae,* la mejor técnica es la PCR, que permite la detección incluso hasta 6 días desde el inicio del tratamiento antibiótico.

No existen pruebas de laboratorio específicas para la osteomielitis. El recuento y fórmula de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevadas en niños con infecciones óseas, pero son inespecíficos y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. El recuento de leucocitos y la VSG pueden ser normales durante los primeros días de la infección, y esto no excluye el diagnóstico de infección esquelética. No obstante, la mayoría de los niños con osteomielitis hematógena aguda presentan elevación de la VSG y/o la CRP. La monitorización de la elevación de la CRP puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento e identificar complicaciones.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis. Las radiografías convencionales y la RM son las principales modalidades. La ecografía, la TC y la gammagrafía pueden también contribuir al diagnóstico en algunos casos seleccionados.

Radiografías simples

A las 72 horas del inicio de los síntomas de osteomielitis, las radiografías simples del foco, con técnica de partes blandas, comparadas si es necesario con las de la extremidad opuesta, pueden mostrar el desplazamiento de los planos musculares profundos de la metáfisis adyacente causado por el edema de los tejidos profundos. Los cambios óseos líticos no son visibles en la radiografía hasta que se destruye el 30-50% de la matriz ósea. Los huesos largos tubulares no presentan cambios líticos hasta los 7-14 días del comienzo de la infección. En los huesos planos e irregulares puede tardar todavía más. Las radiografías en niños con posible osteomielitis son importantes para excluir otras causas posibles (p.ej., fracturas) de los signos y síntomas que presentan.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

La RM es más sensible que la TC o la gammagrafía en la osteomielitis aguda y es la mejor técnica de imagen para la identificación de abscesos, así como

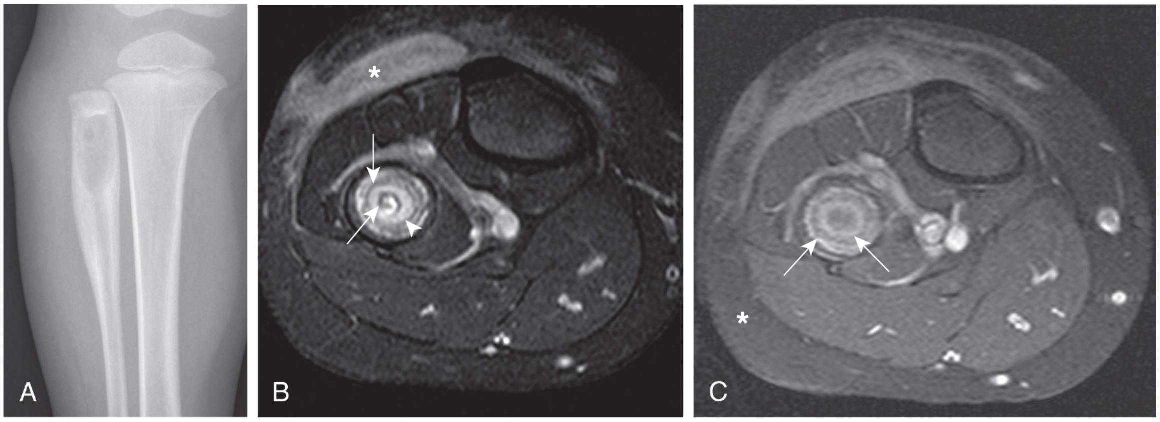

Fig. 704.1 **A,** Radiografía en la que se observa una lesión lítica en el peroné proximal con una periostitis gruesa en láminas. Imagen axial con saturación grasa potenciada en T2; **(B)** imagen axial con saturación grasa con gadolinio potenciada en T1; **(C)** resonancia magnética en la que se observa un absceso de Brodie con borde esclerótico exterior *(asterisco)* y con tejido de granulación en su interior que capta contraste *(punta de flecha).* Observe que la parte central del absceso no capta contraste y contiene un pequeño secuestro *(flechas)* que solo se ve en la secuencia con saturación grasa potenciada en T2. *(De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-15, p. 1477.)*

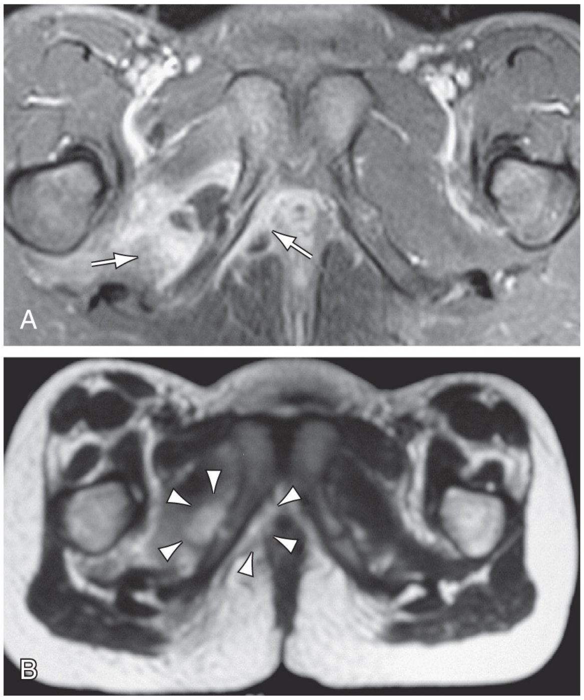

Fig. 704.2 **RM de una niña de 8 años de edad con osteomielitis pélvica hematógena aguda. A,** Imagen de RM axial potenciada en T1 realzada con contraste con saturación grasa que muestra una colección líquida sin realce adyacente a la sincondrosis del pubis inflamada. **B,** La colección líquida aparece hiperintensa en la imagen potenciada en T2 correspondiente *(puntas de flecha)*. Además, se observa un realce de contraste en el músculo obturador interno adyacente *(flechas)*, que indica osteomielitis pélvica hematógena aguda, complicada con formación de absceso adyacente y con inflamación de tejidos blandos. *(De Weber-Chrysochoou C, Corti N, Goetschel P, et al: Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children,* J Pediatr Surg *42:553-557, 2007.)*

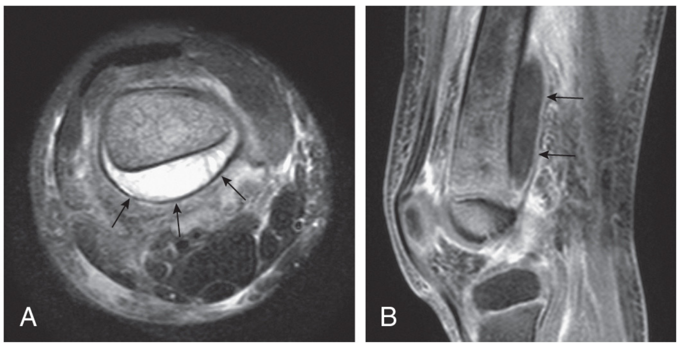

Fig. 704.3 **Osteomielitis aguda del fémur distal en un niño de 5 años. A,** Imagen axial de RM con saturación grasa potenciada en T2 que muestra un gran absceso subperióstico *(flechas)* en la cara posterior del fémur. Dentro del hueso se ve un aumento de la señal, sin edema de las partes blandas adyacentes. **B,** Imagen sagital de RM potenciada en T1 con saturación grasa con gadolinio que muestra la extensión longitudinal del absceso subperióstico con realce de la pared *(flechas)*. *(De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-13, p. 1476.)*

para diferenciar entre infección ósea o de partes blandas. La RM aporta un detalle anatómico preciso del pus subperióstico y de la acumulación de restos purulentos en la médula ósea y en la metáfisis para una posible intervención quirúrgica. En la osteomielitis aguda, los restos purulentos y el edema tienen una baja intensidad de señal (color oscuro) en las imágenes potenciadas en T1, mientras que la grasa aparece de color claro (figs. 704.2 y 704.3). En las imágenes en T2, el aspecto es el opuesto. La señal de la grasa puede reducirse con técnicas de supresión de la grasa para mejorar la visión.

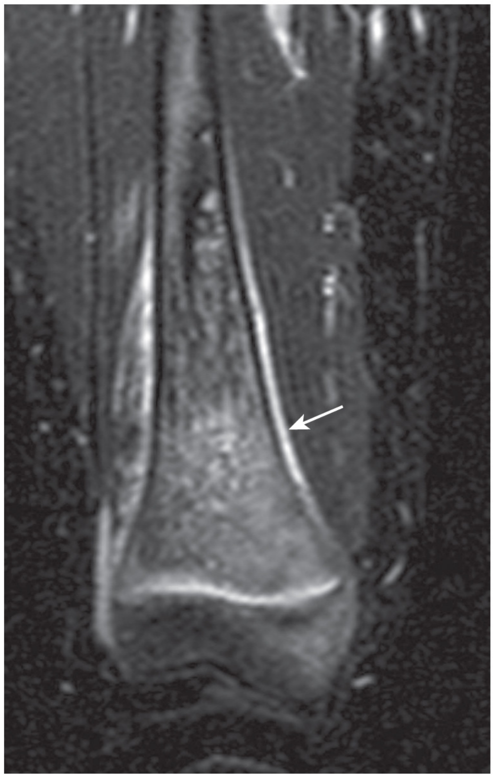

Fig. 704.4 **Imagen coronal de RM en secuencia STIR que muestra edema en la médula ósea con apariencia de «sal y pimienta» y reacción perióstica *(flecha)*.** *(De Kan JH, Azouz EM: Musculoskeletal infections. En Coley BD, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 12, Philadelphia, 2013, WB Saunders, Fig. 138-14, p. 1477.)*

La administración de gadolinio realza las imágenes de la RM. La celulitis y las fístulas aparecen como áreas con intensidad de señal elevada en las imágenes potenciadas en T2. La RM en secuencia STIR es una modalidad de imagen rápida en la osteomielitis (fig. 704.4). La RM también puede demostrar una artritis séptica contigua o aislada, piomiositis o trombosis venosa. La RM con secuencia de STIR rápida de todo el cuerpo ha surgido como una alternativa efectiva frente a la gammagrafía cuando se sospechan muchos focos de infección o el sitio de infección no puede ser localizado claramente. La TC puede mostrar anomalías óseas y de tejidos blandos y es ideal para detectar gas en tejidos blandos, pero tiene una baja sensibilidad para detectar la osteomielitis.

Gammagrafía

La gammagrafía, una alternativa a la RM, puede ser de utilidad cuando se sospechan focos múltiples. El bifosfonato metileno de tecnecio-99 (Tc^{99m}), que se acumula en las regiones con aumento del recambio óseo, es el agente de elección para la gammagrafía (exploración ósea en tres fases). Cualquier zona de aumento del flujo sanguíneo o inflamación puede producir un incremento de la captación de Tc^{99m} en la primera y segunda fases, pero la osteomielitis produce una elevación de la captación de Tc^{99m} en la tercera fase (4-6 h). La exploración en tres fases con Tc^{99m} tiene una sensibilidad (84-100%) y una especificidad (70-96%) excelentes en la osteomielitis hematógena y puede detectar la osteomielitis a las 24-48 horas del comienzo de los síntomas. La sensibilidad es mucho menor en los recién nacidos debido a la escasa mineralización del hueso. Las ventajas son una sedación pocas veces necesaria y la posibilidad de obtener imágenes de todo el esqueleto para detectar focos múltiples. Las desventajas incluyen exposición a radiación, inhabilidad para captar la imagen de tejidos blandos y, en general, la ausencia de detalle, lo que limita la utilidad de la prueba para la planificación prequirúrgica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La circunstancia clínica más frecuente es distinguir la osteomielitis de la celulitis o el trauma (accidental o por malos tratos). La miositis y la piomiositis también pueden presentarse, de forma similar a la osteomielitis, con fiebre, extremidades calientes e inflamadas y cojera; el dolor a la palpación en la zona de partes blandas afectada suele ser más difuso que el que se observa en la osteomielitis aguda. No obstante, la distinción clínica entre miositis y

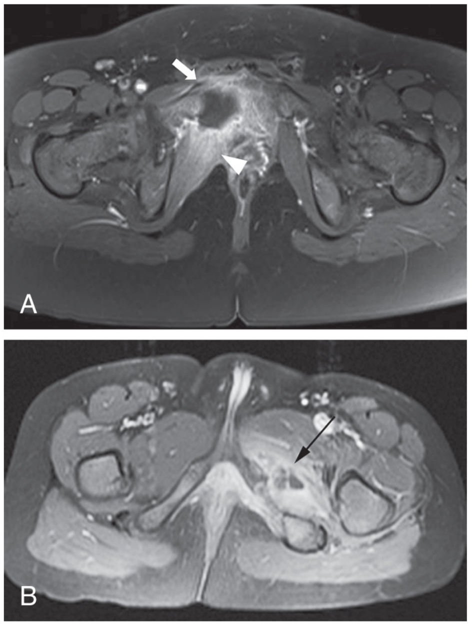

Fig. 704.5 **A,** Polimiositis pélvica en un niño de 10 años que se presenta con cojera. La RM de pelvis muestra un realce importante con contraste en el músculo obturador interno *(punta de flecha)* con un absceso en la imagen axial poscontraste en T-1 con saturación grasa *(flecha).* **B,** Polimiositis en un niño de 7 años con dolor pélvico y fiebre. Imagen axial poscontraste en T-1 con saturación grasa a través de la rama inferior del agujero obturador, que muestra una colección de fluido multiloculada, con realce en borde en el músculo aductor *(flecha),* lo cual es característico de la polimiositis. (**A,** *De Bartoloni A, Gómez A, Pilar M, et al. Imaging of the limping child.* Eur J Radiol *109:155–170, 2018, Fig 13;* **B,** *de Pruthi S, Thapa MM. Infectious and inflammatory disorders.* Magn Reson Imaging Clin North Am *17:423, 2009, Fig 7.)*

piomiositis de la osteomielitis puede ser difícil. Con frecuencia, en la RM se observa miositis y piomiositis en la zona adyacente a la osteomielitis, aunque pueden producirse de forma aislada. La piomiositis suele estar causada por *S. aureus* con más frecuencia, seguida por los estreptococos del grupo A. Los músculos pélvicos son una zona frecuente de piomiositis y pueden simular una osteomielitis de la pelvis. La RM es el estudio más adecuado para identificar y localizar la piomiositis pélvica (fig. 704.5). El absceso del iliopsoas se puede manifestar con dolor en el muslo, cojera y fiebre, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la osteomielitis. El absceso del iliopsoas puede ser primario (hematógeno: *S. aureus*) o secundario a infección del hueso *(S. aureus),* de riñón *(E. coli)* o del intestino (*E. coli*, *Bacteroides* spp.) adyacentes. En los pacientes con infección por VIH se ha observado la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En cualquier niño que presente fiebre, cojera y reactantes inflamatorios elevados con radiografías negativas y una aspirado de la cadera negativo se debe descartar piomiositis.

En el diagnóstico diferencial de osteomielitis pélvica se deben considerar la apendicitis, una infección del tracto urinario y las patologías ginecológicas. Los niños con leucemia suelen presentar dolor óseo o articular como síntoma en la fase precoz. El neuroblastoma con afectación ósea puede confundirse con osteomielitis. También hay que tener en cuenta los tumores óseos primarios, pero no suele haber fiebre ni otros signos de enfermedad, excepto en el sarcoma de Ewing. En los pacientes con anemia falciforme puede ser muy difícil la distinción entre una infección ósea y un infarto óseo.

La **osteomielitis multifocal crónica recurrente (OMCR)** es una enfermedad ósea apirógena, estéril e inflamatoria del hueso que se considera un trastorno autoinflamatorio (v. cap. 188). También se asocia a antecedentes familiares de enfermedad autoinmune; el paciente puede presentar también otras enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, el síndrome de Sweet, la psoriasis y la pustulosis palmoplantar. La OMCR en los niños tiene muchas similitudes con la sinovitis, el síndrome de acné, la pustulosis, la hiperostosis y la osteítis (SAPHO) vistas en adultos. Además, la OMCR tiene similitudes con el síndrome de Majeed, un trastorno autosómico recesivo que cursa con anemia microcítica diseritropoyética y con una deficiencia del antagonista de los receptores de interleucina-1, una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva.

En contraste con la osteomielitis infecciosa, la OMCR es multifocal y recurrente, y puede afectar a huesos no típicos de la osteomielitis (columna vertebral, pelvis, clavícula, mandíbula, calcáneo). Las radiografías simples revelan lesiones osteolíticas o esclerosas; el estudio diagnóstico de elección es una RM de todo el cuerpo con secuencias STIR (fig. 704.6).

El dolor en la OMCR suele ser insidioso, de predominio nocturno; la fiebre no siempre está presente. La edad promedio de inicio es de 10 años. La VSG y

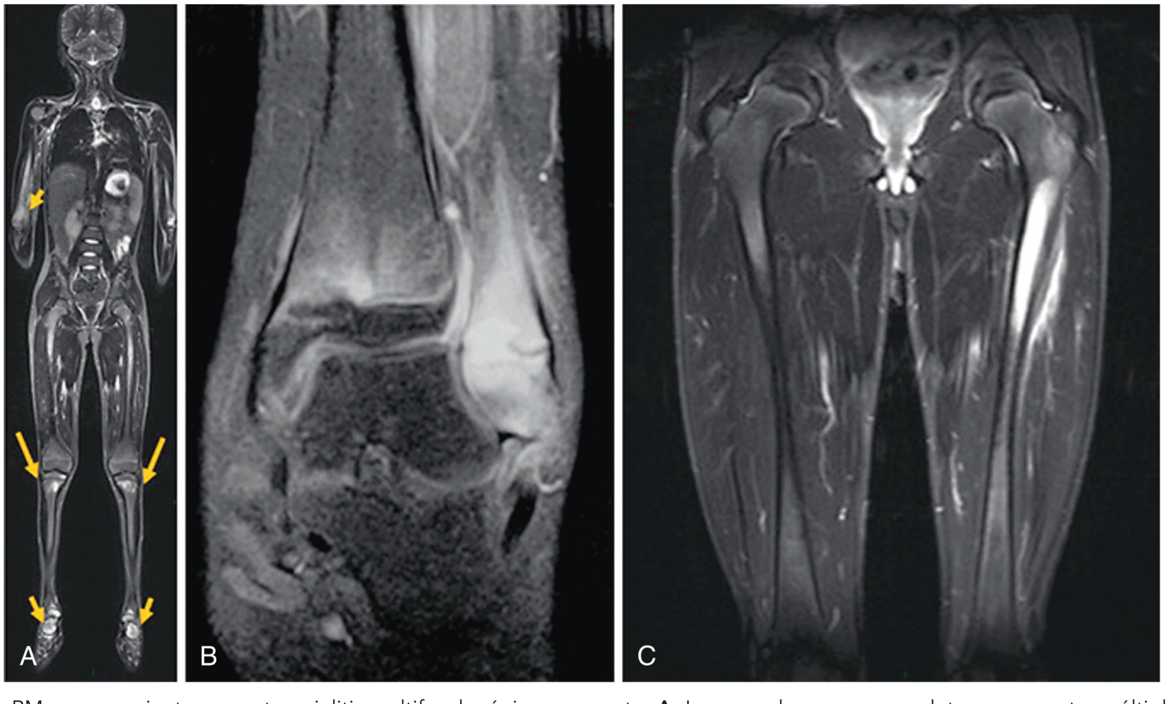

Fig. 704.6 RM en un paciente con osteomielitis multifocal crónica recurrente. **A,** Imagen, de cuerpo completo que muestra múltiples focos de osteomielitis (*flechas*), algunos de los cuales se distribuyen de forma simétrica. **B,** Imagen del tobillo que muestra lesiones inflamatorias metafisarias y epifisarias. **C,** Imagen del fémur izquierdo que muestra la afectación de la diáfisis con reacción de partes blandas. *(De Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C: chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* Joint Bone Spine *78:555-560, 2011, Fig. 3, p. 557.)*

la CRP pueden estar elevadas, pero no son tan altas como en la osteomielitis bacteriana. El dolor, por lo general, responde a fármacos no esteroideos. Los tratamientos de segunda línea incluyen corticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de las infecciones esqueléticas requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos intervencionistas. Es fundamental obtener un hemocultivo **antes** de administrar los antibióticos. La mayoría de los pacientes con osteomielitis presenta una patología insidiosa que no supone una amenaza vital, y en estas circunstancias se puede retrasar el tratamiento antibiótico hasta haber decidido si es necesario obtener cultivos para el diagnóstico adicionales (periostio, absceso, hueso). Un pretratamiento de duración corta (menos de 24h) para osteomielitis causada por *S. aureus* tiene un impacto mínimo en la coste-efectividad del cultivo de abscesos o de hueso. En pacientes en situación crítica, la antibioterapia empírica se debe iniciar sin demora.

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial está basado en el conocimiento de las bacterias patógenas más frecuentes a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) y una cefalosporina de amplio espectro, como cefepime (100-150 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 12 h), para cubrir *S. aureus* susceptible a meticilina, estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. En caso de sospecha de infección por estafilococos resistentes a la meticilina, se sustituye la nafcilina por la vancomicina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de bacterias nosocomiales (gérmenes entéricos gramnegativos, *Pseudomonas* o *S. aureus*) u hongos *(Candida spp)*. En lactantes y en niños, los patógenos principales son *S. aureus*, *K. kingae* y estreptococo del grupo A. La cefazolina (150mg/Kg/24h i.v., dividido en dosis cada 6 horas) o nafcilina (150-200 mg/Kg/24h, dividido en dosis cada 6 horas) son los fármacos de elección para el tratamiento parenteral de la osteomielitis causada por *S. aureus* sensible a meticilina y son el eje esencial del tratamiento empírico para la osteomielitis hematógena aguda.

Un factor importante que tiene influencia al seleccionar el tratamiento empírico es la tasa de resistencia a la meticilina entre las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad. La vancomicina (60 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) es el tratamiento de referencia para las infecciones invasivas por SARM. En regiones con alta prevalencia local de SARM-AC se debe considerar añadir vancomicina al tratamiento con betalactámico, especialmente en los niños muy graves. Dado que los betalactámicos son superiores a la vancomicina para el tratamiento de SAMS, se debe continuar el tratamiento farmacológico dual en niños graves hasta identificar el organismo causal y sus sensibilidades. Los test rápidos de diagnóstico molecular, que pueden diferenciar SARM de SAMS en cuestión de horas en un hemocultivo positivo, pueden evitar el tratamiento prolongado con múltiples fármacos. La clindamicina (40 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 6 h) es la alternativa mejor estudiada para tratar las cepas sensibles de SARM o SAMS cuando no se puede utilizar un betalactámico. También se puede usar clindamicina para el tratamiento empírico cuando la tasa de la resistencia en la comunidad de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad es baja, cuando el niño no está en estado crítico y cuando la bacteriemia no es una preocupación o se sabe que los cultivos son negativos. La penicilina es el tratamiento de primera línea para la osteomielitis causada por cepas sensibles de *S. pneumoniae,* así como de estreptococos del grupo A. La cefotaxima o la ceftriaxona se recomiendan para las cepas de neumococos resistentes a la penicilina y para la mayoría de *Salmonella* spp.

Las situaciones especiales obligan a cambiar estas pautas habituales de selección empírica del antibiótico. En los pacientes con anemia de células falciformes que presentan osteomielitis, las bacterias entéricas gramnegativas *(Salmonella)* son frecuentes, así como *S. aureus,* por lo que debe utilizarse una cefalosporina de amplio espectro, como el cefepime (150 mg/kg/24 h i.v., divididos en dosis cada 8 h) junto a la vancomicina o la clindamicina. La clindamicina (40 mg/kg/24 h i.v. divididos en dosis cada 6 h) es una alternativa eficaz en los pacientes alérgicos a los β-lactámicos. Además de una buena actividad antiestafilocócica, este fármaco presenta buena actividad contra los anaerobios y es útil para el tratamiento de infecciones secundarias a lesiones penetrantes o a fracturas compuestas. En los pacientes inmunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima, cefepime o piperacilina-tazobactam, con o sin aminoglucósido. *K. kingae* responde a antibióticos β-lactámicos, incluyendo penicilina y cefalosporinas, pero algunas cepas producen betalactamasa. Así, se considera razonable el uso de una cefalosporina de primera generación (cefazolina) como tratamiento empírico en niños menores de 4 años. Aunque no está clara la eficacia de tratar la osteomielitis producida por *B. henselae,* se puede considerar la azitromicina asociada a la rifampicina.

Cuando se identifica el patógeno, se hacen los ajustes requeridos en el tratamiento antibiótico si es necesario. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Esta selección es más complicada debido a la presencia de cepas aisladas de SARM en la comunidad. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, hay que valorar una nueva aspiración o biopsia para cultivo y la posibilidad de una causa no infecciosa.

La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. En las infecciones causadas por *S. aureus* o bacilos gramnegativos, la duración mínima debe ser 21-28 días, siempre que el paciente tenga una resolución rápida de los signos y síntomas (entre 5-7 días) y la PCR se haya normalizado; puede ser necesario mantener el tratamiento 4-6 semanas en aquellos pacientes con resolución lenta de los síntomas o normalización de PCR. En las infecciones por estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b, la duración del tratamiento puede ser menor. En la osteocondritis por *Pseudomonas* por herida por punción en el pie, hay que mantener el tratamiento antibiótico 7-10 días después del legrado quirúrgico del tejido infectado. Los pacientes inmunodeprimidos requieren, por lo general, un tratamiento más prolongado, así como aquellos con infección por hongos o micobacterias.

En los casos típicos, los antimicrobianos se pueden cambiar de la vía intravenosa a la oral cuando la situación del paciente mejore, el niño esté sin fiebre y la bacteriemia se haya resuelto. Se puede utilizar cefalexina oral (100-150 mg/Kg/24 h, en dosis divididas cada 8 h) para la infección estafilocócica o estreptocócica susceptible. La clindamicina (30-40 mg/kg/24 h, divididos en dosis cada 8 h) por vía oral se puede usar para completar el tratamiento en niños con SARM-AC o en pacientes con alergia grave conocida que no pueden tolerar los antibióticos β-lactámicos. La administración por vía oral disminuye el riesgo de infecciones nosocomiales relacionado con el tratamiento intravenoso prolongado, es más cómoda para el niño y permite realizar el tratamiento fuera del hospital si el paciente es colaborador. Para completar el tratamiento se puede utilizar tratamiento antibiótico intravenoso ambulatorio a través de un catéter venoso central en el domicilio en: 1) pacientes que no pueden tomar el medicamento vía oral; 2) pacientes con comorbilidades que no garantizan la absorción enteral adecuada; 3) pacientes sin opción oral del tratamiento antibiótico recibido (p. ej., bacterias resistentes, alergia a medicamentos); y 4) pacientes con infección diseminada (p. ej., embolia pulmonar séptica). La posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter, como infecciones o problemas mecánicos, puede llevar a reingresos o visitas al servicio de urgencias.

En los niños con trombosis venosa como complicación de la osteomielitis se administran anticoagulantes bajo la supervisión del hematólogo hasta que se resuelve el trombo, como práctica general, aunque no existe evidencia de alta calidad que justifique esta práctica; la antibioterapia por sí sola puede ser suficiente.

Tratamiento quirúrgico

Cuando se obtiene pus mediante aspiración metafisaria o subperióstica o se sospecha en base a los hallazgos de la RM, suele estar indicado el drenaje quirúrgico. La intervención quirúrgica también está indicada a menudo tras una lesión penetrante y cuando es posible que exista un cuerpo extraño. En determinados casos, puede estar indicado el drenaje mediante catéter por los radiólogos intervencionistas.

El tratamiento de la osteomielitis crónica consiste en la extirpación quirúrgica de las fístulas y secuestros, si existen. El tratamiento antimicrobiano se mantiene durante varios meses o más, hasta que existan signos clínicos y radiológicos de curación. La normalización de valores de VSG y PCR es esperable en el tratamiento exitoso de la osteomielitis crónica, pero no indica la eliminación completa de la infección. Muchos pacientes con osteomielitis crónica tienen unos valores de PCR y VSG normales, incluso en el debut de la patología.

Fisioterapia

La función principal de la fisioterapia es preventiva. Si el niño permanece en cama con una extremidad en flexión, puede desarrollar una limitación de la extensión en pocos días. Hay que mantener la extremidad afectada en extensión con sacos de arena, férulas o, si fuera necesario, escayola. La escayola está indicada también cuando existe riesgo de una fractura patológica. Después de 2-3 días, cuando el dolor es menor, se inician los ejercicios pasivos del arco de movilidad, que se mantienen hasta que el niño recupera sus actividades cotidianas. En los casos no tratados oportunamente con contracturas en flexión es necesaria una fisioterapia prolongada.

PRONÓSTICO

Cuando se ha drenado el pus y se ha iniciado el tratamiento antibiótico oportuno, la mejoría de los signos y síntomas es rápida. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 48-72 horas requiere una revisión del tratamiento antibiótico, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o de la certeza del diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. La PCR sérica disminuye por debajo de 2mg/dl en los primeros 7-10 días de comenzar el tratamiento, mientras que la VSG aumenta durante 5-7 días, y a continuación desciende de forma progresiva, para sufrir un descenso brusco a los 10-14 días. Si esto no ocurre así, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. El significado pronóstico de una elevación mínima de la VSG en la cuarta semana de tratamiento cuando los valores de PCR se han normalizado no está claro. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

Como los niños están en una fase dinámica de crecimiento, las secuelas de las infecciones esqueléticas pueden aparecer meses o años después. Por esta razón es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de una semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si este se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 705

Artritis séptica

Eric Robinette y Samir S. Shah

Sin un diagnóstico precoz y sin la instauración precoz del tratamiento médico y quirúrgico apropiado, la artritis séptica en lactantes y niños puede producir una lesión de la sinovial, del cartílago adyacente y del hueso, y causar una incapacidad permanente.

ETIOLOGÍA

Staphylococcus aureus (v. cap. 208.1) es el agente causal de artritis bacteriana más frecuente en todos los grupos de edad. *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) constituye una alta proporción (>25%) de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad en muchas áreas de Estados Unidos y en el resto del mundo. Los estreptococos del grupo A (v. cap. 210) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococos; v. cap. 209) han sido históricamente los agentes causantes del 10-20%; *S. pneumoniae* es más probable en los dos primeros años de vida, pero su frecuencia ha disminuido desde la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas. *Kingella kingae* se identifica con relativa frecuencia con la mejora de los medios de cultivo y con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los niños de menos de 4 años de edad (v. cap. 220 y 704). En adolescentes sexualmente activos, el gonococo (v. cap. 219) es una causa relativamente frecuente de artritis séptica y tenosinovitis, generalmente de las pequeñas articulaciones o en forma de monoartritis de grandes articulaciones (rodilla). *Neisseria meningitidis* (v. cap. 218) puede provocar una artritis séptica que se produce en los primeros días de la enfermedad o una artritis reactiva que se suele ver de forma típica varios días después de que se hayan iniciado los antibióticos. Los estreptococos del grupo B (v. cap. 211) son una causa importante de artritis séptica en neonatos. La fiebre Q y la brucelosis se deben considerar en áreas endémicas y cuando exista un riesgo de exposición.

Las infecciones fúngicas suelen formar parte de enfermedades multisistémicas diseminadas; la artritis por *Candida* puede ser una de las complicaciones de las candidiasis sistémicas en neonatos con o sin catéteres endovasculares. Las artritis virales primarias son infrecuentes, pero las artritis son frecuentes en numerosos síndromes virales (parvovirus, sarampión, vacunas de rubéola con virus vivos), lo que sugiere una patogenia inmunológica.

La etiología microbiana se confirma en, aproximadamente, el 65% de las artritis sépticas. Además, algunos casos tratados como artritis bacterianas son, en realidad, artritis reactivas postinfecciosas (gastrointestinales o genitourinarias) (v. cap. 182) y no infecciones primarias. La enfermedad de Lyme produce una artritis más similar a la de un cuadro reumático y no típicamente infeccioso.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis séptica es más frecuente en los niños pequeños. En la mitad de los casos afecta a niños de 2 años y en las tres cuartas partes de todos los casos, a niños de 5 años. Los neonatos y adolescentes son grupos de riesgo de la artritis gonocócica.

La mayoría de las infecciones en niños, por lo demás sanos, son de origen hematógeno. En menor medida, las artritis sépticas pueden producirse tras una lesión penetrante o una intervención quirúrgica como la artroscopia, la cirugía protésica, la infiltración intraarticular de corticoides y la cirugía ortopédica. Los pacientes inmunocomprometidos y los que padecen artropatías reumáticas también presentan un mayor riesgo de infecciones articulares.

PATOGENIA

La artritis séptica ocurre principalmente como resultado de la siembra hematógena del espacio sinovial. Con menos frecuencia, los microorganismos entran en el espacio articular mediante inoculación directa o extensión desde un foco contiguo. La membrana sinovial tiene una vascularización abundante y carece de membrana basal, lo que representa un ambiente ideal para la siembra hematógena. La presencia de endotoxinas bacterianas dentro del espacio articular estimula la producción de citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina 1) dentro de la articulación, desencadenando una cascada inflamatoria. Las citocinas estimulan la quimiotaxis de los neutrófilos a la articulación, donde los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas y elastasas, que producen lesión del cartílago. Las enzimas proteolíticas liberadas por las células sinoviales y los condrocitos contribuyen también a la destrucción del cartílago y de la sinovial. La hialuronidasa bacteriana descompone el ácido hialurónico del líquido sinovial, lo que disminuye la viscosidad del mismo y deteriora su capacidad lubricante y protectora del cartílago articular. Puede producirse una lesión del cartílago por un aumento de la fricción, sobre todo en las articulaciones de carga. El aumento de presión dentro del espacio articular por la acumulación de material purulento puede comprometer el aporte vascular e inducir una necrosis del cartílago por presión. La destrucción del cartílago y de la sinovial se debe a una combinación de enzimas proteolíticas y factores mecánicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las artritis sépticas son monoarticulares. Los primeros signos y síntomas suelen ser poco llamativos, especialmente en neonatos. Así como en la osteomielitis, los neonatos pueden desarrollar **pseudoparálisis** o dolor que limita los movimientos voluntarios de la extremidad afectada (p. ej., cambios del pañal). La artritis séptica en neonatos y niños pequeños se suele asociar a osteomielitis adyacente debido a la extensión transfisaria de la infección, aunque se puede ver una osteomielitis contigua a una articulación infectada a cualquier edad (v. cap. 704).

Los niños más mayores presentan con más frecuencia fiebre, dolor y signos de localización como inflamación, eritema y calor en la articulación afectada. Si está afectada la extremidad inferior, los niños suelen presentar cojera o se niegan a andar.

El eritema y el edema de la piel y las partes blandas que cubren el foco de infección aparecen antes en la artritis séptica que en la osteomielitis, debido a que la sinovial infectada abultada suele ser más superficial, mientras que la metáfisis es más profunda. La artritis séptica de cadera es una excepción por la localización en profundidad de la articulación. En la artritis de la enfermedad de Lyme la inflamación normalmente es muy prominente y desproporcionada, en oposición con el poco dolor y limitación del arco de movilidad, en comparación con la artritis supurativa. La artritis de Lyme tiene predisposición por las articulaciones grandes, particularmente las rodillas y las caderas, y puede debutar con una presentación monoarticular o pauciarticular.

En las articulaciones de las extremidades inferiores se producen el 75% de los casos de artritis séptica (v. tabla 705.1). Aproximadamente, el 25% afecta al codo, la muñeca y el hombro y, rara vez, a las pequeñas articulaciones, excepto en la artritis gonocócica. La artritis séptica de cadera, hombro, codo y tobillo en niños de más edad se puede asociar a una osteomielitis adyacente en el fémur proximal, el húmero proximal, el radio proximal y la tibia distal, debido a que la metáfisis es intraarticular. En adolescentes y niños mayores, la osteomielitis concomitante es menos frecuente, dado que su anatomía y fisiología se parece más a la de un adulto.

DIAGNÓSTICO

El recuento y la fórmula leucocitaria, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) suelen estar elevados en los niños con infecciones articulares, pero las elevaciones de estos valores son inespecíficas y no sirven para distinguir entre infección esquelética y otros procesos inflamatorios. En la mayoría de los niños con artritis séptica, el recuento de

Tabla 705.1 Distribución anatómica de la artritis bacteriana hematógena*

HUESO	PORCENTAJE (%)
Rodilla	~35
Cadera	~25
Tobillo	~10
Codo	~10
Muñeca	~4
Hombro	~5
Articulaciones pequeñas	~1-2

*Excluye enfermedad de Lyme y artritis postinfecciosa mediada por inmunocomplejos. La artritis infecciosa viral (rubeola, sarampión, Chikungunya) afecta frecuentemente a múltiples y pequeñas articulaciones. La bursitis séptica (hombro, prerrotuliana) se puede confundir con infecciones articulares bacterianas.

leucocitos y la VSG serán normales en el momento de la presentación, y los valores normales no excluyen el diagnóstico de artritis séptica.

En todos los casos de sospecha de artritis séptica se deben obtener hemocultivos, pero son positivos en el 20% o menos de los casos comprobados o probables de artritis séptica. Si se sospecha un gonococo, hay que realizar también cultivo cervical, anal y de garganta. La aspiración del líquido de la articulación es el mejor método para confirmar el diagnóstico. La aspiración es fácil en la mayoría de las articulaciones grandes, pero la cadera plantea problemas técnicos, por lo que la ayuda de la ecografía facilita la aspiración. Aunque la coste-efectividad de los cultivos del aspirado de la articulación es mayor que la de los hemocultivos, la coste-efectividad en general, combinando ambos métodos, es menor al 50%. Múltiples paneles de PCR de bacterias en muestras de líquido articular parecen tener una sensibilidad entorno al 50%, pero este aumento en el cultivo es casi enteramente debido a la habilidad mejorada para detectar *K. kingae*. Otras estrategias para aumentar la detección de *K. kingae* incluyen la rápida inoculación en medios de cultivo sólidos y el uso de frascos de hemocultivos. El diagnóstico de artritis de Lyme se hace a través de dos pasos, con una prueba de ELISA o IFI seguida de una prueba de Western blot para las muestras que resultan positivas o dudosas con el primer método. Los pacientes con artritis de Lyme son seropositivos, porque la artritis es una manifestación tardía de la enfermedad. La PCR rara vez es necesaria, pero puede detectar *Borrelia burgdorferi* en las muestras de aspirado articular en caso de artritis de Lyme.

El análisis del líquido sinovial para recuento celular y fórmula, proteínas y glucosa tiene una utilidad limitada. Los recuentos celulares del líquido articular superiores a 50.000-100.000 células/mm^3 suelen indicar una infección bacteriana como etiología más probable, pero este hallazgo no es suficientemente sensible ni específico para excluir o confirmar una infección bacteriana de forma aislada. Cuando los resultados del recuento celular del aspirado articular y el cultivo no son altamente sugestivos de una infección articular, pero la presentación clínica es preocupante por un probable origen bacteriano, se deben de investigar otras causas infecciosas de derrame articular mediante RM, como la polimiositis adyacente y la osteomielitis (v. cap. 704).

Monitorizar los niveles elevados de PCR puede tener valor a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento o para identificar complicaciones. Además, los pacientes con artritis séptica complicada con infecciones adyacentes suelen tener una PCR >10-13 mg/dl, en comparación con los pacientes con artritis séptica únicamente. Otros factores como una mayor edad, los síntomas prolongados, una bacteriemia, las alteraciones en otros valores de laboratorio (como RAN o trombocitopenia) y la poca mejoría al tratamiento se han asociado con menos frecuencia a infecciones adyacentes. No obstante, las infecciones adyacentes deben considerarse en pacientes que presenten dichos factores de riesgo.

Evaluación radiológica

Los estudios radiológicos son importantes en la evaluación de la osteomielitis y de la artritis séptica. Las radiografías convencionales y la ecografía forman parte de las pruebas diagnósticas de rutina. La TC, la RM y la gammagrafía pueden establecer un diagnóstico en casos seleccionados (fig. 705.1).

Radiografías simples

Las radiografías simples pueden sugerir el diagnóstico de artritis séptica si muestran un ensanchamiento de la cápsula articular, edema de partes blandas y obliteración de las líneas grasas normales. Las radiografías simples

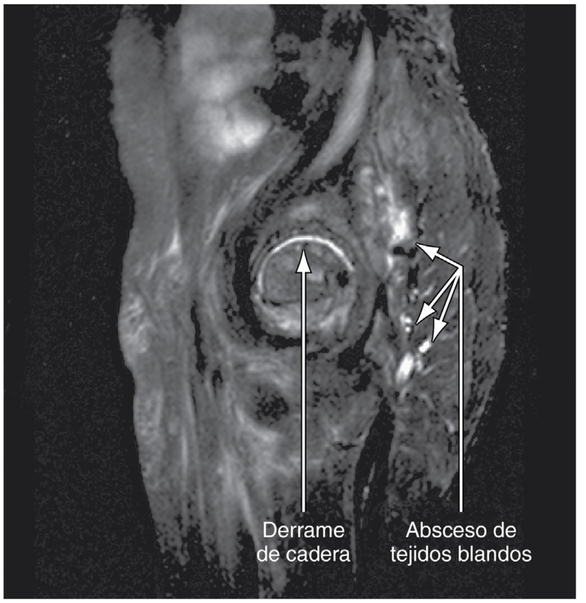

Fig. 705.1 RM de artritis séptica estafilocócica de la cadera izquierda, con colección líquida entre los planos de los músculos glúteos. Las *flechas* indican la colección líquida. *(De Matthews CJ, Weston VC, Jones A, et al: Bacterial septic arthritis in adults,* Lancet *375:846-854, 2010).*

también pueden ayudar a excluir otras causas de artralgias, como fracturas. Las radiografías simples de la cadera pueden revelar el desplazamiento medial del músculo obturador en la pelvis (signo obturador), el desplazamiento lateral u obliteración de las líneas grasas glúteas y la elevación de la línea de Shenton con un arco más amplio.

Ecografía

La ecografía está incluida, junto con las radiografías, en las evaluaciones rutinarias porque es particularmente útil para detectar un derrame articular y una acumulación de líquido en las partes blandas y en la región subperióstica. Es muy sensible para detectar el derrame articular, sobre todo en la articulación de la cadera, donde las radiografías simples pueden ser normales en más del 50% de los casos de artritis séptica de cadera. La ecografía puede ser útil para guiar la aspiración de la cadera.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

Tanto la RM como la TC pueden confirmar la presencia de derrame articular en pacientes con sospecha de infecciones osteoarticulares, pero no están indicadas de forma rutinaria. La RM es útil para evaluar la osteomielitis adyacente o la piomiositis, pero se reserva normalmente para los casos donde el índice de sospecha de estas patologías es alto. Las consideraciones incluyen: factores del paciente, como la edad temprana; presentación clínica (p. ej., dolor prolongado precedido de inflamación articular); los resultados de laboratorio; y otras investigaciones, tales como aspiración de líquido articular, PCR y respuesta al tratamiento.

GAMMAGRAFÍA

Las técnicas de imagen con radionucleótidos, aunque no están indicadas de forma rutinaria, son más sensibles, en comparación con las radiografías, para ofrecer evidencias que apoyen el diagnóstico de artritis séptica; la gammagrafía puede ser positiva a los dos días del inicio de los síntomas. La gammagrafía en tres fases con tecnecio-99m muestra una captación simétrica a ambos lados de la articulación, limitada a las estructuras óseas adyacentes a esta. La gammagrafía es útil también para la evaluación de la articulación sacroilíaca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la artritis séptica depende de la articulación o articulaciones afectadas y de la edad del paciente. En la cadera hay que descartar la sinovitis transitoria (tóxica), la piomiositis, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, el desprendimiento epifisario de la cabeza femoral, el absceso del psoas, la osteomielitis femoral proximal pélvica o vertebral, así como la discitis. En la rodilla deben considerarse la osteomielitis femoral distal o tibial proximal, la artritis reumatoide pauciarticular y el dolor referido desde la cadera; el dolor en la rodilla o en el muslo puede ser referido desde la cadera. Otros trastornos, como traumatismos, celulitis, piomiositis,

anemia de células falciformes, hemofilia, artritis de Lyme y púrpura de Schönlein-Henoch pueden confundirse con una artritis séptica. Cuando están afectadas varias articulaciones, hay que tener en cuenta la enfermedad del suero, las enfermedades colágeno-vasculares, la fiebre reumática y la púrpura de Schönlein-Henoch. La artritis es una de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. La artritis reactiva tras diferentes infecciones bacterianas (gastrointestinales o genitales) y parasitarias, faringitis estreptocócica o hepatitis vírica puede simular una artritis infecciosa (v. cap. 182).

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de la artritis séptica requiere la colaboración entre pediatras, cirujanos ortopédicos infantiles y radiólogos.

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial está basado en la frecuencia de bacterias patógenas a diferentes edades, en los resultados de la tinción de Gram del material aspirado y en otras consideraciones adicionales. En neonatos se recomienda una penicilina antiestafilocócica, como la nafcilina o la oxacilina (150-200 mg/kg/24 h i.v., divididos cada 6 horas) y una cefalosporina de amplio espectro, como el cefepime (100-150 mg/kg/24 h i.v., divididos cada 12 horas), para cubrir *S. aureus,* estreptococos del grupo B y bacilos gramnegativos. Cuando existe la posibilidad de un SARM, es preferible utilizar vancomicina en vez de nafcilina u oxacilina. Si el recién nacido es un prematuro de bajo peso o es portador de un catéter vascular central, hay que valorar la posibilidad de que existan bacterias nosocomiales (*S. aureus*, gérmenes entéricos gramnegativos o *Pseudomonas aeruginosa*) u hongos *(Candida)*.

En niños con artritis séptica, la antibioterapia empírica para cubrir *S. aureus,* estreptococos y *K. kingae* incluye, como mínimo, cefazolina (100-150 mg/kg/24 h, divididos cada 8 h) o nafcilina (150-200 mg/kg/24 h, divididos cada 6 h).

En las zonas donde se observa resistencia a la meticilina en ≥10-15% de las cepas de *S. aureus* aislado en la comunidad (SARM-AC), se sugiere añadir un antibiótico eficaz frente a las cepas locales de este. La vancomicina (15mg/Kg i.v., divididos en dosis cada 6 h) es preferible en los pacientes que tienen aspecto de mayor gravedad, se sospecha que tienen bacteriemia o si la resistencia local a la clindamicina es mayor del 10-15%. La clindamicina (40 mg/kg i.v., divididos cada 6 h) es una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones por SARM-AC. En los pacientes inmunodeprimidos suele iniciarse un tratamiento combinado con vancomicina y ceftazidima, cefepime o piperacilina/tazobactam, con o sin un aminoglucósido. El tratamiento adyuvante con dexametasona durante 4 días, asociado al tratamiento antibiótico, ha demostrado disminuir la duración de la fiebre y promueve un rápido descenso de los reactantes de fase aguda. Estos estudios han tenido limitaciones significativas y aún no se ha determinado el impacto favorable a largo plazo en humanos, por lo que esta práctica aún no se ha establecido de forma rutinaria. La **artritis de Lyme** se trata con doxiciclina (4mg/Kg/24 h v.o., divididos en dosis cada 12 h) durante 28 días en niños mayores de 8 años. Para niños menores de 8 años se recomienda amoxicilina (50mg/Kg/24 h v.o., divididos en dosis cada 8 h) o cefuroxima (30mg/Kg/24 h, divididos en dosis cada 12 h). Un segundo ciclo de 28 días puede ser considerado en pacientes con síntomas persistentes o recurrentes tras completar el primer ciclo de tratamiento. Para casos refractarios o segundo ciclo terapéutico se puede considerar la ceftriaxona intravenosa (50mg/Kg/24 h) durante 14-28 días.

El tratamiento antimicrobiano empírico se limita al tratamiento dirigido cuando el patógeno es identificado. Si no se identifica y el estado del paciente mejora, se mantiene el tratamiento con el antibiótico seleccionado de forma empírica. Si no se identifica el patógeno y el estado del paciente no mejora, se debe valorar la necesidad de una nueva aspiración, la presencia de una infección extraarticular que requiera desbridamiento quirúrgico o la posibilidad de una etiología no infecciosa. En estos casos se debe realizar una RM para ayudar en la decisión sobre el tratamiento.

La duración del tratamiento antibiótico debe individualizarse según el microorganismo aislado y la evolución clínica. Para estreptococos, neumococos y *K. kingae* suele ser suficiente un tratamiento de 10 a 14 días; puede ser necesario un periodo más prolongado para *S. aureus* e infecciones por gramnegativos (3 semanas), osteomielitis concomitante (4 semanas), enfermedad extensa o respuesta lenta al tratamiento. El final del tratamiento se debe basar en la normalización de la PCR y en la recuperación clínica. La importancia pronóstica de una mejoría de la VSG, pero que continúa elevada en la tercera o cuarta semana de tratamiento, no está clara si el resto de parámetros clínicos y de laboratorio son favorables. En determinados pacientes, obtener una radiografía simple de la articulación antes de finalizar el tratamiento puede proporcionar una evidencia (habitualmente la formación de hueso perióstico nuevo) de una zona contigua no observada previamente de osteomielitis, que indicaría la prolongación del tratamiento antibiótico. Cuando el paciente lleva 48-72 horas sin fiebre y mejora clínicamente, podría considerarse el cambio a antibióticos orales para completar el tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

La infección de la cadera se considera una emergencia quirúrgica por la vulnerabilidad de la vascularización de la cabeza femoral. En otras articulaciones diferentes de la cadera puede ser conveniente la artrocentesis diaria del líquido sinovial; generalmente, es suficiente con una o dos. Si continúa acumulándose líquido después de 4-5 días, es necesario realizar una artrotomía o una artroscopia. En el momento de la cirugía hay que lavar la articulación con suero fisiológico. No deben administrarse antibióticos en la articulación porque pueden ser nocivos para el tejido sinovial y con su administración sistémica se alcanzan niveles adecuados en el líquido sinovial.

PRONÓSTICO

La mejoría de los signos y síntomas es rápida tras el drenaje de la articulación y la administración de antibióticos. La ausencia de mejoría o el empeoramiento a las 48-72 horas requiere una revisión del tratamiento antibiótico, de la necesidad de tratamiento quirúrgico o del diagnóstico. Los reactantes de fase aguda pueden ser indicadores útiles. Si estos no se normalizan tras el ciclo habitual, hay que sospechar que el tratamiento no es el adecuado. En menos del 10% de los pacientes se produce una recidiva de la enfermedad o una infección crónica tras el tratamiento.

La artritis séptica puede derivar en numerosas secuelas a largo plazo en niños, incluidas la dismetría de la longitud de la pierna, la deformidad angular a raíz del arresto en el crecimiento, las limitaciones en el arco de movilidad debido al daño en el cartílago y la necrosis avascular de la cabeza femoral en la artritis de cadera. En general, la tasa de dichas secuelas con las terapias actuales es menor del 5%. Sin embargo, los niños están en una fase dinámica de crecimiento, por lo que estas anomalías pueden no aparecer hasta meses o años después. Por esta razón, es necesario un seguimiento a largo plazo con atención especial al arco de movilidad de las articulaciones y a la longitud del hueso. La afectación de la cadera está asociada con una mayor tasa de secuelas. Aunque no disponemos de datos definitivos sobre el impacto de un retraso del tratamiento, parece que el comienzo del tratamiento médico y quirúrgico en menos de una semana desde el comienzo de los síntomas logra mejores resultados que si el tratamiento se instaura más tarde.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 2
Medicina del deporte

Capítulo 706
Epidemiología y prevención de lesiones

Gregory L. Landry

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la práctica de una actividad física de moderada a intensa de forma regular para los adolescentes. La actividad física tiene efectos favorables sobre la hipertensión, la obesidad y las cifras de lípidos en sangre en los jóvenes y se asocia a una reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* tipo 2, osteoporosis y cáncer de colon y mama en los adultos.

Los pediatras deben promover la actividad física entre sus pacientes, especialmente en aquellos con escasa actividad corporal y participación en deportes, incluidos los niños con necesidades especiales de atención sanitaria (v. cap. 734) y los que pertenecen a grupos de nivel socioeconómico bajo. Los médicos tienen la responsabilidad de autorizar y aconsejar sobre la conveniencia de realizar dichas actividades, así como del diagnóstico y rehabilitación de las lesiones.

Alrededor de 30 millones de niños y adolescentes participan en actividades deportivas organizadas en Estados Unidos. Aproximadamente, se producen unos 3 millones de lesiones al año que llevan a dejar temporalmente la actividad deportiva. Las muertes en el deporte son raras, siendo la mayor parte de ellas no traumáticas, sino causadas por cardiopatías (v. cap. 463). Sin embargo, aproximadamente el 30% de las lesiones potencialmente mortales en los niños atendidas en urgencias están relacionadas con la práctica de actividades deportivas. Globalmente, la frecuencia y gravedad de las lesiones deportivas aumentan con la edad y con el desarrollo puberal, lo que se relaciona con una mayor velocidad, fuerza e intensidad de la competición.

La identificación de los mecanismos de lesión y la implantación de reglas para reducir la probabilidad de estos mecanismos, incluida la penalización de prácticas deportivas peligrosas, han reducido el número de lesiones. La incidencia de lesiones ha disminuido también gracias a la retirada de posibles peligros del entorno, como los trampolines en la gimnasia y las bases estacionarias (frente a las separadas) del *softball,* y a la modificación de la incidencia de lesiones por el calor en los torneos de fútbol mediante la instauración de descansos para beber agua y la reducción del tiempo de juego. El uso de protectores puede reducir la frecuencia de lesiones dentales. Una razón habitual de que se vuelva a sufrir la misma lesión es la falta de rehabilitación de lesiones antiguas, ya que la rehabilitación adecuada reduce la incidencia de las mismas. El entrenamiento de pretemporada en los deportistas de instituto, con énfasis en la velocidad, agilidad, salto y flexibilidad, se asocia con una menor incidencia de lesiones en el fútbol y de lesiones graves de rodilla en las chicas deportistas. No se ha demostrado que los ejercicios de estiramiento o los masajes reduzcan la incidencia de lesiones o molestias musculares, pero el uso de los vendajes funcionales del tobillo y de tobillera con cordones es especialmente útil para evitar nuevas lesiones. Una forma de implementar algunas de estas estrategias de prevención y de identificar las lesiones sin una recuperación adecuada, así como los problemas de salud que pueden afectar a la participación en actividades deportivas es la exploración previa a la práctica deportiva (EPPD) o visita de no contraindicación.

EXPLORACIÓN PREVIA A LA PRÁCTICA DEPORTIVA

La EPPD consiste en una anamnesis y una exploración física dirigidas, donde se incluye una exploración musculoesquelética específica. Identifica los problemas más probables en el 1-8% de los deportistas y excluye del deporte a menos del 1%. La exploración previa a la práctica deportiva no sustituye la evaluación anual completa, que se dirige a conductas potencialmente peligrosas para los adolescentes, como la actividad sexual, el consumo de drogas o la violencia, y evalúa las ideas de suicidio y la depresión, ocupándose de la prevención en el sentido más amplio. La tabla 706.1 identifica los objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva. Si es posible, la exploración previa a la práctica deportiva debe combinarse con la visita de salud anual completa con énfasis en los aspectos preventivos (v. caps. 12 y 28).

Los requisitos sobre la frecuencia idónea de la exploración previa a la práctica deportiva varían en las diferentes regiones; puede ser anual o hasta que se produzca el paso a otro nivel escolar (primaria, secundaria, bachillerato, universidad). En el deportista joven, por lo demás sano, debe efectuarse una evaluación anual como mínimo. La exploración previa a la práctica deportiva debe realizarse 3-6 semanas antes de comenzar la práctica deportiva.

Anamnesis y exploración física

Los componentes esenciales de la exploración previa a la práctica deportiva son la anamnesis y las exploraciones médicas y musculoesqueléticas dirigidas. Los problemas identificados precisan una investigación más completa (tablas 706.2 y 706.3). En ausencia de síntomas no es necesario realizar análisis de laboratorio.

El 75% de los hallazgos significativos es identificado por la anamnesis. Es importante entregar un cuestionario estandarizado a los padres y al deportista, ya que el joven deportista puede desconocer u olvidar aspectos importantes. El cuestionario debe incluir preguntas sobre los antecedentes familiares y los problemas médicos previos del paciente (quirúrgicos, cardiacos, pulmonares, neurológicos, dermatológicos, visuales, psicológicos, musculoesqueléticos y menstruales), así como sobre trastornos que haya experimentado debidos al calor, los medicamentos, las alergias, las vacunas y la dieta. Los problemas identificados con más frecuencia son las *lesiones que no han seguido rehabilitación.* Está indicada una investigación de las lesiones previas, que incluya pruebas diagnósticas, tratamiento y estado funcional presente.

La **muerte súbita** durante la práctica deportiva puede estar causada por una enfermedad cardiaca no identificada, como la **miocardiopatía** hipertrófica o de otro tipo (v. cap. 466), las **anomalías de los vasos coronarios** (v. cap. 459.2) o una rotura de la aorta en el **síndrome de Marfan** (v. cap. 722). En muchos casos no se sospecha cardiopatía subyacente y la muerte súbita es la manifestación inicial de la cardiopatía (v. cap. 463). Sin embargo, de manera retrospectiva, en aproximadamente el 25-50% de los casos existían síntomas

Tabla 706.1 Objetivos de la exploración previa a la práctica deportiva

- Determinación del estado general de salud del deportista
- Declaración de los defectos que pueden limitar la participación
- Detección de condiciones que pueden predisponer al deportista a la lesión
- Determinación del nivel óptimo de rendimiento
- Clasificación de los deportistas de acuerdo a las características individuales
- Cumplimiento de los requisitos legales y de las exigencias de las compañías de seguros para los programas deportivos organizados
- Evaluación de la estatura y nivel de maduración de los deportistas más jóvenes
- Mejora de la condición física y del rendimiento
- Provisión de oportunidades para los estudiantes con condiciones de salud fisiológicas o patológicas que pueden impedir la autorización habitual para que tengan la posibilidad de competir
- Proporcionar la oportunidad de aconsejar a los jóvenes y de dar respuestas a sus preguntas referentes a la salud
- Entrada del atleta en el sistema de medicina del deporte local y establecimiento de una relación médico-paciente continuada

De Sanders B, Blackburn TA, Boucher B: Preparticipation screening-the sports physical therapy perspective. *Int J Sports Phys Ther* 8(2):180-193, 2013, Table 1.

Tabla 706.2 Exploración previa a la participación deportiva

COMPONENTE DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	ENFERMEDAD A DETECTAR
Signos vitales	Hipertensión, cardiopatía, bradicardia o taquicardia
Altura y peso	Obesidad, trastornos de la alimentación, malabsorción
Agudeza visual y tamaño de las pupilas	Ceguera legal, ausencia de un ojo, anisocoria, ambliopía
Ganglios linfáticos	Enfermedades infecciosas, tumores malignos
Cardiaca (en bipedestación y en decúbito)	Soplos cardiacos, cirugía previa, arritmias
Pulmonar	Asma de esfuerzo de repetición, enfermedad pulmonar crónica
Abdomen	Organomegalia, masas abdominales
Piel	Enfermedades infectocontagiosas (impétigo, herpes, estafilococos, estreptococos)
Genitourinario	Varicocele, criptorquidia, tumores, hernias
Musculoesqueléticos	Lesiones agudas y crónicas, alteraciones físicas (escoliosis)

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Inestabilidad atlantoaxial (inestabilidad de la articulación entre la primera y la segunda vértebras cervicales)	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individualizada del atleta (especialmente si el deportista tiene síndrome de Down o artritis idiopática juvenil con afectación cervical) para evaluar el riesgo de lesión medular durante la participación en deportes, especialmente si se utiliza un trampolín
Trastorno hemorrágico	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del atleta
Diabetes *mellitus*	Sí	Se puede participar en todos los deportes con una atención adecuada y los ajustes apropiados de la dieta (especialmente la ingesta de carbohidratos), glucemia, hidratación y tratamiento con insulina Hay que monitorizar la glucemia cada 30 minutos durante el ejercicio continuo y 15 minutos después de finalizar el ejercicio, y al irse a la cama
Trastornos de la conducta alimentaria	Sí, con reservas	Los pacientes con estos problemas precisan una evaluación médica y psicológica antes de la participación
Fiebre	No	Un aumento de la temperatura central puede indicar una patología médica (infección o enfermedad) que suele manifestarse por un aumento del metabolismo y de la frecuencia cardiaca basales. En consecuencia, durante el régimen habitual de ejercicios del deportista, la fiebre puede dar lugar a una mayor acumulación de calor, disminución de la tolerancia al mismo, favorecer los trastornos por calor y aumentar el trabajo cardiopulmonar, reducir la capacidad máxima de ejercicio e incrementar el riesgo de hipertensión debido a una alteración del tono vascular y la deshidratación. En pocas ocasiones la fiebre es una manifestación de miocarditis o de otras infecciones que hacen que el ejercicio sea peligroso
Trastornos por calor	Sí, con reservas	Debido a la mayor probabilidad de recidiva es necesario realizar una evaluación individualizada para determinar la presencia de factores y comportamientos predisponentes y establecer la estrategia de prevención que incluye una suficiente aclimatación (al entorno y para ejercer intensidad y duración), acondicionamiento, hidratación e ingesta de sal, así como otras medidas efectivas para mejorar la tolerancia al calor y reducir el riesgo de lesión por el mismo (p. ej., equipo de protección y configuración de los uniformes)
Infección por VIH	Sí	Debido a que, aparentemente, supone un mínimo riesgo para los demás, el deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita (especialmente si la carga viral es indetectable o muy baja) En todos los atletas es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible Determinados deportes (como la lucha libre y el boxeo) pueden crear situaciones que favorezcan la transmisión vírica (posiblemente hemorragias más erosiones cutáneas); en los atletas con carga vírica detectable se debe aconsejar evitar dichos deportes de alto contacto
Neoplasia maligna	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Trastornos musculoesqueléticos	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Miopatías	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada del deportista
Obesidad	Sí	Debido al riesgo de trastornos por calor, las personas obesas precisan una hidratación y aclimatación adecuadas (al entorno y a la intensidad y duración del ejercicio), hidratación suficiente y posibles modificaciones de la actividad y de la recuperación durante la competición y el entrenamiento
Receptor de un trasplante de órgano (y pacientes que toman fármacos inmunosupresores)	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Además del posible riesgo de infecciones, algunos fármacos (p. ej., prednisona) aumentan la tendencia a la formación de hematomas
Infecciones de la piel tales como herpes simple, *molluscum contagiosum*, verrugas, infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (furúnculos, carbunco, impétigo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [celulitis y/o abscesos]), sarna y tiñas	Sí, con reservas	Mientras el paciente es contagioso no se permite la participación en gimnasia con colchonetas, artes marciales, lucha ni otros deportes con colisión, contacto o contacto limitado
Esplenomegalia	Sí, con reservas	El paciente con esplenomegalia aguda debe evitar todos los deportes debido al riesgo de rotura En el caso de una esplenomegalia crónica es necesario realizar una evaluación individualizada antes de participar en deportes con colisión, contacto o contacto limitado

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES		
Carditis (inflamación del corazón)	No	La carditis puede provocar una muerte súbita durante el ejercicio
Pericarditis activa	Sí, con reservas	El atleta necesita evaluación individualizada
Hipertensión (presión arterial elevada)	Sí, con reservas	Los atletas con hipertensión >5 mmHg por encima del percentil 99 para su edad, sexo y altura deben evitar el levantamiento de peso y potencia, el culturismo y el entrenamiento de potenciación Aquellos con hipertensión mantenida (percentil >95 para su edad, sexo y altura) deben someterse a evaluación El informe del National High Blood Pressure Education Program Working Group ha definido la prehipertensión y la hipertensión en estadios 1 y 2 en niños y adolescentes menores de 18 años
Cardiopatía congénita (defectos cardiacos estructurales presentes al nacer)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo Aquellos que presenten formas leves pueden participar al completo; aquellos con formas moderadas o graves, o sometidos a cirugía, precisan una evaluación. La 36.ª Conferencia de Bethesda definió la enfermedad leve, moderada y grave para las lesiones cardiacas más frecuentes
Soplo cardiaco	Sí, con reservas	Si el soplo es inocente (no indica cardiopatía) se permite la participación completa. En caso contrario, es necesario realizar una evaluación (consulte cardiopatía congénita y prolapso de la válvula mitral)
Arritmia (ritmo cardiaco irregular)		
Síndrome de QT largo	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Las personas sintomáticas (dolor torácico, síncope, mareo, disnea u otros síntomas de arritmia) o con signos de insuficiencia mitral durante la exploración física necesitan evaluación; los demás pueden participar sin limitación. Se recomienda prueba genética para canalopatía
Arritmias ventriculares malignas	Sí, con reservas	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático	Sí, con reservas	
Bloqueo cardiaco avanzado	Sí, con reservas	
Historia familiar de muerte súbita o antecedentes de episodio cardiaco inesperado	Sí, con reservas	
Implantación de desfibrilador cardioversor	Sí, con reservas	
Enfermedad cardiaca estructural o adquirida		
Miocardiopatía hipertrófica (sintomática)	No, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. La 36.ª Conferencia de Bethesda presentó recomendaciones detalladas. La mayoría de las patologías conllevan un riesgo significativo de muerte súbita de origen cardiaco asociado a ejercicio físico intenso. En la miocardiopatía hipertrófica se precisa una evaluación meticulosa y repetida, ya que las manifestaciones de la enfermedad pueden cambiar durante la etapa final de la adolescencia. El síndrome de Marfan con un aneurisma aórtico también puede producir muerte súbita durante el ejercicio físico intenso. En los atletas que han recibido quimioterapia con antraciclinas puede existir un aumento del riesgo de problemas cardiacos debido a los efectos cardiotóxicos de los fármacos, por lo que en esta población se ha de tener precaución con el entrenamiento de resistencia aeróbica; puede permitirse el entrenamiento de fuerza que evite contracciones isométricas. Se precisa una evaluación individual
Miocardiopatía dilatada (sintomática)	No, con reservas	
Trastornos de las arterias coronarias	No, con reservas	
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho	No, con reservas	
Fiebre reumática aguda con carditis	No, con reservas	
Síndrome de Ehlers-Danlos, forma vascular	No, con reservas	
Síndrome de Marfan	Sí, con reservas	
Prolapso valvular mitral	Sí, con reservas	
Uso de antraciclina	Sí, con reservas	
Vasculitis, enfermedad vascular	Sí, con reservas	
Enfermedad de Kawasaki (vasculitis de las arterias coronarias)	Sí, con reservas	Se recomienda la consulta con un cardiólogo. Es precisa una evaluación individual en base a la actividad de la enfermedad, cambios patológicos y régimen medico
Hipertensión pulmonar	Sí, con reservas	
OJOS		
Deportista con un solo ojo funcional	Sí, con reservas	El deportista con un solo ojo funcional tiene una agudeza visual corregida menor del 20/40 en el ojo con menos agudeza. Estos deportistas sufrirían una incapacidad significativa si el mejor ojo presentara una lesión grave, igual que aquellos que ya han perdido un ojo. Específicamente, en los atletas con un solo ojo no se recomienda el boxeo ni las artes marciales de contacto, ya que en estos casos la protección ocular no es práctica ni está permitida. Algunos deportistas sometidos a cirugía ocular o con una lesión ocular grave pueden tener un riesgo elevado de lesión por la debilidad del tejido ocular. El uso de protectores oculares aprobados por la American Society for Testing and Materials y de otro material de protección puede permitir la participación en la mayoría de los deportes, pero debe evaluarse de modo individual
Pérdida de un ojo	Sí, con reservas	
Desprendimiento de retina o historia familiar de desprendimiento de retina a edad joven	Sí, con reservas	
Miopía elevada	Sí, con reservas	
Enfermedades del tejido conjuntivo, como enfermedad de Marfan o síndrome de Stickler	Sí, con reservas	
Antecedente de cirugía intraocular o de lesión ocular grave	Sí, con reservas	
Conjuntivitis, infecciosa	No, con reservas	Los atletas con conjuntivitis infecciosa no deben participar en natación
GASTROINTESTINAL		
Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca o fibrosis quística)	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta de posible malnutrición general o de déficits específicos que puedan producir trastornos de la coagulación u otros defectos; con el tratamiento apropiado se pueden tratar de forma adecuada estos déficits para permitir las actividades normales
Síndrome de intestino corto u otros trastornos que precisen un apoyo nutricional especializado, tales como nutrición parenteral o enteral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individualizada del atleta para deportes de colisión, contacto o de contacto limitado En caso de catéteres venosos centrales o permanentes podría ser necesario tener en cuenta consideraciones especiales para las actividades y preparación para las posibles urgencias producidas por traumatismos inesperados en los dispositivos

(Continúa)

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Hepatitis, infecciosa (principalmente hepatitis C)	Sí	Todos los atletas deberán recibir vacunación para la hepatitis B antes de participar. El deportista puede practicar todos los deportes que su estado de salud le permita debido a que el riesgo de contagio es mínimo Es necesario cubrir las lesiones cutáneas y respetar las precauciones universales durante el manejo de sangre o fluidos corporales con sangre visible
Hepatomegalia	Sí, con reservas	Si se trata de un aumento de tamaño agudo hay que evitar el deporte debido al riesgo de rotura Si se trata de un aumento de tamaño crónico es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar cambios en la función hepática que afecten a su estado de ánimo, estado mental, coagulación y estado nutricional
Diarrea, infecciosa	No, con reservas	A menos que sea leve y el atleta esté completamente hidratado no se debe participar, ya que la diarrea puede aumentar el riesgo de deshidratación y de trastornos por el calor (v. fiebre)
GENITOURINARIO		
Ausencia de un riñón	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual antes de practicar deportes con contacto, colisión o contacto limitado Los equipos de protección pueden reducir el riesgo de lesión al riñón que permanece lo suficiente como para permitir la participación en la mayoría de los deportes, siempre que la protección permanezca colocada durante la actividad
Ausencia de un ovario	Sí	El riesgo de lesión grave del ovario restante es mínimo
Embarazo y posparto	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta A medida que avanza el embarazo serán precisas modificaciones de las rutinas habituales de ejercicio; se deben evitar las actividades con alto riesgo de caídas o de traumatismos abdominales Durante el embarazo también se deben evitar el buceo y las actividades que suponen riesgo de mal de altura Tras el parto, los cambios fisiológicos y morfológicos del embarazo tardan 4-6 semanas en volver al nivel de antes del embarazo
Ausencia de un testículo o criptorquidia	Sí	En ciertos deportes es necesario el uso de un protector especial
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS		
Parálisis cerebral	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación de la capacidad funcional del atleta para realizar las actividades específicas del deporte
Antecedentes de traumatismo craneoencefálico o medular grave, incluyendo craneotomías, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, síndrome de segundo impacto, malformación vascular y fractura cervical	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada para los deportes de colisión, contacto o contacto limitado
Antecedentes de concusión simple (traumatismo craneoencefálico leve), concusiones simples múltiples y/o concusiones complejas	Sí, con reservas	Se precisa una evaluación individual del atleta Los estudios aconsejan un enfoque conservador en el manejo de las concusiones, que incluye no participar en actividades atléticas mientras se presenten síntomas o cuando se detecten déficits de juicio o cognitivos, seguido de un retorno gradual a las actividades plenas
Cefalea recurrente	Sí	Se precisa una evaluación individual del atleta
Trastorno convulsivo controlado	Sí	El riesgo de un ataque durante el ejercicio es mínimo
Trastorno convulsivo mal controlado	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada en el caso de los deportes con contacto, colisión o contacto limitado Hay que evitar los siguientes deportes sin contacto: tiro con arco, tiro con arma de fuego, natación, levantamiento de peso o potencia o deportes de altura, ya que si se produce un ataque existe un riesgo grave para la persona o para los acompañantes
Plexopatía recidivante (quemazón o parestesias) y neuroapraxia cervical con defectos persistentes	Sí, con reservas	Es precisa una evaluación individual del paciente para deportes con colisiones, contacto o contacto limitado; para volver a la práctica una referencia importante es la recuperación de la fuerza normal
TRASTORNOS PULMONARES		
Compromiso pulmonar, como fibrosis quística	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individual, pero en general puede practicarse cualquier deporte si la oxigenación es adecuada durante una prueba de ejercicio Los pacientes con fibrosis quística precisan una buena aclimatación e hidratación para reducir el riesgo de enfermedad por calor
Asma	Sí	Con información y medicación adecuadas solo los deportistas con asma grave deben modificar su participación En aquellos que utilizan inhaladores se recomienda tener un plan de acción por escrito y el uso diario de un medidor de flujo espiratorio máximo En los atletas con asma el buceo puede ser peligroso

Tabla 706.3 Problemas de salud y participación en actividades deportivas *(cont.)*

ENFERMEDAD	PUEDE PARTICIPAR	EXPLICACIÓN
Infección aguda del tracto superior	Sí, con reservas	La obstrucción de las vías respiratorias altas puede alterar la función pulmonar Es necesario realizar una evaluación individualizada, excepto en el caso de enfermedad leve (v. fiebre)
TRASTORNOS REUMATOLÓGICOS		
Artritis idiopática juvenil	Sí, con reservas	En los atletas con artritis idiopática juvenil sistémica o pauciarticular e historia de afectación de la columna cervical es preciso realizar radiografías de C1 y C2 para evaluar el riesgo de lesión medular cervical En los atletas con artritis sistémica o asociada a HLA-B27 es preciso realizar una evaluación cardiovascular de las posibles complicaciones cardiacas durante el ejercicio En los pacientes con *micrognatia* (mordida abierta y exposición de dientes) es útil el uso de protectores de mordida Cuando existe uveítis hay un mayor riesgo de lesión ocular traumática; se recomienda una evaluación por el oftalmólogo En los atletas con visión reducida se deben seguir las directrices para los atletas con función de un solo ojo
Dermatomiositis juvenil, miositis idiopática Lupus eritematoso sistémico Fenómeno de Raynaud	Sí, con reservas Sí, con reservas Sí, con reservas	Los atletas con dermatomiositis juvenil o lupus eritematoso sistémico con afectación cardiaca precisan valoración por el cardiólogo antes de iniciar la participación. Los atletas que reciben tratamiento sistémico con corticoides presentan un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas y de necrosis avascular, que debe evaluarse antes de otorgar el permiso; los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de infecciones graves. Cuando la miositis está en fase activa se deben evitar las actividades deportivas. En los atletas con miositis idiopática y otras miopatías, la rabdomiólisis durante el ejercicio intenso puede producir lesión renal. En la dermatomiositis juvenil y el lupus eritematoso sistémico existe fotosensibilidad, por lo que es preciso el uso de protección solar en las actividades al aire libre. Cuando existe fenómeno de Raynaud la exposición al frío puede suponer riesgo para las manos y pies
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES		
Anemia de células falciformes	Sí, con reservas	Es necesario realizar una evaluación individualizada En general, si el estado de la enfermedad lo permite, pueden practicarse todos los deportes, excepto los que implican un esfuerzo muy intenso, colisión y contacto. Hay que evitar el calentamiento excesivo, la deshidratación y el frío La participación en actividades a altitud elevada, especialmente en los deportistas que no están aclimatados, también puede presentar riesgo de crisis falciforme
Rasgo falciforme	Sí	Los atletas con rasgo falciforme no presentan aumento del riesgo de muerte súbita o de otros problemas médicos durante la participación en actividades atléticas en condiciones ambientales normales; sin embargo, cuando se realiza el ejercicio en condiciones extremas de calor y humedad o a elevada altitud, en algunos casos raros se han producido esas complicaciones catastróficas Los atletas con rasgo falciforme, al igual que todos los atletas, se deben aclimatar de forma progresiva al ambiente y a la intensidad y duración de las actividades y deberían hidratarse lo suficientemente para reducir el riesgo de patologías por calor relacionadas con la actividad y/o de rabdomiólisis De acuerdo con las directrices de tratamiento de los National Institutes of Health, el rasgo falciforme no es una contraindicación para la participación en actividades de competición de atletismo y no son precisas pruebas de detección selectivas antes de la participación Se precisan más estudios para una evaluación completa de los posibles riesgos y beneficios de los programas de cribado de rasgo falciforme en los atletas

Esta tabla está diseñada para su uso por personal sanitario y no sanitario. «Es necesario realizar una evaluación» significa que un médico, con el conocimiento y la experiencia adecuados, debe evaluar la seguridad de un deporte concreto para una persona con una enfermedad determinada. A no ser que se especifique otra cosa, esto se debe a la variabilidad de la gravedad del trastorno, al riesgo de lesión secundaria a deportes específicos o a ambas cosas.

De Rice SG; the Council on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Pediatrics: Medical conditions affecting sports participation, *Pediatrics* 121:841-848, 2008.

previos: mareos, dolor torácico, síncope, palpitaciones, falta de aire y/o una historia familiar de muerte súbita precoz. En Estados Unidos no se recomienda realizar radiografías de tórax, electrocardiogramas ni ecocardiogramas (ECO) como métodos de diagnóstico prospectivo. Si se sospecha una cardiopatía, por el antecedente de un síncope, presíncope, palpitaciones, disnea excesiva durante el ejercicio, un antecedente familiar de miocardiopatía hipertrófica, una prolongación del QT o un síndrome de Marfan, debe completarse la evaluación con un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ECO, un Holter o, incluso, un monitor de captura y una prueba de esfuerzo con monitorización ECG. Las recomendaciones sobre la práctica deportiva en presencia de una cardiopatía deben consultarse con el cardiólogo.

En la tabla 706.3 se recogen las **contraindicaciones y limitaciones** para la práctica deportiva en ciertas enfermedades según la Academia Americana de Pediatría. En la figura 706.1 se clasifican los diferentes deportes según el grado de esfuerzo y en la tabla 706.4 según el tipo de contacto. Hay pacientes que pueden desear participar en deportes en contra del consejo médico y, de hecho, esto ha sucedido así en el caso de los deportes profesionales. La sección 504(a) del *Rehabilitation Act* de 1973 prohíbe la discriminación de los deportistas

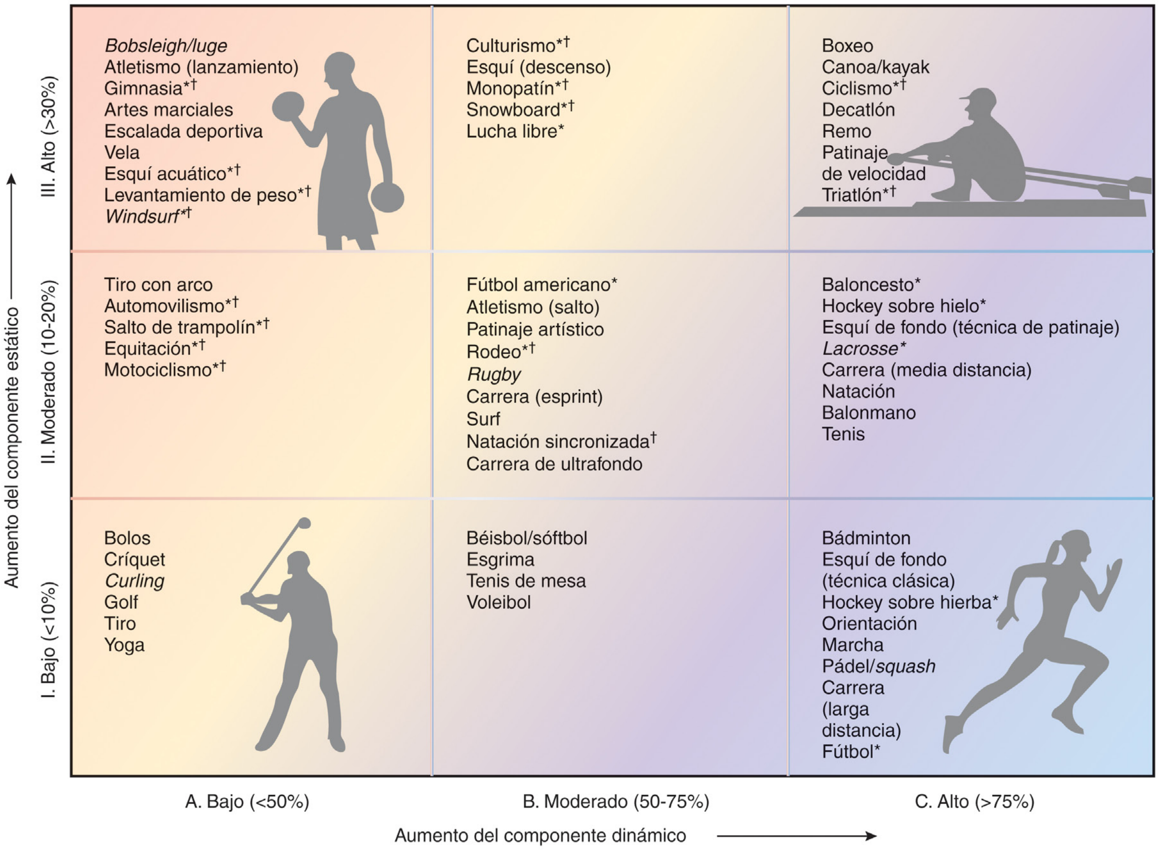

Fig. 706.1 Clasificación de los deportes. Esta clasificación está basada en el pico máximo de los componentes estático y dinámico que se consigue durante la competición; sin embargo, se pueden alcanzar valores incluso más altos. El aumento del componente dinámico se define en términos del porcentaje estimado de consumo máximo de oxígeno (Vo_2 máx.) alcanzado y da lugar a un aumento del gasto cardiaco. El incremento del componente estático está relacionado con el porcentaje estimado de contracción voluntaria máxima que se alcanza y da lugar a un aumento de la carga de la presión arterial. Las demandas cardiovasculares más bajas (gasto cardiaco y presión arterial) se muestran en el color más pálido. A medida que se incrementa la carga dinámica aumenta la intensidad del color azul, y a medida que se incrementa la carga estática aumenta la intensidad del color rojo. Nótese la transición gradual entre las categorías, que deben individualizarse según la posición del jugador y el estilo de juego. *Riesgo de impacto corporal (v. tabla 706.4). †Aumento del riesgo si se produce un síncope. *(Modificada de Mitchell JH, Haskell W, Snell P, et al: 36th Bethesda conference. Task force 8: classification of sports.* J Am Coll Cardiol *45:1364–1367, 2005).*

Tabla 706.4 Deportes según riesgo de impacto y formación académica

	SECUNDARIA	BACHILLER/UNIVERSIDAD		SECUNDARIA	BACHILLER/UNIVERSIDAD
Impacto esperado	Fútbol americano *Hockey* sobre hielo *Lacrosse* Lucha libre Karate/Judo Esgrima Boxeo	Fútbol americano Fútbol *Hockey* sobre hielo *Lacrosse* Baloncesto Lucha libre Karate/Judo Esquí alpino *Squash* Esgrima Boxeo	Impacto no esperado	Béisbol/*softball* Críquet Golf Tiro deportivo Gimnasia Voleibol Natación Atletismo Tenis Patinaje artístico Esquí de fondo Remo Pesca Tiro con arco Levantamiento de pesas Bádminton	Críquet Golf Tiro deportivo Voleibol Natación Atletismo Tenis Esquí de fondo Remo Pesca Tiro con arco Levantamiento de pesas Bádminton
Puede ocurrir impacto	Fútbol Baloncesto *Hockey* sobre hierba Esquí alpino Equitación *Squash* Ciclismo	*Hockey* sobre hierba Equitación Ciclismo Béisbol/*softball* Gimnasia Patinaje artístico			

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness: Medical conditions affecting sports participation, *Pediatrics* 107:1205, 2001.

discapacitados si tienen las capacidades/habilidades necesarias para practicar un deporte de competición. Este aspecto fue confirmado en el *Americans with Disabilities Act* de 1990. Un deportista aficionado no tiene el derecho absoluto de decidir su participación en deportes de competición. La participación en estos deportes se considera un privilegio y no un derecho. La *Knapp v Northwestern University* señaló que «las decisiones médicas difíciles sobre problemas médicos complejos pueden tomarlas los médicos responsables ejerciendo un juicio prudente (que será necesariamente conservador cuando las pruebas científicas sean controvertidas o inexistentes), basándose en las recomendaciones de consultores especialistas o en las directrices establecidas por un grupo de expertos».

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 707

Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

MECANISMO DE LESIÓN

Lesiones agudas

La mayoría de las lesiones musculoesqueléticas son esguinces, distensiones y contusiones. Un **esguince** es la lesión de un ligamento o cápsula articular. La mayoría de los esguinces son grado I-III. Un esguince de *grado I* se define como un daño leve en un ligamento o ligamentos sin inestabilidad de la articulación afectada. Un esguince de *grado II* se considera una rotura parcial del ligamento, que se alarga hasta el punto de presentar una laxitud excesiva. Un esguince de *grado III* es una rotura completa del ligamento con inestabilidad de la articulación afectada. Una **distensión** es una lesión en un músculo o tendón y también se clasifica de I-III. Las distensiones musculares de *grado I* implican la interrupción de solo unas pocas fibras musculares, el dolor es de leve a moderado y el arco de movilidad y la fuerza son normales o casi normales. Las distensiones de *grado II* representan un desgarro parcial más importante del músculo y, con frecuencia, implican la disminución del arco de movilidad y de la fuerza. Las distensiones de *grado III* se definen como una rotura completa de la unidad musculotendinosa. En la exploración física, los esguinces de *grado III* y, a menudo, los de *grado II,* muestran equimosis y una depresión palpable en el lugar de la lesión. Una **contusión** es una lesión por aplastamiento en cualquier tejido blando. La historia de la lesión es especialmente útil en la evaluación de un traumatismo musculoesquelético. Las lesiones más graves, que indican un trastorno interno de la articulación, pueden presentar signos y síntomas agudos como hinchazón inmediata, deformidad, entumecimiento o debilidad con «fallo articular», un chasquido sordo y doloroso, un bloqueo mecánico de la articulación o inestabilidad.

Lesiones por sobrecarga

Estas lesiones están causadas por microtraumatismos repetitivos que superan la velocidad de reparación del organismo. Pueden afectar a músculos, tendones, huesos, bolsas sinoviales, cartílagos y nervios. Pueden producirse en cualquier deporte, pero se ven con más frecuencia en los que consisten en un movimiento repetitivo como la natación, la carrera, el tenis y la gimnasia. Los factores causales de las lesiones por sobrecarga pueden considerarse como extrínsecos (es decir, errores de entrenamiento, equipamiento deficiente o superficie de trabajo inadecuada) e intrínsecos (es decir, anatomía del atleta y enfermedades médicas). Los errores de entrenamiento son el factor que se identifica con más frecuencia. Por ejemplo, al comienzo del programa de entrenamiento, los deportistas pueden incumplir la «regla del 10%»: no aumentar la duración o la intensidad del entrenamiento más de un 10% por semana. Los factores intrínsecos incluyen: la biomecánica anormal, debida a causas anatómicas tales como la dismetría de miembros inferiores, los pies planos, los pies cavos, la coalición tarsiana, el talón en valgo, la torsión tibial externa y la anteversión femoral; el desequilibrio muscular; la falta de flexibilidad; y los problemas de salud (falta de preparación, defectos nutricionales, amenorrea y obesidad). Hay que interrogar al deportista acerca de las características de su entrenamiento. Específicamente los corredores, por ejemplo, deben informar sobre el calzado, la ortesis o rodillera, la superficie de carrera, el kilometraje o tiempo de carrera semanal, la velocidad o el entrenamiento en cuestas, así como sobre las lesiones previas y su rehabilitación. Cuando se identifican los factores causales pueden modificarse o evitarse de forma que, tras la rehabilitación, el deportista no reanude el mismo régimen y sufra una recaída.

En los deportistas que realizan un entrenamiento intenso que provoca una lesión por uso excesivo, no siempre es necesario restringir todo tipo de deporte. El tratamiento incorpora una reducción de la carga de trabajo (reposo relativo) combinado con un programa de rehabilitación diseñado para que pueda reanudar su actividad lo antes posible reduciendo al mínimo el riesgo de recaída. La identificación temprana de una lesión por sobrecarga requiere una menor modificación del programa de entrenamiento.

Se ha convertido en una práctica común para los atletas jóvenes especializarse en un único deporte, comprometiéndose a un régimen de entrenamiento que abarca un año entero. Esta práctica debería desaconsejarse, ya que algunos estudios de investigación lo han relacionado con el *burnout* y con un descenso en la motivación y la satisfacción, así como con el aumento en las lesiones por sobrecarga. Esto es especialmente evidente en el béisbol, donde la repetición continua y la gran fuerza de movimiento de lanzamiento puede dañar los tejidos en el codo y el hombro de los atletas en formación. Se debe aconsejar al atleta y a sus padres la práctica de distintos deportes, lo que puede incrementar su satisfacción y desempeño deportivo.

Los objetivos del tratamiento en las lesiones por sobrecarga son el control del dolor y la contractura para rehabilitar la flexibilidad, la fuerza, la potencia y los déficits propioceptivos (tabla 707.1). En muchas lesiones por sobrecarga, el papel de la inflamación en el proceso es mínimo. En las lesiones tendinosas, el término *tendinitis* ha dejado de usarse, ya que la histopatología de los tendones afectados muestra una escasa o nula inflamación. En su lugar, hay evidencia de lesiones microscópicas en el tejido. Muchas de estas entidades se denominan, más correctamente, **tendinosis** y, cuando el tejido del tendón es cicatricial y marcadamente alterado, **tendinopatía.** En el tratamiento de la tendinosis, la medicación antiinflamatoria está menos indicada, excepto como analgésico.

Están surgiendo tratamientos novedosos para tratar efectivamente las tendinopatías, junto con el avance y la implementación de la ecografía

Tabla 707.1 Estadificación de las lesiones por sobrecarga

GRADO	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
I	Dolor solo tras la actividad No interfiere con el rendimiento o la intensidad Edema generalizado Desaparece antes de la siguiente sesión	Modificación de la actividad, considerar entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
II	Dolor mínimo durante la actividad No interfiere con el rendimiento Dolor más localizado a la palpación	Modificación de la actividad, entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria
III	El dolor interfiere con la actividad y el rendimiento Área definida de dolor Suele desaparecer entre sesiones	Modificación significativa de la actividad, muy recomendado el entrenamiento cruzado, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia ambulatoria
IV	Dolor con actividades cotidianas El dolor no desaparece entre sesiones Notable interferencia con el rendimiento y la intensidad del entrenamiento	Interrumpir la actividad de forma temporal, solo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria
V	El dolor interfiere con las actividades cotidianas Signos de lesión del tejido (p. ej., edema) Síntomas crónicos o recidivantes	Interrupción prolongada de la actividad, solo entrenamiento cruzado, analgesia oral, programa de rehabilitación domiciliaria y fisioterapia intensiva ambulatoria

musculoesquelética en la práctica clínica. Con ayuda de la ecografía, áreas patológicas del tejido del tendón pueden tratarse con inyecciones de sangre autóloga o plasma rico en plaquetas para estimular una respuesta inflamatoria y una mayor recuperación. A pesar de que la terapia con plasma rico en plaquetas es popular, la evidencia de su efectividad no es concluyente. El tejido patológico se puede tratar con una fenestración percutánea o tenotomía, y las adhesiones de la almohadilla grasa del tendón se pueden tratar mediante el raspado mecánico con agujas o técnicas de hidrodisección con el uso de ecografía.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA EXTREMIDAD LESIONADA

Inicialmente, el examinador debe determinar el estado de los pulsos periféricos y la velocidad de relleno capilar, así como la función motora y sensitiva para descartar una lesión vasculonerviosa. Las prioridades son mantener la integridad vascular y la estabilidad esquelética.

Los criterios para la asistencia inmediata y una consulta rápida con el especialista son el compromiso vascular, el compromiso neurológico y la fractura abierta. En esta última, la herida debe cubrirse con compresas empapadas en suero fisiológico, conviene colocar un vendaje almohadillado y una férula en la extremidad lesionada. En las zonas de excesiva hemorragia activa hay que aplicar compresión manual. Los criterios adicionales son un corte profundo sobre una articulación, una luxación irreductible, una rotura de grado III (completa) de una unidad musculotendinosa y las fracturas desplazadas y anguladas.

TRANSICIÓN DEL TRATAMIENTO INMEDIATO A LA VUELTA AL DEPORTE

La rehabilitación de una lesión musculoesquelética debe iniciarse el mismo día en que se produce.

Fase 1

No aumentar la gravedad de la lesión, controlar el edema y el dolor, reducir al mínimo la pérdida de fuerza y flexibilidad. Se deben aplicar los principios **PRICE** *(Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation)*: Protección, Reposo, Hielo, Compresión y Elevación). Las muletas, las férulas neumáticas para los esguinces de tobillo, los cabestrillos para las lesiones de los brazos y las vendas elásticas (10-20 cm) para compresión son elementos útiles en el inventario médico. El hielo se puede aplicar directamente sobre la zona lesionada, según tolerancia, durante 20 minutos seguidos, tres o cuatro veces al día hasta que el edema ceda. La compresión impide que la hemorragia continúe y que el edema progrese, pero no debe impedir la perfusión. La elevación de la extremidad favorece el retorno venoso y mejora el edema. La analgesia puede lograrse con antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol.

Los ejercicios isométricos de fortalecimiento y los ejercicios de arco de movilidad deben iniciarse tan pronto como sea posible hacerlo sin dolor ya que este inhibe la contracción muscular completa. Si el dolor y el desuso consiguiente persisten días o semanas se produce una atrofia muscular. La información sobre la naturaleza de la lesión y los ejercicios de rehabilitación incluye recomendaciones por escrito y dibujos para demostrar la utilidad de los ejercicios.

Fase 2

Mejorar la potencia y del arco de movilidad (p. ej., flexibilidad) al tiempo que las estructuras se curan. Cuando la potencia y la flexibilidad mejoran, y las actividades cotidianas no provocan dolor, se retiran los elementos de protección del paciente. A continuación, la flexibilidad puede ser abordada con un programa de estiramiento específico que se mantiene durante 15- 20 segundos con 3-5 repeticiones una o dos veces al día. El fisioterapeuta o el entrenador pueden ayudar mucho en este proceso. Puede ser necesario usar elementos de protección durante la práctica deportiva. La natación, la carrera acuática y la bicicleta estática son buenos ejercicios aeróbicos de bajo impacto que permiten a la extremidad lesionada usarla sin dolor, al tiempo que se mantiene el estado de forma cardiovascular.

Fase 3

Lograr una potencia y flexibilidad normales en las estructuras lesionadas y mantener o mejorar el estado de forma cardiovascular. La potencia y la resistencia mejoran en circunstancias controladas con el uso de cintas elásticas y ejercicios de cadena cinética cerrada para luego progresar utilizando máquinas de ejercicio y después pesas. El entrenamiento adicional de la sensibilidad propioceptiva permite al deportista recuperar la sensibilidad cinestésica, crítica para la función y estabilidad articulares.

Fase 4

Vuelta al ejercicio o a la competición sin limitaciones. Cuando el deportista ha alcanzado un rango de movimiento, potencia, propiocepción y resistencia normales puede comenzar con los ejercicios específicos de su deporte. El deportista pasará del programa de rehabilitación a la rehabilitación funcional apropiada para su deporte. No es adecuada la rehabilitación mediante participación en deportes de sustitución; es mejor una recuperación funcional, progresiva y escalonada mediante un programa de juego/actividad completo. Por ejemplo, la recuperación de un jugador de baloncesto de una lesión de tobillo debe comenzar por un programa de andar-carrera-aceleración-corte antes de volver a la competición. Si presenta dolor en cualquier fase de esta secuencia, el deportista debe parar, aplicarse frío, evitar la carrera durante 1-2 días, continuar realizando los ejercicios de estabilidad del tobillo, reanudar la carrera con menor intensidad y avanzar de modo progresivo.

Reposo relativo y recomendaciones para reanudar la actividad deportiva

Reposo relativo se refiere al concepto en el que el deportista, después de la rehabilitación, retoma las actividades deportivas cuidando que las estructuras lesionadas no sufran durante o en las 24 horas siguientes a la actividad. Si no se hace así, es posible que se produzca un retraso en la recuperación.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las modalidades de imagen tradicionales tales como, rayos X, RM y TC están bien establecidas en los estudios de rutina para el diagnóstico de la lesión musculoesquelética. El diagnóstico por ecografía gana popularidad a medida que la tecnología hace avances en la resolución de imágenes y en la practicidad de la ubicación del equipo médico en un entorno clínico. Una ventaja evidente de la ecografía es la ausencia de radiación. Además, se tolera mejor por parte de los niños más pequeños, que podrían tener dificultades en el cumplimiento de los protocolos de la RM y la TC. El movimiento dinámico o la carga de un miembro, articulación o estructura pueden ofrecer información valiosa para el diagnóstico, y pueden compararse fácilmente con la contralateral. Las sensaciones de chasquido o ruptura, la sospecha de hematomas intramusculares, las fracturas por sobrecarga y el escrutinio del diagnóstico de torceduras, esguinces y tendinopatías son aplicaciones de alto rendimiento de la ecografía musculoesquelética para el diagnóstico. La ecografía, además, puede mejorar la exactitud de las inyecciones terapéuticas, mejorando su eficacia y, al mismo tiempo, reduciendo los efectos adversos por una colocación errónea de la aguja.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

El dolor musculoesquelético como síntoma de presentación puede estar causado por traumatismos, procesos reumatológicos, infecciosos, hematológicos, psicológicos, congénitos y oncológicos, especialmente en menores de 12 años. Los síntomas como fatiga, pérdida de peso, erupción cutánea, molestias articulares múltiples, fiebre, enfermedad reciente o crónica y persistencia del dolor a pesar del tratamiento conservador sugieren un diagnóstico diferente de los traumatismos deportivos. La posibilidad de maltrato a menores, incluyendo el abuso sexual, como etiología no debe pasarse por alto, ya que afecta a todos los estratos socioeconómicos. La incongruencia entre la anamnesis y los hallazgos de la exploración física deben llevar a ampliar la evaluación. Una revisión negativa de los sistemas, con el antecedente de un traumatismo compatible con los hallazgos físicos, señala una etiología deportiva.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.1 Lesiones del cartílago de crecimiento

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

Aproximadamente el 20% de las lesiones deportivas pediátricas atendidas en los servicios de urgencias es una fractura. El 25% de estas fracturas afecta a la fisis (v. cap. 703). El crecimiento de los huesos largos se produce en tres zonas y es susceptible a las lesiones. El hueso inmaduro puede sufrir una lesión aguda en la epífisis (p. ej., fracturas de Salter-Harris, v. cap. 703.2), la superficie articular (p. ej., osteocondritis disecante [OCD]) o la apófisis (p. ej., fracturas por avulsión). Los varones sufren cerca del doble de frac-

turas epifisarias que las mujeres. La incidencia máxima de estas fracturas se produce durante la velocidad máxima de crecimiento (mujeres: 12 ± 2,5 años de edad; varones: 14 ± 2 años de edad). La fisis es un cartílago de crecimiento de compresión y es responsable del crecimiento longitudinal del hueso. La apófisis es una prominencia ósea donde se inserta un tendón y es un cartílago de crecimiento de tracción. Las epífisis son los extremos proximal y distal de los huesos largos y están recubiertas de cartílago articular.

Las **lesiones fisarias** de la extremidad superior se ven con más frecuencia en el radio distal, en el niño o en el adolescente, y normalmente se deben a la aplicación de una fuerza excesiva sobre la extremidad superior. Las lesiones de esta naturaleza se pueden ver en los deportistas, incluyendo los que participan en gimnasia, animación deportiva, patinaje sobre hielo, *hockey* y levantamiento de pesas. Los mecanismos de lesión incluyen caídas sobre la mano extendida o la dorsiflexión y carga axial repetitiva a través del radio distal (v. cap. 713). Se puede ver dolor crónico en la muñeca hasta en el 79% de los gimnastas jóvenes, sobre todo en las chicas gimnastas de entre 12 y 14 años, comúnmente denominado **muñeca de gimnasta** (v. cap. 701). Con la carga axial repetitiva, se puede inducir una isquemia metafisaria temporal que impida la calcificación del cartílago y ocasione que la fisis se ensanche. Con el ensanchamiento de la fisis radial distal, se pueden producir microfracturas. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor en la parte radial y dorsal de la muñeca, en particular con las actividades que implican hiperextensión pasiva y activa, y que se alivia con la suspensión de la actividad desencadenante. A menudo se observa sensibilidad o dolor focal alrededor de la circunferencia del radio distal. El diagnóstico diferencial incluye fracturas de los metacarpianos, fractura del escafoides y, en el niño mayor o adolescente, tenosinovitis de De Quervain. Siempre debe tenerse en cuenta en un niño con una muñeca hinchada y dolorosa la posibilidad de una artritis idiopática juvenil, sin excluir la existencia de una neoplasia o un proceso infeccioso. Las radiografías de la muñeca pueden ser útiles, sobre todo cuando se comparan con la extremidad contralateral. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la fisis con cambios quísticos que afectan al segmento metafisario, ruptura de la epífisis distal y, en etapas posteriores, varianza cubital positiva. La gammagrafía ósea puede ser útil para las fracturas por estrés, seguida, si es necesario, de resonancia magnética. Se siguen los principios **PRICE,** junto con el tratamiento del dolor con analgésicos no narcóticos. Las epifisiólisis tipos I y II de Salter-Harris se pueden tratar con reducción cerrada e inmovilización. En un deportista con una varianza cubital positiva significativa puede ser necesaria una osteotomía de acortamiento. Las lesiones fisarias en la rodilla (fémur distal, tibia proximal) son raras, mientras que las del tobillo (comúnmente peroné distal) son más frecuentes (normalmente como resultado de una lesión por inversión) y predominan las fracturas de Salter -Harris grado I.

Los trastornos del crecimiento tras una lesión de la placa de crecimiento dependen de la localización y de la parte de la epífisis fracturada. Estos factores influyen en la probabilidad de que se forme una barra fisaria con detención del crecimiento. En la extremidad superior, las zonas que más contribuyen al crecimiento longitudinal son el húmero proximal y el cúbito/radio distal, mientras que en las extremidades inferiores el fémur distal y la tibia/peroné proximal son las que más contribuyen al crecimiento longitudinal. Las lesiones de estas regiones tienen más probabilidad de causar un trastorno del crecimiento que las lesiones epifisarias en los otros extremos de estos huesos largos. El tipo de fractura fisaria relacionada con el riesgo de alteración del crecimiento se describe mediante el sistema de clasificación de Salter-Harris (v. tabla 706.2). Las lesiones tipo I son las que producen menos alteraciones del crecimiento, mientras que las de grado V son las que se asocian con mayor frecuencia a alteraciones del crecimiento.

La **osteocondritis disecante** (OCD) afecta al hueso subcondral y al cartílago que lo recubre (v. cap. 697). En las necrosis avasculares, el hueso subcondral y el cartílago articular se pueden aplanar, reblandecer o desprenderse en fragmentos. La etiología es desconocida, pero puede estar relacionada con traumatismos repetidos en algunos casos. La OCD se presenta muy frecuentemente en las extremidades inferiores en la rodilla, afectando la cara lateral del cóndilo femoral medial en el 70% de los pacientes, el cóndilo femoral lateral en el 20% y la rótula en el 10% (fig. 707.1). En las extremidades superiores se ve con más frecuencia en el codo, afectando el *capitellum,* y a menudo está asociada con actividades de repetición que involucran sobrecarga de lanzamiento o balanceo (p. ej., béisbol). Otras zonas en las que se identifican lesiones de OCD son el tobillo (astrágalo) y la cabeza radial. La OCD afecta a los deportistas en la segunda década de la vida. La presentación clínica más frecuente es un dolor vago mal localizado en la articulación. Rara vez existe un antecedente traumático agudo reciente. Algunas lesiones pueden ser asintomáticas, diagnosticadas en radiografías «rutinarias», mientras que

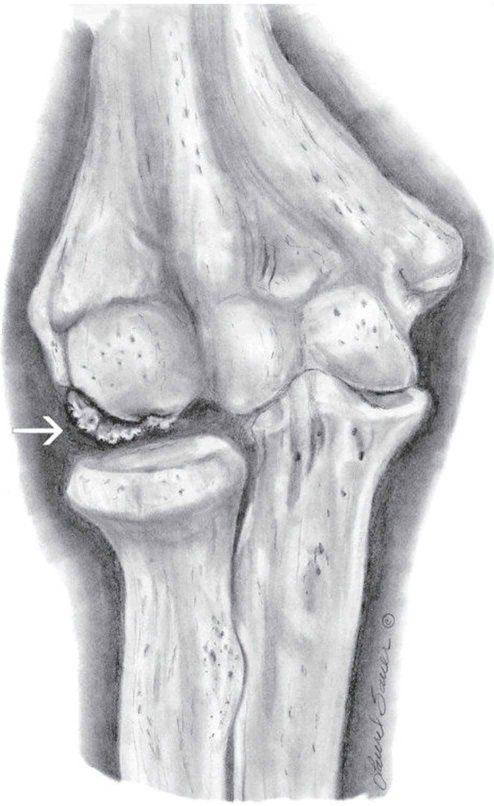

Fig. 707.1 Osteocondritis disecante en el codo. *(Copyright Laurel Sauer, 2017.)*

otras se manifiestan por derrame articular, dolor, limitación de la movilidad y síntomas mecánicos (p. ej., bloqueos, chasquidos o crepitación). La actividad suele empeorar el dolor.

Puede que la exploración física no muestre ningún hallazgo específico. En ocasiones se observa dolor a la palpación profunda sobre el cóndilo afectado. El diagnóstico se suele realizar con las radiografías simples. Cuando existe sospecha de OCD en la rodilla, puede obtenerse una proyección del túnel, ya que muestra mejor los dos tercios posteriores del cóndilo femoral. El tratamiento de la osteocondritis disecante sigue siendo controvertido. A menudo, las lesiones no desplazadas pueden ser tratadas de forma sintomática con o sin modificación de la actividad, reduciendo el peso de carga o con inmovilización. Los fragmentos libres, generalmente, requieren la extracción quirúrgica. Se pueden utilizar técnicas de perforación que son útiles para estimular la formación de hueso nuevo y la cicatrización, tras la reducción de los fragmentos móviles a su lecho de origen. Pueden producirse secuelas a largo plazo hasta en el 25% de los pacientes con lesiones atípicas, edad avanzada, derrame y lesiones de gran tamaño.

Las **fracturas por avulsión** se producen cuando una contracción muscular forzada separa la apófisis del hueso. Son más frecuentes alrededor de la cadera (fig. 707.2) y su tratamiento es conservador. Las fracturas agudas de otras apófisis (p. ej., en la rodilla y en el codo) precisan consulta urgente con el cirujano ortopédico. El aumento crónico de las fuerzas de tracción musculares sobre las apófisis de inserción puede provocar microtraumatismos repetitivos y dolor en la apófisis. Las regiones afectadas con más frecuencia son la rodilla (**enfermedad de Osgood-Schlatter** y de **Sinding-Larsen-Johansson**), el tobillo **(enfermedad de Sever)** (fig. 707.3) y el epicóndilo medial **(codo de las «Ligas Menores»)**. La apofisitis por tracción de la rodilla y del tobillo puede tratarla, a menudo, el pediatra de atención primaria. El objetivo terapéutico principal es reducir al mínimo la intensidad y frecuencia del dolor. Son apropiados los ejercicios que aumentan la fuerza, la flexibilidad y la resistencia de los músculos que se insertan en la apófisis, con el principio del reposo relativo. El uso de una cinta rotuliana puede ser beneficioso al reducir la fuerza de tracción realizada sobre la apófisis de la tibia durante el ejercicio. Los síntomas pueden durar 12-24 meses si no se aplica tratamiento. Al ralentizarse el crecimiento los síntomas desaparecen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

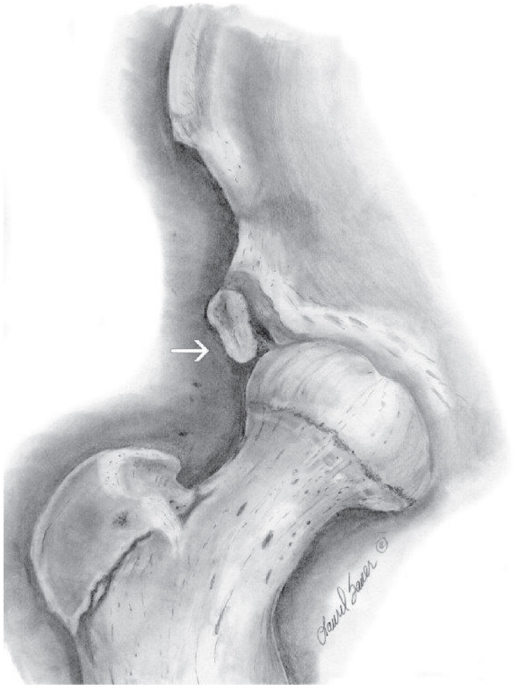

Fig. 707.2 Avulsión de la espina ilíaca anteroinferior. *(Copyright Laurel Sauer, 2017.)*

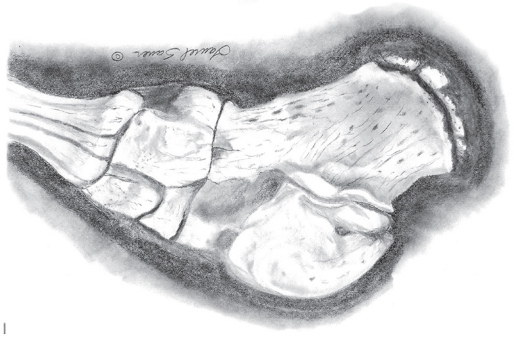

Fig. 707.3 Apofisitis del calcáneo (enfermedad de Sever). *(Copyright Laurel Sauer, 2017.)*

707.2 Lesiones del hombro

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

El dolor de hombro asociado a síntomas que se irradian por el brazo debe hacer sospechar la posibilidad de una lesión concomitante del cuello. *El dolor y la hipersensibilidad en el cuello o la limitación del arco de movilidad cervical requieren una inmovilización de la columna cervical con traslado del deportista para una evaluación completa.* Si no existe dolor en el cuello, hipersensibilidad ni limitación de la movilidad de la columna cervical, probablemente la lesión se localice en el hombro.

FRACTURAS DE LA CLAVÍCULA

La fractura de clavícula es una de las lesiones más frecuentes del hombro. La lesión suele ser producida por una caída sobre la cara lateral del hombro, sobre el brazo en extensión o por traumatismo directo. Aproximadamente el 80% de las fracturas se produce en el tercio medio de la clavícula. En los niños pequeños, en lugar de una fractura evidente, puede existir una deformidad plástica de la clavícula, que se debe tratar de la misma manera. El tratamiento es conservador, incluyendo el empleo de un cabestrillo o un inmovilizador o vendaje en forma de ocho para comodidad y protección. El tiempo de consolidación es más corto que en los adultos, generalmente 4-6 semanas. Se recomienda un periodo adicional de 2-3 semanas de protección frente a las actividades de contacto/colisión después de la consolidación clínica y radiológica para evitar la repetición de la lesión. Si no existe desplazamiento, la mayoría de las fracturas sin desplazar del tercio medio y lateral se pueden tratar de forma similar a las fracturas del tercio medio. Las fracturas desplazadas del tercio lateral y medial deben ser remitidas al cirujano ortopédico debido a la elevada incidencia de artrosis acromioclavicular (AC) (lateral) y epifisiólisis (medial). La osteólisis clavicular distal es, probablemente, una lesión por sobrecarga asociada a la disolución y reabsorción lenta del hueso. La causa de la lesión es incierta, y aparece de forma más frecuente asociada a una reacción o fractura de estrés en una zona de carga considerable. Esta lesión se observa con frecuencia en levantadores de peso, y puede aparecer en niños mayores. Puede ser útil el tratamiento conservador, incluyendo limitación de la actividad, hielo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e infiltraciones de corticoides. Puede ser útil agarrar la mancuerna a mayor distancia del levantador. Para aquellos que no están dispuestos a modificar la actividad de levantamiento o aquellos con síntomas persistentes a pesar del tratamiento conservador, la cirugía puede ser muy eficaz; consiste en la extirpación del extremo distal de la clavícula (aproximadamente 1 cm), sin pérdida de fuerza y con probable recuperación completa de la actividad.

Fig. 707.4 Palpación de la articulación acromioclavicular. *(De Anderson SJ: Sports injuries. Curr Prob Pediatr Adolesc Health 35:105-176, 2005.)*

LUXACIÓN DE LA ARTICULACIÓN ACROMIOCLAVICULAR

La luxación de la articulación se suele producir cuando el deportista sufre un traumatismo directo sobre el acromion con el húmero en aducción, empujando al acromion en dirección medial e inferior. La fuerza se dirige hacia la articulación AC y los ligamentos coracoclaviculares debido a la estabilidad inherente de la articulación esternoclavicular. Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre la articulación AC, dolor al levantar el brazo por encima del nivel del hombro y pueden presentar un resalte evidente entre el tercio distal de la clavícula y el acromion (fig. 707.4).

La lesión de la articulación AC **tipo I** es un esguince aislado del ligamento AC, con el manguito perióstico intacto. No hay deformidad visible y las radiografías son normales. El dolor se provoca al realizar la aducción del brazo por delante del tórax. La lesión de **tipo II** afecta a los ligamentos AC y coracoclaviculares, además de causar una interrupción parcial del manguito perióstico. Las radiografías pueden mostrar un ligero ensanchamiento

de la articulación AC, aunque la distancia entre la clavícula y la apófisis coracoides no varía en comparación con el otro hombro. El tratamiento de las lesiones AC tipo I y tipo II es conservador, no siendo necesaria la cirugía; consiste en hielo, antiinflamatorios no esteroideos, un cabestrillo para inmovilizar y el control del dolor agudo. Con el objetivo de prevenir la rigidez articular residual se deben incorporar de forma precoz ejercicios de rehabilitación con movimientos de hombro y ejercicios de fortalecimiento del manguito de los rotadores, el deltoides y el trapecio, una vez que no exista dolor en todo el arco de movilidad. Puede ser útil un periodo corto de fisioterapia si, pasadas 2-4 semanas de la lesión, existe una limitación del arco de movilidad. El retorno a la actividad deportiva se plantea cuando el paciente ya no tiene dolor sobre la articulación AC, presenta un arco de movilidad completo indoloro, tiene la fuerza suficiente para proporcionar una protección funcional ante una colisión o caída y puede realizar las actividades necesarias en su deporte. Por lo general, el tiempo de retorno a la actividad después de una lesión AC tipo I es de 1-2 semanas, y 2-4 semanas para el tipo II.

La lesión de la articulación AC **tipo III** es más grave y, además de una rotura de los ligamentos AC y coracoclaviculares, así como la rotura del manguito perióstico implica una inestabilidad de la clavícula distal debido a la desinserción de la fascia deltotrapezial. Las radiografías generalmente muestran un desplazamiento superior de la clavícula distal con respecto a la coracoides del 25-100%. El tratamiento de las lesiones AC de tipo III es controvertido. Muchas pueden ser tratadas sin cirugía, de forma similar a la descrita en las lesiones AC de los tipos I y II si no hay lesiones de la cobertura cutánea o compromiso neurovascular de la extremidad lesionada. Se debe informar al paciente que esta lesión, probablemente, ocasione una deformidad notable, para determinar si esto es aceptable. No suele ser necesaria la cirugía en las lesiones AC de tipo III; se realiza principalmente en deportistas que participan en deportes de lanzamiento o por estética. Las lesiones de la articulación AC **tipos IV, V y VI** representan una gravedad progresiva de las lesiones ligamentosas y fasciales con un desplazamiento clavicular de localización variada. Estas lesiones deben ser referidas a la consulta del cirujano ortopédico para su reparación quirúrgica.

LUXACIÓN GLENOHUMERAL ANTERIOR

El mecanismo habitual de lesión responsable de una **luxación glenohumeral anterior** es el contacto con otro jugador con el hombro en abducción de 90 grados y en rotación externa forzada. Los pacientes se quejan de dolor intenso y de que su hombro «se ha salido de su sitio» o «se ha desplazado». Los pacientes con luxación anterior presentan un hueco en la región inferior del acromion y un abultamiento en la región anterior del hombro causado por el desplazamiento anterior de la cabeza humeral. La sensibilidad anormal en la región lateral del deltoides y en la superficie extensora del antebrazo proximal deben ser evaluadas a propósito de una lesión concomitante de los nervios radial o musculocutáneo, respectivamente.

La reducción de una luxación de hombro debe hacerse de forma rápida, suponiendo que no exista crepitación, lo cual nos orientaría a pensar en una fractura. Se han descrito numerosos métodos seguros para la reducción cerrada, incluyendo la técnica de tracción contratracción, la **maniobra de Stimson** y la maniobra de abducción. Las radiografías posreducción son útiles y pueden mostrar una fractura impactada de la parte posterior y lateral de la cabeza humeral (lesión de Hill-Sachs). Las lesiones en las partes blandas circundantes, incluyendo la cápsula anterior y el rodete, se evalúan mejor por resonancia magnética, a menudo acompañada de la introducción de contraste intraarticular. Una vez reducida, el tratamiento inicial de una luxación incluye colocar al paciente un cabestrillo para mayor comodidad y protección. La duración de la inmovilización es controvertida y puede durar desde unos pocos días a 4-6 semanas. El riesgo más importante después de una luxación traumática aguda es la recurrencia. La mayoría de los profesionales de la medicina deportiva recomiendan la realización de ejercicios de movimiento y fortalecimiento activo, en función de la tolerancia del paciente. La rehabilitación se centra en el fortalecimiento progresivo de los músculos del manguito de los rotadores, del deltoides y de los músculos periescapulares, con grados crecientes de abducción y rotación externa. El fortalecimiento de los músculos del manguito de los rotadores es extremadamente importante, ya que son los estabilizadores dinámicos de la articulación glenohumeral, lo que resulta fundamental para prevenir futuras luxaciones. Los ejercicios pliométricos también pueden incorporarse cerca del final de la rehabilitación para mejorar la función propioceptiva en preparación para el retorno a la actividad deportiva. Los pacientes pueden volver a practicar cuando la fuerza, la flexibilidad y la propiocepción sean iguales a las del otro hombro, hasta un grado en que sean capaces de proteger el hombro y realizar actividades específicas del deporte sin dolor. Se debe considerar la cirugía en los casos de luxaciones recurrentes o en aquellos individuos que no logran curarse adecuadamente después de la rehabilitación prolongada. Además, se puede considerar la reparación quirúrgica temprana en los deportistas que participan en deportes de contacto o colisión, dado que tienen mayores tasas de recurrencia.

LESIONES DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES

Los músculos del **manguito de los rotadores** consisten en el supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular. La función de estos músculos es rotar el húmero y estabilizar su cabeza contra la cavidad glenoidea. El supraespinoso es el que se lesiona con más frecuencia, ya sea por lesiones agudas causadas por un traumatismo o debido a tendinosis crónica por el uso excesivo. Específicamente, la tendinosis del manguito de los rotadores se caracteriza por dolor en los movimientos por encima de la cabeza, como al lanzar, levantar o coger objetos por encima de la cabeza. El dolor suele estar mal localizado en la zona del hombro, aunque este puede ser referido sobre el deltoides. La aparición del dolor es a menudo insidiosa y se asocia frecuentemente a un aumento en la frecuencia o duración de las actividades de lanzamiento o levantamiento por encima de la cabeza. El dolor empeora con estas u otras actividades, pero con frecuencia persiste en reposo; el dolor por la noche ocurre en los casos más severos. La exploración de la fuerza del manguito de los rotadores suele producir dolor y, en algunos casos, puede observarse una debilidad respecto al hombro sano. La tendinosis del supraespinoso produce dolor a la abducción activa contra resistencia en la que el paciente abduce el hombro 90 grados, con una flexión de unos 30 grados por delante del plano parasagital, y rota internamente el húmero.

El tratamiento de la tendinosis del manguito de los rotadores incluye el reposo relativo del deporte o las actividades que causan dolor, la aplicación de frío y/o el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. El fortalecimiento del manguito y de los músculos estabilizadores de la escápula, las modificaciones de la técnica y el fortalecimiento de los músculos del tronco son importantes componentes de la rehabilitación, frecuentemente supervisada por un fisioterapeuta. En el deportista joven, el dolor en el manguito de los rotadores se debe con mayor frecuencia a la inestabilidad glenohumeral y no al síndrome de pinzamiento subacromial. Lo segundo es más frecuente en adultos y es causado por el atrapamiento del manguito de los rotadores por las estructuras óseas situadas por encima del mismo. Como resultado, el tratamiento centrado únicamente en los estiramientos puede empeorar los síntomas. El retorno a la actividad deportiva suele incluir un incremento gradual de la carga sobre el manguito de los rotadores, a medida que el paciente reanuda sus actividades previas, como un programa de intervalos de lanzamientos en el béisbol.

Las **roturas del rodete glenoideo** pueden aparecer de forma igualmente insidiosa, como la tendinosis del manguito de los rotadores, o puede estar asociada a una luxación traumática aguda. Con frecuencia se manifiesta como dolor en la articulación glenohumeral y se puede asociar a una sensación de chasquido o enganche en el hombro. A menudo, esto se puede reproducir durante la exploración. Una de las lesiones más frecuentes es la lesión del rodete superior anterior y posterior. Los deportistas lanzadores tienen un riesgo particular. Se cree que el mecanismo de lesión tiene relación con una lesión por tracción de la cabeza larga del bíceps en su inserción en la parte superior del rodete glenoideo, producida durante el ciclo de lanzamiento. Las radiografías suelen ser normales. La artro-RM es la mejor técnica para estudiar la patología del rodete glenoideo (fig. 707.5).

La **fractura por sobrecarga del húmero proximal** (epifisiólisis) es una causa poco frecuente de dolor en la región proximal del hombro que se debe sospechar cuando el dolor del hombro no responde al tratamiento habitual. El deportista joven (placas epifisarias abiertas) que realiza movimientos repetitivos con el brazo por encima de la cabeza, como en el béisbol, el tenis o la natación sin antecedentes de traumatismo, puede presentar un dolor profundo en el hombro de comienzo progresivo. Se aprecia dolor a la palpación sobre el húmero proximal, y el diagnóstico se confirma al detectar un ensanchamiento de la placa epifisaria en las radiografías simples, mediante gammagrafía ósea o por el edema fisario en la RM. El tratamiento es el reposo durante 6-8 semanas.

Las patologías no relacionadas con el deporte que se deben considerar en cualquier niño con hombro doloroso incluyen la deformidad no diagnosticada de Sprengel. Esta deformidad afecta a la escápula, que no desciende desde la región cervical a la altura de la primera a quinta costillas. Los niños a menudo presentan un acortamiento de la línea del cuello y carecen de la movilidad normal de la escápula sobre el tórax. La malposición de la glenoides puede causar una limitación de la flexión hacia delante y la abducción del hombro. Hasta en el 50% de los casos existe una barra omovertebral. Esta

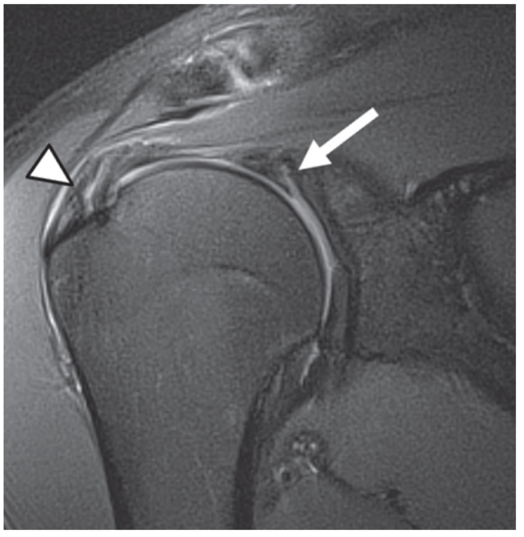

Fig. 707.5 RM coronal ponderada en un paciente distinto donde se muestra una rotura del *labrum* superior *(flecha)* y tendinosis del tendón supraespinoso *(punta de flecha)*. No hay edema perilabral adyacente, sugiriendo una lesión crónica. *(De Chang, I-Yuan J, Polster JM: Pathomechanics and magnetic resonance imaging of the thrower's shoulder.* Radiol Clin N Am *54[5]:801–805, 2016, Fig. 13, p. 811.)*

barra conecta el ángulo superomedial de la escápula con la columna cervical, y está formada por tejido fibrocartilaginoso o hueso. Otras alteraciones regionales pueden incluir escoliosis con escápula prominente en el lado convexo, alteraciones costales congénitas y el síndrome no diagnosticado de Klippel-Feil. La escápula alada siempre debe hacer sospechar una distrofia muscular, especialmente escapulotorácica. Los antecedentes familiares pueden ser muy útiles. Los tumores óseos primarios (v. cap. 528) frecuentes en las extremidades superiores incluyen sarcoma de Ewing de la escápula y sarcoma osteogénico del húmero proximal, además de osteoblastomas y condroblastomas frecuentes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos. Las manifestaciones iniciales más frecuentes del osteosarcoma son el dolor, la disfunción del miembro superior y la inflamación. Se puede observar una presentación similar en el sarcoma de Ewing, acompañada de pérdida de peso y fiebre. Los síntomas que no responden al tratamiento conservador requieren un estudio más detallado y la consulta con el especialista.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.3 Lesiones del codo

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

LESIONES AGUDAS

La articulación que se luxa con más frecuencia en la infancia es el codo. La subluxación de la cabeza radial, o «codo de niñera», constituye la mayor parte de estas (v. cap. 701). La luxación posterior es el siguiente tipo de **luxación de codo** más frecuente, siendo su mecanismo una caída de espaldas sobre el brazo extendido con el codo en extensión. La luxación puede ser completa o incompleta (denominada «apoyada»), quedando la tróclea subluxada y situada en la parte superior de la apófisis coronoides. Con frecuencia se rompe el ligamento colateral cubital (LCC) junto con otros componentes de la cápsula articular del codo. También pueden existir fracturas del olécranon (>80% de incidencia) o del epicóndilo medial. Se aprecia una deformidad obvia, con el olécranon desplazado y prominente por detrás del húmero distal. Es importante realizar una exploración minuciosa de los pulsos distales radial y cubital para evaluar la integridad vascular, debido a la posibilidad de que exista una lesión de la arteria braquial. También debe evaluarse la sensibilidad de la extremidad distal, debido a la posible lesión de los nervios radial, mediano y cubital. La lesión se debe reducir tan pronto como sea posible antes de que se produzca una inflamación y un espasmo muscular significativos que puedan complicar el procedimiento. Se aplica tracción longitudinal al antebrazo, ejerciendo presión suave hacia arriba sobre el húmero distal para que la apófisis coronoides supere la tróclea. Si no se puede reducir el codo, se debe inmovilizar el brazo con una férula acolchada y un cabestrillo y se debe trasladar al paciente a un centro de urgencias.

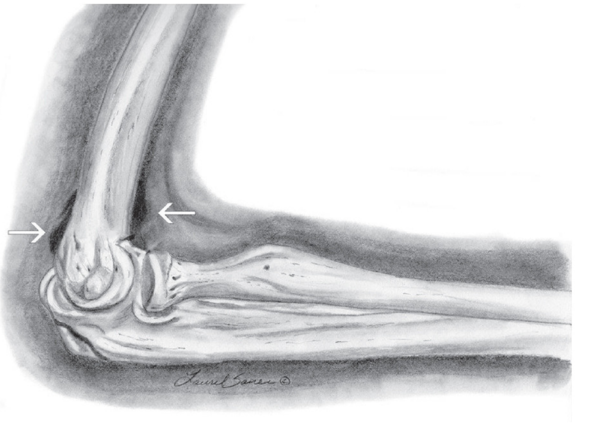

Fig. 707.6 Desplazamiento de la almohadilla grasa supracondílea con derrame articular (signo de la almohadilla grasa) que indica la presencia de una fractura. *(Copyright Laurel Sauer, 2017.)*

Las **fracturas supracondíleas de húmero** pueden producirse por el mismo mecanismo de lesión que las luxaciones de codo y pueden ser difíciles de distinguir en la exploración física de una luxación posterior debido a la importante inflamación alrededor del codo. Estas también pueden complicarse con una lesión concomitante de la arteria braquial y, en menor medida, de los nervios mediano, radial y cubital. La lesión se produce normalmente en la primera década de la vida, que se asocia a un pico de hiperlaxitud en la articulación del codo en los niños entre los 5 y 8 años. Después de estas fracturas puede desarrollarse un síndrome compartimental agudo (fig. 707.6). Estas fracturas deben ser derivadas a la consulta del traumatólogo y se analizan con más profundidad en el capítulo 703.

Un traumatismo directo en el codo puede causar sangrado e inflamación en la bolsa olecraneana, dando lugar a una **bursitis del olécranon.** Rara vez es necesaria la aspiración y esta lesión puede ser manejada con hielo, vendaje compresivo y analgesia (principios PRICE). Una almohadilla protectora del codo proporciona comodidad durante la actividad y previene nuevas lesiones.

Lesiones crónicas

Las lesiones por uso excesivo en las extremidades superiores se producen principalmente en los deportes de lanzamiento, en los que requieren una flexión o extensión repetitiva de la muñeca o en aquellos deportes que precisan el apoyo en carga sobre las manos (gimnasia).

El «codo de las ligas menores» es un término amplio que engloba diferentes problemas del codo. En el lanzamiento por encima de la cabeza se producen fuerzas en valgo en la región medial, con apertura de la articulación y de compresión en la región lateral del codo. El **dolor en la región medial** del codo es un síntoma frecuente en los lanzadores jóvenes, debido a las sobrecargas repetidas en valgo de los músculos flexores y pronadores y de su inserción en el epicóndilo medial. En preadolescentes, que todavía tienen núcleos de osificación secundarios en maduración, es probable una **apofisitis por tracción del epicóndilo medial.** Los pacientes presentan dolor a la palpación sobre el epicóndilo medial; el dolor empeora con la sobrecarga en valgo o con la flexión y pronación de la muñeca contra resistencia. En los casos más graves puede existir dolor en la muñeca. Las radiografías pueden mostrar ensanchamiento de la placa de crecimiento en la apófisis medial en comparación con el codo sano. El tratamiento consiste en evitar el lanzamiento durante 4-6 semanas, el fortalecimiento sin dolor y el estiramiento del grupo flexor/pronador, seguido de 1-2 semanas en un programa de lanzamiento funcional progresivo con rehabilitación. La incorporación de ejercicios de fortalecimiento central y ejercicios de estabilización escapular, así como el abordaje de una mecánica de lanzamiento adecuada (para reducir la carga sobre el codo medial), son componentes importantes del programa de rehabilitación. Esta lesión requiere un periodo de reposo de los lanzamientos debido al riesgo de seudoartrosis de la apófisis y de dolor crónico. Si el dolor es agudo hay que pensar en una **fractura por avulsión del epicóndilo medial.** En cualquier lanzador con dolor agudo en el codo se deben realizar radiografías. Si el epicóndilo medial está avulsionado (fig. 707.7), se debe consultar con el cirujano ortopédico.

En adultos jóvenes con las apófisis fusionadas la estructura en el codo vulnerable a las lesiones es el **ligamento colateral cubital (LCC)**. Los esguinces/roturas del LCC son comunes en deportes que requieren de lanzamientos de alta velocidad o actividades con los brazos por encima de la cabeza. El dolor en la parte medial del codo que empeora durante la fase de aceleración del lanzamiento es común. También se describe con frecuencia una sensación de «apertura» de la articulación del codo durante el lanzamiento. En la exploración existe dolor focal a la palpación sobre el LCC. Puede apreciarse una laxitud adicional con el estrés en valgo del codo cuando se flexiona a 30 y/o 90 grados. Las radiografías generalmente son normales. El diagnóstico por ecografía o artro-RM suele ser necesario para evaluar la integridad del LCC. Las roturas parciales pueden ser tratadas con un periodo de reposo de los lanzamientos (2-4 semanas), seguido por rehabilitación cuidadosa progresiva, como se ha indicado anteriormente en el apartado de dolor en la región medial del codo. Si hay una rotura completa, está indicada la reparación quirúrgica si el deportista quiere seguir realizando lanzamientos.

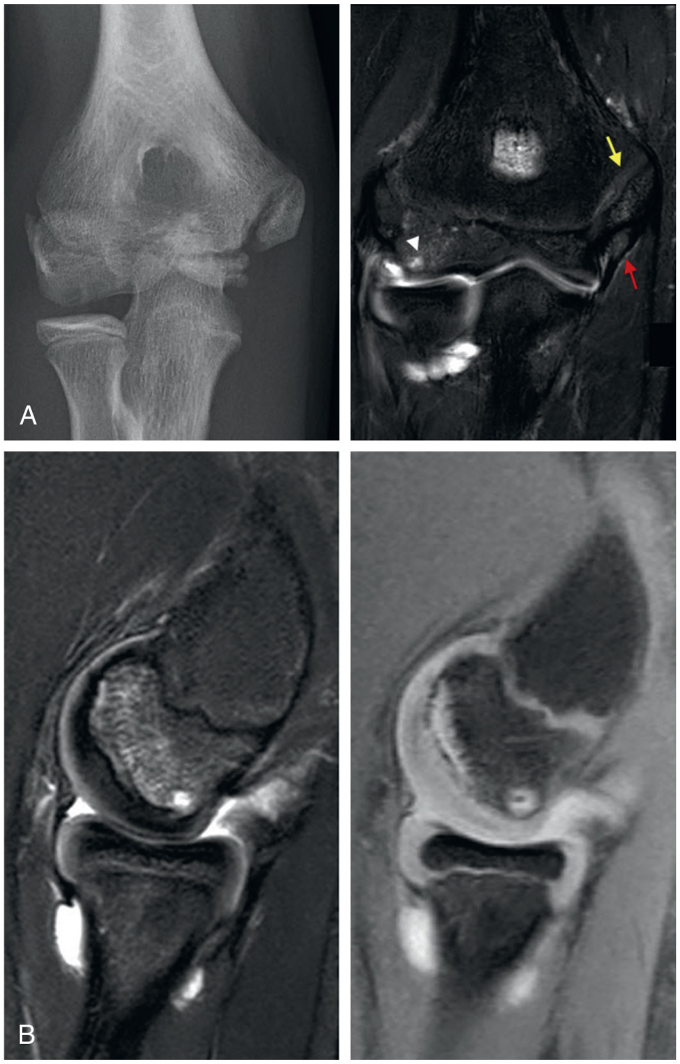

Fig. 707.7 Las diversas caras del codo de las «ligas menores» en un lanzador de 14 años de edad. **A,** Radiografía anteroposterior y RM coronal y oblicua con saturación grasa en T2 ponderada que muestra las características de lesión epicondílea crónica medial por estrés *(flecha amarilla)*, así como hallazgos de osteocondritis disecante del *capitellum (punta de flecha blanca)*. Edema proximal y medial del ligamento colateral cubital/esguince de grado 1 en inserción humeral *(flecha roja)*. **B,** Secuencia con recuperación con tiempo corto de inversión en tau y saturación grasa de T1 ponderada de artro-RM; las imágenes enfatizan las características típicas de lesión del «equivalente metafisario» con hueso profundo desorganizado y obliterado secundario a la osificación de la fisis del *capitellum*. *(De Braithwaite KA, Marshall KW: The skeletally immature and newly mature throwing athlete.* Radiol Clin N Am *54(5):841–855, 2016, Fig. 11).*

La **epicondilitis medial,** o **«codo de golfista»**, es otra causa común de dolor en la región medial del codo en el individuo con apófisis fusionadas. Comúnmente está causada por el uso excesivo de los grupos musculares flexores-pronadores en su origen en el epicóndilo humeral medial. Esto ocurre con frecuencia en los deportes o actividades con flexión repetitiva de la muñeca. Se observa dolor sobre el epicóndilo medial, que se exacerba con la extensión pasiva de la muñeca o la flexión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo de la actividad desencadenante, hielo, estiramiento y fortalecimiento de los flexores de la muñeca, cinchas antebraquiales, coderas y analgesia. La disfunción del nervio cubital puede ser una complicación de la sobrecarga en valgo y puede ocurrir con cualquiera de los diagnósticos previamente discutidos. Debe evaluarse una parestesia o debilidad motora persistente en la distribución del nervio cubital mediante estudios electromiográficos y de conducción nerviosa. El diagnóstico por ecografía puede usarse además para evaluar el engrosamiento focal del nervio, como señal de irritación, así como para visualizar el nervio dinámicamente a través del arco de la flexión del codo para determinar si existe subluxación sobre el epicóndilo medial (fig. 707.8).

La **compresión lateral del codo** durante el movimiento de lanzamiento puede causar problemas en la articulación radiocapitelar. La **enfermedad de Panner** es una osteocondrosis del *capitellum* que aparece a los 7-12 años de edad (fig. 707.9). La osteocondritis disecante (OCD) del cóndilo aparece a los 13-16 años (v. fig. 707.1). Estas dos entidades pueden

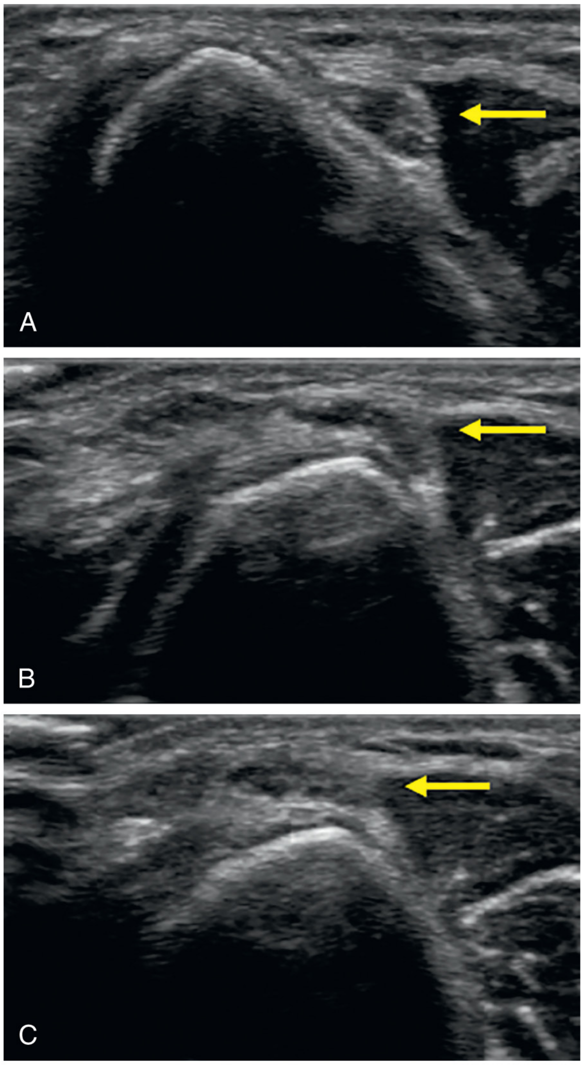

Fig. 707.8 Subluxación cubital. Ecografía dinámica del nervio cubital *(flecha)* en el surco cubital del codo. **A,** Nervio cubital normoposicionado en el surco cubital con el codo extendido. Con el codo en flexión **(B)** el nervio aparece parcheado hacia el epicóndilo medial. A medida que el codo se aproxima a la flexión terminal **(C)** se luxa el nervio completamente de forma anterior sobre el epicóndilo medial. *(Por cortesía de Nicholas Goyeneche, MD, ultrasound clinic files, Ochsner Clinic Medical Center.)*

representar un espectro continuo de la misma enfermedad. Aunque los pacientes con ambos trastornos presentan dolor en la región lateral del codo de comienzo insidioso que empeora con el lanzamiento, los que presentan OCD tienen síntomas mecánicos (chasquido y bloqueo) y, con más frecuencia, disminución del arco de movilidad. Los pacientes con enfermedad de Panner no tienen síntomas mecánicos y suelen presentar un arco de movilidad normal. El pronóstico de la enfermedad de Panner es excelente, y el tratamiento consiste en reposo relativo (no lanzamiento), inmovilización breve y nuevas radiografías a las 6-12 semanas para confirmar la remodelación ósea. En la OCD, las radiografías muestran una lesión más focal en el cóndilo humeral que lleva a un aplanamiento y, potencialmente, a la fragmentación. La RM puede ser muy útil para el diagnóstico precoz y la estadificación de la lesión. Ante una OCD es necesario consultar con el traumatólogo, ya que el tratamiento depende de la gravedad de la lesión y de la fragmentación.

La **epicondilitis lateral, o «codo de tenista»,** es la lesión por sobrecarga más frecuente en adultos, pero es relativamente infrecuente en niños y adolescentes (fig. 707.10). Se trata de una tendinosis de la inserción de los músculos extensores en su origen en el epicóndilo humeral lateral, que se encuentra comúnmente en las personas que realizan actividades que requieren agarre repetitivo o prolongado. Se observa dolor sobre el epicóndilo lateral, que se exacerba con la flexión pasiva de la muñeca o la extensión resistida de la muñeca. El tratamiento incluye reposo relativo, analgesia y ejercicios de estiramiento y fortalecimiento específicos para el codo y el antebrazo. El equipamiento inadecuado (p. ej., tamaño del agarre inadecuado o raqueta excesivamente tensada) y los fallos de técnica pueden contribuir al inicio de los síntomas. La reanudación del juego debe ser gradual y progresiva para prevenir la reaparición de la lesión.

Las lesiones del codo se pueden minimizar, pero no necesariamente prevenir, mediante la realización de ejercicios de estiramiento y de fortalecimiento en pretemporada. Es necesario resaltar la importancia de fortalecer la musculatura central y la estabilización escapular para la prevención de las lesiones del codo y el hombro en el deportista de lanzamiento. La consideración más importante para la prevención de las lesiones del codo en lanzadores es limitar el número de lanzamientos y recomendar a los jugadores, entrenadores y deportistas que cesen en la actividad en cuanto comiencen a tener dolor en el codo. Si este persiste hay que buscar consejo médico. Se ha recomendado que los lanzadores jóvenes

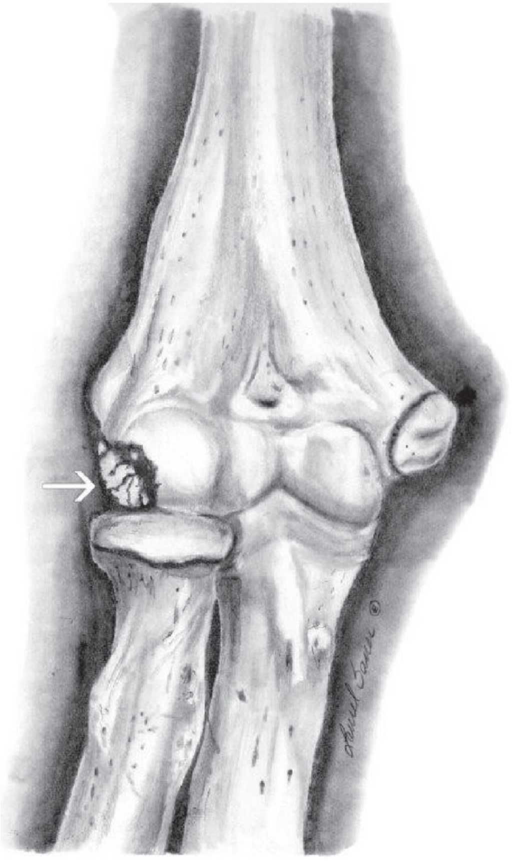

Fig. 707.9 Enfermedad de Panner. Obsérvese la fragmentación del *capitellum* humeral y el aplanamiento de la superficie articular *(flecha)*. *(Copyright Laurel Sauer, 2017.)*

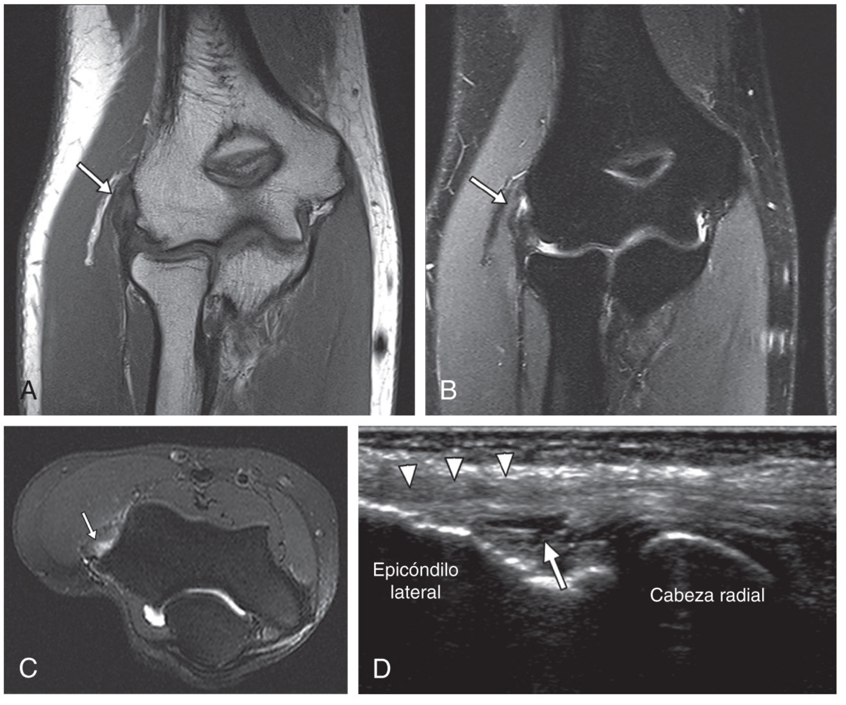

Fig. 707.10 Tenista de 22 años con dolor persistente en la región lateral del codo a pesar de 3 meses de fisioterapia. **A,** La secuencia coronal de T1 muestra engrosamiento y señal intermedia en el tendón extensor común (TEC; *flecha*). **B,** T2 coronal con supresión grasa (SG) (TEC; *flecha*) y **C,** secuencias de densidad protónica con SG en plano axial que muestran una señal de fluido en el TEC y discontinuidad de las fibras del tendón, que consiste en una rotura de espesor parcial (TEC, *flecha*). **D,** Ecografía correspondiente al eje axial que muestra una hendidura con fluido anecoico (*flecha*) por debajo de la superficie de TEC *(punta de flecha)*. *(De Gustas CN, Lee KS: Current imaging concepts and image-guided treatments for the injured thrower's elbow.* Radiol Clin N Am *54(5):817–839, 2016, Fig. 2, p. 821.)*

tengan un límite específico según su edad en el número de lanzamientos que pueden realizar, incluyendo el número de lanzamientos por partido y por semana, así como que se mantenga el número apropiado de días de descanso entre los partidos. Una buena regla general es que el número máximo de lanzamientos por partido debe ser de, aproximadamente, seis veces la edad del lanzador en años.

Otros problemas menos comunes que causan dolor en el codo son la neuropatía/subluxación cubital, la tendinitis bicipital o tricipital (distal), la apofisitis del olécranon y los cuerpos libres. Las lesiones no relacionadas con el deporte que deben ser consideradas en el niño con un codo doloroso incluyen condiciones congénitas sin diagnóstico, como la displasia radial (incluyendo la sinostosis radiocubital) y la parálisis leve persistente del plexo braquial. El codo no es una localización rara para las artritis inflamatorias (incluyendo la artritis idiopática juvenil), la sepsis, la hemofilia y la enfermedad de células falciformes. Las neoplasias a considerar incluyen osteoblastomas y condroblastomas, que son comunes en las diáfisis y epífisis de los huesos largos, además de osteosarcoma. Como siempre, es necesario profundizar en el estudio diagnóstico cuando el niño tiene síntomas persistentes que no responden al tratamiento conservador.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.4 Lesiones de espalda

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

ESPONDILÓLISIS, ESPONDILOLISTESIS Y SÍNDROME FACETARIO

Espondilólisis

La espondilólisis, una causa frecuente de dolor en deportistas, es una fractura de la *pars interarticularis* (v. cap. 699.6). Puede producirse a cualquier nivel vertebral, pero es más probable en el nivel L4 o L5. Nunca se ha encontrado una espondilólisis completa en el recién nacido. Su frecuencia aumenta entre las edades de 5,5 y 6,5 años hasta un 5%, cercano a la frecuencia de 5,8%, observada en la población blanca. En adolescentes con dolor de espalda su incidencia es de un 13-47%. Aparte de la hiperextensión aguda que causa una fractura aguda, el mecanismo de lesión es un defecto congénito o hipoplasia de la *pars.* Esta empeora con la carga lumbar en extensión repetitiva. El *ballet,* el levantamiento de peso, la gimnasia y el fútbol son ejemplos de actividades físicas en las que se produce de manera frecuente una carga repetitiva en extensión de la columna lumbar.

Los pacientes presentan, a menudo, dolor insidioso. No obstante, puede haber una lesión precipitante, como una caída o una hiperextensión brusca. El dolor, que se reproduce mediante extensión lumbar, puede irradiarse a las nalgas y puede llegar a afectar a las actividades de la vida diaria. El reposo o la posición en decúbito alivian el dolor.

En la exploración, el dolor aparece en hiperextensión en bipedestación, especialmente con la carga monopodal (prueba de la hiperextensión sobre una sola pierna). Se puede observar una limitación de la flexión por contractura de los isquiotibiales. La exploración neurológica es generalmente normal. Es frecuente que exista un dolor localizado a la palpación profunda, justo lateral a la apófisis espinosa en el lado afectado, con frecuencia a nivel de L4 o L5.

El diagnóstico se confirma por el hallazgo de un defecto en la *pars* detectado en una radiografía oblicua de la columna lumbar. El defecto se ve con dificultad en las proyecciones anteroposterior y lateral. La tomografía por emisión de fotón único es necesaria para confirmar el diagnóstico si las radiografías son normales. Una TC puede ayudar a identificar el grado de afectación del hueso y, en ocasiones, valorar la consolidación.

El tratamiento incluye el alivio del dolor y la restricción de actividades, así como una rehabilitación consistente en el fortalecimiento del tronco y de los isquiotibiales y en estiramientos de los flexores de la cadera. El uso temporal de una ortesis toracolumbosacra puede ser beneficioso en las fracturas de estrés espondilolíticas que no consolidan tras tratamientos conservadores alternativos.

Espondilolistesis y síndrome facetario

La espondilólisis, la espondilolistesis y el síndrome facetario son lesiones de los elementos posteriores de las vértebras. La **espondilolistesis** se produce cuando, debido a la existencia de un defecto bilateral de la *pars,* tiene lugar un desplazamiento o deslizamiento anterior de una vértebra sobre la vértebra inferior a ella (v. cap. 699.6). El **síndrome facetario** tiene una presentación y hallazgo en la exploración física similares a la espondilólisis. Está producido por una inestabilidad o lesión de la carilla articular inferior, posterior a la *pars interarticularis* y en la interfase de los procesos articulares inferior y superior. El síndrome facetario se puede diagnosticar mediante la identificación de alteraciones facetarias en la TC o por exclusión, por lo que se precisan una radiografía y una gammagrafía no diagnósticas para descartar la espondilólisis.

El tratamiento de las lesiones de los elementos posteriores es conservador y se dirige a reducir la actividad de carga repetitiva en extensión, a menudo durante 2-3 meses. Para la recuperación funcional del deportista motivado puede ser muy útil una adecuada mecánica corporal, las directrices posturales, el fortalecimiento de la musculatura central y las rutinas de estabilización lumbopélvica. Caminar, nadar y montar en bicicleta pueden ser ejercicios apropiados también durante la fase de rehabilitación. En raras ocasiones puede estar indicada la artrodesis vertebral segmentaria en el deportista con espondilolistesis e inestabilidad segmentaria que continúa siendo sintomática a pesar de haber recibido tratamiento conservador adicional.

HERNIA DE DISCO, ESGUINCE Y CONTUSIÓN LUMBAR

La lesión del disco intervertebral en los niños y los deportistas jóvenes es infrecuente. A diferencia de los déficits motores y sensoriales selectivos frecuentemente observados en los adultos con hernia de disco, los deportistas menores de 20 años presentan dolor o sensibilidad a lo largo del nervio ciático con menos frecuencia. Los hallazgos de la exploración física son mínimos, pero pueden consistir en dolor con la flexión anterior y la inclinación lateral. En un atleta joven con una lesión discal es muy poco frecuente encontrar un signo de Lasègue positivo o déficits neurológicos. Puede existir dolor a la palpación de la apófisis espinosa a nivel del disco lesionado. Puede estar presente una sensación de dolor generalizado en la región lumbar o en la parte superior de los glúteos. La RM suele confirmar el diagnóstico clínico. Si la hernia es pequeña, y el dolor no es incapacitante, el tratamiento de elección es conservador con analgesia y fisioterapia. No suele ser necesaria la cirugía.

En el atleta más joven puede verse **una distensión o una contusión lumbar aguda** y, por lo general, se asocia a una actividad desencadenante a menudo fuera de la rutina normal. La exploración revela sensibilidad en las partes blandas paravertebrales y laterales, que a menudo se desencadena al repetir el mecanismo de la lesión. La distensión torácica y lumbar en el niño en edad escolar se asocia frecuentemente con obesidad, falta de condición física e historia familiar positiva, así como por actividad recreativa mal supervisada y equipada. Hasta un 20% de los jóvenes han experimentado dolor de espalda en algún momento de su vida antes de los 15 años de edad. El uso de la mochila escolar se está convirtiendo rápidamente en la causa más común de dolor de espalda de naturaleza benigna en niños. Hasta el 74% de los escolares que portan mochilas experimentan dolor. El dolor de espalda es más común en niños con una mochila pesada (más del 10-20% del peso corporal), de sexo femenino, con índice de masa corporal elevado y que portan la mochila colgada sobre un solo hombro.

El tratamiento es conservador e incluye analgesia, liberaciones miofasciales, masaje y fisioterapia según la tolerancia. La historia natural de un esguince lumbar agudo en adultos indica que el 50% mejora en 1 semana, el 80% en 1 mes y el 90% en 2 meses, con independencia del tratamiento. Probablemente, la historia del dolor de espalda en los deportistas jóvenes es similar cuando se eliminan los factores y/o las actividades desencadenantes obvias, como se ha discutido anteriormente.

La **sacroilitis** se presenta como dolor sobre las articulaciones sacroilíacas; generalmente es crónica, pero en ocasiones se asocia a un antecedente traumático. Los pacientes presentan una **prueba de Patrick** positiva, que consiste en colocar el pie del lado afectado sobre la rodilla contralateral (cadera flexionada a 90 grados), estabilizar la cresta ilíaca contralateral y rotar externamente la cadera sobre el lado afectado (presionando la rodilla hacia abajo y hacia el lateral). Puede producirse una mejoría de los síntomas con los ejercicios de elevación de las rodillas al pecho, y puede existir una inclinación pélvica subsecuente. Está indicada una radiografía de las articulaciones sacroilíacas y, si resulta positiva, se recomienda investigar la presencia de una enfermedad reumática (espondilitis anquilosante [v. cap. 181], artritis idiopática juvenil [v. cap. 180] o la enfermedad inflamatoria intestinal [v. cap. 362]).

El tratamiento consiste en reposo relativo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fisioterapia. La espondilitis anquilosante es más probable si el dolor comienza antes de los 40 años de edad, si existe rigidez

matutina comprobada que mejora con la actividad y si el dolor aumenta de forma progresiva y dura más de 3 meses.

OTRAS CAUSAS

Las posibles causas de lumbalgia no relacionadas con el deporte son numerosas en los deportistas jóvenes e incluyen infección (osteomielitis, discitis) y neoplasia. Estas deben considerarse en pacientes con fiebre, pérdida de peso, otros signos constitucionales o la falta de respuesta al tratamiento inicial. La osteomielitis de la región lumbar o de la pelvis a menudo, pero no siempre, se asocia a fiebre. La **enfermedad de Scheuermann** no diagnosticada se debe tener en cuenta con un antecedente de dolor de espalda crónico, siendo este más común en varones y adolescentes jóvenes, y debe distinguirse del dorso curvo postural sintomático y de la cifosis congénita descompensada. La enfermedad de Scheuermann atípica, o apofisitis toracolumbar, puede progresar y convertirse en el equivalente pediátrico de una fractura de compresión del adulto. Los tumores benignos de la columna vertebral incluyen osteoma osteoide, que cursa con dolor focalizado nocturno intenso, no relacionado con la actividad, y que casi siempre se alivia con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos. El osteoblastoma no diagnosticado, el granuloma eosinófilo, el quiste óseo aneurismático y la displasia fibrosa son otros tumores benignos que deben ser excluidos. Los tumores vertebrales malignos incluyen el sarcoma de Ewing (aspecto radiológico en capas de cebolla) y el sarcoma osteogénico (patrón radiológico en rayos de sol), ambos asociados al triángulo de Codman. Los tumores metastásicos de la columna vertebral incluyen neuroblastoma, tumores de la médula espinal, la leucemia y el linfoma. El tumor de Wilms también puede metastatizar en la columna vertebral y se asocia a hemihipertrofia. Siempre debe tenerse en cuenta el dolor referido a la columna vertebral. Las entidades que pueden cursar con dolor referido incluyen pielonefritis, osteodistrofia renal, neumonía, endocarditis, colecistitis, litiasis renal, pancreatitis, megacolon, estreñimiento/íleo, hernia de hiato/reflujo, enfermedad inflamatoria pélvica y crisis de células falciformes. El embarazo no diagnosticado es siempre una consideración en la mujer con la edad apropiada. El dolor psicógeno y la fibromialgia se pueden ver en los niños. En la columna vertebral, el maltrato infantil puede presentarse más frecuentemente como lesiones de partes blandas que como fracturas. Hasta en el 30% de los niños maltratados se pueden ver fracturas costales posteriores y fracturas de las apófisis espinosas. Puede ser útil realizar una serie ósea para el diagnóstico de maltrato, que muestre múltiples lesiones en diferentes etapas de curación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.5 Lesiones de la cadera y de la pelvis

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

Las lesiones de la cadera y la pelvis suponen un porcentaje pequeño de las lesiones deportivas, pero pueden ser graves y precisan un diagnóstico inmediato. Los trastornos pueden presentarse con dolor en la rodilla sin hallazgos en la exploración.

En los niños, la **sinovitis transitoria** es la causa no traumática más frecuente de dolor de cadera. Suele presentarse como una cojera de inicio agudo, con rechazo del niño a apoyar la pierna afectada y con dolor a la movilidad en la exploración. Puede haber un antecedente de traumatismo leve. Es una enfermedad autolimitada que suele resolverse en 48-72 horas.

La **enfermedad de Legg-Calvé-Perthes** (necrosis avascular de la cabeza femoral) también se presenta en la infancia con inicio insidioso de cojera y coxalgia (v. cap. 698.3).

Hasta la madurez esquelética (tabla 707.2) los deportistas jóvenes son susceptibles de sufrir lesiones apofisarias (p. ej., la espina ilíaca anterosuperior). La **apofisitis** suele estar causada por una sobrecarga o por un traumatismo directo. Las **fracturas por avulsión** se producen en adolescentes que practican deportes que requieren cambios de velocidad explosivos (v. fig. 707.2). Los músculos largos se contraen y ejercen una fuerza superior a la resistencia de la inserción muscular en la apófisis. La susceptibilidad biomecánica de la pelvis permite que se produzca la separación en la región cartilaginosa entre las apófisis y el hueso adyacente. Las localizaciones más frecuentes en las fracturas pélvicas por avulsión son la espina ilíaca anterosuperior (músculo sartorio y tensor de la fascia lata), espina ilíaca anteroinferior (músculo recto femoral), trocánter menor (iliopsoas), tuberosidad isquiática (isquiotibiales) y cresta ilíaca (músculos abdominales). Los síntomas incluyen dolor localizado y derrame, con disminución de la fuerza y movilidad. Las radiografías bilaterales son importantes con el fin de permitir la comparación para evaluar el desplazamiento, en su caso, del fragmento fracturario. Un desplazamiento significativo o la presencia de un gran fragmento pueden requerir la consulta con el traumatólogo. El tratamiento inicial incluye hielo, analgesia, reposo y ejercicios de movilización sin dolor. A veces se necesitan muletas para la deambulación. No suele estar indicada la cirugía, ya que la mayoría de estas fracturas consolida bien, incluso si el fragmento es grande o están desplazadas. Los traumatismos directos sobre la cadera y la pelvis producen hematomas subperiósticos muy dolorosos llamados ***«hip pointers»***. Estas lesiones son más frecuentes alrededor de la espina ilíaca anterosuperior y la cresta ilíaca. Se puede apreciar una disminución del arco de movilidad activo de la cadera provocado por la contractura de la musculatura local, como los flexores y los abductores de la cadera. El tratamiento sintomático consiste en reposo, hielo, analgesia y protección para evitar una refractura.

La **epifisiólisis de la cabeza femoral** suele aparecer a los 11-15 años, durante el pico de crecimiento lineal (v. cap. 698.4) y suele presentar dolor en la zona inguinal o, en ocasiones, dolor referido en la rodilla.

La **fractura por sobrecarga del cuello femoral** puede manifestarse por coxalgia inespecífica y progresiva en atletas de deportes de resistencia. Las chicas que sufren la «tríada de la atleta» están especialmente en riesgo. Este diagnóstico debería tenerse siempre en cuenta en la corredora con dolor inespecífico del muslo. En la exploración puede haber dolor con el estiramiento pasivo de los flexores de la cadera y con la rotación de la cadera. Si en las radiografías no se observa una reacción perióstica que oriente a una fractura por sobrecarga puede ser necesario realizar una RM o una gammagrafía. En las fracturas por sobrecarga del cuello femoral es necesario consultar con el especialista por su tendencia a la seudoartrosis y a desplazarse con traumatismos leves o con la carga. Estas fracturas conllevan un mayor riesgo de necrosis avascular de la cabeza femoral.

La **osteopatía de pubis** es una inflamación de la sínfisis del pubis que puede estar causada por un excesivo balanceo de la pelvis de lado a lado. Puede verse en atletas de cualquier deporte de carrera y es más frecuente en deportes que requieren un uso adicional de los músculos aductores, como el *hockey* sobre hielo, el fútbol americano y el patinaje en línea. Los atletas debutan típicamente con dolor difuso en la ingle, que puede ser unilateral o

Tabla 707.2 Edad de aparición y de fusión de las apófisis en la cadera y la pelvis

APÓFISIS	APARICIÓN (AÑOS)	FUSIÓN (AÑOS)	GRUPO DE MÚSCULOS RELACIONADOS
Espina ilíaca anteroinferior	13-15	16-18	Cuádriceps
Espina ilíaca anterosuperior	13-15	21-25	Sartorio
Trocánter menor	11-12	16-17	Iliopsoas
Trocánter mayor	2-3	16-17	Glúteos
Tuberosidad isquiática	13-15	20-25	Isquiotibiales
Cresta ilíaca	13-15	21-25	Oblicuos del abdomen Dorsal ancho

De Waite BL, Krabak BJ: Examination and treatment of pediatric injuries of the hip and pelvis, *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19:305-318, ix, 2008.

bilateral. En la exploración física hay dolor en la sínfisis y, en ocasiones, en los aductores proximales. La prueba de fuerza de aducción produce molestias. Los signos radiológicos (irregularidad, esclerosis, ensanchamiento de la sínfisis del pubis con osteólisis) pueden no aparecer hasta 6-8 semanas después del inicio de los síntomas, pero la gammagrafía y la RM son más sensibles para identificar los cambios iniciales. Puede ser necesario mantener reposo relativo durante 6-12 semanas. Algunos pacientes requieren inyección de corticoides como terapia adyuvante. La infiltración guiada por ecografía puede mejorar la precisión de la inyección y, a su vez, evitar lesiones en las estructuras circundantes, como la vejiga y las estructuras vasculares de los genitales.

Las **fisuras del reborde acetabular** se producen en la cadera de forma parecida a las fisuras que aparecen en el rodete glenoideo del hombro. En pacientes atletas pueden observarse antecedentes de traumatismos y de dolor agudo en la parte anterior de la cadera asociados a clics y a sensación de bloqueo. El diagnóstico clínico es difícil, así que la artrografía mediante RM puede resultar de utilidad.

El **síndrome de la cadera en resorte** se debe a que la unidad miotendinosa del iliopsoas roza sobre la eminencia ileopectínea de la pelvis, la cápsula anterior de la cadera o la cintilla iliotibial (CIT) sobre el trocánter mayor. La falta de flexibilidad en estos músculos resulta en chasquidos, a medida que la unidad musculotendinosa se desliza sobre las prominencias óseas asociadas. Suele presentarse más comúnmente en bailarines de *ballet* y en corredores, y aparece como una lesión aguda o, lo más habitual, por sobreuso. Los pacientes atletas presentan un clic con o sin dolor en la cadera, normalmente localizado lateral o anterior y profundo dentro de la articulación. La exploración a menudo reproduce los síntomas. Normalmente no son necesarias las radiografías en el estudio diagnóstico. La revisión con ultrasonido puede ser de utilidad para visualizar las estructuras anatómicas mencionadas que causan la sensación de clic. Suele existir debilidad de la musculatura central, lo que puede ocasionar una movilidad excesiva de la cintura pelviana, lo que contribuye a un mayor deslizamiento del músculo tenso sobre la prominencia ósea. El tratamiento implica analgesia, reposo relativo, valoración biomecánica, flexibilización de la musculatura central y ejercicios de estiramiento y flexibilidad de las partes blandas afectadas. El paciente puede volver a su actividad normal a medida que lo tolere.

Las lesiones más comunes de las partes blandas de la región de la cadera y la pelvis incluyen los esguinces y la tendinosis de los flexores de la cadera (la ingle) y de los isquiotibiales, además de las contusiones del cuádriceps y la bursitis trocantérea. El término **pubalgia atlética** es usado más comúnmente para describir diferentes patologías que pueden causar dolor en abdomen inferior o en la ingle. A menudo se le llama «hernia de deportista», lo que origina confusión ya que realmente no existe una hernia a través del canal inguinal o la pared abdominal. La fisiopatología abarca desde el tejido lesionado hasta las estructuras que incluyen la aponeurosis púbica, más frecuentemente la inserción tendinosa de los músculos aductores en el abdomen y en la cadera. Como si se tratase de una hernia real, el dolor puede irradiar hacia la cara anterior del muslo, la región inguinal, el periné y/o el escroto. La exploración física presenta dolor en, o junto a, la rama púbica y/o reproducción del dolor al ejercer resistencia con una flexión abdominal o aducción de la cadera. La RM, la TC y la gammagrafía ósea pueden ser útiles para descartar otros diagnósticos pero, por lo general, son negativas en la hernia deportiva. Algunos servicios de radiología pueden tener protocolos de RM especializados para la pubalgia atlética, y obtienen imágenes más detallas del área patológica. Los pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento conservador, como la terapia física, pueden ser candidatos para la cirugía. La reparación quirúrgica puede tener éxito en el 95% de los casos si se identifican lesiones anatómicas. El **pinzamiento femoroacetabular** (PFA) puede coexistir con la pubalgia atlética y producir dolor inguinal. El PFA se define como un contacto irregular entre el cuello femoral y el acetábulo debido a un exceso óseo en el borde acetabular, el cuello femoral o ambos. Las radiografías y la TC pueden ser diagnósticas. Al igual que en la pubalgia atlética, primero se deben intentar reposo y rehabilitación; los casos donde el tratamiento conservador no funciona deben remitirse al especialista en medicina del deporte.

Igual que en cualquier niño o adolescente con dolor en la cadera o la pelvis, deben considerarse entidades no relacionadas con el deporte no diagnosticadas. El diagnóstico diferencial también puede incluir la displasia epifisaria; la displasia congénita o del desarrollo de cadera; diferentes causas de necrosis avascular, incluyendo anemia de células falciformes; enfermedad de Gaucher; artritis reumatoide y otros trastornos del colágeno, incluyendo el tratamiento con corticoides. La hernia inguinal debe reconocerse en aquellos pacientes con dolor en la ingle exacerbado con la tos/Valsalva y masa palpable en la región inguinal. La luxación traumática de cadera es relativamente rara en los niños, pero no debe pasarse por alto. Las discrepancias de longitud en las piernas (por lo general 1 cm), pueden ser sintomáticas en la cadera en un niño sin otras alteraciones. Los tumores más comunes en las extremidades inferiores incluyen osteosarcoma junto con osteoblastoma, quiste óseo aneurismático y displasia fibrosa (más común en la pelvis). Los tumores que metastatizan a las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos, sin excluir la infiltración leucémica de la articulación con artralgia. Siempre debe tenerse en cuenta el maltrato infantil en un paciente joven con dolor musculoesquelético, sin importar el nivel socioeconómico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.6 Lesiones de la rodilla

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

El dolor de rodilla es frecuente en los adolescentes. Las lesiones agudas de rodilla que causan incapacidad inmediata y/o derrame suelen deberse a fractura, luxación de la rótula, lesión del ligamento cruzado anterior o posterior (LCA o LCP) o rotura de menisco. El mecanismo de lesión suele ser una actividad con carga. Si la rodilla se hincha de forma inmediata (en pocas horas desde la lesión), la inflamación probablemente esté causada por una hemartrosis y se trate de una lesión más grave. La lesión más probable cuando existe hemartrosis es una rotura del LCA. Esta lesión (poco frecuente en niños menores de 12 años) se produce generalmente por un traumatismo directo, al aterrizar de un salto tras perder el equilibrio, en un cambio rápido de dirección durante la carrera o tras una hiperextensión. A menudo existe inestabilidad, pero puede ser difícil de detectar en presencia de tumefacción significativa. Las mujeres tienen más del doble de probabilidades que los varones de sufrir una rotura del LCA, siendo una lesión de fútbol un escenario común. A menudo, estas lesiones están asociadas con una avulsión de la espina tibial anterior. La mayoría de los deportistas con una rotura del LCA significativa necesitan consultar con el traumatólogo para valorar una posible reconstrucción del LCA. La insuficiencia crónica del LCA puede aumentar el riesgo de lesión meniscal y de disfunción articular progresiva. En niños menores de 12 años y adolescentes se han realizado con éxito reconstrucciones, preservando la fisis con un riesgo mínimo de detención del crecimiento o deformidad angular.

Las lesiones del **ligamento cruzado posterior (LCP)** se producen por un golpe directo sobre la tibia proximal, como en una caída de rodillas en el voleibol o una lesión contra el salpicadero del coche. Las lesiones de LCP son raras y normalmente no necesitan tratamiento quirúrgico.

Las **lesiones del ligamento colateral medial** se deben a un valgo forzado producido por un golpe en la cara externa de la rodilla. Las lesiones aisladas del **ligamento colateral lateral** son poco frecuentes y pueden deberse a diferentes varos forzados de la rodilla. Dado que son extraarticulares, las lesiones del ligamento colateral lateral no producen mucho derrame y, generalmente, son menos incapacitantes. Normalmente, las lesiones aisladas de los ligamentos colaterales no requieren tratamiento quirúrgico y se tratan mediante medidas conservadoras y rehabilitación apropiada.

Las **roturas meniscales** generalmente se producen por los mismos mecanismos que las lesiones del LCA. Con frecuencia se asocian a menos hemartrosis, importante dolor en la línea articular y a aumento del dolor con la flexión máxima de la rodilla. A menudo, la RM proporciona el diagnóstico; el tratamiento conservador, incluyendo los principios **PRHiCE,** suele ser suficiente en las lesiones más pequeñas. Está indicada la consulta con el traumatólogo en las roturas más grandes, que no se resuelven con tratamiento conservador y que causan una disfunción significativa, alterando la calidad de vida o el retorno a la práctica deportiva. Una rotura meniscal aislada en un niño menor de 10 años de edad es inusual, siendo necesaria la cirugía solo si fracasan las medidas conservadoras. La elección es, a menudo, la reparación del menisco en lugar de la resección quirúrgica, debido al mayor potencial para la cicatrización del cartílago en niños. Las lesiones fisarias tienden a predominar en los pacientes más jóvenes, mientras que los adolescentes con un esqueleto más maduro tienden a sufrir lesiones del ligamento colateral medial. Siempre debe tenerse en cuenta el menisco discoide (una variante anatómica que cubre el platillo tibial lateral), sobre todo en niños menores de 12 años de edad.

Las **luxaciones de la rótula** se producen con más frecuencia como consecuencia de una lesión sin contacto por contracción forzada del cuádriceps para extender la rodilla con la tibia en rotación externa en relación con el fémur. Esta lesión es la segunda causa más frecuente de hemartrosis. La

luxación de rótula es casi siempre lateral y se acompaña de una rotura de los estabilizadores rotulianos mediales, con un hematoma de crecimiento rápido. Los episodios recurrentes de inestabilidad rotuliana se asocian con menor inflamación. Las luxaciones de rótula se asocian a menudo con *genu* valgo, torsión tibial externa e hiperlaxitud generalizada del ligamento. Los ejercicios para fortalecer el cuádriceps, particularmente el vasto interno, y la utilización de ortesis centradoras de rótula pueden ser útiles. La inestabilidad recurrente puede requerir una intervención quirúrgica. En los casos más difíciles puede ser útil la estabilización quirúrgica del alerón medial y la liberación del retináculo lateral.

TRATAMIENTO INICIAL DE LAS LESIONES AGUDAS DE LA RODILLA

El médico debe buscar un derrame y deformidades evidentes. Si están presentes, debe evaluar la exploración neurovascular y está indicado trasladar al paciente a un servicio de urgencias. Si no hay una deformidad evidente y la exploración neurovascular es normal, debe realizar las maniobras iniciales como la extensión pasiva completa y una sobrecarga suave en valgo y varo con la rodilla en extensión. Siempre es útil la comparación con la rodilla no lesionada para evaluar el grado de laxitud y el arco de movilidad. Se debe comprobar la capacidad del paciente para contraer el cuádriceps. La presencia de dolor con la contracción del cuádriceps, o la incapacidad para contraer este músculo, implican una lesión del aparato extensor. La presencia de dolor en la parte medial de la rótula o del retináculo, o por encima del tubérculo aductor se asocia a luxación de rótula (generalmente lateral). El dolor a punta de dedo puede indicar una fractura o una lesión de la estructura subyacente. Las roturas de menisco se manifiestan generalmente como sensibilidad a lo largo de la línea de la articulación, que se acentúa con la flexión de la rodilla, a menudo más allá de los 90 grados. El dolor o la limitación de la flexión o de la extensión al rotar la tibia implican una lesión meniscal. La lesión del ligamento se manifiesta como dolor o laxitud con la maniobra adecuada (fig. 707.11).

Si un paciente no puede apoyar en carga sin dolor o tiene signos clínicos de inestabilidad, o presenta importante inflamación o algún hallazgo preocupante hay que inmovilizar la rodilla, proporcionar muletas y obtener radiografías simples. Si existe luxación de rótula se puede lograr la reducción con la extensión activa asistida suave de la rodilla. Los inmovilizadores con la pierna extendida no aportan soporte estructural y se utilizan únicamente por comodidad, siendo necesario recordar al paciente que tenga cuidado con la carga. Puede estar indicado utilizar una ortesis desrotatoria articulada para estabilizar las lesiones con afectación del LCA y del ligamento colateral medial. El miembro inferior debe mantenerse elevado con vendaje elástico compresivo (principios PRICE).

LESIONES CRÓNICAS

Síndrome de sobrecarga femororrotuliana

El **síndrome de sobrecarga femororrotuliana (SSFR)**, o **«rodilla de corredor»**, es la causa más frecuente de dolor crónico en la región anterior de la rodilla. El SSFR también se conoce como **síndrome de dolor femororrotuliano** o **disfunción femororrotuliana** (v. cap. 697.5). Es un diagnóstico de exclusión que se emplea para describir el dolor de rodilla anterior que no presenta otra lesión identificable. Puede existir condromalacia asociada a reblandecimiento del cartílago articular por debajo de la superficie rotuliana. Este dolor a menudo es difícil de localizar. Los pacientes suelen indicar un área difusa en la parte anterior de la rodilla o pueden sentir dolor que se origina por debajo de la rótula. Es frecuente el dolor bilateral, que empeora al subir escaleras, al estar sentado mucho tiempo o al agacharse en cuclillas o correr. No hay antecedentes de inflamación significativa, ya que esto podría indicar lesiones más graves. Es habitual referir antecedentes de cambio de actividad como modificaciones del entrenamiento o de la superficie sobre la que se practica el deporte, aumento del régimen de entrenamiento o la realización de nuevos ejercicios.

En la exploración debe incluirse una valoración de la marcha y de la situación estática para la alineación de miembros inferiores, musculatura e hiperpronación del mediopié. Debe valorarse la flexibilidad de los isquiotibiales, CIT y de los gastrocnemios, ya que el esfuerzo aumenta en la articulación femororrotuliana cuando estas estructuras se tensan excesivamente. El arco de movilidad de la cadera también debe evaluarse

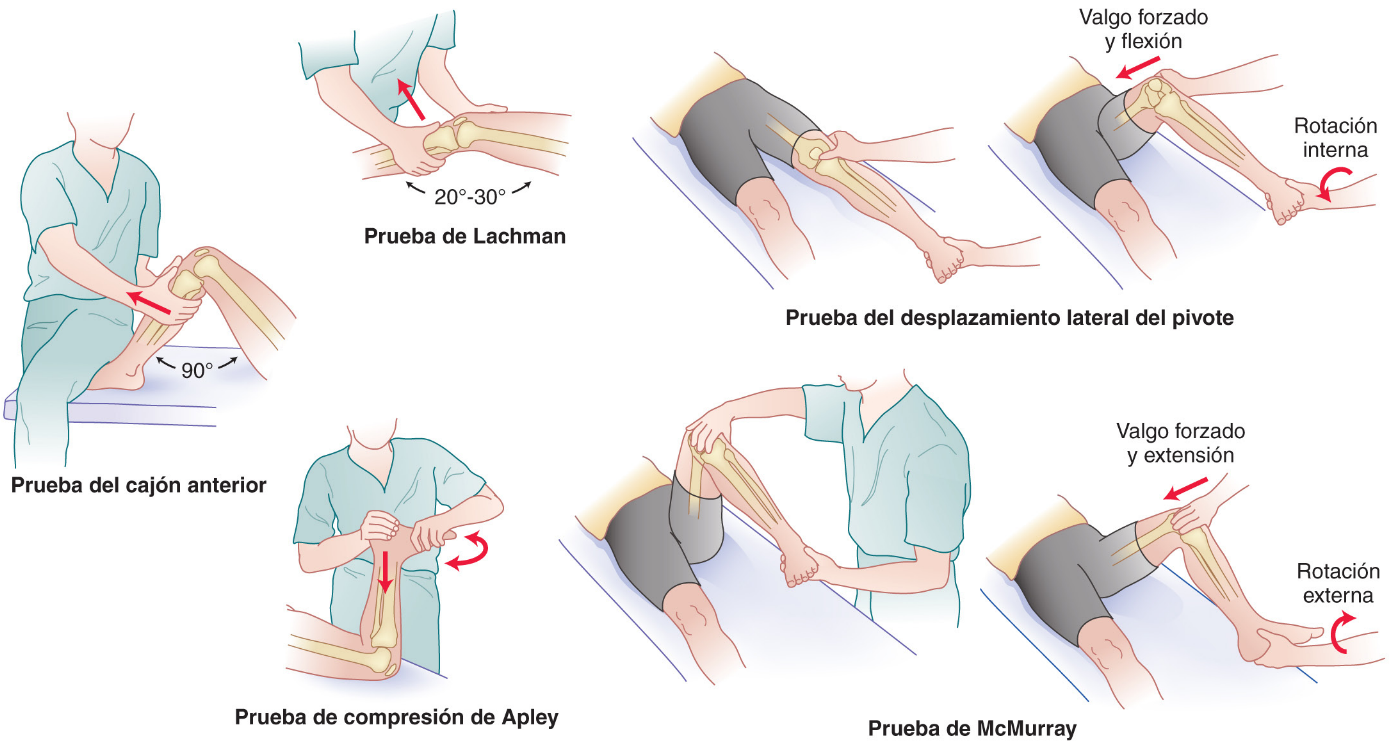

Fig. 707.11 Las maniobras de exploración incluyen las pruebas de Lachman, del cajón anterior, del desplazamiento lateral del pivote, de compresión de Apley y la prueba de McMurray (se muestra la pierna derecha). La prueba de Lachman, efectuada para detectar lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA), se realiza con el paciente en supino y la rodilla flexionada 20-30 grados. La prueba del cajón anterior detecta lesiones del LCA y se realiza con el paciente en supino y la rodilla en 90 grados de flexión. La prueba del desplazamiento lateral del pivote se realiza con el paciente en supino, la cadera flexionada 45 grados y la rodilla en extensión completa; se aplica rotación interna a la tibia mientras se flexiona la rodilla a 40 grados con sobrecarga en valgo (empujando sobre la cara lateral de la rodilla en dirección medial). La prueba de compresión de Apley, empleada para evaluar la integridad meniscal, se efectúa con el paciente en pronación y la rodilla del examinador sobre la cara posterior del muslo del paciente; se aplica rotación externa a la tibia mientras se ejerce una fuerza hacia abajo sobre esta. La prueba de McMurray, utilizada para evaluar la integridad meniscal, se lleva a cabo con el paciente en supinación y el examinador a un lado de la rodilla afectada.

para descartar lesiones a este nivel. La presencia de dolor o hipersensibilidad rotuliana medial o de la articulación femororrotuliana confirma el diagnóstico en ausencia de derrame significativo y otros signos positivos. El SSFR es un diagnóstico clínico para el que no suelen necesitarse pruebas de imagen.

El tratamiento se centra en la evaluación y en mejorar la flexibilidad, la fuerza y las anomalías de la marcha. En presencia de hiperpronación del mediopié (tobillo valgo), el uso de calzado nuevo o de soportes del arco puede mejorar la mecánica femororrotuliana y disminuir el dolor. También puede emplearse crioterapia y analgesia. Es fundamental disminuir la actividad global o el entrenamiento en las fases iniciales de la rehabilitación, junto con la limitación de la flexión por encima de 60 grados en lo posible. Los ejercicios de fortalecimiento de cuádriceps de arco corto pueden ser útiles: extensión activa de la rodilla con o sin resistencia entre 0 y 30 grados de flexión de la rodilla. Los vendajes funcionales que ayudan a mejorar el deslizamiento de la rótula en el surco troclear pueden ser útiles con ayuda de un fisioterapeuta deportivo. El uso de una rodillera de estabilización con refuerzo lateral para mantener la rótula alineada también puede tener beneficios en casos más crónicos.

Enfermedad de Osgood-Schlatter

La **enfermedad de Osgood-Schlatter** es una apofisitis por tracción que se produce en la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad tibial (v. cap. 697.4). Dado que se relaciona con un sobreuso del aparato extensor esta enfermedad se trata como el SSFR, con adición de una almohadilla que protege la tuberosidad tibial de los traumatismos directos. Los vendajes funcionales del tubérculo tibial pueden proporcionar comodidad, junto con el uso de rodilleras adecuadamente ajustadas. A menudo también se prescriben AINE. Puede ser mejor el fortalecimiento sin dolor de las partes blandas en carga utilizando técnicas de cadena cinética cerrada. Se aplican los principios PRICE. Es importante informar a los pacientes y a los padres de que la resolución suele ser lenta, siendo necesario a menudo 12-18 meses. Las complicaciones son raras y pueden incluir la detención del crecimiento con *recurvatum* y rotura o avulsión del tendón rotuliano/tubérculo tibial.

Otras lesiones crónicas

La **enfermedad de Sinding-Larsen-Johansson** es una apofisitis por tracción que se produce en el polo inferior de la rótula. Se presenta sobre todo en jugadores de voleibol y baloncesto. El tratamiento es similar al SSFR y al de la enfermedad de Osgood-Schlatter.

La **tendinopatía rotuliana,** o «**rodilla del saltador**», está producida por microtraumatismos repetitivos del tendón rotuliano y normalmente afecta al polo inferior de la rótula. En aproximadamente el 10% de los casos se ve afectado el tendón cuadricipital por encima de la rótula. Se asocia a los deportes de salto, pero también puede presentarse en corredores. El tratamiento es similar al del SSFR, haciendo énfasis en el fortalecimiento excéntrico durante la fisioterapia. En este tipo de lesión, lo más importante es el descanso relativo, ya que el dolor crónico puede asociarse a cambios irreversibles a nivel del tendón. En estos casos, se recomienda reposo absoluto, cambio de actividades y fisioterapia; las inyecciones biológicas, tales como el plasma rico en plaquetas en el área patológica, pueden tener relevancia. Las técnicas quirúrgicas también tienen un buen porcentaje de éxito si fueran necesarias.

El **síndrome de fricción de la banda iliotibial (SCIT)** es la causa más frecuente de dolor lateral crónico de rodilla. Por lo general, no se asocia con tumefacción ni inestabilidad. Se debe a la fricción de la CIT sobre la parte lateral de la rodilla y termina produciendo una bursitis. Puede haber dolor a la palpación sobre la CIT en su trayecto sobre el cóndilo femoral lateral, o en su inserción en el tubérculo de Gerdy, sobre el platillo tibial lateral. Con la prueba de Ober se observa tensión excesiva en la CIT. Para realizar esta prueba el paciente se coloca en decúbito lateral, la cadera inferior está flexionada, y se realiza la extensión de la cadera superior con la rodilla flexionada. El examinador sujeta la parte superior del pie en el aire y, si la rodilla superior se desciende inferiormente hacia la mesa de exploración, implica la presencia de una CIT flexible y una prueba de Ober negativa. Si la rodilla y la pierna permanecen en el aire, la prueba de Ober se considera positiva, sugiriendo una CIT tensa. Los principios terapéuticos son similares a los del SSFR, excepto por la insistencia en mejorar la potencia, la flexibilidad y la resistencia de la CIT.

Otras lesiones de partes blandas que deben ser excluidas incluyen **bursitis** prerrotuliana y de la pata de ganso, plicas y el síndrome de Hoffa. La bolsa de la pata de ganso se encuentra justo debajo del tendón conjunto del sartorio, del recto interno y del semitendinoso en su inserción en la parte medial de la tibia proximal. En el **síndrome de Hoffa,** la almohadilla de grasa situada debajo de la rótula y por detrás del ligamento rotuliano se atrapa, generando dolor anterior con la extensión de la rodilla. Generalmente, estas entidades son más comunes en los adolescentes, los pacientes con *genu recurvatum* y los corredores de larga distancia. De nuevo, deben considerarse entidades sin diagnosticar no relacionadas con el deporte, en cualquier niño con una rodilla dolorosa, especialmente en los menores de 12 años. Estas incluyen condiciones tales como la osteocondritis disecante (v. cap. 697.3), que es más común en la cara lateral del cóndilo femoral medial. La artritis inflamatoria e infecciosa, el **quiste de Baker** (v. cap. 697.2) y el dolor en la cadera referido a la rodilla son otros posibles diagnósticos. Los tumores más comunes en la articulación de la rodilla incluyen el sarcoma osteogénico (fémur distal y tibia proximal), histiocitosis X en la diáfisis y granuloma eosinofílico en la epífisis de los huesos largos. Los tumores metastásicos en las extremidades inferiores incluyen neuroblastoma y linfomas de varios tipos. Como con cualquier otra lesión musculoesquelética en un niño que no responde al tratamiento conservador, es obligatorio realizar un estudio diagnóstico en profundidad en busca de patología alternativa; el maltrato infantil no está excluido.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.7 Dolor de esfuerzo en la pierna: periostitis tibial, fracturas de estrés y síndrome compartimental crónico

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

Las lesiones por estrés de los huesos de los miembros inferiores se producen por una progresión desde una lesión leve (periostitis tibial) hasta una fractura de estrés. Todos se producen por un mecanismo de sobrecarga.

El **síndrome de sobrecarga tibial medial,** o **periostitis tibial,** comienza con dolor en la tibia medial y es la fractura por sobrecarga más frecuente de los miembros inferiores. El dolor aparece inicialmente hacia el final del ejercicio, y si se continúa la práctica deportiva sin rehabilitación el dolor empeora y se produce antes en el periodo de ejercicio. Hay un dolor difuso entre el tercio y la mitad distal de la tibia medial. Cualquier dolor local o difuso de la tibia proximal es sospechoso de fractura por estrés. Las fracturas por estrés suelen ser dolorosas durante todo el ejercicio. La periostitis puede distinguirse a menudo de la **fractura por estrés tibial** en que el dolor está más focalizado (2-5 cm) y es más intenso. La periostitis y las fracturas de estrés suponen distintos grados de la misma lesión de estrés de la tibia y se cree que están relacionadas con la tracción del sóleo sobre la tibia. Se requiere la contracción excéntrica de la parte medial del sóleo para controlar la pronación desde el contacto inicial hasta la etapa media del apoyo durante la carrera. Esta contracción aumenta las solicitaciones sobre el origen fascial del sóleo, posiblemente a través de las fibras de Sharpey, lo que causa la lesión del periostio tibial y de las inserciones fibrocartilaginosas.

El diagnóstico puede hacerse por la historia y la exploración física. Normalmente, los hallazgos de las radiografías simples de la tibia apenas son notables en la periostitis tibial, así como en las fracturas de estrés tibial durante las primeras 2 semanas tras la lesión. Más allá de este periodo de tiempo, si existe una fractura de estrés, las radiografías pueden mostrar la reacción perióstica. La sensibilidad de la radiología simple puede aumentar si se obtienen cuatro proyecciones de la tibia: anteroposterior, lateral y las dos vistas oblicuas. La gammagrafía ósea es la prueba más sensible para diagnosticar fracturas de estrés. Esta muestra una discreta captación alrededor de la fractura de estrés. Ante una periostitis tibial se puede apreciar un aumento de la captación, pero un patrón fusiforme a lo largo de la superficie periostal sugiere una reacción de esfuerzo, pero no una fractura. Si la gammagrafía es normal, el diagnóstico es probablemente una periostitis tibial o un síndrome compartimental crónico. La RM ha sustituido a la gammagrafía en muchos centros médicos al ser la herramienta diagnóstica más sensible para las fracturas de estrés en huesos largos.

El tratamiento de la periostitis y las fracturas de estrés tibial es similar, e incluye reposo relativo, corrección de los errores del entrenamiento y la corrección de los desequilibrios musculares y de la alineación mecánica anormal. En pacientes hiperpronadores pueden ser útiles las ortesis o un cambio de calzado. Puede mantenerse la forma física con actividades en descarga como natación, ciclismo y gimnasia acuática. Con la periostitis, después de 7-10 días se autoriza a los pacientes a iniciar la marcha-trote. Si el dolor empeora se requieren 2-3 días sin dolor antes de reanudar el

programa. Puede utilizarse hielo diariamente y analgesia para el control del dolor. Pueden ser útiles los estiramientos de los flexores plantares y de los isquiotibiales, así como el fortalecimiento de los flexores dorsales del tobillo. Los vendajes funcionales para reforzar las inserciones de las partes blandas han sido útiles en algunos pacientes cuando han sido aplicados por un terapeuta deportivo con experiencia. Se recomienda un periodo libre de dolor de 7-10 días antes de empezar con los ejercicios. En los pacientes con dolor en reposo que no responden al tratamiento debe sospecharse una fractura de estrés.

El **síndrome compartimental crónico** se produce en atletas que practican deportes de carrera, habitualmente durante un periodo de entrenamiento fuerte. Está producido por hipertrofia muscular y aumento de la presión intracompartimental con el ejercicio. Generalmente se produce un periodo libre de dolor de unos 10 minutos al principio del entrenamiento, antes del inicio de un dolor de tipo pulsátil difícil de localizar, que dura de minutos a horas tras el ejercicio y cede con hielo y elevación. De forma típica, se presentan parestesias en el pie, asociadas a la elevación de la presión en el compartimento muscular correspondiente. El compartimento más frecuentemente afectado es el anterolateral, con compresión del nervio peroneo, seguido por el compartimento posterior profundo. La exploración física en la consulta suele ser normal, pero con una debilidad del extensor de flexor largo del *hallux* (compartimento anterolateral) y una sensibilidad disminuida entre el primer y el segundo dedo. Las radiografías, la gammagrafía ósea y la RM suelen ser negativas y se utilizan, sobre todo, para descartar otras entidades. La prueba de elección es la medición de la presión compartimental. El tratamiento consiste en reducción de la actividad, medicación antiinflamatoria, ortesis (hiperpronación), estiramientos del tendón de Aquiles, fortalecimiento ligero de la musculatura distal, optimización del calzado y en realizar modalidades alternativas de entrenamiento (natación, ciclismo, y gimnasia acuática). Además, la crioterapia y el calor superficial pueden ser útiles. Si persisten los síntomas a pesar del tratamiento conservador, puede ser necesaria una fasciotomía (con una tasa de éxito de hasta el 90% de los casos).

El **síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea** sucede cuando la arteria poplítea es comprimida por la cabeza medial del músculo gastrocnemio y la banda fascial del sóleo durante el ejercicio; el atrapamiento puede ser anatómico o funcional (por hipertrofia). Los pacientes pueden tener claudicación o parestesia (implicación del nervio tibial) e inflamación de pantorrilla (obstrucción venosa principalmente). La mayoría de los pacientes suelen tener dolor por esfuerzo en la pierna, sin presentar síntomas durante el descanso; el dolor puede ser unilateral o bilateral, dependiendo del tipo de síndrome de atrapamiento. El pulso tibial o dorsal del pie puede disminuir o estar ausente en la flexión dorsal pasiva del tobillo con la rodilla extendida. La ecografía doppler en posición neutral y flexionada confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos; una angiografía por resonancia magnética o TC puede ser necesaria si la ecografía *doppler* no es concluyente. La corrección quirúrgica es el tratamiento de elección e implica una fasciotomía medial del gastrocnemio, quitando las inserciones tibiales del sóleo, y realizando la resección de la banda sóleo peronea. Si existe lesión en la arteria, requerirá cirugía de baipás.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.8 Lesiones del tobillo

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche
y Kevin P. Murphy

Las lesiones del tobillo son las lesiones deportivas agudas más frecuentes. Aproximadamente, el 85% de estas lesiones son esguinces de tobillo; de estos, el 85% son lesiones por inversión (pie apoyado con la región lateral del peroné que se acerca al suelo), el 5% lesiones por eversión (pie apoyado con la región del maléolo medial que se acerca al suelo) y el 10% combinadas.

EXPLORACIÓN Y ESCALA DE GRAVEDAD DE LA LESIÓN

En los casos en los que es evidente una fractura o luxación, la prioridad inicial es la evaluación neurovascular con el menor movimiento posible. Si no existe una deformidad evidente, el paso siguiente es la inspección de edema, equimosis y variantes anatómicas. Los puntos clave de la palpación dolorosa son el peroné en toda su longitud; el maléolo medial y lateral; la base del quinto metatarsiano; la región anterior, medial y lateral de la interlínea articular; el escafoides; y el complejo del tendón de Aquiles. Puede ser útil

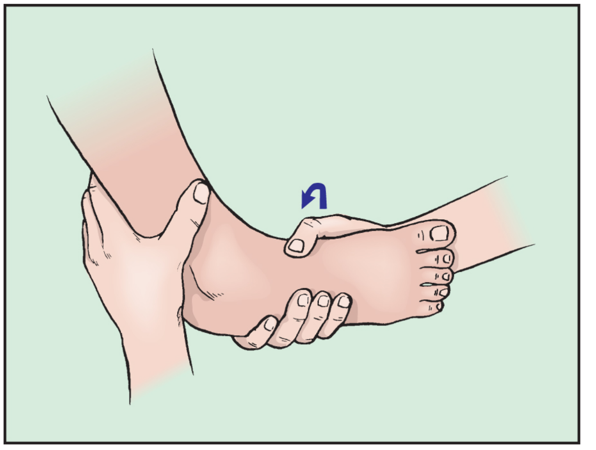

Fig. 707.12 Prueba de inclinación con sobrecarga en inversión para la inestabilidad de tobillo. *(De Hergenroeder AC: Diagnosis and treatment of ankle sprains. A review,* Am J Dis Child *144:809-814, 1990.)*

evaluar el arco de movilidad activa (el propio paciente) en extensión, flexión, inversión y eversión y contra una leve resistencia.

Las pruebas de provocación intentan evaluar la integridad de los ligamentos. En un paciente con un tobillo marcadamente hinchado y doloroso, realizar estas pruebas es difícil debido al espasmo muscular y a la defensa involuntaria. Es más útil realizarla en el campo de juego, antes de que haya sangrado profuso y edema. La prueba del cajón anterior evalúa el desplazamiento anterior del astrágalo y la competencia del ligamento peroneoastragalino anterior. La prueba de la inversión forzada explora la competencia de los ligamentos peroneoastragalino anterior y peroneocalcáneo (fig. 707.12). En la fase aguda, la integridad de los ligamentos tibioperoneos y de la sindesmosis se explora con la prueba de compresión de la sindesmosis. El dolor en la articulación del tobillo que aparece al comprimir el lado superior del miembro inferior implica lesión de la membrana interósea y de la sindesmosis entre tibia y peroné, con sospecha de un esguince más alto o una lesión más grave. Los deportistas con esta lesión no pueden cargar nada de peso y tienen dolor con la rotación externa del pie. A veces, los tendones peroneos se luxan del surco peroneal al sufrir un esguince de tobillo. Para valorar la inestabilidad de los tendones peroneos, el examinador ha de empujar desde la parte posterior de los tendones a la vez que el paciente realiza una flexión plantar con resistencia y el tendón salta hacia delante. La exploración quirúrgica está indicada si se sospecha una lesión importante de la sindesmosis o una luxación aguda de peroneos.

RADIOGRAFÍAS

Cuando el paciente presenta dolor en la región de los maléolos, no puede apoyar en carga o se queja de dolor a la palpación localizado sobre la tibia distal posterior o el peroné es necesario obtener radiografías en proyección anteroposterior, lateral y de la mortaja. Las **reglas de Ottawa del tobillo** ayudan a determinar qué paciente precisa una radiografía (fig. 707.13). Debe obtenerse una serie radiológica del pie (proyecciones anteroposterior, lateral y oblicua) cuando el paciente presenta dolor en el mediopié o dolor a la palpación sobre el escafoides o el quinto metatarsiano. Es importante distinguir la **fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano (fractura de la bailarina)** de la fractura más distal, la **fractura de Jones de la región proximal del quinto metatarsiano** (localizada a unos 2 cm, distalmente, del extremo proximal). La primera se trata más como un esguince de tobillo, mientras que la segunda tiene un riesgo elevado de seudoartrosis y requiere una consulta con el especialista. La lesión del ligamento deltoideo de la cara medial del tobillo es rara, pero debe plantear la cuestión de una posible fractura proximal del peroné. En esta circunstancia, es necesario obtener radiografías de la tibia proximal. Una **fractura de la cúpula del astrágalo** se manifiesta como un esguince de tobillo que no mejora. Las radiografías iniciales pueden mostrar anomalías sutiles. Cualquier sospecha en las radiografías iniciales de la cúpula del astrágalo justifica la consulta al traumatólogo y más estudios de imagen. En la adolescencia temprana se debe observar cuidadosamente la epífisis tibial. Las fracturas no desplazadas Salter III pueden ser sutiles y necesitan ser reconocidas pronto y derivadas rápidamente al especialista. El diagnóstico por ecografía, cuando existe disponibilidad, puede aportar información sobre el pronóstico mediante una visualización directa de los ligamentos lesionados. Adicionalmente, se pueden aplicar maniobras dinámicas durante la visualización del ligamento

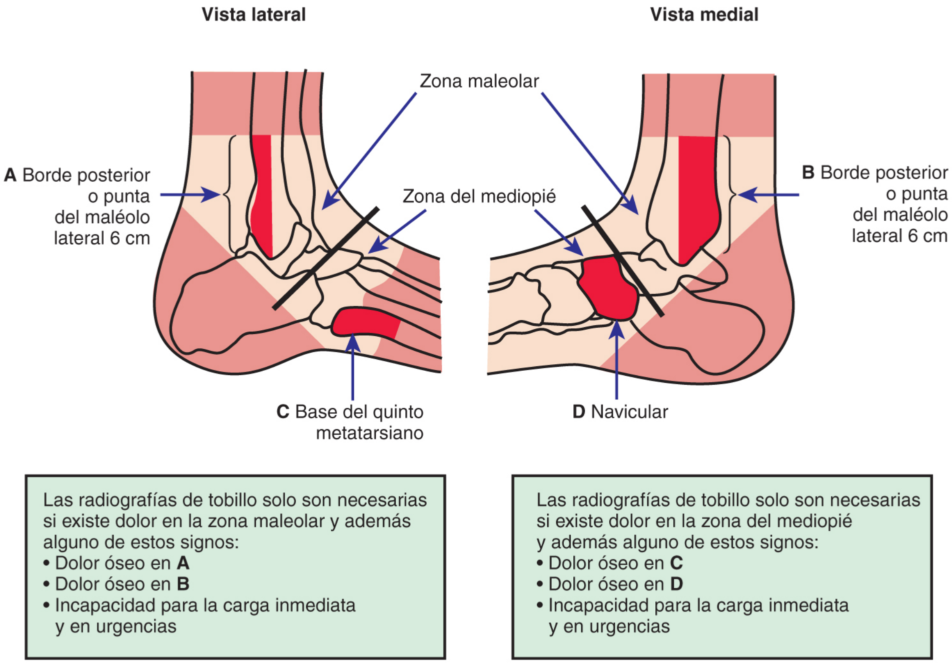

Fig. 707.13 Reglas de Ottawa para el tobillo. *(De Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, et al: Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot; systematic review,* BMJ *326:417-419, 2003.)*

para buscar separaciones en la articulación, que indican si existe una rotura completa y, por tanto, tendrá una recuperación prolongada.

TRATAMIENTO INICIAL DE LOS ESGUINCES DE TOBILLO

Los esguinces de tobillo necesitan ser tratados mediante **PRICE,** que debe mantenerse durante las primeras 48-72 horas tras la lesión para minimizar el sangrado y el edema. Para las lesiones de tobillo, esto puede implicar el uso de muletas y vendaje elástico, aunque otros métodos de compresión, como una férula de tobillo, pueden funcionar igualmente bien. Esto permite una carga precoz con protección y se puede retirar para la rehabilitación. Es importante comenzar el programa de rehabilitación lo antes posible.

Rehabilitación

Debe comenzarse el mismo día de la lesión; en pacientes con dolor al movimiento pueden iniciarse la movilidad y el fortalecimiento isométrico. La intervención en la fase precoz incluye la restauración del arco de movilidad funcional, el fortalecimiento con énfasis en la musculatura peronea y el entrenamiento propioceptivo temprano. La intervención tardía incluye actividades de equilibrio de más alto nivel, ejercicios de propiocepción avanzados y entrenamiento de resistencia. Para determinar cuándo un atleta está preparado para correr debe haberse alcanzado un arco de movilidad completo y una fuerza casi completa comparada con el lado no lesionado. Se pide al deportista que, sosteniéndose solamente sobre el lado sano, salte 8-10 veces, si es posible. Cuando esto se consigue sin dolor sobre el lado lesionado, entonces el atleta puede empezar a correr. Comenzará con carrera y progresará de forma gradual en velocidad hasta, finalmente, alcanzar su velocidad máxima; los atletas deben parar si tienen dolor o cojera. Por último, antes de reanudar la actividad deportiva, el atleta deber ser capaz de esprintar y cambiar cómodamente de dirección sobre el tobillo lesionado. La realización de tareas relacionadas con el deporte también es útil para determinar cuándo se está preparado para volver a jugar.

Las lesiones recidivantes de tobillo son más probables en los pacientes que no han realizado una rehabilitación completa. Los esguinces de tobillo son menos frecuentes en los deportistas que usan calzado más alto. El vendaje funcional del tobillo con esparadrapo puede proporcionar soporte funcional, pero se afloja con el uso y no todos los atletas disponen de él. Muchos consideran que las tobilleras con cordones son más útiles para prevenir las recurrencias. Estabilizan más que los vendajes funcionales y se pueden apretar repetidamente durante el curso de la práctica o del juego. Muchos de los médicos deportivos recomiendan su uso por tiempo indefinido para ayudar a prevenir más esguinces. Se debe considerar la cirugía para la inestabilidad mecánica crónica con laxitud del complejo ligamentoso lateral cuando fracasan los tratamientos más conservadores. Las fracturas distales del peroné Salter-Harris grado I necesitan una cuidadosa consideración, sobre todo en el niño menor de 12 años de edad. Las placas fisarias, generalmente, son el eslabón más débil en la cadena musculoesquelética y tienden a deslizarse o separarse antes de que se desgarren las partes blandas circundantes y/o los ligamentos en esta población más joven. La denominada **«fractura de los primeros pasos»** también debe tenerse en cuenta, especialmente en los menores de 8 años. El mecanismo propuesto implica una fuerza de cizallamiento sin desplazamiento debido a que el periostio es relativamente fuerte en comparación con el hueso elástico de los niños más pequeños. Las radiografías adicionales pueden ser poco evidentes (una línea oblicua espiral tenue) o incluso normales. Después de 1 o 2 semanas se desarrolla el callo. Esta entidad puede ser confundida con osteomielitis, sinovitis transitoria y/o, incluso, abuso de menores. La «fractura de los primeros pasos» ocurre, generalmente, en el tercio inferior de la tibia, mientras que la lesión no accidental afecta típicamente a los dos tercios superiores o diáfisis de la tibia. Otras entidades menos frecuentes que se deben descartar incluyen el *os fibulare,* un centro secundario de osificación congénito no fusionado del peroné distal. Este se puede observar en pacientes más jóvenes con esguinces de tobillo recurrentes, especialmente cuando aumenta su peso corporal y su actividad durante los primeros años académicos. Las coaliciones tarsales no diagnosticadas se pueden ver también en presencia de esguinces de tobillo en niños más pequeños, siendo las más frecuentes la astragalocalcánea y la calcaneoescafoidea. Los esfuerzos musculares y/o las tendinosis son más frecuentes en los niños mayores y adolescentes, e incluyen los tipos peroneos, tibial posterior y gemelos/Aquiles. El síndrome del túnel tarsiano también es más frecuente en el adolescente/adulto más joven y, frecuentemente, se asocia a dolor en la parte medial del tobillo y a ardor u hormigueo en la planta del pie.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

707.9 Lesiones del pie

Aaron M. Karlin, Nicholas P. Goyeneche y Kevin P. Murphy

Las **fracturas por estrés de los metatarsianos** pueden producirse en atletas que practican carrera. La semiología es a menudo un dolor insidioso con la actividad que va empeorando. La exploración muestra hipersensibilidad de la parte media de la diáfisis del metatarsiano, sobre todo del segundo o tercer metatarsiano. La reacción perióstica puede no verse en las radiografías hasta 2 semanas o más después de haber comenzado el dolor. El tratamiento

consiste en reposo relativo durante 6-8 semanas. Un calzado con un buen soporte del arco puede reducir el estrés de los metatarsianos.

El dolor vago del pie en corredores puede deberse a una **fractura de estrés del hueso navicular o escafoides.** A diferencia de otras fracturas, esta no se localiza bien en la exploración. La presencia de hipersensibilidad alrededor del escafoides debe hacer sospechar una fractura de estrés. Estas fracturas tardan muchas semanas en visualizarse en las radiografías simples, así que se debe solicitar una gammagrafía ósea o una RM para llegar al diagnóstico. Dado el alto riesgo de defectos de consolidación de estas fracturas, el tratamiento habitual consiste en inmovilización, y descarga durante 8 semanas. La consolidación se debe documentar con una TC tras el periodo de inmovilización.

La **enfermedad de Sever (apofisitis del calcáneo)** se localiza en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo y cursa con dolor durante la actividad (v. fig. 707.3). Es más frecuente en varones, con afectación bilateral frecuente y generalmente debuta entre los 8-13 años. Se observa hipersensibilidad en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, sobre todo con la prueba de compresión del talón (test de *squeeze* positivo). La enfermedad de Sever se asocia con el acortamiento del tendón Aquiles y la hiperpronación del mediopié, que aumenta el estrés en los flexores plantares del pie. El tratamiento consiste en reposo relativo, hielo, masaje, estiramiento y fortalecimiento del tendón de Aquiles. Es importante en los atletas con enfermedad de Sever la corrección de la hiperpronación del mediopié con ortesis, soportes del arco o uso de calzado estabilizador. Si el pie es neutral o hay una leve hiperpronación, unas alzas acolchadas en el talón pueden ayudar a descargar el tendón de Aquiles y su inserción. Con un manejo óptimo, los síntomas mejoran, con frecuencia, en 4-8 semanas. Normalmente, si no hay cojera durante la actividad atlética, se puede permitir jugar a los atletas jóvenes con enfermedad de Sever.

La **fascitis plantar** es una lesión por sobreuso que acaba por degenerar en una aponeurosis plantar. Rara en prepúberes, se ve con más frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes. Los atletas refieren dolor en el talón con la actividad, que empeora con los primeros pasos del día o tras varias horas sin carga. Hay dolor en la tuberosidad medial del calcáneo. Es beneficioso el reposo relativo evitando la carga de peso. Los atletas sufren fascitis plantar cuando el soporte del arco del calzado no es el adecuado. El dolor disminuye cambiando el calzado o utilizando un soporte semirrígido. También ayuda el estiramiento de la pantorrilla y la fascia plantar, asistido a veces con el tratamiento mediante ultrasonidos. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de férulas nocturnas, aunque puede dificultarles el sueño. Mientras no exista cojera, el atleta puede seguir practicando. La recuperación completa suele verse a los 6 meses. En aquellos casos resistentes al tratamiento conservador, pueden considerarse las inyecciones de corticoides, la terapia con ondas de choque o las inyecciones de plasma rico en plaquetas.

La **fractura de estrés del calcáneo** se ve en el adolescente mayor o en el adulto joven que participa en deportes de carrera. Cursa con talalgia con cualquier actividad que suponga cargar peso. La exploración física revela dolor al presionar el calcáneo. Después de 2-3 semanas de dolor es posible visualizar la esclerosis en las radiografías anteroposterior y lateral. En algunos casos puede ser necesaria una gammagrafía ósea o una RM para resolver el diagnóstico. El calcáneo es una localización poco común para las fracturas de estrés, se asocia con osteopenia (mujeres amenorreicas). El tratamiento consiste en reposo de carrera y otras actividades con carga durante, al menos, 8 semanas. Raramente se precisa la inmovilización.

El **pie plano** puede se puede definir como «flexible» o «rígido». El **pie plano flexible** suele ser asintomático, por lo menos en los primeros años, y es el tipo más común en los niños. La utilización de suplementos debajo del escafoides o suplementos mediales puede ser útil para obtener un apoyo plantígrado. La progresión en deportistas sin tratamiento puede generar *hallux valgus* compensatorio, pie plano valgo y deformidad secundaria de los dedos con prominencia del bunio. Con la progresión, se puede desarrollar dolor, junto con contractura de la musculatura peronea. El **pie plano rígido** es una deformidad congénita asociada a otras anomalías en el 50% de los casos. Está producido por la no individualización de los huesos del tarso, quedando unidos dos o más huesos del tarso por un puente cartilaginoso u óseo (coalición). Las coaliciones astragalocalcáneas son más sintomáticas entre los 8 y los 12 años de edad, mientras que las coaliciones escafocalcáneas son más sintomáticas entre los 12 y los 16 años. Los síntomas son insidiosos, con dolor agudo ocasional en el arco, el tobillo y el mediopié, que a veces se reproduce con actividades relacionadas con el deporte. Con frecuencia, el retropié no se alinea en su posición normal en varo al ponerse de puntillas. Los pacientes están predispuestos a sufrir esguinces de tobillo secundarios a la limitada movilidad subastragalina, y la sobrecarga de la articulación subastragalina y de las articulaciones intertarsianas produce dolor con frecuencia. La TC es diagnóstica, y el tratamiento inicial es conservador mediante un yeso y/o ortesis suropédicas y reposo. En el caso de fracaso del tratamiento conservador, generalmente es necesaria una intervención quirúrgica. Los **pies cavos rígidos** también se pueden asociar a metatarsalgia, dedos en garra y atrofia muscular intrínseca, condiciones que pueden aparecer en el deportista joven. Ante un pie cavo, es necesario tener en cuenta posibles patologías neurológicas no diagnosticadas, como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, disrafismo espinal, ataxia de Friedrich o tumores de la columna. Los dispositivos ortopédicos a medida pueden ser útiles; y los antecedentes familiares pueden ser críticos. Una prueba del bloque de Coleman puede ayudar a determinar la flexibilidad del retropié y sugiere un pie plano rígido más que flexible. La liberación de la fascia plantar es el tratamiento estándar para todos los procedimientos quirúrgicos del pie cavo. Se debe considerar la posibilidad de un escafoides accesorio o la presencia de sesamoiditis en todos los pies sintomáticos, especialmente en aquellos con componentes rígidos. Estas condiciones son más comunes en el adolescente o en el adulto joven y pueden exacerbarse con las actividades deportivas.

Otras condiciones que causan dolor en el pie incluyen el **esguince y/o luxación de Lisfranc,** que es más común en el fútbol u otros deportes que aplican importantes cargas en las articulaciones del mediopié y del antepié y en los gimnastas que utilizan la barra de equilibrio. La articulación de Lisfranc es la articulación metatarsotarsiana de los tres huesos cuneiformes y el cuboides con la parte proximal de los cinco metatarsianos. El esguince de la articulación metatarsofalángica del dedo gordo se puede ver, sobre todo, en los niños mayores y/o en los adolescentes que corren en superficies artificiales o sintéticas. Se genera por la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica, debido a la distensión de los ligamentos que rodean a la articulación, a menudo, durante la práctica del fútbol o del fútbol americano.

La **apofisitis de Iselin** es una apofisitis que se produce en la tuberosidad del quinto metatarsiano. La apófisis en esta localización aparece entre los 9 y los 14 años y se encuentra dentro de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. Esta condición puede ser un factor que predispone a la «fractura de la bailarina» (v. cap. 707.8). La **enfermedad de Freiberg** (que implica el colapso de la cabeza articular y del hueso subcondral, por lo general del segundo metatarsiano) y la **enfermedad de Kohler** (que se debe a una osificación irregular del escafoides tarsiano y cursa con dolor localizado y una mayor densidad) deberían considerarse siempre en la evaluación de la **osteocondrosis del pie** (v. cap. 694.8). La enfermedad de Freiberg es más común en las niñas entre las edades de 12 y 15 años, mientras que la enfermedad de Kohler se produce en los individuos más jóvenes, entre los 2-9 años y, con frecuencia, es reversible con tratamiento conservador incluyendo ortesis y yeso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 708

Lesiones traumáticas cerebrales relacionadas con el deporte (conmoción cerebral)

Christopher W. Liebig y Joseph A. Congeni

La conmoción cerebral se define como una lesión cerebral traumática (LCT) producida por fuerzas mecánicas que provocan una perturbación transitoria de la función cerebral. La conmoción cerebral puede producirse por un traumatismo directo en la cabeza, la cara, el cuello o en otras partes del cuerpo que transmite una fuerza «impulsiva» a la cabeza, o por una fuerza lineal o rotatoria. Aunque no está claro cuando una conmoción se considera una LCT, es importante comunicar que se trata de una **lesión cerebral traumática;** la palabra «conmoción» se ha utilizado de forma no intencional e incorrecta para transmitir a algunas familias que no se ha producido una lesión cerebral, lo que resulta en un seguimiento inadecuado de la lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en Estados Unidos, al menos, entre 1,6-3,8 millones de conmociones cerebrales, de las que 1,1-1,9 millones afectan a niños menores de 18 años durante la práctica deportiva y las actividades recreativas. Es probable que este número represente solo una fracción de la verdadera incidencia, porque se ocultan los síntomas para continuar participando en la actividad

deportiva o debido a la mala comprensión de los síntomas. Desde 2007 a 2014, ha habido un incremento del 60% en el número de conmociones, con un 143% de incremento en niños de entre 10-14 años y un 87% de aumento en pacientes de 15-19 años. Las actividades incluyen, pero no se limitan, el fútbol americano, el fútbol, la lucha libre, el ciclismo, el *hockey* sobre hielo, el *lacrosse,* el *hockey* sobre hierba, el baloncesto y los traumatismos durante el juego.

FISIOPATOLOGÍA

Como mejor se describe el proceso fisiopatológico tras una conmoción cerebral es como una «crisis energética» tras una cascada neurometabólica. En modelos animales, estos eventos iónicos y metabólicos, junto con la lesión axonal microscópica, ocasionan una utilización desesperada de la glucosa para comenzar el proceso de curación. El aumento de la demanda de energía coincide con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, lo que resulta en menos energía disponible para otros procesos cerebrales y en un verdadero desajuste entre la oferta y la demanda de energía.

EVALUACIÓN DEL DEPORTISTA LESIONADO

Ha sido difícil determinar un «patrón oro» para la evaluación ante una sospecha de contusión. Es particularmente difícil la evaluación en el terreno de juego, donde el simple reconocimiento de la lesión puede ser más difícil para el personal médico. La evaluación inicial sobre el terreno debe incluir la estabilización de la columna cervical, las pruebas neurológicas en las cuatro extremidades y la evaluación ABC *(airway, breathing, circulation)*: vía aérea, respiración, circulación. Se debe completar una entrevista sobre los síntomas con el deportista, utilizando una herramienta de evaluación sobre el terreno.

Las herramientas de evaluación más actuales son la Sport Concussion Assessment Tool **(SCAT5)** y, en niños de 5-12 años, la **Child-SCAT5,** disponibles en: http://bjsm.bmj.com/content/51/11/851 and http://bjsm.bmj.com/content/51/11/862.

Estas pruebas incluyen: la escala de coma de Glasgow; signos observables como la torpeza o los movimientos lentos; una lista de verificación de síntomas; una evaluación de la memoria («¿Quién fue el último en marcar?», «¿Contra quién jugaste la semana pasada?»), de la memoria/orientación general (fecha, día de la semana, estación del año) y de la memoria a corto plazo (se enumeran 5-10 palabras y se solicita al paciente que las repita); la concentración (se enumeran 3-6 dígitos y se pide al paciente que los repita hacia atrás o los meses en sentido inverso); pruebas de equilibrio (apoyo monopodal, bipodal o en tándem); la coordinación; una evaluación neurológica; y pruebas cognitivas (repetición de una lista de palabras).

Otras pruebas que pueden ser de ayuda en la evaluación son el tiempo de reacción y la evaluación oculomotora, ya que la coordinación sensorial y los sistemas vestibulares se ven afectados por la conmoción cerebral. Cuando esté disponible, puede compararse el rendimiento de referencia previo con la prueba después de la lesión. Dada la variabilidad en la presentación de la conmoción cerebral, y dado que con frecuencia se trata de una lesión con presentación tardía de los síntomas, se recomienda al personal médico errar por el lado de la seguridad: en caso de duda se debe retirar al deportista de la competición. Si se sospecha una conmoción cerebral, el deportista debe ser retirado, y se le debe prohibir su participación en el día de la lesión. La evaluación con pruebas neuropsicológicas proporciona otra medida objetiva de la función cerebral.

Los signos y síntomas de la conmoción cerebral se incluyen en cuatro categorías: física, cognitiva, emocional y alteraciones del sueño (tabla 708.1). Se ha constatado que la cefalea es el síntoma más común, y un mayor número de síntomas y severidad de los mismos pronostican una recuperación lenta. La pérdida transitoria de la conciencia ocurre en menos del 5% de las conmociones cerebrales y no se correlaciona con la gravedad de la lesión. La evaluación puede ser un reto, ya que puede que se identifiquen varios, o solamente uno, de los síntomas que se mencionan. Por otra parte, los pacientes con trastornos preexistentes de su salud mental, como la depresión o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas.

Las funciones cognitivas son un componente importante de la valoración en general. Las pruebas neuropsicológicas aportan otra medición objetiva de la función cerebral. Las pruebas neurocognitivas computarizadas pueden ser útiles para quienes están familiarizados con la prueba y si los deportistas realizaron una prueba de referencia, pero no se utilizan como factor determinante para decidir si el paciente debe volver a la competición.

La conmoción carece de cambios estructurales en las pruebas de imagen convencionales (RM y TC), lo que limita su utilidad en la evaluación. Se deben utilizar pruebas de neuroimagen si existe sospecha de lesión intracerebral. Los avances en la neuroimagen funcional han mostrado resultados positivos en la conmoción cerebral, pero se necesitan más investigaciones antes de que se pueda recomendar su uso clínico. Las pruebas de imagen pueden estar indicadas ante una posible lesión cervical (v. cap. 709). La TC puede estar indicada en caso de pérdida prolongada de la conciencia, alteración persistente del estado mental, déficits neurológicos focales, sospecha de una fractura de cráneo o signos de deterioro clínico.

Tabla 708.1 Escala de los síntomas posconmoción

	NINGUNO	LEVE		MODERADO		SEVERO	
Cefalea	0	1	2	3	4	5	6
«Presión en la cabeza»	0	1	2	3	4	5	6
Dolor de cuello	0	1	2	3	4	5	6
Náuseas o vómitos	0	1	2	3	4	5	6
Mareos	0	1	2	3	4	5	6
Visión borrosa	0	1	2	3	4	5	6
Problemas de equilibrio	0	1	2	3	4	5	6
Sensibilidad a la luz	0	1	2	3	4	5	6
Sensibilidad al ruido	0	1	2	3	4	5	6
Sensación de «lentitud mental»	0	1	2	3	4	5	6
Sensación de estar aturdido	0	1	2	3	4	5	6
«No sentirse bien»	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para recordar	0	1	2	3	4	5	6
Fatiga o baja energía	0	1	2	3	4	5	6
Confusión	0	1	2	3	4	5	6
Somnolencia	0	1	2	3	4	5	6
Emotividad	0	1	2	3	4	5	6
Irritabilidad	0	1	2	3	4	5	6
Tristeza	0	1	2	3	4	5	6
Nerviosismo o ansiedad	0	1	2	3	4	5	6
Dificultad para conciliar el sueño (si aplica)	0	1	2	3	4	5	6

De Echemendia RJ, Meeuwisse W, McCrory P, et al: Sport concussion assessment tool—5th edition. *Br J Sports Med* 51:851–858, 2017. doi:10.1136/bjsports-2017-097506SCAT5.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Fase inicial

El manejo de una conmoción cerebral sigue evolucionando y se basa, principalmente, en el control de los síntomas mientras se protege al deportista de actividades que puedan retardar su recuperación. El manejo debe consistir en la reducción, pero no eliminación, de la actividad física y cognitiva. Se recomienda la actividad leve, mientras se toma la precaución de permanecer por debajo del umbral de exacerbación de los síntomas cognitivos y físicos. El descanso de solo unos pocos días no acelerará la recuperación y puede conllevar a una prolongación de los síntomas. Los síntomas se pueden seguir utilizando una escala de síntomas posconmoción (v. tabla 708.1), prestando atención a la posible diferenciación de los síntomas clínicos en grupos separados como somático/cefalea, cognitivo, afectivo, cervical, vestibular, y/o oculomotor, lo que puede ayudar a la hora de establecer una rehabilitación objetivo. A menudo, los pacientes con una conmoción cerebral se quejan de un aumento de los síntomas con las actividades cognitivas, tales como la lectura, los videojuegos, la música y los mensajes de texto. Con frecuencia, tienen dificultades para asistir a la escuela, centrarse en las tareas escolares y mantenerse al día con las tareas. Se desaconseja la realización de exámenes estandarizados mientras el deportista se recupera de una conmoción cerebral, ya que se pueden obtener puntuaciones más bajas de lo esperado.

El reposo cognitivo puede incluir una reducción en las horas de escuela, la disminución de la carga de trabajo o, incluso, no asistir al colegio temporalmente y volver gradualmente (tabla 708.2). Se debe considerar el tratamiento farmacológico en aquellos con una recuperación prolongada que presenten síntomas específicos. Sin embargo, no existe un tratamiento farmacológico basado en evidencias para la conmoción cerebral. La terapia vestibular, que consiste en hacer ejercicios de equilibrio y oculomotores, ha mostrado resultados en la lucha contra el mareo y vértigo. Un programa de rehabilitación activo puede facilitar la recuperación.

Tabla 708.2 Estrategia para reanudar progresivamente las clases

ETAPA	META	ACTIVIDAD	OBJETIVO EN CADA ETAPA
1	Actividades diarias en el domicilio que no supongan un problema para el niño	Actividades típicas durante el día siempre que no incrementen los síntomas (p. ej., leer, mensajes de texto, tiempo usando pantallas). Empezar con 5-15 min cada vez y aumentar gradualmente	Retorno gradual a las actividades normales
2	Actividades escolares	Deberes, leer u otras actividades cognitivas fuera del aula	Aumento de la tolerancia al trabajo cognitivo
3	Vuelta a las clases a tiempo parcial	Introducción gradual de los deberes. Puede precisar asistencia a tiempo parcial o realizar más descansos durante la jornada	Aumento de las actividades académicas
4	Vuelta a las clases a tiempo completo	Progresión gradual de actividades escolares hasta tener buena tolerancia a un día completo normal de clases	Retorno completo a las actividades escolares y ponerse al día con el trabajo de clase perdido

De McCrory P, Meeuwise WH, Dvorak et al: Consensus statement on concussion in sport the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 51:838–847, 2017.

Tabla 708.3 Estrategia para el reinicio progresivo de la actividad deportiva

ETAPA	META	ACTIVIDAD	OBJETIVO EN CADA ETAPA
1	Actividad limitada por los síntomas	Actividades diarias que no reproduzcan síntomas	Reintroducción gradual a las actividades del colegio/trabajo
2	Ejercicios aeróbicos ligeros	Caminar o bicicleta estática con un ritmo lento o moderado. Sin entrenamiento de resistencia	Aumento de la frecuencia cardiaca
3	Ejercicios específicos del deporte	Ejercicios de correr o patinar. Sin actividades que puedan suponer impactos en la cabeza	Añadir movimiento
4	Entrenamiento sin contacto	Ejercicios de entrenamiento más duros (p. ej., entrenamiento de pases). Puede comenzar el entrenamiento de resistencia de forma progresiva	Ejercicio, coordinación y aumento de la actividad cognitiva
5	Entrenamiento de contacto completo	Tras el alta médica, participación en las actividades de entrenamiento normales	Restaurar la confianza y evaluar las habilidades funcionales por parte del entrenador
6	Reinicio de la actividad competitiva	Juego normal	

NOTA: Se recomienda un periodo inicial de 24-48 h de descanso físico relativo, así como cognitivo, antes de comenzar el retorno progresivo a la actividad deportiva.
Debe haber, por lo menos, 24 h (o más) en cada etapa de progresión. Si algún síntoma empeora con el ejercicio, el deportista debe volver a la etapa previa. Los ejercicios de resistencia deben añadirse únicamente en las etapas finales (etapa 3 o 4, como muy pronto). Si los síntomas persisten (p. ej., más de 10-14 días en adultos o más de 1 mes en niños), se debe derivar al deportista a un médico experto en el tratamiento de la conmoción cerebral.
De McCrory P, Meeuwise WH, Dvorak J, et al: Consensus statement on concussion in sport–the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 51:838–847, 2017.

Vuelta a la práctica deportiva

Ningún deportista debe reiniciar la práctica deportiva hasta haber vuelto al nivel de síntomas y de capacidad de llevar a cabo la carga de trabajo escolar previos a la lesión sin el uso de medicación. En cada deportista, la planificación de la vuelta debe ser individualizada y basarse en el ritmo de su recuperación; la mayoría de los jóvenes se recupera totalmente en 4 semanas. Un **protocolo de retorno a la actividad deportiva** proporciona una guía estructurada por la que los deportistas van progresando de forma gradual, a condición de que el deportista permanezca asintomático durante 24 horas en cada uno de los pasos (tabla 708.3). Si no reaparecen los síntomas, el deportista deberá esperar 5 días para completarlo y volver a jugar. Si reaparecen los síntomas, se recomienda al deportista que descanse hasta permanecer asintomático durante 24 horas, reanudándose la actividad en la etapa asintomática anterior. En esta coyuntura, es importante tener en cuenta los factores individuales que se sospeche que puedan prolongar la recuperación o aumentar la susceptibilidad del paciente. Existe evidencia que refleja que la adolescencia podría ser la época más vulnerable para presentar síntomas de forma persistente, y que las mujeres tienen mayor riesgo de gravedad y una recuperación más larga.

Después de sufrir una conmoción cerebral, un niño tiene entre 2-6 veces más probabilidades de sufrir otra conmoción cerebral. Este riesgo es mayor mientras el niño se recupera de la lesión inicial, dando lugar a una lesión rara, pero catastrófica, conocida como síndrome del segundo impacto. En esta lesión, vista con más frecuencia en niños deportistas, un impacto leve puede provocar inflamación cerebral y muerte. La existencia de conmociones cerebrales previas y repetidas se puede asociar a una recuperación más lenta de la faceta cognitiva, de los síntomas emocionales y de los físicos, que pueden precisar un abordaje multidisciplinario y colaborativo. Aquellos con múltiples conmociones cerebrales pueden experimentar un efecto acumulativo que resulta en una dificultad para la atención y la concentración, pero se continúan investigando los efectos a largo plazo. Los **síntomas persistentes de conmoción** son otra complicación cuya característica principal son los síntomas de conmoción que persisten más allá del límite de tiempo esperable, sugerido recientemente como mayor de 4 semanas en niños. Las causas y las correlaciones aun no se han establecido, pero el tratamiento debe dirigirse a factores médicos, físicos y psicológicos específicos, incluyendo la posibilidad de desarrollar trastornos de ánimo. El tratamiento debe incluir ejercicio aeróbico adaptado a la limitación de los síntomas en aquellos pacientes con inestabilidad autonómica, poco acondicionamiento, terapia física para columna cervical o disfunción vestibular y/o terapia conductual para trastornos del ánimo u otras condiciones de salud mental. Los antecedentes de trastornos del ánimo o las migrañas previas a la lesión se han asociado con la persistencia de los síntomas durante más de 1 mes.

PREVENCIÓN

A pesar de la continua investigación y de los avances tecnológicos, los equipos de protección personal y los suplementos no han disminuido la gravedad o la incidencia de la conmoción cerebral en los deportes de equipo. Se han promovido legislaciones en relación con la conmoción cerebral en un intento de aumentar la concienciación, el reconocimiento y la calidad del cuidado sin mucho éxito. Por tanto, educar a los deportistas, los entrenadores, los funcionarios y los padres resulta primordial.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 709

Lesiones de la columna cervical

S. Derrick Eddy y Joseph A. Congeni

La actividad deportiva ha superado a los accidentes automovilísticos como la primera causa de lesiones de la columna cervical (involucrando primordialmente tejidos blandos) en los jóvenes mayores de 9 años de edad. El fútbol americano, el *hockey* y la lucha libre tienen la incidencia más alta en los Estados Unidos; a nivel internacional, el *rugby* tiene una incidencia casi igual de alta. Las lesiones de columna cervical catastróficas son raras, pero ocurren en su mayoría en el contexto del placaje en el *rugby* y el placaje en el fútbol americano.

La columna vertebral cervical normal tiene una curva lordótica, que le permite absorber y disipar las fuerzas de choque. Cuando el cuello se flexiona hacia delante, la columna vertebral se endereza y pierde esta propiedad de amortiguación. En esta posición de flexión, la carga axial aplica la fuerza a la parte superior de la cabeza y la transmite a través de la columna vertebral.

LESIONES DE LAS PARTES BLANDAS

La lesión más frecuente como consecuencia de un traumatismo en la cabeza y el cuello afecta a los músculos, los tendones y las estructuras ligamentosas. A pesar de que las distensiones, los esguinces y las contusiones son comunes, y se tratan con ejercicios cervicales, escapulotorácicos y estiramientos de hombro, se requiere una evaluación adecuados para descartar lesiones más graves. Incluso en ausencia de anomalías óseas, la columna cervical puede volverse inestable debido a la lesión de las partes blandas.

La laxitud vertebral se produce cuando se lesionan la mayoría de los restrictores ligamentosos. Cuando se compara con la vértebra adyacente, el desplazamiento horizontal debe ser de menos de 3,5 mm, y el desplazamiento angular de menos de 11 grados en las radiografías simples en flexión y extensión. Sin embargo, los deportistas más jóvenes tienen mayor laxitud basal, siendo estos criterios menos aplicables y, además, la contracción muscular puede enmascarar la inestabilidad aguda. Si existe sospecha de subluxación, aunque sea ínfima, se debe colocar un collarín cervical rígido y repetir las proyecciones de flexión/extensión a las 2-4 semanas, una vez que haya disminuido la inflamación y el espasmo. La pérdida de lordosis en la radiografía lateral se asocia con debilidad significativa de los músculos cervicales, particularmente los extensores cervicales. Las lesiones del disco son poco frecuentes en los pacientes pediátricos. En el diagnóstico diferencial de cualquier dolor cervical se debe considerar la rotura del anillo y la hernia discal (v. cap. 83).

LESIONES DE COLUMNA EN LOS PLACAJES DEPORTIVOS

Esta entidad clínica se caracteriza por cambios progresivos en la columna cervical, secundarios a una forma incorrecta de placaje. Los hallazgos en la radiografía simple consisten en: 1) estrechamiento del canal medular cervical, 2) pérdida o inversión de la lordosis cervical fisiológica, y 3) presencia de lesiones menores óseas o ligamentosas postraumáticas previas. Aunque los cambios en las reglas referentes a los choques en deportes de contacto han limitado los placajes con flexión forzada del cuello, esta entidad persiste.

Muchos expertos sostienen que esta condición debería descalificar al deportista para volver a jugar. Otros argumentan que si la fisioterapia y la rehabilitación son capaces de corregir la lordosis y se corrige la técnica indebida, entonces los deportistas no estarían en una situación de alto riesgo de lesión y podrían reanudar la actividad. No se dispone de datos y son necesarias más investigaciones para dar una respuesta definitiva.

FRACTURAS CERVICALES

Cualquier traumatismo cervical significativo debe ser considerado grave hasta que se descarte la gravedad mediante una adecuada exploración y las correspondientes pruebas de imagen. Aunque muchas fracturas cervicales son estables, un manejo o una evaluación inadecuados podrían terminar con resultados catastróficos. *Hasta que el paciente sea evaluado formalmente, debe ser inmovilizado y tratado como si sufriese una fractura cervical inestable* (v. cap. 83).

CALAMBRES

Los calambres, o sensación de descargas eléctricas, son lesiones unilaterales *(nunca bilaterales)* de los nervios periféricos que ocurren en algún lugar entre la raíz nerviosa cervical y el plexo braquial. Se han propuesto tres mecanismos: lesiones por estiramiento o tracción, lesiones por compresión y lesiones por traumatismo directo. La presentación típica es un episodio transitorio de dolor unilateral en una extremidad superior, con o sin parestesias. Los síntomas de las raíces C5 y C6 y del tronco superior son los más comunes. Se debe examinar en busca de debilidad, especialmente para la abducción y rotación externa del hombro y para la flexión del codo. La columna cervical debe tener un arco de movilidad completo indoloro y ausencia de dolor a la palpación. La prueba de compresión de Spurling es de gran ayuda en el diagnóstico de la radiculopatía cervical como causa de dolor en las extremidades superiores. Se sienta al paciente con el cuello inclinado hacia el lado afectado. En el caso de una prueba positiva, el dolor se reproduce con la compresión axial sutil. La prueba tiene una gran especificidad (~93%), pero una sensibilidad baja (~30%), lo que se traduce en que una prueba positiva indica probabilidad de radiculopatía cervical, aunque muchos pacientes con dicha radiculopatía no tendrán una prueba positiva.

Se puede reanudar la actividad deportiva el mismo día si el examen es tranquilizador. Esto requiere una resolución completa de los síntomas y un arco de movilidad y fuerza normales. Si existen múltiples episodios de calambres, síntomas bilaterales o los síntomas persisten durante más de una hora, se debe realizar una evaluación adicional antes de reanudar las actividades físicas.

TETRAPARESIA TRANSITORIA

La tetraparesia transitoria es un episodio neurológico temporal que incluye síntomas sensoriales, con o sin cambios motores. La tetraparesia transitoria también se conoce como *neuroapraxia medular cervical, síndrome de ardor de manos, conmoción espinal o conmoción de la médula*. La tetraparesia transitoria se puede dividir en tres tipos: plejía (pérdida completa de la función motora), paresia (debilidad motora) y parestesia (solo síntomas sensoriales). También hay un sistema de clasificación en tres grados: grado 1, con síntomas que duran menos de 15 minutos; grado 2, cuando los síntomas duran de 15 minutos a 24 horas; y grado 3, si los síntomas persisten más de 24 horas. La tetraparesia transitoria debe diferenciarse de un episodio de calambre o descarga eléctrica, y el deportista debe ser retirado de la actividad y considerarse la posibilidad de una lesión medular.

Los mecanismos de lesión incluyen la hiperextensión, la hiperflexión y la carga axial. Anatómicamente, cuando el cuello se hiperflexiona o hiperextiende, el canal medular se estrecha hasta en un 30%, lo que aumenta la probabilidad de lesión medular.

El *síndrome de ardor de manos* es la presentación más común. El deportista tiene intensas parestesias en ambas extremidades superiores. Esto sugiere un síndrome medular central e incluye ardor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. Es necesario aplicar medidas de protección cervical completa en los atletas para evitar la progresión de la lesión deportiva.

La evaluación debe comenzar con radiografías simples en flexión y extensión si la columna es estable. Debe utilizarse la TC si se sospecha una fractura cervical. Se debe realizar una RM para evaluar alteraciones intrínsecas de la médula o una compresión medular o radicular en desarrollo. La estenosis de canal se expone más adelante.

La reanudación de la actividad deportiva en la tetraparesia transitoria es motivo de debate y no hay datos para guiar en la toma de decisiones. Algunos autores sostienen que un único episodio es una contraindicación para volver a realizar deportes de contacto, mientras que otros están de acuerdo en usar la tabla Return to Play (tabla 709.1) para determinar las contraindicaciones absolutas y relativas de la reanudación de la actividad. Si se permite que el deportista vuelva a jugar y se produce un segundo episodio de tetraparesia transitoria, es necesario repetir todo el proceso diagnóstico.

ESTENOSIS DE CANAL CONGÉNITA

La estenosis congénita del canal medular cervical predispone a un deportista a un mayor riesgo de lesión medular. Esta entidad puede ser un hallazgo casual durante la evaluación de otras patologías. El índice de Torg, la relación entre la anchura del cuerpo vertebral y la anchura del canal en la radiografía lateral (el punto de corte para la normalidad es de 0,7 o 0,8), continúa siendo de utilidad como prueba diagnóstica en determinados contextos clínicos. Actualmente, el «patrón de oro» es una RM que mida la estenosis con una anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7, siendo su valor «normal» mayor de 15 mm.

La *estenosis funcional* se puede evaluar en una RM dinámica en flexión y extensión para ver si disminuye el espacio medular con el movimiento. La flexión o la extensión de la columna cervical causa el estrechamiento

Tabla 709.1 Reinicio de la actividad deportiva

SIN CONTRAINDICACIÓN PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Fracturas antiguas consolidadas, incluyendo:	Fractura C1 o C2 consolidada con arco de movilidad normal de la columna cervical. Fractura subaxial consolidada sin deformidad en el plano sagital Fractura asintomática de la apófisis espinosa de C7 por avulsión
Condiciones congénitas	Klippel-Feil (anomalía de un único nivel que no sea la articulación C0/C1) Espina bífida oculta
Condiciones degenerativas/ posquirúrgicas	Enfermedad discal cervical (sin cambios en el estado neurológico basal) Artrodesis cervical anterior de un único nivel con/sin instrumentación Laminotomía cervical posterior a uno o varios niveles
Calambres recurrentes	Menos de tres episodios de duración menor de 24 horas Debe tener un arco de movilidad cervical completo Sin déficit neurológico persistente
Tetraparesia transitoria	Episodio único Arco de movilidad cervical completo Examen neurológico normal No inestabilidad radiológica Reserva de médula normal (evidenciada mediante RM)
CONTRAINDICACIÓN RELATIVA PARA REINICIAR LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Calambres/ quemazón	Síntomas prolongados de calambres/quemazón Tres o más calambres
Tetraparesia transitoria	Tetraparesia transitoria de más de 24 horas Más de un episodio con síntomas de cualquier duración
Posquirúrgica	Artrodesis cervical consolidada de dos niveles Artrodesis cervical posterior con/sin instrumentación
CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA PARA EL REGRESO A LA ACTIVIDAD DEPORTIVA	
Tetraparesia transitoria y uno o más de	Mielopatía cervical Malestar cervical continuo Arco de movilidad reducido Déficit neurológico añadido tras el traumatismo
Intervenciones quirúrgicas	Artrodesis C1 + C2 Laminectomía cervical Artrodesis cervical anterior o posterior de tresniveles
Lesiones de partes blandas	Laxitud ligamentosa asintomática (más de 11 grados de deformidad cifótica) Hipermovilidad C1 + C2 con un espacio entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides mayor de 3,5 mm (adulto) y mayor de 4 mm (niño), p. ej., síndrome de Down (v. cap. 82) Hernia cervical sintomática
Otras condiciones, incluyendo:	Lesiones de la columna del defensor de fútbol americano Anomalía de Klippel-Feil multinivel (v. cap. 700.2) Fractura subaxial consolidada con cifosis sagital, alteración del plano coronal u ocupación del canal Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide con alteraciones medulares Anomalías medulares (edema medular, compresión, etc.) Síndrome de Arnold-Chiari Invaginación basilar Asimilación occipital-C1 (occipitalización o unión) Estenosis de canal (anchura de canal menor de 13 mm entre C3 y C7)

Adaptada de Cantu R, Li YM, Abdulhamid M, Chin LS: Return to play after cervical spine injury in sports. *Curr Sports Med Rep* 12:14-17, 2013.

Fig. 709.1 Resonancia magnética (imagen sagital) que muestra una contusión medular (edema en la parte central de la médula). *(De Krabak BJ, Kanarek SL: Cervical spine pain in the competitive athlete.* Phys Med Rehabil Clin N Am *22:459-471, 2011, Fig. 2.)*

del canal debido a la posición relativa de la vértebra y del ligamento. Si la causa de la compresión es una lesión discal o una hipertrofia ligamentosa, el diámetro medido puede ser irrelevante. Esta disminución del «espacio de reserva» que rodea a la médula espinal sitúa al deportista en mayor riesgo de sufrir lesiones en comparación con la misma fuerza aplicada sobre una columna vertebral normal.

LESIÓN MEDULAR

La lesión de la médula espinal es la complicación más temida de los traumatismos cervicales y se clasifica en cuatro entidades. La hemorragia y la sección se consideran irreversibles y se asocian a lesión medular completa, mientras que la contusión y el edema se considera que tienen un mayor potencial de recuperación (fig. 709.1). Estas lesiones graves deben ser manejadas por médicos con experiencia en esta área.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 710
Lesiones por calor

Gregory L. Landry

Las lesiones por calor suponen la tercera causa de muerte asociada a la práctica deportiva en la enseñanza secundaria en EE. UU. Consisten en una secuencia de signos clínicos y síntomas que pueden ser desde leves (estrés por calor) hasta fatales (golpe de calor). Los niños son más vulnerables a las lesiones por calor que los adultos, porque tienen una mayor superficie corporal en relación al índice de masa corporal y producen más calor por kilogramo de peso corporal durante la actividad. La tasa de sudor es menor en niños y la temperatura a la que comienza la sudoración es más alta. Los niños tardan más en aclimatarse a ambientes más cálidos y húmedos (normalmente 8-12 días consecutivos de 30-45 minutos de exposición). Los niños también tienen un mecanismo de la sed menos acentuado, comparado

Tabla 710.1	El espectro de la enfermedad por calor
Calambres por calor y deshidratación: *REGRESO AL JUEGO DE FORMA CAUTELOSA*	
Calambres musculares	
Sed	
Fatiga	
Mareo	
Sudoración	
Enrojecimiento facial	
Agotamiento por calor: *RETIRAR DEL JUEGO*	
Mareos	
Taquicardia	
Cefalea	
Náuseas	
Vómitos	
Pérdida de coordinación	
Sudoración profusa	
Temperatura central inferior a 40 °C (104 °F)	
Golpe de calor: *EMERGENCIA MÉDICA, LLAMAR AL 112*	
Temperatura central de 40 °C o superior	
Piel seca y caliente	
Fallo multiorgánico	
Delirio	
Convulsiones	
Signos vitales anormales	

De Merkel DL, Molony JT Jr. Medical sports injuries in the youth athlete: emergency management. *Int J Sports Phys Ther* 7:242-251, 2012, Table 4.

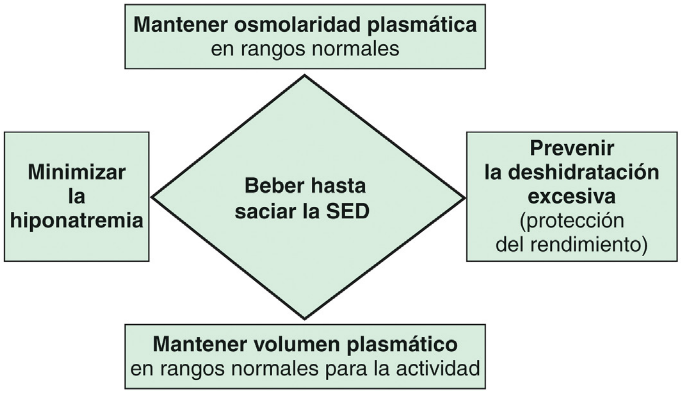

Fig. 710.1 Estrategia de recomendaciones primarias de ingesta de líquido para prevenir los síntomas de la hiponatremia asociada al ejercicio. *(De Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, et al: Statement of the third international exercise-associated hyponatremia consensus development conference, Carlsbad, California, 2015.* Clin J Sport Med *25[4]:303–320, 2015, Fig. 1, p. 313.)*

con los adultos, y pueden no consumir suficiente líquido durante el ejercicio para prevenir la deshidratación.

Generalmente se utilizan tres categorías para clasificar las lesiones por calor: calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor (tabla 710.1). No obstante, los síntomas de la lesión por calor se solapan y agravan según aumenta la temperatura central. Los **calambres por calor** son la lesión por calor más común y suelen aparecer con la deshidratación leve y/o depleción salina, afectando preferentemente a los músculos de la pantorrilla y los isquiotibiales. Tienden a aparecer en actividades prolongadas, cuando se ha alcanzado la fatiga muscular y la pérdida de agua y sodio empeoran. Responden a rehidratación oral con soluciones con electrólitos y estiramientos suaves. El atleta puede volver a entrenar cuando haya recuperado la capacidad funcional normal. El **síncope por calor** es un desvanecimiento después de un ejercicio prolongado atribuido a una disminución del tono vasomotor y a la depleción de volumen intravascular; responde a fluidos, enfriamiento y reposo en decúbito. El **edema por calor** es un edema leve de manos y pies durante la exposición inicial al calor; se resuelve con la aclimatación. La **tetania por calor** consiste en hormigueos o espasmos causados por una hiperventilación secundaria al calor. Responde al traslado a un entorno más fresco y a la disminución de la frecuencia respiratoria (o inspirando el aire exhalado en una bolsa).

El **agotamiento por calor** es una lesión moderada con temperatura central de 37,7-39,4 °C (100-103 °F). La capacidad deportiva está claramente afectada, pero la disfunción del sistema nervioso central, de existir, es leve. Se manifiesta como cefalea, náuseas, vómitos, mareo, ortostatismo, debilidad, piloerección y posible síncope. El tratamiento incluye el traslado a un entorno fresco, enfriar el cuerpo con ventiladores, retirar el exceso de ropa y colocar hielo en las ingles y las axilas. Si el paciente no es capaz de tolerar la rehidratación oral, están indicados los fluidos intravenosos. Los pacientes deberán ser monitorizados, incluyendo la temperatura rectal, para buscar los signos de golpe de calor. Si no se alcanza una mejoría rápida se recomienda el traslado a un servicio de urgencias.

El **golpe de calor** es una situación grave que se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central y potenciales lesiones tisulares. Es una emergencia médica; la *tasa de mortalidad es del 50%*. El golpe de calor por ejercicio se caracteriza por sudoración profusa y se relaciona con el esfuerzo intenso, mientras que el golpe de calor «clásico», con piel seca y caliente se produce en personas mayores o enfermos crónicos y es de instauración lenta (días). La temperatura rectal suele ser mayor de 40 °C (104 °F). Hay lesiones importantes en el corazón, el cerebro, el hígado, los riñones y los músculos, con posibles consecuencias fatales si no se trata. El tratamiento consiste en el enfriamiento inmediato del cuerpo en su totalidad mediante inmersión en agua fría. Se debe monitorizar de forma continua la vía aérea, la ventilación, la circulación, la temperatura central y el estado del sistema nervioso central. Hay que suspender el enfriamiento rápido una vez que la temperatura central sea de, aproximadamente, 38,3-38,9 °C (101-102 °F). Un aporte de fluidos por vía intravenosa a ritmo de 800 ml/m^2 en la primera hora con suero salino fisiológico o solución Ringer lactato mejora el volumen intravascular y la capacidad corporal de disipar el calor. Es preciso el traslado inmediato a un servicio de urgencias. Se necesitará una autorización del médico antes de retornar al ejercicio.

La deshidratación es común a todas las lesiones; en consecuencia, las medidas para prevenir la deshidratación pueden prevenir a su vez la lesión por calor. Normalmente, la sed es un indicador adecuado del estado de hidratación; la reposición excesiva de líquido, por encima de las pérdidas de orina y sudor, predispone a la hiponatremia. Los atletas de deportes de resistencia deben tener cuidado de no beber tras saciar la sed. La deshidratación moderada (2-3%) normalmente no afecta al rendimiento y no causa calambres, fatiga o golpe de calor por sí sola. La hiponatremia (Na <135 mmol/l), asociada al ejercicio, puede ser asintomática o presentar síntomas (mareo, náuseas, dolor de cabeza, confusión, edema cerebral) y se puede observar con frecuencia en deportes de resistencia (maratón, triatlón, ciclismo, natación), fútbol americano, senderismo o entrenamientos de militares o de policías. Los factores de riesgo más importantes son beber agua en exceso o bebidas deportivas hipotónicas, el aumento de peso durante el ejercicio, una duración del ejercicio de más de 4 horas, la rápida disposición de líquidos, la inexperiencia o el ritmo lento.

Se debe advertir a los atletas de que deben hidratarse antes del ejercicio, y de que deberían beber hasta saciar la sed (fig. 710.1). Las bebidas deben contener sodio y no deben de ingerirse en exceso.

Durante un partido de fútbol americano, los descansos programados cada 20- 30 minutos sin el casco, para disipar el calor, pueden disminuir la cantidad de calor acumulada. Se deben programar los partidos y las competiciones a primera hora de la mañana o a última hora de la tarde para evitar la parte más calurosa del día. Se han publicado guías de actuación sobre la modificación de la actividad en relación a la temperatura y la humedad (fig. 710.2). La ropa adecuada, como pantalón corto y camiseta, y no llevar casco pueden ayudar a mejorar la disipación del calor. Puede ser útil medir el peso corporal antes y después del ejercicio para determinar la cantidad de líquido que es necesario reponer (235 cc por cada 450 g de peso perdido). Se recomienda una adaptación gradual a la temperatura cuando se entrene o se realice ejercicio en ambientes cálidos.

Los líquidos con electrólitos y carbohidratos son más importantes para los individuos que hacen ejercicio durante más de 1 hora. La mayoría de la gente no debería consumir los suplementos de sales, debido a su riesgo de producir hipernatremia y retardo en el vaciado gástrico. Si el exceso de la ingesta de líquido produce hiponatremia, los suplementos de sales no evitarán la disminución sérica de sodio. Pueden ser útiles en un individuo con una alta tasa de sudoración o con calambres recurrentes por calor.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Índice de calor (°F)

Humedad relativa (%) \ Temperatura (°F)	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110
40	80	81	83	85	88	91	94	97	101	105	109	114	119	124	130	136
45	80	82	84	87	89	93	96	100	104	109	114	119	124	130	137	
50	81	83	85	88	91	95	99	103	108	113	118	124	131	137		
55	81	84	86	89	93	97	101	106	112	117	124	130	137			
60	82	84	88	91	95	100	105	110	116	123	129	137				
65	82	85	89	93	98	103	105	114	121	128	136					
70	83	86	90	95	100	105	112	119	126	134						
75	84	88	92	97	103	109	116	124	132							
80	84	89	94	100	106	113	121	129								
85	85	90	96	102	110	117	126	135								
90	86	91	98	105	113	122	131									
95	86	93	100	108	117	127										
100	87	95	103	112	121	132										

Probabilidad de patologías producidas por calor con exposición prolongada y actividad extenuante

Precaución · Extrema precaución · Peligro · Peligro extremo

Categoría	Índice de calor	Efectos sobre el organismo
Precaución	80-90 °F (<33 °C)	Posibilidad de fatiga con exposición y/o actividad física prolongadas
Precaución extrema	90-103 °F (33-39 °C)	Posible insolación, calambres musculares y/o agotamiento por calor con exposición y/o actividad física prolongadas
Peligro	103-124 °F (39-46 °C)	Probable insolación, calambres musculares y/o agotamiento por calor. Posible golpe de calor con exposición y/o actividad física prolongadas
Peligro extremo	Igual o superior a 125 °F (>46 °C)	Muy probable golpe de calor

Fig. 710.2 Índice del golpe de calor. Para determinar el índice del golpe de calor utilizando esta tabla, es necesario conocer la temperatura ambiente y la humedad. Por ejemplo, si la temperatura ambiente es de 100 °F y la humedad relativa es del 55%, el índice de golpe de calor será de 124 °F. Cuando la humedad relativa es baja, la temperatura aparente puede ser menor que la temperatura ambiental. T, temperatura ambiente (F); R, humedad relativa (porcentaje). *(Por cortesía de National Weather Service, United States National Oceanic and Atmospheric Administration. https://www.weather.gov/ama/heatindex.)*

Capítulo 711
Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia

Gregory L. Landry

El entrenamiento físico en mujeres jóvenes puede afectar de forma adversa a la función reproductiva y al estado de mineralización ósea, especialmente cuando se combina con una restricción calórica (fig. 711.1; v. caps. 41 y 142).

La mayor parte de la masa ósea se adquiere durante la segunda década (v. cap. 726). Aproximadamente, el 60-70% de la masa ósea en el adulto está determinada genéticamente, y en el resto influyen tres factores controlables: el ejercicio, el aporte de calcio y los esteroides sexuales, básicamente los estrógenos. El ejercicio promueve la mineralización ósea en la mayoría de las mujeres jóvenes y es, por tanto, altamente recomendable. En mujeres con trastornos de la conducta alimentaria, y en aquellas que hacen ejercicio hasta el extremo de una pérdida de peso excesiva con **amenorrea** u **oligomenorrea,** la práctica del mismo puede ser perjudicial para el contenido mineral del hueso, lo que resulta en una reducción del contenido mineral óseo u **osteopenia.**

En concreto, es la mineralización ósea la afectada negativamente por la amenorrea (la ausencia de menstruación durante 3 o más meses consecutivos). En esto influyen también los patrones de alimentación anormal o *trastornos de la conducta alimentaria.* Cuando todo ocurre a la vez (trastornos de la conducta alimentaria, amenorrea y osteoporosis), se produce la **tríada de la atleta femenina.** Una definición más inclusiva se refiere a la interrelación entre la disposición de energía, la función menstrual y la densidad mineral ósea, ya que los atletas se distribuyen en un espectro entre salud y patología (v. fig. 711.1). En las visitas de control de salud y en las exploraciones físicas preparticipación se debe prestar especial atención a la detección selectiva de los componentes patológicos de la tríada (tabla 711.1).

Las alteraciones menstruales (tales como la **amenorrea**) se producen por la supresión de la secreción hipotalámica pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (fig. 711.2; v. cap. 142.1). Se considera que la amenorrea se produce por la disminución de la disponibilidad de energía, definida como la ingesta de energía menos el gasto energético. Se cree que la disponibilidad de energía por debajo de un umbral de 30 kcal/kg/día de masa corporal magra da lugar a trastornos menstruales. También parece ser que los balances energéticos negativos disminuyen los niveles de leptina, lo que afecta tanto al estado nutricional como al sistema reproductivo. Otras causas a descartar son el embarazo (v. cap. 144), los tumores hipofisarios, los trastornos tiroideos, el síndrome del ovario poliquístico (v. cap. 567), el uso de

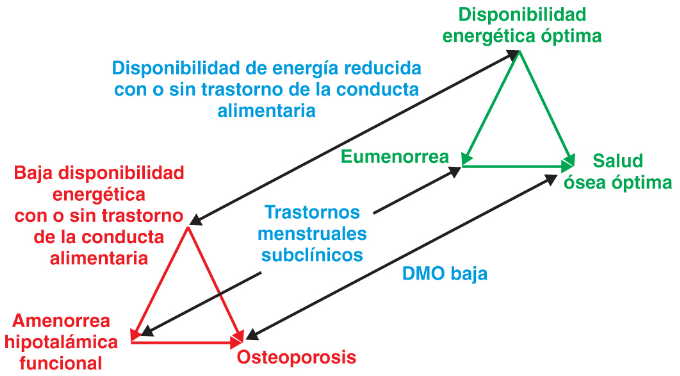

Fig. 711.1 Espectro de la tríada de la atleta femenina. Los tres componentes interrelacionados de la tríada de la atleta femenina son: la disponibilidad de energía, el estado menstrual y la salud ósea. La disponibilidad energética afecta directamente al estado menstrual y, en consecuencia, la disponibilidad de energía y el estado menstrual afectan directamente a la salud ósea. La salud óptima se caracteriza por una disponibilidad energética óptima, eumenorrea y salud ósea óptima, mientras que en la otra punta del espectro, la presentación más severa de la Tríada de la Atleta Femenina se caracteriza por una baja disponibilidad de energía, con o sin trastornos de la conducta alimentaria, amenorrea hipotalámica funcional y osteoporosis. La condición de una atleta se desplaza a lo largo del espectro a diferentes ritmos, dependiendo de su dieta y su conducta deportiva. DMO, densidad mineral ósea. *(Adaptada de Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al: American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad.* Med Sci Sports Exerc *2007;39:1867–1868.)*

anabolizantes androgénicos (v. caps. 140 y 712) y los efectos colaterales de otros fármacos.

El estado de hipoestrogenismo de la amenorrea predispone a la atleta a la osteopenia, con riesgo de fracturas de estrés, especialmente en la columna y en las extremidades inferiores. Si pasa desapercibida, la pérdida de masa ósea es parcialmente irreversible a pesar del retorno de la menstruación, la terapia estrogénica o los suplementos de calcio. El cribado rutinario por densitometría no está recomendado, pero puede ayudar al seguimiento y retorno a la actividad en los casos más graves.

Hay tres trastornos de la conducta alimentaria que pueden presentarse en el contexto de la amenorrea. La **anorexia nerviosa** se produce cuando el peso es menor del 85% del peso ideal, con evidencia de inanición que se manifiesta con síntomas de bradicardia, hipotermia e hipotensión o taquicardia ortostática. La **bulimia nerviosa** se manifiesta como episodios recurrentes (por lo menos una vez por semana) de atracones, con una sensación de falta de control de la sobreingesta durante el episodio, y

Tabla 711.1	Preguntas de evaluación del panel de consenso de la tríada*

- ¿Has tenido alguna vez la menstruación?
- ¿Qué edad tenías cuando tuviste la menstruación por primera vez?
- ¿Cuándo ha sido tu periodo menstrual más reciente?
- ¿Cuántas veces has tenido la menstruación en los últimos 12 meses?
- ¿Estás tomando actualmente alguna hormona femenina (estrógeno, progesterona o anticonceptivos orales)?
- ¿Te preocupa tu peso?
- ¿Estás intentando o alguien te ha recomendado ganar o perder peso?
- ¿Sigues algún tipo de dieta o evitas ciertos alimentos o grupo de alimentos?
- ¿Alguna vez has tenido un trastorno de la conducta alimentaria?
- ¿Alguna vez has tenido una fractura por estrés?
- ¿Alguna vez te han dicho que tienes una densidad mineral ósea disminuida (osteopenia u osteoporosis)?

*El panel de consenso de la tríada recomienda realizar estas preguntas de cribado en el momento de la evaluación preparticipativa deportiva.
De De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al: 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad. *Br J Sports Med* 48:289, 2014, Box 1, p. 3.

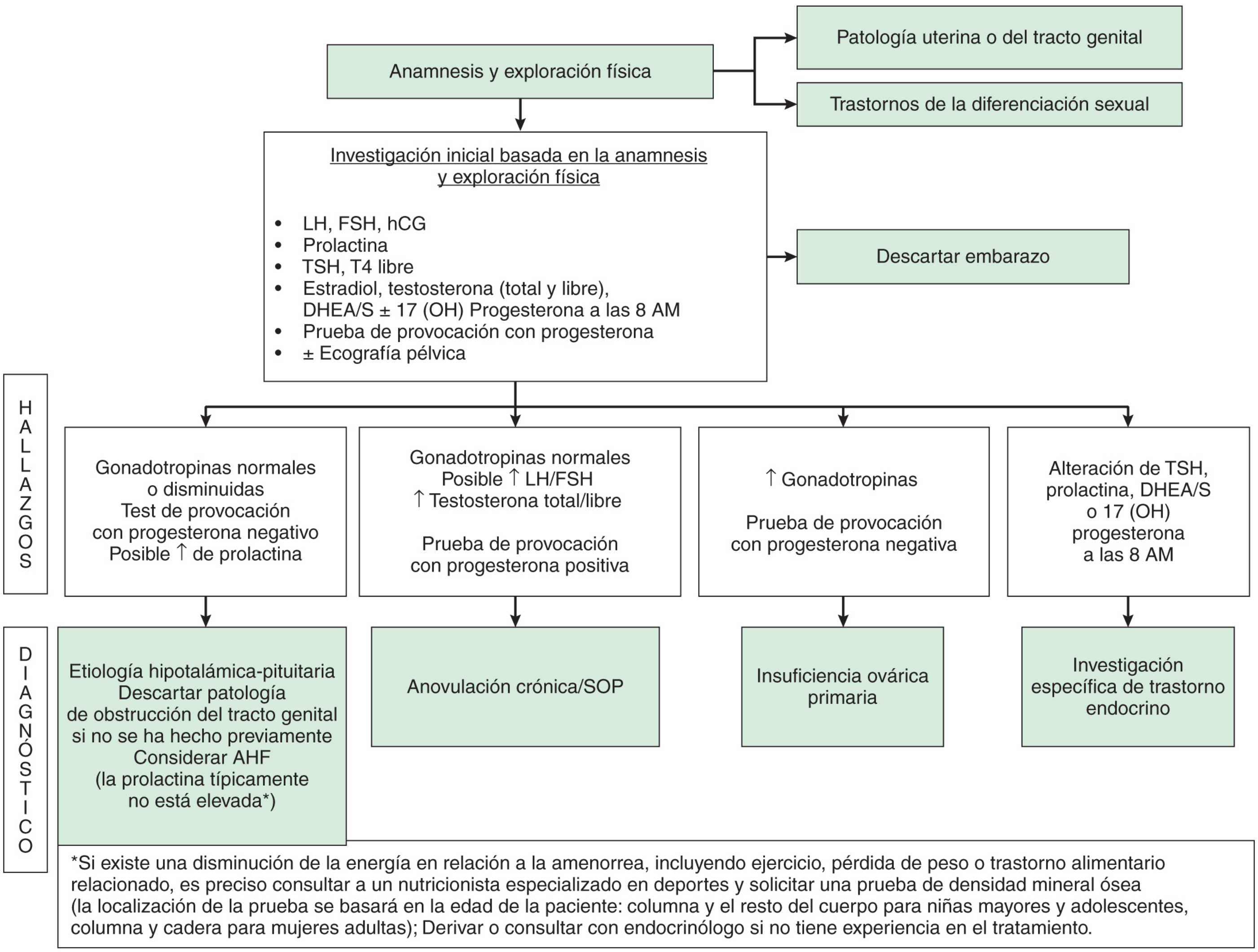

Fig. 711.2 **Algoritmo de la amenorrea.** La evaluación clínica recomendada de una atleta con amenorrea primaria o secundaria, así como oligomenorrea prolongada, incluye anamnesis y exploración física, pruebas de laboratorio de inicio y de control y un diagnóstico elaborado por un médico. La derivación o interconsulta a endocrinología se recomienda si el médico que ofrece el diagnóstico no tiene experiencia en amenorrea hipotalámica funcional o en otras etiologías de la amenorrea. AHF, amenorrea hipotalámica funcional; DHEA/S, dehidroepiandrosterona sulfato; FSH, hormona folículo-estimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; SOP, síndrome de ovario poliquístico; TSH, hormona estimulante de tiroides. *(Modificada de Jameson JL, De Groot LJ, Illingworth P. Amenorrhea, anovulation, and dysfunctional uterine bleeding. En Jameson JL, De Groot LJ, editors:* Endocrinology adult and pediatric, *ed 6, St. Louis, MO, 2010, Saunders, pp 2341–2355.)*

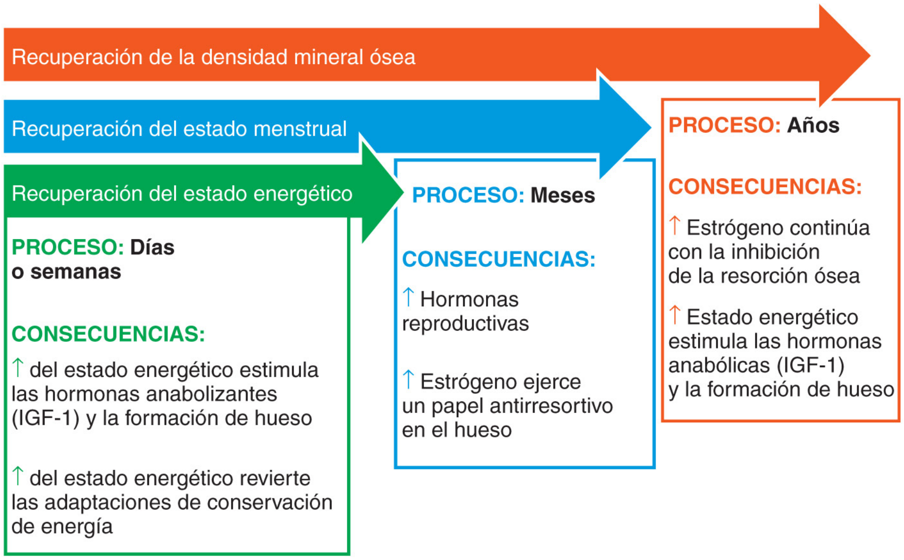

Fig. 711.3 Tratamiento de la triada de la atleta femenina. Los tres componentes de la triada se recuperan a diferentes ritmos con el tratamiento adecuado. La recuperación del estado energético se observa, normalmente, tras días o semanas de incremento en la ingesta energética y/o disminución del gasto energético. Generalmente, la recuperación del estado menstrual se observa tras meses de incremento en la ingesta energética y/o disminución del gasto energético, lo que mejora el estado energético. La recuperación de la densidad mineral ósea puede no observarse hasta años después de la mejoría del estado energético. IGF-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1. *(De De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al: 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad.* Br J Sports Med *48:289, 2014, Fig. 3, p. 7.)*

episodios recurrentes de conductas compensatorias. La tercera categoría, **trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria,** incluye los trastornos que no cumplen los criterios de las dos entidades anteriores. Muchas mujeres jóvenes que previamente fueron diagnosticadas con trastornos inespecíficos de la conducta alimentaria tienen un diagnóstico específico de anorexia o bulimia. Los signos de un trastorno de la conducta alimentaria son la pérdida de peso, la restricción del alimento, la depresión, la fatiga y el empeoramiento del rendimiento deportivo, así como la preocupación por las calorías y el peso. La atleta puede evitar situaciones que impliquen consumo de comida, o esconder la comida y deshacerse de ella. Los signos y síntomas incluyen la depleción grasa, el desgaste muscular, el empeoramiento de la bradicardia respecto a la basal, la hipotensión ortostática, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la hipotermia, los problemas de motilidad gástrica y, en algunos casos, el lanugo (v. cap. 41). Las anomalías electrolíticas pueden llevar a arritmias cardiacas. Los problemas psiquiátricos (depresión [v. cap. 39], ansiedad [v. cap. 38], riesgo suicida [v. cap. 40]) son de alta incidencia en esta población.

Para el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria, el control de los síntomas es crucial. El primer escalón es concienciar a la atleta sobre la conducta anormal y el peso saludable. En general, el ejercicio no está recomendado si el peso corporal es menor del 85% del ideal, aunque hay excepciones, especialmente si la atleta es eumenorreica. Si la atleta es incapaz de aumentar el peso solo con nutrición y consejo médico, entonces se recomienda la consulta al psicólogo (fig. 711.3).

La mayoría de las atletas no admiten inicialmente el problema, y muchas no son conscientes de las serias consecuencias físicas. Una técnica útil para concienciar a estas atletas es indicarles claramente las repercusiones sobre el rendimiento. La educación sobre pérdida de fuerza, resistencia y concentración puede ser un factor de motivación para el tratamiento. A menudo debe involucrarse a la familia de la atleta, y se debe motivar a la atleta para que les cuente lo necesario. La referencia al psicólogo o psiquiatra es importante en el abordaje multidisciplinar del tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria. Es importante que el médico evalúe la salud física de la atleta, mientras que el profesional de salud mental abordará los aspectos mentales de los trastornos de la conducta alimentaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 712
Ayudas ergogénicas

Gregory L. Landry

Véase también el capítulo 140.

Las ayudas ergogénicas son sustancias utilizadas para incrementar el rendimiento, muchas de las cuales son suplementos no regulados (tabla 712.1). La Ley de Salud y Educación de los Suplementos Nutricionales *(Dietary Supplement Health and Education Act)* de 1994 limita la capacidad de la Food and Drug Administration estadounidense para regular los productos etiquetados como suplementos. Varios agentes tienen efectos colaterales importantes, sin haber demostrado efecto ergogénico. En 2016, la Academia Americana de Pediatría publicó un comunicado condenando su uso en niños y adolescentes. La Ley de Sustancias Controladas *(Controlled Substance Act)* de 2004 declaró ilegal la compra de suplementos esteroides como el androstenediol y la androstendiona, con la excepción de la deshidroepiandrosterona (DHEA).

La prevalencia del uso de esteroides durante toda la vida es mayor entre los varones jóvenes en los Estados Unidos; en 2014, entre una amplia muestra representativa, el 3-4% de los varones en la escuela media y el 5-6% de los de bachillerato habían utilizado esteroides para obtener una mejora muscular; en el Proyecto Europeo de Vigilancia Escolar sobre Consumo de Alcohol y otras Drogas *(European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs)* se observó que el 1% de los jóvenes europeos refiere el uso de algún esteroide. Los esteroides en forma oral, inyectable y crema tópica se usan en diversos patrones. *Cíclico,* es un término utilizado para describir la toma de dosis múltiples de esteroides durante un periodo, cese y reinicio. *Superpuesto,* describe el uso de diferentes tipos de esteroides en formas tanto oral como inyectable. *Piramidal,* hace referencia al aumento lento de la dosis de esteroides hasta un pico máximo y, a continuación, ir disminuyéndola de forma progresiva.

Los **esteroides anabólico-androgénicos** han sido utilizados a dosis suprafisiológicas por su capacidad de incrementar la masa y la fuerza muscular y de disminuir la grasa corporal. Existen evidencias que apoyan el aumento

Tabla 712.1 Características de las sustancias ergogénicas más frecuentes

SUSTANCIA ERGOGÉNICA	EFECTOS DESEADOS	EFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES	EFECTOS ADVERSOS MENORES	ESTATUS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Esteroides androgénico-anabólicos[1]	Aumento de tamaño muscular, fuerza, masa corporal magra; disminución de grasa corporal	Atrofia testicular, enfermedad CV, ateroesclerosis, enfermedad miocárdica, disfunción hepática, cáncer	Acné, ginecomastia	Prohibido por el COI y todas las organizaciones deportivas importantes	Oral, tópica, inyectable
Creatina	Aumento de la fuerza, potencia, rendimiento de esprint, trabajo total hasta la fatiga, fuerza/potencia máxima; disminución en umbral de lactato; aumento de peso y masa magra corporal	Golpe de calor	Deshidratación	Permitido	Oral
Hormona humana del crecimiento[2]	Puede incrementar la masa magra corporal y disminuir la grasa corporal	Síndrome del túnel del carpo, hipertensión intracraneal, enfermedad CV, hiperlipidemia, resistencia a la insulina	Artralgias	Prohibida por el COI y Federaciones Internacionales	Inyectable
Anfetaminas/estimulantes[3,4]	Aumento del estado de alerta y metabolismo; puede aumentar la fuerza, potencia muscular, velocidad, aceleración, potencia aeróbica, capacidad anaeróbica y resistencia	Arritmias, agotamiento por calor, convulsiones, infarto de miocardio, muerte súbita	Agitación, malestar gastrointestinal, cefalea, insomnio, alucinaciones	Prohibido por el COI, NCAA, NFL	Oral, inyectable, inhalable
Eritropoyetina/dopaje sanguíneo	Aumenta la capacidad de transporte de oxígeno, resistencia	Hipertensión, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, reacción inmunológica	Cefalea	Prohibida por el COI y las organizaciones deportivas importantes	Inyectable
Beta-hidroxi-beta-metilbutirato	Puede incrementar la masa magra corporal, fuerza muscular y potencia; mejora la recuperación	Desconocidos	Desconocidos	Permitida	Oral
Suplementos proteicos	Aumento de masa corporal magra, mejora la curación	Desconocidos en atletas previamente sanos	Desconocidos	Permitidos	Oral

[1]Incluidos moduladores selectivos del receptor de andrógenos e inhibidores de la aromatasa o moduladores del receptor de estrógenos.
[2]Incluidos varios factores del crecimiento (IGF-1, etc.).
[3]La cafeína se usa frecuentemente y sigue estando permitida por la AMA.
[4]Incluidos varios agonistas beta-2 prohibidos por la AMA, excepto cuando se utilizan como tratamiento del asma dentro de límites terapéuticos.
AMA, Agencia Mundial Antidopaje; COI, Comité Olímpico Internacional; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; LDH, lactato deshidrogenasa; NCAA, National Collegiate Athletic Association (Asociación Nacional de Atletas Colegiados); NFL, National Football League (Liga nacional de fútbol americano).
Modificada de Momaya A, Fawal M, Estes R: Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Sports Med* 45:517–531, 2015, Table 1, p. 519.

de la masa muscular y la fuerza; los efectos parecen estar relacionados con la acción miotrófica a nivel de los receptores androgénicos, así como con el antagonismo competitivo en los receptores corticoides que median el catabolismo. Sin embargo, tienen importantes efectos colaterales endocrinológicos, como disminución del recuento espermático y atrofia testicular en varones, e irregularidades menstruales y virilización en mujeres. Entre los problemas hepáticos se incluyen la elevación de las transaminasas y de la gammaglutamiltransferasa, la ictericia, la peliosis hepática y diversos tumores, incluido el carcinoma hepatocelular. Existe evidencia de que los esteroides anabólico-androgénicos pueden causar, asimismo, problemas cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad, el incremento de la homocisteína y la intolerancia a la glucosa. Los efectos psicológicos posibles incluyen agresividad, diversos trastornos de la personalidad y otros problemas psicológicos (ansiedad, paranoia, manía, depresión, psicosis). Los hallazgos de la exploración física en varones incluyen ginecomastia, atrofia testicular, ictericia, alopecia de patrón masculino, acné y estrías marcadas. En mujeres puede aparecer hirsutismo, voz grave, hipertrofia del clítoris, alopecia con patrón masculino, acné y estrías marcadas.

Los **precursores de la testosterona** (también conocidos como *prohormonas*) incluyen la androstendiona y la DHEA. Su uso en la población adolescente ha aumentado considerablemente, junto con los informes de su uso en atletas de alto rendimiento. Tienen efecto androgénico pero no se ha demostrado que sean anabolizantes. De ser anabolizantes actuarían aumentando la producción de testosterona. También aumentan la producción de metabolitos estrogénicos. Los efectos colaterales son similares a los de los esteroides anabólico-androgénicos y superan con mucho cualquier beneficio ergogénico. Desde enero de 2005 estas sustancias no pueden ser dispensadas sin prescripción.

La **creatina** es un aminoácido almacenado, fundamentalmente, en el músculo esquelético. Su característica principal es la capacidad de refosforilar la adenosina difosfato a adenosina trifosfato, incrementando de este modo el rendimiento muscular. Su uso ha aumentado, especialmente desde que otros suplementos han sido retirados del mercado. Un 30% de los jugadores de fútbol americano en enseñanza secundaria ha usado creatina. Existe evidencia de que la creatina realza la fuerza y la función en el ejercicio intenso cuando se utiliza durante el entrenamiento. No hay evidencia de que la creatina afecte a la hidratación o a la termorregulación. Respecto a la producción de nefritis, no está demostrado por estudios controlados. No obstante, hay algunos estudios a largo plazo que están evaluando el uso de la creatina.

La **cafeína** es un ingrediente activo en las bebidas energéticas y en algunos suplementos deportivos de resistencia. Más problemática como bebida energética cuando se combina con alcohol, la ingesta excesiva de cafeína puede provocar taquicardia, gastritis, náuseas, vómitos y excitación del sistema nervioso central. Las sobredosis pueden resultar en convulsiones, arritmias e hipotensión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 713

Deportes específicos y lesiones asociadas

Amy E. Rabatin, Sherilyn W. Driscoll, Elena J. Jelsing y Kevin P. Murphy

PARTICIPACIÓN EN LOS DEPORTES, ESPECIALIZACIÓN TEMPRANA, RIESGO DE LESIÓN Y AGOTAMIENTO

Se estima que 60 millones de jóvenes, entre los 6 y los 18 años, participan en disciplinas deportivas organizadas; de estos, 44 millones participan en múltiples deportes. También se ha estimado que un 69% de niñas y un 75% de niños entre los 8 y los 17 años participan en, al menos, un equipo o club de algún deporte. Participar en actividades deportivas da a los niños la oportunidad de desarrollar la autoestima y las habilidades de liderazgo, promueve la socialización entre compañeros y mejora la salud general y la condición física. Algunos padres animan a sus hijos a participar en un solo deporte porque piensan que esto les permitirá centrarse más tiempo en habilidades deportivas específicas e incrementará la probabilidad de que su hijo sea seleccionado para equipos de élite, obtenga una beca escolar o un contrato profesional. Los deportistas podrían sentirse presionados también por los entrenadores. Sin embargo, solo del 0,2 al 0,5% de los deportistas de instituto de las escuelas de Estados Unidos alcanzan el nivel profesional; los deportistas olímpicos empiezan a entrenar en su deporte principal a una edad mayor que la de sus compañeros de menor nivel y, en general, participan en dos deportes antes de, o en paralelo a su deporte principal. Un estudio en los colegios reveló que el 70% de los deportistas encuestados no se especializó en su deporte hasta los 12 años y que el 88% participaba en más de un deporte. Los deportistas multideportivos, en general, tienen un conjunto de habilidades más diverso, pueden transferir habilidades de un deporte a otro, tienen un menor riesgo de **lesiones por sobrecarga,** una menor tasa de **agotamiento** o «hartazgo» y, por tanto, es menos probable que dejen el deporte a una edad temprana. La exposición a múltiples deportes también permite al deportista identificar el deporte que más disfruta.

El riesgo de lesión en los deportes incrementa con la edad y el volumen de entrenamiento. En general, hay un incremento en el riesgo de lesión si un deportista joven realiza más horas de entrenamiento en un deporte específico de lo adecuado para su edad. Además, entrenar más de 16 horas a la semana está asociado, de forma significativa, con un elevado riesgo por lesión. Cuando los deportistas jóvenes superan sus horas semanales en deportes organizados en relación a las horas semanales en deportes no organizados al aire libre en una relación 2:1, son más propensos a sufrir una lesión grave por sobrecarga. Estas lesiones, exclusivas de los deportistas jóvenes, incluyen lesiones de apófisis y lesiones por estrés fisiario, secundarias a la reducción de masa muscular, una mayor hipermovilidad de las articulaciones y un desequilibrio entre crecimiento y fuerza. Las lesiones por sobrecarga y las fracturas ocurren con mayor probabilidad durante los brotes de crecimiento del adolescente dado que las fisis, la apófisis y las superficies articulares en fase de rápido crecimiento son menos resistentes a las fuerzas de tensión, corte y compresión que los huesos maduros o los huesos prepubescentes más inmaduros, así como por la disminución del flujo sanguíneo a las fisis. Otro factor de riesgo por lesiones de sobrecarga entre la población joven es la sobreprogramación secundada por la participación en un largo número de eventos competitivos a edades tempranas. Estos eventos suelen incluir torneos, que consisten en múltiples juegos en un corto periodo de tiempo. Este tipo de programas no permiten tiempo suficiente para descansar y recuperarse.

La **especialización en deportes** se define como «participar en un solo deporte durante más de 8 meses al año, eligiendo un deporte principal y/o dejando el resto de deportes para enfocarse en uno solo». Los deportistas que se especializan temprano refieren, en ocasiones, ansiedad y estrés secundarios a la preocupación excesiva por el fracaso, al intento por cumplir las expectativas de los adultos o a la presión parental para participar o desempeñarse a un cierto nivel; a menudo, sienten la pérdida de control sobre las decisiones relacionadas con el deporte. Todas estas sensaciones pueden contribuir al *burnout* o agotamiento o «hartazgo», que puede conducir a dejar de practicar deporte de forma temprana y, en última instancia, a incrementar la inactividad como adulto. Para reducir el riesgo de lesión por sobreuso y *burnout,* se debería limitar el tiempo de participación semanal y anual, así como ciertos movimientos específicos de un deporte y asegurar periodos adecuados de descanso y recuperación. Por tanto, se ha recomendado que «el entrenamiento intenso en un solo deporte para la exclusión de otros debería ser retrasado hasta la adolescencia para optimizar el éxito y minimizar las lesiones, el estrés y el agotamiento».

FÚTBOL AMERICANO

El fútbol americano es el deporte con el mayor número de participantes en Estados Unidos (sobre todo a nivel de institutos) y con el mayor número y tasa de lesiones. Muchas de estas lesiones son relativamente menores y, en comparación con las lesiones en muchos otros deportes, son menos graves, como se evidencia por el menor número de días perdidos por lesión. La edad, el peso y la posición en la que se juega contribuyen al riesgo de lesión, siendo los jugadores mayores, los de mayor peso, los jugadores que corren hacia atrás y los *line backers* los que tienen mayores tasas de lesión. Las lesiones más comunes en el fútbol americano incluyen esguinces articulares, lesiones musculares y contusiones, siendo las extremidades inferiores las que se lesionan con mayor frecuencia.

Aunque la mayoría de las lesiones deportivas catastróficas en Estados Unidos se han producido en el fútbol americano, son lesiones poco frecuentes. Una lesión catastrófica se define como una lesión fatal o grave, con o sin discapacidad funcional severa permanente. Las lesiones discapacitantes incluyen lesiones de columna cervical y lesiones cerebrales.

Las lesiones en la cabeza y el cuello en el fútbol americano incluyen conmoción, esguince cervical y plexopatía braquial. Comparada con otros deportes, la lesión cerebral (conmoción) (v. cap. 708) ocurre con mayor frecuencia en el fútbol americano, debido a la continua exposición al contacto durante los entrenamientos y los partidos, aunque ocurren más conmociones en los partidos que en los entrenamientos. Cuando se comparan con otros deportes, las lesiones de la columna cervical tienen lugar en mayor proporción en el fútbol americano, dado el riesgo aumentado de contacto a alta velocidad, con flexión del cuello y carga axial. El bloqueo adecuado y el placaje con el cuello extendido en lugar de flexionado con esenciales para ayudar a reducir el riesgo de lesión de la columna cervical. Aunque no se ha comprobado que reduzca la tasa de conmoción, los cascos pueden ayudar a reducir los traumas faciales y dentales y sirven de protección para los golpes laterales en la cabeza. Un **calambre** o **quemazón** representa una neuroapraxia del plexo braquial (v. cap. 709). Esta es la lesión nerviosa más frecuente en el fútbol americano y se origina como resultado de una tracción, compresión o un golpe directo sobre las raíces nerviosas cervicales superiores del plexo braquial, causada por una flexión lateral brusca del cuello.

El **agotamiento por calor** es posible en deportistas pediátricos debido a los factores fisiológicos, incluyendo la producción aumentada de calor por peso corporal, la deficiente disipación de calor y la mayor temperatura corporal asociada con deshidratación. Esta última, asociada a alteraciones electrolíticas y a la inadecuada aclimatación incrementa, el riesgo de agotamiento por calor. El riesgo de dicho agotamiento se puede reducir con una hidratación apropiada antes, durante y después del entrenamiento, evitando practicar deporte a temperaturas o humedades elevadas, utilizando prendas transpirables y claras, quitándose el casco entre juegos y evitando ciertos medicamentos, como los antihistamínicos, los anticolinérgicos, los estimulantes y los suplementos (v. cap. 710).

Las contusiones en el brazo o los músculos del muslo pueden originar grandes hematomas; si no se tratan agresivamente en la fase aguda será necesario un tiempo prolongado de reposo deportivo. Los hematomas de mayor tamaño y aquellos que persisten, poseen un mayor riesgo para desarrollar **miositis osificante.**

La **lumbalgia** puede estar causada por **espondilólisis,** especialmente en jugadores con hiperextensiones repetidas de la columna (v. cap. 699.6). El aprendizaje de la mecánica de los placajes, el fortalecimiento del tronco y la flexibilidad de los tendones son importantes en la prevención y/o recuperación de la lesión por espondilólisis. Los traumatismos del hombro pueden causar luxaciones articulares glenohumerales, la mayoría de las cuales son luxaciones anteriores y tienen un alto porcentaje de recurrencia; esguinces de la articulación acromioclavicular; y fracturas en la clavícula o el húmero (v. cap. 703). Las lesiones de la rodilla (v. cap. 707.6) son frecuentes, incluyendo la rotura del **ligamento cruzado anterior** (LCA) y, con menor frecuencia, del ligamento colateral medial (LCM). La efectividad de las rodilleras en jugadores de fútbol americano en colegios es controvertida y carece de evidencia significativa; sin embargo, algunos estudios han demostrado una reducción de la tasa de lesiones del LCM y lesiones menos graves del LCM en jugadores con posiciones de alto riesgo, incluyendo al extremo ofensivo *(ofensive lineman),* que utiliza rodilleras.

Los **esguinces de tobillo** son frecuentes, siendo los esguinces laterales de tobillo los que precisan menor tiempo de reposo deportivo, en comparación con los esguinces altos de tobillo. El riesgo de volver a lesionarse puede reducirse mediante la rehabilitación, que incluye el fortalecimiento del arco de movimientos y el uso de una ortesis de tobillo (v. cap. 707.8). El «**dedo de césped**», un esguince de la primera articulación metatarsofalángica, está producido por la

dorsiflexión forzada del dedo mientras se usan zapatos blandos, ligeros y flexibles. La apofisitis del calcáneo en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo, también conocida como **enfermedad de Sever**, es una lesión por sobreuso que se presenta típicamente como un dolor en el talón de un deportista que utiliza tacos y se encuentra aún en crecimiento (normalmente entre los 7 y los 10 años).

BÉISBOL/SÓFTBOL

Los lugares donde se producen frecuentemente las lesiones relacionadas con el béisbol y el sóftbol son el hombro, el codo, el tobillo y la cadera. Las lesiones faciales y las conmociones también suelen ocurrir. El mecanismo de lesión más común incluye la repetición de lanzamientos y el golpe ocasionado por una pelota o bate.

Las lesiones, del hombro y codo, **por lanzamiento** se observan normalmente en lanzadores, secundarias al sobreuso, con factores contribuyentes como un alto número de lanzamientos, los tipos de lanzamientos y el descanso inadecuado. El **«hombro de las ligas menores»** es una lesión microtraumática repetitiva en la fisis proximal del húmero, y el **«codo de las ligas menores»** es una lesión microtraumática repetitiva de uno o más centros de osificación del codo (v. cap. 707.3). El «hombro de las ligas menores» es la lesión más común vista en el lanzamiento en molino de softbol, con un estrés sobre el hombro similar al visto en los lanzamientos por encima del hombro. La poca fuerza en el tronco y la alteración en la biomecánica, especialmente en estado de fatiga, puede contribuir al riesgo de lesión (fig. 713.1). Las guías de reposo y el **contaje de lanzamientos** en relación a la edad, llamadas «Pitch Smart», están disponibles en línea y avaladas por la Little League. Los jugadores menores de 14 años no deben lanzar las bolas curvas y deslizantes. Las recomendaciones actuales también desaconsejan la participación en múltiples ligas y en actividades durante todo el año, debido al incremento del riesgo de lesión con este volumen de juego. La adherencia a las guías es responsabilidad del deportista, de los padres y de los entrenadores. Asesorar a los deportistas (y entrenadores) sobre interrumpir cualquier actividad de lanzamiento si el jugador experimenta dolor en el hombro o en el codo es esencial, igual que la evaluación médica si no hay mejoría tras un periodo de reposo. Si el deportista está lesionado, se debe considerar un retorno gradual al protocolo de lanzamiento bajo la supervisión de un fisioterapeuta, enfocándose especialmente en el fortalecimiento y la mecánica del lanzamiento. Los receptores son más vulnerables a sufrir esguinces traumáticos de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas; lesiones craneoencefálicas, incluyendo conmociones debido al impacto de la pelota en el casco; y lesiones de rodilla asociadas a la postura de sentadilla profunda.

La muerte o las lesiones graves en el béisbol son infrecuentes, pero pueden ser producto del contacto directo con la pelota o el bate, causando lesiones craneoencefálicas graves o ***commotio cordis*** (conmoción cardiaca), que es un impacto directo en el pecho durante un momento crítico del ciclo cardiaco que resulta en una arritmia que puede ser mortal. Los cascos de béisbol, considerando la protección de la cara, deben ser usados apropiadamente para ayudar a prevenir las lesiones en la cabeza y la cara. Las modificaciones de la dureza de las pelotas de béisbol usadas con los deportistas más jóvenes también podrían ser útiles. Los protectores de la región anterior del tórax no han demostrado reducir el riesgo de conmoción cardiaca.

Los deslizamientos causan la mayoría de las lesiones en los corredores de base, incluyendo lesiones de la cabeza y de las extremidades inferiores. Si el deslizamiento se permite, se debe instruir en la técnica correcta, ya que muchas lesiones son secundarias a problemas de control del tiempo al realizarlos. Los deslizamientos con la cabeza por delante son arriesgados y no se recomiendan en jugadores menores de 10 años.

BALONCESTO/VOLEIBOL

Cuando se combina la participación masculina y femenina en el deporte, el baloncesto tiene uno de los mayores índices de lesión, a pesar de ser considerado un «deporte seguro» desde la perspectiva del contacto físico. Entre las maniobras comunes al baloncesto y al voleibol se incluyen el salto, el giro, así como la carrera, aceleración y deceleración repentinas, que aumentan el riesgo de lesiones de la rodilla y el tobillo. Del mismo modo, se pueden producir lesiones en los dedos como consecuencia del lanzamiento, la recepción y el impacto de la pelota, propios de estos deportes. Las fracturas del escafoides pueden ser resultado de las caídas con la mano extendida. También pueden ocurrir heridas faciales y en los ojos.

Los esguinces de tobillo son el tipo de lesión más común y, generalmente, son causadas por la inversión con flexión plantar, generando tensión en los ligamentos laterales. Otra secuela de las lesiones por inversión del tobillo es la fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano a nivel de la inserción del tendón del peroneo lateral corto. Un **esguince alto de tobillo,** o sindesmosis del ligamento, ocurre normalmente tras la rotación externa excesiva en dorsiflexión; los deportistas que lo sufren presentan un dolor desproporcionado en la exploración física.

El dolor en el pie puede ser secundario a la apofisitis del calcáneo (enfermedad de Sever), a la bursitis retrocalcánea, a una tendinitis del tibial posterior, al hueso escafoides tarsiano accesorio, a una sesamoiditis, a flictenas, a un hematoma subungueal y a paroniquia (v. cap. 683). La tendinitis aquílea es también una lesión por sobreuso común.

Las lesiones de rodillas incluyen aquellas causadas por sobreuso, como la apofisitis por tracción de la inserción del tendón rotuliano en la tuberosidad tibial **(enfermedad de Osgood-Schlatter)** (v. cap. 697.4), la apofisitis por tracción del polo distal de la rótula **(síndrome de Sinding-Larsen-Johansson)** y la tendinosis rotuliana **(rodilla del saltador)** (v. cap. 707.6). Se ha visto una reducción discreta de las lesiones por sobrecarga de la rodilla en los participantes que utilizan rodilleras.

La lesión del **LCA** ocurre tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, entre los 12 a 17 años, la frecuencia de lesión del LCA es ligeramente mayor en las niñas. La razón exacta de esta discrepancia no está clara; pero algunos datos sugieren que las deportistas femeninas no presentan las mismas adaptaciones neuromusculares que los deportistas masculinos durante los brotes de crecimiento en la pubertad. Múltiples estudios sobre el efecto del entrenamiento neuromuscular y programas de fortalecimiento enfocados en la prevención de la lesión del LCA en mujeres, sugieren que este tipo de programas podrían reducir el riesgo de lesión del LCA. Como en otros deportes de salto, pueden ocurrir esguinces en otros ligamentos (colateral medial con o sin LCA). Para todos los participantes, un programa enfocado al fortalecimiento de los músculos y tendones de la cadera para prevenir valgos dinámicos al aterrizar, así como entrenamientos específicos para cada deporte con prácticas de salto pueden ayudar a reducir los índices de lesión de rodilla.

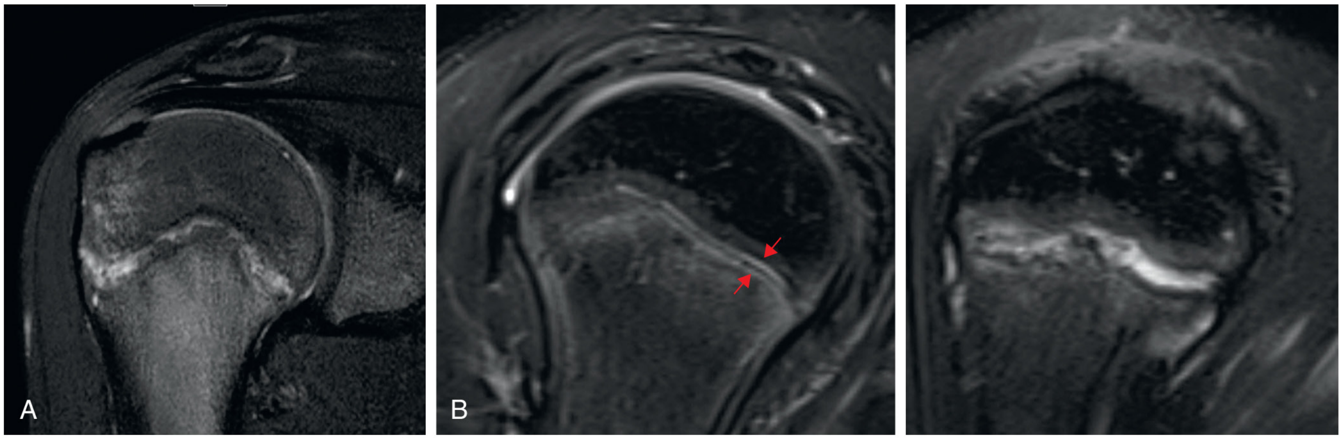

Fig. 713.1 Hallazgos del hombro por RM en caso de «ligas menores». **A,** Imagen coronal con saturación grasa en T2 de un niño lanzador de 12 años que muestra ensanchamiento fisiario difuso del húmero proximal con ondulación y edema de médula ósea entre la metáfisis y la epífisis lateral. **B,** Dos imágenes sagitales y oblicuas con saturación grasa en T2 obtenidas en un niño lanzador de 13 años de edad que muestran conservación normal de la fisis anterior medial del húmero *(flechas rojas)* en contraste con el ensanchamiento e irregularidad de la fisis posterior y lateral. *(De Braithwaite KA, Marshall KW: The skeletally immature and newly mature throwing athlete.* Radiol Clin N Am *54:841–855, 2016.)*

La constante elevación de los brazos por encima de la cabeza, como es natural en el voleibol, puede ocasionar lesiones por sobreesfuerzo de los hombros, incluyendo tendinitis del manguito de los rotadores, síndrome del pinzamiento de hombro, roturas labrales e inestabilidad glenohumeral. Los jugadores podrían querer limitar el número de levantamientos por encima de la línea de la cabeza, así como los saques que realizan, de una forma similar al límite del número de lanzamientos en el béisbol, para ayudar a reducir el riesgo de lesiones por sobrecarga. Las lesiones de dedo, vistas en participantes tanto de baloncesto como de voleibol, incluyen esguinces, luxaciones y fracturas.

Las lesiones en los ojos, aunque son poco frecuentes, pueden reducirse al utilizar gafas de protección. Las lesiones de cara ocurren con mayor frecuencia en hombres y, generalmente, como resultado del golpe de un oponente con el codo o la mano en la cara, durante los rebotes o la defensa. Las lesiones de cabeza pueden ocurrir en ambos deportes; en el voleibol también pueden ocurrir cuando el jugador hace contacto con el poste de la red. Las almohadillas protectoras de los postes de red en el voleibol son obligatorias según los estándares de voleibol de Estados Unidos.

TENIS

La tasa de lesión en el tenis juvenil de alto rendimiento es mayor que en el de los adultos. Las lesiones del tenis son el doble de frecuentes en la extremidad inferior que en la superior. Las lesiones de la extremidad inferior tienden a ser más agudas, mientras que en la extremidad superior y en el tronco tienden a ser crónicas; la incidencia de lesión por sobrecarga es alta. La tasa de lesiones, en general, es similar para niños y niñas. Sin embargo, los jugadores varones entre los 5 y 10 años son más propensos que otros grupos a presentar lesiones craneoencefálicas y en el cuello, así como a sufrir lesiones debido al contacto con la red, la pelota o la raqueta.

La lesión más común en los jugadores de tenis es la de tobillo, aunque la rodilla y el muslo también son vulnerables. Las lesiones de la extremidad inferior están relacionadas con los cambios constantes de dirección, creando cargas concéntricas y excéntricas significativas. Las lesiones por sobrecarga incluyen tendinitis o bursitis del ileopsoas, síndrome de estrés femororrotuliano, tendinitis rotuliana, enfermedad de Osgood-Schlatter, esguince del gastrocnemio medial o gemelo interno (o **«pierna de tenis»**), tendinitis aquílea y enfermedad de Sever. Las fracturas por estrés en la extremidad inferior en jugadores de élite son más frecuentes en el escafoides tarsiano y en la tibia.

En las extremidades superiores, el **«codo de tenista»** (epicondilitis con tendinitis del extensor radial corto del carpo) y la tendinitis del extensor cubital del carpo (ECC) con o sin subluxación, son particularmente prevalentes en el jugador *amateur,* y se piensa que están más bien relacionadas con la sobrecarga y la técnica inapropiada (v. fig. 707.10). Con la sobrecarga repetitiva de los grupos musculares pronadores y flexores de la muñeca puede ocurrir una apofisitis por tracción en la epitróclea del húmero y una fragmentación de la epitróclea humeral, especialmente en los niños más pequeños. Esto puede afectar secundariamente al ligamento cubital colateral y al nervio cubital. El dolor en el hombro suele ser consecuencia de una **lesión labral**, una zona común de lesión para los deportistas que levantan los brazos por encima de la cabeza frecuentemente. También son posibles la inestabilidad anteroposterior de la articulación glenohumeral, la deficiente rotación interna de la articulación con pinzamiento, la lesión del manguito rotador y la discinesia escapular. Los problemas de muñeca incluyen el ganglión dorsal, el pinzamiento de la cápsula articular radiocarpiana o sinovitis, las roturas crónicas degenerativas del complejo fibrocartilaginoso triangular y la fractura aguda del gancho del ganchoso. Las fracturas por estrés pueden ocurrir en los metacarpianos (en particular en el segundo metacarpiano) y, menos frecuentemente, en el húmero, el radio y el cúbito.

Se ha propuesto que la carga repetida durante el servicio, particularmente al usar un saque con efecto «*topspin* o *liftado*» a una edad temprana, podría contribuir al desarrollo de **espondilólisis (fractura de *pars interarticularis*)** o espondilolistesis. Sin embargo, la lesión de espalda más común en el tenis es la contractura muscular lumbar.

El riesgo de lesión se incrementa con el aumento de la duración e intensidad de los entrenamientos. El volumen de juego se correlaciona directamente con el incremento en la tasa de lesión. Los mecanismos de sujeción de la raqueta de tenis pueden repercutir en el tipo de lesión de muñeca. La literatura no es concluyente acerca el efecto de la superficie del terreno y las propiedades de la raqueta. Se han realizado esfuerzos recientes que se encuentran en fase de prueba por parte de la Asociación de Tenis de Estados Unidos, como la reducción del tamaño de la pista de juego y el uso de pelotas de tenis de menor velocidad para los jugadores menores de 10 años, en un intento de reducir las tasas de lesión.

LACROSSE

El *lacrosse* es uno de los deportes de rápido crecimiento entre hombres y mujeres jóvenes, deportistas de instituto, así como en las universidades. El equipamiento de protección y las reglas son diferentes para los jugadores masculinos y femeninos. El equipamiento requerido para los varones incluye: guarda para la boca, casco, guantes, coderas y rodilleras. En el caso de las mujeres el equipamiento incluye: protección para los ojos y guarda para la boca. En los partidos juveniles de los hombres, el choque no está permitido, y en los de las niñas/mujeres, el contacto físico no intencionado con la cabeza o el cuerpo sí está permitido. También difieren los palos para los deportistas hombres y mujeres, con un bolsillo más superficial para las mujeres.

Las tasas de lesión son casi el triple en competición que en entrenamientos. Las lesiones más frecuentes en los jugadores incluyen las lesiones de la extremidad inferior, principalmente esguinces de tobillo, rodilla y lesiones craneoencefálicas. Los **esguinces de tobillo** ocurren normalmente en las actividades como frenar, esquivar y girar. La probabilidad de una lesión subsecuente se puede reducir con protecciones. Las **roturas del LCA** son lesiones de rodilla frecuentes y ocurren normalmente en los recortes sin contacto o pivotando. La práctica previa durante el entrenamiento debería incluir equilibrio, fortalecimiento de la extremidad inferior y actividades de retroalimentación neuromuscular, ya que se ha comprobado que reducen la tasa de lesión del LCA. El tipo y la tasa de lesión puede variar según la posición en la que se juegue; por consiguiente, los circuitos y entrenamientos específicos según la posición deberían incorporarse dentro de la pretemporada y de los entrenamientos previos a la práctica.

Las **lesiones craneoencefálicas** ocurren tanto en jugadores hombres como mujeres. La tasa de estas lesiones en jugadores varones le sucede a la de los jugadores de fútbol americano. El contacto de jugador a jugador es el mecanismo habitual que da lugar a la lesión craneoencefálica en los jugadores masculinos. El contacto incidental con el palo es el mecanismo que suele dar lugar a la lesión craneoencefálica en las jugadoras femeninas. Se ha comprobado que la protección de los ojos con gafas en las deportistas femeninas reduce el riesgo de lesión en los ojos de forma significativa.

Las lesiones de las extremidades superiores incluyen **esguinces acromioclaviculares** y fracturas de pulgar y de mano, particularmente en los partidos de varones jóvenes donde se permite el contacto y el **marcaje**. Las lesiones de hombro y codo son típicamente secundarias a las lesiones por contacto y no debido a los mecanismos de lanzamiento, ya que el movimiento de lanzamiento incorpora el tronco y la pelvis más que el hombro y el codo.

Como en cualquier deporte con un equipamiento de protección que impida la pérdida de calor, puede ocurrir el agotamiento por calor. Los jugadores y los entrenadores deben estar atentos a la hidratación, la temperatura local, la humedad y la duración del juego. La conmoción cardiaca es un riesgo posible, aunque infrecuente. Se ha evaluado el uso de protectores de tórax y no ha demostrado reducir este riesgo.

NATACIÓN/BUCEO

En la natación competitiva, las lesiones del hombro son las más frecuentes y generalmente son el resultado de una sobrecarga crónica. El **«hombro del nadador»** es un término general para la sobrecarga del hombro que experimenta un nadador y es, normalmente, la combinación de un pinzamiento o bursitis subacromial y una tendinosis del manguito de los rotadores y del tendón de la porción larga del bíceps. Un espacio subacromial reducido, la **laxitud incrementada** de la cápsula del hombro y una relativa debilidad de los estabilizadores escapulares resultan en una postura del hombro hacia delante, que contribuye, con el tiempo, al comienzo de un dolor insidioso del hombro y a una posible **discinesia escapulohumeral**. El estilo libre, el de espalda y el estilo mariposa suelen exacerbar el dolor. La prevención incluye monitorizar la carga de entrenamiento, una técnica apropiada y ejercicios de fortalecimiento. La inestabilidad multiaxial de la articulación glenohumeral en los nadadores se trata con rehabilitación enfocada al fortalecimiento del manguito de los rotadores y de los músculos estabilizadores de la escápula. El diagnóstico diferencial para el dolor de la región del hombro debería también incluir la fractura de la primera costilla, que se puede objetivar mediante una radiografía de parrilla costal.

El dolor de rodilla y cadera/ingle puede exacerbarse con la braza de pecho debido al movimiento de látigo requerido en esta brazada.

El **«oído de nadador»**, u **otitis externa,** se presenta con dolor y drenaje recurrente del canal auditivo externo. Se debe a una infección bacteriana o, menos frecuentemente, de hongos del canal auditivo externo debido a la humedad excesiva y crónica (v. cap. 657).

El **buceo** es un deporte en el que muchos deportistas se inician a edad temprana con un entrenamiento precoz especializado y específico, dada la habilidad requerida para un nivel de alto rendimiento y competición. La lesión más frecuente en los buceadores es el esguince de hombro, debido a los movimientos de los brazos por encima de los hombros y la significativa fuerza que se precisa realizar sobre el hombro, y que depende del ángulo de inmersión. También se observa lumbalgia en los buceadores; puede estar asociada a la hiperextensión lumbar, que se usa para compensar la limitada flexibilidad del hombro al entrar al agua. Comparado con el fútbol americano, el buceo tiene el segundo porcentaje más alto de **lesión de columna cervical,** secundaria a la carga axial.

FÚTBOL

El fútbol goza de un alto nivel de popularidad y participación entre la juventud a nivel mundial. En Estados Unidos, el índice anual de lesiones en el fútbol fue superior al doble entre 1990 y 2014, y cerca de 3 millones de niños fueron atendidos en los servicios de emergencia de EE. UU. por lesiones relacionadas con el fútbol durante esos años. Los mecanismos de lesión incluyen el contacto cuerpo a cuerpo, las caídas o el contacto con el balón. Mientras que las lesiones de la extremidad inferior son, por mucha diferencia, las más frecuentes, los niños más pequeños son más propensos a lesionarse una extremidad superior; las lesiones de la extremidad superior suelen ser fracturas. Pueden ocurrir lesiones del tronco y lesiones abdominales significativas. Los síntomas de las lesiones lumbares son relativamente menos frecuentes y suelen ser musculares.

Las lesiones en el fútbol juvenil ocurren predominantemente en la extremidad inferior e incluyen lesiones en las articulaciones y ligamentos, abrasiones, contusiones, contracturas musculares y fracturas de tobillo, rodilla y muslo. Las lesiones de los ligamentos, el **LCA** y **LCM** en la rodilla y el **ligamento peroneoastragalino anterior (LPA)** en el tobillo, ocurren debido a las maniobras de frenado y pivoteo requeridas durante el partido. Las lesiones de LCA, particularmente en las niñas, han ganado atención en años recientes. Las lesiones del LCA son más comunes en niñas futbolistas de instituto que en otros deportes. Los factores de riesgo podrían incluir genética, hormonas, edad, género, antecedentes de lesiones y factores antropomórficos. Los **síndromes de sobrecarga,** como la disfunción femororrotuliana y las enfermedades Osgood-Schlatter, Sinding-Larsen-Johansson y Sever ocurren frecuentemente. Los problemas de cadera incluyen la lesión conocida como «punto en cadera» o *hip pointer* (contusión de la cresta ilíaca), la apofisitis de la cresta ilíaca y el dolor crónico en la ingle (esguince muscular, **hernia deportiva, osteítis del pubis**). Los términos «hernia del deportista», «insuficiencia inguinal» y «rotura del tendón conjunto» pueden comprender diferentes procesos patológicos que producen un dolor similar en la ingle. Estas lesiones pueden ocurrir con la combinación de la rotación forzada del torso y el movimiento al dar una patada. Las fracturas por estrés del cuello femoral, la epifisiólisis de la cabeza del fémur y las fracturas por avulsión de la pelvis o del fémur también se deben considerar dentro del diagnóstico diferencial, a pesar de ser poco frecuentes. Los factores neuromusculares, como el dominio del cuádriceps y de la pierna, los patrones de activación muscular y la estabilidad dinámica pueden ser modificados, por ello, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y otras organizaciones apoyan los programas de entrenamiento neuromuscular con el objetivo de reducir el riesgo para ambos géneros. Los zapatos y las superficies de juego pueden influir en el riesgo de lesión; sin embargo, se requieren más estudios.

La conmoción es frecuente en el fútbol debido al impacto entre jugadores, entre el jugador y el poste de la portería, entre el jugador y el suelo y, posiblemente, entre el jugador y el balón **(cabezazos)**. Desde enero de 2016, la Iniciativa de la Conmoción Futbolista en Estados Unidos (U. S. Soccer Concussion Initiative), actualizó las recomendaciones para reducir el riesgo de lesión en la cabeza en los jugadores de fútbol juvenil al incluir la prohibición de golpear el balón con la cabeza en niños de 10 años o menores, y para limitar el impacto del balón con la cabeza en los chicos de entre 11 y 13 años. Existe interés en el uso de diademas y otros accesorios para la cabeza en un intento de disminuir el riesgo de conmoción; sin embargo, se necesita más estudios.

HOCKEY SOBRE HIELO

El *hockey* sobre hielo es un deporte con un ritmo rápido y de colisión con lesiones causadas por el contacto con otros jugadores, contra el hielo o los tableros, así como por los discos o los palos. Con índices de lesión similares a otros deportes de contacto de adolescentes de instituto, las conmociones, las contusiones, las fracturas, los esguinces de ligamento, las distensiones musculares, las laceraciones, las luxaciones de articulaciones, las separaciones articulares y las subluxaciones ocurren con frecuencia. Las lesiones son más propensas a ocurrir en competición, más que en los entrenamientos, y los índices generales de lesión parece que están incrementando; posiblemente esto se relacione con el incremento de la participación.

La conmoción fue el tipo de lesión más frecuentemente referida en los deportistas de *hockey* sobre hielo de instituto en Estados Unidos entre 2008 y 2013, con las lesiones craneoencefálicas y de la cara abarcando el 34% de las lesiones notificadas. Las lesiones del hombro y del brazo también son comunes e incluyen contusiones, esguinces, **separaciones acromioclaviculares** y **fracturas de clavícula.** Alrededor del 50% de las fracturas de la extremidad superior ocurren en el antebrazo, la muñeca y la mano. Otras lesiones específicas del *hockey* incluyen dolor de cadera secundario al **pinzamiento femoroacetabular (PFA),** esguinces del tobillo superior, lesión del aductor de la cadera y osteítis púbica. En un estudio de 16 años de duración, llevado a cabo en jugadores de *hockey* jóvenes que acudieron a un centro de traumatología de nivel 1, un tercio de los pacientes vistos en urgencias fueron ingresados en el hospital, y casi la mitad precisaron un procedimiento mayor o menor. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron la lesión cerebral, las fracturas y el trauma abdominal contuso.

El rol de factores como la edad, el tamaño, el nivel de habilidad, la posición y el género en el riesgo de lesión es inconcluso, aunque artículos recientes sugieren que la conmoción puede ser más frecuente en niñas y las fracturas en niños.

El **choque corporal** es el mecanismo de lesión más frecuente. En Canadá, en el *hockey* Pee Wee, los jugadores de 11 y 12 años a quienes se les permitió el choque corporal tuvieron un riesgo de lesión tres veces mayor que aquellos a los que no se les permitió. En 2011, reglamento de juego del *hockey* en Estados Unidos prohibió el choque corporal en las ligas con jugadores de 12 años o menos. El choque corporal no está permitido en las ligas femeninas de ninguna edad. Con gran apoyo, en 2014, la AAP publicó una declaración normativa recomendando la expansión de los programas antichoque y la restricción del choque corporal en el nivel de élite en chicos mayores de 15 años. Las recomendaciones de la AAP también incluyen el uso de equipamiento de protección (cascos y protector facial completo), reglas para eliminar el juego peligroso con una política de tolerancia cero para el contacto con la cabeza y para el contacto con el cuerpo desde atrás, así como la educación sobre el juego seguro, tanto para los entrenadores como para los deportistas.

HOCKEY SOBRE HIERBA

El *hockey* sobre hierba se juega mundialmente tanto por deportistas masculinos como femeninas. El equipo de protección, que incluye guardas de boca, espinilleras y tobilleras, es recomendable, pero no obligatorio. Los jugadores tienen el doble de probabilidad de lesionarse en los partidos que en los entrenamientos. Las lesiones de la extremidad inferior son las más frecuentes, siendo el esguince de tobillo por inversión el más frecuente. Las tobilleras u otras protecciones contribuyen a mejorar la tasa de relesión. Otras lesiones de la extremidad inferior incluyen distensión de los tendones, roturas del LCA y contusiones. La lesión más frecuente de la extremidad superior ocurre cuando se golpea la mano con un palo o pelota, ya que el *hockey* sobre hierba no requiere de guantes reforzados como protección. La lesión de cabeza y la laceración facial ocurren con gran frecuencia, causadas, normalmente, por el contacto con el palo o la pelota. Debido a la posición en cuclillas en este deporte, el dolor de espalda podría ser frecuente; sin embargo, existe poca evidencia que apoye esta afirmación. Los tipos y tasas de lesión pueden diferir en base a la posición en la que se juega; no obstante, no se cuenta con datos específicos.

La prevención de lesión es importante en este deporte y puede lograrse mediante el uso de equipamiento de protección, incluyendo las protecciones permitidas de cabeza o rostro, y con el entrenamiento deportivo específico, que incluye equilibrio, fortalecimiento y actividades propioceptivas.

ESQUÍ Y *SNOWBOARD*

La frecuencia de lesión en el esquí, el snowboard y los deportes de invierno relacionados ha disminuido a lo largo de las últimas décadas, en gran medida debido a la mejoría en el equipamiento (botas, fijaciones, bastones) y a las condiciones de las pendientes. Es preocupante, sin embargo, que la lesión craneoencefálica grave y de la médula espinal estén al alza debido al incremento de la velocidad y a la adición de maniobras acrobáticas (*terrain park, halfpipe* y trucos aéreos). Las lesiones de cráneo y cuello son la causa primaria de una lesión fatal. En las competiciones de la Copa del Mundo, los esquiadores que hacen estilo libre (particularmente los estilos aéreo y *slope*) presentan una incidencia de lesión craneoencefálica más alta que en el *snowboard* y las competiciones de esquí alpino, aunque el *snowboard cross* también es particularmente arriesgado. De forma general, el riesgo de lesión es mayor en hombres, en los que practican *snowboard,* en los principiantes, los deportistas fatigados y en aquellos que utilizan un equipamiento inapropiado.

Las lesiones de la extremidad inferior son más frecuentes en el esquí, mientras que las lesiones craneoencefálicas, las lesiones de órgano interno, de la extremidad superior y del tobillo son más comunes en quienes practican *snowboard.* La lesión más frecuente de la extremidad inferior en el esquí es la de los ligamentos de rodilla (**LCA, LCM** y **LCL**). Las lesiones de la extremidad inferior en los esquiadores incluyen también contusiones, luxación de rodilla, fracturas femorales, fracturas espiroideas de la tibia **(fracturas «de la bota de esquí»)** y esguinces del tobillo alto. En los que practican *snowboard,* se observan fracturas de fémur y tibia o peroné.

Las lesiones de las extremidades superiores son más frecuentes en snowboard porque los pies están sujetos a la misma tabla y, sin bastones, hay un riesgo elevado de caídas con los brazos extendidos. Las lesiones habituales incluyen fractura del radio distal, el cúbito y los metacarpianos, esguinces y contusiones. Otras lesiones con alta incidencia en la extremidad superior en *snowboard* incluyen lesiones de los tejidos blandos del hombro, fracturas de clavícula, esguinces acromioclaviculares y luxaciones glenohumerales.

Una lesión exclusiva del esquí es el **pulgar del esquiador,** un esguince del ligamento colateral cubital del pulgar, a menudo a raíz de una caída con el pulgar en abducción e hiperextensión alrededor del bastón de esquí. También se pueden asociar con esta lesión las fracturas de falanges y las avulsiones óseas.

Los deportistas que practican deportes de nieve pueden experimentar lesiones viscerales en el bazo, el hígado y el riñón. Las lesiones de la columna, incluyendo fracturas y esguinces, también pueden acontecer.

Se recomienda encarecidamente que los individuos de todas las edades utilicen cascos para esquiar y hacer *snowboard.* Los protectores de muñeca o muñequeras también se recomiendan para los que practican *snowboard.* Se debe prestar especial atención a la inspección del equipamiento, asegurándose de que se encuentre actualizado, que se ajuste correctamente y que sea del tamaño adecuado para el deportista. Las medidas preventivas avaladas por la AAP incluyen la adecuada educación de los deportistas por medio de instructores oficiales y escuelas y una supervisión apropiada, además concienciar a los mismos en cuanto a utilizar una técnica y velocidad adecuadas. El acondicionamiento cardiovascular, la resistencia y la fuerza muscular son considerados como componentes críticos en la prevención de lesiones; sin embargo, la literatura en este aspecto es limitada.

MONOPATÍN

Las lesiones asociadas al uso del monopatín son predominantemente agudas, e incluyen contusiones, laceraciones, esguinces y fracturas que afectan a la muñeca, el antebrazo y, en menor medida, a los tobillos y a la cabeza. Las fracturas que afectan a las extremidades superiores son más comunes en los más jóvenes, normalmente tras una *caída sobre el brazo extendido.* Las fracturas de las extremidades inferiores y las lesiones en la cabeza predominan en la población adolescente, lo que probablemente se debe a la mayor complejidad de las maniobras aéreas y trucos que intentan realizar frecuentemente. En general, la causa principal de la lesión es la caída tras la pérdida de equilibrio al fracasar a la hora de realizar una maniobra específica, especialmente al agarrar el monopatín. Estas caídas pueden ocurrir a alta velocidad, habiéndose documentado en la bibliografía velocidades de hasta 60 km por hora, lo que coloca al deportista en riesgo de lesiones graves.

Los traumatismos craneoencefálicos no son raros en este deporte; su incidencia aumenta con la edad y es más frecuentes en los varones que en las mujeres. En los niños mayores y adolescentes, el descuido en el uso del casco y el aumento de la velocidad contribuyen a este hecho.

Además de la utilización del casco, otras medidas de seguridad recomendadas incluyen el empleo de muñequeras, así como de **coderas** y **rodilleras.** La construcción de pistas de patinaje ha sido una estrategia reciente para alejar a estos patinadores de peatones, ciclistas y del tráfico de vehículos a motor y, a la vez, para fomentar la supervisión de los adultos.

CICLISMO Y MOTOCROSS

El ciclismo ha sido una actividad recreativa muy disfrutada por los niños durante décadas. Las opciones del ciclismo se han expandido para incluir una variedad de eventos como carreras de circuitos y de carretera, así como ciclismo de montaña, parques para bicis de montaña o «free-riding», ciclocrós y estilo libre de BMX. Con el aumento de la velocidad, los saltos y otros obstáculos diseñados por el hombre, el riesgo de lesión ha incrementado. El motocrós, que se puede empezar a practicar a la temprana edad de 4 años, añade una complejidad mayor ya que utiliza motocicletas de dos ruedas para correr por circuitos exteriores.

Las lesiones del ciclismo recreativo incluyen abrasiones, laceraciones, contusiones y fracturas. Las lesiones en el cráneo y la cara, así como las lesiones genitourinarias, son habituales. Sin embargo, la literatura referente a los factores de riesgo y a la seguridad, en lo que respecta al ciclismo en los más jóvenes, es limitada. El uso de casco se recomienda enérgicamente. Las fracturas de la extremidad superior predominan en los ciclistas de montaña y en los ciclistas que utilizan las bicis de montaña en parques destinados a ello. El riesgo de lesión se incrementa en el ciclismo de montaña en niños entre los 10 y 14 años y en aquellos que van a una velocidad superior a la usual. Los que practican motocrós presentan lesiones más graves. El ingreso hospitalario no es raro, y pueden requerir cirugía para lesiones craneoencefálicas, óseas y de **órganos internos.** Las lesiones craneoencefálicas incluyen fracturas de cráneo y una variedad de hemorragias intracraneales, incluso cuando se utiliza el casco.

LUCHA

Los luchadores sufren grandes fluctuaciones en su peso para ajustarse a las normas de la competición. Estas fluctuaciones se asocian a periodos de ayuno y deshidratación seguidos de atracones. Es importante asesorar a los luchadores y a sus padres sobre la alteración del rendimiento resultante de estos componentes de desórdenes alimenticios, especialmente con respecto a la velocidad y a la fuerza disminuidas, con el fin de disuadir a los deportistas de su incorporación en la práctica habitual.

Los agarres de la lucha aplican diversos pares de torsión o fuerzas a las extremidades y a la columna vertebral que producen una serie de lesiones comunes. Las maniobras de derribo y el subsecuente impacto con la lona pueden producir conmociones, distensión, esguinces cervicales o lesión de la médula espinal. La **espondilólisis** (v. cap. 699.6) es una preocupación en los luchadores, debido a la extensión lumbar repetida, que ocurre cuando un deportista está tratando de evadir una punzada o golpe o con ciertas maniobras de lanzamiento o derribo.

Los **calambres** o **quemazones** (también observadas en los jugadores de fútbol) son causados por el estiramiento o pinzamiento del plexo braquial (v. cap. 709). En general, los dos sitios de lesión más comunes en la lucha son el hombro y la rodilla.

En el hombro es común la subluxación. Generalmente se produce en dirección anterior con el hombro en abducción y extensión forzada. Los pacientes son conscientes de que el hombro se desplaza dentro y fuera de la articulación. Las lesiones en la mano son menos frecuentes y normalmente incluyen esguinces de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.

Las lesiones de rodilla (v. cap. 707.6) también son comunes e incluyen **bursitis prerrotuliana,** esguinces de los ligamentos colaterales medial y lateral y roturas del menisco medial y lateral. El impacto traumático agudo o recurrente sobre la lona puede resultar en bursitis prerrotuliana. Si la piel suprayacente presenta una solución de continuidad, se debe considerar una bursitis séptica.

Los **problemas dermatológicos** asociados a la lucha libre incluyen herpes simple (v. cap. 279: **herpes *gladiatorum***), impétigo (v. cap. 685.1), forunculosis estafilocócica o foliculitis, infecciones fúngicas superficiales y dermatitis de contacto. El herpes *gladiatorum* y el impétigo son contraindicaciones para la lucha libre hasta que las lesiones hayan desaparecido. Es necesario el lavado de las esteras de lucha libre con una solución antibacteriana y antifúngica adecuada después de las sesiones diarias de lucha para mantenerlas desinfectadas y evitar la propagación del contagio dermatológico.

El **hematoma auricular** se origina por la fricción o traumatismo directo sobre el pabellón auricular (v. cap. 661). Si no se evacúa, a menudo se produce una deformidad irreversible del pabellón, denominada «oreja en coliflor». El mejor medio de prevención es el uso de un casco bien ajustado.

CORREDORES

Correr para hacer deporte y ejercicio es algo que ha incrementado su popularidad entre niños y adolescentes. Los problemas de los corredores suelen estar causados por lesiones por sobrecarga relacionadas con desequilibrios musculares; con una deformidad esquelética menor; con traumatismos por sobrecargas repetitivas; y/o con alteraciones de la flexibilidad, la fuerza, la resistencia o la propiocepción. Durante la carrera, con cada paso, el impacto del pie absorbe entre tres y ocho veces el peso del cuerpo del deportista. Las pequeñas variaciones anatómicas (p. ej., desalineación) que no causan problemas en reposo pueden predisponer a lesiones en zonas específicas, como una **pronación excesiva,** lo que contribuye a un mayor **estrés femororrotuliano.** La fatiga muscular, la temperatura ambiental (v. cap. 710) y la superficie de rodadura (tierra/hormigón inflexible) también contribuyen a las lesiones. La carrera **sin calzado** o con **calzado minimalista** implica una mayor distribución del peso a lo largo del antepié durante la carrera y los estudios de investigación biomecánica sugieren una disminución de la fuerza realizada por las articulaciones en la rodilla y la cadera. Sin embargo, el incremento de la fuerza puede ocurrir a través del pie, el tobillo y la porción baja de la pierna en los individuos que no están acostumbrados a este tipo de carrera.

Es posible prevenir las lesiones mediante ejercicios de fortalecimiento muscular, incorporando periodos de descanso en los planes de entrenamiento y utilizando un calzado de buena calidad que se ajuste al tipo de pie del deportista. Los hiperpronadores pueden beneficiarse de un calzado que controle de forma estricta la movilidad del retropié y el soporte del arco plantar. Los pronadores deben utilizar un calzado estabilizador que combine un soporte medial extra en el mediopié con una amortiguación también del mediopié. Los supinadores deben usar un calzado neutro, amortiguado para aumentar la absorción de los impactos sobre el mediopié y con menor soporte del arco plantar.

El **dolor de espinillas,** o **síndrome de estrés tibial medial,** es un término descriptivo para el dolor difuso sobre la región distal de la tibia medial y se debe distinguir de la fractura de estrés de la tibia y del síndrome compartimental crónico. El síndrome de estrés tibial medial es una reacción perióstica por estrés en la inserción de los músculos de la pierna que ejercen mayor fuerza. Esto se puede observar en los corredores hiperpronadores, en los corredores que han incrementado notablemente la duración de su

entrenamiento en un corto periodo de tiempo y en los corredores con altos índices de masa corporal (IMC). La carga continua y el estrés debido al síndrome de estrés medial de la tibia puede conducir a una **fractura de estrés.** En los corredores se pueden producir fracturas de estrés en cualquier hueso de la extremidad inferior (v. cap. 703.4); se han documentado en el cuello femoral, la rama inferior del pubis, la región subtrocantérea, la diáfisis proximal del fémur, la parte proximal de la tibia, el peroné, el calcáneo, el escafoides tarsiano, los metatarsianos y los sesamoideos. Las más comunes se producen en los metatarsianos, en la tibia y en el peroné. Existe más riesgo de seudoartrosis en la tibia proximal, el cuello femoral y el escafoides tarsiano.

Las distensiones musculares afectan, con mayor frecuencia, a los tendones isquiotibiales, seguidos del cuádriceps, los aductores de la cadera, el sóleo y los gemelos. Las lesiones de tendón de la extremidad inferior son más comunes que las lesiones apofisarias en los corredores jóvenes, esqueléticamente inmaduros. La tendinitis es más común en el tendón de Aquiles, seguido del tibial posterior, los peroneos, el iliopsoas y los isquiotibiales proximales. La tendinitis del tendón de Aquiles debe ser distinguida de la bursitis retrocalcánea.

El dolor de rodilla en el corredor afecta con frecuencia a la región anterior y generalmente se produce por **un síndrome de sobrecarga femororrotuliana (rodilla del corredor)**, que resulta de una traslación dinámica excesiva, generalmente lateral, de la rótula en relación al surco intercondíleo (v. cap. 707.6). El hábito corporal del deportista (es decir, ángulo Q aumentado, pronación) y la presencia de debilidad de la musculatura del tronco pueden contribuir a esta lesión por sobreuso. El dolor en la parte posterior de la rodilla puede originarse por un esguince de los gemelos, mientras que el dolor posteromedial producirse por una fractura de estrés de la tibia proximal o por tendinitis del semimembranoso/semitendinoso. El dolor en la cara lateral de la rodilla suele ocurrir por un **síndrome de la banda iliotibial** y, en menor medida, por una **tendinitis poplítea,** que puede precipitarse por correr cuesta abajo. El síndrome de la banda iliotibial puede combinar un componente de bursitis con una tendinitis debido a la fricción mecánica de la banda iliotibial (una extensión del tensor de la fascia lata) sobre el epicóndilo femoral lateral. El dolor difuso, mal delimitado de la rodilla, que empeora con la actividad o con un evento traumático, debe hacer sospechar una **osteocondritis disecante** (OCD) de la cara lateral del cóndilo femoral medial o interno.

El **síndrome compartimental crónico por esfuerzo** puede afectar a cualquiera de los compartimentos musculares, siendo el anterior el más común. Hay dolor pulsátil, normalmente mal localizado, que aparece a los 10-15 min de comenzar a correr. Normalmente, el dolor impide continuar la carrera, limitando el riesgo de lesión nerviosa (v. cap. 707.7).

La **fascitis plantar** es una inflamación de las estructuras de soporte del arco longitudinal, debida a la carga cíclica repetitiva causada por la pisada. El dolor suele ser peor con el primer paso al salir de la cama por la mañana y con la carrera y se localiza en la cara medial del talón. El pie plano y la pronación son comunes en estos pacientes. Se debe considerar la fractura por estrés del calcáneo, especialmente en corredoras de fondo con amenorrea (v. cap. 711).

La **tríada de la deportista femenina,** que se refiere a las anomalías en la disponibilidad de la energía, la función menstrual y la salud ósea, está bien documentada en la literatura que existe sobre las carreras de las adolescentes y es un tema importante para la educación de la corredora, los padres y los entrenadores (v. cap. 711). La salud ósea deficiente, específicamente el desarrollo alterado o deteriorado de la mineralización del hueso, se ha observado también en varones corredores.

ANIMADORAS

Al igual que otros deportes, las animadoras han visto un incremento en su popularidad y han evolucionado para volverse más competitivas y atléticas. Las animadoras pueden empezar a una edad tan temprana como los 3-6 años y su actividad incluye una serie de habilidades de distintos niveles que van desde lo recreacional hasta niveles de competición profesional. Este deporte incluye acrobacias, giros y saltos, incluyendo el levantamiento de las deportistas y el lanzamiento de otras animadoras por encima de la cabeza. Esto requiere una flexión, hiperextensión y rotación de la columna vertebral de manera repetitiva, así como una carga de compresión en los aterrizajes y un riesgo de golpes de contacto y de caídas.

Las acrobacias causan la mayoría de las lesiones; en ellas, las bases (las deportistas que levantan, lanzan y reciben a otra animadora) presentan un riesgo de lesión mayor que las voladoras (deportistas que son levantadas y lanzadas). El principal mecanismo de lesión es el contacto con otra deportista. Las lesiones durante las caídas, giros y saltos son la segunda causa más común.

El índice general de lesión en las animadoras es menor que el de todos los otros deportes para niñas combinados. Sin embargo, las lesiones pueden ser más graves. De los deportes para niñas, las animadoras presentan un riesgo de lesión catastrófica mayor. Después un periodo de incremento de incidencia de lesión, parece que los índices de lesión se han estabilizado.

Las lesiones de cráneo y cara representan una tercera parte de las lesiones. El traumatismo craneoencefálico resulta, principalmente, de las caídas durante las acrobacias o la formación de pirámide, lo que incluye a las bases también. Le siguen las conmociones, las distensiones y los esguinces, que comprenden las lesiones más frecuentes, siendo el tobillo el lugar más común, seguido por la muñeca y el tronco. Las fracturas ocurren habitualmente en la extremidad superior. Las lesiones por sobrecarga son comunes.

En 2012, la AAP publicó una declaración respecto a las recomendaciones para la prevención de lesiones en las animadoras. Las estrategias para reducir el riesgo de lesión incluyen designar la animación como un deporte oficial, asegurarse de que las deportistas pasan los exámenes previos a la participación, participar en entrenamientos de condición física y fuerza, utilizar una técnica de levantamiento apropiada, evitar acrobacias sobre superficies duras y educar a los entrenadores constantemente sobre la seguridad en el deporte, incluyendo las reglas específicas para la ejecución de habilidades técnicas. La Asociación Americana de Entrenadores y Administradores de Animación y otras, han instaurado reglas para limitar el tipo de acrobacias realizadas, y la Federación Nacional de Asociaciones de las Escuelas de Educación Superior actualiza cada año las reglas para eventos con la intención de mejorar la seguridad de las animadoras.

GIMNASIA

Generalmente, los niños y las niñas comienzan a practicar gimnasia a los 4-5 años de edad. El nivel de competición más alto se alcanza hacia la mitad de la adolescencia y el cese de la actividad alrededor de los 20 años en las mujeres y los 25 años en los varones. Las lesiones, tanto agudas como crónicas, con una alta incidencia de las relacionadas con la sobrecarga, se observan en los gimnastas, y normalmente involucran a las muñecas, los hombros, los tobillos y la espalda. Los tipos e índices de lesión en las artes acrobáticas y circenses fueron similares a aquellas observadas en los gimnastas tradicionales.

El índice de lesión es similar en gimnastas femeninos y masculinos. Las lesiones de las extremidades inferiores son más comunes en las gimnastas, mientras que las lesiones de la parte superior del cuerpo se producen con mayor frecuencia en los gimnastas masculinos. La competición en distintos aparatos es la responsable de esta discrepancia, como por ejemplo los ejercicios de barra y las anillas para los gimnastas masculinos, que aplican una gran cantidad de estrés sobre los hombros; y los ejercicios de suelo, bóveda y en viga de equilibrio para las gimnastas femeninas, que someten a los pies y tobillos a mayor estrés. Además de las lesiones mecánicas o traumáticas, las gimnastas con frecuencia tienen una menarquia retrasada y están en riesgo de amenorrea hipotalámica u oligomenorrea, así como de bajo peso corporal para la altura, lo que se relaciona con trastornos alimentarios. A pesar de la presencia de estos dos componentes de la **tríada de la deportista femenina** (v. cap. 711), el tercer componente, la reducción de la densidad ósea u osteoporosis, con frecuencia está ausente. De hecho, la densidad ósea tiende a ser alta en la mayoría de los gimnastas, y se cree que esto se debe a que su deporte implica actividades repetitivas de alto impacto. Sin embargo, las **fracturas por estrés,** tanto en las extremidades superiores como en las inferiores, constituyen un problema significativo. La talla baja que se asocia a los gimnastas masculinos y femeninos probablemente esté causada por un sesgo de selección y no sea el resultado del entrenamiento gimnástico.

La intensidad de las cargas transmitidas a través de las extremidades superiores en la gimnasia favorece el desarrollo tanto de lesiones traumáticas como de lesiones por sobrecarga. Durante la transmisión de cargas a través de las extremidades superiores, la muñeca, particularmente sobre el fisis radial, está sujeta a una fuerza de casi el doble del peso corporal del deportista y hasta 16 veces mayor durante el impacto de estas actividades de carga. Esto, junto con el movimiento repetido, la compresión axial y las fuerzas de torsión contribuyen al incremento de la frecuencia del dolor y a la lesión de muñeca en la gimnasia y la acrobacia. El dolor y la lesión de muñeca están también relacionados con la intensidad del entrenamiento, basada en el nivel de habilidad y el número de horas de entrenamiento por semana. Las lesiones de muñeca más vistas incluyen **lesión fisiaria del radio distal (muñeca del gimnasta)**, rotura del fibrocartílago triangular, fractura de escafoides, **disociación escafolunar**, ganglión dorsal y, con mayor frecuencia, esguince de muñeca (v. cap. 701). El régimen de entrenamientos personalizados, incluyendo el incremento gradual de la carga de entrenamiento y la reducción del entrenamiento durante los brotes de crecimiento, así como el uso de ortesis de muñeca, se deben considerar en estos deportistas.

El **esguince de tobillo** sigue siendo el tipo de lesión más frecuente en gimnasia, causado por los impulsos en los aterrizajes y el desmontaje. Los esguinces de tobillo que no responden al tratamiento conservador deben evaluarse en busca de defectos osteocondrales (OCD) de la cúpula astragalina. El dolor en el talón puede ser secundario a la fascitis plantar, a la enfermedad de Sever o a la fractura calcánea por estrés. La tendinopatía rotuliana puede contribuir al dolor de rodilla en un gimnasta.

Las lesiones de la columna se caracterizan por una alta incidencia de **espondilólisis,** una fractura por estrés de la *pars interarticularis* y, con menos frecuencia, espondilolistesis, ambas relacionadas con cargas repetitivas de la columna vertebral en extensión (v. cap. 699.6). Otras fuentes potenciales para el dolor de espalda en el gimnasta incluyen patología del disco intervertebral, **enfermedad de Scheuermann** (cifosis juvenil) (v. cap. 699.4) o un dolor mecánico de espalda secundario a los desequilibrios biomecánicos.

DANZA

La danza, incluyendo *ballet,* danza moderna y coreografía, es una actividad altamente demandada que puede estar asociada con un retraso en la menarquia en las mujeres y con *trastornos de la conducta alimentaria* tanto en bailarines como en bailarinas (v. cap. 711). Generalmente, las lesiones agudas implican las extremidades inferiores. Las lesiones por sobrecarga son comunes, debido a la naturaleza repetitiva de las maniobras incorporadas en los entrenamientos y ejecuciones, y ocurren con la misma frecuencia en los bailarines y las bailarinas *amateurs.* Las lesiones que se observan en la danza moderna o contemporánea son similares en el tipo e incidencia a aquellas observadas en el *ballet* tradicional.

Con frecuencia, la disfunción de la cadena cinética contribuye a la lesión y esto se debe considerar en la evaluación del bailarín. Los errores comunes en la técnica pueden causar lesiones, como por ejemplo, forzar en exceso la rotación externa de la cadera en el *ballet* puede resultar en la aplicación de un estrés excesivo sobre las rodillas (v. cap. 707.6).

Los problemas en los pies no son infrecuentes e incluyen fracturas de estrés de los metatarsianos, hematomas subungueales, **sesamoiditis, tenosinovitis (especialmente del FLD)** fascitis plantar, tendinitis del Aquíleo, bursitis retrocalcánea, callos y juanetes (v. cap. 707.7). La **«fractura del bailarín»** es una fractura por avulsión de la base del quinto metatarsiano. Se debe tener especial atención a esta lesión debido a la recuperación retardada como resultado de un bajo flujo sanguíneo en el área, que puede necesitar, en última instancia, fijación quirúrgica. Las lesiones frecuentes del tobillo incluyen los esguinces agudos, los síndromes de pinzamiento anterior y posterior y la osteocondritis disecante del astrágalo. El atrapamiento o pinzamiento del tejido blando entre el maléolo lateral y el astrágalo puede causar un dolor constante después de una lesión por inversión. En la pierna puede aparecer el síndrome de estrés tibial medial (periostitis tibial) y las fracturas por estrés de la tibia. Un esguince de tobillo no rehabilitado adecuadamente puede causar un desarrollo de una fractura por estrés de la tibia contralateral por sobreesfuerzo al favorecer la extremidad afectada. La tendinopatía de Aquiles se produce debido a la demanda de la carrera y el salto. La desalineación/hipermovilidad rotuliana puede provocar síndrome de dolor femororrotuliano o, con menos frecuencia, subluxación/luxación rotuliana. La tendinopatía rotuliana ocurre frecuentemente. Con frecuencia se asocia a **cadera en resorte interna,** causada por el resalte del tendón del iliopsoas sobre la cápsula anterior de la cadera, y a la tendinitis de los flexores de cadera (recto femoral, psoas ilíaco). El dolor en la región glútea con ciática puede ser resultado de un síndrome piramidal, que se produce debido a las rotaciones externas repetitivas de la cadera, requeridas en el *ballet* (v. cap. 707.5).

El momento adecuado para autorizar a un bailarín de *ballet* a que realice el baile en puntas es una pregunta planteada con frecuencia, tanto por el bailarín como por los padres. La media de edad del entrenamiento en puntas es de 12 años. Para la decisión se debe practicar una prueba funcional: si el bailarín es capaz de realizar un *passé* alejado de la barra y de mantener la posición en punta sin dolor ni inestabilidad, probablemente esté listo para empezar a bailar en puntas. El **síndrome de pinzamiento posterior** del tobillo se puede observar bailando en puntas, dada la compresión entre las estructuras de los tejidos blandos y el tejido óseo durante la flexión plantar forzada o máxima. El ***os trigonum*** es, normalmente, la causa de los síndromes de pinzamiento posterior de origen óseo.

DEPORTES ADAPTATIVOS

La participación en los deportes y actividades recreativas ayuda a minimizar la pérdida de condición física; mejora la fuerza, la resistencia y la capacidad cardiopulmonar; y promueve el compañerismo, el sentido de superación y la autoestima. La participación también puede apoyar al desarrollo de la coordinación motriz del niño y el ajuste a las limitaciones físicas. Sin embargo, los niños con discapacidades tienden a participar menos en las actividades físicas por razones innumerables, incluyendo la falta de acceso a las actividades o a las oportunidades para participar, la falta de la confianza en sí mismos y el miedo a lesionarse por parte del niño, los padres o el médico. Por estos motivos, los niños con discapacidad tienen riesgo de desarrollar obesidad, una capacidad cardiopulmonar deficiente y autoestima baja, así como una mayor dependencia en las actividades básicas de la vida diaria. Las conversaciones entre los pediatras, los padres y el niño respecto al estado de salud, las medidas de seguridad, los intereses y los programas disponibles son cruciales para incentivar la participación y determinar el deporte o actividades apropiados para el niño. La decisión de guiarlos hacia la actividad física o deportiva apropiada, en lugar de excluirlos, debería basarse en el desafío físico o mental que suponga para el niño, la exploración física, incluyendo los componentes de participación previa a la exploración, así como en la consideración de la «tabla de posibilidad de participación» de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos, cuyos resultados recomiendan deportes y actividades recreativas basadas en la discapacidad.

El miedo a la lesión se mantiene como una barrera para participar para muchos; sin embargo, el riesgo de lesión en un deportista de un **deporte adaptativo** no es mayor que el de un deportista sin discapacidad. Las lesiones en el deportista de deporte adaptativo se ven influidas por la discapacidad específica, el equipamiento, las prótesis y las ortesis utilizadas. Las lesiones agudas de tejidos blandos, incluyendo abrasiones de la piel, contusiones, esguinces y distensiones, suelen ser las lesiones más frecuentes; las fracturas y luxaciones son infrecuentes, debido a la baja participación en los deportes de contacto. Así como en los deportistas sin discapacidad, las **lesiones por sobrecarga** ocurren normalmente en esta población de deportistas. Las lesiones de la extremidad inferior son más comunes en deportistas con amputaciones o parálisis cerebral, y las lesiones de la extremidad superior son más frecuentes en la lesión de la médula espinal y los deportistas en silla de ruedas. El entrenamiento apropiado para soportar el equilibrio de los músculos y evitar el desequilibrio, así como el manejo de la **espasticidad** y las prótesis y ortesis ajustadas pueden ayudar a reducir el riesgo de lesión por sobrecarga. Las úlceras por presión son comunes en los deportistas en silla de ruedas y pueden ser evitadas con el cuidado de la piel, el seguimiento estrecho y la redistribución del peso.

Es esencial considerar la discapacidad y la medicación de cada deportista, dado que pueden tener una mayor probabilidad de anomalías, por ejemplo, en la termorregulación, lo que puede ocasionar **agotamiento por calor** y trastornos de líquidos y electrolitos. Esto debería ser acordarse y vigilarse junto con el deportista, los padres y los entrenadores según proceda.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3
Displasias esqueléticas

Capítulo 714
Consideraciones generales en las displasias esqueléticas

Julie E. Hoover-Fong, William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las afecciones genéticas del esqueleto se pueden clasificar en cuatro grandes categorías: osteocondrodisplasias, alteraciones del metabolismo óseo, disostosis y otras malformaciones esqueléticas. Las displasias esqueléticas o displasias óseas son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 de cada 4.000 nacimientos. Las osteocondrodisplasias pueden dividirse en condrodisplasias y osteodisplasias. Las primeras incluyen alteraciones genéticas del cartílago y resultan en un crecimiento lineal deficiente, tipificadas por la acondroplasia. Las osteodisplasias se caracterizan por una estructura ósea anormal con el clásico ejemplo de la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721). El cuadro clínico de las osteocondrodisplasias está dominado por las anomalías esqueléticas generalizadas con afectación frecuente de los tejidos extraesqueléticos. Los trastornos varían en gravedad desde mortales intraútero a leves con alteraciones que pasan desapercibidas. Las alteraciones del metabolismo óseo, como raquitismo o hipofosfatasia, se deben a la mineralización ósea anormal,

mientras que la disostosis afecta a un solo hueso (p. ej., craneosinostosis). Muchos síndromes genéticos complejos incluyen malformaciones óseas como parte del fenotipo en general.

Las condrodisplasias se diferencian de otros trastornos con estatura baja por unas manifestaciones esqueléticas desproporcionadas. Hay dos categorías básicas de las displasias esqueléticas: aquellas donde predominan el tronco corto y aquellas en las que predomina la escasa longitud de las extremidades. La figura 714.1 muestra la importancia del cartílago en la formación del hueso. Los esfuerzos por definir la extensión de la heterogeneidad clínica han llevado a distinguir más de 200 entidades (tabla 714.1). Muchos de estos trastornos se deben a mutaciones de un grupo relativamente pequeño de genes, los «genes de condrodisplasia». Los grupos de condrodisplasia mejor definidos, como la acondroplasia y los grupos de colagenopatía tipo II, contienen una serie gradual de trastornos, desde muy graves hasta muy leves. El espectro de la severidad se ha diferenciado en mayor medida en otros grupos de displasias esqueléticas debido a que se han descubierto más mutaciones y se ha podido definir el rango de fenotipo clínico asociado con las mutaciones en un gen en concreto. Estos trastornos son fenotipos clínicos distribuidos en el espectro de las anomalías fenotípicas relacionadas con mutaciones de genes concretos. Para las mutaciones de algunos genes, como *COL2A1*, la distribución es continua, con fenotipos clínicos solapados entre sí en un intervalo amplio. Existe mucho menos solapamiento clínico entre las mutaciones de algunos otros genes, como *FGFR3*, en el que la distribución es discontinua. Dado que la mayoría de los clínicos y de los estudios de investigación se refieren a estos trastornos como entidades diferentes, mantendremos este lenguaje.

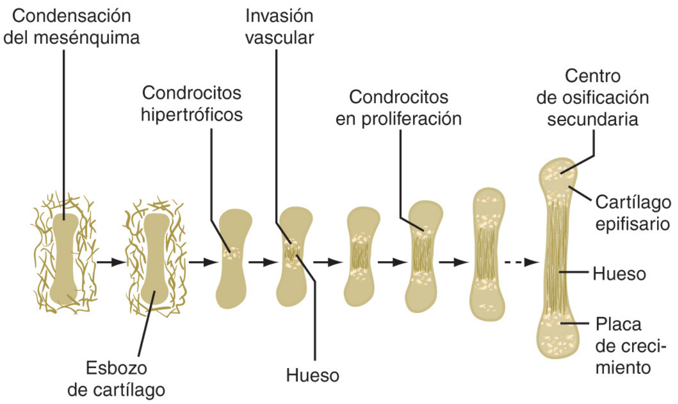

Fig. 714.1 Importancia del cartílago en la formación del hueso. *(De Horton WA: Skeletal development: Insights from targeting the mouse genome,* Lancet *362:560, 2005.)*

La mayoría de condrodisplasias requiere el análisis de la información obtenida mediante anamnesis, exploración física, radiología ósea, antecedentes familiares y pruebas de laboratorio. El proceso supone el reconocimiento de patrones complejos que son característicos de los diferentes trastornos (tablas 714.2 a 714.5).

Las displasias metafisarias por ejemplo, se caracterizan por estatura corta, piernas arqueadas y una marcha de pato. La mayoría de las displasias metafisarias tienen niveles séricos normales de calcio y fosfato, actividad de fosfatasa alcalina y metabolitos de la vitamina D. Además, existen subtipos de displasias metafisarias y tienen sus propias características. La condrodisplasia metafisaria (**tipo Jansen,** también v. cap. 716) se caracteriza por metáfisis ensanchadas, en ocasiones en forma de copa, y desgastadas que desarrollan calcificación moteada en los extremos distales del hueso con el tiempo (fig. 714.2). Puede ocurrir hipercalcemia. El **tipo Schmid** de condrodisplasia metafisaria es menos severo, aunque la apariencia radiológica de las rodillas y el arqueamiento extremo de las extremidades inferiores recuerde a los signos vistos en pacientes con hipofosfatemia familiar. Se asocia con defectos en el colágeno tipo X, alfa 1, y las alteraciones de las caderas son más debilitantes que en el tipo Jansen. Los pacientes con los dos tipos de condrodisplasia metafisaria tienen talla baja de por vida.

Las descripciones completas de los trastornos y las referencias se encuentran en la página de internet On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (http://omim.org/about).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Crecimiento

La principal característica de las condrodisplasias es una estatura desproporcionadamente baja. Aunque esto se refiere a una desproporción entre las extremidades y el tronco, la mayoría de los trastornos produce cierto acortamiento de ambos. La desproporción leve puede ser difícil de apreciar, sobre todo en lactantes prematuros, obesos o edematosos. Se debe sospechar un acortamiento desproporcionado de las extremidades si las superiores no alcanzan el tercio medio de la pelvis en la infancia o la parte superior

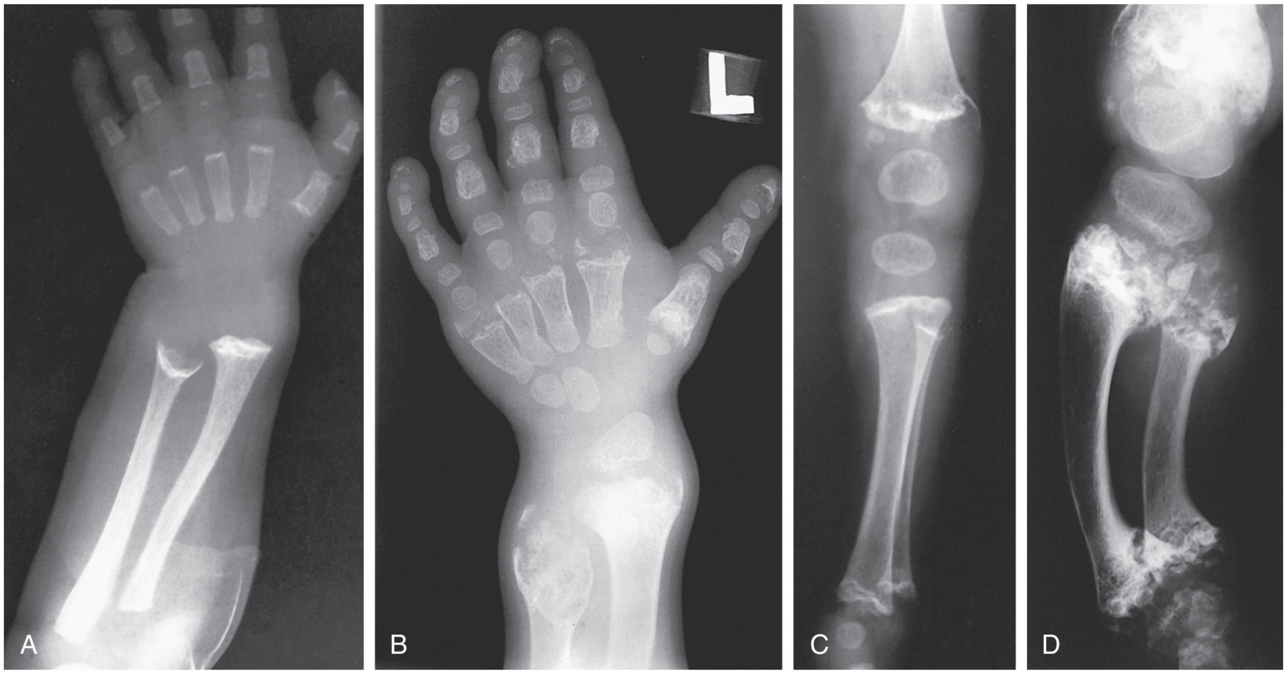

Fig. 714.2 Hallazgos radiográficos en la condrodisplasia metafisaria tipo Jansen. **A,** Al año de edad hay ensanchamiento severo y separación de las metáfisis de los huesos de la mano y la muñeca. **B,** A la edad de 7 años hay un aumento en los cambios metafisarios de las muñecas con epífisis voluminosas; también se observa epífisis voluminosas con ensanchamiento del cartílago epifisario en las manos. **C,** Al año de edad hay irregularidades metafisarias severas en rodillas y tobillos (fémur, tibia y peroné) y epífisis voluminosas y redondas. **D,** A los 7 años de edad se observa metáfisis escleróticas fragmentadas de forma severa, con ensanchamiento del cartílago epifisiario y epífisis voluminosas. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)*

Tabla 714.1 Genética de las displasias esqueléticas

LOCUS DEL GEN	LOCALIZACIÓN EN CROMOSOMA	PROTEÍNA	FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA	FENOTIPO CLÍNICO	MIM	MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD	HERENCIA
COL2A1	12q13.1-q13.3	Cadena α_1 colágeno tipo II	Proteína de la matriz del cartílago	Acondrogénesis II Hipocondrogénesis DEE congénita Displasia de Kniest DEE tardía Displasia de Stickler	200610 200610 183900 156550 108300	Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Dominante negativo Haploinsuficiencia	AD* AD* AD AD AD AD
ACG1	15q26.1	Agrecano	Proteína de la matriz del cartílago	DEE Kimberley DEEM tipo agrecano	608361 612813	Haploinsuficiencia Dominante negativo	AD AR
SEDL	Xp22.2-p22.1	Sedlina	Transportador intracelular	DEE tardía ligada al cromosoma X	313400	Pérdida de función	XLR
COL11A1	1p21	Cadena α_1 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	OSMED AD	184840	Dominante negativo	AD
COL11A2	6p21.3	Cadena α_2 colágeno tipo XI	Proteína de la matriz del cartílago	OSMED AR	215150	Pérdida de función	AR
COMP	19p12-p13.1	Proteína oligomérica de la matriz del cartílago	Proteína de la matriz del cartílago	Seudoacondroplasia DEM	177170 600969	Dominante negativo Dominante negativo	AD AD
COL9A2	1p32.2-p33	Cadena α_2 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL9A3	20q13.3	Cadena α_3 colágeno tipo IX	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
MATN3	2p24-p23	Matrilina 3	Proteína de la matriz del cartílago	DEM	600969	Dominante negativo	AD
COL10A1	6q21-q22.3	Cadena α_1 colágeno tipo X	Proteína de la matriz del cartílago hipertrófico	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	156500	Haploinsuficiencia	AD
FGFR3	4p16.3	Receptor 3 FGF	Receptor tirosina cinasa para FGF	Displasia tanatofórica I Displasia tanatofórica II Acondroplasia Hipocondroplasia	187600 187601 100800 146000	Aumento de función Aumento de función Aumento de función Aumento de función	AD* AD* AD AD
PTHR1	3p21-p22	Receptor PrPTH	Receptor acoplado a proteína G para PTH y PrPTH	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	156400	Aumento de función	AD
DTDST	5q32-q33	Transportador sulfato DDT	Transportador sulfato transmembrana	Acondrogénesis 1B Atelosteogénesis II Displasia diastrófica	600972 256050 222600	Pérdida de función Pérdida de función Pérdida de función	AR* AR* AR
SOX9	17q24.3-q25.1	YRS secuencia 9	Factor de transcripción	Displasia campomélica	114290	Haploinsuficiencia	AD
RUNX2†	6p21	Factor de transcripción relacionado con el enanismo 2	Factor de transcripción	Displasia cleidocraneal	119600	Haploinsuficiencia	AD
LMX1B	9q34.1		Factor de transcripción	Displasia uña-rótula	161200	Haploinsuficiencia	AD
CTSK	1q21	Catepsina K	Enzima	Picnodisostosis	265800	Pérdida de función	AR
RMPR	9p21-p12	Endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial	Enzima procesadora de ARN	HCP	250250	Pérdida de función	AR
DYNC2H1	11q13.5	Cadena pesada 1 de la dineína, citoplasmática 2	Proteína citoplasmática relacionada con los cilios	DTAJ SCCPDIII	208500 613091	¿Pérdida de función? ¿Pérdida de función?	AR AR
TRPV4	12q24.1-12q24.2	Canal iónico TRP permeable al calcio	Proteína de canal transmembrana	Braquiolmia DEMTK Displasia metatrópica	113500 1842522 156530	Aumento de función Aumento de función Aumento de función	AD AD AD

*Generalmente mortal.

†También denominado CBFA1.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DDT, displasia diastrófica; DEE, displasia espondiloepifisaria; DEEM, displasia espondiloepimetafisaria; DEM, displasia epifisaria múltiple; DEMTK, displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski; DTAJ, distrofia torácica asfixiante de Jeune; FGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; HCP, hipoplasia cartílago-pelo; OSMED AD, displasia otoespondilomegaepifisaria autosómica dominante; OSMED AR, displasia otoespondilomegaepifisaria autosómica recesiva; PrPTH, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; PTH, hormona paratiroidea; SCCPDIII, síndrome de costillas cortas polidactilia tipo III; *TRPV4*, familia receptor vainilloide potencial transitorio 4; YRS, región determinante del sexo del cromosoma Y.

Tabla 714.2 Problemas principales asociados con las displasias esqueléticas

PROBLEMA	EJEMPLO
Mortalidad*	Displasia tanatofórica
Anomalías asociadas†	Síndrome de Ellis-van Creveld
Estatura baja	Común a la mayoría
Luxaciones de la columna cervical	Síndrome de Larsen
Arqueamiento grave de las extremidades	Displasia metafisaria tipo Schmid
Curvaturas de la columna	Displasia metatrópica
Pie zambo	Displasia diastrófica
Fracturas	Osteogénesis imperfecta
Neumonía por aspiración	Displasia campomélica
Compresión medular	Acondroplasia
Problemas articulares (cadera, rodilla)	Mayoría de displasias esqueléticas
Sordera	Habitual (más con paladar hendido)
Miopía/cataratas	Síndrome de Stickler
Inmunodeficiencia‡	Hipoplasia cartílago-pelo, displasia inmunoósea de Schimke
Mala imagen corporal	Variable, pero común a todas
Inversión sexual	Displasia campomélica

*La mayoría debida a una reducción grave del tamaño del tórax.
†Véase la tabla 714.3.
‡Al menos cuatro trastornos adicionales, con afectación de la metáfisis, pueden acompañarse de inmunodeficiencia.

del muslo después de la misma. El acortamiento desproporcionado del tronco viene indicado por un cuello corto, un tórax pequeño y un abdomen protuberante. La desproporción esquelética se acompaña por lo general de estatura baja (es decir, longitud y altura por debajo del tercer percentil), pero estas medidas están en algunas ocasiones dentro del rango bajo-normal al comienzo de algunos trastornos.

También puede existir un acortamiento desproporcionado de diferentes segmentos de las extremidades, cuyo patrón puede ser indicativo de un diagnóstico concreto. En la acondroplasia, el acortamiento es mayor en el segmento proximal de la extremidad (brazo y muslo), lo que se denomina **acortamiento rizomélico.** El acortamiento desproporcionado de los segmentos medios (antebrazo y pierna) se denomina **mesomélico** y el acortamiento que afecta al segmento distal de la extremidad (mano y pie) se denomina **acromélico.**

Con algunas excepciones, existe una correlación estrecha entre la edad en la que se comienza a notar la baja estatura y la gravedad clínica de la entidad. Muchas de las denominadas condrodisplasias neonatales son evidentes durante la ecografía realizada al final del primer trimestre del embarazo (v. tabla 714.4). Existen referencias para los parámetros de longitud de los huesos del feto. Con frecuencia se detectan discrepancias entre el diámetro biparietal y la longitud de los huesos largos. Numerosos trastornos son evidentes en el momento del nacimiento; otros lo son durante el primer año de vida. Algunos trastornos se presentan al comienzo de la infancia y otros al final de esta o incluso después.

Manifestaciones no relacionadas con el crecimiento

La mayoría de los pacientes tiene también problemas no relacionados con el crecimiento. Las deformidades esqueléticas, como una movilidad articular anormal, protuberancias en o alrededor de las articulaciones y las deformidades angulares son habituales y, por lo general, simétricas. Las anomalías esqueléticas pueden afectar de modo adverso a los tejidos extraesqueléticos. La alteración del crecimiento en la base del cráneo y de los pedículos vertebrales reduce el tamaño del conducto vertebral en

Tabla 714.3 Anomalías asociadas a las displasias esqueléticas

ANOMALÍA	EJEMPLO
Cardiopatías	Síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Jeune
Polidactilia	Polidactilia con costillas cortas tipo Majewski
Hendidura palatina	Displasia diastrófica
Quistes en el oído	Displasia diastrófica
Compresión medular	Acondroplasia
Encefalocele	Displasia disegmentaria
Hemivértebras	Displasia disegmentaria
Micrognatia	Displasia campomélica
Displasia ungueal	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dientes cónicos, *oligodontia*	Síndrome de Ellis-van Creveld
Frenillos orales múltiples	Síndrome de Ellis-van Creveld
Dentinogénesis imperfecta	Osteogénesis imperfecta
Hoyuelos pretibiales	Displasia campomélica
Cataratas, desprendimiento de retina	Síndrome de Stickler
Atresia intestinal	Síndrome Saldino-Noonan
Quistes renales	Síndrome Saldino-Noonan
Camptodactilia	Displasia diastrófica
Craneosinostosis	Displasia tanatofórica
Ictiosis	Condrodistrofia punctata
Pulgar de autoestopista	Displasia diastrófica
Pelo ralo	Hipoplasia cartílago-pelo
Hipertelorismo	Síndrome de Robinow
Puente nasal hipoplásico	Acrodisostosis
Agenesia clavicular	Displasia cleidocraneal
Hipoplasia genital	Síndrome de Robinow
Cola	Displasia metatrópica
Onfalocele	Síndrome de Beemer-Langer
Escleróticas azules	Osteogénesis imperfecta

Tabla 714.4 Enanismo neonatal mortal

HABITUALMENTE MORTAL*
Acondrogénesis (diferentes tipos)
Displasia tanatofórica
Polidactilia con costillas cortas (diferentes tipos)
Acondroplasia homocigótica
Displasia campomélica
Displasia disegmentaria, tipo Silverman-Handmaker
Osteogénesis imperfecta, tipo II
Hipofosfatasia (forma congénita)
Condrodisplasia punctata (forma rizomélica)

CON FRECUENCIA MORTAL
Distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune)

OCASIONALMENTE MORTAL
Síndrome de Ellis-van Creveld
Displasia diastrófica
Enanismo metatrópico
Displasia de Kniest

*Se han notificado algunos supervivientes prolongados en la mayoría de estos trastornos.

Tabla 714.5	Enanismo habitualmente no mortal reconocible al nacer o en los primeros meses de vida
MÁS FRECUENTE	
Acondroplasia	
Osteogénesis imperfecta (tipos I, III, IV)	
Displasia espondiloepifisaria congénita	
Displasia diastrófica	
Síndrome de Ellis-van Creveld	
MENOS FRECUENTE	
Condrodisplasia punctata (algunas formas)	
Displasia de Kniest (formas congénitas no graves)	
Displasia metatrópica	
Displasia mesomélica de Langer	

la acondroplasia y puede contribuir a la compresión de la médula espinal. El acortamiento de las costillas reduce el volumen torácico, lo que puede comprometer la respiración en los pacientes con condrodisplasias con tronco corto. El paladar hendido (v. cap. 336) es común a muchos de estos trastornos, lo que probablemente refleja un crecimiento defectuoso del paladar.

Las manifestaciones pueden no estar relacionadas con el esqueleto porque reflejan la expresión de genes mutantes en tejidos extraesqueléticos. Los ejemplos son: desprendimiento de retina en la displasia espondiloepifisaria congénita, inversión sexual en la displasia campomélica, cardiopatías congénitas en el síndrome de Ellis-van Creveld, inmunodeficiencia en la hipoplasia cartílago-pelo y alteración renal en la displasia torácica asfixiante. Estos problemas extraesqueléticos proporcionan indicios útiles para alcanzar un diagnóstico preciso y se deben tratar clínicamente (v.tabla 714.3).

Antecedentes familiares y reproductivos

Una anamnesis familiar detallada permite hallar parientes con la enfermedad. Incluso es posible reconocer un patrón de herencia mendeliana. Hay que identificar las peculiaridades que pueden estar relacionadas con la enfermedad, porque las manifestaciones pueden ser muy variadas. Es preciso prestar una atención especial a los grados leves de limitación de la estatura, desproporción y deformidad, así como a otras manifestaciones, como una osteoartritis precoz, porque pueden pasar desapercibidas. Puede ser útil la exploración física de los parientes, así como la revisión de fotografías, radiografías e historiales médicos y de laboratorio de los miembros de la familia.

Una anamnesis reproductiva puede desvelar mortinatos previos, pérdidas fetales y otros resultados anormales del embarazo por una displasia esquelética. En las displasias óseas, sobre todo en las variantes neonatales mortales, son frecuentes las complicaciones del embarazo como el polihidramnios o la disminución de los movimientos fetales.

Aunque la mayoría de las displasias esqueléticas son trastornos genéticos, es frecuente que no existan antecedentes familiares de la enfermedad. En los trastornos autosómicos recesivos son frecuentes las mutaciones nuevas, sobre todo en los trastornos mortales en el periodo neonatal (displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta). La mayoría de los casos de acondroplasia se debe a mutaciones nuevas. En la osteogénesis imperfecta y en otros trastornos autosómicos dominantes se ha observado mosaicismo de células germinales, en el que un progenitor tiene clones de células germinales mutantes. En los trastornos recesivos es habitual no encontrar antecedentes familiares. Pocas de estas condiciones son causadas por mutaciones ligadas al cromosoma X. Es posible realizar un diagnóstico prenatal en las enfermedades en las que se ha identificado la localización del gen. La utilidad de la prueba depende de muchos factores y en esas familias se recomienda realizar un consejo genético.

Características radiológicas

La evaluación radiológica de una condrodisplasia debe consistir en radiografías simples de todo el esqueleto. Hay que esforzarse por identificar qué huesos y qué regiones de estos (epífisis, metáfisis, diáfisis) son las más afectadas. Si es posible, hay que examinar las radiografías realizadas a diferente edad porque los cambios radiológicos evolucionan con el tiempo. Las radiografías obtenidas antes de la pubertad son, por lo general, más informativas porque el cierre puberal de las epífisis oculta muchos de los signos necesarios para el diagnóstico radiológico. La ecografía fetal también permite realizar el diagnóstico prenatal.

DIAGNÓSTICO

Si un lactante o niño es bajo con parámetros desproporcionados, el diagnóstico se establece mediante equiparación del cuadro clínico observado (a partir de la anamnesis personal, familiar y gestacional, la exploración física y la evaluación radiológica) con los fenotipos clínicos de trastornos bien conocidos. Los pediatras deben ser capaces de reunir la mayor parte de esta información y, con ayuda del radiólogo, diagnosticar las condrodisplasias más frecuentes. Existen numerosos libros de referencia y bases de datos activas que proporcionan información sobre estas enfermedades, así como listas completas de las referencias actuales (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/). Se recomienda consultar con expertos en el campo de las displasias óseas cuando se trata de trastornos menos frecuentes y en el caso de lactantes y niños cuyos fenotipos no se relacionan con los fenotipos clínicos mejor conocidos.

Los **estudios de genética molecular** para las condrodisplasias pueden ser útiles, sobre todo para los trastornos en los que se producen mutaciones recidivantes (la acondroplasia típica tiene la misma mutación *FGFR3*). Existe un análisis de la mutación para la acondroplasia, pero el diagnóstico puede realizarse a partir de los hallazgos clínicos. La mayor utilidad de este análisis puede ser el diagnóstico prenatal de parejas en las que ambos miembros presentan una acondroplasia típica (heterocigotos). Existe un riesgo del 25% de padecer la forma homocigótica más grave de acondroplasia, que puede detectarse mediante este análisis de la mutación. Para identificar las mutaciones dobles dominantes se pueden utilizar pruebas genéticas de preimplantación. Otro ejemplo de prueba es el de los trastornos debidos a mutaciones de *DTDST*. Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, y se ha encontrado un número limitado de alelos mutantes. Si se identifican mutaciones en el paciente, también deben ser detectables en sus progenitores y pueden emplearse para diagnóstico prenatal. Se dispone en el mercado de análisis de mutaciones para muchas de las displasias esqueléticas, que se utilizan cada vez con más frecuencia para confirmar el diagnóstico clínico y a la hora de planificar embarazos futuros.

Numerosas condrodisplasias presentan cambios histológicos bien diferenciados en el cartílago de crecimiento. En ocasiones, estos tejidos obtenidos mediante biopsia o durante una intervención quirúrgica son útiles para el diagnóstico. Es infrecuente conseguir un diagnóstico histológico si no se sustenta en una sospecha clínica o radiológica.

GENÉTICA MOLECULAR

Se han identificado muchos genes de la condrodisplasia (v. tabla 714.1) que codifican diversas categorías de proteínas, como proteínas de la matriz del cartílago, receptores transmembrana, transportadores iónicos y factores de transcripción. El número de *loci* genéticos identificados es mucho menor que el esperado para el número de fenotipos clínicos conocidos. La amplia mayoría de los pacientes tiene trastornos relacionados con menos de diez *loci*. Las mutaciones en dos de estos *loci* (*COL2A1* y *FGFR3*) son responsables de más de la mitad de los casos. Puede haber un número limitado de genes cuya función es crítica para el desarrollo esquelético, sobre todo el crecimiento óseo lineal. Las mutaciones en estos genes originan un amplio abanico de fenotipos clínicos de condrodisplasia. Con los avances en las tecnologías de detección continúan identificándose nuevos genes portadores de mutaciones que producen condrodisplasias.

Las mutaciones en los *loci COL2A1* y *FGFR3* representan características genéticas diferentes. Las mutaciones *COL2A1* están muy repartidas por los genes, con pocas probabilidades de reproducirse en personas no relacionadas. Por el contrario, las mutaciones *FGFR3* están limitadas a unas pocas zonas dentro de los genes y la presencia de nuevas mutaciones en estas zonas en personas no relacionadas es la norma. Existe una correlación estrecha entre fenotipo clínico y zona de mutación para la mutación *FGFR3,* pero no para la *COL2A1.*

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones de las condrodisplasias actúan mediante diferentes mecanismos. La mayoría de las que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago provoca la enfermedad cuando solo una de las dos copias (alelos) del gen relevante ha sufrido la mutación. Estas mutaciones suelen actuar

mediante *un mecanismo negativo dominante,* en el que los productos de la proteína del alelo mutante interfieren con el ensamblaje y la función de moléculas multiméricas que contienen los productos de las proteínas, tanto del alelo normal como del mutante. La molécula de colágeno tipo II es una triple hélice formada por tres cadenas de colágeno, que son los productos del gen del colágeno tipo II, *COL2A1.* Cuando las cadenas del alelo mutante y normal se combinan para formar triples hélices, la mayoría de las moléculas contiene, al menos, una cadena mutante. No se sabe cuántas de estas cadenas son necesarias para producir una molécula malfuncionante pero, dependiendo de la mutación, es teóricamente suficiente con una.

Las mutaciones que afectan al colágeno tipo X difieren de este modelo descrito. Planifican la región de la cadena responsable del reconocimiento de la misma; las cadenas deben reconocerse entre sí antes de unirse para formar moléculas de colágeno. Se cree que las mutaciones alteran este proceso. Como resultado, ninguna cadena mutante es incorporada a la molécula. Este mecanismo es *haploinsuficiente,* porque los productos del alelo mutante están funcionalmente ausentes y el alelo normal es insuficiente para mantener una función normal. Las mutaciones que afectan a los genes encargados del transporte de iones actúan también mediante una pérdida de función de los transportadores. Las mutaciones de los receptores transmembrana estudiadas hasta la fecha parecen actuar mediante un aumento de la función. Los receptores mutantes inician señales de forma constitutiva independiente de sus ligandos normales.

Aparte del mecanismo genético, las mutaciones acaban por alterar la osificación encondral, el proceso biológico responsable del desarrollo y del crecimiento lineal del esqueleto (v. fig. 714.1). Además, en las condrodisplasias se han descrito numerosas anomalías morfológicas de la placa de crecimiento esquelético, la estructura anatómica en la que tiene lugar la osificación encondral.

TRATAMIENTO

El primer paso es establecer el diagnóstico correcto. Esto permite hacer un pronóstico y anticiparse a los problemas médicos y quirúrgicos relacionados con un trastorno particular. La consecución del diagnóstico ayuda a distinguir entre formas mortales y no mortales en el prematuro o en el recién nacido (v. tablas 714.4 y 714.5). Un mal pronóstico de supervivencia a largo plazo puede desaconsejar la aplicación de medidas extremas para conservar la vida en la displasia tanatofórica o en la acondrogénesis tipo Ib o II, mientras que estas medidas pueden estar indicadas en los recién nacidos con displasia espondiloepifisaria congénita o displasia diastrófica, que tienen un buen pronóstico si el recién nacido supera el periodo neonatal.

Como no existe un tratamiento definitivo para normalizar el crecimiento óseo en ninguno de estos trastornos, los esfuerzos deben dirigirse a prevenir y corregir las deformidades esqueléticas, tratar las complicaciones extraesqueléticas, ofrecer consejo genético y ayudar a los pacientes y familiares a afrontar el problema. Cada trastorno tiene sus peculiaridades y, por consiguiente, el tratamiento debe diseñarse a medida para cada uno de ellos.

Existen algunos problemas comunes a muchas condrodisplasias para los que pueden establecerse unas recomendaciones generales. En la mayoría de los casos, los niños con condrodisplasia deben evitar los deportes de contacto y otras actividades que puedan causar lesiones o sobrecarga de las articulaciones. Hay que implantar unos hábitos dietéticos saludables en la infancia para prevenir o controlar la obesidad en la edad adulta. Es preciso iniciar pronto el cuidado dental para minimizar el apiñamiento y la mala alineación de los dientes. Se debe fomentar la participación en grupos de apoyo tanto entre los niños como entre sus familiares, como el Little People of America (http://www.lpaonline.org/) y la Human Growth Foundation (http://www.hgfound.org).

Para aumentar la longitud de los huesos se han empleado dos técnicas controvertidas. En algunos trastornos se utiliza el alargamiento quirúrgico de los miembros. Sus mayores logros se han producido en la acondroplasia, en la que el tejido extraesquelético tiende a ser redundante y se distiende con facilidad. El procedimiento suele llevarse a cabo durante la adolescencia. En muchos trastornos se ha intentado la administración de hormona de crecimiento humana a dosis farmacológicas similares a las empleadas en el síndrome de Turner, con resultados contradictorios. Los estudios en animales sugieren que el péptido natriurético de tipo C puede promover el crecimiento óseo lineal en la acondroplasia. Los ensayos clínicos están empezando a probar la eficacia de este enfoque.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 715

Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago

Jacqueline T. Hecht y William A. Horton

Los trastornos de las proteínas de la matriz del cartílago que ocasionan alteraciones óseas y articulares se pueden clasificar en cinco categorías que se corresponden con las proteínas defectuosas: tres colágenas y las no colágenas POMC (proteína oligomérica de la matriz del cartílago), matrilina 3 y agrecano. Los fenotipos clínicos y la gravedad clínica difieren entre los grupos y, dentro de ellos, sobre todo en el grupo de la **displasia espondiloepifisaria (DEE),** las cuales se conocen como colagenopatías tipo 2.

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS/ COLAGENOPATÍAS TIPO 2

El término *displasia espondiloepifisaria* se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por un acortamiento del tronco y, en menor medida, de las extremidades. La gravedad oscila desde la acondrogénesis tipo II hasta la hipocondrogénesis ligeramente menos grave (aunque ambos tipos son mortales en el periodo neonatal), la DEE congénita y sus variantes, como la displasia de Kniest (que es aparente al nacer y que no suele ser mortal) y la DEE tardía (que puede detectarse en la adolescencia o incluso después). Las características radiológicas son el desarrollo anormal de los cuerpos vertebrales y de la epífisis, cuya extensión se corresponde con la gravedad clínica. La mayoría de las DEE se deben a mutaciones heterocigóticas del *COL2A1.* Se trata de trastornos autosómicos dominantes. Las mutaciones están dispersas en los genes, y existe una correlación escasa entre la localización de la mutación y el fenotipo clínico resultante. Existen pruebas moleculares tanto de escrutinio como confirmatorias comercializadas. El diagnóstico prenatal es posible si la mutación es conocida.

Displasias espondiloepifisarias mortales

La **acondrogénesis tipo II (MIM 200610)** se caracteriza por un acortamiento grave del cuello y el tronco y, sobre todo, de las extremidades, así como por una macrocefalia y una menor consistencia del cráneo. El *hidrops* fetal y la prematuridad son frecuentes. Puede producirse un mortinato o el recién nacido puede morir poco después de nacer. La **hipocondrogénesis (MIM 200610)** se refiere a un fenotipo clínico intermedio entre la acondrogénesis tipo II y la DEE congénita. Suele ser mortal en el periodo neonatal.

La gravedad de los cambios radiológicos se relaciona con la gravedad clínica. Ambos trastornos se acompañan de huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis en forma de copa. Los huesos pélvicos son hipoplásicos y los huesos del cráneo no están bien mineralizados. Los cuerpos vertebrales presentan un defecto de osificación en toda la columna en la acondrogénesis tipo II y en la columna cervical y sacra en la hipocondrogénesis. Los pedículos están osificados en ambas. Ambos tipos pueden ser detectadas de forma prenatal y confirmadas con pruebas moleculares.

Displasia espondiloepifisaria congénita

El fenotipo de este grupo, DEE congénita (MIM 183900), es aparente al nacer. La cabeza y la cara suelen ser normales, pero es habitual una hendidura palatina. El cuello es corto y el tórax tiene forma de barril (fig. 715.1). Es frecuente la cifosis y una exageración de la lordosis lumbar normal. Los segmentos proximales de las extremidades son más cortos que las manos o los pies, que a menudo tienen una apariencia normal. Algunos lactantes presentan pie zambo o hipotonía.

Las radiografías del esqueleto del recién nacido revelan unos huesos tubulares cortos, retraso de osificación de los cuerpos vertebrales y epífisis óseas proximales en las extremidades (fig. 715.2). También puede detectarse hipoplasia de la apófisis odontoides, pelvis pequeña y cuadrada con retraso de la osificación en la sínfisis del pubis e irregularidad leve de las metáfisis.

Los lactantes suelen presentar un desarrollo normal de las habilidades. Es característica la marcha de pato al comienzo de la infancia. Las com-

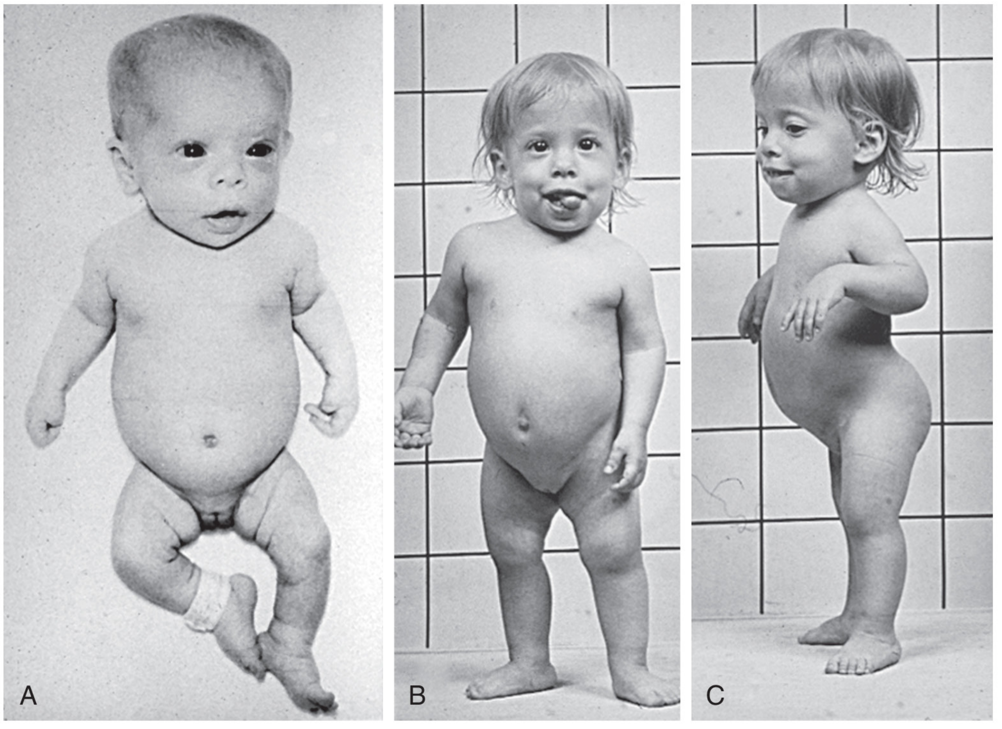

Fig. 715.1 Displasia espondiloepifisaria congénita en el recién nacido **(A)** y al comienzo de la infancia **(B, C).** Obsérvense las extremidades cortas, las manos relativamente normales, la cara aplanada y la lordosis exagerada.

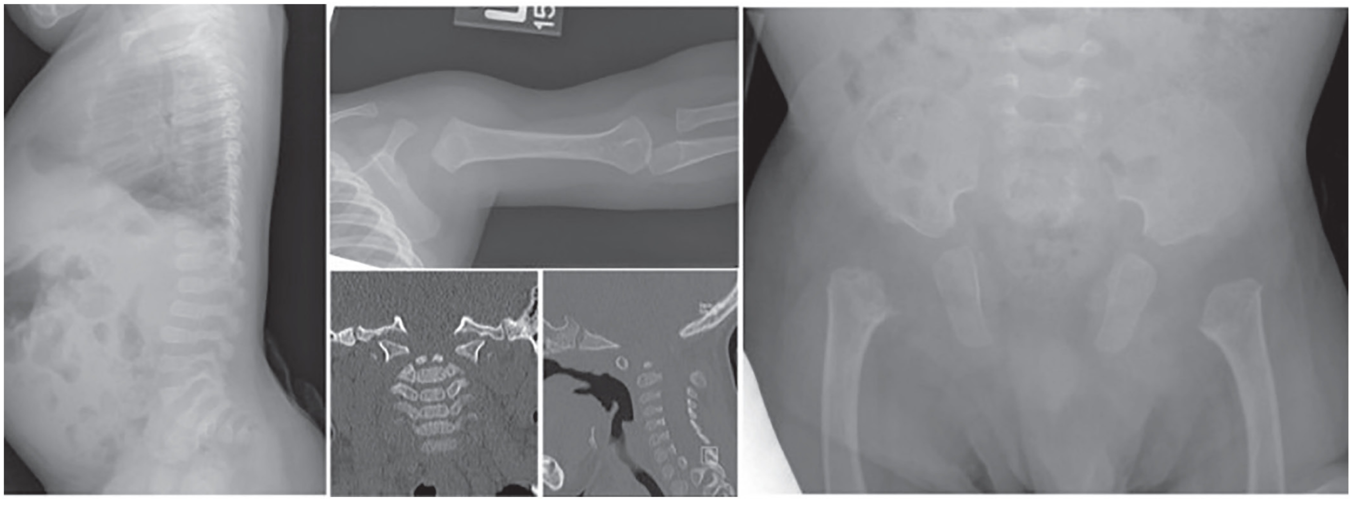

Fig. 715.2 **Displasia espondiloepifisaria.** Platiespondilia, osificación epifisaria tardía (especialmente en cabezas femorales), hipoplasia marcada. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors.* Endotext [internet]. *South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 5. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

plicaciones durante este periodo son el compromiso respiratorio por deformidades vertebrales y la compresión de la médula espinal por inestabilidad cervicobulbar. La desproporción y el acortamiento empeoran de forma progresiva con la edad, y la altura del adulto oscila de 95 a 128 cm. Es típica la miopía, y los adultos tienen riesgo de desprendimiento de retina. Además, en la edad adulta temprana se produce una osteoartrosis (OA) precoz que requiere artroplastia de sustitución articular.

DISPLASIA DE KNIEST

Esta variante de DEE (MIM 156550) está presente desde el nacimiento y se caracteriza por un tronco y unas extremidades cortos asociados con cara plana, ojos prominentes, aumento de tamaño de las articulaciones, hendidura palatina y pie zambo (fig. 715.3). Las radiografías demuestran los defectos vertebrales y los huesos tubulares cortos con irregularidades epifisarias y ensanchamiento de la metáfisis que produce un aspecto en pesa.

El desarrollo motor suele estar retrasado debido a las deformidades articulares, aunque la inteligencia es normal. Durante la infancia suele aparecer sordera y miopía, y el desprendimiento de retina es una complicación frecuente. El aumento de tamaño de las articulaciones progresa durante la infancia y se vuelve doloroso. Se acompaña de contracturas en flexión y atrofia muscular, que puede resultar invalidante en la adolescencia.

DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TARDÍA

La DEE tardía es un fenotipo clínico leve caracterizado por una estatura ligeramente baja con anomalías radiológicas epifisarias y vertebrales leves. Suele detectarse en la infancia o adolescencia, pero puede pasar desaperci-

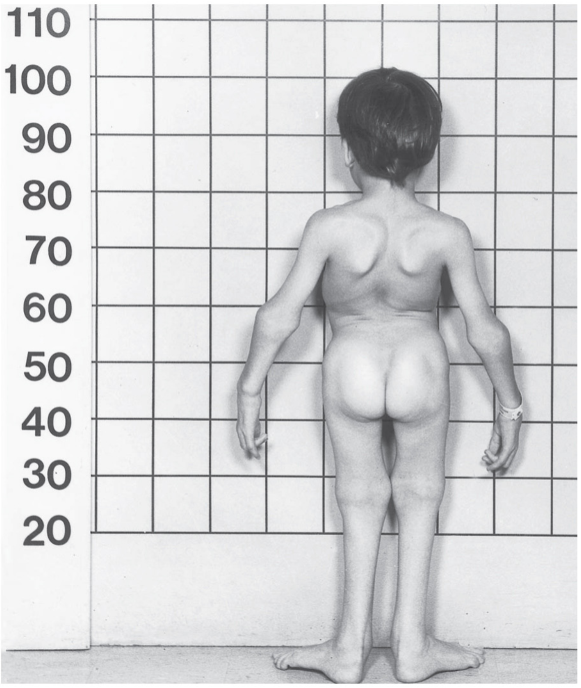

Fig. 715.3 **Paciente con displasia de Kniest.** El tronco es corto y las epífisis son anchas. Presenta contractura de los dedos. *(De Traboulsi EI: Skeletal and connective tissue disorders with anterior segment manifestations. En Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors:* Cornea, *ed 3, Philadelphia, 2011, Elsevier, Fig. 60.9.)*

bida hasta la edad adulta, cuando se produce una osteoartritis precoz. Esta entidad es nosológicamente distinta de la DEE tardía, clínicamente similar, pero se debe a una mutación en el gen *SEDL* ligado al cromosoma X.

DISPLASIAS ESPONDILOEPIFISARIAS RELACIONADAS CON EL AGRECANO

En tres trastornos tipo DEE se han detectado mutaciones del agrecano. La DEE Kimberly *(MIM 608361)* es relativamente leve, con baja estatura, aspecto robusto y presentación precoz de OA en las articulaciones que soportan carga. La etiología son mutaciones autosómicas dominantes. En la **displasia espondiloepimetafisaria tipo agrecano** *(MIM 612813)* autosómica recesiva se observa un fenotipo más grave y generalizado.

Los cambios radiográficos incluyen el ensanchamiento de las metáfisis. Una entidad más leve, la **osteocondritis disecante familiar (*MIM 65800*)** se caracteriza por múltiples lesiones osteocondríticas (separación del cartílago y hueso subcondral del tejido circundante afectando primordialmente a las articulaciones de rodilla, tobillo y codo) en las rodillas y/o las caderas y/o los codos, talla baja desproporcionada y presentación precoz de OA. Se han encontrado mutaciones autosómicas dominantes en casos familiares.

SÍNDROME/DISPLASIA DE STICKLER (OSTEOARTROOFTALMOPATÍA HEREDITARIA)

La estatura baja no es una característica de la displasia de Stickler (MIM 184840). Se parece a la DEE por sus manifestaciones articulares y oculares. En los trastornos tipo Stickler (MIM 184840, MIM 215150) se han identificado mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo II (*COL2A1*), tipo XI (*COL11A1, COL11A2*) y tipo IX (*COL9A1*). La displasia de Stickler se identifica a menudo en el recién nacido debido a la presencia de fisura palatina y *micrognatia* (anomalía de Pierre Robin; v. cap. 337). El 25% de los pacientes con síndrome de Stickler tienen la anomalía de Pierre Robin; el 30% de los pacientes con la anomalía de Pierre Robin tienen síndrome de Stickler. Los niños con síndrome de Stickler son identificados frecuentemente por clínica craniofacial. De forma característica, los lactantes presentan una miopía grave con complicaciones oftalmológicas adicionales, como cataratas y degeneración coroidorretiniana y vítrea. El desprendimiento de retina es frecuente

Tabla 715.1 Otras enfermedades genéticas asociadas a mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI, con cuadros clínicos similares al del síndrome de Stickler
FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL2A1*
Acondrogénesis tipo II
Hipocondrogénesis
Displasia espondiloepifisaria congénita
Displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick
Displasia de Kniest
Displasia con contornos vertebrales alterados
Algunas de las enfermedades articulares juveniles
FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL11A1*
Síndrome de Marshall
FENOTIPOS ASOCIADOS A MUTACIONES *COL11A2*
Displasia otoespondilometafisaria
Síndrome de Weissenbach-Zweymüller
Algunos casos de sordera neurosensorial aislada

De Couchouron T, Masson C: Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophthalmology or Stickler syndrome. *Joint Bone Spine* 78:45-49, 2011, Table 1, p. 48.

durante la infancia (fig. 715.4). La sordera neurosensorial y conductiva puede aparecer durante la adolescencia, que es cuando también pueden comenzar los síntomas de una importante OA precoz. Hay que prestar una atención especial a las complicaciones oculares, incluso en la infancia. Las manifestaciones osteoarticulares incluyen hiperlaxitud articular (especialmente de cadera), ensanchamiento del cuello femoral, alas iliacas hipoplásicas, nódulos de Schmorl, hipotonía muscular, displasia metafisoepifisaria, así como artrosis progresiva de las articulaciones de la columna vertebral y periféricas (que pueden requerir una artroplastia de cadera antes de los 30 años) y disminución de la densidad ósea. Manifestaciones similares pueden observarse en otras enfermedades con mutaciones en los genes del colágeno tipo II y tipo XI (tabla 715.1).

DISPLASIA METAFISARIA DE SCHMID

La displasia metafisaria de Schmid (MIM 156500) es una de las varias condrodisplasias en las que las anomalías metafisarias predominan en los hallazgos radiológicos. Se presenta, por lo general, al comienzo de la infancia con una estatura ligeramente baja, arqueamiento de las piernas y marcha de pato (fig. 715.5). Puede haber un aumento de tamaño de las articulaciones, como la muñeca. Las radiografías muestran un ensanchamiento con mineralización irregular de las metáfisis de los huesos tubulares proximales de los miembros (fig. 715.6). Suele haber una coxa vara que puede precisar una corrección quirúrgica. La estatura baja se hace más evidente con la edad y afecta a las extremidades inferiores más que a las superiores. Las manifestaciones se limitan al esqueleto.

La condrodisplasia metafisaria de Schmid, ocasionada por mutaciones heterocigóticas en los genes que codifican el colágeno tipo X, se hereda con un patrón autosómico dominante. La distribución del colágeno tipo X está limitada a la región del hueso en crecimiento en la que el cartílago se convierte en hueso. Esto podría explicar por qué los cambios radiológicos están limitados a la metáfisis.

SEUDOACONDROPLASIA Y DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE

La seudoacondroplasia (MIM 177170) y la displasia epifisaria múltiple (DEM) (MIM 600969) son dos fenotipos distintos que se agrupan porque pueden ser el resultado de mutaciones en los genes que codifican la POMC. Las mutaciones son heterocigóticas en ambos y se transmiten con un patrón autosómico dominante. Los fenotipos clínicos están limitados a los tejidos musculoesqueléticos.

Los recién nacidos con seudoacondroplasia presentan un tamaño y apariencia normales. Los trastornos de la marcha y la estatura corta afectan de forma principal a los miembros y aparecen al final de la infancia precoz. La estatura baja se hace más pronunciada al crecer el niño y se asocia con laxitud articular generalizada (fig. 715.7). Las manos son cortas, anchas y están desviadas en dirección cubital. Los antebrazos están arqueados. Las habilidades del

Fig. 715.4 **Aspecto de frente y de perfil de la hija con síndrome de Stickler tipo I.** Se aprecia puente nasal plano, epicanto leve y *micrognatia* discreta. Frente y perfil de la madre con el síndrome de Stickler tipo I. A primera vista, la madre no muestra características faciales claras de síndrome de Stickler. *(De Baijens LWJ, De Leenheer EMR, Weekamp HH, et al: Stickler syndrome type I and Stapes ankylosis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol *68:1573-1580, 2004, Fig. 2.)*

desarrollo y la inteligencia suelen ser normales. Durante la infancia se produce una lordosis lumbar y deformidades en las rodillas. Estas últimas precisan, con frecuencia, una corrección quirúrgica. El dolor es habitual en las articulaciones de carga durante la infancia y la adolescencia, y conduce a una OA al final de la segunda década de vida. La altura adulta oscila entre 105-128 cm.

Las radiografías del esqueleto revelan anomalías peculiares en los cuerpos vertebrales, así como en las epífisis y metáfisis de los huesos tubulares (fig. 715.8).

El fenotipo de la DEM presenta anomalías esqueléticas que afectan de forma predominante a las epífisis, como se aprecia en las radiografías. Dos formas, el tipo Fairbank más grave y el tipo Ribbing más leve, ya no se utilizan en la clasificación. Actualmente, se consideran variantes clínicas, debido a la superposición de las características clínicas y a la presencia de mutaciones en la POMC en ambas.

El fenotipo clínico más grave comienza durante la infancia y se manifiesta por una estatura baja leve con miembros cortos, dolor en las articulaciones de carga y marcha de pato. Las radiografías muestran una osificación irregular y retrasada de las epífisis. Las personas con afectación más leve pueden pasar desapercibidas hasta la adolescencia o la edad adulta. Los cambios radiológicos pueden limitarse a la epífisis de la cabeza femoral. En este último caso hay que distinguir una DEM leve de una enfermedad de Legg-Calvé-Perthes bilateral (v. cap. 698.3). La OA precoz de caderas y rodillas es la complicación principal en los adultos con DEM. La altura del adulto oscila de 136 a 151 cm.

Existen familias con manifestaciones clínicas y radiológicas de DEM que no se deben a mutaciones de la POMC. Se han reportado mutaciones en genes que codifican los tres tipos de las cadenas del colágeno tipo IX. Se ha sugerido que la POMC y el colágeno tipo IX interaccionan funcionalmente en la matriz del cartílago, lo que explicaría por qué las mutaciones de genes diferentes producen cuadros clínicos similares. En los pacientes con DEM también se han hallado mutaciones del gen que codifica otra proteína de la matriz del cartílago, la matrilina 3, y del transportador de sulfato de la displasia diastrófica, tanto en el tipo autosómico dominante como en el recesivo, respectivamente. En los casos familiares de seudocondrodisplasia y de DEM producidos por una mutación de la POMC es posible realizar un diagnóstico prenatal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 715.5 **Niña con displasia metafisaria tipo Schmid.** La cara es normal y solo hay una reducción leve de la estatura. Existe una tibia vara leve.

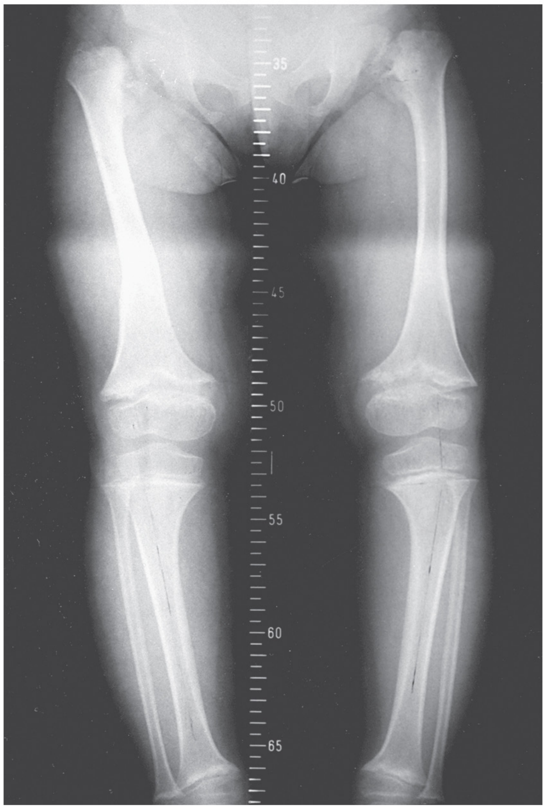

Fig. 715.6 Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metafisaria tipo Schmid que muestra huesos tubulares cortos y ensanchamiento e irregularidades metafisarias, epífisis femorales proximales y cuellos femorales anormales. Las epífisis son normales. Existe una coxa vara.

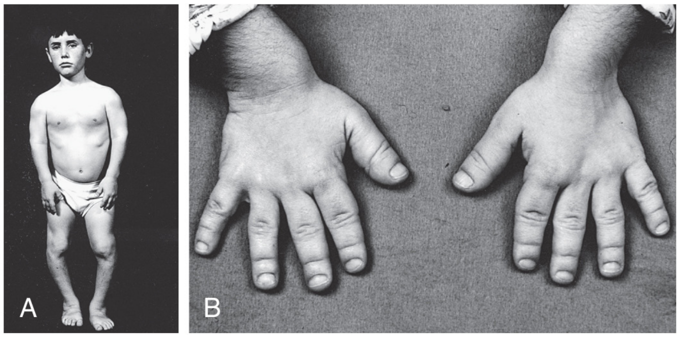

Fig. 715.7 **A,** Seudoacondroplasia en un adolescente. La cara y el perímetro cefálico son normales. Existe acortamiento de todas las extremidades y arqueamiento de las extremidades inferiores. **B,** Fotografía de las manos que muestra unos dedos cortos y gruesos.

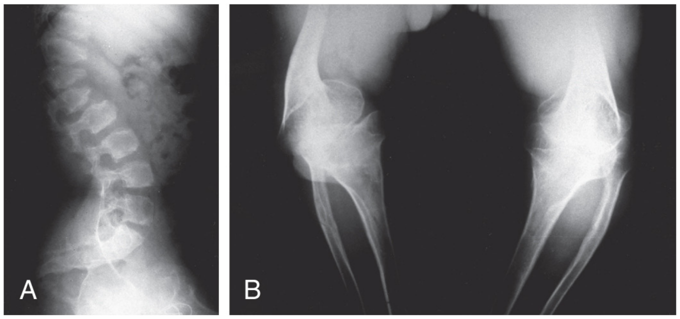

Fig. 715.8 **A,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecia una prominencia central (lengüeta) en la región anterior de la primera vértebra lumbar y última torácica. Obsérvense la disminución de altura de los cuerpos vertebrales (platispondilia) y la lordosis secundaria. **B,** Radiografía de la extremidad inferior de un paciente con seudoacondroplasia en la que se aprecian metáfisis grandes, epífisis malformadas y un arqueamiento pronunciado de los huesos largos.

Capítulo **716**

Trastornos que afectan a los receptores transmembrana

Julie E. Hoover-Fong, William A. Horton y Jacqueline T. Hecht

Las mutaciones heterocigóticas de genes que codifican los receptores *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) y *PTHR1* (receptor de la hormona paratiroidea-1) ocasionan trastornos que implican a los receptores transmembrana. Las mutaciones hacen que los receptores se activen en ausencia de sus ligandos fisiológicos, lo que aumenta la función del receptor de regulación negativa del crecimiento óseo. Las mutaciones operan mediante un aumento de la función negativa. En el grupo con mutación *FGFR3*, en el que los fenotipos clínicos van de grave a leve, la gravedad parece relacionarse con la intensidad de la activación del receptor. Tanto la mutación *PTHR1* como la *FGFR3* tienden a reproducirse en individuos no relacionados (tabla 716.1).

GRUPO DE LA ACONDROPLASIA

El grupo de la acondroplasia representa un porcentaje sustancial de los pacientes con condrodisplasias e incluye la displasia tanatofórica (DT), la condrodisplasia mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada

Tabla 716.1 Grupo de condrodisplasia *FGFR3*

GRUPO/NOMBRE DE LA ENTIDAD	HERENCIA	OMIM	GR	ORPHA	GEN
Displasia tanatofórica tipo I (DT I)	AD	187600	1366	1860	*FGFR3*
Displasia tanatofórica tipo II (DT II)	AD	187601	1366	93274	*FGFR3*
Acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis *nigricans* (SADDAN)	AD	187600	1455	85165	*FGFR3*
Acondroplasia	AD	100800	1152	15	*FGFR3*
Hipocondroplasia	AD	146000	1477	429	*FGFR3*
Síndrome de camptodactilia, talla alta y pérdida auditiva (CATSHL)	AD	610474			*FGFR3*

Por favor, consúltese también el grupo 33 para síndromes de craneosinostosis relacionados con mutaciones de *FGFR3*, así como síndrome de LADD en el grupo 39 de otros fenotipos relacionados con *FGFR3*.

GR, GeneReviews; OMIM, herencia humana mendeliana en línea (omim.org); ORPHA, Orphanet (orpha.net).

De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext [internet].* South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.

Fig. 716.1 Gemelos idénticos con displasia tanatofórica tipo I. Cabeza desproporcionadamente grande, tórax en forma de campana y micromelia. *(De Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR, editors:* Potter's pathology of the fetus, infant and child, *ed 2, Philadelphia, 2007, Elsevier, Fig. 20-47.)*

35.000 nacidos; la acondroplasia, la condrodisplasia no mortal más frecuente, con una incidencia de 1 de cada 15.000 a 1 de cada 40.000 nacidos; y la hipocondroplasia. Las tres presentan mutaciones en un menor número de localizaciones del gen *FGFR3*. Existe una correlación estrecha entre la zona de mutación y el fenotipo clínico.

Displasia tanatofórica

La DT (MIM 187600, 187601) aparece en el nacimiento o antes. En este último caso, la ecografía a mitad del embarazo o más adelante detecta una cabeza grande con extremidades muy cortas. El embarazo suele acompañarse de polihidramnios y de parto prematuro. Las extremidades muy cortas, el cuello corto, el tórax largo y estrecho y una cabeza alargada con hipoplasia mediofacial dominan el fenotipo clínico al nacer (fig. 716.1). A veces existe una deformidad del cráneo en hoja de trébol denominada **kleeblattschädel.** Si el feto sobrevive al embarazo, el recién nacido tendrá una dificultad respiratoria grave debido al pequeño tamaño del tórax. Aunque se aplique tratamiento respiratorio intensivo, el pronóstico a largo plazo es malo.

Las radiografías del esqueleto permiten diferenciar dos formas ligeramente distintas denominadas DT I y DT II. En la forma más frecuente, DT I, las radiografías muestran un cráneo grande con una base craneal pequeña, un adelgazamiento y aplanamiento notable de los cuerpos vertebrales (platispondilia) que se ve mejor en la proyección lateral, costillas muy cortas, hipoplasia grave de los huesos pélvicos y huesos tubulares muy cortos y

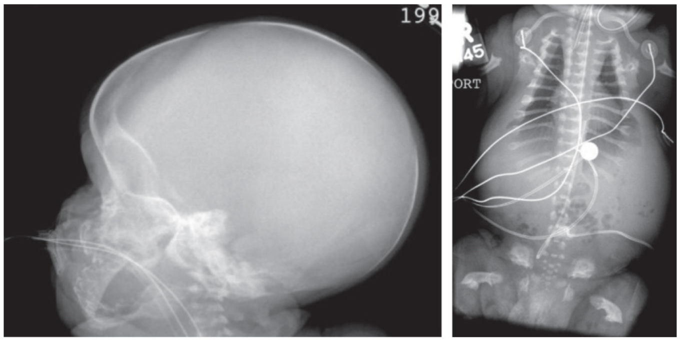

Fig. 716.2 Displasia tanatofórica tipo I. Platispondilia severa, costillas muy cortas, tórax estrecho, pelvis corta y ancha, cráneo grande y huesos largos de longitud corta e inclinados. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors.* Endotext [internet]. *South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 1. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

arqueados con metáfisis ensanchadas (fig. 716.2). Los fémures son curvos y con forma de auricular de teléfono. La DT II difiere principalmente en que los fémures son más largos y rectos.

El fenotipo clínico de la DT II se asocia a mutaciones que planifican el codón 650 del *FGFR3*, lo que provoca la sustitución del ácido glutámico por lisina. Esto estimula la actividad de la cinasa de tirosina de un receptor que transmite señales a las vías intracelulares. La mutación de la lisina 650 a metionina se asocia a un fenotipo clínico intermedio entre la DT y la acondroplasia denominado **acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis *nigricans*, SADDAN** *(severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans)*. Las mutaciones del fenotipo DT I afectan principalmente a dos regiones en el dominio extracelular del receptor, donde se sustituyen los residuos de cisteína por otros aminoácidos. Se cree que los residuos de cisteína libre forman puentes disulfuro que promueven la dimerización de las moléculas de los receptores, lo que conduce a la activación y a la transmisión de la señal.

La DT I y la DT II representan nuevas mutaciones en descendencia de padres no afectados, con talla normal. El riesgo de recidiva es bajo. Se ofrece diagnóstico prenatal a los padres para embarazos venideros porque los codones mutados en la DT son mutables por razones desconocidas y por el riesgo de mosaicismo de las células germinales.

Acondroplasia

La acondroplasia (MIM 100800) es el prototipo de condrodisplasia. Por lo general, se manifiesta al nacer con miembros cortos, tronco largo y estrecho y cabeza grande con hipoplasia mediofacial y frente prominente (fig. 716.3). El acortamiento de los miembros es más pronunciado en los segmentos proximales, y los dedos presentan, a menudo, una configuración en tridente. La mayoría de las articulaciones son hiperextensibles, pero el codo presenta una limitación de la extensión. Se suele observar una giba toracolumbar. La longitud al nacer puede

Fig. 716.3 Fenotipo de la acondroplasia a diferentes edades. **A,** Lactante con acondroplasia con macrocefalia, prominencia frontal, hipoplasia mediofacial, tórax pequeño, acortamiento rizomélico de todas las articulaciones, pliegues cutáneos redundantes y laxitud articular extrema. Obsérvense la mano en tridente con dedos cortos y las caderas en abducción. **B,** Hallazgos radiográficos típicos en un niño con acondroplasia. Todos los huesos tubulares son cortos, aunque el peroné es relativamente largo en comparación con la tibia. Existe protrusión de la epífisis en la metáfisis del fémur distal, produciendo la deformidad en chevron y, en menor medida, de la tibia proximal. Los huesos ilíacos son redondeados, el techo acetabular es horizontal y las escotaduras sacroisquiáticas son pequeñas. **C,** Niño de 3 años con acondroplasia con las características típicas que se muestran en **A.** Obsérvese que los pliegues cutáneos redundantes ya no están presentes y que ha mejorado la laxitud articular. El acortamiento rizomélico de las extremidades es más acentuado y se acompaña de curvatura tibial. *(De Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia,* Lancet *370:162-172, 2007.)*

ser ligeramente inferior a la normal, pero con frecuencia entra dentro del rango normal-bajo.

Diagnóstico

Las radiografías del esqueleto confirman el diagnóstico (v. figs. 716.3 y 716.4). Los huesos del cráneo son grandes, mientras que la base craneal y los huesos faciales son pequeños. Los pedículos vertebrales son cortos en toda la columna, como se aprecia en la radiografía lateral. La distancia interpedicular, que en condiciones normales aumenta desde la primera a la quinta vértebra lumbar, disminuye en la acondroplasia. Los ilíacos son cortos y redondeados, y los techos acetabulares son planos. Los huesos tubulares son cortos, con irregularidades y ensanchamiento leve de la metáfisis. El peroné es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia, que suele estar arqueada.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes suelen presentar un retraso en la adquisición de habilidades motoras y, con frecuencia, no caminan solos hasta los 18-24 meses. Esto es por la hipotonía y la dificultad mecánica para equilibrar una cabeza de

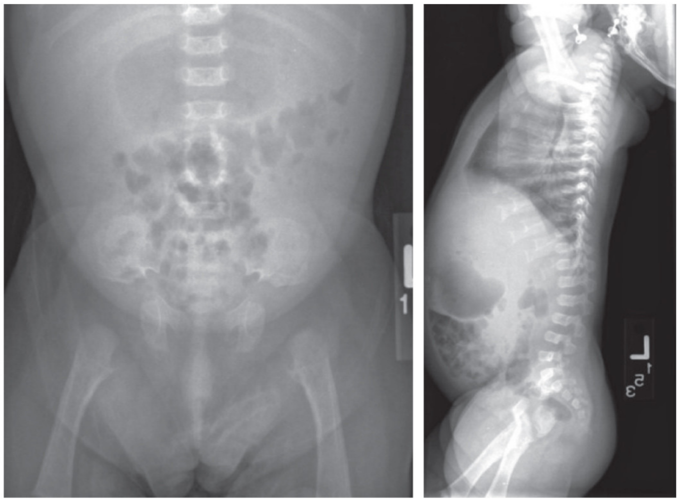

Fig. 716.4 **Acondroplasia.** Huesos iliacos redondeados y cortos, horizontalización acetabular, disminución del espacio interpedicular, altura vertebral normal, costillas cortas. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors.* Endotext [internet]. *South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig. 2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

gran tamaño con un tronco de tamaño normal y unas extremidades cortas. La inteligencia es normal, a menos que se produzcan complicaciones en el sistema nervioso central. Conforme el niño comienza a andar la giba se convierte en una lordosis lumbar exagerada.

Los lactantes y niños con acondroplasia van quedándose retrasados de forma progresiva en longitud y altura. Se puede hacer una comparación con tablas de referencia para la acondroplasia. La altura del adulto oscila entre 118 y 145 cm en el hombre y entre 112 y 136 cm en la mujer. Se han utilizado tratamientos, como el alargamiento quirúrgico de las extremidades y la administración de hormona del crecimiento, para aumentar la estatura; sin embargo, ambos son muy discutibles. Según estudios en modelos animales, el péptido natriurético de tipo C es capaz de estimular el crecimiento óseo en la acondroplasia. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para estudiar nuevos compuestos.

Virtualmente, todos los lactantes y niños con acondroplasia tienen una cabeza grande, aunque solo algunos presentan hidrocefalia. Hay que vigilar la progresión del perímetro cefálico comparándolo con los valores de referencia establecidos para la acondroplasia, así como la función neurológica en general. El conducto vertebral es estrecho, y puede producirse una compresión de la médula espinal en el agujero occipital y en la columna lumbar. La primera es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y se asocia con hipotonía, detención del crecimiento, cuadriparesia, apnea central y obstructiva y muerte súbita. En el caso de una estenosis grave puede ser necesaria una corrección quirúrgica. La estenosis vertebral lumbar no se manifiesta, por lo general, hasta el comienzo de la edad adulta. Los síntomas consisten en parestesias, adormecimiento y claudicación de las piernas. La pérdida de control vesical e intestinal puede ser una complicación tardía.

Es frecuente el arqueamiento de las piernas en pacientes con acondroplasia y puede precisar una corrección quirúrgica. Otros problemas habituales son la proliferación dental, las dificultades de articulación, la obesidad y los episodios frecuentes de otitis media, que pueden contribuir a la sordera.

Genética

Todos los pacientes con acondroplasia típica presentan mutaciones en el codón 380 del *FGFR3*. La mutación planifica el dominio transmembrana del receptor y se cree que estabiliza los dímeros del receptor que amplifican las señales de este, lo que conduce a una inhibición del crecimiento óseo lineal. La acondroplasia se comporta como un carácter autosómico dominante, ya que la mayoría de los casos surgen por una mutación nueva con unos padres con talla promedio.

Debido a la elevada frecuencia de la acondroplasia entre las enfermedades que cursan con displasias esqueléticas con talla baja, es relativamente frecuente que los adultos que presentan acondroplasia se casen entre ellos. Estas parejas tienen un riesgo del 50% de transmitir su enfermedad, acondroplasia heterocigótica, a cada uno de sus descendientes, y un riesgo del 25% en el caso de la **acondroplasia homocigótica.** Este último trastorno presenta una

gravedad intermedia entre la DT y la acondroplasia heterocigótica y suele ser mortal en el periodo neonatal; con frecuencia se denomina herencia de «doble dominancia». Es posible realizar el diagnóstico prenatal y se ha empleado para la detección de la acondroplasia homocigótica. Se pueden utilizar pruebas genéticas preimplantación para identificar las mutaciones dobles dominantes.

Hipocondroplasia

La hipocondroplasia (MIM 146000) se asemeja a la acondroplasia pero es más leve. Por lo general, no es aparente hasta la infancia, cuando se vuelve evidente la disminución moderada de la estatura, que afecta sobre todo a los miembros. Los niños son bajos y fornidos y con una ligera prominencia frontal. En esta enfermedad puede existir una frecuencia mayor de dificultades de aprendizaje. Los cambios radiológicos son leves y compatibles con el fenotipo acondroplásico leve. Las complicaciones son raras; algunos pacientes nunca son diagnosticados. La altura del adulto oscila de 116 a 146 cm. En muchos pacientes con hipocondroplasia se ha detectado una mutación *FGFR3* en el codón 540. En la hipocondroplasia existe heterogeneidad genética; es decir, las mutaciones *SHOX* están asociadas a un fenotipo clínico muy similar. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante puede aumentar el crecimiento y mejorar la desproporción corporal.

DISPLASIA METAFISARIA DE JANSEN

La condrodisplasia metafisaria de Jansen (MIM 156400) es una condrodisplasia hereditaria dominante poco frecuente, caracterizada por un acortamiento grave de las extremidades asociado a una apariencia facial inusual (v. cap. 714). Algunas veces se acompaña de pie zambo y de **hipercalcemia** con valores séricos de calcio de 13-15mg/dl. Al nacer puede hacerse el diagnóstico mediante exploración clínica y radiológica, que demuestra unos huesos tubulares cortos con anomalías metafisarias características, como aplanamiento, mineralización irregular, fragmentación y ensanchamiento del espacio fisario. Las epífisis son normales.

Las articulaciones aumentan de tamaño y presentan una limitación de la movilidad con la edad. Se producen contracturas en flexión en las rodillas y las caderas, con una postura inclinada. La columna también puede presentar deformación debido al crecimiento irregular de las vértebras. La inteligencia es normal, aunque puede existir sordera.

La condrodisplasia metafisaria de Jansen se produce por mutaciones que desencadenan la activación del *PTHR1*. Este receptor transmembrana acoplado a la proteína G sirve como receptor tanto para la hormona paratiroidea como para el péptido relacionado con la hormona paratiroidea. La transmisión de la señal a través de este receptor sirve como freno de la diferenciación terminal de las células de cartílago en un paso crítico del crecimiento óseo. Como las mutaciones activan el receptor, aumentan su efecto de freno y ralentizan el crecimiento óseo. Las mutaciones que producen la inactivación del *PTHR1* se observan en la condrodisplasia de Blomstrand, cuyas manifestaciones clínicas son la imagen especular de la displasia metafisaria de Jansen.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 717
Trastornos que afectan al transporte de iones

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton y David Rodriguez-Buritica

En orden decreciente de gravedad, los trastornos que afectan a los transportadores de iones incluyen acondrogénesis tipo 1B, atelosteogénesis tipo 2, displasia diastrófica y una forma recesiva poco frecuente de displasia epifisaria múltiple (rMED, MIM 226900). Estos están causados por un deterioro funcional del transportador de ion sulfato denominado *transportador sulfato de la displasia diastrófica* (DTDST), que también se llama *SLC26A2* (transportador de soluto de la familia 26, miembro 2). Esta proteína transporta iones sulfato al interior de las células, y es importante para las células del cartílago que añaden sulfato a los proteoglicanos recién sintetizados destinados a la matriz extracelular del cartílago. Estos proteoglicanos de la matriz son responsables de numerosas propiedades del cartílago que le permiten actuar como plantilla para el desarrollo esquelético. Las manifestaciones clínicas son el producto de la sulfatación defectuosa de los proteoglicanos del cartílago.

Se han detectado varios alelos mutantes del gen *DTDST* que alteran de forma variable la función del transportador. Los trastornos son caracteres recesivos, por lo que requieren la presencia de mutaciones bialélicas. El fenotipo está determinado por la combinación de alelos mutantes, y algunos alelos están presentes en más de un trastorno.

DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE AUTOSÓMICA RECESIVA

Aunque previamente se consideraba como displasia epifisaria múltiple (MIM 606718), de acuerdo con la nueva nosología, rMED (por sus siglas en inglés) se clasifica actualmente entre otros trastornos de la sulfatación. La displasia epifisaria múltiple típicamente se presenta en la adolescencia con el debut gradual de dolor en la cadera y la rodilla, que puede simular artritis reumatoide. Más tarde, los pacientes presentan deformaciones en las manos, los pies y las rodillas, así como escoliosis. El 50% de los individuos presenta en la infancia pie equinovaro y anomalías de la parte externa de las orejas. La talla es normal durante la infancia, pero la talla final puede ser sutilmente menor en comparación con los hermanos no afectados de los pacientes. Los hallazgos radiológicos incluyen epífisis planas, braquidactilia leve y rótula en doble capa. El diagnóstico es clínico, se basa en la presentación clínica y los hallazgos radiológicos, pero se dispone de una prueba de confirmación molecular con una tasa de detección superior al 90%. El tratamiento incluye fisioterapia, control del dolor e intervenciones ortopédicas.

Displasia diastrófica

La displasia diastrófica (MIM 22600) es una enfermedad bien caracterizada que se reconoce al nacer por la presencia de extremidades muy cortas, pie zambo y manos cortas con desplazamiento proximal del pulgar que produce un aspecto de autoestopista (fig. 717.1). Las manos suelen estar desviadas en dirección cubital. Es frecuente la fusión ósea de las articulaciones metacarpofalángicas (sinfalangismo), así como una limitación de la movilidad en numerosas articulaciones, como las caderas, las rodillas y los codos. Los pabellones auriculares se inflaman, con frecuencia, poco después del nacimiento. La inflamación desaparece espontáneamente, pero provoca fibrosis y contracción (deformidad de «oreja en coliflor»). Muchos recién nacidos presentan una hendidura palatina.

Las radiografías ponen de manifiesto huesos tubulares anchos y cortos con metáfisis ensanchadas y epífisis planas e irregulares (fig. 717.2). Las epífisis de la cabeza femoral son hipoplásicas y las cabezas femorales anchas. Los cúbitos y peronés son desproporcionadamente cortos. Los núcleos de osificación carpianos pueden presentar un desarrollo avanzado. El primer metacarpiano es típicamente ovoide y los metatarsianos están girados en dirección medial. Puede haber anomalías vertebrales, como hendiduras en las láminas vertebrales cervicales y estrechamiento de las distancias interpediculares en la columna lumbar.

Las principales complicaciones son musculoesqueléticas y tienden a ser graves y progresivas. La deformidad en pie zambo en el recién nacido suele ser resistente a cualquier tratamiento, y son frecuentes las intervenciones quirúrgicas correctoras múltiples. Es característico que la escoliosis se desarrolle al comienzo de la infancia. A menudo es necesario realizar varias cirugías porque en ocasiones se produce un compromiso grave de la función respiratoria en niños más mayores. Aparte de los problemas musculoesqueléticos, los pacientes suelen tener una esperanza de vida normal y alcanzan una altura como adultos de 105-130 cm, dependiendo de la gravedad de la escoliosis. Existen curvas de crecimiento para la displasia diastrófica.

Algunos pacientes presentan una afectación y un defecto estatural leves y contracturas articulares, sin pie zambo ni hendidura palatina y con cambios radiológicos poco pronunciados. El fenotipo leve tiende a repetirse dentro de las familias. El riesgo de reproducción de este trastorno autosómico recesivo es del 25%. Puede utilizarse la ecografía para el diagnóstico prenatal, pero si se detectan mutaciones *DTDST* en los pacientes o en los padres resulta posible realizar un diagnóstico genético.

Acondrogénesis tipo 1B y atelosteogénesis tipo 2

La acondrogénesis tipo 1B (MIM 600972) y la atelosteogénesis tipo 2 (MIM 256050) son condrodisplasias mortales recesivas raras. La más grave es la acondrogénesis tipo 1B, que demuestra una ausencia grave de desarrollo esquelético que suele detectarse intraútero o tras un aborto. Los miembros son extremadamente cortos y la cabeza es blanda. Las radiografías del

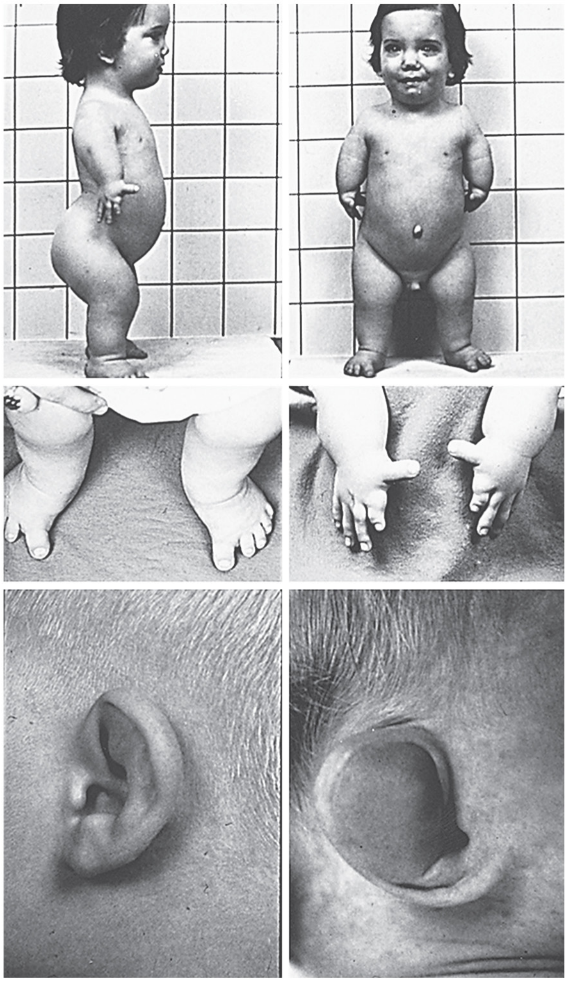

Fig. 717.1 Niño con displasia diastrófica. Las extremidades presentan un acortamiento muy pronunciado *(arriba)*. Es frecuente el pie zambo *(centro izquierda)*. Los dedos son cortos, sobre todo el índice. Es característico que el pulgar esté desplazado en dirección proximal y tenga un aspecto en autoestopista *(centro derecha)*. El hélix superior del oído se inflama a las 3-4 semanas de vida *(abajo izquierda)*, y esta inflamación desaparece espontáneamente, dejando una deformidad en «coliflor» del pabellón auricular *(abajo derecha)*.

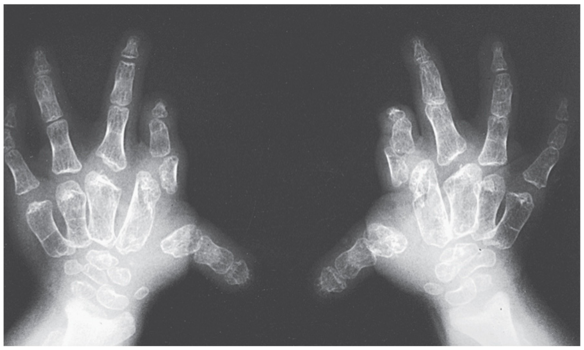

Fig. 717.2 Radiografía de las manos en la displasia diastrófica. Los metacarpianos y las falanges son irregulares y cortos. El primer metacarpiano es ovoide.

esqueleto muestran una osificación escasa o nula de los huesos del cráneo, los cuerpos vertebrales, los peronés y los huesos del tobillo. La pelvis es hipoplásica y las costillas son cortas. Los fémures son cortos y de forma trapezoide, con metáfisis irregulares.

Los recién nacidos con atelosteogénesis tipo II son mortinatos o mueren poco después de nacer. Es frecuente la prematuridad. Presentan extremidades muy cortas, sobre todo los segmentos proximales. Puede haber pie zambo y luxaciones de codos y rodillas. En las radiografías se observa hipoplasia de los cuerpos vertebrales, sobre todo en las regiones cervical y lumbar. Los fémures y los húmeros son hipoplásicos y con apariencia de porra. Los huesos distales de las extremidades, como el cúbito y el peroné, presentan una osificación inadecuada.

Ambos trastornos tienen un riesgo de reproducción del 25% y pueden detectarse intraútero mediante análisis de mutación si se identifican los alelos mutantes en los padres. Puede ser posible el diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal y/o una prueba de mutaciones, que está comercializada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 718

Trastornos que afectan a los factores de transcripción

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton y David Rodriguez-Buritica

Existen tres trastornos bien definidos que afectan a los factores de transcripción que ocasionan displasias óseas. Una de ellas, la displasia campomélica, se considera desde hace tiempo como una condrodisplasia. La displasia cleidocraneal inicialmente se consideraba como disostosis, pero en la nueva nosología se clasifica como una displasia esquelética debido a la implicación esquelética acompañante. El síndrome uña-rótula (SUR) se sigue considerando como una disostosis. Los genes mutantes que codifican estos factores de transcripción son *SOX9, RUNX2 (CBFA1)* y *LMX1B,* respectivamente, y son miembros de una familia más grande de genes. Por ejemplo, el gen *SOX9* es un miembro de la familia de genes *SOX* relacionados con el gen *SRY* (región del cromosoma Y determinante del sexo); el *RUNX2 (CBFA1)* pertenece a la familia *runt* (enanismo) de genes de factores de transcripción; y *LMX1B* es uno de los homeodominios de la familia LIM. Los tres trastornos se deben a la haploinsuficiencia de los productos de los genes respectivos. Se heredan mediante un patrón autosómico dominante. En los casos familiares de displasia cleidocraneal y de SUR es posible el diagnóstico prenatal si se identifican las mutaciones. La displasia campomélica está producida por mutaciones esporádicas y tiene una baja tasa de recurrencia en embarazos subsiguientes.

DISPLASIA CAMPOMÉLICA

La displasia campomélica (MIM 114290) es evidente en recién nacidos y se caracteriza por el arqueamiento de los huesos largos (sobre todo de las piernas), huesos cortos, dificultad respiratoria y otras anomalías que incluyen defectos de la columna cervical, la secuencia de Pierre-Robin, del sistema nervioso central, del corazón y de los riñones. En algunos casos, la incurvación del fémur es mínima (displasia campomélica acampomélica). Un total del 75% de individuos XY tienen algún grado de disgenesia gonadal, que varía de completa a incompleta, presentándose con fenotipo femenino normal o genitales ambiguos, lo que produce la falta de determinación del tejido testicular y poca virilización en individuos 46,XY. Los individuos 46,XX tienen un fenotipo femenino normal, como es esperado, con adecuada diferenciación ovárica. *Sin embargo, las pruebas genéticas están indicadas en toda mujer con campomelia.* Esto se debe a la importancia de la función de *SOX9* en la diferenciación testicular en el tejido iniciando en SRY. Comparada con la haploinsuficiencia de *SOX9*, las duplicaciones causan la diferenciación del tejido gonadal en tejido testicular en un individuo 46,XX, resaltando la importancia de la dosis de *SOX9* en dicha diferenciación gonadal. Las radiografías confirman el arqueamiento y, a menudo, muestran una hipoplasia de la escápula y de los huesos pélvicos (fig. 718.1). Los niños afectados suelen fallecer por dificultad respiratoria en el periodo neonatal, aspecto relacionado con la afectación de la caja torácica. Entre las complicaciones que aparecen en los niños y adolescentes que sobreviven se encuentran la inestabilidad cervical, la talla baja con cifoescoliosis progresiva y la apnea recurrente, así como las infecciones respiratorias, la pérdida de audición y los trastornos del aprendizaje. Debido al efecto en la diferenciación gonadal,

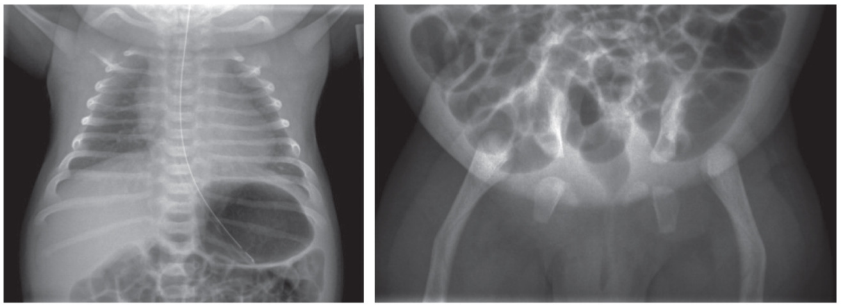

Fig. 718.1 **Displasia campomélica.** Tórax en forma de campana, escápula hipoplásica, fémur arqueado, isquiones con amplia separación. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias (Fig. 12). [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. Endotext [internet]. South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

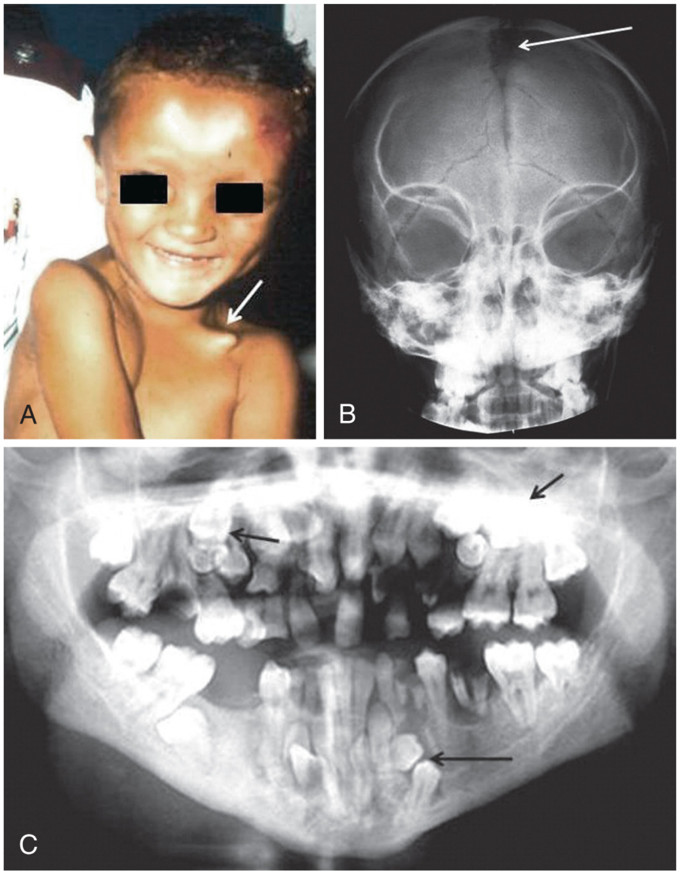

Fig. 718.2 Características de la displasia cleidocraneal. **A,** La frente es prominente con una depresión central, los ojos están muy separados y la mandíbula es puntiaguda. La clavícula es deforme *(flecha).* **B,** Se aprecia la fontanela anterior persistente. **C,** Ortopantomografía de un varón afectado mostrando los dientes supernumerarios (hiperdoncia). *(De Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol *115(1):46-55, 2013, Figs. 1, 4 and 6.)*

los supervivientes 46,XY afectados con disgenesia gonadal se presentan clínicamente con ausencia de telarquia y amenorrea primaria. Se dispone de pruebas genéticas comercializadas con una tasa de detección del 95%.

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

La displasia cleidocraneal (MIM 114290) se puede identificar en el recién nacido por los hombros caídos, la apertura de las fontanelas y la frente prominente. La talla al nacimiento es normal, pero durante la infancia se hacen evidentes el retraso estatural leve y las anomalías dentales (fig. 718.2). Los hombros de los pacientes con displasia cleidocraneal pueden aproximarse a la línea media. Las radiografías revelan hipoplasia o ausencia de las clavículas, retraso de osificación de los huesos del cráneo con múltiples núcleos de osificación (huesos wormianos) y retraso de la osificación de los huesos de la pelvis. La fontanela anterior es amplia y puede permanecer abierta. La evolución suele ser favorable, excepto por las luxaciones, sobre todo en los hombros; por las anomalías dentales (dientes supernumerarios), que requieren tratamiento; y por el riesgo de pérdida de audición debido a las infecciones. Los individuos afectados tienen una talla más baja que sus hermanos y presentan un riesgo aumentado de *genu* valgo, pies planos y escoliosis. El diagnóstico se realiza clínica y radiológicamente, pero se dispone de una confirmación molecular con una tasa de detección del 70%. La proporción de casos debidos a mutaciones *de novo* es alta. El tratamiento incluye prevención de infecciones de oído, terapia del lenguaje e intervenciones ortopédicas o dentales según estén indicadas.

SÍNDROME UÑA-RÓTULA

La displasia de las uñas, la ausencia o hipoplasia de la rótula, las anomalías en el codo y los espolones o «cuernos» en los huesos ilíacos describen el SUR (MIM 119600), que se denomina también *osteoonicodisostosis*. Tiene

Fig. 718.3 Síndrome uña-rótula. **A,** Adolescente con hipoplasia ungueal, especialmente en pulgares y rótulas pequeñas desplazadas. **B,** Dos niños afectados con displasia ungueal. **C,** Extensión incompleta de los codos. *(De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors:* Smith's recognizable patterns of human malformation, *ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier/Saunders, Fig. 1, p. 574.)*

una alta penetrancia pero la presentación clínica es extremadamente variable, con un espectro amplio en cuento a gravedad. En algunos pacientes se manifiesta en la infancia temprana, mientras que otros permanecen asintomáticos hasta la vida adulta. Las anomalías en las uñas son casi universales, con gran versatilidad en sus manifestaciones, incluyendo uñas cortas, con hipoplasia, hendiduras, rugosidades, uñas hipertróficas o delgadas o ausencia de las mismas. Las anomalías del codo incluyen la limitación de los movimientos, el cúbito valgo y *pterigium*. La rótula puede estar hipoplásica o ausente (fig. 718.3). Las crestas iliacas se proyectan posterolateralmente desde el centro del hueso iliaco. Un total del 30% de los pacientes tiene una nefritis similar a la glomerulonefritis crónica, que presenta proteinuria acompañada o no de hematuria; 5% de los casos progresa a enfermedad renal terminal. Los pacientes con SUR tienen un aumento del riesgo de desarrollar glaucoma; el 12% de los casos son *de novo*. El diagnóstico se basa en la presentación clínica, y existe una prueba de confirmación molecular con una tasa de detección del 95%. El tratamiento incluye tratar las complicaciones ortopédicas, la vigilancia, el tratamiento de la enfermedad renal y el control oftalmológico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 719

Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea

Jacqueline T. Hecht, William A. Horton y David Rodriguez-Buritica

Las displasias óseas que muestran un aumento de la densidad ósea son raras. La osteopetrosis, que tiene muchos subtipos, y la picnodisostosis son consecuencia de un defecto en la reabsorción ósea.

OSTEOPETROSIS

Se han descrito dos formas principales de osteopetrosis: una forma grave autosómica recesiva (MIM 259700), con una incidencia de ~1/250.000 nacimientos, y una forma leve autosómica dominante (MIM 166600), que ocurre en ~1/20.000 nacimientos. En muchos pacientes con la forma recesiva se detectan alteraciones intrínsecas de la función de los osteoclastos; se deben a mutaciones de los genes que codifican subunidades específicas para los osteoclastos de la bomba de protones vacuolar *TCIRG1, CLCN7, OSTM1, SNX10, TNFSFR11A, TNFSF11 y PLEKHM1*. Las mutaciones en *TNFSFR11A y TNFSF11* producen una osteopetrosis pobre en los osteoclastos, debido a una alteración del mecanismo de interacción de RANK-RANKL. En la forma dominante de la osteopetrosis se han observado mutaciones en la *CLCN7*. Todos los tipos de mutaciones producen alteraciones en la función normal de los osteoclastos. Las mutaciones en otros genes de forma adicional producen presentaciones sindrómicas añadidas como osteopetrosis con acidosis tubular renal debido a mutaciones bialélicas en *CAII*.

La forma grave suele observarse intraútero o en la infancia con macrocefalia, hepatoesplenomegalia, sordera, ceguera y anemia grave. Las radiografías revelan esclerosis ósea difusa e **hipocalcemia.** Las radiografías posteriores muestran la imagen característica de un hueso dentro de un hueso (fig. 719.1). Con el tiempo, se suele observar en los niños retraso del crecimiento, retraso psicomotor, empeoramiento de las neuropatías de los pares craneales y anemia. Los problemas dentales, la osteomielitis de la mandíbula y las fracturas patológicas son frecuentes. Los casos más graves fallecen durante la infancia; los más leves no suelen sobrevivir más allá de la segunda década. Aquellos que lo logran tienen problemas de aprendizaje, aunque su inteligencia puede ser normal, a pesar de las pérdidas auditiva y visual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las manifestaciones se producen debido al fracaso de la remodelación de los huesos en crecimiento. Esto conduce a un estrechamiento del agujero de los pares craneales y a la invasión de los espacios medulares, lo que produce complicaciones secundarias, como disfunción del nervio óptico y del facial, y anemia acompañada de hematopoyesis extramedular compensadora en el hígado y en el bazo. Los huesos, de una densidad extraordinaria, son débiles, lo que conduce a un aumento del riesgo de fracturas.

La forma autosómica dominante de la osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg, osteopetrosis tardía o enfermedad de los huesos marmóreos) se manifiesta, por lo general, durante la infancia o la adolescencia con fracturas y anemia leve, y menos frecuentemente como una disfunción de los pares craneales, anomalías dentales u osteomielitis de la mandíbula. En las radiografías esqueléticas existe un aumento generalizado de la densidad ósea y metáfisis en «maza». La alternancia de bandas translúcidas y densas ofrece una apariencia en «sándwich» de los cuerpos vertebrales. A veces los cambios radiológicos son hallazgos imprevistos en adolescentes y adultos asintomáticos.

TRATAMIENTO

La mayoría de las manifestaciones óseas de la osteopetrosis severa debidas a los defectos intrínsecos de los osteoclastos pueden prevenirse o revertirse mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), si este se lleva a cabo antes de la aparición de complicaciones secundarias irreversibles, como la discapacidad visual. La terapia de reemplazo de RANKL puede ser útil en pacientes con déficit de RANKL debido a mutaciones bialélicas de *TNFSF11*, que no se benefician de un TCMH. En determinados pacientes se han utilizado con éxito calcitriol e interferón γ. El tratamiento sintomático, como el cuidado dental, la transfusión en la anemia y el tratamiento antibiótico de las infecciones, es importante en los pacientes que sobreviven a la infancia.

PICNODISOSTOSIS

La picnodisostosis es una displasia ósea autosómica recesiva (MIM 265800) relacionada con la osteopetrosis, que se manifiesta al principio de la infancia con miembros cortos, un rostro característico, la fontanela anterior abierta, el cráneo grande con prominencia frontal y occipital, así

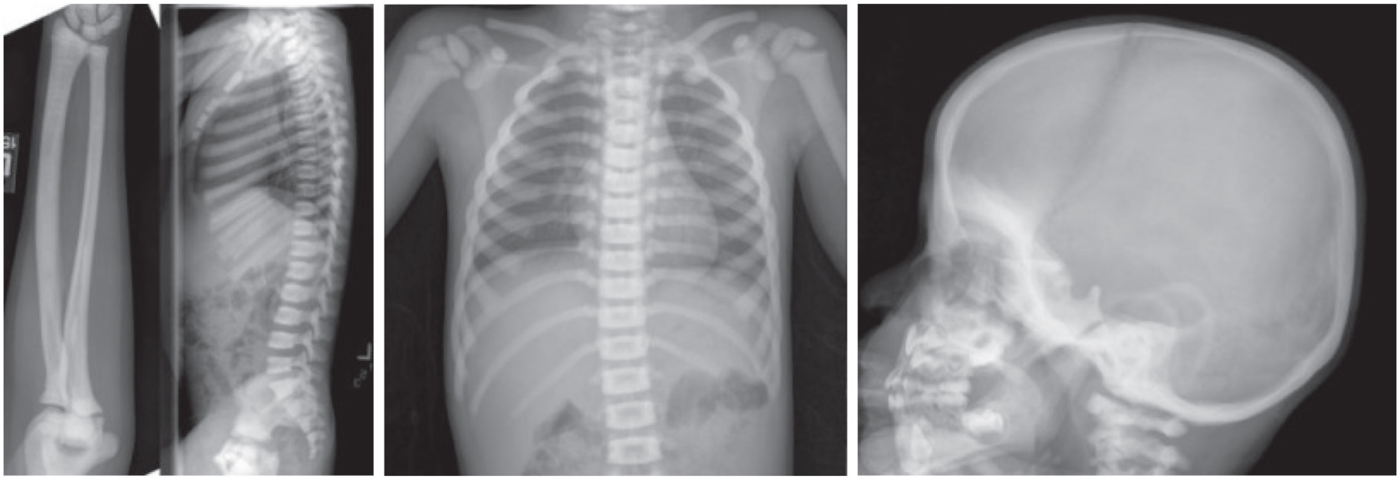

Fig. 719.1 **Osteopetrosis.** Huesos con aumento de densidad, alternando bandas de esclerosis y densidad ósea normal en huesos largos; columna en «jersey de rugby»; y aumento de densidad en la base del cráneo. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias (Fig. 14). [Updated 2017, Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors.* Endotext [internet]. *South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

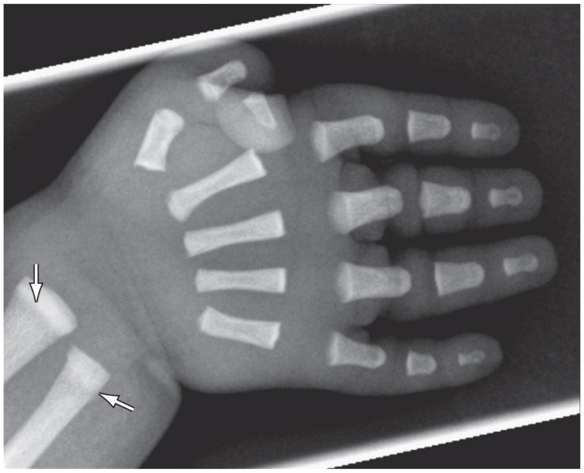

Fig. 719.2 **Osteopetrosis.** Radiografía de la mano derecha obtenida a la edad de dos semanas. Obsérvense las bandas radiolucentes metafisarias en el cúbito y el radio distales *(flechas)* y los huesos tubulares cortos. *(De Stark Z, Savarirayan R: Osteopetrosis,* Orphanet J Rare Dis *4:5, 2009.)*

como con anomalías dentales. Las manos y los pies son cortos y anchos, y las uñas pueden ser displásicas; las escleróticas pueden ser azules. Cualquier pequeño traumatismo suele producir fractura. El tratamiento es sintomático y está dirigido, sobre todo, a resolver los problemas dentales y las fracturas. Por lo general, el pronóstico es bueno y los pacientes suelen alcanzar estaturas de 130-150 cm.

Las radiografías esqueléticas muestran un aumento generalizado de la densidad ósea. A diferencia de muchos trastornos de este grupo, las metáfisis son normales. Otros cambios incluyen diástasis de las suturas y huesos wormianos en el cráneo, mandíbula pequeña e hipoplasia de las falanges distales (fig. 719.2).

Se han detectado varias mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una proteasa de cisteína que tiene una expresión muy elevada en los osteoclastos. Las mutaciones prevén la pérdida de la función de la enzima, lo que señala que existe una incapacidad de los osteoclastos para degradar la matriz ósea y remodelar el hueso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **720**

Otros trastornos hereditarios del desarrollo esquelético

Jacqueline T. Hecht y William A. Horton

Los grandes avances han llevado a la definición de las bases genéticas de enfermedades poco conocidas. Algunas de estas entidades se clasifican hoy en familias de genes, a su vez categorizadas según hallazgos moleculares y presentación clínica.

SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD

Este síndrome (MIM 225500), denominado también displasia condroectodérmica, es una displasia esquelética y ectodérmica. La displasia esquelética está presente al nacer con miembros cortos, sobre todo en el segmento distal y medio, acompañada de polidactilia postaxial de las manos y, en ocasiones, de los pies (fig. 720.1). La displasia ungueal y las anomalías dentarias (pérdida o ausencia neonatal o prematura de los dientes y defectos del labio superior) forman la displasia ectodérmica. Las manifestaciones habituales son las comunicaciones interauriculares y otras cardiopatías congénitas.

Las radiografías del esqueleto muestran unos huesos tubulares cortos con extremos en forma de porra, sobre todo en la región proximal de la tibia y del cúbito (fig. 720.2). Los huesos carpianos presentan centros de osificación adicionales y fusión. Son evidentes las epífisis cónicas en las manos. A menudo se observa un espolón óseo por encima de la región medial del acetábulo.

El síndrome de Ellis-van Creveld es un trastorno autosómico recesivo que es más frecuente en los amish. Se han identificado mutaciones en uno de los dos genes, *EVC (EVC1)* o *EVC2 (LIMBIN),* que se encuentran muy cerca en el cromosoma 4p. Las mutaciones de *ECV2* se detectan en la condición alélica disostosis acrofacial Weyers (MIM 193530). Se cree que las proteínas *EVC* y *ECV2* influyen en la señalización *hedgehog* en los cilios, por asociar consecutivamente un patrón a modo de anillo en la zona de transición y en la transducción de señales extracelulares al núcleo vía señalización de *hedgehog.* Fgf18 puede tener también un papel importante. Esta enfermedad se clasifica hoy en día dentro de las **ciliopatías** con afectación esquelética importante.

Aproximadamente el 30% de los pacientes fallece por problemas cardiacos o respiratorios durante la infancia. La esperanza de vida, por lo demás, es normal y la altura en la vida adulta es de 119 a 161 cm.

DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE (véase también el capítulo 445.3)

La distrofia torácica asfixiante (MIM 208500), o **síndrome de Jeune,** es una condrodisplasia autosómica recesiva que se parece al síndrome de Ellis-van Creveld. Los recién nacidos presentan un tórax largo y estrecho con insuficiencia respiratoria relacionada con la hipoplasia pulmonar, y mueren con frecuencia. Otras manifestaciones neonatales son los miembros ligeramente cortos y la polidactilia postaxial. Esta entidad resulta de una alteración en los cilios primarios, con mayor frecuencia por mutaciones de los genes que codifican la cadena pesada 1 de la dineína citoplasmática 2 *(DYNC2H1).* Esta enfermedad se clasifica hoy en día dentro de las **ciliopatías** con afectación esquelética importante.

Las radiografías del esqueleto revelan unas costillas muy cortas con expansión anterior. Los huesos tubulares de los miembros son cortos y con extremos bulbosos. Las epífisis de los huesos de las manos tienen forma cónica. Los ilíacos son cortos y cuadrados, con un espolón por encima de la región medial del acetábulo (fig. 720.3).

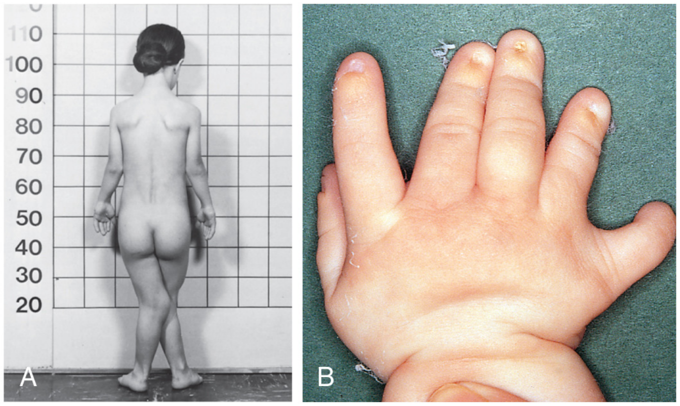

Fig. 720.1 A, Síndrome de Ellis-van Creveld en una mujer joven. Se observa estatura baja, contracturas articulares en los codos y marcado *genu* valgo. **B,** Múltiples dedos (polidactilia) en un paciente diferente con síndrome de Ellis-van Creveld. *(**A,** de Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors:* Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, *ed 7, Philadelphia, 2004, WB Saunders, Fig 70.6;* **B,** *de Beerman LB, Kreutzer J, Allada V: Cardiology. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors:* Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis, *ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 5.6.)*

Si el recién nacido sobrevive al periodo neonatal, la función respiratoria suele mejorar al crecer la caja torácica. Las intervenciones quirúrgicas que expanden lateralmente la caja torácica favorecen el crecimiento de las costillas y mejoran las dimensiones del tórax. Con frecuencia, se desarrolla una disfunción renal progresiva durante la infancia. También puede haber malabsorción intestinal y disfunción hepática.

Fig. 720.2 **Radiografía de las extremidades inferiores en el síndrome de Ellis-van Creveld.** Los huesos tubulares son cortos y la región proximal del peroné está acortada. Existe un retraso de la osificación en las epífisis laterales de la tibia, lo que produce una deformidad en valgo de las rodillas.

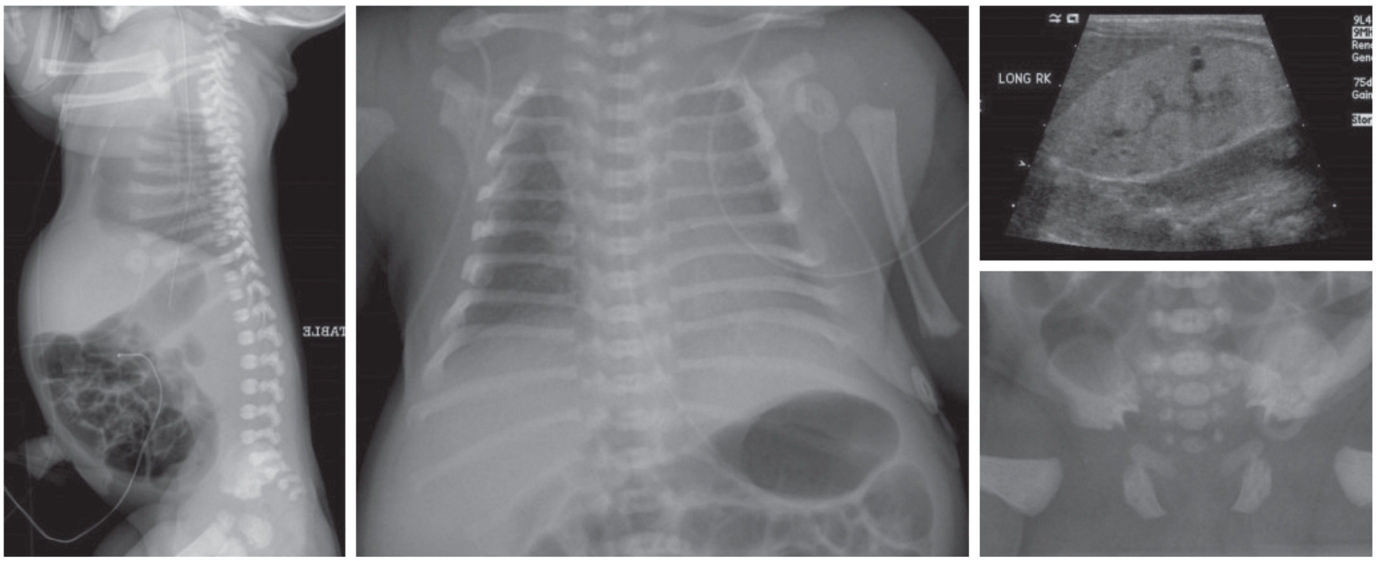

Fig. 720.3 **Distrofia torácica asfixiante.** Costillas cortas y tórax estrecho, pelvis pequeña, acetábulos en tridente, no platispondilia (ayuda a diferenciar de la displasia tanatofórica), enfermedad quística renal. *(De Campeau P, Schlesinger AE: Skeletal dysplasias. [Updated 2017 Jan 30]. En De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors.* Endotext [internet]. *South Dartmouth, MA, 2000, MDText.com, Inc., Fig 6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279130/.)*

SÍNDROMES DE POLIDACTILIA CON COSTILLAS CORTAS

Estas entidades, que comparten las características clínicas de caja torácica constreñida, costillas cortas, polidactilia, extremidades muy cortas, muerte durante el periodo neonatal y herencia autosómica recesiva, se agrupan en cinco síndromes (SRP-2-5). Las mutaciones que afectan a los genes relacionados con los cilios *DYNCH2H, TT21B, WDR 19, WDR34, WDR35, IFT80, IFT140, IFT172 y NEK1* se encuentran en este grupo de enfermedades.

HIPOPLASIA PELO-CARTÍLAGO: ENFERMEDADES EN EL ESPECTRO ANAUXÉTICO

La hipoplasia pelo-cartílago (MIM 250250), también denominada también **condrodisplasia metafisaria tipo McKusick,** es parte de un espectro de enfermedades con afectación metafisaria que incluye displasia metafisaria sin hipotricosis y displasia anauxética. Todas estas enfermedades se caracterizan por una baja talla desproporcionada, que se reconoce frecuentemente al nacimiento; las extremidades cortas pueden facilitar la detección prenatal. Todas presentan una herencia autosómica recesiva y son causadas por mutaciones en *RMRP,* un gen que codifica un componente de un largo fragmento de ARN no traducido perteneciente a un complejo enzimático involucrado en el procesamiento del ARN mitocondrial. La pérdida del producto de este gen interfiere con el procesamiento del ARN mensajero y el ARN ribosomal, y se correlaciona con el grado de displasia ósea; mientras que la pérdida del procesamiento de ARN mensajero solamente, se correlaciona con el grado de hipoplasia del pelo, la inmunodeficiencia y las anomalías hematológicas. Las pruebas moleculares confirman el diagnóstico y el diagnóstico prenatal se puede realizar si la mutación se identifica en el paciente o en sus progenitores.

Hipoplasia pelo-cartílago

Se detecta en el segundo año de vida por el defecto de crecimiento que afecta a los miembros, acompañado de ensanchamiento de la región inferior de la jaula torácica, esternón prominente y arqueamiento de las piernas. Las manos y los pies son cortos y los dedos muy cortos, con laxitud ligamentosa exagerada. El pelo es fino, escaso y de color atenuado; las uñas son hipoplásicas y la piel puede estar hipopigmentada.

Las radiografías muestran unos huesos tubulares cortos con metáfisis en forma de copa y con mineralización irregular (fig. 720.4). Las rodillas están más afectadas que las caderas, y el peroné es desproporcionadamente más largo que la tibia. Los metacarpianos y las falanges son cortos y anchos. Las radiografías de la columna vertebral revelan una platispondilia leve.

Las manifestaciones extraesqueléticas asociadas son inmunodeficiencia (anomalías de las células T, neutropenia, leucopenia y susceptibilidad a la infección por el virus de varicela zóster, aunque estos niños pueden presentar también complicaciones por la vacuna de la polio y viruela), malabsorción, enfermedad celíaca y enfermedad de Hirschsprung. Los adultos tienen un riesgo elevado de neoplasia maligna, sobre todo tumores cutáneos y linfoma no Hodgkin. La estatura en los adultos oscila de 107 a 157 cm.

La alta prevalencia al nacimiento en las poblaciones amish y finesa se debe al efecto fundador. La frecuencia de portadores en la población amish es de 1:19, con 1:1.300 nacidos vivos afectados y la frecuencia de portadores en Finlandia es de 1:76, con 1:23.000 nacidos vivos afectados. La prevalencia exacta en la población general se desconoce, pero la hipoplasia pelo-cartílago es relativamente rara. Sin embargo, dos condiciones alélicas, la displasia metafisaria sin hipotricosis y la displasia auxética expande el espectro del fenotipo. En niños con una enfermedad del crecimiento y alteraciones del pelo se deben evaluar mutaciones de RMRP, de tal forma que no se omita el diagnóstico.

DISPLASIA METATRÓPICA

La displasia metatrópica (MIM 156530) es un trastorno autosómico dominante resultante de mutaciones heterocigóticas del receptor vanilloide de potencial transitorio *4 (TRPV4),* que codifica un canal catiónico permeable al calcio.

Los recién nacidos presentan un tronco estrecho y alargado con extremidades cortas. En ocasiones existe un apéndice en forma de cola que se prolonga desde la base de la columna vertebral. Es frecuente la hipoplasia de la odontoides, que puede asociarse a inestabilidad cervical. La cifoescoliosis aparece al final de la lactancia y avanza durante la infancia, agravándose, a veces, lo suficiente como para comprometer la función cardiopulmonar. Las articulaciones son grandes y van perdiendo la movilidad de forma progresiva, excepto en las manos. Son frecuentes las contracturas en las caderas y las rodillas durante la infancia. Aunque los lactantes con afectación grave pueden fallecer a una corta edad por insuficiencia respiratoria suelen sobrevivir, aunque pueden estar discapacitados al alcanzar la edad adulta por la progresión de las deformidades musculoesqueléticas. La altura del adulto oscila de 110 a 120 cm.

Las radiografías del esqueleto presentan cambios característicos dominados por una platispondilia grave y huesos tubulares cortos con metáfisis aumentadas de tamaño y deformadas, con aspecto de pesa (fig. 720.5). Los huesos de la pelvis son hipoplásicos y presentan una apariencia de mancuerna, porque la escotadura sacrociática es pequeña y existe una escotadura encima del borde lateral del acetábulo. La displasia metatrópica se incluye en el grupo TRPV4.

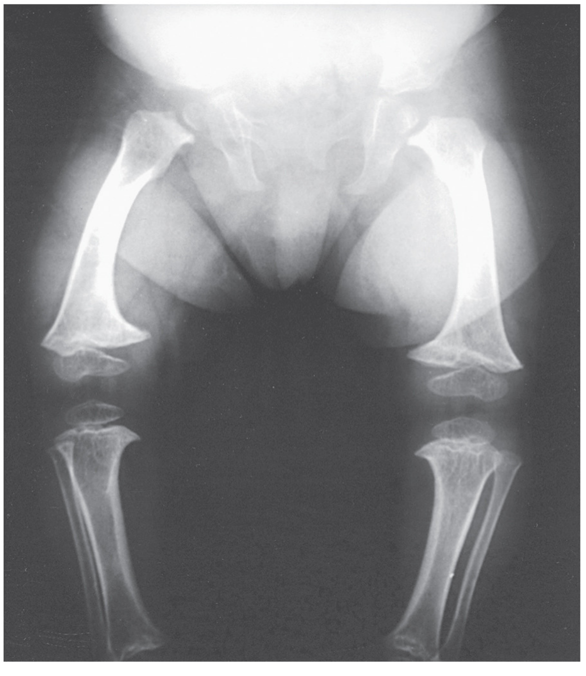

Fig. 720.4 Radiografía de las extremidades inferiores en la hipoplasia pelo-cartílago. Los huesos tubulares son cortos y las metáfisis son anchas e irregulares. El peroné es desproporcionadamente largo en comparación con la tibia. Los cuellos femorales son cortos.

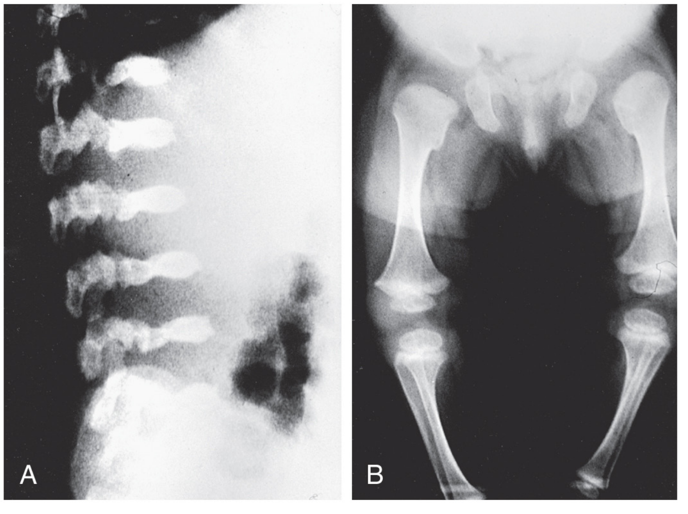

Fig. 720.5 **A,** Radiografía lateral de la columna toracolumbar en la displasia metatrópica que muestra una platispondilia grave. **B,** Radiografía de las extremidades inferiores en la displasia metatrópica en la que se ven unos huesos tubulares cortos con metáfisis anchas. Los fémures tienen aspecto de pesa.

Tabla 720.1 Osteocondrosis juvenil		
EPÓNIMO	**REGIÓN AFECTADA**	**EDAD DE PRESENTACIÓN**
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Epífisis de la cabeza femoral	3-12 años
Enfermedad de Osgood-Schlatter	Tuberosidad tibial	10-16 años
Enfermedad de Sever	Calcáneo	6-10 años
Enfermedad de Freiberg	Cabeza del segundo metatarsiano	10-14 años
Enfermedad de Scheuermann	Cuerpos vertebrales	Adolescencia
Enfermedad de Blount	Región medial tibial proximal	Infancia o adolescencia
Osteocondritis disecante	Regiones subcondrales de rodilla, cadera, codo y tobillo	Adolescencia

DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA TIPO KOZLOWSKI

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski (MIM 184252) es un trastorno alélico autosómico dominante de la displasia metatrópica causada por mutaciones de *TRPV4*. En la braquiolmia autosómica dominante (MIM 113500) se han identificado también mutaciones del *TRPV4,* cuyo fenotipo está dominado por escoliosis y plastispondilia en las radiografías y artropatía digital familiar con braquidactilia (MIM 606835), que se caracteriza por una artrosis dolorosa deformante de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, empezando en la primera década de la vida. El resto del esqueleto no se ve afectado.

La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski se manifiesta al comienzo de la infancia por un retraso estatural leve que afecta, sobre todo, al tronco y una marcha de pato. Las manos y los pies pueden ser cortos y gruesos. Las radiografías muestran un aplanamiento de los cuerpos vertebrales. Las metáfisis de los huesos tubulares son anchas y con mineralización irregular, sobre todo en el fémur proximal. Los huesos de la pelvis presentan una hipoplasia leve.

Puede aparecer escoliosis durante la adolescencia. No suele producir complicaciones, y las manifestaciones se limitan al esqueleto. Los adultos alcanzan alturas de 130-150 cm.

TRASTORNOS DE LAS FILAMINAS

Se han detectado mutaciones en los genes que codifican las proteínas filamina A y filamina B en diferentes trastornos del desarrollo esquelético: mutaciones de la filamina A en los síndromes otopalatodigitales tipos 1 y 2; en la displasia frontometafisaria; en el síndrome Melnick-Needles; y en la displasia ósea terminal con defectos pigmentarios (MIM 311300, 304120, 305620, 309350, 300244). Mutaciones de la filamina B en el síndrome de Larsen; en la atelosteogénesis letal perinatal tipos 1 y 3; en la sinostosis espondilocarpotarsal; y en la displasia Boomerang (MIM 150250, 108720, 108721, 272460, 112310). La filamina conecta funcionalmente las proteínas estructurales extracelulares e intracelulares, por lo que relaciona a las células con su microambiente local, esencial para el crecimiento y el desarrollo del esqueleto.

OSTEOCONDROSIS JUVENILES

Las osteocondrosis juveniles son un grupo heterogéneo de trastornos en los que las alteraciones regionales del crecimiento óseo producen artropatías no inflamatorias. En la tabla 720.1 se resumen las osteocondrosis juveniles. Algunas se acompañan de dolor e hipersensibilidad localizada (enfermedad de Freiberg, enfermedad de Osgood-Schlatter [v. cap. 697.4], osteocondritis disecante [v. cap. 697.3]), mientras que otras provocan una limitación indolora de la movilidad articular (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes [v. cap. 698.3], enfermedad de Scheuermann [v. cap. 699.4]). Puede alterarse el crecimiento óseo, con aparición de deformidades. El diagnóstico suele confirmarse radiológicamente y el tratamiento es sintomático. La patogenia de estos trastornos se desconoce, pero se cree que se produce una necrosis isquémica de los núcleos de osificación primarios y secundarios. Aunque se han detectado formas familiares, estos trastornos suelen aparecer de manera esporádica.

ENFERMEDAD DE CAFFEY (HIPEROSTOSIS CORTICAL INFANTIL)

Se trata de un trastorno raro de etiología desconocida que se caracteriza por una hiperostosis cortical con inflamación de la fascia y musculatura contigua. A menudo es esporádica, pero se ha observado una herencia tanto autosómica dominante (MIM 244460) como autosómica recesiva (MIM 127000). Las mutaciones en *Fam111A* (familia con secuencia similar 111, miembro A) y *TBCE* (chaperón E específico tubulina) se han identificado en la forma dominante y recesiva, respectivamente. La displasia de Caffey se clasifica en el grupo de displasias de hueso delgado.

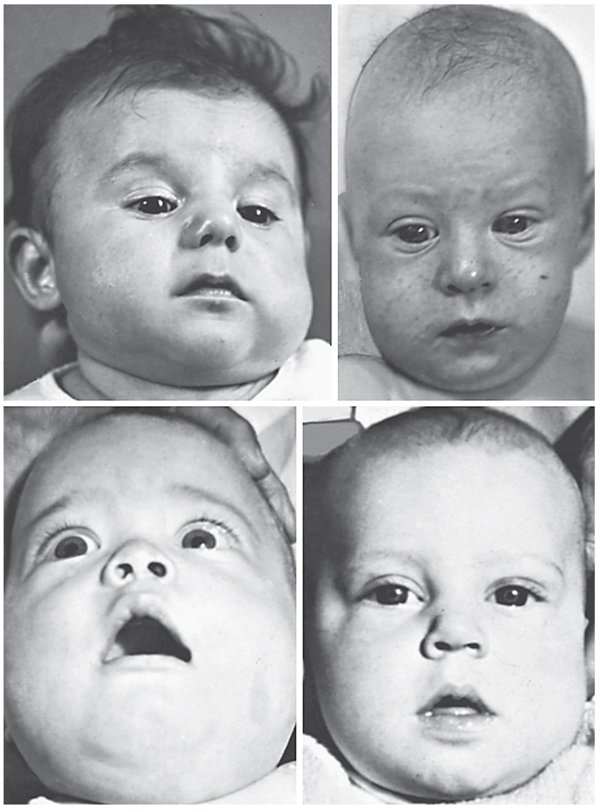

Fig. 720.6 *Facies* **en una hiperostosis cortical infantil.** En casi todos los casos, los cambios aparecen antes del quinto mes de vida. Inflamación unilateral del malar y la mandíbula izquierda en un niño de 12 semanas. *(De Slovis TL:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby.)*

Puede manifestarse tanto de forma prenatal como, con mayor frecuencia, posnatal. La aparición prenatal puede ser en su forma leve (autosómica dominante) o grave (autosómica recesiva). La enfermedad prenatal grave se caracteriza por las lesiones óseas típicas, polihidramnios, *hidrops* fetal, insuficiencia respiratoria grave, parto prematuro y elevada mortalidad. La forma de aparición más frecuente es la del lactante (menores de 6 meses; 10 semanas de media); entre sus manifestaciones se incluyen la aparición súbita de irritabilidad, la inflamación de las partes blandas adyacentes que precede al engrosamiento cortical del hueso subyacente, fiebre y anorexia. La inflamación es dolorosa con induración pétrea, pero con un calor y eritema mínimos; no hay supuración. Se producen recidivas y remisiones impredecibles; un episodio puede durar de 2 semanas a 3 meses. Los huesos afectados con mayor frecuencia son la mandíbula (75%) (fig. 720.6), la clavícula y el cúbito. Cuando la inflamación no es evidente el diagnóstico puede ser difícil.

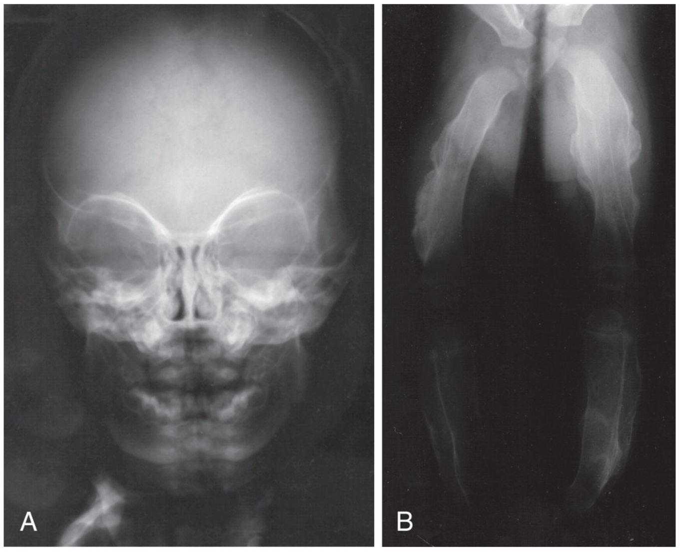

Fig. 720.7 **A,** Radiografía de un lactante de 5 meses de edad con hiperostosis de la mandíbula. **B,** Radiografía de un niño de 5 meses de edad que muestra hiperostosis de ambas piernas. *(De Kamoun-Goldrat A, le Merrer M: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review.* J Oral Maxillofac Surg *66:2145-2150, 2008, Figs. 1 and 2.)*

Entre los signos analíticos se observa una elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la fosfatasa alcalina plasmática y, en algunos pacientes, el aumento de los niveles plasmáticos de prostaglandina E. Pueden aparecer trombocitosis y anemia. Entre las características radiológicas se observa una inflamación y calcificación de las partes blandas y una hiperostosis cortical (fig. 720.7). Puede afectar a todos los huesos excepto a las falanges y a los cuerpos vertebrales. El **diagnóstico diferencial** incluye otras causas de hiperostosis, como intoxicación crónica por vitamina A, administración prolongada de prostaglandina E en niños con cardiopatía congénita dependiente de conducto arterioso, tumores óseos primarios y escorbuto.

Las complicaciones son infrecuentes e incluyen la seudoparálisis que afecta a los miembros o a la escápula, el derrame pleural (costillas), la tortícolis (clavícula), la asimetría mandibular, la sinostosis (costillas o cúbito y radio) y las deformidades angulares (frecuentes en la forma prenatal grave).

El tratamiento consiste en indometacina o prednisona, en caso de mala respuesta a la primera.

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) (MIM 135100) es un trastorno raro y muy incapacitante caracterizado por la formación progresiva de hueso extraesquelético heterotópico en los tejidos conectivos blandos incluyendo los músculos, los tendones, los ligamentos, las fascias y las aponeurosis. Con la excepción de la deformidad de los dedos gordos de los pies, los niños son normales al nacer. Por lo general, los episodios de inflamación dolorosa de las partes blandas comienzan en la primera infancia y afectan inicialmente a la parte superior de la espalda y al cuello y, posteriormente, a todo el tronco y a las extremidades. Los episodios repetidos (brotes) transforman lentamente las partes blandas en bandas o placas de hueso que se extienden a través de las articulaciones y limitan progresivamente el movimiento y la movilidad. A menudo, los episodios son provocados por traumatismos, inyecciones intramusculares e infecciones víricas. La mayoría de los pacientes están en silla de ruedas en la adolescencia. El promedio de supervivencia es de, aproximadamente, 40 años; generalmente, la muerte se produce como resultado de complicaciones de la insuficiencia torácica.

La FOP se produce por la activación de mutaciones heterocigotas del gen *(ACVR1)* que codifica el receptor de tipo I de la proteína morfogenética ósea, receptor tipo I de la activina A *(ALK2).* Los pacientes con FOP clásica tienen la misma mutación sin sentido *ACVR1*, que potencia la señalización de la proteína morfogenética ósea lo que, a su vez, induce la inflamación y la osificación endocondral aberrante mediante mecanismos que todavía no son bien comprendidos. Los factores ambientales, tales como los traumatismos, juegan un papel importante en el desencadenamiento de estos eventos. Generalmente, las mutaciones *ACVR1* ocurren de forma esporádica, pero se ha observado la transmisión autosómica dominante en raras ocasiones. La FOP se clasifica en el grupo de desarrollo desorganizado de los componentes del esqueleto.

No existe un tratamiento definitivo para la FOP. El tratamiento de apoyo incluye la evitación de las actividades físicas que puedan favorecer los traumatismos, las inyecciones intramusculares (incluyendo las vacunas) y la apertura excesiva de la mandíbula durante los procedimientos dentales. Los corticoides y otros agentes antiinflamatorios reducen la inflamación y el dolor durante los brotes, pero no previenen la formación de hueso heterotópico. Estudios en modelos animales de FOP sugieren que los inhibidores de la quinasa de la proteína morfogenética ósea tipo I y los agonistas del receptor γ del ácido retinoico, que bloquean la condrogénesis (el paso inicial en la osificación endocondral), pueden ser tratamientos útiles en el futuro. Un estudio de FOP realizado en animales ha mostrado que la mutación ALK2 responde a activina A, induce señalización canónica BMP y conlleva la formación de hueso heterotópico, proporcionando nuevas dianas terapéuticas. En particular, el receptor γ agonista de ácido retinoico, el Palovaroteno, se está probando en un ensayo clínico en fase 2 en pacientes con FOP (NCT02190747).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 721
Osteogénesis imperfecta

Joan C. Marini

La **osteoporosis** es la fragilidad del sistema esquelético y la susceptibilidad de los huesos largos a las fracturas o de las vértebras a la compresión ante un traumatismo leve o insignificante (v. cap. 726). La **osteogénesis imperfecta (OI)** (enfermedad de los huesos frágiles), la causa genética más frecuente de osteoporosis, es un trastorno generalizado del tejido conjuntivo. El espectro de la OI es muy amplio y varía desde una forma mortal en el periodo neonatal hasta una forma leve en el adulto, en la que el diagnóstico puede ser equívoco.

ETIOLOGÍA

Todos los tipos de OI (tipos I a IV) tienen su origen en defectos cuantitativos o estructurales en el colágeno tipo I. El colágeno tipo I es el componente principal de la matriz extracelular del hueso y de la piel. En el 15% al 20% de los pacientes clínicamente indistinguibles de la OI no se puede demostrar un defecto molecular o bioquímico del colágeno (tabla 721.1). Estos casos son causados por defectos en los genes cuyos productos proteicos interactúan con el colágeno tipo I. Un grupo de pacientes posee un colágeno sobremodificado, con hallazgos bioquímicos similares a aquellos con defectos estructurales del colágeno y displasia ósea OI grave o letal. Estos casos están causados por mutaciones nulas recesivas en cualquiera de los tres componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno, la prolil 3-hidroxilasa 1 (codificada por el gen *LEPRE1* en el cromosoma 1p34.1) o su proteína asociada, CRTAP, o ciclofilina B (CyPB, codificada por *PPIB*). Un segundo grupo de casos sin defectos de colágeno tienen un colágeno bioquímicamente normal. Los defectos en *IFITM5* y en *SERPINF1,* son responsables de los defectos en la mineralización de los tipos V y VI de la OI, mientras que las mutaciones en *SERPINH1*, que codifican la chaperona del colágeno HSP47, y en *FKBP10*, que codifican la peptidil-prolil *cis-trans* isomerasa FKBP65, causan OI de los tipos X y XI, respectivamente. Las mutaciones raras en *BMP1,* la proteína que procesa el propéptido C del colágeno tipo I, también causan un tipo recesivo de OI. El set de genes añadidos recientemente al panel causal de la OI recesiva (*SP7*, OI tipo XIII; *TMEM38B,* OI tipo XIV; *WNT1,* OI tipo XV; *CREB3L1,* OI tipo XVI; *SPARC*, OI tipo XVII; y *MBTPS2,* OI tipo XVIII) no solo están involucrados en la diferenciación osteoblástica, sino que también afectan a la síntesis y a la formación de enlaces cruzados de colágeno. Hay muy pocos individuos con OI de los que no se conozcan los genes causales del defecto genético.

EPIDEMIOLOGÍA

La OI es un trastorno autosómico dominante que afecta a todas las razas y grupos étnicos, aunque la forma recesiva se produce con más frecuencia en grupos étnicos con matrimonios consanguíneos o como efecto fundador en poblaciones aisladas. La mutación de los fundadores de África Occidental

Tabla 721.1 Tipos de osteogénesis imperfecta, defectos genéticos y fenotipos

TIPO DE OI	HERENCIA	GEN CON DEFECTO	PROTEÍNA CON DEFECTO
DEFECTOS EN LA SÍNTESIS Y ESTRUCTURA DEL COLÁGENO			
Tipo I, II, III, IV	AD	*COL1A1* o *COL1A2*	Colágeno α1(1) o α2(1)
DEFECTOS EN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA			
Tipo V	AD	*IFITM5*	BRIL
Tipo VI	AR	*SERPINF1*	PEDF
DEFECTOS EN LA MODIFICACIÓN DEL COLÁGENO			
Tipo VII	AR	*CRTAP*	CRTAP
Tipo VIII	AR	*LEPRE1*	P3H1
Tipo IX	AR	*PPIB*	PPIB (CyPB)
DEFECTOS EN EL PROCESAMIENTO Y EL ENTRECRUZAMIENTO			
Tipo X	AR	*SERINH1*	HSP47
Tipo XI	AR	*FKBP10*	FKPB65
No clasificado	AR	*PLOD2*	LH2
Tipo XII	AR	*BMP1*	BMP1
DEFECTOS EN LA DIFERENCIACIÓN Y FUNCIÓN OSTEOCLÁSTICA			
Tipo XIII	AR	*SP7*	SP7 (OSTERIX)
Tipo XIV	AR	*TMEM38B*	TRIC-B
Tipo XV	AR/AD	*WNT1*	WNT1
Tipo XVI	AR	*CREB3L1*	OASIS
Tipo XVII	AR	*SPARC*	SPARC (Osteonectina)
Tipo XVIII	XR	*MBTPS2*	S2P

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo ligado al X.
De Kang H, Aryal ACS, Marini JC: Osteogenesis imperfecta: new, genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res* 181:27–48, 2017, Table 1, p. 29.

de la OI tipo VIII tiene una frecuencia de portadores de 1 de cada 200-300 entre los afroamericanos. La incidencia acumulada de todos los tipos de OI detectables en la infancia es de, aproximadamente, 1 de cada 20.000. La incidencia de la forma leve, la OI tipo I, es similar.

PATOLOGÍA

Las mutaciones del colágeno estructural en OI son responsables de que los huesos sean globalmente anormales. La matriz ósea contiene fibrillas de colágeno tipo I anómalas y niveles relativamente elevados de colágeno tipos III y V. Existe además una disminución de varias proteínas no colágenas de la matriz ósea. Las células óseas también están alteradas en la OI, existiendo una diferenciación de osteoblastos anormal y un aumento del número de osteoclastos que realizan una reabsorción ósea activa. Los cristales de hidroxiapatita depositados en la matriz demuestran una alineación incorrecta con el eje longitudinal de las fibrillas y existe una hipermineralización paradójica del hueso.

PATOGENIA

El colágeno tipo I es un heterotrímero compuesto por dos cadenas α1(I) y una α2(I). Las cadenas se sintetizan como moléculas de procolágeno con extensiones globulares cortas en ambos extremos del dominio helicoidal central. El dominio helicoidal está formado por la repetición ininterrumpida de secuencias Gly-X-Y, donde Gly es glicina, X es, con frecuencia, prolina e Y suele ser hidroxiprolina. La presencia de glicina en cada tercer residuo es muy importante para la formación de la hélice, porque las pequeñas cadenas laterales pueden acomodarse en los espacios limitados del interior del trímero helicoidal. Las cadenas se ensamblan en trímeros a nivel de sus extremos carboxilos; a continuación se lleva a cabo la formación de la hélice de forma lineal en dirección carboxilo a amino. Al tiempo que se produce el ensamblaje y la formación de la hélice, los residuos prolina y lisina de la hélice sufren una hidroxilación por la prolil 4-hidroxilasa y la lisil hidroxilasa y algunos residuos hidroxilina sufren glucosilación.

Los defectos estructurales del colágeno son, sobre todo, de dos tipos: el 80% son mutaciones puntuales que producen sustituciones de los residuos en la hélice de glicina o de residuos cruciales en el C-propéptido por otros aminoácidos, y el 20% son defectos de ensamblaje de exón único. La OI tipo I leve tiene un defecto cuantitativo con mutaciones que causan que un alelo α1(I) sea funcionalmente nulo. Este paciente elabora una cantidad reducida de colágeno normal.

La sustitución de la glicina en las dos cadenas α genera distintas relaciones genotipo-fenotipo. Un tercio de las mutaciones de la cadena α1 son letales, y las de la cadena α2(I) son, de forma predominante, no letales. Dos regiones invariablemente letales en el tercio carboxílico de α1(I) se alinean con regiones de unión a ligandos principales de la hélice de colágeno. Las mutaciones letales se producen en α2(I) en ocho regiones regularmente espaciadas a lo largo de la cadena que se alinea con las zonas de unión a los proteoglicanos de la matriz en la fibrilla de colágeno.

La OI clásica (Tipos Sillence I-IV) es una enfermedad autosómica dominante, como la OI tipo V. Algunas recurrencias familiares de la OI están producidas por mosaicismo parental para mutaciones del colágeno. Los tipos recesivos de OI constituyen el 7-10% de los casos nuevos diagnosticados de OI en EE. UU. Estos tipos recesivos están producidos por mutaciones nulas en los genes que codifican los componentes del complejo de prolil 3-hidroxilación del colágeno en el retículo endoplasmático (*LEPRE1, CRTAP o PPIB*). Aún se desconoce si la característica fundamental de la OI recesiva es la ausencia del complejo por sí misma, o por modificación de la característica fundamental de estos tipos de OI recesivos. Otros tipos recesivos son causados por mutaciones nulas en los genes cuyos productos están involucrados en el plegamiento (*SERPINH1, FKBP10*) o en la mineralización (*SERPINF1*) del colágeno o son defectos en la diferenciación o función osteoblástica *(SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, MBTPS2).*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OI clásica fue descrita con la tríada de huesos frágiles, escleróticas azules y sordera temprana, aunque la mayoría de los casos no tiene todas estas características. La clasificación de Sillence divide la OI en cuatro tipos en función de criterios clínicos y radiológicos. Más tarde se propusieron los tipos V y VI en base a diferencias histológicas. Posteriormente, los tipos VII-XVIII se basaron en la identificación del defecto molecular, seguido por su descripción clínica.

Osteogénesis imperfecta tipo I (leve)

La OI tipo I es lo suficientemente leve como para observarse con frecuencia en linajes amplios. Muchas familias tipo I tienen escleróticas azules, fracturas recidivantes en la infancia y (30-60%) sordera presenil (es decir, empezando en la adultez temprana). Los tipos I y IV se subdividen en subtipos A y B, dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de **dentinogénesis imperfecta,** un tipo de displasia de dentina que se traduce en dientes decolorados (frecuentemente gris azulado o ámbar) y traslúcidos que se desgastan rápidamente o se rompen. Otras anomalías posibles del tejido conjuntivo son hiperextensión de las articulaciones, facilidad para las contusiones, piel fina, laxitud articular, escoliosis, huesos suturales o huesos wormianos, hernias y una estatura ligeramente baja en relación con los miembros de la familia. Las fracturas se producen ante un traumatismo leve o moderado, aunque su frecuencia disminuye después de la pubertad.

Osteogénesis imperfecta tipo II (perinatal letal)

Estos lactantes pueden nacer muertos o morir durante el primer año de vida. El peso y la longitud al nacer son bajos para la edad gestacional. Es característica la fragilidad extrema del esqueleto y de otros tejidos conjuntivos. Hay múltiples fracturas intrauterinas de los huesos largos que adquieren un aspecto arrugado en la radiografía. La micromelia y el arqueamiento de las extremidades son llamativos. Las piernas se encuentran en abducción en ángulo recto con el cuerpo en «postura de rana». La presencia de múltiples fracturas costales produce una apariencia de rosario y el tórax pequeño contribuye a la insuficiencia respiratoria. El cráneo es grande para el tamaño del cuerpo, con aumento de las fontanelas anterior y posterior. Las escleróticas son de un gris-azul oscuro. La corteza cerebral tiene migración neuronal múltiple y otros defectos (agiria, gliosis, leucomalacia periventricular).

Osteogénesis imperfecta tipo III (deformante progresiva)

La OI tipo III es la forma más grave no mortal de OI y provoca una incapacidad física importante. El peso y la longitud al nacer suelen ser inferiores a lo normal. Suelen producirse fracturas intraútero. Existen macrocefalia relativa y *facies* triangular (fig. 721.1). Después del nacimiento, las fracturas se producen como consecuencia de un traumatismo sin importancia y consolidan con deformidad. La desorganización de la matriz del hueso da

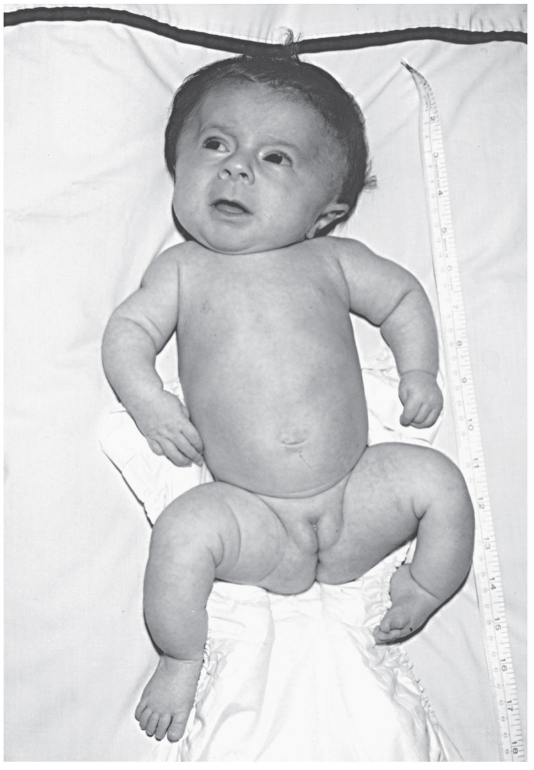

Fig. 721.1 Lactante con OI tipo III, extremidades arqueadas y cortas, deformidad torácica y macrocefalia relativa.

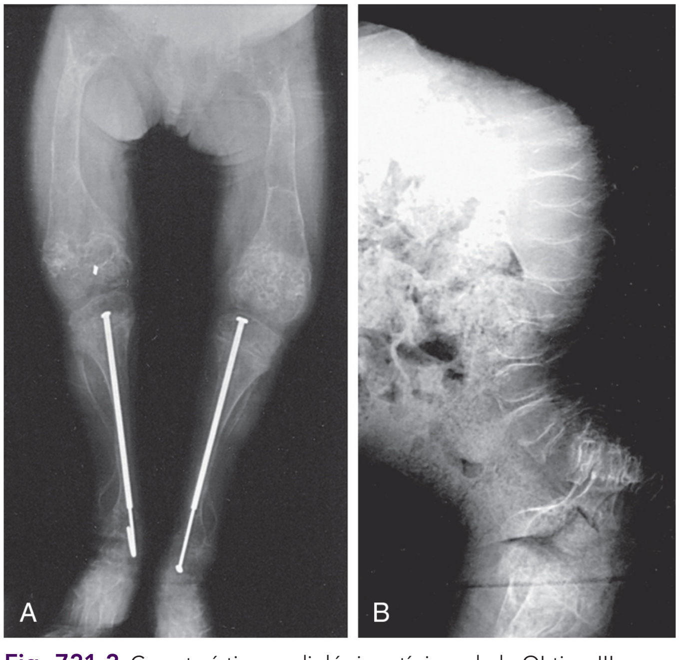

Fig. 721.2 Características radiológicas típicas de la OI tipo III en un niño de 6 años. **A,** Huesos largos osteoporóticos de las extremidades con ensanchamiento metafisario, apariencia en «palomitas de maíz» de las placas de crecimiento y clavos intramedulares. **B,** Los cuerpos vertebrales están comprimidos y osteoporóticos.

lugar a una apariencia en «palomitas de maíz» en la metáfisis (fig. 721.2). La caja costal está ensanchada en su base y es frecuente la deformidad pectoral. Casi todos los pacientes tipo III presentan escoliosis y compresión vertebral. El crecimiento desciende por debajo de la curva durante el primer año de vida. Todos los pacientes tipo III tienen una estatura extremadamente baja. El color de la esclerótica varía entre blanco y azul. La dentinogénesis imperfecta, la pérdida de la audición y la cifoescoliosis pueden estar presentes o desarrollarse con el tiempo.

Osteogénesis imperfecta tipo IV (moderadamente grave)

Los pacientes con OI tipo IV pueden presentar al nacer fracturas intrauterinas o arqueamiento de los huesos largos inferiores. También es posible la presencia de fracturas recidivantes después de la deambulación y tienen una estatura normal o moderadamente baja. La mayoría de los niños tiene un pequeño arqueamiento, incluso con fracturas infrecuentes. Los niños con OI tipo IV necesitan tratamiento ortopédico y rehabilitación aunque, por lo general, son capaces de andar. La tasa de fracturas desciende después de la pubertad. Radiológicamente existe osteoporosis, ensanchamiento metafisario y compresión vertebral. El color de la esclerótica es azul o blanco.

Osteogénesis imperfecta tipo V (callo hiperplásico) e hiperosteoidosis tipo VI (defectos de la mineralización)

Los pacientes con OI tipos V y VI presentan, clínicamente, una afectación ósea tan severa como el tipo IV y III respectivamente, aunque muestran hallazgos distintos en la biopsia ósea. Generalmente, los pacientes del tipo V también muestran alguna combinación de callos hiperplásicos, calcificación de la membrana interósea en el antebrazo y una banda metafisaria densa. Constituyen menos del 5% de los casos con OI. Todos los pacientes con OI tipo V son heterocigotos para la misma mutación en *IFITM5*, que produce un nuevo codón de inicio para la proteína ósea BRIL. Puede existir laxitud ligamentosa; no están presentes las escleróticas azules ni la dentinogénesis imperfecta. Los pacientes con el tipo VI de OI tienen una OI progresiva deformante que no se manifiesta en el nacimiento. Tienen una histología ósea distintiva con suturas osteoides anchas y un patrón de lamelas en «escamas de pescado» bajo luz polarizada, causadas por la deficiencia de factor derivado del epitelio pigmentario, codificado por *SERPINF1*. Los tipos V y VI están conectados en vías intracelulares de osteoblastos. La transcripción de *SERPINF1* está aumentada en la OI tipo V, mientras que la transcripción de *IFITM5* está disminuida en OI tipo VI.

Osteogénesis imperfecta tipos VII, VIII y IX (autosómica recesiva)

Los pacientes de los tipos VII y VIII muestran un solapamiento clínico con los tipos II y III de OI, aunque tienen características distintivas tales como escleróticas blancas, rizomelia y perímetro craneal pequeño o normal. Los niños que sobreviven presentan osteocondrodisplasia grave con estatura extremadamente baja y valores *z-score* L1-L2 en la absorciometría de rayos X de energía dual en el intervalo -6 a -7. La OI tipo IX es muy rara (solo se han descrito ocho casos). Su gravedad es bastante variable, y va desde letal a moderadamente grave. Estos niños tienen escleróticas blancas, pero no tienen rizomelia.

Osteogénesis imperfecta tipos X y XI (autosómica recesiva)

Ha habido varios casos de OI tipo X de magnitud grave a letal, causados por defectos que afectan al inhibidor de endopeptidasa tipo serina en el dominio HSP47. Este dominio es responsable de la función de la proteína chaperona HSP47 que ayuda a mantener el estado de plegamiento de los heterotrímeros de procolágeno. HSP47 y FKBP65, las proteínas responsables de la OI tipo X, cooperan en la síntesis de colágeno. El tipo XI de OI es una forma recesiva más frecuente con un fenotipo esquelético moderado a severo, incluyendo escleróticas blancas y dientes normales. Las contracturas congénitas de las grandes articulaciones pueden ocurrir con las mismas mutaciones que causan únicamente fragilidad ósea, incluso entre los hermanos. En el extremo opuesto del espectro, la deleción de un único residuo de tirosina causa el síndrome de Kuskokwim, un trastorno que cursa con contracturas congénitas con afectación vertebral muy leve y osteopenia. Los defectos en *FKBP10* disminuyen el entrecruzamiento en la matriz de colágeno porque FKBP65 es el plegamiento de lisil hidroxilasa 2, que hidroxila los residuos del telopéptido de colágeno, importante para realizar los entrecruzamientos.

Osteogénesis imperfecta con aumento de la masa ósea (escisión del propéptido C del procolágeno)

Las mutaciones autosómicas dominantes en el sitio de escisión del propéptido C del procolágeno o en la enzima responsable de su escisión causan fragilidad ósea con un *z-score* normal o elevado en la absorciometría ósea de doble energía. Los individuos con mutaciones dominantes tienen estatura normal, escleróticas y dientes blancos y OI de leve a moderada. Las mutaciones nulas en *BMP1* dan lugar a un fenotipo esquelético más grave con estatura baja, escoliosis y deformidad ósea, porque *BMP1* tiene otros sustratos, además del colágeno de tipo I.

Defectos en la diferenciación osteoblástica (OI tipos XIII-XVIII)

La agrupación funcional más reciente de genes que causan OI recesiva (tipos XIII a XVIII) afecta a la diferenciación de osteoblastos y se relaciona con el colágeno. *SP7* (OI tipo XIII) regula la diferenciación osteoblástica y es crítica para la formación de hueso. Los defectos de *TMEM38B* (OI tipo XIV) son indistinguibles clínicamente de la OI tipo IV. *TEME38B* codifica para un canal catión de membrana del retículo endoplásmico (TRIC-B), que afecta al flujo de calcio del retículo endoplásmico al citoplasma. Dado que muchas enzimas del metabolismo del colágeno son dependientes de calcio, la síntesis de colágeno se desregula globalmente ante la ausencia de TRIC-B, con retención intracelular significativa. También se ve afectada la modificación postraducción del colágeno, dando lugar a una baja hidroxilación de la hélice del colágeno. Los defectos recesivos de WNT1 (OI tipo XV) causan deformidad progresiva severa. La señalización de la vía de activación de Wnt a través del receptor *Frizzled* en la superficie de los osteoblastos aumenta la masa ósea, pero la deficiencia de Wnt la disminuye. SPARC (OI tipo XVII), también conocida como osteonectina, es una glucoproteína de la matriz extracelular. Los defectos en los residuos de la vinculación de SPARC al colágeno se reportaron en dos casos con OI moderada a severa.

Los genes *MBTPS2* y *CREB3L1,* que causan los tipos de OI XVIII y XVI, respectivamente, codifican proteínas involucradas en la regulación de la proteólisis intramembrana (RIP, *regulated intramembrane proteolysis*). *MBTPS2* codifica la proteína transmembrana de Golgi proteasa de sitio 2 (S2P), que actúa sucesivamente con S1P para activar moléculas reguladoras cuando existe estrés celular. OASIS, codificada por *CREB3L1* es un sustrato de RIP.

De forma interesante, las sustituciones en mutaciones con cambio de sentido en S2P en pacientes con OI resultan en la baja hidroxilación de los residuos de colágeno, importantes para el entrecruzamiento de la matriz, por lo que disminuyen la fuerza ósea. En ratones OASIS-*null* se ha observado una alteración en la transcripción de colágeno.

Otros genes para la osteogénesis imperfecta

Un porcentaje muy pequeño de pacientes con OI tiene displasia ósea que no puede ser explicada por las mutaciones en los genes descritos anteriormente.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La secuenciación del ADN es la primera prueba de laboratorio de diagnóstico; varias secuencias certificadas del Clinical Laboratory Improvement Amendaments (CLIA) ofrecen paneles para la prueba de la OI dominante y recesiva. La identificación de la mutación es útil para determinar con certeza el tipo y para facilitar la detección y el diagnóstico prenatal de la familia. También es posible detectar el tipo VI de OI mediante la determinación del nivel de factor sérico derivado del pigmento epitelial, que está reducido drásticamente en este tipo.

Si se obtienen fibroblastos dérmicos, estos pueden ser útiles para determinar el nivel de transcripción del gen candidato y también para las pruebas bioquímicas de colágeno, que son positivas en la mayoría de los casos de OI tipos I-IV y OI IX, y en todos los casos de OI VII/VIII. En la OI tipo I, la disminución de la cantidad de colágeno tipo I se asocia a un aumento de la proporción de colágeno tipo III a tipo I detectable mediante la electroforesis de las proteínas.

La OI grave puede detectarse en la etapa prenatal mediante ecografía nivel II ya a las 16 semanas de gestación. La OI puede confundirse con la displasia tanatofórica. La ecografía fetal no detecta, en algunas ocasiones, la OI tipo IV y prácticamente nunca detecta la tipo I. En casos recurrentes se puede efectuar una biopsia de las vellosidades coriónicas para estudios bioquímicos o moleculares. Los amniocitos producen falsos positivos en los estudios bioquímicos, pero pueden utilizarse para estudios moleculares en casos apropiados.

En el periodo neonatal, la presencia de niveles normales a elevados de fosfatasa alcalina en la OI ayuda a distinguirla de la hipofosfatasia. Durante el periodo escolar, los niños con OI tipo VI tienen niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina.

COMPLICACIONES

La morbilidad y mortalidad de la OI tienen una causa cardiopulmonar. En la infancia se producen neumonías de repetición y un deterioro de la función pulmonar y *cor pulmonale* en la edad adulta.

Las complicaciones neurológicas comprenden invaginación basilar, compresión del tronco cerebral, hidrocefalia y siringomielia. La mayoría de los niños con OI tipos III y IV tiene invaginación basilar, pero la compresión del tronco cerebral es infrecuente. La invaginación basilar se detecta muy bien con una TC helicoidal de la unión craneocervical (fig. 721.3).

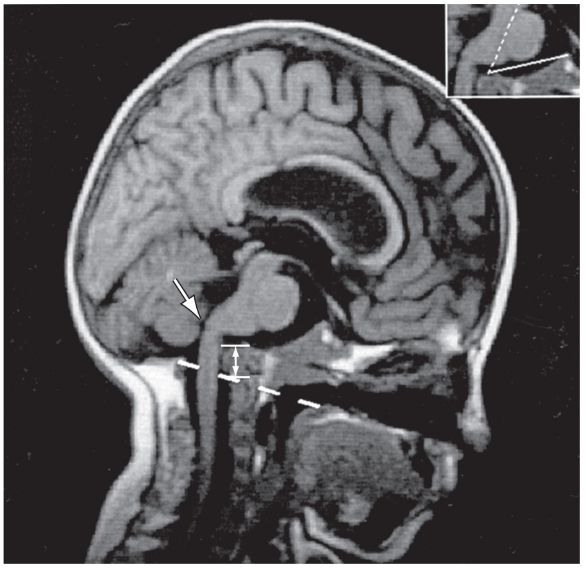

Fig. 721.3 RM sagital en la que se muestran las características típicas de la invaginación basilar de un niño asintomático con OI tipo III. Existe una invaginación de la odontoides sobre la línea de Chamberlain que produce compresión y torsión en la unión pontobulbar *(flecha).*

TRATAMIENTO

No existe cura para la OI. Para la forma grave no mortal, la rehabilitación física activa en los primeros años permite al niño alcanzar un nivel de funcionalidad más elevado que solo con el tratamiento ortopédico. Los niños con OI tipo I, y algunos con tipo IV, andan de forma espontánea. Aquellos con tipos III, IV, V, VI y XI se benefician del uso de ayudas para caminar y de un programa de natación y preparación física. Los individuos gravemente afectados necesitan una silla de ruedas para desplazarse, aunque pueden ser capaces de trasladarse y ocuparse de sí mismos. Los adolescentes con OI pueden necesitar apoyo psicológico en relación a los problemas con su imagen corporal. La hormona del crecimiento mejora la histología ósea en los niños que responden a dicha hormona (por lo general, los tipos I y IV).

El tratamiento ortopédico de la OI se dirige al tratamiento de la fractura y a la corrección de la deformidad con el fin de recuperar su función. Cuando se produce una fractura debe colocarse una férula o escayola con rapidez. Las fracturas de la OI consolidan bien y no hay que retrasar sin causa justificada la retirada de la escayola para tratar de reducir al mínimo la osteoporosis producida por la inmovilización. La corrección de la deformidad de los huesos largos requiere una osteotomía y la colocación de un clavo intramedular.

El tratamiento de los niños con OI con un ciclo corto de bifosfonatos (pamidronato IV u olpadronato oral o risedronato) ha demostrado algunos beneficios. Los bifosfonatos reducen la resorción ósea por parte de los osteoclastos; los pacientes con OI presentan un mayor volumen óseo que todavía contiene el colágeno defectuoso. Los bifosfonatos ofrecen más beneficios para el hueso de las vértebras (trabecular) que en los huesos largos (cortical). El tratamiento durante 1-2 años produce un aumento de la densidad de L1-L4 medido con absorciometría dual de rayos X y, lo que resulta de mayor importancia, una mejoría de los acuñamientos vertebrales y de su altura. Sin embargo, el seguimiento de los niños tratados con bifosfonatos ha mostrado que la incidencia de escoliosis no varía, incluso si los niños son tratados de forma temprana, aunque ha habido un modesto retraso en la progresión en la OI tipo III. El riesgo relativo de fracturas de huesos largos se reduce levemente tras varios años con bifosfonatos. Sin embargo, las propiedades estructurales de los huesos largos se ven alteradas por tratamientos prolongados y aumenta la tasa de seudoartrosis tras una osteotomía. No existe ningún efecto de los bifosfonatos sobre las escalas de valoración de la movilidad, fuerza muscular o dolor de origen óseo. Limitar la duración del tratamiento a 2 o 3 años durante la infancia puede maximizar los beneficios y reducir los efectos negativos sobre las propiedades estructurales del hueso cortical. Los beneficios parecen persistir durante varios años tras suspender el tratamiento, y la alternancia de los intervalos de tratamiento y periodos libres de fármaco pueden tener beneficios. Entre los efectos secundarios se incluyen la remodelación patológica de los huesos largos, el aumento en la incidencia de seudoartrosis y la fragilidad ósea similar a la de la osteopetrosis.

PRONÓSTICO

La OI es un trastorno crónico que limita la duración de la vida y el nivel funcional. Los niños con OI tipo II suelen fallecer en el plazo de meses a un año de edad. De forma ocasional, un niño con un tipo II radiológico y un déficit de crecimiento muy acusado puede sobrevivir hasta la adolescencia. Las personas con OI tipo III tienen una esperanza de vida muy reducida con mortalidad de origen pulmonar al principio de la infancia, la adolescencia y a partir de los 40 años. Los tipos I, IV y V son compatibles con una esperanza de vida prolongada. Los individuos con OI tipo VIII con mayor supervivencia están en su tercera década, y algunos con el tipo XI están en su cuarta década. El pronóstico a largo plazo para los tipos más recesivos todavía está en aumento, y a muchos adultos con OI no se les han realizado pruebas moleculares.

Normalmente, los pacientes con OI tipo III dependen de la silla de ruedas. Con rehabilitación agresiva pueden adquirir capacidad de desplazamiento y deambulatoria domiciliaria. Los pacientes con OI tipo IV logran la deambulación en su entorno de forma independiente o con algún tipo de ayuda.

CONSEJO GENÉTICO

La OI es un trastorno autosómico dominante, y el riesgo de que un individuo afectado transmita el gen a sus descendientes es del 50%. Un niño afectado suele padecer una OI de gravedad muy similar a la de los padres. Sin embargo, existe variabilidad de expresión y el trastorno en el niño puede ser más o menos grave que en sus padres. El riesgo en una pareja aparentemente no afectada de tener un segundo hijo con OI es empíricamente de un 5-7%. Esta es la probabilidad estadística de que uno de los padres tenga un mosaicismo en la línea germinal. La mutación de colágeno en los padres no afectados está presente en algunas células germinales y puede estarlo en tejidos somáticos. Si las pruebas genéticas revelan que uno de los padres es portador de un mosaicismo, el riesgo de recidiva puede llegar a un 50%. En el caso de la OI recesiva el riesgo de recurrencia es del 25% por embarazo. No se conocen individuos con OI recesiva grave no letal que hayan tenido un hijo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 722

Síndrome de Marfan

Jefferson J. Doyle, Alexander J. Doyle y Harry C. Dietz, III

El síndrome de Marfan (SMF) es un trastorno hereditario y sistémico del tejido conectivo causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína fibrilina-1 de la matriz extracelular (MEC). Se asocia principalmente a patología esquelética, cardiovascular y ocular. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, algunos de los cuales dependen de la edad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 1 de cada 10.000 nacidos vivos y, aproximadamente, un 25% de los casos son esporádicos. El trastorno muestra una herencia autosómica dominante, con alta penetrancia, pero expresión variable; es común tanto la variación clínica interfamiliar como la intrafamiliar. No hay preferencia racial o de sexo.

PATOGENIA

El SMF está asociado con una alteración de la producción, deposición de matriz y/o estabilidad de la fibrilina-1, una proteína de la MEC de 350 kd que es el constituyente principal de las microfibrillas, con una severa interrupción de las microfibrillas y las fibras elásticas de los tejidos enfermos. El *locus* de la **fibrilina-1 *(FBN1)*** reside en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21), y el gen se compone de 65 exones. El análisis de ligamiento ha sugerido una ausencia de heterogeneidad del *locus* y se demuestra la participación de *FBN1* en más del 90% de los casos, con más de 1.000 mutaciones que causan la enfermedad identificadas hasta la fecha (la mayoría de las cuales son mutaciones puntuales sin sentido y únicas para una determinada familia). Con la excepción del inicio precoz y una presentación clínica severa de la enfermedad asociada con algunas mutaciones en los exones 26-27 y 31-32, no se ha identificado una clara correlación genotipo-fenotipo. Dado que existe una considerable variabilidad intrafamiliar, otros factores genéticos, epigenéticos, ambientales o no identificados pueden influir en la expresión de la enfermedad.

Tradicionalmente, el SMF fue considerado el resultado de una deficiencia estructural de los tejidos conectivos. Se pensó que la disminución de la fibrilina-1 daba lugar a una alteración primaria de la deposición de fibras elásticas, debido a que tanto la piel como la aorta de los pacientes afectados muestran una disminución de la elastina, junto con la fragmentación de las fibras elásticas. Se pensaba que en respuesta al estrés (como las fuerzas hemodinámicas en la aorta proximal) los órganos afectados manifestaban esta insuficiencia estructural con una degeneración acelerada. Sin embargo, fue difícil resolver ciertas manifestaciones de la enfermedad como sobrecrecimiento óseo, dismorfismo craneofacial, y baja masa muscular o reservas grasas con este modelo con deficiencia estructural. Investigaciones adicionales identificaron un papel regulador de las citoquinas en la fibrilina-1 que parece tener implicaciones importantes para el SMF.

Las citoquinas de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) influyen en diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la migración, la diferenciación, la supervivencia y la actividad sintética. Los ligandos TGF-β (TGF-β_1, -β_2 o -β_3) se sintetizan en forma de complejos precursores inactivos y son captados por las proteínas de la MEC, incluyendo la fibrilina-1. Los ratones heterocigotos para una mutación en el gen de la fibrilina-1, como los que causan el SMF en los seres humanos, muestran muchas de las características clásicas del SMF incluyendo aneurisma de la raíz aórtica, que se asocia a una señal tisular para el aumento de la señalización de TGF-β, lo que sugiere que el fracaso de la captación de TGF-β latente por la fibrilina-1 en la MEC que conduce a un aumento de la activación y señalización de TGF-β. Por otra parte, el antagonismo farmacológico de la señalización de TGF-β atenúa los aneurismas aórticos en modelos de ratón de SMF, demostrando que la elevación en la señalización de TGF-β es una causa, más que una consecuencia, de la progresión de la enfermedad.

La señalización aberrante de TGF-β también podría desempeñar un papel en el espectro más amplio de manifestaciones del SMF. El aumento de la señalización de TGF-β se ha observado en otros tejidos en los ratones con SMF, incluyendo el pulmón en desarrollo, la válvula mitral y el músculo esquelético. El tratamiento de estos ratones con agentes que antagonizan el TGF-β reduce o previene el enfisema pulmonar, la degeneración mixomatosa de la válvula mitral y la miopatía del músculo esquelético. El papel prominente de la desregulación del TGF-β en la patogenia del SMF fue validado por el descubrimiento y caracterización de otro síndrome con relación al aneurisma de la aorta, el **síndrome de Loeys-Dietz (SLD),** en el que los pacientes tienen mutaciones en los receptores de TGF-β y comparten muchas características clínicas que se solapan con el SMF (v. «Diagnóstico diferencial»). Esto se ha corroborado posteriormente con información que muestra que el síndrome de **Shprintzen-Goldberg (SSG),** que muestra una superposición entre ambos SMF y SLD, está causado por mutaciones en SKI, un conocido represor de la vía de señalización de TGF-β.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SMF es un trastorno multisistémico, con manifestaciones cardinales esqueléticas, cardiovasculares y oculares.

Sistema esquelético

El crecimiento excesivo de los huesos largos **(dolicostenomelia)** suele ser la manifestación más evidente del SMF y puede producir una disminución de la relación del segmento superior:segmento inferior (SS:SI) o un aumento de la relación de la longitud de los brazos respecto a la altura >1,05. Se consideran proporciones anormales: SS:SI <1 para 0-5 años; SS:SI <0,95 para 6-7 años; SS:SI <0,9 para 8-9 años; y <0,85 por encima de la edad de 10 años. La deformidad de la parte anterior del tórax es, probablemente, el resultado de un crecimiento excesivo de las costillas, que empujan el esternón, ya sea hacia el exterior ***(pectus carinatum)*** o hacia adentro ***(pectus excavatum)***. La presencia de curvaturas anormales de la columna vertebral (con mayor frecuencia escoliosis dorsolumbar) también puede deberse, en parte, a un mayor crecimiento vertebral. Otras características esqueléticas incluyen una protrusión del acetábulo hacia el interior de la pelvis (protrusión acetabular), el pie plano, la hiperlaxitud articular (fig. 722.1) o las contracturas articulares. Los dedos largos y delgados, en relación con la palma de la mano **(aracnodactilia)**, son generalmente un hallazgo subjetivo. La combinación de aracnodactilia e hipermovilidad articular se examina por el signo de Walker-Murdoch o signo de la muñeca, que es positivo si se superponen por completo las falanges distales de los dedos pulgar y el quinto dedo cuando rodean la muñeca contralateral (fig. 722.2), y el signo de Steinberg o signo del pulgar, que está presente cuando la falange distal del dedo pulgar sobrepasa por completo el borde cubital de la mano cuando se flexiona sobre la palma (fig. 722.2). Con frecuencia se observan contracturas de los dedos **(camptodactilia)** y de los codos. Pueden existir

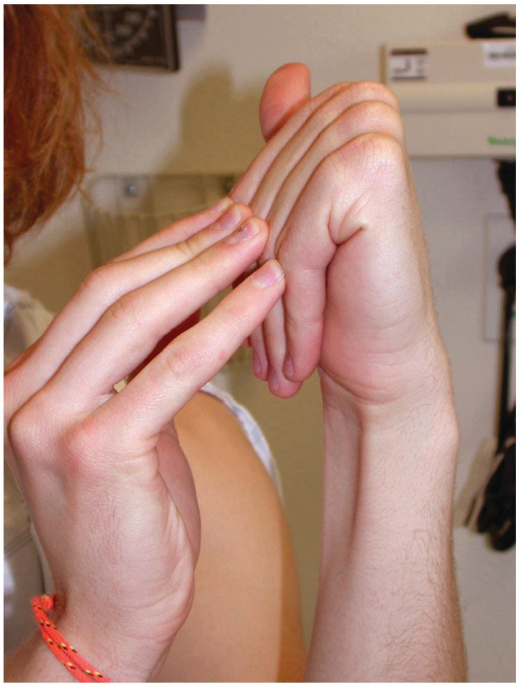

Fig. 722.1 Laxitud articular en paciente con síndrome de Marfan.

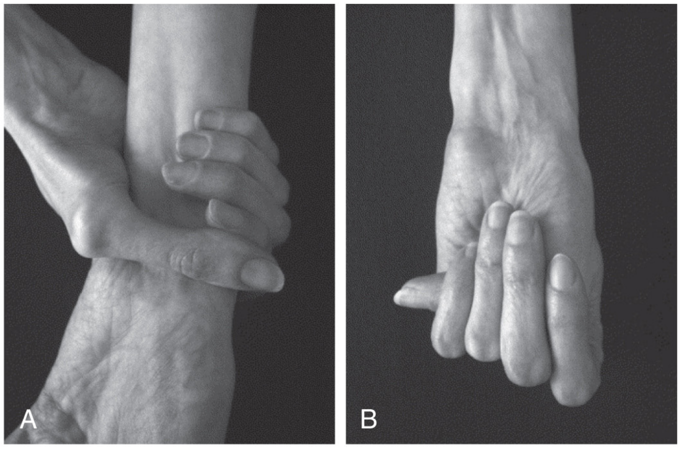

Fig. 722.2 **A**, Signo de la muñeca (o muñeca de Walker-Murdoch). Cuando la muñeca se sujeta con la mano contralateral, sobresale el pulgar solapándose con la falange terminar del quinto dedo. **B,** Signo del pulgar (o pulgar de Steinberg). Cuando la mano se cierra con o sin ayuda, la uña entera del pulgar sobresale por el borde lateral de la mano. *(**A** y **B,** De McBride ART, Gargan M: Marfan syndrome,* Curr Orthop *20:418–423, 2006, Figs 2 and 3.)*

diversas manifestaciones craneofaciales, incluyendo un cráneo largo y estrecho (dolicocefalia), los ojos hundidos (enoftalmos), la mandíbula retraída *(retrognatia)* o la barbilla pequeña *(micrognatia)*, el aplanamiento del tercio medio facial **(hipoplasia malar)**, el paladar ojival y las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (fig. 722.3).

Sistema cardiovascular

Es frecuente el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares (AV), que a menudo se asocia a prolapso valvular. Pueden aparecer grados variables de insuficiencia. En los niños con SMF de aparición temprana y severa, la insuficiencia de la válvula mitral puede conducir a insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y muerte en la infancia; esta manifestación es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños pequeños con este trastorno. Pueden aparecer arritmias supraventriculares asociadas a la disfunción de la válvula mitral. También se han descrito disritmias ventriculares en niños con SMF y existe una mayor prevalencia de prolongación del intervalo QT. Existe un aumento de prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con SMF, más a menudo atribuida a la sobrecarga de

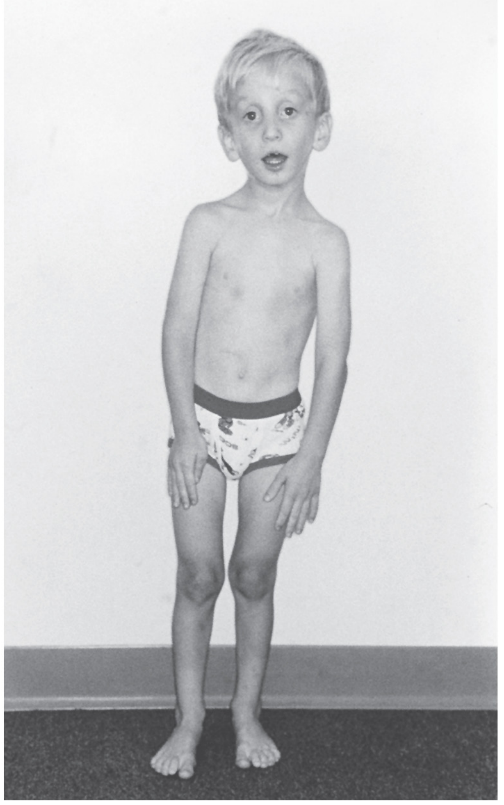

Fig. 722.3 Síndrome de Marfan. *Facies* alargada, párpados caídos, dolicostenomelia evidente y escoliosis leve.

volumen impuesta por la insuficiencia valvular. Generalmente, la disfunción de la válvula aórtica se observa de forma tardía y se atribuye a la distensión del anillo aórtico por un aneurisma de la raíz aórtica en expansión.

La **disección, la rotura y el aneurisma de la aorta,** principalmente a nivel de los senos de Valsalva (también conocida como raíz aórtica), sigue siendo la manifestación más letal en los pacientes con SMF, lo que obliga a realizar revisiones periódicas y de por vida mediante ecocardiografía u otras modalidades de imagen. En los casos graves, el aneurisma puede estar presente en útero, pero en casos leves, puede estar ausente o nunca exceder las dimensiones que requieren una intervención clínica. Las dimensiones aórticas deben interpretarse en comparación con nomogramas ajustados a la edad. El factor de riesgo más importante para la disección aórtica es el tamaño máximo de la raíz aórtica y una historia familiar positiva. Los hallazgos histológicos característicos de la aorta de los pacientes con SMF incluyen necrosis quística de la media y disrupción de las láminas elásticas. La necrosis quística de la media describe la apoptosis focal y la desaparición de las células musculares lisas vasculares y de las fibras elásticas de la túnica media de la pared aórtica, y la posterior deposición de material similar a la mucina en el espacio quístico. Estos cambios producen una aorta más gruesa, menos distensible y más rígida, que es más propensa a la disección aórtica. La mayoría de los pacientes que experimenta una disección aórtica aguda presenta síntomas clásicos, como dolor lancinante en el tórax, repentino y severo, a menudo irradiado a la espalda. La disección comienza típicamente en la raíz aórtica y puede permanecer confinada a la aorta ascendente (tipo II) o extenderse hacia la aorta descendente (tipo I). Puede producirse una insuficiencia cardiaca aguda si la función de la válvula aórtica se ve comprometida y los pacientes pueden sufrir lesiones cerebrovasculares en función de la participación de las arterias carótidas. La participación de las arterias coronarias puede ser el preludio de una muerte cardiaca súbita, secundaria a un infarto de miocardio o rotura en el saco pericárdico con posterior taponamiento pericárdico. La disección aórtica crónica suele ocurrir de forma más insidiosa, a menudo sin dolor torácico. Es común la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, pero no suele causar ninguna secuela clínica. También puede ocurrir la dilatación de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal, aunque es relativamente rara.

Sistema ocular

La luxación del cristalino **(ectopia del cristalino)** se produce en alrededor del 60-70% de los pacientes, a pesar de que no es exclusiva de este trastorno. Otras manifestaciones oculares incluyen miopía precoz y severa, córnea plana,

aumento de la longitud axial del globo, iris hipoplásico e hipoplasia del músculo ciliar, que causa disminución de la miosis. Los pacientes también están predispuestos a sufrir un desprendimiento de retina, cataratas precoces o glaucoma.

Otros sistemas

Hay un aumento de la incidencia de enfermedades pulmonares en el SMF: la deformidad progresiva torácica anterior o la escoliosis torácica pueden contribuir a un patrón restrictivo de enfermedad pulmonar. Además, la dilatación de los espacios aéreos distales predispone a los pacientes a neumotórax espontáneo, que ocurre hasta en el 15% de los pacientes. La valoración de los volúmenes y la función pulmonar debe tener en cuenta el crecimiento excesivo de los huesos largos que afecta a las extremidades inferiores, que pueden conducir a una reducción en la capacidad vital forzada y en la capacidad pulmonar total normalizadas. Si se normalizan para el tamaño torácico o la altura del paciente sentado, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales en pacientes con SMF.

Los pacientes con SMF suelen tener una textura y elasticidad de la piel normales. El hallazgo cutáneo más común es la presencia de estrías de distensión, lesiones rosáceas similares a cicatrices que luego adquieren un color blanco **(estrías atróficas)**, que ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes; pueden ocurrir en ausencia de obesidad, aumento rápido de la masa muscular o embarazo, y en sitios que no están asociados a un aumento de la distensión de la piel (p. ej., la parte anterior del hombro o la parte inferior de la espalda). Otra manifestación común es la hernia inguinal congénita o adquirida. También hay un mayor riesgo de hernias quirúrgicas y recurrentes en la población de Marfan.

La ampliación del saco dural o de la duramadre que tapiza las raíces (ectasia dural) está presente en el 63-92% de los pacientes con SMF. Aunque la ectasia dural puede resultar en dolor lumbar, a menudo es asintomática y se debe evaluar mediante un TC o una RM de la columna lumbosacra.

DIAGNÓSTICO

Dada la complejidad de la exploración en el SMF y los importantes diagnósticos diferenciales a realizar, la evaluación debe estar coordinada por un profesional con amplia experiencia, como un genetista, un cardiólogo o un oftalmólogo. El diagnóstico se basa en un conjunto definido de criterios clínicos elaborados por un panel internacional de expertos (la nosología de Gante revisada para el síndrome de Marfan; tabla 722.1).

En ausencia de antecedentes familiares concluyentes de SMF, el diagnóstico se puede establecer en cuatro escenarios distintos:

1. La presencia de dilatación de la raíz aórtica estandarizada para la edad y el tamaño corporal (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2) o una disección aórtica combinada con ectopia del cristalino permiten el diagnóstico inequívoco de SMF, independientemente de la presencia o ausencia de cualquier característica sistémica (tabla 722.1), excepto cuando estos son indicativos de un diagnóstico alternativo.
2. La presencia de dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2) o de disección aórtica y la identificación de una mutación *FBN1* (tabla 722.2) son suficientes para establecer el diagnóstico, aunque esté ausente la ectopia del cristalino.
3. Cuando está presente una dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2) o una disección aórtica, pero está ausente la ectopia del cristalino y se desconoce el *FBN1* o este es negativo, el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de hallazgos sistémicos suficientes (una puntuación sistémica ≥7 puntos; véase la tabla 722.3). Sin embargo, se deben excluir los hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo y debe realizarse una prueba molecular alternativa adecuada.
4. En presencia de ectopia del cristalino, pero ausencia de dilatación de la raíz aórtica o disección aórtica, es necesario demostrar una mutación *FBN1*, previamente asociada a enfermedad aórtica, antes de que pueda realizarse el diagnóstico. Si la mutación *FBN1* no está inequívocamente asociada con enfermedad cardiovascular, ya sea en un probando relacio-

Tabla 722.1 Criterios diagnósticos del síndrome de Marfan

En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico se puede establecer en cuatro escenarios distintos:
1. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2 *y* ectopia del cristalino*
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2 *y* una mutación conocida *FBN1* (v. tabla 722.2)
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2 *y* una puntuación sistémica ≥7* (v. tabla 722.3)
4. Ectopia del cristalino *y* una mutación *FBN1* conocida que se sabe que causa enfermedad de la aorta

En presencia de historia familiar de SMF, se puede establecer el diagnóstico en presencia de:
1. Ectopia del cristalino
2. Una puntuación sistémica ≥7*
3. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica ≥2 si es mayor de 20 años o Z ≥3 si es menor de 20 años*

En ausencia de historia familiar de SMF, los diagnósticos alternativos incluyen:
1. Ectopia del cristalino ± puntuación sistémica *y* mutación *FBN1* desconocida asociada a aneurisma de la aorta o ausencia de mutación *FBN1* = síndrome de ectopia del cristalino
2. Puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <2 y una puntuación sistémica ≥5 (con, al menos, una característica esquelética) sin ectopia del cristalino = fenotipo MASS
3. Prolapso de la válvula mitral *y* dilatación de la raíz aórtica <2 *y* una puntuación sistémica <5 sin ectopia del cristalino = síndrome de prolapso de la válvula mitral

*Debe excluirse un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

Tabla 722.2 Criterios para causalidad de mutaciones en el *FBN1*

- Mutación descrita previamente y con segregación familiar demostrada en una familia con Marfan
- Mutación *de novo* de una de las cinco categorías siguientes (con paternidad probada y ausencia de enfermedad de los padres):
  - Mutación sin sentido
  - Deleción/inserción que altera el marco de lectura
  - Mutaciones del sitio de corte y empalme *(splicing)* que afectan a la secuencia de empalme canónica o muestran alteraciones en el empalme a nivel del ARNm/ADNc
  - Mutación de sentido erróneo que afecta/sustituye residuos de cisteína
  - Mutación sin sentido que afecta a los residuos conservados de la secuencia de consenso de EGF ([D/N] X [D/N] [E/Q] Xm [D/N] Xn [Y/F], donde m y n representan un número variable de residuos; D representa ácido aspártico; N representa asparagina; E representa ácido glutámico; Q representa glutamina; Y representa tirosina; F representa fenilalanina; X representa cualquier aminoácido)
  - Otras mutaciones de sentido erróneo, segregación familiar si es posible *y* ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados; si no hay antecedentes familiares, ausencia de la mutación en 400 cromosomas control étnicamente pareados
  - Ligamiento de un haplotipo para n ≥6 meiosis en el *locus FBN1*

De Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010, 47:476-485.

Tabla 722.3 Puntuación de las características sistémicas

- Signo de la muñeca *y* signo del pulgar = 3 (signo de la muñeca o del pulgar = 1)
- Deformidad *pectus carinatum* = 2 (*pectus excavatum* o asimetría torácica = 1)
- Deformidad del retropié = 2 (pie plano simple = 1)
- Neumotórax = 2
- Ectasia dural = 2
- Protrusión acetabular = 2
- Reducción del SS:SI *y* aumento del cociente de longitud de brazo *y* sin escoliosis grave = 1
- Escoliosis o cifosis toracolumbar = 1
- Reducción de la extensión del codo = 1
- Rasgos faciales (3/5) = 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia del tercio medio facial, *retrognatia*)
- Estrías en la piel = 1
- Miopía >3 dioptrías = 1
- Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos) = 1

Máximo total: 20 puntos; puntuación ≥7 indica afectación sistémica.
SS:SI, relación segmento superior:segmento inferior.

nado o no relacionado, el paciente debe ser clasificado como un síndrome de «ectopia del cristalino aislada» (v. «Diagnóstico diferencial»).

A pesar de estos criterios de diagnóstico, en ocasiones pueden existir casos esporádicos en jóvenes (menores de 20 años) no incluidos en ninguno de los cuatro escenarios propuestos detallados anteriormente. Si las características sistémicas son insuficientes (puntuación sistémica <7) y/o están presentes unas mediciones de la raíz aórtica dudosas (puntuación Z de dilatación de la raíz aórtica <3) sin evidencia documentada de una mutación *FBN1*, se recomienda utilizar el término «trastorno inespecífico del tejido conectivo». En aquellos casos en los que se identifica una mutación *FBN1*, se debe utilizar en su lugar el término «SMF potencial».

En un individuo con antecedentes familiares positivos de SMF (cuando se ha diagnosticado un miembro de la familia de forma independiente utilizando los criterios anteriores), el diagnóstico puede establecerse en presencia de:

1. Ectopia del cristalino.
2. Una puntuación sistémica ≥7 puntos (v. tabla 722.3).
3. Dilatación de la raíz aórtica con puntuación Z ≥2 en adultos (≥20 años de edad) o Z ≥3 en individuos <20 años de edad.

En el caso de los escenarios 2 y 3, deben ser excluidas características sugestivas de un diagnóstico alternativo y deben realizarse pruebas moleculares alternativas adecuadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del SMF incluye trastornos con aneurismas de la aorta (síndrome Loeys-Dietz, síndrome de aneurisma de la aorta torácica familiar y síndrome de Shprintzen-Goldberg); ectopia del cristalino (ectopia *lentis*, síndrome de Weill-Marchesani y homocistinuria); o manifestaciones sistémicas de SMF (aracnodactilia contractural congénita y válvula mitral, aorta, piel y esqueleto fenotipo [MASS]) (tabla 722.4).

Síndromes con aneurisma aórtico

El **síndrome de Loeys-Dietz (SLD),** es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por la tríada de tortuosidad arterial y enfermedad aneurismática agresiva, hipertelorismo y úvula bífida o paladar hendido, así como por muchas de las características craneofaciales y esqueléticas encontradas en el SMF. La distinción entre MFS y LDS es importante porque

Tabla 722.4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	CARACTERÍSTICAS CARDIACAS	CARACTERÍSTICAS VASCULARES	CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS
SÍNDROMES DE ANEURISMA AÓRTICO			
Síndrome de Loeys-Dietz (OMIM 609192)	*Ductus* arterioso persistente Comunicación interauricular Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Tortuosidad arterial Aneurismas generalizados Disección vascular a edades relativamente jóvenes y dimensiones pequeñas de la aorta	Hipertelorismo Paladar hendido Úvula amplia o bífida Craneosinostosis Hipoplasia del tercio medio facial Escleróticas azules Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Pie plano En raras ocasiones: Facilidad para la formación de hematomas Cicatrices distróficas Piel translúcida Raramente retraso del desarrollo
Aneurisma familiar de aorta torácica (OMIM 132900)	Generalmente ninguno Formas raras con persistencia del conducto arterioso	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	Generalmente ninguna Rara vez *livedo reticularis* e iris floculado
Síndrome de Shprintzen- Goldberg (OMIM 182212)	Ninguno	Aneurisma de la raíz aórtica	Hipertelorismo Craneosinostosis Paladar arqueado Aracnodactilia Deformidad torácica Escoliosis Hiperlaxitud articular Retraso en el desarrollo
Válvula aórtica bicúspide con aneurisma de la aorta (MIM: 109730)	Válvula aórtica bicúspide	Aneurisma de la raíz aórtica Aneurisma de la aorta ascendente	
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV (OMIM: 130050)	Prolapso de la válvula mitral	Aneurisma y rotura de cualquier arteria muscular mediana o grande Ausencia de predisposición para la dilatación de la raíz aórtica	Hiperlaxitud articular Cicatrices atróficas Piel translúcida Facilidad para la formación de hematomas Hernias Rotura de órganos huecos
SÍNDROMES DE ECTOPIA DEL CRISTALINO			
Ectopia del cristalino familiar (OMIM 129600)	Ninguno	Ninguno	Características esqueléticas inespecíficas
Homocistinuria (OMIM 236200)	Prolapso de la válvula mitral	Trombosis intravascular	Estatura alta Ectopia del cristalino Crecimiento excesivo de los huesos largos Retraso en el desarrollo
SÍNDROMES CON MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE SMF			
Fenotipo MASS (OMIM 604308)	Prolapso de la válvula mitral	Límite o no progresiva	Hallazgos cutáneos y esqueléticos inespecíficos Miopía

los aneurismas tienden a disecar la pared aórtica a edades más tempranas y dimensiones más pequeñas en los pacientes con SLD, lo que exige un manejo más agresivo.

El SLD fue originalmente clasificado como tipo 1 o tipo2, dependiendo de si la mutación estaba presente en el gen *TGFBR1 o TGFBR2*, que codifican las subunidades del receptor TGF-β 1 o 2 respectivamente. Cada subtipo se ha clasificado posteriormente entre tipo 1A y tipo 1B o tipo 2A y tipo 2B, dependiendo del grado de afectación craneofacial, con pacientes tipo A teniendo una enfermedad con anomalías craneofaciales severas y los tipo B con afectación leve o sin afectación craneofacial. Se han descrito muchos genes nuevos de SLD. El SLD tipo 3 está causado por una mutación heterocigota en el gen que codifica la molécula de señalización intracelular SMAD3 dependiente de TGF-β. El SLD tipo 4 está causado por una mutación heterocigota en el receptor extracelular ligando de TGF-β, el TGF-β2. Los tipos 3 y 4 se caracterizan por una extensa tortuosidad arterial, aneurismas aórticos y disección aórtica, así como por las típicas anomalías craneofaciales y esqueléticas. Los pacientes con mutaciones de SMAD3 pueden tener un debut temprano de artrosis y arritmias supraventriculares. En contraste a otras formas de SLD, el tipo 5 no presenta tortuosidad arterial, y no existe evidencia suficiente de disección aórtica temprana.

Igual que el SMF, el síndrome de **aneurisma de la aorta torácica familiar** se hereda como un rasgo autosómico dominante caracterizado por el aneurisma y la disección de la raíz aórtica. Sin embargo, otras manifestaciones sistémicas del SMF están típicamente ausentes y la enfermedad tiene una penetrancia reducida. Se han identificado mutaciones heterocigotas causantes de enfermedad en varios genes que intervienen en el aparato contráctil del músculo liso vascular, incluyendo *MYH11, ACTA2* y *MYLK*, que codifican la miosina del músculo liso de la cadena pesada 11, la α-actina del músculo liso vascular, y la cadena ligera de la miosina quinasa. Sin embargo, estos genes solo representan una fracción de los casos no sindrómicos de aneurisma de aorta torácica familiar. En la mayoría de los casos, los principios de manejo que se han generado para el SMF han demostrado ser eficaces para este tipo de aneurisma aórtico familiar.

El **síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG)** es un trastorno sistémico del tejido conectivo que incluye prácticamente todas las manifestaciones craneofaciales, esqueléticas, cutáneas y cardiovasculares del SMF y del SLD, con los hallazgos adicionales de retraso en el desarrollo e hipotonía muscular esquelética severa. Muchos de los casos están causados por mutaciones heterocigotas en el gen *SKI,* que codifica un represor intracelular de señalización de TGF-β. La afectación vascular tiende a ser menos frecuente y menos grave en comparación con el SMF o el SLD.

Síndromes con ectopia del cristalino

Tanto el **síndrome de ectopia del cristalino** como el **síndrome de Weill-Marchesani (SWM)** también pueden ser causados por mutaciones heterocigotas en el *FBN1*. Las mutaciones compuestas heterocigotas u homocigotas en un segundo *locus, ADAMTSL4*, han demostrado recientemente que causan síndrome de ectopia del cristalino con una edad un poco más joven en el momento del diagnóstico. Curiosamente, algunas mutaciones de *FBN1* se pueden asociar con SMF clásico, síndrome de ectopia del cristalino y ectopia del cristalino combinada con las manifestaciones cutáneas, pero no las manifestaciones cardiovasculares del SMF, lo que sugiere que estas presentaciones son parte de un espectro de características clínicas de la misma enfermedad, y resalta la contribución potencial de los modificadores genéticos de la enfermedad.

El **SWM** es un trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por anomalías cutáneas, esqueléticas y oculares, incluyendo microesferofaquia, ectopia del cristalino y miopía. Entre las características no compatibles con el diagnóstico de SMF se incluyen la talla baja y la braquidactilia. Además, de las mutaciones *FBN1* (tipo 2), el síndrome puede ser causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en *ADAMTS10* (tipo 1) o mutaciones homocigóticas en *LTBP2* (tipo 3), que codifica para la metalopeptidasa ADAM con trombospondina tipo 1 motif 10 y el factor de crecimiento transformante de la proteína β2, respectivamente.

La **homocistinuria** es un trastorno metabólico causado por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen que codifica la cistationina β-sintetasa, lo que conduce a aumentos tanto en la homocisteína como en la metionina. Las características clínicas de la homocistinuria sin tratamiento incluyen ectopia del cristalino y anomalías esqueléticas semejantes al SMF. Sin embargo, en contraste con el SMF, las personas afectadas a menudo sufren retraso en el desarrollo, una predisposición a eventos tromboembólicos y una alta incidencia de enfermedad coronaria.

Síndromes con manifestaciones sistémicas del SMF

La **aracnodactilia contractural congénita (ACC)** es un trastorno del tejido conectivo causado por mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la fibrilina-2 *(FBN2).* Hay una serie de características clínicas que se solapan con el SMF incluyendo dolicostenomelia, deformidad torácica anterior, escoliosis, contracturas articulares y aracnodactilia, así como algunas malformaciones craneofaciales, incluyendo paladar ojival y *retrognatia.* Además, ambos pueden sufrir graves alteraciones cardiovasculares que conducen a la muerte prematura, pero las anomalías cardiacas específicas son muy diferentes: insuficiencia valvular y dilatación de la raíz aórtica son frecuentes en el SMF, mientras que en la ACC son más comunes las cardiopatías congénitas. Los pacientes con ACC también sufren de pabellones auriculares arrugados (una característica distintiva de esta condición).

Muchos pacientes que parecen presentar un SMF presentan signos de la existencia de un trastorno sistémico del tejido conectivo, incluyendo extremidades largas, deformidad de la caja torácica, estrías atróficas, prolapso de la válvula mitral y dilatación límite, pero no progresiva, de la raíz aórtica; sin embargo, no cumplen con los criterios diagnósticos del SMF. Esta constelación de características se denomina con el acrónimo del **fenotipo MASS,** enfatizando las manifestaciones mitrales, aórticas, cutáneas y esqueléticas. El fenotipo MASS puede segregarse en grandes genealogías y permanecer estable en el tiempo. El diagnóstico es particularmente difícil en el contexto de un caso esporádico en un paciente joven, en el que se requiere un seguimiento cuidadoso para distinguir el fenotipo MASS de un SMF emergente. El síndrome de prolapso familiar de la válvula mitral también puede ser causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1 e incluye manifestaciones sistémicas no diagnósticas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deben documentar una determinación de nitroprusiato de cianuro en orina negativo o estudios de aminoácidos específicos para excluir el déficit de cistationina β-sintasa (homocistinuria). Aunque se estima que la mayoría, si no todas, las personas con SMF clásico tienen una mutación *FBN1,* el gran tamaño de este gen y la heterogeneidad alélica extrema del SMF han frustrado el desarrollo de una prueba de diagnóstico molecular eficiente. El rendimiento de la detección de mutaciones varía en función de la técnica y la presentación clínica. No está claro si las mutaciones «ausentes» son simplemente atípicas en el carácter o en la localización dentro del *FBN1* o están localizadas en otro gen. Otros diagnósticos diferenciales, como el fenotipo MASS, la ectopia del cristalino, el SWM y el SSG se han asociado a mutaciones en el gen *FBN1*. A menudo es difícil, o imposible, predecir el fenotipo en el SMF a partir de la naturaleza o ubicación de una mutación en *FBN1*. Por lo tanto, las técnicas de genética molecular pueden contribuir al diagnóstico, pero no sustituir a la evaluación clínica integral y al seguimiento. La ausencia o presencia de una mutación *FBN1* no es suficiente para excluir o establecer el diagnóstico, respectivamente.

MANEJO

El manejo se centra en la prevención de complicaciones y en el consejo genético. Es aconsejable remitir al paciente a un centro multidisciplinar donde un genetista con experiencia en SMF trabaje en conjunto con subespecialistas para coordinar un enfoque racional para la vigilancia y el tratamiento, dada la naturaleza compleja de la enfermedad de algunos pacientes. Son imprescindibles las evaluaciones anuales para detectar enfermedades cardiovasculares, escoliosis o problemas oftalmológicos.

TRATAMIENTOS ACTUALES

La mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad o bajo investigación están orientados a disminuir las complicaciones cardiovasculares, y pueden clasificarse en restricciones de actividad, cirugía aórtica, profilaxis de la endocarditis y los enfoques farmacológicos actuales.

Restricciones de actividad

La fisioterapia puede mejorar el rendimiento cardiovascular, el tono neuromuscular y la salud psicosocial, por lo que se recomienda el ejercicio aeróbico moderado. Sin embargo, el esfuerzo físico extenuante, los deportes competitivos o de contacto y los ejercicios isométricos como levantamiento de pesas, que implican la realización de maniobras de Valsalva, deben ser evitados.

Cirugía aórtica

El resultado quirúrgico es más favorable si se realiza de forma electiva más que de forma urgente o emergente (mortalidad del 1,5%, frente al 2,6% y el 11,7%, respectivamente). Por lo tanto, se debe recomendar la cirugía aórtica a los pacientes adultos cuando el diámetro de la raíz aórtica se aproxima a 50 mm, y se debe plantear la intervención temprana en aquellos con un ritmo rápido de dilatación (>5-10 mm/año) o antecedentes familiares de disección aórtica precoz. No existen criterios definitivos que recomienden el momento de la cirugía en niños, en los que la disección es extremadamente rara, con independencia del tamaño de la aorta. Esto ha llevado a muchos centros a adoptar el criterio de los adultos de 50 mm, aunque la cirugía temprana puede llevarse a cabo en presencia de una rápida velocidad de crecimiento (>10 mm/año) o por la aparición de insuficiencia aórtica significativa. La preservación de la válvula aórtica nativa en el momento de la reparación es deseable para evitar la necesidad de anticoagulación de por vida. Se aconseja la reparación o la sustitución de la válvula mitral con insuficiencia severa, con síntomas asociados o con dilatación o disfunción ventricular izquierda progresiva.

Embarazo

Las mujeres con SMF tienen mayor riesgo de disección aórtica durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia reciente, así como un mayor grado de conciencia del problema, han indicado que el riesgo es bajo en pacientes con un diámetro de la raíz aórtica <40 mm. La sustitución profiláctica de la raíz aórtica puede reducir al mínimo el riesgo de disección aórtica y muerte en las mujeres con SMF que desean quedarse embarazadas, pero el riesgo de una disección más distal de la aorta ascendente o descendente no se modificaría con esta intervención.

Profilaxis de la endocarditis

El Professional Advisory Board of the National Marfan Foundation considera que los pacientes con SMF deben continuar recibiendo profilaxis de la endocarditis bacteriana, en parte debido a que se desconoce, aunque es posible, que las válvulas mixomatosas típicas del SMF sean un sustrato propicio para la infección bacteriana.

Enfoques farmacológicos actuales

Tradicionalmente se ha considerado que los β-bloqueantes constituyen el tratamiento de elección en el SMF y múltiples estudios observacionales con pocos casos han sugerido que ejercen un efecto protector sobre el crecimiento de la raíz aórtica, ajustando la dosis de manera que la frecuencia cardiaca en reposo sea <100 lpm durante el ejercicio submáximo. Dado el supuesto papel del estrés hemodinámico en la dilatación y la disección aórtica en el SMF, estos efectos se atribuyen a los efectos inotrópico y cronotrópico negativo del bloqueo β.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II

Existe una amplia evidencia que vincula la señalización de la angiotensina II con la activación y señalización de TGF-β. En un modelo de SMF murino, el bloqueante del receptor tipo 1 de la angiotensina II, losartán, ha mostrado que previene por completo la dilatación patológica de la raíz aórtica y normaliza tanto el espesor de la pared aórtica como su arquitectura, hallazgos que no se encontraron en ratones tratados con placebo o con propanolol. Esta información sugiere el potencial de remodelación de la pared aórtica en SMF tras la inhibición de TGF-β. También fueron importantes las mejorías en la patología pulmonar y musculoesquelética que se observaron con el losartán, lo que apoya la conclusión de que este tratamiento funciona aumentando la señalización de TGF-β y no solo reduciendo el estrés hemodinámico en tejidos estructuralmente predispuestos.

En apoyo de su importancia en seres humanos, un estudio retrospectivo evaluó el efecto de los ARA en una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con SMF que presentaban una dilatación grave de la raíz aórtica, a pesar del tratamiento médico alternativo previo. El estudio mostró que los ARA ralentizaban significativamente la tasa de dilatación de la raíz aórtica y de la unión sinotubular (ambos se producen en el SMF), mientras que la aorta ascendente distal (que normalmente no se dilata en el SMF) no se vio afectada. Otra evidencia del efecto beneficioso del tratamiento con losartán la proporcionan tres ensayos clínicos prospectivos que demuestran que el tratamiento con losartán solo o en combinación con β-bloqueantes retrasa la progresión de la dilatación de la raíz aórtica en pacientes con SMF. Un ensayo clínico comparativo, que evalúa el beneficio terapéutico del losartán frente al atenolol en pacientes con SMF, concluyó que ambos fármacos proporcionan una protección significativa contra el crecimiento de la aorta, sin diferencia significativa entre los dos, a pesar de utilizar la dosis convencional de losartán (dosis aprobada para hipertensión por la FDA) y una dosis atípicamente elevada de atenolol (la dosis promedio de atenolol fue 1,5 veces y la dosis máxima fue 2 veces la aprobada por la FDA para el tratamiento de hipertensión). Ambas ramas del tratamiento en este ensayo han mostrado un ritmo muy lento de crecimiento de la raíz aórtica y una disminución significativa en la puntuación Z de la raíz aórtica a lo largo del tiempo, un desempeño superior al observado en pacientes con Marfan sin tratamiento o en pacientes tratados con la dosis convencional de atenolol (~1 mg/kg/día). Esta información sugiere, de manera importante, que las dos modalidades de tratamiento tienen un potencial terapéutico en pacientes con síndrome de Marfan.

Inhibidores de la ECA

Se ha propuesto que los inhibidores de la ECA podrían resultar tan efectivos o más que los ARA en el tratamiento de SMF debido a su habilidad para limitar la señalización de los receptores tipo 1 y tipo 2 de angiotensina (rAT1 y rAT2, respectivamente). Sin embargo, los experimentos en modelos de ratones han demostrado que los beneficios del losartán están mediados tanto por el bloqueo del receptor de señalización rAT1 como por la desviación de la señalización del receptor rAT2; como consecuencia, el enalapril, aunque superior a placebo, ha mostrado ser menos efectivo que el losartán. Estos hallazgos son concordantes con estudios más pequeños que sugieren la protección otorgada por inhibidores de la ECA en pacientes con SMF; sin embargo, se necesitan experimentos adicionales y experiencia clínica para resolver este tema por completo.

Inhibidores ERK

Se conoce que la activación del receptor dependiente de ligando TGF-β puede también iniciar cascadas no canónicas, incluyendo la de MAPKs. Existe un aumento en la activación del ERK1/2 en las aortas de los ratones con SMF, mientras que la administración oral de un inhibidor selectivo de ERK1/2, el RDEA119, ha prevenido completamente el crecimiento patológico de la raíz de la aorta en ratones con SMF, lo que sugiere que el ERK1/2 es un mediador crítico en la patofisiología de la enfermedad y una diana terapéutica potencial y viable.

PRONÓSTICO

La principal causa de mortalidad es la dilatación, la disección y la rotura de la raíz aórtica, produciéndose la mayoría de los eventos fatales en la tercera y cuarta décadas de la vida. Una reevaluación de la esperanza de vida en SMF sugirió que el diagnóstico precoz y los avances en el tratamiento médico y quirúrgico han mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con este proceso. Sin embargo, el SMF continúa asociándose a una morbilidad significativa y algunos subgrupos concretos son refractarios al tratamiento y siguen padeciendo una mortalidad precoz. En una revisión de 54 pacientes diagnosticados durante la infancia, el 89% tenía afectación cardiaca grave; la patología cardiaca fue progresiva a pesar de la atención estándar (el 22% murió durante la infancia, el 16% antes de la edad de 1 año). En la forma más clásica de SMF, se estima que más del 90% de las personas tendrá un evento cardiovascular durante su vida, con el consiguiente estrés físico y mental para los pacientes y sus familias. El conocimiento de estos aspectos y la derivación a los servicios de apoyo puede facilitar una perspectiva positiva sobre esta condición.

CONSEJO GENÉTICO

El carácter hereditario del SMF hace que sea obligatorio el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia (genético). Los padres de estos casos esporádicos son, en promedio, 7 a 10 años mayores que los padres en la población general. Este efecto de la edad paterna sugiere que estos casos representan nuevas mutaciones dominantes con un riesgo de recurrencia mínimo para los futuros descendientes de padres normales. Debido a algunos informes raros de mosaicismo gonadal en padres fenotípicamente normales, el riesgo de recurrencia para los padres de un caso esporádico puede considerarse bajo, pero no cero. Cada hijo de un progenitor afectado, sin embargo, tiene un riesgo del 50% de heredar la mutación del SMF. Es preferible que el asesoramiento sobre los riesgos de recurrencia lo realicen profesionales con experiencia en los temas relacionados con este trastorno.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Enfermedades óseas metabólicas

Capítulo 723

Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso

Catherine M. Gordon

Véanse también los capítulos 64 y 588.

El hueso es un órgano rígido pero metabólicamente activo que está constantemente formándose **(modelación)** y reformándose **(remodelación).** El hueso es capaz de un recambio rápido y de soportar peso, así como también las demandas de diferentes actividades físicas. Constituye la reserva principal de calcio, fósforo y magnesio. Otras funciones del hueso incluyen la protección de órganos, la estructura, el movimiento y la transmisión del sonido. También es un órgano endocrino que produce factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que regula el manejo renal de fosfato. Los trastornos que afectan a este órgano y al proceso de mineralización se denominan **enfermedades óseas metabólicas.**

El esqueleto humano está formado por una matriz de proteínas, integrada en su mayor parte por proteínas colágenas, osteoide, sobre la que se deposita la fase mineral cristalina. Aunque el osteoide colágeno constituye el 90% de la proteína del hueso, existen otras proteínas, como la osteocalcina, que contiene ácido γ-carboxiglutámico. La síntesis de la osteocalcina es dependiente de las vitaminas K y D, y en las situaciones con recambio óseo elevado los valores de osteocalcina suelen estar altos. La propia osteocalcina parece incrementar la secreción de insulina, la sensibilidad y la reducción de las reservas de grasa.

La matriz microfibrilar de osteoide permite el depósito de cristales de fosfato cálcico muy organizados, como la hidroxiapatita ($C_{10}[PO_4]_6{\cdot}6H_2O$) y el fosfato octacálcico ($Ca_8[H_2PO_4]_6{\cdot}5H_2O$), y fosfato de calcio, carbonato cálcico, sodio, magnesio y citrato amorfos menos organizados. La hidroxiapatita se localiza en la profundidad de la matriz ósea, mientras que el fosfato cálcico amorfo cubre la superficie del hueso neoformado o remodelado.

Dado que el crecimiento óseo y las tasas de recambio son altas durante la infancia, muchas características clínicas y esqueléticas de las enfermedades metabólicas óseas son más prominentes en los niños que en los adultos.

El patrón de crecimiento de los huesos consiste en una aceleración del crecimiento óseo (longitud) de las extremidades durante la prepubertad, en un aumento del crecimiento (longitud) del tronco (columna vertebral) durante la adolescencia temprana, y en un aumento de la deposición mineral ósea en la adolescencia tardía. El uso de la **absorciometría dual de rayos X (DXA)** o de la tomografía computarizada cuantitativa permite medir tanto el contenido mineral como la densidad ósea en sujetos sanos y en niños con enfermedad ósea metabólica. La exploración mediante la DXA expone al paciente a menos radiación que una radiografía de tórax, y significativamente menos que la TC cuantitativa, por tanto, se usa más frecuentemente en la práctica clínica.

El **crecimiento óseo** se produce en la infancia mediante un proceso de calcificación de las células cartilaginosas presentes en los extremos del hueso. Según las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido del espacio extracelular se deposita mineral en aquellos condrocitos o células cartilaginosas para lograr la mineralización. La función principal del eje endocrino vitamina D-hormona paratiroidea (PTH)-FGF23 es mantener las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular en unas cifras apropiadas para permitir la mineralización.

Parece que otras hormonas también regulan el crecimiento y la mineralización del cartílago, como la hormona de crecimiento que actúa a través

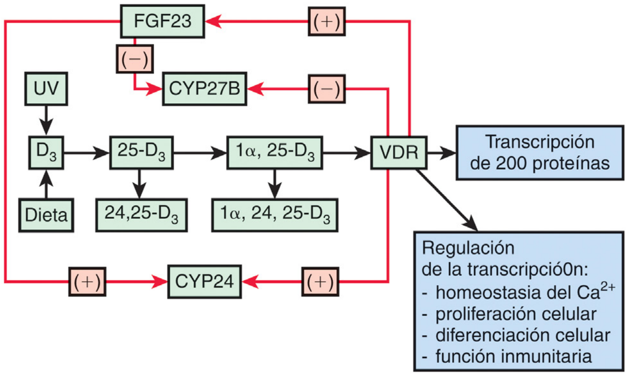

Fig. 723.1 **Metabolismo de la vitamina D.** La vitamina D se puede sintetizar en la piel bajo la influencia de la irradiación ultravioleta (UV), o se puede absorber a partir de la ingesta dietética. Se convierte en $25(OH)D_3$ (vitamina D_3) en el hígado y, a continuación, es transformada de nuevo en el riñón. La enzima citocromo P450 (CYP) 27B convierte la $25(OH)D_3$ a $1\alpha,25\text{-}(OH)_2D_3$. La $1,25(OH)_2D_3$ se une al receptor de la vitamina D (RVD) que, tras ser transportado al núcleo, ejerce su acción induciendo la transcripción de más de 200 proteínas. Se indican las funciones de algunas de las proteínas. La activación del receptor de la vitamina D conduce a la producción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). El FGF23 induce fosfaturia (no se muestra), produce una regulación al alza del CYP 24 y a la baja del CYP 27B.

de los factores de crecimiento de tipo insulina, las hormonas tiroideas, la insulina, la leptina, la grelina y los andrógenos, así como los estrógenos durante el brote de crecimiento puberal. Por el contrario, las concentraciones suprafisiológicas de glucocorticoides deterioran la función del cartílago y el crecimiento óseo y aumentan la resorción ósea.

Las tasas de formación ósea están íntimamente relacionadas con las alteraciones en el metabolismo mineral, tanto en el intestino como en los riñones, donde diversas hormonas regulan estos procesos. La ingesta dietética o la absorción intestinal de calcio inadecuadas causan una disminución en los niveles séricos de calcio y en su fracción ionizada. Esta disminución sirve como señal para la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH), lo que resulta en una mayor reabsorción ósea (lo que eleva los niveles de calcio en el suero) y en un aumento de la reabsorción tubular distal de calcio. También promueve una mayor tasa de síntesis renal de $1,25\ (OH)_2D$ o calcitriol, el metabolito más activo de la vitamina D (fig. 723.1). La **homeostasis del calcio,** por tanto, está controlada por el intestino debido a que la disponibilidad de $1,25(OH)_2D$ determina, en última instancia, la fracción de calcio ingerido que se absorbe.

La **homeostasis del fosfato** está regulada por los riñones porque la absorción intestinal de fosfato es casi completa y la excreción renal determina la concentración sérica de fosfato. Una absorción intestinal de fosfato excesiva produce un descenso de las concentraciones séricas de calcio iónico y un aumento de la secreción de PTH, lo que causa una fosfaturia que reduce la concentración sérica de fosfato y permite una elevación de la concentración sérica de calcio. La hipofosfatemia bloquea la secreción de PTH y estimula la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$). Esta última estimula la absorción intestinal de fosfato. El importante papel del FGF23 en la homeostasis del fosfato se describe más adelante.

La **vitamina D** se puede sintetizar en la piel por acción de la radiación ultravioleta (UV), o puede ser absorbida de la dieta. Se convierte a $25(OH)\ D_3$ (vitamina D_3) en el hígado y, posteriormente, se transforma en el riñón. Es necesario conocer el metabolismo de la vitamina D para entender la homeostasis mineral y las enfermedades óseas metabólicas y el raquitismo. La piel contiene 7-deshidrocolesterol, que se convierte en vitamina D_3 por la radiación ultravioleta, aunque también se producen otros esteroles de la vitamina D inactivos (v. cap. 51). La vitamina D_3 es transportada por el torrente sanguíneo hacia el hígado por la proteína de unión a la vitamina D (PUD). La PUD se une a todas las formas de la vitamina D. La concentración plasmática de vitamina D libre o ligada es mucho menor que la concentración de metabolitos de vitamina D unidos a la PUD.

La vitamina D también puede entrar en la vía metabólica mediante la ingestión de vitamina D_2 (ergocalciferol) a través de la dieta o vitamina D_3 (colecalciferol), ambas absorbidas en el intestino por la acción de las sales biliares. Después de la absorción, la vitamina D ingerida es transportada al hígado por los quilomicrones, donde, junto con la vitami-

na D_3 derivada de la piel, es convertida en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Después, la 25(OH)D es transportada por la PUD a los riñones, donde sufre otra transformación. La 25(OH)D es el principal metabolito circulante de la vitamina D en humanos (tabla 723.1). Su concentración plasmática sube en verano y baja en invierno porque su síntesis está controlada débilmente por un mecanismo de retroalimentación. Un consumo elevado de vitamina D aumenta la concentración plasmática de 25(OH)D varias veces por encima de lo normal, pero la vitamina D materna es absorbida por el tejido adiposo.

En los riñones, la 25(OH)D es sometida a otra hidroxilación, según la concentración sérica de calcio, fosfato, PTH y FGF23. Si la concentración de calcio o fósforo es baja, o la de PTH elevada, se activa la enzima 25(OH) D-1-hidroxilasa y se forma $1,25(OH)_2D$. La 1,25- $(OH)_2D_3$ se une al receptor de vitamina D, el cual, después de transportarla al núcleo, actúa para inducir la transcripción de 200-400 proteínas y péptidos. Las funciones de algunas de estas proteínas son conocidas.

Otra clase de proteínas importantes en la regulación del equilibrio mineral y la síntesis de la vitamina D son las **fosfatoninas**. Entre ellas se encuentran FGF23, sFRP-4 (proteína secretada relacionada con Frizzled-4) y MEPE (fosfoglicoproteína de la matriz extracelular). La sobreexpresión del FGF23 ocasiona hipofosfatemia, fosfaturia, reducción de los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$ y algunas formas de raquitismo. Los trastornos del equilibrio del fosfato, incluyendo la hiper y la hipofosfatemia, pueden relacionarse con la pérdida o ganancia de función de estas fosfatoninas (v. fig. 723.1).

La activación del receptor de vitamina D por la $1,25(OH)_2D$ ocasiona la producción de FGF23. El FGF23 es producido por los osteocitos y actúa sobre otro órgano, el riñón, para promover la fosfaturia. El FGF23 reduce la expresión/inserción de dos transportadores de fosfato de sodio en el túbulo renal proximal, lo que resulta en un aumento de la excreción urinaria de fosfato. Esta hormona derivada del hueso también inhibe la actividad de la hidroxilasa renal (CYP 27B1) y promueve la actividad de la 24-hidroxilasa. En consecuencia, disminuyen los niveles circulantes de $1,25(OH)_2D$.

El metabolito activo, $1,25(OH)_2D$, circula con una concentración que equivale al 0,1% de la concentración de 25(OH)D (v. tabla 723.1) y actúa en el intestino para aumentar el transporte activo de calcio y estimular la absorción de fosfato. Cuando las concentraciones de calcio o fosfato vuelven a la normalidad, la síntesis de $1,25(OH)_2D$ disminuye porque la 1α-hidroxilasa es una enzima mitocondrial estrechamente regulada por un mecanismo de retroalimentación. La $1,25(OH)_2D$ excesiva se convierte en un metabolito inactivo. En presencia de una concentración sérica de calcio o fosfato normal o elevada, se activa la 25(OH)D-24-hidroxilasa renal, produciendo 24,25-dihidroxivitamina D ($24,25[OH]_2D$), que es una vía para eliminar el exceso de vitamina D, porque la concentración sérica de $24,25(OH)_2D$ (1-5 ng/ml) aumenta tras la ingestión de grandes cantidades de vitamina D (v. fig. 723.1), o en presencia de concentraciones elevadas de FGF23. Aunque puede producirse una hipervitaminosis D y de metabolitos inactivos después de una dosis oral, la exposición solar excesiva no suele producir concentraciones tóxicas de $25(OH)D_3$, lo que indica una regulación natural de la producción de este metabolito en la piel.

La **concentración sérica de $1,25(OH)_2D$** es más elevada en los niños que en los adultos, no está tan sujeta a la variabilidad estacional y alcanza un máximo durante el primer año de vida y otro durante el brote de crecimiento de la adolescencia. Estos valores deben interpretarse a la luz de los valores de calcio, fosfato y PTH y con respecto al perfil completo de los metabolitos de la vitamina D.

La deficiencia de mineral impide el proceso normal de depósito de mineral en el hueso. Si se produce una deficiencia mineral en la placa de crecimiento, el crecimiento se ralentiza y se retrasa la edad ósea, un trastorno denominado **raquitismo.** La mineralización inadecuada del hueso trabecular produce una mayor proporción de osteoide no mineralizado y es característica de la osteomalacia. El raquitismo solo afecta a los niños en crecimiento antes del cierre de las epífisis, mientras que la osteomalacia puede aparecer a cualquier edad. Todos los pacientes con raquitismo presentan osteomalacia, pero no todos los que tienen osteomalacia presentan raquitismo. No hay que confundir estos trastornos con la osteoporosis, que se caracteriza por una pérdida equilibrada de volumen y mineral óseo (v. cap. 726).

El **raquitismo** puede clasificarse como calcio-deficiente o fosfato-deficiente. La insuficiencia de cualquiera de estos en el líquido extracelular que baña la superficie de mineralización del hueso produce raquitismo y osteomalacia, porque tanto el calcio como el fosfato forman el mineral del hueso. Es posible distinguir ambos tipos de raquitismo por sus manifestaciones clínicas (tabla 723.2). El raquitismo también puede producirse por una deficiencia de mineral, a pesar de que los depósitos de vitamina D sean adecuados. Puede darse un raquitismo por deficiencia de calcio en la dieta en algunas regiones de África, pero no en Norteamérica ni en Europa. En algunos lactantes que reciben de forma prolongada sales de aluminio para disminuir la absorción de fosfato como tratamiento de los cólicos o del reflujo gastroesofágico, puede aparecer una variante de raquitismo por deficiencia de fosfato. Esto produce un síndrome de depleción de fosfato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 723.1 Valores metabólicos de la vitamina D en el plasma de personas sanas

METABOLITO	VALOR PLASMÁTICO
Vitamina D_2	1-2 ng/ml
Vitamina D_3	1-2 ng/ml
$25(OH)D_2$	4-10 ng/ml
$25(OH)D_3$	26-70 ng/ml
25(OH)D total	20-80 ng/ml (El informe del Institute of Medicine de 2010 indica que un valor de 25[OH]D por encima de 20 ng/ml es el límite inferior de la normalidad)
$24,25(OH)_2D$	1-4 ng/ml
$1,25(OH)_2D$	
Lactancia	70-100 pg/ml
Infancia	30-50 pg/ml
Adolescencia	40-80 pg/ml
Adultos	20-35 pg/ml

Tabla 723.2 Variantes clínicas de raquitismo y condiciones relacionadas

TIPO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE FOSFATO	ACTIVIDAD DE LA FOSFATASA ALCALINA	CONCENTRACIÓN URINARIA DE AMINOÁCIDOS	GENÉTICA	DEFECTO DE GEN CONOCIDO
DEFICIENCIA DE CALCIO CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO*						
Falta de vitamina D						
Ausencia de exposición a la luz del sol	N o B	B	E	E		
Deficiencia de vitamina D en la dieta	N o B	B	E	E		
Congénita	N o B	B	E	E		
Otras deficiencias						
Malabsorción de vitamina D	N o B	B	E	E		
Enfermedad hepática	N o B	B	E	E		
Fármacos antiepilépticos	N o B	B	E	E		
Osteodistrofia renal	N o B	E	E	V		
Vitamina D-dependiente tipo I	B	N o B	E	E	AR	S

(Continúa)

Tabla 723.2 Variantes clínicas de raquitismo y condiciones relacionadas *(cont.)*

TIPO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO	CONCENTRACIÓN SÉRICA DE FOSFATO	ACTIVIDAD DE LA FOSFATASA ALCALINA	CONCENTRACIÓN URINARIA DE AMINOÁCIDOS	GENÉTICA	DEFECTO DE GEN CONOCIDO
DEFICIENCIA PRIMARIA DE FOSFATO (SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)						
Hipofosfatemia primaria genética	N	B	E	N	XI, AD, AR	S
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X					LX	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante					AD	S
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo					AR	S
Síndrome de Fanconi						
Cistinosis	N	B	E	E	AR	S
Tirosinosis	N	B	E	E	AR	S
Síndrome de Lowe	N	B	E	E	XR	S
Adquirida	N	B	E	E		
Deficiencia o malabsorción de fosfato						
Hiperalimentación parenteral	N	B	E	N		
Escasa ingestión de fosfato	N	B	E	N		
Otras						
Acidosis tubular renal tipo II proximal	N	B	E	N		S
Osteomalacia inducida por tumores	N	B	E	N		S
RESISTENCIA DE LOS ÓRGANOS DIANA A LA $1,25(OH)_2D_3$						
Vitamina D-dependiente tipo II (varias formas)	B	B o N	E	E	AR	S
TRASTORNOS RELACIONADOS SIMILARES AL RAQUITISMO						
Hipofosfatasia	N	N	B	Fosfoetanolamina elevada	AR	S
Disostosis metafisaria						
Tipo Jansen		N	E	N	AD	S
Tipo Schmid		N	E	N	AD	S

*Deficiencia de vitamina D; 25(OH)D baja y sin estimulación de valores elevados de $1,25(OH)_2D$.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; B, bajo; E, elevado; LX, ligado al X; N, normal; S, sí; V, variable.

Capítulo 724

Hipofosfatasia

Linda A. DiMeglio

La hipofosfatasia es un error innato e infrecuente del metabolismo en el que la actividad de la isoenzima fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (FAINT) (hígado, hueso, riñón) es deficiente, aunque la actividad de las isoenzimas intestinal y placentaria es normal. Las mutaciones del gen *ALPL* reducen la actividad de la enzima FAINT, esencial para la mineralización esquelética normal.

Muchas de las más de 100 mutaciones de *ALPL* que se han identificado en esta enfermedad, hasta la fecha, son mutaciones del tipo sin sentido del gen, aunque en otros casos se han identificado mutaciones en el sitio de empalme, pequeñas deleciones y mutaciones de cambio del marco de lectura *(frameshift)*. Algunos pacientes presentan alteraciones en la regulación de la enzima, en vez de mutaciones en la misma. Existe una importante heterogenicidad en la gravedad de la enfermedad relacionada con el grado de afectación de la actividad de la enzima. Se utiliza la nosología para describir siete formas de dicha entidad, que varía de enfermedad neonatal letal a **odontohipofosfatasia,** que solamente afecta a los dientes. Las formas letal e infantil son autosómicas recesivas; las formas más leves pueden ser autosómicas recesivas o dominantes.

Los casos más severos de **hipofosfatasia perinatal** son letales en útero o inmediatamente después del nacimiento. Los niños afectados tienen una hipomineralización esquelética profunda con huesos cortos y pueden presentar anemia con hemorragia y epilepsia dependiente de piridoxina con hipoplasia pulmonar (fig. 724.1A). **La hipofosfatasia infantil** es la siguiente en gravedad. Estos niños se presentan con

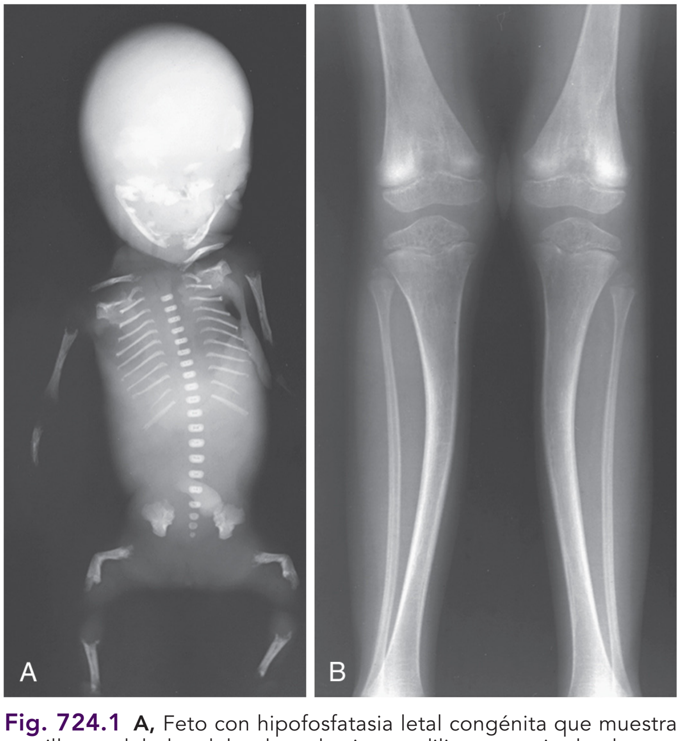

Fig. 724.1 **A,** Feto con hipofosfatasia letal congénita que muestra costillas onduladas delgadas, plastiespondilia, ausencia de algunas vértebras cervicales, osificaciones y curvatura de los fémures. **B,** Niño de 7 años con hipofosfatasia *tarda* que muestra osteopenia, tibias curvadas y lesiones metafisarias en sacabocados.

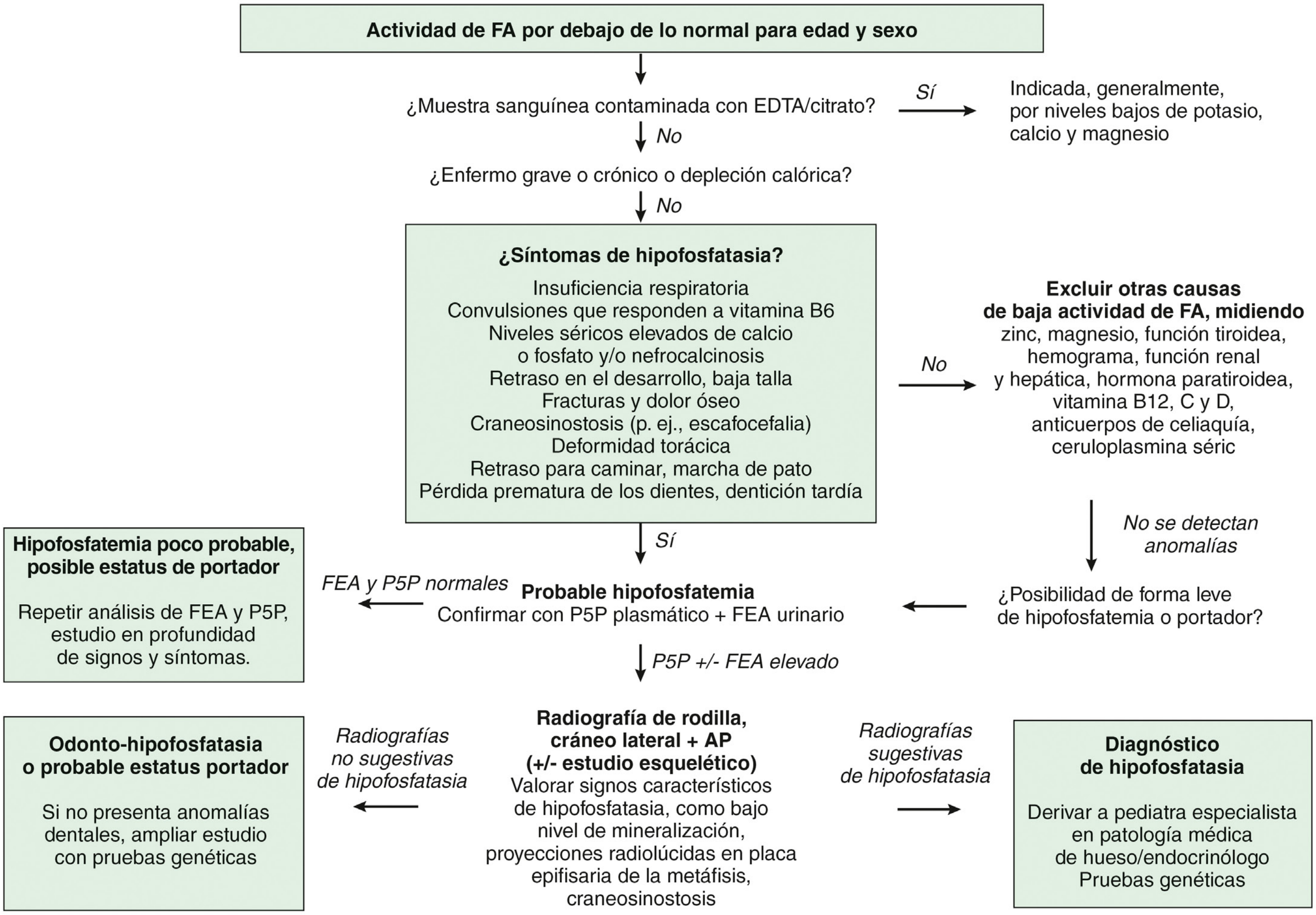

Fig. 724.2 Algoritmo diagnóstico para el estudio de niños que presentan disminución de la actividad de fosfatasa alcalina y/o síntomas de hipofosfatasia. Para pacientes con niveles bajos de fosfatasa alcalina, deben descartarse distintas entidades, tales como deficiencias nutricionales (proteínas/calorías, zinc, ácido fólico, magnesio, vitaminas B6, B12 y C), exceso de vitamina D, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, enfermedad celíaca, transfusiones de sangre recientes de gran cantidad, osteodistrofia renal, cirugía cardiaca y baipás cardiopulmonar, postrasplante o resección hepática, acondroplasia y enfermedad de Wilson, entre ellas. AP, anterioposterior; FEA, fosfoetanolamina; P5P, piridoxal-5-fosfato. *(De Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, et al: A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: Lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia,* J Pediatr *172:181–186, 2016, Fig. 3.)*

hipercalcemia/hipercalciuria (provocando nefrocalcinosis), fusión prematura de las suturas craneales (que puede producir un aumento en la presión intracraneal), irritabilidad y retraso en el desarrollo antes de los 6 meses de edad. Las radiografías muestran osificación irregular, áreas en saca-bocado y ahuecamiento de las metáfisis. Previamente a la disponibilidad de la terapia enzimática de remplazo con **asfotasa alfa,** la mortalidad se estimaba en un 50%; los supervivientes tenían una discapacidad significativa. También existe una forma **prenatal benigna** de hipofosfatasia, vista en neonatos que tienen anomalías esqueléticas intra útero o al nacimiento y mejoran de forma espontánea con el paso del tiempo.

La siguiente forma de hipofosfatasia se identifica en la infancia (después de los primeros 6 meses de vida) o en la adolescencia tardía (**hipofosfatasia *tarda***) (v. fig. 724.1B). Estos niños presentan una exfoliación prematura de la dentición primaria (con la raíz intacta debido a la pobre mineralización del cemento dental), deformidades esqueléticas leves, fracturas y talla baja variable. Algunos niños presentan dolor óseo y debilidad muscular. Los huesos largos pueden presentar las características «lenguas» de radiolucencia.

La **forma adulta de la hipofosfatasia** se manifiesta a mediana edad (aunque algunos pacientes pueden contar con pérdida temprana de los dientes deciduos o raquitismo). Esta forma se caracteriza por osteopenia/osteoporosis, con fracturas metafisarias de estrés recurrentes (particularmente metatarsos y tibia) y pseudofractura de fémur. Los individuos afectados también pueden presentar síntomas psiquiátricos (depresión/ansiedad), condrocalcinosis, artrosis, miopatía, nefrocalcinosis y pérdida de la dentición permanente entre los 40 y 60 años de edad.

En la hipofosfatasia se encuentran grandes cantidades de fosfoetanolamina (FEA) en la orina porque no puede degradarse en ausencia de actividad FAINT. La concentración plasmática de pirofosfato inorgánico y de piridoxal-5-fosfato están elevadas por la misma razón. Los niveles de piridoxal-5-fosfato (P5P) suelen estar disminuidos en el resto de las enfermedades óseas, lo cual puede ayudar al diagnóstico diferencial de la hipofosfatasia. Las convulsiones en la forma mortal y del lactante están relacionadas con una alteración del metabolismo de la piridoxina.

La evolución clínica de este trastorno suele mejorar de manera espontánea al madurar el niño, aunque también puede producirse una muerte precoz en la forma grave del lactante por insuficiencia renal o tórax flotante con neumonía. La terapia con reemplazo de la enzima con FAINT recombinante humana mejora la recuperación ósea y el contenido mineral, el estatus pulmonar y la actividad física de forma generalizada.

Muy infrecuentemente, los pacientes con patrones radiológicos y clínicos idénticos tienen una actividad normal de la fosfatasa alcalina pero sí presentan concentraciones elevadas de fosfoetanolamina, fosfato inorgánico y piridoxal-5-fosfato. Este trastorno ha sido denominado **seudohipofosfatasia** y puede corresponder a la presencia de una isoenzima mutante de la fosfatasa alcalina que reacciona con los sustratos artificiales en un ambiente alcalino (es decir, en el tubo de ensayo), pero no con los sustratos naturales *in vivo*.

Una estrategia de actuación ante niveles bajos de FA se expone en la fig. 724.2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 725
Hiperfosfatasia
Linda A. DiMeglio

La hiperfosfatasia se define como una elevación sérica de fosfatasa alcalina. El incremento en la fosfatasa alcalina se debe, más frecuentemente, a la enfermedad hepatobiliar o a trastornos óseos, incluido el raquitismo nutricional, caracterizado por una alta actividad osteoblástica. Distinguir la etiología hepática de la ósea requiere la separación de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina o la medición de la fosfatasa alcalina específica para hueso, así como otros valores de laboratorio de la función hepática y el recambio óseo/estatus de vitamina D. Los niveles de actividad de la fosfatasa alcalina pediátrica suelen ser más elevados que los vistos en adultos, porque los niños tienen mayores tasas de formación ósea; se deben usar rangos de referencia adaptados para la edad y el sexo.

En niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, las elevaciones de fosfatasa alcalina son frecuentemente debidas a una **hiperfosfatasia transitoria**. Esto se detecta como un hallazgo incidental en pruebas de laboratorio de escrutinio o dirigidas por algún síntoma específico. Se pueden encontrar niveles séricos de fosfatasa alcalina de 3.000-6.000 IU/L. Se elevan tanto la hepática como las fracciones de isoenzima; no hay otros signos clínicos o analíticos de enfermedad ósea o hepática. El diagnóstico se puede confirmar con una anamnesis detallada y realizando pruebas de laboratorio de: calcio, fósforo, Cr, AST, ALT, GGT, bilirrubina, PTH y 25- hidroxivitamina D. La causa puede estar relacionada con un exceso en la sialización de la fosfatasa alcalina, lo que ralentiza su eliminación. Se deben realizar controles de fosfatasa alcalina (cada 2-3 meses) hasta que se obtenga la resolución. Normalmente se resuelve en 4-6 meses.

La **hiperfosfatasia familiar** es otro tipo de enfermedad benigna. Presenta una herencia autosómica dominante y se puede distinguir de la forma infantil transitoria con elevaciones persistentes de los niveles de fosfatasa alcalina sérica.

La fosfatasa alcalina altamente específica para hueso también puede ser un signo de una enfermedad ósea genética subyacente. La **enfermedad de Paget Juvenil** es una enfermedad muy infrecuente, con herencia autosómica recesiva. La mayoría de los casos se deben a mutaciones de pérdida de función en el gen *TNFRSF11B,* que resultan en una deficiencia de osteoprotegerina.

La enfermedad suele comenzar a los 2-3 años, cuando la deformidad dolorosa de las extremidades provoca una marcha anormal y, en ocasiones, fracturas. El cráneo es grande, la calota está engrosada (*diploe* ensanchado) y puede estar deformada. La afectación del cráneo puede llevar a sordera progresiva y profunda. Adicionalmente, la enfermedad se caracteriza por talla baja con deformidades óseas progresivas, incluyendo cifoescoliosis. Las radiografías muestran arqueamiento y engrosamiento de la diáfisis, así como osteopenia (fig. 725.1). Radiológicamente, la textura ósea es variable: existen zonas densas (con aspecto de algodón cardado) entremezcladas con zonas radiotransparentes y desmineralización general. Los huesos largos son cilíndricos, con pérdida del modelado metafisario, y contienen seudoquistes que presentan un halo denso. Esta enfermedad, sin embargo, se diferencia de la enfermedad de Paget del adulto (osteítis deformante) porque la histología del hueso revela ausencia de remodelación ósea cortical normal y del clásico patrón en mosaico del hueso laminar observado en el adulto. Así como en la enfermedad de Paget de debut en la edad adulta, los bifosfonatos pueden disminuir el recambio óseo acelerado que caracteriza esta enfermedad, previniendo las deformidades y las alteraciones funcionales y produciendo una menor afectación auditiva.

Existe una entidad autosómica dominante más grave, la **osteolisis familiar expansiva,** que se caracteriza por una sordera precoz, pérdida prematura de los dientes, ensanchamiento hiperostótico de los huesos largos con falanges dolorosas en las manos, hipercalcemia episódica y un aumento de la remodelación ósea. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen *TNFRSF11A,* que codifica la proteína transmembrana del receptor activador de NF-kappa-B (RANK), que tiene un importante papel mediador en la osteoclastogénesis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 725.1 Hiperfosfatasia en la que se observan arqueamiento y engrosamiento de las diáfisis y osteopenia. *(De Slovis TL, editor:* Caffey's pediatric diagnostic imaging, *ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, Fig. 167-26, p. 2744.)*

Capítulo 726
Osteoporosis
Catherine M. Gordon

La osteoporosis, el trastorno óseo más frecuente en adultos, es relativamente infrecuente en niños, y el criterio que subyace a este diagnóstico en la población pediátrica es causa de debate. Este trastorno se caracteriza por una disminución del volumen óseo y un notable aumento en la prevalencia de fracturas. A diferencia de la osteomalacia, en la que existen mineralización escasa y volumen óseo normal, en la osteoporosis los cortes histológicos del hueso muestran un grado normal de mineralización pero una reducción del volumen óseo, en especial de hueso trabecular (hueso vertebral). El diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes requiere evidencia de fragilidad esquelética (fracturas), independientemente de la medida de la densidad ósea; y en la población pediátrica puede ser primaria o secundaria (tabla 726.1; fig. 726.1). La primaria se puede dividir en enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, incluyendo la osteogénesis imperfecta (v. cap. 721), el síndrome de Bruck, el síndrome osteoporosis-seudoglioma, el síndrome de Ehlers-Danlos (v. cap. 679), el síndrome de Marfan (v. cap. 722), la homocistinuria y la osteoporosis juvenil idiopática. Entre las formas secundarias de osteoporosis se incluyen diversos trastornos neuromusculares, enfermedades crónicas, trastornos endocrinos y asociados a administración de fármacos, y errores congénitos del metabolismo, incluyendo la intolerancia a la proteína lisinúrica y la enfermedad de Gaucher.

Cuando no se detecta una causa secundaria obvia debe contemplarse la posibilidad de una **osteoporosis juvenil idiopática** si son evidentes las características clínicas siguientes: inicio previo a la pubertad, dolor lumbar y en los huesos largos, fracturas vertebrales, fracturas metatarsianas y de los huesos largos, apariencia de vidrio deslustrado de la columna y de los huesos largos en radiografías estándar y mejoría de la densidad ósea después de la pubertad. Los huesos trabeculares como las vértebras y los metatarsianos son los más afectados por fracturas patológicas.

Por lo general, las concentraciones sanguíneas de minerales, metabolitos de la vitamina D, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea son normales. La evaluación del contenido mineral del hueso y de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual o, con menos frecuencia, la TC cuantitativa, muestran unos valores muy reducidos. Aunque se han utilizado varios tipos de terapias (como suplementos orales de calcio, calcitriol, bifosfonatos y calcitonina) con algún éxito, resulta complejo evaluar los efectos

Tabla 726.1 Diagnósticos que confieren un riesgo aumentado de osteoporosis

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Hipogonadismo femenino

Síndrome de Turner
Amenorrea hipotalámica (tríada del atleta)
Anorexia nerviosa
Insuficiencia ovárica primaria
Tratamiento con medroxiprogesterona *depot*
Mutaciones del receptor estrogénico α *(ESR1)*
Hiperprolactinemia

Hipogonadismo masculino

Insuficiencia gonadal primaria (p. ej., síndrome de Klinefelter)
Insuficiencia gonadal secundaria (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático)
Retraso de la pubertad
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipercortisolismo (enfermedad de Cushing o Cushing iatrogénico)
Déficit de hormona de crecimiento
Tirotoxicosis

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Dermatomiositis
Hepatitis crónica
Artritis idiopática juvenil
Lupus eritematoso sistémico

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Síndromes de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad celíaca, atresia biliar)
Intolerancia a la lactosa verdadera o percibida
Enfermedad inflamatoria intestinal
Ictericia obstructiva crónica
Cirrosis biliar primaria y otras cirrosis
Alactasia
Gastrectomía subtotal

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ÓSEA

Trasplante de médula ósea
Linfoma
Leucemia
Anemias hemolíticas (anemia falciforme, talasemias)
Mastocitosis sistémica

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y ÓSEAS

Osteoporosis juvenil idiopática
Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Displasia fibrosa
Fracturas previas o recurrentes de baja energía
Osteoporosis de inicio temprano con mutaciones *WNT1*
Osteoporosis ligada al cromosoma X con fracturas con mutaciones *PLS3*

FÁRMACOS Y DROGAS

Alcohol
Heparina
Glucocorticoides
Tiroxina
Anticonvulsivantes
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
Ciclosporina
Quimioterapia
Tabaco

CAUSAS DIVERSAS

Inmovilización (atrofia muscular espinal, parálisis cerebral, distrofia muscular de Duchenne)
Enfermedad renal crónica
Glucogenopatías tipo I
Hepatitis crónicas
Hipofosfatasia
Baja ingesta de calcio en la dieta
Enfermedad de Gaucher
Neutropenia congénita grave

de estos tratamientos porque es posible que se produzca una recuperación espontánea después de la pubertad en más del 75% de los casos.

El **síndrome de osteoporosis-seudoglioma** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una edad de comienzo variable, masa ósea baja, fracturas en la infancia y desarrollo anormal del ojo; el gen defectuoso está localizado en el cromosoma 11q12-13. La mutación es una pérdida de función en el gen para el receptor de la lipoproteína de baja densidad relacionada con la proteína 5. Las mutaciones que estimulan la función de este gen producen un aumento de la densidad ósea.

Deben conocerse las implicaciones del ciclo vital de la desmineralización o de la osteoporosis en la infancia sobre la densidad mineral ósea final. Lo que suceda en la infancia tendrá influencia sobre el pico de masa ósea y la parte final de la adolescencia es un periodo de mineralización rápida del hueso. Además, mientras que el pico de masa ósea se alcanza normalmente entre los 20 y 25 años (dependiendo del hueso que se mida), la contribución durante la infancia es considerable. Varios factores influyen sobre la masa ósea: la vitamina D, preferiblemente como colecalciferol (400-800 UI diarias); la ingesta de calcio (≥1.200 mg/día en adolescentes); y los ejercicios de carga durante la juventud. El ejercicio que suponga aumento de carga favorece la formación de hueso y reduce la resorción del mismo. Los factores que pueden evitar alcanzar el pico de masa ósea incluyen el consumo de alcohol y tabaco. Entre los productos que son una excelente y conveniente fuente de calcio en la dieta se incluyen los lácteos, así como los pescados con espina, los vegetales verdes y las bebidas con suplementos de calcio (p. ej., zumo de naranja). En muchos individuos con déficit de lactasa se pueden dar yogur y quesos duros. Dado que la osteoporosis del adulto se produce primordialmente por factores genéticos, dando lugar a interacciones difíciles de dilucidar, no se dispone todavía de intervenciones específicas durante la infancia para aumentar la masa ósea.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria tiene mejor resultado cuando se corrige la causa subyacente, siempre que sea posible (v. fig. 726.1). El hipogonadismo debe ser tratado con sustitución hormonal, pero en mujeres adolescentes, los problemas nutricionales deben ser evaluados en primer lugar y, en última instancia, se pueden prescribir estrógenos, para lo que es preferible la vía transdérmica antes que la oral (v. cap. 711). La ingesta de calcio debe alcanzar los 1.500-2.000 mg/día. En la osteoporosis por glucocorticoides se debe poner especial atención en emplear la dosis más pequeña para controlar la actividad de la enfermedad (p. ej., niños con enfermedad inflamatoria intestinal) con terapias a días alternos, cuando sea posible, o con terapia tópica (p. ej., eccema) o inhalada (p. ej., asma). También se deben emplear dietas adecuadas para los errores congénitos del metabolismo, así como el reemplazo enzimático en enfermedades como la hipofosfatasia, un

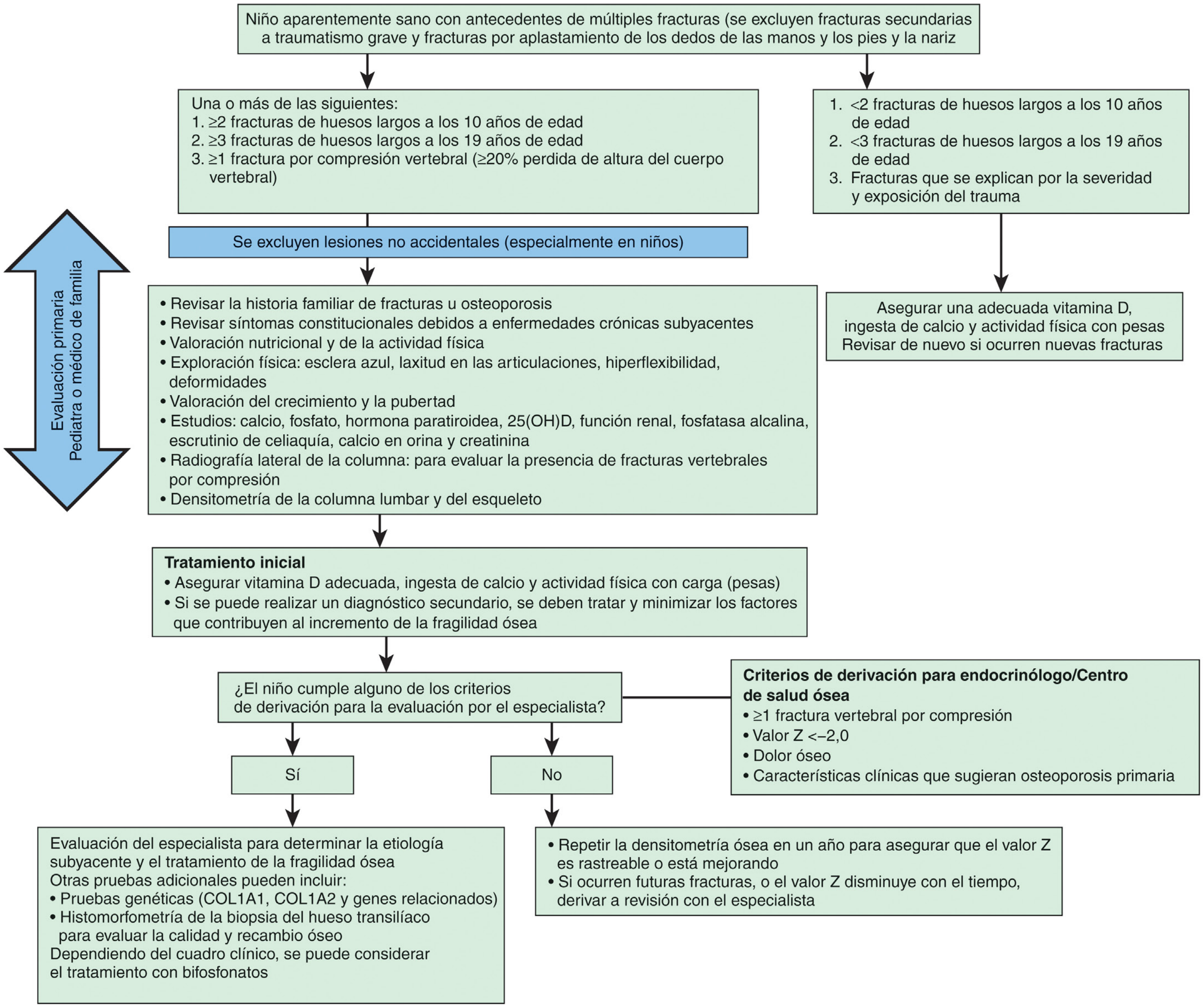

Fig. 726.1 Algoritmo del manejo del niño que presenta antecedentes de fracturas significativas, destacando la evaluación inicial, el tratamiento y cuándo considerar la derivación para obtener una revisión por parte del especialista. *(Información obtenida de Mayranpaa MK, Viljakainen HT, Toiviainen-Salo S, et al: Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: a case-control study, J Bone Miner Res 27(6):1413–1424, 2012; y Bishop N, Arundel P, Clark E, et al: Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions, J Clin Densitom 17(2):275–280, 2014.)*

trastorno genético que provoca una producción deficiente de fosfatasa alcanina endógena y, como consecuencia, una mineralización ósea defectuosa. El escrutinio para detectar la enfermedad celíaca se debe llevar a cabo en casos que no presenten otra explicación de baja masa ósea, dado que una buena adherencia a una dieta libre de gluten puede beneficiar, de forma significativa, la salud de estos pacientes (v. cap. 338.2). El tratamiento con bifosfonatos que inhiben la resorción ósea ha tenido buenos resultados en ciertas osteoporosis secundarias (inducida por glucocorticoides) y en la del adulto. Este tratamiento también puede tener beneficios en niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta o parálisis cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Medicina de rehabilitación

PARTE XXXII

Capítulo 727
Evaluación de niños candidatos a rehabilitación

Michael A. Alexander y Nicole Marcantuono

La valoración para un tratamiento rehabilitador comienza con la *determinación de las deficiencias y* fortalezas fisiológicas. Las fortalezas suelen ser esenciales a la hora de compensar las deficiencias del sujeto. Las deficiencias fisiológicas son los factores biológicos que limitan al niño.

CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS

La valoración comienza con las **cuestiones cognitivas.** ¿En qué punto del espectro del desarrollo verbal, social y emocional se encuentra el niño? ¿Cómo se desenvuelve en el entorno familiar, en la escuela y en la comunidad? ¿Se encuentra obstaculizada la aceptación social por la presencia de una discapacidad? Un mal control de los impulsos, el tartamudeo o el hablar con un tono de voz alto, tal vez por una deficiencia auditiva, pueden provocar un distanciamiento entre el paciente y otros niños de su misma edad.

Es necesario valorar los **problemas sensoriales.** ¿Están conservados la visión, la audición y los otros sentidos, y cumplen las necesidades del niño? El deterioro del sentido del tacto y de la posición puede afectar al funcionamiento de las extremidades, sobre todo en las actividades motoras finas. Las deficiencias en estas aptitudes también pueden afectar a la forma en que el niño es percibido por los otros.

En el caso de niños con discapacidades importantes el equipo evaluador debe incluir educadores, neuropsicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, logopedas, técnicos en comunicación aumentativa y en sus dispositivos, y especialistas en asientos y equipos de adaptación, además del médico. La evaluación por el rehabilitador pediátrico es un proceso que no solo estudia las deficiencias presentes, sino también cómo afectan al funcionamiento del individuo. El equipo debe aplicar sustituciones funcionales y dispositivos y estrategias de adaptación para reducir el impacto que las deficiencias del niño puedan tener sobre su funcionamiento, maduración y separación de su familia y, finalmente, sobre su desempeño como adulto.

Hay que comprobar el **funcionamiento de las extremidades superiores** para determinar su fuerza, rango de movilidad y agilidad. Obviamente, una debilidad de brazos y piernas provocará un grado de disfunción mayor que en el caso de que solo estén afectados los brazos o las piernas. El funcionamiento de las extremidades inferiores también afecta al movimiento en otros ambientes.

Una silla de ruedas manual puede mejorar la movilidad de un niño en particular, pero los niños con debilidad en los brazos precisan sillas de ruedas eléctricas, con las complicaciones que ello conlleva: los problemas de accesibilidad, de transporte y el coste pueden suponer una gran dificultad para la familia. Los trabajos motores finos y la prensión (las tareas motoras y sensoriales altamente complejas que realiza la mano) deben valorarse minuciosamente, ya que algunos de estos niños tal vez dependan de su capacidad para manejar mandos y ordenadores, y su habilidad en este campo podría compensar su debilidad física.

Las deformidades esqueléticas, las limitaciones del rango de movilidad y las contracturas pueden afectar a la función motora gruesa, equilibrio, sedestación, deambulación y a la capacidad para trepar a sitios altos. La escoliosis, la cifosis y la oblicuidad pélvica pueden limitar el equilibrio a la sedestación y su tolerabilidad, lo que a su vez puede afectar al funcionamiento de las extremidades superiores y a la cantidad de tiempo que el niño puede dedicar a socializar.

CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

La educación, la vocación y la salud mental de los padres o cuidadores afectan en gran medida en el niño. Se sabe que una estructura familiar estable y afectuosa facilita que un niño discapacitado pueda aprovechar su potencial al máximo. Hay que estudiar la situación familiar, descartando la presencia de otros factores estresantes como enfermedades, fallecimientos, divorcios o problemas legales, así como conocer su facilidad para acceder a los recursos sanitarios.

EL ENTORNO FÍSICO

La valoración del entorno comienza por la habitación y el hogar del niño. Hay que tratar el tema del acceso a la casa y la movilidad por su interior. ¿Cómo se transporta al niño? Si el niño usa una silla eléctrica para moverse, ¿puede desplazarse allá donde vaya o es necesario que la silla esté siempre en casa, en la escuela o en otros lugares donde precise ir? ¿Cómo se mueve el niño en un entorno donde no sea posible disponer de la silla eléctrica? ¿Supone un problema transportar al niño? ¿Cómo de adecuado, costoso y fiable es el medio de transporte que utiliza la familia? Una parte importante de la valoración es la forma en que el niño sube y baja de la silla de ruedas. ¿Es capaz de colaborar o es totalmente pasivo y dependiente de un adulto para moverse, por ejemplo, del inodoro a la silla de ruedas?

En el ámbito de la escuela hay que averiguar si el niño tiene acceso a todas las partes del edificio y si puede participar en todas las actividades, como las que tengan lugar en las aulas de arte o de música, la cafetería, el laboratorio o el salón de actos, así como su participación en clubs, equipos y otras actividades extraescolares.

EL NIÑO PREVIAMENTE SANO

En el caso de los niños que ya se habían establecido en la comunidad y funcionaban dentro de su entorno con unas capacidades normales antes de adquirir una discapacidad grave, es sumamente importante comprender su forma de observar el mundo antes de verse afectados por estos nuevos problemas. Si el niño es lo bastante mayor como para acordarse de cómo era la vida antes de la discapacidad, la pérdida del funcionamiento tiene un efecto demoledor. Es necesaria la ayuda de profesionales sanitarios con habilidades psicosociales para que puedan hacer frente a «lo que podría haber sido» junto con lo que se ha perdido.

Capítulo 728
Rehabilitación de las lesiones cerebrales traumáticas graves

Phillip R. Bryant y Chong-Tae Kim

Ver capítulo 85.

La **lesión cerebral traumática** (LCT) es una causa importante de discapacidad pediátrica en Estados Unidos. La LCT debida a caídas (72,8%) es más común en el rango de edad de 0-4 años. La **LCT no accidental** sigue siendo una causa importante de LCT en niños de 0 a 4 años de edad (20-30 casos/100.000). Las caídas (35,1%) y ser golpeado por o contra un objeto (34,9%) son más comunes entre los 5-14 años de edad. Los asaltos, caídas y lesiones de vehículos representan el 85% de las lesiones cerebrales traumáticas experimentadas entre los 15-24 años de edad. La LCT es más común en hombres que en mujeres a todas las edades.

FISIOPATOLOGÍA

La LCT es la consecuencia tanto de la lesión primaria como secundaria. La lesión primaria resulta del impacto físico directo. Incluye golpes y contragolpes,

lesiones por aceleración-desaceleración y **fuerzas de cizallamiento.** Las lesiones primarias se manifiestan clínicamente por lesiones de contusión focal, hematomas y edema. La lesión secundaria es la consecuencia de una homeostasis neuroquímica aberrante después de una lesión primaria. Este mecanismo de lesión ayuda a explicar por qué los individuos pueden experimentar disfunción global del cerebro a pesar de lesiones cerebrales relativamente pequeñas o focales según los estudios de imágenes. Minimizar las lesiones secundarias es fundamental para evitar más lesiones cerebrales después de la lesión primaria. La LCT en niños puede ser diferente comparada con los adultos. Los niños muy pequeños que aún no tienen cerradas sus suturas craneales se adaptan a un aumento en la presión intracraneal que puede producir una LCT. Sin embargo, los niños tienen un tamaño de la cabeza relativamente más grande en comparación con su cuerpo, mayor contenido de agua en el cerebro y menos mielinización, todo lo cual puede contribuir a una mayor distorsión cerebral y una mayor lesión cerebral que una lesión comparable experimentada por un adulto.

GRAVEDAD

La gravedad aguda de la LCT generalmente se clasifica con la puntuación de la **escala de coma de Glasgow (GCS)** con puntuación de lesiones graves 3-8, puntuación moderado 9-12 y puntuación leve 13-15 (v. cap. 85). Existen parámetros adicionales que pueden ser útiles para clasificar la gravedad. Cuanto mayor sea la duración de la pérdida de conciencia (p. ej., <30 min, <24 h o >24 h), más grave será la LCT. La mayor duración de la amnesia postraumática (<1 día, entre 1 y 7 días, o >7 días) también refleja una mayor gravedad.

COMPLICACIONES MÉDICAS

Trastornos de la conciencia

Los niños con LCT grave manifiestan varios niveles de alteración del nivel de conciencia. Los niveles de conciencia se clasifican en coma, estado vegetativo y estado mínimamente consciente (tabla 728.1). Cuanto más largo sea el periodo de alteración de la conciencia, peor será la recuperación funcional. A medida que los pacientes recuperan la conciencia alterada, pueden haberse alterado los patrones circadianos de sueño-vigilia. En esta fase, es particularmente importante **evitar la sobreestimulación por la noche,** como procedimientos o medicamentos sedantes durante el día. Un **diario de sueño** durante un periodo de varios días a una semana es una medida útil para controlar los patrones de sueño y determinar la efectividad de los medicamentos. Los **neuroestimuladores** (p. ej., amantadina, bromocriptina, metilfenidato o L-dopa) se usan para mejorar la activación durante el día. La trazodona o la melatonina pueden ayudar a facilitar el sueño por la noche.

Trastornos cognitivos-conductuales

A medida que los pacientes con LCT grave se recuperan de los bajos niveles iniciales de conciencia, pueden demostrar trastornos cognitivos conductuales significativos. La **escala Rancho Los Amigos** (RLAS) (tabla 728.2) se puede usar para evaluar el nivel de esta discapacidad. Los trastornos cognitivos conductuales comunes incluyen agitación, agresión, umbrales bajos de frustración, impulsividad, déficit de atención, labilidad emocional, perseverancia, memoria de trabajo deteriorada y falta de conciencia y juicio de seguridad. Es importante excluir los posibles factores de exacerbación o las causas médicas del estado mental y el comportamiento alterados, incluidas las anomalías electrolíticas, la infección, el estreñimiento marcado o la retención urinaria y el dolor intenso debido a lesiones concomitantes en pacientes que sufren traumatismos múltiples, incluida una LCT grave.

Agitación

La primera línea de manejo para la agitación es disminuir la estimulación ambiental, visual, auditiva y táctil excesiva. La restricción física generalmente se implementa como último recurso para evitar daño al paciente y a otros, y debe eliminarse tan pronto como se haya resuelto el peligro. La pérdida de memoria postraumática puede ser particularmente incapacitante porque puede limitar la adquisición y retención de nuevas habilidades de aprendizaje. La **prueba de orientación y amnesia infantil** puede ser útil para determinar cuándo ha finalizado la amnesia postraumática de un paciente, después de lo cual estos niños pueden ser candidatos para la rehabilitación cognitiva. Esta prueba evalúa la **orientación general** (nombre, edad, fecha de nacimiento, escuela, etc.), **orientación temporal** (hora actual, día de la semana, año, etc.) y **memoria** (verbal y no verbal). La mayoría de los pacientes que tienen una LCT grave tendrán diversos grados de deficiencias cognitivas residuales a largo plazo, que incluyen un juicio deteriorado, déficit de atención y memoria de trabajo deteriorada.

Convulsiones postraumáticas

La incidencia de convulsiones postraumáticas (CPT) depende de la gravedad de la lesión y la edad. Alrededor del 30-35% de los niños con LCT severa

Tabla 728.1 Nivel de conciencia

	COMA	ESTADO VEGETATIVO	ESTADO MÍNIMAMENTE CONSCIENTE (–)	ESTADO MÍNIMAMENTE CONSCIENTE (+)
Ojos abiertos	Ausente	Espontáneo o en respuesta a estímulos	Espontáneo	Espontáneo
Reflejos troncoencefálicos	Ausente	Presente	Presente	Presente
Orientación	Ausente	Ausente	Inconsistente	Consistente
Respuesta intencional	Ausente	Ausente	Respuestas triviales con localización (fijación visual o seguimiento, localización al dolor)	Respuestas fiables evidentes verbales, conductuales y/o motrices

Tabla 728.2 Escala Rancho Los Amigos

NIVEL	CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS DE COMPORTAMIENTO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	Ninguna respuesta	Estado comatoso
II	Respuesta generalizada	Respuesta no intencionada, reflexiva, estereotipada a simulaciones
III	Respuesta localizada	Específicamente localizado (giro de la cabeza, parpadeo, agarre), respuesta constante a los estímulos
IV	Confuso-agitado	Comportamiento confuso e hiperactivo o extraño
V	Confuso-inapropiado	Menos agitado y capaz de seguir instrucciones simples de manera consistente, pero dificultad para seguir instrucciones complicadas
VI	Confuso-apropiado	Aún tiene problemas con la memoria reciente, necesita asistencia para situaciones desconocidas
VII	Automático-apropiado	Capaz de hacer la rutina diaria de forma independiente, pero tiene dificultades para resolver problemas
VIII	Intencional-apropiado	Independiente y funcional en actividades en el hogar y la comunidad, pero puede tener algunas dificultades en situaciones estresantes

experimentarán una CPT. Las CPT de inicio muy temprano se desarrollan dentro de las 24 horas después de la LCT, las CPT de inicio temprano dentro de los 7 días y la CPT de inicio tardío después de 7 días tras una LCT. El CPT de inicio temprano son más comunes en niños y el CPT de inicio tardío es más común en adultos. El riesgo de CPT de inicio tardío aumenta en la LCT causada por una lesión penetrante, con lesiones cerebrales particularmente graves, y en pacientes con antecedentes de CPT de inicio temprano. Se prescribe comúnmente un tratamiento profiláctico con un medicamento antiepiléptico durante 7 días después de una LCT (v. cap. 85). Sin embargo, el tratamiento con un medicamento antiepiléptico más allá de 1 semana no ofrece más beneficios como agente profiláctico.

Hiperactividad simpática paroxística

La HSP es una constelación de síntomas que se manifiestan por hipertermia, taquicardia, taquipnea, diaforesis y aumento del tono, incluida la postura distónica. Es principalmente atribuible a la disregulación autonómica. El mecanismo no se ha definido claramente, pero se cree que se debe a la interrupción de la función inhibitoria del mesencéfalo en el diencéfalo. Algunos síntomas relacionados con los medicamentos pueden imitar las características de la HSP y pueden requerir la interrupción y el uso de medicamentos alternativos; p.ej., el haloperidol y la clorpromazina pueden causar el síndrome neuroléptico maligno, la fenitoína puede precipitar la fiebre y los bloqueadores de los receptores de la histamina-2 (cimetidina y ranitidina) pueden producir síntomas extrapiramidales. No existe un estándar de atención establecido para el tratamiento de la HSP, pero la bromocriptina, el propranolol o el labetalol, la clonidina, la amantadina, el baclofeno intratecal, la morfina, la benzodiacepina y la gabapentina se han utilizado con éxito variable. La HSP es un factor negativo para los resultados funcionales a corto plazo, pero no a largo plazo.

Trastornos neuroendocrinos

Los déficits de la hormona del crecimiento y la gonadotropina son los trastornos más comunes después de una LCT, lo que conlleva un retraso del crecimiento y pubertad precoz, respectivamente. Alrededor del 8% de los niños con LCT grave padecen disfunción hipofisaria crónica. Se pueden desarrollar tres tipos diferentes de trastornos del metabolismo de la sal y el agua, diabetes insípida (DI), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y pérdida de sal cerebral (CSW) después de una lesión cerebral traumática grave. La DI produce hipernatremia y se trata con desmopresina. SIADH produce hiponatremia y se trata mediante la restricción de líquidos. La CSW tiene hallazgos de laboratorio característicos de hipoosmolalidad hiponatrémica en el plasma e hiperosmolalidad hipernatrémica en la orina. En la CSW, el volumen de líquido extracelular disminuye, por lo tanto, el tratamiento requiere el reemplazo de sodio y agua.

ESPASTICIDAD

La espasticidad es una complicación importante que se desarrolla en niños con LCT grave (v. cap. 730).

Consecuencias asociadas con las lesiones cerebrales traumáticas graves

En general, cuanto más pequeño es un niño que sufre una lesión cerebral grave, mejor es el resultado funcional. Sin embargo, dada la misma gravedad, el resultado de los niños muy pequeños es peor que el de los niños mayores. La edad definida como «niños muy pequeños» (2-5 años) es variable según los estudios. No se ha identificado la razón específica de esta diferencia en los resultados, pero una explicación plausible es que, aunque los niños muy pequeños aparentemente tienen un mayor potencial de neuroplasticidad, sus cerebros inmaduros y en desarrollo son más vulnerables a la LCT.

La puntuación en la GCS es un factor pronóstico importante para la mortalidad y el resultado funcional en la fase de lesión aguda, pero no para el resultado funcional en la fase subaguda o crónica. La duración de la amnesia postraumática o el tiempo para seguir órdenes son mejores factores pronósticos para los resultados funcionales a largo plazo.

Las deficiencias cognitivas y conductuales (pobre aprendizaje de la memoria y de las habilidades ejecutivas, hiperactividad, depresión, disminución del nivel de alerta) son las secuelas más comunes y duraderas de la LCT. Estos déficits pueden impedir el éxito en la reincorporación a la escuela y la participación en actividades sociales.

Dada la misma gravedad, el resultado funcional a largo plazo de los niños que sufren traumatismos no accidentales (infligidos) es peor que el de los niños que no han sido objeto de abuso. Los niños que sufren traumatismos no accidentales suelen ser muy pequeños. Si presentaban un retraso en el desarrollo antes de su lesión cerebral, es probable que tengan un peor resultado funcional a largo plazo. El resultado funcional a largo plazo de los niños que sufren una lesión cerebral traumática es mejor que los que sufren una lesión cerebral no traumática (anóxica).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 729

Lesión medular y tratamiento de la disreflexia autonómica

Phillip R. Bryant y Ashlee Jaffe

Véase el capítulo 83.

Las personas desde el nacimiento hasta los 21 años representan el 26% de todos los casos de **lesión medular traumática (LMT).** Los niños son más susceptibles a lesiones producidas por el cinturón, lesiones cervicales superiores, LMT sin alteraciones radiológicas (**SCIWORA**) y aparición tardía de déficits neurológicos, que van desde 30 minutos a 4 días.

La forma más precisa de valorar a un paciente que ha sufrido una LMT es realizar una exploración física sistemática según los Estándares Internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de la lesión medular de la LMT, recomendados para niños de 6 años en adelante (fig. 729.1). La esperanza de vida está relacionada con el nivel neurológico de la lesión y la clasificación de la escala de deterioro ASIA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inmediatamente después de la LMT, generalmente hay un periodo de **shock espinal** con tono bajo y ausencia de reflejos. Eventualmente, pueden aparecer **signos de lesión de neurona motora superior,** incluyendo espasticidad y espasmos musculares involuntarios. Sin embargo, si hay un segmento sustancial de infarto de la médula espinal presente, los pacientes pueden tener parálisis flácida persistente.

Los niños con lesiones neurológicas a la altura de T6 o más arriba presentan más riesgo de interrupción y descentralización del sistema nervioso autónomo. Las manifestaciones más frecuentes son bradicardia, hipotensión, pérdida de control de la temperatura y, una vez resuelto el choque medular, **disreflexia autónoma (DA).** La DA es una respuesta simpática sostenida como resultado a un estímulo nocivo localizado por debajo del nivel de la lesión. Los síntomas clásicos de la DA son hipertensión, bradicardia, cefalea, y enrojecimiento de la piel por encima del nivel de la lesión, aunque síntomas vagos como fatiga, irritabilidad o llanto pueden ser los síntomas de presentación en pacientes más jóvenes. El origen del estímulo nocivo suele encontrarse en la vejiga o en la distensión rectal, pero puede deberse a otras causas (tabla 729.1). Los niños y adolescentes con LMT a nivel cervical y torácico superior tienen presiones sanguíneas basales más bajas en comparación con la población general. Por tanto, se debe tener precaución al hacer referencia a las presiones sanguíneas apropiadas para la edad, ya que las elevaciones de la presión arterial de incluso 20-40 mmHg por encima de esta línea de base inferior pueden sugerir AD. *La identificación y el tratamiento del estímulo nocivo suelen resolver los síntomas sin necesidad de administrar fármacos antihipertensivos.* En caso de que sean necesarios se recomienda utilizar antihipertensivos de acción rápida y corta, como nifedipino o nitroglicerina tópica, se aconseja tratar la presión arterial elevada mientras se identifica la causa subyacente (fig. 729.2). La DA es una emergencia médica debido al riesgo de accidente cerebrovascular y de daños a otros órganos a consecuencia de la hipotensión mantenida. Se recomienda considerar la utilización de un brazalete de alerta médica, educación a los adultos responsables y llevar una tarjeta de referencia de emergencia DA (fig. 729.3).

Los pacientes con LMT con particularmente vulnerables a la **trombosis venosa profunda** y la **embolia pulmonar** debido a la inmovilización de los miembros afectados. Entre los pacientes pediátricos la trombosis venosa profunda es más habitual después de la pubertad. Se recomienda su tratamiento

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL (ISNCSCI)

ASIA — American Spinal Injury Association · ISCOS — International Spinal Cord Society

Nombre del Paciente__________ Fecha/Hora del Examen__________

Nombre Examinador__________ Firma__________

DERECHO — MOTOR (MÚSCULOS CLAVE) — SENSITIVO (PUNTOS SENSITIVOS CLAVE: Tacto Fino (TFD), Pinchazo (PPD))

SENSITIVO (PUNTOS SENSITIVOS CLAVE: Tacto Fino (TFI), Pinchazo (PPI)) — MOTOR (MÚSCULOS CLAVE) — **IZQUIERDO**

C2, C3, C4

ESD (Extremidad Superior Derecha) / **ESI** (Extremidad Superior Izquierda)

Músculo	Nivel
Flexores del codo	C5
Extensores de muñeca	C6
Extensores de codo	C7
Flexores de los dedos de la mano	C8
Abductores del dedo meñique	T1

T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12, L1

Comentarios (¿No músculo clave? ¿Razón para NE? ¿Dolor ¿Condición No-LME?):

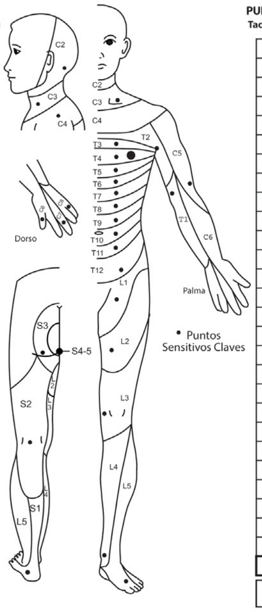

MOTOR (RESULTADOS EN EL REVERSO)

0 = Parálisis total
1 = Contracción o visible palpable
2 = Movimiento activo, gravedad eliminada
3 = Movimiento activo, contra gravedad
4 = Movimiento activo, contra resistencia moderada
5 = Movimiento activo, contra resistencia total
NE = No Examinable
0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Condición no relacionada con una-LME presente

SENSITIVO (RESULTADOS EN EL REVERSO)

0 = Ausente
1 = Alterada
2 = Normal o intacta
NE = No examinable
0*, 1*, NT* = Presencia de una condición no relacionada a LME

EID (Extremidad Inferior Derecha) / **EII** (Extremidad Inferior Izquierda)

Músculo	Nivel
Flexores de cadera	L2
Flexores de rodilla / Extensores de rodilla	L3
Dorsiflexores de tobillo	L4
Extensores del dedo gordo del pie	L5
Plantiflexores de tobillo	S1

S2, S3, S4-5

(CAV) Contracción Anal Voluntaria (SÍ/No) — (PAP) Presión Anal Profunda (Sí/No)

TOTALES DERECHA (MÁXIMO) (50) (56) (56) — (56) (56) (50) *TOTALES IZQUIERDA* (MÁXIMO)

PARCIALES MOTORES

ESD ☐ + ESI ☐ = *RMES TOTAL* ☐ — MAX (25) (25) (50)
EID ☐ + EII ☐ = *RMEI TOTAL* ☐ — MAX (25) (25) (50)

PARCIALES SENSITIVOS

TFD ☐ + TFI ☐ = *TF TOTAL* ☐ — MAX (56) (56) (112)
PPD ☐ + PPI ☐ = *PP TOTAL* ☐ — MAX (56) (56) (112)

NIVELES NEUROLÓGICOS *Pasos 1-6 para clasificación como en el reverso* — D / I: *1. SENSITIVO*, *2. MOTOR*

3. NIVEL NEUROLÓGICO DE LA LESIÓN (NLI)

4. ¿COMPLETA O INCOMPLETA? *Incompleta = Cualquier función motora o sensitiva en S4-5*

5. ESCALA DEFICIENCIA DE ASIA (AIS)

(En lesiones con función motora O sensitiva solo en S4-5) *6. ZONA DE PRESERVACIÓN PARCIAL* *Niveles más caudales con alguna inervación* — D / I: SENSITIVO, MOTOR

Page 1/2

Graduación Función Motora

0 = Parálisis total
1 = Contracción visible o palpable
2 = Movimiento activo, rango de movimiento (ROM) completo con eliminación de gravedad
3 = Movimiento activo, ROM completo contra la gravedad
4 = Movimiento activo, ROM contra resistencia moderada en una posición muscular específica
5 = (Normal) movimiento activo, ROM completo contra resistencia total en una posición muscular especifica esperada en una persona sin deficiencia alguna
NE = No examinable (por inmovilización, dolor intenso tal que impide calificar al paciente, amputación de una extremidad, o contractura de más del 50% del ROM)
0*, 1*, 2*, 3*, 4*, NT* = Condición no relacionada con una LME presente[a]

Graduación Sensitiva

0 = Ausente
1 = Alterada, sea sensación disminuida o deficiente o hipersensibilidad.
2 = Normal o intacta
NE = No Examinable
0*, 1*, NT* = Presencia de una condición no relacionada a LME[a]

[a]**Nota:** *Resultados motores o sensitivos anormales deben ser etiquetados con un "*" para indicar una deficiencia debido a una condición que no está relaciona a LME. La condición no relacionada a LME debería explicarse en el recuadro de comentarios junto con la información de cómo se determina el puntaje con fines de clasificación (al menos normal / no normal para clasificación).*

Cuándo Examinar Músculos No-Clave:

En un paciente con una clasificación de un aparente AIS B, la función de músculos no clave en más de 3 niveles por debajo del nivel motor en cada lado deben ser examinados, para clasificar la lesión con más veracidad (diferenciar entre AIS B y C)

Movimiento	Nivel de raíz
Hombro: Flexión, extensión, abducción, aducción, rotación interna y externa **Codo:** Supinación	C5
Codo: Pronación **Muñeca:** Flexión	C6
Dedos: Flexión interfalángica proximal, extensión **Pulgar:** Flexión, extensión y abducción en el plano del pulgar	C7
Dedos: Flexión en articulación metacarpofalángica **Pulgar:** Oposición, aducción y abducción perpendicular a la palma	C8
Dedos: Abducción del índice	T1
Cadera: Aducción	L2
Cadera: Rotación externa	L3
Cadera: Extensión, abducción, rotación interna **Rodilla:** Flexión **Tobillo:** Inversión y eversión **Dedos del pie:** Extensión metacarpofalángica e interfalángica	L4
Hallux o dedo gordo del pie: flexión y abducción interfalángica proximal y distal	L5
Hallux: Aducción	S1

Escala de Deficiencia de ASIA (AIS)

A = Completa. No hay preservación de función motora ni sensitiva en los segmentos sacros S4-5.

B = Sensitiva Incompleta. Hay preservación de la función sensitiva pero no de la motora en los segmentos sacros más distales S4-5 (tacto fino o pinchazo en S4-5 o presión anal profunda), y no hay preservación de función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en uno u otro lado del cuerpo.

C = Motora Incompleta. Se preserva la función motora en los segmentos sacros más caudales durante la contracción anal voluntaria (CAV) O el paciente cumple con los criterios de lesión sensitiva incompleta (función sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-S5 al examinar TF, PP o PAP), con presencia de función motora en más de tres segmentos por debajo del nivel motor ipsilateral en cualquiera de los lados del cuerpo.

(Esto incluye funciones de músculos clave o no-clave en más de tres segmentos por debajo del nivel motor para determinar el estado motor incompleto). Para AIS C – menos de la mitad de las funciones de músculo clave por debajo del NNL único tienen una clasificación de ≥ mayor o igual que 3.

D = Motora Incompleta. El estado motor incompleto tal y como fue definido arriba, con al menos la mitad (la mitad o más) de la función de los músculos clave por debajo del NNL con una clasificación de musculo mayor o igual a ≥ 3.

E = Normal. Si la sensibilidad y la función motora que se examinan con el ISNCSCI se clasifican como normales en todos los segmentos, y el paciente tenía déficits previos, entonces la clasificación AIS es E. Alguien sin LME inicial no recibe grado AIS.

Usando NE: Para documentar los niveles sensitivo, motor, y el NNL, el grado de Escala de Deficiencia de ASIA (AIS), y la zona de preservación parcial (ZPP) cuando resulta imposible determinarlos basados en los resultados del examen.

ASIA — American Spinal Injury Association

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

ISCOS — International Spinal Cord Society

Page 2/2

Pasos en la Clasificación

El siguiente orden es el recomendado para determinar la clasificación en individuos con LME

1. Determinar el nivel sensitivo para el lado derecho e izquierdo
El nivel sensitivo es el dermatoma intacto más caudal, tanto para sensación de pinchazo como para tacto fino.

2. Determinar el nivel motor para el lado derecho e izquierdo.
Definido como el músculo más bajo que tiene al menos grado 3 (examinado en posición supina), siempre y cuando las funciones de los músculos clave representados en segmentos arriba de ese nivel se juzguen como intactos (grado 5)

Nota: *en regiones en donde no hay dermatoma para examinar, el nivel motor se presume que sea el mismo que el nivel sensitivo, si la función motora por arriba de ese nivel es también normal.*

3. Determinar el nivel neurológico de la lesión (NNL).
Esto se refiere al nivel más caudal de la médula con sensibilidad intacta y fuerza en músculos antigravitatorios (3 o más) siempre y cuando la función sensitiva y motora rostralmente es normal (intacta) respectivamente. El NNL es el más cefálico de los niveles motor y sensitivo determinados en pasos 1 y 2.

4. Determinar si la lesión es Completa o Incompleta.
(i.e. ausencia o presencia de preservación sacra)
Si la contracción anal voluntaria = **No** Y todos los resultados sensitivos S4-5 = **0**
Y presión anal profunda = **No**, entonces la lesión es **Completa**.
De otra forma, la lesión es **Incompleta**.

5. Determinar el Grado de la Escala de Deficiencia de ASIA (AIS).
¿Es la lesión Completa? si Sí, AIS=A

No ↓

¿Es la lesión Motora Completa? si Sí, AIS=B

No ↓ (No=contracción anal voluntaria O función motora en más de tres niveles por debajo del nivel motor en cualquier lado, si el paciente tiene una clasificación sensitiva incompleta)

¿Al menos la mitad (la mitad o más) de los músculos clave por debajo del nivel neurológico de la lesión están en grado 3 o mejor?

No ↓ **AIS=C** — **Sí** ↓ **AIS=D**

Si la sensibilidad y la función motora son normales en todos los segmentos, AIS = E

Nota: *AIS E se usa en exámenes de seguimiento cuando una persona con una LME documentada ha recuperado función normal. Si durante el examen inicial no se encuentra déficit, la persona está neurológicamente intacta y la Escala de Deficiencia de ASIA no aplica.*

6. Determine la zona de preservación parcial (ZPP).
La ZPP se usa solo en lesiones con ausente función motora (no CAV) O función sensitiva (no SAP, no sensibilidad al TF y Pinchazo) en los segmentos sacros más distales S4-5, y se refiere a aquellos dermatomas y miotomas distales a los niveles sensitivo y motor que permanecen parcialmente inervados. Con preservación sacra o función sensitiva, la ZPP sensitiva no es aplicable y por lo tanto "NA" se registra en la casilla de la hoja de trabajo. De igual manera, si CAV está presente, la ZPP no es aplicable y registrada como"NA"

Fig. 729.1 Algoritmo de la Asociación Americana de Lesión Medular (ASIA). *(De American Spinal Injury Association: International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury (ISNCSCI). Richmond, Virginia, 2016,* http://.asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2016/02/International_Stds_Diagram_Worksheet.pdf.)

Tabla 729.1 Posibles etiologías de estímulos nocivos que pueden producir disreflexia autónoma

APARATO URINARIO
- Distensión vesical
- Litiasis vesical o renal
- Sonda obstruida o acodada
- Disinergia detrusor-esfínter
- Infección de las vías urinarias
- Instrumentos urológicos
- Litotricia por ondas de choque

APARATO GASTROINTESTINAL
- Distensión abdominal
- Impactación fecal
- Cálculos biliares
- Apendicitis
- Úlceras gástricas
- Gastritis
- Instrumentación gastrointestinal
- Hemorroides

SISTEMA INTEGUMENTARIO
- Ropa, calzado u ortesis apretadas
- Ampollas
- Quemaduras, eritema solar, congelación
- Uña encarnada
- Picaduras de insectos
- Úlceras por presión

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO
- Fracturas
- Osificación heterotópica
- Estimulación eléctrica funcional

APARATO REPRODUCTOR MASCULINO
- Epididimitis
- Compresión escrotal (por apoyarse sobre el escroto)
- Relaciones sexuales
- Enfermedades de transmisión sexual

APARATO REPRODUCTOR FEMENINO
- Menstruación
- Embarazo, sobre todo el trabajo de parto y el parto
- Vaginitis
- Relaciones sexuales
- Enfermedades de transmisión sexual

SISTEMA HEMATOLÓGICO
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

OTRAS CAUSAS SISTÉMICAS
- *Boosting* (provocación intencional de un episodio de disreflexia autónoma por parte de un atleta con lesión medular para intentar mejorar su rendimiento)
- Consumo excesivo de alcohol
- Consumo excesivo de cafeína o diuréticos
- Estimulantes de venta con o sin receta
- Abuso de sustancias

De Consortium for Spinal Cord Medicine: Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities, Washington, DC, 2001, Paralyzed Veterans of America, pp 10–11.

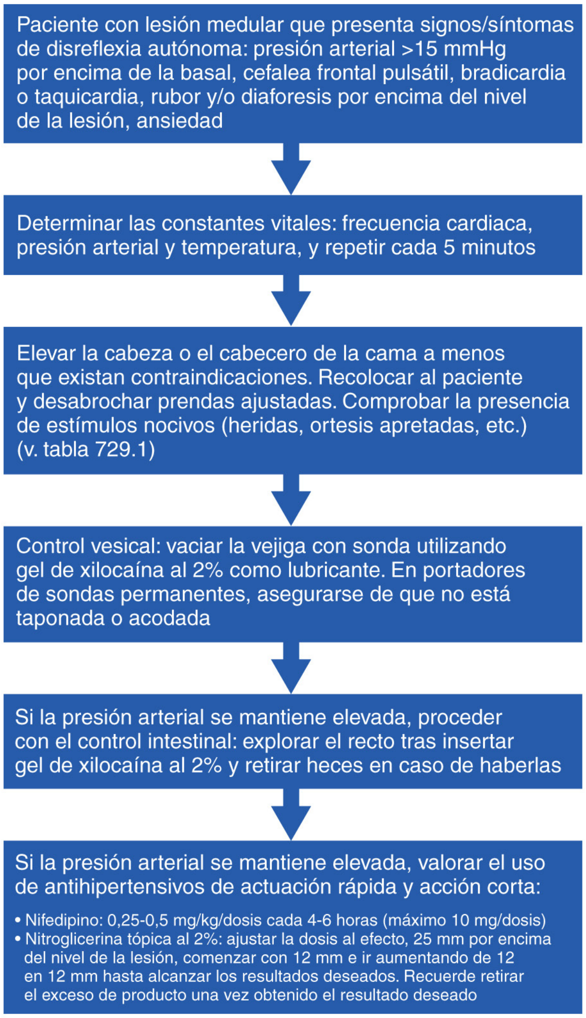

Fig. 729.2 Algoritmo para el tratamiento de la disreflexia autónoma.

profiláctico tan pronto como sea posible después de una LMT (a no ser que esté contraindicado debido a riesgo de sangrado o por un antecedente de reacción alérgica), incluyendo heparina de bajo peso molecular, medias de compresión graduadas y dispositivos de compresión secuencial de pantorrillas para niños mayores y adolescentes. La trombosis venosa profunda de aparición tardía suele suceder por la inmovilización prolongada tras una enfermedad o una intervención quirúrgica; también se recomienda adoptar medidas preventivas en estas situaciones.

Como consecuencia de la LMT, los pacientes a menudo presentan diversos grados de incontinencia intestinal y vesical. Después de una LMT la vejiga puede presentar arreflexia o hiperreflexia, y también puede ocurrir la aparición de disinergia detrusor-esfínter. Se suele utilizar la técnica del sondaje intermitente limpio (SIL) que se realiza unas 4-6 veces al día para prevenir la retención urinaria y el reflujo vesiculoureteral. El estreñimiento puede afectar negativamente el éxito de un programa SIL. Los fármacos anticolinérgicos pueden mejorar la capacidad de almacenamiento de la vejiga y prevenir la incontinencia urinaria entre sondajes vesicales. Se recomiendan antibióticos para las infecciones sintomáticas del tracto urinario; la bacteriuria asintomática, sin reflujo vesicoureteral, generalmente se debe a la colonización y no se suele tratar. Se debe promover la independencia funcional con el manejo de la vejiga y el intestino cuando sea apropiado para el desarrollo.

El manejo de la **incontinencia intestinal** requiere modificaciones en la dieta, medicamentos intestinales y evacuaciones planificadas. El vaciado se facilita mediante el uso del reflejo gastrocólico, estimulación digital, supositorios y enemas. Las personas con LMT tienen un mayor riesgo de disfagia, retraso del vaciado gástrico, íleo, úlceras gástricas, pancreatitis y síndrome de la arteria mesentérica superior. La presentación de un abdomen agudo en pacientes con LMT es difícil de identificar porque un paciente puede ser incapaz de sentir la intensidad del dolor típicamente asociada con un trastorno intraabdominal. Como resultado, un abdomen agudo puede manifestarse por signos y síntomas inespecíficos, como vómitos, dolor sordo poco localizado, inquietud, fiebre y leucocitosis.

Es preciso observar con frecuencia la posible aparición de **rupturas en la piel** y de **úlceras por presión** en pacientes con LMT, tanto durante la fase aguda como a lo largo de toda la vida. Las úlceras por presión pueden curar más lentamente en pacientes con LMT y pueden afectar significativamente la función. Las localizaciones más habituales son el occipucio, los codos, el sacro, el isquion y los talones. El riesgo de desarrollar úlceras por presión aumenta con el uso de dispositivos como el chaleco con halo y las férulas. La inspección y el cambio de postura para liberar de la presión cuando están

ATENCIÓN DOCTOR

Las siguientes recomendaciones de tratamiento son pertinentes para niños con disreflexia autonómica (DA)

- El paciente debe sentarse recto (90 grados).
- Chequear la presión cada 2 a 3 minutos.
- La revisación breve debe verificar si existe dilatación en la vejiga o en el intestino y abarcar todos los otros órganos por debajo del nivel de la lesión que pueden estar causando la DA.
- Si el paciente no tiene un catéter urinario permanente, cateterícelo. Si lo tiene, verifique que no esté doblado o trabado y que no haya constricciones u obstrucciones.
- Si la presión sistólica
  - >120 en menores de 5 años de edad
  - >130 en niños de 6 a 12 años
  - >140 en adolescentes

  dar medicación antihipertensiva de acción rápida y corta duración mientras se investiga la causa de la disreflexia.
- **Pasta Nitro:** ½ pulgada (para menores de 13) o 1 pulgada cada 30 minutos, de uso tópico sobre el nivel de lesión, limpiar cuando la presión esté estable, volver a pasar cuanto sea necesario.
- **Nifedipina** (si no se encuentra disponible la pasta Nitro): 0.25 a 0.5 mg/kg por dosis (menores de 13) o dosis de 10mg (mayores de 13), de acción inmediata. Déle la pasta sublingual o pídale al paciente que mastique, cada 20 a 30 minutos, cuantas veces sea necesario.
- **Antihipertensivos intravenosos:** solo con monitoreo constante (terapia intensiva).
- Revisar síntomas y presión por un mínimo de 2 horas tras haber resuelto el episodio.
- ¡La disreflexia puede causar convulsiones o apoplejía y ser fatal!

MI INFORMACIÓN

Nombre: ____________

HISTORIA CLÍNICA

Presión sanguínea base: ____________

Ubicación neurológica de la lesión: ____________

Lugar principal de atención médica: ____________

Teléfono: ____________

Alergias: ____________

CONTACTO POR EMERGENCIA

En caso de emergencia llamar a: ____________

Relación: ____________

Teléfono: ____________

Este proyecto ha sido patrocinado en parte por la subvención número 90PR3002, de la Administración para Vida en Comunidad de los Estados Unidos, Departamento de Servicios de Salud y Humanos, Washington, D.C. 20201. Los concesionarios que realizan proyectos bajo el patrocinio del gobierno son alentados a expresar libremente sus hallazgos y conclusiones. Los puntos de vista u opiniones, por lo tanto, no representan necesariamente las normas oficiales de la administración Para la Vida en Comunidad.

Edición pediátrica

DISREFLEXIA AUTONÓMICA (DA)

QUÉ ES:

La presión sanguínea mide cómo se mueve la sangre del corazón al resto del cuerpo. La disreflexia autonómica (DA) afecta la presión de las personas con lesiones medulares a nivel torácico 6 y superior. El cuerpo se confunde cuando algo dañino o doloroso lo está lastimando y no puede descifrar qué es. Esto genera pánico en el cuerpo y hace que la presión suba. Es peligroso si la presión sube demasiado. Es importante ver qué es lo que está lastimándolo a uno y hacer que pare. El no arreglarlo puede causar problemas y enfermar seriamente a la persona.

¡La disreflexia autonómica es una emergencia médica!

CAUSAS COMUNES:

- Vejiga llena
- Intestino lleno/constipación
- Heridas
- Fracturas
- Quemaduras
- Infecciones
- Uñas encarnadas
- Cualquier trastorno o procedimiento que cause dolor o molestia debajo del nivel neurológico de la lesión.

SÍNTOMAS Y SIGNOS COMUNES

SOBRE EL NIVEL DE LA LESIÓN

- Hipertensión *(una subida rápida de la presión, sistólica de 20 a 40 mm Hg más que lo común)*
- Bradicardia *(pulsaciones lentas)* o taquicardia *(pulsaciones rápidas)*
- Fuerte dolor de cabeza
- Estar nervioso, preocupado o con miedo
- Mejillas, cuello u hombros colorados
- Visión nublada
- Nariz tapada
- Transpiración
- Piel de gallina
- Hormigueo

DEBAJO DEL NIVEL DE LA LESIÓN

- Malestar estomacal, sensación de querer vomitar
- Escalofríos sin fiebre
- Piel húmeda
- Piel fría
- Palidez

QUÉ HACER

- ❑ **Sentarse:** siéntate derecho o pon la cabeza recta.

  IMPORTANTE: Continúa sentado o erguido hasta que la presión sanguínea vuelva a la normalidad.
- ❑ **Sacarse:** quítate o desprende cualquier cosa ajustada o restrictiva.
- ❑ **Revisar la presión:** chequea la presión sanguínea cada 5 minutos si continúa por arriba de lo normal (15 mm Hg más de lo normal en niños, de 15 a 20 en adolescentes). Asegúrate que se use el tamaño adecuado de brazalete para la presión.
- ❑ **Chequear la vejiga:** vacía la vejiga (cateteriza). Si tienes un catéter permanente, verifica que no esté doblado o bloqueado.
- ❑ **Controlar el intestino:** vacíalo tras insertar un gel o crema de anestesia.
- ❑ **Revisa la piel:** busca nuevas heridas, llagas, quemaduras, cortes, picaduras de insectos, etc.
- ❑ **Busca otra fuente:** cerciórate que no exista ninguna otra causa de dolor, daño o irritación si los síntomas persisten.
- ❑ **Pide ayuda:** si no puedes resolverlo por tu cuenta, llama y pide ayuda al proveedor de atención médica o anda a la sala de emergencias más cercana.

IMPORTANTE: si vas al hospital, diles a los doctores y enfermeras que tienes disreflexia y deben chequearte la presión, que debes mantenerse sentado y que se precisa localizar la causa.

CHRISTOPHER & DANA REEVE FOUNDATION
PARALYSIS RESOURCE CENTER

636 Morris Turnpike
Suite 3A
Short Hills, NJ 07078
Tel: (800) 539-7309
Fax: (973) 912-9433
www.paralisis.org

International Center for Spinal Cord Injury
at Kennedy Krieger Institute
Research. Restoration. Recovery.

707 North Broadway
Baltimore, MD 21205
Tel: (443) 923-9230
Fax: (973) 912-9433
www.spinalcordrecovery.org

Fig. 729.3 Ejemplo de tarjeta de emergencia de disreflexia autonómica pediátrica, que se puede descargar en varios idiomas de forma gratuita de Christopher & Dana Reeve Foundation Paralysis Resource Center website. *(https://www.christopherreeve.org/living-with-paralysis/free-resources-and-downloads/wallet-cards.)*

sentados es importante para minimizar el riesgo de desarrollar úlceras por presión.

En función de la altura de la lesión, la parálisis del diafragma o de los músculos intercostales y abdominales puede provocar una insuficiencia respiratoria restrictiva con tos ineficaz. En ciertos pacientes se valorará entrenar los músculos respiratorios, utilizar fajas abdominales o dispositivos no invasivos para ventilar y mantener limpia la vía aérea, como la técnica de tos asistida mediante insuflación-exuflación mecánica.

La **espasticidad** generalmente aumenta con la estimulación nociva y puede interferir con el sueño, la comodidad, la postura y la atención. La espasticidad no tratada puede conducir al desarrollo de contracciones y limitaciones funcionales. El manejo incluye tratamiento farmacológico, estiramiento, entablillado y posicionamiento para reducir el tono. La espasticidad focal puede tratarse mediante quimiodenervación con inyección de toxina botulínica en los músculos hipertónicos seleccionados o fenol en la zona perineural. La administración intratecal de baclofeno puede ser una opción en casos de espasticidad generalizada o espasticidad predominante en las extremidades inferiores.

A consecuencia de la inmovilización prolongada aumenta la resorción ósea. Si los riñones no excretan correctamente el exceso de calcio puede aparecer un cuadro insidioso con dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo, polidipsia, poliuria y cambios en el comportamiento. La **hipercalcemia por inmovilización** se trata con la administración intravenosa de suero salino normal y bifosfonatos como el pamidronato. Si no se trata la hipercalcemia de inmovilización puede producir nefrocalcinosis, urolitiasis o insuficiencia renal.

La osteopenia comienza inmediatamente después de la LMT y se estabiliza unos 6-12 meses después. Las **fracturas patológicas** pueden aparecer a consecuencia de la pérdida de densidad mineral ósea. Las fracturas se localizan con mayor frecuencia en la región supracondílea del fémur y en la tibia proximal; a menudo se producen durante el entrenamiento de la deambulación o con traumatismos mínimos y dentro del rango de la movilidad articular. Las precauciones son necesarias porque las fracturas pueden ocurrir con traumatismos menores, ejercicios de rango de movimiento y entrenamiento de la marcha. El tratamiento consiste en el uso de férulas o yesos extraíbles bien acolchados sobre las prominencias óseas para evitar la aparición de grietas cutáneas, que son más probables con piel sin sensibilidad debajo del yeso. Es recomendable prevenir las fracturas con ejercicios progresivos de carga, si es factible y seguro, y suplementos de calcio y vitamina D.

El desarrollo de deformidades espinales y de escoliosis es altamente prevalente entre los pacientes que sufren una LMT tanto antes de la pubertad, y algunos de estos niños requerirán su corrección mediante cirugía. Debido a la elevada incidencia de escoliosis se recomienda realizar radiografías de la columna toracolumbar-sacra generalmente cada 6 meses antes de alcanzar la madurez esquelética y cada 12 meses después. Los niños que sufren lesiones antes de la pubertad también son susceptibles a la luxación de la cadera y requieren exámenes periódicos para esta afección. La **osificación heterotópica** es menos frecuente en niños en comparación con adultos y puede ocurrir en promedio 14 meses después de la lesión inicial.

Los niños y adolescentes con LME tienen riesgo de disminución de la masa muscular, resistencia a la insulina, disminución del transporte de glucosa, dislipidemia, obesidad y disminución de la salud ósea a medida que envejecen. La educación y la monitorización de la nutrición son importantes para disminuir las morbilidades a largo plazo. El ejercicio y las actividades que promueven la actividad física y el estado físico son importantes para su bienestar.

La adaptación psicológica a la LMT está influenciada por la edad de desarrollo en el momento de la lesión. Una LMT afectará al desarrollo psicosocial del niño, por lo que hay que vigilar estrechamente su adaptación. Los resultados a largo plazo relacionados con el afrontamiento, la depresión y la ansiedad son mejores en adultos que sufrieron lesiones durante la infancia, en comparación con aquellos que sufrieron lesiones en la edad adulta. Las estrategias positivas de afrontamiento y un apoyo social fuerte se asocian a una mayor participación social. Se debe proporcionar educación sobre el desarrollo y la función sexual en personas que han sufrido una LMT.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación funcional después de una LMT depende de la altura de la lesión y del grado de afectación. Se ha determinado que la exploración realizada al menos 72 horas después de la lesión es un mejor indicador del pronóstico que las exploraciones practicadas más tarde. La reevaluación después de la recuperación del shock espinal proporciona información pronóstica adicional. Los responsables de determinar y comunicar el diagnóstico deben mostrar prudencia y comprender las limitaciones de las exploraciones anorrectales en los niños, de cara a establecer el grado de afectación. Los pacientes con una lesión inicial incompleta tienen más probabilidades de que se produzca una eventual recuperación neurológica. La altura neurológica de la lesión puede ayudar a determinar el grado de independencia para las actividades funcionales (tabla 729.2).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 729.2 Resultados funcionales previstos un año después de la lesión y/o el diagnóstico según el nivel neurológico afectado

	C1-C4	C5	C6	C7	C8-T1
Alimentarse	Dependiente	Independiente con material de apoyo tras la adaptación	Independiente con o sin material de apoyo	Independiente	Independiente
Arreglarse	Dependiente	Requiere ayuda mínima tras adaptar material de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Independiente con material de apoyo	Independiente
Ponerse ropa en las extremidades superiores	Dependiente	Requiere ayuda	Independiente	Independiente	Independiente
Ponerse ropa en las extremidades inferiores	Dependiente	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Normalmente independiente
Bañarse	Dependiente	Dependiente	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Requiere cierta ayuda para ser independiente con material de apoyo	Independiente con material de apoyo
Cambiar de posición en la cama	Dependiente	Requiere ayuda	Requiere ayuda	Independiente con cierta ayuda	Independiente
Desplazamiento del peso del cuerpo	Independiente en silla de ruedas eléctrica; dependiente en silla manual	Requiere ayuda excepto si se dispone de silla eléctrica	Independiente	Independiente	Independiente

(Continúa)

Tabla 729.2 Resultados funcionales previstos un año después de la lesión y/o el diagnóstico según el nivel neurológico afectado *(cont.)*

	C1-C4	C5	C6	C7	C8-T1
Transferencia	Dependiente	Requiere ayuda máxima	Con cierta ayuda independiente en superficies niveladas	Independiente con o sin tablas para nivelar superficies	Independiente
Propulsión de la silla de ruedas	Independiente si es eléctrica; dependiente si es manual	Independiente, si es eléctrica; independiente con cierta ayuda con la manual si se nivelan las superficies	Independiente, con silla manual con llantas recubiertas en superficies niveladas	Independiente, excepto en los bordillos y terreno irregular	Independiente
Conducir	Imposibilitado	Independiente con adaptaciones	Independiente con adaptaciones	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada	Coche con controles manuales o furgoneta adaptada

	T2-T9	T10-L2	L3-L5
Actividades de la vida diaria (arreglarse, alimentarse, vestirse, bañarse)	Independiente	Independiente	Independiente
Función intestinal/vesical	Independiente	Independiente	Independiente
Transferencia	Independiente	Independiente	Independiente
Deambulación	Ponerse de pie con un andador, mesa basculante o silla de ruedas Solo como ejercicio	Deambulación dentro de casa con ortesis	Es posible la deambulación dentro de su entorno habitual

De Kirchblum SC, Ho C, Druin E, et al: Rehabilitation after spinal cord injury. En Kirchblum SC, Campagnolo D, DeLisa JE, editors: *Spinal cord medicine*, Philadelphia, 2002, Lippincott, Williams & Wilkins, pp 275–298.

Capítulo 730

Espasticidad

Joyce L. Oleszek y Loren T. Davidson

La espasticidad forma parte del síndrome de neurona motora superior; se caracteriza por una resistencia dependiente de la velocidad al movimiento pasivo en todo su recorrido, que provoca reflejos tónicos de estiramiento junto con unos reflejos tendinosos exagerados. El tratamiento de la espasticidad consiste en determinar cuál es el grado tolerable de espasticidad que ofrece ventajas funcionales y qué grado de espasticidad es contraproducente y posiblemente dañino. Al diseñar un plan de tratamiento hay que tener en cuenta tanto los efectos positivos como los negativos de la espasticidad; el tratamiento debe optimizar el funcionamiento al tiempo que minimiza la sedación y los efectos adversos.

FÁRMACOS ORALES

Los fármacos orales suelen utilizarse al comienzo del tratamiento de la espasticidad generalizada (tabla 730.1). A pesar de haberse demostrado la eficacia de ciertos antiespasmódicos, su uso debe supeditarse al beneficio funcional, ya que los efectos adversos son muy frecuentes. Los fármacos más utilizados son el baclofeno, las benzodiazepinas (diazepam, clonazepam), el dantroleno sódico, la tizanidina y la clonidina.

Fármacos GABAérgicos

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. Los dos receptores de GABA más importantes para el control farmacológico de la espasticidad son el $GABA_A$ y el $GABA_B$. El mecanismo de acción de las **benzodiazepinas** consiste en aumentar la afinidad del GABA por el receptor $GABA_A$. Esto produce una inhibición presináptica y un efecto inhibidor neto, tanto a nivel medular como supraespinal. El **diazepam** es la benzodiazepina más utilizada para tratar la espasticidad, debido a su vida media prolongada que facilita el espaciamiento de las dosis. El **clonazepam** es una buena opción para los niños menores de 2 años al existir una formulación líquida y recomendaciones para su posología. Los efectos cognitivos de las benzodiazepinas limitan su uso en personas con espasticidad grave, dado que al incrementar la dosis también aumenta la sedación. Además, la sedación y la ralentización cognitiva limitan la utilidad de las benzodiazepinas en personas con espasticidad de origen cerebral, ya que puede obstaculizar la recuperación de lesiones cerebrales adquiridas y el desarrollo cognitivo en los retrasos congénitos del desarrollo. El consumo de benzodiazepinas puede dar lugar a dependencia fisiológica, por lo que se debe evitar retirarlas de forma brusca para prevenir la abstinencia.

El **baclofeno** es un agonista $GABA_B$ que constituye el tratamiento de elección en la espasticidad de origen medular. El baclofeno tiene un efecto inhibitorio sobre los reflejos medulares monosinápticos y polisinápticos. Lamentablemente, también existen receptores a nivel supraespinal, por lo que produce sedación al igual que el resto de GABAérgicos. En la mayoría de los casos se tolera mejor la sedación con la administración diurna de baclofeno que con las benzodiazepinas. La administración intratecal de baclofeno (BIT) mediante una bomba (ver discusión después) permite una mayor selectividad a la hora de reducir la espasticidad y los efectos adversos cognitivos. *Debe evitarse* la interrupción brusca del baclofeno, tanto oral como intratecal, ya que puede dar lugar a un síndrome de abstinencia potencialmente letal.

Agonistas α_2

La **clonidina** y la **tizanidina** son ejemplos de agonistas α_2 que actúan a nivel central, reduciendo la espasticidad y con un efecto antinociceptivo. La clonidina se utiliza con más frecuencia como antihipertensivo. La clonidina actúa sobre la espasticidad mediante la inhibición presináptica de las neuronas sensitivas aferentes, junto con la liberación de glutamato a nivel medular. Los efectos adversos que limitan el uso de la clonidina como antiespasmódico son la hipotensión, la bradicardia, la sedación, el deterioro cognitivo y la xerostomía.

La **tizanidina** es un agonista noradrenérgico α_2 con una eficacia comparable al diazepam y al baclofeno en cuanto a reducción del tono. En comparación con la clonidina, la tizanidina presenta unos efectos hemodinámicos menos potentes, por lo que se prefiere en el tratamiento de la espasticidad. Debido a su semivida de 2,5 horas es preciso administrarla con frecuencia para alcanzar unos niveles estables. Sus principales efectos adversos son hipotensión, sedación, xerostomía, mareo, alucinaciones y toxicidad hepática.

Bloqueadores del calcio de acción periférica

El **dantroleno sódico** actúa en el músculo esquelético, bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. A pesar de tener un lugar de

Tabla 730.1 Pautas de posología, acciones farmacológicas y perfil de efectos adversos de los antiespasmódicos orales prescritos con más frecuencia en niños

FÁRMACO (POSOLOGÍA, RANGO DE EDAD/PESO)	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS/PRECAUCIONES
Baclofeno (0,125-1 mg/kg/día) *Posología:* *2-7 años:* 2,5-10 mg 3-4 veces al día (10-40 mg/día) *8-12 años:* 5-15 mg 3-4 veces al día (15-60 mg/día) *12-16 años:* 5-20 mg 3-4 veces al día (20-80 mg/día) Nota: en caso de insuficiencia renal se recomienda reducir la dosis	• Actúa a nivel central, estructura análoga a la del GABA • Se une a los receptores $GABA_B$ provocando la inhibición postsináptica de los reflejos medulares mono/polisinápticos • Absorción rápida, máximo nivel plasmático en 1 hora, semivida 5,5 horas • Excreción renal (70-80% inalterado) • Excreción hepática (15%)	• Depresión del sistema nervioso central (sedación, somnolencia, fatiga) • Náuseas • Cefalea • Mareo • Confusión • Euforia • Alucinaciones • Hipotonía • Ataxia • Parestesias Nota: **la retirada brusca** puede producir convulsiones, alucinaciones, espasmos musculares de rebote e hiperpirexia
Diazepam (0,12-0,8 mg/kg/día) *Posología:* *6 meses-12 años:* 0,12-0,8 mg/kg/día v.o. repartidos cada 6-8 horas *>12 años:* 2-10 mg v.o. 2-4 veces al día Nota: la prescripción de una sola dosis al acostarse o de una dosis proporcionalmente mayor al acostarse reduce la sedación diurna	• Actúa a nivel central, se une a los receptores $GABA_A$ que median en la inhibición presináptica de la formación reticular del tronco del encéfalo y de las vías medulares polisinápticas • Absorción rápida, niveles plasmáticos máximos en 1 hora, semivida de 30-60 horas	• Depresión del sistema nervioso central (sedación, deterioro de la memoria y la atención) • Ataxia • Dependencia/posibilidad de abuso/sobredosis • Síndrome de abstinencia (con ansiedad, agitación, irritabilidad, temblores, contracciones musculares, náuseas, insomnio, convulsiones, hiperpirexia) • Mayor potencial de efectos adversos con bajos niveles de albúmina debido a que se une a las proteínas en un 98%
Dantroleno sódico (3-12 mg/kg/día) *Posología:* *Para niños >5 años:* 6-8 mg/kg/d v.o. repartidos en 2-3 tomas diarias Comenzar con 0,5 mg/kg 1-2 veces al día durante 7 días, luego 0,5 mg/kg 3 veces al día durante 7 días, luego 1 mg/kg 3 veces al día durante 7 días y, por último, 2 mg/kg 3 veces al día hasta un máximo de 12 mg/kg/d o 400 mg/día	• Actúa a nivel periférico, bloquea la liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático, desacoplando la excitación neuronal y la contracción del músculo esquelético • Niveles plasmáticos máximos en 3-6 horas (metabolito activo 4-8 horas), con una semivida aprox. de unas 15 horas	• Malestar • Fatiga • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Debilidad muscular a dosis elevadas Nota: Hepatotoxicidad (es OBLIGATORIO comprobar las pruebas de función hepática basales antes de comenzar el tratamiento con dantroleno, repetirlas semanalmente mientras se ajusta la dosis y luego cada 1-2 meses). ***Se debe interrumpir*** la administración del fármaco ***inmediatamente*** en caso de elevación de las enzimas hepáticas
Tizanidina *Posología:* *En niños <10 años:* Comenzar con 1 mg v.o. al acostarse y aumentar hasta 0,3-0,5 mg/kg repartidos en 4 dosis *En niños >10 años:* Comenzar con 2 mg v.o. al acostarse y aumentar según la respuesta, con un máximo de 24 mg/día repartidos en 3-4 dosis	• Actúa a nivel central, actividad agonista del receptor alfa-2 adrenérgico tanto en la médula como a nivel supraespinal. Impide la liberación de aminoácidos excitatorios facilitando la inhibición presináptica • Buena absorción oral, niveles plasmáticos máximos en 1-2 horas, con una semivida de 2,5 horas	• Sequedad de boca • Somnolencia • Cansancio • Cefalea • Mareo • Insomnio • Ansiedad • Agresividad • Cambios de humor • Alucinaciones visuales • Riesgo de hipotensión (aunque tiene 10 veces menos potencia antihipertensiva que la clonidina) • Náuseas • Vómitos • Estreñimiento Nota: Realizar pruebas de función hepática basales y a los 1, 3 y 6 meses después de alcanzar la dosis deseada
Clonidina *Posología:* 0,025-0,1 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis	• Actúa a nivel central, agonista alfaadrenérgico mixto con actividad predominante alfa-2 que provoca la hiperpolarización de membrana en múltiples localizaciones del cerebro, el tronco del encéfalo y astas dorsales de la médula espinal • Se absorbe rápidamente por vía oral, niveles plasmáticos máximos en 1-1,5 horas, semivida de 6-20 horas	• Somnolencia • Sequedad de boca • Bradicardia • Hipotensión ortostática Nota: La interrupción brusca puede provocar hipertensión de rebote

acción periférico, el dantroleno puede producir sedación, aunque en un grado menor que otros fármacos que actúan a nivel central. El dantroleno es eficaz en la reducción tanto del clonus como de la espasticidad, pero a expensas de debilitar el músculo esquelético de forma no selectiva. La debilidad generalizada resultante limita su utilidad en pacientes con capacidad de deambulación. En menos del 1% de los pacientes tratados con dantroleno aparece una grave hepatotoxicidad que puede ser letal. El riesgo de toxicidad hepática aumenta con la edad, la dosis y en las mujeres.

La posología pediátrica de los fármacos para tratar la espasticidad es muy variable, por lo que es necesario ajustarla según la respuesta de cada niño. La elección del medicamento suele fundamentarse en la experiencia personal y en el equilibrio entre los beneficios y los posibles efectos adversos. En la tabla 730.1 se muestran las pautas de posología.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la espasticidad cuando esta provoque un deterioro funcional significativo refractario al tratamiento conservador. La combinación de distintas opciones terapéuticas como inyecciones y fármacos sistémicos puede ser muy eficaz.

Las **inyecciones intramusculares de toxina botulínica (TXB)** y la **neurólisis con fenol/alcohol** se utilizan para tratar zonas focales de espasticidad. Estas inyecciones son más eficaces en niños con hipertonía localizada en músculos específicos y en aquellos que no presentan contracturas importantes. La TXB bloquea la transmisión de la señal en la unión neuromuscular al evitar la liberación de acetilcolina a partir del axón presináptico de la placa motora terminal. El tratamiento con TXB tipo A es el más frecuente, pero también se utiliza la TXB tipo B. El periodo de relajación con utilidad clínica suele ser de 12-16 semanas; se recomienda espaciar las inyecciones como mínimo 3 meses para evitar la formación de anticuerpos neutralizantes. Entre los poco frecuentes efectos adversos asociados al uso de TXB se encuentran el dolor en el punto de inyección y la debilidad muscular focal. Es obligatorio que todos los productos que contengan TXB lleven una etiqueta que advierta que sus efectos pueden extenderse desde la zona de inyección a otras partes del cuerpo, provocando síntomas semejantes a los del botulismo. La administración simultánea de TXB con aminoglucósidos u otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular (p.ej., bloqueantes no despolarizantes similares al curare, lincosamidas, polimixinas, quinidina, sulfato de magnesio, anticolinesterásicos, cloruro de succinilcolina) debe hacerse con precaución, ya que el efecto de la toxina puede verse potenciado. La TXB-A es un tratamiento eficaz y normalmente seguro para la espasticidad del miembro superior e inferior; los estudios sobre mejoría funcional son contradictorios. El uso a largo plazo de TXB-A con inyecciones reiteradas en niños con parálisis cerebral es seguro y eficaz. Las inyecciones de TXB-A en el gastrocnemio pueden combinarse con yesos seriados para mejorar el arco de movimiento del tobillo y la marcha.

Las inyecciones perineurales con **fenol** suelen realizarse en los grandes músculos proximales (bíceps braquial, aductores de la cadera, isquiotibiales); su efecto clínico suele durar más que el de la TXB, oscilando entre los 3 y los 18 meses. La inyección de fenol en la rama anterior del nervio obturador en niños con parálisis cerebral es segura y eficaz. El precio reducido del fenol supone una gran ventaja con respecto a la TXB, pero la necesidad de anestesia general y de guiarse mediante estimulación eléctrica tal vez contrarreste el ahorro en el coste. La combinación de inyecciones de fenol con TXB permite tratar un mayor número de músculos afectados, si se inyecta la dosis máxima recomendada de cada procedimiento. El fenol es seguro en los niños, aunque en raras ocasiones pueden aparecer disestesias transitorias.

El **baclofeno intratecal (BIT)** es altamente eficaz para tratar la espasticidad grave. El BIT se libera en el espacio intratecal mediante una bomba de infusión y un catéter implantados quirúrgicamente. Este método de administración tiene las ventajas, con respecto a la administración enteral, de reducir al mínimo los efectos depresores del sistema nervioso central y de permitir el ajuste de la dosis necesaria para alcanzar un efecto funcional. Se puede administrar una dosis en bolo de baclofeno por punción lumbar como cribado preoperatorio para evaluar la respuesta al tratamiento y su efecto sobre las capacidades funcionales. Es necesario establecer claramente los objetivos del tratamiento, ya sean mejorar la función, la comodidad y/o la asistencia. Algunas familias no pueden permitirse el coste del tratamiento y su mantenimiento. La punta del catéter se suele colocar en C5-T2, pero puede colocarse intraventricular en casos de distonía grave. El BIT es eficaz en niños con parálisis cerebral; se observa una reducción significativa en la espasticidad de los miembros superiores e inferiores durante 10 años. También mejora el habla, la comunicación y el control de la saliva. Los efectos adversos más frecuentes y graves asociados al dispositivo y a su implantación son el desplazamiento del catéter fuera del espacio intratecal, la rotura o corte del catéter y las infecciones en el lugar de implantación, incluida la meningitis. Las interferencias electromagnéticas y la resonancia magnética (RM) pueden provocar cambios transitorios en el funcionamiento de la bomba y variaciones en la velocidad de infusión. Aunque las bombas de baclofeno no contraindican la realización de RM, por precaución se recomienda comprobar el funcionamiento del programa de la bomba después de realizar la RM. Es necesario sustituir la bomba de BIT cada 5-7 años, según lo que dure la batería. Existen bombas de 20 y de 40 ml; ambas tienen un diámetro de 8,75 cm. Hay que rellenar la bomba a intervalos regulares de 2-6 meses, según la dosis administrada y el tamaño de la bomba, lo cual se puede llevar a cabo fácilmente de forma ambulatoria. La **abstinencia por retirada del BIT** es una emergencia médica que debe identificarse rápidamente y que requiere un tratamiento agresivo. Puede dejar secuelas como fiebre elevada, alteración del estado mental, espasticidad de rebote exagerada y rigidez muscular que, en casos aislados, puede avanzar hacia una rabdomiólisis, un fallo multiorgánico y la muerte. Para prevenir la retirada brusca del BIT hay que ser muy cuidadoso con la programación del sistema de infusión, la planificación de los llenados y observar las alarmas de la bomba. Los cuidadores del paciente deben conocer los primeros síntomas de la abstinencia de baclofeno.

La **rizotomía dorsal selectiva (RDS)** es un procedimiento quirúrgico ampliamente utilizado para tratar la espasticidad. La técnica consiste en la realización de laminectomías osteoplásticas a un solo nivel o a varios niveles para exponer las raíces dorsales de L2-S1. Habitualmente se seccionan de forma selectiva el 25-70% de las raicillas dorsales con la guía de un monitor electrofisiológico. Los niños de 3-8 años con diplejía espástica, mínima afectación de las extremidades superiores, buenas capacidades motoras selectivas y fuerza, y mínimas contracturas son los mejores candidatos a RDS. La capacidad preoperatoria de levantarse a partir de una posición en cuclillas con apoyo mínimo o, en niños más pequeños, la capacidad de gatear sobre manos y pies se consideran factores predictivos positivos de un buen resultado tras RDS. Los niños deben poseer una gran capacidad cognitiva y social para soportar el intenso programa de fisioterapia postoperatoria obligatorio. Los resultados a largo plazo a los 5 y 20 años después de la RDS en niños muestran una mejoría de la espasticidad, de la función motora y del patrón de la marcha. La RDS reduce la necesidad de cirugías ortopédicas en el 35% de los niños; esto es más probable cuando se realiza la RDS antes de los 5 años de edad. Son poco frecuentes las complicaciones a largo plazo como disfunción sensitiva, disfunción vesical o intestinal y el dolor de espalda. Se ha planteado la preocupación sobre el posible riesgo de deformidades vertebrales con las laminectomías a varios niveles, pero no existen datos que respalden claramente dicho riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 731
Parálisis braquial obstétrica

Maureen R. Nelson

La parálisis braquial obstétrica (PBO) puede provocar una debilidad marcada del brazo en los niños, con las consiguientes deficiencias funcionales. Los nervios del brazo se ven afectados con diferentes grados de debilidad y de pérdida sensitiva. La mayoría de los niños se recupera espontáneamente y por completo, pero el 20-30% de los niños con PBO presenta deficiencias funcionales permanentes (v. cap. 120.6).

El mecanismo por el que se produce la PBO es un estiramiento lateral del plexo braquial en la gran mayoría de los casos. Un pequeño número de casos se debe a variantes anatómicas en huesos, vasos y tendones. Se ha descrito una incidencia de PBO de 0,5-4,6 por 1.000 nacidos vivos; esta variabilidad se ha atribuido al tipo de asistencia obstétrica y al tamaño de los recién nacidos, que varían según el lugar del mundo.

Entre los factores de riesgo para que se lesione el plexo braquial en el parto se encuentran los antecedentes de hijos con PBO, la distocia de hombros, un peso al nacer >4 kg, las madres multíparas, las madres con un aumento excesivo de peso durante el embarazo y las madres diabéticas. Los partos de gemelos o trillizos, así como los partos por cesárea, se han descrito como

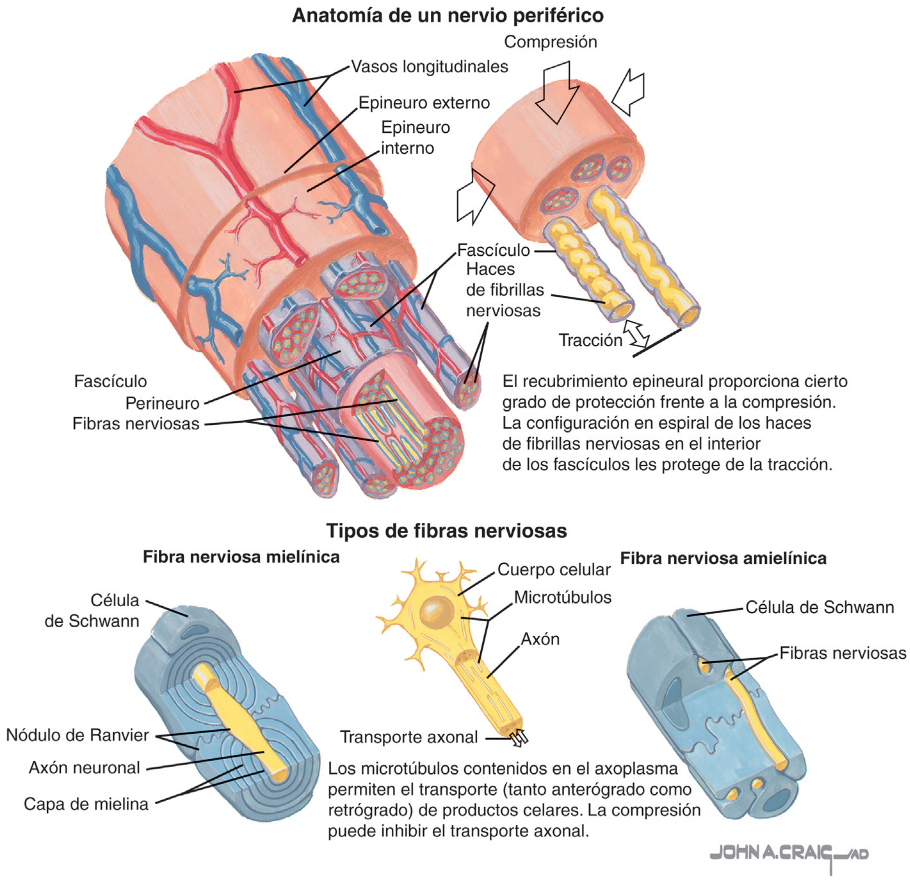

Fig. 731.1 Anatomía de un nervio periférico. *(Ilustración de Netter obtenida de www.netter-images.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)*

factores protectores frente a la PBO. Los factores con mayor riesgo de mal resultado son el peso al nacer mayor de 4 kg, el síndrome de Horner, la presentación cefálica y la inducción del parto.

Las lesiones nerviosas que pueden producirse son la neuroapraxia, la neurotmesis y la axonotmesis. La **neuroapraxia** es la más benigna de todas y consiste en una pérdida reversible de la conducción nerviosa y siempre se recupera. La **neurotmesis** es la más grave de todas y consiste en la sección completa del nervio; el término *avulsión* describe la sección en una lesión preganglionar, mientras que se denomina *rotura* al mismo problema en una lesión posganglionar. La **axonotmesis** es la forma intermedia y la más difícil de delimitar. Consiste en la interrupción del epineuro con una lesión variable de los axones (fig. 731.1). Los nervios consisten en grupos de fascículos que, a su vez, están formados por grupos de axones. La variación de los hallazgos de la axonotmesis contribuye en gran parte al dilema diagnóstico y a la dificultad para predecir el grado de recuperación.

El plexo braquial consta de las ramas primarias anteriores o raíces de C5, C6, C7, C8 y T1 (fig. 731.2). A su vez, las raíces de C5-C6 forman el tronco superior, la de C7 forma el tronco medio y las de C8-T1 forman el tronco inferior. Las divisiones posteriores de cada tronco forman el fascículo posterior. La división anterior del tronco inferior da lugar al fascículo medial. El fascículo lateral está formado a partir de las divisiones anteriores de los troncos superior y medio. La valoración de las raíces, troncos y fascículos de los que parten los nervios ayuda a determinar el lugar de la lesión.

La **parálisis de Erb** se suele describir como la parálisis del tronco superior o de C5-6. Es el tipo de PBO más frecuente con diferencia; y junto con la lesión de C5-7, a veces llamada parálisis de Erb extendida conforman el 75% de los recién nacidos con PBO. Se ha demostrado que estos dos grupos tienen una mejor tasa de recuperación de la funcionalidad del brazo, con el 80% y 60% respectivamente. La **parálisis de Klumpke,** en la que se afectan C8-T1, es sumamente rara entre las PBO; solo suele aparecer en casos de variantes anatómicas. Cuando un neonato presenta una deficiencia correspondiente a C8-T1, lo más probable es que tuviese una PBO completa de C5-T1 y posteriormente se haya recuperado la porción superior del plexo. Esto es posible debido a que C4, C5, C6 y en ocasiones C7 están protegidas al salir de la médula, ya que recorren las apófisis transversas en el interior de un canal formado por tejido conjuntivo, mientras que C8 y T1 no cuentan con esta protección. Una lesión medular también puede producir una deficiencia de C8-T1, por lo que es importante buscar otros indicios de lesión medular en el resto del cuerpo. También hay que tener en cuenta la posibilidad de variantes anatómicas, como costillas anómalas o tendones anómalos que en realidad puede causar un déficit de C8-T1 solo. Las fibras sensoriales también están relativamente protegidas en comparación con las fibras motoras, porque las fibras sensoriales se unen fuera de la médula espinal hacia el ganglio de la raíz dorsal, donde se encuentran sus cuerpos celulares. Las fibras motoras tienen los cuerpos celulares dentro de la médula espinal y, por tanto, no son tan cohesivas en su trayecto. Por tanto, las fibras sensoriales pueden estar preservadas, mientras que las fibras motoras muestran déficits clínicos.

Dado que las distintas partes del plexo braquial tienen riesgos diferentes de resultar lesionadas, la presentación clínica suele variar bastante, lo que dificulta el diagnóstico. También puede estar afectado el nervio frénico, al recibir sus ramas de C3, C4 y C5, con la posibilidad consiguiente de problemas respiratorios.

En presencia de un recién nacido con una parálisis braquial se debe establecer el diagnóstico diferencial con fracturas humerales o claviculares, osteomielitis, tumores o varicela congénita, ya que todos ellos pueden limitar la movilidad del brazo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física del niño debe comenzar con la observación. La exploración de la sensibilidad, sobre todo la respuesta a la punción, aparte de tener utilidad propia suele ayudar a valorar la motilidad activa en los recién nacidos. Es importante comprobar los reflejos de estiramiento muscular, ya que en un niño con una parálisis del plexo braquial se observará arreflexia o hiporreflexia en el brazo afectado. Es útil valorar los reflejos primitivos, en especial el de Moro, ya que la mayoría de estos neonatos tendrán una afectación de C5-6 y se observará la abducción del hombro y la flexión del codo en un lado, pero no en el lado afectado. Es fundamental explorar el arco de movilidad, que suele estar afectado debido al desequilibrio entre los músculos activos y los inactivos. Una postura que presentan con frecuencia estos pacientes es la aducción con rotación interna del hombro, al igual que la flexión del codo, pronación del antebrazo y flexión de muñeca y dedos. En los niños con afectación grave el brazo está más frío que el otro debido a la pérdida del estímulo simpático por afectación de T1. Suele observarse tortícolis, casi siempre con la cara girada hacia el lado opuesto al brazo afectado. El **síndrome de Horner** (ptosis, miosis y anhidrosis) puede estar presente ipsolateralmente. El tamaño del brazo afectado finalmente es más

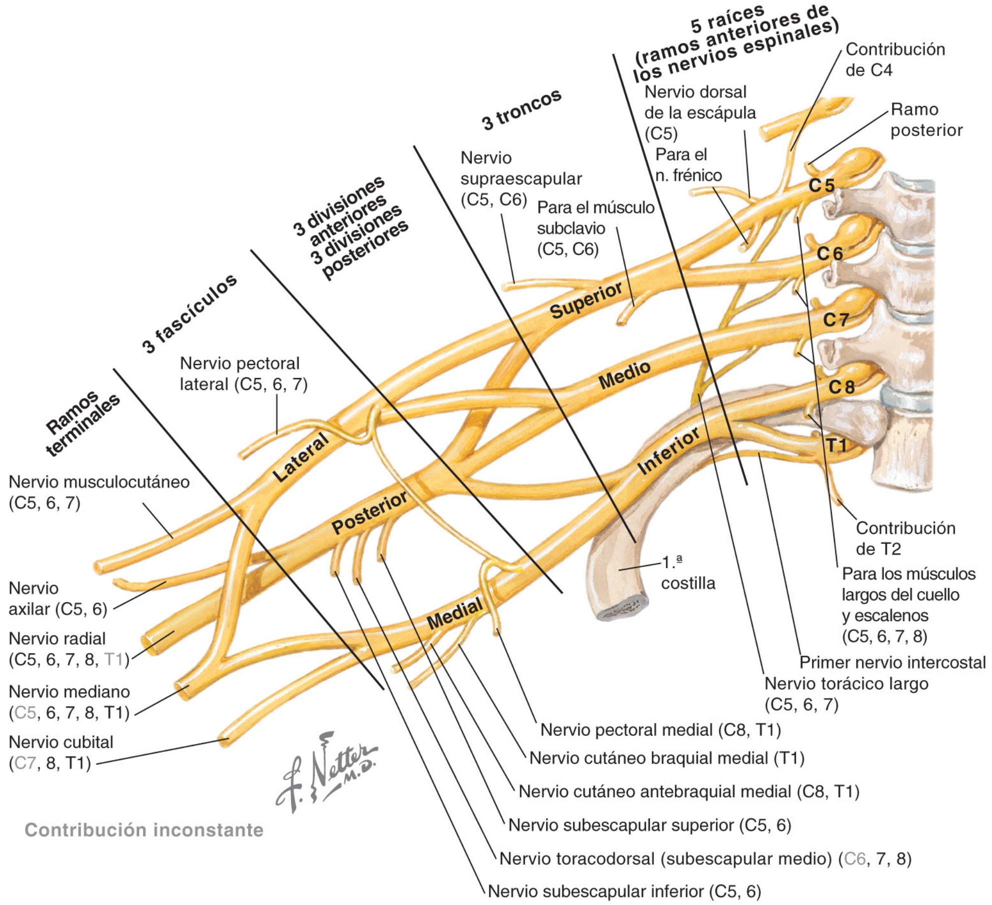

Fig. 731.2 Esquema del plexo braquial. *(Ilustración de Frank Netter procedente de www.netterimages.com. Elsevier, Inc. Reservados todos los derechos.)*

pequeño, aproximadamente el 95% del brazo no afectado, debido a la atrofia muscular y al diámetro y la longitud más pequeños del hueso.

En los niños algo mayores pueden aparecer movimientos compensadores del brazo. Algunos ejemplos son impulsar el tronco para mover (en concreto, para rotar) la porción proximal del brazo, la hiperlordosis lumbar para colocar el brazo en una postura más favorable, el uso del músculo pectoral para flexionar el hombro y de la rodilla para flexionar físicamente el codo. Es importante explorar la espalda en busca de asimetrías, así como para descartar la presencia de una escápula alada. Las lesiones pueden ponerse de manifiesto en niños mayores haciendo que manipulen botones, corchetes o cremalleras, que lancen y recojan una pelota, que escriban, dibujen o coloreen, u observando cómo se quitan la camisa al explorarlos.

EVALUACIÓN

Puede ser necesario un estudio radiológico. Las radiografías simples ofrecen un diagnóstico inmediato en caso de sospecha de fractura de húmero, infección, osteomielitis o tumores. La ecografía (ECO) permite visualizar los nervios, cada vez con más precisión a medida que avanza la técnica. El mielograma por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) se emplea para estudiar los nervios y sus raíces. La ECO y la RM son útiles en niños mayores para evaluar anormalidades del hombro.

Los estudios electrodiagnósticos también pueden ser de utilidad. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son muy útiles en niños con lesiones graves que presentan zonas de insensibilidad. Una respuesta sensitiva normal en zonas en las que el niño no tiene sensibilidad indica la presencia de una *neurotmesis preganglionar* (avulsión). Los estudios de conducción motora sirven para comprobar la continuidad de las fibras nerviosas correspondientes a músculos debilitados o paralizados. Las ondas F son útiles para evaluar la conducción proximal, ya que estas respuestas se dirigen desde los nervios periféricos hacia la médula espinal y viceversa. Los potenciales evocados somatosensoriales son complicados de realizar en recién nacidos mientras están despiertos debido a que los artefactos de movimiento ocultan las respuestas motoras y también son imprecisos por el solapamiento de respuestas a la estimulación periférica. Se usan intraoperatoriamente para determinar la continuidad proximal mediante la estimulación de las propias raíces nerviosas. La **electromiografía (EMG)** muestra la activación de músculos con parálisis o gravemente debilitados. Es importante que estas pruebas las realice un profesional con experiencia en recién nacidos y niños pequeños, tanto para obtener una mayor precisión como para que el paciente se sienta lo más cómodo posible. Con la edad pueden aparecer cambios en la conducción nerviosa, las distancias no son las mismas que para los estudios tradicionales y la colocación de los electrodos es más complicada debido al menor tamaño de las manos y extremidades del paciente. La ausencia de potenciales de la unidad motora del bíceps a 1 mes de edad predice la futura falta de recuperación clínica del bíceps, aunque se ha reportado casos en los que el EMG del bíceps a los 3 meses sobreestima el potencial de recuperación.

TRATAMIENTO

El tratamiento comienza en la valoración inicial, al instruir a los padres sobre la colocación del niño y los primeros ejercicios de estiramiento, que deben comenzar en los primeros días, o a las 3-4 semanas si hay fractura de húmero o clavícula. También es fundamental que hagan que el niño sea consciente del brazo afectado, lo que en un principio se realiza imitando manualmente con el brazo afectado los gestos que el niño realiza con el contralateral y usando un sonajero en el brazo. También se debe informar a los padres del riesgo de PBO en otros futuros hijos, por lo que deberían hablar con su obstetra sobre la mejor forma de gestionar los siguientes partos.

La terapia ocupacional o fisioterapia del niño comenzará alrededor de las 2 semanas de vida. El terapeuta realizará la valoración descrita previamente, subrayará la importancia de la concienciación sobre el brazo afectado y enseñará a los padres a practicar ejercicios en el arco de movimiento. También es frecuente la **colocación de férulas,** sobre todo para extender la muñeca en caso de muñeca caída, y en ocasiones se colocan los dedos en extensión y el pulgar en abducción. Con el tiempo puede hacerse evidente la necesidad de férulas en otras localizaciones. Durante las actividades terapéuticas se puede utilizar una banda para que el brazo pase de la pronación a la supinación. Las férulas de rotación externa del hombro pueden ser útiles. También se utiliza el **vendaje terapéutico** para obtener la supinación, la extensión de la muñeca o, lo más habitual, colocar el hombro de forma que se evite una postura en aducción y rotación interna. La familia recibirá instrucciones para seguir un

programa diario de ejercicios en casa, entre ellos estiramientos, ejercicios de fortalecimiento cuando el niño sea capaz, posicionamiento y uso de férulas.

Al cabo de pocos meses el niño suele soportar la **estimulación eléctrica.** La estimulación funcional eléctrica reduce el riesgo de atrofia muscular y promueve el aumento del tamaño, y por tanto de la fuerza, de las fibras musculares. Aún no se han establecido los parámetros ideales de utilización, pero sí se ha comprobado la eficacia de un programa de 20-30 minutos dos veces al día para incrementar la densidad ósea. También existen defensores del **movimiento inducido por restricción,** que potencia el uso activo de la mano afectada; esta técnica mejora el uso activo del brazo a corto plazo, pero no se han mostrado mejoras a largo plazo.

Se han usado técnicas de **biorretroalimentación** en un intento de reeducar los músculos en pacientes con PBO. También se han utilizado **inyecciones de toxina botulínica** para contrarrestar el efecto excesivo de los músculos sanos que compensan la debilidad de los músculos afectados y para así evitar la aparición de contracturas.

Se valoró la función de la mano en niños con afectación del plexo superior, comparándola con la de la mano contralateral; el 80% de los niños presentó un rendimiento peor del esperado con respecto a la otra mano. Esto indica que la función de la mano se encuentra afectada incluso en aquellos niños que solo tienen dañado el plexo superior.

Los problemas secundarios pueden empeorar el impacto negativo de las deficiencias funcionales en los niños con PBO. En todos ellos aparecen contracturas secundarias al desequilibrio muscular por la debilidad o parálisis, como la aducción y rotación interna del hombro, la flexión del codo, la pronación del antebrazo y la flexión de la muñeca y los dedos, que interfieren con el funcionamiento. Las inyecciones de toxina botulínica son efectivas para prevenir o retrasar las intervenciones quirúrgicas en niños con déficit de hombro y codo. A menudo se observa un menor crecimiento del brazo afectado en longitud y atrofia de los músculos. La pérdida de atención sobre el miembro afectado por parte del niño implica un impacto significativo en su uso activo, denominado *restricción del desarrollo,* y como consecuencia se produce pérdida de función. El dolor no es una característica habitual de la PBO, a diferencia de las lesiones adquiridas más tarde. La escápula alada puede suponer un problema tanto social como clínico. También son complicados los cambios que se producen con el desarrollo general del niño. Los bebés con pérdida sensitiva a veces se muerden los dedos, provocándose lesiones graves.

Los niños que no muestren una mejoría satisfactoria en la fuerza muscular son candidatos a **cirugía.** Tradicionalmente la ausencia de al menos 3/5 partes del recorrido de la flexión del codo a los 3 meses de vida constituía una indicación neuroquirúrgica, pero los criterios específicos y el momento ideal para intervenir siguen siendo objeto de debate. Los niños que presenten una parálisis completa del plexo braquial con brazo flácido y falta de sensibilidad deben operarse a los 3 meses de edad, mientras que los que solo tengan afectado el plexo superior suelen intervenirse entre los 3 y los 6 meses (o incluso 9). La estrategia quirúrgica para la parálisis completa es la microcirugía temprana centrada en la reinervación de la mano en primer lugar. Si más adelante persisten deficiencias en el hombro y el codo, se practicarán intervenciones musculotendinosas de forma secundaria.

Es habitual la realización de transferencias e injertos nerviosos, así como de neurólisis en la cirugía primaria. Las técnicas de estimulación eléctrica intraoperatoria sirven de guía en las intervenciones, siendo las más frecuentemente usadas las de conducción nerviosa, tanto de nervio a nervio como de nervio a músculo, que ayudan a determinar la continuidad eléctrica funcional de las fibras nerviosas. Para los injertos nerviosos se suelen utilizar fascículos del nervio sural o conductos nerviosos sintéticos, uniendo varios fascículos a cada una de las raíces afectadas. En los pacientes que no tengan raíces nerviosas intactas se pueden realizar transferencias o injertos de nervios intercostales u otros nervios periféricos, o un injerto de C7 cruzado (del plexo contralateral).

La función muscular se recupera mediante la inervación procedente de muy diversos nervios injertados y transferidos, lo que demuestra la asombrosa capacidad de adaptación y de recuperación del cuerpo. Se ha comprobado que la mejora postoperatoria en la función de la mano y el brazo se correlacionan de forma negativa con la edad a la que se realiza la intervención, por lo que es recomendable operar cuanto antes.

En los niños más mayores se suelen realizar intervenciones sobre los tendones y los huesos, en ocasiones combinadas con procedimientos en los nervios periféricos en un procedimiento secundario. Entre estos últimos es clásica la técnica de Oberlin, que consiste en transferir fascículos del nervio cubital al nervio musculocutáneo en su entrada al bíceps. La plastia de los flexores de Steindler puede ser usada para lograr la flexión del codo mediante la transferencia de los músculos flexores y pronadores desde el epicóndilo medial hasta la porción más proximal del húmero. Las contracturas de flexión del codo se desarrollan en aproximadamente la mitad de los niños con una prevalencia creciente con la edad. Se ha demostrado que las inyecciones de toxina botulínica y los yesos en serie disminuyen la contractura, mientras que las férulas minimizan la progresión de la contractura, pero no la disminuyen. En los casos con una afectación muy grave del brazo se puede realizar una transferencia del músculo grácil, junto con su aporte nervioso y vascular, hacia el brazo para lograr la flexión del codo y/o la extensión de la muñeca.

Debido a que la articulación del hombro se desarrolla a medida que crece el bebé y el niño pequeño, con frecuencia se desarrollan déficits. La displasia glenohumeral, a veces con luxación de hombro, ocurre entre el 60-80% de las personas con PBO. El desequilibrio muscular a través del hombro en desarrollo produce una deformidad de la articulación glenohumeral esqueléticamente inmadura. La debilidad de la rotación externa del hombro, combinada con una fuerte rotación interna, conduce a esta dificultad. La historia natural de esta deformidad es hacia la progresión si no se trata. Esto lleva a limitaciones funcionales adicionales, incluso con una mano fuerte. El tratamiento tiene como objetivo minimizar esta progresión. Las opciones de tratamiento incluyen inyecciones de toxina botulínica, liberación de la cápsula anterior artroscópica o abierta o liberación de contractura, alargamiento musculotendinoso, transferencias de tendones (comúnmente transferencia del dorsal ancho para aumentar la rotación externa y la fuerza de abducción), y para déficits graves, una osteotomía humeral desrotatoria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 732

Mielomeningocele (espina bífida)

Pamela Wilson y Janet Stewart

Véase también el capítulo 609.

El mielomeningocele o espina bífida es un defecto del tubo neural que da origen a una malformación de la columna vertebral y de la médula espinal. Es la segunda causa de discapacidad más frecuente en niños y produce una variedad de cuadros clínicos que van desde la espina bífida oculta (v. cap. 609.2) hasta la anencefalia (v. cap. 609.6). Estimaciones recientes sugieren que la espina bífida sin anencefalia es el defecto no cromosómico del sistema nervioso central (SNC) más frecuente (3,73 por 10.000 nacimientos) y ocupa el séptimo lugar entre otros defectos congénitos fuera del SNC según los datos de los CDC.

ETIOLOGÍA

Véase el capítulo 609.1.

PREVENCIÓN

Véase el capítulo 609.1.

CRIBADO PRENATAL

En todas las embarazadas se recomienda la realización del cribado prenatal para detectar defectos del tubo neural. Se practica un simple análisis de sangre en el segundo trimestre para medir los niveles de α-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana, estriol e inhibina. Si la AFP se encuentra elevada puede ser un indicio de defectos del tubo neural, por lo que está indicada la realización de una ecografía de alta resolución como siguiente paso del cribado. La ecografía no solo detectaría un posible defecto del tubo neural, sino también la presencia de alteraciones en el desarrollo encefálico, como indican los *signos* del *limón* y de la *banana.* El signo del limón se refiere a la forma de la cabeza, mientras que el de la banana indica que el cerebelo se ha herniado hacia el rombencéfalo a través del agujero magno. La identificación precoz del problema permite a la familia planificar el parto y valorar la intervención del feto para lograr el cierre prenatal del defecto. El cierre prenatal del defecto reduce la necesidad de colocar válvulas de derivación y la incidencia de malformaciones de Arnold-Chiari graves, junto con unos mejores resultados motores. No obstante, los datos del estudio demuestran una mayor incidencia de partos prematuros, junto con el riesgo de dehiscencia de la incisión uterina.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

A menudo la espina bífida afecta a múltiples sistemas, asociándose sobre todo con alteraciones del sistema nervioso central. Para valorar la lesión neurológica se determina primero su nivel anatómico y luego el nivel neurológico o funcional. Las lesiones asociadas a espina bífida se suelen agrupar según la afectación sea dorsal, lumbar alta (L1-2), lumbar media (L3), lumbar baja (L4-5) o sacra. Partiendo de esta información se puede inferir la futura capacidad funcional del niño y responder a las preguntas que harán los padres en las primeras visitas (tabla 732.1). La pregunta más básica que harán todas las familias es si su hijo podrá caminar.

La primera cuestión a la que hay que enfrentarse tras el parto es el cierre del defecto en la espalda, que suele realizarse en el primer día de vida. Una vez suturada la espalda hay que vigilar al niño para ver si aparece hidrocefalia. La hidrocefalia es muy habitual en los pacientes con espina bífida y se debe a la hernia del rombencéfalo. También puede desarrollarse una hidrocefalia muy rápidamente durante el primer mes tras el nacimiento; normalmente la dilatación de los ventrículos precede a la aparición de cambios en la circunferencia craneal o a los signos de hipertensión intracraneal. La hidrocefalia puede aparecer en cualquier momento en el 77-95% de los pacientes y sí parece asociarse con la altura de la lesión. El tratamiento consiste en implantar una válvula de derivación o practicar una ventriculostomía endoscópica. En los dos primeros años es necesario revisar o recambiar la válvula en el 30-50% de los pacientes, reduciéndose al 10% a partir de los 2 años.

El 80-90% de los pacientes con mielomeningocele presenta una hernia del rombencéfalo o **malformación de Chiari tipo II.** Las manifestaciones clásicas son el desplazamiento caudal del cerebelo, el puente del encéfalo y el bulbo raquídeo, con alargamiento del cuarto ventrículo. Este desplazamiento obstaculiza el flujo del líquido cefalorraquídeo, contribuyendo al desarrollo de hidrocefalia. La malformación de Chiari tipo II produce síntomas (derivados de la hernia/compresión del tronco encefálico) en aproximadamente el 20% de los niños. Los síntomas respiratorios pueden estar presentes al nacer o desarrollarse a lo largo de los primeros meses de vida. Estos síntomas consisten en estridor, disfonía y apnea central u obstructiva. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de alimentación por gastrostomía en caso de que existan graves dificultades para tragar. Si el niño presenta una malformación de Chiari II sintomática está indicada la descompresión quirúrgica. Todos los niños con espina bífida tienen riesgo de padecer **síndrome de médula anclada** (v. cap. 624.1). Después del mal funcionamiento de la válvula de drenaje esta es la segunda causa más frecuente de deterioro neurológico. El síndrome de médula anclada puede manifestarse con cualquier cambio en la marcha o en la función intestinal o vesical, como escoliosis, dolor de espalda o cambios ortopédicos. Las intervenciones de desanclaje están indicadas en los pacientes que presenten un deterioro neurológico marcado, aunque la tasa de éxito es variable.

Las **complicaciones ortopédicas** del mielomeningocele son habituales y siguen unos patrones bastante predecibles. Entre las posibles deformidades vertebrales que pueden aparecer se encuentran la escoliosis, la lordosis y la cifosis (v. cap. 699). El desarrollo de escoliosis se asocia con el nivel neurológico: los niños con defectos dorsales presentan un riesgo de escoliosis del 80-100%, mientras que cuando el defecto está a la altura del sacro el riesgo es muy bajo. Las deformidades vertebrales tienden a aumentar con mayor velocidad durante el crecimiento y la pubertad. Para tratar la escoliosis existen opciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas. Los corsés, como las **ortesis toraco-lumbo-sacras (OTLS),** la fisioterapia y la adaptación de asientos adecuados pueden ser beneficiosos. En niños pequeños se pueden implantar quirúrgicamente barras de crecimiento que sirven de soporte a la columna según se desarrolla. La indicación quirúrgica es definitiva en caso de que la curvatura de la columna afectada por la escoliosis alcance los 45 grados; los mejores candidatos para la cirugía son aquellos niños que casi han alcanzado la madurez esquelética. Es necesario comentar con la familia las expectativas de forma realista. La corrección de la columna mejorará la sedestación, la postura y la oblicuidad pélvica, pero puede tener efectos nocivos sobre el funcionamiento y la deambulación.

El **desarrollo de la cadera** también se ve influido por el nivel neurológico (v. cap. 698). El riesgo de luxación es mayor a nivel de L3, seguido de L1-L2. Las luxaciones unilaterales de cadera deben corregirse quirúrgicamente, ya que de lo contrario pueden producir oblicuidad pélvica y problemas para la sedestación, mientras que las luxaciones bilaterales no suelen precisar intervención. En niños con lesiones en los niveles más altos es frecuente la aparición de contracturas de partes blandas, que afectan habitualmente a los flexores de la cadera y a los de la rodilla.

En el 90% de los niños y adolescentes aparecen **alteraciones en los pies.** El objetivo de tratarlas es lograr una bóveda plantar estable que pueda soportar el peso del cuerpo y permita el uso de calzado. El pie equinovaro es frecuente en los lactantes y suele tratarse con yesos seriados y ortesis (v. cap. 694.3). Los resultados no suelen ser totalmente satisfactorios, por lo que a veces es necesario intervenir quirúrgicamente. El pie valgo convexo («pie en mecedora») también aparece con frecuencia y es necesario tratarlo (v. cap. 694.4).

La **osteoporosis** (v. cap. 726) comienza a desarrollarse en la infancia y es más grave en las lesiones en niveles altos. Las fracturas de las extremidades inferiores son más frecuentes en el fémur y en segundo lugar en la tibia. Como parte del tratamiento preventivo se utilizan suplementos de calcio y vitamina D. Los niños con fracturas documentadas deben someterse a un estudio diagnóstico (v. tabla 726.1) que incluya una absorciometría de rayos X con doble energía. Se valorará el uso de bifosfonatos en caso de que el estudio diagnóstico no demuestre otras causas subyacentes. Algunos han defendido la utilidad de levantar pesos a edades tempranas; los programas de bipedestación pasiva parecen tener una influencia mínima sobre la densidad ósea.

Se puede prever la aparición de **vejiga e intestino neurógenos** (v. caps. 558 y 624.1). Las intervenciones terapéuticas tienen como objeto proteger la función renal y lograr una continencia social. La introducción del sondaje intermitente limpio (SIL) es la base del tratamiento. No es poco habitual la introducción de recién nacidos en programas de SIL. De forma pautada se deben realizar estudios urodinámicos y ecografías renales para descartar la presencia de hidronefrosis y comprobar la presión intravesical. Ciertos fármacos son útiles para reducir la contractilidad vesical y aumentar la capacidad de la vejiga. Existen varias técnicas quirúrgicas diseñadas para mejorar la continencia, cirugías uretrales y canales de cateterización. Una mala técnica de SIL y/o el reflujo urinario pueden conducir a una infección del tracto urinario, que se diagnostica con dos hallazgos: un análisis de orina con un recuento de glóbulos blancos >10 y un cultivo urinario >100.000.

Tabla 732.1 Pronóstico de los pacientes con mielomeningocele

NIVEL MOTOR SEGÚN SEGMENTO MEDULAR	FUNCIONES MOTORAS FUNDAMENTALES PRESENTES	MOVILIDAD: EDAD ESCOLAR	VIDA ADULTA	ACTIVIDAD: ADOLESCENCIA
T12	Extremidades inferiores totalmente paralizadas	Bipedestador, silla de ruedas	Silla de ruedas	Silla de ruedas, sin deambulación
L1-2	Músculos flexores de la cadera	Muletas, andadores, silla de ruedas	Silla de ruedas, deambulación dentro del hogar	Silla de ruedas, deambulación no funcional
L3-4	Músculo cuádriceps	Muletas, andadores, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	Muletas, deambulación dentro del hogar, silla de ruedas	50% con silla de ruedas, deambulación dentro del hogar con muletas
L5	Isquiotibiales mediales, tibiales anteriores	Muletas, andadores, deambulación en la comunidad	Muletas, deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad con muletas
S1	Isquiotibiales laterales y músculos peroneos	Deambulación en la comunidad	Deambulación en la comunidad	50% deambulación en la comunidad con muletas o bastón
S2-3	Posible pérdida ligera de músculos intrínsecos del pie	Normal	Normal	Aguante limitado por deformidades del pie de aparición tardía

De Braddon RL, editor: *Physical medicine & rehabilitation,* ed 4, Philadelphia, 2011, WB Saunders, Table 54-1, p 1284.

Para lograr la continencia intestinal suele ser necesaria la introducción de un buen programa orientado a tal fin. Entre las medidas no quirúrgicas se encuentran una hidratación adecuada, la manipulación de la dieta, la regulación de la fibra y el uso de laxantes. Ciertas intervenciones quirúrgicas, como el enema anterógrado continente, han mejorado la continencia en muchos de estos niños y adolescentes.

La alergia al látex es muy común en esta población. Su causa parece ser multifactorial, aunque parece que una mayor exposición favorece el desarrollo de reacciones graves (v. cap. 174). Los profesionales sanitarios deben ser muy conscientes de los productos que contienen látex o los que presentan reactividad cruzada, como los alimentos que contengan mezclas con aguacate, plátano o kiwi. Para identificar los posibles alérgenos graves se utilizan pruebas de radioalergoabsorción.

Se sabe que la espina bífida se relaciona con **problemas neuropsicológicos** específicos. También puede coexistir con diversas displasias corticales, cuya característica fundamental es un trastorno del aprendizaje no verbal con dificultad para el razonamiento matemático, la percepción espacial y los conceptos temporales. También puede estar afectada la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la capacidad organizativa. El coeficiente intelectual de los niños con espina bífida suele estar dentro del promedio normal, aunque aquellos con lesiones más altas tienden a agruparse en el límite inferior del rango normal. La hidrocefalia por sí sola puede afectar a la cognición, lo cual se manifiesta por deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la función ejecutiva. A los niños con espina bífida les suele ir bien en los primeros años de escuela gracias a que conservan la capacidad verbal, pero a medida que aumentan las exigencias académicas se van haciendo cada vez más evidentes los problemas escolares. Es importante realizar las pruebas neuropsicológicas o académicas adecuadas para identificar las dificultades a las que pueda enfrentarse cada niño o adolescente. Es recomendable poner en marcha los programas de intervención temprana y de apoyo adecuados, así como desarrollar planes educativos individualizados o planes 504 (v. cap. 53). La estructura en el contexto del hogar tiene un papel fundamental en el aprendizaje del autocuidado y de las habilidades necesarias para vestirse y moverse de forma autónoma. No hay que subestimar la importancia de estas intervenciones tempranas, ya que tendrán un marcado efecto sobre la calidad de vida y la independencia durante la adolescencia y la transición a la edad adulta.

ADOLESCENCIA Y TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA

Las prestaciones clínicas han aumentado la esperanza de vida de los pacientes con espina bífida, de forma que la mayor parte de ellos llegan a la edad adulta. La transición hacia una vida independiente y la obtención de un puesto de trabajo competitivo se ve dificultada por los problemas físicos y de aprendizaje. La labor del pediatra en coordinación con otros especialistas es esencial para desarrollar los planes para el futuro. Es importante comentar cuanto antes las estrategias correctas para fomentar la independencia en cada fase del desarrollo, así como para aprender técnicas de autoayuda. También se debe tratar el tema de las disposiciones económicas a largo plazo, teniendo en cuenta opciones como el Fideicomiso para Necesidades Especiales. La atención de transición debe comenzarse precozmente, ya que los servicios médicos pueden ser difíciles de identificar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 733
Ayudas a la deambulación

Marisa Osorio, Elaine Tsao y Susan D. Apkon

Los dispositivos de apoyo, como las ortesis, prótesis, andadores, muletas y sillas de ruedas, son componentes fundamentales de la prescripción terapéutica en los niños que presentan algún tipo de discapacidad física. El tipo de dispositivo se elige en función del diagnóstico, el grado de capacidad funcional del niño, las probabilidades funcionales de mejoría o empeoramiento en un futuro, las alteraciones del tono muscular, el grado de movilidad, la fuerza y el patrón general de la marcha. Los médicos y los fisioterapeutas pueden llevar a cabo la valoración de un niño que precisa ayudas para moverse. Los profesionales sanitarios autorizados son los responsables encargados de prescribir el dispositivo de apoyo.

ORTESIS

Una **ortesis** es un dispositivo que se aplica a una superficie del cuerpo para mantenerlo alineado o en posición correcta, para impedir o facilitar el movimiento de alguna parte del cuerpo o para proporcionar un apoyo. Las ortesis, que reciben su nombre en función de las partes del cuerpo que cubren, pueden ser estáticas, fabricadas con un material rígido y diseñadas para inmovilizar las articulaciones e impedir los movimientos, o pueden ser dinámicas permitiendo los movimientos de las extremidades. Por ejemplo, las *ortesis de tobillo-pie* se representan como **«OPT»;** se trata de un dispositivo para el pie que abarca desde los dedos del pie hasta la mitad de la pantorrilla, sujetando el pie y la articulación del tobillo (fig. 733.1). Las ortesis prefabricadas están disponibles, pero muchos niños requieren ortesis a medida para un ajuste óptimo. Las ortesis se modifican o reemplazan durante los periodos de crecimiento o cambios en la función y se pueden obtener directamente a través del ortopedista o del fisioterapeuta del niño. Cualquier dispositivo debe haber sido prescrito por un profesional sanitario autorizado.

En el caso de la extremidad inferior el tipo de ortesis se prescribe según el estado funcional, el pronóstico y los objetivos del tratamiento, la prescripción frecuentemente precisa ser modificada con el tiempo a medida que el niño cambia. Antes de hacer la prescripción de la ortesis, se debe llevar a cabo un análisis, que puede incluir la evaluación de la marcha, la fuerza, el tono y el rango de movimiento del niño. Existen muchos tipos de dispositivos con funciones específicas para mejorar la marcha. En la tabla 733.1 se enumeran varios ejemplos de estas ortesis y sus posibles usos.

El tipo de ortesis más prescritas son las OTP fijas y las articuladas. Las OTP fijas se utilizan en niños con hipertonía muscular, ya que ayudan a reducir biomecánicamente el tono y aportan estabilidad a la bipedestación y a la marcha. Los niños que no son capaces de deambular también se benefician de OTP fijas para conservar el arco de movimiento del tobillo.

Las OTP articuladas (o en bisagra) facilitan la flexión dorsal activa del tobillo permitiendo el adelantamiento de la tibia y apoyar el pie sobre el talón. Este diseño facilita la deambulación sobre superficies irregulares y el uso de escaleras gracias a la movilidad del tobillo, al mismo tiempo que mantiene la posición del pie y proporciona estabilidad medial-lateral al tobillo. Las OTP articuladas no deben utilizarse en niños con parálisis cerebral, espina bífida u otros trastornos que cursan con un patrón de marcha agazapada, ya que la OTP articulada en la articulación del tobillo puede permitir agacharse aún más durante la marcha. En la marcha agazapada las caderas y las rodillas se mantienen flexionadas y los tobillos en flexión dorsal durante todo el ciclo de la marcha, lo que conduce a un patrón de marcha ineficiente.

PRÓTESIS

Una **prótesis** es un aparato que sustituye a una parte del cuerpo que falta, como un brazo o una pierna. Las prótesis del miembro inferior sirven para mejorar la movilidad, mientras que las del miembro superior no siempre son necesarias para mejorar el funcionamiento, ya que los niños pueden ser bastante independientes con una sola extremidad superior. Las prótesis de

Fig. 733.1 Ortesis tobillo-pie articulada. *(Por cortesía de Ultraflex Systems, Inc., Pottstown, PA.)*

Tabla 733.1 Opciones en ortesis

ORTESIS	FUNCIÓN	COMENTARIOS
Ortesis de pie	Proporciona apoyo solo al pie para prevenir la pronación excesiva	No suele ser personalizada
Ortesis supramaleolar	Proporciona apoyo medial-lateral al pie para prevenir la pronación excesiva y la inestabilidad	Adecuada en niños con hipotonía muscular, como en el síndrome de Down
Ortesis tobillo-pie	Proporciona apoyo al tobillo y reduce la espasticidad que da lugar a pie caído o a flexión plantar manteniendo el tobillo en una posición neutra	Suelen usarla tanto en niños con o sin deambulación
Ortesis tobillo-pie con reacción del suelo	Proporciona un momento de extensión de la rodilla para reducir la marcha agazapada durante la bipedestación y marcha	Adecuada para niños con espina bífida que presentan una marcha agazapada
Ortesis rodilla-tobillo-pie	Proporciona apoyo a la rodilla en caso de debilidad del cuádriceps para promover una postura erguida en la bipedestación y marcha	Poco utilizada debido al gran tamaño del dispositivo

miembro inferior están indicadas en niños con amputaciones adquiridas secundarias a traumatismos o a neoplasias y también en amputaciones transversales congénitas o para aquellos que se han sometido a correcciones quirúrgicas, como ocurre a menudo con la deficiencia fibular longitudinal o deficiencia focal proximal femoral.

Las prótesis de miembro inferior tienen varios componentes, como el encaje y el pie, pero también pueden contar con articulación de la cadera y de la rodilla, dependiendo de la altura de la amputación. El protésico es el encargado de trabajar con el paciente y su familia en la fabricación de la prótesis. Estos dispositivos deben ser prescritos por un profesional sanitario autorizado con experiencia en prótesis.

El tipo de prótesis depende de la edad del niño, el nivel de la amputación, y el estado residual de la extremidad. En niños muy pequeños la adaptación de una prótesis de miembro inferior irá siguiendo los hitos del desarrollo, de forma que la primera prótesis se prescribirá cuando el niño empieza a impulsarse para ponerse de pie. Se añadirán articulaciones a la prótesis cuando la fase del desarrollo lo permita; la articulación para la rodilla se comienza a usar alrededor de los 3 años de edad, cuando el niño comienza a subir y bajar escaleras.

Los avances tecnológicos constantes ayudan a los niños usuarios de prótesis a lograr un patrón de marcha tan fluido que la prótesis sea prácticamente invisible a ojos no expertos. Los nuevos componentes y diseños permiten que los amputados lleven una vida activa y puedan correr, nadar, montar en bicicleta e incluso practicar la escalada.

DISPOSITIVOS DE MOVILIDAD ASISTIDA

El objetivo de los dispositivos de movilidad asistida es proporcionar una base más amplia de sustentación para mejorar la estabilidad durante la deambulación, reducir la posibilidad de caídas y mejorar la eficiencia de la marcha. El dispositivo más simple consiste en un bastón tradicional con un solo punto de apoyo, que se suele utilizar después de sufrir una lesión ortopédica. Para la mayor parte de los niños con alteraciones de la marcha secundarias a trastornos neurológicos esta opción no resulta funcional, como un bastón no proporciona suficiente estabilidad. Son más adecuados otros dispositivos de movilidad asistida para la marcha que ofrezcan un mayor apoyo, como las muletas antebraquiales o Lofstrand. Sin embargo, el uso de estos dispositivos requiere una buena coordinación y fuerza. Los niños con parálisis cerebral y espina bífida son buenos candidatos a estos dispositivos.

Los **andadores** ofrecen un mayor apoyo que las muletas y bastones, y no es necesaria tanta fuerza ni coordinación para su uso. Los niños con parálisis cerebral, por ejemplo, pueden usar un andador inverso del que van tirando. Esta configuración inversa proporciona una mayor base de sustentación y estabilidad, ayuda a mantener una posición erecta y permite al niño interactuar con su entorno sin que el andador suponga una barrera por delante de él. El hecho de que el andador vaya por detrás del niño también reduce el riesgo de lesiones importantes que conlleva una caída hacia delante.

En aquellos niños que precisan un gran apoyo debido al mal control de la cabeza y el tronco , suelen estar indicados los **andadores.** Estos dispositivos permiten al niño trabajar en el movimiento de las piernas al tiempo que estabilizan el tronco y la pelvis (fig. 733.2). Los andadores brindan a un niño con déficits motores de moderados a graves la movilidad de apoyo vertical.

Fig. 733.2 Andadores. *(Los derechos de autor de la fotografía pertenecen a Rifton Equipment, 2013, http://www.rifton.com.)*

SILLAS DE RUEDAS

Se considerará la **silla de ruedas** como medio de movilidad en caso de que la deambulación no sea posible o sea difícil fuera del ámbito del hogar. Los niños con lesiones medulares, espina bífida, enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral pueden beneficiarse del uso de una silla de ruedas. Hay que intentar que la silla de ruedas permita al niño moverse de forma independiente en su entorno, lo que incluye el hogar, la escuela y la comunidad. A partir de los 2 años de edad, los niños son capaces de impulsarse en una silla de ruedas manual y de conducir una silla de ruedas eléctrica. El tipo de silla de ruedas prescrito dependerá del diagnóstico del niño, su cognición, su agudeza visual, sus habilidades motoras como el control de la cabeza y el tronco, su fuerza y la resistencia de sus extremidades superiores, la presencia de deformidades musculoesqueléticas y la existencia de otras enfermedades médicas. También hay que tener en cuenta el crecimiento o los posibles cambios que se puedan producir con el tiempo, así como la facilidad que tenga la familia para transportar la silla. Una consideración importante a tener en cuenta cuando se prescribe una silla de ruedas pediátrica es que se pueden ajustar para adaptarse al crecimiento del paciente. Una silla de ruedas típica puede durar 3-5 años si se realizan ajustes periódicos por parte de un especialista. Se pueden añadir muchos componentes para que la silla cuente con un mayor apoyo, como reposacabezas, apoyos laterales para el tórax, estabilizadores de las caderas, sistemas antivuelco para evitar que la silla se vuelque hacia atrás y llantas especializadas. El asiento se considera un sistema independiente de la propia silla de ruedas que debe adaptarse correctamente al tamaño del niño y a sus necesidades de sedestación. Si el asiento es demasiado grande puede que aparezcan úlceras por presión, que empeore una escoliosis preexistente y que dificulte el manejo o propulsión de la silla. La función de un sistema de sedestación es promover el posicionamiento vertical de la cabeza

y el tronco. Los niños con un buen control del tronco requerirán un respaldo del asiento simple, mientras que un niño con un control deficiente del tronco, como alguien con una lesión de la médula espinal cervical alta, requerirá un sistema que incluya un reposacabezas y soportes torácicos laterales. Se necesitan cojines de asiento especializados para las personas con disminución de la sensibilidad para prevenir úlceras por presión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo **734**

Salud y bienestar de los niños con discapacidades

Maria G. Martinez, David M. Kanter y Margaret A. Turk

Véase también el capítulo 17.

Al ampliar la definición de discapacidad para incluir a los niños con necesidades sanitarias especiales, enfermedades crónicas o limitaciones de la actividad por cualquier causa (p. ej., limitaciones en las actividades de la vida diaria como el autocuidado, la movilidad, la comunicación y la cognición adecuados a la edad) se ha dificultado la identificación de problemas de salud en aquellos niños que presentan unos tipos de discapacidad más corrientes durante la infancia (p. ej., parálisis cerebral, discapacidad intelectual, espina bífida, trastornos musculoesqueléticos congénitos). Los datos correspondientes a Estados Unidos indican que los trastornos del desarrollo, emocionales y conductuales son las principales causas de limitación de la actividad o de la función y que las enfermedades físicas constituyen una proporción mucho menor de las discapacidades identificadas por el propio paciente (aunque los problemas de movilidad y del control motor pueden incluirse dentro de los trastornos no físicos mencionados con anterioridad). Los trastornos cognitivos, mentales y físicos durante la infancia contribuyen a que los problemas económicos y de salud se perpetúen al pasar a la vida adulta. Ya que estos problemas pueden responder bien a las intervenciones sobre la promoción de la salud en la infancia y adolescencia es de gran utilidad vigilar a los niños discapacitados a lo largo de todo su desarrollo para poder proporcionar información y apoyo a los pacientes, a sus padres y al resto de familiares y favorecer la promoción de la salud durante toda su vida.

DEFINICIONES EN PROMOCIÓN DE LA SALUD Y CONTEXTO DE LA DISCAPACIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *promoción de la salud* como «el proceso de proporcionar a la gente los medios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma». En el caso de las personas discapacitadas este concepto cobra una gran importancia, ya que tienen un peor acceso a los servicios sanitarios y existe una enorme disparidad en el estado de salud. La OMS también establece que las estrategias en promoción de la salud deben ir más allá de la educación sanitaria y cubrir aspectos como la actuación sobre la comunidad, unos entornos solidarios y accesibles, cambios en las políticas, modificaciones de las prestaciones sanitarias y el desarrollo de las capacidades personales. Los programas de salud y bienestar también incluyen estrategias tradicionales de gestión preventiva, como la orientación anticipatoria. Existen numerosos datos que indican que la intervención en áreas específicas de la promoción de la salud da lugar a mejoras, aunque las pruebas que demuestran su influencia sobre la salud del adulto son menos sólidas.

Los niños discapacitados se encuentran numerosos obstáculos para poder seguir unas conductas saludables (tabla 734.1). Tanto los programas de promoción de la salud generales como los específicos valoran la gravedad de la enfermedad, las dificultades y los recursos, y la autoeficacia y la resiliencia de cara a lograr unos comportamientos que promuevan la salud. Los niños con discapacidades también pueden necesitar un modelo u otras formas de ayuda para poder aplicar esas conductas saludables en el contexto de su discapacidad concreta o de su situación económica, social y ambiental.

Tabla 734.1 Obstáculos y mediadores de la participación de los niños en conductas saludables

OBSTÁCULOS	MEDIADORES
• Falta de conocimientos y habilidades • Miedo a hacerse daño o a fracasar • Actitudes negativas por parte de padres, compañeros, profesionales sanitarios • Conductas poco saludables por parte de los padres • Estrés en el núcleo familiar • Opción personal • Fatiga • Falta de iniciativa • Función o capacidad limitada • Incapacidad para controlar el comportamiento • Instalaciones o recursos inaccesibles • Necesidad de un adulto o de otras ayudas • Limitaciones económicas • Normas y procedimientos de las instalaciones o programas • Proveedores no inclusivos • Retos de transporte	• Educación o conocimientos sobre conductas saludables • Participación del niño en debates y decisiones • Promoción de actividades por parte del rehabilitador y otros profesionales sanitarios • Apoyo y participación por parte de la familia • Implicación de amigos y compañeros en las actividades • Voluntad de ser activo • Modelos o instrucciones para participar con algún tipo de adaptación • Profesionales creativos y experimentados • Hacer que las actividades formen parte de una rutina; la repetición y la constancia fomentan la continuidad de la participación en las actividades • Instalaciones y oportunidades accesibles con personal experimentado • Normas y procedimientos que promueven la participación • Proveedores acogedores e inclusivos • Enfoque adaptables

Estos niños y adultos (y sus familias) a menudo observan el mundo desde un punto de vista diferente con respecto a los que no padecen ninguna discapacidad. Esta puede influir en su salud y a la inversa, pero su percepción de su propia salud y bienestar no se corresponde con el grado de discapacidad. Los niños que padecen discapacidades congénitas o adquiridas tienen una perspectiva muy limitada de lo que es una vida saludable, que se centra en la nutrición y secundariamente en la actividad física, y desconocen en gran medida cómo se aplican en su propio caso. Las experiencias de un niño discapacitado a menudo presagian su comportamiento como adulto, sobre todo en lo tocante a las actitudes negativas hacia el tratamiento, el ejercicio y la actividad. Las posturas de los padres, familiares y profesionales sanitarios también influyen en la perspectiva que tienen los niños discapacitados sobre su propia salud. Los programas de promoción de la salud orientados a estos niños deben: 1) comprender y respaldar la labor y el bienestar de los padres, 2) reconocer que los padres de los niños con mayores limitaciones funcionales pueden necesitar más recursos y apoyo, 3) implicar al niño discapacitado en el diseño de programas y en la toma de decisiones sobre su participación en ellos y 4) eliminar los obstáculos que dificulten dicha participación, tanto reales como percibidos (v. tabla 734.1).

Para que un programa de salud y bienestar tenga éxito debe plantear múltiples estrategias y opciones, como establecer alianzas con las familias, el personal de la escuela y los profesionales encargados de la rehabilitación. Para que el programa sea competente es necesario corregir cualquier desequilibrio presente entre la percepción positiva del niño acerca de su salud y bienestar y lo previsto por los profesionales sanitarios; superar las limitaciones de los modelos basados en la educación de forma exclusiva; debatir con el niño acerca de la importancia de las conductas saludables, de las posibles formas en las que puede adoptar unas conductas saludables en el contexto de su discapacidad y circunstancias concretas y tomar decisiones sobre su participación en estas conductas, y también es importante implicar con el debido tacto a los padres y otros familiares, ya que ellos son los responsables de la mayor parte del apoyo que recibirá el niño discapacitado.

ORIENTACIÓN ANTICIPATORIA, ASESORAMIENTO Y CUIDADOS PREVENTIVOS

La medicina preventiva, a través de la educación sanitaria, la orientación anticipatoria y la participación en programas de cribado y vacunación, constituye el pilar central de los programas de salud pública en la infancia (v. cap. 28). El programa *Bright Futures,* desarrollado por la Academia

Americana de Pediatría y otras asociaciones colaboradoras y respaldado por la Agencia para la Salud Materno-Infantil, perteneciente a la Administración de Recursos y Servicios de Salud, proporciona unos conocimientos de partida a los profesionales sanitarios pediátricos y a los ciudadanos, así como orientación anticipatoria, promoción de la salud y prevención para los niños y adolescentes; no obstante, presenta muy pocas referencias sobre discapacidades. La orientación anticipatoria se refiere a la información general respecto al crecimiento/desarrollo y a las prácticas saludables. El asesoramiento consiste en consejos sobre trastornos específicos y pueden incluir debates sobre las aplicaciones de la orientación general en el caso de niños discapacitados. En la población general el 25% de los padres no reciben ningún tipo de información y menos del 50% reciben todas las orientaciones recomendadas. A pesar de que los padres de niños con necesidades sanitarias especiales (la definición más amplia que incluye las discapacidades) refieren recibir una cantidad similar o superior de información preventiva general, no está claro si los padres de aquellos que presentan unas limitaciones funcionales más graves reciben esta orientación o asesoramiento, ni si la obtienen en el contexto de la discapacidad u otras situaciones.

Los niños con necesidades sanitarias especiales necesitan tanto las medidas preventivas generales como consejos más específicos relacionados con su discapacidad. Parte de este asesoramiento específico pueden proporcionarlo los especialistas, aunque estos niños suelen tener dificultades para acceder a unos servicios especializados ambulatorios adecuados. La ausencia de unos equipos e instalaciones médicas accesibles, sobre todo a medida que el niño crece, representan otros obstáculos añadidos a la asistencia sanitaria. Aunque hay que establecer debates sobre ciertas conductas de riesgo para la salud a las que se exponen los adolescentes, como el consumo de tabaco o alcohol y las actividades sexuales sin protección, en el caso de adolescentes con discapacidades estos consejos deben orientarse de forma diferente. Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la sospecha de maltrato y abusos, ya que los niños discapacitados sufren estos problemas con mayor frecuencia.

Es recomendable reconocer la necesidad de modificar las orientaciones generales, estar alerta ante cualquier indicio de violencia y ampliar el asesoramiento de forma que se abarquen preguntas y debates sobre discapacidades específicas (p. ej., la parálisis cerebral a menudo se acompaña de epilepsia o deterioro cognitivo, o la lesión medular suele conllevar vejiga e intestino neurógenos) o los trastornos secundarios, como el dolor, la osteoporosis/fracturas o la fatiga, que aparecen en muchos niños y adolescentes discapacitados.

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO

Las directrices nacionales sobre salud recomiendan que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física al día, pero cualquier actividad que aumente de niveles sedentarios a actividad incluso moderada (30-40 minutos de intensidad moderada o 20 minutos de actividad más extenuante) proporciona algún beneficio para la salud. Los profesionales de la salud deben aconsejar sobre cómo los niños con discapacidades pueden aumentar su nivel de actividad. El ejercicio y la actividad mejoran la capacidad aeróbica, la capacidad funcional y la calidad de vida en niños con diversas discapacidades y enfermedades crónicas (p. ej., parálisis cerebral, lesión medular, fibrosis quística, asma, discapacidad intelectual, diabetes). Sin embargo, muchos profesionales sanitarios esperan que los niños y adolescentes discapacitados lleven unas vidas sedentarias, independientemente de su capacidad funcional. Es posible que la asignatura de educación física y los programas de vacaciones conlleven un grado de actividad superior al recomendado para niños discapacitados, y que las exigencias académicas respalden unas expectativas de actividad física. A pesar de esta posibilidad, la mayoría de los niños discapacitados realizan una actividad física muy limitada, aun con un ambiente escolar favorable. La necesidad de hacer ejercicio más allá de la fisioterapia debe aclararse para ayudar a los niños a comprender los beneficios y el propósito de ambos. Las actividades en las que los jóvenes con discapacidad desean participar pueden ser apoyadas. Los niños con discapacidades que participan en actividades físicas presentan beneficios sociales, como el desarrollo de amistades, la construcción de un sistema de apoyo, el conocimiento de sí mismos y la adquisición de un sentido de logro. Estos factores también contribuyen a un mejor cumplimiento de las actividades. Los niños con discapacidades también pueden ser más propensos a participar en actividades físicas cuando estas son supervisadas y organizadas, en lugar de jugar libremente en una sala abierta. Para que los niños con discapacidades puedan realizar actividades físicas en entornos compatibles, los patios escolares y públicos deben ser lo suficientemente accesibles para apoyar la actividad física de la comunidad. Varias agencias han respaldado la campaña «Comprometerse con la Inclusión» para promover la construcción de comunidades saludables e inclusivas para personas de todas las edades con discapacidad (p. ej., el Consejo del Presidente sobre Aptitud Física, Deportes y Nutrición, junto con el Centro Nacional de Salud, Actividad Física y Discapacidad, la Asociación Americana de Salud y Discapacidad, y el Centro de Discapacidad del Instituto de Salud Pública).

La actividad física mejora el acondicionamiento físico y la calidad de vida de niños y adolescentes con discapacidades del desarrollo (tabla 734.2). Los programas de ejercicio y de acondicionamiento físico descritos requieren una participación de al menos dos veces por semana durante 2-3 meses para poder observar algún cambio, y muchos de los cambios obtenidos duran más de lo esperado. Estos programas no se consideran parte del tratamiento tradicional, ni tampoco pueden sustituirse por el tratamiento. Los programas de acondicionamiento físico y ejercicios específicos suelen necesitar la ayuda y dirección de profesionales de la rehabilitación, aunque algunos programas comunitarios pueden llevarse a cabo en entornos no médicos.

Los deportes recreativos y organizados son otra actividad en la que pueden participar con éxito niños y adolescentes discapacitados, en ocasiones con ciertas modificaciones. La participación mejora los parámetros cardiopulmonares, la función motora, la competencia social y la sensación general de bienestar. Muchos niños con discapacidades requieren una enseñanza individual para el desarrollo de habilidades, con el objetivo de participar en actividades con sus compañeros. Las barreras percibidas para la participación en los deportes difieren según la fuente: los niños estaban preocupados por la dependencia; los padres requerían más información sobre la posible participación deportiva; los profesionales notaron que las actitudes familiares tenían una gran influencia. Los programas desarrollados por las Olimpiadas Especiales Internacionales ofrecen a estos niños y adolescentes la oportunidad de realizar deportes y otras actividades recreativas en un ambiente solidario y controlado.

Los rehabilitadores profesionales pueden ayudar con la participación en actividades de resolución de problemas, como el uso de tecnologías para «ejercicio» (p. ej., Wii, Xbox, PlayStation), el desarrollo de desafíos individuales o grupales con dispositivos móviles (p. ej., indicadores de actividad física como FitBit, aplicaciones de teléfonos móviles), la adaptación del equipo (p. ej., prótesis de miembro superior modificada para permitir el uso de guantes de béisbol o equipo de bicicleta modificado), y el conocimiento de programas recreativos adaptados en el área (p. ej., equitación, deportes de invierno/acuáticos) para aumentar la participación.

NUTRICIÓN Y OBESIDAD

Véase también el capítulo 60.

La clave para controlar el peso es lograr un equilibrio entre nutrición y actividad física. La obesidad también afecta a los niños con necesidades especiales. Las estimaciones realizadas sugieren que los niños con alguna limitación de la actividad física son el doble de propensos al sobrepeso que la población general y que los jóvenes con deterioro cognitivo también tienen un riesgo mayor. No está claro si la obesidad es causa o consecuencia de la actividad limitada, lo que sería importante distinguir de cara a desarrollar intervenciones. En muchos niños discapacitados, la preocupación por la obesidad choca con la necesidad de ganar peso en los primeros años de vida, lo que puede provocar confusión en los padres y familiares a la hora de cambiar el enfoque hacia una reducción del peso. Los factores de confusión relacionados con la monitorización del porcentaje de grasa corporal en niños con discapacidad incluyen: 1) la propensión para la obesidad asociada a ciertas discapacidades, sobre todo las mediadas genéticamente; 2) los criterios de medida pueden no ser adecuados en ciertos trastornos o tipos de discapacidad (p. ej., diferencias esperables en la composición corporal, baja estatura, contracturas, deficiencias o amputaciones de extremidades); 3) la obesidad puede ser un efecto secundario de algunos medicamentos, este efecto deberá ponderarse con respecto a los beneficios que aporten estos medicamentos (p. ej., antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, corticoides), y 4) la red social formada por la familia, amigos, docentes y profesionales sanitarios puede influir negativamente de forma involuntaria, como utilizar comida a modo de recompensa por una buena conducta. Tanto los niños como sus padres deben participar en las conversaciones relacionadas con la obesidad o cualquier tema relacionado con el peso. La información debe presentarse de manera directa y comprensible, y modificarse para las necesidades del niño y de los padres. La discusión sobre la promoción de la salud a través de la nutrición y la actividad física, mientras se resuelven los problemas de participación, puede ser un mejor enfoque que explicar la composición corporal y las vías metabólicas.

SALUD EMOCIONAL Y ACTIVIDADES DE OCIO

Con frecuencia se pasa por alto la salud emocional de los niños discapacitados, a no ser que la discapacidad esté ocasionada por un problema de salud mental o un comportamiento desafiante. Parece que los jóvenes y adolescentes con discapacidades presentan un riesgo mayor de depresión, estrés o ansiedad (sobre todo aquellos con limitaciones más graves), y los que tienen problemas de salud mental pueden presentar un peor funcionamiento adaptativo, antecedentes familiares de enfermedades mentales o

Tabla 734.2 Ejemplos de programas de ejercicios eficaces para niños discapacitados

PROGRAMA	DESCRIPCIÓN	RESULTADOS/COMENTARIOS
Programa de acondicionamiento físico en un centro y programa en casa*	Niños con distintos tipos de discapacidad Ejercicio en grupo: 2 veces/semana durante 14 semanas; calentamiento, ejercicio aeróbico, estiramientos, relajación Programa en casa: 2 veces/semana durante 12 semanas, utiliza videos con ejercicios	Mejora la eficiencia al caminar, la fuerza y la función en general El tratamiento en grupo es más eficaz, tanto en los resultados medidos como en la satisfacción
Programa de ejercicios aeróbicos acuáticos en grupo†	Niños con distintos tipos de discapacidad, >50% pueden caminar 2 veces/semana durante 14 semanas Ejercicios recreativos para alcanzar una frecuencia cardiaca deseada; programa de fortalecimiento acuático	Mejora la deambulación/carrera, pero no la fuerza en pruebas isométricas Es necesaria la presencia de adultos que comprueben que se mantienen las frecuencias cardiacas deseadas
Clases de entrenamiento en grupo‡	Niños con parálisis cerebral que puedan caminar 2 veces/semana durante 4 semanas Calentamiento, circuito de entrenamiento por estaciones (cinta, equilibrio, escaleras, ejercicios de cadena cinética cerrada)	Mejora la fuerza muscular, la movilidad y el funcionamiento a excepción de las pruebas de movimientos finos; la mejora se mantiene 8 semanas después Dirigido y controlado por terapeutas
Entrenamiento de la fuerza§	Niños con parálisis cerebral, incluidos todos los que puedan caminar con dispositivos de ayuda 3 veces/semana durante 6 semanas Programa de entrenamiento progresivo de la fuerza llevado a cabo en casa	Mejora la percepción de la fuerza, la deambulación, el uso de escaleras y efectos psicológicos positivos Controlado por un médico, que también debe resolver los problemas; algunos requieren la implicación directa de los padres
Programa de caminar-carrera ligera‖	Niños con síndrome de Down 3 veces/semana durante 10 semanas Sesiones de 30 minutos, alcanzando el 65-70% de la frecuencia cardiaca máxima	Es complicado promover un aumento de la intensidad de la actividad Mejora el mejor tiempo y el grado de ejercicio, pero no la capacidad aeróbica; mejora la deambulación
Programa de entrenamiento en cinta¶	Niños con discapacidad intelectual Diario durante 2 meses Uso progresivo de la cinta; objetivo de 20-30 minutos	Mejora la frecuencia cardiaca con la actividad y en reposo Desarrollado y controlado por terapeuta, aplicado por personal de la comunidad
Ejercicio guiado por compañeros**	Adolescentes con discapacidad intelectual 2 veces/semana durante 15 semanas Adolescentes con y sin discapacidad por parejas se ayudan mutuamente durante 1 hora de ejercicio aeróbico, pesas y flexibilidad	Mejora el encorvamiento del tronco, la deambulación en 6 minutos y el índice de masa corporal Alta tasa de asistencia, peor cumplimiento con las pesas

*Fragala-Pinkham MA, Haley SM, Rabin J, Kharasch VS: A fitness program for children with disabilities, *PhysTher* 85(11):1182–1200, 2005.
†Fragala-Pinkham M, Haley SM, O'Neil ME: Group aquatic aerobic exercise for children with disabilities, *Dev Med Child Neurol* 50(11):822–827, 2008.
‡Blundell SW, Shepherd RB, Dean CM, Adams RD, Cahill BM: Functional strength training in cerebral palsy: a pilot study of a group circuit training class for children aged 4-8 years, *ClinRehabil* 17(1):48–57, 2003.
§McBurney H, Taylor NF, Dodd KJ, Graham HK: A qualitative analysis of the benefits of strength training for young people with cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol* 45(10):658–663, 2003.
‖Millar AL, Fernhall B, Burkett LN: Effects of aerobic training in adolescents with Down syndrome, *Med Sci Sports Exerc* 25(2):270–274, 1993.
¶Lotan M, Isakov E, Kessel S, Merrick J: Physical fitness and functional ability of children with intellectual disability: effects of a short-term daily treadmill intervention, *ScientificWorldJournal* 4:449–457, 2004.
**Stanish HI, Temple VA: Efficacy of a peer-guided exercise programme for adolescents with intellectual disability, *J Appl Res Intellect Disabil* 25(4):319–328, 2012.

estar diagnosticados de un trastorno del espectro del autismo. Los adolescentes con discapacidades físicas participan en menos actividades sociales, tienen menos amigos íntimos y hacen menos planes para seguir estudiando. Existe el riesgo de que este aislamiento se continúe en la vida adulta. Puede plantearse el uso de medicamentos, aunque su eficacia no está garantizada y sus efectos secundarios indeseados pueden provocar más problemas de salud. Para obtener asesoramiento es necesaria una cobertura por parte del seguro sanitario o una financiación discrecional.

Las actividades de ocio y recreativas proporcionan un apoyo social, mecanismos adicionales para afrontar el estrés y la capacidad de desarrollar habilidades sociales y una identidad personal más fuerte. Las niñas discapacitadas tienden a participar en actividades sociales o basadas en habilidades, mientras que los niños se decantan por las actividades físicas; la participación se reduce a medida que crecen. En general, fomentar la socialización a través de actividades de ocio, actividades recreativas o deportes y actividad física puede ser parte de una visita de salud de rutina.

SALUD DENTAL

Con frecuencia se desatiende la salud dental de los niños discapacitados. Las principales deficiencias se observan en la asistencia dental continuada o específica (no en los servicios preventivos) y en el hecho de que esta desatención puede asociarse a la gravedad del trastorno o a unos ingresos reducidos. La gravedad de la afectación también puede predecir el grado en que los padres están interesados en la educación relacionada con la salud bucal y, de hecho, participar en los esfuerzos de salud bucal. Un comportamiento desafiante a menudo limita la asistencia dental; el uso de técnicas de gestión del comportamiento y programas educativos ha demostrado eficacia en la facilitación de la asistencia dental, tanto preventiva como suplementaria.

FUNCIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Los médicos de atención primaria y otros profesionales deberían preocuparse por promover la salud y las conductas saludables en niños y adolescentes con discapacidades, así como en sus familias (tabla 734.3). Una vez que se hayan abordado las discusiones iniciales, puede indicarse la derivación a profesionales de la salud con experiencia en modificaciones necesarias para un enfoque más personalizado para la promoción de la salud.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

734.1 Ventilación mecánica domiciliaria y dependencia tecnológica

Robert J. Graham

Véase también el capítulo 446.4.

Los niños con dependencia tecnológica representan una cohorte particularmente compleja y potencialmente vulnerable de niños con necesidades especiales de atención médica (CSHCN).

Tras la decisión de buscar apoyos tecnológicos para un niño, la realidad de la atención domiciliaria es desalentadora. Este capítulo, junto con el de Ventilación mecánica a largo plazo (v. cap. 446.4), proporciona un abordaje al considerar las disposiciones para el CSHCN y sus familias.

Tabla 734.3 Conductas saludables deseables en niños discapacitados

OBJETIVO DE SALUD	IMPORTANCIA PARA LOS NIÑOS DISCAPACITADOS
Prevención general	• Reconocer los riesgos de las conductas menos saludables y los factores que dificultan y facilitan los cambios y la participación en las conductas • Cubrir los asuntos que afectan a los niños en general; ofrecer asesoramiento en el contexto de la discapacidad o situación específica • Vigilar específicamente la aparición de maltrato o violencia • Proporcionar la información habitual para los adolescentes sobre consumo de tabaco, alcohol, drogas y relaciones sexuales; derivar si no es posible • Vigilar la aparición de enfermedades relacionadas de forma específica con la discapacidad; puede ser necesaria la derivación
Actividad física	• Promover el ejercicio y la actividad física; hay que establecer expectativas acerca de la actividad • Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen sus beneficios y las posibles adaptaciones para realizar la actividad • Revisar la necesidad de cambios en la dieta • Valorar la participación de profesionales de la rehabilitación
Nutrición y obesidad	• Reconocer que la obesidad puede dar lugar a limitaciones y que puede deberse a unos malos hábitos alimentarios y a una actividad física reducida • Siga el porcentaje de grasa corporal de manera consistente, reconociendo la necesidad de medidas precisas o limitaciones de las medidas (p. ej., peso, IMC, grosor del pliegue cutáneo, otras medidas tradicionales) en muchas condiciones de discapacidad • Comprobar que la familia y el niño/adolescente conocen lo que es una nutrición saludable • Valorar la derivación a un nutricionista u otro profesional para que el paciente y su familia se adhieran a las conductas siguiendo un modelo o unas directrices • Revisar la necesidad de aumentar el grado de actividad física junto con cambios en la dieta
Salud emocional	• Preguntar si existe sensación de ansiedad/depresión, medidas para gestionar el estrés y capacidad de adaptación, soporte social • Valorar tratamiento farmacológico y asesoramiento según el efecto esperado, controlar los efectos directos y secundarios; valorar la derivación, siempre que esté cubierta por el seguro medico • Valorar actividades recreativas y de ocio para fomentar el apoyo social y la capacidad de desarrollar habilidades sociales
Recreación y ocio	• Preguntar acerca de las actividades sociales fuera de casa; destacar la importancia de desarrollar habilidades sociales, el sentido de identidad y el apoyo • Valorar la derivación a programas comunitarios o a profesionales de la rehabilitación
Salud dental	• Tener en cuenta la salud dental más allá de la prevención • Sugerir estrategias de comportamiento en caso de problemas para acudir a las citas con el dentista; derivar a los servicios odontológicos en caso necesario

PREPARACIÓN

Existen retos emocionales asociados con la integración de los apoyos tecnológicos en la atención «de rutina» y asumir un papel como padre y responsable de atención médica. Sin embargo, abordar las necesidades prácticas puede ayudar a reducir parte de la ansiedad, así como permitir que las familias se concentren o revisen los objetivos globales de atención, calidad de vida y el papel de la tecnología. La familia deberá considerar cada una de las siguientes implicaciones.

Financiera (p. ej., seguros, subsidios, financiación alternativa y empleo parental): Independientemente de los recursos personales, la mayoría de las familias con niños que requieren asistencia tecnológica tienen cierto grado de carga financiera. Estos costes surgen del desembolso directo de equipos y medicamentos, pérdida de tiempo de trabajo o necesidad de descontinuar/cambiar vocaciones, adaptaciones en el hogar y otros costes indirectos. Acceder a un asesor financiero o administrador de casos puede ayudar a identificar y guiar a través de recursos locales, estatales y federales. También se deben pagar consideraciones adicionales a fideicomisos personales, testamentos y planificación patrimonial, ya que todo esto tiene implicaciones para los beneficios a largo plazo y los apoyos financieros para el individuo con necesidades especiales de atención médica.

Equipo y suministros: Idealmente, el equipo destinado para su uso en el hogar se probará antes de llevarlo al domicilio. Deberán hacerse pruebas que aseguren una función adecuada, así como cualquier tolerancia. Se debe confirmar la compatibilidad eléctrica con el servicio a domicilio. El suministro de dispositivos de reserva (p. ej., tubos de traqueotomía que incluyen un tamaño más pequeño para un posible plan de contingencia, baterías para ventiladores y tanques de oxígeno portátiles para complementar los concentradores de oxígeno eléctricos), así como suministros de emergencia (p. ej., bolsas respiratorias autoinflables, epinefrina para los niños en los que se debe confirmar los antecedentes de alergia o la medicación antiepiléptica profiláctica para los propensos a las crisis epilépticas). Los suministros y las recargas de medicamentos deben ser suficientes para permitir la programación de visitas de seguimiento. Los proveedores responsables de la recertificación o reordenamiento deben ser identificados.

Capacitación: Los estándares para la capacitación y la adquisición de competencias varían entre las instituciones y entre los proveedores. Las familias y sus equipos médicos deben llegar a un acuerdo sobre la preparación mínima de seguridad y el número de partes responsables disponibles para ayudar en el hogar. La capacitación en el hospital sobre el uso y la solución de problemas del ventilador, la atención en línea central, el intercambio y la aspiración de tubos de traqueotomía, el cuidado de heridas y otras intervenciones podrían incluir clases básicas de soporte vital, sesiones 1 a 1 con enfermeras, terapeutas respiratorios u otro personal, con simulación práctica o maniquí. Asumir la atención completa de las familias mientras están en el hospital puede ser instructivo para todos los interesados y tranquilizar a las familias; la reproducción de los cuidados de atención domiciliaria bajo supervisión antes del alta es ideal.

Personal de apoyo adicional: Los servicios de enfermería a domicilio, cuidados paliativos, asistentes de cuidado personal, familiares y amigos representan recursos adicionales para el niño y su familia. Las asignaciones varían según la edad, la independencia, la afección médica, la dependencia tecnológica, los objetivos de atención y otros factores del niño. Estas personas pueden requerir una capacitación adicional, pero aumentar el número de proveedores de atención domiciliaria competentes es crucial para la seguridad y la consistencia de la atención. Al considerar la provisión de atención domiciliaria, las familias deben tener en cuenta el tipo de personal y cómo los apoyos adicionales le permitirían al niño asistir a la escuela, a los padres trabajar o mantener el hogar, continuar la atención cuando el padre está enfermo o incapacitado, o ayudar con otros niños.

Monitorización: La observación directa continua no es práctica o deseable, en el entorno comunitario. Los proveedores y las familias deben acordar el equilibrio de la monitorización extrínseca (p. ej., oximetría de pulso y frecuencia cardiaca) y las alarmas intrínsecas del dispositivo (p. ej., ventilación por minuto alta y baja, desconexión y rangos de presión en un ventilador), según los riesgos individuales del niño así como las circunstancias ambientales. Por lo general, la capnografía no está disponible, excepto en casos de síndromes de hipoventilación central, pero puede complementar a la oximetría. Los monitores de audio y vídeo se pueden

usar para aumentar la vigilancia y pueden ayudar a las familias en sus actividades de la vida diaria. La fatiga de alarmas, tal como la experimentan el personal hospitalario, también debe discutirse, ya que puede conllevar grandes consecuencias cuando los recursos no son tan sólidos.

Adaptaciones en el entorno de atención domiciliaria: Pueden ser necesarias modificaciones en el hogar para facilitar la atención y optimizar la seguridad. Las rampas para el acceso de sillas de ruedas permitirán la entrada y la salida, y los sistemas de elevación pueden minimizar la carga física y el riesgo de lesiones para los cuidadores. Las puertas se pueden ampliar para permitir el acceso a múltiples habitaciones, y se pueden necesitar baños y aseos alternativos. Es posible que se requieran actualizaciones del sistema eléctrico con conexión a tierra y mayor amperaje para algunos equipos.

Transporte: La planificación del alta para un niño con dependencia tecnológica debe incluir el transporte a la escuela, programas comunitarios, actividades familiares de rutina y servicios médicos programados o urgentes. La proximidad (rural o urbana), la movilidad del niño, el clima y la necesidad de monitorización en ruta son otras consideraciones a tener en cuenta. Se pueden comprar asientos o camas adaptables. Los vehículos personales pueden necesitar modificaciones costosas, incluidos ascensores e inversores de potencia. También pueden requerir asignaciones para que una persona conduzca mientras que otra, enfermera, padre o asistente de cuidado, atiende al niño. Si viaja largas distancias, tal vez en vacaciones, la planificación puede incluir la identificación de hospitales a lo largo de la ruta y las empresas de equipos recíprocos para ayudar con necesidades de suministro inesperadas.

Transporte aéreo: Si una familia prevé un viaje en avión, se deben hacer planes de contingencia para el soporte de oxígeno en altitud, teniendo presente que la mayoría de las aerolíneas comerciales presurizan sus cabinas al equivalente de 7.000 a 8.000 pies. Las fuentes de oxígeno portátiles pueden tener menos capacidad de flujo en litros que los dispositivos fijos o domésticos. El espacio y los suministros limitados durante el vuelo también hay que tenerlos en cuenta. Las sillas de ruedas eléctricas tienden a sufrir daños cuando se colocan en bodegas de carga, y los equipos de tierra probablemente requieran instrucciones explícitas. Es posible que los cuidadores necesiten escribir cartas para la seguridad del aeropuerto y las aerolíneas para el exceso de equipaje, equipos electrónicos, medicamentos y la asignación de líquidos. Las familias también pueden considerar enviar suministros adicionales al destino final por adelantado.

Estresores ambientales: Las temperaturas extremas, el calor o el frío, la variabilidad de la humedad y otras variables ambientales pueden afectar en gran medida el bienestar de un niño con insuficiencia cardiorrespiratoria subyacente u otras necesidades especiales de atención médica. Se pueden requerir adaptaciones en el hogar para permitir el control climático de la habitación del niño. Las familias pueden considerar precalentar o enfriar vehículos para excursiones de rutina, y las limitaciones en las actividades diarias están justificadas a veces. Las necesidades de hidratación aumentada deben revisarse con los proveedores médicos, junto con el protector solar de rutina y las medidas preventivas.

La preparación para la transición al entorno de atención domiciliaria puede incluir un periodo de estabilidad, según las circunstancias y las preferencias familiares. Establecer un periodo de estabilidad, cuando no ha habido necesidad de alterar los soportes, puede minimizar los reingresos no planificados.

RECURSOS DE LA COMUNIDAD

La transición de la instalación de cuidados agudos o rehabilitación al entorno de atención domiciliaria a menudo es anticipada y bienvenida. Este paso también puede ser aterrador y abrumador, ya sea como primera vez que se está en casa o como vuelta al domicilio después de una enfermedad aguda o una cirugía planificada. Los proveedores hospitalarios pueden asociarse con las familias para aliviar un poco la ansiedad y evitar posibles dificultades a través del compromiso proactivo. El traspaso a pacientes externos y partes interesadas de la comunidad puede incluir lo siguiente:

Práctica médica comunitaria: Actualizaciones en listas de problemas, seguimiento planeado, necesidades de medicamentos y equipos, mantenimiento de salud de rutina y medidas preventivas (p. ej., inmunizaciones), consideraciones especiales para la nutrición, identificación de proveedores especializados y cronogramas de seguimiento, y casos riesgos específicos

Primeros respondedores: Confirmación de que la familia tiene la capacidad de llamar a los servicios de emergencia, comunicarse con la policía y los servicios de ambulancia para describir las necesidades básicas, intervenciones o precauciones especiales para condiciones específicas, identificación del equipo que puede necesitar llevarse con el niño en caso de una emergencia, determinación del destino de emergencia (es decir, hospital local o centro de referencia) y aclaración del estado de reanimación y terapias de soporte vital.

Programas de terapia: Los terapeutas físicos, ocupacionales, del habla y del lenguaje y otros se benefician de las evaluaciones hospitalarias, así como de las expectativas, restricciones e incertidumbres.

Programas educativos/escuelas/habilitación diurna: La integración en los servicios comunitarios requiere la evaluación de las necesidades de desarrollo, así como posibles entornos adaptativos, equipos, servicios, personal, transporte y servicios para todas las edades.

Energía y agua: Alertar a las autoridades locales de vivienda, sociales, de energía y agua sobre las necesidades médicas puede facilitar la priorización de la restauración del servicio durante desastres naturales u otras interrupciones, así como identificar programas para sufragar los costes derivados de un mayor uso eléctrico por la tecnología (p. ej., ventiladores domiciliarios, concentradores de oxígeno y control de clima).

Las familias pueden encontrar recursos adicionales a través de instituciones religiosas, grupos sin ánimo de lucro y de defensa (p. ej., Kiwanas, Shriners, Boy Scouts) y entidades específicas de cada enfermedad, como la Asociación de Distrofia Muscular. El acercamiento a otras familias en circunstancias similares también puede ser útil con la advertencia de que sus recomendaciones reflejan sus propios objetivos y la experiencia vivida con necesidades especiales de atención médica.

CUIDADOS SUBAGUDOS

Los recursos locales para servicios médicos deben identificarse con anticipación. Estos comienzan con la atención primaria y se extienden a los hospitales locales y regionales. Es importante determinar la gama de servicios disponibles, así como identificar proveedores específicos que se familiaricen con un caso determinado. El niño con dependencia de la tecnología experimentará enfermedades intercurrentes o accidentes inesperados que requieran evaluación, pero que no siempre necesitan transporte para atención terciaria o centros de referencia. Los planes de atención individual se pueden desarrollar en conjunto con la familia y los proveedores locales y pueden incluir umbrales para la transferencia.

Las familias también deben considerar traer equipos y suministros para el hogar cuando se presenten en entornos de atención urgente y aguda. Los dispositivos, como las máscaras de presión positiva de vía aérea bifásica (BiPAP) y las máquinas asistentes de tos, o los medicamentos en formulación personalizada pueden no estar disponibles en todas las instalaciones. Las evaluaciones a corto plazo pueden prolongarse, y la falta de atención de rutina puede agravar los problemas inmediatos.

URGENCIAS Y CUIDADOS AGUDOS

Los proveedores y las familias deben reconocer que los CSHCN corren el riesgo de sufrir hospitalizaciones recurrentes. La progresión de enfermedades subyacentes (p. ej., insuficiencia cardiaca), las intervenciones quirúrgicas planificadas (p. ej., instrumentación espinal, vigilancia broncoscópica, liberación de tendones) o enfermedades agudas superpuestas (p. ej., neumonía, gastroenteritis, apendicitis, convulsiones recurrentes) pueden requerir reingreso. Los niños que dependen de la tecnología tienen una mayores probabilidades de precisar servicios de cuidados críticos debido a la naturaleza de sus necesidades, así como a su vulnerabilidad. Los problemas evitables relacionados con los equipos pueden obviarse mediante la planificación descrita anteriormente. Una vez hospitalizados, los CSHCN tienen un mayor riesgo de error médico y se ven sometidos a más intervenciones en comparación con los niños sanos. Se debe alentar a los padres para desarrollar un pasaporte médico y una lista de referencia de proveedores para facilitar la comunicación y la coherencia de la atención. Puede ser útil hacer referencia a pautas de atención establecidas y, nuevamente, desarrollar planes de atención individualizados.

CALIDAD DE VIDA

Los CSHCN de creciente complejidad y dependencia tecnológica están aumentando en el entorno de la atención domiciliaria debido a los avances en la atención médica, la toma de decisiones compartidas, los servicios comunitarios y, lo más notable, los esfuerzos de atención extensiva, vigilante y proactiva de sus familias. Las adaptaciones permiten la participación en todos los aspectos de las actividades familiares, escolares y comunitarias. Si bien la trayectoria individual y las necesidades posteriores pueden ser difíciles de predecir, todos los interesados deben reconocer el impacto de la atención crónica en la unidad familiar y la calidad de vida relacionada con la salud. La evolución de un hogar médico para esta cohorte de niños requerirá disposiciones para la salud mental familiar, el apoyo de los hermanos, el alivio y otras medidas para optimizar los resultados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Salud ambiental

PARTE XXXIII

Capítulo 735

Población pediátrica y salud ambiental

Ruth A. Etzel

CAMBIO CLIMÁTICO GLOBAL

El objetivo principal de los pediatras es la prevención. Un gran desafío de la prevención en el siglo XXI es el cambio climático global. La evaluación del Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático concluyó con el consenso científico de que la Tierra está experimentando un cambio climático global adverso y que las contribuciones antropogénicas (debidas al hombre) son significativas. Estos cambios climáticos están creando condiciones que afectan a la salud pública, con impactos desproporcionados en ciertas etapas de la vida, incluidos los niños. Los niños son especialmente vulnerables a los impactos del cambio climático porque sus cuerpos están creciendo y desarrollándose, tienen comportamientos e interacciones únicos con su entorno y deben confiar en los padres o cuidadores para satisfacer sus necesidades básicas. El cambio climático afectará a la salud de los niños como resultado de su exposición a temperaturas elevadas; los eventos climáticos extremos más frecuentes, graves o de mayor duración; las tasas de transmisión de enfermedades transmitidas por alimentos, agua y vectores; el aumento en la contaminación del aire por mohos, pólenes y la quema de combustibles fósiles; y los estresantes de la salud mental (fig. 735.1). Se espera que los desastres naturales, como las inundaciones y los huracanes, las viviendas con humedad y las enfermedades relacionadas con las micotoxinas empeoren a medida que aumentan las temperaturas y el nivel del mar. Probablemente, los impactos se sentirán más entre los niños pequeños y aquellos que viven en la pobreza. La necesidad de reducir el dióxido de carbono en el medio ambiente ha obligado a muchos países a firmar el Acuerdo de París. Las acciones individuales son un paso necesario en la reducción del dióxido de carbono. Los padres y cuidadores también pueden esforzarse por reducir la huella de carbono de su familia. También pueden proteger la salud de los niños verificando el índice de calidad del aire y los recuentos de polen y limitando el tiempo de juego al aire libre de los niños si los niveles son altos. Los padres pueden observar signos de deshidratación o aumento de la temperatura en sus hijos, y pueden prevenir las picaduras de garrapatas y mosquitos mediante el uso de repelentes de insectos y ropa protectora. Los pediatras y aquellos que cuidan a los niños pueden realizar una importante labor a nivel comunitario, nacional e internacional.

PELIGROS AMBIENTALES LOCALIZADOS

Las exposiciones localizadas a una amplia variedad de agentes químicos, biológicos y físicos también pueden dañar a los niños. Las numerosas epidemias de enfermedades por agentes químicos, biológicos y físicos (tanto naturales como artificiales) durante los últimos 80 años han documentado una variedad de resultados adversos entre los niños (tabla 735.1). Algunas epidemias, como las causadas por la liberación nocturna de isocianato de metilo de una fábrica en Bhopal, India, la fusión nuclear en Chernobyl y la contaminación por melamina de la fórmula infantil en China, recibieron una atención generalizada y aumentaron la conciencia de los padres y pediatras sobre los peligros en el medio ambiente. Para muchas personas, la palabra *epidemia* evoca imágenes de salas de aislamiento hospitalario, saneamiento deficiente y enfermedades infecciosas de rápida propagación. Las epidemias de origen ambiental a menudo han servido para dilucidar nuevos peligros para los niños. Muchos de los productos químicos utilizados habitualmente, que se consideran tóxicos para los niños, se identificaron inicialmente cuando un grupo de niños estuvo expuesto y desarrolló síntomas durante un periodo de tiempo relativamente corto. Desafortunadamente, los niños sirvieron como «canarios en una mina de carbón» para indicar que los químicos específicos (incluyendo talio, mercurio, arsénico y plomo) contenidos en productos para niños como enjuagues de pañales, polvos para la dentición y agentes depilatorios representaban una amenaza para su salud. La comparación de los niños con los canarios es adecuada: tras las explosiones de minas subterráneas, los mineros han utilizado a los canarios, a lo largo de la historia reciente, para ayudar a detectar niveles elevados de gas de monóxido de carbono. Los canarios fueron «detectores de monóxido de carbono» útiles, debido a su elevada frecuencia respiratoria y su alto metabolismo, haciéndolos más sensibles a los efectos de los gases, incluido el monóxido de carbono. Del mismo modo, los niños pequeños tienen una frecuencia respiratoria rápida y un gasto metabólico alto, y pueden ser más sensibles que los adultos a los agentes químicos ambientales.

La tabla 735.1 resume los principales incidentes de intoxicación ambiental que han afectado a los niños. Las características de la exposición ambiental, la edad y la etapa de desarrollo del niño afectan a la probabilidad de desarrollar problemas de salud. Después de la liberación de isocianato de metilo (utilizado en la producción de algunos pesticidas) en Bhopal en 1984, se estima que 200.000 niños, que vivían cerca de la planta química, se vieron afectados por la liberación del gas (ver tabla 735.1). El gas isocianato de metilo es 1,4 veces más pesado que el aire; por lo que, las concentraciones más altas del gas se encontraban cerca del suelo o el piso. Debido a su baja estatura, el aire que respiran los niños está más cerca del suelo o del piso que el aire que respiran los adultos; por tanto, los niños, probablemente, inhalaron concentraciones más altas del gas tóxico. Los niños expuestos a los mismos niveles de isocianato de metilo que los adultos pueden haber recibido dosis más grandes, porque tienen una relación entre la superficie pulmonar y el peso corporal relativamente mayor y una relación de volumen minuto por peso más alta. Basándose en cada uno de los eventos de envenenamiento enumerados en la tabla 735.1, se tomaron precauciones adicionales para evitar la exposición innecesaria de los niños al producto específico o químico implicado.

Aunque las intoxicaciones más importantes, como las enumeradas en la tabla 735.1, han causado una morbilidad y una mortalidad considerable en los niños, los riesgos para la salud ambiental también pueden tener efectos más sutiles que pueden no manifestarse hasta más adelante en la vida. Además de las exposiciones recibidas durante los grandes brotes, los niños reciben dosis más pequeñas de productos químicos casi a diario a través del agua que beben, los alimentos que comen y el aire que respiran. Debido a su vulnerabilidad única, pueden presentar síntomas de estas exposiciones antes que los adultos.

TOXINAS FRENTE A TÓXICOS

Una toxina es una sustancia venenosa producida naturalmente por un organismo vivo (p. ej., aflatoxina). Un tóxico es una sustancia venenosa producida por los humanos o introducida en el medio ambiente por la actividad humana (p. ej., dioxinas). Los productos químicos sintéticos se denominan tóxicos.

MICOTOXINAS

La exposición de los niños a las micotoxinas, que son las toxinas producidas por ciertos hongos en los granos, frutos secos y otros cultivos, probablemente aumentará a medida que el clima cambie, porque su producción está influenciada por la temperatura, la humedad y la lluvia. La exposición a las micotoxinas da como resultado diferentes efectos sobre la salud, que dependen de la ruta de exposición. La exposición a través de la comida y la bebida puede provocar enfermedades gastrointestinales, temblores y cáncer en la edad adulta; la exposición a través de la respiración puede provocar enfermedades respiratorias agudas durante la infancia. También hay una evidencia emergente que vincula las exposiciones a micotoxinas entre los niños, especialmente en los países en desarrollo, con el retraso en el crecimiento.

Condiciones pediátricas relacionadas con exposiciones a micotoxinas

Las exposiciones a las micotoxinas se han relacionado con al menos dos afecciones que afectan a los niños: los defectos del tubo neural y la hemorragia pulmonar aguda.

Defectos del tubo neural

Los estudios de una epidemia de defectos de nacimiento en 1990, en el sur de Texas, sugirieron una asociación entre la ingestión materna durante el

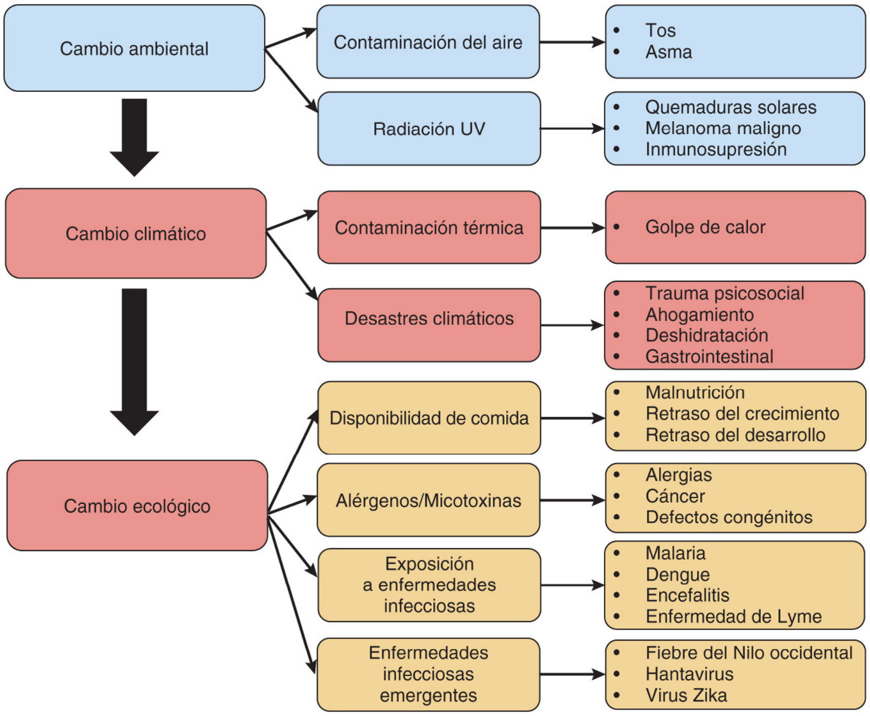

Fig. 735.1 La relación entre el cambio ambiental, el cambio climático, el cambio ecológico y la salud de los niños. *(De Bunyavanich S, Landrigan CP, McMichael AJ, Epstein PR: The impact of climate change on child health,* Ambul Pediatr *3:44–52, 2003, Fig. 2.)*

Tabla 735.1 Epidemias de enfermedades ambientales que afectaron a niños

CONTAMINANTE	VEHÍCULO	FECHA	PAÍS	ENFERMOS APROX.	ENFERMEDAD	MUERTES APROX.
Talio	Agentes depilatorios	1930	Granada	16	Talotoxicosis	13
Metilmercurio	Pescado y moluscos	1956	Japón	2.265	Parálisis cerebral	1.784
Arsénico	Leche en polvo contaminada	1955	Japón	11.778	Fiebre, diarrea con piel más oscura, abdomen hinchado	113
Hexaclorobenceno	En leche materna de mujeres que, tras el embarazo, comieron semillas de grano tratadas con HBC	1957	Turquía	200 aprox.	Pembe Yara (llagas rosas) exantema, debilidad, convulsiones	200 aprox. <2 años
Metil isocianato	Escape de una planta química	1984	India	200.000 <15 años	Tos, irritación ocular, muerte por asfixia	2.500-5.000 de todas las edades
Dioxina	Explosión de una planta química	1976	Italia	193 (88%)	Cloracné	0
Radiación	Chernobyl	1986	Ucrania	4.000 <18 años	Cáncer de tiroides	8 aprox.
Radiación	Desguace de un aparato médico robado de un hospital	1987	Goiânia Brasil	249	Síndrome de irradiación aguda	4 (1 niño)
Aflatoxina	Cereal	2004	Kenia	317	Aflatoxicosis	125
Melamina	Fórmula infantil	2008	China	290.000	Cálculos renales	6
Plomo	Explotación minera de oro a pequeña escala	2010	Nigeria	>2.000	Convulsiones, muerte	200

embarazo de altos niveles de fumonisina, presente universalmente en el maíz y en productos a base de maíz, y algunos defectos de nacimiento como la anencefalia y la espina bífida. Se sabe que las fumonisinas interfieren en la absorción celular de folato.

Hemorragia pulmonar infantil

Varios estudios sobre una epidemia de hemorragia pulmonar aguda, acaecida en 1994 en Cleveland, Ohio, documentaron una asociación nueva entre la hemorragia pulmonar potencialmente mortal y la presencia del moho toxigénico *Stachybotrys* en hogares dañados por agua en los que vivían bebés. El *Stachybotrys* produce micotoxinas que son solubles en lípidos y se absorben fácilmente por las vías respiratorias, así como una hemolisina y varias proteinasas que pueden degradar el colágeno vascular. En los años siguientes, el *Stachybotrys* y otros hongos toxigénicos, incluido la *Trichoderma*, se han asociado con hemorragia pulmonar aguda entre los lactantes en otras áreas de Estados Unidos y Nueva Zelanda. Los pulmones de los bebés, que crecen rápidamente, parecen ser vulnerables a los efectos de las micotoxinas tricotecenas producidas por *Stachybotrys* y *Trichoderma.*

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS CAUSADAS POR EXPOSICIONES AMBIENTALES

La contaminación de los alimentos con virus y bacterias es una causa importante de enfermedades infantiles transmitidas por los alimentos (v. cap. 366). Los niños también corren el riesgo de una variedad de peligros no infecciosos transmitidos por los alimentos en el medio ambiente, que incluyen peligros naturales como las micotoxinas y los contaminantes orgánicos persistentes sintéticos como las dioxinas (v. cap. 737; tabla 735.2).1.2

Tabla 735.2 Enfermedades transmitidas por alimentos (no infecciosas)

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Antimonio	5 min-8 h, normalmente <1 h	Vómitos, sabor metálico	Normalmente autolimitado	Envases metálicos	Identificación del metal en la bebida o la comida	Tratamiento de soporte
Arsénico	Pocas horas	Vómitos, cólicos, diarrea	Varios días	Comida contaminada	Orina; puede causar eosinofilia	Lavado gástrico BAL (dimercaprol)
Cadmio	5 min-8 h, normalmente <1 h	Náuseas, vómitos, mialgias, aumento de la salivación, dolor de estómago	Normalmente autolimitado	Marisco, ostras, almejas, langosta, cereales, cacahuetes	Identificación del metal en la comida	Tratamiento de soporte
Ciguatera por pescado contaminado (toxina ciguatera)	2-6 h 3 h 2-5 días	**GI:** dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea **Neurológico:** parestesias, inversión de calor y frío, dolor, debilidad **Cardiovascular:** bradicardia, hipotensión, aumento de alteraciones en la onda T	Días a semanas o meses	Una variedad de pescados de arrecife, mero, pargo rojo, serviola y barracuda (el más común	Radioanálisis de toxina en peces o historia clínica consistente	Tratamiento de soporte, manitol IV; los niños son más vulnerables
Cobre	5 min-8 h, normalmente <1 h	Náuseas, vómitos, vómitos azules o verdes	Normalmente autolimitado	Envases metálicos	Identificación del metal en la comida y la bebida	Tratamiento de soporte
Mercurio	1 semana o más	Entumecimiento, debilidad de las piernas, parálisis espástica, daño de la visión, ceguera, coma. Las mujeres embarazadas y los fetos en desarrollo son especialmente vulnerables	Puede ser prolongado	Peces expuestos a mercurio orgánico, cereales tratados con fungicidas con mercurio	Análisis de sangre, pelo	Tratamiento de soporte
Toxinas fúngicas, de corta duración (museinol, muscarina, psilocibina, *coprinus atramentarius*, ácido iboténico)	<2 h	Vómitos, diarrea, confusión, alteraciones visuales, salivación, diaforesis, alucinaciones, reacción similar al disulfiram	Autolimitado	Setas silvestres (cocinarlos puede no destruir estas toxinas)	Síndrome típico e identificación del hongo o muestra de la toxina	Tratamiento de soporte
Toxinas fúngicas, de larga duración (amanitina)	4-8 h diarrea; 24-48 h horas hepático	Diarrea, dolor abdominal, calambres, desemboca en fallo hepático y renal	Generalmente mortal	Setas	Síndrome típico e identificación del hongo y/o muestra de la toxina	Tratamiento de soporte, amenazante para la vida, puede necesitar cuidados intensivos
Toxicidad por nitritos	1-2 h	Náuseas, vómitos, cianosis, cefalea, mareo, debilidad, pérdida de conocimiento, sangre de color marrón chocolate	Generalmente autolimitado	Carnes curadas, cualquier comida contaminada, espinacas expuestas a una nitrificación excesiva	Análisis de comida, sangre	Tratamiento de soporte, azul de metileno
Pesticidas (organofosforados o carbamatos)	Pocos minutos a pocas horas	Náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea, cefalea, nerviosismo, visión borrosa, sacudidas, convulsiones, salivación y miosis	Generalmente autolimitado	Cualquier comida contaminada	Análisis de comida, sangre	Atropina:2-PAM (Pralidoxima) se utiliza cuando la atropina no es capaz de controlar los síntomas y rara vez es necesaria en la toxicidad por carbamato

Tabla 735.2 Enfermedades transmitidas por alimentos (no infecciosas) *(cont.)*

ETIOLOGÍA	PERIODO DE INCUBACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	ALIMENTOS ASOCIADOS	PRUEBAS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
Pez globo (tetrodotoxina)	<30 min	Parestesias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, parálisis ascendente, fallo respiratorio	La muerte ocurre generalmente en 4-6 h	Pez globo	Detección de la tetrodotoxina en el pescado	Amenazante para la vida, puede necesitar soporte respiratorio
Escombroidosis (histamina)	1 min-3 h	Enrojecimiento, exantema, sensación de quemazón en la piel, boca y garganta, mareo, urticaria, parestesias	3-6 h	Pescado: atún, barrilete, caballa, marlín, escolar y dorada	Demostración de histamina en la comida o diagnóstico clínico	Tratamiento de soporte, antihistamínicos
Toxinas de los moluscos (diarreicas, neurotóxicas, amnésicas	Toxicidad diarreica de los moluscos: 30 min-2 h Toxicidad neurotóxica de los moluscos: pocos minutos a horas Toxicidad amnésica de los moluscos: 24-48 h	Vómitos, diarreas, y dolor abdominal acompañado de escalofríos, cefalea y fiebre Hormigueo y entumecimiento de los labios, lengua y garganta, dolores musculares, mareo, inversión de la sensación de frío y calor, diarrea y vómitos Vómitos, diarreas, dolor abdominal y problemas neurológicos como confusión, pérdida de memoria, desorientación, convulsiones, coma	Horas a 2-3 días	Una variedad de moluscos, primariamente mejillones, ostras, vieiras y moluscos de la costa de Florida y del golfo de México	Detección de la toxina en el molusco; cromatografía líquida de alta presión	Tratamiento de soporte, generalmente autolimitado
Toxinas de los moluscos (toxicidad paralítica de los moluscos)	30 min-3 h	Diarrea, náuseas, vómitos que conducen a parestesias de la boca, labios, debilidad, disfasia, disfonía, parálisis respiratoria	Días	Vieiras, mejillones, almejas, berberechos	Detección de la toxina en la comida o en el agua donde se pescó el pez; cromatografía líquida de alta presión	Amenazante para la vida, puede necesitar soporte respiratorio
Fluoruro de sodio	Pocos minutos a 2 h	Sabor salado o jabonoso, entumecimiento de la boca, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, espasmos, palidez, shock, colapso	Generalmente autolimitada	Comida seca (p. ej., leche en polvo, harina, levadura, mezclas de tartas) contaminados con fluoruro de sodio- contienen insecticidas y raticidas	Análisis de los vómitos o del lavado gástrico, análisis de la comida	Tratamiento de soporte
Talio	Pocas horas	Náuseas, vómitos, diarrea, parestesias dolorosas, polineuropatía motora, pérdida de pelo	Algunos días	Comidas contaminadas	Orina, pelo	Tratamiento de soporte
Estaño	5 min-8 h, generalmente <1 h	Náuseas, vómitos, diarreas	Generalmente autolimitado	Envases metálicos	Análisis de la comida	Tratamiento de soporte
Vomitoxina	Pocos minutos a 3 h	Náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos	Generalmente autolimitado	Cereales como el trigo, maíz, cebada	Análisis de la comida	Tratamiento de soporte
Zinc	Pocas horas	Calambres estomacales, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias	Generalmente autolimitado	Envases metálicos	Análisis de la comida, sangre, heces, saliva u orina	Tratamiento de soporte

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. *MMWR* 53(No. RR-4):1–33, 2004.

Aflatoxinas

Las aflatoxinas son sustancias venenosas que se forman como resultado del crecimiento de moho en el cacahuete, el maíz, los higos, las semillas oleaginosas, el tabaco y otros productos. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado la aflatoxina B1 como un carcinógeno del grupo I. La ingestión de niveles elevados de aflatoxina también puede provocar aflatoxicosis aguda, caracterizada por vómitos, dolor abdominal, hepatitis y, a veces, la muerte.

Ocratoxina A

La micotoxina ocratoxina A, producida por muchas especies diferentes de mohos de la familia *Aspergillus*, es tóxica para los riñones. La ocratoxina A contamina muchos alimentos, incluyendo la cebada, el centeno y otros cereales, los alimentos derivados de cereales, la comida seca, las judías, el cacao, el café, la cerveza, el vino, las aves de corral, los huevos, la carne de cerdo y la leche. La ocratoxina A es teratogénica, inmunotóxica, genotóxica y mutagénica. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha indicado que la ocratoxina es un posible carcinógeno humano (categoría 2B).

Fumonisinas

Las fumonisinas son micotoxinas que pueden contaminar la harina de maíz y los cereales. Se sabe que las fumonisinas interfieren con el metabolismo de los esfingolípidos. El consumo de alimentos contaminados con fumonisinas durante el embarazo se ha relacionado con un mayor riesgo de tener un hijo con un defecto del tubo neural y un mayor riesgo de cáncer de esófago en la edad adulta.

Deoxinivalenol

Esta micotoxina, a menudo llamada vomitoxina porque su efecto predominante es el vómito, puede estar presente en alimentos hechos a base de trigo y maíz. Incluso después de que el grano se hornee o cocine, la vomitoxina conserva su toxicidad. Múltiples epidemias de enfermedad por vómitos que ocurrieron en China entre 1961 y 1985 se asociaron con la ingesta de granos contaminados con vomitoxina. En la India, en 1987, casi 100 personas experimentaron vómitos después de comer productos derivados del trigo que contenían vomitoxina y otras micotoxinas. Para los lactantes, la ingesta diaria tolerable estimada es de 1,5 μg/kg de peso corporal. En Estados Unidos se sospechó la relación entre una epidemia de enfermedad relacionada con la vomitoxina, que afectó a aproximadamente 1.700 niños en edad escolar, con el consumo de burritos que tenían niveles medidos de vomitoxina de 0,3 ppm (el nivel recomendado establecido por la U. S. Food and Drug Administration para adultos es de 1 ppm).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 736

Efectos biológicos de la radiación ionizante en niños

Samuel L. Brady y Donald P. Frush

PRINCIPIOS BÁSICOS

La **radiación ionizante** se produce cuando la energía es absorbida en un átomo de tal manera que libera un electrón ligado y el átomo se ioniza. La exposición a la radiación ionizante se caracteriza principalmente en dos categorías: la primera es la **dosis absorbida** y la segunda la **dosis equivalente** y **efectiva**. En términos de la interacción de la radiación en humanos, la dosis absorbida se define como la energía impartida (p. ej., absorbida) en una cantidad de tejido desde una fuente de radiación. La dosis absorbida se calcula en base a las propiedades de atenuación del tejido irritado (p. ej., la atenuación es mayor en el tejido óseo debido a su mayor densidad de electrones y de masa que en órganos sólidos equivalentes al agua). Las unidades de dosis absorbidas, definidas por la Comisión Internacional de Unidades de Radiación, son el **Gray** (Gy) y la dosis de radiación absorbida **(rad)**. Hay diferentes tipos de radiación, por ejemplo, rayos x, rayos γ, partículas α (núcleos de helio despojados de todos los electrones), partículas β (no ligadas a electrones), neutrones, protones, etc. No toda la radiación tiene el mismo efecto sobre un tejido biológico para una dosis absorbida dada; a saber, las partículas β son bastante superficiales, los protones depositan la mayor parte de su energía más profundamente en el cuerpo, y las partículas α y los neutrones causan un daño significante mayor que los rayos x o los rayos γ. El diagnóstico por imagen utiliza rayos x y rayos γ. La radiación terapéutica para el tratamiento del cáncer utiliza principalmente rayos x, partículas β y protones, dependiendo de su aplicación y de la localización de la enfermedad en el organismo. La **dosis efectiva** es un término utilizado para definir la relativa efectividad en causar un daño biológico. La Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) da a los rayos x, los rayos γ y las partículas β una ponderación relativa de 1; a los protones, una ponderación de 2; a los neutrones, una ponderación de 2,5-20 (el factor de ponderación depende de la energía del neutrón); y las partículas α una ponderación de 20. La **dosis efectiva** es un término que representa «la suma de la ponderación (aplicados a los factores de ponderación de los órganos y tejidos) equivalente de las dosis para la radiosensibilidad de los tejidos y órganos del cuerpo» (Consejo Nacional para la Protección frente a la Radiación y Mediciones). La lista más reciente de factores de ponderación relativos de órganos y tejidos definidos por la CIPR se muestra en la tabla 736.1. La dosis equivalente y la dosis efectiva se miden en unidades de **Sievert** (Sv) y el **rem** (unidad más antigua) (tabla 736.2). La dosis efectiva no se aplica a una medida de dosis individual, sino que es un promedio poblacional. La dosis efectiva es una media para ambos géneros y no se define para ninguna edad poblacional.

Los exámenes de imagen mediante medicina nuclear o tomografía de emisión de positrones (PET) se describen por la cantidad de radioactividad inyectada, también referida como «administrada» (miliCuries o Becquerels), que se puede convertir a dosis eficaz (en términos de miliSiervets) aplicando los factores de corrección proporcionados en las publicaciones 53, 80 y 106 de la CIPR.

La exposición a la radiación ionizante puede proceder tanto de fuentes naturales (50%) o artificiales (50%). El gas radón es el responsable de la mayoría (37%) de la radiación natural. La proporción de la contribución de la radiación por el diagnóstico médico por imagen ha aumentado, de una forma muy llamativa, desde el 15% a mediados de los años ochenta hasta el 50% en 2006; mientras que la tomografía computarizada (TC) es responsable del 24% de toda la exposición a la radiación y de prácticamente la mitad de la radiación por el diagnóstico por imagen. (fig. 736.1). Como el grado de exposición de la población al diagnóstico por imagen aumenta, el conocimiento de las fuentes, la cantidad y los riesgos potenciales de la radiación ionizante puede todavía ser limitada; por ejemplo, el 75% de los radiólogos y de los médicos de urgencias subestiman la dosis de radiación de un TC. Además, algunos procedimientos radiológicos no producen radiación ionizante (tabla 736.3) y no todas las modalidades productoras de radiaciones ionizantes exponen al niño a la misma cantidad de radiación (tabla 736.4).

EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN

Los efectos biológicos de la radiación se dividen en dos tipos. El primer tipo, las **reacciones tisulares** (antes llamadas **efectos deterministas**), se caracterizan por una dosis absorbida umbral, y su gravedad se correlaciona directamente con la magnitud de la dosis una vez superado el umbral; la gravedad está directamente relacionada con la magnitud, una vez excedido el umbral. No hay evidencia de lesión tisular demostrada con niveles de

Tabla 736.1 Tabla de los factores de radiosensibilidad según el peso de los tejidos. Comisión de Protección Radiológica, Publicación 103

TEJIDO	FACTOR DE PESO SEGÚN TEJIDO (W_T)	Σw_T
Médula ósea roja, colon, pulmón, estómago, mama, resto de tejidos*	0,12	0,72
Gónadas	0,08	0,08
Vejiga, esófago, hígado, tiroides	0,04	0,16
Superficie ósea, cerebro, glándulas salivares, piel	0,01	0,04
Total		1,00

*Resto de tejidos: glándulas adrenales, región extratorácica, vesícula biliar, corazón, riñones, ganglios linfáticos, mucosa oral, páncreas, próstata, intestino delgado, bazo, timo, útero/cérvix.

Tabla 736.2 Mediciones de la radiación

UNIDADES	RADIACTIVIDAD	DOSIS ABSORBIDA	DOSIS EFECTIVA	EXPOSICIÓN
Unidades habituales	Curio (Ci)	rad	rem	Roentgen (R)
Unidades SI*	Becquerel (Bq)	Gray (Gy)	Sievert (Sv)	Culombio/kg
EQUIVALENCIAS 1 milicurio (mCi) = 37 megabecquereles (MBq) 100 rad = 1 Gy (1 rad = 1 cGy) 100 rem = 1 Sv (1 rem = 10 mSv) La radiación de fondo es de aproximadamente 1 milirrad/día (10 μGy/día)				

*Unidades SI: Unidades del Sistema Internacional.

Tabla 736.3 Modalidades de técnicas de imagen

TÉCNICA DE IMAGEN	FUENTE
Radiografía digital (película de rayos x simple)	Radiación (rayos x)
Angiografía/fluoroscopia	Radiación (rayos x)
Ecografía	Haces acústicos de sonido
Tomografía computarizada	Radiación (rayos x)
Resonancia magnética	Campo magnético; radiofrecuencia
Medicina nuclear (incluye la tomografía por emisión de positrones)	Radiación (isótopo administrado)

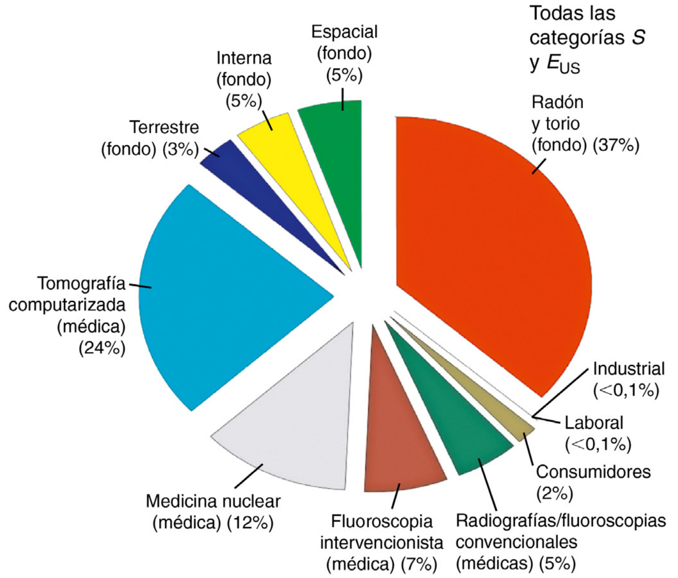

Fig. 736.1 Dosis eficaz general de todas las categorías de exposición en adultos (porcentaje) 2006. *(Adaptada con autorización del National Council on Radiation Protection and Measurements, http://NCRPonline.org.)*

Tabla 736.4 Media de dosis de radiación en función de la prueba radiológica para población pediátrica*

EXPLORACIÓN (0-18 AÑOS)	DOSIS EFECTIVA (mSv)
Fluoroscopia intervencional: abdomen A-P y lat.	0,2-1,1 mSv/min
Fluoroscopia intervencional: cabeza	0,02-0,08 mSv/min
Fluoroscopia intervencional: cardiaca	0,1-1 mSv/min
Radiografía digital: 2 proyecciones de tórax	0,04-0,06
Radiografía digital: 2 proyecciones de abdomen	0,1-0,4
Tomografía computarizada: cerebro	0,8-4
Tomografía computarizada: pecho	1-4
Tomografía computarizada: abdomen/pelvis†	2-7
Medicina nuclear (^{99m}Tc metil difosfonato, hueso)	5-7
Tomografía por emisión de positrones (^{18}F- FDG; todo el cuerpo)	3-15

*Radiación de fondo de referencia = 0,01 mSv/día o 3 mSv/año.
†Los límites superiores de la dosis radioactiva incluyen a población en edad adulta.

Tabla 736.5 Niveles de dosis asociadas a reacciones tisulares

LESIÓN	UMBRAL APROXIMADO
PIEL	
Eritema transitorio	2 Gy (200 rad)
Descamación seca	8 Gy (800 rad)
Descamación húmeda	15 Gy (1.500 rad)
Depilación temporal	2 Gy (200 rad)
Depilación permanente	7 Gy (700 rad)
OJOS	
Cataratas (agudas)	2,0 Gy (200 rad)*

*Se ha descrito su aparición entre 0,5 y 1 Gy.

radiación bajos (<100 mGy) utilizados en exámenes diagnósticos, aunque los procedimientos más invasivos (terapéuticos e intervencionistas) han llevado, en raras ocasiones, a esos efectos. Las reacciones tisulares típicas son una pérdida temporal del cabello (depilación) y enrojecimiento de la piel (eritema) y ocurre en regiones con dosis pico >2,0 Gy (tabla 736.5). También se ha publicado la aparición de cataratas con una exposición aguda >2,0 Gy o con una exposición a largo plazo >5,0 Gy (los límites internacionales han establecido un límite umbral de >0,5 Gy).

El segundo tipo consiste en efectos estocásticos (aleatorios), que son preocupantes porque pueden producirse con cualquier dosis al no existir un umbral. La probabilidad de que aparezca un efecto aumenta conforme se incrementa la dosis, pero la severidad del efecto estocástico no se incrementa con el aumento de la dosis. Los efectos estocásticos pueden producirse por cualquier radiación que alcance tejido vulnerable (principalmente ADN, pero el citoplasma también puede afectarse) y producir un daño irreversible. Estos efectos están representados en el modelo lineal sin (dosis) umbral (LNU). Este modelo mantiene que no hay un nivel de radiación libre de efecto, o que no tiene un efecto potencial «(p. ej., sin umbral) y riesgo de daño por radiación». Este concepto hace hincapié en que ningún nivel de exposición radiactiva puede considerarse completamente seguro.

La radiación puede producir lesiones celulares que producen carcinogénesis, mutaciones genéticas y muerte celular. Los efectos biológicos de la radiación se producen principalmente por el daño directo del ADN. Las reacciones por **efecto directo** ocurren principalmente a través de la interacción de partículas de **alta energía linear transferida (ELT)**, como las partículas α o los neutrones, a la estructura del ADN. De forma similar, los rayos x o los fotones de rayos γ pueden interactuar con, y liberar, un electrón de los átomos (llamado electrón de retroceso) cerca de la estructura de ADN.

La fuerza cinética del electrón de retroceso o las partículas con elevada ELT se adhieren directamente a los enlaces químicos de la estructura del ADN. Los electrones de retroceso causan, aproximadamente, un tercio del daño en el ADN.

Un **efecto indirecto** se produce por la formación de radicales libres. Aproximadamente el 80% de la célula es agua, así que la mayoría de la energía depositada en la célula se convierte en radicales libres acuosos. La energía absorbida de los rayos x y de los rayos γ fotónicos se convierte en electrones de retroceso que crean radicales iónicos (H_2O^+ y H_2O^-). Los radicales iónicos se convierten rápidamente (10^{-18}-10^{-3} segundos) en radicales iónicos libres (OH^-, H^+, H_3O^+). Se cree, que aproximadamente, dos tercios del daño en el ADN es causado por los radicales libres hidroxilos (OH^-), que primariamente reaccionan con el ADN uniéndose al enlace de hidrógeno del carbono desoxirribosa, resultando en una liberación de la estructura básica del ADN y en la rotura de las uniones de la hélice del ADN. Los cambios bioquímicos subsiguientes pueden durar horas o días, mientras que los cambios fisiológicos que conducen a inducir un cáncer pueden durar años o décadas.

Las manifestaciones del daño del ADN son variadas. La célula que contiene el ADN dañado puede morir; la muerte celular **(apoptosis)** es un mecanismo para eliminar las células gravemente dañadas y potencialmente mutables. El daño en una base única es el efecto más frecuente y el menos significativo. El 90% de las roturas de una sola cadena de ADN se reparan en una hora y, por tanto, generalmente tienen poca significación biológica, debido a que cada rama se repara utilizando la rama opuesta como una plantilla, aunque puede producirse una mutación si no se repara adecuadamente.

La rotura de ambas ramas de ADN (p. ej., rotura de ambas ramas) es menos frecuente pero más problemática. El resultado final depende de la proximidad de la rotura en cada rama. Si están muy separadas, como en una rotura de rama simple, la reparación se produce sin interrupciones. Si las roturas en las dos ramas están opuestas una a la otra (o separadas por unos pocos pares de bases), la reparación es mucho más difícil sin una plantilla. La radiación que induce fracturas de las dos ramas proximales generalmente conduce a la muerte celular, o a un daño del cromosoma que induce mutaciones y carcinogénesis.

Cuando se origina el daño del ADN, las aberraciones se producen en los cromosomas, resultando una *aberración inestable* (generalmente letal para las células en división) o una *aberración estable*. Las aberraciones estables pueden consistir en el fracaso de la reunión de cromosomas (lo que lleva a deleciones) o en su reordenación anómala, como una translocación recíproca o aneuploide. Aunque es lógico pensar que estas anomalías en los cromosomas conducen a mutaciones que pueden activar oncogenes o protooncogenes o producir mutaciones en genes supresores de tumores (v. cap. 519), pocos cánceres radioinducidos muestran translocaciones específicas que podrían estar relacionadas con la activación de oncogenes específicos o genes conocidos supresores de tumores. Una excepción es la inducción radiactiva del carcinoma papilar de tiroides en niños, posiblemente producido por la activación del oncogén *RET* (v. cap. 506.1).

La **carcinogénesis por radiación** parece ser un proceso progresivo que consta de tres etapas independientes: cambios morfológicos, inmortalidad celular y oncogenicidad. La exposición radiactiva provoca inestabilidad del genoma celular. Esta inestabilidad se transmite a la progenie celular, ocasionando una elevación duradera en la tasa con la que los cambios se presentan en las subsiguientes generaciones de la célula irradiada (fig. 736.2).

Se ha evaluado un estudio longitudinal de los excesos de riesgo de mortalidad por cáncer por radiación en los *supervivientes de la bomba atómica*. Se siguieron más de 120.000 supervivientes durante más de 77 años desde la exposición. Se estimaron las dosis de radiación individual teniendo en cuenta la ubicación de la persona en relación al epicentro y a las situaciones individuales de protección (como una línea de visión con respecto a edificios o terrenos). La mayoría de la exposición fue radiación gamma directa, con exposición a neutrones a unos 2.000 m., aproximadamente. La edad en el momento de la exposición, el estilo de vida y otros factores fueron considerados en los modelos analíticos cuando se calculaba la incidencia de cáncer (fig. 736.3) y otras enfermedades no cancerosas. En comparación con los adultos de mediana edad, los niños son generalmente más sensibles a la carcinogénesis radioinducida, y los neonatos son más sensibles que los niños mayores. Las niñas son más sensibles que los niños, debido al mayor riesgo asociado a la exposición radioactiva con el cáncer de mama y de tiroides. Se entiende que las tasas de cáncer en este estudio se refieren a datos de mortalidad. La incidencia de cáncer es, aproximadamente, dos veces mayor que la mortalidad. Se ha observado un aumento de la vulnerabilidad biológica a los efectos estocásticos en el feto expuesto en el útero a través de la radiación materna. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) publican

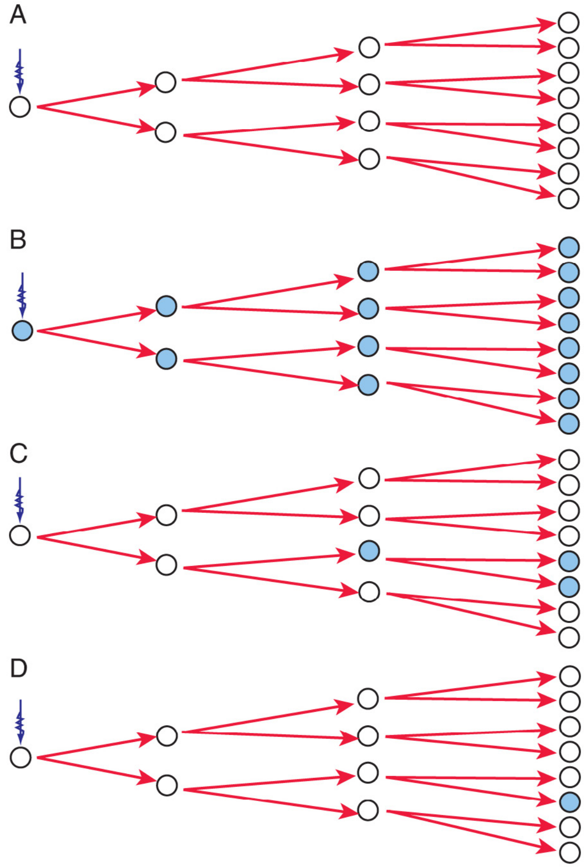

Fig. 736.2 Esquema de la mutagénesis radioinducida. Los *círculos blancos* representan células silvestres, mientras que los *círculos azules* representan células mutadas. **A,** La mayoría de las células de una población irradiada retienen el fenotipo silvestre. **B,** Ejemplo de una célula mutada por exposición radiactiva; la mutación se transmite a toda su progenie. **C** y **D** son ejemplos de las mutaciones que surgen como resultado de la inestabilidad genómica radioinducida. La célula irradiada y su progenie inmediata son silvestres, pero la frecuencia con la que surgen las mutaciones entre los descendientes más distantes de la célula irradiada es elevada. *(De Little JB: Ionizing radiation. En Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors:* Holland-Frei cancer medicine, *ed 3, Ontario, Canada, 2003, BC Decker.)*

que no hay evidencia científica que demuestre efectos no cancerígenos (p. ej., malformaciones, retraso del crecimiento y del desarrollo fetal) de un útero expuesto a <50 mGy, un nivel de exposición similar a la producida por un examen simple de radiación ionizante. Además, los efectos no cancerosos parecen incrementarse levemente con niveles de exposición entre 50 y 500 mGy. La exposición intrauterina a la radiación se asocia con un aumento de riesgo de desarrollar cáncer infantil (de todos los tipos): 1% (<50 mGy), 1-6% (50-500 mGy) y >6% (>500 mGy), comparados con el 0,3% (exposición natural exclusivamente).

El feto y los lactantes son más vulnerables al cáncer inducido por radiación porque 1) están creciendo rápidamente, con muchas células sometiéndose a actividad mitótica; 2) los tumores radioinducidos (excepto la leucemia) se desarrollan lentamente y los niños tienen una mayor vida; y 3) tienen más años por delante durante los que pueden pasar por estudios diagnósticos, acumulándose los riesgos de las dosis. Las políticas relacionadas con el aborto terapéutico se han establecido por el CIPR y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, estableciendo que una dosis <100 mGy no debería considerarse razón suficiente para terminar una gestación, y que todas las mujeres deberían ser informadas de que un procedimiento diagnóstico simple no produce efectos tisulares en el feto.

La mayor parte de los tumores en la infancia se producen esporádicamente, pero el 10-15% de los casos tiene una fuerte asociación familiar. Los tumores familiares comparten deleciones cromosómicas. En algunos de esos tumores (como el retinoblastoma) es evidente la hipótesis de dos ataques de Knudson (v. cap. 518). No es una coincidencia que los sujetos que presentan muchas otras enfermedades congénitas tengan riesgo de desarrollar tumores

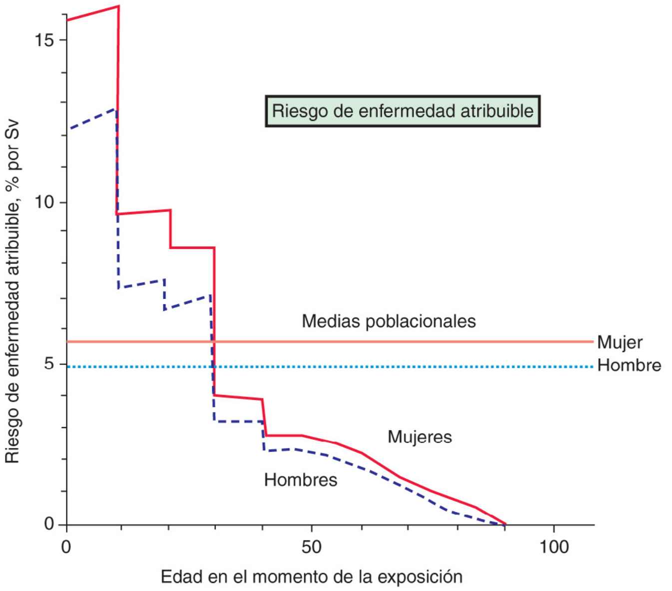

Fig. 736.3 Exceso de riesgo de cáncer por sievert (Sv) en función de la edad en el momento de la exposición. Datos procedentes de supervivientes de la bomba atómica. El riesgo medio para la población es, aproximadamente, del 5% por sievert, pero el riesgo varía considerablemente con la edad: los niños son mucho más sensibles que los adultos. En edades tempranas las niñas son más sensibles que los niños. *(De Hall EJ: Introduction to session I: Helical CT and cancer risk,* Pediatr Radiol *32:225-227, 2002.)*

Tabla 736.6	Síndromes hereditarios asociados con sensibilidad a la radiación ionizante
Anemia de Fanconi	Síndrome de rotura de Nijmegen
Ataxia-telangiectasia	Síndrome de Usher
Síndrome de Cockayne	Síndrome nevoide de células basales
Síndrome de Down	
Síndrome de Gardner	

Modificada de Slovis TL, Frush DP, Berdon WE, et al: Biologic effects of diagnostic radiation on children. En Slovis TL, editor: *Caffey's pediatric diagnostic imaging,* ed 11, Philadelphia, 2008, Mosby, p. 5; y Hall EJ: *Radiobiology for the radiologist,* ed 6, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, p. 41.

después de la irradiación. En la tabla 736.6 se enumeran las enfermedades que están asociadas con la sensibilidad a la radiación.

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN NIÑOS

La utilización de los diversos métodos de diagnóstico por imagen con radiación ionizante (p. ej., TC, imagen nuclear como PET, radiografía) se ha incrementado de forma constante. Estudios recientes han informado del aumento de la utilización de TC pediátricos para diversas indicaciones (p. ej., pacientes con dolor abdominal en la sala de urgencias, caídas), desde un 1% a un 5% al final de los 90 a un 11-15% al final de los 2000. Con este aumento en la utilización de radiación para fines diagnósticos, ha surgido la pregunta sobre un mayor riesgo potencial de cáncer inducido y de mortalidad a largo plazo. Sí hay evidencia clara de **aumento de riesgo de cáncer durante la vida** para los supervivientes de la bomba atómica con exposición corporal >100mSv, mientras que no hay datos epidemiológicos directos que lo apoyen con exposiciones <10mSv, que es la dosis efectiva de la mayoría de los procedimientos de imagen. Lo que no está claro es el riesgo de cáncer calculado para los niveles de dosis efectivas entre 10 y 100 mSv, que es el rango en el que se mueven los TC multifase o de dosis alta, la cardiología nuclear y algunos procedimientos intervencionistas/cardiológicos fluoroscópicos. Se han estudiado los TC craneales y abdominales en niños y el aumento de riesgo de cáncer durante la vida estimado es muy variable, desde tan bajo como 1:500 a más de 1:10.000 (incluyendo la posibilidad de que ni siquiera haya riesgo alguno). Así pues, como los efectos estocásticos son aleatorios, pero la probabilidad y el riesgo aumentan cuando se incrementa la dosis, es importante que utilicemos la menor dosis precisa para obtener imágenes diagnósticas aceptables; por esta razón, es preciso que los organismos acreditativos y rectores requieran una estimación de la dosis de radiación en tiempo real durante el diagnóstico por imagen/procedimiento y un resumen disponible de la dosificación tras cada examen completado. Los médicos prescriptores y los radiólogos deben estar familiarizados con las dosificaciones específicas de los procedimientos diagnósticos habituales.

Los dosificadores individuales y el software acumulativo se utilizan más en la actualidad. La posibilidad de recoger y analizar la dosificación individualizada da a los profesionales de la salud una potente herramienta para corregir exámenes superfluos (p. ej., sobreexposiciones), ajustar la sobreutilización e informar de otros errores sistémicos presentes en imágenes clínicas (como la dosis de radiación acumulada en el tiempo). Sin embargo, como se publicó en el informe BEIR VII «Riesgos para la salud de la exposición a bajos niveles de radiaciones ionizantes», la importancia para la salud de la dosis radiactiva acumulada en el paciente no está clara. Como se dijo anteriormente, el riesgo de dosis únicas agudas >100mSv está bien documentado, pero no se ha establecido la evidencia de riesgo de cáncer de dosis acumuladas <100 mSv, tanto a corto como a largo plazo.

REDUCCIÓN DE LA RADIACIÓN INNECESARIA EN PRUEBAS DE IMAGEN PEDIÁTRICAS

Últimamente, la menor dosis radiactiva es el diagnóstico por imagen realizado sin radiación ionizante. Ha aumentado el número de indicaciones en las que la utilización de métodos de diagnóstico no ionizantes, como la ecografía y la resonancia magnética (RM), deberían ser de primera elección para el diagnóstico. La TC no detecta tantas anomalías como la resonancia magnética (RM) y, además, la TC utiliza radiación ionizante. La RM detecta mucho más fácilmente los cambios sutiles de anomalías congénitas o adquiridas que puedan originar convulsiones. Por tanto, es más adecuada, *excepto* en una urgencia, realizar una RM dentro de un margen de tiempo razonable en lugar de hacer dos pruebas (TC seguida de una imagen de RM). Además, como ejemplos de la utilización de los ultrasonidos en lugar de la RM, la radiografía digital o el TC incluyen el mayor poder diagnóstico de la utilización de test dinámicos en el tejido muscular-esquelético utilizados bajo estrés (p. ej., diagnóstico del desgarro del manguito rotador o una subluxación del menisco en la línea de unión) o cuando se evalúan lesiones hepáticas mediante ecografía con contraste. Considerando los riesgos de deterioro cognitivo producidos por la sedación moderada y la anestesia frente a los riesgos potenciales de la radiación, que juegan un papel en determinadas edades, sería necesaria la utilización de la RM y no de la TC.

Se ha estimado que, tal vez, el 30% de las pruebas de imagen, incluidas las TC, tienen una indicación cuestionable y pueden ser sustituidas por otras modalidades sin radiación, o que incluso se llevan a cabo sin indicaciones basadas en la evidencia.

Reducir la radiación de la TC

La mayor fuente de radiación médica es la TC. La utilización de la TC se ha incrementado, en parte, debido a la posibilidad de conseguir imágenes volumétricas de gran calidad en segundos. Se ha avanzado desde una única imagen por rotación a escáneres que cubren grandes áreas (p. ej., 16 cm) y producen numerosas imágenes por rotación en un tiempo mínimo. Las imágenes suelen tener una calidad excelente, incluyendo la reconstrucción multiplano y tridimensional de los datos obtenidos. Antes se tardaba más de 30 minutos en obtener de 10 a 12 imágenes, pero ahora se generan entre cientos y miles de imágenes en segundos. Durante muchos años, se utilizaron en niños los parámetros de la TC establecidos para adultos, lo que llevó a una exposición mucho mayor en niños que la que reciben los adultos. Esto es debido a que los rayos x de menor energía, que tendrían que haber sido absorbidos en la zona próxima en el adulto, atraviesan completamente al niño, con una mayor irradiación orgánica relativa para la misma exposición. Al comparar la dosis recibida por un recién nacido con la que recibe un adulto en una TC de cabeza con los mismos parámetros, el recién nacido puede recibir cuatro veces más radiación que el adulto. En la formación de imágenes abdominales, la dosis se incrementa en el 60%. *Es papel del radiólogo y del técnico de radiología, con la ayuda del médico, realizar un examen a medida del paciente pediátrico.*

Los TC modernos facilitan, en gran manera, la apropiada dosificación de la radiación del paciente pediátrico consiguiendo la suficiente calidad de imagen necesaria para la valoración de la imagen. Los radiólogos deberían trabajar en equipo con los médicos y con los proveedores especialistas de los equipos para elaborar protocolos específicos para los exámenes en la población infantil, estableciendo la apropiada modulación de la corriente del tubo (miliamperio/segundo [mAs]) y el potencial del tubo (kilovoltaje

[kV]) basados en la talla y peso del paciente, cuando se examina el cuerpo, o la edad, cuando se examina la cabeza. Además, los radiólogos y los médicos deben establecer guías claras, junto con protocolos de TC de asociaciones pediátricas, para las coberturas anatómicas a examinar; la cobertura escaneada debería limitarse únicamente al área precisa para el diagnóstico (p. ej., un examen pulmonar debería comenzar en los ápices y extenderse a un poco más de la base pulmonar más inferior). Los exámenes multifásicos no deberían ser la regla, sino la excepción, y solo deberían realizarse cuando fueran absolutamente necesarios.

El radiólogo tiene herramientas para disminuir los parámetros, de forma que los niños reciban excesiva radiación en el diagnóstico por la imagen, p. ej., disminuyendo el kV y aumentando los mA se puede mejorar la imagen y disminuir el tiempo de exposición. En el pasado, reduciendo la dosis de radiación a la mitad, incluso en la TC en adultos, no disminuía la eficacia diagnóstica ni la posibilidad de realizar un diagnóstico adecuado por parte del radiólogo. Esto requería que el radiólogo revisara las imágenes de peor calidad (p. ej., imágenes más «ruidosas»); sin embargo, los TC modernos utilizan algoritmos de reconstrucción, como la *reconstrucción estadística iterativa* (IR) o el modelo basado en IR. Estos algoritmos IR permiten la reducción de la radiación hasta en un 90% en algunos pacientes, manteniendo la calidad de imagen equivalente a los equipos de imagen con predosificación inferior. Históricamente, la mejora de la calidad de la imagen de la TC requería un incremento de la dosis de radiación al paciente. La sustitución de los TC viejos por aparatos más modernos, la aplicación de protocolos pediátricos específicos para el tamaño, peso o edad, y la regulación de las dosis a utilizar han sido tres maneras eficaces para reducir la radiación total del paciente pediátrico en >50% durante la pasada década.

RADIOTERAPIA: EFECTOS AGUDOS Y TARDÍOS

La radioterapia utiliza dosis altas de radiación para matar las células malignas. La sensibilidad de las células normales es muy parecida a la de las células malignas, y para conseguir tasas de curación significativas los oncólogos radioterapeutas deben aceptar un cierto porcentaje de complicaciones graves (5-10%). La radiación provoca la pérdida de tejidos y el daño de la vasculatura subyacente. Los cambios vasculares pueden ser progresivos, provocando fibrosis arteriocapilar y una lesión irreparable que provoca, a su vez, una mayor pérdida tisular.

Los efectos agudos del tratamiento (que aparecen en <3 meses siguientes al inicio del mismo) están relacionados con la superficie corporal irradiada (excepto el cansancio, que comienza durante ese periodo). Esos efectos agudos comprenden neumonitis, dermatitis, mucositis, esofagitis, edema cerebral y tumefacción del órgano irradiado, debidos todos ellos a la radiación. También se aprecian cambios en los patrones de movimiento intestinal. Entre todos ellas, una de las reacciones agudas más graves es la neumonitis. Se puede manifestar en las 24 horas siguientes a la irradiación, plazo en el que se produce la exudación de material proteináceo y edema intraalveolares. Sin embargo, lo más frecuente es que la neumonitis por radiación comience 2-6 meses después de empezar la radiación, con un cuadro clínico de fiebre, tos, congestión y dolor pruriginoso. Los efectos tardíos del tratamiento (que empiezan más de 3 meses después del mismo) son numerosos (tabla 736.7). Los más frecuentes son afectación de la función pulmonar, pérdida auditiva, alteración del funcionamiento endocrino/reproductor, afectación de la función cardiaca y pérdida neurocognitiva.

Anualmente, el cáncer infantil afecta a 70-160 casos por millón de niños de entre 0 y 14 años. Debido a un diagnóstico más precoz y a los mejores tratamientos, más del 79% de los niños que fueron diagnosticados de cáncer entre 1995 y 2001 son supervivientes a largo plazo. Aproximadamente, 1 de cada 570 adultos jóvenes es un superviviente a largo plazo de cáncer y hasta el 25% presenta complicaciones relacionadas con su tratamiento. Los segundos cánceres son responsables del 6-10% de todos los cánceres en niños o adultos. En los niños del Childhood Cancer Survivor Study se encuentra una incidencia acumulada de segundas neoplasias del 3,2% a los 20 años desde el diagnóstico original. Los procesos malignos primarios con la incidencia acumulada más alta de una segunda neoplasia son, por orden de frecuencia: enfermedad de Hodgkin (7,6), sarcoma de partes blandas (4,0), cánceres de hueso (3,3), leucemia (2,1), cánceres del sistema nervioso central (SNC) (2,1) y linfoma no hodgkiniano (1,9). Estos datos reflejan una tasa de incidencia estándar global del 6,38% (fig. 736.4). Los segundos tumores más prevalentes afectan a hueso, mama, tiroides y SNC (fig. 736.5). En la tabla 736.8 se presenta la relación entre segundos cánceres y cánceres primarios y su periodo de latencia. Casi el 70% de los segundos cánceres están producidos por la radiación original. La radioterapia aumenta el riesgo de un segundo cáncer de forma dependiente de la dosis para los cánceres no hereditarios.

Tabla 736.7 Efectos tardíos de la radioterapia en niños con cáncer

SISTEMA	EFECTO TARDÍO	DOSIS (Gy)
Musculoesquelético	Hipoplasia muscular	>20
	Escoliosis, cifosis, lordosis	10-20
	Exostosis osteocartilaginosa	?
Neuroendocrino (craneal o craneoespinal)	Alteración de la hormona del crecimiento	>18
	Deficiencia de hormona adrenocorticotropa	>40
	Deficiencia de hormona liberadora de tirotropina	>40
	Pubertad precoz (principalmente en niñas)	>20
	Deficiencia de gonadotropinas	<40
Insuficiencia gonadal	Insuficiencia ovárica	4-12
	Insuficiencia testicular	>3
Disfunción del sistema nervioso central*	Cambios estructurales	>18
	Cambios cognitivos	?
Otros	Fibrosis pulmonar	
	Nefropatía	
	Insuficiencia hepática	
	Arteritis	
	Pérdida de visión	
	Pérdida auditiva	
	Disfunción de la médula ósea	
	Insuficiencia cardiaca	

*Con quimioterapia intratecal (metotrexato).
Derivada de Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al, editors: *Pediatric radiation oncology*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

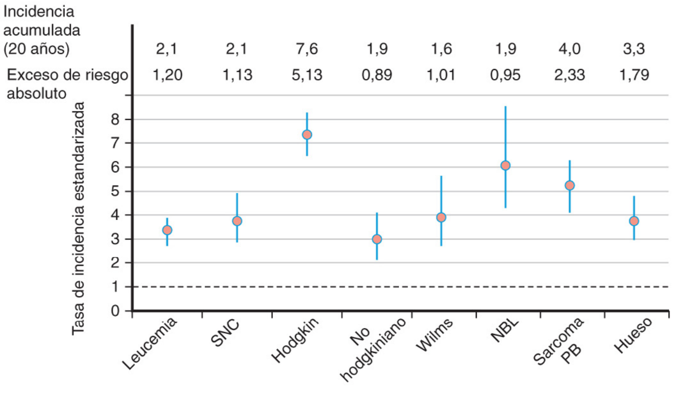

Fig. 736.4 Segundos procesos malignos en la cohorte del Childhood Cancer Survivor Study. NBL, neuroblastoma; PB, partes blandas; SNC, sistema nervioso central. *(De Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study,* Pediatr Radiol *39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, Fig. 1.)*

Las complicaciones concretas dependen de la localización del campo terapéutico. En los niños, debido a la localización de muchos tumores infantiles, el cerebro normal se incluye a menudo en el campo de tratamiento. La radioterapia estándar del cerebro en los niños produce atrofia cortical en más de la mitad de los que reciben 20-60 Gy; en el 26% quedan cambios en la sustancia blanca (leucoencefalopatía) y calcificaciones en el 8%. Cuanto más pequeño es el niño al recibir la radiación, peor es la atrofia. Algunos pacientes también presentan una microangiopatía mineralizante. La administración de metotrexato antes, durante o después de la radioterapia potencia las lesiones cerebrales desencadenadas por la radiación.

La **necrosis cerebral** es una complicación grave e irreversible de la vasculopatía provocada por la radiación. Suele diagnosticarse a los 1-5 años tras la exposición, pero puede manifestarse más de una década después.

Tabla 736.8 Segundos cánceres y su relación con los cánceres primarios

SEGUNDOS CÁNCERES	CÁNCERES PRIMARIOS	LATENCIA (MEDIANA EN AÑOS)	FACTORES DE RIESGO
Tumores cerebrales	LLA; tumores cerebrales; EH	9-10	Radiación; edad más temprana
Síndromes mielodisplásicos/ leucemia mielógena aguda	LLA; EH; tumores óseos	3-5	Inhibidores de la topoisomerasa II; fármacos alquilantes
Cáncer de mama	EH; tumores óseos; sarcomas de partes blandas; LLA; tumores cerebrales; tumores de Wilms; LNH	15-20	Radiación; sexo femenino
Cáncer de tiroides	LLA; EH; neuroblastoma; sarcomas de partes blandas; tumores óseos; LNH	13-15	Radiación; edad más temprana; sexo femenino
Tumores óseos	Retinoblastoma (hereditario); otros tumores óseos; sarcoma de Ewing; sarcomas de partes blandas; LLA	9-10	Radiación; fármacos alquilantes; esplenectomía
Sarcomas de partes blandas	Retinoblastoma (hereditario); sarcomas de partes blandas; EH; tumores de Wilms; tumores óseos; LLA	10-11	Radiación; edad más temprana; antraciclinas

EH, enfermedad de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma no hodgkiniano.
De Bhatia S, Sklar S: Second cancers in survivors of childhood cancer, *Nat Rev Cancer* 2:124-132, 2002.

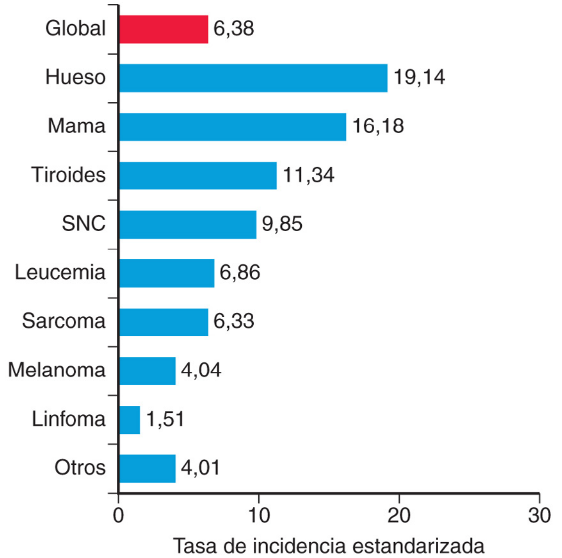

Fig. 736.5 Tasa de incidencia estandarizada por tipo de 2.° proceso maligno. SNC, sistema nervioso central. *(De Robison LL: Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study,* Pediatr Radiol *39[Suppl 1]:S32-S37, 2009, Fig. 2.)*

La necrosis cerebral se manifiesta con cefalea, hipertensión intracraneal, convulsiones, déficits sensitivos y alteraciones psicóticas.

La irradiación de la médula espinal puede provocar una **mielitis radiactiva,** que puede ser transitoria o permanente. La mielitis transitoria aguda aparece frecuentemente a los 2-4 meses de la irradiación. Los pacientes con mielitis generalmente presentan el **signo de Lhermitte,** una sensación de pequeñas descargas eléctricas en los brazos y las piernas cuando se flexiona el cuello o se realizan otros movimientos que estiran la médula espinal. La mielopatía transitoria suele ceder a las 8-40 semanas, y no progresa necesariamente a necrosis tardía.

La **mielopatía retardada** aparece tras un periodo de latencia medio de 20 meses, aunque puede hacerlo antes si la dosis total o por sesión es alta. Suele manifestarse por un deterioro discontinuo y es irreversible. En las regiones cervical y dorsal se desarrolla una disociación sensitiva, seguida de una paresia espástica y después flácida. En la médula lumbar predomina la paresia flácida. La mortalidad de las lesiones cervicales y dorsales alcanza el 70% y suele deberse a neumonías e infecciones urinarias.

La irradiación del SNC también puede afectar al crecimiento, al comprometer la función del eje hipotálamo-hipofisario y provocar el descenso de producción y liberación de la hormona del crecimiento. La irradiación del SNC también puede afectar a otras trofinas distintas de la hormona del crecimiento, provocando deficiencia de gonadotropinas o pubertad precoz. También puede aparecer hipotiroidismo central. La irradiación del SNC también compromete el depósito mineral óseo, tanto localmente (en el campo de radiación) como sistémicamente.

La irradiación también tiene otros efectos específicos en los niños. Cuando los protocolos fraccionados superan los 4.000 rad, puede producirse escoliosis e hipoplasia ósea. Las dosis fraccionadas superiores a 25 Gy pueden originar una epifisiólisis de la cabeza del fémur. También se ha descrito un aumento de la incidencia de osteocondromas benignos después de la radioterapia en la infancia. Además de causar cáncer de mama, la irradiación de la pared torácica de las niñas puede dañar el desarrollo de la mama o provocar fibrosis y atrofia del tejido mamario.

IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL

Exposición no controlada a la radiación a gran o pequeña escala

La exposición a la radiación a gran escala puede producirse en caso de accidentes nucleares, guerra o ataque terrorista (v. cap. 14.2 y 741). Hay que considerar las lesiones por radiación y las lesiones explosivas y térmicas.

Manifestaciones clínicas

Una gran exposición única a radiación penetrante da lugar a un **síndrome de radiación aguda.** Los signos y síntomas de este síndrome son consecuencia del daño de los sistemas orgánicos mayores que tienen niveles diferentes de sensibilidad a la radiación, modulada por la velocidad con que se produjo la exposición a la misma. La emisión de 1 Gy en 1 minuto provocaría síntomas, pero la de 1 cGy/día durante 100 días no.

El **síndrome hematopoyético** es consecuencia de dosis corporales totales mayores de 0,7-10 Gy, mientras que en pacientes sanos casi siempre se recuperarían con dosis <2Gy. La dosis letal para el 50% de la población en 60 días sería de, aproximadamente, 3,5-4,5 Gy, aunque con transfusiones sanguíneas eficaces y antibióticos se podría aumentar la dosis a un rango de entre 5-8 Gy. Las dosis >8 Gy casi siempre conducen a fracaso hematopoyético y muerte. Los síntomas de la exposición consisten en una fase prodrómica durante la que el paciente experimenta náuseas, vómitos, diarrea y fatiga en las primeras 12 horas, estos síntomas duran normalmente hasta 48 horas. Le sigue un periodo latente de 2-3 semanas en las que el paciente se encuentra bien. Aunque los pacientes estén asintomáticos, la médula ósea está dañada. El hallazgo analítico más evidente es el descenso de los linfocitos (tabla 736.9). La depresión máxima de la médula ósea tiene lugar 30 días después de la exposición, cuando las hemorragias y la infección son los problemas principales. Si la médula ósea no ha sido eliminada, tendrá lugar una fase de recuperación. Este efecto de la radiación es parecido al que se produce cuando se usa la irradiación corporal total (12 Gy en dos tratamientos) para obliterar la médula ósea en niños con leucemia antes del trasplante de médula ósea.

El **síndrome gastrointestinal (GI)** se presenta con dosis corporales totales agudas mayores de 6-10 Gy, a las que siguen el inicio rápido de náuseas, vómitos y diarrea. Hay un periodo de latencia de aproximadamente una

Tabla 736.9 Evolución esperada en función del recuento absoluto de neutrófilos después de la irradiación corporal total penetrante aguda

RECUENTO MÍNIMO DE LINFOCITOS EN LAS PRIMERAS 48 HORAS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN	PRONÓSTICO
1.000-3.000 (intervalo normal)	Sin lesión significativa
1.000-1.500	Lesión significativa, pero probablemente no letal, buen pronóstico
500-1.000	Lesión grave, pronóstico reservado
100-500	Lesión muy grave, mal pronóstico
<100	Letal sin donante compatible de médula ósea

Tabla 736.10 Cambios cutáneos después de una única exposición aguda a la radiación localizada

DOSIS ABSORBIDA (Gy)	CAMBIOS
3-4	Depilación en 2-3 semanas
10-15	Umbral de eritema; aparece 18-20 días después de la exposición en dosis menores; puede aparecer en pocas horas con dosis más altas
20	Descamación húmeda, posible ulceración
25	Ulceración con cicatrización lenta
30-50	Ampollas, necrosis a las 3 semanas
100	Ampollas, necrosis a las 1-2 semanas

Datos de Gusev I, Guskova AK, Mettler FA Jr, editors: *Medical management of radiation accidents,* ed 2, Boca Raton, Florida, 2001, CRC Press.

semana, si se administra un tratamiento médico intensivo. Después del periodo latente, vuelve la recurrencia de síntomas GI, sepsis y desequilibrio electrolítico, que es mortal tras dos semanas de exposición del tracto GI y la destrucción de la médula ósea.

Con dosis mayores de 20-50 Gy predomina el **síndrome cardiovascular/SNC.** Las náuseas, los vómitos, la postración, la hipotensión, la ataxia y las convulsiones son casi inmediatos. El periodo latente ocurre entre 4 y 6 horas tras la exposición, seguido de una grave manifestación del estadio de la enfermedad inicial que lleva al coma y a la muerte en 2-3 días

Tratamiento

En cuanto a los síndromes hematopoyéticos y GI, el tratamiento es sintomático y consiste en transfusiones, líquidos, antibióticos y antivíricos.

Irradiación localizada

Manifestaciones clínicas

Como la exposición localizada implica una pequeña cantidad de tejido, las manifestaciones sistémicas pueden ser menos intensas y los pacientes sobreviven aunque la dosis absorbida localmente sea muy alta. La mano es el lugar más frecuente de lesiones por radiación localizada accidental, normalmente como consecuencia de coger o jugar con fuentes de radiación. La segunda localización accidental más frecuente es el muslo y las nalgas, predominantemente por meter en los bolsillos fuentes altamente radiactivas sin saberlo.

Los cambios cutáneos que se producen después de una irradiación aguda localizada se mencionan en la tabla 736.10. Al contrario de lo que sucede con otras formas de quemaduras térmicas, los signos de radiación aparecen días *después* de la exposición. La insuficiencia vascular aparece meses o años después y provoca ulceraciones o necrosis en áreas que antes habían cicatrizado. La penetrabilidad de la radiación es un factor importante para el desenlace de la lesión por radiación local. Las partículas beta de una radiación intensa no provocan quemaduras cutáneas superficiales debido a su escasa penetrabilidad.

Algunos tejidos que reciben la exposición localizada de la radiación son relativamente radiosensibles. Pueden **formarse cataratas** (v. cap. 646) con una sola exposición a rayos gamma de entre menos de 1 Gy y varios Gy, si bien tardan entre 2 meses y varios años en desarrollarse. La **oligospermia** tarda hasta 2 meses en aparecer. La infertilidad transitoria masculina puede aparecer con dosis de tan solo 15 cGy y la esterilidad masculina permanente aparece con dosis de entre 3 y 6 Gy.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones cutáneas pretende, principalmente, prevenir las infecciones. El tratamiento de las lesiones localizadas normalmente implica cirugía plástica e injertos, si la exposición a la radiación no fue muy penetrante (v. cap. 92). La naturaleza de la cirugía depende de la dosis que se alcanza en varias profundidades en el tejido y de la localización de la lesión. La expresión completa de la lesión de radiación puede no ser evidente durante 1-2 años, debido a que el estrechamiento arteriolar lento provoca una necrosis diferida. Después de una radiación relativamente penetrante puede ser necesaria la amputación por cambios obliterantes en vasos pequeños.

CONTAMINACIÓN INTERNA

Epidemiología

Los accidentes que conllevan una contaminación interna son raros y, generalmente, son el resultado de una administración inadecuada en el contexto hospitalario o por la ingestión voluntaria de materiales radiactivos contaminados sin ser consciente de ello. Otras posibles causas de contaminación interna de los niños incluyen la ingestión de leche de madres lactantes que han sido sometidas a pruebas diagnósticas de medicina nuclear y la exposición radiactiva de niños cuando uno de los padres o un hermano recibe una dosis terapéutica de yodo 131.

Manifestaciones clínicas

Los riesgos de la contaminación interna dependen de la naturaleza del radionúclido (especialmente en lo que se refiere a su hidrosolubilidad, semivida, semivida biológica y emisión radiactiva), además de la naturaleza del compuesto químico.

Tratamiento

El tratamiento más eficaz requiere conocer el radionúclido implicado y su forma química. El tratamiento debe iniciarse rápidamente para ser eficaz (tabla 736.11). El **tratamiento de eliminación** consiste en limpiar las heridas contaminadas y realizar un lavado gástrico o administrar purgantes en caso de ingestión. La administración de antiácidos con alginato también ayuda en la eliminación al disminuir la absorción del tracto GI. Un ejemplo de **terapia de bloqueo** es la administración de yoduro potásico u otros compuestos con yodo estable a los pacientes con contaminación interna con yodo radiactivo. El yodo estable bloquea eficazmente el tiroides, aunque la eficacia disminuye rápidamente a medida que transcurre el tiempo desde la contaminación. La dosis recomendada de yoduro potásico es de 16 mg en los recién nacidos, de 32 mg hasta los 3 años y de 65 mg para los niños de 3-18 años. Cada dosis protege solo durante un día. La **terapia de dilución** se emplea en casos de contaminación por tritio (hidrógeno radiactivo en forma de agua). La administración forzada de líquidos estimula la excreción. Por último, los casos de contaminación interna con elementos transuránicos (p. ej., americio y plutonio) puede necesitar **tratamiento de quelación** con calcio y ácido dietilentriaminopentaacético.

El azul de Prusia es un fármaco aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para pacientes con contaminación interna con cesio o talio. Acelera la eliminación fecal del cesio radiactivo del cuerpo y actúa interceptando el cesio que llega al intestino procedente de la bilis. Además, evita la reabsorción del cesio desde el intestino. El azul de Prusia puede administrarse días después de la ingestión, a diferencia del yoduro potásico, que debe administrarse inicialmente en las primeras 12-24 horas tras la exposición.

En el caso de la **lactancia materna** tras la exposición a un procedimiento de medicina nuclear, se deben considerar dos situaciones: 1) la dosis interna administrada al niño a través de la leche materna; y 2) la dosis proveniente de la absorción radiofarmacéutica del pecho de la mujer que expone al niño a rayos γ externos durante la toma. La mayoría de las imágenes con

Tabla 736.11 Tratamiento específico de la contaminación por radiación interna

RADIONÚCLIDO	ABORDAJE TERAPÉUTICO
Tritio	Dilución (líquidos forzados)
Yodo 125 o yodo 131	Bloqueo (solución saturada de yoduro potásico o yoduro potásico), movilización (fármacos antitiroideos)
Cesio 134 o cesio 137	Reducción de la absorción gastrointestinal (azul de Prusia)
Estroncio 89 o estroncio 90	Reducción de la absorción (antiácidos con fosfato de aluminio en gel), bloqueo (lactato de estroncio), desplazamiento (fosfato oral), movilización (cloruro amónico o extracto de paratiroides)
Plutonio y otros elementos transuránicos	Quelación con ácido dietilentriaminopentaacético de zinc o calcio (productos en investigación)
Desconocido	Reducción de la absorción (eméticos, lavado, carbón activado o laxantes) en caso de ingestión

De Mettler FA, Voelz GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond, *N Engl J Med* 346:1554, 2002.

Tabla 736.12 Guías de la Comisión de Regulación Nuclear para la lactancia materna durante las pruebas de Medicina Nuclear

RADIOFÁRMACO	TIEMPO SUGERIDO PARA NO DAR EL PECHO
Yoduro (^{123}I) de sodio	Cese completo
Yoduro (^{123}I) de sodio	No interrupción*
MIBG ^{123}I	24 horas
DTPA ^{99m}Tc	No interrupción*
MAA ^{99m}Tc	13 horas
Pentetato de ^{99m}Tc	24 horas
IDA agentes ^{99m}Tc	No interrupción*
Glucoheptenotato ^{99m}Tc	No interrupción*
Macroagregados de albúmina humana ^{99m}Tc	No interrupción*
MIBI ^{99m}Tc	No interrupción*
MDP ^{99m}Tc	No interrupción*
PYP ^{99m}Tc	No interrupción*
Glóbulos rojos ^{99m}Tc	No interrupción*
Sulfuro coloidal ^{99m}Tc	6 horas
MAG3 ^{99m}Tc	No interrupción*
Glóbulos blancos ^{99m}Tc	24 horas
Citrato de ^{67}Ga	1 mes
^{51}Cr EDTA	No interrupción*
Glóbulos blancos ^{111}In	1 semana
Cloruro de ^{201}Tl	2 semanas

La guía para los compuestos con ^{99m}Tc recomienda la interrupción durante 24 horas si se administra >1.110 MBq, 12 horas si son 444-1.110 MBq y la no interrupción si se administran <444 MBq.
*La actividad normalmente administrada tiene una actividad muy baja que no requiere ninguna interrupción.

radiofármacos están por debajo de la actividad calculada para una exposición del niño a una dosis de 1 mSv por vía de exposición, tanto interna como externa. La tabla 736.12 muestra una lista exhaustiva de radiofármacos y del periodo recomendado para el cese de la lactancia realizada por la U. S. Nuclear Regulatory Commission. En el caso de retrasar la lactancia, la leche extraída se pude guardar los tiempos indicados en la tabla 736.12, tras los cuales será segura para alimentar al niño.

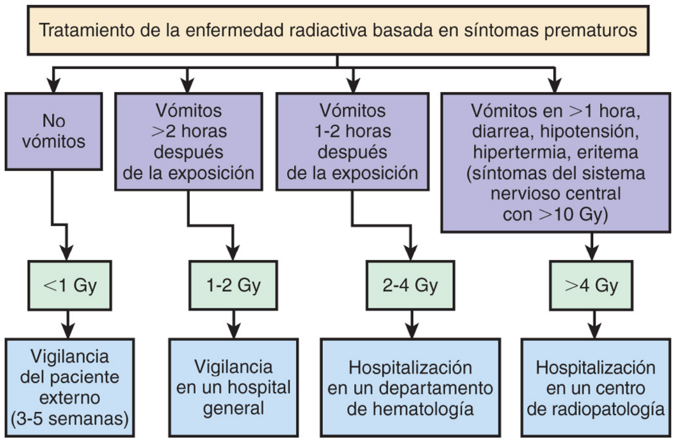

Fig. 736.6 Tratamiento de la enfermedad radiactiva a diferentes niveles de atención sanitaria, según la aparición de síntomas prematuros y la dosis de radiación estimada en todo el cuerpo. *(De Turai I, Veress K, Günalp B, et al: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats,* BMJ *328;568-572, 2004.)*

CONTAMINACIÓN EXTERNA

La presencia de contaminación radiactiva externa sobre la piel no es una urgencia médica inmediata. El tratamiento se basa en eliminar y controlar la propagación de los materiales radiactivos. Cuando se sospecha que un paciente presenta una contaminación superficial y no tiene lesiones físicas, la descontaminación puede realizarse con relativa facilidad. Si hay un traumatismo físico importante u otras lesiones potencialmente mortales asociadas a la contaminación externa, solo puede efectuarse la descontaminación superficial tras haber estabilizado fisiológicamente al sujeto. En muchos accidentes, el tratamiento médico esencial se retrasa inapropiadamente por parte del personal hospitalario de urgencias debido al miedo a la radiación o la propagación de la contaminación dentro del hospital. Después de un accidente por radiación, el triaje de los pacientes es fundamental y se basa en la exposición y en los síntomas (fig. 736.6).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 737

Contaminantes químicos

Philip J. Landrigan y Joel A. Forman

En los últimos 75 años se han desarrollado más de 85.000 productos químicos sintéticos nuevos; la mayoría de ellos no existían en la naturaleza. Estas sustancias químicas se utilizan en millones de productos, desde alimentos envasados hasta ropas, materiales de construcción, carburantes, productos de limpieza, cosméticos, productos médicos, juguetes y biberones.

Los productos químicos sintéticos se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente. El Inventario de Emisiones Tóxicas publicado por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) estadounidense refiere que en 2015 se vertieron casi 1,5 millones de toneladas de residuos químicos al aire, al agua y al suelo en Estados Unidos. Estos productos químicos se detectan en los confines más remotos del planeta, como los casquetes polares y las profundidades oceánicas.

Los niños están en riesgo constante de exposición a las sustancias químicas sintéticas. Los niños están especialmente expuestos a las 3.000 sustancias químicas que se fabrican en cantidades de 1 millón de toneladas o más por año y que están considerados por la EPA como compuestos químicos de gran volumen de producción. Cada año, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades obtienen datos de vigilancia biológica en sangre y orina de más de 200 sustancias químicas de gran volumen de producción en una muestra de población estadounidense durante la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey. Estos datos prueban que la mayoría de los estadounidenses de todas las edades, incluyendo los niños, están expuestos de manera rutinaria a muchos productos químicos sintéticos.

Las sustancias químicas tóxicas se exportan en cantidades cada vez mayores a los países del mundo con menos recursos a medida que atraviesan el desarrollo industrial. En estos países, las normas de protección ambiental no son tan rigurosas como en los países desarrollados y la probabilidad para una mayor exposición es más elevada. Ejemplos de tragedias resultantes del traslado de productos químicos a países pobres o en vías de desarrollo incluyen el desastre de Bhopal en la India, en el que fallecieron cientos de personas y miles se intoxicaron con metilisocianato tras el escape de gas producido por una explosión en una fábrica de pesticidas, y la exportación de más de dos millones de toneladas al año de amianto a los países más pobres, donde este amianto es el responsable de casi 200.000 muertes anuales por asbestosis, cáncer de pulmón y mesiotelioma maligno.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y SALUD HUMANA

Algunos productos químicos sintéticos han generado enormes beneficios para la salud humana. Los antibióticos han ayudado a controlar las principales enfermedades contagiosas, los desinfectantes químicos han reducido las muertes por disentería. Los agentes quimioterápicos han permitido la curación de muchos cánceres infantiles.

Sin embargo, los nuevos productos químicos sintéticos también han sido responsables de trágicos episodios de enfermedades, muertes y deterioro medioambiental. Muchos han provocado lesiones graves en niños. Un patrón recurrente es la comercialización de productos químicos con gran entusiasmo, supuestamente inocuos, que se someten poco o nada a estudios de seguridad estrictos antes de ponerse a la venta. Después, años o décadas más tarde, una vez generalizado su uso, se descubre que la sustancia es dañina para la salud infantil.

En un principio, la enfermedad causada por productos químicos era clínicamente grave pero, posteriormente, se ha evidenciado una amplia toxicidad subclínica.

Ejemplos clásicos de epidemias históricas causadas por inadecuados estudios de toxicidad química incluyen los siguientes:

- El *tetraetilo de plomo,* añadido a la gasolina desde principios de la década 1920 hasta 1980. Fue responsable de intoxicaciones masivas por plomo, inicialmente evidente como una epidemia de toxicidad aguda que se manifestaba con encefalopatía, convulsiones e incluso muerte, y que más tarde demostró ser la causa de neurotoxicidad subclínica que provocó una reducción del coeficiente intelectual (CI) en dos generaciones de niños estadounidenses (v. cap. 739).
- El pesticida *diclorodifeniltricloroetano (DDT),* que casi llevó a la extinción del águila pescadora y del águila calva americana, y que se ha asociado recientemente a un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres expuestas intraútero en décadas pasadas.
- Los *bifenilos policlorados (PCB),* unos contaminantes muy persistentes prohibidos en Estados Unidos en 1977, que siguen contaminando grandes lagos y ríos, y que han resultado ser responsables de un CI reducido y de trastornos de conducta en niños estadounidenses que sufrieron exposición intrauterina.
- Los *clorofluorocarbonos,* que destruyen la capa de ozono.

Otros ejemplos de productos químicos sintéticos cuyo uso se generalizó sin comprobar de forma rigurosa su seguridad y ahora son reconocidos causantes de dañar la salud infantil son:

- *Ftalatos,* productos químicos añadidos a los plásticos, cosméticos, catéteres intravenosos y utensilios del hogar, que se han asociado ahora a un mayor riesgo de alteraciones de la reproducción en niños varones, así como a una probabilidad elevada de padecer anomalías del comportamiento (v. cap. 49).
- Los *éteres difenil polibrominado,* utilizados como retardantes de llama en alfombras, muebles y equipos electrónicos, y que ahora se asocian a una pérdida persistente de la inteligencia y a comportamientos disruptivos en niños.
- *Bisfenol A,* un producto plástico asociado a trastornos del neurodesarrollo.

Cada año se producen millones de toneladas de todos estos productos químicos, que se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente y se pueden detectar en el organismo de casi cualquier estadounidense. Solo décadas después de haber sido introducidos, se empiezan a reconocer los peligros que estos químicos pueden conllevar para la salud infantil.

ESPECIAL SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS A LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los efectos sobre la salud asociados a los productos químicos sintéticos son especialmente graves cuando la exposición tiene lugar en el periodo de vulnerabilidad al comienzo de la vida, ya sea durante el embarazo, la lactancia o la infancia temprana. Los niños son muy vulnerables a los contaminantes químicos por varias razones:

1. Los niños están proporcionalmente más expuestos que los adultos a numerosos contaminantes ambientales. Dado que beben más agua, ingieren más alimentos y respiran más aire por kilogramo de peso, están más intensamente expuestos a los contaminantes del agua, los alimentos y el aire. Las conductas mano-boca de los niños cuando juegan cerca del suelo aumentan aún más su exposición.
2. Las vías metabólicas de los niños, especialmente en los primeros meses de vida, se encuentran inmaduras. Aunque en algunos casos están más capacitados que los adultos para hacer frente a los tóxicos medioambientales porque no pueden metabolizar estos productos químicos a sus formas activas, los niños suelen tener más dificultades para la desintoxicación y eliminación de los contaminantes químicos que los adultos.
3. Los lactantes y los niños están en periodo de crecimiento y desarrollo, y sus procesos complejos, veloces y altamente interrelacionados son exquisitamente sensibles a la introducción de los contaminantes químicos. Se ha demostrado que la exposición, incluso a dosis mínimas, de productos químicos tóxicos durante los periodos de gran vulnerabilidad en las primeras fases del desarrollo provoca una gran variedad de enfermedades infantiles, así como un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas y discapacidad para toda la vida (tabla 737.1).
4. Dado que los niños tienen muchos años de vida por delante, tienen tiempo para el desarrollo de enfermedades crónicas en varias fases que pueden ser desencadenadas por exposiciones precoces.

La especial susceptibilidad de los lactantes y niños a las sustancias químicas tóxicas (que difiere de la sensibilidad que presentan los adultos, tanto en sentido cuantitativo como cualitativo) se condensa en la frase «los niños no son adultos pequeños». Muchos de los impactos en la salud de los niños por la exposición a tóxicos en edades tempranas parecen estar mediados por cambios epigenéticos en la expresión genética.

CONTROL DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Los controles obligatorios de seguridad y toxicidad de los productos químicos, asociados a controles estrictos sobre los contaminantes peligrosos, son los ejes de la seguridad química. Son necesarias políticas estrictas en seguridad química para proteger a los niños de las enfermedades y muertes causadas por los productos químicos. Un problema fundamental actual en el entorno pediátrico es que las regulaciones en seguridad química en muchos países son muy débiles. Solo se ha estudiado el riesgo y el daño potencial para la salud humana en, aproximadamente, el 65% de los productos químicos más fabricados, y en menos del 30% se ha evaluado su toxicidad en niños o durante el desarrollo.

Tabla 737.1 Efectos de determinados contaminantes químicos sobre lactantes y niños

EXPOSICIÓN QUÍMICA	EFECTO(S)
Alcohol etílico	Síndrome alcohólico fetal después de exposición intrauterina
Amianto	Mesotelioma y cáncer de pulmón
Benceno, nitrosaminas, cloruro de vinilo, radiación ionizante	Cáncer
Bifenilos policlorados	Neurotoxicidad del crecimiento
Contaminación atmosférica	Asma, otras enfermedades respiratorias, síndrome de muerte súbita del lactante
Ftalatos	Neurotoxicidad del crecimiento y alteraciones de la reproducción
Humo de tabaco ambiental	Mayor riesgo de asma y de síndrome de muerte súbita del lactante
Insecticidas organofosforados	Neurotoxicidad del crecimiento
Metilmercurio	Neurotoxicidad del crecimiento
Plomo	Toxicidad neuroconductual por exposición a dosis bajas
Polibromodifenil éteres	Neurotoxicidad del crecimiento
Tricloroetileno	Riesgo elevado de leucemia tras exposición intrauterina

La falta de estos controles de seguridad y toxicidad indica la renuencia por parte de la industria química a asumir responsabilidad sobre los productos que fabrican, lo que se une con el fracaso de la antigua ley federal de EE. UU. sobre seguridad química, el Acta de Control sobre Sustancias Químicas (TSCA). Esta ley se promulgó en 1976 para elaborar una reglamentación que requiriera una evaluación premercado de todos los productos químicos nuevos, además de controles retroactivos de los productos químicos ya comercializados, pero esta ley nunca cumplió sus propósitos. Un grave error en particular fue la decisión, que se tomó al poco de la promulgación de la ley, de presuponer que los 62.000 productos químicos que estaban en el mercado eran seguros y no requerían controles. Desde entonces, los productos químicos han salido al mercado casi sin ningún control de seguridad y presumiendo de ser seguros incluso después de producir daño. Solo cinco productos químicos han sido prohibidos o controlados por la TSCA: los PCB, los clorofluorcarbonados que destruyen el ozono y tres conocidos carcinógenos humanos: la dioxina, el amianto y el cromo hexavalente.

Para solucionar el problema de la exposición a productos químicos no testados, los países han comenzado a promulgar leyes sobre seguridad química. En 2007, la Unión Europea promulgó la legislación sobre el Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas (REACH, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances). Esta ley responsabiliza a la industria de generar información sobre los posibles riesgos de los productos químicos comercializados y de registrar esta información en la Agencia Química Europea en Helsinki. La Unión Europea utiliza esta información para realizar regulaciones que protejan la salud infantil, y ha prohibido y restringido varios productos tóxicos.

En junio de 2016, en Estados Unidos se promulgó una nueva legislación para modernizar el TSCA. Esta ley (El Acta Frank R. Lauthenberg para la Seguridad Química en el siglo XXI) requería que la EPA evaluara la seguridad de todo producto químico nuevo que llegara al mercado; priorizando los controles de seguridad de los productos químicos ya comercializados; y que utilizara parámetros basados únicamente en evaluar la seguridad de los químicos que considera solo dañinos para la salud y dejara de lado los costes derivados de su acción protectora. Esta nueva ley no solo promete mejorar la protección de la salud infantil frente a los tóxicos químicos, sino que incluye cláusulas federales preferentes que anulan las legislaciones protectoras estatales. La transparencia, la vigilancia y los procedimientos legales serán fundamentales para asegurar que la ley se cumpla oportunamente con el fin de priorizar la salud infantil. El cumplimiento de la ley se está iniciando.

La ONU Medio Ambiente (antes Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente, PNUMA) es la agencia de las Naciones Unidas responsable para la seguridad química. La agencia de la ONU Medio Ambiente ha hecho «un llamamiento global para un manejo razonable de los productos químicos. La agencia apoya y vigila el cumplimiento de los acuerdos internacionales y tratados que limitan la fabricación, el vertido al medio ambiente y el transporte global de contaminantes duraderos, pesticidas, residuos peligrosos y el mercurio». El Enfoque Estratégico del Manejo Internacional de Productos Químicos, un programa respaldado por la ONU Medio Ambiente, proporciona una plataforma que coordina el control internacional de los productos químicos y los vertidos tóxicos en amplios sectores involucrados. La ONU Medio Ambiente ha trabajado estrechamente con la Organización Mundial de la Salud para coordinar la eliminación del plomo de las gasolinas en muchos países del mundo.

PRODUCTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS Y ENFERMEDADES INFANTILES

Se ha ido acumulando una gran cantidad de datos sobre los tóxicos químicos que pueden causar enfermedad, discapacidad y muerte infantil. La exposición en dosis altas causa enfermedad aguda clínicamente manifiesta, mientras que la exposición en dosis más bajas causa lesiones subclínicas, que son reales pero que solo pueden detectarse mediante pruebas especiales como: disminución de la inteligencia, limitación del ámbito de atención y alteraciones de la conducta, disminución de la fertilidad y retraso del crecimiento pulmonar. Cuando la exposición a un contaminante neurotóxico está muy difundida, la consiguiente neurotoxicidad subclínica puede reducir la inteligencia, la creatividad y la producción económica que afectan a toda una sociedad (fig. 737.1).

La exposición a tóxicos químicos en edades tempranas se asocia, no solo a un incremento de los riesgos de padecer enfermedad en la infancia, sino también a un mayor riesgo de enfermedad en la etapa adulta. Esta afirmación llevó al concepto de «desarrollo evolutivo de salud y enfermedad», derivado de estudios llevados a cabo por Barker et al, que encontraron que la desnutrición intraútero se asociaba a un mayor riesgo de hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en décadas posteriores. Una programación epigenética de la expresión génica durante las ventanas de vulnerabilidad en el desarrollo precoz parece ser el mecanismo subyacente. Un aumento del riesgo de padecer enfermedades en el adulto se ha asociado recientemente con exposiciones a tóxicos químicos en edades tempranas y también parecen estar mediados por cambios epigenéticos en la expresión génica. Entre los problemas asociados a la exposición a tóxicos químicos en edades tempranas están una disminución cognitiva en adultos que estuvieron expuestos a plomo de niños o alteraciones neuroconductuales en niños expuestos a varios neurotóxicos del desarrollo y el cáncer.

CONTAMINANTES QUÍMICOS MÁS PELIGROSOS

Contaminantes atmosféricos

La contaminación del aire (la contaminación del aire ambiente y la contaminación del aire en los hogares) es la mayor amenaza ambiental para la salud del mundo y, según la Organización Mundial de la Salud, es responsable de, aproximadamente, 6,5 millones de muertes cada año. Los contaminantes del aire de mayor preocupación para la salud de los niños son las partículas finas, los oxidantes fotoquímicos (especialmente el ozono), los óxidos de nitrógeno, los óxidos de azufre y el monóxido de carbono.

La combustión de gasolina es la principal fuente de contaminación del aire. En los países con ingresos altos y medios, la combustión de combustibles fósiles (carbón, petróleo y gas) representa la mayor parte de la contaminación del aire. En los países con ingresos bajos y medios bajos, la fuente principal es la quema de biomasa: madera, estiércol, paja y carbón vegetal. El carbón es el combustible fósil más altamente contaminante y también la fuente más importante de las emisiones de gases de efecto invernadero que impulsan el cambio climático global.

Los niveles elevados de contaminantes del aire ambiente están asociados con problemas respiratorios en los niños, que incluyen disminución del volumen espiratorio, sibilancias, exacerbaciones del asma y crecimiento lento de los pulmones. El crecimiento lento del pulmón conduce a una disminución del volumen pulmonar y aumenta el riesgo de enfermedad respiratoria en la infancia, la adolescencia y la vida adulta.

Los efectos de la contaminación del aire en el hogar sobre la salud de los niños se ven aumentados por el hecho de que muchos niños pasan del 80 al 90% de su tiempo en el interior. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 2 millones de niños <5 años mueren cada año por infecciones respiratorias agudas y que la mitad de estas muertes son atribuibles a la quema de combustibles de biomasa en interiores. El humo de tabaco de segunda mano es un componente especialmente peligroso de la contaminación del aire interior y un potente desencadenante del asma (v. cap. 737.1). Los alérgenos en el aire interior pueden contribuir a problemas respiratorios e incluyen cucarachas, ácaros, moho y alérgenos de perros y gatos.

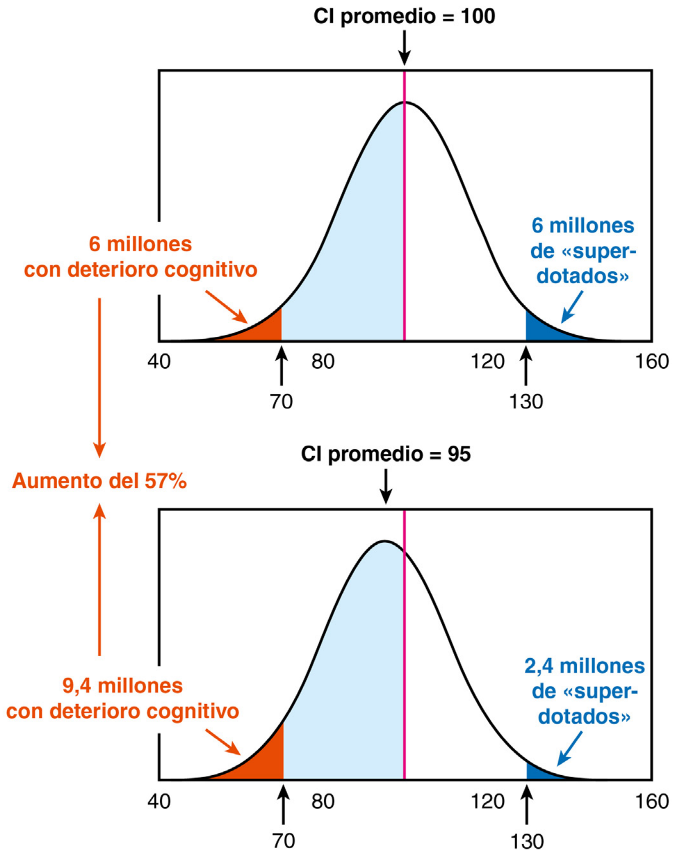

Fig. 737.1 Impacto social de la neurotoxicidad subclínica. La exposición generalizada a un contaminante químico neurotóxico que reduce el CI medio en 5 puntos puede disminuir el número de niños de una sociedad que poseen una inteligencia realmente superior (CI por encima de 130 puntos) en más del 50% y, de forma similar, provoca un aumento en más del 50% de los niños con CI por debajo de 70 y que, por tanto, tienen un mal rendimiento escolar, requieren servicios de educación especial u otras adaptaciones y no pueden contribuir por completo a la sociedad una vez alcanzada la edad adulta. Aunque los efectos subclínicos sean pequeños a nivel individual, los efectos acumulados a nivel poblacional pueden tener consecuencias trascendentales y, hasta que la toxicidad se reconoce, el daño producido prosigue sin control durante muchos años. *(De Schettler T, Stein J, Reich F, Valenti M: In harm's way: toxic threats to child development. A report by Greater Boston Physicians for social responsibility, 2000, p. 25. Disponible en: http://www.psr.org/chapters/boston/resources/in-harms-way.html.)*

Las mejoras a largo plazo en la calidad del aire ambiente, especialmente las reducciones en los niveles de partículas y de óxidos de nitrógeno, están asociadas con mejoras estadística y clínicamente significativas en el crecimiento pulmonar en niños, efectos que parecen persistir en la edad adulta y reducir el riesgo a lo largo de la vida de enfermedad pulmonar y cardiovascular.

PELIGROS PARA LA SALUD DEL DESARROLLO NO CONVENCIONAL DE GAS NATURAL *(FRACKING)*

El desarrollo de gas natural no convencional (DGNC) utilizando fracturación hidráulica horizontal de alto volumen *(fracking)* ha hecho posible la extracción rentable de gas natural de depósitos de esquisto subterráneos, previamente inaccesibles, y ha catalizado una expansión 30 veces superior en la producción de gas natural en Estados Unidos desde el 2000. En 2015 había 17.000 pozos de gas natural en Estados Unidos, y el gas ha superado al carbón para convertirse en la principal fuente de generación de electricidad en América del Norte.

En el *fracking* se inyectan grandes volúmenes de agua que contienen una mezcla de productos químicos (cuya composición es un secreto muy bien guardado) a presión muy alta a través de pozos profundos en los depósitos de esquisto para romper la roca y permitir la liberación de gas. El gas se lleva a la boca del pozo a través de tuberías de retorno, se recoge y se envía al mercado. En algunas áreas, el gas y el petróleo se encuentran juntos, y el gas puede quemarse en la boca del pozo, mientras que el petróleo, más valioso, se canaliza al mercado.

Los peligros del *fracking* para la salud de los niños apenas comienzan a ser examinados. Incluyen:

- Contaminación atmosférica tóxica por compuestos orgánicos volátiles liberados de pozos de fracturación como benceno, etilbenceno, sulfuro de hidrógeno (H_2S), n-hexano y metano. El benceno y el etilbenceno son carcinógenos humanos conocidos; el H_2S y el n-hexano son neurotóxicos; y el metano es un contaminante climático que contribuye a las emisiones de gases de efecto invernadero.
- La contaminación del aire que resulta de los grandes volúmenes de tráfico de camiones diésel que requieren actividad 24/7 para llevar tuberías, químicos y agua a las operaciones de perforación. El escape diésel contiene partículas gruesas y finas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y formaldehído, y ha sido clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como un carcinógeno humano conocido.
- La contaminación del agua por productos químicos tóxicos. Las fugas de materiales tóxicos en las vías fluviales se producen comúnmente durante las operaciones de *fracking* y, además, gran parte del agua inyectada en los pozos que regresa a la superficie contiene productos químicos inyectados patentados, junto con altas concentraciones de sal disuelta de los depósitos subterráneos y materiales radiactivos naturales. Se ha demostrado que estos químicos contaminan las aguas subterráneas y superficiales. La contaminación del agua es un problema particularmente grave en las regiones áridas con suministros limitados de agua.
- El radón liberado de los depósitos subterráneos. Se ha demostrado que el radón contamina el aire cerca de las aperturas del pozo, y se han identificado altas concentraciones de radón en el gas transportado.

Además, otros riesgos no químicos del *fracking* incluyen ruido incesante, alto riesgo de lesiones de tráfico a los niños por camiones pesados que se mueven rápidamente en caminos rurales mal mantenidos, interrupción social en las comunidades rurales y una degradación extensa del medio ambiente.

Plomo

Véase el capítulo 739.

Mercurio

Véase el capítulo 738.

Amianto

Entre 1947 y 1973 se roció amianto como aislante en las paredes y techos de aproximadamente 10.000 escuelas de Estados Unidos. El deterioro posterior de este amianto provocó la liberación de fibras microscópicas en el aire con el consiguiente riesgo para los niños. El amianto no supone un peligro para la salud siempre que se mantenga intacto; en cuanto se vuelve volátil puede ser inhalado y producir efectos adversos sobre la salud de los niños. El amianto es un carcinógeno humano; los dos tipos principales de cáncer que ocasiona son el de pulmón y el mesotelioma. Las leyes federales de Estados Unidos obligan a inspeccionar periódicamente todas las escuelas para detectar la presencia de amianto y a que los resultados se hagan públicos. Solo hay que eliminar el amianto cuando se encuentre visiblemente deteriorado o esté al alcance de los niños. En la mayoría de los casos, la colocación de barreras (tabiques de yeso o falsos techos) ofrece una protección adecuada.

Pesticidas

Los pesticidas son un grupo diverso de sustancias químicas utilizadas para controlar los insectos, las malas hierbas, los hongos y los roedores. En la EPA hay registrados alrededor de 600 pesticidas químicos que pueden utilizarse en Estados Unidos. En el 2007, el año más reciente del que existen datos disponibles, 400 mil toneladas de pesticidas fueron utilizadas en la agricultura americana. Son utilizados en grandes cantidades adicionales en casas, colegios, parques, céspedes, jardines y campos de golf.

Los niños están en riesgo de exponerse a pesticidas en sus casas y colegios. La alimentación es otra vía principal de exposición, debido a que los niños están expuestos a niveles residuales de múltiples pesticidas existentes en las frutas y hortalizas, sobre todo las importadas de países donde se usan más los pesticidas que en Estados Unidos. Los niños en áreas rurales pueden estar expuestos a pesticidas por el desplazamiento de estas sustancias desde los campos donde se esparcieron. Los niños que trabajan en la agricultura o que viven en campamentos de trabajadores temporales del campo están expuestos directamente a pesticidas.

Los niños pueden sufrir sobreexposiciones agudas a los pesticidas y que resulten en envenenamientos clínicamente evidentes. La exposición a dosis elevadas de insecticidas neurotóxicos como los **organofosforados** y

carbamatos, puede producir neurotoxicidad aguda. Ambos tipos de pesticidas actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa y son responsables del mayor número de casos de intoxicación aguda. Los síntomas incluyen miosis (aunque no en todos los casos), salivación excesiva, retortijones abdominales, vómitos, diarrea y fasciculaciones musculares. En los casos graves, el niño puede sufrir pérdida de conocimiento, arritmias cardíacas y muerte por parada respiratoria. El gas sarín de uso militar es un organofosforado. Véase en el capítulo 77 el tratamiento de la intoxicación por fármacos, productos químicos y plantas.

Los pesticidas también pueden ocasionar varios efectos tóxicos crónicos que incluyen: polineuropatía y alteraciones funcionales del SNC (organofosforados), trastornos hormonales y alteraciones de la reproducción (DDT, clordecona, dibromocloropropano), cáncer (aldrina, dieldrina, herbicidas clorofenoxi [2,4,5-T]) y fibrosis pulmonar (paraquat).

Se ha asociado la exposición prenatal a los pesticidas organofosforados clorpirifós a niveles que no producen toxicidad evidente para las mujeres embarazadas con discapacidades del neurodesarrollo en los niños; reducción de la función cognitiva (disminución del CI) y trastornos de la función ejecutiva; y cambios funcionales y anatómicos en el cerebro presentes en una resonancia magnética funcional (RMf).

Dos clases de pesticidas de creciente preocupación son los herbicidas sintéticos y los insecticidas neonicotinoides. Los herbicidas representan alrededor del 40% del uso total de pesticidas, y su uso está aumentando considerablemente. Un uso importante de herbicidas es en la producción de cultivos alimentarios modificados genéticamente (MG), principalmente el maíz y la soja, que están diseñados para ser tolerantes al **glifosato (Roundup)**, el herbicida más utilizado en todo el mundo. Los herbicidas se pueden rociar en cultivos resistentes a los herbicidas durante toda la temporada de crecimiento, y los cultivos resistentes al glifosato, en inglés «Roundup-Ready», ahora representan más del 90% de todos los cultivos de maíz y soja plantados en Estados Unidos. El consumo de glifosato se ha multiplicado por más de 250 en los últimos 40 años, de 0,4 millones de kg en 1974 a 113 millones de kg en 2014.

Los estudios de trabajadores agrícolas expuestos ocupacionalmente al glifosato y otros herbicidas han encontrado evidencia de una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin. Sobre la base de estos estudios y los resultados convergentes de estudios toxicológicos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha determinado que el glifosato es un «carcinógeno humano probable». Los niveles medibles de metabolitos de glifosato se detectan en la orina de más del 90% de los estadounidenses.

Los **neonicotinoides** son una nueva clase de pesticidas neurotóxicos desarrollados en la década de 1980 para reemplazar a los organofosfatos y carbamatos. El uso de neonicotinoides ha aumentado drásticamente en la última década, y el insecticida neonicotinoide, el imidacloprid, es ahora el insecticida más utilizado en el mundo. El uso agrícola de los neonicotinoides en Estados Unidos en 2014 fue de casi 3.600 toneladas. Los neonicotinoides se dirigen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) en el sistema nervioso de los insectos, actuando como potentes agonistas de estos receptores y deteriorando la transmisión neuronal. Un creciente conjunto de evidencias indica que los neonicotinoides son tóxicos para las abejas y otros polinizadores en las concentraciones que se encuentran actualmente en áreas agrícolas, y se sospecha que los neonicotinoides contribuyen al trastorno por colapso de las colonias de abejas. Varios países europeos han prohibido o restringido gravemente el uso de neonicotinoides. Casi no se dispone de información sobre la posible toxicidad del desarrollo o pediátrico de los neonicotinoides.

La exposición de los niños a los pesticidas puede reducirse disminuyendo las aplicaciones en céspedes, jardines, escuelas y parques; adoptando técnicas de tratamiento integral de pestes; y reduciendo la aplicación de pesticidas en las cosechas de alimentos. El consumo de productos orgánicos *ha demostrado que reduce notablemente* la exposición a pesticidas organofosforados en niños en edad escolar.

Bifenilos policlorados, DDT, dioxinas, retardantes de llama bromados y otros hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos clorados son una clase grande y diversa de químicos que incluyen insecticidas (DDT), plásticos (cloruro de polivinilo), aislantes eléctricos (PCB) y disolventes (tricloroetileno). Durante la síntesis de los herbicidas clorados o en la combustión de los plásticos pueden formarse dioxinas cloradas y furanos muy tóxicos. Todos estos materiales se dispersan ampliamente y son muy persistentes en el medio ambiente. Las dioxinas y los furanos son carcinógenos humanos conocidos. Los retardantes de llama bromados se usan en alfombras, muebles y ordenadores. También son persistentes en el medio ambiente.

El embrión, el feto y los niños pequeños presentan un riesgo especial de alteraciones por hidrocarburos halogenados. Todos estos compuestos son liposolubles. Atraviesan fácilmente la placenta y se acumulan en la leche materna. La exposición intrauterina a los PCB y a los retardantes de llama bromados se ha relacionado con una disfunción neuroconductual persistente en los niños manifestada por discapacidad intelectual (disminución en el CI), reducción en el tiempo de atención y trastornos del comportamiento.

El consumo de pescado procedente de aguas contaminadas es la fuente más importante de exposición de los niños a los PCB. Esta exposición puede tener lugar intraútero o a través de la leche materna. Para proteger a los niños y a las mujeres embarazadas contra los PCB, los organismos gubernamentales publican avisos sobre el consumo de pescado procedente de determinados lagos y ríos. Las principales fuentes prevenibles de emisiones de dioxinas ambientales son la combustión de residuos médicos con cloruro de polivinilo y la decoloración del papel con productos que contienen cloro, y deben ser evitadas. Otra fuente de exposición a los PCB son los balastos de las antiguas lámparas fluorescentes instaladas hace décadas en las escuelas estadounidenses; dichos balastos deberían retirarse de las escuelas cuanto antes para evitar la contaminación ambiental. Su retirada debe ser llevada a cabo por trabajadores cualificados.

Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos son productos químicos sintéticos que imitan, bloquean o alteran las acciones de hormonas normales como el estrógeno, la testosterona, la hormona de crecimiento, la insulina y la hormona tiroidea. Los disruptores endocrinos sintéticos se fabrican a un ritmo de volúmenes de millones de kilogramos por año. Incluyen ftalatos, bisfenol A, perclorato, ciertos pesticidas, retardantes de llama bromados, ciertos metales y dioxinas. Estos productos químicos están muy extendidos hoy en día en productos de consumo como jabones, champús, perfumes y plásticos. Se difunden ampliamente en el medio ambiente y se encuentran en el aire, los alimentos y el agua potable.

Las exposiciones a disruptores endocrinos en el desarrollo humano temprano son especialmente peligrosas. Incluso exposiciones a dosis extremadamente bajas durante los periodos críticos tempranos pueden conducir a deficiencias duraderas en la función de los órganos y a un mayor riesgo de enfermedad.

Los efectos reproductivos son una consecuencia de la exposición temprana a los disruptores endocrinos. Las alteraciones endocrinas se han relacionado con observaciones epidemiológicas tales como una tendencia hacia la telarquia y menarquia precoz en las niñas (v. cap. 26), con tasas crecientes de cáncer de testículo e hipospadias y con el descenso del recuento de espermatozoides. Dentro de los efectos reproductivos más documentados de exposición precoz a disruptores endocrinos son el **adenocarcinoma** de vagina en las mujeres y la **criptorquidia** en los varones cuyas madres tomaron DES. Otro efecto bien conocido es el acortamiento de la distancia anogenital (un signo de feminización intrauterina) en los varones cuyas madres estuvieron expuestas a altas dosis de ftalatos durante el embarazo.

La exposición precoz en la vida a productos con acción endocrina puede originar efectos adversos en el desarrollo del cerebro. La exposición prenatal a ftalatos de bajo peso molecular se asocia a una menor capacidad de atención en niños de 4-9 años, así como a un aumento del riesgo de comportamientos autistas. La exposición prenatal al bisfenol A se ha asociado a alteraciones del comportamiento.

Se ha divulgado que los disruptores endocrinos tienen efectos adversos en el metabolismo de los lípidos y aumentan el riesgo de obesidad. Niveles urinarios más altos de bisfenol A se asocian con la aparición de enfermedades relacionadas con la obesidad, como las enfermedades cardiovasculares, en un análisis transversal de los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2003-2004 en adultos.

Las exposiciones tempranas a los disruptores endocrinos, en particular el DDT, están relacionadas con un mayor riesgo de cáncer. Un estudio epidemiológico a largo plazo de mujeres en California encontró que aquellas que estuvieron expuestas en el útero a niveles altos de DDT tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama en la vida adulta 40-50 años más tarde.

Carcinógenos ambientales

La leucemia y las neoplasias cerebrales, las dos formas más comunes de cáncer pediátrico en Estados Unidos, aumentaron en incidencia en un periodo de 50 años, de 1972 a 2012, a pesar de la disminución de la mortalidad. El aumento de la incidencia acumulada de leucemia infantil fue de más del 20%, y para el cáncer cerebral y de SNC de más del 40%. En el mismo periodo de tiempo, el cáncer testicular en hombres jóvenes, de 15 a 30 años, tuvo

más del doble de incidencia y se está produciendo a edades más tempranas. Estos aumentos son demasiado rápidos para ser de origen genético y no es probable que se deban a mejoras diagnósticas. Lo más probable es que sean el resultado de exposiciones, aún indefinidas, en el medio ambiente. El cáncer es ahora la segunda causa de muerte en los niños estadounidenses, solo superado por las lesiones.

Los niños pueden estar expuestos en el útero o después del nacimiento a contaminantes cancerígenos. Además, parecen más sensibles que los adultos a determinados carcinógenos químicos y también a las radiaciones ionizantes (v. cap. 736). La posible carcinogénesis química en el útero fue reconocida inicialmente con el descubrimiento de que el adenocarcinoma de células claras puede desarrollarse en mujeres jóvenes que se expusieron intraútero a DES.

Hay varios ejemplos de carcinogénesis asociada a exposiciones en el hogar y la comunidad. Los hijos de trabajadores del amianto y los niños que han crecido en comunidades próximas a plantas de producción de amianto tienen una incidencia más elevada de mesotelioma. Se ha demostrado que los niños que acuden a la escuela primaria en comunidades con plantas de caucho sintético tienen un mayor riesgo de leucemia debido a la exposición a 1,3-butadieno, un conocido carcinógeno humano y el principal componente del caucho sintético. Los niños que viven y crecen en granjas presentan tasas altas de leucemias; los pesticidas podrían desempeñar una función etiológica. La exposición intrauterina al tricloroetileno por beber agua contaminada se ha asociado a un aumento de la incidencia de leucemia en las niñas que viven cerca de instalaciones industriales y vertederos de basura.

Vías de exposición

Transplacentaria. Los metales pesados, como el plomo y el mercurio, los compuestos liposolubles, como el PCB y el DDT, y los disruptores endocrinos como los ftalatos atraviesan fácilmente la placenta y tienen efectos tóxicos graves e irreversibles en los órganos nerviosos, endocrinos y genitales en desarrollo, incluso en concentraciones muy bajas.

Agua. En los suministros de agua se han detectado alrededor de 200 productos químicos en diversos niveles. El plomo es un contaminante especialmente frecuente. Los suministros de agua son generalmente una fuente libre de plomo, pero pueden convertirse en contaminados por el plomo que se disuelve de las soldaduras de las tuberías que lo contienen. Es más probable que el plomo se disuelva de las tuberías cuando el agua es ácida, como pasó en Flint, Michigan, en el 2014. Las concentraciones son más altas en el agua que ha permanecido en las tuberías de plomo durante la noche; por tanto, se recomienda dejar correr el agua durante 2-3 minutos por la mañana antes de preparar el biberón. Los disolventes y componentes de la gasolina, como el metil terbutil éter y el benceno, se encuentran frecuentemente en el agua de la tierra. Los contaminantes químicos del gas de las perforaciones pueden contaminar el agua donde tiene lugar el *fracking*. Los herbicidas, como el glifosato y la atrazina, son contaminantes frecuentes del agua potable en áreas agrícolas.

Aire. Las emisiones de los vehículos a motor son las fuentes más importantes de contaminación del aire de las ciudades. Las plantas eléctricas de carbón son otra fuente principal. El gas procedente del escape de los motores diésel es un carcinógeno para el ser humano. En las zonas rurales, el humo de la madera puede contribuir a la contaminación atmosférica. Los niños que viven en los alrededores de fundiciones y fábricas de productos químicos pueden estar expuestos a emisiones industriales de tóxicos tales como plomo, benceno y 1,3-butadieno.

Alimentos. Muchos productos químicos se añaden de forma intencionada a los alimentos para mejorar su aspecto, sabor, textura o conservación. Muchos de ellos han sido poco estudiados en cuanto a su posible toxicidad. En los alimentos, tanto crudos como procesados, se encuentran residuos de numerosos pesticidas. Los niveles de pesticidas son mucho menores en los productos orgánicos que en las frutas y los vegetales que crecen de manera convencional. Los niños que consumen alimentos orgánicos tienen concentraciones de pesticidas en orina mucho menores que los niños que reciben alimentos convencionales.

Ropa de trabajo. En algunas ocasiones, las enfermedades de los niños pueden deberse al polvo contaminado que hay en las ropas de trabajo de los padres; así, se han descrito casos de toxicidad por plomo, berilio, dioxina, pesticidas organofosforados y amianto. Esta exposición (llamada «contaminación del nido») puede prevenirse proporcionando instalaciones para cambiarse y ducharse en el lugar de trabajo.

Escuela. En las escuelas, los jardines de infancia y las guarderías los niños pueden estar expuestos a pinturas con plomo, mohos, amianto, humo del tabaco, pesticidas y materiales peligrosos utilizados en las manualidades. En el ambiente escolar hay oportunidades importantes para la prevención y a menudo se solicita consejo a los pediatras sobre estos aspectos.

Trabajo infantil. En Estados Unidos, entre 4 y 5 millones de niños y adolescentes trabajan por un salario, y el trabajo infantil está ampliamente extendido a escala mundial. Los niños que trabajan tienen un alto riesgo de presentar traumatismos y lesiones físicas. También pueden estar expuestos a una gran variedad de productos químicos, como los pesticidas en la agricultura y en los trabajos con césped, el amianto en la construcción y demolición de edificios y el benceno en el bombeo de gasolina.

LA FUNCIÓN DEL MÉDICO

Los pediatras han ejercido repetidamente la función esencial de reconocer, desde su comienzo, las enfermedades provocadas por los productos químicos tóxicos. Cualquier pediatra debe permanecer siempre alerta y abierto a la posibilidad de descubrir enfermedades pediátricas de nueva aparición provocadas por exposiciones dañinas ambientales. Al tener en cuenta las causas de una enfermedad no infecciosa hay que interrogar sobre el entorno domiciliario, el trabajo de los padres, las exposiciones no habituales y la existencia de fábricas en el vecindario. Debe pensarse en una posible etiología medioambiental, sobre todo cuando aparecen varios casos graves de enfermedades o de hechos no habituales. Las lesiones traumáticas de los adolescentes pueden tener un origen laboral.

La anamnesis es el instrumento más importante para obtener información sobre las exposiciones medioambientales. Siempre debe realizarse un breve cuestionario sobre exposiciones actuales o pasadas (incluyendo preguntas sobre el trabajo o sobre viajar o residir en países en desarrollo) en todos los pacientes nuevos y en cualquier paciente que presente una enfermedad cuya causa no esté clara. Los cambios de los patrones de exposición o la aparición de nuevas exposiciones pueden ser especialmente importantes. Ante la obtención de un dato sospechoso hay que seguir investigando con más detalle. Puede estar indicada la remisión a un departamento de salud estatal o local o a una unidad pediátrica especializada en salud medioambiental (http://www.pehsu.net/). El diagnóstico exacto de una causa medioambiental de enfermedad puede conllevar una mejor asistencia del niño afectado y la prevención de la enfermedad en otros niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

737.1 Tabaco

Judith A. Groner

COMPOSICIÓN DEL HUMO DE SEGUNDA MANO Y TOXICIDAD

El tabaquismo es la causa más prevenible de morbilidad y mortalidad, ya que contribuye a más de 438.000 muertes anuales en Estados Unidos. La razón por la que la gente fuma es la adicción a la nicotina. Junto con el consumo activo de tabaco, la exposición al humo de tabaco de segunda mano (SHS, *second-hand tobacco smoke*) es un peligro muy grave para la salud, tanto para niños como para adultos. El SHS es una mezcla de, aproximadamente, 7.000 componentes y se compone del humo convencional exhalado por el fumador y el humo lateral expulsado del final de un producto con tabaco encendido. Al menos 40 carcinógenos se han identificado en el SHS, junto con 250 componentes que son tóxicos para el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el corazón y el hígado.

El SHS también contiene partículas, lo que es un peligro independiente para la salud. Las partículas son materia microscópica sólida y líquida suspendida en el aire, que se puede inhalar y entrar en la circulación. Los más estudiados incluyen HAP y las nitrosaminas específicas del tabaco, que son cancerígenas. La mayoría de las partículas en el humo lateral no son filtradas por el fumador y se encuentran en el rango de submicrones (<1 µm de diámetro), lo que significa que se clasifican como partículas finas. Estas partículas son más pequeñas que las partículas en el humo convencional y pueden penetrar más profundamente en los pulmones, lo que resulta en una mayor toxicidad a través del estrés oxidativo y la inflamación. La exposición a corto y largo plazo a partículas finas contribuye al agravamiento del asma y otras enfermedades respiratorias, cánceres pulmonares y de otro tipo, enfermedades cardiovasculares y la muerte. El SHS se puede detectar bien en el ambiente interior después de que se ha generado. Las investigaciones muestran que, aproximadamente, la mitad de las partículas de SHS todavía están en el aire después de 5 a 6 horas. Muchos componentes, como la nicotina y algunos hidrocarburos poliaromáticos, existen tanto en fase gaseosa como en fase de partículas del humo de segunda mano. Clasificados como «semivolátiles», su capacidad para cambiar de forma según las condiciones ambientales significa que permanecen detectables en el ambiente interior

durante periodos más largos después de que el tabaquismo activo haya cesado.

La concentración del SHS en el ambiente interior depende del número de cigarrillos fumados en un periodo de tiempo, el volumen de la habitación, la tasa de ventilación y otros procesos que eliminan los contaminantes del aire. El Surgeon General Report (2006) declaró que hay múltiples mecanismos por los cuales el SHS causa lesiones en las vías respiratorias. La lesión en el sistema cardiovascular se debe a la disfunción de la célula endotelial por a la exposición al humo y sus efectos protrombóticos. No existe un nivel seguro de exposición al tabaco.

EL CONSUMO Y LA EXPOSICIÓN AL TABACO SON UN FACTOR DE DESIGUALDAD EN EL RIESGO PARA LA SALUD

El consumo de tabaco y, por tanto, la exposición infantil, se encuentra de forma desproporcionada entre las poblaciones de bajos ingresos y socialmente desfavorecidas, que menos pueden permitirse el acceso a tratamientos basados en la evidencia para la adicción a la nicotina y para las enfermedad derivadas del tabaquismo y del humo de segunda mano. Ha habido una gran disminución de las tasas de tabaquismo entre las clases medias y altas dentro de Estados Unidos desde la década de 1960 (83% de disminución), pero la tasa de disminución es mucho menor (39%) entre los grupos de ingresos más bajos. La tasa de tabaquismo para toda la población de Estados Unidos es de aproximadamente el 17%, pero es de hasta el 43% entre los adultos con un título equivalente al de escuela secundaria. Debido a estas disparidades en las tasas de tabaquismo entre los adultos, los niños nacidos en hogares de bajos ingresos son más propensos a estar expuestos al SHS. Más del 40% de los niños estadounidenses de entre 3 a 11 años estuvieron expuestos al humo del tabaco de 2011 a 2012, según un marcador biológico de exposición: los niveles séricos de cotinina. Son especialmente preocupantes los niños de hogares con bajos ingresos y los niños afroamericanos, porque tienen las tasas más altas de exposición biológicamente medida al SHS; por cada disminución de la tasa de ingresos familiares, los niveles séricos de cotileno aumentan en 1,18 ng/l entre los niños. Tener un padre que fuma también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la inseguridad alimentaria en los niños.

FUMAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO DURANTE EL EMBARAZO

Los efectos del tabaquismo materno en el feto son profundos y pueden dividirse en efectos relacionados con el embarazo y a largo plazo. La exposición fetal es una de las conductas de riesgo modificables más importantes para la salud infantil y a largo plazo.

Efectos relacionados con el embarazo: El tabaquismo materno aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo asociadas a la placenta, con una mayor tasa de desprendimiento de placenta y placenta previa entre las madres fumadoras. Se ha demostrado que, tanto el tabaquismo materno activo como la exposición al humo de tabaco de segunda mano por la madre reducen el peso al nacer y aumentan el riesgo de parto prematuro. En el útero, la exposición al tabaco por consumo activo de la madre de productos de tabaco o la exposición materna al SHS aumentan la tasa de muerte neonatal. Fumar durante y después del embarazo es un factor de riesgo para el **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)**; utilizando los datos de 2005-2009, el Surgeon General Report del 2014 determinó que el tabaquismo durante el embarazo produce casi 1.000 muertes infantiles al año, el 8% de todas las muertes infantiles y el 17% de todas las muertes por SMSL. Estas asociaciones son modificables por las políticas públicas. Varios países de Europa han demostrado una disminución de las complicaciones perinatales después de promulgar leyes para espacios integrales libres de humo; dentro de Estados Unidos, las complicaciones del embarazo y los SMSL están inversamente relacionados con los niveles de impuestos sobre el tabaco.

Efectos a largo plazo: Defectos congénitos: El tabaquismo materno durante las etapas tempranas del embarazo se considera causa (Surgeon General Report del 2014) de las hendiduras orofaciales.

Tanto el tabaquismo activo durante el embarazo como la exposición a SHS de la madre aumentan el riesgo posterior del niño de tener sobrepeso. Este hallazgo puede parecer sorprendente debido a la relación conocida desde hace mucho tiempo entre fumar durante el embarazo y el bajo peso al nacer. Esta relación se ha demostrado en múltiples estudios epidemiológicos y se ha ajustado a factores de confusión de forma sólida, como el IMC parental, la lactancia materna, la dieta familiar y el estilo de vida. Un metaanálisis de siete estudios relevantes de 1990 a 2011 mostró una OR ajustada de 1,47 (IC del 95%: 1,26-1,73) de tener sobrepeso.

El tabaquismo materno durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de problemas de aprendizaje y problemas neuroconductuales durante la infancia. Los efectos adversos del tabaquismo prenatal en el neurodesarrollo infantil incluyen un mal desarrollo del lenguaje y la reducción del funcionamiento cognitivo. La exposición prenatal al tabaquismo también puede reducir el rendimiento motor del niño, el desarrollo mental (medido por las Bayley Scales of Infant Development), las puntuaciones de CI y el desarrollo del lenguaje hasta los 3 años de edad. Esta exposición también puede aumentar el riesgo de varios problemas de comportamiento infantil, incluyendo la externalización de comportamiento agresivo e hiperactivo, periodos prolongados de agresión verbal o física, comportamiento socialmente indeseable (trastorno de conducta) durante la infancia y la delincuencia en la infancia posterior. En un estudio, una relación dosis-respuesta con una gravedad creciente del bajo rendimiento escolar estaba relacionada con el número de cigarrillos que la madre fumaba durante el embarazo. El Surgeon General Report del 2014 concluyó que «la evidencia es suficiente para inferir que la exposición a nicotina durante el desarrollo fetal, una ventana crítica para el desarrollo cerebral, tiene consecuencias adversas duraderas».

Fumar durante el embarazo y el desarrollo pulmonar

Fumar durante el embarazo se asocia con un crecimiento y función pulmonar en la descendencia deficiente y con un mayor riesgo de sibilancias entre los 2 y los 4 años de edad. Según el Surgeon General Report (2014), hay pruebas suficientes para considerar que esta relación es causal.

EXPOSICIÓN POSNATAL AL HUMO DE SEGUNDA MANO: EFECTOS EN EL NIÑO

Respiratorios: Los niños expuestos al SHS tienen una mayor tasa de prevalencia del asma y una mayor gravedad del asma. El Surgeon General Report (2006) concluyó que existe una relación causal entre el tabaquismo y la tos, la flema, las sibilancias y la dificultad para respirar, junto con el asma, entre los niños en edad escolar. Los niños con exposición a SHS tienen una respuesta más débil a los corticoides inhalados. Los niños asmáticos que están expuestos al SHS son más propensos a tener una exacerbación aguda que les haga ir a su centro de salud, una estancia hospitalaria durante la noche y un mayor número de ingresos hospitalarios que los niños asmáticos sin exposición. La tasa de ingresos hospitalarios de asma se ha asociado con el nivel de cotinina en la saliva del niño, un biomarcador de la exposición al humo, y esto es cierto incluso en niveles muy bajos de exposición.

La exposición al humo del tabaco es una causa de infección del tracto respiratorio inferior en los niños. Los hallazgos del Surgeon General Report del 2006 se actualizaron mediante una revisión sistémica del tabaquismo parental y doméstico y el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia en el 2011. La relación más fuerte fue para la bronquiolitis, donde el riesgo de cualquier exposición al humo en el hogar incrementó la OR a 2,51 (IC del 95% 1,96-3,21) en los dos primeros años de vida.

La exposición al SHS durante la infancia aumenta la tasa de enfermedades del oído medio, incluida la otitis media aguda y recurrente y el derrame crónico del oído medio. El Surgeon General Report (2006) calificó esta evidencia como suficiente para inferir una relación causal entre el tabaquismo parental y la aparición de enfermedad del oído medio en los niños.

Efectos cardiovasculares. La exposición al humo de tabaco durante la edad adulta se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de evidencia vincula la exposición infantil a hallazgos de aterosclerosis preclínica. Estos hallazgos incluyen el aumento del grosor de la capa media-íntima de la carótida y la disminución de la dilatación mediada por el flujo, ambas pruebas indirectas de cambios preclínicos que conducen a la aterosclerosis durante la edad adulta. Otros hallazgos han incluido el aumento de la inflamación medida por la proteína C reactiva, perfiles lipídicos anormales, presión arterial más alta y el aumento de las tasas del síndrome metabólico entre los niños y jóvenes expuestos al SHS.

Infección. La exposición infantil al SHS está relacionada con el aumento de las tasas de enfermedad meningocócica invasiva en niños menores de 5 años. El SHS en el hogar duplicó el riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (OR 2,18, IC del 95% 1,63-2,92, I^2 = 72%), con algunas evidencias de que existe una relación dosis-respuesta. El efecto más importante se vio en niños menores de 5 años, cuya exposición al SHS aumentó a más del doble la tasa de enfermedad meningocócica (OR 2,48, 95% IC 1,51-4,09). Esta relación se vio tanto con el tabaquismo prenatal (OR 2,93, 95% IC 1,52-5,66) como con la exposición posnatal (OR 2,26, 95% CI 1,54-3,31).

También se ha demostrado que la exposición al SHS aumenta la gravedad de la gripe entre los niños hospitalizados por dicha enfermedad. Los niños con exposición al SHS tenían 4,7 veces más probabilidades de ingresar en cuidados intensivos (IC 95% 1,4-18,5) y tenían una duración de la estancia un 70% más larga (95% IC 12–230%) que los niños no expuestos, después de controlar múltiples factores potenciales de confusión.

Demanda de atención médica: Los niños y adolescentes de 3 a 19 años que están expuestos al SHS tuvieron una mayor demanda de atención médica en comparación con sus pares no expuestos, según un análisis de los datos de NHANES del 2009-2012. Los niños con una alta exposición al SHS, basándose en su cotinina sérica, tenían casi tres veces más probabilidades de tener una estancia hospitalaria por la noche (95% IC 1,81-4,34), y dos veces más probabilidades de tener un mayor número de ingresos hospitalarios totales que los niños sin exposición (95% IC 1,46-287).

Poblaciones pediátricas vulnerables especiales: Hay evidencia de que la exposición al SHS exacerba la enfermedad entre los niños con condiciones de salud crónicas significativas. Los niños con drepanocitosis que están expuestos al SHS tienen un aumento de la morbilidad, específicamente un aumento de las tasas de visitas a urgencias y de las hospitalizaciones por crisis vasooclusivas y por síndrome torácico agudo. Además, la exposición al humo del tabaco también se asocia con anomalías en la función pulmonar entre los niños con drepanocitosis, independientemente de su enfermedad basal.

Los niños con fibrosis quística (FQ) son otra población vulnerable en la que la exposición al SHS representa una amenaza aumentada para su salud en general. Los problemas de salud principales en este grupo de niños incluyen problemas en el crecimiento, la función pulmonar e infecciones pulmonares. Los niños expuestos al SHS con FQ habían disminuido el crecimiento entre los 4 y 12 meses, en comparación con los bebés no expuestos al SHS. Además, la exposición al humo del tabaco se asoció con un aumento de la capacidad de respuesta broncodilatadora y del atrapamiento aéreo, así como con un aumento del crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y de anaerobios en los cultivos respiratorios. La exposición al humo del tabaco puede considerarse un factor de riesgo modificable para los niños con drepanocitosis y FQ.

TRATAMIENTO PARA LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO DE SEGUNDA MANO

El mejor método para tratar la exposición al SHS de los niños es eliminar esta exposición ayudando a los padres a dejar de fumar. No se ha demostrado que los métodos para reducir la exposición como «fumar fuera» o usar una «chaqueta para fumar» eliminen la exposición, bioquímicamente confirmada, al SHS. Un metaanálisis de seis ensayos controlados dirigidos específicamente a la reducción de la exposición al SHS para los niños (no al dejar de fumar los padres) mostró cierta reducción en la contaminación por humo de tabaco después de la intervención. Sin embargo, todos los hogares tenían una contaminación atmosférica significativa relacionada con el tabaco al final del periodo de estudio.

Las consultas de los pediatras han sido consideradas durante mucho tiempo un excelente lugar para que los pediatras examinen el hábito tabáquico de los padres, la exposición al SHS de los niños e intervengan con los padres. La Academia Americana de Pediatría recomienda que «los pediatras pregunten sobre el consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco como parte de las visitas de supervisión de la salud y de las visitas por enfermedad que pueden ser causadas o exacerbadas por la exposición al humo del tabaco; se dirijan a la dependencia del tabaco de los padres/cuidadores como parte de la atención médica pediátrica; e implementen sistemas para identificar y ofrecer asesoramiento, tratamiento, recomendaciones de tratamiento y/o referencias para padres dependientes del tabaco». El método de las «5 A» (en inglés) para la realización de una breve intervención sobre el tabaco fue desarrollado para la consulta de atención primaria de adultos. Los pasos de este modelo incluyen: 1) **preguntar** ***(Ask)*** sobre el consumo de tabaco del paciente; 2) **aconsejar** al paciente que deje de fumar; 3) **evaluar** ***(Assess)*** la disposición del paciente para dejar de fumar; 4) **ayudar** al paciente a dejar de fumar proporcionando un breve asesoramiento, farmacoterapia o referencias apropiadas; y 5) **organizar** ***(Arrange)*** una visita de seguimiento. Para las consultas pediátricas, este modelo ha sido abreviado al modelo «Preguntar, aconsejar, derivar». Estas medidas son: 1) **preguntar** si alguien en el hogar, o que cuide al niño, fuma; 2) **aconsejar** al fumador que deje de fumar; y 3) **derivar** al fumador a tratamientos para dejar de fumar basados en la evidencia, lo más común es indicar a una línea telefónica para dejar de fumar o a un servicio de mensajes de texto para dejar de fumar. Las líneas telefónicas para dejar de fumar ofrecen un tratamiento gratuito basado en la población consumidora de tabaco y han demostrado que aumentan las posibilidades de dejar de fumar en comparación con una intervención mínima.

El esfuerzo clínico contra la exposición al humo de segunda mano (CEASE, *Clinical Effort Against Secondhand Smoke Exposure)* es un programa que capacita a los pediatras y a su personal de oficina para proporcionar asesoramiento e intervenciones sistemáticamente para el abandono del hábito tabáquico de los padres y otros adultos que fuman, al tiempo que ofrece más asistencia para dejar de fumar que el Preguntar/Aconsejar/Derivar. El modelo CEASE es Preguntar/Aconsejar/Derivar, e implica la formación de los pediatras para proporcionar farmacoterapia para dejar de fumar a los padres que desean dejar de fumar. El módulo CEASE (que se encuentra en https://www.ceasetobacco.org) incluye herramientas para cambiar la estructura de la consulta de atención pediátrica para identificar a los padres que fuman y facilitar asesoramiento, medicamentos y referencias para el tratamiento antitabáquico a los proveedores/encargados de la atención pediátrica.

A pesar de las recomendaciones de AAP para que los pediatras incorporen estos métodos en la práctica clínica, un metaanálisis del 2016 de ensayos controlados en entornos sanitarios dedicados de manera rutinaria a la reducción de la exposición infantil al SHS no mostró un efecto de intervención. Sin embargo, tres ensayos controlados de prevención de la recaída del tabaquismo materno posparto demostraron resultados beneficiosos de la intervención.

La disminución del inicio del tabaquismo entre los jóvenes evitará que los niños del futuro se expongan al SHS.

El 80% de los jóvenes que fuman siguen fumando en la edad adulta. De ellos, la mitad morirá antes que sus compañeros no fumadores. El 90% de los fumadores inicia su consumo antes de los 19 años de edad. Al aumentar la edad de compra de cigarrillos a los 21 años, se puede prevenir toda una generación de tabaquismo. El movimiento «Tobacco 21» se inició en 2005 en Needham, Massachusetts, para aumentar la edad de compra de tabaco a los 21 años. En 2010, la tasa de tabaquismo juvenil era aproximadamente la mitad (del 12,9 al 6,7%). Desde entonces, muchos municipios, incluyendo Chicago y la ciudad de Nueva York, y dos estados, California y Hawái, tienen leyes similares.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 738
Intoxicación por metales pesados

Prashant V. Mahajan

El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio, cuatro de las diez sustancias químicas más peligrosas para la salud pública, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son los metales pesados que suponen una mayor amenaza para los humanos. La más prevalente de esas exposiciones es la del plomo (v. cap. 739). Este capítulo trata sobre el mercurio y el arsénico.

La intoxicación por metales pesados origina toxicidad multiorgánica mediante una alteración generalizada de las funciones celulares esenciales. En ocasiones, la anamnesis debe ser meticulosa para identificar correctamente los metales pesados como el origen de las manifestaciones tan variadas de la exposición medioambiental. La exposición a arsénico puede producirse a través de agua o alimentos contaminados. Se calcula que hay más de 140 millones de personas expuestas en todo el mundo a la ingestión crónica de agua potable que contiene concentraciones elevadas de arsénico. La población general está expuesta al mercurio sobre todo a través de los alimentos; el pescado es la principal fuente de exposición a metilmercurio.

ARSÉNICO
Epidemiología

El arsénico es un metaloide que existe en cuatro formas: arsénico elemental, gas arsina, sales de arsénico inorgánico (en forma de arseniato pentavalente o de arseniato trivalente) y compuestos arsenicales orgánicos. Las manifestaciones tóxicas son más elevadas con los compuestos más solubles y de valencia más alta. El **gas arsina** es la forma más tóxica del arsénico. Las intoxicaciones masivas por exposición al arsénico se han producido a lo largo de toda la historia, incluida una en 1998 en Wakayama, Japón, en la que se intoxicaron 70 personas. Los niños pueden intoxicarse después de una exposición al arsénico inorgánico de pesticidas, herbicidas, colorantes, fármacos homeopáticos y determinados remedios populares contaminados procedentes de China, India y el sudeste asiático (v. cap. 78). Los depósitos en el suelo contaminan el agua de los pozos artesianos. La contaminación de las aguas subterráneas con arsénico es un problema común en los países en desarrollo y se ha descrito que también es habitual la contaminación de pozos en Alaska, Maine, Carolina del Norte y ciertas zonas del oeste de

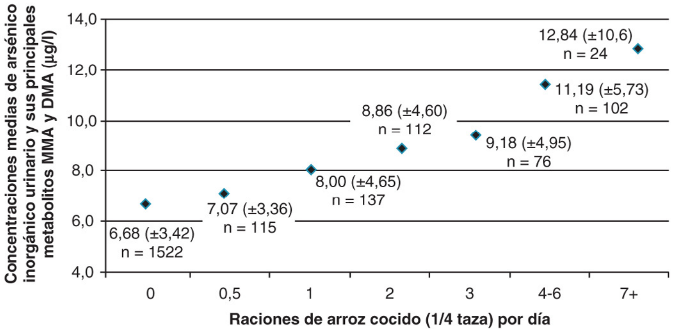

Fig. 738.1 Concentraciones medias de arsénico inorgánico urinario y sus principales metabolitos ácido monometilarsónico (MMA) y ácido dimetilarsínico (DMA) por categorías de ingesta de arroz en niños de 6 a 17 años, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) 2003-2008, excluyendo sujetos con reciente consumo de mariscos. *(De Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, et al: Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs.* J Pediatr *167(4):797–803, 2015, Fig. 1, p. 799.)*

Estados Unidos. Los productos alimenticios (p. ej., arroz, jarabe de arroz integral, zumos de frutas) cocinados con agua contaminada pueden absorber arsénico, que se concentra de este modo en el alimento (fig. 738.1). La OMS estableció 10 µg/l como límite superior de seguridad, un límite que se excede a menudo en muchas partes de Asia y Sudamérica. Las concentraciones de arsénico en una cuarta parte de los pozos de Bangladesh son mayores de 50 µg/l y se calcula que, entre 35 y 77 millones de los 125 millones de habitantes de esa región, consumen habitualmente agua contaminada con arsénico. La exposición laboral puede tener lugar en industrias implicadas en la fabricación, extracción, fundición o refinamiento de vidrio, cerámica, componentes electrónicos y semiconductores o láseres. Aunque en Estados Unidos ya no se produce arsénico, sigue produciéndose en muchos otros países y se importa para uso industrial. Los compuestos orgánicos del arsénico pueden encontrarse en mariscos, pesticidas y algunos productos farmacéuticos veterinarios. A diferencia del mercurio, las formas orgánicas del arsénico detectadas en el marisco no son tóxicas.

Farmacocinética

El arsénico elemental es insoluble en agua y en líquidos orgánicos, por lo que su absorción es insignificante y no resulta tóxico. El gas arsina inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones. Las sales inorgánicas se absorben bien por el aparato digestivo, los pulmones y la piel. Los compuestos orgánicos también se absorben bien a través del tubo digestivo. Tras la exposición aguda, el arsénico se une inicialmente a la porción proteica de la hemoglobina de los eritrocitos y se distribuye rápidamente por todos los tejidos. El inorgánico se metila y se elimina preferentemente por los riñones; se excreta un 95% por la orina y un 5% por la bilis. La mayoría se elimina en los primeros días, mientras que el resto se excreta lentamente durante varias semanas. El arsénico se concentra en el pelo, las uñas y la piel. La medida de la distancia de las **líneas de Mees** (estrías blancas transversales en la uña) en el lecho ungueal puede proporcionar una estimación del tiempo de exposición (las uñas crecen a un ritmo de 0,4 mm/día).

Fisiopatología

Tras la exposición y absorción del gas arsina, este penetra en los eritrocitos, donde se oxida a dihídrido arsénico y arsénico elemental. La formación de complejos entre estos derivados y los grupos sulfhidrilo de los hematíes provoca una inestabilidad de la membrana celular con hemólisis masiva. Las sales inorgánicas de arsénico interrumpen los procesos enzimáticos vitales para el metabolismo celular. El arsénico trivalente se une a grupos sulfhidrilo, lo que reduce la síntesis de trifosfato de adenosina al inhibir ciertos sistemas enzimáticos, como la piruvato deshidrogenasa y los complejos α-cetoglutarato. El arsénico pentavalente puede biotransformarse en arsénico trivalente o sustituir al fósforo en la vía glucolítica, con el desacoplamiento consiguiente de la fosforilación oxidativa.

Manifestaciones clínicas

El gas arsina es incoloro, inodoro, no irritante y muy tóxico. Su inhalación no origina síntomas inmediatos. Tras un periodo de latencia de 2-24 horas, los individuos expuestos sufren una hemólisis masiva, mal estado general, cefalea, debilidad, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatomegalia,

Tabla 738.1 Efectos del arsénico sobre los sistemas orgánicos

SISTEMA ORGÁNICO	EFECTOS DEL ARSÉNICO
Sistema gastrointestinal	Vesículas submucosas, diarrea acuosa o sanguinolenta, hematemesis grave
Sistema cardiovascular	Contractilidad miocárdica reducida, intervalos QT prolongados, taquiarritmias Vasodilatación, hipotensión
Riñones	Hematuria, proteinuria, necrosis tubular aguda
Sistema nervioso	Encefalopatía tóxica con convulsiones, edema cerebral y coma Exposición crónica: neuropatía periférica dolorosa sensitivomotora
Sistema sanguíneo y linfático	Anemia y trombocitopenia; hemólisis aguda con gas arsina
Hepático	Degeneración grasa con necrosis central
Piel	Descamación, alopecia, hiperqueratosis, cambios ungueales Exposición crónica: hiperqueratosis, hiperpigmentación
Teratógeno	Defectos del tubo neural en el feto
Oncológico	Cánceres urológicos, otras neoplasias malignas

palidez, ictericia, hemoglobinuria e insuficiencia renal (tabla 738.1). La toxicidad digestiva comienza a los pocos minutos u horas de la ingestión aguda de arsénico y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La gastroenteritis hemorrágica con pérdida importante de líquidos y efecto de tercer espacio puede provocar un *shock* hipovolémico. La toxicidad cardiovascular consiste en la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular polimorfa, miocardiopatía congestiva, edema pulmonar y *shock* cardiógeno. La toxicidad neurológica aguda se manifiesta por síndrome confusional, convulsiones, edema cerebral, encefalopatía y coma. Las dosis letales de arseniatos son de 5-50 mg/kg; las dosis letales de arsenitos son <5 mg/kg.

Las **secuelas tardías** incluyen hematuria, proteinuria y necrosis tubular aguda. Varios días o semanas tras la exposición aguda puede aparecer una neuropatía sensitivomotora periférica tardía, secundaria a una degeneración axonal. La neuropatía se manifiesta por disestesias dolorosas seguidas de disminución de la sensibilidad vibratoria, termoalgésica y epicrítica; hiporreflexia; y, en los casos más graves, una parálisis ascendente con insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (v. cap. 634). Los adultos supervivientes de envenenamiento por arsénico en la infancia presentan una mortalidad más elevada por trastornos que afectan al sistema nervioso central, en comparación con los adultos que no han padecido tal exposición.

La **intoxicación subaguda** se caracteriza por astenia prolongada, malestar general, pérdida de peso, cefalea, encefalopatía crónica, neuropatía periférica sensitivomotora, leucopenia, anemia, trombocitopenia, tos crónica y gastroenteritis. Al cabo de 1-2 meses de la exposición aparecen unas estrías transversales en las uñas, conocidas como líneas de Mees, presentes en, aproximadamente, el 5% de los pacientes. Las manifestaciones dermatológicas consisten en alopecia, úlceras orales, edema periférico, erupción macular con prurito y descamación.

La intoxicación crónica por arsénico en niños produce una importante morbilidad que provoca lesiones cutáneas, trastornos pulmonares y defectos del funcionamiento intelectual. La **exposición crónica** a concentraciones bajas de arsénico proviene de fuentes medioambientales o laborales. Con el transcurso de los años aparecen lesiones dermatológicas, como hiperpigmentación, hipopigmentación, hiperqueratosis (especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), carcinomas espinocelulares y basocelulares y **enfermedad de Bowen** (carcinoma cutáneo espinocelular *in situ*). También puede producirse encefalopatía y neuropatía periférica. Se produce hepatomegalia, hiperesplenismo, fibrosis portal no cirrótica e hipertensión portal. El **mal del pie negro** es una arteriopatía obstructiva de las extremidades inferiores que se asocia a la exposición crónica al arsénico descrita en Taiwán. La carcinogenicidad de la exposición crónica

al arsénico se refleja en unas tasas elevadas de cáncer de pulmón, hígado, vejiga y riñón, así como de angiosarcomas. El arsénico es cancerígeno, posiblemente a través de una desregulación epigenética. Los efectos de la exposición prenatal al arsénico aún no se conocen con detalle, pero podrían incluir bajo peso al nacer.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de intoxicación por arsénico se basa en las manifestaciones clínicas características, el antecedente de la exposición y la elevación de los valores de arsénico en orina, lo que confirma la exposición. En los pacientes sintomáticos debe determinarse la concentración puntual de arsénico en la orina antes de proceder a la quelación, aunque inicialmente los resultados pueden ser negativos. Dado que la excreción urinaria del arsénico es intermitente, el diagnóstico definitivo depende de la orina recogida durante 24 horas. La demostración de unas concentraciones superiores a 50 µg/l en una muestra de orina de 24 horas es compatible con una intoxicación por arsénico (tabla 738.2). Las muestras de orina deben recogerse en contenedores no metálicos. La ingestión de mariscos que contienen arsenobetaína y arsenocolina no tóxicas puede elevar las cifras de arsénico en la orina. Las concentraciones sanguíneas del metal rara vez resultan útiles, debido a su gran variabilidad y rápida eliminación de la sangre en caso de intoxicaciones agudas. La elevación del contenido de arsénico en el pelo o las uñas ha de interpretarse con precaución, debido a la posibilidad de contaminación externa. Las radiografías abdominales pueden demostrar el arsénico ingerido, ya que es radiopaco.

En las fases más avanzadas de la enfermedad, un hemograma completo puede constatar la existencia de anemia, trombocitopenia y leucocitosis, seguidas de leucopenia, cariorrexis y punteado basófilo de los hematíes. Las concentraciones séricas de creatinina, bilirrubina y transaminasas pueden estar elevadas; el análisis de orina puede revelar proteinuria, piuria y hematuria; y en el estudio del líquido cefalorraquídeo puede comprobarse una hiperproteinorraquia.

MERCURIO

Epidemiología

El mercurio se encuentra en tres estados: mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico y mercurio orgánico (tabla 738.3). El **mercurio elemental** se usa en termómetros, esfigmomanómetros, barómetros, pilas, procedimientos de fusión de oro y plata y en algunas pinturas de látex fabricadas antes de 1991. Los trabajadores de las industrias que producen estos artículos pueden exponer a sus hijos al tóxico cuando llegan a casa con las ropas contaminadas. La limpieza con aspiradoras de alfombras contaminadas con mercurio y la rotura de los tubos fluorescentes de mercurio puede provocar una exposición a vapor de mercurio elemental. Además, se han producido intoxicaciones graves por inhalación en los intentos por separar el oro de la mena calentando mercurio y formando una amalgama oro-mercurio. El mercurio elemental también se ha empleado en remedios populares de poblaciones de Asia y México para tratar dolores crónicos de estómago, y por los nativos del Caribe y Latinoamérica en prácticas de ocultismo y para aclarar la piel. Las amalgamas dentales que contienen mercurio elemental liberan cantidades residuales del metal. Un grupo de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos concluyó que las pruebas científicas disponibles no indican que las amalgamas dentales supongan un riesgo para la salud y no deben ser sustituidas solamente para disminuir la exposición al mercurio. En 2009, un grupo de expertos de la OMS llegó a la conclusión de que la prohibición global a corto plazo de las amalgamas provocaría problemas para la salud pública y para la salud dental; no obstante, este comité recomendaba buscar alternativas a las amalgamas como parte de la retirada gradual de aquellas que contienen mercurio.

Las **sales de mercurio inorgánico** se pueden encontrar en pesticidas, desinfectantes, antisépticos, pigmentos, pilas secas, explosivos y como conservantes de algunos productos farmacéuticos. El **mercurio orgánico** de la dieta, sobre todo el metilmercurio que contamina el pescado, es la fuente de exposición más importante en la población general. Entre las industrias que pueden generar aguas residuales con mercurio figuran las dedicadas a la producción de cloro

Tabla 738.2 Niveles aceptables y tóxicos de arsénico y mercurio

	ARSÉNICO	MERCURIO
Peso molecular	74,9 Da	200,59 Da
Nivel aceptable en sangre	<5 µg/l (<0,665 nmol/l)	<10 µg/l (<50 nmol/l)
Nivel aceptable en orina	<50 µg/l (<6,65 nmol/l) Muestra de orina de 24 h	<20 µg/l (<100 nmol/l)
Intervenir con nivel en sangre	V. texto.	>35 µg/l (>175 nmol/l)
Intervenir con nivel en orina	>100 µg/l (>13,3 nmol/l) Muestra de orina de 24 h	>150 µg/l (>750 nmol/l)

Tabla 738.3 Características diferenciales de la exposición al mercurio

	ELEMENTAL	INORGÁNICO (SAL)	ORGÁNICO (ALQUIL)
Vía principal de exposición	Inhalación	Oral	Oral
Distribución tisular principal	SNC, riñón	Riñón	SNC, riñón, hígado
Aclaramiento	Renal, GI	Renal, GI	Metil: GI Aril: renal, GI
EFECTOS CLÍNICOS SNC	Temblor	Temblor, eretismo (irritabilidad)	Parestesias, ataxia, temblor, visión en túnel, disartria
Pulmonar	+++	—	—
Gastrointestinal	+	+++ (cáustico)	+
Renal	+	+++ (NTA)	+
Acrodinia	+	++	—
Tratamiento	BAL, DMSA	BAL, DMSA	DMSA (lo más pronto)

BAL, antilewisita británica; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; GI, gastrointestinal; NTA, necrosis tubular aguda; SNC, sistema nervio central; +, leve; ++, moderado; +++ , grave.

De Sue YJ: Mercury (heavy metals). En Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors: *Goldfrank's toxicologic emergencies,* ed 9, New York, 2011, McGraw-Hill, Table 96.4, p. 1330.

y sosa cáustica, minería y metalurgia, electrochapado, productos químicos y textiles, fabricación de papel y productos farmacéuticos, así como curtido de cuero. Los compuestos mercuriales del medio ambiente se metilan a metilmercurio por los microorganismos del suelo y el agua. El metilmercurio del agua se acumula rápidamente en los peces (pez espada, caballa gigante, atún fresco, blanquillo, tiburón) y otros organismos acuáticos que, a su vez, son consumidos por el ser humano. Para abordar la duda que plantea si el consumo materno de grandes cantidades de pescado durante la gestación podría exponer al feto a concentraciones de mercurio que causaran consecuencias negativas se está llevando a cabo el estudio de seguimiento longitudinal Seychelles Child Development Study desde finales de la década de 1980. La primera cohorte del estudio estuvo formada por casi 800 parejas madre-hijo y después se han incluido otras cohortes. A pesar de la elevada ingestión de pescado por la madre (media de 12 comidas con pescado por semana), el seguimiento de los niños, al menos hasta los 9 años de edad, no ha demostrado efectos adversos constantes en el desarrollo. Entre los brotes extensos conocidos de intoxicación por metilmercurio están los acaecidos en Japón en los años cincuenta (**enfermedad de Minamata,** por el consumo de marisco contaminado) y en Irak en 1971 (por el consumo de cereales tratados con un fungicida con metilmercurio).

El **timerosal** es un conservante que contiene mercurio y que se utiliza en algunas vacunas. Contiene un 49,6% de mercurio y se metaboliza a etil mercurio y tiosalicilato. Durante el curso de una revisión de productos biológicos en respuesta a la ley de modernización de 1997 (Modernization Act) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, la FDA determinó que los lactantes que recibieron vacunas que contenían timerosal en múltiples ocasiones pudieron quedar expuestos a más mercurio del recomendado por las normas federales. Como medida de precaución, la Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Medicina de Familia, el Comité Asesor sobre Vacunación y el Servicio Público de Salud de Estados Unidos emitieron en 1999 una recomendación conjunta para eliminar el timerosal de las vacunas lo más pronto posible. *En Estados Unidos el timerosal se ha eliminado de todas las vacunas del calendario vacunal infantil.* Los lactantes y los niños que han recibido vacunas que contenían timerosal no necesitan someterse a pruebas de mercurio en sangre, orina o pelo porque las concentraciones de mercurio serían bastante bajas y no necesitarían tratamiento. Los riesgos más grandes de no vacunar a los niños superan con creces cualquier riesgo conocido de exposición a las vacunas que contienen timerosal. Los estudios *no* demostraron una relación entre las vacunas con timerosal y los trastornos del espectro autista (v. cap. 54), y ninguna prueba apoya un cambio en la práctica habitual respecto a la administración de vacunas que contienen timerosal en las zonas del mundo donde se utilizan. Se ha visto una elevación en las concentraciones séricas de mercurio tras una dosis única de vacuna contra la hepatitis en niños prematuros, pero se desconoce su significación clínica.

Farmacocinética

El 80% del vapor de mercurio elemental se absorbe por los pulmones y se distribuye rápidamente al sistema nervioso central debido a su alta liposolubilidad. La catalasa oxida el mercurio elemental a ion mercúrico, que es la forma reactiva responsable de la toxicidad celular. La absorción del mercurio elemental en forma líquida por el aparato digestivo es escasa, menos del 0,1%. La semivida del mercurio elemental en los tejidos es de unos 60 días y la mayor parte se elimina en la orina.

Las sales de mercurio inorgánico se absorben en un 10% por el tubo digestivo y atraviesan la barrera hematoencefálica en menor grado que el mercurio elemental. Las sales mercúricas son más solubles que las mercuriosas y, por tanto, son más tóxicas. La eliminación se efectúa principalmente por la orina, con una semivida de unos 40 días.

El **metilmercurio** es el compuesto de mercurio orgánico que mejor se absorbe y, aproximadamente, el 90% se absorbe por el aparato digestivo. Su estructura alquílica de cadena corta y lipófila permite su distribución rápida a través de la barrera hematoencefálica y la placenta. El 90% se excreta por la bilis y el resto por la orina. Su semivida es de unos 70 días.

Fisiopatología

Tras su absorción, el mercurio se distribuye por todos los tejidos, y alcanza especialmente el sistema nervioso central y los riñones. En las células reacciona con grupos sulfhidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una alteración de las enzimas, los mecanismos de transporte, las membranas y las proteínas estructurales. La disfunción generalizada y la necrosis celular consiguiente dan lugar al cuadro de toxicidad multiorgánica característico de la intoxicación por mercurio.

Manifestaciones clínicas

La intoxicación por mercurio puede manifestarse en cinco síndromes. La **inhalación aguda de vapor de mercurio elemental** se refleja en la aparición de tos, disnea, dolor torácico, fiebre, escalofríos, cefaleas y trastornos visuales de rápida aparición. Los hallazgos digestivos consisten en sabor metálico, salivación, náuseas, vómitos y diarrea. Dependiendo de la gravedad de la exposición, la enfermedad puede ser autolimitada o progresar hacia una bronquiolitis necrosante, neumonitis intersticial, edema pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria. Los niños pequeños son más sensibles a la toxicidad pulmonar. Los supervivientes pueden presentar una neumopatía restrictiva. De forma subaguda pueden aparecer disfunción renal y trastornos neurológicos (ataxia, debilidad prolongada, labilidad emocional). No se ha encontrado significación clínica alguna a la exposición crónica al mercurio elemental volátil de las amalgamas dentales.

La **ingestión aguda de sales de mercurio inorgánico** (secundaria a la clásica ingestión de pilas de botón) puede cursar en pocas horas con una gastroenteritis corrosiva que se manifiesta por sabor metálico, quemaduras orofaríngeas, náuseas, hematemesis, dolor abdominal intenso, hematoquecia, necrosis tubular aguda, colapso cardiovascular y muerte.

La **intoxicación crónica por mercurio inorgánico** origina la **tríada clásica** de temblor, trastornos neuropsiquiátricos y gingivoestomatitis. El síndrome puede deberse a la exposición prolongada a mercurio elemental, sales de mercurio inorgánico o ciertos compuestos de mercurio orgánico, todos los cuales pueden metabolizarse a iones mercúricos. El temblor empieza como un temblor intencional fino en los dedos de las manos que desaparece durante el sueño pero que, más tarde, afecta a la cara y progresa a coreoatetosis y balismos espasmódicos. También puede surgir una neuropatía sensitivomotora mixta y trastornos visuales. Las alteraciones neuropsiquiátricas consisten en labilidad emocional, síndrome confusional, cefaleas, pérdida de memoria, insomnio, anorexia y astenia. Las alteraciones funcionales renales abarcan desde una proteinuria asintomática hasta un síndrome nefrótico.

La **acrodinia** o **enfermedad rosa,** es una rara reacción de hipersensibilidad idiosincrásica al mercurio que afecta, principalmente, a los niños expuestos a polvos mercuriales. El complejo sintomático consiste en dolor generalizado, parestesias y una erupción en las partes acras que puede propagarse a la cara y que se caracteriza por pápulas rosadas pruriginosas que suelen progresar hacia la descamación y la ulceración. Se han descrito variantes morbiliformes, vesiculosas y hemorrágicas. Otras manifestaciones importantes incluyen anorexia, apatía, fotofobia e hipotonía, en especial de las cinturas escapular y pélvica. También pueden encontrarse irritabilidad, temblores, diaforesis, insomnio, hipertensión arterial y taquicardia. Inicialmente, algunos casos se diagnosticaron como feocromocitoma. El pronóstico es bueno después de eliminar la fuente de exposición al mercurio.

La **intoxicación por metilmercurio** (también conocida como **enfermedad de Minamata,** debido a los numerosos casos de intoxicación por mercurio que aparecieron en la bahía de Minamata, en Japón, por la ingestión de pescado contaminado) se manifiesta por neurotoxicidad retardada, que aparece tras un periodo de latencia de semanas a meses. Se caracteriza por ataxia, disartria, parestesias, temblores, trastornos del movimiento, alteración de la visión, la audición, el olfato y el gusto, pérdida de memoria, demencia progresiva y muerte. Los lactantes expuestos intraútero son los más afectados, con bajo peso al nacer, microcefalia, retraso grave del desarrollo, parálisis cerebral, sordera, ceguera y convulsiones. Aunque hay una morbilidad importante residual por la neurotoxicidad por metilmercurio, las observaciones del seguimiento a largo plazo de niños expuestos en Irak pusieron de manifiesto una resolución completa o parcial en la mayoría de los casos.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio se basa en las manifestaciones clínicas características, los antecedentes de exposición y la elevación de los valores de mercurio en la sangre o la orina, un dato que confirma la exposición. Las técnicas de cromatografía en capa fina y de gas pueden utilizarse para distinguir el mercurio orgánico del inorgánico. La sangre debe recogerse en tubos especiales para oligoelementos en laboratorios que sean capaces de llevar a cabo estas pruebas. Se consideran normales unas cifras <10 µg/l en sangre y <20 µg/l en una muestra de orina de 24 horas (v. tabla 738.2). Aunque las concentraciones sanguíneas de mercurio pueden reflejar una exposición aguda, disminuyen a medida que el metal se redistribuye por los tejidos. Las concentraciones urinarias son más útiles para identificar las exposiciones prolongadas, excepto en el caso del metilmercurio, cuya eliminación urinaria es mínima. Los niveles de mercurio urinario se utilizan en el control de la terapia de quelación, mientras que los niveles sanguíneos se utilizan principalmente para controlar las intoxicaciones de mercurio orgánico. El análisis del pelo no es fiable, ya que su contenido en mercurio refleja tanto la exposición endógena como la exógena (el pelo capta ávidamente el mercurio medioambiental). Las radiografías abdominales pueden mostrar el mercurio ingerido.

Los marcadores urinarios de nefrotoxicidad precoz son la microalbuminuria, la proteína fijadora de retinol, la β_2-microglobulina y la *N*-acetil-β- D-glucosaminidasa. La neurotoxicidad precoz puede detectarse con pruebas neuropsiquiátricas y estudios de conducción nerviosa, mientras que la toxicidad grave del sistema nervioso central puede detectarse mediante TC o RM.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR ARSÉNICO Y MERCURIO

Los principios del tratamiento de las intoxicaciones por arsénico y mercurio comprenden la separación inmediata de la fuente de exposición, una estabilización enérgica y medidas de soporte, descontaminación y terapia de quelación cuando sea necesaria. Una vez sospechado el diagnóstico, hay que contactar con el servicio de toxicología local e instaurar el tratamiento en colaboración con médicos expertos en intoxicaciones por metales pesados.

Las medidas de soporte de los pacientes expuestos al gas arsina requieren una estrecha monitorización de los signos de hemólisis, con valoración de la extensión de sangre periférica y análisis de orina. Puede ser necesario transfundir concentrados de hematíes, así como administrar líquidos intravenosos, bicarbonato sódico y manitol para evitar la insuficiencia renal secundaria al depósito de hemoglobina en los riñones. Los pacientes que inhalaron vapor de mercurio elemental precisan un control cuidadoso de su situación respiratoria, que puede incluir pulsioximetría, gasometría arterial y radiografía de tórax. Entre las medidas de soporte figuran la administración de oxígeno y, en los casos graves, intubación y ventilación mecánica.

La ingestión aguda de sales inorgánicas de arsénico y mercurio da lugar a una gastroenteritis hemorrágica, colapso cardiovascular e insuficiencia multiorgánica. Para tratar la inestabilidad vascular puede ser necesario el aporte de líquidos, la administración de vasopresores y la transfusión de hemoderivados. La dificultad respiratoria grave, el coma con pérdida de los reflejos respiratorios, las convulsiones resistentes al tratamiento y la parálisis respiratoria son indicaciones para la intubación y la ventilación mecánica. Hay que controlar estrechamente la función renal para detectar signos de insuficiencia renal y la necesidad de hemodiálisis.

No se ha estudiado bien la descontaminación digestiva tras la ingestión de sales inorgánicas de arsénico y mercurio. Debido a los efectos corrosivos de estos compuestos no se recomienda provocar el vómito y, antes del lavado gástrico, puede ser conveniente efectuar una endoscopia. Aunque ni el arsénico ni el mercurio se adsorben bien al carbón activado, suele recomendarse su utilización, sobre todo cuando se sospecha una ingestión de ambos. Para eliminar cualquier resto de material radiopaco en el aparato digestivo se usa la irrigación intestinal total.

En la intoxicación aguda por arsénico o mercurio la **quelación** será más eficaz cuanto más precoz se instaure tras la exposición. Debe mantenerse hasta que las concentraciones de arsénico o mercurio en orina de 24 horas se normalicen (<50 µg/l para el arsénico y <20 µg/l para el mercurio), el paciente esté asintomático o los efectos tóxicos restantes sean aparentemente irreversibles. La eficacia de la quelación en las exposiciones prolongadas es menor porque el intercambio del metal pesado en el compartimento tisular es muy escaso y ya se ha producido un cierto grado de toxicidad irreversible.

En el paciente que no tolera el tratamiento oral, lo que suele suceder entre los que se encuentran graves y tras la ingestión de sales inorgánicas corrosivas de arsénico o mercurio, el quelante de elección es el **dimercaprol,** también conocido como *2,3-dimercaptopropanol* o *antilewisita británica (BAL)*. El BAL está disponible en forma de suspensión en aceite de cacahuete y bencil benzoato en ampollas de 3 ml a una concentración de 100 mg/ml para administración por vía intramuscular (i.m.) profunda. El tratamiento recomendado para la **intoxicación por arsénico** es de 2,5 mg/kg i.m. cada 6 horas durante los 2 primeros días; 2,5 mg/kg i.m. cada 12 horas el tercer día; y 2,5 mg/kg/día i.m. durante 10 días. En las intoxicaciones arsenicales graves, la dosis de BAL se incrementa a 3 mg/kg i.m. cada 4 horas durante 2 días; 3 mg/kg i.m. cada 6 horas el tercer día; y después 3 mg/kg i.m. cada 12 horas durante 10 días. La dosis de BAL para la **intoxicación por mercurio inorgánico** es de 5 mg/kg i.m. el primer día y, después, 2,5 mg/kg i.m. cada 12-24 horas durante 10 días. El complejo formado por el BAL y el metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomiendan intervalos de 5 días entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos del BAL consisten en dolor en el lugar de la inyección, hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sensación de quemazón en la orofaringe y sensación de opresión torácica. También puede provocar hemólisis en los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es importante señalar que el BAL está contraindicado para la quelación del metilmercurio, ya que lo redistribuye desde otros tejidos al cerebro, lo que provoca una mayor neurotoxicidad.

Tabla 738.4	Estrategias potenciales para reducir la exposición de arsénico en el arroz

1. Diversificar la dieta
   - Comer una dieta bien equilibrada y una variedad de cereales[†,‡,§]
   - Identificar a los niños en riesgo de alto consumo de arroz y productos derivados del arroz (por ejemplo, dietas sin gluten, altamente alérgicos)
2. Considerar alternativas al arroz como primer plato
   - Con los bebés, comenzar con cebada, avena u otros granos[†,‡]
   - Si se debe usar cereal de arroz para bebés, limitar a 1 ración por día[§]
3. Adoptar estrategias que ayuden a minimizar la exposición
   - Enjuagar el arroz en un colador antes de cocinarlo[§]
   - Cocinar el arroz como la pasta, con abundante agua adicional[§]
   - Elegir variedades de arroz con bajo contenido de arsénico (p. ej., basmati)[§]
   - Evitar o limitar el uso de leche de arroz u otras bebidas de arroz para bebés[‡] y niños menores de 5 años[§,¶]
   - Leer las etiquetas de los alimentos procesados: elegir alternativas a los alimentos endulzados con jarabe de arroz integral o espesados con productos de arroz
4. Acción reguladora
   - Las agencias federales deberían establecer límites reglamentarios para el contenido de arsénico en el arroz y los productos de arroz[§]

[†]FDA.
[‡]American Academy of Pediatrics, AAP.
[§]Informes de los consumidores.
[¶]United Kingdom Food Standard Agency.
De Lai PY, Cottingham KL, Steinmaus C, et al: Arsenic and rice: translating research to address health care providers' needs. *J Pediatr* 167(4):797–803, 2015, Table, p. 801.

La **D-penicilamina** es un quelante de administración oral que puede tenerse en cuenta para intoxicaciones menos graves por mercurio o como adyuvante al tratamiento con BAL en la intoxicación por arsénico, pero su uso se ha restringido mucho debido a su capacidad de producir leucopenia, trombocitopenia y proteinuria importantes. La *N*-acetil-D,L-penicilamina, un análogo de reciente investigación, se ha utilizado con éxito variable en la intoxicación por mercurio.

Los quelantes orales se utilizan para reemplazar las dolorosas inyecciones de BAL cuando el paciente está suficientemente estable para tolerar el tratamiento oral y se necesita una quelación prolongada. El **succímero,** también conocido como *ácido 2,3-dimercaptosuccínico* (DMSA), es un derivado hidrosoluble del BAL que se administra por vía oral. Se presenta en cápsulas de 100 mg y su régimen recomendado es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 horas durante 5 días. El complejo DMSA-metal pesado se excreta por la orina y la bilis. Se recomienda un intervalo de 2 semanas entre los ciclos de quelación. Los efectos adversos son leves y consisten en náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. El DMSA también puede provocar hemólisis en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los pacientes con ingestión de mercurio elemental no necesitan seguimiento a no ser que haya una enfermedad subyacente que disminuya el tiempo de tránsito gastrointestinal. Es recomendable realizar radiografías abdominales en serie para documentar la progresión del metal. La inhalación aguda de vapores de mercurio y la ingestión de mercurio inorgánico requieren hospitalización para controlar el estado respiratorio y gastrointestinal, respectivamente. Puede llegar a tenerse en cuenta el aborto terapéutico en pacientes embarazadas debido al efecto teratógeno del mercurio.

Las estrategias para reducir la exposición de arsénico en el arroz se encuentran en la tabla 738.4

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 739

Intoxicación por plomo

Morri Markowitz

El plomo es un metal que existe en cuatro formas isotópicas. Desde el punto de vista clínico, es puramente un tóxico; no hay ningún organismo con una función dependiente del plomo. Desde el punto de vista químico, su punto de ebullición bajo y su capacidad para formar compuestos estables lo han hecho útil para la fabricación de centenares de productos; este atractivo comercial ha originado el procesamiento de millones de toneladas de mineral de plomo, lo que ha llevado a una extensa difusión del plomo en el medio ambiente humano.

En medicina clínica, la concentración sanguínea de plomo (CSP) es el patrón de referencia para determinar los efectos sobre la salud. La concentración umbral a la que el plomo empieza a producir trastornos bioquímicos, subclínicos o clínicos aún está por determinar. En el 2012, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han determinado 5 µg/dl como el *«valor de referencia en función del 97,5 percentil de la población de E.E. U.U. en niños de 1-5 años»*. En otras palabras, es el CSP el que identifica al 2,5% de los niños con las CSP más altas en el 2012. Como medida de distribución de la CSP en los niños pequeños americanos en lugar de un límite de toxicidad, este número variará dependiendo de la epidemiología de la CSP. La supervivencia, según el CDC, muestra que la prevalencia de la CSP ha disminuido de manera marcada. Aproximadamente 100.000 niños con edades entre 1-5 años tiene actualmente CSP ≥5 µg/dl. Por suerte, en Estados Unidos es raro encontrar niños con unos niveles tan elevados como para ser letales (>100 µg/dl). Aunque se haya establecido este valor de referencia, probablemente los médicos y los responsables sanitarios lo consideren un umbral para actuar.

HISTORIA DE SALUD PÚBLICA

A finales de la década de 1970, casi todos los niños en edad preescolar de Estados Unidos tenían una CSP por encima del valor de referencia de 5 µg/dl. En los siguientes 25 años, las disposiciones gubernamentales redujeron de forma importante los tres factores principales que contribuyen a la exposición al plomo: 1) la eliminación del uso de la gasolina con tetraetilo de plomo como aditivo; 2) la prohibición de la soldadura con plomo para sellar las latas que contienen comida y bebida; y 3) la aplicación de una ley federal que limita el contenido de plomo de la pintura para uso doméstico a menos de un 0,06% en peso (que posteriormente se redujo a un 0,009% en 2008). Los factores que indican un mayor aumento del riesgo de intoxicación por plomo son la edad preescolar, incluidos aquellos con estatus socioeconómico bajo; que viven en casas viejas, construidas principalmente antes de 1960; localización urbana; y raza afroamericana. Otro grupo de alto riesgo estaba formado por inmigrantes recientes de países menos desarrollados, incluidos los niños adoptados.

El progreso también se ha realizado de manera global. En México, la introducción de la gasolina sin plomo en 1990 se asoció con un descenso en la CSP entre los estudiantes de primer grado, de 17 µg/dl en 1990 a 6,2 µg/dl en 1997. Desde 2014, solo seis países del mundo siguen utilizando gasolina con plomo (Afganistán, Argelia, Irak, Corea del Norte, Birmania y Yemen) y se espera que vayan retirando su uso gradualmente. En Malta, tras la prohibición de la importación de pintura roja con plomo y de la utilización de madera tratada con plomo como combustible en las panaderías, los niveles medios de la CSP de mujeres embarazadas y recién nacidos disminuyeron un 45%. Después de haberse probado que los niños que vivían en las proximidades de una fábrica de baterías en Nicaragua tenían un nivel medio de la CSP de 17,2 µg/dl, mientras que los niños en la población de control tenían un nivel medio de 7,4 µg/dl, se cerró la fábrica. A pesar de estos avances, la Organización Mundial de la Salud estima que, prácticamente, 250 millones de personas tienen una CSP de plomo por encima de 5 µg/dl; de los que son niños, el 90% vive en países en desarrollo, en los que, en algunas regiones, las CSP pueden ser 10-20 veces más elevadas que en los países desarrollados.

Desafortunadamente, los desastres relacionados con el plomo continúan ocurriendo. Cuando la fuente de agua para Flint, Michigan, se cambió (2014) al río Flint y utilizó una planta de tratamiento de agua con un control deficiente de la corrosión, el nivel de plomo del agua del grifo de Flint aumentó, al igual que la CSP de los niños <5 años de edad. El riesgo de un CSP ≥ 5 µg/dl después del cambio de la fuente de agua fue significativamente mayor durante las temporadas de verano y otoño para los niños de 1 a 2 años. Posteriormente, otras ciudades están evaluando el contenido de plomo de su agua potable.

En 2010, los CDC identificaron muchos pueblos contaminados con plomo en el norte de Nigeria. La mena triturada durante la extracción del oro provocó la dispersión de polvo contaminado con plomo y es probable que cientos de niños fallecieran por esta actividad, y los que sobrevivieron en los poblados inicialmente evaluados en ese momento tenían envenenamiento por plomo; el 97% tenía una CSP ≥45 µg/dl.

FUENTES DE EXPOSICIÓN

La intoxicación por plomo puede producirse intraútero porque el metal atraviesa rápidamente la placenta desde la sangre materna. El espectro de toxicidad es parecido al que experimentan los niños después de nacer. El contenido en plomo de la sangre materna procede de la redistribución de depósitos endógenos (p. ej., el esqueleto materno) o de una adquisición reciente desde una exposición medioambiental.

Existen varios cientos de productos que contienen plomo, como pilas, revestimiento de cables, cosméticos, suplementos minerales, plásticos, juguetes (tabla 739.1) y medicamentos tradicionales. Las fuentes más importantes de exposición varían entre y dentro de los países; las fuentes más importantes en E.E. U.U. siguen siendo las viejas pinturas con plomo. Se calcula que casi 37 millones de hogares, construidos principalmente antes de 1950, tienen pinturas con plomo (cálculo de 2011). A medida que se deteriora la pintura, se deshace, se desconcha y se convierte en polvo. Una rehabilitación inadecuada de las superficies pintadas (p. ej., lijado) puede propagar polvo con plomo por toda la casa y recubrir todo tipo de superficies, incluidas las manos de los niños. Todas estas clases de plomo pueden ser ingeridas. Si en los trabajos de remodelación se utiliza calor para quitar la pintura, entonces las concentraciones de vapor de plomo en la habitación pueden alcanzar cifras suficientes para provocar una intoxicación por inhalación. Más recientemente, existe una mayor conciencia de que el agua del grifo en los hogares y las escuelas puede tener cantidades sustanciales de plomo. Esto surgió del descubrimiento en 2015 del agua contaminada en Flint, Michigan, que se originó en las tuberías corroídas y que resultó en niveles elevados de la CSP en los niños de Flint. Además, este hecho planteó preguntas sobre la seguridad de los estándares de plomo en el agua de la EPA de 15 ppb (µg de Pb/litro de agua), que las empresas de distribución de agua deben cumplir en, al menos, el 90% de los hogares en sus áreas de servicio. Este estándar no se basó en lograr la seguridad de la salud, sino en lo que las compañías de agua consideraron que era financieramente factible. Está bajo revisión en la EPA.

Tabla 739.1	Fuentes de plomo
Fragmentos de pintura	
Polvo	
Suelo	
Exposición profesional de los padres o de los niños más mayores (mecánica del automóvil, fabricación o reciclaje de baterías, fundiciones, construcción, minería, reformas, fontanería, exposición a armas y municiones en interiores, pinturas)	
Cerámica vidriada con plomo	
Remedios herbales (p. ej., medicamentos ayurvédicos)	
Remedios caseros, incluidos antitranspirantes, desodorantes (litargirio)	
Joyería (juguetes o de los padres)	
Almacenamiento de baterías (o vivir cerca de un horno de fundición de baterías)	
Gasolina con plomo	
Alcohol destilado ilegal	
Dulces mexicanos; chocolates ecuatorianos	
Campos de tiro interiores	
Fragmentos de bala presentes en el cuerpo	
Especias importadas (*swanuri marili*, azafrán, *kuzhambu*)	
Cosméticos con base de plomo (lápiz de ojos tipo kohl, surma)	
Tuberías de plomo (agua)	
Alimentos importados en recipientes con plomo	
Juguetes importados	
Reformas en la vivienda	
Juguetes o muebles antiguos	

METABOLISMO

La forma más común en que el plomo penetra en el organismo es mediante actividades mano-boca no nutritivas de niños pequeños. En la mayoría de los casos el plomo se ingiere, tanto en polvo lamido de las superficies o en pedazos de pintura tragados, como a través del agua contaminada por su flujo a través de tuberías de plomo o accesorios de latón, o mediante alimentos o líquidos contaminados. La contaminación cutánea con compuestos inorgánicos de plomo, tal como se encuentran en los pigmentos, no conlleva un aumento importante de la absorción. Por otro lado, los compuestos orgánicos, como el tetraetilo de plomo, pueden penetrar a través de la piel.

La cantidad de plomo absorbida en el intestino depende de varios factores: tamaño de la partícula, pH, presencia de otro contenido intestinal y estado nutricional de ciertos elementos esenciales. Por fortuna (ya que un solo fragmento contiene una dosis potencialmente letal de plomo), las características químicas de los compuestos del plomo hacen que los fragmentos grandes de pintura sean difíciles de digerir y la mayoría son excretados. El polvo fino puede disolverse más fácilmente, sobre todo en un medio ácido. El plomo ingerido con el estómago vacío se absorbe mejor que el que se toma con alimentos. La presencia de hierro y calcio puede disminuir la absorción del plomo debido a una competición directa por los lugares de unión. Por otra parte, el déficit de hierro, y probablemente de calcio, origina un aumento de la absorción, retención y toxicidad del plomo.

Una vez absorbido, el plomo se distribuye por la sangre a todo el organismo. Circula unido a los eritrocitos; aproximadamente el 97% que circula en sangre se une o incorpora a los glóbulos rojos. La fracción plasmática es demasiado pequeña para medirla con las técnicas convencionales, como la espectroscopia de absorción atómica o la voltamperometría de redisolución anódica; sin embargo, es de suponer que la fracción plasmática es la que entra en la célula y provoca toxicidad. En consecuencia, los laboratorios clínicos informan de la CSP, pero no de la concentración sérica o plasmática. El aumento de la disponibilidad y la disminución del coste de la espectrometría de masa de plasma acoplada inductivamente, que es capaz de medir el plomo en cantidades ng/dl, puede dar como resultado la disponibilidad clínica de herramientas para medir el plomo en plasma.

La mayor parte del plomo que se retiene se acumula en el hueso, donde puede permanecer durante años. El plomo ejerce muchos efectos en las células. Se une a enzimas, especialmente a las que tienen grupos sulfhidrilo, lo que modifica su forma y disminuye su función. Por ejemplo, tres de las ocho enzimas de la vía de síntesis del hemo, presente en todas las células, son sensibles a los efectos inhibidores del plomo. La acumulación de cantidades excesivas de precursores del hemo también es tóxica. La última enzima de esta vía, la ferroquelatasa, permite la quelación del hierro por la protoporfirina y conduce a la formación del grupo hemo. Unas concentraciones de protoporfirina mayores de 35 μg/dl (dependiente del laboratorio) en eritrocitos son anormales y pueden deberse a una intoxicación por plomo, a una deficiencia de hierro o a un proceso inflamatorio reciente. La determinación de la concentración de protoporfirina eritrocítica es, por tanto, una herramienta útil para controlar la toxicidad bioquímica del plomo. Las cifras de protoporfirina eritrocítica empiezan a elevarse varias semanas después de que la CSP haya alcanzado 20 μg/dl en una parte de la población susceptible y está elevada en casi todos los niños con la CSP mayor de 50 μg/dl. Un descenso de las concentraciones de protoporfirina eritrocítica también trae consigo una disminución de la CSP que se mantiene varias semanas, ya que depende tanto del recambio celular como del cese de la sobreproducción de precursores medulares de eritrocitos sanguíneos. La prueba se puede pedir como protoporfirina eritrocitaria libre o como protoporfirina de zinc. Este último generalmente no se corrige por hematocrito.

Un segundo mecanismo de intoxicación por plomo es consecuencia de su competición por el calcio. Muchas proteínas fijadoras de calcio presentan una alta afinidad por el plomo y, si se une a ellas, puede producir alteraciones funcionales, como trastornos del intercambio intracelular e intercelular. Por ejemplo, la liberación de neurotransmisores es un proceso parcialmente dependiente del calcio que es afectado negativamente por el plomo.

Aunque estos dos mecanismos tóxicos pueden ser reversibles, una tercera vía por la que el plomo puede causar daño consiste en impedir el desarrollo de la estructura terciaria normal del cerebro. En los mamíferos inmaduros, el proceso normal de eliminación de múltiples conexiones intercelulares del cerebro se afecta por el plomo. La incapacidad para construir la estructura terciaria cerebral adecuada durante la infancia puede derivar en una alteración permanente. Es tentador extrapolar estos hallazgos anatómicos al correlato clínico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad observado en niños envenenados con plomo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CSP es la determinación del plomo mejor estudiada en niños. Aunque los hallazgos subclínicos y clínicos se correlacionan con las CSP, existe una considerable variabilidad interindividual en esta relación. La **encefalopatía por plomo** es más probable en niños con CSP mayores de 100 μg/dl; sin embargo, un niño puede permanecer asintomático con una CSP de 300 μg/dl, mientras que otro con el mismo nivel puede estar comatoso. Puede existir especial sensibilidad en los casos de polimorfismo en los genes que codifican las proteínas de unión al plomo, como la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, una enzima de la vía del grupo hemo.

En estudios epidemiológicos transversales se han demostrado varios **efectos subclínicos** del plomo. La audición y la estatura se relacionaron inversamente con la CSP en los niños; en ningún caso, sin embargo, el efecto del plomo alcanzó unos niveles que hicieran que los niños, de forma individual, necesitaran atención médica. A medida que la CSP se incrementaba en las poblaciones de estudio, se necesitó aumentar algo más el sonido (en todas las frecuencias) para alcanzar el umbral de audición. Los niños con las CSP más elevadas eran más bajos de estatura que aquellos con cifras inferiores; por cada elevación de 10 μg de la CSP, los niños eran 1 cm más bajos. La exposición crónica también puede retrasar la pubertad.

Varios estudios longitudinales han seguido a cohortes de niños desde el nacimiento hasta los 20 años y han examinado la relación entre la CSP y las puntuaciones de pruebas cognitivas durante este tiempo. En general, la CSP, expresada como una concentración obtenida conjuntamente con una prueba cognitiva o como una medida que integra múltiples CSP obtenidas de los individuos a lo largo del tiempo, está inversamente relacionada con las puntuaciones de las pruebas cognitivas. De estos estudios, ningún valor de la CSP por encima de 0 μg/dl parece seguro. En promedio, por cada elevación de 1 μg/dl de la CSP, la puntuación de la prueba varía entre 0,25 y 0,5 puntos más baja, aunque la relación no es lineal a través del espectro de CSP. Como las CSP de la primera infancia son predictivas de los resultados de la prueba cognitiva realizada años más tarde, su resultado implica que los efectos del plomo pueden ser permanentes.

El efecto de la exposición intraútero al plomo no está tan claro. Las puntuaciones en la Bayley Scale of Mental Development se obtuvieron repetidas veces cada seis meses durante los dos primeros años de vida. Los resultados se correlacionaron inversamente con la CSP en el cordón umbilical, una medida de la exposición intraútero. Sin embargo, después de los dos años de edad, el resto de pruebas cognitivas llevadas a cabo en la cohorte en los diez años siguientes se correlacionaron con la CSP a la edad de dos años, pero no con la CSP del cordón, lo que indica que los efectos sobre la función cerebral de la exposición prenatal al plomo fueron sustituidos por los acontecimientos en la primera infancia y las CSP posteriores. En estudios posteriores, realizados en cohortes de niños mexicanos vigilados desde el periodo prenatal, se confirma la asociación entre la exposición intraútero al plomo y el resultado cognitivo posterior. En esos estudios no se identificó un umbral de la CSP. En estos estudios, los niveles de plomo en plasma materno obtenidos, especialmente durante el primer trimestre, se asociaron de manera más importante con la puntuación en las pruebas cognitivas en los hijos que la CSP materna.

La exposición al plomo también altera el **comportamiento.** Se ha apreciado hiperactividad en niños pequeños en edad escolar con antecedentes de intoxicación por plomo o con elevaciones concurrentes de la CSP. Es más probable que los niños mayores con un contenido de plomo más alto en los huesos sean agresivos y que manifiesten comportamientos predictivos de una posterior delincuencia juvenil. Una publicación confirma los efectos a largo plazo de la exposición precoz al plomo. En este estudio longitudinal se preparó una cohorte de madres durante la gestación. Las CSP se midieron al inicio del embarazo, en el parto y en varios tiempos hasta los 6 primeros años del niño. Los investigadores informan de que la tasa relativa de detenciones, en especial por crímenes violentos, aumentó significativamente en relación con la presencia de estas CSP en los primeros años de vida. Por cada incremento de 5 μg/dl de la CSP, la tasa de detenciones ajustada fue de 1,40 para las CSP prenatales y de 1,27 para las CSP a los 6 años. Los datos epidemiológicos respaldan los datos de este estudio poblacional. En un análisis que combinó dos conjuntos de datos a nivel nacional, el consumo total anual de gasolina con plomo (Encuesta Geológica de los Estados Unidos) y el número total de crímenes violentos denunciados (Departamento de Justicia de los Estados Unidos), se descubrió una fuerte asociación entre la cantidad de gasolina con plomo consumida al año y las conductas criminales violentas, con un desfase temporal del 23 años, es decir, la exposición durante la infancia se sigue de un comportamiento violento dos decenios más tarde, observándose una estrecha asociación entre las tendencias alcistas y bajistas. También se halló una asociación similar, esta vez entre los niveles de plomo en el aire

atmosférico urbano y la perpetración posterior de crímenes violentos, con un desfase de 22 años según el modelo de ajuste óptimo.

Un estudio de intervención, en el que niños moderadamente intoxicados, con las CSP iniciales de 20-55 µg/dl, fueron tratados intensivamente durante 6 meses, abordó el asunto de los efectos del tratamiento sobre el desarrollo cognitivo. El tratamiento incluía información con respecto a las fuentes de plomo y su eliminación, consejo nutricional, múltiples visitas en casa y en la clínica y tratamiento de quelación. La CSP media disminuyó y las puntuaciones cognitivas se relacionaron inversamente de nuevo con la variación de la CSP. Por cada 1 µg/dl que disminuía la CSP, las puntuaciones cognitivas eran 0,25 puntos más altas. En un estudio controlado con placebo que administró durante seis meses succímero como quelante a niños de dos años con unas CSP de partida de 20-44 µg/dl no se hallaron diferencias en las puntuaciones cognitivas *medias* a los cuatro años de edad. Sin embargo, al igual que en el estudio anterior sobre tratamiento, el análisis de regresión sí halló una correlación inversa entre los *cambios* en la puntuación, es decir, un cambio en la CSP se asoció a un cambio en las puntuaciones cognitivas.

Se desconoce si los efectos del plomo en la conducta son reversibles. En un estudio de pequeño tamaño a corto plazo se asignó al azar a niños de siete años hiperactivos, con la CSP alrededor de 20, para recibir un quelante (penicilamina), metilfenidato o placebo. Las reprensiones de profesores y padres por mal comportamiento mejoraron en los dos primeros grupos, pero no en el grupo de placebo. Las CSP solo disminuyeron en el grupo tratado con penicilamina. No se demostraron diferencias en las medias de comportamiento a los cuatro o los siete años de edad en niños intoxicados por plomo a los 2 años incluidos en un estudio controlado con placebo del agente quelante succímero. Sin embargo, las CSP medias tampoco eran muy distintas entre ambos grupos a esas mismas edades.

Estos estudios apoyan el concepto de que la exposición temprana al plomo puede provocar déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento; también ofrecen la posibilidad de que las reducciones en los niveles de plomo puedan estar asociadas con una mejora en la puntuación de las pruebas cognitivas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Los **síntomas digestivos** de la intoxicación por plomo consisten en anorexia, dolor abdominal, vómitos y estreñimiento, a menudo recurrentes durante varias semanas. Los niños con las CSP superiores a 20 µg/dl tienen dos veces más probabilidades de presentar síntomas digestivos que aquellos con CSP inferiores. Los **síntomas del sistema nervioso central** están relacionados con el empeoramiento del edema cerebral y la presión intracraneal cada vez mayor. Las cefaleas, las alteraciones mentales, el letargo, las convulsiones y el coma que conduce a la muerte son poco frecuentes con concentraciones menores de 100 µg/dl, pero se han observado en niños con cifras tan bajas como 70 µg/dl. La última muerte comunicada atribuida a una intoxicación por plomo en Estados Unidos tuvo lugar en el año 2006; se trataba de un niño con una CSP de 180 µg/dl. No hay un límite claro de la CSP para la aparición de la hiperactividad en relación con la misma, aunque es más probable que se observe en niños que tienen niveles mayores de 20 µg/dl.

El plomo también puede afectar a **otros órganos,** aunque generalmente no produce síntomas en los niños. Con concentraciones altas (>100 µg/dl) aparece disfunción tubular renal. El plomo puede inducir un síndrome de Fanconi reversible (v. cap. 547.1). Asimismo, con tales elevaciones de la CSP, la supervivencia de los eritrocitos sanguíneos está acortada, lo que contribuye, posiblemente, a la aparición de una anemia hemolítica, aunque la mayoría de los casos de anemia en niños intoxicados por plomo se deben a otros factores, tales como ferropenia y hemoglobinopatías. Los pacientes ancianos pueden desarrollar una neuropatía periférica, que puede provocar mano caída y pie caído, así como hipertensión.

DIAGNÓSTICO

Detección selectiva

Aproximadamente el 99% de los niños intoxicados por plomo son identificados por procedimientos de detección selectiva más que por la identificación clínica de síntomas asociados al plomo. Hasta 1997, el estándar era la detección universal del plomo sanguíneo en todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad en Estados Unidos. Esta recomendación ha sido revisada debido al descenso de la prevalencia nacional de intoxicación por plomo. Actualmente está indicado el análisis sanguíneo de plomo centrado en la población de alto riesgo. El riesgo alto se basa en la evaluación de una probable exposición. Los departamentos de salud son los responsables de averiguar la prevalencia local de intoxicación por plomo, así como el porcentaje de casas construidas antes de 1950, periodo en el que se usó pintura con plomo. Cuando esta información esté disponible, se pueden distribuir pautas de detección selectiva a los médicos. Por ejemplo, en el estado de Nueva York, donde se sabe que hay un gran porcentaje de casas construidas antes de 1950, el Departamento de Salud obliga a hacer un análisis de sangre a todos los niños para detectar la intoxicación por plomo. *Ante la carencia de este dato, el médico debe continuar realizando determinaciones a todos los niños de entre 12 y 24 meses de edad.* En las zonas donde la prevalencia de intoxicación por plomo y de casas antiguas es baja, la detección selectiva puede realizarse en función de la evaluación del riesgo. La base de los cuestionarios más usados la forman tres preguntas (tabla 739.2) y se pueden añadir preguntas relacionadas con el lugar o el individuo. Si se averigua que hay una industria relacionada con el plomo en el vecindario de los niños, el niño es un inmigrante reciente de un país en el que todavía se permite el uso de la gasolina con plomo o que tiene pica o un retraso del desarrollo, está indicado el análisis de plomo en sangre. Se debe evaluar a todos los niños acogidos a Medicaid mediante la determinación de plomo en sangre. Son preferibles las muestras en sangre venosa a las obtenidas por punción digital, porque las posibilidades de resultados falsos positivos y falsos negativos son menores con las primeras.

El umbral para los efectos de plomo y el nivel de referencia para los fines de gestión de riesgos no son lo mismo. Los problemas de laboratorio dificultan la interpretación de los valores entre 0 y 5 µg/dl. Algunos laboratorios certificados como competentes por los CDC u otros programas de prueba pueden medir con precisión la CSP a partir de 2 µg/dl; otros solo a partir de 5 µg/dl. Un valor de detección igual o superior a 5 µg/dl se relaciona con la exposición y requiere una segunda determinación para el diagnóstico y para determinar el tratamiento apropiado. El tiempo para la evaluación de la «repetición» depende del valor inicial (tabla 739.3). Si la prueba del diagnóstico (segunda) confirma que el CSP está elevado, entonces se requieren pruebas adicionales según el programa recomendado (tabla 739.4). Una CSP venosa confirmada de 45 µg/dl o superior requiere un tratamiento de quelación rápida.

Otras herramientas de diagnóstico

Las determinaciones de la CSP siguen siendo la mejor prueba para evaluar a los niños debido a su disponibilidad inmediata y su correlación con los resultados de salud en las poblaciones. Hay técnicas disponibles para medir el plomo en otros tejidos y fluidos corporales. Experimentalmente, el método de fluorescencia de rayos x (XRF, *x-ray fluorescence*) permite la evaluación directa y no invasiva de las reservas de plomo en los huesos. La metodolo-

Tabla 739.2 Cuestionario mínimo de riesgo personal

1. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa que fue construida antes de 1950 (incluidas guarderías, viviendas de canguros o parientes)?
2. ¿Vive el niño o visita regularmente una casa construida antes de 1978 con una renovación reciente o en curso (últimos 6 meses)?
3. ¿Tiene algún hermano o compañero de juego con intoxicación por plomo?

De Screening young children for lead poisoning: guidance for state and local public health officials, Atlanta, 1997, Centers for Disease Control and Prevention.

Tabla 739.3 Seguimiento de los niveles sanguíneos de plomo tras el cribado inicial

SANGRE (µg/dl)	TIEMPO PARA LA PRUEBA DE CONFIRMACIÓN
≥valor de referencia-5	1-3 meses
5-44	1 semana-1 mes*
45-59	48 horas
60-69	24 horas
≥70	Prueba urgente

*CDC (2012).

Tabla 739.4 Resumen de las recomendaciones para los niños con concentración elevada de plomo en sangre confirmada (venosa)

CONCENTRACIÓN DE PLOMO EN SANGRE (μg/dl)	TIEMPO HASTA LA SIGUIENTE PRUEBA	RECOMENDACIONES
≥valor de referencia-5	3 meses	Si los niveles se aproximan a 5 μg/dl usar las recomendaciones para 5-19 μg/dl
5-19	1-3 meses	Educación sobre el plomo (fuentes, ruta de entrada) Consejo dietético (Ca/Fe) Ambiental (métodos para la eliminación del peligro)
20-24	1-3 meses	Proceder como para 10-19 más: Intervalos más cortos si los niveles sanguíneos aumentan
25-44	2 semanas-1 mes	Proceder como para 20-24 más: Anamnesis y exploración física completa Hemoglobina y metabolismo del hierro Control del desarrollo neurológico
45-69	Tan pronto como sea posible	Proceder como para 25-44 más: Hospitalizar y comenzar la terapia de quelación Estudios de laboratorio: Hemoglobina o hematocrito Metabolismo del hierro Protoporfirina eritrocítica libre o protoporfirina de zinc Pruebas de función renal y hepática Radiografía abdominal (se sospecha ingestión de plomo) con descontaminación intestinal si está indicado
≥70	Tan pronto como sea posible	Proceder como para 45-69 μg/dl más: Comenzar la terapia de quelación con dos fármacos
NO RECOMENDADO PARA NINGUNA CONCENTRACIÓN DE PLOMO Buscar líneas de plomo gingivales Pruebas en pelo, dientes o uñas para detectar plomo Radiografías de los huesos largos Fluorescencia de rayos x de huesos largos		

Datos de la Academia Americana de Pediatría: Lead exposure in children: prevention, defection, and management, *Pediatrics* 116:1036–1046, 2005; y Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. CDC (2012).

gía XRF se utilizó para evaluar a una población que estuvo expuesta a largo plazo al plomo de una fábrica contaminante de reciclaje de baterías. El estudio encontró que los niños en edad escolar tenían niveles elevados de plomo en el hueso, pero no en la sangre venosa, un hallazgo que es congruente con el lento recambio de plomo en el hueso, que se puede medir en años, en contraste con el de la sangre, que se puede medir en semanas. También indica que los niños pueden tener una cantidad de plomo sustancial en sus cuerpos que no se detecta mediante pruebas de plomo en sangre de rutina. Este plomo almacenado puede liberarse a niveles tóxicos si las tasas de reabsorción ósea aumentan repentinamente, como ocurre con la inmovilización prolongada de más de una semana y durante el embarazo. Por tanto, los niños con antecedentes de niveles elevados de la CSP tienen un riesgo potencial de contraer toxicidad por plomo mucho después de que se haya detenido la ingesta y pueden transmitir este plomo a la próxima generación. La metodología XRF no está disponible para el uso clínico en niños.

El plomo también se puede medir en la orina. La excreción espontánea, incluso en niños con niveles elevados de la CSP, suele ser baja. La excreción de plomo puede ser estimulada por el tratamiento con agentes quelantes, y esta propiedad es la base de su uso como componentes del tratamiento de la intoxicación por plomo. También se ha utilizado para desarrollar una prueba que diferencia a los niños con dosis de plomo que responden a la terapia de quelación, la **prueba de movilización de plomo.** En esta prueba se realiza una recolección de orina cronometrada tras una o dos dosis de agente quelante y se determina el contenido de plomo. Sin embargo, esta prueba ya no se recomienda.

También se puede medir el plomo en el cabello, las uñas y la saliva, pero tiene problemas de contaminación e interpretabilidad. Se requiere más investigación antes de establecer indicaciones para la utilización de estos materiales. Otras pruebas se utilizan como evaluaciones indirectas de la exposición y acumulación de plomo. Las radiografías de huesos largos pueden mostrar bandas densas en las metáfisis, que pueden ser difíciles de distinguir de las líneas de detención del crecimiento pero, si son causadas por plomo, son indicativos de meses o años de exposición. Para los niños con síntomas agudos, cuando el resultado de la CSP no está disponible de inmediato, una **radiografía de los riñones-uréteres-vejiga** puede revelar **manchas radiopacas** en el tracto intestinal, un hallazgo que es congruente con la ingestión reciente de yeso o virutas de pintura que contienen plomo. Sin embargo, la ausencia de hallazgos radiográficos no descarta la intoxicación por plomo.

Debido a que las CSP reflejan la ingestión o redistribución reciente de otros tejidos, pero no necesariamente se correlacionan con la carga corporal de plomo o la toxicidad del plomo en un niño en particular, las pruebas que miden los efectos del plomo también pueden ser útiles. Después de varias semanas de acumulación de plomo y una CSP superior a 20 μg/dl, puede aparecer un aumento en los valores de protoporfirina eritrocítica a más de 35 μg/dl. Un valor elevado de protoporfirina eritrocítica que no puede atribuirse a la deficiencia de hierro o a una enfermedad inflamatoria reciente es tanto un indicador de efecto del plomo como un medio útil para evaluar el éxito del tratamiento; el nivel de protoporfirina eritrocítica comenzará a descender unas pocas semanas después de los exitosos tratamientos que reducen la absorción de plomo y aumentan la excreción de plomo. Como protoporfirina eritrocítica es sensible a la luz, las muestras de sangre completa deben cubrirse con papel de aluminio (o equivalente) hasta que se analicen.

TRATAMIENTO

Una vez que el plomo está en el hueso se libera lentamente y es difícil de eliminar incluso con quelantes. Debido a que los efectos cognitivos y sobre el comportamiento del plomo pueden ser irreversibles, el principal esfuerzo en el tratamiento de la intoxicación es evitar que esta tenga lugar y prevenir una ingestión adicional en los niños que ya están intoxicados. Los componentes principales de este esfuerzo para eliminar la intoxicación por plomo son aplicables de forma universal a todos los niños (y adultos) y son los siguientes: 1) la identificación y eliminación de las fuentes medioambientales de exposición; 2) la modificación de la conducta para reducir la actividad mano-boca; y 3) el consejo dietético para asegurar una ingesta suficiente de elementos esenciales como hierro y calcio. Para el pequeño porcentaje

de niños con intoxicaciones más graves se dispone de tratamiento farmacológico que aumenta la excreción de plomo.

Durante las consultas de salud sucesivas está justificada una valoración del riesgo restringida que incluya preguntas relacionadas con las fuentes más frecuentes de exposición al plomo, a saber, el estado de la pintura antigua, la exposición secundaria profesional por un adulto que vive en casa y/o la proximidad a una fuente industrial contaminante. Si se identifica tal fuente, su eliminación requiere la ayuda de organismos de salud pública y de vivienda, así como esfuerzos educacionales dirigidos a los padres. Lo ideal sería que la familia abandonara la vivienda contaminada hasta que terminaran las reparaciones. Durante las reparaciones, los lavados repetidos de las superficies y el uso de aspiradores con acumuladores de partículas de alta eficiencia ayudan a disminuir la exposición al polvo contaminado. Es necesario elegir un contratista que esté autorizado legalmente para realizar trabajos de eliminación de plomo. El trabajo «chapucero» puede diseminar el polvo contaminado y los fragmentos de pintura por toda la casa o el edificio y provocar una mayor elevación de la CSP del niño. Una vez concluido el trabajo, deben tomarse muestras de polvo de limpieza de los suelos y de las ventanas para comprobar si se ha eliminado el riesgo de plomo.

A menudo, solo se descubre un caso de intoxicación por plomo en una casa con varios familiares afectados, incluidos otros niños pequeños, incluso en un domicilio con una fuente común de exposición, tal como el desconchamiento de la pintura con plomo. La simple presencia de plomo en el ambiente no produce intoxicación por plomo. Los esfuerzos de los padres para reducir la actividad mano-boca de los niños afectados son necesarios para disminuir el riesgo de ingestión. El lavado de manos elimina eficazmente el plomo; no obstante, en una casa con polvo contaminado, el plomo se vuelve a acumular rápidamente en las manos de los niños después de lavárselas. Por tanto, el lavado de manos es mejor restringirlo al momento inmediatamente anterior a que ocurra la actividad mano-boca nutritiva.

Debido a la competición entre el plomo y otros minerales esenciales se aconseja una dieta saludable con suficiente contenido de hierro y calcio. Los aportes diarios recomendados de estos metales varían con la edad. En general, para niños mayores de 1 año es suficiente, y fácil de recordar, un aporte de 1 g/día de calcio (aproximadamente el contenido en calcio de un cuarto de leche [aproximadamente 1.200 mg/250 ml] o un zumo de naranja enriquecido con calcio). La absorción de calcio depende de la vitamina D; la leche está enriquecida con vitamina D, pero otras fuentes nutricionales de calcio a menudo no lo están. Se puede prescribir un producto polivitamínico con vitamina D a los niños que no beban suficiente leche o que tengan una exposición insuficiente al sol. Las necesidades de hierro también varían con la edad: 6 mg/24 horas en los lactantes y 12 mg/24 horas en los adolescentes. En los niños identificados bioquímicamente como deficientes en hierro, lo adecuado es administrar un tratamiento consistente en una dosis diaria de hierro de 5-6 mg/kg durante 3 meses. La absorción del hierro aumenta si se toma con ácido ascórbico (zumos de cítricos). La administración de dosis de calcio o hierro superiores a las necesidades diarias recomendadas no parece ofrecer beneficios adicionales en el tratamiento de la intoxicación por plomo.

El **tratamiento farmacológico** para eliminar el plomo salva la vida de los niños con encefalopatía por este metal. En los niños sin encefalopatía previene la progresión de los síntomas y la toxicidad posterior. Los criterios para la quelación están basados en la CSP. *Debe tratarse a los niños con CSP venosas iguales o mayores de 45 μg/dl.* Hay cuatro fármacos disponibles en Estados Unidos: ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), EDTA $CaNa_2$ (versenato), antilewisita británica (BAL [dimercaprol]) y penicilamina. El DMSA y la penicilamina se pueden tomar por vía oral, mientras que el EDTA y el BAL solo pueden administrarse parenteralmente. La elección del fármaco está determinada por la gravedad de la intoxicación, la eficacia del fármaco y su facilidad de administración (tabla 739.5). Los niños con las CSP comprendidas entre 44 y 70 μg/dl deben tratarse con un solo fármaco, preferentemente con DMSA. Los que tienen la CSP de 70 μg/dl o más necesitan tratamiento con dos fármacos: EDTA $CaNa_2$ combinado con DMSA o BAL en aquellos sin signos de encefalopatía; o EDTA $CaNa_2$ y BAL en caso de encefalopatía. Los datos publicados sobre el tratamiento combinado con EDTA $CaNa_2$ y DMSA en niños con CSP mayores de 100 μg/dl son muy escasos. Sin embargo, los datos anecdóticos derivados del tratamiento de cientos de niños gravemente intoxicados por plomo en el norte de Nigeria indican que el tratamiento solo con DMSA puede salvar vidas, aunque no se ha descrito la importancia de las secuelas que presentan los supervivientes.

Los efectos tóxicos relacionados con los fármacos generalmente son leves y reversibles. Entre ellos figuran malestar digestivo, elevaciones transitorias de las transaminasas, sedimento urinario anormal y neutropenia. Estos acontecimientos son más frecuentes con EDTA $CaNa_2$ y DMSA y menos habituales con BAL y penicilamina. Todos ellos son eficaces para reducir las CSP cuando se aplican en las dosis suficientes durante el tiempo recomendado. Estos fármacos también pueden aumentar la absorción de plomo en el intestino y deben administrarse a niños en ambientes sin plomo. Algunas autoridades también recomiendan la administración de un purgante inmediatamente antes o conjuntamente con el inicio de la quelación para eliminar el plomo ya presente en el intestino.

Ninguno de estos fármacos eliminará todo el plomo del organismo. Días o semanas después de finalizar un ciclo de tratamiento se eleva la CSP, incluso en ausencia de una nueva ingestión. La supuesta fuente de este rebote en la CSP es el hueso. Las determinaciones seriadas del contenido de plomo en los huesos han demostrado que la quelación con EDTA $CaNa_2$ se asocia a un descenso de las cifras óseas de plomo; sin embargo, el plomo residual permanece detectable incluso tras muchos ciclos de tratamiento.

La repetición de la quelación está indicada cuando la CSP se sitúa de nuevo en 45 μg/dl o más. Los niños con concentraciones iniciales mayores de 70 μg/dl probablemente requieran más de un ciclo terapéutico. Se recomienda un mínimo de 3 días entre los ciclos, si es posible, para evitar la toxicidad de los fármacos, especialmente la lesión renal.

La indicación del tratamiento de quelación en los niños con CSP inferiores a 45 μg/dl no está tan clara. Aunque el uso de estos fármacos en niños con las CSP entre 20 y 45 μg/dl producirá una disminución transitoria de

Tabla 739.5 Tratamiento de quelación

NOMBRE	SINÓNIMO	DOSIS	TOXICIDAD
Succímero	Chemet, ácido 2,3-dimercaptosuccínico	350 mg/m^2 de superficie corporal/dosis **(no 10 mg/kg)** cada 8 h, v.o. durante 5 días, después, cada 12 h durante 14 días	Molestias digestivas, erupción cutánea; PFH elevadas, leucopenia
Edetato	EDTA $CaNa_2$ (Edetato cálcico-disódico), versenato	1.000-1.500 mg/m^2 de superficie corporal/día; infusión i.v., continua o intermitente; i.m. dividida cada 6 h o cada 12 h durante 5 días	Proteinuria, piuria, incremento de BUN/creatinina (todo infrecuente) Hipercalcemia si la infusión es demasiado rápida Inflamación tisular si la infusión infiltra los tejidos
Antilewisita británica	Dimercaprol, Antilewisita británica	300-500 mg/m^2 de superficie corporal/día; **solo i.m.** dividida cada 4 h durante 3-5 días. Solo para CSP ≥70 μg/dl	Molestias digestivas, trastorno mental; PFH elevadas, hemólisis si hay deficiencia de G6PD; ausencia de tratamiento concomitante con hierro
D-Pen	Penicilamina	10 mg/kg/día durante 2 semanas, incrementándose a 25-40 mg/kg/día; v.o., dividida cada 12 h durante 12-20 semanas	Erupción cutánea, fiebre; discrasias sanguíneas, PFH elevadas, proteinuria Alergia cruzada con penicilina

De Markowitz ME: Lead poisoning, *Pediatr Rev* 21:327-335, 2000.

las CSP y, en algunos casos, una corrección de la inhibición enzimática producida por el plomo, muy pocos de estos niños incrementarán significativamente su excreción de plomo durante la quelación, lo que suscita la cuestión de si se logrará algún beneficio a largo plazo. En un estudio que incluyó a niños de dos años con CSP de 20-44 µg/dl y distribuidos al azar para recibir DMSA o placebo se constató que las CSP disminuyeron más en los 6 primeros meses tras su inclusión en el grupo tratado con DMSA, pero las cifras coincidieron en ambos al año de seguimiento. Las puntuaciones medias obtenidas en las pruebas cognitivas a los cuatro y siete años de edad no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. No se recomienda aplicar quelación con DMSA (y EDTA $CaNa_2$) a todos los niños con la CSP por debajo de 45 µg/dl. Se necesitan más trabajos para determinar si hay subgrupos de niños con la CSP inferiores a 45 µg/dl que podrían beneficiarse de la quelación. Por ejemplo, si los niños son seleccionados para la quelación después de demostrar su capacidad de respuesta a una dosis de prueba de un agente quelante con un aumento de la excreción de plomo por orina, sería una indicación de que el medicamento es efectivo para eliminar el plomo que se encuentra de forma permanente en el cuerpo. ¿Habrá mejores resultados clínicos/subclínicos? Está por demostrar si otros agentes quelantes disponibles en Estados Unidos, o en otros sitios, son eficaces para reducir considerablemente los depósitos en el organismo (hueso) de plomo o invertir los déficits cognitivos atribuibles al plomo con esas CSP.

Con una intervención satisfactoria, las CSP disminuyen, y su mayor descenso se produce en los dos primeros meses tras iniciar el tratamiento. A continuación, el ritmo de variación de la CSP disminuye lentamente, de tal manera que 6-12 meses después de la identificación, el promedio de los niños con una intoxicación moderada por plomo (CSP >20 µg/dl) tendrá una CSP un 50% menor. Los niños con las CSP notablemente más elevadas tardarán años en alcanzar el nivel de referencia actual de los CDC de 5 µg/dl, incluso aunque se hayan eliminado todas las fuentes de exposición, se haya modificado el comportamiento y se haya optimizado la nutrición. La detección selectiva precoz sigue siendo la mejor manera de eludir, y por tanto evitar, la necesidad de tratamiento de la intoxicación por plomo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 740
Intoxicaciones alimentarias no bacterianas

740.1 Intoxicación por setas

Diane P. Calello

Las setas son un alimento ideal. Son bajas en calorías, no contienen grasa y son ricas en proteínas, lo que supone un importante aporte a la nutrición. Lamentablemente, algunas son muy tóxicas si se ingieren. La recogida y el consumo de setas silvestres son costumbres cada vez más populares en Estados Unidos, con el consiguiente incremento de notificaciones de casos graves y mortales por intoxicación.

Los síndromes clínicos producidos por la intoxicación por setas se diferencian según la rapidez de aparición de los síntomas y el sistema afectado predominantemente (tabla 740.1). Los síntomas están producidos por la toxina principal presente en las setas ingeridas. Las ocho toxinas principales sintetizadas por las setas silvestres se clasifican en ciclopéptidos, monometilhidrazina, muscarina, indoles alucinógenos, isoxazol, coprina (reacción de tipo disulfiram), orellanina e irritantes específicos gastrointestinales. La seta silvestre comestible *Tricholoma equestre* se relaciona con rabdomiólisis tardía y se ha notificado que la *Clitocybe amoenolens* y *Clitocybe acromelalga* producen eritromelalgia. Se desconocen las toxinas responsables de estos efectos, y los métodos diagnósticos son limitados.

Es posible que los síntomas que aparecen tras consumir setas no sean el efecto directo de una toxina, sino una reacción alérgica o un efecto tóxico por pesticidas u otros contaminantes. Además, puede que no todos los que ingieran la misma seta se pongan enfermos, o que caigan enfermos con cierto desfase temporal. En la tabla 740.2 se enumeran las pautas generales de tratamiento.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN TARDÍA

Intoxicación por amanita

La intoxicación por especies de *Amanita* (seta matamoscas) y *Galerina* es responsable del 95% de las muertes debidas a una intoxicación por setas, aunque la mortalidad para este grupo es del 5-10%. La mayoría de las especies sintetizan dos clases de ciclopéptidos tóxicos: 1) las faloidinas, que son heptapéptidos posiblemente responsables de los primeros síntomas de la intoxicación por *Amanita;* y 2) las amatoxinas, octapéptidos inhibidores de la ARN polimerasa nuclear tipo II y la consiguiente producción de ARN mensajero, lo que afecta a la síntesis proteica y provoca la muerte celular. Las células con altas tasas de recambio, como las de la mucosa digestiva, los riñones y el hígado, son las más gravemente afectadas. Se han sugerido otros efectos de las toxinas como la inducción de apoptosis, depleción de glutatión en el hígado y formación de radicales libres de oxígeno. En los casos mortales se observa una atrofia amarilla aguda del hígado y una necrosis de los túbulos proximales renales.

La evolución clínica de la intoxicación por especies de *Amanita* o *Galerina* es bifásica. Entre 6 y 24 horas después de la ingestión aparecen náuseas, vómitos y un dolor abdominal intenso. Inmediatamente después surge una diarrea acuosa profusa que puede durar más de 12-24 horas. En este tiempo los pacientes sufren una deshidratación grave. A las 24-48 horas de la exposición aparece ictericia, hipertransaminasemia (que alcanza su valor máximo a las 72-96 horas), insuficiencia renal y coma. La muerte acontece 4-7 días después de la ingestión. Un tiempo de protrombina inferior al 10% del valor control es un signo de mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por *Amanita* consiste en medidas de soporte y específicas. La pérdida de líquidos por la diarrea grave de las primeras fases es muy pronunciada y requiere la corrección intensiva de las alteraciones producidas en los líquidos, los electrólitos y el equilibrio ácido-base. En la fase avanzada de la enfermedad también es necesario tratar la insuficiencia renal y hepática.

El tratamiento específico de la intoxicación por *Amanita* tiene por objeto eliminar rápidamente la toxina y bloquear su unión a sus lugares de fijación. Se recomienda la administración de carbón activado y lactulosa como parte del tratamiento inicial en los niños intoxicados por *Amanita.* En caso de haber ingerido cantidades importantes se considerará el uso de silibinina (5 mg/kg i.v. durante 1 hora, seguida de una infusión i.v. continua de 20 mg/kg/24 horas) durante los tres días siguientes a la ingestión. Si no hay posibilidad de usar silibinina se puede administrar penicilina G (400.000 U/kg/24 horas) como alternativa. La silibinina y la penicilina G inhiben la unión de ambas toxinas, interrumpiendo la recirculación enterohepática de la amatoxina y protegiendo frente a una mayor lesión hepática, aunque la efectividad es controvertida. Se debe administrar acetilcisteína por su efecto hepatoprotector. La hemodiálisis y la hemoperfusión también se recomiendan como parte del tratamiento inicial de los niños intoxicados. Cuando se desarrolla una insuficiencia hepática grave en niños puede ser necesario un trasplante hepático ortotópico.

Intoxicación por monometilhidrazina

Las especies de *Gyromitra* contienen giromitrina, que en el estómago se descompone a la forma monometilhidrazina (CH_3NHNH_2) e inhibe la producción enzimática por el sistema nervioso central (SNC) de ácido γ-aminobutírico. La monometilhidrazina también oxida el hierro de la hemoglobina, lo que provoca una metahemoglobinemia. Los niños intoxicados por *Gyromitra* presentan vómitos, diarrea, hematoquecia y dolor abdominal a las 6-24 horas de la ingestión de la toxina. Los síntomas de depresión del SNC como vértigo, diplopía, cefalea, ataxia y convulsiones aparecen posteriormente en el curso clínico. La hemólisis y la metahemoglobinemia (v. cap. 489.6) son complicaciones poco frecuentes, pero potencialmente mortales, de la intoxicación por giromitrina.

Tratamiento

La hipovolemia secundaria a la pérdida digestiva de líquidos y las convulsiones precisan intervenciones de soporte. El fosfato de piridoxina, la coenzima que cataliza la síntesis de ácido γ-aminobutírico, puede neutralizar los efectos de la monometilhidrazina cuando se administra en dosis altas. La frecuencia de administración de clorhidrato de piridoxina (infusión de

Tabla 740.1 Resumen de los síndromes más frecuentemente asociados al consumo de setas

SÍNDROME	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TOXINA(S)	SETA(S) CAUSANTE(S) MÁS HABITUALES
Gastroenteritis de aparición tardía seguida de síndrome hepatorrenal	Fase 1: 24 h tras la ingestión: aparición de náuseas, vómitos, diarrea profusa semejante a la del cólera, dolor abdominal, hematuria Fase 2: 12-48 h tras la ingestión: recuperación aparente; aumento de las cifras de enzimas hepáticas Fase 3: 24-72 h tras la ingestión: insuficiencia renal y hepática progresivas, coagulopatía, miocardiopatía, encefalopatía, convulsiones, coma, muerte	Ciclopéptidos, sobre todo amatoxinas	Especies mortales de *Amanita* («oronja mortal») y *Galerina*
Hiperactividad, delirio, coma	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: delirio, alucinaciones y coma	Muscimol, ácido iboténico	*Amanita muscaria, Amanita pantherina*
Gastroenteritis de aparición tardía con afectación del SNC	6-24 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares, delirio, convulsiones, coma; pueden aparecer hemólisis y metahemoglobinemia	Giromitrina	*Gyromitra esculenta* (falsa colmenilla)
Síndrome colinérgico	Entre 30 minutos y 2 horas tras la ingestión: bradicardia, broncorrea, broncoespasmo, salivación, sudoración, lagrimeo, convulsiones, coma	Muscarina	Especie *Boletus*, especie *Clitocybe*, especie *Inocybe*, especie *Amanita*
Reacción con etanol similar a la del disulfiram	30 minutos tras consumir etanol (puede aparecer hasta 1 semana tras haber ingerido setas que contenían coprina): rubefacción de la piel de cara y tronco, hipotensión, taquicardia, dolor torácico, disnea, náuseas, vómitos, ansiedad extrema	Coprina	*Coprinus atramentarius*
Alucinaciones	Entre 30 minutos y 3 h tras la ingestión: alucinaciones, euforia, somnolencia, comportamiento compulsivo, agitación	Psilocibina y psilocina	Especie *Psilocybe*
Gastritis e insuficiencia renal de aparición tardía	Dolor abdominal, anorexia y vómitos que aparecen a las 30 h tras la ingestión, seguidos de insuficiencia renal progresiva 3-14 días después	Orellina, orellanina	Especie *Cortinarius*
Anemia inmunohemolítica	Síncope, gastroenteritis, oliguria, hemoglobinuria, dolor de espalda, hemólisis	Mediada por inmunoglobulinas	*Paxillus involutus*
Irritación digestiva general	Entre 30 minutos y 2 h tras la ingestión: náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea; puede resolverse sin tratamiento	No identificada, probablemente varias	*Chlorophyllum molybdites*, hongos de jardín, otras muchas

De Brent J, Palmer RB: Mushrooms. En Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors: *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*, ed 4, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Table 23-1.

Tabla 740.2 Pautas generales a seguir ante una ingestión de setas

1. Anamnesis de la ingestión: cuántos tipos de setas se han ingerido, cuándo, si alguien más las ha comido y qué síntomas han aparecido.
2. Intentar determinar cuál de los posibles síndromes (v. tabla 740.1) puede presentar el paciente. Por ejemplo, los síntomas digestivos que aparecen más de 6 horas después de la ingestión sugieren una intoxicación por ciclopéptidos, giromitrina o *Cortinarius*.
3. Administrar carbón activado. No administrar laxantes si el paciente presenta diarrea. Si se usa un laxante, hacerlo solo con la primera dosis de carbón activado. Administrar más dosis de carbón activado si se sospecha intoxicación por anatoxina.
4. Si es viable y está indicado, enviar la muestra obtenida del lavado gástrico o los vómitos, junto con las setas que hayan sobrado, a un micólogo para que las identifique.
5. Intentar hacer una identificación preliminar de las setas y esporas. Comenzar a desarrollar sellos de esporas lo antes posible.
6. Instaurar medidas de soporte vital: mantener permeables las vías respiratorias, líquidos intravenosos y vasopresores (en caso necesario). Controlar la reposición de volumen.
7. Evitar los antiespasmódicos para tratar los síntomas digestivos.
8. Anticiparse a la evolución clínica.

De Brent J, Palmer RB: Mushrooms. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors: *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*, ed 4, Philadelphia, 2007, WB Saunders, Box 23.1.

25 mg/kg durante 30 minutos) dependerá de la mejoría clínica. En caso de convulsiones persistentes puede administrarse diazepam. La administración parenteral de azul de metileno está indicada cuando la concentración de metahemoglobina supera el 30%. Pueden precisarse transfusiones sanguíneas en caso de una hemólisis importante.

SÍNDROME RENAL: APARICIÓN TARDÍA

Intoxicación por orellanina

Las especies de *Cortinarius* contienen la toxina termoestable bipiridil orellanina que produce un daño renal grave no glomerular caracterizado por fibrosis intestinal y necrosis tubular aguda. Aunque no se conoce bien el mecanismo exacto de la lesión, se piensa que un metabolito de la orellanina inhibe la síntesis renal de proteínas. La intoxicación por *Cortinarius* se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea que aparecen a las 36-48 horas de la ingestión. Aunque los síntomas iniciales pueden ser banales, en pocos días puede producirse una toxicidad renal más grave. La insuficiencia renal aguda se produce en el 30-50% de los casos, comenzando con poliuria y progresando hacia fracaso renal (v. cap. 550).

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación por orellanina es de soporte. En la fase inicial, entre las 4-6 horas tras la ingestión, puede tratarse con carbón activado y lavado gástrico. En los pacientes que padecen insuficiencia renal puede ser necesaria la hemodiálisis. La mayoría de los pacientes se recupera al cabo de un mes, pero se desarrollará insuficiencia renal crónica entre un tercio y la mitad de ellos, que acaban precisando un trasplante renal.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por muscarina

Las setas del género *Inocybe* y, en menor grado, las del género *Clitocybe* contienen muscarina o sustancias análogas. Estos derivados del amonio cuaternario se unen a los receptores postsinápticos, lo que da lugar a una respuesta colinérgica exagerada.

Los síntomas aparecen rápidamente (30 minutos-2 horas tras la ingestión), y la intoxicación se caracteriza por un exceso de actividad colinérgica: diaforesis, lagrimeo excesivo, salivación, miosis, bradicardia, hipotensión, incontinencia urinaria y fecal y vómitos. La complicación más grave es la dificultad respiratoria, debido al broncoespasmo y al incremento de las secreciones broncopulmonares. Los síntomas ceden espontáneamente en el plazo de 6-24 horas.

Tratamiento

El antídoto específico es el sulfato de atropina, que se administra por vía intravenosa (0,01 mg/kg; máximo 2 mg), repitiéndose la dosis hasta que cedan los síntomas pulmonares o el paciente manifieste una taquicardia evidente.

Ingestión de coprina

Coprinus atramentarius y *Clitocybe clavipes* contienen coprina. Al igual que el disulfiram (Antabuse; Odyssey Pharmaceuticals, Inc.), la coprina inhibe el metabolismo del acetaldehído tras la ingestión de etanol. Las manifestaciones clínicas se deben a la acumulación de acetaldehído.

La intoxicación por coprina se manifiesta tras el consumo de etanol y puede hacerlo incluso cinco días después de la ingestión de la seta. Los síntomas surgen de forma aguda e incluyen enrojecimiento de la cara y el tronco, hormigueos en las manos, sabor metálico, taquicardia y vómitos. Puede aparecer hipotensión por una vasodilatación periférica intensa.

El síndrome es generalmente autolimitado y solo dura unas pocas horas. No hay antídoto específico disponible. Si la hipotensión es grave puede ser necesaria la reexpansión vascular con soluciones parenterales isotónicas. También se ha propuesto administrar pequeñas dosis de propranolol.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: APARICIÓN RÁPIDA

Intoxicación por isoxazol

Si bien las *Amanita muscaria* y *Amanita pantherina* pueden contener muscarina, las toxinas responsables de los síntomas del SNC tras la ingestión de estas setas son el muscimol y el ácido iboténico, derivados termoestables de los isoxazoles. El muscimol es un alucinógeno y el ácido iboténico es un insecticida, y ambos actúan como agonistas del ácido γ-aminobutírico. Entre 30 minutos y 3 horas después de la ingestión aparecen síntomas del SNC, que consisten en obnubilación, letargo que alterna con agitación y, ocasionalmente, convulsiones. Las náuseas y los vómitos son raros. Cuando las setas contienen grandes cantidades de muscarina pueden aparecer manifestaciones de una crisis colinérgica.

El tratamiento específico debe seleccionarse cuidadosamente. Cuando se observa una respuesta colinérgica exagerada debe administrarse atropina. De forma controvertida, dado que la ingestión de *A. muscaria* o *A. pantherina* puede causar manifestaciones anticolinérgicas, se puede usar un inhibidor de la acetilcolinesterasa, la fisostigmina, para tratar el síndrome confusional y el coma. Las benzodiazepinas también se utilizan para la agitación y el delirio. Las convulsiones pueden controlarse con diazepam. Sin embargo, en la mayoría de los casos basta con un tratamiento de soporte precoz y una vigilancia estrecha.

Intoxicación por indol

Las setas del género *Psilocybe* («setas mágicas») contienen psilocibina y psilocina, dos productos con acciones psicotropas. A los 30 minutos de la ingestión, los pacientes experimentan euforia y alucinaciones, acompañadas habitualmente de taquicardia y midriasis. En los niños intoxicados por psilocibina se han observado también fiebre y convulsiones. Estos síntomas son de duración breve, normalmente unas seis horas tras el consumo de la seta. El tratamiento consiste en reposo y observación en un entorno tranquilo. Los casos con agitación grave pueden responder al diazepam.

SÍNDROME DIGESTIVO: APARICIÓN RÁPIDA

Muchas setas de diversos géneros producen síntomas digestivos locales. Las toxinas causantes son diversas y en gran parte desconocidas. En la hora siguiente a la ingestión los pacientes manifiestan dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas pueden durar de horas a días, dependiendo de las especies de setas implicadas.

El tratamiento es principalmente de soporte. Los niños con pérdidas de líquidos importantes pueden necesitar tratamiento con líquidos por vía parenteral. Resulta indispensable diferenciar la ingestión de setas de esta clase de la de especies de *Amanita* y *Galerina,* que contienen ciclopéptidos tóxicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

740.2 Intoxicación por solanina

Diane P. Calello

La solanina es un alcaloide que se encuentra en las plantas de la familia dicotiledóneas (Solanaceae), específicamente tomates, berenjenas, y más significativamente, patatas. La mayoría de las intoxicaciones por solanina declaradas han surgido de la ingesta de patata. Cuando se exponen a la luz y se ponen verdes y/o germinan, las patatas sintetizan diversos alcaloides glucósidos que contienen el derivado del colesterol llamado *solanidina.* Dos de estos glucósidos, la α-solanina y la α-chaconina, se encuentran en grandes concentraciones en la piel y en los brotes. Parte de la solanina se puede eliminar con el hervido, pero no con el horneado. El efecto principal de la α-solanina y la α-chaconina es la inhibición reversible de la colinesterasa. También se han descrito efectos cardiotóxicos y teratógenos.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por solanina y por chaconina surgen entre 7 y 19 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea; en los casos más graves de intoxicación también se presentan síntomas neurológicos, con somnolencia, apatía, confusión, debilidad y trastornos de la visión, seguidos en casos raros por coma o muerte.

El tratamiento de la intoxicación por solanina es fundamentalmente de soporte. En los casos más graves los síntomas ceden en 1-2 semanas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

740.3 Intoxicación por pescado y marisco

Diane P. Calello

CIGUATERA POR INTOXICACIÓN CON PESCADO

La ciguatera por intoxicación con pescado es la enfermedad por consumo de pescado descrita con mayor frecuencia en el mundo. Se han descrito brotes en Florida, Hawái, Polinesia Francesa, Islas Marshall, las islas del Caribe y del Pacífico Sur y en las Islas Vírgenes; sin embargo, con los modernos métodos de transporte, la enfermedad aparece ahora en todo el mundo. El origen más habitual de la toxina es el mero, seguido por el pargo, el pez rey, la seriola, el delfín, la anguila y la barracuda. La intoxicación también se ha asociado al salmón de piscifactoría.

El origen de esta intoxicación es el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus,* un organismo unicelular microscópico que vive a lo largo de los arrecifes coralinos y sintetiza concentraciones elevadas de ciguatoxina y maitotoxina. Las toxinas pasan a través de la cadena alimentaria desde los pequeños peces herbívoros, que consumen dinoflagelados, a los grandes peces predadores y, a continuación, al ser humano. Estas toxinas son inocuas en los peces, pero producen diferentes síntomas clínicos en los seres humanos.

Las ciguatoxinas son inodoras, incoloras e insípidas, y no se destruyen con la cocción o la congelación. Esta toxina aumenta la permeabilidad al sodio de las membranas excitables y despolariza las células nerviosas, acciones que son inhibidas por el calcio y la tetrodotoxina.

Entre 2 y 30 horas tras la ingestión, el envenenamiento por consumo de pescados produce una enfermedad bifásica. Los síntomas iniciales son inespecíficos, de tipo digestivo (diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal). La segunda fase tiene lugar unos días tras la ingesta y consiste en prurito intenso, ansiedad, mialgias, relaciones sexuales dolorosas, sensación de pérdida dentaria y erupción cutánea en palmas y plantas. Los síntomas neurológicos de disestesias peribucales y alodinia fría (inversión de la sensación de calor y frío) son característicos de la enfermedad y pueden durar varios meses. La taquicardia, la bradicardia, la hipotensión y la muerte son muy poco frecuentes. Los síntomas son más intensos si se ingieren órganos, huevos o vísceras de los pescados. El diagnóstico de la ciguatera por intoxicación

con pescado se basa en la presentación clínica y una historia epidemiológica compatible y se confirma analizando la toxina del pescado ingerido. No hay ningún biomarcador humano de confirmación.

Tratamiento

El tratamiento de la ciguatera por intoxicación con pescado es de soporte. La diarrea grave puede requerir la administración de líquidos intravenosos y la hipotensión puede tratarse con calcio por vía parenteral. Una vez establecida la hidratación adecuada, se recomienda administrar manitol (0,5-1 g/kg i.v. durante 30-45 minutos), en las 48-72 horas tras la ingestión del pescado intoxicado, para reducir los síntomas agudos (especialmente los neurológicos) e intentar prevenir los síntomas neurológicos crónicos. Se han intentado usar varios medicamentos y plantas medicinales con resultados variables. La mayoría de los casos son autolimitados con un buen pronóstico.

INTOXICACIÓN (SEUDOALÉRGICA) POR PECES ESCÓMBRIDOS

La ingestión de miembros de la familia Scombridae, como la albacora, la caballa, el atún, el bonito y el pez rey, se ha asociado a brotes importantes de intoxicación seudoalérgica por pescado. Los peces no escómbridos y los mamíferos marinos, como el mahi-mahi (pez delfín), el pez espada y el pez azul, también se asocian a la intoxicación.

La transformación bacteriana de la histidina a histamina es responsable de los síntomas clínicos. La carne de los peces escómbridos tiene una alta concentración de histidina; si la refrigeración es inadecuada, la acción de las descarboxilasas bacterianas durante la putrefacción convierte la histidina en histamina. El pescado con más de 20 mg de histamina por 100 g de carne es tóxico. En los pacientes tratados con isoniazida, un potente antagonista de la histaminasa, la ingestión de pescado con concentraciones más bajas de histamina puede ser tóxica.

La aparición de las manifestaciones clínicas es aguda y tiene lugar entre 10 minutos y 2 horas tras la ingestión. Los síntomas más habituales son diarrea, eritema, sudoración, sofocos, diaforesis, urticaria, náuseas y cefalea (fig. 740.1). También puede surgir dolor abdominal, taquicardia, quemazón o entumecimiento en la boca, mareos, dificultad respiratoria, urticaria y tumefacción facial. La enfermedad suele ser autolimitada y cede al cabo de 8-24 horas.

Tratamiento

El tratamiento es principalmente de soporte. Cuando la diarrea es grave puede ser necesario administrar líquidos. Los antihistamínicos y antieméticos han tenido resultados variables.

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

Los mejillones, las almejas, las ostras, las vieiras y otros moluscos que se alimentan por filtración pueden contaminarse durante la floración de dinoflagelados o «marea roja». Durante los periodos de contaminación, el agua de las zonas costeras adquiere una coloración roja; este signo es el que origina el término *marea roja*. (Este cambio de coloración no indica necesariamente la presencia de la toxina y esta puede estar presente en cantidades elevadas sin que haya cambios de coloración. No obstante, el cambio de coloración del agua debe considerarse sospechoso.) Los dinoflagelados *Alexandrium* spp. y *Gymnodinium catenatum* suelen ser responsables de estas mareas rojas y contienen varias neurotoxinas potentes. La intoxicación paralítica por moluscos es una enfermedad neurológica característica producida por casi 20 toxinas paralíticas termoestables de moluscos, referidas de forma general como saxitoxinas. Estos compuestos impiden la conducción nerviosa al inhibir la bomba de sodio-potasio. El consumo de bivalvos, como mejillones, vieiras y almejas, es la vía de intoxicación más habitual, aunque también se han visto implicados crustáceos y pescados.

La aparición de las manifestaciones clínicas de la intoxicación paralítica es rápida, de 30 minutos a 2 horas tras la ingestión. Son frecuentes el dolor abdominal y las náuseas. Las parestesias son habituales alrededor de la boca o en una distribución en guante y calcetín, o en ambas zonas. Menos frecuentes son el entumecimiento u hormigueo peribucal, la diplopía, la ataxia, la disartria y la sensación de estar flotando. En los casos graves puede aparecer insuficiencia respiratoria debida a una parálisis del diafragma. No parece que nadar durante un episodio de marea roja tenga secuelas neurológicas, si bien puede producirse irritación de la piel o las mucosas.

Tratamiento

No se conocen antídotos para la intoxicación paralítica por moluscos. El tratamiento es de soporte, incluida la ventilación mecánica, si es necesaria. Aunque los síntomas suelen ser autolimitados y de corta duración, la debilidad y el malestar general pueden persistir durante semanas después de la ingestión.

ENVENENAMIENTO POR MARISCOS NEUROTÓXICOS

El envenenamiento por mariscos neurotóxicos es una rara enfermedad que ocurre tras el consumo de moluscos contaminados con brevetoxinas. Los mariscos cultivados en el Golfo de México durante o después de una marea roja corren el riesgo de ser contaminados con las brevetoxinas producidas por el dinoflagelado *Karenia brevis*. Asimismo, algunos datos más recientes indican la producción de brevetoxinas por rafidofitos (género *Chattonella*). Las brevetoxinas son un grupo de más de diez neurotoxinas liposolubles que activan los canales del ion sodio, dando lugar a la despolarización de la membrana nerviosa. Las brevetoxinas no afectan a los mariscos. Además, no se eliminan por el aclarado, lavado, cocinado o congelado del alimento; y tampoco se detectan por su olor o sabor.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por mariscos neurotóxicos comienzan entre pocos minutos después y hasta 18 horas tras el consumo. Muchos de los síntomas son digestivos (náuseas, vómitos y diarrea) o neurológicos (hormigueos y parestesias en labios, boca, cara y extremidades,

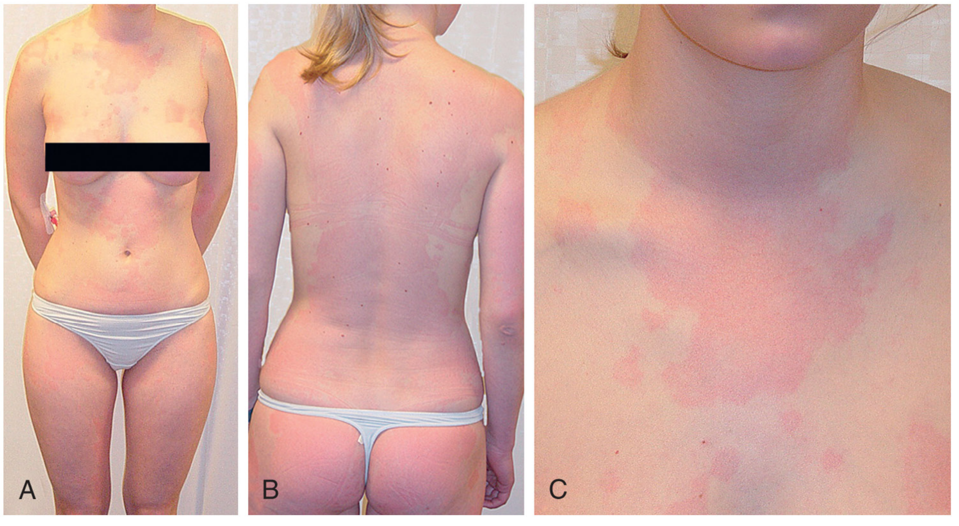

Fig. 740.1 Intoxicación por peces escómbridos. **A** y **B**, Erupción eritematosa extensa que afecta principalmente a la cara (no se muestra) y al tronco de la paciente. **C**, Primer plano de la zona torácica superior. Obsérvese la ausencia de habones. *(De Jantschitsch C, Kinacivan T, Manafi M, et al: Severe scombroid fish poisoning: an underrecognized dermatologic emergency,* J Am Acad Dermatol *65(1):246-247, 2011, Fig. 1.)*

ataxia, parálisis parcial de extremidades, inversión de la sensación de frío y calor, habla arrastrada, cefalea y cansancio). El cuadro es parecido a un caso leve de intoxicación por pescados paralizantes.

Tratamiento

No existen antídotos específicos para las brevetoxinas. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte. En el futuro se podría utilizar brevenal, un antagonista natural de la brevetoxina producido por *K. brevis*.

INTOXICACIÓN DIARREICA POR MOLUSCOS

En Europa se han descrito varios brotes de intoxicación diarreica tras haber consumido mejillones, berberechos y otros tipos de moluscos. Los dinoflagelados *Dinophysis* y *Prorocentrum* sintetizan ácido ocadaico y sus derivados, las dinofisistoxinas. Estos compuestos inhiben las fosfatasas de las proteínas. La acumulación intracelular de proteínas fosforiladas produce un aumento de la secreción de líquidos por las células intestinales debido a la entrada de calcio, que está mediada por el ciclo de la adenosina monofosfato y las prostaglandinas.

Los pacientes tienen una diarrea grave. El tratamiento es de soporte y dirigido a la rehidratación. La enfermedad es autolimitada y la recuperación se produce a los 3-4 días; pocos pacientes requieren hospitalización.

INTOXICACIÓN AMNÉSICA POR MOLUSCOS

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1987 en Canadá, cuando un grupo de personas tuvo síntomas digestivos graves, así como neurológicos, tales como pérdida de memoria, tras haber comido mejillones procedentes de la isla Príncipe Eduardo. Se han identificado casos posteriores tras haber consumido marisco de Estados Unidos, España y el Reino Unido. La toxina responsable, el ácido domoico, procede de una diatomea, *Pseudonitzschia multiseries,* y es un potente agonista del glutamato, de modo que interrumpe la transmisión neuroquímica en el cerebro. También se une a los receptores del glutamato, lo cual incrementa la entrada de calcio, que produce hinchazón en el área del hipocampo del cerebro y la muerte.

Las manifestaciones clínicas iniciales son digestivas. La pérdida de memoria está estrechamente relacionada con la edad avanzada. Los pacientes menores de 40 años probablemente solo presentarán diarrea, mientras que los mayores de 50 años manifestarán pérdidas de memoria durante meses o años.

INTOXICACIÓN POR PEZ GLOBO

El consumo de pez globo (pez fugu) en ciertas áreas geográficas, como Japón y el Océano Indo-Pacífico, se asocia con una enfermedad neurotóxica letal debido a la tetrodotoxina. El fugu, un manjar japonés, es apreciado, en parte, debido a los sutiles efectos neurotóxicos experimentados al comerlo, incluyendo parestesias periorales y una sensación disociativa. Un chef de fugu entrenado eliminará las partes más tóxicas del pescado, pero la toxina todavía se encuentra en diferentes concentraciones.

La tetrodotoxina, que también se encuentra en el pulpo de anillo azul, causa una enfermedad paralítica debido al bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje. Los primeros síntomas incluyen parestesias, náuseas y mareos, que progresan a debilidad, entumecimiento e incoordinación. El compromiso autonómico también puede ocurrir con bradicardia e hipotensión. En los casos más graves, el compromiso respiratorio requiere ventilación asistida.

No existe un antídoto específico para la intoxicación por tetrodotoxina del pez globo.

INTOXICACIÓN POR AZASPIRACIDA

La azaspiracida es una toxina de las algas asociada con una **floración de algas dañina**. La intoxicación por esta toxina se produce por la ingestión de moluscos bivalvos contaminados, especialmente mejillones. La azaspiracida se distribuye por todo el tejido muscular del marisco. La azaspiracida es citotóxica e inhibe los canales de calcio en las membranas plasmáticas. Los síntomas comienzan a las 6-18 horas de la ingestión e incluyen náuseas, vómitos, calambres de estómago y diarrea, los cuales persisten durante más de 5 días.

Las cianobacterias (algas azul-verdes) también producen floración de algas dañina; su exposición suele ser durante los deportes acuáticos recreativos y puede ser cutánea o gastrointestinal. Los síntomas incluyen erupción cutánea, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, emesis, dolores musculares, ojos llorosos, debilidad o dolor de garganta.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

740.4 Intoxicación por melamina

Diane P. Calello

La melamina (1,3,5-triazina-2,4,6-triamina o $C_3H_6N_6$), un compuesto desarrollado en la década de 1830, se encuentra en muchos plásticos, adhesivos, productos laminados, cemento, limpiadores, pintura ignífuga retardante y otros materiales. La intoxicación por melamina procedente de alimentos era un fenómeno desconocido hasta 2007, cuando el uso de alimento para mascotas contaminado con melamina causó la muerte de muchos perros y gatos en Estados Unidos. En 2008, el uso de fórmulas infantiles contaminadas con melamina para la lactancia de más de 300.000 niños provocó lesiones renales, 50.000 hospitalizaciones y 6 muertes en China, en la primera epidemia descrita de productos lácteos contaminados con este compuesto.

La melamina contiene un 66% de nitrógeno en masa. La adición ilegal de melamina a la fórmula infantil da lugar a una fórmula de aspecto lechoso y a un falso aumento de las proteínas medidas por determinación de nitrógeno. La melamina combinada con ácido cianúrico forma cristales de cianurato en los riñones. La litiasis renal aparece al combinarse con proteínas, ácido úrico y fosfato.

Las manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas en un primer momento. La intensidad depende de la dosis. Los primeros síntomas de los lactantes afectados son llanto inesperado (especialmente al orinar), vómitos y cambios de coloración de la orina debido a la formación de las piedras y arenilla en las vías urinarias. Después aparece obstrucción de las vías urinarias e insuficiencia renal aguda. En ausencia de un diagnóstico específico se puede producir la muerte por insuficiencia renal. En estos momentos se desconoce si los niños que han desarrollado insuficiencia renal inducida por la melamina tendrán secuelas. Los estudios realizados en animales han demostrado que la melamina puede provocar deterioro cognitivo, aunque es necesario seguir investigando a este respecto.

Las piedras y arenillas de melamina se tratan con hidratación, alcalinización o litotripsia. La insuficiencia renal aguda requiere tratamiento de soporte y diálisis en caso necesario.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 741
Terrorismo biológico y químico[1]

Theodore J. Cieslak y Jonathan Newmark

En abril de 2017, un ataque contra la ciudad de Khan Shaykhun en Siria empleó un «agente nervioso» venenoso (probablemente Sarin), que resultó en la muerte de al menos 92 civiles, muchos de ellos niños pequeños. El ataque se dirigió intencionalmente a los barrios civiles en el momento en que los niños se preparaban para la escuela, lo que es una prueba sólida de que su propósito era el terror, no la guerra. Las acciones terroristas dirigidas a los niños no son novedosas. Puesto de relieve en la conciencia social de los estadounidenses a raíz de los comentarios de Timothy McVeigh, que se refirió a los niños fallecidos en el atentado que perpetró en Oklahoma City en abril de 1995 como «daños colaterales», el ataque intencionado a niños se reafirmó como una realidad en todo el mundo con la masacre de la escuela de Beslán, Rusia, en septiembre de 2004. El ataque, que acabó con la vida de 334 personas (entre ellas 186 niños), presagiaba otros atentados dirigidos específicamente contra niños: los sufridos en la escuela amish de Pensilvania en 2006; en un campamento de adolescentes en Utoya, Noruega, en 2011; y en el colegio de primaria Sandy Hook de Connecticut en 2012, entre otros.

[1]Este capítulo coge prestado material de Frederick M. Henretig, publicado en ediciones previas de este libro. Las opiniones expresadas en este documento son las de los autores, y no reflejan necesariamente la posición de la Universidad de Nebraska o sus entidades componentes.

En paralelo a la elección de niños como objetivo, parece haber una tendencia hacia el uso de armas «no convencionales» por parte de los terroristas. En 1984, seguidores del culto de Rajnísh provocaron la intoxicación intencionada con *Salmonella typhi* de 751 personas, entre ellas 142 adolescentes que trabajaban en una conocida cadena de pizzerías. En 1995, los seguidores de Aum Shinrikyo provocaron la afectación de miles de personas, y la muerte a 12 de ellas, al liberar gas sarín, que actúa como agente nervioso, en el metro de Tokio. En Estados Unidos, un científico insatisfecho extendió, presuntamente, esporas de carbunco mediante correo postal en octubre de 2001, con el resultado de 5 muertos y 17 afectados, en un ataque sobre un país aún conmocionado por los recientes atentados del 11 de septiembre.

Estos acontecimientos nos recuerdan que los terroristas golpean en cualquier momento utilizando cualquiera de las muchas armas no convencionales, tanto biológicas como químicas, existentes. Los niños no están a salvo de esos ataques dirigidos a civiles y, de hecho, los colegios y las guarderías pueden ser un objetivo de esas acciones.

ETIOLOGÍA

Los terroristas pueden elegir el uso de **armas de oportunidad,** agentes que, por alguna razón, están fácilmente disponibles para algún miembro del grupo terrorista. Los motivos de los terroristas a menudo son poco claros y difíciles de predecir, y por ello las estrategias de prevención y respuesta deben concentrarse no necesariamente en los agentes con más probabilidades de utilización, sino más bien en los que, en caso de emplearse, podrían constituir las amenazas potenciales más graves para la salud pública y la seguridad.

Los agentes biológicos peligrosos, incluidos los patógenos y las toxinas, han sido divididos en tres categorías según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, incluyéndose en la **categoría A** las enfermedades provocadas por los seis microorganismos que representan la mayor amenaza: carbunco, peste (v. cap. 230.3), tularemia (v. cap. 233), viruela, botulismo (v. cap. 237) y fiebres víricas hemorrágicas (v. cap. 297).

Los terroristas también podrían procurarse y liberar una amplia gama de sustancias químicas potencialmente dañinas. Cisternas rellenas de gases y líquidos industriales inflamables, ácidos y bases industriales corrosivos, productos venenosos como cianuros y nitritos, pesticidas, dioxinas y explosivos atraviesan diariamente nuestras vías férreas y carreteras. A continuación se comentarán cuatro clases de productos químicos «de clase militar» con antecedentes de utilización en guerras o fabricados específicamente para su uso como armas. Son los agentes nerviosos organofosforados, vesicantes, cianuros (de forma errónea referidos como «agentes sanguíneos») y ciertos irritantes pulmonares o «agentes de choque».

EPIDEMIOLOGÍA Y PROBLEMAS PEDIÁTRICOS ESPECÍFICOS

Los ataques a gran escala sobre objetivos civiles probablemente impliquen víctimas pediátricas, y los niños pueden ser más susceptibles que los adultos a los efectos de ciertos agentes biológicos y químicos (v. cap. 737). Una epidermis más delgada y menos queratinizada hace que los productos activos por vía dérmica, tales como el gas mostaza o las micotoxinas tricotecenas, supongan un mayor riesgo para los niños que para los adultos. Una mayor superficie por unidad de volumen incrementa aún más el problema. Un volumen sanguíneo pequeño hace a los niños más propensos que los adultos a las pérdidas de volumen asociadas a infecciones entéricas, como el cólera, y a intoxicaciones gastrointestinales, como las que se observan con la exposición a enterotoxinas estafilocócicas. Una ventilación por minuto relativamente mayor en los niños que en los adultos incrementa la amenaza que suponen los agentes liberados para que sean inhalados. El hecho de que los niños estén más cerca de los «componentes del suelo» provocará un efecto más intenso cuando intervengan productos químicos más pesados que el aire. Una barrera hematoencefálica inmadura puede aumentar el riesgo de toxicidad del SNC por agentes nerviosos. Determinadas consideraciones en relación con el desarrollo hacen que sea menos probable que un niño pueda huir rápidamente de una zona de peligro, lo que incrementa la exposición a estos diversos efectos adversos. Además, es más probable que los niños se aterroricen en lugar de encargarse de su protección personal.

Los niños parecen tener una especial susceptibilidad a los posibles agentes que podrían ser utilizados por terroristas. Aunque los adultos generalmente solo padecen una breve enfermedad autolimitada tras la infección por el virus de la encefalitis equina de Venezuela, es más probable que los niños pequeños experimenten convulsiones, secuelas neurológicas permanentes e incluso la muerte. En el caso de la viruela, la inmunidad colectiva decreciente puede afectar de manera desproporcionada a los niños. La inmunidad inducida por la vacuna de la viruela probablemente disminuye significativamente después de los 3-10 años de edad. Aunque muchos adultos se consideran susceptibles a la viruela, dado que a principios de los años setenta cesó la vacunación aplicada de forma sistemática a la población civil, los adultos de mayor edad pueden tener una cierta protección residual frente a la letalidad, si bien no frente al desarrollo de la enfermedad. Los niños de hoy en día están entre los primeros que crecen en un mundo sin inmunidad individual ni colectiva a la viruela.

Los niños también pueden presentar manifestaciones especiales de la enfermedad que no se observan en adultos. La parotiditis supurativa es un hallazgo característico que aparece en los niños con melioidosis, pero no suele verse habitualmente en los adultos con infección por *Burkholderia pseudomallei* (v. cap. 232.2). Las convulsiones, síntomas que suele presentar la intoxicación por cianuro o por un agente nervioso, pueden ser clínicamente mucho más difíciles de reconocer en los niños que en los adultos, con un aspecto más similar a la falta de respuesta o a un cambio en el estado mental, que a un fenómeno tónico-clónico.

Es probable que los pediatras tropiecen con problemas excepcionales cuando atiendan a víctimas infantiles de un ataque biológico o químico. Muchos de los fármacos utilizados para tratar a tales víctimas son desconocidos para los pediatras o tienen contraindicaciones relativas en la infancia. Las fluoroquinolonas y las tetraciclinas se mencionan a menudo como fármacos de elección en el tratamiento y la profilaxis del carbunco, la peste, la tularemia, la brucelosis y la fiebre Q. Ambas clases de fármacos se evitan a menudo en los niños, aunque el riesgo de morbilidad y mortalidad de las enfermedades provocadas por agentes de terrorismo biológico parece tener más peso que el riesgo leve asociado a la utilización breve de estos fármacos. El ciprofloxacino recibió, como primera indicación pediátrica autorizada, el visto bueno de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para su uso en la profilaxis del carbunco tras una exposición por vía inhalatoria durante un ataque terrorista. La doxiciclina y el levofloxacino se encuentran autorizados de forma específica en los niños para la misma indicación; además, el levofloxacino también está autorizado para la profilaxis postexposición frente a la peste en niños. Las vacunaciones potencialmente útiles en la prevención de enfermedades inducidas por agentes biológicos a menudo no están aprobadas para su uso en pacientes pediátricos. La vacuna del carbunco está autorizada solo en los individuos de entre 18 y 65 años. La vacuna de la peste, actualmente fuera de producción, y probablemente ineficaz contra exposiciones por inhalación, fue aprobada únicamente para sujetos de 18-61 años. La vacuna de la viruela, una vacuna de virus vivos, puede originar una muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Muchos otros productos farmacéuticos útiles no están disponibles en regímenes posológicos pediátricos. El ejército distribuye unos estuches de antídotos contra agentes nerviosos que consisten en autoinyectores precargados, diseñados para una administración rápida de atropina y pralidoxima. Muchos servicios de urgencias y algunas ambulancias disponen de estos estuches. Las dosis de los fármacos que contienen los estuches de agentes nerviosos están calculadas para soldados y, por tanto, son excesivas a las apropiadas para niños; aún no se dispone de autoinyectores con pralidoxima pediátrica, aunque la FDA ha aprobado autoinyectores de atropina formulados específicamente para niños que ya están a la venta. Aunque existen estos productos, los niños menores de 7 kg son demasiado pequeños para un uso seguro de los autoinyectores, y obtener un acceso venoso no solo será lento, sino extremadamente difícil en un entorno contaminado.

Aunque las medidas y dispositivos de protección física (como las máscaras antigás) probablemente tengan poca utilidad frente al terrorismo dirigido contra la población civil, generalmente no están disponibles en tallas infantiles. La experiencia recogida en Israel durante la Guerra del Golfo indica que unos padres asustados pueden no utilizar correctamente las máscaras en sus hijos y provocar ellos mismos la asfixia involuntaria.

En caso de un ataque terrorista a gran escala, el número de camas pediátricas en los hospitales puede ser insuficiente. En un gran desastre, la capacidad adicional de camas podría ser proporcionada por los hospitales de civiles y de veteranos bajo los auspicios del sistema médico de desastres nacionales. Este sistema no hace una provisión específica de camas pediátricas. La situación es aún más grave con respecto a las camas de la unidad de quemados, que pueden ser necesarias en un ataque con vesicantes como el gas mostaza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de un ataque terrorista, los médicos han de estar en guardia para realizar diagnósticos rápidos y prestar tratamientos apresuradamente, con el fin de salvar vidas antes de que estén disponibles las pruebas diagnósticas de confirmación. Aunque cada agente potencialmente terrorista produce sus manifestaciones clínicas propias y características, resulta útil considerar sus efectos en relación con un número limitado de distintos síndromes

Tabla 741.1 Enfermedades causadas por agentes de terrorismo químico y biológico, clasificadas por síndrome

	PREDOMINO DE SÍNTOMAS NEUROMUSCULARES	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	PREDOMINIO DE SÍNTOMAS DERMATOLÓGICOS
Aparición súbita o intermedia	Agentes nerviosos	Cloro Fosgeno Cianuro	Gas mostaza Lewisita
Aparición tardía	Botulismo	Carbunco Peste Tularemia Ricina	Viruela

clínicos. Este proceder facilitará a los clínicos la toma de decisiones lógicas rápidas, de acuerdo con el tratamiento empírico. Las víctimas de un ataque terrorista pueden desarrollar los síntomas inmediatamente tras la exposición a un agente (o en las primeras horas tras la misma) o bien más lentamente, durante un periodo de días a semanas. En el primer caso, el carácter siniestro del suceso es a menudo obvio y su etiología más probable es de naturaleza convencional o química.

Los agentes biológicos, sin embargo, difieren de las armas convencionales, las químicas (v. cap. 737) y las nucleares (v. cap. 736) en que tienen periodos de incubación intrínsecos. Por tanto, es probable que los pacientes disten mucho en tiempo y lugar con respecto al sitio de una exposición inesperada e inadvertida a un agente biológico. Mientras que los que suelen responder primero, como los bomberos y el personal paramédico, pueden estar a la vanguardia en la respuesta al terrorismo convencional o químico, es probable que el médico de atención primaria o la unidad de urgencias constituyan la primera línea de defensa contra los efectos de un agente biológico.

Por tanto, las víctimas se pueden clasificar en función de que su presentación sea inmediata o tardía. Dentro de estas categorías, los pacientes pueden clasificarse a su vez según las manifestaciones sean de predominio respiratorio, neuromuscular o dermatológico (tabla 741.1). Un número limitado de agentes puede provocar cada síndrome concreto, lo que permite la aplicación de un tratamiento empírico dirigido a una corta lista de posibles causas. Las fiebres virales hemorrágicas se manifiestan con fiebre y diátesis hemorrágica; estos agentes se consideran separadamente en el capítulo 297. En la mayoría de los casos, el tratamiento de soporte es el pilar principal del tratamiento de la fiebre hemorrágica.

Síndrome neuromuscular de aparición súbita: agentes nerviosos

El comienzo rápido de síntomas neuromusculares tras una exposición debe llevar al clínico a considerar una intoxicación por agentes nerviosos. Estos productos (*tabún, sarín, somán* y *VX*) son **organofosforados,** análogos a los pesticidas habituales, que actúan como inhibidores potentes de la enzima acetilcolinesterasa. Es peligrosa su ingestión, inhalación o absorción cutánea (v. cap. 77).

La inhibición de la colinesterasa por estos compuestos provoca una acumulación de acetilcolina en las uniones nerviosas y neuromusculares, lo que origina una estimulación excesiva. El **síndrome colinérgico** resultante conlleva efectos centrales, nicotínicos y muscarínicos. Los efectos centrales están mediados tanto por la acción muscarínica como por la nicotínica, e incluyen un estado mental alterado que progresa rápidamente a letargo y coma, ataxia, convulsiones y depresión respiratoria central. Los estudios realizados sobre la exposición a pesticidas sugieren que los niños pueden ser más propensos a sufrir una disfunción neurológica central secundaria a organofosforados que los adultos. Los efectos con mayor mortalidad son los respiratorios, no solo por los efectos centrales, sino también por la parálisis directa del diafragma y de otros músculos respiratorios (efectos nicotínicos), así como broncoespasmo y broncorrea (efectos muscarínicos). Los efectos nicotínicos consisten en fasciculaciones y contracciones nerviosas, seguidas de debilidad que puede progresar a parálisis flácida al fatigarse los músculos. Es importante destacar que la parálisis flácida no está presente inicialmente, como en un paciente con intoxicación por toxina botulínica; en la intoxicación por toxina botulínica, el neurotransmisor no puede liberarse de la terminal presináptica, mientras que en la intoxicación por un agente nervioso, el exceso de neurotransmisor se acumula porque la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada el transmisor, se inhibe. Los efectos muscarínicos comprenden miosis (el signo clínico de un paciente que ha sufrido un ataque de un agente nervioso que no pone en riesgo la vida), visión borrosa, lagrimeo profuso y rinorrea acuosa. El broncoespasmo y el aumento de las secreciones bronquiales producen tos, sibilancias, disnea y cianosis. Las manifestaciones cardiovasculares consisten en bradicardia, hipotensión y bloqueo auriculoventricular. También aparecen sofocos, sudación, salivación, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales e incontinencia urinaria. Si no hay una pronta intervención, la muerte puede acontecer rápidamente por una combinación de efectos centrales y parálisis muscular respiratoria.

El síndrome neuromuscular clásico de los síntomas extremadamente agudos, se produce generalmente por un ataque con aerosol o vapor, la vía más probable en un ataque terrorista. Pero los agentes nerviosos son líquidos a temperatura y presión ambiente, y no causan irritación inmediata en la piel, por lo que el agente nervioso líquido puede ser contagioso persona a persona, pasar a través de la piel y causar el síndrome de crisis colinérgica de esa manera. Esto a menudo se retrasa durante minutos a horas, dependiendo de la dosis y el sitio del cuerpo. En los niños, debido a que el estrato córneo de la piel se forma solo gradualmente, el tiempo de tránsito de la piel se reducirá. El dato clínico más importante es que la miosis se puede desarrollar de forma tardía. *Si el médico sospecha que el niño puede haber estado expuesto a un agente nervioso a través de la piel, debe tratarlo inmediatamente, incluso si la miosis aún no se ha desarrollado.*

Se debe realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo de la **intoxicación por cianuro** con la intoxicación por agentes nerviosos en el lugar del ataque. El cianuro intoxica el citocromo a3 en la cadena de transporte de los electrones mitocondriales y puede causar un síndrome casi inmediato y bastante similar de pérdida de conciencia, respiración rápida inmediata, estado epiléptico y rápida progresión a un paro cardíaco. Los puntos diferenciales clínicos importantes incluyen la miosis, que generalmente está ausente en la intoxicación por cianuro, y la falta habitual de cianosis (irónicamente) debido a la incapacidad de los tejidos para usar oxígeno de la sangre, lo que hace que la sangre venosa retenga oxígeno y permanezca roja. En una emergencia real, puede ser necesario tratar ambas intoxicaciones hasta que se identifique definitivamente la causa.

Síndrome neuromuscular de aparición tardía: botulismo

El comienzo tardío (horas a días tras la exposición) de síntomas neuromusculares es característico del botulismo. Este se produce tras la exposición a una de las siete neurotoxinas afines sintetizadas por ciertas cepas de *Clostridium botulinum,* un bacilo grampositivo anaerobio estricto que forma esporas y se encuentra habitualmente en el suelo. La forma natural de aparición del botulismo (v. cap. 237) se debe generalmente a la ingestión de una toxina preformada (contaminación de alimentos) o es resultado de la síntesis de toxina intestinal (botulismo infantil). Una exposición a un aerosol, probablemente, origine un caso clínico de botulismo indistinguible de los provocados por exposiciones naturales.

Tras la exposición a la toxina botulínica, las manifestaciones clínicas comienzan típicamente con parálisis bulbares, lo que provoca que los pacientes se quejen de ptosis, fotofobia y visión borrosa debido a la dificultad para la acomodación. Los síntomas pueden progresar y surgir disartria, disfonía y disfagia y, finalmente, una parálisis simétrica descendente. Por regla general, la sensibilidad y el sensorio no están afectados. Si no hay intervención, la muerte sobreviene con frecuencia por una insuficiencia de la musculatura respiratoria. El mecanismo de acción de la toxina botulínica es casi lo opuesto al de un agente nervioso. Las convulsiones, la pérdida de conciencia y los calambres y fasciculaciones, típicos de las intoxicaciones por agentes nerviosos, no se observan en el botulismo.

Síndrome respiratorio de aparición súbita: cloro, fosgeno y cianuro

El inicio agudo de síntomas respiratorios al poco tiempo de la exposición debe llevar al clínico a tener en cuenta diversos productos químicos poten-

ciales. Es digno de mención que los agentes nerviosos, ya comentados, pueden afectar a la respiración a través de una hipersecreción bronquial masiva, broncoespasmo y parálisis de músculos respiratorios. No obstante, la víctima del agente nervioso tendrá, probablemente, una afectación muscular generalizada y manifestaciones en el sistema nervioso central. Por otro lado, los inhalantes tóxicos cloro y fosgeno provocan dificultad respiratoria sin afectación neuromuscular.

El **cloro** es un gas denso, acre y amarillo-verdoso más pesado que el aire. Después de una exposición leve o moderada aparece irritación ocular y nasal seguida de tos, sensación de asfixia, broncoespasmo y opresión torácica subesternal. En las exposiciones moderadas o graves se produce edema pulmonar, mediado por la formación de ácido clorhídrico y la generación de radicales libres de oxígeno, en un plazo de 30 minutos a varias horas. La hipoxemia y la hipovolemia secundarias al edema pulmonar son los factores responsables de la muerte cuando esta sobreviene.

El **fosgeno,** como el cloro, es un compuesto industrial corriente que se empleó como arma en los campos de batalla de la Primera Guerra Mundial. Su olor ha sido descrito como parecido al de «heno recién cortado». Al igual que el cloro, se piensa que el fosgeno genera ácido clorhídrico, lo que contribuye especialmente a la irritación de la vía respiratoria superior, nasal y de la conjuntiva. Las reacciones de acilación producidas por los efectos del fosgeno en la membrana alveolocapilar conducen a edema pulmonar. La lesión pulmonar por fosgeno puede estar también mediada, en parte, por una reacción inflamatoria asociada a la síntesis de leucotrienos. Los pacientes con exposición leve o moderada pueden estar asintomáticos, lo que puede llevar a las víctimas a permanecer en una zona contaminada. El edema pulmonar no cardiogénico aparece 4-24 horas después de la exposición y es dependiente de la dosis, con síntomas más precoces en caso de exposiciones más intensas. La disnea puede preceder a los hallazgos radiológicos. En exposiciones graves, el edema pulmonar puede ser tan acusado como para provocar hipovolemia e hipotensión. Como en el caso del cloro, la muerte sobreviene por hipoxemia y asfixia.

El **cianuro** es un veneno celular con manifestaciones muy variables. Inicialmente, sin embargo, es más probable que la toxicidad por cianuro se manifieste con taquipnea e hiperventilación, progresando rápidamente a apnea en casos de exposición importante (v. cap. 77). La eficacia del cianuro como un producto de terrorismo químico está limitada por su volatilidad al aire libre y su letalidad relativamente baja en comparación con los agentes nerviosos. Liberado en una habitación cerrada, sin embargo, puede tener efectos devastadores, tal como se demostró en su utilización en las cámaras de gas nazis durante la Segunda Guerra Mundial. El cianuro inhibe el citocromo a_3, de modo que interfiere en el metabolismo mitocondrial oxidativo normal y origina anoxia celular y acidosis láctica. Además de la dificultad respiratoria, los hallazgos precoces entre las víctimas de cianuro incluyen taquicardia, sofocos, mareo, cefalea, diaforesis, náuseas y vómitos. Con exposiciones mayores, a los pocos minutos pueden aparecer convulsiones, coma, apnea y parada cardíaca. Típicamente se presenta una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado y la disminución de la utilización periférica de oxígeno da lugar a un valor mixto elevado de saturación de oxígeno en sangre venosa.

Síndrome respiratorio de aparición tardía: carbunco, peste, tularemia y ricina

Un comienzo tardío de síntomas respiratorios (días después de la exposición) es característico de varias enfermedades infecciosas y por una toxina que pueden ser utilizadas con fines siniestros por terroristas. Entre las más peligrosas y problemáticas figuran el carbunco, la peste, la tularemia y la ricina; esta última ha acaparado gran parte de la atención de los medios de comunicación recientemente.

El **carbunco** es consecuencia de una infección por el bacilo grampositivo esporulado *Bacillus anthracis*. Su capacidad para formar esporas permite que el bacilo sobreviva durante largos periodos en el medio ambiente y aumenta su potencial como arma.

La inmensa mayoría de los casos de carbunco que aparecen de forma natural son cutáneos, adquiridos por contacto cercano con cueros, lana, hueso y otros derivados de rumiantes (sobre todo vacas, ovejas y cabras) infectados. El carbunco cutáneo es bastante sensible al tratamiento con diversos antibióticos y es rápidamente reconocible por médicos con experiencia en áreas endémicas; por consiguiente, casi nunca es mortal. Aunque es habitual en algunas partes de Asia y África subsahariana, en Estados Unidos solo habían ocurrido dos casos de carbunco en los nueve años anteriores a 2001 (año en que se detectaron once casos). El carbunco digestivo se ha descrito solo una vez en Estados Unidos, y fue en un participante de un círculo con tambores cuyos parches estaban hechos de pieles de animales importadas. Sin embargo, lo habitual del carbunco digestivo es que se produzca por la ingestión de carne contaminada. En el pasado, el carbunco por inhalación, o **enfermedad de los cardadores de lana,** fue un riesgo laboral en los trabajadores de mataderos e industrias textiles. Eliminado ahora en Estados Unidos como enfermedad de aparición natural, es esta forma de carbunco por inhalación la que representa la mayor amenaza terrorista. Tras una emisión involuntaria en 1979 de una instalación de armas biológicas en Sverdlovsk, en la antigua Unión Soviética, murieron 66 de las 77 víctimas adultas (86%) conocidas por inhalación de carbunco. En los ataques con envíos de correo contaminados en Estados Unidos de 2001, 5 de los 11 (46%) pacientes intoxicados con carbunco por inhalación fallecieron. Se desconoce si los mejores cuidados intensivos, los cambios en la antibioterapia o el diagnóstico precoz justificaron esta mejoría de la mortalidad.

El carbunco por *inhalación* sintomático generalmente comienza a los 1-6 días de la exposición, aunque se han descrito periodos superiores a varias semanas de duración. La enfermedad comienza como una enfermedad seudogripal, caracterizada por fiebre, mialgias, cefalea y tos. A veces sigue un breve periodo de mejoría, pero después aparece un deterioro rápido; fiebre alta, disnea, cianosis y shock caracterizan esta segunda fase. La meningitis hemorrágica sucede en más del 50% de los casos. Las radiografías de tórax obtenidas en el curso tardío de la enfermedad pueden mostrar un ensanchamiento mediastínico o linfadenopatías mediastínicas prominentes; también pueden verse derrames pleurales. A menudo, la bacteriemia es tan intensa que la tinción de Gram de sangre periférica permite demostrar el microorganismo en este estadio. El tratamiento rápido es imprescindible; la muerte acontece en casi el 95% de los casos de carbunco por inhalación si tal tratamiento se empieza más de 48 horas después del comienzo de los síntomas.

Mientras que el carbunco por inhalación es una enfermedad principalmente del tejido linfático del mediastino, la exposición al bacilo de la peste en aerosol generalmente conduce a una neumonía primaria. La **peste** endémica se transmite habitualmente por las picaduras de pulgas y se analiza en el capítulo 230.3. El microorganismo causante de todas las formas de peste humana, *Yersinia pestis,* es un bacilo intracelular facultativo, gramnegativo y de tinción bipolar. La capacidad para sobrevivir dentro de los macrófagos ayuda a su diseminación a sitios distantes tras su inoculación o inhalación. Los «bubones», es decir, ganglios linfáticos regionales notablemente aumentados de tamaño y dolorosos a la palpación en la distribución de la picadura, constituyen el rasgo clave de la peste bubónica. La fiebre y el malestar general se presentan habitualmente y la septicemia se desarrolla a menudo cuando la bacteria obtiene acceso a la circulación. Habitualmente aparecen petequias, púrpura y coagulación intravascular diseminada y el 80% de las víctimas de peste bubónica finalmente tiene hemocultivos positivos. Testimonio de la extrema infecciosidad y letalidad de la peste es el hecho de que la «peste negra» eliminó un tercio de la población de Europa durante la Edad Media.

Es probable que la diseminación intencional en aerosol de *Y. pestis* produzca un predominio de casos de peste neumónica. Esta peste también puede surgir, secundariamente, tras la siembra de los pulmones de pacientes septicémicos. Los síntomas consisten en fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea y tos. Las radiografías de tórax pueden mostrar una consolidación desigual y el hallazgo clínico clásico es el de un esputo veteado con sangre. La coagulación intravascular diseminada y la septicemia incontrolable generalmente aparecen a medida que progresa la enfermedad. La peste neumónica no tratada conlleva una mortalidad cercana al 100%.

La **tularemia** es una enfermedad de alta infecciosidad producida por el cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis*. La forma natural de tularemia se analiza en el capítulo 233. El alto grado de infecciosidad de *F. tularensis* (se cree que son necesarios menos de 10 microorganismos para provocar infección por vía inhalatoria), así como su supervivencia en el medio ambiente, contribuyen a su inclusión en la lista de microorganismos de interés. Se conocen varias formas clínicas de tularemia endémica, pero es probable que la exposición por inhalación como consecuencia de un ataque terrorista origine una neumonía primaria parecida a la de la peste o a una tularemia tifoidea, que se manifiesta con una variedad de síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y dolor abdominal.

La **ricina** es una toxina proteica derivada de la planta del ricino *(Ricinus communis)* que inhibe la síntesis proteica en los ribosomas. En estudios con animales se ha demostrado que es altamente tóxica si se inhala, pudiendo provocar un síndrome de aparición tardía con dificultad respiratoria, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda. En la década de 1940 se publicó una serie de casos con ocho personas que sufrieron una enfermedad respiratoria febril tras estar expuestos por vía inhalada. En caso de inyectarse, produce un síndrome semejante a una sepsis que puede acabar en un fallo multiorgánico; su ingestión puede provocar una gastroenteritis grave. En

2004 se enviaron cartas que contenían ricina a una oficina del Senado de Estados Unidos y, posteriormente, en 2013, también las recibieron el presidente Barack Obama y el alcalde de Nueva York, Michael Bloomberg, aunque nadie resultó intoxicado en ninguno de los ataques.

Síndrome dermatológico de aparición intermedia: gas mostaza nitrogenado y lewisita

La aparición de lesiones cutáneas horas o días después de la exposición es característica de los vesicantes químicos. Estos compuestos, denominados a menudo **agentes abrasadores,** son venenos celulares e incluyen el alquilante gas mostaza (sulfuro de dicloroetilo) y el arsénico orgánico lewisita. El daño tisular a las células de división rápida empieza a los pocos minutos del contacto con estos productos. Los efectos clínicos generalmente se hacen evidentes varias horas después de la exposición al gas mostaza, mientras que los pacientes expuestos a lewisita sienten dolor inmediato. Tanto el gas mostaza como la lewisita afectan a los ojos y al aparato respiratorio, y si se ingieren de forma accidental pueden inducir síntomas gastrointestinales significativos. La exposición a gas mostaza puede originar una mielosupresión algunos días después. De manera menos frecuente, el gas mostaza también puede causar un síndrome respiratorio agudo, particularmente afectando las vías respiratorias superiores y presentando laringoespasmo y estridor.

Síndrome dermatológico de aparición tardía: viruela

Es probable que la aparición de un exantema días o semanas después de la exposición sea el rasgo de presentación de la viruela. Producida por la infección por el virus de la viruela, un miembro de la familia de los orthopoxvirus, esta enfermedad tiene un periodo de incubación de 7-17 días. Esto podría permitir la amplia dispersión de personas expuestas asintomáticas, contribuyendo de este modo a la difusión de un brote. Durante el periodo de incubación, el virus se multiplica en el aparato respiratorio superior. A continuación se produce una primera viremia, durante la cual tiene lugar la invasión del hígado y el bazo. Después se desarrolla una viremia secundaria, con invasión de la piel y aparición del clásico exantema variólico.

Los síntomas de la viruela empiezan bruscamente durante la fase de viremia secundaria y consisten en fiebre, escalofríos, vómitos, cefalea, dolor de espalda y postración intensa. A los 2-4 días aparecen las máculas en la cara y las extremidades que después progresan de forma sincrónica a pápulas, pústulas y, finalmente, costras. Al desprenderse las costras los supervivientes a menudo quedan con cicatrices despigmentadas desfigurantes. La naturaleza sincrónica de la erupción y su distribución centrífuga diferencian la viruela de la varicela, que tiene una distribución centrípeta. En el pasado, la viruela tenía una mortalidad del 30% y la muerte generalmente sobrevenía por la afectación visceral.

DIAGNÓSTICO

En algunos casos, la naturaleza terrorista de un ataque químico o biológico puede resultar obvia, como en un ataque químico en el que las víctimas sucumben en una estrecha proximidad temporal y geográfica ante un dispositivo de dispersión (o si los terroristas anuncian su ataque). En otros casos, sin embargo, puede que el clínico necesite basarse en indicios epidemiológicos para sospechar una liberación intencionada de agentes químicos o biológicos. La presencia de un gran número de víctimas agrupadas en el tiempo y el espacio debe aumentar el índice de sospecha, así como los casos inesperados de muertes o enfermedades graves. Los casos no habituales en un determinado lugar, en un cierto grupo de edad o durante una temporada concreta pueden autorizar, asimismo, una investigación más exhaustiva. Los brotes simultáneos de una enfermedad en zonas no contiguas, así como las epidemias de múltiples enfermedades en la misma área deben hacer pensar en una diseminación intencional (como en el 2001 con los ataques con cartas que transmitían carbunco). Incluso un único caso de una enfermedad rara, como el carbunco o determinadas fiebres hemorrágicas, será sospechoso, y un único caso de viruela casi con toda probabilidad será debido a una emisión intencionada. Un gran número de animales muertos podría proporcionar pruebas de una emisión en aerosol no natural y demostraría tasas de ataque dispares entre quienes se encuentran en el interior o el exterior de sus casas en un momento determinado.

En un caso de víctimas en masa, el diagnóstico puede basarse, necesariamente, en el contexto clínico. El diagnóstico de intoxicación por un agente nervioso se basa principalmente en el reconocimiento clínico y la respuesta del paciente al tratamiento con el antídoto. Varios dispositivos sencillos de detección rápida, desarrollados para usos militares, son capaces de detectar la presencia de agentes nerviosos en el ambiente. Algunos de ellos ya están registrados comercialmente y están disponibles en determinados servicios de urgencias y vehículos de protección civil. Las determinaciones de acetilcolinesterasa en plasma o eritrocitos de las víctimas de agentes nerviosos pueden ser útiles en el pronóstico a largo plazo, pero la correlación entre las concentraciones de colinesterasa y los efectos clínicos suele ser escasa, por lo que la prueba no suele estar disponible en caso de urgencia.

El **botulismo** debe sospecharse clínicamente en los pacientes que presentan una parálisis flácida, simétrica y descendente. Aunque el diagnóstico diferencial del botulismo incluye otros trastornos neurológicos poco habituales, como la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré, la presencia de muchas víctimas con síntomas similares ayudaría en la determinación de un brote de botulismo. La electromiografía es útil para apoyar el diagnóstico.

Inicialmente, el diagnóstico de la **intoxicación por cianuro** también podría realizarse ante la expresión clínica típica del síndrome tóxico. Una acidosis metabólica con un hiato aniónico anormalmente alto y un aumento del ácido láctico en sangre, junto con una concentración de oxígeno en sangre venosa mixta más elevada de la esperada apoya el diagnóstico clínico. Las concentraciones elevadas de cianuro en sangre pueden confirmar la sospecha clínica.

De todos los agentes químicos y biológicos, los únicos para los que la terapia debe ser inmediata y obligatoria, sin esperar un diagnóstico definitivo, ya que puede salvar la vida, son los agentes nerviosos y la intoxicación por cianuro. Si se sospechan estos agentes, deben ser tratados antes de esperar a una mayor certeza diagnóstica, ya que pueden producir la muerte muy rápidamente.

El **carbunco** debe sospecharse al encontrar bacilos grampositivos en la biopsia de piel (en el caso de enfermedad cutánea), el frotis sanguíneo, el líquido pleural o el líquido cefalorraquídeo. Las radiografías de tórax con un mediastino ensanchado en el contexto de fiebre y signos constitucionales y en ausencia de otra explicación obvia (p. ej., traumatismo directo o infección posquirúrgica) también deben llevar a considerar el diagnóstico. La confirmación puede obtenerse por hemocultivos.

El diagnóstico de **peste** puede igualmente sospecharse al observar bacilos en «alfiler» bipolares en las tinciones de Gram o Wayson de esputo o de material aspirado de un ganglio linfático; la confirmación se obtiene cultivando *Y. pestis* en sangre, esputo o aspirado de ganglios linfáticos. El microorganismo crece en agar sangre estándar o en agar MacConkey TRA, pero no suele ser identificado por los sistemas automáticos. *F. tularensis,* el agente causal de la tularemia, crece muy poco en medios estándar; su crecimiento aumenta en un medio con cisteína. Sin embargo, debido a su enorme infecciosidad, muchos laboratorios prefieren hacer un diagnóstico serológico mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

La **viruela** puede sospecharse por motivos clínicos y confirmarse mediante cultivo o microscopia electrónica de costras o líquido de vesículas, aunque la manipulación de material clínico de supuestas víctimas de viruela solamente debe efectuarse en laboratorios de salud pública capaces de utilizar las máximas precauciones de contención biológica (nivel de seguridad biológica 4). Deben tomarse precauciones parecidas con las muestras de pacientes con fiebres hemorrágicas diversas.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención pueden considerarse tanto en el contexto preexposición como postexposición. La **protección preexposición** contra un ataque químico o biológico puede consistir en medidas físicas, químicas o inmunológicas. La **protección física** contra un ataque primario suele suponer el uso de máscaras de gas y trajes protectores; este equipamiento lo utilizan los militares y determinados equipos de respuesta a materiales peligrosos, pero no es probable que estén disponibles para la población civil cuando tenga lugar una emisión. Sin embargo, es necesario que el personal médico comprenda los principios de la protección física, así como su aplicación al control de la infección y a la propagación de contaminación.

La peste neumónica se propaga a través de gotitas respiratorias. Las precauciones contra ellas, incluido el uso de simples mascarillas de cirugía, están por tanto justificadas para el personal sanitario cuando se presta asistencia a pacientes con peste. La viruela se transmite por núcleos goticulares. Las precauciones para la transmisión por el aire, tales como (idealmente) una máscara con filtro de alta eficiencia para partículas de aire, están justificadas con víctimas de viruela. Los pacientes con ciertas fiebres virales hemorrágicas, como las causadas por los filovirus (ébola, marburg) y arenavirus, deben ser atendidos utilizando una combinación de las precauciones de contacto y gotas, de manera ideal en una unidad especializada de biocontención. Muchas otras víctimas por agentes biológicos pueden ser atendidas con seguridad utilizando las precauciones estándar. En el caso de productos químicos, la presencia residual de gas mostaza o un agente nervioso en la

piel o la ropa de las víctimas puede representar un riesgo para el personal médico. A tales víctimas, siempre que sea posible, hay que quitarles la ropa y descontaminarlas con cantidades copiosas de agua antes de prestarles un tratamiento médico amplio. Muchos otros agentes químicos son bastante volátiles, por lo que su propagación entre pacientes o de paciente a cuidador es poco probable.

La **profilaxis química preexposición** podría utilizarse basándose en informes creíbles de los servicios de inteligencia. Si los funcionarios consideran que la amenazante liberación de un agente biológico concreto parece inminente podrían distribuirse antibióticos a la población de forma previa a la exposición. Las ocasiones para emplear tal estrategia parecen ser limitadas, si bien las autoridades federales y estatales están revisando varios mecanismos para su utilización. En entornos militares, la piridostigmina está aprobada por la FDA como pretratamiento contra un ataque previsto con agentes nerviosos. No está aprobado para su uso en niños, y no es probable que se recomiende en entornos civiles.

Aunque se han desarrollado vacunas autorizadas **(medidas inmunológicas preexposición)** contra el carbunco y la viruela, es posible que la utilización generalizada de cualquiera de las dos vacunas sea problemática, especialmente en los niños. La vacuna del carbunco solo está autorizada en personas de 18 años de edad y mayores y se administra en una serie de cinco dosis durante 18 meses y requiere dosis de refuerzo anuales. Estas consideraciones, junto con un suministro limitado, hacen poco probable el empleo de la vacuna actual del carbunco a gran escala en la población civil, aunque hay una nueva vacuna recombinante de carbunco en desarrollo y que se está estudiando como una serie de tres dosis.

También hay obstáculos importantes para el empleo generalizado de la vacuna de la viruela, aunque los especialistas de salud pública han contemplado la reanudación de una campaña de vacunación. Mientras que en el pasado la vacuna de la viruela (preparada a partir del virus vacuna, un orthopoxvirus relacionado con la viruela) fue utilizada con seguridad y éxito incluso en los niños más pequeños, conlleva una tasa relativamente alta de complicaciones en algunos pacientes. Puede producirse una *vaccinia fetal* y sobrevenir la muerte cuando se vacuna a mujeres embarazadas. Asimismo, la *vaccinia gangrenosa,* una complicación frecuentemente mortal, puede aparecer cuando se vacuna a personas inmunodeprimidas. El *eczema vaccinatum* se presenta en caso de dermatosis previas (dermatitis atópica). La encefalitis grave relacionada con la vacuna era bien conocida durante la era de la vacunación generalizada; dado que esto ocurre en las primovacunaciones podría afectar de manera desproporcionada a pacientes pediátricos. La autoinoculación puede suceder cuando el virus presente en el sitio de vacunación se transmite manualmente a otras zonas de la piel o al ojo. Se supone que los niños más pequeños tienen un mayor riesgo de esta transmisión involuntaria. Se han descrito casos de miocarditis tras la vacunación en reclutas del ejército.

Para controlar estas complicaciones, la inmunoglobulina antivariólica debería estar disponible cuando se emprende una campaña de vacunación. Debe administrarse inmunoglobulina antivariólica (0,6 mg/kg i.m.) a los pacientes vacunados que sufren complicaciones graves o a individuos significativamente inmunodeprimidos expuestos a la viruela y en quienes la vacunación podría ser poco segura. Se está utilizando con éxito un compuesto, el tecovirimat, con un procedimiento de fármaco nuevo en investigación que permite tratar a personas (incluso niños) que presenten complicaciones graves de la vacuna. La vacuna actual, obtenida mediante cultivo (ACAM2000), la inmunoglobulina antivariólica y el tecovirimat pueden obtenerse, si es necesario, tras consultar con las autoridades de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Además de su posible papel en la profilaxis preexposición, se cree que la vacunación puede ser eficaz en la profilaxis postexposición si se administra en los cuatro primeros días tras la exposición.

La vacuna del carbunco puede emplearse igualmente en el periodo postexposición. Algunas autoridades recomiendan tres dosis de esta vacuna junto con la quimioprofilaxis postexposición después de una exposición documentada a aerosoles de esporas de carbunco. Sin embargo, la administración postexposición de antibióticos orales constituye el pilar del tratamiento para las víctimas asintomáticas que se cree que han estado expuestas al carbunco, así como a otras bacterias, como la peste o la tularemia. Los regímenes profilácticos adecuados para varias exposiciones biológicas se resumen en la tabla 741.2.

TRATAMIENTO

Los tratamientos recomendados para las enfermedades manifiestas producidas por varios agentes químicos y biológicos están recogidos en las tablas 741.2, 741.3 y 741.4. Es probable que los médicos que atiendan a las víctimas tengan que tomar decisiones terapéuticas antes de que estén disponibles los resultados de una prueba de confirmación y en situaciones en que el diagnóstico no se conoce con certeza. En concreto, es necesario que el personal hospitalario, llevando los equipos de protección personal adecuados, realice la descontaminación de pacientes expuestos a agentes químicos que no hayan sido correctamente descontaminados antes de llegar al hospital (v. tabla 741.4). En tales casos, resulta útil destacar que muchas enfermedades y síntomas provocados por agentes químicos y biológicos se resolverán

Tabla 741.2 Agentes fundamentales de terrorismo biológico

ENFERMEDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	PERIODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO	TRATAMIENTO INICIAL	PROFILAXIS
Carbunco (inhalación) Los pacientes que están clínicamente estables después de 14 días pueden cambiarse a un solo fármaco (como se describe en la sección de profilaxis de esta tabla) para completar el ciclo de 60 días*	Pródromos febriles con progresión rápida a linfadenitis mediastínica, sepsis, *shock* y meningitis	1-5	Estándar	Ver tabla 741.3	**Ciprofloxacino 30 mg/kg/día v.o. cada 12 h**[†] (máximo 500 mg/dosis) *o* doxiciclina 4,4 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo 100 mg/dosis) *o* clindamicina 30 mg/kg/día v.o. cada 8 h (máximo 900 mg/dosis) *o* levofloxacino 16 mg/kg/día v.o. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) *o* **amoxicilina 75 mg/kg/día v.o. cada 8 h**[‡] (máximo 1 g/dosis) *o* penicilina VK 50-75 mg/kg/día cada 6-8 h
Peste (neumónica)	Pródromos febriles con progresión rápida a neumonía fulminante, hemoptisis, sepsis, coagulación intravascular diseminada	2-3	Gotitas (los primeros 3 días del tratamiento)	Gentamicina 2,5 mg/kg i.v. cada 8 h *o* doxiciclina 2,2 mg/kg i.v. cada 12 h *o* ciprofloxacino 15 mg/kg i.v. cada 12 h	Doxiciclina 2,2 mg/kg v.o. cada 12 h *o* ciprofloxacino 20 mg/kg v.o. cada 12 h

(Continúa)

Tabla 741.2 Agentes fundamentales de terrorismo biológico *(cont.)*

ENFERMEDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	PERIODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO	TRATAMIENTO INICIAL	PROFILAXIS
Tularemia	Neumónica: fiebre de comienzo rápido con neumonía fulminante Tifoidea: fiebre, malestar general, dolor abdominal	2-10	Estándar	Igual que la peste	Igual que la peste
Viruela	Pródromos febriles con exantema sincrónico vesiculopustuloso centrífugo	7-17	Transmisión aérea (+ contacto)	Tratamiento de soporte	La vacunación puede ser eficaz si se administra en los primeros días tras la exposición
Botulismo	Afebril: parálisis flácida descendente con parálisis de pares craneales	1-5	Estándar	Tratamiento de soporte, la antitoxina (v. texto) puede parar la progresión de los síntomas pero es improbable que los revierta	Ninguna
Fiebres hemorrágicas víricas	Pródromos febriles con progresión rápida a *shock*, púrpura y diátesis hemorrágica	4-21	Contacto (considerar transmisión aérea en caso de hemorragia masiva)	Tratamiento de soporte; la ribavirina puede ser beneficiosa en el tratamiento de la fiebre de Lassa, y quizás otras fiebres hemorrágicas por arenavirus	La ribavirina ha demostrado eficacia en la profilaxis postexposición de la fiebre de Lassa

[†]Los fármacos de elección se muestran en negrita.
[‡]La penicilina y la amoxicilina solo se deben usar cuando se sepa que la cadena de bacilos de carbunco es sensible.

Tabla 741.3 Tratamiento del carbunco inhalado en niños

CUANDO LA MENINGITIS NO SE HA DESCARTADO*	CUANDO LA MENINGITIS SE HA DESCARTADO
1. Una fluoroquinolona bactericida: Ciprofloxacino 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h[†] (máximo 400 mg/dosis) *o* Levofloxacino 16 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) *o* Moxifloxacino 12 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 200 mg/dosis; para niños entre 3 meses y 2 años); 10 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños de 2-5 años); 8 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños de 6-11 años); 400 mg i.v. cada 12 h (para niños >12 años y >45 kg)	1. Una fluoroquinolona bactericida: Ciprofloxacino 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 400 mg/dosis) *o* Levofloxacino 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 250 mg/dosis) *o* Imipenem 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 1 g/dosis) *o* Vancomicina 60 mg/kg/día i.v. cada 8 h *o* **Penicilina G 400.000 U/kg/día i.v. cada 4 h** (máximo 4 MU/dosis) *o* Ampicilina 200 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 3 g/dosis)
2. Un segundo antibiótico bactericida: Meropenem 120 mg (kg/día i.v. cada 8 h (máximo 2 g/dosis) *o* Imipenem 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 1 g/dosis *o* Doripenem 120 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 1 g/dosis) *o* Vancomicina 60 mg/kg/día i.v. cada 8 h *o* **Penicilina G 400.000 U/kg/día i.v. cada 4 h**[‡] (máximo 4 MU/dosis) *o* Ampicilina 400 mg/kg/día i.v. cada 6 h (máximo 3 g/dosis)	
3. Un inhibidor de la síntesis proteica **Linezolid 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h** (para niños <12 años); 30 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños >12 años; máximo 600 mg/dosis) *o* Clindamicina 40 mg/kg/día i.v. cada 8 h (máximo 900 mg/dosis) *o* Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 300 mg/dosis) *o* Cloranfenicol 100 mg/kg/día i.v. cada 6 h	2. Un inhibidor de la síntesis proteica **Clindamicina 40 mg/kg/día i.v. cada 8 h** (máximo 900 mg/dosis) *o* Linezolid 30 mg/kg/día i.v. cada 8 h (para niños <12 años); 30 mg/kg/día i.v. cada 12 h (para niños >12 años; máximo 600 mg/dosis) *o* Rifampicina 20 mg/kg/día i.v. cada 12 h (máximo 300 mg/dosis) *o* Doxiciclina 4,4 mg/kg/día i.v. cada 12 h; 200 mg i.v. dosis de carga, seguidos de 100 mg i.v. cada 12 h (para niños >45 kg)

*La meningitis ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes con carbunco inhalado.
[†]Los fármacos de elección se muestran en negrita.
[‡]La penicilina y la ampicilina solo se deben usar cuando se sepa que la cadena de bacilos de carbunco es sensible.

espontáneamente y solo necesitarán tratamiento de soporte. La mayoría de casos de exposiciones a cloro y fosgeno pueden tratarse con éxito prestando una meticulosa atención a la oxigenación y al balance hídrico. Las víctimas por gas mostaza pueden requerir tratamiento de soporte multisistémico, pero no existe un antídoto ni un tratamiento específicos. Muchas enfermedades víricas, como la viruela, muchas fiebres víricas hemorrágicas y las encefalitis equinas pueden controlarse también con tratamiento de soporte.

Además de garantizar la oxigenación, ventilación e hidratación adecuadas es necesario que el médico proporcione tratamientos empíricos específicos urgentemente. La aparición brusca de los síntomas neuromusculares graves puede indicar intoxicación por un agente nervioso y se debería administrar atropina (0,05 mg/kg) con prontitud por sus efectos antimuscarínicos. Aunque la atropina alivia el broncoespasmo y la bradicardia, reduce las secreciones bronquiales y mejora los efectos gastrointestinales de náuseas,

Tabla 741.4 Agentes fundamentales de terrorismo químico

AGENTE	TOXICIDAD	HALLAZGOS CLÍNICOS	COMIENZO	DESCONTAMINACIÓN*	TRATAMIENTO
NERVIOSOS					
Tabún, sarín, somán, VX	Anticolinesterasa: efectos muscarínicos, nicotínicos y en el SNC	Vapor: miosis, rinorrea, disnea Líquido: diaforesis, vómitos Ambos: coma, parálisis, convulsiones, apnea	Segundos: vapor Minutos-horas: líquido	Vapor: aire fresco, quitar ropas, lavado de pelo Líquido: quitar ropas, lavado abundante de piel y pelo con agua y jabón, irrigación ocular	ABC. Atropina: 0,05 mg/kg i.v.[†], i.m.[‡] (mín. 0,1 mg, máx. 5 mg), repetir cada 2-5 min snec si secreciones o broncoespasmo marcados Pralidoxima: 25 mg/kg i.v., i.m.[§] (máx. 1 g i.v.; 2 g i.m.), puede repetirse en 30-60 min snec, luego otra vez cada 1 h 1 o 2 dosis snec para debilidad persistente o necesidades elevadas de atropina Diazepam: 0,3 mg/kg (máx. 10 mg) i.v.; lorazepam: 0,1 mg/kg i.v., i.m. (máx. 4 mg); midazolam: 0,2 mg/kg (máx. 10 mg) i.m. snec, por convulsiones o exposición grave
VESICANTES					
Gas mostaza	Alquilación	Piel: eritema, vesículas Ojo: inflamación Vía respiratoria: inflamación	Horas	Piel: agua y jabón Ojos: agua (eficaz si se realiza a los pocos minutos de la exposición)	Asistencia sintomática
Lewisita	Arsenical		Dolor inmediato	Piel: Agua y jabón Ojos: agua (efectivo solo si se hace dentro de los primeros minutos tras la exposición)	Posiblemente BAL 3 mg/kg i.m. cada 4-6 h para los efectos sistémicos de lewisita en casos graves
PULMONARES					
Cloro, fosgeno	Liberación de HCl, alquilación	Irritación de ojos, nariz y faringe (sobre todo el cloro) Respiratorio: broncoespasmo, edema pulmonar (sobre todo el fosgeno)	Minutos: irritación de ojos, nariz y faringe, broncoespasmo Horas: edema pulmonar	Aire fresco Piel: agua	Asistencia sintomática (v. texto)
CIANURO					
	Citocromo oxidasa Inhibición: anoxia celular, acidosis láctica	Taquipnea, coma, convulsiones, apnea	Segundos	Aire fresco	ABC, oxígeno al 100%
				Piel: agua y jabón	Bicarbonato sódico snec para la acidosis metabólica; hidroxicobalamina 70 mg/kg i.v. (máx. 5 g) o aplicando la pauta siguiente (v. texto):
				Nitrito sódico (3%): dosis (ml/kg) (máx. 10 ml)	*Concentración de Hb estimada (g/dl)*
				0,27	10
				0,33	12 (estimación promedio en niños)
				0,39	14
				Seguido de tiosulfato sódico (25%): 1,65 ml/kg (máx. 50 ml)	

*Descontaminación, especialmente para los pacientes con exposición importante a agente nervioso o vesicante; debe llevarse a cabo por profesionales sanitarios vestidos con el equipamiento adecuado de protección personal. Para el personal de urgencia esto consiste en ropa corporal, botas y guantes resistentes a productos químicos y no encapsulados, con una máscara/capucha purificadora de aire de rostro entero.

[†]La vía intraósea es, probablemente, equivalente a la intravenosa.

[‡]La atropina puede tener algún efecto beneficioso a través del tubo endotraqueal, así como el ipratropio en aerosol. Véase también la tabla 741.5.

[§]La pralidoxima se reconstituye a 50 mg/ml (1 g en 20 ml de agua) para administración i.v. y la dosis total se perfunde durante 30 minutos, o puede administrarse en infusión continua (una dosis de carga de 25 mg/kg durante 30 min, después 10 mg/kg/h). Para uso i.m. debe diluirse a una concentración de 300 mg/ml (1 g añadido a 3 ml de agua, por analogía con la concentración del autoinyector Mark 1 del ejército de Estados Unidos) para lograr un volumen aceptable para inyectar. Véase también la tabla 741.5.

ABC, vía respiratoria *(Airway)*, respiración *(Breathing)* y soporte circulatorio *(Circulatory)*; BAL, antilewisita británica; Hb, hemoglobina; SNC, sistema nervioso central; snec, según necesidades.

Adaptada de Henretig FH, Cieslak TJ, Eitzen EM: Biological and chemical terrorism, *J Pediatr* 141:311-326, 2002.

Tabla 741.5 Recomendaciones para el empleo de autoinyectores pediátricos para ataques en masa o cuidados prehospitalarios*

TRATAMIENTO CON AUTOINYECTOR DE ATROPINA

EDAD APROXIMADA	PESO APROXIMADO (kg)	TAMAÑO DEL AUTOINYECTOR (mg)
<6 meses	<7,5	0,25
6 meses-4 años	7,5-18	0,5
5-10 años	18-30	1,0
>10 años	>30	2,0

TRATAMIENTO CON AUTOINYECTOR DE PRALIDOXIMA

EDAD APROXIMADA (AÑOS)	PESO APROXIMADO (kg)	NÚMERO DE AUTOINYECTORES	DOSIS DE PRALIDOXIMA (mg/kg)
3-7	13-25	1	24-46
8-14	26-50	2	24-46
>14	>50	3	<35

*Considerar el uso de autoinyectores para ataques en masa cuando el acceso i.v. o cuando la administración i.m. más precisa calculada en mg/kg sea poco práctica, logísticamente hablando. La dosis inicial con autoinyectores de atropina es de un autoinyector de cada tamaño recomendado. La dosis inicial con autoinyectores de pralidoxima es el número recomendado de autoinyectores (con la dosis prevista para adultos, 600 mg). Estos últimos también pueden inyectarse en un vial vacío estéril cuyo contenido se extraerá mediante una aguja con filtro usando una jeringa pequeña, convirtiéndose así en una fuente de solución de pralidoxima concentrada (300 mg/ml) lista para la inyección i.m. a los lactantes. Pueden encontrarse autoinyectores con las dosis para adultos tanto de atropina como de pralidoxima en un mismo inyector; podrían utilizarse en niños ≥3 años en lugar de 2 inyectores individuales con la dosis indicada anteriormente para la pralidoxima.

vómitos y diarrea, no mejora la parálisis muscular esquelética. La pralidoxima (también conocida como *2-PAM*) escinde la estructura del organofosfato de la colinesterasa y regenera la enzima intacta si no se ha producido su «envejecimiento». El efecto es más prominente en la unión neuromuscular y mejora la fuerza muscular. Su rápida administración (en dosis de 25 mg/kg) se recomienda como adyuvante de la atropina en todos los casos graves.

Lo ideal es que tanto la atropina como la pralidoxima se administren por vía intravenosa (i.v.) en los casos graves, aunque la vía intraósea puede ser aceptable. Algunos expertos recomiendan que la atropina se administre por vía intramuscular (i.m.) en presencia de hipoxia para evitar las arritmias asociadas a la vía i.v. Muchos equipos médicos de urgencias cuentan ahora con estuches autoinyectores, del tipo que emplean los militares, que contienen atropina y 2-PAM para inyección i.m. Están autorizados los inyectores pediátricos de atropina, aunque los estuches para adultos (con 2 mg de atropina y 600 mg de pralidoxima) pueden utilizarse en niños mayores de 2-3 años (tabla 741.5). Los autoinyectores no se pueden usar tan fácilmente en niños pequeños.

Los estudios en animales respaldan la administración profiláctica sistemática de dosis anticonvulsivantes de benzodiazepinas, incluso en ausencia de actividad convulsiva observable. En la actualidad, la única benzodiazepina aprobada es el diazepam, pero la aprobación por la FDA del midazolam, que muestra una actividad superior contra las convulsiones inducidas por agentes nerviosos en múltiples modelos animales, se prevé en los próximos años.

En el contexto del terrorismo, los **síntomas neuromusculares tardíos** pueden ser debidos a botulismo. El tratamiento de soporte, con atención meticulosa al soporte ventilatorio, es el pilar terapéutico. Dicho soporte puede ser necesario durante varios meses, lo que hace que el manejo de un brote a gran escala sea especialmente problemático en cuanto a recursos médicos. Existe una antitoxina botulínica equina heptavalente autorizada (tipos A-G) disponible a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (1-800-232-4636). Es poco probable que la administración de esta antitoxina haga retroceder la enfermedad en pacientes sintomáticos, pero puede evitar que progrese. Además, un producto de investigación pentavalente (tipos A-E), autorizado para el tratamiento del botulismo de tipo A y B, Botulism Immune Globulin Intravenous (humana), BabyBIG, está disponible a través del California Department of Health Services (1-916-327-1400), específicamente para el tratamiento del botulismo infantil.

La **aparición rápida de síntomas respiratorios** puede indicar una exposición a cloro, fosgeno, cianuro u otros tóxicos químicos industriales. Aunque el pilar del tratamiento, en prácticamente todas estas exposiciones, consiste en el traslado a zonas con aire fresco y el tratamiento intensivo de soporte, la intoxicación por cianuro suele requerir la administración de antídotos específicos.

El antídoto clásico para el cianuro utiliza un nitrito junto a tiosulfato sódico y se administra en dos fases. En primer lugar se administra un producto formador de metahemoglobina, como el nitrito sódico, ya que la metahemoglobina tiene una afinidad alta por el cianuro y provoca su disociación de la citocromo oxidasa. La dosis de nitrito en los niños debe basarse en el peso corporal para evitar la formación excesiva de metahemoglobina y la hipotensión inducida por nitritos. Por las mismas razones, los nitritos deben infundirse lentamente durante 5-10 minutos. Después se administra un donante de azufre, como el tiosulfato sódico. Este compuesto es utilizado por la enzima hepática rodanasa, que convierte el cianuro en tiocianato, un compuesto menos tóxico que se excreta por la orina. El tratamiento con tiosulfato es eficaz en sí mismo y relativamente benigno y puede utilizarse en monoterapia en casos leves y moderados. El nitrito sódico y el tiosulfato sódico están empaquetados juntos en los estuches estándar de antídotos, junto con nitrito de amilo, un sustituto del nitrito sódico, que puede ser inhalado en contextos prehospitalarios donde no existe acceso i.v.

Otro antídoto que puede obtenerse en Estados Unidos es la hidroxicobalamina, que intercambia su grupo hidroxi por cianuro formando cianocobalamina (vitamina B_{12}) inocua, que después es excretada por los riñones. El uso de hidroxicobalamina no presenta complicaciones, como la posibilidad de hipotensión inducida por nitritos o metahemoglobinemia, y posee una toxicidad baja. La dosis recomendada es de 5 g en adultos o 70 mg/kg en niños, administrada por vía i.v. durante 15 minutos. Puede repetirse una segunda dosis (2,5-5 g en adultos; 35-70 mg/kg en niños) en pacientes graves. Los efectos secundarios consisten en hipertensión ligera y enrojecimiento de la piel, las mucosas y la orina, que puede durar varios días. Si bien no hay estudios controlados en el ser humano en los que se compare la administración de tratamientos con hidrocobalamina con nitrito/tiosulfato, muchos autores opinan que el perfil de eficacia y seguridad de la hidroxicobalamina favorece su uso como antídoto de elección para el cianuro, especialmente en niños en el contexto de un ataque en masa. Para utilizar la hidroxicobalamina, sin embargo, debe mezclarse inmediatamente la solución antes de su uso, en el campo si es necesario, por lo que la primera ayuda humanitaria debe estar debidamente capacitada para emplearla.

La investigación con animales indica un pequeño beneficio del tratamiento con esteroides para mitigar la lesión pulmonar después de la inhalación de cloro y, por tanto, se considerará el uso de esteroides en caso de exposición al cloro, en particular como adyuvante de los broncodilatadores en los casos que cursan con broncoespasmo o con antecedentes de asma. Además, se ha descrito el alivio sintomático después de la exposición al cloro con bicarbonato sódico al 3,75% nebulizado, aunque se desconoce el impacto de este régimen en el daño pulmonar. Los modelos con animales también indican el beneficio obtenido con fármacos antiinflamatorios, como el ibuprofeno y la *N*-acetilcisteína, que parecen mejorar el edema de pulmón provocado por fosgeno, y la utilización de ventilación con volumen corriente bajo (ventilación protectora), aunque los resultados de estas intervenciones aún no se han descrito en estudios clínicos.

En los casos en que el **comienzo tardío de síntomas respiratorios** puede deberse a un ataque terrorista hay que considerar la administración empírica de un antibiótico eficaz contra el carbunco, la peste y la tularemia. El ciprofloxacino (10-15 mg/kg i.v. cada 12 horas), el levofloxacino (8 mg/kg i.v. cada 12 horas) o la doxiciclina (2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas) son elecciones razonables. Aunque las cepas naturales de *B. anthracis* son, generalmente,

bastante sensibles a la penicilina G, se eligen estos fármacos porque existen cepas resistentes a penicilina. Además, el ciprofloxacino y la doxiciclina son eficaces contra casi todas las cepas conocidas de *Y. pestis* y *F. tularensis*. La preocupación sobre la existencia de β-lactamasas inducibles en *B. anthracis* ha llevado a algunos expertos a recomendar uno o dos antibióticos adicionales en pacientes con carbunco por inhalación. La rifampicina, la vancomicina, la penicilina o la ampicilina, la clindamicina, el imipenem y la claritromicina son elecciones razonables basándose en los datos de sensibilidad *in vitro.* Debido a que *B. anthracis* depende para su virulencia de la síntesis de dos toxinas proteicas, la toxina del edema y la toxina letal, los fármacos que actúan en el ribosoma para interrumpir la síntesis proteica (p. ej., la clindamicina y los macrólidos) proporcionan una ventaja teórica. La frecuente implicación meníngea entre las víctimas de carbunco inhalado hace que se prefieran fármacos con mayor penetración en el sistema nervioso central. El tratamiento del carbunco se detalla en la tabla 741.3.

El raxibacumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión del antígeno del carbunco a los receptores celulares, evitando así que las toxinas accedan al interior de las células, está aceptado para tratar la inhalación de carbunco combinado con antibióticos, como el obiltoxaximab, que neutraliza las toxinas del carbunco. La posología en adultos es de 40 mg/kg en infusión i.v. durante 2 horas y 15 minutos. La posología pediátrica depende del peso: para niños que pesen ≤15 kg se administran 80 mg/kg; si el peso es >15-50 kg la dosis es de 60 mg/kg; y si pesan >50 kg se administran 40 mg/kg. Se recomienda premedicar con difenhidramina i.v. o por vía oral (v.o.) 1 hora antes de la infusión.

En los pacientes con diagnóstico confirmado de peste o tularemia, la estreptomicina (15 mg/kg i.m. cada 12 horas) siempre se consideró el fármaco de elección. Como este antibiótico no suele estar disponible, muchos expertos consideran la gentamicina (2,5 mg/kg i.v./i.m. cada 8 horas) como la elección preferida para el tratamiento. Además del ciprofloxacino, el levofloxacino y la doxicilina, también el cloranfenicol (25 mg/kg i.v. cada 6 horas) es una alternativa aceptable que debe utilizarse en el 6% de los casos de peste neumónica con meningitis concomitante. El tratamiento de la peste neumónica debe iniciarse en las primeras 24 horas tras el comienzo de los síntomas para que sea eficaz. No existe mucha experiencia clínica con las lesiones pulmonares inducidas por ricina. Se espera que el tratamiento esté basado en las medidas de soporte vital.

El tratamiento de la **lesión producida por un agente vesicante** es similar al que requieren los quemados y es, en gran parte, sintomático (v. cap. 92). La principal diferencia entre las quemaduras térmicas y las quemaduras vesicantes es que las bajas por quemaduras vesicantes no necesitan los grandes volúmenes de líquido requeridos por las víctimas de quemaduras térmicas, ya que su epidermis permanece intacta. Estos pacientes corren el riesgo de hiperhidratación si son tratados con protocolos de quemadura térmica. Las víctimas de gas mostaza se beneficiarán de la aplicación de lociones balsámicas para la piel, como calamina, y de la administración de analgésicos. La intubación precoz de los pacientes gravemente expuestos está justificada para protegerles del compromiso edematoso de la vía respiratoria. Puede precisarse oxígeno y ventilación mecánica y es de suma importancia una meticulosa atención a la hidratación. Los estudios en curso señalan la posible utilidad de la *N*-acetilcisteína por vía oral para mitigar los daños pulmonares crónicos causados por el gas mostaza. Las víctimas de lewisita pueden ser tratadas, en su mayoría, de la misma manera que las afectadas por gas mostaza. Además, el dimercaprol (antilewisita británica) en aceite de cacahuete, administrado por vía i.m., puede mejorar los efectos sistémicos de la lewisita.

El tratamiento de las víctimas sintomáticas de la viruela es también de soporte en gran parte, siendo de primordial importancia la atención al control del dolor, al estado de hidratación y a la suficiencia respiratoria. El cidofovir, un compuesto antivírico parenteral autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH, tiene eficacia *in vitro* contra la viruela y otros orthopoxvirus. Su utilidad para tratar a víctimas de viruela no está probada. Además, en caso de afrontar un brote importante de enfermedad, el uso parenteral a gran escala de este fármaco podría resultar problemático. El tecovirimat, que se ha comentado anteriormente, ofrece una actividad *in vitro* excelente contra los orthopoxvirus, aunque aún no se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de los pacientes con viruela.

En todas las bajas químicas, pero especialmente si se sospecha de un agente líquido como VX o mostaza, la descontaminación es crucial y debe considerarse una intervención médica primaria. Si bien esto ha sido parte de la doctrina de las víctimas en los entornos civiles y militares durante décadas, solo recientemente se ha dispuesto de información para cuantificar su valor. En el trabajo reciente, aún no publicado, financiado por el gobierno de los Estados Unidos y llevado a cabo por Public Health England y la Universidad de Hertfordshire, el quitarse la ropa eliminó el 90% de la contaminación en los voluntarios normales y, después de esto, el ducharse con agua o jabón y agua eliminó el 99% de la contaminación. Esto tiene enormes implicaciones para el manejo hospitalario de las bajas posiblemente contaminadas, incluidos los niños, y los hospitales deben planear ejecutar la misión de descontaminación a todos los niveles.

Una herramienta de planificación útil para los médicos que se enfrentan a una emergencia química aguda es la página web de la National Library of Medicine, Chemical Emergency Medical Management (http://chemm.nlm.nih.gov), que contiene una herramienta rápida que ayuda al médico a realizar una identificación sindrómica similar a la utilizada en este capítulo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 742
Enfermedad psicogénica masiva

Jonathan W. Mink

La *enfermedad psicógena masiva* se refiere a la rápida propagación de los signos y síntomas de una enfermedad que afecta a los miembros de un grupo cohesionado, que se origina a partir de una alteración del sistema nervioso que conlleva excitación, pérdida o alteración de la función, por lo que las quejas físicas que se exhiben inconscientemente no tienen una etiología orgánica correspondiente. La enfermedad psicógena masiva comparte características en común con el trastorno de conversión (v. cap. 35) en que los síntomas no se producen conscientemente y son típicamente de naturaleza sensitivomotora. Los síntomas físicos están asociados con angustia y deterioro significativos; comúnmente interfieren con la actividad en la escuela o en el hogar y afectan a las relaciones con los compañeros. La enfermedad psicógena masiva también se ha denominado en el pasado «histeria colectiva», aunque la mayoría de la comunidad médica se ha alejado del término «histeria». Algunos expertos han argumentado que «funcional» es un término mejor utilizado que «psicógeno», porque no implica etiología y no refuerza el pensamiento dualista acerca de que la mente está separada del cerebro. Sin embargo, la *enfermedad psicógena masiva* es el término más utilizado hoy en día.

Se sabe mucho menos sobre los fundamentos biológicos y las características clínicas de la enfermedad psicógena masiva que sobre el trastorno de conversión y otros trastornos de síntomas somáticos. Sin embargo, hay algunas características importantes en común con el trastorno de conversión. Estas incluyen el inicio repentino y abrupto, la inconsistencia con la anatomía y la fisiología conocidas, las características atípicas y la inconsistencia de los síntomas con el tiempo. Las características específicas de la enfermedad psicógena masiva son la aparición de estos síntomas en un grupo cohesionado; la presencia de mayor ansiedad; la propagación de síntomas a través de la vista, el sonido o la comunicación oral (incluidas las redes sociales); y una elevada proporción mujer:hombre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Hay muchos ejemplos de enfermedades psicógenas masivas a lo largo de la historia. El más conocido es, quizás, el de las «brujas» de Salem. Los ejemplos más difundidos de enfermedades psicógenas masivas se dan en adultos, pero también hay varios informes en niños. Por ejemplo, en 2004, diez adolescentes de una escuela en la zona rural de Carolina del Norte desarrollaron episodios paroxísticos que se asemejan a la epilepsia o al síncope. Estas chicas pertenecían a un grupo social cohesionado (estudiantes en edad escolar en una escuela pequeña) y tenían síntomas similares. Se demostró que los síntomas no eran consistentes con el síncope o la epilepsia y, finalmente, se resolvieron después de un descanso de vacaciones de dos semanas de la escuela. Otro episodio en Le Roy, Nueva York, fue un brote de una enfermedad «similar a un tic» entre los estudiantes de secundaria. Los síntomas eran atípicos para los tics porque no estaban precedidos por un impulso premonitorio y no podían ser suprimidos con esfuerzo. Además, los síntomas fueron notablemente similares en todos los pacientes afectados. Los síntomas se resolvieron con el tiempo. En el ejemplo de Le Roy,

probablemente hubo un papel exacerbador tanto de las redes sociales como de los medios de comunicación, lo que amplificó la cohesión del grupo.

En un estudio de 280 incidentes químicos ambientales en el Reino Unido entre 2007 y 2008, el 7% se clasificó como enfermedad psicógena masiva de acuerdo con cinco criterios de diagnóstico: 1) presencia de síntomas somáticos (corporales); 2) conexión social preexistente entre dos o más de las personas afectadas; 3) propagación epidémica de síntomas; 4) atribución de los síntomas por parte de las personas afectadas (o por sus padres o cuidadores) a un agente amenazante externo de naturaleza física (generalmente química, biológica o radiológica) o espiritual; y 5) síntomas y signos que no son compatibles con la exposición ambiental especificada por las personas afectadas ni con ninguna otra exposición ambiental que, razonablemente, podría haber estado presente en el momento (o poco antes) del inicio de los síntomas.

Un estudio ha examinado la enfermedad psicógena masiva inducida experimentalmente. En un experimento controlado aleatorizado, los participantes fueron asignados a uno de los tres grupos para estudiar los efectos de una amenaza biológica simulada y los elementos del contagio social. Los tres grupos fueron: 1) grupo de control sin intervención; 2) grupo de inducción de enfermedades psicógenas; y 3) grupo de inducción de enfermedades psicógenas más medios de comunicación. A los grupos 2 y 3 se les dijo que el propósito del estudio era evaluar los efectos secundarios de un compuesto adyuvante para un medicamento contra la gripe. Se les dijo que el compuesto no producía efectos secundarios graves, pero se estaba evaluando con respecto a los efectos secundarios leves. En los grupos 2 y 3 se colocaron actores profesionales entre los participantes para fingir una enfermedad durante el estudio con síntomas de náuseas, mareos y dolor de cabeza. Al grupo 3 también se le mostró un documental sobre la pandemia de gripe de 1918. El video contenía entrevistas con los supervivientes e imágenes vívidas de muerte y enfermedad. Los dos grupos de inducción psicógena tuvieron 11 veces más síntomas que el grupo control. Si un sujeto tenía antecedentes de un evento traumático de depresión, era más probable que tuviera síntomas. La visualización del documental no se asoció con una mayor tasa de síntomas. Este estudio confirmó el papel del **«contagio social»** en la enfermedad psicógena masiva y proporcionó un modelo para futuros estudios de factores que conducen a dicho contagio.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

La enfermedad psicógena masiva generalmente es autolimitada, pero el tratamiento requiere tranquilizar a los pacientes y establecer una buena comunicación entre el médico y el paciente. Los modelos de explicación deben comunicarse de manera sensible para no parecer desdeñosos con los síntomas. Cuando los médicos y los pacientes no están de acuerdo por lo que hace a la «realidad» de la enfermedad, el pronóstico es peor. Por tanto, la atención de los medios, el desacuerdo médico y científico y los procedimientos legales deben gestionarse de manera que no exacerben los síntomas o la enfermedad.

En la enfermedad de Le Roy descrita anteriormente, el tratamiento variaba de un individuo a otro. Las estrategias de tratamiento incluyeron terapia cognitiva conductual, psicoterapia de apoyo, educación, farmacoterapia para la ansiedad coexistente y alteración del entorno social. Muchos de los pacientes buscaron múltiples opiniones médicas. Hubo frecuentes discusiones entre la salud pública y otros funcionarios médicos y los medios de comunicación locales. Una menor atención de los medios de comunicación pareció conducir a una mejoría más rápida de los síntomas en algunos pacientes.

Es útil para los médicos evitar la dicotomía de acercarse a la enfermedad utilizando un modelo médico en el que las enfermedades se consideran físicas o psicológicas. En contraste, un continuo bioconductual de la enfermedad caracteriza mejor la enfermedad como un espectro que va desde una etiología predominantemente biológica en un extremo, hasta una etiología predominantemente psicosocial en el otro. Es beneficioso para el paciente que el médico que le trata intente cambiar el énfasis desde la comprensión de la etiología hasta un camino hacia la recuperación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 743

Mordeduras animales y humanas

David A. Hunstad

Además de los perros y los gatos domésticos o callejeros hay muchos otros animales que pueden morder a los humanos. El perfil de estas mordeduras es variable en cada país y región, dependiendo de las condiciones de vida, las especies autóctonas y las posibilidades de que se produzca un encuentro.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo se producen decenas de millones de mordeduras de perro, que causan unas 55.000 muertes anuales por rabia (v. cap. 300). Las **mordeduras de perro** suponen un 80-90% de todas las mordeduras producidas en Estados Unidos; el 5-15% se debe a gatos, el 2-5% se debe a roedores y el resto se debe a conejos, hurones, animales de granja, monos y reptiles. Se estima que cada año 4,5 millones de personas son mordidas por perros en Estados Unidos; aproximadamente 885.000 de ellos acuden al médico. Las mordeduras de perros son las más frecuentes en Bangladesh, India, Pakistán y Myanmar; mientras que en Nepal, más de la mitad de las mordeduras se deben a ganado vacuno y búfalos, seguidos por perros, cerdos y caballos. Alrededor del 1% de las mordeduras de perro y el 6% de las mordeduras de gato ocurridas en Estados Unidos requieren hospitalización. Durante las tres últimas décadas se han producido aproximadamente 20 muertes anuales en Estados Unidos por lesiones originadas por perros; el 65% de ellas sucedieron en niños menores de 11 años. La raza del perro implicado en los ataques a niños fue variada; la tabla 743.1 describe el índice de riesgo de sufrir una mordedura mortal por razas. En comparación con otras razas, las mordeduras de pit bull ocasionan las mayores tasas de ingreso hospitalario, con una menor puntuación en la escala de Glasgow al ingreso y con un riesgo elevado de mortalidad. Los perros machos no castrados suponen aproximadamente el 75% de los ataques; las hembras lactantes suelen producir daño a los seres humanos cuando los niños intentan tocar a sus cachorros.

La mayoría de los ataques por perros en Estados Unidos ocurren en niños de entre 6 y 11 años, con una leve predilección por los niños sobre las niñas. Aproximadamente el 65% de los ataques ocurren cerca del hogar, el 75% de los animales que muerden son conocidos por los niños y puede decirse que casi el 50% de los ataques no fueron provocados. En Canadá se presentan estadísticas similares, donde el 70% de todas las mordeduras descritas en un estudio se produjeron en niños de 2 y 14 años; el 65% de los perros implicados en las mordeduras eran parte de la familia o de parientes.

De las, aproximadamente, 450.000 **mordeduras de gato** declaradas al año en Estados Unidos, casi todas son producidas por animales domésticos conocidos. Como no se suelen notificar las mordeduras de roedores (ratas, ratones, jerbos) se sabe poco sobre la epidemiología de estas lesiones o la incidencia de infección tras mordeduras o arañazos producidos por éstos.

Existen pocos datos acerca de la incidencia y las características demográficas de las lesiones por **mordedura humana** en pacientes pediátricos; sin embargo, los grupos de edad con mayor riesgo de sufrir una lesión de este tipo parecen ser los de niños en edad preescolar y primaria, y con frecuencia se produce en guarderías o escuelas de enseñanza infantil. En algunas series de casos, la proporción de mordeduras humanas es más alta entre los adolescentes, un grupo de edad en el que cada vez son más frecuentes los puñetazos en la boca durante las peleas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones por mordedura de perro pueden dividirse en tres categorías cuya incidencia es casi idéntica: abrasiones, heridas perforantes y laceraciones con o sin pérdida de tejido asociada. Las mordeduras de perro también pueden aplastar los tejidos. Por el contrario, el tipo más frecuente de lesión por mordedura de gatos y ratas es la herida perforante. Las mordeduras de gato suelen penetrar en tejidos profundos. Las lesiones por mordedura humana son de dos tipos: una herida por oclusión que se provoca cuando los dientes superiores e inferiores se juntan en una parte del cuerpo y una lesión en el puño cerrado que sucede cuando el puño, generalmente de la mano dominante, golpea los dientes de otro individuo.

Tabla 743.1 Razas de perros involucrados en ataques mortales, registro nacional de datos de 2007 del American Kennel Club, y riesgo relativo de provocar un ataque mortal

RAZA*	NÚMERO DE PERROS IMPLICADOS EN ATAQUES MORTALES	NÚMERO DE PERROS REGISTRADOS CON EL AKC	RIESGO RELATIVO DE ATAQUE MORTAL POR PERRO†
Pit bull‡	113	2.239	2.520
Mastín napolitano	2	357	280
Chow Chow	2	1.567	65
Rottweiler	18	14.211	65
Montaña de los Pirineos	2	1.916	50
Parson Russell terrier	1	1.096	45
Antiguo pastor inglés (Bobtail)	1	1.206	40
Husky siberiano	6	9.048	35
Bull Mastiff	1	3.735	15
Dóberman Pinscher	2	11.381	10
Pastor australiano o cruce	1	6.471	10
Cruce de mastín	1	7.160	5
Pastor alemán	4	43.376	5
Bóxer	1	33.548	1,5
Golden retriever o cruce	1	39.659	1,5
Labrador retriever o cruce	2	114.110	1
Total	**158**		

AKC, American Kennel Club.
*Solo se presentan los datos de las razas de perros cuya información de registro se encuentra disponible en el American Kennel Club (AKC). El AKC no registra el perro de presa canario, los híbridos de lobo ni los cruces de razas desconocidas.
†Los datos del labrador retriever y de los cruces de labrador están mezclados. El riesgo relativo se ha normalizado para el labrador retriever y para los cruces de labrador.
‡El término pit bull se refiere a perros de las siguientes razas: pit bull terrier americano, Staffordshire terrier americano y Staffordshire bull terrier.
De Bini JK, Cohn SM, Acosta SM, McFarland MJ, Muir MT, Michalek JE; TRISAT Clinical Trials Group: Mortality, mauling, and maiming by vicious dogs, *Ann Surg* 253(4):791-797, 2011, Table 2.

DIAGNÓSTICO

La atención a la víctima de una mordedura debe comenzar con una anamnesis minuciosa y una exploración física. Debe prestarse atención especial a las circunstancias que rodean a la mordedura (p. ej., especie y número de animales, tipo de animal [doméstico o salvaje], si el ataque fue provocado o no provocado, la localización del ataque), el antecedente de alergias medicamentosas y el estado de vacunación del niño (tétanos) y el animal (rabia). Durante la exploración física debe prestarse una atención meticulosa al tipo, el tamaño y la profundidad de la lesión, la presencia de cualquier material extraño en la herida, el estado de las estructuras subyacentes y, cuando la mordedura está en una extremidad, la localización exacta de la herida, la valoración de las estructuras posiblemente afectadas y el arco de movilidad del área afectada. Debe registrarse un diagrama de la lesión en la historia clínica del paciente. Se valorará la realización de radiografías de la parte afectada si se considera probable que se haya atravesado o fracturado un hueso o una articulación o si hay material extraño en la herida. Hay que considerar la posibilidad de una fractura o de una lesión penetrante del cráneo, sobre todo en lactantes que hayan sufrido lesiones por mordedura de perro en la cara o la cabeza.

COMPLICACIONES

La **infección** es la complicación más frecuente de las lesiones por mordedura, independientemente de la especie del animal. La decisión de obtener material de una herida para cultivo depende de la especie del animal, el tiempo que ha transcurrido desde la lesión, la profundidad de la herida, la presencia de material contaminante en la herida y si hay signos clínicos de infección. Aunque se han aislado bacterias potencialmente patógenas en más del 80% de las heridas por mordedura de perro para las que se solicita atención médica dentro de las 8 horas tras la mordedura, la tasa de infección para las heridas que reciben atención médica en menos de 8 horas es relativamente baja (2,5-20%). Si la mordedura de perro no es profunda y/o extensa y tiene menos de 8 horas de evolución no hace falta tomar muestras para cultivo, a no ser que haya signos precoces de infección o el paciente esté inmunodeprimido. Se ha aislado *Capnocytophaga canimorsus* en, aproximadamente, el 5% de las heridas infectadas en pacientes inmunodeprimidos; este microorganismo puede provocar infecciones sistémicas graves en estos individuos.

La tasa de infección en heridas por **mordedura de gato,** aun recibiendo atención médica temprana, es mayor del 50%; por tanto, resulta prudente obtener material para cultivo de todas las heridas, incluso las más banales, por mordeduras de gatos. Se recomienda tomar muestras para cultivo de las heridas por mordedura del *resto* de animales que no recibieron atención médica antes de 8 horas, con independencia de la especie.

La tasa de infección de las lesiones por **mordedura de roedor** es desconocida. La mayoría de la flora oral de las ratas es similar a la de otros mamíferos; sin embargo, aproximadamente entre el 25% y el 50% de las ratas albergan cepas de *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus,* respectivamente, las cuales pueden producir **fiebre por mordedura de rata** (v. cap. 744).

Todas las heridas por **mordedura humana,** independientemente del mecanismo de lesión, deben considerarse con alto riesgo de infección y deberían cultivarse. Debido a la alta incidencia de infección anaerobia tras las heridas por mordedura es importante obtener material para cultivos anaerobios y aerobios.

En la tabla 743.2 se enumeran las causas más frecuentes de infecciones bacterianas de tejidos blandos por mordeduras de perro, gato u otros animales. Las mordeduras por humanos o gatos, aquellas en las que se demora el tratamiento, las producidas en pacientes inmunodeprimidos y las que se asocian a heridas penetrantes o a un aplastamiento importante conllevan un mayor riesgo de infección. También existe un riesgo elevado de infección si la mordedura afecta a ciertas regiones anatómicas (es decir, manos, pies o genitales) o si ha perforado huesos o tendones.

TRATAMIENTO

En la tabla 743.3 se describe el tratamiento profiláctico para evitar infecciones en las mordeduras por humanos o animales.

Tras la obtención del material adecuado para cultivo la herida debe ser anestesiada, limpiada e irrigada vigorosamente con abundante suero salino estéril. La irrigación con soluciones que contienen antibióticos no proporciona ventajas sobre la irrigación solo con suero salino y puede causar irritación tisular local. Las heridas perforantes deben limpiarse minuciosamente e irrigarse con cuidado con un catéter o una aguja roma; sin embargo, no debe utilizarse la irrigación a alta presión. El tejido desprendido o desvitalizado

Tabla 743.2 Microorganismos asociados con mordeduras

MORDEDURAS DE PERROS	MORDEDURAS DE GATOS	MORDEDURAS DE CERDOS	MORDEDURAS DE PRIMATES
Especies de *Staphylococcus*	Especies de *Pasteurella*	*Pasteurella aerogenes*	Especies de *Bacteroides*
Especies de *Streptococcus*	Especies de *Actinomyces*	*Pasteurella multocida*	Especies de *Fusobacterium*
Especies de *Eikenella*	Especies de *Propionibacterium*	Especies de *Bacteroides*	*Eikenella corrodens*
Especies de *Pasteurella*	Especies de *Bacteroides*	Especies de *Proteus*	Especies de *Streptococcus*
Especies de *Proteus*	Especies de *Fusobacterium*	*Actinobacillus suis*	Especies de *Enterococcus*
Especies de *Klebsiella*	Especies de *Clostridium*	Especies de *Streptococcus*	Especies de *Staphylococcus*
Especies de *Haemophilus*	Especies de *Wolinella*	Especies de *Flavobacterium*	Enterobacteriaceae
Especies de *Enterobacter*	Especies de *Peptostreptococcus*	Especies de *Mycoplasma*	Herpesvirus de simios
Capnocytophaga canimorsus	Especies de *Staphylococcus*	**MORDEDURAS DE ROEDORES: FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA**	**MORDEDURAS DE GRANDES REPTILES (COCODRILO, CAIMÁN)**
Especies de *Bacteroides*	Especies de *Streptococcus*	*Streptobacillus moniliformis*	*Aeromonas hydrophila*
Especies de *Moraxella*	**MORDEDURAS DE HERBÍVOROS**	*Spirillum minus*	*Pseudomonas pseudomallei*
Especies de *Corynebacterium*	*Actinobacillus lignieresii*		*Pseudomonas aeruginosa*
Especies de *Neisseria*	*Actinobacillus suis*		Especies de *Proteus*
Especies de *Fusobacterium*	*Pasteurella multocida*		Especies de *Enterococcus*
Especies de *Prevotella*	*Pasteurella caballi*		Especies de *Clostridium*
Especies de *Porphyromonas*	*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*		

Adaptada de Perkins Garth A, Harris NS: Animal bites. http://emedicine.medscape.com/article/768875-overview. Reimpresa con autorización de eMedicine.com, 2009.

Tabla 743.3 Manejo de las heridas por mordedura

ANAMNESIS

Mordedura de animal: determinar el tipo de animal, si la mordedura fue provocada o no, y la situación/ambiente en el que ocurrió la mordedura. Siga las guías de la rabia para obtener detalles sobre el manejo de las mordeduras que tienen riesgo de rabia

Paciente: obtener información de alergias a antimicrobianos, medicación actual, esplenectomía, enfermedad hepática o inmunosupresión

EXAMEN FÍSICO

Si es posible, registrar un esquema de la herida con la ubicación, el tipo y la profundidad aproximada de la lesión; rango de movilidad; posibilidad de penetración articular; presencia de edema o lesión por aplastamiento; función nerviosa y tendinosa; signos de infección; y olor del exudado

CULTIVOS

Se debe obtener cultivos aerobios y anaerobios de las heridas infectadas

IRRIGACIÓN

Para la irrigación se debe usar gran cantidad de suero salino fisiológico

DESBRIDAMIENTO

El tejido desvitalizado o necrótico se debe desbridar cuidadosamente

RADIOGRAFÍAS

Se deben obtener radiografías simples si hay penetración ósea, si es posible y proporcionan una imagen basal, para una evaluación futura de la osteomielitis

CURA DE LA HERIDA

No se recomienda generalmente el cierre primario de la herida. El cierre de la herida puede ser necesario para determinadas heridas, frescas y no infectadas, especialmente heridas faciales grandes. Para heridas más grandes, los bordes pueden aproximarse con tiras adhesivas en casos seleccionados

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Presentación inicial (no infectada) de la herida: se administra terapia antimicrobiana para: 1) heridas moderadas a graves con menos de 8 horas de evolución, especialmente si están muy edematosas o el aplastamiento de la zona es significativo; 2) penetrancia del hueso o del espacio articular; 3) heridas profundas en las manos; 4) pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos con mastectomía, enfermedad hepática avanzada, asplenia o terapia con corticoides crónica); 5) heridas adyacentes a una prótesis articular; y 6) heridas próximas al área genital. En la mayoría de los casos, la cobertura debe incluir *Pasteurella (Eikenella* en mordeduras humanas), *Staphylococcus, Streptococcus*; y anaerobios como *Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella* y *Bacteroides* spp

Heridas infectadas: Hay que cubrir *Pasteurella (Eikenella* en mordeduras humanas), *Staphylococcus, Streptococcus*; y anaerobios como *Fusobacterium, Porphyromonas, Prevotella* y *Bacteroides* spp. Se pueden considerar los siguientes antimicrobianos para la mayoría de mordeduras por animales terrestres y humanos. LAS DOSIS SON PARA ADULTOS

- Primera elección: Amoxicilina/ácido clavulánico.
- Si alergia a la penicilina: No se ha establecido un tratamiento alternativo para las mordeduras de animales en los pacientes alérgicos a la penicilina. Se pueden considerar las siguientes pautas:
  - Clindamicina 300 mg v.o. cada 8 horas *más* ciprofloxacino 500 mg v.o. cada 12 horas o levofloxacino 500 mg v.o. diario o trimetoprima-sulfametoxazol un comprimido forte v.o. cada 12 horas
  - Doxiciclina 100 mg v.o. cada 12 horas
  - Moxifloxacino 400 mg v.o. diario
  - En pacientes altamente alérgicos a la penicilina se han utilizado los macrólidos, pero debido a su pobre cobertura antimicrobiana contra los patógenos anaerobios, las heridas deben seguirse muy de cerca
- En los casos en que se consideren necesarios antibióticos intravenosos, las opciones antimicrobianas únicas pueden incluir ampicilina/sulbactam, cefoxitina, ertapenem o moxifloxacina.
- Las pautas empíricas para las infecciones adquiridas en el mar o en el agua dulce deben cubrir *Vibrio* y *Aeromonas* spp., respectivamente, con fármacos como las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima) y fluoroquinolonas

HOSPITALIZACIÓN

Las indicaciones son signos y síntomas de infección sistémica y empeoramiento de la infección

INMUNIZACIONES

Si está indicada, se administrará la vacuna contra el tétanos y la rabia

ELEVACIÓN

Se debe realizar elevación si existe edema. La falta de elevación es una causa común del fallo terapéutico

INMOVILIZACIÓN

Para heridas importante, se inmovilizará la extremidad, especialmente las manos, con una férula

SEGUIMIENTO

Se debe recordar a los pacientes realizar una visita de control a las 48 horas o antes si la infección empeora o no se resuelve y presenta dolor continuo

INFORME

Se debe realizar un informe al departamento local de salud

De Goldstein EJC, Abrahamian FM: Bites. En Bennett JE, Dolin R, Blaswer MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Table 320-3.

debe desbridarse, y en cualquier área fluctuante ha de realizarse una incisión y drenarse.

No existen suficientes datos para establecer si las heridas por mordedura tienen que someterse a una sutura primaria, primaria diferida (3-5 días) o por segunda intención. Los factores que hay que tener en cuenta son: el tipo, el tamaño y la profundidad de la herida; la localización anatómica; la presencia de infección; el tiempo transcurrido desde la agresión; y la posibilidad de desfiguración estética. Debe hacerse una consulta quirúrgica adecuada (p. ej., cirujano plástico pediátrico; cirujano plástico, de la mano o traumatólogo) en todos los pacientes con heridas profundas o extensas, heridas que afectan las manos, la cara, huesos y articulaciones y heridas infectadas que requieren drenaje abierto. Aunque hay acuerdo generalizado en que las heridas visiblemente infectadas y aquellas con más de 24 horas de evolución no deben suturarse, existe una gran variedad en la práctica sobre la eficacia y la seguridad de suturar heridas de menos de 8 horas de evolución sin signos de infección. Debido a que todas las **heridas en la mano** tienen alto riesgo de infección, especialmente en caso de lesión de tendones o penetración de huesos, casi siempre está indicada una interconsulta al cirujano, y se recomienda la sutura primaria diferida de muchas lesiones de las manos. Las **laceraciones faciales** presentan un menor riesgo de infección secundaria debido a la irrigación más abundante de esta región. Por este hecho, y por motivos cosméticos, muchos cirujanos plásticos son partidarios de la sutura primaria de las heridas faciales por mordedura atendidas en las 6 horas siguientes tras una irrigación y un desbridamiento minuciosos.

También existen pocos estudios acerca de la eficacia y la selección de antibióticos para la **profilaxis** de las lesiones por mordedura. La bacteriología de las infecciones de heridas por mordeduras es, ante todo, un reflejo de la flora oral del animal que muerde más que de la flora de la piel de la víctima (v. tabla 743.2). La mayoría de las infecciones de heridas por mordeduras son polimicrobianas, ya que muchas de las diversas especies bacterianas aerobias y anaerobias que colonizan la cavidad oral del animal que muerde tienen capacidad de invadir tejido local, multiplicarse y producir destrucción tisular.

A pesar del importante grado de homología en la flora bacteriana de la cavidad oral entre seres humanos, perros y gatos, existen diferencias importantes entre las especies que muerden que se reflejan en el tipo de infecciones de las heridas. Las especies bacterianas predominantes, aisladas de heridas infectadas por mordeduras de perro, son *Staphylococcus aureus* (20-30%), *Pasteurella multocida* (20-30%), *Staphylococcus intermedius* (25%) y *C. canimorsus;* aproximadamente la mitad de las heridas infectadas por mordedura de perro contienen además diversos anaerobios. Se han aislado especies similares en las heridas infectadas por mordeduras de gato; sin embargo, *P. multocida* es la especie predominante en, al menos, el 50% de ellas. Por lo menos el 50% de las ratas albergan especies de *S. moniliformis* en la orofaringe y el 25% *Spirillum minor,* un microorganismo aerobio gramnegativo. En las heridas por mordedura humana las especies predominantes son: cepas no tipificables de *Haemophilus influenzae, Eikenella corrodens, S. aureus,* estreptococo α-hemolítico y aerobios productores de β-lactamasa (aproximadamente el 50%). Las lesiones del puño cerrado son especialmente propensas a la infección por *Eikenella* (25%) y bacterias anaerobias (50%).

La elección entre antibióticos orales y parenterales debe basarse en la gravedad de la herida, la presencia y grado de infección, los signos de toxicidad sistémica y el estado inmunitario del paciente. La amoxicilina-ácido clavulánico es una elección excelente para el tratamiento oral empírico de heridas por mordedura humana y animal debido a su actividad contra la mayoría de las bacterias que se aíslan de las mordeduras infectadas. De igual forma, la piperacilina-tazobactam o la ampicilina-sulbactam son las preferidas en los pacientes que requieren tratamiento parenteral empírico. La penicilina G continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las lesiones producidas por ratas, ya que presenta una excelente actividad frente a *S. moniliformis* y *S. minor.* Debido a que las cefalosporinas de primera generación tienen actividad limitada contra *P. multocida* y *E. corrodens,* no deben utilizarse para la profilaxis o el tratamiento inicial empírico de heridas por mordedura infectadas. Las alternativas terapéuticas para los pacientes alérgicos a la penicilina son limitadas debido a que los fármacos alternativos tradicionales generalmente son inactivos contra uno o más de los múltiples patógenos que producen infecciones de heridas por mordeduras. La combinación de clindamicina con trimetoprima-sulfametoxazol es el régimen más recomendado para estos pacientes. Las tetraciclinas son el fármaco de elección en los pacientes alérgicos a penicilina que han sufrido lesiones por mordedura de rata.

Aunque la aparición de **tétanos** después de lesiones por mordedura humana y animal es extremadamente rara, es importante obtener unos antecedentes de vacunación meticulosos y administrar toxoide tetánico a todos los pacientes que no estén completamente vacunados o si han transcurrido más de cinco años desde la última vacunación contra el tétanos. La necesidad de la vacuna **antirrábica** postexposición en víctimas de mordeduras de perro y gato depende de si el animal es conocido, si ha sido vacunado y, lo más importante, de la experiencia local con animales rabiosos en la comunidad. Se debe considerar que las mordeduras de murciélagos, zorros, mofetas y mapaches comportan un riesgo alto de rabia, por lo que está indicada la profilaxis postexposición. En el caso de perros, gatos y otros animales conocidos o capturados se recomienda la observación durante 7-10 días por parte del departamento local de sanidad animal. En caso de mordedura por un perro o gato que ha escapado, la decisión sobre la profilaxis contra la rabia se fundamentará en las circunstancias que hayan rodeado a la mordedura y en las recomendaciones de los especialistas locales en enfermedades infecciosas y/o las autoridades sanitarias. Cada año, las mordeduras y contactos con animales provocan en todo el mundo más de 10 millones de ciclos de tratamientos postexposición. Debe considerarse la profilaxis postexposición contra la hepatitis B en el caso excepcional de un individuo susceptible que ha sufrido una mordedura humana por parte de un sujeto con alto riesgo de hepatitis B.

Tabla 743.4 Medidas para prevenir mordeduras de perro

- Evaluar de manera realista el medio ambiente y el estilo de vida y consultar con un profesional (p. ej., veterinario, especialista en conducta animal o criador) para determinar las razas de perros adecuadas que deben considerarse
- Los perros con antecedentes de agresión no son adecuados en hogares con niños
- Ser sensible para darse cuenta de que un niño es temeroso o aprehensivo con un perro y, si es así, retrasar la adquisición del perro
- Pasar tiempo con el perro antes de comprarlo o adoptarlo
- Esterilizar/castrar prácticamente a todos los perros (esto generalmente reduce conductas agresivas)
- Nunca deje a bebés o niños pequeños a solas con un perro
- Socializar y entrenar adecuadamente a cualquier perro que entre en el hogar. Enseñar al perro comportamientos sumisos (p. ej., girarse para mostrar el abdomen y renunciar a la comida sin gruñir)
- Busque consejo profesional inmediatamente (p. ej., de veterinarios, especialistas en conducta animal o criadores) si el perro desarrolla conductas agresivas o indeseables
- No juegue a juegos agresivos con su perro (p. ej., lucha)
- Enseñar a los niños seguridad básica sobre perros y hacerles recordatorios:
    - No acercarse nunca a un perro desconocido
    - Nunca gritar ni escapar de un perro
    - Permanecer inmóvil cuando se aproxime un perro desconocido
    - Si un perro te derriba, enróllate como una pelota y permanece tumbado
    - No jugar nunca con un perro si no hay un adulto vigilando
    - Comunicar inmediatamente a un adulto los perros que están perdidos o perros que manifiestan un comportamiento anormal
    - No mirar directamente a los ojos del perro
    - No molestar a un perro que está durmiendo, comiendo o cuidando de sus cachorros
    - No acariciar a un perro sin que nos vea y nos huela primero
    - En caso de ser mordido, comunicar inmediatamente la mordedura a un adulto

De Centers for Disease Control and Prevention: Dog bite-related fatalities—United States, 1995-1996, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:463-467, 1997.

PREVENCIÓN

No es posible prevenir las lesiones por mordedura de animales; sin embargo, es posible reducir el riesgo de lesión con unos consejos previos (tabla 743.4). Hay que aconsejar a los padres, de forma sistemática, durante las visitas prenatales y los exámenes de salud habituales sobre los riesgos de tener en casa mascotas que pueden morder. Todos los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de albergar animales exóticos como mascotas. Además, los padres tienen que ser conscientes de la propensión de ciertas razas de perros a causar lesiones graves y de los instintos de protección de las madres lactantes. Hay que vigilar estrechamente a los niños pequeños, especialmente en presencia de animales y, desde temprana edad, enseñarles a respetar a los animales y hacer que sean conscientes de que pueden causar daño. La reducción de la tasa de lesiones por mordedura humana, especialmente en guarderías y escuelas, puede conseguirse con una buena vigilancia de los niños y una ratio adecuada de niños por cada maestro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 744

Fiebre por mordedura de rata

David A. Hunstad

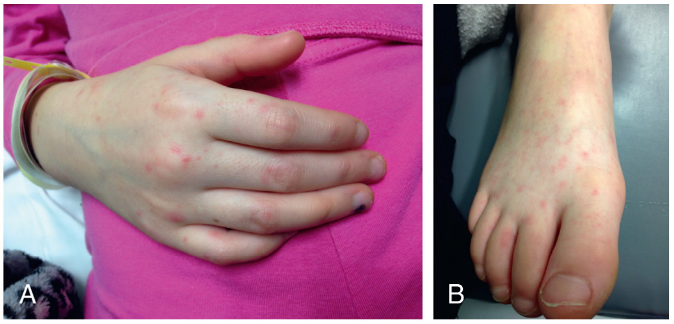

Fig. 744.1 Exantema morbiliforme en las manos/palmas **(A)** y pies **(B)** de un paciente con fiebre por mordedura de rata. *(De Vetter NM, Feder Jr HM, Ratzan RM: Rat bite fever caused by a kiss,* Am J Emer Med *34(6):1190.e3–1190.e4, 2015. Figs. 1 y 3.)*

ETIOLOGÍA

El término genérico *fiebre por mordedura de rata* se ha aplicado, al menos, a dos síndromes clínicos distintos causados por microbios diferentes. La fiebre por mordedura de rata debida a *Streptobacillus moniliformis* se describe con mayor frecuencia en Estados Unidos y también en Brasil, Canadá, México, Paraguay, Gran Bretaña y Francia, y se ha identificado en otras zonas de Europa y Australia. *S. moniliformis* es un bacilo gramnegativo presente en la flora nasofaríngea de muchas de las ratas de laboratorio y salvajes. La infección con *S. moniliformis* aparece principalmente después de la mordedura de una rata, aunque la infección también se ha descrito en personas que han sufrido arañazos por ratas, que manipulan ratas muertas o que han ingerido leche contaminada con la bacteria (la denominada **fiebre de Haverhill**). La fiebre por mordedura de rata también puede transmitirse por las mordeduras de ratones salvajes. La fiebre por mordedura de rata causada por *Spirillum minus,* que se conoce como **sodoku,** es la variante más frecuente descrita en Asia. *S. minus* es un pequeño microorganismo espiral gramnegativo. Las publicaciones sobre fiebre por mordedura de rata en África son escasas, lo que sugiere su escaso reconocimiento más que la ausencia de enfermedad.

CURSO CLÍNICO

El periodo de incubación de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es variable y oscila entre 3 a 10 días. La enfermedad se caracteriza por una fiebre de hasta 41 °C (la fiebre se presenta en más del 90% de los casos descritos) de comienzo *brusco,* cefalea grave punzante, mialgia intensa, escalofríos y vómitos. En prácticamente todos los casos, una vez curada la lesión por la inoculación cutánea, aparecen los síntomas sistémicos. Poco después del comienzo de la fiebre se produce una erupción polimórfica cutánea en más del 75% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, la erupción consiste en lesiones maculopapulares rojas que, con frecuencia, tienen un componente petequial; la distribución de la erupción es variable, pero suele ser más densa en las extremidades (fig. 744.1A y B). Las vesículas hemorrágicas pueden desarrollarse en manos y pies y son muy sensibles a la palpación (fig. 744.2).

El 50% de los pacientes tendrán artritis, que empieza a manifestarse hacia el final de la primera semana de enfermedad; en un primer momento, la artritis puede ser migratoria. Si no se tratan, la fiebre, la erupción y la artritis duran entre 14-21 días, a menudo con un modelo bifásico para la fiebre y la artritis. Se ha comunicado una amplia variedad de complicaciones en pacientes con fiebre por mordedura de rata, las más frecuentes son neumonía, artritis persistente, abscesos cerebrales y de tejidos blandos y, menos frecuentemente, miocarditis o endocarditis. Se calcula que la tasa de mortalidad de la fiebre por mordedura de rata es de, aproximadamente, el 13%.

El periodo de incubación del sodoku es más largo (14-21 días) que el de la forma estreptobacilar de la enfermedad. El sello de la enfermedad producida por *Spirillum* es la fiebre asociada con una lesión indurada, con frecuencia supurada, no cicatrizada en el sitio de la mordedura. Hay linfadenitis y linfadenopatía invariablemente en los ganglios regionales que drenan el sitio de la mordedura, y muchos pacientes tienen una erupción macular generalizada que es más marcada cuando hay fiebre. Si los pacientes no se tratan, el sodoku tiene un ciclo de recaídas y remisiones alternantes; los síntomas disminuyen después de 5-7 días de fiebre y escalofríos, pero se repiten 7-10 días más tarde. Puede haber múltiples ciclos si no se diagnostica y se trata la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata es difícil, porque la enfermedad es poco común y puede confundirse con la fiebre de las Montañas Rocosas o (menos comúnmente) con meningococcemia. Además, *S. moniliformis* es difícil tanto de aislar como de identificar con las técnicas bacteriológicas clásicas. El microorganismo es exigente, necesita medio enriquecido para su crecimiento, y se inhibe por

Fig. 744.2 Vesículas hemorrágicas en el dedo gordo y el tercer dedo del pie de un paciente con fiebre por mordedura de rata avanzada. *(De Elliott SP: Rat bite fever and Streptobacillus moniliformis,* Clin Microbiol Rev *20:13-22, 2007, Fig. 3.)*

polianetolsulfonato de sodio, un aditivo presente en muchos de los frascos de hemocultivo comerciales. El diagnóstico definitivo se hace cuando se recupera el microorganismo de la sangre o de líquido articular o se identifica en muestras humanas con técnicas moleculares, como el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa, que se ha utilizado con éxito en humanos y en animales de laboratorio.

El diagnóstico del sodoku se hace sobre consideraciones clínicas, porque no hay pruebas serológicas de diagnóstico y *S. minus* no se ha cultivado en medios artificiales. Pocas veces el microorganismo puede identificarse en frotis con tinción de Gram en pus procedente del sitio de inoculación. Aproximadamente el 50% son falsos positivos a VDRL.

TRATAMIENTO

La penicilina es el fármaco de elección para ambas formas de fiebre por mordedura de rata. Se recomienda penicilina G intravenosa o penicilina G procaína intramuscular durante 7-10 días; también se ha utilizado el régimen de penicilina G intravenosa durante 5-7 días seguida de penicilina V oral durante 7 días más. La doxiciclina, la gentamicina o la estreptomicina son alternativas eficaces para pacientes alérgicos a la penicilina. Los pacientes con endocarditis por *S. moniliformis* necesitan dosis altas de penicilina G durante 4 semanas; en ocasiones es útil añadir estreptomicina o gentamicina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 745

Viruela de los simios

David A. Hunstad

ETIOLOGÍA

Desde la erradicación de la viruela, el virus de la viruela de los simios, que causa esta enfermedad, se ha convertido, para los humanos, en el miembro más importante del género *Orthopoxvirus*. Los simios son el huésped predominante para el virus; sin embargo, puede ser endémico en ardillas indígenas de la selva tropical africana y aparece en ratas africanas, ratones, cerdos domésticos, erizos y zarigüeyas. También se ha identificado y transmitido por los perros de las praderas en Estados Unidos y ha afectado a elefantes en zoológicos. La gravedad de la infección varía en función de la cepa vírica y el huésped; por ejemplo, la enfermedad es relativamente leve en macacos *cynomolgus,* pero es grave en orangutanes.

El virus de la viruela de los simios se observó por vez primera en personas de África Oriental y Central en la década de 1970, en un momento en el que la viruela había sido erradicada de la zona. En aquel momento, la tasa de ataque secundario fue del 3% (en marcado contraste con el 80% observado en los contactos no vacunados de viruela). En los dos decenios siguientes, se observaron algunos casos, si bien en la década de 1990 se produjo un nuevo brote, en un momento en que la inmunidad frente a la viruela ya no era prevalente en la población, con una tasa de ataque secundario mayor del 75%. Se han descrito brotes de viruela de simios en Sudán. El virus de la viruela de los simios fue introducido por accidente en Estados Unidos en 2003, presumiblemente a través de roedores procedentes de Ghana que infectaron a perros de las praderas que fueron distribuidos como mascotas; este brote afectó a más de 70 personas. La transmisión primaria de la enfermedad desde el animal infectado al hombre tiene lugar por la mordedura o por el contacto del hombre con la sangre, las secreciones u otros líquidos corporales del animal infectado. La transmisión de persona a persona es infrecuente, pero se cree que ha sido una fuente importante de transmisión de casos nuevos durante el brote de Estados Unidos.

CURSO CLÍNICO

Los signos clínicos, los síntomas y el curso clínico de la viruela de los simios son parecidos a los de la viruela, aunque generalmente más suaves. Después de un período de incubación de 10-14 días, durante el que el virus se replica en los tejidos linfáticos, los seres humanos sufren un comienzo brusco de malestar, fiebre, mialgia, cefalea y dolor de espalda grave. Puede presentarse tos no productiva, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La linfadenopatía generalizada, un hallazgo raro en la viruela, está presente invariablemente durante las fases agudas de la viruela de los simios. Después de 2-4 días de pródromos aparece un exantema de progresión cefalocaudal. A medida que progresa la erupción, la fiebre empieza a disminuir. La erupción empieza consistiendo en máculas, pero en pocas horas se transforman en pápulas sólidas que, rápidamente, se hacen vesículas y se convierten en pústulas durante 2 o 3 días. Las lesiones de la viruela de los simios son similares a las lesiones de la varicela y tienden a presentarse en brotes (fig. 745.1). A finales de la segunda semana de enfermedad, las lesiones empiezan a desecarse, a formar costras y a desprenderse.

Debe sospecharse la viruela de los simios en cualquier niño que tiene el pródromo característico asociado con una forma atípica de varicela y una historia de contacto con perros de las praderas o mamíferos exóticos como las ratas de Gambia y las ardillas arborícolas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del virus en cultivo, por demostración por reacción en cadena de la polimerasa de ADN vírico en una muestra clínica, o por la visualización microscópica de un orthopoxvirus en una muestra clínica, en ausencia de exposición a otros orthopoxvirus.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento eficaz probado para la viruela de los simios. A pesar de que hay pruebas de que la administración previa de la vacuna de la viruela es eficaz en un 85% para prevenir o atenuar la viruela de los simios, la rareza de la infección no justifica la vacunación universal. En casos de exposición conocida o en situaciones de brotes puede haber una indicación para administrar la vacuna de la viruela. Debe considerarse la vacunación de familiares próximos y trabajadores sanitarios que proporcionan asistencia sanitaria a individuos afectados. Se dice que la vacuna es preventiva si se administra dentro de las dos semanas de exposición. Tampoco deben recibir la vacuna de la viruela los individuos inmunodeprimidos y aquellos que han tenido alergias con riesgo vital al látex o a la vacuna de la viruela o a alguno de sus componentes (polimixina B, estreptomicina, tetraciclina, neomicina).

Aunque algunos datos indican que el cidofovir posee actividad *in vitro* frente al virus de la viruela de los simios, y ha sido eficaz en la prevención de esta enfermedad en animales, no hay datos que apoyen su eficacia en humanos. Se debe prestar especial atención a la higiene de la piel, mantener una nutrición e hidratación adecuadas y aplicar terapia local o sistémica en caso de infección bacteriana secundaria. Para prevenir la propagación de la enfermedad entre seres humanos debe aplicarse una combinación de procedimientos para el control de infecciones por gotitas y transmisión aérea.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Fig. 745.1 **A,** Piernas y pies de un paciente con viruela de los simios. **B,** Piernas y pies de un paciente con viruela en una fase similar de la erupción (pústulas). (**A,** *por cortesía de Joseph M. Harvey, doctor en Medicina;* **B,** *por cortesía de J. Nobel, Jr, doctor en Medicina, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)*

Capítulo 746

Envenenamientos

Sing-Yi Feng y Collin S. Goto

Los envenenamientos debidos a serpientes, arañas, escorpiones y otros animales venenosos pueden causar una morbilidad y mortalidad significativas, aunque la mayoría solo causan dolor e hinchazón localizados. En el informe de 2014 de la American Association of Poison Control Centers, aproximadamente 55.000 de 2,3 millones de consultas telefónicas estaban relacionadas con mordeduras y picaduras de varias criaturas, afectando aproximadamente a 18.000 niños de <19 años de edad. Hubo seis muertes, una muerte pediátrica por un envenenamiento por crótalo, cuatro muertes adultas por envenenamientos por crótalo y una muerte adulta por una picadura de himenópteros.

No todas las mordeduras de un animal venenoso son nocivas. En muchos casos no se inyecta veneno; si es así, se conocen como mordeduras secas. La mordedura seca se produce por muchos motivos, como el fallo del mecanismo de liberación del veneno o el agotamiento del veneno. Hasta el 20% de las mordeduras de Crotalidae o víboras punteadas, el 80% de las mordeduras de las serpientes coral y el 50% de todas las mordeduras de serpientes venenosas son secas.

ABORDAJE GENERAL DEL NIÑO ENVENENADO

Los niños pueden ser mordidos o picados cuando juegan y exploran el entorno. La evaluación puede ser difícil por una historia poco clara de las circunstancias y del posible organismo agresor, en particular si el niño aún no habla. Los efectos de algunas picaduras y mordeduras venenosas pueden ser relativamente más graves en niños que en adultos, ya que los niños reciben del animal agresor una carga de veneno parecida a la del adulto, pero con un menor volumen sanguíneo circulante para diluir su efecto.

Tratamiento general

La mayoría de los envenenamientos requiere el cuidado local de la herida, control del dolor y calma. Sin embargo, el niño envenenado grave puede requerir soporte avanzado como intubación intratraqueal y ventilación mecánica. Se debe obtener un acceso i.v. adecuado en una extremidad no afectada, si es posible (v. caps. 69 y 70) para proporcionar líquidos intravenosos y vasoconstrictores como sea necesario. La hipotensión precoz se debe generalmente a la vasodilatación, y debería tratarse con expansión de volumen usando un método de infusión adecuado de líquidos cristaloides (bolos de solución salina normal de 20 ml/kg, que se repetirá hasta tres veces si es necesario). Un *shock* que no responda a la repleción de volumen puede requerir la adición de un fármaco vasopresivo, como epinefrina o norepinefrina (además de un antídoto del veneno, si procede). Si existe sospecha de una reacción anafiláctica al veneno se debe instaurar el tratamiento (como la administración de adrenalina) lo antes posible (v. cap. 174), junto con el antídoto.

La parte afectada del cuerpo debe quedar inmovilizada en una posición funcional y se marcarán, medirán y vigilarán las áreas de edema. Si existe un antídoto para el veneno, se iniciarán los trámites para localizar y garantizar la cantidad adecuada que necesite el paciente. En Estados Unidos, los centros regionales de toxicología, que están disponibles llamando al teléfono 1-800-222-1222, pueden facilitar los trámites, especialmente cuando la especie agresora es exótica. Las normas para administrar el antídoto deben obtenerse de un toxicólogo especializado a través del centro regional de toxicología.

Cuidado general de la herida

Las picaduras y mordeduras requieren un cuidado básico de la herida con irrigación con abundante agua corriente o solución salina normal a presión, cuando sea posible. Esto es poco práctico, en las pequeñas heridas punzantes, pero aun así deben lavarse cuidadosamente con agua y jabón. La vacunación para el tétanos se debe actualizar si fuera necesario. Las ampollas que estén intactas se dejarán actuar como un vendaje natural para ayudar a prevenir la infección, mientras que las ampollas que hayan reventado deben ser desbridadas. El tejido expuesto deberá cubrirse con vendajes húmedos o secos. Las heridas necróticas, como las que se ven en algunas mordeduras de serpientes o arañas, deben desbridarse con cuidado, retirando solo el tejido claramente necrótico. Puede ser necesaria la cirugía reconstructiva en una fecha posterior con injertos de piel o injertos de músculo o tendón. No son normalmente necesarios los antibióticos profilácticos porque el veneno es bacteriostático. Los antibióticos se reservarán para los casos de infección secundaria demostrada.

MORDEDURAS DE SERPIENTE

La mayoría de las mordeduras de serpiente son producidas por especies no venenosas y no tienen más consecuencias que las de una herida punzante potencialmente contaminada (fig. 746.1). La mayoría de las serpientes venenosas de trascendencia médica en Estados Unidos pertenecen a una de estas dos familias: Crotalinae y Elapidae (tabla 746.1). La mayor parte de las mordeduras de serpiente ocurren de abril a septiembre, cuando las serpientes están más activas. Los varones presentan el 75% de las mordeduras y los niños <5 años de edad cuentan con el 10-15%. Las mordeduras se localizan, generalmente, en las extremidades, aunque también se han descrito en otras partes del cuerpo. En Estados Unidos, aproximadamente el 98% de las mordeduras de serpientes venenosas se deben a víboras punteadas (Crotalinae). Una pequeña parte se debe a serpientes coral (Elapidae) en el sur y sudoeste, y por serpientes exóticas importadas.

Venenos y sus efectos

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de proteínas, como enzimas que provocan la destrucción local de los tejidos y otras enzimas que pueden provocar efectos sistémicos más letales, como coagulopatía y neurotoxicidad. Los síntomas y la intensidad del envenenamiento varían en función del tipo de serpiente, de la cantidad de veneno inyectado y de la localización de la mordedura. Aproximadamente el 25% de las mordeduras de serpiente son «mordeduras secas», donde el paciente tiene la marca de los colmillos y heridas punzantes, pero no siente dolor; el edema o los efectos sistémicos no ocurren hasta que se inyecta le veneno. La mayoría de las mordeduras de víbora provocan un dolor local intenso, tumefacción y equimosis, dando lugar a una necrosis de la extremidad afectada (fig. 746.2). El dolor y la tumefacción comienzan rápidamente después de la mordedura y pueden evolucionar en horas o días. Los envenenamientos graves pueden desembocar en una coagulopatía de consumo, hipotensión y dificultad respiratoria. Por el contrario, los venenos de las Elapidae son neurotóxicos, con poco o ningún daño tisular local. Esas mordeduras causan dolor local de intensidad variable y el inicio de los efectos sistémicos puede retrasarse durante horas. Por lo general, las manifestaciones de la neurotoxicidad se deben a un bloqueo semejante al que produce el curare en la unión neuromuscular. Los síntomas suelen comenzar con la parálisis de pares craneales, como ptosis, disartria y disfagia, y pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria y parálisis completa. Hay algunas excepciones; la mayoría de las víboras punteadas, incluyendo la serpiente de cascabel del Pacífico Sur *(Crotalus oreganus helleri),* la serpiente de cascabel diamantada del oeste *(Crotalus atrox),* la serpiente de cascabel de madera *(Crotalus horridus horridus)* y la serpiente de cascabel del Mojave *(Crotalus scutulatus)*, pueden causar una neurotoxicidad intensa, como las Elapidae. Se debe consultar de forma precoz a los centros regionales de toxicología y a toxicólogos durante el curso del tratamiento.

Tratamiento

La asistencia prehospitalaria se centrará en el transporte rápido al servicio de urgencias mientras se administra tratamiento de soporte. Se retirarán las ropas apretadas, las joyas y el reloj, y la parte dañada del cuerpo se inmovilizará en una postura funcional a nivel del corazón. Muchos de los procedimientos popularizados para el tratamiento de las mordeduras de serpiente sobre el terreno, como los torniquetes, el hielo, la descarga eléctrica, la incisión y la succión, han probado ser ineficaces o dañinas.

En el hospital, el tratamiento de soporte debe continuarse mientras se hace todo lo posible para identificar la serpiente agresora y se busca el antídoto apropiado. En los envenenamientos graves, se puede necesitar un soporte respiratorio avanzado, incluyendo intubación intratraqueal y ventilación mecánica. Se establecerá un acceso intravenoso en una extremidad no afectada, se administrarán líquidos intravenosos según las necesidades y se obtendrán muestras para analítica habitual, con hemograma completo, estudios de coagulación, concentración de fibrinógeno y química sérica con creatina cinasa total. Los análisis de laboratorio se deben repetir inicialmente cada 4-6 horas para monitorizar el progreso del paciente y la respuesta al tratamiento. Si los torniquetes se ponen sobre el terreno, se quitarán con cuidado cuando se haya obtenido el acceso venoso debido a los posibles acontecimientos adversos que puedan surgir como consecuencia de una embolada súbita de veneno que se dirige hacia la circulación sistémica. La extremidad mordida se marcará en el extremo final del edema y el eritema, y se realizará una monitorización de la progresión del edema.

Es fundamental valorar la gravedad del envenenamiento, tanto en el lugar del suceso como en el hospital, para determinar el antídoto apropiado para la víctima de la mordedura de serpiente (tabla 746.2). Los antídotos son

Tabla 746.1 Principales familias de serpientes venenosas en Estados Unidos			
FAMILIA	**EJEMPLOS**	**EFECTOS DE LA TOXINA Y OTROS COMENTARIOS**	**ANTÍDOTO**
Crotalinae (víboras punteadas)	Cascabel (*Crotalus* y *Sistrurus* spp.), mocasín y cabeza de cobre (*Agkistrodon* spp.)	«Fosita» para detección del calor entre cada ojo y orificio nasal La toxina causa daño tisular, coagulopatía, colapso cardiovascular Excepción: serpiente de cascabel de Mojave (*Crotalus scutulatus*): veneno neurotóxico	*Crotalidae* polyvalent immune Fab
Elapidae	Serpientes coral (*Micrurus* spp.)	El veneno es neurotóxico	Antídoto (*Micrurus fulvius*)

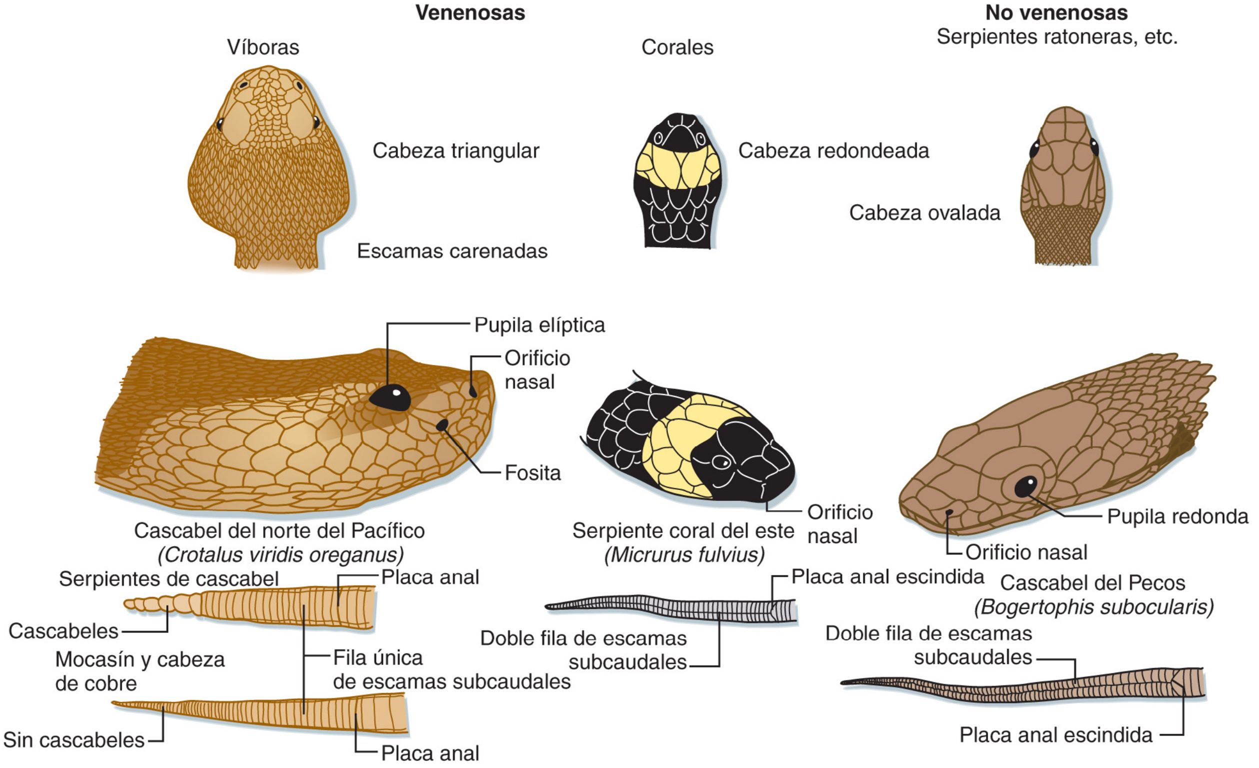

Fig. 746.1 **Comparación anatómica de víboras, serpientes coral y serpientes no venenosas de Estados Unidos.** *(Modificada de Adams JG et al, editors:* Emergency medicine, *Philadelphia, 2008, WB Saunders. Dibujo de Marlin Sawyer.)*

Fig. 746.2 Mordedura de una serpiente de cascabel del sur del Pacífico *(Crotalus oreganus helleri)* en un niño de 2 años. Obsérvense las marcas de los colmillos, la tumefacción y el hematoma de los tejidos (fotografía obtenida 2 horas después de la mordedura). *(Por cortesía de Sean Bush, MD.)*

relativamente específicos del género de la serpiente contra la que fueron diseñados. Si se determinase que el paciente requiere un antídoto, la búsqueda del antídoto apropiado comenzará tan pronto como sea posible, consultando en la farmacia hospitalaria, el centro regional de toxicología y quizás en los zoos y museos de la localidad que tengan serpientes cautivas, porque ahí normalmente almacenan antídotos para serpientes exóticas.

Las indicaciones para administrar el antídoto pueden consultarse en la tabla 746.3. En octubre de 2000, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el uso de un antídoto Crotalidae polyvalent immune Fab (FabAV), conocido como CroFab, para casos de envenenamiento por crótalos. El FabAV se obtiene a partir de anticuerpos ovinos al veneno de los crótalos y sustituye al antídoto anterior, a partir de inmunoglobulina completa equina. La principal ventaja de este antídoto radica en que presenta menos reacciones de hipersensibilidad, tanto inmediata como retardada. Esto es debido a que el fragmento Fab es más pequeño y, por tanto, considerablemente menos antigénico que la inmunoglobulina completa.

El FabAV se genera a partir de cuatro serpientes, tres de ellas pertenecientes al género *Crotalus* (la serpiente de cascabel diamantada del este, la serpiente de cascabel diamantada del oeste y la serpiente de cascabel del Mojave) y una del género *Agkistrodon* (serpiente mocasín de agua o boca de algodón). Es eficaz frente al veneno de todos los crótalos que pueden encontrarse en Estados Unidos. Existe reactividad cruzada del FabAV contra el veneno de las serpientes cabeza de cobre *(Agkistrodon contortrix)*,

Tabla 746.2 Puntuación de la gravedad de la mordedura de serpiente e indicación del antídoto Fab para crótalos (FabAV)

PUNTUACIÓN POR GRAVEDAD	CLASIFICACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	FabAV
0	No envenenamiento	Marcas de los colmillos, mínimo dolor	–
1	Mínimo envenenamiento	Marcas de los colmillos, dolor, 2,5-15 cm de edema, eritema en las primeras 12 horas, no síntomas sistémicos	±
2	Envenenamiento moderado	Marcas de los colmillos, 15-30 cm de edema, eritema en las primeras 12 horas, síntomas sistémicos que se pueden presentar a lo largo del tiempo con rápida progresión desde grado 1; se puede visualizar supuración sanguinolenta del sitio de la mordedura	+
3	Envenenamiento grave	Marcas de los colmillos, dolor, edema mayor de 30 cm, síntomas sistémicos, incluyendo defectos de la coagulación después de la mordedura de la víbora punteada; signos de los grados 1 y 2 con rápida progresión, con signos y síntomas inmediatos	++
4	Envenenamiento muy grave	La reacción local evoluciona rápidamente; el edema puede afectar al tronco ipsilateral; equimosis, necrosis y se desarrollan vesículas y ampollas; debido a la restricción de los planos musculares, la presión puede ser lo suficientemente grande como para restringir el flujo arterial	+++

Adaptada de Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J: Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite, *Ann Emerg Med* 27(3):321–326, 1996.

Tabla 746.3 Guía de dosificación del antídoto Fab de crótalos

DOSIS	RECOMENDACIONES
Dosis inicial: 4-6 viales i.v.	• Reconstituir cada vial de FabAV en 10 ml de agua estéril para la inyección y mezclarlo agitando cuidadosamente • Diluir los 4-6 viales de FabAv reconstituidos en 250 ml de suero fisiológico • Infundir FabAV i.v. durante 1 h • Empezar con un ritmo de infusión lento de 25-50 ml/h durante 10 min • Si no sucede ninguna reacción alérgica aguda, aumentar el ritmo a 250 ml/h hasta completar la infusión • Observar durante 1 h después de la dosis inicial para control del envenenamiento • Repetir los 4-6 viales de FabAV tantas veces como sea necesario hasta alcanzar el control inicial
Dosis de mantenimiento: 2 viales i.v. cada 6 h x 3 dosis	• Monitorizar la toxicidad tardía o recurrente que requiera más FavAV • Las dosis de antídoto requeridas dependen de la respuesta individual del paciente y del curso clínico • Puede ser que los pacientes con envenenamiento leve no requieran dosis de mantenimiento tras la dosis inicial

Adaptada de Goto CS, Feng SY: Crotalidae polyvalent immune Fab for the treatment of pediatric crotaline envenomations, *Ped Emerg Care* 25(4):273–279, 2009.

ya que suelen provocar pocos síntomas sistémicos y menos gravedad del daño tisular local. La mayoría de los envenenamientos por estas serpientes solo producen inflamación tisular, equimosis y dolor local y, por lo general, evolucionan favorablemente con un buen tratamiento de soporte y control del dolor. Cualquier niño con signos de toxicidad sistémica debe ser tratado con FabAV.

La dosis inicial del FabAV pretende el control de los síntomas (edema tisular progresivo, trombocitopenia, coagulopatía, neurotoxicidad o toxicidad sistémica). La dosis se repite hasta que se alcanza el control inicial de la toxicidad (tabla 746.3). Se deberán necesitar dosis siguientes de mantenimiento para prevenir o tratar la recurrencia de los efectos del veneno, ya que, debido a su pequeño tamaño molecular, la semivida del FabAV es sustancialmente más corta que la de los componentes del veneno de los crótalos. Los pacientes que hayan sufrido un envenenamiento grave deben ser vigilados a largo plazo para descartar la aparición de alteraciones hematológicas tardías (coagulopatía), que pueden aparecer hasta dos semanas des-

Tabla 746.4 Indicaciones para la administración de dosis adicionales de antídoto en pacientes con coagulopatía o trombocitopenia recurrente tras el control inicial

- Indicios de hemorragia clínicamente significativa
- Recuento de plaquetas por debajo de 25.000/mm^3
- Razón normalizada internacional (INR) >3
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) >50 segundos
- Fibrinógeno <50 mg/dl
- Presencia de coagulopatía multifactorial
- Tendencia a empeorar en un paciente con una coagulopatía grave previa
- Conducta con riesgo elevado de traumatismos
- Ciertas comorbilidades (p. ej., vasculitis sistémicas, trastornos que cursan con convulsiones, accidente cerebrovascular previo)

De Norris RL, Bush SP, Smith J: Bites by venomous reptiles in Canada, the U.S. and Mexico. En Auerbach PS, editor: *Wilderness medicine*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier.

pués de la mordedura. Aunque normalmente se trata de coagulopatías leves, solo identificables por la analítica y sin hemorragias clínicas, se han descrito algunos casos de hemorragias graves diferidas. Se valorará la administración de dosis adicionales de antídoto en caso de coagulopatía de aparición tardía o recurrente, como se esquematiza en la tabla 746.4.

El envenenamiento de las extremidades puede simular un síndrome compartimental, con dolor y edema graves. Es importante tratar a estos pacientes de forma intensiva con FabAV y opioides para controlar el dolor y el edema tan grave. Aunque se propuso en alguna ocasión la fasciotomía para el tratamiento de las mordeduras por crótalos en las extremidades, es ahora un tratamiento de último recurso, solo empleado si la terapia intensiva con FabAV no es capaz de parar la progresión del dolor y el edema y se diagnostica un verdadero síndrome compartimental con la medición de la presión intracompartimental.

Se ha recomendado el antídoto *(Micrurus fulvius)* para el tratamiento del envenenamiento por la serpiente coral oriental *(Micrurus fulvius)* y la serpiente coral de Texas *(Micrurus tener)*. Las indicaciones para este antídoto incluyen parestesias, arrastrar las palabras, dificultad respiratoria, debilidad muscular y fasciculaciones. Sin embargo, el antídoto puede no estar disponible desde que el fabricante paró la producción temporalmente. No se sabe cuándo estará disponible un nuevo suministro. El tratamiento de soporte respiratorio, que incluye intubación intratraqueal y ventilación mecánica para la insuficiencia respiratoria, permanece como el pilar del tratamiento.

Destino del paciente

Si, después de una observación de 6-8 horas, el niño solo presenta una herida punzante producida por colmillos y sin síntomas locales o sistémicos, las heridas se pueden considerar mordeduras secas y se puede dar el alta al niño

Fig. 746.3 Araña viuda negra hembra *(Latrodectus mactans).* Obsérvese la marca en forma de reloj de arena localizada en la parte inferior del abdomen. *(De los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, Image #5449.)*

Fig. 746.4 Araña reclusa macho (*Loxosceles* spp.). Obsérvese la marca distintiva con forma de violín en el dorso del cefalotórax. *(Por cortesía de Michael Cardwell/Extreme Wildlife Photography.)*

de forma segura. Los pacientes con toxicidad significativa, y aquellos que requieren tratamiento con el antídoto, se deben ingresar en el hospital. Los pacientes con antecedente de mordedura de serpiente coral oriental se deben ingresar para monitorizarlos durante 24 horas y observar si hay toxicidad neurológica, para administrar soporte respiratorio si fuera necesario. Los niños se deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos si desarrollan una toxicidad tisular local grave y progresiva o evidencia de toxicidad sistémica como coagulopatía, neurotoxicidad, inestabilidad hemodinámica o dificultad respiratoria.

PICADURAS DE ARÁCNIDOS

En Estados Unidos se han identificado 18 géneros de arañas que pueden causar un envenenamiento significativo. Las arañas con importancia en Estados Unidos son las especies de *Latrodectus* (araña viuda negra) y las especies de *Loxosceles* (araña reclusa parda o con lomo de violín).

Arañas *Latrodecus*

Las especies de *Latrodectus* se encuentran por todo Estados Unidos y son *L. mactans,* fig. 746.9 (araña viuda negra), *L. hesperus* (viuda negra del oeste), *L. bishop* (araña viuda roja), *L. variolus* y *L. geometricus* (araña viuda marrón). Son autóctonas de cada estado, excepto Alaska. La clásica marca en forma de reloj de arena se encuentra solamente en *L. mactans*. Les gusta vivir cerca del suelo, en áreas apartadas y débilmente iluminadas como graneros, cobertizos y garajes.

Venenos y efectos

Las arañas *Latrodectus* poseen venenos que actúan en las sinapsis del sistema nervioso neuromuscular y autónomo, provocando una liberación excesiva de neurotransmisores. Todas las arañas viudas poseen venenos muy parecidos y la neurotoxina α-latrotoxina es la más importante.

Las picaduras de las arañas neurotóxicas tienden a ser muy dolorosas y a menudo se ha podido ver a la araña agresora. Los efectos sistémicos consisten en hipotensión, taquicardia, bradicardia, hipersalivación, diaforesis y espasmos musculares difusos. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, y el abdomen en tabla pueden simular una apendicitis u otra urgencia abdominal aguda.

Tratamiento

El tratamiento del envenenamiento por una araña neurotóxica se centra en las medidas sintomáticas apropiadas. Se deben utilizar dosis elevadas de analgésicos opioides y benzodiacepinas para aliviar el dolor grave y los espasmos musculares. El antídoto para *Latrodectus* (Wyeth) es derivado del caballo y se considera que revierte los efectos sistémicos graves del envenenamiento por arañas viudas. Aunque es efectiva, se asocia con anafilaxia, enfermedad del suero y reacciones anafilácticas, por lo que solo se reserva para pacientes de alto riesgo como las embarazadas con riesgo de aborto espontáneo debido a la gravedad del dolor. La eficacia se aprecia en la hora siguiente a la administración, con reversión de la toxicidad sistémica y alivio del dolor. En ocasiones, es necesario usar un segundo vial. Debido a la posibilidad de reacciones graves potencialmente mortales, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios y se debe infundir el antídoto despacio con una monitorización continua y estando preparado para tratar la anafilaxia que pudiera ocurrir.

Arañas *Loxosceles*

Venenos y sus efectos

Las arañas que son más llamativas, por su potencial dermonecrótico, son las arañas reclusas del género *Loxosceles*. El miembro mejor conocido de este género es la reclusa parda *(Loxosceles reclusa;* fig. 746.4), muy extendida en las zonas del medio oeste y sur de Estados Unidos. El veneno de las arañas *Loxosceles* contiene una fosfolipasa, la esfingomielinasa D, así como una hialuronidasa. La hialuronidasa hace que se difunda el factor que permite al veneno penetrar en los tejidos, pero no induce el daño tisular. La esfingomielinasa D provoca necrosis, hemólisis de los glóbulos rojos y liberación serotoninérgica de las plaquetas. La picadura de esta araña es normalmente indolora y pasa inicialmente desapercibida. Unas horas más tarde, el área comienza a ampollarse, a sangrar y a doler. En un día o dos, el área se ulcera y desarrolla una necrosis violácea con equimosis circundante y un borde de isquemia pálida (reacción «roja, blanca y azul»). La lesión puede expandirse poco a poco en días o semanas sucesivos hasta que el tejido necrótico se desprende y comienza la cicatrización (fig. 746.5).

Los casos raros de aracnidismo sistémico son más frecuentes en niños pequeños. Los pacientes acuden con toxicidad sistémica, con fiebre, náuseas, malestar, erupción macular difusa y petequias; y puede asociarse a hemólisis, coagulopatía o insuficiencia renal.

En el caso de lesiones dermatológicas necróticas sin identificar a una araña como culpable, se debe realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial para garantizar que se trata correctamente la auténtica causa. El diagnóstico diferencial incluye las infecciones cutáneas (sobre todo las producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; v. cap. 208), el pioderma gangrenoso y el ectima gangrenoso.

Tratamiento

El tratamiento de las picaduras por arañas necrotizantes consiste en un buen cuidado de la herida, actualizar el estado vacunal del tétanos y administrar antibióticos si se sospecha una infección bacteriana secundaria. Debe realizarse limpieza diaria de la herida y entablillado de la zona afectada hasta la cicatrización.

No hay un tratamiento de eficacia demostrada para limitar la extensión de la necrosis después de la picadura de una araña reclusa, incluyendo esteroides, dapsona, colchicina, ciproheptadina, nitroglicerina, oxígeno hiperbárico y escisión del tejido. El pilar principal del tratamiento es el cuidado meticuloso de la herida; las lesiones grandes pueden requerir un cierre secundario posterior con injertos cutáneos después de limpiar los bordes.

Los niños con signos y síntomas de loxocelismo sistémico deben ser ingresados en el hospital para tratamiento de soporte de la hipovolemia, coagulopatía, hemólisis e insuficiencia renal aguda. No existe un antídoto comercializado en Estados Unidos para el tratamiento de picaduras de arañas necrotizantes como las de la especie *Loxosceles*.

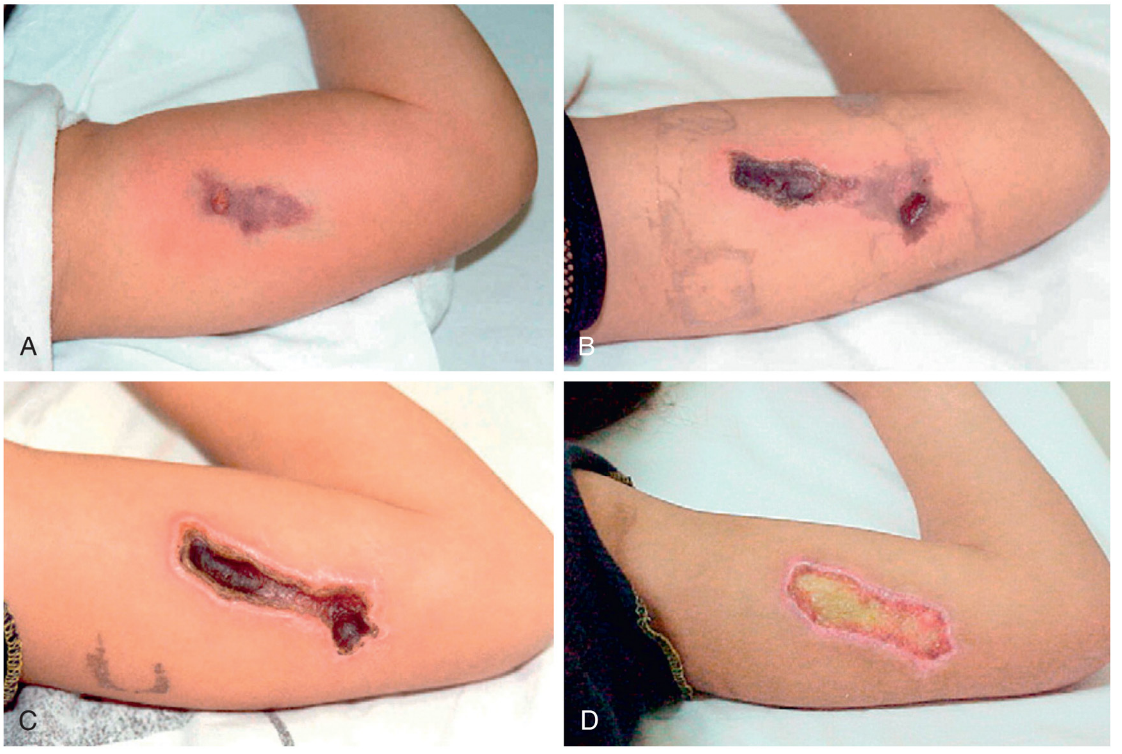

Fig. 746.5 Progresión del loxoscelismo cutáneo en un paciente brasileño que sufrió una picadura dentro de su casa mientras se ponía una camiseta. Ulceración y necrosis en el primer día **(A),** a los 9 días **(B),** a los 16 días **(C)** y a los 25 días **(D).** *(De Isbister G, Fan HW: Spider bite,* Lancet *378:2039-2046, 2011, Fig. 3. Fotografías de Ceila MS Malaque.)*

Destino del paciente
Las víctimas de picaduras con lesiones cutáneas necrotizantes precisan vigilancia frecuente ambulatoria de la herida para determinar la progresión de la lesión. Los niños con una dermonecrosis rápidamente progresiva o toxicidad sistémica deben ingresarse en el hospital para terapia de soporte, que puede incluir ingreso en la unidad de cuidados intensivos para el tratamiento de la hemólisis, coagulopatía, insuficiencia renal o hipotensión.

PICADURAS DE ESCORPIONES
Hay más de 650 especies de escorpiones en todo el mundo, algunas de las cuales son capaces de causar envenenamientos graves o letales. En Estados Unidos, hay dos escorpiones de importancia médica: *Centruroides exilicauda* (escorpión de corteza) y *Centruroides vittatus*. La mayoría de los envenenamientos por escorpión ocurren en el sudoeste de Estados Unidos, y la muerte es rara. En otras regiones del mundo, especialmente Latinoamérica, África, Oriente Medio y Asia, hay varios escorpiones que han causado víctimas mortales.

Venenos y sus efectos
El veneno de los escorpiones *Centruroides* contienen fosfolipasa, acetilcolinesterasa, hialuronidasa, serotonina y neurotoxinas, que provocan un dolor grave y parestesias, así como síntomas sistémicos de una excesiva despolarización nerviosa y liberación de acetilcolina y catecolaminas. Las manifestaciones de las picaduras de escorpión en los niños pueden ser leves o graves y pueden producir una toxicidad autonómica y somática. La toxicidad autonómica incluye hipertensión, taquicardia, hipersalivación, emesis, diaforesis y broncoconstricción, aunque la insuficiencia respiratoria es rara. La toxicidad somática motora produce ataxia, fasciculaciones, mioclonías y opsoclonías. Los pacientes normalmente están inquietos y agitados, y puede ocurrir una disfunción de pares craneales.

Tratamiento
La mayoría de las picaduras por escorpión no producen efectos graves y solo requieren cuidado de la herida y analgésicos administrados por vía oral. Sin embargo, los pacientes con síntomas más graves pueden requerir opioides intravenosos para analgesia y benzodiacepinas para espasmos o grave agitación muscular.

En agosto de 2011, la FDA aprobó un antídoto específico de escorpión de corteza, Anascorp (Bioclon, México). Este antídoto se recomienda para pacientes críticos con neurotoxicidad u otros síntomas graves, incluido el dolor intratable que no responde a las dosis adecuadas de analgésicos opioides. Los niños pequeños tienen más probabilidades que los adultos de desarrollar estos síntomas tan graves. Es mejor discutir la administración del antídoto con el centro regional de control de toxicología para obtener orientación.

Destino del paciente
Los pacientes que han tenido picaduras leves de escorpión, con efectos locales solamente, pueden ser dados de alta de forma segura con instrucciones del cuidado de las heridas, analgésicos y seguimiento ambulatorio cercano. Los pacientes con síntomas evolutivos, dolor intratable, neurotoxicidad u otra toxicidad sistémica deben ser ingresados en el hospital, especialmente si se considera el antídoto de escorpión. Las personas con toxicidad grave deben ser ingresadas en una unidad de cuidados intensivos.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS
Entre los insectos del orden de los himenópteros se engloba a hormigas que pican, abejas y avispas, que se caracterizan por la existencia de un ovipositor modificado (aguijón) en el extremo del abdomen a través del cual inyectan el veneno. Se pueden localizar varios miembros de este orden por todo el mundo.

Venenos y sus efectos
Los venenos de los himenópteros son una combinación compleja de proteínas, enzimas y sustancias vasoactivas, que pueden provocar daño tisular local e inflamación. La mayoría de las picaduras solo causan dolor, enrojecimiento y tumefacción locales, seguidos por prurito y resolución del cuadro. Algunos pacientes presentan una extensa reacción local en la cual la tumefacción avanza más allá del lugar de la picadura, afectando incluso a toda la extremidad. Entre el 0,4% y el 0,8% de los niños y el 3% de los adultos tienen riesgo de sufrir reacciones alérgicas agudas potencialmente mortales por sensibilidad al veneno de himenópteros. Las muertes por veneno de himenópteros debidas a anafilaxis, han sido una importante causa de mortalidad; sin embargo, desde 2008 a 2011 solo se ha informado de dos muertes debido al veneno de los himenópteros en los centros toxicológicos de control en Estados Unidos (v. cap. 171). Después de las picaduras de himenópteros se han descrito algunos casos raros de enfermedad del suero diferida (v. cap. 175). Las abejas africanizadas *(Apis mellifera scutellata),* un

híbrido agresivo de especies de abejas occidentales con especies de abeja de África, pueden causar episodios de picaduras masivas con toxicidad sistémica del veneno con hipotensión, insuficiencia respiratoria, *shock,* hemólisis e insuficiencia renal.

Tratamiento

Los niños que presentan reacciones locales típicas pueden tratarse con tratamiento de soporte, que incluye analgésicos y antihistamínicos según necesidades. Los niños que presentan reacciones locales más extensas deberían recibir un ciclo de corticoides orales; se les entregará una prescripción de un estuche de autoinyector de epinefrina con las instrucciones de uso pertinentes antes del alta. Los pacientes que acudan con urticaria, angioedema, sibilancias o hipotensión deben recibir tratamiento de soporte intensivo incluyendo la terapia estándar para la anafilaxia con epinefrina intramuscular, corticoides, antihistamínicos, líquidos intravenosos, oxígeno y manejo de la vía aérea según necesidades (v. cap. 174). Los niños que presenten episodios de picaduras masivas pueden necesitar reanimación en cuidados intensivos.

Destino del paciente

Los niños que presenten reacciones locales pueden ser dados de alta con cuidados continuados ambulatorios con analgésicos y antihistamínicos. Las decisiones de alta más difíciles tienen que ver con los niños que presentan manifestaciones sistémicas. Los niños que presenten solo urticaria difusa, y estén estables después de un periodo de observación, pueden ser dados de alta continuando con un ciclo corto de antihistamínicos y esteroides, y llevarán el kit para autoadministración de epinefrina. Estos niños presentan un riesgo bajo de progresión a anafilaxia sistémica con picaduras futuras. Los niños que presenten más que una simple urticaria (p. ej., sibilancias, signos de edema laríngeo o inestabilidad cardiovascular) deberán ser tratados de forma intensiva y quedar ingresados durante al menos 24 horas de observación. Deben ser derivados a un alergólogo para las pruebas de sensibilidad/alergia a venenos de himenópteros y posible inmunoterapia. La inmunoterapia reduce el riesgo de anafilaxia sistémica por picaduras futuras en pacientes de alto riesgo desde un 30-60% hasta <5%.

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

Las clases de animales marinos venenosos que causan la mayor morbilidad y mortalidad en humanos son la Cnidaria (incluyendo la medusa, la carabela portuguesa, la botella azul del Pacífico, la coral de fuego, las ortigas de mar, las anémonas y otros), moluscos (el pulpo de anillos azules y los caracoles cónicos), Chondrichthyes (la pastinaca) y los miembros de la familia Scorpaenidae (el pez león, el pez escorpión y el pez piedra).

Venenos y sus efectos

Todos los miembros de Cnidaria tienen unas células especiales que producen picor, llamadas nematocistos. Estas células contienen un túbulo muy plegado que descarga cuando entra en contacto con algo, penetra la piel e inyecta el veneno. El veneno es antigénico y puede producir necrosis dérmica, hemólisis, cardiotoxicidad o neuropatía, según la especie. La avispa de mar del Pacífico *(Chironex fleckeri),* cuyo veneno es cardiotóxico, causa picaduras que son rápidamente mortales debido a que produce una parada cardiaca y edema pulmonar. Aunque se han registrado anafilaxias graves por picaduras de medusas en aguas costeras de Estados Unidos, estos hechos son raros. Para los médicos del continente americano, lo más importante en los casos de envenenamiento por Cnidaria es el dolor localizado, que puede estar asociado con parestesias y prurito. Ocasionalmente, las víctimas pueden tener síntomas sistémicos como náuseas, vómitos, cefalea y escalofríos.

El phylum Mollusca incluye pulpos y caracoles cónicos (*Conus* sp.). El **pulpo** con importancia toxicológica es la *Hapalochlaena maculosa* (pulpo de anillos azules), que se encuentra principalmente en aguas australianas. El pulpo de anillos azules secreta tetrodotoxina (la misma toxina que se encuentra en el pez globo) en su glándula salival. La picadura del pulpo perfora la piel y libera la tetrodotoxina. La tetrodotoxina bloquea los canales de sodio en las neuronas, lo que lleva a la parálisis. El veneno también contiene otras toxinas, incluidos agentes vasoactivos y enzimas que causan daño tisular local. Los **caracoles cónicos** tienen una trompa hueca con un diente que se puede extender para inyectar veneno en la víctima. El veneno de la especie *Conus* contiene conotoxinas que se dirigen a múltiples receptores, incluidos los receptores de voltaje, de unión y los mediados por G. Las conotoxinas causan una variedad de síntomas que incluyen dolor intenso, debilidad, isquemia tisular, cianosis y entumecimiento. Los síntomas sistémicos suelen ser neurológicos e incluyen afonía, afasia, debilidad, parálisis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular y, en última instancia, la muerte.

La **pastinaca** tiene una espina afilada con sierra hacia atrás y una glándula con veneno asociada a ella en la base de su cola. El envenenamiento ocurre normalmente cuando la víctima pisa al animal, oculto bajo la arena, y su cola se gira para perforar la extremidad inferior. Las lesiones consisten en laceraciones dentadas provocadas por la espina, a menudo con retención de restos (fragmentos de espina, tejido glandular y arena). El veneno tiene propiedades vasoconstrictoras que pueden dar lugar a necrosis tisular y problemas de cicatrización de la herida. Hay que destacar que los envenenamientos por pastinaca producen dolor inmediato e intenso en el sitio de la lesión durante 24-48 horas. Algunos pacientes también tienen náuseas, vómitos y calambres musculares. Rara vez ocurre hipotensión o convulsiones.

Los Scorpaenidae presentan espinas con veneno dorsales, pélvicas y anales que se erizan cuando el animal se siente amenazado. Las glándulas venenosas asociadas a esas espinas contienen múltiples toxinas, enzimas y sustancias vasoconstrictoras. El envenenamiento produce dolor intenso inmediato, que puede persistir durante horas o días. Las víctimas pueden sufrir destrucción intensa del tejido local, y son frecuentes las sobreinfecciones. Los síntomas generales incluyen diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres musculares y cefalea. En casos graves, se ha descrito que puede ocurrir parálisis, insuficiencia respiratoria, hipotensión, arritmias y colapso cardiovascular.

Tratamiento

El tratamiento de las picaduras por Cnidaria debe comenzar inmediatamente tras el envenenamiento. Empapar el sitio de la picadura con vinagre ha demostrado inhibir la descarga de los nematocistos. Los trozos de tentáculo visibles se deben extraer con una mano enguantada o con pinzas, y los fragmentos microscópicos pueden eliminarse rasurando suavemente la zona afectada. Los remedios populares, tales como frotar la picadura con arena y aplicar orina, no son útiles y pueden producir más irritación. La aplicación de productos ablandadores de carne generalmente no es eficaz. Los antihistamínicos y los corticoides están indicados para la tumefacción y la urticaria. En caso de una anafilaxia aguda se debe administrar adrenalina intramuscular. Los antibióticos no son necesarios normalmente.

Los pacientes que han sido envenenados por Mollusca deben recibir tratamiento de soporte. No hay antídotos disponibles ni para el pulpo de anillos azules ni para los caracoles cónicos. Se debe proporcionar un control adecuado del dolor según sea necesario. Es posible que se requiera apoyo cardiovascular y la toxicidad neurológica grave, como la insuficiencia respiratoria, se debe controlar mediante el manejo de las vías respiratorias y la ventilación mecánica.

El tratamiento de las picaduras de pastinaca y Scorpaenidae es similar. Esas toxinas son termolábiles y la inmersión en agua caliente (42 °C aproximadamente) durante 30-60 minutos desnaturaliza los componentes proteicos y disminuye el dolor de forma significativa. Las heridas deben limpiarse bien y explorarse con anestesia local o regional para descartar la retención de la espina o los fragmentos del tegumento. Las espinas de la pastinaca son radiopacas y pueden verse en las radiografías o también pueden identificarse mediante ecografías. Las laceraciones se tratarán con cierre primario diferido o se permitirá cicatrizar por segunda intención. La analgesia sistémica se administrará si es necesario. El umbral para administrar antibióticos profilácticos que cubran estafilococos, estreptococos y vibrios debe ser bajo, debido al riesgo de infección bacteriana secundaria, y las heridas se revisarán diariamente durante varios días. Hay disponible un antídoto Fab equino para el pez piedra para los envenenamientos graves con toxicidad sistémica o dolor refractario al tratamiento.

Destino del paciente

Después de atender la herida y administrar una analgesia efectiva, la mayoría de las víctimas pueden ser dadas de alta. Si hay efectos sistémicos, el paciente quedará ingresado para vigilancia y tratamiento si procede.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Medicina de laboratorio

PARTE XXXIV

Capítulo 747

Pruebas de laboratorio en lactantes y niños

Stanley F. Lo

Los «valores normales» **(intervalos de referencia)** son difíciles de establecer en la población pediátrica. Las diferencias en composición genética, desarrollo fisiológico, influencias medioambientales y enfermedades subclínicas son variables que hay que tener en cuenta a la hora de determinar esos intervalos. Otro factor a considerar es la división de la población por sexos y por edades. El intervalo de referencia más utilizado se expresa como la **media** de la población de referencia ±2 desviaciones estándar (DE). Esto es aceptable cuando la distribución de los resultados para la población investigada es esencialmente gaussiana (normal). La natremia en niños, bajo un control estricto por parte de mecanismos fisiológicos, presenta una distribución prácticamente gaussiana, y el valor medio ±2 DE da un intervalo muy cercano al que realmente se observa en el 95% de los niños (tabla 747.1). Sin embargo, no todos los analitos presentan una distribución gaussiana. El nivel plasmático de creatina cinasa, que está sujeto a diferentes factores y no controlado de forma estricta por ningún mecanismo fisiológico, no la presenta, como se puede comprobar por el hecho de que el intervalo realmente observado no coincide con el que cabría prever a partir del valor medio ±2 DE. En estos casos se suele emplear un intervalo de referencia que defina los percentiles 2,5-97,5.

Los **límites de referencia** se suelen establecer a partir de grandes estudios con grandes poblaciones. Algunos ejemplos de estos límites de referencia son los establecidos para el colesterol, las lipoproteínas y la bilirrubina neonatal. Los pacientes que presenten valores fuera de estos límites tienen más riesgo de padecer futuras enfermedades. Una última modificación a la hora de informar de los intervalos normales es en cuanto a los estadios de maduración sexual de Tanner (escala de valoración de la madurez sexual), algo especialmente útil en la evaluación de la función gonadal e hipofisaria.

El establecimiento de intervalos de referencia comunes sigue siendo un objetivo complejo. Aunque los resultados de algunos pacientes son directamente comparables entre laboratorios y métodos, la mayoría no lo son. La interpretación de los resultados debe tener en cuenta cuándo se realizó el análisis y con qué métodos. Se siguen desarrollando lentamente **métodos de más alto nivel,** más precisos y exactos, que serán fundamentales para la estandarización de los análisis y el establecimiento de intervalos de referencia comunes.

PRECISIÓN Y FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La precisión técnica, o fidelidad, es un factor importante que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de estas pruebas. Dados los avances que se han producido en los métodos analíticos y en la eliminación de artefactos, la precisión está limitada fundamentalmente por su fiabilidad. La **precisión** es el grado en el cual el resultado de la prueba se aproxima al valor real, mientras que la **fiabilidad** es el grado de reproducibilidad de un resultado. Ninguna prueba de laboratorio puede tener mayor validez que fiabilidad. El análisis de la fiabilidad mediante medidas repetidas de una sola muestra da lugar a una distribución gaussiana con una media y una DE. Se calcula mediante el coeficiente de variación (CV):

$$CV = \frac{DE}{media} \times 100$$

No es probable que el CV sea un valor constante a lo largo del intervalo de valores obtenidos en una prueba clínica, pero es aproximadamente el 5% en el intervalo normal. Generalmente no se informa del CV en los resultados, pero el laboratorio conoce siempre este valor. Es especialmente importante para determinar el significado de los cambios en los resultados de las pruebas. Por ejemplo, es frecuente en la práctica clínica tener que valorar la hepatotoxicidad producida por un determinado tratamiento farmacológico en función de los valores plasmáticos de alanina transaminasa (aminotransferasa) (ALT). Si el nivel plasmático de ALT aumenta de 25 unidades/l a 40 unidades/l, ¿se trata de un cambio significativo? El CV para la ALT es del 7%. Utilizando el valor obtenido ±2 × CV para calcular los extremos de la imprecisión, es improbable que un valor de 25 unidades/l se corresponda con una concentración real >29 unidades/l, y que es improbable que un valor de 40 unidades/l corresponda a una concentración real <34 unidades/l. Por tanto, el cambio observado en el valor obtenido en la prueba probablemente corresponda a un cambio real en los niveles circulantes de ALT. Estaría indicado el seguimiento de estos niveles aunque ambos valores estuviesen dentro de los límites normales. *Probablemente* es solo eso: una probabilidad. La variabilidad biológica implica que los resultados obtenidos dos veces consecutivas en una misma prueba de laboratorio pueden indicar una tendencia que luego desaparecerá al repetir la prueba una tercera vez.

La fiabilidad de una prueba de laboratorio puede también informarse dando los *límites de confianza* de un determinado resultado. Generalmente se utilizan intervalos de confianza al 95%, lo que quiere decir que existe una probabilidad del 95% de que el resultado obtenido esté dentro de los dos límites del intervalo informado. Los límites del intervalo de confianza se calculan utilizando la media y la DE obtenidas a partir de las repeticiones de una misma prueba:

$$\text{Límites del intervalo de confianza al 95\%} = \text{media} \pm t \times \text{DE}$$

donde *t* es una constante derivada del número de veces que se ha realizado la prueba. En la mayoría de los casos *t* = 2.

La precisión se expresa determinando la diferencia, o **sesgo,** entre los resultados a partir de un estudio comparativo y un método de **referencia** o **definitivo.** Éste proporciona resultados de mayor exactitud y precisión que los del laboratorio clínico. Cuando se aplican estos métodos, junto con materiales de gran nivel de purificación (p. ej., Standard Reference Materials del National Institute of Standards and Technology) para establecer los valores de los calibradores de los análisis empleados en el laboratorio clínico, mejora la precisión de los resultados de los pacientes. Algunos ejemplos de análisis que han mejorado su precisión son los de la creatinina, la hemoglobina A_{1c} y la bilirrubina neonatal.

SENSIBILIDAD, VALIDEZ Y OBJETIVO DE LA PRUEBA

Hay casos en los que la sensibilidad y la validez de una prueba de laboratorio aumentan o disminuyen en función del objetivo clínico de la prueba. Por ejemplo, la cromatografía de intercambio de iones de aminoácidos plasmáticos para el diagnóstico de metabolopatía congénita se realiza generalmente con una sensibilidad que permite la medición de todos los aminoácidos con un único procedimiento estándar. El intervalo de valores es de aproximadamente 20-800 µmol/l y la validez de la prueba es mala, con valores ≤20 µmol/l. La detección de homocisteína en esta prueba es sugestiva de una metabolopatía congénita que afecta al metabolismo de la metionina. Cuando se ajusta el análisis para lograr una mayor sensibilidad se puede medir exactamente la homocisteína en el plasma normal (3-12 µmol/l). Esta prueba más sensible se utiliza para evaluar el estado de la cobalamina y en el análisis de los factores de riesgo de aterosclerosis.

VALOR PREDICTIVO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El valor predictivo (VP) se refiere a la utilidad de una prueba en función de su **sensibilidad** (capacidad de detectar una enfermedad) y su **especificidad** (capacidad para detectar la ausencia

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Número de resultados positivos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos que sufren la enfermedad}} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Número de resultados negativos en la prueba}}{\text{Número total de sujetos sin la enfermedad}} \times 100$$

Tabla 747.1 Valores de laboratorio gaussianos y no gaussianos en 458 escolares sanos con edades comprendidas entre 7 y 14 años

	SODIO SÉRICO (mmol/l)	CREATINA CINASA sérica (U/l)
Media	141	68
DE	1,7	34
Media ±2 DE	138-144	0-136
Intervalo del 95% real	137-144	24-162

DE, desviación estándar.

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{\text{Resultados positivos verdaderos}}{\text{Número total de resultados positivos}} \times 100$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{\text{Resultados negativos verdaderos}}{\text{Número total de resultados negativos}} \times 100$$

Los problemas que se plantean a la hora de determinar el VP de una prueba son los resultados falsos positivos y falsos negativos. Este tipo de resultados es de gran importancia a la hora de interpretar los resultados de las pruebas de detección selectiva *(screening)* en general y, específicamente, de las pruebas de detección selectiva en neonatos.

La prueba para la determinación de la seropositividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un buen ejemplo. Si partimos de los supuestos de que aproximadamente 1.100.000 de los 284.000.000 de personas que viven en EE.UU. están infectadas por VIH (prevalencia = 0,39%) y de que el 90% de los sujetos infectados tiene anticuerpos para el VIH, podemos considerar, en principio, que la prueba es útil si tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 99,5% (v. cap. 302). Si toda la población de EE.UU. se sometiera a la prueba sería posible detectar a la mayoría de las personas infectadas por VIH.

$$1.100.000 \times 0,9 \times 0,99 = 980.100 (89,1\%)$$

Sin embargo, habría 119.900 resultados falsos negativos. Incluso con una especificidad del 99,5% el número de resultados falsos positivos sería mayor que el número de resultados positivos verdaderos:

$$284.000.000 \times 0,005 = 1.420.000$$

Además habría 281.480.000 resultados negativos verdaderos.

$$\text{VP de un resultado positivo} = \frac{980.100}{(980.100 + 1.420.000)} \times 100 = 41\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo} = \frac{281.480.000}{(281.480.000 + 119.900)} \times 100 = 99,96\%$$

Si tenemos en cuenta el elevado coste económico que conlleva el seguimiento de los sujetos que han dado un resultado falso positivo, la angustia producida en el individuo por este tipo de resultado y la falta de una terapia eficaz para la enfermedad, es fácil comprender por qué se concedió tan poca importancia a las pruebas de detección selectiva del VIH en la población general cuando se descubrió el SIDA.

Sucede lo contrario si consideramos ahora la detección selectiva del VIH en una población de 100.000 individuos pertenecientes a grupos de riesgo elevado, en los que la prevalencia de la infección es del 10%, sin cambiar ninguno de los supuestos del ejemplo anterior.

$$\text{Resultados positivos verdaderos} = 0,9 \times 0,99 \times 10.000 = 8.910$$

$$\text{Resultados falsos positivos} = 0,005 \times 90.000 = 450$$

$$\text{Resultados falsos negativos} = 10.000 - 8.910 = 1.090$$

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{8.910}{(8.910 + 450)} \times 100 = 95\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{89.500}{(89.550 + 1.090)} \times 100 = 99\%$$

Estas dos situaciones hipotéticas demuestran que la eficacia diagnóstica de una prueba de laboratorio depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad que se intenta detectar mediante dicha prueba, incluso si ésta es mejor, como en el caso de la prueba de los anticuerpos VIH. Dado que el tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas por VIH es eficaz para prevenir la transmisión vertical de la infección, actualmente las pruebas de detección selectiva se realizan a todas las mujeres gestantes. La eficacia demostrada por las terapias actuales para prevenir la infección neonatal ha hecho aconsejable la realización de la prueba en los primeros meses del embarazo.

Sin embargo, debido a que el tiempo necesario para analizar los anticuerpos anti-VIH es prolongado, era difícil realizar la detección en mujeres durante el parto y aplicar el tratamiento necesario. Se han aprobado procedimientos rápidos de análisis de estos anticuerpos que usan una punción en el dedo o venosa para obtener sangre completa, plasma o suero, así como análisis que emplean líquido oral (tabla 747.2). Los resultados de los análisis de VIH suelen obtenerse en menos de 20 minutos. La recogida de muestras de fluidos orales ofrece una alternativa para las personas que rehúsan las pruebas de VIH por su aversión a los pinchazos de agujas. Los análisis de VIH que utilizan sangre completa o líquidos orales se clasifican como pruebas exentas según las **Clinical Laboratory Improvement Amendments de 1988 (CLIA),** y estas pruebas están autorizadas en un contexto de diagnóstico analítico inmediato. Las pruebas exentas son procedimientos de laboratorio sencillos que emplean metodologías tan simples y precisas que la probabilidad de que su usuario obtenga un resultado erróneo es inapreciable. Un resultado positivo de un análisis rápido de VIH se confirma a continuación mediante inmunotransferencia de Western o con un análisis de inmunofluorescencia.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en EE.UU. el año 2014 nacieron 174 lactantes con VIH. Los análisis rápidos de VIH durante el parto permiten aplicar el tratamiento antirretroviral en las mujeres infectadas por el virus y que no se han sometido antes a análisis o que ignoran su estado de VIH. El inicio del tratamiento en el momento del parto o en las primeras 12 horas del nacimiento del lactante reduce de forma significativa el riesgo de transmisión madre-hijo. En la intervención rápida en la madre y el hijo en un estudio realizado en el periodo del parto, se demostró que la sensibilidad y la especificidad de un análisis rápido de VIH realizado en sangre completa durante el parto fueron, respectivamente, del 100% y del 99,9%, con un VP positivo del 90%. La mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de solo 66 minutos. El rendimiento del análisis rápido de sangre fue mejor que el del inmunoanálisis enzimático estándar de VIH, que tenía una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 99,8%, respectivamente, y un VP positivo del 76%. Además, la mediana del tiempo necesario para obtener los resultados desde la recogida de la muestra hasta la notificación al paciente fue de 28 horas. Por consiguiente, en la actualidad el análisis rápido de VIH realizado en sangre completa es ahora el estándar de asistencia para las mujeres durante el parto que no conozcan su estatus serológico respecto al VIH.

El análisis rápido del VIH también puede utilizarse en países en vías de desarrollo. En medios con pocos recursos, debido a la falta de laboratorios adecuadamente equipados, de técnicos experimentados y de recursos básicos, como electricidad y agua, estas pruebas de VIH inmediatas e independientes son muy atractivas. En determinadas áreas de Asia y África donde el VIH es epidémico, la detección selectiva de las mujeres embarazadas mediante análisis rápidos de VIH y la aplicación de tratamiento antirretroviral puede reducir de forma significativa la transmisión del virus a cientos de miles de niños.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN NEONATOS

Casi todas las enfermedades que se detectan en los programas de detección selectiva en neonatos tienen una prevalencia muy baja, y la mayoría de las pruebas de laboratorio utilizadas dan resultados *cualitativos* en vez de cuantitativos. En general, la estrategia consiste en utilizar la prueba inicial de detección selectiva para localizar a un grupo de individuos en los cuales la sospecha de la enfermedad es alta (es decir, aumentar la prevalencia) y, a continuación, realizar un seguimiento estricto de estos sujetos. Dos estrategias habituales son empleadas para la detección del hipotiroidismo congénito (v. cap. 581), cuya prevalencia es de 25 casos por 100.000 recién nacidos vivos, una usa la tirotropina para el cribado inicial y la otra la tiroxina. En esta última, la prueba inicial es la determinación de la concentración sanguínea de tiroxina. Se consideran sospechosos el 10% de los neonatos que obtienen los resultados más bajos en esta prueba. Si en este grupo estuviesen todos los sujetos con hipotiroidismo, la prevalencia de la enfermedad en dicho grupo sería de 250 por cada 100.000 recién nacidos vivos. Las muestras de sujetos obtenidas del grupo de sospecha elevada son sometidas de nuevo a la prueba de la tiroxina y, además, se les realiza la prueba de la tirotropina. Esta segunda fase de pruebas se lleva a cabo en un grupo ya más reducido de sujetos en los que la sospecha es aún más elevada, compuesto por el 0,1% de todos los individuos sometidos a la prueba inicial de detección selectiva del hipotiroidismo. En este grupo la prevalencia de la enfermedad es de 25.000 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos. Este conjunto de individuos es seguido de forma aún más estricta, y se realizan

Tabla 747.2 Pruebas rápidas de anticuerpos anti-VIH y situación respecto a la CLIA

PRUEBA RÁPIDA DE VIH	TIPO DE MUESTRA	CATEGORÍA CLIA	TIEMPO PARA REALIZAR LA PRUEBA	TIEMPO DE ESPERA PARA LEER LOS RESULTADOS	FABRICANTE
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/2 OraQuick ADVANCE Rapid	Líquido oral Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Plasma	Exenta Exenta Complejidad moderada	<5 min	20-40 min	OraSure Technologies www.orasure.com
Uni-Gold Recombigen VIH-1	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Complejidad moderada	<5 min	10-12 min	Trinity Biotech www.trinitybiotech.com/es/
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1 Reveal G-4 Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	<5 min	Lectura inmediata del resultado	MedMira www.medmira.com
Prueba de detección de anticuerpos de VIH-1/VIH-2 MultiSpot Rapid	Suero y plasma	Complejidad moderada	10-15 min	El resultado puede leerse de inmediato o hasta 4 horas después	BioRad Laboratories www.bio-rad.com
Clearview HIV 1/2 STAT-PAK y Clearview COMPLETE HIV 1/2	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Exenta	5 min 5 min	15-20 min 15-20 min	Alere www.alere.com Alere
Clearview 2 Ag/Ab Combo	Sangre completa (punción en un dedo o venosa) Suero y plasma	Exenta Exenta	5 min 5 min	20 min 20 min	Alere Chembio Diagnostic Systems; distribuida por Alere

Ag/Ab, Antígeno/anticuerpo; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

nuevas pruebas o se instituye el tratamiento adecuado. Incluso con una prevalencia del hipotiroidismo 1.000 veces mayor, el 75% de la población a la que se le realizase la prueba daría resultados negativos. La justificación del programa de detección selectiva de esta enfermedad es que el tratamiento es sencillo y eficaz y que la alternativa «no detectado inicialmente y no tratado» da lugar a un tratamiento posterior a largo plazo que es caro e insatisfactorio.

Inicialmente las pruebas de detección selectivas en neonatos se realizaban para los diagnósticos de enfermedades genéticas cuyas manifestaciones clínicas aparecían después del nacimiento, como la fenilcetonuria, la galactosemia y el hipotiroidismo. Las enfermedades seleccionadas para el cribado tenían que cumplir determinados criterios. La prevalencia debía alcanzar un mínimo, en general 1:100.000, y la enfermedad debía demostrar una disminución de la morbilidad y la mortalidad en el periodo neonatal. En el proceso de selección también se tenían en cuenta el coste del cribado y la disponibilidad de pruebas de laboratorio, así como la existencia de tratamientos eficaces.

Las enfermedades más frecuentes también se han convertido en objetivo de los programas de diagnóstico selectivo neonatal. La **drepanocitosis** (v. cap. 489.1), fácil de detectar mediante cromatografía líquida o enfoque isoeléctrico, puede tratarse con más eficacia si se diagnostica antes de la aparición de los signos clínicos. Además, los resultados de la detección selectiva neonatal de la **fibrosis quística** (FQ; v. cap. 432) muestran que el diagnóstico preclínico se asocia a beneficios claros, pero también a algunas dificultades inherentes relacionadas con la detección de enfermedades autosómicas recesivas complejas frecuentes y que están causadas por un número bastante grande de mutaciones (>1.500) de un único gen. La prueba diagnóstica definitiva para la FQ es la medición de las concentraciones de cloruro en el sudor, una prueba que no es práctica durante la primera semana de vida. Los recién nacidos con FQ suelen tener elevaciones del tripsinógeno en sangre completa. Este análisis permite identificar a un grupo de recién nacidos de riesgo para la FQ. Por desgracia, el tripsinógeno como análisis de cribado inicial presenta una alta tasa de falsos positivos, una característica desfavorable que crea una ansiedad innecesaria en los familiares del neonato, y además es costoso por el tiempo y los gastos asociados al seguimiento. La realización de un análisis de ADN para mutaciones frecuentes que provocan FQ reduce el tamaño del grupo sospechoso e identifica a los recién nacidos con una mayor probabilidad de presentar la enfermedad. Esta estrategia en 2 fases identifica a un número manejable de recién nacidos en quienes realizar la prueba del sudor. Algunos de los problemas que pueden encontrarse son los siguientes: 1) las mutaciones infrecuentes no se incluyen en el panel de detección selectiva (por lo que pueden pasarse por alto los casos de FQ provocados por estas mutaciones), 2) las mutaciones frecuentes que provocan unas elevaciones no peligrosas desde el punto de vista clínico del tripsinógeno en sangre completa en recién nacidos heterocigotos dan lugar a hallazgos falsos positivos potencialmente alarmantes y 3) la FQ es infrecuente en los pacientes con resultados normales en la prueba del sudor, pero es probable que se pase por alto.

La **espectrometría de masas en tándem (EM/EM)** es un método técnicamente avanzado en el que inicialmente se separan y fragmentan muchos compuestos en función de su peso molecular. Cada uno de estos compuestos es luego fragmentado de nuevo. La identificación de los mismos se basa en las características del resultante. Se tarda aproximadamente 2 minutos por cada muestra y se pueden detectar más de 20 metabolopatías congénitas. Factores como la prematuridad, las patologías del recién nacido y los efectos del tratamiento neonatal intensivo sobre los metabolitos de la sangre complican la interpretación de los resultados. El VP de un resultado positivo probablemente es inferior al 10%; es decir, el 90% de los resultados positivos no son indicativos de la existencia de una alteración genética del metabolismo. Sin embargo, la EM/EM permite que el diagnóstico se realice antes de que aparezca la enfermedad y ha revolucionado la finalidad y capacidades del cribado neonatal. La EM/EM no se utiliza solo para la detección de enfermedades que actualmente tienen tratamiento, sino para todas las enfermedades que puede hallar esta técnica.

La **EM/EM con ionización por electroaerosol** permite la detección de errores congénitos raros del metabolismo y se ha introducido como herramienta de detección selectiva neonatal en todo el mundo. Desde 1998, año en el que se implantó esta prueba en Australia, la tasa de detección por 100.000 nacimientos ha sido de 15,7, una cifra significativamente mayor que la tasa de 8,6-9,5 de los seis períodos precedentes de 4 años. La mayor parte del aumento de los diagnósticos se debió a los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, en especial de la acil coenzima A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (v. cap. 104). Los programas ampliados de detección neonatal que utilizan la EM/EM aumentan la detección de trastornos metabólicos hereditarios. Todos los estados de EE.UU. utilizan la EM/EM en sus programas de detección selectiva neonatal; los trastornos metabólicos detectados varían de 31 a más de 50.

Para intentar estandarizar los programas de detección selectiva neonatal, el American College of Medical Genetics (ACMG) recomienda que todos los bebés nacidos en EE.UU. sean sometidos a un panel básico de detección de 29 trastornos (tabla 747.3). Se recomendó la inclusión de otras 25 enfermedades como objetivos secundarios, ya que pueden identificarse mientras se analizan los trastornos del panel básico. La March of Dimes y la Academia Americana de Pediatría también respaldan las recomendaciones de la ACMG. Sin embargo, la ampliación del menú de análisis de detección selectiva suscita varios problemas. El coste de aplicación puede ser muy elevado, porque muchos

Tabla 747.3 Panel básico de detección del American College of Medical Genetics de pruebas de cribado neonatal

Acidemia isovalérica
Aciduria glutárica de tipo 1
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
Deficiencia múltiple de CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (deficiencia de mutasa)
Deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa
Acidemia metilmalónica (Cbl A,B)
Acidemia propiónica
Deficiencia de β-cetotiolasa
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga
Deficiencia de l-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga
Deficiencia de proteína trifuncional
Deficiencia de captación de carnitina
Fenilcetonuria
Enfermedad de la orina del jarabe de arce
Homocistinuria (por deficiencia de CBS)
Citrulinemia
Aciduria argininosuccínica
Tirosinemia tipo 1
Anemia de células falciformes (hemoglobinopatía SS)
Talasemia Hb S/β
Hemoglobinopatía S/C
Hipotiroidismo congénito
Deficiencia de biotinidasa
Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de 21-hidroxilasa)
Galactosemia clásica
Deficiencia auditiva
Fibrosis quística

estados requerirán múltiples sistemas de EM/EM. Dotar a los laboratorios con personal técnico cualificado para manejar los sistemas de EM/EM y de científicos clínicos cualificados para interpretar los resultados puede ser complejo. Además, estos programas ofrecerán una serie de resultados falsos positivos. Muchos de estos hallazgos se deben al uso de nutrición parenteral, a la variación biológica o al tratamiento y no proceden de un error congénito del metabolismo. Por tanto, será necesario contar con personal cualificado para asegurarse de que se contacta con los pacientes que tienen resultados anómalos y que se someten a pruebas de seguimiento, además de recibir consejo si es preciso. Incluso a pesar de estas preocupaciones, el informe del ACMG es un paso en la dirección adecuada hacia la estandarización de las directrices de los programas estatales de detección selectiva neonatal.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial satisface los criterios de la teoría del VP porque un diagnóstico diferencial correcto debe dar lugar a una prevalencia relativamente elevada de la enfermedad. Un ejemplo del uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es la determinación del nivel de ácido vanililmandélico (AVM) en la orina para el diagnóstico del **neuroblastoma** (v. cap. 525). Generalmente, esta prueba no es útil cuando se realiza en un número tomado al azar de sujetos en el marco de un programa de pruebas de detección selectiva, ya que la prevalencia del neuroblastoma es baja (3 casos por cada 100.000 habitantes) y, además, la prueba tiene escasa sensibilidad (69%). Aun en el caso de que la especificidad de la prueba de la determinación de la concentración de AVM en la orina fuese del 99,6%, la aplicación de la prueba a 100.000 niños daría 2 resultados positivos verdaderos, 400 resultados falsos positivos y 1 resultado falso negativo. En este caso el VP de un resultado positivo sería del 0,5% y el VP de un resultado negativo del 99,99%, lo que en realidad no difiere mucho de partir del supuesto de que ninguno de estos 100.000 niños tiene un neuroblastoma. Por el contrario, la prueba del AVM en la orina en un niño de 3 años en el que se detecta una masa en el abdomen es útil porque la prevalencia de neuroblastoma en niños de 3 años con masa abdominal es como mínimo del 50%. Si se realiza la prueba en 100 niños de 3 años con masa abdominal, partiendo del supuesto de que la prevalencia de neuroblastoma es en estas circunstancias del 50%, se obtiene un VP satisfactorio.

$$\text{VP de un resultado positivo en la prueba} = \frac{0{,}69 \times 50}{0{,}69 \times 50 + (0{,}004 \times 50)} \times 100 = 99\%$$

$$\text{VP de un resultado negativo en la prueba} = \frac{0{,}996 \times 50}{0{,}996 \times 50 + (0{,}31 \times 50)} \times 100 = 76\%$$

En este caso una prueba de laboratorio con una sensibilidad baja es útil para el diagnóstico diferencial porque el VP de un resultado positivo es de casi el 100% cuando la prueba se realiza en una población con prevalencia elevada de la enfermedad.

Pruebas serológicas

El uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial es a veces problemático. Un ejemplo de esto es la **enfermedad de Lyme,** una enfermedad infecciosa causada por *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas, y que presenta diferentes manifestaciones clínicas tanto en las fases iniciales como tardías (v. cap. 249). La demostración directa del microorganismo es difícil, y las pruebas serológicas dan resultados positivos poco fiables en pacientes jóvenes que presentan eritema crónico migratorio. La prueba da resultados positivos a las pocas semanas de la infección y los resultados pueden seguir siendo positivos durante años. En una población de personas adultas o mayores con enfermedad de Lyme en estadio tardío algunos individuos se habrán recuperado de la infección clínica o subclínica, mientras que otros tendrán enfermedad activa, y ambos grupos darán resultados verdaderos positivos en las pruebas serológicas. De entre los sujetos sin enfermedad de Lyme algunos darán resultados verdaderos negativos, sin embargo, un porcentaje significativo tendrá anticuerpos para diferentes microorganismos que pueden reactivarse con los antígenos de *B. burgdorferi*.

Todo esto ocasiona una serie de problemas. En primer lugar, la naturaleza cambiante de la enfermedad de Lyme hace que sea difícil asegurar que la prevalencia de la enfermedad sea elevada en el grupo de personas que se va a analizar. En segundo lugar, no se sabe aún bien cuáles son los anticuerpos más apropiados para ser detectados, lo que conlleva la necesidad de emplear un gran número de pruebas que presentan tasas variables de falsos negativos y falsos positivos. En tercer lugar, la historia natural de la respuesta de los anticuerpos a la infección y la dificultad para demostrar directamente el microorganismo causal convierten el diagnóstico precoz de la enfermedad de Lyme en una tarea difícil. Por último, las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad en sus fases tardías en ancianos suelen dar resultados positivos que inducen a error (bien falsos positivos, bien verdaderos positivos, pero clínicamente irrelevantes). En estos casos la prueba inicial suele ser un análisis de absorción ligada a enzimas (ELISA), en el que se utiliza la totalidad del microorganismo causal. Una revisión de 788 pacientes referidos a una clínica especializada con el diagnóstico de enfermedad de Lyme demostró que 180 pacientes estaban correctamente diagnosticados, mientras que 156 pacientes tenían seropositividad verdadera sin enfermedad activa y que 452 nunca habían sufrido la enfermedad de Lyme, a pesar de que el 45% de ellos era seropositivo, según los resultados de al menos una prueba realizada antes de ser referidos a la clínica especializada.

Normalmente se utiliza un procedimiento en dos pasos, similar al de las pruebas para VIH: 1) se realiza una prueba de detección selectiva con sensibilidad elevada (p. ej., ELISA) y un buen VP negativo, y 2) a continuación se lleva a cabo una prueba para confirmar los resultados positivos de la primera. Esta segunda prueba es muy específica (p. ej., inmunotransferencia para la detección de anticuerpos para determinados antígenos). Cuando el sujeto da negativo en ambas pruebas se informa un resultado negativo y cuando da positivo también en la prueba de confirmación se informa un resultado positivo. Sin embargo, en EE.UU. es difícil conseguir la estandarización de estas pruebas, a pesar de que en este país se ha encontrado solo una cepa patógena de *B. burgdorferi,* y es más difícil aún en otros lugares del hemisferio norte, en los que hay hasta tres cepas patógenas distintas de este microorganismo. La identificación del ADN de la bacteria causal mediante la reacción en cadena de la polimerasa es una prueba definitiva pero molesta para el paciente.

Pruebas de detección selectiva

Los perfiles de laboratorio se utilizan para una revisión del paciente por sistemas orgánicos o para establecer una serie de valores iniciales (basales), o para la asistencia médica en situaciones específicas, como las siguientes: 1) el paciente sin duda sufre una enfermedad pero el diagnóstico es difícil; 2) el paciente necesita cuidados intensivos; 3) está indicado el tratamiento con un medicamento nuevo que aún está en fase de evaluación poscomercialización, y 4) cuando se emplea un medicamento que se sabe produce efectos adversos sistémicos. Estas pruebas de detección selectiva se deben emplear con un objetivo concreto para complementar, y no suplantar, a una anamnesis y a una exploración física completa (tabla 747.4).

Tabla 747.4 Perfil de laboratorio para la revisión por sistemas

PRUEBA DE LABORATORIO	FUNCIÓN
Hemograma completo y recuento plaquetario	Estado nutricional, estado de los elementos formes de la sangre
Análisis de orina completo	Función renal/inflamación en el aparato genitourinario
Albúmina y colesterol	Estado nutricional
ALT, bilirrubina, GGT	Función hepática
BUN, creatinina	Función renal, estado nutricional
Sodio, potasio, cloruro, bicarbonato	Equilibrio hidroelectrolítico
Calcio y fósforo	Homeostasis del calcio

ALT, alanina transaminasa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; GGT, γ-glutamiltransferasa.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics: American Thyroid Association: newborn screening for congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 80:745-749, 1987.
Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al: Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study, *JAMA* 292:219-223, 2004.
Clayton EW: Issues in state newborn screening programs, *Pediatrics* 90:641-646, 1992.
Farrell PM, Kosrok MR, Rock MJ, et al: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth, *Pediatrics* 107:1-13, 2001.
Galen RS, Gambino SR: *Beyond normality*, New York, 1975, Academic Press.
Hu LT, Klempner MS: Update on the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease, *Adv Intern Med* 46:247-275, 2001.
Minamitani K, Inomata H: Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan, *Pediatr Endocrinol Rev* 10(Suppl 1):79-88, 2012.
National Newborn Screening and Genetics Resource Center: Newborn screening information. http://genes-r-us.uthscsa.edu.
Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D: Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening, *Curr Opin Pediatr* 16:427-433, 2004.
Steere AC, Taylor E, McHugh GL, et al: The overdiagnosis of Lyme disease, *JAMA* 269:1812-1826, 1993.
Sun A, Lam C, Wong DA: Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes, *Adv Pediatr* 59(1):209-245, 2012.
Watson MS, Mann MJ, Lloyd-Puryear MA, et al: Newborn screening: towards a uniform screening panel and system, *Genet Med* 8(Suppl):S12-S252, 2006.
Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry, *N Engl J Med* 348:2304-2312, 2003.
Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al: Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program, *Clin Chem* 47:1945-1955, 2001.

Capítulo **748**

Valores de referencia para las pruebas de laboratorio

Stanley F. Lo

Cuando ha sido posible, los valores de referencia que aparecen en las tablas 748.1 a 748.5 se han dado por separado para lactantes, niños y adolescentes. Hay muchas pruebas en las que no es posible distinguir entre los valores de referencia para niños y adolescentes. Cuando se quiere interpretar el resultado de una prueba debe utilizarse siempre el intervalo de referencia proporcionado por el laboratorio que la ha realizado. Las figuras 748.1

Tabla 748.1 Prefijos de los factores decimales en la tabla 748.5

PREFIJO	SÍMBOLO	FACTOR
Mega-	M	10^{6}
Kilo-	k	10^{3}
Hecto-	h	10^{2}
Deca-	da	10^{1}
Deci-	d	10^{-1}
Centi-	c	10^{-2}
Mili-	m	10^{-3}
Micro-	μ	10^{-6}
Nano-	n	10^{-9}
Pico-	p	10^{-12}
Femto-	f	10^{-15}

Tabla 748.2 Siglas y abreviaturas usadas en la tabla 748.5

Sigla	Significado
a	Año, años
Ab	Absorbancia
BB	Isoenzima cerebral de la creatina cinasa
cap	Capilar
cga	Campo de gran aumento
CH_{50}	Dilución necesaria para lisar el 50% de los eritrocitos indicadores; señala la actividad del complemento
Cr	Creatinina
d	Día, días
DT, DE	Desviación típica, desviación estándar
Er	Eritrocitos
g	Gramo, gramos
G6PD	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
h	Hora, horas
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carboxihemoglobina
l	Litro
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Le	Leucocitos
m	Mes, meses
M	Mujeres
MB	Isoenzima cardíaca de la creatina cinasa
mEq/l	Miliequivalentes por litro
min	Minuto, minutos
mm^{3}	Milímetro cúbico, microlitro (μl)
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
mol	Mol
mOsm	Miliosmol
nm	Nanómetro (longitud de onda)
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pa	Pascal(es)
PMR	Peso molecular relativo
pp	Posprandial
sem	Semana, semanas
TA	Temperatura ambiente
U	Unidad internacional de actividad enzimática
UA	Unidad arbitraria
UI	Unidad internacional de actividad hormonal
v	Volumen
V	Varones

Tabla 748.3 Abreviaturas para las muestras de la tabla 748.5

S	Suero	(C)	Citrato
P	Plasma	(O)	Oxalato
(H)	Heparina	S(t)	Sangre (total)
(LiH)	Heparina de litio	(NH_4H)	Heparinato de amonio
(E)	Ácido edético (EDTA)		

Tabla 748.4 Claves utilizadas en la columna de comentarios de la tabla 748.5

30 °C, 37 °C	Temperatura del análisis enzimático (Celsius)	k	Inmunoanálisis amplificado con enzimas
a	Los valores obtenidos dependen significativamente del método utilizado	l	Método fluorométrico
b	Los valores obtenidos en varones de más edad son más altos que los obtenidos en hembras de más edad	m	Clasificación de células activadas mediante fluorescencia (CCAF)
c	Los valores obtenidos en hembras de más edad son más altos que los obtenidos en varones de más edad	n	Fluoroinmunoanálisis de polarización
d	Absorción atómica	o	Cromatografía de gases
e	Cromatografía de afinidad al borato	p	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR)
f	Cromatografía de intercambio de cationes	q	Fluoroinmunoanálisis indirecto de anticuerpos (FIAC)
g	Vitros, marca comercial del sistema de análisis de Ortho Clinical Diagnostics	r	Electrodo selectivo de ion
i	Electroforesis	s	Nefelometría
j	Análisis enzimático	t	Densidad óptica
		u	Inmunodifusión radial (IDR)
		v	Radioinmunoanálisis (RIA)
		w	Espectrofotometría

Tabla 748.5 Valores de referencia*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
HEMOGRAMA COMPLETO						
Hematocrito (Hto)	S(t)(E)		% del concentrado de eritrocitos (v de eritrocitos/v de células en sangre total × 100)		Fracción del volumen (v de eritrocitos/ v de sangre total)	
Calculado a partir del volumen corpuscular medio (VCM) y del recuento eritrocítico (desplazamiento electrónico o láser)		0-30 d	44-70%	×0,01	0,44-0,70	
		1-23 m	32-42%		0,32-0,42	
		2-9 a	33-43%		0,33-0,43	
		10-17 a V	36-47%		0,36-0,47	
		M	35-45%		0,35-0,45	
		>18-99 a V	42-52%		0,42-0,52	
		M	37-47%		0,37-0,47	
Hemoglobina (Hb)	S(t)(E)		g/dl		mmol/l	
		0-30 d	15,0-24,0	×0,155	2,32-3,72	PMR Hb = 64.500
		1-23 m	10,5-14,0		1,63-2,17	
		2-9 a	11,5-14,5		1,78-2,25	
		10-17 a V	12,5-16,1		1,93-2,50	
		M	12,0-15,0		1,86-2,32	
		>18-99 a V	13,5-18,0		2,09-2,79	
		M	12,5-16,0		1,93-2,48	
	P(H)	Véase Elementos químicos				
Índices eritrocíticos						
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	S(t)(E)		pg/célula		fmol/célula	
		0-30 d	33-39	×0,0155	0,51-0,60	
		1-23 m	24-30		0,37-0,46	
		2-9 a	25-31		0,39-0,48	
		10-17 a V	26-32		0,26-0,32	
		M	26-32		0,26-0,32	
		>18-99 a V	27-31		0,27-0,31	
		M	27-31		0,27-0,31	

(Continúa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC)	S(t)(E)		% Hb/célula o g Hb/dl Er		mmol Hb/l Er	
			32-36	×0,155	4,96-5,58	
Volumen corpuscular medio (VCM)	S(t)(E)		μm^3		fl	
		0-30 d	99-115	×1	99-115	
		1-23 m	72-88		72-88	
		2-9 a	76-90		76-90	
		10-17 a	78-95		78-95	
		>18-99 a	78-100		78-100	
Número de leucocitos	S(t)(E)	×1.000 células/mm^3 (µl)			×10^9 células/l	
		0-30 d	9,1-34,0	×1	9,1-34,0	
		1-23 m	6,0-14,0		6,0-14,0	
		2-9 a	4,0-12,0		4,0-12,0	
		10-17 a	4,0-10,5		4,0-10,5	
		>18-99 a	4,0-10,5		4,0-10,5	
Fórmula leucocítica	S(t)(E)	%			Fracción numérica	
Mielocitos		0		×0,01	0	
Neutrófilos (cayados)		3-5			0,03-0,05	
Neutrófilos (segmentados)		54-62			0,54-0,62	
Linfocitos		25-33			0,25-0,33	
Monocitos		3-7			0,03-0,07	
Eosinófilos		1-3			0,01-0,03	
Basófilos		0-0,75			0-0,0075	
		Células/mm^3 (µl)			×10^6 células/l	
Mielocitos		0		×1	0	
Neutrófilos (cayados)		150-400			150-400	
Neutrófilos (segmentados)		3.000-5.800			3.000-5.800	
Linfocitos		1.500-3.000			1.500-3.000	
Monocitos		285-500			285-500	
Eosinófilos		50-250			50-250	
Basófilos		15-50			15-50	
Recuento plaquetario	S(t)(E)	×10^3/mm^3 (µl)			×10^9/l	
		Neonatos 84-478 (a la semana, igual que en adultos)		×10^6	84-478	(Buck, 1996)
		Adultos 150-400			150-400	
Número de reticulocitos	S(t)(E,H,O)	Adultos 0,5-1,5% de eritrocitos o 25.000-75.000/mm^3 (µl)		×0,01 ×10^6	0,005-0,015 (fracción numérica) o 25.000-75.000 × 10^6/l	
			%		Fracción numérica	
	S(t)(cap)	1 d	0,4-6,0	×0,01	0,004-0,060	
		7 d	<0,1-1,3		<0,001-0,013	
		1-4 sem	<1,0-1,2		<0,001-0,012	
		5-6 sem	<0,1-2,4		<0,001-0,024	
		7-8 sem	0,1-2,9		0,001-0,029	
		9-10 sem	<0,1-2,6		<0,001-0,026	
		11-12 sem	0,1-1,3		0,001-0,013	
Ácido úrico	S		mg/dl		µmol/l	
		1-3 a	1,8-5,0	×59,48	100-300	(Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
		4-6 a	2,2-4,7		130-280	
		7-9 a	2,0-5,0		120-295	
		10-11 a V	2,3-5,4		135-320	
		10-11 a M	3,0-4,7		180-280	
		12-13 a V	2,7-6,7		160-400	
		14-15 a V	2,4-7,8		140-465	
		12-15 a M	3,0-5,8		180-345	
		16-19 a V	4,0-8,6		235-510	
		16-19 a M	3,0-5,9		180-350	

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Alanina transaminasa (aminotransferasa) (ALT, SGPT)	S	0-7 d 8-30 d V M 1-12 m 1-19 a	6-40 U/l 10-40 8-32 12-45 5-45	×1	6-40 U/l 10-40 8-32 12-45 5-45	37 °C, bgw (Soldin, Savwoir, Guo, 1997; Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988) g (Meites, 1989; Soldin y Morse, 1998; Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
Albúmina	P	Prematuros 1 d A término <6 d 8 d-1 a 1-3 a 4-19 a	1,8-3,0 g/dl 2,5-3,4 1,9-4,9 3,4-4,2 3,5-5,6	×10	18-30 g/l 25-34 19-49 34-42 35-56	
Amilasa	S, P	1-19 a	30-100 U/l % fracción pancreática	×1	30-100 U/l % fracción pancreática	(Lockitch, Halstead, Albersheim y cols. 1988; Gillard y cols., 1983)
Amilasa, isoenzimas	S, P(H)	Cordón-8 m 9 m-4 a 5-19 a	0-34 5-56 23-59	×0,01	0-0,34 0,05-0,56 0,23-0,59	
Amoníaco	P		11-35 µmol/l	×1	11-35 µmol/l	g
Antidesoxi-rribonucleasa B, valor (título de anti-ADNasa B)	S	Edad 4-6 a 7-12 a	Límite superior 240-480 U 480-800 U	×1	Límite superior 240-480 U 480-800 U	(Kaplan y cols., 1998)
Antiestreptolisina O, título	S	Edad 2-5 a 6-9 a 10-12 a	Límite superior 120-160 U Todd 240 U Todd 320 U Todd	×1	Límite superior 120-160 U Todd 240 U Todd 320 U Todd	(Kaplan y cols., 1998)
Aspartato transaminasa (aminotransferasa) (AST, SGOT)	S	 0-7 d V M 8-30 d 1-12 m 1-3 a 3-9 a 10-15 a 16-19 a V M	U/l 30-100 24-95 22-71 22-63 20-60 15-50 10-40 15-45 5-30	×1	U/l 30-100 24-95 22-71 22-63 20-60 15-50 10-40 15-45 5-30	37 °C, g (Soldin, Savwoir, Guo, 1997; Lockitch, Halstead, Albersheim, 1988)
Bicarbonato	S, P	 Arterial Venoso	mmol/l 21-28 22-29	×1	mmol/l 21-28 22-29	
Bilirrubina, total	S	 Neonatos 1 m-adulto	mg/dl Véase nomograma de Bhutani (fig. 748.3) <1,0	×17,1	µmol/l <17	(Bhutani y cols., 1999)
Bishop, modificada		Adultos 3,4-8,0 U/g Hb 98,6-232 U/10^{12} Er 1,16-2,72 U/ml Er Neonatos: 50% más elevado		×0,0645 $\times 10^{-3}$ ×1	Adultos 0,22-0,52 mU/mol Hb 0,10-0,23 nU/10^{6} Er 1,16-2,72 kU/l Er Neonatos: 50% más elevado	
Calcio, ionizado (Ca)	S, P(H), S(t)(H)	 Cordón umbilical Neonatos, 3-24 h 24-48 h En adelante o	mg/dl 5,0-6,0 4,3-5,1 4,0-4,7 4,8-4,92 2,24-2,46 mEq/l	×0,25 ×0,5	mmol/l 1,25-1,50 1,07-1,27 1,00-1,17 1,12-1,23 1,12-1,23	
Calcio, total	S	 Cordón umbilical Neonatos, 3-24 h 24-48 h 4-7 d Niños En adelante	mg/dl 9,0-11,5 9,0-10,6 7,0-12,0 9,0-10,9 8,8-10,8 8,4-10,2	×0,25	mmol/l 2,25-2,88 2,30-2,65 1,75-3,0 2,25-2,73 2,20-2,70 2,10-2,55	

(Continúa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)[†]		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)[†]	COMENTARIOS
Captación tiroidea de ^{99m}Tc	Actividad sobre la glándula tiroidea	Después de 24 h	0,4-3,0%	×0,01	Captación fraccional 0,004-0,03	
Captación tiroidea de yodo radiactivo	Actividad sobre la glándula tiroidea	2 h 6 h 24 h	<6% 3-20% 8-30%	×0,01	2 h <0,06 6 h 0,03-0,20 24 h 0,08-0,30	
Cloruro	S, P(H)	Cordón umbilical Neonatos En adelante	96-104 mmol/l 97-110 98-106	×1	96-104 mmol/l 97-110 98-106	
Cloruro, sudor	Sudor	 0-5 m ≥6 m 	mmol/l ≤29 30-59 ≥60 ≤39 40-60 ≥60	 FQ improbable Intermedio Indicativo de FQ FQ improbable Intermedio Indicativo de FQ		(Farrell y cols., 2008)
Cortisol	S,P(H)	 Neonatos Adultos, a las 8 h A las 16 h A las 20 h	µg/dl 1-24 5-23 3-15 <50% de las 8 h	 ×27,59 ×0,01	nmol/l 28-662 138-635 82-413 Fracción de las 8 h ≤0,50	
Creatina cinasa	S	Cordón umbilical 5-8 h 24-33 h 72-100 h Adulto	70-380 U/l 214-1.175 130-1.200 87-725 5-130	×1	70-380 U/l 214-1.175 130-1.200 87-725 5-130	30 °C, b (Jedeikin y cols., 1982)
Creatina cinasa, isoenzimas	S	 Cordón umbilical 5-8 h 24-33 h 72-100 h Adulto	% MB 0,3-3,1 1,7-7,9 1,8-5,0 1,4-5,4 0-2	% BB 0,3-10,5 3,6-13,4 2,3-8,6 5,1-13,3 0		
Creatinina (IDMS)						
Enzimática	S,P	 0-4 a 4-7 a 7-10 a 10-14 a >14 a	mg/dl 0,03-0,50 0,03-0,59 0,22-0,59 0,31-0,88 0,50-1,06	 ×88,4	~mol/l 2,65-44,2 2,65-52,2 19,4-52,2 27,4-77,8 44,2-93,7	g
Creatinina, aclaramiento (endógeno)	S, P, U	Neonatos 40-65 ml/min/1,73 m^2 <40 a, V 97-137 M 88-128 Disminuye <6,5 ml/min/cada 10 años				
Dióxido de carbono, presión parcial (PCO_2)	S(t)(H)	 Neonatos Lactantes En adelante V M	mmHg 27-40 27-41 35-48 32-45	 ×0,1333	kPa 3,6-5,3 3,6-5,5 4,7-6,4 4,3-6,0	
Exceso de base	S(t)(H)	 Neonatos Lactantes Niños En adelante	mmol/l (–10)-(–2) (–7)-(–1) (–4)-(+2) (–3)-(+3)	 ×1	mmol/l (–10)-(– 2) (–7)-(–1) (–4)-(+2) (–3)-(+3)	
Ferritina	S	 0-6 sem 7 sem-365 d 1-9 a 10-18 a V M	ng/ml 0-400 10-95 10-60 10-300 10-70	 ×1	µg/l 0-400 10-95 10-60 10-300 10-70	

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†			FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†		COMENTARIOS
Folato	S	Neonatos 7,0-32 ng/ml			×2,265	15,9-72,4 nmol/l		
		En adelante 1,8-9,0				4,1-20,4		
	S(t)(E)	150-450 ng/ml Er				340-1.020 nmol/l células		
Fosfatasa, alcalina	S		U/l			U/l		
		1-9 a	145-420		×1	145-420		37 °C aw
		10-11 a	140-560			140-560		
			V	M		V	M	
		12-13 a	200-495	105-420		200-495	105-420	
		14-15 a	130-525	70-230		130-525	70-230	
		16-19 a	65-260	50-130		65-260	50-130	
Fósforo, inorgánico	S,P(H)		mg/dl			mmol/l		
		0-5 d	4,8-8,2		×0,3229	1,55-2,65		w (Meites, 1989)
		1-3 a	3,8-6,5			1,25-2,10		
		4-11 a	3,7-5,6			1,20-1,80		
		12-15 a	2,9-5,4			0,95-1,75		
		16-19 a	2,7-4,7			0,90-1,50		
Globulina de unión a la tiroxina (TBG)	S		mg/dl			mg/l		
		Cordón umbilical	1,4-9,4		×10	14-94		
		1-4 sem	1,0-9,0			10-90		
		1-12 m	2,0-7,6			20-76		
		1-5 a	2,9-5,4			29-54		
		5-10 a	2,5-5,0			25-50		
		10-15 a	2,1-4,6			21-46		
		Adultos	1,5-3,4			15-34		
Glucosa	S		mg/dl			mmol/l		
		Cordón umbilical	45-96		×0,0555	2,5-5,3		
		Prematuros	20-60			1,1-3,3		
		Neonatos prematuros	30-60			1,7-3,3		
		Neonatos						
		1 d	40-60			2,2-3,3		
		>1 d	50-90			2,8-5,0		
		Niños	60-100			3,3-5,5		
		Adultos	70-105			3,9-5,8		
	S(t)(H)	Adultos	65-95			3,6-5,3		
Glucosa, 2 h posprandial	S		<120			<6,7		
Glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa (v. cap. 607) Dosis oral Adultos: 75 g Niños: 1,75 g/kg de peso ideal hasta un máximo de 75 g	S		mg/dl				mmol/l	
			Normal	Diabéticos		Normal	Diabéticos	
		En ayunas	70-105	≥126	×0,0555	3,9-5,8	≥7,0	(Diabetes Care, 2010)
		120 min	70-120	≥200		3,9-6,7	≥11	
G6PD eritrocítica		S(t)(E,H,C)						
γ-Glutamil (GGT)	S		U/l			U/l		
		Cordón umbilical	37-193		×1	37-193		37 °C, b (Knight y Haymond, 1981)
		0-1 m	13-147			13-147		
		1-2 m	12-123			12-123		
		2-4 m	8-90			8-90		
		4 m-10 a	5-32			5-32		
		10-15 a	5-24			5-24		
Hiato aniónico (sodio − [cloruro + bicarbonato])	P(H)	7-16 mEq/l			×1	7-16 mEq/l		
Hierro	P	Todas las edades	22-184 μg/dl		×0,1791	4-33 μmol/l		(Lockitch, Halstead, Wadsworth, 1988)
Hierro, capacidad de unión, total	S	Lactantes 100-400 μg/dl			×0,179	17,90-71,60 μmol/l		
		Mayores 250-400 μg/dl				44,75-71,60 ~mol/l		

(Continúa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†	COMENTARIOS
Hormona antidiurética (ADH, vasopresina)	P(E)	Osmolaridad plasma (mOsm/kg)	ADH plasma (pg/ml)		ADH plasma (ng/l)	
		270-280	<1,5	×1	<1,5	
		280-285	<2,5		<2,5	
		285-290	1-5		1-5	
		290-295	2-7		2-7	
		295-300	4-12		4-12	
Inmunoglobulina A (IgA)	S		mg/dl		mg/l	
		Cordón umbilical	1,4-3,6	×10	14-36	s (Meites, 1989)
		1-3 m	1,3-53		13-530	
		4-6 m	4,4-84		44-840	
		7 m-1 a	11-106		110-1.060	
		2-5 a	14-159		140-1.590	
		6-10 a	33-236		330-2.360	
		Adultos	70-312		700-3.120	
Inmunoglobulina D (IgD)	S	Neonato: no se detectan			No se detectan	
		En adelante: 0-8 mg/dl		×10	0-80 mg/l	
Inmunoglobulina E (IgE)	S	V 0-230 UI/ml		×1	0-230 kUI/l	
		M 0-170 UI/ml			0-170 kUI/l	
Inmunoglobulina G (IgG)	S		mg/dl		g/l	
		Cordón umbilical	636-1.606	×0,01	6,36-16,06	s (Meites, 1989)
		1 m	251-906		2,51-9,06	
		2-4 m	176-601		1,76-6,01	
		5-12 m	172-1.069		1,72-10,69	
		1-5 a	345-1.236		3,45-12,36	
		6-10 a	608-1.572		6,08-15,72	
		Adultos	639-1.349		6,39-13,49	
Inmunoglobulina M (IgM)	S		mg/dl		mg/l	
		Cordón umbilical	6,3-25	×10	63-250	s (Meites, 1989)
		1-4 m	17-105		170-1.050	
		5-9 m	33-126		330-1.260	
		10 m-1 a	41-173		410-1.730	
		2-8 a	43-207		430-2.070	
		9-10 a	52-242		520-2.420	
		Adultos	56-352		560-3.520	
D-lactato	P(H)	6 m-3 a	0,0-0,3 mmol/l	×1	0,0-0,3 mmol/l	j (Rosenthal y Pesce, 1985)
L-lactato	S(t)		mg/dl		mmol/l	
		1-12 m	10-21	×1	1,1-2,3	(Bonnefont y cols., 1990)
		1-7 a	7-14		0,8-1,5	
		7-15 a	5-8		0,6-0,9	
Lactato deshidrogenasa (LDH)	S		U/l		U/l	
		<1 a	170-580	×1	170-580	37 °C, a (Meites, 1989)
		1-9 a	150-500		150-500	
		10-19 a	120-330		120-330	
Lactato deshidrogenasa, isoenzimas	S		% de actividad total			
			1-6 a 7-19 a			
		LD1	20-38 20-35			
		LD2	27-38 31-38			
		LD3	16-26 19-28			
		LD4	5-16 7-13			
		LD5	3-13 5-12			
Lipasa	P,S	1-18 a	145-216 U/l	×1	145-216 U/l	(Goshal y Soldin, 2003)
Magnesio	P(H)		mg/dl		mmol/l	
		0-6 d	1,2-2,6	×0,411	0,48-1,05	gw (Meites, 1989)
		7 d-2 a	1,6-2,6		0,65-1,05	
		2-14 a	1,5-2,3		0,60-0,95	
Metahemoglobina (MetHb)	S(t)(E,H,C)		0,06-0,24 g/dl	×155	9,3-37,2 mmol/l	
			0,78 ± 0,37% de la Hb total	×0,01	0,0078 ± 0,0037 (fracción de masa)	

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)†			FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)†		COMENTARIOS
Monóxido de carbono (carboxihemoglobina)	S(t)(E)	No fumadores	<2% HbCO		×0,01	Fracción de HbCO <0,02		
		Fumadores	<10%			<0,10		
		Mortal	>50%			>0,5		
Nitrógeno ureico	S,P		mg/dl			mmol/l		
		Cordón umbilical	21-40		×0,357	7,5-14,3		
		Prematuros (1 sem)	3-25			1,1-9,0		
		Neonatos	3-12			1,1-4,3		
		Lactantes/niños	5-18			1,8-6,4		
		En adelante	7-18			2,5-6,4		
Osmolalidad	S	Niños, adultos 275-295 mOsm/kg H_2O						
Piruvato (ácido perclórico)	S(t)	7-17 a	0,076 ± 0,026 mmol/l		×1	0,076 ± 0,026 mmol/l		(Pianosi y cols., 1995)
Plomo	S(t)(H)		µg/dl			mmol/l		
		Niños	<5		×0,0483	<0,0024		
		Tóxico	≥70			≥3,38		
Potasio	S		mmol/l			mmol/l		
	P(H)	0-1 sem	3,2-5,5		×1	3,2-5,5		(Greeley y cols., 1993)
		1 sem-1 m	3,4-6,0			3,4-6,0		Aumenta con la hemólisis, los valores séricos son sistemáticamente más elevados que los valores plasmáticos
		1-6 m	3,5-5,6			3,5-5,6		
		6 m-1 a	3,5-6,1			3,5-6,1		
		>1 a	3,3-4,6			3,3-4,6		
			3,5-4,5			3,5-4,5		
Prealbúmina (transtiretina)	S		mg/dl			mg/l		
		0-5 d	6,0-21,0		×10	60-210		s (Lockitch, Halstead, Quigley, 1988)
		1-5 a	14,0-30,0			140-300		
		6-9 a	15,0-30,0			150-300		
		10-13 a	20,0-36,0			200-360		
		14-19 a	22,0-45,0			220-450		
Proteína C reactiva (alta sensibilidad)	S	V (mg/dl)		M (mg/dl)		V (mg/l)	M (mg/l)	(Soldin y cols., 2004)
		0-90 d	0,08-1,58	0,09-1,58	×10	0,8-15,8	0,9-15,8	
		91 d-12 m	0,08-1,12	0,05-0,79		0,8-11,2	0,5-7,9	
		13 m-3 a	0,08-1,12	0,08-0,79		0,8-11,2	0,8-7,9	
		4-10 a	0,06-0,79	0,5-1,0		0,6-7,9	0,5-10,0	
		11-14 a	0,08-0,76	0,06-0,81		0,8-7,6	0,6-8,1	
		15-18 a	0,04-0,79	0,06-0,79		0,4-7,9	0,6-7,9	
Proteínas, total	S		g/dl			g/l		
		Prematuros	4,3-7,6		×10	43-76		(Meites, 1989)
		Neonatos	4,6-7,4			46-74		
		1-7 a	6,1-7,9			61-79		
		8-12 a	6,4-8,1			64-81		
		13-19 a	6,6-8,2			66-82		
Sodio	S,P(LiH,NH_4H)		mmol/l			mmol/l		
		Neonatos	133-146		×1	133-146		g (Greely, y cols., 1993)
		Lactantes	134-144			134-144		
		Niños	134-143			134-143		
		Mayores	135-145			135-145		
Tiroliberina (TRH)	P	5-60 pg/ml			×2,759	14-165 pmol/l		
Tirotropina (TSH)	S		µIU/l			µIU/l		
		0-3 d	1,00-20,00		×1	1,00-20,00		g (Dugaw, y cols., 2001)
		3-30 d	0,5-6,5			0,50-6,50		
		1-5 m	0,5-6,0			0,5-6,0		
		6 m-18 a	0,5-4,5			0,5-4,5		

(Continúa)

Tabla 748.5 Valores de referencia* *(cont.)*

ANALITO O PROCEDIMIENTO	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA (EE.UU.)[†]		FACTOR DE CONVERSIÓN	VALORES DE REFERENCIA (SI)[†]	COMENTARIOS
Tiroxina, libre	S		ng/dl		pmol/l	
		0-3 d	2,00-5,00	×12,9	25,7-64,3	g (Dugaw, y cols., 2001)
		3-30 d	0,90-2,20		11,6-28,3	
		31 d-18 a	0,7-2,00		9,0-25,7	
Tiroxina (T_4), total	S		µg/dl		nmol/l	
		0-3 d	8,0-20,0	×12,9	103-258	g (Dugaw, y cols., 2001)
		3-30 d	5,0-15,0		64-193	
		31-365 d	6,0-14,0		77-180	
		1-5 a	4,5-11,0		58-142	
		6-18 a	4,5-10,0		58-129	
	S(t)	Detección sistemática en neonatos (papel de filtro) 6,2-22,0 µg/dl		×12,9	80-283	
Triyodotironina (T_3), libre	S		pg/dl		pmol/l	
		Cordón umbilical	20-240	×0,01536	0,3-3,7	
		1-3 d	200-610		3,1-9,4	
		6 sem	240-560		3,7-8,6	
		Adultos (20-50 a)	230-660		3,5-10,0	
Triyodotironina, total	S		ng/dl		nmol/l	
		0-3 d	60-300	×0,0154	0,9-4,7	g (Dugaw, y cols., 2001)
		4-365 d	90-260		1,4-4,0	
		1-6 a	90-240		1,4-3,7	
		7-11 a	90-230		1,4-3,6	
		12-18 a	100-210		1,5-3,3	

*En la preparación de los listados de intervalos de referencia se han empleado abreviaturas, símbolos y códigos (v. tabla 748.2).
[†]Los valores de referencia se indican en unidades SI (unidades del sistema internacional) y unidades estadounidenses (unidades tradicionales).

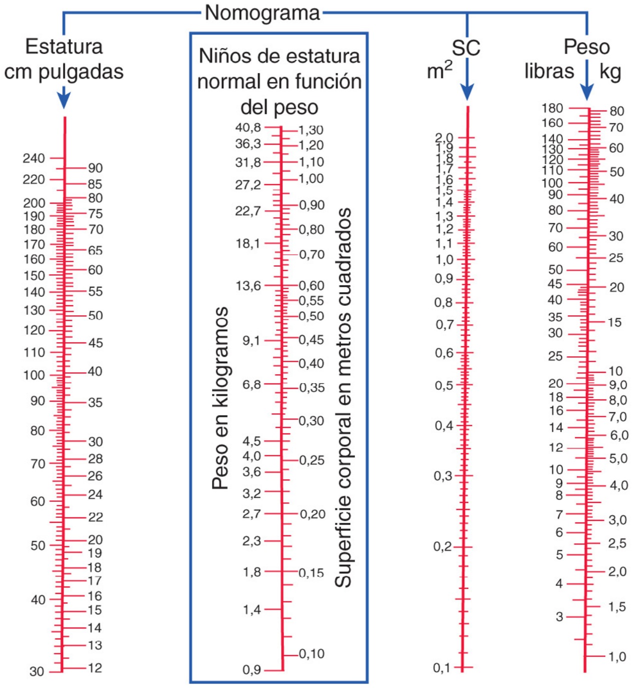

Fórmula alternativa (fórmula de Mosteller):

$$\text{Superficie corporal (m}^2) = \sqrt{\frac{\text{estatura (cm)} \cdot \text{peso (kg)}}{3.600}}$$

Fig. 748.1 **Nomograma para el cálculo de la superficie corporal.** Ésta se obtiene uniendo con una línea recta el valor correspondiente de las columnas de estatura y peso. También puede obtenerse únicamente a partir del peso *(rectángulo del centro de la figura)* cuando el paciente está aproximadamente en la media de estatura y peso. *(Nomograma modificado a partir de los datos de E. Boyd de C.D. West. V. también Briars GL, Bailey BJ: Surface area estimation: pocket calculator v nomogram,* Arch Dis Child *70:246-247, 1994.)*

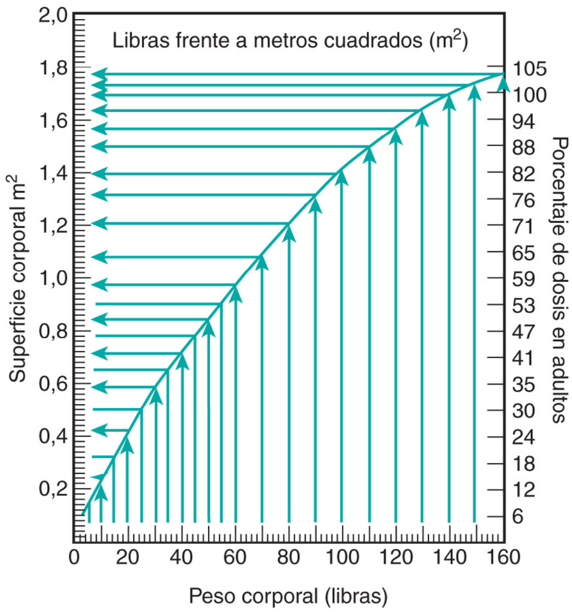

Fig. 748.2 Relaciones entre peso corporal (libras), superficie corporal y porcentaje de dosis en adultos. Los valores de la superficie corporal se corresponden con los establecidos por Crawford JD, Terry ME, Rourke GM: Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle, *Pediatrics* 1950;5:783-790. Obsérvese que el equivalente al 100% del adulto correspondería a un paciente pediátrico que pesase unas 140 libras (70 kg) y tuviese una superficie corporal de aproximadamente 1,7 m^2. *(De Talbot NB, Richie RH, Crawford JH:* Metabolic homeostasis: a syllabus for those concerned with the care of patients, *Cambridge, MA, 1959, Harvard University Press.)*

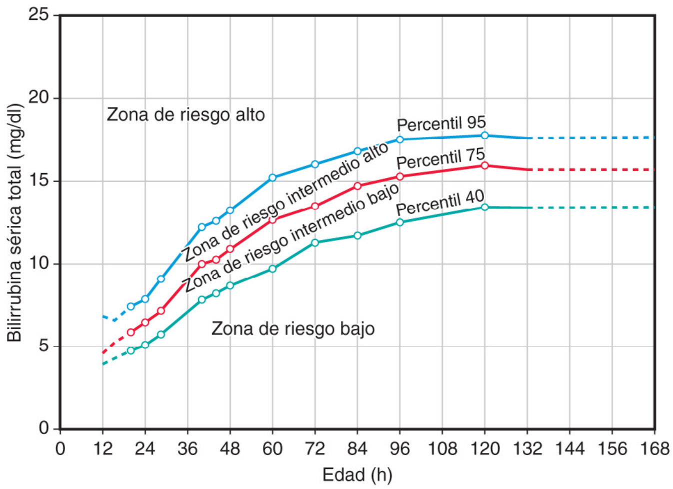

Fig. 748.3 Nomograma para la valoración del riesgo de hiperbilirrubinemia. *(De Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns,* Pediatrics *103:6-14, 1999, Fig 2.)*

y 748.2 muestran los cálculos referidos a las dosis. La figura 748.3 es un nomograma para valorar el riesgo de hiperbilirrubinemia.

Bibliografía de la tabla 748.5

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 33:562-569, 2010.

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, *Pediatrics* 103:6-14, 1999.

Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al: The fasting test in children: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic state, *Eur J Pediatr* 150: 80-85, 1990.

Buck ML: Anticoagulation with warfarin in infants and children, *Ann Pharmacother* 30:1316-1322, 1996.

Diaz J, Tornel PL, Martinez P: Reference intervals for blood ammonia in healthy subjects, determined by microdiffusion, *Clin Chem* 41:1048, 1995.

Dugaw KA, Jack RM, Rutledge J: Pediatric reference ranges for TSH, free T_4, total T_4, total T_3 and T_3 uptake on the VitrosECi analyzer, *Clin Chem* 47:A108, 2001.

Esoterix Endocrinology, Calabasas Hills, CA 91301.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report, *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008.

Ghoshal A, Soldin S: Evaluation of the Dade Behring dimension R × L: integrated chemistry system, pediatric reference ranges, *Clin Chim Acta* 331:135-146, 2003.

Gillard BK, Simbala JA, Goodglick L: Reference intervals for amylase isoenzymes in serum and plasma of infants and children, *Clin Chem* 29:1119-1123, 1983.

Greeley C, Snell J, Colaco A, et al: Pediatric reference ranges for electrolytes and creatinine, *Clin Chem* 39:1172, 1993.

Jedeikin R, Makela SK, Shennan AT, et al: Creatine kinase isoenzymes in serum from cord blood and the blood of healthy full-term infants during the first three postnatal days, *Clin Chem* 28:317-322, 1982.

Kaplan EL, Rothermel CD, Johnson DR: Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for children ages 2 to 12 in the United States, *Pediatrics* 101:86-88, 1998.

Knight JA, Haymond RE: γ-Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease, *Clin Chem* 27:48-51, 1981.

Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer, *Clin Chem* 34:1622-1625, 1988.

Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the behring LN nephelometer, *Clin Chem* 34:1618-1621, 1988.

Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al: Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins, *Clin Chem* 34:1625-1628, 1988.

Meites S, editor: *Pediatric clinical chemistry, reference (normal) values*, ed 3, Washington, DC, 1989, American Association for Clinical Chemistry.

Muntau A, Streiter M, Kappler M, et al: Age-related reference values for serum selenium concentrations in infants and children, *Clin Chem* 48:555-560, 2002.

Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA 92675.

Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases, *Acta Paediatr* 93:603-607, 2004.

Pianosi P, Seargeant L, Haworth JC: Blood lactate and pyruvate concentrations, and their ratio during exercise in healthy children: developmental perspective, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71:518-522, 1995.

Rosenthal P, Pesce MA: Long-term monitoring of D-lactic acidosis in a child, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4:674-676, 1985.

Sherry B, Jack RM, Weber A, et al: Reference interval for prealbumin for children 2 to 36 months old, *Clin Chem* 34:1878-1880, 1988.

Soldin SJ, Morse AS: Pediatric reference ranges for albumin and total protein in children <1 year old using the Vitros 500 analyzer, *Clin Chem* 44:A15, 1998.

Soldin SJ, Savwoir TV, Guo Y: Pediatric reference ranges for alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase in children less than 1 year old on the Vitros 500, *Clin Chem* 43:S199, 1997.

Soldin SJ, Brugnara C, Wong ED, editors: *Pediatric reference intervals*, ed 5, Washington, DC, 2005, American Association for Clinical Chemistry.

Soldin O, Bierbower L, Choi J, et al: Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and magnesium in children: new reference intervals using the Dade Dimension Clinical Chemistry System, *Clin Chim Acta* 342:211-217, 2004.

Soldin SJ, Hicks JM, Bailey J, et al: Pediatric reference ranges for 25-hydroxy vitamin D during the summer and winter, *Clin Chem* 43:S200, 1997.